

**Totalsynthese von Rickiol E3**  
**und**  
**Synthese von Chlorotonil A-Derivaten**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

genehmigte Dissertation

von

**Andreas Böhm, M. Sc.**

**[2018]**

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von November 2013 bis April 2017 unter Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover.

Referent: Dr. rer. nat. Markus Kalesse

Korreferent: Dr. rer. nat. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 24.04.2018

Kurzfassung

Andreas Böhm

### **Totalsynthese von Rickiol E3 und Synthese von Chlorotonil A-Derivaten**

**Schlagwörter:** Totalsynthese, Naturstoffe, Makrolide, SAR, Malaria, Rickiol E3, Chlorotonil A

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit befasst sich mit der Totalsynthese des 2017 von Stadler *et al.* isolierten makrolidischen Naturstoffes Rickiol E3. Den entscheidenden Schritt zum Aufbau der wichtigen 1,3,5-Triol-Einheit stellt die Kupplung eines TBS-Dithians mit zwei chiralen Epoxiden dar. Der Ringschluss des 24-gliedrigen Makrozyklus erfolgte über eine Olefinmetathese. Über insgesamt 16 lineare Stufen konnte so der Naturstoff erfolgreich dargestellt und die vorgeschlagene Struktur bestätigt werden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Derivate des Naturstoffes Chlorotonil A hergestellt, um diese auf ihre Aktivität gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* zu testen. Chlorotonil A besitzt zwar eine hohe Aktivität gegen den Malariaerreger, ist jedoch in vielen Lösungsmitteln schlecht löslich, in geringen Mengen isolierbar und nur durch eine vergleichsweise lange Synthese zugänglich. Es sollten deshalb vereinfachte Derivate des Naturstoffes hergestellt werden, die zum einen eine bessere Löslichkeit besitzen und zum anderen schneller zugänglich sind. Diese Verbindungen wurden auf ihre Aktivität gegenüber *P. falciparum* getestet und so der Frage nach dem Pharmakophor des Naturstoffes nachgegangen. Es wurde eine erste, stark vereinfachte Generation von Derivaten hergestellt, die jedoch keinerlei Aktivität gegen den Malariaerreger zeigten.

Abstract

Andreas Böhm

### **Total Synthesis of Rickiol E3 and Synthesis of Chlorotonil A-Derivatives**

**Key words:** total synthesis, natural products, macrolides, SAR, malaria, Rickiol E3, Chlorotonil A

The first part of this thesis deals with the total synthesis of the macrolidic natural product Rickiol E3, isolated by Stadler *et al.* in 2017. Key step for the construction of the important 1,3,5-triol unit is the coupling of a TBS-dithian with two chiral epoxides. Ring closure of the 24-membered macrocycle is achieved by ring closing alkene metathesis. In a 16 step sequence the natural product was synthesized and its proposed structure confirmed.

In the second part of this thesis derivatives of the natural product Chlorotonil A were synthesized and tested for their activity against *Plasmodium falciparum*, the parasite causing malaria. Chlorotonil A possesses high activity against *P. falciparum*, but is barely soluble in a lot of solvents, can be isolated only in small quantities and chemical synthesis is rather long. The goal was to synthesize simplified derivatives of the natural product with a better solubility and a faster access. The compounds' activity against *P. falciparum* was evaluated, trying to find the pharmacophore of the natural product. A first generation of derivatives was synthesized, but showed no activity against the parasite causing malaria.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Naturstoffe in der Entwicklung neuer Malaria Medikamente .....	1
1.2	Totalsynthese von Naturstoffen .....	5
2	Zielsetzung und Aufgabenstellung .....	7
2.1	Totalsynthese von Rickiol E3 .....	7
2.2	Synthese von Chlorotonil A-Derivaten .....	8
3	Totalsynthese von Rickiol E3.....	9
3.1	Isolierung und Strukturaufklärung der Rickiole .....	9
3.2	Retrosynthetische Analyse von Rickiol E3 .....	11
3.3	Syntheseroute via Alkinmetathese.....	13
3.4	Synthese via Olefinmetathese und Fertigstellung von Rickiol E3.....	18
4	Synthese von Chlorotonil A-Derivaten.....	23
4.1	Stand der Forschung .....	23
4.2	Design der Chlorotonil A-Derivate der ersten Generation .....	27
4.3	Retrosynthetische Analyse der ersten Generation.....	28
4.4	Synthese der Chlorotonil A-Derivate der ersten Generation.....	29
4.5	Biologische Evaluierung der Chlorotonil A-Derivate der ersten Generation ..	33
4.6	Design und Retrosynthetische Analyse der Derivate der zweiten Generation	35
4.7	Untersuchungen zur Synthese der Derivate der zweiten Generation.....	38
5	Zusammenfassung und Ausblick .....	45
5.1	Totalsynthese von Rickiol E3 .....	45
5.2	Synthese von Chlorotonil A-Derivaten .....	47
6	Experimenteller Teil.....	49
6.1	Allgemeine Arbeitsbedingungen .....	49
6.2	Synthesevorschriften.....	52
6.2.1	Totalsynthese von Rickiol E3 (10) .....	52
6.2.2	Synthese von Chlorotonil A-Derivaten der ersten Generation .....	83
6.2.3	Synthese von Reagenzien und Katalysatoren.....	137

7 Literaturverzeichnis.....	145
8 Spektrenanhang.....	148
8.1 Spektren zur Totalsynthese von Rickiol E3 .....	148
8.2 Spektren zur Synthese von Derivaten von Chlorotonil A.....	185
8.2 Spektren zu Reagenzien und Katalysatoren.....	260

## Abkürzungsverzeichnis

2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
Å	Ångström
Ac	Acetyl-
Ad	Adamantyl-
Bn	Benzyl-
Bu	Butyl-
CSA	Camphersulfonsäure ( <i>camphorsulfonic acid</i> )
Cy	Cyclohexyl-
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DiBAIH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
ELISA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest ( <i>enzyme linked immunosorbent assay</i> )
Et	Ethyl-
<i>et al.</i>	und andere ( <i>et alii</i> )
ESI	Elektronensprayionisation ( <i>electron spray ionisation</i> )
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie ( <i>high pressure liquid chromatography</i> )
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie ( <i>high resolution mass spectrometry</i> )
HRP	Histidinreiches Protein ( <i>histidin rich protein</i> )
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Mittlere inhibitorische Konzentration
IMDA	Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	Molar [mol/L]
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure ( <i>meta-chloroperoxybenzoic acid</i> )

Me	Methyl-
MIC	Minimale Hemm-Konzentration ( <i>minimal inhibitory concentration</i> )
Min	Minuten
MOM	Methyloxymethyl-
MS	Molsieb
NBSC	2-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid
NBSH	2-Nitrobenzolsulfonsäurehydrazin
NCS	N-Chlorsuccinimid
NMR	Kernmagnetresonanz ( <i>nuclear magnetic resonance</i> )
<i>P.</i>	<i>Plasmodium</i>
PE	Petrolether
Ph	Phenyl-
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
ppm	Teile einer Million ( <i>parts per million</i> )
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonat
Pr	Propyl-
Py	Pyridin
RCAM	Ringschließende Alkinmetathese ( <i>ring closing alkyne metathesis</i> )
RCM	Ringschlussmetathese ( <i>ring closing alkene metathesis</i> )
$R_f$	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
SAR	Struktur-Aktivitätsbeziehung ( <i>structure activity relationship</i> )
SG	Schutzgruppe
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>Tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCBC	1,3,5-Trichlorbenzoesäurechlorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
Tf	Trifluormethansulfonyl-
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TMS	Trimethylsilyl-

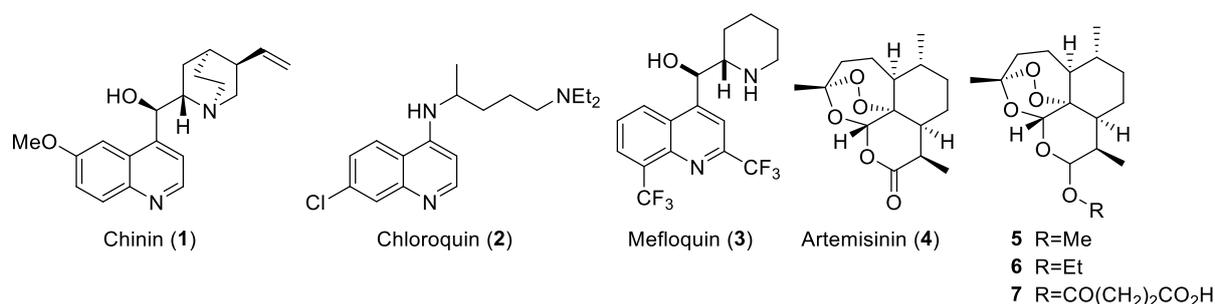
# 1 Einleitung

## 1.1 Naturstoffe in der Entwicklung neuer Malaria Medikamente

Bei Malaria handelt es sich um eine vor allem in den Tropen und Subtropen weit verbreitete Infektionskrankheit, die von Parasiten der Gattung *Plasmodium* ausgelöst wird. Übertragen werden die Parasiten durch den Stich von Mücken der Gattung *Anopheles*. Beim Kampf gegen diese tödliche Infektionskrankheit konnten im Zeitraum von 2000 bis 2015 große Fortschritte gemacht und beispielsweise die Inzidenz um 41 % und die Sterblichkeit um 62 % verringert werden. Trotz dieser Erfolge waren 2015 noch immer über 200 Millionen Menschen mit dem Erreger infiziert und knapp 500 Tausend Menschen, vor allem Kinder unter fünf Jahren, starben in diesem Jahr an den Folgen der Infektion mit dem Parasiten.<sup>[1]</sup> Von den fünf bekannten humanpathogenen Parasitenarten *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und *P. knowlesi* ist *Plasmodium falciparum* mit 99 % für die mit Abstand meisten der tödlich verlaufenden Infektionen verantwortlich. Typische Symptome sind starkes Fieber, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Hämoglobinurie mit akutem Nierenversagen, Vergrößerung der Milz, sowie in weniger häufigen Fällen Lungenödeme. Von der Erregerart weitgehend unabhängig durchläuft der Parasit einen komplexen Lebenszyklus mit verschiedenen Erscheinungsformen. Wird ein Mensch von einer Mücke gestochen, werden Sporozoit in das Blut injiziert, die innerhalb von etwa 30 Minuten in die Leber gelangen (Beginn der Leberphase). Dort beginnen sie sich zu vermehren und werden ab diesem Zeitpunkt Schizonten genannt. Nach etwa einer Woche platzen die Leberzellen unter Freisetzung von Merozoiten in den Blutkreislauf, wo diese Erythrozyten befallen. Die schnelle Verteilung der Merozoiten im Blutkreislauf ist der Grund für das auftretende hohe Fieber und die anderen Symptome. In den Erythrozyten reifen die Merozoiten zu ringförmigen Trophozoiten heran, aus denen schließlich ein Schizont entsteht. In diesem Stadium kommt es zur Vervielfältigung durch Teilung und aus einem Schizonten entstehen im Durchschnitt

## Einleitung

etwa 20 Merozoiten, die den Erythrozyten zum Platzen bringen und sich so weiter im Blutkreislauf verteilen und neue Erythrozyten befallen können. Das Platzen der roten Blutkörperchen verläuft dabei synchronisiert (bei allen Arten außer *P. falciparum*) und in regelmäßigen Abständen (bei allen Arten). Es gelangen dabei Toxine wie beispielsweise Phospholipide ins Blut, wodurch die Ausschüttung von Zytokinen und die damit verbundenen, symptomatischen Fieberschübe verursacht werden. Nach dieser asexuellen Vermehrung differenzieren sich einige der Erregerzellen zu männlichen beziehungsweise weiblichen Gametozyten mit jeweils halbiertem Chromosomensatz. Wird ein Mensch nun erneut von einer Mücke gestochen, so saugt diese die Gametozyten auf und es kann in deren Verdauungstrakt durch Verschmelzung eines weiblichen mit einem männlichen Gametozyten eine Zygote entstehen (sexuelle Vermehrung). Im weiteren Verlauf entstehen aus dieser neue Sporozoiten, die wieder auf einen Menschen übertragen werden können.<sup>[2]</sup>



**Abbildung 1.1:** Strukturen der gängigen Malaria-Medikamente Chinin (1), Chloroquin (2), Mefloquin (3), Artemisinin (4), Artemether (5), Artemotil (6), Artesunat (7).

Trotz dieses komplexen Lebenszyklus und der noch relativ neuen Erkenntnisse, stand bereits im frühen 17. Jahrhundert mit Extrakten aus der Rinde des Chinarindenbaumes (*Cinchona officinalis*) ein für die damalige Zeit erstaunlich wirksames Mittel gegen Malaria zur Verfügung. Noch deutlich früher sind solche Extrakte von der indigenen Bevölkerung des Amazonasgebietes zur Behandlung von starkem Fieber eingesetzt worden.<sup>[3]</sup> Es dauerte allerdings noch mehr als 200 Jahre, bis 1820 Chinin (1) erstmals rein isoliert und als aktive Substanz dieser Extrakte identifiziert werden konnte. Nach wiederum knapp 100 Jahren konnte schließlich die Konnektivität des Naturstoffes geklärt werden.<sup>[4]</sup> In den folgenden Jahrzehnten wurden viele Wirk-

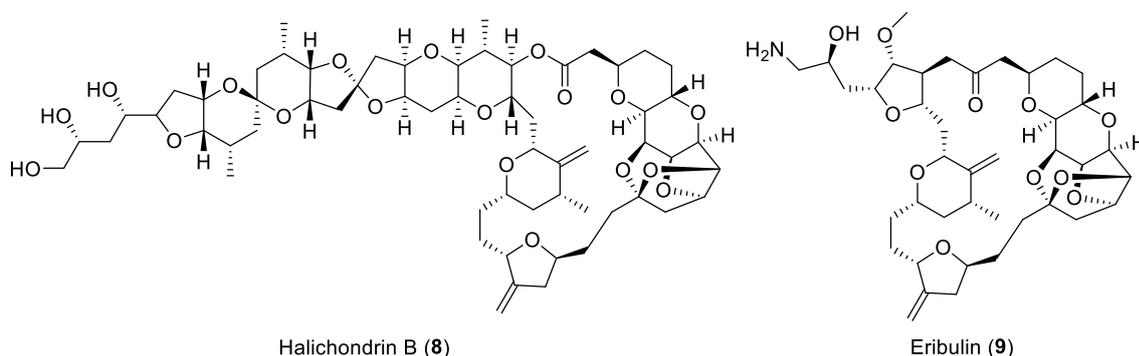
stoffe gegen Malaria entwickelt, darunter die als Standardtherapie und zur Prophylaxe eingesetzten Medikamente Chloroquin (2) und Mefloquin (3), die das Grundgerüst des Chinins (1) aufweisen (Abbildung 1.1). Wie aus der strukturellen Ähnlichkeit bereits vermutet werden kann, ist auch der Wirkmechanismus dieser Moleküle der gleiche: In der Blutphase benötigt der Schizont vor allem Glukose und Hämoglobin zum Überleben. Dabei wird Hämoglobin zu Häm abgebaut, das normalerweise in Form von Hämozoin auskristallisiert. Durch Koordination der Chinin-Struktur an das Häm wird diese Kristallisation unterbunden, was zur Akkumulation des für den Parasiten giftigen Häms und so schließlich zu dessen Absterben führt. Allerdings kam es gegenüber diesen Medikamenten schon vor langer Zeit zur Ausbildung von Resistenzen. Ein Durchbruch in der Arzneimittelforschung gelang dabei in den frühen 1970er Jahren, als chinesische Forscher um Tu Youyou das strukturell völlig neuartige Artemisinin (4) als wirksame Verbindung gegen Plasmodien in den Blüten und Blättern des einjährigen Beifußes (*Artemisia annua*) entdeckten.<sup>[5]</sup> Ähnlich wie bei Chinin (1) waren Artemisinin-haltige Präparate in der traditionellen chinesischen Medizin schon lange bekannt, ohne jedoch den aktiven Wirkstoff zu kennen. Schon seit längerem wurde vermutet, dass der Wirkmechanismus des Artemisinins (4) darauf beruht, dass durch Fe(II) das Endoperoxid gespalten wird und so kohlenstoffzentrierte Radikale entstehen. 2015 konnte gezeigt werden, dass für diese Aktivierung Fe(II) in Form von Häm nötig ist, und es nach der Aktivierung zur kovalenten Bindung des Artemisinins (4) an zahlreiche für den Lebenszyklus des Parasiten essenzielle Proteine kommt.<sup>[6]</sup> Damit lässt sich gut die beobachtete höhere Wirksamkeit von Artemisinin (4) auf Schizonten und Trophozoiten im Vergleich zur frühen Blutphase erklären, da in diesen mehr Häm von den Parasiten gebildet wird. Momentan sind mehrere Derivate des Artemisinins (Artemether (5), Artemotil (6) und Artesunat (7)) zur Behandlung von Malaria zugelassen. Sie werden meist in einer Kombinationstherapie zusammen mit anderen Wirkstoffen verwendet und gelten als wichtigste Waffe im Kampf gegen die Infektionskrankheit.<sup>[1]</sup>

## Einleitung

Wie die beiden Beispiele Chinin (**1**) und Artemisinin (**4**) zeigen, können Naturstoffe als privilegierte Strukturen in besonderem Maße für die Findung neuer Leitstrukturen zur Entwicklung von Medikamenten dienen. Dass sich Naturstoffe besonders gut dazu eignen neue Leitstrukturen für pharmakologische Anwendungen zu finden ist jedoch nicht auf Infektionskrankheiten wie Malaria beschränkt, sondern ein allgemein zu beobachtender Umstand. So waren von allen zwischen 1981 und 2010 neu zugelassenen niedermolekularen Arzneimitteln (keine Peptide oder Antikörper) 64 % Naturstoffe oder besaßen von Naturstoffen abgeleitete Strukturen.<sup>[7]</sup>

## 1.2 Totalsynthese von Naturstoffen

Neben der Entwicklung neuer Reaktionen und Synthesemethoden nimmt die Totalsynthese von Naturstoffen innerhalb der Organischen Synthese den wichtigsten Platz ein. Einer der Gründe liegt darin, dass sich von vielen Naturstoffen nur sehr geringe Mengen aus der natürlichen Quelle isolieren lassen und somit nicht genügend Material zur Verfügung steht, um ihr Potential hinreichend zu erforschen.



**Abbildung 1.2:** Strukturen von Halichondrin B (8) und Eribulin (9).

So konnten aus 600 kg tierischem Material lediglich 12 mg des extrem potenten Tubulin-Inhibitor Halichondrin B (8) isoliert werden.<sup>[8]</sup> Eine Menge, die weder für klinische Studien, noch zur Derivatisierung ausreichend war. Erst im Zuge der 1992 fertig gestellten Totalsynthese von Halichondrin B (8) durch Kishi *et al.* wurde herausgefunden, dass das stark vereinfachte Halichondrin B-Derivat Eribulin (9) ebenfalls ein exzellenter Tubulin-Inhibitor ist.<sup>[9]</sup> Durch die Synthese von Eribulin (9) im präparativen Maßstab war es möglich ein Medikament gegen Brustkrebs und Liposarkom zu entwickeln, das seit 2010 unter dem Handelsnamen Halaven<sup>®</sup> zugelassen ist. Hierbei war die Totalsynthese auf zweierlei Weisen von großer Bedeutung: Zum einen konnte der Naturstoff in ausreichender Menge hergestellt werden, zum anderen konnte das Pharmakophor ermittelt und aus diesem schließlich ein Medikament entwickelt werden.

Ein anderer Aspekt für den die Totalsynthese von enormer Bedeutung ist, ist die Strukturaufklärung. Zwar ist es mittlerweile dank hochentwickelter spektroskopischer

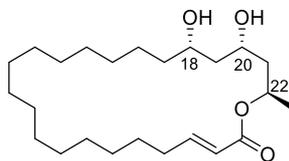
## Einleitung

scher Methoden möglich die Konnektivität und absolute Konfiguration von komplexen Strukturen zu bestimmen, ein endgültiger Beweis gilt jedoch noch immer erst dann als erbracht, wenn eine übereinstimmende Totalsynthese vorliegt.<sup>[10]</sup>

Die Totalsynthese nimmt somit innerhalb der Organischen Chemie eine wichtige Stellung ein, da es oftmals nur auf diese Weise möglich ist bestimmte Substanzen in ausreichender Menge herzustellen. Zusätzlich gilt ein Vergleich der natürlichen Probe mit dem totalsynthetischen Material noch immer als sicherster Nachweis für die Struktur eines Naturstoffes.

## 2 Zielsetzung und Aufgabenstellung

### 2.1 Totalsynthese von Rickiol E3



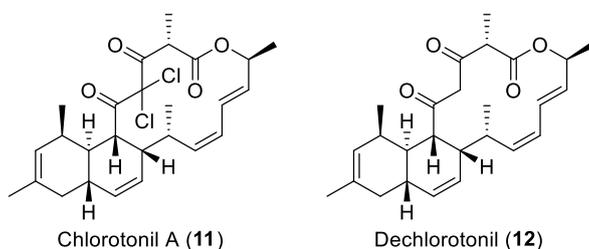
Rickiol E3 (10)

**Abbildung 2.1:** Struktur von Rickiol E3 (10).

Bei dem 2017 aus dem neotropischen Schlauchpilz *Hypoxylon rickii* isolierten Naturstoff Rickiol E3 (10) handelt es sich um einen Vertreter der untereinander strukturell sehr ähnlichen Rickiole. Rickiol E3 (10) ist ein 24-gliedriges,  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Makrolacton, dessen Kohlenstoffatome C18 und C20 (*S*)-konfigurierte Hydroxygruppen tragen, während der Alkohol, über den das Lacton geschlossen ist (an C22), (*R*)-konfiguriert ist. Es handelt sich dabei um den strukturell einfachsten Vertreter der Rickiole (siehe 3.1). Ziel dieser Arbeit war es einen synthetischen Zugang zu diesem Molekül zu finden, um damit zum einen die postulierte Struktur zu bestätigen und zum anderen Substanz in ausreichender Menge für weitere biologische Tests bereitzustellen. Mit einer gut funktionierenden Synthesestrategie soll dabei gleichzeitig der Grundstein für einen einfachen Zugang zu den anderen Rickiolen gelegt werden.

## 2.2 Synthese von Chlorotonil A-Derivaten

Ausgehend von dem Naturstoff Chlorotonil A (**11**)<sup>[11,12]</sup> sollten zunächst stark vereinfachte Derivate synthetisiert werden, um in Zusammenarbeit mit dem Institut für Tropenmedizin (Universitätsklinikum Heidelberg) auf ihre *in vivo* Aktivität gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* getestet zu werden. Von Chlorotonil A (**11**) ist bereits bekannt, dass es mit IC<sub>50</sub>-Werten im niedrigen nM Bereich gegen *Plasmodium falciparum* aktiv ist. Auf Basis der aus den biologischen Untersuchungen (SAR) gewonnenen Informationen sollten weitere Derivate mit verbesserten Eigenschaften synthetisiert und diese auf ihre biologische Aktivität hin untersucht werden.



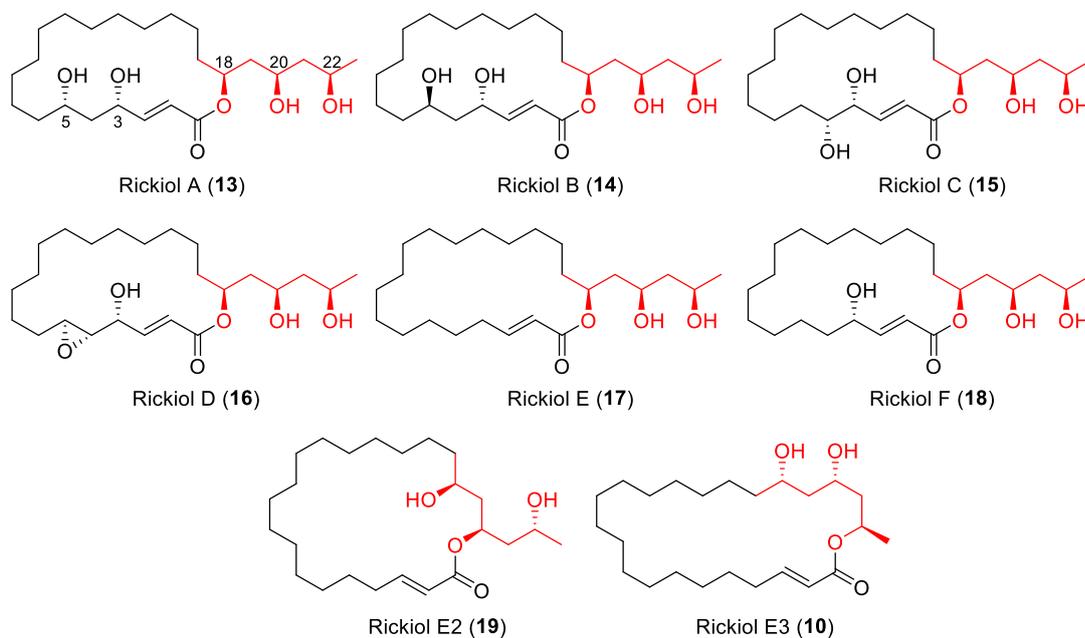
**Abbildung 2.2:** Strukturen von Chlorotonil A (**11**) und Dechlorotonil (**12**).

Für das Design der Derivate standen zunächst zwei Aspekte im Vordergrund. Zum einen war aus vorhergehenden Untersuchungen<sup>[13]</sup> bereits bekannt, dass die beiden Chloratome für die Aktivität essentiell sind und Dechlorotonil (**12**) keine antiparasitären Eigenschaften besitzt. Daher sollte der Frage nachgegangen werden, welche Strukturmerkmale im Bereich des *gem*-Dichlor-1,3-diketon akzeptiert werden, sodass die Verbindungen noch biologische Aktivität zeigen. Zum anderen war bereits bei der Isolierung des Naturstoffes seine äußerst schlechte Löslichkeit in fast allen gängigen Lösungsmitteln aufgefallen. Dieser Aspekt erschwerte nicht nur die biologischen Assays, er machte den Naturstoff auch als potentiellen Kandidaten für *in vivo* Experimente wegen der geringen Bioverfügbarkeit uninteressant. Als zweiter Aspekt beim Design neuer Derivate sollte deshalb darauf geachtet werden, dass diese eine bessere Löslichkeit besitzen.

### 3 Totalsynthese von Rickiol E3

#### 3.1 Isolierung und Strukturaufklärung der Rickiolen

Bei der Kultivierung des neotropischen Schlauchpilzes (Ascomycota) *Hypoxyylon rickii* konnten im Jahr 2017 aus dessen Myzel die Naturstoffe Rickiol A-F (Abbildung 3.1) am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI Braunschweig) isoliert werden. Die Strukturaufklärung gelang mittels Massenspektrometrie, ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie und der Mosher-Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration.



**Abbildung 3.1:** Struktur der isolierten Rickiolen A-F.

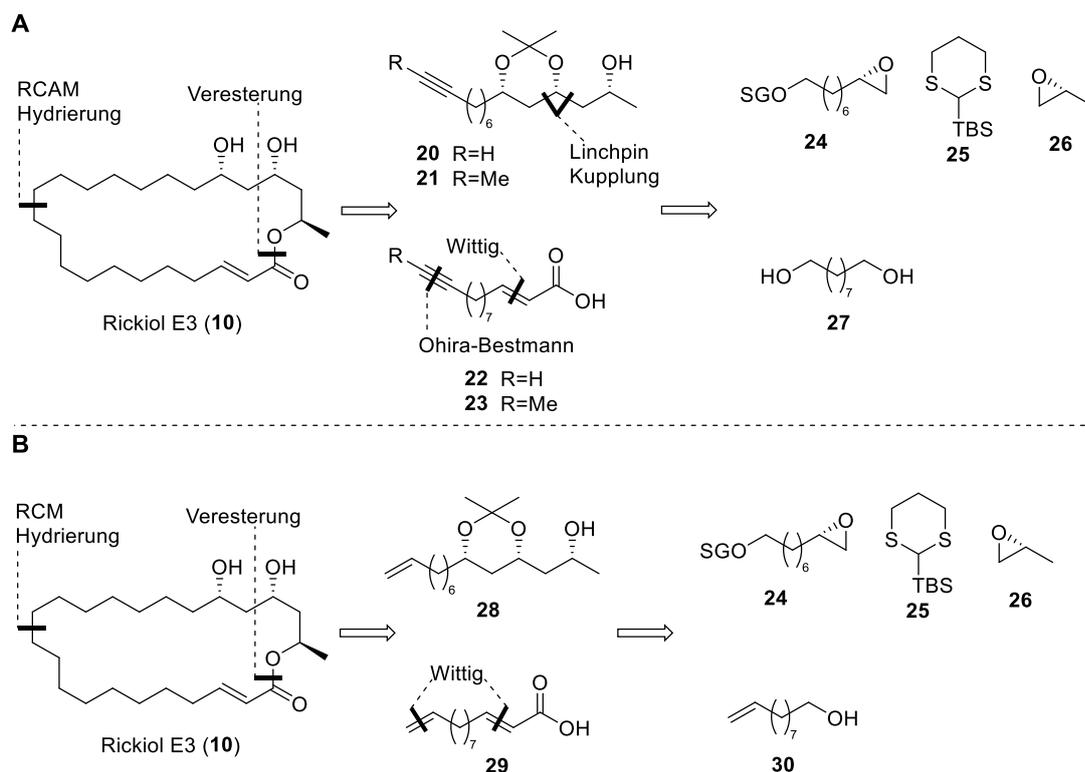
Bei den Rickiolen handelt es sich mit Ringgrößen zwischen 20 und 24 Atomen um die bisher größten aus Pilzen isolierten Makrolide. Die einzelnen Rickiolen unterscheiden sich untereinander durch die Funktionalitäten und Konfiguration an C3 bis C5 sowie durch die Ringgröße (Rickiol E (17): 20-gliedrig, Rickiol E2 (19): 22-gliedrig, Rickiol E3 (10): 24-gliedrig). Allen Rickiolen gemeinsam ist die *syn*-Triol-Einheit an den Kohlenstoffatomen C18 bis C22. Erste biologische Untersuchungen ergaben eine mäßige antibiotische Aktivität der Rickiolen, wobei Rickiol E3 (10) die aktivste Ver-

## Totalsynthese von Rickiol E3

bindung gegen die Gram-positiven Bakterien *Micrococcus luteus* (MIC = 8.3 mM), *Bacillus subtilis* (MIC = 67 mM) und *Staphylococcus aureus* (MIC = 4.2 mM) ist.

### 3.2 Retrosynthetische Analyse von Rickiol E3

Die retrosynthetische Analyse von Rickiol E3 (**10**) sah zunächst eine Zerlegung in zwei ähnlich große Fragmente vor. Ein erster Schnitt wurde zwischen den Kohlenstoffatomen C10 und C11 gesetzt, ein zweiter Schnitt an der Stelle des Esters. Somit teilt sich das Makrolacton in ein Nordfragment, welches das 1,3,5-Triol trägt und ein Südfragment mit der Carbonsäure (Abbildung 3.1). Die Verknüpfung der Fragmente sollte über eine Veresterung erfolgen und der Makrozyklus über eine Metathesereaktion geschlossen werden. Eine erste Strategie (**A**) sah dabei vor den Makrozyklus mittels Alkinmetathese zu schließen. Da Alkinmetathesen sowohl mit terminalen, als auch mit internen Alkinen bekannt sind, wurde zum einen die Synthese der Fragmente mit terminalen Alkinen (Nordfragment **20** und Südfragment **22**) als auch mit internen Alkinen (Nordfragment **21** und Südfragment **23**) geplant.

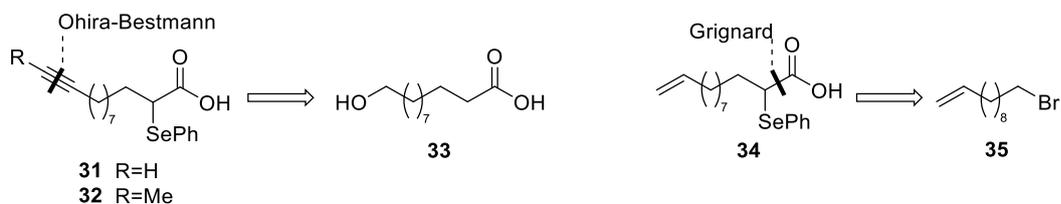


**Schema 3.1** Retrosynthetische Analysen von Rickiol E3 (**10**).

Für die alternative Strategie (**B**) sollten die Schnittstellen erhalten bleiben, der Ringchluss jedoch über eine Olefinmetathese erfolgen. Bei beiden Strategien sollte das

zentrale Element des Nordfragments - das 1,3,5-*syn*-Triol - durch eine sogenannte Linchpin-Kupplung<sup>[14,15]</sup> aus den beiden Epoxiden **24** und **26** mit TBS-Dithian (**25**) aufgebaut werden. Das dabei gebildete Thioketal kann nachfolgend zum  $\beta$ -Hydroxyketon gespalten und dieses einer *syn*-Reduktion unterzogen werden, wodurch das 1,3,5-*syn*-Triol entsteht.

Für beide Strategien stellt die vollständige Hydrierung der in der Metathese erzeugten Mehrfachbindung in Anwesenheit des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons einen entscheidenden Schritt dar. Aus diesem Grund wurde eine alternative Strategie erwogen, die dieses mögliche Selektivitätsproblem umgeht. Dabei soll die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Doppelbindung durch eine Selenoxid-Eliminierung eingeführt werden.

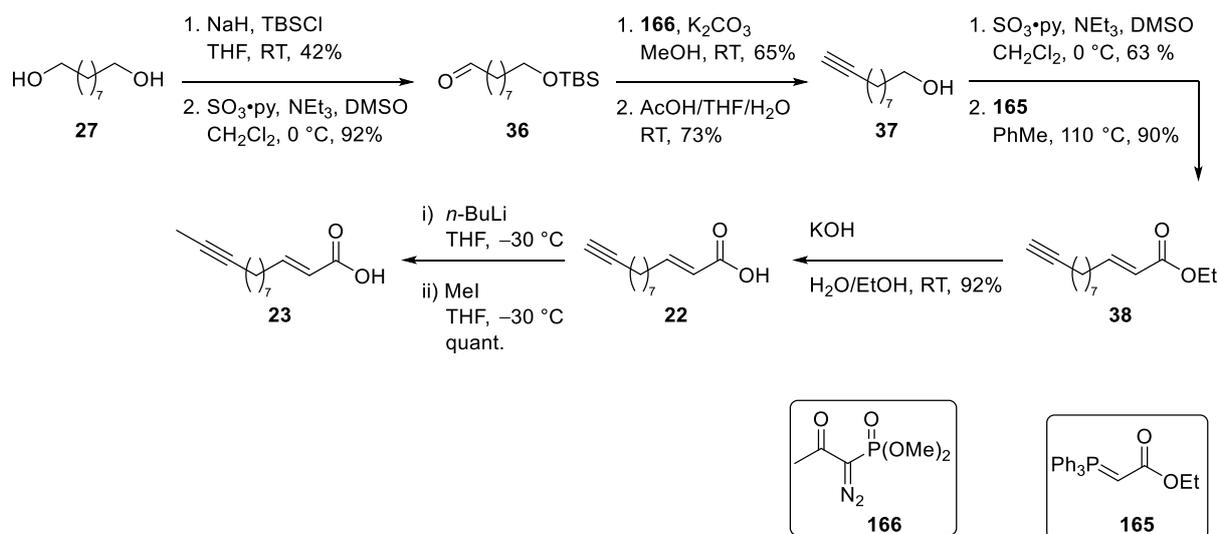


**Schema 3.2** Alternative Retrosynthesen der Südfragmente mit Selenoether **31**, **32** und **34**.

Die für Strategie A (ringschließende Alkinmetathese) benötigten Säuren **31** beziehungsweise **32** sollten dabei durch Ohira-Bestmann-Reaktion und  $\alpha$ -Selenierung ausgehend von **33** aufgebaut werden. Für die Olefinmetatheseroute (Strategie B) würde 11-Bromundec-1-en (**35**) als Startbaustein dienen, wobei die Säurefunktionalität über eine Grignard-Reaktion mit Kohlenstoffdioxid eingeführt werden soll.

### 3.3 Syntheseroute via Alkinmetathese

Die Synthese der Südfragmente **22** und **23** begann ausgehend von 1,9-Nonandiol (**27**), das einfach TBS-geschützt und anschließend einer Parikh-Doering-Oxidation<sup>[16]</sup> unterzogen wurde (Schema 3.3). Der so erhaltene Aldehyd **36** wurde mit einer Ohira-Bestmann-Reaktion<sup>[17]</sup> in das terminale Alkin überführt und danach die TBS-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen entfernt. Oxidation des primären Alkohols **37** und Wittig-Reaktion ergab schließlich den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ethylester **38**. Das Südfragment **22** für die Metathese mit den terminalen Alkinen wurde durch Verseifung des Esters **38** erhalten. Das Südfragment **23** für die Metathese mit den internen Alkinen wurde aus der Säure **22** durch doppelte Deprotonierung gefolgt von einer Methylierung des Alkins mit MeI in quantitativer Ausbeute erhalten.<sup>1</sup>

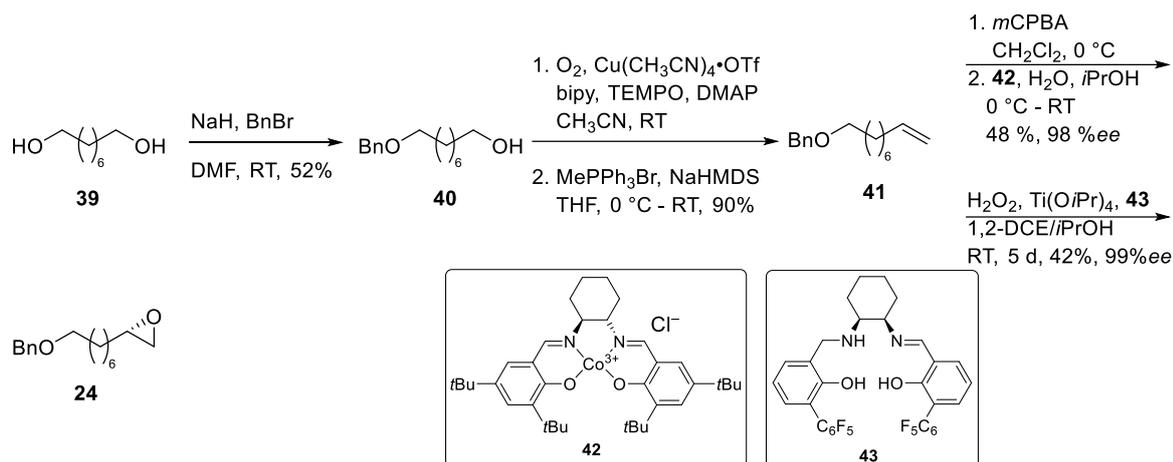


**Schema 3.3:** Synthese der Südfragmente **22** und **23**.

Für das Nordfragment begann die Synthese ausgehend von 1,8-Octandiol (**39**) mit einer einfachen Benzyl-Schützung (Schema 3.4). Der primäre Alkohol **40** wurde mit einer katalytischen TEMPO-Oxidation<sup>[18]</sup> in den korrespondierenden Aldehyd überführt, der direkt zum Olefin **41** verlängert wurde.

<sup>1</sup> Bachelorarbeiten von Tabea Köhler und Theresa Kössel.

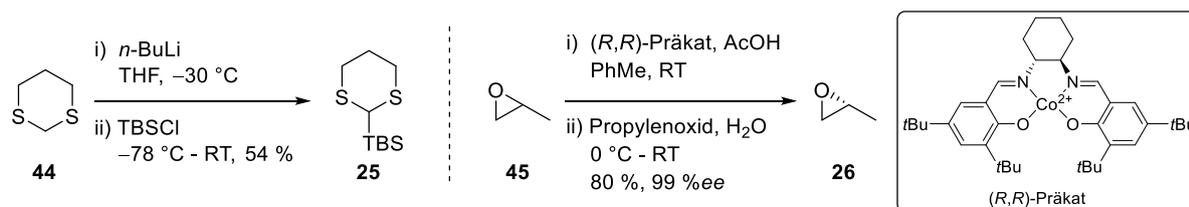
## Totalsynthese von Rickiol E3



**Schema 3.4:** Synthese des Epoxids **24**.

Das Olefin **41** (Schema 3.4) konnte entweder über eine zweistufige Sequenz aus Epoxidierung (*m*CPBA) und Racematspaltung mit Jacobsens Katalysator (**42**) oder durch einstufige stereoselektive Epoxidierung mit dem von Berkessel *et al.* entwickelten Titan(salen)-Komplex<sup>[19]</sup> in das gewünschte (*S*)-Benzylepoxid **24** überführt werden. Beide Varianten lieferten dabei vergleichbare Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse.

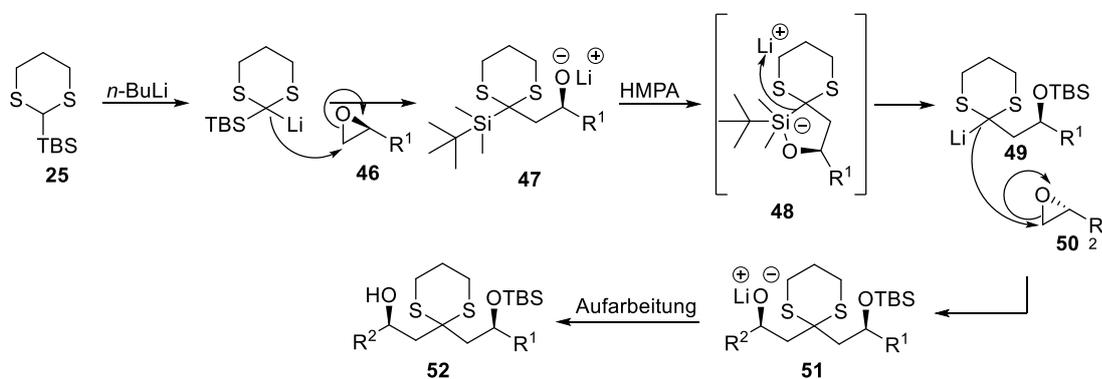
TBS-Dithian (**25**)<sup>[20]</sup> und (*R*)-Propylenoxid (**26**)<sup>[21]</sup> wurden in jeweils einem Schritt nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert (Schema 3.5).



**Schema 3.5:** Synthese von TBS-Dithian (**25**) und (*R*)-Propylenoxid (**26**).

Der Schlüsselschritt für die Synthese der Nordfragmente von Rickiol E3 (**10**) war die Linchpin-Kupplung, in der die beiden chiralen Epoxide **24** und **26** mit TBS-Dithian (**25**) verknüpft werden sollten.<sup>[14,15]</sup> Bei dieser Reaktion wird zunächst das TBS-Dithian (**25**) mit *n*-Butyllithium deprotoniert und danach mit einem ersten Epoxid **46** versetzt (Schema 3.6), wodurch dieses unter Ausbildung des Alkoholats **47** nukleophil geöffnet wird. Diese Zwischenstufe kann unter Ausbildung von Intermediat **48** eine 1,3-Silylwanderung (Brook-Umlagerung) eingehen, wobei das Interme-

diat **49** entsteht und so erneut ein kohlenstoff-zentriertes Nukleophil erzeugt wird. Dieses Nukleophil ist in der Lage ein zweites Epoxid **50** zu öffnen, wobei das Alkoholat **51** entsteht, das nach Aufarbeitung zum Linchpin-Produkt **52** führt. Wird die Reaktion bei ausreichend tiefen Temperaturen durchgeführt, ist es möglich das Einsetzen der Brook-Umlagerung zu unterbinden und erst mit dem Zusatz des polar aprotischen Additiv HMPA einzuleiten. Auf diese Weise wird es möglich asymmetrische Kupplungsprodukte aus zwei verschiedenen Epoxiden mit dem Dithian zu erhalten.

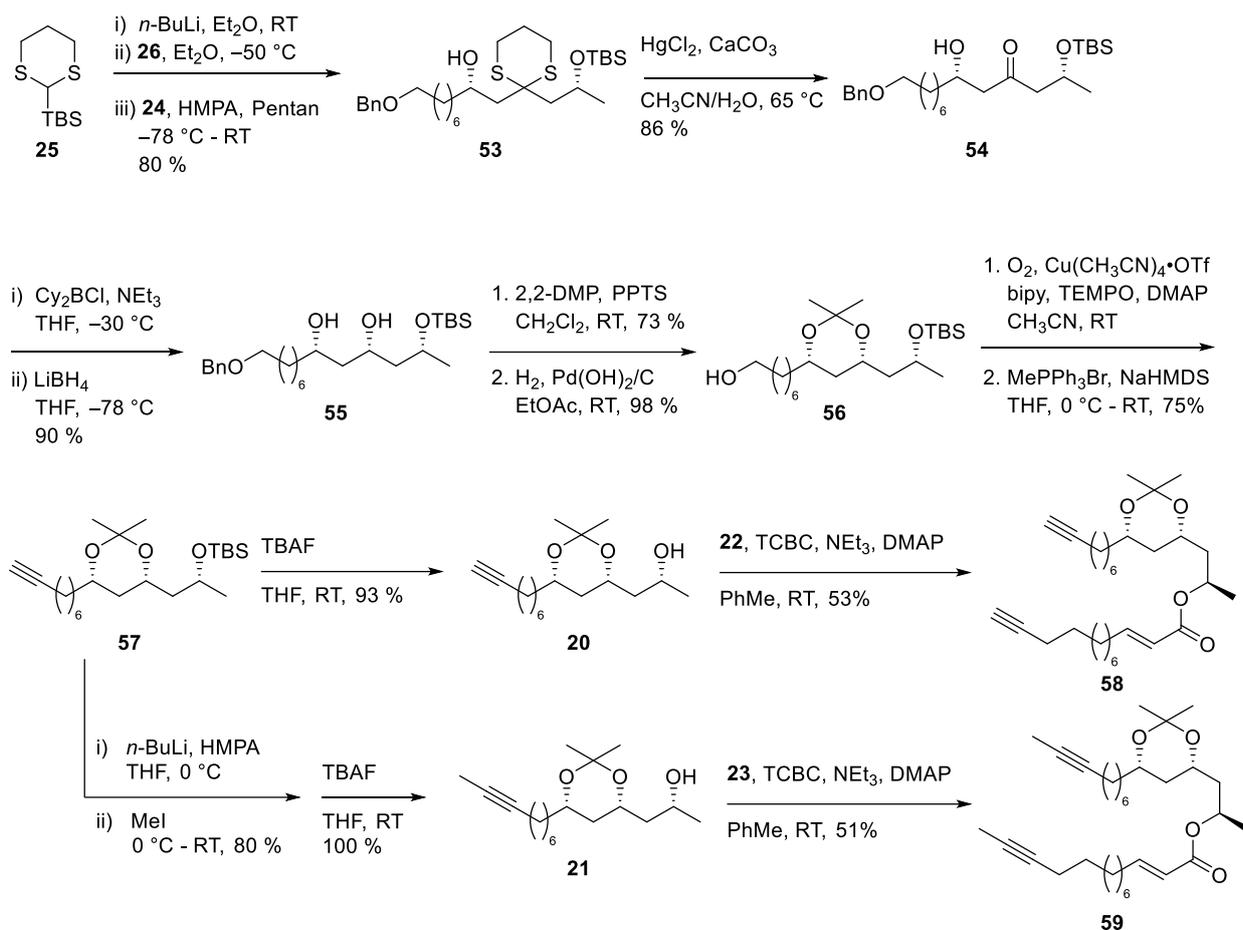


**Schema 3.6:** Mechanismus der Kupplung zweier Epoxide an ein TBS-Dithian.

Nach Optimierung von Reaktionszeiten und -temperaturen sowie Lösungsmitteln (Vermeidung von THF) konnte das Linchpin-Produkt **53** gut reproduzierbar und mit exzellenten Ausbeuten von bis zu 80 % erhalten werden (Schema 3.7).<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Bachelorarbeiten von Danny Solga und Tim Pendzialek mit OTBS statt OBn.

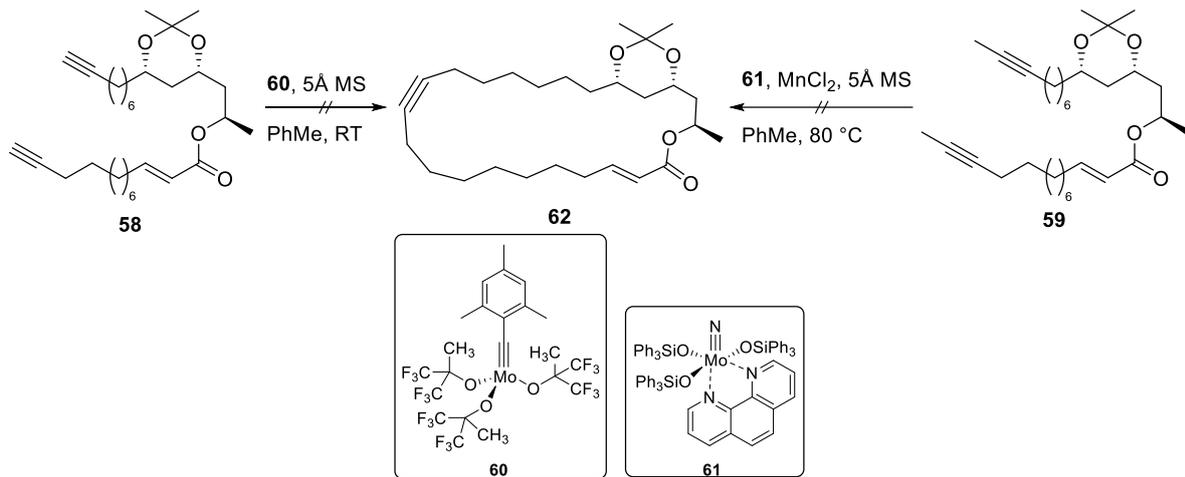
## Totalsynthese von Rickiol E3



**Schema 3.7:** Synthese der Nordfragmente **20** und **21** und Kupplung zu den Estern **58** und **59**.

Als nächstes wurde das Thioketal **53** mit Quecksilberchlorid in das Keton überführt und dieses einer *syn*-Reduktion (mit Chlordicyclohexylboran als chelatisierendes Reagenz<sup>[22]</sup>) unterzogen. Auf diese Weise wurde das *syn*-1,3,5-Triol als zentrale Einheit des Nordfragments in sehr guten Ausbeuten auf allen Stufen erhalten. Das freie Diol **55** wurde mit 2,2-DMP in das Acetal überführt und die Benzyl-Schutzgruppe unter hydrogenolytischen Bedingungen zum freien Alkohol **56** entfernt. Die Dreifachbindung für die Nordfragmente wurde nach Oxidation des primären Alkohols **56** über eine Ohira-Bestmann-Reaktion aufgebaut. Das terminale Alkin **57** wurde direkt mit TBAF zum Nordfragment **20** entschützt. Um das Nordfragment **21** mit internem Alkin zu erhalten wurde das Alkin **57** methyliert (*n*-BuLi/MeI) und anschließend die TBS-Gruppe entfernt. Als nächstes wurden die Nordfragmente **20** und **21** mit den Südfragmenten **22** und **23** unter Yamaguchi-Bedingungen in moderaten Ausbeuten zu den Estern **58** und **59** umgesetzt.<sup>[23]</sup>

## Totalsynthese von Rickiol E3



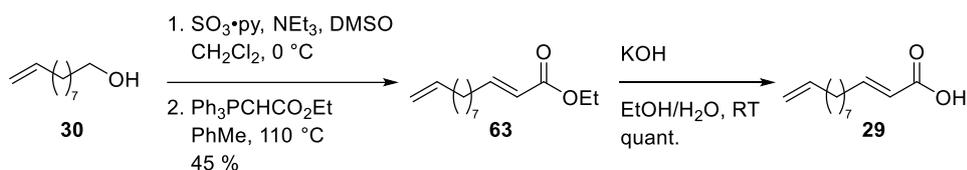
**Schema 3.8:** Versuch der Ringschluss-Alkin-Metathese mit Estern **58** und **59**.

Das terminale Dialkin **58** wurde mit dem von Tamm *et al.* entwickelten Molybdän-Katalysator **60**<sup>[24]</sup> (dem bisher einzigen Katalysator, mit dem sich terminale Alkine cyclisieren lassen) umgesetzt<sup>3</sup>. Das interne Dialkin **59** wurde mit dem von Fürstner *et al.* entwickelten Präkatalysator **61**<sup>[25]</sup> unter aktivierenden Bedingungen ( $\text{MnCl}_2$  zum Entfernen des Phenanthrolin-Liganden) umgesetzt. Mit beiden Katalysatoren konnte jedoch das gewünschte Makrolacton **62** nicht erhalten und nur die jeweiligen Startmaterialien reisoliert werden. Als nächstes wurde deshalb die Syntheseroute untersucht, die einen Ringschluss mittels Olefinmetathese vorsah (Route B, Schema 3.1).

<sup>3</sup> Durchgeführt von Celine Bittner, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Matthias Tamm, TU Braunschweig.

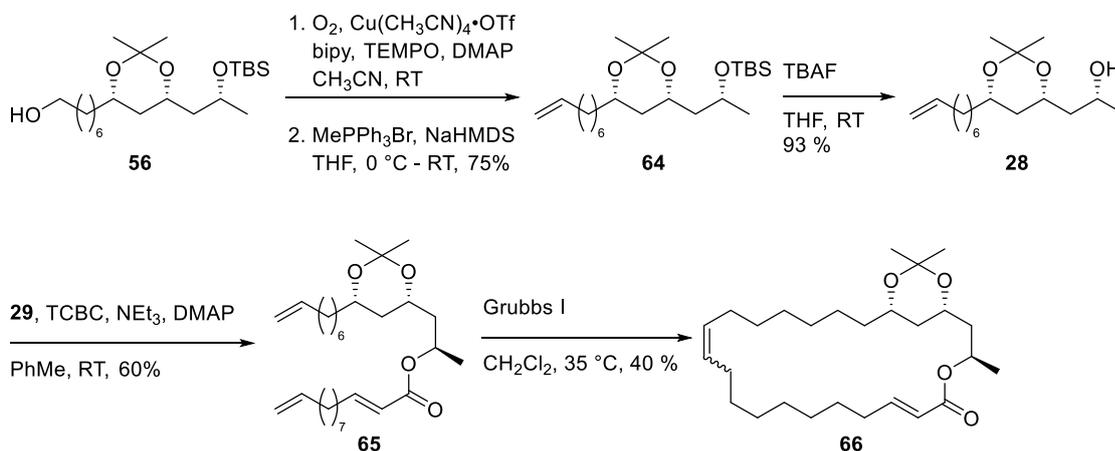
### 3.4 Synthese via Olefinmetathese und Fertigstellung von Rickiol E3

Das Südfragment (**29**) für die Route über eine Olefinmetathese, konnte in drei Stufen ausgehend von 9-Decen-1-ol (**30**) synthetisiert werden (Schema 3.9). Dabei wurde nach Parikh-Doering-Oxidation des Alkohols die Kohlestoffkette mittels Wittig-Reaktion zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **63** verlängert. Hydrolyse des Esters zur Carbonsäure gab das Südfragment **29**.



**Schema 3.9:** Synthese des Südfragments **29**.

Für das Nordfragment konnten alle wesentlichen Reaktionen aus dem Syntheseweg A beibehalten werden. Anstatt über die Sequenz Oxidation/Ohira-Bestmann-Reaktion (ausgehend von **56**, Schema 3.7) das Alkin einzuführen, wurde mit einer Sequenz aus Oxidation/Wittig-Reaktion die Methylengruppe für die Olefinmetathese eingeführt (Schema 3.10).

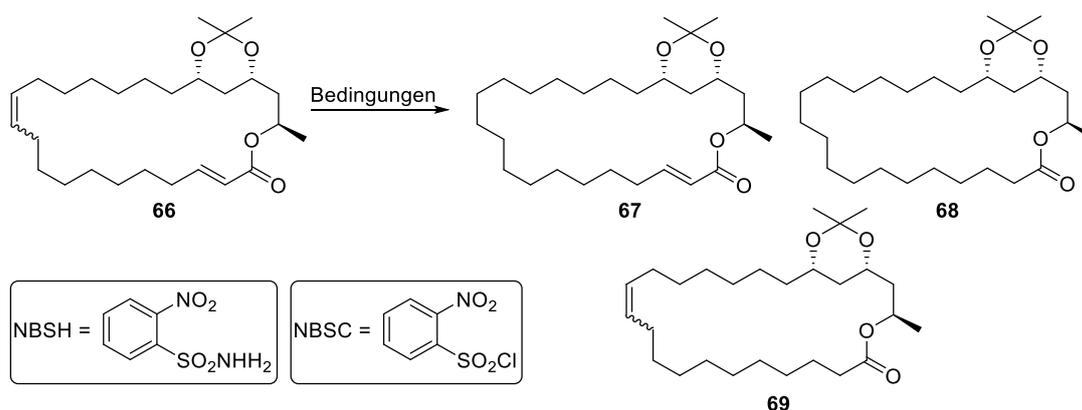


**Schema 3.10:** Synthese des Lactons **66** via Ringschlussolefinmetathese.

Entschützung der sekundären TBS-Gruppe mit TBAF lieferte das Nordfragment **28**, das unter Yamaguchi-Bedingungen mit dem Südfragment **29** zum Ester **65** gekuppelt werden konnte. Die Olefinmetathese war mit dem ersten getesteten Katalysator (Grubbs I) bereits erfolgreich und das gewünschte Makrolacton **66** konnte in 40 %

Ausbeute erhalten werden. Die nachfolgende selektive Hydrierung der isolierten Doppelbindung gelang unter keiner der getesteten Bedingungen (Tabelle 3.1). An ähnlichen Substraten sind in der Literatur selektive Hydrierungen mit Pd/BaSO<sub>4</sub><sup>[26]</sup>(Eintrag 1 und 2) und mit PtO<sub>2</sub><sup>[27]</sup>(Eintrag 3) beschrieben, die jedoch am Makrolacton **66** zur vollständigen Hydrierung zu Lacton **68** oder zu nicht trennbaren Produktgemischen führten.

**Tabelle 3.1:** Studien zur selektiven Hydrierung von **66**.

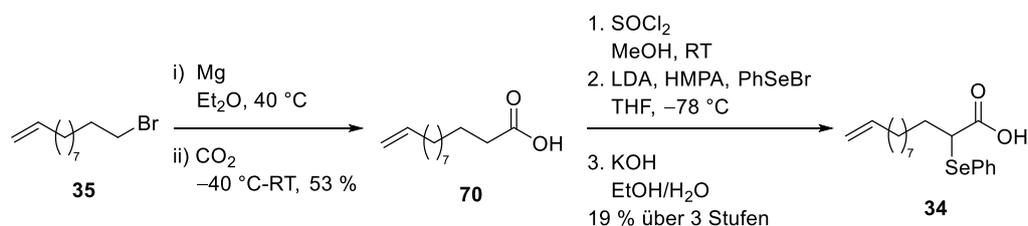


Eintrag	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
1	H <sub>2</sub> , Pd/BaSO <sub>4</sub>	EtOAc, RT, 50 Min	<b>68</b>
2	H <sub>2</sub> , Pd/ BaSO <sub>4</sub>	EtOAc, 16 °C, 20 Min	<b>67 + 69 (1/1)</b>
3	H <sub>2</sub> , PtO <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOAc, 20 °C, 20 Min	<b>68</b>
4	H <sub>2</sub> , Pd/CaCO <sub>3</sub>	EtOAc, 20 °C, 20 Min	<b>66</b>
5	H <sub>2</sub> , Pd/CaCO <sub>3</sub>	EtOAc, 20 °C, 40 Min	<b>368</b>
6	NBSH, NEt <sub>3</sub>	THF/ <i>i</i> PrOH, 0 °C – RT	<b>67 + 69 (1/4)</b>
7	NBSC, N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	MeCN, 0 °C – RT	<b>66</b>
8	K <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , AcOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40 °C	<b>67 + 69 (1/2)</b>
9	Pd(OAc) <sub>2</sub> , P( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub> , HCO <sub>2</sub> H	THF, 65 °C	<b>68</b>

Auch verschiedene Arten der Reduktionen mit Diimid (Einträge 6-8) oder Transfer-Hydrierung (Eintrag 9) konnten das Dien **66** nicht in das gewünschte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton **67** überführen.

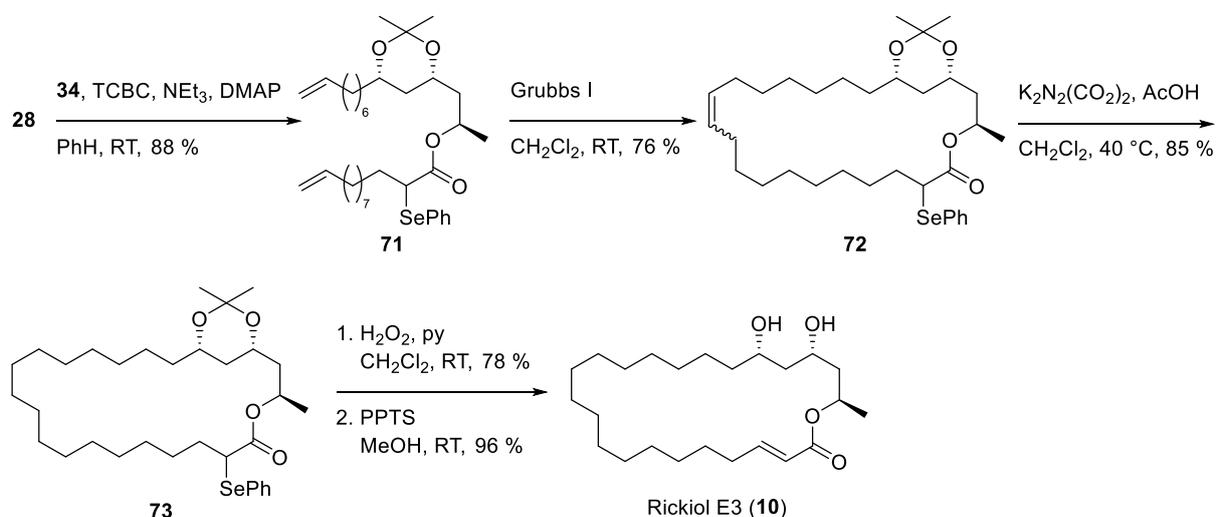
Mit dem vollständig hydrierten Lacton **68** wurden Versuche unternommen einen Selenoether in  $\alpha$ -Position einzuführen, um diesen mit einer Selenoxid-Eliminierung zum gewünschten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton **67** umzusetzen. Alle Versuche zur Ein-

führung eines solchen Selenoethers unter Verwendung verschiedener Basen (LDA, LiTMP, KHMDS, LiHMDS) scheiterten jedoch, da entweder kein Umsatz zu beobachten war, oder nur Gemische isoliert werden konnten. Auch eine direkte Dehydrierung mit Benzoselenensäureanhydrid<sup>[28]</sup> war nicht erfolgreich. Es wurde deshalb der Ansatz verfolgt den Selenoether bereits bei der Synthese des Südfragments einzuführen, sodass sich keine Selektivitätsprobleme durch die Anwesenheit von zwei Doppelbindungen ergeben. Die Synthese des dafür benötigten Südfragments **34** (Schema 3.11) begann mit 11-Brom-1-undecen (**35**), das in die entsprechende Gringard-Verbindung überführt und anschließend mit CO<sub>2</sub> zur Carbonsäure **70** umgesetzt wurde.



**Schema 3.11:** Synthese des Südfragments **34**.

Die Säure **70** wurde anschließend in den Methylester überführt, aus diesem mit LDA das Enolat erzeugt und mit PhSeBr abgefangen. Die Hydrolyse des Esters setzte schließlich die Carbonsäure wieder frei und schloss die Synthese des Südfragments **34** ab.



**Schema 3.12:** Kupplung der Fragmente und Abschluss der Synthese von Rickiol E3 (**10**).

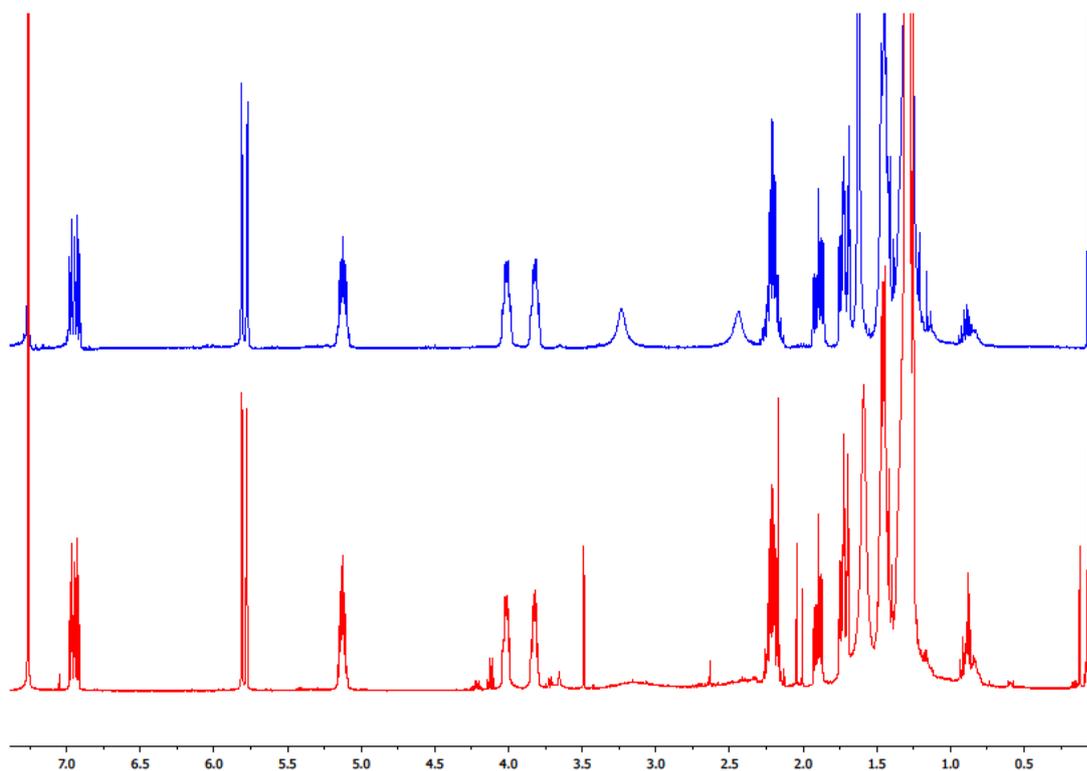
Auch mit dem modifizierten Südfragment **34** gelang die Kupplung mit dem Nordfragment **28** zu dem Ester **71** unter Yamaguchi-Bedingungen in Benzol (bei der Verwendung von Toluol in deutlich schlechteren Ausbeuten) in sehr guten Ausbeuten von 88 %. Die nachfolgende Metathese blieb von dem eingeführten Selenoether ebenfalls unbeeinflusst und führte zum gewünschten Makrolacton **72**. Die Reduktion der Doppelbindung unter Standard-Bedingungen ( $H_2$  und  $PtO_2$  oder  $Pd/C$ ) gab jedoch nur unverändertes Startmaterial zurück. Ein Umstand, der bereits an anderer Stelle in der Literatur beobachtet wurde<sup>[29]</sup> und vermutlich auf die Koordination des Selenoethers an das Übergangsmetall des Katalysators zurückzuführen ist. Eine milde Alternative wurde in einer Diimid-Reduktion mit Dikaliumazodicarboxylat nach dem Protokoll von Altmann *et al.*<sup>[30]</sup> gefunden. Auf diese Weise konnte das gesättigte Lacton **73** in guten Ausbeuten erhalten werden. Der Selenoether **73** wurde dann mit Wasserstoffperoxid oxidiert und eliminierte direkt zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton. Die Entschützung des Acetals zum freien Diol in exzellenter Ausbeute von 96 % schloss die Synthese von Rickiol E3 (**10**) ab.

Ein Vergleich der  $^1H$ -NMR-Spektren (Abbildung 3.2) des isolierten mit dem synthetisierten Rickiol E3 (**10**) zeigt identische Spektren in allen wichtigen Bereichen. Dies bedeutet, dass die Struktur korrekt aufgeklärt und somit der Naturstoff und nicht eines seiner Diastereomere synthetisiert wurde. Die gemessenen Drehwerte weisen das gleiche Vorzeichen auf und liegen im selben Bereich (Tabelle 3.2), womit gezeigt ist, dass auch die absolute Stereochemie korrekt synthetisiert wurde. Die Verschiebungen im  $^{13}C$ -NMR-Spektrum stimmen ebenfalls überein.

**Tabelle 3.2:** Vergleich der Drehwerte von synthetisiertem mit isoliertem Rickiol E3 (**10**).

	Lösungsmittel	c (10 mg/mL)	$[\alpha]_{589}^{20}$
synthetisiertes Rickiol E3	$CDCl_3$	1.0	-16.0
isoliertes Rickiol E3	$CDCl_3$	0.1	-2.0

## Totalsynthese von Rickiol E3



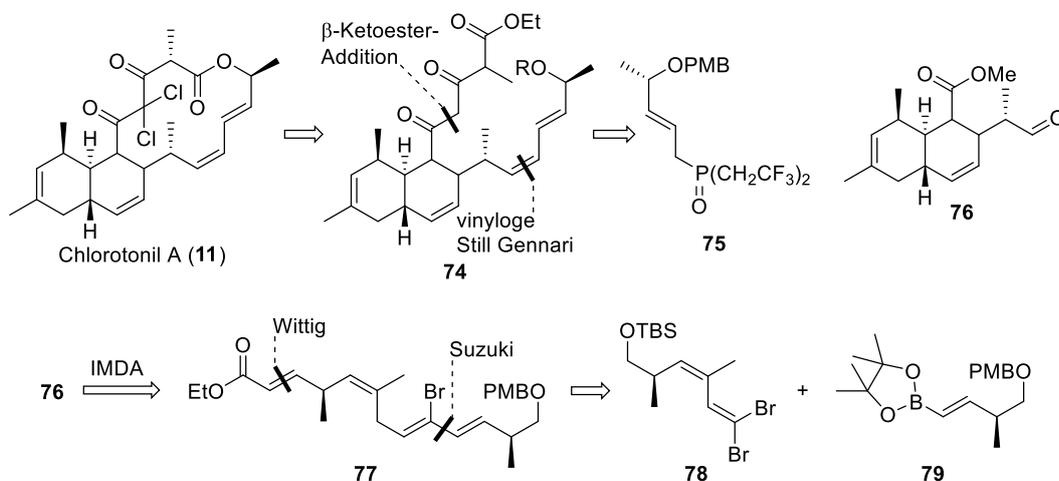
**Abbildung 3.2:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des synthetisierten (blau) und des isolierten (rot) Rickiol E3 (**10**)  
Damit konnte der Naturstoff Rickiol E3 (**10**) in einer Gesamtausbeute von 2.4 % über eine Sequenz aus 16 Stufen (in der längsten linearen Sequenz) erfolgreich dargestellt und die Struktur bestätigt werden.

## 4 Synthese von Chlorotonil A-Derivaten

### 4.1 Stand der Forschung

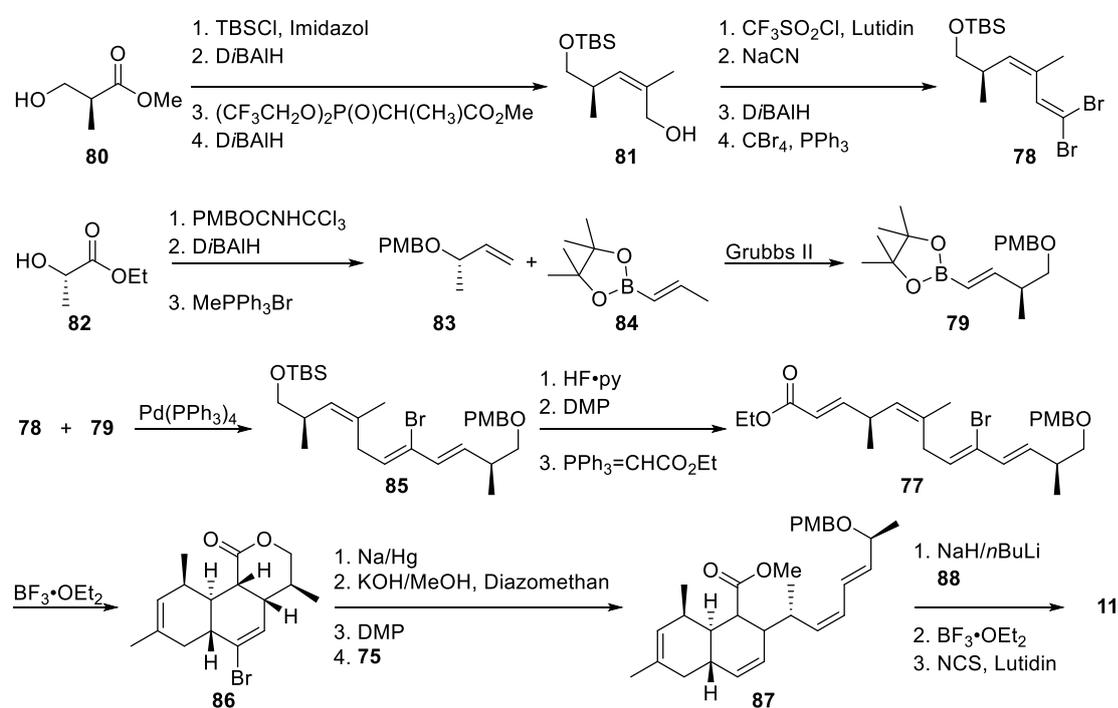
Bei Chlorotonil A (**11**) handelt es sich um einen polyketidischen Naturstoff, der 2008 am HZI (Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig) isoliert<sup>[11]</sup> und im selben Jahr zum ersten Mal totalsynthetisch dargestellt wurde.<sup>[12]</sup> Chlorotonil A (**11**) konnte aus Kulturen des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* (Stamm So ce 1525) isoliert werden. Die Strukturaufklärung gelang mittels Massenspektrometrie, ein- und mehrdimensionaler NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse, wobei ein *gem*-Dichlor-1,3-dion als neues, in bisher keinem anderen Naturstoff nachgewiesenes Strukturelement identifiziert wurde. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Tropenmedizin (Universitätsklinikum Tübingen) wurde festgestellt, dass Chlorotonil A (**11**) mit IC<sub>50</sub>-Werten im nM Bereich gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* aktiv ist. Durch Synthese eines Chlorotonil A-Derivates ohne die beiden Chlorsubstituenten (Deschlorotonil (**12**)) konnte außerdem gezeigt werden, dass diese für die Aktivität gegen Plasmodien essentiell sind.<sup>[13]</sup>

Im Folgenden soll die von Kalesse *et al.* durchgeführte Synthese des Chlorotonil A (**11**) skizziert werden.



**Schema 4.1:** Retrosynthetische Analyse von Chlorotonil A (**11**) von Kalesse *et al.*

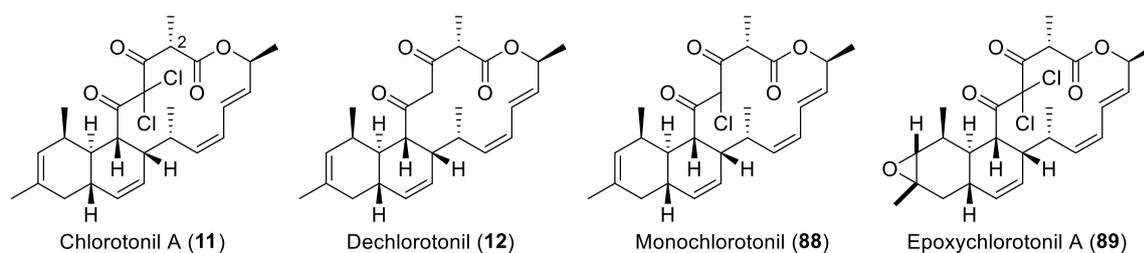
Als letzter Schritte der Synthese sollte der Makrozyklus geschlossen und die beiden Chlorsubstituenten eingeführt werden. Daraus ergibt sich Vorläufer **74** (Schema 4.1) dessen  $\beta,\delta$ -Diketoester durch Addition des doppelt deprotoniertem Acetessigesters (**88**) eingeführt werden sollte. Zum Einbau des (*E,Z*)-Diens war eine vinyloge Still-Gennari-Olefinierung vorgesehen. Für den Aufbau des *trans*-Dekalinsystems in **76** war eine *endo*-selektive intramolekulare Diels-Alder-Reaktion vorgesehen, was zum linearen Vorläufer **77** führt. Dieser sollte mittels Suzuki-Kupplung und Wittig-Olefinierung aus Dibromid **78** und Boronat **79** zugänglich sein.



**Schema 4.2:** Überblick über die Synthese von Chlorotonil A (**11**).

Die Synthese des Dibromids **78** (Schema 4.2) begann ausgehend von (*S*)-Roche-Ester (**80**), der mittels TBS-Schätzung, Reduktion, Still-Gennari-Olefinierung und Reduktion in den (*Z*)-Allylalkohol **81** überführt wurde. Nach Kettenverlängerung durch Substitutionsreaktion mit NaCN, wurde das Nitril zum Aldehyd reduziert und durch eine Corey-Fuchs-Reaktion in das Dibromid **78** überführt. Boronat **79** wurde ausgehend von (*S*)-Milchsäureethylester (**82**) erhalten. Eine Sequenz aus PMB-Schätzung, Reduktion und Wittig-Olefinierung ergab Olefin **83**, das nach Metathese mit Vinylboronat **84** das benötigte Boronat **79** lieferte.

Durch Suzuki-Reaktion wurden die Fragmente **78** und **79** miteinander verbunden und anschließend das Kohlenstoffgerüst um zwei C-Atome verlängert, wodurch Ester **77** erhalten wurde. Durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (13/1) konnte **77** in das *endo*-Produkt **86** überführt werden. Nach Debromierung mit Natriumamalgam wurde das Lacton geöffnet, der freie primäre Alkohol oxidiert und eine vinyloge-Still-Gennari-Olefinierung mit Phosphonat **75** durchgeführt, um das (*E,Z*)-Dien **87** aufzubauen. Nach Addition des Ketoesters **88** kam es bei der Behandlung mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  zur Abspaltung der PMB-Gruppe und Bildung des Makrolactons **12**. Bemerkenswert ist dabei, dass von den beiden möglichen Diastereomeren bezüglich der Methylgruppe zwischen Ester und Keton (C2, Abbildung 4.1) nur jenes gebildet wird, das der Konfiguration im Naturstoff entspricht. Die Erkenntnis, dass sich diese leicht enolisierbare Position nach der stabilsten Konformation im Ring bildet, wurde in der Zwischenzeit auch bei der Synthese eines anderen Naturstoffes angewandt.<sup>[31]</sup> Im letzten Schritt wurden die beiden Chloratome mittels NCS/2,6-Lutidin eingeführt und so Chlorotonil A (**11**) erhalten.



**Abbildung 4.1:** Bereits synthetisierte Derivate des Chlorotonil A (**11**).

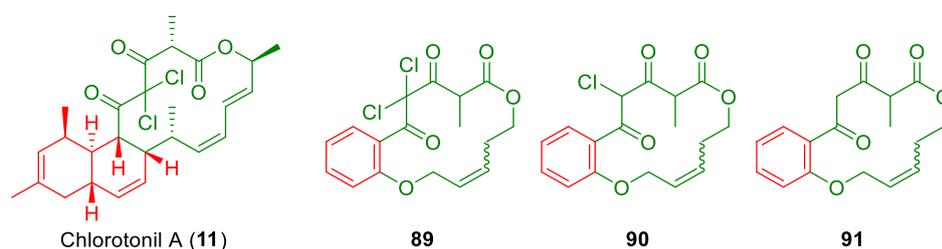
Neben der Totalsynthese wurden im Arbeitskreis Kalesse bereits erste Studien zu Synthesen von Chlorotonil A-Derivaten unternommen (Abbildung 4.1). Eine vollständige Dehalogenierung zu Dechlorotonil (**12**) ausgehend von authentischem Chlorotonil A (**11**) gelang dabei entweder mit  $\text{SmI}_2$ <sup>[32]</sup> oder mit Ascorbinsäure/ $\text{NEt}_3$ .<sup>[13,33]</sup> Eine selektive Monodechlorierung konnte dagegen nur mit Ascorbinsäure/ $\text{NEt}_3$  erreicht werden. Epoxychlorotonil (**89**) konnte durch Behandlung mit *m*CPBA als Diastereomerengemisch erhalten werden.<sup>[13]</sup> Für das Epoxychlorotonil (**89**) ist bekannt, dass es besser löslich ist als das Chlorotonil A (**11**). Weitere Er-

## Synthese von Chlorotonil A-Derivaten

gebnisse zu den beiden synthetisierten Derivaten liegen nicht vor, beziehungsweise durften nicht veröffentlicht werden.

## 4.2 Design der Chlorotonil A-Derivate der ersten Generation

Für eine erste Generation an Derivaten sollte das Chlorotonil A (**11**) sehr stark vereinfacht werden (Abbildung 4.2). Das 14-gliedrige Makrolacton (grün) sollte der Größe nach beibehalten werden, jedoch nicht das (*E,Z*)-Dien des Naturstoffes tragen. Auch zwei der drei Methylgruppen wurden nicht berücksichtigt. Das *trans*-Dekalinsystem wurde durch einen aromatischen Ring ersetzt. Dies sollte zum einen schnellen Zugang zu den Derivaten und eine Erhöhung der Löslichkeit ermöglichen.

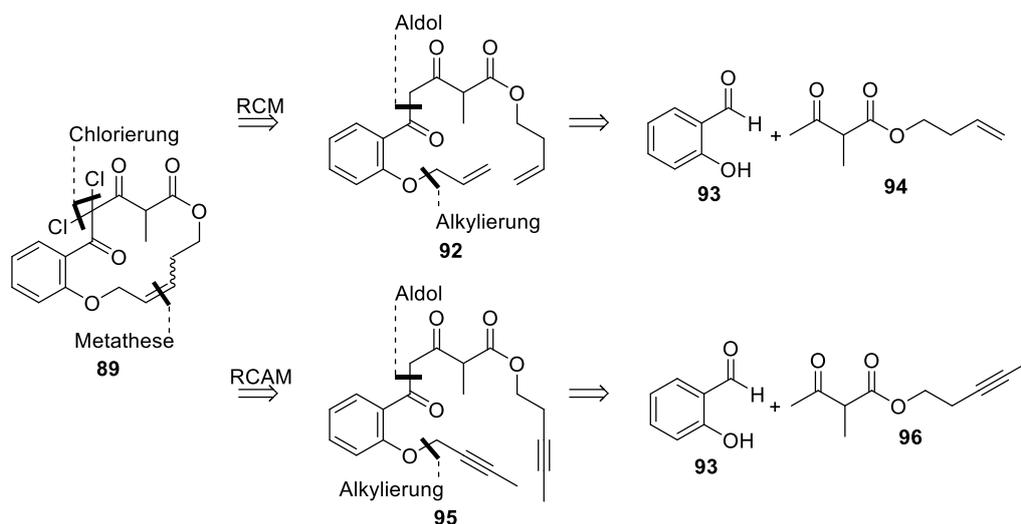


**Abbildung 4.2:** Chlorotonil A (**10**) und die Derivate der ersten Generation **89**, **90** und **91**.

Neben dem Dichlorderivat **89** sollten auch das Monochlor- sowie das Dechlorderivat (**90** und **91**) synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität hin untersucht werden.

### 4.3 Retrosynthetische Analyse der ersten Generation

In Anlehnung an die Totalsynthese des Chlorotonil A (**11**) sollte auch bei den geplanten Derivaten (Schema 4.3) die Einführung der Chlorsubstituenten als letzter Schritt der Synthese erfolgen (Schema 4.3)

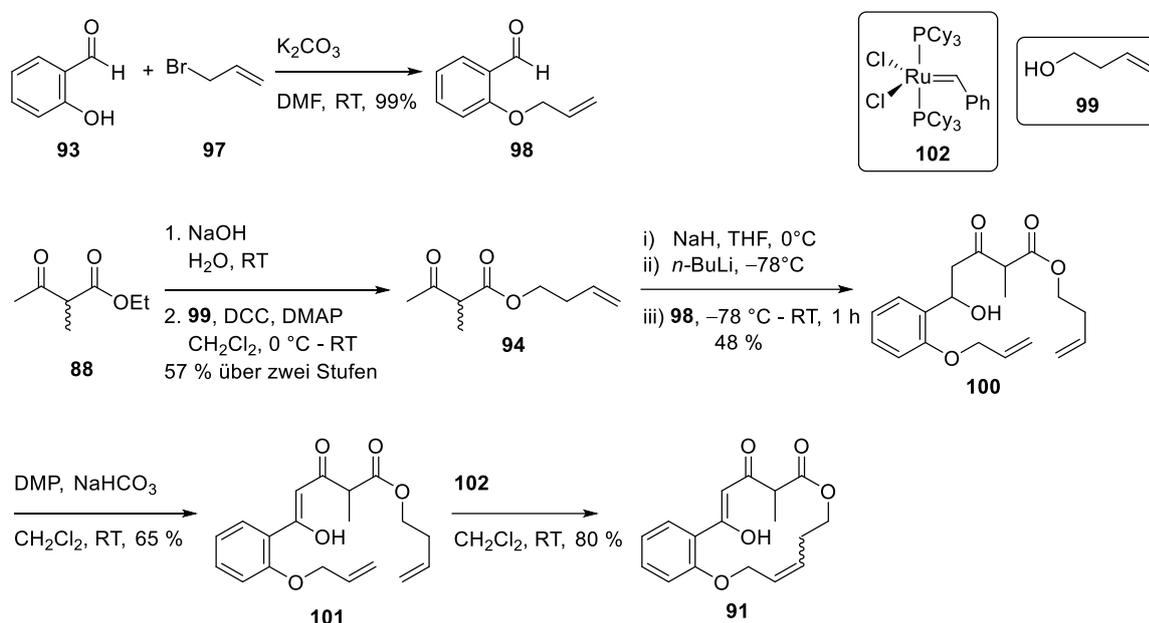


**Schema 4.3:** Retrosynthetische Analyse der Chlorotonil A-Derivate der ersten Generation am Beispiel des Dichloroderivats **89**.

Das 14-gliedrige Lacton sollte über eine ringschließende Metathese aufgebaut werden. Neben einer Olefinmetathese wurde auch die Möglichkeit einer ringschließenden Alkinmetathese (RCAM) in Betracht gezogen. Dieser Weg hat den Vorteil, dass sich die Konfiguration der Doppelbindung sehr einfach über die nachfolgende Reduktion kontrollieren lässt, während bei der Olefinmetathese vermutlich eine Geometrie bevorzugt gebildet wird. Um den  $\beta,\delta$ -Diketoester aufzubauen war für beide Wege eine Aldolreaktion zwischen einem  $\beta$ -Ketoester (**94** bzw. **96**) und alkyliertem Salicylaldehyd mit nachfolgender Oxidation vorgesehen. Die  $\beta$ -Ketoester wiederum sollten aus der entsprechenden  $\beta$ -Ketosäure (**114**) durch Veresterung mit 3-Buten-1-ol (**99**) beziehungsweise 3-Pentin-1-ol erhalten werden.

#### 4.4 Synthese der Chlorotonil A-Derivate der ersten Generation

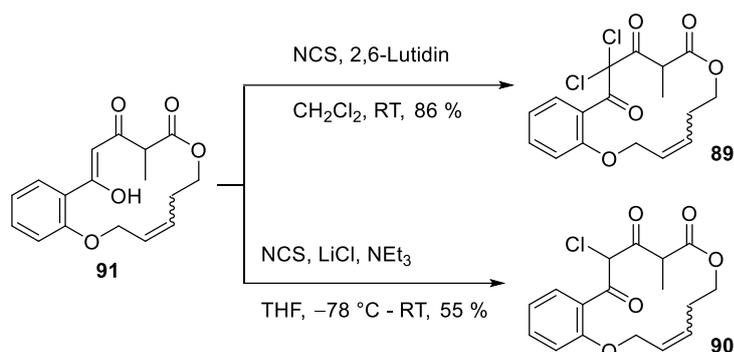
Die Synthese der Substrate für die Olefinmetathese begann mit der Allylierung von Salicylaldehyd (**93**) (Schema 4.4) mit Allylbromid (**97**) in annähernd quantitativer Ausbeute. Der  $\beta$ -Ketoester **94** wurde in zwei Stufen ausgehend von Ethyl-2-methylacetoacetat (**88**) nach Verseifung und anschließender Veresterung mit Homoallylalkohol (**99**) unter Steglich-Bedingungen erhalten. Um zum Aldolprodukt **100** zu gelangen, wurde der Aldehyd **98** mit dem aus  $\beta$ -Ketoester **94** erzeugten Dianion zur Reaktion gebracht.



**Schema 4.4:** Synthese der zyklischen Grundstruktur der Chlorotonil A-Derivate der ersten Generation.

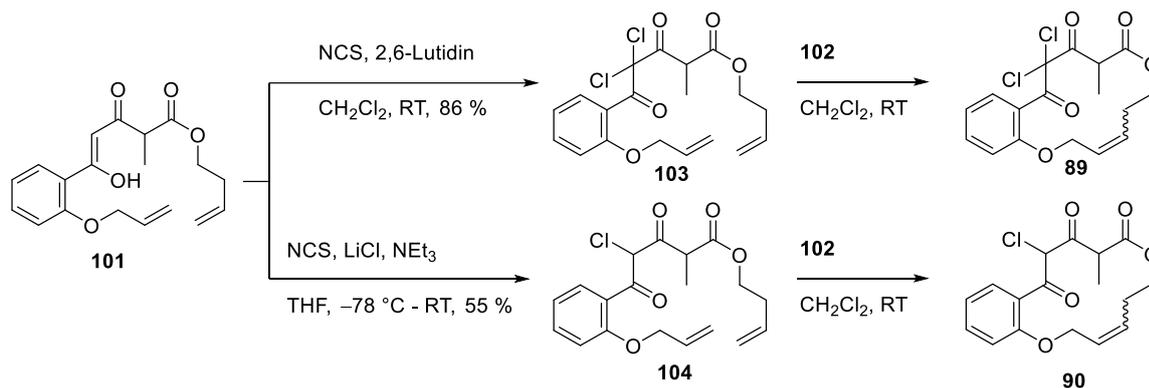
Das Aldolprodukt **100** wurde mit Dess-Martin-Periodinan zum Diketoester **101** oxidiert und anschließend mit Grubbs I-Katalysator (**102**) in sehr guter Ausbeute von 80 % zum Diketolacton **91** zyklisiert. Dabei war die Bestimmung der Doppelbindungsgeometrie nicht möglich, da die NMR-Daten nicht eindeutig waren und die Verbindung als Öl vorlag, wodurch die Möglichkeit einer Röntgenstrukturanalyse ausgeschlossen war. Dies änderte sich auch auf allen nachfolgenden Stufen nicht.

Um zu dem zweifach chlorierten Diketon **89** zu gelangen wurde das Diketon **91** wie bei der Totalsynthese des Chlorotonil A (**11**) mit NCS (2.0 Äquivalente) und 2,6-Lutidin umgesetzt (Schema 4.5). Die selektive Monochlorierung in der  $\gamma$ -Position wurde mit  $\text{NEt}_3$  und dem Zusatz von  $\text{LiCl}$  als Lewisäure erfolgreich durchgeführt und gab das  $\gamma$ -Chlordiketon **90**.



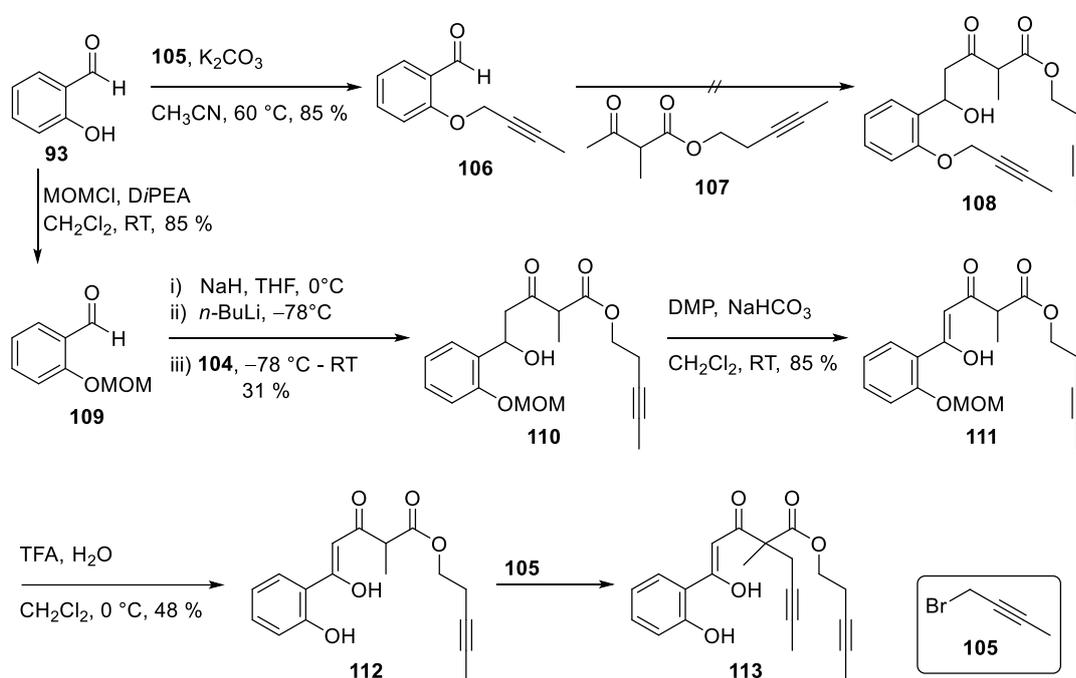
**Schema 4.5:** Selektive Mono- und Dichlorierung des  $\beta,\delta$ -Diketolactons **XX**.

Im Zuge der Synthese konnte festgestellt werden, dass die Reihenfolge der Reaktionen zur Überführung von Aldolprodukt **100** in die chlorierten Diketone (**89**, **90**) variabel ist. Neben Oxidation/Ringschluss/Chlorierung (Schema 4.2 und 4.3) führen auch die Sequenzen Ringschluss/Oxidation/Chlorierung und Oxidation/Chlorierung/Ringschluss zu den gewünschten Substraten.



**Schema 4.6:** Chlorierung des Esters **101** und anschließende Metathese.

Um die Geometrie der Doppelbindung bestimmen und kontrollieren zu können, wurden Versuche unternommen mittels einer Alkinmetathese den Ring zu schließen (Schema 4.3). In Analogie zur Synthese der Substrate für die Olefinmetathese wurde der Salicylaldehyd (**93**) mit dem Bromid **105** zu dem Ether **106** alkyliert. Nachfolgende Versuche mit diesem Aldehyd **106** und  $\beta$ -Ketoester **107** eine Aldolreaktion durchzuführen blieben jedoch erfolglos. Mit Ethyl-2-methylacetoacetat (**88**) konnte das entsprechende Aldolprodukt **108** isoliert werden, wobei Versuche der anschließenden Verseifung zur Zersetzung führten. Mit MOM-geschütztem Salicylaldehyd (**109**) verlief die Aldolreaktion mit  $\beta$ -Ketoester **107** erfolgreich und Alkohol **110** konnte in 31 % Ausbeute isoliert werden. Mit Dess-Martin-Periodinan wurde der sekundäre Alkohol in das Diketon **111** überführt und mit Trifluoressigsäure die MOM-Gruppe entfernt. Die Alkylierung der freien phenolischen Hydroxygruppe mit dem Bromid **105** lieferte nicht das gewünschte Produkt, sondern stets das C-alkylierte Isomer **113**.



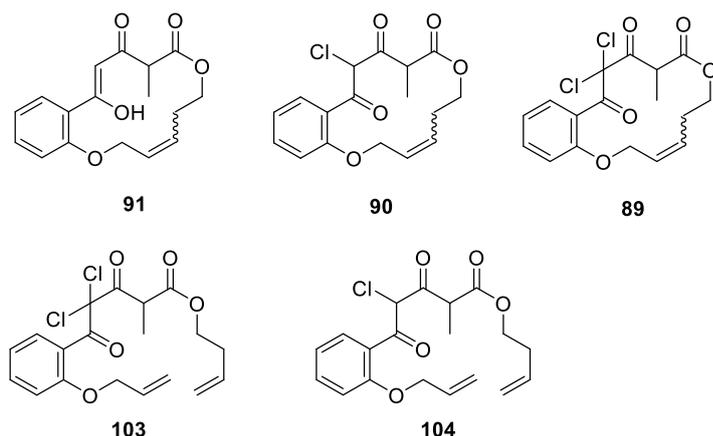
**Schema 4.7:** Synthetische Arbeiten zu den Chlorotonil A-Derivaten über Alkinmetathese.

## Synthese von Chlorotonil A-Derivaten

Weitere Versuche die benötigten Substrate für eine Alkinmetathese zu erhalten wurden nicht unternommen, da die Zielsubstrate bereits auf dem Weg der Olefinmetathese synthetisiert werden konnten.

## 4.5 Biologische Evaluierung der Chlorotonil A-Derivate der ersten Generation

Neben dem unchlorierten Lacton **91** und den mono- bzw. dichlorierten Lactonen **90** und **89** wurden auch die offenkettigen mono- und dichlorierten Ester **103** und **104** auf ihre biologische Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* getestet.



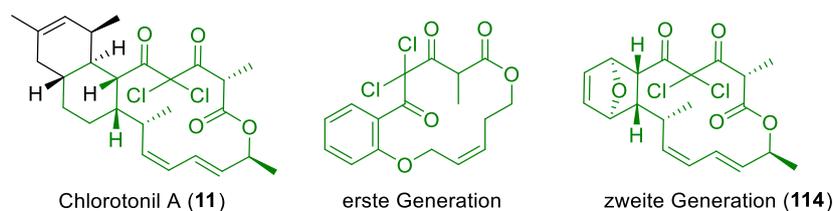
**Abbildung 4.3:** Derivate der ersten Generation die auf biologische Aktivität untersucht wurden.

Durchgeführt wurden die Assays von Dr. Jana Held am Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen. Die auf die Substrate angewendeten Assays untersuchen den Einfluss der Testverbindungen auf das Wachstum von *Plasmodium falciparum* (Stamm 3D7) in Erythrozyten. Als Indikator für das Wachstum der Parasiten diene das wasserlösliche Protein HRP-2 (auch HRP-II, Histidinreiches Protein II), das von *P. falciparum* synthetisiert und von den infizierten Erythrozyten an die Umgebung abgegeben wird.<sup>[34]</sup> Der Nachweis des HRP-2 erfolgte über einen Sandwich-ELISA mit 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin als Indikator. Dabei diene ein immobilisierter monoklonaler IgM Antikörper (MPFM-55A) als Fängerantikörper, und ein mit Meerrettichperoxidase gekoppelter monoklonaler IgG (MPFG-55G) als Detektionsantikörper.<sup>[35]</sup> Die Testsubstanzen wurden für zwei Tage mit den mit Parasiten infizierten Erythrozyten kultiviert, und die hämolysierte Kultivierungslösung mittels ELISA auf den Gehalt an HRP-2 untersucht.

Keine der getesteten Substanzen zeigte eine hohe Aktivität gegen *P. falciparum* und die ermittelten  $IC_{50}$ -Werte lagen bei  $>55 \mu\text{M}$ . Verglichen mit der Aktivität von Chlorotonil A (**11**) ( $IC_{50} = 9.1 \text{ nM}$ ) kann davon gesprochen werden, dass die Substrate keine spezifische Aktivität gegen Plasmodien aufweisen. Damit konnte gezeigt werden, dass das essenzielle und einmalige Strukturmotiv des *gem*-Dichlor-1,3-diketons nicht alleine für die Aktivität des Chlorotonil A (**11**) verantwortlich ist. Es scheinen weitere strukturelle und eventuell elektronische Anforderungen zu bestehen, um aus dem Dichlordiketon eine Verbindung zu schaffen, die eine Aktivität gegen *P. falciparum* aufweist. Aus diesem Grund wurde mit der Synthese einer zweiten Generation an Derivaten begonnen, deren Struktur der von Chlorotonil A (**11**) deutlich ähnlicher ist.

## 4.6 Design und Retrosynthetische Analyse der Derivate der zweiten Generation

Für die zweite Generation an Chlorotonil A-Derivaten wurde die Struktur des Makrolactons im Vergleich zum Naturstoff nicht verändert. Bei der ersten Generation wurde nur die Ringgröße des Makrolactons und das *gem*-Dichlor-1,3-diketon für das Design der Derivate berücksichtigt. Die *trans*-Dekalin-Einheit des Chlorotonil A (**11**) sollte in den neuen Derivaten durch einen Cyclohexylring an der entsprechenden Stelle ersetzt werden, welcher im Gegensatz zu dem aromatischen Rest der ersten Generation sowohl sterisch als auch elektronisch den Verhältnissen im Naturstoff näherkommt.

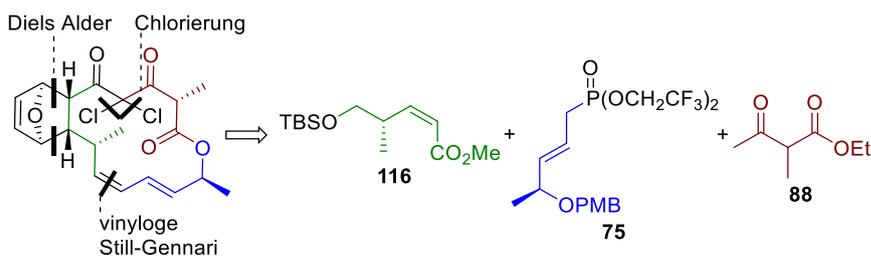
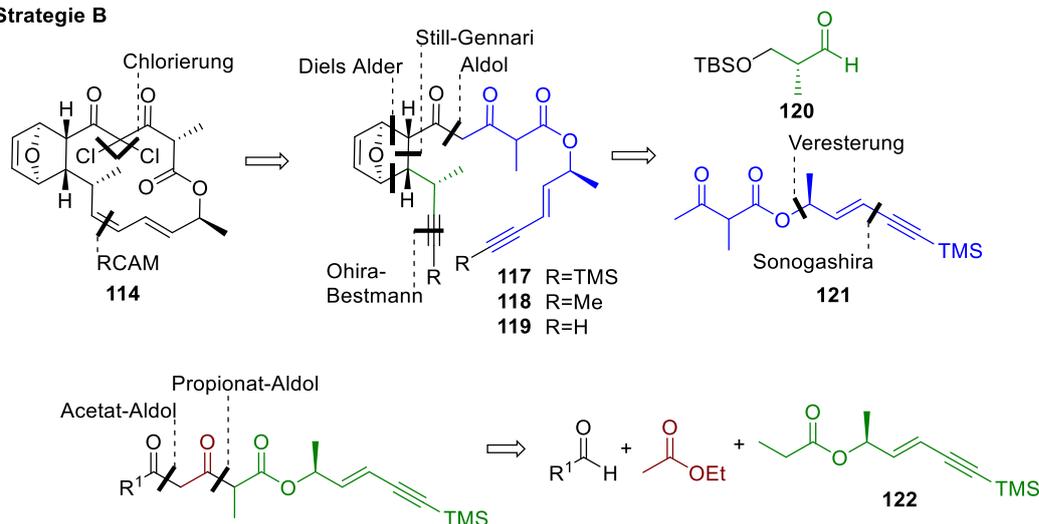


**Abbildung 4.4:** Struktur von Chlorotonil A (**11**) und den Derivaten der ersten und zweiten Generation.

Zudem sollte die Frage geklärt werden, ob es sich bei dem Makrolacton um das Pharmakophor des Chlorotonil A (**11**) handelt, oder ob die Anwesenheit des *trans*-Dekalin-Restes für die Aktivität gegen Plasmodien essenziell ist. Mit den zuvor (Schema 4.5) etablierten selektiven Bedingungen zur Monochlorierung von 2,4-Diketoestern in der 3-Position sollte außerdem der Frage nachgegangen werden, welche Aktivität die einfach chlorierten Derivaten besitzen.

Die retrosynthetische Zerlegung des Zielmoleküls **114** sah - wie auch schon für die erste Generation und die Synthese des Naturstoffs selbst - eine Chlorierung als letzten Schritt der Synthese vor. Für den Rest des Moleküls wurden zwei unterschiedliche Strategien A und B (Schema 4.8) erwogen. In beiden Strategien sollte der dem Makrolacton annilierte Sechsering über eine Diels-Alder-Reaktion zwischen Furan (**115**) und dem Dienophil **116** (drei Stufen ausgehend von (*R*)-Roche-Ester) aufgebaut werden. Strategie A sah eine vinyloge Still-Gennari-Olefinierung vor um das

(*E,Z*)-Dien aufzubauen und die Addition eines  $\beta$ -Ketoesters, um das Diketon in das Molekül zu bringen. Diese Strategie folgt der Route zum Aufbau des Makrolactons, die auch für die Totalsynthese des Chlorotonil A (**11**) (Schema 4.2) Anwendung fand.<sup>[12]</sup> Der Ringschluss würde wie dort auch über eine  $\text{BF}_3$ -vermittelte Sequenz aus PMB-Entschützung und Makrolactonisierung erreicht werden.

**Strategie A**

**Strategie B**


**Schema 4.8:** Retrosynthetische Analyse der Chlorotonil A-Derivate der zweiten Generation.

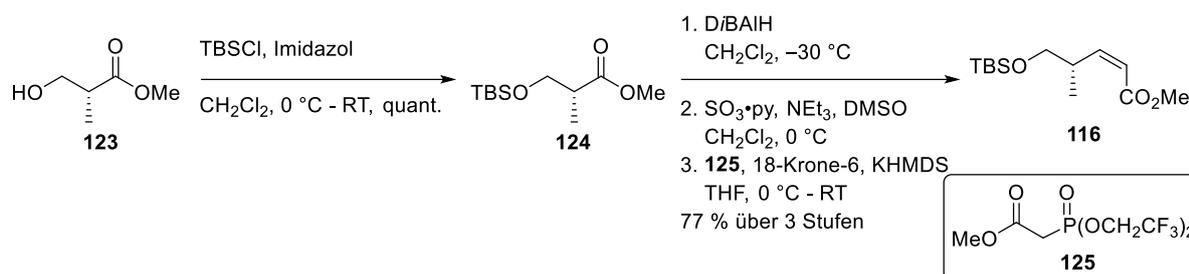
Bei der alternativen Route zu den Zielmolekülen (Strategie B) soll das Dien des Makrozyklus durch ringschließende Alkinmetathese, gefolgt von einer (*Z*)-selektiven Hydrierung<sup>[36]</sup> aufgebaut werden. Bei der Alkinmetathese sollten wieder der Katalysator **60** für terminale Alkine von Tamm *et al.*<sup>[24]</sup>, als auch der Katalysator von Fürstner *et al.*<sup>[25]</sup> für interne Alkine getestet werden. Um einen guten und effizienten Zugang zu beiden Substraten zu gewährleisten, sollten beide Alkine zunächst mit einer TMS-Schutzgruppe versehen und diese direkt vor der Metathese abgespalten und gegebenenfalls methyliert werden. Für den Aufbau des Diketoesters (in **117-119**) zog man in Betracht eine direkte Addition des doppelt deprotonierten  $\beta$ -Ketoesters **121**

## Synthese von Chlorotonil A-Derivaten

mit dem Aldehyd **120**, oder einen stufenweisen Aufbau über eine Aldolreaktion mit Ethylacetat gefolgt von einer Propionat-Aldolreaktion mit Ester **122** durchzuführen. Insbesondere auf Grund der Erfahrung, dass sich komplexere  $\beta$ -Ketoester teilweise nur schlecht in Aldolreaktionen umsetzen lassen, wurde ein stufenweiser Aufbau des gewünschten Strukturmotives erwogen.

## 4.7 Untersuchungen zur Synthese der Derivate der zweiten Generation

Zuerst wurde - Strategie A (Schema 4.8) folgend - das Dienophil **116** mit der (Z)-konfigurierten Doppelbindung synthetisiert (Schema 4.9). Dazu wurde der (R)-Roche-Ester (**123**) TBS-geschützt und nachfolgend in einer Sequenz aus Reduktion, Oxidation und Still-Gennari-Olefinierung zum (Z)-Ester **116** umgesetzt.

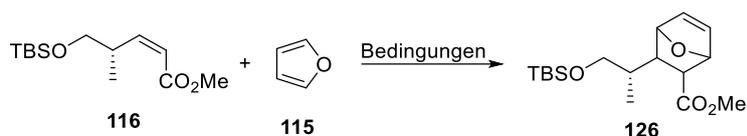


**Schema 4.9:** Synthese des (Z)-Dienophils **116**.

Das so erhaltenen Dienophil **116** sollte nachfolgend mit Furan (**115**) zum entsprechenden Diels-Alder-Produkt **126** umgesetzt werden (Tabelle 4.1). Es zeigte sich dabei, dass das gewünschte Produkt weder unter thermischen Bedingungen (Einträge 1 und 2), noch durch den Zusatz von Lewisäuren (Einträge 3-6) oder durch das Anlegen großen Drucks (Einträge 7 und 8) erhalten werden konnte. Lediglich mit einer Kombination aus hohem Druck (4 kbar) und Diethylaluminiumchlorid als Lewisäure konnte das Diels-Alder-Produkt **126** erhalten werden (Einträge 9 und 10). Das Ergebnis ist insofern nicht überraschend, da Diels-Alder-Reaktionen mit Furan bisher nur mit doppelt aktivierten oder einfach substituierten Dienophilen bekannt sind.<sup>[37]</sup> Da eine Anlage zur Erzeugung des benötigten hohen Drucks jedoch nicht während der gesamten Zeit zur Verfügung stand, sollte zunächst eine Syntheseroute ohne Vorhandensein des annilierten Sechsrings etabliert werden.

## Synthese von Chlorotonil A-Derivaten

**Tabelle 4.1:** Bedingungen für die Diels-Alder-Reaktion zwischen Furan (**115**) und Dienophil **116**.

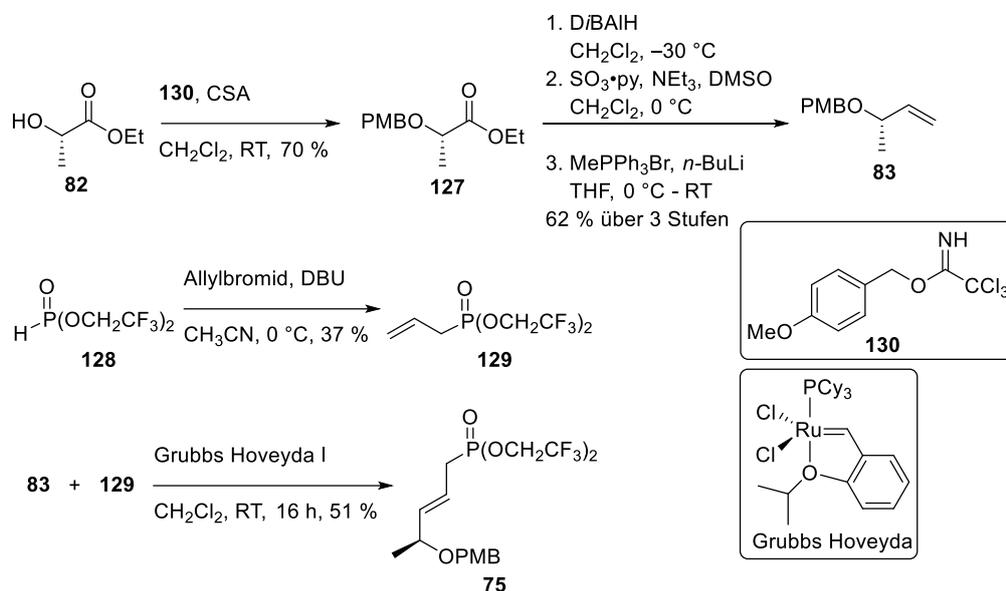


Eintrag	Lewisäure	Druck	Lösungsmittel	Temp./Zeit	Ergebnis
1	-	1bar	Toluol	110 °C/24 h	kein Umsatz
2	-	1bar	Mesitylen	165 °C/24 h	kein Umsatz
3	BCl <sub>3</sub>	1bar	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C – -20 °C/2 h	Zersetzung
4	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	1bar	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20 °C/3 h	Zersetzung
5	Al <sub>3</sub> Cl	1bar	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40 °C/5 h	kein Umsatz
6	AlEt <sub>2</sub> Cl	1bar	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40 °C/5 h	kein Umsatz
7	-	14 kbar	--	RT/24 h	kein Umsatz
8	-	10 kbar	Et <sub>2</sub> O	RT/24 h	kein Umsatz
9	AlEt <sub>2</sub> Cl	14 kbar	-	RT/24 h	Spuren
10	AlEt <sub>2</sub> Cl	4 kbar	-	RT/24 h	30 %

Diese Syntheseroute führt dann zu Lacton **127**, das das Lacton des Chlorotonil A ohne jeden Rest repräsentiert und ebenfalls wertvolle Informationen für die Struktur-Aktivitätsbeziehung liefert.

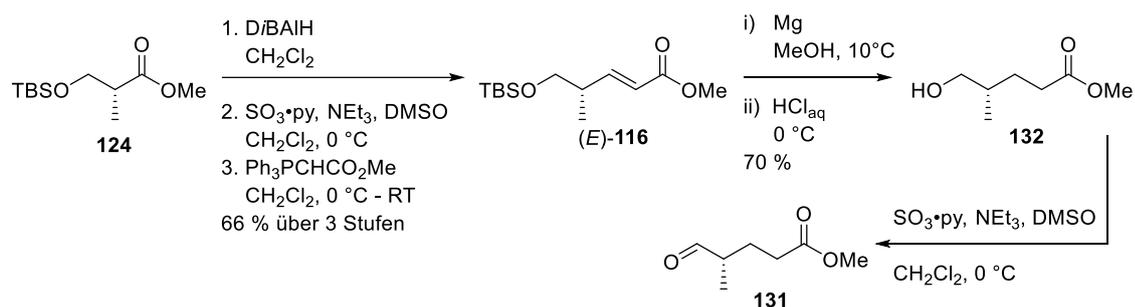
Das Phosphonat **75** für die vinyloge Still-Gennari-Olefinierung wurde ausgehend von (*S*)-Ethyllactat (**82**) in Anlehnung an die für die Totalsynthese des Chlorotonil A (**11**) verwendete Route hergestellt.<sup>[12]</sup> Nach PMB-Schützung der Hydroxygruppe wurde der Ester **127** zum Alkohol reduziert, dieser mittels einer Parikh-Doering-Oxidation oxidiert und anschließend mittels Wittig-Reaktion in das Olefin **83** überführt. Metathese zwischen den beiden Olefinen **83** und **129** unter Verwendung des Grubbs-Hoveyda-Katalysators gab schließlich das benötigte Allylphosphonat **75**.

Die Synthese des Aldehyds **131** für die vinyloge Still-Gennari-Olefinierung begann mit TBS-Roche-Ester **124**, der in einer Sequenz aus Reduktion, Oxidation und Wittig-Reaktion in den (*E*)-**116** überführt wurde (Schema 4.11).



**Schema 4.10:** Synthese des Allylphosphonats **75** für die vinyloge Still-Gennari-Olefinierung.

Der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Esters **116** wurde mit Magnesium in Methanol<sup>[38]</sup> reduziert, wobei bei der Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure die primäre TBS-Gruppe zu Alkohol **132** entschützt wurde. Nach Parikh-Doering-Oxidation wurde der Aldehyd **131** als Substrat für die geplante vinyloge Still-Gennari-Reaktion erhalten.

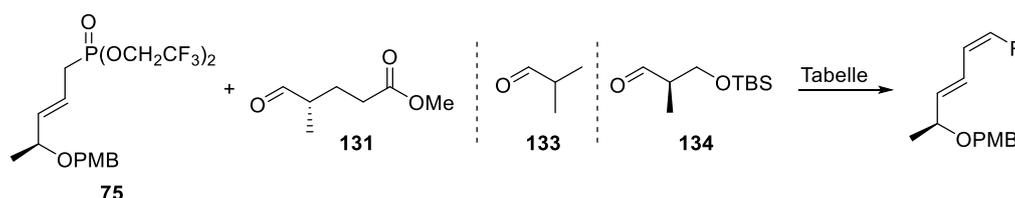


**Schema 4.11:** Synthese des Aldehyds **131**.

Dieser Aldehyd **131** und das Still-Gennari-Phosphonat **75** wurde unter den publizierten Bedingungen<sup>[12]</sup> (Tabelle 4.2, Eintrag 3) und Variationen davon (Einträge 1-4) umgesetzt, ohne jedoch das (*E,Z*)-Dien in zufriedenstellenden Ausbeuten isolieren zu können. Aus diesem Grund wurden alle nachfolgenden Versuche der Optimierung

der Reaktion mit dem kommerziell erwerblichen Aldehyd **133** oder mit dem einfacher zugänglichen Aldehyd **134** als Testsubstrate durchgeführt. Variation der Base in Anlehnung an das Protokoll von Roush *et al.*<sup>[39]</sup> brachte ebenso wenig Erfolg wie verschiedene Äquivalente des Aldehyds und unterschiedliche Reaktionszeiten. Wenn ein Produkt erhalten wurde (Einträge 7 und 8), so war dieses stark mit nicht identifizierbaren Verbindungen verunreinigt.

**Tabelle 4.2:** Bedingungen für die vinyloge Still-Gennari-Olefinierung

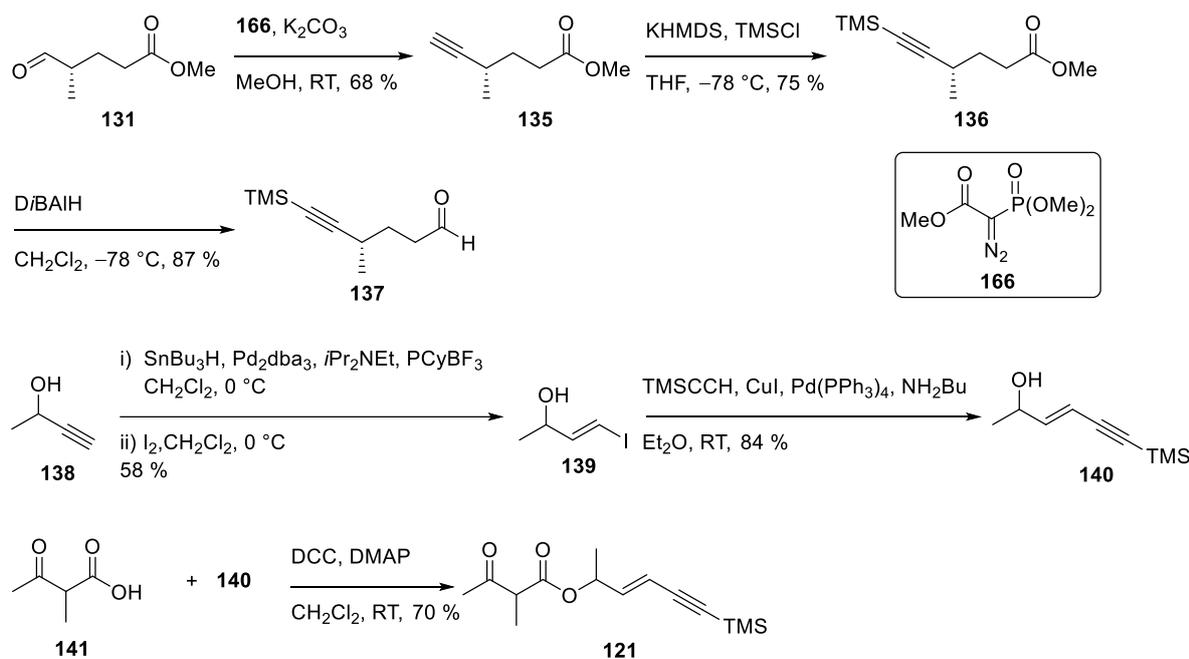


Eintrag	Aldehyd (Äq.)	Bedingungen	Ergebnis
1	<b>131</b> (1.0)	KHMDS, 18-K-6, THF, -78 °C	--
2	<b>131</b> (5.0)	KHMDS, THF, -78 °C	<4%
3	<b>131</b> (5.0)	KHMDS, Et <sub>2</sub> O, -78 °C	<5 %
4	<b>133</b> (1.5)	KHMDS, Et <sub>2</sub> O, -78 °C	5 %
5	<b>133</b> (8.0)	<i>n</i> -BuLi, Et <sub>2</sub> O, -78 °C	kein Produkt
6	<b>133</b> (1.5)	KHMDS, Et <sub>2</sub> O, -78 °C	kein Produkt
7	<b>134</b> (1.5)	KHMDS, Et <sub>2</sub> O, -78 °C	<15%
8	<b>134</b> (6.0)	KHMDS, Et <sub>2</sub> O, -78 °C	<20 %
9	<b>134</b> (1.5)	KHMDS, THF, -78 °C	kein Produkt

Da über eine vinyloge Still-Gennari-Olefinierung die gewünschten Substrate nicht zugänglich waren, wurde von nun an die Synthesestrategie B (Schema 4.8) verfolgt. Wegen des fehlenden dauerhaften Zugangs zu einer Hochdruckanlage, der für den Aufbau des annilierten Sechsrings von **114** nötig ist, wurde auch für diese Strategie zunächst auf den Aufbau dieses Sechsrings verzichtet.

Ausgehend von dem Aldehyd **131** wurde das für die geplante Ringschlussmetathese benötigte Alkin mittels einer Ohira-Bestmann-Reaktion (Schema 4.12) installiert. Das terminale Alkin **135** wurde mit einer TMS-Gruppe geschützt und der Ester **136** in den Aldehyd **137** überführt. Die Synthese des als Westfragment fungierenden  $\beta$ -Ketoesters **121** begann mit *rac*-3-Butin-2-ol (**138**). Das Racemat sollte nach Etablie-

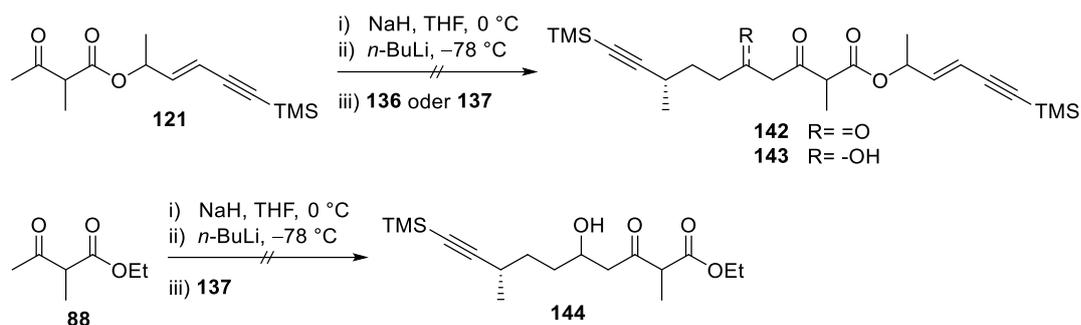
rung des Syntheseweges durch das enantiomenreine (*S*)-3-Butin-2-ol ersetzt werden. Nach palladiumkatalysierter Hydrostannylierung der Dreifachbindung wurde die Organozinnspezies direkt mit Iod in das Iodid **139** überführt. Die Sonogashira-Kupplung des Vinyljodids **139** mit TMS-Acetylen führte zum Eninalkohol **140**, der nach Kupplung mit  $\beta$ -Ketosäure **141** direkt den  $\beta$ -Ketoester **121** ergab.



**Schema 4.12:** Synthese von Aldehyd **137** und  $\beta$ -Ketoester **121**.

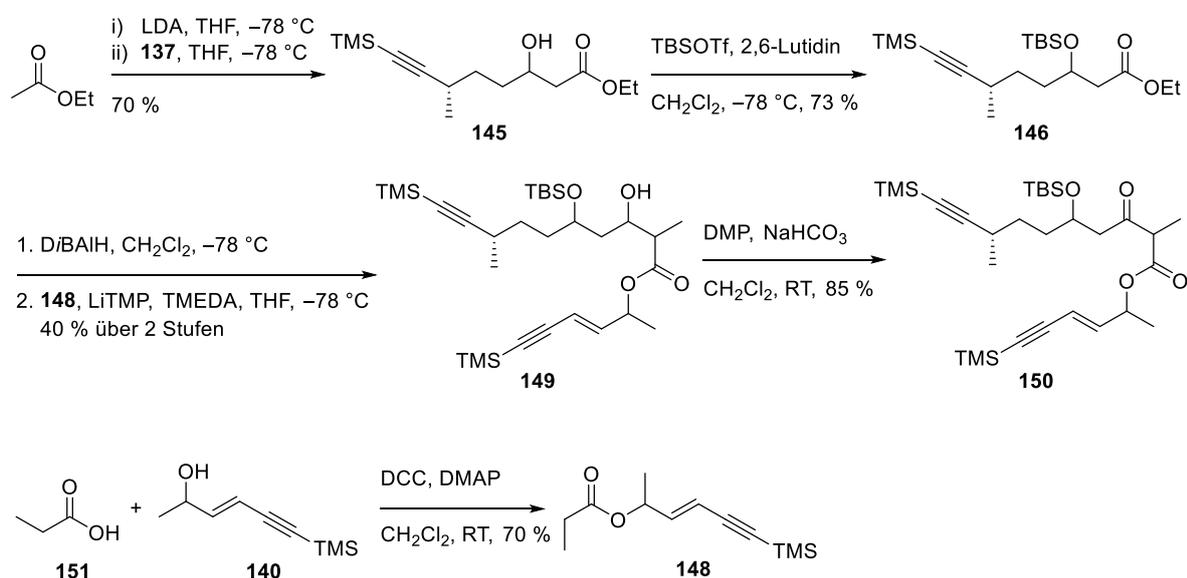
Nachfolgend wurden Versuche unternommen den Aldehyd **137** mit dem  $\beta$ -Ketoesters **121** zu verknüpfen (Schema 4.13). Es blieben jedoch alle Versuche erfolglos den doppelt deprotonierten Ester **121** mit dem Aldehyd **137** zur Reaktion zu bringen. Wurde statt eines Aldehyds der Ester **136** eingesetzt, um direkt Diketoester **142** zu erhalten, konnte ebenfalls kein Umsatz beobachtet werden. Auch Versuche den Aldehyd **137** mit dem doppelt deprotonierten Ethylester **88** umzusetzen gelangen nicht.

## Synthese von Chlorotonil A-Derivaten



**Schema 4.13:** Erfolgreiche Versuche der direkten Synthese der  $\beta$ -Ketoester.

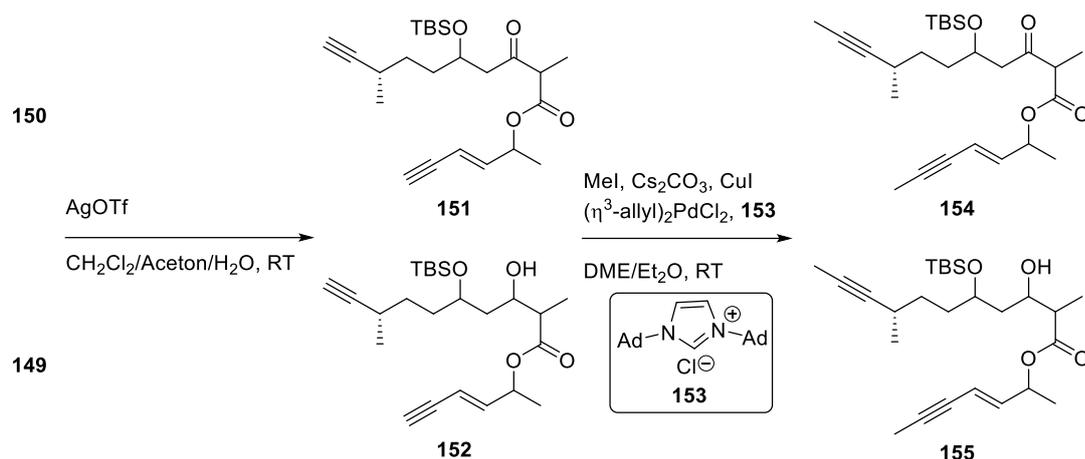
Auf Grund dieser Ergebnisse wurde mit dem mehrstufige Aufbau des  $\beta,\delta$ -Diketoesters über eine Acetat-Aldol- und eine Propionat Aldolreaktion (Schema 4.8) begonnen.



**Schema 4.14:** Synthese des Metathesevorläufers **149** über eine Acetat- und Propionat -Aldolreaktion.

In einem ersten Schritt wurde dazu der Aldehyd **137** mit dem aus EtOAc und LDA erzeugten Enolat zum  $\beta$ -Hydroxyester **145** umgesetzt. Anstatt diesen sekundären Alkohol zum Keton zu oxidieren, wurde er zunächst TBS-geschützt, um sicherzustellen, dass es zu keinen ungewünschten Reaktionen des Ketons kommt. Mit *Di*BAlH wurde der Ester **146** direkt in den Aldehyd **147** überführt, und dieser in einer Aldolreaktion mit dem Propionat **148** in Alkohol **149** überführt. Diese Reaktion bedurfte einiger Optimierung, bis sich schließlich herausstellte, dass je zwei Äquivalente LiTMP und TMEDA das gewünschte Produkt in brauchbaren Ausbeuten ergeben.

## Synthese von Chlorotonil A-Derivaten



**Schema 4.15:** Fertigstellung der Substrate **154** und **155** für die Alkinmetathese.

Mit Dess-Martin-Periodinan konnte der sekundäre Alkohol **149** schließlich in den  $\beta$ -Ketoester **150** überführt werden. Die selektive Entschützung der TMS-Gruppen an den Alkinen in Anwesenheit der TBS-Gruppe gelang durch den Einsatz von Silbertriflat.<sup>[40]</sup> Somit war die Synthese der Substrate (**151** und **152**) für den Katalysator für terminale Alkine abgeschlossen. Um diese in die methylierten Alkine zu überführen, wurden eine Sonogashira-Kupplung mit Methyljodid durchgeführt.<sup>[41]</sup>

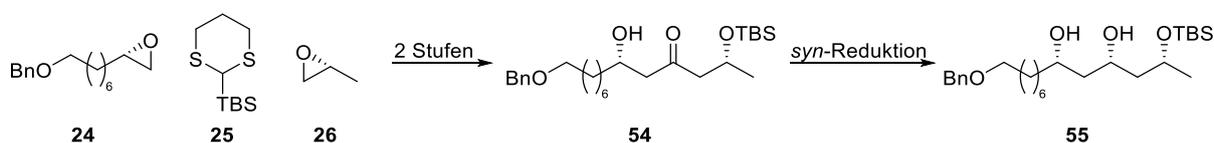
Die internen Alkine **154** und **155** wurden mit dem von Fürstner *et al.* entwickelten Nitrido-Molybdän-Präkatalysator **61** nach dessen Aktivierung *in situ* umgesetzt, ohne dass es jedoch zur Bildung der zyklischen Produkte **156** oder **157** kam. Auch die Versuche die freien Alkine **151** und **152** oder die TMS-Alkine **149** und **150** mit diesem Katalysator umzusetzen blieben erfolglos. Der Einsatz des Alkinmetathese-Katalysators von Tamm *et al.* für die terminalen Alkine **151** und **152** sowie das TMS-Alkine **150** lieferte nie das gewünschte Produkt, sondern lediglich die Ausgangsverbindungen.

Auf Grund mangelnder Zeit war es nicht möglich noch andere Herangehensweisen zum Ringschluss zu untersuchen.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

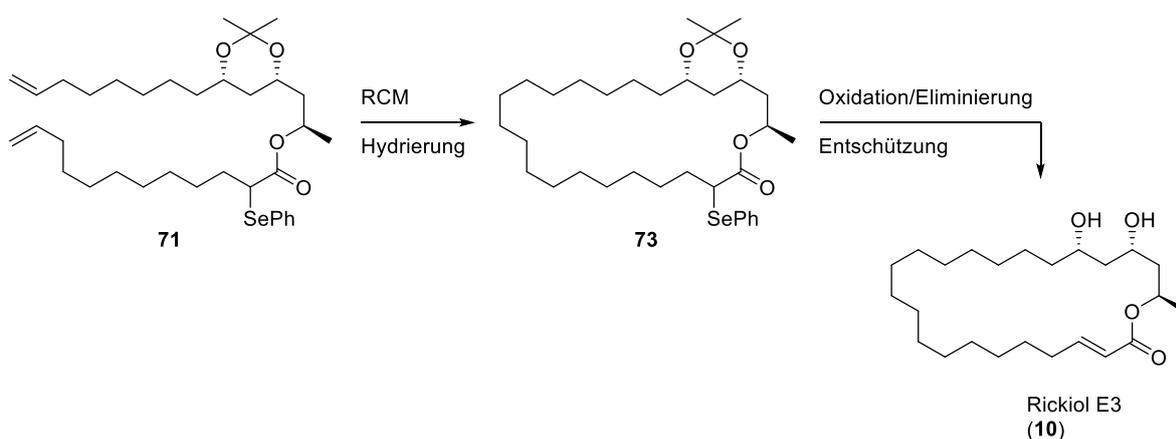
### 5.1 Totalsynthese von Rickiol E3

Ausgehend von Octandiol **39** wurde der Naturstoff Rickiol E3 (**10**) in der längsten linearen Sequenz von 16 Stufen und einer Gesamtausbeute von 2.4 % synthetisiert. Der Vergleich der spektroskopischen Daten (NMR) mit denen des isolierten Naturstoffes zeigte, dass diese übereinstimmen, womit die postulierte Struktur bestätigt wurde.



**Schema 5.1:** Aufbau der drei Stereozentren in der Synthese von Rickiol E3 (**10**).

Einen Schlüsselschritt der Synthese des Nordfragments stellte die Verknüpfung des TBS-Dithians **25** mit den beiden chiralen Epoxiden **24** und **26** dar (Linchpin-Kupplung, Schema 5.1). Das dritte Stereozentrum des Moleküls wurde durch eine selektive *syn*-Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons **54** aufgebaut.



**Schema 5.2:** Makrolactonisierung und Abschluss der Synthese von Rickiol E3 (**10**).

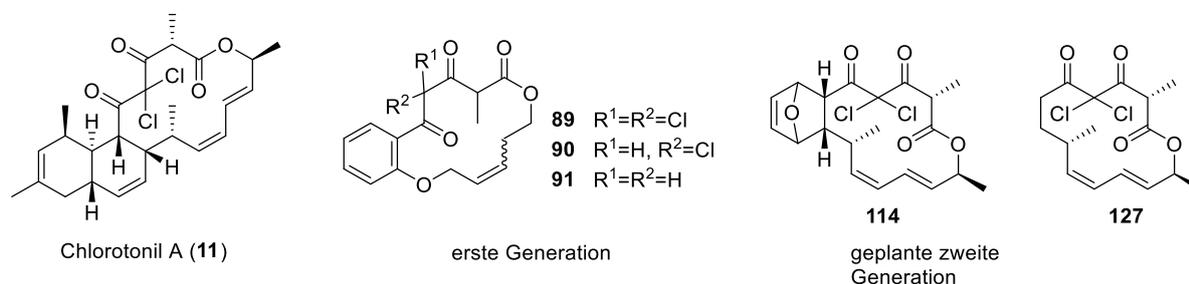
Für den Ringschluss wurden sowohl Alkinmetathesen (RCAM), als auch Olefinmetathesen (RCM) getestet, wobei nur mit Letzteren eine Zyklisierung zu beobachten war. Im Folgenden konnten jedoch keine Bedingungen für eine selektive Hydrierung der isolierten Doppelbindung in Anwesenheit der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons gefun-

den werden. Dieses Selektivitätsproblem konnte durch ein Südfragment, das einen Selenoether in  $\alpha$ -Position trägt, behoben werden. Die Reduktion der Doppelbindung gelang mit Diimid in guten Ausbeuten und das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton wurde im Anschluss durch Oxidation/Eliminierung des Selenoethers erzeugt. Eine Acetalentschützung schloss die Synthese des Rickiol E3 (**10**) ab.

Mit der erfolgreichen Synthese von Rickiol E3 wurde ein wichtiger Grundstein für einen synthetischen Zugang zu den anderen Rickiolen gelegt. Das im Zuge dieser Arbeit synthetisierte Nordfragment kann für die Synthese aller Rickiole verwendet werden, sodass lediglich andere Südfragmente synthetisiert werden müssen, um die verschiedenen Rickiole auf synthetischem Weg zu erhalten.

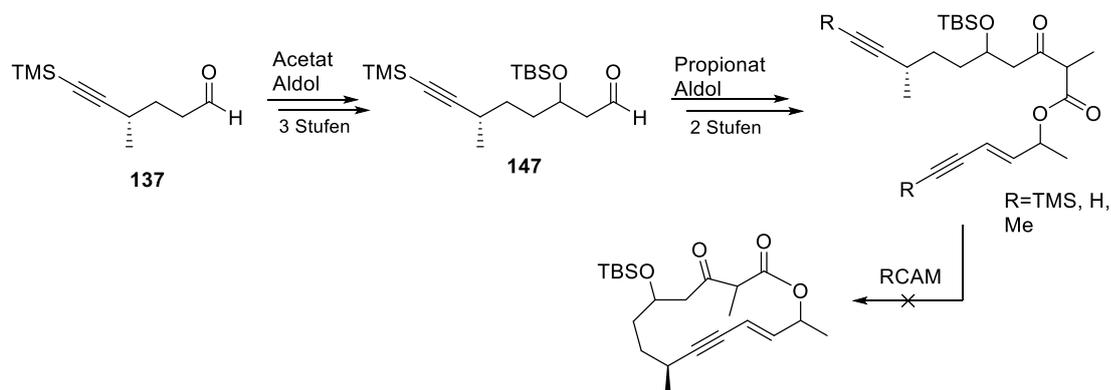
## 5.2 Synthese von Chlorotonil A-Derivaten

Eine erste und stark vereinfachte Generation von Derivaten des extrem potenten Naturstoffes Chlorotonil A (**11**) konnte in fünf Stufen ausgehend von Salicylaldehyd (**93**) synthetisiert werden. Die Evaluation der anti-Malaria-Aktivität dieser Derivate zeigte jedoch, dass diese im Gegensatz zum Naturstoff selbst nicht gegen *P. falciparum* aktiv sind. Somit wurde gezeigt, dass das einzigartige *gem*-Dichlor-1,3-diketon des Chlorotonil A nicht alleine ausreichend ist, um gegen Plasmodien aktive Verbindungen zu erhalten.



**Abbildung 5.1:** Chlorotonil A (**11**) und die Derivate der ersten und zweiten Generation.

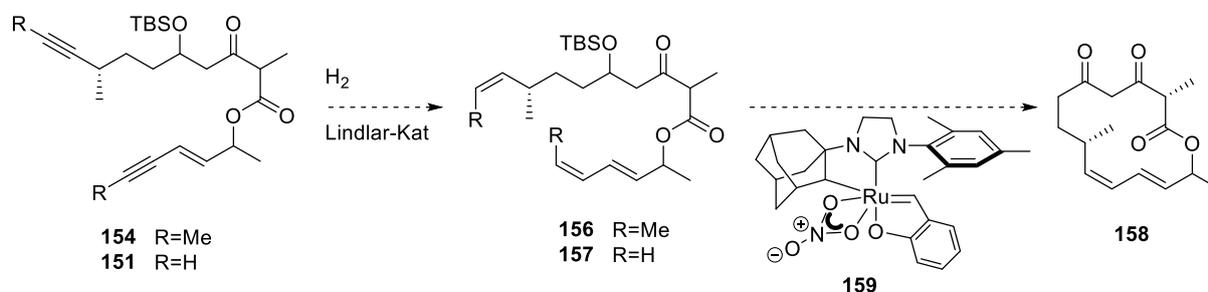
Die Struktur der Derivate der zweiten Generation orientierte sich deutlich mehr an Chlorotonil A (**11**) selbst. So wurde das 14-gliedrige Lacton komplett übernommen und nur das Decalin-System des Naturstoffes durch einen Cyclohexylring ersetzt (**114**) oder vollständig entfernt (**127**).



**Schema 5.3:** Aufbau des  $\beta,\delta$ -Diketoesters zur Synthese der Derivate der zweiten Generation.

Bei der Synthese dieser Derivate kam es zu einigen Schwierigkeiten, da der  $\beta,\delta$ -Diketoester nicht wie bei den Derivaten der ersten Generation in einem Schritt

aufgebaut werden konnte. Stattdessen musste über eine Acetat-Aldolreaktion und eine Propionat-Aldolreaktion das gewünschte Strukturmotiv aufgebaut werden (Schema 5.3). Die Derivate konnten dennoch nicht fertiggestellt werden, da die zum Ringschluss geplante Alkinmetathese nie zum gewünschten Produkt führte.



**Schema 5.4:** Möglicher Weg zur Synthese des unchlorierten Derivats **158**.

Ausgehend von den bereits synthetisierten Dialkinen **151** oder **154** könnte in zukünftigen Arbeiten versucht werden diese in die entsprechenden Olefine zu überführen und einen Ringschluss mit einer (*Z*)-selektiven Olefinmetathese<sup>[42]</sup> zu erreichen. Das unchlorierte Derivat **158** könnte dann mit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methode (siehe 4.4) monochloriert oder mit der Methode aus der Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**) dichloriert werden. Mit dem Test der Derivate auf ihre Aktivität gegenüber *P. falciparum* könnten vermutlich bessere Aussagen über das Pharmakophor des Naturstoffes getroffen werden.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Wenn nicht anders angegeben, wurden alle im Folgenden beschriebenen Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) und in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Für luft- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurde die Schlenktechnik angewandt. Sofern nicht explizit erwähnt wurden alle Reaktionen mit Magnetrührern gerührt. Zur Kühlung von Reaktionslösungen wurden Bäder mit Eiswasser (0 °C) beziehungsweise mit Aceton/Trockeneis (> -78 °C) verwendet. Zum Heizen kamen Siliconölbäder zum Einsatz, deren Temperatur mit einem Kontaktthermometer überwacht wurde. Die angegebenen Temperaturen sind als Badtemperaturen zu verstehen. Kommerziell erworbene Reagenzien und Lösungsmittel wurden ohne vorherige Reinigung verwendet, wenn dies nicht explizit anders erwähnt ist.

#### Lösungsmittel

Dichlormethan wurde unter Inertgasatmosphäre über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert. Triethylamin, Chlortrimethylsilan und Diisopropylamin wurden unter Inertgasatmosphäre zum Sieden erhitzt und abdestilliert. Die folgenden Lösungsmittel wurden in trockener Form kommerziell erworben und direkt eingesetzt: Acetonitril, Aceton, Benzol, Chloroform, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Essigsäureethylester, Methanol, Tetrahydrofuran, Toluol (*Acros Organics* bzw. *Sigma Aldrich*).

#### Chromatographie

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60M (Korngröße: 40-63µm) der Firma *Macherey-Nagel* eingesetzt und das Lösungsmittel unter leichtem Überdruck durch die Säule gepumpt. Säulendurchmesser und Füllhöhe wurden der Substanzmenge und dem vorliegenden Trennproblem angepasst. Die Eluenten wurden direkt vor

Gebrauch gemischt und sind im Folgenden als Volumen/Volumen angegeben. Zur analytischen Dünnschichtchromatographie kamen mit Kieselgel beschichtete (Schichtdicke: 200  $\mu\text{m}$ ) Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Typ: 60F254) der Firma *Macherey-Nagel* zur Anwendung. Visualisierung erfolgte nach Entwicklung mit UV-Licht (Wellenlänge: 254 nm) und/oder Färben mit Kaliumpermanganat-, Cer(IV)- oder Anisaldehyd-Tauchreagenzien.

Analytische HPLC wurde mit Geräten von *Merck Hitachi* (Interface D-7000, UV-Detektor L-7400, Pump L-7150) und Säulen von *Daicel Chemical Industries* durchgeführt.

Für GC-Analysen kamen Gaschromatographen von *Hewlett Packard* (HP-6890 GC-Series) zum Einsatz. Als chirale Säule diente eine Hydrodex® $\beta$ -6-TBDM (25 m  $\times$  0.25 mm), als achirale Säule eine OPTIMA5 (0.25  $\mu\text{m}$ , 30 m  $\times$  0.32 mm).

### Drehwerte

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 341 der Firma *Perkin-Elmer* bei 20 °C in einer Quarzglasküvette (10 cm Schichtdicke) bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie) gemessen. Die Drehwerte  $\alpha$  sind in Grad (°) und die zugehörige Konzentration  $c$  in g pro 100 mL angegeben.

### NMR-Spektroskopie

$^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DXP-400 und DXP-500 der Firma *Bruker* bei 25 °C aufgenommen, falls nicht anders angegeben. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in ppm angegeben und auf das Restprotonensignal des verwendeten Lösungsmittels kalibriert ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 7.26$  ppm, MeOH:  $\delta = 4.87$  ppm, PhMe:  $\delta = 2.09$  ppm,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta = 5.32$  ppm,  $\text{CD}_3\text{CN}$ :  $\delta = 1.94$  ppm). Die Kopplungskonstanten sind in Hz angegeben. Die folgenden Abkürzungen wurden zur Kennzeichnung der Signalmultiplizität verwendet: s: Singulett, bs: breites Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, p: Pentett, m: Multipllett.

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DXP-400 und DXP-500 der Firma *Bruker* breitbandenkoppelt bei 25 °C aufgenommen, falls nicht anders angegeben. Die chemische Verschiebung ( $\delta$ ) ist in ppm angegeben und auf das Signal des jeweiligen Lösungsmittels kalibriert ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 77.16$  ppm, MeOH:  $\delta = 49.00$  ppm, PhMe:  $\delta = 20.40$  ppm,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta = 54.00$  ppm,  $\text{CD}_3\text{CN}$ :  $\delta = 118.26$  ppm).

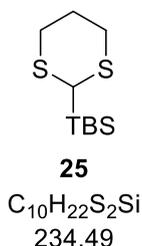
### **Massenspektrometrie**

Zur Messung hochaufgelöster Massenspektren (ESI-HRMS) diente ein Micromas LCT Gerät der Firma *Waters* mit Lock-Spray-Einheit. Die Injektion erfolgte im Loop Modus einer HPLC-Anlage der Firma *Waters* (Alliance 2695).

## 6.2 Synthesevorschriften

### 6.2.1 Totalsynthese von Rickiol E3 (10)

#### TBS-Dithian 25



*n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 31.9 mL, 79.8 mmol, 1.2 Äq.) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 1,3-Dithian (8.00 g, 66.5 mmol, 1.0 Äq.) in THF (150 mL) bei –30 °C gegeben und im Anschluss für eine Stunde gerührt. Die Lösung wurde auf –78 °C gekühlt und mit TBSCl (12.0 g, 79.8 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach Entfernen des Kältebades wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand im Vakuum destilliert (132 °C, 9.6 mbar), wodurch TBS-Dithian (**25**) (8.51 g, 26.3 mmol, 54 %) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.81 (s, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.73 – 2.68 (m, 2H), 2.14 – 1.95 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.12 (s, 6H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 32.66, 31.62, 27.15, 26.33, 17.80, –7.03 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[20]</sup>

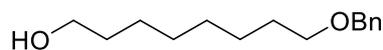
**(R)-Propylenoxid 26****26**C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O

58,08

(*R,R*)-Jacobsen-Präkatalysator (208 mg, 0.34 mmol, 0.2 mol%) wurde in Toluol (3 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Essigsäure (0.39 mL, 6.8 mmol, 4 mol%) versetzt. Die rote Lösung wurde für 30 Minuten im offenen Kolben gerührt, worauf hin sich die Lösung braun verfärbte. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur wurde der Rückstand für drei Stunden im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Propylenoxid (12.1 mL, 170 mmol, 1.0 Äq.) aufgenommen und im Anschluss auf 0 °C gekühlt. Nach der tropfenweisen Zugabe von Wasser (1.7 mL, 93.5 mmol, 0.55 Äq.) wurde die Reaktion für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt **26** (3.77 g, 64.9 mmol, 76 %) wurde durch direkte Destillation der Reaktionsmischung unter Kühlung der Vorlage gewonnen. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC (Chiracel OD-H, *n*-Hexan/EtOH = 99/1, 1 mL/min) nach Derivatisierung mit 2-Thionaphthalin bestimmt<sup>[21]</sup> und betrug >99 %. Als Vergleich diente derivatisiertes racemisches Propylenoxid.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.0 – 2.94 (m, 1H), 2.74 – 2.72 (m, 1H), 2.41 (dd, *J* = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 48.34, 48.12, 18.08 ppm.

**Monobenzyl octan-1,8-diol 40****40**C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

236,36

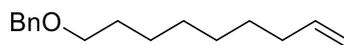
Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 2.72 g, 68.4 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem DMF (20 mL) wurde bei 0 °C mittels einer Transferkanüle eine Lösung von 1,8-Octandiol (10.0 g, 68.4 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem DMF (100 mL) gegeben. Nach Entfernen des Eisbades wurde die Reaktion für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend erneut auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Benzylbromid (9.70 mL, 82.1 mmol, 1.20 Äq.) über zehn Minuten hinweg wurde für weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (150 mL) beendet und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2/1) wurde das Produkt **40** (8.39 g, 35.5 mmol, 52 %) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 1/1) = 0.63;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.37 – 7.27 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 4H), 1.40 – 1.28 (m, 8H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 138.80, 128.47, 127.76, 127.61, 73.00, 70.60, 63.17 32.89, 29.86, 29.54 29.47, 26.25 25.80 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[43]</sup>

**Benzylalken 41****41**C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O

232,37

Eine Lösung von Alkohol **40** (2.00 g, 8.46 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (17 mL) wurde im offenen Kolben gerührt und nacheinander mit Tetrakisacetonitril Kupfer (I) triflat (159 mg, 423  $\mu$ mol, 0.05 Äq.), 2,2'-Bipyridin (66.1 mg, 423  $\mu$ mol, 0.05 Äq.), TEMPO (66.1 mg, 423  $\mu$ mol, 0.05 Äq.) und DMAP (103 mg, 843  $\mu$ mol, 0.10 Äq.) versetzt. Anschließend wurde der Kolben mit einem Septum verschlossen, mit Sauerstoff geflutet und gerührt, bis sich die rote Lösung grün verfärbte (2 Stunden). Nach Versetzen mit Wasser (60 mL) wurde mit Pentan (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der so gewonnene Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung direkt in die nachfolgende Wittig-Reaktion eingesetzt.

Eine Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (9.07 g, 25.4 mmol, 3.00 Äq.) in trockenem THF (130 mL) wurde bei 0 °C langsam mit NaHMDS (2 M in THF, 12.7 mL, 25.4 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Nach Entfernen des Eisbades wurde die gelbe Lösung für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend erneut auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe einer Lösung des Aldehyds in THF (10 mL) wurde die Reaktion für 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde daraufhin durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (60 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 60 mL) und Diethylether (60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer

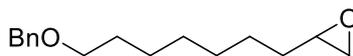
## Experimenteller Teil

Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O = 20/1) konnte das endständige Alken **41** (1.76 g, 7.57 mmol, 90 %) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 20/1) = 0.58;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.35 – 7.28 (m, 5H), 5.81 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.01 – 4.97 (m, 1H), 4.94 – 4.92 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.46 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.04 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.39 – 1.29 (m, 8H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 139.33, 138.85, 128.48, 127.77, 127.61, 114.29, 73.01, 70.64, 33.92, 29.90, 29.46, 29.21, 29.00, 26.28 ppm.

**rac-Benzylepoxid 24****rac-24**C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

248,37

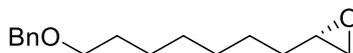
Eine Lösung von Alken **41** (1.76 g, 7.57 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Dichlormethan (70 mL) wurde bei 0 °C mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (6.62 g, 29.5 mmol, 3.90 Äq.) versetzt. Nach 20 Minuten wurde das Eisbad entfernt und die Reaktion für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) und gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 150 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (PE/Et<sub>2</sub>O = 5/1) lieferte das *rac*-Epoxid **24** (1.76 g, 7.08 mmol, 94 %) als farbloses Öl.

R<sub>f</sub> (PE/Et<sub>2</sub>O 5/1) = 0.40;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.35 – 7.27 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.92 – 2.88 (m, 1H), 1.75 – 2.73 (m, 1H), 2.46 (dd, *J* = 5.0, 2.6 Hz, 1H), 1.65 – 1.33 (m, 12H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 138.81, 128.48, 127.76, 127.61, 73.01, 70.58, 52.53, 47.27, 32.60, 29.86, 29.50, 26.23, 26.04 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[44]</sup>

**(S)-Benzylepoxid 24****24**C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

248,37

Vorschrift 1

Ligand **43** (18.7 mg, 28.6  $\mu$ mol, 0.1 mol-%) wurde bei Raumtemperatur in einer Titan-tetra*is*opropoxid-Lösung (0.01 M in Dichlormethan, 2.9 mL, 29  $\mu$ mol, 0.1 mol-%) für eine Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur und anschließend im Hochvakuum entfernt. Der verbleibende gelbe Rückstand wurde nacheinander mit Olefin **41** (6.65 g, 28.6 mmol, 1.0 Äq), Wasserstoffperoxid (30 % wässrige Lösung, 4.40 mL, 42.9 mmol, 1.5 Äq.), Diglym (450  $\mu$ L, 3.15 mmol, 0.11 Äq) und 1,2-Dichlorethan (1.4 mL) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Jeden zweiten Tag wurde Wasserstoffperoxid (1.5 mL, 14 mmol, 0.5 Äq.) zugegeben und die Reaktion für insgesamt sieben Tage gerührt. Die Reaktionslösung wurde direkt einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/EtOAc 10/1) unterzogen und ergab das Epoxid **24** (2.98 g, 12.0 mmol, 42 %) als farblose Flüssigkeit. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC (Chiracel OD-H, n-Hexan/EtOH 99/1, 1 mL/min) nach Derivatisierung mit 2-Thionaphthalin bestimmt<sup>[21]</sup> und betrug 99 %. Als Vergleich diente das derivatisierte racemische Epoxid.

Vorschrift 2

(*S,S*)-JACOBSEN-Präkatalysator **42** (27.9 mg, 46.2  $\mu$ mol, 0.5 mol%) wurde in Toluol (3 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Essigsäure (10.6  $\mu$ L, 185  $\mu$ mol, 2 mol%) versetzt. Die rote Lösung wurde für 30 Minuten im offenen Kolben gerührt, worauf hin sich die Lösung braun verfärbte. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur wurde der Rückstand für 2.5 Stunden im

Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Isopropanol (7 mL) aufgenommen und mit *rac*-Epoxid **24** (2.30 g, 9.26 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit Wasser (91.7 µL, 5.09 mmol, 0.55 Äq.) versetzt. Nach fünf Minuten bei 0 °C wurde das Eisbad entfernt und für 16.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittel Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O 5/1) gereinigt. Dabei wurde (*S*)-Benzylepoxid **24** (1.11 g, 4.46 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC (Chiracel OD-H, *n*-Hexan/EtOH 99/1, 1 mL/min) nach Derivatisierung mit 2-Thionaphthalin bestimmt<sup>[21]</sup> und betrug 98 %. Als Vergleich diente das derivatisierte racemische Epoxid.

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 5/1) = 0.40;

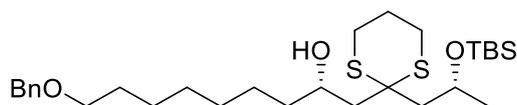
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.35 – 7.27 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.92 – 2.88 (m, 1H), 1.75 – 2.73 (m, 1H), 2.46 (dd, *J* = 5.0, 2.6 Hz, 1H), 1.65 – 1.33 (m, 12H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 138.81, 128.48, 127.76, 127.61, 73.01, 70.58, 52.53, 47.27, 32.60, 29.87, 29.50, 26.23, 26.04 ppm;

$[\alpha]_{589}^{20} = -6.7^\circ$  (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[44]</sup>

## Linchpin-Produkt 53

**53**

$$\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$$

$$540,94$$

Eine Lösung von TBS-Dithian (**25**) (1.73 g, 7.38 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem Diethylether (8.2 mL) wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 3.2 mL, 8.1 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und für zehn Minuten gerührt. Nach Kühlen auf  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von (*R*)-Propylenoxid **26** (389 mg, 6.71 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (13.4 mL) zugegeben (Spritzenpumpe, 1.2 mL/min) und im Anschluss für eine Stunde bei  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde schließlich eine Lösung des Epoxids **24** (2.00 g, 8.05 mmol, 1.2 Äq.) und HMPA (1.4 mL, 8.1 mmol, 1.2 Äq.) in Pentan (12.1 mL) zugegeben (Spritzenpumpe, 1.45 mL/min). Nach beendeter Zugabe wurde das Aceton/Trockeneis-Bad durch ein Eisbad ersetzt und die Reaktionslösung für eine Stunde gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (150 mL) wurde die Reaktion beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 200 mL) extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL), Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Filtern und Entfernen des Lösungsmittels ergab das Rohprodukt, aus dem nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O 5/1) das gewünschte Linchpin-Produkt **53** (2.89 g, 5.34 mmol, 80 %) als schwach gelbes Öl erhalten wurde.

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 5/2) = 0.45;

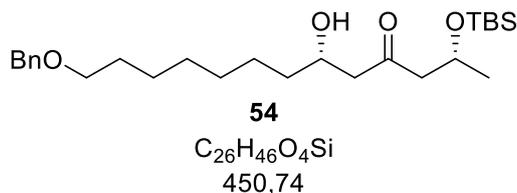
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.36 – 7.25 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.49 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.87 – 2.74 (m, 4H), 2.21 – 2.06 (m, 4H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.51 – 1.29 (m, 10 H), 1.24 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H) ppm;

## Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOD)  $\delta$  = 139.86, 129.37, 128.85, 128.64, 73.87, 71.42, 69.67, 67.79, 52.81, 39.87, 30.72, 30.63, 30.48, 27.34, 27.22, 27.11, 26.76, 26.62, 26.58, 26.51, 26.29, 18.88 –3.64, –3.67 ppm;

**HRMS (ESI):**  $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{S}_2\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet: 563.3025, gefunden: 563.3024;

$[\alpha]_{589}^{20} = -2.0$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$\beta$ -Hydroxyketon 54**

Eine Lösung von Thioketal **53** (2.43 g, 4.49 mmol, 1.00 Äq.) in Acetonitril/Wasser (4/1, 180 mL) wurde bei 65 °C gleichzeitig mit HgCl<sub>2</sub> (3.54 g, 13.0 mmol, 2.90 Äq.) und CaCO<sub>3</sub> (1.75 g, 17.5 mmol, 3.90 Äq.) versetzt und für zehn Minuten gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Verdünnen mit Diethylether (100 mL) wurde der Feststoff über Celite® filtriert und mit Diethylether nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen (2 x 50 mL), über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes (PE/EtOAc 5/1) wurde das Keton **53** (1.75 g, 3.88 mmol, 86 %) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 5/1) = 0.39;

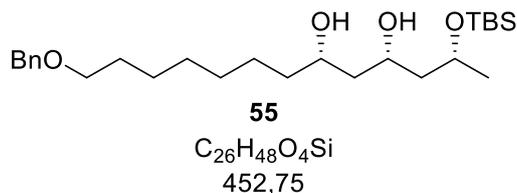
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.34 – 7.25 (m, 5H), 4.49 (m, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.67 (dd, *J* = 15.5, 7.1 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.52 (dd, *J* = 15.5, 5.2 Hz, 1H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.44 – 1.33 (m, 10H), 1.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 210.97, 139.85, 129.35, 128.84, 128.63, 73.86, 71.41, 68.64, 66.65, 53.89, 52.39, 38.38, 30.71, 30.60, 30.46, 27.20, 26.56, 26.34, 24.41, 18.83, -4.31, -4.70 ppm;

HRMS (ESI): C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 473.3063, gefunden: 473.3063;

$[\alpha]_{589}^{20}$  = 6.5° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

## Triol 55



Bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde eine Lösung des Ketons **54** (1.06 g, 2.35 mmol, 1.00 Äq.) in Diethylether (14 mL) nacheinander mit  $\text{Et}_3\text{N}$  (489  $\mu\text{L}$ , 3.53 mmol, 1.50 Äq.) und Chlordicyclohexylboran (1 M in Hexane, 3.53 mL, 3.53 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Nach 90 Minuten bei dieser Temperatur wurde auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, Lithiumborhydrid (2 M in THF, 5.90 mL, 11.8 mmol, 5.00 Äq.) langsam zugegeben und für 90 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktion langsam mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (30 mL) versetzt und auf Raumtemperatur gebracht. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 40 mL). Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Methanol (10 mL) aufgenommen, nacheinander mit  $\text{NaOH}$  (2 M in Wasser, 4.7 mL) und Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser, 4.7 mL) versetzt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde in Wasser gelöst und die Lösung anschließend mit Dichlormethan extrahiert (3 x 40 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5/1) wurde das Triol **55** (963 mg, 2.13 mmol, 90 %) als farbloses Öl erhalten.

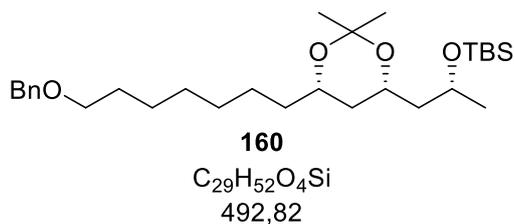
$R_f$  (PE/EtOAc 5/1) = 0.28;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.34 – 7.27 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.46 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 1.64 – 1.58 (m, 3H), 1.54 – 1.21 (m, 13H), 1.18 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm;

## Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 138.79, 128.42, 127.70, 127.54, 72.94, 72.67, 72.34, 70.59, 69.84, 46.47, 43.51, 37.93, 29.84, 29.72, 29.54, 26.23, 25.91, 25.47, 24.62, 17.98, -3.75, -4.71 ppm;

**HRMS (ESI):** C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 475.3220, gefunden: 475.3219.

Dimethylacetal **160**

Eine Lösung von Diol **55** (1.76 g, 3.88 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (26 mL) wurde bei Raumtemperatur mit 2,2-Dimethoxypropan (9.50 mL, 77.6 mmol, 20.0 Äq.) und einigen Kristallen PPTS versetzt. Nach sieben Stunden wurde gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (30 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 20/1) konnte Acetonid **160** (1.40 g, 2.84 mmol, 73 %) als farbloses Öl isoliert werden.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 20/1) = 0.42;

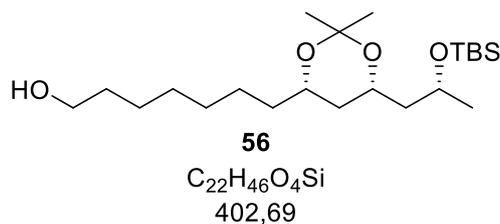
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.34 – 7.26 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.76 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.55 – 1.26 (m, 14H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 138.85, 128.49, 127.76, 127.61, 98.38, 73.02, 70.64, 69.18, 66.44, 65.21, 46.36, 37.23, 36.63, 30.44, 29.91, 29.69, 29.56, 26.29, 26.01, 25.04, 23.86, 19.87, 18.23, -4.06, -4.63 ppm;

HRMS (ESI): C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 515.3533, gefunden: 515.3536;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7.8 (c = 1.04, CHCl<sub>3</sub>).

## Alkohol 56



Acetonid **160** (1.30 g, 2.64 mmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOAc (52 mL) gelöst und Pearlman-Katalysator (37.0 mg, 0.13 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben. Der Kolben wurde mit einem Septum verschlossen, mit Wasserstoff geflutet und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Celite®, Spülen mit EtOAc (50 mL), Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum wurde der freie Alkohol **56** (1.04 g, 2.58 mmol, 98 %) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 4/1) = 0.37;

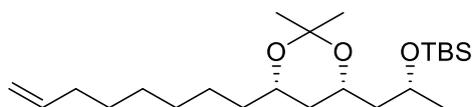
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.77 – 1.71 (m, 1H), 1.58 – 1.25 (m, 16H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 98.39, 69.18, 66.43, 65.21, 63.17, 46.35, 37.23, 36.62, 32.91, 30.43, 29.69, 29.49, 26.01, 25.82, 25.02, 23.86, 19.87, 18.22, -4.06, -4.64 ppm;

HRMS (ESI): C<sub>22</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 425.3063, gefunden: 425.3063;

[α]<sub>589</sub><sup>20</sup> = -11.0° (c = 1.02, CHCl<sub>3</sub>).

## Alken 64

**64**

$$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$$

$$398,70$$

Eine Lösung von Alkohol **56** (723 mg, 1.80 mmol, 1.00 Äq.) in Acetonitril (3.6 mL) wurde bei Raumtemperatur im offenen Kolben gerührt und nacheinander mit Tetrakisacetonitrilkupfer (I) triflat (33.8 mg, 89.8  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äq.), 2,2'-Bipyridin (14.0 mg, 89.8  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äq.), TEMPO (14.0 mg, 89.9  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äq.) and DMAP (21.9 mg, 180  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) versetzt. Anschließend wurde der Kolben mit einem Septum verschlossen, mit Sauerstoff geflutet und solange gerührt, bis sich die rote Lösung grün gefärbt hatte (2 Stunden). Nach Versetzen mit Wasser (30 mL) wurde mit Pentan (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der so gewonnene Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung direkt in die nachfolgende Wittig-Reaktion eingesetzt.

Eine Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (772 mg, 2.16 mmol, 1.20 Äq.) in trockenem THF (36 mL) wurde bei 0 °C langsam mit NaHMDS (2 M in THF, 1.10 mL, 2.20 mmol, 1.22 Äq.) versetzt. Nach Entfernen des Eisbades wurde die gelbe Lösung für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend erneut auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe einer Lösung des Aldehyds in THF (10 mL) wurde die Reaktion für 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde daraufhin durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 50 mL) und Diethylether (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O 20/1)

## Experimenteller Teil

konnte das Olefin XX (534 mg, 1.34 mmol, 75 % über 2 Stufen) als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 20/1) = 0.41;

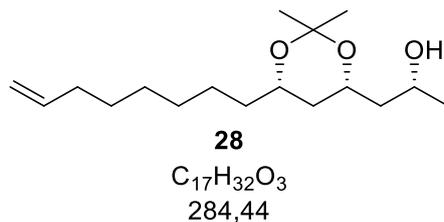
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.81 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.01 – 4.92 (m, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 2H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 2.04 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.74 (dt,  $J$  = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.57 – 1.26 (m, 19H), 1.41 (s, 3H), 0.89 (m, 9H), 0.08 (m, 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 139.32, 114.31, 98.39, 69.19, 66.44, 65.21, 46.35, 37.23, 36.62, 33.92, 30.44, 29.58, 29.20, 29.00, 26.01, 25.04, 23.87, 19.87, 18.23, -4.06, -4.64 ppm;

HRMS (ESI): C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 421.3114, gefunden: 421.3120;

$[\alpha]_{589}^{20} = -9.4$  (c = 1.2 CHCl<sub>3</sub>).

## Nordfragment (28)



Eine Lösung von TBS-Alkohol **64** (555 mg, 1.39 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) wurde bei 0 °C langsam mit TBAF (1.0 M in THF, 11.1 mL, 11.1 mmol, 8.00 Äq.) versetzt. Nach zehn Minuten bei 0 °C wurde das Eisbad entfernt und für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit EtOAc (40 mL) verdünnt und mit Wasser (30 mL) versetzt. Nach Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4/1) konnte das Nordfragment **28** (366 mg, 1.29 mmol, 93 %) als zähes Öl erhalten werden.

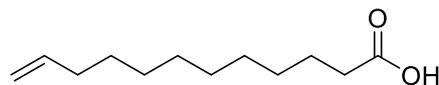
$R_f$  (PE/EtOAc 3/1) = 0.57;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 5.80 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J$  = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 4.94 – 4.91 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 2.03 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.65 – 1.24 (m, 15H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.16 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H) ppm;

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 139.28, 114.32, 98.71, 70.58, 69.05, 68.07, 44.90, 37.37, 36.43, 33.90, 30.38, 29.53, 29.17, 28.97, 24.99, 23.60, 20.08 ppm;

HRMS (ESI):  $C_{17}H_{32}O_3Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 307.2249, gefunden: 307.2247;

$[\alpha]_{589}^{20}$  = 3.7 ( $c$  = 1.06,  $CHCl_3$ ).

**Dodec-11-ensäure (70)****70**

$$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$$

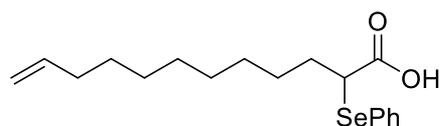
$$198,31$$

In einem Zweihalskolben wurden Magnesiumspäne (1.51 g, 62.1 mmol, 3.04 Äq.) und Diethylether (40 mL) vorgelegt. 11-Bromundec-1-en (95 %, 5.00 g, 20.4 mmol, 1.00 Äq.) wurde unter Rühren langsam zugegeben, bis zum Beginn einer lebhaften Reaktion; dann erfolgte die Zugabe tropfenweise. Nach beendeter Zugabe wurde für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, bevor auf  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt wurde. Es musste Diethylether (20 mL) zugegeben werden um die Suspension weiterhin rühren zu können. Mittels einer Kanüle wurde Kohlenstoffdioxid (aus Trockeneis) durch die Lösung geleitet; eine Stunde bei  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Danach wurde die Reaktion auf Eiswasser geschüttet und mit Diethylether (50 mL) und wässriger Natronlauge (2 M, 40 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit HCl (konz.) auf  $\text{pH} = 2$  eingestellt. Nach Extraktion mit EtOAc (3 x 80 mL) und Entfernen des Lösungsmittels konnte die Säure (2.16 g, 10.9 mmol, 53 %) als braunes Öl erhalten werden, das im Kühlschrank zu Nadeln kristallisierte.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.81$  (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H),  $4.99$  (ddd,  $J = 17.1, 3.7, 1.6$  Hz, 1H),  $4.93$  (ddt,  $J = 10.2, 2.2, 1.2$  Hz, 1H),  $2.35$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H),  $2.03$  (dt,  $J = 6.7, 4.1$  Hz, 2H),  $1.67 - 1.59$  (m, 2H),  $1.39 - 1.25$  (m, 12H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 179.92, 139.37, 114.27, 34.13, 33.94, 29.55, 29.50, 29.35, 29.24, 29.19, 29.06, 24.81$  ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[45]</sup>

**2-(Phenylselanyl)dodec-11-ensäure (34)****34**

$$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Se}$$

$$353,36$$

Eine Lösung von Carbonsäure **70** (2.16 g, 10.9 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (22 mL) wurde bei 0 °C langsam mit Thionylchlorid (1.34 mL, 18.5 mmol, 1.70 Äq.) versetzt. Nach Entfernen des Eisbades wurde noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Hochvakuum wurde der Methylester erhalten und direkt in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

Diisopropylamin (1.69 mL, 12.0 mmol, 1.10 Äq.) wurde in THF (50 mL) gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 4.80 mL, 12.0 mmol, 1.10 Äq.) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde für zehn Minuten gerührt, bevor eine Lösung des Methylesters und HMPA (1.90 mL, 10.9 mmol, 1.00 Äq.) in THF (10 mL) langsam zugetropft wurde. 15 Minuten nach beendeter Zugabe wurde eine Lösung von PhSeBr (2.83 g, 12.0 mmol, 1.10 Äq.) in THF (15 mL) zugetropft und für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Nach Versetzen der Reaktionsmischung mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL) wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (80 mL), Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Filtration und Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und im Hochvakuum gab den  $\alpha$ -Selenoester, der ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Verseifung eingesetzt wurde.

Eine Lösung von  $\alpha$ -Selenoester in Ethanol (16 mL) wurde mit Wasser (16 mL) und anschließend mit KOH (9.16 g, 164 mmol, 15.0 Äq.) versetzt. Die Emulsion wurde für zwei Stunden auf 50 °C erhitzt, wobei sich am Ende eine homogene Lösung bildete.

## Experimenteller Teil

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden Wasser (100 mL) und EtOAc (200 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Säulenchromatographie (3 % MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde die  $\alpha$ -Selenosäure **34** (730 mg, 2.06 mmol, 19 % über drei Stufen) als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.

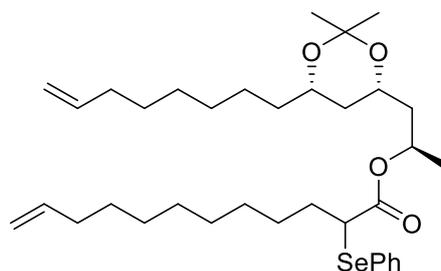
$R_f$  (2.5 % MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.38;

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.63 – 7.61 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 5.81 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 4.99 (ddd,  $J$  = 17.1, 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.93 (ddt,  $J$  = 10.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J$  = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 2.03 (dd,  $J$  = 14.0, 7.2 Hz, 2H), 1.88 (ddd,  $J$  = 18.5, 9.1, 4.9 Hz, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.48 – 1.26 (m, 12H) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 177.79, 139.44, 135.80, 129.37, 128.90, 127.99, 114.40, 43.32, 34.03, 31.80, 29.58, 29.53, 29.31, 29.30, 29.13, 28.27 ppm;

**HRMS (ESI):** C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>Se [M-H]<sup>-</sup> berechnet: 353.1020, gefunden: 353.1021.

## Ester 71



71

 $C_{35}H_{56}O_4Se$   
619,79

Eine Lösung von  $\alpha$ -Selenosäure **34** (47.7 mg, 135  $\mu$ mol, 1.05 Äq.) in trockenem Benzol (1.3 mL) wurde nacheinander mit TCBC (30.2  $\mu$ L, 193  $\mu$ mol, 1.50 Äq.) und  $Et_3N$  (53.4  $\mu$ L, 386  $\mu$ mol, 3.00 Äq.) versetzt und im Anschluss für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur leicht trüben Lösung wurde eine Lösung des Alkohols **28** (36.6 mg, 129  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Benzol (0.5 mL) getropft und direkt danach DMAP (18.8 mg, 154  $\mu$ mol, 1.20 Äq.) hinzugefügt. Nach 45 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Diethylether (10 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung (20 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lösung (15 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 20/1) des Rückstandes lieferte den  $\alpha$ -Selenoester **71** (70.7 mg, 114  $\mu$ mol, 88 %) als farbloses Öl.

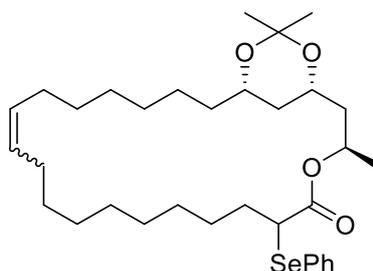
$R_f$  (PE/EtOAc 20/1) = 0.51;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.59 – 7.57 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 5.80 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 2H), 5.09 – 5.02 (m, 1H), 5.01 – 4.96 (m, 2H), 4.94 – 4.91 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.55 (ddd,  $J$  = 10.2, 9.1, 6.4 Hz, 1H), 2.06 – 2.01 (m, 4H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.59 – 1.21 (m, 33H), 1.14 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H) ppm;

## Experimenteller Teil

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.92, 172.81, 139.40, 139.39, 135.21, 135.14, 129.28, 129.26, 128.74, 128.56, 128.46, 128.40, 114.41, 98.60, 98.59, 69.17, 69.16, 68.53, 68.49, 66.21, 66.10, 44.25, 44.05, 42.65, 37.00, 36.68, 36.67, 34.03, 34.02, 32.17, 32.14, 30.49, 29.68, 29.58, 29.58, 29.34, 29.34, 29.29, 29.14, 29.13, 29.10, 28.43, 28.34, 25.16, 20.38, 20.08, 19.99, 19.97 ppm;

**HRMS (ESI):**  $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet: 643.3242, gefunden: 643.3242.

Lacton **72****72**
 $C_{33}H_{52}O_4Se$   
591,74

$\alpha$ -Selenoester **71** (495 mg, 799  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (80 mL) gelöst und entgast (3 x Einfrieren/Abpumpen/Auftauen). Grubbs I-Katalysator (65.7 mg, 79.9  $\mu$ mol, 0.10 Äq.) wurde im Anschluss in fünf gleich großen Portionen über einen Zeitraum von sechs Stunden zugegeben. Nach Rühren für insgesamt acht Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit DMSO (5 mL) versetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) unterzogen. Auf diese Weise konnte  $\alpha$ -Selenolacton **72** (363 mg, 613  $\mu$ mol, 76 %) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f$  (PE/EtO 8/1) = 0.29;

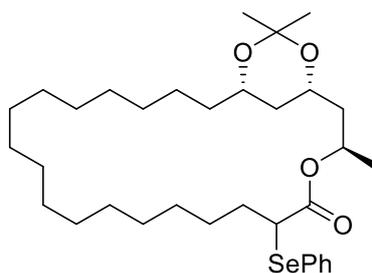
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 5.36 – 5.27 (m, 2H), 5.06 – 4.96 (m, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 4H), 1.95 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.60 – 1.45 (m, 4H), 1.28 – 1.21 (m, 28H), 1.08 – 1.06 (m, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 172.95, 172.93, 171.97, 171.93, 135.73, 135.71, 135.00, 134.93, 131.25, 131.12, 130.92, 130.83, 130.28, 130.23, 130.19, 130.17, 129.23, 129.12, 128.78, 128.55, 128.35, 128.33, 128.01, 98.52, 98.50, 98.47, 69.68, 69.62, 69.18, 69.13, 68.51, 68.39, 68.15, 67.87, 66.10, 65.97, 65.91, 65.82, 44.84, 44.78, 43.30, 43.16, 42.12, 42.10, 42.04, 41.95, 41.49, 36.65, 36.51, 36.37, 36.34, 36.28, 36.23, 36.21, 32.96, 32.76,

## Experimenteller Teil

32.71, 32.55, 32.25, 31.82, 31.72, 30.46, 30.41, 30.23, 30.05, 30.03, 29.91, 29.88, 29.79, 29.72, 29.63, 29.60, 29.58, 29.55, 29.51, 29.40, 29.33, 29.30, 29.26, 29.24, 29.20, 29.12, 29.06, 28.96, 28.93, 28.90, 28.80, 28.70, 28.66, 28.55, 28.45, 28.32, 27.94, 27.88, 27.81, 27.32, 27.18, 26.68, 26.64, 25.55, 25.50, 25.12, 25.09, 22.80, 22.77, 20.59, 20.18, 20.12, 20.09, 20.07, 19.84, 19.77, 19.75, 19.58, 18.91, 14.47, 11.58 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{33}H_{52}O_4SeNa$   $[M+Na]^+$  berechnet: 615.2929, gefunden: 615.2933.

Lacton **73****73**
 $C_{33}H_{54}O_4Se$   
593,7510

Eine Lösung von  $\alpha$ -Selenolacton **72** (25.0 mg, 42.2  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) wurde bei 38 °C mit Dikaliumazodicarboxylat (50.0 mg, 257  $\mu$ mol, 5.83 Äq) und einer Lösung von Essigsäure (53.3  $\mu$ L, 93.3  $\mu$ mol, 22.1 Äq.) in Dichlormethan (0.3 mL) in zehn gleich großen Portionen über einen Zeitraum von zehn Stunden versetzt. Dann wurde Dikaliumazodicarboxylat (100 mg, 514  $\mu$ mol, 11.6 Äq.) in einer Portion zugegeben und eine Lösung von Essigsäure (106  $\mu$ L, 186  $\mu$ mol, 44.2 Äq.) in Dichlormethan (0.6 mL) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (0.05 mL/h) zugetropft. Die graue Suspension wurde über Celite® filtriert und mit EtOAc nachgespült. Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck ergab das gesättigte Rohprodukt **73** (21.3 mg, 35.9  $\mu$ mol, 85 %), das ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

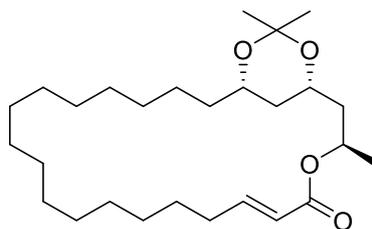
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 5.09 – 5.00 (m, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.59 (tdd,  $J$  = 11.5, 9.6, 8.3 Hz, 1H), 1.97 – 1.70 (m, 4H), 1.60 – 1.48 (m, 4H), 1.34 – 1.22 (m, 34H), 1.13 – 1.03 (m, 3H) ppm;

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 172.95, 172.24, 135.63, 134.83, 129.23, 129.12, 128.92, 128.50, 128.28, 128.14, 98.51, 98.47, 68.95, 68.90, 68.45, 68.22, 66.14, 66.00, 44.84, 43.41, 42.36, 42.29, 36.76, 36.63, 36.17, 36.04, 32.35, 32.30, 31.08, 30.41, 29.85, 29.37, 29.23, 29.15, 28.97, 28.96, 28.94, 28.83, 28.80, 28.64, 28.34, 28.31, 28.29, 28.24, 28.19, 28.14,

## Experimenteller Teil

28.09, 27.86, 27.83, 27.79, 27.73, 27.71, 27.69, 27.67, 27.65, 24.35, 24.15, 20.04, 19.84, 19.81 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{33}H_{54}O_4SeNa$   $[M+Na]^+$  berechnet: 617.3085, gefunden: 617.3084.

**$\alpha,\beta$ -ungesättigtes Lacton 161****161**

$C_{27}H_{48}O_4$   
436,68

Eine Lösung von  $\alpha$ -Selenolacton **73** (81.0 mg, 136  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (0.7 mL) wurde bei Raumtemperatur nacheinander mit Pyridin (21.6  $\mu$ L, 373  $\mu$ mol, 2.0 Äq.) und Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser, 34.8  $\mu$ L, 341  $\mu$ mol, 2.5 Äq.) versetzt und für 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt und durch Zugabe von gesättigter wässriger  $Na_2S_2O_3$ -Lösung und gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung (je 3 mL) beendet. Nach Phasentrennung, Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL), Waschen der organischen Phasen mit gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lösung (10 mL) und Trocknen über  $Na_2SO_4$  wurde das Lösungsmittel entfernt. Nach Säulenchromatographie (PE/ $Et_2O$  10/1) wurde das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton **161** (46.2 mg, 106  $\mu$ mol, 78 %) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f$  (PE/ $Et_2O$  8/1) = 0.34;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 6.94 (ddd,  $J$  = 15.4, 8.0, 6.5 Hz, 1H), 5.80 (dt,  $J$  = 15.6, 1.3 Hz, 1H), 5.13 (dq,  $J$  = 9.4, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.99 (ddd,  $J$  = 11.9, 7.8, 2.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 1.87 (ddd,  $J$  = 14.5, 9.0, 5.5 Hz, 1H), 1.65 (ddd,  $J$  = 14.3, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 1.52 – 1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 – 1.22 (m, 27H), 1.11 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 0.94 – 0.85 (m, 1H) ppm;

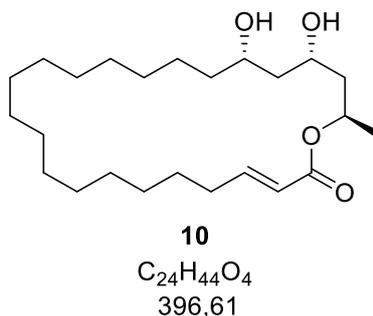
$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 166.41, 149.76, 125.66, 122.04, 98.47, 68.44, 67.80, 66.58, 42.24, 37.02, 35.68, 32.15, 30.49, 30.47, 29.17, 28.78, 28.69, 28.66, 28.62, 28.33, 28.31, 28.18, 28.08, 28.01, 24.14, 20.65, 19.79 ppm;

## Experimenteller Teil

**HRMS (ESI):**  $C_{27}H_{48}O_4Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 459.3450, gefunden: 459.3453;

$[\alpha]_{589}^{20} = -6.1$  (c = 1.0,  $CHCl_3$ ).

## Rickiol E3 (10)



Eine Lösung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **161** (46.2 mg, 106  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in Methanol (4 mL) wurde bei Raumtemperatur mit einer Spatelspitze PPTS versetzt und im Anschluss für acht Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/EtOAc 5/3) unterzogen, wodurch Rickiol E3 (**10**) (40.2 mg, 101  $\mu\text{mol}$ , 96 %) als weißer Feststoff erhalten wurde.

$R_f$  (PE/EtOAc 5/3) = 0.20;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.95 (ddd,  $J$  = 15.6, 7.5, 6.8 Hz, 1H), 5.79 (dt,  $J$  = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 5.13 (ddd,  $J$  = 9.6, 6.3, 3.5 Hz, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.85 – 3.79 (m, 1H), 2.71 (bs, 2H), 2.21 (dq,  $J$  = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 1.90 (ddd,  $J$  = 14.1, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.52 – 1.18 m, 33H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 166.41, 150.02, 121.68, 73.01, 70.04, 68.12, 43.66, 42.51, 37.92, 32.15, 28.90, 28.74, 28.63, 28.49, 28.47, 28.39, 28.35, 28.29, 28.18, 28.15, 27.94, 27.89, 24.96, 20.79 ppm;

**HRMS (ESI):** C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 419.3137, gefunden: 419.3136

$[\alpha]_{589}^{20}$  = -16.0 (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

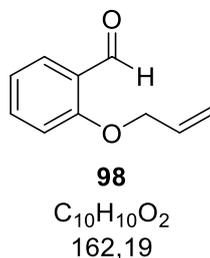
## Experimenteller Teil

**Tabelle 6.1:** Vergleich der Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von synthetisiertem und isoliertem Rickiol E3.

Synthetisches Rickiol E3	Isoliertes Rickiol E3
166.41	166.3
150.02	150.0
121.68	121.6
73.01	72.9
70.04	70.0
68.12	68.0
43.66	43.6
42.51	42.4
37.92	37.8
32.15	32.1
28.90	28.8
28.74	28.7
28.63	28.5
28.49	28.4
28.47	28.4
28.39	28.3
28.35	28.3
28.29	28.2
28.18	28.1
28.15	28.1
27.94	27.9
27.89	27.8
24.96	24.9
20.79	20.7

## 6.2.2 Synthese von Chlorotonil A-Derivaten der ersten Generation

### Allylsalicylaldehyd (**98**)



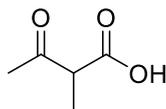
Zu einer Lösung von Salicylaldehyd (**93**) (5.98 g, 49.0 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (25 mL) wurden nacheinander Allylbromid (**97**) (8.96 g, 74.1 mmol, 1.51 Äq.) und Kaliumcarbonat (10.2 g, 73.8 mmol, 1.50 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung für 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit EtOAc (150 mL) und Versetzen mit NaOH (0.5 M in Wasser, 20 mL) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase nacheinander mit Natronlauge (0.5 M in Wasser, 20 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen. Nach Rückextraktion der vereinigten Waschphasen mit EtOAc wurden die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (PE/EtOAc 15/1 → 8/1) wurde Allylsalicylaldehyd **98** (7.89 g, 48.6 mmol, 99 %) erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc = 15/1) = 0.31;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.17 - 5.91 (m, 1H), 5.45 (ddd, J = 17.3, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 5.34 (dq, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.66 (dt, J = 5.1, 1.5 Hz, 2H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 189.6, 160.9, 135.8, 132.3, 128.3, 125.0, 120.8, 118.0, 112.8, 69.1 ppm.

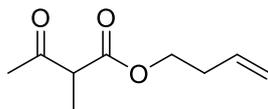
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[46]</sup>

**2-Methylacetylessigsäure 162****162**C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

116,12

2-Methylacetoacetat (**88**) (3.00 g, 20.9 mmol, 1.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur über zehn Minuten hinweg mit NaOH (1 M in Wasser, 22.9 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und im Anschluss für zwölf Stunden gerührt. Nach Extraktion mit Diethylether (2 x 20 mL) wurde die wässrige Phase auf die Hälfte eingengt und mit HCl (konz) auf pH = 2 gebracht. Nach Zugabe von festem NaCl bis zur Sättigung wurde mit Diethylether (4 x 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Dabei konnte die Säure (1.73 g, 88 Gew. %, 13.2 mmol, 63 %) zusammen mit dem Decarboxylierungsprodukt Ethylmethylketon (12 Gew. %) erhalten werden und wurde ohne weitere Reinigung in nachfolgende Veresterungen eingesetzt

<sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.51 (bs, 1H), 3.50 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.34 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm.

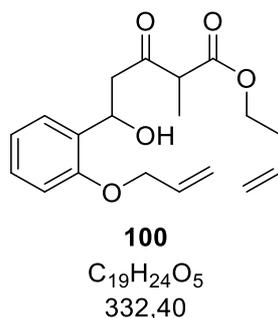
**Homoallyl- $\beta$ -ketoester 94****94**C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>  
170,21

Zu einer Lösung von Carbonsäure **162** (0.79 g, 6.00 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (40 mL) wurden bei 0 °C nacheinander DMAP (83.3 mg, 0.68 mmol, 0.11 Äq.), 3-Butenol (0.98 g, 13.6 mmol, 2.26 Äq.) und DCC (1.55 g, 7.50 mmol, 1.25 Äq.) gegeben. Nach Entfernen des Eisbades wurde die Reaktion für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration der entstandenen Suspension über Celite® und Waschen mit Dichlormethan (80 mL) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) wurde der  $\beta$ -Ketoester **94** (920 mg, 5.40 mmol, 90 %) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc = 15/1) = 0.31;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.77 – 5.71 (m, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 2H), 4.20 (dt,  $J$  = 6.7, 3.4 Hz, 2H), 3.50 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.40 (tq,  $J$  = 6.7, 2.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.34 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 203.69, 170.63, 133.80, 117.68, 64.42, 53.72, 33.10, 28.66, 12.88 ppm.

Aldolprodukt **100**

Zu einer Suspension von NaH (60 % in Mineralöl, 145 mg, 3.62 mmol, 1.24 Äq.) THF (5 mL) wurde langsam  $\beta$ -Ketoester **94** (400 mg, 3.08 mmol, 1.05 Äq.) gegeben und für zehn Minuten gerührt. Nach Kühlen der klaren Lösung auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 1.35 mL, 3.39 mmol, 1.16 Äq.) tropfenweise zugegeben und im Anschluss für zehn Minuten gerührt. Danach wurde Aldehyd **98** (473 mg, 2.92 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise zugegeben. Durch Zugabe von HCl (2 M, 10 mL) wurde die Reaktion nach zehn Minuten beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (2 x 20 mL). Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL), Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Filtrieren, Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10/3) wurde das Aldolprodukt **100** (395 mg, 1.35 mmol, 46 %) als gelbes Öl erhalten

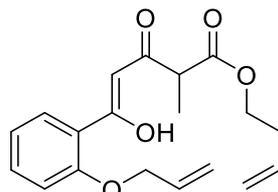
$R_f$  (PE/EtOAc = 5/1) = 0.28;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.23 (ddd,  $J$  = 17.4, 13.9, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.05 . 5.99 (m, 1H), 5.79 – 5.68 (m, 1H), 5.46 (ddt,  $J$  = 9.1, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.42 – 5.36 (m, 1H), 5.28 (dq,  $J$  = 10.5, 1.4 Hz, 2H), 5.11 – 5.02 (m, 2H), 4.57 (dd,  $J$  = 5.0, 1.5 Hz, 2H), 4.19 – 4.14 (m, 2H), 3.54 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.11 – 3.06 (m, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.40 – 2.34 (m, 2H), 1.33 (s, 3H) ppm;

## Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 206.38, 206.37, 170.32, 170.25, 154.86, 154.83, 139.63, 133.75, 133.71, 133.14, 133.11, 132.89, 132.10, 131.08, 131.04, 129.10, 128.99, 128.93, 128.55, 128.52, 126.69, 126.63, 124.65, 121.19, 121.18, 121.08, 121.00, 118.05, 117.80, 117.69, 117.63, 117.62, 117.51, 112.65, 111.59, 69.34, 68.85, 65.90, 65.78, 64.49, 64.46, 64.39, 62.33, 53.68, 53.40, 51.39, 48.51, 48.49, 33.08, 33.04, 33.04, 13.34, 12.70, 12.67 ppm;

**HRMS (ESI):** C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 355.1521, gefunden: 355.1516.

**Diketon 101****101**

$C_{19}H_{22}O_5$   
330,38

Eine Suspension von Dess-Martin-Periodinian (195 mg, 460  $\mu$ mol, 1.50 Äq.), einer Spatelspitze Molsieb (4 Å) und  $NaHCO_3$  (309 mg, 3.68 mmol, 7.90 Äq.) in Dichlormethan (4 mL) wurde bei Raumtemperatur für zehn Minuten gerührt und anschließend mit einer Lösung von Aldolprodukt **100** (102 mg, 307  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) versetzt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung (8 mL) und gesättigter wässriger  $Na_2S_2O_3$ -Lösung (8 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ $Et_2O$  = 10/1) wurde das Diketon **101** (67.0 mg, 203  $\mu$ mol, 65 %) als gelbes Öl erhalten.

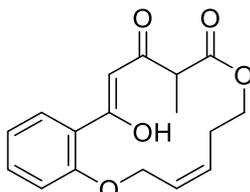
$R_f$  (PE/ $Et_2O$  = 10/1) = 0.13;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 15.77 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.08 – 6.93 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.20 – 6.01 (m, 1H), 5.86 – 5.65 (m, 1H), 5.45 (dq,  $J$  = 17.6, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dq,  $J$  = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 5.13 – 4.99 (m, 2H), 4.66 – 4.61 (m, 2H), 4.19 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 3.49 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 1.44 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ppm;

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 194.92, 179.88, 171.06, 157.69, 133.82, 133.24, 132.69, 130.41, 123.70, 121.13, 118.31, 117.50, 113.01, 113.00, 100.66, 69.66, 64.38, 50.41, 33.11, 14.18 ppm;

Experimenteller Teil

**HRMS (ESI):**  $C_{19}H_{22}O_5Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 353.1365, gefunden: 353.1365.

**Diketolacton 91****91**

$C_{17}H_{18}O_5$   
302,33

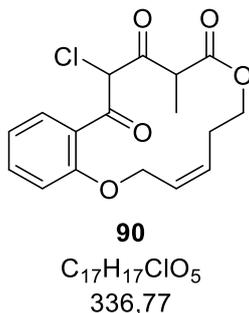
Zu einer Lösung von Diketon **101** (12.8 mg, 38.7  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in trockenem Dichlormethan (16 mL) wurde bei Raumtemperatur und unter Durchleiten von Argon eine Lösung von Grubbs I Katalysator (1.6 mg, 1.94  $\mu$ mol, 0.05 Äq.) in trockenem Dichlormethan (3 mL) getropft. Nach zwei Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/Et<sub>2</sub>O 10/3) gereinigt, wodurch das Diketolacton **91** (9.3 mg, 31  $\mu$ mol, 80 %) als gelbes Öl erhalten wurden.

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O = 10/3) = 0.23;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 15.65 (s, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.05 – 5.90 (m, 2H), 4.59 – 4.52 (m, 2H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 1H), 3.56 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.58 – 2.44 (m, 2H), 1.43 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 194.88, 178.15, 171.55, 158.26, 133.33, 133.26, 130.18, 126.93, 123.37, 121.27, 113.32, 100.71, 68.50, 63.73, 50.97, 31.90, 13.78 ppm;

HRMS (ESI):  $C_{17}H_{18}O_5Na$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 325.1046, gefunden: 325.0998.

Monochlorodiketolacton **90**

Eine Lösung von Diketolacton **91** (80 mg, 265  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) und Lithiumchlorid (33.6 mg, 794  $\mu$ mol, 3.00 Äq.) in THF (16 mL) wurde bei  $-78$  °C mit Et<sub>3</sub>N (31.0  $\mu$ L, 254  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) versetzt und für 45 Minuten gerührt. Nach Zugabe von NCS (35.3 mg, 265  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wurde für eine Stunde bei  $-78$  °C gerührt, dann das Kältebad entfernt und für zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) wurde die Reaktion beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (2 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes ergab das Monochlorodiketolacton **90** (48.8 mg, 145  $\mu$ mol, 55 %) als farbloses Öl und einer komplexen Mischung aus Enolformen und Diastereomeren.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc = 5/2) = 0.25;

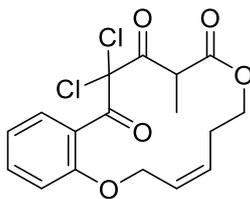
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 15.53 (bs), 15.20 (s), 7.87 – 7.29 (m, 2H), 7.10 – 6.96 (m, 2H), 6.57 (s), 6.44 (s), 6.08 – 5.69 (m, 2H), 4.69 – 3.74 (m, 5H), 2.60 – 2.29 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 198.16, 194.77, 194.70, 191.83, 191.48, 180.73, 170.29, 169.78, 168.87, 158.10, 157.08, 155.91, 135.30, 135.03, 134.51, 132.09, 131.85, 131.10, 129.30, 128.19, 127.58, 127.14, 126.71, 126.26, 125.98, 125.80, 121.73, 121.58, 121.47,

## Experimenteller Teil

114.47, 112.97, 112.94, 110.12, 69.43, 69.32, 68.95, 65.67, 65.50, 65.09, 63.05, 63.03, 50.78, 48.95, 48.07, 32.38, 32.22, 30.62, 29.84, 13.67, 12.94, 12.08 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{17}H_{17}ClO_5Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 359.0662, gefunden: 359.0662.

Dichlorodiketolacton **89****89**

$$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_5$$

$$371,21$$

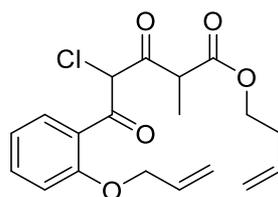
Eine Lösung von Diketolacton **91** (80 mg, 265  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in Dichlormethan (13 mL) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2,6-Lutidin (71  $\mu\text{L}$ , 609  $\mu\text{mol}$ , 2.30 Äq.) in Dichlormethan (0.5 mL) versetzt und für zehn Minuten gerührt. Im Anschluss wurde NCS (35.3 mg, 265  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in einer Portion zugegeben, für 30 Minuten gerührt, bevor erneut NCS (35.3 mg, 265  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) zugegeben wurde. Nach Rühren für 90 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger HCl (1.5 M, 20 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (2 x 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 20/1  $\rightarrow$  10/1), gefolgt von HPLC konnte das gewünschte Dichlorodiketolacton **89** (84.5 mg, 228  $\mu\text{mol}$ , 86 %) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f$  (PE/EtOAc = 10/3) = 0.35;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.03 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.71 – 5.64 (m, 2H), 4.39 – 4.26 (m, 5H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 1.64 (d,  $J$  = 7.1 Hz) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 193.08, 188.76, 168.28, 156.31, 133.80, 133.30, 130.48, 127.88, 126.08, 121.05, 111.54, 87.05, 69.23, 62.65, 47.57, 32.55, 18.48 ppm;

**HRMS (ESI):**  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet: 393.0272, gefunden: 393.0275.

**Monochlorodiketoester 104****104**C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>5</sub>

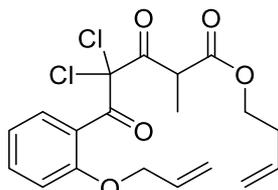
364,82

Eine Lösung von Diketoester **101** (20.0 mg, 60.5  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) und Lithiumchlorid (7.7 mg, 0.18 mmol, 3.00 Äq.) in THF (4 mL) wurde bei  $-78$  °C mit Et<sub>3</sub>N (8.4  $\mu$ L, 61  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) versetzt und für 45 Minuten gerührt. Nach Zugabe von NCS (8.1 mg, 61  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurde für eine Stunde bei  $-78$  °C gerührt, dann das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung für zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) wurde die Reaktion beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (2 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes ergab Monochlorodiketoester **104** (13.9 mg, 38.1  $\mu$ mol, 63 %) als farbloses Öl.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 5/1) = 0.60;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 15.32 (s), 7.77 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.24 (s), 6.11 (s), 6.12 – 5.97 (m, 1H), 5.82 – 5.66 (m, 1H), 5.45 – 5.27 (m, 2H), 5.13 – 5.04 (m, 2H), 4.71 – 4.60 (m, 2H), 4.25 – 4.05 (m, 3H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 3H) ppm;

HRMS (ESI): C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 387.0975, gefunden: 387.0973.

Dichlorodiketoester **103****103**

$C_{19}H_{20}Cl_2O_5$   
399,26

Eine Lösung von Diketoester **101** (20 mg, 60.5  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (4 mL) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2,6-Lutidin (14  $\mu$ L, 121  $\mu$ mol, 2.00 Äq.) in Dichlormethan (0.3 mL) versetzt und für fünf Minuten gerührt. Im Anschluss wurde NCS (16.3 mg, 121  $\mu$ mol, 2.00 Äq.) in einer Portion zugegeben und für 90 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger HCl (1 M, 10 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (2 x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 20/1  $\rightarrow$  10/1), wurde Dichlorodiketoester **103** (14.1 mg, 35.3  $\mu$ mol, 65 %) als farbloses Öl erhalten.

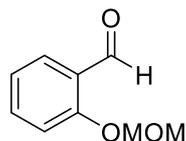
$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 5/2) = 0.39;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.80 – 7.65 (m, 1H), 7.53 – 7.30 (m, 1H), 7.09 – 6.93 (m, 2H), 6.16 – 5.90 (m, 1H), 5.82 – 5.59 (m, 1H), 5.48 – 5.26 (m, 2H), 5.16 – 4.97 (m, 2H), 4.68 – 4.54 (m, 2H), 4.28 – 4.04 (m, 2H), 2.47 – 2.16 (m, 2H), 1.66 – 1.48 (m, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 189.37, 188.54, 174.97, 168.86, 168.81, 166.76, 157.30, 156.76, 156.63, 150.47, 134.37, 134.17, 133.57, 133.37, 133.20, 132.71, 132.63, 132.54, 131.57, 131.12, 130.86, 127.98, 124.64, 121.23, 120.95, 120.49, 118.72, 118.24, 118.05, 117.82, 117.62, 116.72, 113.30, 113.08, 112.13, 110.17, 109.27, 69.54, 69.53, 69.45, 66.54, 65.22, 64.92, 56.08, 47.65, 33.00, 32.73, 27.94, 20.38, 16.12 ppm;

## Experimenteller Teil

**HRMS (ESI):**  $C_{19}H_{20}Cl_2O_5Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 421.0585, gefunden: 421.0578.

**2-(Methoxymethoxy)benzaldehyd 109****109**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>

166,18

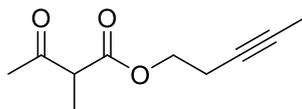
Zu einer Lösung von Salicylaldehyd (**93**) (2.00 g, 16.4 mmol, 1.00 Äq.) wurden bei 0 °C nacheinander DiPEA (8.47 g, 65.5 mmol, 4.00 Äq.) und MOMCl (3.28 g, 40.7 mmol, 2.50 Äq.) gegeben und die Lösung für 15 Minuten gerührt. Nach Entfernen des Eisbades wurde noch für weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (45 mL) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10/1) ergab MOM-Salicylaldehyd **109** (2.58 g, 15.5 mmol, 95 %) als leicht gelbes Öl.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 10/1) = 0.68;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.51 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.53 (s, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 189.88, 159.81, 135.99, 128.51, 125.62, 122.01, 115.17, 94.75, 56.64 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[47]</sup>

**$\beta$ -Ketoester 107****107**C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>

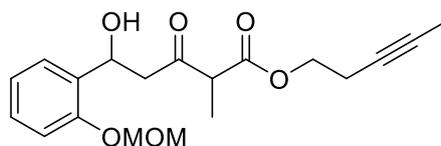
182,22

Zu einer Lösung von Carbonsäure **162** (1.66 g, 14.3 mmol, 1.20 Äq.) und 3-Pentanol (1.00 g, 11.5 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (108 mL) wurden bei 0 °C nacheinander EDC•HCl (2.97 g, 15.5 mmol, 1.30 Äq.), DiPEA (3.85 g, 29.8 mmol, 2.50 Äq.) und DMAP (0.43 g, 3.58 mmol, 0.30 Äq.) gegeben. Nach zehn Minuten bei 0 °C wurde das Eisbad entfernt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt und nacheinander mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL), Wasser (10 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10/1 → 5/1) gereinigt und so der  $\beta$ -Ketoester **107** (1.56 g, 8.56 mmol, 74 %) als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 5/1) = 0.43;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4.22 – 4.16 (m, 2H), 3.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.47 (dt, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.75 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 203.54, 170.47, 77.65, 74.54, 63.69, 53.66, 28.56, 19.27, 12.83, 3.53 ppm.

**MOM-Aldolprodukt 110****110**C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>  
348,40

Zu einer Suspension von NaH (60 % in Mineralöl, 80.6 mg, 2.02 mmol, 1.05 Äq.) in THF (8 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung des  $\beta$ -Ketoesters **107** (350 mg, 1.92 mmol, 1.00 Äq.) in THF (2 mL) getropft. Nach 15 Minuten bei 0 °C wurde die klare Lösung auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 0.92 mL, 2.30 mmol, 1.18 Äq.) versetzt. Eine Lösung des Aldehyds **109** (319 mg, 1.92 mmol, 1.00 Äq.) wurde nach 25 Minuten zugetropft, anschließend weitere fünf Minuten bei -78 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, mit Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie konnte das Aldolprodukt **110** (207 mg, 0.59 mmol, 31 %) als farbloses Öl erhalten werden.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 10/3) = 0.24;

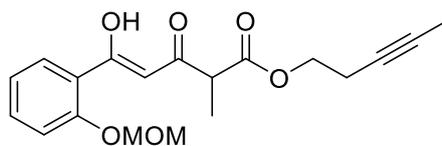
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 5.50 – 5.45 (m, 1H), 5.24 – 5.19 (m, 2H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.25 (dd, *J* = 14.3, 4.3 Hz, 1H), 3.10 – 2.88 (m, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 1.71 – 1.68 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 206.22, 206.22, 170.20, 170.07, 153.60, 153.56, 131.53, 131.47, 129.06, 128.71, 128.69, 126.67, 126.59, 122.21, 122.19, 122.16, 114.31, 113.95,

## Experimenteller Teil

113.92, 94.77, 94.58, 77.77, 77.76, 74.45, 74.40, 65.56, 65.45, 63.78, 63.75, 62.02, 56.38, 53.67, 53.44, 48.55, 48.53, 19.26, 12.66, 12.63, 3.46, 3.43 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{19}H_{24}O_6Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 371.1471, gefunden: 371.1474.

**Diketon 111****111**C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>

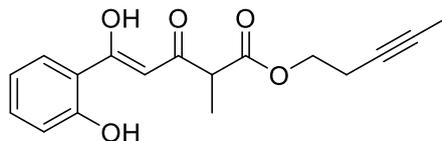
346,38

Eine Suspension von Dess-Martin-Periodinian (184 mg, 433  $\mu$ mol, 1.50 Äq.), einer Spatelspitze Molsieb (4 Å) und NaHCO<sub>3</sub> (192 mg, 2.28 mmol, 7.90 Äq.) in Dichlormethan (4 mL) wurde bei Raumtemperatur für zehn Minuten gerührt und anschließend mit einer Lösung von Aldolprodukt **110** (102 mg, 289  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) versetzt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (8 mL) und gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (8 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O = 10/1) wurde das Diketon **111** (84.9 mg, 246  $\mu$ mol, 85 %) als gelbes Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 10/3) = 0.47;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 15.72 (s), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.04 (m, 2H), 6.54 (s), 5.27 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.59 – 3.48 (m, 4H), 2.52 – 2.42 (m, 2H), 1.74 – 1.69 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 – 1.21 (m, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 194.74, 180.16, 170.93, 158.28, 156.16, 137.19, 136.68, 133.21, 130.37, 130.26, 129.84, 124.38, 122.62, 122.51, 122.10, 115.36, 114.75, 114.63, 100.36, 94.94, 94.53, 94.47, 74.40, 74.28, 64.02, 63.67, 56.83, 56.67, 56.65, 50.34, 47.03, 19.27, 19.21, 14.23, 12.50, 10.56, 3.55, 3.49 ppm.

Phenol **112****112**C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>  
302,33

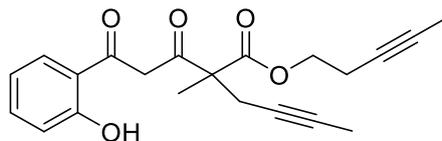
Eine Lösung von MOM-Diketon **111** (20.8 mg, 60.0  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wurde bei 0 °C mit einem Tropfen Wasser und Trifluoressigsäure (7 mL) versetzt und für zwei Stunden gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Toluol (3 x 10 mL) koevaporiert. Danach wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 10/3  $\rightarrow$  5/2), wobei das freie Phenol **112** (8.8 mg, 29  $\mu$ mol, 48 %) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 5/2) = 0.46;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.18 (dd,  $J$  = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.26 (dt,  $J$  = 6.8, 4.2 Hz, 2H), 3.73 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 1.63 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 3H), 1.59 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 178.38, 170.53, 166.29, 156.57, 133.90, 125.85, 125.37, 123.87, 118.15, 118.11, 110.51, 74.28, 63.98, 44.99, 19.27, 15.00, 3.37 ppm;

HRMS (ESI): C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 325.1052, gefunden: 325.1057.

C-Alkyliertes Phenol **113****113**C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>

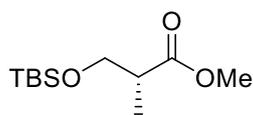
354,40

Eine Lösung des  $\beta,\delta$ -Diketoesters **112** (50.0 mg, 165  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in Acetonitril (1 mL) wurde bei Raumtemperatur zu Kaliumcarbonat (34.5 mg, 248  $\mu\text{mol}$ , 1.50 Äq.) gegeben und für zehn Minuten gerührt. Anschließend wurde 1-Brom-2-butin (**105**) (16.1  $\mu\text{L}$ , 182  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq.) zugegeben und für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde über Kieselgel filtriert, mit Acetonitril gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt und ergab das C-alkylierte Produkt **113** (30.5 mg, 86.1  $\mu\text{mol}$ , 52 %) als farbloses Öl.

$R_f$  (PE/EtOAc 5/2) = 0.54;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.21 – 8.15 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.17 (dt,  $J$  = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.78 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 1.70 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.53 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 178.53, 171.79, 167.84, 156.49, 133.93, 125.78, 125.28, 123.70, 118.13, 110.00, 79.74, 74.18, 73.27, 64.07, 51.32, 26.86, 20.61, 19.20, 3.59, 3.23 ppm.

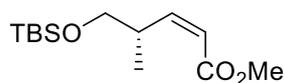
**TBS-(*R*)-Roche-Ester 124****124**

$$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$$

$$232,40$$

Eine Lösung von (*R*)-Roche-Ester (**123**) (10.0 g, 84.6 mmol, 1.00 Äq.), Imidazol (9.22 g, 135 mmol, 1.60 Äq.) und DMAP (100 mg, 0.80 mmol, 0.10 Äq.) in Dichlormethan (100 mL) wird bei 0 °C mit einer Lösung von TBSCl (13.4 g, 88.9 mmol, 1.05 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) versetzt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (80 mL) wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der TBS-geschützte (*R*)-Roche-Ester (**124**) (19.7 g, 84.6 mmol, quantitativ) als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.81 – 3.60 (m, 2H), 3.67 (2, 3H), 2.73 – 2.56 (m, 1H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm.

**(Z)-Olefin 116****116**
 $C_{13}H_{26}O_3Si$   
 258,43

Zu einer Lösung von Ester **124** (10.0 g, 43.0 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (40 mL) wurde bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  DiBALH (1 M in Dichlormethan, 103 mL, 103 mmol, 2.40 Äq.) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde für eine Stunde bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde sie langsam mit gesättigter wässriger Rochelle-Salzlösung (60 mL) versetzt, auf Raumtemperatur gebracht und drei Stunden kräftig gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Alkohol **163** (7.47 g, 36.6 mmol, 85 %) oder Aliquote davon wurde ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Oxidation eingesetzt

Alkohol **163** (1.44 g, 7.06 mmol, 1.00 Äq) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.1 mL, 29.4 mmol, 4.17 Äq.) wurden in Dichlormethan (35 mL) vorgelegt, auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und nacheinander mit  $\text{SO}_3 \cdot \text{py}$  (2.75 g, 17.6 mmol, 2.50 Äq.) und DMSO (6.27 mL, 88.2 mmol, 12.5 Äq.) versetzt. Nach einer Stunde bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (50 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (230 mbar) bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  entfernt. Der so erhaltene Aldehyd **120** wurde ohne weitere Reinigung in nachfolgende Olefinierungen eingesetzt.

## Experimenteller Teil

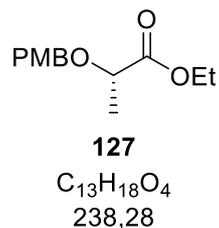
Eine Lösung von Phosphonat **125** (719 mg, 2.26 mmol, 1.05 Äq.) in THF (7 mL) wurde bei 0 °C nacheinander mit 18-Krone-6-Ether (1.71 g, 6.46 mmol, 3.00 Äq., vor Verwendung aus Acetonitril umkristallisiert<sup>[48]</sup>) und KHMDS (0.5 M in Toluol, 5.52 ml, 2.26 mmol, 1.05 Äq.) versetzt. Nach zehn Minuten wurde die Lösung auf -78 °C gekühlt, tropfenweise mit einer Lösung des Aldehyds **120** (435 mg, 2.15 mmol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) versetzt und im Anschluss für zwei Stunden gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20 mL) und Wasser (20 mL) wurde die wässrige Phase mit Pentan (30 mL) und Diethylether (2 X 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Et<sub>2</sub>O 20/1) wurde das (Z)-Olefin **116** (500 mg, 1.94 mmol, 90 %) als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.11(dd, *J* = 11.6, 9.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 11.6, 0.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.53 – 3.51 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166.82, 153.33, 119.17, 67.38, 51.18, 35.73, 26.02, 18.44, 16.64, -5.26, -5.28 ppm;

$[\alpha]_{589}^{20} = -13.2$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[49]</sup>

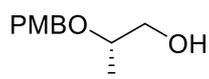
**PMB-(S)-Milchsäureethylester 127**

Zu einer Lösung von Trichloracetimidat (16.6 g, 58.8 mmol, 1.50 Äq.) in Dichlormethan (110 mL) wurden bei Raumtemperatur nacheinander Camphersulfonsäure (0.91 g, 3.91 mmol, 0.10 Äq.) und (S)-Milchsäureethylester (**82**) (4.63 g, 39.1 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und die Lösung im Anschluss für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt, wobei der PMB-(S)-Milchsäureethylester **127** (6.55 g, 27.5 mmol, 70 %) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.33 – 7.26 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 4.65 – 4.35 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.52, 159.51, 129.83, 129.79, 113.96, 73.87, 71.78, 60.94, 55.43, 18.87, 14.40 ppm;

[α]<sub>589</sub><sup>20</sup> = -45.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**PMB-Alkohol 164****164**C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

196,25

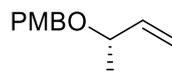
Eine Lösung von PMB-(S)-Milchsäureethylester **127** (496 mg, 2.08 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (7 mL) wurde bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam mit DiBALH (1.0 M in Dichlormethan, 6.24 mL, 6.24 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Über drei Stunden hinweg wurde die Reaktion auf Raumtemperatur gebracht und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch langsame Zugabe von gesättigter wässriger Rochelle-Salz-Lösung (20 mL) und Rühren für eine Stunde im Anschluss. Nach Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5/1) wurde Alkohol **164** (326 mg, 80 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 5/1) = 0.36;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.50 – 3.46 (m, 2H), 2.02 (bs, 1H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 159.51, 130.76, 129.59, 114.14, 75.44, 70.72, 66.62, 55.53, 16.11 ppm;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -38.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

PMB-Olefin **83****83**
 $C_{12}H_{16}O_2$   
 192,26

Alkohol **164** (326 mg, 1.66 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit  $Et_3N$  (1.15 mL, 8.31 mmol, 5.00 Äq.) in Dichlormethan (8 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden  $SO_3 \cdot py$  (793 mg, 4.98 mmol, 3.00 Äq.) und DMSO (1.77 mL, 24.9 mmol, 15.0 Äq.) zugegeben und für eine Stunde gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lösung (20 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lösung (15 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (200 mbar) bei 0 °C entfernt. Der Rückstand wurde direkt in die nachfolgende Wittig-Reaktion eingesetzt.

Eine Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (831 mg, 2.32 mmol, 1.40 Äq.) in THF (19 mL) wurde bei -78 °C tropfenweise mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 0.93 mL, 2.32 mmol, 1.40 Äq.) versetzt, für 30 Minuten bei -78 °C gerührt, auf Raumtemperatur gebracht, für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wieder auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung von des Lactataldehyd aus oben beschriebener Reaktion in THF (5 mL) wurde langsam zugetropft, für 20 Minuten bei -78 °C und dann für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lösung (40 mL) wurde die Reaktion beendet und die organische Phase mit MTBE (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lösung (50 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung

## Experimenteller Teil

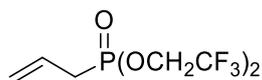
(PE/Et<sub>2</sub>O 20/1→10/1) ergab das terminale Olefin **83** (249 mg, 1.29 mmol, 78 %) als farbloses Öl.

$R_f$  (PE/EtOAc 10/1) = 0.65;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 5.83 – 5.74 (m, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 2H), 4.51 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 2H), 4.32 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.27 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 159.20, 140.51, 131.04, 129.40, 116.14, 113.90, 76.05, 69.75, 55.42, 21.55 ppm;

$[\alpha]_{589}^{20} = -33.7$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

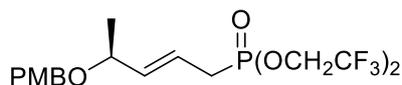
**Allylphosphonat 129****129**C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub>P

286,11

Zu einer Lösung von DBU (2.04 g, 13.4 mmol, 1.10 Äq.) in Acetonitril (30 mL) wurden bei 0 °C nacheinander Bis(2,2,2-trifluorethyl)phosphit (**128**) (3.00 g, 12.2 mmol, 1.00 Äq.) und Allylbromid (**97**) (1.62 g, 13.4 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und für 16 Stunden bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der pulverige Rückstand chromatographisch (PE/EtOAc 5/1→5/2) gereinigt. Auf diese Weise konnte Allylphosphonat XX (1.16 g, 4.05 mmol, 37 %) als farbloses Öl erhalten werden.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 5/2) = 0.38;

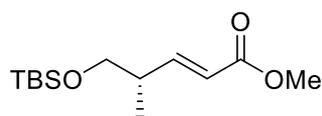
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.89 – 5.64 (m, 1H), 5.38 – 5.25 (m, 2H), 4.38 (dq, J = 16.2, 8.1 Hz, 4H), 2.79 (ddt, J = 22.8, 7.3, 1.1 Hz, 2H) ppm.

Still-Gennari-Phosphonat **75****75**
 $C_{17}H_{21}F_6O_5P$   
 450,31

Bei Raumtemperatur wurden PMB-Olefin **83** (83.5 mg, 430  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) und Allylphosphonat **129** (123 mg, 430  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) gelöst und anschließend entgast (dreimal Einfrieren/Abpumpen/Auftauen). Die Lösung wurde mit Hoveyda-Grubbs-Katalysator (7.9 mg, 13  $\mu$ mol, 0.03 Äq.) versetzt, für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, erneut mit Hoveyda-Grubbs-Katalysator (7.9 mg, 13  $\mu$ mol, 0.03 Äq.) versetzt weitere 16 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Hochvakuum wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5/1) gereinigt, wobei das Still-Gennari-Phosphonat **75** (99.0 mg, 220  $\mu$ mol, 51 %) als graues Öl erhalten wurde

$R_f$  (PE/EtOAc 5/2) = 0.50;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 5.76 – 5.47 (m, 2H), 4.50 – 4.27 (m, 6H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.79 (dd,  $J$  = 16.0, 6.5 Hz, 2H), 1.25 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H) ppm.

**(E)-Methylester 116****(E)-116**

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si  
258,43

Eine Lösung von Aldehyd **120** (aus der Oxidation von Alkohol **163** (1.78 g, 8.68 mmol, 1.00 Äq.) wie bei der Synthese von (Z)-**116** erhalten, siehe S. ) wurde in Dichlormethan (35 mL) gelöst und bei 0 °C mit Wittig-Reagenz **165** (5.80 g, 17.4 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Nach Entfernen des Eisbades wurde die Reaktion für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) wurde der (E)-Methylester **116** (1.75 g, 6.76 mmol, 78 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

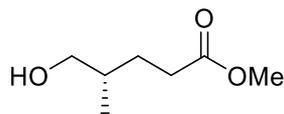
R<sub>f</sub> (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) = 0.40;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.93 (dd, J = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 15.8, 1.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 – 4.48 (m, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.33 (s, 6H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 167.32, 151.91, 120.64, 67.03, 51.57, 39.36, 26.01, 18.44, 15.69, -5.26, -5.27 ppm;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -17.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

## Alkohol 132

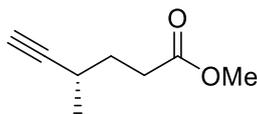
**132**C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>

146,19

(*E*)-Methylester **116** (4.76 g, 18.4 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (92 mL) gelöst und auf 10 °C gekühlt. Es wurden Magnesiumspäne (0.89 g, 36.7 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und solange bei 10 °C gerührt, bis sich die Magnesiumspäne aufgelöst hatten. Danach wurde die Reaktion auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit HCl (konz, 20 mL) versetzt, bis sich das zwischenzeitlich gebildete Gel wieder aufgelöst hatte. Danach wurde noch 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniaklösung wurde auf pH = 10 eingestellt und solange Wasser zugegeben, bis alle Feststoffe gelöst waren. Diese Lösung wurde, mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert, mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Et<sub>2</sub>O 1/2) wurde der freie Alkohol **132** (1.89 g, 12.9 mmol, 70 %) als farblose, Diethylether enthaltende Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 1/2) = 0.31;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.67 (s, 3H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 1.84 – 1.42 (m, 4H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm;

Alkin **135****135**C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

140,18

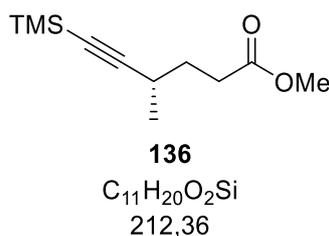
Alkohol **132** (2.18 g, 14.9 mmol, 1.00 Äq.) und Et<sub>3</sub>N (10.3 mL, 74.5 mmol, 5.00 Äq.) wurden in Dichlormethan (75 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit SO<sub>3</sub>•py (7.11 g, 44.7 mmol, 3.00 Äq.) und DMSO (15.9 mL, 224 mmol, 15.0 Äq.) versetzt. Nach einer Stunde bei 0 °C wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (230 mbar) bei 0 °C entfernt. Der so erhaltene Aldehyd **131** wurde ohne weitere Reinigung und unter Annahme quantitativer Ausbeute in nachfolgende Ohira-Bestmann-Reaktion eingesetzt.

Eine Lösung des wie oben beschrieben dargestellten Aldehyds **131** und Ohira-Bestmann-Reagenz **166** (3.15 g, 16.4 mmol, 1.10 Äq.) in Methanol (75 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit Kaliumcarbonat (3.29 g, 23.8 mmol, 1.60 Äq.) in einer Portion versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde daraufhin mit Eiswasser versetzt, und mit Diethylether (2 x 100 mL) und Pentan (100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am unter vermindertem Druck (750 mbar) bei 32 °C entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et<sub>2</sub>O 10/1) ergab eine Lösung des Alkins **135** (10.1 mmol, 68 % über zwei Stufen, 30 Gew.-%) in Diethylether.

## Experimenteller Teil

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) = 0.32;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3.66 (s, 3H), 2.54 – 2.42 (m, 3H), 2.05 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.74 – 1.66 (m, 1H), 1.19 (m, 3H) ppm.

TMS-Alkin **136**

Eine Lösung des Alkins **135** (493 mg, 3.52 mmol, 1.00 Äq.) in THF (18 mL) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam mit LiHMDS (1 M in THF, 8.8 mL, 8.8 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 25 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach wurde tropfenweise frisch destilliertes TMSCl (1.12 mL, 8.79 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben und für 45 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (30 mL) und einiger Tropfen HCl (konz) beendet und das zweiphasige System für 10 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Mittels säulenchromatographischer Reinigung (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  20/1) des Rückstandes konnte TMS-Alkin **136** (560 mg, 2.64 mmol, 75 %) erhalten werden.

$R_f$  (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  10/1) = 0.42;

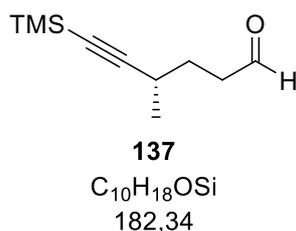
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.67 (s, 3H), 2.56 – 2.39 (m, 3H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 1H), 1.18 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.14 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 174.07, 110.55, 85.29, 51.71, 31.98, 31.76, 26.51, 21.03, 0.34 ppm;

$[\alpha]_{589}^{20}$  = 13.4 (c = 0.9,  $\text{CHCl}_3$ );

**HRMS (ESI):** C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>SiNa  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet: 235.1123, gefunden: 235.1122.

## Aldehyd 137



Eine Lösung des TMS-Alkins **136** (250 mg, 1.17 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (8 mL) wurde auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam mit DiBAIH (1.0 M in Dichlormethan, 2.3 mL, 2.3 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Nach Rühren bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 25 Minuten wurde gesättigte wässrige Rochelle-Salzlösung (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter kräftigem Rühren auf Raumtemperatur gebracht. Nach Rühren für zwei Stunden bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Pentan/Et<sub>2</sub>O 10/1) gereinigt, wodurch Aldehyd **137** (185 mg, 1.02 mmol, 87 %) als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten wurde.

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) = 0.35;

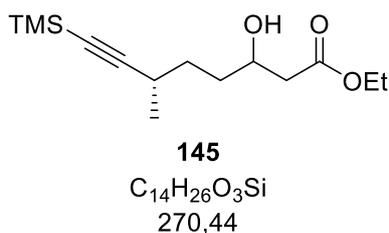
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.81 (t,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.18 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.14 (s, 9H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 202.32, 110.45, 85.66, 41.98, 29.04, 26.51, 21.11, 0.28 ppm;

$[\alpha]_{589}^{20}$  = 18.9° (c = 1.3, CHCl<sub>3</sub>);

HRMS (ESI): nicht gefunden.

## Acetat-Aldolprodukt 145



Bei 0 °C wurde eine Lösung von Diisopropylamin (228 µL, 1.62 mmol, 1.60 Äq.) in THF (7 mL) über eine Minute hinweg mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 0.63 mL, 1.57 mmol, 1.55 Äq.) versetzt und für 30 Minuten gerührt. Nach Kühlen der Lösung auf -78 °C wurde tropfenweise eine Lösung von Ethylacetat (151 µL, 1.52 mmol, 1.50 Äq.) in THF (0.6 mL) zugegeben und für 15 Minuten gerührt. Eine Lösung des Aldehyds XX (185 mg, 1.02 mmol, 1.00 Äq.) in THF (1 mL) wurde schnell in einer Portion zugegeben und die Reaktion nach 30 Sekunden durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gebracht, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O 2/1) wurde das schwach gelbe Aldolprodukt **145** (192 mg, 711 µmol, 70 %) als Gemisch von zwei Diastereomeren erhalten.

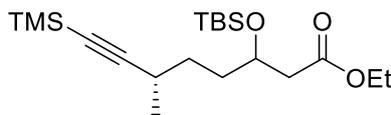
R<sub>f</sub> (PE/Et<sub>2</sub>O 1/1) = 0.46;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.17 (q, *J* = 7.15 Hz, 2H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 2.54 – 2.39 (m, 3H), 1.69 – 1.50 (m, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.15 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.13 (s, 9H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.22, 173.18, 111.73, 111.57, 84.72, 84.65, 68.20, 67.70, 60.85, 41.50, 41.46, 34.58, 34.06, 33.03, 32.46, 27.08, 26.63, 21.23, 21.12, 14.32, 0.36 ppm;

## Experimenteller Teil

**HRMS (ESI):**  $C_{14}H_{26}O_3SiNa$   $[M+Na]^+$  berechnet: 293.1549, gefunden: 293.1550.

**TBS-Aldolprodukt 146****146**C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>

384,71

Eine Lösung von Aldolprodukt **145** (192 mg, 711  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (9 mL) wurde bei  $-78$  °C nacheinander mit 2,6-Lutidin (91.1  $\mu$ L, 782  $\mu$ mol, 1.10 Äq.) und TBSOTf (179  $\mu$ L, 782  $\mu$ mol, 1.10 Äq.) versetzt. Nach Rühren der Reaktionslösung für 50 Minuten bei  $-78$  °C wurde diese mit EtOAc (50 mL) verdünnt und nacheinander mit wässriger Zitronensäurelösung (10 Gew.-%, 20 mL), gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Filtrieren wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O 20/1) des Rückstandes ergab TBS-Aldolprodukt **146** (200 mg, 520  $\mu$ mol, 73 %) als farblose Flüssigkeit.

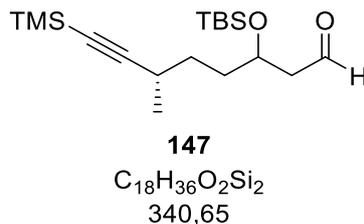
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 20/1) = 0.44;

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4.19 – 4.08 (m, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.61 – 1.40 (m, 4H), 1.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (m, 9H), 0.13 (s, 9H), 0.79 – 0.68 (m, 3H), 0.44 – 0.39 (m, 3H) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.96, 171.95, 111.68, 111.65, 84.56, 69.44, 69.36, 60.46, 42.79, 42.78, 35.33, 35.17, 32.17, 32.08, 27.02, 26.92, 25.94, 25.93, 21.23, 21.21, 18.15, 18.14, 14.36, 0.38,  $-4.24$ ,  $-4.32$  ppm;

**HRMS (ESI):** C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> berechnet: 407.2414, gefunden: 407.2415.

## Aldehyd 147



Eine Lösung des TBS-Aldolprodukts **146** (200 mg, 520  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in Dichlormethan (5 mL) wurde auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und über zwei Minuten hinweg mit *Di*BAlH (1 M in Dichlormethan, 0.55 mL, 550  $\mu\text{mol}$ , 1.05 Äq.) versetzt. Nach Rühren der Reaktionslösung für 90 Minuten bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Rochelle-Salzlösung (5 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Rühren für zwei Stunden bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  15/1) gereinigt, wodurch der Aldehyd **147** (147 mg, 431  $\mu\text{mol}$ , 83 %) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

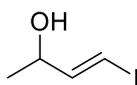
$R_f$  (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  10/1) = 0.50;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.81 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 2.54 – 2.40 (m, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.16 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (m, 9H), 0.13 (s, 9H), 0.09 – 0.08 (m, 3H), 0.06 – 0.05 (m, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 202.39, 202.38, 111.41, 111.37, 84.80, 84.77, 68.15, 68.11, 50.83, 50.79, 35.61, 35.38, 32.29, 32.21, 26.96, 26.87, 25.92, 25.91, 21.24, 21.23, 18.14, 18.13, 0.36, -4.14, -4.22, -4.55, -4.59 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{18}H_{36}O_2Si_2Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 363.2152, gefunden: 363.2152.

## Vinylidiod 139

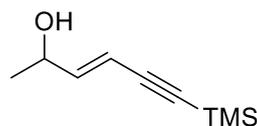
**139**C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>IO

198,00

Bei Raumtemperatur wurden nacheinander Tris(benzylidenaceton)dipalladium (0) (49.0 mg, 53.5  $\mu$ mol, 0.25 mol-%), Tricyclohexylphosphoniumtetrafluoroborat (39.4 mg, 107  $\mu$ mol, 0.5 mol-%) und Diisopropylethylamin (36.4  $\mu$ L, 214  $\mu$ mol, 1 mol-%) in Dichlormethan (120 mL) gelöst und für 15 Minuten gerührt. Die weinrote Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 3-Butin-1-ol (**138**) (1.50 g, 21.4 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Im Anschluss wurde mittels einer Spritzenpumpe Tributylzinnhydrid (6.92 mL, 25.7 mmol, 1.20 Äq.) über zwei Stunden hinweg zugegeben und danach für weitere 90 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Iod (7.06 g, 27.8 mmol, 1.30 Äq.) in einer Portion wurde für 45 Minuten gerührt und die Reaktion daraufhin durch Zugabe von gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit gesättigter wässriger KF-Lösung (2 x 50 mL) gewaschen und über Celite® filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O 5/3) wurde Vinylidiod **139** (2.59 g, 12.39 mmol, 58 %) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/Et<sub>2</sub>O 5/4) = 0.31

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.58 – 6.50 (m, 1H), 6.45 – 6.39 (m, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

**TMS-Enin 140****140**C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>OSi

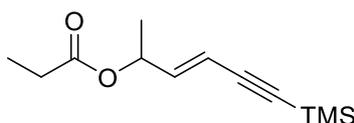
168,31

Bei Raumtemperatur wurden Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (168 mg, 0.15 mmol, 2.5 mol-%) und Kupferiodid (111 mg, 0.58 mmol, 0.1 Äq.) in Diethylether (100 mL) vorgelegt und nacheinander mit Butylamin (1.15 mL, 11.6 mmol, 2.00 Äq.), Vinyljodid **139** (1.15 g, 5.82 mmol, 1.00 Äq.) und TMS-Acetylen (1.66 mL, 11.6 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Nach Rühren der Lösung für zwei Stunden bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O 5/1 → 5/2) gereinigt, wobei TMS-Enin **140** (823 mg, 4.88 mmol, 84 %) als graue Flüssigkeit erhalten wurde.

R<sub>f</sub> (PE/Et<sub>2</sub>O 5/4) = 0.31;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.23 (dd, *J* = 15.9, 5.7 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 15.9, 1.4 Hz, 1H), 4.34 (dq, *J* = 5.9, 1.4 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.18 (s, 9H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 147.87, 109.28, 103.14, 95.42, 68.31, 23.07, 0.02 ppm.

Propionsäureester **148****148**C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si

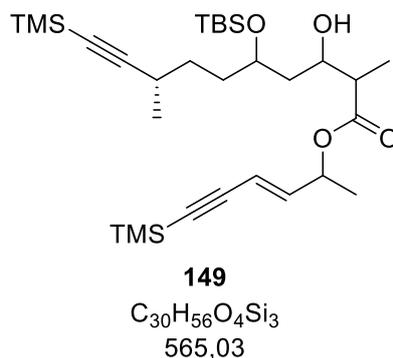
224,38

Eine Lösung von Propionsäure (**151**) (0.88 g, 11.9 mmol, 2.00 Äq.) in Dichlormethan (40 mL) wurde bei 0 °C nacheinander mit TMS-Enin **140** (1.00 g, 5.94 mmol, 1.00 Äq.), DCC (1.53 g, 7.42 mmol, 1.25 Äq.) und DMAP (72.5 mg, 0.59 mmol, 0.10 Äq.) versetzt. Nach fünf Minuten wurde das Eisbad entfernt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde über Celite® filtriert und mit Dichlormethan (20 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und mittels Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O 20/1) gereinigt. Auf diese Weise konnte der Propionsäureester **148** (930 mg, 4.14 mmol, 70 %) als gelbes Öl erhalten.

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) = 0.49;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.14 (dd,  $J$  = 16.0, 6.1 Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J$  = 16.0, 1.4 Hz, 1H), 5.40 – 5.34 (m, 1H), 2.31 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.13 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 0.17 (s, 9H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 173.61, 143.20, 111.22, 102.73, 96.11, 69.79, 27.90, 20.01, 9.19, -0.03 ppm.

Propionat-Aldolprodukt **149**

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (147  $\mu$ L, 862  $\mu$ mol, 2.00 Äq.) und *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldendiamin (128  $\mu$ L, 862 mmol, 2.00 Äq.) wurden in THF (11 mL) vorgelegt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Tropfenweise wurde *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 0.34 mL, 860 mmol, 2.00 Äq.) über eine Minute hinweg zugegeben und für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und langsam mit einer Lösung des Propionsäureesters **148** (96.7 mg, 431  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in THF (1 mL) versetzt. Nach Rühren der Reaktionslösung für 30 Minuten bei -78 °C wurde eine Lösung des Aldehyds **147** (147 mg, 431  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) in einer Portion schnell zugegeben und für eine Minute gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lösung (20 mL) beendet und auf Raumtemperatur gebracht. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit  $Et_2O$  (3 x 20 mL) extrahiert und die organischen Phasen mit gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lösung (20 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/ $Et_2O$  5/1) konnte Aldolprodukt **149** (152 mg, 269  $\mu$ mol, 62 %) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f$  (PE/ $Et_2O$  5/1) = 0.35;

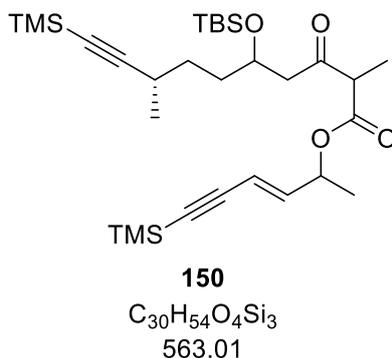
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 6.16 – 6.09 (m, 1H), 5.77 – 5.70 (m, 1H), 5.45 – 5.35 (m, 1H), 4.13 – 3.90 (m, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 2.53 – 2.39 (m, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 3H),

## Experimenteller Teil

1.31 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.25 – 1.14 (m, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.19 – 0.17 (m, 9H), 0.13 (s, 9H), 0.12 – 0.09 (m, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 174.65, 174.58, 142.86, 142.81, 142.77, 111.64, 111.58, 111.54, 111.52, 111.43, 111.38, 111.35, 102.73, 102.72, 102.65, 102.60, 96.13, 84.66, 84.62, 84.57, 72.76, 72.55, 72.30, 71.36, 71.32, 70.95, 70.85, 70.71, 70.65, 70.39, 70.03, 69.99, 69.95, 69.93, 69.06, 69.02, 46.25, 45.97, 45.86, 45.81, 45.77, 45.47, 41.49, 40.99, 40.35, 40.12, 39.20, 39.10, 39.02, 38.92, 35.68, 34.63, 34.55, 34.10, 33.98, 32.76, 32.67, 32.45, 32.40, 32.09, 31.71, 31.65, 30.46, 29.20, 27.18, 27.16, 26.91, 26.81, 26.01, 26.00, 23.97, 22.77, 21.34, 21.32, 21.27, 21.22, 20.93, 20.10, 20.06, 20.00, 18.14, 18.10, 13.51, 13.45, 12.18, 12.04, 11.58, 11.50, 0.39, 0.36, -0.02, -3.72, -3.78, -3.81, -3.87, -4.14, -4.18, -4.22, -4.26, -4.51, -4.55, -4.64, -4.67$  ppm;

**HRMS (ESI):**  $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet: 587.3384, gefunden: 587.3385.

**$\beta$ -Ketoester 150**

Eine Lösung von Propionat-Aldolprodukt **149** (225 mg, 398  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wurde bei Raumtemperatur gerührt und nacheinander mit  $NaHCO_3$  (201 mg, 2.39 mmol, 6.00 Äq.) und Dess-Martin-Periodinin (253 mg, 597  $\mu$ mol, 1.50 Äq.) versetzt. Nach 150 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung (10 mL) und gesättigter wässriger  $Na_2S_2O_3$ -Lösung (10 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lösung (30 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ $Et_2O$  20/1), wurde  $\beta$ -Ketoester **150** (184 mg, 324  $\mu$ mol, 82 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

$R_f$  (PE/ $Et_2O$  5/1) = 0.63;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 6.17 – 6.07 (m, 1H), 5.71 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 5.43 – 5.36 (m, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.63 – 2.28 (m, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.32 – 1.30 (m, 4H), 1.24 (m, 3H), 1.15 – 1.13 (m, 3H), 0.86 (m, 9H), 0.17 (s, 9H), 0.13 (m, 9H), 0.07 – 0.01 (m, 6H) ppm;

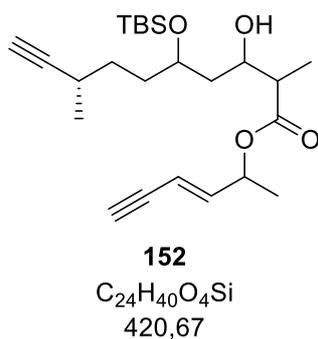
$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 204.38, 204.37, 204.35, 204.33, 204.12, 204.10, 204.08, 172.69, 172.68, 169.73, 169.72, 169.66, 169.55, 169.51, 169.50, 143.14, 142.26, 142.22, 142.21, 142.14, 142.12, 112.07, 112.05, 112.02, 112.01, 111.98, 111.96, 111.58, 111.56,

## Experimenteller Teil

111.55, 111.53, 111.51, 111.50, 111.07, 102.47, 102.46, 102.45, 102.42, 102.41, 96.60, 96.55, 96.53, 96.51, 96.50, 84.60, 84.59, 84.56, 84.55, 71.13, 71.10, 71.09, 68.94, 68.83, 68.68, 68.61, 68.41, 68.38, 68.21, 54.34, 54.33, 54.18, 53.93, 53.86, 48.98, 48.94, 48.87, 48.82, 48.58, 48.54, 35.51, 35.47, 35.31, 35.29, 35.13, 35.10, 35.00, 34.97, 32.37, 32.23, 32.20, 32.14, 32.13, 32.06, 31.98, 31.92, 29.83, 29.79, 29.50, 27.06, 27.05, 26.84, 26.81, 26.02, 26.01, 25.99, 25.98, 25.95, 25.94, 25.91, 25.90, 22.83, 21.28, 21.26, 21.25, 21.23, 21.19, 21.17, 19.97, 19.95, 19.93, 19.87, 18.14, 18.09, 14.26, 12.65, 12.63, 12.50, 12.48, 1.16, 0.65, 0.37, 0.09, -0.03, -0.05, -0.05, -0.16, -4.29, -4.34, -4.36, -4.37, -4.42, -4.45, -4.51, -4.54, -4.62 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{30}H_{54}O_4Si_3Na$   $[M+Na]^+$  berechnet: 585.3228, gefunden: 585.3228.

## Dialkin 152



Eine Lösung von Propionat-Aldolprodukt **150** (73.0 mg, 129  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in THF/EtOH (2/1, 3.6 mL) wurde bei 0 °C mit Silbernitrat (87.8 mg, 517  $\mu$ mol, 4.00 Äq.) versetzt und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer Lösung von Kaliumcyanid (58.9 mg, 904  $\mu$ mol, 7.00 Äq.) in Wasser (5 mL) versetzt und für fünf Minuten gerührt, bis sich der anfangs gebildete Niederschlag gelöst hatte. Nach Extraktion mit Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes (PE/Et<sub>2</sub>O 5/1) wurde das Dialkin XX (41.0 mg, 97.5  $\mu$ mol, 76 %) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 5/1) = 0.34;

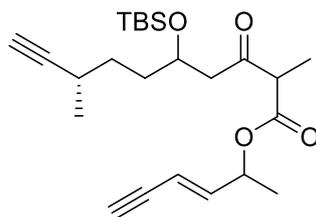
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.21 – 6.15 (m, 1H), 5.73 – 5.67 (m, 1H), 5.44 – 5.38 (m, 1H), 4.13 – 3.85 (m, 2H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.43 – 2.39 (m, 1H), 2.04 – 2.03 (m, 1H), 1.78 – 1.45 (m, 6H), 1.32 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.19 – 1.16 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.11 – 0.08 (m, 6H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 174.62, 174.60, 174.57, 174.48, 174.47, 143.72, 143.71, 143.70, 143.65, 110.51, 110.48, 110.38, 110.37, 110.34, 110.29, 88.85, 88.83, 88.81, 88.78, 88.76, 88.74, 88.70, 81.30, 81.28, 81.24, 81.21, 78.84, 78.81, 78.79, 78.75, 78.72, 78.70, 72.43, 72.34, 72.17, 72.15, 72.11, 71.25, 71.14, 70.79, 70.73, 70.59, 70.57, 70.55, 70.49,

## Experimenteller Teil

70.03, 69.99, 69.89, 69.86, 69.83, 69.80, 69.05, 69.00, 68.80, 68.75, 68.72, 68.70, 46.21, 46.18, 46.16, 46.13, 45.89, 45.86, 45.84, 45.83, 45.78, 45.74, 45.44, 45.37, 40.33, 39.35, 39.22, 39.19, 39.08, 35.33, 35.17, 35.09, 35.00, 34.36, 34.34, 34.28, 34.25, 34.13, 32.59, 32.53, 32.49, 32.44, 32.41, 31.78, 31.74, 31.70, 30.45, 21.17, 21.12, 21.08, 20.01, 19.97, 19.92, 19.89, 18.12, 18.09, 18.08, 13.51, 13.48, 13.40, 13.38, 13.22, 13.19, 12.13, 11.97, 11.59, 11.46, -3.93, -3.95, -3.97, -3.98, -4.00, -4.02, -4.29, -4.29, -4.32, -4.35, -4.51, -4.53, -4.54, -4.55, -4.63, -4.64, -4.64 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{24}H_{40}O_4SiNa$   $[M+Na]^+$  berechnet: 443.2594, gefunden: 443.2596.

Dialkin **151****151**

$C_{24}H_{38}O_4Si$   
418,65

Eine Lösung des  $\beta$ -Ketoesters **150** (85.0 mg, 151  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (3.7 mL), Aceton (1.9 mL) und Wasser (0.5 mL) wurde bei Raumtemperatur mit AgOTf (77.6 mg, 302  $\mu$ mol, 2.00 Äq., in Glovebox gelagert) versetzt und im Anschluss für 90 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lösung (10 mL) und einigen Spatelspitzen KCN versetzt. Nach Extraktion mit Diethylether (3 x 15 mL) wurden die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rückstandes mittels Säulenchromatographie (PE/ $Et_2O$  10/1) ergab Dialkin **151** (55.0 mg, 131  $\mu$ mol, 87 %) als gelbes Öl.

$R_f$  (PE/ $Et_2O$  10/1) = 0.29;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 6.19 – 6.13 (m, 1H), 5.71 – 5.65 (m, 1H), 5.44 – 5.38 (m, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 2.92 (bs, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.33 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.32 – 1.30 (m, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.86 – 0.85 (m, 9H), 0.07 – 0.02 (m, 6H) ppm;

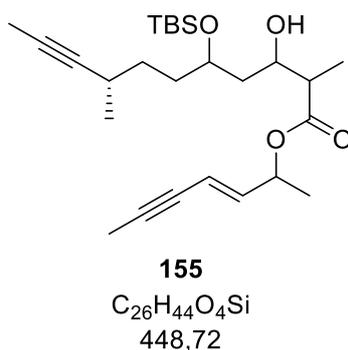
$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 204.32, 204.28, 204.25, 204.12, 204.09, 204.08, 169.70, 169.64, 169.62, 169.57, 169.51, 143.17, 143.13, 143.05, 143.02, 125.65, 111.08, 111.00, 110.97, 88.79, 88.75, 88.74, 81.09, 81.07, 81.05, 79.08, 79.06, 79.04, 70.97, 70.93, 69.70, 68.74, 68.72, 68.70, 68.67, 68.61, 68.58, 68.55, 68.53, 68.18, 68.16, 54.26, 54.24, 54.16,

## Experimenteller Teil

54.13, 53.94, 53.89, 49.05, 48.97, 48.58, 48.54, 35.24, 35.23, 35.17, 35.11, 35.02, 34.36, 32.16, 32.13, 32.10, 32.07, 32.03, 32.00, 31.98, 31.96, 30.45, 29.83, 26.00, 25.99, 25.96, 25.93, 25.90, 25.79, 25.78, 23.97, 21.14, 21.11, 21.07, 20.10, 19.88, 19.85, 19.79, 18.13, 18.10, 12.65, 12.49, 11.56, -0.06, -4.42, -4.47, -4.51, -4.52, -4.57, -4.60, -4.6 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{24}H_{38}O_4SiNa$   $[M+Na]^+$  berechnet: 441.2437, gefunden: 441.2439.

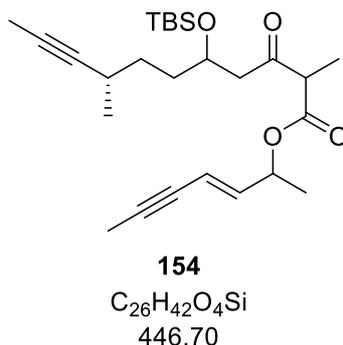
## Dimethylalkohol 155



In einer Glovebox wurden Carben-Ligand **153** (3.6 mg, 9.8  $\mu\text{mol}$ , 0.10 Äq.), Allylpalladiumchlorid Dimer (1.8 mg, 4.7  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äq.) und Caesiumcarbonat (88.9 mg, 273  $\mu\text{mol}$ , 2.80 Äq.) in einen Schlenk Kolben abgewogen. Unter Argongegenstrom wurde Kupferiodid (2.8 mg, 15  $\mu\text{mol}$ , 0.15 Äq.) zugegeben. Anschließend wurden Diethylether (1 mL), DMF (0.5 mL), Dialkin **152** (41.0 mg, 97.5  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und Methyljodid (30.4  $\mu\text{L}$ , 487  $\mu\text{mol}$ , 5.00 Äq.) nacheinander zugegeben und die Reaktion für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite® filtriert, mit Diethylether (10 mL) nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) wurde das methylierte Dialkin **155** (5.3 mg, 15.2  $\mu\text{mol}$ , 12 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

$R_f$  (PE/Et<sub>2</sub>O 5/1) = 0.34;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.00 – 5.95 (m, 1H), 5.71 – 5.65 (m, 1H), 5.43 – 5.36 (m, 1H), 4.07 – 3.86 (m, 3H), 2.54 – 2.28 (m, 4H), 1.93 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 3H), 1.79 – 1.77 (m, 3H), 1.31 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.22 – 1.16 (m, 7H), 1.15 – 1.12 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.11 – 0.09 (m, 6H) ppm.

Dimethylalkin **154**

In einer Glovebox wurden Carben-Ligand **153** (1.3 mg, 3.6  $\mu$ mol, 5 mol-%), Allylpalladiumchlorid Dimer (0.7 mg, 1.8  $\mu$ mol, 2.5 mol-%) und Caesiumcarbonat (32.7 mg, 100  $\mu$ mol, 1.40 Äq.) in einen Schlenkcolben abgewogen. Unter Argongegenstrom wurde Kupferiodid (1.0 mg, 5.4 mmol, 7.5 mol-%) zugegeben. Anschließend wurden Diethylether (1 mL), DMF (0.5 mL), Dialkin **151** (30.0 mg, 71.7  $\mu$ mol, 1.00 Äq) und Methyljodid (44.6  $\mu$ L, 717  $\mu$ mol, 10.0 Äq.) nacheinander zugegeben und die Reaktion für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite® filtriert, mit Diethylether (10 mL) nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) wurde das methylierte Dialkin **154** (14.3 mg, 32.6  $\mu$ mol, 45%) als leicht gelbes Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (PE/Et<sub>2</sub>O 10/1) = 0.29;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.00 – 5.94 (m, 1H), 5.71 – 5.63 (m, 1H), 5.40 – 5.36 (m, 1H), 4.14 – 3.93 (m, 2H), 3.41 – 3.29 (m, 1H), 2.52 – 2.42 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 1.94 – 1.92 (m, 3H), 1.79 – 1.76 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 – 1.15 (m, 4H), 1.14 – 1.12 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.12 – 0.08 (m, 6H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 174.72, 174.70, 174.69, 174.66, 174.59, 174.58, 140.40, 140.39, 140.34, 140.32, 125.66, 112.39, 112.36, 112.25, 112.19, 112.15, 87.75, 87.70, 83.68, 83.67, 83.66, 83.59, 83.55, 83.53, 76.13, 76.06, 76.03, 72.73, 72.70, 72.53, 72.50, 71.37,

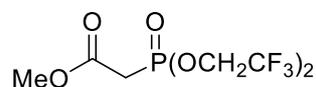
## Experimenteller Teil

71.30, 71.01, 70.92, 70.81, 70.75, 70.71, 70.61, 70.52, 70.33, 70.30, 70.28, 70.24, 69.97, 69.13, 69.11, 69.06, 66.00, 46.20, 46.17, 46.09, 46.02, 45.98, 45.91, 45.88, 45.54, 45.42, 40.39, 40.32, 39.40, 39.34, 39.23, 39.20, 39.16, 35.62, 35.60, 35.36, 35.31, 34.59, 34.54, 34.49, 34.39, 34.35, 34.28, 33.02, 32.98, 32.96, 32.93, 32.37, 32.24, 32.19, 30.46, 26.29, 26.24, 26.06, 26.00, 21.65, 21.63, 21.52, 20.19, 20.15, 20.13, 20.10, 18.15, 18.10, 18.10, 15.41, 13.46, 12.26, 12.22, 12.05, 11.74, 11.72, 11.56, 4.38, 3.63, 3.58, -3.97, -3.98, -4.00, -4.33, -4.35, -4.37, -4.54, -4.56, -4.58, -4.65, -4.67 ppm;

**HRMS (ESI):**  $C_{26}H_{42}O_4SiNa$   $[M+Na]^+$  berechnet: 469.2750, gefunden: 469.2751

### 6.2.3 Synthese von Reagenzien und Katalysatoren

#### Still-Gennari-Phosphonat **125**



**125**

$C_7H_9F_6O_5P$

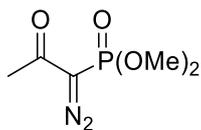
318,11

Trimethylphosphonoacetone (3.20 ml, 19.8 mmol, 1.00 Äq.) und TMSCl (9.94 mL, 75.8 mmol, 3.93 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in einem Druckrohr bei 85 °C für 89 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit Dichlormethan (20 mL) in einen Rundkolben überführt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (40 °C, 40 mbar) entfernt. Das so erhaltene Bis-TMS-Phosphonat wurde in Dichlormethan (40 mL) gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit Oxalylchlorid (4.40 g, 51.3 mmol, 2.59 Äq.) und einem Tropfen DMF versetzt. Nach Rühren für 40 Minuten wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (40 °C, 40 mbar) entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (20 mL) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von einer Lösung aus  $Et_3N$  (16.5 mL, 119 mmol, 6.00 Äq.) und Trifluorethanol (7.92 g, 79.2 mmol, 4.00 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wurde die Reaktion für 20 Minuten bei 0 °C gerührt. DMAP (48.4 mg, 0.40 mmol, 0.02 Äq.) wurde zugegeben, bevor das Eisbad entfernt und die Reaktion noch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Reaktion wurde mit Dichlormethan (400 mL) verdünnt, wobei der gebildete Feststoff wieder in Lösung ging und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Nach Trocknen über  $Na_2SO_4$ , filtrieren, Zugabe von Kieselgel und entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EtOAc 2/1 → 1/1). Dabei konnte Still-Gennari-Phosphonat **125** (3.32 g, 10.4 mmol, 53 % über drei Stufen) als leicht gelbes Öl erhalten werden.

## Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4.45 (dq,  $J$  = 16.1, 8.0 Hz, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.16 (d,  $J$  = 21.1 Hz, 2H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[50]</sup>

**Ohira-Bestmann-Reagenz (166)****166**C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P

192,11

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Innenthermometer wurde eine Suspension von Kaliumiodid (49.5 g, 298 mmol, 1.00 Äq.) in Acetonitril/Aceton (5/4, 135 mL) bei Raumtemperatur mit Chloraceton (24.0 mL, 298 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und für 90 Minuten im Dunkeln gerührt. Im Anschluss wurde Trimethylphosphit (35 mL, 298 mmol, 1.00 Äq.) so zugetropft, dass die Innentemperatur 40 °C nicht überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde für 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gebracht, über Celite® filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert, wobei Dimethyl(2-oxopropyl)phosphonat (28.4 g, 171 mmol, 58 %) bei 80-90 °C und 4 mbar als farblose Flüssigkeit überging.

Eine Lösung von 4-Acetamidobenzolsulfonsäurechlorid (35.0 g, 150 mmol, 1.00 Äq.) und TBAC (100 mg, 0.36 mmol, 0.23 mol-%) in Dichlormethan (280 mL) wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von Natriumazid (14.6 g, 225 mmol, 1.50 Äq.) in Wasser (70 mL) versetzt. Die Emulsion wurde über Nacht kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennen der Phasen wurde die organische Phase mit Wasser (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der zurückbleibende weiße Feststoff (36.0 g, 150 mmol, 100 %) wurde ohne Charakterisierung und weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Dimethyl(2-oxopropyl)phosphonat (20.0 g, 120 mmol, 1.08 Äq.) wurde tropfenweise zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von Natriumhydrid (60 Gew.-% in Mineralöl,

4.46 g, 111 mmol, 1.00 Äq.) in Toluol gegeben und für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des Sulfonazids (26.8 g, 111 mmol, 1.00 Äq.) in THF (40 mL) wurde das Eisbad entfernt und die Reaktion für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde über Celite® filtriert, mehrfach mit Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats entfernt. Der Rückstand wurde nacheinander über zwei kurze Säulen (jeweils aus Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Kieselgel, 1/1), erst mit EtOAc und dann mit Dichlormethan filtriert und zwischen den Filtrationen und am Ende das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dabei wurde das Ohira-Bestmann-Reagenz (11.89 g, 61.2 mmol, 56 %) als gelbes Öl erhalten.

Dimethyl(2-oxopropyl)phosphonat:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H), 3.09 (d, *J* = 22.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H) ppm;

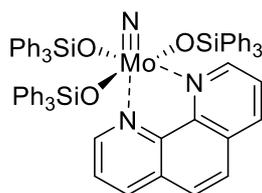
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 199.83 (d, *J* = 6.1 Hz), 53.16 (d, *J* = 6.5 Hz), 42.34 (d, *J* = 127 Hz), 31.54 (d, *J* = 1.1 Hz) ppm.

Ohira-Bestmann-Reagenz (166):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 6H), 2.26 (s, 3H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 190.00 (d, *J* = 12.7 Hz), 53.70 (d, *J* = 5.5 Hz), 27.25 (d, *J* = 1.2 Hz) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[51]</sup>

**Nitridotris(triphenylsilanolato)phenanthrolin molybdän (VI) (61)****61**

$$\text{C}_{66}\text{H}_{53}\text{MoN}_3\text{O}_3\text{Si}_3$$

$$1116,38$$

Natriummolybdat (5.00 g, 24.3 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Zweihalskolben vorgelegt und zusammen mit diesem zwei Mal ausgeheizt. Nach Abkühlen wurde Dimethoxyethan (170 mL) frisch über Calciumhydrid direkt in den Kolben destilliert und nach Ende der Destillation ein Rückflusskühler auf den Kolben gesetzt. Bei Raumtemperatur wurde die Suspension gerührt und mit TMSCl (12.3 ml, 97.1 mmol, 4.00 Äq.), welches zuvor frisch über Calciumhydrid destilliert wurde, versetzt. Die Reaktion wurde zum Sieden erhitzt und über Nacht (16.5 Stunden) unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde danach unter vermindertem Druck entfernt (Rotationsverdampfer zuvor mit Argon gespült), der Rückstand in trockenem n-Hexan (150 mL) aufgenommen und im Gegenstrom mit drei gleich großen Portionen LiHMDS (8.13 g, 48.6 mmol, 2.00 Äq.), welches zuvor in der Glovebox in ausgeheizte Kolben abgewogen wurde, versetzt. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, über eine Schlenkfritte unter Argonatmosphäre über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (Rotationsverdampfer zuvor mit Argon gespült) entfernt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum ( $5 \cdot 10^{-2}$  mbar) destilliert, wobei der gewünschte Nitridobis(trimethylsilyl)amino molybdän (VI) Komplex (8.25 g, 18.4 mmol, 76 %) als leicht gelbe Flüssigkeit bei 97 °C überging.

Nitridobis(trimethylsilyl)amino molybdän (VI):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_8$ -Toluol, -20 °C)  $\delta$  = 0.54 (s, 9H), 0.33 (s, 18H), 0.25 (s, 9H) ppm;

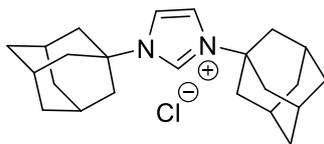
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $d_8$ -Toluol,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta = 4.40, 2.04, 1.25$  ppm.

Eine Lösung des oben dargestellten Komplexes (4.08 g, 9.09 mmol, 1.00 Äq.) in Toluol (90 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Triphenylsilanol (7.54 g, 27.3 mmol, 3.00 Äq.) versetzt und für 30 Minuten gerührt. Im Anschluss wurde diese Lösung in einen Kolben mit 1,10-Phenanthronlin (1.64 g, 9.09 mmol, 1.00 Äq.), welches zuvor zwei Mal sublimiert wurde, kanüliert und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff eine Stunde bei Raumtemperatur und zwei weitere Stunden bei  $60\text{ }^\circ\text{C}$  im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in heißem Toluol (270 mL) suspendiert, heiß filtriert und das Filtrat langsam auf Raumtemperatur gebracht. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Das Filtrat wurde eingeeengt und erneut kristallisiert. Auf diese Weise konnte der gewünschte Katalysator (8.38 g, 7.50 mmol, 83 %) als gelber Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta = 9.19$  (dd,  $J = 6.6, 3.5$  Hz, 1H), 8.97 (dd,  $J = 6.1, 2.9$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 6H), 7.83 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.2, 4.5$  Hz, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 3H), 7.11 – 7.09 (m, 6H), 7.08 – 7.06 (m, 18H), 7.03 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.2, 5.0$  Hz, 1H), 6.89 – 6.86 (m, 12H) ppm;

**HRMS (ESI):**  $\text{C}_{66}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}_3\text{}^{98}\text{Mo}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 1118.2527, gefunden: 1118.2527.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[25]</sup>

Carben-Ligand **153****153**

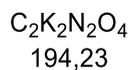
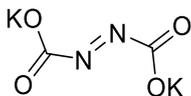
$$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClN}_2$$

$$372,98$$

Paraformaldehyd (240 mg, 8.00 mmol, 1.00 Äq.) und 1-Adamantylamin (1.21 g, 8.00 mmol, 1.00 Äq.) wurden in Toluol (12 mL) bei 40 °C für drei Stunden gerührt, wobei sich die anfängliche Suspension in eine klare Lösung verwandelte. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit 1-Adamantylamin (1.21 g, 8.00 mmol, 1.00 Äq.), HCl (3 M in Wasser, 2.7 mL, 8.0 mmol, 1.0 Äq.) und Glyoxal (40 % in Wasser, 1.2 mL, 8.0 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Im Anschluss wurde erneut auf 40 °C geheizt und für 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 10 mL) extrahiert und die Extrakte verworfen. Die wässrige Phase wurde unter vermindertem Druck auf die Hälfte eingeeengt, mit Dichlormethan extrahiert (3 × 15 mL), die vereinigten Extrakte mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wurde anschließend mit heißem Petrolether (2 × 30 mL) und heißem Diethylether (2 × 30 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Auf diese Weise wurde Carben-Ligand **153** (462 mg, 124 µmol, 15 %) als weißer Feststoff erhalten, der bis zur Benutzung in einer Glovebox unter Argonatmosphäre gelagert wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.58 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 18H), 1.83 – 1.71 (m, 12H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[52]</sup>

Dikaliumazodicarboxylat<sup>[30]</sup>

Eine Lösung von Kaliumhydroxid (41.6 mg, 742  $\mu\text{mol}$ , 8.62  $\mu\text{Äq.}$ ) in Wasser (10 mL) wurde bei 0 °C über einen Zeitraum von zwei Stunden portionsweise mit Azodicarboxamid (10.0 g, 86.2  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\mu\text{Äq.}$ ) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die intensiv gelbe Suspension für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Methanol (40 mL) gewaschen und im Hochvakuum für fünf Stunden getrocknet. Der so erhaltene gelbe Feststoff wurde ohne Charakterisierung direkt eingesetzt.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] WHO, *World Malaria Report* **2016**, 1–186.
- [2] M. A. Biamonte, J. Wanner, Le Roch, Karine G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2829–2843.
- [3] T. S. Kaufman, E. A. Rúveda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 854–885; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 876–907.
- [4] a) P. Rabe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3655–3658; b) P. Rabe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 62–70.
- [5] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 3670–3695.
- [6] J. Wang, C.-J. Zhang, W. N. Chia, Loh, Cheryl C. Y., Z. Li, Y. M. Lee, Y. He, L.-X. Yuan, T. K. Lim, M. Liu et al., *Nat. Commun. (Nature Communications)* **2015**, *6*, 10111.
- [7] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
- [8] Y. Hirata, D. Uemura, *Pure App. Chem.* **1986**, *58*, 701–711.
- [9] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162–3164.
- [10] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036–1069.
- [11] K. Gerth, H. Steinmetz, G. Höfle, R. Jansen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 600–602; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 610–613.
- [12] N. Rahn, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 597–599; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 607–609.
- [13] A. Kena Diba; *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2010**.
- [14] L. F. Tietze, H. Geissler, J. A. Gewert, U. Jakobi, *Synlett* **1994**, *1994*, 511–512.
- [15] A. B. Smith, A. M. Boldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925–6926.
- [16] J. R. Parikh, Doering, William v. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [17] a) S. Ohira, *Synth Commun* **2006**, *19*, 561–564; b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, *1996*, 521–522.
- [18] D. Könning, T. Olbrisch, F. D. Sypaseuth, C. C. Tzschucke, M. Christmann, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5014–5016.
- [19] M. Lansing, H. Engler, T. M. Leuther, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3706–3709.
- [20] P. Winter, W. Hiller, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3396–3400; *Angew. Chem.* **2012**, *14*, 3452–3456.
- [21] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307–1315.
- [22] M. Dieckmann, S. Rudolph, C. Lang, W. Ahlbrecht, D. Menche, *Synthesis* **2013**, *45*, 2305–2315.
- [23] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *B. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.

- [24] B. Haberlag, M. Freytag, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13019–13022; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13195–13199.
- [25] J. Heppekausen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045–11057.
- [26] M. G. Banwell, K. J. McRae, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3583–3586.
- [27] W.-W. Lee, H. J. Shin, S. Chang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 29–31.
- [28] Barton, Derek H. R., Hui, Raymond A. H. F., S. V. Ley, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1919–1922.
- [29] C. C. Marvin, E. A. Voight, J. M. Suh, C. L. Paradise, S. D. Burke, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8452–8457.
- [30] C. W. Wullschleger, J. Gertsch, K.-H. Altmann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1120–1123.
- [31] L. Gerstmann, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11210–11212.
- [32] a) N. Rahn; *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2007**.; b) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135–1138.
- [33] M. J. Spitulnik, *Synthesis* **1985**, *1985*, 299–300.
- [34] D. W. Taylor, C. B. Evans, M. E. Parra, *J. Clin. Microbiol.* **1991**, *29*, 1629–1634.
- [35] a) H. Noedl, J. Bronnert, K. Yingyuen, B. Attlmayr, H. Kollaritsch, M. Fukuda, *Antimicrob. Agents Ch.* **2005**, *49*, 3575–3577; b) J. Held, R. Westerman, P. G. Kremsner, B. Mordmuller, *Antimicrob. Agents Ch.* **2009**, *54*, 540–542.
- [36] a) W. Boland, N. Schroer, C. Sieler, M. Feigel, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1025–1040; b) Y.-G. Wang, R. Takeyama, Y. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3320–3323; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3398–3401.
- [37] H. Kotsuki, H. Nishizawa, M. Ochi, K. Matsuoka, *B. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 496–499.
- [38] I. K. Youn, G. H. Yon, C. S. Pak, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 2409–2410.
- [39] S. R. Chemler, D. Coffey, W. R. Roush, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 1269–1272.
- [40] A. Orsini, A. Vitèrisi, A. Bodlenner, J.-M. Weibel, P. Pale, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 2259–2262.
- [41] R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 952–955.
- [42] a) A. J. Jiang, Y. Zhao, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16630–16631; b) B. K. Keitz, K. Endo, P. R. Patel, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 693–699.
- [43] Subba Reddy, Basireddy V., B. Anusha, Subba Reddy, Ummareddy V., J. S. Yadav, C. Suresh Reddy, *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1983–1990.
- [44] M. Shimojo, K. Matsumoto, M. Hatanaka, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9281–9288.
- [45] M. Rusch, T. J. Zimmermann, M. Bürger, F. J. Dekker, K. Görmer, G. Triola, A. Brockmeyer, P. Janning, T. Böttcher, S. A. Sieber et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9838–9842; *Angew. Chem.* **2011**, *24*, 10012–10016.
- [46] M. Sanguinetti, S. Sanfilippo, D. Castagnolo, D. Sanglard, B. Posteraro, G. Donzellini, M. Botta, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 852–857.
- [47] L. I. Pilkington, D. Barker, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1037–1046.

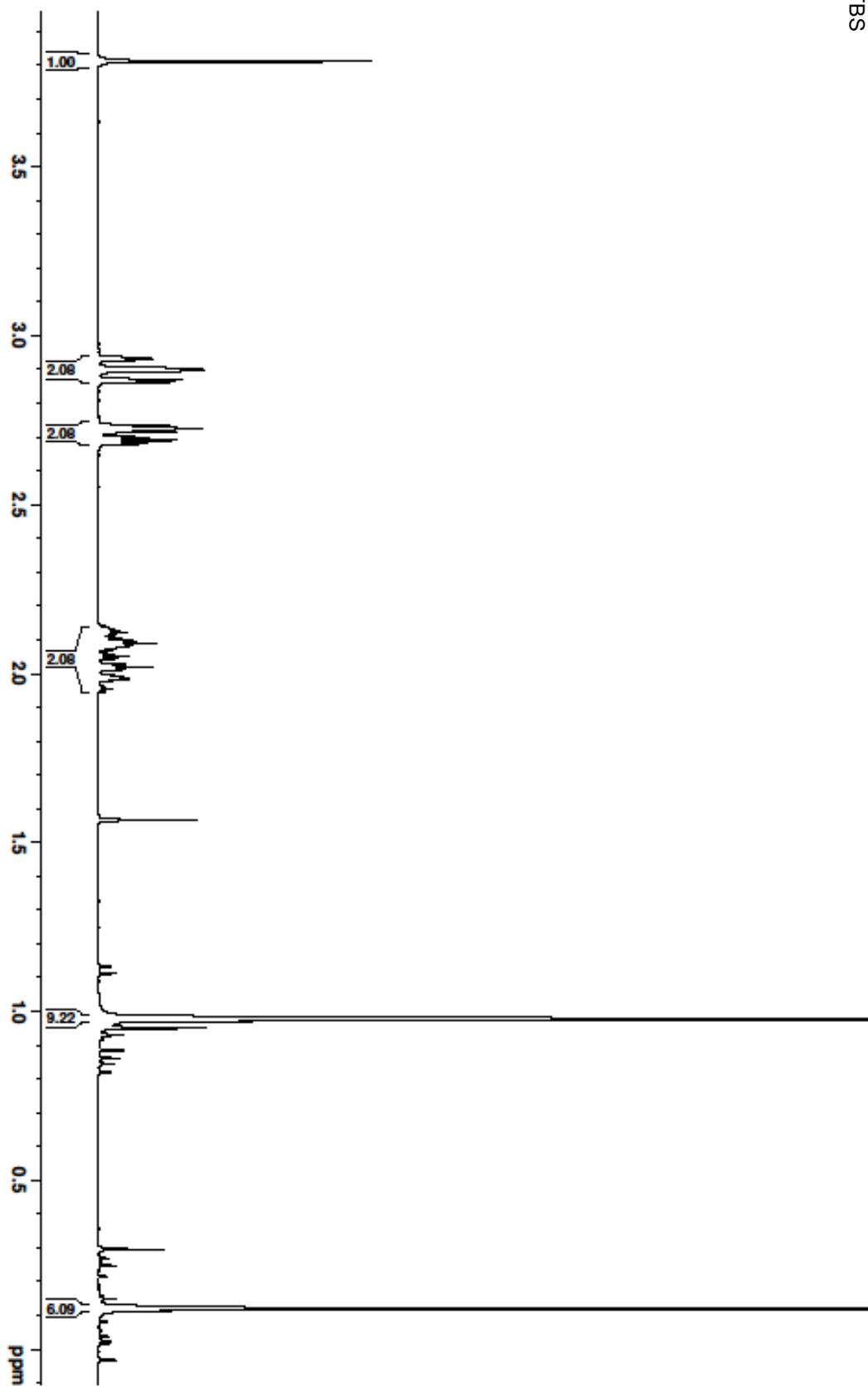
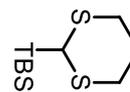
## Literaturverzeichnis

- [48] G. W. Gokel, D. J. Cram, C. L. Liotta, H. P. Harris, F. L. Cook, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2445–2446.
- [49] U. S. Dakarapu, A. Bokka, P. Asgari, G. Trog, Y. Hua, H. H. Nguyen, N. Rahman, J. Jeon, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5792–5795.
- [50] F. Messik, M. Oberthür, *Synthesis* **2013**, *45*, 167–170.
- [51] J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* **2006**, *2006*, 4266–4268.
- [52] F. Medina, C. Michon, F. Agbossou-Niedercorn, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6218–6227.

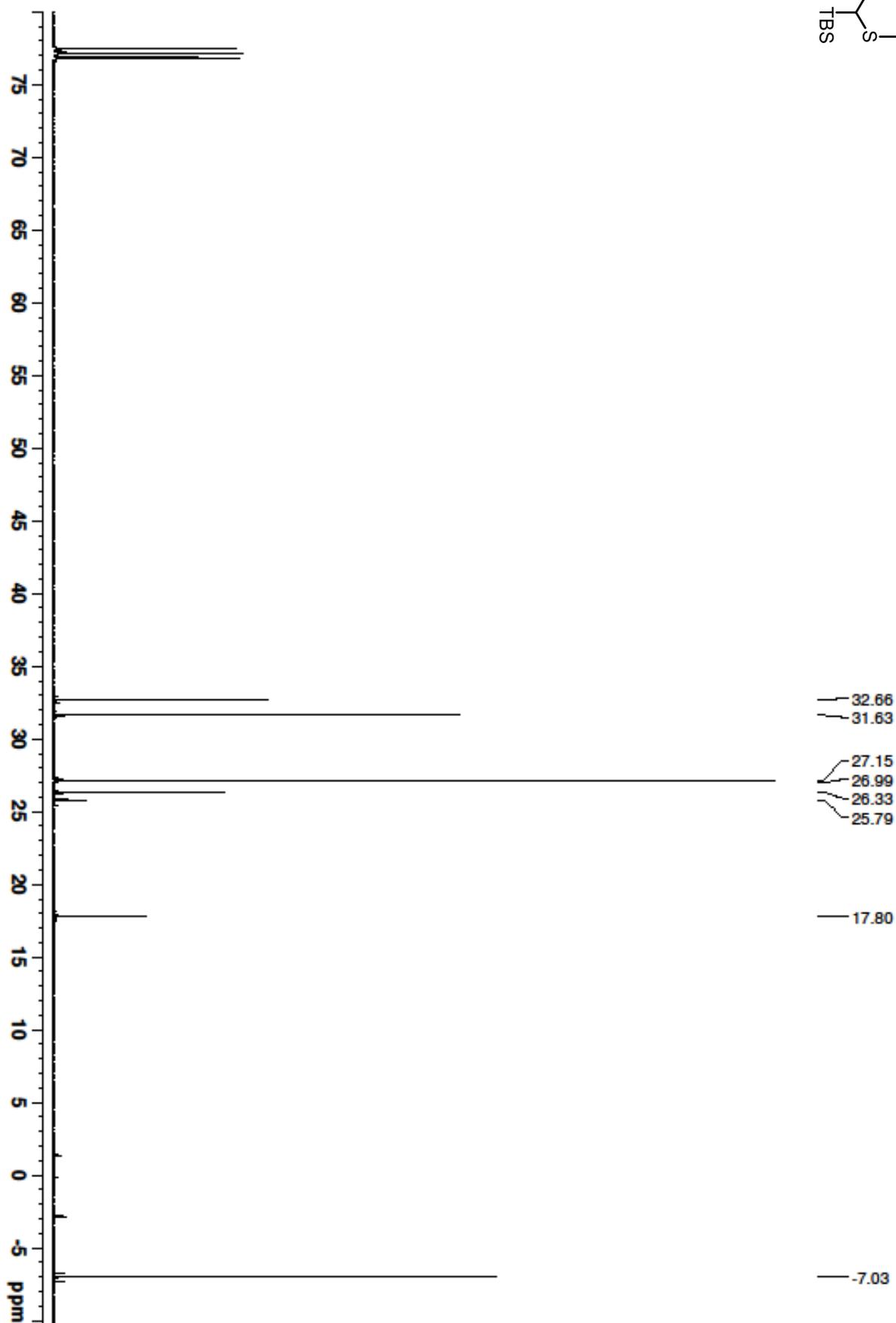
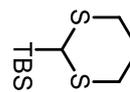
## **8 Spektrenanhang**

### **8.1 Spektren zur Totalsynthese von Rickiol E3**

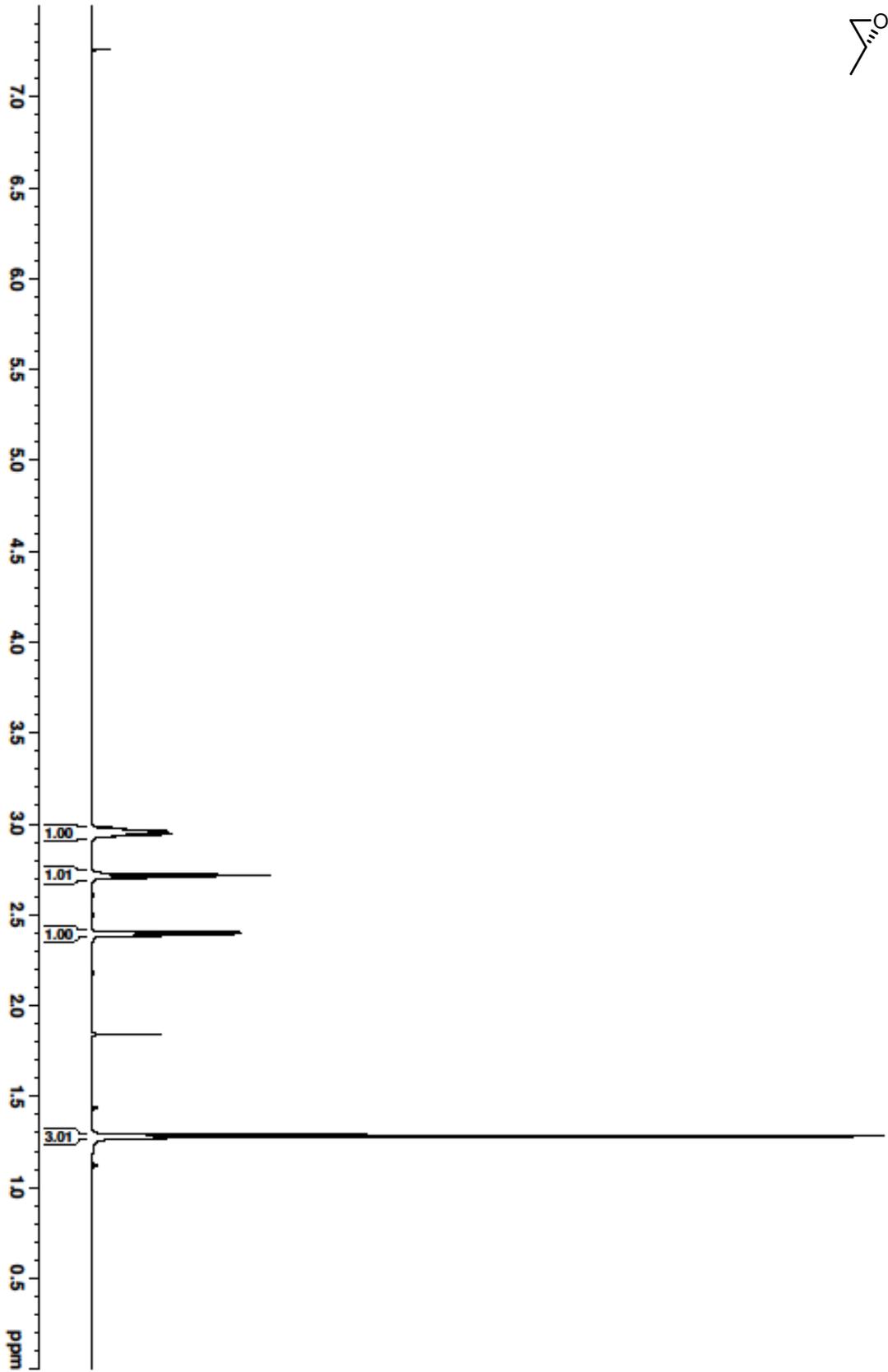
Spektrenanhang



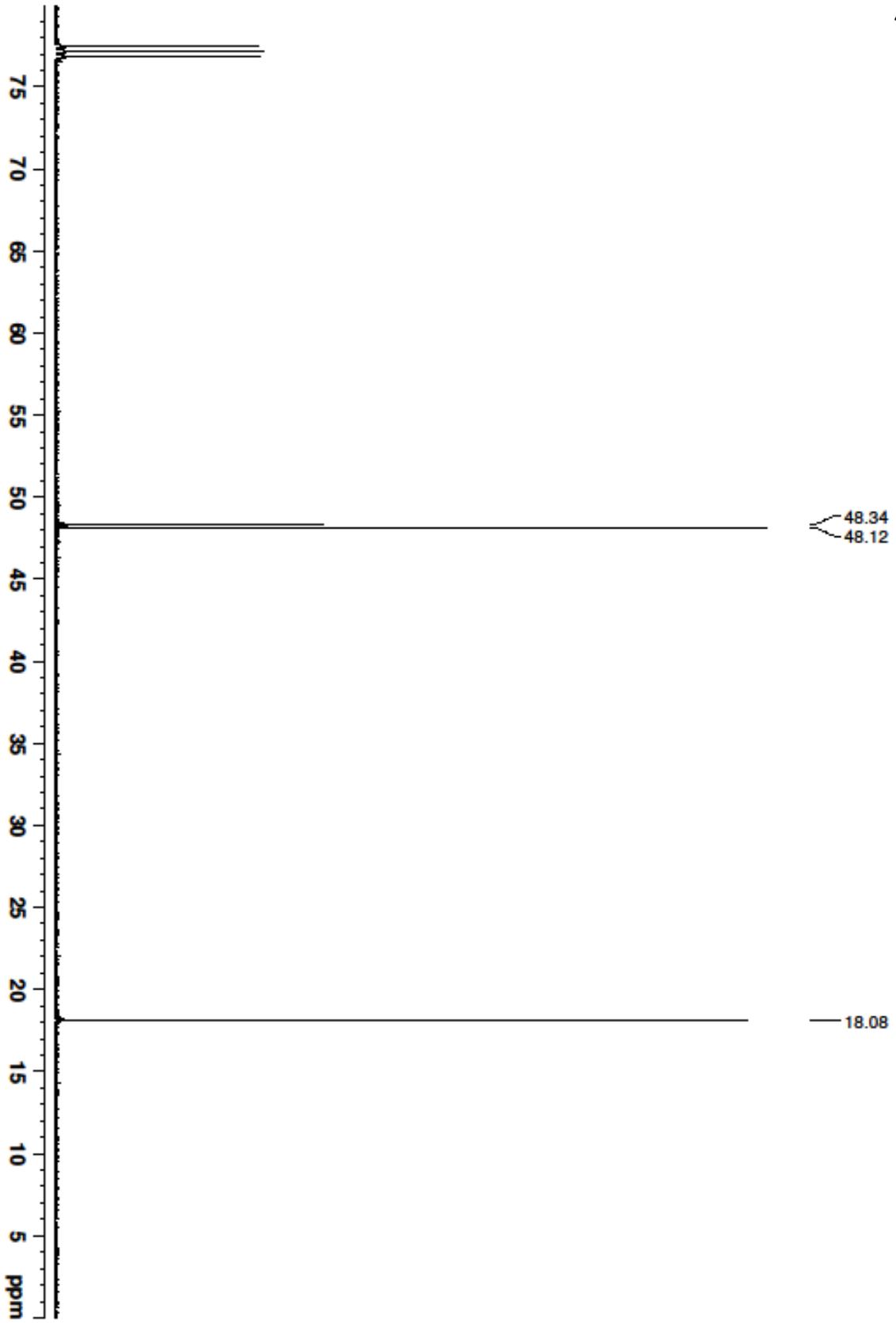
# Spektrenanhang



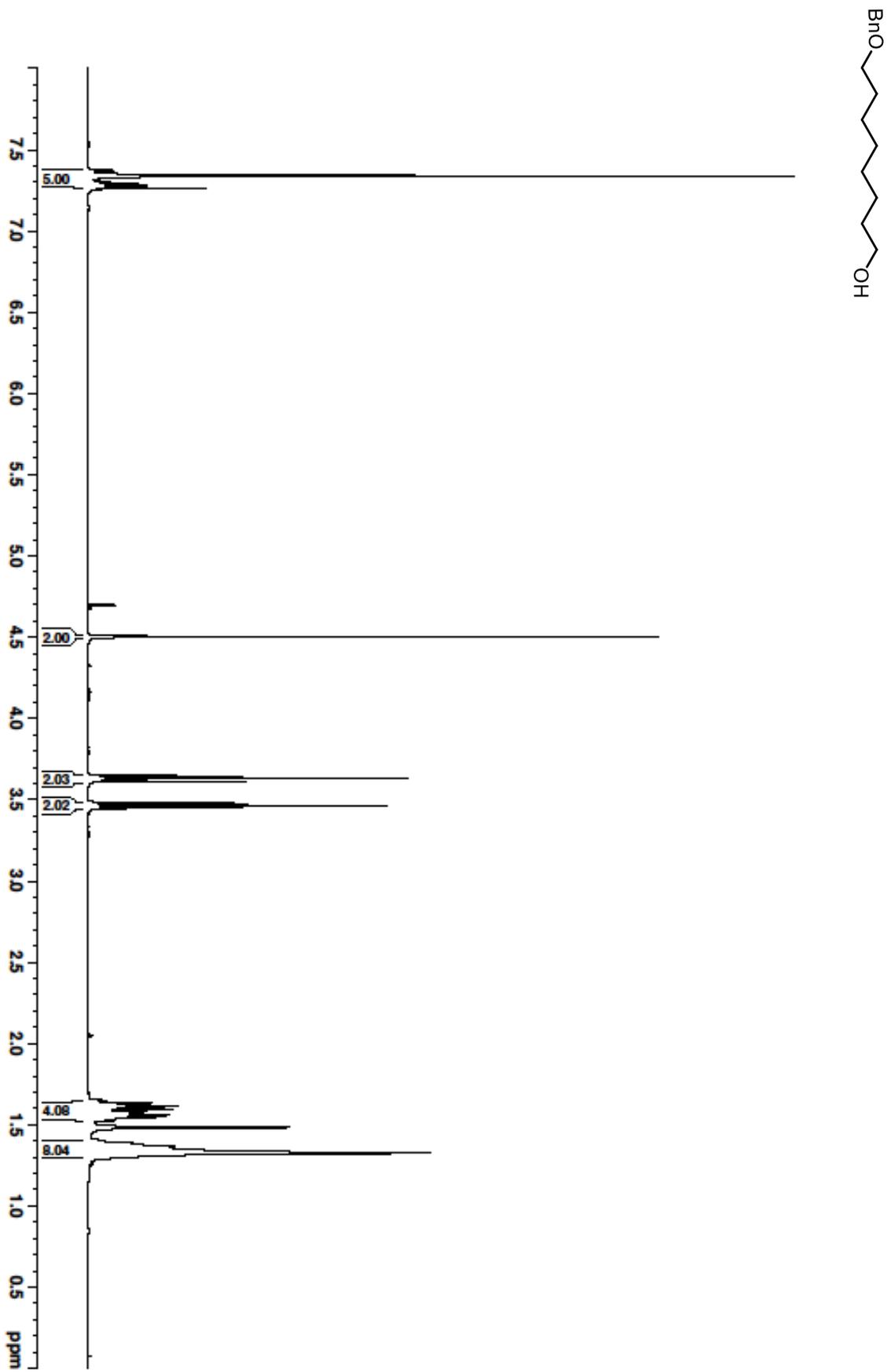
# Spektrenanhang



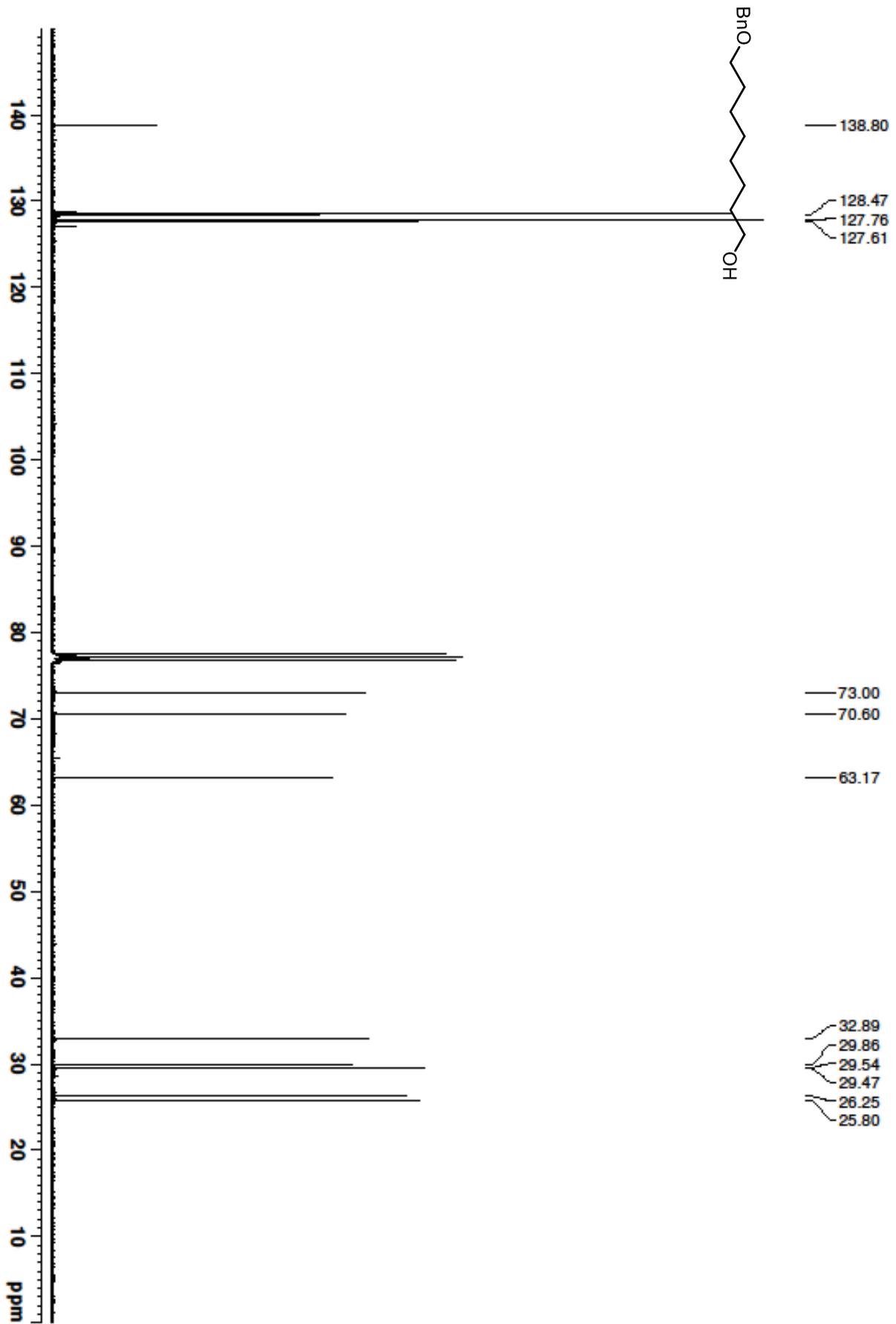
Spektrenanhang



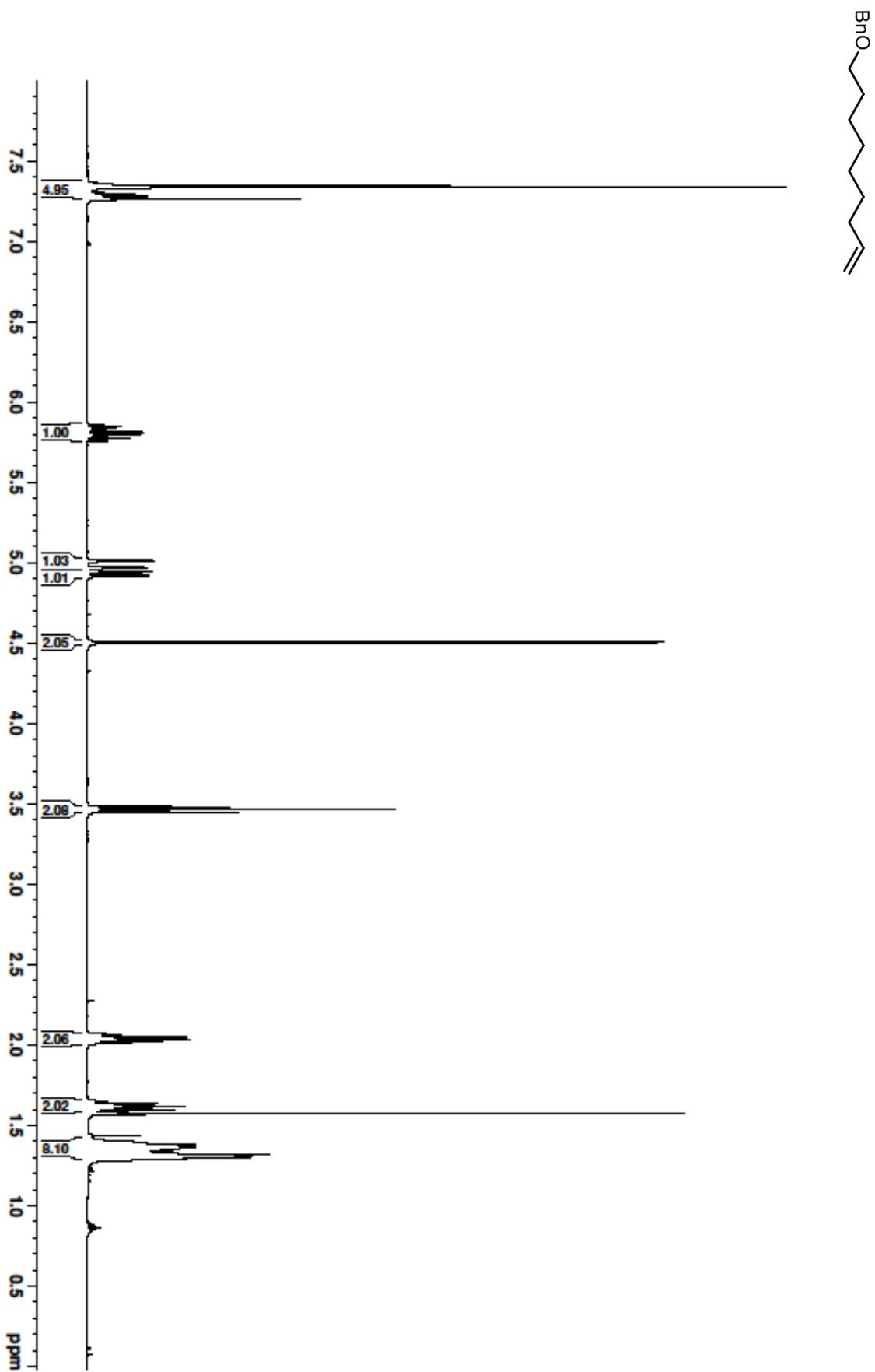
Spektrenanhang



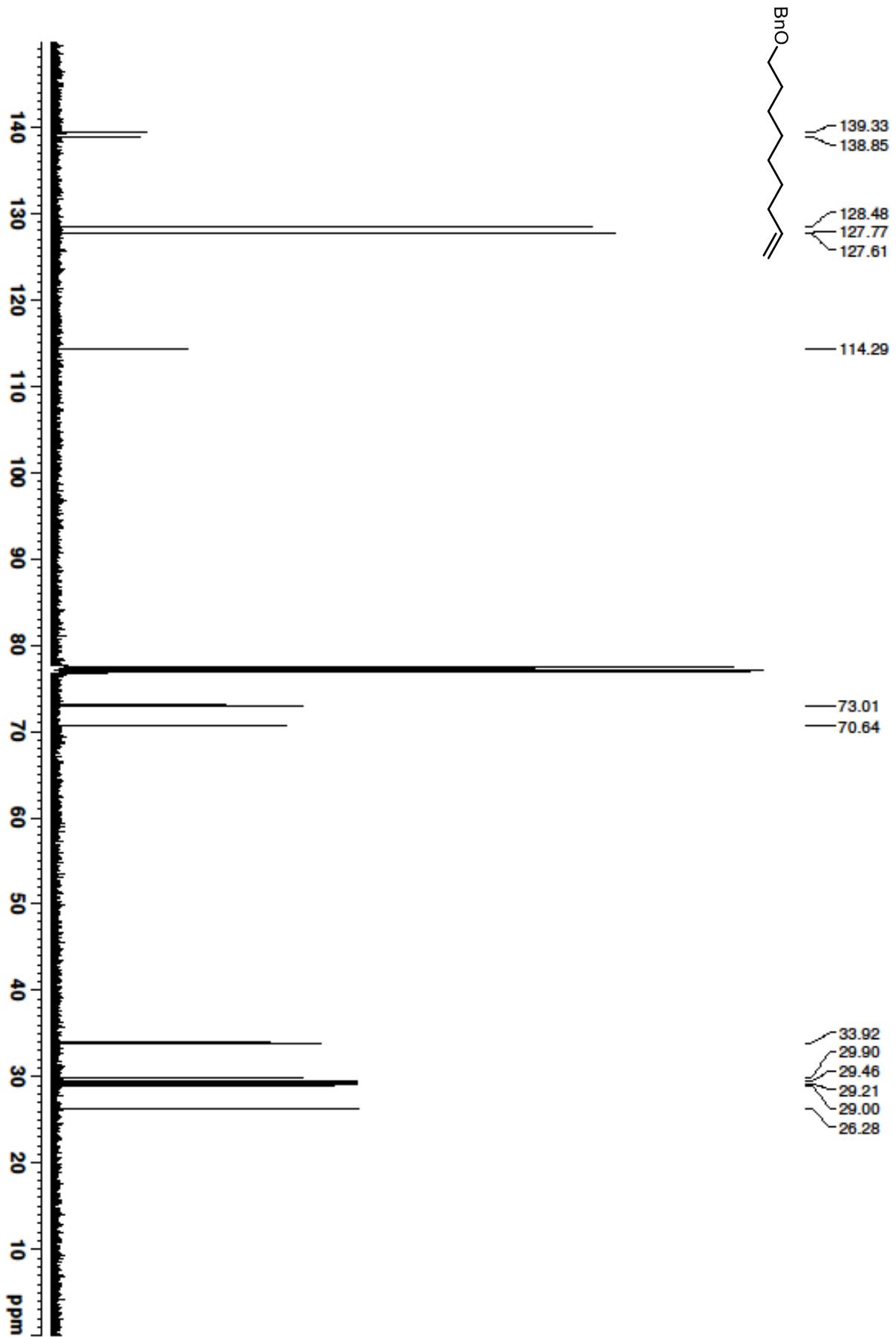
# Spektrenanhang



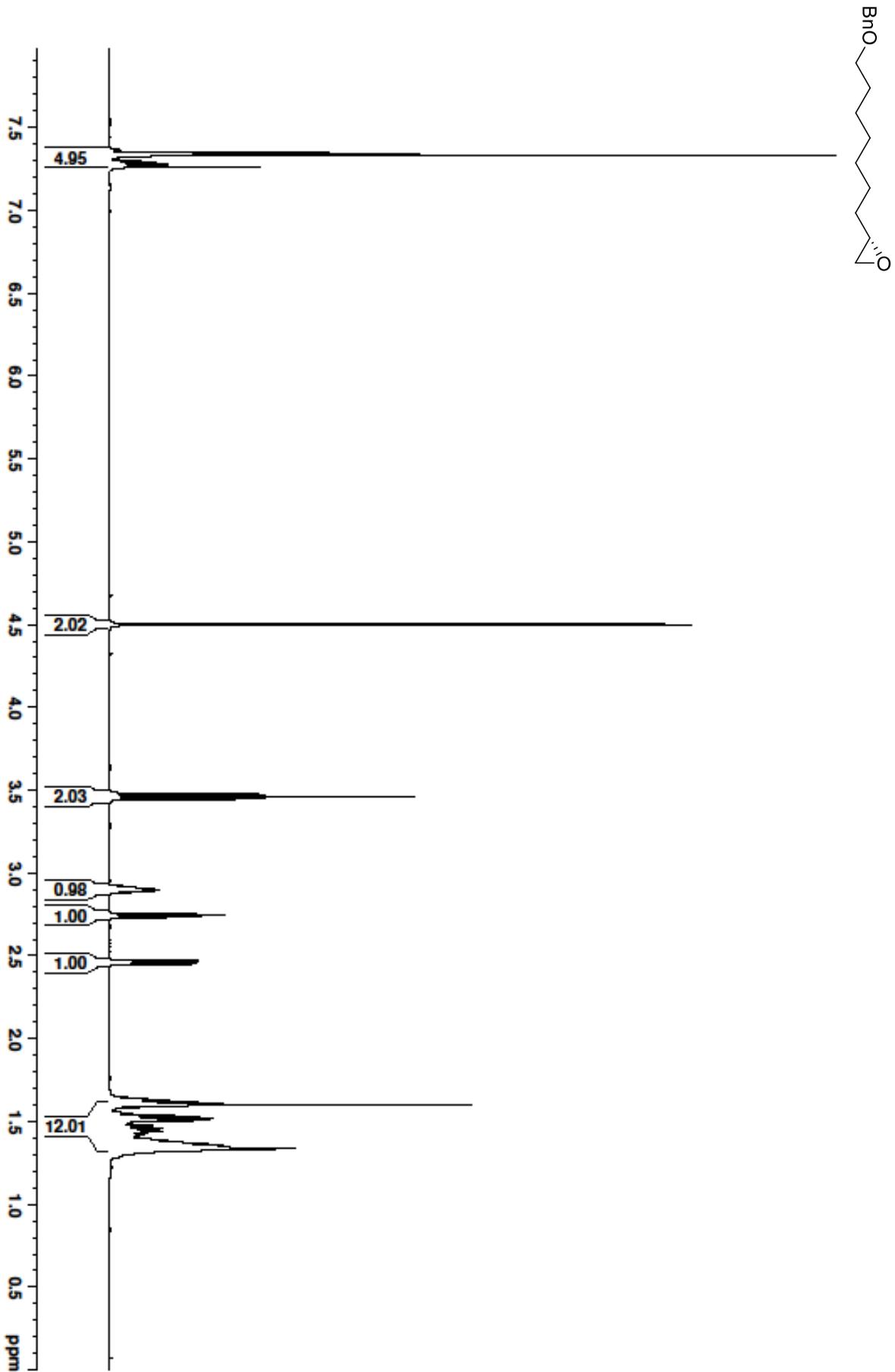
# Spektrenanhang



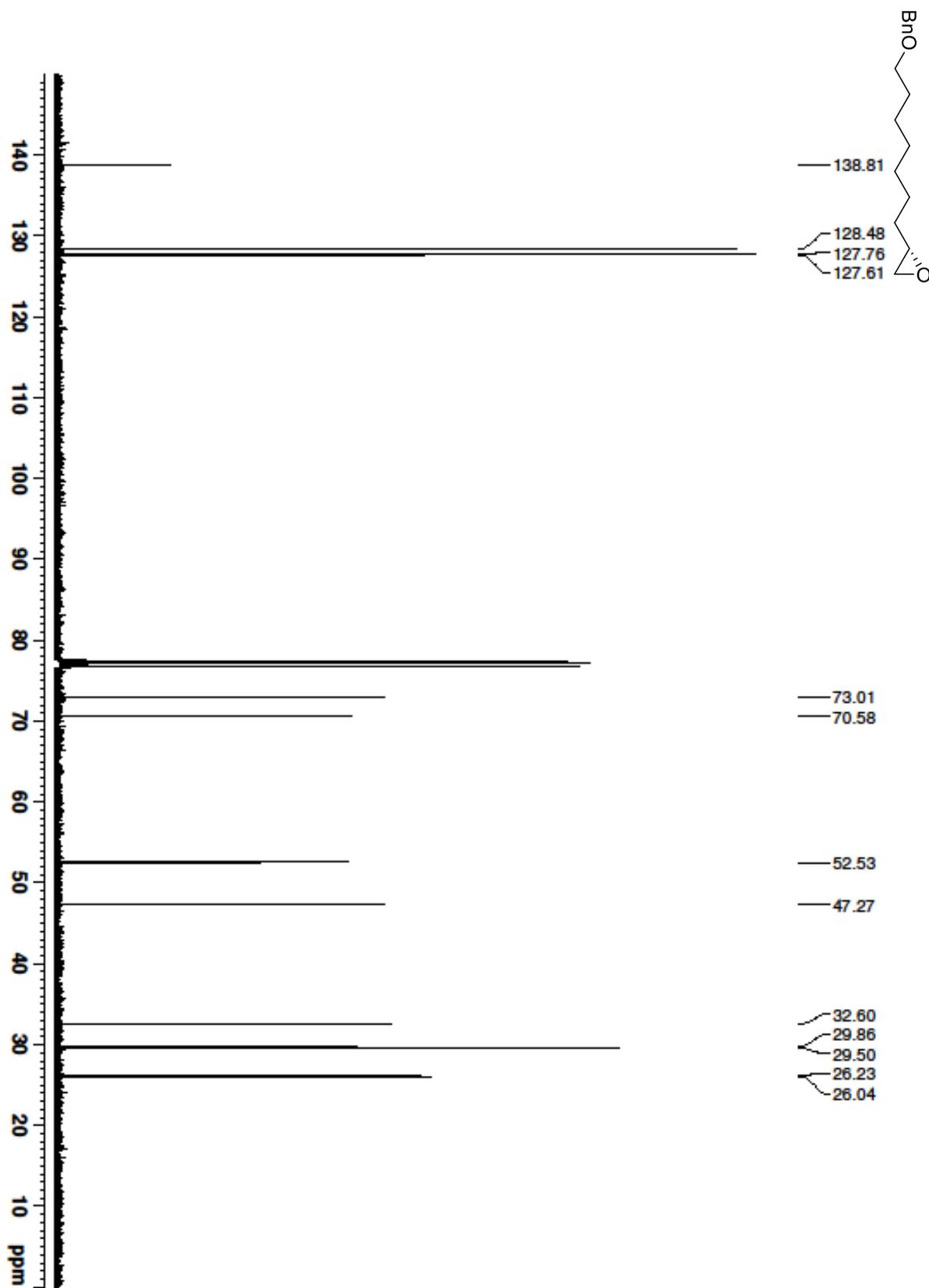
# Spektrenanhang



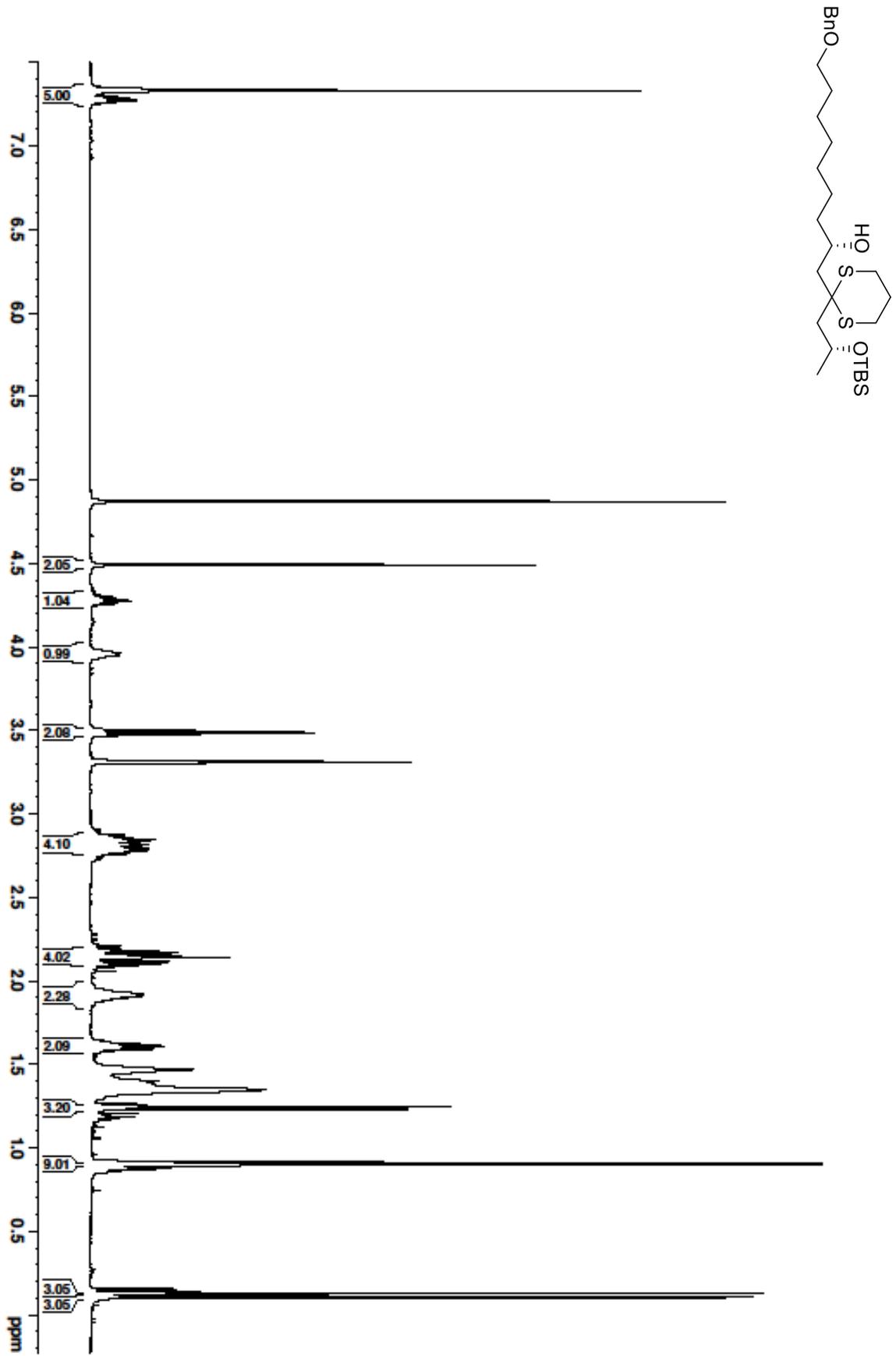
Spektrenanhang



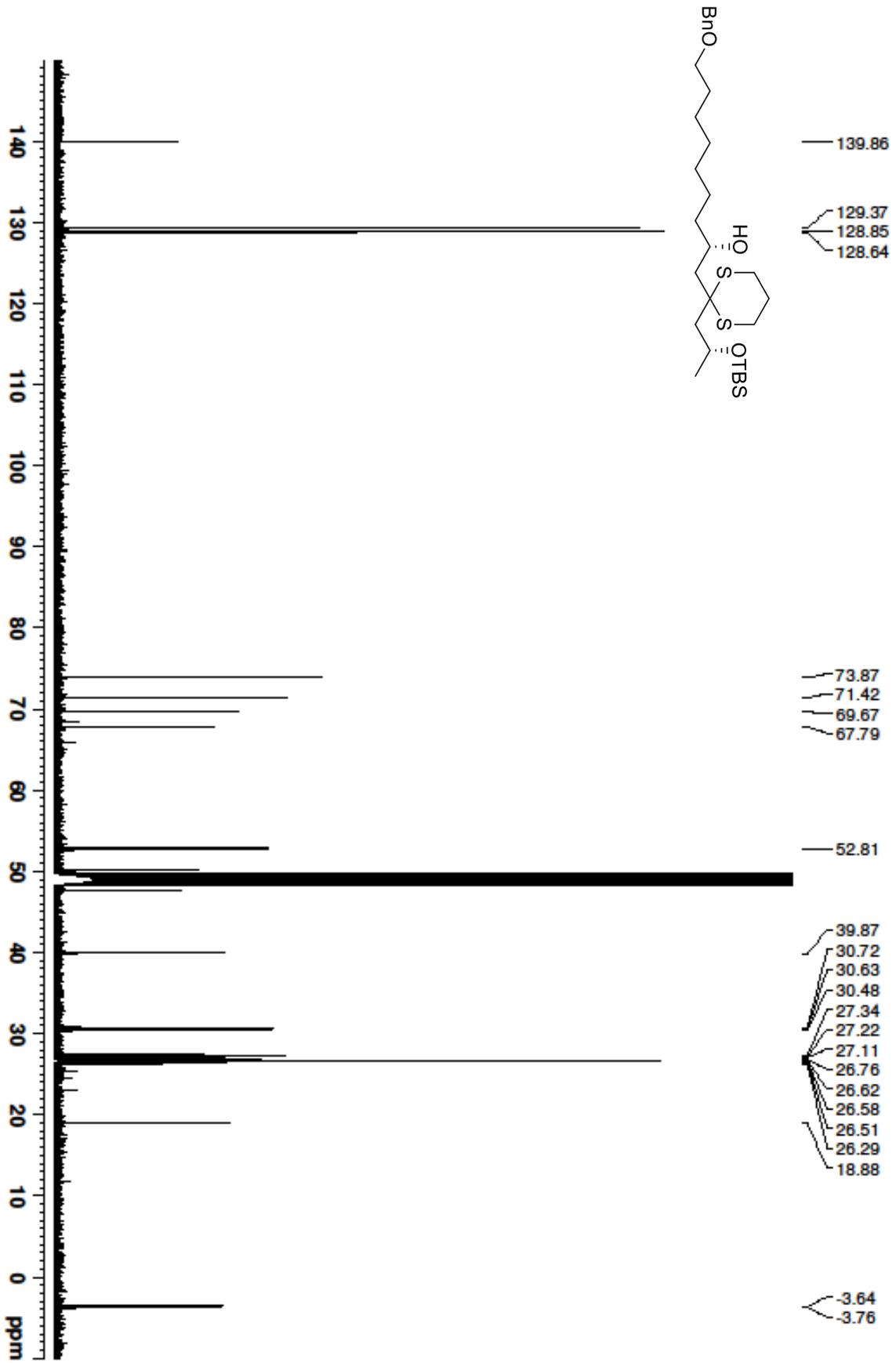
# Spektrenanhang



Spektrenanhang

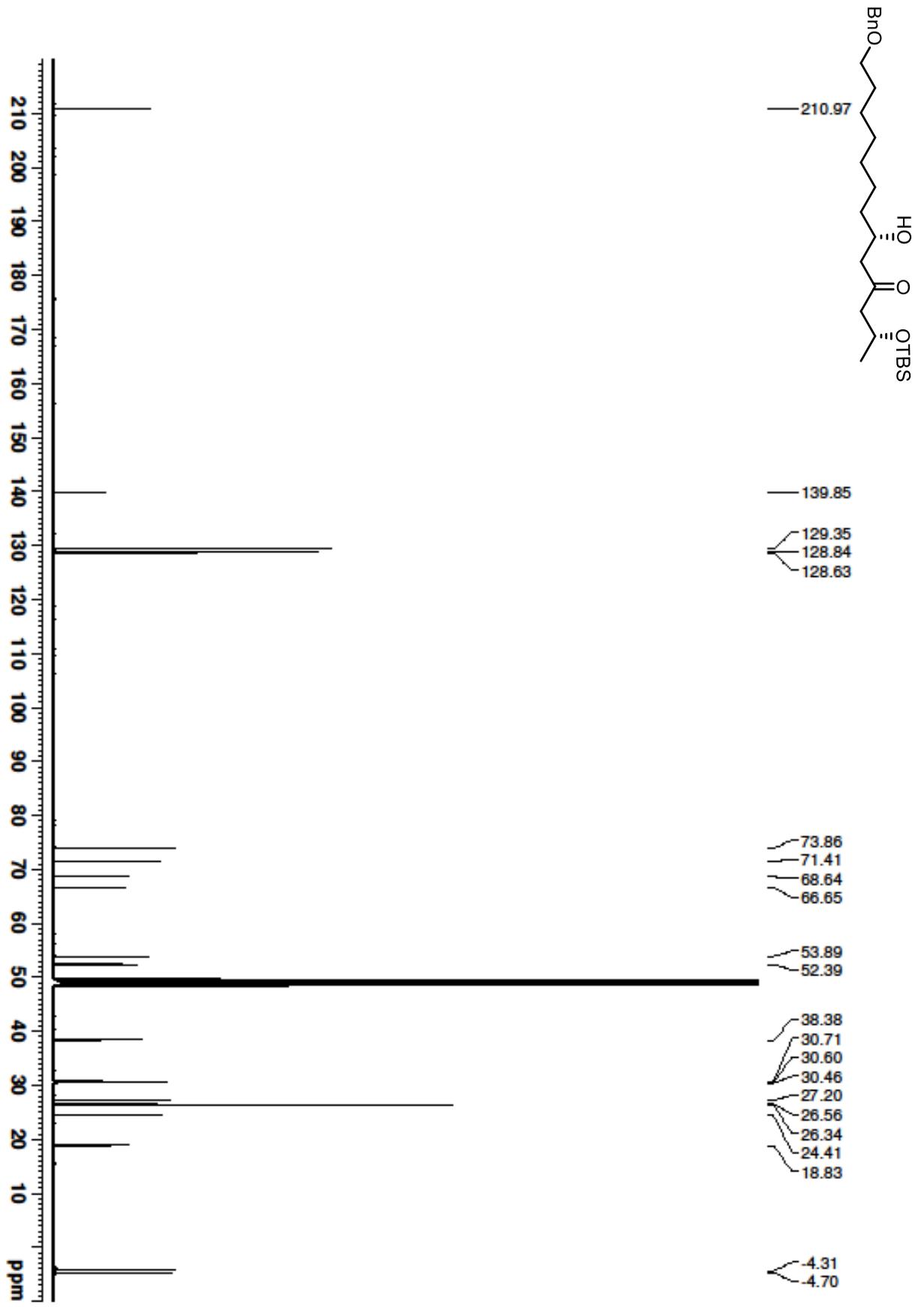


Spektrenanhang



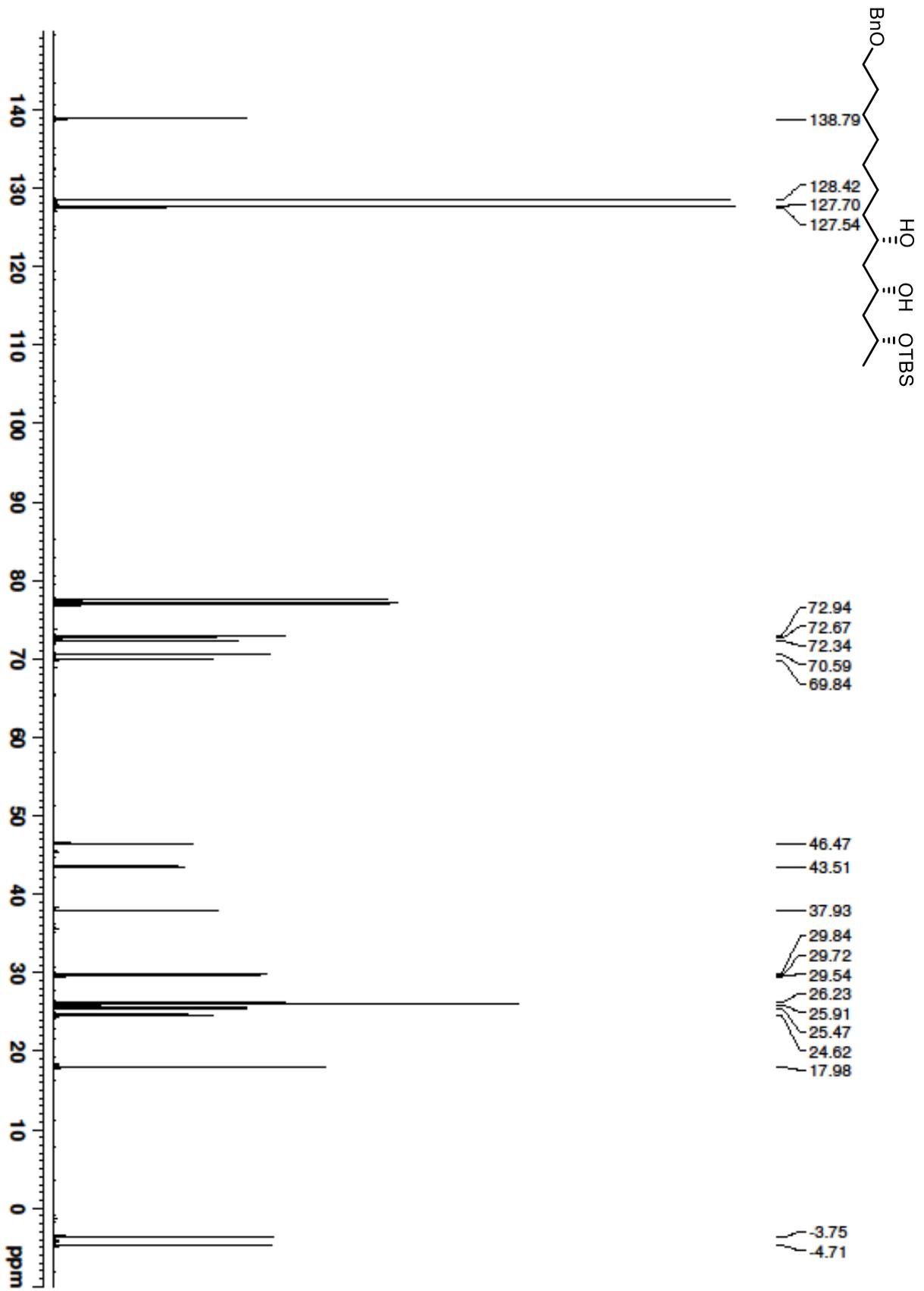


Spektrenanhang



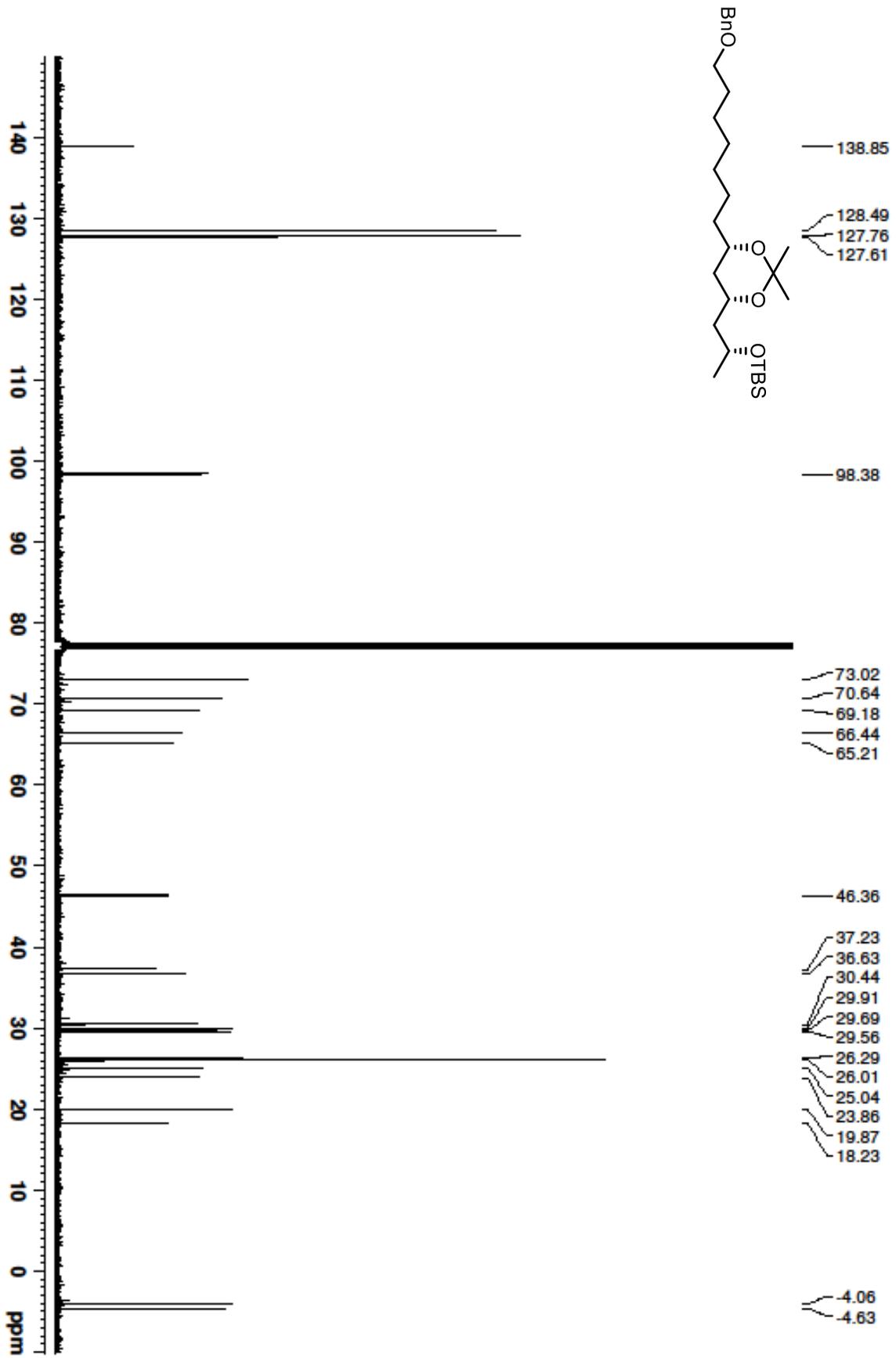


# Spektrenanhang

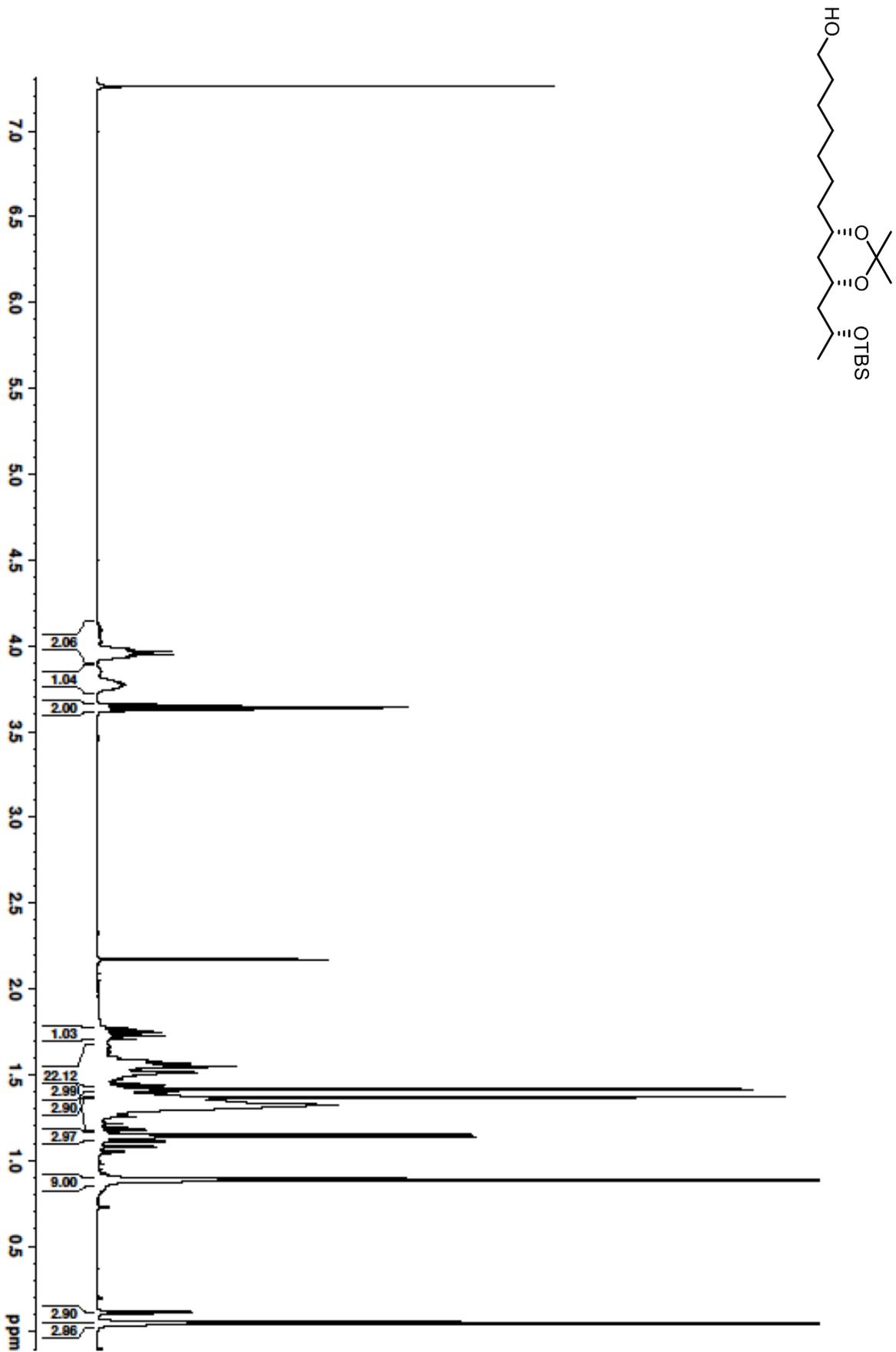




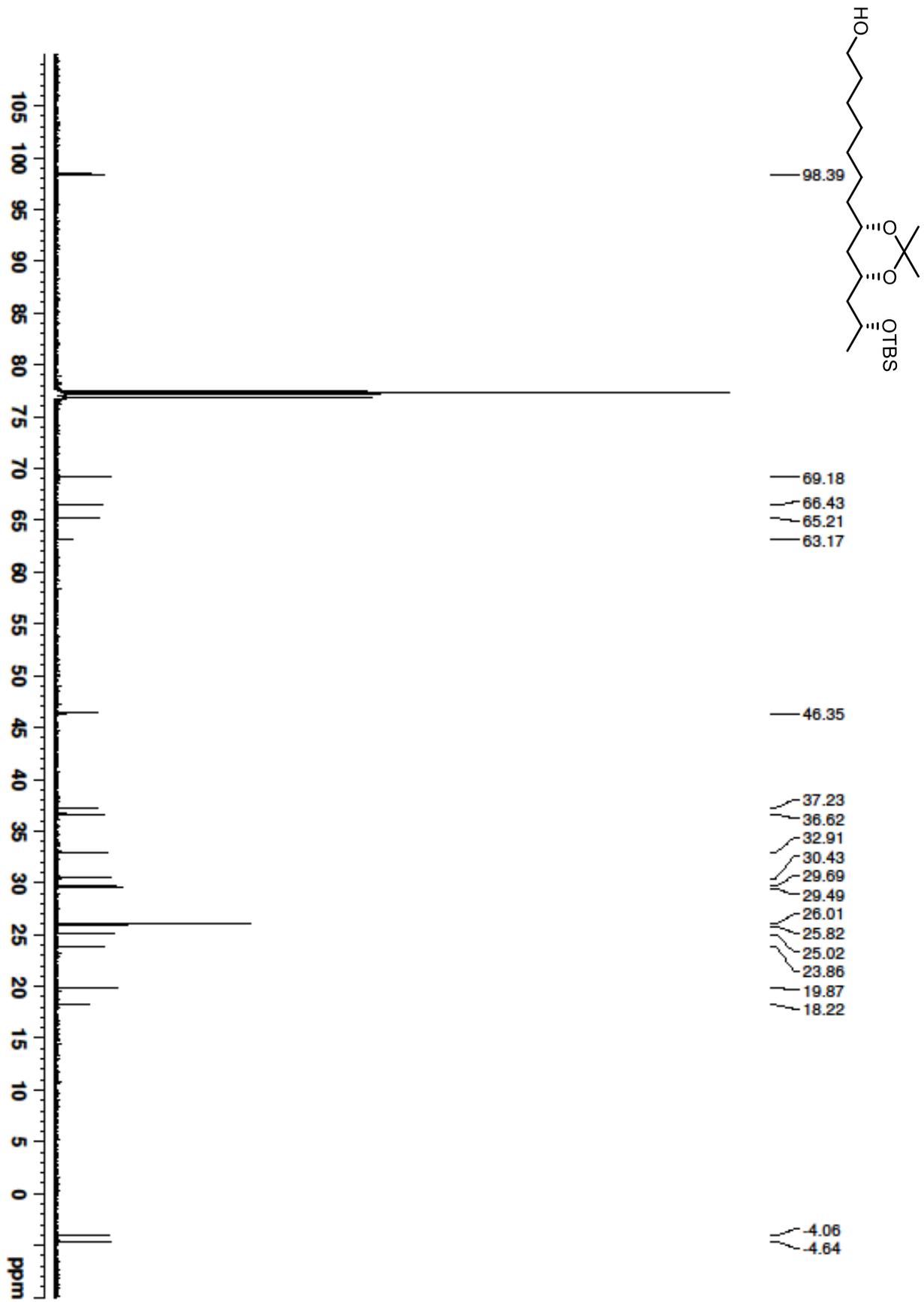
Spektrenanhang



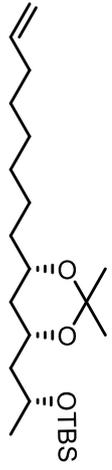
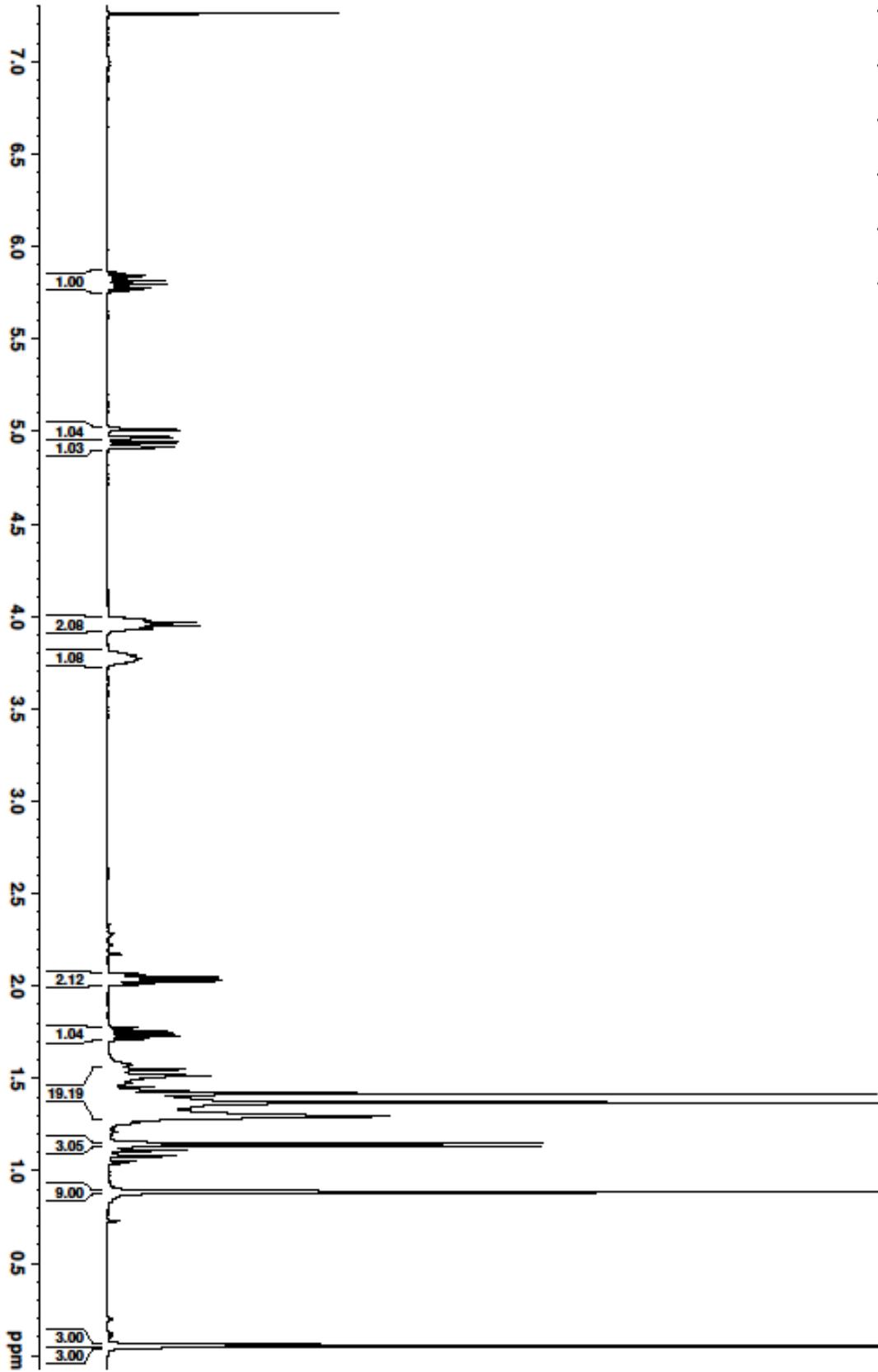
Spektrenanhang



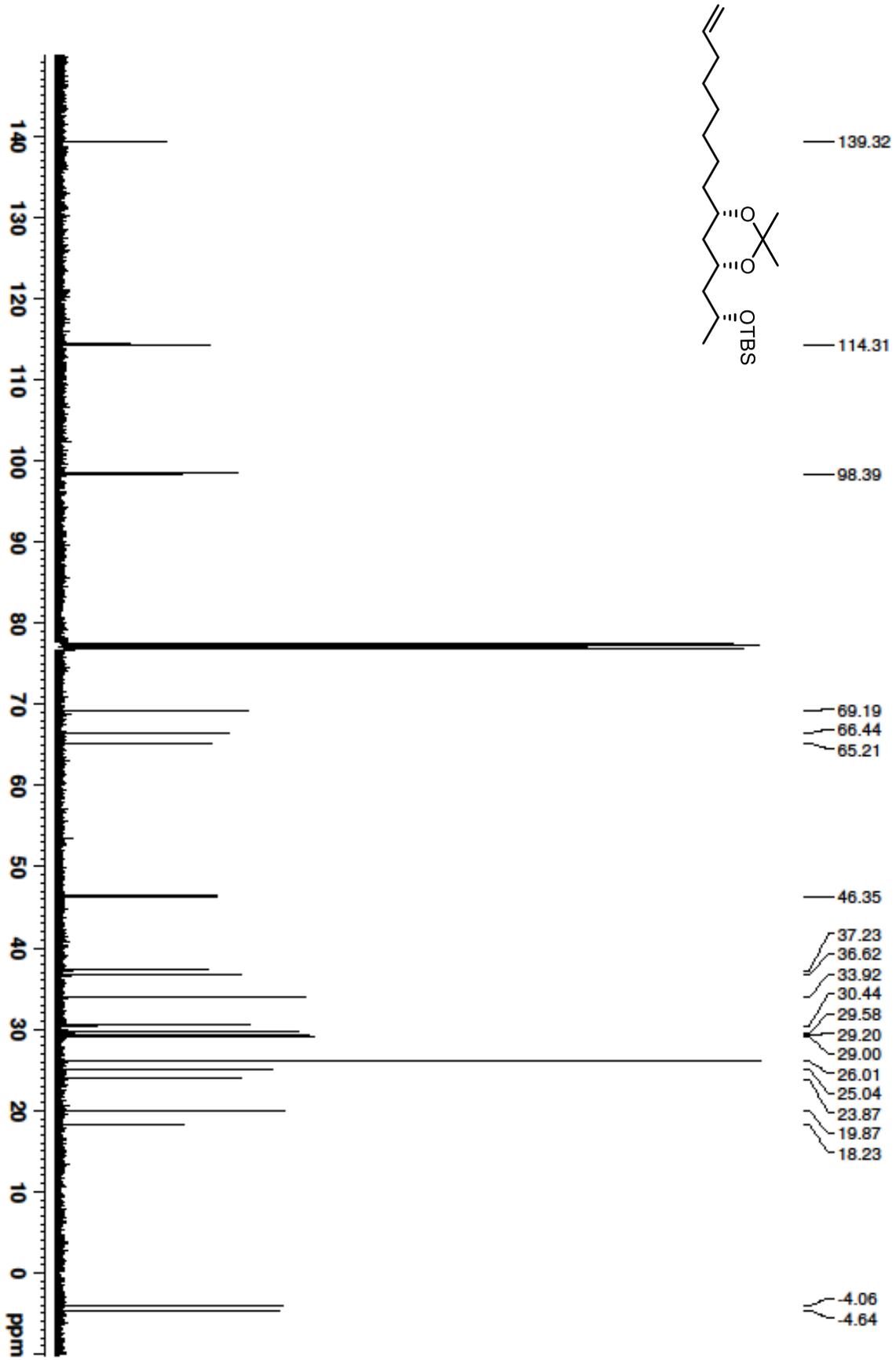
Spektrenanhang



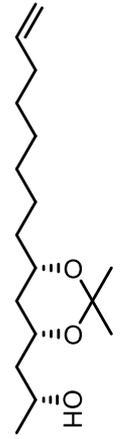
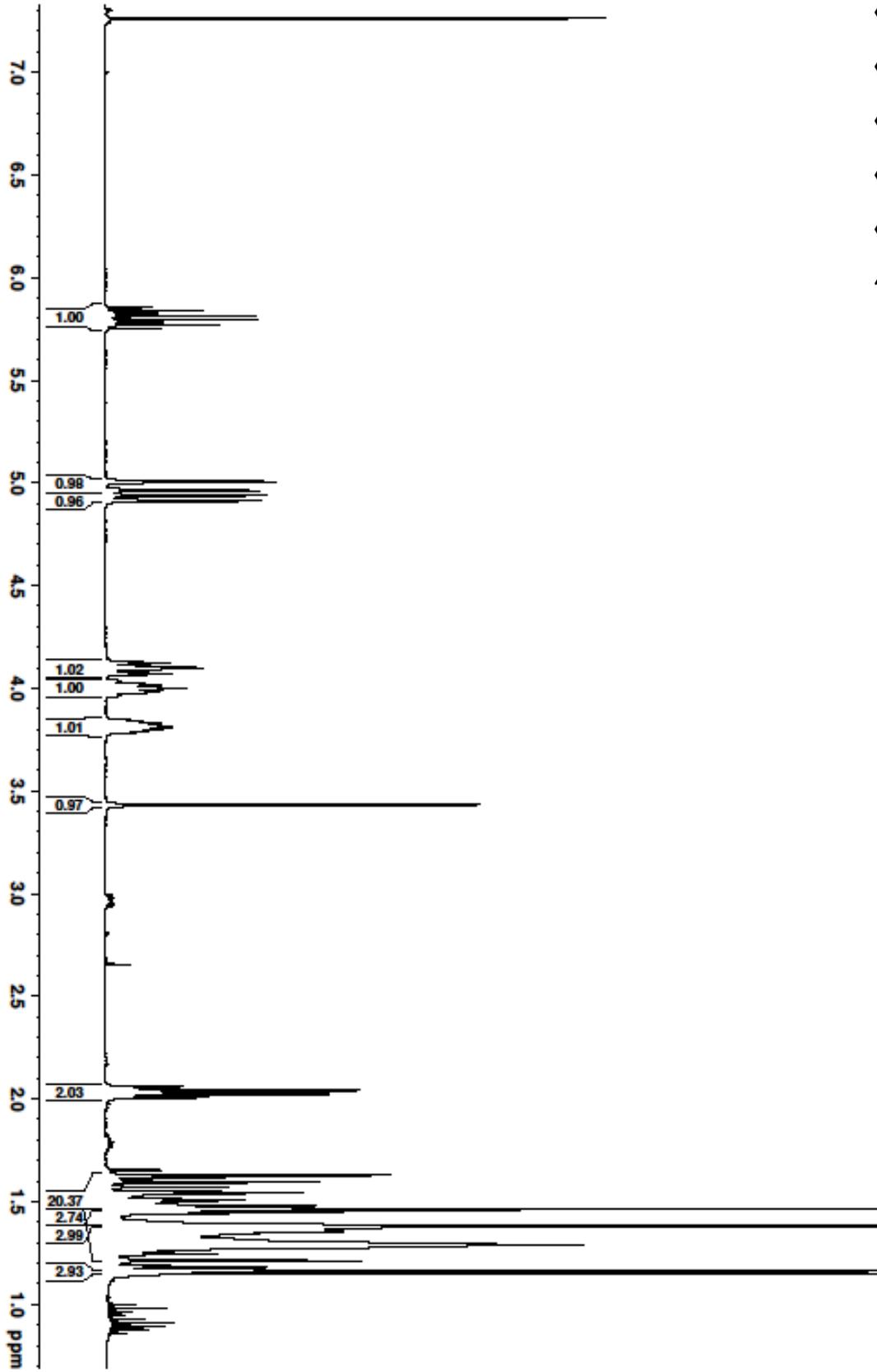
Spektrenanhang



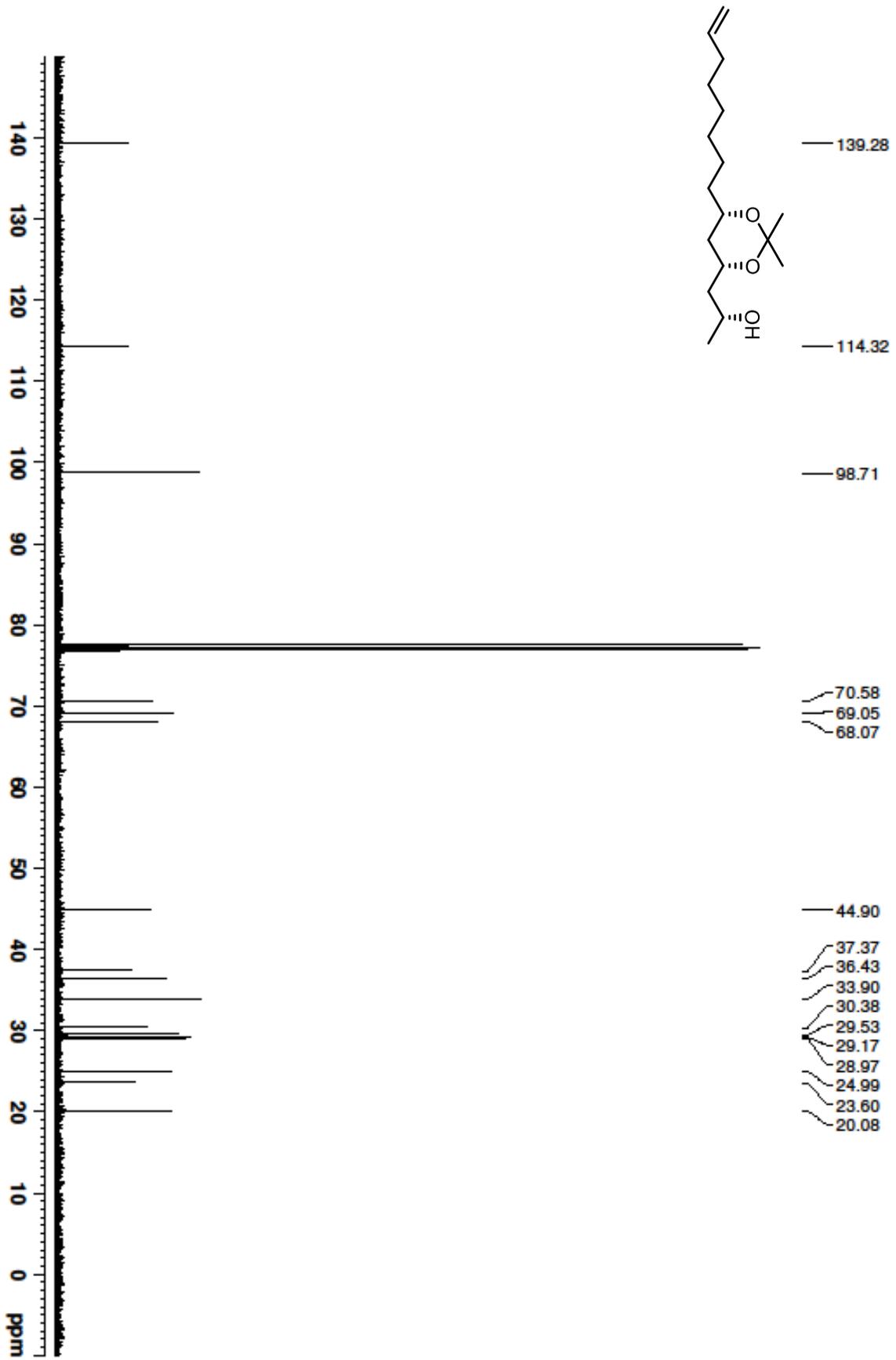
Spektrenanhang



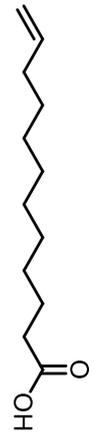
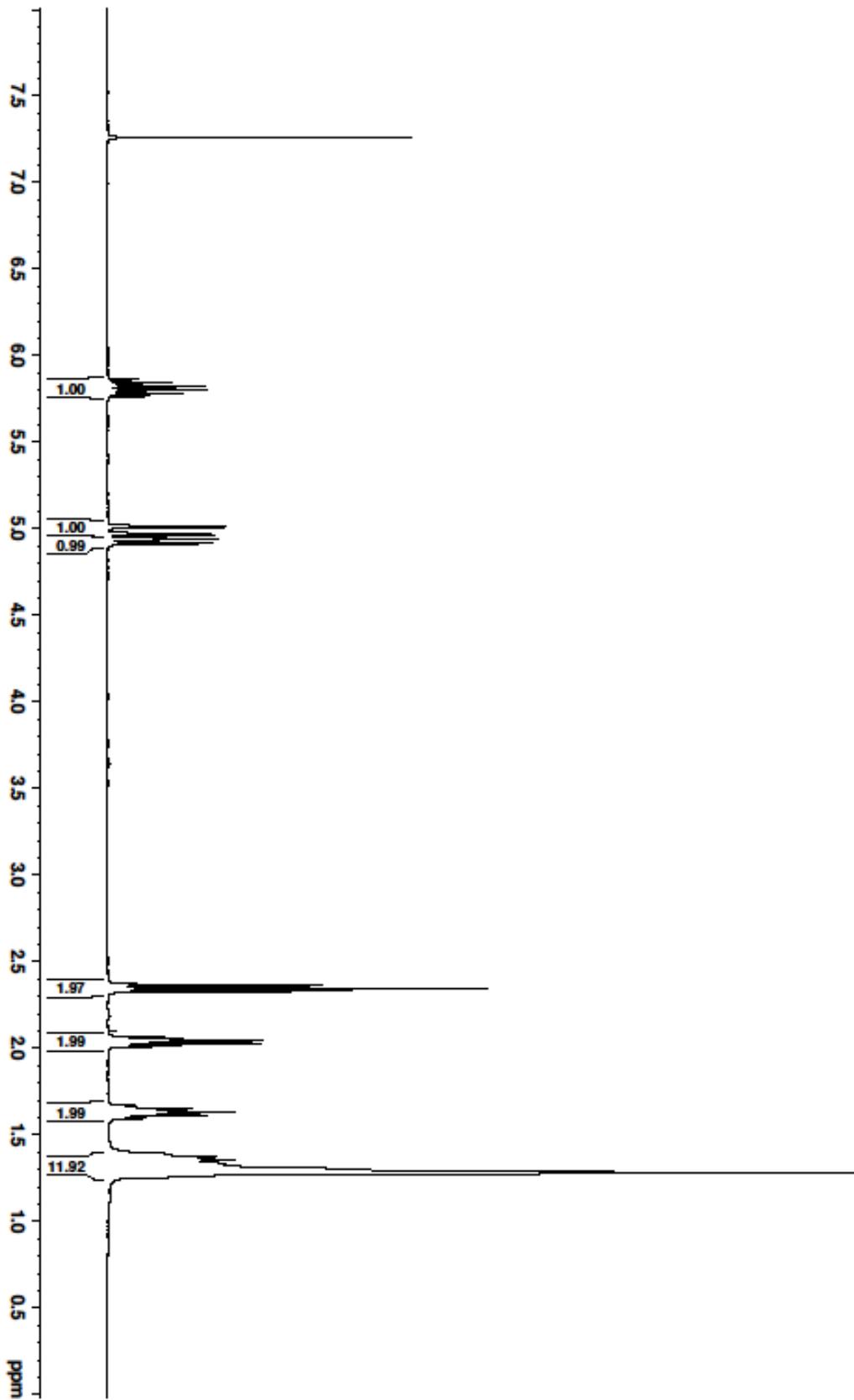
Spektrenanhang



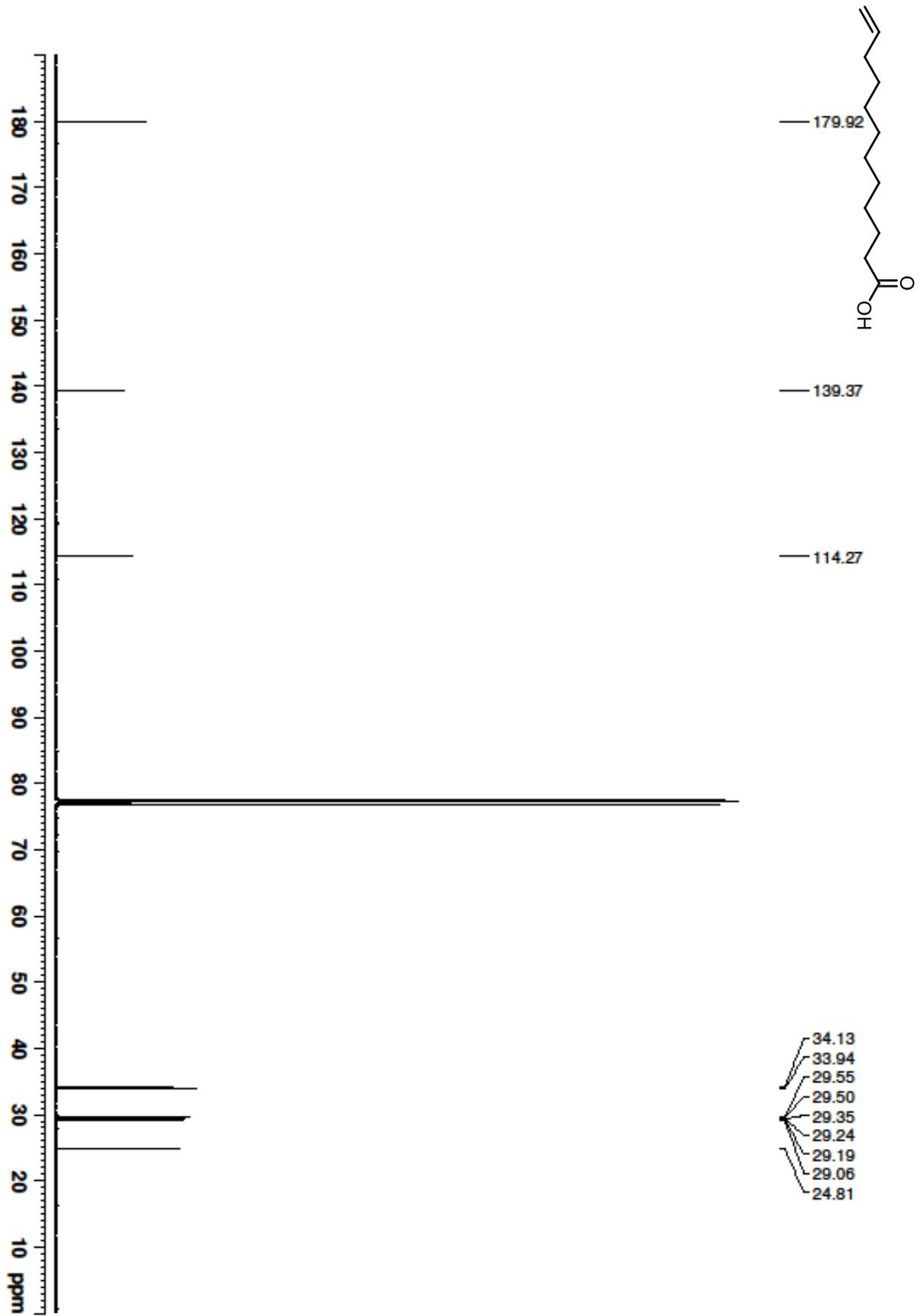
Spektrenanhang



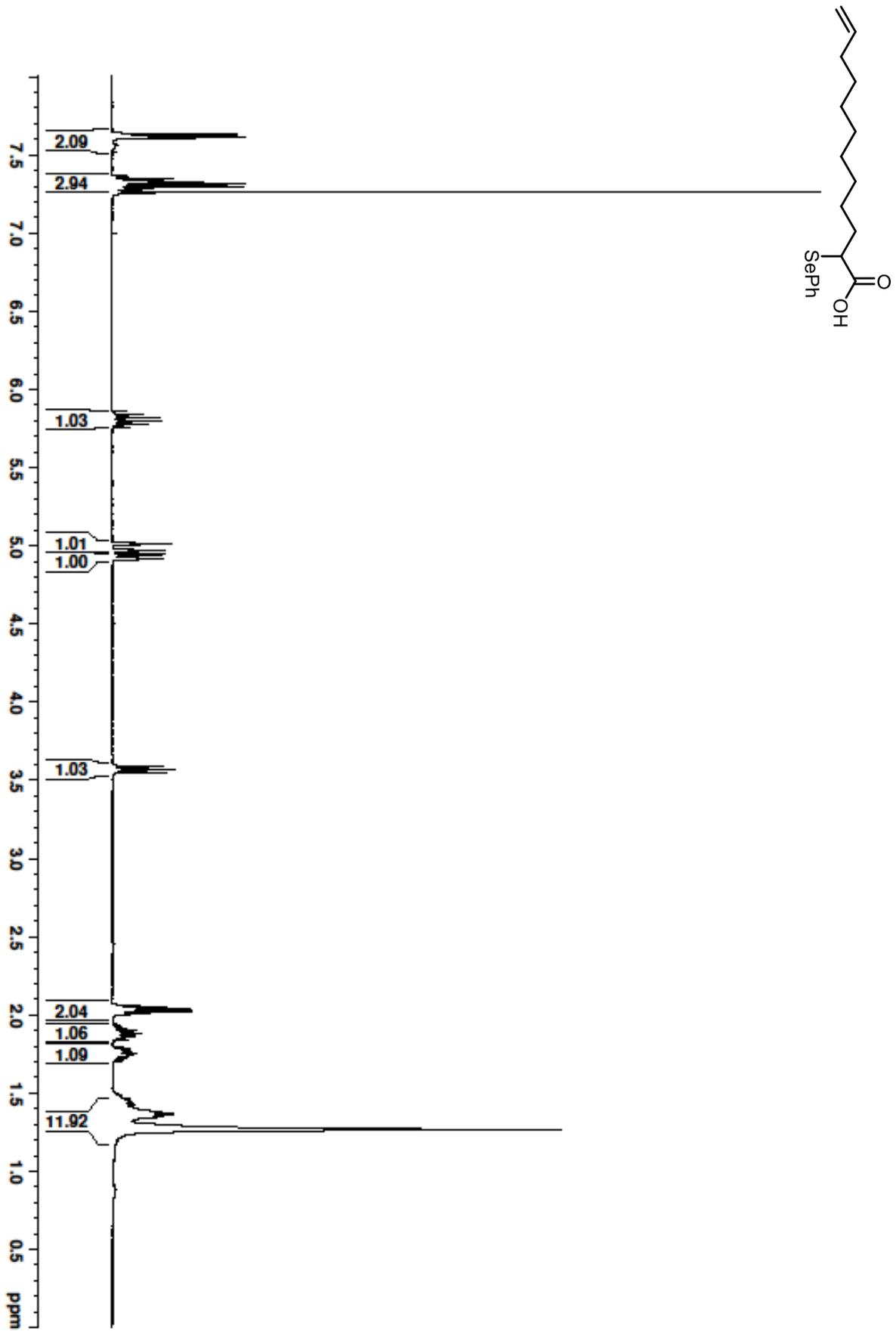
Spektrenanhang



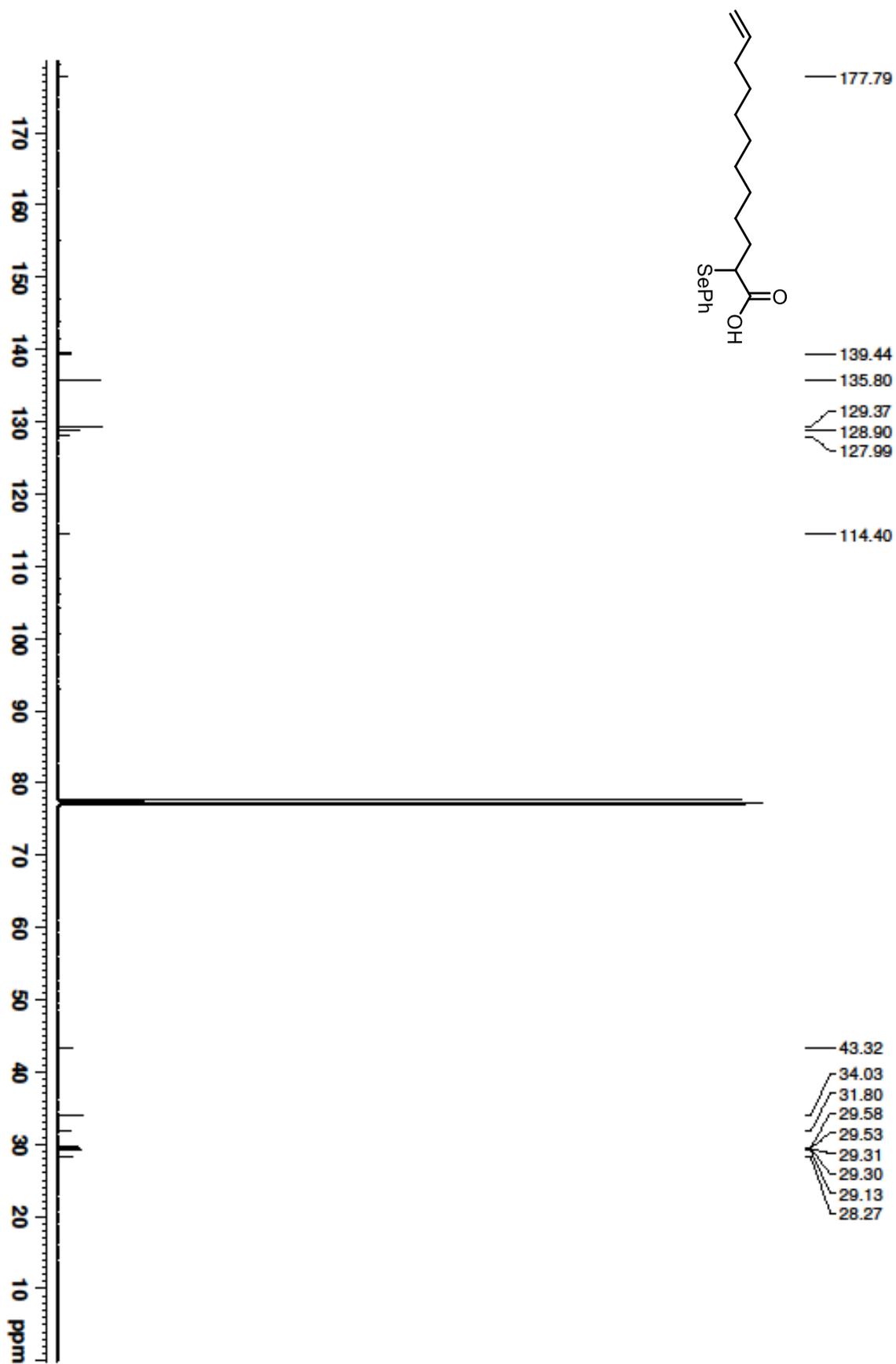
# Spektrenanhang



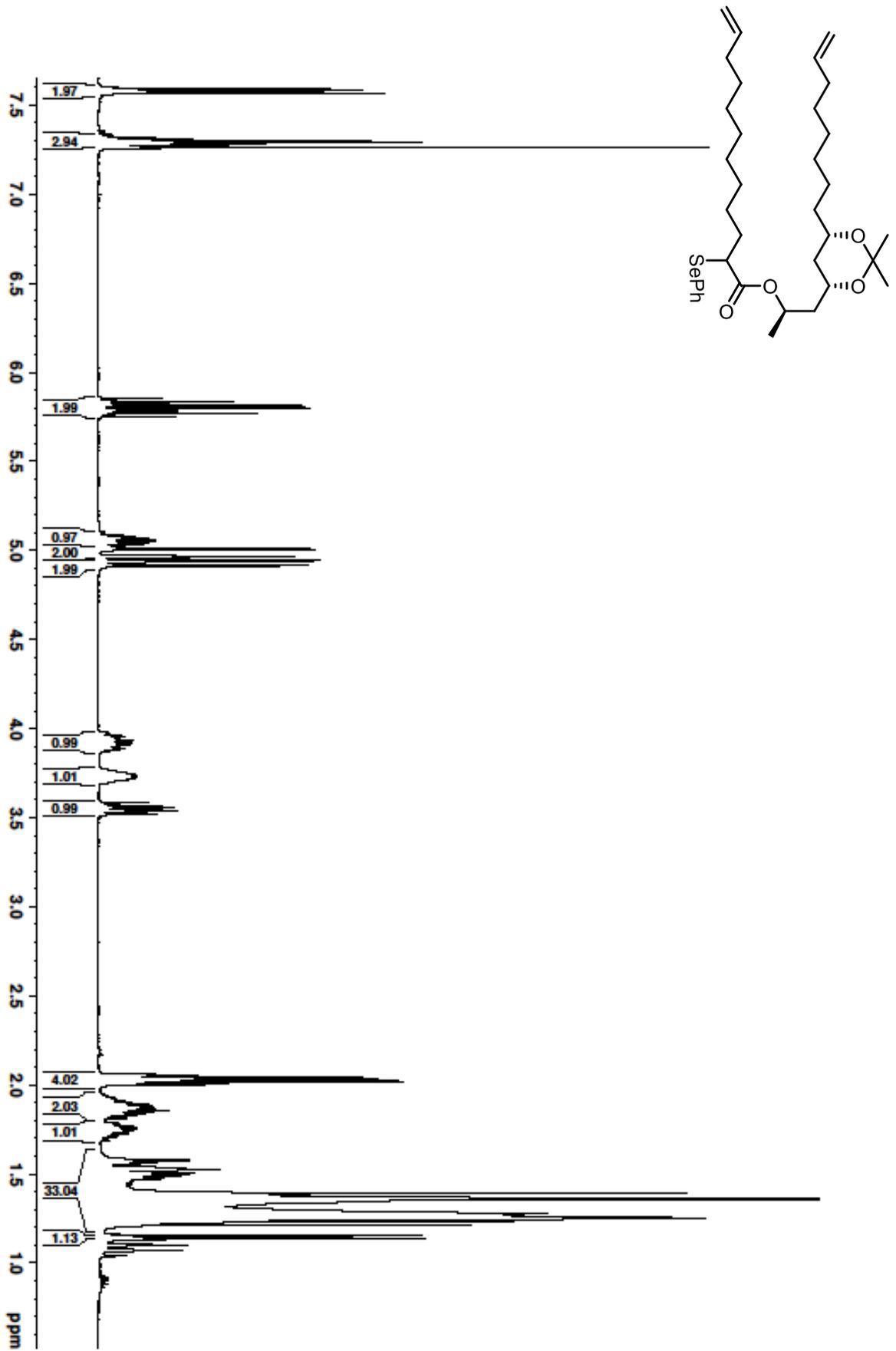
Spektrenanhang



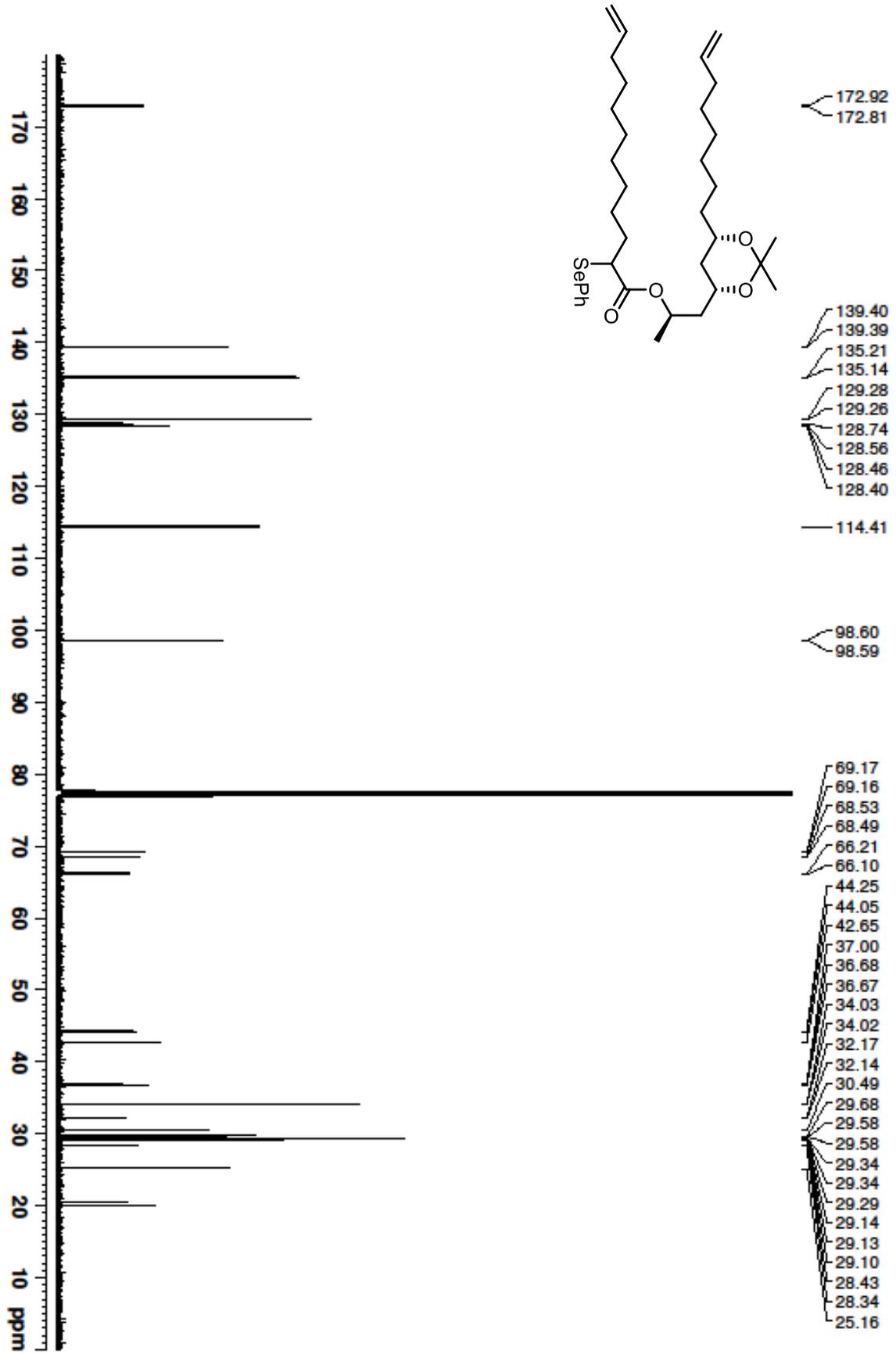
# Spektrenanhang



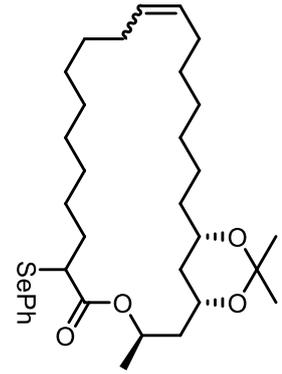
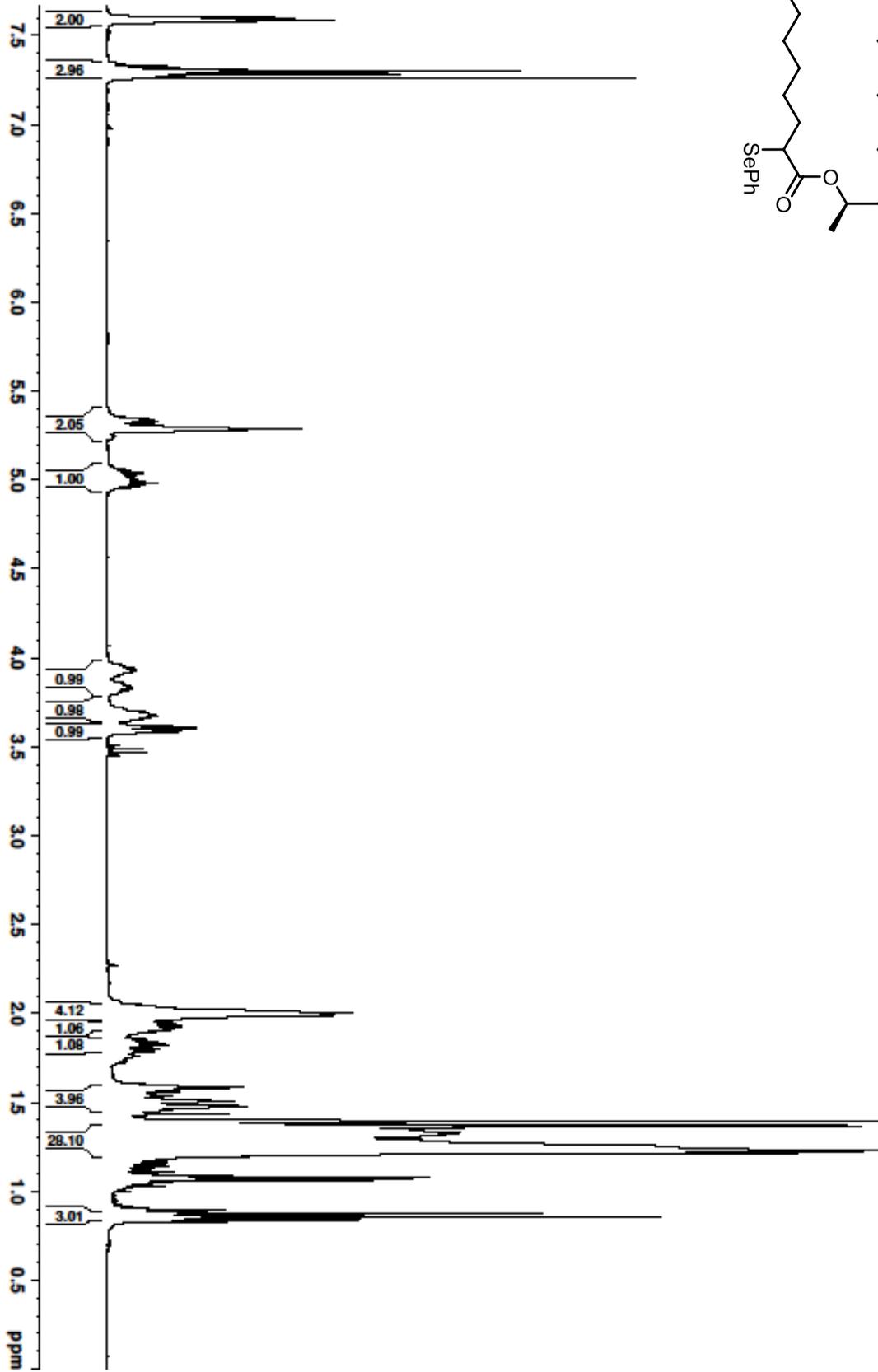
Spektrenanhang



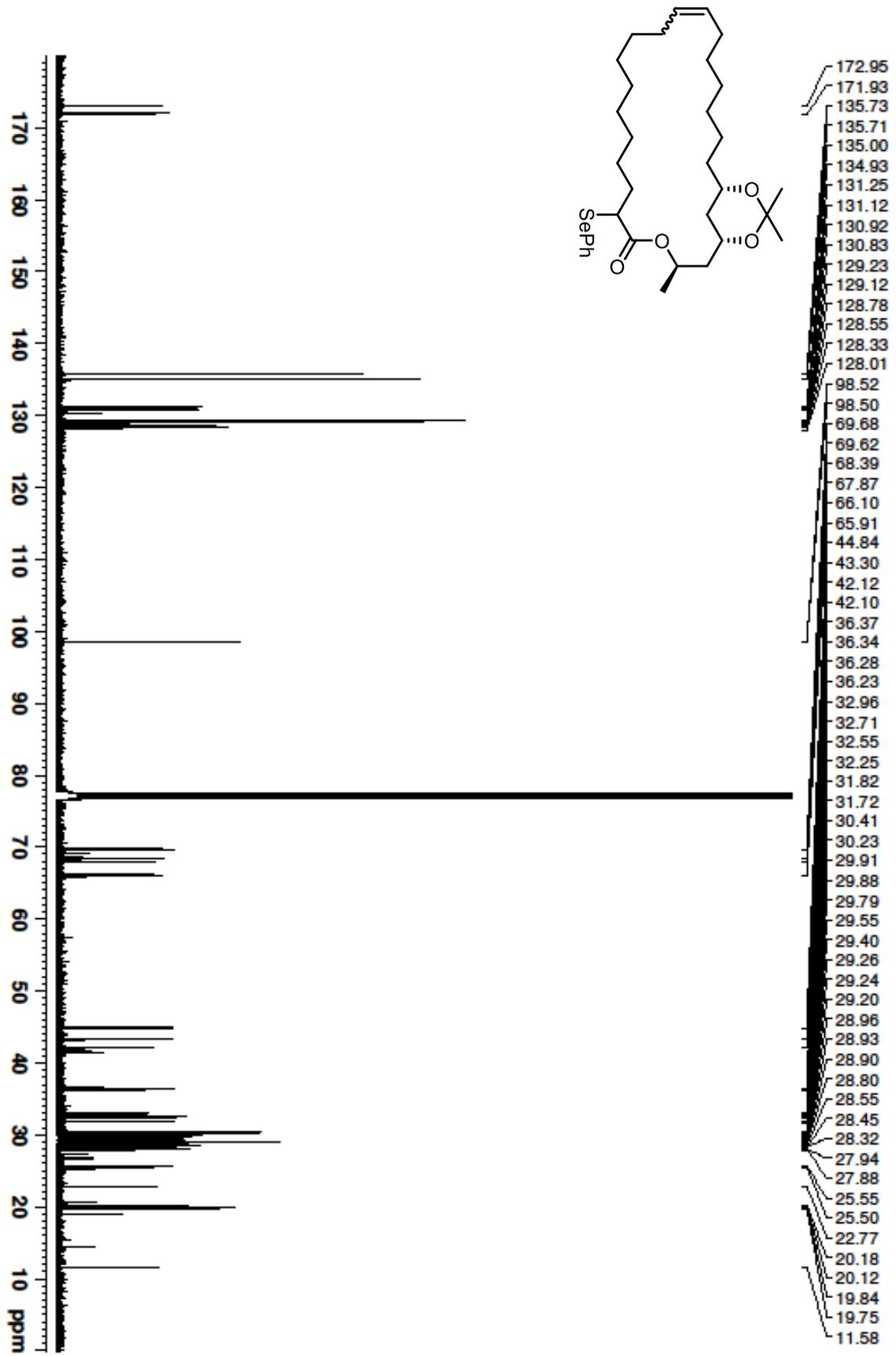
Spektrenanhang



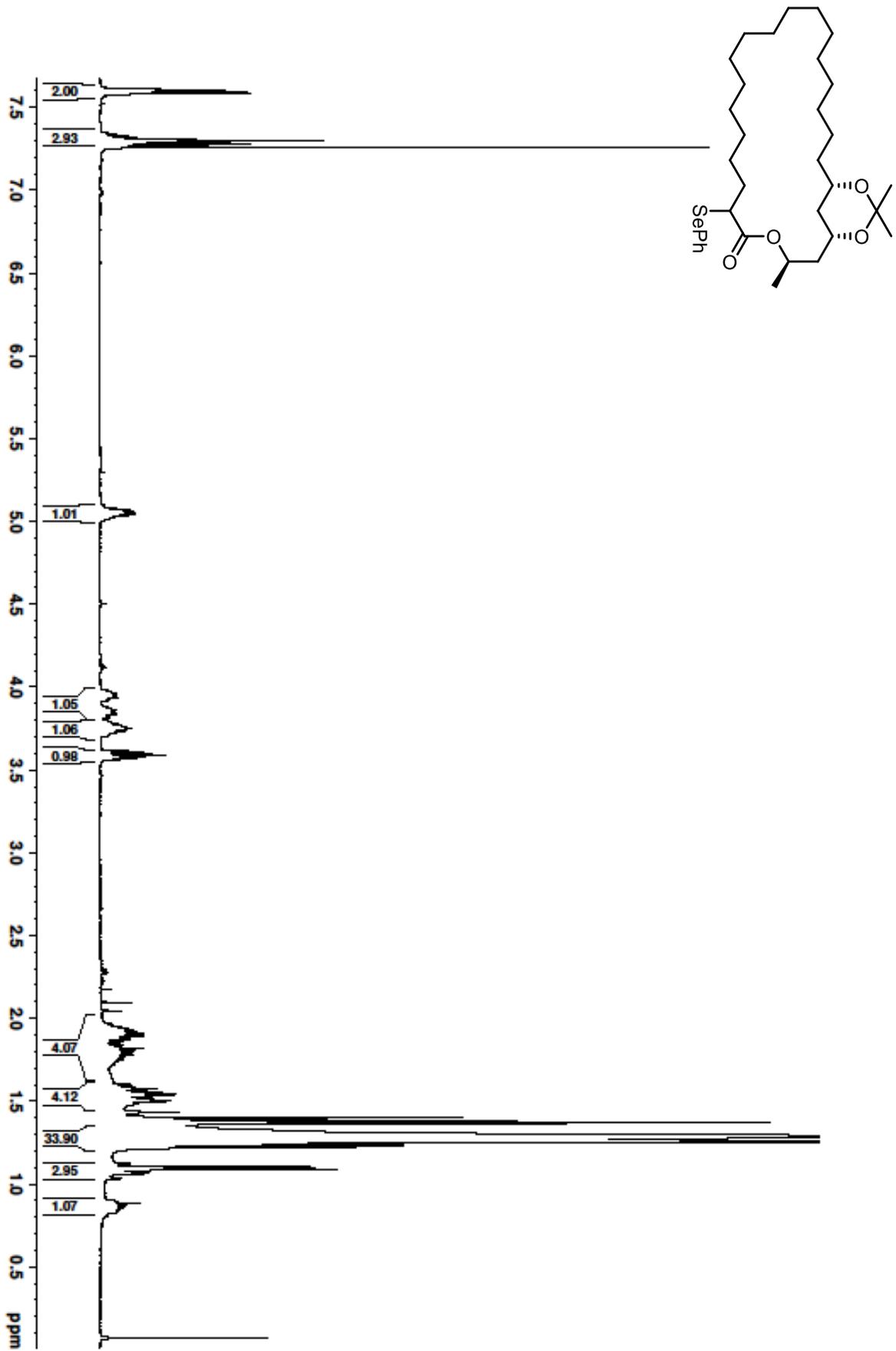
Spektrenanhang



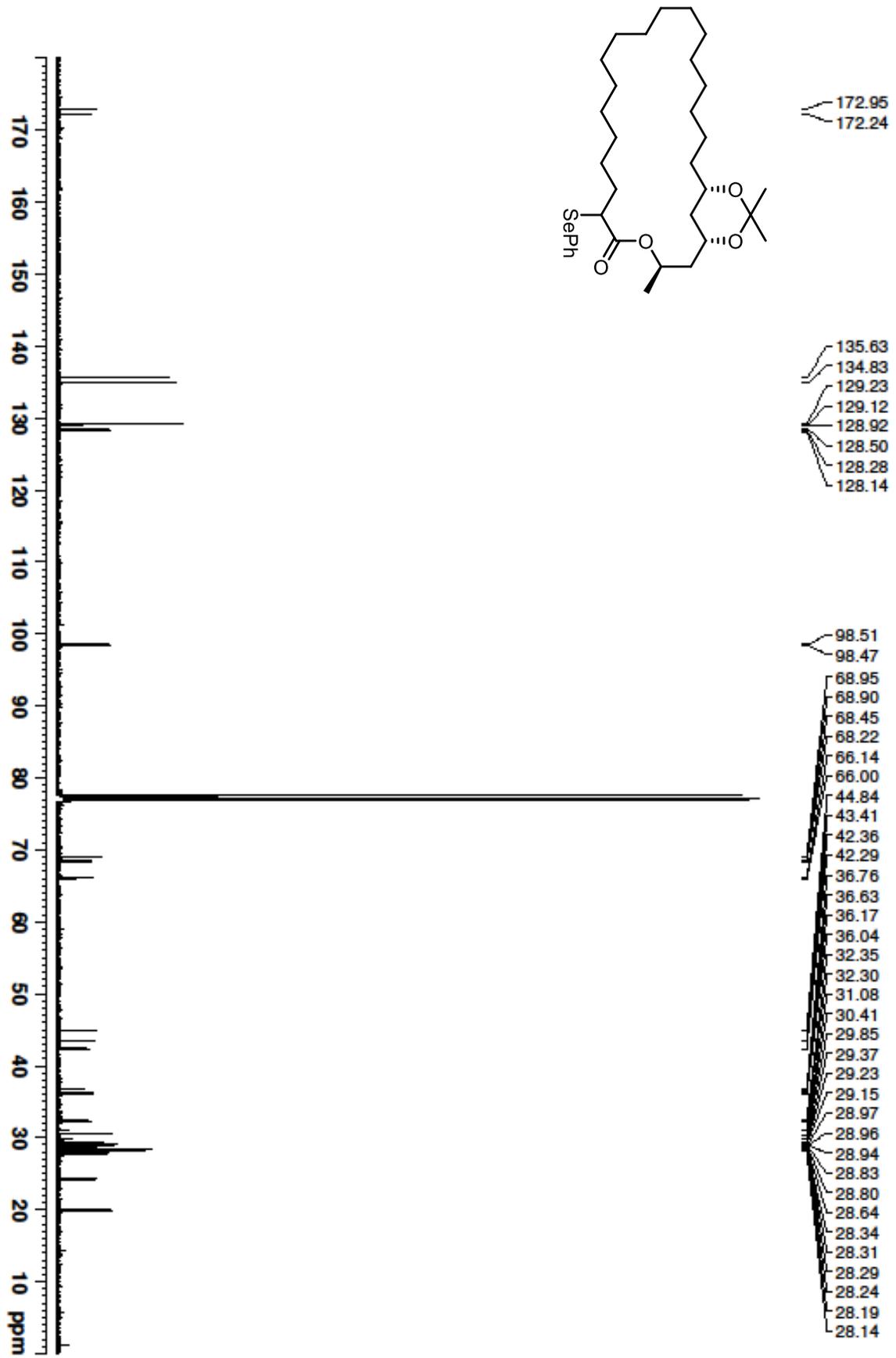
# Spektrenanhang



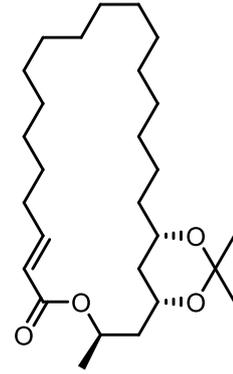
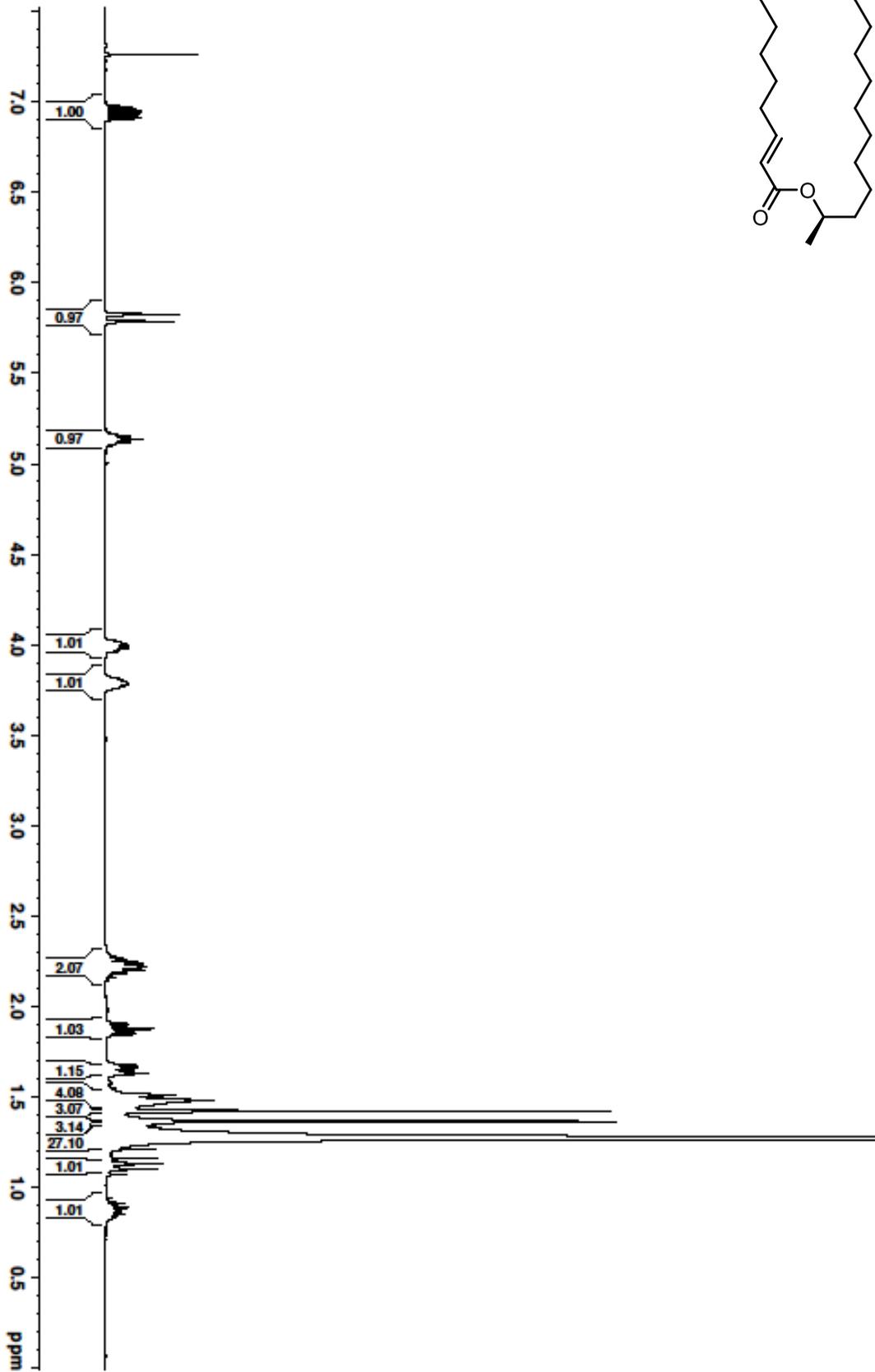
Spektrenanhang



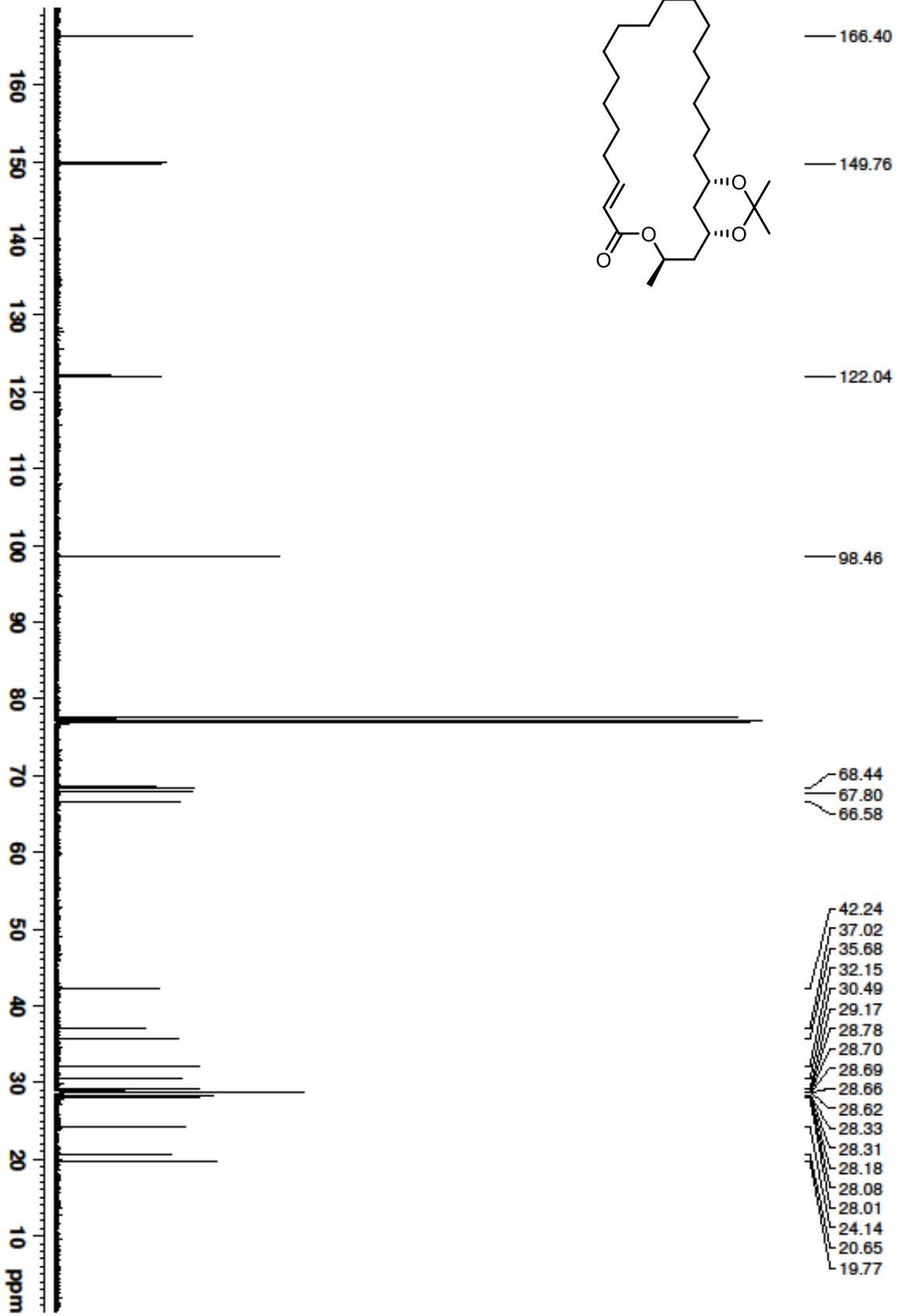
Spektrenanhang



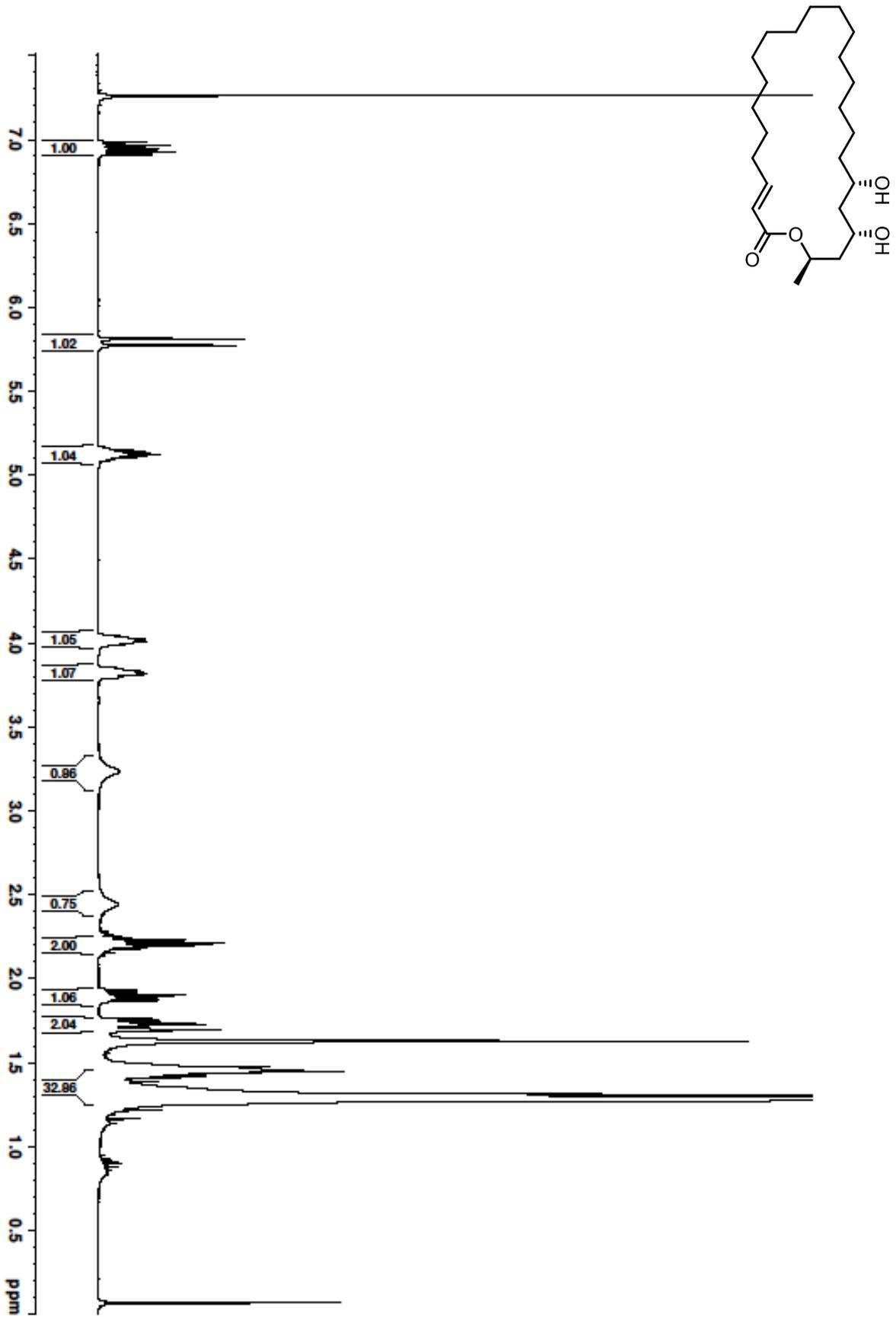
# Spektrenanhang



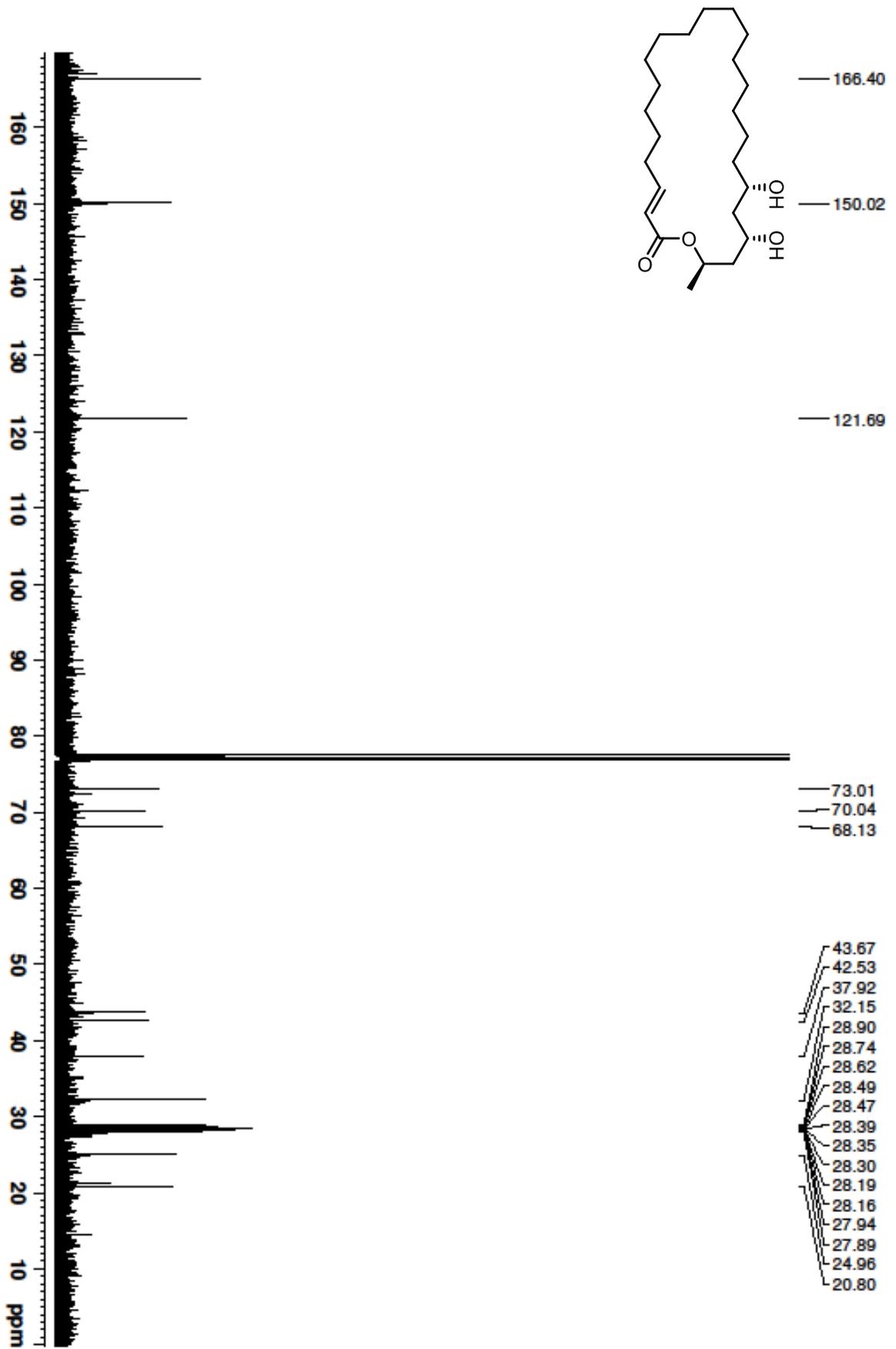
# Spektrenanhang



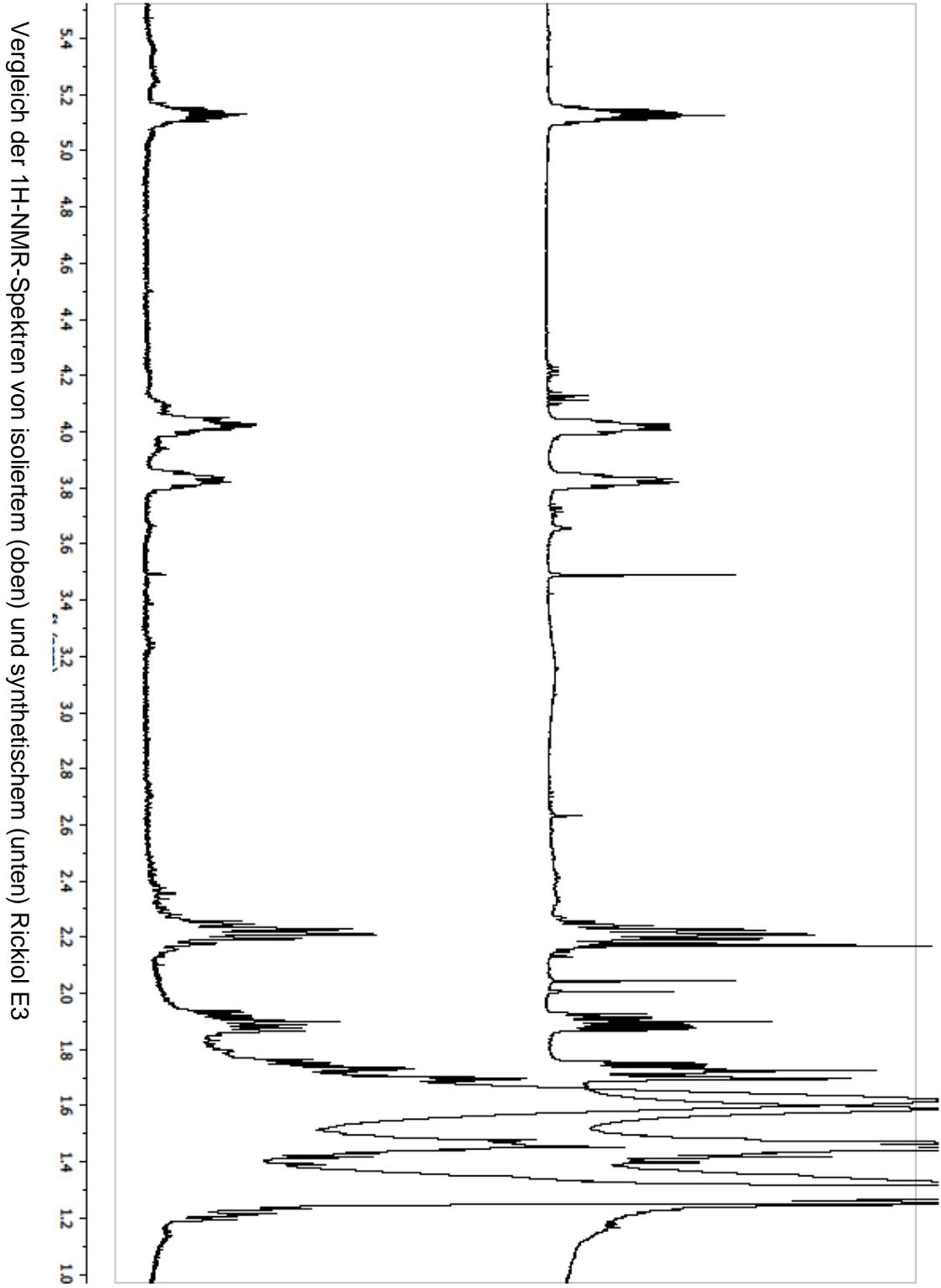
Spektrenanhang



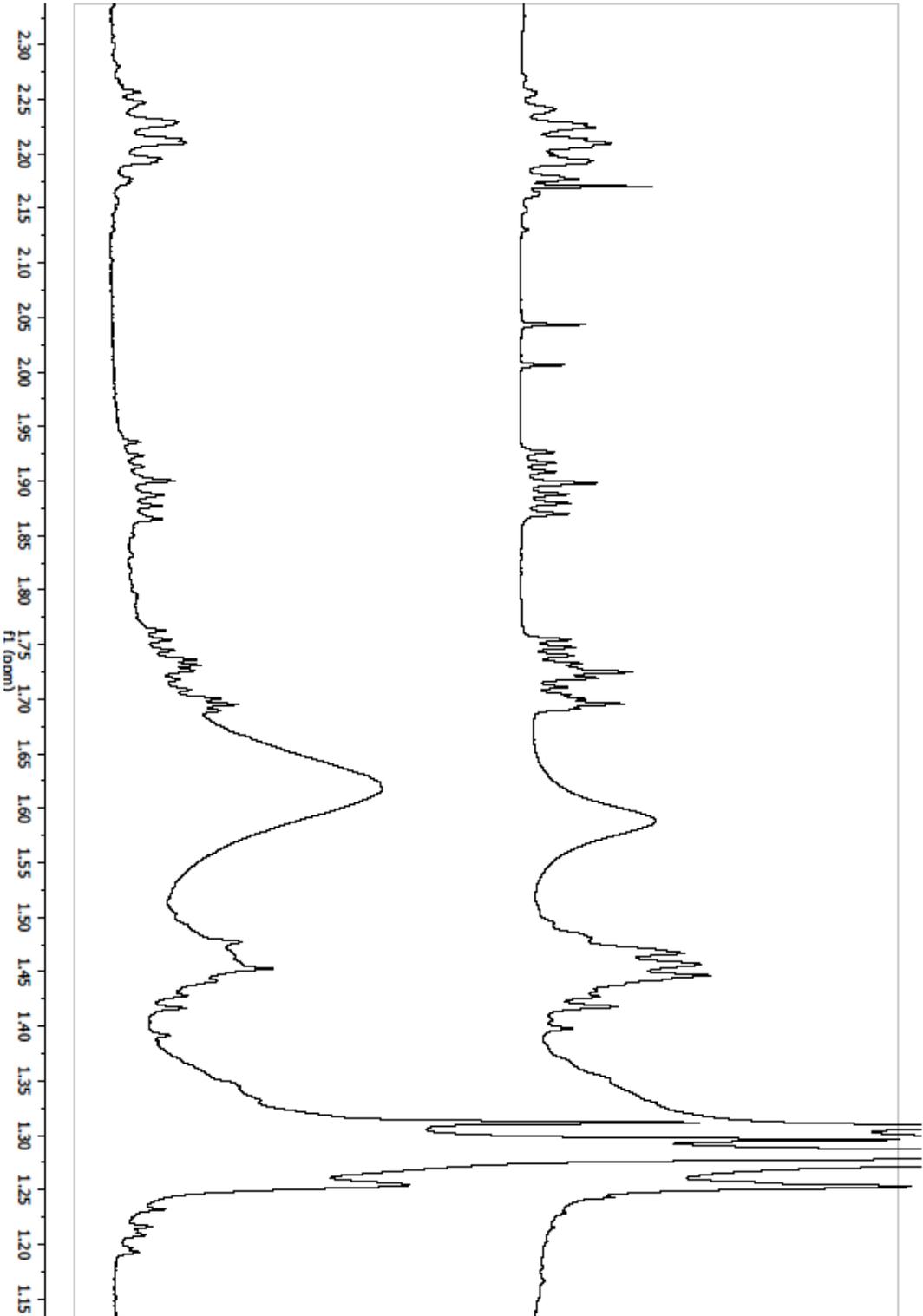
# Spektrenanhang



# Spektrenanhang



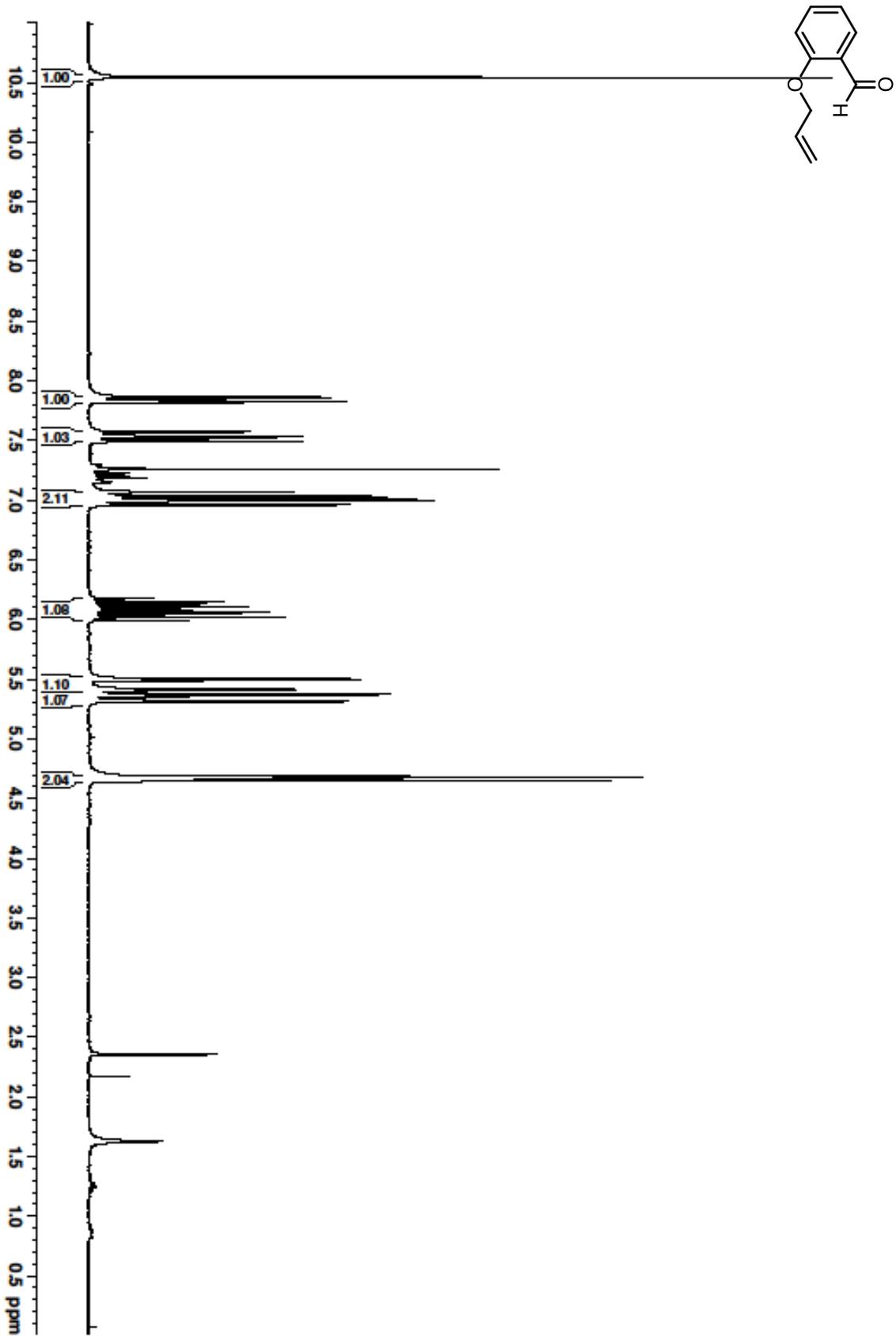
# Spektrenanhang



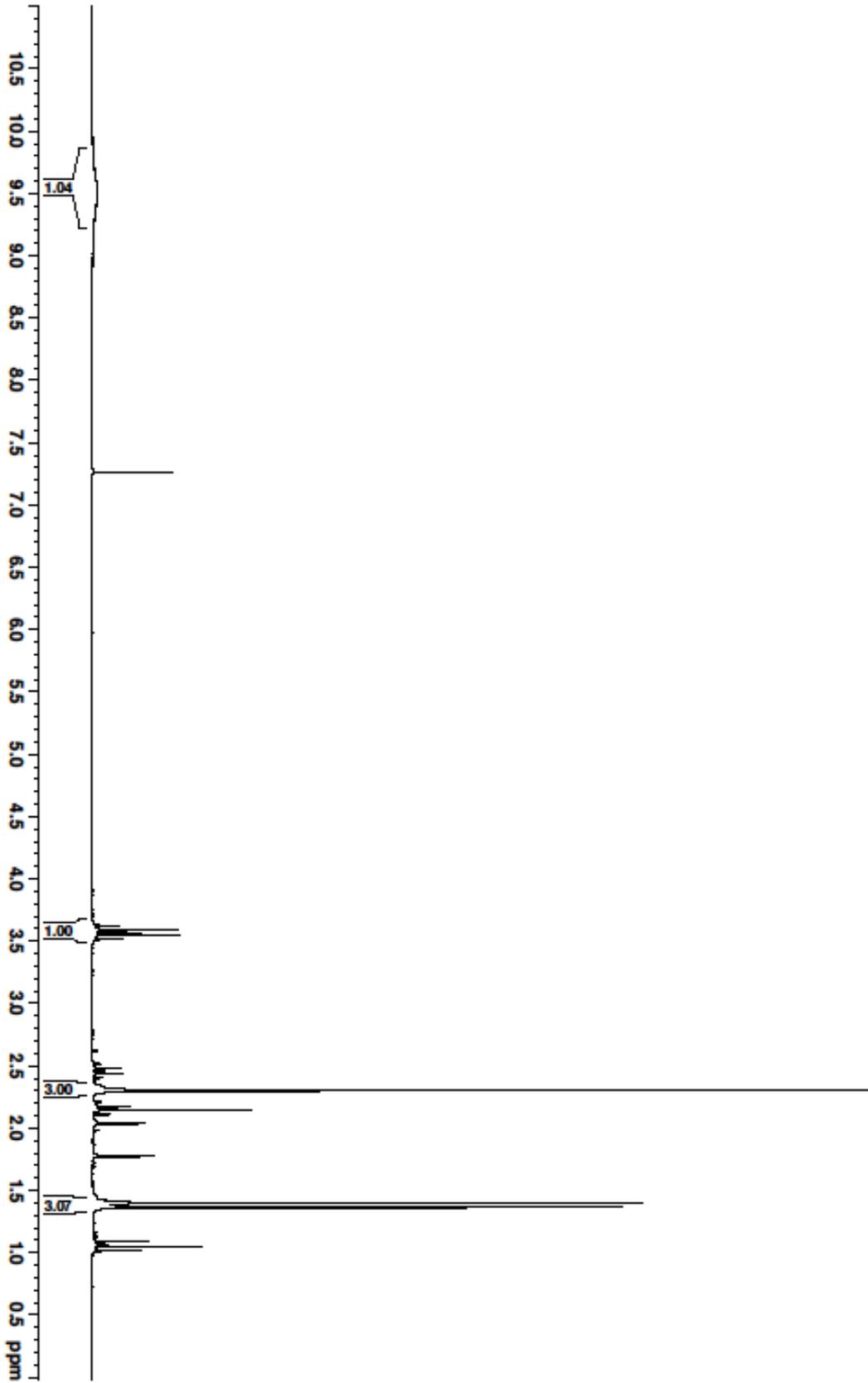
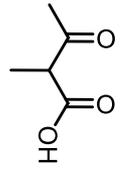
Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von isoliertem (oben) und synthetischem (unten) Rickiol E3

## 8.2 Spektren zur Synthese von Derivaten von Chlorotonil A

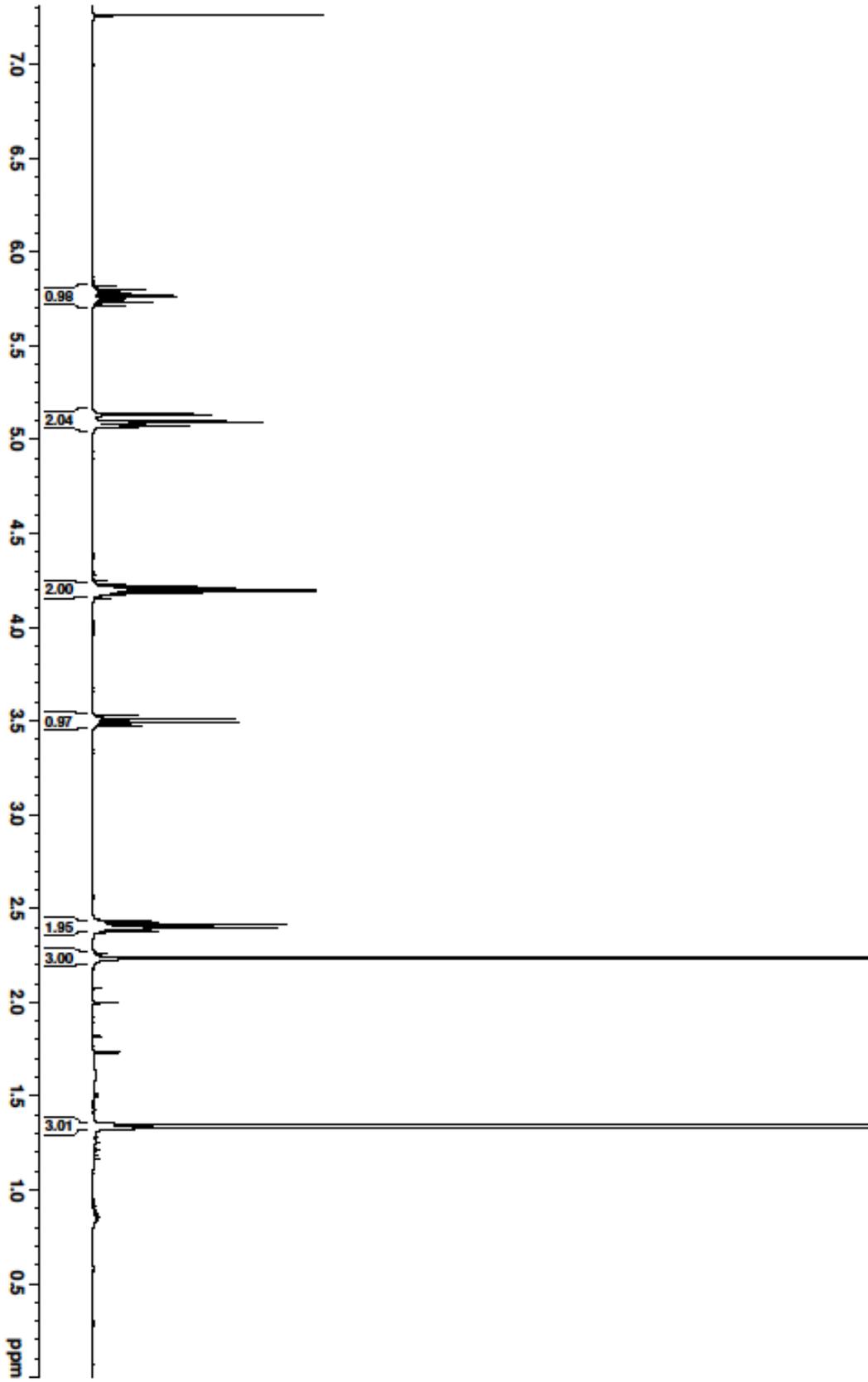
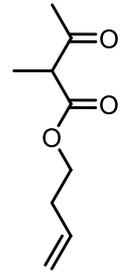
Spektrenanhang



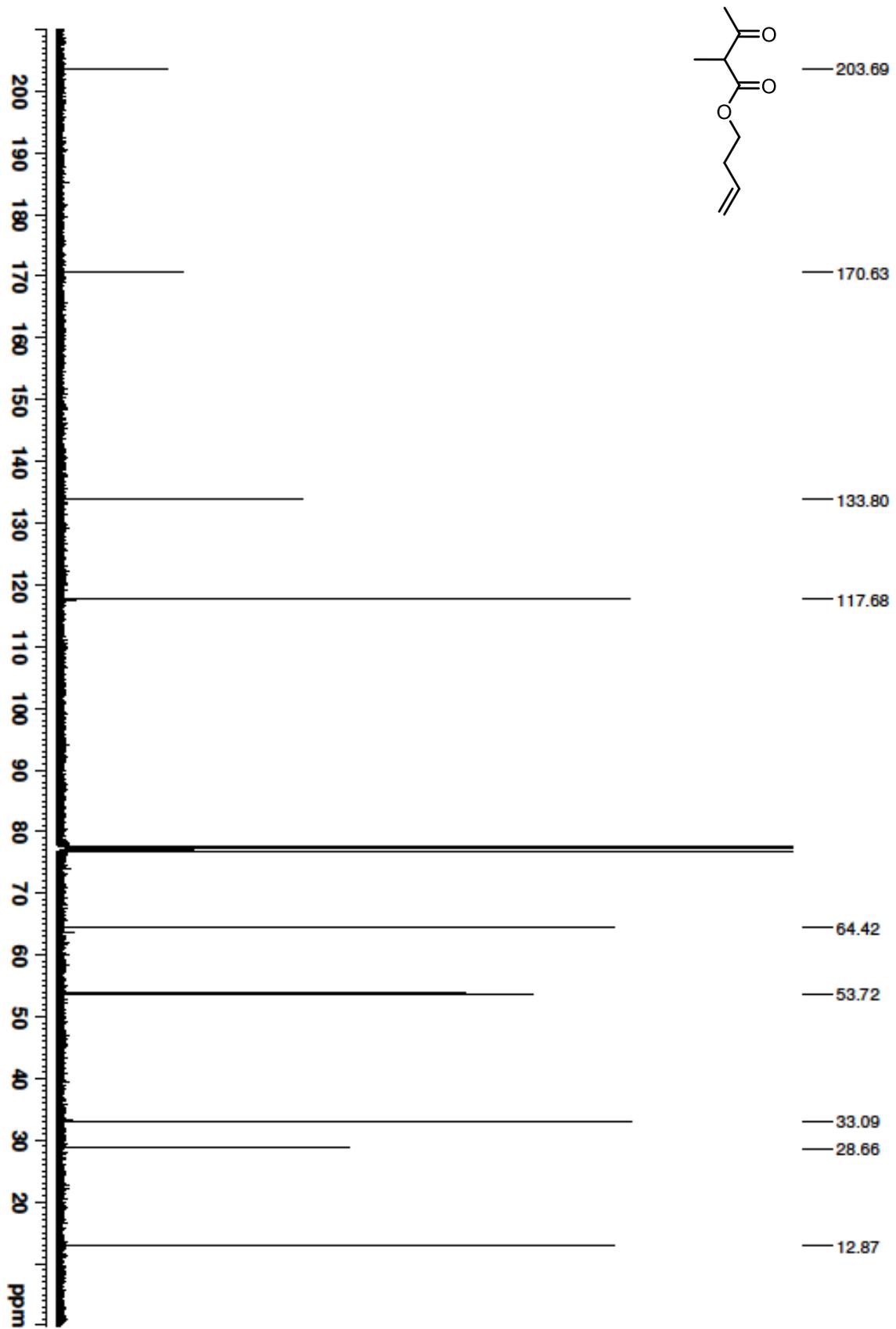
Spektrenanhang



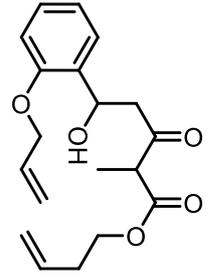
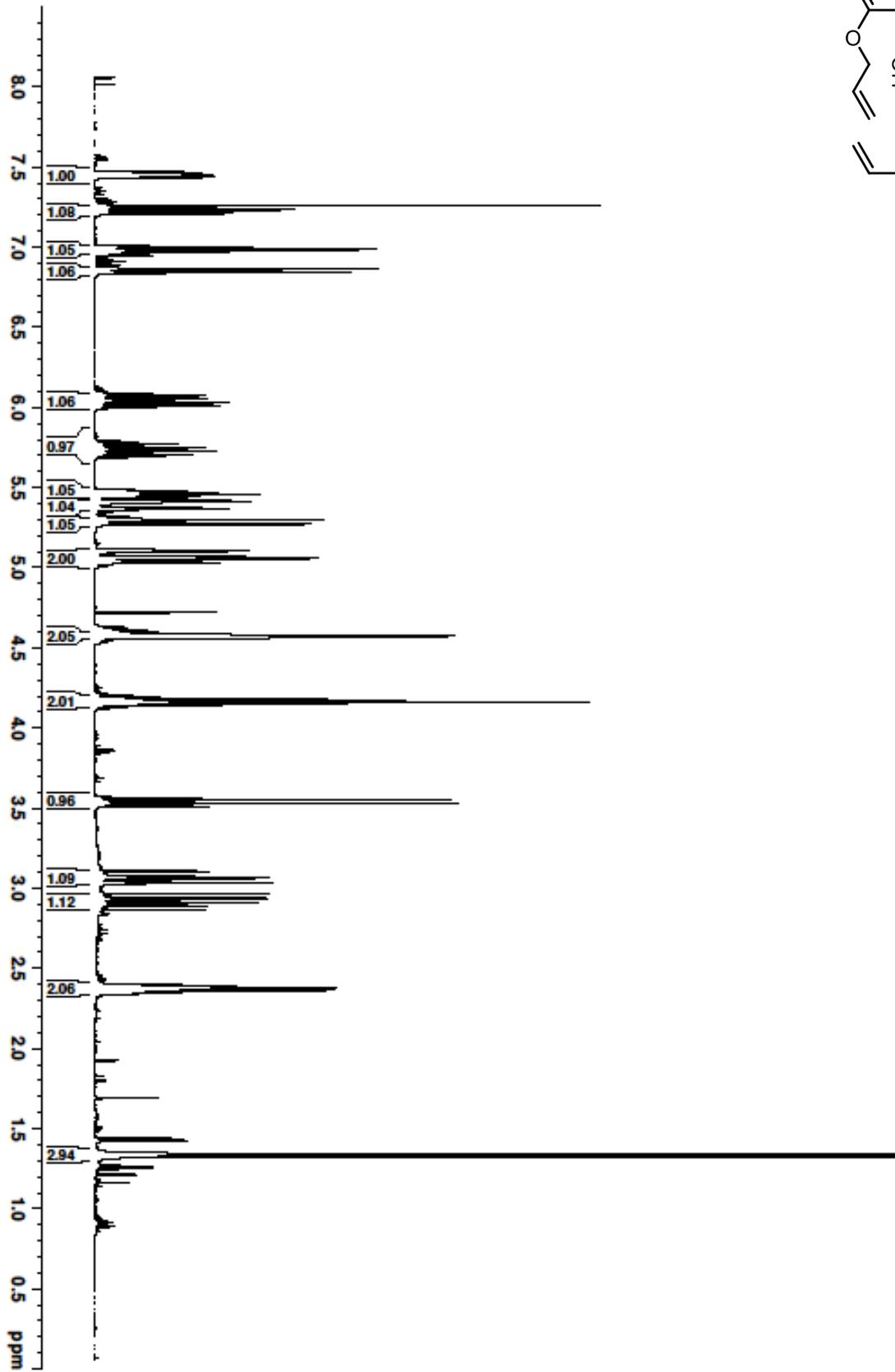
Spektrenanhang



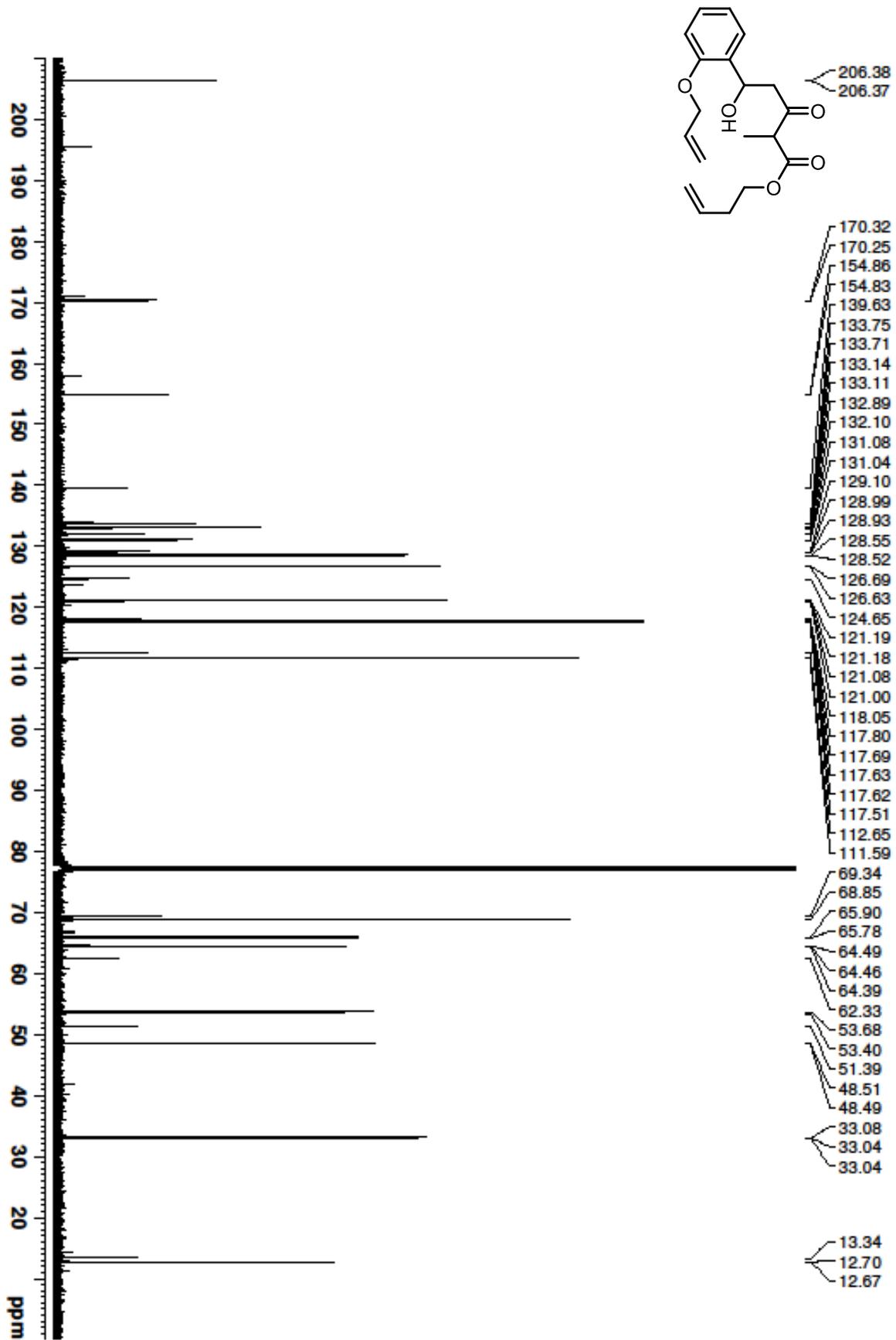
# Spektrenanhang



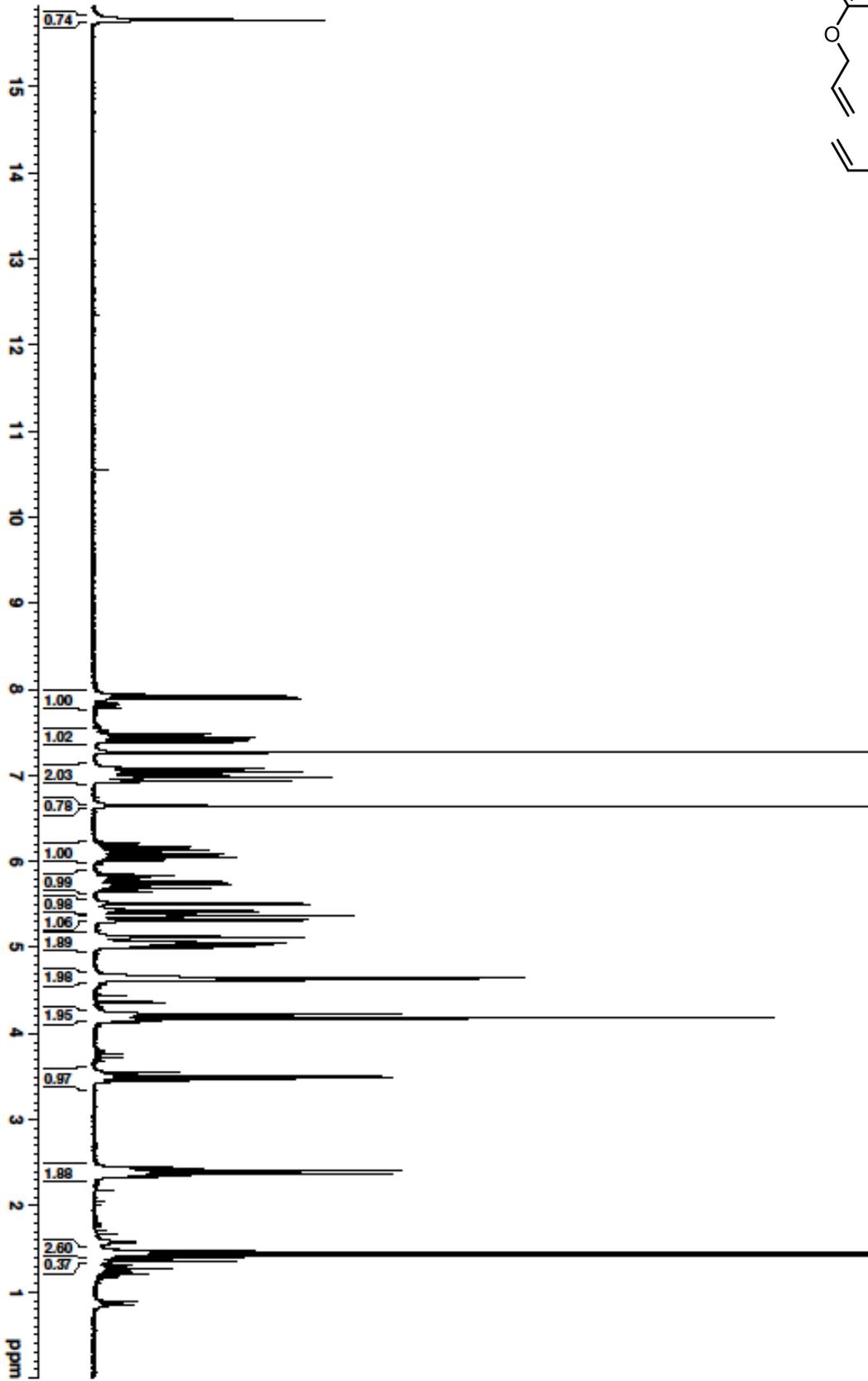
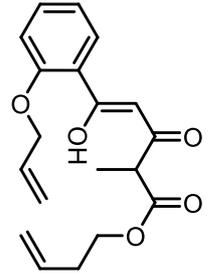
Spektrenanhang



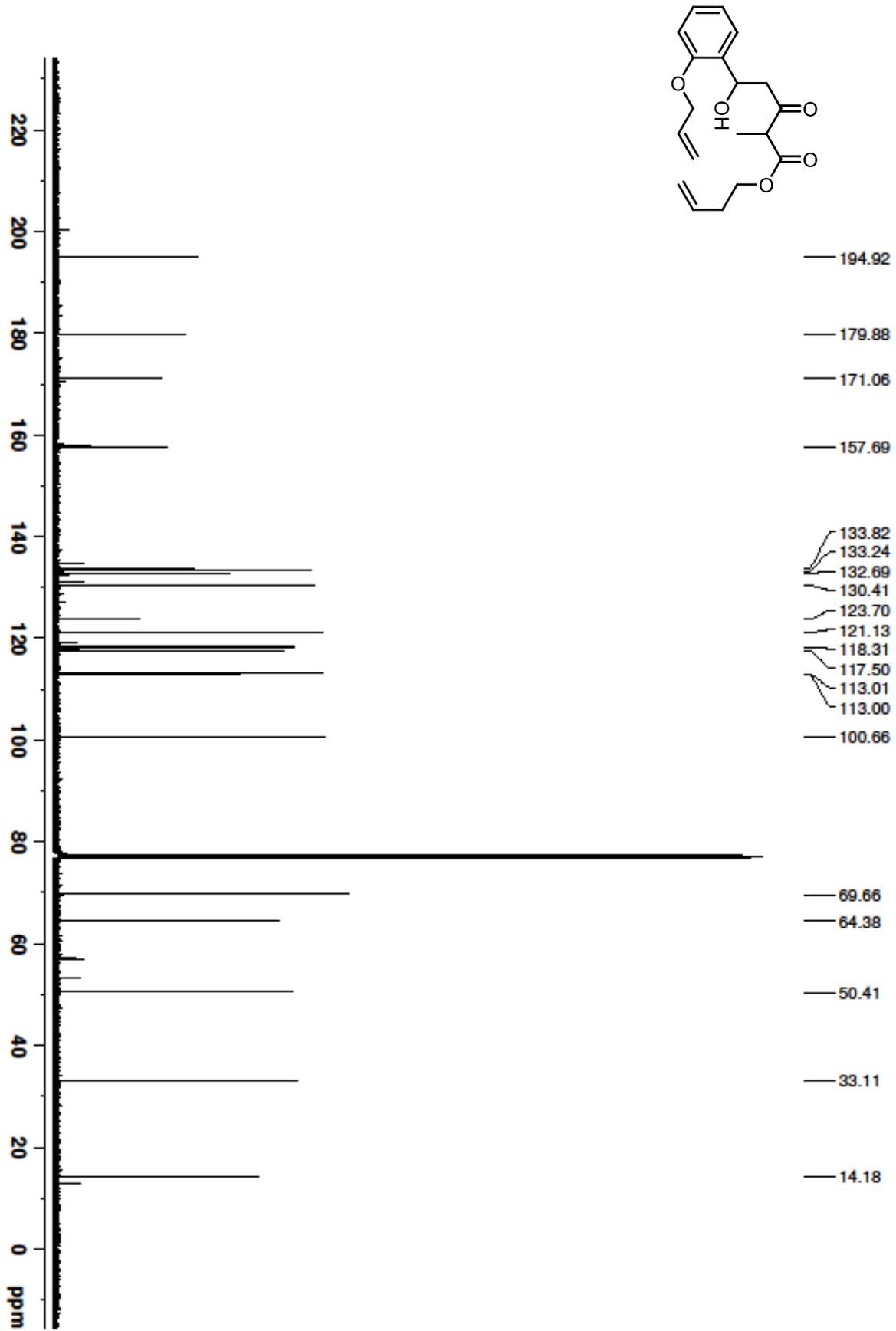
# Spektrenanhang



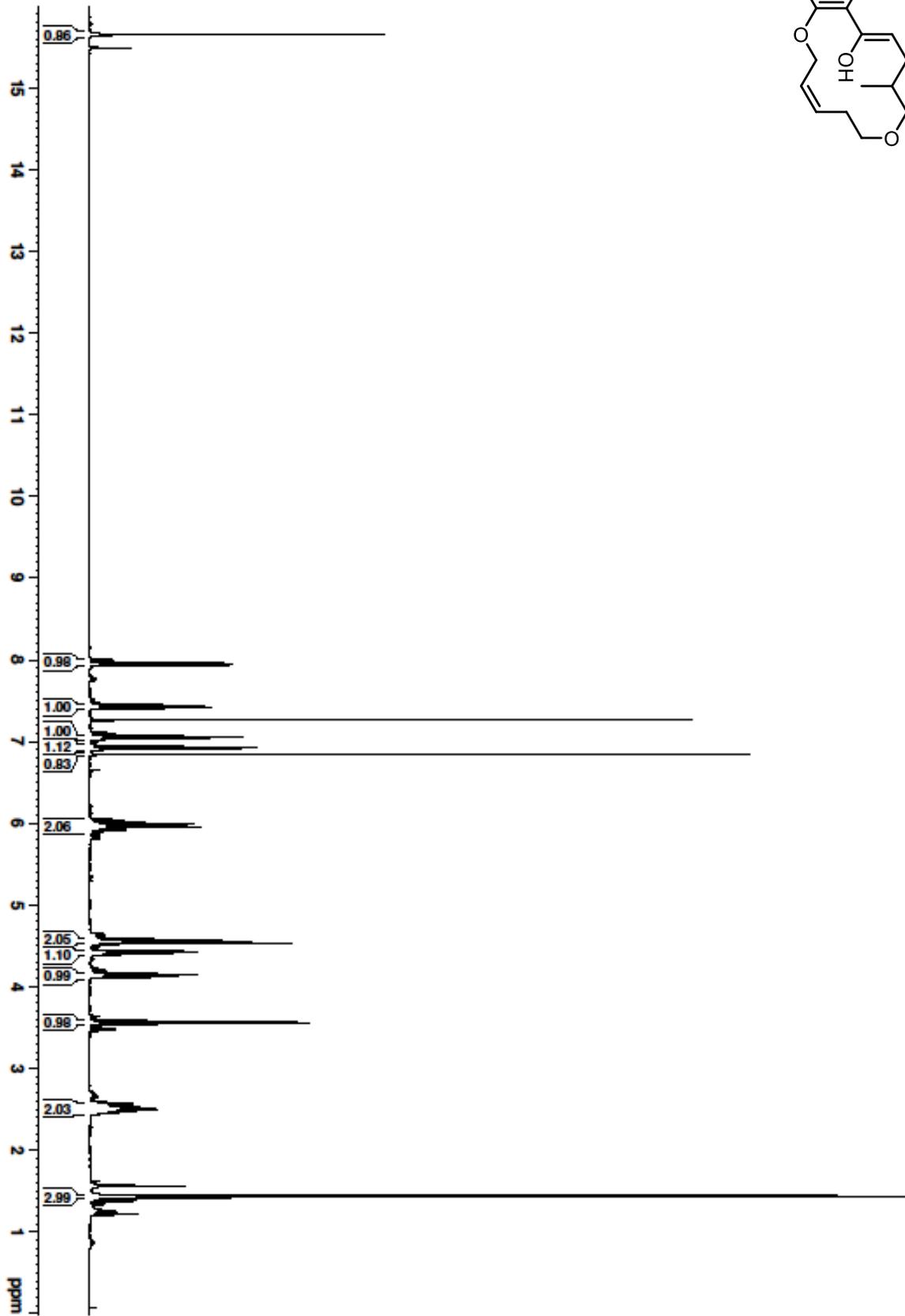
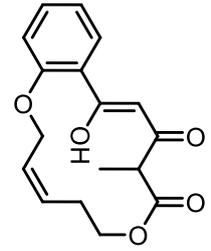
Spektrenanhang



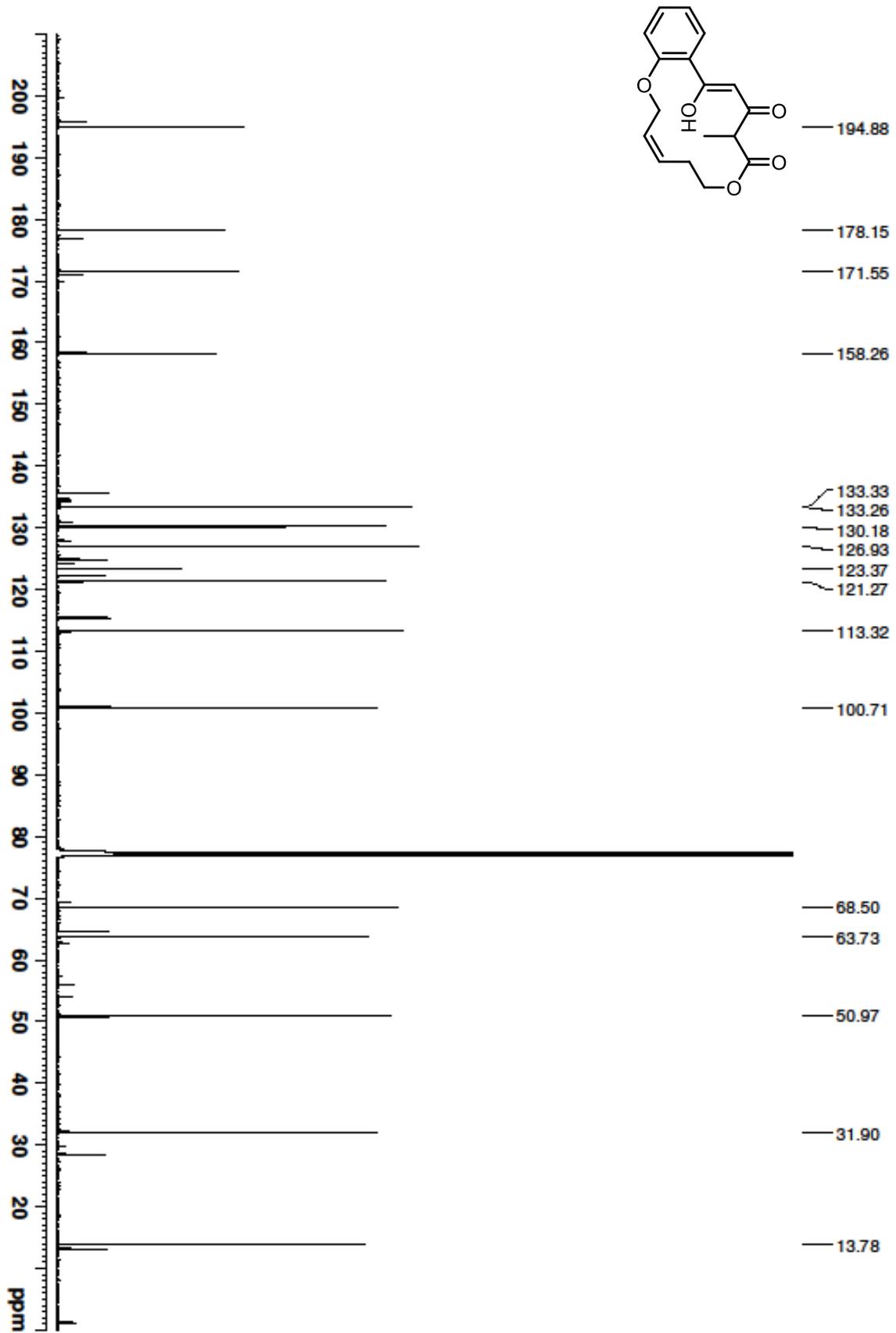
Spektrenanhang



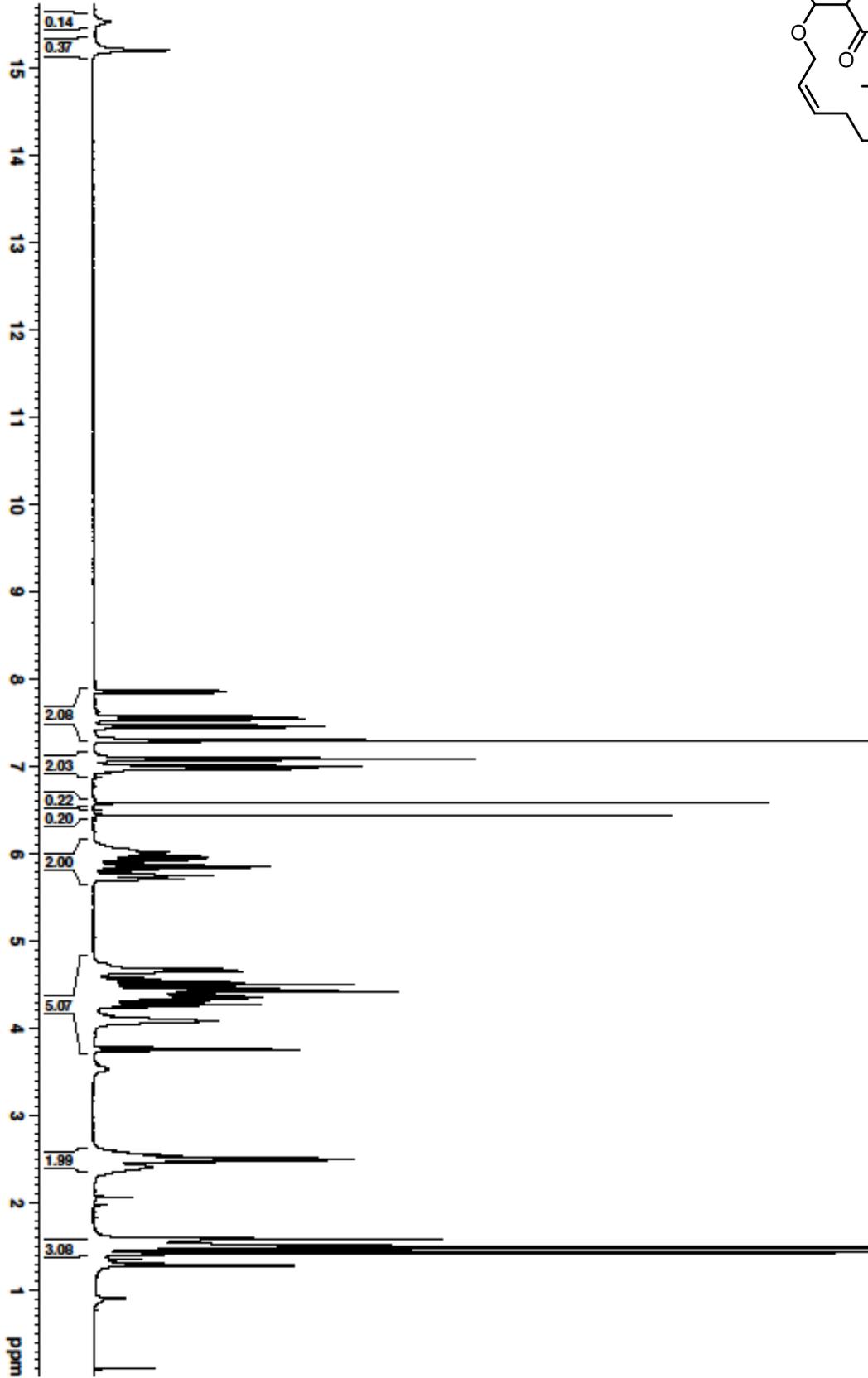
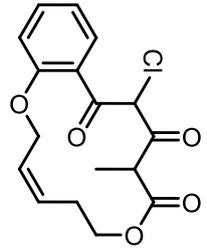
Spektrenanhang



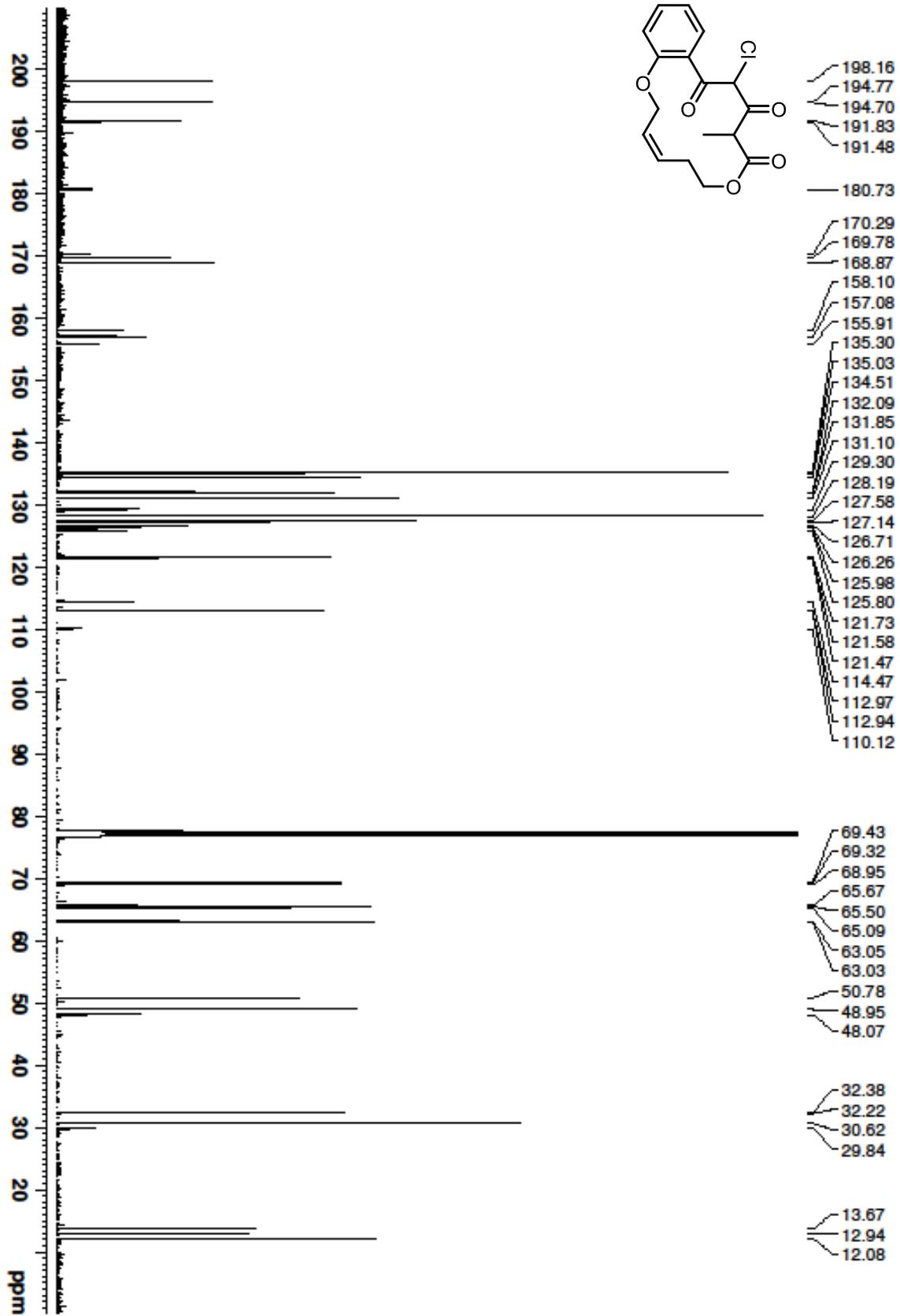
# Spektrenanhang



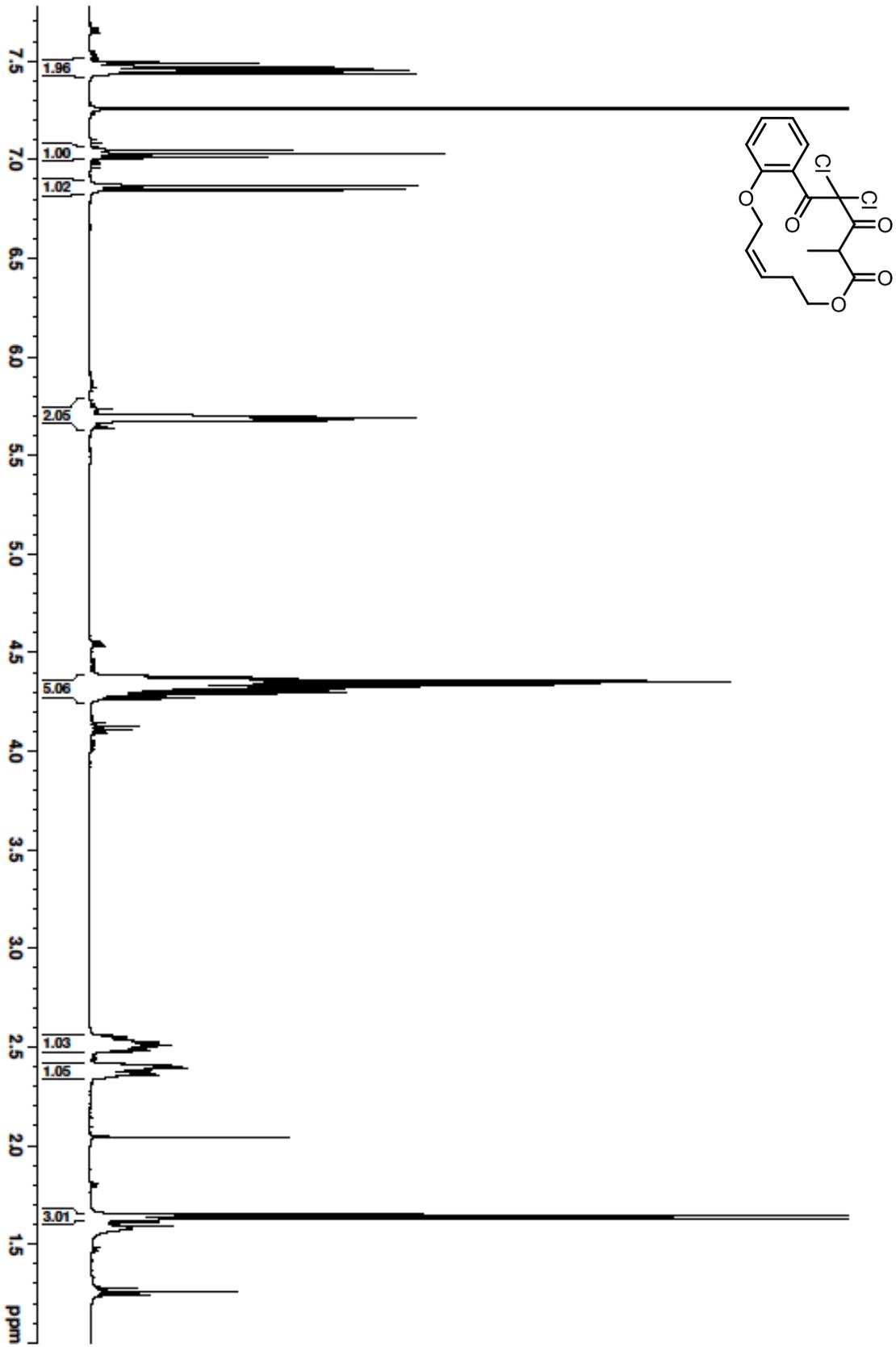
Spektrenanhang



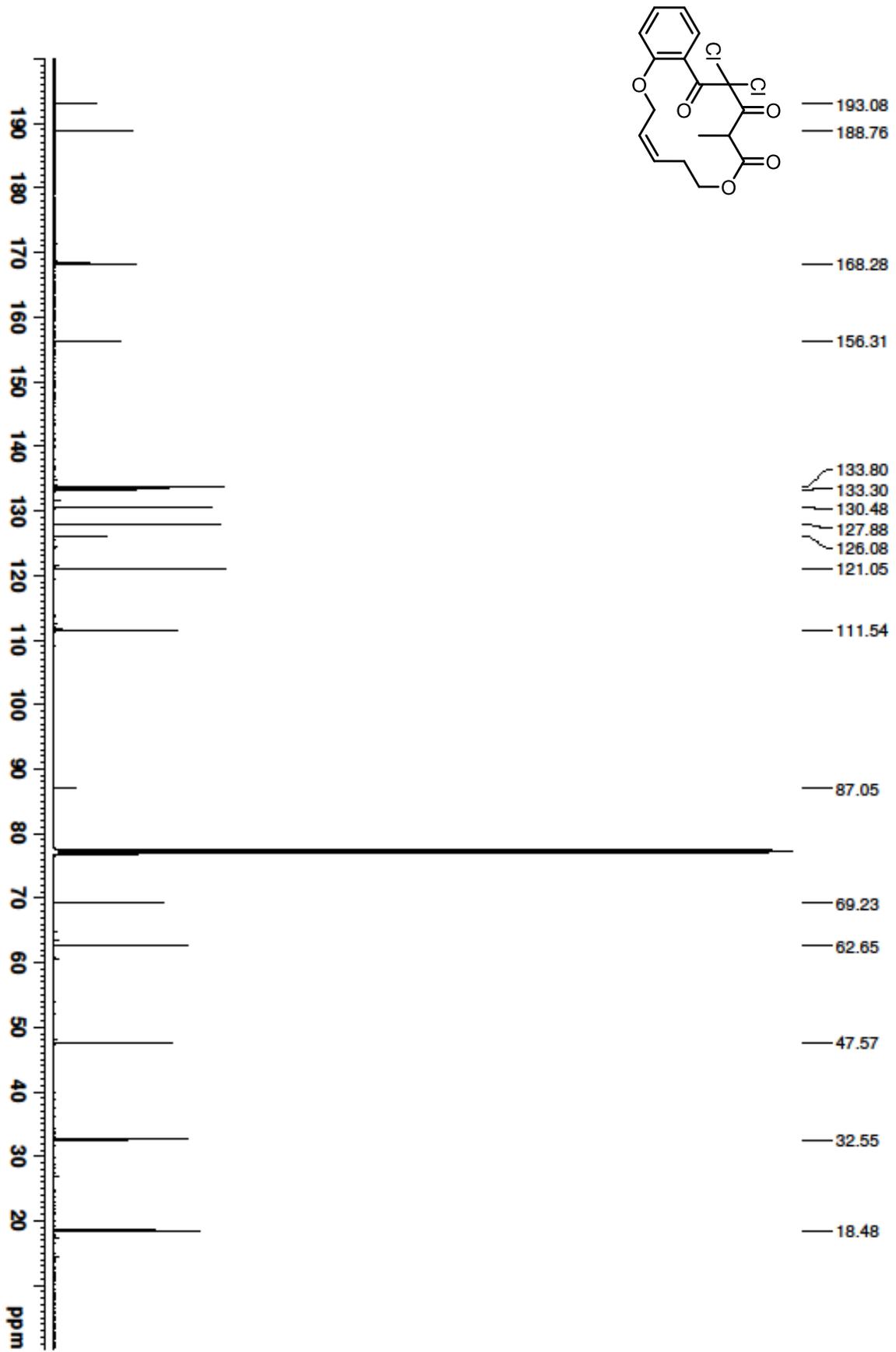
# Spektrenanhang



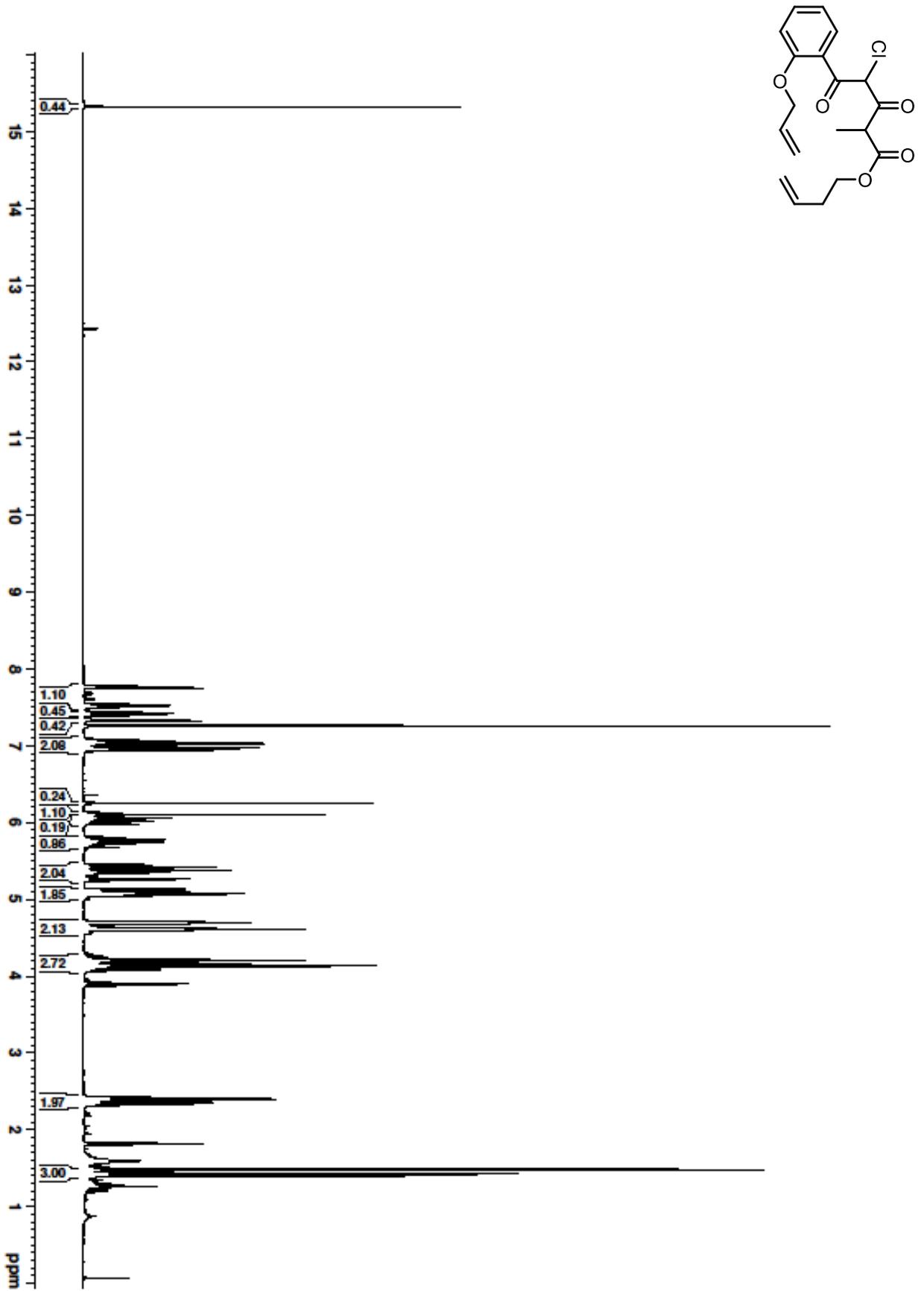
Spektrenanhang



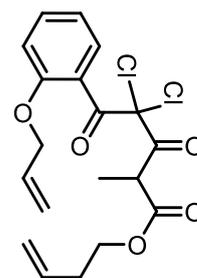
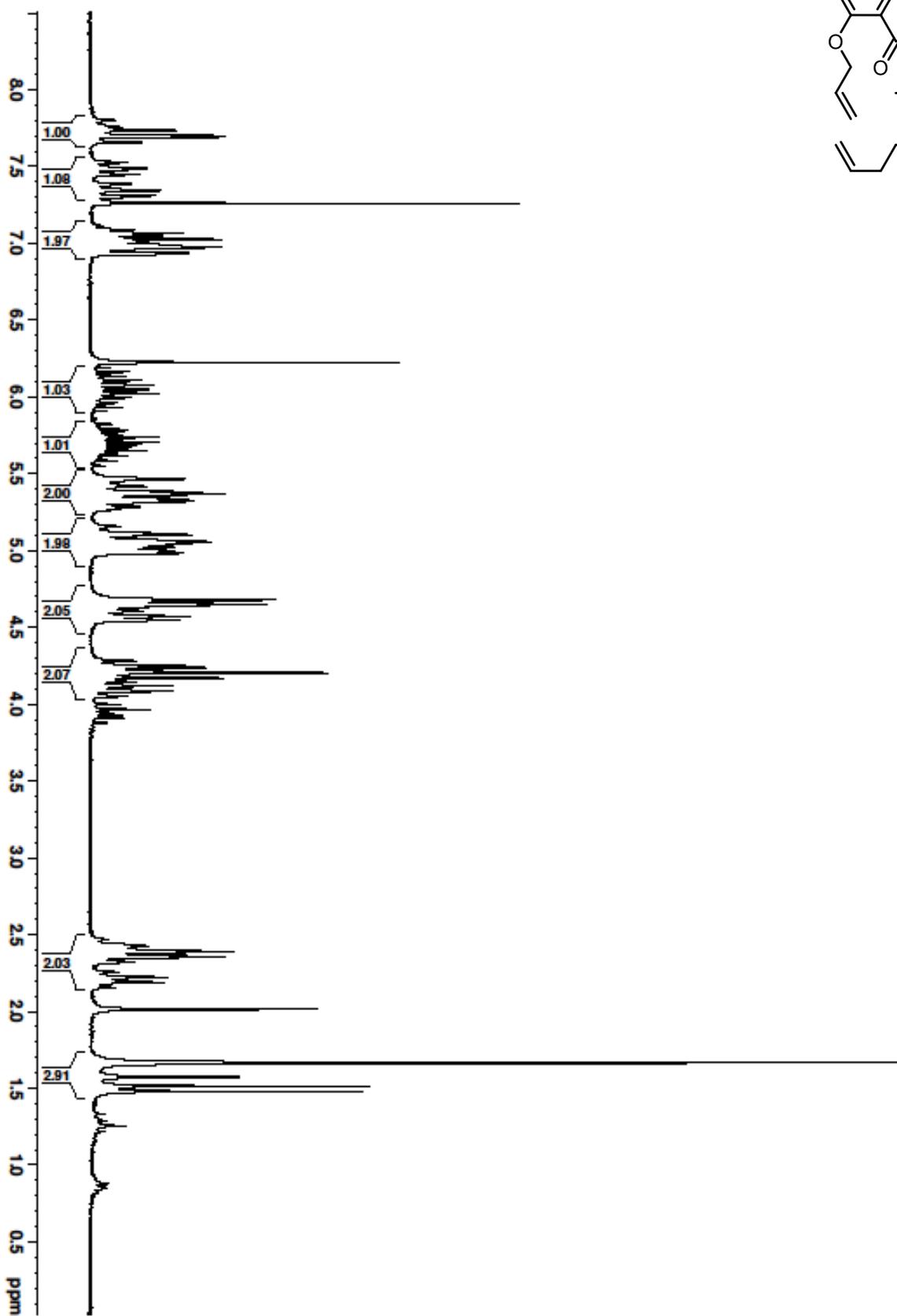
# Spektrenanhang



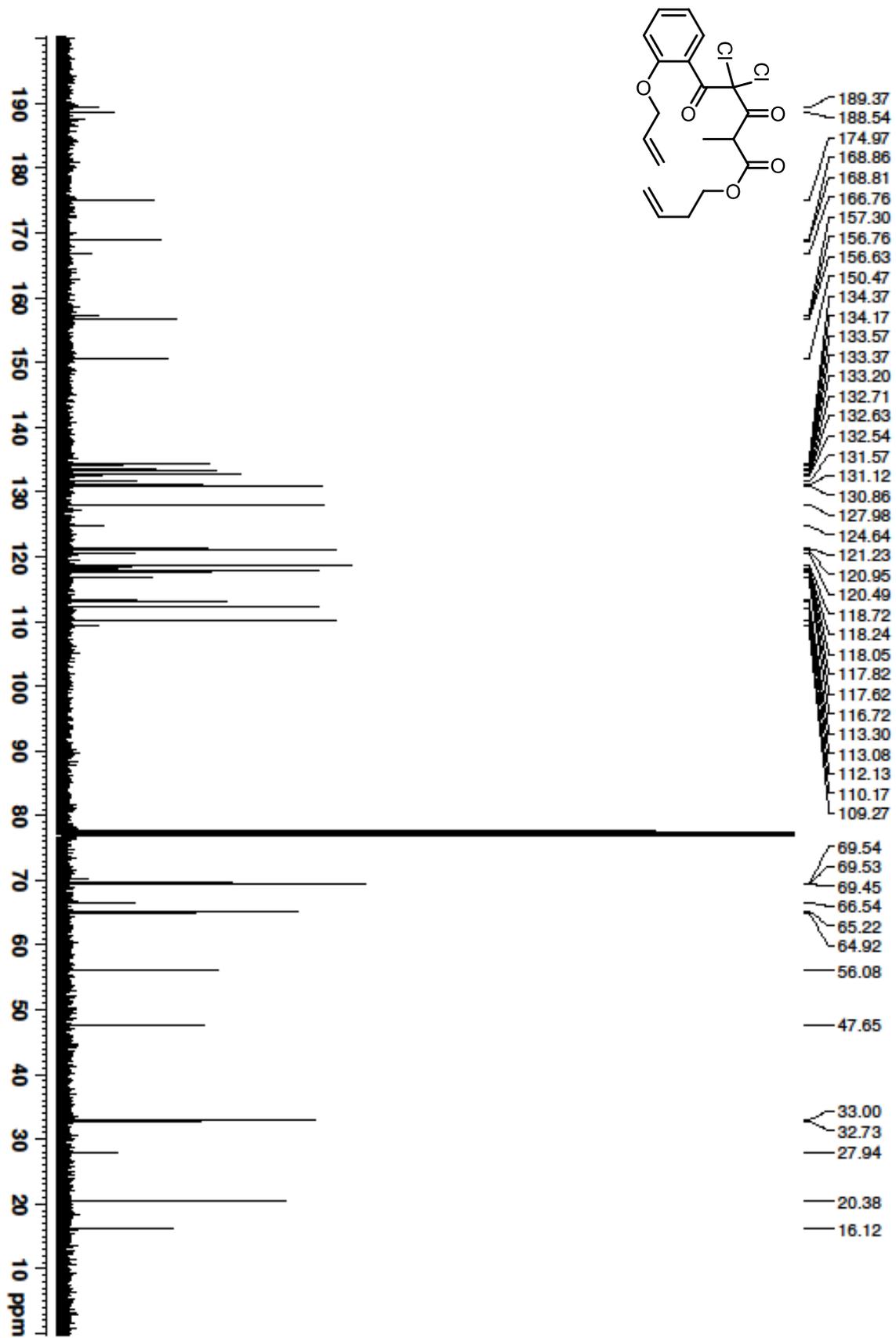
Spektrenanhang



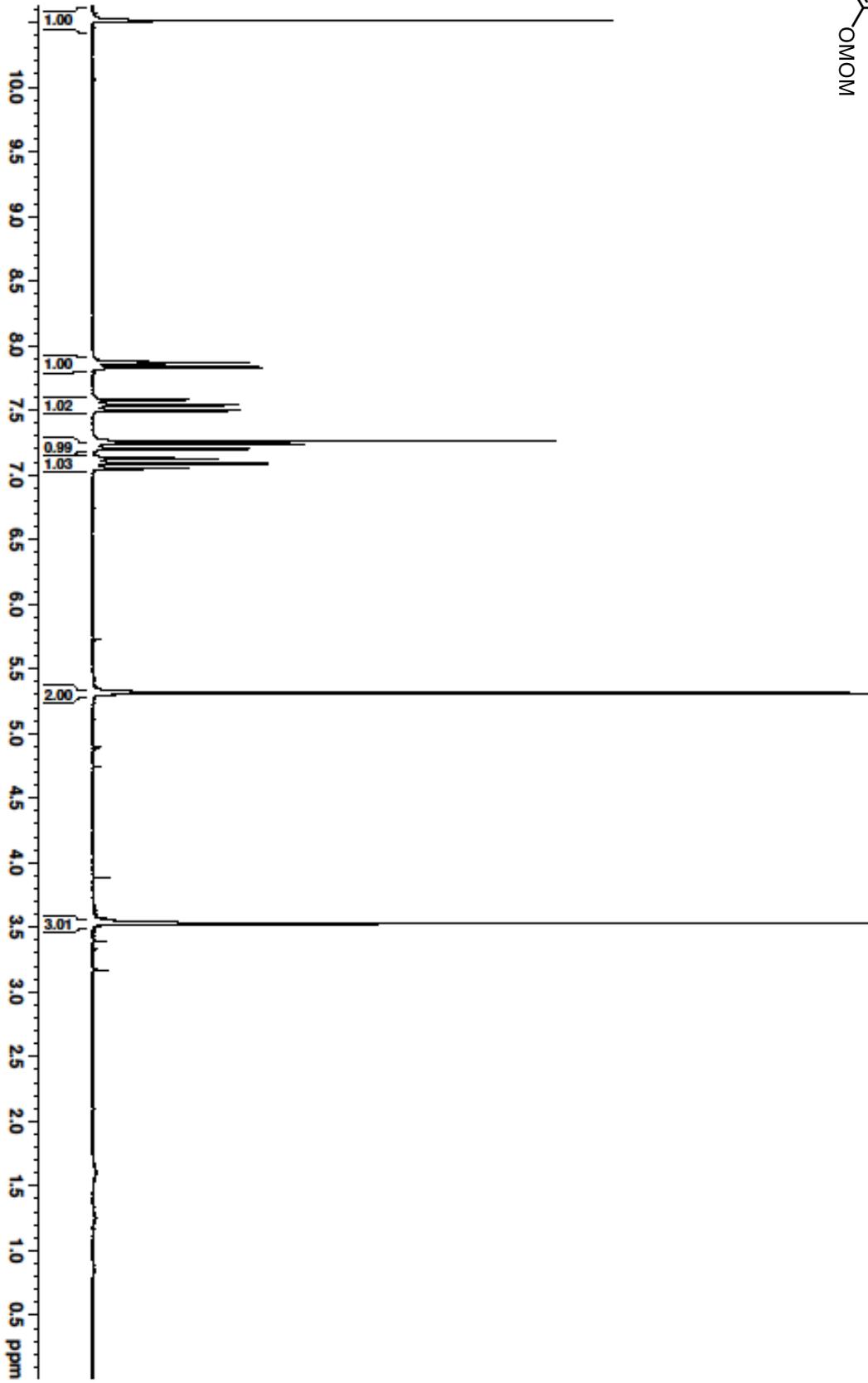
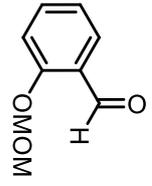
# Spektrenanhang



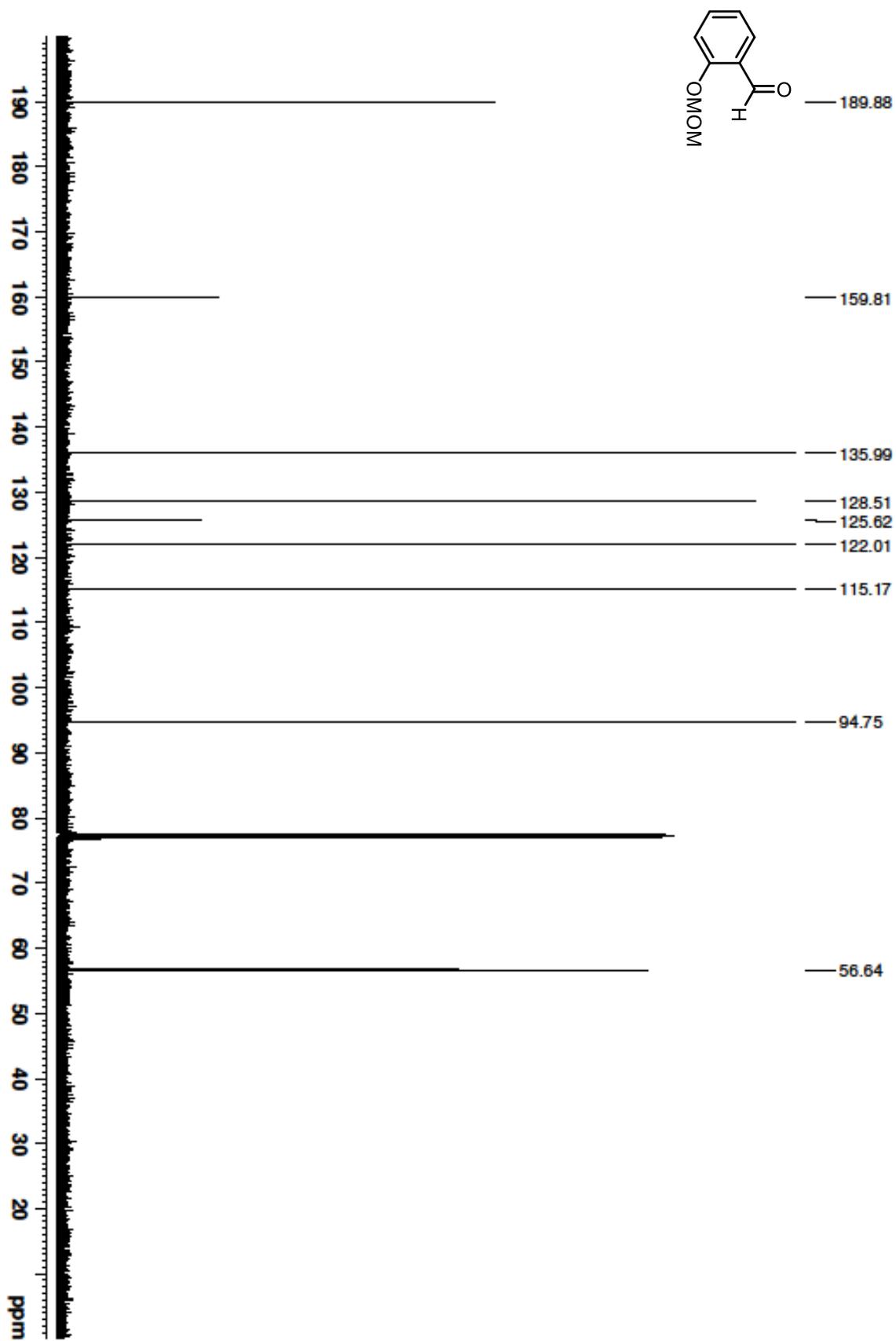
# Spektrenanhang



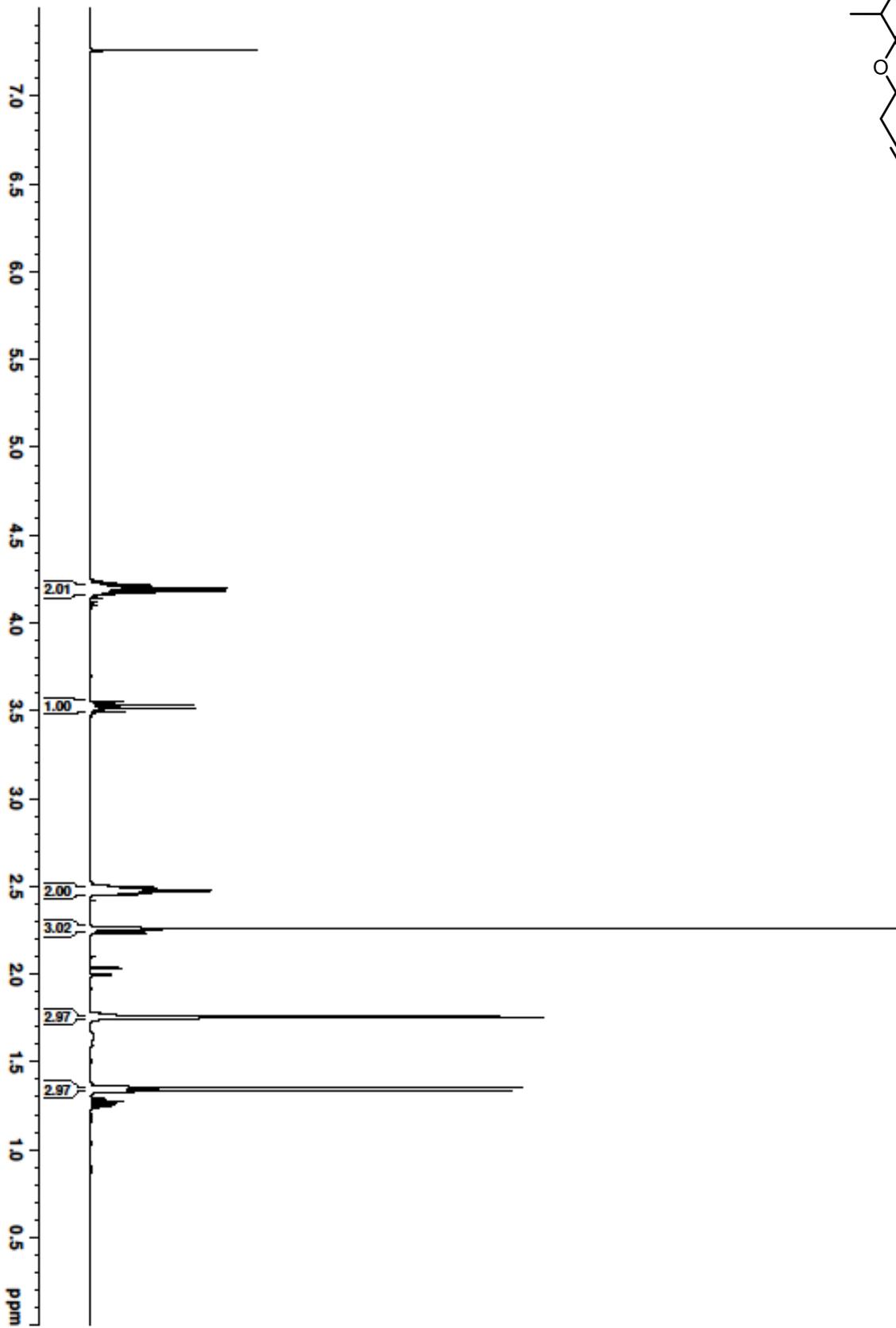
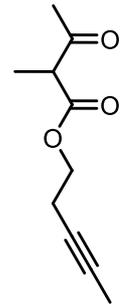
Spektrenanhang



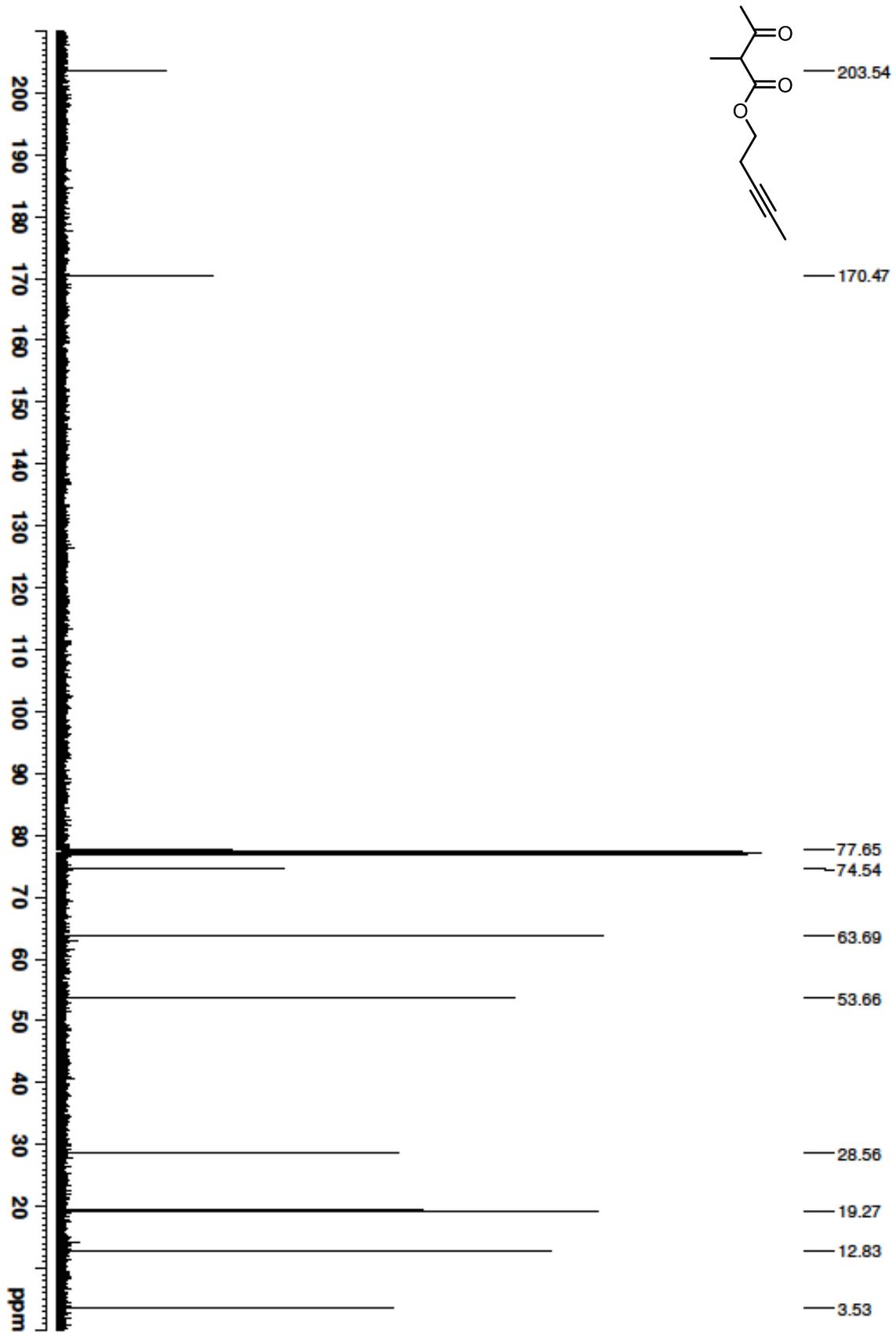
# Spektrenanhang



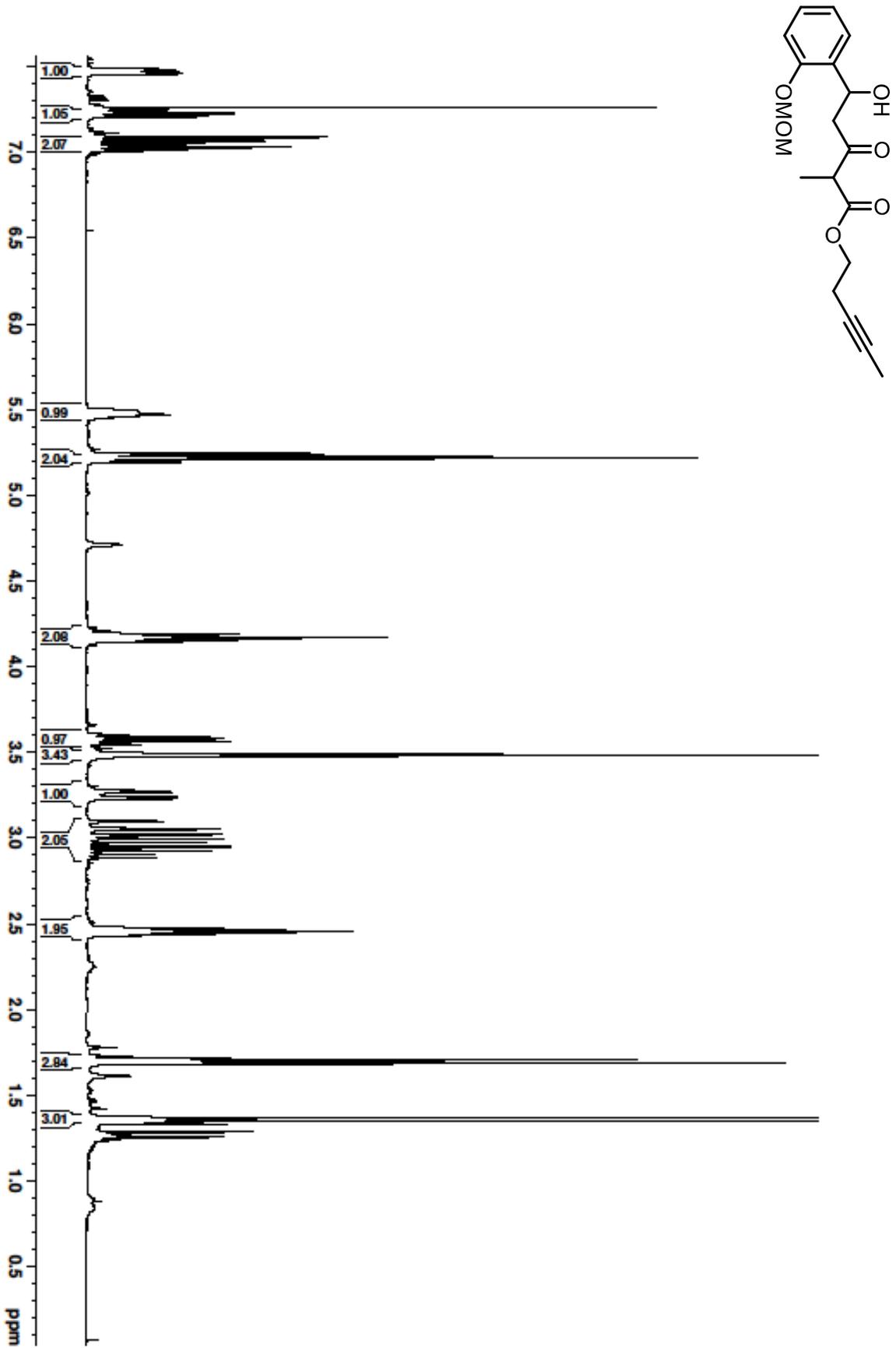
Spektrenanhang



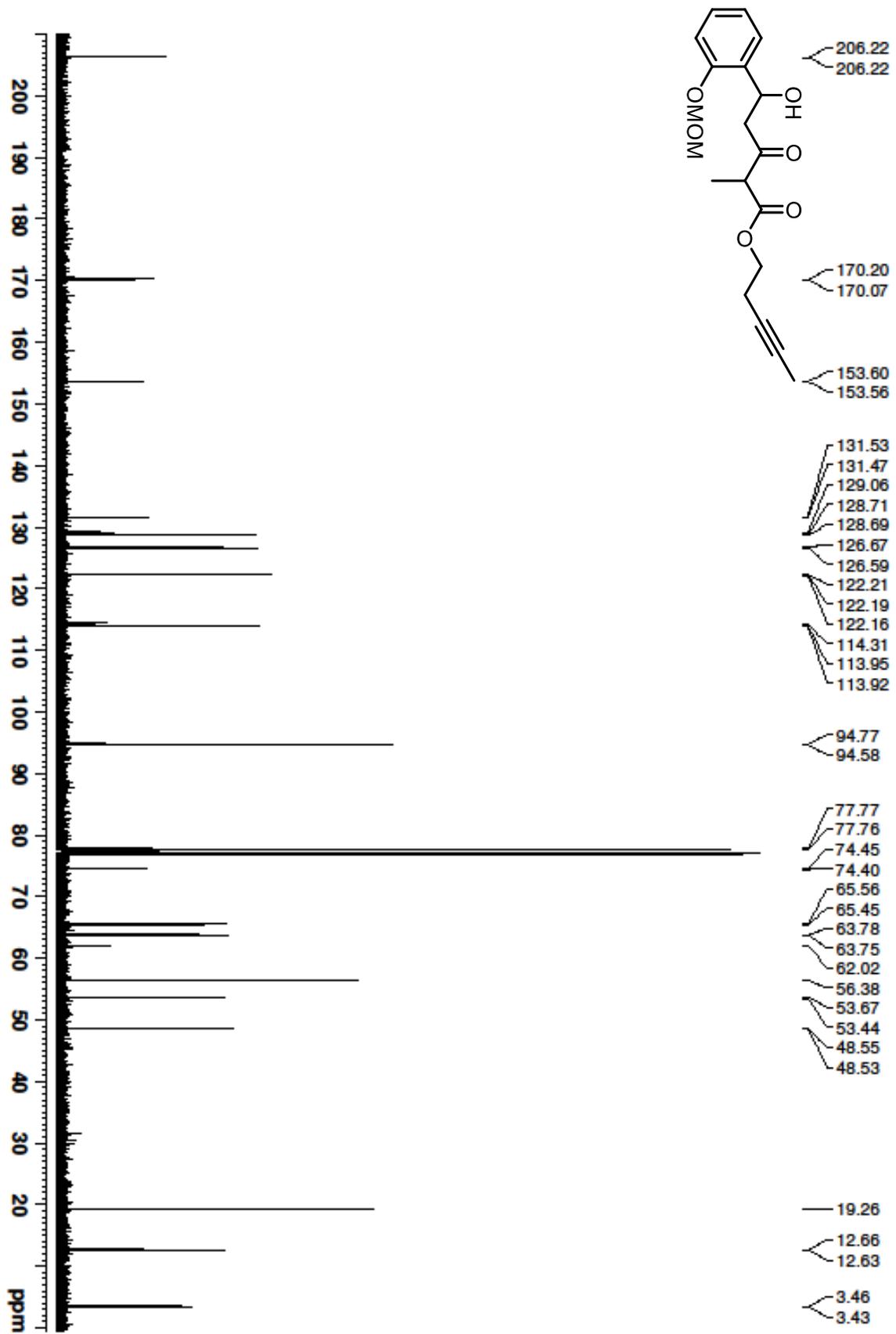
# Spektrenanhang



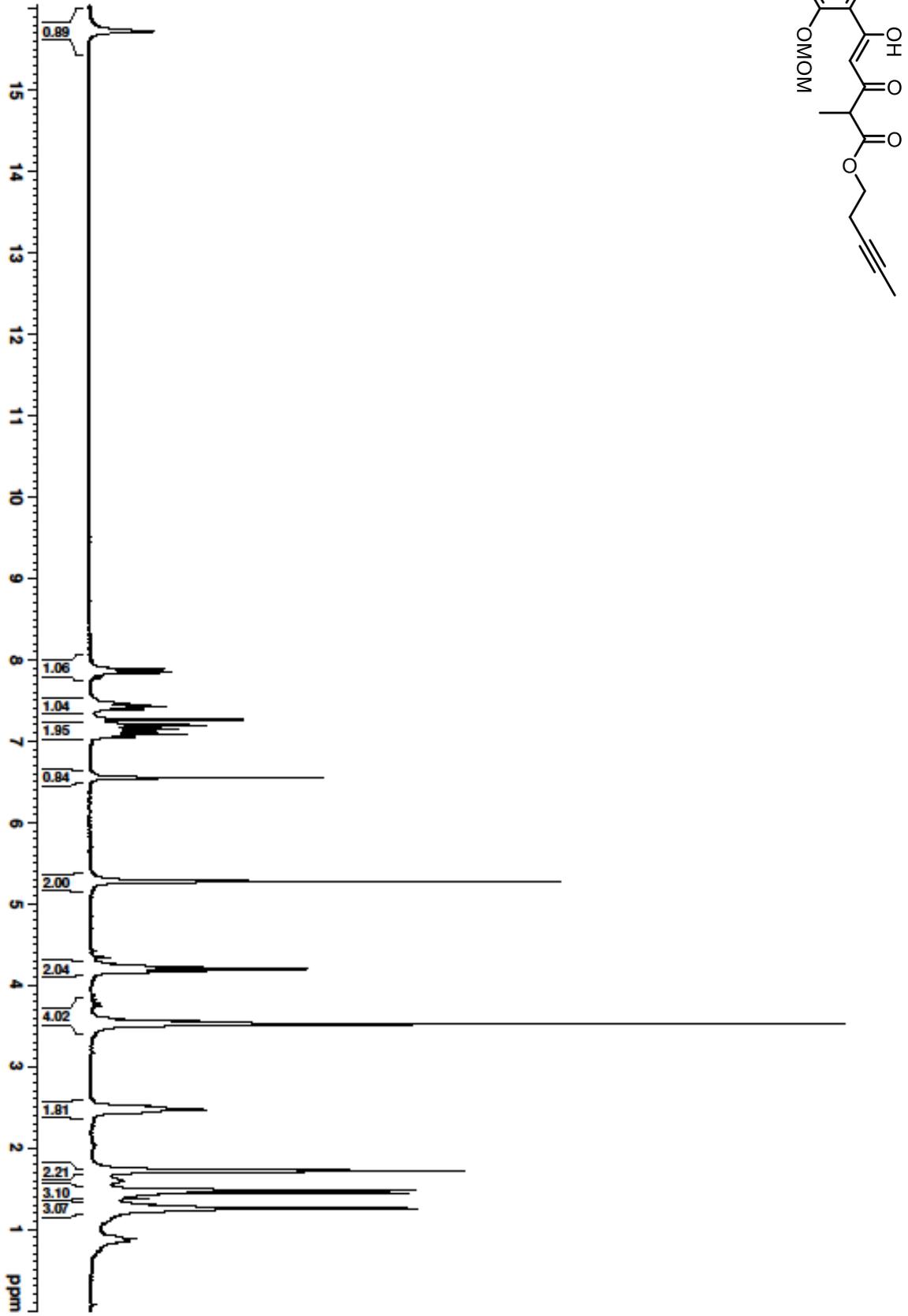
Spektrenanhang



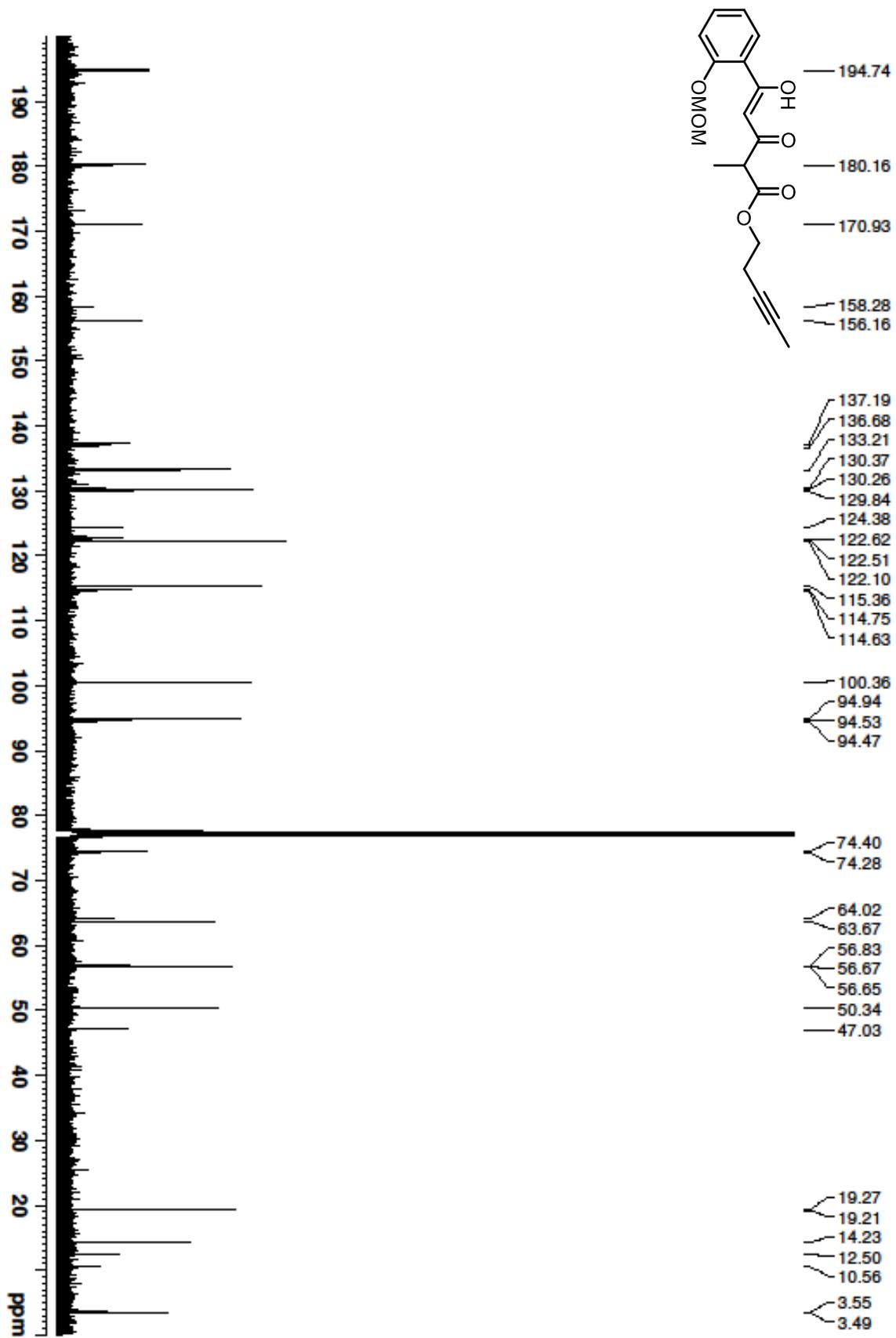
# Spektrenanhang



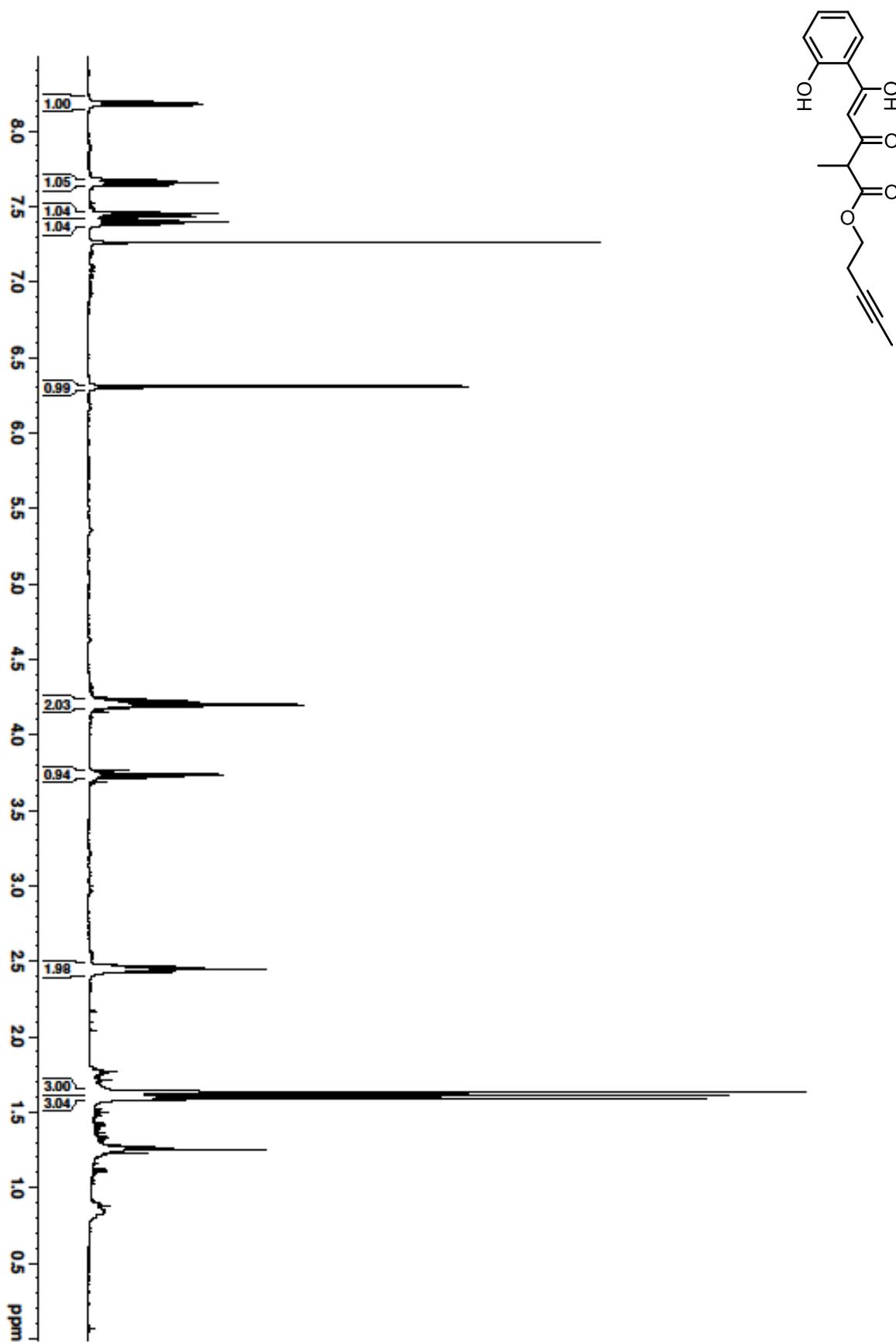
Spektrenanhang



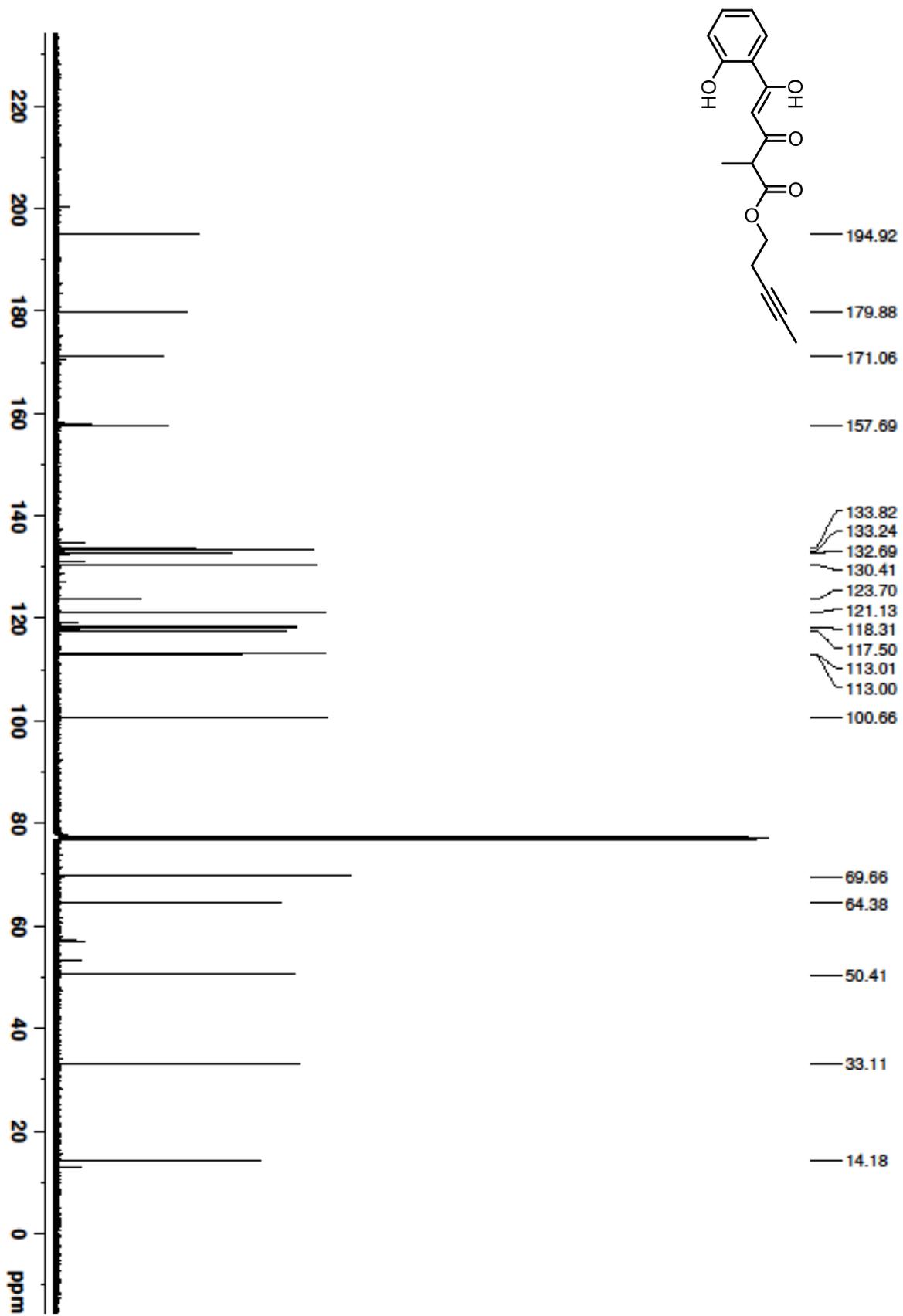
# Spektrenanhang



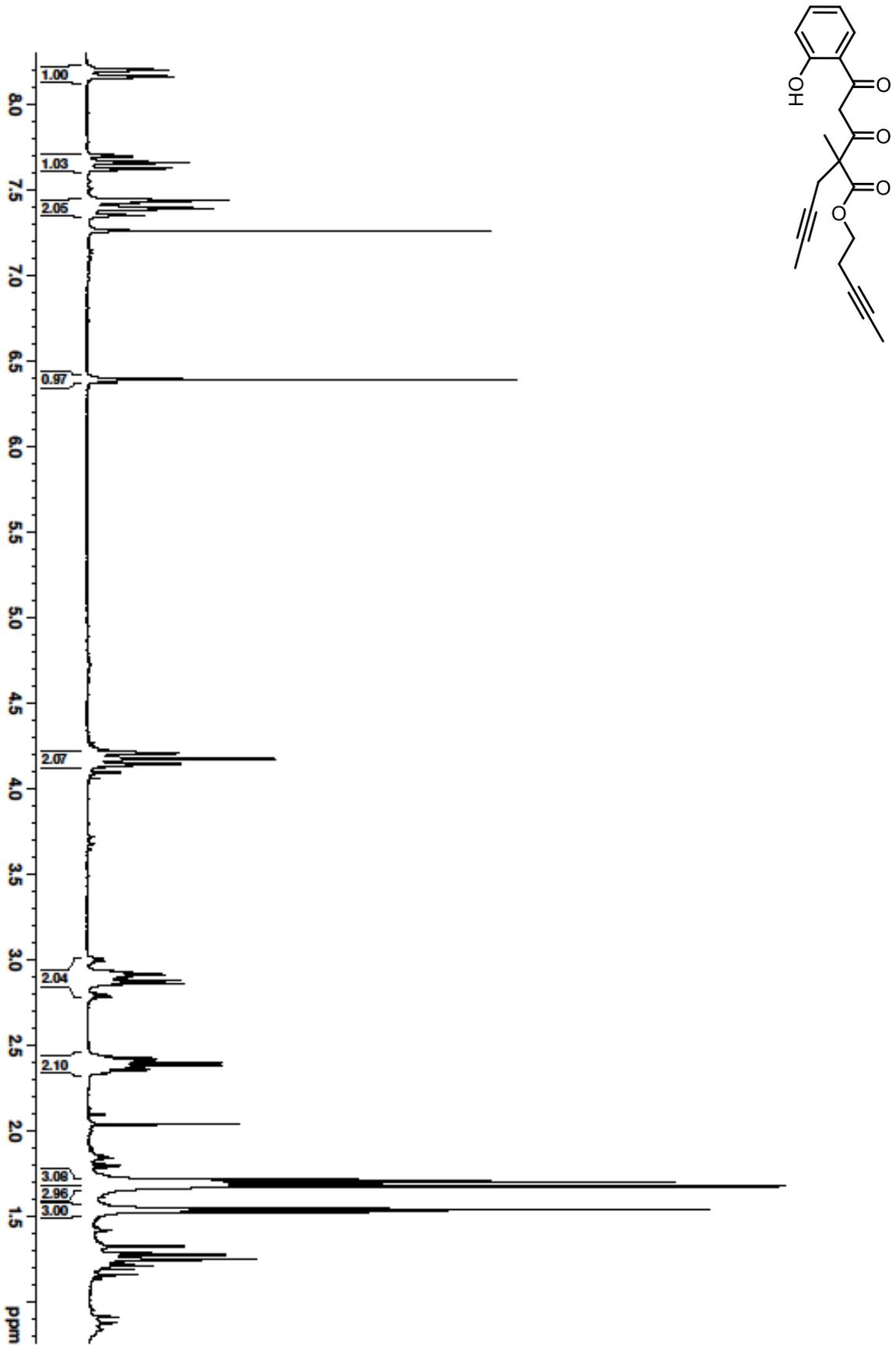
# Spektrenanhang



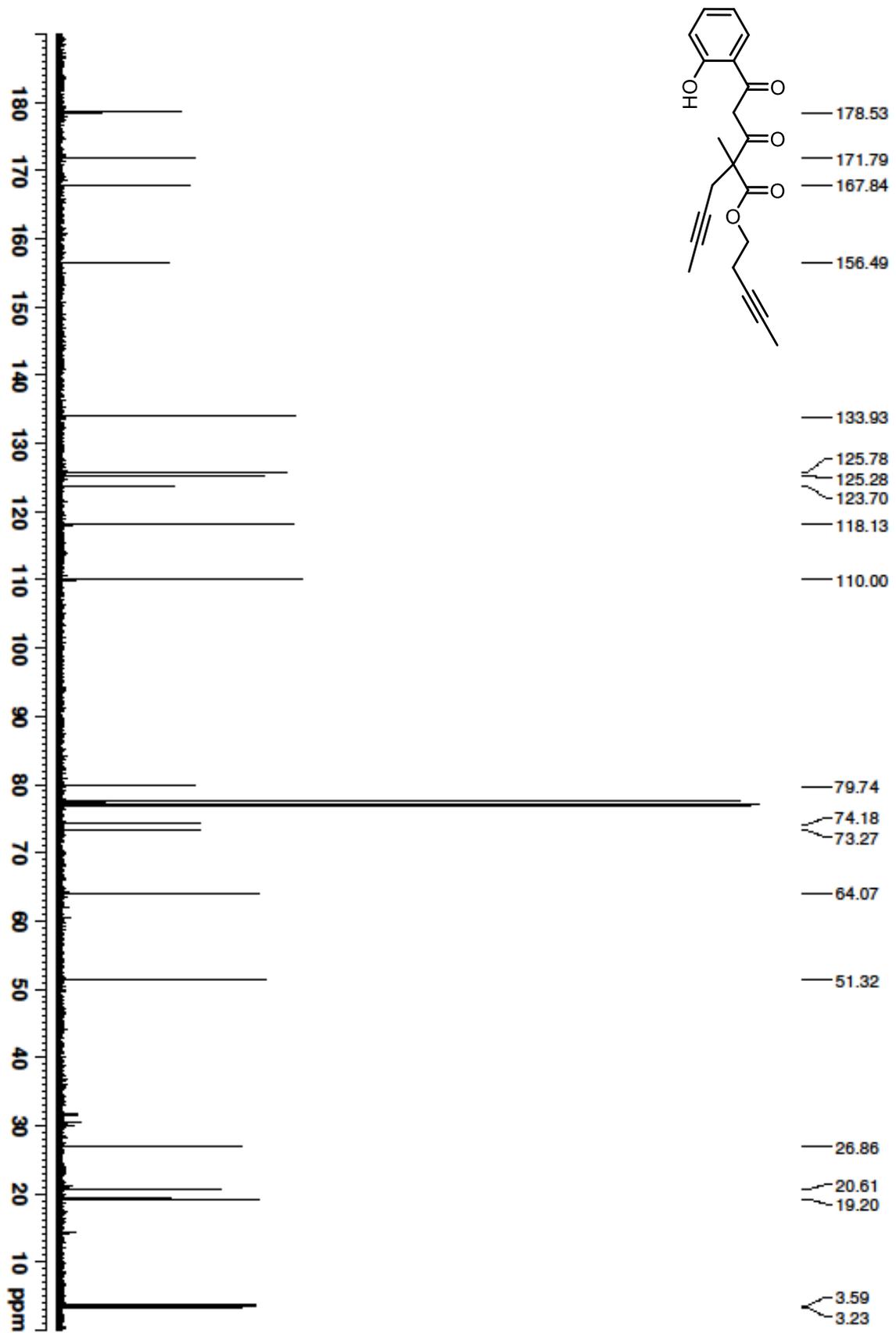
Spektrenanhang



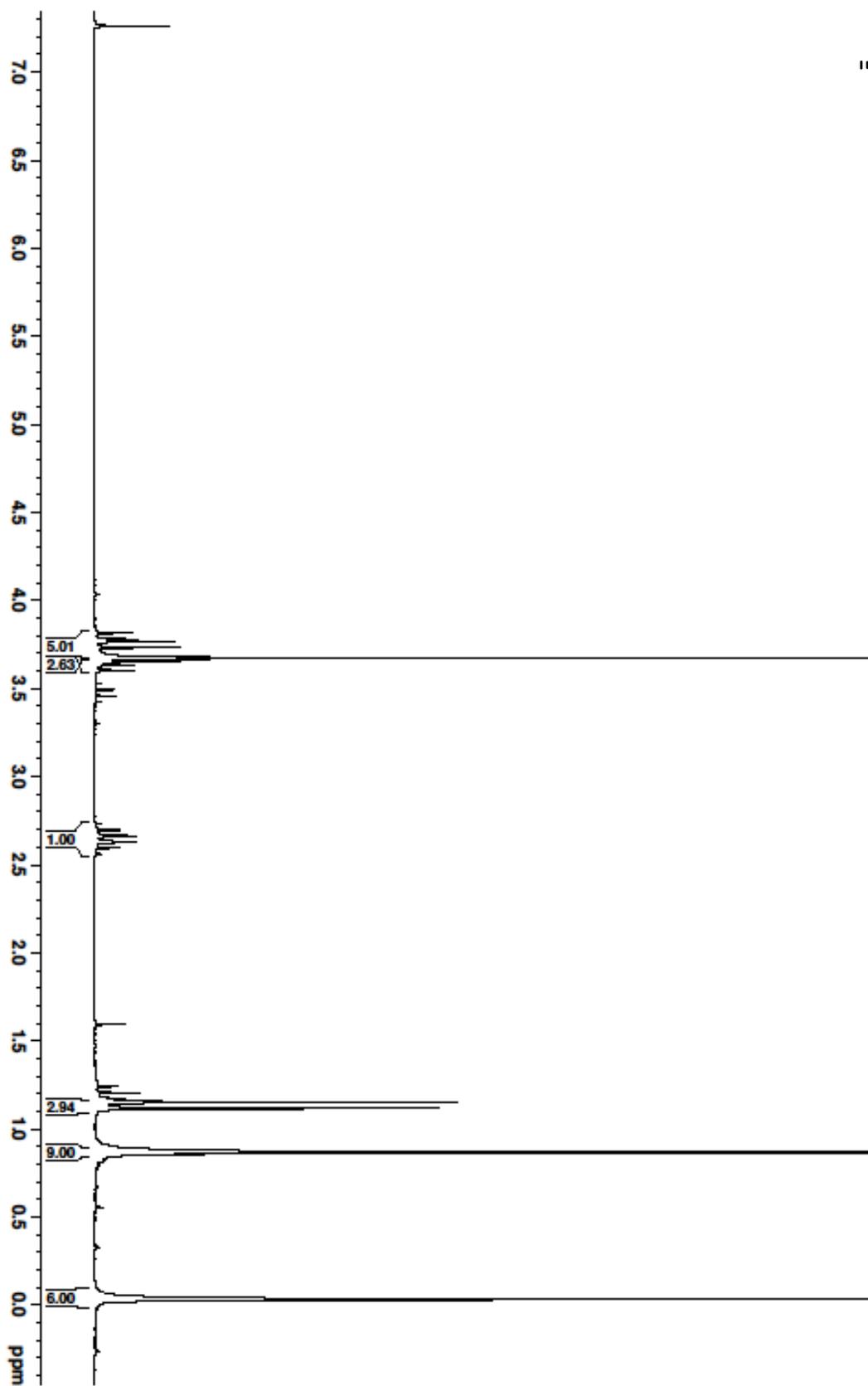
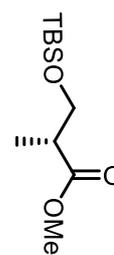
Spektrenanhang



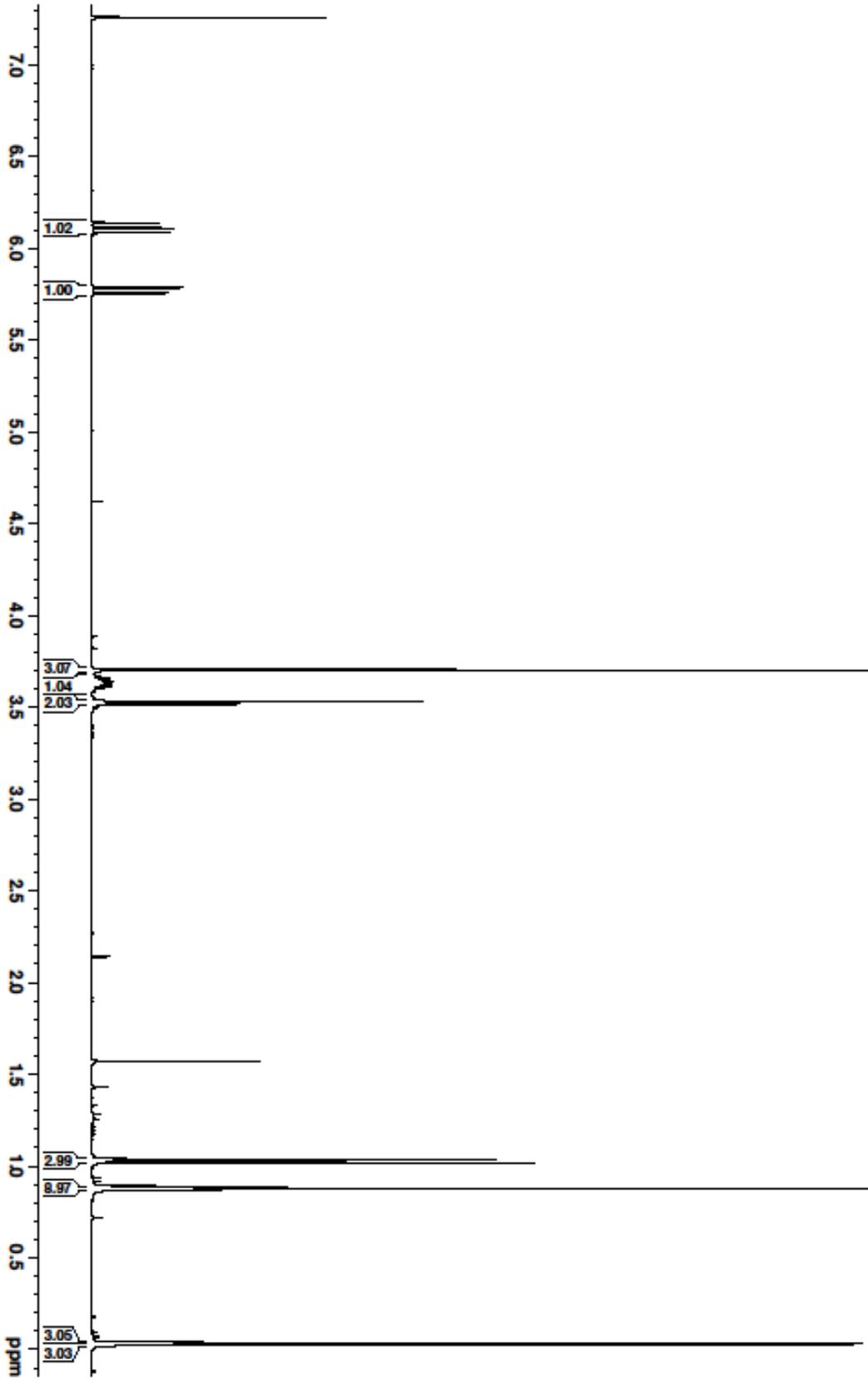
# Spektrenanhang



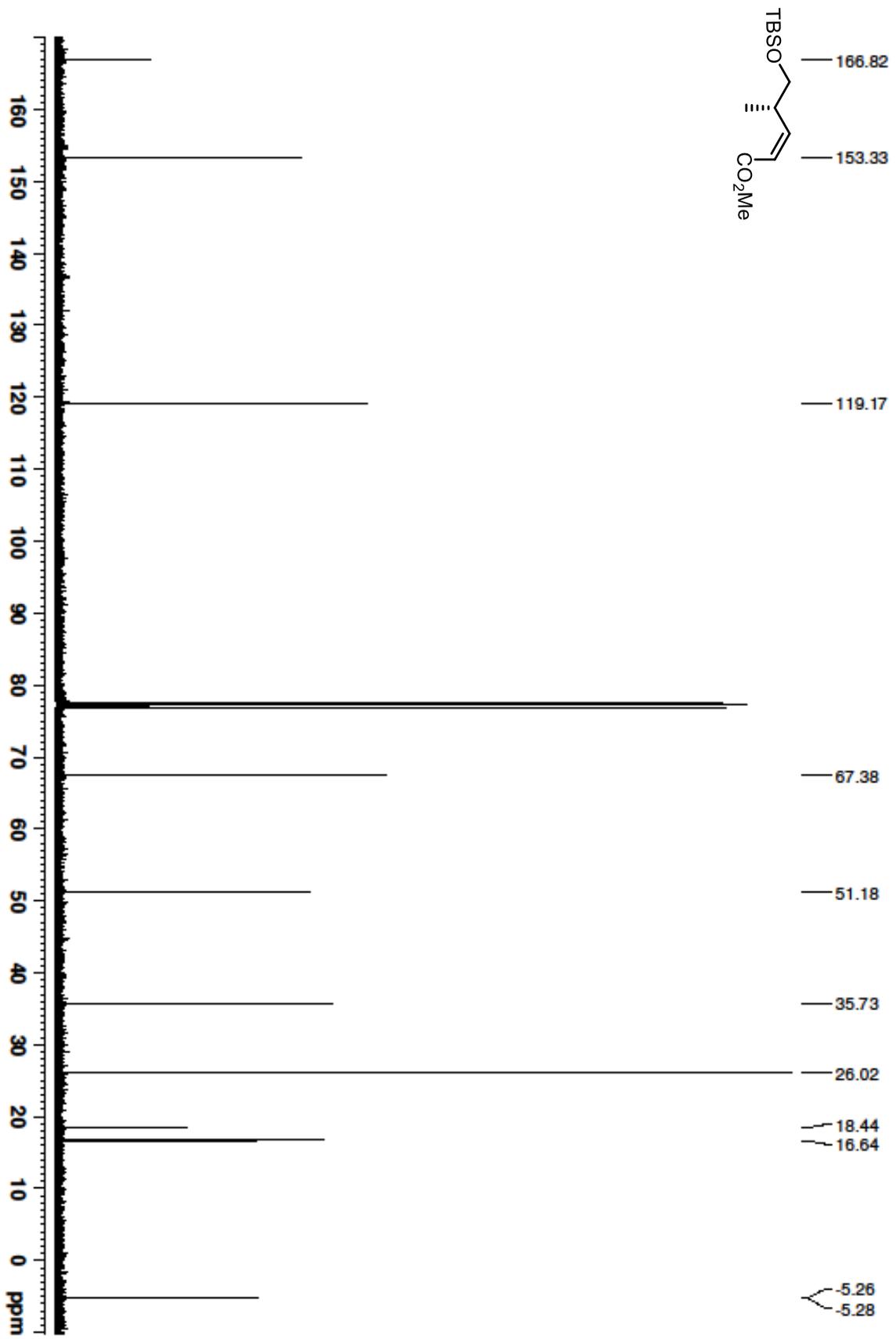
Spektrenanhang



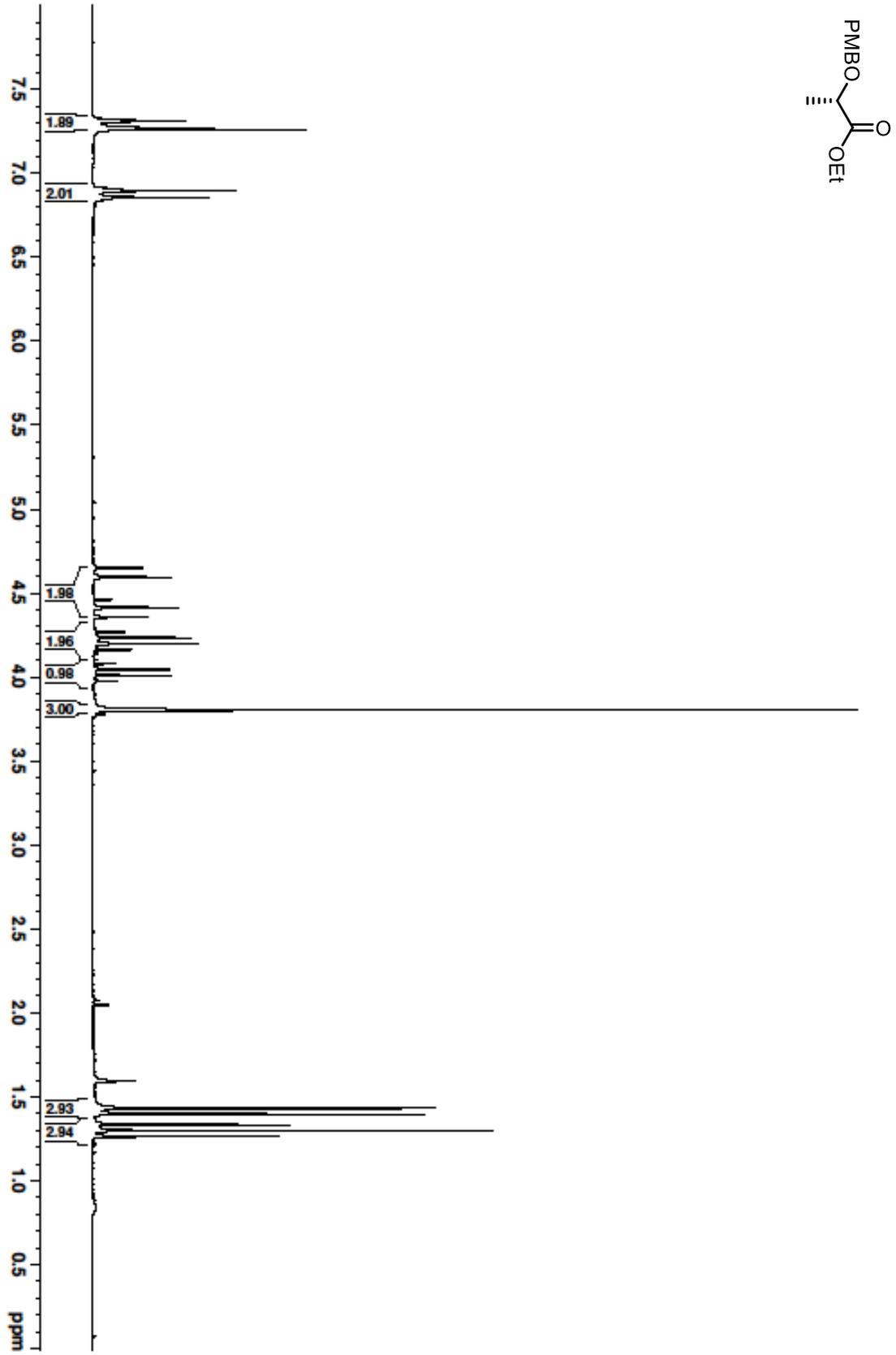
Spektrenanhang



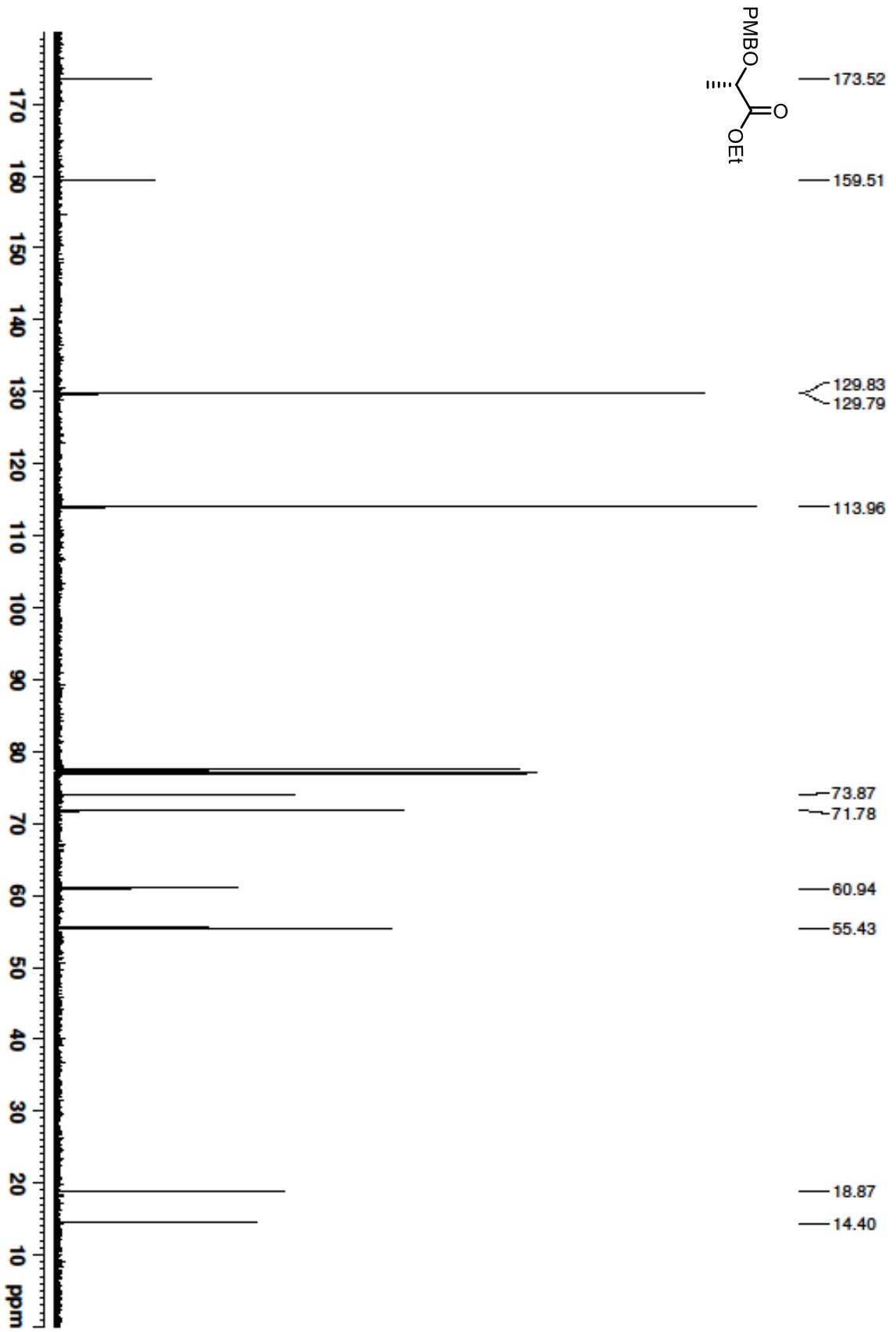
# Spektrenanhang



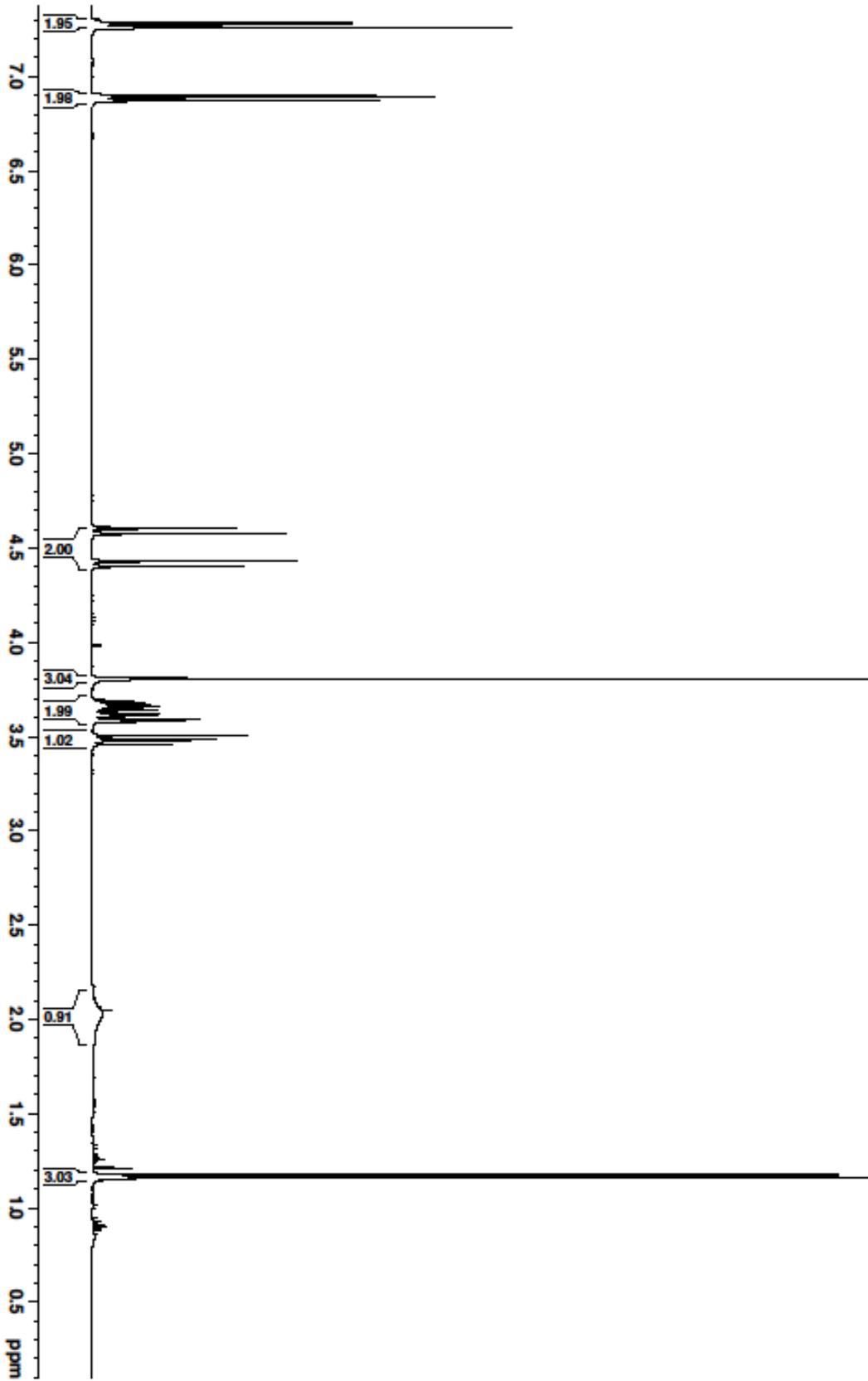
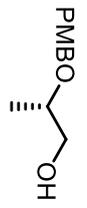
Spektrenanhang



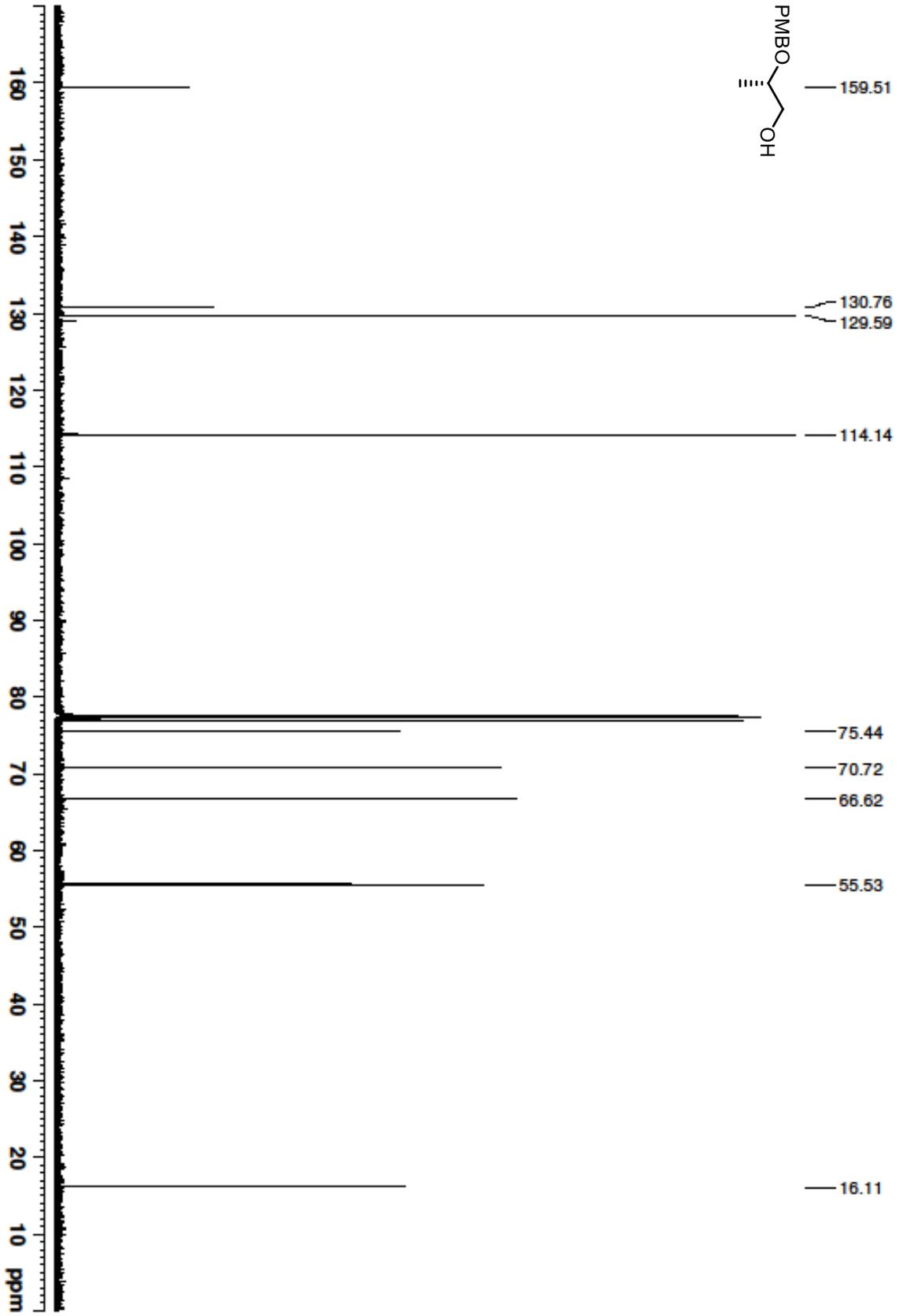
# Spektrenanhang



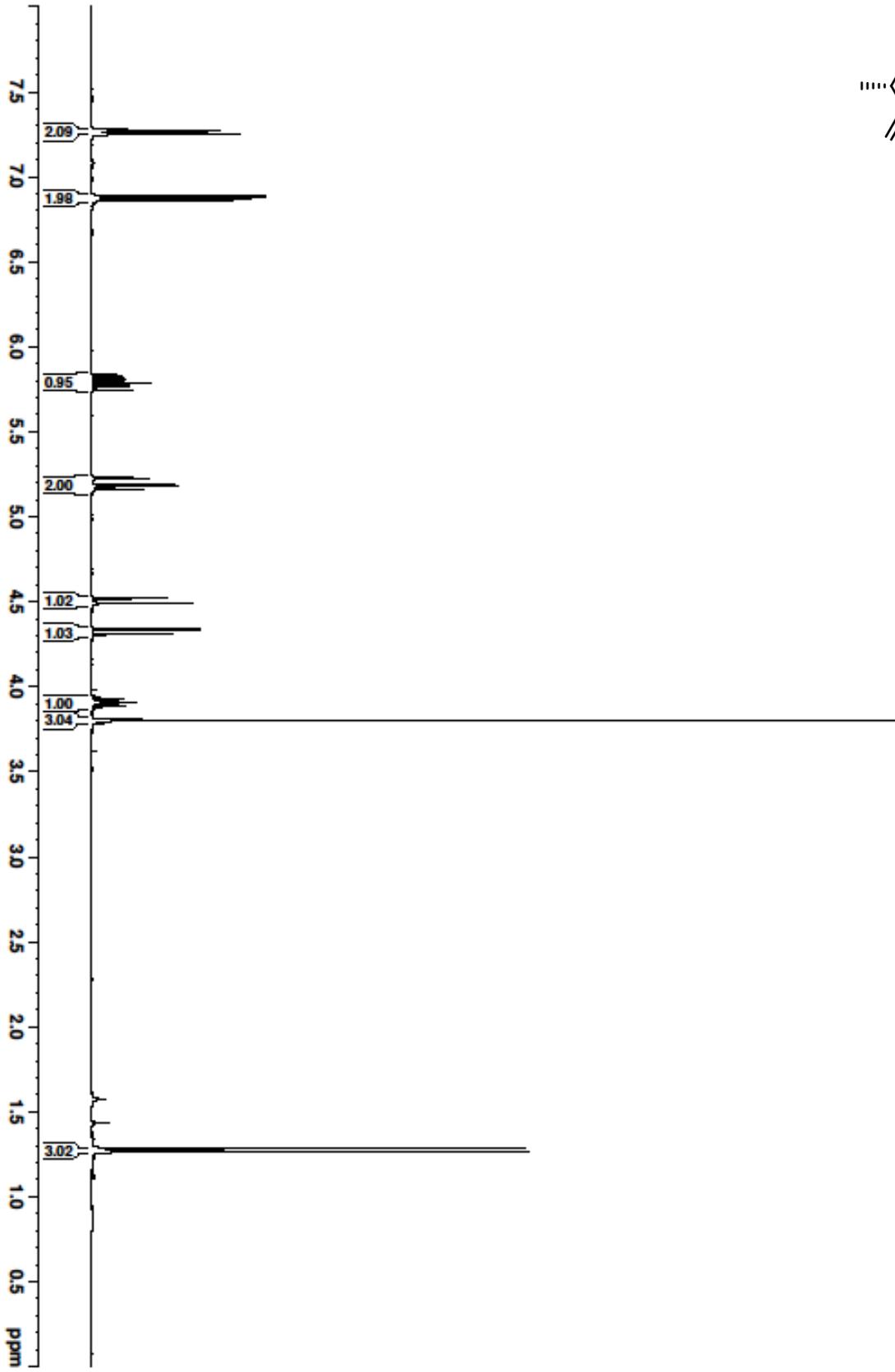
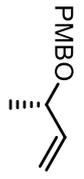
Spektrenanhang



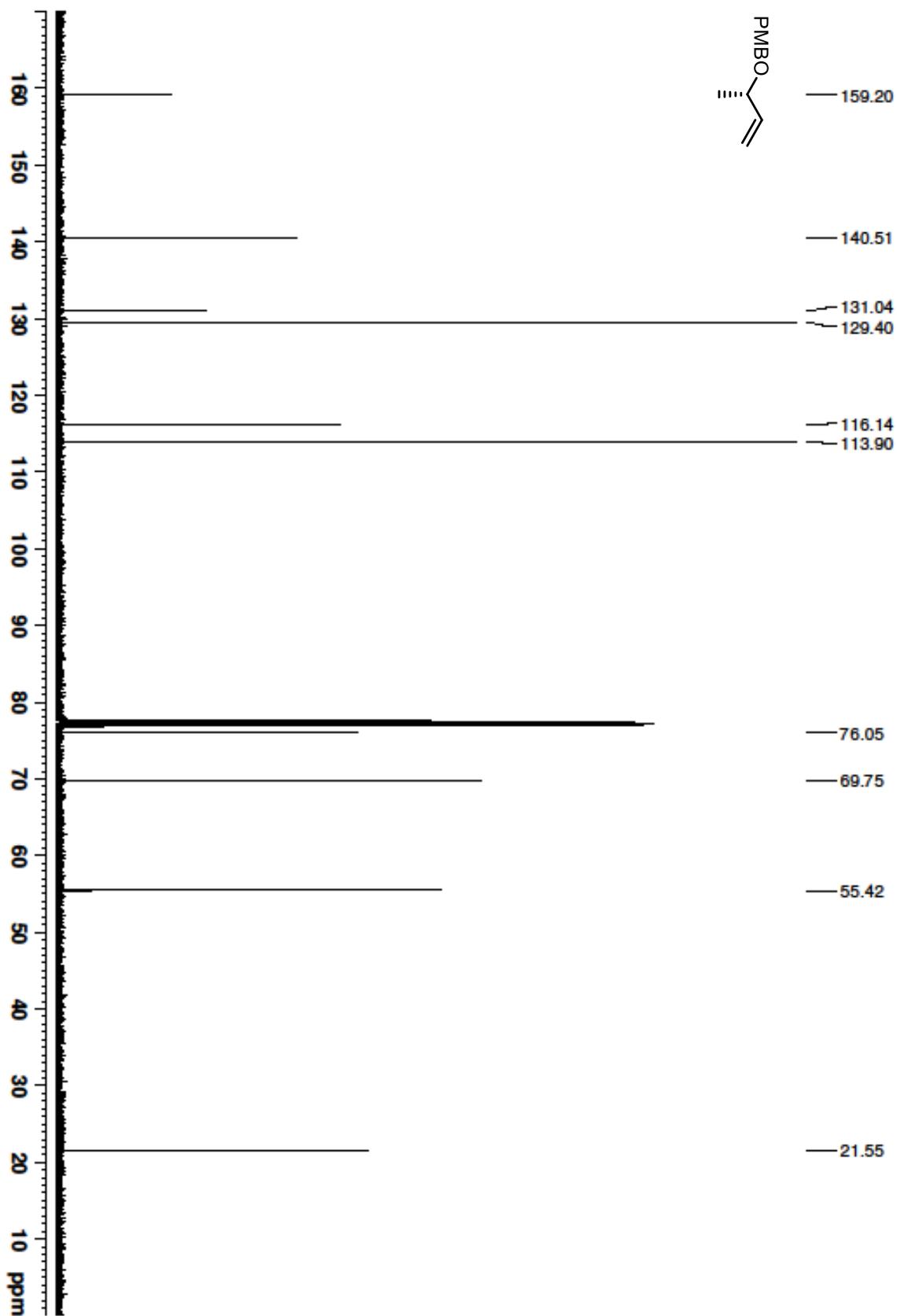
# Spektrenanhang



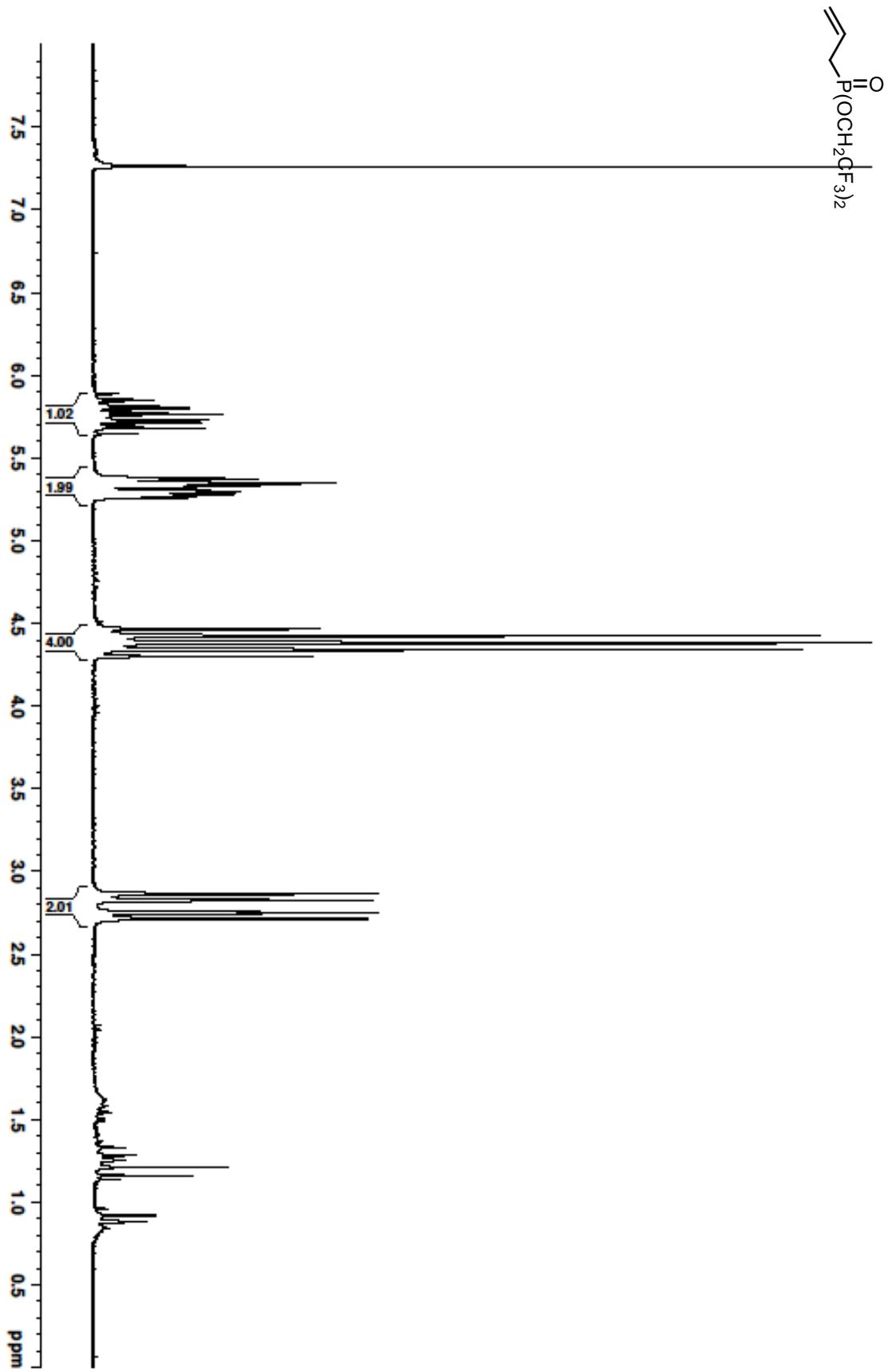
Spektrenanhang



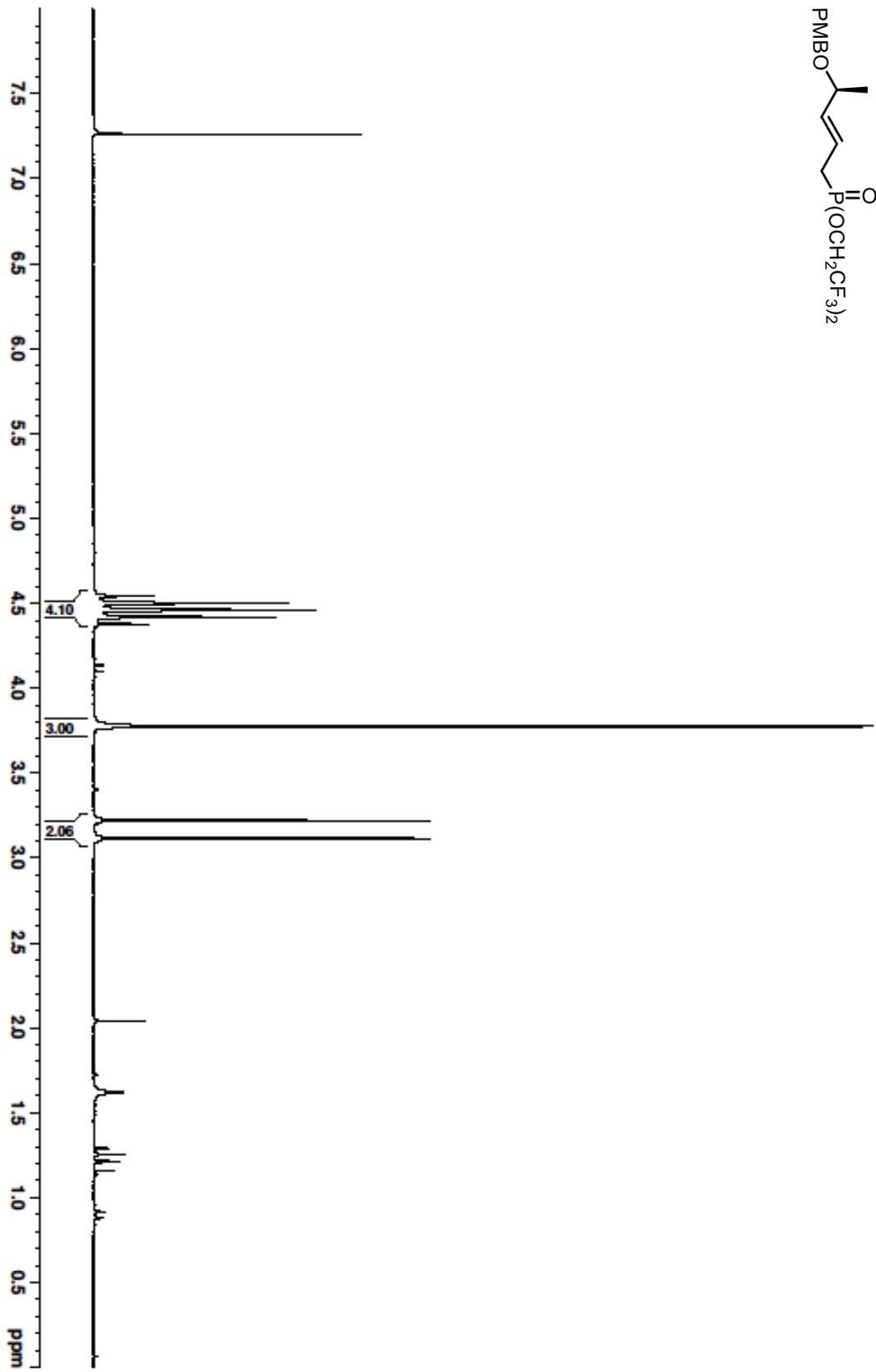
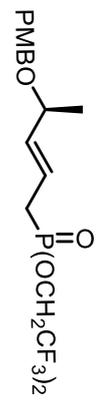
# Spektrenanhang



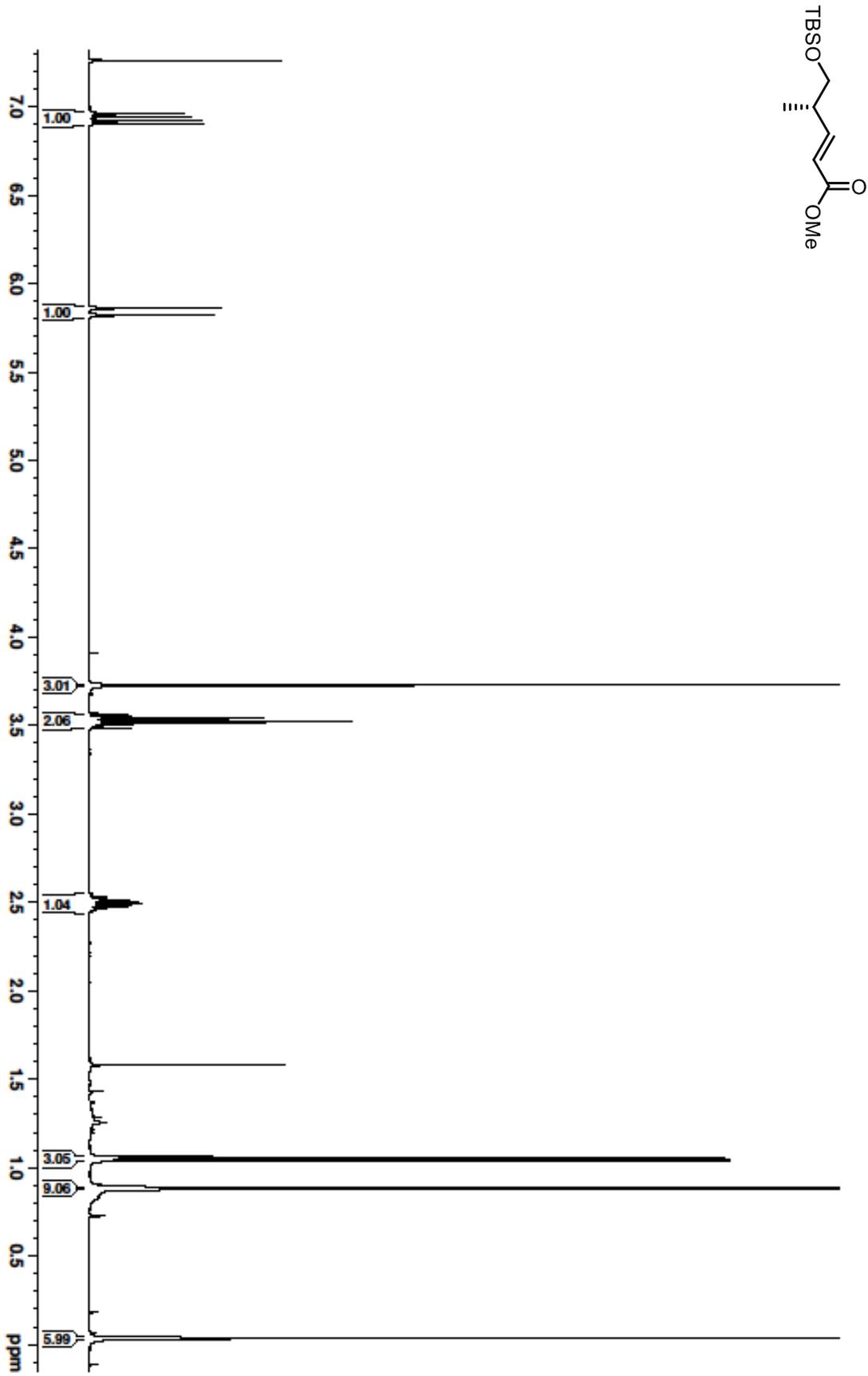
Spektrenanhang



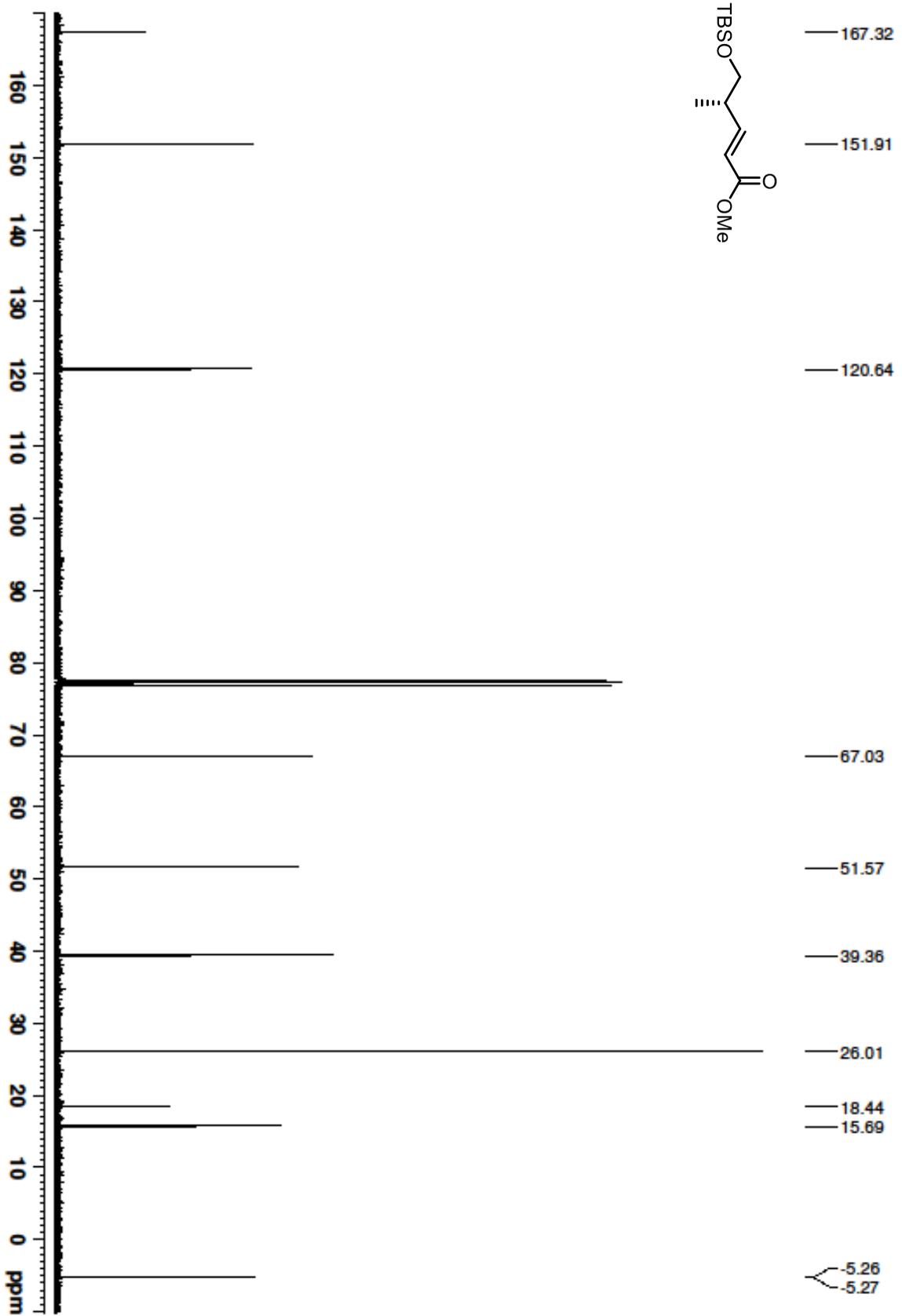
Spektrenanhang



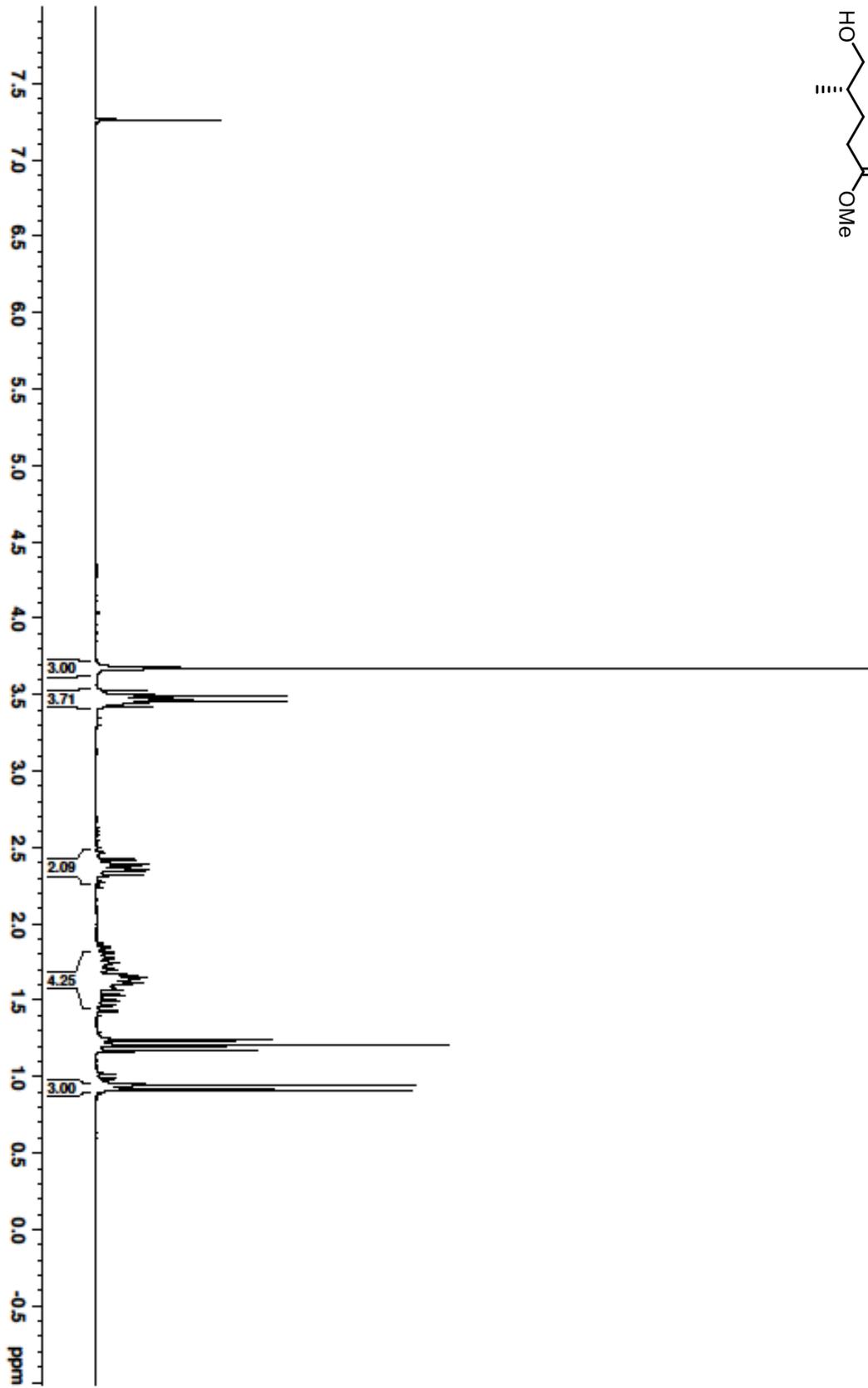
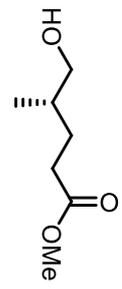
Spektrenanhang



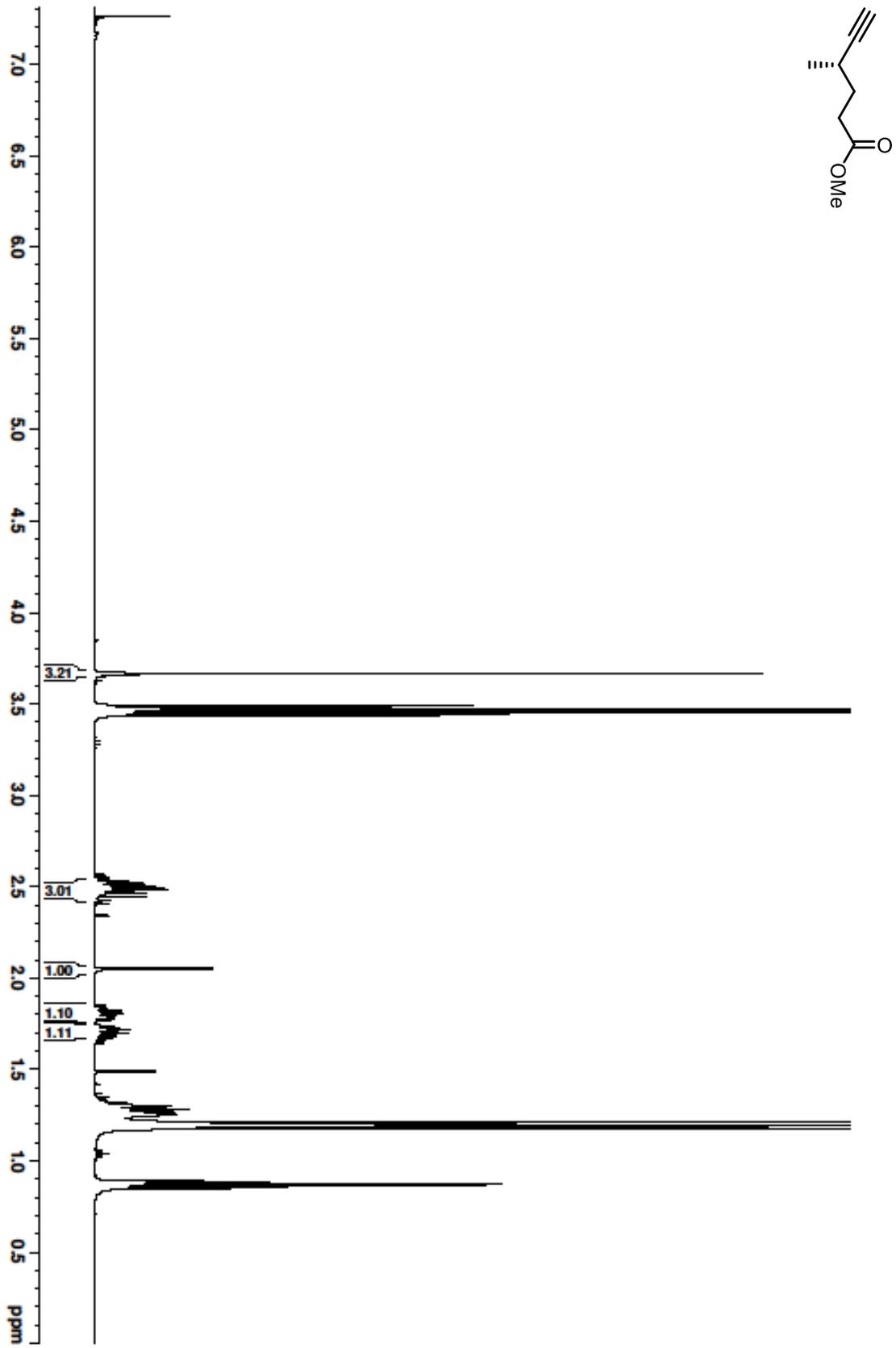
Spektrenanhang



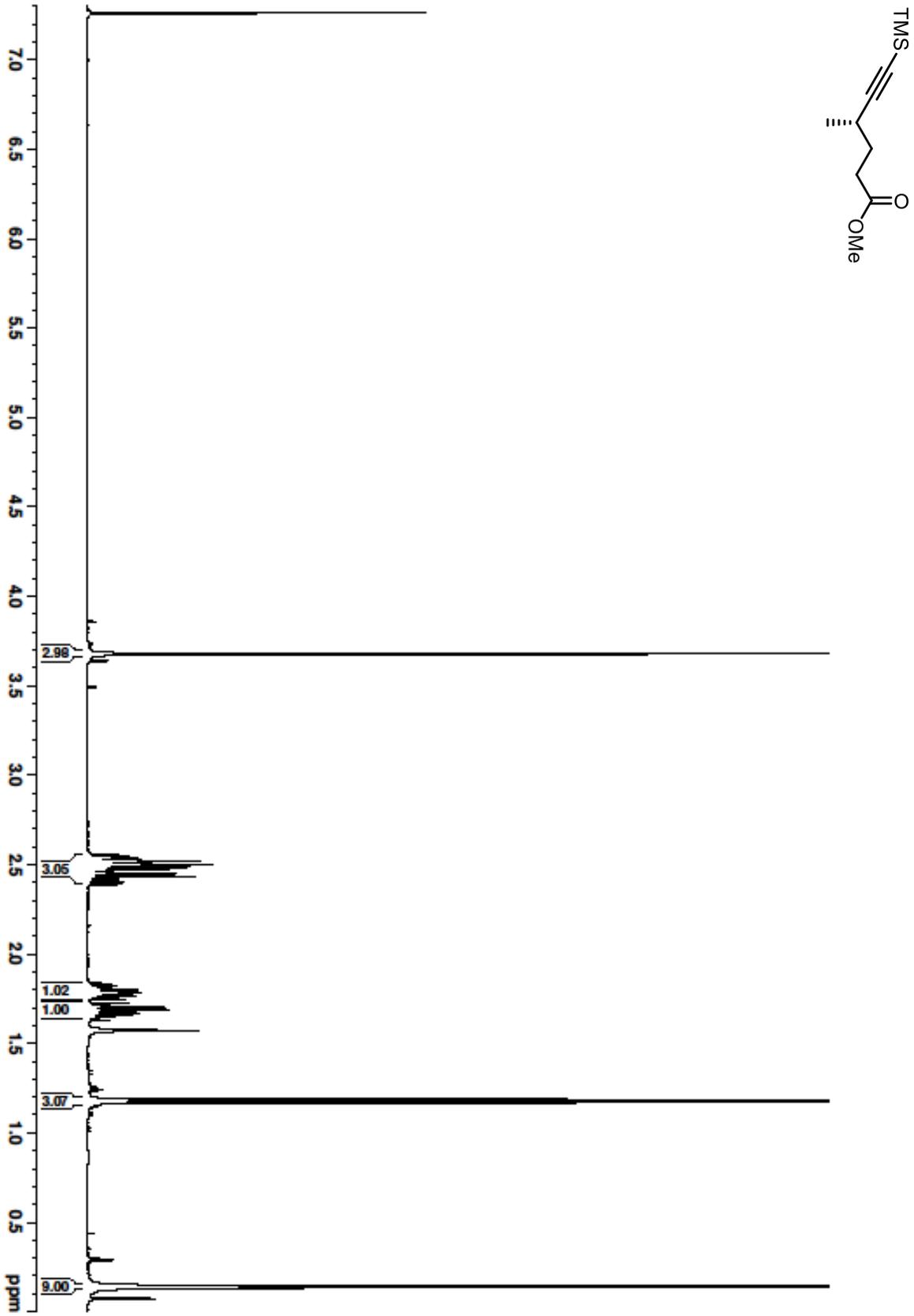
Spektrenanhang



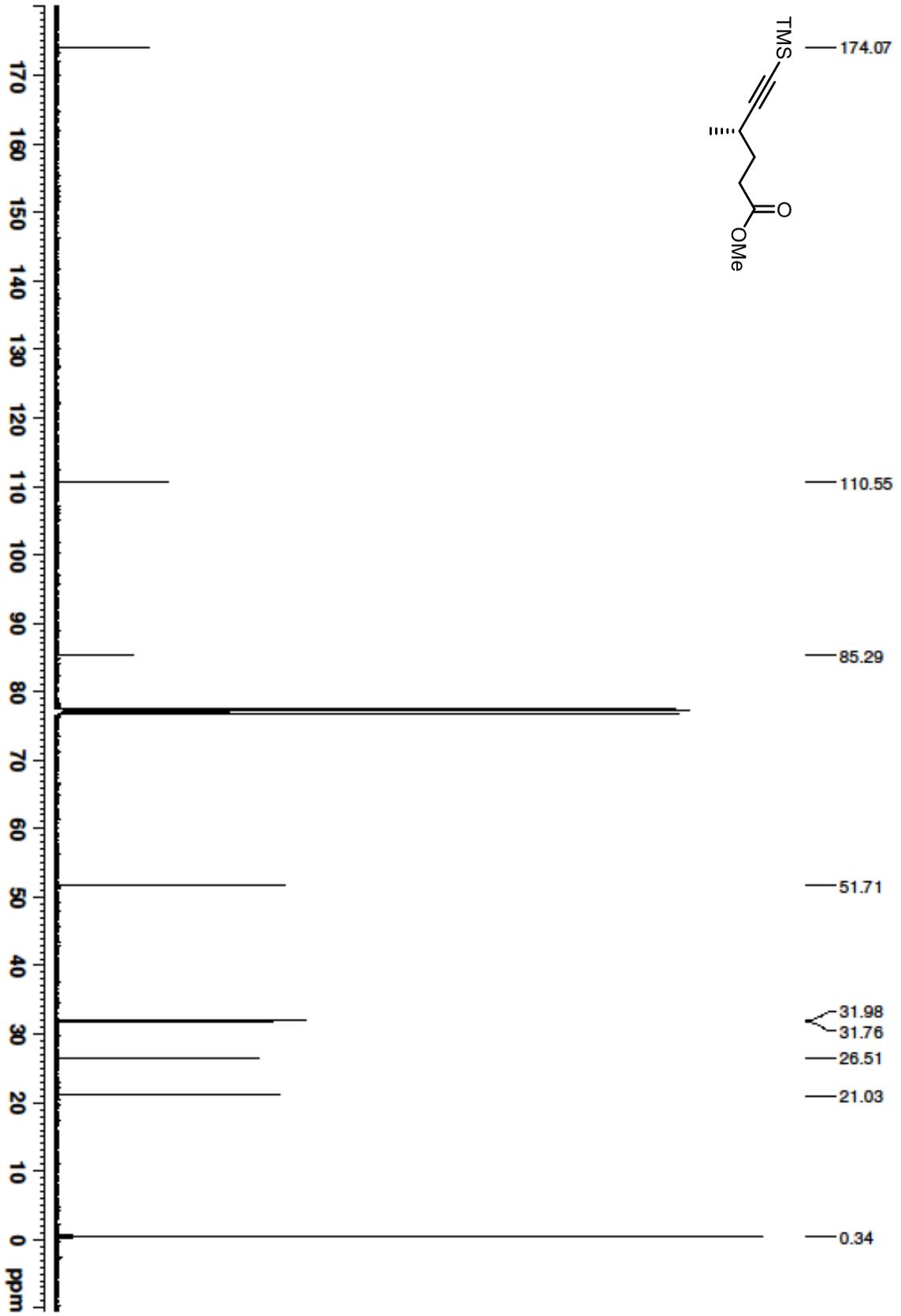
Spektrenanhang



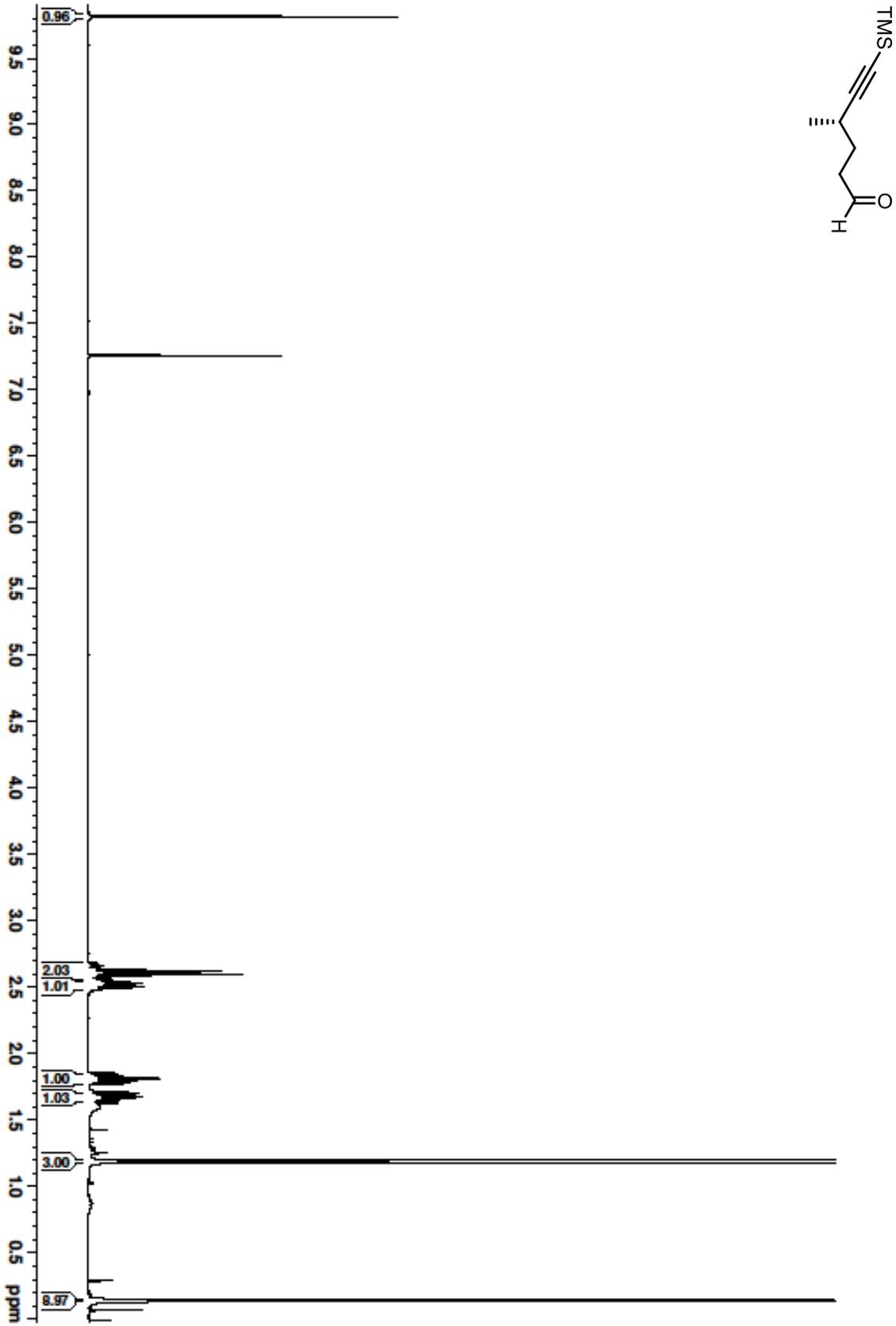
Spektrenanhang



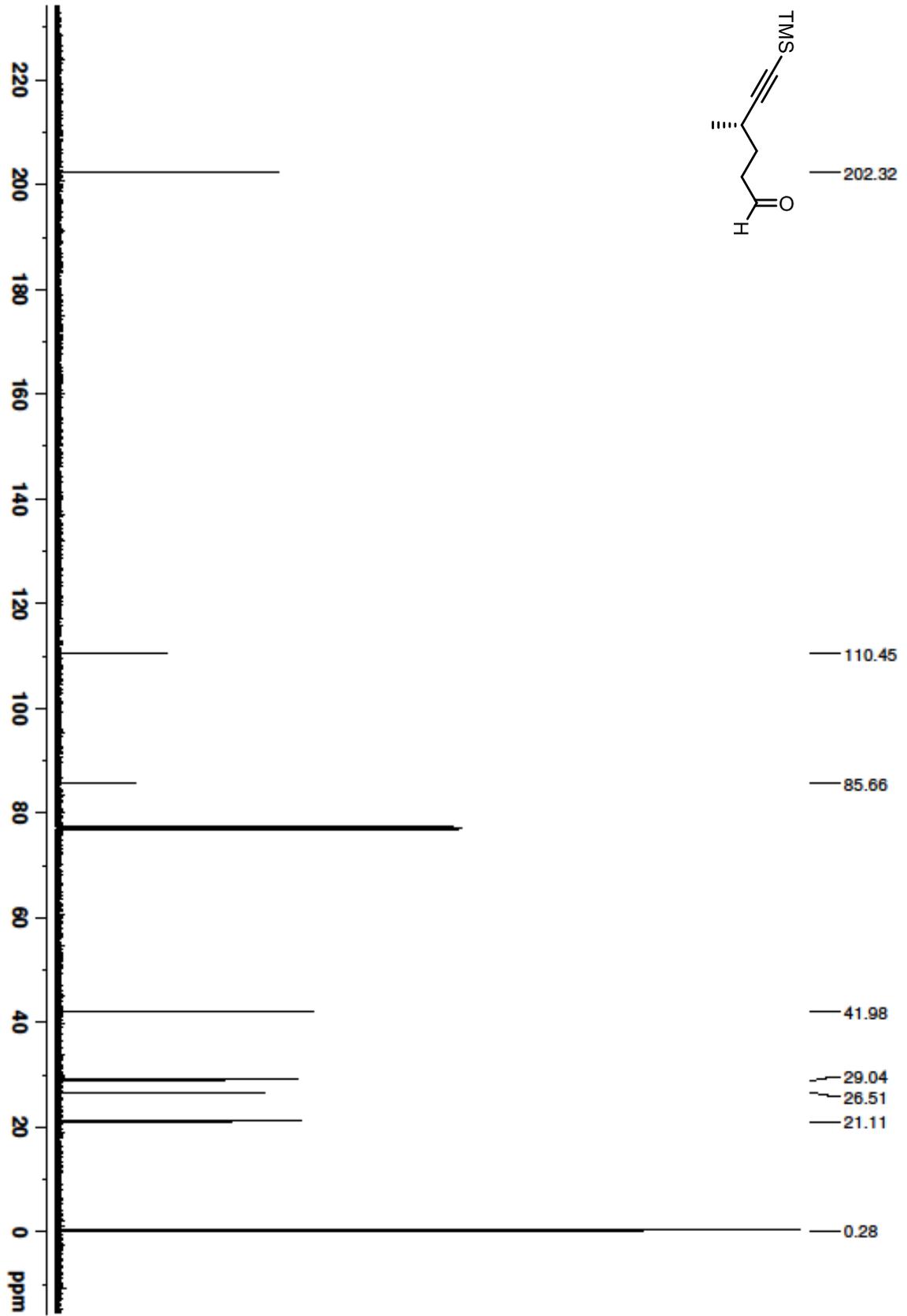
Spektrenanhang



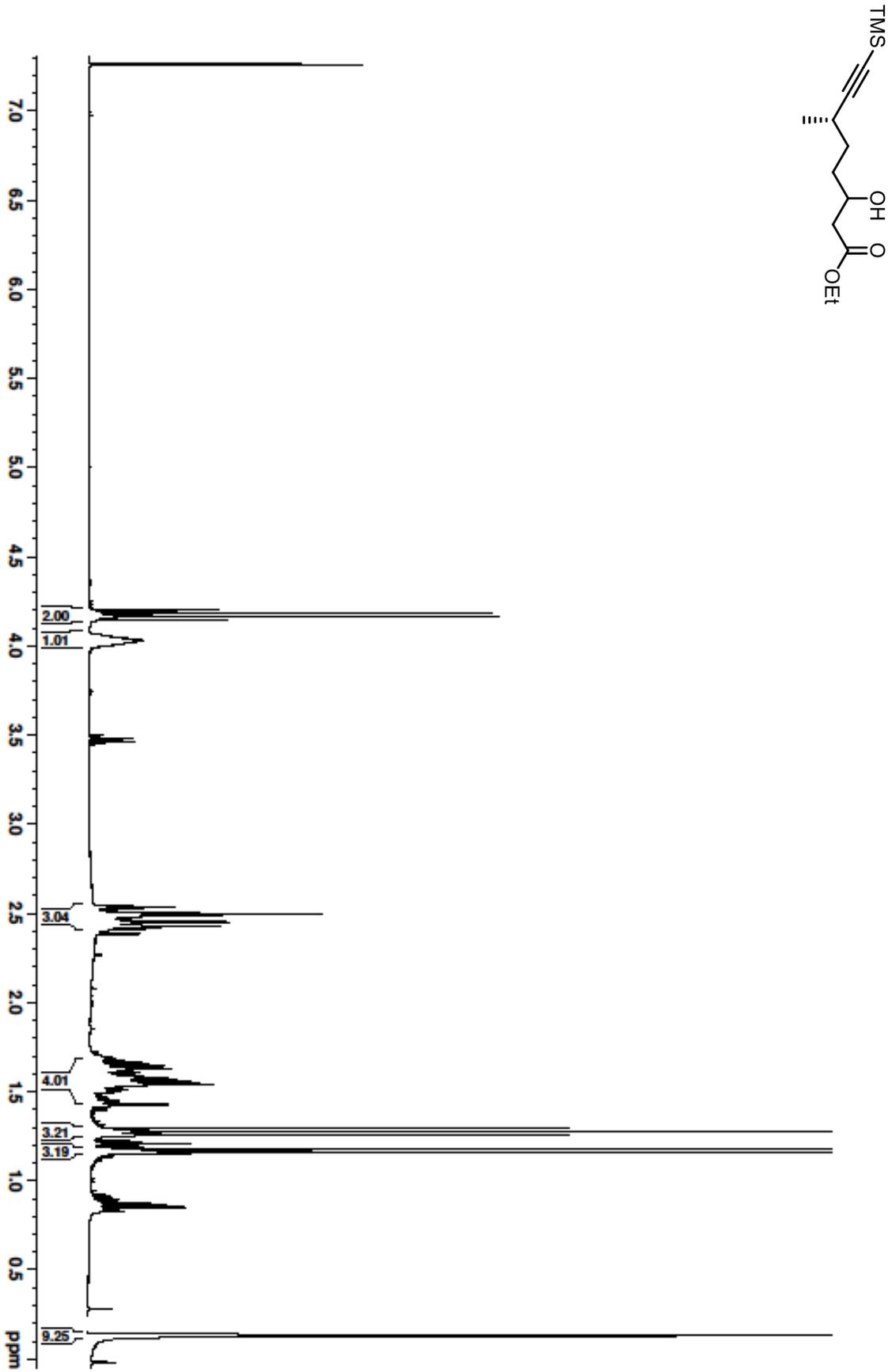
Spektrenanhang



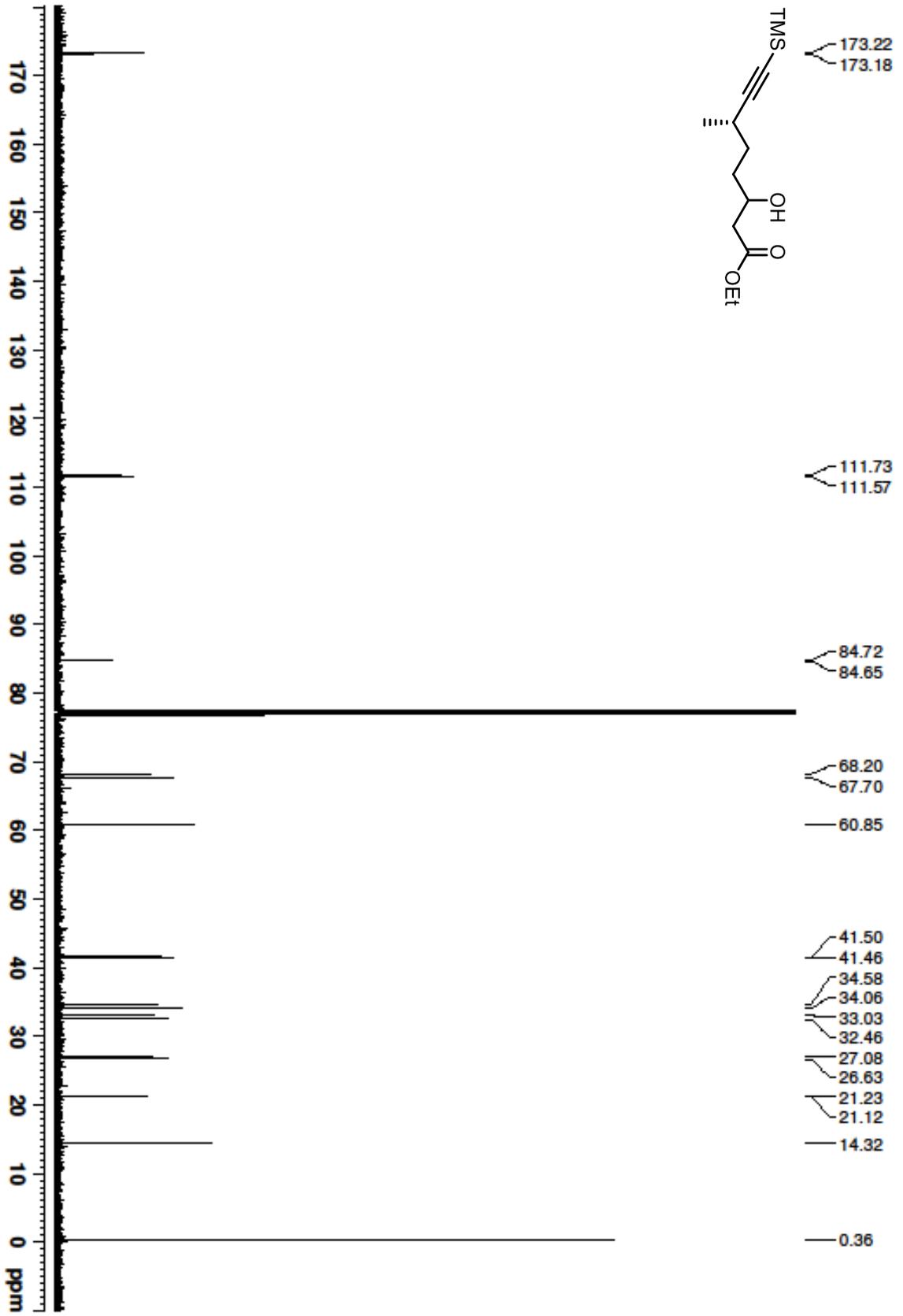
Spektrenanhang



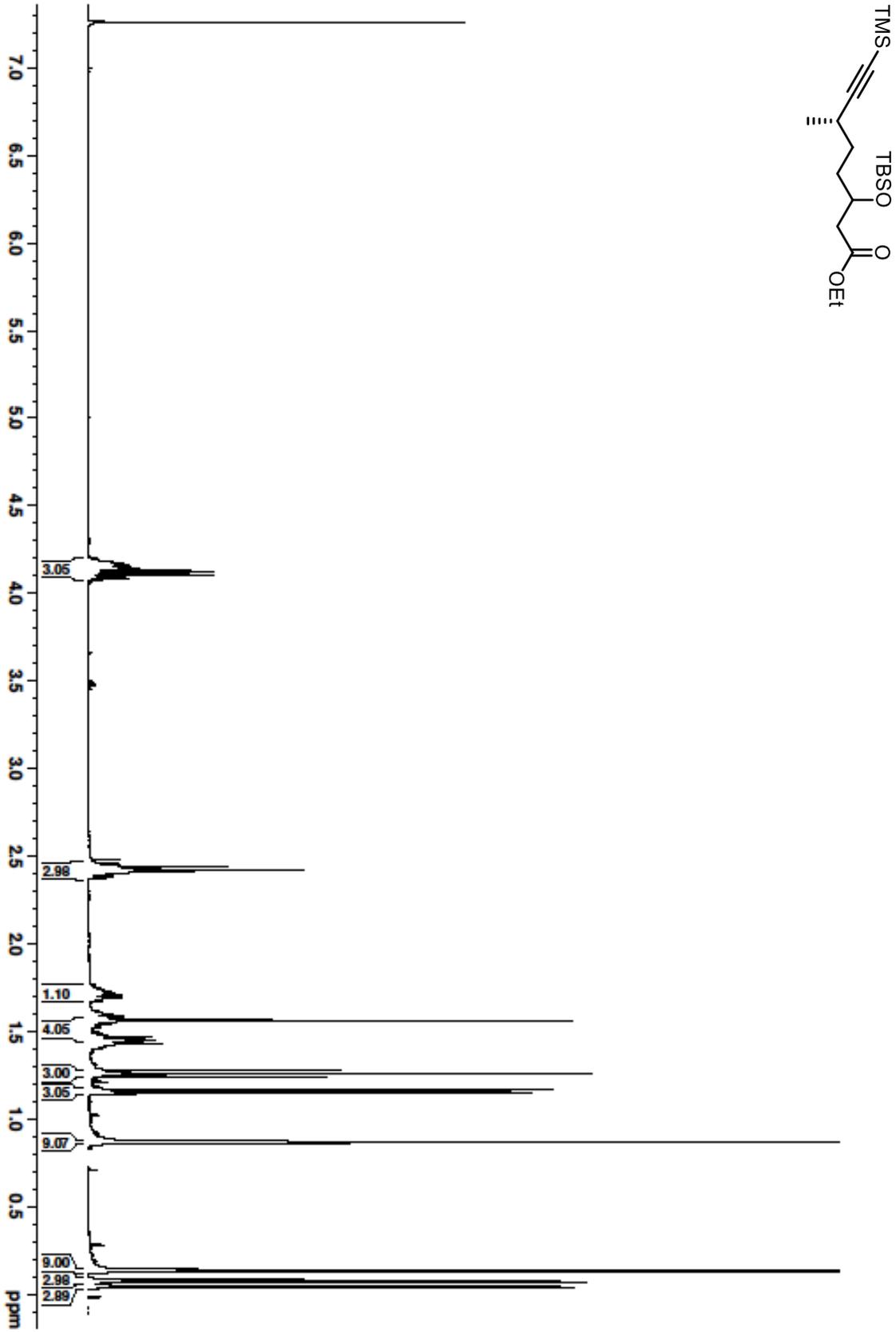
Spektrenanhang



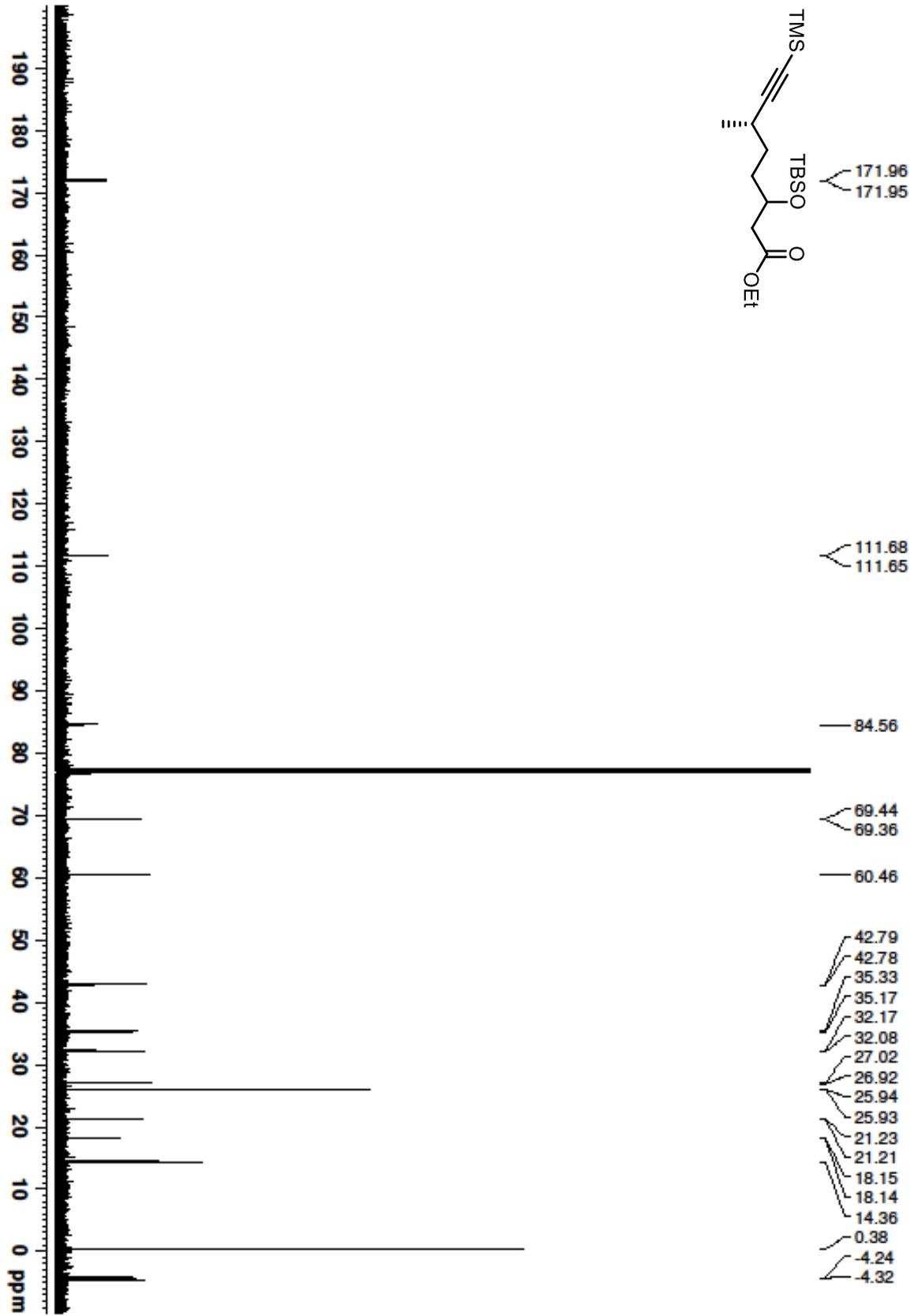
Spektrenanhang



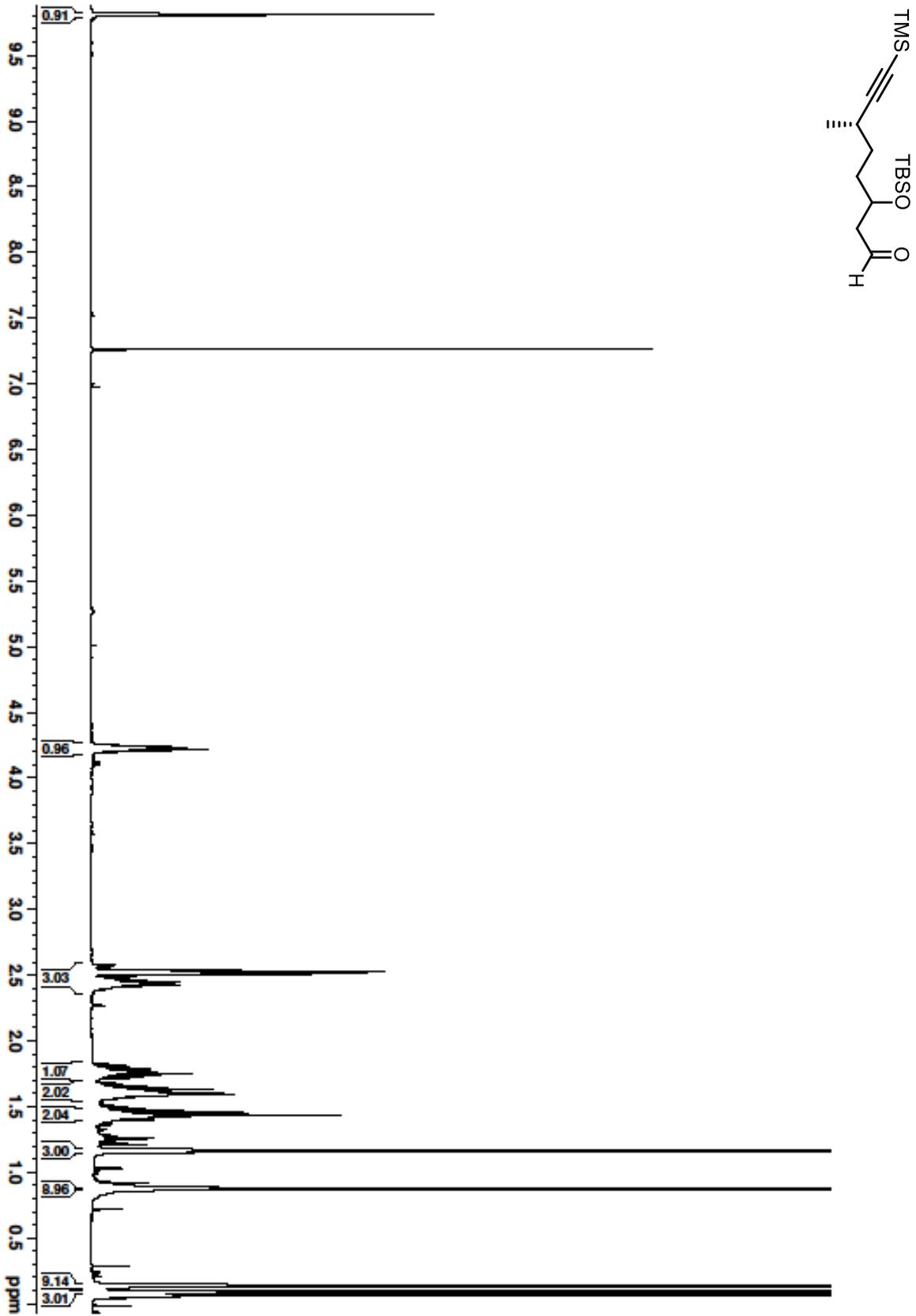
Spektrenanhang



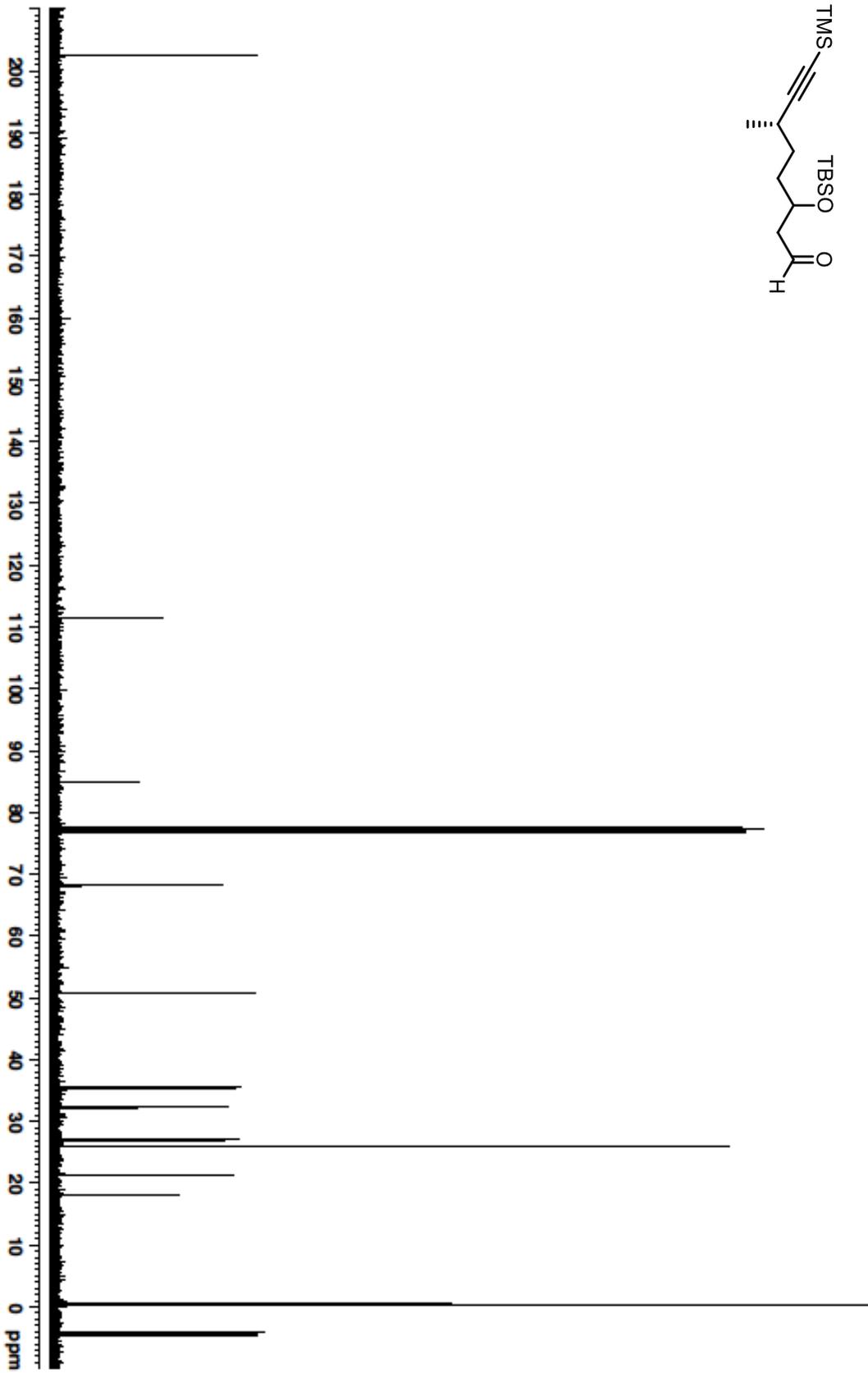
Spektrenanhang



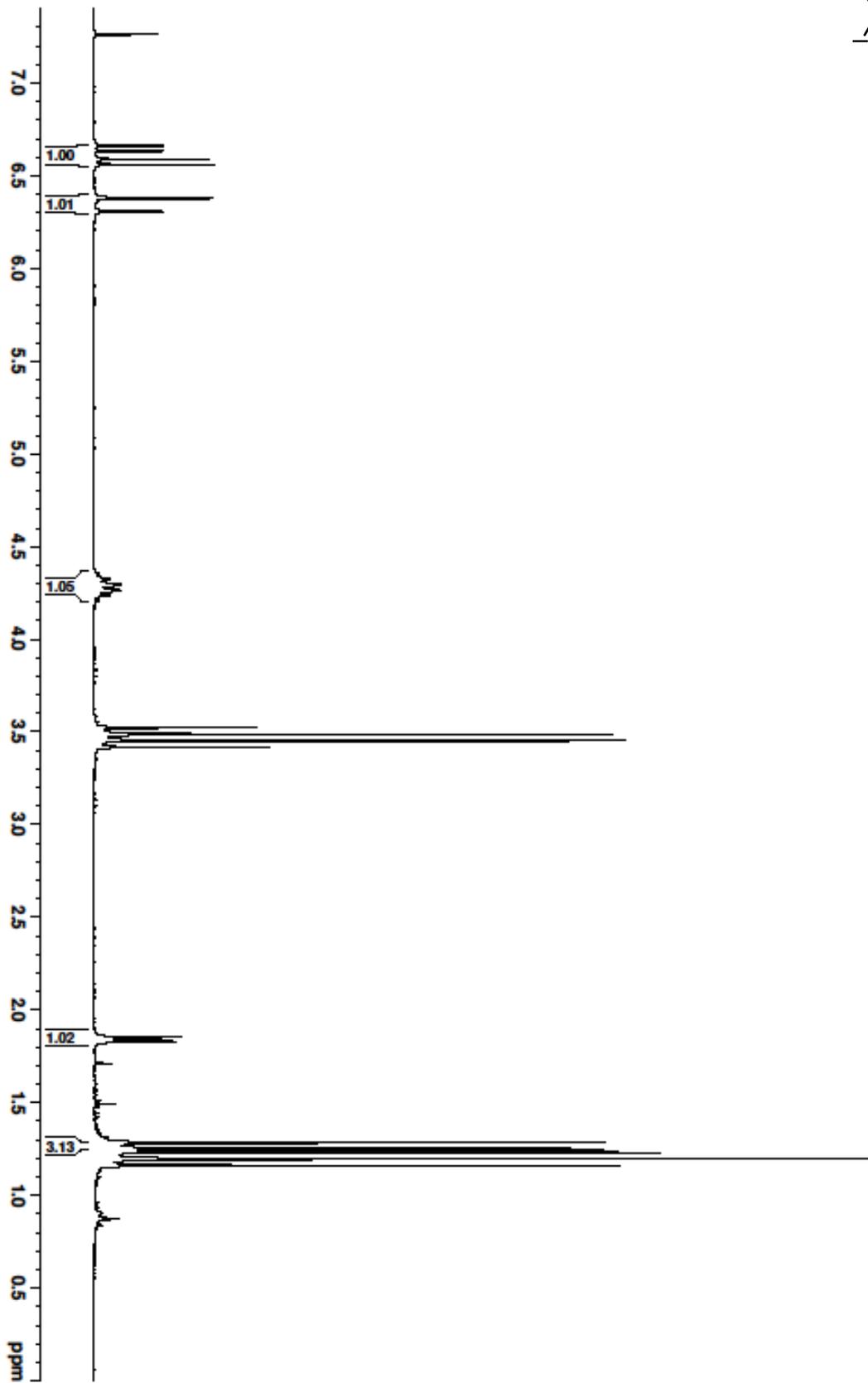
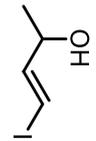
Spektrenanhang



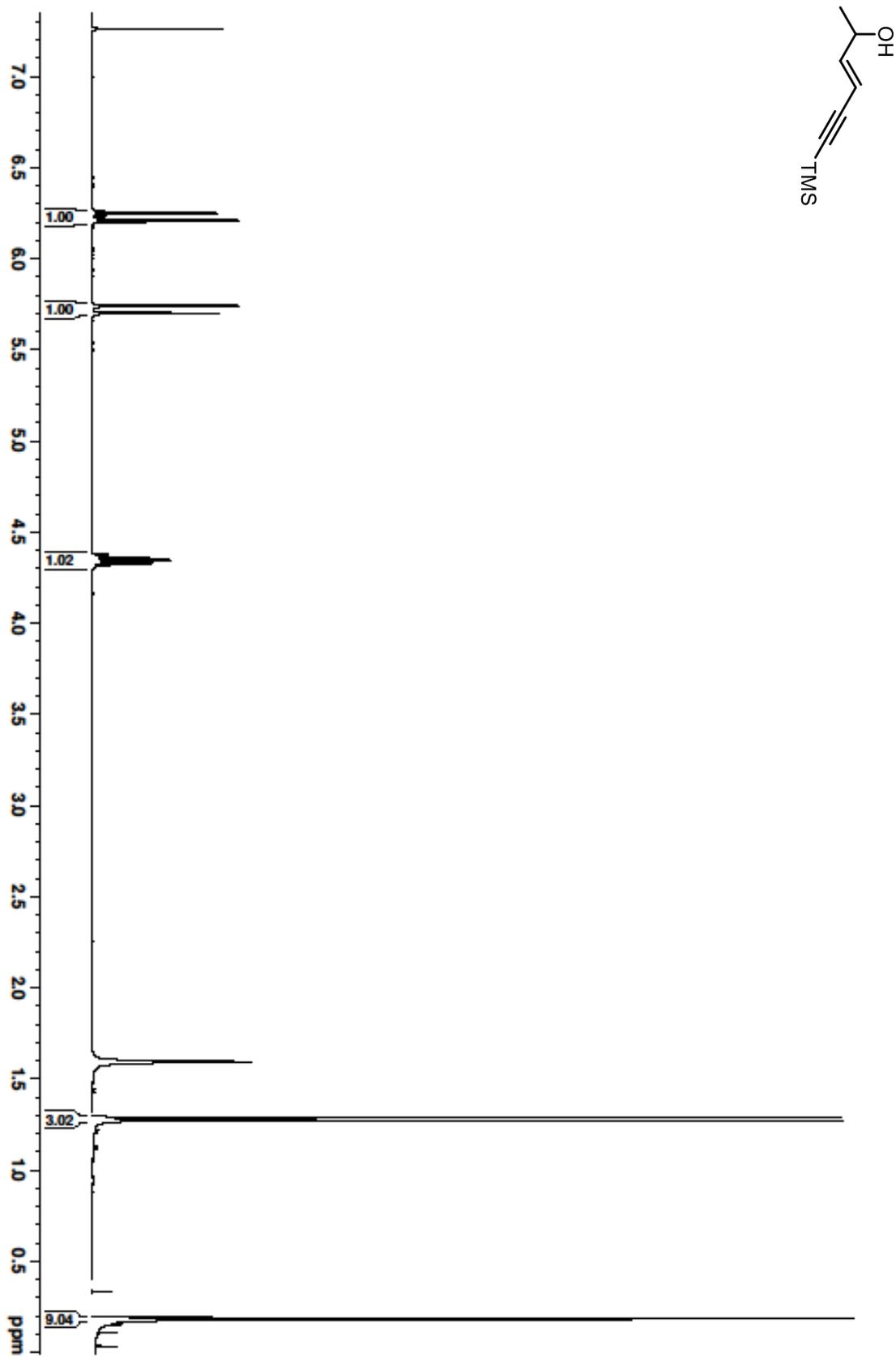
Spektrenanhang



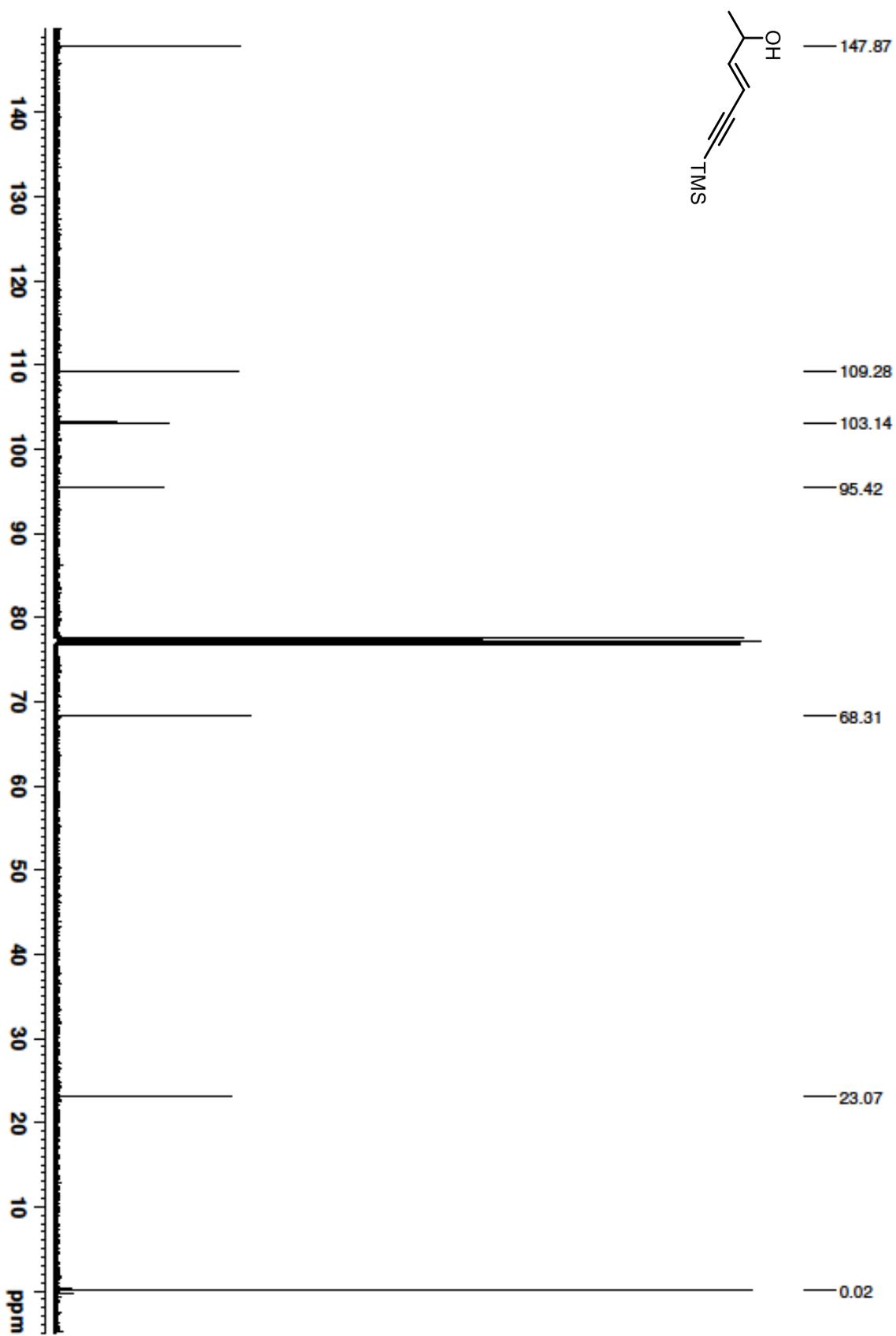
Spektrenanhang



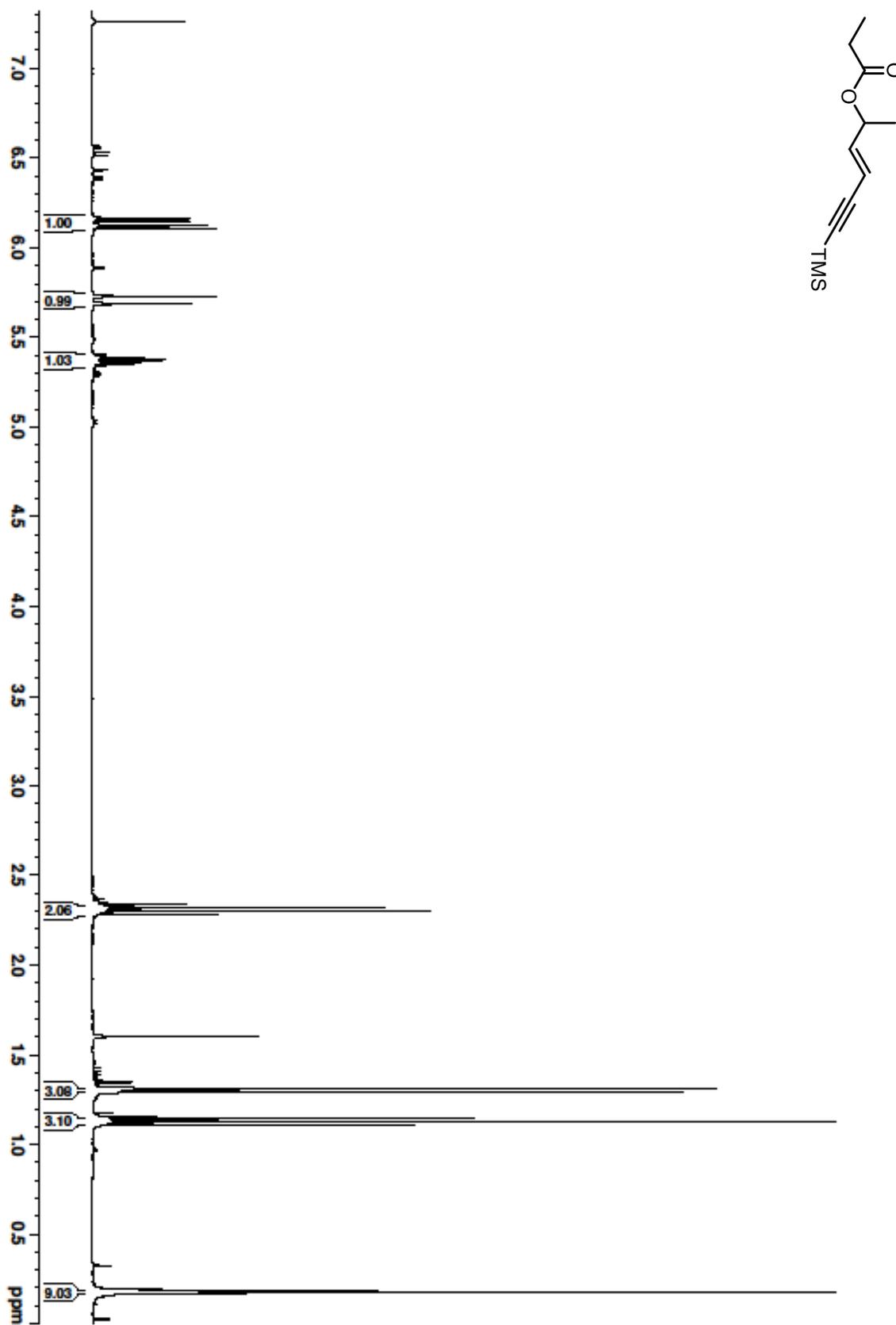
# Spektrenanhang



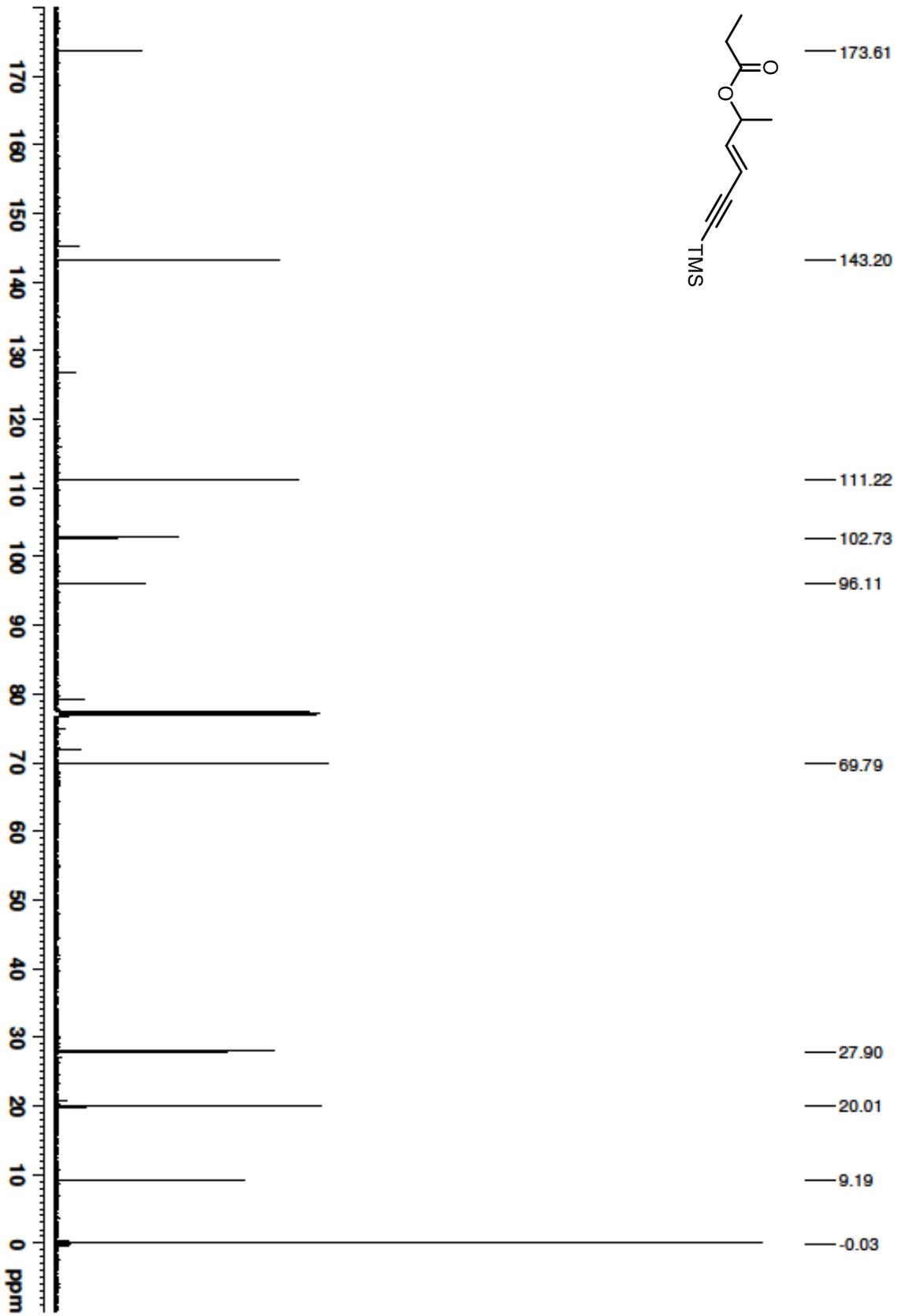
# Spektrenanhang



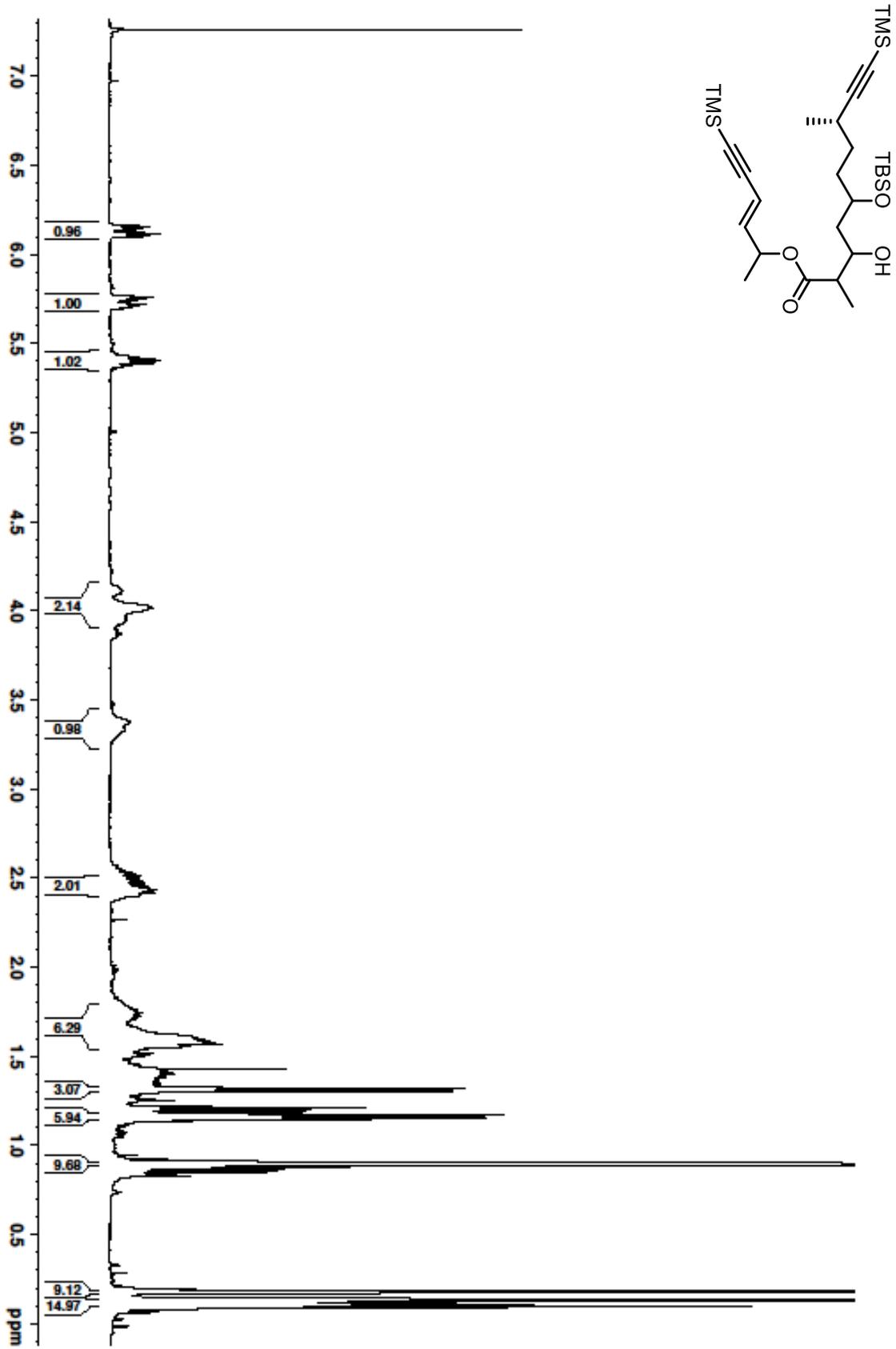
# Spektrenanhang



Spektrenanhang

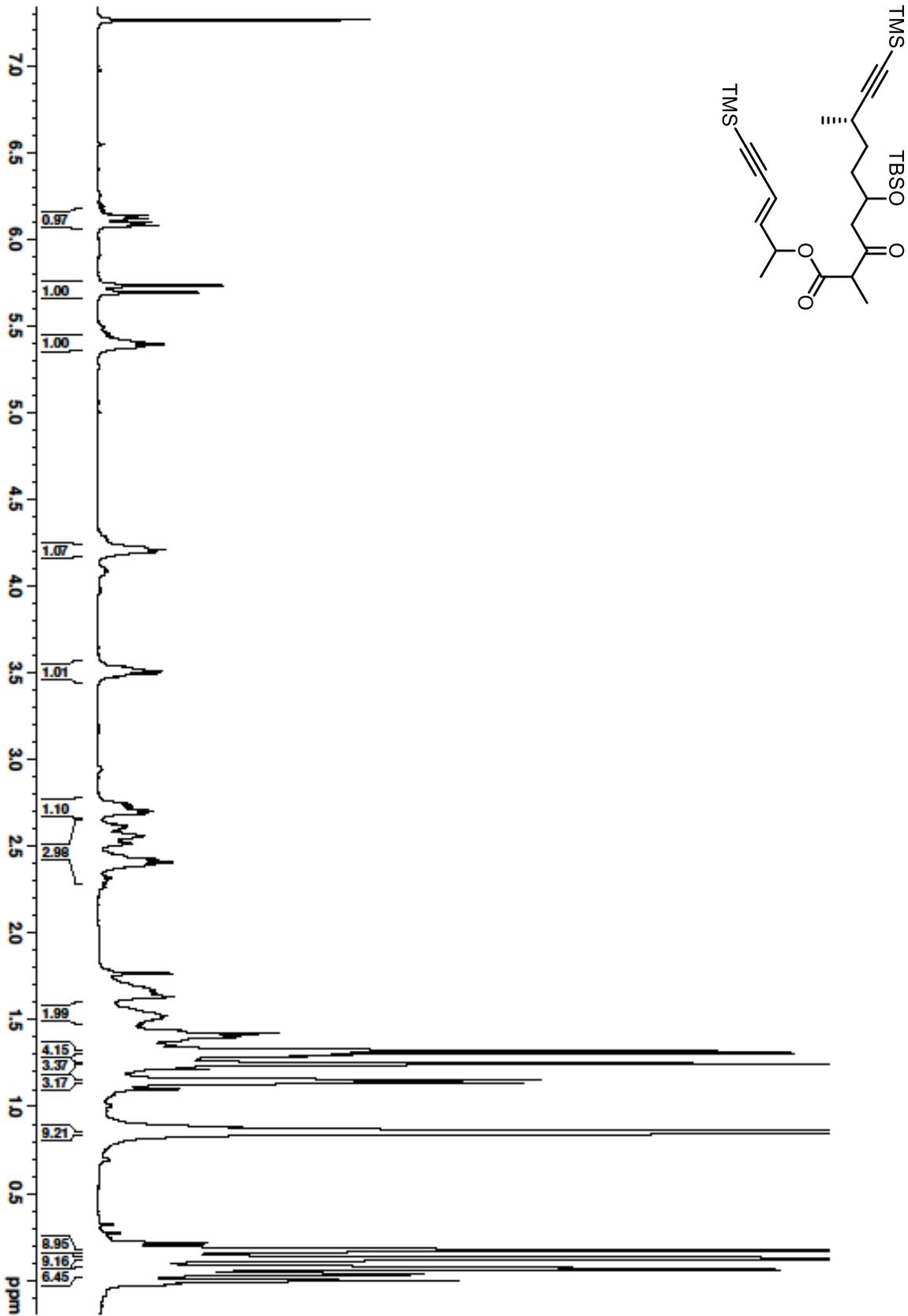


Spektrenanhang

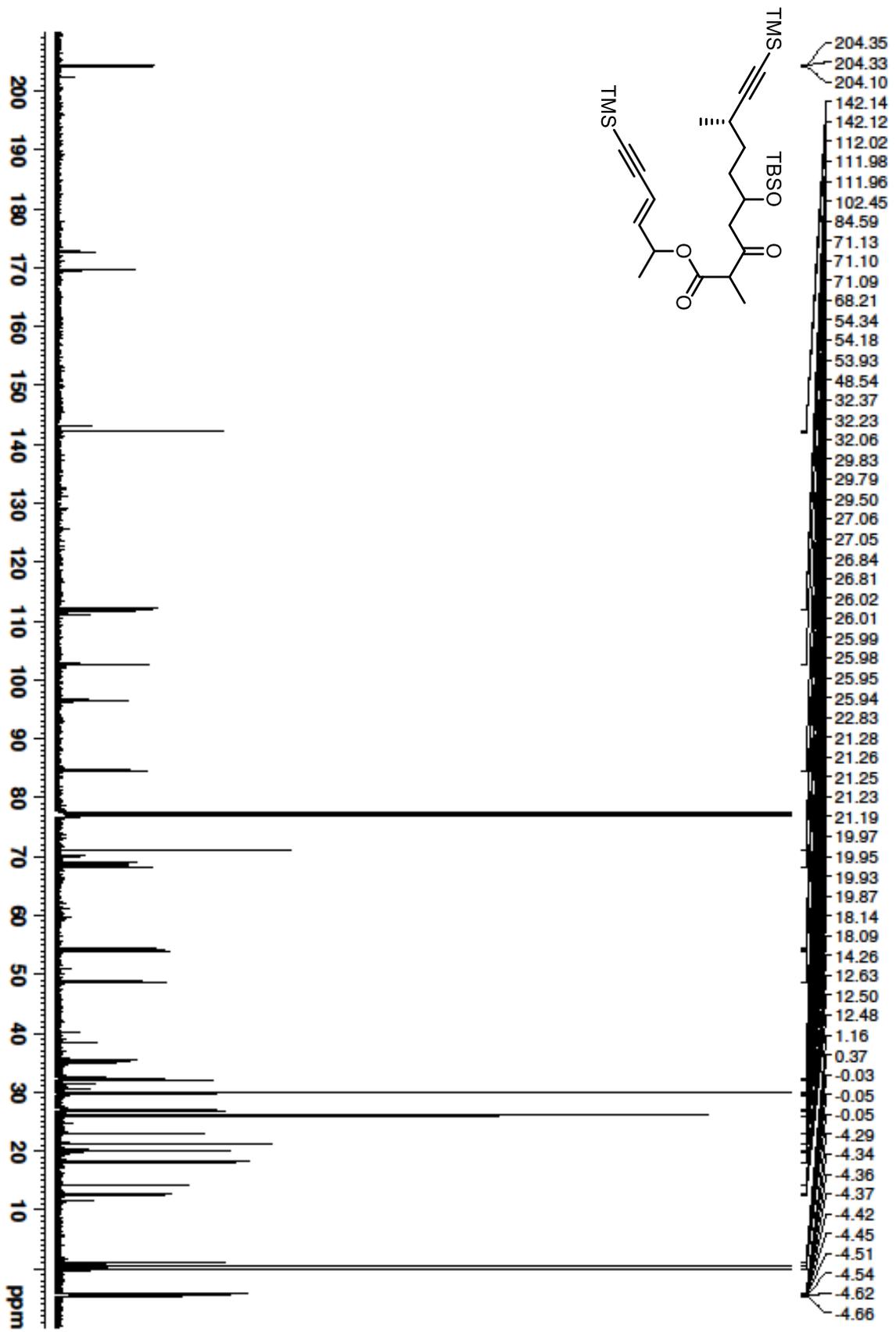




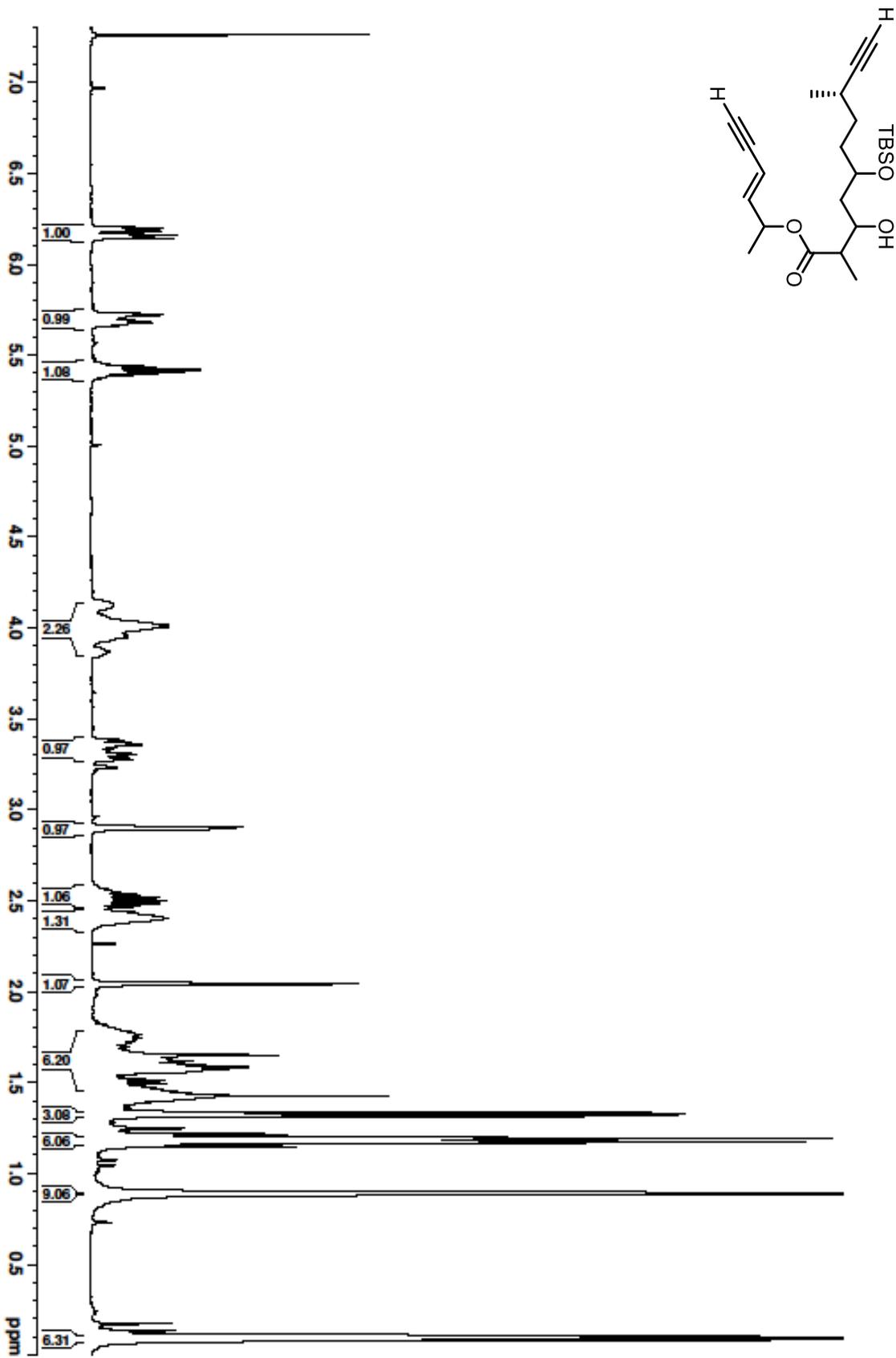
Spektrenanhang



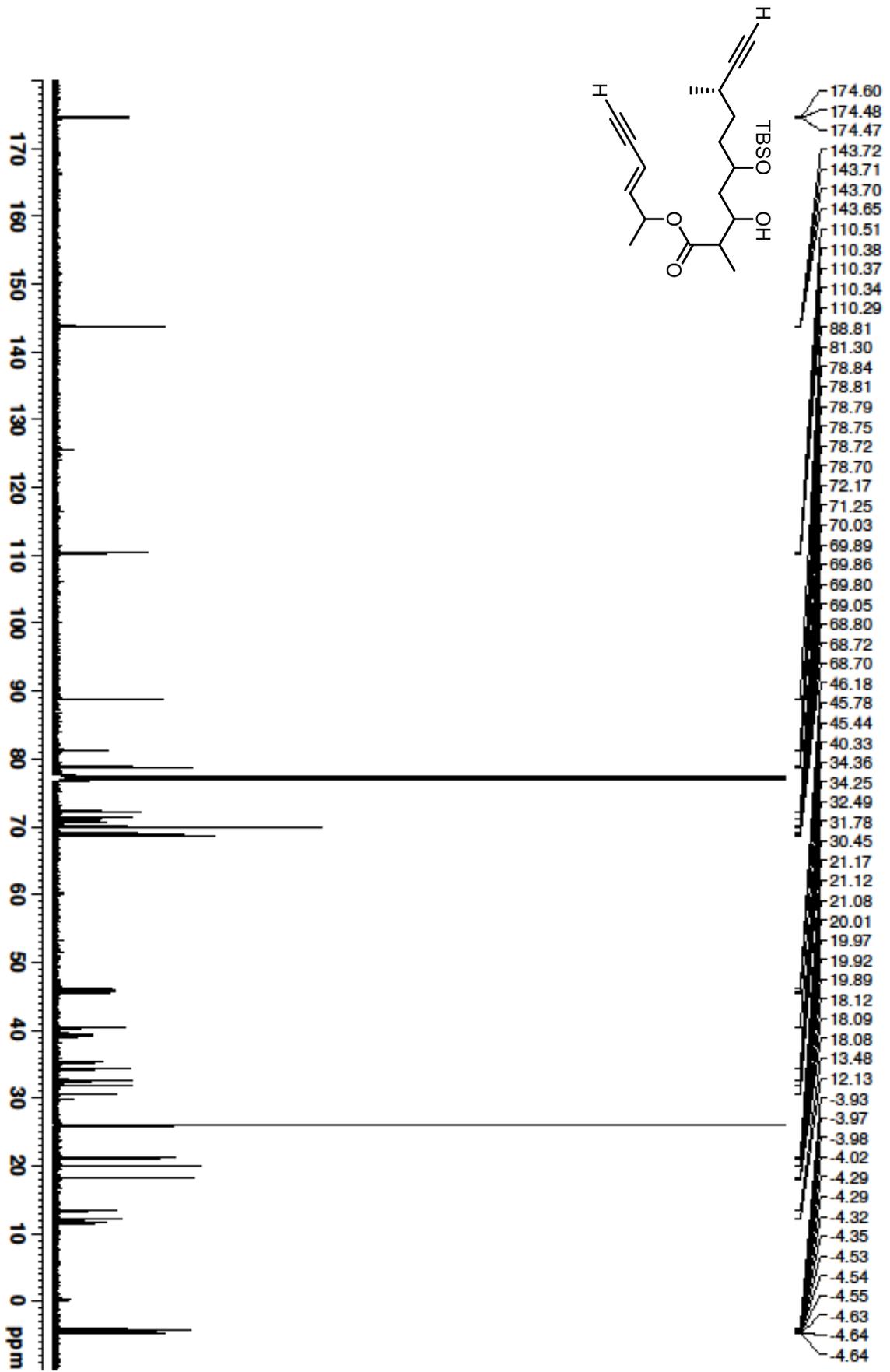
# Spektrenanhang



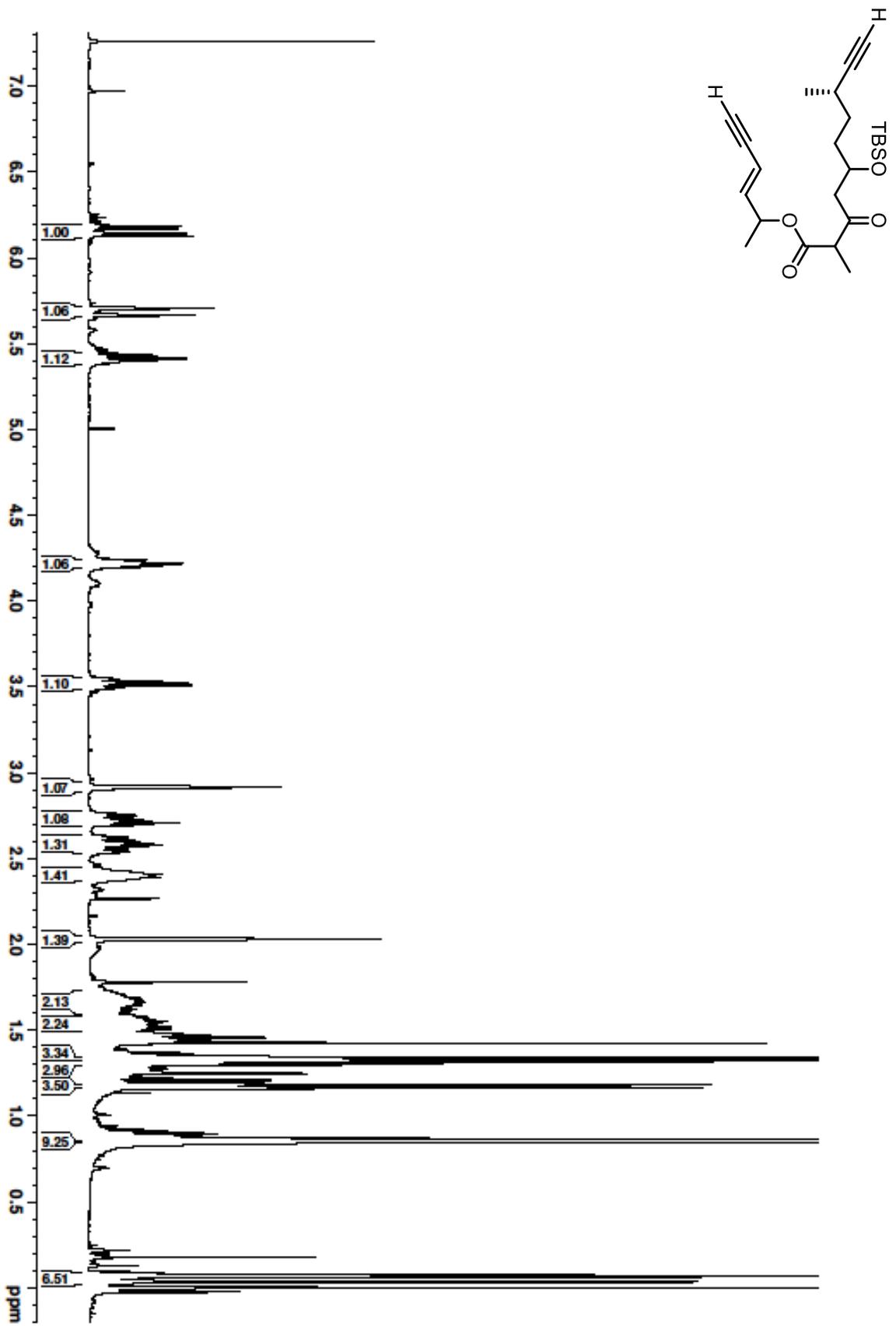
Spektrenanhang



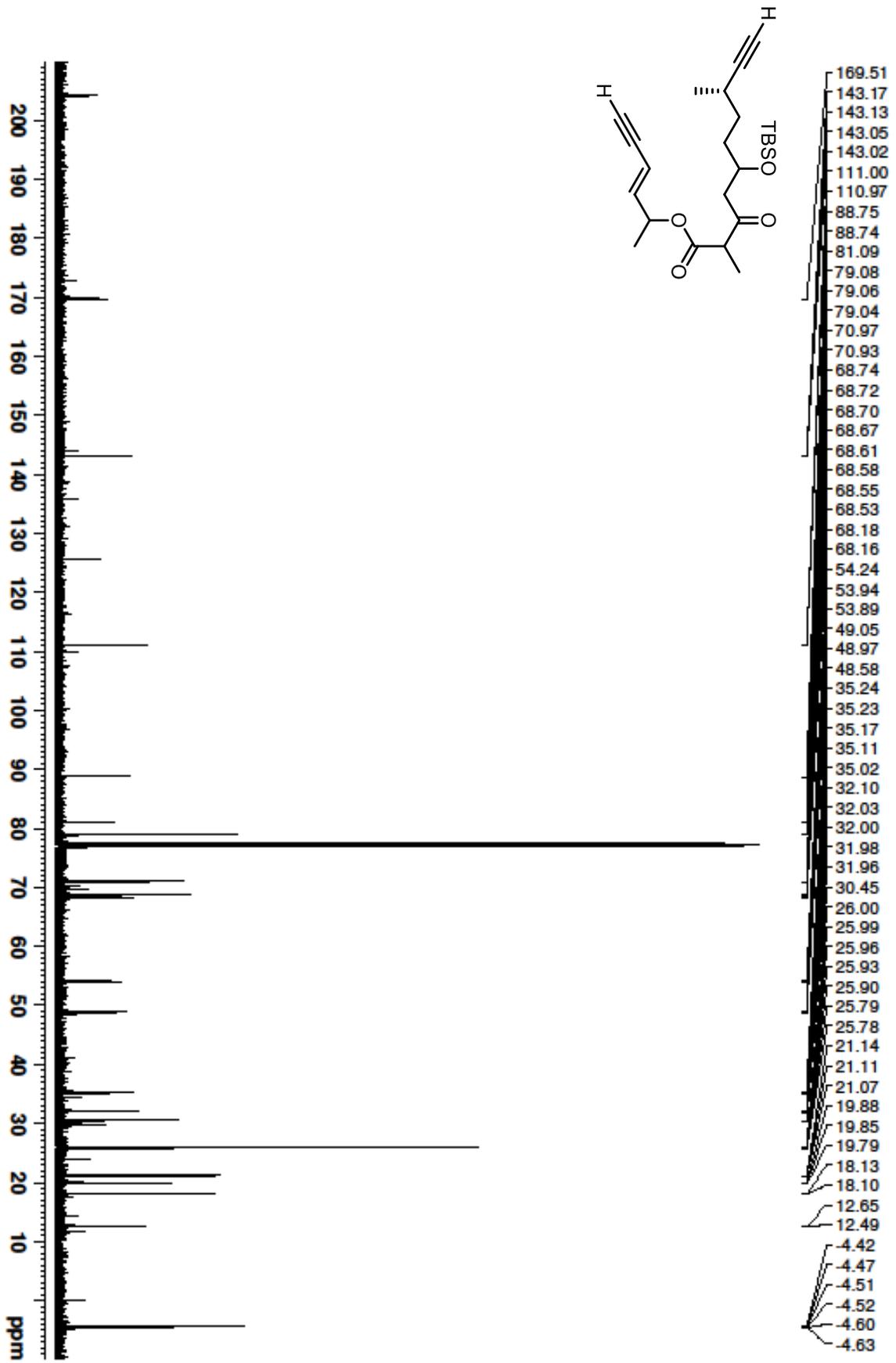
Spektrenanhang



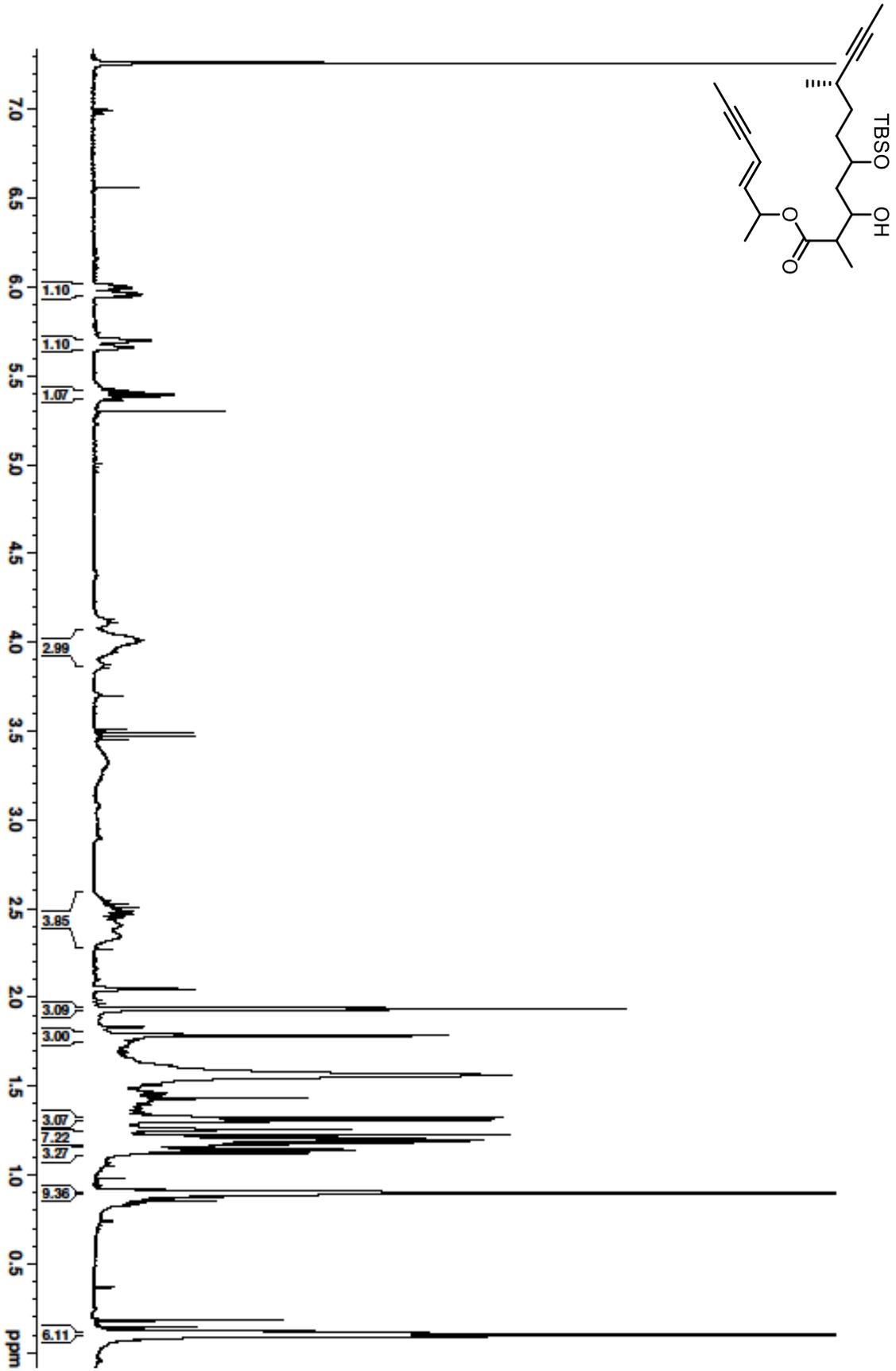
Spektrenanhang



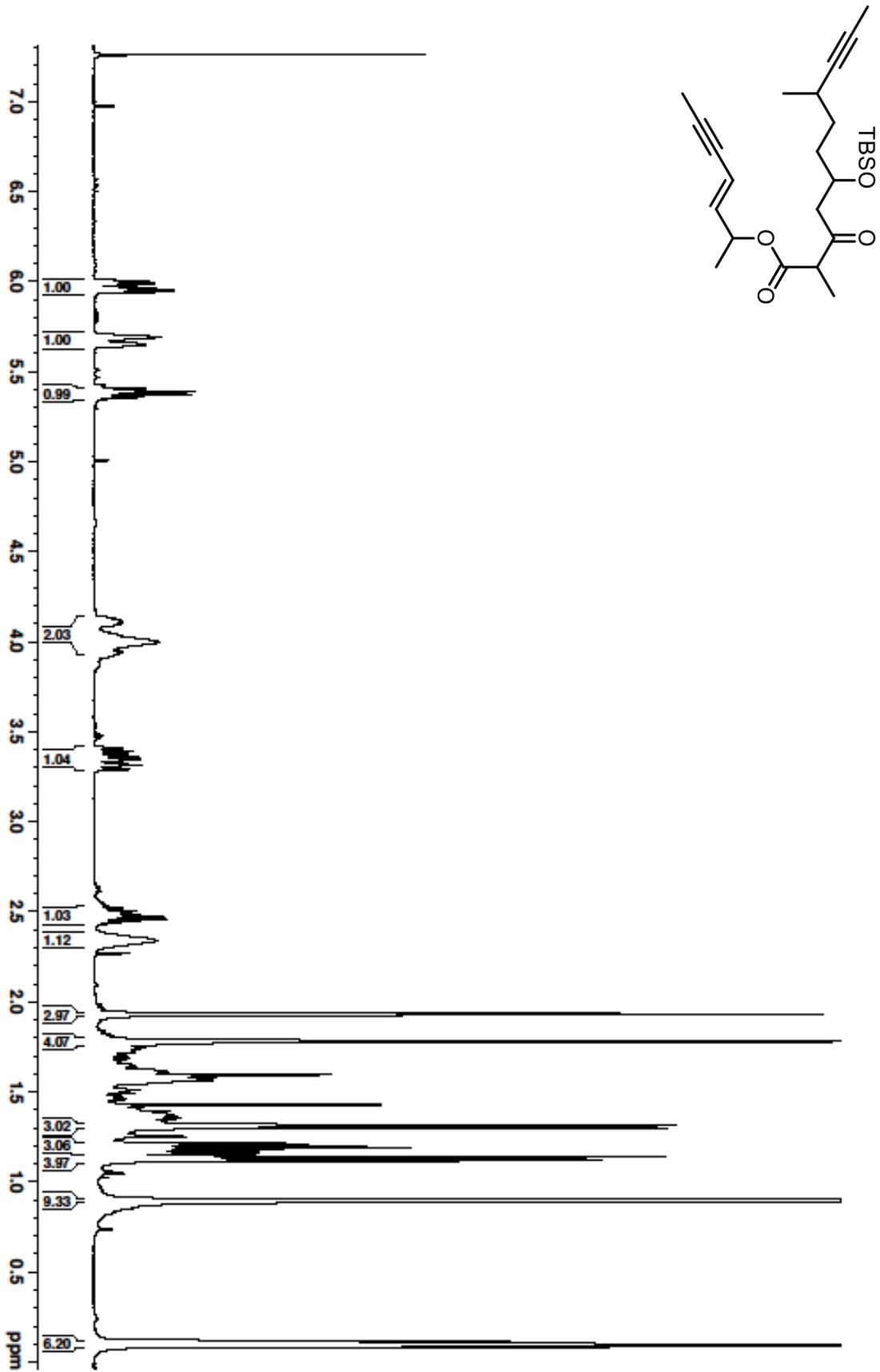
Spektrenanhang



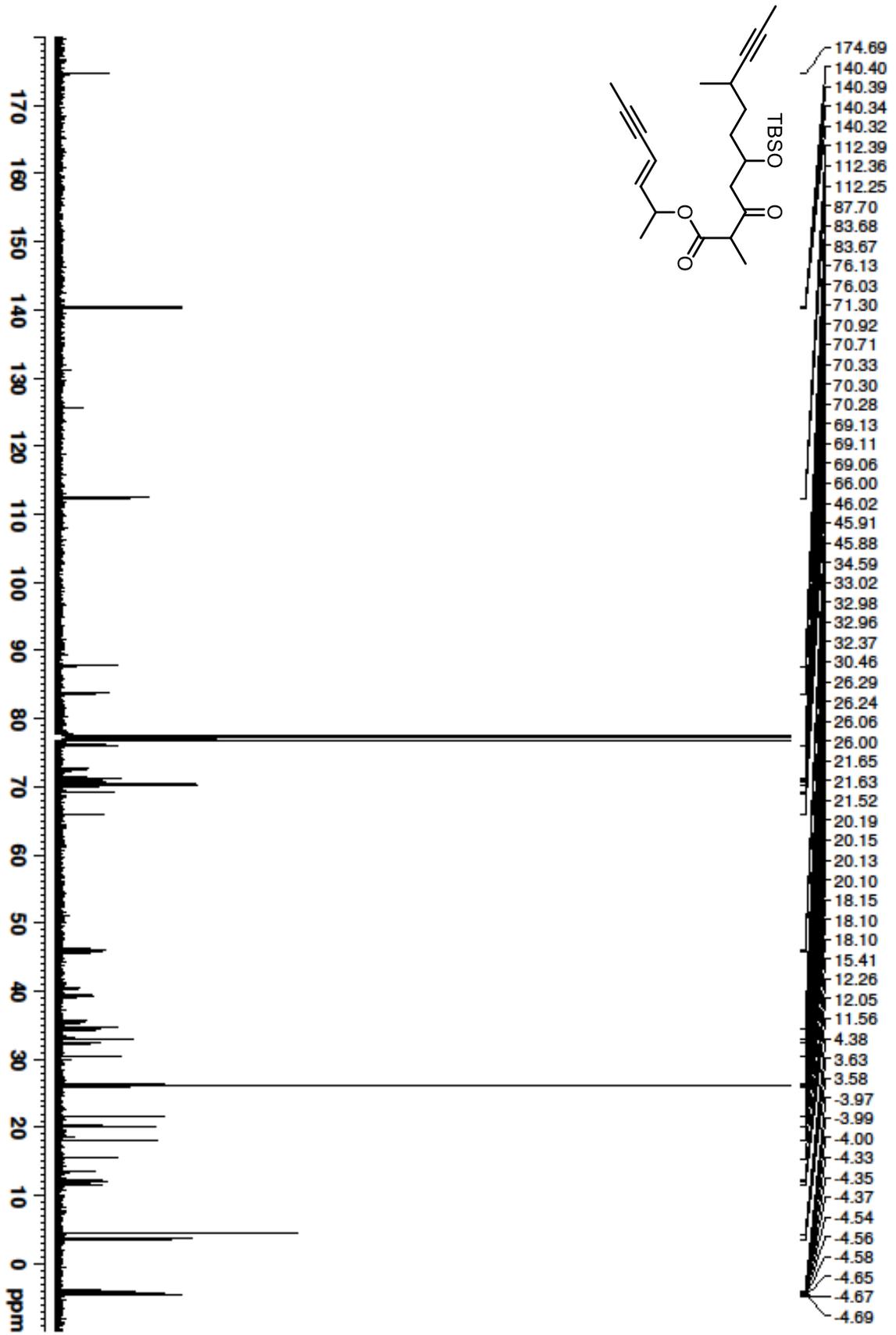
Spektrenanhang



Spektrenanhang

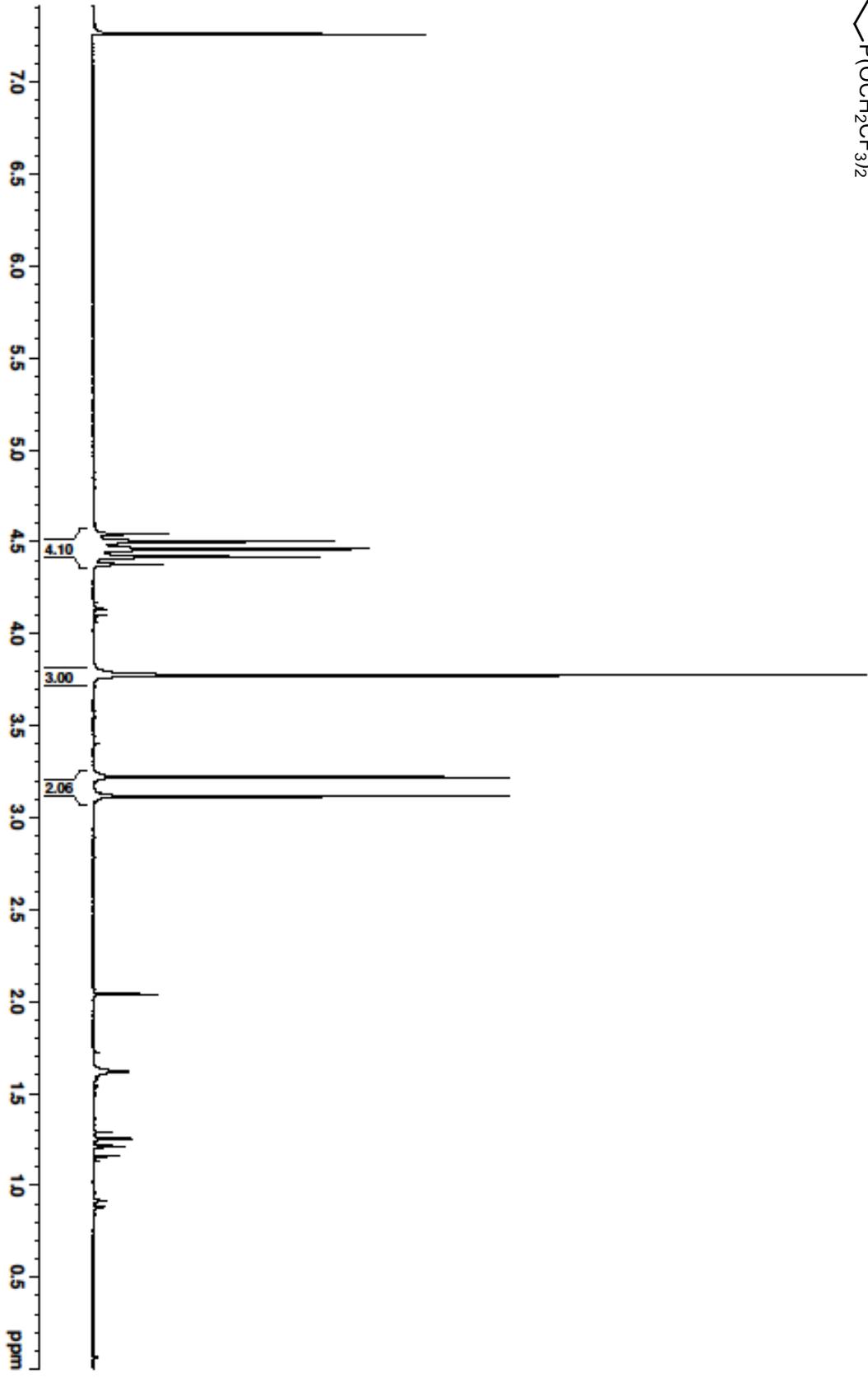
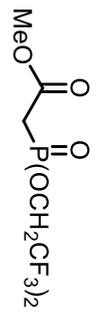


Spektrenanhang

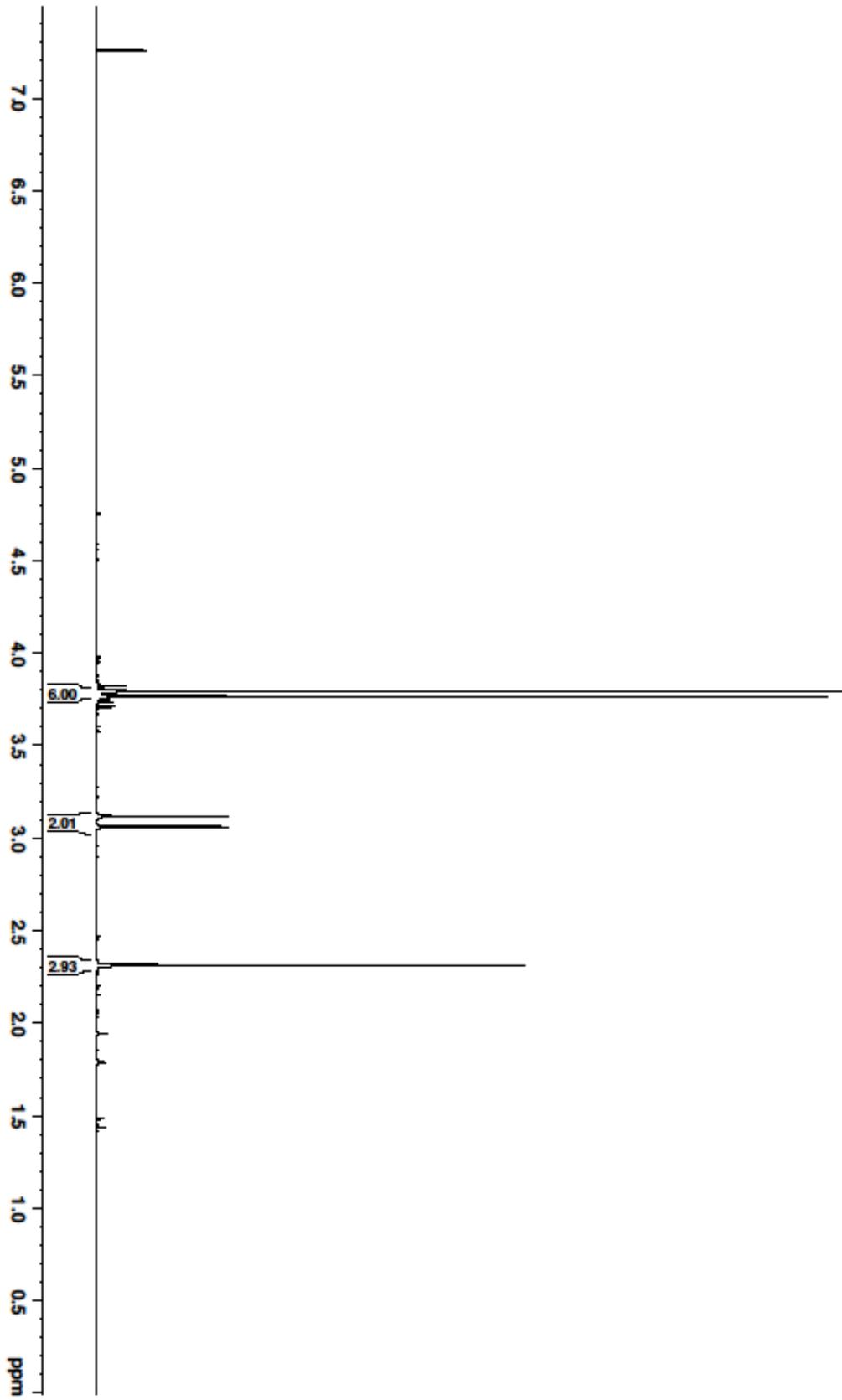
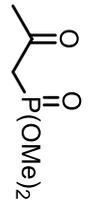


## 8.2 Spektren zu Reagenzien und Katalysatoren

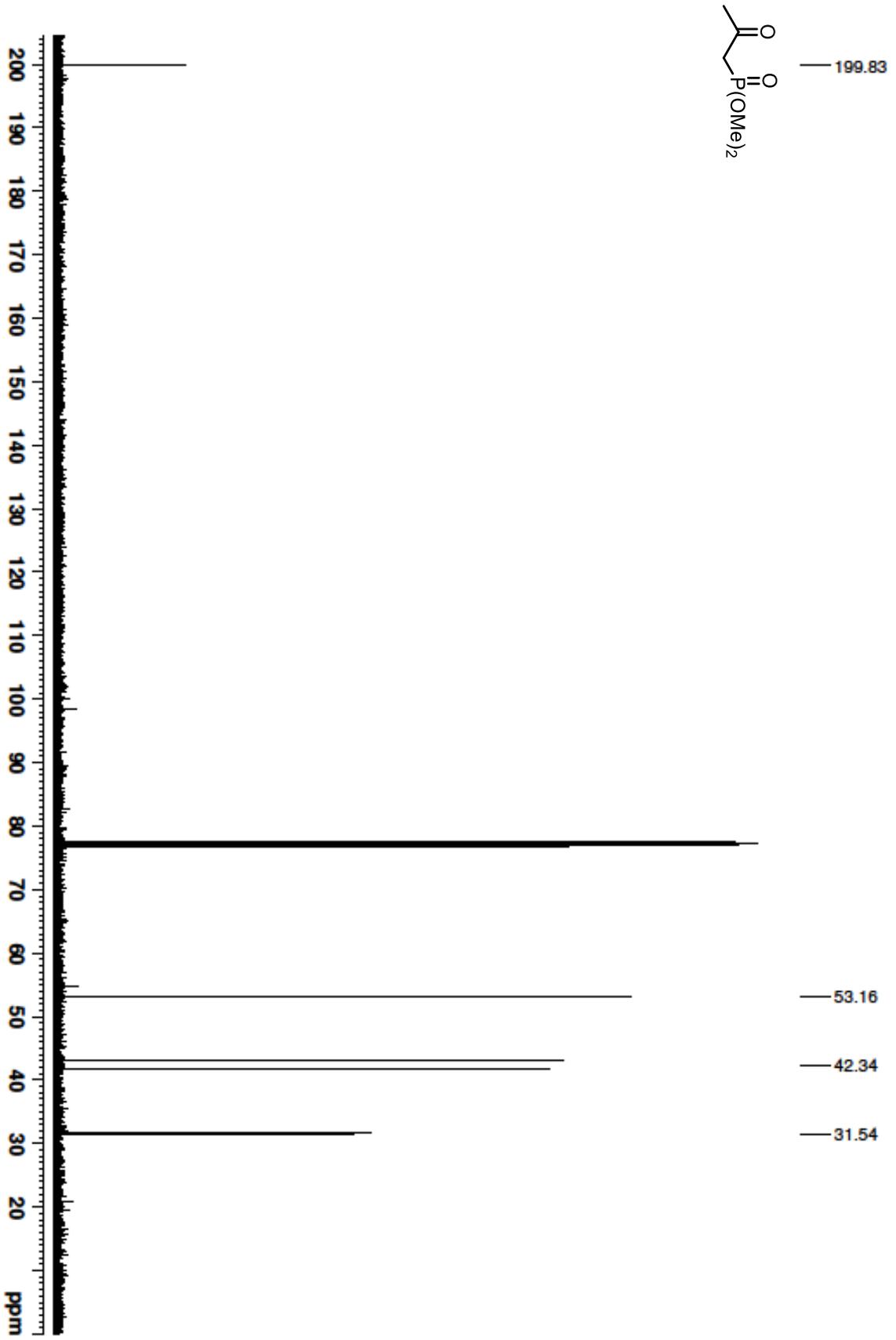
Spektrenanhang



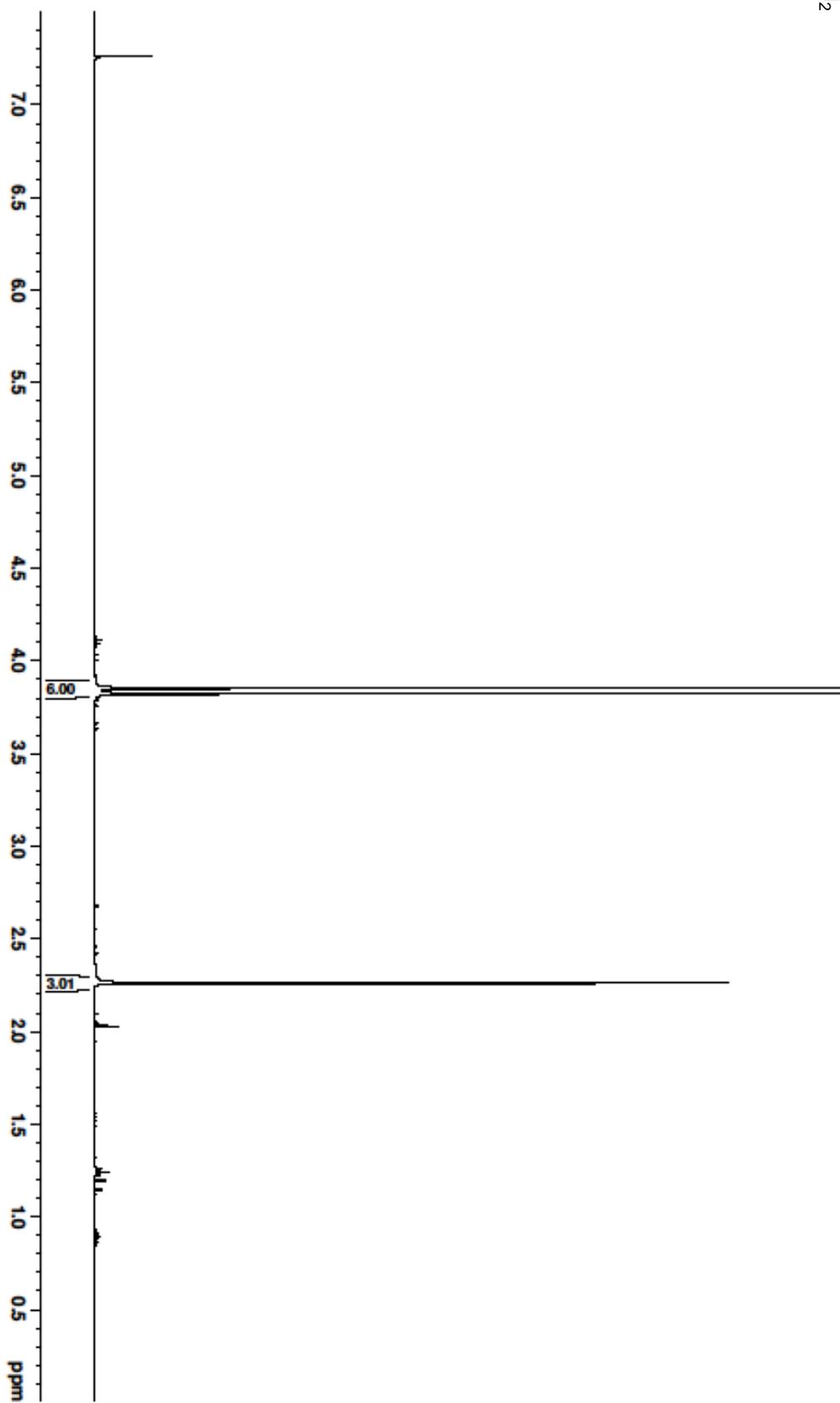
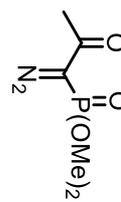
Spektrenanhang



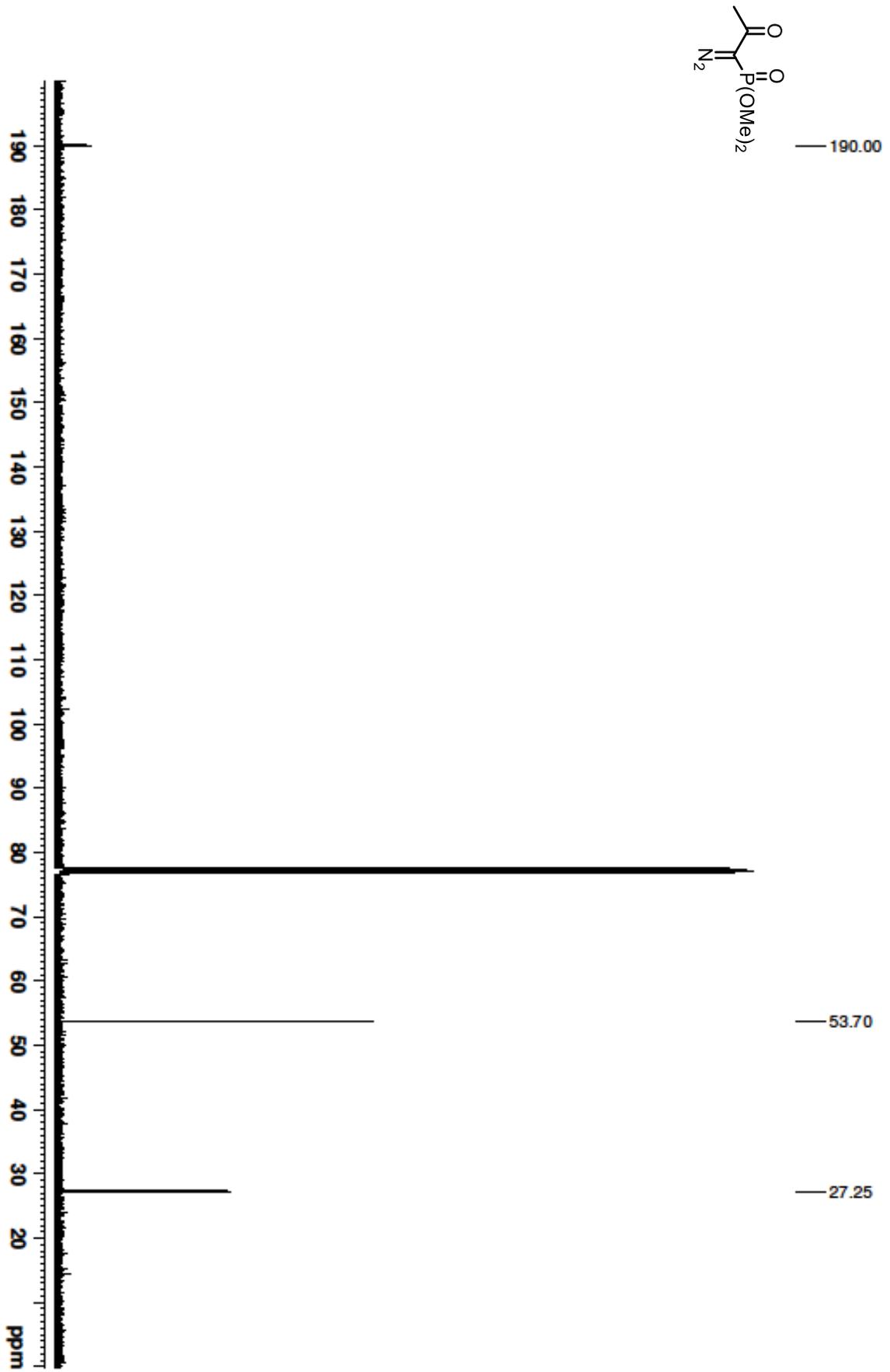
Spektrenanhang



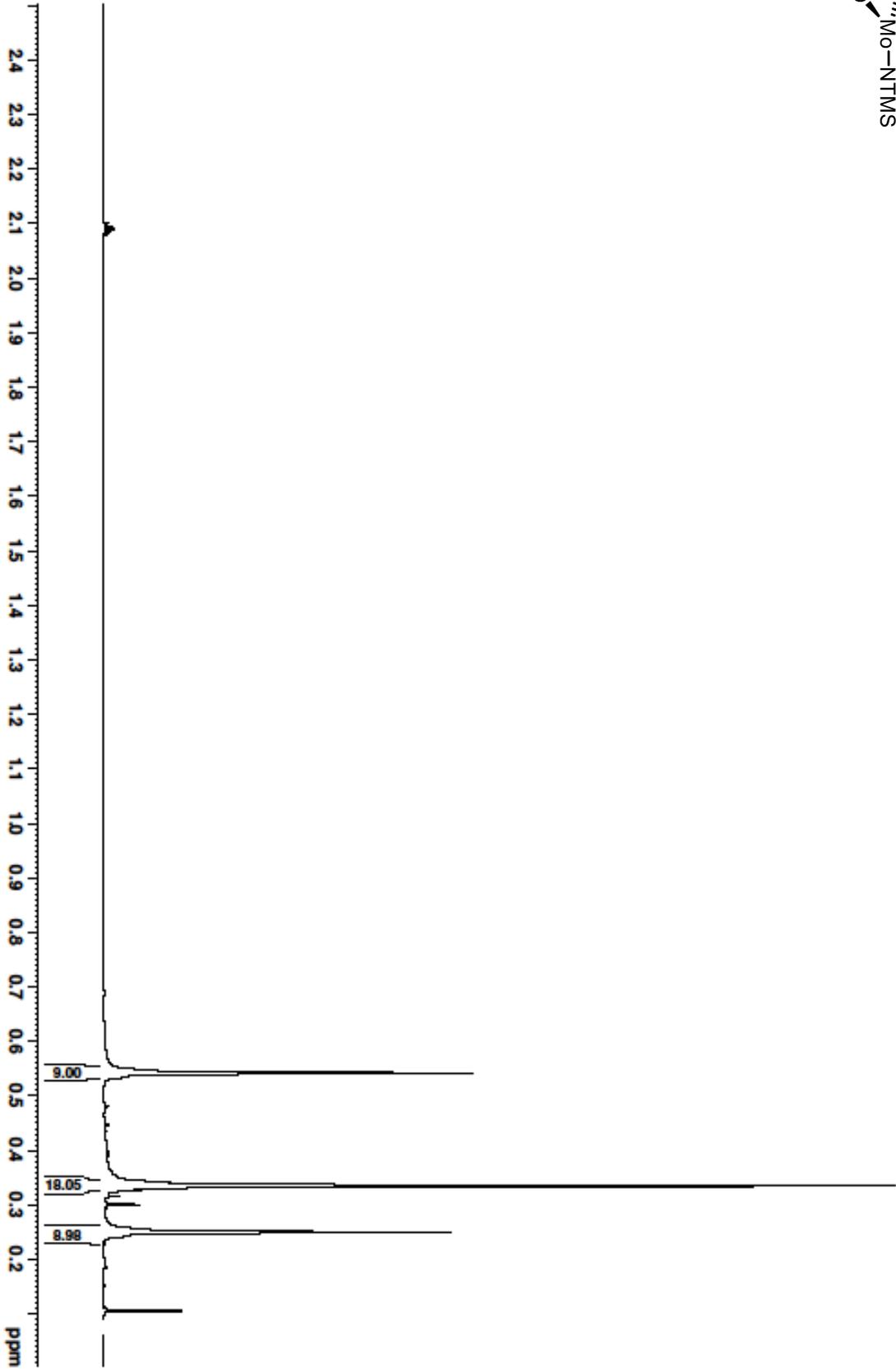
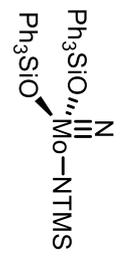
Spektrenanhang



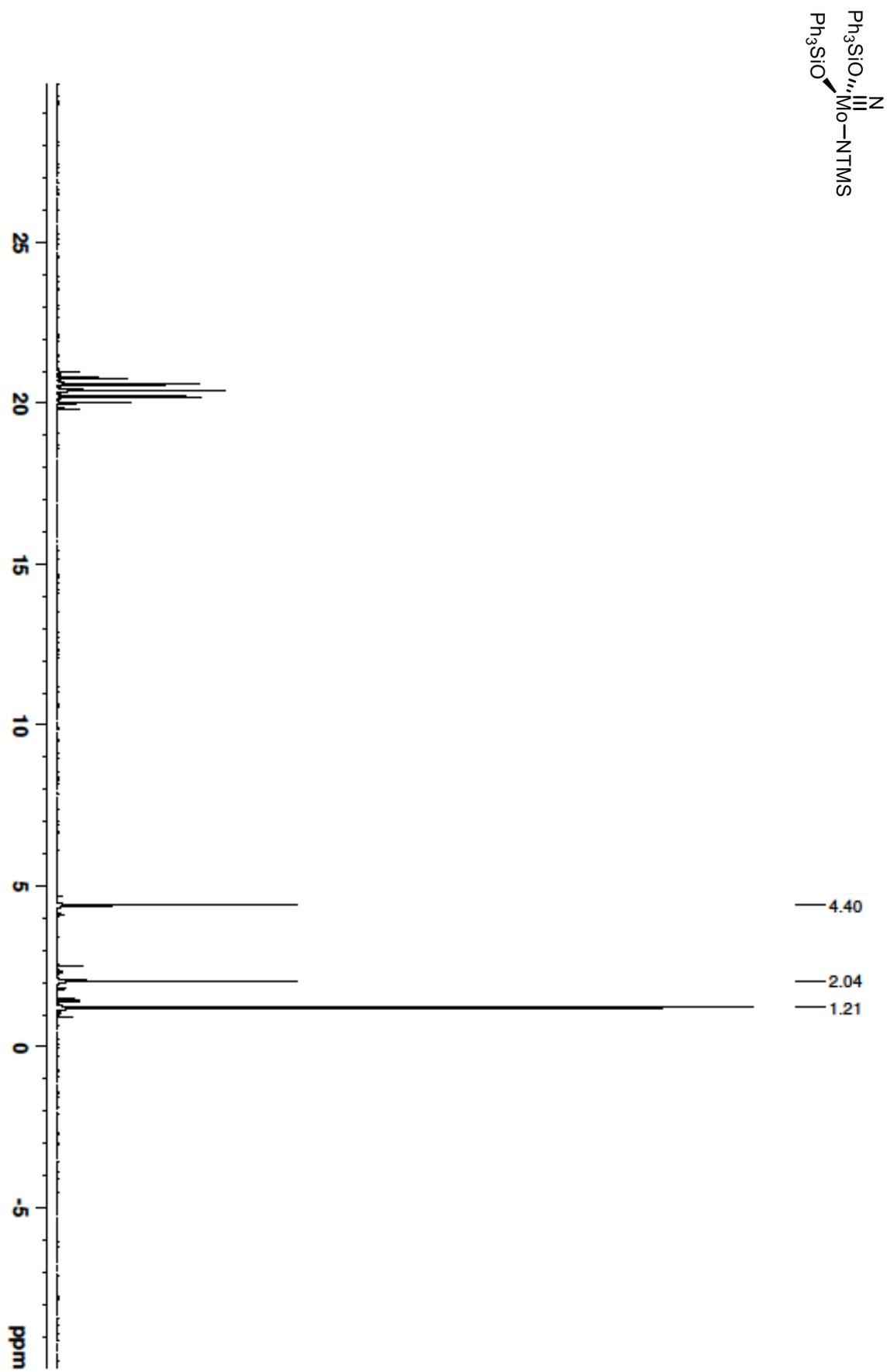
Spektrenanhang



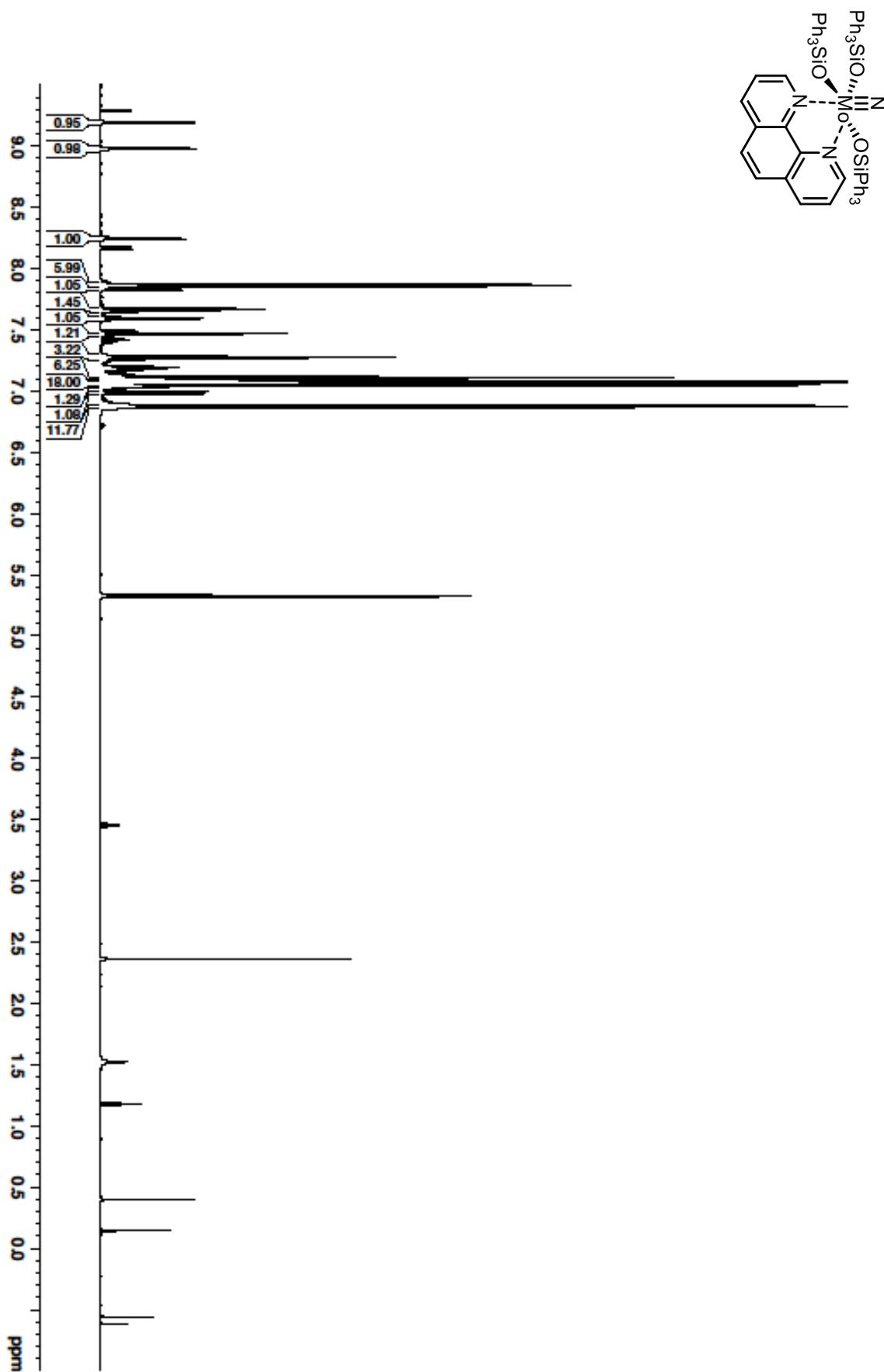
Spektrenanhang



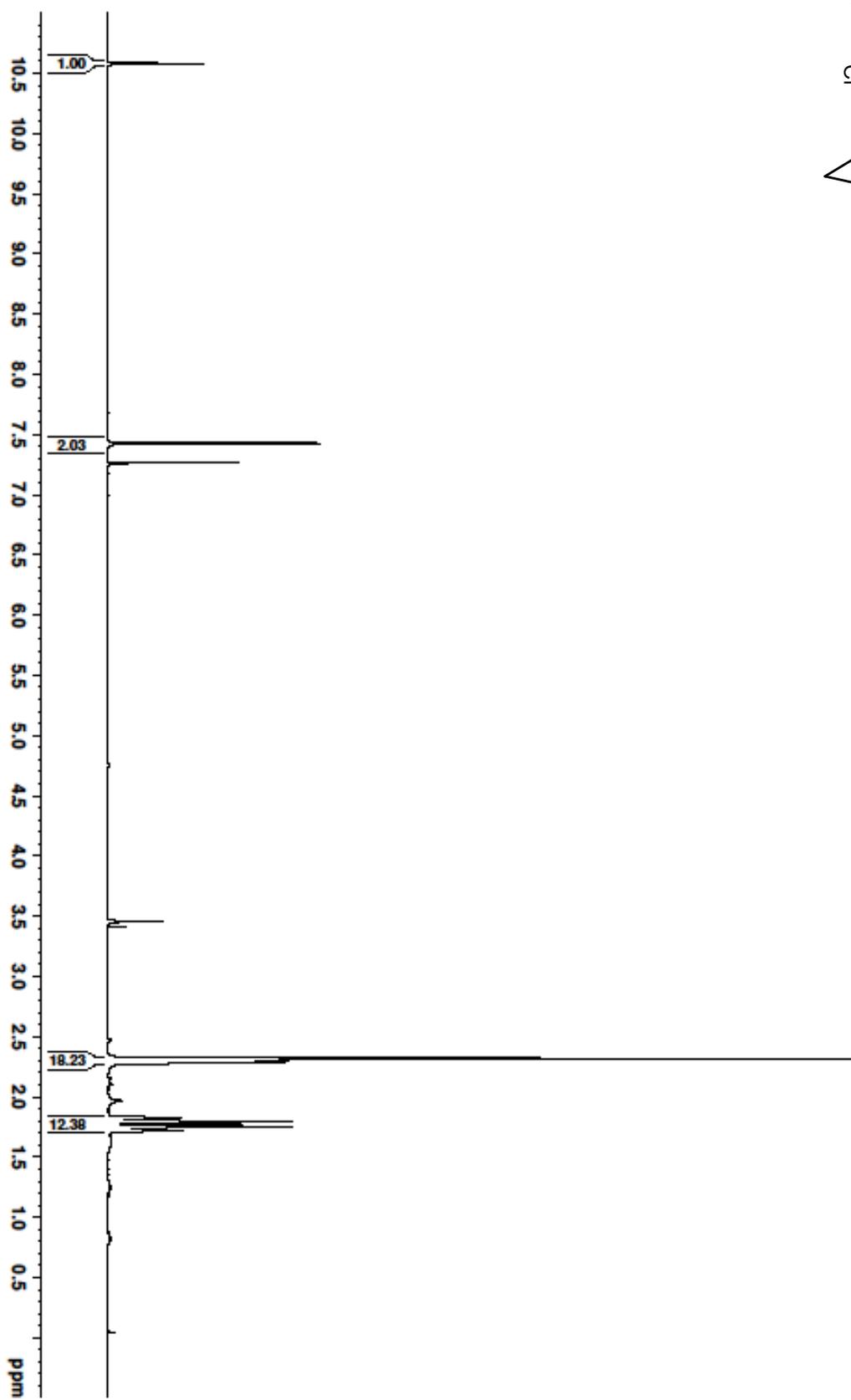
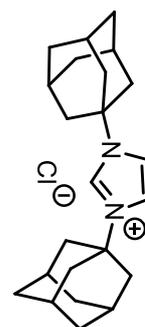
Spektrenanhang



# Spektrenanhang



# Spektrenanhang



# Danksagung

Für die Möglichkeit meine Dissertation an seinem Arbeitskreis anzufertigen möchte ich mich bei Prof. Dr. Markus Kalesse bedanken. Für die Übernahme des Korreferats sei Prof. Dr. Kirschning mein Dank ausgesprochen. Herrn Prof. Dr. Caro sei es gedankt, dass er sich als zusätzlicher Prüfer zur Verfügung gestellt hat.

Den Analytikabteilungen um Dr. Jörg Fohrer, Dagmar Körtje, Monika Rettstadt, Dr. Gerald Dräger, Roswitha Reichel und Anne Schulz sei für ihr zuverlässige Arbeit und den hilfsbereiten Einsatz in Notfällen gedankt. Ines Britta Roloff, Christine Bartetzko und Monika Griese verdienen meine Anerkennung für ihre Hilfe bei allen organisatorischen Angelegenheiten.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit sei Sarah Wolf, Caroline Pook und Daniel Lücke herzlich gedankt.

Bei meinen ehemaligen Laborkollegen Dr. Jun Li, Dr. Daniel Könnig, Dr. Paloma Engel-Garcia, Sarah Wolf und Vanessa Wandelt möchte ich mich für die schönen Stunden mit viel fachlicher Diskussion und auch jeder Menge Spaß bedanken.

Bei allen übrigen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises möchte ich mich für die angenehme Atmosphäre bedanken, die sich immer wieder sowohl im Labor als auch bei Aktivitäten außerhalb gezeigt hat. Besonders denjenigen, die im Laufe der Zeit von Kollegen zu echten Freunden wurden, möchte ich meine Dankbarkeit darüber zum Ausdruck bringen.

All meinen Freunden bin ich für Ihre Unterstützung dankbar und dass Sie immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Bei meinem Freund Daniel Lohr möchte ich mich für seine Liebe und Hingabe bedanken, mit denen er mich stets begleitet hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, Helga und Willibald Böhm bedanken, ohne deren bedingungslose Unterstützung und Liebe nichts von all dem möglich gewesen wäre.

# Lebenslauf

Andreas Böhm

geboren am 19.02.1989 in Ebersberg

## Ausbildung

---

- Ab 11/2013      **Leibniz Universität Hannover**, Hannover, Deutschland  
**wissenschaftlicher Mitarbeiter** (Promotion) unter Leitung von **Prof. Dr. M. Kalesse** am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover  
Titel der Dissertation: „Totalsynthese von Rickiol E3 und Synthese von Chlorotonil A-Derivaten“
- Abschluss 09/2013**      **Master of Science** (Gesamtnote: 1.4)
- 03/2013 – 09/2013      **Masterarbeit** unter Leitung von **Prof. Dr. Stephan Sieber** (Lehrstuhl für Organische Chemie II, TUM) und in Zusammenarbeit mit *Dynamic Biosensors*  
Titel der Masterarbeit: „Studien zur Bestimmung kinetischer Konstanten von ClpP-Inhibitoren mit elektrisch schaltbaren DNS-Schichten“ (Note: 1.3)
- 04/2012 – 06/2012      **studentische Hilfskraft** unter Leitung von Prof. Dr. Thorsten Bach, Lehrstuhl für Organische Chemie I  
Tutor im Praktikum Organische Chemie I
- 10/2011 – 09/2013      **Technische Universität München**, München, Deutschland  
**Masterstudium** Chemie mit den Schwerpunkten Organische Chemie (Hauptfach) und Analytische Chemie (Nebenfach)
- Abschluss 10/2011**      **Bachelor of Science** (Gesamtnote: 2.1)
- 08/2011 – 09/2011      **Bachelorarbeit** unter Leitung von **Prof. Dr. Reinhard Niessner** (Lehrstuhl für Analytische Chemie und Wasserchemie, Institut für Hydrochemie)  
Titel der Bachelorarbeit: „Nachweis von Legionellen mit Antikörper-Mikroarrays“ (Note: 1.7)

- 05/2011 – 07/2011     **studentische Hilfskraft** unter Leitung von Prof. Dr. Peter Härter  
Tutorium für das Grundpraktikum Anorganische Chemie I für Lebensmittelchemiker
- 03/2011 – 04/2011     **studentische Hilfskraft** unter Leitung von Prof. Dr. Thorsten Bach, Lehrstuhl für Organische Chemie I  
Tutorium für das Grundpraktikum Organische Chemie I
- 10/2008 – 09/2011     **Technische Universität München**, München, Deutschland  
Bachelorstudium Chemie
- Abschluss 07/2008**     **Abitur** mit den Leistungskursen Mathematik und Chemie (Gesamtnote: 2.1)
- 09/1999 – 07/2008     **Humboldt Gymnasium Vaterstetten**, Baldham, Deutschland

### Weitere Kenntnisse

- Sprachen:                     Deutsch (Muttersprache)  
                                      Englisch (fließend in Wort und Schrift)
- EDV-Kenntnisse:             MS Office (*Word, Excel, PowerPoint*)  
                                      Reaxys, SciFinder, MestReNova, TopSpin, ChemDraw
- Laborpraxis:                 NMR, Chirale HPLC, GC, IR, UV-Vis, Hochdruckanlage

### Wissenschaftliche Veröffentlichungen

- F. Surup, E. Kuhnert, A. Böhm, T. Pendzialek, D. Solga, V. Wiebach, H. Engler, A. Berkessel, M. Stadler, M. Kalesse, "The rickiols, 20-, 22-, and 24-membered macrolides from ascomycete *Hypoxylon rickii*", *Chem-Eur. J.*, **2018**, *24*, 2200-2213
- M. Kalesse, A. Böhm, A. Kipper, V. Wandelt, "Synthesis of Antibiotics" in "How to Overcome the Antibiotic Crisis", M. Stadler, P. Dersch (Eds.), Springer, **2016**, pp. 419-445.