

**Synthese von Chlorotonil A Derivaten  
und Untersuchungen zur  
stereoselektiven intramolekularen Protonierung**

---

**Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover**

---

zur Erlangung des Grades  
**Doktorin der Naturwissenschaften**  
–Dr. rer. nat.–  
genehmigte Dissertation

---

von  
**Dipl.-Chem. Anastasie Kena Diba**  
geboren am 18.08.1978 in Lubumbashi/Kongo Dem. Rep.

**2010**

---

---

Hierdurch erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und die benutzten Hilfsmittel und Quellen sowie gegebenenfalls die zu Hilfeleistungen herangezogenen Institutionen vollständig angegeben habe.

Diese Arbeit wurde weder zuvor veröffentlicht, als Dissertation, Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsleistung verwendet noch an einer anderen Fakultät eingereicht.

Hannover, den 06.05.2010

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 06.05.2010

---

# Kurzfassung

Anastasia Kena Diba

## Chlorotonil A und Derivate

*Schlagworte:* Totalsynthese, Z-selektive Olefinierung, Chlorotonil A Derivate

Chlorotonil A (**11**) wurde 2004 im Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (So ce1525) von HÖFLE *et al.* isoliert. Die Aufklärung der Struktur erfolgte mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen und Röntgen-Kristallographie. Chlorotonil A (**11**) besteht aus einem Decalinsystem und einem 14-gliedrigen Macrolacton. Neben den acht Stereozentren enthält Chlorotonil A (**11**) ein geminales Dichlorid, welches in dieser Form bisher in keinem publizierten Naturstoff vorkommt. Die erste Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**) wurde 2007 von KALESSE *et al.* publiziert. Im Rahmen dieser Dissertation wird die Optimierung der Z-selektiven Olefinierung durchgeführt, welche ein wichtiger Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**) ist. Weiterhin wurde ein einfacher Zugang zum Allylnitril (Fragment in der Totalsynthese) entwickelt, unter Anwendung der ANDO-Olefinierung für die Bildung des Z- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters und eines MITSUNOBU-Protokolls zur Umwandlung der Alkoholfunktion in eine Nitrilfunktion. Drei Derivate wurden synthetisiert, wovon zwei auf ihre biologische Aktivität getestet wurden.

## Stereoselektive intramolekulare Protonierung

*Schlagworte:* Aldehydenolate, Nucleophile-Heterozyklische Carbene, Protonierung

Die Protonierung von Enolaten ist eine weit verbreitete Methode in der organischen Chemie und wird oft zur Synthese optisch aktiver Carbonylverbindungen mit tertiären Kohlenstoffatomen in der  $\alpha$ -Position verwendet. In der vorliegenden Dissertation wird die intramolekulare Protonierung von Aldehydenolaten und Homoenolaten beschrieben, welche aus  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden durch Umsetzung mit dem STRYKER-Reagenz  $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CuH})_6]$  bzw. Nucleophilen-Heterozyklischen Carbenen (NHC) erzeugt werden. Die daraus resultierenden Produkte sind stereoselektiv gebildete Lactole (im Fall von Kupferhydrid) bzw. Lactone (im Fall von NHC): Die Lactole werden durch Oxidation in die entsprechenden  $\delta$ -Lactone umgesetzt.

---

## Abstract

Anastasie Kena Diba

### Chlorotonil A and Derivatives

*Keywords:* Total synthesis, Chlorotonil A Derivate, Z-selective Olefination

Chlorotonil A (**11**) is a tricyclic natural product consisting of a decalin system and a 14-membered macrolactone. It was isolated by HÖFLE *et al.* in 2004 from myxobacteria *Sorangium cellulosum* (So ce1525). Its structure was determined by NMR studies and X-ray crystallography and features a unique dichloride unit in the 14-membered macrolide framework. The first total synthesis of chlorotonil A (**11**) has been achieved in 2007 by the KALESSE's group. The optimization of the Z-selective olefination was performed. Furthermore, a simple access to the allylic nitrile compound (a key fragment in the total synthesis) has been developed, using the ANDO olefination for the formation of Z- $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ester and a MITSUNOBU protocol for the conversion of an alcohol function into a nitrile function. Three derivatives were synthesized and two of them were tested for their biological activities.

### Stereoselective intramolecular Protonation

*Keywords:* Aldehyde enolate, Nucleophile-Heterocyclic Carbene, Protonation

The protonation of enolates is a generally used method in organic chemistry, since it represents an easy way to prepare optically active carbonyl compounds bearing a tertiary carbon atom in  $\alpha$ -position. In this work, the intramolecular protonation of aldehyde enolates and homoenolates is described. These enolates are generated by adding the STRYKER's reagent  $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CuH})_6]$  or N-Heterocyclic-Carbene (NHC) to  $\delta$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes. The protonation products are lactols (when using "CuH") or  $\delta$ -lactones (when NHC is used). Oxidation of the lactols led to the corresponding  $\delta$ -Lactons.

---

*meiner Familie gewidmet*

---

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2009 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Für die Überlassung der Themen, die Betreuung während der Doktorarbeit und die ständig vorhandene Diskussionsbereitschaft möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Kalesse herzlich bedanken.

Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Meinen Laborkollegen Claudia Noll und Christine Jahns danke ich für die vielen lustigen Stunden im Labor. Christine Jahns, Claudia Noll und Serkan Simsek danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit. Danke auch an Roswitha „Rosi“ Reichel und an alle Mitglieder des AK-Kalesse.

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

Bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich in den vergangenen drei Jahren immer unterstützt haben bedanke ich mich herzlich.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Schwester Cecile Kregel und meinem Schwager Dipl. Ing. Heinz-Jürgen Kregel für ihre finanzielle sowie moralische Unterstützung.

Zum Schluss aber nicht zu Letzt Danke ich Gott für Alles.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Malaria.....	1
1.1.1	Lebenszyklus der Plasmodien .....	2
1.1.2	Die Malariatherapie .....	3
1.2	Biologische Hintergründe.....	4
1.2.1	Myxobakterien: Quelle für biologisch aktive Verbindungen .....	4
1.2.2	Die Gattung Sorangium cellulosum .....	6
2	Chlorotonil A ( <b>11</b> ).....	8
2.1	Allgemein .....	8
2.2	Die erste Totalsynthese von Chlorotonil A ( <b>11</b> ).....	9
2.2.1	Retrosynthese von Chlorotonil A ( <b>11</b> ) .....	9
2.2.2	Intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion .....	10
2.2.3	Aufbau der Seitenketten .....	10
2.2.4	Macrolactonisierung und Halogenierung .....	12
3	Aufgabenstellung.....	13
4	Synthetischer Teil I .....	14
4.1	Synthese der Fragmente <b>13</b> , <b>18</b> und <b>19</b> .....	14
4.1.1	Synthese des Allylphosphonats <b>13</b> .....	14
4.1.2	Synthese des Boronsäureesters <b>18</b> .....	16
4.1.3	Synthese des Dibromolefins <b>19</b> .....	18
4.1.4	Kupplung der Fragmente <b>17</b> und <b>18</b> .....	22
4.2	Untersuchung der Z-selektive Olefinierung zum Aufbau der linken Seitenkette von Chlorotonil A ( <b>11</b> ).....	25
4.2.1	Allgemeines zur Z-selektive Olefinierung.....	25
4.2.2	Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Z-selektive Olefinierung .....	27
4.3	Derivatisierung von Chlorotonil A ( <b>11</b> ) .....	29
4.3.1	Dehalogenierung von Chlorotonil A ( <b>11</b> ).....	29
4.3.2	Dihydroxylierung und Epoxidierung von Chlorotonil A .....	30
4.4	Biologische Tests .....	32
4.4.1	Testergebnisse von Chlorotonil A und Dechlorotonil als Antimalaria-Wirkstoff.....	32
4.4.2	Testergebnisse von Epoxy-Chlorotonil <b>77</b> und <b>77a</b> .....	34
4.5	Zusammenfassung .....	35
5	Asymmetrische Protonierung .....	40
5.1	Enantioselektive Protonierung.....	40
5.2	Diastereoselektive Protonierung.....	41
5.2.1	Stereoselektive intermolekulare Protonierung.....	41
5.2.2	Stereoselektive intramolekulare Protonierung.....	43
5.2.3	Asymmetrische Protonierung von Aldehydenolaten .....	44
6	Aufgabenstellung.....	46
7	Synthetischer Teil II .....	48

---

7.1	Stereoselektive intramolekulare Protonierung.....	48
7.2	Synthese der $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde und der $\delta$ -Lactone.....	49
7.2.1	Synthese der $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde.....	49
7.2.2	Synthese der $\delta$ -Lactone <b>101a-g</b> .....	50
7.2.3	NMR-Studien zur Bestimmung der relativen Stereochemie.....	51
7.3	Protonierung und Lactonisierung durch NHC-Katalyse.....	53
7.3.1	Allgemein zu Nucleophilen Heterozyklischen Carbene (NHC).....	53
7.4	NHC-katalysierte intramolekulare $\beta$ -Protonierung eines Homoenolates und Lactonisierung.....	56
7.4.1	Synthese der NHC-Katalysatorvorläufer.....	57
7.4.2	NHC-katalysierte $\beta$ -Protonierung und Veresterung von $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden ...	60
7.4.3	NHC-katalysierte intramolekulare $\beta$ -Protonierung und Lactonisierung von $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden.....	65
7.5	Zusammenfassung und Ausblick.....	72
7.5.1	Protonierung von Aldehydenolaten.....	72
7.5.2	Protonierung von Homoenolaten.....	73
8	Experimenteller Teil.....	76
8.1	Allgemeine Bemerkungen.....	76
8.2	Instrumentelle Analytik.....	76
8.3	Chromatographische Methoden.....	77
8.4	Beschreibung der Versuche.....	78
8.4.1	Chlorotonil Teil.....	78
8.4.2	Protonierungsteil.....	107
9	Literaturverzeichnis.....	136
10	Spektrenanhang.....	137



**Abkürzungsverzeichnis**

Abb	Abbildung	M	Molar
Ac	Acetyl	Me	Methyl
Ar	Aryl	MOH	Methanol
Bu	Butyl	NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazan
BuLi	Butyllithium	NHC	Nucleophile- Heterozyklische Carbene
c	Konzentration	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
CSA	Camphersulfonsäure	NMR	Nuclear magnetic resonance, Kernresonanz
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0] undec-7-en	NOE	Nuclear Overhauser Effekt
DiBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	PE	Petreolether
DIPEA	Diisopropylethylamin	Ph	Phenyl
DMAP	<i>N,N</i> -4- Dimethylaminopyridin	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
DMF	<i>N,N</i> - Dimethylformamid	R	Rest
DMP	Dess-Martin-Periodinan	RT	Raumtemperatur
DMSO	Dimethylsulfoxid	Sdp	Siedepunkt
eq	Equivalent	Smp	Schmelzpunkt
Et	Ethyl	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
EtOAc	Essigsäureethylester	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
EtOH	Ethanol	THF	Tetrahydrofuran
HOAc	Essigsäure	TMS	Trimethylsilyl
HZI	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propyl- ammoniumperruthenat
HPLC	High performance liquid chromatography		
<i>i</i> Pr	Isopropyl		
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan		
KOH	Kaliumhydroxid		
KO <i>t</i> Bu	Kalium- <i>tert</i> -butoxid		
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan		
Mes	Mesyl		

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Malaria

Trotz aller Entwicklungen in der Medizin, bleiben Krankheiten wie Malaria eine der Hauptbedrohungen der menschlichen Gesundheit in vielen Teilen der Erde. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkranken jedes Jahr etwa 300 bis 500 Millionen Menschen an Malaria, wobei über eine Million an der Krankheit sterben. Die am meisten von Malaria betroffenen Region der Erde ist der afrikanische Kontinent, vor allem südlich der Sahara, jedoch ist die Krankheit auch in Regionen wie Südostasien, Ozeanien, Mittelosten und Lateinamerika eine der häufigsten Tropenkrankheiten.<sup>1</sup>

Malaria wird von Parasiten der Gattung *Plasmodium* verursacht, welche über Stiche von infizierten Mücken auf den Menschen übertragen werden. Im menschlichen Körper vermehren sich die Parasiten in der Leber und befallen die Erythrozyten. Nach einer Inkubationszeit von 10 bis 15 Tagen, äußert sich die Krankheiten in Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen.<sup>2</sup>

Bei den Erregern unterscheidet man vier verschiedene Arten von Parasiten:

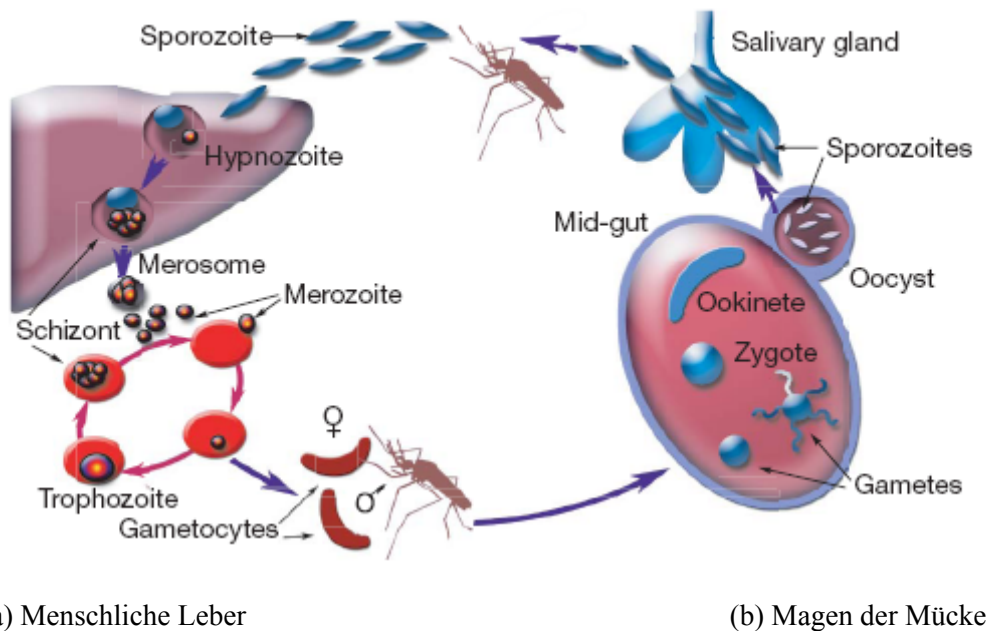
*Plasmodium falciparum* verursacht die Malaria Tropica, welche die gefährlichste Malariaart ist und vor allem in Afrika vorkommt. Neben den charakteristischen Symptomen wie Fieber und Anämie, kann ein neurologischer Befall dazu führen, dass der Patient ins Koma fällt oder sogar stirbt.

*Plasmodium malariae* verursacht die Malaria Quartana, die wenig tödlich, aber auch gefährlich sein kann. Diese Malariaart kommt vor allem in Asien und Lateinamerika vor.

*Plasmodium ovale* und *Plasmodium vivax* (beide Malaria Tertiana) werden zwar auch von einer infizierten Mücke übertragen, verbleiben jedoch in der Leber, wo sie monate- oder jahrelang schlafend bzw. inaktiv leben.

### 1.1.1 Lebenszyklus der Plasmodien<sup>3</sup>

Um die Parasiten gezielt zu bekämpfen, ist es wichtig ihren Lebenszyklus zu verstehen. Nur so können Medikamente entwickelt werden, die explizit in diesen eingreifen und so die Behandlung von Malaria ermöglichen (siehe Abb. 1).



**Abbildung 1** Der Lebenszyklus des *Plasmodiums*.<sup>3</sup>

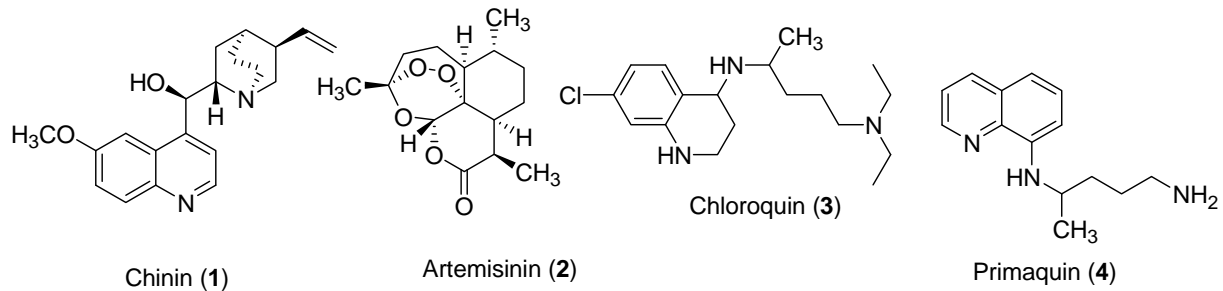
(a) *In der menschlichen Leber:* Durch den Stich einer Anopheles-Mücke gelangen hunderte von Sporozoiten (kleine bewegliche Lebensformen der Plasmodien) in den menschlichen Körper, welche durch den Blutstrom innerhalb weniger Minuten in die Leberzellen (Hepatozyten) eindringen und dort parasitophore Vakuole bilden. In diesem Stadium kann ein Teil der Sporozoiten monatelang in der Leber im Ruhezustand bleiben, bevor er sich vermehrt. Diese sich im Ruhezustand befindende Parasiten werden auch Hypnozoiten genannt. Dieser Zustand macht die Plasmodien sehr gefährlich, da es immer wieder zu Rückfällen kommen kann, bei Patienten, die mit Malaria infiziert sind. Wenn sie nicht in diesem Ruhezustand verbleiben, beginnen die Sporozoiten sich in der Leber zu entwickeln. Sie wachsen zu Schizonten heran, die tausende von Tochterzellen (die Merozoiten) enthalten.

Durch das Platzen eines Schizonts, gelangen diese Merozoiten in den Blutkreislauf. Ein Teil der Merozoiten entwickelt sich zu einem neuen Schizont und ein anderer Teil reift zu Geschlechtszellen heran, die sogenannten Gametozyten.

(b) *Im Magen der Anopheles-Mücke:* bei erneutem Stich der Anopheles-Mücke werden die Geschlechtszellen mit dem Blut des Patienten in die Mücke aufgenommen und verschmelzen im ihrem Magen zu sogenannten Ookineten, den freibeweglichen und kurzlebigen befruchteten Eizellen. Diese Eizellen lagern sich zwischen den Gewebeschichten des Mückendarms an und verwandeln sich anschließend zu Oozysten. Nach einer meiotischen Reduktion der Zahl der Chromosomen werden erneut Sporozoiten gebildet, welche nachdem Bruch der Oozyste in die Speicheldrüse der Mücke gelangen, wo sie nur noch darauf warten, auf den Wirtsorganismus übertragen zu werden.

### 1.1.2 Die Malariatherapie<sup>4</sup>

Die Chemotherapie ist zurzeit die einzige Möglichkeit für die Behandlung aller Malariaformen. Die meisten Malariablutinfektionen können effektiv mit bereits existierenden Medikamenten wie Chinin (1), Chloroquin (3) oder Antifolate (eine Sulfadoxin-Pyrimethamin-Kombination) behandelt werden. Dabei stellt die Resistenzbildung der Parasiten gegen diese Medikament eine ernste Problematik dar.<sup>4</sup> Zurzeit empfiehlt die WHO in den Regionen mit der höchsten Resistenzquote den Einsatz von Medikamenten auf Artemisininbasis (2) (ein sekundärer Pflanzenstoff, welcher in den Blättern und Blüten des einjährigen Beifußes –*Artemisia annua*– vorkommt). Doch selbst gegen diese „Super“-Medikamente haben die Parasiten bereits erneute Resistenz entwickelt.<sup>4</sup> Primaquin (4), das zur Zeit einzige Medikament auf dem Markt, welches gegen *P. vivax* wirkt, produziert zusätzlich zu seinen anderen Defiziten eine hämolytische Anämie in Lebewesen mit Glucose-6-phosphat-Mangel.<sup>4</sup>



**Abbildung 2** Strukturen von Chinin (1), Artemisin (2), Chloroquin (3) und von Primaquin (4).

Auch wenn diese Medikamente mehr oder weniger gut gegen Malariaparasiten wirken, bleibt die Entwicklung neuartiger Impfstoffe die einzige Möglichkeit, Resistenzen der Parasiten gegenüber den bereits vorhandenen Medikamenten zu bekämpfen. Außerdem würde ein wirkungsvoller Impfstoff, vor allem gegen *P. vivax* oder *P. falciparum* möglicherweise die auftretende Armut verringern, welche oft für den an malariaerkrankten Patienten (Behandlungskosten) eine Folge ist.

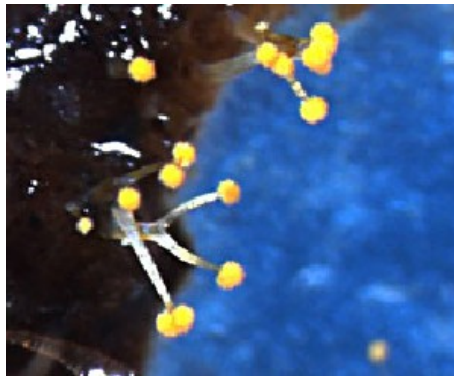
## 1.2 Biologische Hintergründe<sup>5</sup>

Neben Pflanzen und Pilzen sind Bakterien eine der wichtigsten Quelle für neuartige biologisch aktive Verbindungen. Eine Möglichkeit, neue Substanzen zu finden, ist das systematische Screening neuer potentieller Produzenten. In diesem Rahmen werden am HZI (Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung) in Braunschweig seit 1975 verschiedene Stämme von Myxobakterien (aus dem der biologisch aktive Naturstoff Chlorotonil A isoliert wurde) kultiviert und auf ihre Produktion biologisch aktiver Verbindungen hin untersucht.

### 1.2.1 Myxobakterien: Quelle für biologisch aktive Verbindungen<sup>5</sup>

Myxobakterien sind gram-negative, einzellige, stabförmige Bakterien, welche vor allem im Boden vorkommen. Am häufigsten sind Myxobakterien auf Exkrementen pflanzenfressender Tiere, auf verfallendem Pflanzenmaterial und auf Baumrinden zu finden, gelegentlich auch auf der Oberfläche von Pflanzen.

Im Boden findet man die folgenden Arten von Myxobakterien: *Nannocystis exedens*, *Corallocooccus coralloides*, *Sorangium cellulosum*, verschiedene Arten *Polyangium*, *Myxococcus fulvus*, verschiedene Arten von *Cystobacter* und *Myxococcus Stipitatus*. Obwohl Myxobakterien Böden mit einem nahezu neutralen pH-Wert als Lebensraum bevorzugen, kommen sie auch in sauren (pH = 3.7) und alkalischen (pH = 8.0 – 9.2) Böden vor. Myxobakterien charakterisieren sich durch eine ungewöhnliche Lebensart, wie zum Beispiel ihre Fortbewegung durch Gleiten oder Kriechen auf Oberflächen. Sie benutzen Exoenzyme um sowohl zu biologischen Makromolekülen als auch zu ganzen Mikroorganismen wie Bakterien und Hefen zu lysieren. Wenn es ihnen an Nährstoffen fehlt, bilden Myxobakterien Myxosporen und Fruchtkörper aus (Abb. 3). Innerhalb der Prokaryoten zeigen Myxobakterien ein einzigartig kooperatives und soziales Verhalten, welches auf ein Kommunikationssystem von Zell-zu-Zell-Interaktion basiert.

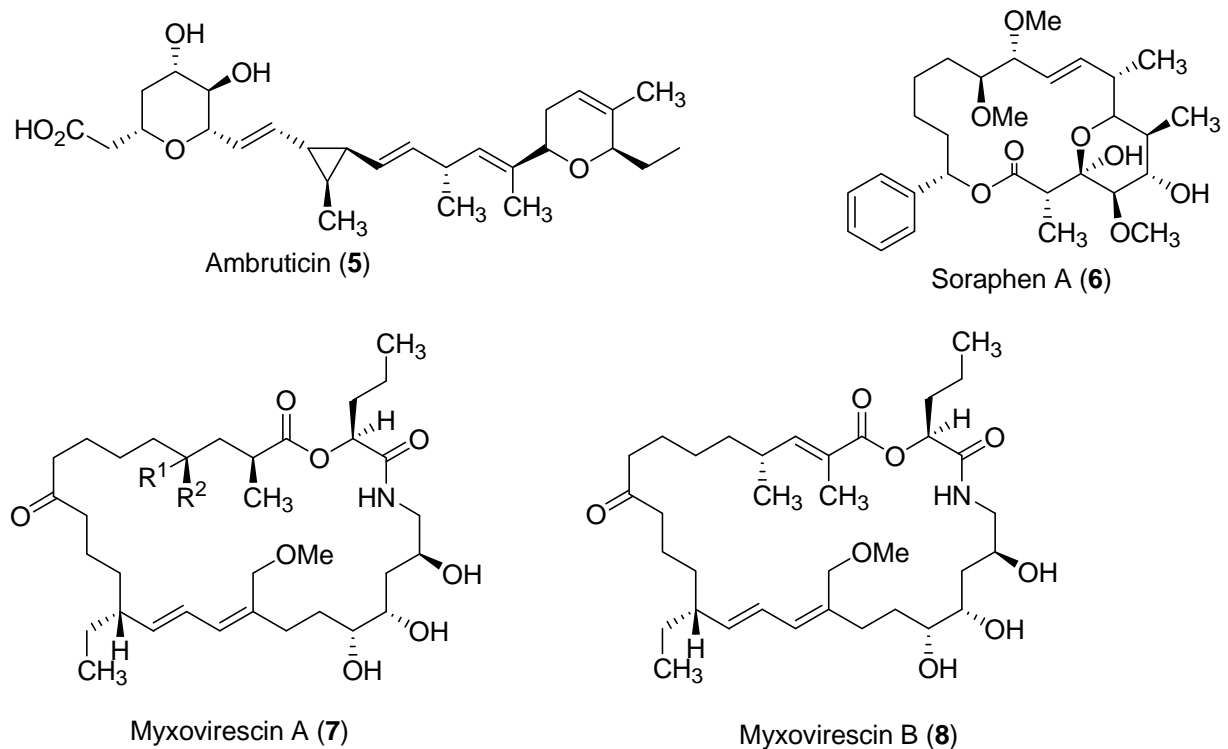


Quelle: Rolf Müller, Universität Saarland

**Abbildung 3** Fruchtkörper des Myxobakteriums *Chondromyces crocatus*.

Myxobakterien sind grundsätzlich aerobe, organotrophe und mesophile Organismen, die sich bei 9-38 °C fortpflanzen und deren Erzeugungszeit zwischen vier und zwölf Stunden liegt. Alle Myxobakterien zeichnen sich durch ihre Fähigkeit aus, biologische Makromoleküle abzubauen. Über 80% aller biologisch aktiven Sekundärmetabolite werden von Prokaryoten (z.B. *Streptomyces*, *Bacillus*, *Pseudomonas*-Arten) synthetisiert, etwa 20% von Eukaryonten (vor allem Pilze) gewonnen. Derzeit sind rund 10 000 biologisch aktive Substanzen mikrobiellen Ursprungs bekannt. Myxobakterien produzieren eine große Anzahl solcher biologisch aktiver Moleküle mit antimykotischer, antibiotischer und zytotoxischer Wirkung. Mehr als 80 Grundstrukturen mit fast 350 strukturellen Varianten wurden bislang identifiziert, von denen einige möglicherweise Chancen für eine medizinische Anwendung haben könnten.

Die erste chemische Struktur eines myxobakteriellen Antibiotikums, Ambruticin (**5**) (Abb. 4) wurde vor ungefähr 20 Jahren veröffentlicht. Seitdem wurden mehr als 20 Strukturvarianten von Myxovirescinen (**7**) und (**8**) (aus *Myxococcus virescens*) und mehr als 50 Strukturvarianten von Soraphen A (**6**) (aus *Sorangium cellulosum*) identifiziert.



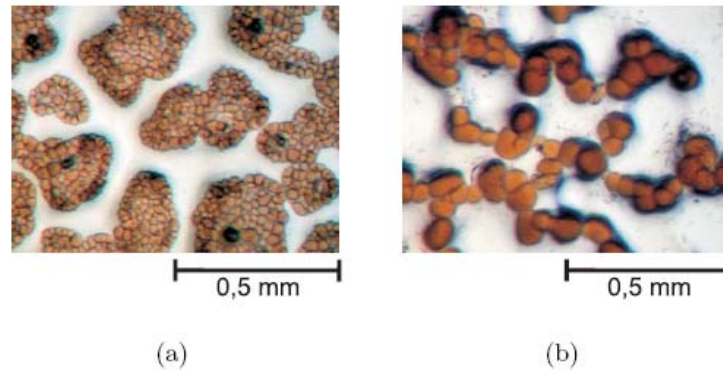
**Abbildung 4** Strukturen biologischer aktiver Verbindungen aus Myxobakterien.<sup>5</sup>

### 1.2.2 Die Gattung *Sorangium cellulosum*<sup>6</sup>

Als Myxobakterium ist auch die Gattung *Sorangium* in der Lage, eine morphologische Differenzierung mit der Bildung von Fruchtkörpern zu durchlaufen. Die Fruchtkörper von *Sorangium cellulosum* bestehen aus einer großen Anzahl an Sporangien, welche eine orangefarbene Pigmentierung aufweisen (siehe Abb. 5, S. 7). *Sorangium cellulosum* gelangte in den letzten Jahren durch die Entdeckung neuartiger Sekundärmetabolite in den Blickpunkt der Forschung (GERTH *et al.* 2003).

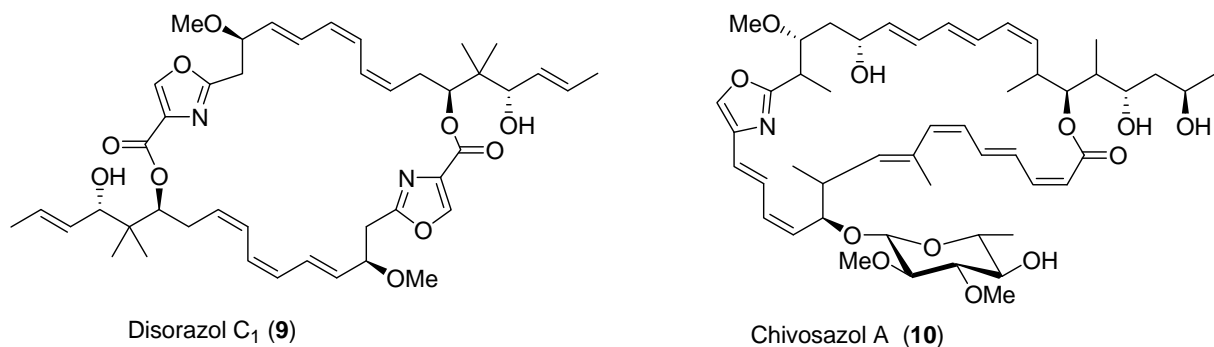


Diese meist niedermolekularen Verbindungen haben häufig eine toxische oder wachstumshemmende Wirkung auf andere Mikroorganismen, Pilze und weitere Eukaryonten.



**Abbildung 5** Fruchtkörper von zwei verschiedenen *Sorangium cellulosum*-Stämmen: (a) Fruchtkörper von So ce56, (b) Fruchtkörper von So ce DSM14627.<sup>6</sup>

Aus dem Stamm So ce1525 von *Sorangium cellulosum* wurden bereits viele der heute bekannten biologisch aktiven Verbindungen wie die Disorazole (**9**) und deren homologen die Chivosazole (**10**) isoliert (siehe Abb. 6). Auch der in dieser Arbeit behandelte Naturstoff Chlorotonil A (**11**) wurde aus dieser Gattung isoliert.<sup>7</sup>

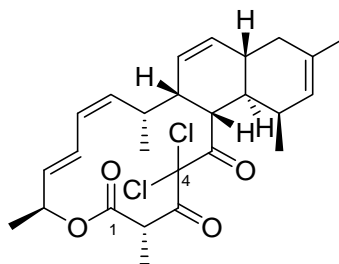


**Abbildung 6** Strukturen von Disorazol C1 (**9**) und Chivosazol A (**10**).<sup>7</sup>

## 2 Chlorotonil A (11)

### 2.1 Allgemein

Der Naturstoff Chlorotonil A (11) wurde 2004 am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (So ce1525) von HÖFLE *et al.* isoliert.<sup>7</sup> Die Aufklärung der Struktur erfolgte mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen und Röntgen-Kristallographie<sup>7</sup>. Bei Chlorotonil A (11) handelt es sich um einen tricyclischen Naturstoff, welcher aus einem Decalinsystem und einem 14-gliedrigen Macrolacton besteht. Neben den acht Stereozentren enthält dieser Naturstoff ein geminales Dichlorid, welches in dieser Form bisher in keinem publizierten Naturstoff vorgekommen ist.



Chlorotonil A (11)

**Abbildung 7** Struktur von Chlorotonil A (11).

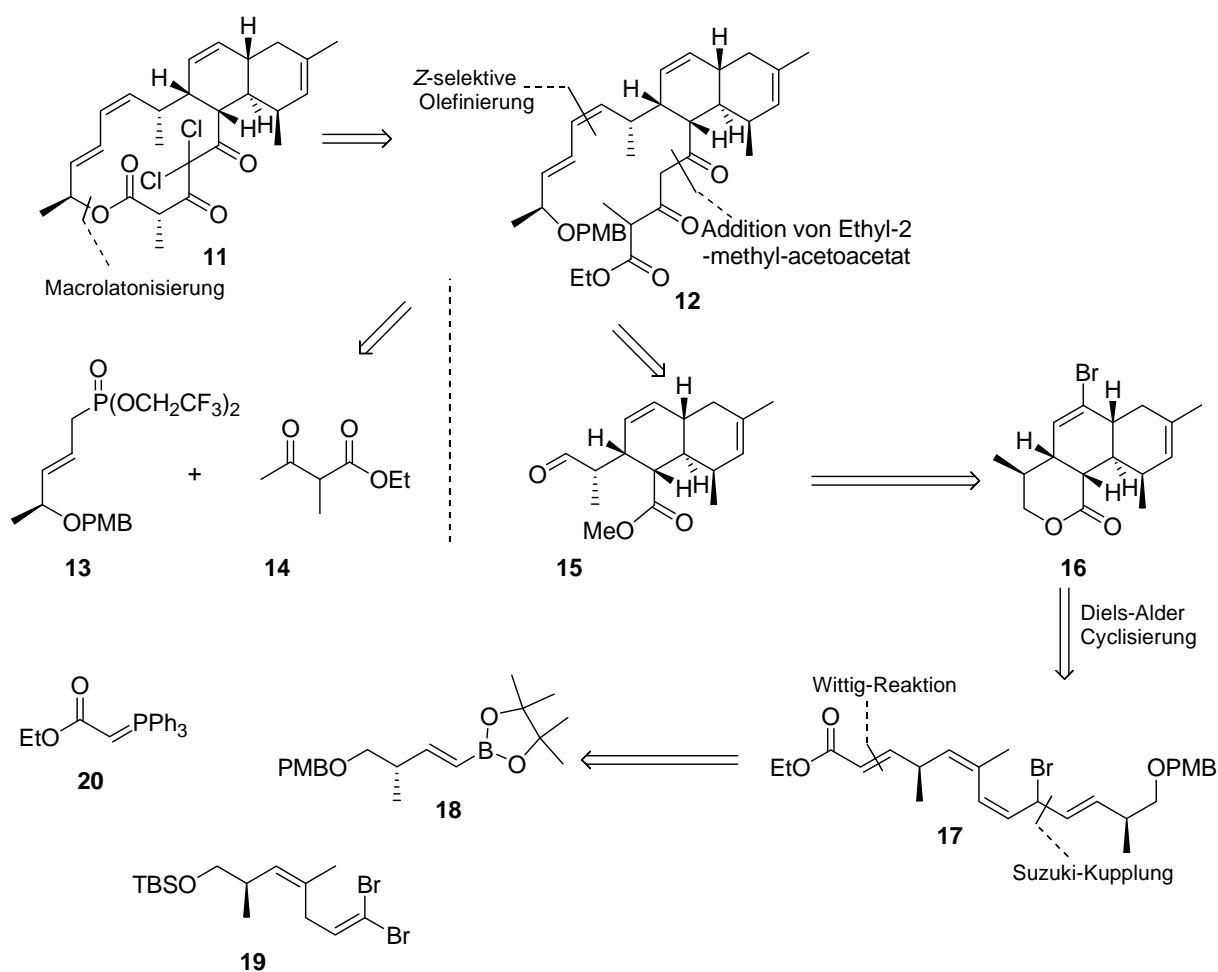
Chlorotonil A (11) zeigt neben einer antibiotischen<sup>8</sup> Wirkung auch hohe Aktivität gegen Malariaerreger<sup>23</sup> und wurde auf Grund seiner geringen Wasserlöslichkeit noch nicht genauer auf seine biologische Wirkung untersucht. Die strukturelle Komplexizität und biologische Aktivität macht Chlorotonil A (11) zu einem interessanten Synthesziel.

## 2.2 Die erste Totalsynthese von Chlorotonil A (11)

Die erste Totalsynthese von Chlorotonil A (11) wurde 2007 im Arbeitskreis KALESSE fertiggestellt.<sup>8</sup> Im Folgenden werden die Retrosynthese und die wichtigsten Syntheseschritte aufgezeigt.

### 2.2.1 Retrosynthese von Chlorotonil A (11)<sup>8</sup>

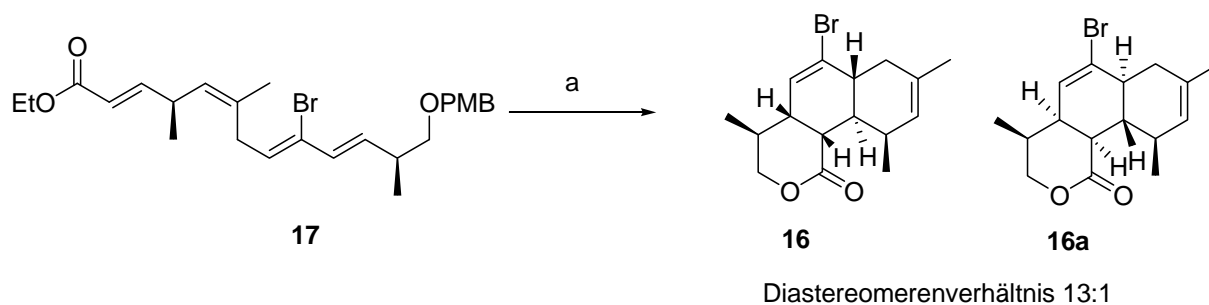
Die Retrosynthese von Chlorotonil A (11) enthält eine DIELS-ALDER-Zyklisierung des Tetraens **17** als Schlüsselschritt (Schema 1). Fragment **17** ist aus Vinylboronsäureester **18** und Dibromolefin **19** über eine SUZUKI-Kupplung zugänglich, gefolgt von einer WITTIG-Olefinierung mit Vinylphosphoran **20**.



**Schema 1** Retrosynthese von Chlorotonil A (11).<sup>8</sup>

### 2.2.2 Intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion<sup>8</sup>

Die intramolekulare DIELS-ALDER-Zyklisierung ist der Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**). Es wurde festgestellt, dass das Fehlen des Bromids in Ester **17** zu einem Produktgemisch führt, während das Vorhandensein des Bromids zu einer Diastereoselektivität von bis zu 13:1 für das gewünschte Produkt **16** führt. Bei der Bildung des DIELS-ALDER-Produktes **16** unter den angegebenen Reaktionsbedingungen, handelt es sich um eine Reaktionskaskade, bei der in noch nicht geklärter Reihenfolge die Entschützung der PMB-Gruppe, Lactonisierung und die eigentliche DIELS-ALDER-Zyklisierung hintereinander stattfinden. Außerdem wurde eine Temperaturabhängigkeit der Reaktion festgestellt, wobei das hier erhaltene Hauptprodukt **16** das thermodynamisch stabilere Produkt darstellt (Schema 2).



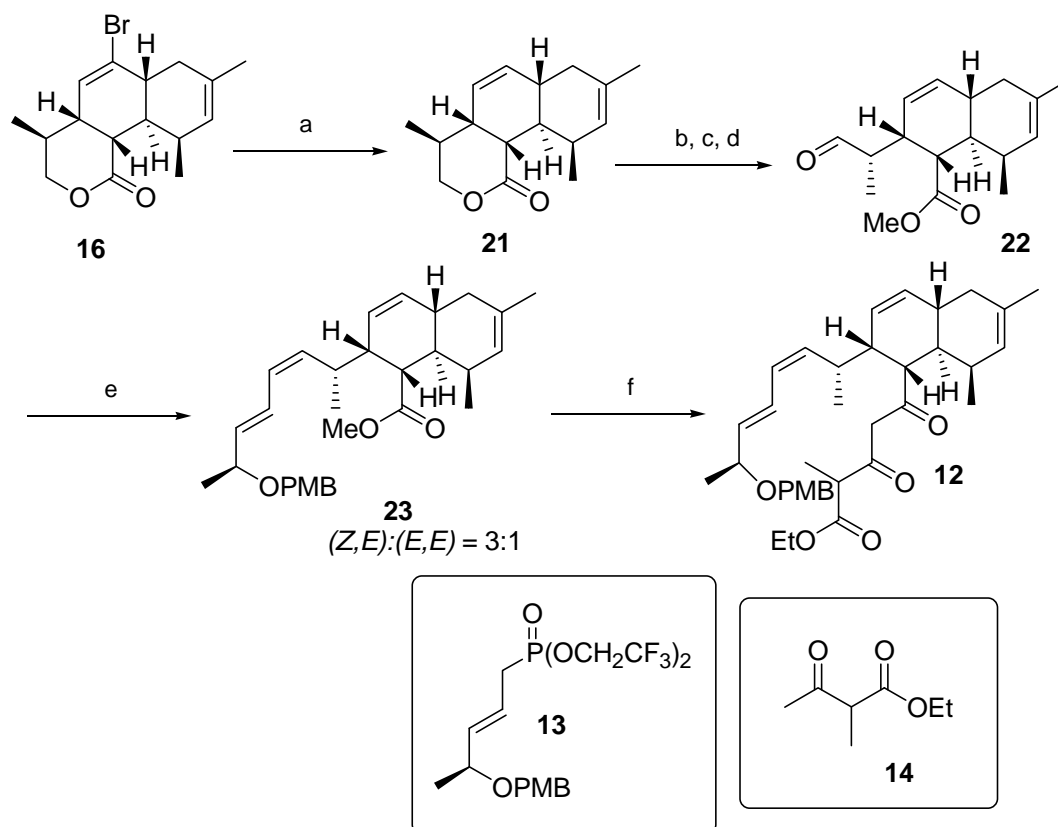
**Schema 2** Die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion.

Reaktionsbedingungen: a)  $BF_3 \cdot OEt_2$ , Toluol, 85 °C, 58%.

### 2.2.3 Aufbau der Seitenketten<sup>8</sup>

Der Aufbau der Seitenketten von Chlorotonil A (**11**) stellt eine weitere Herausforderung dar. Die linke Seitenkette wird über eine Z-selektive Olefinierungsreaktion aufgebaut, welche in der hier dargestellten Form noch nicht bekannt ist. Nach der intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion wird das Bromid, welches noch im DIELS-ALDER-Produkt **16** vorhanden ist mit Natrium-Quecksilber-Amalgam entfernt und das bromfreie Lacton **21** mit Kaliumhydroxid in Methanol verseift. Um eine erneute Lactonisierung zu verhindern, wird die erhaltene Säure sofort nach der Verseifung mit Diazomethan in den Methylester überführt und der freie Alkohol zum Aldehyd **22** oxidiert (Schema 3, S. 11)

Aldehyd **22** wird in der nachfolgenden Reaktion mit Allylphosphonat **13** in einer Z-selektiven Olefinierung umgesetzt, um so die linke Seitenkette aufzubauen. Die rechte Seitenkette wird durch Addition des Dianions des Ketoesters **14** an Methylester **23** aufgebaut.

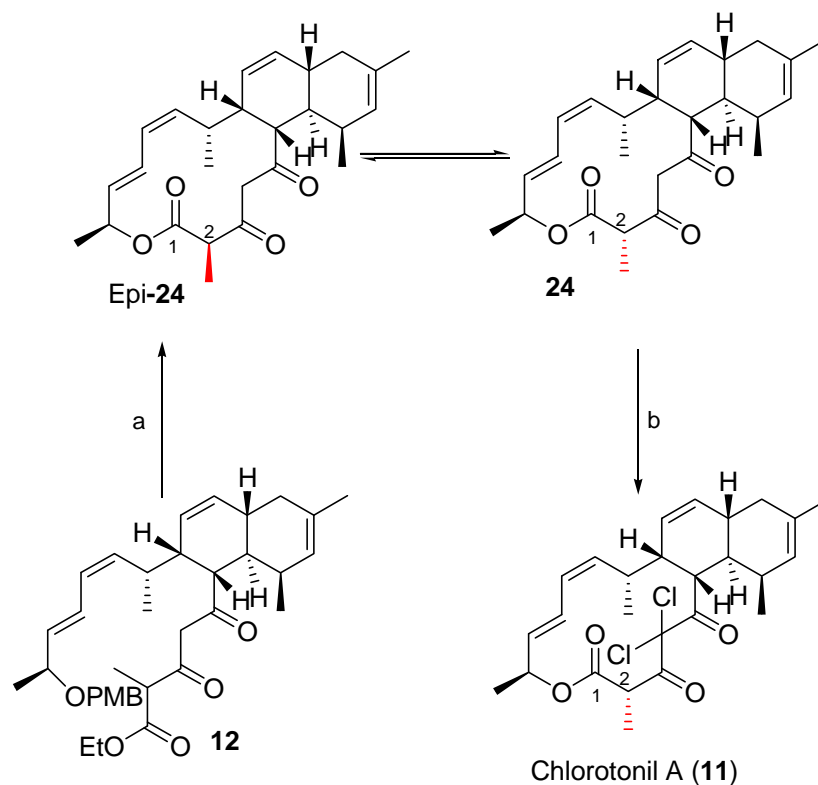


**Schema 3** Aufbau der Seitenketten und Synthese des Esters **12**.

Reaktionsbedingungen: a) Na/Hg, MeOH, 92%; b) KOH, MeOH; c) Diazomethan; d) DESS-MARTIN-Periodinan, 77% über drei Stufen; e) KHMDS, **13**, 55%; f) NaH, n-BuLi, **14**, THF.

### 2.2.4 Macrolactonisierung und Halogenierung<sup>8</sup>

Die Macrolactonisierung des Esters **12** erfolgt unter Einfluss von Bortrifluoroetherat als Lewis-Säure, welche nicht nur die PMB-Schutzgruppe entfernt, sondern auch die Epimerisierung von Epi-**24** zu **24** ermöglicht, so dass nur das thermodynamisch stabilere Produkt **23** gebildet wird (Schema 4).



**Schema 4** Die Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**).

*Reaktionsbedingungen:* a)  $BF_3 \cdot OEt_2$ , Toluol, RT, 42% über 2 Stufen; b) NCS, 2,6-Lutidin, 65%.

Die Einführung der beiden geminalen Chlorsubstituenten im Macrolacton **24** erfolgt mit *N*-Chlorsuccinimid als Chloridlieferant unter basischen Bedingungen. So gelingt die Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**) in 21 linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.5%.

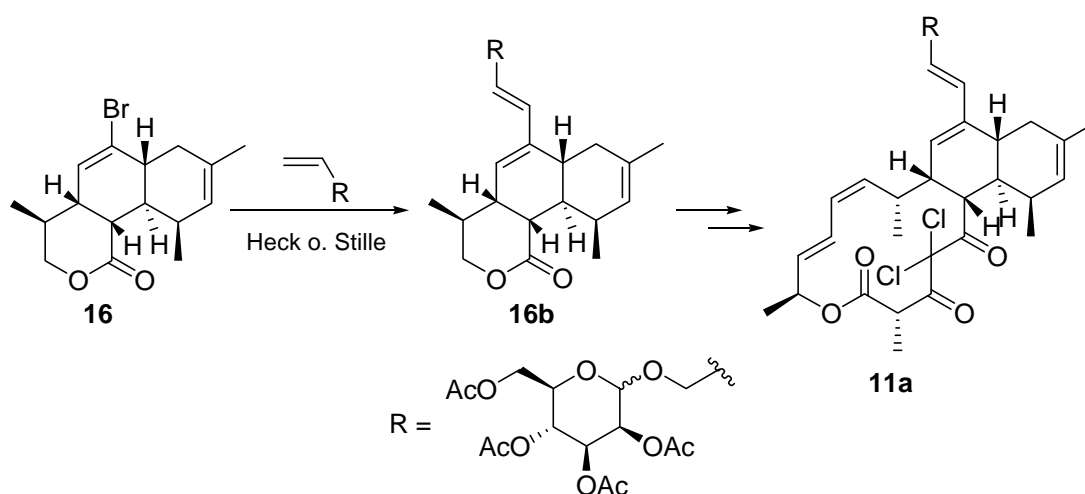
Teil I  
Synthese von Chlorotonil A  
Derivaten





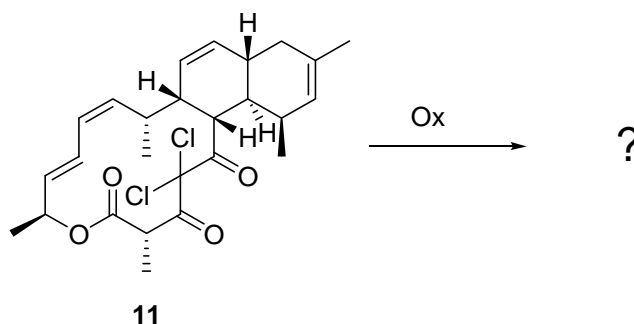
### 3 Aufgabenstellung

Im ersten Teil dieser Arbeit sollte auf der Basis der Totalsynthese<sup>8</sup> von Chlorotonil A (**11**) wasserlösliche Derivaten synthetisiert werden. Dabei sollte zunächst das DIELS-ALDER-Produkt **16** aufgebaut werden und mit Hilfe des Bromids, welches in **16** enthalten ist, hydrophile funktionelle Gruppen in Molekül einzuführen. Ein solches Derivat konnte beispielsweise wie Verbindung **11a** aussehen, in dem der Zuckerrest die wasserlösliche Funktion darstellt.



**Schema 5** Struktur von Chlorotonil A Derivat **11a**.

Weitere Derivate sollten aus dem isolierten Naturstoff hergestellt werden. Dabei sollte Chlorotonil (**11**) mit verschiedenen Oxidationsmitteln umgesetzt werden, um möglicherweise eine der vier Doppelbindungen zu dihydroxylieren oder epoxidieren.



**Schema 6** Oxidation von Chlorotonil A (**11**).

## 4 Synthetischer Teil I

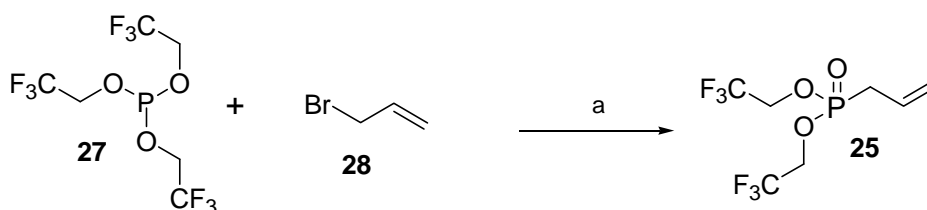
Der Synthetische Teil befasst sich mit der Darstellung der bereits aus der Totalsynthese bekannten Fragmente **13**, **18** und **19**. Fragment **13** dient der Verlängerung der linken Seitenkette von Chlorotonil und die der Fragmente **18** und **19** werden zur Bildung des DIELS-ALDER-Produkts **16** (Schema 5, S. 13) verwendet.

### 4.1 Synthese der Fragmente **13**, **18** und **19**

#### 4.1.1 Synthese des Allylphosphonats **13**<sup>8</sup>

Fragment **13** wird in einer Kreuzmetathese-Reaktion zwischen Phosphonat **25** und Alken **26** in Gegenwart von Grubbs (II)-Katalysator dargestellt (Schema 9, S. 15).

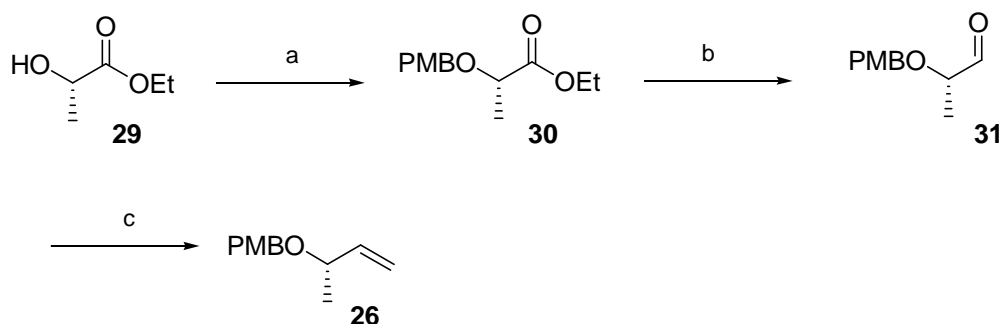
Phosphonat **25** wird aus kommerziell erhältlichem Tris-(2,2,2-trifluorethyl)-phosphit (**27**) und Allylbromid (**28**) in einer ARBUSOV-Reaktion<sup>9</sup> hergestellt (Schema 7). Die beiden Reagenzien werden bei 140 °C in einem abgeschlossenen Gefäß ohne Druckausgleich für 18 Stunden erhitzt. Für die Phasentransferkatalyse wird Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) addiert. Das Reaktionsprodukt **25** wird nach Destillation als klare Flüssigkeit in einer Ausbeute von 76% erhalten.



**Schema 7** Synthese des Allylphosphonats **25**.

Reaktionsbedingungen: a) TBAI, 140 °C, 18 h, 76%.

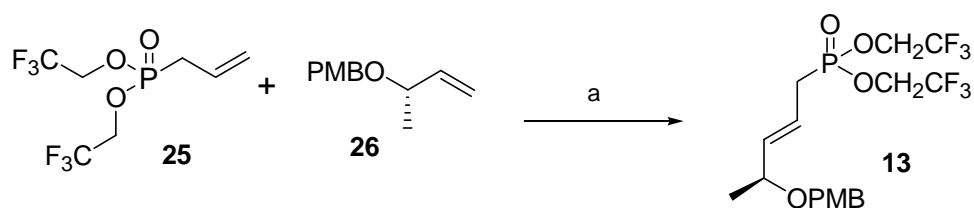
Alken **26** wird ausgehend vom kommerziell erhältlichen (*S*)-Milchsäureethylester (**29**) synthetisiert. Hierbei wird die Hydroxylgruppe des Esters **29** zunächst als PMB-Ether geschützt (Verbindung **30**) und anschließend mit Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung zum Aldehyd **31** reduziert. Eine anschließende WITTIG-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid ergibt das gewünschte Alken **26**.



**Schema 8**    Synthese des Alkens **26**.

Reaktionsbedingungen: a) (4-Methoxybenzyl)-trichloroacetimidat, CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 93%; b) DiBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 89%; c) *n*-BuLi, MePh<sub>3</sub>PBr, -78 °C → RT, 73%.

Die Reaktion zur Kupplung von **25** und **26** mittels Kreuzmetathese wird bei 50 °C in Dichlormethan durchgeführt und verläuft fast ausschließlich *E*-selektiv mit einer sehr guten Ausbeute von 77%. Die hohe Ausbeute wird dabei nur erreicht, wenn das reaktivere Alken **25** in großem Überschuss eingesetzt wird. In den durchgeführten Arbeiten zur Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**) konnte Allylphosphonat **13** lediglich in einer Ausbeute von maximal 61% isoliert werden. Dies liegt daran, dass das reaktivere Alken, in diesem Fall Allylphosphonat **25**, eine Homokupplung eingeht und somit die Bildung des gewünschten Produktes deutlich unterdrückt. Nach einer Reihe von Optimierungsversuchen (vgl. Tabelle 1, S. 16), konnte die Ausbeute der Reaktion gesteigert werden.



**Schema 9**    Synthese des Allylphosphonats **13**.

Reaktionsbedingungen: a) Grubbs-II, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12 h, 50 °C, 77%; (*E,Z*) 50:1.

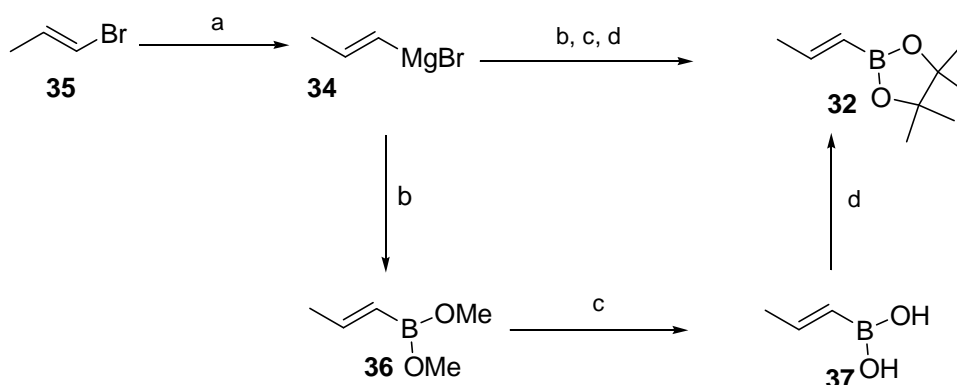
**Tabelle 1** Untersuchung der Kreuzmetathese zur Bildung des Phosponats **13**.

Eintrag	25	26	Z	E
1	1.0 eq.	1.0 eq.	49%	51%
2	1.5 eq.	1.0 eq.	30%	58%
3	2.0 eq.	1.0 eq.	Spuren	61%
4	3.0 eq.	1.0 eq.	---	77%

#### 4.1.2 Synthese des Boronsäureesters **18**<sup>10</sup>

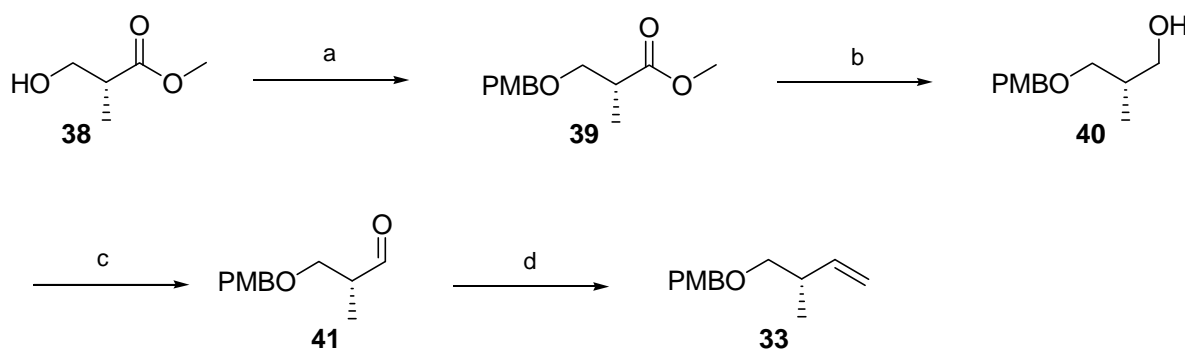
Boronsäureester **18** wird über eine Kreuzmetathese zwischen Vinylboronat **32** und Alken **33** unter Verwendung des Grubbs (II)-Katalysators generiert (Schema 12, S. 17).

Vinylboronat **32** ist in einer zweistufigen Reaktion aus 1-Propenylmagnesiumbromid (**33**) erhältlich, das zuvor aus 1-Brom-1-propen (**35**) und Magnesium hergestellt wird. 1-Propenylmagnesiumbromid (**34**) wird zu einer Lösung von Trimethylborat in Diethylether getropft, wobei zunächst Boronsäuredimethylester **36** entsteht. Dieser wird durch saure Aufarbeitung mit konzentrierter Salzsäure in die entsprechende Boronsäure **37** überführt. Eine anschließende Veresterung mit Pinacol führt zum gewünschten Vinylboronsäureester **32** (Schema 10).

**Schema 10** Synthese des Vinylboronsäureesters **32**.

Reaktionsbedingungen: a) Mg, Et<sub>2</sub>O, 1 h unter Rückfluss; b) (MeO)<sub>3</sub>B, Et<sub>2</sub>O, -78 °C; c) HCl(konz.), RT; d) Pinacol, Molsieb 4Å, 17 h unter Rückfluss, 69%, über 3 Stufen.

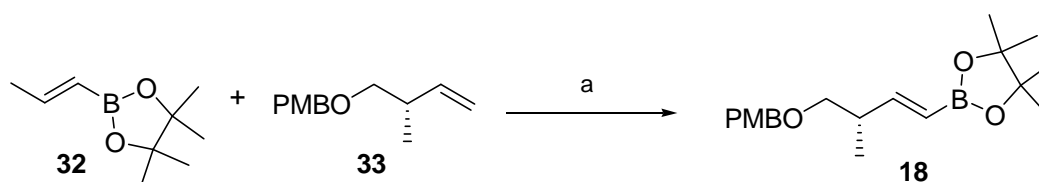
Zur Synthese des Alkens **33** wird von kommerziell erhältlichem D-(-)- $\beta$ -Hydroxy-*iso*-buttersäuremethylester (**38**) ausgegangen. Dieser wird zunächst mit Paramethoxybenzyl-trichloracetimidat an der freien Hydroxyfunktion geschützt. Ester **39** wird mit Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung zu Alkohol **40** reduziert und der erhaltene Alkohol in einer Swern-Oxidation zu Aldehyd **41** oxidiert. Die anschließende WITTIG-Olefinierung mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und *n*-Butyllithium bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  liefert Alken **33**.



#### Schema 11 Synthese des Alkens **33**.

Reaktionsbedingungen: a) (4-Methoxybenzyl)-trichloracetimidat, CSA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 99%; b) DiBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 96%; c) Oxalylchlorid, DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; 91%; d)  $\text{MePh}_3\text{PBr}$ , *n*-BuLi, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 62%.

Nach erfolgreicher Synthese der beiden Teilfragmente **32** und **33**, werden diese in einer Kreuzmetathese miteinander gekuppelt. Die Reaktion wird mit Grubbs-II-Katalysator in Dichlormethan bei  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Die Reaktion ergibt ein (*E,Z*)-Gemisch von Alken **18**, wobei das *E*-konfigurierte Produkt überwiegt.



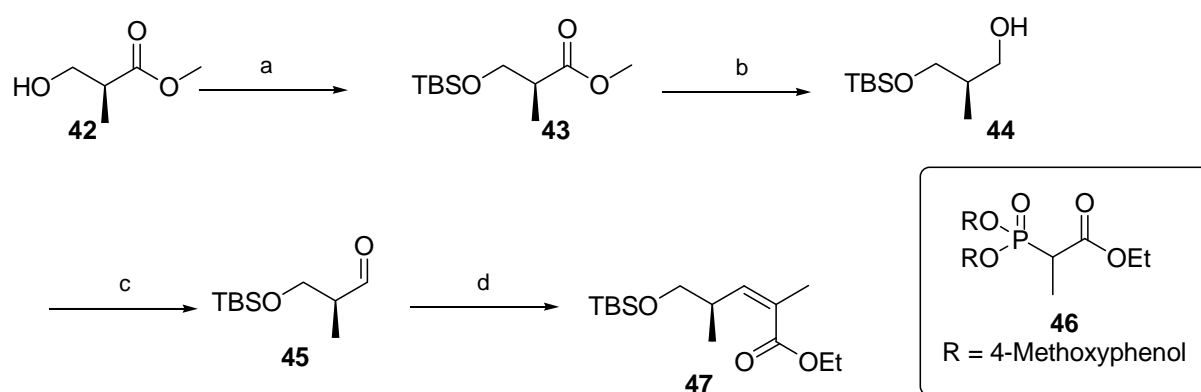
#### Schema 12 Synthese des Boronsäureesters **18**.

Reaktionsbedingungen: a) Grubbs-II,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12 h,  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 77%.

Fragment **18** konnte erfolgreich in einer 5-stufigen Reaktionsfolge mit einer Gesamtausbeute von 45% dargestellt werden.

### 4.1.3 Synthese des Dibromolefins 19<sup>11</sup>

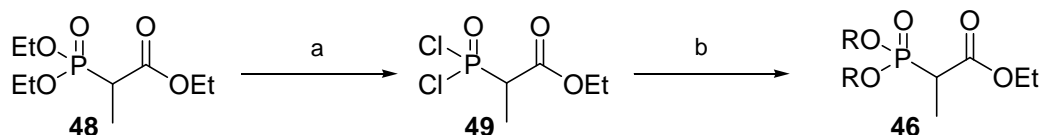
Dibromolefin **19** (Schema 19, S. 21) wird ausgehend von kommerziell erhältlichem L-(+)- $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester (**42**) dargestellt (Schema 13). Zunächst wird der Hydroxyester mit einer Silylschutzgruppe versehen. Nach der Schützung erfolgt die Reduktion des Esters **43** mit Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung zu Alkohol **44**, welcher anschließend in einer SWERN-Oxidation zu Aldehyd **45** oxidiert wird. Über eine ANDO-Olefinierung<sup>12</sup> von Aldehyd **45** mit Ethyl-(di-*o*-tolylphosphono)-acetat (**46**) unter Verwendung von Natriumhydrid als Base wird Z-Ester **47** generiert (Schema 13).



**Schema 13** Synthese des Esters **46**.

*Reaktionsbedingungen:* a) TBSCl, DIPEA, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 99%; b) DiBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C → RT, 93%; c) Oxalylchlorid, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C → RT; d) **46**, NaH, THF, -10 °C → RT, 89% über zwei Stufen.

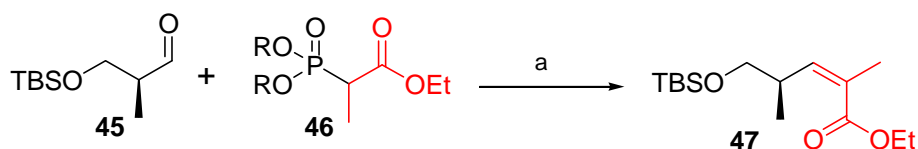
Ethyl-diarylphosphonoacetat **46** wird zweistufig aus dem kommerziell erhältlichen Triethyl-2-phosphonopropionat (**48**) und den entsprechenden Hydroxy-Aromaten hergestellt (Schema 14, S.19).<sup>12</sup> Triethyl-2-phosphonopropionat (**48**) wird zunächst mit Phosphorpentachlorid für zehn Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei Phosphonodichlorid **49** nach fraktionierender Destillation erhalten wird. Dieses wird in der nächsten Stufe mit dem entsprechenden Aromaten, hier 4-Methoxyphenol, zum gewünschten Diarylphosphonoester **46** umgesetzt (Schema 14, S. 19).



**Schema 14** Synthese des Phosphonoesters **46**.

Reaktionsbedingungen: a)  $\text{PCl}_5$ , 10 h, Rückfluss, 86%, b) 4-Methoxyphenol, Benzol,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 78%.

Zur weiteren Untersuchungen der ANDO-Olefinierung wurden verschiedene Aromaten als Trifluor-Ersatz eingesetzt (vgl. Tabelle 2). Diese Reaktion verläuft hauptsächlich Z-selektiv und mit guten Ausbeuten.



**Schema 15** Untersuchung der ANDO-Olefinierung.

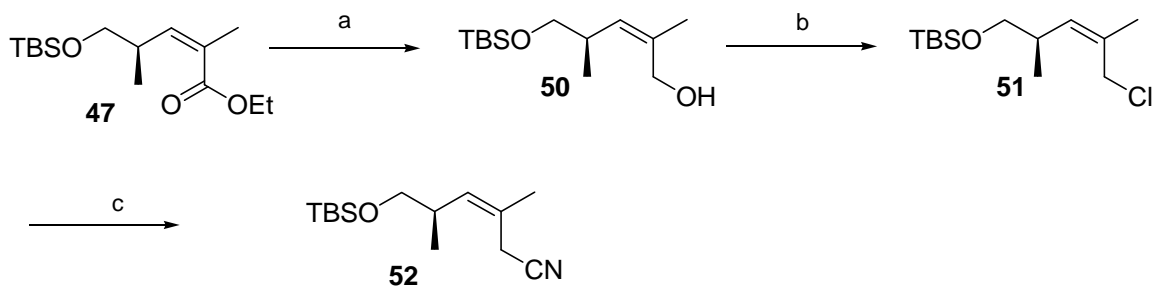
Reaktionsbedingungen: a)  $\text{NaH}$ , THF,  $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ .

**Tabelle 2** Vergleich der Ando-Olefinierung mit der STILL-GENNARI-Olefinierung.

Eintrag	R	Hauptprodukt	Ausbeute
<b>1</b> <sup>a</sup>	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$	Z-Olefin	85%
<b>2</b>	<i>o</i> -Cresol	Z-Olefin	70%
<b>3</b>	<b><i>p</i>-Methoxyphenol</b>	<b>Z-Olefin</b>	<b>89%</b>
<b>4</b>	$\beta$ -Naphthol	Z-Olefin	72%

Nach der Olefinierung wird der ungesättigte Ester **47** mittels DiBALiH-Reduktion zu Allylalkohol **50** reduziert (Schema 16, S. 20). In vorangegangenen Versuchen wurde Alkohol **50** zunächst mit Lithiumchlorid in das Allylchlorid **51** überführt. Hierbei wird zunächst die Hydroxy-Funktion durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonylchlorid in das Mesylat überführt. Der nucleophile Angriff des Chlorids auf das Mesylat führt anschließend zur Bildung von Allylchlorid **51**, welches mit Natriumcyanid in DMF zu Nitril **52** umgesetzt wird (Schema 16, S. 20).

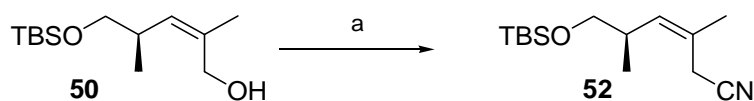
<sup>a</sup> 18-Krone-6, KHMDS, THF,  $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -78\text{ }^\circ\text{C}$



**Schema 16** Synthese des Nitrils **52**.

Reaktionsbedingungen: a) *DiBAL-H*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 87%, c) *LiCl*, 2,6-Lutidin,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ , DMF, 79%; b) *NaCN*, DMF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 96% borsm.

Diese Methode, wie sie bereits in der Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**) verwendet wurde, weißt jedoch Defizite in der praktischen Durchführung auf. Um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden, muss die Reaktion vor dem vollständigen Umsatz der Edukte abgebrochen werden. Eine anschließende Trennung von Edukt und Produkt mittels Säulenchromatographie erwies sich als sehr schwierig. Um dieses Problem zu umgehen, wurde ein Mitsunobu-Protokoll<sup>13</sup> auf Alkohol **50** angewandt. Erfolgreich und mit sehr guter Ausbeute konnte auf diesem Weg Nitril **52** aus Allylalkohol **50** durch Umsetzung mit Acetoncyanhydrin dargestellt werden. Die Aufarbeitung erfolgt durch einfache Filtration der ausgefallenen Abfallprodukte, hier Triphenylphosphinoxid. Nebenreaktionen wurden unter diesen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet.



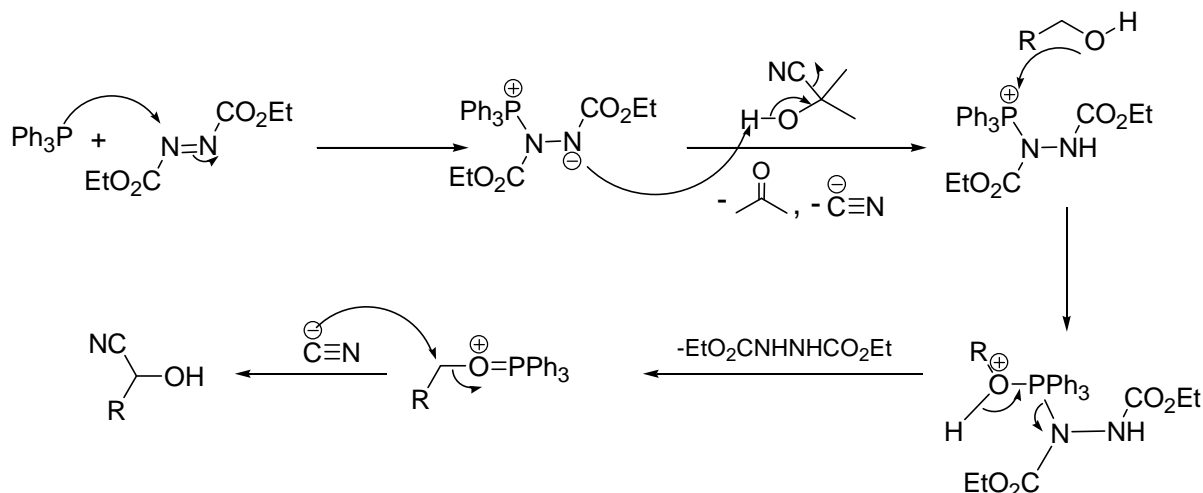
**Schema 17** Synthese des Nitrils **52** unter Verwendung des MITSUNOBU-Protokolls.<sup>13</sup>

Reaktionsbedingungen: a) Acetoncyanhydrin, *DEAD*, *PPh*<sub>3</sub>, *Et*<sub>2</sub>*O*, RT, 87%.

Bei der MITSUNOBU-Reaktion werden reagiert zunächst Triphenylphosphin mit *DEAD* unter Bildung eines Betain-Komplexes. Dieser wird durch Acetoncyanhydrin protoniert, wobei Aceton gebildet und Cyanidionen freigesetzt werden. Die Komplexbildung zwischen Triphenylphosphin und *DEAD* erhöht die Oxophilie des Phosphors im Triphenylphosphin, so dass dieses vom zugesetzten Alkohol angegriffen werden kann. Dabei wird der Phosphor oxidiert und *DEAD* zum Hydrazin reduziert.



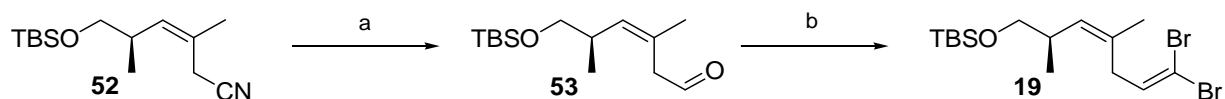
Die Hydroxyfunktion des Alkohols wird dabei in eine bessere Abgangsgruppe überführt und somit leicht durch die im vorherigen Schritt freigewordenen Cyanidionen substituiert (Schema 18).



**Schema 18** Mechanismus der MITSUNOBU-Reaktion.<sup>13</sup>

Bei der Durchführung der Reaktion wird der Alkohol **50** in Diethylether gelöst. Bei 0 °C werden hintereinander Triphenylphosphin, DEAD und Acetoncyanhydrin addiert. In diesem Fall übernimmt das Acetoncyanhydrin, sowohl die Rolle des Protonenlieferands für die Protonierung des PPh<sub>3</sub>-DEAD-Komplexes, als auch die des Lieferants der Cyanid-Ionen.

Nitril **52** wird im nächsten Reaktionsschritt mit Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung bei -78 °C in Toluol zu Aldehyd **53** reduziert, welcher in einer COREY-FUCHS-Reaktion<sup>11</sup> mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin in Dichlormethan zum gewünschten Dibromolefin **19** umgesetzt wird.



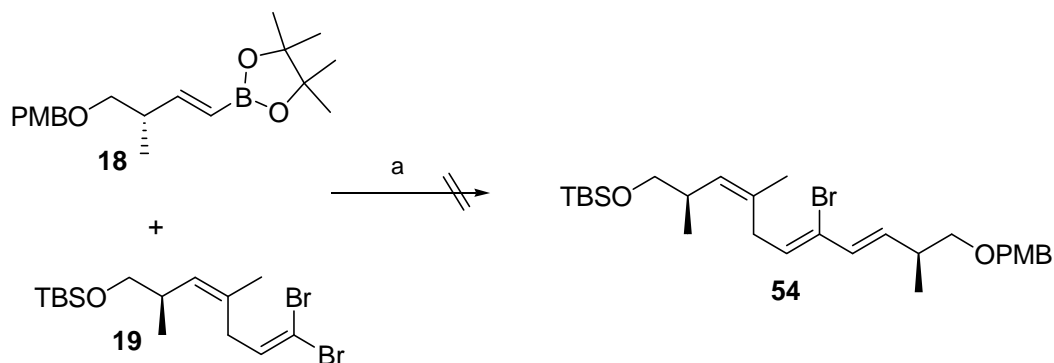
**Schema 19** Synthese des Dibromolefins **19**.

Reaktionsbedingungen: a) DiBAL-H, Toluol, -78 °C → RT, 89%, b) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 76%.

Dibromolefin **19** konnte somit in 7 Linearstufen mit einer Gesamtausbeute von 36% synthetisiert werden.

#### 4.1.4 Kupplung der Fragmente 17 und 18

Trien **54** sollte über eine SUZUKI-Kupplung<sup>14</sup> der Fragmente **18** und **19** generiert werden. Dabei wurden die bereits aus der Totalsynthese bekannten Reaktionsbedingungen, sowie viele anderen Bedingungen versucht (vgl. Tabelle 3). Doch keine dieser Bedingungen führte zur Bildung des gewünschten Triens **54**.



**Schema 20** Die SUZUKI-Kupplung zwischen den Fragmenten **18** und **19**.

Reaktionsbedingungen: a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O/THF, RT.

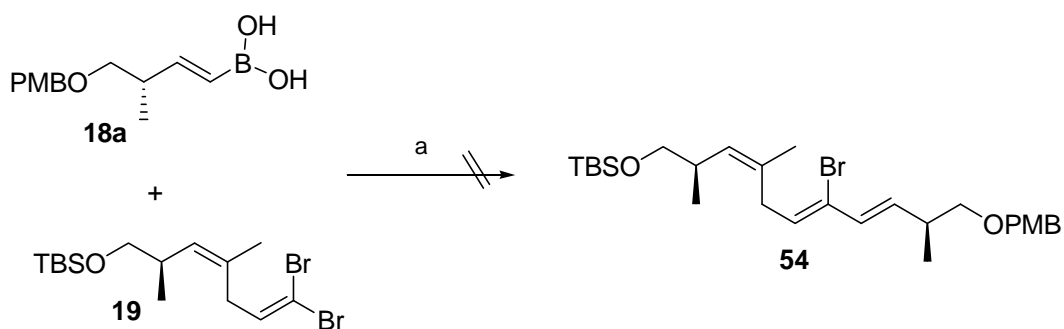
**Tabelle 3** Versuche zur Kupplung von **18** und **19**.

Eintrag	18	19	Base <sup>a</sup>	Produkt
1	1.0 eq.	1.0 eq.	TIOEt	*
2	0.5 eq.	1.0 eq.	TIOEt	---
3	0.5 eq.	1.0 eq.	NaOEt	---
4	1.0 eq.	1.0 eq.	NaOEt	---
5	1.0 eq.	1.0 eq.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	*
6	0.5 eq.	1.0 eq.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	---

(\* ) zweifach gekuppeltes Produkt erhalten; (a) 1.2 eq.

Nachdem die Kupplung von **19** mit Ester **18** nicht zur Bildung des Triens **54** führte, wurde statt des Esters **18** die freie Säure **18a** verwendet (Schema 21, S. 23). Auch unter diesen veränderten Bedingungen konnte Fragment **54** nicht isoliert werden. Die Verwendung von Kaliumcarbonat (0.5 eq.) als Base lieferte das doppelt gekuppelte Produkt.

Daraufhin wurde die eingesetzte Menge an Säure **18a** (vgl. Tabelle 4, Eintrag 3) reduziert, doch auch hier konnte das gewünschte Trien **54** nicht generiert werden.



**Schema 21** SUZUKI-Kupplung<sup>14</sup> mit der freien Boronsäure **18a**.

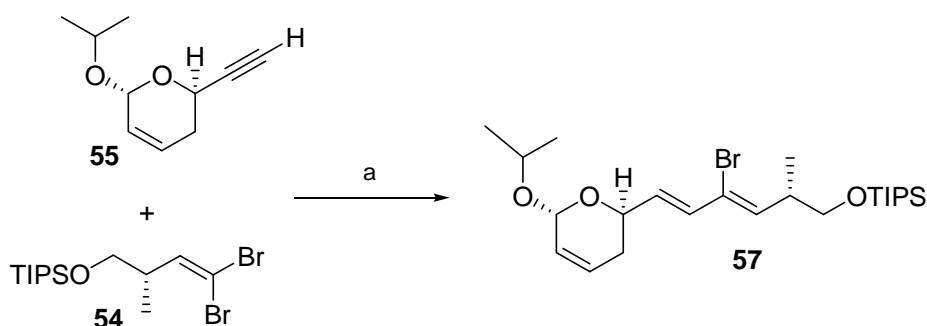
Reaktionsbedingungen: a)  $H_2O/THF$ , RT.

**Tabelle 4** Versuche zur Kupplung von **19** mit der freien Boronsäure **18a**.

Eintrag	<b>18a</b>	<b>19</b>	Base <sup>a</sup>	Produkt
<b>1</b>	1.0 eq.	1.0 eq.	TIOEt	---
<b>2</b>	1.5 eq.	1.0 eq.	NaOEt	---
<b>3</b>	0.5 eq.	1.0 eq.	$K_2CO_3$	*

(\*) zweifach gekuppeltes Produkt erhalten; (a) 1.2-1.5 eq.

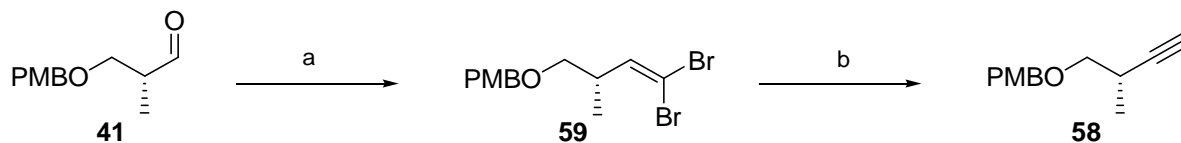
Nach der SUZUKI-Kupplung wurde außerdem versucht das Trienfragment **54** über eine NEGISHI-Kupplung zu generieren, wie sirbereits in der Totalsynthese von Anguinomycin<sup>15</sup> angewandt wurde.



**Schema 22** NEGISHI-Kupplung in der Synthese von Anguinomycin.<sup>15</sup>

Reaktionsbedingungen: a)  $[Cp_2ZrHCl]$ ,  $ZnCl_2$ ,  $[Pd(PPh_3)_4]$ , DiBAL-H, THF, 81%.

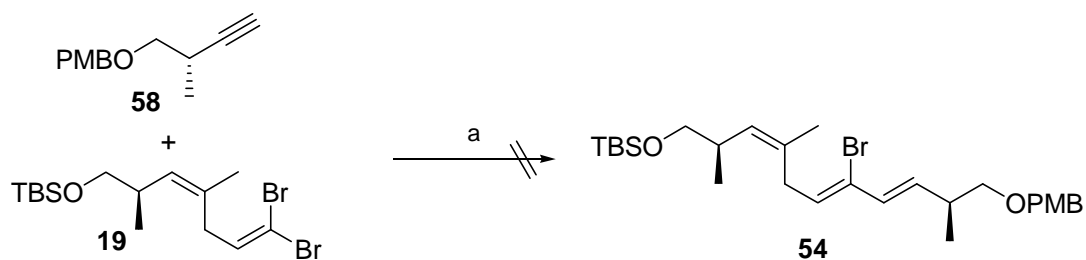
Dazu wurde zunächst Alkin **58** ausgehend von Aldehyd **41** hergestellt. Letzterer wurde mit Tetrabromkohlenstoff in Gegenwart von Triphenylphosphin zu Dibromolefin **59** umgesetzt. Letzteres wird mit *n*-Butyllithium in das entsprechende Alkin **58** überführt.



**Schema 23** Synthese des Alkins **58**.

Reaktionsbedingungen: a)  $CBr_4$ ,  $PPh_3$ , 2,6-Lutidin;  $CH_2Cl_2$ ,  $0\text{ }^\circ C \rightarrow RT$ , 67%; b) *n*-BuLi, THF,  $-78\text{ }^\circ C \rightarrow RT$ , 73%.

Eine mit Alkin **58** und Dibromolefin **19** durchgeführte Negishi-Kupplung führte ebenfalls nicht zur Bildung des gewünschten Produktes **54**.



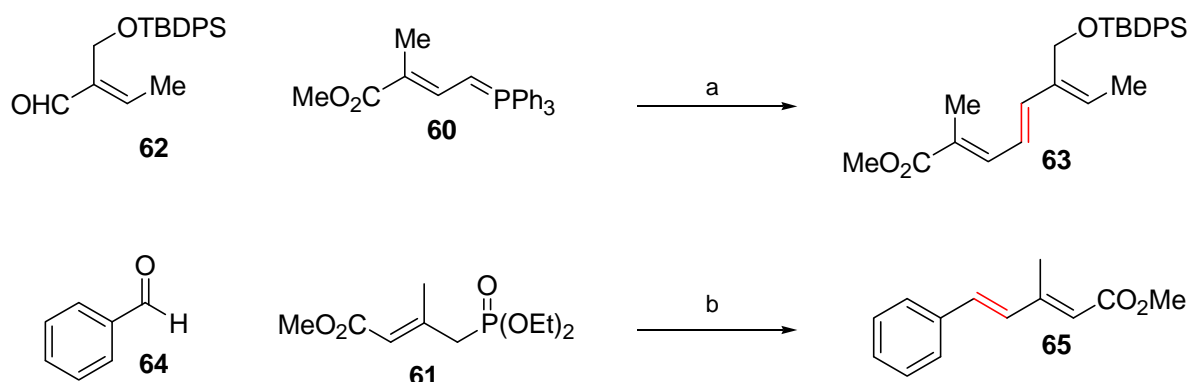
**Schema 24** NEGISHI-Kupplung von **19** und **58**.

Reaktionsbedingungen:  $[Cp_2ZrHCl]$ ,  $ZnCl_2$ ,  $[Pd(PPh_3)_4]$ , DiBAL-H, THF,  $0\text{ }^\circ C \rightarrow RT$ .<sup>15</sup>

## 4.2 Untersuchung der Z-selektive Olefinierung zum Aufbau der linken Seitenkette von Chlorotonil A (11)

### 4.2.1 Allgemeines zur Z-selektive Olefinierung

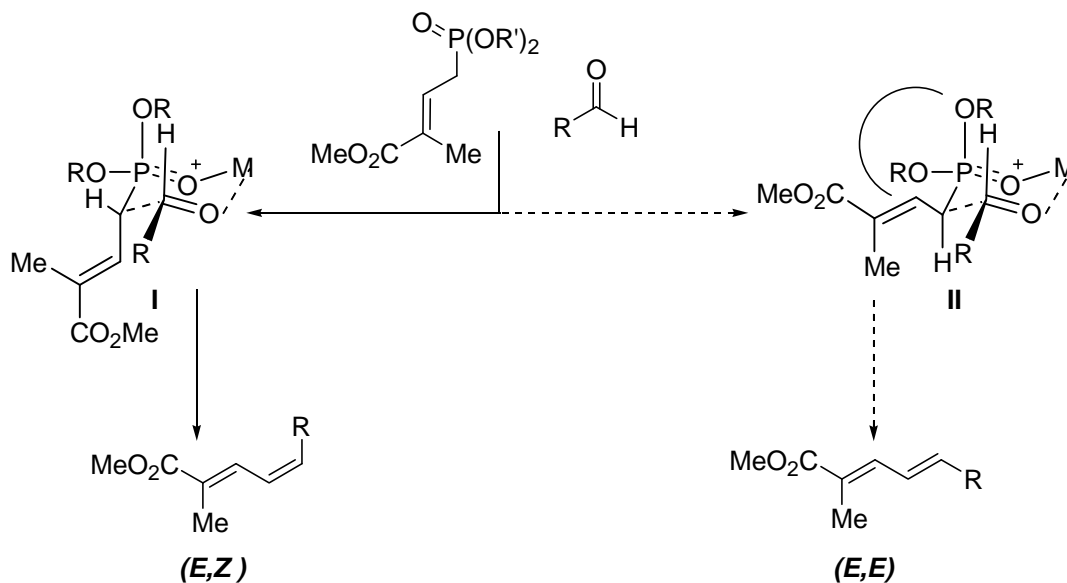
Eine der Schlüsselschritte in der Totalsynthese von Chlorotonil A (11) ist neben der intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion, die Verlängerung der linken Seitenkette mittels Z-selektiver Olefinierung. Die Besonderheit dieser Olefinierungsvariante besteht darin, dass dabei keine  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ester als Produkte erhalten werden, wie es bei einer gewöhnlichen HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung der Fall ist. In der Literatur sind nur sehr wenige Beispiele entsprechend dieser Olefinierungsmethode bekannt. Hierbei werden vinyloge Phosphorane<sup>16</sup> (z.B. **60**) oder aktivierte Allylphosphonate<sup>17</sup> (z.B. **61**) mit Aldehyden umgesetzt, um ausschließlich E-konfigurierte Olefine zu erhalten.



**Schema 25** (*E,E*)-selektive Olefinierung mit Phosphoran **60** und Phosphonat **61**.

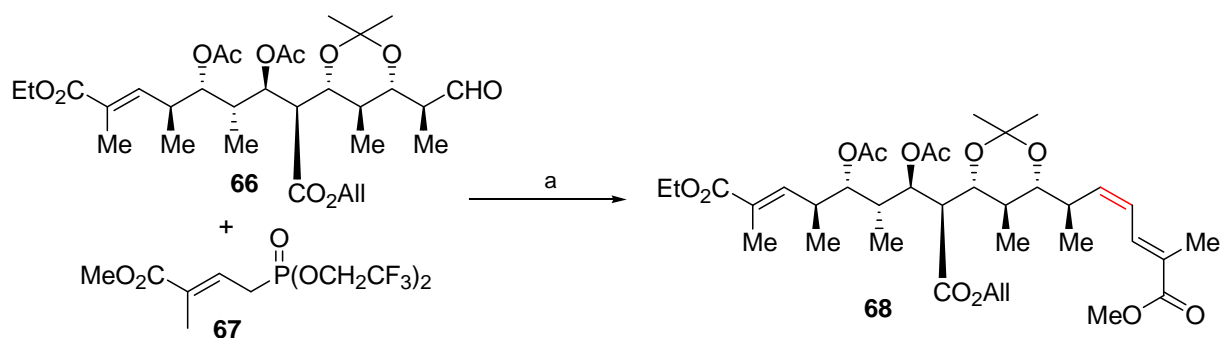
Reaktionsbedingungen: a) Benzol, 63%, (*E,E*):(*E,Z*) = 5 : 1; b) NaOMe, MeOH/DMF, 30 °C.<sup>16,17</sup>

Um bei dieser Reaktion Z-Olefine zu erhalten, entwickelten EVANS<sup>18</sup> *et al.* Reaktionsbedingungen, die wie bei der STILL-GENNARI-Olefinierung auf Tieftemperaturen und Verwendung von Trifluorethoxyresten basieren. Dabei postulierten sie zwei mögliche Übergangszustände (**I** und **II**) um die bevorzugte Bildung des (*E,Z*)-Olefins zu begründen (Schema 26, S. 26). Sie gingen von der Annahme aus, dass Übergangszustand **II** auf Grund sterischer Wechselwirkungen zwischen den Phosphor-Resten ungünstig ist, so dass keine (*E,E*)-Olefine gebildet werden können.



**Schema 26** Übergangszustände für die (*E,Z*)-selektive Olefinierung.<sup>18</sup>

Diese Olefinierungsmethode wurde bereits in den Totalsynthesen von (+)-Macbecin<sup>18</sup> und (+)-Damavaricin<sup>19</sup> (Schema 27) erfolgreich angewandt. Sowohl die Gruppe von EVANS als auch die von ROUSH konnten diese Reaktion erfolgreich in Diethylether und mit *n*-BuLi als Base durchführen. Die Selektivitäten konnten jedoch nicht über 3:1 für das gewünschte (*E,Z*)-Produkt gesteigert werden.

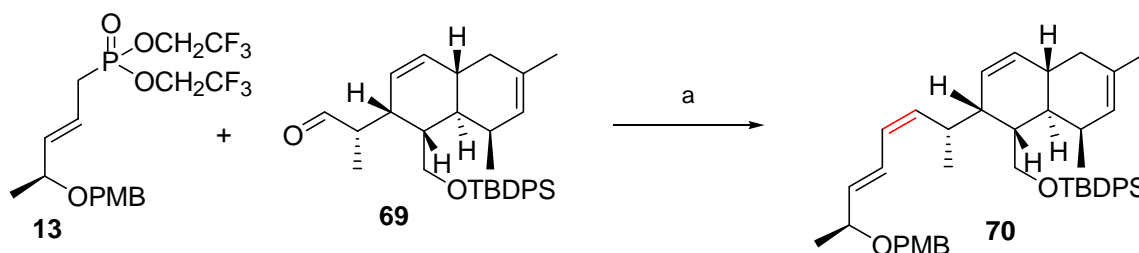


**Schema 27** (*E,Z*)-selektive Olefinierung in der Totalsynthese von (+)-Damavaricin.<sup>19</sup>

Reaktionsbedingungen: a) *n*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78 → -50 °C, 67%, (*E,Z*):(*E,E*) = 2.7:1.

## 4.2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Z-selektive Olefinierung

Phosphonat **13**, welches in der Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**) eingesetzt wurde, unterscheidet sich stark von den Phosphorsalzen **60**, **61** und **67**, da darin ein PMB-geschützter Alkohol statt einer Ester-Gruppe enthalten ist. Wie es aus der Tabelle 6 zu entnehmen ist, sind die (*E,E*):(*E,Z*)-Selektivitäten nicht zufriedenstellend, so dass eine Optimierung der Reaktionsbedingungen erforderlich war.



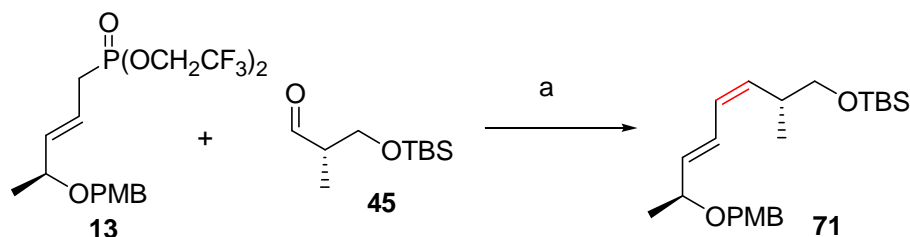
**Schema 28** Z-selektive Olefinierung in der Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**).

Reaktionsbedingungen a) siehe Tabelle 5.

**Tabelle 5** Ergebnisse der Z-selektiven Olefinierung.

Eintrag	13	Lösungsmittel	Base	T [°C]	( <i>E,E</i> ):( <i>E,Z</i> )	Ausbeute
1	10 eq.	THF	KHMDS	-40 → -78	2:1	71%
2	10 eq.	THF	KHMDS	-78	1:2	55%
<b>3</b>	<b>10 eq.</b>	<b>Et<sub>2</sub>O</b>	<b>KHMDS</b>	<b>-80</b>	<b>1:3</b>	<b>55%</b>
4	10 eq.	Et <sub>2</sub> O	<i>n</i> -BuLi	-78	Zersetzung	-

Um diese Reaktion zu untersuchen wurde, der bereits in der Totalsynthese verwendete Phosphonat **13** mit dem aus dem Rocheester erhaltenen Aldehyd **45** verwendet. Zunächst wurde die Reaktion (Schema 29, S. 28) unter den, bei der Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**) optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 5, Eintrag 3) durchgeführt.



**Schema 29** Untersuchung zur Z-selektiven Olefinierung.

Reaktionsbedingungen: a) Siehe. Tabelle 6.

**Tabelle 6** Optimierung der Z-selektiven Olefinierung.

Eintrag	13	Lösungsmittel	Base	T/[°C]	(E,E):(E,Z)	Ausbeute
1	10 eq.	Et <sub>2</sub> O	KHMDS	-80	3:1	55%
2	10 eq.	Et <sub>2</sub> O	KHMDS	-40 -> -78	-	-
3	1.5 eq.	Et <sub>2</sub> O	KHMDS	-78	1:3	55%
4	1.5 eq.	Et <sub>2</sub> O	NaHMDS	-78	Zersetzung	<10%
5	1.5 eq.	Et <sub>2</sub> O	LiHMDS	-78	Zersetzung	-
6	1.5 eq.	THF	KHMDS	-78	1:3	59%
7	1.5 eq.	THF	KHMDS	-40->-78->0->RT	1:5	68%
8	1.5 eq.	THF	KHMDS*	-78, 10 min	1:50	78%
9	1.0 eq.	THF	KHMDS*	-78, 5 min	1:50	88%

(\*) festes KHMDS

Dabei wird bei -78 °C 18-Krone-6 in THF gelöst und festes Kaliumhexamethyldisilazan (KHMDS) addiert. Nach zehn Minuten werden nacheinander Phosphonat **13** und Aldehyd **45** zugegeben. Dabei stellte sich heraus, dass längeres Rühren des Phosphonats **13** mit der Base zu einer Zersetzung führt. Ein schnelles Zugabe des Phosphonats zu der kalten Base erwies sich so als notwendig, da sowohl die Ausbeute (bis zu 88% über zwei Stufen), als auch die (E,E)/(E,Z)-Selektivität (1:50) verbessert werden konnte. Darüber hinaus musste der Aldehyd sofort nach der Zugabe des Phosphonats addiert werden. Die Reaktion ist nach maximal zehn Minuten beendet und muss unverzüglich aufgearbeitet werden. Die besten Ausbeuten lassen sich mit Tetrahydrofuran als Lösungsmittel und festem KHMDS als Base erzielen. Die Verwendung anderer Base wie LiHMDS und NaHMDS lieferte keine Olefinierungsprodukte, sondern führte nur zur Zersetzung des Phosphonats **13**.

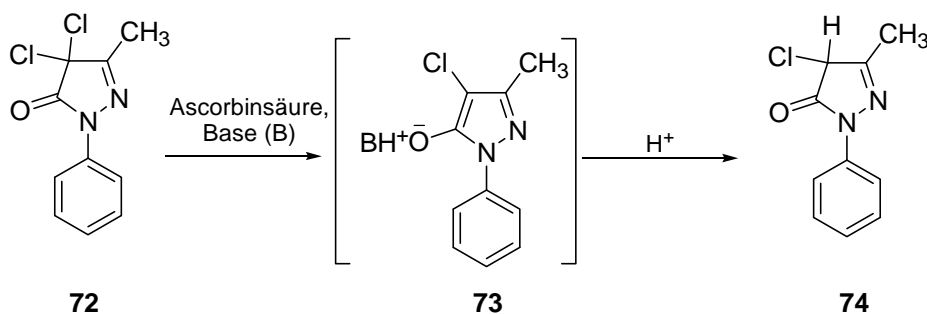


### 4.3 Derivatisierung von Chlorotonil A (11)

Im Vordergrund dieser Arbeit stand die Synthese von Chlorotonil A Derivaten, weshalb neben der Totalsynthese außerdem einige Reaktionen am isolierten Chlorotonil A (**11**) vorgenommen wurden.

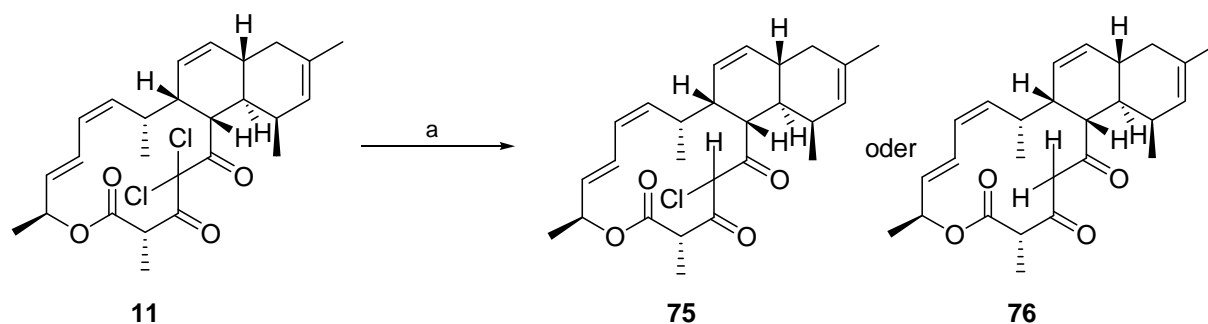
#### 4.3.1 Dehalogenierung von Chlorotonil A (11)

In der Totalsynthese von Chlorotonil A (**11**) wird die Dehalogenierung mit Samariumiodid in THF durchgeführt.<sup>20</sup> Dabei muss darauf geachtet werden, dass das verwendete Lösungsmittel frisch entgast ist und die Lösung von Samariumiodid frisch hergestellt wird, da die Qualität der kommerziell erhältlichen Lösung nicht immer zuverlässig ist. Aus diesem Grund wurde nach einer alternativen und einfacheren Methode zur Dehalogenierung von Chlorotonil A (**11**) gesucht. In der Literatur<sup>21</sup> wurde ein Beispiel gefunden, in dem 1-Aryl-4,4-dihalo-2-pyrazolin-5-on (**72**) durch Reduktion mit Ascorbinsäure in Gegenwart einer organischen Base wie Triethylamin zu den entsprechenden monohalogenierten Verbindungen umgesetzt werden kann. Nach saurer Aufarbeitung werden monohalogenierte Produkte erhalten.



**Schema 30** Dehalogenierung durch Reduktion mit Ascorbinsäure.<sup>21</sup>

Diese Reaktionsbedingungen wurden auf Chlorotonil A (**11**) angewandt um die dehalogenierten Verbindungen **75** und **76** zu synthetisieren. Hierbei wurde festgestellt, dass ein stöchiometrischer Ansatz der Reagenzien (Ascorbinsäure und Triethylamin) zur Entfernung eines der beiden Chloratome führt, wohingegen zur vollständigen Dehalogenierung beide Reagenzien in sehr großem Überschuss eingesetzt werden müssen.

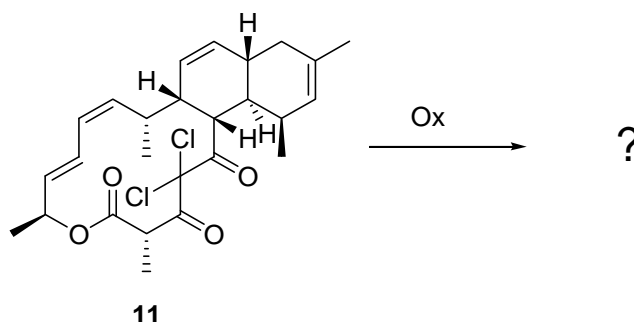


**Schema 31** Dehalogenierung von Chlorotonil A (**11**).

Reaktionsbedingungen: a) Ascorbinsäure,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , RT, 86% (**75**) bzw. 57% (**76**).

### 4.3.2 Dihydroxylierung und Epoxidierung von Chlorotonil A

Chlorotonil A (**11**) wurde mit verschiedenen Oxidationsmitteln umgesetzt, um möglicherweise eine der vier Doppelbindungen zu oxidieren.



**Schema 32** Oxidation von Chlorotonil A (**11**)

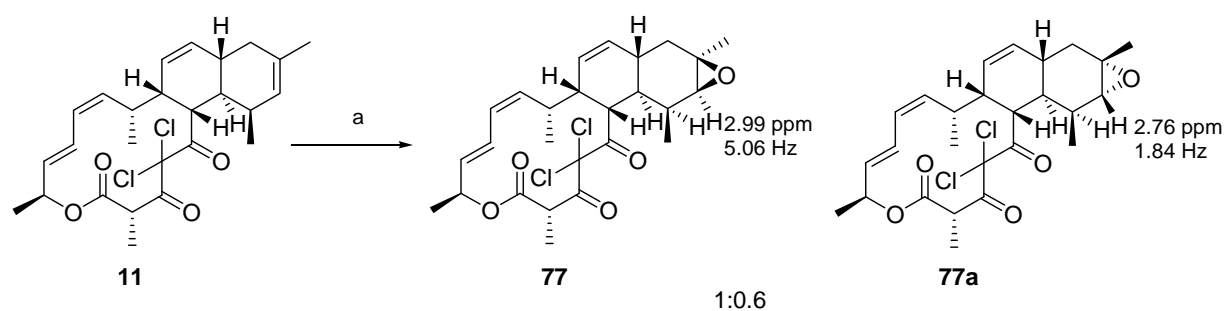
**Tabelle 7** Versuche zur Oxidation von Chlorotonil A (**11**).

Oxidationsmethode	Bedingungen	Umsatz [%]
SHARPLESS-Dihydroxylierung	AD-Mix, $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$	0
Osmiumtetroxid	$\text{OsO}_4$ , NMO, Aceton/ $\text{H}_2\text{O}$	0
Hydroborierung-Oxidation	Boran <sup>*</sup> , $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$	0

(\*) Boran = 9-BBN oder  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$

Zunächst wurde versucht, eine der Doppelbindungen von Chlorotonil A (**11**) mittels SHARPLESS-Dihydroxylierung zu oxidieren. Bei diesem Versuch konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden, die eingesetzten Edukte wurden unverändert reisoliert. Die Reaktion wurde zunächst unter üblichen SHARPLESS-Bedingungen (0 °C, 1-24 h) durchgeführt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 24 Stunden gerührt. Auch nach mehreren Tagen war kein Umsatz zu beobachten, so dass die Reaktion abgebrochen und die Startmaterialien reisoliert wurden. Darüber hinaus wurde versucht, mit Osmiumtetroxid die Doppelbindungen zu oxidieren, wobei erneut nur die Startmaterialien reisoliert werden konnten. Auch eine Hydroborierungsversuch (9-BBN,  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ) mit anschließender Oxidation lieferte nicht das gewünschte Ergebnis.

Nachdem die Dihydroxylierung keinen Umsatz zeigte, wurde weiterhin versucht, Chlorotonil (**11**) mit Hilfe einer Epoxidierung zu oxidieren. Unter asymmetrischen Bedingungen nach SHARPLESS konnte kein Umsatz der Edukte beobachtet werden. Die Epoxidierung unter Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure<sup>22</sup> lieferte das gewünschte Epoxy-Chlorotonil als Diastereomeregemisch (**77/77a** 1:0.6).



**Schema 33** Epoxy-Chlorotonil **77** und **77a**.

Reaktionsbedingungen: a) *m*CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4 h, RT, 53% (*syn/anti* 1:0.6).

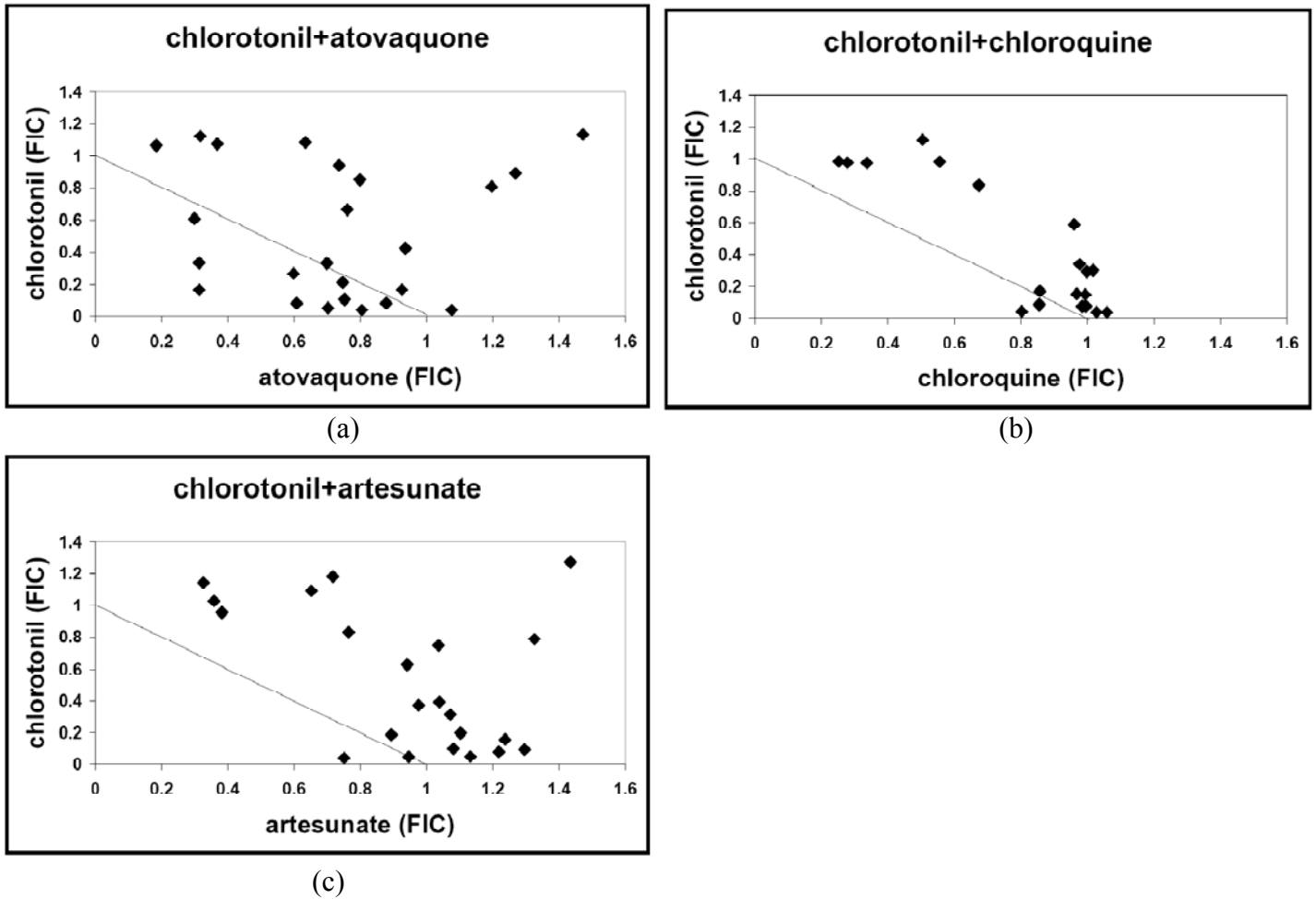
## 4.4 Biologische Tests

Chlorotonil A (**11**) sowie seine Derivate Dechlorotonil (**76**) und Epoxy-Chlorotonil (**77**, **77a**) wurden am HZI in Braunschweig bzw. am Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen auf ihre biologischen Wirkungen getestet.

### 4.4.1 Testergebnisse von Chlorotonil A und Dechlorotonil als Antimalaria-Wirkstoff<sup>23</sup>

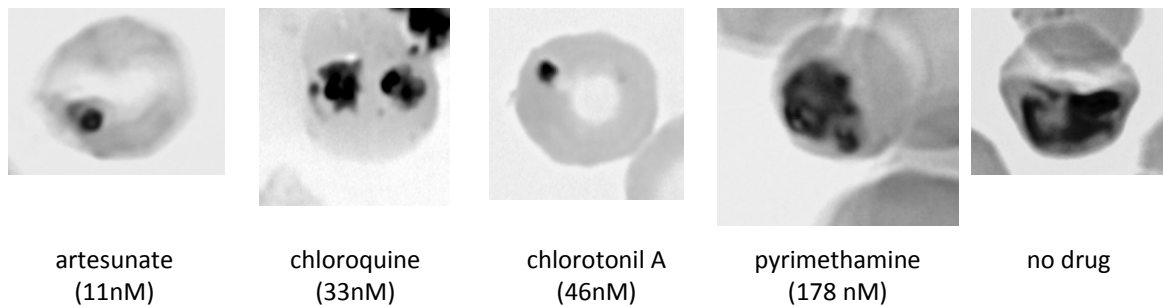
Es wurden Lösungen von Chlorotonil A (**11**) (2.1 mM in THF) und seinem dehalogenierten Derivat **76** (2.4 mM in THF) an die Universität Tübingen (Institut für Tropenmedizin) geschickt, wo beide Substanzen auf ihre Wirkung gegenüber die *Plasmodium falciparum* (Stämme 3D7 -Resistent gegen Chloroquin- und Dd2 -resistent gegen Chloroquin und Pyrimethamin-) getestet wurden. Dabei wurde festgestellt, dass Chlorotonil A (**11**) eine starke Wirkung gegenüber *Plasmodium falciparum* aufweist. Derivat **76** dagegen zeigte keine messbare Wirkung. Bei erhöhter Konzentration (541 nM) wurde beobachtet, dass das Wachstum der Parasiten zurückgeht, jedoch war es nicht möglich einen IC<sub>50</sub>-Wert zu messen.

Chlorotonil A (**11**) zeigte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* sehr starke Wirkung gegen *P. falciparum* bei einer Konzentration mit Werten im nanomolaren Bereich. Außerdem wirkt Chlorotonil effizient gegen Parasiten im Frühstadium, eine Eigenschaft welche nur bei Artemisin-Derivaten zu finden ist. Die Wirkungsweise von Chlorotonil A (**11**) ist dabei nicht bekannt. Da das Fehlen der Chloratome wie im Derivat **76** zur Schwächung der Aktivität führt, kann davon ausgegangen werden, dass diese eine wichtige Rolle bei der Interaktion spielen. Chlorotonil A (**11**) ist auch gegen klinische Isolate wirksam, und zeigt Wirkung gegen Parasitenstämme aus verschiedenen genetischen Hintergründen, die gegen andere Malariamittel resistent sind. Der fehlende Zusammenhang im Vergleich mit anderen Medikamenten (Artesunat, Chloroquin und Atovaquon, Abb. 9, S. 33) unterstreicht die Idee, dass Chlorotonil A (**11**) einen anderen Wirkmechanismus hat als die obengenannten Malariamittel.

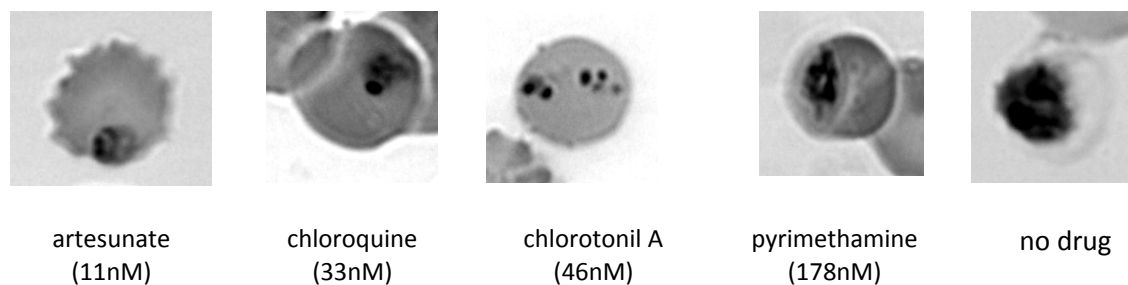


**Abbildung 8** Isobologramm für FIC (Fractional Inhibitory Concentration) von Chlorotoniil (**11**) mit anderen Malariamedikamenten.<sup>23</sup>

Chlorotoniil wurde gegen Parasiten in Ring- und Trophozoitenstadien getestet, die Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen zu sehen.



**Abbildung 9** Behandelte Parasiten (Stamm 3D7) im Ringstadium nach Inkubationszeit von 26 Stunden.<sup>23</sup>



**Abbildung 10**      Behandelte Parasiten (Stamm 3D7) im Stropozoitenstadium nach einer Inkubationszeit von 20 Stunden.<sup>23</sup>

### **In vivo Versuche<sup>23</sup>**

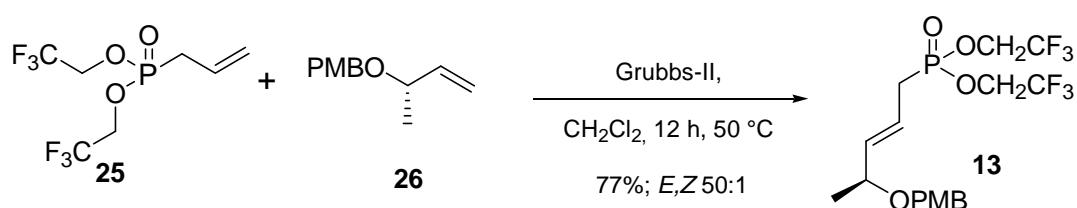
Für die *in vivo* Versuche wurden Swiss CD1- und BALB/c- Mäuse mit dem *P. berghei* ANKA-Parasit infiziert. Diese Mäuse wurden vier Tage lang mit Chlorotonil A (**11**) gefüttert. Bei den Swiss CD1-Mäusen wurde eine bedeutsame Abnahme der Parasitämie ( $p = 0.01$  am Tag 4 der Behandlung) festgestellt. Bei BALB/c- Mäusen wurde diese Abnahme bereits am Tag 3 beobachtet: 3. Tag ( $p = 0.007$ ), 4. Tag und 5 ( $P < 0.001$ ). Bei keiner der Mäuse wurde eine vollständige Heilung festgestellt. Nach der letzten Behandlung wurde eine Erhöhung der Parasitämie beobachtet. Bei den BALB/c- Mäusen wurde auch eine Abhängigkeit zwischen der Abnahme der Parasitämie und dem verabreichten Dosis. Bei allen getesteten Mäusen zeigte Chlorotonil A keine toxische Wirkung. Chlorotonil A hat einen mittleren  $IC_{50}$ -Wert von 15.2 nM.

### **4.4.2 Testergebnisse von Epoxy-Chlorotonil 77 und 77a<sup>24</sup>**

Das Diastereomergemisch von Epoxy-Chlorotonil (**77/77a**) wurde am HZI auf dessen biologische Aktivität getestet. Auf Grund der besseren Löslichkeit im Vergleich zu Chlorotonil A (**11**), konnte diese Verbindung auf ihre biologische Aktivität gegen Bakterien getestet werden. Die ersten Ergebnisse wurden allerdings vom HZI nicht zur Publikation für diese Dissertation freigegeben und werden aus diesem Grund nicht weiter diskutiert.

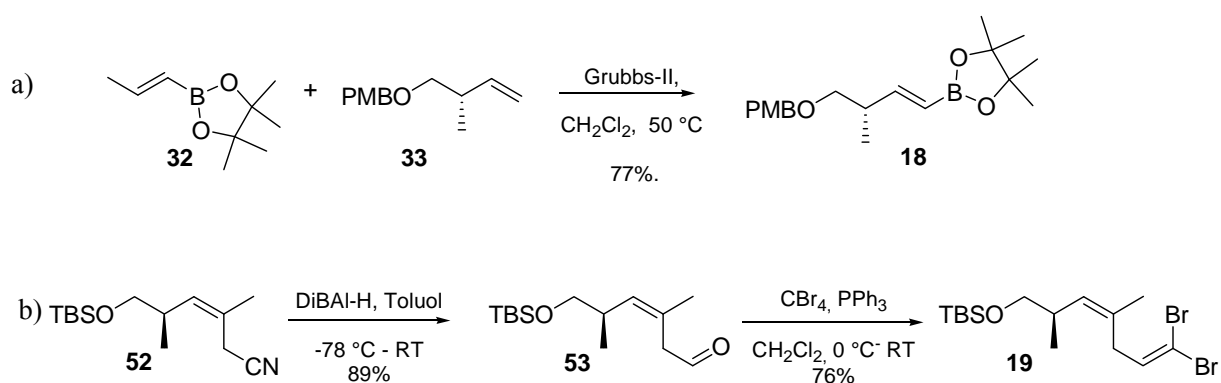
## 4.5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation ist es gelungen, die Fragmente **13**, **18** und **19** in guten Ausbeuten zu synthetisieren. Es konnte der Umsatz der Kreuzmetathese zum Fragment **13** erhöht werden, indem Allylphosphonat **25** im großen Überschuss (3.0 eq.) eingesetzt wurde. Dadurch wurde die Homokupplung von **25** unterdrückt und die Bildung des gewünschten Produktes gesteigert.



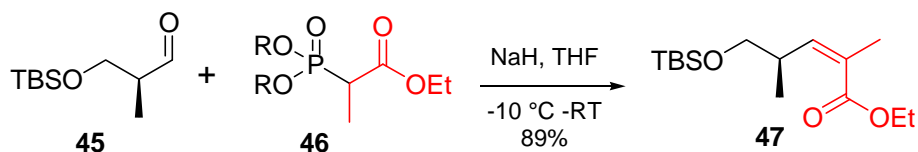
**Schema 34** Synthese des Allylphosphonats **13**.

Vinylboronsäureester **18** konnte unter den bekannten Bedingungen problemlos aus Pinacolboronat **32** und Alken **33** in guten Ausbeuten und Selektivitäten hergestellt werden. Die Synthese des Fragments **19** gelang in 2 Stufen ausgehen vom Allynitril **52** mit einer Gesamtausbeute von 67%.



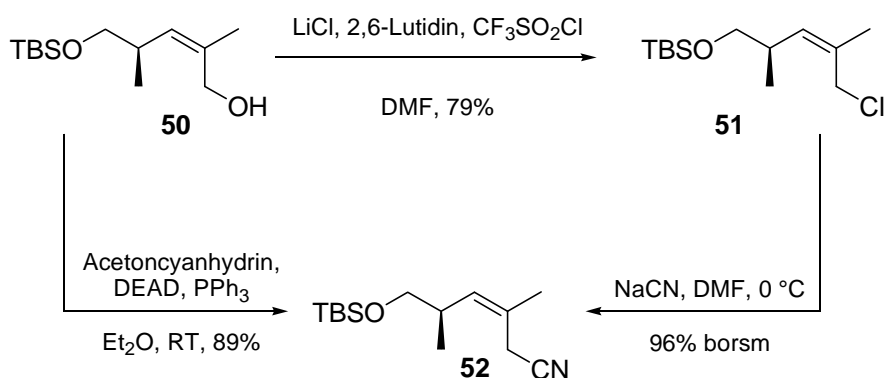
**Schema 35** Synthese des Boronsäureesters **18** und des Dibromolefins **19**.

Der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **47** konnte mit Hilfe der ANDO-Olefinierung in guter Ausbeute und Z-Selektivität hergestellt werden. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, ohne Verwendung des teuren STILL-GENNARI-Reagenzes Z-selektive Doppelbindungen aufzubauen. Mit 4-Methoxyphenol als aromatischen Rest im Phosphonat wurde dabei mit 89% die höchste Ausbeute erreicht.



**Schema 36** Untersuchung der ANDO-Olefinierung (R = 4-Methoxyphenyl).

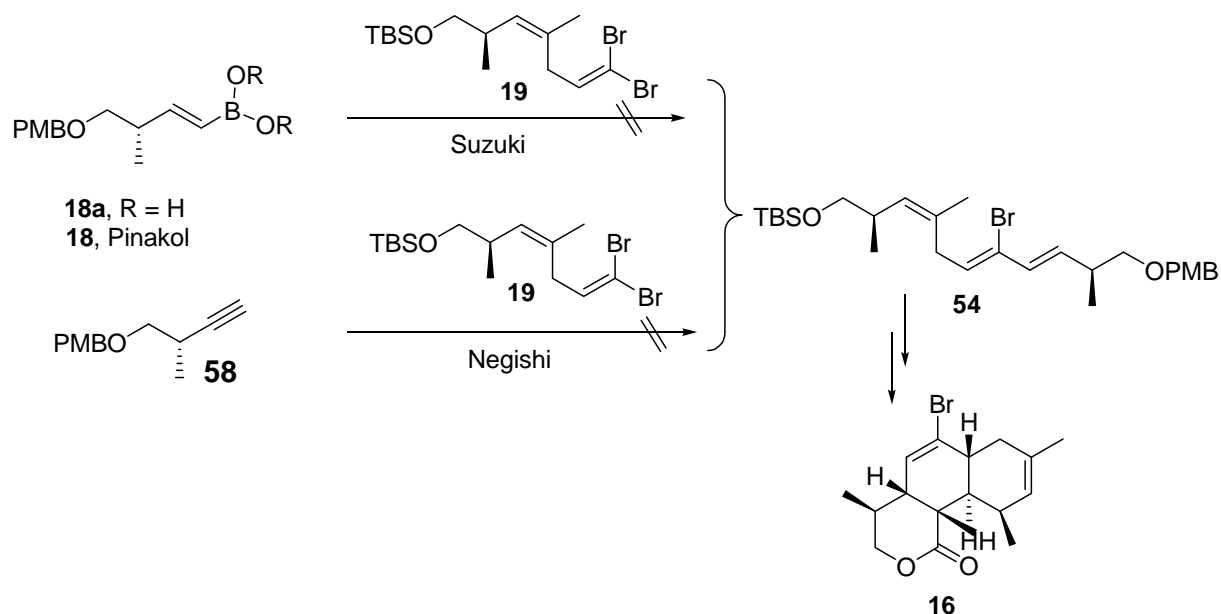
Die Synthese des Allylnitrils **52** gelang über einem verkürzten Syntheseweg durch die direkte Umsetzung des Alkohols **50** mit Acetoncyanhydrin in Gegenwart von DEAD und Triphenylphosphin, mit einer sehr guten Ausbeute. Probleme bei der Darstellung des Allylnitrils **52** mit Natriumcyanid aus Allylchlorid **51** konnten durch Verwendung dieses MITSUNOBU-Protokolls umgangen werden.



**Schema 37** Synthese des Allylnitrils **52**.

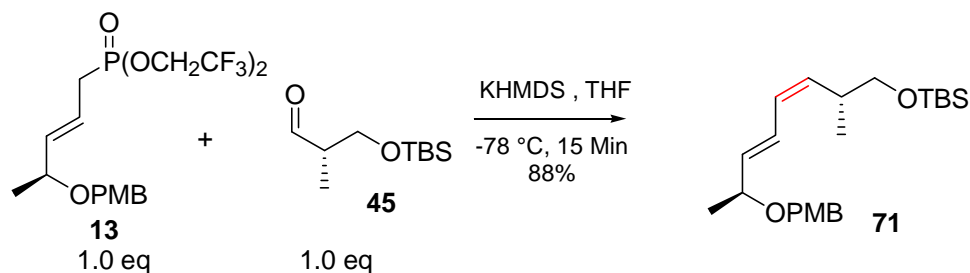


Das Trien-Fragment **54** für die DIELS-ALDER-Zyklisierung konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht synthetisiert werden. Die im Rahmen der Totalsynthese entwickelten Reaktionsbedingungen waren nicht reproduzierbar. Auch die Verwendung der freien Säure **18a** führte nicht zur Bildung des Triens **54**. Neben der SUZUKI-Kupplung wurde auch die Negishi-Kupplung versucht. Hierfür wurde Alkin **58** synthetisiert und mit dem Dibromolefin **19** in einer NEGISHI-Kupplung **19** umgesetzt. In diesem Fall wurde entweder das Edukt **18** reisoliert oder eine komplette Zersetzung des Dibromolefins **19** beobachtet. Das angestrebte DIELS-ALDER-Produkt **16** konnte nicht aufgebaut werden, da die entscheidende SUZUKI-Kupplung zum Fragment **54** nicht durchgeführt werden konnte. Somit konnten keine Derivate über die entwickelte Route der Totalsynthese synthetisiert werden.



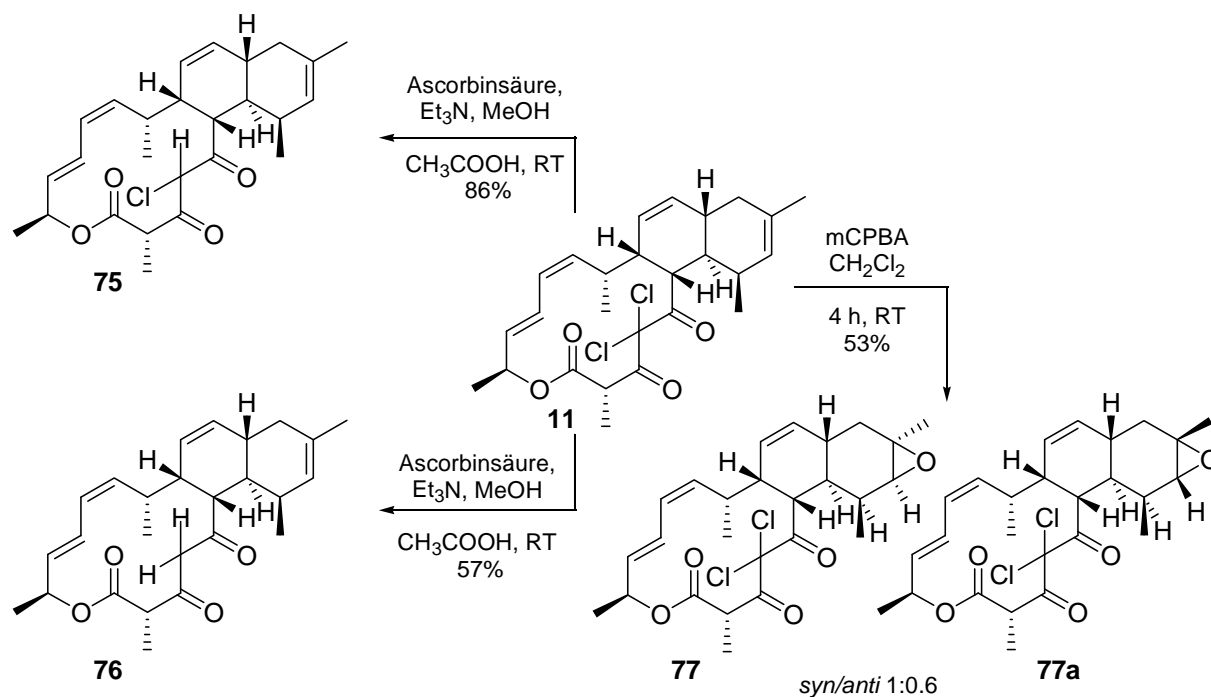
**Schema 38** Synthese des Triens **54**.

In weiteren Arbeiten ist es gelungen den Umsatz bei der Z-selektiven Olefinierung mit Allylphosphonat **13** (Schema 39) zu verbessern und die Bedingungen optimieren. Die Reaktionszeit wurde auf insgesamt 15 Minuten verkürzt und die Äquivalente des Phosphonats **13** von zehn auf nur ein Äquivalent reduziert. Die Verwendung von festem Kaliumhexamethyldisilazan (KHMDS) als Base erwies sich hierbei als notwendig, da die Äquivalente sehr genau eingehalten werden müssen.



**Schema 39** Untersuchung zur Z-selektiven Olefinierung.

Darüber hinaus ist es gelungen, ausgehend von Chlorotonil A (**11**), drei verschiedene Derivate Monochlorotonil (**75**), Dechlorotonil (**76**) und Epoxy-Chlorotonil (**77/77a**) zu synthetisieren, die auf ihre biologische Wirkung getestet wurden.



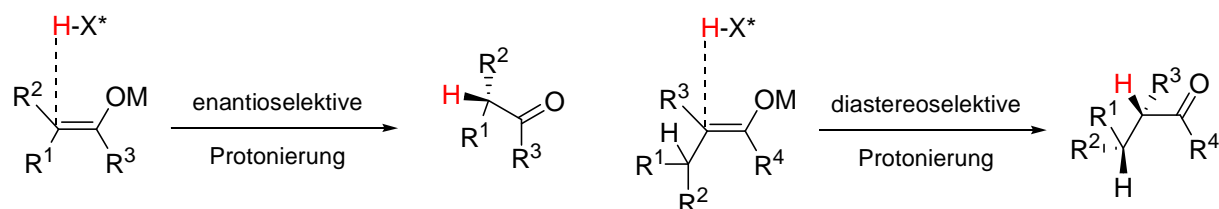
**Schema 40** Synthetisierte Chlorotonil A –Derivate.

Teil II  
Stereoselektive Intramolekulare  
Protonierung



## 5 Asymmetrische Protonierung

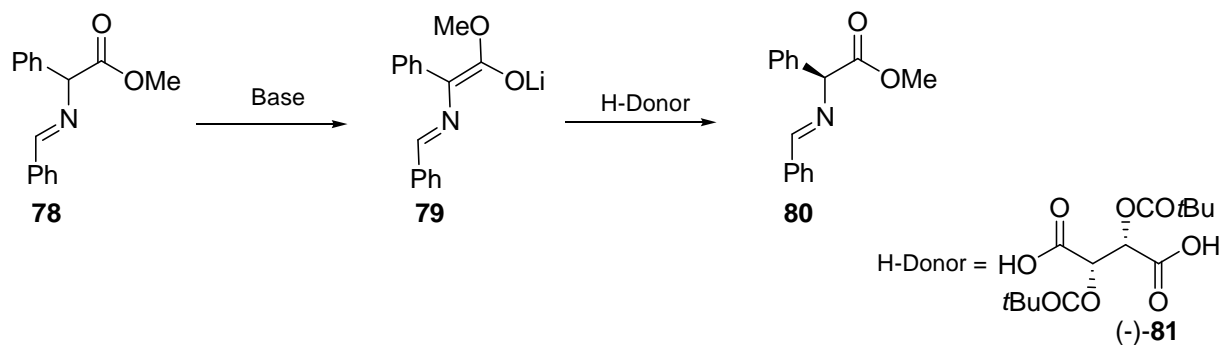
Die asymmetrische Protonierung von Enolen und Enolaten stellt eine effiziente Methode zur Herstellung von optisch aktiven Carbonylverbindungen mit einem tertiären Kohlenstoffatom in der  $\alpha$ -Position dar.<sup>25</sup> Ein prochirales Enolat kann nur dann enantioselektiv protoniert werden, wenn eine chirale Protonenquelle verwendet wird. Ist dies der Fall, handelt es sich um eine reagenzkontrollierte enantioselektive Protonierung. Befindet sich im Molekül neben dem prochiralen Reaktionszentrum zusätzlich ein Chiralitätszentrum, kann das Enolat sowohl mit einer chiralen (Reagenzkontrolle), als auch mit einer achiralen (Substratkontrolle) Protonenquelle diastereoselektiv protoniert werden.<sup>26</sup>



**Schema 41** Asymmetrische Protonierung von Enolaten.<sup>26</sup>

### 5.1 Enantioselektive Protonierung

Die Pionierarbeit zur enantioselektiven Protonierung wurde von der Arbeitsgruppe von DUHAMEL<sup>27</sup> 1976 geleistet, welche sich mit der Deracemisierung von  $\alpha$ -Aminosäuren durch Protonierung der entsprechenden Dianionen beschäftigte. Als chirales Protonierungsreagenz schlugen DUHAMEL *et al.* die kommerziell erhältliche (*R,R*)-Di-*O,O'*-Pivaloylweinsäure (**81**) (vgl. Schema 42, S. 41) vor. Unter Verwendung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base, wurde racemischer *N*-Benzilidenphenyl-glycinsäuremethylester (( $\pm$ )-**78**) deprotoniert und das erzeugte Enolat **79** mit einem Überschuss des chiralen Reagenzes **81** enantioselektiv protoniert (vgl. Tabelle 8, S. 41).



**Schema 42** Deracemisierung von Aminosäuren nach DUHAMEL.<sup>27</sup>

**Tabelle 8** Deracemisierung von Aminosäuren.

Eintrag	Substrat	Base	T [°C]	Produkt	ee [%]
1	(±)- <b>78</b>	LDA	-70	( <i>S</i> )- <b>80</b>	50
2	(±)- <b>78</b>	LiNEt <sub>2</sub>	-70	( <i>S</i> )- <b>80</b>	28
3	(±)- <b>78</b>	[a]	-70	( <i>S</i> )- <b>80</b>	22
4	(±)- <b>78</b>	[b]	-70	( <i>S</i> )- <b>80</b>	70

[a] LTMP = Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid, [b] (*R*)-LiN(Et)CH(Me)Ph.

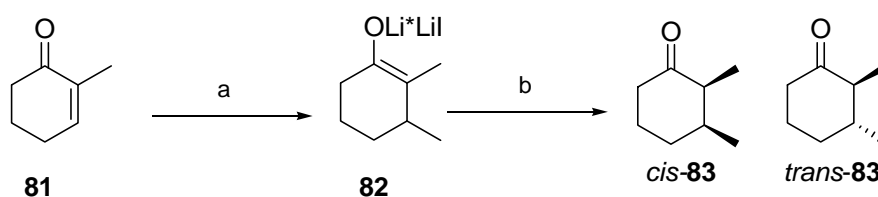
## 5.2 Diastereoselektive Protonierung

### 5.2.1 Stereoselektive intermolekulare Protonierung

Im Gegensatz zu der enantioselektiven Protonierung ist die diastereoselektive Protonierung von Enolaten noch nicht sehr weit erforscht. Es gibt nur wenige Beispiele, die von der diastereoselektiven Protonierung von chiralen Enolaten handelt.

KRAUSE *et al.*<sup>26</sup> entwickelten eine Methode zur diastereoselektiven Protonierung von endocyclischen Keto-Enolaten unter Verwendung eines chelatisierenden Protonendonors. Diese Methode basiert auf einer 1,4-Addition von Cupraten an  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen unter Bildung von thermodynamisch stabilen Enolaten wie **82** (vgl. S. 42).

Diese Enolate können durch Protonendonoren (z.B. **84**) unter Bildung der 2,3-disubstituierten Alkane **83** selektiv protoniert werden. Dabei wurde festgestellt, dass die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur oder höheren Temperaturen hauptsächlich das thermodynamisch stabilere *trans*-Produkt **83** lieferte. Um die Bildung des *cis*-Produktes zu begünstigen, wurde die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchgeführt (vgl. Tabelle 9). Da die Stereochemie der Reaktion durch das zugesetzte chirale Reagenz kontrolliert wird, kann diese Protonierungsmethode auf verschiedene Substrate angewendet werden.

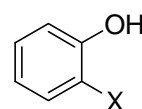


**Schema 43** 1,4-Cuprataddition und Diastereoselektive Protonierung.<sup>26</sup>

Reaktionsbedingungen: a)  $Me_2CuLi \cdot LiI$ ,  $Et_2O$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ; b) **84**,  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ .

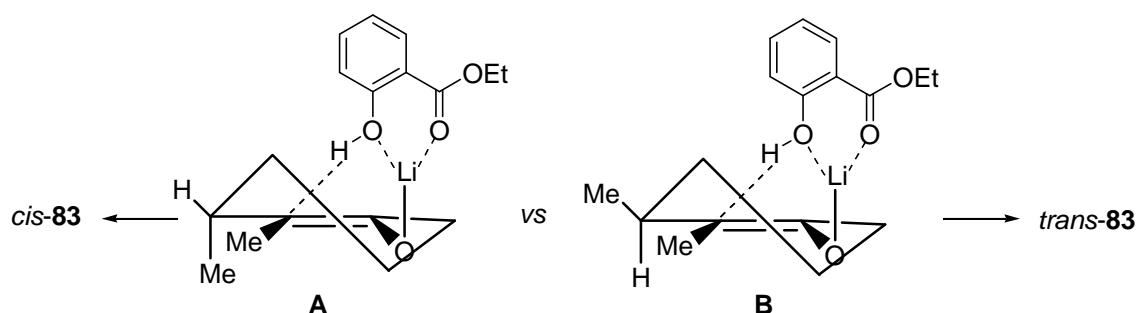
**Tabelle 9** Protonierungsgleichgewicht.

Eintrag	X	T [ $^\circ\text{C}$ ]	<i>cis:trans</i>
1	---	RT und höher	19:81
2	COMe	-80	84:16
3	CHO	-80	87:13
4	CO <sub>2</sub> Et	-80	96:4



**84**  
Protonierungsreagenz  
mit chelatisierendem Effekt

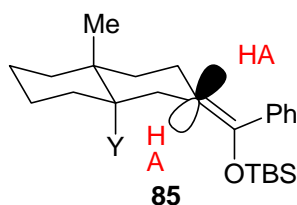
Für die Reaktion wurden die beiden Übergangszustände A und B vorgeschlagen, wobei Übergangszustand A aufgrund seiner niedrigeren Aktivierungsenergie ( $\Delta\Delta G^* \approx 5\text{ kJ mol}^{-1}$ ) bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  favorisiert wird.



**Abbildung 11** Übergangszustände zur diastereoselektiven Protonierung.<sup>26</sup>

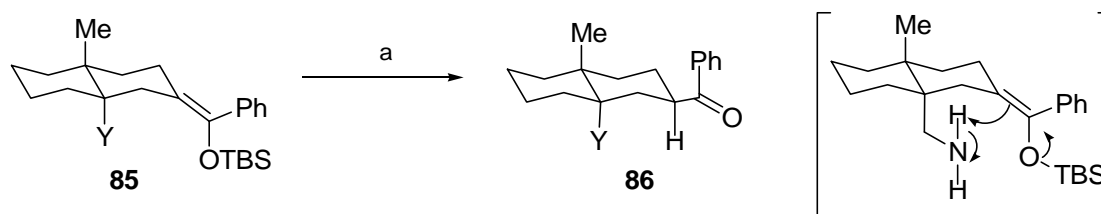
### 5.2.2 Stereoselektive intramolekulare Protonierung

Auch zur stereoselektiven intramolekularen Protonierung gibt es bis heute nur sehr wenige Beispiele. Eines davon ist eine von ZIMMERMANN *et al.*<sup>28</sup> entwickelte Methode, bei welcher Ketoenolate durch einen in der Nachbarschaft vorhandenen Protonendonator protoniert werden. Die Arbeitsgruppe synthetisierte ein Decalinsystem **85**, welches neben einer internen Protonquelle auch einen Enolatanteil (Silylenolether) enthält.



**Abbildung 12** Substrat für die stereoselektive intramolekulare Protonierung.<sup>28</sup>

Dabei werden die Enolate unter Verwendung von Fluoridionen erzeugt und können entweder intermolekular durch einen externen Protonendonator protoniert werden oder es findet ein intramolekularer Protonentransfer durch eine im Molekül vorhandene Protonenquelle statt.



**Schema 44** Stereoselektive intramolekulare Protonierung.<sup>28</sup>

Reaktionsbedingungen: a)  $Bu_4N^+F^-$ , HOAc, THF.

Mit  $Y = -CH_2OH$ ,  $-CH=O$  und  $-CH_2OCH_2OCH_3$  wird dabei unabhängig von der Azidität des Reaktionsmediums ausschließlich die intermolekulare Protonierung beobachtet. Im Gegensatz dazu wird mit Gruppen wie  $-COOH$  und  $-CH_2NH_2$  bevorzugt intramolekularer Protonentransfer beobachtet, wobei Substrate mit der Aminogruppe zusätzlich eine pH-Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes aufweisen (vgl. Tabelle 10, S. 44).

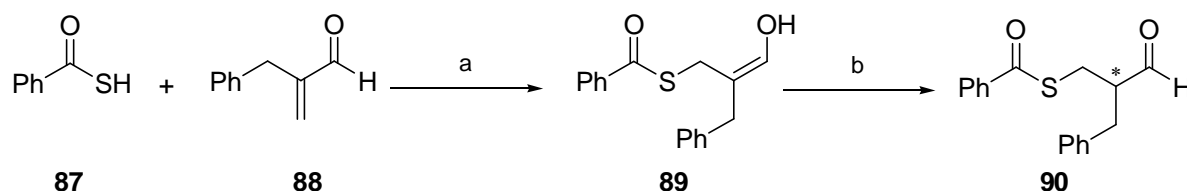


**Tabelle 10** pH-Abhängigkeit der Ketonisierung mit verschiedenen internen Protonenquellen; intramolekulare versus intermolekulare Reaktivität.<sup>28</sup>

Eintrag	[HOAc]	CHOOH	Z-CHO	E-CHO	CH <sub>2</sub> OH	MOMOM	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
1	0.05 M	---	---	---	---	---	47:53
2	0.11 M	97:3	6:94	6:94	3:97	4:96	70:30
3	0.21 M	98:2	5:95	6:94	2:98	4:96	83:17
4	0.37 M	98:2	5:95	5:95	2:98	2:98	86:14
5	0.73 M	99:1	3:97	4:96	1:99	1:99	93:7
6	1.43 M	99:1	1:99	2:98	1:99	1:99	---

### 5.2.3 Asymmetrische Protonierung von Aldehydenolaten

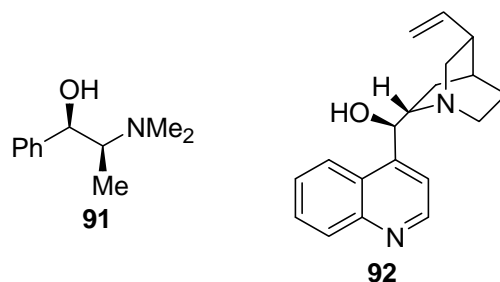
Das Gebiet der asymmetrischen Protonierung von Aldehydenolaten ist bisher weitestgehend unerforscht. Eines der wenigen publizierten Beispiele ist die von DUHAMEL<sup>29</sup> *et al.* entwickelte Methode, zur Herstellung von stabilen Enolen, die enantioselektiv protoniert werden können (Schema 45). Der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **88** wird mit Thiobenzoesäure **87** zum stabilen Z-Enol **89** umgesetzt, welches durch ein chirales Protonierungsreagenz enantioselektiv protoniert wird. Dabei wird der Aldehyd **90** in guter Ausbeute und Enantioselektivität erhalten.

**Schema 45** Enantioselektive Protonierung eines Enols nach DUHAMEL.<sup>29</sup>

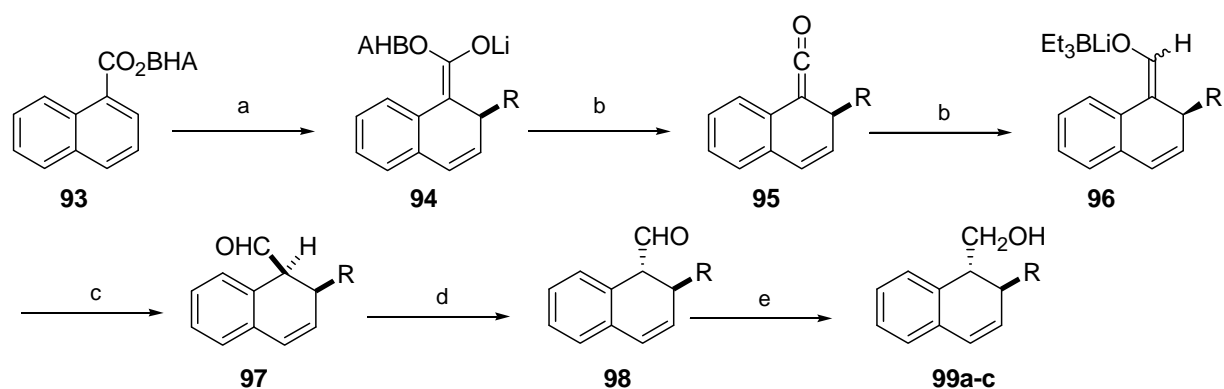
Reaktionsbedingungen: a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -18 °C, 7 Tage, (Z,E) > 95:5; b) CPA, 48 h, -70 °C.

**Tabelle 11** Chirale Protonierungsreagenzien.<sup>29</sup>

CPA	Ee
(-)-N-Methylephedrin ( <b>91</b> )	58% (S)- <b>90</b>
(-)-Chinchonidin ( <b>92</b> )	71% (S)- <b>90</b>



TOMIOKA<sup>30</sup> *et al.* beschrieben 1990 die Generierung von Aldehyd-Metallenolaten aus Ketenen. Eine aufeinanderfolgende Behandlung von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-(methoxyphenyl)-1-(BHA)-ester (**93**) mit Organolithium, Lithiumtriethylborhydrid und schließlich Natriumborhydrid in Methanol führt zur regio- und stereoselektiven Bildung von Dihydronaphthalen (**99**) in guter Ausbeute. Dieser One-Pot-Prozess besteht aus einer Sequenz von fünf Reaktionen, in der die reduktive Generierung des Aldehydenolates **96** aus Keten **95** den entscheidenden Schritt darstellt.



**Schema 46** Reduktive Generierung von Aldehydenolat **96** aus Keten **95** und nachfolgende enantioselective Protonierung.<sup>30</sup>

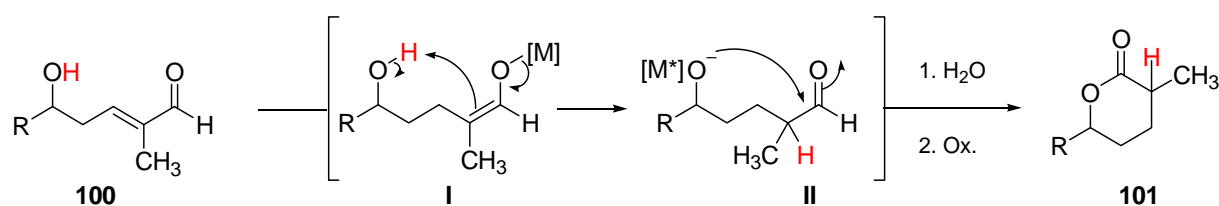
Reaktionsbedingungen: a) RLi, THF; b) LiBEt<sub>3</sub>H; c) MeOH; d) MeOLi; e) NaBH<sub>4</sub>, MeOH.

**Tabelle 12** One-Pot-Synthese von Dihydronaphthalen (**99**).<sup>30</sup>

Eintrag	RLi-Elektrophil	Produkt	Ausbeute
1	Butyl	<b>99a</b>	81%
2	Vinyl	<b>99b</b>	61%
3	Phenyl	<b>99c</b>	85%

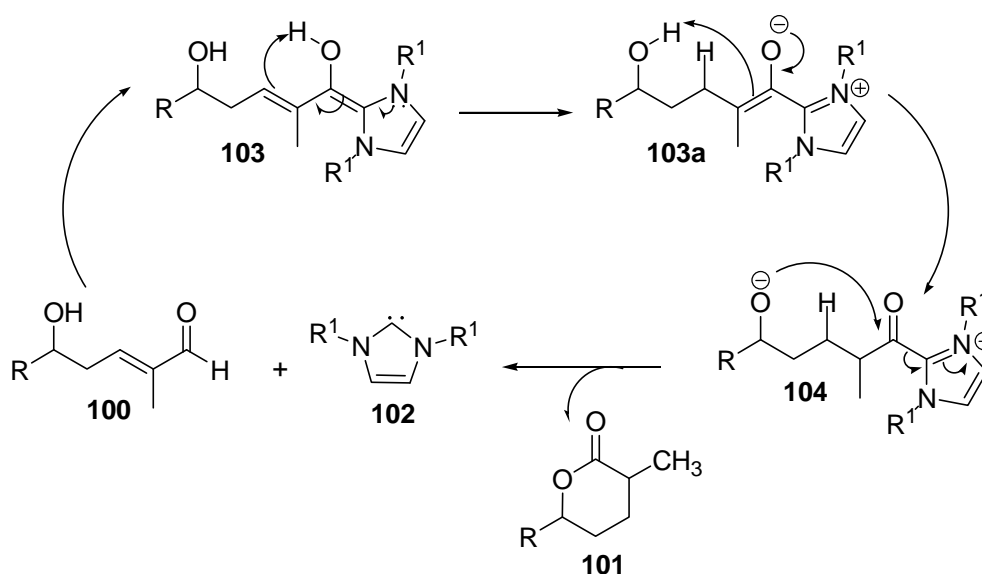
## 6 Aufgabenstellung

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte die stereoselektive intramolekulare Protonierung von Aldehydenolaten, welche aus  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden durch Umsetzung mit dem sogenannten STRYKER-Reagenz  $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CuH})]_6$  erzeugt wurden, untersucht werden. Die hierdurch erhaltenen Lactole sollten zu den entsprechenden  $\delta$ -Lactonen oxidiert und die relative Konfiguration mittels NMR-Studien bestimmt werden.



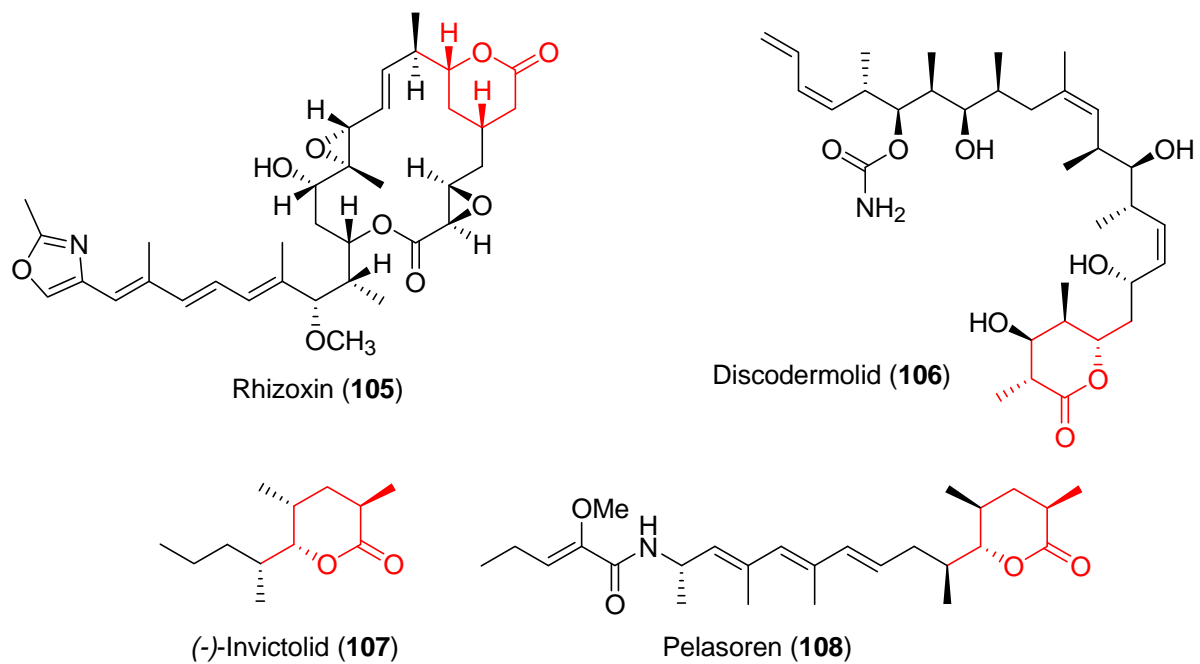
**Schema 47** Stereoselektive intramolekulare Protonierung mit anschließender Oxidation zum Lacton.

Desweiteren sollte untersucht werden, ob diese Art von intramolekularer Protonierung mit Hilfe Nucleophiler-Heterozyklischer-Carbene (NHC) als Katalysator einen direkten Zugang zu den Lactonen, ohne Lactolzwischenstufe, möglich ist. Dies sollte über eine intramolekulare  $\beta$ -Protonierung des Homoenolates mit anschließender Lactonisierung erfolgen (Schema 48).



**Schema 48** NHC-katalysierte intramolekulare  $\beta$ -Protonierung und Lactonisierung.

Diese Methode der Lactonisierung könnte möglicherweise dazu ausgenutzt werden, die in vielen biologisch aktiven Naturstoffen enthaltenen  $\delta$ -Lactoneinheiten aufzubauen. Diese  $\delta$ -Lactone spielen eine wichtige Rolle in der Wirkstoffchemie, Pharmazie und Medizin, da sie an den Wirkmechanismen vieler Medikamente im Organismus beteiligt sind. Sie dienen außerdem als wichtige Zwischenprodukte in der organischen Synthese von Naturstoffen.

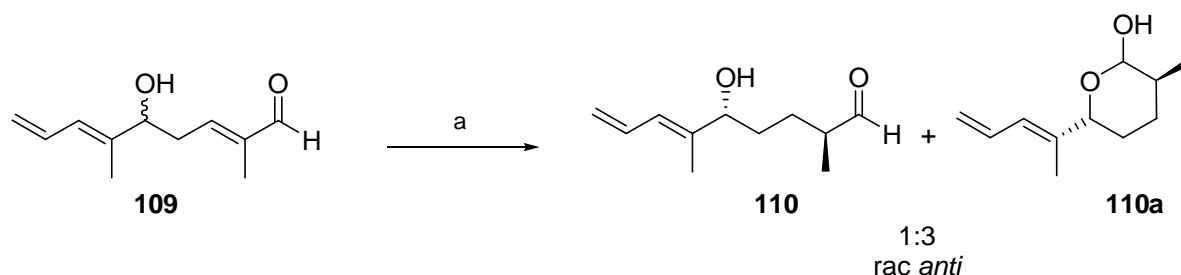


**Abbildung 13** Strukturen biologischer Naturstoffe mit  $\delta$ -Lactoneinheiten.

## 7 Synthetischer Teil II

### 7.1 Stereoselektive intramolekulare Protonierung

Die in dieser Arbeit beschriebene Methode zur stereoselektiven intramolekularen Protonierung wurde im Rahmen der Synthese des Süd-Fragments von Angiolam A<sup>31</sup> im Arbeitskreis KALESSE entwickelt. Dabei sollte die  $\alpha,\beta$ -Doppelbindung des Aldehyds **109** mit Hilfe des STRYKER-Reagenzes  $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CuH})]_6$ <sup>32</sup> selektiv reduziert werden, um so den gesättigten Aldehyd **110** zu erhalten.



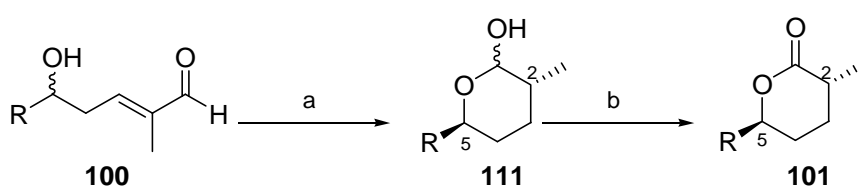
**Schema 49** Chemoselektive Hydrierung der konjugierten Doppelbindung.

*Reaktionsbedingungen:* a)  $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CuH})]_6$ , Benzol, RT, 5 h, 80%.

Im Laufe der Arbeiten wurde festgestellt, dass die  $\delta$ -Hydroxygruppe des Aldehyds **109** in der Lage war, das bei der Hydrierung der Doppelbindung gebildete Kupfer-Enolat intramolekular zu protonieren, so dass neben Aldehyd **110** auch Lactol **110a**, in einem Verhältnis von 1:3 für **110a**, gebildet wurde. In spektroskopischen Messungen konnte für jede Verbindung jeweils nur ein Signalsatz identifiziert werden, was zu der Annahme führte, dass jeweils nur ein Diastereomer der beiden Verbindungen vorliegt. Diese Annahme sollte im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit untersucht werden.

## 7.2 Synthese der $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde und der $\delta$ -Lactone

Für die Untersuchung der Stereochemie bei der intramolekularen Protonierung wurden zunächst verschiedene  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde (**100a-k**, vgl. Tabelle 13, S. 50) synthetisiert und diese unter den bereits erwähnten Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden Lactolen umgesetzt. Die Lactole wurden direkt nach der Aufreinigung mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) zu  $\delta$ -Lactonen oxidiert,<sup>33</sup> um die Konfiguration der beiden Reste an C-2 und C-5 zu bestimmen.

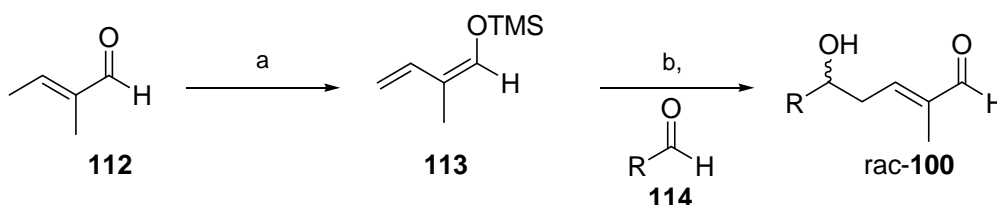


**Schema 50** Intramolekulare Protonierung und Oxidation zum Lacton **101**.

Reaktionsbedingungen a)  $[Ph_3P(CuH)]_6$ , Benzol, RT, 5 h; b) TPAP, NMO,  $CH_2Cl_2$ , 16 h, RT.<sup>32, 33</sup>

### 7.2.1 Synthese der $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde

Die Aldehyde **100a-k** (vgl. Abb. 14 und Tabelle 13, S. 50) werden über eine racemische vinylogene MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR)<sup>34</sup> dargestellt. Dafür wird Silylenolether **113** mit den kommerziell erhältlichen Aldehyden **114a-k** in sehr guten Ausbeuten umgesetzt. Silylenolether<sup>35</sup> **113** wird aus Tiglinaldehyd (**112**) durch Umsetzung mit Zinkchlorid und Trimethylsilylchlorid unter basischen Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von 74% generiert.



**Schema 51** Synthese des Silylenolethers (**113**) und der ungesättigten  $\delta$ -Hydroxy-Aldehyde (**rac-100a-k**).

Reaktionsbedingungen: a)  $ZnCl_2$ ,  $Et_3N$ ,  $TMSCl$ , Toluol, 35 °C, 74%; b) **114a-k**,  $BF_3 \cdot OEt_2$ , -78 °C,  $CH_2Cl_2/Et_2O$ .

Tabelle 13 Produkte der racemischen VMAR.

Eintrag	Aldehyd	Produkt	Ausbeute [%]
1	Benzaldehyd (114a)	100a	99
2	Cyclohexylcarbaldehyd (114b)	100b	99
3	Isobutyraldehyd (114c)	100c	99
4	Pivaldehyd (114d)	100d	53
5	Capronaldehyd (114e)	100e	75
6	Naphtyl-2-carbaldehyd (114f)	100f	95
7	Zimtaldehyd (114g)	100g	99
8	4-Methyl-benzaldehyd (114h)	100h	71
9	4-Isopropyl-benzaldehyd (114i)	100i	80
10	<i>m</i> -Anisaldehyd (114j)	100j	99
11	<i>p</i> -Anisaldehyd (114k)	100k	96

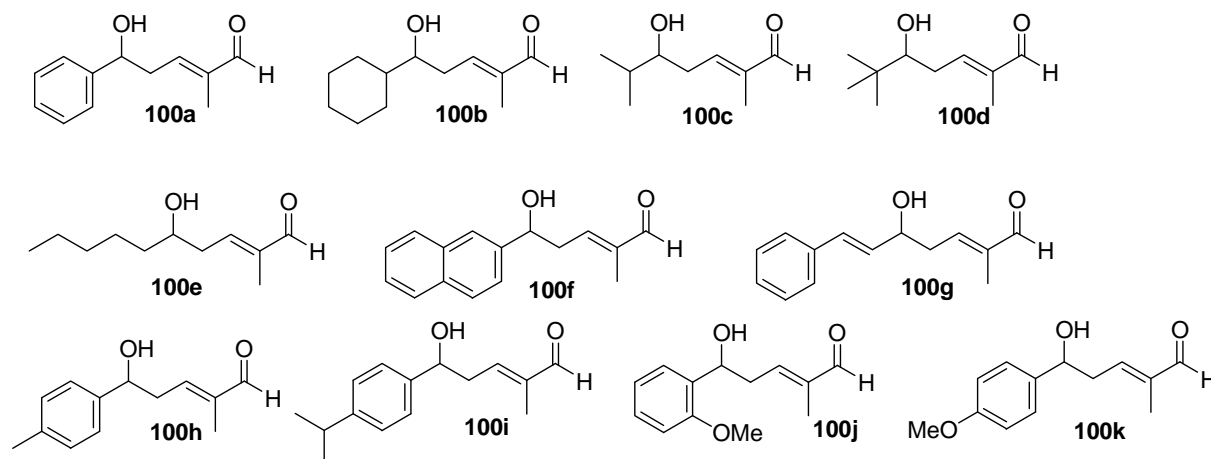
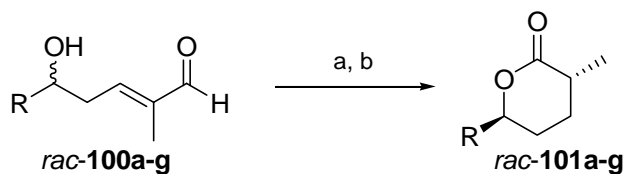


Abbildung 14 Produkte der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion.

### 7.2.2 Synthese der $\delta$ -Lactone 101a-g

Zur Synthese der  $\delta$ -Lactone werden die VMAR-Produkte (*rac*-100a-g, Schema 52, S. 51) bei Raumtemperatur mit dem STRYKER-Reagenz in frisch entgastem Benzol umgesetzt. Nach anschließender Oxidation, werden die  $\delta$ -Lactone *rac*-101a-g in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten erhalten (vgl. Tabelle 14, S. 51). Dabei wird bei der Umsetzung von 100a, 100c, 100f und 100g jeweils nur ein Diastereomer gebildet. Im Fall der weiteren eingesetzten Aldehyde werden zwei Diastereomer gebildet, wobei die *syn/anti*-Verhältnisse bei 1-1.5:10 liegen, was einer Diastereoselektivität von etwa 80% *de* entspricht.



**Schema 52** Synthese der Lactone **101a-g**.

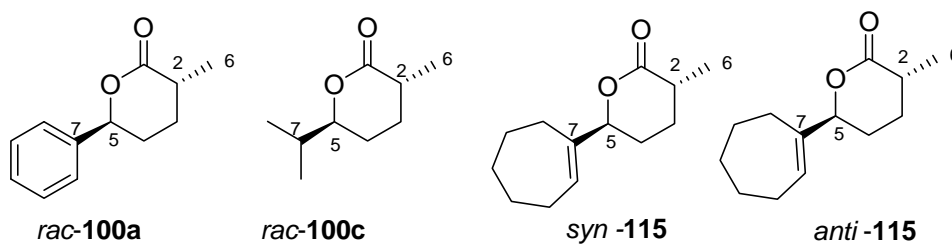
Reaktionsbedingungen: a)  $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CuH})]_6$ , Benzol, RT, 4 h; b) TPAP, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 16 h.

**Tabelle 14** Synthetisierte  $\delta$ -Lactone **101a-g**.

Eintrag	Aldehyd	R	Produkt	syn:anti	Ausbeute [%]
1	<b>100a</b>	Phenyl	<b>101a</b>	anti	62
2	<b>100b</b>	Cyclohexyl	<b>101b</b>	1:10	66
3	<b>100c</b>	Isobutyl	<b>101c</b>	anti	58
4	<b>100d</b>	Pivalyl	<b>101d</b>	1:10	44
5	<b>100e</b>	Pentyl	<b>101e</b>	1.3:10	76
6	<b>100f</b>	Naphtyl	<b>101f</b>	anti	81
7	<b>100g</b>	Styryl	<b>101g</b>	anti	66

### 7.2.3 NMR-Studien zur Bestimmung der relativen Stereochemie

Mit Hilfe chemischer Verschiebungen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Lactone und durchgeführter NOE-Messungen wurde die relative Stereochemie der synthetisierten  $\delta$ -Lactone bestimmt. Repräsentativ für alle dargestellten Lactone wurden die Verbindungen **101a** und **101c** für die NMR-Untersuchungen verwendet. Die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten der Protonen an C-2, C-5 sowie C-6 der Verbindungen **101a** und **101c** wurden mit literaturbekannten *syn*- bzw. *anti*-Lactonen (**115**) verglichen, die von YANG<sup>36</sup> *et al.* synthetisiert und charakterisiert wurden (Tabelle 15, S. 51).



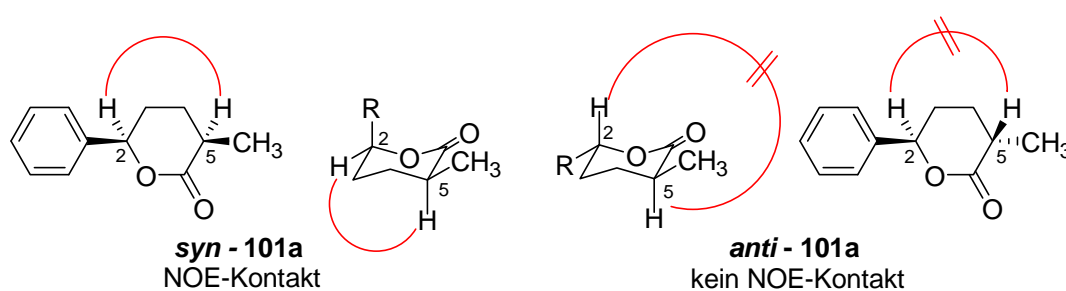
**Abbildung 15** Vergleich der chemischen Verschiebungen von *rac-101a* und *rac-101c* mit Literaturwerten von *syn*- und *anti-115*.<sup>36</sup>



**Tabelle 15** Vergleich der chemischen Verschiebungen von *rac-101a* und *rac-101c* mit Literaturwerten von *syn-* und *anti-115*.<sup>36</sup>

Eintrag	$\delta$ -Lacton	H-2	H-5	H-6
1	<i>syn-115</i>	2.60-2.62 m	4.66 dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz	1.23 d, $J = 6.8$ Hz
2	<i>anti-115</i>	2.40-2.50 m	4.65 dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz	1.30 d, $J = 6.9$ Hz
3	<i>rac-101a</i>	2.62-2.52 m	5.34 dd, $J = 11.1, 3.4$ Hz,	1.37 d, $J = 7.0$ Hz
4	<i>rac-101c</i>	2.46-2.38 m	4.09 ddd, $J = 11.2, 5.5, 3.3$ Hz	1.29 d, $J = 7.0$ Hz,

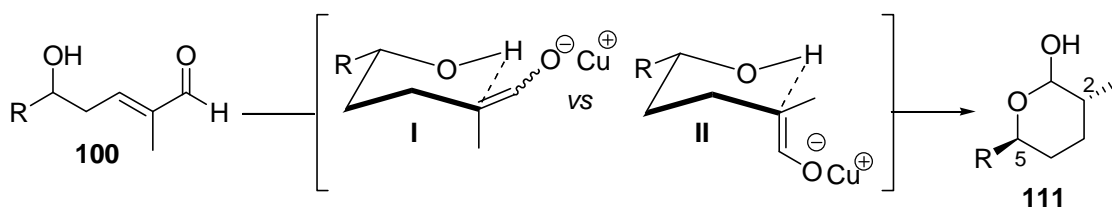
Die chemischen Verschiebungen sowie die Kopplungskonstanten der synthetisierten  $\delta$ -Lactone *rac-101a* und *rac-101c* liegen im Bereich der literaturbekannten *anti*-Verbindung **115**. Dies ist ein Indiz dafür, dass die Lactone, die über die intramolekulare Protonierung synthetisiert wurden, *anti*-konfiguriert sind. Weiterhin wurden die Verbindungen einer NOE-Messung unterzogen um diese Annahme zu bestätigen. Wie es in der folgenden Abbildung gezeigt ist, wird im Fall einer *syn*-Konfiguration ein NOE-Kontakt zwischen H-2 und H-5 erwartet, da sich die beiden Protonen in derselben Ebene des Sechsrings befinden. Ist die Verbindung aber *anti*-konfiguriert, sollte kein NOE-Kontakt detektiert sein. In den aufgenommenen NMR-Spektren der Lactone **101a** und **101c** wurden diese Kontakte zwischen H-2 und H-5 nicht detektiert.



**Abbildung 16** Konformation für mögliche NOE Kontakte im  $\delta$ -Lacton **101a**.

Die NMR-Untersuchungen der synthetisierten Lactone zeigen deutlich, dass die intramolekulare Protonierung des Aldehydenolates hoch stereoselektiv verläuft und daher nur eins der möglichen Diastereomere bevorzugt gebildet wird. Die relative Konfiguration der Substituenten im Lacton konnte durch NOE-Messungen aufgeklärt werden.

Die Ergebnisse der NOE-Messungen zeigten, dass die  $\alpha$ -Methylgruppe (C-2) und der Rest am C-5 *anti* zueinander stehen. Diese Stereochemie lässt annehmen, dass die intramolekulare Protonierung über einen sesselähnlichen Übergangszustand verläuft, in dem die größten Substituenten die äquatorialen Stellungen einnehmen. Bei den für diese Reaktion postulierten Übergangszuständen wäre somit das Durchlaufen von Übergangszustand (I) bevorzugt, welcher zur Bildung des *anti*-Produkts führt.

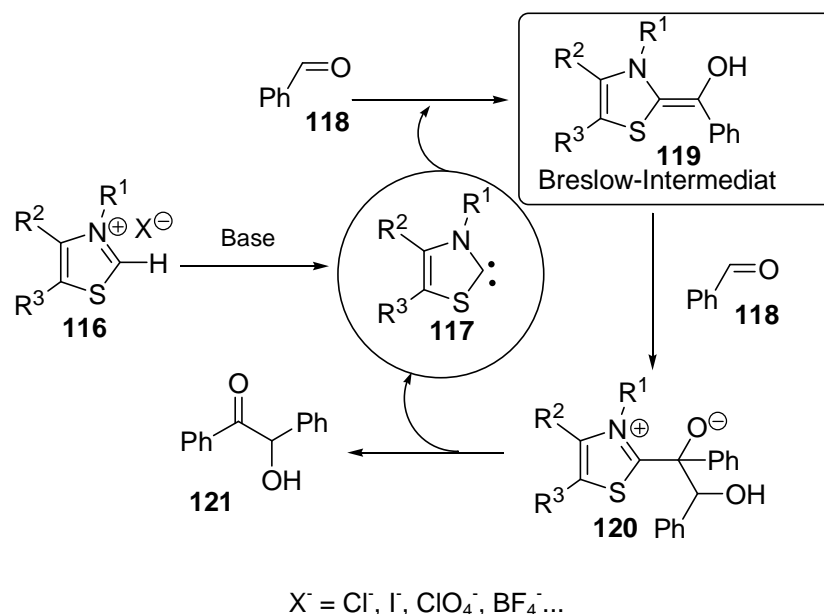


**Schema 53** Postulierte Übergangszustände der intramolekularen Protonierung.

### 7.3 Protonierung und Lactonisierung durch NHC-Katalyse

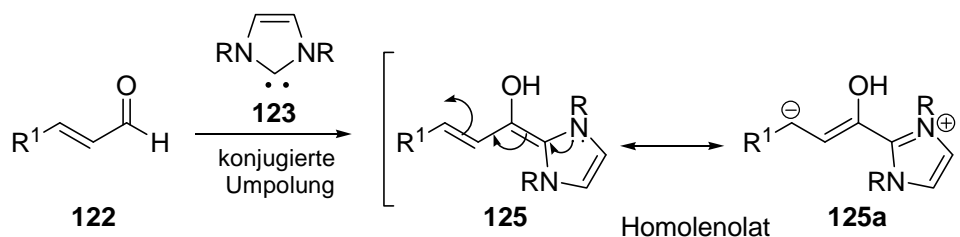
#### 7.3.1 Allgemein zu Nucleophilen Heterozyklischen Carbene (NHC)

Nucleophile-Heterozyklische Carbene (NHC) haben in den letzten Jahren sehr viel Aufmerksamkeit auf sich gezogen.<sup>37</sup> Obwohl sie schon in den 50-iger Jahren entdeckt wurden, haben Nucleophile-Heterozyklische Carbene (NHC) erst kürzlich ihre Anwendung in der organischen Synthese gefunden. Im Jahre 1958 postulierte BRESLOW<sup>38</sup>, dass die Thiazoliumeinheit in Thiamin **116** genug Acidität besitzt, um unter milden basischen Bedingungen deprotoniert zu werden. Wobei eine Art Thiazolylid **117** erzeugt (heute „NHC“ genannt) wird. Dieses besitzt die Fähigkeit, an aktivierte Carbonylgruppen zu addieren, was zur Umpolung dieser führt und damit eine Reihe von Reaktionen wie Decarboxylierung von Brenztraubensäure, Acetoinkondensation *etc.* ermöglicht. In seinen Arbeiten entwickelte BRESLOW den Mechanismus der, durch Thiazoliumsals katalysierte Benzoinkondensation. Der eigentliche Katalysator, das Thiazolylid **117** wird *in situ* gebildet und addiert an Aldehyd **118** unter Bildung eines  $d^1$ -Nucleophils<sup>39</sup>, dem so genannten "BRESLOW-Intermediat" (**119**). Dieses Intermediat kann mit einem weiteren Molekül Aldehyd unter Bildung des  $\alpha$ -Hydroxyketons **121** reagieren (Schema 54, S. 53).



**Schema 54** Mechanismus der NHC-katalysierten Benzoinkondensation nach BRESLOW.<sup>38</sup>

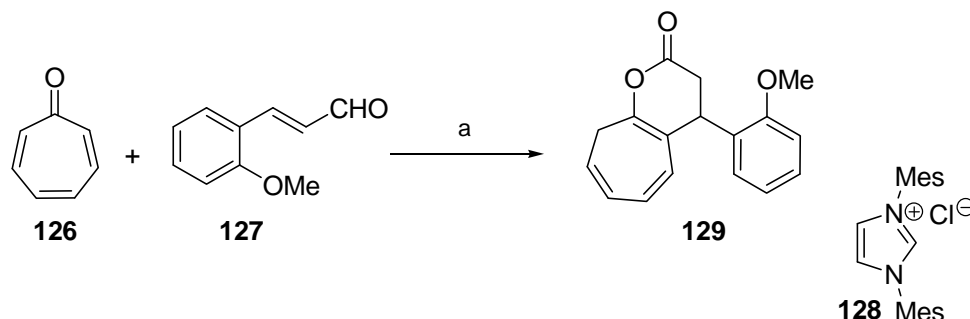
Basierend auf diesem Mechanismus von BRESLOW entwickelten unabhängig voneinander die Arbeitsgruppen von BODE<sup>40</sup> und GLORIUS<sup>41</sup> einen konzeptionellen Ansatz zur Erzeugung von Homoenolaten aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und NHC. Sie gingen davon aus, dass, da die Addition von NHC an Aldehyde das BRESLOW-Intermediat erzeugt, eine Addition von NHC an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde ein konjugiertes Acylanion (Homoenolat) **125** erzeugen würde.



**Schema 55** NHC-vermittelte Erzeugung von Homoenolat aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyden.

Diese Homoenolate zeichnen sich zum Beispiel durch ihre Fähigkeit aus Anulierungsreaktionen einzugehen. Außerdem sind sie in der Lage, mit verschiedenen Carbonylverbindungen (z.B. Aldehyden) zu reagieren und so  $\gamma$ -Butyrolactone, Spiro- $\gamma$ -Butyrolactone und  $\delta$ -Lactone zu bilden. Bei der Reaktion von Homoenolaten mit Iminen können  $\gamma$ -Lactame und bicyclischen  $\beta$ -Lactame gebildet werden.<sup>42</sup>

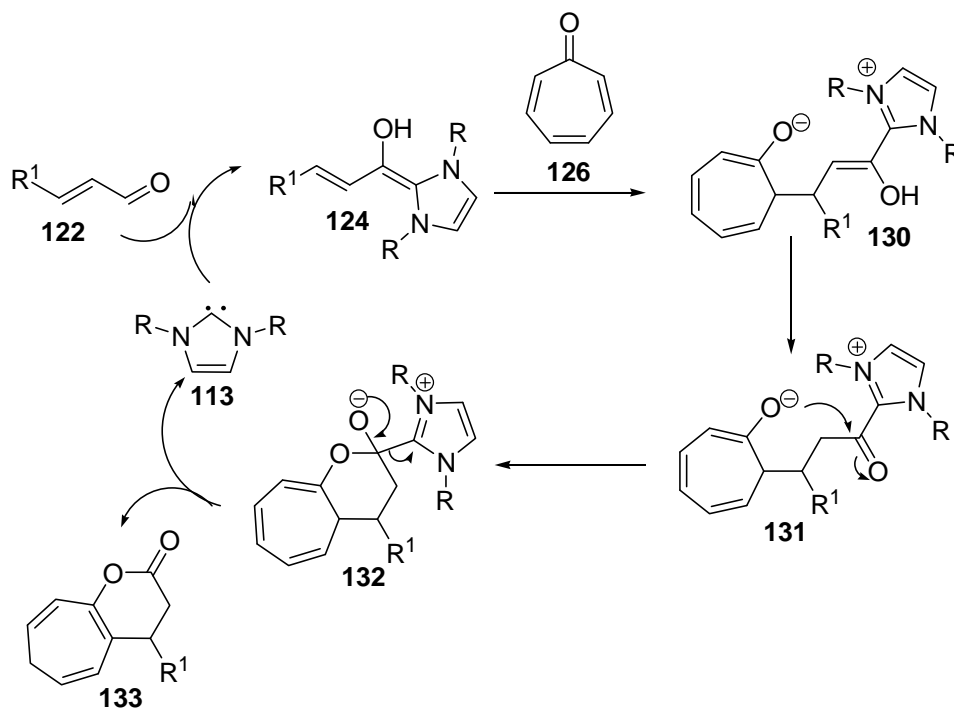
Das folgende Beispiel zeigt die NHC-katalysierte Synthese eines bicyclischen  $\delta$ -Lacton aus Tropon (**126**) und dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Aldehyd **127** über eine Homoenolat Zwischenstufe.<sup>43</sup>



**Schema 56** One-Pot-Synthese von bicyclischem  $\delta$ -Lacton.<sup>43</sup>

Reaktionsbedingungen: a) **128** (7 mol%), *KOtBu* (10 mol%), THF, RT, 12 h, 63%.

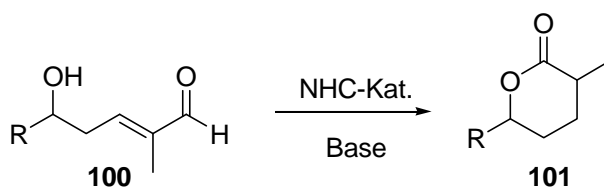
Aldehyd **122** reagiert mit dem NHC-Katalysator **123** unter Bildung des Homoenols **124**. Letzteres greift Tropon (**126**) in einer konjugierten Additionsreaktion an, so dass Enolat **130** gebildet wird. Nach der Zyklisierung wird der Katalysator **123** regeneriert und das Produkt **133** nach Isomerisierung durch 1,3-Protonenverschiebung gebildet.<sup>43</sup>



**Schema 57** Mechanismus für die Bildung des  $\delta$ -Lactons **133**.

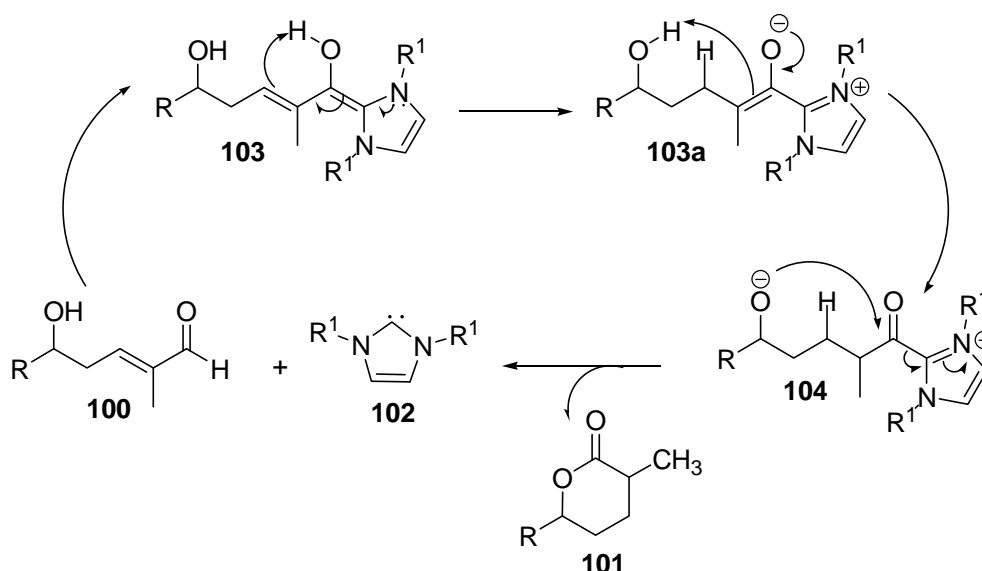
## 7.4 NHC-katalysierte intramolekulare $\beta$ -Protonierung eines Homoenolates und Lactonisierung

In diesem Abschnitt wird die NHC-katalysierte Synthese von  $\delta$ -Lactonen (z.B. **101**) aus  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden (z.B. **100**) über einen intramolekularen  $\beta$ -Protonierung-Lactonisierung-Mechanismus beschrieben. Diese Methode wäre, verglichen zu der zuvor in dieser Arbeit beschriebenen Kupferhydrid-Methode (vgl. Abschnitt 7.1) vorteilhaft, da eine Umsetzung direkt zum Lacton führen würde und somit die zusätzliche Oxidation ersparen würde.



**Schema 58** NHC-katalysierte Synthese von  $\delta$ -Lactonen.

Folgender Reaktionsmechanismus wird vorgeschlagen:

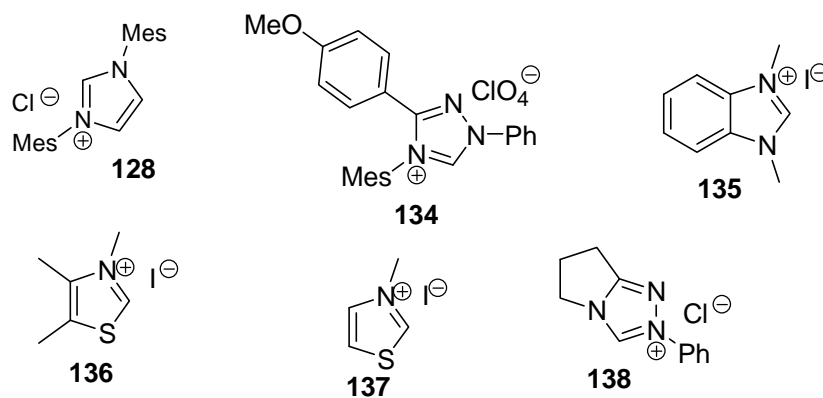


**Schema 59** Mechanismus der intramolekularen  $\beta$ -Protonierung des Homoenolates mit anschließender Lactonisierung.

Aldehyd **100** wird mit dem NHC-Katalysator **102** umgesetzt, so dass zunächst das BRESLOW-Intermediat **103** gebildet wird. Im nächsten Schritt findet ein intramolekularer Protonentransfer statt, in dem das Intermediat **103** in der  $\beta$ -Position protoniert. Anschließend dazu findet eine weitere Protonierung, wo  $\delta$ -Hydroxygruppe das Enolat **103** intramolekular protoniert unter Regenerierung der Carbonylgruppe (**104**). Letztere ist so reaktiv, dass sie von dem Alkoxidion nucleophil angegriffen wird, wobei das  $\delta$ -Lacton **101** entsteht und der Katalysator **102** wieder gewonnen wird.

#### 7.4.1 Synthese der NHC-Katalysatorvorläufer

Für diese Reaktion wurden verschiedene Azoliumsalsze (Abb. 17) als Vorläufer des eigentlichen Katalysators verwendet. Die Synthese dieser Katalysatorvorläufer wird im folgenden Abschnitt beschrieben.



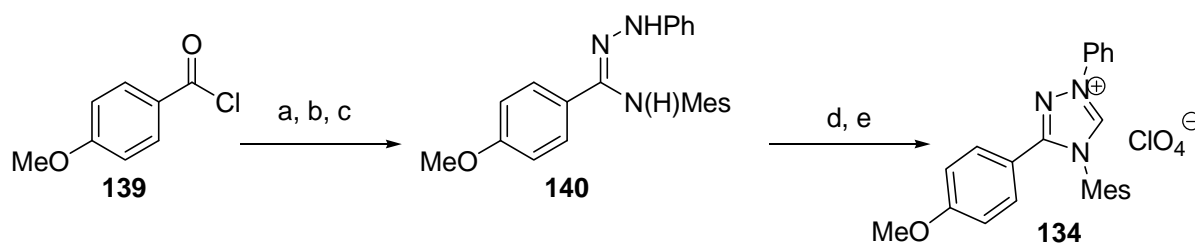
**Abbildung 17** Für die Reaktion verwendete Azoliumsalsze.

**Imidazoliumsalz 128**

Imidazoliumsalz **128** ist kommerziell erhältlich und wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht synthetisiert.

**Triazoliumsalz 134**<sup>44</sup>

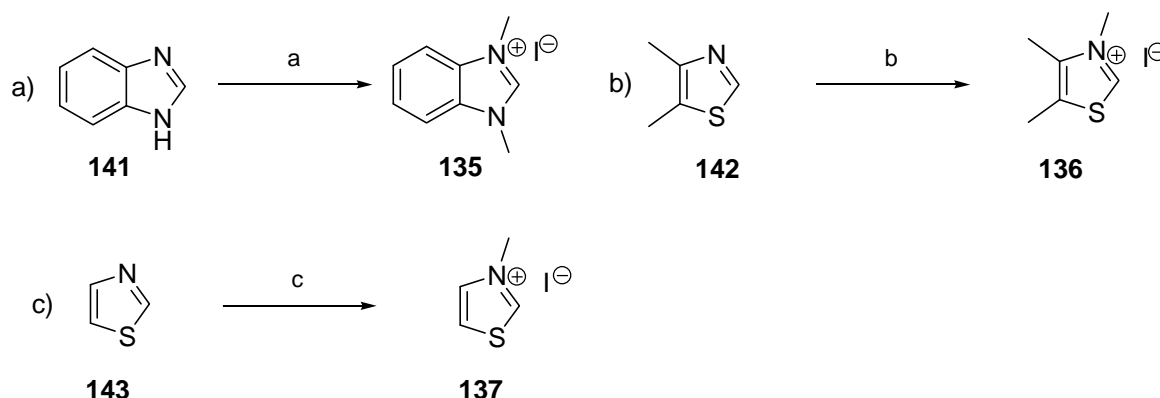
Triazoliumsalz **134** wird ausgehend von 4-Anisoylchlorid (**139**) in 5 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 58% synthetisiert. Dabei wird Anisoylchlorid (**139**) in Toluol bei 0 °C mit 2,4,6-Trimethylanilin versetzt und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird Sulfonylchlorid addiert und für sieben Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt in THF aufgenommen und mit Triethylamin und Phenylhydrazin versetzt. Die hierbei erhaltene Verbindung **140** wird durch Behandlung mit Ameisensäure, Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure zum Triazoliumsalz **134** mit einer Gesamtausbeute von 58% über fünf Stufen umgesetzt.

**Schema 60** Synthese des Triazoliumsalzes **134**.

Reaktionsbedingungen: a) MesNH<sub>2</sub>, Toluol, Δ, 16 h; b) SOCl<sub>2</sub>, 80 °C, 7 h; c) PhNHNH<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF, RT; d) HCO<sub>2</sub>H, Ac<sub>2</sub>O, RT; e) HClO<sub>4</sub>, RT, 58% (5 Stufen).

**Imidazoliumsalz 135 und Thioazoliumsalze 136 und 137**

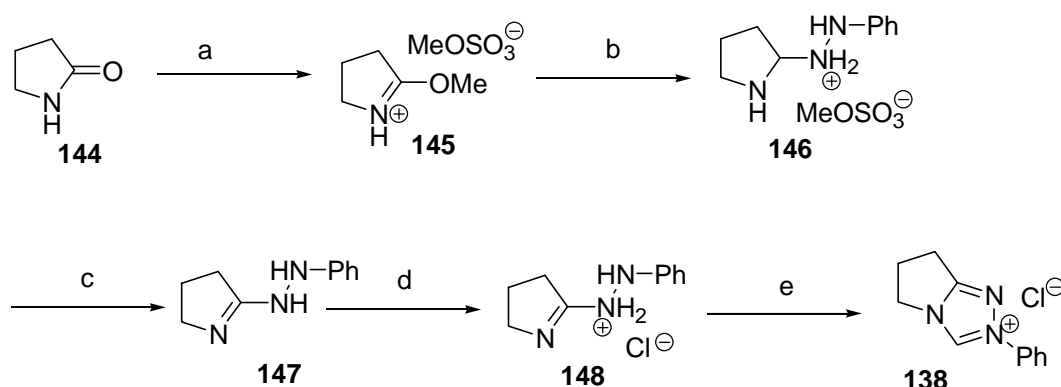
Imidazoliumsalz **135** und Thioazoliumsalze **136** und **137** werden aus den kommerziell erhältlichen Benzimidazol<sup>45</sup> (**141**) und Thiazolen **142**<sup>46</sup> und **143**<sup>46</sup> dargestellt. Diese Reagenzien werden dabei mit einem Überschuss an Methyljodid bei 45 °C bzw. Raumtemperatur unter basischen Bedingungen (nur bei **135**) zu den entsprechenden Produkten umgesetzt.

**Schema 61** Synthese des Imidazoliumsalzes **135** und der Thiazoliumsalze **136/137**.<sup>45,46</sup>

Reaktionsbedingungen: a) MeI, MeOH/KOH, 45 °C, 36 h, 54%; b) MeI, MeOH, RT, 36 h, 91%; c) MeI, RT, 36 h, 57%.

**Triazoliumsalz 138**<sup>47</sup>

Ausgehend von Pyrrolidinon **144** und Phenylhydrazin wird Triazoliumchlorid **138** in einer One-Pot-Synthese über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 72% synthetisiert.

**Schema 62** Synthese des Triazoliumsalzes **138**.

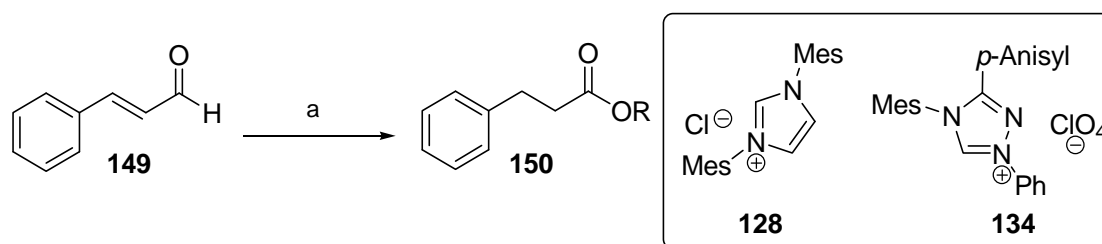
Reaktionsbedingungen: a) Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeCN, 17 h, 80 °C; b) PhNHNH<sub>2</sub>, 4 h, RT; c) KOH-Lösung (40%ig); d) HCl, MeOH; e) o-Dichlorbenzol, (MeO)<sub>3</sub>CH, HCl, MeOH, 12 h, 120 °C, 72% (5 Stufen).



Pyrrolidinon **144** wird in Acetonitril gelöst und zusammen mit Dimethylsulfat für 17 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das gebildete Amidat **145** wird *in situ* mit Phenylhydrazin versetzt. Das Sulfat-Gegenion wird durch Behandlung mit 40%iger KOH-Lösung abgefangen um das Hydrazin **147** zu bilden, welches mit saurem Methanol in das Chlorid **148** überführt wird. Letzteres wird zur anschließenden Zyklisierung mit Trimethylorthoformiat und katalytischer Menge Salzsäure in *ortho*-Dichlorbenzol zum gewünschten das Produkt **138** umgesetzt.

#### 7.4.2 NHC-katalysierte $\beta$ -Protonierung und Veresterung von $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden

Die ersten Versuche zur  $\beta$ -Protonierung von Homoenolaten wurden zunächst mit normalen kommerziell erhältlichen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden durchgeführt, um gesättigte Ester als Produkte zu erhalten. Diese Methode der Veresterung ist bereits literaturbekannt und wurde von diversen Arbeitsgruppen berichtet.<sup>37</sup> Für erste Untersuchungen wurden als Katalysatorvorläufer kommerziell erhältliches Imidazoliumsalz **128** und Triazoliumsalz **134** verwendet, während Zimtaldehyd **149** als Substrat diente. Letzterer wird zu einer Suspension des Azoliumsalzes in Toluol bzw. THF gegeben und für fünf Minuten gerührt, bevor die Base und der entsprechende Alkohol addiert werden (vgl. Tabelle 16, S. 61).<sup>48</sup>



**Schema 63** NHC-katalysierte  $\beta$ -Protonierung und Veresterung von Zimtaldehyd **149**.

Reaktionsbedingungen: a) NHC-Kat. (10 mol %), Base (10 mol%), ROH (vgl. Tabelle 16, S. 61)

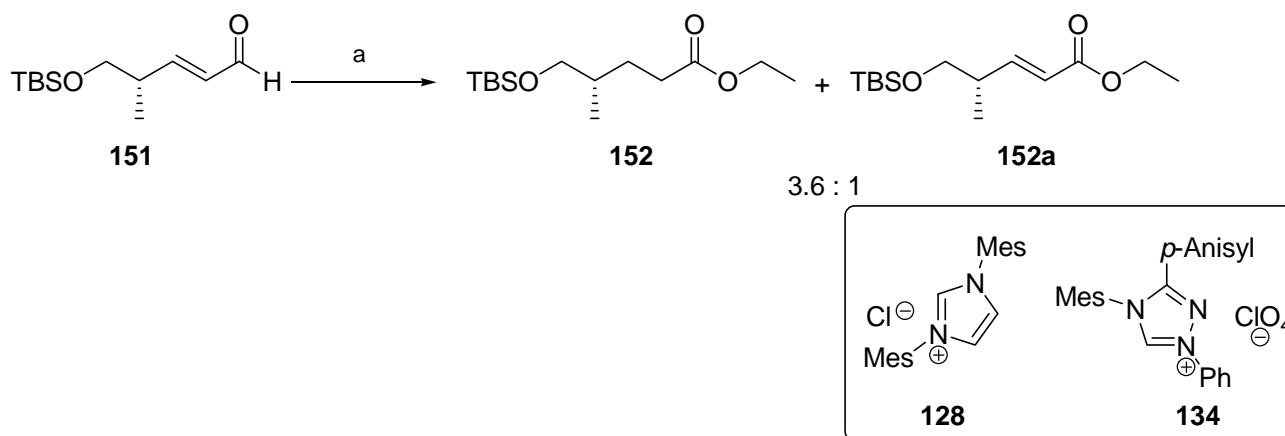
Tabelle 16 NHC-katalysierte Veresterung von Zimtaldehyd **149**.

Eintrag	NHC-Kat	Lösungsmittel	ROH	Base	Zeit	Produkt	Ausbeute
1	<b>128</b>	Toluol	<i>t</i> BuOH	DMAP	16 h <sup>a</sup>	---	---
2	<b>134</b>	Toluol	<i>t</i> BuOH	DBU	16 h <sup>a</sup>	---	---
3	<b>128</b>	Toluol	EtOH	DMAP	16 h <sup>a</sup>	---	---
4	<b>134</b>	Toluol	EtOH	DBU	16 h <sup>a</sup>	---	---
5	<b>128</b>	THF	EtOH	DIPEA	20 h <sup>b</sup>	<b>150</b>	54%
6	<b>134</b>	THF	EtOH	DIPEA	20 h <sup>b</sup>	<b>150</b>	95%

(a) T = 100 °C, (b) T = 60 °C

Die Veresterung von Zimtaldehyd (**149**) mit den NHC-Katalysatoren **128** und **134** führte zunächst nicht zur Bildung des gewünschten Esters **150**. Erst unter Verwendung von THF als Lösungsmittel und Diisopropylamin (DIPEA) als Base, konnte Zimtaldehyd **149** zum gewünschten Produkt **150** umgesetzt werden.

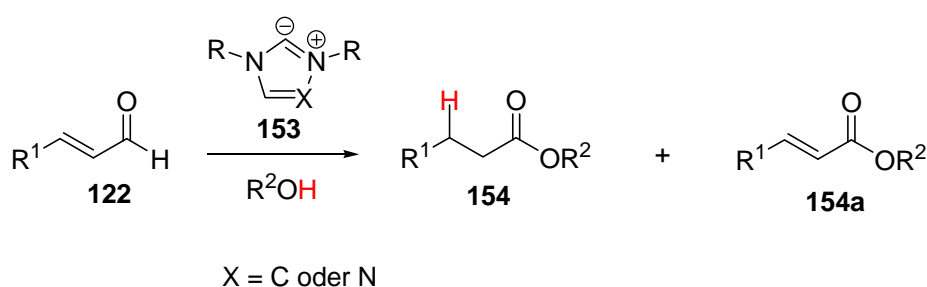
Diese optimierten Reaktionsbedingungen wurden anschließend auf Aldehyd **151**<sup>b</sup> angewandt. Aldehyd **151** wurde in THF sowohl mit dem Katalysatorvorläufer **128** als auch mit **134** in Gegenwart von Diisopropylethylamin (DIPEA) und Ethanol umgesetzt. Überraschenderweise wurde als Produkt nicht nur der gesättigten Ester **152** erhalten, sondern auch der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **152a**.

Schema 64 NHC-katalysierte  $\beta$ -Protonierung und Veresterung von Aldehyd **151**.

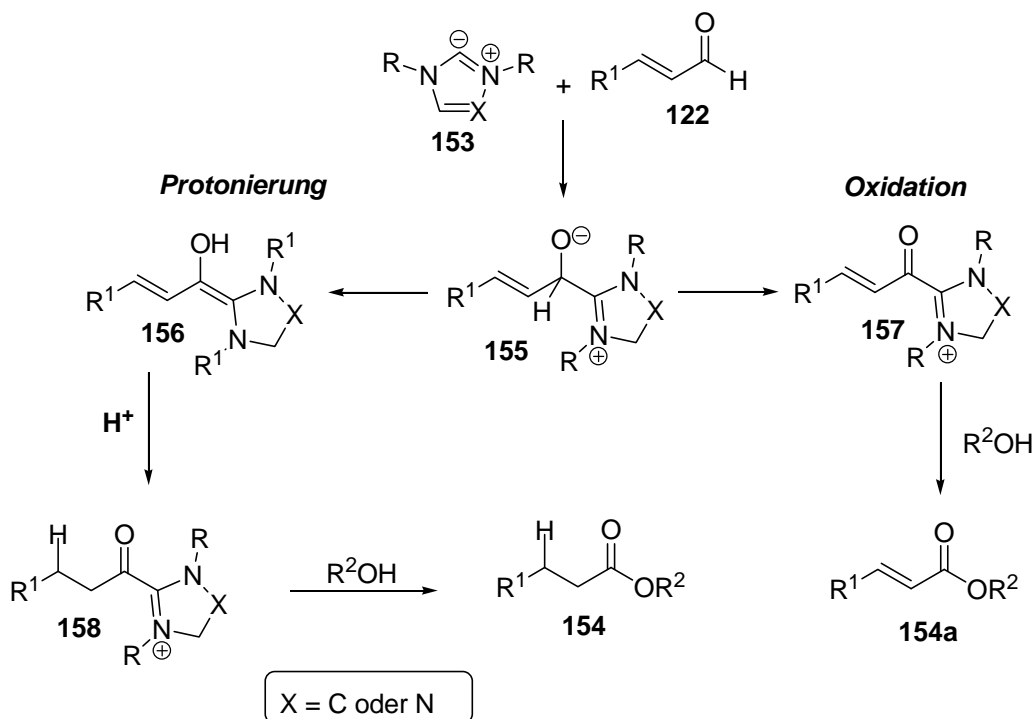
Reaktionsbedingungen: a) **128** oder **134** (10 mol%), DIPEA (10 mol%), EtOH, 60 °C, 16 h, THF, 75% (**128**) bzw. 96% (**134**).

<sup>b</sup> Aldehyd **151** wurde von Wolfgang Schultz zur Verfügung gestellt.

Die Bildung des ungesättigten Esters **152a** kann anhand der von SCHEIDT<sup>49</sup> *et al.* durchgeführten Studien erklärt werden. Bei der Umsetzung von Aldehyd **122** mit verschiedenen NHC-Katalysatoren des Typen **153** beobachteten sie gesättigten Ester **154** auch die Bildung des Esters **154a**. Sie nahmen an, dass Homoenolat **155**, welches durch Addition von NHC an Aldehyde gebildet wird, auf zwei verschiedenen Wegen reagieren kann (vgl. Schema 66). Das ungesättigte Produkt entsteht, wenn das Homoenolat über den Oxidationsweg reagiert, und das gesättigte Produkt wenn das Homoenolat protoniert wird.

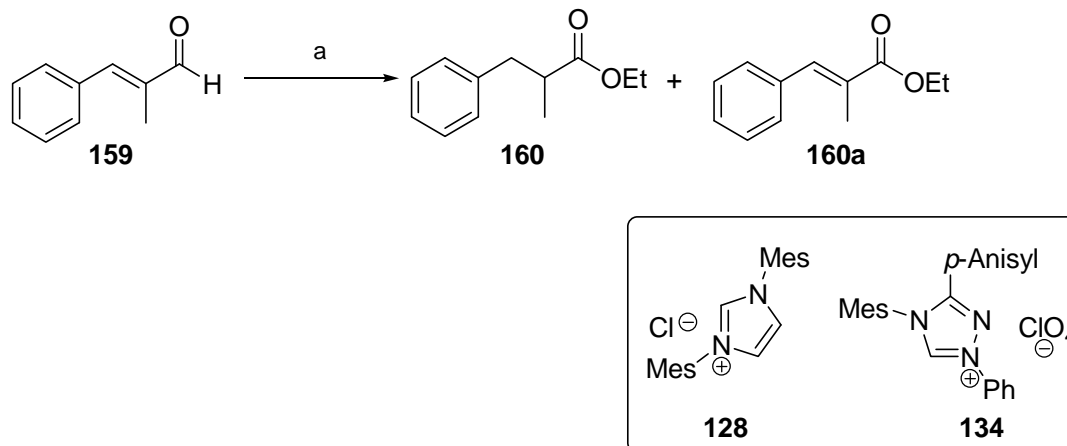


**Schema 65** Untersuchung zur Bildung des Oxidationsprodukt **154a**.<sup>49</sup>



**Schema 66** Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung des Oxidationsprodukt **154a**.<sup>49</sup>

Nach den Studien an Zimtaldehyd (**149**) und Aldehyd **151** wurde die Reaktion mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden, welche einen Methylsubstituenten in  $\alpha$ -Stellung enthalten durchgeführt. Es wurde zunächst  $\alpha$ -Methylzimtaldehyd (**159**) als Modells substrat verwendet.



**Schema 67** NHC-katalysierte  $\beta$ -Protonierung und Veresterung von Aldehyd **159**.

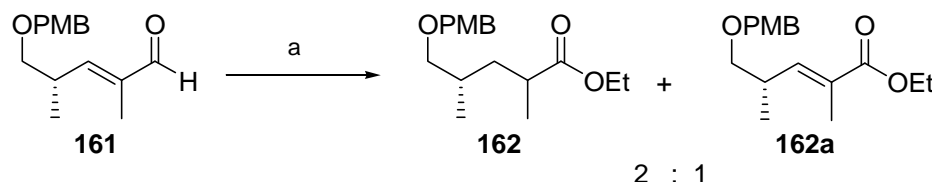
Reaktionsbedingungen: a) **128** oder **134** (10 mol%), DIPEA (10 mol%), EtOH.

**Tabelle 17** NHC-katalysierte  $\beta$ -Protonierung und Veresterung von Aldehyd **159**.

Eintrag	NHC-Kat.	Lösungsmittel	Zeit/T	Ausbeute	160:160a
1	<b>128</b>	THF	16 h/60 °C	20%	2.6:1
2	<b>134</b>	THF	16 h/60 °C	58%	2.6:1
3	<b>128</b>	Toluol	16 h/90 °C	28%	2.6:1
4	<b>134</b>	Toluol	16 h/90 °C	85%	2.6:1

Die Veresterung von  $\alpha$ -Methylzimtaldehyd (**159**) konnte unter Bildung eines Produktgemisches aus dem gesättigten Ester **160** und dem ungesättigten Ester **160a** erfolgreich durchgeführt werden. Die Bildung des Oxidationsprodukts konnte selbst dann nicht verhindert werden, wenn die Reaktion in frisch entgastem Lösungsmittel durchgeführt wurde. Es wurde festgestellt, dass im Vergleich zu unsubstituiertem Aldehyd **151** (Protonierung: Oxidation  $\sim$  4:1) die Selektivität Protonierung versus Oxidation durch die  $\alpha$ -Substitution abnimmt (2.6:1), zu Ungunsten der Protonierung. Es wurde weiterhin versucht die Bildung des ungesättigten Esters **160a** unter Verwendung einer anderen Base zu unterdrücken, jedoch wurde erneut nur ein Produktgemisch erhalten.

Um die Stereoselektivität der Reaktion zu überprüfen, wurde der TBS-geschützte Aldehyd **161**<sup>c</sup> verwendet. Dieser Aldehyd wurde mit den NHC-Salzen **136**, **137** und **138** in Toluol in Gegenwart von Ethanol und DBU als Base umgesetzt.



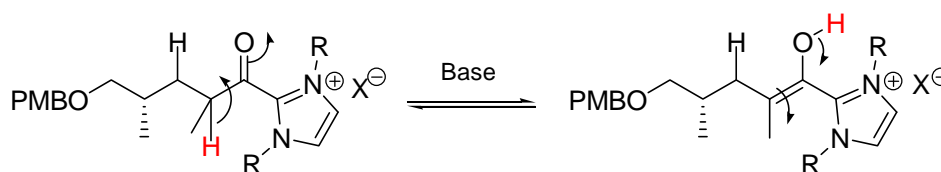
**Schema 68** NHC-katalysierte  $\beta$ -Protonierung und Veresterung von Aldehyd **161**.

Reaktionsbedingungen: a) NHC-Kat. (10 mol%), DBU (10 mol%), EtOH.

**Tabelle 18** NHC-katalysierte  $\beta$ -Protonierung und Veresterung von Aldehyd **161**.

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Zeit/T	Ausbeute	162:162a
1	<b>134</b>	Toluol	16 h/90 °C	20%	2:1
2	<b>135</b>	Toluol	16 h/90 °C	48%	2:1
3	<b>136</b>	Toluol	16 h/90 °C	18%	2:1
4	<b>135</b>	Toluol	24 h/0 °C	---	---
5	<b>135</b>	Toluol	20 h/RT	19%	2:1

Diese Reaktion verläuft nicht stereoselektiv. Produkt **162** wurde als ein 1:1-Diastereomeren-gemisch im NMR-Spektrum identifiziert. Dieses Ergebnis kann dadurch erklärt werden, dass nach der Protonierung des Homoenolates sich ein thermodynamisches Keto-Enol-Gleichgewicht einstellt, welches zur Epimerisierung des  $\alpha$ -Stereozen-trums führt (Schema 69).



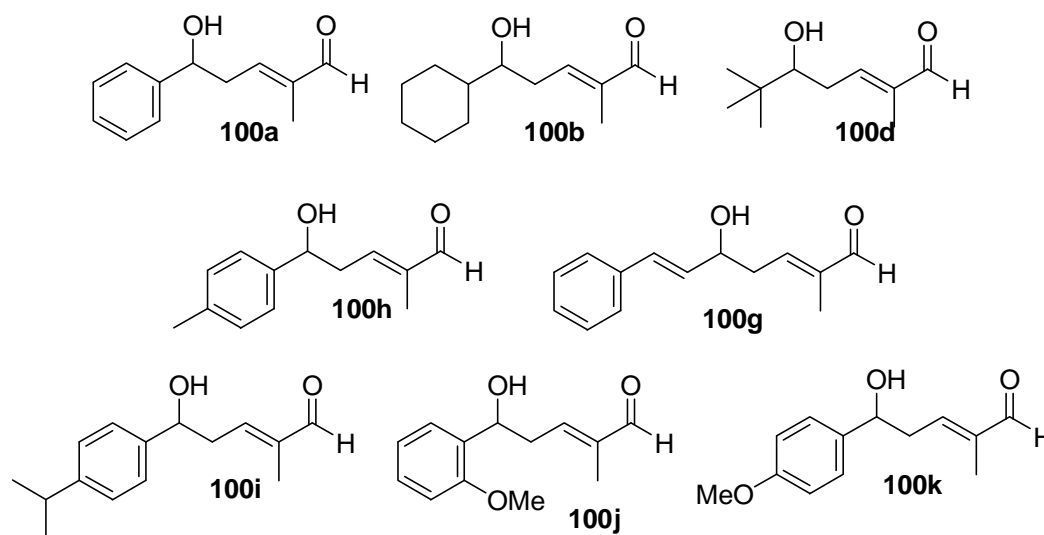
**Schema 69** Keto-Enol-Gleichgewicht nach der intramolekularen  $\beta$ -Protonierung.

<sup>c</sup> Aldehyd **161** wurde von Christine Jahns zur Verfügung gestellt

Dieses Gleichgewicht wird durch die im Reaktionsmedium vorhandene Base und die hohe Reaktionstemperatur begünstigt. Es wurden Versuche unter den gleichen Bedingungen bei 0 °C und bei Raumtemperatur durchgeführt. Bei der Reaktion bei 0 °C wurde kein Umsatz beobachtet und sie führte nicht zur Bildung des gewünschten Produktes. Unter Durchführung bei Raumtemperatur wurden die Edukte erneut umgesetzt, das Produkt wurde jedoch mit sehr geringer Ausbeute bei gleicher Selektivität gebildet.

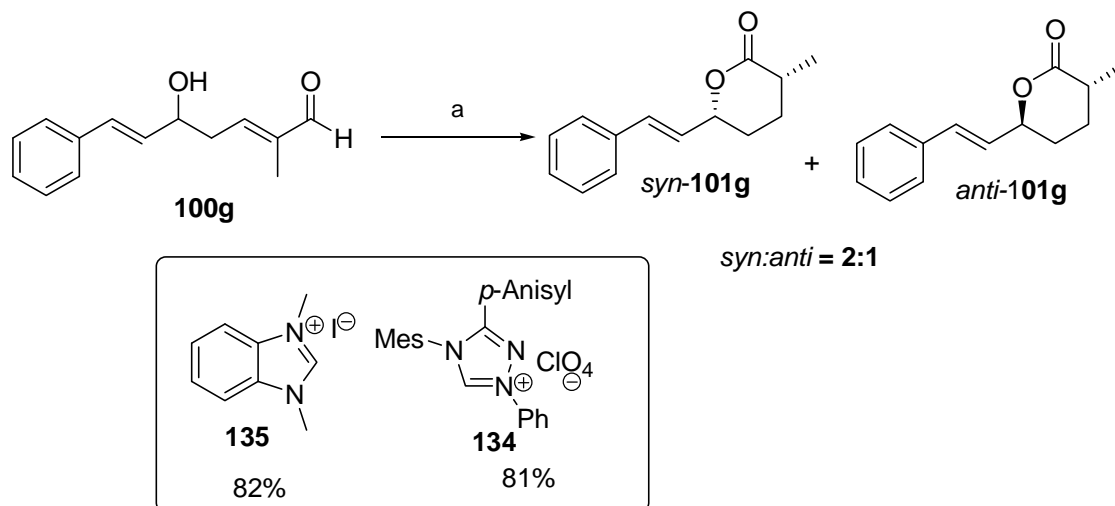
### 7.4.3 NHC-katalysierte intramolekulare $\beta$ -Protonierung und Lactonisierung von $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden

Nachdem die Veresterung der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde mit Ethanol erfolgreich durchgeführt werden konnte und die Reaktionsbedingungen optimiert (Toluol, DBU, 90 °C) wurden, wurde die NHC-katalysierte intramolekulare  $\beta$ -Protonierung und Lactonisierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden untersucht. Die Synthese der dazu verwendeten  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde (**100a-k**) wurde bereits in Abschnitt 7.2 beschrieben.



**Abbildung 18**      Verwendete  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde (**100a-k**).

Zunächst wurde Aldehyd **100g** mit den NHC-Katalysatoren **136** und **137** unter optimierten Reaktionsbedingungen (Toluol, DBU, 90 °C) umgesetzt, wobei in beiden Fällen ein *syn/anti*-Gemisch (2:1) des gewünschten Produktes erhalten wurde.



**Schema 70** NHC-katalysierte intramolekulare  $\beta$ -Protonierung und Lactonisierung von **100g**.

Reaktionsbedingungen: a) DBU, Toluol, 90 °C, 16 h, 81% (**134**) bzw. 82% (**135**).

Die Diastereomere wurden getrennt und mittels NOE-Messungen und Vergleich der chemischen Verschiebungen mit denen über die Kupferhydrid-Methode hergestellten *anti*-Lactonen charakterisiert. Im NOE-Spektrum von *syn-101g* wurden Kontakte zwischen H-2 und H-5 detektiert.

**Tabelle 19** Vergleich der chemischen Verschiebungen.

Eintrag	Lacton	H-2	H-5	H-6
1	<i>anti-101g</i> <sup>a</sup>	2.56-2.48	5.00-4.95	1.34
		m	m	d, $J = 7.1$ Hz
2	<i>syn-101g</i> <sup>b</sup>	2.68-2.64	5.03-4.98	1.27
		m	m	d, $J = 6.8$ Hz
3	<i>anti-101g</i> <sup>b</sup>	2.58-2.49	5.00-4.95	1.34
		m	m	d, $J = 7.0$ Hz

(a) aus der CuH-Methode; (b) aus der NHC-Methode

### 7.4.3.1 Temperaturabhängigkeit der Reaktion

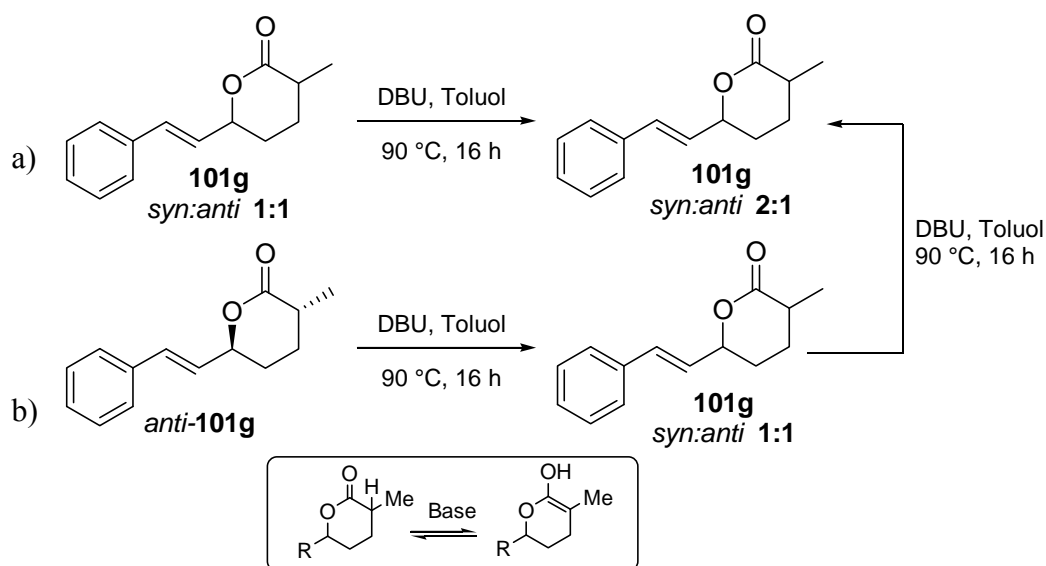
Zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit dieser Reaktion wurde  $\delta$ -Lacton **100g** mit dem Benzimidazoliumsalz **135** bei verschiedenen Temperaturen umgesetzt. Dabei wurde es deutlich, dass sowohl die *syn/anti*-Selektivitäten als auch die Ausbeuten dieser Lactonisierungsreaktion mit sinkender Temperatur abnehmen.

**Tabelle 20** Temperaturabhängigkeit der Reaktion.

Eintrag	Aldehyd	Lösungsmittel	T [°C]	Produkt	<i>syn:anti</i>	Ausbeute
1	<b>100g</b>	Toluol	110	<b>101g</b>	2:1	82%
2	<b>100g</b>	Toluol	80	<b>101g</b>	2:1	80%
3	<b>100g</b>	Toluol	50	<b>101g</b>	1.6:1	72%
4	<b>100g</b>	Toluol	RT	<b>101g</b>	1:1	58%
5	<b>100g</b>	Toluol	0	---	---	---

NHC-Kat.: **135**; Base: DBU; Reaktionszeit: 16 h

Für weitere Untersuchungen wurde sowohl das 1:1-*syn/anti*-Gemisch (vgl. Tabelle 20, Eintrag 4) in Toluol gelöst und für 16 Stunden mit DBU (1.0 eq) bei 90 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Produkt **101g** als ein 2:1-*syn/anti*-Gemisch erhalten.



**Schema 71** NHC-katalysierte intramolekulare  $\beta$ -Protonierung und Lactonisierung von **101g**.



Dieses Experiment bestätigt die im Abschnitt 7.4.2 (Schema 69, S. 64) gemachte Annahme: durch die hohe Temperatur und die Anwesenheit der Base im Reaktionsmedium stellt sich ein Gleichgewicht ein, welches auf der Seite des *syn*-Produktes zu liegen scheint. Somit ist das *syn*-Lacton das thermodynamisch stabilere Produkt. Aus diesem Ergebnis lässt sich der Schluss ziehen, dass diese Protonierung-Lactonisierungsreaktion temperaturabhängig ist.

Im zweiten Experiment (Schema 71, Gleichung b, S. 67) wurde genauso das *anti*- $\delta$ -Lacton **100g** aus der Kupfer-Methode mit DBU (1.0 eq) und Toluol für 16 Stunden erhitzt. In diesem Fall wurde allerdings ein 1:1-*syn*/*anti*-Gemisch erhalten.

### 7.4.3.2 Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion

Weiterhin wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf die *syn/anti*- Selektivität und auf den Umsatz untersucht. Es wurden verschiedene Lösungsmittel verwendet und die Reaktion bei den entsprechenden Siedetemperaturen der Lösungsmittel durchgeführt. Dabei wurden kaum Abweichungen bezüglich der *syn/anti*- Selektivität und nur eine geringe Abweichung in den Ausbeuten festgestellt.

**Tabelle 21** Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion.

Eintrag	Aldehyd	Lösungsmittel	T [°C]	Produkt	<i>syn:anti</i>	Ausbeute
1	<b>100g</b>	Toluol	90	<b>101g</b>	2:1	82%
2	<b>100g</b>	THF	60	<b>101g</b>	2:1	80%
3	<b>100g</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	<b>101g</b>	2:1	72%
4	<b>100g</b>	MeCN	80	<b>101g</b>	2:1	78%
5	<b>100g</b>	EtOAc	75	<b>101g</b>	2:1	76%

NHC-Kat.: **135**; Base: DBU; Reaktionszeit: 16 h

### 7.4.3.3 Einfluss der Base auf die Reaktion

Neben Temperatur und Lösungsmittel wurde außerdem der Einfluss der Basen auf das Reaktionsgeschehen untersucht. Dabei wurde weder die Selektivität, noch der Umsatz durch die verwendete Base beeinflusst.

**Tabelle 22** Einfluss der Base auf die Reaktion.

Eintrag	Aldehyd	Base	T [°C]	Produkt	<i>syn:anti</i>	Ausbeute
1	100	DBU	90	101g	2:1	82%
2	100g	KOtBu	90	101g	2:1	81%
3	100g	DIPEA	90	101g	2:1	79%
4	100g	Et <sub>3</sub> N	90	101g	2:1	78%

NHC-Kat.: **135**; Lösungsmittel: Toluol; Reaktionszeit: 16 h

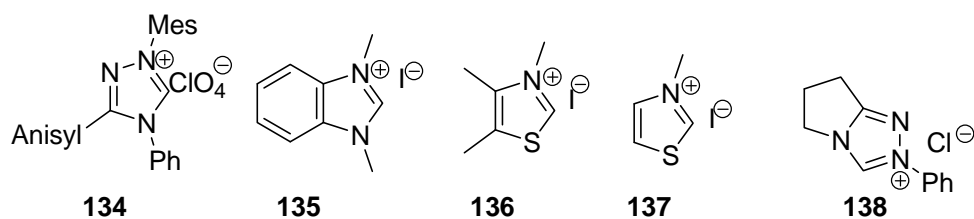
### 7.4.3.4 Einfluss des verwendeten Katalysators

Um festzustellen, welchen Einfluss die verschiedenen Azoliumsalze auf die Bildung des Produktes haben, wurde Aldehyd **100g** mit NHC-Verbindungen **136** bis **140** umgesetzt. Dabei wurde kein Einfluss des Katalysators festgestellt. Die Selektivitäten und die Ausbeuten wiesen kaum Veränderungen auf.

**Tabelle 23** Einfluss der Base auf die Reaktion.

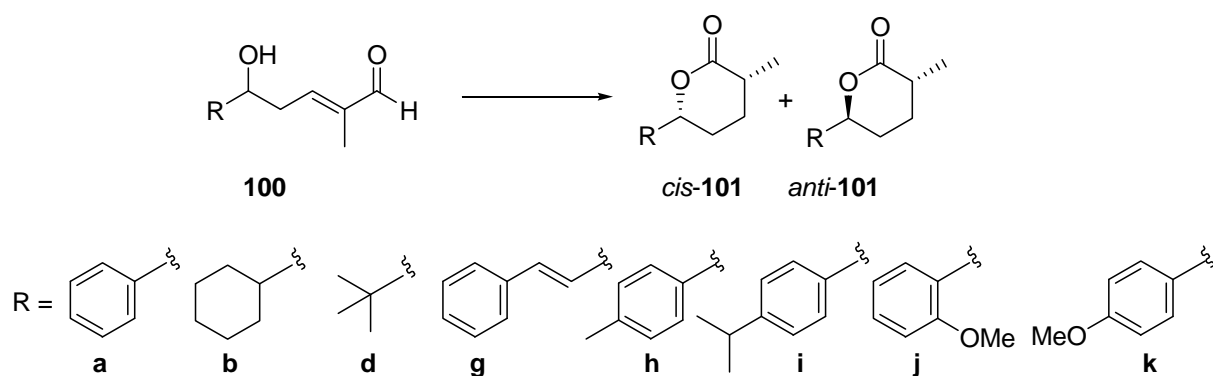
Eintrag	Aldehyd	NHC	T [°C]	Produkt	<i>syn:anti</i>	Ausbeute
1	100g	134	90	101g	2:1	82%
2	100g	135	90	101g	2:1	81%
3	100g	136	90	101g	2:1	79%
4	100g	137	90	101g	2:1	69%
5	100g	138	90	101g	2:1	80%

Base: DBU; Lösungsmittel: Toluol; Reaktionszeit: 16 h



#### 7.4.3.5 Anwendung auf andere Substraten

Nach Untersuchung der verschiedenen Reaktionsparameter wurde die intramolekulare  $\beta$ -Protonierung und Lactonisierung auf verschiedene Aldehyde angewandt.



**Schema 72** NHC-katalysierte intramolekulare  $\beta$ -Protonierung und Lactonisierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden (vgl. Abb. 18, S. 65).

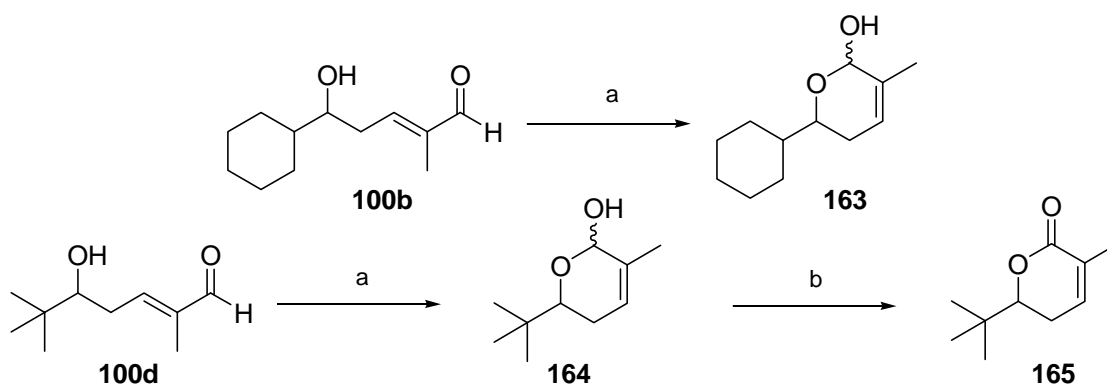
**Tabelle 24** Anwendung auf andere Substrate.

Eintrag	Aldehyd	Produkt	<i>syn:anti</i>	Ausbeute
1	100a	101a	2:1.4	89%
2	100b	163	---	77%
3	100d	164	---	87%
4	100h	101h	2:1.0	72%
5	100i	101i	2:1.4	78%
6	100j	101j	2:1.0	75%
7	100k	101k	2:1.2	80%

NHC-Kat.: **135**; Base: DBU; Lösungsmittel: Toluol; Reaktionszeit: 16 h

Alle Reaktionen konnten mit guten Ausbeuten und *syn/anti*-Selektivitäten von etwa 2:1 durchgeführt werden. Die Reaktion mit Aldehyden **100b** und **100d**, welche einen aliphatischen Rest (Tabelle 24, Einträge 2 und 3) enthielten, führte nicht zur Bildung des Lactons, sondern zum ungesättigten Lactol (vgl. Schema 73, S. 71). Wie es zur Bildung der

Lactole (**163** und **164**) kann dadurch erklärt werden, dass es zu Isomerisierung der Doppelbindung kommt. Es wird lediglich angenommen, dass es sich in diesem Fall, wie bereits im Abschnitt 7.4.2 (Schema 66, S. 62) beschrieben wurde, um das Oxidationsprodukt und nicht um das Protonierungsprodukt handelt. Lactol **164** wurde im Anschluss mit Mangandioxid zu Enon **165** oxidiert.



**Schema 73** NHC-katalysierte intramolekulare Lactonisierung von **100b** und **100d**.

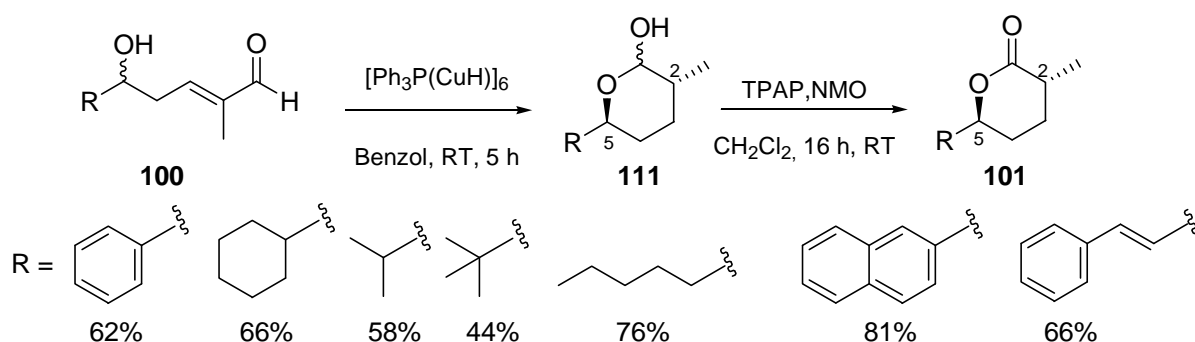
Reaktionsbedingungen: a) **135**, DBU, Toluol, 90 °C, 16 h, 87% (**163**) bzw. 77% (**164**); b)  $MnO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ , 2 h, RT, 95%.

Bei der Reaktion mit aliphatischen Aldehyden wurden auch andere Katalysatoren (**134** und **136**) und Basen (DIPEA oder  $KOtBu$ ) verwendet, jedoch konnten weiterhin nur die Lactole und keine entsprechenden Lactone isoliert. Mit den Katalysatoren **137** und **138** wurde kein Umsatz beobachtet. Mögliche Erklärung für die Enolbildung ist die Isomerisierung der Doppelbindung durch die Base.

## 7.5 Zusammenfassung und Ausblick

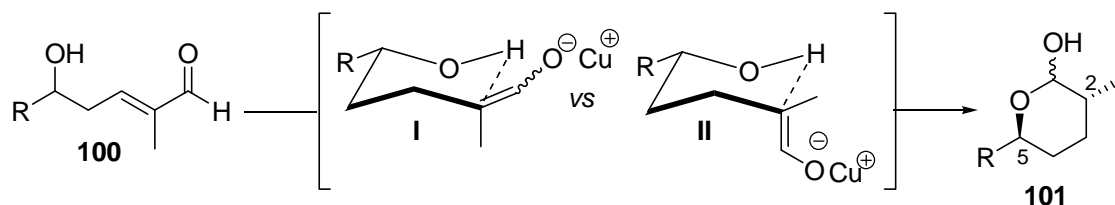
### 7.5.1 Protonierung von Aldehydenolaten

Im Rahmen dieser Doktorarbeit ist es gelungen, stereoselektiv die Lactone **101a-g** zu synthetisieren und deren relative Stereochemie zu bestimmen. Die Lactone wurden bei der stereoselektiven intramolekularen Protonierung von Aldehydenolaten mit anschließender Oxidation mit Ausbeuten von 44 bis 81% über zwei Stufen als *anti*-Produkte dargestellt.



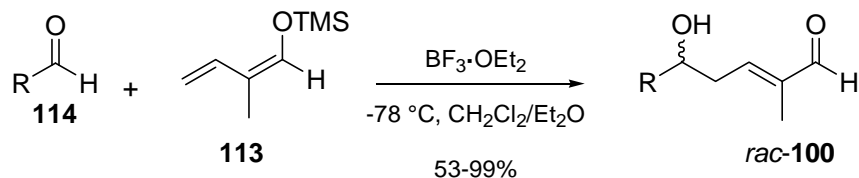
**Schema 74** Intramolekulare Protonierung und Oxidation zum Lacton **101**.

Durch Vergleich der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der synthetisierten Lactone mit literaturbekannten Werten, sowie mittels durchgeführter NOE-Messungen, konnte die Stellung der Substituenten an C-2 und C-5 als *anti* zueinander bestimmt werden. Für den Reaktionsverlauf wurden Übergangszustände postuliert, wobei Übergangszustand (**I**) derjenige ist, welcher zur Bildung der *anti*-Produkte führt und bevorzugt eingenommen wird.



**Schema 75** Postulierte Übergangszustände der intramolekularen Protonierung.

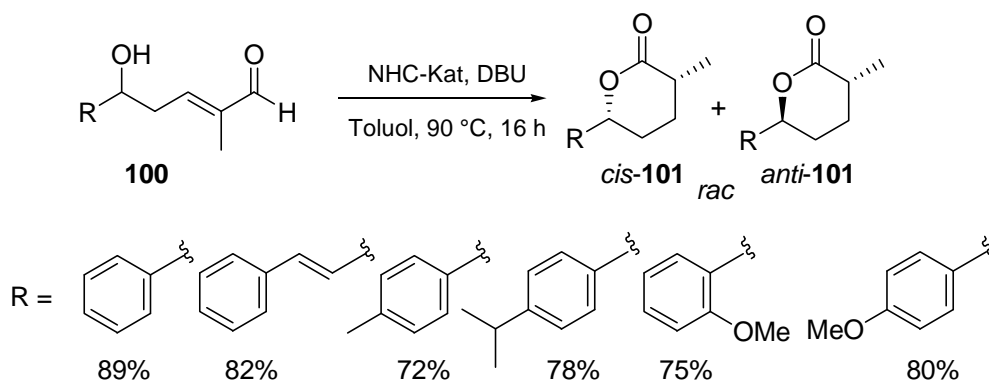
Die für die Darstellung der Lactone benötigten  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde wurden in einer racemischen vinylogenen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion (VMAR) in sehr guten Ausbeuten synthetisiert.



**Schema 76** Synthese der ungesättigten  $\delta$ -Hydroxy-Aldehyde (*rac*-100a-k).

### 7.5.2 Protonierung von Homoenolaten

Desweiteren ist es gelungen mit Hilfe der NHC-Katalyse  $\alpha$ -substituierte  $\delta$ -Lactone zu synthetisieren.



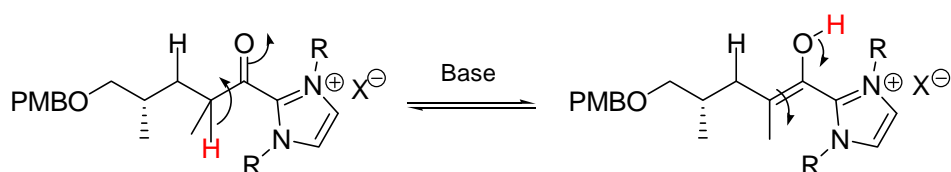
**Schema 77** Synthese von  $\delta$ -Lactonen durch NHC-katalysierte intramolekulare  $\beta$ -Protonierung von Homoenolaten und Lactonisierung.

Der Mechanismus dieser Reaktion verläuft über eine Homoenolat-Zwischenstufe. Dieses Homoenolat wird intramolekular durch eine im Molekül vorhandene Protonenquelle protoniert und die anschließende Lactonisierung liefert das gewünschte Lacton als ein *syn/anti*-Gemisch mit einer Selektivität von 2:1 für das *syn*-Produkt erhalten.

Zur Optimierung der Reaktion wurden verschiedene Reaktionsparameter wie Temperatur, Lösungsmittel und Basen untersucht, dabei wirkte sich die Erniedrigung der Reaktionstemperatur nachteilig auf die Ausbeute der Reaktion aus. Dagegen wurde weder ein Einfluss des Lösungsmittels, noch der eingesetzten Basen festgestellt.

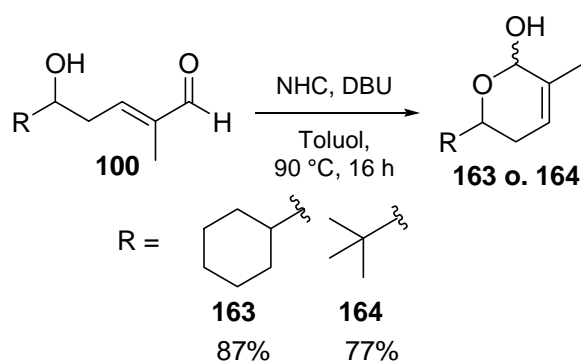
Um die Substratsabhängigkeit zu untersuchen, wurde zunächst Aldehyd **100g** mit verschiedenen NHC-Salzen umgesetzt, wobei keine Abhängigkeit des Umsatzes und der Selektivitäten (*syn:anti*) vom Katalysator festgestellt werden konnte.

Die geringe Stereoselektivität der Reaktion hängt vermutlich mit dem Keto-Enol-Gleichgewicht des Produktes zusammen, welches sich nach der  $\beta$ -Protonierung und Regenerierung der Carbonylverbindung einstellt.



**Schema 78** Keto-Enol-Gleichgewicht nach der intramolekularen  $\beta$ -Protonierung.

Abschließend zu den Untersuchungen wurde die Reaktion mit verschiedenen Aldehyden durchgeführt, wobei sich herausstellte, dass Aldehyde mit nichtaromatischen Resten am  $\delta$ -C-Atom nicht zur Bildung der gewünschten  $\delta$ -Lactone, sondern zu den Enolen **163** und **164** führten. Es wird angenommen, dass es sich bei diesen die Oxidations- bzw. Isomerisierungsprodukte und nicht um die Protonierungsprodukte handelt.



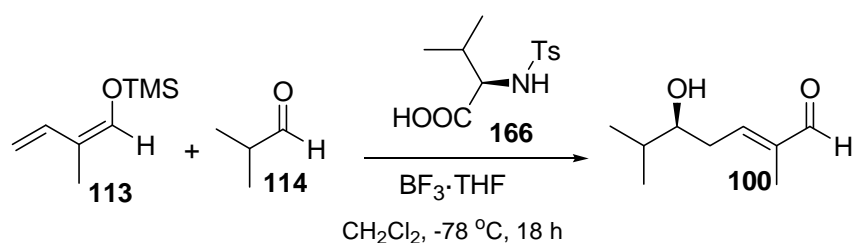
**Schema 79** Bildung von Enolen bei der NHC-katalysierten intramolekularen  $\beta$ -Protonierung von Homo-enolaten und Lactonisierung.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass sowohl die Kupfer-, als auch die NHC-Methode führen zur Bildung der gewünschten  $\delta$ -Lactone. Die Kupfer-Methode hat den Vorteil, dass sie unter milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, kurze Reaktionszeiten) durchgeführt werden kann. Außerdem verläuft sie hoch stereoselektiv und zeigt keine Substratsabhängigkeit. Der Nachteil liegt in der Verwendung von krebserzeugendem Benzol als Lösungsmittel, sowie des teuren und luftempfindlichem STRYKER-Reagenzes.

Die NHC-Methode ermöglicht den direkten Zugang zu den Lactonen, aus den entsprechenden Aldehyden. Die Reaktion ist im Vergleich zur Kupfer-Methode jedoch nicht selektiv. Die gebildeten Produkte werden in einem 2:1 *syn:anti*-Gemisch zu Gunsten der *syn*-Produkte (2:1) erhalten.

In weiteren Studien zu diesem Thema müssten die Reaktionsbedingungen optimiert werden. Beispielsweise könnten tiefere Temperaturen oder sterisch anspruchsvolle Basen das Gleichgewicht der Keto-Enol-Tautomerisierung auf eine Seite verschieben und somit die Bildung eines der Produkte (*syn* oder *anti*) begünstigen.

Die in dieser Arbeit beschriebene Synthese der  $\delta$ -Lactone wurde mit racemisch hergestellten Aldehyden durchgeführt. Um diese Methode synthetisch nutzbar zu machen, ist die Durchführung der Reaktion mit enantiomerenreinen Verbindungen notwendig. Diese könnten zum Beispiel durch Anwendung des KIYOOKA-Protokolls<sup>50</sup> auf die VMAR erreicht werden. Diese Reaktion wurde bereits von Laura Kolsi im Rahmen ihres Schwerpunktspraktikums mit Isobutyraldehyd durchgeführt, wobei Hydroxy-Aldehyd **100** in einer Ausbeute von 37% und einem Enantiomerenüberschuss von 51% *ee* erhalten werden konnte.



**Schema 80** Enantioselective Aldol-Reaktion nach KIYOOKA.



## 8 Experimenteller Teil

### 8.1 Allgemeine Bemerkungen

Alle Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den laborüblichen Methoden getrocknet und destilliert oder wurden dem Lösungsmittelschrank MB SPS der Firma Braun entnommen, wobei Filter- und Trocknungsmaterialien den von Braun angegebenen Spezifikationen entsprechen. Kommerziell erhältliche Chemikalien wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck erfolgte am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 30 bis 40 °C. Die Reaktionsführung bei -78 °C – -20 °C erfolgte unter Verwendung von Aceton-Trockeneis Kühlmischungen.

### 8.2 Instrumentelle Analytik

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200 und DPX-400 der Firma *Bruker* gemessen. Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders angegeben, Deuteriochloroform verwendet. Als interner Standard diente dabei das CDCl<sub>3</sub>-Signal bei  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7.26$  ppm oder Tetramethylsilan bei  $\delta_{\text{TMS}} = 0.00$  ppm. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind auf der Skala in ppm und die Kopplungskonstanten ( $J$ ) sind in Hertz (Hz) angegeben. Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, dq = Doppelquartett, br = breit.

<sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden bei 100 MHz mit dem AVS-400-Gerät der Firma *Bruker* gemessen. Als interner Standard dienten die Signale von Deuteriochloroform (CDCl<sub>3</sub>) bei  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77.0$  ppm bzw. Tetramethylsilan (TMS) bei  $\delta_{\text{TMS}} = 0.00$  ppm.

**Die Elektrospray-Massenspektren** (LC-MS ESI) wurden mit dem Micromass LCT-Gerät der Firma *Waters* mit Lock-Spray-Einheit aufgenommen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma *Waters* (Alliance 2695).

**Drehwerte**  $[\alpha]$  wurden an einem Polarimeter 341 der Firma *Perkin Elmer* gemessen. Dazu wurde Chloroform der Firma *Merck* (Uvasol<sup>®</sup>) verwendet. Die Drehwerte wurden bei RT (23 °C) bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natriumlampe) bestimmt. Die verwendete Quarzglaszelle hatte ein Volumen von 1 mL. Die Konzentrationen  $c$  sind in (g/100 mL) und die Drehwerte  $[\alpha]$  in ( $\text{mL} \times \text{g}^{-1} \times \text{dm}^{-1}$ ) angegeben.

### 8.3 Chromatographische Methoden

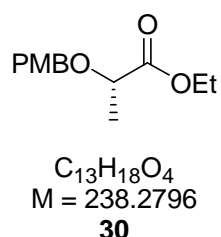
**Die Dünnschichtchromatographie** zur Reaktionskontrolle erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60F254 (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma *Merck*. Die Detektion erfolgte durch Verwendung einer UV-Lampe ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) oder durch Anfärben mit Cersulfat-Lösung und anschließende Wärmbehandlung.

**Die Säulenchromatographie** zur Trennung und Reinigung der Reaktionsprodukte wurde mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040 – 0.060 mm) der Firma *Merck* unter leichtem Überdruck nach dem Prinzip der Flashchromatographie durchgeführt.

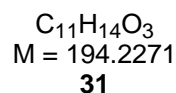
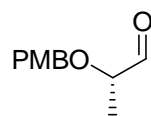
## 8.4 Beschreibung der Versuche

### 8.4.1 Chlorotonil Teil

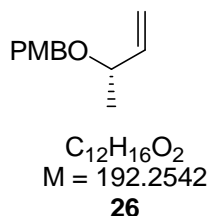
#### 2-(4-Methoxy-benzyloxy)-propionsäureethylester (30)



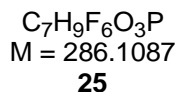
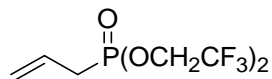
Zu einer Lösung des (*S*)-(-)-Milchsäureethylesters (7 g, 59.32 mmol) in Dichlormethan (170 mL) werden 4-Methoxybenzyl-trichloracetimidat (25.13 g, 88.9 mmol) und Camphersulfonsäure (1.38 g, 5.9 mmol) addiert. Die entstandene Mischung wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Dieser Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat wird mit MTBE (3x50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und die Rückstände werden in Petrolether aufgenommen. Der erneut entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1) gereinigt und es wird das gewünschte Produkt **30** (13.7 g, 57.54 mmol, 97%) als gelbes Öl erhalten:  $[\alpha]_D^{20}$  -43.9 (c 1.00,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.59 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.00 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.3, 159.3, 129.6, 129.5, 113.7, 73.7, 71.6, 60.7, 55.2, 18.7, 14.2; LC-MS (ESI) berechnet für  $C_{13}H_{18}O_4Na$ : 261.1103, gefunden 261.1104.

**2-(4-Methoxy-benzyloxy)-propionaldehyd (31)**

PMB-Ester **30** (1.5 g, 6.29 mmol) wird in Dichlormethan (15 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Diisobutylaluminiumhydridlösung (7 mL, 6.92 mmol, 1M in Dichlormethan) wird tropfenweise zu der Reaktionslösung addiert. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktion für zwei Stunden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Durch Zugabe von MTBE (10 mL) wird die Reaktion beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Zu der Lösung wird vorsichtig Wasser (1.5 mL) gegeben, so dass ein weißes Gel entsteht. Danach wird NaOH-Lösung (1.5 mL, 1M) addiert und solange gerührt, bis sich ein weißer Feststoff bildet. Die Reaktionsmischung wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc: 10:1) ergibt den Aldehyde **31** (1.09 g, 5.61 mmol, 89%) als farbloses Öl:  $[\alpha]_D^{20}$   $-42.8$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.6 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.55 (q,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.85 (dq,  $J = 2.3, 1.8$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.5, 159.5, 129.6, 129.4, 113.9, 79.1, 71.7, 55.2, 15.3; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ : 194.0943, gefunden 194.0944.

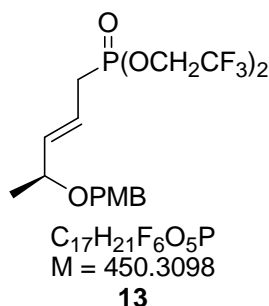
**1-Methoxy-4-(1-methyl-allyloxymethyl)-benzol (26)**

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.88 g, 8.06 mmol) in THF (70 mL) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*-Butyllithium (2.06 mL, 5.16 mmol, 2.5M in Hexan) addiert. Die Reaktionsmischung wird für 30 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließend für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Ylid-Suspension wird erneut auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und Aldehyd **31** (619.6 mg, 3.19 mmol) in THF (5 mL) langsam zugetropft. Anschließend wird die Reaktion für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (27.8 mL) wird die Reaktion beendet und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3x50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 20:1) gereinigt. Produkt **26** (450 mg, 2.33 mmol, 73%) wird als farbloses Öl erhalten:  $[\alpha]_D^{20} -29.6$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.82 (ddd,  $J = 17.3, 10.2, 7.3$  Hz, 1H), 5.27-5.18 (m, 2H), 4.53 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.30 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 140.4, 130.9, 129.4, 115.9, 113.7, 75.9, 69.6, 55.2, 21.2; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ : 215.1048, gefunden 215.1048.

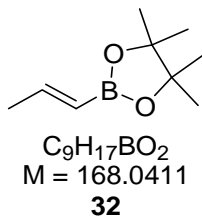
**Allylphosphonsäure-bis-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-ester (25)**

Die Reaktion wird in einem geschlossenen Glasgefäß ohne Druckausgleich durchgeführt: Tris-(2,2,2-trifluoroethyl)-phosphit (0.4 mL, 1.52 mmol), Allylbromid (0.25 mL, 3.05 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (30 mg) werden bei 140 °C für 18 Stunden gerührt. Der Überschuss an Allylbromid wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt **25** (330.5 mg, 1.16 mmol, 76%) wird als farbloses Öl erhalten: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.83-5.68 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 4H), 2.78 (dd, *J* = 22.7, 7.3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 124.86 (d, *J* = 11.9 Hz), 122.51 (qd, *J* = 277.6, 7.4 Hz), 122.04 (d, *J* = 15.1 Hz), 62.27 (qd, *J* = 37.8, 5.8 Hz), 31.36 (d, *J* = 141.1 Hz); LC-MS (ESI) berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub>PNa: 309.0091, gefunden 309.0101.

**[4-(4-Methoxy-benzyloxy)-pent-2-enyl]-phosphonsäure-bis-(2,2,2-trifluoro-ethyl)ester**  
**(13)**

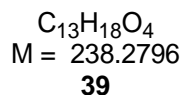
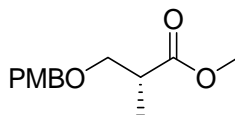


Allylphosphonat **25** (125 mg, 436.9  $\mu\text{mol}$ ), Alken **26** (84 mg, 436.9  $\mu\text{mol}$ ) und Grubbs-II-Katalysator (16 mg, 21.9  $\mu\text{mol}$ ) werden in Dichlormethan (5 mL) gelöst. Nach 16 Stunden unter Rückfluss (50 °C) wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 2:1) gereinigt. Produkt **13** (102.02 mg, 266.5  $\mu\text{mol}$ , 77%) wird als farbloses Öl erhalten (*E,Z* 20:1):  $[\alpha]_D^{20}$  -33.2 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.63-5.53 (m, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 4H), 4.31 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 3.92 (quin,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.79 (dd,  $J = 23.4, 7.0$  Hz, 2H), 1.25 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.1, 139.7 (d,  $J = 15.0$  Hz), 130.6, 129.3, 122.5 (qd,  $J = 276.8, 6.9$  Hz), 118.2 (d,  $J = 12.1$  Hz), 113.8, 74.5 (d,  $J = 2.3$  Hz), 69.7, 62.2 (qdd,  $J = 37.9, 6.2, 4.2$  Hz), 55.3, 29.9 (d,  $J = 141.1$  Hz), 21.2 (d,  $J = 3.1$  Hz); **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{17}H_{21}F_6O_5P$ : 450.1031, gefunden 450.1037.

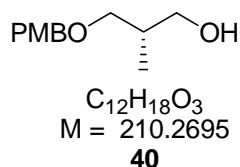
**4,4,5,5-Tetramethyl-2-propenyl-[1,2,3]dioxaborolan (32)**

Zu einer Lösung von Trimethylborat (2 g, 19.25 mmol) in Diethylether (50 mL) wird bei 78 °C innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 1-Propenylmagnesiumbromid (24 mL, 24.00 mmol, 1M in THF) getropft. Die Mischung wird für eine Stunde bei -78 °C gerührt, danach auf 0 °C erwärmt, mit Salzsäure (34 mL, 30%ig) versetzt und für eine weitere halbe Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether (14 mL) gelöst und zusammen mit Molsieb (4 Å, 2.4 g) und Pinacol (3.4 g, 28.88 mmol) für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1) gereinigt. Boronsäureester **32** (2.24 g, 13.34 mmol, 69%) wurde als farbloses Öl erhalten:  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.59-6.46 (m, 1H), 5.35 (dq,  $J = 13.3, 1.3$  Hz, 1H), 1.96 (dd,  $J = 6.8, 1.7$  Hz, 3H), 1.27 (s, 12H),  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  149.7, 82.8, 24.9.3, 18.5, **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_9H_{17}BO_2$ : 191.1219, gefunden: 191.1221.

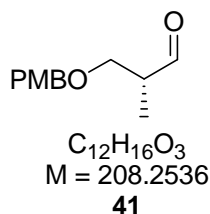


**3-(4-Methoxy-benzyloxy)-2-methylpropionsäuremethylester (39)**

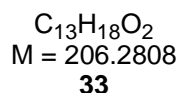
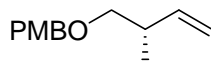
D-(-)- $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester (10 g, 84.74 mmol) wird in Dichlormethan (150 mL) gelöst. Zu der Lösung werden PMB-Trichloracetimidat (37.20 g, 131.61 mmol) und Camphersulfonsäure (1.98 g, 8.47 mmol) addiert und die Mischung wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MTBE (100 mL) beendet und die braune Lösung einmal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3x50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) ergibt 19.98 g (83.84 mmol, 99%) des Produktes **39** als gelbes Öl:  $[\alpha]_D^{20}$  -9.5 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (dd,  $J = 9.2, 7.3$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 9.2, 5.9$  Hz, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.4, 161.2, 132.3, 131.3, 114.1, 115.8, 74.8, 73.7, 57.5, 53.8, 42.4, 16.2; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 238.1205, gefunden: 238.1204.

**3-(4-Methoxy-benzyloxy)-2-methylpropanol (40)**

PMB-Ester **39** (5 g, 20.98 mmol) wird in Dichlormethan (60 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Diisobutylaluminiumhydridlösung (58.8 mL, 58.75 mmol, 1M in Dichlormethan) wird tropfenweise zu der Reaktionslösung addiert. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktion für zwei Stunden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Durch Zugabe von MTBE wird die Reaktion beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Zu der Lösung wird vorsichtig 6 mL Wasser gegeben, so dass ein weißes Gel entsteht. Danach wird NaOH-Lösung (6 mL, 1M) addiert und solange gerührt, bis sich ein weißer Feststoff bildet. Die Reaktionsmischung wird über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc: 10:1) ergibt Alkohol **40** (4.09 g, 19.44 mmol, 93%) als gelbes Öl:  $[\alpha]_D^{20}$   $-9.9$  (c 1.00,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.54 (dd,  $J = 9.0, 4.6$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 9.0, 8.2$  Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.5, 130.3, 129.4, 114.1, 75.5, 73.4, 68.2, 55.6, 35.7, 13.7; LC-MS (ESI) berechnet für  $C_{12}H_{19}O_3$ : 211.1334, gefunden: 211.1335.

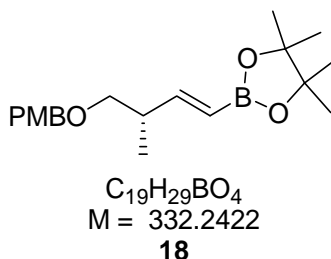
**3-(4-Methoxy-benzyloxy)-2-methylpropionaldehyd (41)**

Oxalylchlorid (0.4 mL, 4.76 mmol) wird in Dichlormethan (11 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der gekühlten Lösung wird tropfenweise eine Lösung von Dimethylsulfoxid (0.51 mL, 7.14 mmol) addiert und für 30 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor Alkohol **40** (500 mg, 2.38 mmol) addiert wird. Nach Ende der Zugabe wird die Mischung für 15 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dann für eine Stunde bei  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor Triethylamin (2.3 mL, 16.66 mmol) addiert wird. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, und eine Mischung aus MTBE und gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2:1, 78 mL) zugegeben. Es wird mit MTBE (3x50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1x150 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **41** (453.9 mg, 2.18 mmol, 91%) wird als farbloses Öl erhalten:  $[\alpha]_D^{20} -12.8$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.74 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.0, 159.2, 129.9, 129.2, 113.7, 72.9, 69.7, 55.1, 46.7, 10.52; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : 208.2536, gefunden: 208.2535.

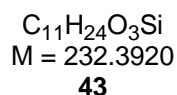
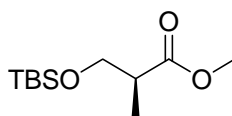
**1-Methoxy-4-(2-methyl-but-3-enyloxymethyl)-benzol (33)**

Methyltriphenylphosphoniumbromid (1.7 g, 4.86 mmol) wird in THF (40 mL) suspendiert und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der gekühlten Lösung wird innerhalb von 30 Minuten *n*-Butyllithium (1.3 mL, 3.11 mmol) getropft, wobei eine gelbe Lösung entsteht. Die Lösung wird erst für 30 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , danach für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Bevor die Lösung des Aldehyds **41** (405 mg, 1.94 mmol) in THF (3 mL) dazu gegeben wird, wird die braune Lösung erneut auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und nach beendeter Zugabe erst für 30 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dann für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (50 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit MTBE (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) ergibt das Alken **33** (247 mg, 1.20 mmol, 62%) als farbloses Öl:  $[\alpha]_D^{20} +49.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.80 (ddd,  $J = 17.3, 10.3, 6.9$  Hz, 1H), 5.10-4.99, (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.36 (dd,  $J = 9.1, 6.7$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 9.1, 6.8$  Hz, 1H) 2.55-2.43 (m, 1H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 140.3, 130.8, 129.2, 115.9, 113.7, 75.9, 69.6, 55.2, 30.1, 21.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : 206.1307, gefunden: 206.1306.

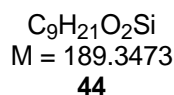
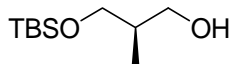
**2-[4-(4-Methoxy-benzyloxy)-3-methyl-but-1-enyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan (18)**



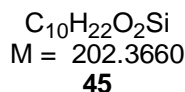
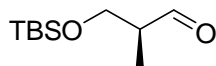
Alken **33** (1.7 g, 8.24 mmol) wird zusammen mit Boronsäureester **32** (2.8 g, 16.48 mmol) und Grubbs-II-Katalysator (338 mg, 5 mol%) für zwölf Stunden in Dichlormethan (164 mL) refluxiert. Im Anschluss wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie gereinigt (PE/EtOAc 10:1). Das gewünschte Produkt **18** (2.11 g, 6.34 mmol, 77%) wird als (*E/Z*)-Gemisch (50:1) erhalten:  $[\alpha]_D^{20} +77.3$  (c 1.00,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.60 (dd,  $J = 18.8, 6.5$  Hz, 1H), 5.51 (dd,  $J = 18.3, 1.4$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (dd,  $J = 9.2, 6.1$  Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J = 9.2, 7.2$  Hz, 1H) 2.64-2.52 (m, 1H), 1.28 (s, 12H); 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.1, 156.2, 130.6, 129.2, 113.7, 83.1, 74.2, 72.6, 55.3, 39.5, 24.8, 24.7, 16.3; LC-MS (ESI) berechnet für  $C_{19}H_{29}BO_4Na$ : 355.2057, gefunden: 355.2058.

**3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanoxy)-2-methylpropionsäuremethylester (43)**

Zu einer Lösung von L-(+)- $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester (2.5 g, 21.16 mmol) in Dichlormethan (38 mL) werden bei Raumtemperatur nacheinander Diisopropylethylamin (4.1 g, 31.74 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (2 g, 16.5 mmol) und *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid (4.1 g, 27.51 mmol) addiert und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit Petrolether (250 mL) beendet und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine wässrige Phosphatpuffer-Lösung (pH = 5.6, 200 mL) zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Petrolether extrahiert, die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 8:1) ergibt 4.87 g (20.97 mmol, 99%) des geschützten Esters **43** als farbloses Öl:  $[\alpha]_D^{20} +18.3$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.77 (dd,  $J = 9.7, 6.9$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (dd,  $J = 9.7, 6.0$  Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 1.13 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.5, 65.2, 51.5, 42.5, 25.8, 18.2, 13.4, -5.5; LC-MS (ESI) berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 255.1392, gefunden: 255.1393.

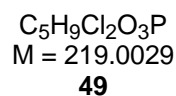
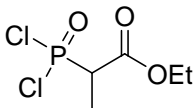
**3-(tert-Butyl-dimethyl-silanoxy)-2-methylpropanol (44)**

Ester **43** (2.5 g, 10.76 mmol) wird in Dichlormethan (66 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Zu der gekühlten Lösung wird Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (33.4 mL, 33.35 mmol, 1M in Dichlormethan) langsam getropft. Nach zwei Stunden Rühren bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wird die Reaktion durch Zugabe von MTBE (66 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Wasser (2.7 mL) wird vorsichtig zu der Lösung gegeben, und es wird solange gerührt, bis ein weißes Gel entsteht. Danach wird NaOH-Lösung (11 mL, 1M) dazu addiert und solange gerührt, bis sich ein weißer Feststoff gebildet hat. Die Reaktionsmischung wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) ergibt 2.05 g (10.01 mmol, 93%) des Alkohols **44** als farbloses Öl:  $[\alpha]_D^{20} +10.4$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (dd,  $J = 9.9$ , 4.4 Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.54 (dd,  $J = 9.9$ , 7.9 Hz, 1H), 2.83 (br s, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.83 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.07 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  68.8, 68.3, 37.1, 25.9, 18.2, 13.1, -5.5, -5.6; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ : 205.1624, gefunden: 205.1623.

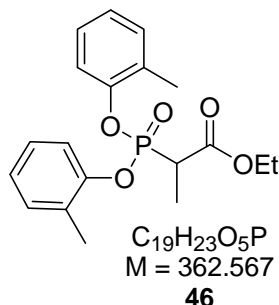
**3-(tert-Butyl-dimethyl-silanoxy)-2-methylpropionaldehyd (45)**

Oxalylchlorid (1.6 mL, 18.35 mmol) wird in Dichlormethan (34 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der gekühlten Lösung wird tropfenweise eine Lösung von Dimethylsulfoxid (1.9 mL, 25.69 mmol) addiert und für eine halbe Stunde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Alkohol **44** (1.5 g, 7.34 mmol) wird dazu addiert und nach beendeter Zugabe wird die Mischung für 15 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließend für eine Stunde bei  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Triethylamin (7.3 mL, 51.38 mmol) wird zu der Mischung hinzugegeben und diese wird auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MTBE (50 mL) und gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (83 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3x50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1x150 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **45** wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +16.2$ ; LC-MS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ : 203.1467, gefunden: 203.1508.

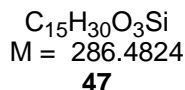
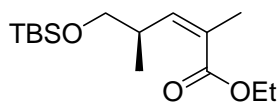


**Dichlorophosphoryl-ethylpropionat (49)**

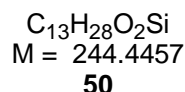
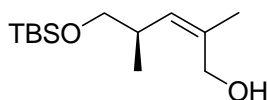
Phosphorpentachlorid (24 g, 0.12 mol) wird zusammen mit Triethyl-2-phosphono-propionat (10 mL, 45.92 mmol) für zehn Stunden refluxiert, wobei eine gelbe Lösung entsteht. Die Reinigung des Rohprodukts durch Vakuum-Destillation (120°C, 8 mbar) ergibt Dichlorophosponat **49** (8.68 g, 39.64 mmol, 86%) als farblose Flüssigkeit: **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.66 (dq, *J* = 18.5, 7.2 Hz, 1H), 21.68 (dd, *J* = 27.3, 7.2 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2 (d, *J* = 3.7 Hz), 62.7, 52.8 (d, *J* = 93.7 Hz), 13.9, 11.8 (d, *J* = 6.2 Hz); **LC-MS (ESI)** berechnet für C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PNa: 240.9564, gefunden: 240.9565.

**Methyl-(di-*o*-tolylphosphono)-ethylpropionat (46)**

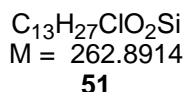
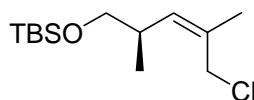
Dichlorid **49** (14.3 g, 39.51 mmol) wird in Benzol (54 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von *o*-Cresol (8.57 g, 79.28 mmol) versetzt. Zu der orangen Lösung wird Triethylamin (9.63 g, 95.14 mmol) addiert und die Reaktionsmischung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Brei wird abfiltriert, das Filtrat wird hintereinander mit NaOH-Lösung (3x20 mL, 1M), gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1x60 mL) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (1x60 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1) gereinigt. Es werden 12.03 g (33.19 mmol, 84%) des Produkts **46** als orangefarbenes Öl erhalten: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-6.99 (m, 8H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (dq, *J* = 23.9, 7.3 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.68 (dd, *J* = 19.2, 7.3 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.9, 168.6, 129.5, 126.9, 124.9, 120.0, 116.6, 61.6, 40.6, 13.8, 11.8, -1.3; LC-MS (ESI) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>PNa: 385.1181, gefunden: 385.1181.

**5-(tert-Butyldimethylsilanoxy)-2,4-dimethylpent-2-ensäureethylester (47)**

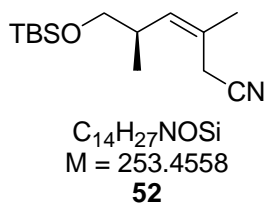
Natriumhydrid (566 mg, 18.29 mmol, 60%ig) wird zunächst mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und dann in THF (10.6 mL) suspendiert. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung des Phosphonats **46** (3.42 g, 7.32 mmol) in THF (38 mL) wird innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Die entstandene gelbe Lösung wird auf -78 °C gekühlt und Aldehyd **45** (1.63 g, 8.01 mmol) in THF (9.3 mL) tropfenweise addiert. Die Reaktionsmischung wird zunächst für eine Stunde bei -78 °C, dann für 30 Minuten bei -10 °C gerührt. Anschließend gibt man zu der noch kalten Lösung gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) und erwärmt dann auf Raumtemperatur. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mehrmals mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit Wasser (2x100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1x100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 8:1) ergibt den ungesättigten Ester **47** (1.87 g, 6.53 mmol, 89%) als farbloses Öl:  $[\alpha]_D^{20}$  -27.2 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.73 (dd, *J* = 9.7, 1.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (dd, *J* = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98, (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0, 02 und 0.01 (2xs, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.0, 144.9, 127.2, 67.6, 60.0, 36.3, 20.8, 18.3, 16.8, 14.2, 10.2, -5.39, -5.44; LC-MS (ESI) berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 309.1862, gefunden: 309.1860.

**5-(tert-Butyldimethylsilanoxy)-2,4-dimethylpent-2-en-1-ol (50)**

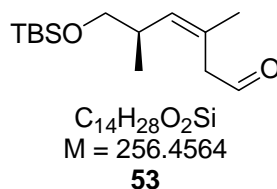
Zu einer auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung des Esters **47** (979 mg, 3.42 mmol) in Dichlormethan (21 mL) wird Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (10.6 mL, 10.55 mmol, 1M in Hexan) langsam zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wird die Reaktion mit MTBE (25 mL) verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Unter kräftigem Rühren wird vorsichtig Wasser (1 mL) zugetropft und solange gerührt, bis ein weißes Gel entsteht. Danach wird NaOH-Lösung (15 mL, 1M) addiert und solange gerührt bis sich ein weißer Feststoff bildet. Die Reaktionsmischung wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) ergibt den Allylalkohol **50** (727.3 mg, 2.98 mmol, 87%) als farbloses Öl:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -26.7$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.97 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 11.8, 0.9$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 9.4, 5.0$  Hz, 1H), 3.22 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 1.78 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 0.87 (s, 12H), 0.03 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.6, 131.6, 68.1, 61.9, 35.0, 25.9, 22.4, 18.5, 17.2, -5.4, -5.5; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$ : 266.1678, gefunden: 266.1679.

**tert-Butyl-(5-chloro-2,4-dimethylpent-3-enyloxy)-dimethylsilane (51)**

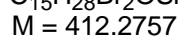
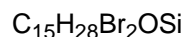
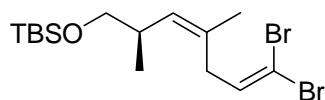
Allylalkohol **50** (1.09 g, 4.45 mmol) wird in DMF (3 mL) gelöst und hintereinander mit 2,6-Lutidin (0.6 mL, 5.34 mmol) und Lithiumchlorid (207.5 mg, 4.89 mmol) versetzt. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und Trifluormethansulfonylchlorid (0.8 mL, 7.12 mmol) addiert. Nach einer Stunde bei 0 °C werden die Reagenzien erneut addiert und der Vorgang so oft wiederholt bis die Edukte vollständig umgesetzt sind. Es wird für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MTBE (6 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit MTBE (3x50 mL) gewaschen, die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten CuSO<sub>4</sub>-Lösung (1x100 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (1x100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) ergibt 783 mg (2.99 mmol, 67%) des Allylchlorids **51** als farbloses Öl:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -34.6 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.15 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.69-2.54 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.1, 131.7, 67.7, 4.1, 35.6, 25.9, 21.6, 18.3, 17.2, -5.3, -5.4; LC-MS (ESI) berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>ClO<sub>2</sub>Si: 263.1598, gefunden: 263.1600.

**6-(tert-Butyldimethylsilanoxy)-3,5-dimethylhex-3-enitril (52)**

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Alkohols **50** (745 mg, 3.05 mmol) in Diethylether (8 mL) wird Triphenylphosphin (1.2 g, 4.58 mmol) addiert und zehn Minuten bei 0 °C gerührt. Es wird eine Lösung von Diethylazodicarboxylat (0.72 mL, 4.58 mmol) langsam hinzu getropft, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt. Die Mischung wird für weitere zehn Minuten bei 0 °C gerührt, bevor Acetoncyanhydrin (0.42 mL, 4.58 mmol) zugegeben wird. Nach fünf Minuten Rühren bei 0 °C, wird die Reaktionsmischung für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wobei der weiße Niederschlag erneut ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und die Rückstände mehrmals mit Diethylether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt **52** (670.9 mg, 2.65 mmol, 87%) wird als gelbes Öl erhalten:  $[\alpha]_D^{20}$  -23.0 (c 1.00,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.16 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J = 9.8, 6.1$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 9.8, 7.0$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 17.4, 1.0$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 17.4, 0.9$  Hz, 1H), 2.53-2.39 (m, 1H), 1.86 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.7$  Hz 3H), 0.87 (s, 9H), 0.024 (s, 3H), 0.018 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  133.5, 124.4, 117.9, 67.7, 35.9, 25.9, 23.0, 20.5, 18.3, 16.9, -5.4, -5.5; LC-MS (ESI) berechnet für  $C_{14}H_{27}NOSiNa$ : 276.1760, gefunden: 276.1759.

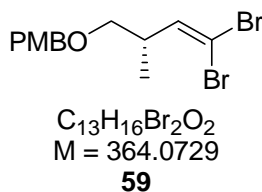
**6-(tert-Butyldimethylsilanoxy)-3,5-dimethylhex-3-enal (53)**

Nitril **52** (100 mg, 0.39 mmol) wird in Toluol (3.6 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (0.95 mL, 0.95 mmol, 1M in Toluol) wird tropfenweise addiert und für zwei Stunden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (3x25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (1x25 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1) gereinigt. Aldehyd **53** (90.5 mg, 0.35 mmol, 89%) wird als farbloses Öl erhalten:  $[\alpha]_D^{20} -21.8$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.59 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 3.13 (ddd,  $J = 21.8, 15.5, 2.4$  Hz, 2H), 2.43-2.55(m, 1H), 1.75 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

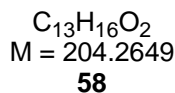
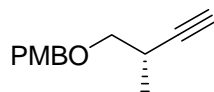
**tert-Butyl-(7,7-dibromo-2,4-dimethyl-hepta-3,6-dienyloxy)-dimethylsilan (19)****19**

Zu einer Lösung von Tetrabrommethan (524 mg, 1.58 mmol) in Dichlormethan (19.5 mL) bei 0 °C wird Triphenylphosphin (829 mg, 3.16 mmol) addiert und für zehn Minuten bei 0 °C gerührt, bevor die entstandene gelbe Lösung auf -78 °C gekühlt wird. Aldehyd **53** (91 mg, 0.35 mmol) in Dichlormethan (2 mL) wird zugetropft und für zehn Minuten bei -78 °C und anschließend für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Pentan (50 mL) wird zu der Reaktionslösung gegeben, der daraufhin ausgefallene Niederschlag über Kieselgel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dibromolefin **19** (109 mg, 0.265 mmol, 76%) wird als farbloses Öl erhalten:  $[\alpha]_D^{20}$  -24.7 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 8.8, 5.8$  Hz, 3H), 3.36 (dd,  $J = 9.1, 5.9$  Hz, 2H), 2.88 (d,  $J = 15.2, 7.1$  Hz, 3H), 2.79 (dd,  $J = 14.7, 6.8$  Hz), 1.69 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz 3H), 0.89 (s, 9H), -0.03, -0.04 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.8, 131.2, 130.7, 89.1, 68.1, 36.1, 35.6, 25.9, 23.5, 18.4, 17.45, -5.2, -5.3. **LC-MS (ESI)** berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>OBr<sub>2</sub>Si: 411.0354, gefunden 411.0352.

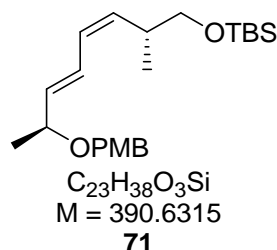


**1-(4,4-Dibromo-2-methyl-but-3-enyloxymethyl)-4-methoxy-benzol (59)**

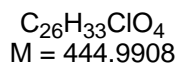
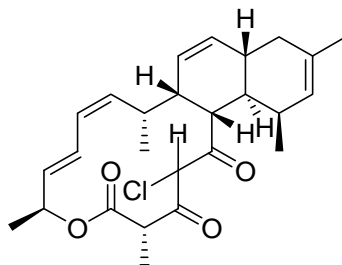
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Tetrabrommethan (17.52 g, 52.82 mmol) in Dichlormethan (87 mL) wird portionsweise Triphenylphosphin (27.71 g, 105.64 mmol) gegeben. Danach wird eine Lösungsgemisch aus Aldehyd **41** (5 g, 24.01 mmol) und 2,6-Lutidin (6.2 mL, 52.82 mmol) in Dichlormethan (87 mL) tropfenweise innerhalb von 20 Minuten zu der Reaktionsmischung addiert. Das Gemisch wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung beendet. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung (1x100 mL) und gesättigter  $NaCl$ -Lösung (1x100 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über  $MgSO_4$  wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1) gereinigt. Dibromid **59** (5.85 g, 16.07 mmol, 67%) wurde als braunes Öl erhalten:  $[\alpha]_D^{20} +22.3$  (c 1.00,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.29 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.34 (dd,  $J = 6.1, 1.4$  Hz, 2H), 2.87-2.66 (m, 1H), 1.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.1, 141.2, 130.4, 129.2, 113.7, 88.8, 72.8, 72.5, 55.2, 35.6, 15.8; LC-MS (ESI) berechnet für  $C_{13}H_{17}Br_2O_2$ : 362.9595, gefunden 362.9593.

**1-Methoxy-4-(2-methyl-but-3-ynyl)oxy-methyl)-benzol (58)**

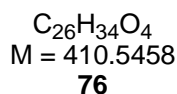
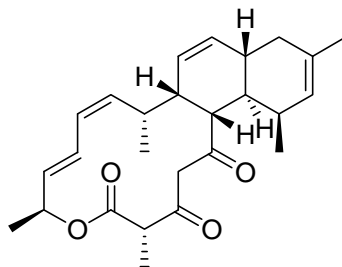
Dibromid **57** (4.85 g, 13.32 mmol) wird in THF (100 mL) gelöst, auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit *n*-Butyllithium-Lösung (16 mL, 39.96 mmol, 2.5 M in Hexan) versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  und anschließend für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Pentan (3x50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wird Alkin **58** (1.98 g, 9.69 mmol, 73%) als hell gelbes Öl erhalten:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +19.3$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz), 4.48 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (dd,  $J = 9.1, 6.3$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 9.1, 7.3$  Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.05 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 130.2, 129.2, 113.7, 86.5, 73.5, 72.7, 68.9, 55.2, 26.5, 17.6; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ : 227.1048, gefunden 227.1047.

**tert-Butyl-[7-(4-methoxy-benzyloxy)-2-methyl-octa-3,5-dienyloxy]-dimethylsilan (71)**

18-Krone-6 (8.52 g, 32.25 mmol) und festes KHMDS (1.93 g, 9.68 mmol) werden in THF (26 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der kalten Lösung wird eine Lösung des Phosphonats **13** (4.36 g, 9.68 mmol) in THF (5 mL) gegeben und für fünf Minuten gerührt. Eine Lösung des Aldehyds **45** (6.45 mol) in THF (3 mL) wird zugegeben und für weitere fünf Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (25 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3x50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (150 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 20:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt **71** (1.97 g, 5.03 mmol, 78%) wird als gelbes Öl erhalten:  $[\alpha]_D^{20} +33.2$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.09-6.15 (m, 2H), 5.64 (dd,  $J = 15.2, 7.8$  Hz, 1H), 5.54 (dd,  $J = 15.2, 7.8$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.51-3.41 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 1H), 1.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H); 1.02 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); 0.89 (s, 9H); 0.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.0, 137.4, 133.5, 132.0, 130.1, 129.2, 129.1, 113.7, 75.2, 69.5, 67.9, 55.3, 39.4, 25.9, 21.7, 18.3, 16.4, -5.3$ ; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$ : 413.2488 gefunden: 413.3641.

**Monohalogeniertes Chlorotonil 75****75**

Zu einer Lösung von Ascorbinsäure (36.5 mg, 0.21 mmol) in Methanol (2 mL) wird Triethylamin (0.2 mL) zugetropft. Nach 15 Minuten wird eine Lösung von Chlorotonil A (**11**) (33.09 mg, 0.07 mmol) in Dichlormethan (1 mL) zu der Reaktionslösung addiert und für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0 °C wird Eisessig (2 mL) zugegeben und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit MTBE (3x2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (3 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt **75** (25 mg, 0.06 mmol, 86%) wird als weißer Feststoff erhalten.  $[\alpha]_D^{20} -24.7$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.36 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.88 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.57-5.35 (m, 6H) 4.39, (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.8, 6.5 Hz, 1H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.59 (quin, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (bs, 1H), 2.17-2.14 (m, 2H), 2.02 (dd, *J* = 16.9, 4.1 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.6, 188.2, 168.1, 138.8, 133.1, 132.5, 131.4, 127.8, 125.7, 124.2, 123.3, 109.1, 70.4, 49.4, 46.5, 44.7, 42.4, 37.9, 35.7, 32.9, 30.3, 23.3, 20.6, 16.6, 15.1, 11.9; LC-MS (ESI) berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClO<sub>4</sub>Na: 467.1965, gefunden 467.1967.

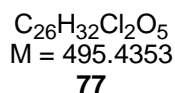
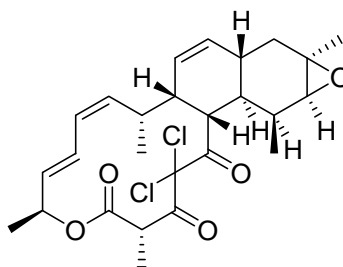
**Dehalogeniertes Chlorotonil (76)**

Eine Lösung von Ascorbinsäure (100 mg, 0.58 mmol) in MeOH/Triethylamin (6 mL, 1:1) wird zu einer Suspension von Chlorotonil A (**11**) (10 mg, 21  $\mu\text{mol}$ ) in THF/MeOH (2 mL, 1:1) gegeben und für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und Eisessig (3 mL) zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3x2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt **76** wird als weißer Feststoff (5.2 mg, 12  $\mu\text{mol}$ , 57%) erhalten:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10.5$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.17 (t,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 5.79 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 5.68 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.62 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.49-5.39 (m, 2H), 5.39-5.29 (m, 2H), 4.57, (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 11.8, 7.1$  Hz, 1H), 2.89 (bs, 1H), 2.68 (br. s, 1H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.25 (d,  $J = 1.7$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.73 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.59 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  194.1, 180.0, 175.0, 139.5, 133.5, 130.8, 130.24, 130.23, 125.3, 124.6, 124.2, 107.7, 69.4, 48.2, 45.8, 41.4, 38.4, 36.3, 33.7, 30.9, 30.6, 23.9, 20.5, 16.5, 15.5, 14.5; **LC-MS (ESI)** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Na: 433.2349, gefunden: 433.2351.

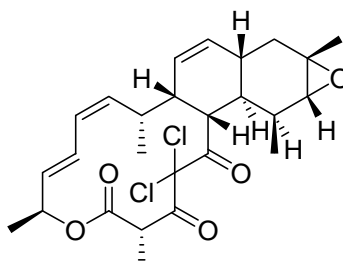
### Epoxy-Chlorotonil 77

Chlorotonil A (**11**) (20 mg, 42  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wird Metachlorperbenzoesäure (14.4 mg, 84  $\mu\text{mol}$ ) und Natriumcarbonat (13.4 mg, 12.6  $\mu\text{mol}$ ) gegeben und für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird mit Wasser (2 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x4 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt (ein Diastereomerenmisch 1:0.6) durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 8:1) gereinigt. Die sauber getrennten Verbindungen **77** und **77a** (10.97 mg, 22  $\mu\text{mol}$ ) werden als weißer Feststoff in einer Gesamtausbeute von 53% erhalten.

#### *syn*-Verbindung **77**



$[\alpha]_D^{20}$  -29.4 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05-5.98 (m, 1H), 5.87 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 5.51 (dd,  $J = 15.5, 2.2$  Hz, 1H), 5.46 (dt,  $J = 2.4, 2.3$  Hz, 1H), 5.26 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.55 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 11.8, 6.5$  Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.12 (dd,  $J = 13.8, 3.5$  Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.96 (dt,  $J = 5.4, 5.2$  Hz, 1H), 1.66 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.42 (dd,  $J = 13.9, 11.5$  Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.2, 191.9, 167.8, 138.9, 132.5, 130.4, 125.5, 123.7, 123.6, 81.5, 70.2, 64.7, 59.2, 48.5, 47.0, 42.3, 39.0, 36.9, 29.7, 27.8, 27.7, 22.8, 20.9, 17.1, 15.6, 9.6; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{Na}$ : 517.1524, gefunden: 517.1519.

**anti-Verbindung 77a**

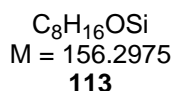
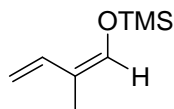
$C_{26}H_{32}Cl_2O_5$   
 $M = 495.4353$

**77a**

$[\alpha]_D^{20} +28.7$  (c 1.00,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.08-6.00 (m, 1H), 5.87 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.63-5.56 (m, 2H), 5.53-5.46 (m, 2H), 5.28 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.53 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 12.1, 6.5$  Hz, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.83 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.16 (dt,  $J = 6.1, 4.1$  Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.66 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  195.9, 191.9, 167.9, 139.1, 132.0, 125.5, 124.0, 123.9, 81.7, 70.3, 65.4, 57.2, 49.2, 47.0, 42.6, 36.4, 33.3, 31.3, 28.9, 28.4, 24.6, 20.9, 16.9, 15.7, 10.3; LC-MS (ESI) berechnet für  $C_{26}H_{32}Cl_2O_5Na$ : 517.1524, gefunden: 517.1524.

## 8.4.2 Protonierungsteil

### Trimethyl-(2-methyl-buta-1,3-dienyloxy)-silan (113)



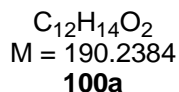
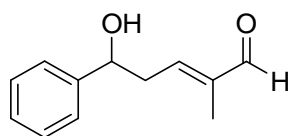
Zinkchlorid (4.1 g, 29 mmol) wird im Vakuum bis zur Schmelze erhitzt. Nach dem Erkalten der Schmelze werden Triethylamin (54 mL, 38.61 mol) und Toluol (50 mL) zugegeben. Die Suspension wird für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor *trans*-2-Methyl-2-butenal (25 g, 0.29 mol) in Toluol (100 mL) addiert wird. Zu der Suspension wird Trimethylsilylchlorid (45.1 mL, 37 mmol) tropfenweise innerhalb einer Stunde zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung für 18 Stunden bei 35 °C gerührt. Durch Zugabe von Diethylether (250 mL) wird die Reaktion beendet und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Petrolether (200 mL) aufgenommen. Der erneut entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mittels Vakuumdestillation (65 °C, 31 mbar) gereinigt. Der Silylenolether **113** (34.45 g, 0.22 mol, 76%) wird als klare Flüssigkeit erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.40 (s, 1H), 6.30 (dd,  $J = 10.6, 10.6$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 18.0, 1.0$  Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J = 10.7, 1.5$  Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 0.21 (s, 9H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.4, 136.8, 119.0, 108.4, 8.8, -0.33.



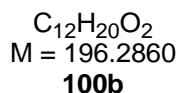
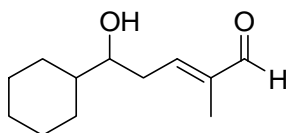
### Allgemeine Vorschrift zur VMAR

Der Aldehyd (0.94 mmol) und der Silylenolether (1.04 mmol) werden in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Diethylether (9:1, 11 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Trifluorboretherat (2.159 mmol) wird tropfenweise innerhalb von 10 Minuten zu der Lösung addiert und es wird für 90 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  weiter gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einem Gemisch aus THF (5 mL), Wasser (1 mL) und verdünnter Salzsäure (0.2 mL, 2M) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wird gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (40 mL) dazu gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Alle Rohprodukte werden durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 3:1) gereinigt.

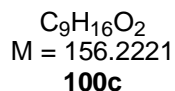
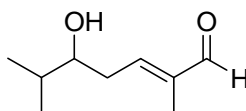
### 5-Hydroxy-2-methyl-5-phenyl-pent-2-enal (100a)



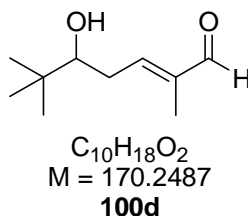
Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100a** (99%) wird als farbloses Öl erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 5H), 6.56 (dt,  $J = 3.6, 1.3$  Hz, 1H), 4.89 (dd,  $J = 7.3, 5.7$  Hz, 1H), 2.88–2.74 (m, 2H), 2.18 (bs, 1H), 1.69 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.1, 149.6, 143.4, 141.1, 128.7, 128.1, 125.7, 73.2, 38.4, 9.3; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ : 190.0994 gefunden: 190.1008.

**5-Cyclohexyl-5-hydroxy-2-methyl-pent-2-enal (100b)**

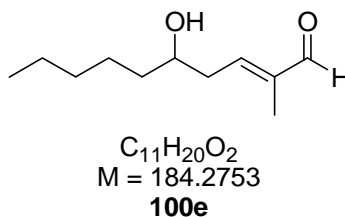
Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100b** (99%) wird als farbloses Öl erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.32 (s, 1H), 6.61 (dt,  $J = 7.1, 1.2$  Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 3H), 1.81-1.59 (m, 4H), 1.67 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-0.94 (m, 2H), 0.89 (dd,  $J = 6.8, 5.1$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.2, 152.2, 140.2, 74.8, 33.7, 28.9, 27.8, 26.2, 25.9, 25.8, 9.2; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : 196.1463 gefunden: 196.1555.

**5-Hydroxy-2,6-dimethyl-hept-2-enal (100c)**

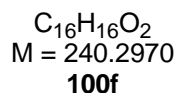
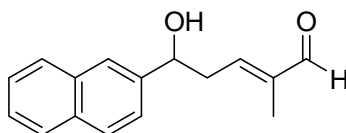
Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100c** (99%) wird als farbloses Öl erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.37 (s, 1H), 6.61 (dt,  $J = 3.6, 1.3$  Hz, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.71 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.3, 151.7, 140.5, 75.6, 33.8, 33.6, 18.6, 17.3, 9.3; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ : 179.1048 gefunden: 179.1048.

**5-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-hept-2-enal (100d)**

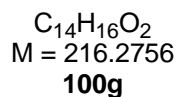
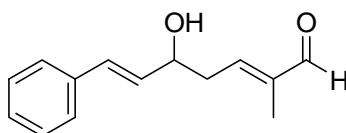
Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100d** (53%) wird als farbloses Öl erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.38 (s, 1H), 6.65 (dt,  $J = 3.6, 1.3$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 10.3, 2.4$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 15.5, 8.3$  Hz, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 1.92 (bs, 1H), 1.72 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 0.92 (s, 9H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.2, 153.0, 140.3, 78.9, 35.1, 31.4, 25.5, 9.3; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{10}H_{18}O_2\text{Na}$ : 193.1204, gefunden: 193.1198.

**5-Hydroxy-2-methyl-dec-2-enal (100e)**

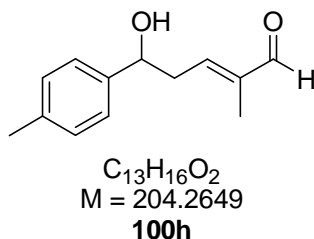
Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100e** (75%) wird als farbloses Öl erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.43 (s, 1H), 6.61 (dt,  $J = 3.6, 1.4$  Hz, 1H), 3.83 (quin,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 2.56-2.48 (m, 2H), 1.76 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.51-1.48 (m, 3H), 1.33-1.31 (m, 5H), 0.89 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.2, 150.6, 140.9, 70.9, 37.4, 36.8, 31.7, 25.3, 22.6, 13.9, 9.5; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{11}H_{20}O_2\text{Na}$ : 207.1361, gefunden: 207.1361.

**5-Hydroxy-2-methyl-5-naphthalen-2-yl-pent-2-enal (100f)**

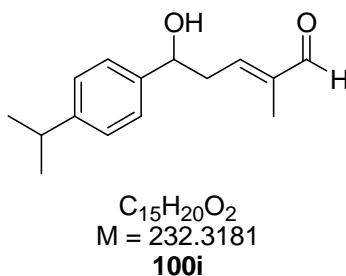
Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100f** (95%) wird als farbloses Öl erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.36 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 4H), 7.51-7.48 (m, 3H), 6.57 (dt,  $J = 3.6, 1.3$  Hz, 1H), 5.04, (dd,  $J = 7.3, 5.6$  Hz, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.41 (bs, 1H), 1.70 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.1, 149.6, 141.1, 140.7, 133.2, 133.1, 128.6, 127.9, 127.7, 126.4, 126.2, 124.5, 123.5, 73.3, 38.3, 9.3; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ : 240.1150, gefunden: 240.1148.

**5-Hydroxy-2-methyl-7-phenyl-hepta-2,6-dienal (100g)**

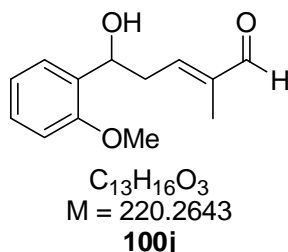
Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100g** (99%) wird als gelbes Öl erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 6.66-6.61 (m, 2H), 6.26 (dd,  $J = 15.9, 6.8$  Hz, 1H), 4.53 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.74-2.69, (m, 2H), 1.86 (bs, 1H), 1.79 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.1, 149.3, 141.2, 136.1, 131.4, 130.8, 128.7, 128.1, 126.5, 71.8, 36.7, 9.5; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ : 239.1048 gefunden: 239.1052.

**5-Hydroxy-2-methyl-5-*p*-tolyl-pent-2-enal (100h)**

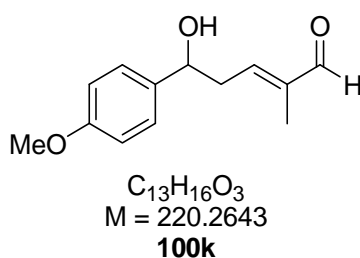
Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100h** (71%) wird als farbloses Öl erhalten:  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.39 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.55 (dt,  $J = 3.6, 1.3$  Hz, 1H), 4.86 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.88–2.72 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.99 (bs, 1H), 1.69 (d,  $J = 0.5$  Hz, 3H);  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  195.1, 149.8, 141.0, 140.4, 137.9, 129.4, 125.6, 73.1, 38.4, 21.1, 9.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{13}H_{16}O_2Na$ : 227.1048 gefunden: 227.1071.

**5-Hydroxy-5-(4-isopropyl-phenyl)-2-methyl-pent-2-enal (100i)**

Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100i** (80%) wird als gelbes Öl erhalten:  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.39 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.59 (dt,  $J = 7.2, 1.3$  Hz, 1H), 4.86 (dd,  $J = 7.5, 5.6$  Hz, 1H), 2.94–2.81 (m, 1H), 2.79–2.73 (m, 1H), 2.07 (bs, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H);  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  195.2, 149.9, 148.9, 140.9, 140.8, 126.7, 125.7, 73.1, 38.4, 33.8, 23.9, 9.3; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{15}H_{20}O_2Na$ : 255.1361 gefunden: 255.1420.

**5-Hydroxy-5-(2-methoxy-phenyl)-2-methyl-pent-2-enal (100j)**

Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100j** (99%) wird als gelbes Öl erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.40 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.97 (dt,  $J = 3.7$ , 0.8 Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.2$ , 1.3 Hz, 1H), 6.63 (dt,  $J = 3.6$ , 1.3 Hz, 1H), 5.08 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.85 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.71 (bs, 1H), 1.70 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.2, 156.3, 150.8, 140.7, 131.1, 128.8, 126.7, 120.9, 110.5, 69.8, 55.3, 36.7, 9.3; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{13}H_{16}O_3\text{Na}$ : 243.0997 gefunden: 243.0983.

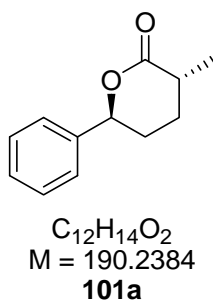
**5-Hydroxy-5-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-pent-2-enal (100k)**

Der gewünschte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **100k** (98%) wird als farbloses Öl erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.37 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.53 (dt,  $J = 3.6$ , 1.4 Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J = 7.2$ , 5.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.11 (bs, 1H), 1.69 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.1, 159.4, 149.9, 140.9, 135.5, 126.9, 114.0, 72.8, 55.3, 38.4, 9.3; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{13}H_{16}O_3\text{Na}$ : 243.0997 gefunden: 243.1006.

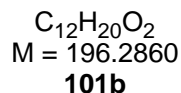
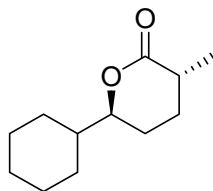
### Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der Lactone

Unter Stickstoffatmosphäre wird  $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CuH})]_6$  (0.95 mmol) in frisch entgastem Benzol (5 mL) gelöst und für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung des  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds (0.95 mmol) in entgastem Benzol (3 mL) zu der dunkelroten Lösung addiert. Die entstandene braune Reaktionslösung wird für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (8 mL) versetzt. Die Mischung wird so lange gerührt, bis sich die wässrige Phase blau färbt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt in Dichlormethan (15 mL) über Molsieb (15 mg, 4 Å) gelöst. Nach fünf Minuten wird *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (1.51 mmol) zugegeben und für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Tetrapropylammoniumperruthenat (32  $\mu\text{mol}$ ) addiert und die Reaktionsmischung für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 8:1) gereinigt.

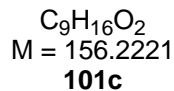
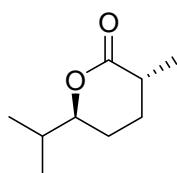
### 3-Methyl-6-phenyl-tetrahydropyran-2-on (101a)



Das gewünschte *anti*-Lacton **101a** (62% über zwei Stufen) wird als weißer Feststoff erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.29 (m, 5H), 5.34 (dd,  $J = 11.1, 3.4$  Hz, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.74 (ddd,  $J = 24.9, 12.7, 3.2$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.0, 140.1, 128.6, 128.2, 125.6, 82.8, 36.0, 31.5, 28.6, 17.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ : 213.0886, gefunden: 213.0891.

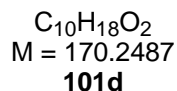
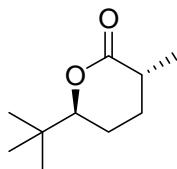
**6-Cyclohexyl-3-methyl-tetrahydropyran-2-on (101b)**

Das gewünschte Lacton **101b** (66%, *anti/syn* = 10:1) wird als weißer Feststoff erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.07 (ddd,  $J = 11.3, 5.8, 3.3$  Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.91-1.48 (m, 14H), 1.28 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 85.9, 42.8, 36.3, 28.5, 28.1, 27.9, 26.3, 26.0, 25.9, 25.8, 17.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ : 219.1355, gefunden: 219.1358.

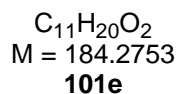
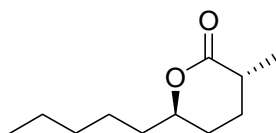
**6-Isopropyl-3-methyl-tetrahydropyran-2-on (101c)**

Das gewünschte *anti*-Lacton **100c** (58% über zwei Stufen) wird als weißer Feststoff erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.09 (ddd,  $J = 11.2, 5.5, 3.3$  Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.66-1.4 (m, 2H), 1.29 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 86.4, 36.2, 32.9, 28.5, 25.7, 17.7, 17.6, 17.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ : 179.1042, gefunden: 179.1048.

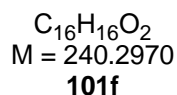
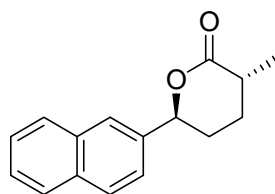


**6-tert-Butyl-3-methyl-tetrahydropyran-2-on (101d)**

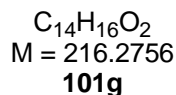
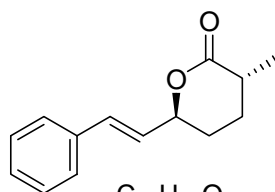
Das gewünschte Lacton **101d** (44% über zwei Stufen, *anti/syn* 10:1) wird als weißer Feststoff erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.09 (dd,  $J = 11.5, 3.2$  Hz, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 2H), 1.29 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.95 (s, 9H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.7, 89.2, 36.2, 34.5, 28.5, 25.4, 23.9, 17.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ : 193.1204, gefunden: 193.1203.

**3-Methyl-6-pentyl-tetrahydropyran-2-on (101e)**

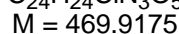
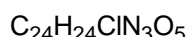
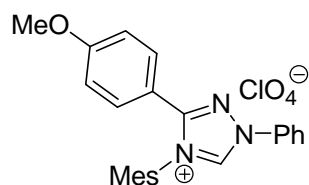
Das gewünschte Lacton **101e** (76% über zwei Stufen, *anti/syn* = 10:1.3) wird als weißer Feststoff erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.30-4.24 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.03- 1.97 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 5H), 1.28 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.5, 81.8, 36.3, 36.1, 31.6, 29.1, 28.5, 24.5, 22.4, 17.4, 13.9; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ : 207.1361, erhalten: 207.1362.

**3-Methyl-6-naphthalen-2-yl-tetrahydropyran-2-on (101f)**

Das gewünschte Lacton **101f** (81% über zwei Stufen, *anti/syn* = 10:1) wird als weißer Feststoff erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88-7.83 (m, 4H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H), 5.52 (dd,  $J = 11.1, 3.5$  Hz, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.28 (dq,  $J = 14.0, 3.7$  Hz, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.1, 137.4, 133.1, 133.0, 128.5, 128.1, 127.7, 126.4, 126.2, 124.5, 123.4, 82.8, 36.1, 31.6, 28.6, 17.5; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$ : 241.1229, gefunden: 241.1228.

**3-Methyl-6-styryl-tetrahydropyran-2-on (101g)**

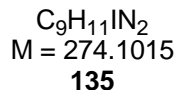
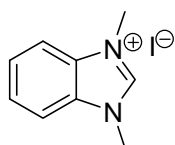
Das gewünschte *anti*-Lacton **101g** (66% über zwei Stufen) wird als weißer Feststoff erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H), 6.66 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J = 15.9, 6.1$  Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.34 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9, 136.0, 131.8, 128.6, 128.1, 127.4, 126.6, 81.5, 35.9, 29.5, 28.2, 17.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2$ : 217.1228, gefunden: 217.1229.

**3-(4-Methoxy-phenyl)-1-phenyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1H-[1,2,4]-triazol-4-ium-perchlorat (134)****134**

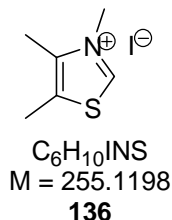
Anisoylchlorid (13.54 mL, 0.1 mol) wird in Toluol (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der kalten Lösung wird Mesidin (14.1 mL, 0.1 mol) tropfenweise innerhalb von 90 Minuten addiert, wobei ein gelber Niederschlag entsteht. Diese Suspension wird für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Zu der klaren Lösung wird mit Hilfe eines Tropftrichters Sulfonylchlorid (35.7 g, 0.3 mol) schnell zugetropft. Dann wird die Reaktionsmischung für sieben Stunden bei 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird überschüssiges Sulfonylchlorid unter vermindertem Druck bei 90 °C entfernt und der Rückstand über Nacht stehen gelassen. Dieser Rückstand wird mit THF (100 mL) und Triethylamin (20.9 mL, 0.15 mol) versetzt. Unter Erwärmen im Wasserbad (25 °C) wird Phenylhydrazin (9.8 mL, 0.1 mol) zugetropft. Da die Reaktion exotherm ist, werden zum Abkühlen Eiswürfel in das Wasserbad gegeben. Das Gemisch wird anschließend für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wird der viskose Rückstand mit Essigsäure (100 mL, 2%ig) versetzt und für zwei Stunden bei 70 °C erhitzt. Zu der noch heißen Lösung wird ein Gemisch aus heißem Wasser und Methanol (1:1, 100 mL) gegeben, wobei eine zähe Masse entsteht. Diese wird von der Lösung getrennt, in Essigsäureanhydrid/Ameisensäure (2:1, 150 mL) gelöst und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und die verbliebene viskose Masse mit Perchlorsäure (100 mL, 35%ig) behandelt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur, wird ein Gemisch aus Wasser und Methanol (1:1, 100 mL) zugegeben, die viskose Masse abgetrennt und aus wenig Methanol auskristallisiert.

Der Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die gewünschte Verbindung **134** (31 g, 0.07 mol, 70%) wird als kristalliner Feststoff erhalten: **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.69 (s, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.09 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2, 153.9, 142.6, 141.5, 134.6, 134.4, 131.3, 130.7, 130.5, 129.5, 127.8, 129.7, 115.1, 114.1, 55.6, 21.3, 17.9; **LC-MS (ESI)** berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>: 370.1919, gefunden: 370.1902; Smp. = 203-205 °C (Lit<sup>44</sup> 205°C).

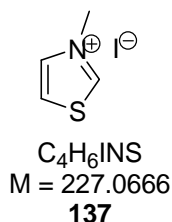
### 1,3-Dimethyl-3H-benzimidazoliumiodid (135)



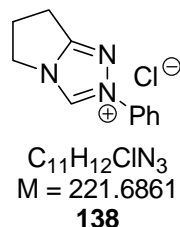
Zu einer Lösung von Benzimidazol (1.02 g, 8.6 mmol) in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol (5 mL) und KOH-Lösung (5M, 10 mL) wird Methyljodid (6 mL) addiert und für 36 Stunden bei 45 °C gerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wird abfiltriert und aus Methanol und Wasser (1:1) umkristallisiert. Es wurden 1.26 g (4.61 mmol, 54%) des gewünschten Produktes **135** als weißer Feststoff erhalten: **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; δ = 2.54 ppm) δ 9.66 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 6.3, 3.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; δ = 40.45 ppm) δ 144.0, 132.6, 127.4, 114.4, 34.1; **LC-MS (ESI)** berechnet für [C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 147.0917, gefunden: 147.0920; Smp = 191-192 °C (Lit<sup>45</sup> 189-192).

**3,4,5-Trimethyl-thiazoliumiodid (136)**

Zu einer Lösung von 4,5-Dimethylthiazol (1 mL, 9.45 mmol) in Methanol (6 mL) wird Methyliodid (5 mL) gegeben. Der Reaktionskolben wird mit Aluminiumfolie vor Licht geschützt und das Reaktionsgemisch wird für 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Feststoff wird abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum wird das gewünschte Produkt **136** (1.96 g, 8.62 mmol, 91%) als weißer Feststoff erhalten:  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ;  $\delta = 2.54$  ppm)  $\delta$  9.94 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO;  $\delta = 40.45$  ppm)  $\delta$  156.1, 142.6, 132.8, 12.4, 11.5; LC-MS (ESI) berechnet für  $[C_6H_{10}NS]^+$ : 128.0534, gefunden: 128.0530; Smp = 198 °C.

**3-Methylthiazoliumiodid (137)**

Thiazol (1 g, 11.75 mmol) und Methyliodid (7.5 mL) werden in einem mit Aluminiumfolie vor Licht geschützten Reaktionskolben für 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wird abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum wird das gewünschte Produkt **137** (1.52 g, 6.69 mmol, 57%) als weißer Feststoff erhalten:  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ;  $\delta = 2.54$  ppm)  $\delta$  8.44 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.58 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ;  $\delta = 40.45$  ppm)  $\delta$  138.1, 125.7, 77.9, 41.2; LC-MS (ESI) berechnet für  $[C_4H_6NS]^+$ : 100.0215, gefunden: 100.0158; Smp = 189 °C.

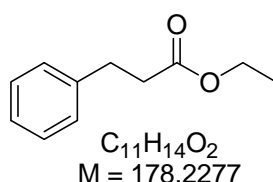
**2-Phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-2-iumchlorid (138)**

Zu einer Lösung von Pyrrolidinon (5 g, 58.75 mmol) in Acetonitril (115 mL) wird Dimethylsulfat (6.1 mL, 64.58 mmol) gegeben. Die Mischung wird für 17 Stunden bei 80 °C unter Rückfluss gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Zu der kalten Lösung wird Phenylhydrazin (6.4 mL, 64.58 mmol) addiert und für weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Dichlormethan (125 mL) aufgenommen und mit einer KOH-Lösung (125 mL, 40%-ig) versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in einer Lösung von Salzsäure in Methanol (63 mL, 1M) gelöst und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird erneut entfernt und zu dem zurückgebliebenen viskosen Öl wird eine Mischung aus Acetonitril und Toluol (1:2, 150 mL) gegeben, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Dieser wird gesammelt und mit viel Toluol gewaschen. Der Filtrerrückstand wird in *o*-Dichlorbenzol (115 mL) gelöst und mit einer Lösung von Trimethylorthoformiat (12.85 mL, 117.5 mmol) in HCl/MeOH (5 mL, 1M) versetzt. Das Gemisch wird für 12 Stunden bei 120 °C gerührt. Der Niederschlag wird filtriert, aus Toluol/Acetonitril (1:1) umkristallisiert und im Vakuum bei 80 °C getrocknet. Produkt **138** (9.37 g, 42.25 mmol, 72%) wird als weißer Feststoff erhalten: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>; δ = 3.34 ppm) δ 7.34 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.39 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>; δ = 49.86 ppm) δ 173.3, 147.9, 131.0, 123.5, 115.3, 30.2, 22.6; LC-MS (ESI) berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 186.1026, gefunden: 186.1024; Smp = 183-185 °C (Lit<sup>47</sup> 180-184).

### Allgemeiner Vorschrift zur NHC-katalysierten Veresterung mit Ethanol

Diese Reaktion wird in einem abgeschlossenen Glasgefäß ohne Druckausgleich durchgeführt. Das Azoliumsalz (10 mol%) wird in THF (2 mL) suspendiert und für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird der Aldehyd (1.0 eq) in THF (1 mL) zugegeben und weitere fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Ethanol (3.0 eq) wird addiert, bevor DIPEA (10 mol%) zu dem Gemisch gegeben wird. Nach 16 Stunden Rühren bei 60 °C wird die Reaktion auf Raumtemperatur gekühlt und mit MTBE (2 mL) verdünnt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden alle Rohprodukte durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 8:1) gereinigt.

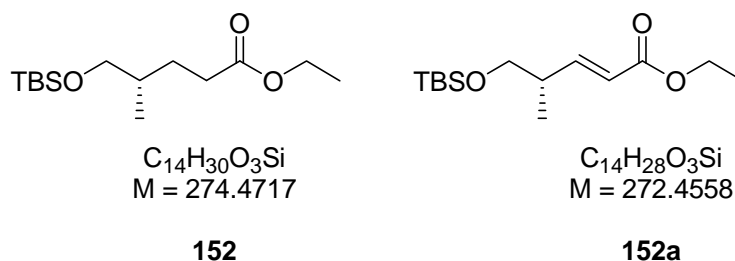
### 3-Phenylpropionsäureethylester (150)



**150**

Das Produkt **150** wurde als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 95% erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 3H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.96 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.90, 140.6, 128.4, 128.3, 126.2, 60.4, 35.9, 30.9, 14.2; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{11}H_{15}O_2$ : 179.1072, gefunden: 179.1072.

**5-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-4-methylpentansäureethylester (152) und 5-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-4-methylpent-2-ensäureethylester (152a)**

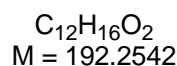
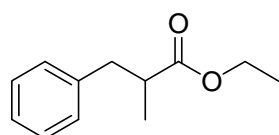
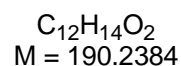
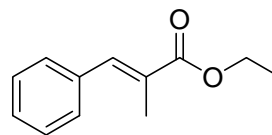


Das Produktgemisch (**152:152a** = 3.6:1) wurde als farbloses Öl mit einer Gesamtausbeute von 96% erhalten:

**Gesättigter Ester 152:**  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.12 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.9, 67.9, 60.2, 35.3, 32.1, 28.4, 25.9, 22.7, 18.3, 16.4, 14.2, 14.1, -5.4.

**Ungesättigter Ester 152a:**  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.92 (dd,  $J = 15.8, 7.2$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 17.7, 1.4$  Hz, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 1.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.05 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 6H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.9, 151.4, 120.9, 66.9, 60.2, 39.2, 29.7, 29.6, 25.9, 18.3, 15.5, 14.3, -5.4.



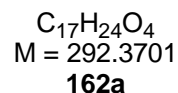
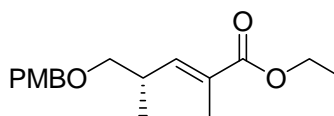
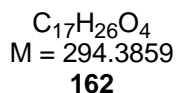
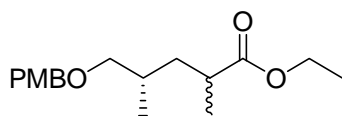
**2-Methyl-3-phenylpropionsäureethylester (160) und  $\alpha$ -Methyl-zimtsäureethylester (160a)****160****160a**

Das Produktgemisch (**160:160a** = 2:1) wurde als gelbes Öl mit einer Gesamtausbeute von 85% erhalten:

**Gesättigter Ester 160:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.14 (m, 5H), 4.09 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.11-2.93 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.5, 138.9, 128.9, 128.4, 121.5, 60.2, 41.6, 39.8, 16.9, 14.2.

**Ungesättigter Ester 160a:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 5H), 4.28 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.12 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.0, 140.6, 129.3, 129.0, 128.4, 128.3, 126.5, 60.2, 16.7, 14.1.

**5-(4-Methoxy-benzyloxy)-2,4-dimethylpentansäureethylester (162) und 5-(4-Methoxy-benzyloxy)-2,4-dimethylpent-2-ensäureethylester (162a)**



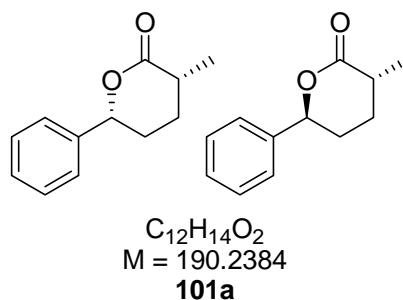
Das Produktgemisch (**162:162a** = 2:1) wurde als gelbes Öl mit einer Gesamtausbeute von 48% erhalten: **Gesättigter Ester 162** (1:1.5 Diastereomerenmischung):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24-7.23 (m, 4H), 4.41 (s, 4H), 4.11, (q,  $J = 7.20$  Hz, 4H), 3.34 (s, 6H), 3.32-3.26 (m, 4H), 2.56-2.47 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}^d$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.1 (176.9), 159.1 (159.0), 129.1 (129.1), 131.7 (113.6), 75.4 (75.3), 72.6 (72.5), 60.1 (60.1), 55.2, 37.3 (37.2), 31.4 (31.3), 18.0, 17.1 (17.0), 14.2, 12.6. **Ungesättigter Ester 162a**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.24 (m, 2H), 6.58 (dd,  $J = 9.7, 1.4$  Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 159.0, 144.3, 129.1, 128.1, 113.7, 73.9, 72.7, 60.5, 55.2, 33.9, 18.1, 14.3, 12.6.

<sup>d</sup> Werte in den Klammern sind für das 2. Stereoisomer

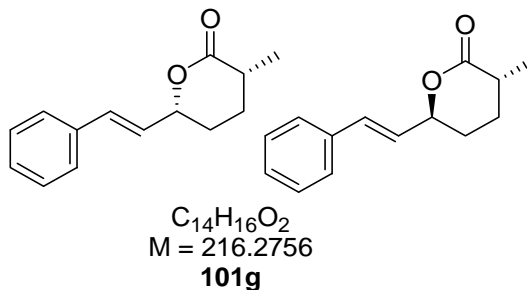
### Allgemeiner Vorschrift zur NHC-katalysierten Lactonisierung

Diese Reaktion wird in einem abgeschlossenen Glasgefäß ohne Druckausgleich durchgeführt. Das Azoliumsalz (10 mol%) wird in Toluol (2 mL) suspendiert und für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird der Aldehyd (1.0 eq) in Toluol (1 mL) zugegeben und weitere fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Ethanol (3.0 eq) wird addiert, bevor DBU (10 mol%) zu dem Gemisch gegeben wird. Nach 16 Stunden Rühren bei 90 °C wird die Reaktion auf Raumtemperatur gekühlt und mit MTBE (2 mL) verdünnt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden alle Rohprodukte durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 8:1) gereinigt.

### 3-Methyl-6-phenyl-tetrahydropyran-2-on (101a)



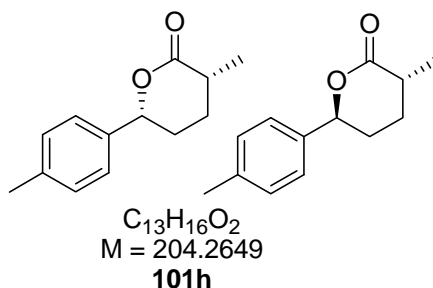
Das Produktgemisch *syn/anti-101a* (89%, *syn/anti* 2:1.4) wird als weißer Feststoff erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.31 (m,  $10\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 5.38-5.33 (m,  $2\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 2.79-2.71 (m,  $1\text{H}_{\text{syn}}$ ), 2.62-2.53 (m,  $1\text{H}_{\text{anti}}$ ), 2.22-2.14 (m,  $3\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 2.04-1.91 (m,  $3\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 1.79-1.57 (m,  $2\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 1.37 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $3\text{H}_{\text{anti}}$ ), 1.30 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $3\text{H}_{\text{syn}}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) *syn Diastereomer*:  $\delta$  175.7, 139.5, 128.2, 125.8, 79.4, 36.1, 33.6, 29.6, 25.6, 16.3; *anti Diastereomer*:  $\delta$  174.0, 140.1, 128.6, 125.6, 82.8, 36.1, 31.6, 28.6, 25.6, 17.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{12}H_{14}O_2\text{Na}$ : 213.0886, gefunden: 213.0888.

**3-Methyl-6-styryl-tetrahydropyran-2-on (101g)**

Das Produktgemisch *syn/anti-101g* (82%, *syn/anti* 2:1) wird als weißer Feststoff erhalten:

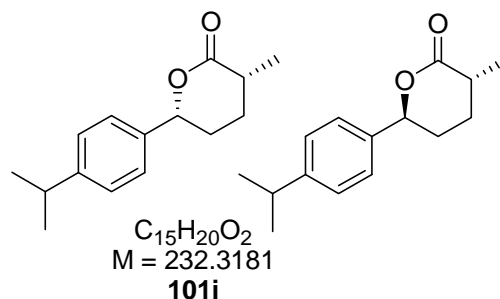
***syn-Diastereomer***:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.25 (m, 5H), 6.67 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 15.9, 5.9$  Hz, 1H), 5.03-4.98 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 1H), 1.27 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.4, 136.0, 132.1, 128.7, 128.1, 126.8, 126.6, 78.3, 33.7, 27.5, 25.5, 16.4.

***anti-Diastereomer***:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.27 (m, 5H), 6.67 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J = 15.9, 6.1$  Hz, 1H), 5.99-4.95 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.34 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9, 136.0, 131.8, 128.6, 128.1, 127.4, 126.6, 81.5, 35.9, 29.5, 28.2, 17.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{14}H_{16}O_2$ : 216.1150, gefunden: 216.1151.

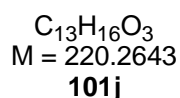
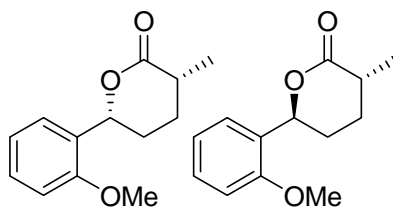
**3-Methyl-6-*p*-tolyl-tetrahydropyran-2-on (101h)**

Das Produktgemisch *syn/anti-101h* (72%, *syn/anti* 2:1) wird als weißer Feststoff erhalten:

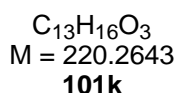
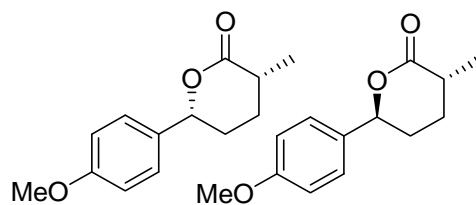
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25-7.17 (m,  $8H_{syn/anti}$ ), 5.34-5.29 (m,  $2H_{syn/anti}$ ), 2.79-2.69 (m,  $1H_{syn}$ ), 2.59-2.53 (m,  $1H_{anti}$ ), 2.40-2.31 (m,  $2H_{syn/anti}$ ), 2.35 (s,  $6H_{syn/anti}$ ), 2.21-2.11 (m,  $4H_{syn/anti}$ ), 1.99-1.87 (m,  $2H_{syn/anti}$ ), 1.36 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $3H_{anti}$ ), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $3H_{syn}$ );  
 **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ) *syn diastereomer*:  $\delta$  175.8, 138.0, 136.5, 129.2, 125.8, 79.4, 33.42, 31.5, 29.6, 25.6, 16.3; *anti diastereomer*  $\delta$  174.1, 138.0, 137.2, 129.2, 125.6, 82.8, 36.0, 31.5, 28.6, 21.1, 17.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{13}H_{16}O_2$ : 204.1150, gefunden: 204.1149.

**6-(4-Isopropyl-phenyl)-3-methyl-tetrahydropyran-2-on (101i)**

Das Produktgemisch *syn/anti-101i* (78%, *syn/anti* 2:1.4) wird als weißer Feststoff erhalten:  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.29-7.22 (m, 8H<sub>*syn/anti*</sub>), 5.35-5.30 (m, 2H<sub>*syn/anti*</sub>), 2.99-2.87 (m, 2H<sub>*syn/anti*</sub>), 2.78-2.73 (m, 1H<sub>*syn*</sub>), 2.59-2.52 (m, 1H<sub>*anti*</sub>), 2.20-2.09 (m, 3H<sub>*syn/anti*</sub>), 2.01-1.88 (m, 3H<sub>*syn/anti*</sub>), 1.77-1.57 (m, 2H<sub>*syn/anti*</sub>), 1.36 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H<sub>*anti*</sub>), 1.2 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H<sub>*syn*</sub>), 1.26 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H<sub>*anti*</sub>), 1.24 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H<sub>*syn*</sub>);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ) *syn Diastereomer*  $\delta$  175.8, 141.2, 136.8, 127.5, 126.6, 125.9, 122.6, 79.4, 36.0, 31.3, 28.7, 25.6, 16.3; *anti Diastereomer*  $\delta$  174.0, 141.2, 137.4, 127.0, 126.6, 125.7, 122.6, 82.8, 36.0, 33.4, 29.4, 25.6, 17.5; LC-MS (ESI) berechnet für  $C_{15}H_{20}O_2$ : 232.1463, gefunden: 232.1465.

**6-(2-Methoxy-phenyl)-3-methyltetrahydro-pyran-2-on (101j)**

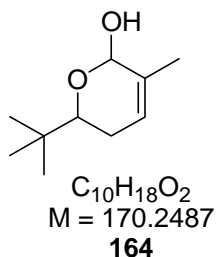
Das Produktgemisch *syn/anti-101j* (75%, *syn/anti* 2:1) wird als weißer Feststoff erhalten: **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.28 (m, 4H<sub>*syn/anti*</sub>), 7.02-6.87 (m, 4H<sub>*syn/anti*</sub>), 5.74-5.66 (m, 2H<sub>*syn/anti*</sub>), 3.83 (s, 6H<sub>*syn/anti*</sub>), 2.82-2.75 (m, 1H<sub>*syn*</sub>), 2.62-2.56 (m, 1H<sub>*anti*</sub>), 2.27-2.04 (3H<sub>*syn/anti*</sub>), 1.88-1.72 (m, 3H<sub>*syn/anti*</sub>), 1.61-1.53 (m, 2H<sub>*syn/anti*</sub>), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H<sub>*anti*</sub>), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H<sub>*syn*</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) *syn Diastereomer* δ 176.2, 155.8, 128.9, 126.6, 120.8, 110.2, 74.4, 55.3, 33.6, 30.1, 28.2, 25.7, 16.3; *anti Diastereomer* δ 174.7, 155.5, 129.0, 126.4, 120.7, 110.4, 78.4, 55.4, 36.4, 30.1, 28.7, 25.7, 17.6; **LC-MS (ESI)** berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>: 220.1099, gefunden: 220.1099.

**6-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-tetrahydropyran-2-on (101k)**

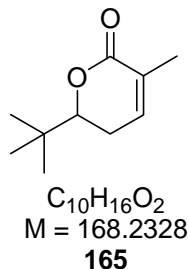
Das Produktgemisch *syn/anti-101k* (80%, *syn/anti* 2:1.2) wird als weißer Feststoff erhalten:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.26 (m,  $4\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 6.91-6.88 (m,  $4\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 5.32-5.28 (m,  $2\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 3.81 (s,  $6\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 2.78-2.71 (m,  $1\text{H}_{\text{syn}}$ ), 2.59-2.53 (m,  $1\text{H}_{\text{anti}}$ ), 2.17-2.10 (m,  $3\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 2.01-1.93 (m,  $3\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 1.77-1.56 (m,  $2\text{H}_{\text{syn/anti}}$ ), 1.36 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $3\text{H}_{\text{anti}}$ ), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $3\text{H}_{\text{syn}}$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) *syn diastereomer*  $\delta$  175.8, 159.5, 131.5, 127.3, 113.9, 79.2, 55.3, 33.3, 31.4, 29.4, 16.3. *anti diastereomer*  $\delta$  174.0, 159.5, 132.2, 127.1, 113.9, 82.7, 55.3, 36.0, 31.4, 28.7, 17.4; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : 220.1099, gefunden: 220.1098.

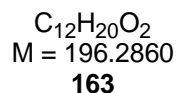
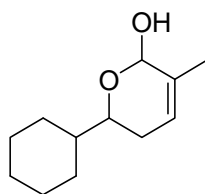


**6-tert-Butyl-3-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ol (164)**

Die Reaktion wird in einem abgeschlossenen Glasgefäß ohne Druckausgleich durchgeführt. Trimethylthiazoliumiodid **136** (73.98 mg, 0.29 mmol) wird in Toluol (1 mL) suspendiert und für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung des Aldehyds **100d** (100 mg, 0.59 mmol) in Toluol (1 mL) wird zu der Suspension addiert und für weitere fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird Diazabicycloundecen (44  $\mu$ L, 0.29 mmol) addiert um die Reaktion zu starten. Das Reaktionsgemisch wird für 16 Stunden bei 90 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur, wird mit MTBE (2 mL) verdünnt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung des Produkts durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4:1) wird das Dihydropyranol **164** (78.32 mg, 0.45 mmol, 77%) als gelbes Öl erhalten:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.66 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 11.4, 3.4$  Hz, 1H), 2.46 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.74 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 0.92 (s, 9H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.8, 123.5, 92.7, 73.6, 33.1, 25.8, 25.3, 18.9; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ : 193.1204, gefunden: 193.1201.

**6-tert-Butyl-3-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (165)**

Zu einer Lösung des Dihydropyranols **164** (14.7 mg, 0.09 mmol) in Dichlormethan (2.5 mL) wird Braunstein (150 mg, 11.73 mmol) gegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1) gereinigt. Dihydropyranon **165** (13.7 mg, 0.81 mmol, 95%) wird als weißer Feststoff erhalten:  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.67 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 11.4, 3.6$  Hz, 1H), 2.46 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.74 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 0.94 (s, 9H);  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  132.2, 123.5, 92.5, 73.5, 33.6, 26.0, 25.2, 19.6; **LC-MS (ESI)** berechnet für  $C_{10}H_{16}O_2Na$ : 191.1048, gefunden: 191.1051.

**6-Cyclohexyl-3-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ol 163**

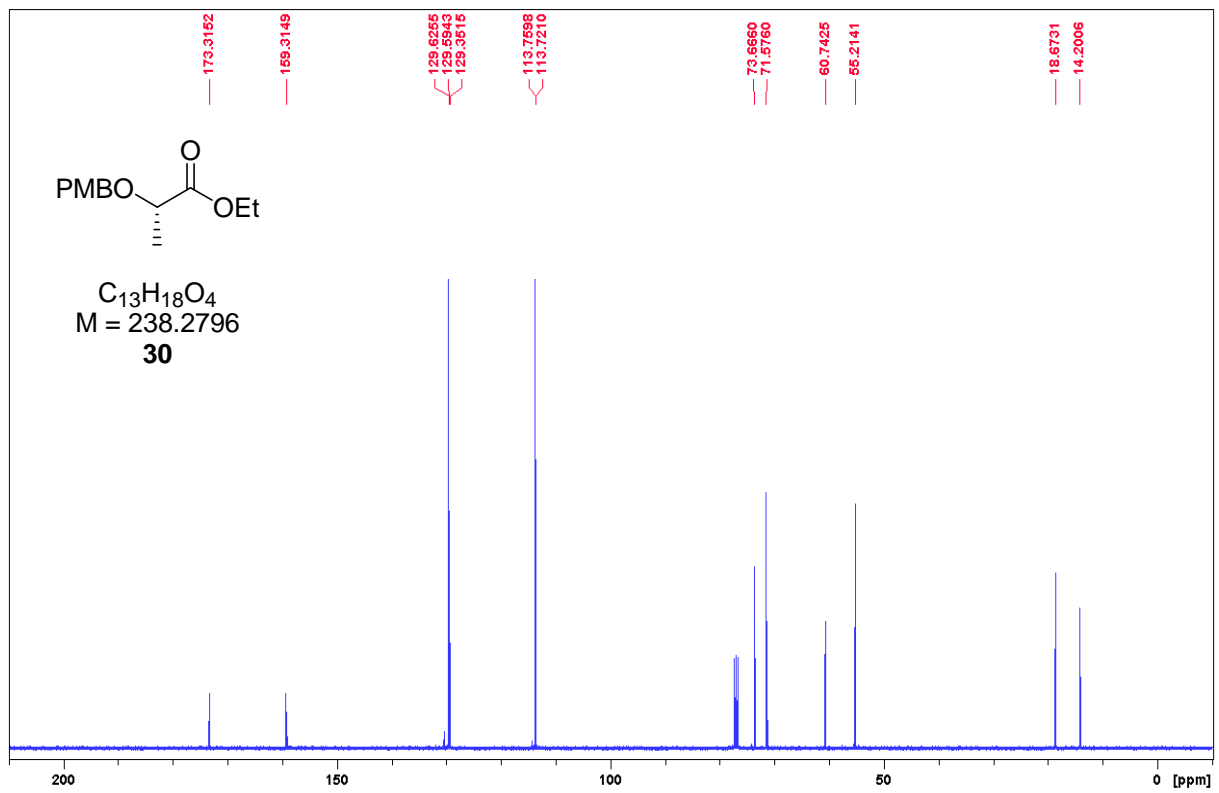
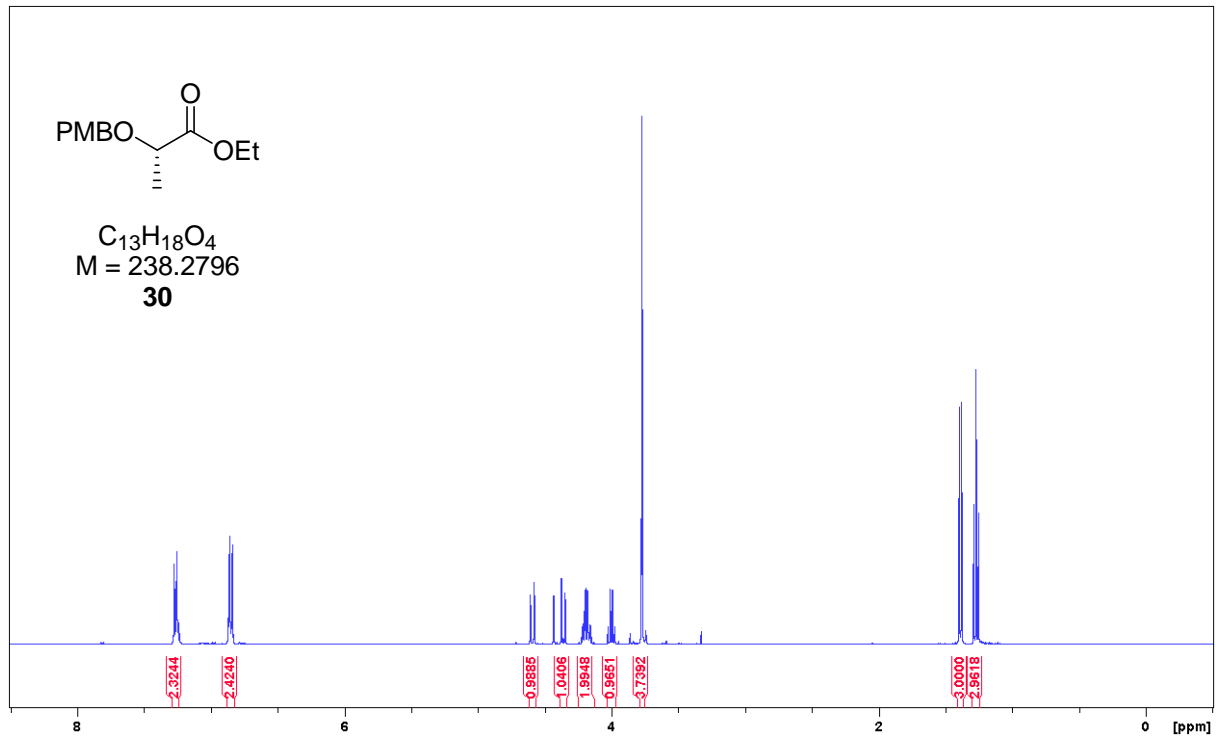
In einem Glasgefäß ohne Druckausgleich wird Triazoliumsalz **134** (119.69 mg, 0.25 mmol) in Dichlormethan (1 mL) gelöst und für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung des Aldehyds **100b** (100 mg, 0.51 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wird zu der Reaktionslösung gegeben und für weitere fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird KO<sup>t</sup>Bu (28.6 mg, 0.25 mmol) addiert um die Reaktion zu starten. Das Gemisch wird für 16 Stunden bei 90 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit MTBE (2 mL) verdünnt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung des Produkts durch Säulenchromatographie wird Dihydropyranol **163** (87 mg, 0.44 mmol, 87%) als gelbes Öl erhalten: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.66-5.65 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.68-3.62(m, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.76-1.66 (m, 6H), 1.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 6H), 1.08.-1.01 (m, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.9, 123.3, 92.5, 70.5, 42.1, 29.1, 28.4, 27.9, 26.6, 26.1, 25.9, 18.9; LC-MS (ESI) berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na: 219.1361, gefunden: 219.1359.

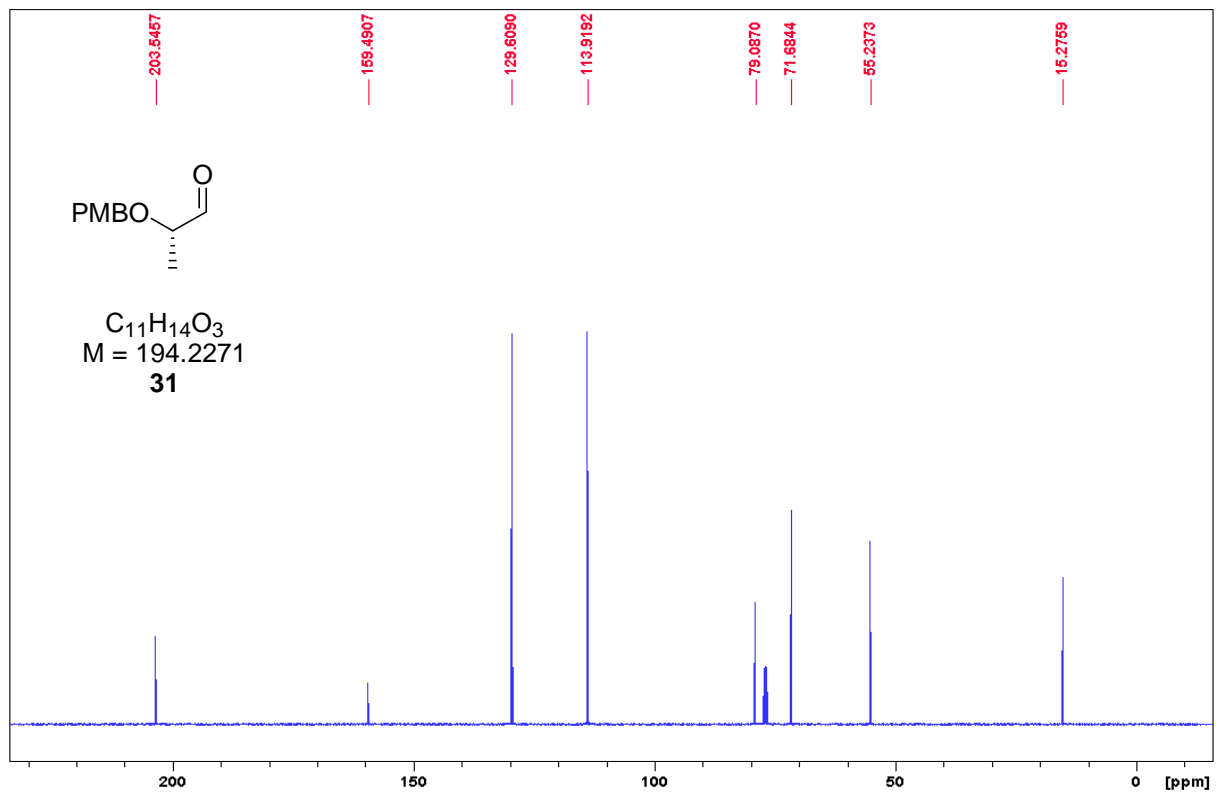
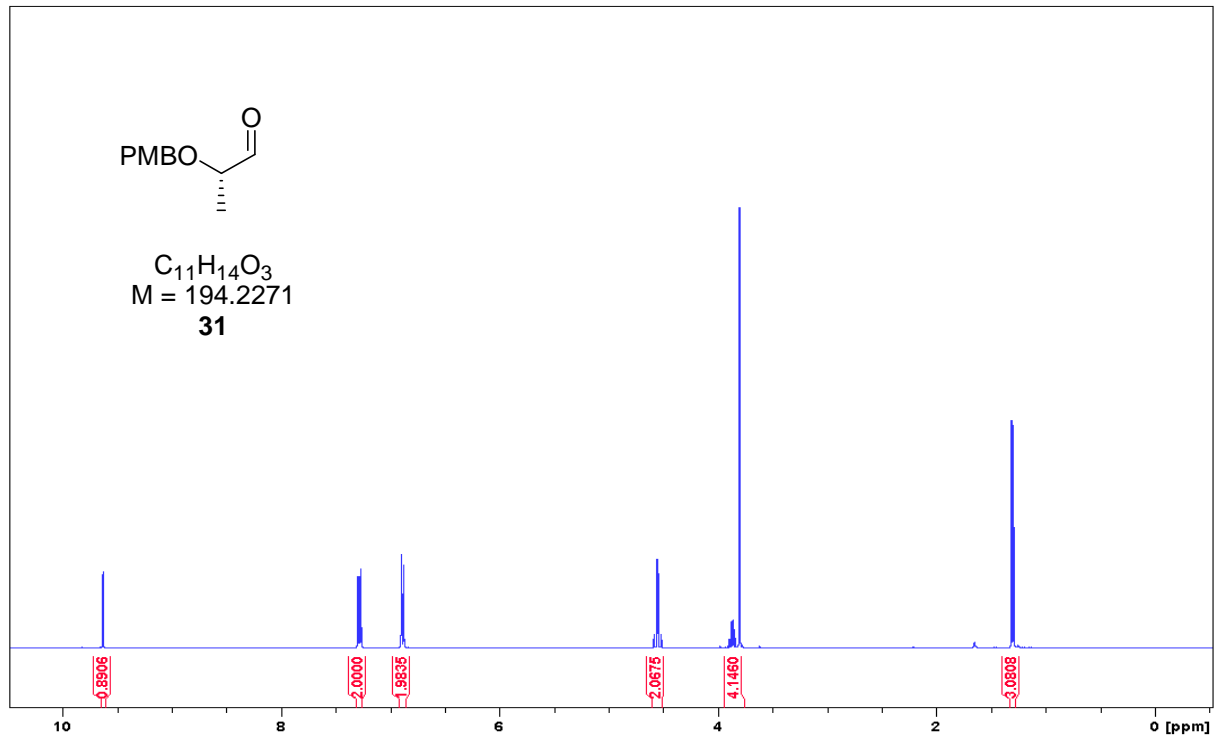


## 9 Literaturverzeichnis

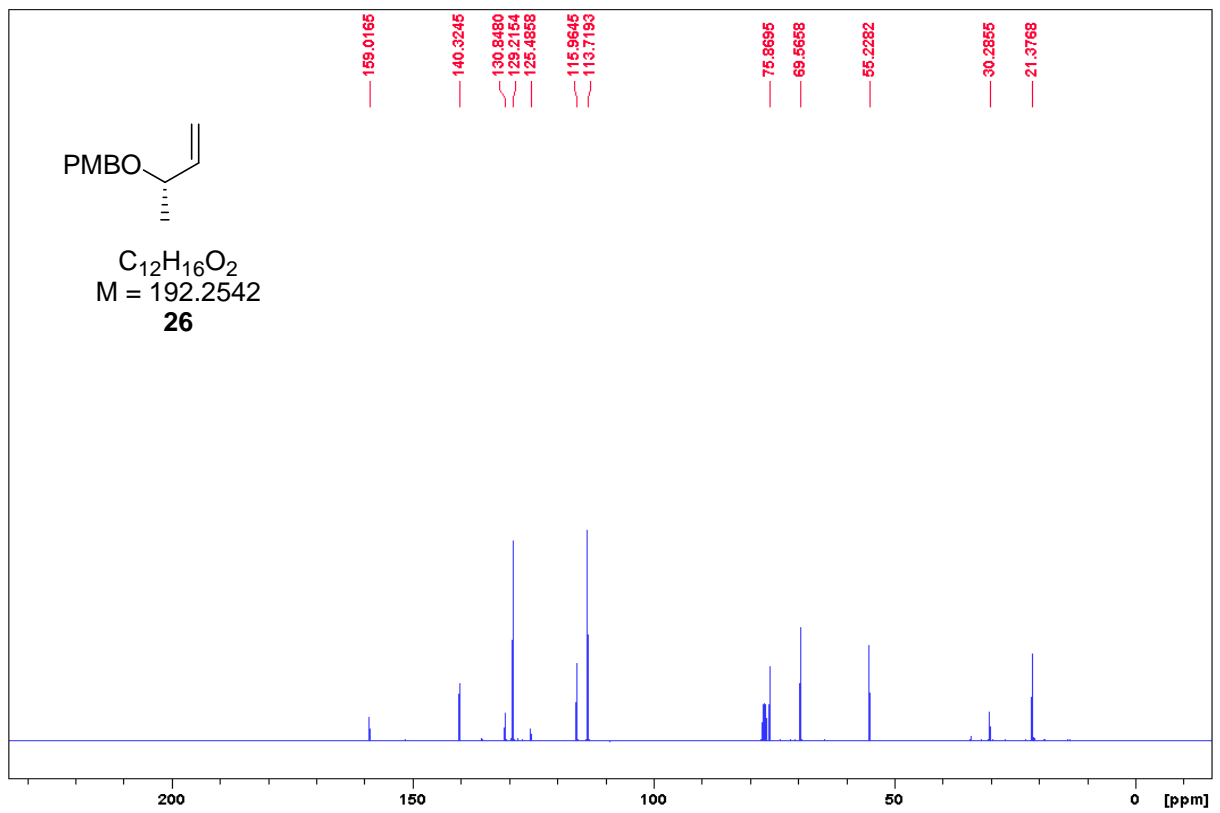
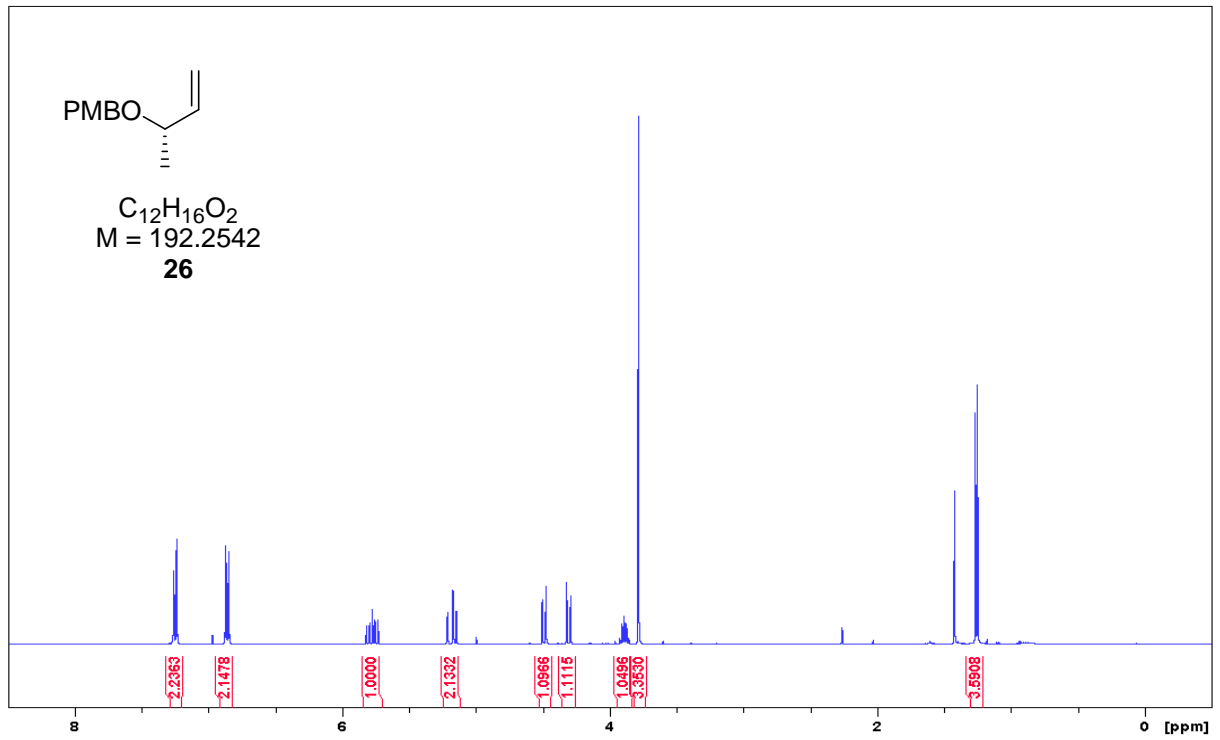
- <sup>1</sup> a) L. J. M. Carvalho, M. F. Ferreira-da-Cruz, C. T. Daniel-Ribeiro, M. Pelajo-Machado, H. L. Lenzi, *Malaria Journal* **2007**, *6*, 59; b) WHO, *Malaria Report* **2009**.
- <sup>2</sup> L. J. M. Carvalho, C. T. Daniel-Ribeiro, H. Goto, *Scand. J. Immun.* **2002**, *56*, 327.
- <sup>3</sup> a) E. A. Winzeler, *Nature* **2008**, 751; b) K. Matuschewski, *Cellular Microbiology*, **2006** *8*, 1547.
- <sup>4</sup> S. Vangapandu, M. Jain, K. Kaur, P. Patil, S. R. Patel, R. Jain, *Medicinal Research Reviews* **2007**, *27*, 65.
- <sup>5</sup> a) W. Dawid, *Microbiology Reviews* **2007**, *24*, 403; b) J. E. Berleman, J. R. Kirby, *Microbiology Reviews* **2009**, *33*, 942; c) A. Limberg, D. Schinzer, *Magdeburger Wissenschaftsjournal* **2000**, *1*, 23.
- <sup>6</sup> a) S. D. Doß, *Dissertation* **2007**, Universität Gießen.
- <sup>7</sup> K. Gerth, H. Steinmetz, G. Höfle, R. Jansen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 600.
- <sup>8</sup> N. Rahn, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 597.
- <sup>9</sup> a) A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687; b) A. Ianni, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2006**, 2103; c) V. K. Agarwal, J. R. Fulton, C. G. Sheldon, J. de Vicente, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034.
- <sup>10</sup> C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031.
- <sup>11</sup> a) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769; b) K. P. Chary, M. Quitschalle, A. Burzloff, C. Kasper, T. Scheper, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129; c) W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *41*, 4405.
- <sup>12</sup> a) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939; b) A. Belyaev, X. Zhang, K. Augustyns, A.-M. Lambeir, I. de Meester, I. Vedernikova, S. Scharpé, A. Haemers, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1041; c) S. R. Landauer, H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2224-2234
- <sup>13</sup> B. K. Wilk, *Syn. Comm.* **1993**, *23*, 2481.
- <sup>14</sup> N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) S. A. Frank, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4316; c) . A. Frank, H. Chen, R. K. Kunz, M. J. Schnaderbeck, W. R. Roush, *Organic Letters* **2000**, *17*, 2691; d) J. Uenishi, J.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756.
- <sup>15</sup> S. Bonazzi, S. Güttinger, I. Zemp, U. Kutay, K. Gademann, *Angew. Chem. Int. ed.* **2007**, *46*, 8707.
- <sup>16</sup> W. R. Roush, Bradley B. Brown, *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 7309.
- <sup>17</sup> G., Pattenden, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1984.
- <sup>18</sup> D. A. Evans, S. J. Miller, M. D. Ennis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 471.
- <sup>19</sup> S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1269.
- <sup>20</sup> G. Hahn, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135.
- <sup>21</sup> M. J. Spitulnik, *Synthesis* **1985**, *3*, 299.
- <sup>22</sup> a) M. R. Leanna, M. J. Martinelli, D. L. Varie, T. J. Kress, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3935; b) D. Yang, G.-Sheng Jiao, Y. Chung Yip, M.-Kin Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1635.

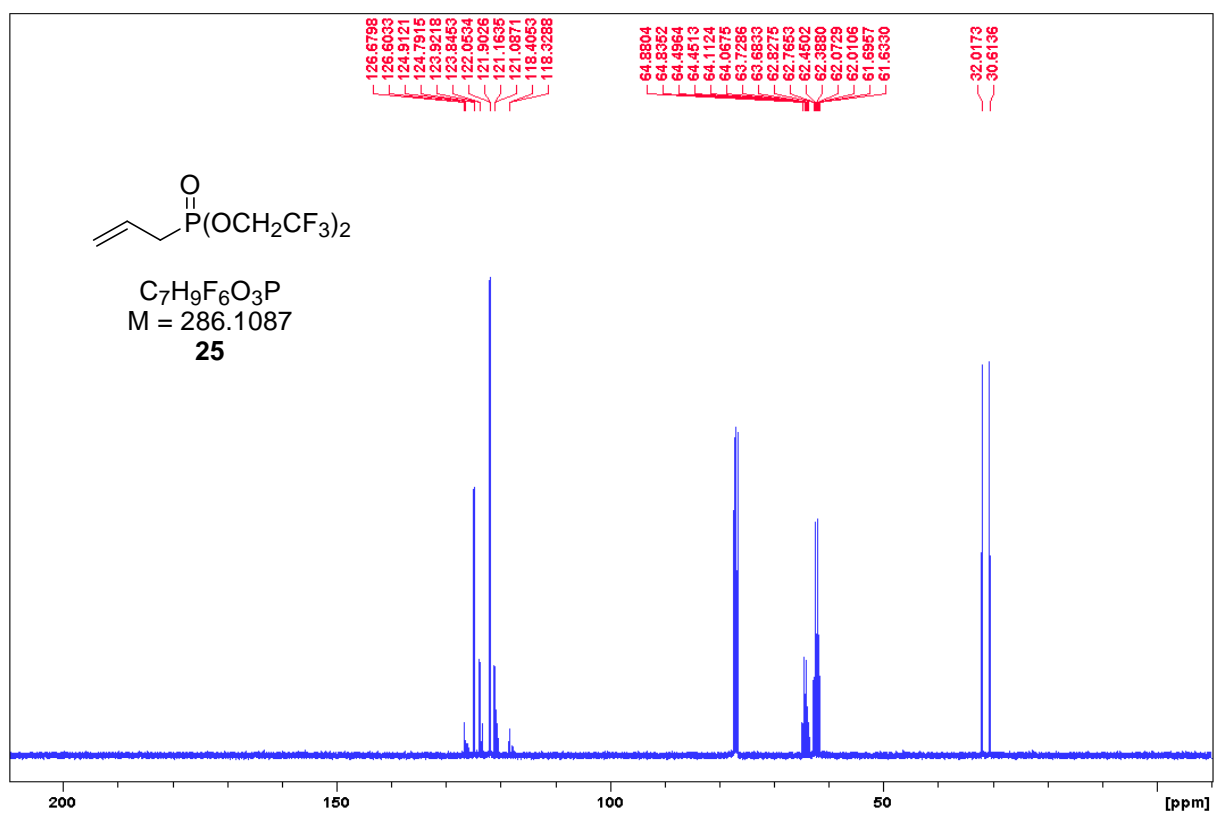
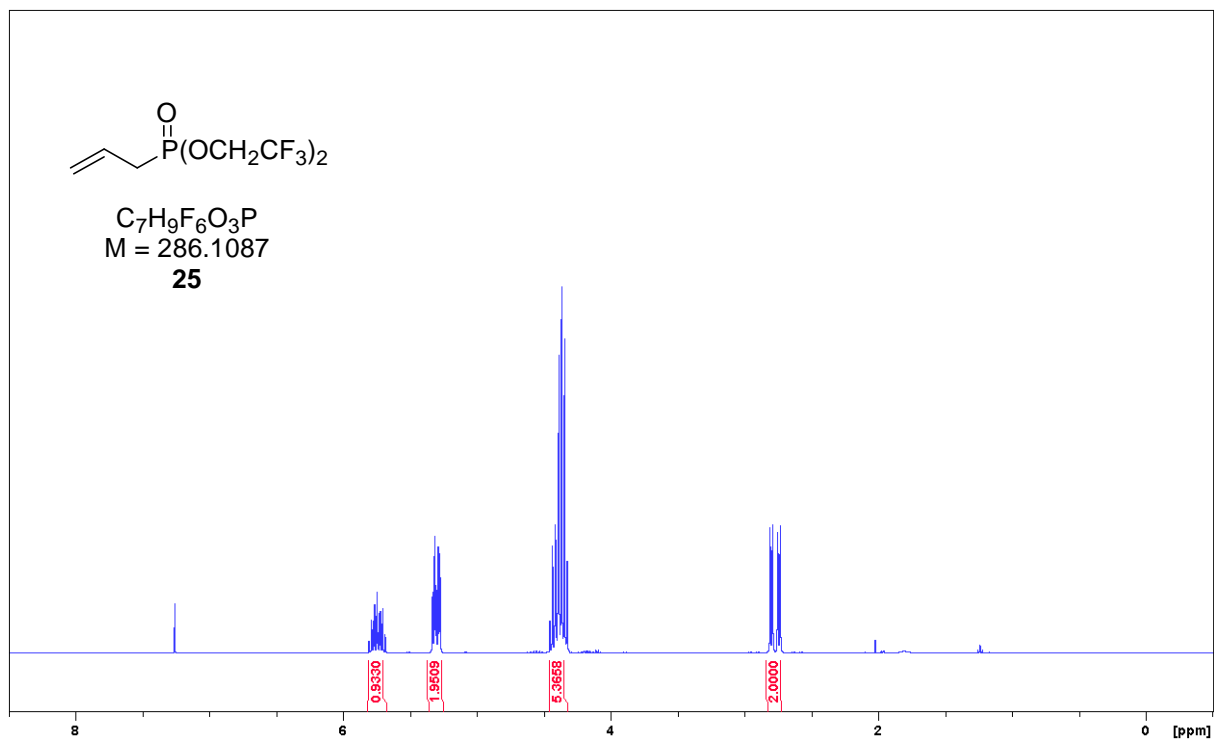
- <sup>23</sup> J. Held, Universität Tübingen, Persönliche Mitteilung.
- <sup>24</sup> F. Sasse, HZI, Persönliche Mitteilung.
- <sup>25</sup> K. Mtisuhashi, R. Ito, T. Arai, A. Yanagisawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1721.
- <sup>26</sup> N. Krause, S. Ebert, A. Haubrich, *Liebigs Ann.* **1997**, 2409.
- <sup>27</sup> a) L. Duhamel, J. C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, *II*, 75; b) C. Fehr, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2726; c) L. Duhamel, P. Duhamel, J. C. Plaquevent, *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 3653.
- <sup>28</sup> a) H. E. Zimmermann, A. Ignatchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12992; b) H. E. Zimmermann, J. Chieng, *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 873.
- <sup>29</sup> R. Henze, L. Duhamel, M.-C. Lasne; *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 3363.
- <sup>30</sup> K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2276.
- <sup>31</sup> C. Noll, *Dissertation* **2009**, Leibniz Universität Hannover.
- <sup>32</sup> a) W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291; b) D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677; c) P. Chiu, Z. Li, K. C. M. Fung, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 455; d) G. E. Keck, D. S. Welch, P. K. Vivian, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3637.
- <sup>33</sup> S. M. Ali, G. I. Georg, *Tetrahedron Letters.* **1997**, *38*, 1703.
- <sup>34</sup> Ian Paterson, Julian D. Smith, Richard A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9413.
- <sup>35</sup> K. Krohn, K. Tolkiehn, V. Lehne, H. W. Schmalke, H.-F. Grützmacher, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1311.
- <sup>36</sup> J.-H. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 665.
- <sup>37</sup> D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
- <sup>38</sup> a) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691; b) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
- <sup>39</sup> D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.
- <sup>40</sup> a) S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873; b) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370.
- <sup>41</sup> C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205.
- <sup>42</sup> a) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691; b) M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131.
- <sup>43</sup> a) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691; b) a) V. Nair, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8964.
- <sup>44</sup> a) K. Zeitler, C. Rose, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1759; b) D. Enders, K. Breuer, U. Kallfass, T. Balensiefer, *Synthesis* **2003**, *8*, 1292.
- <sup>45</sup> B. Bostai, Z. Nova'k, At. C. Be'nyei and A. Kotschy *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3439.
- <sup>46</sup> Y.-T. Chen, F. Jordan *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5029.
- <sup>47</sup> M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis et al, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5725.
- <sup>48</sup> a) K. Zeitler, C. A. Rose, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1759; b) Y. Li, Z.-A. Zhao, S.-Li. You, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1885; c) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 984; d) S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873.
- <sup>49</sup> B. E. Maki, E. V. Patterson, C. J. Cramer, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3942.
- <sup>50</sup> S. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276.

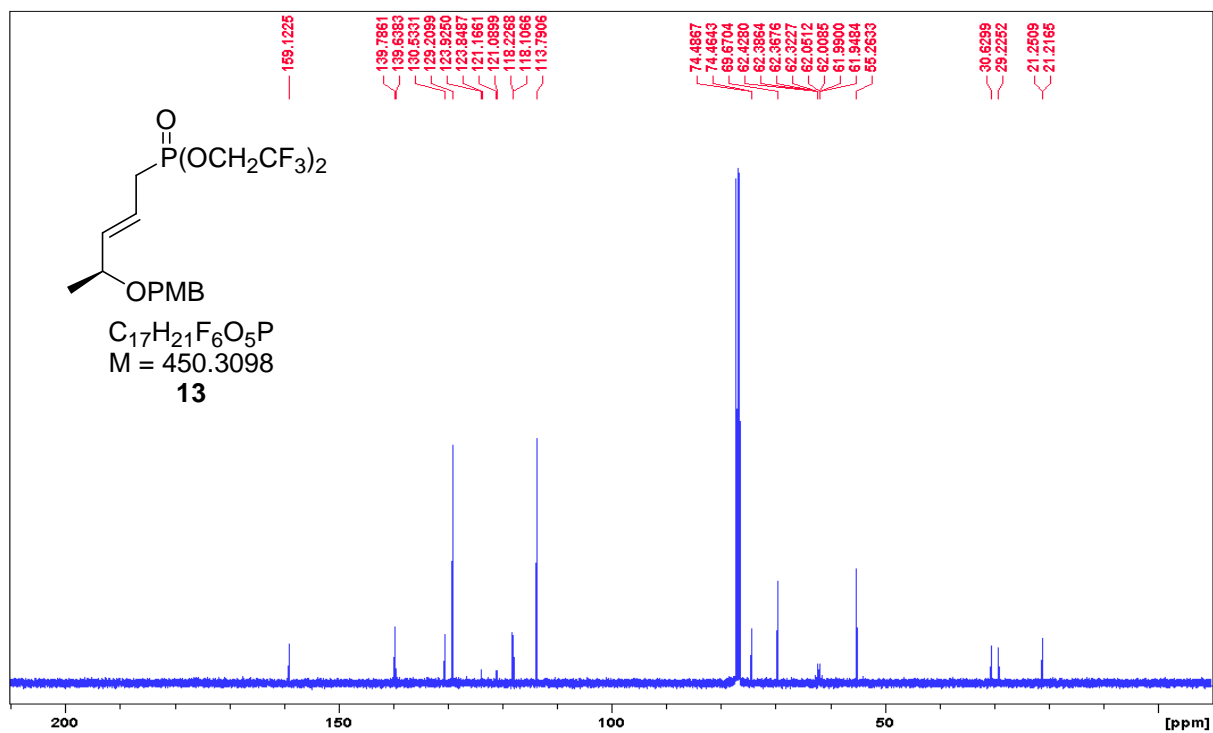
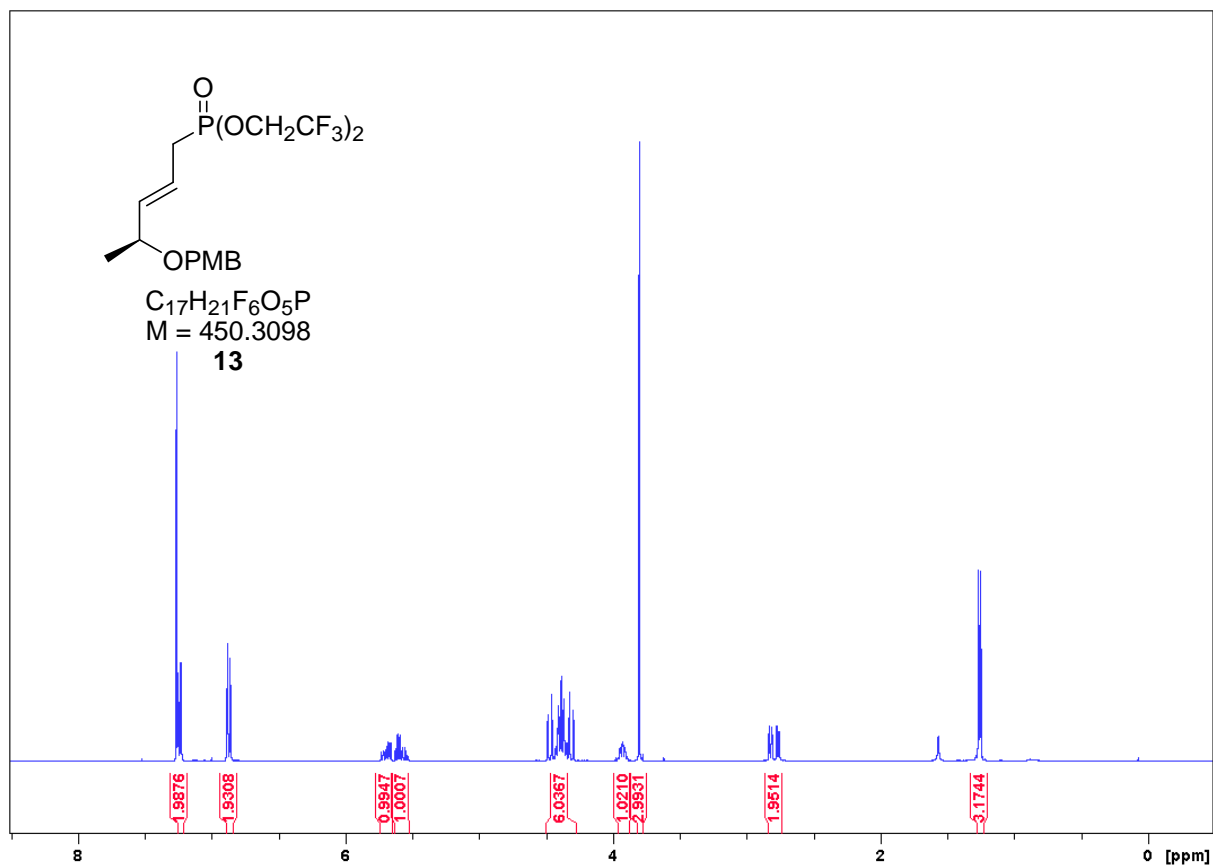


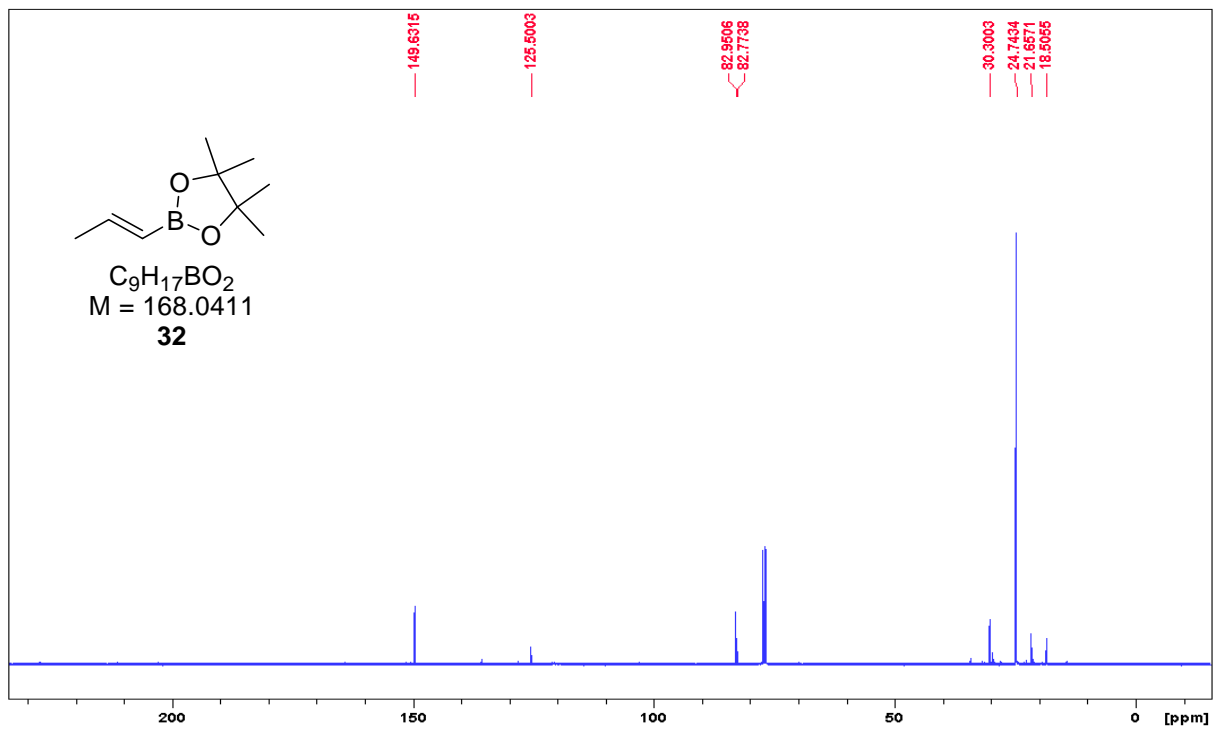
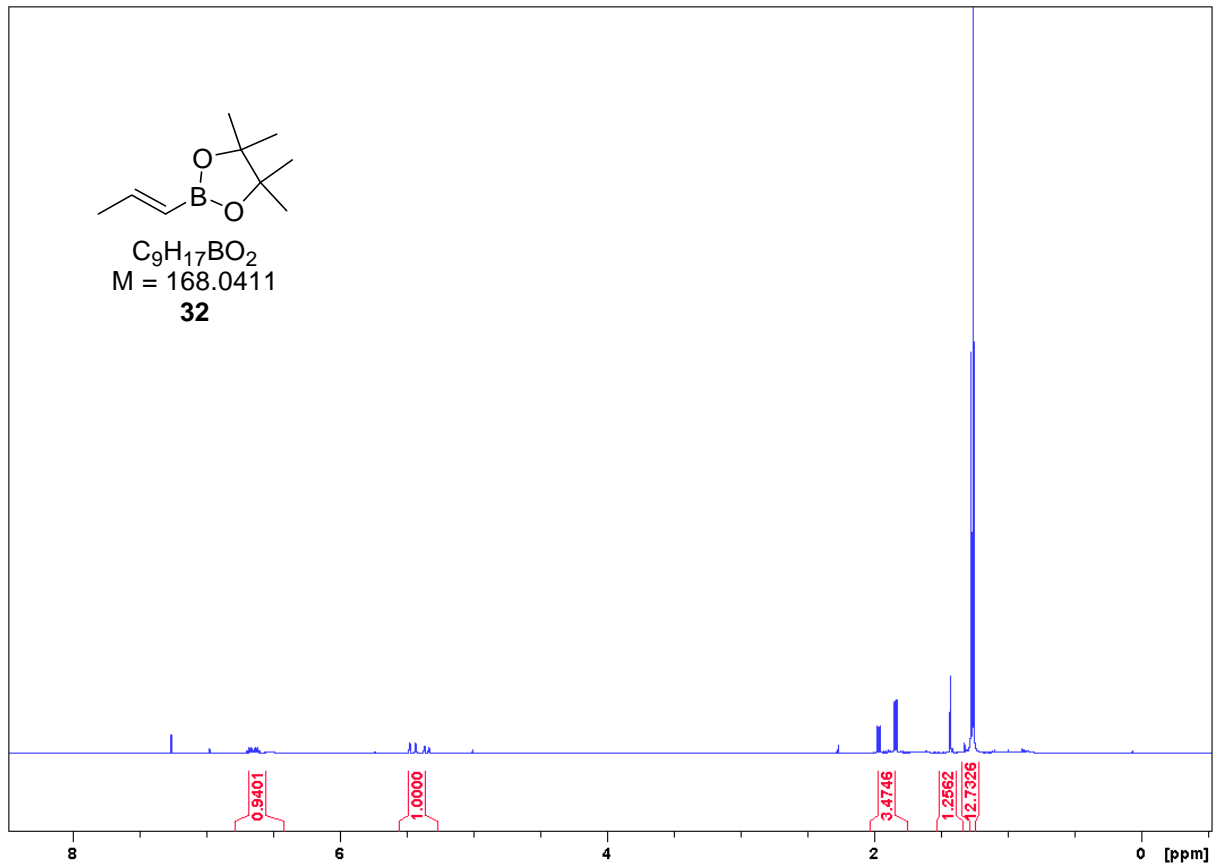


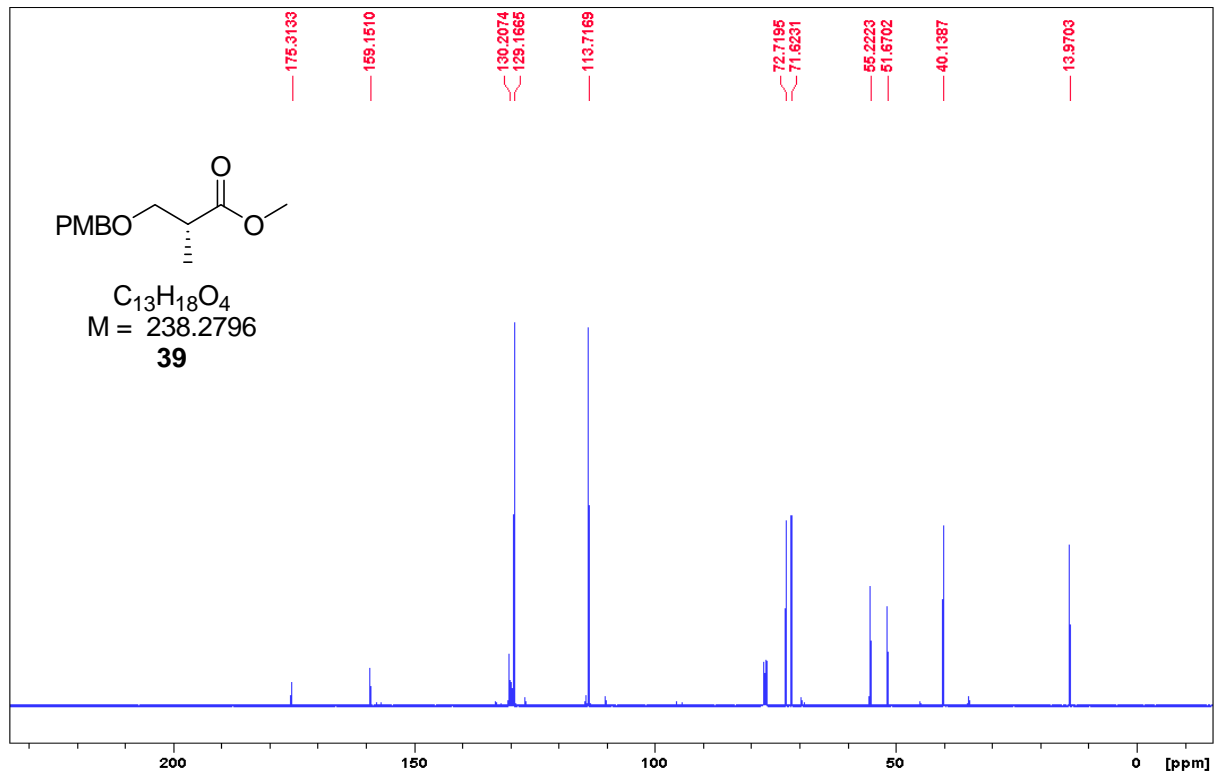
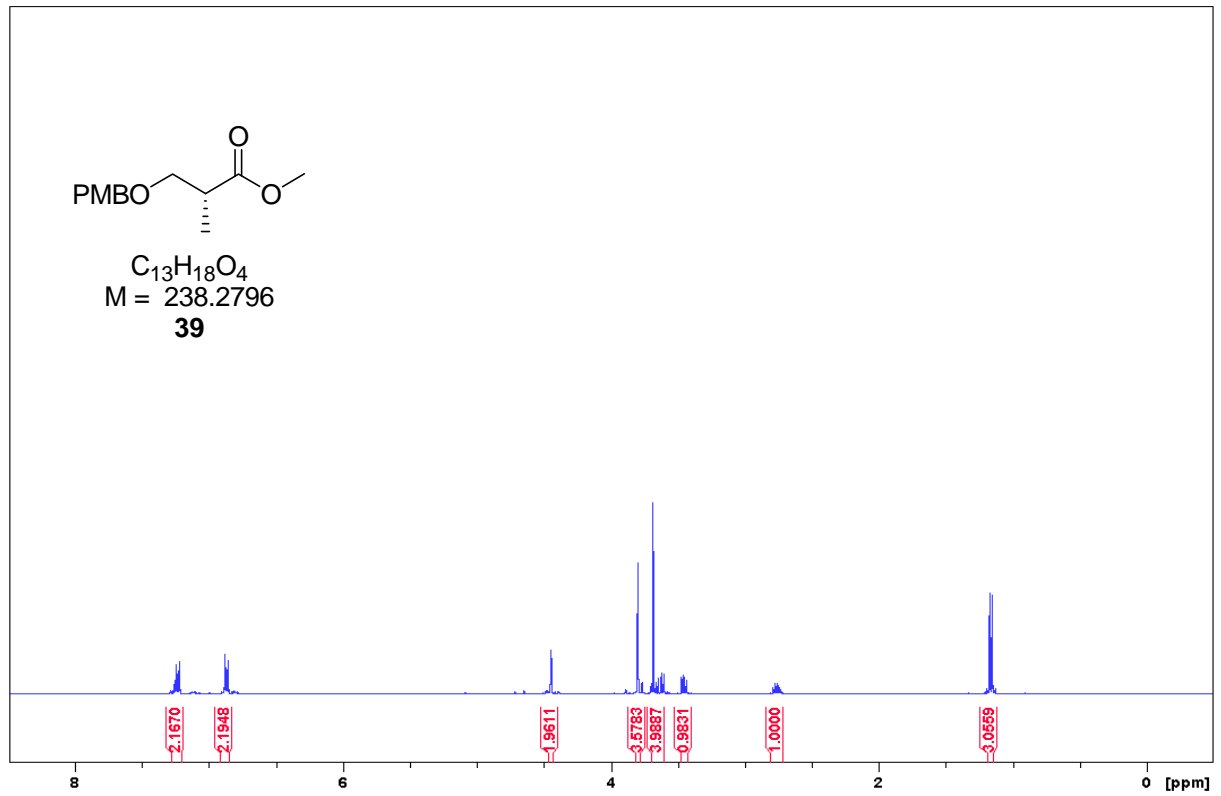


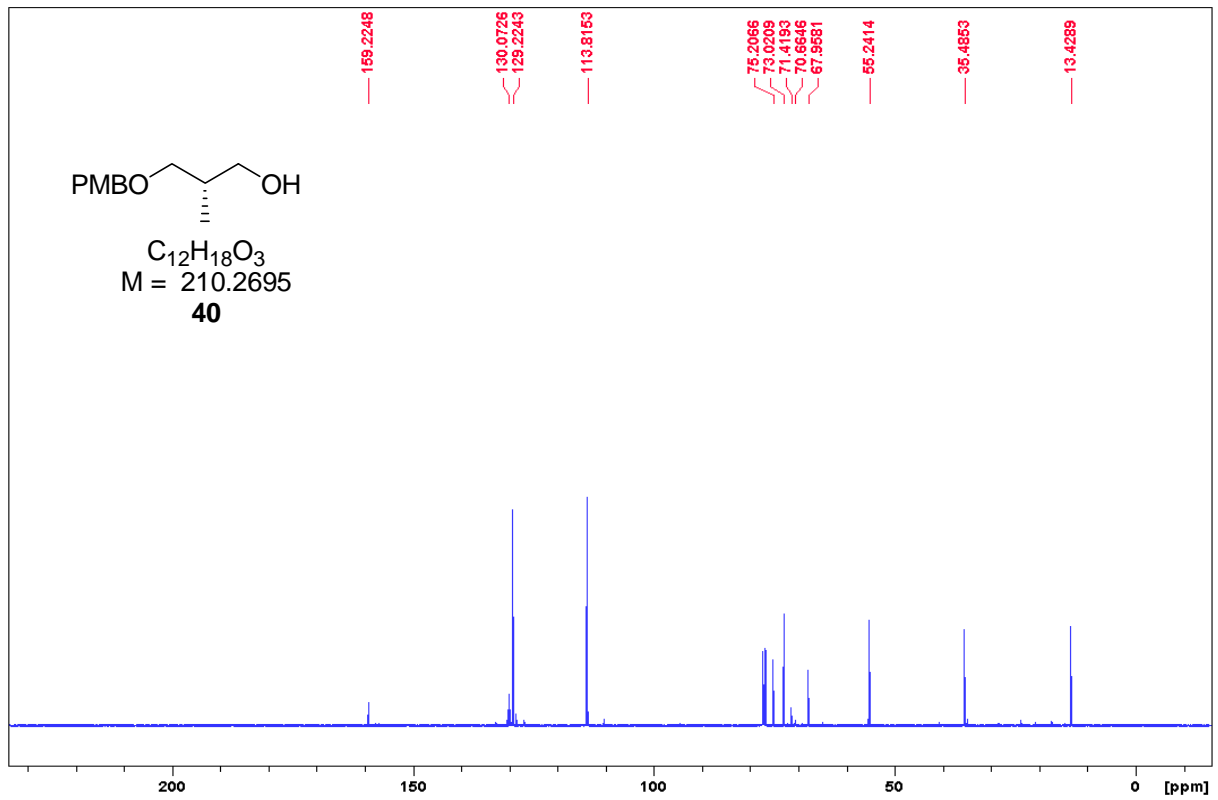
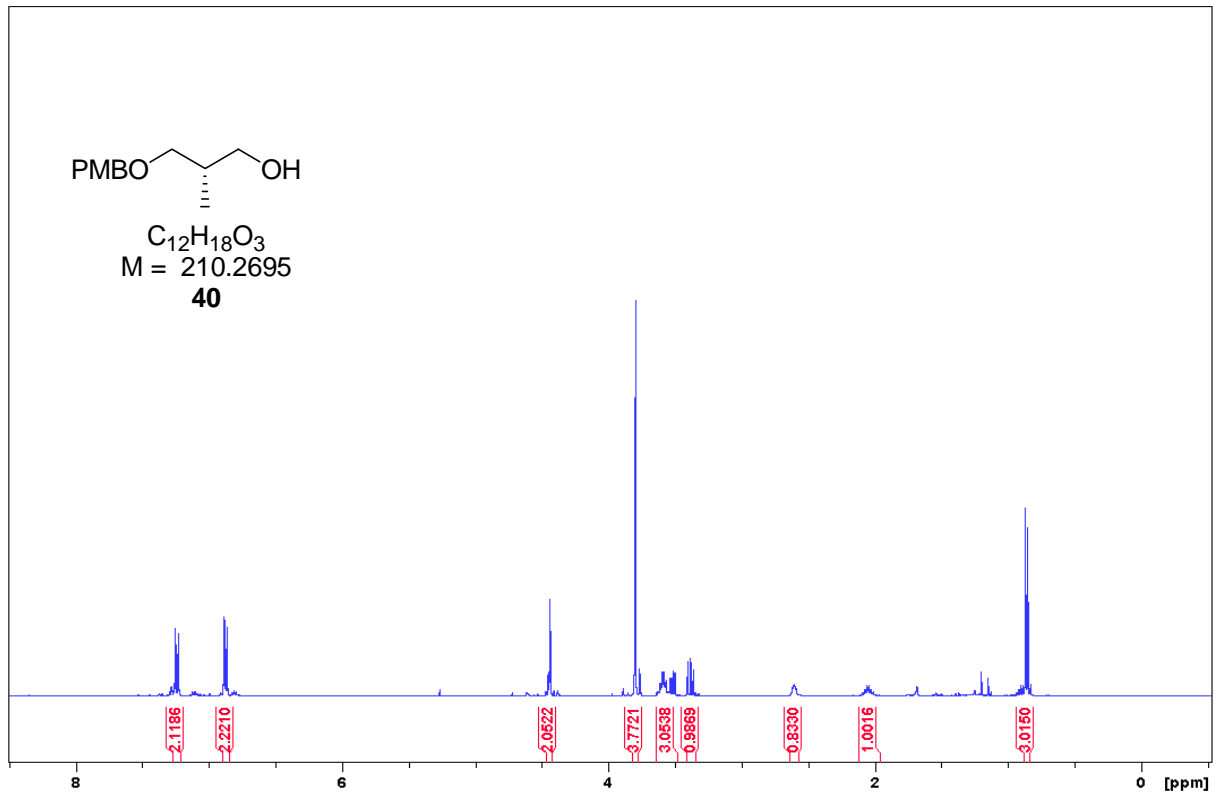


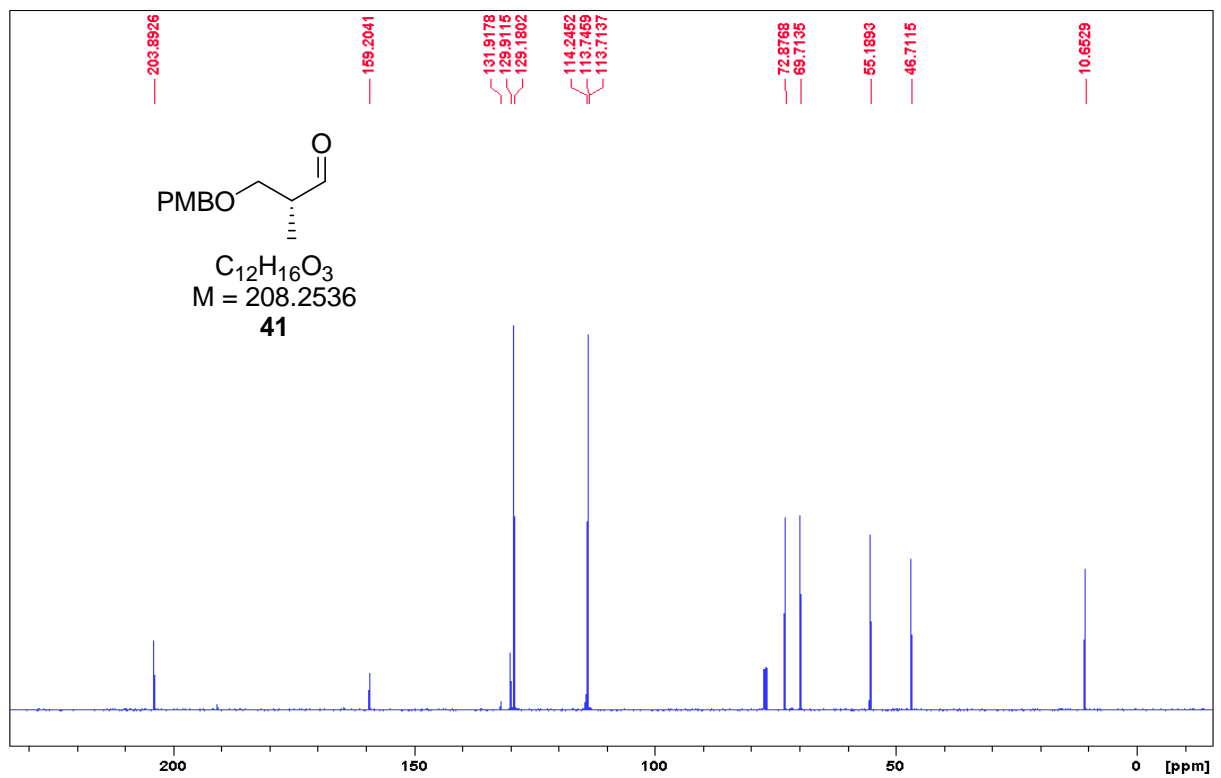
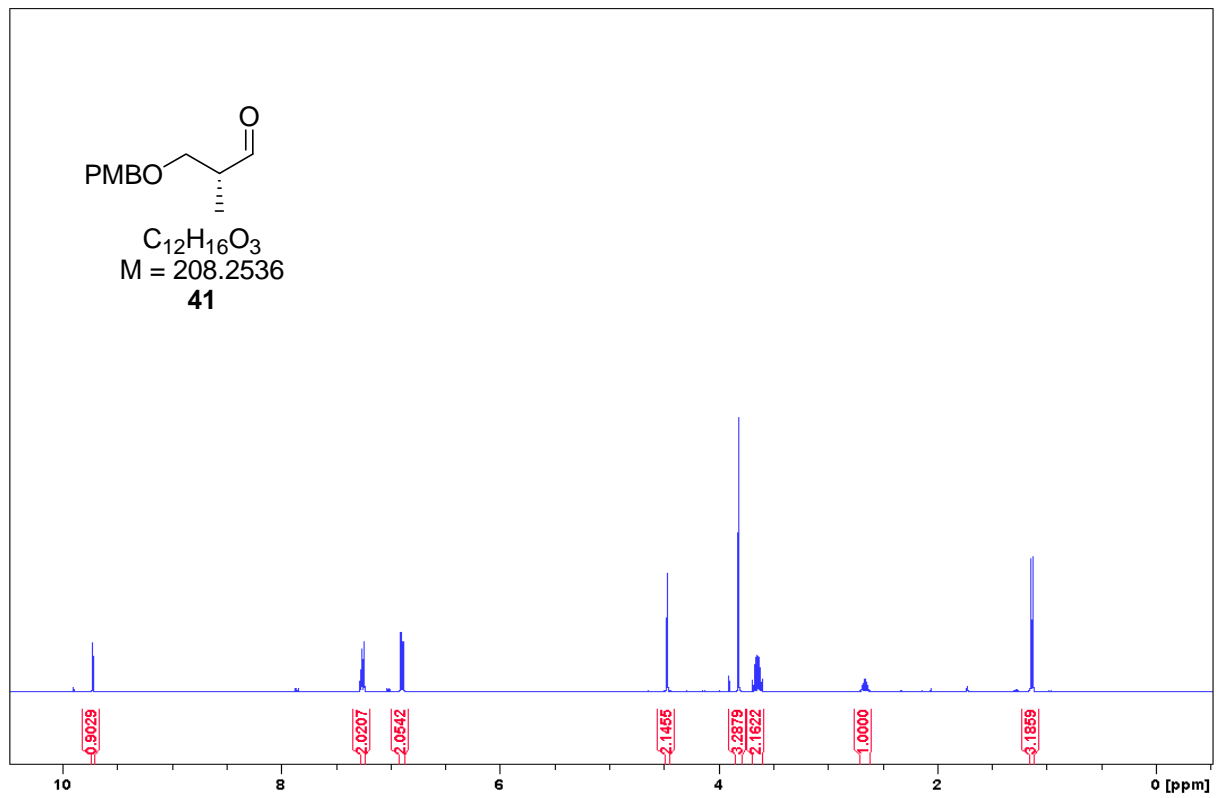


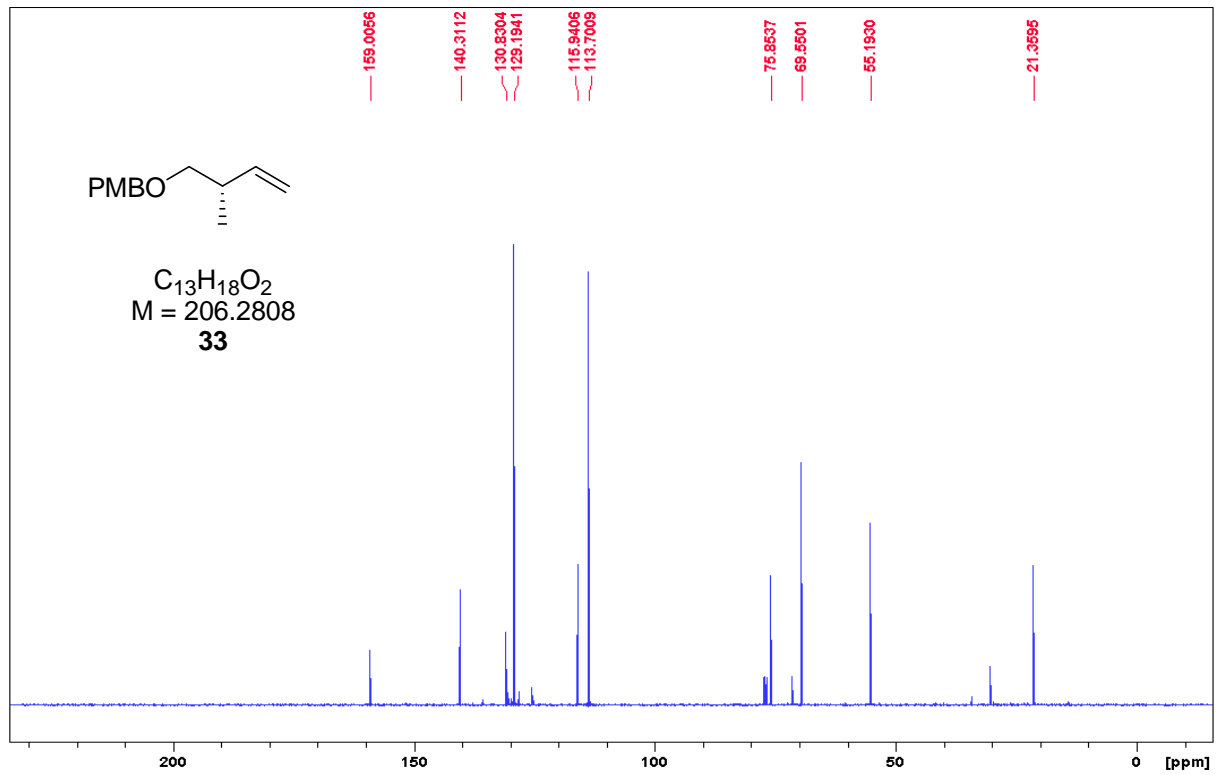
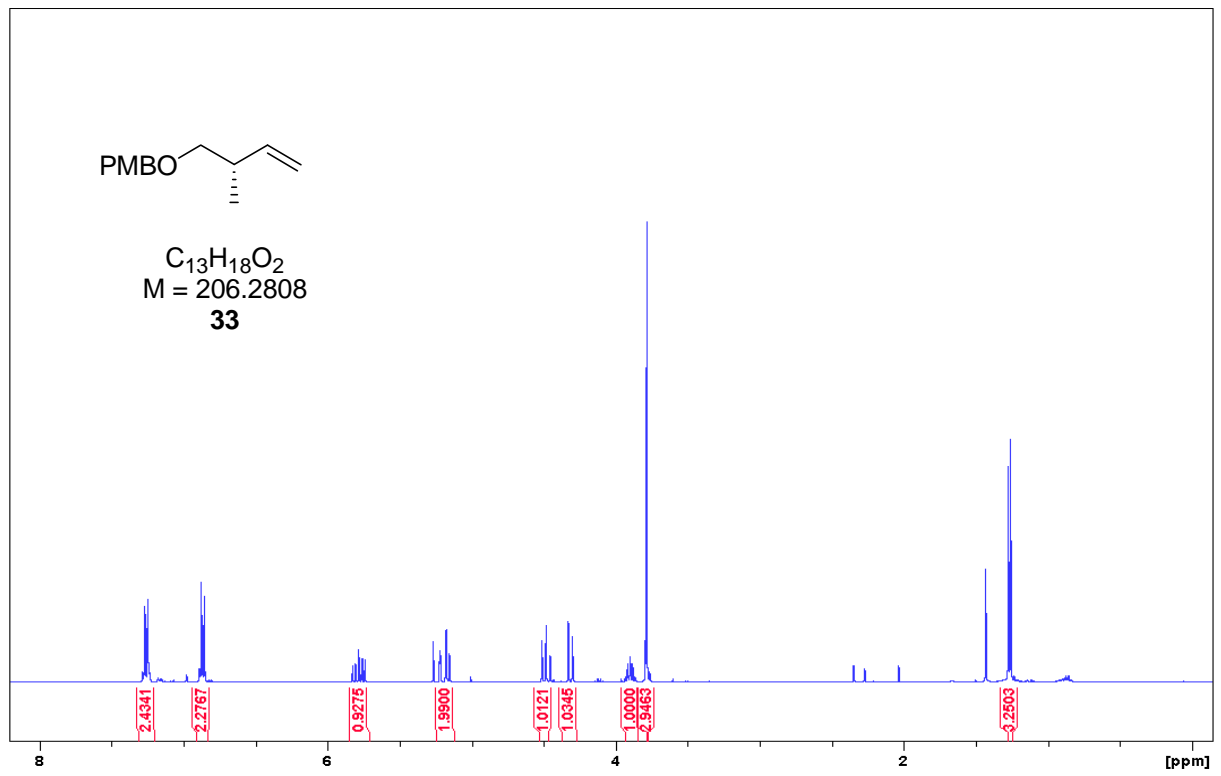




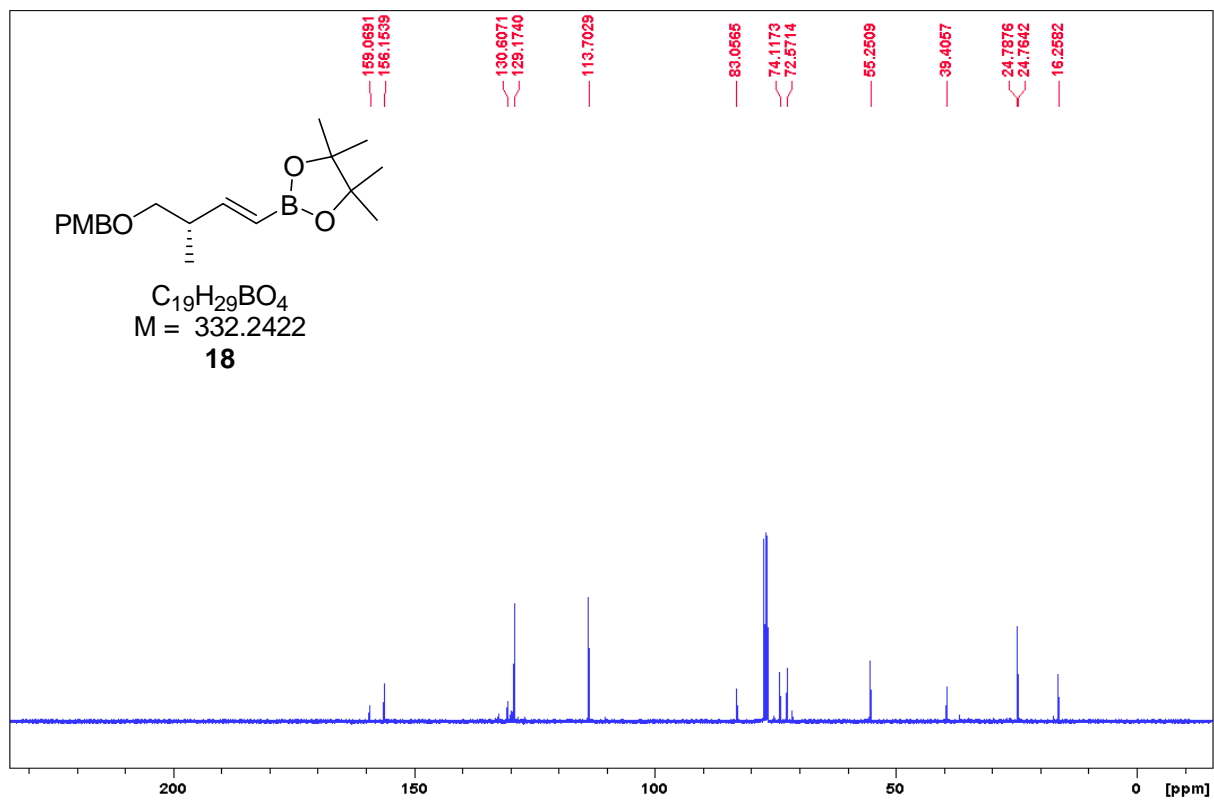
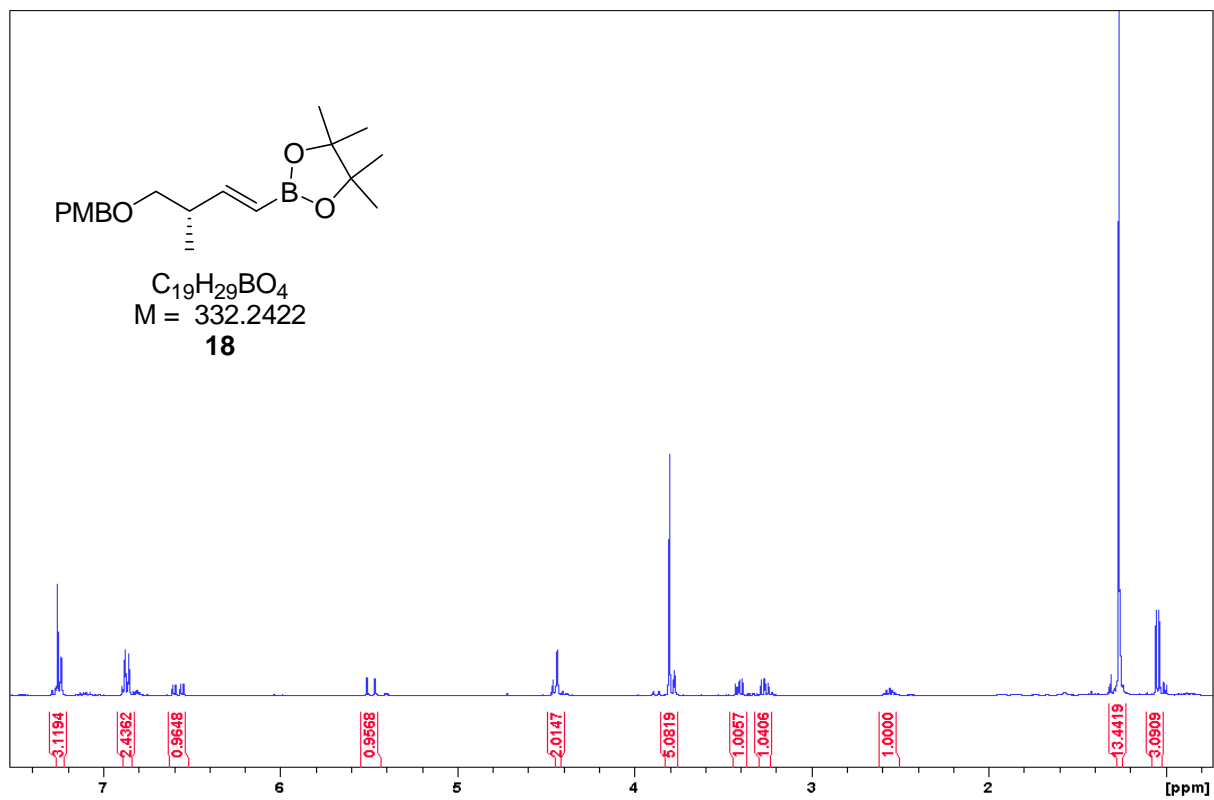


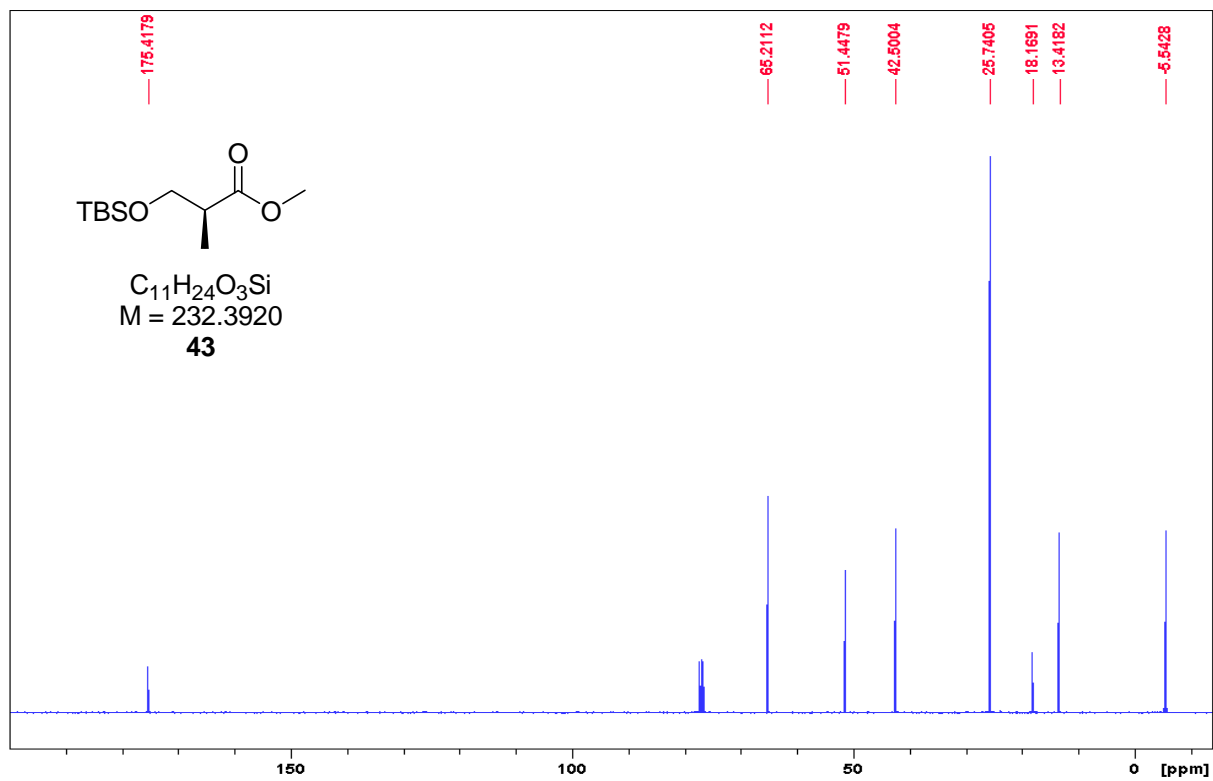
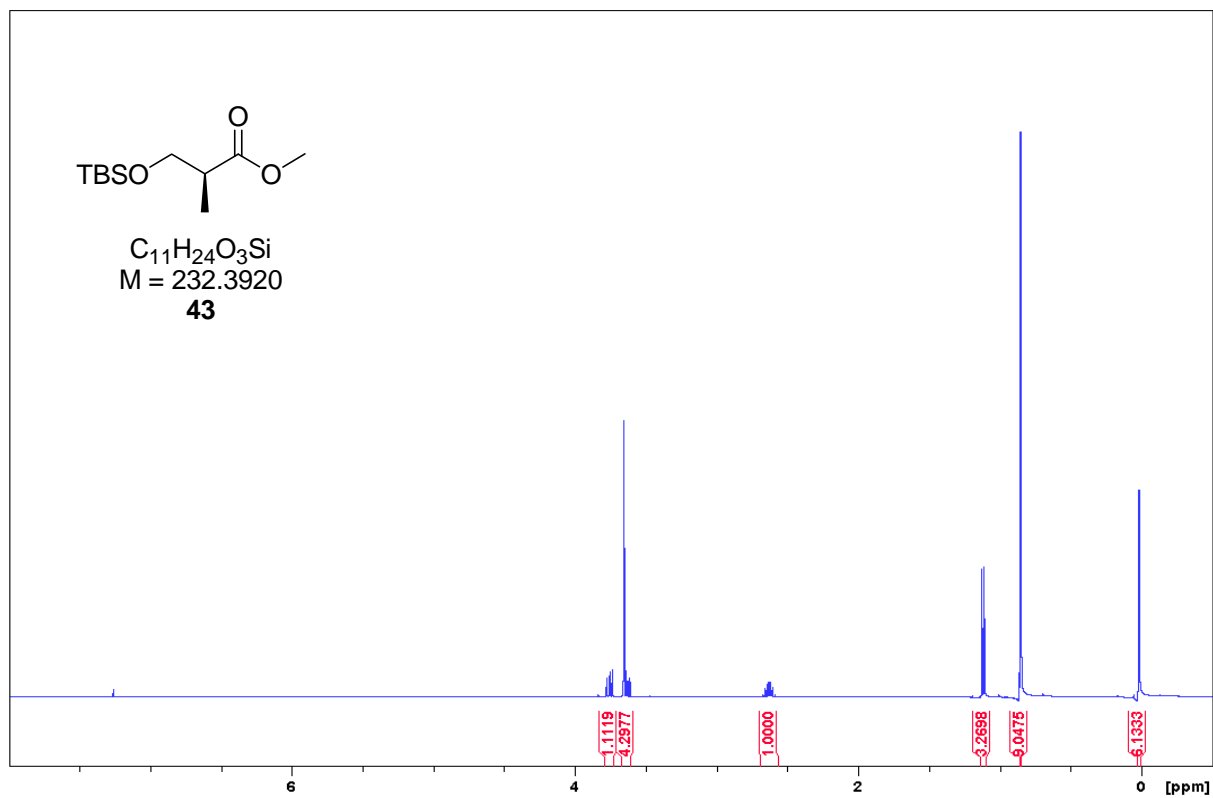


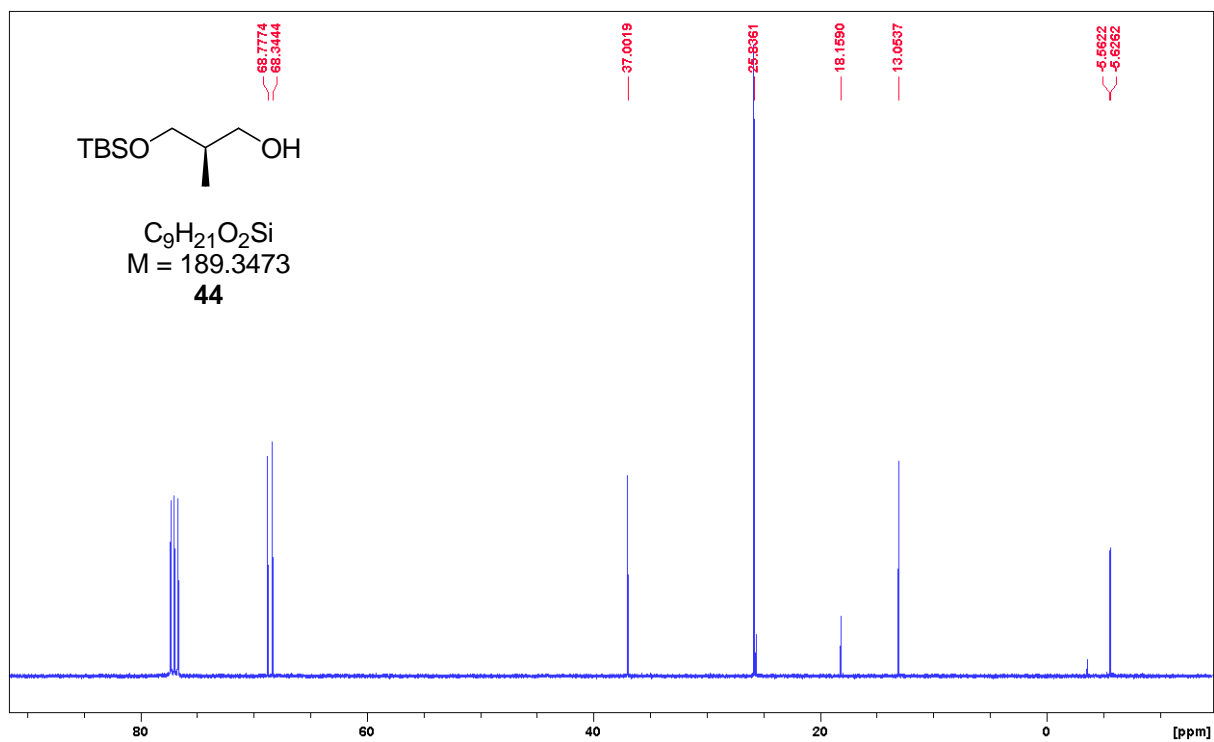
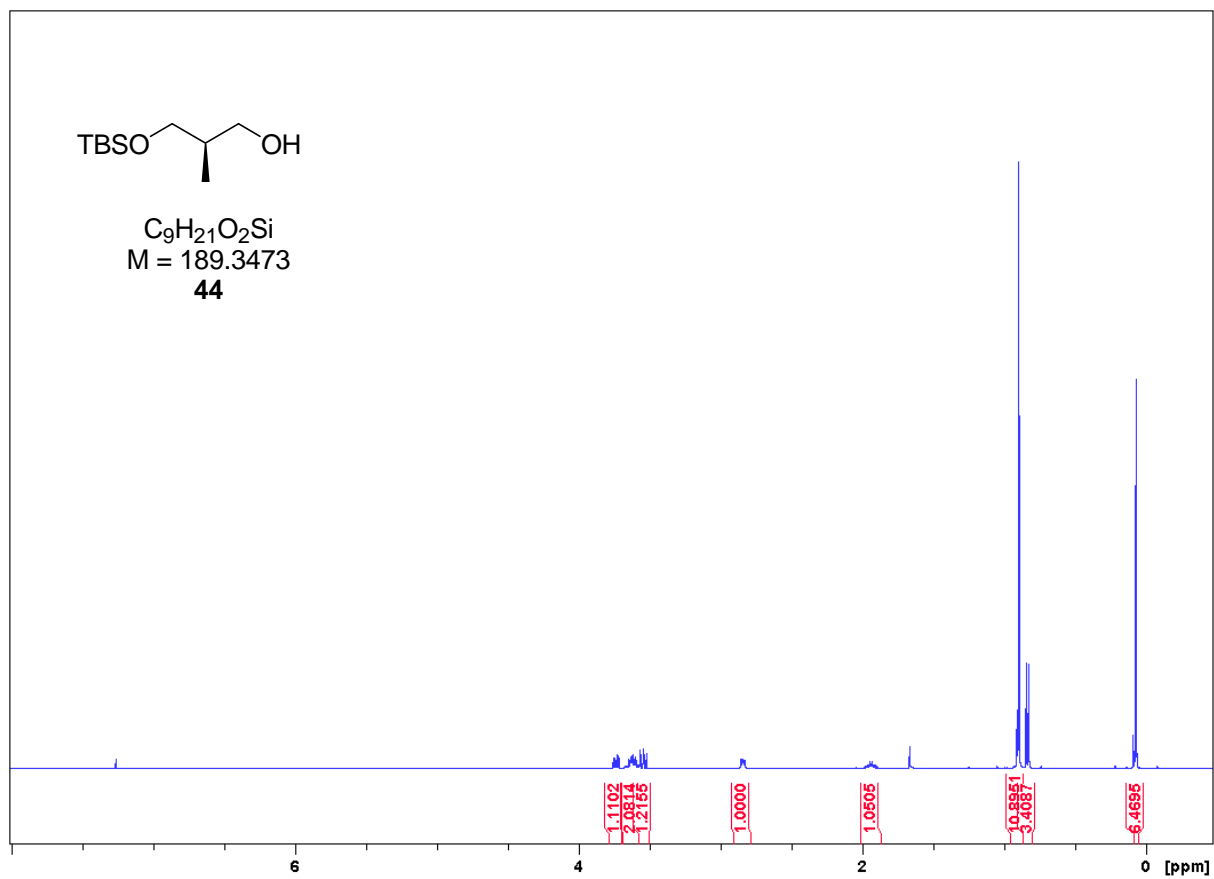


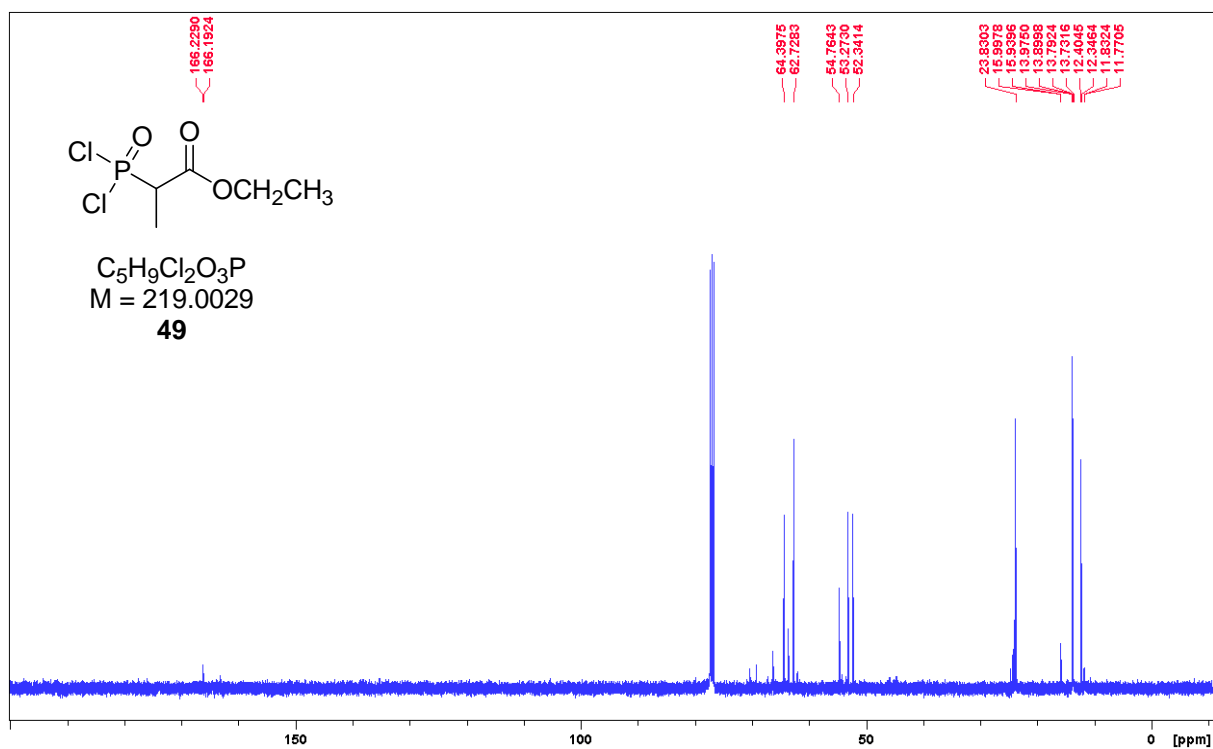
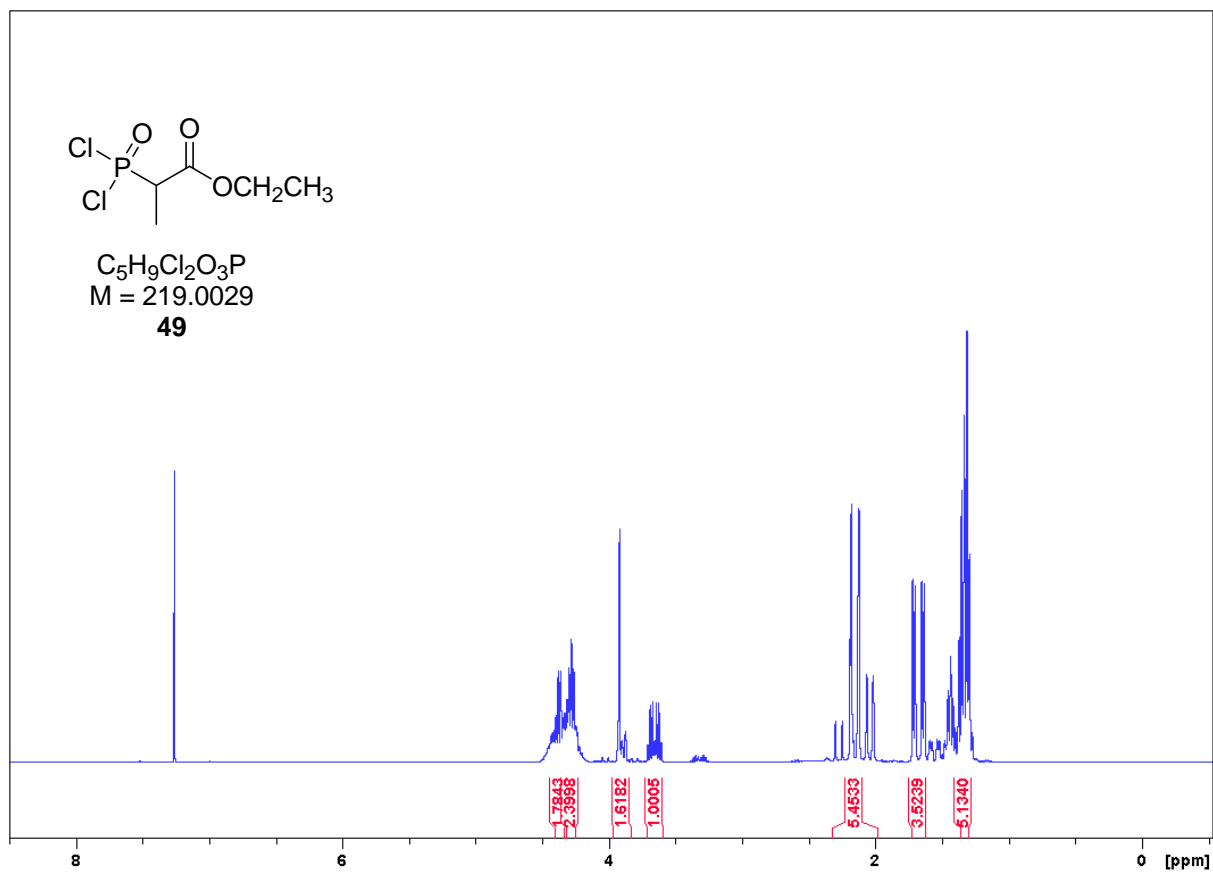


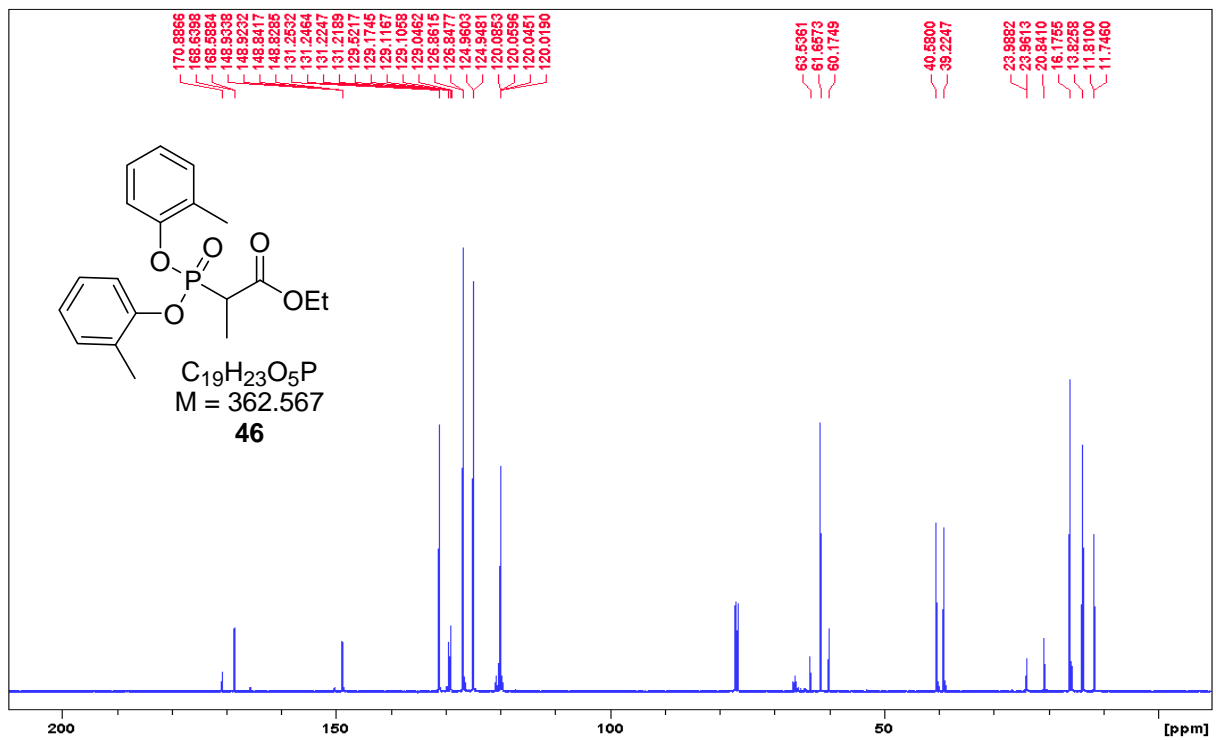
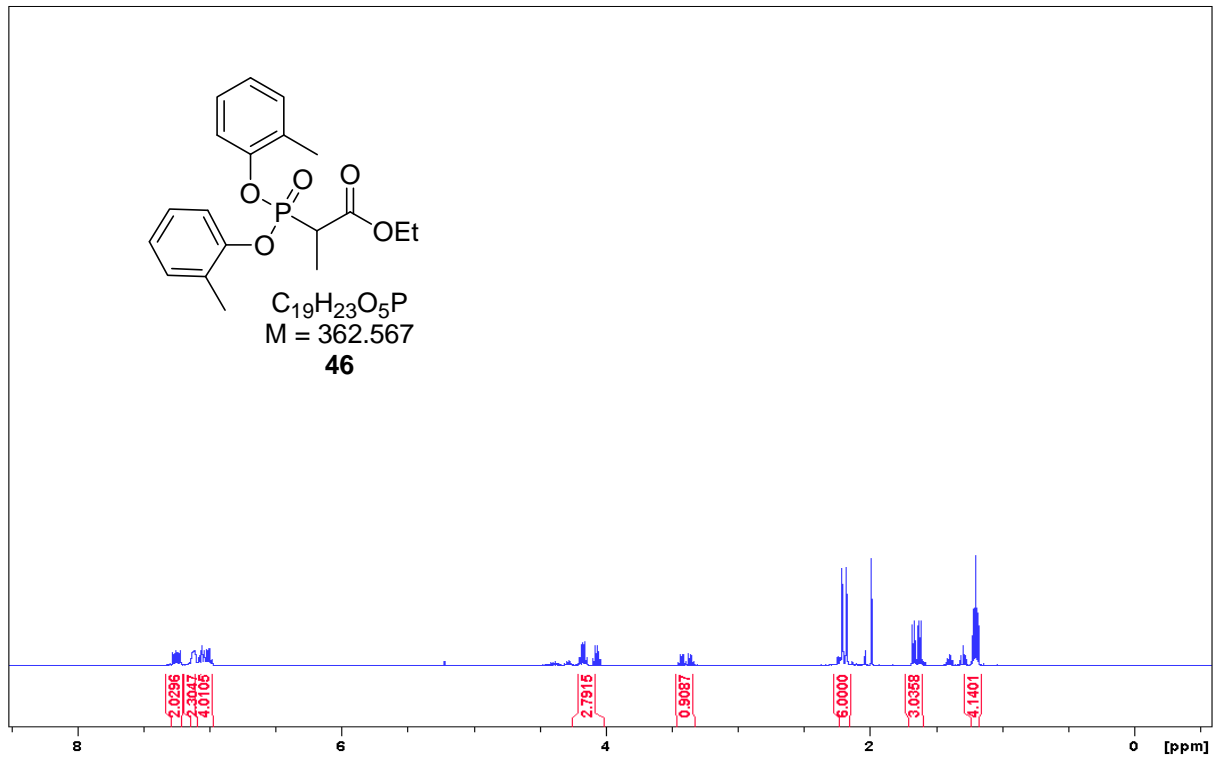


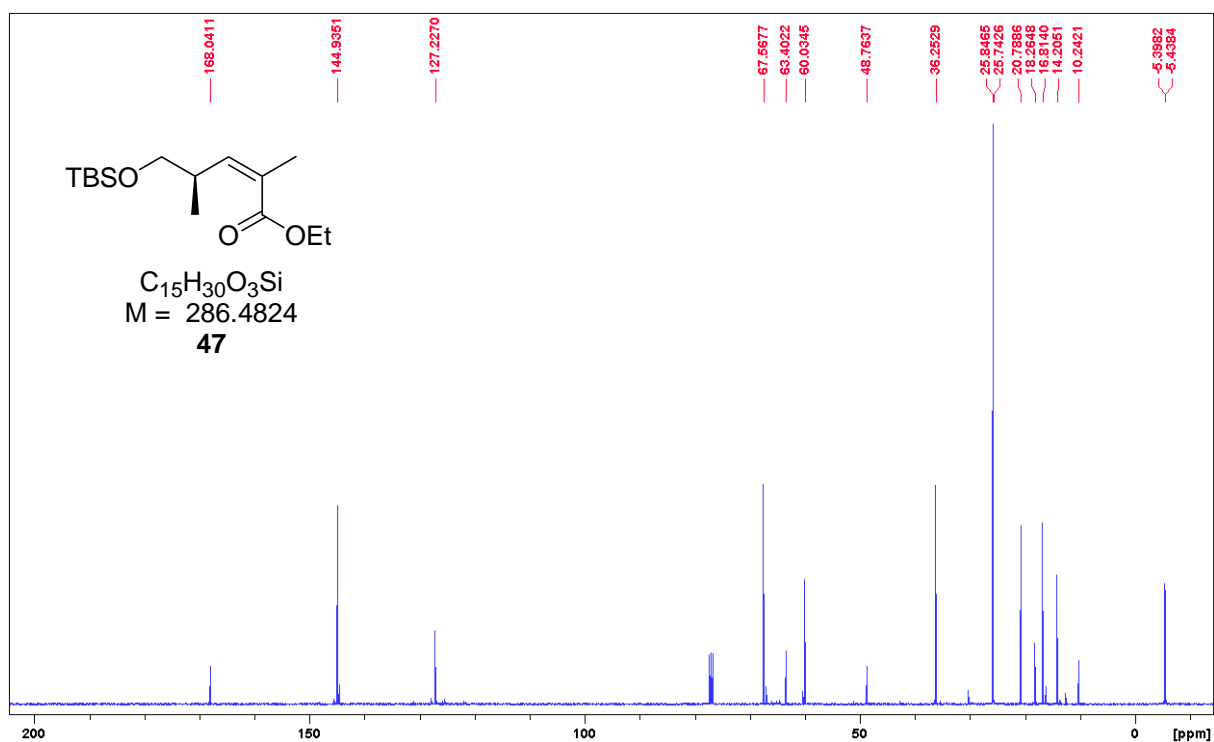
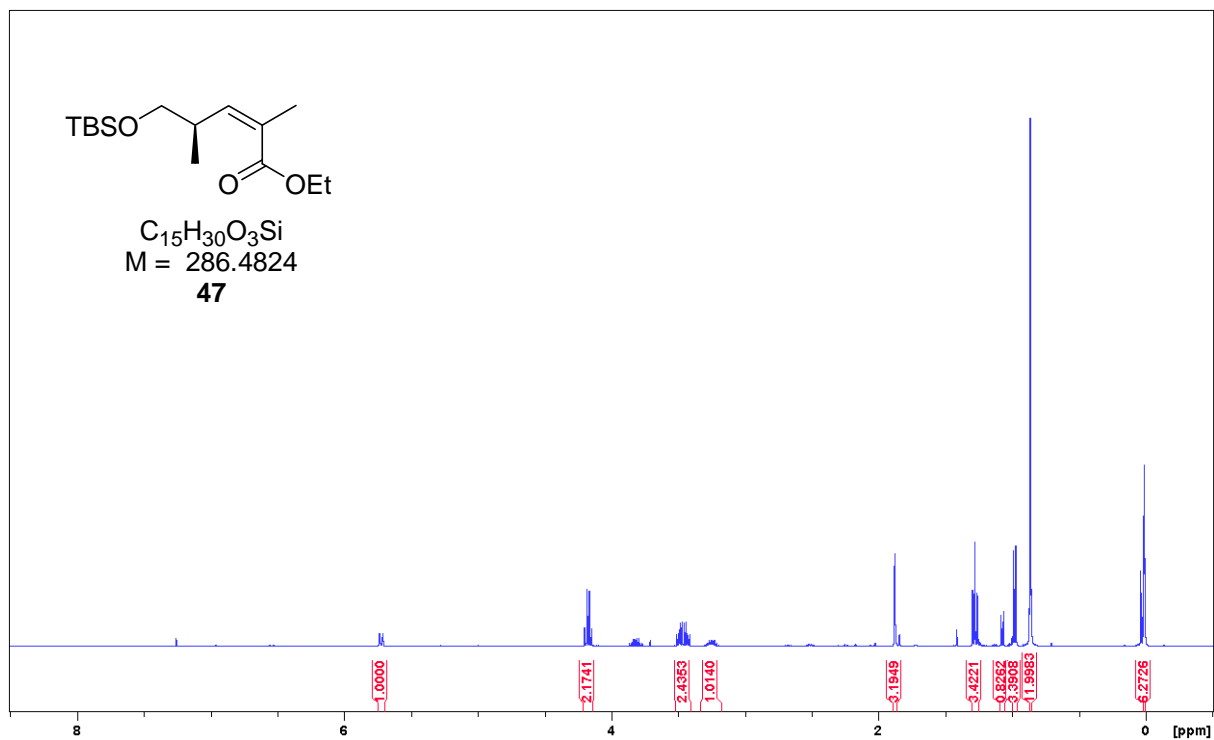


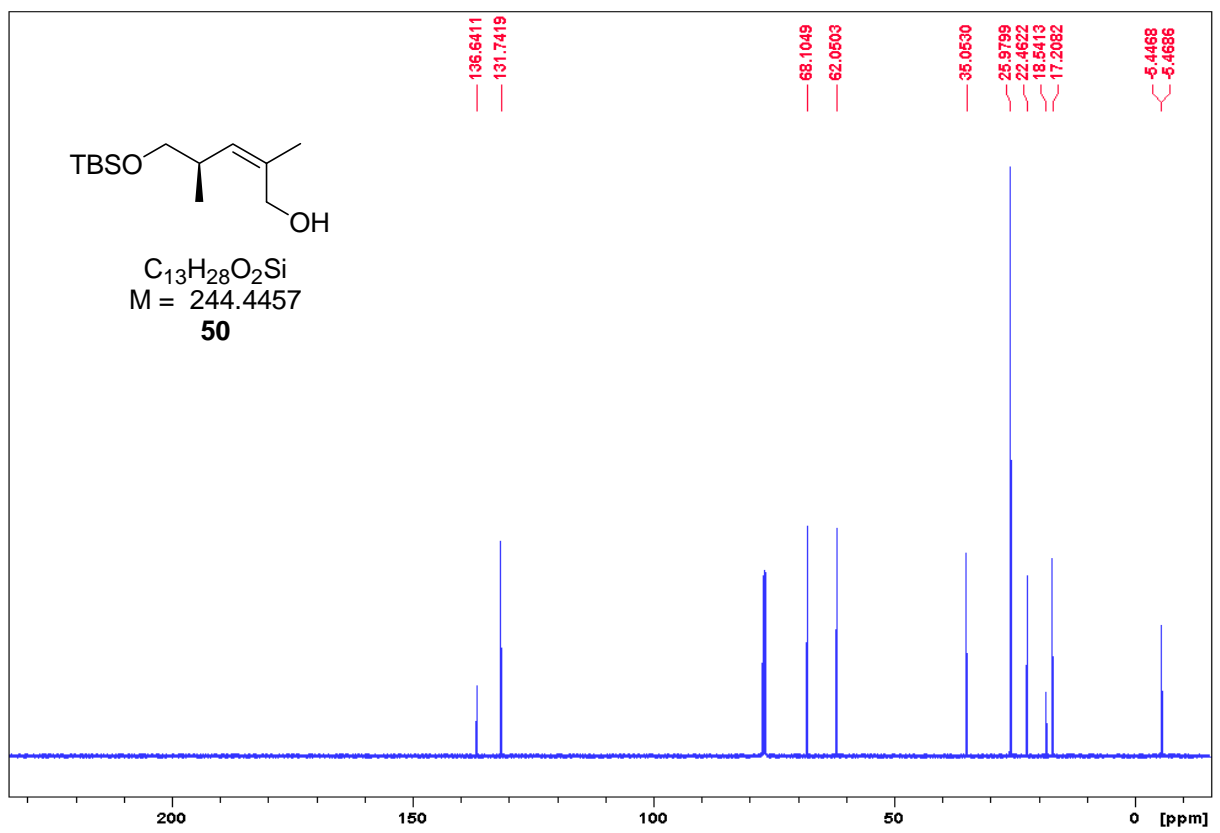
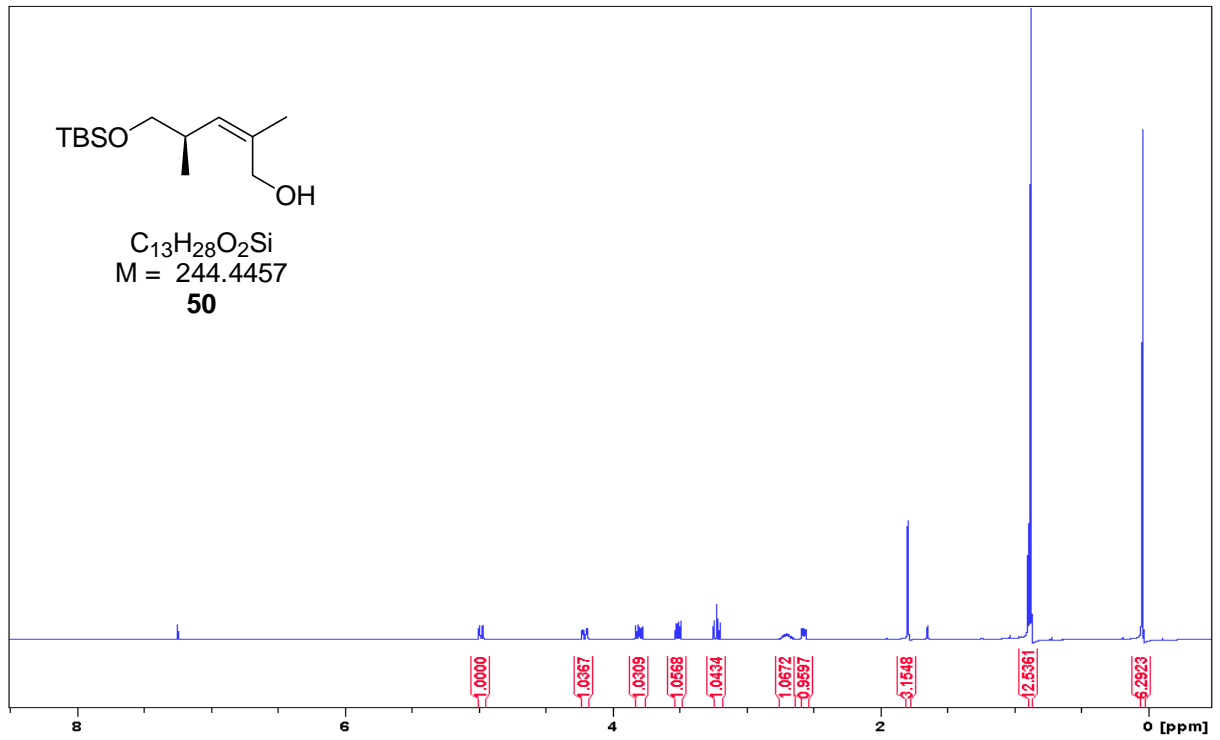


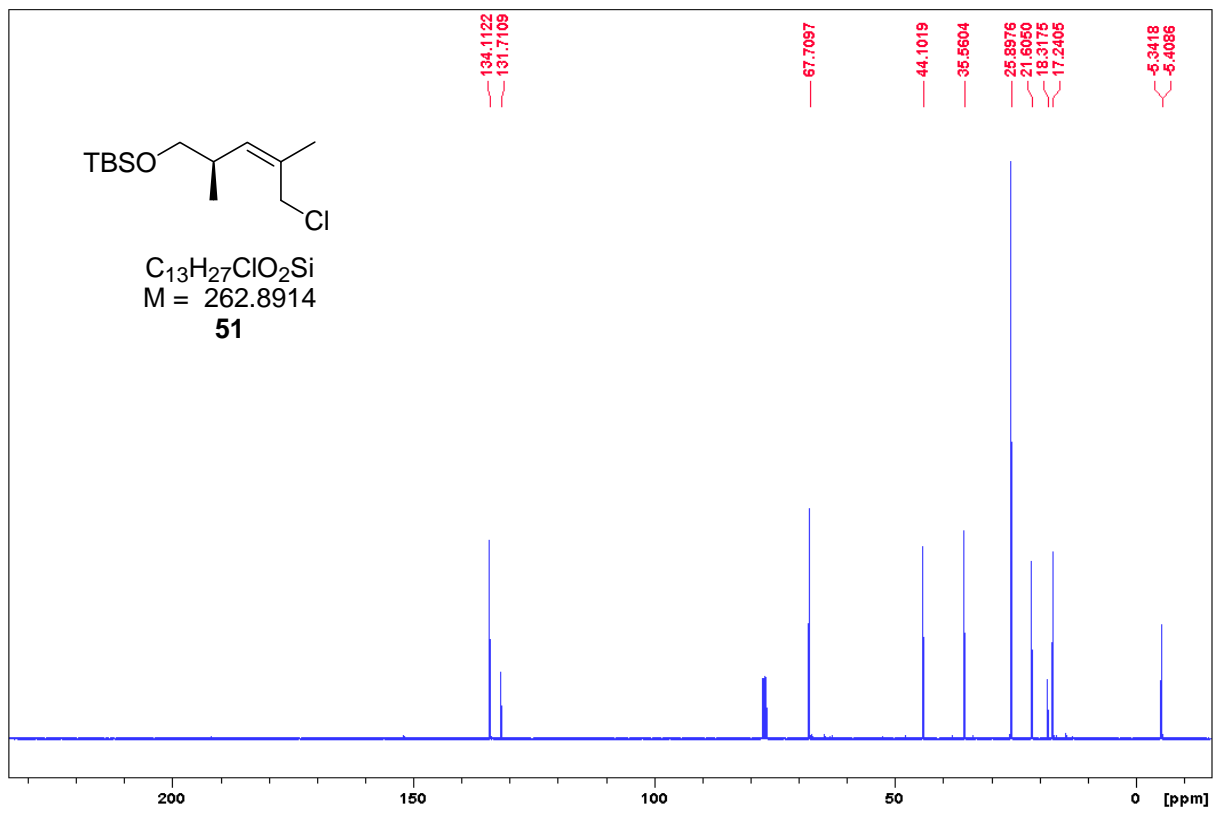
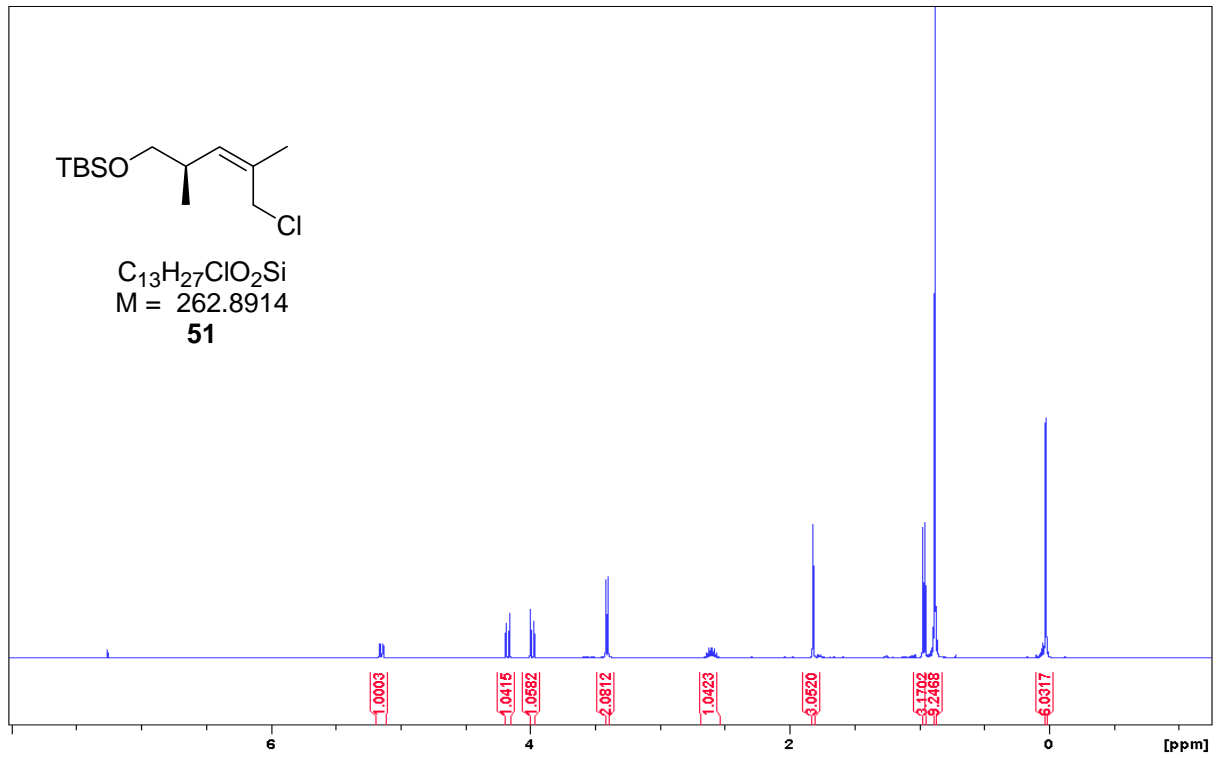




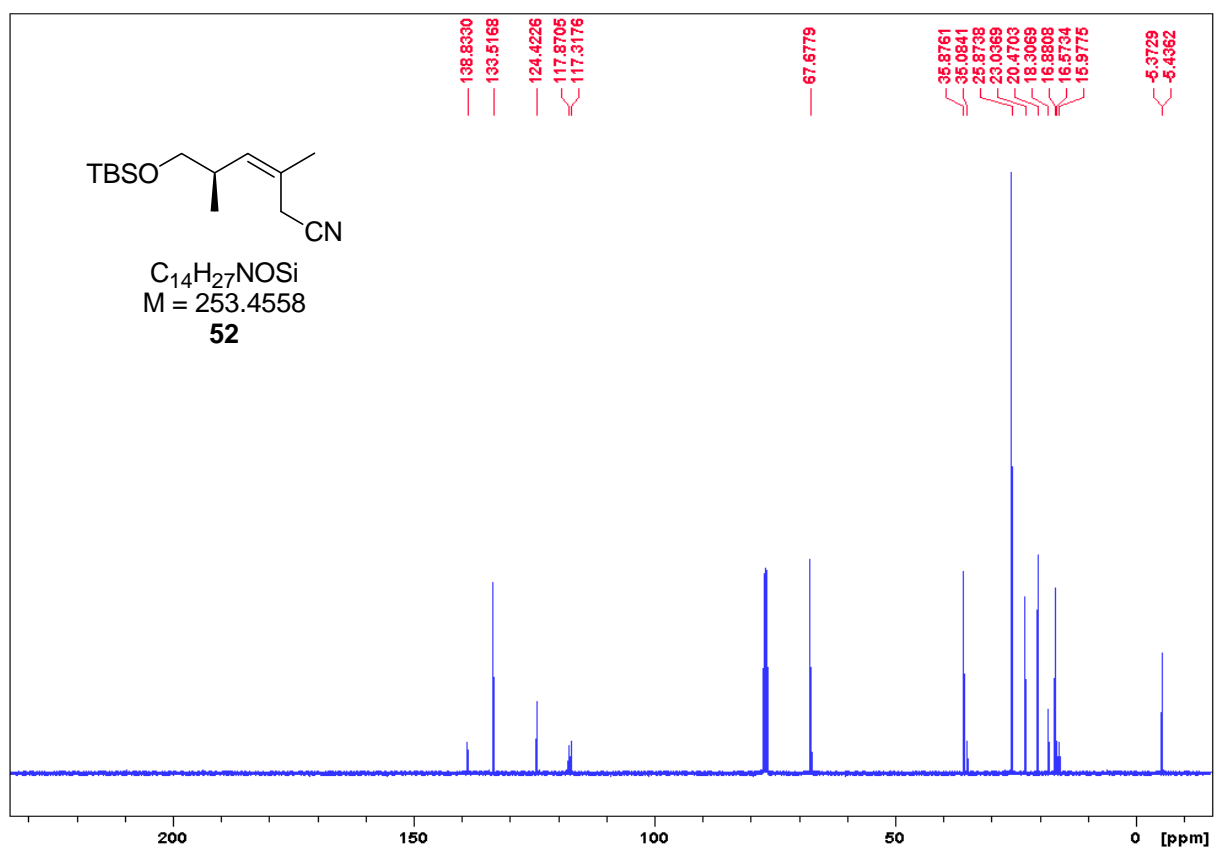
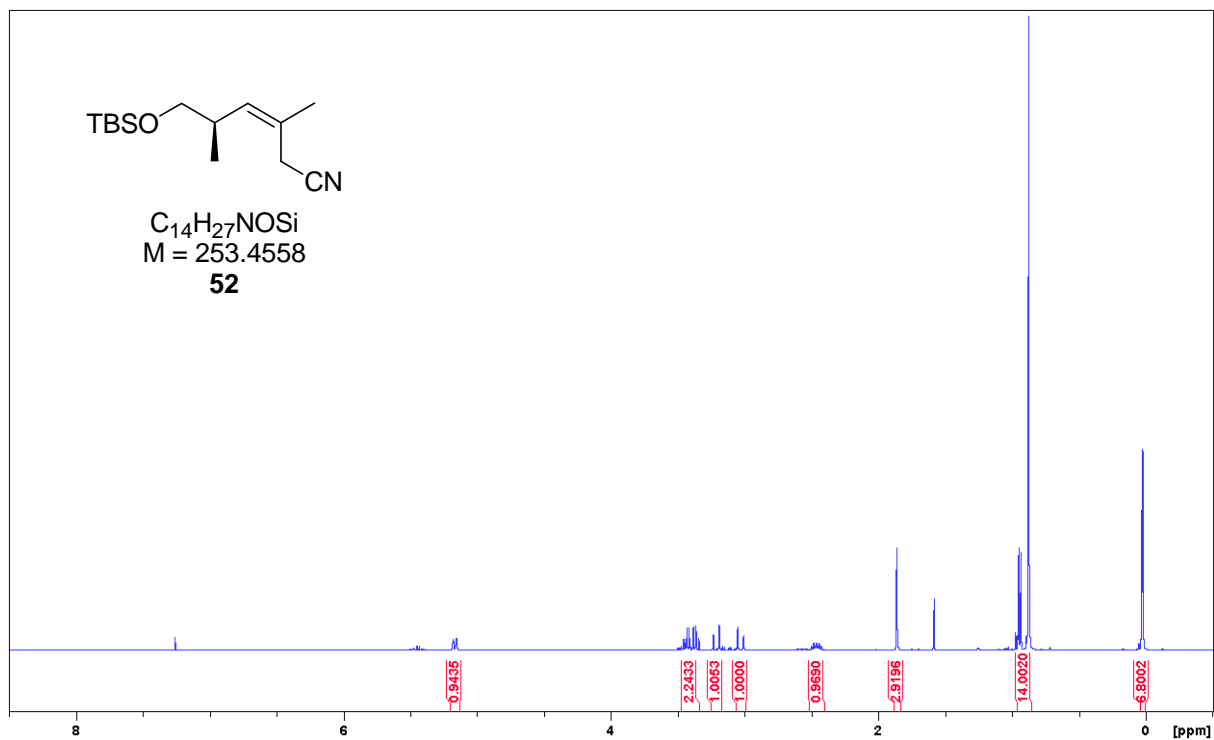


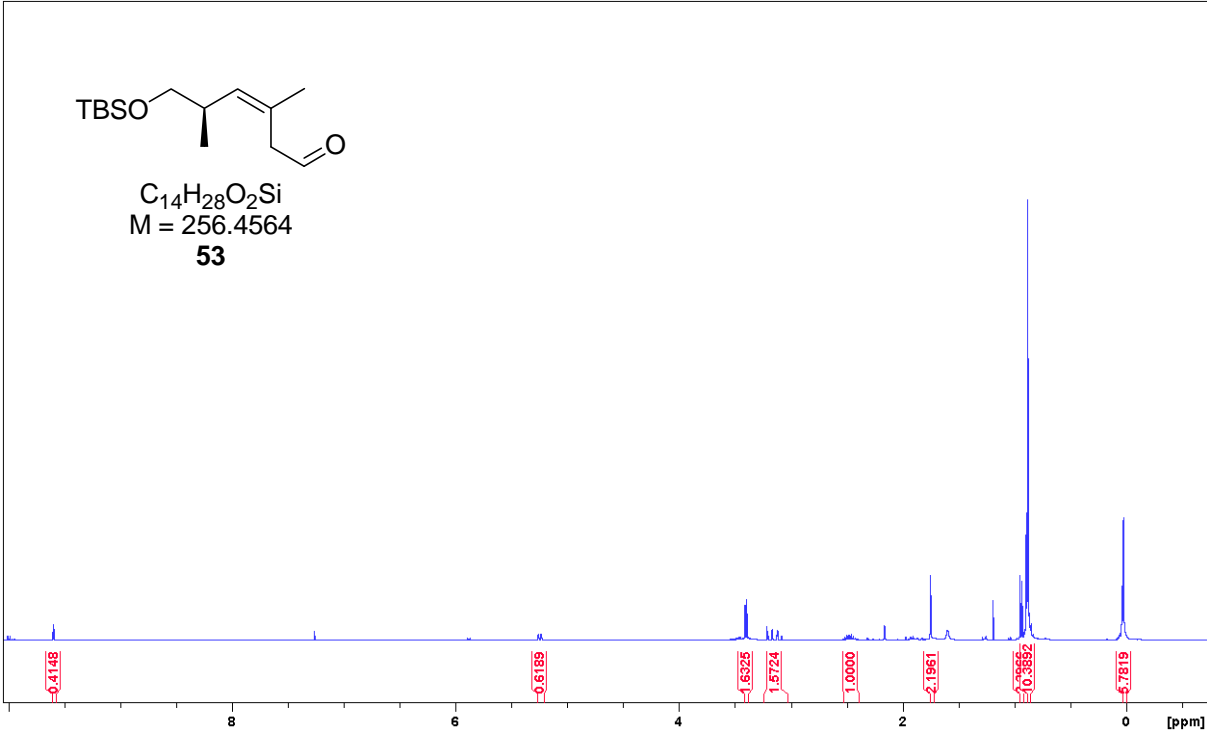


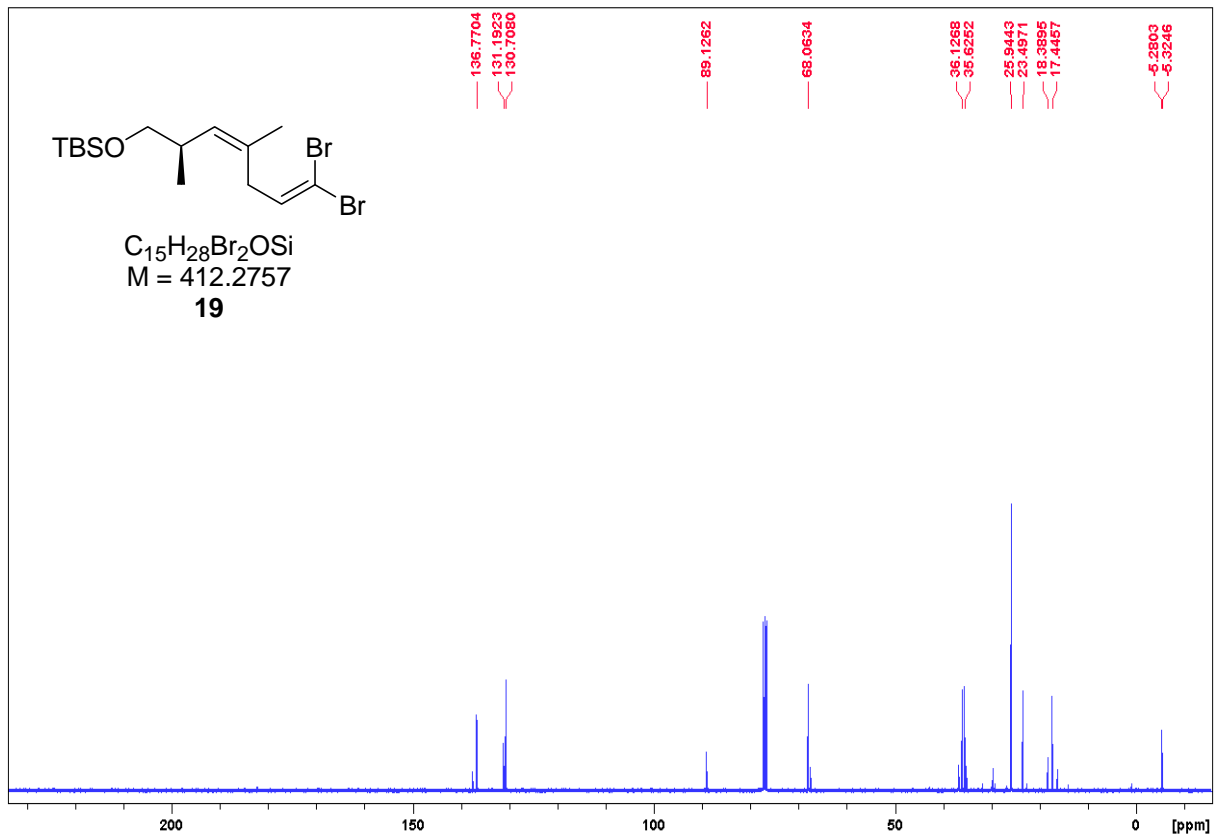
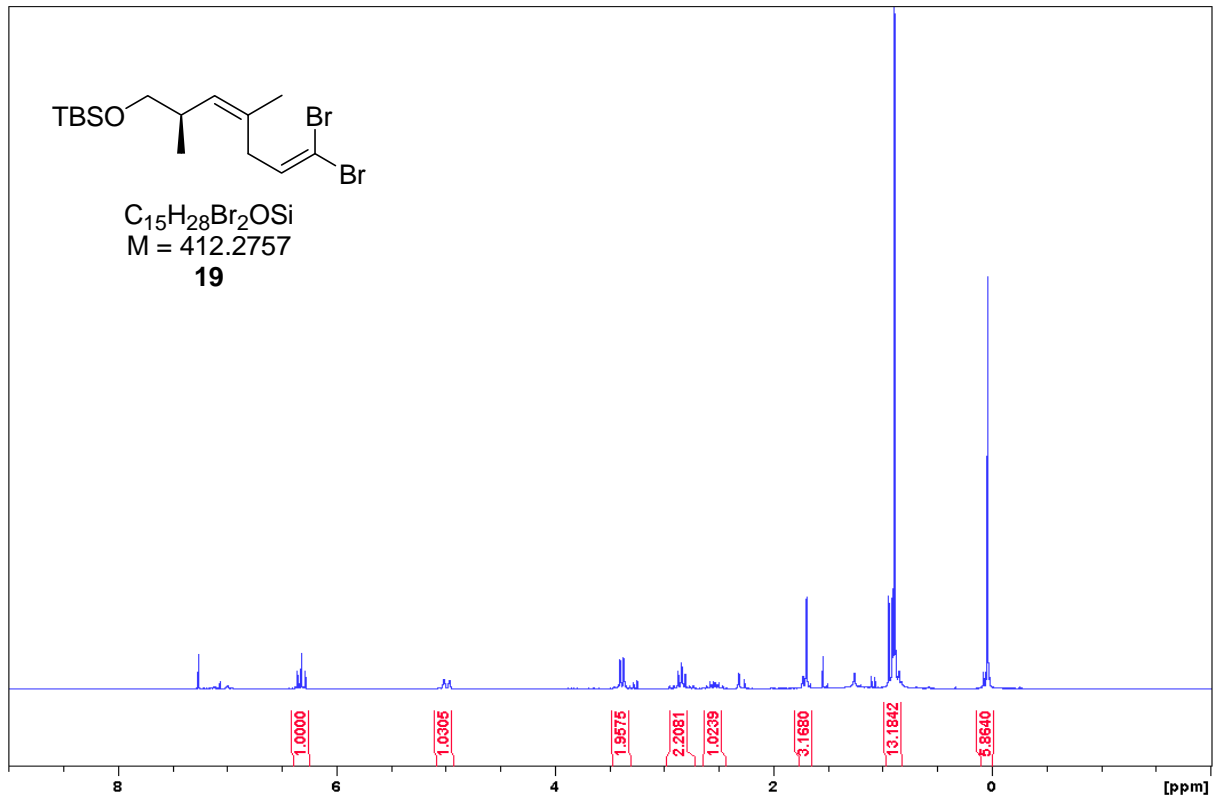


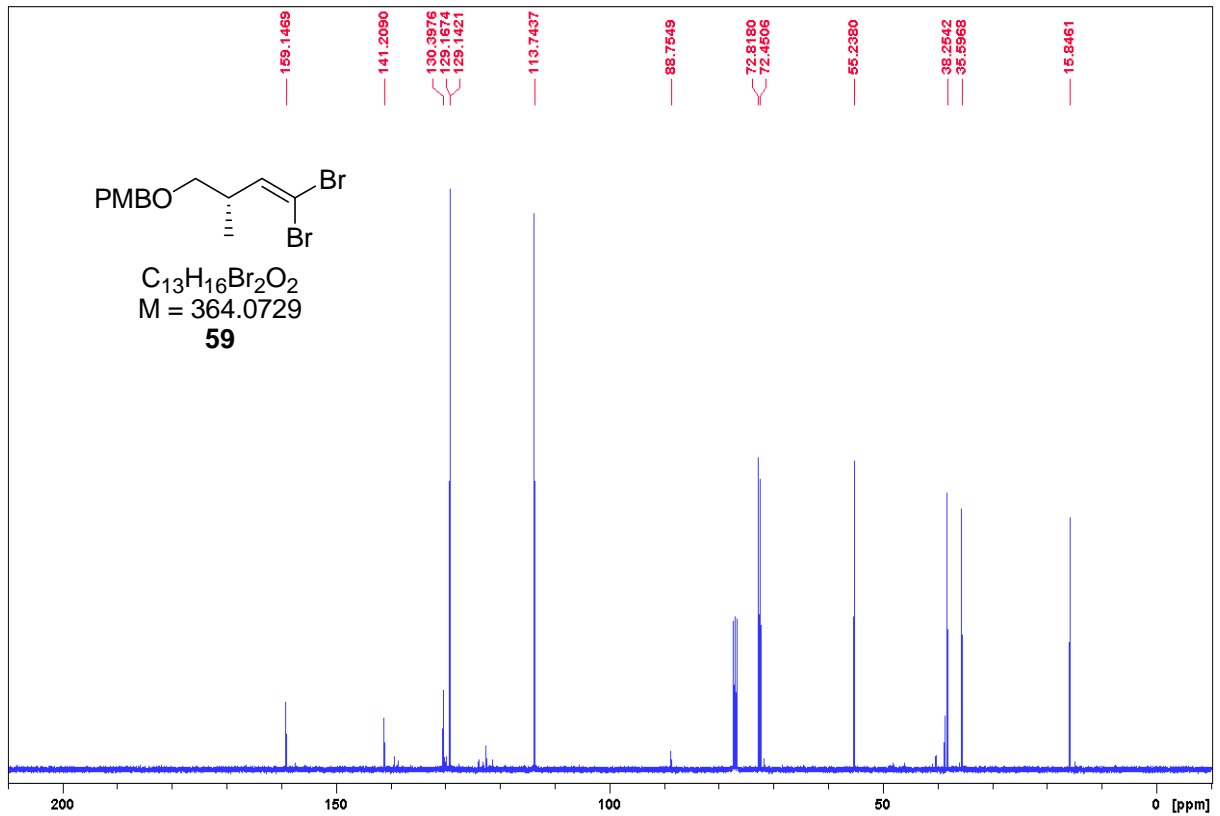
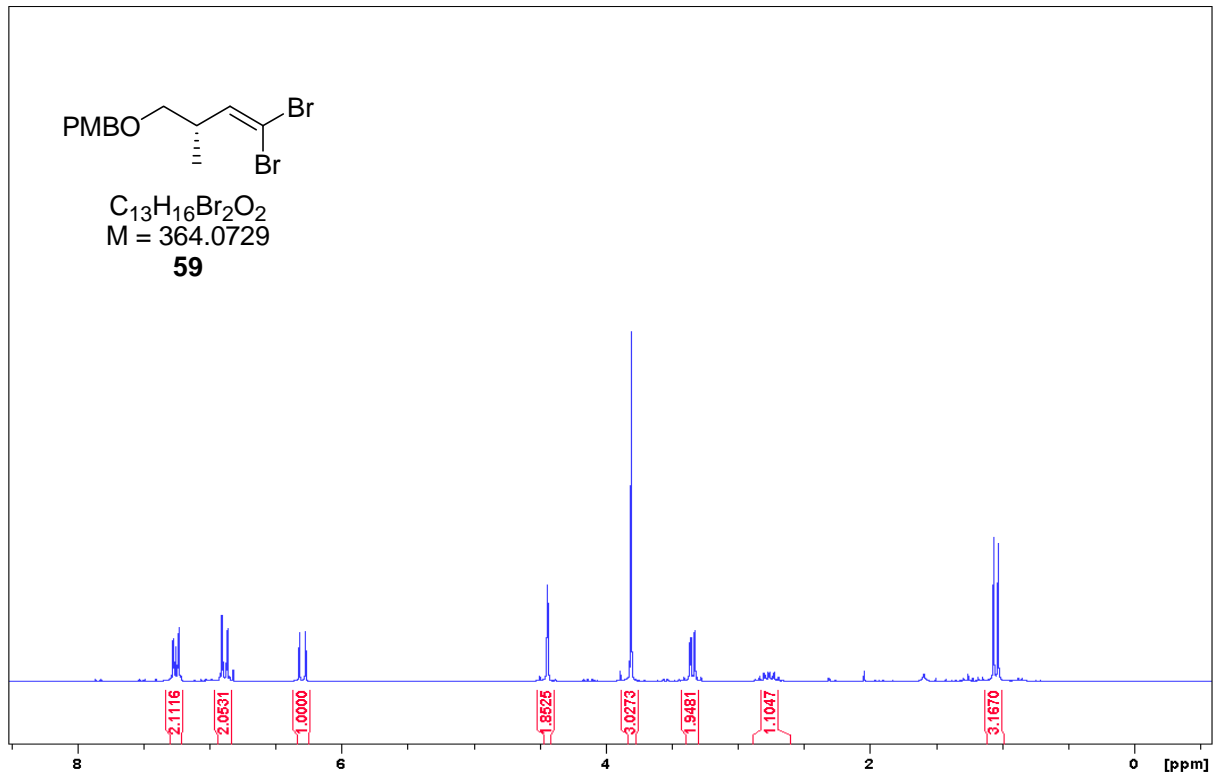


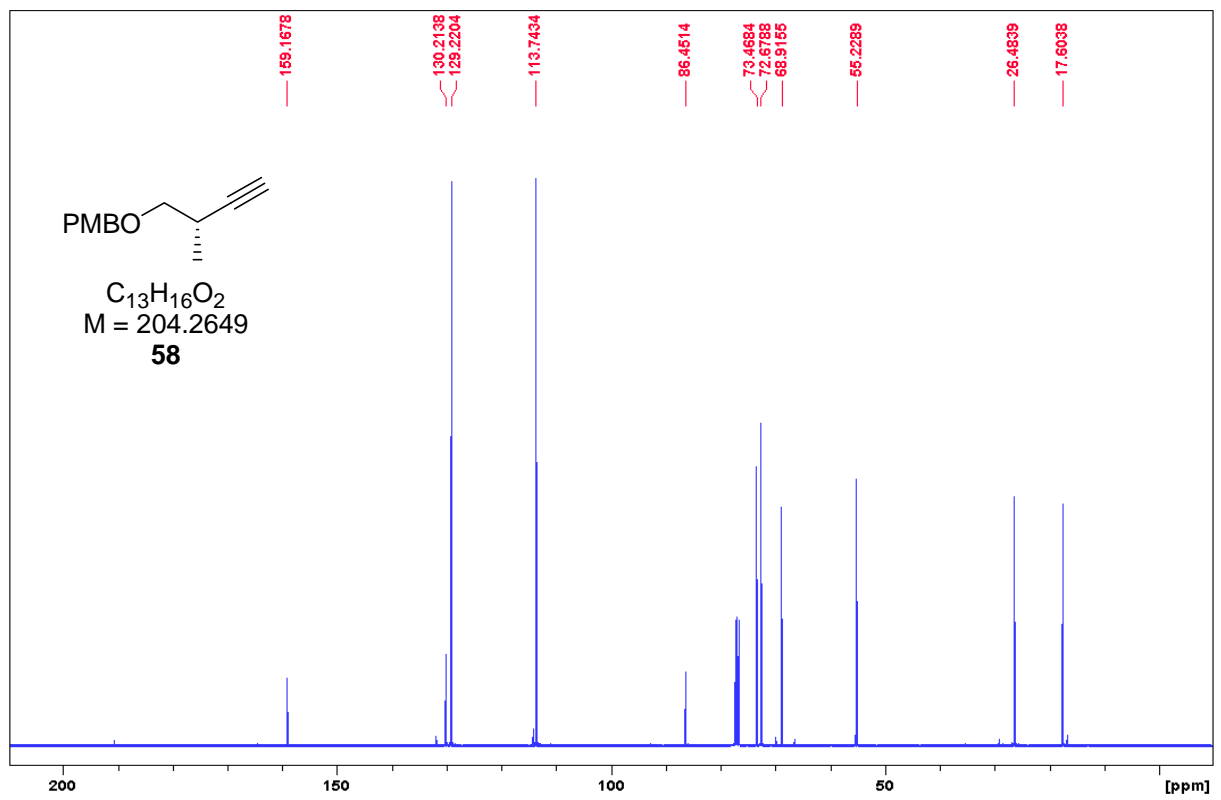
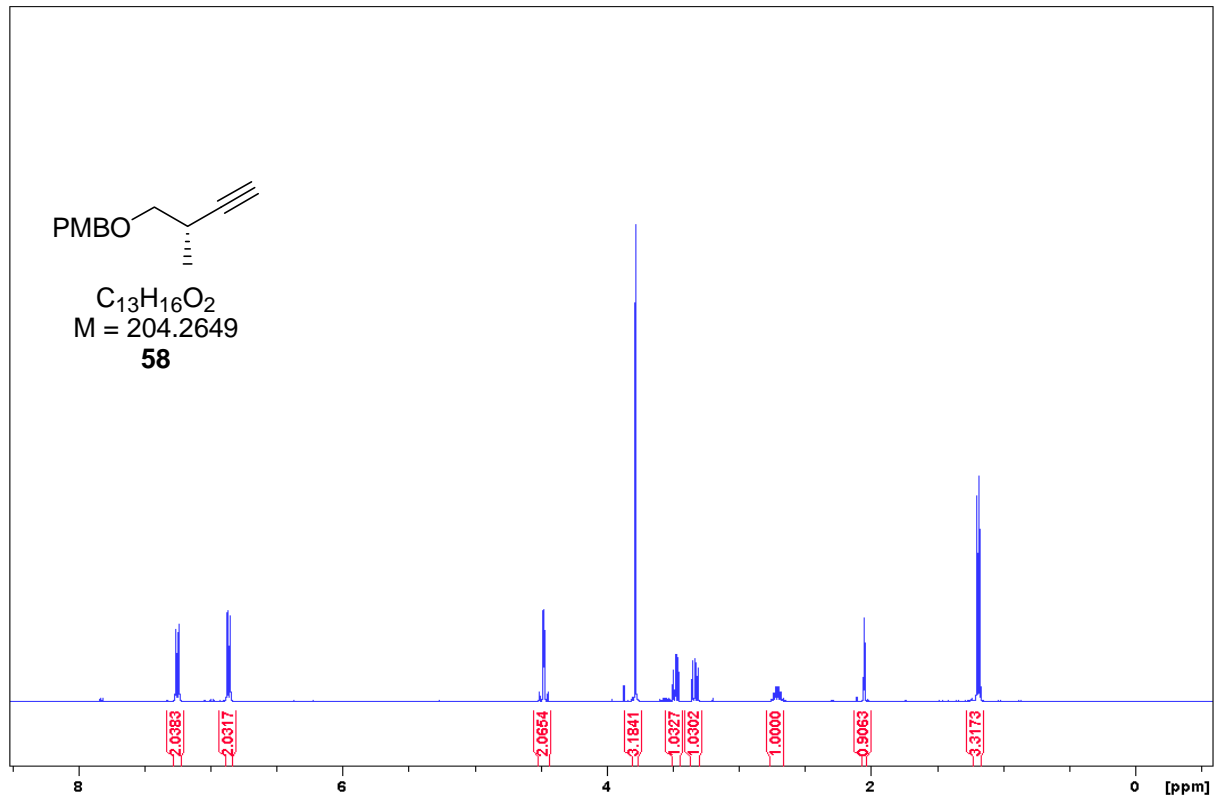


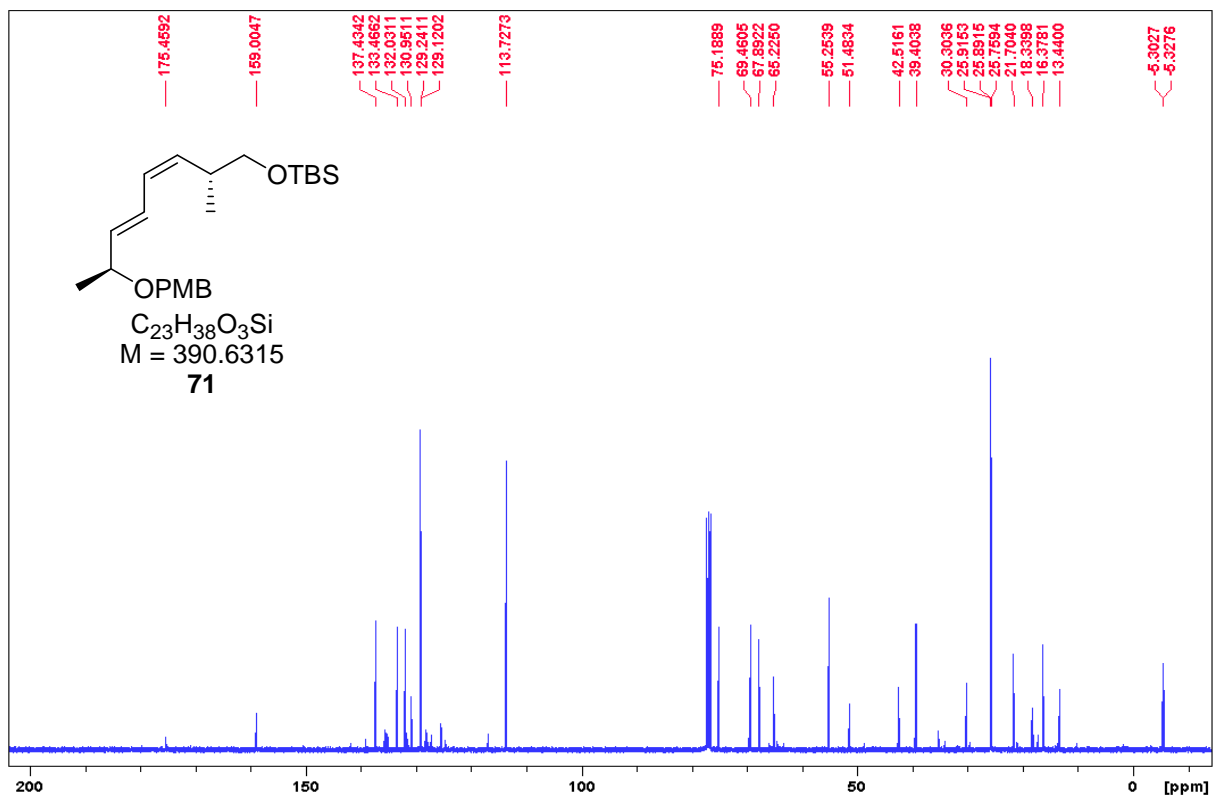
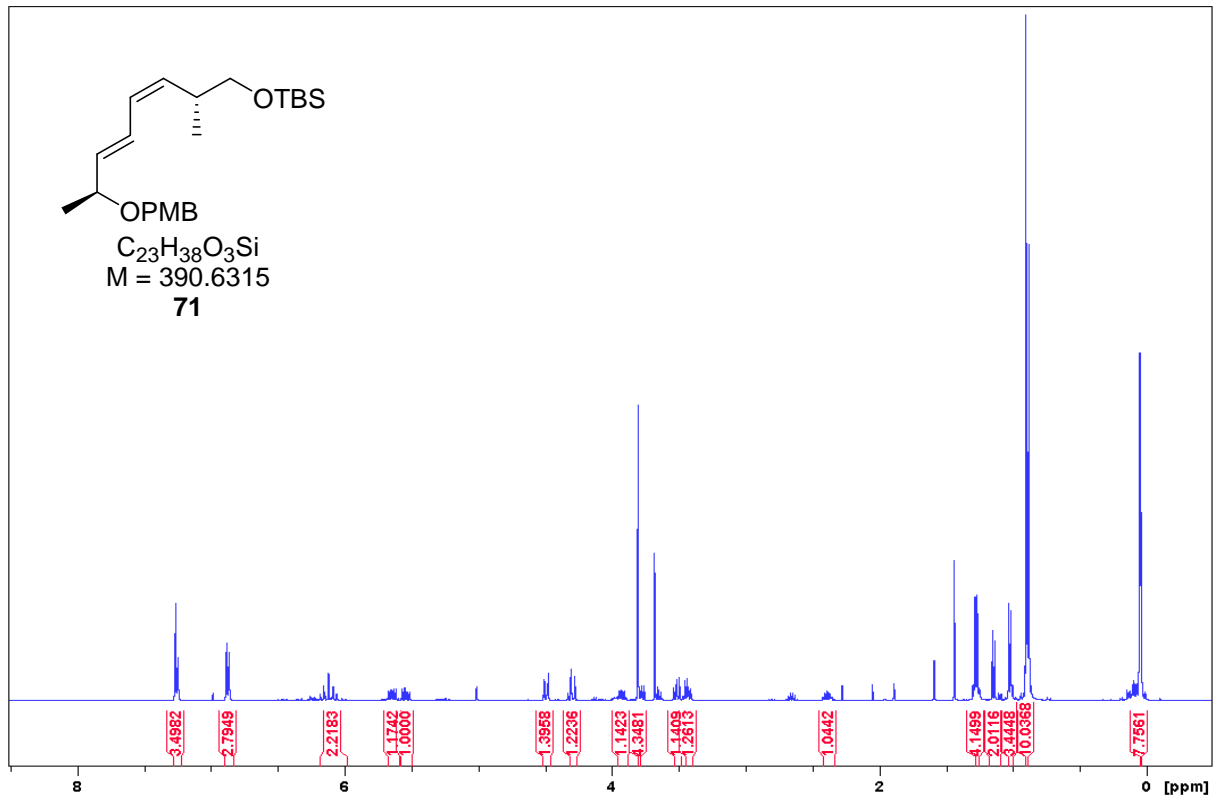


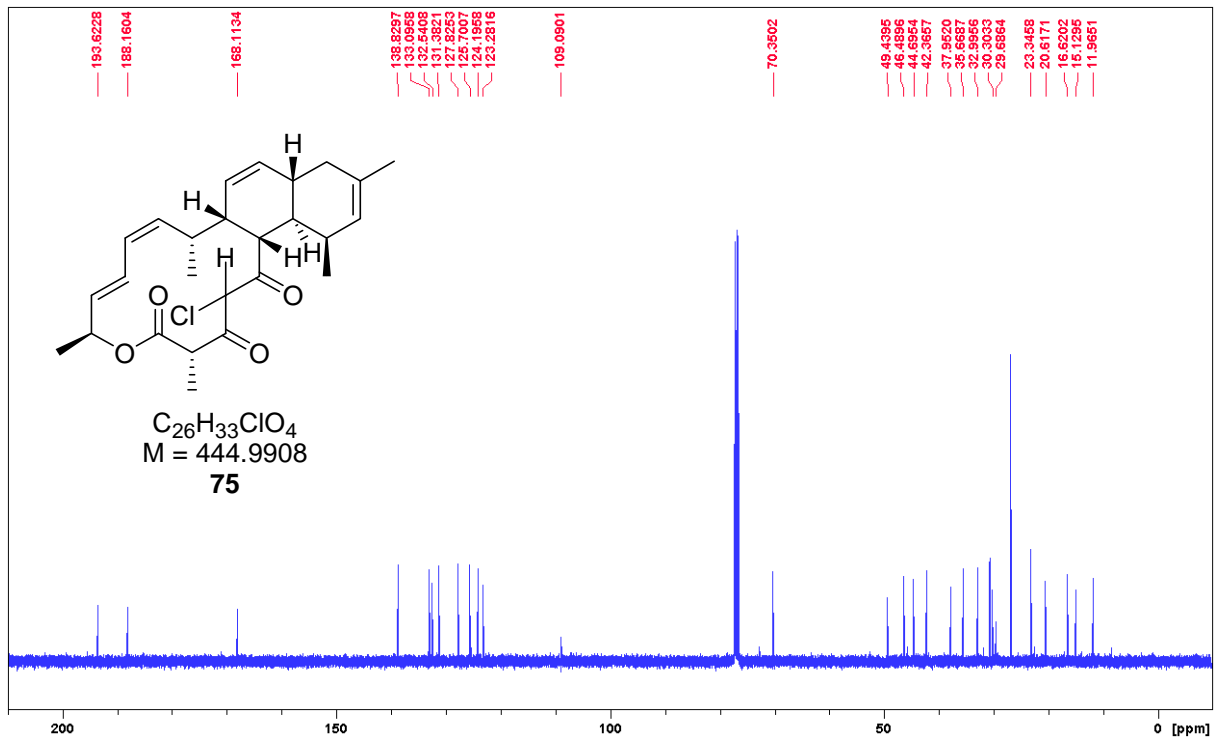
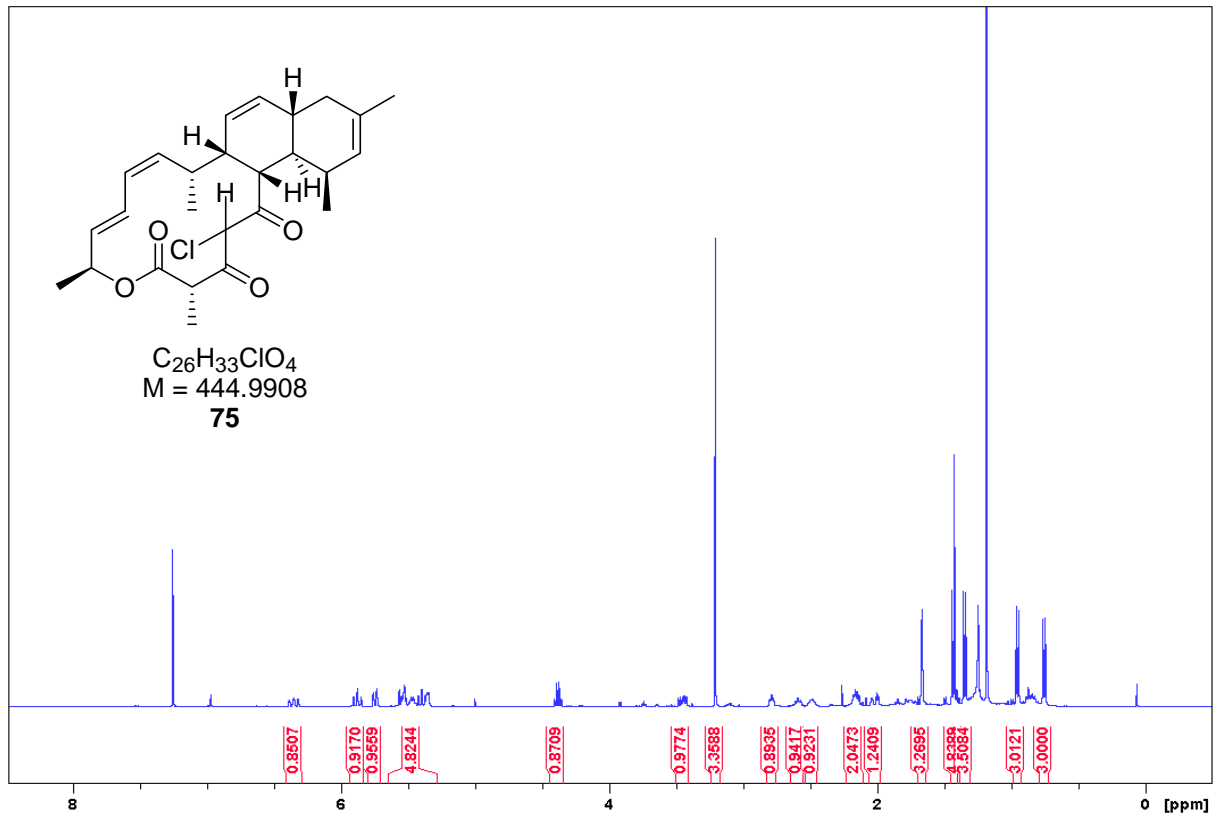


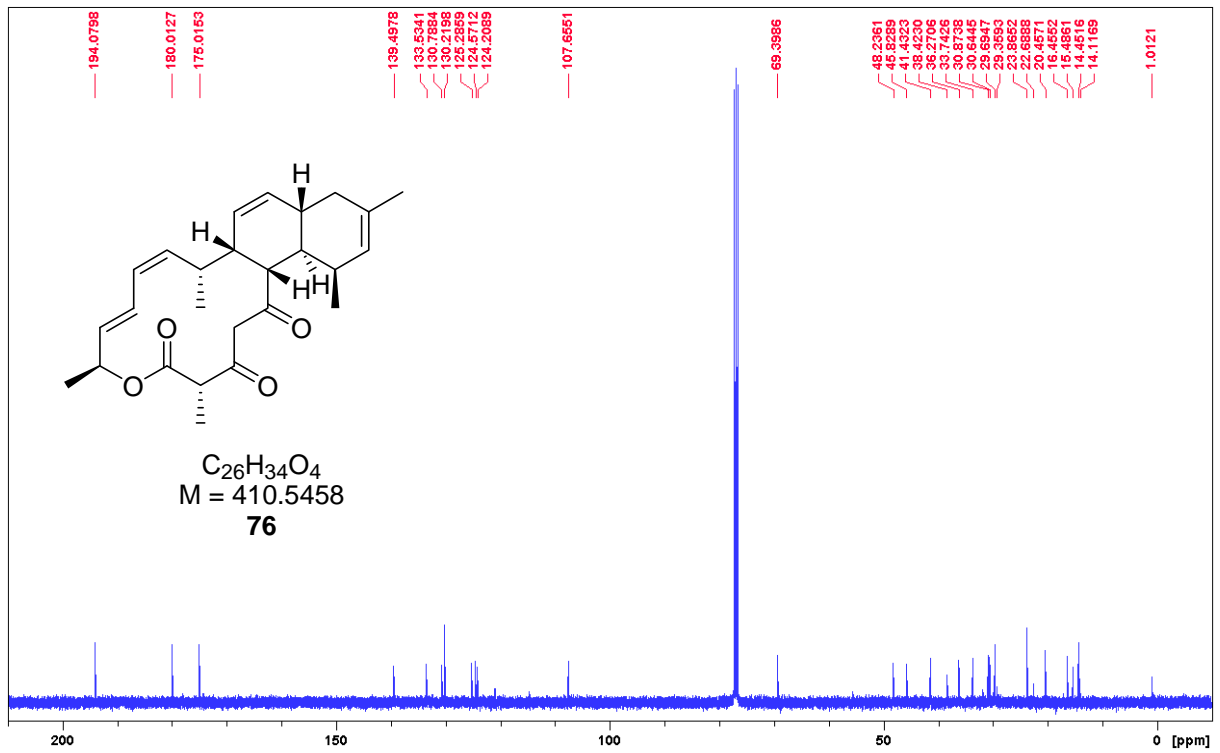
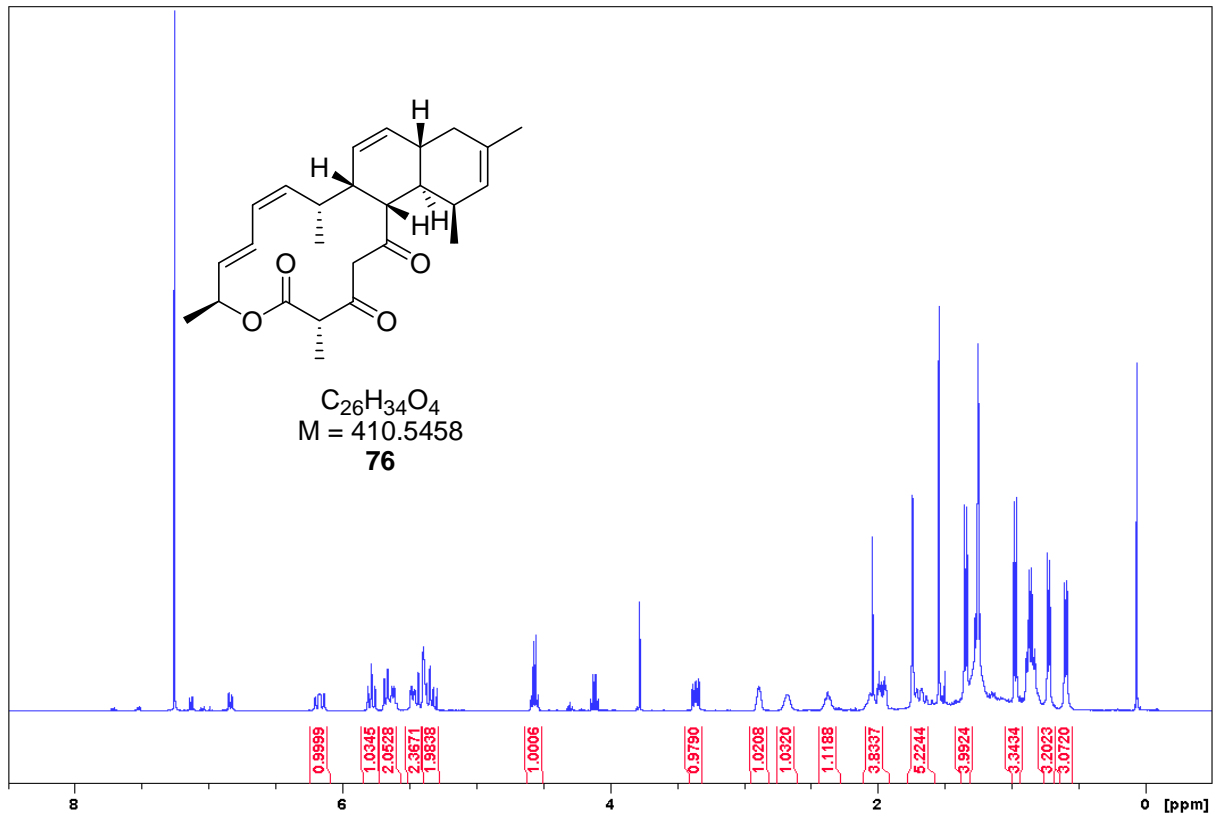




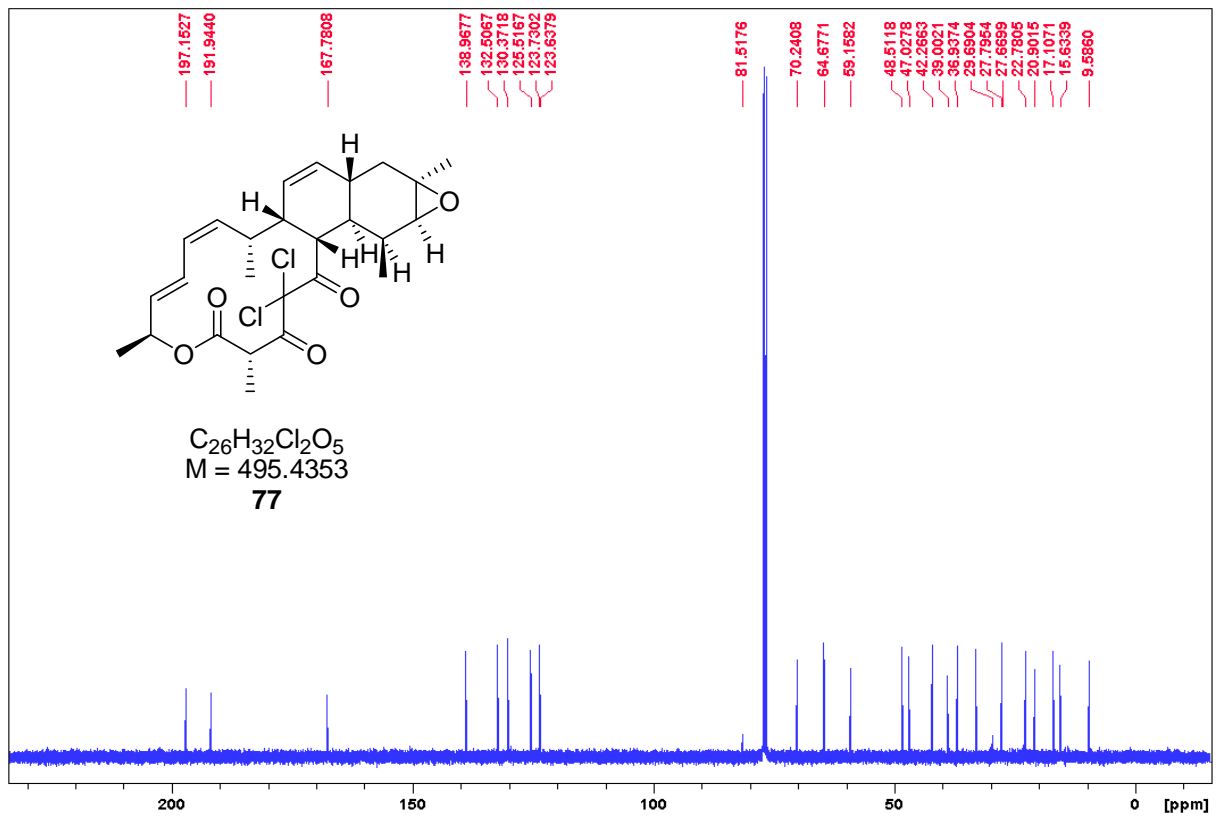
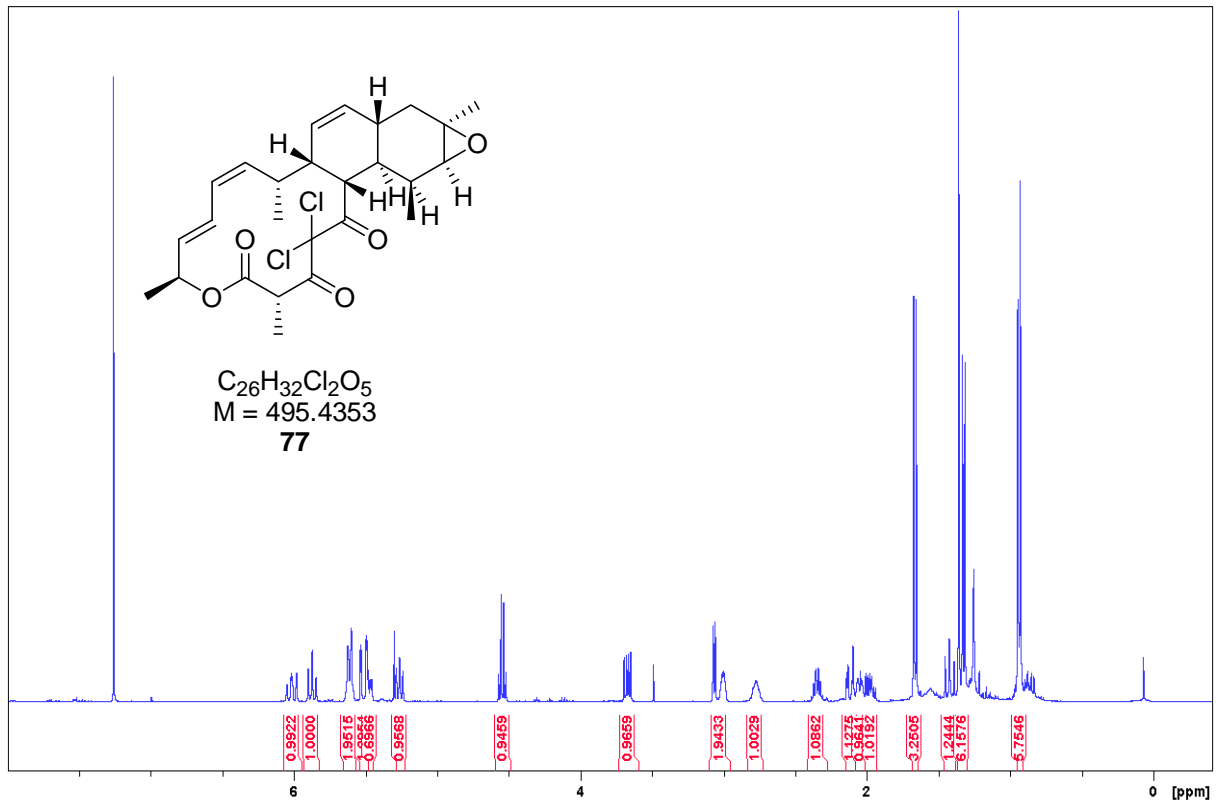


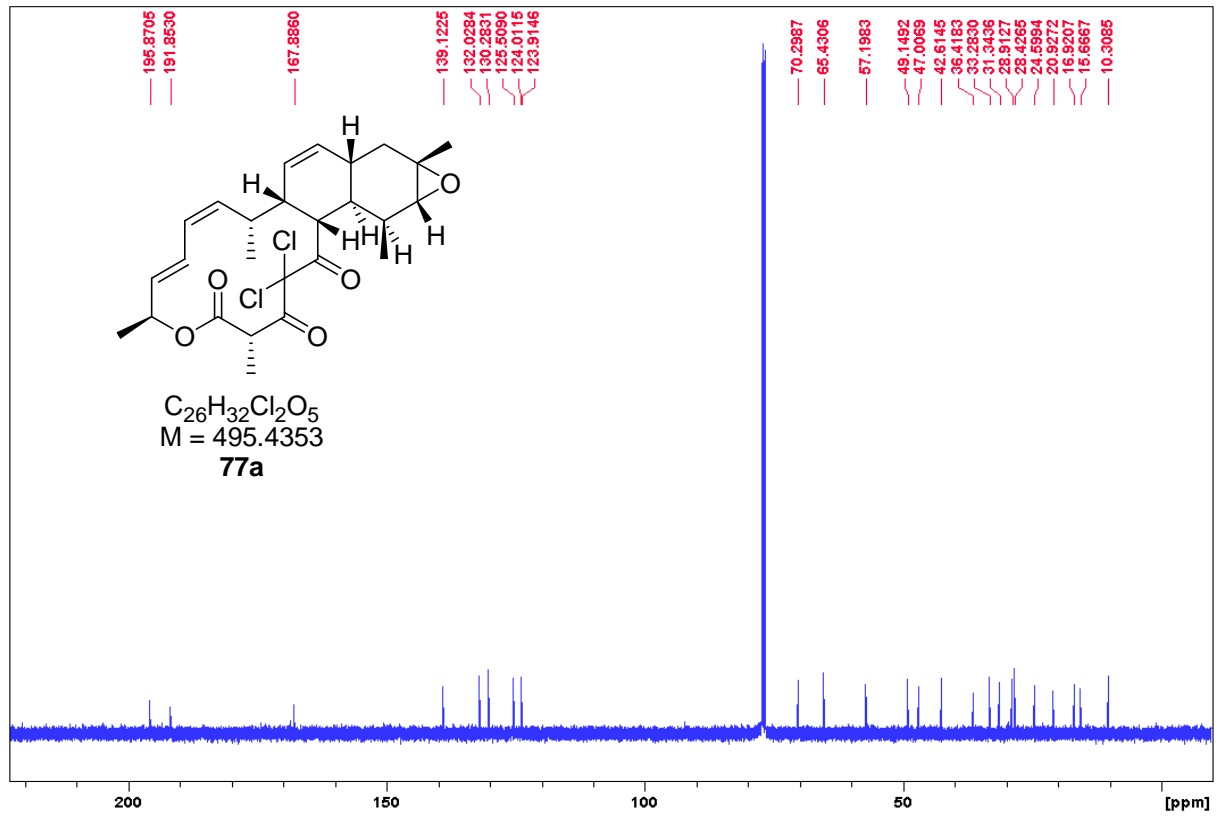
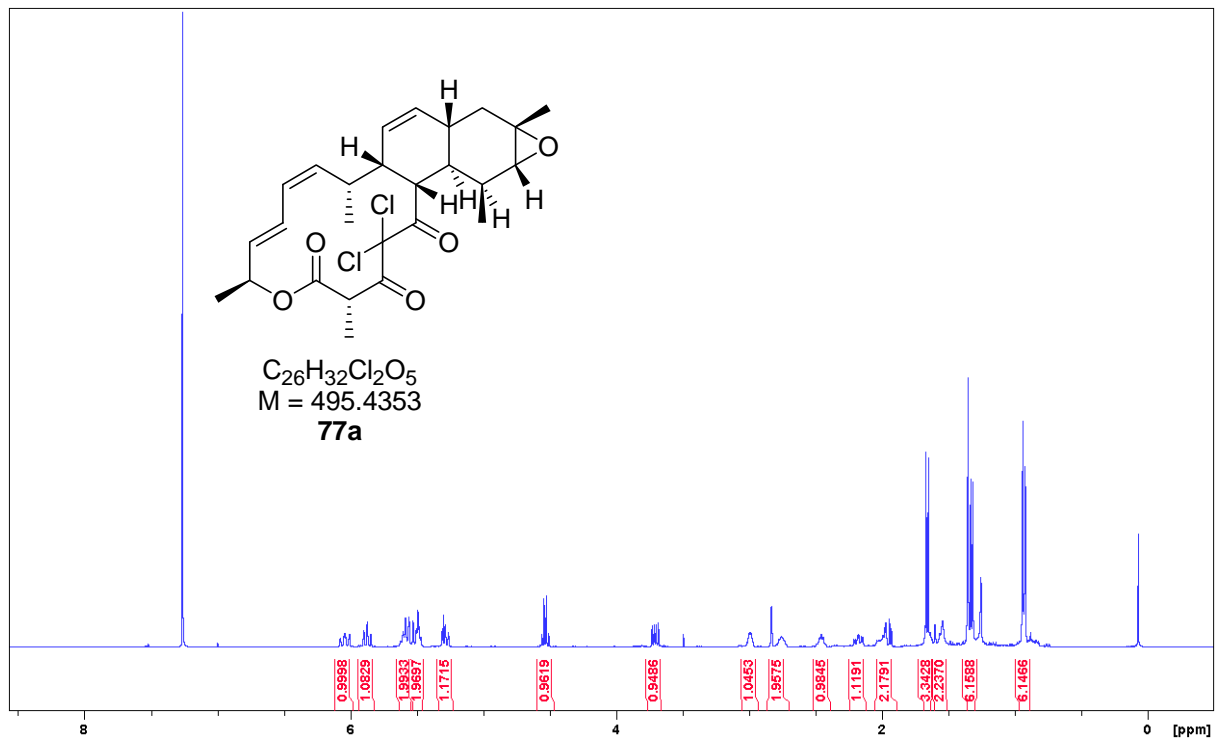


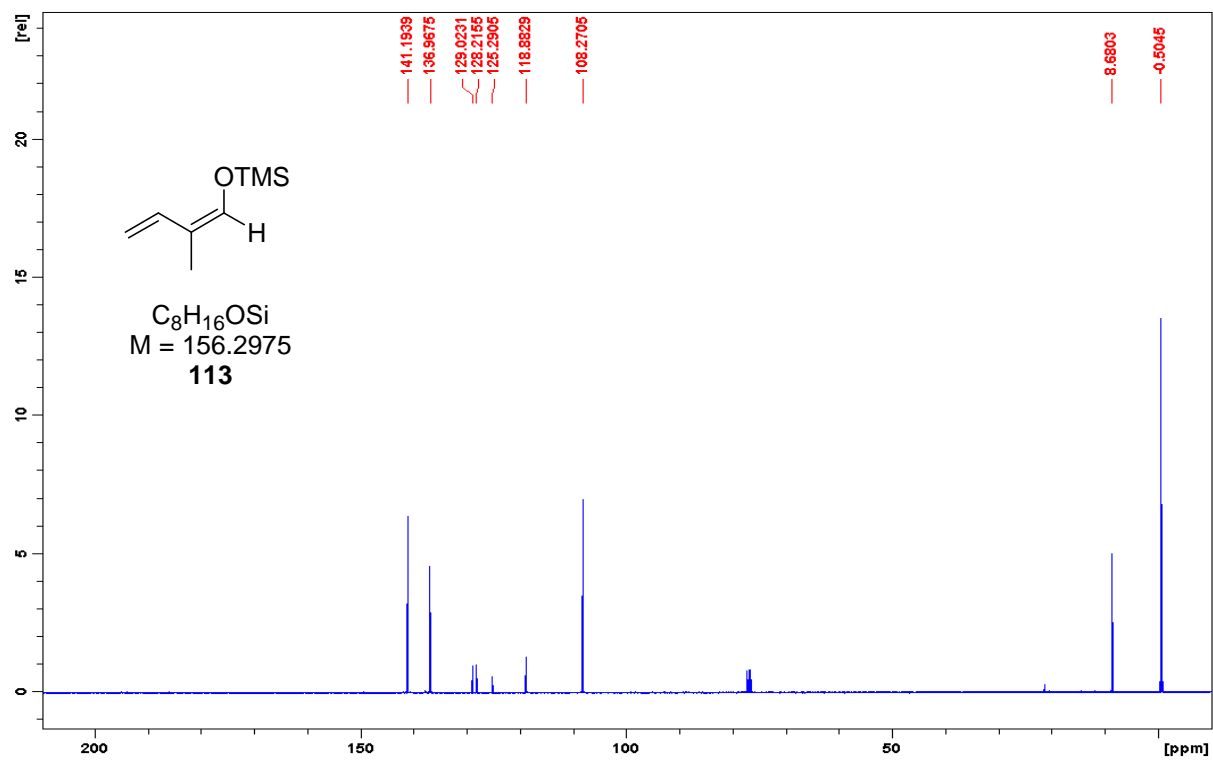
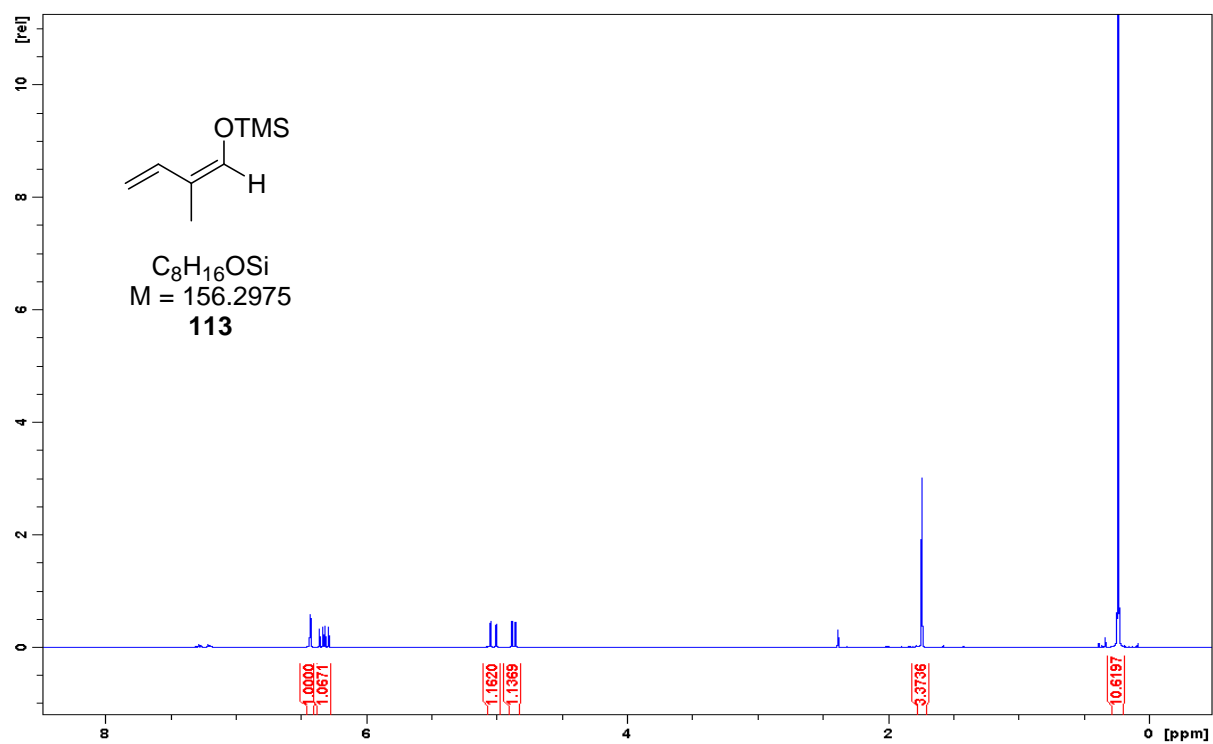


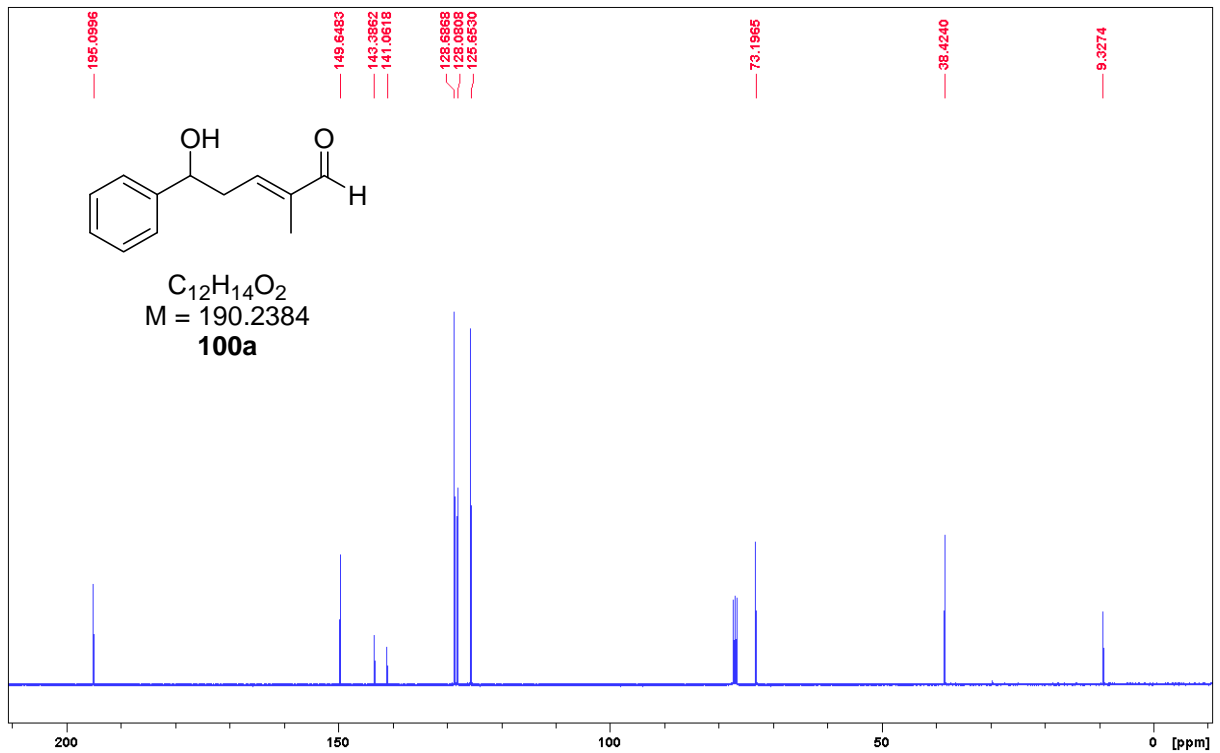
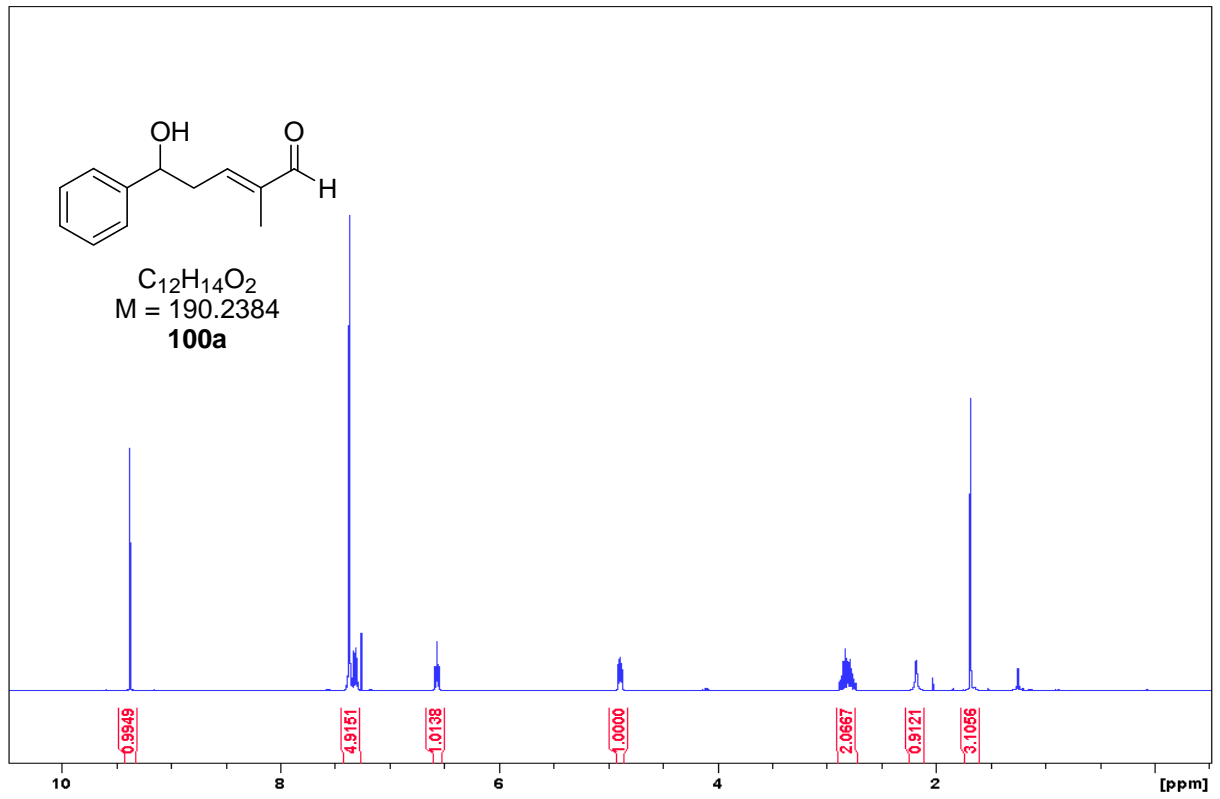


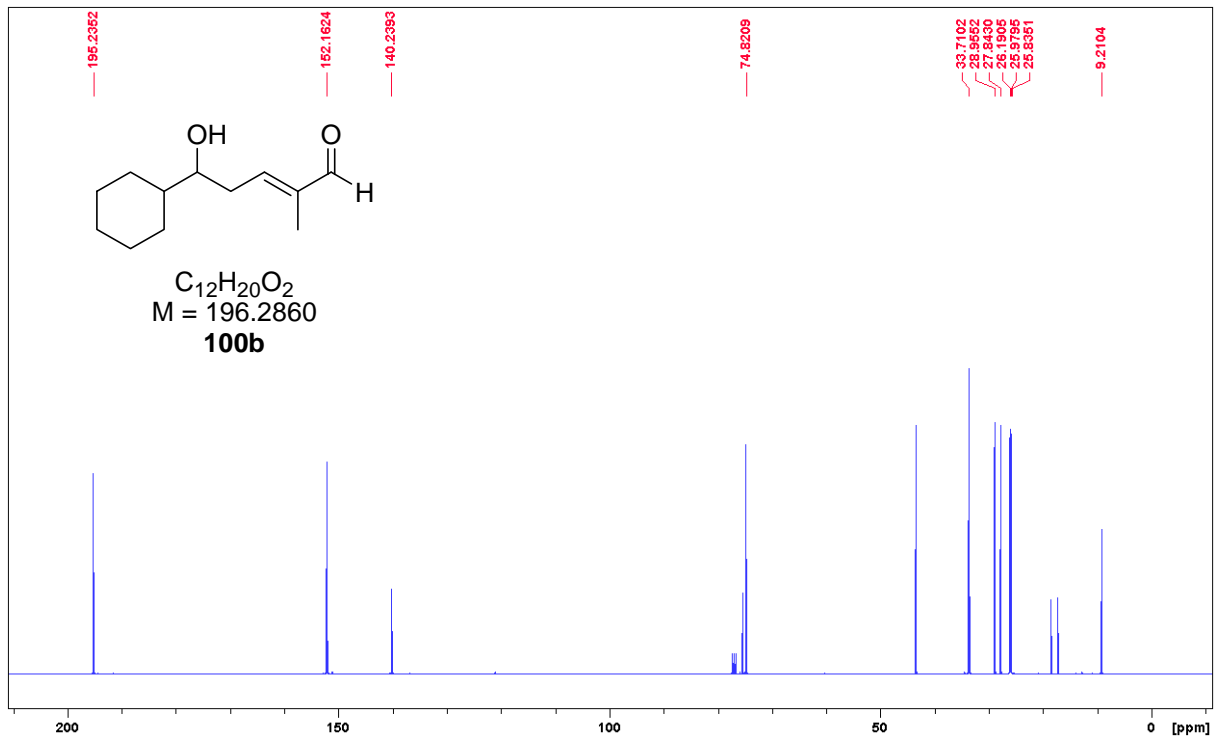
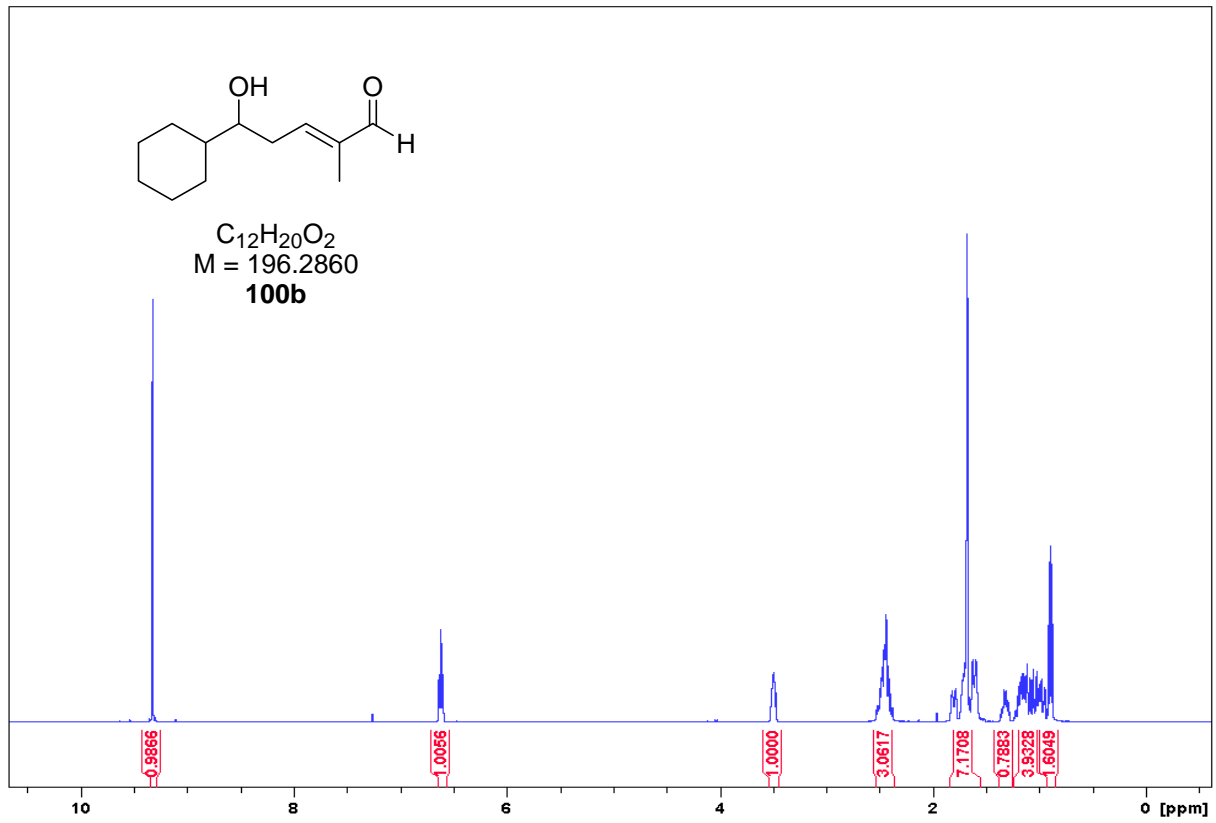


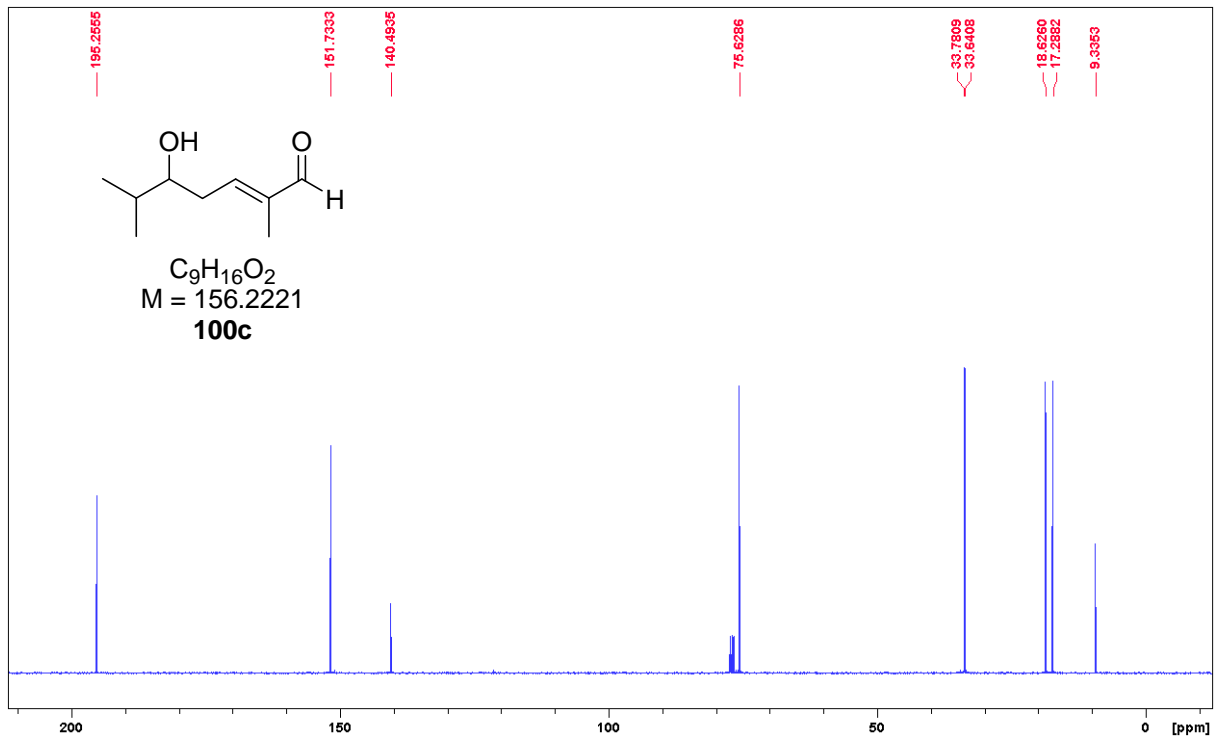
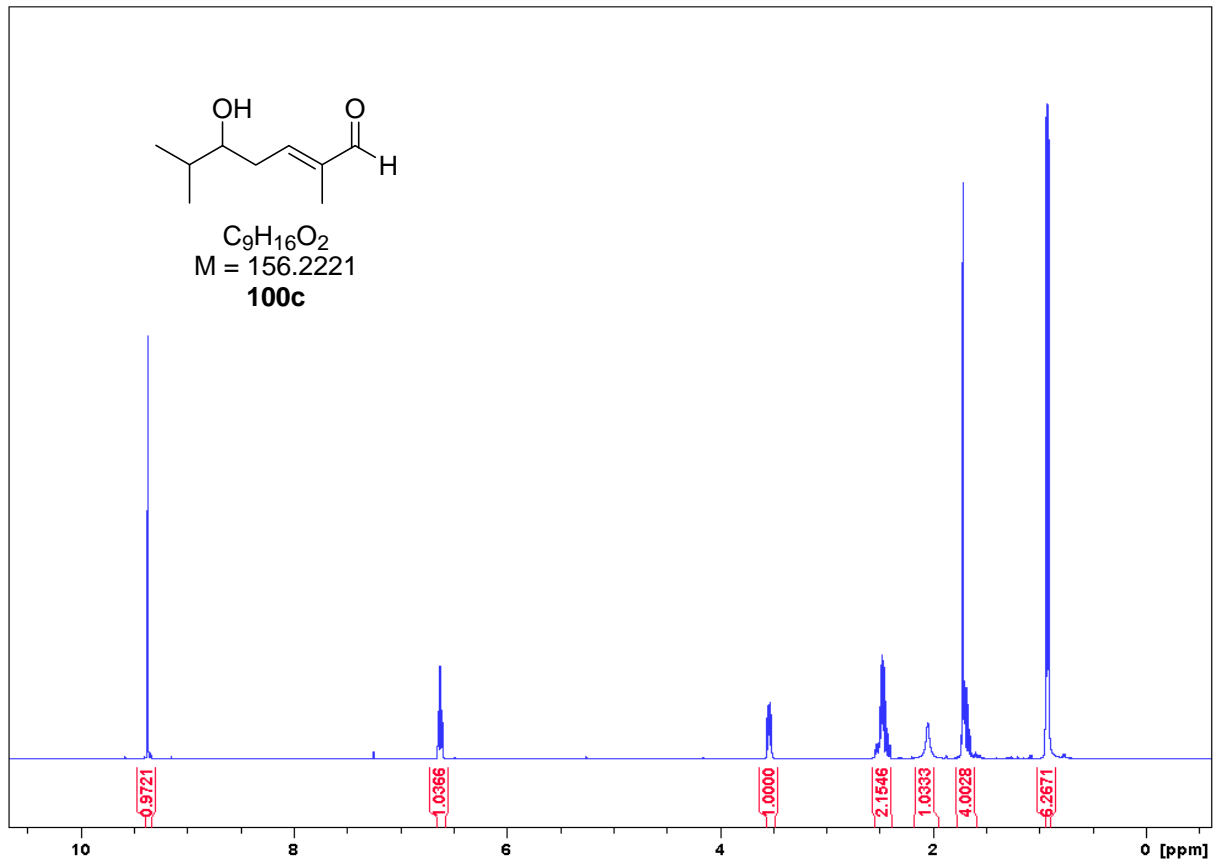


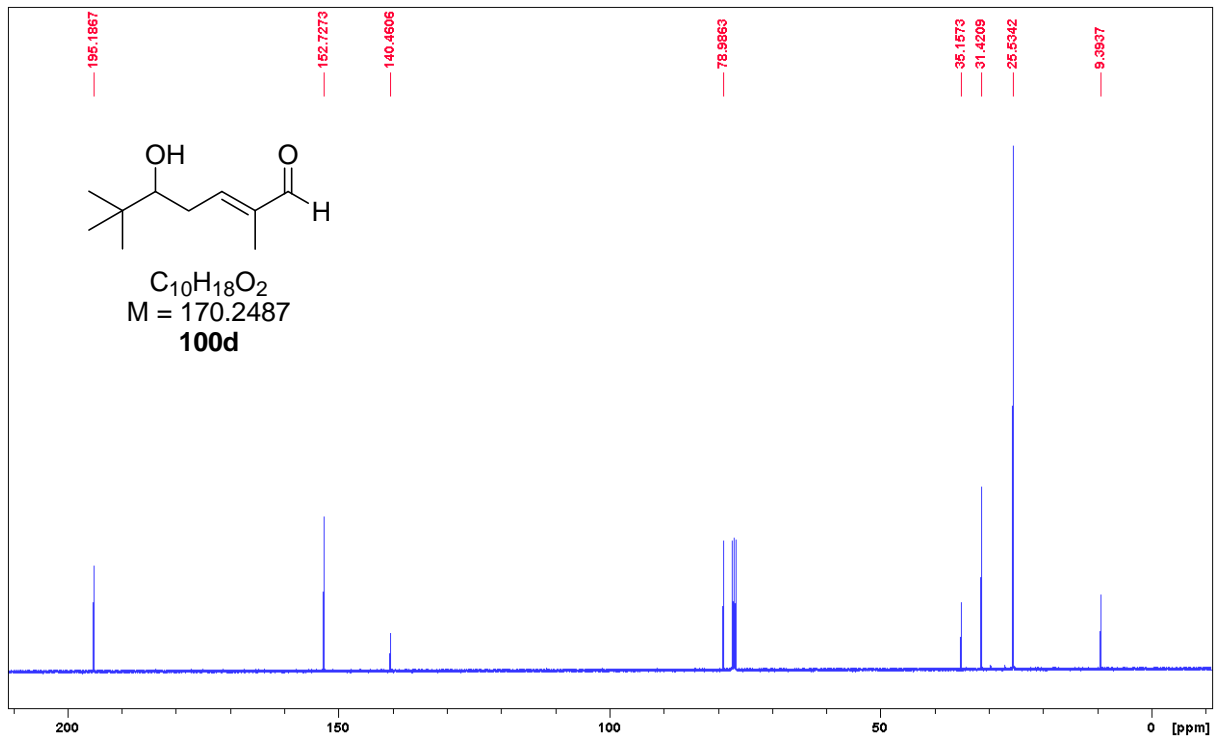
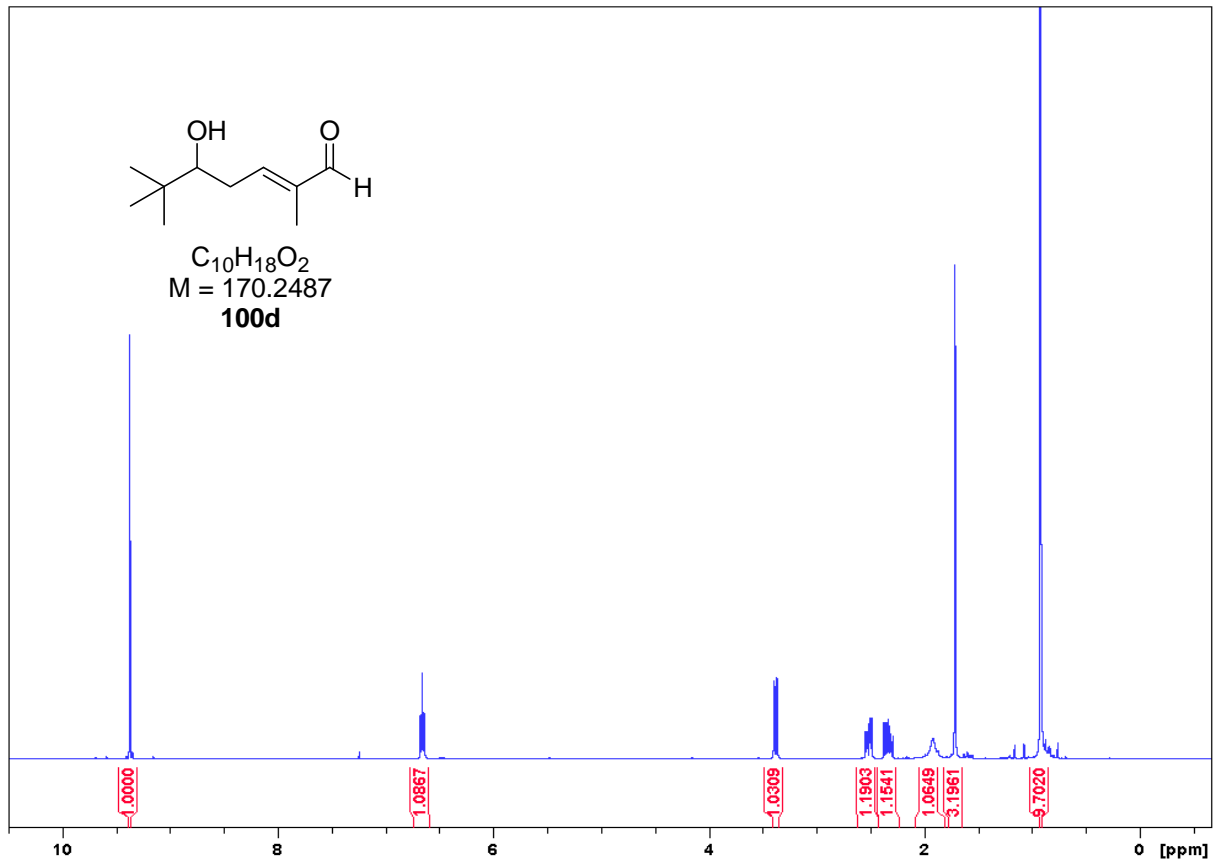


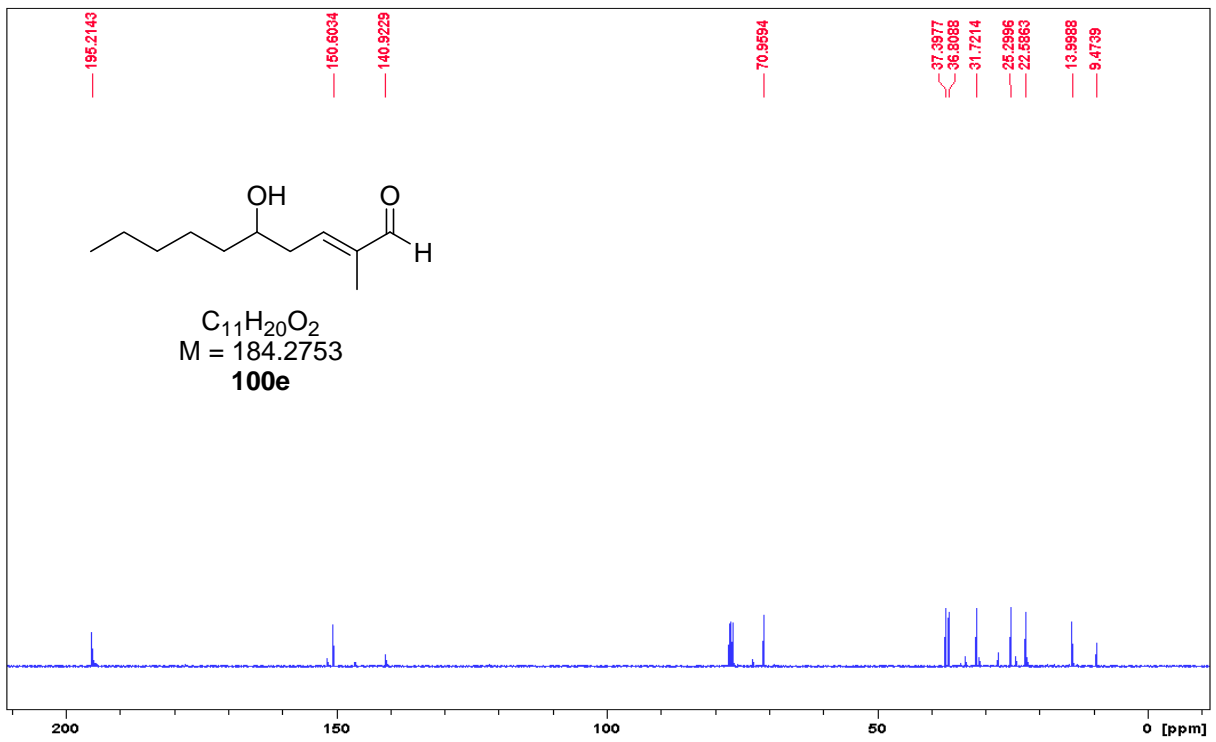
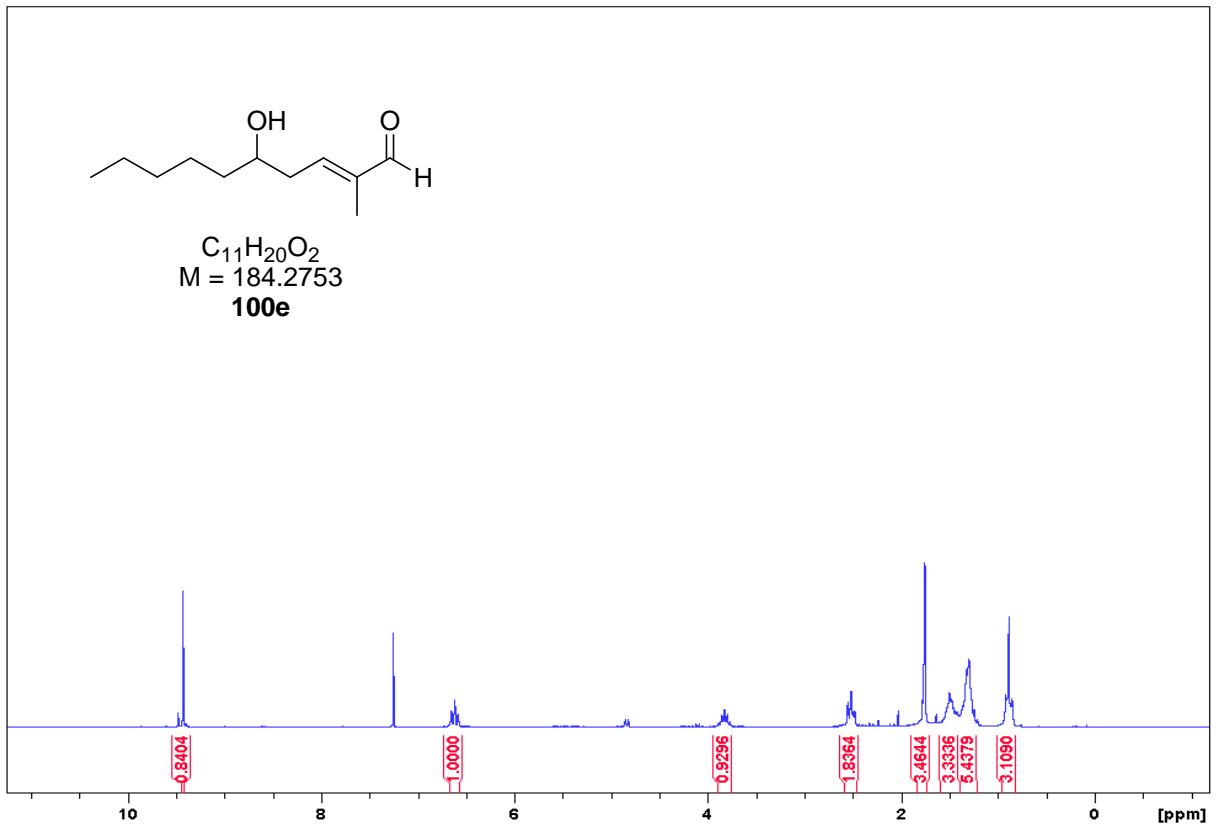




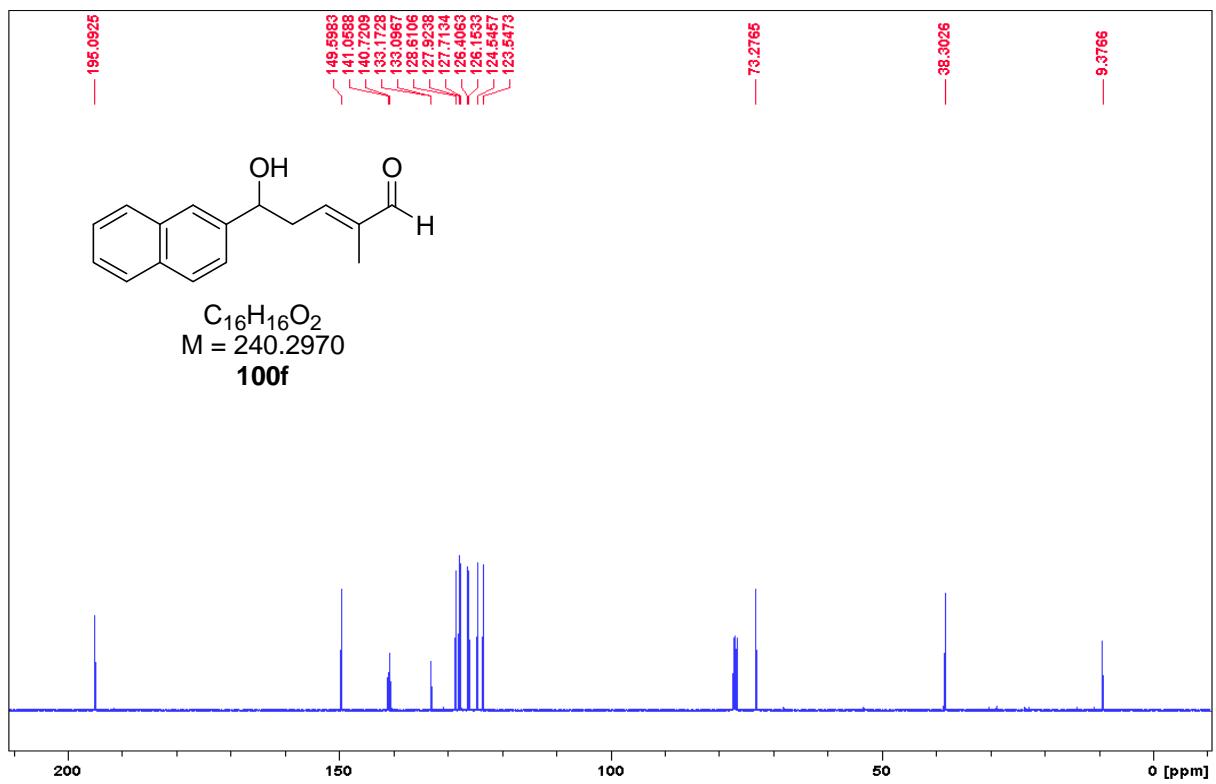
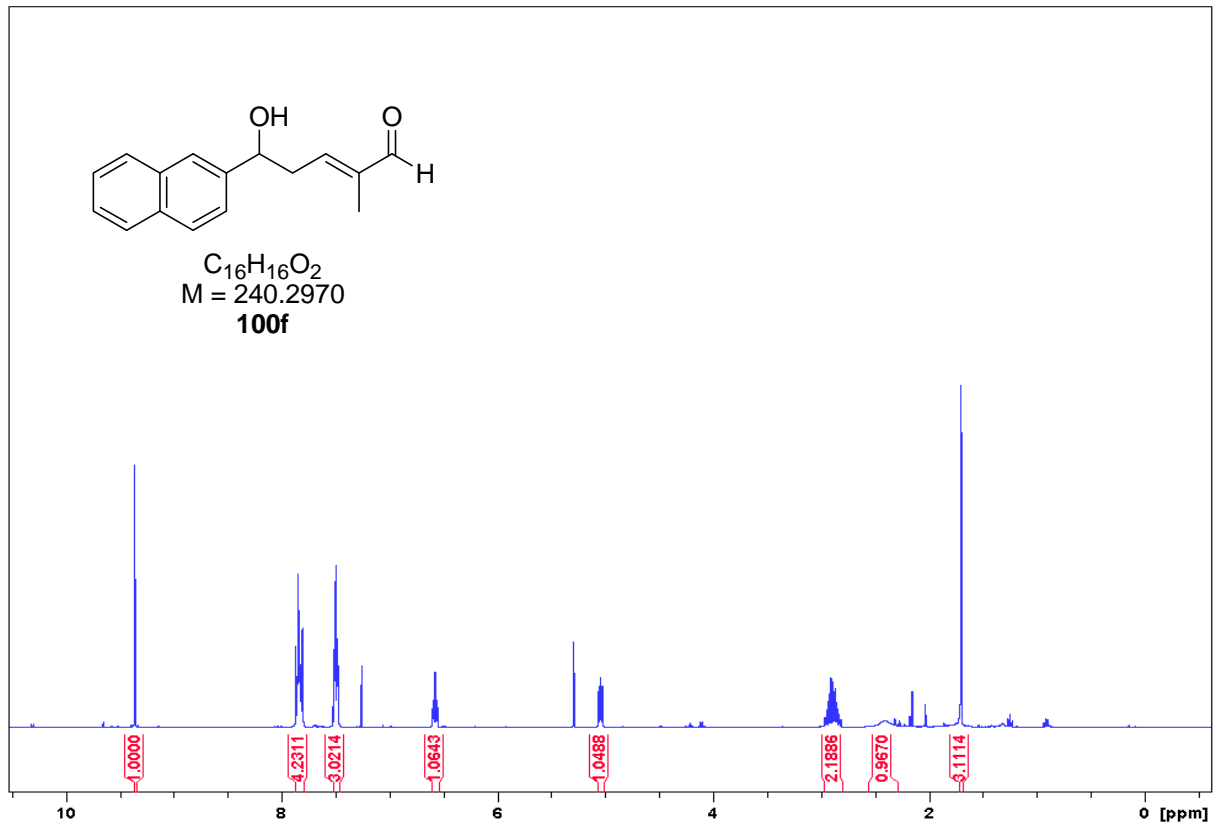


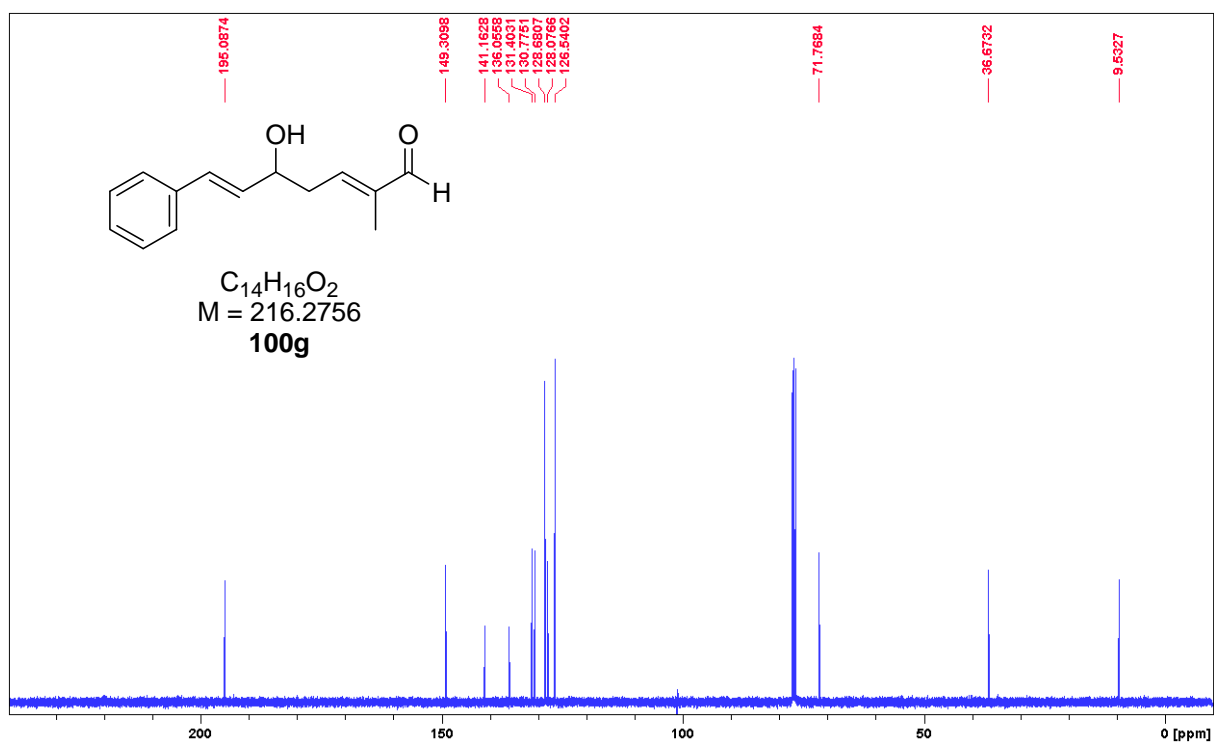
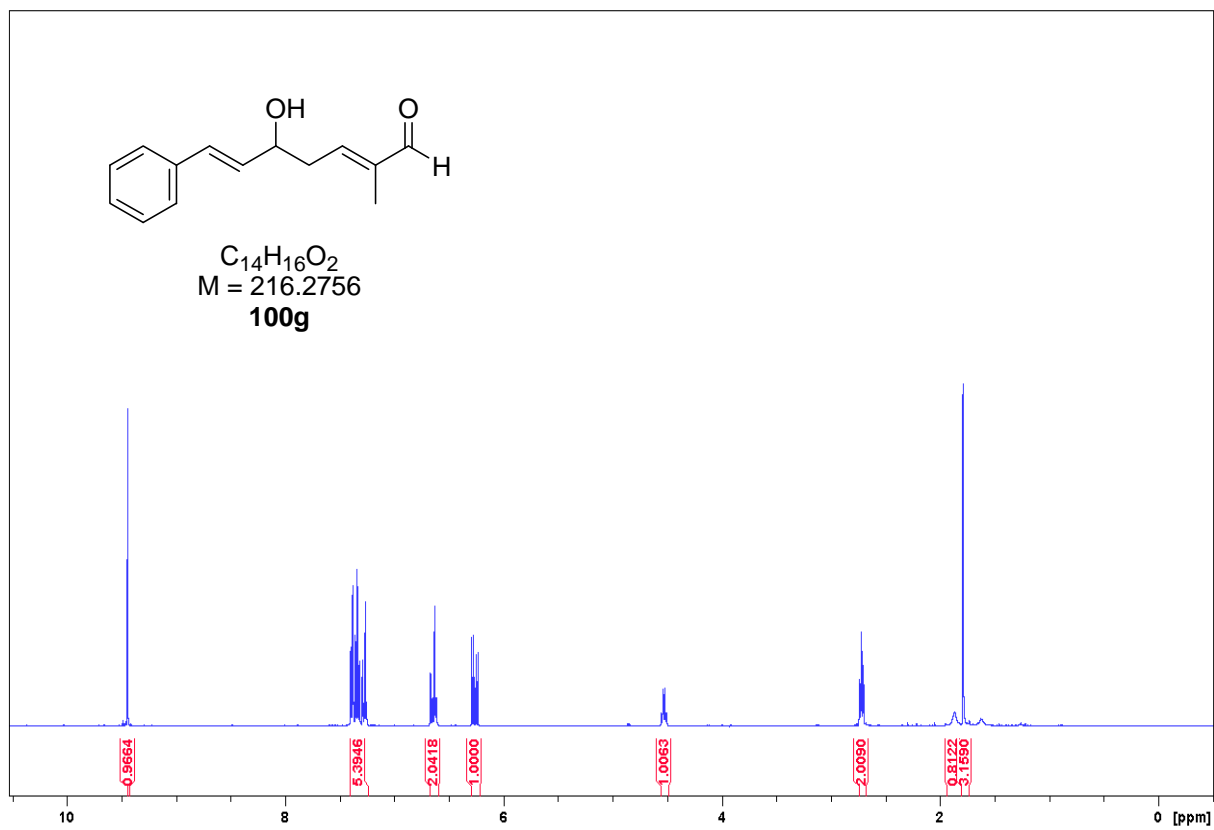


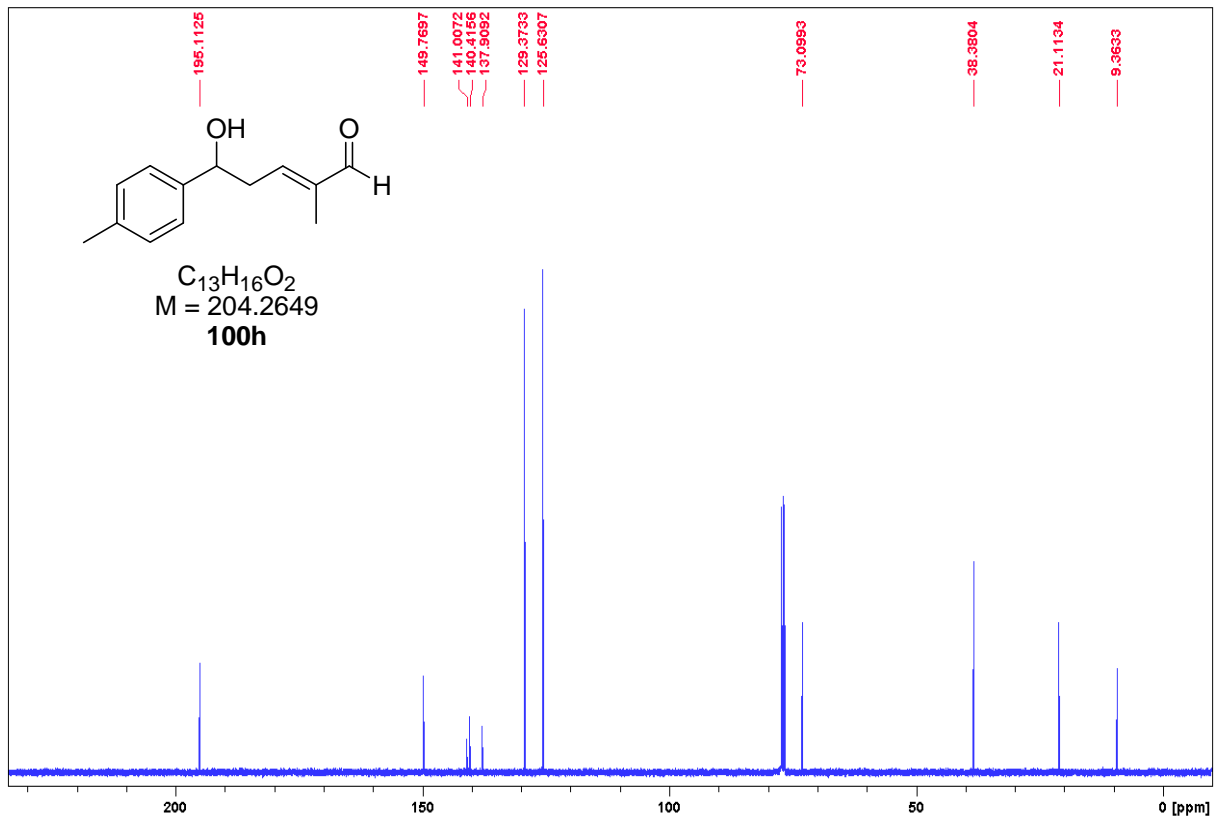
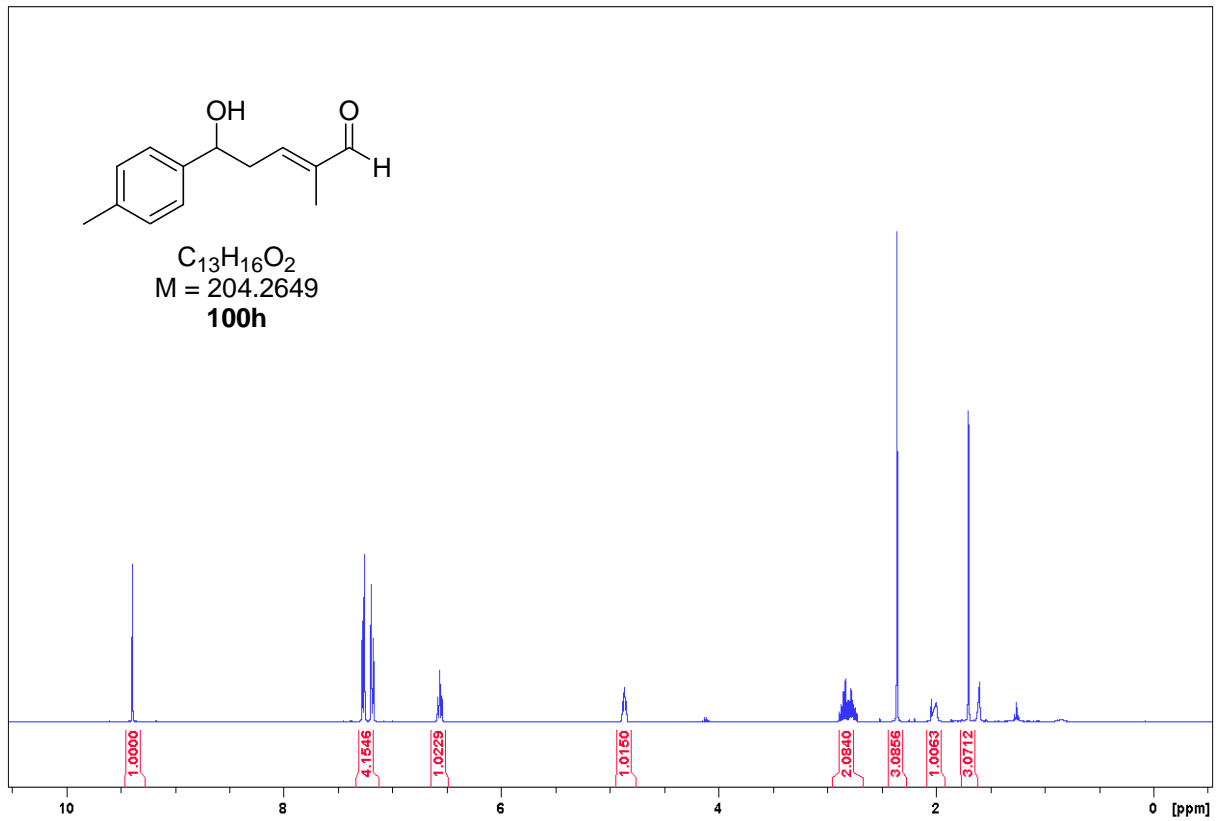


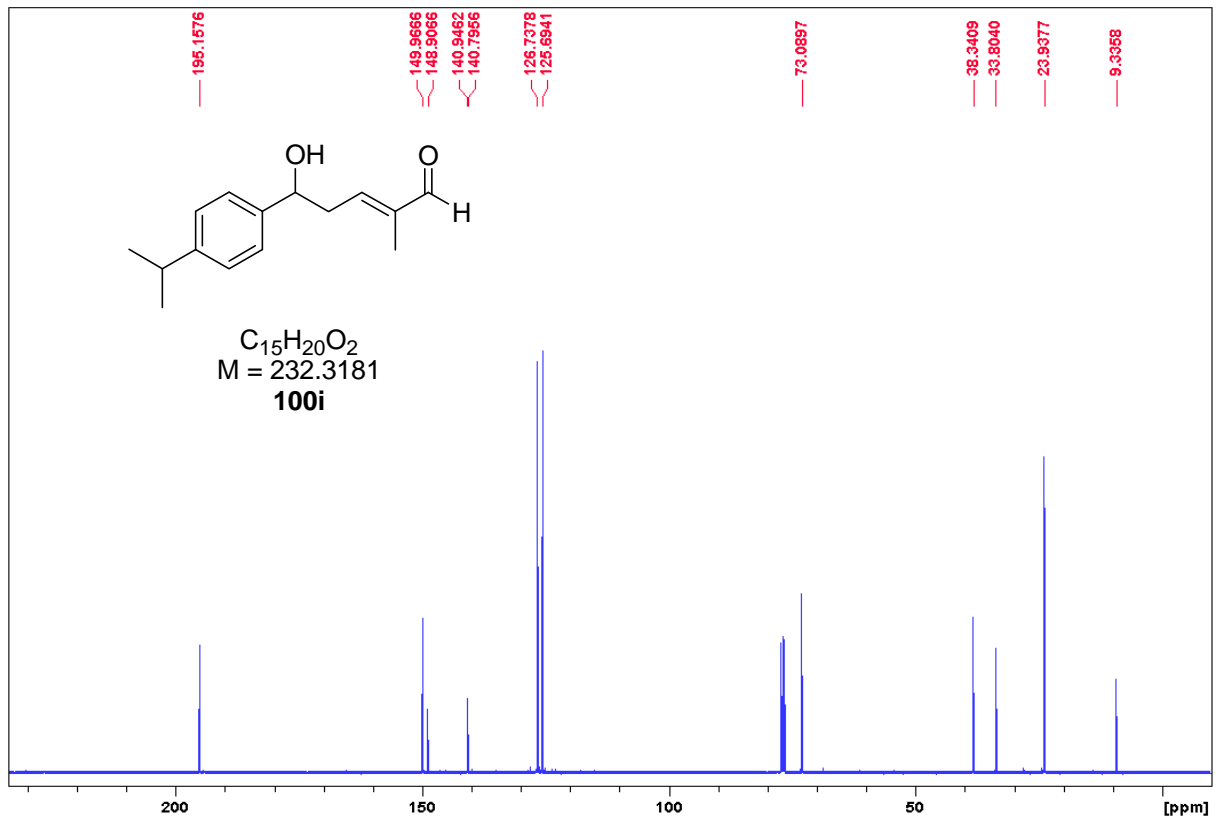
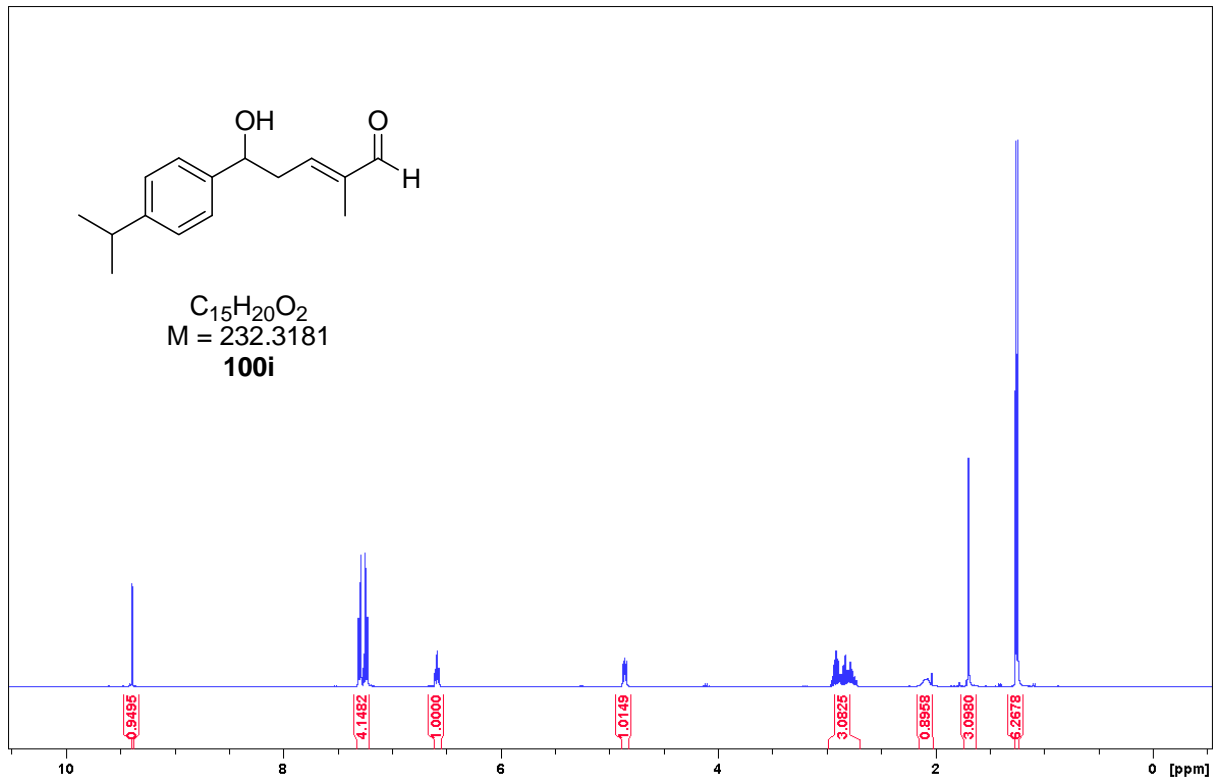


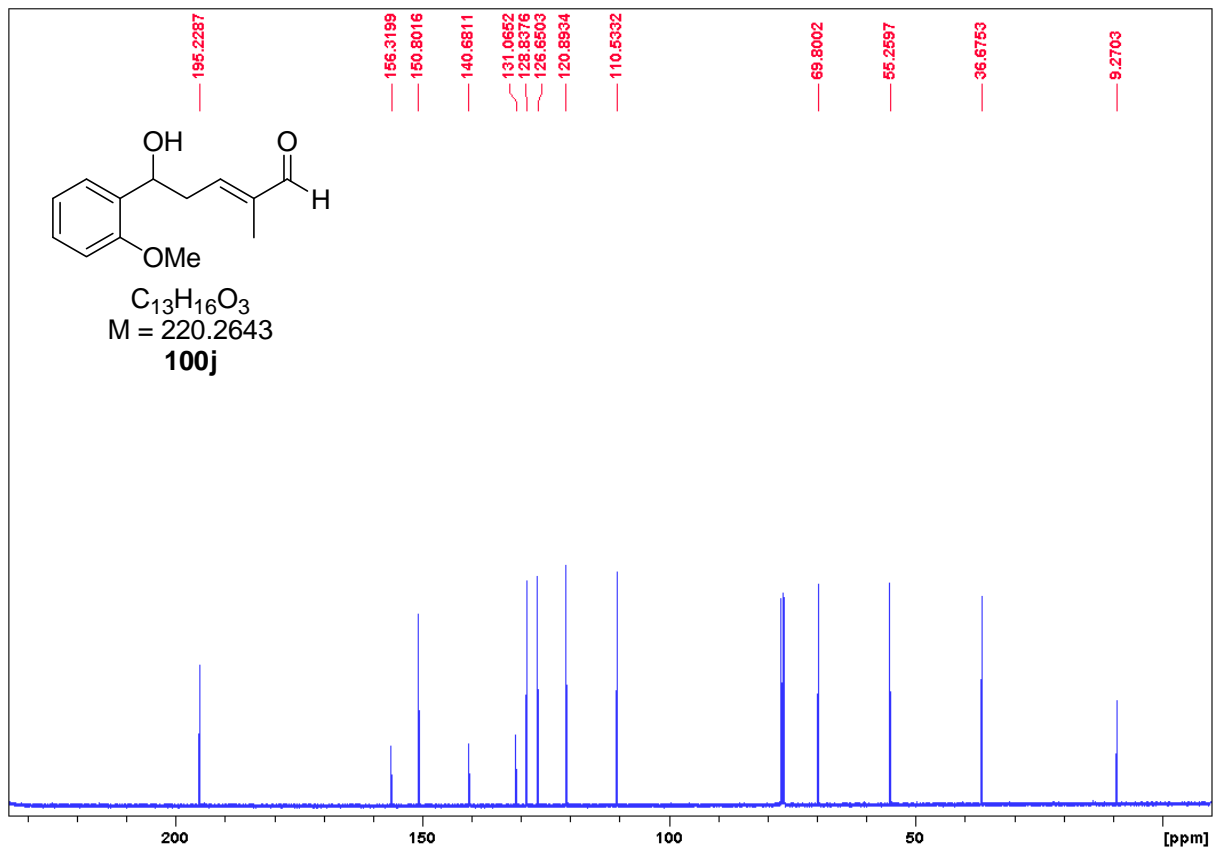
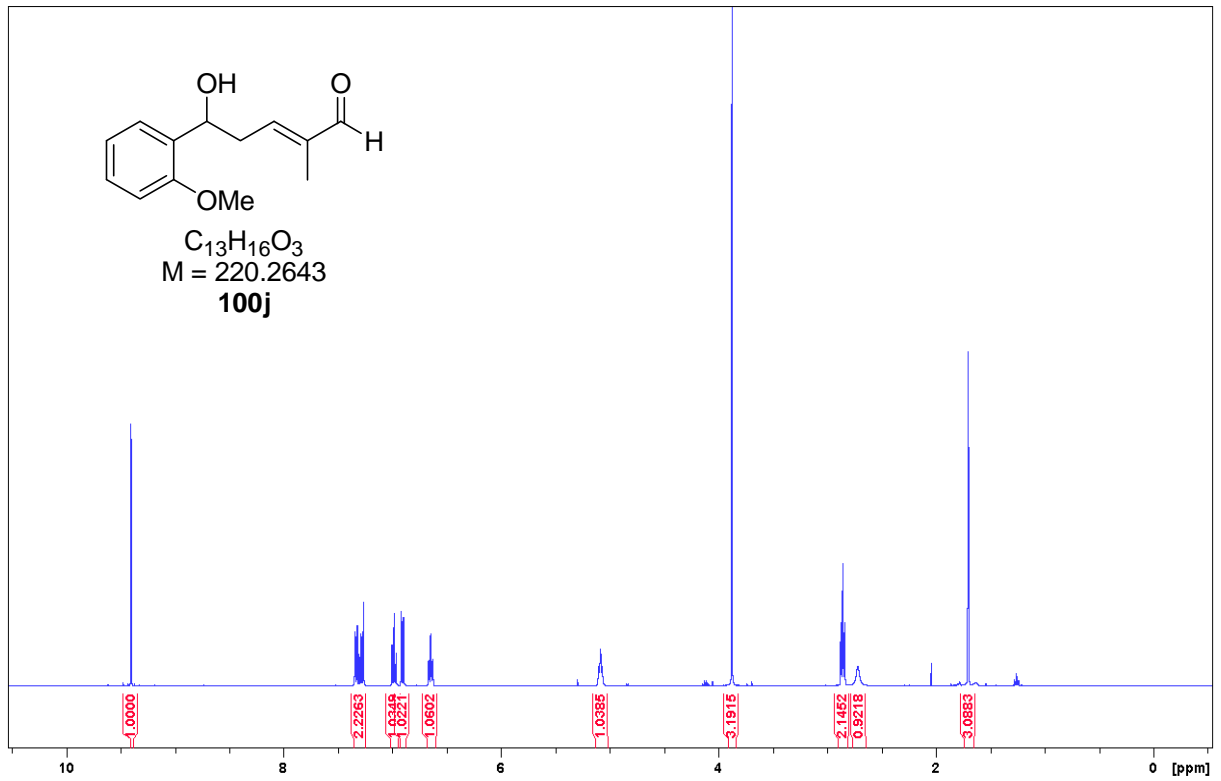


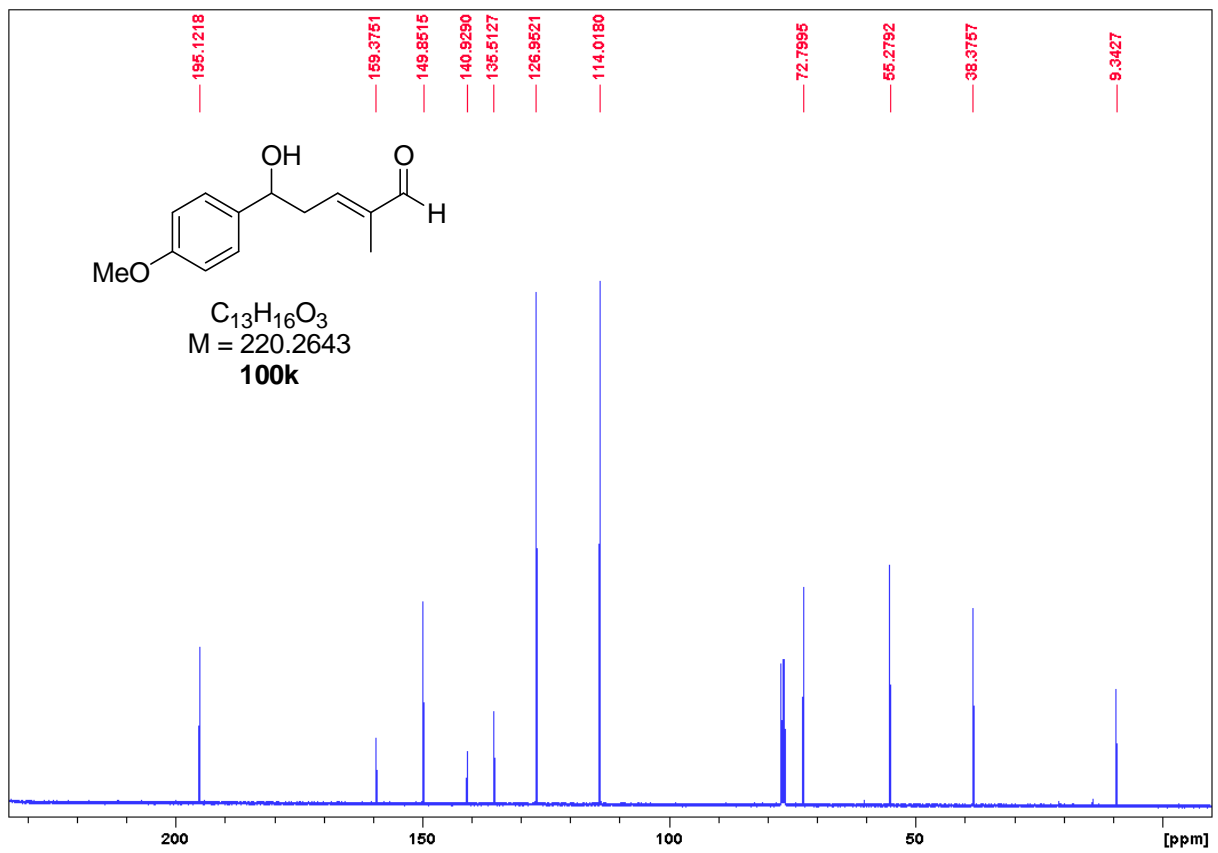
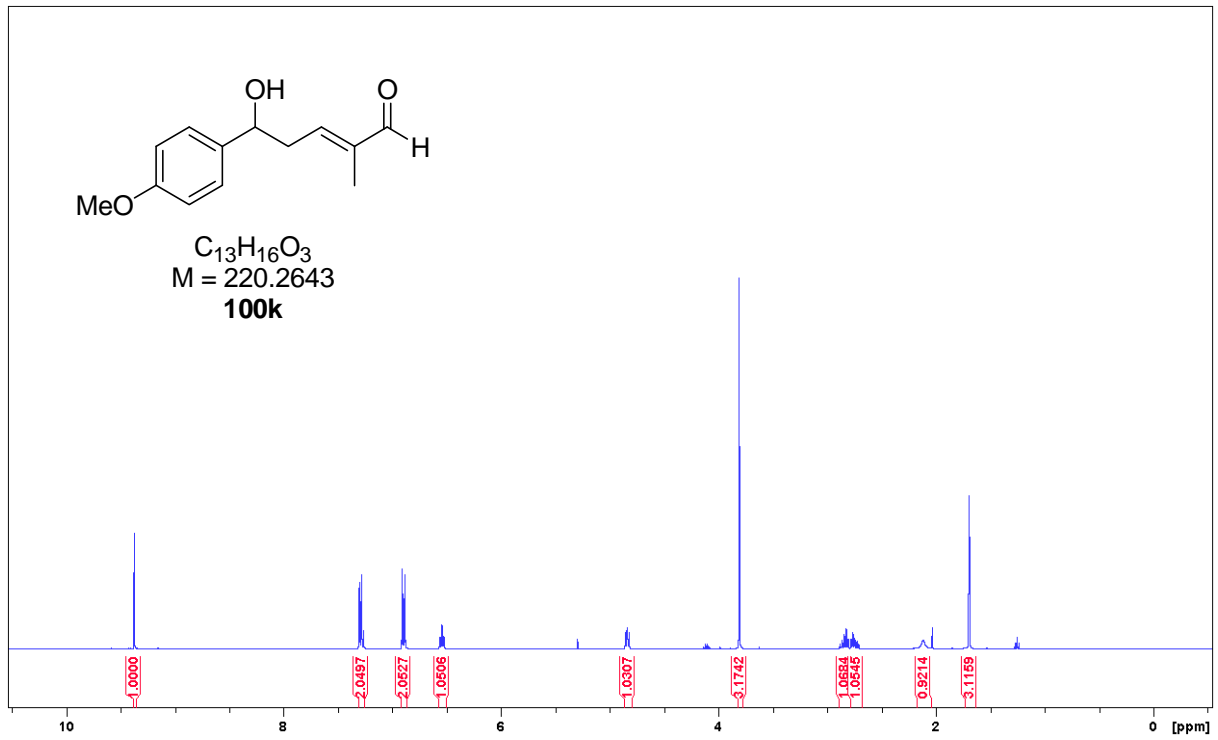


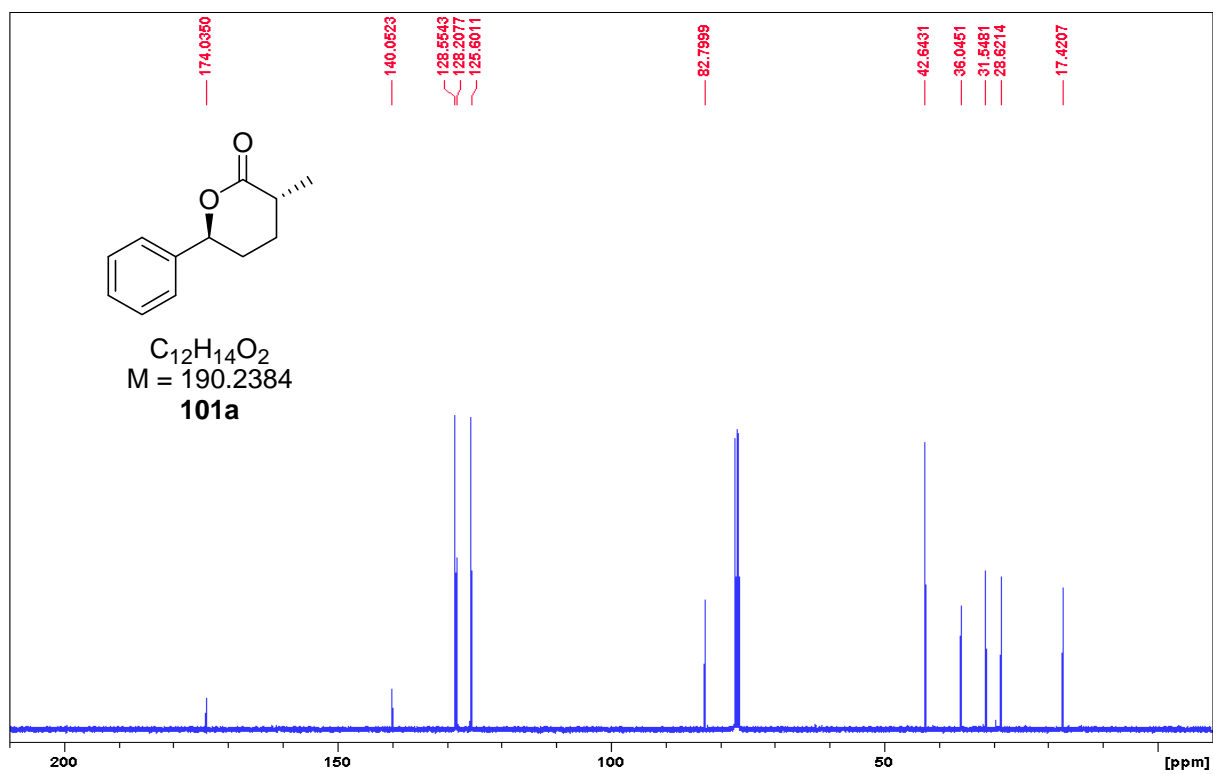


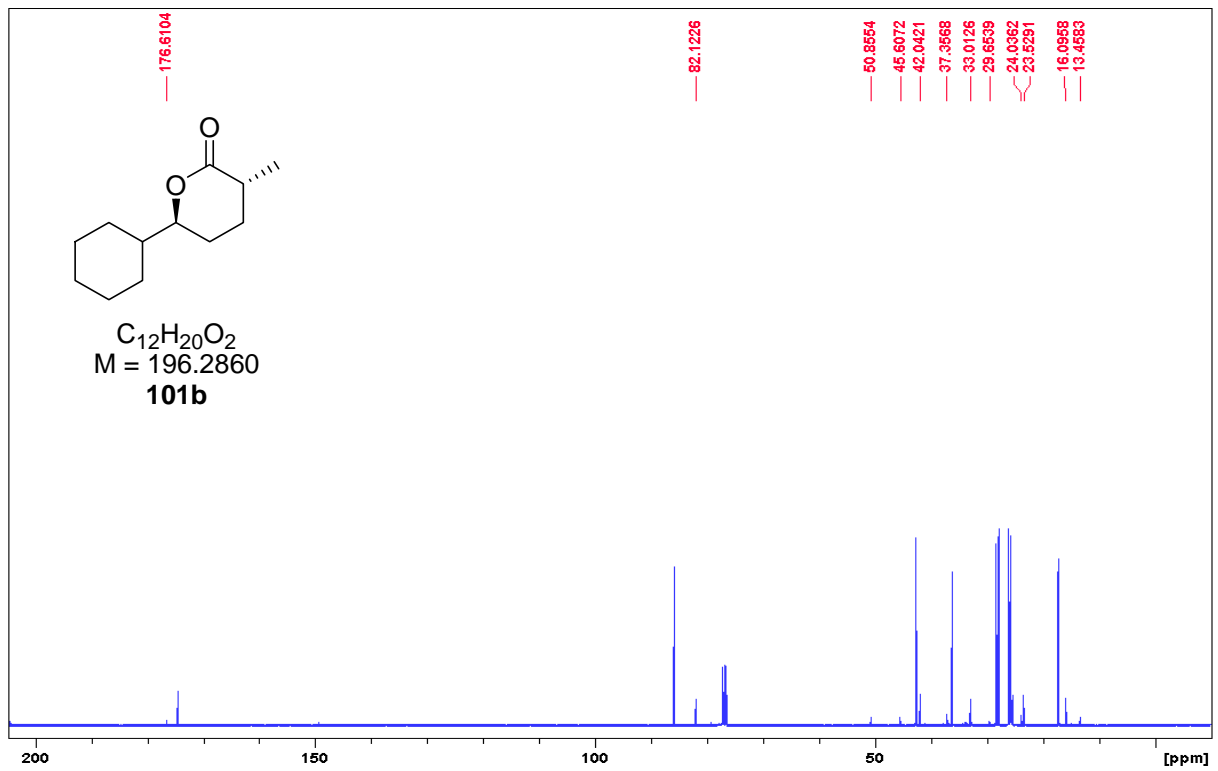
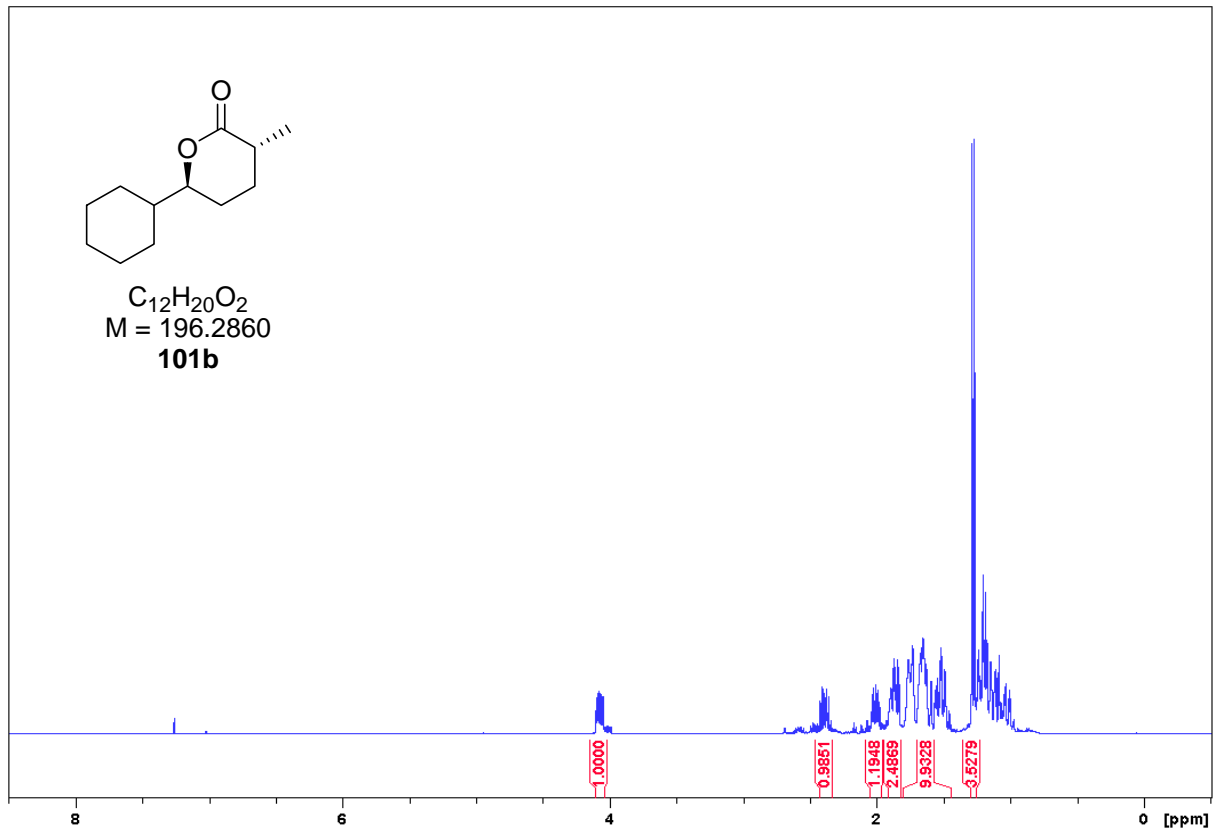




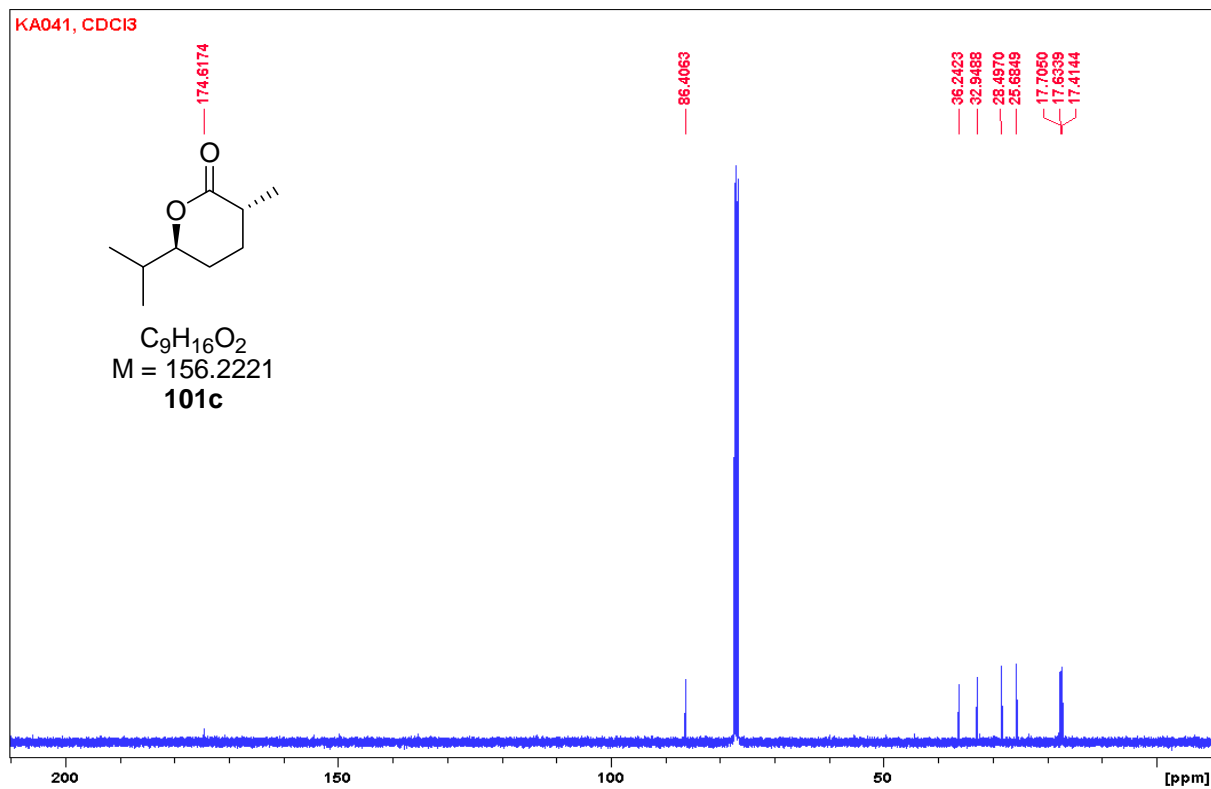
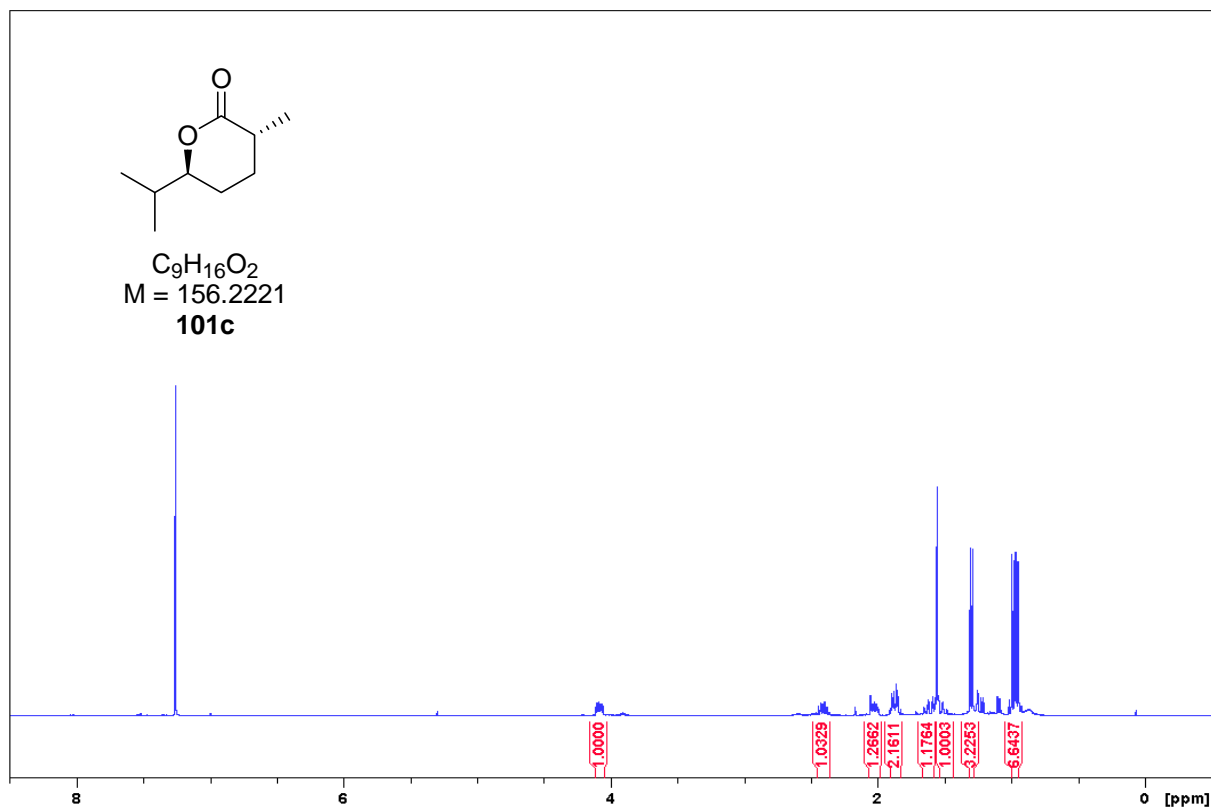


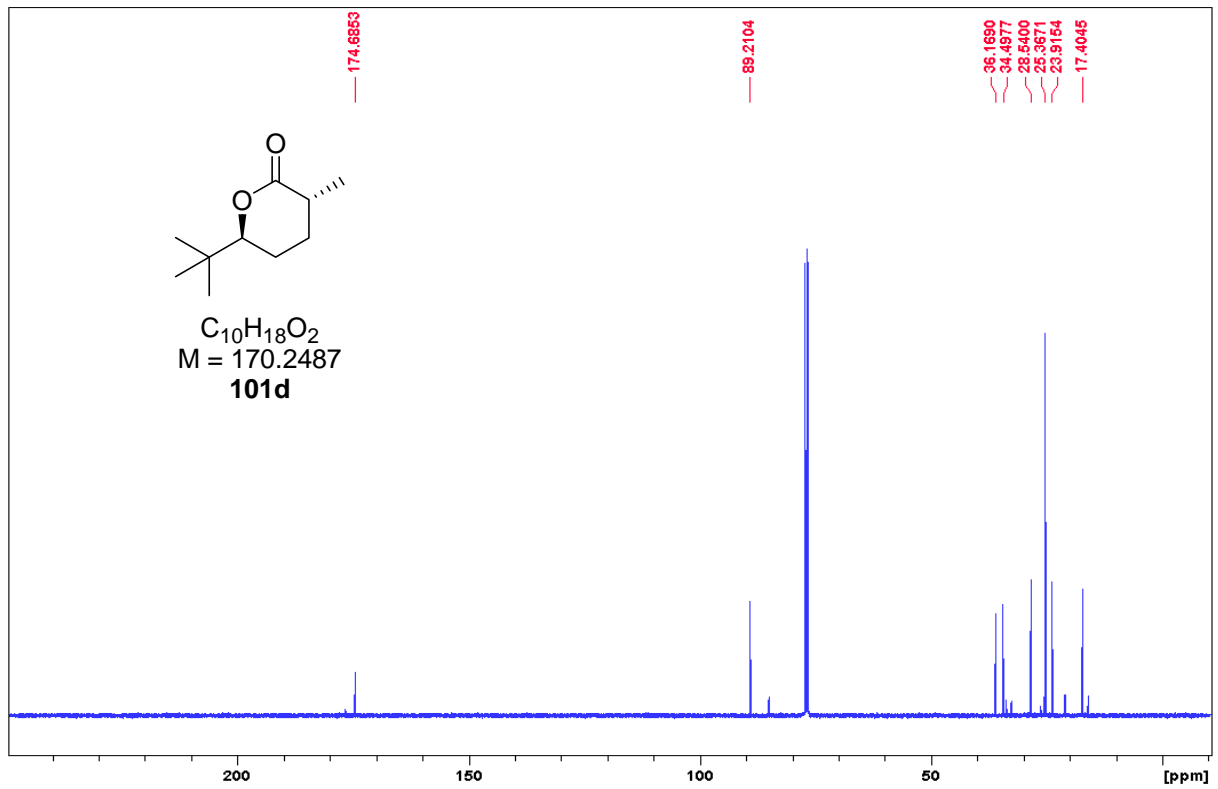
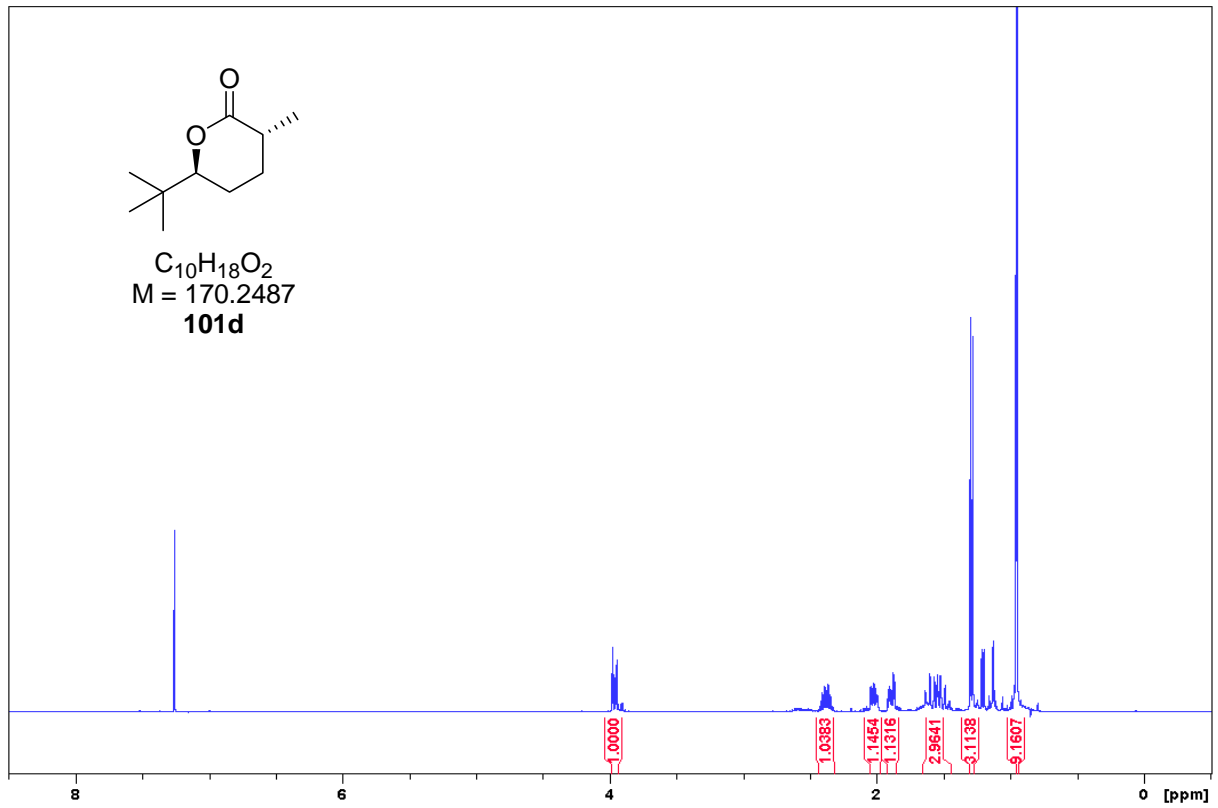


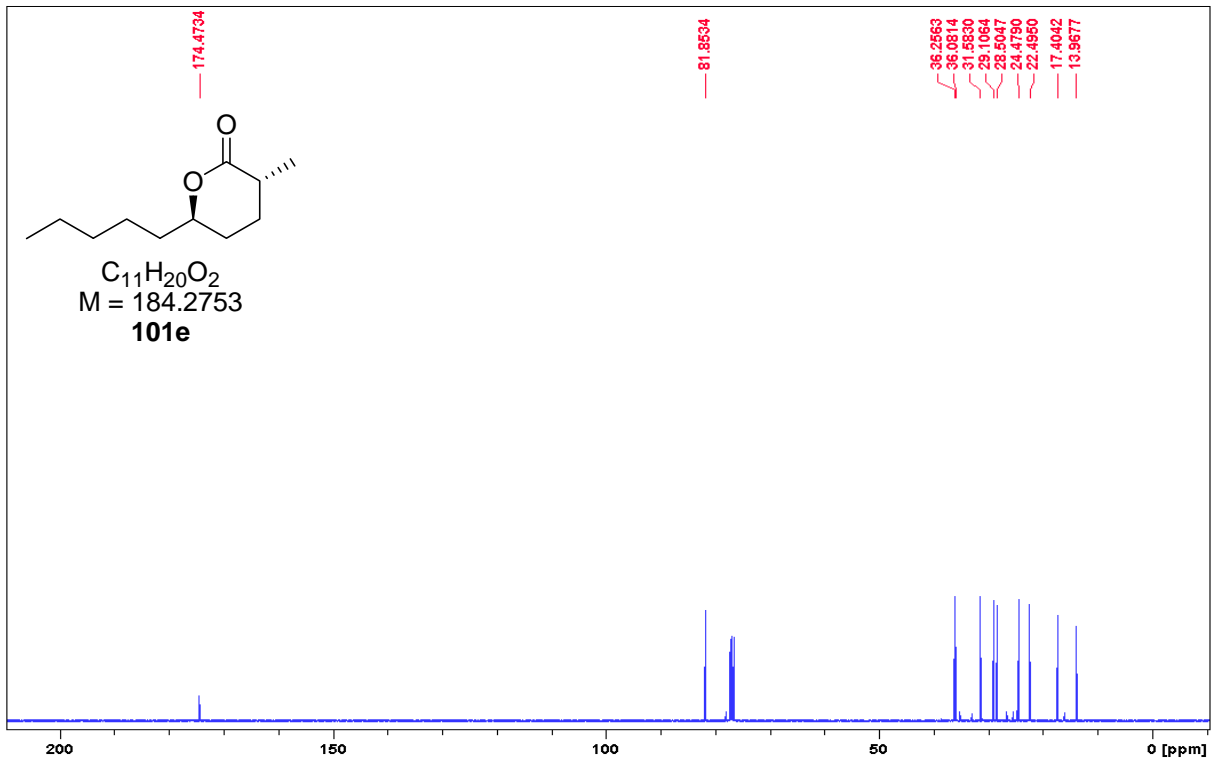
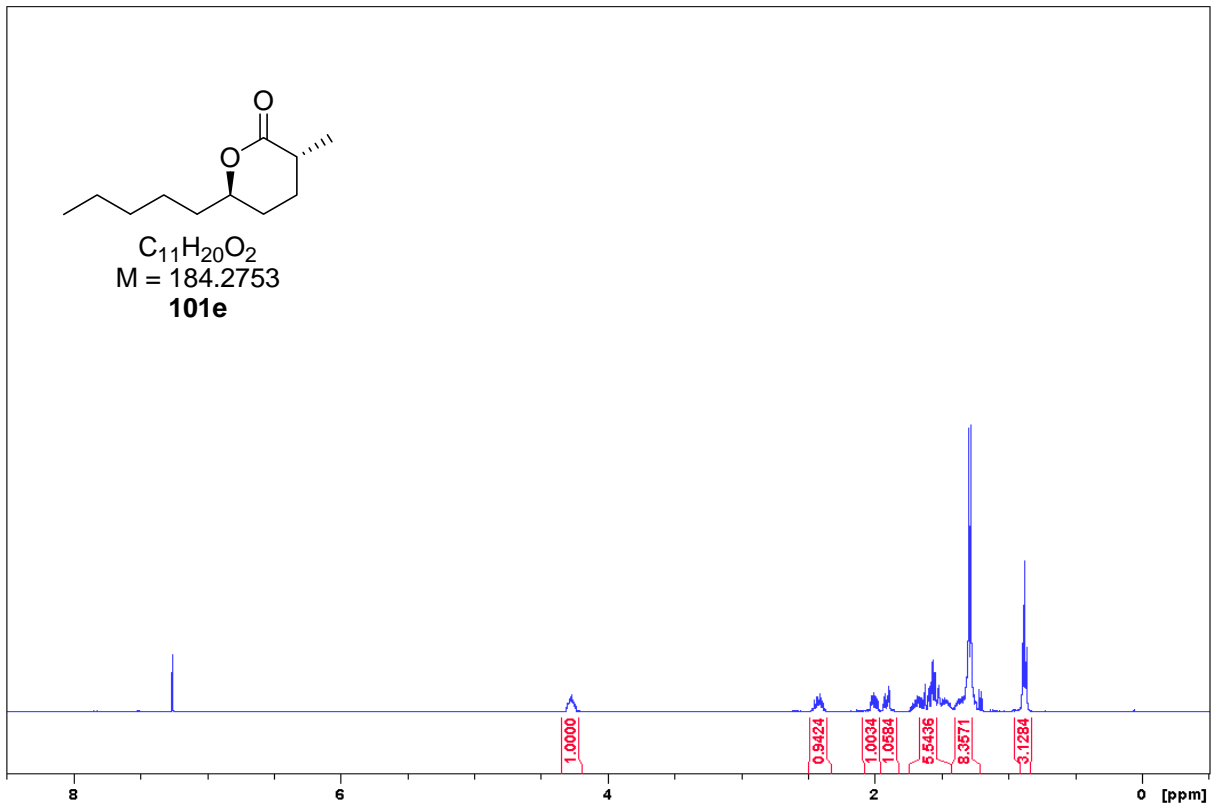


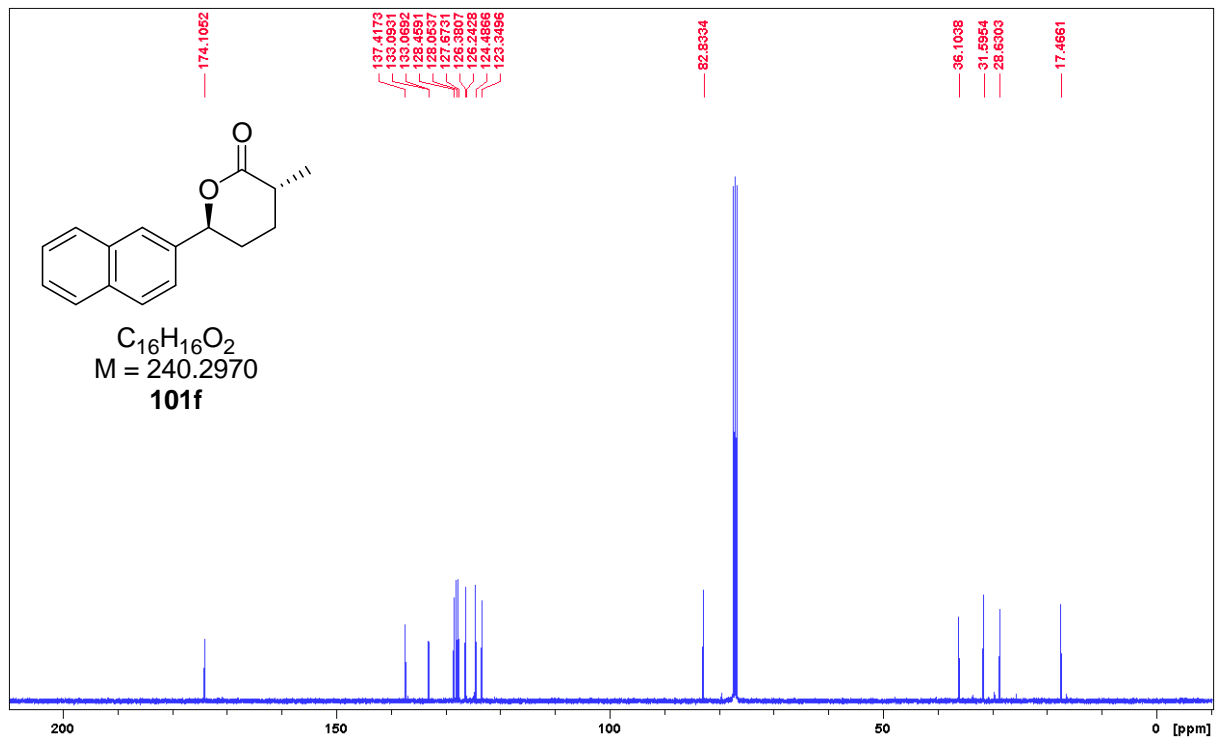
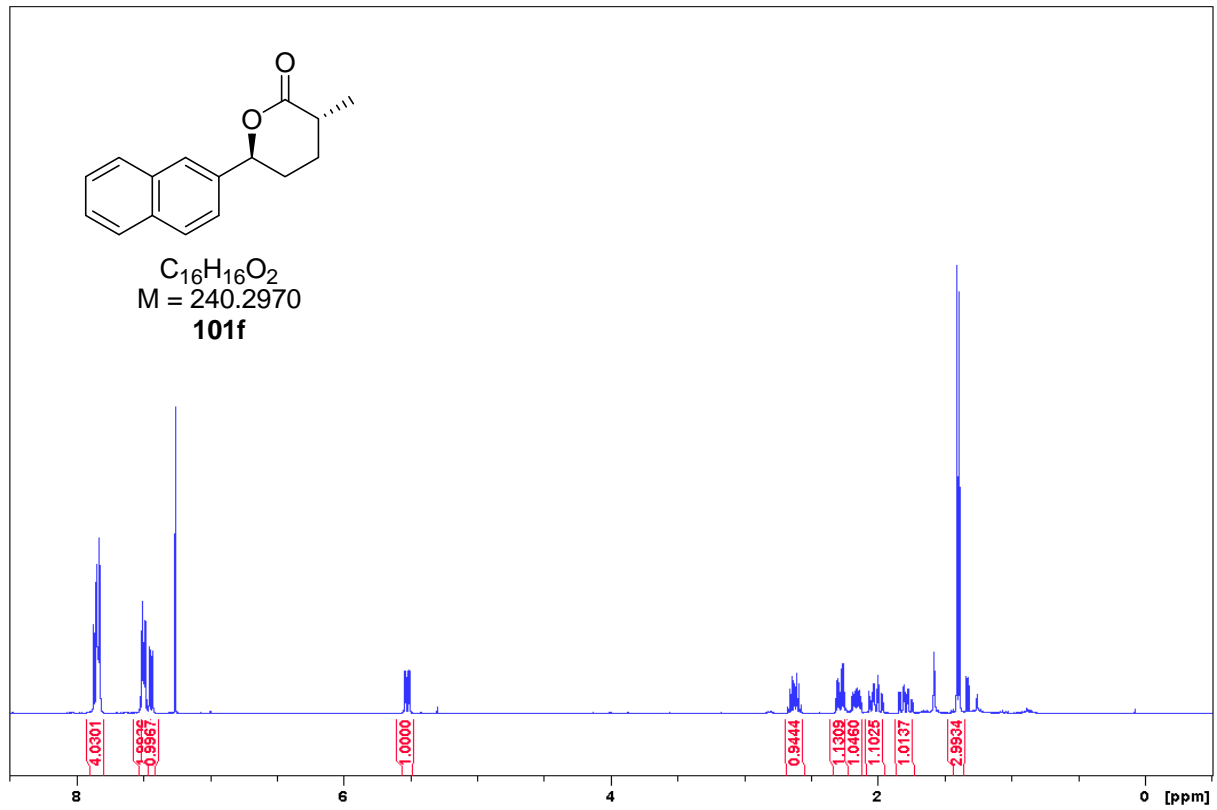


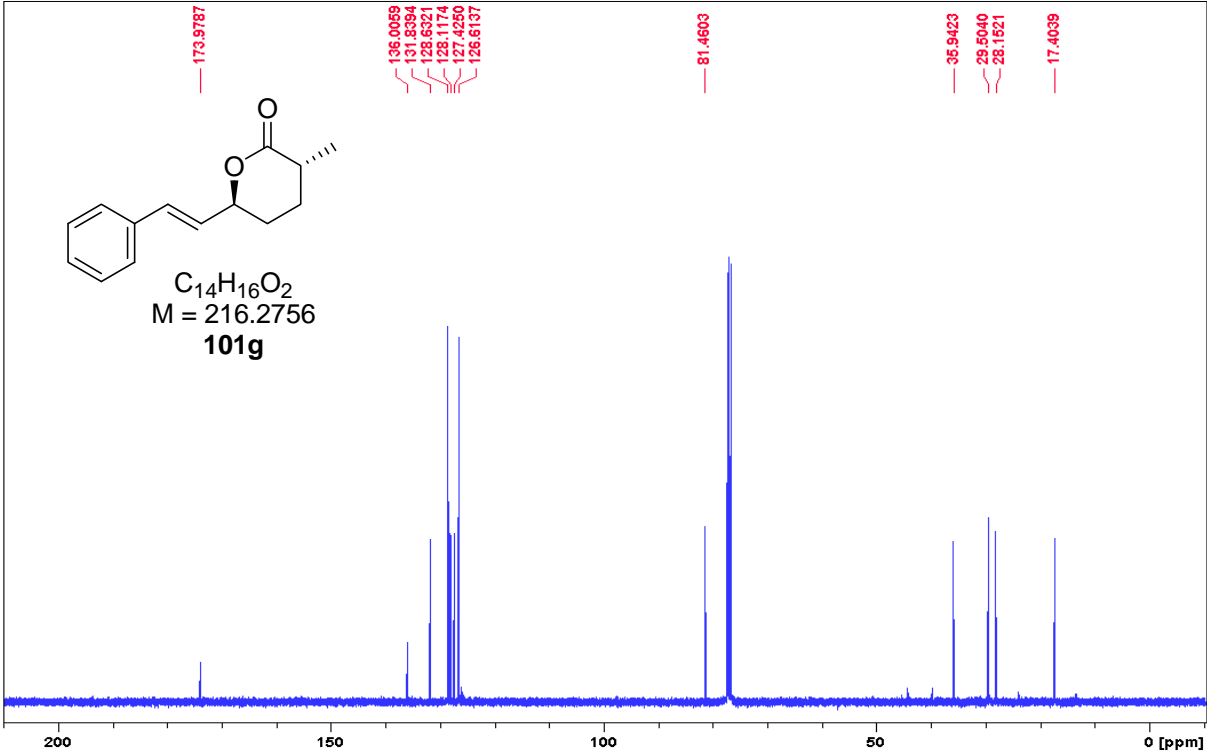
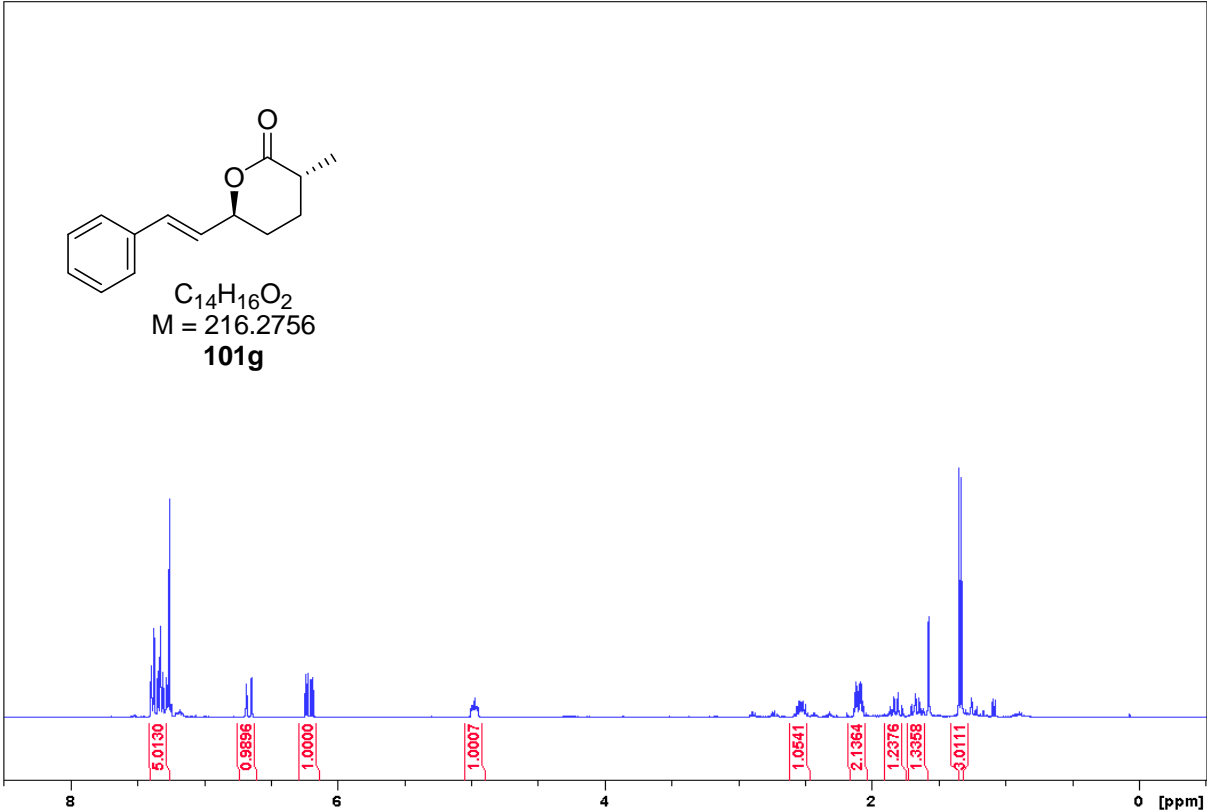


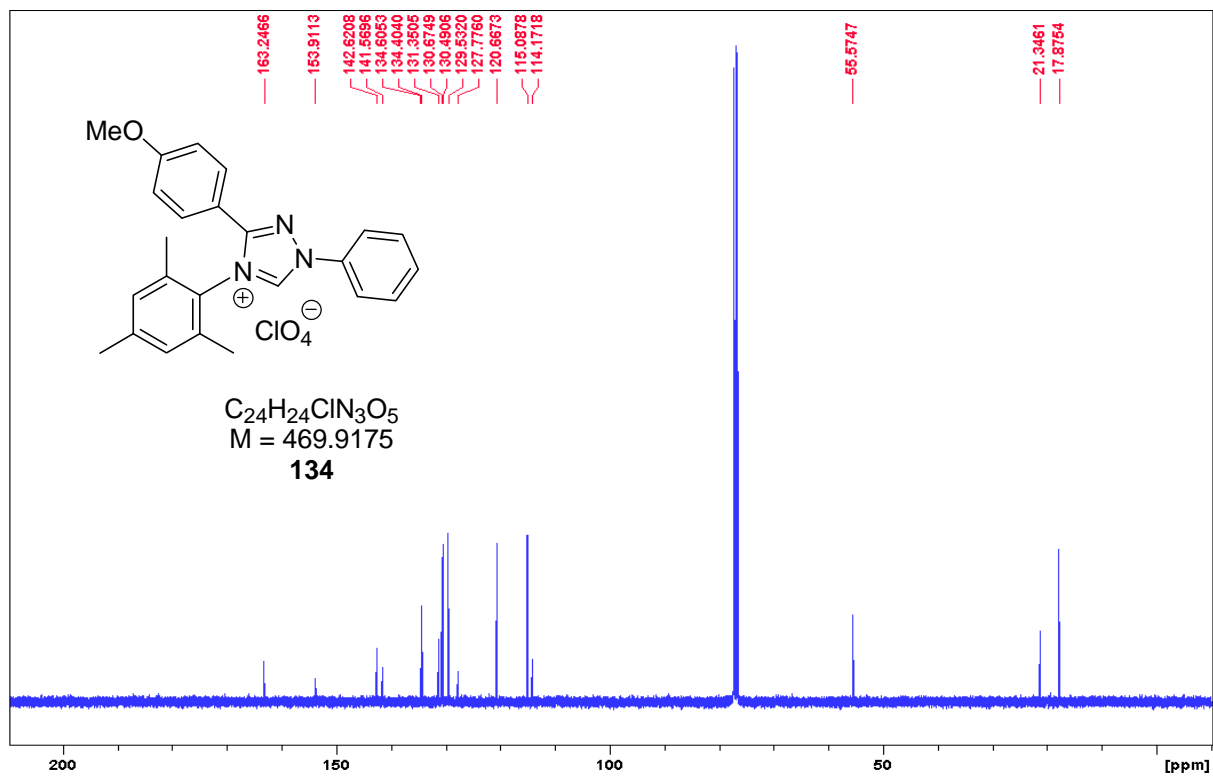
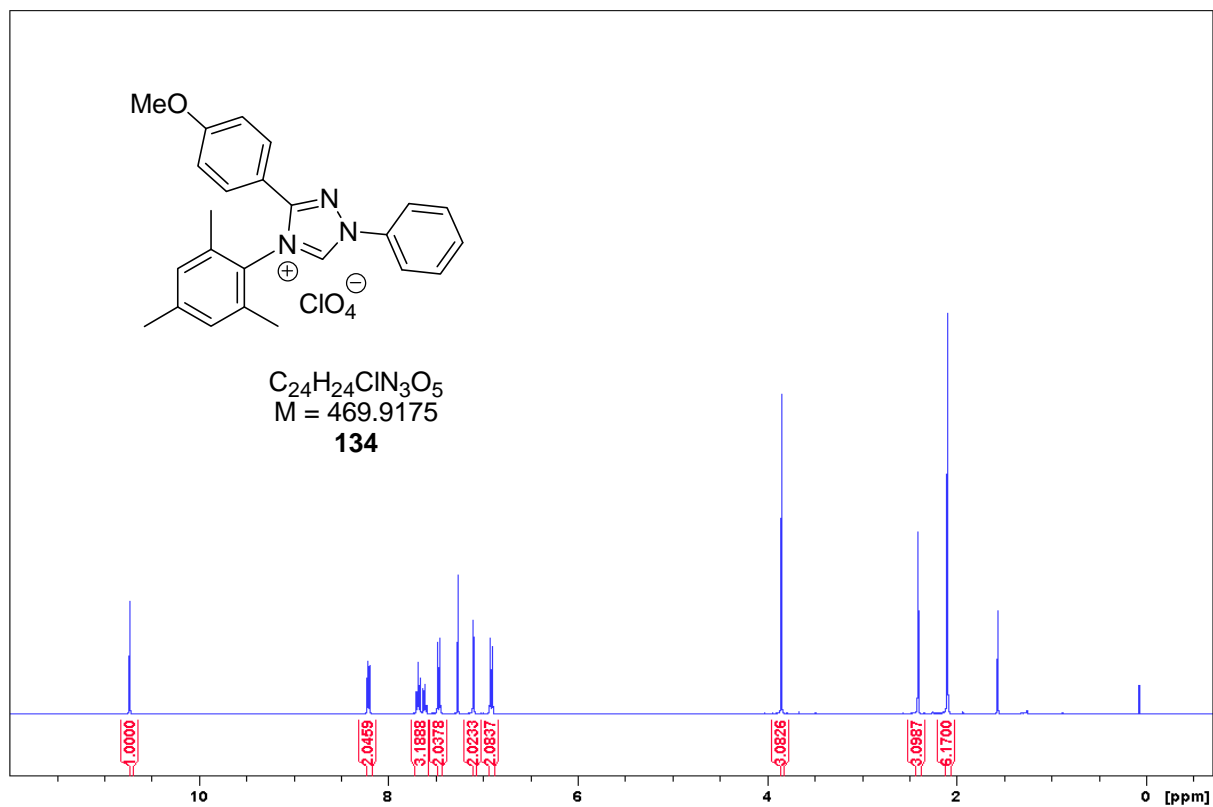


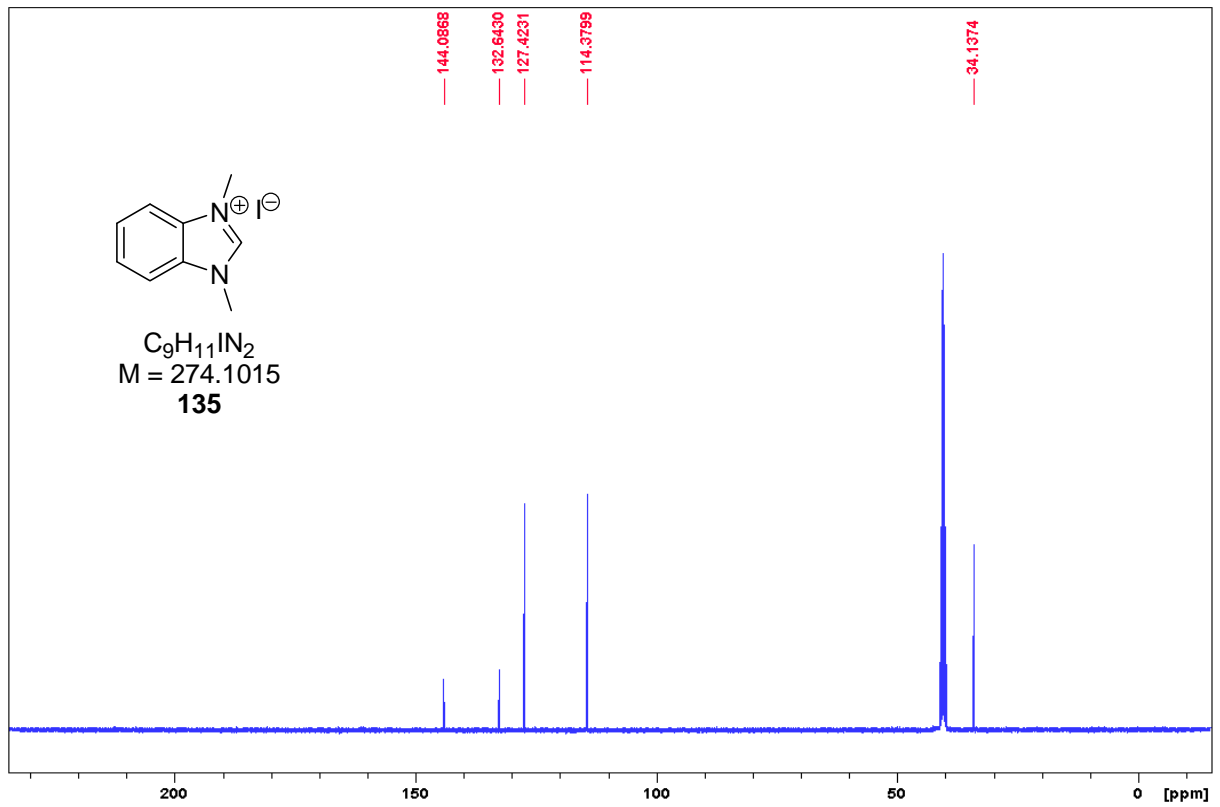
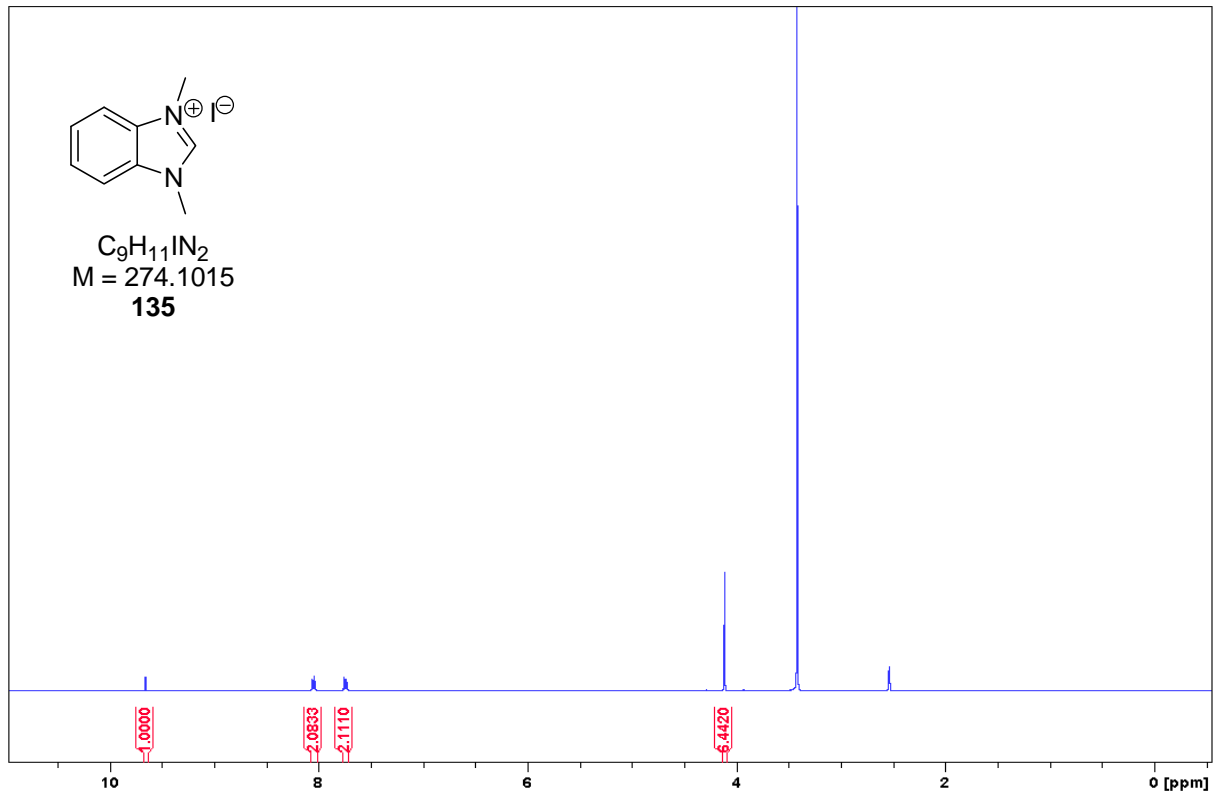


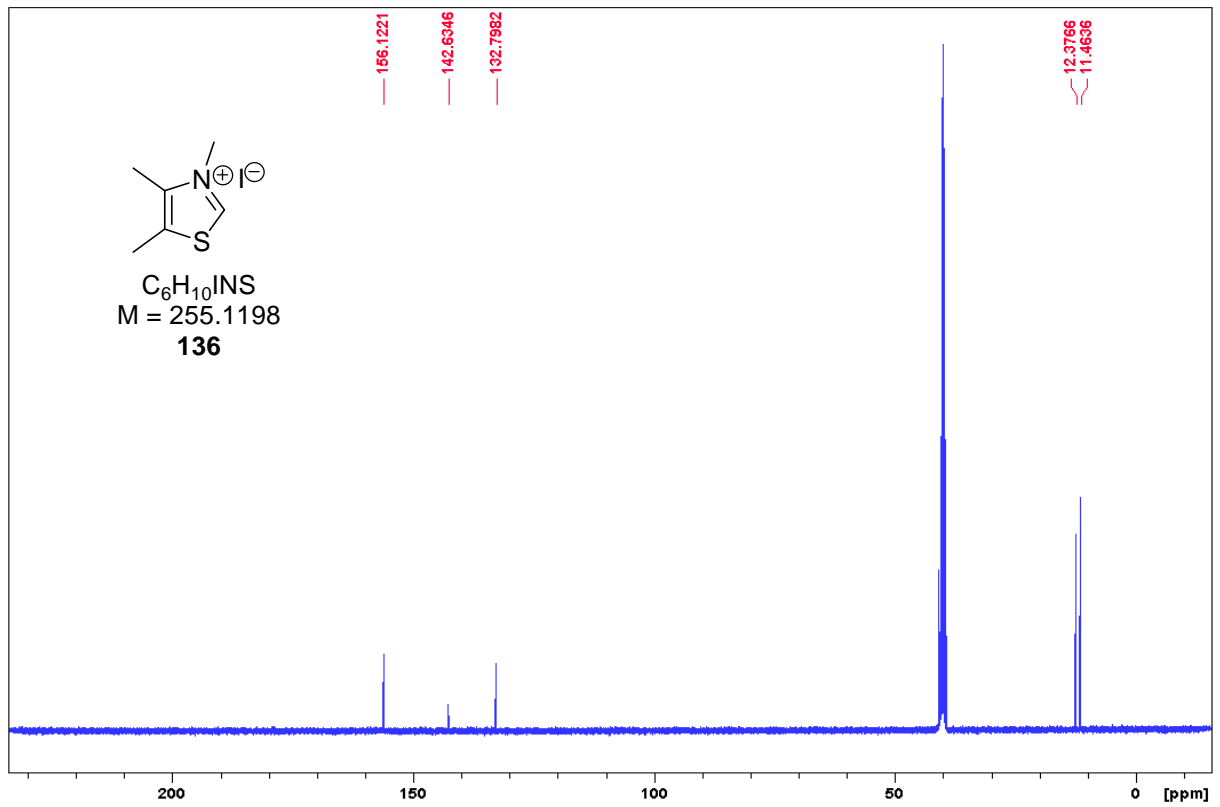
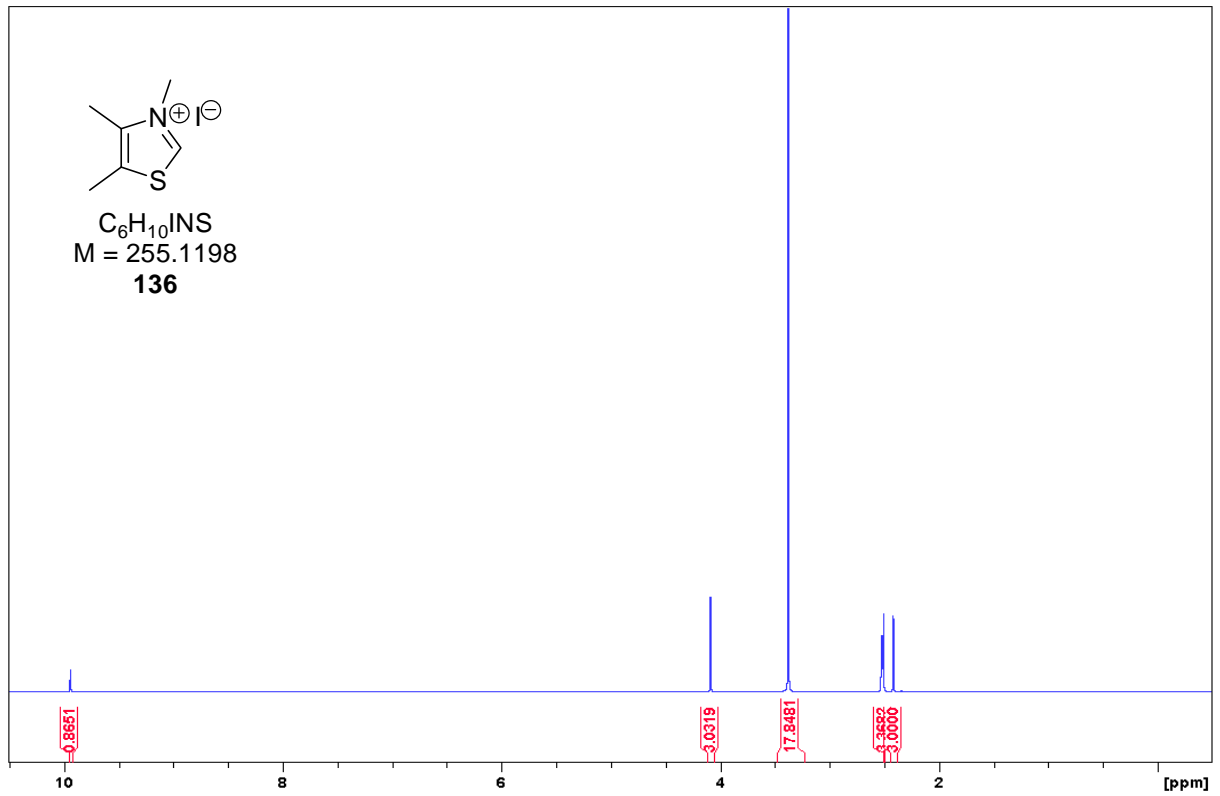




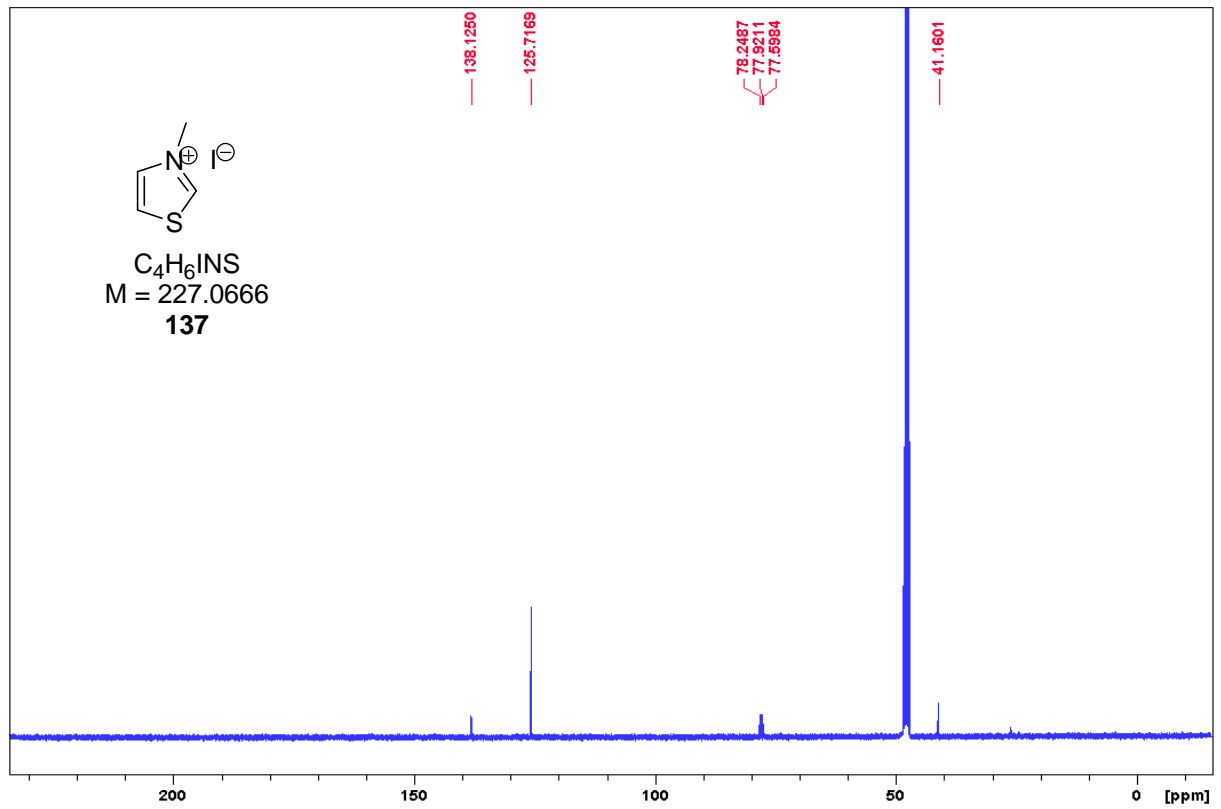
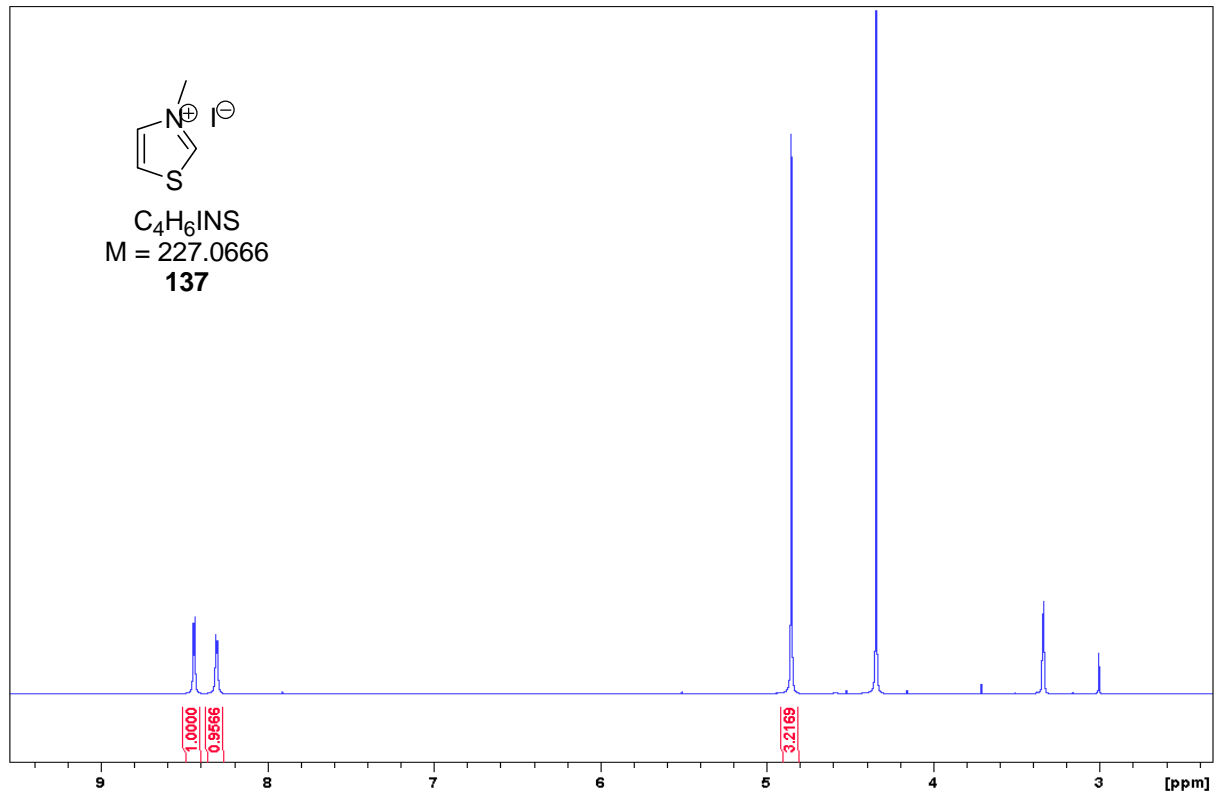


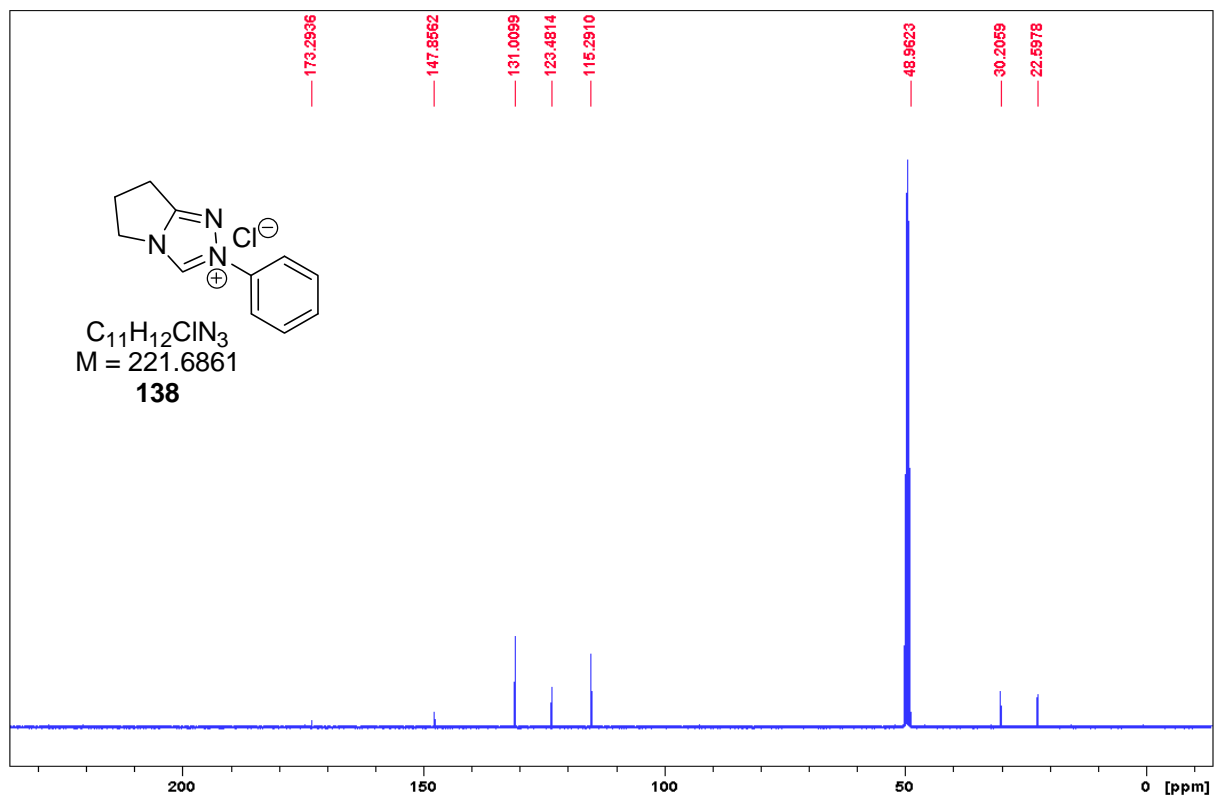
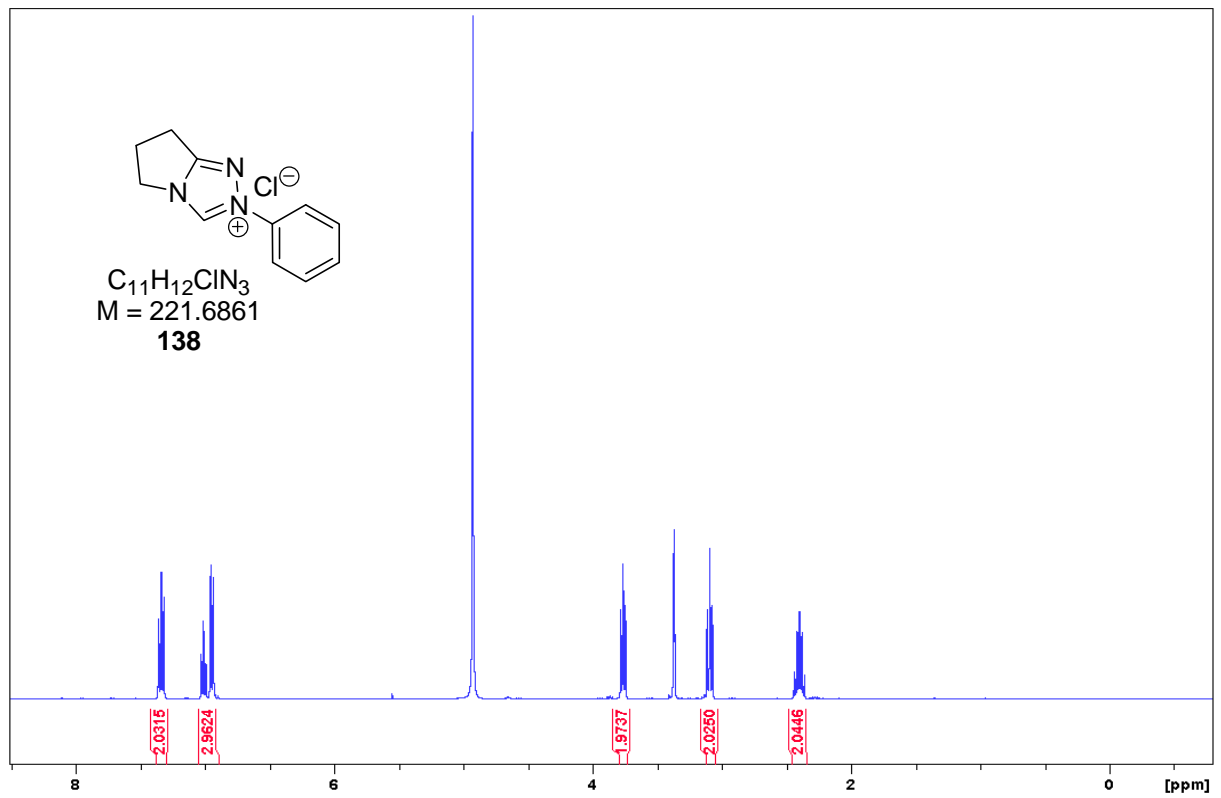


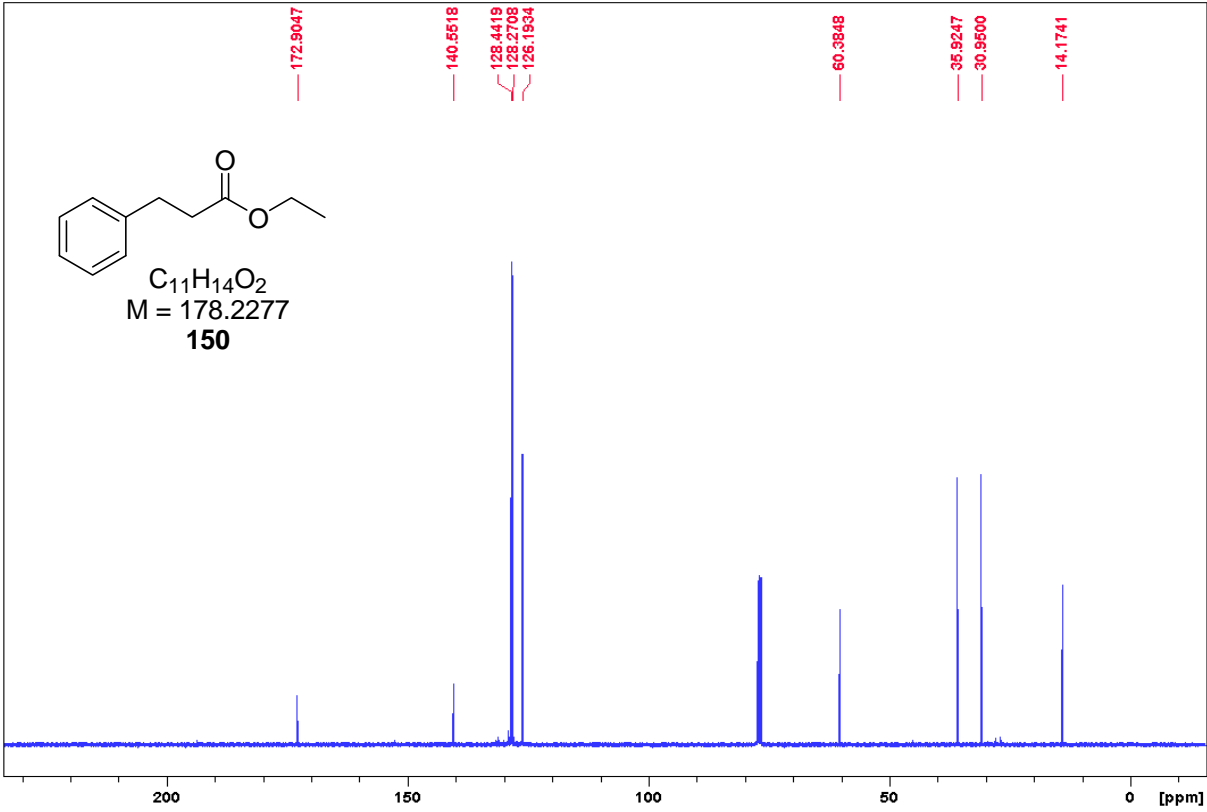
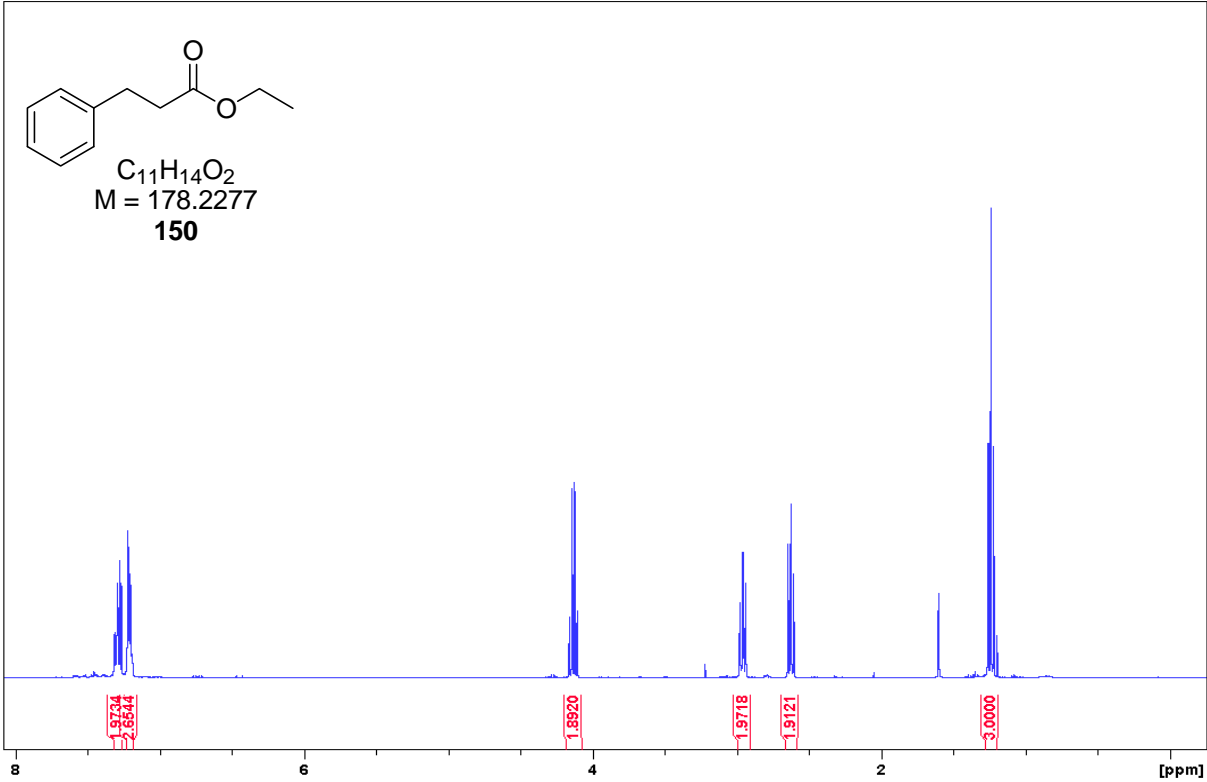


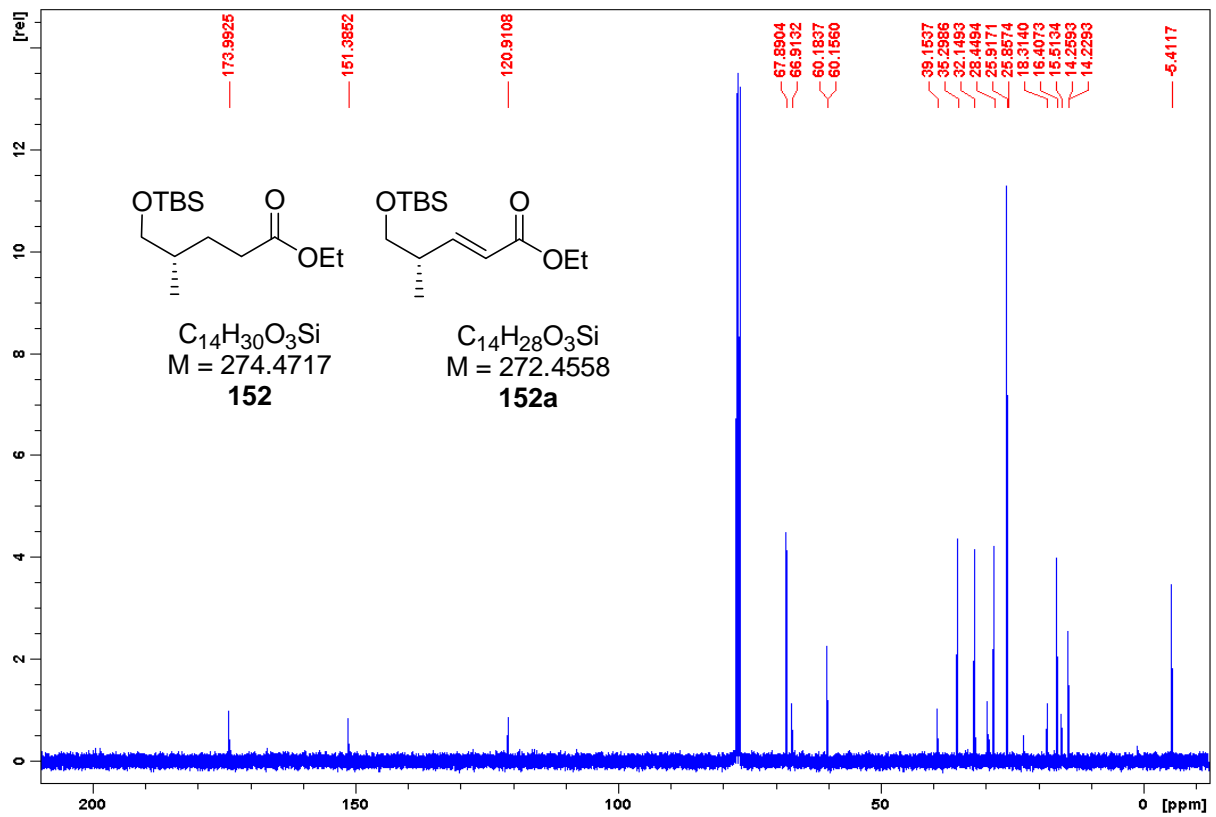
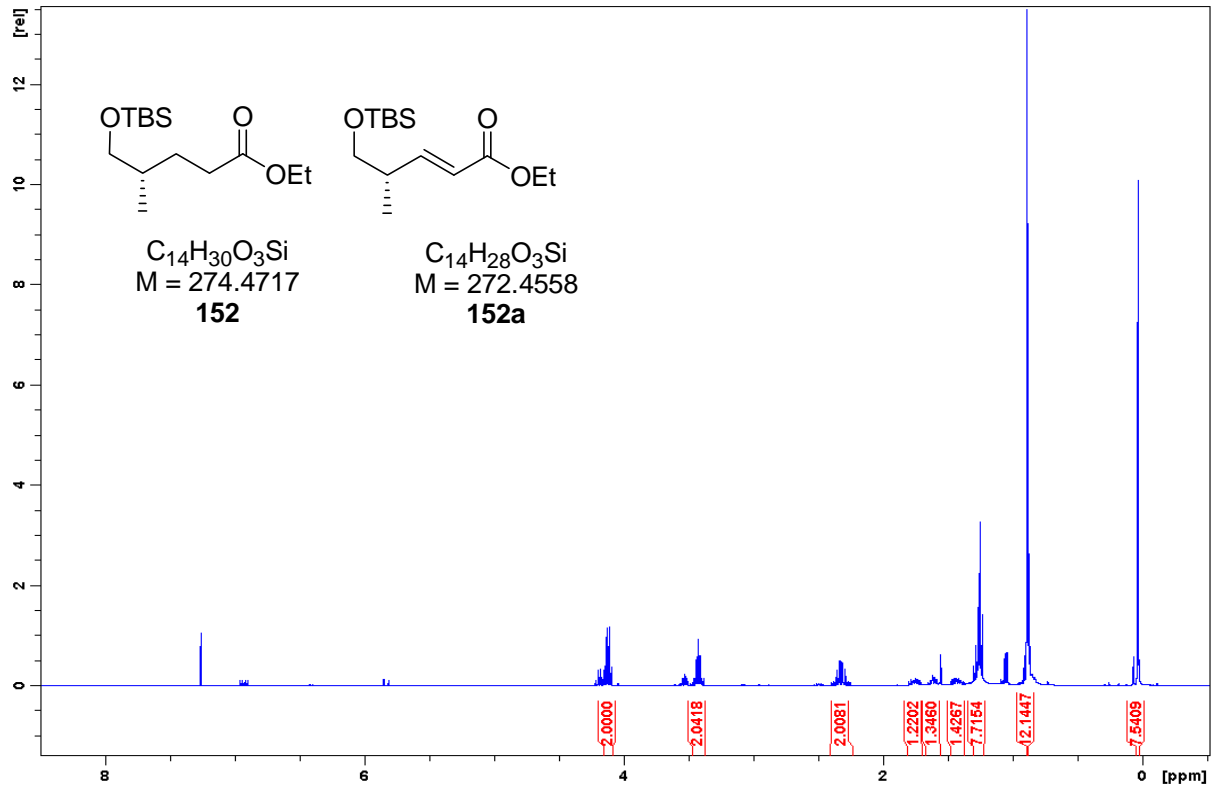


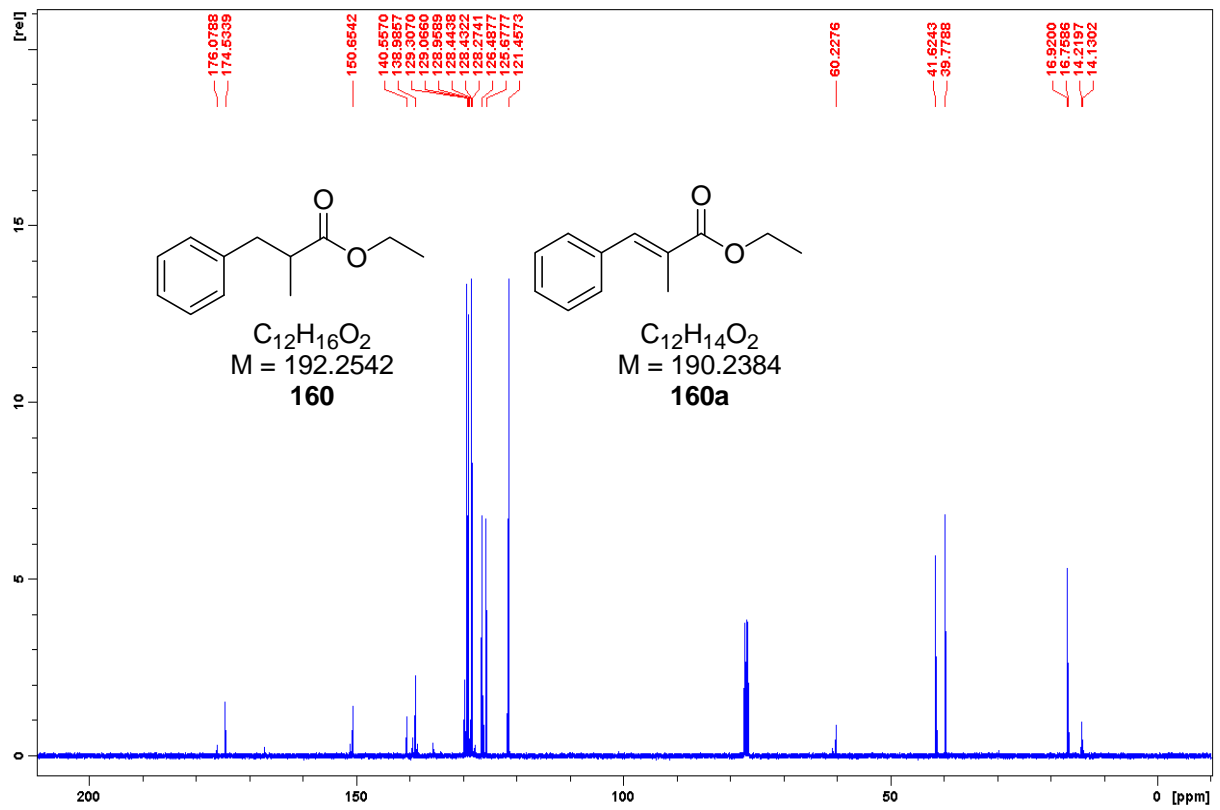
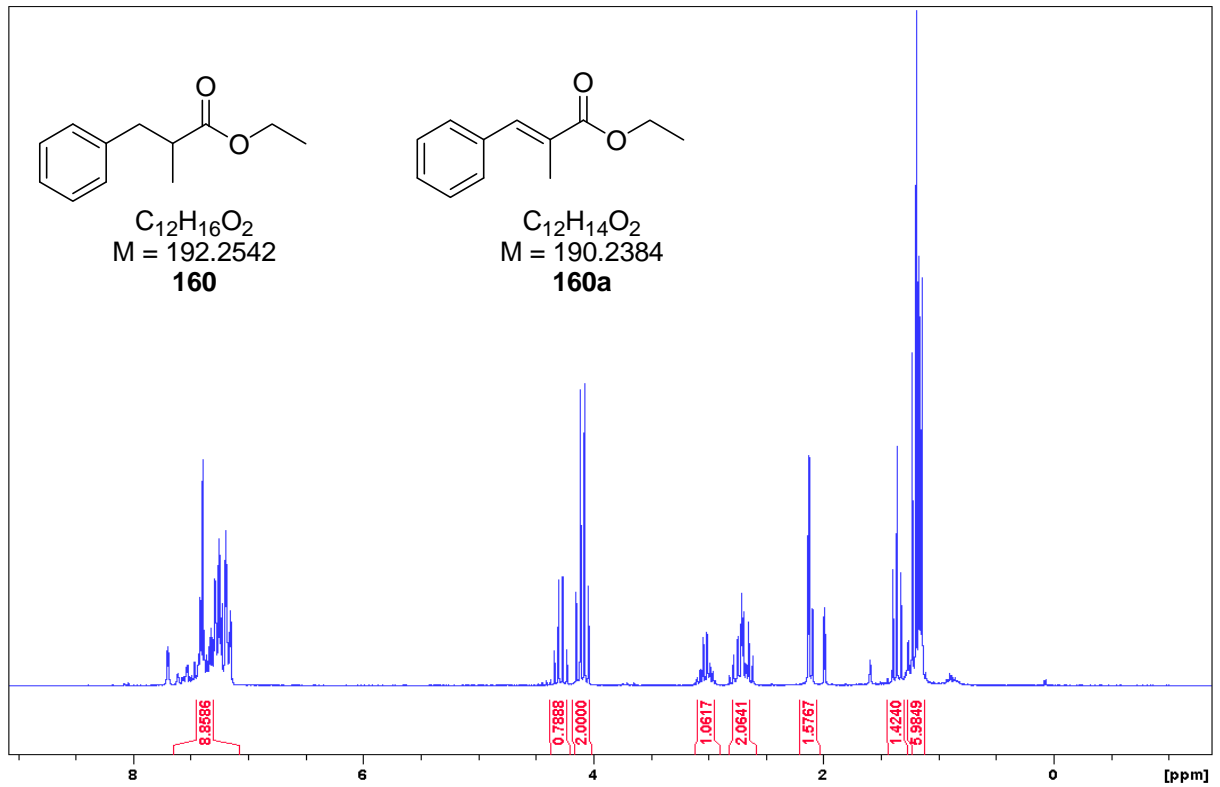


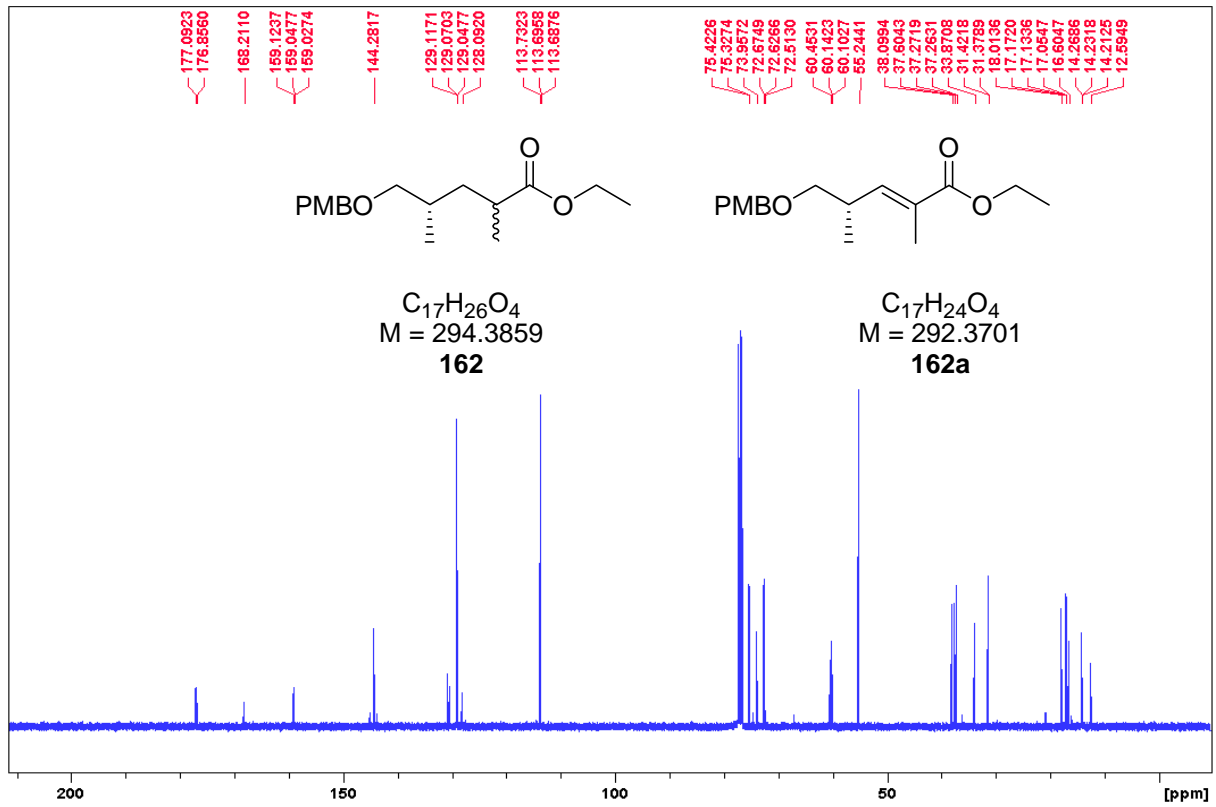
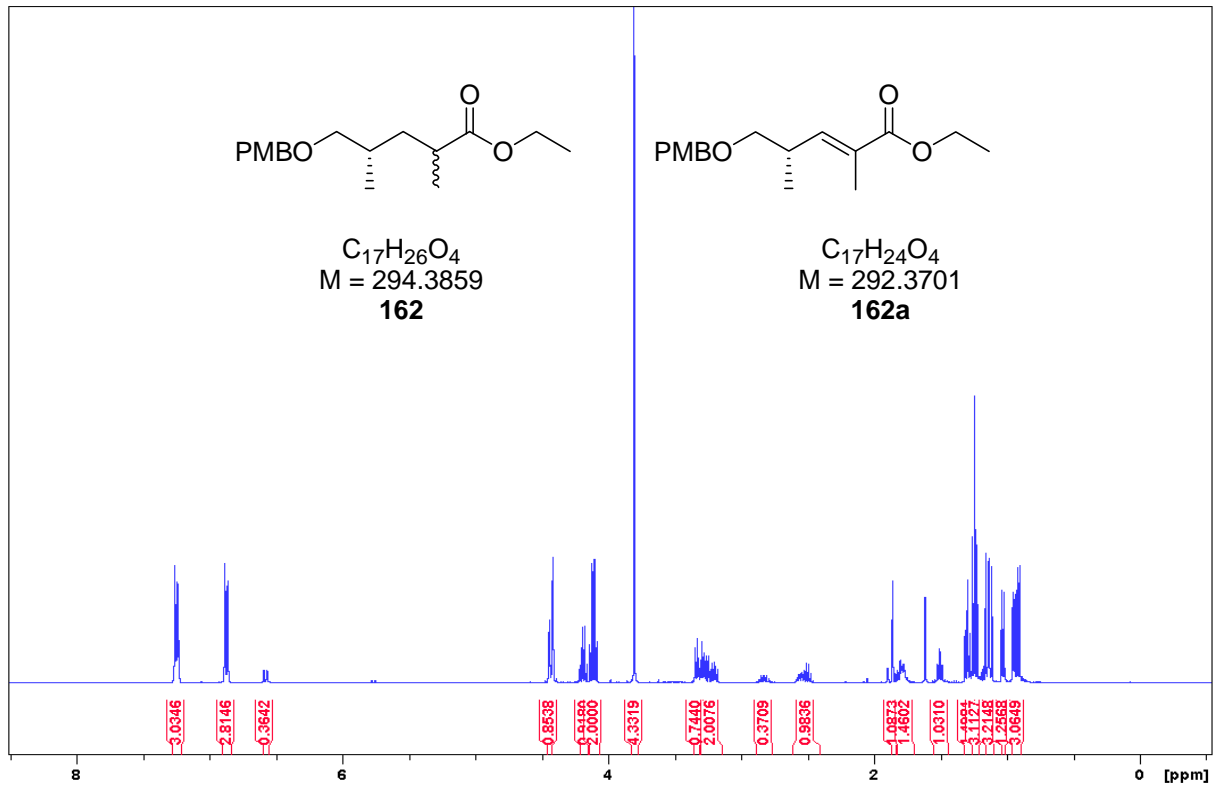


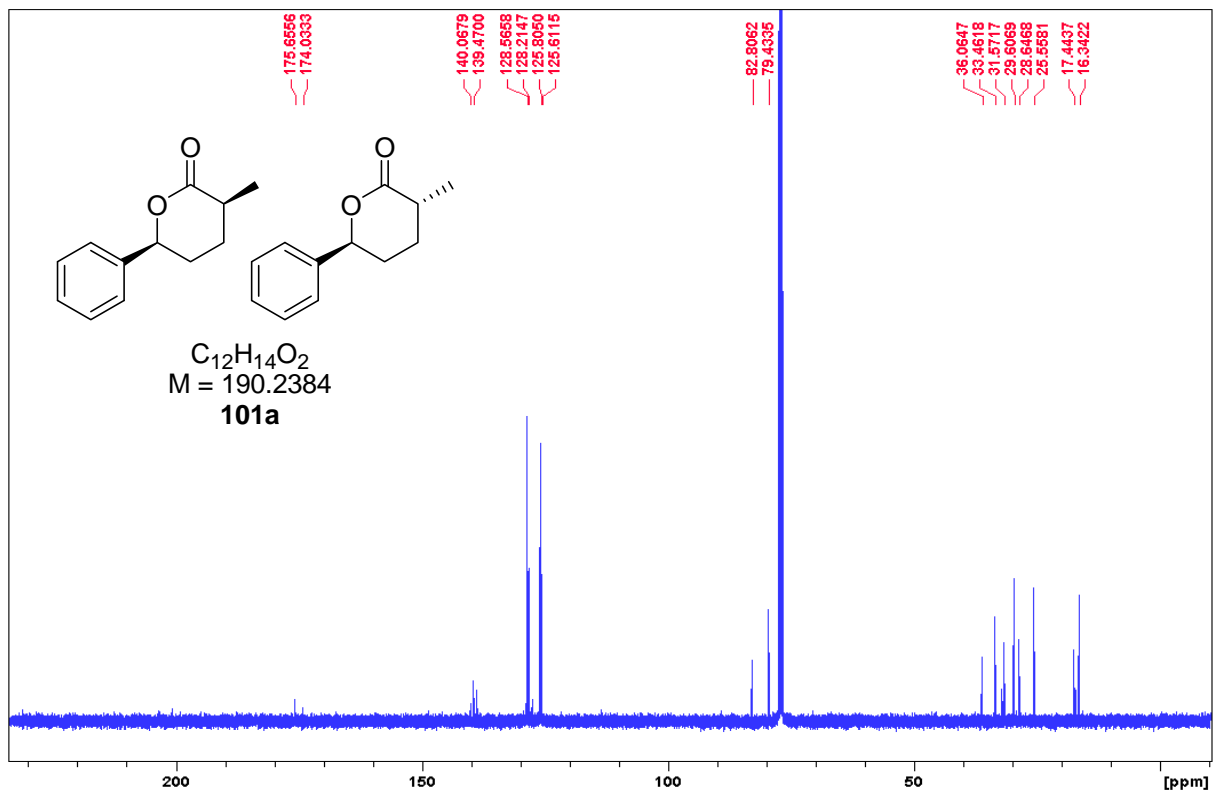
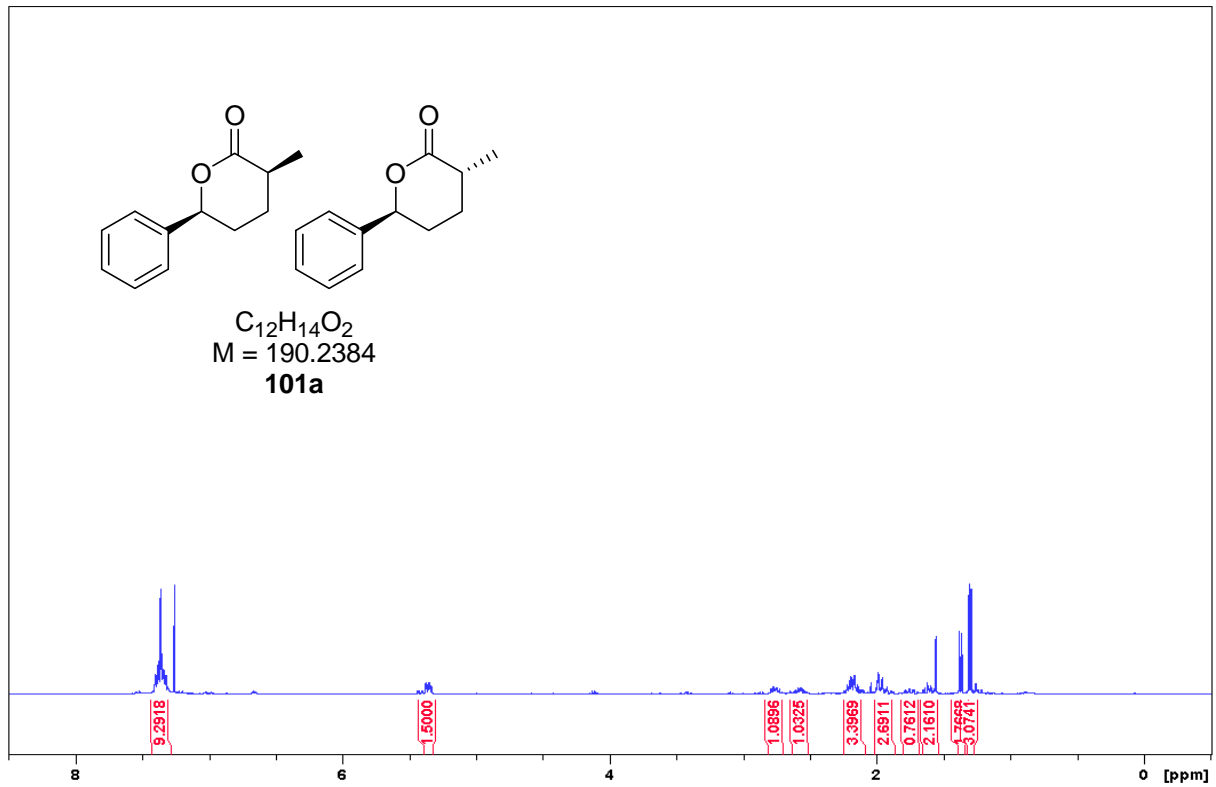


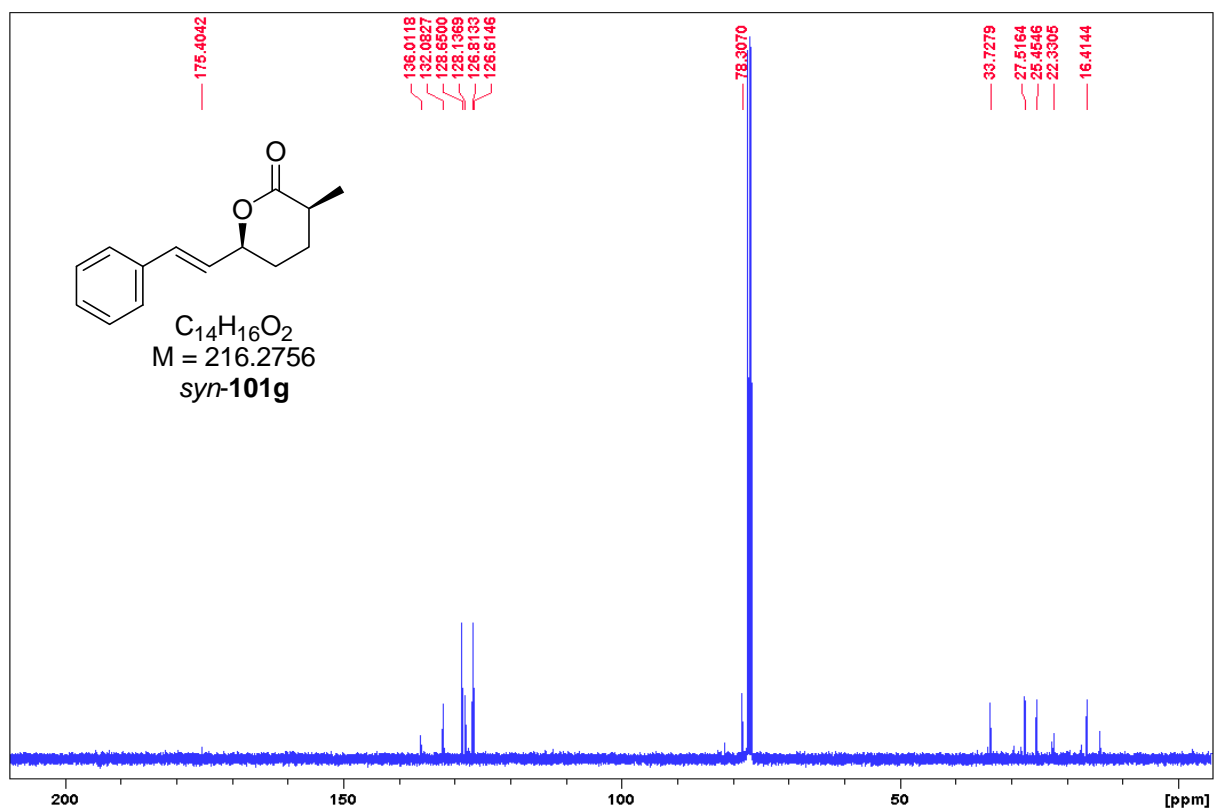
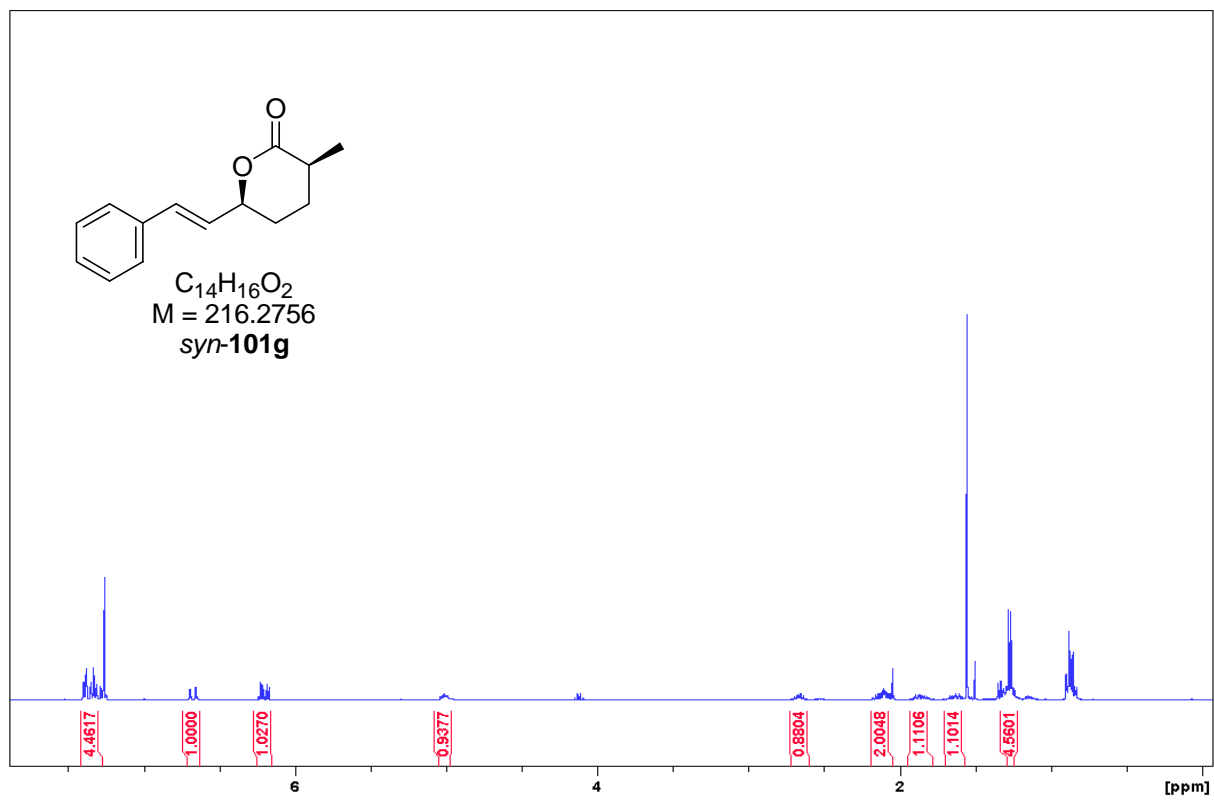




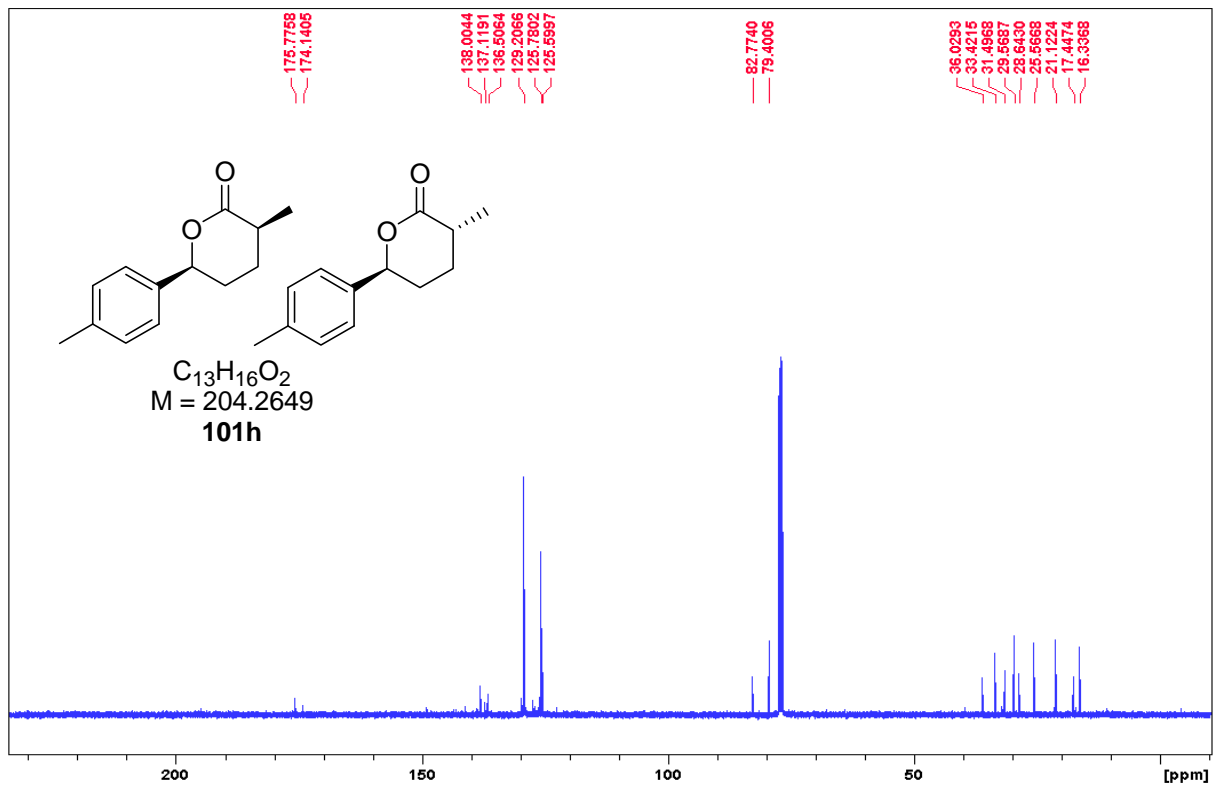
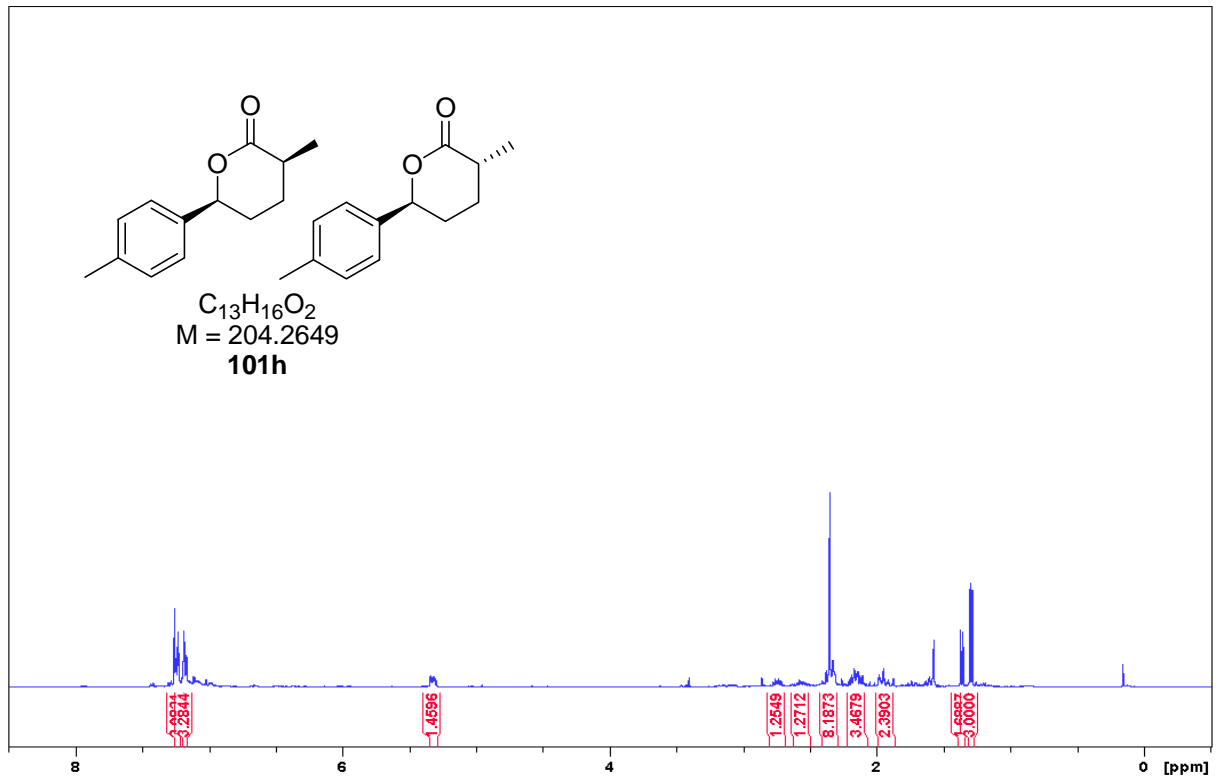


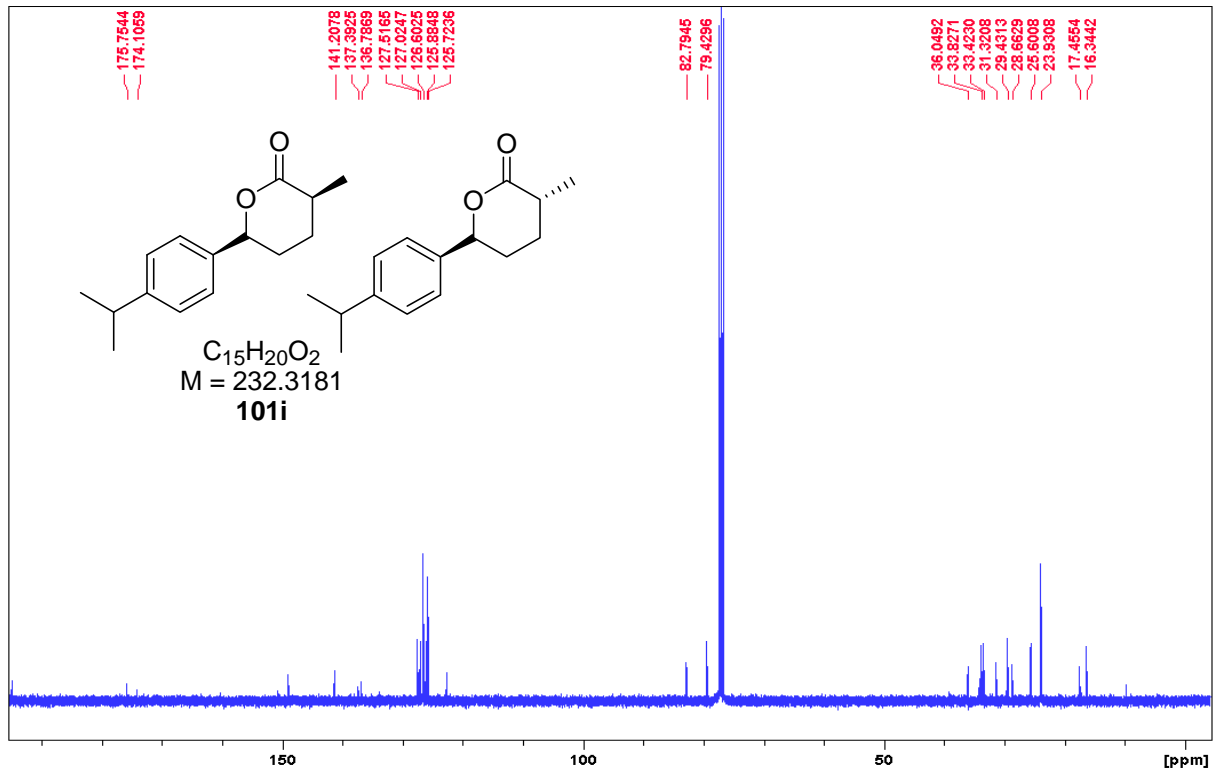
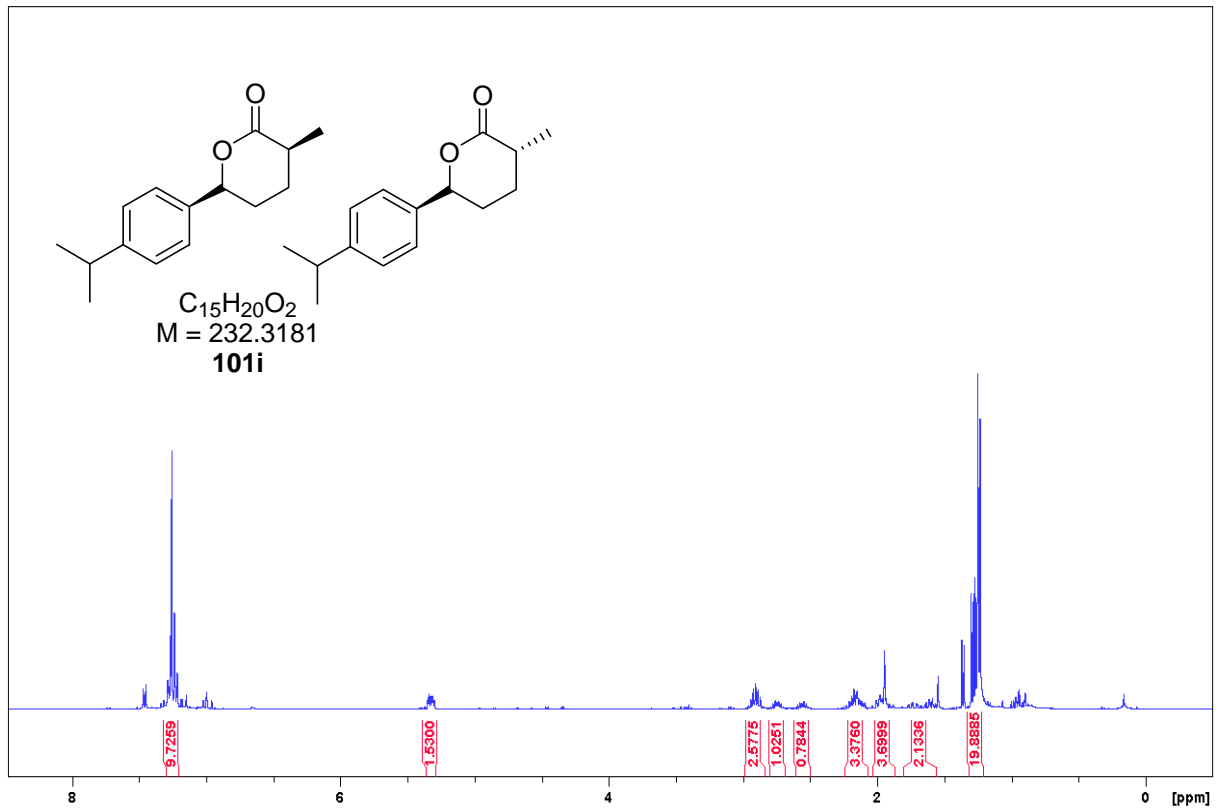


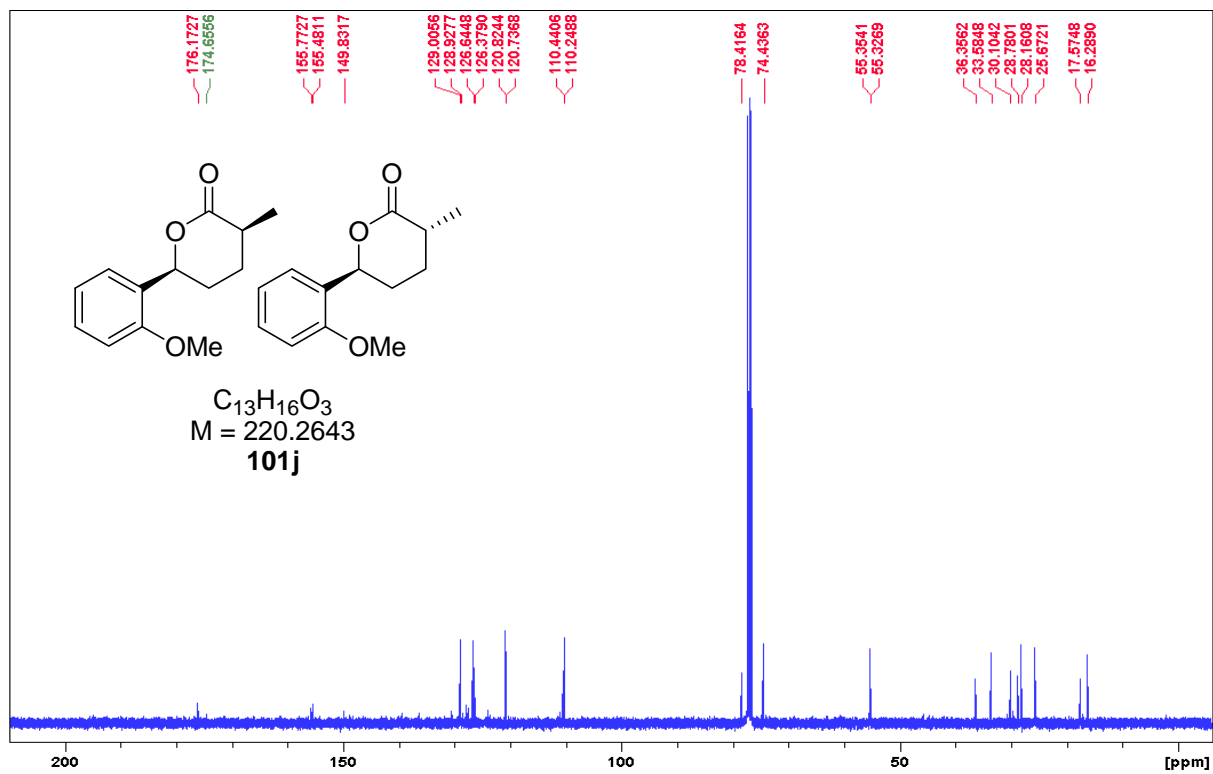
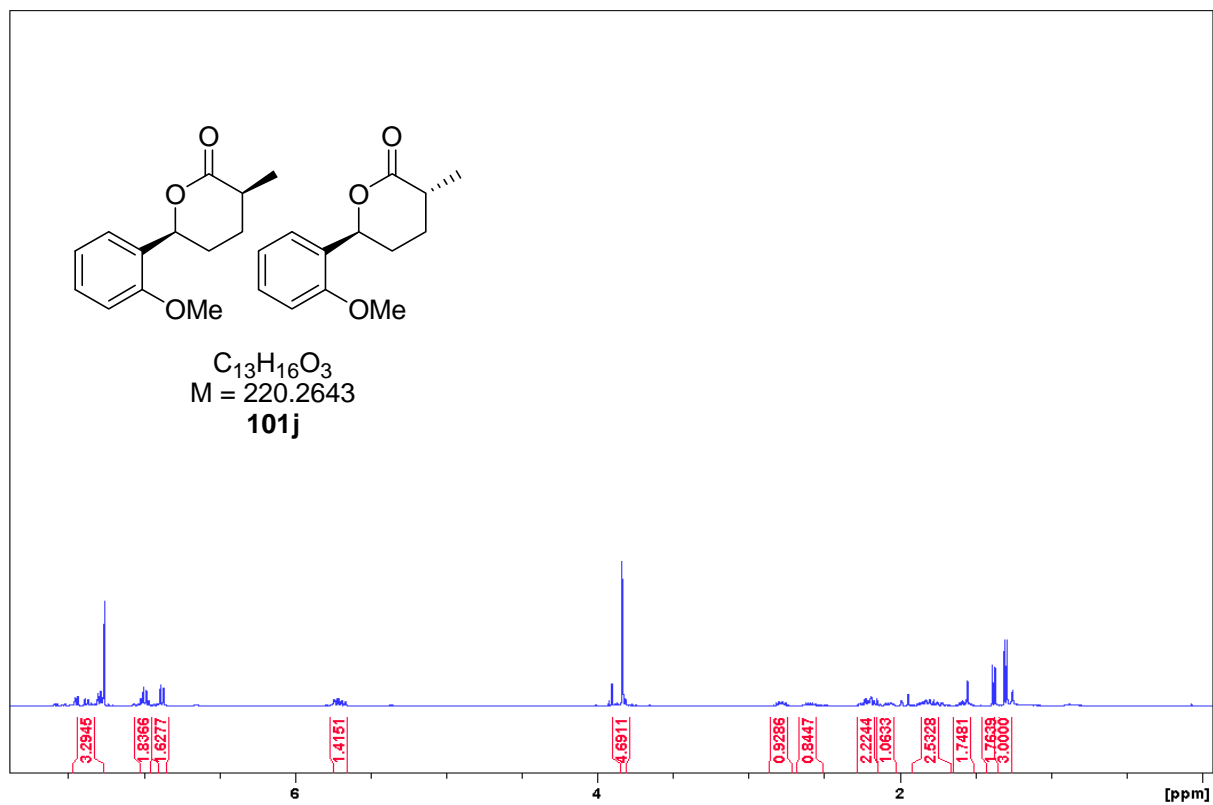


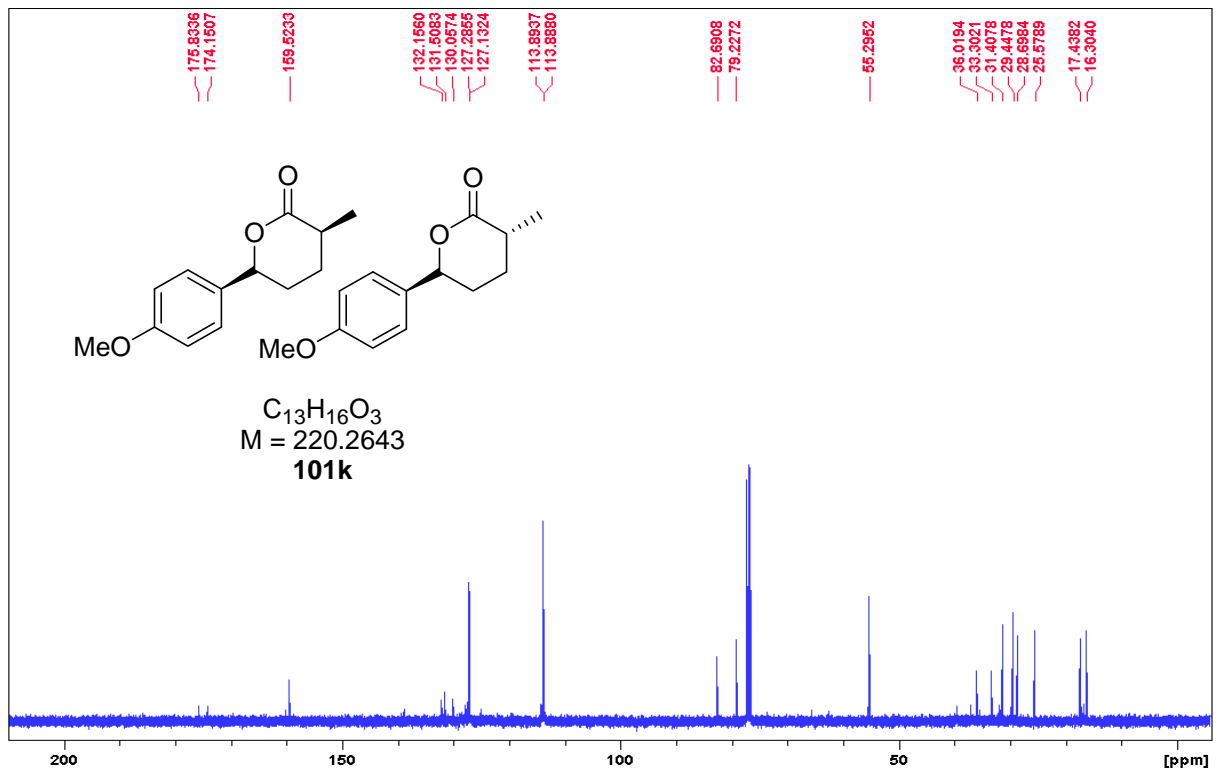
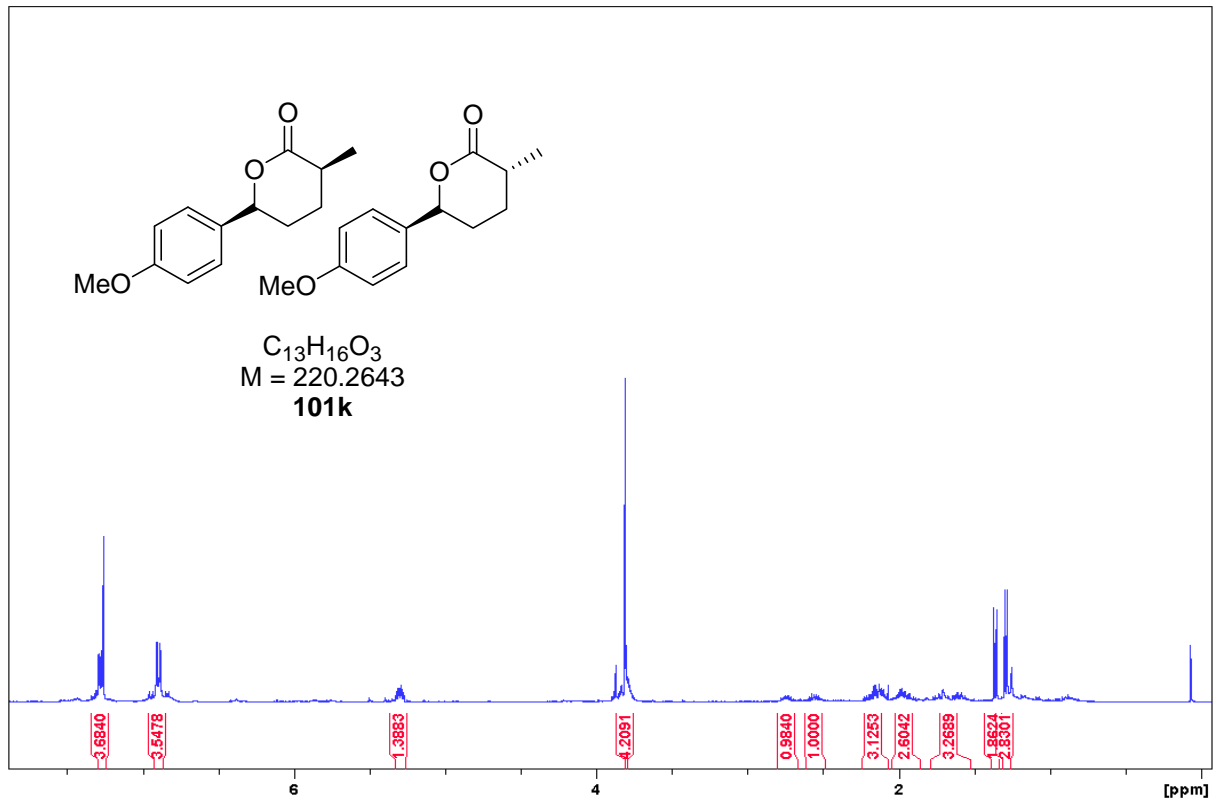


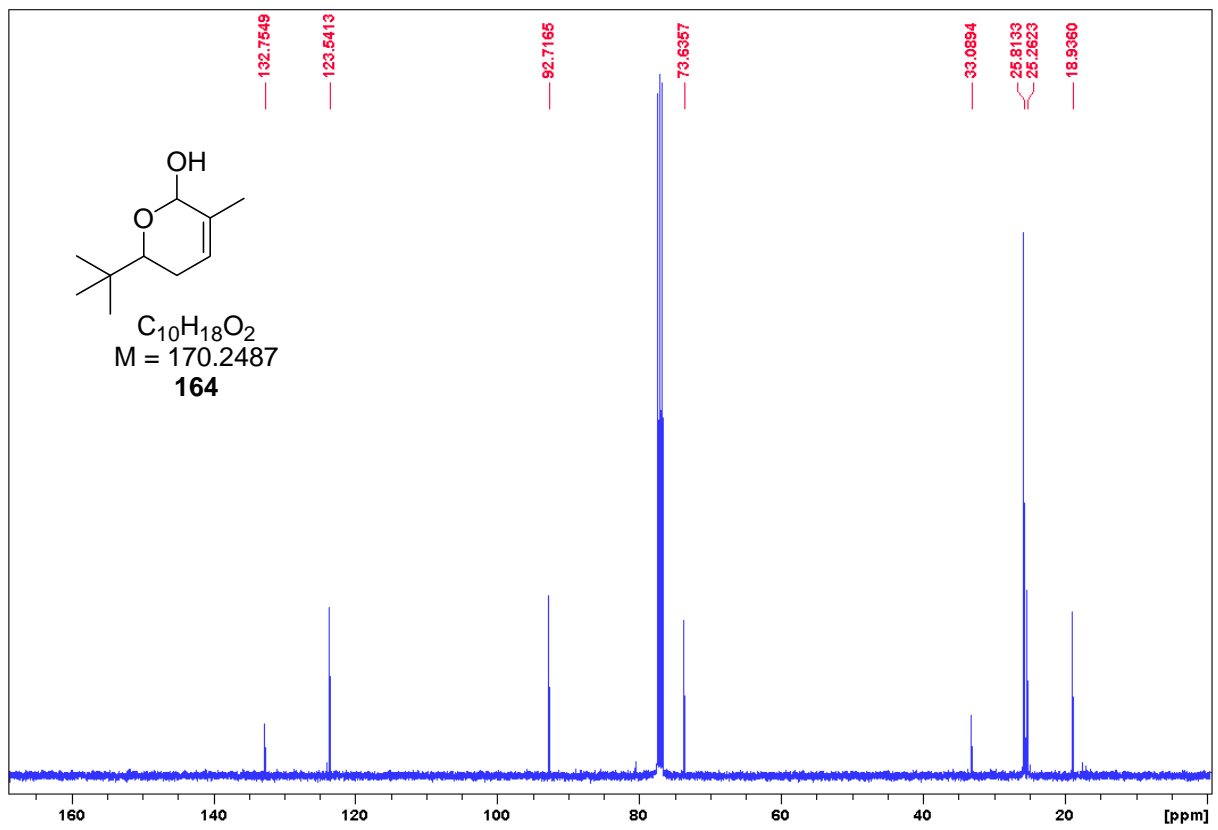
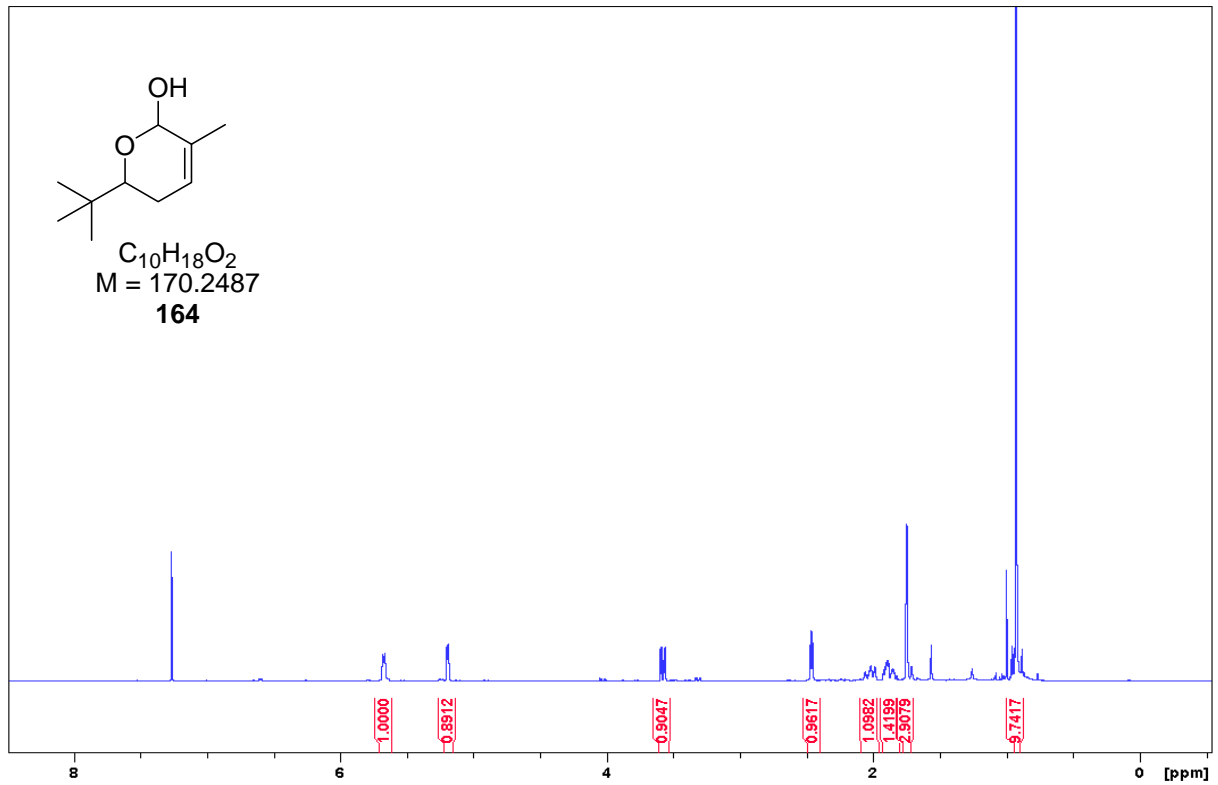


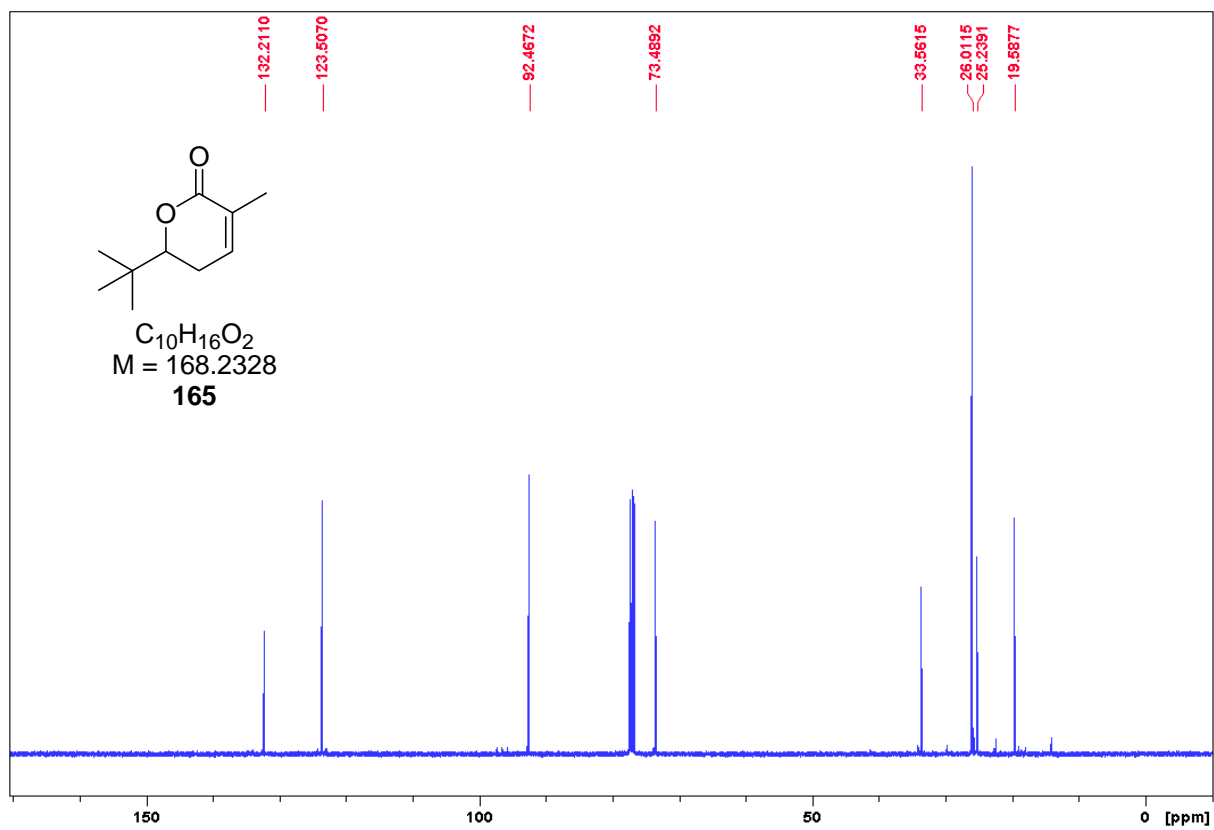
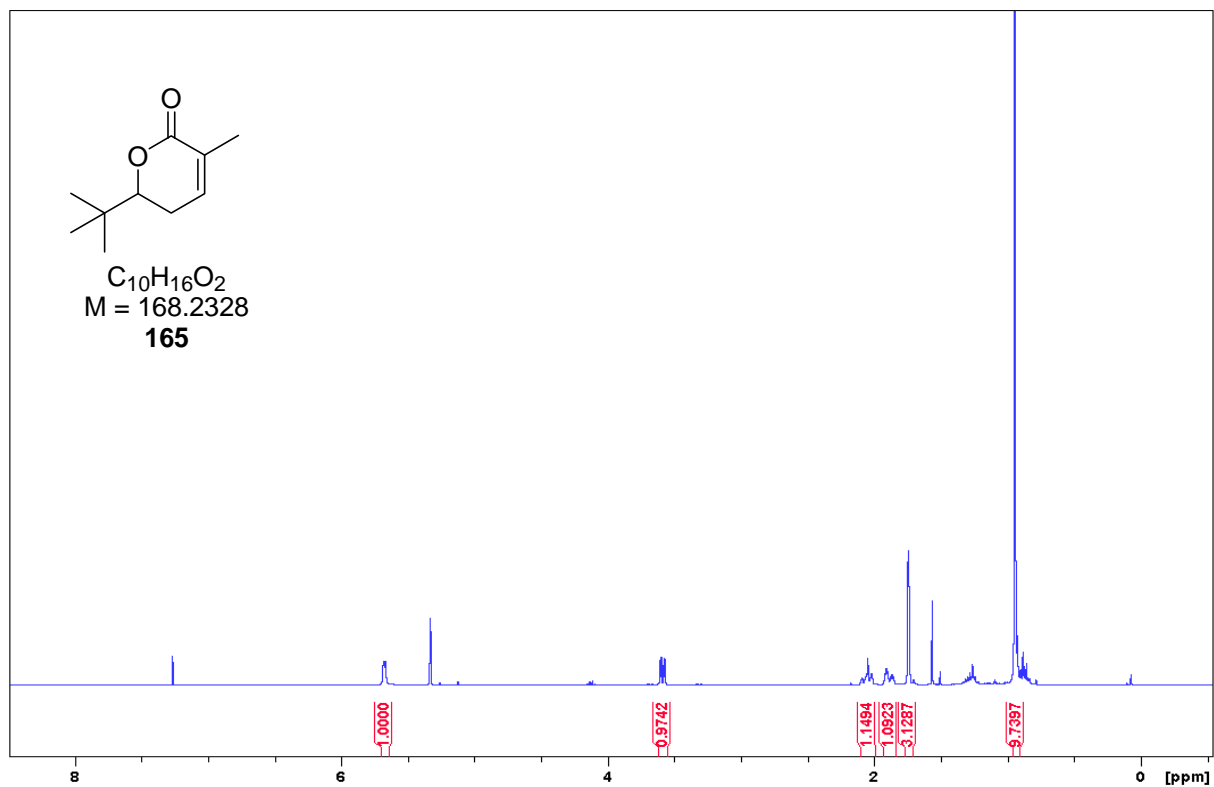


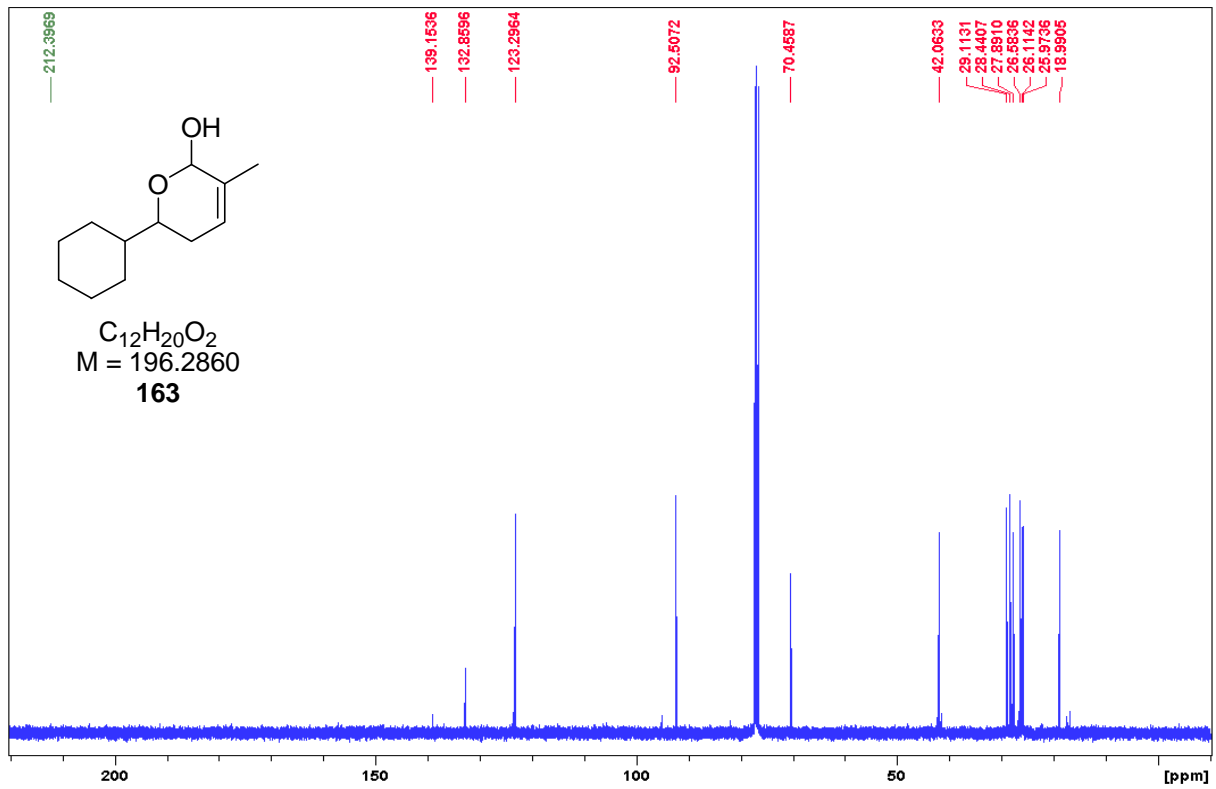
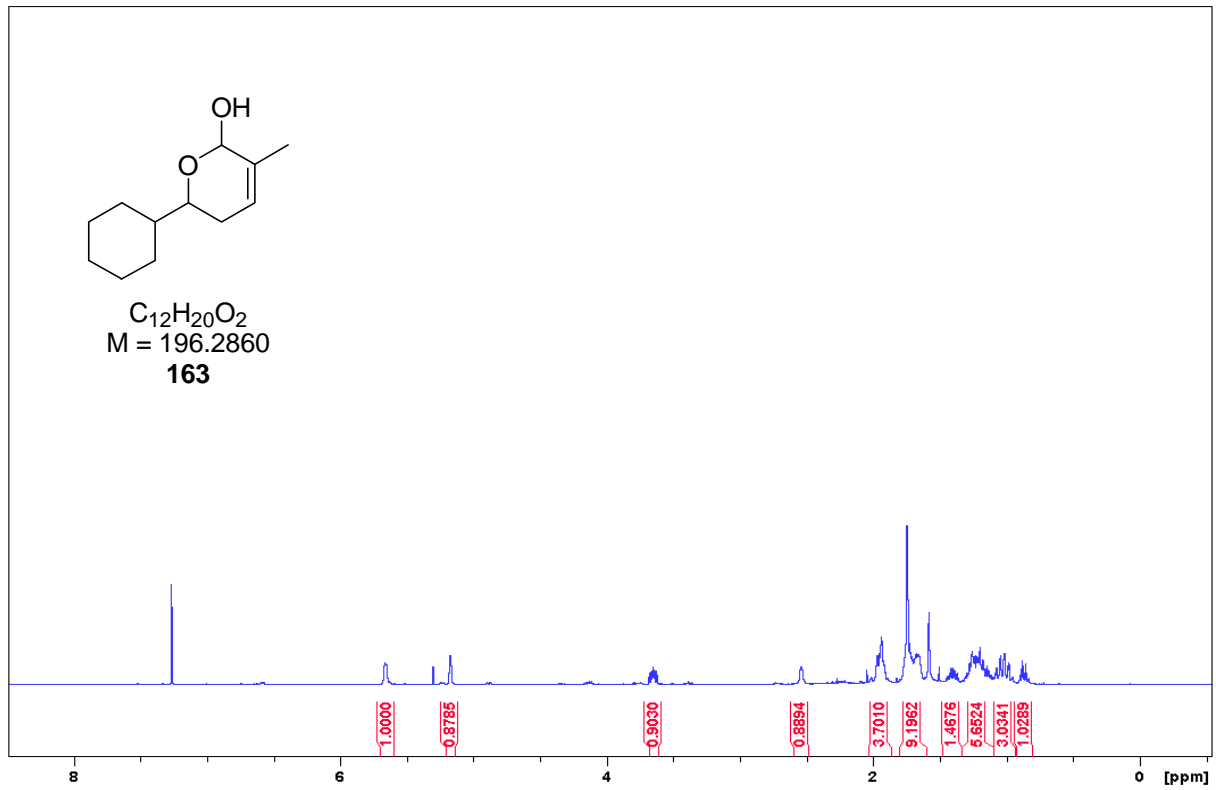












# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Anastasie Kena Diba

Ring Str. 25, 30880 Laatzen

Geburtsdatum: 18.08.1978

Geburtsort: Lubumbashi/ Kongo Dem. Rep.

Nationalität: kongolesisch

Familienstand: ledig

## Hochschulausbildung

Jan. 2007 – Dez. 2009 Promotion an der Leibniz Universität Hannover.

Okt. 2001 – Dez. 2006 Studium der Chemie an der Leibniz Universität Hannover.

Juli 2000 – Juli 2001 Besuch des niedersächsischen Studienkollegs für ausländische Studierende in Hannover.

## Schulbildung

Sept. 1990 – Okt 1996 Gymnasium in Mwene-Ditu, Kongo Dem. Rep.,  
Diplome D'Etat (allgemeine Hochschulreife)

Sept. 1984- Juli 1990 Grundschule in Mwene-Ditu, Kongo Dem. Rep.