

# Studien zur Totalsynthese von Integramycin

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Gottfried  
Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades Doktor der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von.

Thomas Rosin, M.Sc.

2020

**Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse**

**Korreferent: Prof. Dr. Oliver Plettenburg**

**Tag der Promotion: 22.06.2020**

## 0.0.1. Kurzfassung

Thomas Rosin

### Studien zur Totalsynthese von Integramycin

Schlagworte: *Integramycin, HIV, Crotylierung, Ring-Schluss-Metathese, intermolekulare Diels-Alder Reaktion (IMDA), Naturstoffe*

Integramycin wurde 2002 in der Arbeitsgruppe von Singh *et. al.* aus dem Bakterium *Actinoplanes sp.* isoliert. Dieser Naturstoff inhibiert die Integrase des HI-Virus (Strangtransfer-Assays,  $IC_{50} = 4 \mu\text{M}$ ). Für Integramycin gibt es keine Totalsynthese oder SAR-Studien. Der Naturstoff kann in drei verschiedene Teile unterteilt werden, Spiroketal-Fragment, Decalin-Kern und Tetramsäure, für die bereits Partialsynthesen existieren. Das Ziel dieser Arbeit ist die Totalsynthese von Integramycin.

Im ersten Teil der Arbeit wurde in zwei Versuchsreihen versucht die Synthese des Spiroketal-Fragmentes durch eine katalytisch asymmetrische Crotylierung zu optimieren. Dabei wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt. Jedoch wurden keine besseren Enantioselektivitäten als mit der stöchiometrischen Variante erreicht.

Im zweiten Teil wurde versucht eine neue Synthesesequenz für die Synthese des Decalin-Kerns zu etablieren, da hier mit Hinblick auf die Totalsynthese ein hohes Optimierungspotential besteht. In der ersten Synthesesequenz sollte der Decalin-Kern über eine Ring-Schluss-Metathese aufgebaut werden, dies konnte nicht realisiert werden. Auch eine Alternativ-Sequenz, eine vorgelagerte Kreuz-Metathese mit anschließender Lactonisierung war nicht erfolgreich. Bei der zweiten Synthesesequenz wurde die Bildung des Decalin-Kerns durch eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion angestrebt. Eine Zyklisierung mit einem Test-Fragment wurde erreicht, jedoch wurde das nicht benötigte Diastereomer gebildet.

## 0.0.2. Abstract

Thomas Rosin

### Studies Towards the Synthesis of Integramycin

Keywords: *integramycin*, *HIV*, *crotylation*, *ring-closing-metathesis*, *intermolecular Diels-Alder reaction (IMDA)*, *natural products*

Integramycin was isolated by Singh *et. al.* from the bacteria *Actinoplanes sp.*. This natural product inhibits the HIV enzyme integrase (strand transfer assay,  $IC_{50} = 4 \mu M$ ). For Integramycin, no totalsynthesis or SAR-Studies have been published so far. This molecule can be divided into three subtargets, the spiroketal-fragment, decalin-core and tetramic acid. For each of these subtargets, where partialsyntheses have been published. The aim of this thesis is the totalsynthesis of integramycin.

The first part of this thesis focuses on the improvement of the partialsynthesis of the spiroketal-fragment. The aim was to replace a stoichiometric asymmetric crotylation to a catalytic asymmetric crotylation. Two series of experiments were realized. An improvement of the enantioselectivity could not be achieved.

In the second part of this thesis a new synthetic route for the decalin-core was investigated. The known partialsyntheses have a potential of improvement. The first approach was to build up the decalin-core by a ring-closing-metathesis, which did not turn out successfully. An alternative lactonization, by an upstream cross-metathesis, also failed. In the second approach the synthesis of the decalin core was intended by an intermolecular Diels-Alder reaction. The cyclization with a modelfragment was successful, but led to the wrong diastereomer.

# Inhaltsverzeichnis

0.0.1. Kurzfassung . . . . .	I
0.0.2. Abstract . . . . .	II
<b>I. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1. Viren</b>	<b>2</b>
1.1. Charakteristika von Viren . . . . .	2
1.2. Die zwei Gesichter der Viren . . . . .	3
<b>2. AIDS und HIV</b>	<b>4</b>
2.1. Das Akquirierte Immunsystem Defizienz Syndrom (AIDS) . . . . .	4
2.2. AIDS - Prävention und Therapie . . . . .	5
2.3. AIDS - eine weltweite Pandemie . . . . .	6
2.4. Das Humane Immundefizienz-Virus . . . . .	7
2.5. Der Reproduktionszyklus von HIV . . . . .	8
<b>3. HIV-Integrase und Integramycin</b>	<b>10</b>
3.1. Die HIV-Integrase . . . . .	10
3.2. Die Inhibitoren der Integrase . . . . .	12
3.3. Integramycin . . . . .	13
<b>4. Motivation und Aufgabenstellung</b>	<b>14</b>

<b>II. Studien zur Totalsynthese von Integramycin</b>	<b>16</b>
<b>5. Vorarbeiten zur Totalsynthese von Integramycin</b>	<b>17</b>
5.1. Retrosynthese von Integramycin . . . . .	17
5.2. Die Syntheseplanung von Integramycin . . . . .	18
<b>6. Synthese des Spiroketal-Fragments</b>	<b>19</b>
6.1. Stand der Forschung . . . . .	19
6.1.1. Stöchiometrische asymmetrische Crotylierungsreaktionen . . . . .	20
6.1.2. Katalytische asymmetrische Crotylierungsreaktionen . . . . .	21
6.2. Studien zur katalytisch asymmetrischen Crotylierungsreaktion . . . . .	23
<b>7. Synthese des Decalin-Kerns</b>	<b>28</b>
7.1. Stand der Forschung . . . . .	28
7.1.1. Syntheseweg nach Roush . . . . .	28
7.1.2. Syntheseweg nach Wang . . . . .	30
7.2. Erste Synthesequenz des Decalin-Kerns in der Totalsynthese . . . . .	32
7.2.1. Retrosynthese und Schlüsselschritte . . . . .	32
7.2.2. Übersicht über die geplante erste Synthesequenz . . . . .	36
7.2.3. Durchführung der ersten Synthesequenz . . . . .	37
7.3. Zweite Synthesesequenz des Decalin-Kerns in der Totalsynthese . . . . .	43
7.3.1. Retrosynthese und Schlüsselschritte . . . . .	43
7.3.2. Übersicht über die zweite geplante Synthesesequenz . . . . .	45
7.3.3. Durchführung der zweiten Synthesequenz . . . . .	46
<b>III. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>57</b>
<b>8. Zusammenfassung</b>	<b>58</b>
8.1. Arbeiten am Spiroketal-Fragment . . . . .	58
8.2. Arbeiten am Decalin-Kern . . . . .	59

<b>9. Ausblick</b>	<b>60</b>
9.1. Die Verknüpfung von Spiroketal-Fragment mit dem Decalin-Kern . . . . .	60
9.2. Die geplante Synthese der Tetransäure an Integramycin . . . . .	61
<b>IV. Experimenteller Teil</b>	<b>62</b>
<b>10. Allgemeine Arbeitstechniken und Charakterisierungsmethoden</b>	<b>63</b>
10.1. Allgemeine Arbeitstechniken . . . . .	63
10.1.1. Lösungsmittel und Chemikalien . . . . .	63
10.1.2. Arbeiten unter Schutzgas . . . . .	63
10.1.3. Chromatographiemethoden . . . . .	64
10.2. Methoden der Charakterisierung . . . . .	64
10.2.1. Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) . . . . .	64
10.2.2. Massenspektrometrie (MS) . . . . .	65
10.2.3. Drehwertmessungen . . . . .	65
10.2.4. Enantioselektivitäten . . . . .	65
<b>11. Allgemeine Arbeitsvorschriften</b>	<b>66</b>
11.1. Reaktionsvorschrift Crotylierungsreaktionen . . . . .	66
11.2. Reaktionsvorschrift Mosher-Veresterung . . . . .	67
<b>12. Synthese der TRIP-Phosphorsäure</b>	<b>68</b>
<b>13. Crotylierungsreaktionen</b>	<b>75</b>
<b>14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns</b>	<b>85</b>
<b>V. Danksagung und Erklärung</b>	<b>131</b>
<b>VI. Anhang</b>	<b>133</b>

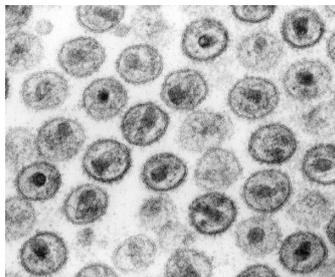
**Teil I.**

**Einleitung**

# 1. Viren

## 1.1. Charakteristika von Viren

Viren sind seit ihrer Entdeckung im späten 19. Jahrhundert von besonderem Interesse für die Forschung. Sie unterscheiden sich von den anderen biologischen Einheiten, wie Bakterien oder Pilzen, da sie weder einen eigenen Stoffwechsel besitzen oder sich eigenständig reproduzieren können. Für die Reproduktion benötigen Viren Wirtszellen. Als Wirtszelle kann sowohl ein Eukaryot als auch ein Prokaryot dienen. Viren kommen in zwei verschiedenen Formen vor, außerhalb der Wirtszelle als Viruspartikel (Viron) und innerhalb eines Wirtes als Nukleinsäure.<sup>[1][2]</sup>



**Abbildung 1.1.** RTM-Aufnahme von HIV.<sup>[3]</sup>

Ein Virion, schematische Darstellung Abb. 1.1, hat eine Größe von 15 bis 400 nm. Damit sind Viren im Vergleich zu Bakterien kleiner, besitzen weder Zytoplasma, noch Ribosomen oder Mitochondrien. Die Bestandteile eines Virions unterscheiden sich je nach Virus-Art. Die Gemeinsamkeiten sind die Nukleinsäure (RNS oder DNS) und eine Protein-Hülle, die diese umgibt.<sup>[4]</sup>

## 1.2. Die zwei Gesichter der Viren

Neben ihrem Nutzen für die Naturwissenschaft (Erforschung von Zellbiologie<sup>[5]</sup>), der Medizin (insb. der Virotherapie<sup>[6]</sup>) und der Materialwissenschaft (z.B. als organische Nanopartikel<sup>[7]</sup>), lösen Viren diverse Krankheiten aus.

Bei der Bekämpfung dieser Krankheiten gibt es grundsätzlich zwei verschiedene Möglichkeiten, die präventiven Maßnahmen (z.B. durch eine Impfung) und die akute Behandlung mit Virostatika. Bei einer Impfung kommt es zu einer Immunisierung gegen den Virus. Dabei wird zwischen einer aktiven Impfung, Bildung von eigenen Antikörpern durch Verabreichung des Impfstoffes, und einer passiven Impfung, Verabreichung der entsprechenden Antikörper unterschieden. Bei Virostatika wird zwischen der speziellen Wirkung der Wirkstoffe (z.B. Unterdrückung der Virusvermehrung in der Wirtszelle) unterschieden. Die jeweilige Therapie, präventive Impfung oder akute Behandlung der Krankheit, ist abhängig von dem Virus und der Verfügbarkeit der Therapie der diese auslöst.<sup>[8]</sup>

Einige dieser viralen Infektionskrankheiten, wie die Pocken oder die Poliomyelitis (Kinderlähmung), konnten durch Impfungen *de facto* ausgerottet werden<sup>[9]</sup><sup>[10]</sup>. Andere Krankheiten, welche ebenfalls durch Viren ausgelöst werden, wie Masern oder Mumps, können präventiv durch Impfungen vermieden werden. Eine spezielle Anti-virale Therapie mit Virostatika gibt es für diese Erkrankungen nicht.<sup>[11]</sup>

Gegen die Influenza-Grippe, welche durch den Influenza-Virus ausgelöst wird, gibt es sowohl Impfungen als auch spezielle Anti-Virale Therapien. Bei den jährlichen Grippeausbrüchen sterben von den ca. 3-5 Millionen Infizierten ca. 375.000 Menschen.<sup>[12]</sup>

Es gibt auf der Welt Viren, die schwere Krankheiten auslösen, gegen die es aktuell keine Impfungen gibt. Bekannte Beispiele sind das Zika-, Hepatitis-C oder das Ebola-Virus. Bei einer Infektion mit Hepatitis-C können Virostatika, z.B. Ribavirin, als Therapie eingesetzt werden.<sup>[13]</sup> In den beiden anderen Fällen gibt es keine standardisierte Anti-virale Therapie.<sup>[14]</sup><sup>[1]</sup>

Ein weiteres Virus, gegen das es keine Impfung gibt, ist das HI (Humane Immundefizienz)-Virus. Dieses Virus löst die Krankheit AIDS aus.

## 2. AIDS und HIV

### 2.1. Das Akquirierte Immunsystem Defizienz Syndrom (AIDS)

Wie bereits beschrieben, brauchen Viren Wirtszellen um sich zu reproduzieren. Das HI-Virus befällt Zellen des Immunsystems (u.a. die T-Helferzellen). Dies führt zu einer Schwächung der Immunabwehr gegenüber Bakterien, Pilzen oder anderen Viren. Am 1.12.1991 hat das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den USA das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) als eigenständige Krankheit anerkannt. Die Krankheit kann in drei Phasen eingeteilt werden, siehe Abb.2.1.<sup>[15] [16]</sup>

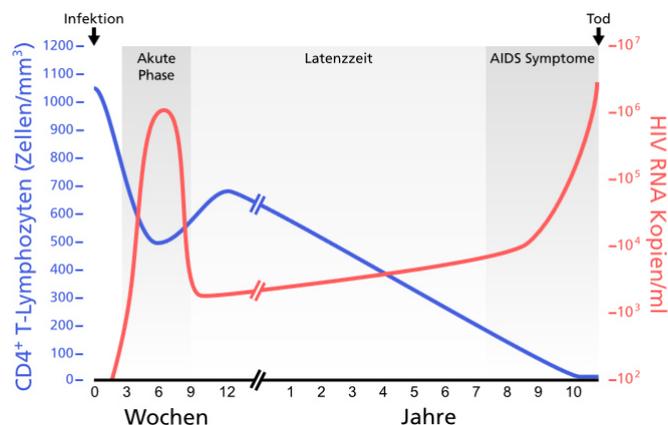


Abbildung 2.1. Der Verlauf einer HIV-Infektion.<sup>[17]</sup>

Nach der Infektion (ca. 2-6 Wochen) mit dem HI-Virus kommt es zu Grippe-ähnlichen Symptomen, die nicht spezifisch für eine HIV-Infektion sind. Diese Phase wird als Akute-Phase bezeichnet. Die Viruskonzentration und damit die Übertragungsmöglichkeit ist in dieser Phase besonders hoch, da sich noch keine Anti-Körper gebildet haben.

## 2. AIDS und HIV

Nach dieser Phase kommt es zu einer Latenz-Phase in der sich das Virus im Körper vermehrt. Diese Symptom-freie Phase kann mehrere Jahre dauern. Die Diagnose AIDS wird erst aufgestellt, wenn neben einem positiven HIV-Test, entweder eine gewisse Grenze von T-Helferzellen unterschritten wird oder eine AIDS-definierte Krankheit vorliegt. Diese Krankheiten werden meist durch eine sekundäre Infektion ausgelöst.<sup>[16]</sup>

Ein Beispiel für eine AIDS-definierte Krankheit ist die Candidose. Der Hefepilz (*Candida albicans*) ist nicht in der Lage ein intaktes Immunsystem zu überwinden. Bei einer Schwächung des Immunsystems, zu der es durch die Abnahme der T-Helferzellen durch die HIV-Infektion kommt, ist dieser Pilz in der Lage das Immunsystem zu überwinden. Durch die Infektion kann u.a. eine Pneumonie (Lungenentzündung) auftreten. Neben Pilzen können auch Bakterien oder Viren diese AIDS-definierte Krankheit (z.B. Tuberkulose oder Kaposi-Sarkom) auslösen.<sup>[18][19]</sup>

### 2.2. AIDS - Prävention und Therapie

Die effektivste Methode zur AIDS-Prävention ist die Vermeidung einer Infektion durch das HI-Virus. Das Virus kann über Blut, Sperma, Vaginalsekret, Liquor (Gehirnflüssigkeit) oder Muttermilch übertragen werden. Diese Übertragungsmedien müssen für eine Infektion auf eine nicht-Intakte Schleim- bzw. Außenhaut treffen. Eine Infektion mit Speichel, Schweiß, Tränenflüssigkeit oder eine Tröpfcheninfektion und durch Insektenstiche ist nicht möglich. Mit geschütztem Geschlechtsverkehr (z.B. durch Kondome), sterilen Medizinprodukten (z.B. Injektionsnadel) und durch Routinekontrollen bei Blutspenden ist eine Infektion mit HIV nicht möglich.<sup>[20]</sup>

In Deutschland haben sich im Jahr 2017 ca. 2700 (nach Schätzungen) Menschen (ca. 2100 Männer und ca. 550 Frauen) mit HIV infiziert. Davon haben sich ca. 2380 (88%) Menschen über den Geschlechtsverkehr und ca. 320 (12 %) in Folge von Drogenmissbrauch angesteckt.<sup>[21]</sup>

Eine HIV-Infektion kann durch die Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) behandelt werden. Dabei handelt es sich um eine medikamentöse Kombinationstherapie mit mindestens drei verschiedenen Wirkstoffen. Das Ziel der Therapie ist die Wiederher-

## 2. AIDS und HIV

stellung des Immunsystems durch eine Verminderung der Viruslast bis unter die Nachweisgrenze. Bei einer kontinuierlichen und erfolgreichen Therapie ist der Patient nicht mehr infektiös (Swiss-Statement<sup>[22]</sup>). Diese Therapie ist nicht mit einer Heilung zu verwechseln, da die Viren nicht vollständig entfernt werden können.<sup>[23]</sup>

Diese Therapie hat, neben einer möglichen Resistenzentwicklung, weitere Nachteile. Die WHO geht davon aus, dass 59% der HIV-Infizierten auch Zugang zu einer HIV-Therapie haben.<sup>[24]</sup> Die Verfügbarkeit in Entwicklungsländern (z.B. Namibia) ist im Vergleich zu den Industrieländern (z.B. Deutschland) deutlich niedriger. Zudem sind Wechselwirkungen mit antituberkulösen, antibakteriellen sowie cholesterinsenkenden Medikamenten bekannt.<sup>[25]</sup>

Eine Therapie kann auch nur angewendet werden, wenn eine Krankheit auch diagnostiziert worden ist. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes haben ca. 13 % der HIV-Infizierten in Deutschland keine Diagnose.<sup>[21]</sup>

### 2.3. AIDS - eine weltweite Pandemie

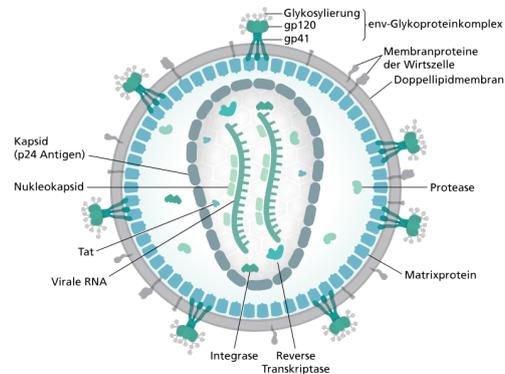
Seit dem Ausbruch der AIDS-Pandemie sind weltweit ca. 35.4 Mio. Menschen an einer AIDS-definierten Krankheit gestorben, im Jahr 2017 ca. 940.000 Menschen. Etwa 77.3 Mio. Menschen haben sich seitdem mit dem HI-Virus infiziert, ca. 1.8 Mio. im Jahr 2017.<sup>[24]</sup>

In Deutschland liegen die Schätzungen bei ca. 86.100 HIV-Infizierten, das entspricht 0.10 % der Gesamtbevölkerung. Seit der Epidemie geht das Robert-Koch-Institut von 28.900 Todesfälle durch eine HIV-Infektion in Deutschland aus, ca. 450 im Jahr 2017.<sup>[24]</sup>

Einen deutlich höheren Anteil an HIV-Infizierten an der Gesamtbevölkerung haben u.a. Botswana mit 21.90 % (ca. 360.000 Infizierte) und Südafrika mit 18.90 % (ca. 7.1 Mio. Infizierte).<sup>[26]</sup> Nach Angaben der WHO finden 2 von 3 Neuansteckungen mit HIV in Afrika statt.<sup>[24]</sup>

## 2.4. Das Humane Immundefizienz-Virus

Bei dem HI-Virus handelt es sich um ein behülltes Virus, welches in die Familie der Retroviren gehört, siehe Abb.2.2



**Abbildung 2.2.** Die schematische Darstellung eines HI-Virus. [17]

Bei Retroviren liegt die Erbinformation des Virus in Form einer einzelsträngigen RNS vor. Diese befindet sich im Kapsid, einer Proteinhülle, welche zudem noch weitere Enzyme zur Replikation (z.B. die Integrase) enthält. Das Viruskapsid selbst ist zudem noch von einer Doppellipidmembran, welche von der Wirtszelle stammt, umgeben. An dieser Membran befinden sich Proteine, welche spezifisch an Wirtszellen mit einem CD4-Rezeptor binden. Die T-Helferzellen und die Makrophage (Fresszelle), sowie ihrer Vorläufer, die Monozyten, besitzen solche Rezeptoren und werden daher vom HI-Virus befallen und zerstört. Die Zerstörung der infizierten Zellen kann verschiedene Ursachen haben. Das Virus bildet bei der Reproduktion zytotoxische Proteine, welche zu Membranschäden führen. HIV infizierte Zellen werden zudem vom Immunsystem erkannt und zerstört. Lösliche Membranproteine binden an den CD4-Rezeptoren anderer Zellen, wodurch diese in ihrer Funktion gestört werden. [27]

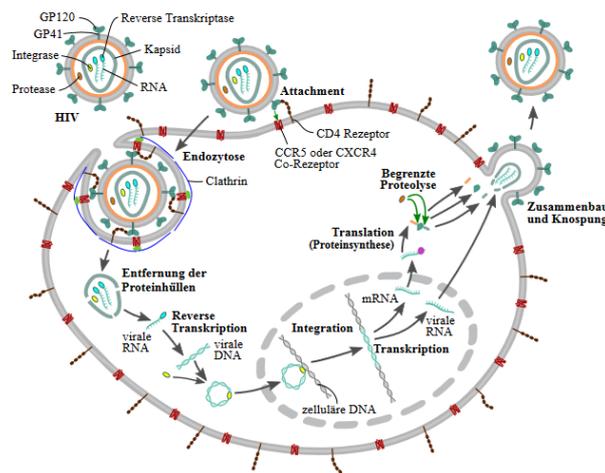
Virologen gehen von vier Eigenschaften aus, welche zur Pandemie des HI-Virus geführt haben. Erstens, das Retrovirus führt zu einer persistierenden Infektion des CD4-T-Zellpools. Zweitens, der HI-Virus zeichnet sich durch genetische Variabilität (Quasispezies) aus. Dadurch kann es der Immunabwehr beständig unterlaufen und Resistenzen

## 2. AIDS und HIV

gegenüber Virostatika aufbauen. Drittens, der Übertragungsweg ist u.a. an die sexuelle Aktivität der Population geknüpft. Viertens, durch die lange Inkubationszeit mit langsamer Progredienz kann der Virus leichter auf neue Empfänger übertragen werden.<sup>[27]</sup>

### 2.5. Der Reproduktionszyklus von HIV

Durch die Interaktion mit der Wirtszelle beginnt der Reproduktionszyklus von HIV, siehe Abb. 2.3.



**Abbildung 2.3.** Die schematische Darstellung des HIV-Reproduktionszyklus.<sup>[17]</sup>

Das Virus-Membranprotein GP120 bindet dabei an den CD4-Rezeptoren der Wirtszelle. Dadurch löst ein anderes Virus-Membranprotein (GP41) eine Konformationsänderung aus, diese führt zur Endozytose mit der Wirtszelle.<sup>[28] [29]</sup>

Nach der Zersetzung des Kapsid im Zytoplasma der Wirtszelle beginnt das Enzym Transkriptase mit der Umwandlung der viralen RNA in die virale DNS. Diese virale DNS wird im Zellkern durch ein weiteres Enzym, der Integrase, in die DNS des Wirtes eingebunden. Dadurch wird das Genom des Virus in die Erbinformation der Wirtszelle integriert. Der Virus liegt nun als Provirus vor. Proviren können in diesem Zustand latent in der Wirtszelle verbleiben und an Tochterzellen weitervererbt werden.<sup>[30] [31]</sup>

Durch die Transskription wird ein Teil der viralen DNS in eine virale mRNA übersetzt.

## 2. AIDS und HIV

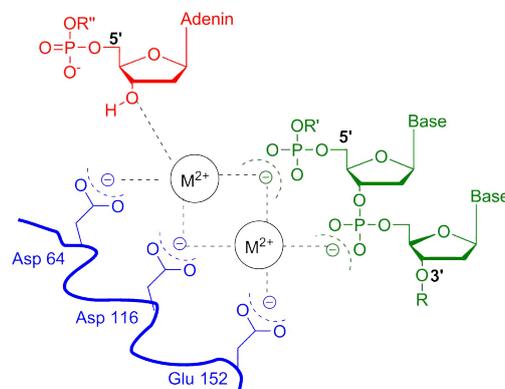
Diese gelangt ins Zytoplasma der Wirtszelle. In den Wirtszell-Ribosomen werden die verschiedenen Proteine (z.B. Kapsid) des Virus synthetisiert (Translation). Neben der mRNA wird noch die virale RNA, welche im Kapsid des Vions liegt, aus dem Provirus gebildet.<sup>[32]</sup>

Der letzte Schritt bei der Reproduktion ist die Morphogenese. Dabei bildet sich ein unreifes Vion aus den durch die Wirtszelle hergestellten Proteinen und der transkribierten mRNA. Das reife Vion, welches erneut Zellen infizieren kann bildet sich nach der Knospung. Dabei nutzt das unreife Vion die Wirtszell-Membran um sich vom diesem zu trennen.<sup>[32] [33]</sup>

# 3. HIV-Integrase und Integramycin

## 3.1. Die HIV-Integrase

Ein Schlüsselschritt im Reproduktionszyklus von Retroviren ist die Übertragung der viralen DNS in das Genom der Wirtszelle. Das entsprechende Enzym ist die Integrase.<sup>[34]</sup> Die HIV-Integrase besteht aus 288 Aminosäuren (AS) (32 kd) und kann in drei verschiedene Domänen unterteilt werden. Die N-Terminale Domäne (AS 1-50) enthält einen HHCC-Abschnitt ( $\text{His}_2\text{-Csy}_2$ ), welche Zink komplexiert. Dieser Komplex ist für die Proteinfaltung und die katalytische Aktivität von Bedeutung.<sup>[35]</sup> In der katalytisch aktiven Domäne (AS 51-212) befinden sich die drei Aminosäuren Asp-64,-116 und E-152. Diese bilden einen divalenten Metall ( $\text{Mn}^{+2}, \text{Mg}^{+2}$ )-Komplex zwischen Virus DNS und der Wirtszelle<sup>[36]</sup>, siehe Abb. 3.1.

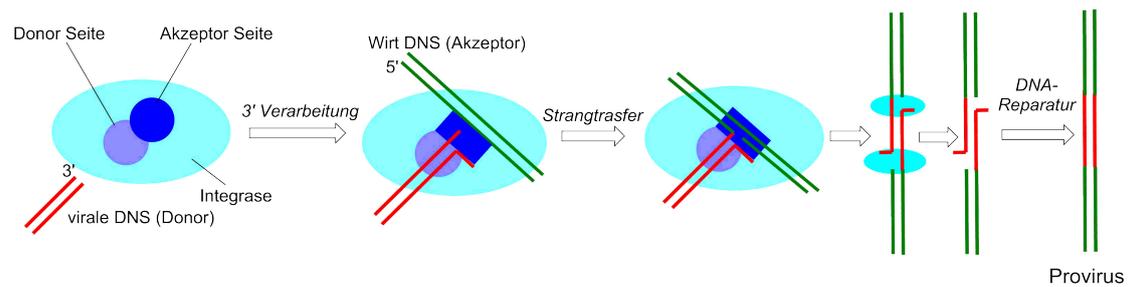


**Abbildung 3.1.** Darstellung des aktiven Zentrums der Integrase.

Bei der C-Terminale Domäne (AS 213–288) wird eine starke Wechselwirkung mit der Wirt-DNS vermutet.<sup>[36]</sup>

### 3. HIV-Integrase und Integramycin

Den enzymatischen Prozess der Integration der viralen DNS (rot) in das Genom der Wirtszelle (grün) kann in vier verschiedene Abschnitte unterteilt werden, siehe Abb.3.2. Im ersten Schritt bindet die Integrase (blau) an die virale DNS außerhalb des Zellkerns. Dabei enthält die virale DNS Sequenzen, welche von der Integrase erkannt werden. Im nächsten Schritt, der 3'-Verarbeitung (*3'-processing*), werden zwei terminale Basenpaare der doppelsträngigen viralen DNS am 3'-Ende entfernt und die DNS in den Zellkern geschleust. Dort findet der Strangtransfer (*strand transfer*) statt. Dabei wird das virale 3'-OH-DNA Ende mit dem 5'-Phosphat-Ende des Wirt-Genoms verestert. Diese Veresterung findet über den bereits beschriebenen Metall-Komplex statt, siehe Abb.3.1. Im letzten Schritt werden die beiden übrigen terminalen Basenpaare am 5'-Ende der viralen DNA entfernt. Die entstandenen Lücken in der DNA werden durch die zelleigenen Reparaturmechanismen durchgeführt<sup>[37]</sup>. Nach der Integration der viralen DNS liegt der Provirus in der Wirt-DNS vor.



**Abbildung 3.2.** Die schematische Darstellung der Aktivität der Integrase.

### 3.2. Die Inhibitoren der Integrase

Aus der Wirkungsweise der Integrase sind verschiedene Prozesse (z.B. Bindung der Integrase an die virale DNS oder die 3'-Verarbeitung).<sup>[37]</sup> Die Inhibition des Strangtransfers (Abb.3.3-a) kann durch Wirkstoffe erfolgen, welche eine Diketosäure-Funktion (Bsp. MA-DKA (1), Abb.3.3-b) verfügen. Dabei findet eine Wechselwirkung zwischen der Diketosäure-Funktion und dem Metall-Komplex, vgl. Abb.3.1, während des Strangtransfer statt.

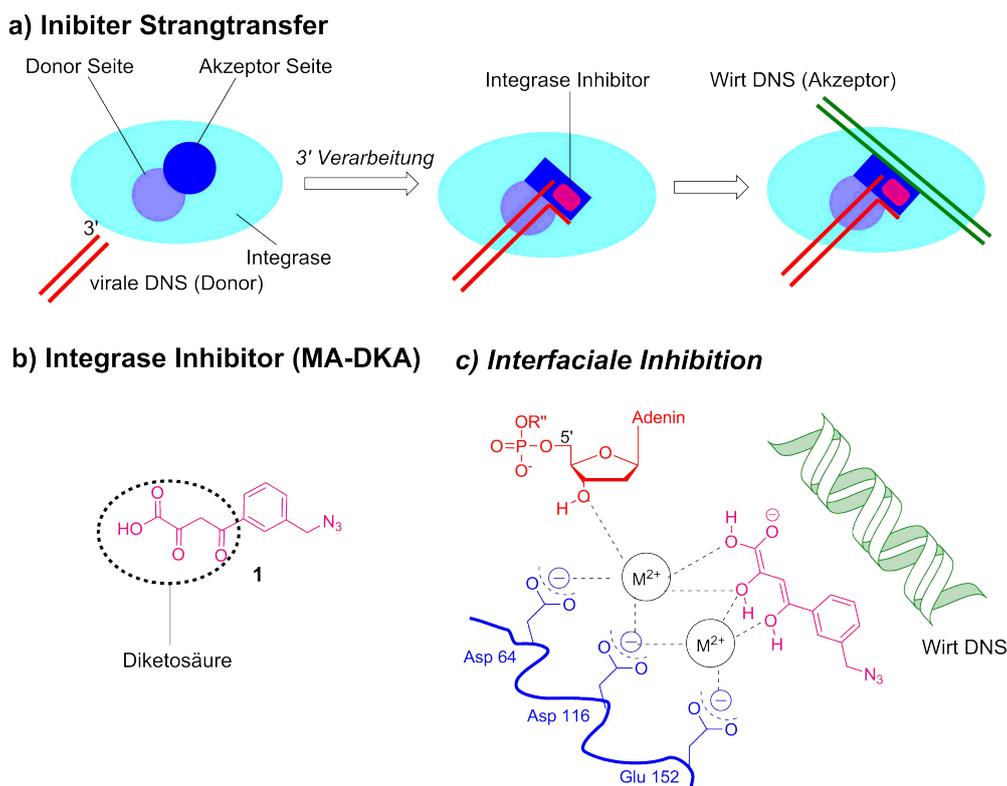
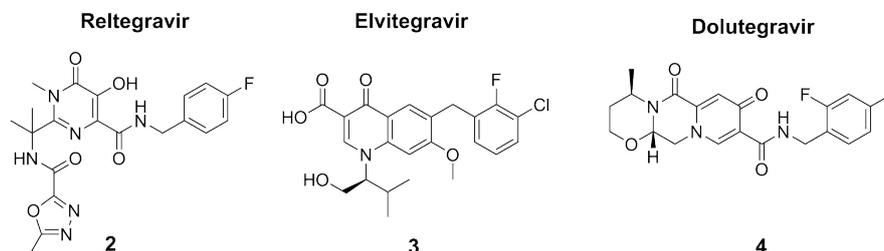


Abbildung 3.3. Darstellung der Integrase Inhibition.

Der zugrundeliegende Mechanismus wird als *interfacial inhibition* bezeichnet<sup>[38]</sup>, siehe Abb.3.3-c. Dadurch findet keine Verknüpfung zwischen der Viren-DNS und der Wirt-DNS statt. Folglich wird der Reproduktionszyklus des Virus unterdrückt. Da die virale DNS nicht in die Wirt DNS integriert wird (Provirus), wird auch eine persistierende Infektion der Zelle unterdrückt.

### 3. HIV-Integrase und Integramycin

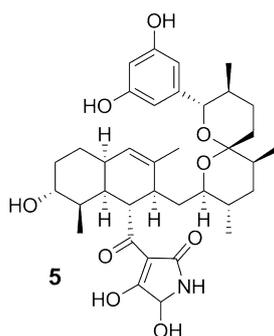
Der Mechanismus der *interfacial inhibition* wird bereits in Form verschiedener Wirkstoffe (Raltegravir **2**, Elvitegravir **3** und Dolutegravir **4**) genutzt, siehe Abb.3.4. Diese Wirkstoffe sind in Medikamenten in der HAART-Therapie zugelassen.<sup>[39]</sup>



**Abbildung 3.4.** Darstellung der zugelassenen Wirkstoffe als Integrase Inhibitoren.

### 3.3. Integramycin

In der Arbeitsgruppe von Singh *et. al.* wurde der Sekundärmetabolit Integramycin (**5**) (Abb.3.5) aus den Bakterien der Gattung *Actinoplanes* isoliert und charakterisiert. Der Naturstoff Integramycin zeigte in den Strangtransfer-Assays einen  $IC_{50} = 4\mu M$ . Zum Vergleich betragen die bereits zugelassenen, optimierten Wirkstoffe folgende mittlere inhibitorische Konzentrationen in den Strangtransfer-Assays: Raltegravir  $IC_{50} = 3.3$  nM, Elvitegravir  $IC_{50} = 6$  nM und Dolutegravir  $IC_{50} = 2.7$  nM. Die Biosynthese von Integramycin ist nicht aufgeklärt. Es gibt zu Integramycin weder eine chemische Totalsynthese, noch eine Studie zur Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR).

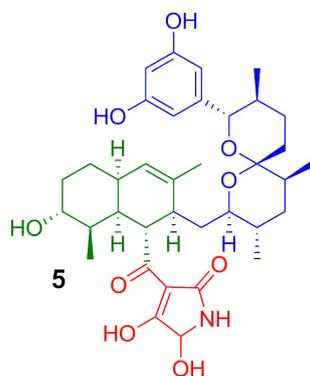


**Abbildung 3.5.** Die chemische Struktur von Integramycin (**5**).

## 4. Motivation und Aufgabenstellung

In der fast vierzig-jährigen AIDS-Forschung wurden einige Durchbrüche erzielt. Die Ansteckungsgefahr durch HIV-Träger kann durch medikamentöse Therapie gebannt werden (siehe Swiss-Statment).<sup>[22]</sup> Zudem wurde die Lebenserwartung von HIV-Trägern durch die HAART-Therapie deutlich erhöht.<sup>[40]</sup> Diese Erfolge sind durch wirksame Medikamente möglich. Trotzdem werden durch die Bildung von Resistenzen neue Wirkstoffe benötigt, um noch in Zukunft HIV wirksam behandeln zu können. Der Naturstoff Integramycin stellt eine potentielle neue Leitstruktur für die pharmazeutische Entwicklung dar.

Ein potentieller neuer Wirkstoff ist Integramycin (**5**). Dieser kann dabei in drei verschiedene Molekülfragmente, Spiroketal-Fragment (blau), Decalin-Kern (grün), Tetramsäure (rot), unterteilt werden, siehe Abb.4.1.



**Abbildung 4.1.** Die chemische Struktur von Integramycin (**5**).

#### 4. Motivation und Aufgabenstellung

Integramycin (**5**) ist ein Naturstoff mit einer interessanten chemischen Struktur. Außer-  
gewöhnlich ist dabei die *cis*-Konfiguration der beiden Wasserstoffe am Brückenkopf des  
Decalin-Kerns, siehe Abb.4.1. Die Tetramsäure ist ebenfalls eine interessante chemische  
Struktur. Es ist denkbar, dass diese Funktion einen Pharmakophor darstellt.

Integramycin wurde im Jahr 2002 isoliert und charakterisiert. Seitdem haben einige For-  
schungsgruppen Partialsynthesen publiziert. Basierend auf diesen Partialsynthesen ist  
die Totalsynthese das Ziel dieser Arbeit. Eine Totalsynthese von Integramycin einen  
neuen Zugang unabhängig von der biotechnologischen Gewinnung ermöglichen. Zudem  
bietet die Totalsynthese die Möglichkeit den Naturstoff chemisch zu modifizieren, welche  
die Grundlage für die Durchführung von Struktur-Wirkungs-Beziehungs-Studien (SAR-  
Studien) sind. Aus diesen Gründen ist die Totalsynthese ein wichtiger Schritt auf dem  
Weg von der Isolation eines Naturstoffes zu einem neuen Medikament. Die erstmalige  
Totalsynthese von Integramycin ist ebenfalls Motivation für diese Arbeit.

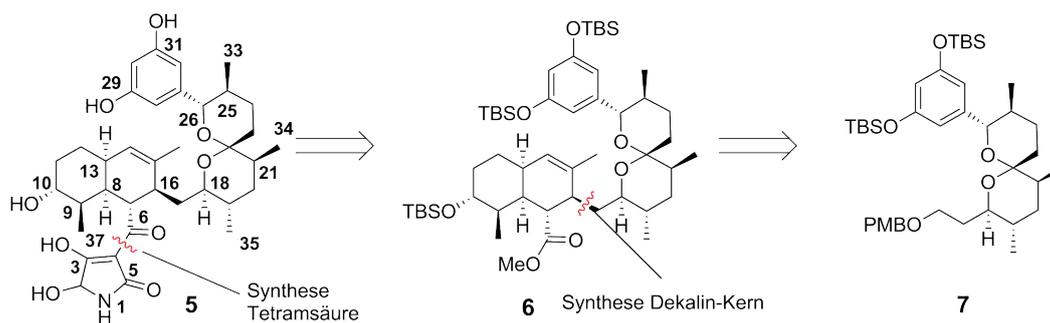
**Teil II.**

**Studien zur Totalsynthese von  
Integramycin**

# 5. Vorarbeiten zur Totalsynthese von Integramycin

## 5.1. Retrosynthese von Integramycin

Wie bereits dargelegt, kann Integramycin (**5**) in drei verschiedene Molekülfragmente eingeteilt werden. Aus dieser Einteilung ergibt sich die oberflächliche Abfolge der Totalsynthese. Diese oberflächliche Retroanalyse ist in der folgenden Abbildung schematisch dargestellt.



**Abbildung 5.1.** Schematische Darstellung der Synthesesequenzen von Integramycin (**5**).

Ausgangspunkt der Totalsynthese von Integramycin (**5**) ist das Spiroketal-Fragment (**7**). Dieses Fragment besitzt kaum reaktive Funktionalität (Ketal-, Methyl-, und Resorcin-Funktion), daher toleriert es viele Reaktionsbedingungen, und eignet sich somit als Ausgangspunkt für die Totalsynthese von Integramycin. Zum Spiroketal-Fragment (**7**) wurden bereits drei Partialsynthesen durchgeführt. [41] [42] [43]

## 5. Vorarbeiten zur Totalsynthese von Integramycin

Der Decalin-Kern besteht neben der besonderen *cis*-Konfiguration am Brückenkopf aus einer Ester-Funktion, sowie eines elektronenreichen Alkens. Aufgrund dieser Funktionalitäten wird der Decalin-Kern, nach dem Spiroketal-Fragment (**7**) synthetisiert. Zum Decalin-Kern wurden bereits zwei Partialsynthesen durchgeführt.<sup>[44] [45]</sup>

Den Schlusspunkt in der Totalsynthese von Integramycin (**5**) bildet die Synthese der Tetransäure. Die hohe Dichte an Funktionalitäten und die daraus resultierende Reaktivität, toleriert nur sehr milde Reaktionsbedingungen, daher ist die Synthese dieses Fragmentes am Ende der Totalsynthese sinnvoll.

### 5.2. Die Syntheseplanung von Integramycin

In der Abb. 5.2 ist die geplante Totalsynthese oberflächlich dargestellt. Aus den Startmaterialien **8** und **9** ist geplant zunächst das Spiroketal-Fragment (**7**), in mehreren Stufen, nach der Patrialsynthese von Prosov<sup>[43]</sup>, zu synthetisieren. Dieses Fragment **7** bildet den Ausgang für die Synthese des Decalin-Kerns. Dabei ist geplant eine neue Synthesesequenz zu etablieren. Im letzten Abschnitt soll die Tetransäure an den Decalin-Kern synthetisiert werden. Die Grundlage für diese letzten Synthesesequenz ist die Publikation von Trenner und Prusov.<sup>[46]</sup>

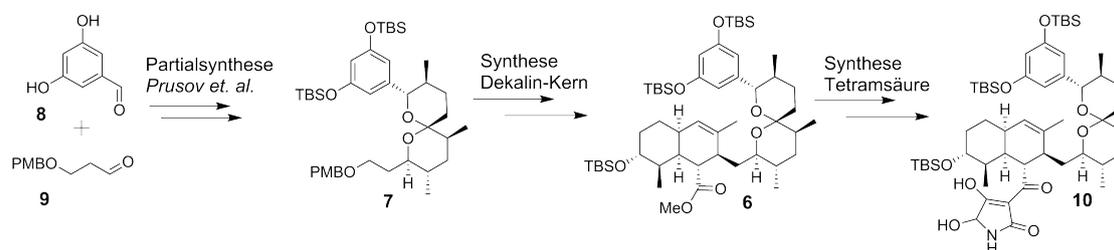


Abbildung 5.2. Die geplante Totalsynthese von Integramycin (**5**).

## 6. Synthese des Spiroketal-Fragments

### 6.1. Stand der Forschung

Den Startpunkt dieser Arbeit bildet die Publikation der Partialsynthese des Spiroketal-Fragmentes (**7**) von Evgeny. V. Prusov<sup>[43]</sup>. In dieser konvergenten Synthesesequenz wird dieses Fragment **7** ausgehend von dem Alken **12** und einer Carbonsäure **13** aufgebaut. Bei der Synthese des Alkens **12** ist die asymmetrische Crotylierung des aromatischen Aldehyds **11** ein Schlüsselschritt. Die Crotylierung dient dabei, wie in allen publizierten Partialsynthesen des Spirosystems,<sup>[41] [42]</sup> dem Aufbau der beiden Stereozentren (C-25,26), sowie der Synthese einer Verknüpfungsstelle mit dem anderen Fragment des Spirosystems, siehe Abb. 6.1.

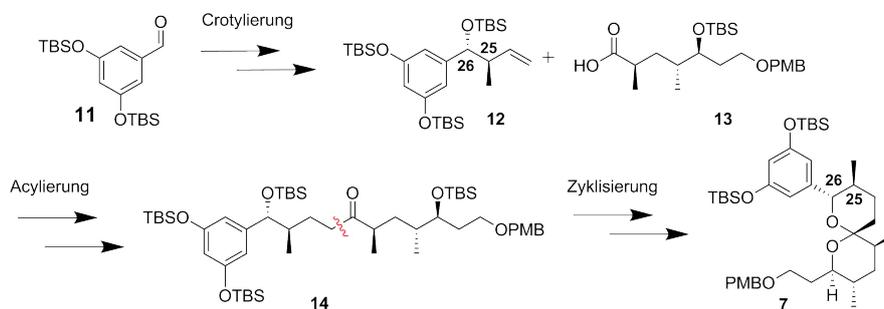


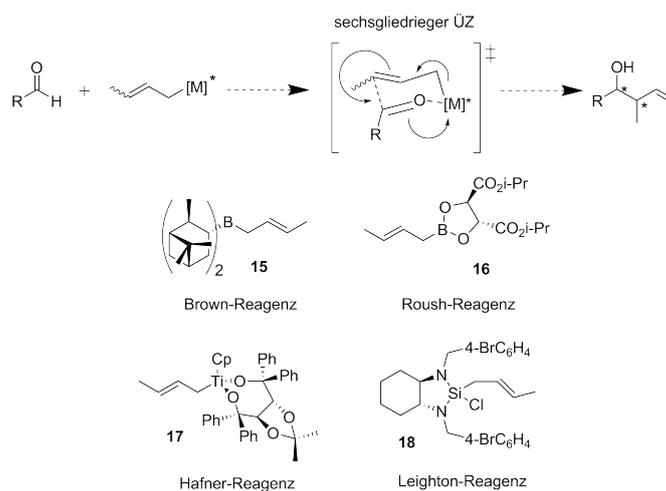
Abbildung 6.1. Syntheseweg des Spiroketal-Fragmentes (**7**)<sup>[43]</sup>

Die asymmetrische Crotylierungsreaktion stellt dabei eine besondere Form der asymmetrischen Allylierungsreaktion dar. Dabei reagiert ein chirales Crotylreagenz (Organometallverbindung) mit einem Aldehyd, über einen konzertierten, sechsgliedrigen Übergangszustand, zu einem Alken mit zwei Chiralitätszentren (Hydroxyl-, Methyl-Funktion).

## 6. Synthese des Spiroketal-Fragments

### 6.1.1. Stöchiometrische asymmetrische Crotylierungsreaktionen

Dies ist für die Totalsynthese eine effektive chemische Synthesemethode um in einem Syntheseschritt drei Funktionalitäten zu generieren.<sup>[47]</sup> Das allgemeine Schema der asymmetrischen Crotylierungsreaktion, sowie einige chirale Crotyl-Organometallreagenzien sind in der folgenden Abbildung dargestellt.



**Abbildung 6.2.** Allg. Schema der Crotylierungsreaktion (oben), sowie bekannte Crotylierungsreagenzien.<sup>[47] [48] [49] [50]</sup>

Diese Crotylierungsreagenzien werden in den Partialsynthesen des Spirosystems von Florencig (Hafner-Reagenz (**17**))<sup>[41]</sup>, Roush (Roush-Reagenz (**16**))<sup>[42]</sup> und Prusov (Leighton-Reagenz(**19**))<sup>[43]</sup> eingesetzt. Die Herstellung dieser Crotylierungsreagenzien ist mit einem hohen synthetischen Aufwand verbunden. Dabei handelt es sich um mehrstufige Synthesen. Im Fall der Crotylierungsreagenzien nach Brown **15**, Roush **16** und Hafner **17** sind Crotyl-Metall Reagenzien (z.B. Crotyl-Kalium) die Ausgangsstoffe. Diese Verbindungen entstehen durch eine Metallierungsreaktion des entsprechenden Alkens (z.B. *cis*-2-Buten, Siedepunkt 3.7°C<sup>[51]</sup>) gelöst in THF und der Schlosser-Lochmann-Base.<sup>[47] [48] [49]</sup>

Der synthetische Aufwand zur Herstellung des Leighton-Reagenzes (**17**) ist im Vergleich zu den anderen geringer (Reaktion des Cyclohexamins mit dem entsprechenden Crotyl-trichlorsilan). Ein Nachteil ist die Feuchtigkeitsempfindlichkeit der Reaktion.<sup>[52]</sup>

## 6. Synthese des Spiroketal-Fragments

Neben den hohen synthetischen Ansprüchen in der Synthese, ist die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Reagenzien unter dem Aspekt der Atomökonomie nachteilig.

### 6.1.2. Katalytische asymmetrische Crotylierungsreaktionen

In Ergänzung zu den bereits erwähnten stöchiometrisch eingesetzten Reagenzien, gibt es noch katalytische asymmetrische Crotylierungsreaktionen. Diese haben eine bessere Atomökonomie, da die chirale Information über einen Katalysator, bzw. einen chiralen Liganden eingebracht wird.

Bei der von Prof. Kirsche entwickelten Reaktion, steuert ein [Ir]-Komplex durch einen chiralen Liganden **22**, die Enantioselektivität der Crotylierungsreaktion, siehe Abbildung 6.3. [53] [54]

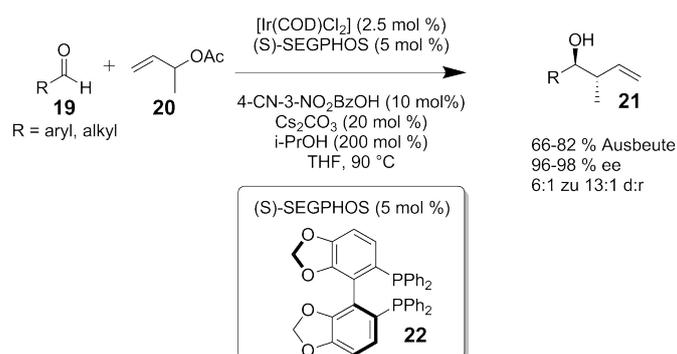


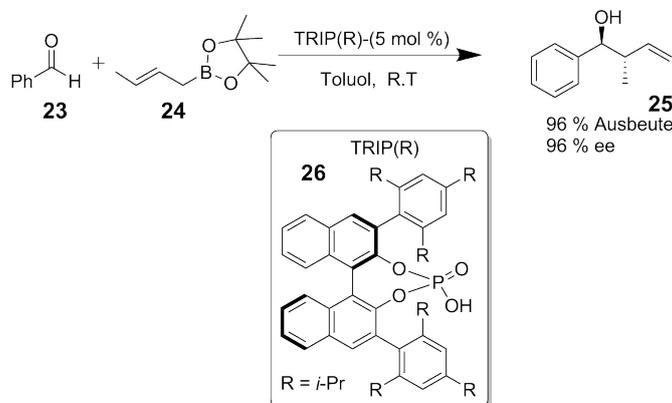
Abbildung 6.3. Allg. Schema der Crotylierungsreaktion nach Kirsche *et.al.*.

Die Nachteile dieser Crotylierung sind die Verwendung des [Ir]-Komplexes, welcher aus dem Übergangsmetall-Komplex und dem chiralen Phosphor-Liganden (**22**) gebildet wird und die Notwendigkeit weiterer Reagenzien (Base, Isopropanol und die Carbonsäure) um den Katalysezyklus zu schließen. Ein weiterer nachteiliger Aspekt sind die komplexen Reaktionsbedingungen, Reaktion im Überdruckbereich (z.B. THF, 90°C).

Eine Verbesserung der Synthese des Spiroketal-Fragmentes durch die Verwendung dieser Crotylierungsmethode liegt hierbei nur unter atomökonomischen Aspekten vor.

## 6. Synthese des Spiroketal-Fragments

Eine Alternative stellt die Crotylierungsreaktion aus der Arbeitsgruppe von Antilla *et.al.* dar. In dieser Variante sorgt der List-Katalysator<sup>[55]</sup> für die Enantioselektivität der Crotylierungsreaktion, siehe Abbildung 6.4.<sup>[56]</sup>



**Abbildung 6.4.** Asym. Crotylierungsreaktion nach Antilla *et.al.*.

Die Vorteile dieser Reaktion sind die milden Reaktionsbedingungen (RT., Toluol), die triviale Synthese und Stabilität des Crotylierungsreagenzes **22**.<sup>[57]</sup><sup>[58]</sup> Aufwendig ist die Synthese des List-Katalysators (**26**). Dabei sind mehrere Stufen ausgehend vom entsprechenden chiralen Binol nötig.<sup>[55]</sup>

Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht aufgeklärt, die Autoren gehen jedoch von einem sechsgliedrigen, sesselförmigen Übergangszustand (vgl. Abb.6.2) aus, indem die Brøsted-Säure das Borpinakolat aktiviert.

Im Vergleich zu den publizierten Partialsynthesen, welche auf stöchiometrisch eingesetzte Crotylierungsreagenzien basieren, ist die Crotylierung nach der Publikation von Antilla *et.al.* eine Alternative zur Verbesserung der Partialsynthese des Spiroketal-Fragmentes. Hierbei sind die einfache Handhabung der Reagenzien, sowie die Atomökonomie der katalytischen asymmetrischen Crotylierung mit dem List-Katalysator (**22**) ausschlaggebend. Ein notwendiges Kriterium für eine Anwendung dieser Reaktion in der Partialsynthese ist eine vergleichbare Enantioselektivität und Ausbeute mit den bereits etablierten Crotylierungsreaktionen. Nur unter diesen Voraussetzungen wäre eine Anwendung der Reaktion in der Totalsynthese von Intergramycin (**5**) sinnvoll.

## 6.2. Studien zur katalytisch asymmetrischen Crotylierungsreaktion

Zu Beginn wurde das Crotylierungsreagenz, der (E)-Crotylborsäurepinakolester (**24**), ausgehend von (E)-Crotylalkohol (**27**) in 2 Stufen hergestellt, mit einer Gesamtausbeute von 34 %. Diese Reaktionssequenz wurde einmalig durchgeführt und nicht optimiert.

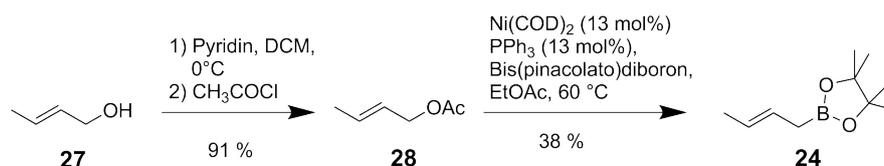


Abbildung 6.5. Schema zur Herstellung des (E)-Crotylborsäurepinakolester.

Die Synthese des für die Crotylierung benötigten (S)-TRIP Katalysators (**32**) aus (S)-Binol (**29**) ist in der Abbildung 6.6 dargestellt.

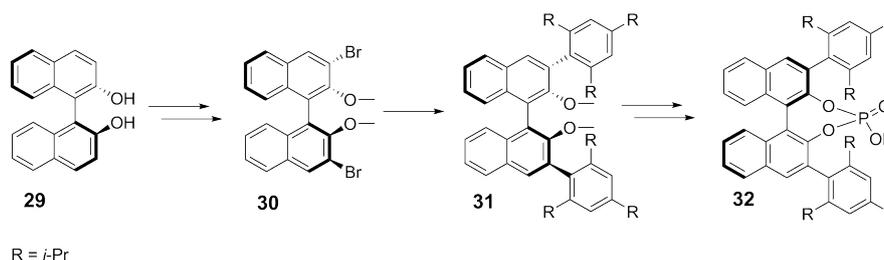
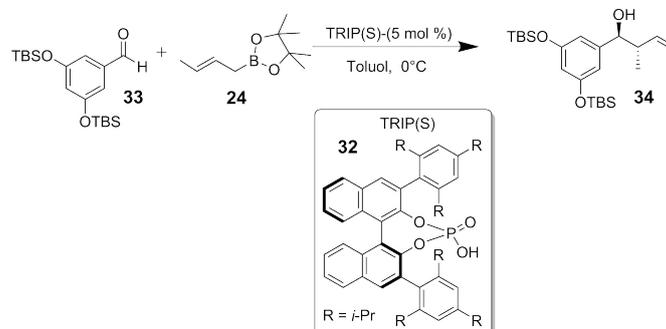


Abbildung 6.6. Schema zur Herstellung des (S)-TRIP Katalysators, nach List *et. al.* [55]

Die literaturbekannte Synthese der chiralen Brønsted-Säure begann mit der Methylierung der Hydroxyl-Funktion. In einer anschließenden, selektiven ortho-Bromierung und einer *Kumda-kupplung* wurden die sterisch voluminösen, aromatischen Funktionen eingeführt. Nach der Entschützung der Hydroxyl-Funktionen wurde durch die Phosphorylierung, ebendieser freigelegten Funktionen, der gewünschte Katalysator (**32**) mit einer Gesamtausbeute in der von mir durchgeführten Synthese von 24 % über 5 Stufen erhalten.

## 6. Synthese des Spiroketal-Fragments

In einem ersten Versuch wurde der Aldehyd (**33**) in der Crotylierungsreaktion mit dem (E)-Crotylborsäurepinakolester (**24**) und dem (S)-TRIP Katalysators (**32**) unter den literaturbekanntesten Bedingungen<sup>[56]</sup> eingesetzt, siehe Abbildung 6.7.



**Abbildung 6.7.** Asym. Crotylierungsreaktion in dem Syntheseweg von Prusov.

Der gemessene spezifische Drehwinkel der erhaltenen Verbindung ( $[\alpha]_D^{20}$ : -4.2), unterscheidet sich deutlich ( $[\alpha]_D^{20}$ : -29.7, ee = 95 %) von dem Wert der Literatur zu finden ist.<sup>[43]</sup> Der niedrige Drehwert des Produktes aus der katalysierten Crotylierungsreaktion, lässt den Schluss zu, dass die Enantioselektivität deutlich niedriger ist. Daher war eine Optimierung der Reaktionsbedingungen notwendig.

Die niedrige Enantioselektivität könnte durch das Abreagieren der beiden Ausgangsstoffe ohne Beteiligung des Katalysators erklärt werden.

Da in der Literatur schon diverse Lösungsmittel evaluiert worden sind, wurde der Fokus auf den Katalysatoranteil und die Reaktionstemperatur gelegt. Die Erniedrigung der Temperatur, sollten den Ablauf der Crotylierung unter kinetischer Kontrolle bevorzugen.

Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass die *syn*-Crotylierung, mit dem entsprechenden (Z)-Crotylborsäurepinakolester bei -30°C mit hohen Ausbeuten (95 %) und Enantioselektivitäten (ee = 94 %) abläuft. Die Erhöhung des Katalysatoranteiles sollte das Abreagieren des Aldehydes **33** mit dem Borpinakolat **24** ohne den Katalysator **32** unterbinden.

## 6. Synthese des Spiroketal-Fragments

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Optimierungsreaktionen der Crotylierung dargestellt.

**Tabelle 6.1.** Zusammenfassung der Optimierungsreaktionen der Crotylierung.

Nr.	t	Kat.( <b>32</b> ) (mol%)	T	Ausbeute	$[\alpha]_D^{20}$	ee	Sonst.
1	0.5 h	—	RT	93%	-29.7	95%	Leighton-Crotylierung <sup>[43]</sup>
2	24h	5%	0°C	53%	-4.2	—	Literaturbedingungen
3	24h	10%	-20°C	57%	-15.2	50%	—
4	24h	10%	-30°C	62%	-19.0	—	—
5	24h	15%	-30°C	50%	-20.8	70%	—
6	24h	20%	-30°C	57%	-21.3	74%	—
7	24h	30%	-30°C	92%	-15.7	—	—

Aus der Tabelle 6.1 ist zu entnehmen, dass sowohl die Ausbeute (Eintrag 7) als auch die Enantioselektivität (Eintrag 5) im Vergleich zur der ersten Crotylierungsreaktion (Eintrag 1) sich erhöht haben. Hierbei führt eine Temperatur von -30 °C in Kombination mit 20 mol% Katalysator zu den höchsten Enantioselektivitäten (74 %) in dieser Versuchsreihe. Der Anteil des Katalysators (**32**) hat ebenfalls einen Effekt auf die Enantioselektivität. Diese steigt bis zu einem Anteil von 20 mol% an, fällt allerdings bei einem Anteil von 30 mol%, die Ausbeute steigt hingegen. Der erhöhte Anteil der Brønsted-Säure **32** könnte hierbei das Borpinakolat **24** ohne die Bildung des Übergangszustandes, welcher für die Enantioselektivität notwendig sein soll, aktivieren. Dies würde die hohe Ausbeute und die niedrige Enantioselektivität erklären.

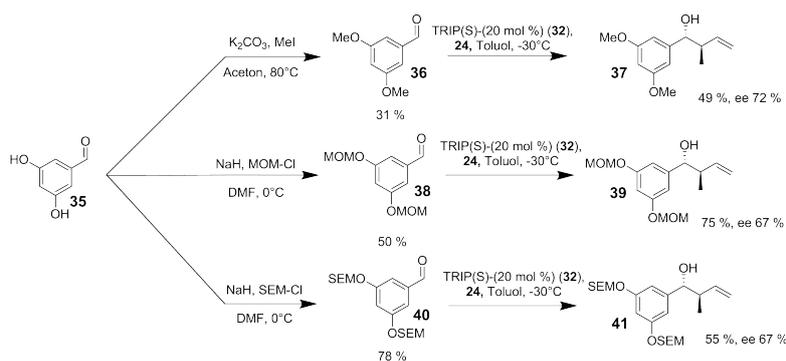
Allerdings stellen die durchgeführten Reaktionen keine sinnvolle Alternative zu der bereits bekannten Crotylierung dar. Sowohl die Ausbeute, als auch die Enantioselektivität sind nicht auf dem Niveau der Crotylierungsreaktion mit dem Leighton Reagenz. Eine mögliche Ursache könnte der hohe sterische Anspruch der beiden TBS-Schutzgruppen sein, da auch der Katalysator einen hohen sterischen Anspruch hat. Diese Kombination, könnte die Bildung des Übergangszustandes behindern, welcher für die Enantioselektivität nötig ist.

## 6. Synthese des Spiroketal-Fragments

In der Literatur sind u. a. auch Aldehyde, mit einer Methyl-Schutzgruppe auf der Hydroxyl-Funktion, in akzeptablen Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten worden.

In der weiteren Synthesesequenz des Spirosystems ist eine Entschützung der TBS-Schutzgruppen, der beiden sek. Hydroxyl-Funktionen, für die Zyklisierung notwendig, siehe Abbildung 6.1. Bei dieser Entschützung werden auch die TBS-Schutzgruppen an den aromatischen Hydroxyl-Funktionen entfernt, jene Funktionen müssen allerdings für die weitere Totalsynthese erneut geschützt werden. Daher bietet der Wechsel der Schutzgruppen an den aromatischen Hydroxyl-Funktionen auch eine Möglichkeit die Totalsynthese um eine Stufe zu verkürzen.

Neben den bereits erwähnten Methyl-Schutzgruppen, bieten sich die MOM- sowie die SEM-Schutzgruppe an, da diese unter anderen Bedingungen als die TBS-Schutzgruppe entfernt werden, und einen geringeren sterischen Anspruch als diese besitzen.<sup>[59]</sup>



**Abbildung 6.8.** Aysm. Crotylierungsreaktion mit verschiedenen Schutzgruppen.

Die geschützten Aldehyde (**36,38,40**) für die Crotylierungsreaktion wurden in Ausbeuten von 31-78 % hergestellt. Die Reaktionsbedingungen wurden aus der Tabelle 6.1, gewählt. Bei einer Reaktionstemperatur von  $-30^\circ C$  und einem Katalysator-Anteil von 20 mol% sind die höchsten Enantioselektivitäten erreicht worden.

## 6. Synthese des Spiroketal-Fragments

Wie aus Abb. 6.8 hervorgeht sind die Ausbeuten und Enantioselektivitäten mit dem Ergebnis des TBS-geschützten Aldehydes unter diesen Reaktionsbedingungen vergleichbar. Die voluminöse TBS-Schutzgruppe, hat somit keinen Effekt auf die Enantioselektivität der Crotylierungsreaktion.

### Fazit

In der Literatur wurde ausschließlich Benzaldehyd (**23**) in einer Crotylierungsreaktion verwendet. Der Aldehyd (**33**), der für die Totalsynthese notwendig ist, unterscheidet sich jedoch um zwei Hydroxyl-Funktionen in *meta*-Position von Benzaldehyd (**23**). Aufgrund der erhöhten Elektronendichte am aromatischen Ring und des sterischen Anspruches ergibt sich eine abweichende Reaktivität zu Benzaldehyd (**23**). Eine Verwendung dieser Crotylierungsreaktion für die Totalsynthese von Integramycin (**5**) ist nicht auszuschließen, da bereits mit leicht veränderten Reaktionsbedingungen eine Erhöhung der Enantioselektivität erreicht worden ist. Um eine sinnvolle Alternative zur bereits bekannten Synthese zu bieten, benötigt diese Reaktion weitere Optimierung. Hierbei könnte eine weitere Erniedrigung der Reaktionstemperatur zu einer höheren Enantioselektivität führen. Da die Methodenentwicklung nicht der Schwerpunkt dieser Arbeit war, und die bisherigen Ergebnisse keine sinnvolle Alternative darstellten, wurde die Synthesesequenz für das Spiroketal-Fragment von Integramycin (**5**) nicht verändert.

# 7. Synthese des Decalin-Kerns

## 7.1. Stand der Forschung

In der Literatur sind zwei verschiedene Synthesesequenzen für den Decalin-Kern bekannt. Die Publikation<sup>[44]</sup> aus der Arbeitsgruppe von Roush *et.al.* und eine Dissertation<sup>[45]</sup> aus der Arbeitsgruppe von Floreancing *et.al.* von Lijun Wang.

### 7.1.1. Syntheseweg nach Roush

Die Synthesesequenz des Decalin-Kerns in der Publikation der Arbeitsgruppe von Roush *et.al.* ist in der folgenden Abbildung 7.1 dargestellt.

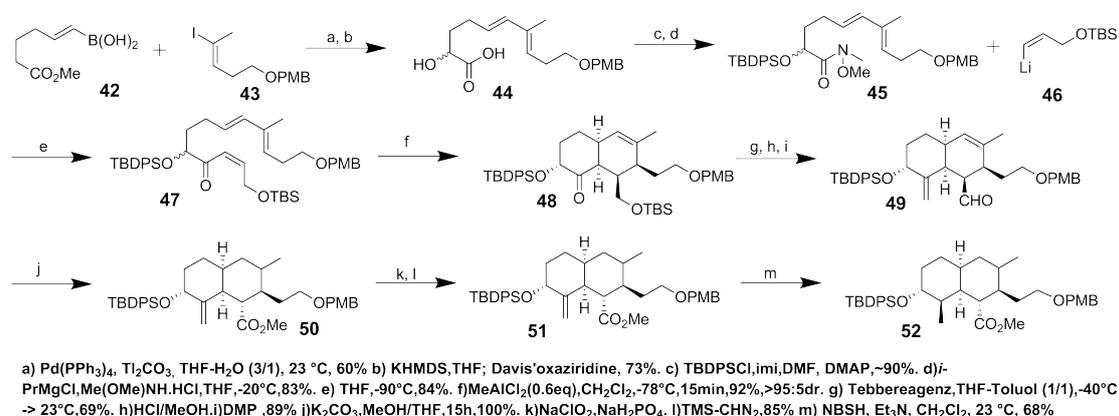


Abbildung 7.1. Schema der racem. Partialsynthese des Decalin-Kerns nach Roush *et.al.*<sup>[44]</sup>

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Die Schlüsselschritte bei dieser racemischen Synthese sind die *Suzuki-Kupplung*, die intramolekulare *Diels-Alder-Zyklisierung* und die Epimerisierung des  $\alpha$ -chiralen Aldehyds. Bei einer möglichen Totalsynthese würde das Spiroketal-Fragment als Vinyl-Iodid (vgl. **43**) eingeführt werden. Vinyl-Iodid-Verbindungen neigen zur Zersetzung unter Freigabe von Iod.<sup>[60]</sup> Durch die Einführung des Fragmentes in den ersten Stufen der Decalin-Kern-Sequenz, wäre die Totalsynthese überwiegend linear.

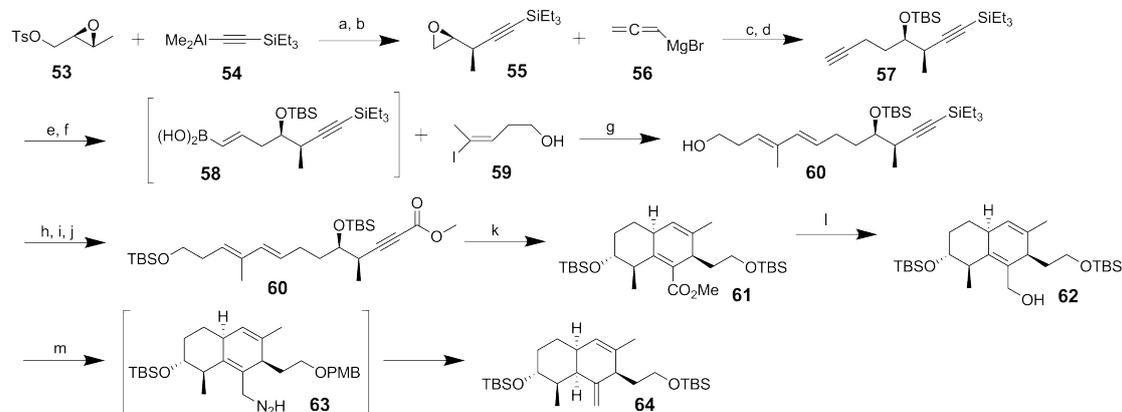
Die funktionellen Gruppen (Methyl-, Acetal- und TBS-geschützte Resorcingruppe) im Spiroketal-Fragment, siehe Abbildung 6.1, sollten die Reaktionsbedingungen in der Synthese von Roush *et.al.* tolerieren. Die symmetrische Synthese der sek. Hydroxyl-Funktion **44**, ist u.a. aus atomökonomischer Sicht nicht effizient.

Der Aufbau des Decalin-kerns (**48**), durch eine intramolekulare *Diels-Alder-Zyklisierung* ist hingegen sehr effizient. Hier wird, neben der Konstitution, auch die Konfiguration von drei Stereozentren des Bicyclus in einer Stufe festgelegt. Aufgrund des sterischen Einflusses des Brückenkopfes und der Seitenkette, epimerisiert der  $\alpha$ -chirale Aldehyd (**49**), in einer der späteren Synthesestufen, in die gewünschte Konfiguration (**50**). Der letzte Schritt in der Synthese ist eine selektive, asymmetrische Hydrierung der terminalen Doppelbindung.

Die überwiegend lineare sowie racemische Synthesesequenz ist u.a. aus atomökonomischen Aspekten eine Alternative mit dem Potenzial zur Optimierung.

## 7.1.2. Syntheseweg nach Wang

Die Synthesesequenz des Decalin-Kerns in der Dissertation der Arbeitsgruppe von Florancing *et.al.* ist in der folgenden Abbildung 7.2 dargestellt.



a)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{Toloul}$  b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , 78 % c)  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM,  $0^\circ\text{C}$ , 91 % e) Catecholboran, *c*-HexBH, THF  
f) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$  g) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NaOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $62^\circ\text{C}$  h) TBAF, THF i) TBSCl, imi, DCM j) *n*-BuLi, ClCOMe  $-78^\circ\text{C}$ , 79 % k) [(COD)Rh(naph)]SbF<sub>6</sub> DCE,  $-12^\circ\text{C}$  l) DIBAL-H, DCM,  $-78^\circ\text{C}$ , 95 % m) DIAD, PPh<sub>3</sub>,  $-30^\circ\text{C}$ , NBSH

Abbildung 7.2. Schema der asym. Partialsynthese des Daklin-Kerns nach Wang.<sup>[45]</sup>

Die Partialsynthesen von Roush *et.al.* (vgl. Abb. 7.1) und Florancing *et.al.* haben sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten. Beide Synthesen nutzen eine intermolekulare *Diels-Alder*-Zyklisierung für den Aufbau des Bicyclus (vgl. Struktur 48 und 61). Ebenso wird zur bei einer möglichen Totalsynthese das Spirosystem über eine *Suzuki-Kupplung* (Vinyl-Iodid (vgl. Struktur 43 und 59) am Spiroketal-Fragment) eingeführt. Allerdings ist im Vergleich zur Synthese nach Roush *et.al.* die Synthesesequenz von Florancing *et.al.* konvergenter und dadurch auch atomökonomischer. Dies trifft auch auf den asymmetrischen Aufbau, über ein chirales Epoxid (55), der sek. Hydroxyl- und Methyl-Funktion 57 zu. In der Zyklisierung in der Roush-Variante, wird ein Trien (55) verwendet und es werden dabei drei Stereozentren mit der richtigen Konfiguration gebildet, insbesondere die *cis*-Konfiguration des Bicyclus (48). In der Variante nach Wang wird ein Polyen (60) (Dien und Alkin) zyklisiert, dabei entsteht ein Bicyclus (61) mit zwei Stereozentren. Die besondere *cis*-Konfiguration wird in der nachfolgenden Synthesestufe, der Alken-Reduktion, erreicht.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Die Variante nach Wang hat einige Vorteile bei der Totalsynthese gegenüber der Roush-Variante. Die asymmetrische Synthese der sek. Hydroxyl- und Methylfunktion und die konvergentere Synthesesequenz sind für eine Totalsynthese von Integramycin wichtige positive Aspekte. Bei dem Aufbau des Bicyclus **48** mit dem Trien **47** (Roush-Variante) werden in einer Stufe drei von sechs Stereozentren gebildet, was ebenfalls einen Vorteil hinsichtlich der Totalsynthese darstellt.. Beide Varianten haben sowohl ihre Vorteile, als auch ihre Nachteile für die Totalsynthese.

Die Verwendung des Vinyl-Iodids ist bei beiden Varianten ein Schwachpunkt. Da die Instabilität eines großen, komplexen und damit arbeitsaufwendigen Synthese-Fragmentes ein Risiko für die Totalsynthese darstellt.

Durch die Darstellung und den Vergleich der beiden bereits verfügbaren Partialsynthesen des Decalin-Kerns, besteht für die Totalsynthese von Integramycin **5** ein Optimierungsbedarf für dieses komplexe Fragment.

## 7.2. Erste Synthesesequenz des Decalin-Kerns in der Totalsynthese

### 7.2.1. Retrosynthese und Schlüsselschritte

In der folgenden Abbildung ist die Retrosynthese von Integramycin, Schwerpunkt Decalin-Kern, dargestellt.

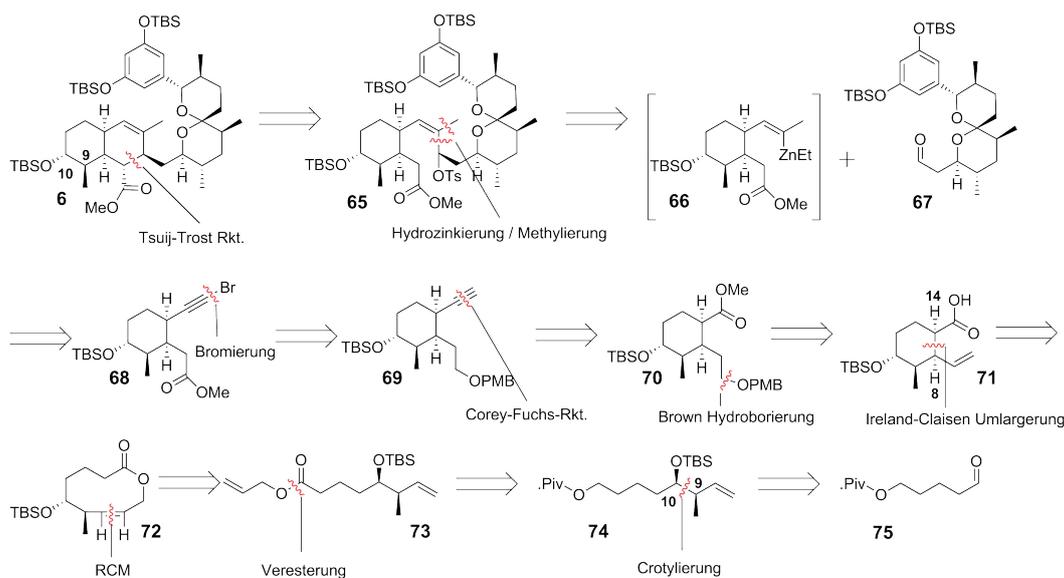


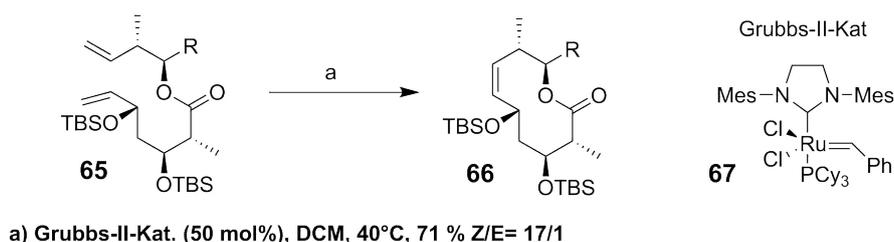
Abbildung 7.3. Retrosynthetischer Ansatz des Decalin-Kerns.

Die Schlüsselschritte dieser Retrosynthese sind, die Synthese der beiden Sterozentren (C-9,10), Hydroxyl-, Methylfunktion durch eine Crotylierungsreaktion, der Aufbau des ersten Ringes **71** durch eine *Ireland-Claisen-Umlagerung* mit vorgelagerter *Ring-Schluss-Metathese* (RCM), sowie die Verknüpfung des Spiroketal-Fragmentes (**67**) mit dem Cyclohexan-Derivat **66** durch eine Alkylierung. Den Schlusspunkt dieser Sequenz bildet eine intramolekulare *Tsuji-Trost-Reaktion* um den Bicyclus **6** in der gewünschten Reaktion zu erhalten.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Es ist geplant durch eine Crotylierungsreaktion unter den bereits dargestellten Bedingungen, siehe Abschnitt 6.2, mit einem (*Z*)-Crotylborsäurepinakolester, die beiden Stereozentren (C-9,10) und das Alken **74** für die RCM herzustellen. Eine Schutzgruppe an der sek. Hydroxyl-Funktion ist notwendig um die Lactonisierung (Bildung eines sechsgliedrigen Ringes) zu unterdrücken.

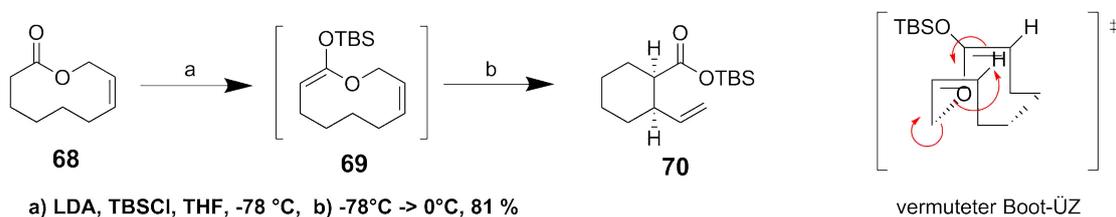
Die Herstellung eines vergleichbaren Makrolactons **66** ist in der Arbeitsgruppe von Curran *et.al.*<sup>[61]</sup> durchgeführt worden, siehe Abbildung 7.4:



**Abbildung 7.4.** Darstellung einer RCM zur Bildung eines Makrolactons.

Die Bildung von Cycloalkanen oder Lactonen mit einer Größe von 7-14 Gliedern ist aufgrund der auftretenden transannularen Spannung nicht trivial.<sup>[62]</sup> In der dargestellten Literatur konnte ein solches Lacton **66** gebildet werden, der Einsatz von 50 mol% an Katalysator **67** ist jedoch relativ hoch. Das Dien **73** in der Synthesesequenz, Abbildung 7.3, ist sterisch weniger anspruchsvoll als das Modell-Dien **65**, das von Curran *et al.* verwendet wurde.

Es ist geplant die beiden *cis*-konfigurierten Wasserstoffe (C-8,14), des Decalin-Fragmentes in dieser Synthese durch eine *Ireland-Claisen-Umlagerung* zu erhalten. In der Literatur ist eine vergleichbare Reaktion, siehe Abbildung 7.5, dargestellt.<sup>[63]</sup>

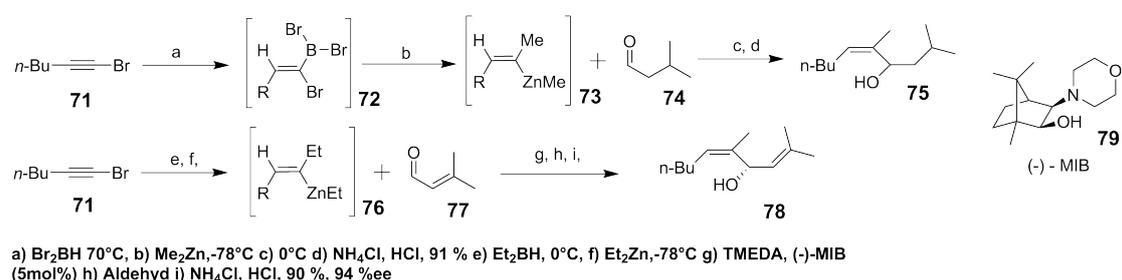


**Abbildung 7.5.** Darstellung der *Ireland-Claisen-Umlagerung* am Makrolacton.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

In der dargestellten Reaktion ist die Konfiguration der beiden Wasserstoffe sowohl von dem Übergangszustand, als auch von der Konfiguration des Enolates und des Alkens **69** abhängig. In dem beschriebenen Beispiel führt das *in situ* (E)-Enolat mit dem Z-Alken über einen Boot-artigen Übergangszustand zum gewünschten (R,R)-Isomer **70**.

Ein weiterer Schlüsselschritt in der Decalin-Synthese ist das Einfügen des Spiroketal-Fragmentes **67**. Im Gegensatz zu den bereits dargestellten Synthesesequenzen, wird das Spiroketal-Fragment nicht über eine Kreuzkupplungsreaktion verknüpft, sondern über einer Alkylierungsreaktion. Die Grundlage bildet die in der Abbildung 7.6 dargestellte Reaktion.<sup>[64]</sup>

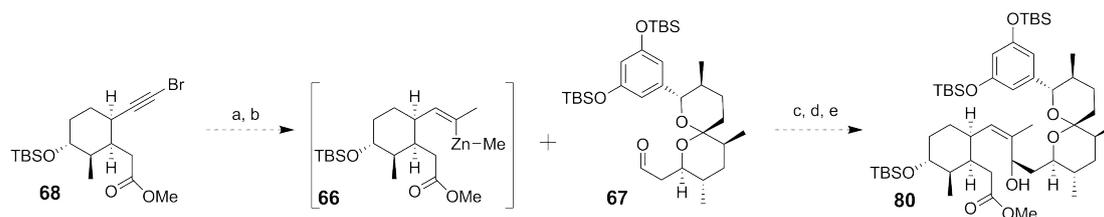


**Abbildung 7.6.** Darstellung der Alkylierungsreaktion nach Walsh *et.al.*

In dieser Reaktion reagiert das halogenierte Alkin **71** unter Addition des Borans zum Alken **72**. Durch eine Transmetallierung, bzw. Methylierung durch Dimethylzink entsteht das Organometall-Reagenz **73**, welches mit dem Aldehyd **74** zum sekundären, allylischen Alkohol **75** reagiert. Neben dieser symmetrischen Alkylierungsreaktion sind auch asymmetrische Varianten bekannt. In diesen sorgt der Katalysator (-)-MIB, (2S)-3-exo-(Morpholino)isoborneol, **79** für den enantiomeren Überschuss am sekundären Alkohol **78**. Der Katalysator **79** kann in 3 Stufen ausgehend vom entsprechenden chiralen Campher hergestellt werden.<sup>[65]</sup>

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

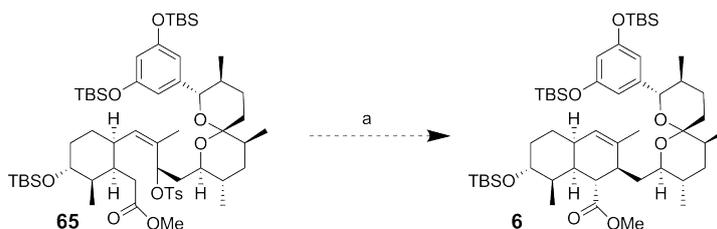
Im Gegensatz zu den bereits dargestellten Modellreaktionen sind geringe Modifikationen für die Verwendung in der geplanten Synthesesequenz notwendig. In der asymmetrischen Variante der Alkylierungsreaktion ist Diethylzink als Metallierungsreagenz eingesetzt worden, für die Synthese des Decalin-Kerns ist Dimethylzink notwendig. Zudem wurde in der dargestellten Reaktion das (S)-Enantiomer anstatt des (R)-Enantiomers, das für die Synthese benötigt wird. Daher ist es geplant (+)-MIB als Katalysator einzusetzen. In der folgenden Abbildung ist die geplante Alkylierung mit den Modifikationen dargestellt.



a)  $\text{Br}_2\text{BH}$ ,  $0^\circ\text{C}$  b)  $\text{ZnMe}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  c) TMEDA, (+)-MIB (5 mol %), d) Aldehyd e)  $\text{NH}_4$ , HCl

**Abbildung 7.7.** Die geplante Integration des Spirosystems in der Totalsynthese.

Der Schlusspunkt in der Synthesesequenz ist eine intermolekulare *Tusij-Trost*-Reaktion zur Zyklisierung des zweiten Rings im Decalin-Kern **6**. Die geplanten Reaktionsbedingungen sind in der Abbildung 7.8 dargestellt und basieren auf einer Publikation aus der Arbeitsgruppe Sorensen *et.al.*.<sup>[66]</sup>



a)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 mol%), THF (0.005 M),  $40^\circ\text{C}$

**Abbildung 7.8.** Die geplante intramolekulare *Tusij-Trost* Reaktion.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Die geplante asymmetrische Synthesesequenz unterscheidet sich in zwei wesentlichen Punkten von den bereits publizierten Synthesen. Der Aufbau des Decalin-Fragmentes würde nicht über eine intramolekulare *Diels-Alder*-Zyklisierung stattfinden, sondern über zwei getrennte Reaktionen. Außerdem handelt es sich gegenüber den publizierten Routen um eine äußerst konvergente Synthesesequenz. Es sind zwei weitere Syntheseschritte nach der Verknüpfung des Spiroketal-Fragmentes (**67**) und dem Abschluss der Synthesesequenz geplant.

### 7.2.2. Übersicht über die geplante erste Synthesesequenz

In der folgenden Abbildung ist eine Übersicht der gesamten geplanten Synthesesequenz des Decalin-Kerns dargestellt.

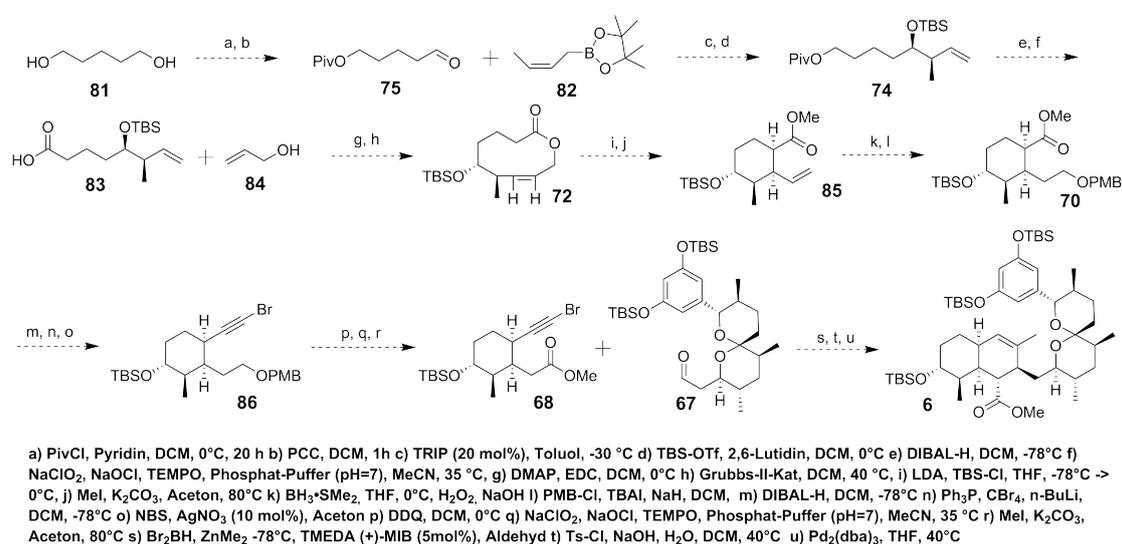
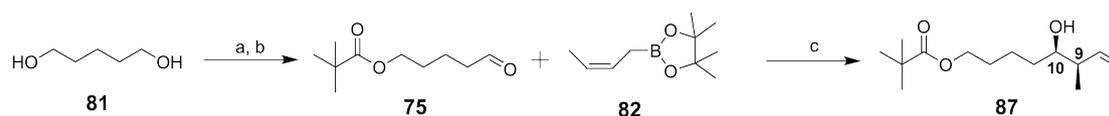


Abbildung 7.9. Die geplante Synthesesequenz des Decalin-Fragmentes.

## 7.2.3. Durchführung der ersten Synthesesequenz

## Crotylierungsreaktion

Der erste Schlüsselschritt in der Synthese des Decalin-Kerns war der Aufbau der beiden Stereozentren (C-9,10) durch eine Crotylierungsreaktion. Die durchgeführten Syntheseschritte sind in der Abbildung 7.10 dargestellt.



a) PivCl, Pyridin, DCM, 0°C, 20 h 85 % b) PCC, DCM, 1h , 80 % c) TRIP (20 mol%), Toluol, -30 °C 80 %, 43 %ee

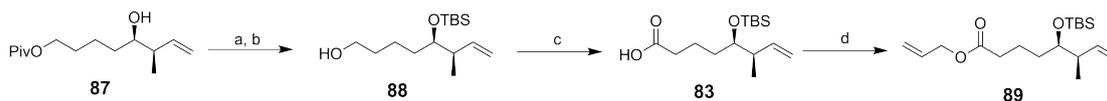
**Abbildung 7.10.** Die asym. Crotylierungsreaktion in der Decalin-Synthesesequenz.

Der Aldehyd **75** wurde in den erwartbaren Ausbeuten erhalten. Das Ergebnis der Crotylierungsreaktion ist mit einer Ausbeute von 80% (43% ee) mit den vorherigen Reaktionen vergleichbar. Für eine Verwendung in der Totalsynthese wäre eine Verbesserung der Enantioselektivität (z.B. durch Verwendung des Leighton-Reagenzes) nötig. Bis zum nächsten Schlüsselschritt, der Ringschluss-Metathese, wurde dieses Substrat **87** jedoch noch als Test-Verbindung verwendet, da der Ringschluss durch die Metathese nicht von der enantioselektiven Reinheit des Diens **89** abhängt.

## Ringschluss über Metathese

Nach der Crotylierung wurde der Alkohol **87** mit einer TBS-Schutzgruppe geschützt, im Anschluss erfolgte die Abspaltung der Piv.-Schutzgruppe unter reduktiven Bedingungen. Der freigelegte Alkohol **88** wurde unter oxidativen Bedingungen, TEMPO- und *Pinnick*-Oxidation, in die Carbonsäure **83** überführt. Diese wurde in einer *Steglich*-Veresterung mit dem Allylalkohol (**84**) verknüpft, so dass das Startmaterial **89** für die Metathese-reaktion in einer Ausbeute von 19% in 7 Stufen erhalten wurde. Diese Syntheseschritte sind in der Abbildung 7.11 dargestellt.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns



a) TBS-OTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C, 73 % b) DIBAL-H, DCM, -78°C, 96 % c) NaClO<sub>2</sub>, NaOCl, TEMPO, Phosphat-Puffer (pH=7), MeCN, 35 °C, 96% d) Allylalkohol, DMAP, EDC, DCM, 0°C 53 %

Abbildung 7.11. Die Syntheseschritte zum Dien **89**.

Um eine intramolekulare Reaktion zu begünstigen, wurden alle Reaktionen in hoher Verdünnung durchgeführt (2.5 · 10<sup>-3</sup> mol/L).

Die verwendeten Reaktionsbedingungen sind in der Tabelle 7.1 dargestellt.

Tabelle 7.1. Zusammenfassung der durchgeführten Ringschluss-Metathesen.

Nr.	Katalysator	Solvens	T	Zeit	Aufarbeitung	Ausbeute
1	Grubbs II (10%) <b>67</b>	DCM	40°C	24 h	Ethylvinylether	Startmaterial <b>88</b>
2	Grubbs II (10%) <b>67</b>	Toluol	80°C	25 h	Ethylvinylether	Startmaterial <b>88</b>
3	Grubbs II (10%) <b>67</b>	Toluol	100°C	5 h	DMSO	Komplexe Mischungen
4	Grubbs Z (10%) <b>91</b>	THF	50°C	6 h	DMSO	Startmaterial <b>88</b>
5	Grubbs Z (10%) <b>91</b>	Toluol	100°C	15 h	DMSO	Startmaterial <b>88</b>
6	Grubbs II (50%) <b>67</b>	DCM	40°C	48 h	Pb(AcO) <sub>4</sub>	Komplexe Mischungen
7	Grubbs II (50%) <b>67</b>	DCM	40°C	16 h	Pb(AcO) <sub>4</sub>	Komplexe Mischungen
8	Grubbs II (50%) <b>67</b>	DCM	40°C	16 h	DMSO	Komplexe Mischungen
9	Grubbs I (25%) <b>90</b>	DCM	40°C	16 h	Luft (Silica)	Komplexe Mischungen

Das erhaltene Dien **89** konnte nicht in einer Ringschluss-Metathese in das gewünschte Lacton **72** überführt werden, siehe Abbildung 7.12

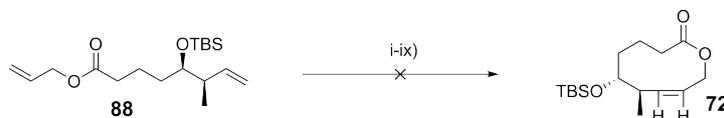
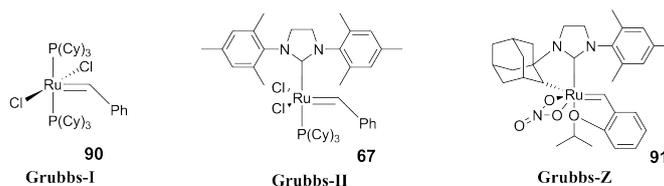


Abbildung 7.12. Die versuchte Ringschluss Metathese.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns



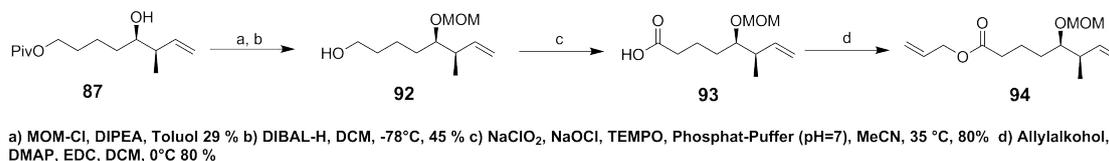
**Abbildung 7.13.** Die eingesetzten Metathese-Katalysatoren aus Tab.7.1.

Bei der Metathese wurden verschiedene Reaktionsbedingungen (Katalysator, Reaktionszeit, Temperatur, Solvens) sowie verschiedene Methoden der zum Stoppen der Reaktion untersucht worden. Das Lacton **72** konnte nicht erhalten werden. Neben dem Startmaterial (Einträge 1,2,4 und 5) wurden komplexe Reaktionsmischungen erhalten worden (Einträge 3,6,7,8 und 9). Bei diesen Mischungen handelt es sich höchstwahrscheinlich um Polymere, welche in einer intermolekularen Kreuz-Metathese gebildet worden ist. Diese Mischungen wurden bei hohen Temperaturen (Eintrag 3), sowie hohem Katalysatoranteil (Einträge 6-9) erhalten. Bei den übrigen Reaktionen wurde das Startmaterial **88** erhalten. Es zeigt, dass höchstwahrscheinlich nur die intermolekulare Kreuz-Metathese, trotz entsprechender Verdünnung (s.o.), an dem Substrat Dien **88** ablaufen zu scheint, anstatt der gewünschten *intramolekularen* Ring-Schluss Metathese.

Wie bereits in Abschnitt 7.2.1 dargestellt, ist die Synthese solcher Ringgrößen nicht trivial. Der sterische Anspruch der TBS-Schutzgruppe an der Hydroxylfunktion in der Nähe des terminalen Alkens, könnte den Ringschluss über einer Metathese ebenfalls erschweren. Eine Veränderung der Schutzgruppe könnte daher ein Lösungsansatz sein. Die MOM-Gruppe bildet hierbei aus den bereits in Abschnitt 6.2 dargestellten Argumenten eine Alternative.

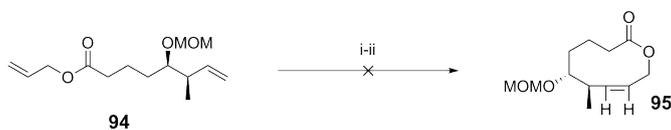
## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Daher wurden folgende Syntheschritte analog zum ersten Ansatz durchgeführt, siehe Abbildung 7.11.



**Abbildung 7.14.** Synthese des Diens mit der MOM-Schutzgruppe.

Das gewünschte Lacton **95** konnte nicht durch die Ringschluss-Metathese erhalten werden, siehe Abbildung 7.15 und Tabelle 7.2 (Reaktionsbedingungen).



**Abbildung 7.15.** Die geplante Ringschluss Metathese mit MOM-Schutzgruppe.

**Tabelle 7.2.** Ringschluss-Metathese mit der MOM-Schutzgruppe.

Nr.	Katalysator	Solvens	T	Zeit	Aufarbeitung	Ausbeute
1	Grubbs I (10%) <b>90</b>	Toluol	80°C	18 h	Luft (Silica)	Startmaterial <b>94</b>
2	Grubbs II (10%) <b>67</b>	Toluol	80°C	18 h	DMSO	Startmaterial <b>94</b>

Die durchgeführten Reaktionen zeigen, dass der Ringschluss über eine Metathese bei diesem Substrat höchstwahrscheinlich nicht durchführbar ist.

## Ringschluss über Veresterung

Eine Alternative zum Ringschluss über die Metathese, ist der Ringschluss über eine Lactonisierung. Die geplante Synthesesequenz ist in der Abbildung 7.16 dargestellt.

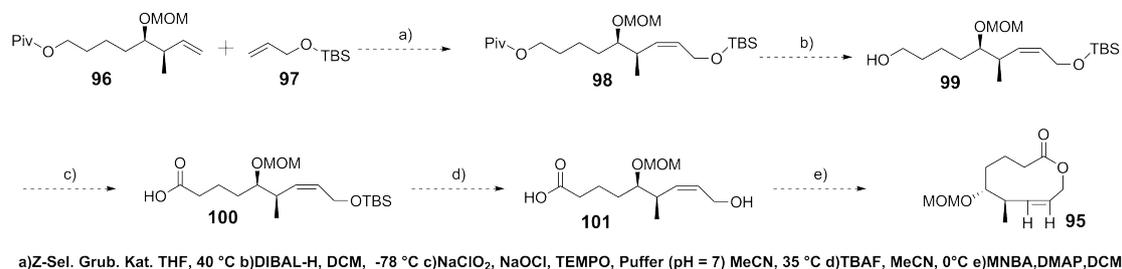


Abbildung 7.16. Geplanter Ringschluss über Lactonisierung.

Der Anfang dieser geplanten Sequenz bildete die *Kreuz*-Metathese. Dabei sollte das Alken **98** durch den Katalysator **91** das Alken **98** zu synthetisieren.<sup>[67]</sup> Bei dieser Metathese war eine Schutzgruppe an der Hydroxyl-Funktion nicht notwendig. Es war geplant den Ringschluss in einer späteren Stufe (s.u.) durchzuführen. Nach der Metathese erfolgte die Entschützung/Oxidation, analog der bereits durchgeführten Syntheseschritten. Durch eine selektive Entschützung der allylischen Hydroxyl-Funktion, könnte im Anschluss die *Shiina*-Lactonisierung<sup>[68]</sup> den Vorläufer **95** für die *Ireland-Claisen*-Umlagerung zugenerieren. In der Literatur sind einige Markolactonisierungen bekannt (*Corey-Nicolaou*-Markolactonisierung<sup>[69]</sup>, *Keck*-Markolactonisierung<sup>[70]</sup> und die *Yamaguchi*-Markolactonisierung<sup>[71]</sup>), welche ggf. eine Alternative zum Ringschluss über eine Lactonisierung bilden könnten.

Das gewünschte *Z*-Alken **98** konnte nicht durch eine *Kreuz*-Metathese erhalten werden, siehe Abb.7.17 und Tab. 7.3.

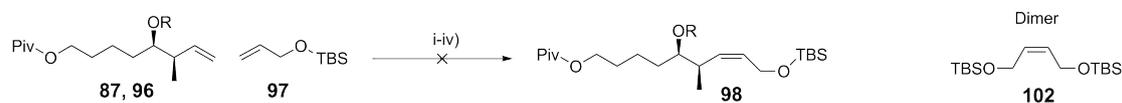


Abbildung 7.17. Die versuchte *Kreuz*-Metathese.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

**Tabelle 7.3.** Reaktionsbedingungen der *Kreuz*-Metathese.

Nr.	R=	Solvens	T	Zeit	Aufarbeitung	Ausbeute
1	H <b>87</b>	THF	40°C	14 h	DMSO	Startmaterial, Dimer <b>102</b>
2	MOM <b>96</b>	THF	40°C	16 h	DMSO	Startmaterial, Dimer <b>102</b>
3	H <b>87</b>	Toluol	60°C	19 h	DMSO	Startmaterial, Dimer <b>102</b>
4	MOM <b>94</b>	Toluol	60°C	19 h	DMSO	Startmaterial, Dimer <b>102</b>

Der sterische Anspruch der Hydroxyl-Funktion sowie der Methylgruppe in  $\alpha$ -Position zum terminalen Alken des Substrates ist sehr wahrscheinlich der Grund für die fehlgeschlagenen Metathesen. Die Bildung des Dimers **102** zeigt, dass der Katalysator **91** eine Metathesereaktion vermittelt. Da der Z-Selektive-Metathese-Katalysator (**91**) (Abb. 7.13) über eine Adamantyl-Funktion (sterisch-anspruchsvoll) verfügt, ist es sehr wahrscheinlich, dass dieser nicht mit dem ebenfalls sterisch-anspruchsvollen Substrat reagiert. Die Verwendung von Grubbs-Katalysatoren der ersten **90** oder zweiten **67** Generationen ist nicht sinnvoll. Die Metathesereaktionen mit diesen Katalysatoren würden zu den thermodynamisch stabileren *E*-Alkenen in einer *Kreuz*-Metathese führen.<sup>[72]</sup>

### Fazit

Da bereits in einem frühen Abschnitt der Synthese der Schlüsselschritt des Ringschlusses, bzw. der Metathese Reaktion nicht zu den gewünschten Produkten geführt hat, wurde diese Reaktionssequenz verworfen.

In den dargestellten Experimenten wurde neben verschiedenen Reaktionsbedingungen für die *Ringschluss*-Metathese noch eine alternative Synthesesequenz experimentell überprüft um die gewünschten Vorläufer (**72,95**) für die *Ireland-Claisen*-Umlagerung zu erhalten. Beide Ansätze schlugen fehl. Es bedarf daher noch weiterer Experimente um diese Synthesesequenz möglicherweise erfolgreich abzuschließen.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

In Anbetracht der Schwierigkeit der dargestellten Schlüsselschritte (*Ireland-Claisen-Umlagerung* oder die Verknüpfung mit dem Spiroketal-Fragment **67**) und des zeitlich begrenzten Rahmens dieser Arbeit wurde beschlossen diese Synthesesequenz nicht weiter zu verfolgen und der Fokus stattdessen auf einer anderen Synthesesequenz gelegt.

### 7.3. Zweite Synthesesequenz des Decalin-Kerns in der Totalsynthese

Die neue Synthesesequenz wurde an der Partialsynthese des Decalin-Kerns aus der Dissertation von Wang angelehnt, daher sind in dieser Synthesesequenz weniger kritische Schlüsselschritte zu erwarten.

#### 7.3.1. Retrosynthese und Schlüsselschritte

Die Retrosynthese des Decalin-Kerns ist in der Abb. 7.18 dargestellt.

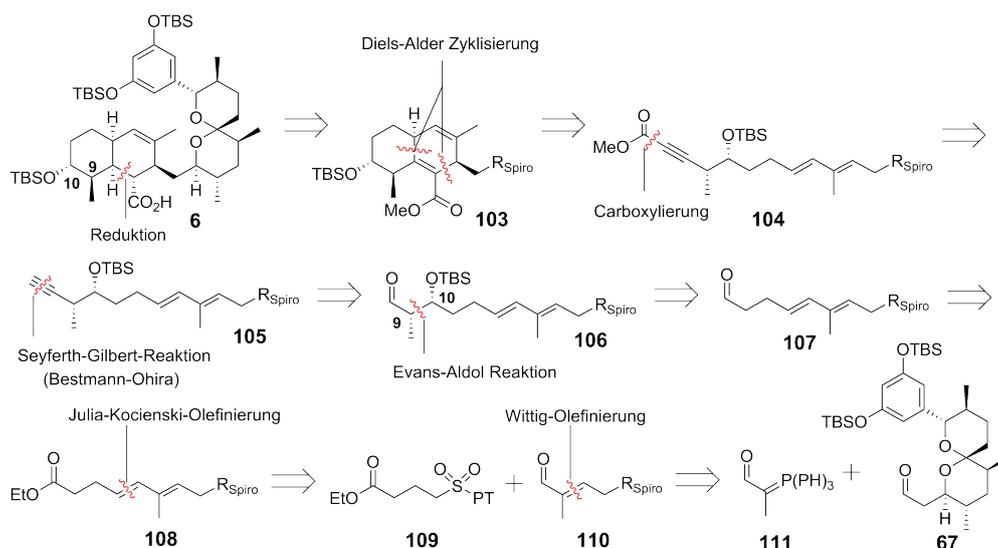
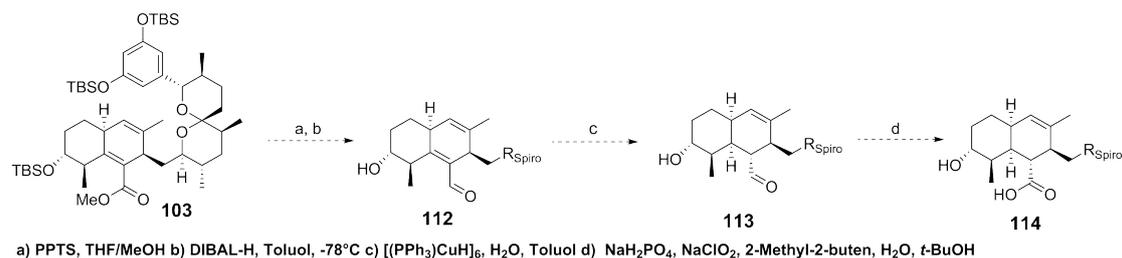


Abbildung 7.18. Der zweite retrosynthetischer Ansatz des Decalin-Kerns.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Die Schlüsselschritte bei dieser Retrosynthese waren, die Reduktion des  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyds (**112**) durch das Strykers Reagenz für die Konfiguration des *cis*-Decalins, die *Diels-Alder*-Zyklisierung zur Bildung des Bicyclus (**103**) und die *Evans-Aldol*-Reaktion zur Synthese der beiden Stereozentren (C-9,10) (Abb. 5.1).

Der Ausgangspunkt dieser linearen Synthesesequenz ist der Aldehyd (**67**), der aus der Partialsynthese des Spiroketal-Fragments (**7**)<sup>[43]</sup> erhalten werden kann. Es ist geplant in zwei Olefinierungsreaktionen (*Wittig* und *Julia-Kocienski*) den Aldehyd (**115**) für die *Evans-Aldol* Reaktion herzustellen. Da die Crotylierungsreaktionen in der ersten Synthesesequenz nicht die erforderte Selektivität hatten, ist es geplant die beiden Stereozentren (C-9,10) über eine *Evans-Aldol* Reaktion aufzubauen. Die Synthese des Polyen **104** erfolgt durch die *Seyfert-Gilbert*-Reaktion, gefolgt von einer Carboxylierung. Es ist geplant den Schlüsselschritt der *Diels-Alder*-Zyklisierung mit dem Rh-Komplex aus der Synthesesequenz von Wang (Abb.7.2) durchzuführen.<sup>[45]</sup> Der letzte Schlüsselschritt in der geplanten Synthesesequenz ist die asymmetrische Reduktion des  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyds (**112**) durch das Strykers Reagenz, siehe Abbildung 7.19.



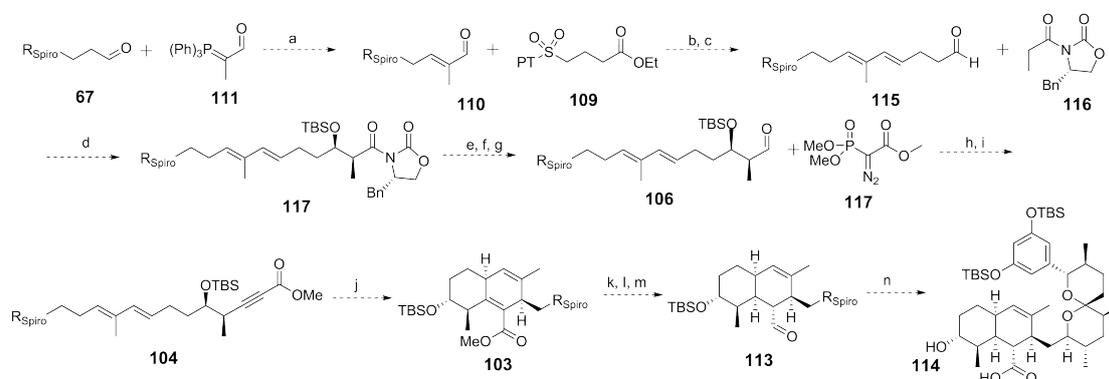
**Abbildung 7.19.** Die geplante Reduktion des Decalin-Kerns.

Durch die vorgestellte Entschützung der sek. Hydroxyl-Funktion, ist eine Pre-Koordination des Reagenzes an der sterisch weniger anspruchsvollen Seite beabsichtigt. Es ist geplant in der daraus resultierenden asymmetrischen Reduktion, die *cis*-Decalin Konfiguration zu generieren. Die letzten Stufen in der Synthesesequenz sind die Epimerisierung sowie Schützung/Oxidation um den Vorläufer **114** für die Tetramsäure zu erhalten.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

### 7.3.2. Übersicht über die zweite geplante Synthesesequenz

In der folgenden Abbildung ist die zweite geplante Synthesesequenz dargestellt.



a) Toluol, 80°C b) NaHMDS, THF, -78°C c) DIBAL-H, DCM, -78°C d) 1) *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, NEt<sub>3</sub> DCM, -78°C 2) MeOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e) TBS-OTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C f) LiBH<sub>4</sub>, MeOH/EtO<sub>2</sub>, 0°C g) DMP, DCM h) NaOMe, MeOH/THF, -78°C i) *n*-BuLi, ClCOOMe, THF, -78°C j) [(COD)Rh(naph)]SbF<sub>6</sub> DCE, -12°C k) PPTS, THF/MeOH l) DIBAL-H, Toluol, -78°C m) [(PPh<sub>3</sub>)CuH]<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>O, Toluol n) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, NaClO<sub>2</sub>, 2-Methyl-2-buten, H<sub>2</sub>O, *t*-BuOH

Abbildung 7.20. Übersicht über die zweite Synthesesequenz.

Da es sich um eine lineare Synthesesequenz handelt und die Syntheseschritte noch nicht durchgeführt worden sind, wurde anstatt des Totalsynthese-Substrat **67**, ein Test-Aldehyd (**119**) mit einer PMB-Schutzgruppe verwendet. Diese diente als Modell für das Spiroketal-Fragment und wurde auch in der racem. Partialsynthese von Roush *et.al.* verwendet.<sup>[44]</sup> Dieser Test-Aldehyd (**119**) hat den Vorteil, dass die Synthesesequenz mit einem leicht zugänglichen Aldehyd getestet werden kann. In der bereits beschriebenen Synthese von Wang<sup>[45]</sup> wurde eine TBS-Schutzgruppe **60** verwendet. Das Test-Substrat **118** ähnelt im Vergleich zu Wang's-Substrat **60** mehr dem Totalsynthese-Substrat (**104**), siehe Abb.7.21.

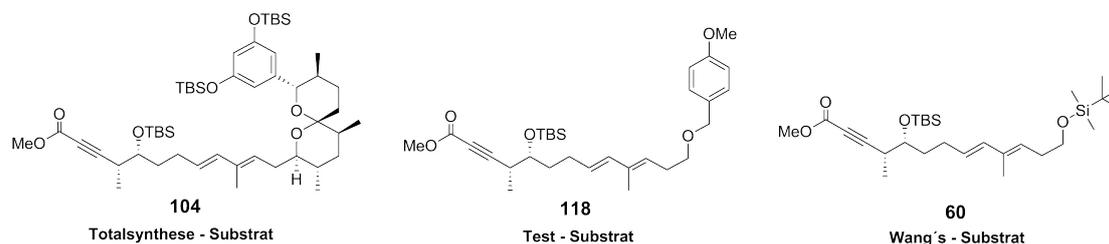


Abbildung 7.21. Vergleich der der Schutzgruppen am *Diels-Alder* Vorläufer.

## 7.3.3. Durchführung der zweiten Synthesesequenz

Den Startpunkt der Synthese bildete die *Wittig-Olefinierung*, in der gewünschte Aldehyd (**120**) erhalten mit 56 % wurde. Dabei wurde nur das E-Isomer beobachtet. Das für die *Julia-Kocienski* Olefinierung benötigte Sulfon (**109**) wurde in 2 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 87 % erhalten. Nach der zweiten Olefinierung wurde der gewünschte Ester (60 %, nur E-Isomer beobachtet) erhalten. Dieser Ester wurde durch eine selektive Reduktion mit DIBAL-H in DCM zum, für die *Evans-Aldol* Reaktion benötigten, Aldehyd (**121**) überführt, siehe Abb. 7.22.

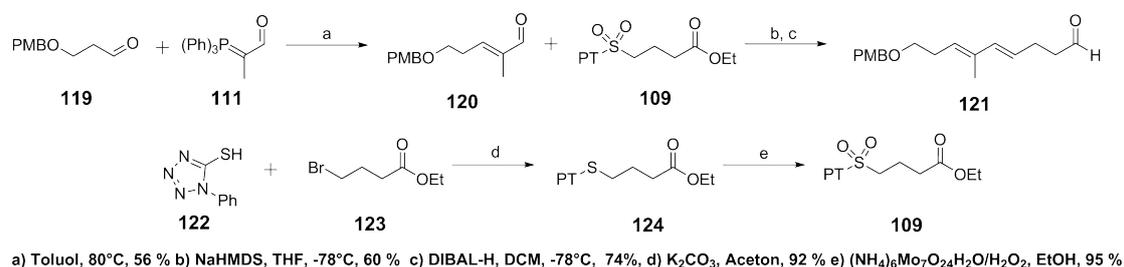


Abbildung 7.22. Die ersten Synthesestufen der zweiten Sequenz.

Die nachfolgende *Evans-Aldol*-Reaktion zur Bildung der beiden Stereozentren (C-9,10) schlug fehl, siehe Abb. 7.23

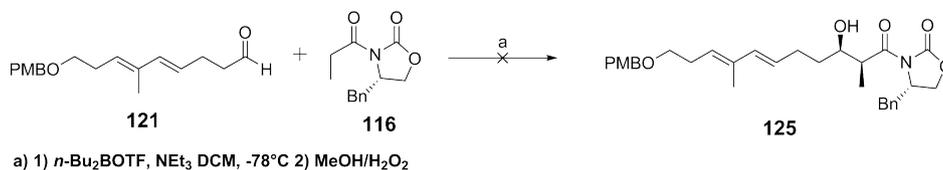
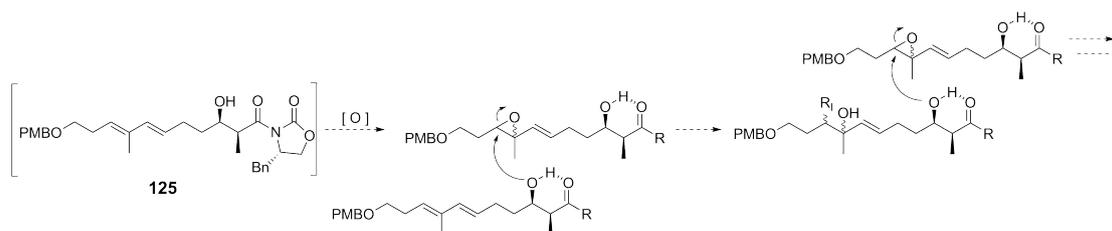


Abbildung 7.23. Darstellung der fehlgeschlagenen *Evans-Aldol*-Reaktion.

Bei dieser Reaktion wurde das Startmaterial umgesetzt. Dabei entstanden ein Produktgemisch, welches sich nicht isolieren ließ. Eine Erklärung könnte eine Polymerisation sein. Das Substrat (**121**) enthält zwei Alken-Funktionen, diese könnten bei der benötigten oxidativen Aufarbeitung (Oxidation des Bortriflats) der Reaktion zu Epoxiden reagieren. Epoxide zeichnen sich u.a. durch eine hohe Ringspannung, welche zu einer hohen Reaktivität führt.<sup>[73]</sup>

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Es ist denkbar, dass die elektronenreiche Alken-Funktion durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  zum Epoxid oxidiert worden ist. Epoxide reagieren unter einer Ringöffnung mit Nucleophilen, in diesem Fall u.a. Methanol oder  $\text{H}_2\text{O}$ . Ein weiteres Nucleophil ist die bei der Aldol-Reaktion entstandene Hydroxyl-Funktion. Der Wasserstoff kann eine Wasserstoff-Brücken-Bindung mit der benachbarten Carbonyl-Funktion bilden (vgl.  $\beta$ -Hydroxyl-Ketone)<sup>[74]</sup>. Dadurch erhöht sich die Nucleophilie am Sauerstoff, welcher dann mit dem Epoxid reagieren könnte (Abb. 7.24 ).



**Abbildung 7.24.** Darstellung der vermutlichen Oxidation der Alkene und weitere Folgereaktionen.

Auch intramolekulare Ringöffnungsreaktionen sind denkbar, allerdings ist dies aufgrund der auftretenden Ringspannung im erwarteten Produkt (7 oder 8-gliedrige Ringe) eher unwahrscheinlich.<sup>[62]</sup> Durch die Ringöffnung von Epoxiden entstehen Hydroxyl-Funktionen, die wiederum als Nucleophile Epoxide öffnen können. Außerdem können mehrfach Oxidationen stattfinden, da zwei Alken-Funktionen im Molekül (**121,125**) vorhanden sind. Durch diese Reaktionen könnten ein oder mehrere Polymere aus mehreren Produkt-Monomeren mit verschiedenen Oxidationsstadien entstanden sein, welche sich durch die gängigen Säulenchromatographie-Methoden nicht isolieren lassen.

Eine Lösung dieses Problems wäre eine Synthesesequenz, welche keine *Evans-Aldol*-Reaktion mit Alken-Funktionen enthält.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

### Darstellung einer alternativen Synthesesequenz

In der Abb.7.25 ist eine Synthesesequenz dargestellt in der die *Evans-Aldol*-Reaktion mit einem Substrat ohne Alken-Funktion durchgeführt wird. Ein weiterer Vorteil dieser geplanten Synthesesequenz ist die konvergente Synthese des Decalin-Fragmentes, da das Spiroketal-Fragment erst zu einer späteren Reaktion hinzugefügt wird.

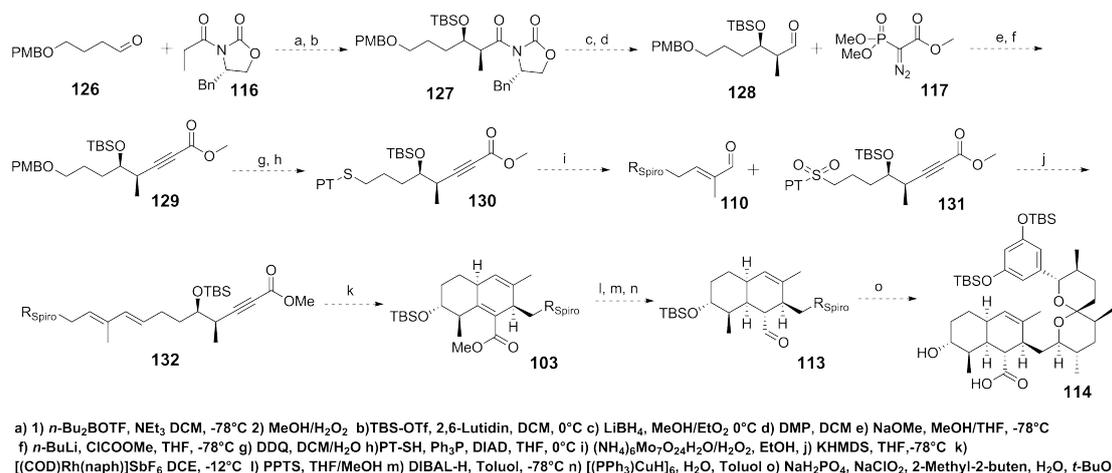


Abbildung 7.25. Übersicht über die alternative Synthesesequenz.

Im Vergleich zu Abb. 7.20 (14-Synthesestufen) ist diese Synthesesequenz mit 17 Stufen länger. Dieser Nachteil wird durch die konvergente Synthesesequenz aufgehoben. Im wesentlichen unterscheiden sich beide Synthesesequenzen nur in der Abfolge der Reaktionen (z.B. *Julia-Kocienski*-Olefinierung oder *Seyfert-Gilbert*-Reaktion). Die letzten Schlüsselschritte, wie die Zyklisierung und Reduktion, sind identisch mit der zweiten Synthesesequenz. Wie bereits in der vorherigen Synthesesequenz, ist es geplant das Spiroketal-Fragment (**67**) in die Synthese einzufügen, wenn die Schlüsselschritte dieser Sequenz mit dem Test-Aldehyd **120** etabliert worden sind.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

### Synthese des Sulfons

Den Startpunkt dieser Synthesequenz bildete die Mono-Schützung des Diols (**133**). Der durch die *Swern*-Oxidation entstandene Aldehyd (**126**) wird in der *Evans*-Aldol Reaktion eingesetzt. Nach der Schützung des sek. Alkohols mit einer TBS-Schutzgruppe wird das Auxiliar unter reduktiven Bedingungen abgespalten, der Aldehyd (**128**) wird durch die Oxidation mit DMP erhalten, siehe Abb.7.26.

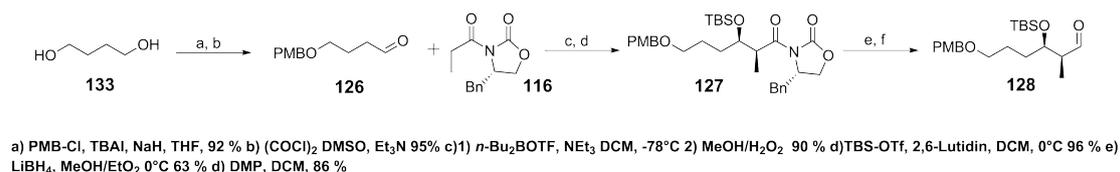


Abbildung 7.26. Darstellung der ersten Synthesestufen.

Der  $\alpha$ -chirale Aldehyd (**128**) wird in der *Seyfert-Gilbert*-Reaktion mit dem *Bestmann-Ohira*-Reagenz (**117**) umgesetzt. Im Anschluss erfolgt eine Carboxylierungsreaktion, siehe Abb 7.27.

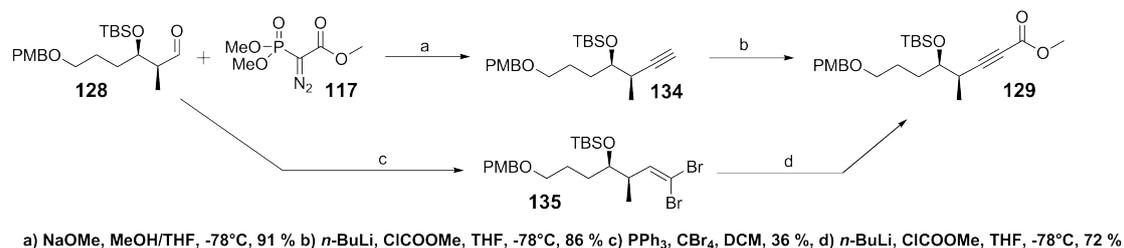
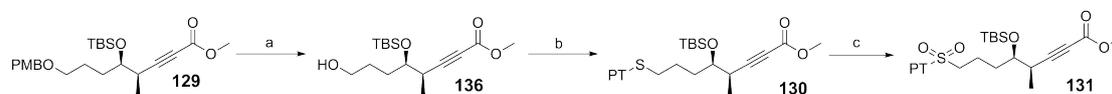


Abbildung 7.27. Darstellungen der Estersynthese.

Der gewünschte Ester **129** ist auch über eine *Corey-Fuchs*-Reaktion<sup>[75]</sup> zu erhalten. Diese Alternative hat den Vorteil, dass die Synthese des *Bestmann-Ohira*-Reagenzes (**117**) über zwei Stufen nicht notwendig ist. Bei einem Vergleich der Ausbeuten dieser beiden Reaktionen, 91 % (*Seyfert-Gilbert*-Reaktion) und 36 % (*Corey-Fuchs*-Reaktion), zeigt sich, dass diese Reaktion keine Verbesserung darstellt.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Nach der oxidativen Abspaltung der PMB-Schutzgruppe, der *Mitsunobu*-Reaktion<sup>[76]</sup> und der Oxidation des Sulfids **130** wird das gewünschte Sulfon **131** erhalten, siehe Abb. 7.28.

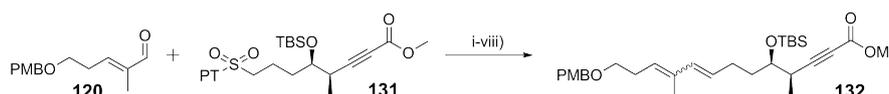


a) DDQ, DCM/H<sub>2</sub>O, 66 % b) PT-SH, Ph<sub>3</sub>P, DIAD, THF, 0°C 96 % c) (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>H<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH, quant.

**Abbildung 7.28.** Darstellung der letzten Stufen zum Sulfon.

### Olefinierung mit dem Test-Aldehyd

Wie bereits oben beschrieben, ist zunächst geplant die Olefinierungsreaktion an einem Test-Aldehyd (**120**) zu optimieren, siehe Abb.7.29.



**Abbildung 7.29.** Darstellung der Olefinierung nach mit dem Test-Aldehyd (**120**) und dem Sulfon (**131**).

Die verschiedenen Reaktionsbedingungen sind in der Tab.7.4 dargestellt. Hierbei wurden bei allen Reaktionen das Sulfon (**131**) mit 1.1 Äq., des Aldehyds (**120**) und der Base in einer 1 M THF-Lsg. eingesetzt.

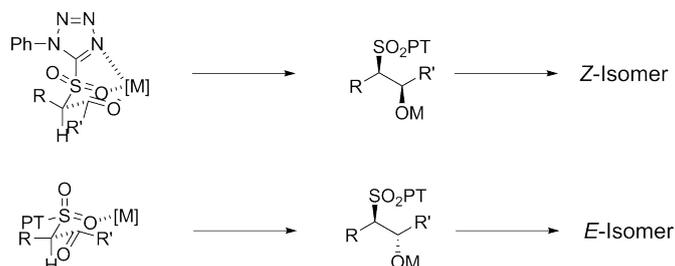
Der Ausgangspunkt für diese Reaktion war die bereits durchgeführte *Julia-Kocienski*-Olefinierung, siehe Abb. 7.22. Eine Übertragung der bereits durchgeführten Rkt.-Bedingungen führte zu keiner Reaktion (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur, um Eliminierung des SO<sub>2</sub> zu begünstigen, führte zu einem Olefinierungsprodukt mit 31 % und einem Isomeren-Verhältnis von (3:1), siehe Tab. 7.4

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

**Tabelle 7.4.** Zusammenfassung der Optimierungsreaktionen der Olefinierung mit dem Test-Aldehyd (**120**).

Nr.	Base	Solvens	T	t	Ausbeute	E:Z	Sonst.
1	NaHMDS-Lsg.	THF	-78°C → -55°C	3.5 h	S.M.	—	—
2	NaHMDS-Lsg.	THF	-78°C → R.T.	1h	31%	3:1	—
3	NaHMDS-Lsg.	DMF	-78°C → R.T.	1h	S.M.	—	—
4	NaHMDS-Lsg.	DMF	-78°C → R.T.	19h	S.M.	—	—
5	NaHMDS-Lsg.	THF	-78°C → -50°C	1h	39%	3:1	Base(0.3mL/h)
6	NaHMDS-Lsg.	THF	-78°C → -50°C	1.5h	10%	3:1	Base(0.5mL/h)
7	KHMDS-Lsg.	THF	-78°C → -50°C	1.5h	24%	10:1	Base(1mL/h)
8	KHMDS-Lsg.	THF	-78°C → -50°C	1.5h	17%	10:1	Base(0.3mL/h)

Um sowohl die Ausbeute als auch das Isomeren-Verhältnis zu verbessern wurde zunächst das Lösungsmittel THF durch DMF ersetzt. Polare Lösungsmittel, wie DMF, fördern einen offenen Übergangszustand, welcher überwiegend zum *E*-Produkt führt<sup>[77]</sup>, siehe Abb. 7.30.



**Abbildung 7.30.** Darstellung des geschlossenen ÜZ (oben) und des offenen ÜZ (unten).

Dies führte zu allerdings zu keiner Reaktion. Im nächsten Schritt wurde die Base langsam zu der Rkt.-lsg. hinzugegeben. Dadurch sollte die Konzentration der Base in der Reaktion möglichst gering gehalten werden, um Nebenreaktionen, wie die Dimerisierung des Sulfons (**131**), zu unterdrücken. Dies führte zu einer minimalen Steigerung der Ausbeute (Eintrag 5). Durch die Verwendung von KHMDS als Base kann ebenfalls ein offener Übergangszustand erreicht werden, da das Kalium-Kation einen größeren Radius als das Natrium-Kation besitzt. Diese Änderung führte zu einer Verbesserung der Selektivität

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

(Einträge 7 und 8). Allerdings wurde keine Verbesserung der Ausbeute erreicht. Es ist denkbar, dass die Komplexität des Sulfons (**131**) zu Nebenreaktionen führt. Jedoch zeigen diese Reaktionen, dass die Verknüpfung über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung von Sulfon (**131**) mit einem Aldehyd (**110**) möglich ist.

### Zyklisierungsreaktionen mit Lewis-Säure Katalysator

Das Polyen, mit TBS-Schutzgruppe **132** und ohne TBS-Schutzgruppe **137**, wurde in der *Diels-Alder*-Zyklisierung eingesetzt. Dabei wurde ausschließlich der Bicyclus **138-B**, bzw. **139-B** erhalten, siehe Abb.7.31.

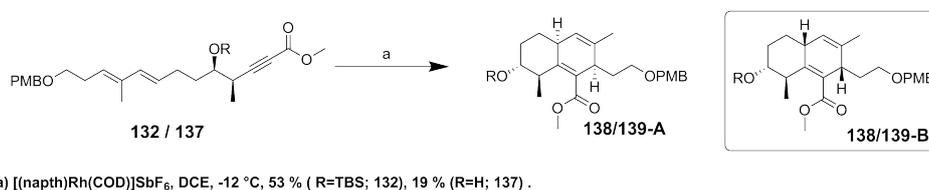


Abbildung 7.31. Darstellung der Zyklisierungsreaktion.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Bicylen (**138,139**) wird exemplarisch am Bicyclus (**139-B**) erläutert. Zunächst wurden alle Protonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zugeordnet. Hierfür waren u.a.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC und HMBC Messungen nötig, siehe Abb.7.32.

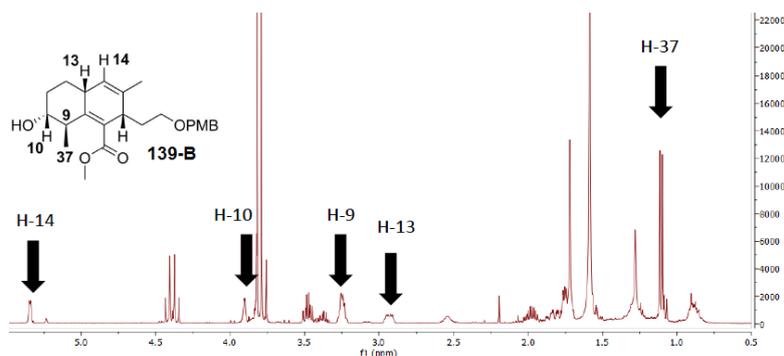
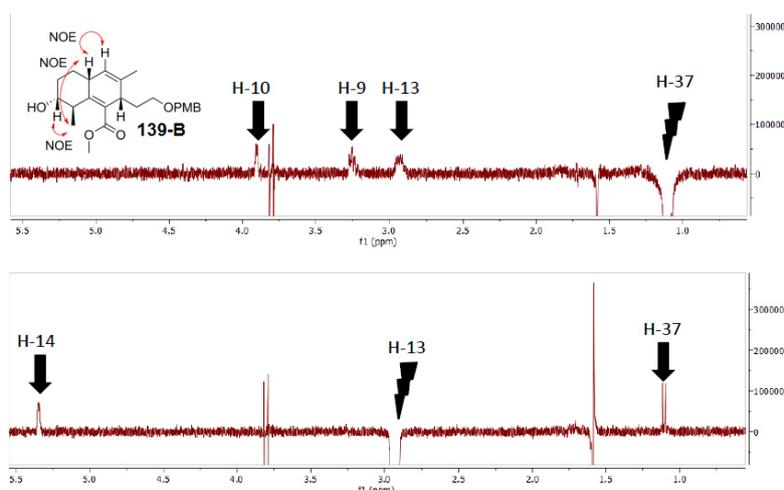


Abbildung 7.32. Bestimmung der Protonen im Bicyclus.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Besonders hervorzuheben sind die Protonen an der sek. Methylgruppe, H-37 (1.04 ppm) und das Proton am Brückenkopf, H-13 (2.82 ppm). Da diese Protonen sich im (**139-B**) in räumliche Nähe zueinander befinden, im Gegensatz zum Bicyclus (**139-A**), kann durch ein NOE(Nuclear Overhauser Effect)-NMR-Experiment die Konfiguration des Brückenkopf-Protons, H-13, relativ zur Methylgruppe H-37 bestimmt werden. Diese Protonen aus der Alken-Funktion werden stereospezifisch durch die konzertiert ablaufende *Diels-Alder*-Reaktion in eine *syn*-Konfiguration in den Bicyclus (**139-A,B**) überführt. Diese NMR-Technik kann an diesem Molekül (**139-A,B**) angewendet werden, da es sich um ein starres Ringsystem handelt. Die NOE-NMR-Differenzspektren sind in der Abb.7.33 dargestellt.

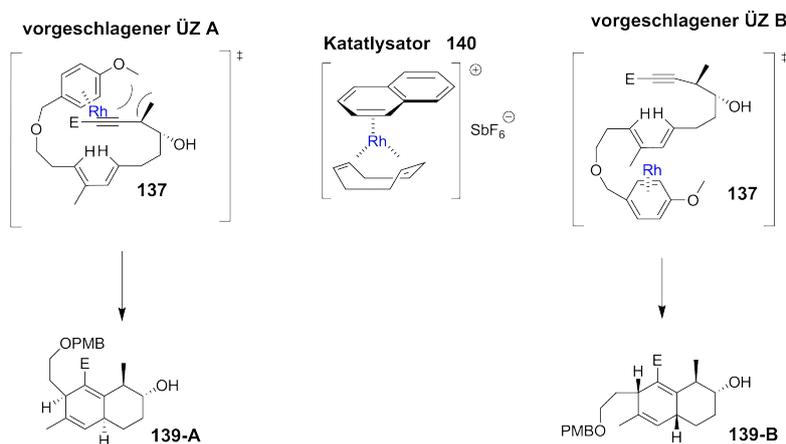


**Abbildung 7.33.** Darstellung der NOE-NMR-Experimente.

In dem oberen Spektrum ist auf die Frequenz der sek. Methyl-Funktion (H-37) eingestrahlt worden. Aus dem Spektrum ist zu entnehmen, dass die Protonen (H-9 und H-10) eine NOE-Antwort zeigen, sich somit in räumlicher Nähe zur Methyl-Funktion befinden. Das Brückenkopf-Proton zeigt ebenfalls eine Antwort auf das Signal der Methyl-Funktion. In dem unteren Spektrum ist auf die Frequenz des Brückenkopf-Proton eingestrahlt worden. Hier zeigen sich zwei NOE-Antworten. Die eine ist die des Alken-Protons (H-14), welches in beiden Isomeren A und B zu erwarten ist, da sich der Brückenkopf in der räumlichen Nähe des Alkens befindet. Die andere NOE-Antwort ist die der sek.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Methyl-Funktion (H-37). Aus diesen beiden NOE-NMR-Differenzspektren ist ersichtlich, dass die sek. Methyl-Funktion (H-37) und das Brückenkopf-Proton (H-13) sich im Bicyclus in räumlicher Nähe zueinander befinden. Dies ist nur im Bicyclus (**138-B**) der Fall. Bei der Zyklisierung dieses Polyens wurde ausschließlich der Bicyclus (**139-B**) erhalten. Eine mögliche Erklärung könnte der Katalysator **140** sein, siehe Abb.7.34.



**Abbildung 7.34.** Darstellung der möglichen ÜZ in der Zyklisierung.

Bei der Umsetzung könnte das Rh-Kation, welches die Zyklisierung katalysiert, zunächst an dem aromatischen System der PMB-Schutzgruppe koordinieren. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass eine ähnliche Koordination des Rh-Kations bereits am Naphthalin im Katalysator vorliegt. Nach der Koordination des Rh-Kations am aromatischen System, könnten sich zwei Übergangszustände ausbilden. Dabei kann das Rh-Kation, jeweils von der "oben" (Abb. 7.34, links) oder von "unten" (Abb. 7.34, rechts) koordinieren. Dadurch würden die Protonen nach der Zyklisierung auf der entgegengesetzten Koordinationsseite im Produkt stehen. Im vorgeschlagenen ÜZ A könnte es bei der Koordination zu einer sterischen Abstoßung zwischen Rh-Kation und der sek. Methyl-Funktion kommen. Durch diese mögliche Abstoßung kann das Rh-Kation nicht die Zyklisierung initiieren. Das gewünschte Produkt (**139-A**) bildet sich nicht. Diese sterische Abstoßung durch die sek. Methyl-Funktion tritt im vorgeschlagenen ÜZ B nicht auf. Dieses Modell könnte das experimentelle Ergebnis erklären.

## Zyklisierungsreaktionen mit Hochdruck

In der Arbeitsgruppe von Araki *et.al.* wurde eine Zyklisierungsreaktion publiziert,<sup>[78]</sup> welche eine Alternative zur bekannten Zyklisierung darstellt, siehe Abb.7.35.

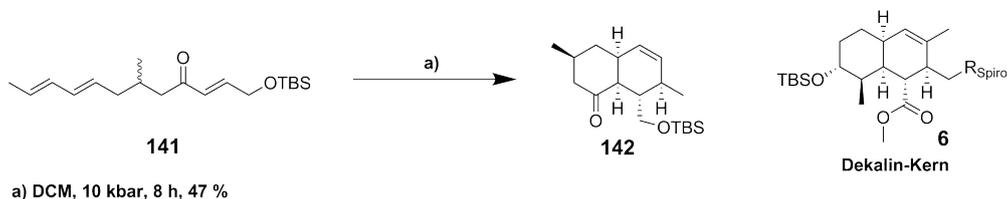


Abbildung 7.35. IMDA-Zyklisierung unter Hochdruck.

Das Produkt **142** dieser IMDA-Reaktion unter Hochdruck hat einige Gemeinsamkeiten mit dem Decalin-Kern **6** von Integramycin, u.a. die *cis*-Stellung der Protonen an den Brückenköpfen. Der Nachteil, die Ausbeute von 47 %, kann durch die Einsparung von mehreren Stufen aufgewogen werden.

Für diese IMDA-Reaktion wird das Trien **147** benötigt, welches sich analog aus der bereits beschriebenen Synthesesequenz herstellen lässt, siehe Abb.7.36.

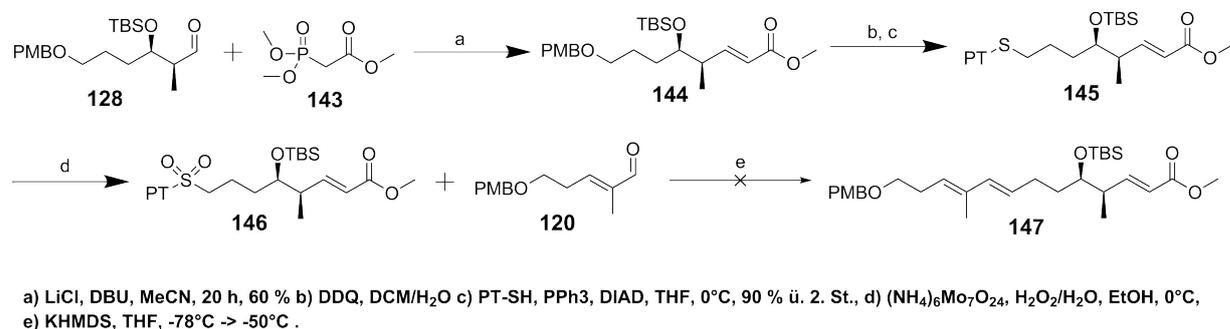
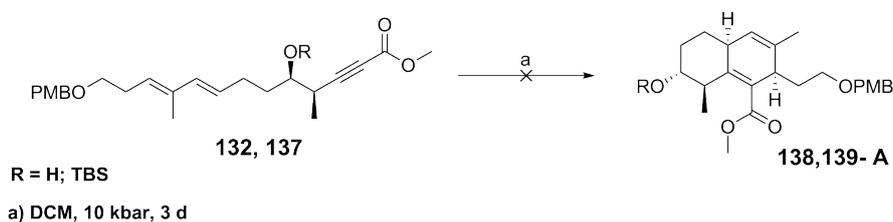


Abbildung 7.36. Darstellung Synthesesequenz des Trienes **147**.

Durch eine HWE-Reaktion, unter *Masamune & Roush*-Bedingungen, kann der Ester (**144**) aus dem Aldehyd (**128**) erhalten werden. Die nachfolgenden Stufen zum Sulfon (**146**) sind identisch mit denen aus Abb. 7.28. Bei der *Julia-Kocienski*-Olefinierung ist eine Zersetzung des Sulfons beobachtet worden.

## 7. Synthese des Decalin-Kerns

Die IMDA-Reaktion unter Hochdruck wurde dennoch mit den vorhandenen Polyenen (**132,137**) durchgeführt, siehe Abb.7.37.



**Abbildung 7.37.** Darstellung der Hochdruckreaktion mit dem Polyen.

Diese Reaktionen wurden mit Amylen-freiem DCM durchgeführt, sodass eine intermolekulare Diels-Alderreaktion mit Amylen ausgeschlossen werden kann. Bei diesen Reaktionen wurde nur das Startmaterial (**132,137**) beobachtet.

### Fazit

Das erste Problem in der zweiten Synthesesequenz des Decalin-Kern (*Evans-Aldol*-Reaktion) konnte durch den Wechsel von einer linearen- zu einer konvergenten Synthesestrategie gelöst werden.

Die Synthese des Sulfons (**131**) war erfolgreich. Die Verknüfungsreaktion mit dem Test-Aldehyd (**120**) war ebenfalls erfolgreich, sodass nun diese Reaktion mit dem Aldehyd (**110**) durchgeführt werden kann. Die Probleme in der Selektivität der IMDA mit dem Katalysator (**140**) könnten durch die Verwendung des Spiroketal-Fragmentes (**104**), anstatt der PMB-Schutzgruppe, gelöst werden.

Die IMDA unter Hochdruck könnte die Synthese des Decalin-Kerns um einige Stufen verkürzen, allerdings ist der Vorläufer (Triene **147**) der Zyklisierungsreaktion nicht durch eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung zugänglich.

Die Durchführung der zweiten Synthesesequenz des Decalin-Kerns in der Totalsynthese von Intergramycin (**5**) konnte aufgrund der zeitlichen Limitierung dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.

## **Teil III.**

# **Zusammenfassung und Ausblick**

## 8. Zusammenfassung

### 8.1. Arbeiten am Spiroketal-Fragment

In der Partialsynthese des Spiroketal-Fragmentes ist, aufgrund der Verwendung des Leighton-Reagenzes (**19**), in der Crotylierungsreaktion unter atomökonomischen Aspekten, ein Optimierungspotential vorhanden. Der Lösungsansatz war dabei anstatt einer stöchiometrisch asymmetrischen Crotylierungsreaktion eine katalytisch asymmetrische Crotylierungsreaktion zu verwenden. Die Synthese der Ausgangsstoffe war erfolgreich. Die durchgeführte Reaktion mit dem List-Katalysator **32** und dem Bor-Pinakolat **24** und dem Aldehyd **33** führte zwar zu einem Crotylierungsprodukt **34**, jedoch waren die Ausbeuten und die Enantioselektivität nicht mit der bereits etablierten Reaktion vergleichbar, Abb. 6.7.

Zur Verbesserung von Ausbeute und Enantioselektivität wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt. In der ersten Versuchsreihe wurden verschiedene Katalysatormengen und Reaktionstemperaturen getestet, Tab. 6.1. In der zweiten wurden am Substrat verschiedene Schutzgruppen getestet, Abb. 6.8. Beide Versuchsreihen führten nicht zu den Ausbeuten und Selektivitäten, welche mit den bereits publizierten Ergebnissen vergleichbar sind.

## 8.2. Arbeiten am Decalin-Kern

In der Partialsynthese des Decalin-Kerns ist, u.a. der überwiegend linearen Synthesesequenz, ein Optimierungspotential für die Totalsynthese von Integramycin (**5**) vorhanden. In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Synthesesequenzen für die Synthese des Decalin-Kerns untersucht.

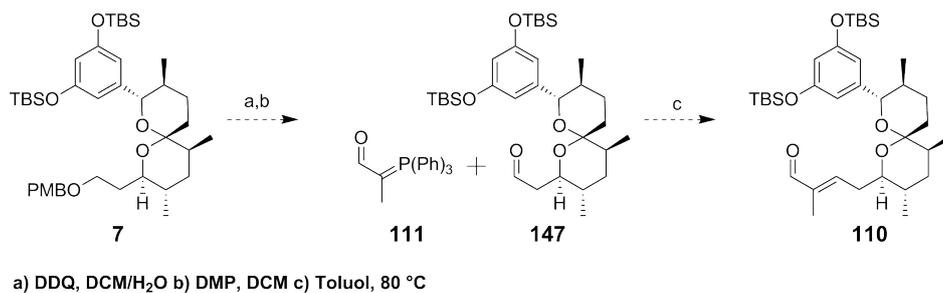
Im ersten, neuartigen Ansatz, Abb. 7.3, konnten die ersten Stufen erfolgreich synthetisiert werden. Da der Schlüsselschritt der Ringschluss-Metathese nicht erfolgreich war (Tab.7.1 und Tab. 7.2) und ein alternativer Ring-Schluss über eine Lactonisierung ebenfalls nicht erfolgreich war (Tab. 7.3), wurde diese Synthesesequenz nicht weiter untersucht.

Im zweiten Ansatz, siehe Abb.7.18, wurden die ersten Stufen erfolgreich synthetisiert. Das Polymerisationsproblem mit der Aldol-Reaktion (Abb. 7.23) konnte durch einen Substratwechsel behoben werden. Dabei wurde die überwiegend lineare Synthesesequenz zu einem konvergenten Syntheseweg, Abb.7.25. Diese Synthesesequenz wurde bis zur Bildung des Bicyclus **139** untersucht. Bei der Zyklisierung des Bicyclus (**138,139**) aus dem Poylen **132** durch eine *Diels-Alder*-Reaktion über einen Lewis-Säure Katalysator **140** zeigte sich ein Selektivitätsproblem. Dieses könnte mit der Schutzgruppe am Test-Aldehyd (**120**) zusammenhängen (Abb. 7.34). Eine alternative *Diels-Alder*-Reaktion über eine Hoch-Druck-Reaktion führte zu keinem Produkt (Abb.7.35). Eine Zyklisierung mit dem Spiroketal-Aldehyd (**110**) konnte aufgrund der zeitlichen Limitierung dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.

## 9. Ausblick

### 9.1. Die Verknüpfung von Spiroketal-Fragment mit dem Decalin-Kern

Der nächste Schritt in der Totalsynthese von Integramycin (**5**) ist die Synthese des Spiroketal-Fragmentes (**110**), Abb.9.1. Ausgangspunkt ist die bereits publizierte Parti-alsynthese von Evgeny Prusov<sup>[43]</sup>.

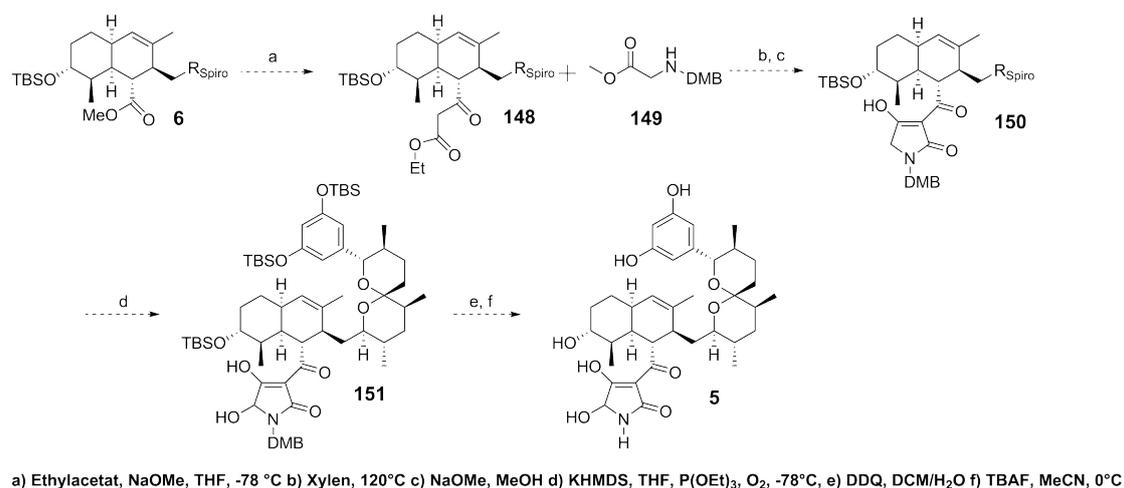


**Abbildung 9.1.** Geplante Synthesesequenz an dem Spiroketal-Fragment (**7**).

Im Anschluss könnten die Syntheseschritte nach Abb.7.25 durchgeführt werden. Die Synthese des dafür benötigten Sulfons (**131**), sowie die Verknüpfung über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit einem Test-Aldehyd (**120**), welcher mit Spiroketal-Aldehyd (**110**) vergleichbar ist, sind teil dieser Arbeit. Nach der Bildung des Bicyclus (**6**) wäre die lineare Synthese der Tetramsäure der letzte Abschnitt in der Totalsynthese von Integramycin (**5**).

## 9.2. Die geplante Synthese der Tetramsäure an Integramycin

Es ist geplant bei der Synthese der Tetramsäure von Integramycin (**5**), die Reaktionsbedingungen aus der Publikation von Frau Trenner aus der Arbeitsgruppe von Evgeny Prusov zu verwenden.<sup>[46]</sup> In der folgenden Abbildung ist die geplante Synthesesequenz dargestellt.



**Abbildung 9.2.** Geplante Synthesesequenz zum Aufbau des Tetramsäure.

Ausgehend vom Ester (**6**) würden in zwei Condensationsreaktionen (*Dieckmann* und *Claisen*) der Fünfring **150** gebildet werden. Als Schlüsselschritt würde eine Hydroxylierung, durch Oxidation des Enolates in Gegenwart von Triethylphosphit, stattfinden. Der letzte Schritt bei der Totalsynthese von Integramycin (**5**) wäre eine globale Entfernung der vorhandenen Schutzgruppen (DMB- und TBS).<sup>[46]</sup> <sup>[59]</sup>

**Teil IV.**

## **Experimenteller Teil**

# 10. Allgemeine Arbeitstechniken und Charakterisierungsmethoden

## 10.1. Allgemeine Arbeitstechniken

### 10.1.1. Lösungsmittel und Chemikalien

Die trockenen Lösungsmittel (DCM, Toluol, THF, DMF, EtO<sub>2</sub>) wurden von den Firmen ABCR, Acros und Sigma-Aldrich ( $\text{H}_2\text{O} \leq 50$  ppm) käuflich erworben. Die nicht trockenen Lösungsmittel (MeCN, EtOH, Aceton, EtOAc). Nicht als wurden von der Firma Baker (HPLC-Qualität) käuflich erworben. Die Lösungsmittel für die mobile Phase der Flash-Cromatogrphie, PE (40-60°C) und EtOAc, wurden von der Firma Baker (technischer Qualität) erworben. Das EtOAC wurde vor dem Gebrauch durch eine Destillation an einem Rotationsverdampfer Re121 Rotavapor der Firma Büchi gereinigt.

### 10.1.2. Arbeiten unter Schutzgas

Alle Reaktionen wurden unter Schutzgasatmosphäre (Argon) durchgeführt. Dabei wurde die Sachlenktechnik verwendet. Bei der Prozedur wurde der Schelnkkolben unter Hochvakuum ( $\leq 0.5$  mbar) evakuiert und mit dem Schutzgas befüllt. Diese Prodzedur wurde 3 mal wiederholt. Flüssigkeiten wurden über Einmal-,Hamiltonspritzen oder Kanülen durch ein Septum hinzugegeben. Feststoffe wurden im schwachen Schutzgas-Gegenstrom hinzugegeben.

### 10.1.3. Chromatographiemethoden

Bei der Säulenchromatographie wurde die Flash-Methode von Still et al. durchgeführt.<sup>[79]</sup> Das Kieselgel 60 der Firma Macherey-Nagel (Korngröße: 0.040–0.063 mm) wurde verwendet. Bei der Prozedur wurde die Menge an Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch suspensiert und über erhöhtem Luftdruck gepackt. Substanzen, welche sich in einer geringen Menge des Laufmittelgemisches lösten, wurden gelöst auf die oberste Schicht aufgetragen. Bei schlecht löslichen Substanzen, wurden diese im passenden Lösungsmittel gelöst und Kieselgel wurde hinzugegeben. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Substanz-Kiesel-Mischung aufgetragen. Die Elution wurden im Luftüberdruck durchgeführt. Bei allen Laufmittelverhältnissen handelt es sich um Volumenverhältnisse.

Bei der Dünnschichtchromatographie wurden Aluminium-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 der Größe 20 cm • 20 cm der Firma Merck verwendet. Zur Visualisierung der Substanzen wurde sowohl UV-Licht der Wellenlängen 254 und 366 nm, sowie Vanillin-, Anisaldehyd-, Kaliumpermanganat- und Cer-Ammoniummolybdat-Tauchreagenz verwendet.

## 10.2. Methoden der Charakterisierung

### 10.2.1. Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

Die Kernspinresonanzspektren wurden an einem Avance III spectrometer der Firma Bruker aufgenommen (Zwei Geräte 500 MHz und 700 MHz Messfrequenz). Alle Spektren wurden bei 20 C gemessen. Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist stets in ppm relativ zu  $\text{CDCl}_3$  Signalmultiplizitäten sind mit den Buchstaben s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), qnt (Quintet), spt (Septett) oder m (Multiplett) sowie deren Kombinationen angegeben. Breite Signale werden mit der vorangestellten Buchstabenkombination br gekennzeichnet.

### 10.2.2. Massenspektrometrie (MS)

Bei der niedrigaufgelösten Massenspektrometrie (LC-MS) für die Reaktionskontrolle wurde an einem Agilent LC/MSD SL mit vorgeschalteter HPLC (Gerät: Agilent 1100 Series; Säule EC 125/2 Nucleodur C18 Pyramid 5  $\mu\text{m}$ ) durchgeführt.

bei der hoch aufgelösten Massenspektren (HR-MS) wurden an einem Maxis ESI-TOF-MS der Firma Bruker aufgenommen, welches ebenfalls mit vorgeschalteter HPLC (Gerät: Agilent 1200 Series) betrieben wurde. In sämtlichen Geräten diente Elektronen-Spray-Ionisation (ESI) als Ionisationsmethode verwendet.

### 10.2.3. Drehwertmessungen

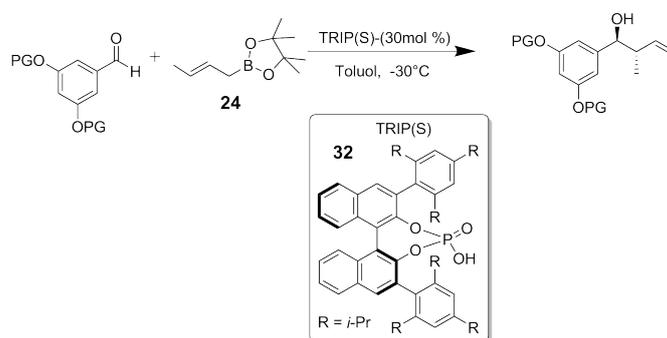
Die Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer 241 MC Polarimeter gemessen. Es wurde eine 1 dm lange Küvette mit 1 mL Fassungsvermögen verwendet. Bei der Prozedur wurde die Küvette mit dem Lösungsmittel befüllt, um einen Referenzwert zu erhalten. Im Anschluss wurde die Küvette mit der Probenlösung befüllt. Es wurden jeweils 20 Messwerte aufgezeichnet, wobei jeder Messwert über 20 s integriert war. Aus den 20 Messwerten wurde der Mittelwert gebildet. Angegeben ist jeweils, gemäß der vorherrschenden Konvention, ein dimensionsloser spezifischer Drehwert sowie die Messkonzentration  $c$  als dimensionslose Vielfache der Standardkonzentration  $1 \text{ g} = 100 \text{ mL}$ .

### 10.2.4. Enantioselektivitäten

Die in dieser Arbeit dargestellten "enantioselective excess" ( $ee$ ), wurden über die Mosher-Methoden [Literatur] bestimmt. Die durchgeführte Synthese ist im Abschnitt 11.2 dargestellt. Die Bestimmung des "enantioselective excess" erfolgte über das Verhältnis im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Mosher-Ester.

# 11. Allgemeine Arbeitsvorschriften

## 11.1. Reaktionsvorschrift Crotylierungsreaktionen



Zu einer Lsg.<sup>1</sup> aus dem Aldehyd (0.10 mmol, 1.00 Äq., 1mL) wurde (S)-TRIP (**32**) (33.11 mg, 0.04 mmol, 0.20 Äq., 1mL)-Lsg. hinzugegeben. Bei -30°C wurde (E)-Crotylborsäurepi-

nakolester (**24**) (23.83 mg, 0.13 mmol, 1.20 Äq., 1mL)- Lsg. tropfenweise hinzugegen. Die Rkt.Lsg. rührte 24 h bei -30°C und wurde mit 5 mL einer 1 M HCl-Lsg. (*aq.*) gequenchet. Die Rkt.lsg. wurde auf RT erwärmt, die Phasen wurden getrennt. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (20 mL), ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 20:1).

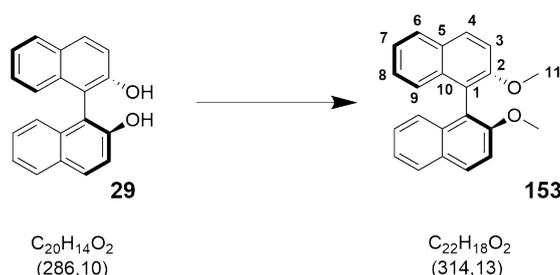
<sup>1</sup>Lösungsmittel stets Toloul

## 11.2. Reaktionsvorschrift Mosher-Veresterung

Zu einer Lösung aus (S)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropansäure (21.00 mg, 0.09 mmol, 1.20 Äq., *n*-Hexan, 4 mL) wurden DMF (7.00  $\mu$ L, 6.57 mg, 0.09 mmol, 1.20 Äq.) und (COCl)<sub>2</sub> (36.02  $\mu$ L, 53.31 mg, 0.47 mmol, 5.7 Äq.) hinzugeben. Die Rkt.lsg. wurde nach 1 h filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in DCM (4 mL) gelöst, EtN<sub>3</sub> (30.00 mg, 0.22 mmol, 3.00 Äq.) und DMAP (katalytische Menge) wurden hinzugegeben. Die Alkohol-Lsg. (0.07 mmol, 1.00 Äq., DCM 1mL) wurde hinzugeben. Die Rkt.lsg. wurde nach 20 h mit ges. NH<sub>4</sub>-Lsg. gequenchet. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL), ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

## 12. Synthese der TRIP-Phosphorsäure

### (S)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin (**153**)<sup>[55]</sup>



Zu einer (S)-Binol-Lsg. (**29**) (20.00 g, 0.07 mol, 1.0 Äq., Aceton 140 mL) wurden  $K_2CO_3$  (31.88g, 0.23 mol, 3.2 Äq), MeI (17.50 mL, 39.73 g, 0.28 mol, 4.0 Äq.) hinzugegeben. Die Rkt.lsg. wurde auf 60°C (Rückfluss) für 24 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde 2 h mit dest.  $H_2O$  gewaschen. Der weiße Feststoff wurde über Nacht unter vermindertem Druck (0.5 mbar) bei 95°C getrocknet. Dabei wurde (S)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin (**153**) (97%, 20.67g, 65.85 mmol) als ein weißer amorpher Feststoff erhalten.

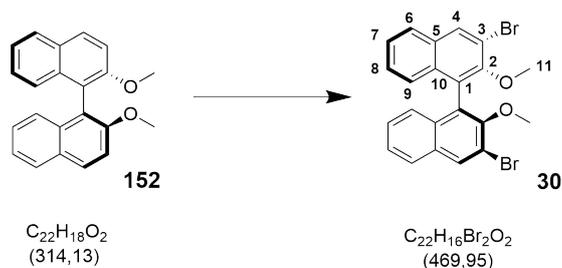
$R_f = 0.22$  (PE:EtOAc = 10:1)

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.99$ (d,  $J = 9.0$ Hz, 2H, H-9), 7.84(d,  $J = 8.2$ Hz, 2H, H-8), 7.47(d,  $J = 9.0$ Hz, 2H, H-7), 7.34-7.30(m, 2H, H-3), 7.23-7.20(m, 2H, H-4), 7.12-7.10(m, 2H, H-6), 3.78(s, 6H, Me-H)

## 12. Synthese der TRIP-Phosphorsäure

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  = 154.96 (C-2), 133.99 (C-1), 129.38 (C-9), 129.21 (C-10), 127.91 (C-8), 126.29 (C-7), 125.25 (C-5), 123.49 (C-3), 119.59 (C-4), 114.24 (C-6), 56.91 (Me-C))  
Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [55]

### (S)-3,3'-Dibrom-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin (**30**) [55]



Zu einer Tetramethylethyldiamin<sup>1</sup>-Lsg. (21.00 mL, 16.26 g, 0.14 mol, 2.2 Äq,  $\text{Et}_2\text{O}$  1.00 L) wurde *n*-BuLi-Lsg. (2.5 M, 92.00 mL, 0.23 mol, 3.5 Äq, Hexan) hinzugetropt und 1 h gerührt. (S)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin (**153**) (21.00 g, 670.00 mmol, 1.00 Äq) wurde portionsweise zur Rkt.lsg. hinzugegeben und diese wurde 3.5 h gerührt. Die Rkt.lsg. wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  herab gekühlt, Brom (16.70 mL, 52.20 g, 0.33 mol, 5.0 Äq) wurde tropfenweise hinzugeben und auf R.T. über Nacht erwärmt. Die Rkt.lsg. wurde mit ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lsg. gequench und 1 h gerührt. Die wss. Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 mL) extrahiert. Die org. Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen und über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 20:1). Dabei wurde (S)-3,3'-Dibrom-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin (**30**) (73%, 22.23 g, 489.00 mmol) als ein blass gelblicher amorpher Feststoff erhalten.

$R_f$  = 0.39 (PE:EtOAc = 20:1)

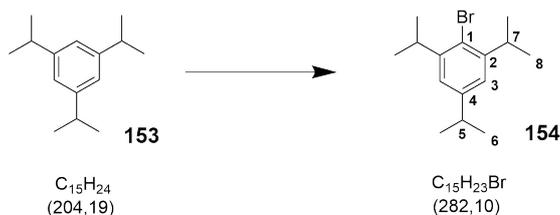
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.28 (s, 2H, H-4), 7.83 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H-9), 7.43 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 2H, H-7), 7.30-7.26 (m, 2H, H-8), 7.09 (dd,  $J$  = 8.5, 0.8 Hz, 2H, H-6), 3.52 (s, 2H, H-Me),

<sup>1</sup>frisch destilliert

## 12. Synthese der TRIP-Phosphorsäure

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ : $\delta$ = 152.52(C-2),133.07(C-1),132.98 (C-10), 131.43(C-3), 127.12(C-7),126.84(C-8),126.52(C-9),125.85(C-5),125.76 (C-6),117.49(C-4),61.10(C-Me)  
Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[55]</sup>

### 2-Brom-1,3,5-triisopropylbenzol (**154**)<sup>[80]</sup>



Zu einer 1,3,5-Triisopropylbenzol-Lsg. (**153**) (6.46 g, 0.03 mmol, 7.60 mL, 1.0 Äq, DMF 100 mL) wurde eine Brom-Lsg. (20.00 g, 0.13 mol, 4.0 Äq., DMF 100 mL) bei 0°C hinzugegeben. Nach 1 h wurde die Reaktion mit einer ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lsg. gequencht. Die wss. Phase wurde mit *n*-Pentan (3 x 100 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Durch eine Destillation unter vermindertem Druck (104°C, 14 mbar) wurde 2-Brom-1,3,5-triisopropylbenzol (**154**) (93 %, 7.96 g, 28.12 mmol) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

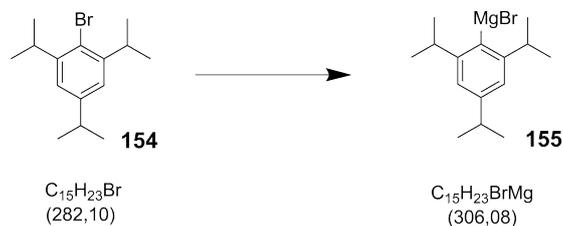
$R_f$  = 0.71 (Pentan)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 6.99(s,2H,H-3),3.49(spt, $J$ =6.8Hz,2H,H-7),2.88(spt, $J$ =6.9Hz,1H,H-5),1.26(d, $J$ =6.9Hz,18H,H-8,-6)

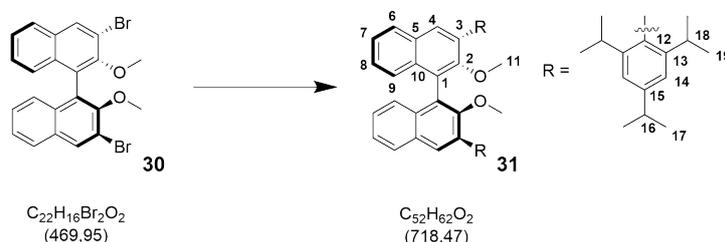
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ : $\delta$ = 147.80(C-1),123.56(C-3),122.27(C-2,4), 34.02(C-5), 33.52(C-7),24.01(C-6,8)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[80]</sup>

**(2,4,6-Triisopropylbenzol)Magnesium Bromid<sup>[55]</sup>**



Magnesium (2.64 g, 108.75 mmol, 2.00 Äq.) wurde unter Rühren mit Iod ( katalytische Menge ) unter erhöhter Temperatur vermischt und Et<sub>2</sub>O (150 mL) wurde hinzugegeben. Eine Lsg. aus 2-Brom-1,3,5-triisopropylbenzol (**153**) (15.34 g, 54.37 mmol, 1.00 Äq., Et<sub>2</sub>O 50 mL) und 1,2-Dibromethan (0.43 g, 5.43 mmol, 0,2 mL 0.10 Äq.) wurde in 1.5 h zu der Magnesium-Suspension hinzuge tropft. Die Rkt.Lsg. wurde 16 h bei 45°C (Rückfluss) gerührt und filtriert. Die graue Lsg. wurde ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**(S)-2,2'-Dimethoxy-3,3'-bis-(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthalin(31)** [55]

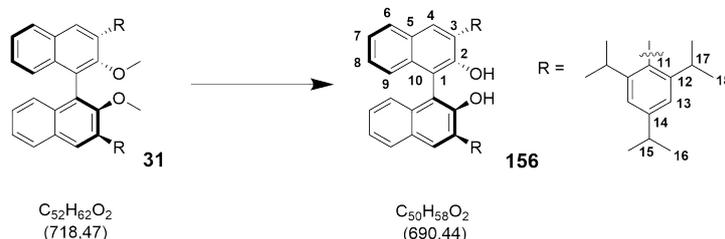
Zu einer (S)-3,3'-Dibromo-2,2'-Dimethoxyl-1,1'-binaphthalin-Lsg. (4.00 g, 9.05 mmol, 1.00 Äq., Et<sub>2</sub>O 200 mL) wurden Ni(Ph<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (592.00 mg, 0.90 mmol, 0.10 Äq.) hinzugeben und die (2,4,6-Triisopropylbenzol)Magnesium Bromid-Lsg. hinzugetropft. Die Rkt.-lsg. wurde 4 h gerührt und mit 1 M HCl-Lsg. (aq.) (60 mL) gequenchet. Die wss. Phase wurde mit EtO<sub>2</sub> (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 99:1). Dabei wurde (S)-2,2'-Dimethoxy-3,3'-bis-(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthalin (**31**) (68%, 4.40 g, 6.06 mmol) als ein weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.61$  (PE:EtOAc = 25:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.85$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-9),  $7.74$  (s, 2H, H-4),  $7.42$ - $7.39$  (m, 2H, H-7),  $7.34$ - $7.28$  (m, 2H, H-8),  $7.10$  (dd,  $J = 11.8, 1.7$  Hz, 4H, H-14),  $7.09$  (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 2H, H-6),  $3.08$  (s, 6H, H-Me),  $2.97$  (dt,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H-16),  $2.87$  (dt,  $J = 13.6; 6.9$  Hz, 4H, H-18, 18'),  $1.33$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 12H, H-17),  $1.21$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, H-19),  $1.18$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, H-19'),  $1.14$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, H-19''),  $1.09$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, H-19'')

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.05$  (C-2),  $148.03$  (C-15),  $147.00$  (C-13),  $134.08$  (C-12),  $133.83$  (C-Me),  $130.86$  (C-3, C-10),  $133.20$  (C-11),  $130.19$  (C-9),  $127.83$  (C-8),  $125.85$  (C-16, 14),  $125.75$  (C-7),  $124.65$  (C-9),  $124.49$  (C-5),  $120.61$  (C-9),  $34.21$  (C-16),  $30.96$  (C-18),  $30.79$  (C-18),  $25.46$  (C-17),  $24.13$  (C-18),  $24.07$  (C-18'),  $23.36$  (C-18''),  $23.29$  (C-18'')

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [55]

**(S)3,3'-bis-(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthalin-2,2'-diol(153)**<sup>[55]</sup>

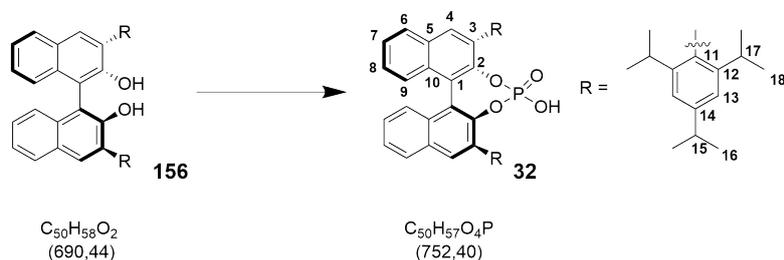
Zu einer Lsg. aus (S)-2,2'-Dimethoxy-3,3'-bis-(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthalin (**31**) (4.38 g, 6.09 mmol, 1.00 Äq., DCM 150 mL) wurde eine BBr<sub>3</sub> (1 M Lsg., 10.68 g, 42.63 mmol, 7.00 Äq., DCM) bei 0°C langsam hinzugetropft. Die Rkt.lsg. wurde 15 h gerührt und mit dest. H<sub>2</sub>O gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 95:5). Dabei wurde (S)3,3'-bis-(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthalin-2,2'-diol(**153**) (80 %, 3.39 g, 4.92 mmol) als ein weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0,22$  (PE)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta = 7.88$ (d,  $J = 8.1$ Hz, 2H, H-9),  $7.78$ (s, 2H, H-4),  $7.39$ (ddd,  $J = 8.1, 6.5, 1.6, 2$ , H-8),  $7.35-7.29$ (m, 2H, H-7, -6),  $7.14$ (dd,  $J = 9.8, 1.5$ Hz, 2H, H-13),  $4.93$ (s, 1H, -OH),  $2.97$ (spt.,  $J = 6.9$ Hz, 2H, H-15),  $2.70$ (dt,  $J = 13.6; 6.9$ Hz, 4H, H-17, 19),  $1.33$ (d,  $J = 6.9$ Hz, 12H, H-16),  $1.21$ (d,  $J = 6.9$ Hz, 6H, H-18),  $1.18$ (d,  $J = 6.9$ Hz, 6H, H-18'),  $1.14$ (d,  $J = 6.9$ Hz, 6H, H-18''),  $1.09$ (d,  $J = 6.9$ Hz, 6H, H-18''')

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta = 150.05$ (C-2),  $149.11$ (C-14),  $147.00$ (C-12),  $147.72$ (C-12'),  $133.44$ (C-1),  $130.64$ (C-3),  $130.35$ (C-11),  $129.30$ (C-10),  $129.09$ (C-9),  $126.61$ (C-7),  $124.50$ (C-6),  $124.65$ (C-9),  $123.75$ (C-5),  $121.21$ (C-4),  $113.06$ (C-13),  $34.32$ (C-15),  $30.87$ (C-17),  $30.83$ (C-17),  $24.29$ (C-18),  $24.27$ (C-18'),  $23.98$ (C-18''),  $23.98$ (C-18'''),  $23.71$ (C-16).

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[55]</sup>

**(S)-TRIP (32)**<sup>[55]</sup>

Zu einer Lsg. aus (S)-3,3'-bis-(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthalin-2,2'-diol (**153**) (3.38 g, 4.89 mmol, 1.00 Äq., Pyridin 10 mL) wurde  $\text{POCl}_3$  (2.25 g, 14.68 mmol, 1.36 mL, 3.00 Äq.) tropfenweise hinzugeben. Die Rkt.lsg. wurde auf 120°C (Rückfluss) für 14 h erhitzt. Die Rkt.lsg. wurde auf RT abgekühlt und mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Die Rkt.lsg. wurde nochmals auf 120°C (Rückfluss) für 3 h erwärmt. Die Rkt.lsg. wurde auf RT abgekühlt. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit 1 M HCL-Lsg.<sub>(aq.)</sub> (3 x 20 mL), ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:Et<sub>2</sub>O = 1:1). Dabei wurde (S)-TRIP (**32**) (61%, 2.24g, 2.98 mmol) als ein weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.22$  (PE:EtOAc = 50:1)

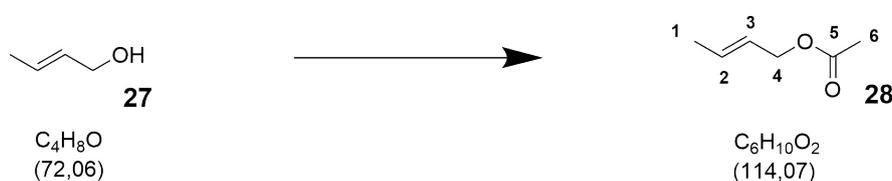
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.00$ (br, 1H, P-OH), 7.88(d,  $J = 8.2$ Hz, 2H, H-9), 7.81 (s, 2H, H-4), 7.46(ddd,  $J = 8.1, 6.5, 1.6$ , 2H, H-8), 7.35-7.30(m, 2H, H-7, -6), 7.01(d,  $J = 1.5$ Hz, 2H, H-13), 6.96(d,  $J = 1.5$ Hz, 2H, H-13'), 2.89-2.80(m,  $J = 6.9$ Hz, 4H, H-17, -19), 2.68(dt,  $J = 13.6; 6.9$ Hz, 2H, H-15), 1.25(d,  $J = 6.9$ Hz, 12H, H-18), 1.09(d,  $J = 6.9$ Hz, 6H, H-16), 1.04(d,  $J = 6.9$ Hz, 12H, H-18'), 0.93(d,  $J = 6.9$ Hz, 6H, H-16')

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148.01$ (C-2), 147.65(C-14), 147.34(C-14'), 142.69(C-12), 132.75(C-1), 132.73(C-1'), 132.90(C-11), 132.61(C-3), 132.40(C-3'), 130.59(C-10), 128.02(C-9), 127.25(C-8), 125.90(C-7), 124.99(C-6), 122.99(C-5), 120.92(C-4), 119.98(C-13), 34.13(C-15), 30.83(C-17), 30.76(C-17'), 26.26(C-16), 24.94(C-16), 24.29(C-18), 24.12(C-18'), 24.00(C-18''), 23.44(C-18'''), 23.24(C-18''')

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[55]</sup>

## 13. Crotylierungsreaktionen

### (E)-Essigsäurecrotylester (**28**)<sup>[57]</sup>

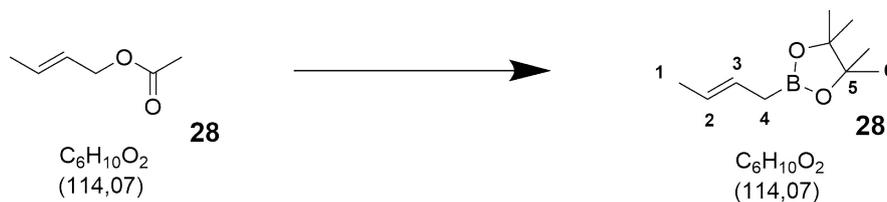


Zu einer Lsg. aus E-Crotylalkohol (**27**) (8.50 mL, 7.20 g, 0.10 mol, 1.00 Äq., DCM 100 ml) bei 0 °C wurden Pyridin (8.55 mL, 8.38 g, 0.11 mol, 1.1 Äq.), Acetylchlorid (7.80 mL, 8.60 g, 0.11 mol, 1.10 Äq.) tropfenweise zu der Rkt.lsg. hinzugegeben. Nach 1.5 h wurde die Rkt.lsg. mit H<sub>2</sub>O gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde 2 x mit 1 M HCl-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Durch eine Destillation unter vermindertem Druck (90°C, 0.8 mbar) wurde (E)-Essigsäurecrotylester (**28**) (91%, 10.40 g, 91.02 mmol) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.41$  (PE:Et<sub>2</sub>O = 50:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.85-5.77 (m, 1H, H-2), 5.63-5.57 (m, 1H, H-3), 4.50 (dt, J = 6.6; 7.7, 2H, H-4), 2.06 (s, 3H, H-6), 1.73 (dq, J = 6.5; 1.3, 3H, H-1).

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[57]</sup>

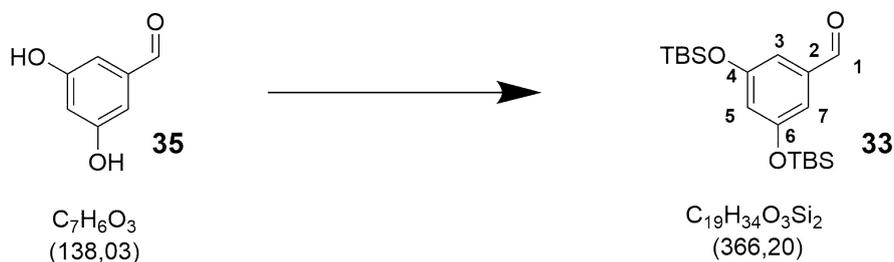
**(E)-Crotylborsäurepinakolester **24****<sup>[58]</sup>

Zu einer Lsg. aus (E)-Essigsäurecrotylester (**28**) (6.30 g, 55.13 mol, 1.00 Äq., EtOAc 100 mL) wurden Bis(pinacolato)diboron (16.18 g, 66.22 mol, 1.20 Äq.), Ni(COD)<sub>2</sub> (2.00 g, 7.27 mol, 0.13 Äq.) und PCy<sub>3</sub>, (20%, 10.2 mL, 2.03 g, 7.27 mol, 0.13 Äq., Toluol) zu der Rkt.lsg. hinzugegeben und für 20 h auf 60 °C gerührt. Die Rkt.lsg. wurde auf R.T. abgekühlt und über Celite filtriert. Durch eine Destillation unter vermindertem Druck (30 °C, 24.5 mbar) wurde (E)-Crotylborsäurepinakolester (**24**) (38%, 3.85 g, 21.18 mmol) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.32$  (PE:Et<sub>2</sub>O = 50:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.49-5.35 (m, 2H, H-2,3), 1.63 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-1), 1.55 (s (br), 2H, H-4), 1.24 (s, 12H, H-6)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[58]</sup>

**3,5-Bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyd (33)**<sup>[81]</sup>

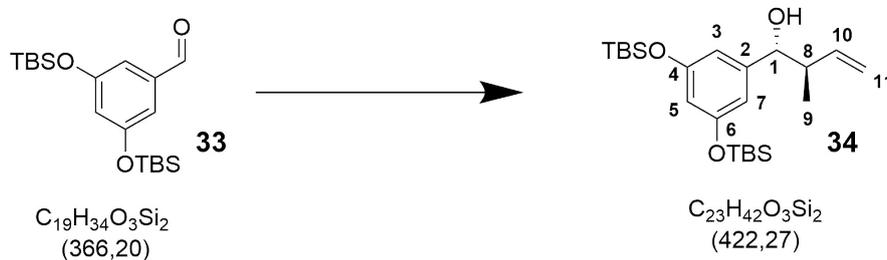
Zu einer Lsg. aus 3,5-Dihydroxybenzaldehyd (**35**) (5.00 g, 36.22 mol, 1.00 Äq., DMF 50 mL) wurde DIEA (12.60 mL, 9.34 g, 72.44 mmol, 2.00 Äq.), TBS-Cl (13.10 g, 86.92 mmol, 2.40 Äq.) hinzugeben. Die Rkt.lsg. wurde 24 h gerührt und mit dest. H<sub>2</sub>O (500 mL) gequenchet. Die Rkt.lsg. wurde in eine Lsg. (DCM, 100 mL und 1 M-HCl-Lsg., 50 mL) gegeben. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 7:1). Dabei wurde 3,5-Bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyd (**33**) (quant., 14.00 g, 36.22 mmol) als ein orangenes Öl erhalten.

$R_f = 0.71$  (PE:EtOAc = 7:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.88$ (s, 1H, H-1),  $6.96$ (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H, H-3,7),  $6.61$ (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-5),  $1.00$ (s, 18H, TBS-H),  $0.21$ (s, 12H, TBS-H).

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

**(1R,2R)-1-(3,5-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (34)**

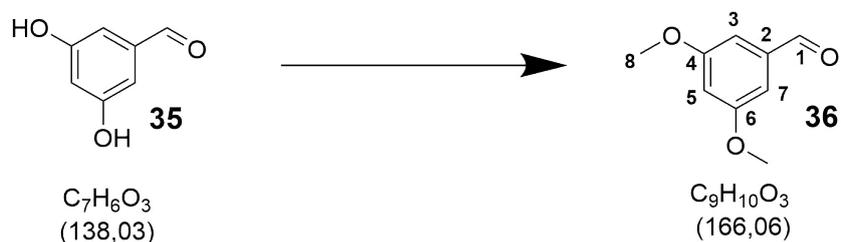


Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift dieser Arbeit durchgeführt, Abschnitt 11.1. Dabei wurde (1R,2R)-1-(3,5-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (**34**) (61%, 26.00 mg, 61.5  $\mu\text{mol}$ ) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.06$  (PE:EtOAc = 20:1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.44$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H, H-3, -7), 6.25 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H-5), 5.83-5.73 (m, 1H, H-10), 5.16-5.13 (m, 2H, H-11), 4.24 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-1), 2.66 (sxt,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-8), 0.97 (s, 18H, TBS-H), 0.88 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H-9), 0.18 (s, 12H, TBS-H)

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

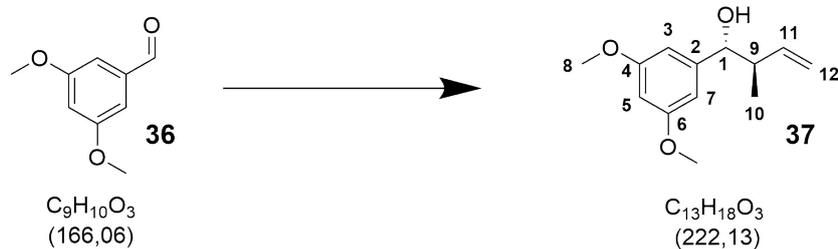
**3,5-Dimethoxybenzaldehyd (36)**<sup>[82]</sup>

Zu einer Lsg. aus 3,5-Dihydroxybenzaldehyd (**35**) (896.00 mg, 6.48 mmol, 1.00 Äq., Aceton 100 mL) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.58 g, 25.92 mol, 4.00 Äq.), MeI (1.62 mL, 3.67 g, 25.92 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Rkt.Lsg. rührte 16 h bei 80 °C. Die Rkt.Lsg. wurde auf RT herrabgekühlt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in eine  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$  (v:v; 1:1)-Verteilung aufgetrennt. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 6:1). Dabei wurde 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**36**) (31%, 333.58 mg, 2.00 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.15$  (PE:EtOAc = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.94$  (s, 1H, H-1), 7.03 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H, H-3, -7), 6.72 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-5), 3.86 (s, 6H, H-8)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[82]</sup>

**(1R,2R)-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (37)**

Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift dieser Arbeit durchgeführt, Abschnitt 11.1. Dabei wurde (1R,2R)-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (**37**) (49%, 21.90 mg, 0.10 mol) ein farbloses Öl erhalten.

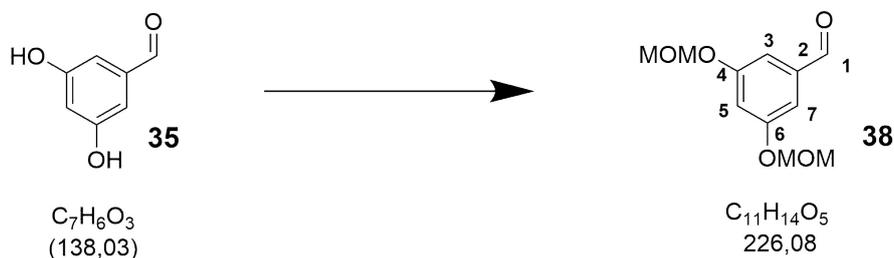
$R_f = 0.22$  (PE:EtOAc = 20:1)

**ESI-MS** = Berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3]$ : 223.1328, gefunden: 223.1315  $[\text{M}+\text{H}^+]$

$[\alpha]_D^{20} = -21.60$  (DCM,  $c=1.6$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.51 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 2H, H-3,-7), 6.39 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H, H-5), 5.85-5.78 (m, 2H, H-11), 5.23-5.17 (m, 1H, H-12), 4.30 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H, H-1), 3.80 (s, 6H, Me-H), 2.48 (m, 1H, H-9), 0.90 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H, H-10)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 160.66 (C-3,7), 144.97 (C-2), 140.55 (C-11), 116.75 (C-12), 104.75 (C-3,7), 99.54 (C-5), 77.93 (C-1), 55.30 (Me-C), 46.01 (C-9), 16.57 (C-10)

**3,5-Bis(methoxymethoxy)benzaldehyd (38)**<sup>[83]</sup>

NaH, 60-%ige Suspension in Mineralöl, (217.00 mg, 5.43 mmol, 3.00 Äq.) wurde bei 0°C in DMF (10 mL) suspensiert. Dazu wurden 3,5-Dihydroxybenzaldehyd (**35**) (180.00 µmL, 250.00 mg, 1.81 mmol, 1.00 Äq.) und MoM-Cl (0.40 mL, 437.16 mg, 5.43 mmol, 3.00 Äq.) hinzugeben. Die Rkt.lsg. rührte 2 h bei 0°C und wurde mit dest. H<sub>2</sub>O gequencht und in EtOAc (10 mL) aufgenommen. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 2:1). Dabei wurde 3,5-Bis(methoxymethoxy)benzaldehyd (**38**) (50%, 202.80 mg, 0.90 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.32$  (PE:EtOAc = 2:1)

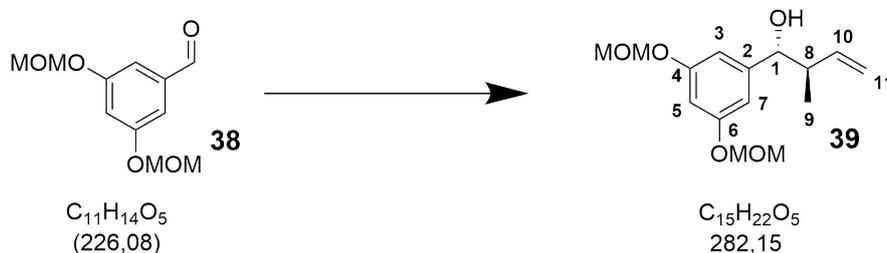
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.22 (s, 1H, H-1), 7.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-3,7), 6.98

(t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-5), 5.22 (s, 4H, MOM-H), 3.50 (s, 6H, MOM-H)

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.60 (C-1), 158.73 (C-4,-6), 138.46 (C-2), 111.15 (C-5)

, 110.43 (C-3,-7), 94.47 (MOM-C), 56.20 (MOM-C)

**(1R,2R)-1-(3,5-Bis(methoxymethoxy)phenyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (39)**



Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift dieser Arbeit durchgeführt, Abschnitt 11.1. Dabei wurde (1R,2R)-1-(3,5-Bis(methoxymethoxy)phenyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (**39**) als ein farbloses Öl (75%, 42.30 mg, 0.15  $\mu$ mol) erhalten.

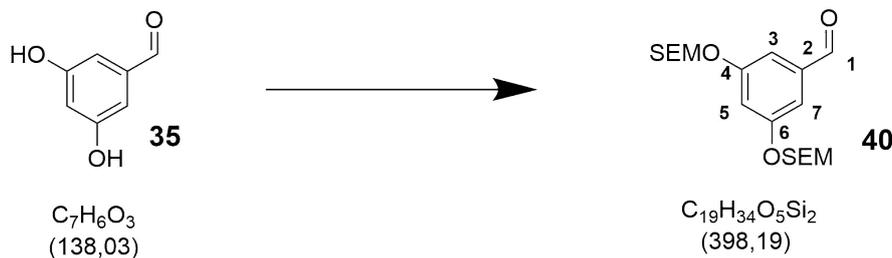
$R_f = 0.24$  (PE:EtOAc = 7:1)

**ESI-MS**= Berechnet für  $[C_{15}H_{23}O_5]$ : 283.1540, gefunden: 283.1525  $[M+H^+]$

$[\alpha]_D^{20} = -23.9$  (DCM,  $c=1.4$ )

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.69(d,  $J=2.3$ Hz, 2H, H-3,-7), 6.67-6.66(m, 1H, H-5), 5.88(ddd,  $J=17.3; 3.0; 0.3$ , 1H, H-10), 5.21-5.14(m, 2H, H-11), 5.16-5.15(m, 4H, MOM-H), 4.30(d,  $J=7.6$ Hz, 1H, H-1), 3.48(s, 6H, MOM-H), 2.47(sxt,  $J=7.2$ Hz, 1H, H-8), 2.07(br, 1H, OH), 0.91(d,  $J=6.7$ , 3H, H-9)

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ): 158.15(C-4,-6), 145.13(C-2), 140.42(C-10), 116.79(C-11), 108.23(C-3,-7), 103.92(C-5), 94.47(MOM-C), 77.70(C-1), 56.03(MOM-C), 45.93(C-8), 16.52(C-9)

**3,5-Bis((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)benzaldehyd (40)**

NaH, 60-%ige Suspension in Mineralöl, (217.00 mg, 5.43 mmol, 3.00 Äq.) wurde bei 0°C in DMF (10 mL) suspensiert. Dazu wurden 3,5-Dihydroxybenzaldehyd (**35**) (180.00 µmol, 250.00 mg, 1.81 mmol, 1.00 Äq.) und SEM-Cl (1.00 mL, 905.28 mg, 5.43 mmol, 3.00 Äq.) hinzugeben. Die Rkt.lsg. rührte 2 h bei 0°C und wurde mit dest. H<sub>2</sub>O gequench und in EtOAc (10 mL) aufgenommen. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 5:1). Dabei wurde 3,5-Bis((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)benzaldehyd (**40**) als ein farbloses Öl (78%, 569.10 mg, 1.42 mmol) erhalten.

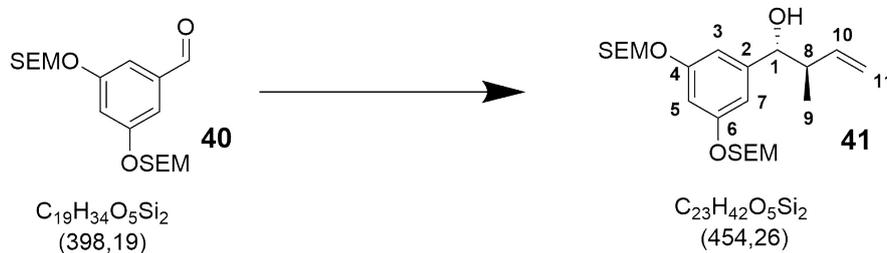
$R_f = 0.43$  (PE:EtOAc = 5:1)

**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>]:399.2017, gefunden:399.2012 [M+H<sup>+</sup>]

**<sup>1</sup>H-NMR**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):9.92(s,1H,H-1),7.21(d,*J*=2.3Hz,2H,H-3,-7),6.99(t,*J*=2.3Hz,3H,H-5),5.26(s,4H,SEM-H),3.79-3.75(m,4H,SEM-H),0.99-0.95(m,4H,SEM-H),0.01(s,18H,SEM-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):191.72(C-1),158.91(C-4,-6),138.37(C-2),111.09(C-5)110.29(C-3,-7),92.92(SEM-C),66.53(SEM-C),18.01(SEM-C),-1.44(SEM-C)

**(1R,2R)-1-(3,5-Bis((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)phenyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (41)**



Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift dieser Arbeit durchgeführt, Abschnitt 11.1. Dabei wurde (1R,2R)-1-(3,5-Bis((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)phenyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (**41**) (50%, 50.32 mg, 0.11 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.43$  (PE:EtOAc = 7:1)

**ESI-MS**= Berechnet für  $[C_{23}H_{42}O_5Si_2Na]$ :477.2463, gefunden:477.2458  $[M+Na^+]$

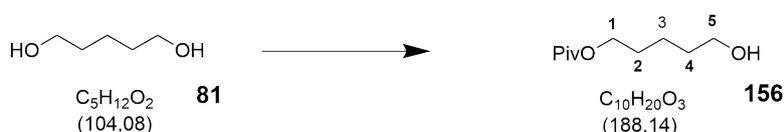
$[\alpha]_D^{20} = -18.87$  (DCM,  $c=1.4$ )

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.69-6.65(m, 3H, H-3, -5, -7), 5.81(ddd,  $J=17.3; 10.3; 8.2$ , 1H, H-10), 5.22-5.16(m, 2H, H-11), 5.20(d, 4H,  $J=2.4$ Hz, SEM-H), 4.30(d,  $J=7.6$ Hz, 1H, H-1), 3.78-3.74(s, 4H, SEM-H), 2.47(sxt,  $J=7.2$ Hz, 1H, H-8), 0.91(d,  $J=6.9$ , 3H, H-9)

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ): 158.33(C-4, -6), 140.51(C-2, -10), 116.70(C-11), 108.02(C-3, -7), 103.92(C-5), 92.93(SEM-C), 77.77(C-1), 66.20(SEM-C), 45.95(C-8), 18.00(SEM-C), 16.54(C-9), -1.43(SEM-C)

## 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

### 5-Hydroxypentylpivalat (**156**)<sup>[84]</sup>



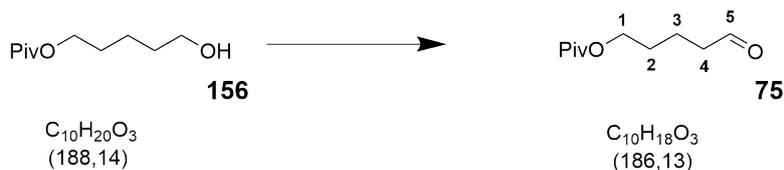
Zu einer Lsg. aus 1,5-Pentadiol (**81**) (10.00 g, 10.00 mL, 96.00 mmol, 1.00 Äq., DCM 50 mL) bei 0°C wurde Pyridin (5.78 g, 6.00 mL, 48.00 mmol, 0.50 Äq.) und Pivaloylchlorid (4.93 g, 5.00 mL, 62.4 mmol, 0.65 Äq.) hinzugegeben. Die Rkt.lsg. wurde 24 h gerührt und auf R.T. erwärmt. Die Rkt.lsg. wurde mit DCM (100 mL) verdünnt und mit einer 0.1 M HCL-Lsg. (*aq.*) (50 mL) gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (20 mL), ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Dabei wurde 5-Hydroxypentylpivalat (**156**) (85%, 7.69 g, 81.68 mmol) ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.25$  (PE:EtOAc = 3:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.07$ (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H-1), 3.66(t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H-5), 1.70-1.64(m, 2H, H-2), 1.62-1.58(m, 2H, H-3), 1.47-1.42(m, 2H, H-4), 1.19(s, 9H, Piv-H)

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 178.65$ (Piv-C), 64.21(C-1), 62.68(C-5), 38.71(C-2), 28.40(C-3), 27.16(Piv-C), 26.48(C-4), 22.17(Piv-C)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[84]</sup>

**5-Oxopentylpivalat (75)**

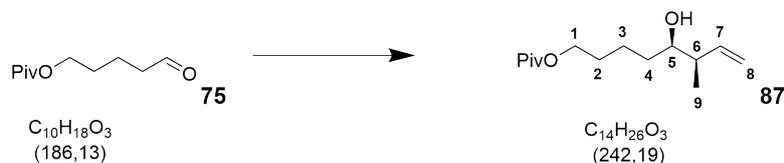
PCC (356.00 mg, 1.7 mmol, 1.60 Äq.) wurden in DCM (5 ml) suspendiert und 5-Hydroxypentylpivalat (**156**) (200.00 mg, 210.00  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol, 1.00 Äq.) wurde zu dieser Suspensions hinzugegeben. Nach 0.5 h wurde die Rkt.lsg. mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) verdünnt, über Florisil<sup>®</sup> filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 4:1). Dabei 5-Oxopentylpivalat (**75**) (80%, 159.00 mg, 0.86 mmol) als wurde ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.37$  (PE:EtOAc = 4:1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.79$ (t,  $J = 1.4\text{ Hz}$ , 1H, H-5), 4.09(t,  $J = 5.6\text{ Hz}$ , 2H, H-1), 2.51-2.48(m, 2H, H-4), 1.77-1.67(m, 4H, H-2,-3), 1.20(s, 9H, Piv-C)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.92$ (C-8), 178.60(Piv-C), 63.77(C-4), 43.31(C-7), 28.26(C-5), 28.06(C-6), 27.16(Piv-C), 18.53(Piv-C)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. <sup>[84]</sup>

**(5R,6R)-5-Hydroxy-6-methyloct-7-en-pivalat (87)**

Zu einer Lsg. aus 5-Oxopentylpivalat (**75**) (139.00 mg, 0.75 mmol, 1.00 Äq., Toluol 1 mL) wurde (S)-TRIP (**32**) (112.39 mg, 0.15 mmol, 0.20 Äq., Toluol 1 mL)- Lsg. hinzugegeben. Bei  $-30^\circ\text{C}$  wurde die (Z)-Crotylborsäurepinakolester (**82**) (164.00 mg, 0.90 mmol, 1.20 Äq., Toluol 1 mL)- Lsg. tropfenweise hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 24 h bei  $-30^\circ\text{C}$  und wurde mit 1 M HCl-Lsg. (5 mL) gequenchet. Die Rkt.lsg. wurde auf RT erwärmt, die Phasen wurden getrennt. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (20 mL), ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 6:1). Dabei wurde (5R,6R)-5-Hydroxy-6-methyloct-7-en-pivalat (**87**) (80%, 159.00 mg, 0.86 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

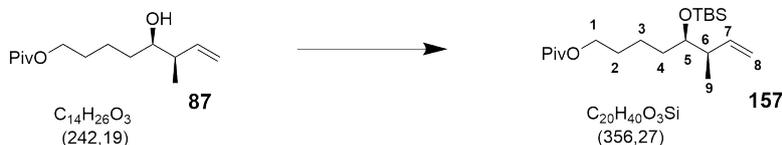
$R_f = 0.08$  (PE:EtOAc = 6:1)

ESI-MS= Berechnet für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3]$ :243.1954 , gefunden:243.1949  $[\text{M}+\text{H}^+]$

$[\alpha]_D^{20} = +10.35$  (DCM,  $c=1.4$ )

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 5.79$  (ddd,  $J=17.6, 10.0, 7.5\text{Hz}$ , 1H, H-7), 5.11-5.10 (m, 1H, H-8), 5.08 (d,  $J=0.9$ , 1H, H-8a), 4.09 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H, H-1), 3.49 (ddd,  $J=8.5, 5.0, 3.4$ , 1H, H-5), 2.28 (sxt.,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H, H-6), 1.70-1.64 (m, 2H, H-2), 1.62-1.58 (m, 2H, H-3), 1.47-1.42 (m, 2H, H-4), 1.20 (s, 9H, Piv-H), 1.03 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 178.65$ (Piv-C), 140.84(C-7), 115.14(C-8), 74.50(C-5), 64.28(C-1), 43.52(C-6), 33.53(C-4), 28.67(C-3), 27.19(Piv-C,2), 22.51(Piv-C), 14.08(C-9).

**(5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-en-pivalat (157)**

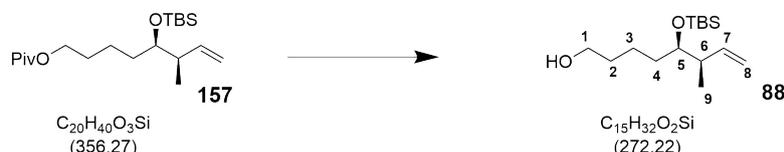
Zu einer Lsg. aus (5R,6R)-5-Hydroxy-6-methyloct-7-en-pivalat (**87**) (70.00 mg, 0.28 mmol, 1.00 Äq., DCM 2 mL) bei 0°C wurden 2,6-Lutidin (105.10 mg, 91  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol, 1.40 Äq.) und TBS-OTf (63.01 mg, 0.58 mmol, 2.10 Äq.) hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 1 h bei 0°C und wurde mit H<sub>2</sub>O gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit einer 1 M HCl-Lsg. (20 mL), ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (20 mL), ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 95:5). Dabei wurde (5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-en-pivalat (**157**) (73%, 70.00 mg, 0.20 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.50$  (PE)

**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub>Si]:357.2819, gefunden:357.2815 [M+H<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20} = +13.27$  (DCM, c=1.2)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.84\text{--}5.81$  (m, 1H, H-7), 5.01 (dd,  $J = 4.1, 1.1$  Hz, 1H, H-8), 4.98 (d,  $J = 1.1$ , 1H, H-8a), 4.05 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H-1), 3.53 (q.,  $J = 5.2$ , 1H, H-5), 2.34 (sxt.,  $J = 6.6$  Hz, 1H, H-6), 1.64–1.57 (m, 2H, H-2), 1.47–1.45 (m, 1H, H-3), 1.44–1.40 (m, 2H, H-4), 1.37–1.30 (m, 1H, H-3a), 1.20 (s, 9H, Piv-H), 1.03 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-9), 0.89 (s, 9H, TBS-H), 0.05 (s, 6H, TBS-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 178.63$  (Piv-C), 141.26 (C-7), 113.88 (C-8), 74.79 (C-5), 64.42 (C-1), 42.77 (C-6), 33.36 (C-4), 28.94 (Piv-C), 28.67 (C-3), 27.19 (Piv-C), 25.91 (TBS-C), 21.68 (C-2), 15.15 (C-9), 1.00 (TBS-C), -4.39 (TBS-C).

**(5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-en-ol****(88)**

Zu einer Lsg. aus (5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-en-pivalat (**157**) (70.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 Äq., DCM 5 mL) wurde DIBAL-H (1 M-Lsg., 0.44 mL, 0.44 mmol 2.20 Äq., DCM) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 1 h und wurde in eine Lsg. (20 ml, DCM, 0.5 M HCl, 1:1 v:v) bei  $0^{\circ}\text{C}$  hinzugegeben, nach 0.5 h wurden die Phasen getrennt. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (20 mL), ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Dabei wurde (5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-en-ol (**88**) (96%, 52.00 mg, 0.19 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.22$  (PE:EtOAc = 10:1)

ESI-MS= Berechnet für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}]$ :295.2063, gefunden:295.2057  $[\text{M}+\text{Na}^+]$

$[\alpha]_D^{20} = +12.07$  (DCM,  $c=1.5$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.85$  (dd,  $J=17.3, 10.4, 7.1$  Hz, 1H, H-7), 5.01

(dt,  $J=8.7, 1.7$  Hz, 1H, H-8), 4.99 (s, 1H, H-8a), 3.64 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H, H-1), 3.54

(q.,  $J=5.3$ , 1H, H-5), 2.31 (quin.,  $J=5.3$  Hz, 1H, H-6), 1.57-1.54 (m, 2H, H-2), 1.44-1.41

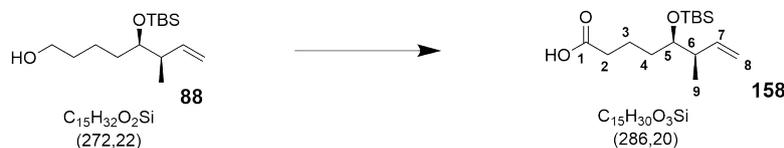
(m, 1H, H-3), 1.35-1.33 (m, 2H, H-4), 1.37-1.30 (m, 1H, H-3a), 0.97 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H, H-9), 0.95

(s, 9H, TBS-H), 0.05 (s, 6H, TBS-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141.44$  (C-7), 113.82 (C-8), 74.77 (C-5), 62.96 (C-1),

42.66 (C-6), 33.44 (C-4), 25.92 (TBS-C), 21.26 (C-2), 18.15 (C-3), 14.99 (C-9), 1.00 (TBS-C),

-4.39 (TBS-C), -4.40 (TBS-C).

**(5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-en-carbonsäure (158)**

Zu einer Lsg. aus (5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-enol (**88**) (50.00 mg, 0.18 mmol, 1.00 Äq. MeCN 2 mL) wurde Phosphat-Puffer-Lsg. (pH = 7) (1 mL), TEMPO (2.80 mg, 0.02 mmol, 0.10 Äq.) bei 35°C hinzugegeben. NaClO<sub>2</sub>-Lsg. (aq.) (32.50 mg, 0.20 mL, 0.36 mmol, 2.00 Äq., 0.5 mL), NaOCl-Lsg. (aq.) (2.00 µL, 0.20 mL, 3.6 µmol, 0.02 Äg., 0.5 mL) wurden parallel zu der Rkt.lsg. hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 24 h und wurde mit 2 M NaOH-Lsg.(aq.) (1 mL gequench und mit einer Na<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-Lsg.(aq.) (60.00 mg, 1 mL) versetzt. Die Mischung rührte 0.25 h Min. und wurde mit 0.5 M HCl-Lsg.(aq.) auf pH=3 angesäuert und mit DCM (2 mL) versetzt. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Dabei wurde (5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-en-carbonsäure (**158**) (96%, 50.00 mg, 0.17 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.21$  (PE:EtOAc = 10:1)

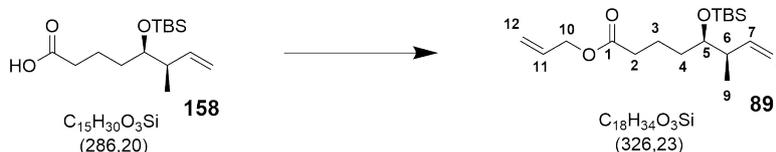
**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>SiNa]:309.1856, gefunden:309.1851 [M+Na<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20} = +9.67$  (DCM, c=1.0)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.88-5.81(m, 1H, H-7), 5.04-5.01(m, 1H, H-8), 5.00(d, J=1.2, 1H, H-8a), 3.54(q, J=5.3, 1H, H-5), 2.36-2.33(m, 2H, H-2), 2.32-2.30(m, 1H, H-6), 1.76-1.70(m, 1H, H-3), 1.66-1.60(m, 1H, H-3a), 1.47-1.43(m, 2H, H-4), 0.98(d, J=6.7 Hz, 3H, H-9), 0.90(s, 9H, TBS-H), 0.05(s, 6H, TBS-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 178.81(C-1), 141.08(C-7), 114.08(C-8), 75.45(C-5), 42.69(C-6), 34.02(C-2), 33.01(C-4), 25.91(TBS-C), 20.41(C-3), 18.12(TBS-C), 15.12(C-9), -4.37(TBS-C), -4.40(TBS-C).

**(5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-en-carbonsäureallylester (89)**



Zu einer Lsg. aus (5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-en-carbonsäure (**158**) (50.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 Äq., DCM 4 mL) wurde, Allylalkohol (40.6 mg, 50  $\mu$ l, 0.7 mmol, 4.00 Äg.), EDC (45.00 mg, 0.24 mmol, 1.4 Äq.) und DMAP (2.00 mg, 0.02 mmol, 0.10 Äq.) hinzugegeben. Die Rkt.Lsg. rührte 0.5 h wurde und mit dest. H<sub>2</sub>O gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 95:5). Dabei wurde (5R,6R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-7-en-carbonsäureallylester (**89**) (53%, 29.34 mg, 0.09 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.40$  (PE:EtOAc = 95:5)

**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>Si]:327.2350, gefunden:327.2344 [M+H<sup>+</sup>]

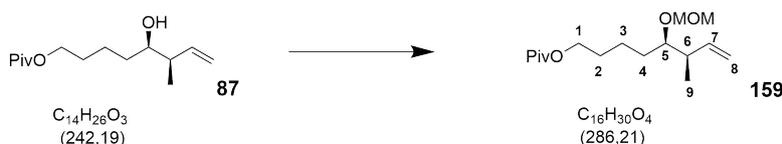
$[\alpha]_D^{20} = +11.90$  (DCM, c=1.1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.96-5.90$ (m, 1H, H-11), 5.88-5.81(m, 1H, H-7), 5.32 (dq,  $J=17.2, 1.5$ Hz, 1H, H-12), 5.24(dq,  $J=17.2, 1.5$ Hz, 1H, H-12a), 5.02(dt,  $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H, H-8), 4.99(d,  $J=1.2$ , 1H, H-8a), 4.58(dt,  $J=5.6, 1.4$ Hz, 1H, H-10), 3.54(q.,  $J=5.3$ , 1H, H-5), 2.35-2.30(m, 1H, H-2,-6), 1.76-1.69(m, 1H, H-3), 1.65-1.67(m, 1H, H-3a), 1.47-1.41(m, 2H, H-4), 0.97(d,  $J=6.9$ Hz, 3H, H-9), 0.90(s, 9H, H-TBS), 0.05(s, 6H, H-TBS)

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>:δ=173.24(C-1),141.17(C-11),132.30(C-7),118.07(C-12), 114.01(C-8),75.51(C-5),64.93(C-10),42.65(C-2),34.44(C-6),33.12(C-3),25.92(TBS-C), 20.77(C-4),18.13(TBS-C),15.01(C-9),-4.39(TBS-C),-4.40(TBS-C).

### (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-en-1-yl pivalat (**159**)



Zu einer Lsg. aus (5R,6R)-5-Hydroxy-6-methyloct-7-en-pivalat (**87**) (75.00 mg, 0.31 mmol, 1.00 Äq., Toluol 2 mL) wurden MoM-Cl (60.38 mg, 0.60  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol, 2.45 Äq.) und DIPEA (53.36 mg, 0.70  $\mu\text{L}$ , 0.42 mmol, 1.25 Äq.) bei 0°C hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 20 h bei RT und wurde mit einer ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (2 mL) gequench, die Lsg. wurde in EtOAc (5 mL) aufgenommen. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit einer 0.5 M HCL-Lsg.<sub>(aq.)</sub> (15 mL) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 5:1). Dabei wurde (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-en-1-yl pivalat (**159**) (29%, 26.00 mg, 0.09 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.15$  (PE:EtOAc = 10:1)

ESI-MS= Berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Na]:309.2036, gefunden: 309.2030 [M+Na<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20} = +14.45$ (DCM, c=1.6)

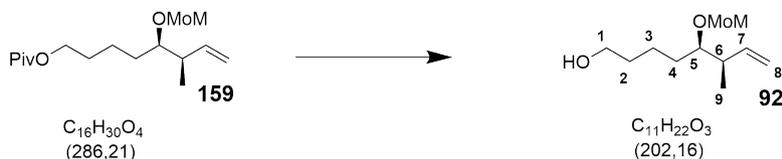
<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ= 5.87-5.80(m,1H,H-7),5.05(dt,J=6.7,1.7,1H,H-8),5.02 (d,J=1.2,1H,H-8a),4.69-4.64(m,2H,MOM-H),4.09(t,J=6.6Hz,2H,H-1),3.43 (dt,J=7.3,4.6,1H,H-5),3.39(s,3H,MOM-H),2.48-2.41(m,1H,H-6),1.66-1.60(m,2H,H-2), 1.54-1.47(m,2H,H-3),1.49-1.47(m,1H,H-4),1.39-1.36(m,1H,H-4),1.19(s,9H,Piv-C), 1.02(d,J=7.0Hz,3H,H-9)

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>:δ= 178.57(Piv-C),140.52(C-7),114.54(C-8),96.07(MOM-C),

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

81.33(MOM-C),64.28(C-1,5),55.71(C-4),40.87(C-6),30.81(C-3),28.67(C-2),27.17(Piv-C),  
21.92(Piv-C),15.31(C-9)

#### (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-en-ol (**92**)



Zu einer Lsg. aus (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-en-pivalat (**159**) (10.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 Äq., DCM 1.5 mL) wurde DIBAL-H (1 M-Lsg, 80.00  $\mu\text{L}$ , 0.08 mmol 2.20 Äq., DCM) bei  $-78^\circ\text{C}$  hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 1 h und wurde in eine Lsg. ( 2 mL, DCM, 0.5 M HCl(aq.), 1:1 v:v) bei  $0^\circ\text{C}$  hinzugegeben. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (20 mL), ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 4:1). Dabei wurde (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-en-ol (**92**) (45%, 3.20 mg, 15.82  $\mu\text{mol}$ ) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.06$  (PE:EtOAc = 4:1)

**ESI-MS**= Berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3]$ :203.1641, gefunden: 203.1634  $[\text{M}+\text{H}^+]$

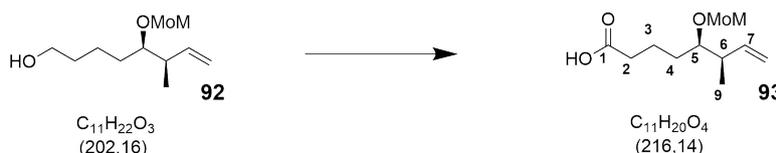
$[\alpha]_D^{20} = +12.19$  (DCM,  $c=1.2$ )

**$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 5.88\text{-}5.81(\text{m}, 1\text{H}, \text{H-7}), 5.07\text{-}5.05(\text{m}, 1\text{H}, \text{H-8}), 5.03$   
(d,  $J=1.2, 1\text{H}, \text{H-8a}), 4.70\text{-}4.65(\text{m}, 2\text{H}, \text{MOM-H}), 3.66\text{-}3.63(\text{m}, 2\text{H}, \text{H-1}), 3.45\text{-}3.42(\text{m}, 1\text{H}, \text{H-5}),$   
 $3.40\text{-}3.39(\text{m}, 3\text{H}, \text{MOM-H}), 2.48\text{-}2.42(\text{m}, 1\text{H}, \text{H-6}), 1.61\text{-}1.56(\text{m}, 2\text{H}, \text{H-2}), 1.54\text{-}1.38$   
(m, 2H, H-3,-4), 1.02(dd,  $J=6.9, 1.1\text{Hz}, 3\text{H}, \text{H-9}$ )

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ : $\delta$ =140.32(C-7),114.50(C-8),96.18(C-MOM),81.33(C-5),  
62.78(C-1),55.72(C-MOM),40.92(C-6),32.77(C-2),30.88(C-3),21.61(C-4),15.27(C-9)

### (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-en-carbonsäure (**93**)



Zu einer Lsg. aus (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-enol (**92**) (62.00 mg, 0.30 mmol, 1.00 Äq., MeCN 2 mL) wurden Phosphat-Puffer-Lsg. (pH = 7) (2.5 mL) und TEMPO (4.68 mg, 0.03 mmol, 0.10 Äq.) bei 35°C hinzugegeben.  $\text{NaClO}_2$ -Lsg. (aq.) (55.16 mg, 0.75 mL, 0.61 mmol, 2.00 Äq., 0.5 mL),  $\text{NaOCl}$ -Lsg. (aq.) (5.00  $\mu\text{L}$ , 0.40 mL, 6.0  $\mu\text{mol}$ , 0.02 Äg., 0.5 mL) wurden parallel zu der Rkt.lsg. hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 24 h und wurde mit 2 M  $\text{NaOH}$ -Lsg.(aq.) (3 mL) gequench und mit einer  $\text{Na}_2\text{SO}_2$ -Lsg.(aq.) ( 2 mL, 300.00 mg) versetzt. Nach 15 Min. wurde die Lsg. mit 0.5 M  $\text{HCl}$ -Lsg.(aq.) auf pH = 3 angesäuert und mit DCM (2 mL) versetzt. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Dabei wurde (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-en-carbonsäure (**93**) (80%, 34.83 mg, 13.60 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.12 (PE:EtOAc = 3:2)

**ESI-MS**= Berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}]$ :239.1253, gefunden:239.1248  $[\text{M}+\text{Na}^+]$

$[\alpha]_D^{20}$  = + 8.29 (DCM ,c=1.1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$  = 5.83(ddd, $J$ =17.0,10.0,7.2Hz,1H,H-7),

5.06(d, $J$ =8.0,1.6Hz,1H,H-8),5.04(d, $J$ =1.1,1H,H-8a),4.68(d, $J$ =1.4Hz,2H,MOM-H),3.44

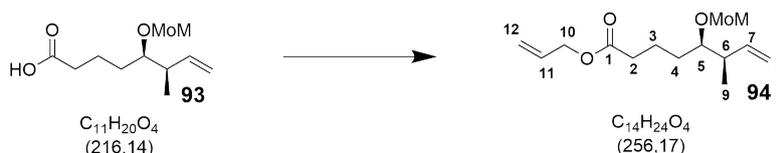
(dt, $J$ =7.6,4.7Hz,1H,H-5),3.40(s,3H,MOM-H),2.48-2.44(m,1H,H-6),2.39-2.36(m,2H,H-2),

1.81-1.77(m,1H,H-4),1.69-1.65(m,1H,H-4a),1.56-1.49(m,2H,H-2)1.03(d, $J$ =6.9,3H,H-9)

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ : $\delta$ =178.86(C-1),140.32(C-7),114.50(C-8),96.13(MOM-C),  
81.58(C-5),55.72(MOM-C),40.92(C-6),33.85(C-2),30.48(C-3),20.61(C-4),15.35(C-9)

### (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-en-carbonsäureallylester (**94**)



Zu einer Lsg. aus (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-en-carbonsäure (**93**) (70.00 mg, 0.32 mmol, 1.00 Äq., DCM 4 mL) wurde Allylalkohol (93.0 mg, 110.00  $\mu\text{L}$ , 1.61 mmol, 5.00 Äg.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (35.42 mg, 48.00  $\mu\text{L}$ , 0.35 mmol, 1.10 Äg.), EDC (45.00 mg, 0.24 mmol, 1.4 Äq.) und DMAP (2.00 mg, 0.02 mmol, 0.10 Äq.) hinzugegeben. Die Rkt.lsg. wurde nach 0.5 h mit 5 % Citronensäure-Lsg. (*aq.*) (2 mL) gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 5:1). Dabei wurde (5R,6R)-5-((methoxymethoxy)oxy)-6-methyloct-7-en-carbonsäureallylester (**94**) (80%, 65.57 mg, 0.26 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.50 (PE:EtOAc = 5:1)

**ESI-MS**= Berechnet für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4]$ :257.1747, gefunden:257.1741  $[\text{M}+\text{H}^+]$

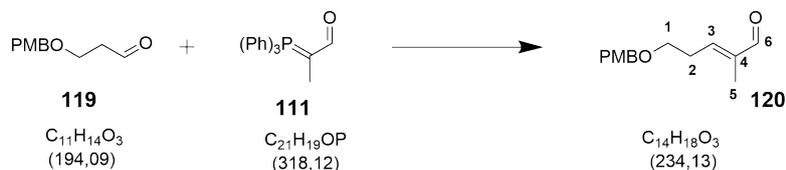
$[\alpha]_D^{20}$  = + 10.34 (DCM,  $c=1.1$ )

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 5.92(ddt,  $J=17.2,10.4,5.7\text{Hz}$ ,1H,H-11),5.83  
(ddd,  $J=17.0,10.0,7.2\text{Hz}$ ,1H,H-7),5.31-5.29(m,1H,H-12),5.23(dq  $J=10.4,1.3\text{Hz}$ ,1H,H-12a)  
5.07-5.05(m,1H,H-8),5.04-5.02(m,1H,H-8a),4.67(q,  $J=12.7,7.0\text{Hz}$ ,2H,MOM-H),4.58  
(dt,  $J=5.8,1.4\text{Hz}$ ,1H,H-10)3.45-3.42(m,1H,H-5),3.39(s,3H,MOM-H),2.49-2.42(m,1H,H-6),  
2.35(t,  $J=7.6\text{Hz}$ ,2H,H-2),1.83-1.64(m,1H,H-4),1.57-1.45(m,1H,H-3),1.02(d,  $J=6.9,3\text{Hz}$ ,H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ : $\delta$ =178.15(C-1),140.32(C-7),132.23(C-13),117.48(C-14),

14. *Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns*

114.50(C-8),95.95(MOM-C),80.90(C-5),65.26(C-10),55.72(MOM-C),41.07(C-6),33.73(C-2),30.16(C-3),21.01(C-4),15.11(C-9)

**(E)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpent-2-enal (120)** [85]

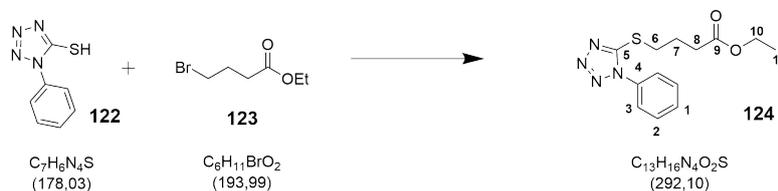
Zu einer Suspension aus 2-(Triphenylphosphoranylidene)propionaldehyd (**119**) (1.59 mg, 0.5 mmol, 1.00 Äq., Toluol 10 mL) wurde eine 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propanal-Lsg. (971.51 mg, 0.5 mmol, 1.00 Äq., Toluol 5 mL) hinzugeben. Die Rkt.lsg. rührte 24 h bei 80 °C und wurde auf R.T. abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in eine PE/Toluol-Lsg. (v:v; 1:1) suspensiert und über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 7:2). Dabei wurde (E)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpent-2-enal (**120**) (56%, 645.00 mg, 2.68 mmol) als ein farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.22$  (PE:EtOAc = 7:2)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.42$ (s, 1H, H-6), 7.27(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, PMB-H), 6.90(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, PMB-H), 6.57-6.54(m, 1H, H-3), 4.48(s, 2H, PMB-H), 3.82(s, 3H, PMB-H), 3.61(t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-1), 2.69-2.64(m, 2H, H-2), 1.76(s, 3H, H-5)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [85]

## 4-((1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)butansäureethylester

**(124)**<sup>[86]</sup>

Zu einer Suspension  $K_2CO_3$  (11.4 g, 83.0 mmol, 1.20 Äq.) wurde in Aceton (120 mL) wurde 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (**122**) (14.8 g, 83.0 mmol, 1.20 Äq.) und 4-Brombutansäureethylester (**123**) (13.5 g, 10.0 mL, 69.2 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 20 h und wurde über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in eine DCM/ $H_2O$ -Mischung (v:v; 1:1) gegeben. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Dabei wurde 4-((1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)butansäureethylester (**124**) (92%, 18.58 g, 63.6 mmol) ein farbloser Feststoff erhalten.

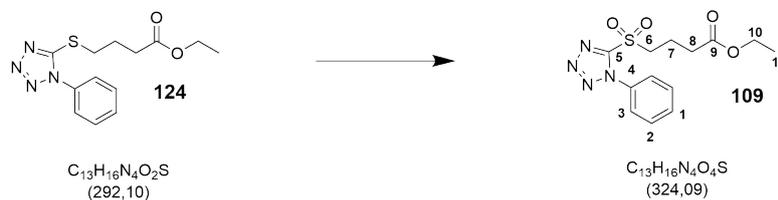
$R_f = 0.20$  (PE:EtOAc = 5:1)

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.59-7.55$  (m, 5H, PT-H), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-10), 3.46 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-6), 2.49 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-8), 2.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-7), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-11)

$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.44$  (C-9), 154.01 (PT-C), 133.61 (PT-C), 130.13 (PT-C), 123.81 (PT-C), 60.60 (C-10), 32.66 (C-6), 32.44 (C-8), 24.46 (C-7), 14.17 (C-11)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[86]</sup>

## 4-((1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)butansäureethylester (109)<sup>[86]</sup>



Zu einer Lsg. aus 4-((1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)butansäureethylester (**124**) (19.25 g, 65.80 mmol, 1.0 Äq., EtOH 100 mL) wurde eine  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Lsg. (16.25g, 13.16mmol, 0.20 Äq. in 30 %iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lsg. 121.00 mL, 44.78 g, 1.31 mol, 20.00 Äq.) hinzugegeben bei 0°C. Die Rkt.lsg. wurde über Nacht auf R.T. erwärmt und mit ges. NaCl-Lsg. gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Dabei wurde 4-((1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)butansäureethylester (**109**) (95%, 20.25 g, 62.5 mmol) als ein farbloser Feststoff erhalten.

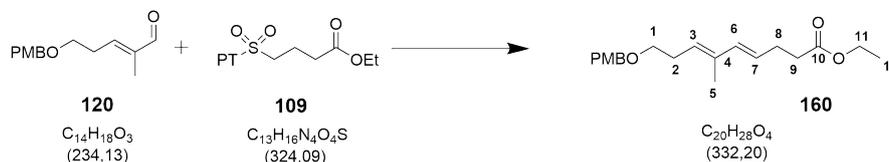
$R_f = 0.68$  (PE:EtOAc = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.70$  (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 2H, PT-H),  $7.65$ – $7.61$  (m, 3H, H-PT),  $4.16$  (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-10),  $3.88$ – $3.85$  (m, 2H, H-6),  $2.57$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-8),  $2.30$  (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-7),  $1.28$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.64$  (C-9),  $153.30$  (PT-C),  $132.96$  (PT-C),  $131.49$  (PT-C),  $129.72$  (PT-C),  $125.06$  (PT-C),  $60.91$  (C-10),  $55.01$  (C-6),  $32.01$  (C-8),  $17.84$  (C-7),  $14.15$  (C-11)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[86]</sup>

**(4E,6E)-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methylnona-4,6  
-diensäureethylester (160)**



Zu einer Lsg. aus 4-((1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)butansäureethylester (**109**) (4.81 g, 14.80 mmol, 1.20 Äq. THF 110 mL) wurde eine (E)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpent-2-enal-Lsg. (**120**) (2.89 g, 12.40 mmol, 1.00 Äq., THF 20 mL) hinzugegeben und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Eine NaHMDS-Lsg. (2 M, 2.78 g, 7.50 mL, 14.80 mmol, 1.20 Äq., THF) wurde hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 1.5 h bei  $-78^\circ\text{C}$  und 0.5 h bei  $-55^\circ\text{C}$  und 0.5 h bei  $0^\circ\text{C}$ . Die Rkt.lsg. wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  gequenchet. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg., ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 8:1). Dabei wurde (4E,6E)-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methylnona-4,6-diensäureethylester (**160**) (60%, 2.46 g, 7.40 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

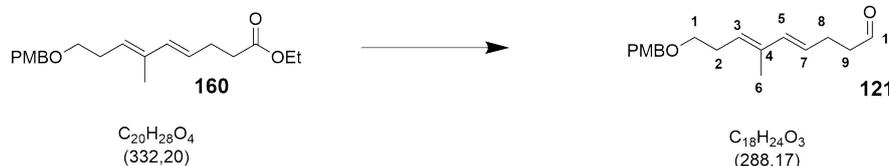
$R_f = 0.42$  (PE:EtOAc = 6:1)

ESI-MS = Berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4]$ : 333.2060, gefunden: 333.2055  $[\text{M}+\text{H}^+]$

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, PMB-H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, PMB-H), 6.11 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, H-6), 5.59-5.54 (m, 1H, H-7), 5.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-3), 4.46 (s, 2H, PMB-H), 4.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-11), 3.81 (s, 3H, PMB-H), 3.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-1), 2.45-2.40 (m, 6H, H-2, 8, 9), 1.73 (s, 3H, H-5), 1.26 (s, 3H, H-12)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.11$  (C-10), 159.12 (PMB-C), 135.46 (C-4), 134.40 (C-6), 130.51 (PMB-C), 129.83 (C-7), 129.43 (PMB-C), 128.78 (C-3), 113.65 (PMB-C), 72.86 (PMB-C), 69.23 (C-1), 60.00 (C-11), 55.53 (PMB-C), 34.02 (C-9), 28.86 (C-2, 9), 28.11 (C-2, 9), 14.18 (C-5), 12.22 (C-12)

**(4E,6E)-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methylnona-4,6-dienal**  
**(121)**



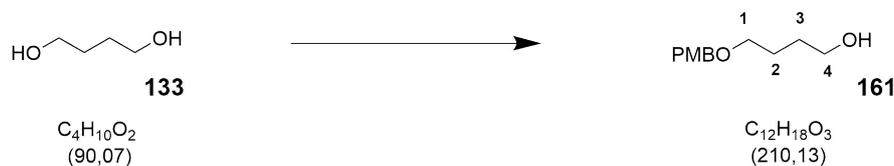
Zu einer Lsg. aus (4E,6E)-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methylnona-4,6-diensäureethylester (**160**) (250.00 mg, 0.75 mmol, 1.00 Äq., DCM 3 mL) wurde eine DIBAL-H-Lsg. (1 M, 0.82 mL, 0.82 mmol 1.10 Äq., Hexan) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 0.5 h und wurde mit MeOH gequenchet, ges. Na/K-Tatrat-Lsg. wurde hinzugeben und auf die Lsg. wurde auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Die Lsg. wurde nach 0.5 h auf RT erwärmt. Die wss. Phase wurde mit Et<sub>2</sub>OAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 5:1). Dabei wurde (4E,6E)-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methylnona-4,6-dienal (**121**) (74%, 161.00 mg, 0.55 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.20$  (PE:EtOAc = 10:1)

**ESI-MS** = Berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>]: 289.1798, gefunden: 289.1794 [M+H<sup>+</sup>]

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.79$  (s, 1H, H-10),  $7.27$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-PMB),  $6.90$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, PMB-H),  $6.11$  (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-6),  $5.56$  (dt,  $J = 15.4, 6.8$  Hz, 1H, H-7),  $5.42$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-3),  $4.46$  (s, 2H, PMB-H),  $3.81$  (s, 3H, PMB-H),  $3.47$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-1),  $2.55$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-9),  $2.44$  (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H, H-2,9),  $1.73$  (s, 3H, H-6)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 202.14$  (C-10),  $159.12$  (PMB-C),  $135.86$  (C-4),  $134.82$  (C-6),  $130.51$  (PMB-C),  $129.24$  (PMB-C),  $127.20$  (C-3),  $125.07$  (C-7),  $113.76$  (PMB-C),  $72.55$  (PMB-C),  $69.38$  (C-1),  $55.25$  (PMB-C),  $43.52$  (C-9),  $28.11$  (C-2,9),  $25.33$  (C-2,9),  $12.05$  (C-6)

4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanol (**161**)<sup>[87]</sup>

HCl<sub>aq.</sub> (37 %-ig, 43.00 mL, 18.61 g, 0.55 mol, 5.50 Äq.) und PMB-OH (12.40 mL, 13.81 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) wurden im Scheidetrichter vermischt. Die Rkt.lsg. wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert, über CaCl<sub>2</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (PMB-Cl) (14.62 g) wurde als rötliches Öl erhalten und im nächsten Syntheseschritt ohne Aufarbeitung eingesetzt.

Zu einer Suspension aus NaH (2.64 g, 0.11 mol, 1.10 Äq.) wurde in THF (100 mL) suspendiert, 1,4-Butandiol (**133**) (8.84 mL, 9.01 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.), TBAI (4.06 g, 0.01 mol, 0.11 Äq.) und die PMB-Cl (Lsg., THF, 40 mL) wurden nacheinander hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 20 h bei 60°C und wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequenchet. Die Lsg. wurde in EtOAc / H<sub>2</sub>O - Mischung (1:1; v:v) aufgenommen. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc=1:1). Dabei wurde 4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanol (**161**) (92%, 19.32 g, 920.00 mmol) als ein gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.20$  (PE:EtOAc = 1:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.28-7.26$ (m, 2H, PMB-H),  $6.91-6.88$ (m, 2H, PMB-H),  $4.47$ (s, 2H, PMB-H),  $3.82$ (s, 3H, PMB-H),  $3.65$ (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-4),  $3.51$ (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, H-1),  $1.74-1.66$ (m, 4H, H-2,3)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[87]</sup>

4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanal (**129**)<sup>[88]</sup>

Zu einer Lsg. aus Oxalylchlorid (0.55 mL, 812.35 mg, 6.40 mmol, 1.60 Äq., DCM 18 mL) wurde eine DMSO-Lsg. (0.85 mL, 937.56 mg, 12.00 mmol, 3.00 Äq., DCM 2 mL) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  hinzugegeben. Nach 1 h wurde 4-((4-methoxybenzyl)oxy)butan-1-ol-Lsg. (**161**) (832.44 mg, 4.00 mmol, 1.00 Äq., DCM 2 mL) zu der Rkt.lsg. hinzugegeben. Nach 1 h wurde  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.70 mL, 2.02 g, 20.00 mmol, 5.00 Äq.) zu der Rkt.lsg. hinzugegeben. Nach 1 h wurde die Rkt.lsg. auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 4:1). Dabei wurde 4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanal (**129**) (95%, 790.81 mg, 3.80 mmol) als ein gelbes Öl erhalten.

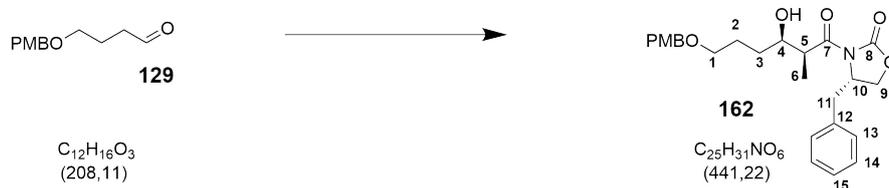
$R_f = 0.17$  (PE:EtOAc = 1:2)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.78$  (t,  $J = 1.6\text{ Hz}$ , 1H, H-4), 7.26-7.23 (m, 2H, PMB-H), 6.90-6.87 (m, 2H, PMB-H), 4.43 (s, 2H, PMB-H), 3.81 (s, 3H, PMB-H), 3.49 (t,  $J = 6.1\text{ Hz}$ , 2H, H-4), 2.54 (td,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H, H-3), 1.49 (tt,  $J = 7.1, 6.1\text{ Hz}$ , 2H, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 202.03$  (C-4), 159.30 (PMB-C), 130.64 (PMB-C), 129.46 (PMB-C), 113.76 (PMB-C), 72.12 (PMB-C), 68.68 (C-4), 55.69 (PMB-C), 40.79 (C-3), 22.07 (C-2).

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[88]</sup>

**(S)-4-benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-one (162)**<sup>[89]</sup>



Zu einer Lsg. aus (S)-4-benzyl-3-propionyloxazolidin-2-one (**116**) (600 mg, 2.68 mmol, 1.10 Äq., DCM 5 mL) wurde (*n*-Bu)<sub>2</sub>B-OTf<sup>1</sup> (0.75 mL, 869.44 mg, 3.17 mmol, 1.30 Äq.) und Et<sub>3</sub>N (0.43 mL, 320.77 mg, 3.17 mmol, 1.30 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben. Die Rkt.lsg. wurde auf -78 °C abgekühlt und 4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanal-Lsg. (**129**) (508 mg, 2.44 mmol, 1.00 Äq, DCM 2 mL) wurde hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 3 h und wurde auf 0 °C erwärmt und mit Na/K-Phosphatpuffer (pH = 7) (2.5 mL) gequenchet. Die Mischung wurde mit einer MeOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lsg. (5 ml, 1:1; v:v) versetzt und nach 0.5 h wurde die Mischung mit DCM (10 mL) versetzt. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 5:1). Dabei wurde (S)-4-benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-one (**162**) (90%, 968.91 mg, 2.19 mmol) als ein gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.26$  (PE:EtOAc = 5:1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36-7.34$  (m, 2H, H-13),  $7.31-7.29$  (m, 1H, H-15),  $7.26-7.23$  (m, 2H, PMB-H),  $7.22-7.21$  (m, 2H, H-14),  $6.89-6.87$  (m, 2H, PMB-H),  $4.69$  (ddt,  $J = 9.5, 7.4, 3.2$  Hz, 1H, H-10),  $4.45$  (s, 2H, PMB-H),  $4.23-4.17$  (m, 2H, H-11),  $3.95$  (ddd,  $J = 7.2, 5.8, 3.2$ , 1H, H-4),  $3.81$  (s, 3H, PMB-H),  $3.78$  (dd,  $J = 7.0, 3.2$  Hz, 1H, H-5),  $3.49$  (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-1),  $3.27$  (dd,  $J = 13.4, 3.2$  Hz, 1H, H-9),  $2.79$  (dd,  $J = 13.4, 9.5$  Hz, 1H, H-9),  $1.84-1.66$  (m, 2H, H-2),  $1.62-1.57$  (m, 2H, H-3)

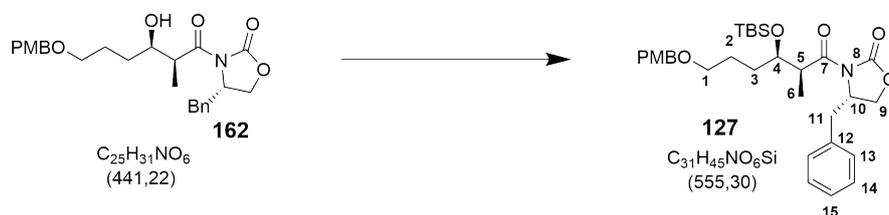
<sup>1</sup>frisch destilliert

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 176.86 (C-8), 158.90 (PMB-C), 152.79 (C-7), 135.08 (PMB-C), 129.41 (PMB-C), 129.41 (C-13), 129.29 (C-14), 128.55 (C-15), 113.95 (PMB-C), 72.30 (PMB-C), 71.19 (C-4), 69.69 (C-1), 66.15 (C-11), 55.97 (PMB-C), 55.97 (C-10), 42.31 (C-5), 37.78 (C-9), 31.14 (C-3), 26.41 (C-2)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. <sup>[89]</sup>

### (S)-4-benzyl-3-((2S,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-one (127) <sup>[90]</sup>



Zu einer Lsg. aus (S)-4-benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-one (**162**) (1.00 g, 2.26 mmol, 1.00 Äq., DCM 15 mL) wurde 2,6-Lutidin (0.55 mL, 510.00 mg, 4.76 mmol, 2.10 Äq.) und TBS-OTf (0.57 mL, 658.00 mg, 2.49 mmol, 1.10 Äq.) 0 °C hinzugegeben. Die Rkt.Lsg. rührte 1 h und wurde  $\text{H}_2\text{O}$  gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit HCl-Lsg. (0.5 M), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Dabei wurde (S)-4-benzyl-3-((2S,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-one (**127**) (96%, 1.20 g, 2.16 mmol) als ein violettes Öl erhalten.

$R_f$  = 0.31 (PE:EtOAc = 3:2)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.36-7.33 (m, 2H, H-13), 7.31-7.28 (m, 1H, H-15), 7.27-7.24 (m, 2H, H-PMB), 7.22-7.21 (m, 2H, H-14), 6.88-6.85 (m, 2H, H-PMB), 4.56 (dddd,  $J$  = 9.6, 7.4, 3.2, 2.1 Hz, 1H, H-10), 4.42 (s, 2H, H-PMB), 4.14-4.11 (m, 2H, H-11), 4.07 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-10), 4.05-4.02 (m, 1H, H-4), 3.91-3.85 (m, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, H-PMB), 3.47-3.41 (m, 2H, H-1),

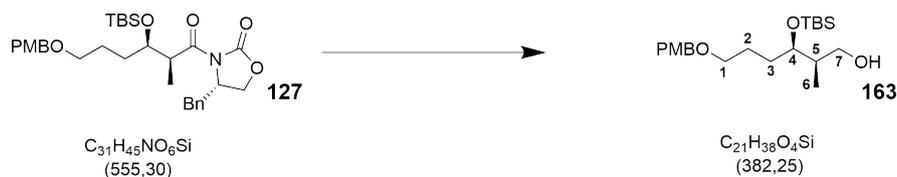
#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

3.28(dd,  $J=13.4, 3.1$  Hz, 1H, H-9), 2.79(dd,  $J=13.4, 9.5$  Hz, 1H, H-9), 1.67-1.61(m, 4H, H-2,3), 1.22(d,  $J=6.9$  Hz, 3H, H-6), 0.89(s, 9H, H-TBS), 0.30(d,  $J=19.7$ , 6H, H-TBS)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta=175.29$  (C-8), 159.60 (C-PMB), 153.06 (C-7), 130.78 (C-PMB), 129.44 (C-PMB), 129.16 (C-13), 128.92 (C-14), 127.30 (C-15), 113.69 (C-PMB), 72.37 (C-PMB), 72.76 (C-4), 70.10 (C-1), 65.60 (C-11), 55.26 (C-PMB), 55.78 (C-10), 42.67 (C-5), 37.61 (C-9), 31.98 (C-3), 25.82 (C-TBS), 25.06 (C-2), 18.04 (C-TBS), 12.02 (C-6), -4.14 (C-TBS), -4.85 (C-TBS)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[90]</sup>

#### (2R,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanol (**163**)<sup>[90]</sup>



Zu einer Lsg. aus (S)-4-benzyl-3-((2S,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-one (**127**) (6.86 g, 12.36 mmol, 1.00 Äq.,  $\text{Et}_2\text{O}$  120 mL) wurde MeOH (6.18 mL) und  $\text{LiBH}_4$ -Lsg. (4 M, 6.18 mL, 24.27 mmol, 2.00 Äq., THF) bei 0 °C hinzugegeben. Die Rkt.lsg rührte 2 h und wurde mit Na/K-Phosphatpuffer (pH = 7) (25.00 mL) gequenchet. Die Mischung wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$  /  $\text{H}_2\text{O}$  - Mischung (1:1; v:v) aufgenommen. Die wss. Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 4:1). Dabei wurde (2R,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanol (**163**) (63%, 2.97 g, 7.78 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.17$  (PE:EtOAc = 4:1)

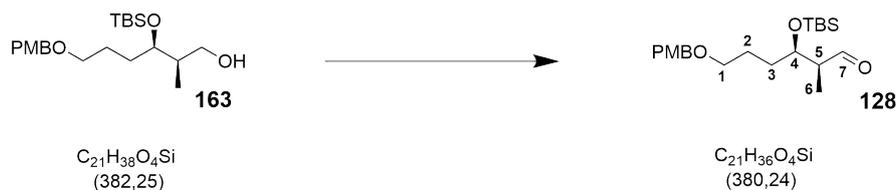
#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.52-7.28 (m, 2H, H-PMB), 6.90-6.87 (m, 2H, H-PMB), 4.44 (s, 2H, PMB-H), 3.82 (s, 3H, H-PMB), 3.79-3.76 (m, 1H, H-4), 3.70 (dd,  $J$  = 10.6, 8.6 Hz, 1H, H-7), 3.52 (dd,  $J$  = 10.6, 5.2 Hz, 1H, H-7), 3.48-3.46 (m, 2H, H-1), 2.01-1.93 (m, 1H, H-5), 1.77-1.70 (m, 1H, H-3), 1.60-1.51 (m, 3H, H-2,3), 0.90 (s, 9H, H-TBS), 0.82 (d,  $J$  = 7.0, 3H, H-6), 0.10 (s, 3H, H-TBS), 0.08 (s, 3H, H-TBS)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.12 (C-PMB), 130.62 (C-PMB), 129.22 (C-PMB), 113.75 (C-PMB), 75.68 (C-4), 72.52 (C-PMB), 70.04 (C-1), 65.31 (C-7), 55.26 (C-PMB), 39.61 (C-5), 28.90 (C-2), 26.58 (C-3), 25.85 (C-TBS), 12.08 (C-6), 1.00 (C-TBS), -4.43 (C-TBS)

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[90]</sup>

#### (2S,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanal (**128**)<sup>[90]</sup>



Zu einer Lsg. aus (2R,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexan-1-ol (**163**) (324.00 mg, 0.84 mmol, 1.00 Äq., DCM 20 mL) wurde  $\text{NaHCO}_3$  (508.96 mg, 2.52 mmol, 3.00 Äq.) und DMP (211.68 mg, 1.2 mmol, 1.40 Äq.) hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 2h und wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (10 mL) gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 7:1  $\rightarrow$  5:1). Dabei wurde (2S,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanal (**128**) (86%, 274.51 mg, 0.72 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.42 (PE:EtOAc = 7:1)

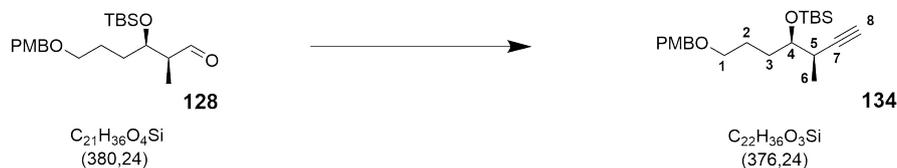
#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =9.77(d,  $J$ =0.9, 1H, H-7), 7.27-7.24(m, 2H, H-PMB), 6.90-6.87(m, 2H, H-PMB), 4.44(s, 2H, PMB-H), 4.12(td,  $J$ =6.1, 3.7, 1H, H-4), 3.82(s, 3H, H-PMB), 3.47-3.42(m, 2H, H-1), 2.57(qdd,  $J$ =7.0, 3.6, 0.8 Hz, 1H, H-5), 1.69-1.61(m, 1H, H-2), 1.59-1.51(m, 3H, H-2), 1.06(d,  $J$ =7.0, 3H, H-6), 0.87(s, 9H, H-TBS), 0.07(s, 3H, H-TBS), 0.04(s, 3H, H-TBS)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =205.03(C-7), 159.15(C-PMB), 130.53(C-PMB), 129.22(C-PMB), 113.73(C-PMB), 72.57(C-PMB), 71.97(C-4), 69.77(C-1), 55.27(C-PMB), 51.28(C-5), 31.25(C-2), 26.10(C-3), 25.27(C-TBS), 18.00(C-TBS), 7.74(C-6), -4.23(C-TBS), -4.66(C-TBS).

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. <sup>[90]</sup>

**(3R,4R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylheptin (134)**



Zu einer Lsg. aus Dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate (**117**) (404.00 mg, 2.10 mmol, 4.00 Äq., THF 4 mL) wurde eine Suspension NaOMe (113.00 mg, 2.10 mmol, 4.00 Äq., MeOH 0.5 mL) hinzugegeben bei -78 °C. Die Rkt.lsg. rührte 0.5 h und eine Lsg. aus (2S,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanal (**128**) (200.00 mg, 0.52 mmol, 1.00 Äq., THF 2 mL) wurde hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 1 h wurde auf 0 °C erwärmt und mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gequencht. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 20:1). Dabei wurde (3R,4R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylheptin (**134**) (91%, 179.00 mg, 0.47 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.38$  (PE:EtOAc = 20:1)

ESI-MS= Berechnet für [C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Na]:399.2325, gefunden:399.2319 [M+Na<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20} = + 10.80$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.00)

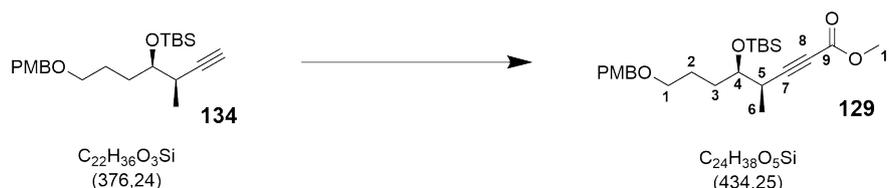
<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =7.28-7.26(m,2H,H-PMB),6.89-6.88(m,2H,H-PMB),4.45(d, $J$ =1.7Hz,2H,PMB-H),3.81(s,3H,H-PMB),3.62(td, $J$ =6.2,4.3,1H,H-4),3.49-3.42(m,2H,H-1),2.56(q, $J$ =6.8Hz,1H,H-5),2.04(d, $J$ =2.6Hz,1H,H-8),1.77-1.72(m,2H,H-2),1.66-1.59(m,2H,H-2),1.16(d, $J$ =7.0,3H,H-6),0.91(s,9H,H-TBS),0.08-0.06(s,6H,H-TBS)

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =159.07(C-PMB),130.75(C-PMB),129.17(C-PMB),113.71(C-PMB),74.73(C-7),72.37(C-PMB),74.73(C-4),70.76(C-1),69.55(C-8),55.25

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

(C-PMB),31.94(C-5),30.71(C-2),25.90(C-TBS),24.81(C-3),18.13(C-TBS),17.06(C-6),  
-4.30(C-TBS),-4.50(C-TBS)

### (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyloct-2-inoctansäuremethylester (**129**)



Zu einer Lsg. aus (3R,4R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylheptin (164.00 mg, 0.43 mmol, 1.00 Äq., THF 4 mL) wurde eine *n*-BuLi-Lsg. (2.5 M, 0.33 mL, 0.87 mmol, 2.00 Äq., Hexan) hinzugegeben bei -78 °C. Die Rkt.lsg. rührte 1 h und Methylchlorformiat (134.00  $\mu$ L, 164 mg, 1.74 mmol, 4.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Rkt.lsg. wurde mit H<sub>2</sub>O gequench, auf RT erwärmt. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 10:1). Dabei wurde (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyloct-2-inoctansäuremethylester (**129**) (86%, 160.49 mg, 0.36 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.36$  (PE:EtOAc = 10:1)

**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>Na]:457.2380, gefunden:457.2372 [M+Na<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20} = +15.47$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.00)

**<sup>1</sup>H-NMR**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =7.27-7.26(m,2H,H-PMB),6.89-6.88(m,2H,H-PMB),4.44(d, *J*=2.1Hz,2H,PMB-H),3.81(s,3H,H-PMB),3.75(s,3H,H-10),3.72-3.69(m,1H,H-4),3.49-3.42(m,2H,H-1),2.72-2.67(m,1H,H-5),1.75-1.58(m,2H,H-2,3),1.20(d, *J*=7.0,3H,H-6),0.90(s,9H,H-TBS),0.09-0.05(s,6H,H-TBS)

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ =159.08(C-PMB),154.22(C-9),130.66(C-PMB),129.19(C-PMB),113.72(C-PMB),91.70(C-7),74.72(C-8),73.98(C-4),72.44(C-PMB),69.99(C-1),55.25(C-PMB),52.50(C-10),32.15(C-5),30.94(C-2),25.82(C-TBS),24.94(C-3),18.07(C-TBS),15.60(C-6),-4.34(C-TBS),-4.61(C-TBS)

#### (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxyl-4-methyloct-2-inoct-2-incabronsäuremethylester (**136**)



Zu einer Lsg. aus (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyloct-2-incabronsäuremethylester (**129**) (95.00 mg, 0.22 mmol, 1.00 Äq., DCM 2.4 mL) wurden  $\text{H}_2\text{O}$  (160.00  $\mu\text{l}$ ) und DDQ (71.00 mg, 0.31 mmol, 1.40 Äq.) hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 1 h und wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gequenchet, DCM (2 mL) wurden hinzugegeben. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 6:1). Dabei wurde (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxyl-4-methyloct-2-incabronsäuremethylester (**136**) (66%, 45.55 mg, 0.15 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.04 (PE:EtOAc = 6:1)

**ESI-MS**= Berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_4]$ :315.1986, gefunden:315.1981  $[\text{M}+\text{Na}^+]$

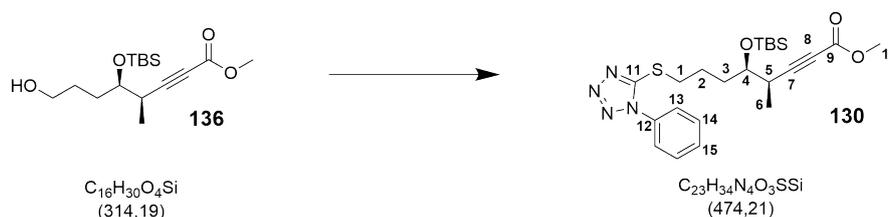
$[\alpha]_D^{20}$  = + 12.93 (DCM,  $c$ =0.80)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ =3.76(s,3H,H-10),3.74-3.71(m,1H,H-4),3.68-3.62(m,2H,H-1),2.74(qin,  $J$ =7.0,1H,H-5),1.81-1.72(m,1H,H-3),1.68-1.64(m,3H,H-2,3),1.23(d,  $J$ =7.0,3H,H-6),0.91(s,9H,H-TBS),0.11-0.08(s,6H,H-TBS)

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ =154.21(C-9),91.33(C-7),74.14(C-4),72.77(C-8),  
62.98(C-1),52.57(C-10),31.98(C-5),30.97(C-2,3),25.81(C-TBS),18.07(C-TBS),  
16.06(C-6),-4.31(C-TBS),-4.61(C-TBS)

### (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)-4-methyloct-2-inoctansäuremethylester (130)



Zu einer Lsg. aus (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-4-methyloct-2-inoctansäuremethyl-ester (**136**) (46.00 mg, 0.14 mmol, 1.00 Äq., THF 5 mL) wurden 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (124.70 mg, 0.70 mmol, 5.00 Äq.),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (183.60 mg, 0.70 mmol, 5.00 Äq.) und DIAD (173.00  $\mu\text{L}$ , 141.50 mg, 0.70 mmol, 5.00 Äq.) hinzugegeben bei  $0^\circ\text{C}$ . Die Rkt.lsg. rührte 1h und wurde mit ges. NaCl-Lsg. gequencht und auf RT erwärmt. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 6:1). Dabei wurde (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)-4-methyloct-2-inoctansäuremethylester (**130**) (96%, 65.27 mg, 0.14 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.17 (PE:EtOAc = 3:1)

ESI-MS= Berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}]$ :475.2193, gefunden:475.2189  $[\text{M}+\text{H}^+]$

$[\alpha]_D^{20}$  = + 24.98 (DCM,  $c$ =1.26)

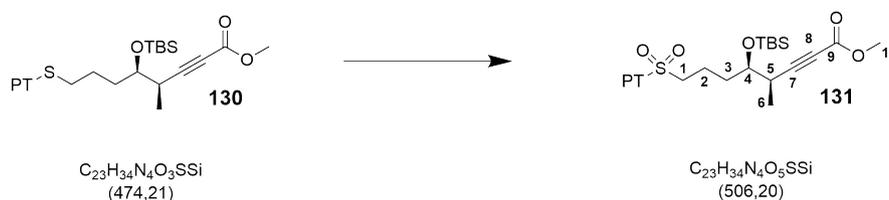
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ =7.59-7.53(m,5H,H-PT),3.75(s,3H,H-10),3.70(td, $J$ =6.1, 4.3Hz,1H,H-4),3.43(dt, $J$ =7.1,2.3Hz,2H,H-1),2.69(qin, $J$ =6.9Hz,1H,H-5),1.97-1.90

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

(m, 2H, H-2), 1.87-1.80(m, 3H, H-3), 1.21(d,  $J=7.0$  Hz, 3H, H-6), 0.88(s, 9H, H-TBS), 0.06 (s,  $J=15.7$  Hz, 6H, H-TBS)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=171.12$  (C-9), 154.08 (C-PT), 133.70 (C-PT), 130.05 (C-PT), 129.76 (C-PT), 123.82 (C-PT), 90.89 (C-7), 73.70 (C-4,8), 52.55 (C-10), 33.43 (C-3), 33.26 (C-1), 32.26 (C-5), 25.75 (C-TBS), 24.21 (C-2), 16.06 (C-6, TBS), -4.37 (C-TBS), -4.60 (C-TBS)

### (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)-4-methyloct-2-inoctabronsäuremethylester (131)



Zu dieser Lsg. aus (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)-4-methyloct-2-inoctabronsäuremethylester (**130**) (10.00 mg, 21.00  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq., EtOH 2 mL) wurde eine  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Lsg. (10.00 mg, 8.00  $\mu\text{mol}$ , 0.40 Äq. in 30 %iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lsg. 40.00  $\mu\text{L}$ , 14.63 mg, 0.42 mmol, 20.00 Äq.,  $\text{H}_2\text{O}$  2 ml) hinzugegeben bei 0°C. Die Rkt.lsg. rührte 12 h und wurde langsam auf RT erwärmt und mit ges. NaCl-Lsg. gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Dabei wurde (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)-4-methyloct-2-inoctabronsäuremethylester (**131**) (quant., 11.50 mg, 21.00  $\mu\text{mol}$ ) als ein farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.17$  (PE:EtOAc = 3:1)

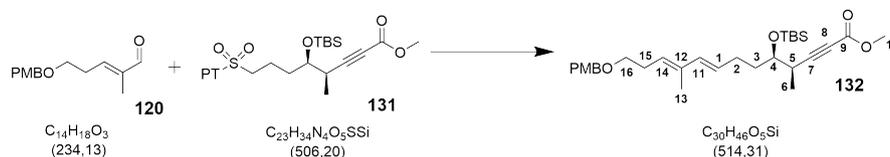
ESI-MS= Berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5\text{SSi}]$ : 507.2091, gefunden: 507.2087  $[\text{M}+\text{H}^+]$

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

$[\alpha]_D^{20} = +26.86$  (DCM,  $c=1.50$ )  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7.71-7.69$ (m, 2H, H-PT), 7.64-7.60(m, 3H, H-PT), 3.76 (s, 3H, H-10), 3.80-3.77(m, 2H, H-1), 3.70(td,  $J=6.1, 4.3\text{Hz}$ , 1H, H-4), 2.71(qin,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H, H-5), 2.14-2.01(m, 2H, H-2), 1.94-1.87(m, 1H, H-3), 1.78-1.71(m, 1H, H-3), 1.22(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H, H-6), 0.89(s, 9H, H-TBS), 0.06(s,  $J=11.9\text{Hz}$ , 6H, H-TBS)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=174.81$ (C-9), 154.03(C-PT), 133.02(C-PT), 131.45(C-PT), 129.72(C-PT), 125.04(C-PT), 90.23(C-7), 73.70(C-4,8), 56.06(C-1), 52.16(C-10), 32.60(C-3), 32.26(C-5), 25.75(C-TBS), 18.00(C-TBS), 17.65(C-2), 16.26(C-6), -4.36(C-TBS), -4.58(C-TBS)

**(4R,5R,8E,10E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,10-dimethyltrideca-8,10-dien-2-incabronsäuremethylester (132)**



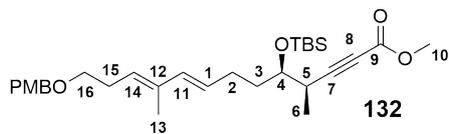
Zu einer Lsg. aus (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)-4-methyl-oct-2-ynoic acid methyl ester (**131**) (126.30 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äq., THF 1 mL) wurde (E)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpent-2-enal (**120**) (53.40 mg, 0.28 mmol, 1.10 Äq.) bei -78 °C hinzugegeben. Eine KHMDS-Lsg. (1 M, 0.35 mg, 0.35 mmol, 1.30 Äq., THF) wurde hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 1 h und wurde auf -50 °C erwärmt. Die Rkt.lsg. rührte 1 h und H<sub>4</sub>Cl-Lsg.(50 %) gequenchet. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 10:1). Dabei wurde (4R,5R,8E,10E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,10-dimethyltrideca-8,10-dien-2-incabronic acid methyl ester (**132**) (30%, 38.55 mg, 75.00 μmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.52$  (PE:EtOAc = 1:1)

ESI-MS= Berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>O<sub>5</sub>Si]:515.3187, gefunden:515.3180 [M+H<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20} = + 21.89$  (DCM,c=1.2)

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

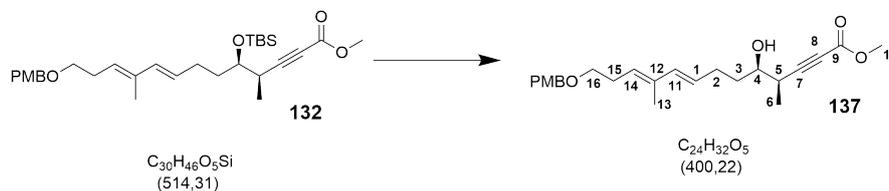


**Tabelle 14.1.** NMR-Daten der Struktur (**132**)

<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H	δ (ppm)	Multiplett	(J(Hz))	Anzahl
C-1	127.25	H-1	5.56	dt	15.5,6.9	1
C-2	27.99	H-2	2.24-2.11	m	—	2
C-3	34.31	H-3	1.64-1.61	m	—	1
C-3a	—	H-3a	1.77-1.76	m	—	1
C-4	73.84	H-4	3.72-3.67	m	—	1
C-5	32.16	H-5	2.73-2.66	m	—	1
C-6	15.67	H-6	1.21	d	6.9	3
C-7	91.71	H-7	—	—	—	—
C-8	74.04	H-8	—	—	—	—
C-9	154.25	H-9	—	—	—	—
C-10	52.23	H-10	3.76	s	—	3
C-11	134.92	H-11	6.08	d	15.5	1
C-12	135.16	H-12	—	—	—	—
C-13	12.55	H-13	1.74	d	0.8	2
C-14	126.29	H-14	5.39	t	7.1	1
C-15	28.88	H-15	2.49-2.39	m	—	2
C-16	69.49	H-16	3.47	t	7.1	2
C-TBS	25.84	H-TBS	0.91	s	—	9
C-TBS	18.11	H-TBS	—	—	—	—
C-TBS	-4.30,-4.54	H-TBS	0.09-0.08	m	—	6
C-PMB	159.13	H-PMB	—	—	—	—
C-PMB	130.57	H-PMB	—	—	—	—
C-PMB	129.27	H-PMB	7.29-7.28	m	—	2
C-PMB	113.76	H-PMB	6.89	d	8.7	2
C-PMB	72.56	H-PMB	4.46	s	—	2
C-PMB	55.27	H-PMB	3.81	—	—	3

14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

**(4R,5R,8E,10E)-5-Hydroxyl-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,10-dimethyltrideca-8,10-dien-2-incabronsäuremethylester (137)**



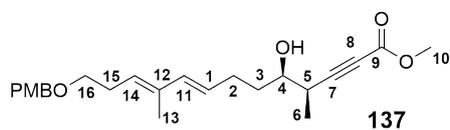
Zu einer Lsg. aus (4R,5R,8E,10E)-5-((tert-butyldimethylsilyloxy)-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,10-dimethyltrideca-8,10-dien-2-incabronsäuremethylester (**132**) (76.30 mg, 0.14 mmol, 1.00 Äq., THF 1 mL) wurde eine HF•Pyridin-Lsg. (70 %, 50.00  $\mu$ L, 56.00 mg, 2.90 mmol, 20.71 Äq., THF 1 mL) hinzugegeben bei 0 °C. Die Rkt.lsg. rührte 24 h und wurde in eine Lsg. (ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg.:Et<sub>2</sub>O, 1:1, v:v, 4 mL) hinzugegeben. Die wss. Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 10:1). Dabei wurde (4R,5R,8E,10E)-5-Hydroxyl-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,10-dimethyltrideca-8,10-dien-2-incabronsäuremethylester (**137**) (51%, 28.53 mg, 71.26  $\mu$ mol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.23 (PE:EtOAc = 3:1)

**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na]:423.2141, gefunden:423.2148 [M+Na<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20}$  = + 22.51 (DCM,c=1.6)

## 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

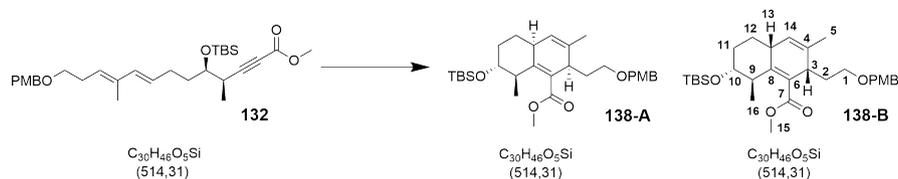


**Tabelle 14.2.** NMR-Daten der Struktur **137**

<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H	δ (ppm)	Multiplett	(J(Hz))	Anzahl
C-1	127.05	H-1	5.58	dt	15.4,7.0	1
C-2	29.12	H-2	2.24-2.19	m	—	1
C-2a	—	H-2a	2.36-2.30	m	—	1
C-3	33.74	H-3	1.71-1.56	m	—	2
C-4	72.53	H-4	3.66-3.62	m	—	1
C-5	33.07	H-5	2.73-2.68	m	—	1
C-6	15.10	H-6	1.25	d	7.2	3
C-7	90.66	H-7	—	—	—	—
C-8	74.53	H-8	—	—	—	—
C-9	154.06	H-9	—	—	—	—
C-10	52.62	H-10	3.77	s	—	3
C-11	134.98	H-11	6.12	d	15.7	1
C-12	135.51	H-12	—	—	—	—
C-13	12.54	H-13	1.74	s	—	2
C-14	126.70	H-14	5.40	t	7.1	1
C-15	28.85	H-15	2.44	q	7.1	2
C-16	69.41	H-16	3.47	t	7.0	2
C-PMB	159.13	H-PMB	—	—	—	—
C-PMB	130.57	H-PMB	—	—	—	—
C-PMB	129.27	H-PMB	7.29-7.28	m	—	2
C-PMB	113.76	H-PMB	6.89	d	8.7	2
C-PMB	72.56	H-PMB	4.46	s	—	2
C-PMB	55.27	H-PMB	3.81	—	—	3

14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

**(2S,4aR,7R,8R)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-3,8-dimethyl-2,4a,5,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carbonsäuremethylester (138)**



Zu einer Lsg. aus (4R,5R,8E,10E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,10-dimethyltrideca-8,10-dien-2-incarbonsäuremethylester (**132**) (100.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 Äq., 1,2-DCE 2 mL) wurde [(naph)Rh(COD)]SbF<sub>6</sub> (**140**) (12.00 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äq.) bei -12 °C hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 2 h und Et<sub>2</sub>O wurden hinzugegeben. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt. (PE:EtOAc = 10:1). Dabei wurde (2S,4aR,7R,8R)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-3,8-dimethyl-2,4a,5,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carbonsäuremethylester (**138-B**) (53%, 53.02 mg, 0.11 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.16$  (PE:EtOAc = 10:1)

**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>O<sub>5</sub>Si]:515.3187, gefunden:515.3182 [M+H<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20} = -15.51$  (DCM, c=1.3)

14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

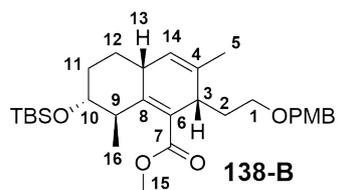
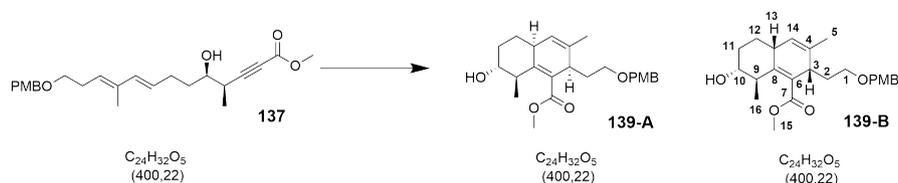


Tabelle 14.3. NMR-Daten der Struktur **138-B**

<sup>13</sup> C	$\delta$ (ppm)	<sup>1</sup> H	$\delta$ (ppm)	Multiplett	( <i>J</i> (Hz))	Anzahl
C-1	67.44	H-1	3.57	td	9.7,15.6	1
C-2	28.96	H-2	1.99-1.96	m	—	4
C-3	40.71	H-3	3.20-3.18	m	—	2
C-4	131.05	H-4	—	—	—	—
C-5	21.16	H-5	1.71	s	—	3
C-6	145.68	H-6	—	—	—	—
C-7	170.06	H-7	—	—	—	—
C-8	126.35	H-8	—	—	—	—
C-9	39.21	H-9	3.20-3.18	m	—	2
C-10	73.89	H-10	3.82-3.79	m	—	4
C-11	29.39	H-11	1.63-1.59	m	—	2
C-12	30.40	H-12	1.99-1.96	m	—	4
C-13	35.08	H-13	2.86-2.82	m	—	1
C-14	124.30	H-14	5.28	d	3.4	1
C-15	51.17	H-15	3.73	s	—	3
C-16	16.08	H-16	1.03	d	7.5	3
C-TBS	25.88	H-TBS	0.91	s	—	9
C-TBS	18.20	H-TBS	—	—	—	—
C-TBS	-5.09,-4.97	H-TBS	0.08-0.04	m	—	6
C-PMB	55.27	H-PMB	3.82-3.79	m	—	4
C-PMB	159.00	H-PMB	—	—	—	—
C-PMB	129.15	H-PMB	7.25-7.23	m	—	2
C-PMB	113.68	H-PMB	6.87-6.86	m	—	2
C-PMB	131.50	H-PMB	—	—	—	—
C-PMB	72.56	H-PMB	4.40-4.31	m	—	2

**(2S,4aR,7R,8R)-7-Hydroxyl-2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-3,8-dimethyl-2,4a,5,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carbonsäuremethylester (139)**



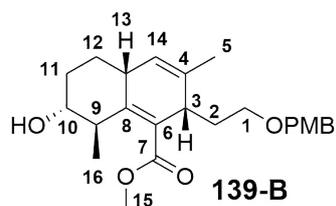
Zu einer Lsg. aus (4R,5R,8E,10E)-5-Hydroxyl-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,10-dimethyltrideca-8,10-dien-2-incarbonsäuremethylester (**137**) (26.80 mg, 0.08 mmol, 1.00 Äq., 1,2-DCE 2 mL) wurde [(naph)Rh(COD)]SbF<sub>6</sub> (**140**) (5.70 mg, 15.00 μmol, 0.15 Äq.) bei -12 °C hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 2 h und Et<sub>2</sub>O wurden hinzugegeben. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt. (PE:EtOAc = 3:1). Dabei wurde (2S,4aR,7R,8R)-7-Hydroxyl-2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-3,8-dimethyl-2,4a,5,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carbonsäuremethylester (**139-B**) (19%, 5.10 mg, 15.22 μmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.13$  (PE:EtOAc = 3:1)

**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>]:401.2322, gefunden:401.2318 [M+H<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20} = -9.24$  (DCM, c=1.0)

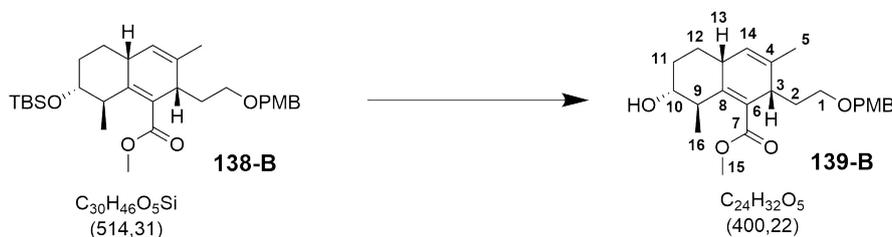
## 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns



**Tabelle 14.4.** NMR-Daten von **139-B**

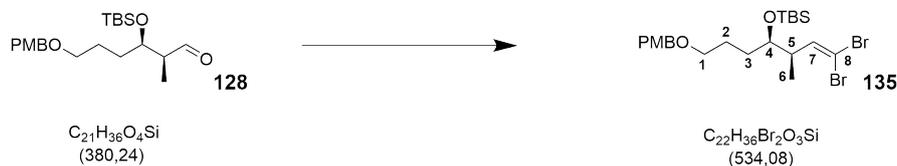
<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H	δ (ppm)	Multiplett	(J(Hz))	Anzahl
C-1	66.43	H-1	3.25-3.22	m	—	1
C-2	66.53	H-2	3.46	d	9.7	4
C-2a	66.53	H-2a	3.35	d	9.7	4
C-3	40.29	H-3	3.25-3.22	m	—	2
C-4	131.05	H-4	—	—	—	—
C-5	20.96	H-5	1.71	s	—	3
C-6	145.68	H-6	—	—	—	—
C-7	170.06	H-7	—	—	—	—
C-8	126.35	H-8	—	—	—	—
C-9	39.30	H-9	3.25-3.22	m	—	2
C-10	73.47	H-10	3.90-3.88	m	—	4
C-11	29.86	H-11	2.00-1.93	m	—	1
C-11a	29.39	H-11a	1.83-1.77	m	—	1
C-12	27.14	H-12	1.76-1.72	m	—	2
C-13	34.59	H-13	2.93-2.90	m	—	1
C-14	124.17	H-14	5.33	d	4.0	1
C-15	51.78	H-15	3.77	s	—	3
C-16	16.21	H-16	1.09	d	7.2	3
C-PMB	55.14	H-PMB	3.80	s	—	3
C-PMB	159.05	H-PMB	—	—	—	—
C-PMB	129.18	H-PMB	7.25	d	8.7	2
C-PMB	113.84	H-PMB	6.87	d	8.7	2
C-PMB	130.65	H-PMB	—	—	—	—
C-PMB	72.54	H-PMB	4.33	d	2.1	2

**(2S,4aR,7R,8R)-7-Hydroxyl-2-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-3,8-dimethyl-2,4a,5,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carbonsäuremethylester (139-B)**



Zu einer Lsg. aus (4R,5R,8E,10E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,10-di-methyltrideca-8,10-dien-2-incarbonsäuremethylester (**138-B**) (13.02 mg, 25.00  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq., THF 1 mL) wurde eine HF•Pyridin-Lsg. (13.00  $\mu\text{L}$ , 10.00 mg, 500.00  $\mu\text{mol}$ , 20.00 Äq., THF 1 mL) hinzugegeben bei 0 °C. Die Rkt.lsg. rührte 24 h und wurde in eine Lsg. (ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.: $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1, v:v, 4 mL) hinzugegeben. Die wss. Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Dabei wurde (2S,4aR,7R,8R)-7-Hydroxyl-2-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-3,8-dimethyl-2,4a,5,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carbonsäuremethylester (**139-B**) (62%, 6.20 mg, 15.5  $\mu\text{mol}$ ) als ein farbloses Öl erhalten.

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der bereits isolierten Substanz überein.

**(3R, 4R)-4-1,1-Dibromo-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhepten (135)**

Zu einer Lsg. aus  $\text{PPh}_3$  (524.56 mg, 0.80 mmol, 4.00 Äq., DCM 3 mL) wurden  $\text{CBr}_4$  (132.63 mg, 0.40 mmol, 2.00 Äq.) und eine (2S,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanal-Lsg. (**128**) (75.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 Äq., DCM 2 mL) hinzugegeben bei 0 °C. Die Rkt.lsg. rührte 1 h und PE (5 mL) wurde hinzugegeben, über Celite filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc=20:1). Dabei wurde (3R, 4R)-4-1,1-Dibromo-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhepten (**135**) (36%, 39.50 mg, 72.00  $\mu\text{mol}$ ) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.22$  (PE:EtOAc = 15:1)

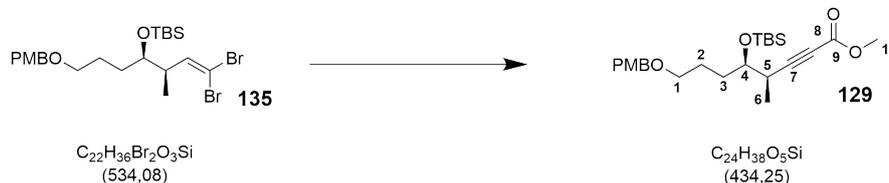
**ESI-MS**= Berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{O}_3\text{SiK}]$ :573.0432, gefunden:573.0429  $[\text{M}+\text{K}^+]$

$[\alpha]_D^{20} = -8.40$  (DCM, c=1.0)

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29\text{--}7.28$  (m, 2H, H-PMB), 6.90–6.87 (m, 2H, H-PMB), 6.34 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-7), 4.47–4.42 (m, 2H, PMB-H), 3.82 (s, 3H, H-PMB), 3.68–3.66 (m, 1H, H-4), 3.48–3.41 (m, 2H, H-1), 2.58–2.52 (m, 1H, H-5), 1.69–1.47 (m, 4H, H-2,3), 0.98 (d,  $J = 6.9$ , 3H, H-6), 0.90 (s, 9H, H-TBS), 0.50 (d,  $J = 4.7$  Hz, 6H, H-TBS)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.11$  (C-PMB), 142.31 (C-7), 130.64 (C-PMB), 129.21 (C-PMB), 113.75 (C-PMB), 87.60 (C-8), 73.88 (C-4), 72.45 (C-PMB), 69.98 (C-1), 55.86 (C-PMB), 42.71 (C-5), 31.21 (C-2), 25.50 (C-3), 25.86 (C-TBS), 18.07 (C-TBS), 13.04 (C-6), -4.24 (C-TBS), -4.66 (C-TBS)

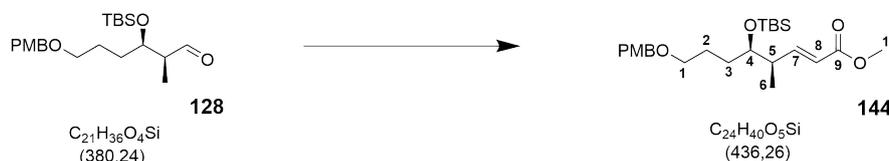
**(4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyloct-2-inoabronsäuremethylester (**129**)**



Zu einer Lsg. aus (3R, 4R)-4-1,1-Dibromo-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhepten (**135**) (30.00 mg, 56.17  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq., THF 1 mL) wurde *n*-BuLi-Lsg. (2.5 M, 56.00  $\mu\text{L}$ , 140.42  $\mu\text{mol}$ , 2.50 Äq., THF) hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 1 h und Methylchlorformiat (17.00  $\mu\text{L}$ , 21.20 mg, 0.22 mmol, 4.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktionslsg. mit  $\text{H}_2\text{O}$  gequench, auf RT erwärmt. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc=10:1). Dabei wurde (4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyloct-2-inoabronsäuremethylester (**129**) (72%, 17,56 mg, 40.44  $\mu\text{mol}$ ) als ein farbloses Öl erhalten.

Alle spektroskopischen Daten stimmen mit der bereits isolierten Substanz überein.

**(4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyloct-2-encarbonsäuremethylester (144)**



Zu einer Lsg. aus (2S,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylhexanal (**128**) (733.00 mg, 1.92 mmol, 1.00 Äq., MeCN 10 mL) wurden Trimethylphosphonoacetat (**143**) (0.40 mL, 420.67 mg, 2.31 mmol, 1.20 Äq.), LiCl (97.92 mg, 2.31 mmol, 1.20 Äq.) und DBU (0.30 mL, 292.30 mg, 1.92 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Rkt.lsg. rührte 20 h und wurde mit H<sub>2</sub>O gequenchet. Die Lsg. wurde in Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wss. Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc = 9:1). Dabei wurde (4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyloct-2-encarbonsäuremethylester (**144**) (60%, 507.00 mg, 1.16 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.20$  (PE:EtOAc = 7:1)

**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>O<sub>5</sub>Si]:437.2717, gefunden:437.2714 [M+H<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20} = +10.89$  (DCM, c=1.7)

**<sup>1</sup>H-NMR**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =7.26-7.24(m,2H,H-PMB),7.02(dd, $J$ =15.8,7.2Hz,1H,H-7),6.88-6.87(m,2H,H-PMB),5.81(dd, $J$ =15.9,1.4,1H,H-8),4.43(s,2H,PMB-H),3.81(s,3H,H-PMB),3.74(s,3H,H-10),3.63(dt, $J$ =7.1,4.7Hz,1-H,H-4),3.46-3.39(m,2H,H-1),2.57(quin, $J$ =6.8,5.2,1.4Hz,1H,H-5),1.70-1.63(m,3H,H-2),1.43-1.36(m,2H,H-3),1.03(d, $J$ =6.9,3H,H-6),0.89(s,9H,H-TBS),0.04(d, $J$ =1.4Hz,6H,H-TBS)

**<sup>13</sup>C-NMR**(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =167.11(C-9),159.18(C-PMB),152.01(C-7),130.63(C-PMB),129.21(C-8,PMB),113.73(C-PMB),75.04(C-4),72.47(C-PMB),70.03(C-1),55.25(C-PMB),51.38(C-10),41.78(C-5),30.44(C-3),25.87(C-TBS),25.60(C-2),18.09

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

(C-TBS),14.17(C-6),-4.36(C-TBS),-4.49(C-TBS)

### (4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-4-methyloct-2-encarbonsäuremethylester (**164**)



Zu einer Lsg. aus (4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyloct-2-en-carbonsäuremethylester (**144**) (489.00 mg, 1.11 mmol, 1.00 Äq., DCM 1.5 mL) wurden H<sub>2</sub>O (80.00  $\mu$ l) und DDQ (355.90 mg, 1.59 mmol, 1.40 Äq.) hinzugegeben bei 0 °C. Die Rkt.lsg. rührte 1 h und wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequenchet und DCM (2 mL) wurden hinzugegeben. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 6:1). Dabei wurde (4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-4-methyloct-2-encarbonsäuremethylester (**164**) (88%, 309.09 mg, 0.98 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.09$  (PE:EtOAc = 3:1)

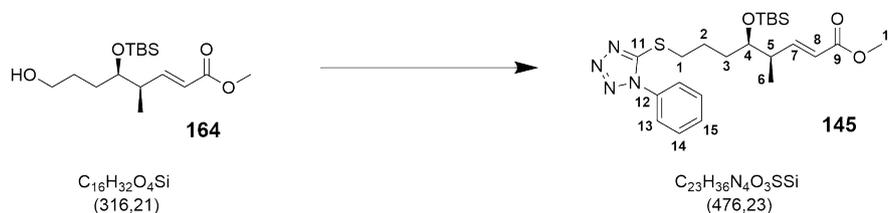
**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>Si]:317.2142, gefunden:317.2139 [M+H<sup>+</sup>]

$[\alpha]_D^{20} = +19.07$  (DCM, c=1.4)

**<sup>1</sup>H-NMR**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =7.00(dd,  $J$ =15.8,7.5Hz,1H,H-7),5.83(dd,  $J$ =15.9,1.4,1H, H-8),3.74(s,3H,H-10),3.65-3.61(m,3H,H-1,-4),2.56-2.49(m,1H,H-5),1.67-1.41(m,5H,H-2,-3,-OH),1.05(d,  $J$ =6.9,3H,H-6),0.91(s,9H,H-TBS),0.04(d,  $J$ =1.4Hz,6H,H-TBS)

**<sup>13</sup>C-NMR**(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =167.03(C-9),151.17(C-7),74.49(C-1),62.89(C-4),51.34(C-10),42.82(C-5),31.68(C-3),29.33(C-2),25.68(C-TBS),25.68(C-TBS),14.40(C-6),-3.61(C-TBS)

**(4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyl-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)oct-2-encabonsäuremethylester (145)**



Zu einer Lsg. aus (4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-4-methyloct-2-encabonsäuremethylester (**164**) (309.09 mg, 0.98 mmol, 1.00 Äq., THF 5 mL) wurden 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (522.32 mg, 2.93 mmol, 3.00 Äq.), Ph<sub>3</sub>P (768.48 mg, 2.93 mmol, 3.00 Äq.) und DIAD (0.58 mL, 592.47 mg, 2.93 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben bei 0 °C. Die Rkt.lsg. rührte 1 h und wurde mit ges. NaCl-Lsg. gequencht und auf RT erwärmt. Die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 6:1). Dabei wurde (4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyl-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)oct-2-encabonsäuremethylester (**145**) (89%, 415.36 mg, 0.87 mmol) als ein farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.38$  (PE:EtOAc = 3:1)

**ESI-MS**= Berechnet für [C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SSiNa]:499.2169, gefunden:499.2167 [M+Na<sup>+</sup>]

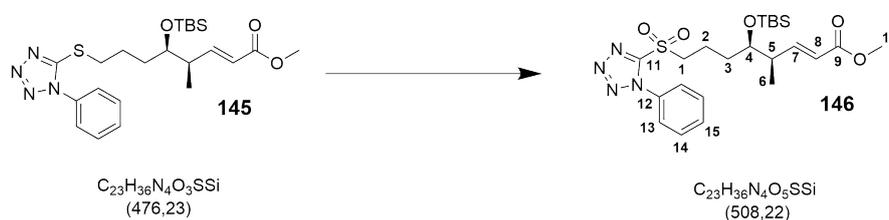
$[\alpha]_D^{20} = + 3.31$  (DCM, c=3.8)

**<sup>1</sup>H-NMR**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ =7.59-7.54(m,5H,PT-H),6.99(dd, $J$ =15.7,7.3Hz,1H,H-7), 5.82(dd, $J$ =15.8,1.4,1H,H-8),3.73(s,3H,H-10),3.66-3.64(m,1H,H-4),3.43-3.36(m,2H,H-1), 2.51-2.46(m,1H,H-5),1.94-1.81(m,2H,H-2),1.61-1.51(m,2H,H-3),1.03(d, $J$ =6.7,3H,H-6), 0.88(s,9H,H-TBS),0.04(d, $J$ =1.4Hz,6H,H-TBS)

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ : $\delta$ =167.01(C-9),154.26(C-PT),151.17(C-7),133.71(C-PT),  
130.09(C-PT),129.78(C-PT),123.84(C-PT),120.08(C-PT),74.62(C-1),51.45(C-4),41.86  
(C-10),33.48(C-5),32.77(C-3),25.87(C-TBS),24.95(C-2),18.06(C-TBS),14.60(C-6),  
-4.38(C-TBS),-4.44(C-TBS)

### (4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyl-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)oct-2-encabonsäure methylester (**146**)



Zu einer Lsg. aus (4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyl-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)oct-2-encabonsäuremethylester (**145**) (415.36 mg, 0.87 mmol, 1.0 Äq., EtOH 5 mL) wurde eine  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot\text{H}_2\text{O}$ -Lsg. (443.10 mg, 0.34 mol, 0.40 Äq. in  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %ige)-Lsg. 0.96 mL, 1.06 g, 17.4 mmol, 20.00 Äq.,  $\text{H}_2\text{O}$  2 mL) hinzugegeben bei  $0^\circ\text{C}$ . Die Rkt.lsg. rührte 20 h und wurde langsam auf RT erwärmt. Die Rkt.lsg. wurde mit ges. NaCl-Lsg. gequenchet. Die wss. Phase wurde mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt (PE:EtOAc= 6:1). Dabei wurde (4R,5R,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyl-8-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)oct-2-encabonsäuremethylester (**146**) (67% , 297.00 mg, 0.58 mol) ein farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.38$  (PE:EtOAc = 3:1)

ESI-MS= Berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{SSiNa}]$ :531.2067, gefunden:531.2063  $[\text{M}+\text{Na}^+]$

$[\alpha]_D^{20} = -0.66$  (DCM,c=2.2)

#### 14. Synthese des Octahydronaphthalin-Kerns

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.71-7.69(m, 2H, PT-H), 7.64-7.59(m, 3H, PT-H), 6.98(dd,  $J$  = 15.9, 7.3 Hz, 1H, H-7), 5.84(dd,  $J$  = 15.8, 1.4, 1H, H-8), 3.76-3.74(m, 5H, H-10, -1), 3.66-3.64(m, 1H, H-4), 2.55-2.48(m, 1H, H-5), 2.12-1.93(m, 2H, H-2), 1.58-1.55(m, 2H, H-3), 1.05(d,  $J$  = 6.7, 3H, H-6), 0.89(s, 9H, H-TBS), 0.05(d,  $J$  = 1.4 Hz, 6H, H-TBS)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.90(C-9), 153.42(C-PT), 150.54(C-7), 133.02(C-PT), 131.47(C-PT), 129.73(C-PT), 125.04(C-PT), 121.13(C-PT), 74.59(C-1), 56.06(C-4), 51.06(C-10), 41.77(C-5), 32.10(C-3), 25.80(C-TBS), 18.26(C-2), 18.06(C-TBS), 14.60(C-6), -4.41(C-TBS)

**Teil V.**

## **Danksagung und Erklärung**

# Danksagung

**Teil VI.**

**Anhang**

# Abkürzungsverzeichnis

**Abb.** Abbildung(en)

**AIDS** Acquired immunodeficiency syndrome

**Ac** Acetyl

**allg.** allgemein

**aq.** in wässriger Lösung

**AS** Aminosäure

**Asp** Asparaginsäure

**asymm.** asymmetrisch

**Äq** Äquivalente

**Bn** Benzyl

**c** Konzentration

**CD4** cluster of differentiation 4

**CDC** Centers for Disease Control and Prevention

**Cod** 1,5-Cyclooctadien

**CYS** Cystein

**DCE** 1,1-Dichlorethen

**DCM** Dichlormethan

**DDQ** 2,3-Dichlor-4,5-dicyano-1,4-benzochinon

**dest.** destilliert

**DiBAI-H** Diisobutylaluminiumhydrid

**DIAD** Azodicarbonsäurediisopropylester

**DIEA** Diisopropylethylamin

**DMAP** 4-N,N-Dimethylaminopyridin

**DMF** Dimethylformamid

**DMP** Dess-Martin-Periodinan

**DMSO** Dimethylsulfoxid

**DNS** Desoxyribonukleinsäure

**E** Glutaminsäure

**EDC** 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid

**ee** Enantiomerenüberschuss (engl. enantiomeric excess)

**ESI** Elektrosprayionisation

**Et** Ethyl

**et. al.** et alia

**ges.** gesättigt

**Gp** Glykoproteine

**h** Stunde

**HAART** hochaktive antiretrovirale Therapie

**His** Histidin

**HIV** Humane Immundefizienz-Virus

**Hz** Hertz

**IC** Hemm-Konzentration (engl.inhibitory concentration)

**IMDA** intermolekulare Diels-Alder Reaktion

**i-Pr** iso-Propyl

**J** Kopplungskonstante

**kbar** kliobar

**kd** kliodalton

**KHMDS** Kaliumhexamethyldisilazid

**l** Liter

**Lsg.** Lösung

**M** molar

**Me** Methyl

**MNBA** 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid

**MOM** Methoxymethyl

**MIB** 2-Methylisoborneol

**mRNA** messenger RNA

**mRNA** messenger RNA

**MS** Massenspektrometrie

**naph** Naphthalin

**NBS** N-Bromsuccinimid

**NBSH** ortho-Nitrobenzolsulfonylhydrazin

**n-Bu** n-Buthyl

**NMR** Kernspinresonanz (engl. nuclear magnetic resonance)

**NOE** Kern-Overhauser-Effekt (engl. nuclear Overhauser effect)

**org.** organische

**PCC** Pyridiniumchlorochromat

**PE** Petrolether

**Ph** Phenyl

**Piv** Pivaloyl

**PMB** para-Methoxybenzyl

**ppm** parts per million

**PT** 5-Phenyl-1H-tetrazol

**racem.** racemisch

**RCM** Ringschlussmetathese ( engl. ring-closing metathesis)

**Rkt.** Reaktion

**RNS** Ribonukleinsäure

**RT** Raumtemperatur

**RTM** Rastertunnelmikroskop

**SAR** Struktur-Wirkungsbeziehung (engl. structure/activity relationship)

**SEM** (Trimethylsilyl)ethoxymethyl

**sek.** sekundär

**TBAF** Tetra-n-butylammoniumfluorid

**TBAI** tetrabutylammonium iodide

**TBDPS** tert-Butyldiphenylsilyl

**TBS** tert-Butyldimethylsilyl

**TEMPO** 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl

**TES** 2,2,6,6-Triethylsilyl

**Tf** Triflat

**THF** Tetrahydrofuran

**TMEDA** N,N,N,N-Tetramethylethylendiamin

**TMS** Trimethylsilyl

**Ts** para-Toluolsulfonyl

**ÜZ** Übergangszustand

**wss** wässrige

**z.B.** zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

1.1. RTM-Aufnahme von HIV. <sup>[3]</sup> . . . . .	2
2.1. Der Verlauf einer HIV-Infektion. <sup>[17]</sup> . . . . .	4
2.2. Die schematische Darstellung eines HI-Virus. <sup>[17]</sup> . . . . .	7
2.3. Die schematische Darstellung des HIV-Reproduktionszyklus. <sup>[17]</sup> . . . . .	8
3.1. Darstellung des aktiven Zentrums der Integrase. . . . .	10
3.2. Die schematische Darstellung der Aktivität der Integrase. . . . .	11
3.3. Darstellung der Integrase Inhibition. . . . .	12
3.4. Darstellung der zugelassenen Wirkstoffe als Integrase Inhibitoren. . . . .	13
3.5. Die chemische Struktur von Integramycin ( <b>5</b> ). . . . .	13
4.1. Die chemische Struktur von Integramycin ( <b>5</b> ). . . . .	14
5.1. Schematische Darstellung der Synthesesequenzen von Integramycin ( <b>5</b> ). . . . .	17
5.2. Die geplante Totalsynthese von Integramycin ( <b>5</b> ). . . . .	18
6.1. Syntheseweg des Spiroketal-Fragmentes ( <b>7</b> ) <sup>[43]</sup> . . . . .	19
6.2. Allg. Schema der Crotylierungsreaktion (oben), sowie bekannte Crotylierungsreagenzien. <sup>[47] [48] [49] [50]</sup> . . . . .	20
6.3. Allg. Schema der Crotylierungsreaktion nach Kirsche <i>et.al.</i> . . . . .	21
6.4. Aysm. Crotylierungsreaktion nach Antilla <i>et.al.</i> . . . . .	22
6.5. Schema zur Herstellung des (E)-Crotylborsäurepinakolester. . . . .	23
6.6. Schema zur Herstellung des (S)-TRIP Katalysators, nach List <i>et.al.</i> . <sup>[55]</sup> . . . . .	23
6.7. Aysm. Crotylierungsreaktion in dem Syntheseweg von Prusov. . . . .	24

## Abbildungsverzeichnis

6.8. Asym. Crotylierungsreaktion mit verschiedenen Schutzgruppen. . . . .	26
7.1. Schema der racem. Partialsynthese des Daclin-Kerns nach Roush <i>et.al.</i> . <sup>[44]</sup>	28
7.2. Schema der asym. Partialsynthese des Daklin-Kerns nach Wang. <sup>[45]</sup> . . . .	30
7.3. Retrosynthetischer Ansatz des Decalin-Kerns. . . . .	32
7.4. Darstellung einer RCM zur Bildung eines Makrolactons. . . . .	33
7.5. Darstellung der <i>Ireland-Claisen</i> -Umlagerung am Makrolacton. . . . .	33
7.6. Darstellung der Alkylierungsreaktion nach Walsh <i>et.al.</i> . . . . .	34
7.7. Die geplante Integration des Spirosystems in der Totalsynthese. . . . .	35
7.8. Die geplante intramolekulare Tusij-Trost Reaktion. . . . .	35
7.9. Die geplante Synthesesequenz des Decalin-Fragmentes. . . . .	36
7.10. Die asym. Crotylierungsreaktion in der Decalin-Synthesesequenz. . . . .	37
7.11. Die Syntheseschritte zum Dien <b>89</b> . . . . .	38
7.12. Die versuchte Ringschluss Metathese. . . . .	38
7.13. Die eingesetzten Metathese-Katalysatoren aus Tab.7.1. . . . .	39
7.14. Synthese des Diens mit der MOM-Schutzgruppe. . . . .	40
7.15. Die geplante Ringschluss Metathese mit MOM-Schutzgruppe. . . . .	40
7.16. Geplanter Ringschluss über Lactonisierung. . . . .	41
7.17. Die versuchte <i>Kreuz</i> -Metathese. . . . .	41
7.18. Der zweite retrosynthetischer Ansatz des Decalin-Kerns. . . . .	43
7.19. Die geplante Reduktion des Decalin-Kerns. . . . .	44
7.20. Übersicht über die zweite Synthesesequenz. . . . .	45
7.21. Vergleich der der Schutzgruppen am <i>Diels-Alder</i> Vorläufer. . . . .	45
7.22. Die ersten Synthesestufen der zweiten Sequenz. . . . .	46
7.23. Darstellung der fehlgeschlagenen <i>Evans-Aldol</i> -Reaktion. . . . .	46
7.24. Darstellung der vermutlichen Oxidation der Alkene und weitere Folge- aktionen. . . . .	47
7.25. Übersicht über die alternative Synthesesequenz. . . . .	48
7.26. Darstellung der ersten Synthesestufen. . . . .	49
7.27. Darstellungen der Estersynthese. . . . .	49

## Abbildungsverzeichnis

7.28. Darstellung der letzten Stufen zum Sulfon. . . . .	50
7.29. Darstellung der Olefinierung nach mit dem Test-Aldehyd ( <b>120</b> ) und dem Sulfon ( <b>131</b> ). . . . .	50
7.30. Darstellung des geschlossenen ÜZ (oben) und des offenen ÜZ (unten). . .	51
7.31. Darstellung der Zyklisierungsreaktion. . . . .	52
7.32. Bestimmung der Protonen im Bicyclus. . . . .	52
7.33. Darstellung der NOE-NMR-Experimente. . . . .	53
7.34. Darstellung der möglichen ÜZ in der Zyklisierung. . . . .	54
7.35. IMDA-Zyklisierung unter Hochdruck. . . . .	55
7.36. Darstellung Synthesesequenz des Trienes <b>147</b> . . . . .	55
7.37. Darstellung der Hochdruckreaktion mit dem Polyen. . . . .	56
9.1. Geplante Synthesesequenz an dem Spiroketal-Fragment ( <b>7</b> ). . . . .	60
9.2. Geplante Synthesesequenz zum Aufbau des Tetramsäure. . . . .	61

# Literaturverzeichnis

- [1] H. W. Doerr, W. H. Gerlich, *Medizinische Virologie-Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder*, Thieme, **2002**.
- [2] W. Doerfler, *Viren*, Fischer Taschenbuch Verlag, **2002**.
- [3] J. Dr. Edwin P. Ewing.
- [4] S. Modrow, D. Falke, U. Truyen, *Molekulare Virologie. Eine Einführung für Biologen und Mediziner*, 2. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, **2002**.
- [5] P. Walter, K. Roberts, M. Raff, J. Lewis, A. Johnson, B. Alberts, *Molecular Biology of the Cell*, 4. Aufl., Garland Science, **2002**.
- [6] A. Jefferson, V. E. Cadet, A. Heilscher, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2015**, *95*, 407–416.
- [7] E. Donath, M. Fischlechner **2007**, *46*, 3184–3192.
- [8] S. Modrow, *Viren: Grundlagen, Krankheiten, Therapien*, Beck, **2001**.
- [9] M. Vasold, *Naturwissenschaftliche Rundschau* **2007**, *60*(4), 183–187.
- [10] F. Feil, A. Windorfer, S. Diedrich, E. Schreier, *Deutsches Ärzteblatt*, *97*, A2598–A2599.
- [11] H. Spiess, Heininger, 6. Aufl., Thieme, **2005**.
- [12] <https://web.archive.org/web/20141130051058/http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.

## Literaturverzeichnis

- [13] H. Wolf, C. Sarrazin, S. Zeuzem, *Deutsches Ärzteblatt*, 109, 352–358.
- [14] J. Cohen, *Science* **2016**, 351, 543–544.
- [15] J. Marx, *Science* **1982**, 217, 618–621.
- [16] <https://www.hiv-symptome.de/aids krankheitsverlauf/>.
- [17] T. Splettstoesser.
- [18] <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a2.htm>.
- [19] H. Hof, *Pharmazie unserer Zeit*, 32(2), 96–103.
- [20] N. H. Brockmeyer, H. R. Brodt, K. Hoffmann, J. G. Reimann, M. Stücker, P. Altmeyer, *HIV-Infekt: Epidemiologie · Prävention · Pathogenese Diagnostik · Therapie · Psycho-Soziologie*, Springer, **2011**.
- [21] Robert-Koch-Institut, *Epidemiologisches Bulletin* **2018**, (47), 493–510.
- [22] <https://magazin.hiv/2018/01/26/swiss-statement vernazza/>.
- [23] T. May, J. Sterne, D. Costagliola, C. Sabin, *The Lancet* **2006**, 368, 451–458.
- [24] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv aids>.
- [25] <http://www.hivbuch.de/category/teil-2-antiretrovirale-therapie art/>.
- [26] „<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2155rank.html> (Stand 02.2019)“.
- [27] F. H. Kayser, E. C. Böttger, R. M. Zinkernagel, O. Haller, J. Eckert, Deplazes, *Medizinische Mikrobiologie*, 12. Aufl., Thieme, **2010**.
- [28] D. C. Chan, P. S. Kim, *Cell* **1998**, 93, 681–684.
- [29] R. Wyatt, J. Sodroski, *Science* **1998**, 280, 1884–1888.
- [30] Y.-H. Zheng, N. Lovsin, M. B. Peterlin, *Immunology Letters* **2005**, 97, 225–234.

## Literaturverzeichnis

- [31] V. Pollard, M. H. Malim, *Annual Review of Microbiology* **1998**, *52*, 491–532.
- [32] S. Hallenberger, V. Bosch, H. Angliker, E. Shaw, H.-D. Klenk, W. Garten, *Nature* **1992**, *360*, 358–361.
- [33] <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/budding/11109>.
- [34] <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/integrase/34250>.
- [35] R. Zheng, T. M. Jenkins, R. Craigie, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 13659–13664.
- [36] Y. Pommier, A. A. Johnson, C. Marchand, *Nature Reviews Drug Discovery* **2005**, *4*, 236–248.
- [37] M. Lataillade, M. J. Kozal, *AIDS Patient Care and STDs* **2006**, *20*(7), 489–501.
- [38] Y. Pommier, J. Cherfils, *Trends in Pharmacological Sciences* **2005**, *26*(3), 138–145.
- [39] [https://www.hivbuch.de/tag/integrase\\_inhibitoren/](https://www.hivbuch.de/tag/integrase_inhibitoren/).
- [40] The-Antiretroviral-Therapy-Cohort-Collaboration, *The Lancet HIV* **2017**, *4*, 349–356.
- [41] L. Wang, P. E. Paul E. Floreancig, *Org. Lett.* **2004**, *6*(4), 569–572.
- [42] H. Sun, J. R. Abbott, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2011**, *13*(10), 2734–2737.
- [43] E. V. Prusov, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 2446–2440.
- [44] T. Dineen, W. Roush, *Org. Lett.* **2005**, *7*(7), 1355–1358.
- [45] L. Wang, Dissertation, **2005**.
- [46] J. Trenner, E. Prusov, *Beilstein J. Org. Chem* **2015**, 323–327.
- [47] W. Roush, *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 2*, Pergamon Pre, **1991**, S. 1–53.
- [48] H. Brown, K. Bhat **1986**, *108*, 293–294.

Literaturverzeichnis

- [49] A. Hafner, R. Duthaler, R. Marti, G. Rihis, P. Rothe-Streit, F. Schwarzwenbach, *J.Am.Chem.Soc* **1992**, *114*, 2321–2336.
- [50] J. Leighton, *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 3–14.
- [51] D. Perrin, W. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, **1997**, S. 144.
- [52] M. Kira, K. Sato, H. Sakurai, *J.Am.Chem.Soc* **1988**, *110*, 4599.
- [53] M. Kirsche, I. Kim, M. Ngai, *J.Am.Chem.Soc* **2008**, *130*, 6340–6341.
- [54] M. Kirsche, I. Kim, S. Han, *J.Chem.Communic.*, 7278.
- [55] M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, *10*, 2189–2192.
- [56] J. C. Antilla, J. Pankaj, *J.Am.Chem.Soc.* **2010**, (132), 11884–11886.
- [57] S. Paolo, G. Angelo G., V. Giancarlo, *Tetrahedron* **1994**, *50*(1), 217–254.
- [58] P. Zhang, I. A. Roundtree, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2012**, *14*(6), 1416–1419.
- [59] P. J. Kocięński, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, **2005**.
- [60] J. Herman, P. Roberge, *J. Polym. Sci.* **1962**, *62*, 116–118.
- [61] C. Kangani, A. Brückner, D. Curran, *Org. Lett.* **2005**, *7*(3), 379–382.
- [62] A. McNaught, A. Wilkinson, *Compendium of Chemical Terminology*, 2. Aufl., Blackwell Scientific Publications, **1997**, S. 2221.
- [63] R. Funk, M. Abelman, J. Munger, *Tetrahedron* **1986**, *42*(11), 2831–2864.
- [64] M. Kerrigan, S.-j. Jeon, Y. Chen, P. Salvi, Luca Carroll, P. Walsh, *J.Am.Chem.Soc* **2008**, 8434–8445.
- [65] Y. Chen, S. Jeon, P. Walsh, W. Nugent, *Org. Synth.*, *82*, 87.
- [66] C. Vanderwal, D. Vosburg, S. Weiler, E. Sorensen, *J.Am.Chem.Soc* **2003**, *125*, 5393–5407.

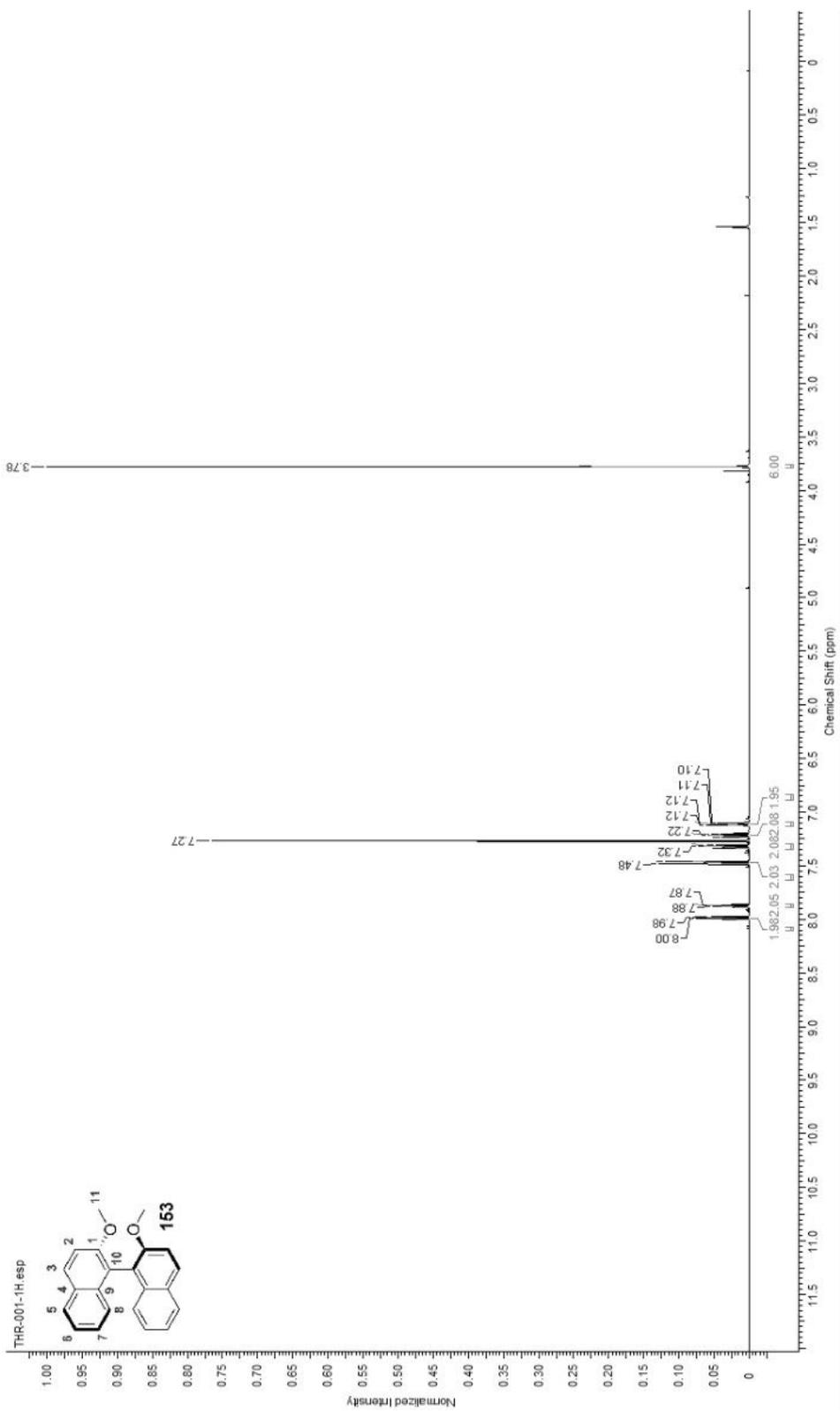
Literaturverzeichnis

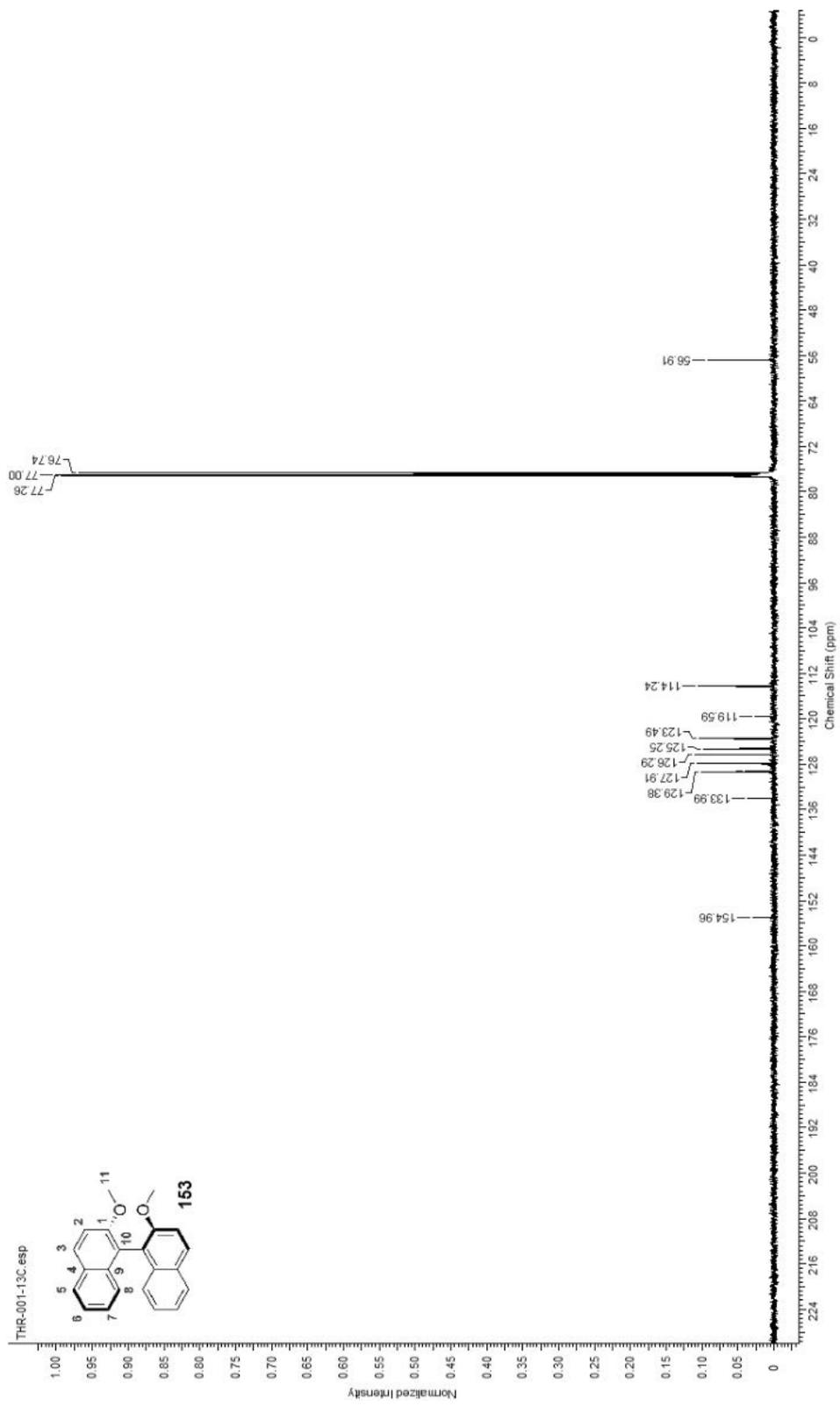
- [67] R. H. Grubbs, L. Rosebrugh, M. Herbert, V. Marx, B. Keitz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *134*(4), 1276–1279.
- [68] I. Shiina, Y.-j. Takasuna, S. Ryo-suke, H. Oshiumi, Y. Komiyama, S. Hitomi, H. Fukui, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5279–5282.
- [69] E. Corey, K. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*(17), 5614–5616.
- [70] E. Boden, G. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395.
- [71] J. Inanaga, K. Hirata, T. Saeki, H. Katsuki, Y. M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [72] H. Grubbs, *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH.
- [73] K. Vollhardt, N. Schore, *Organische Chemie*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**, S. 590.
- [74] Beyer-Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel-Verlag, **1998**.
- [75] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Letters* **1972**, *13*, 3769–3772.
- [76] O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1967**, *40*, 2380–2382.
- [77] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26–28.
- [78] Y. Araki, T. Konoike, *J. Org. Chem* **1997**, *62*.
- [79] W. Still, M. Kahn, Mitra, *J. Org. Chem* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [80] D. Curtin, A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1860–1865.
- [81] S. Kumar, H.-Y. Lee, J. P. Liou, *Journal of Natural Products* **2017**, *80*, 1294–1301.
- [82] B. B. Casanova, M. N. Muniz, T. de Oliveira, L. F. de Oliveira, M. M. Machado, A. M. Fuentefria, G. G. S. C.B. Gnoatto, *Molecules* **2015**, *20*, 9229–9241.
- [83] D. P. Flaherty, T. Kiyota, Y. Dong, T. I. J. L. Vennerstrom, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*(27), 7992–7999.

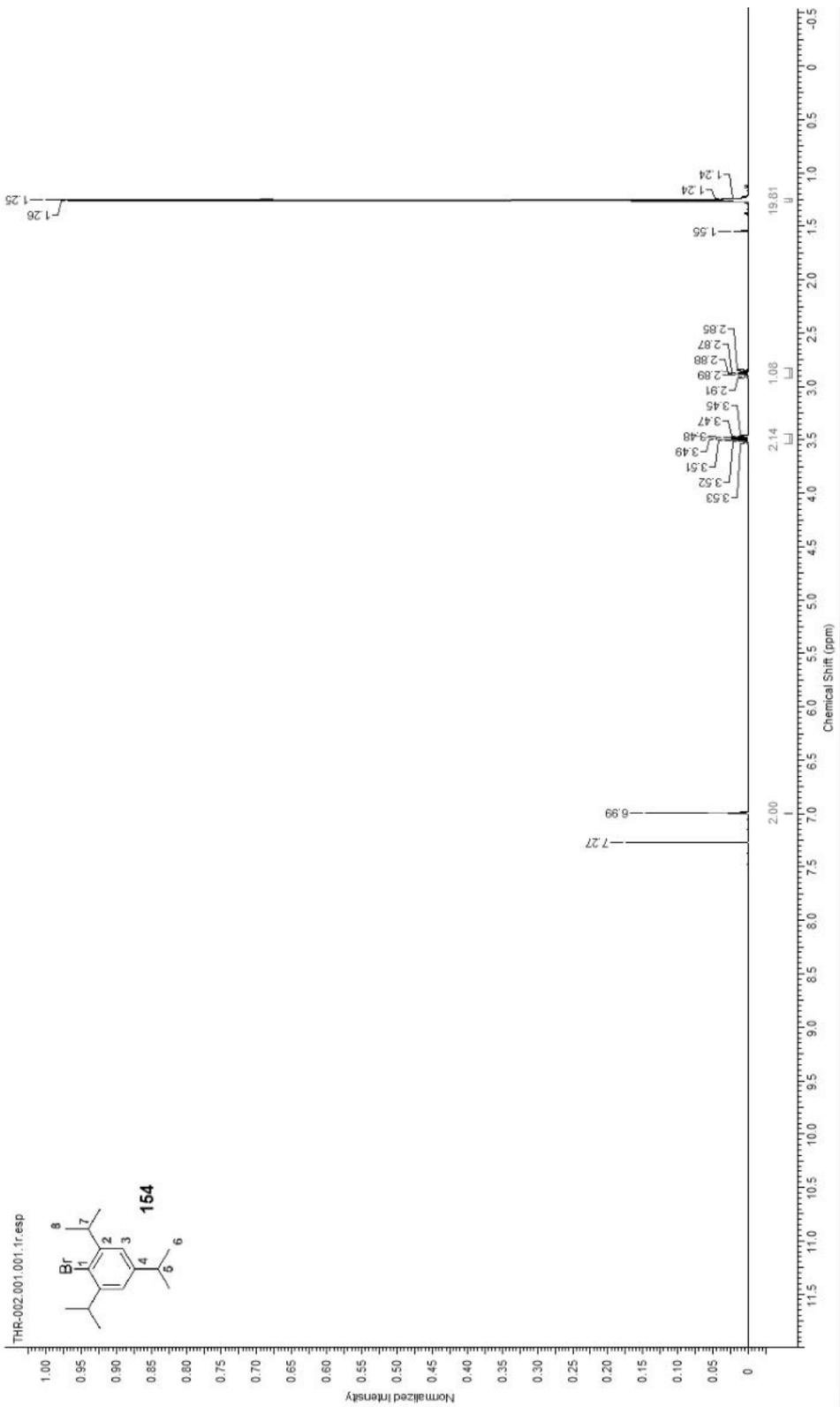
*Literaturverzeichnis*

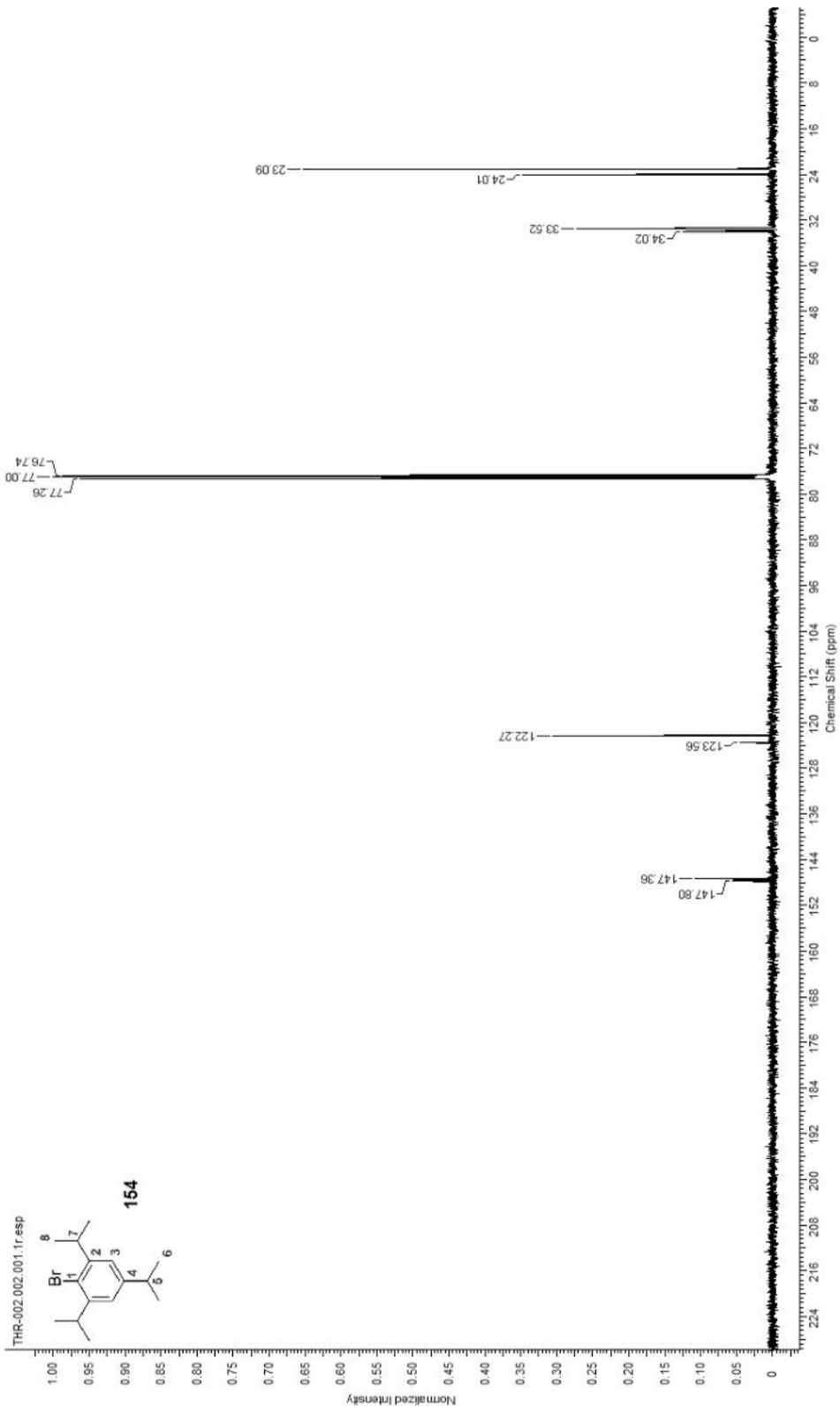
- [84] G. Gellerman, A. Elgavi, Y. Salitra, M. Kramer, *J. Peptide Res.* **2001**, *57*, 277–291.
- [85] H. Yujiro, *Chem.Eur.J.* **2010**, *16*, 10150–10159.
- [86] A. Marrdel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3282–3285.
- [87] A. Reiss, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3146–3149.
- [88] C.-M. Si, Y.-W. Liu, Z.-Y. Mao, P. Han, Z.-T. Du, B.-G. Wei, *Tetrahedron* **2016**.
- [89] P. Phukan, S. Sasmal, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1733–1740.
- [90] R. V. Yadav, Jhillu S., *Eur.J.Org.Chem* **2010**, 2148–2156.

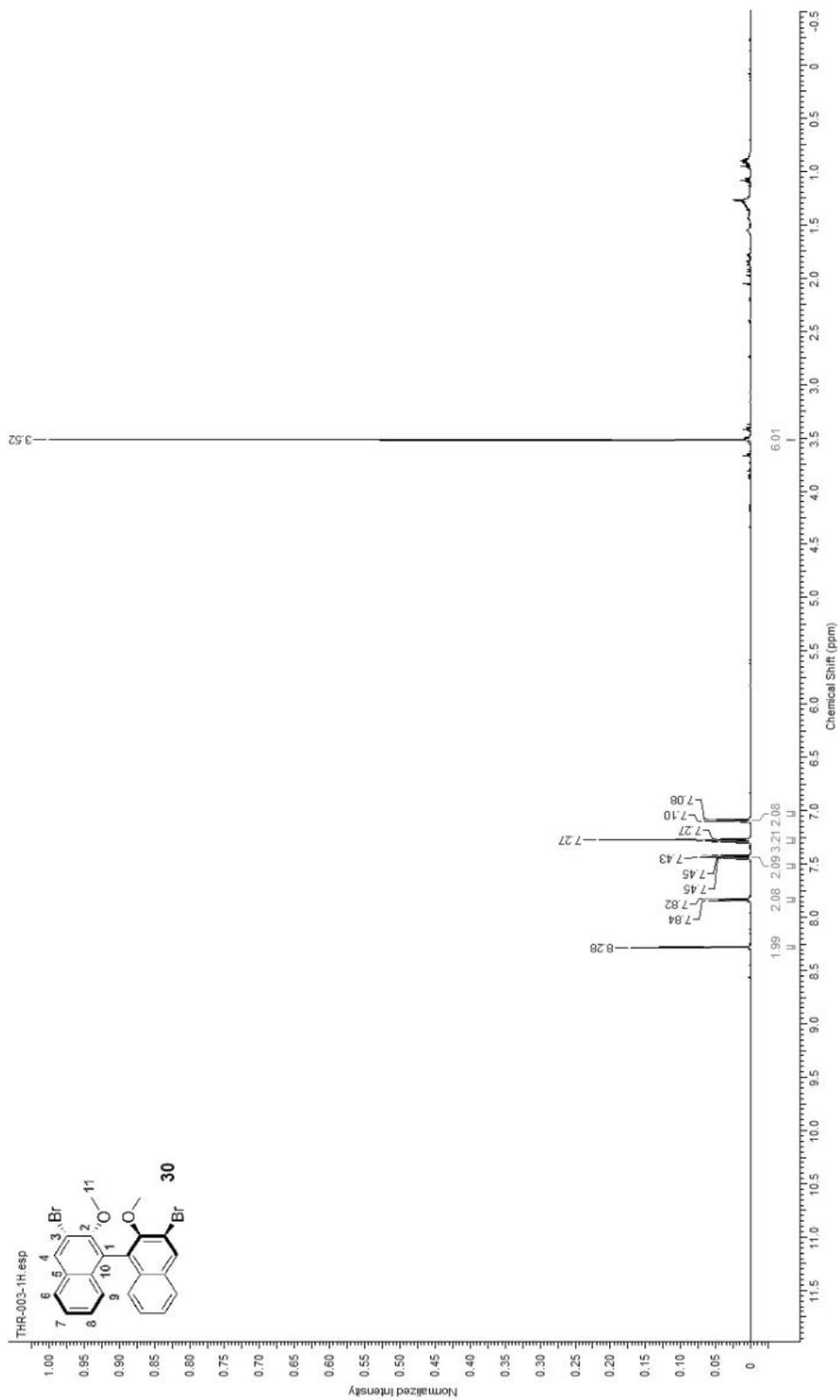
# Spektrenanhang

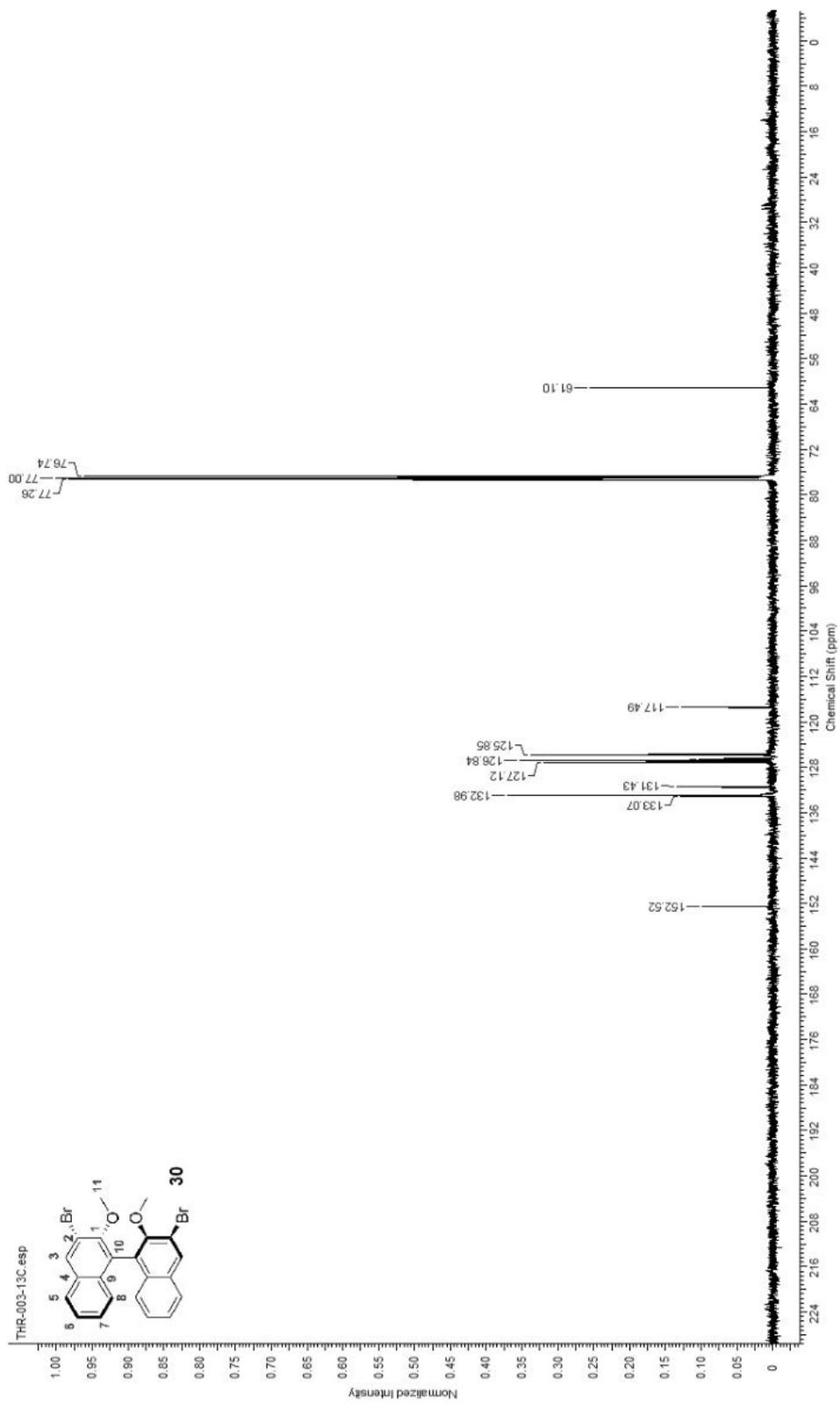


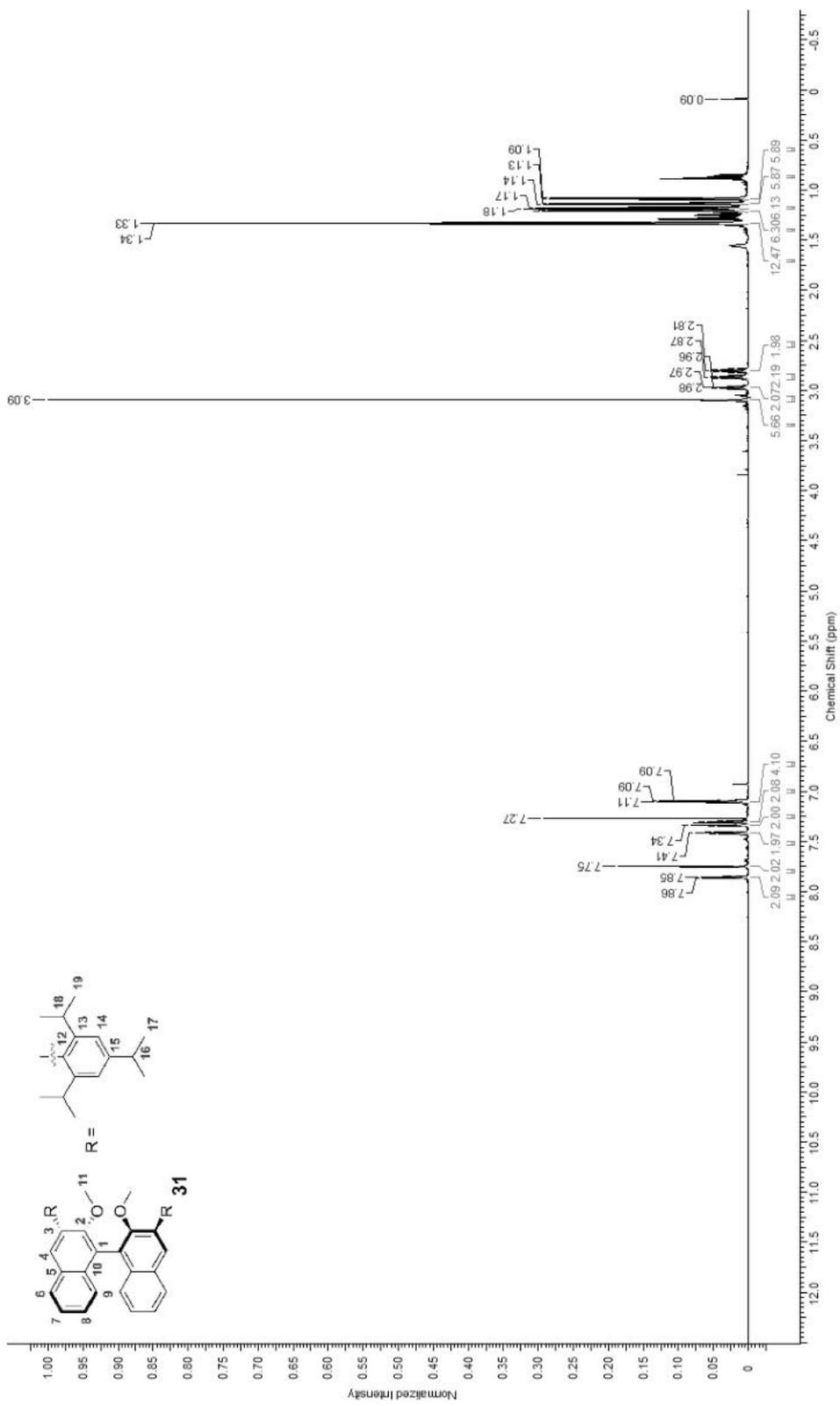


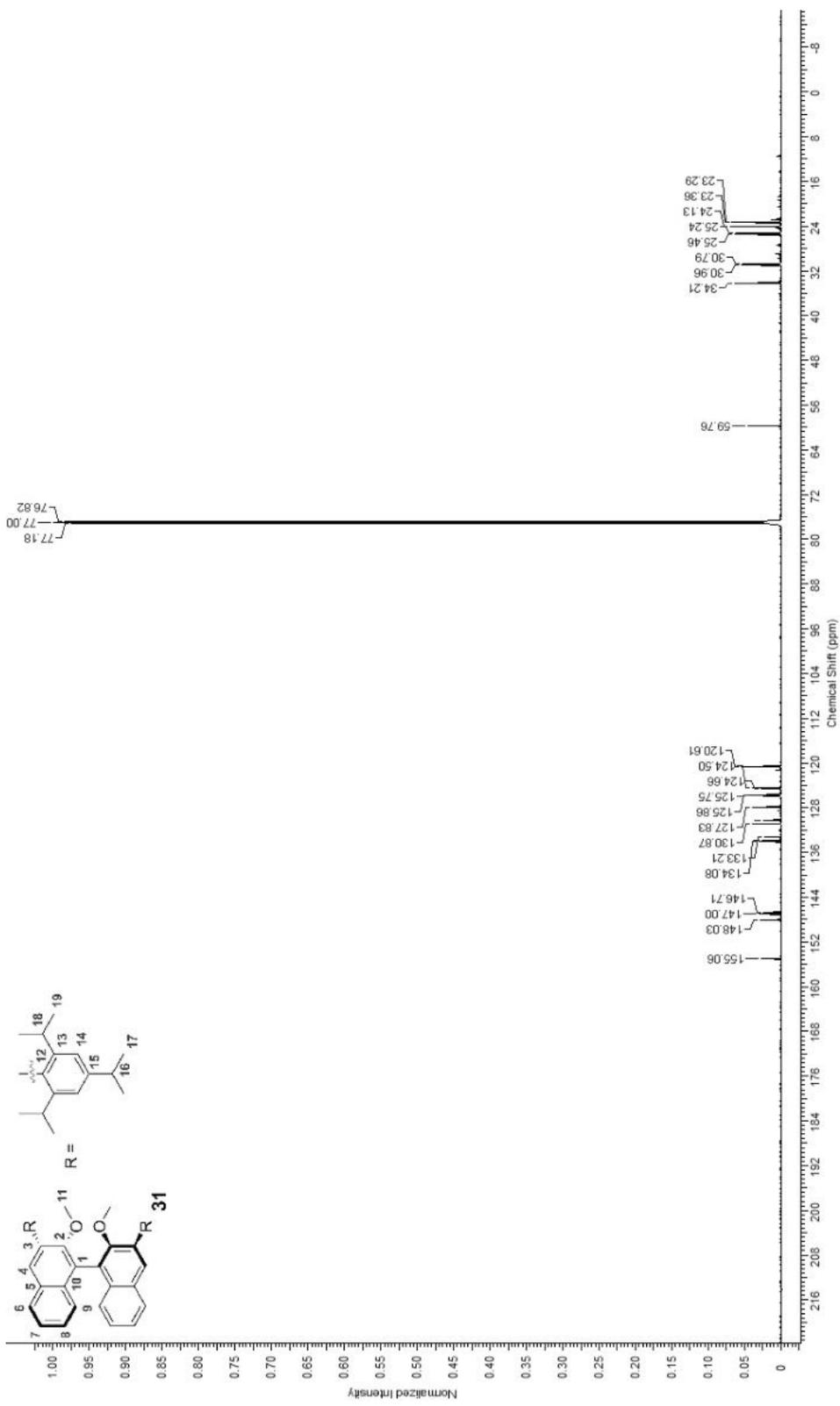


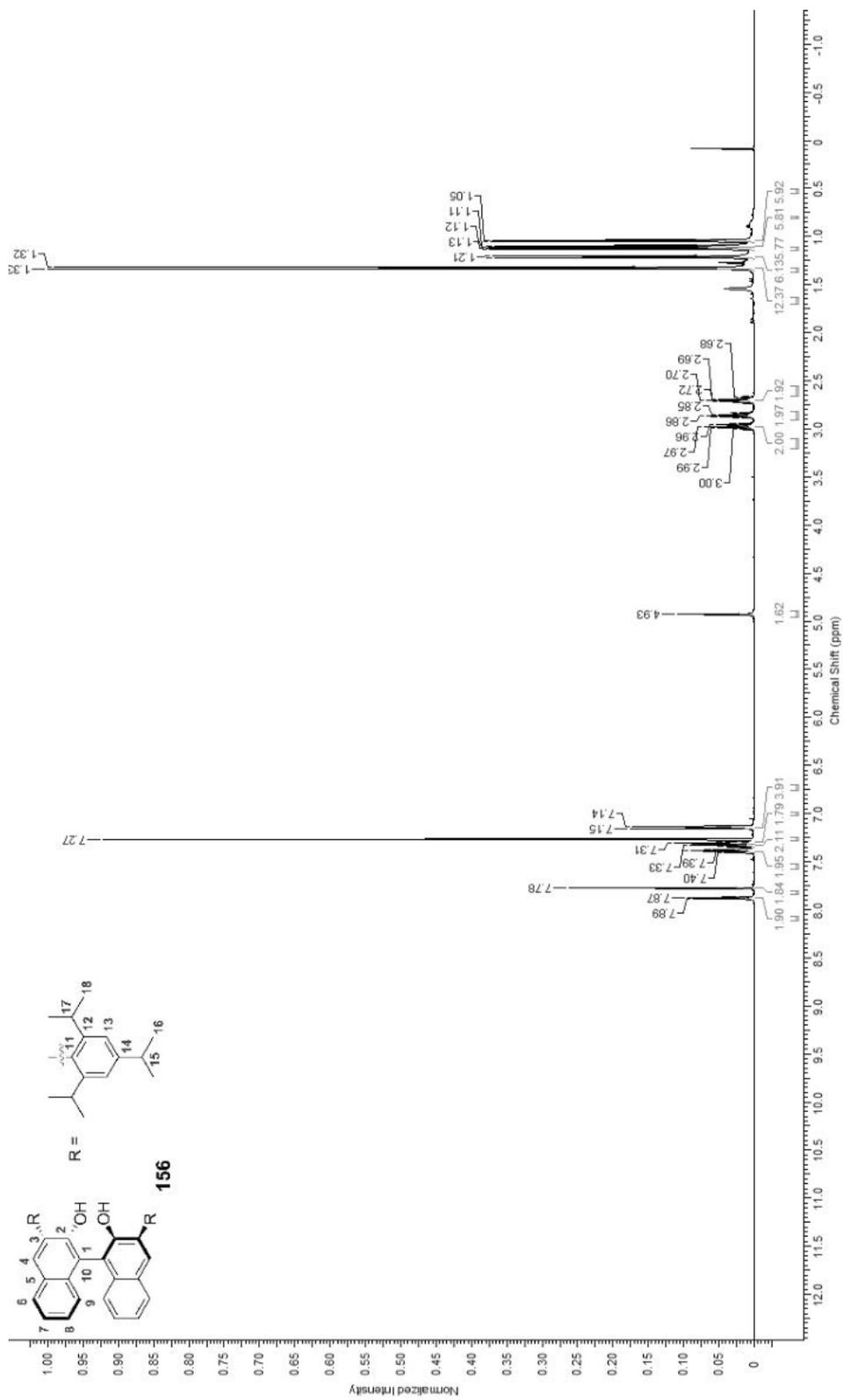


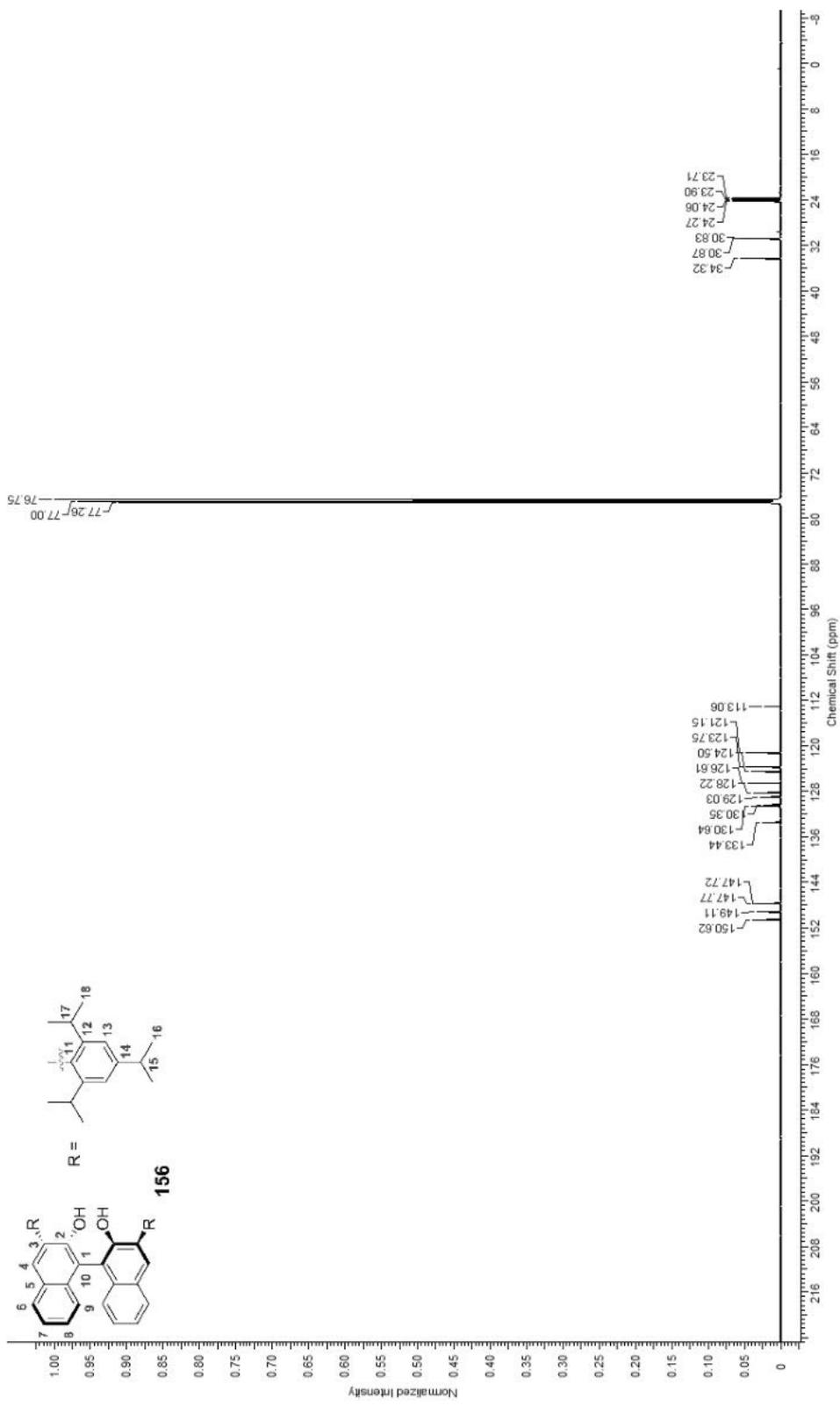


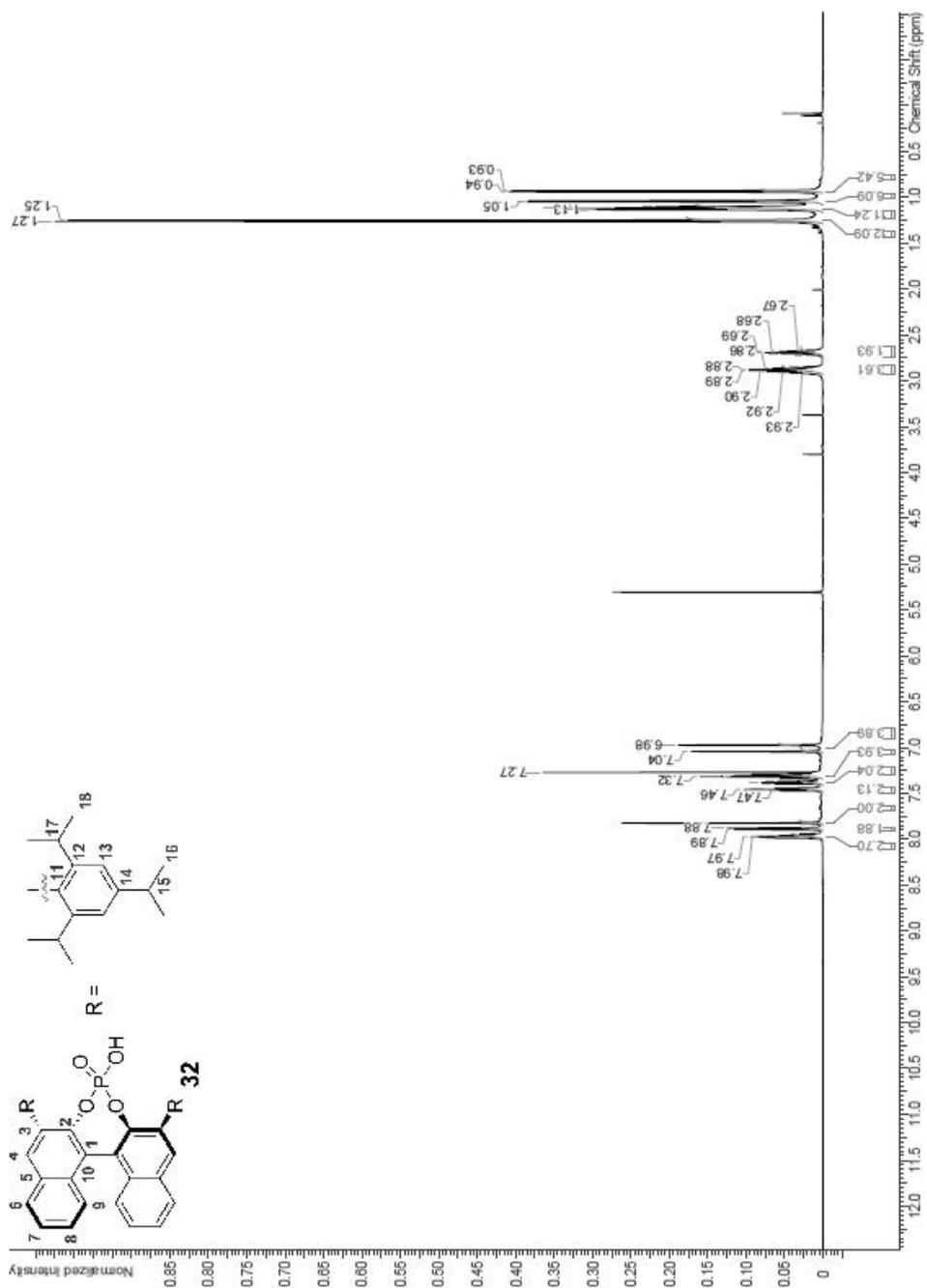


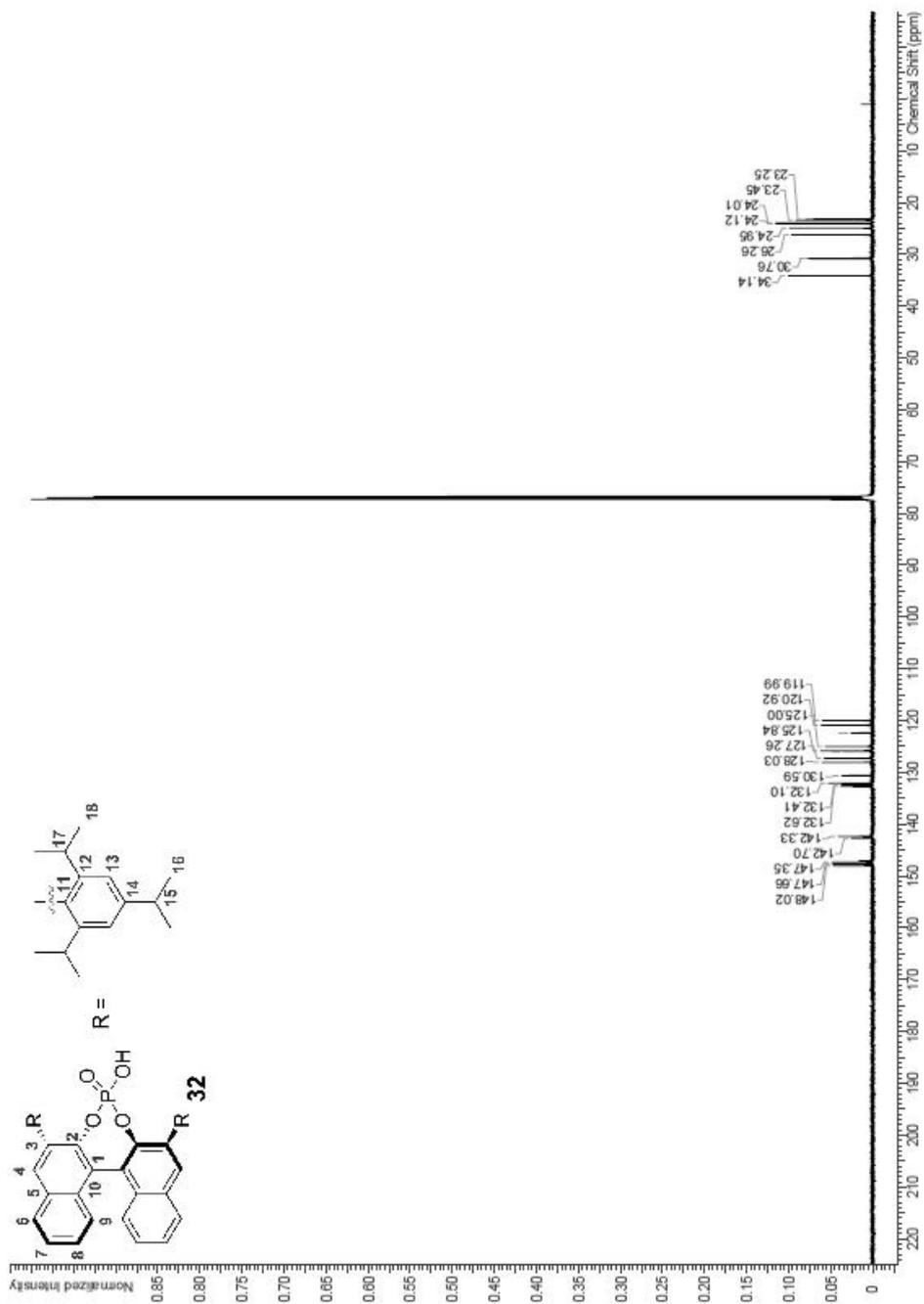


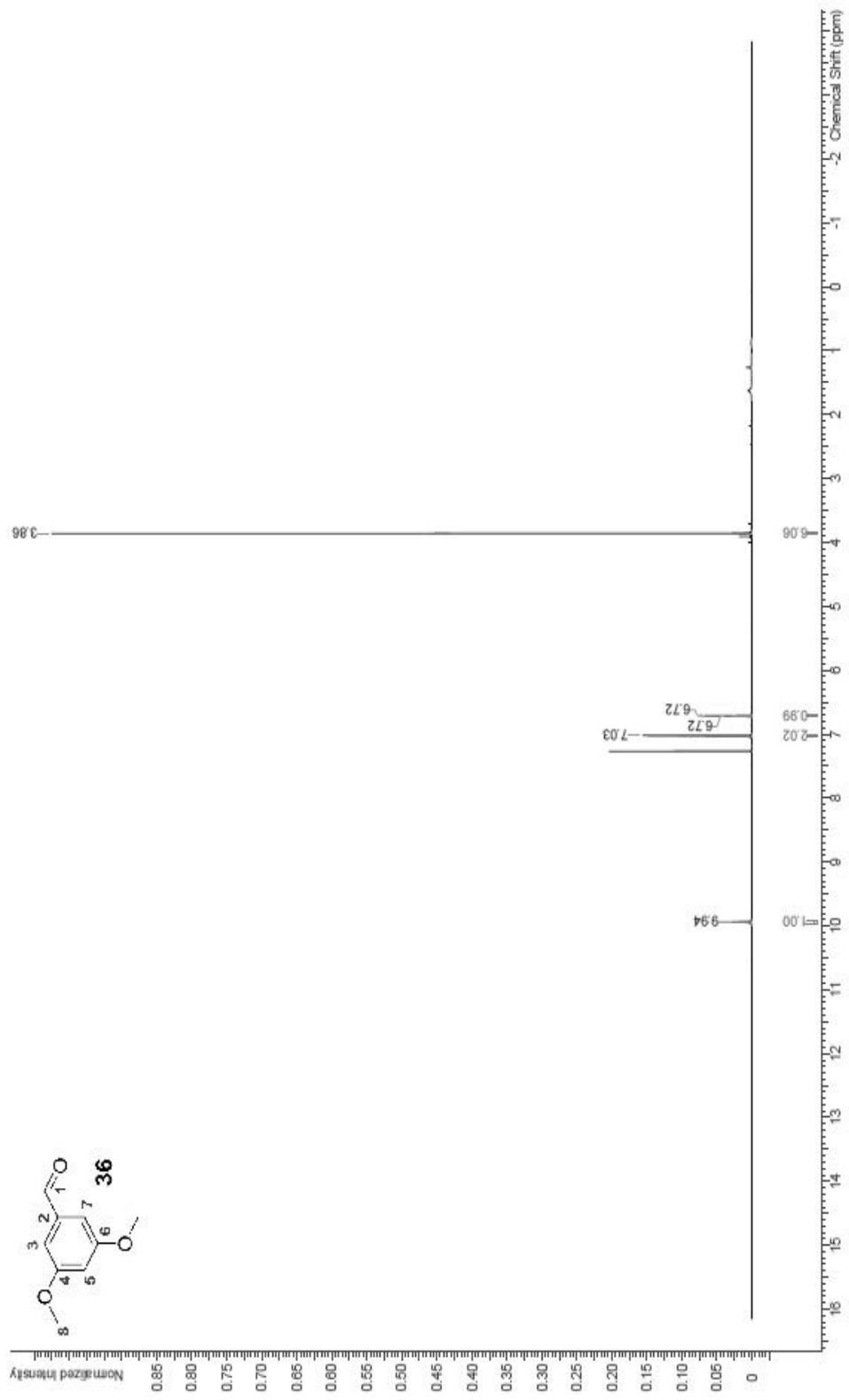


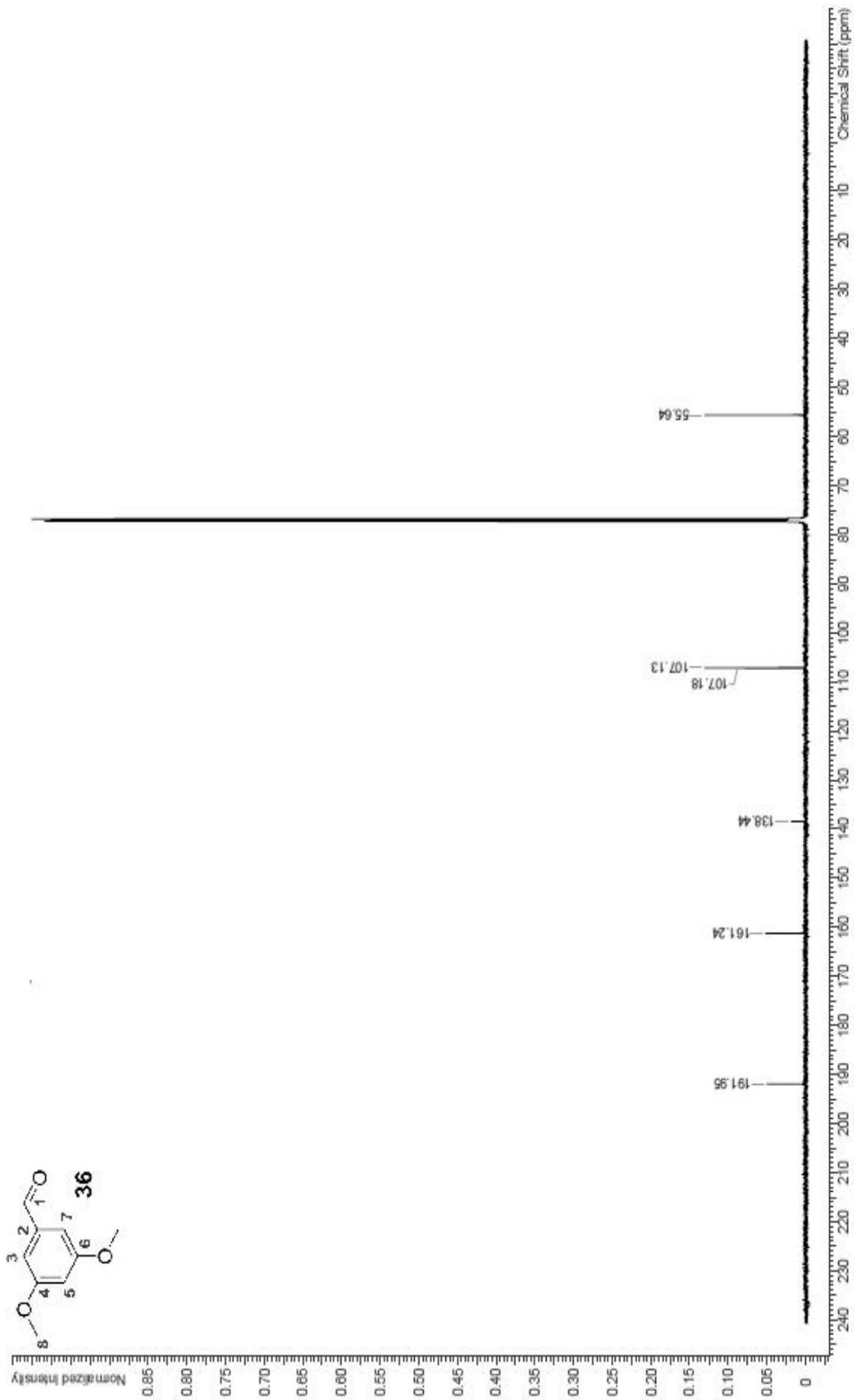


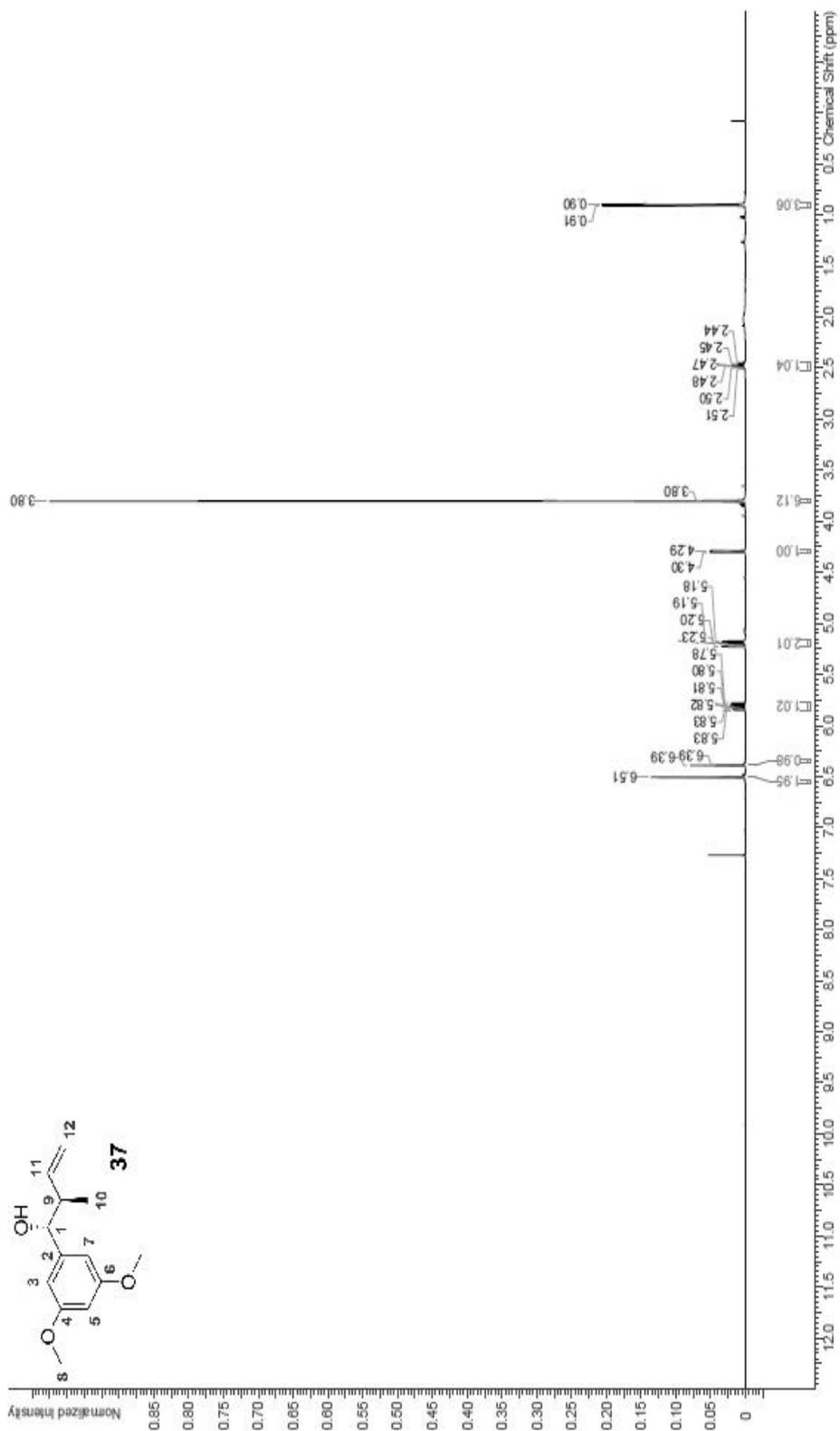


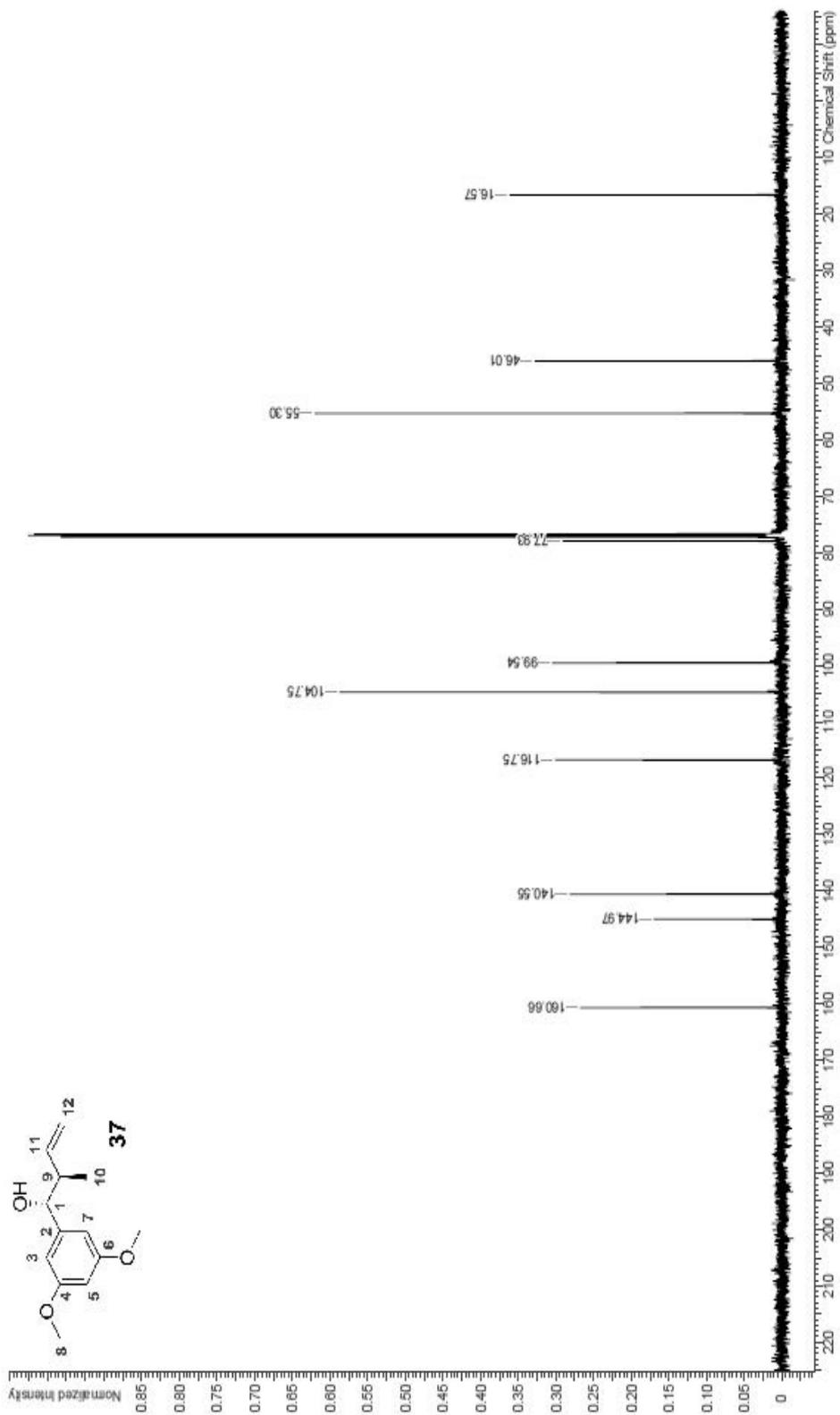


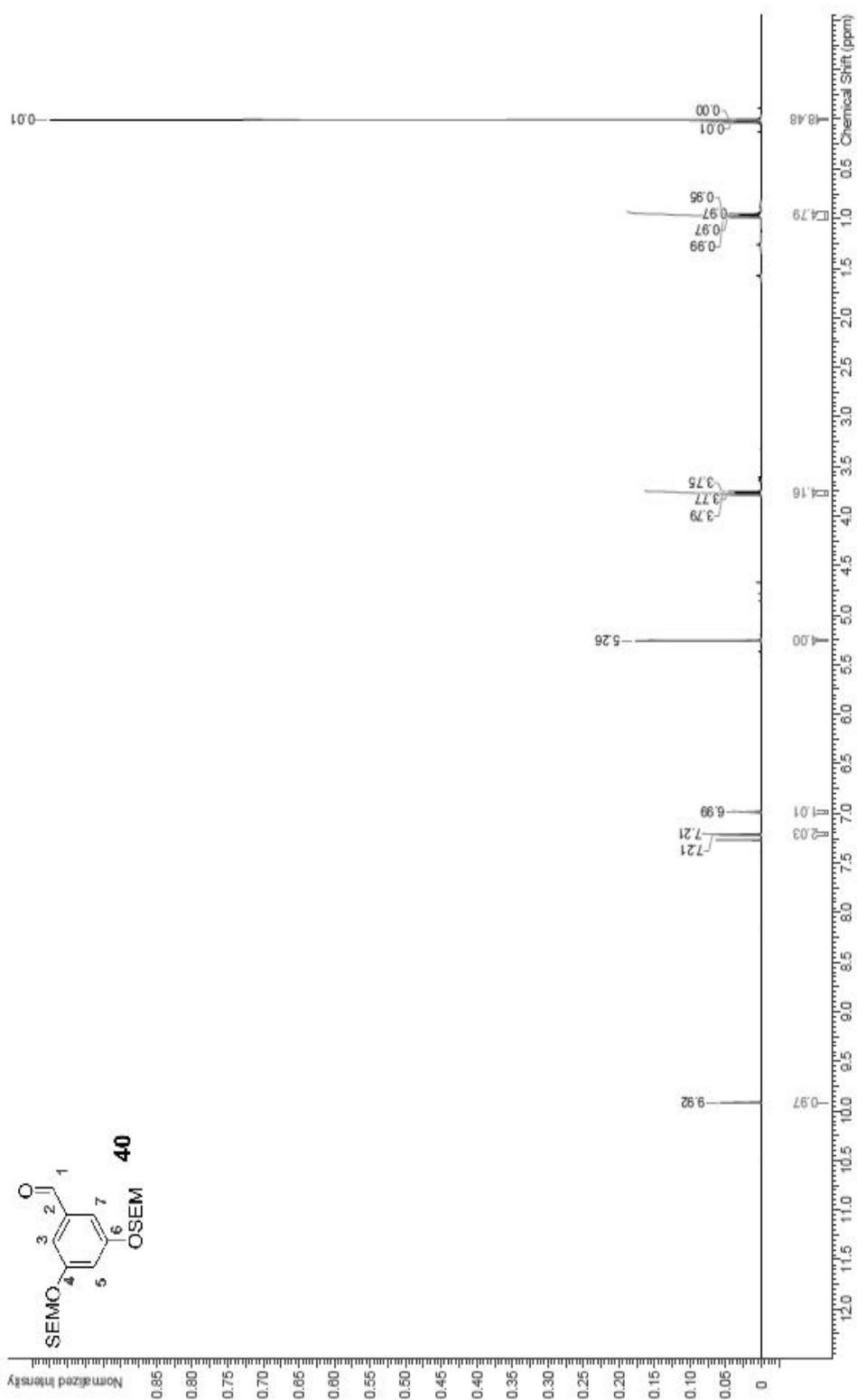


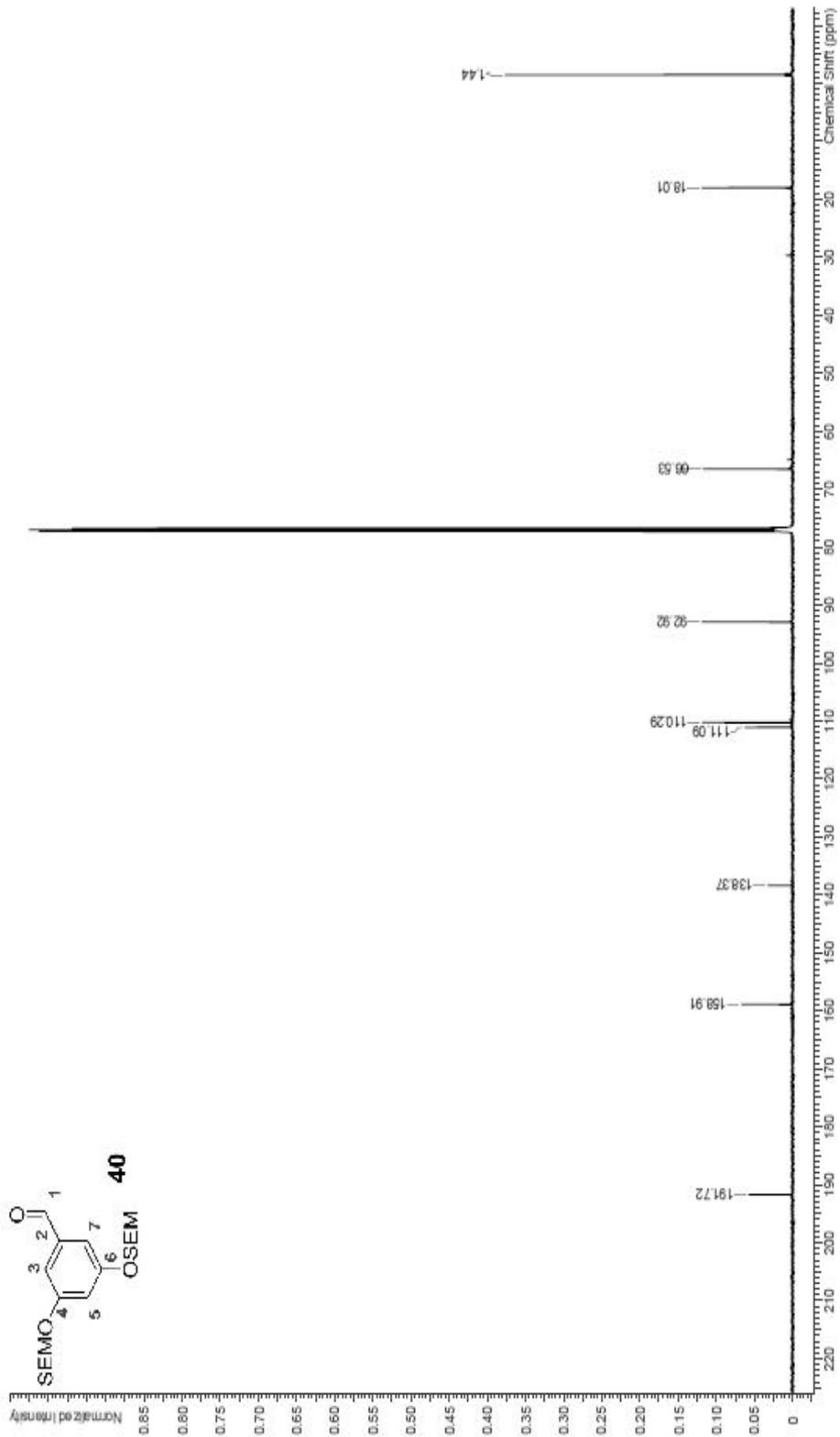


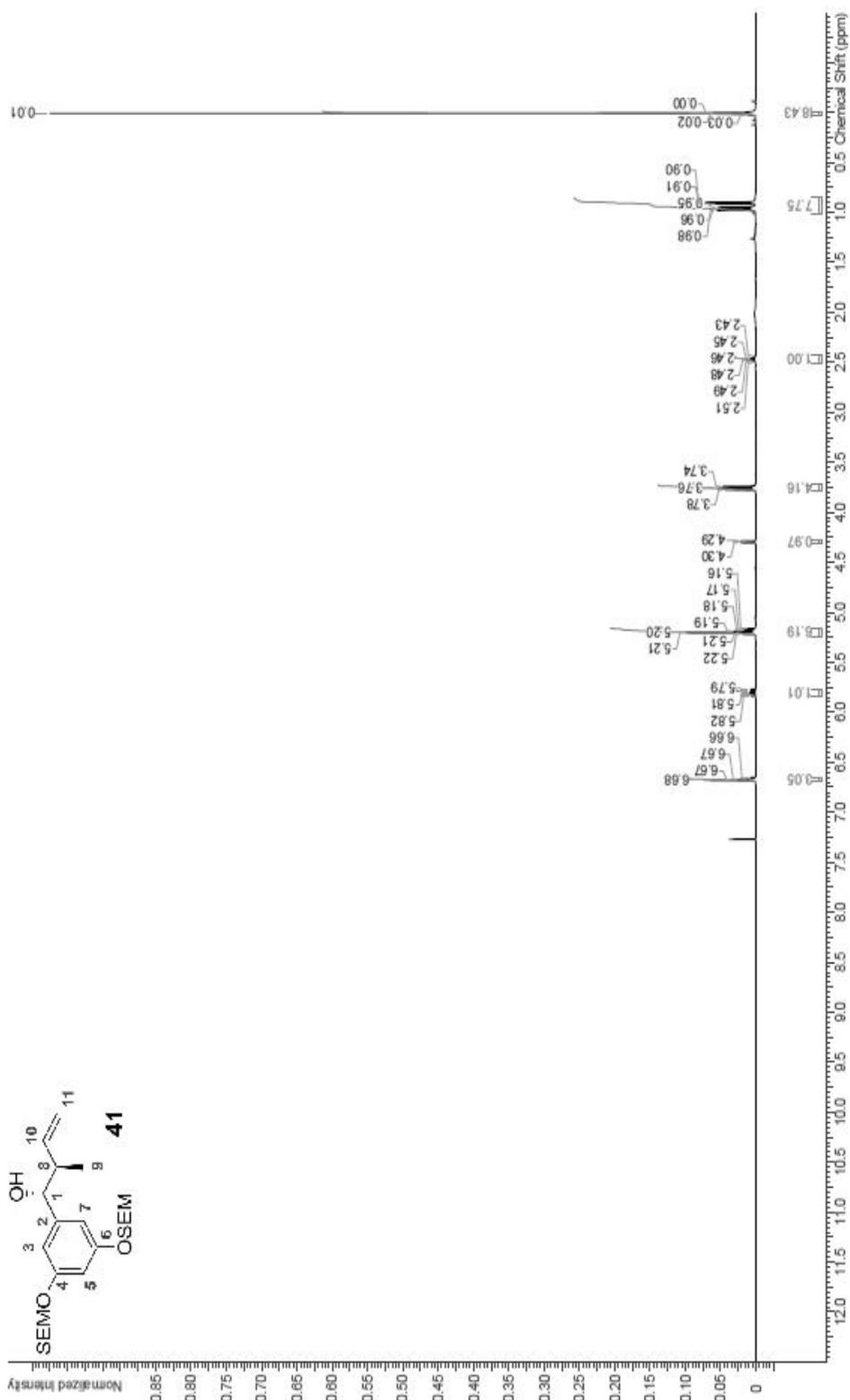


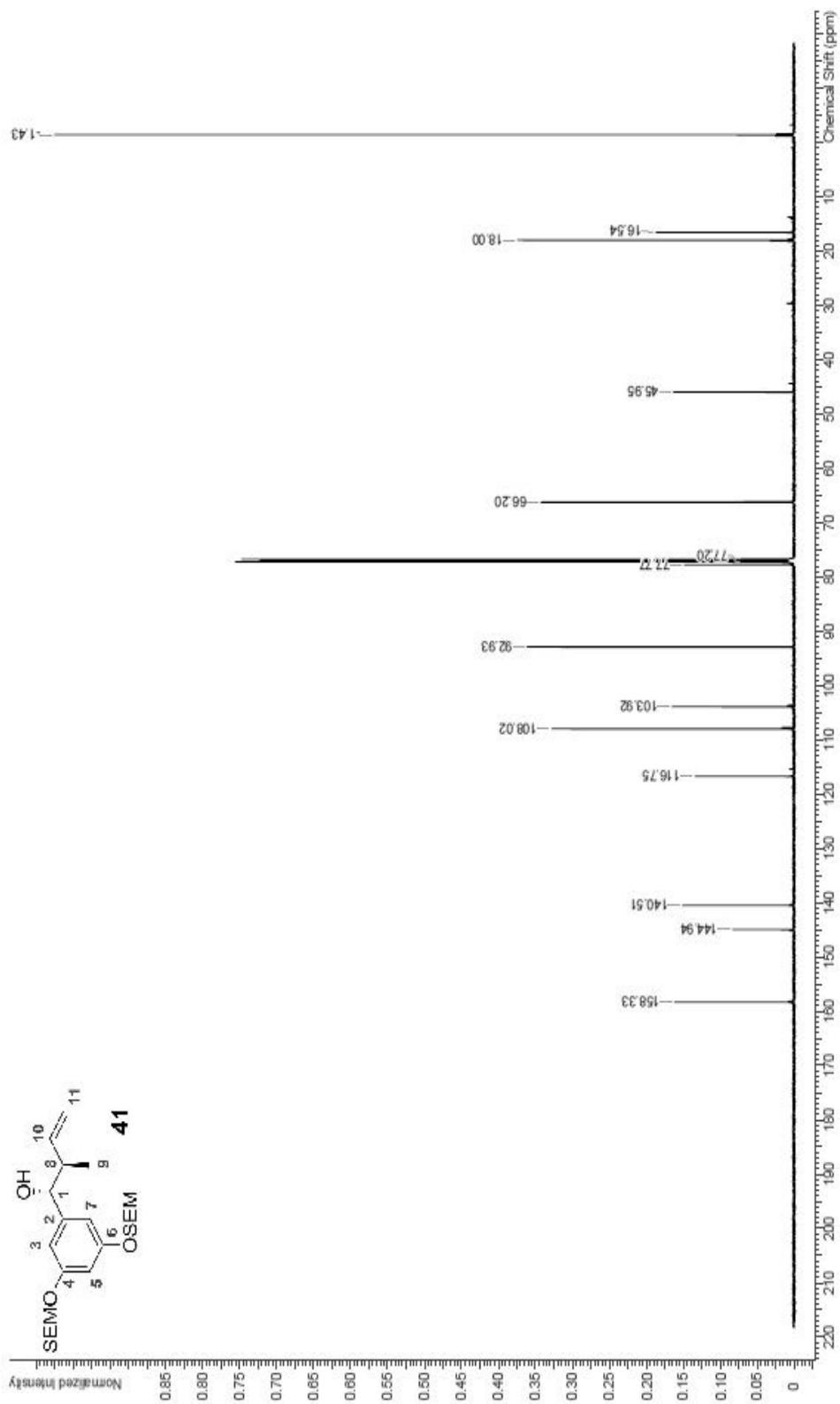


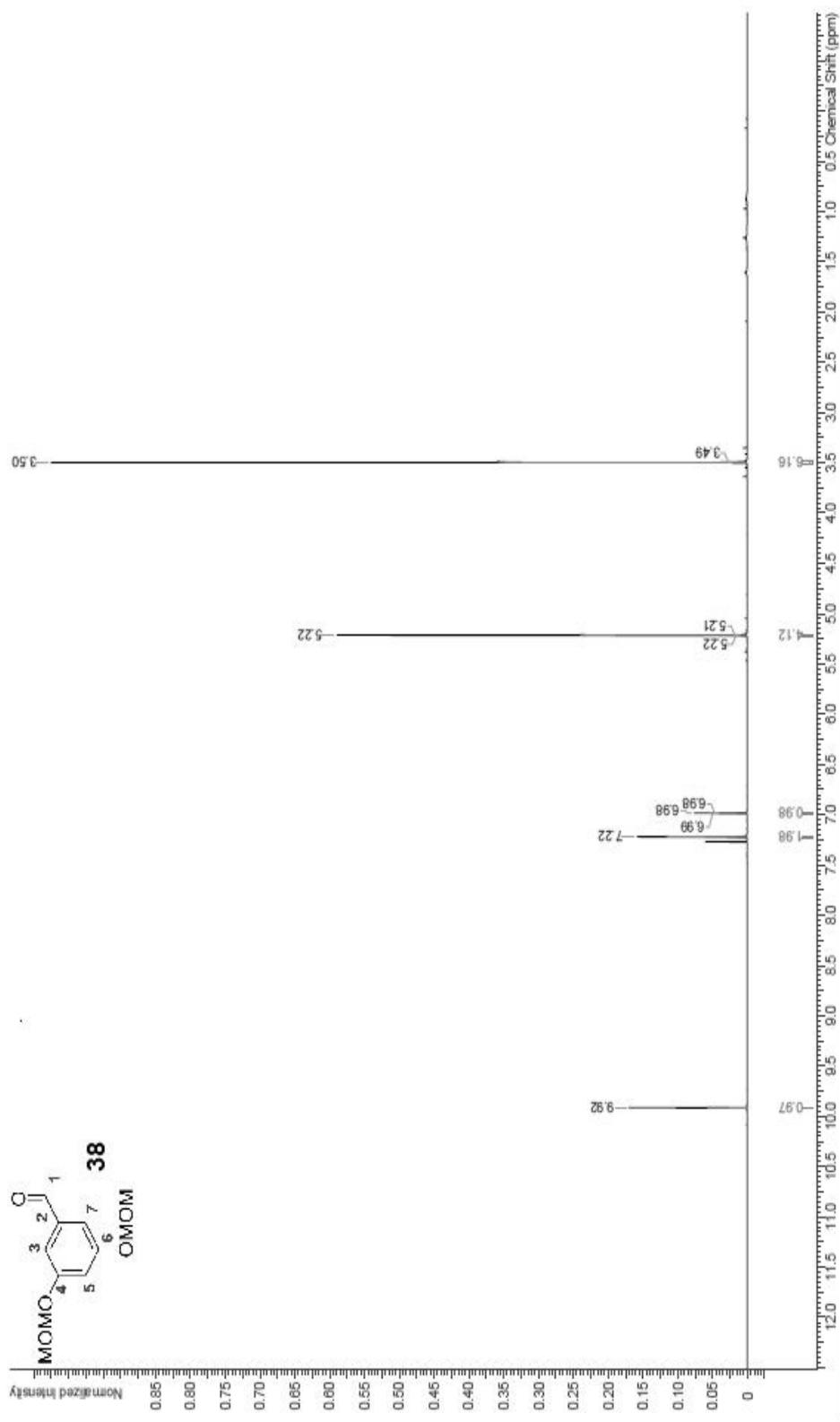


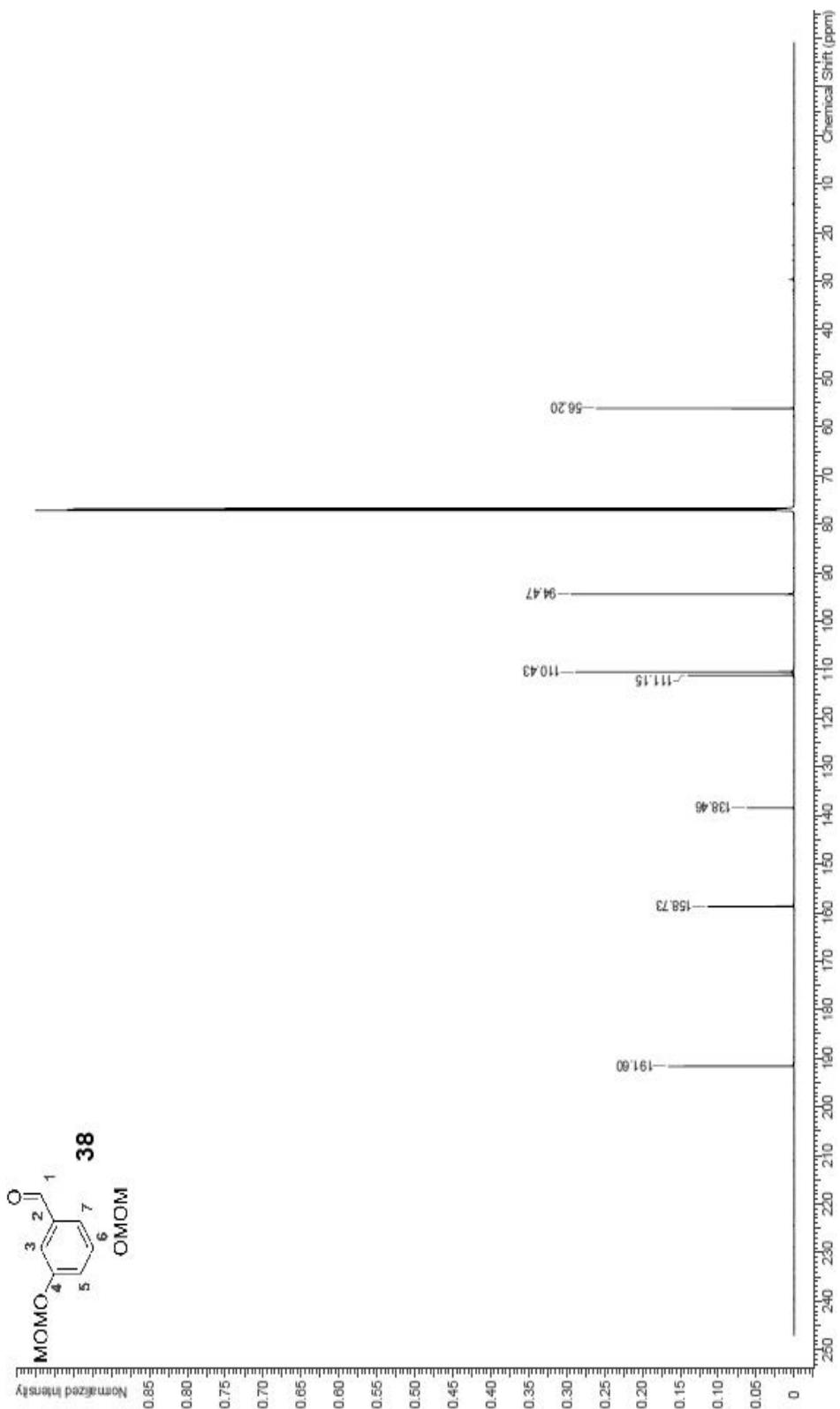


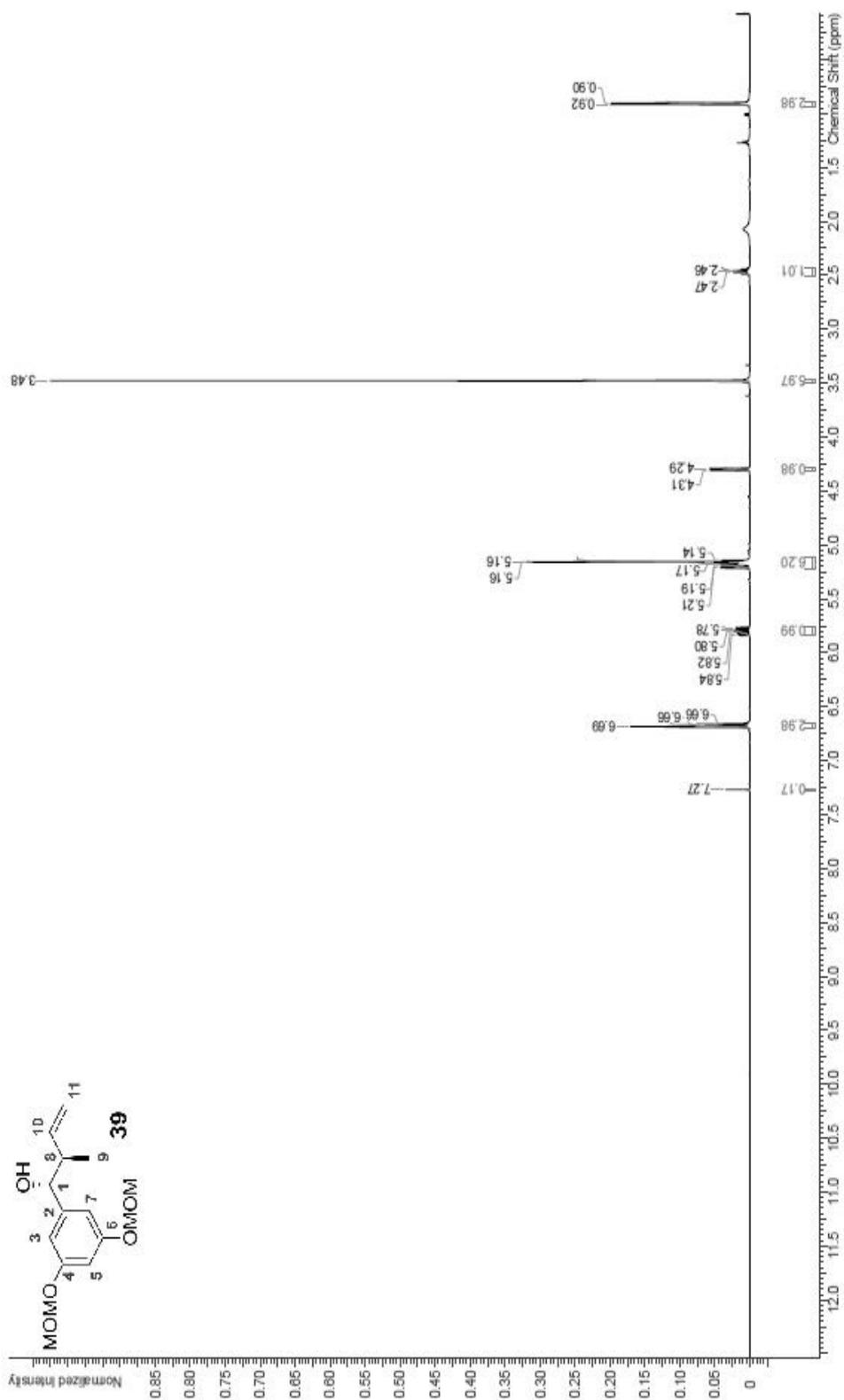


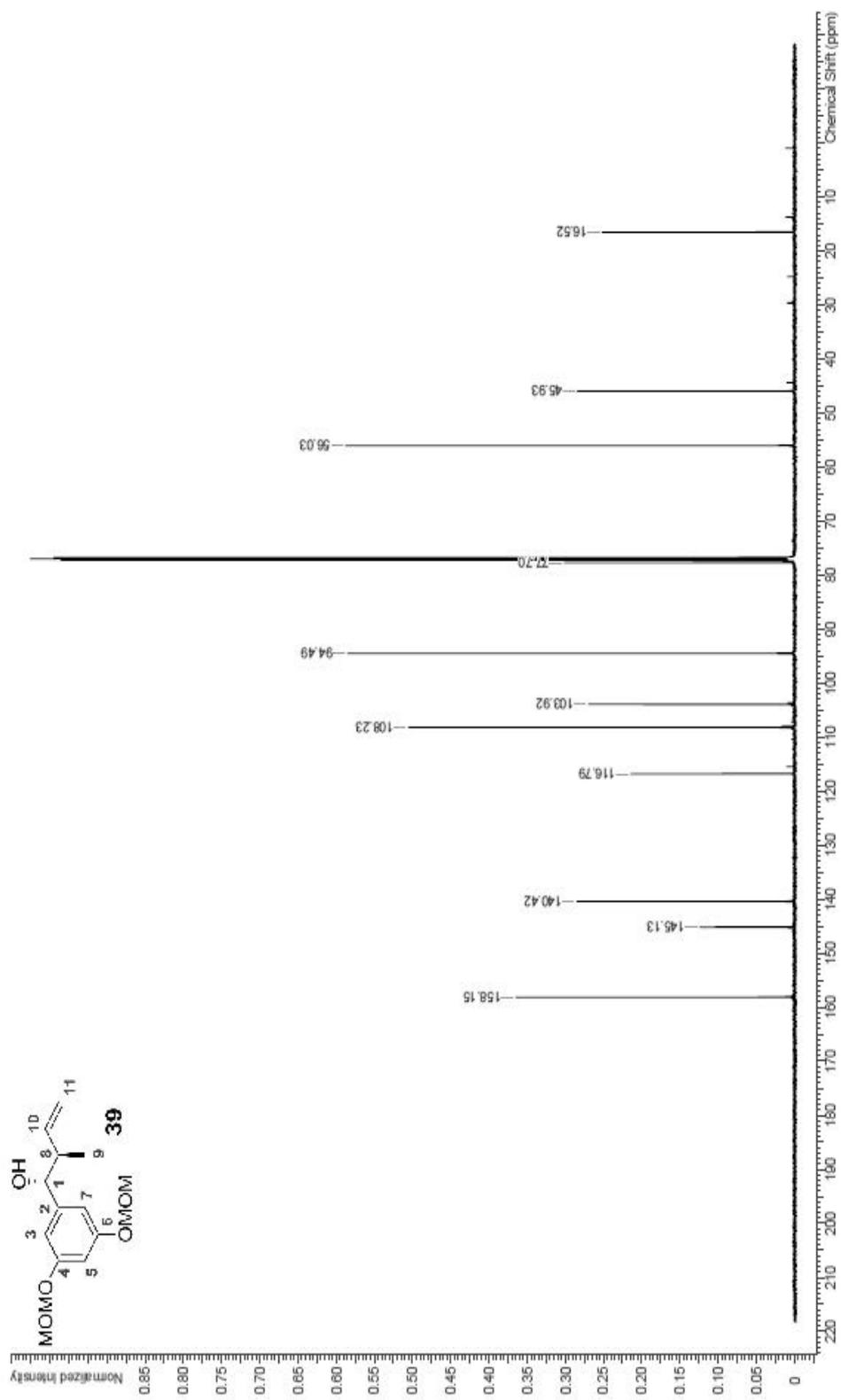




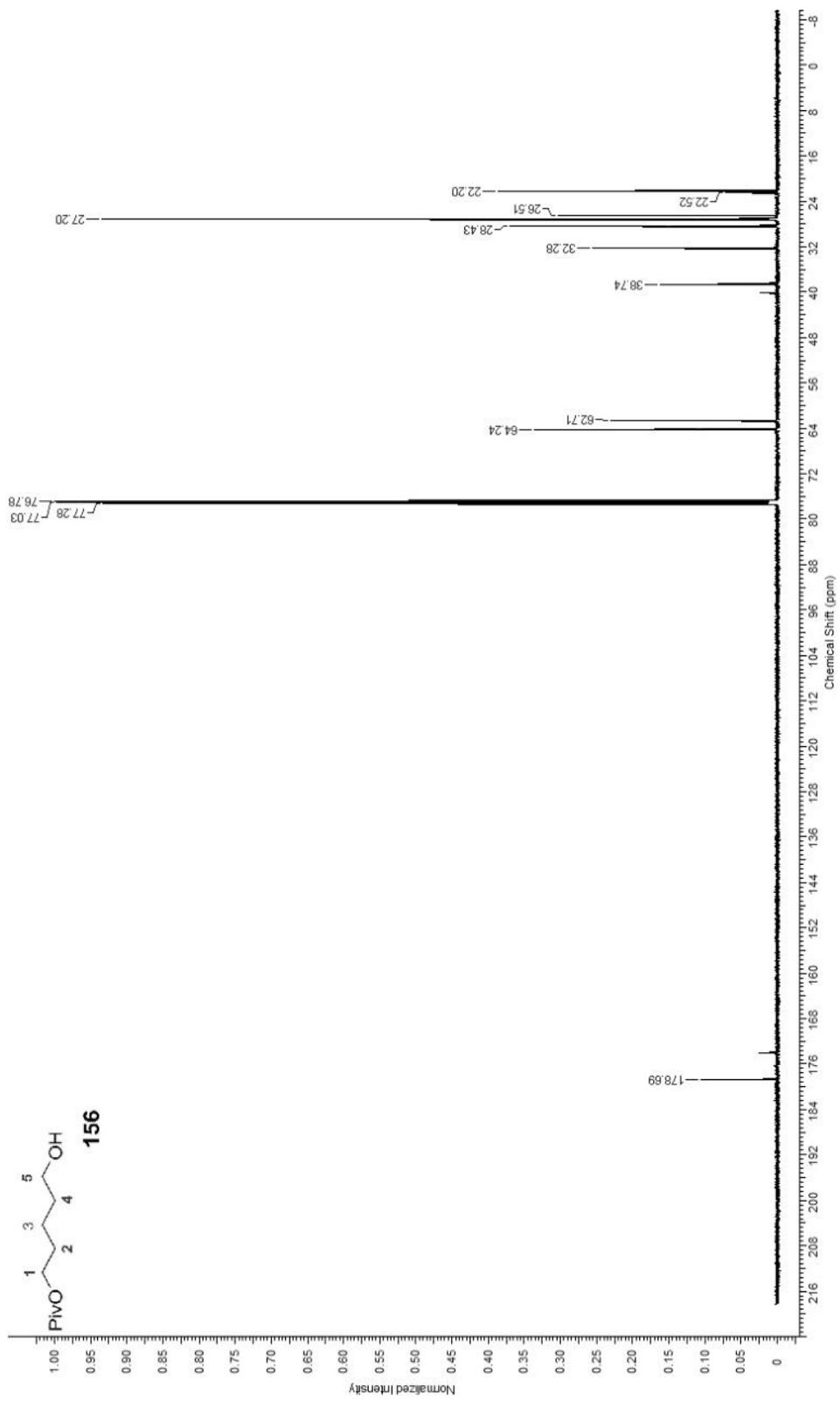


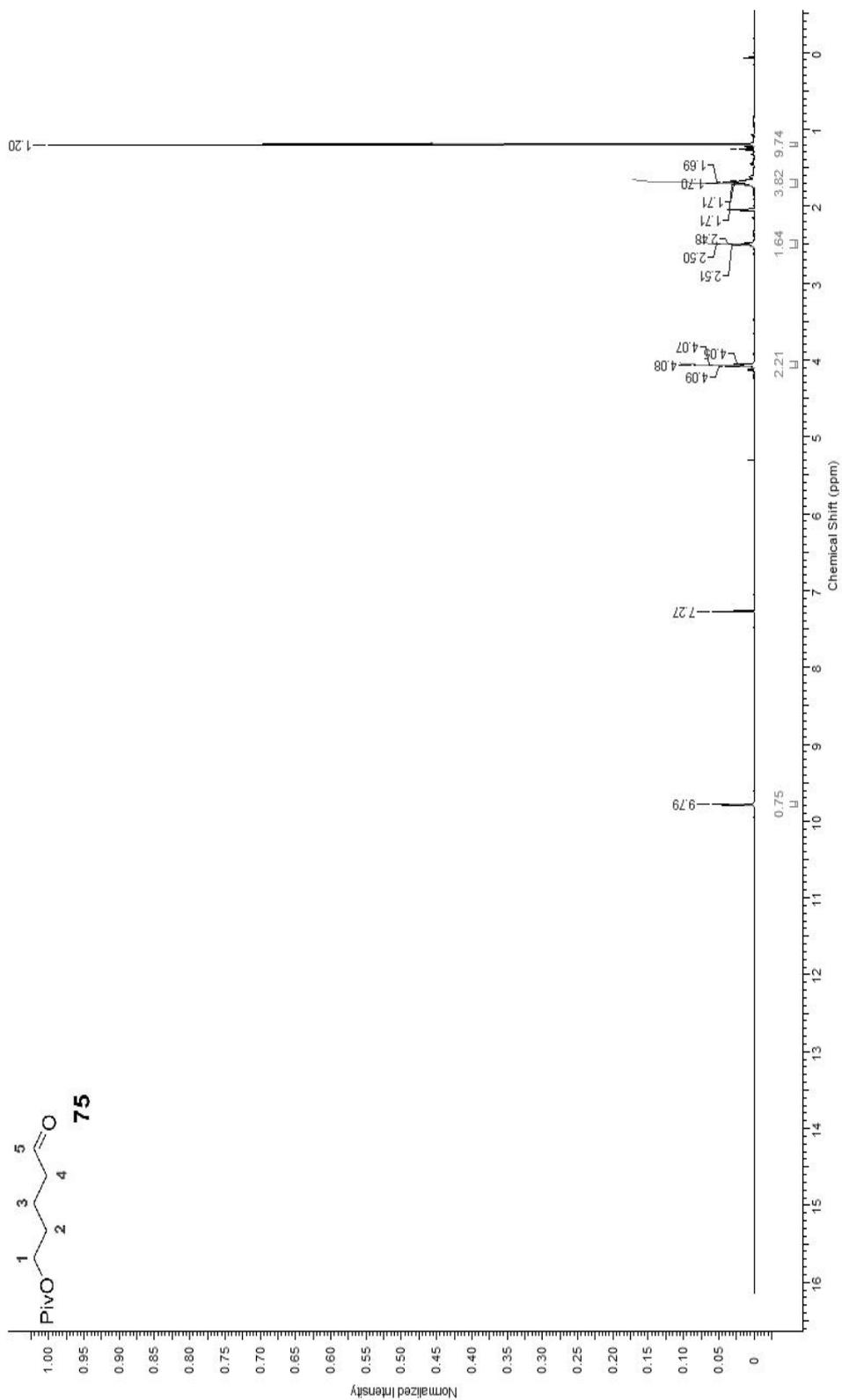


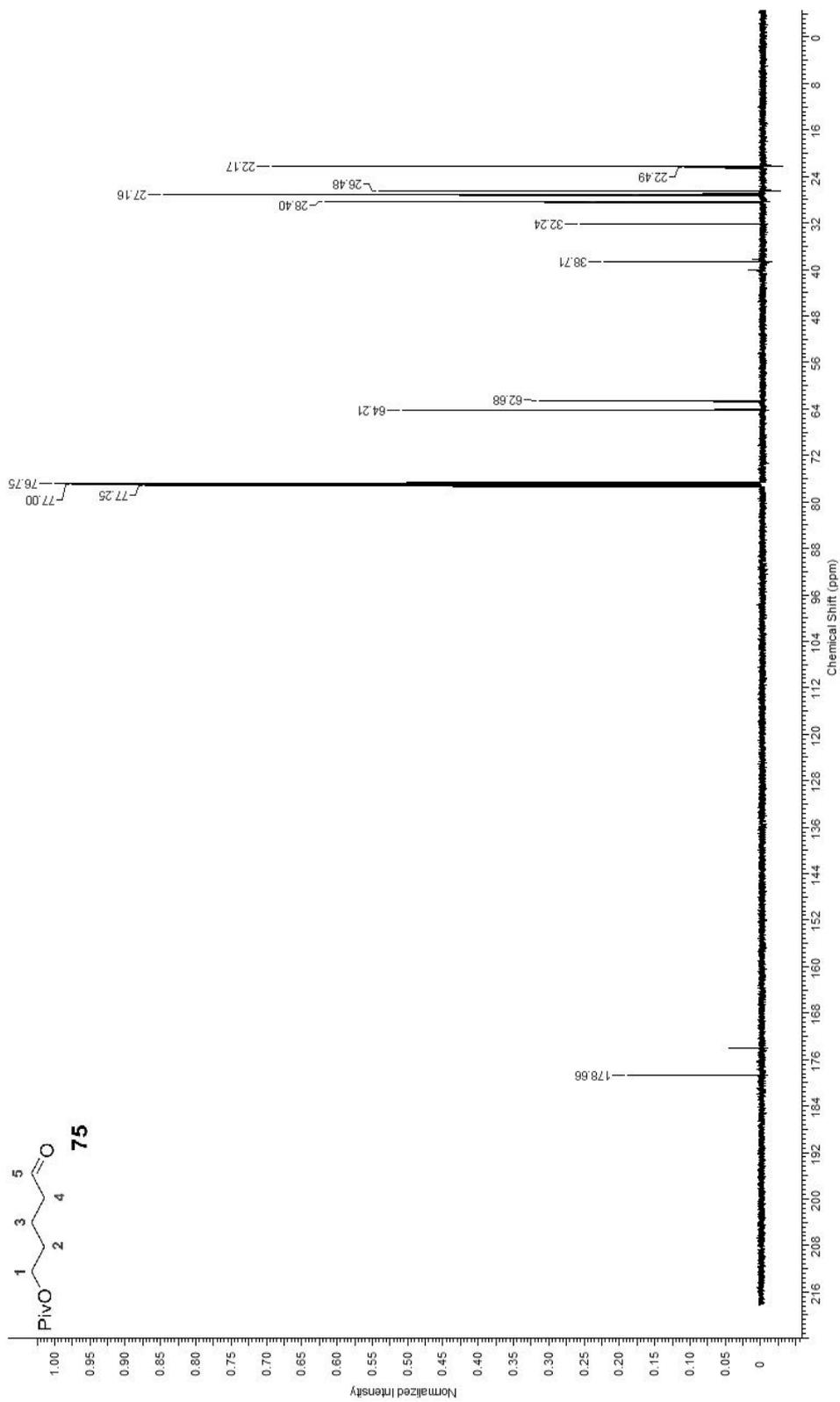


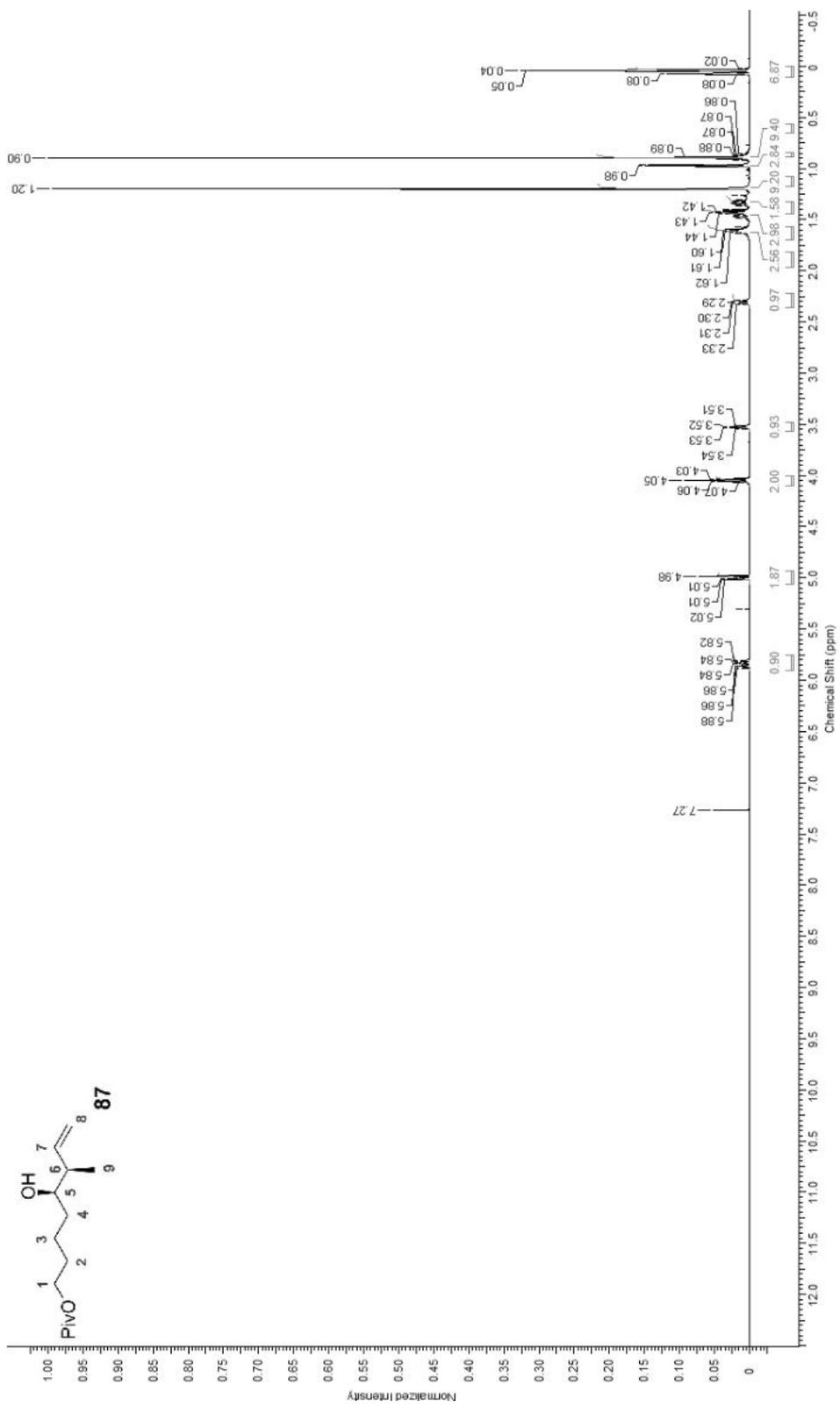


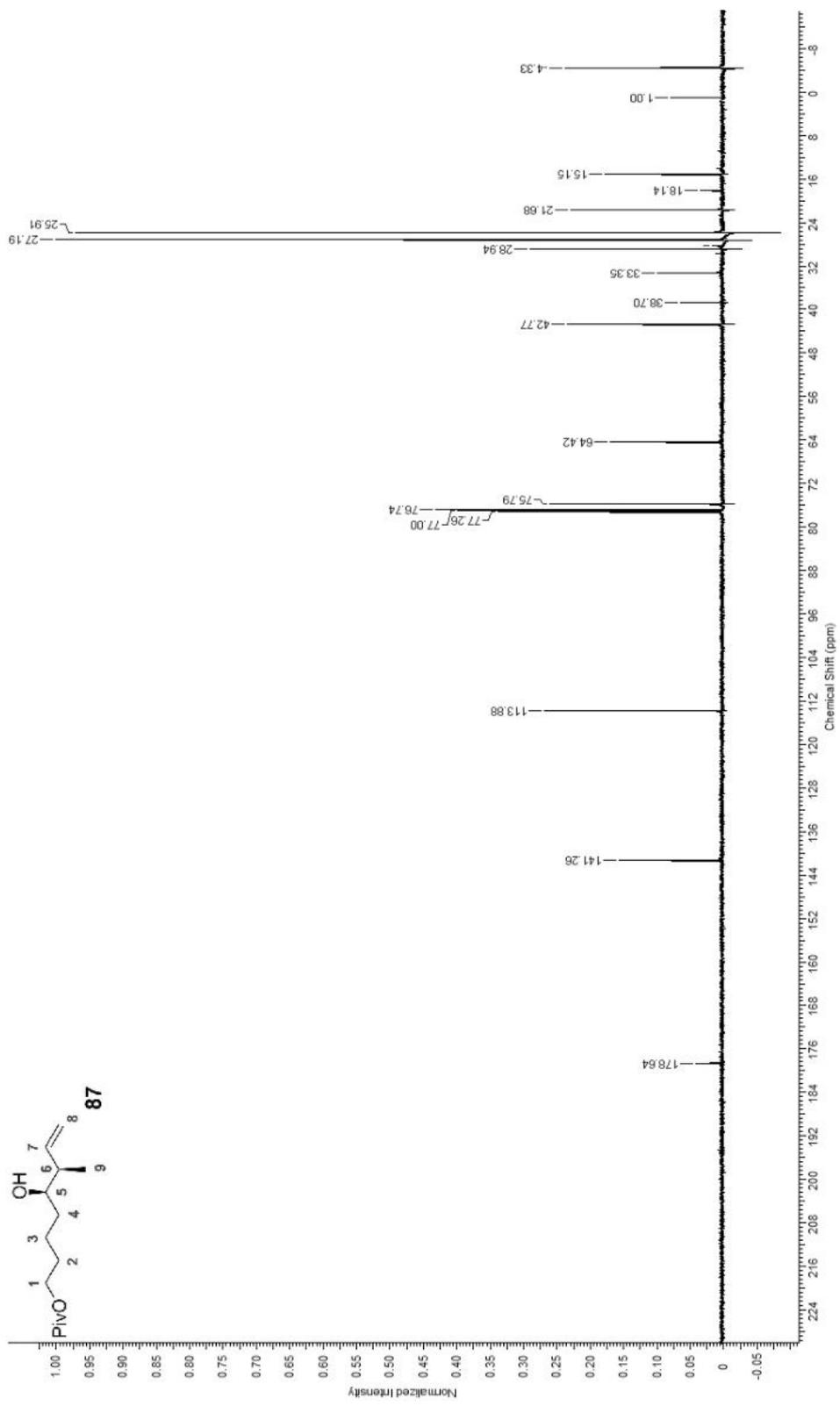




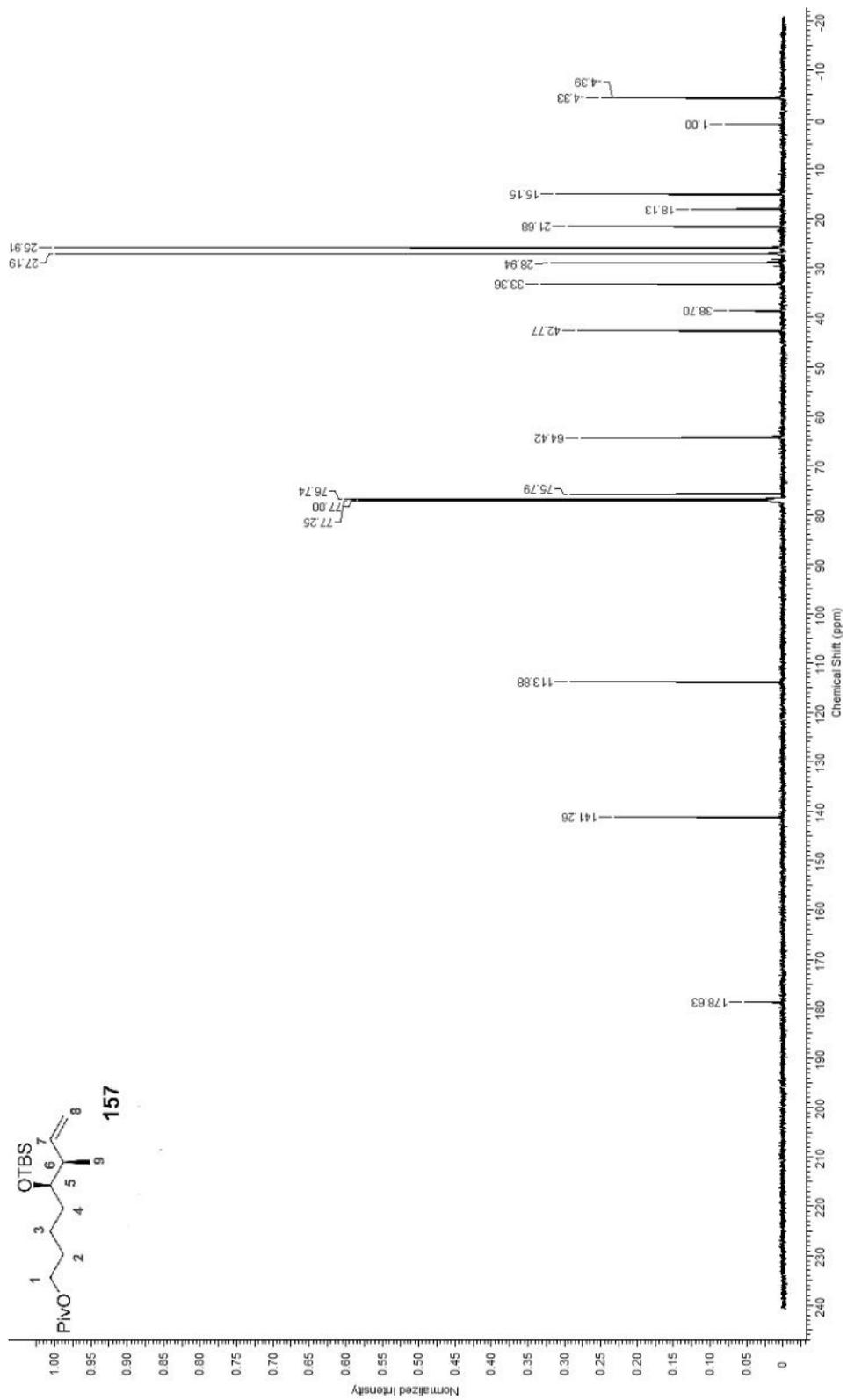


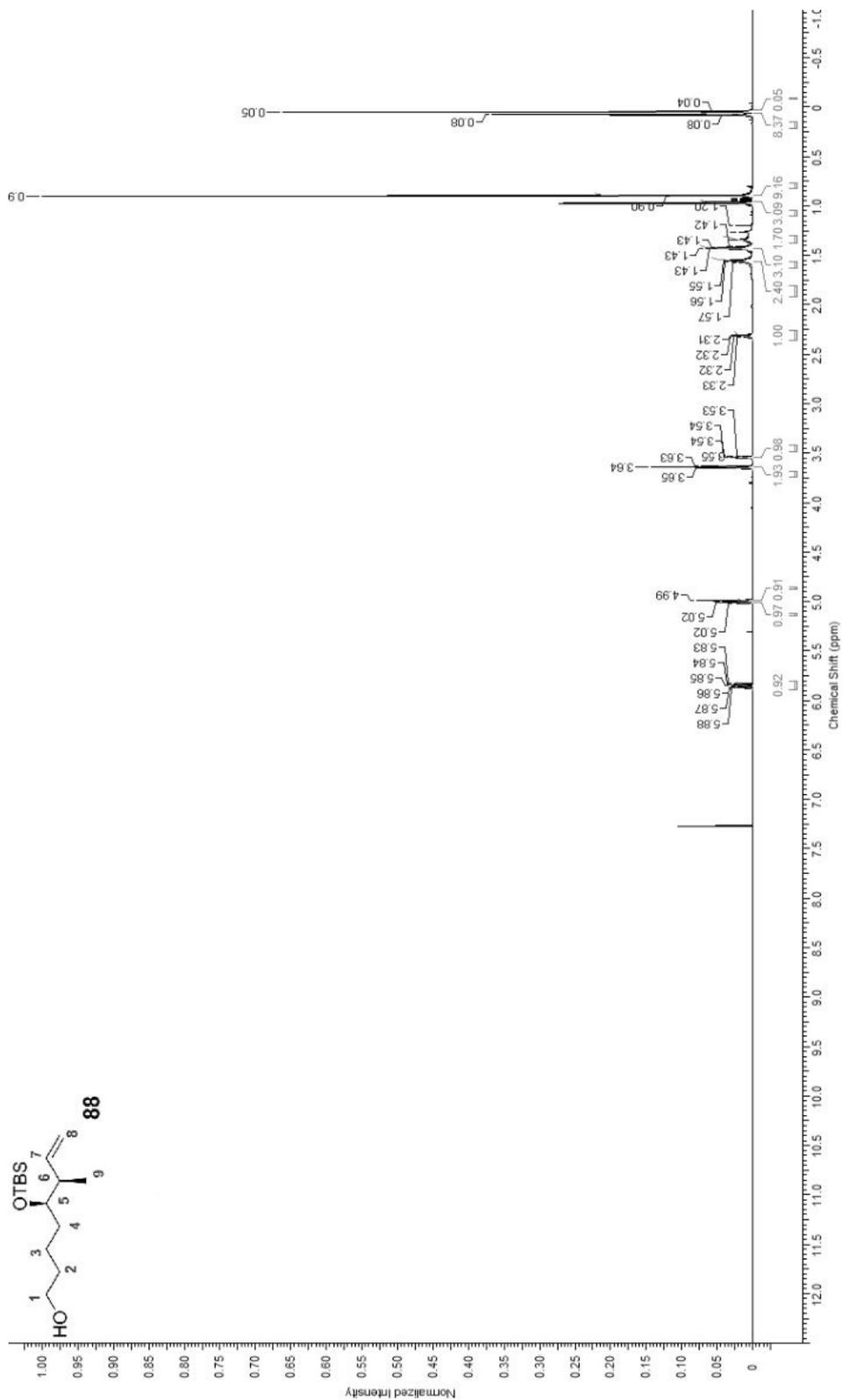


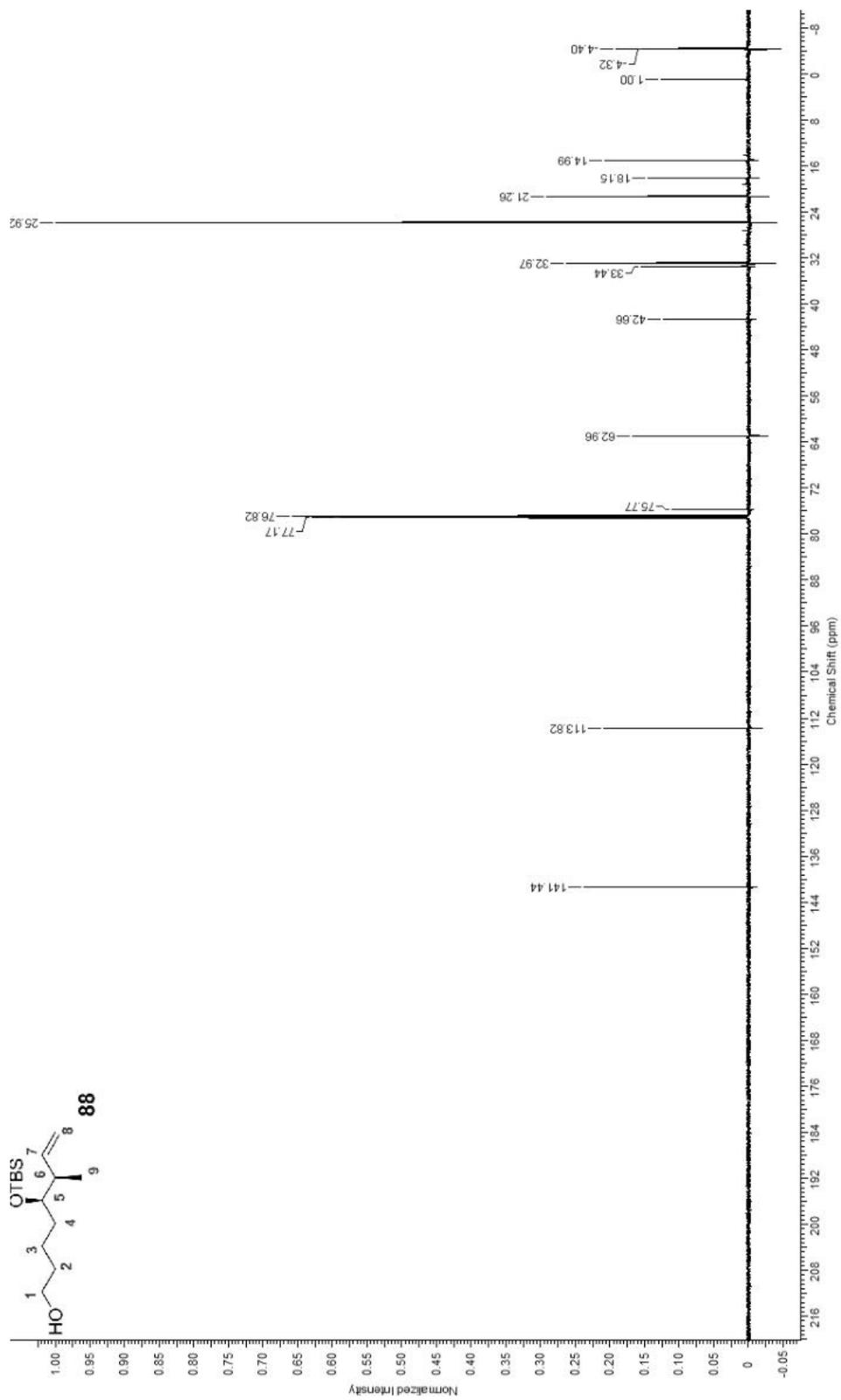


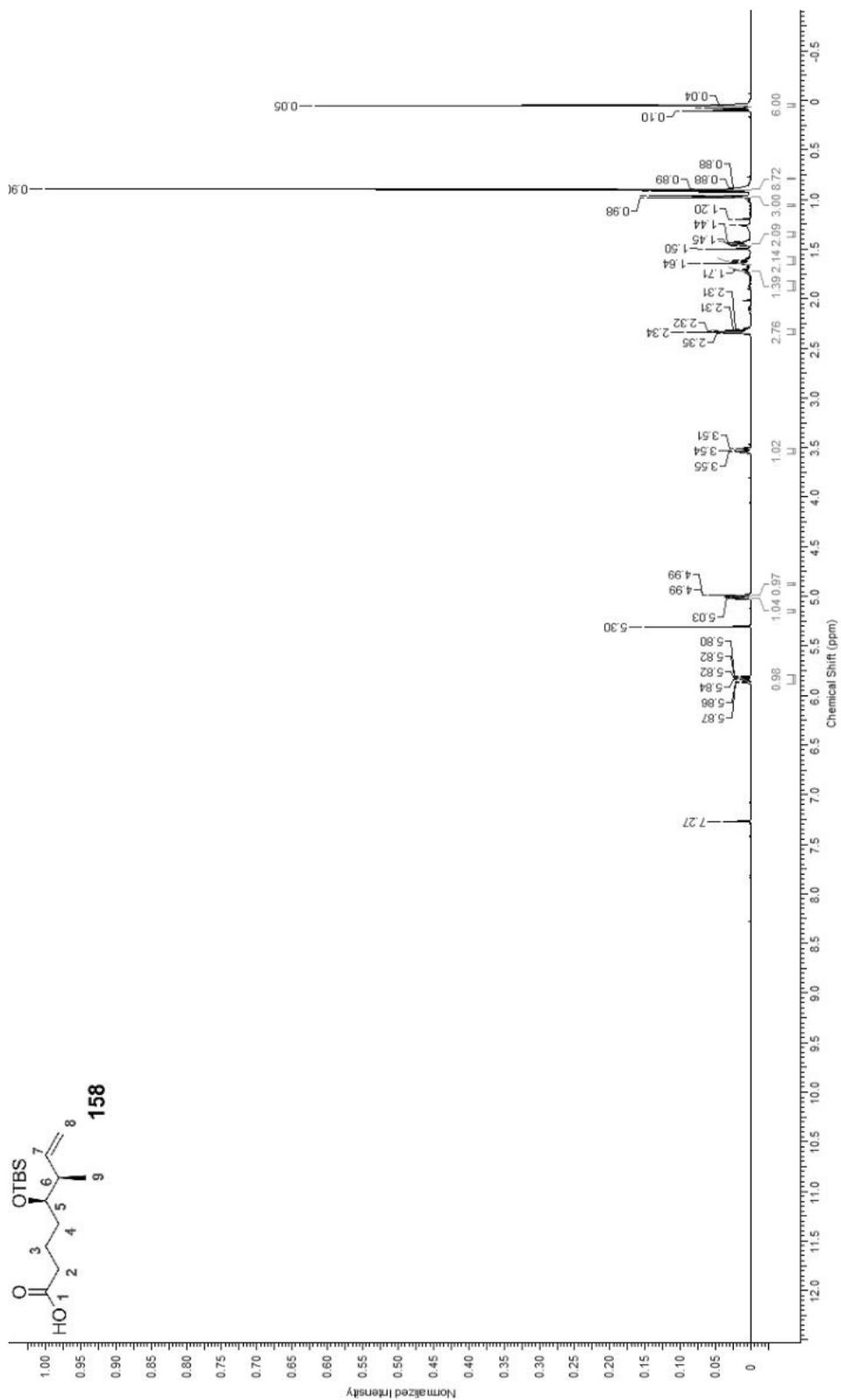


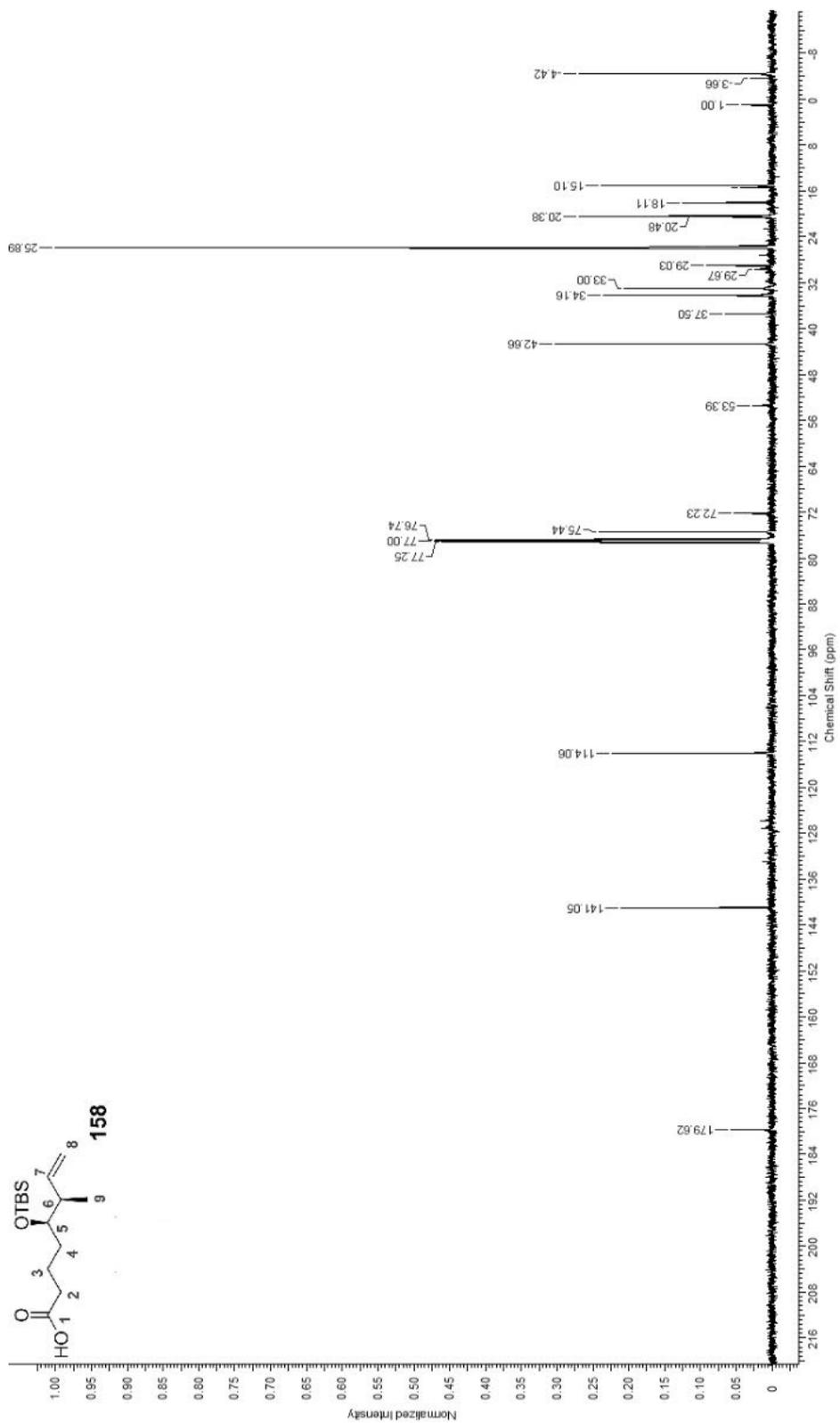


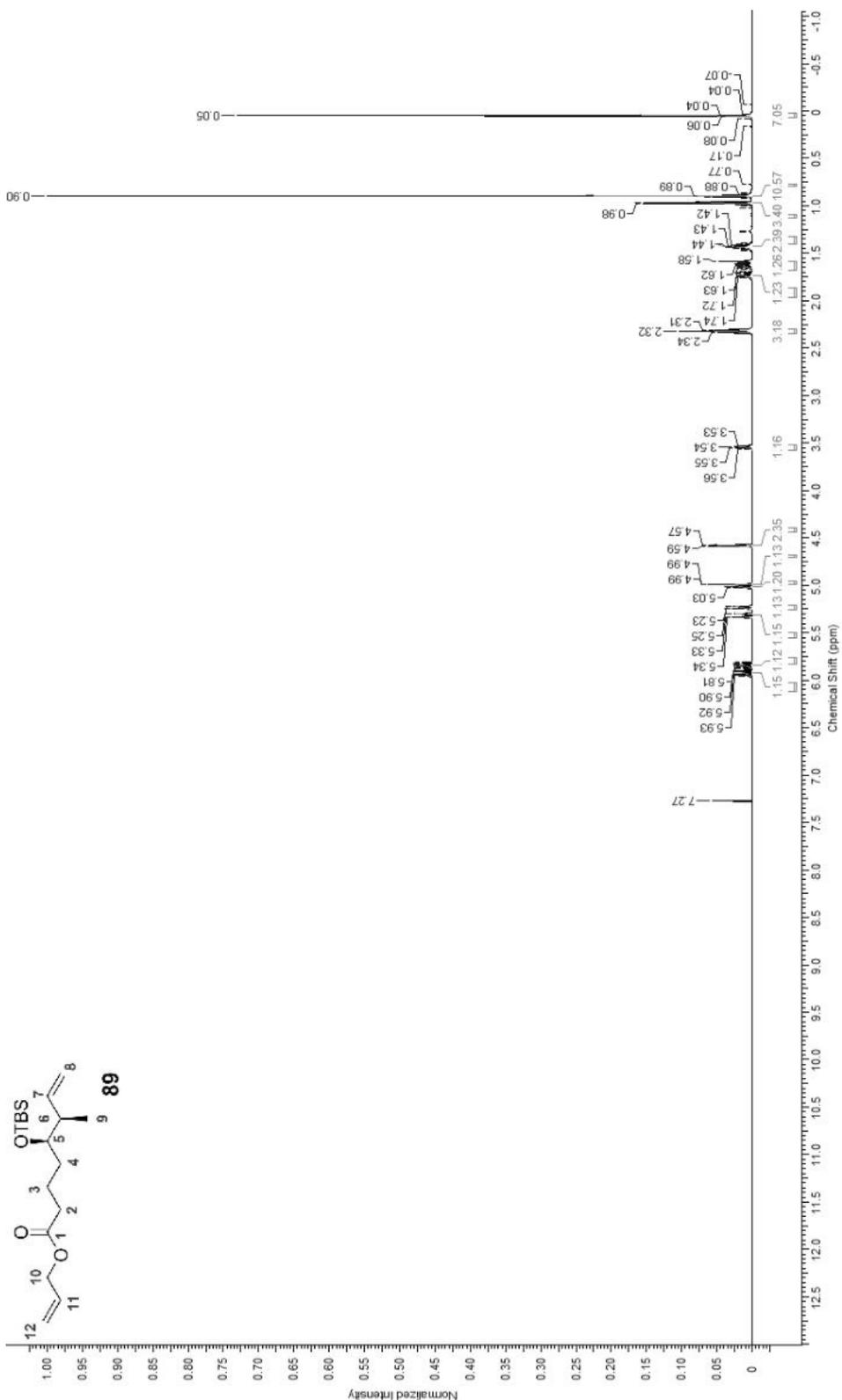


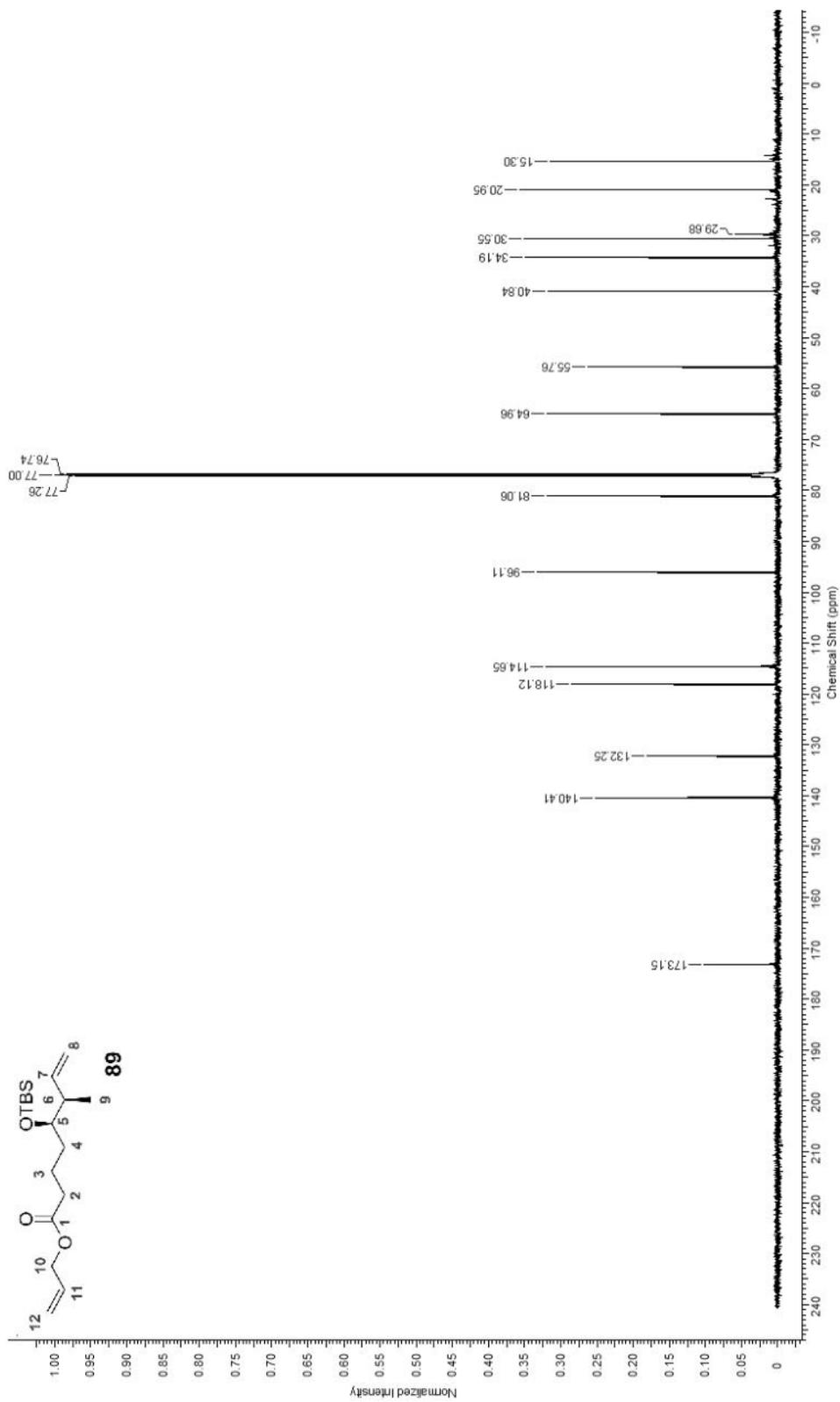


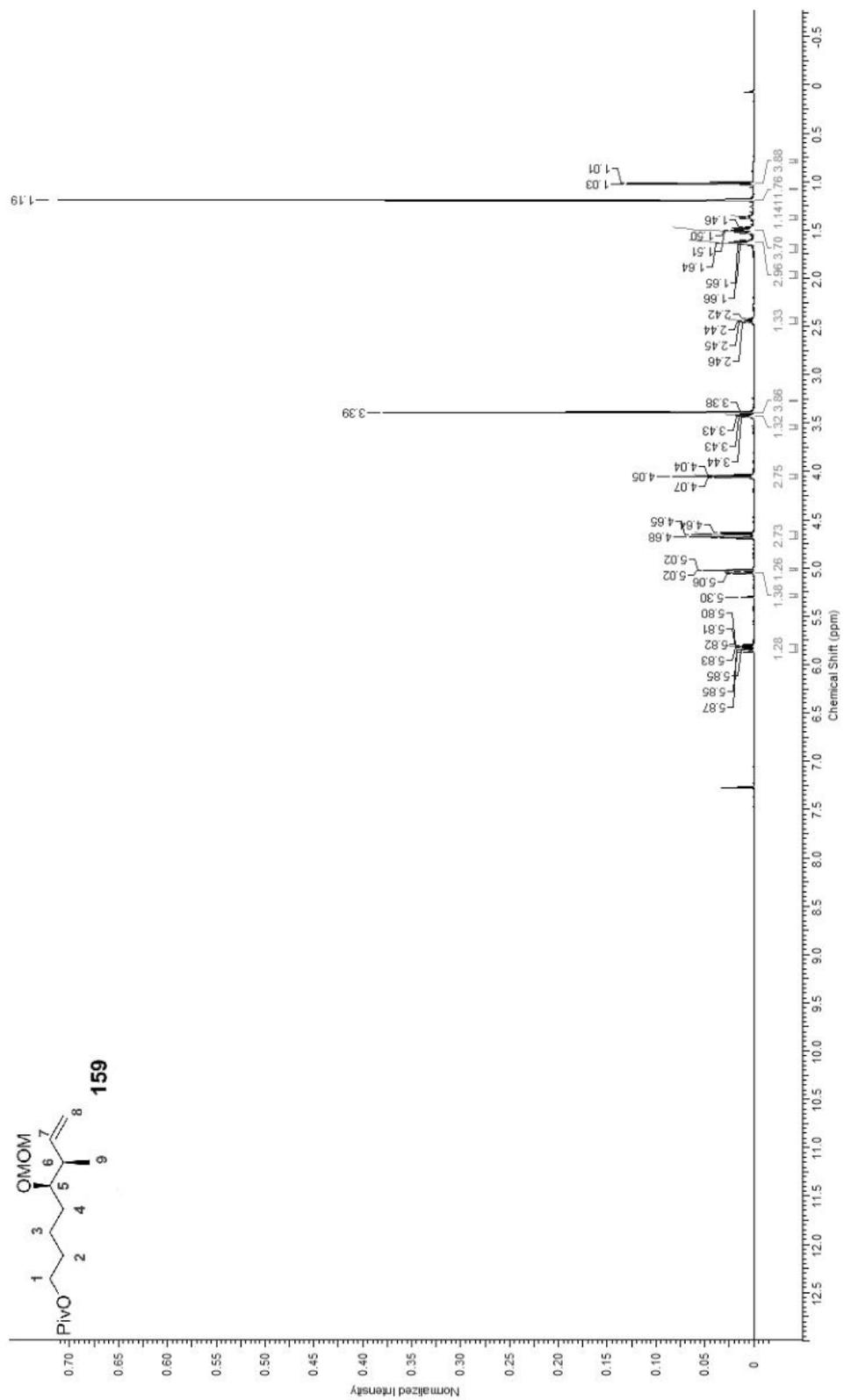


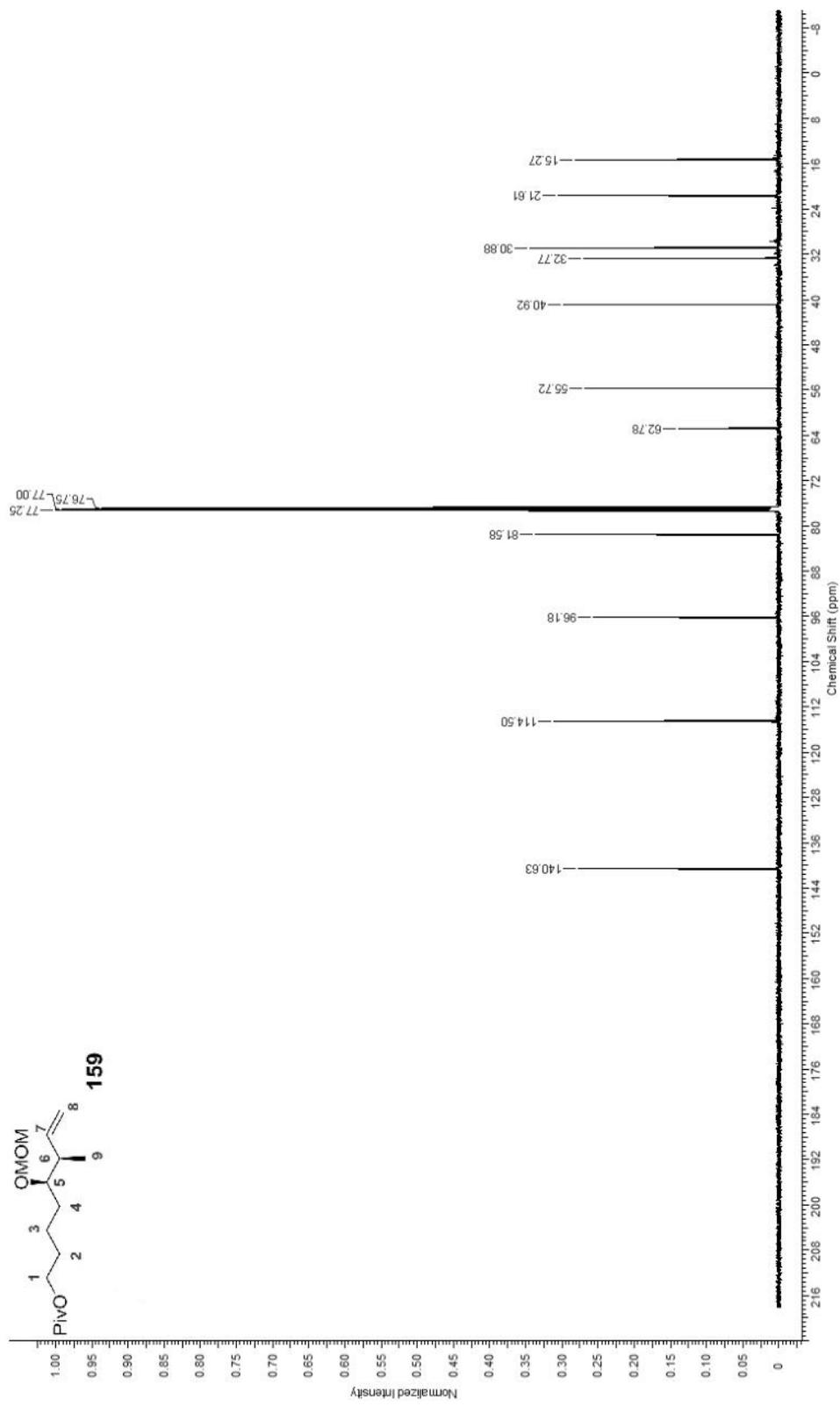


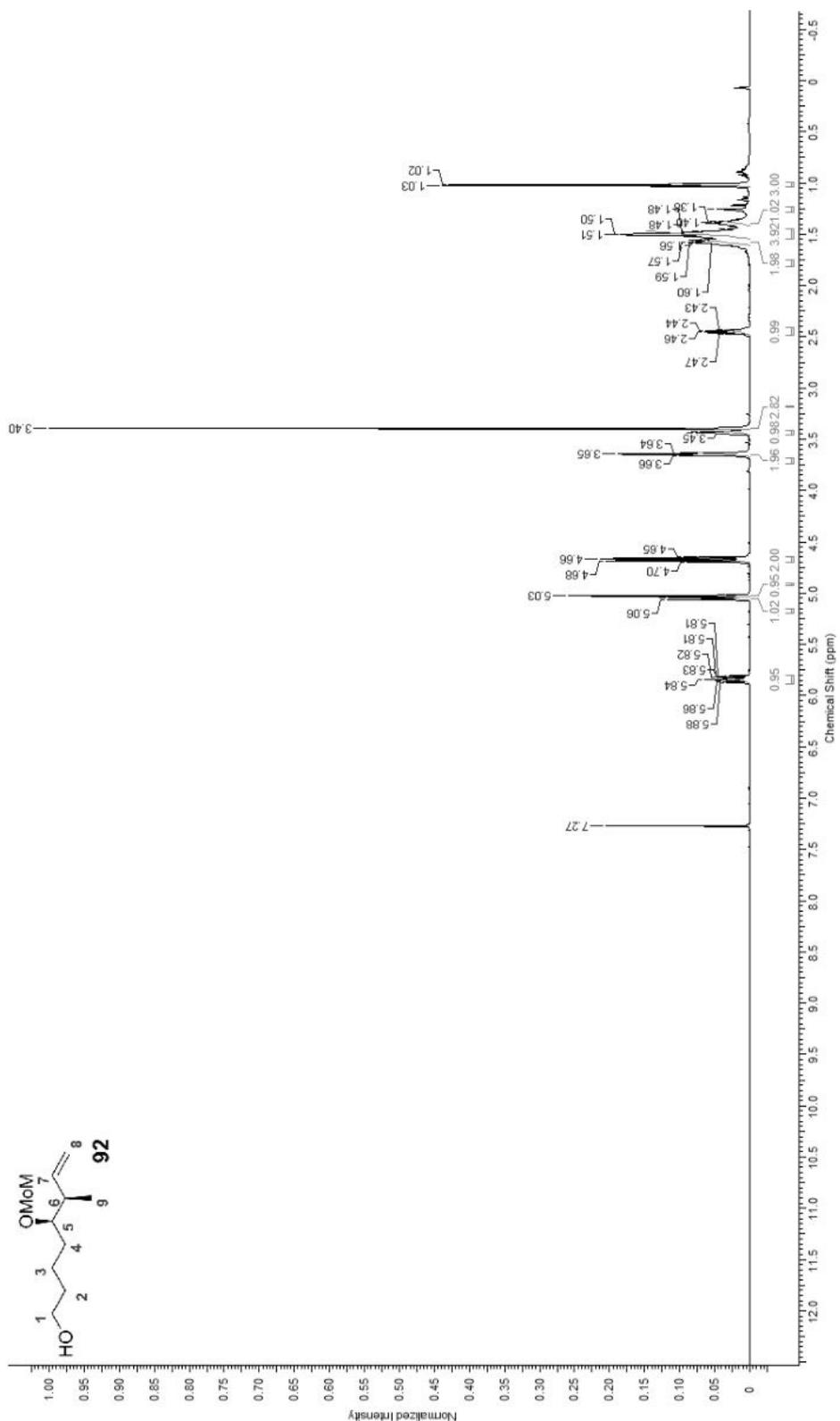


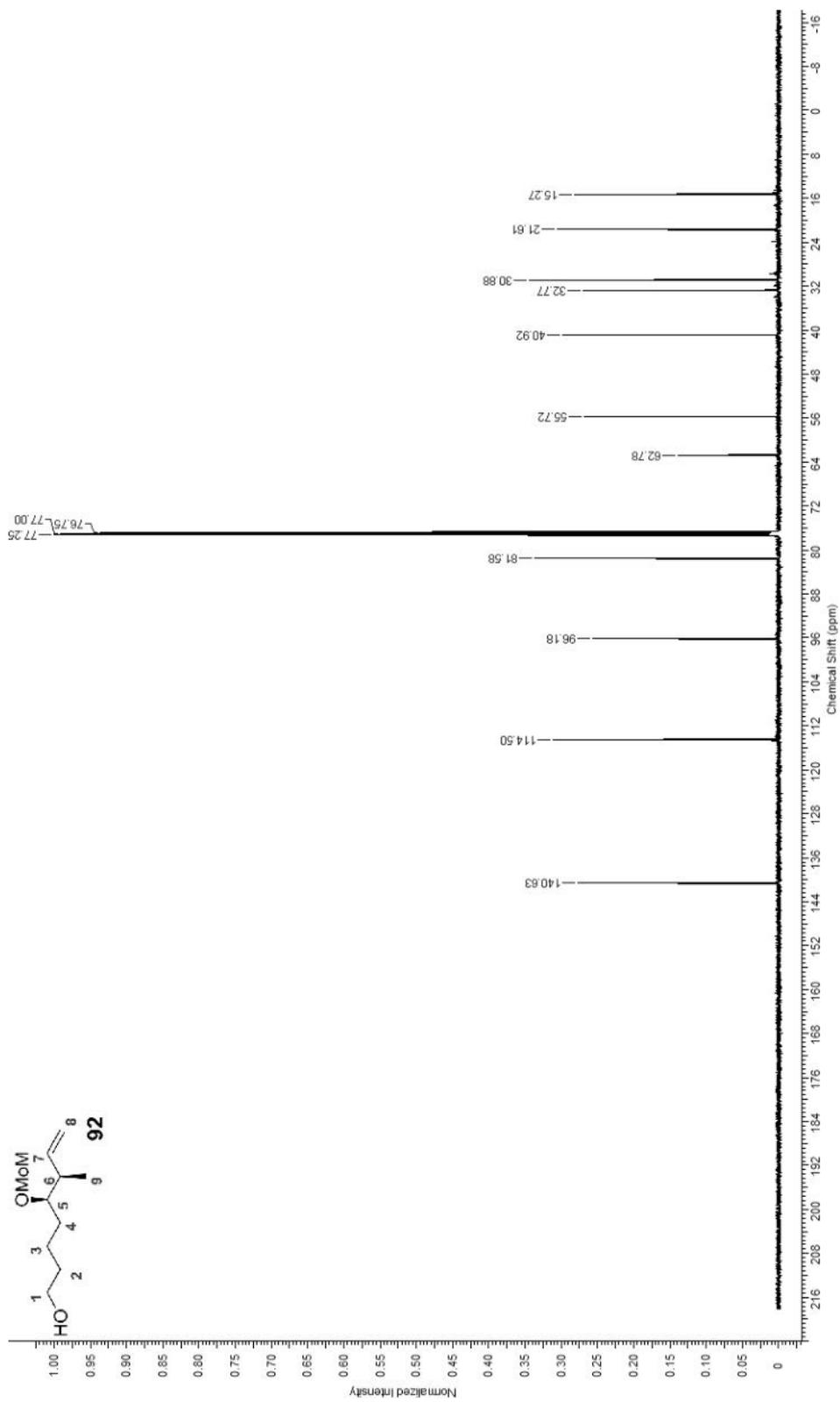


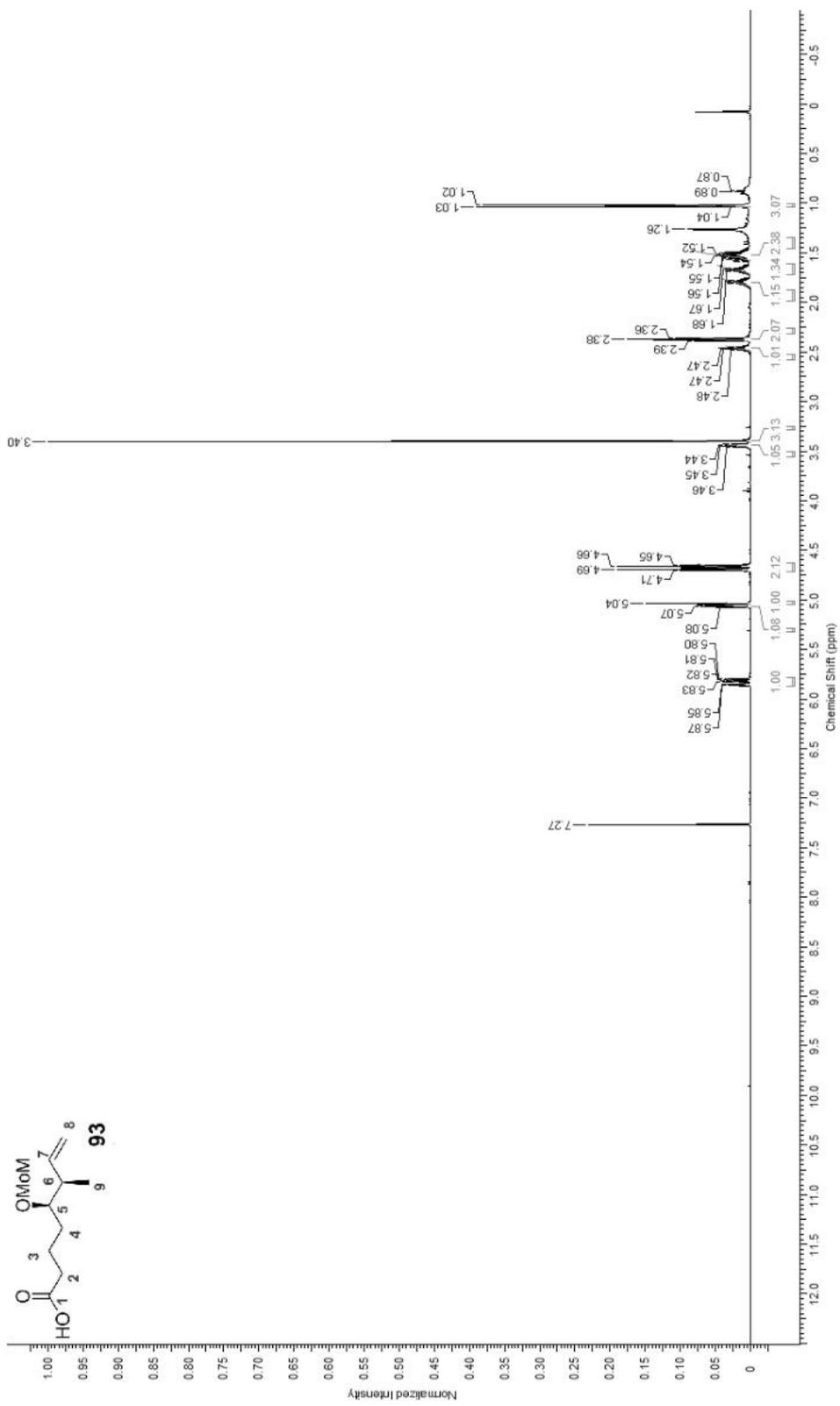


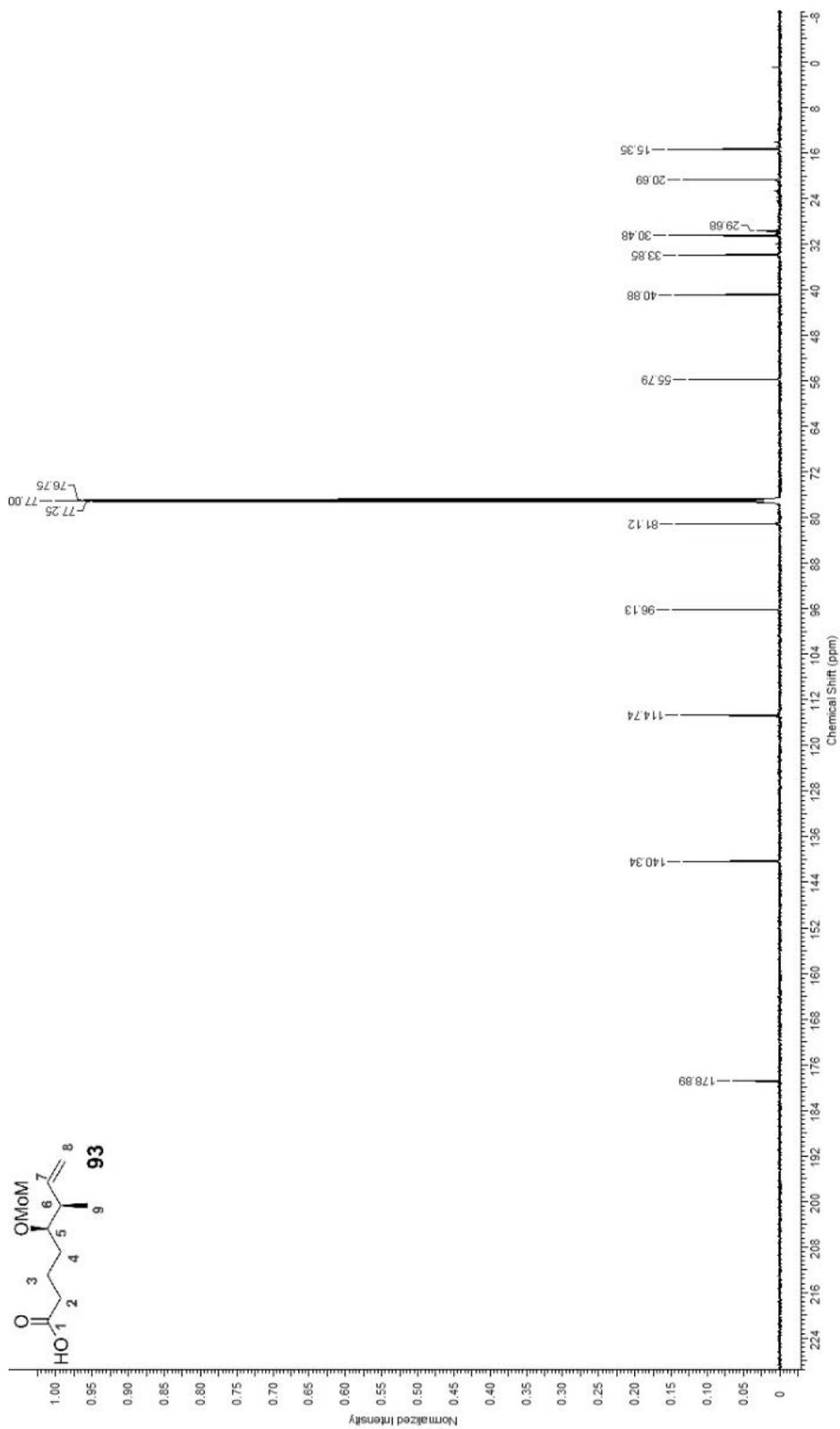




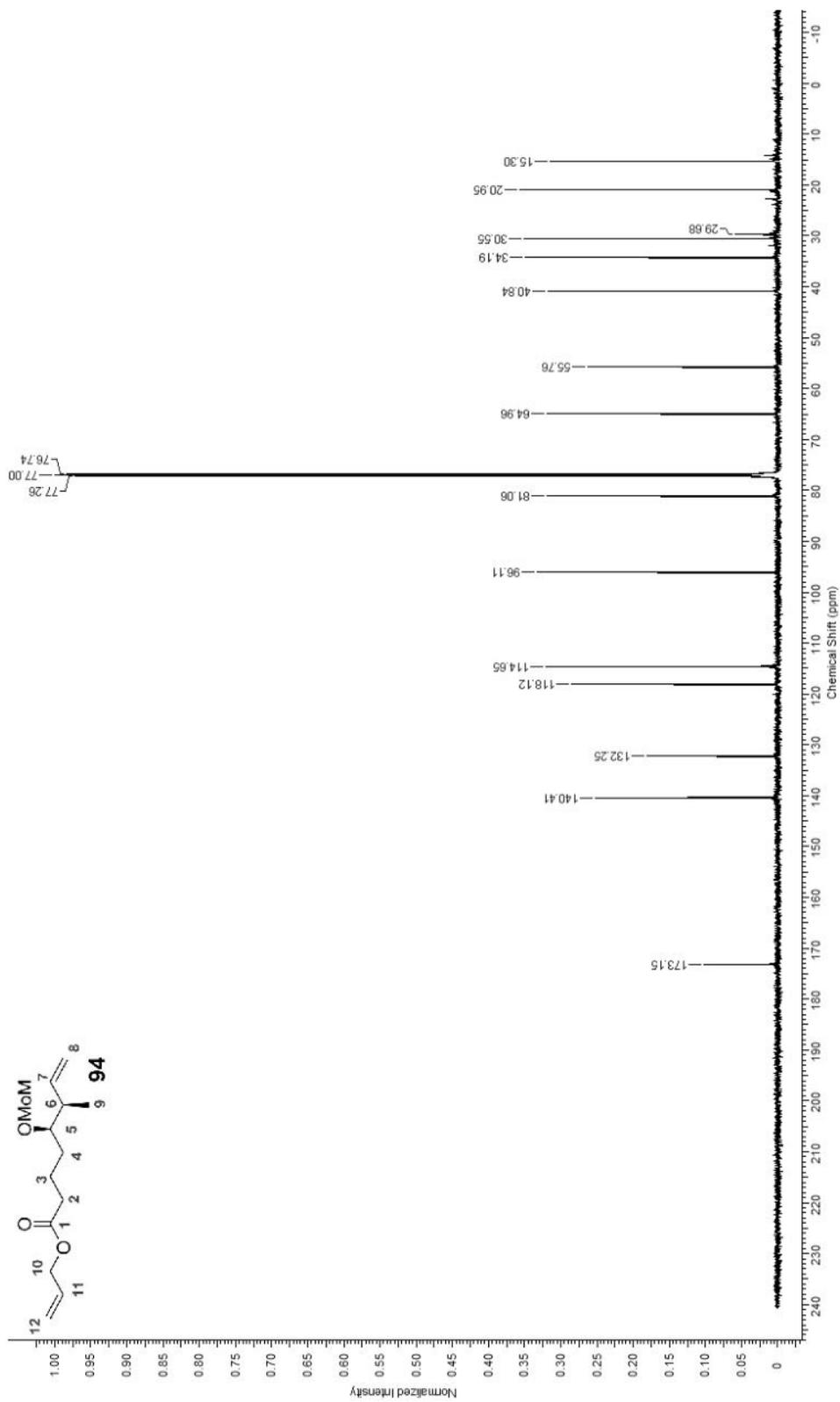


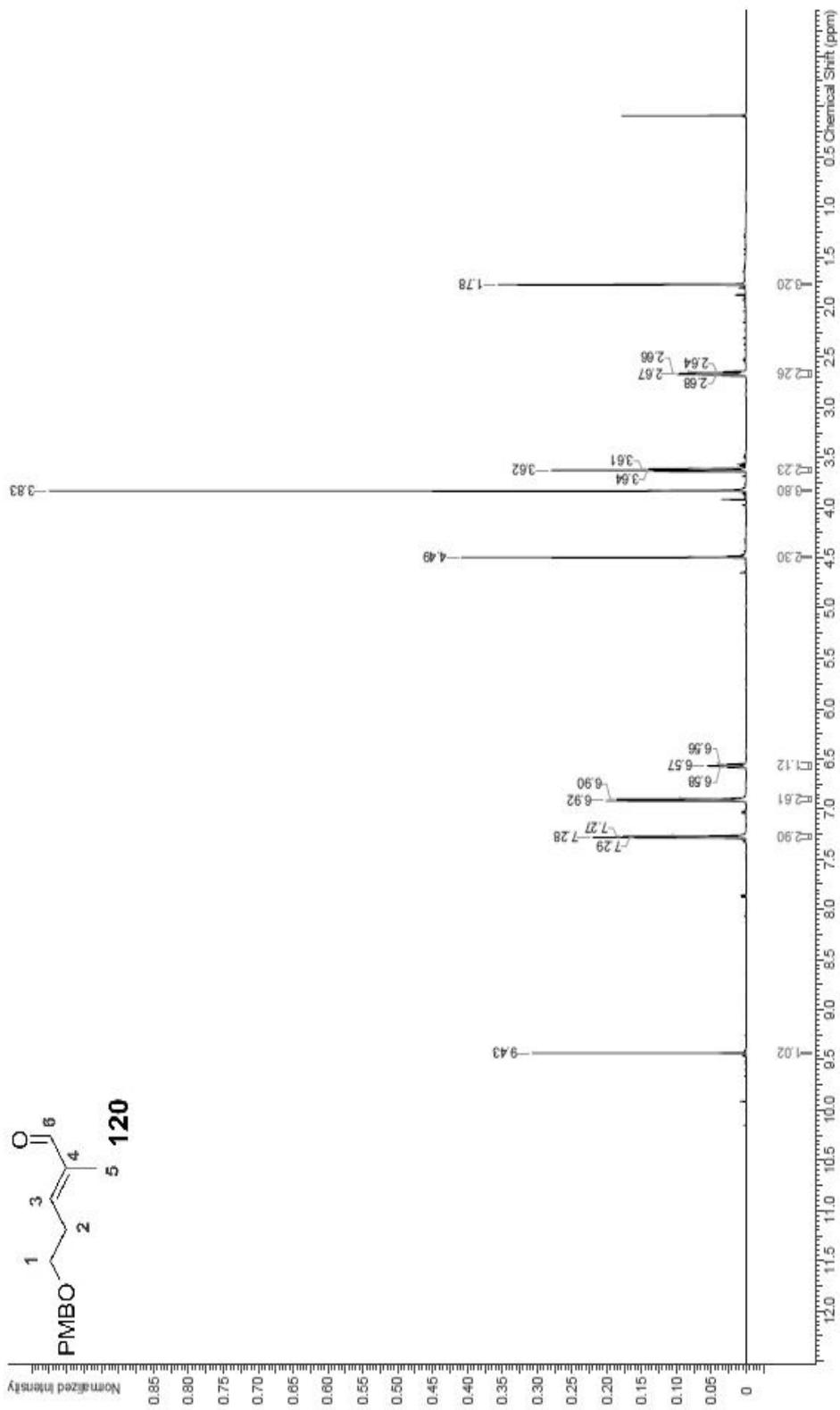


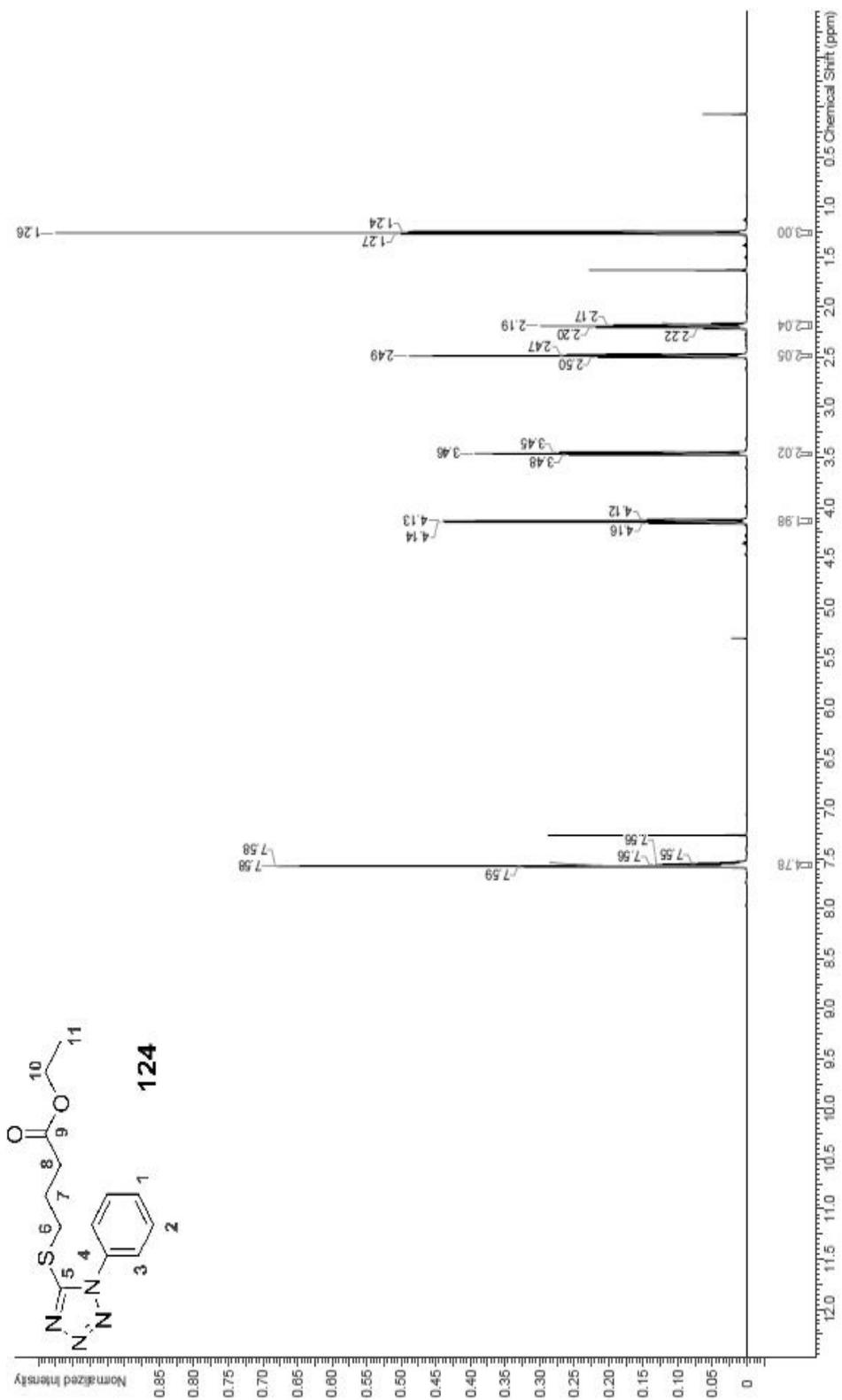


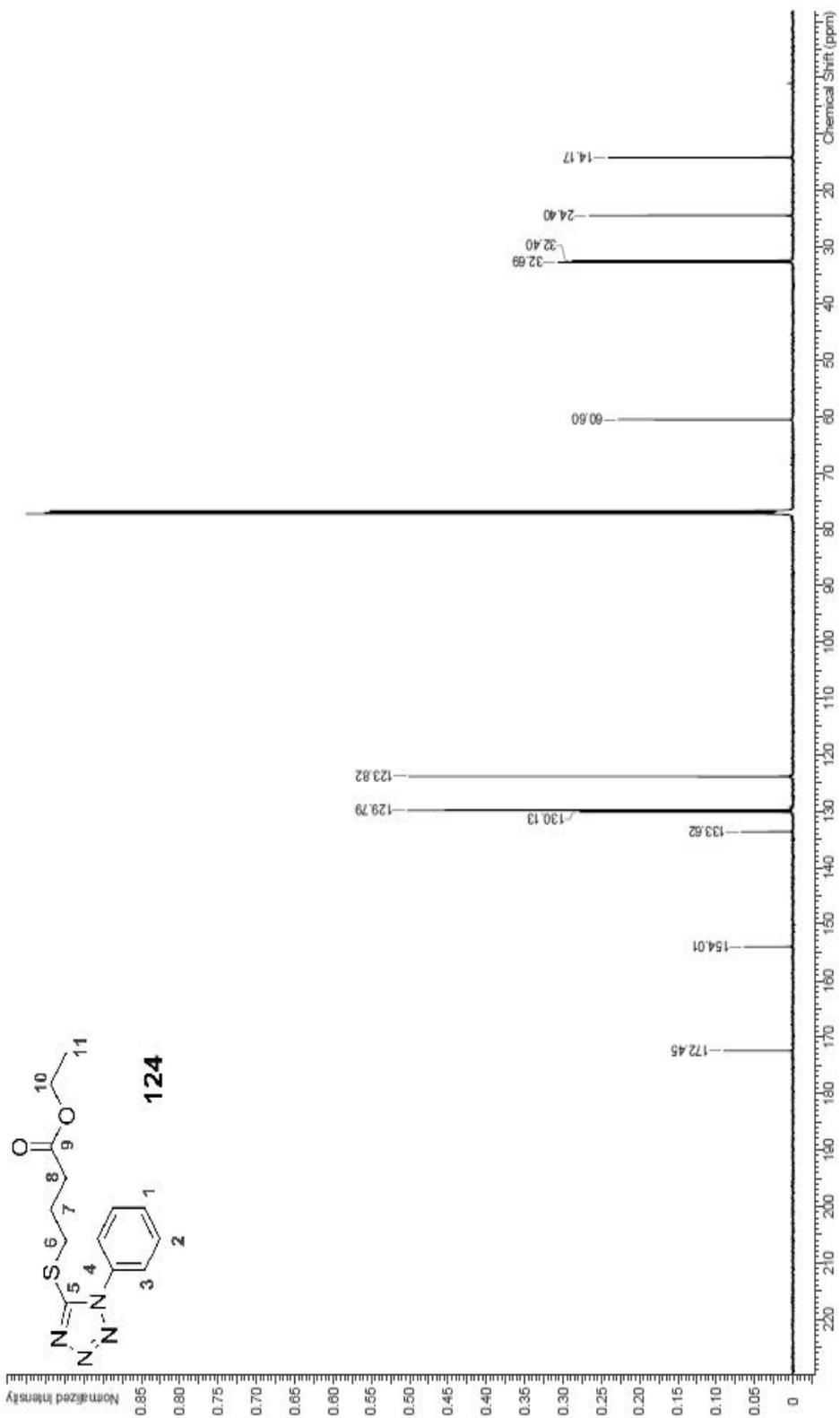


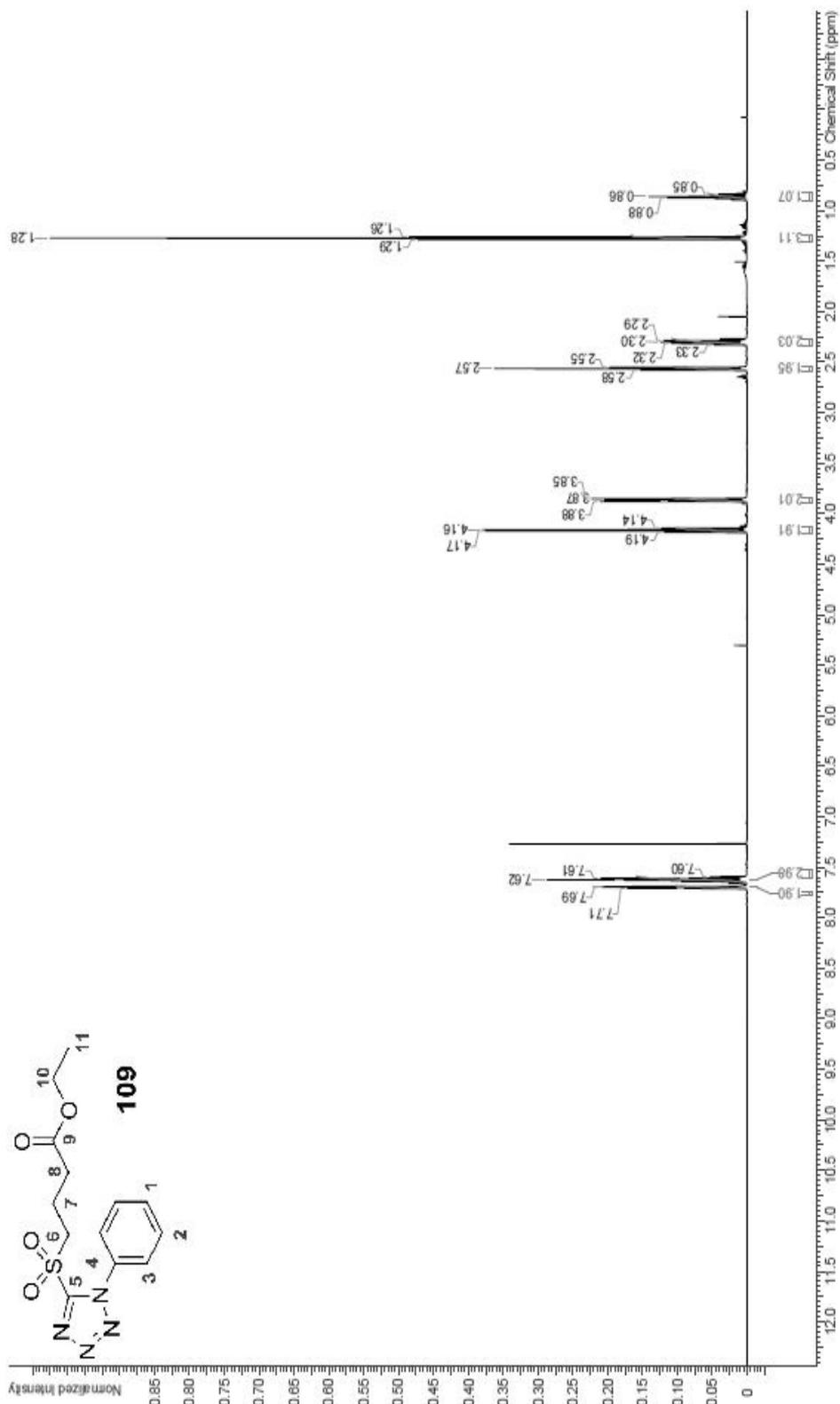


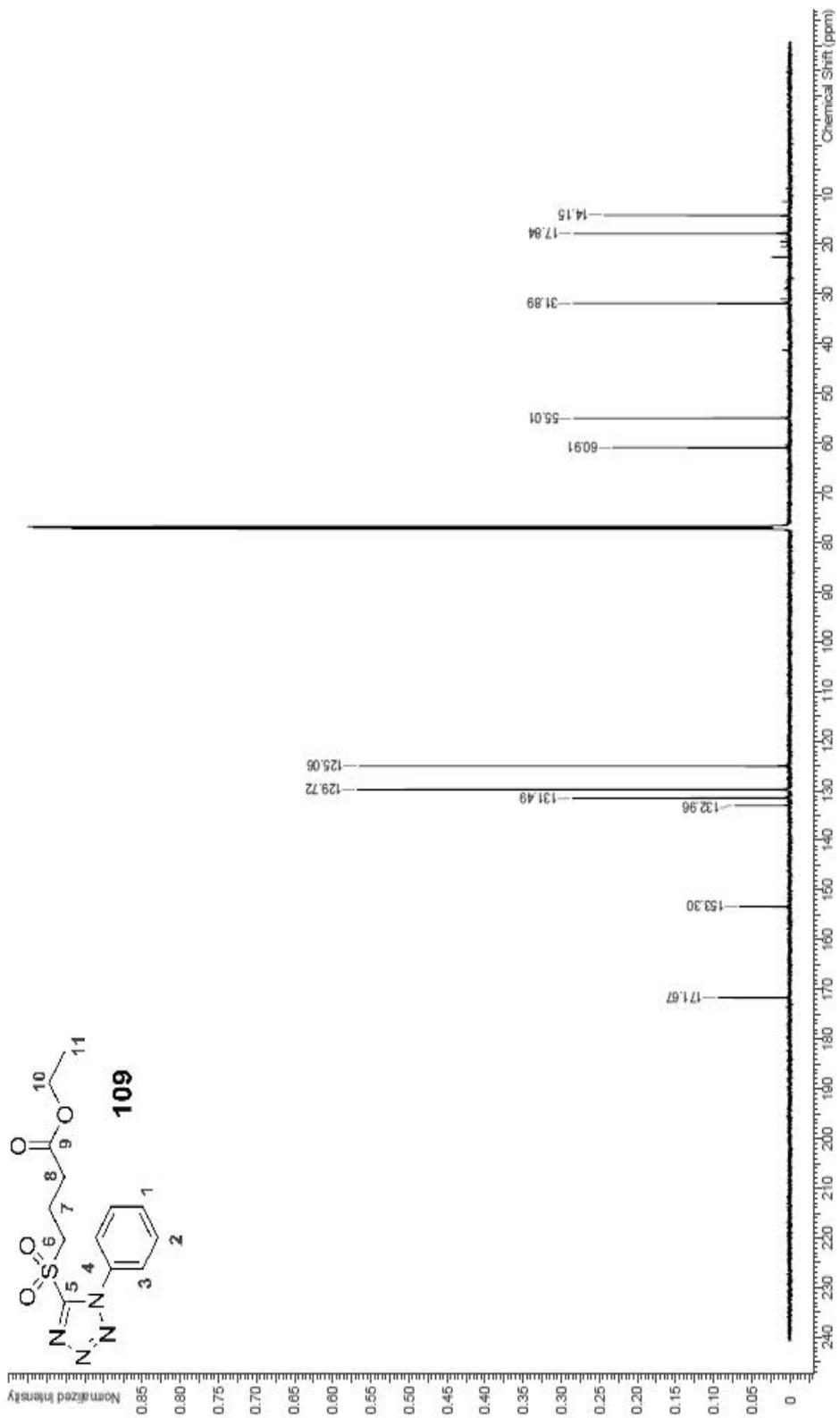


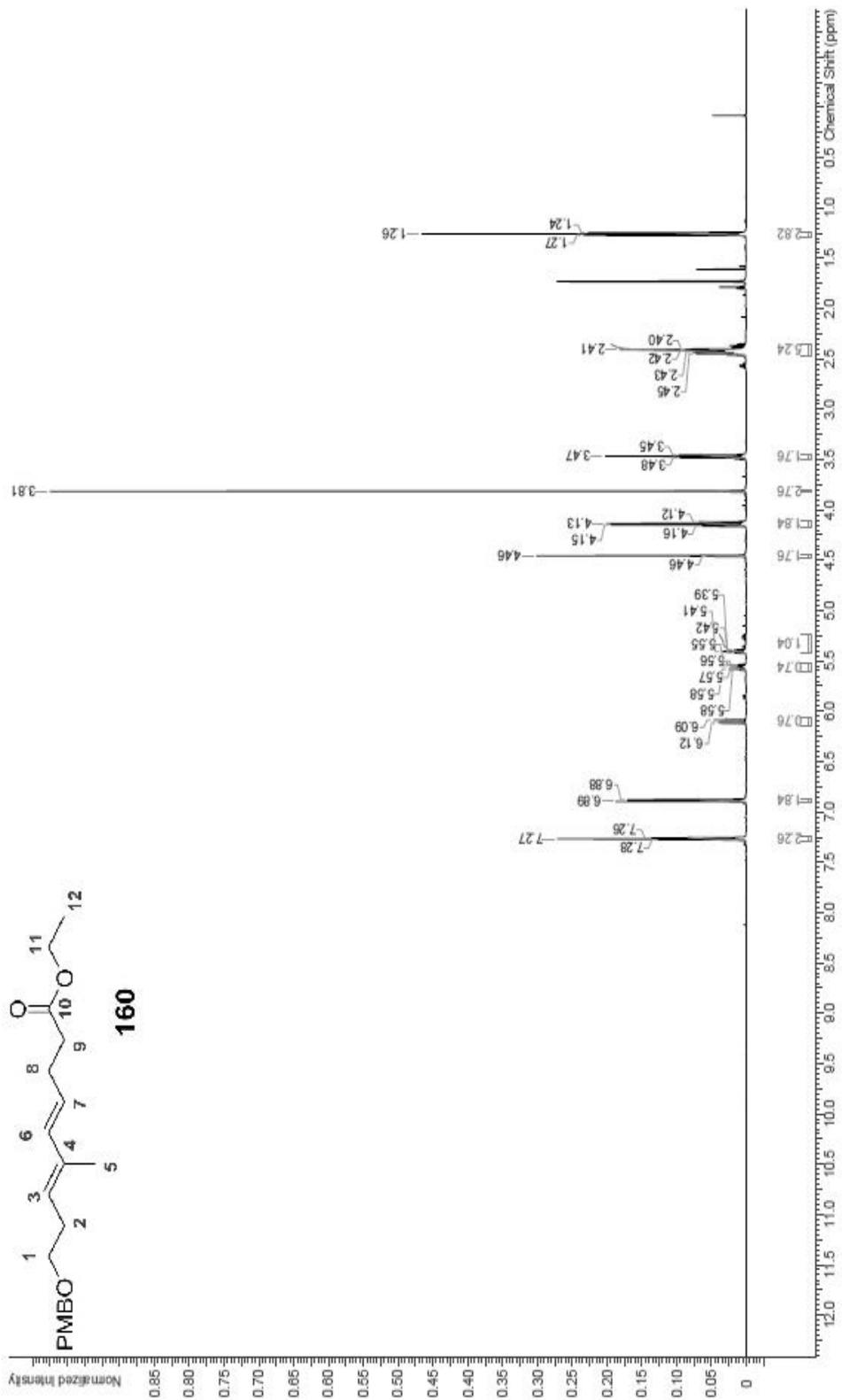


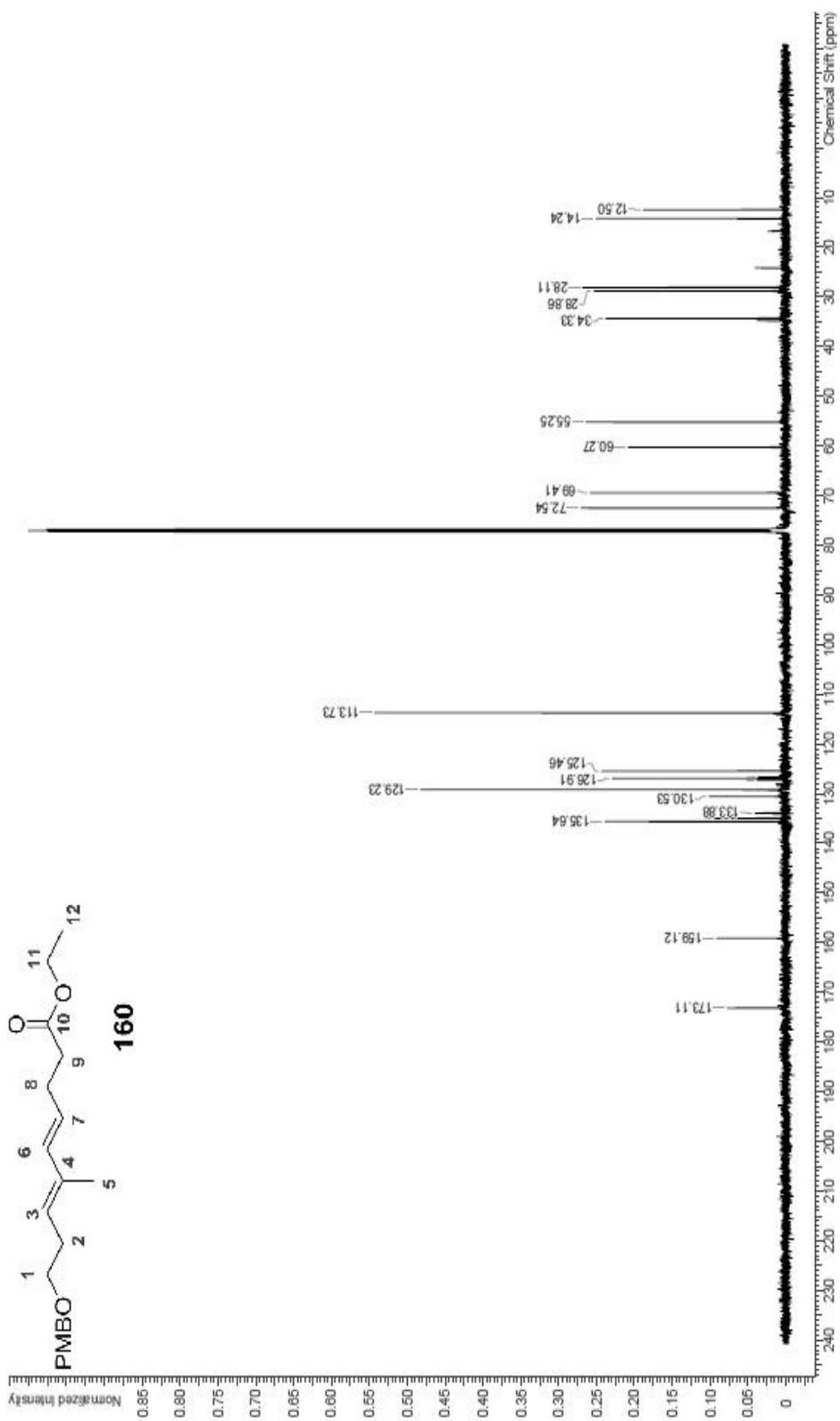


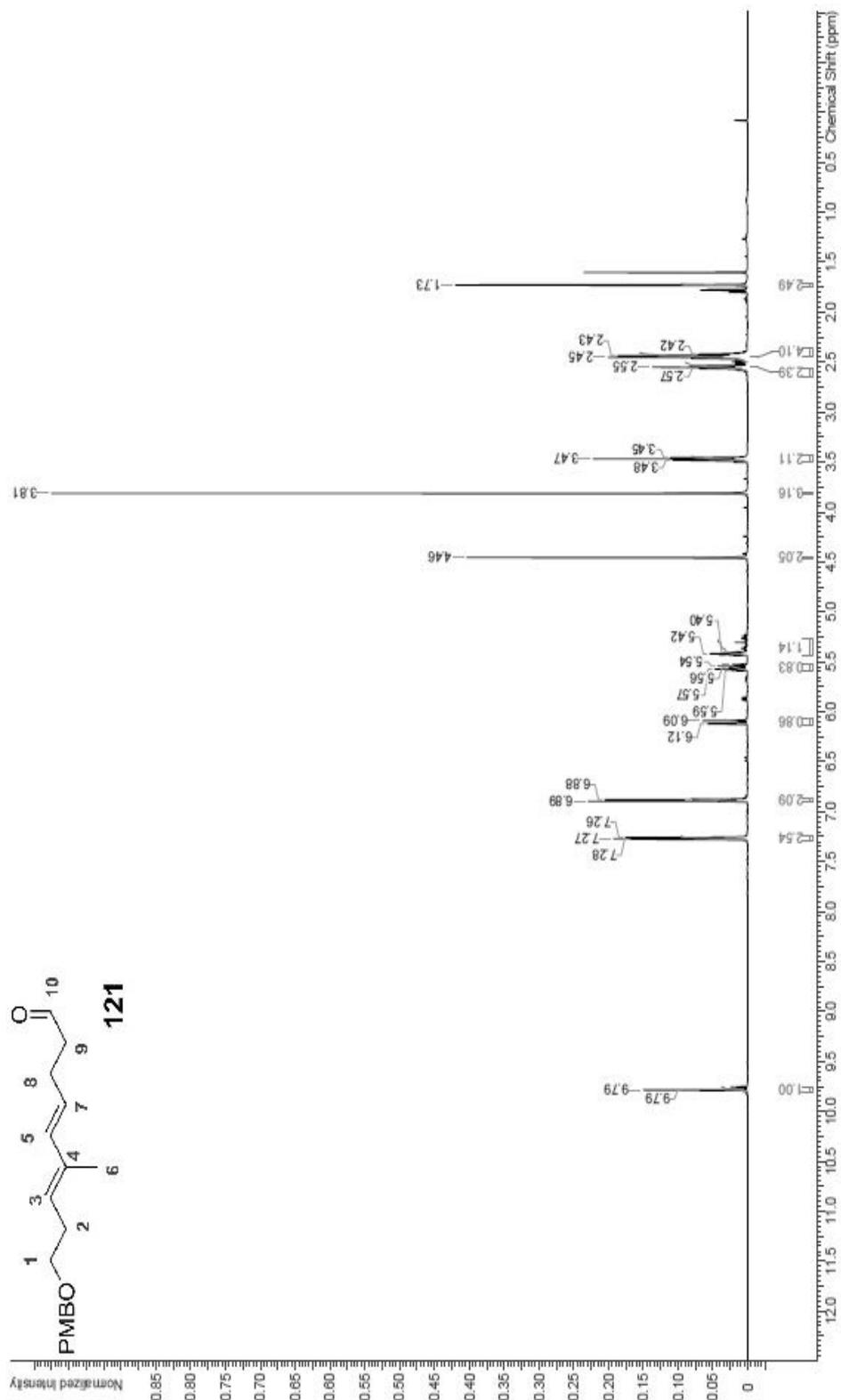


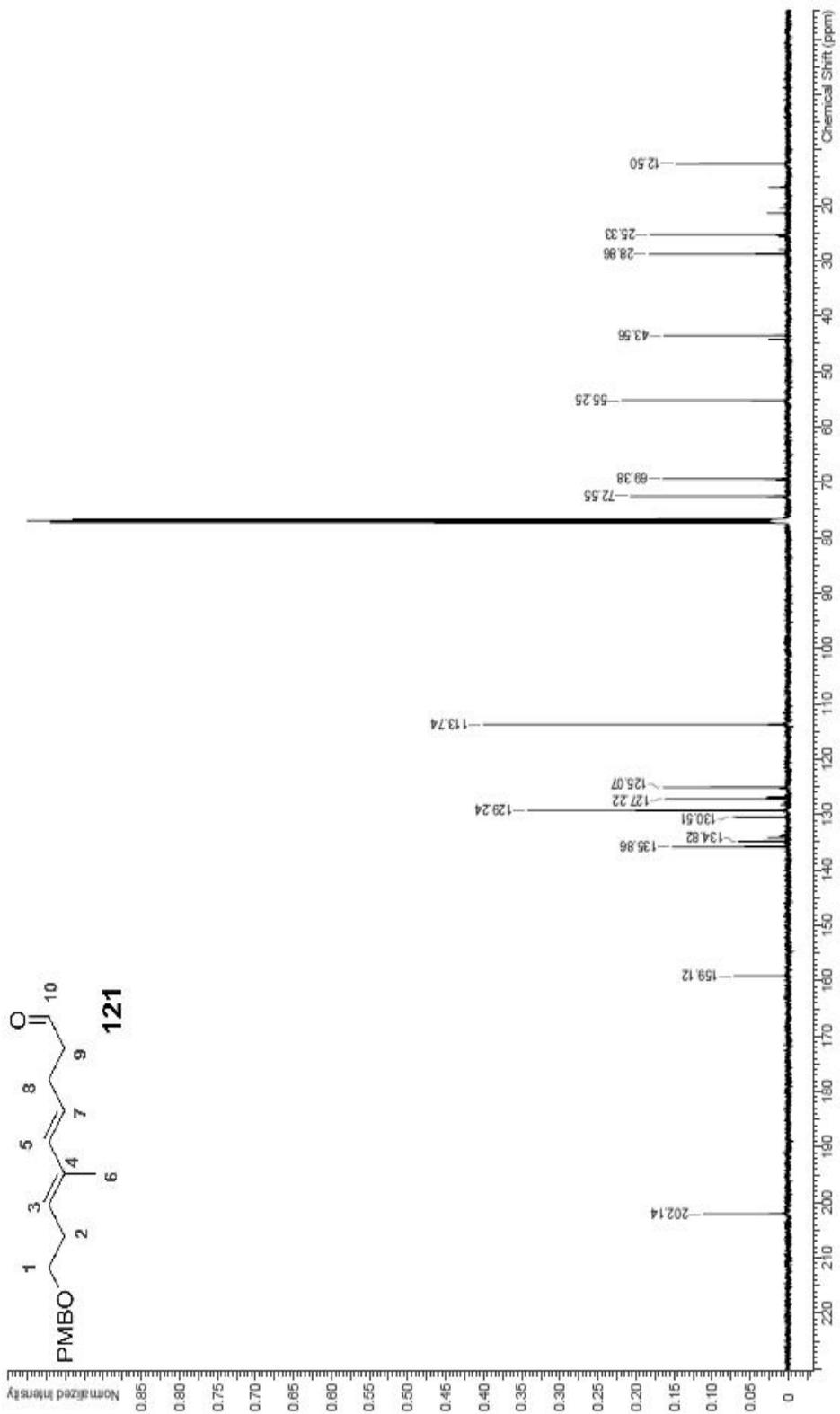


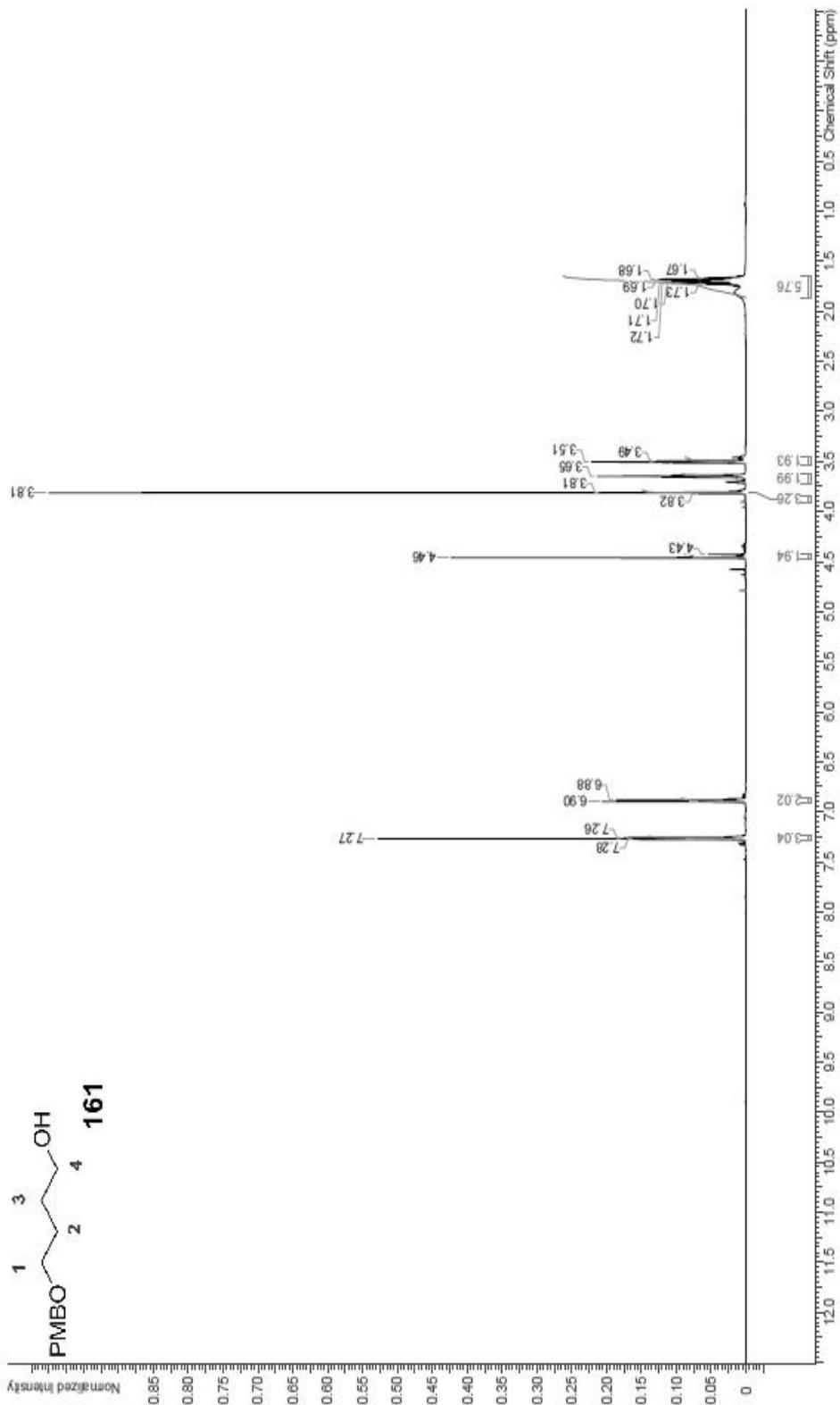


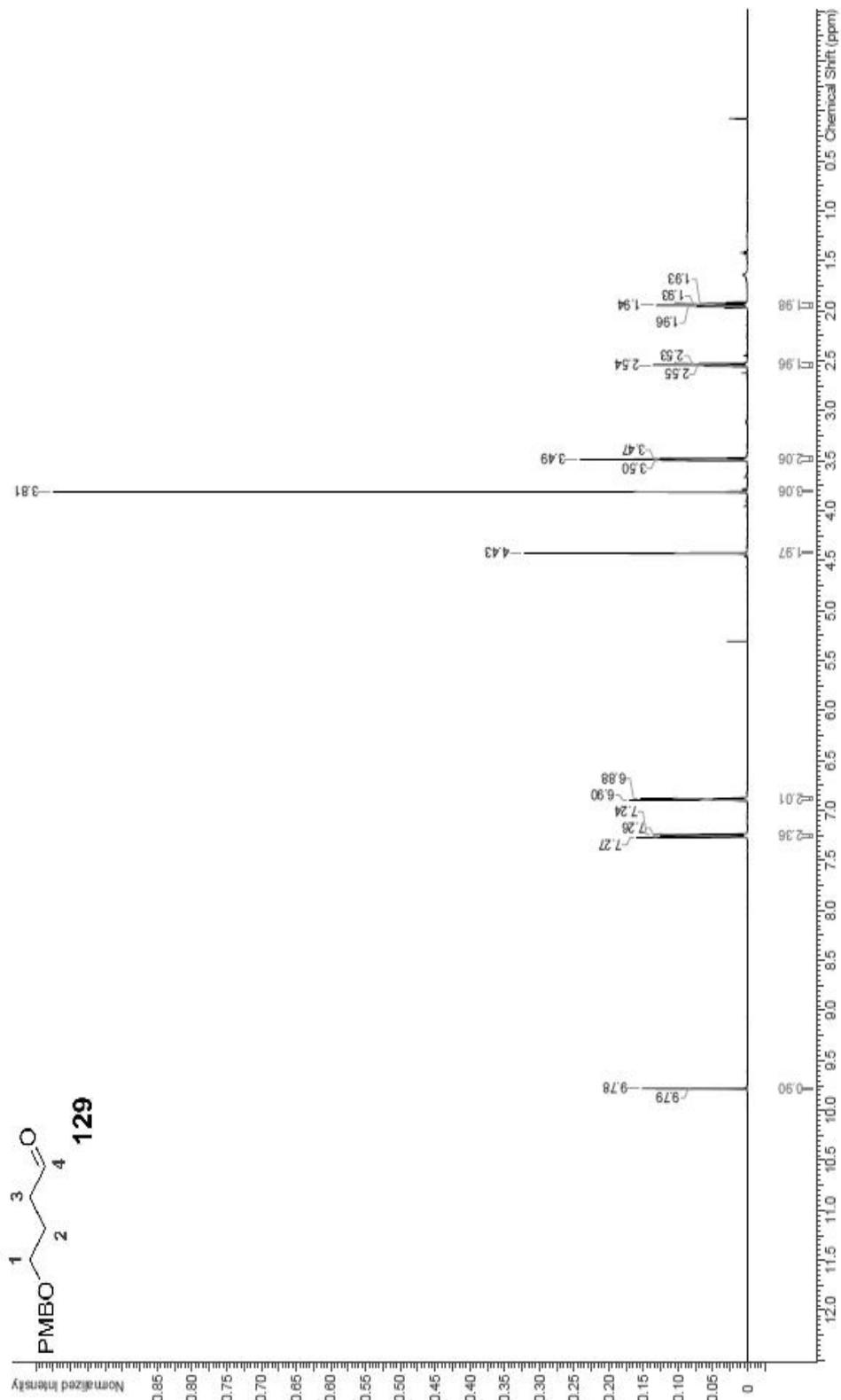


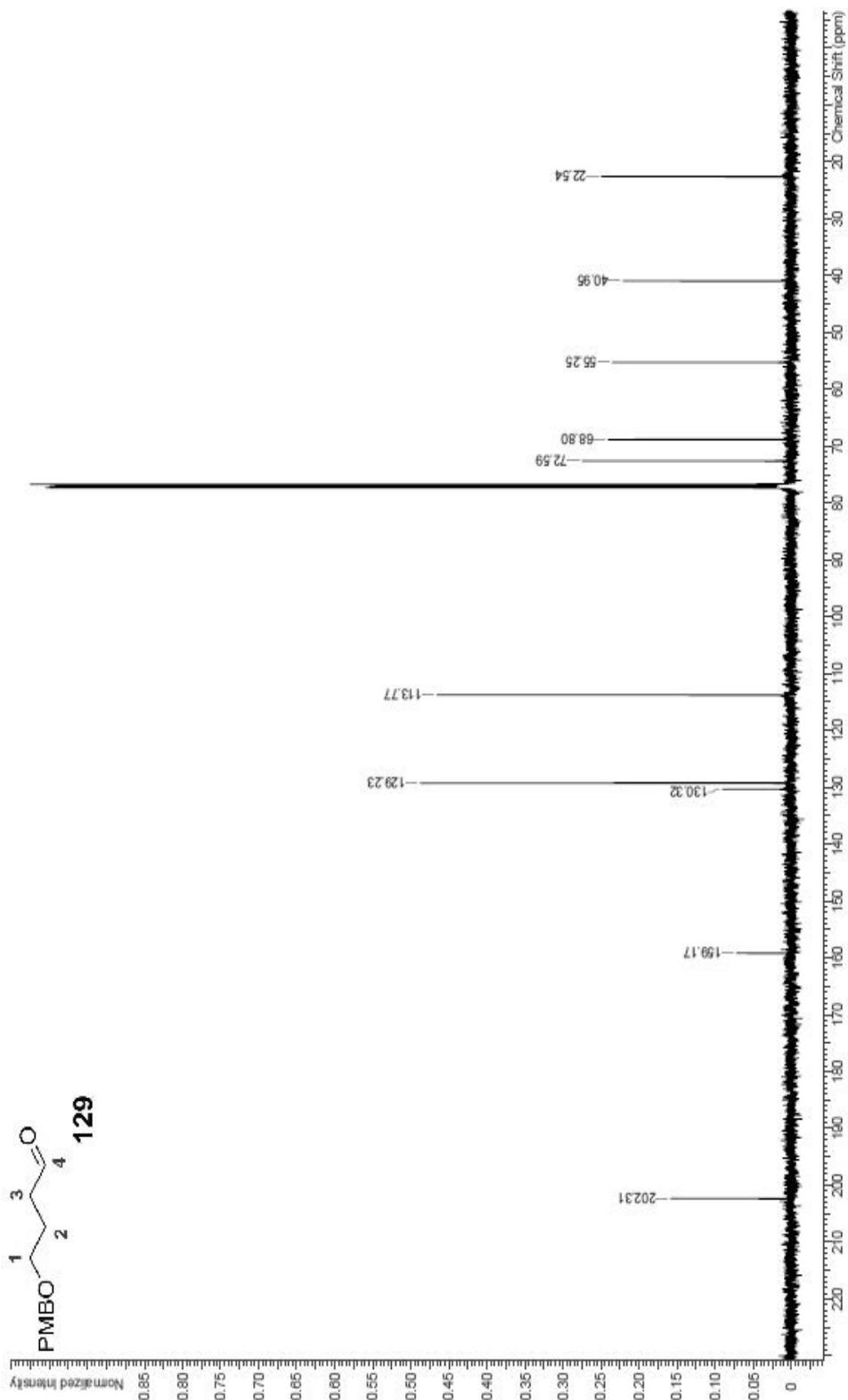




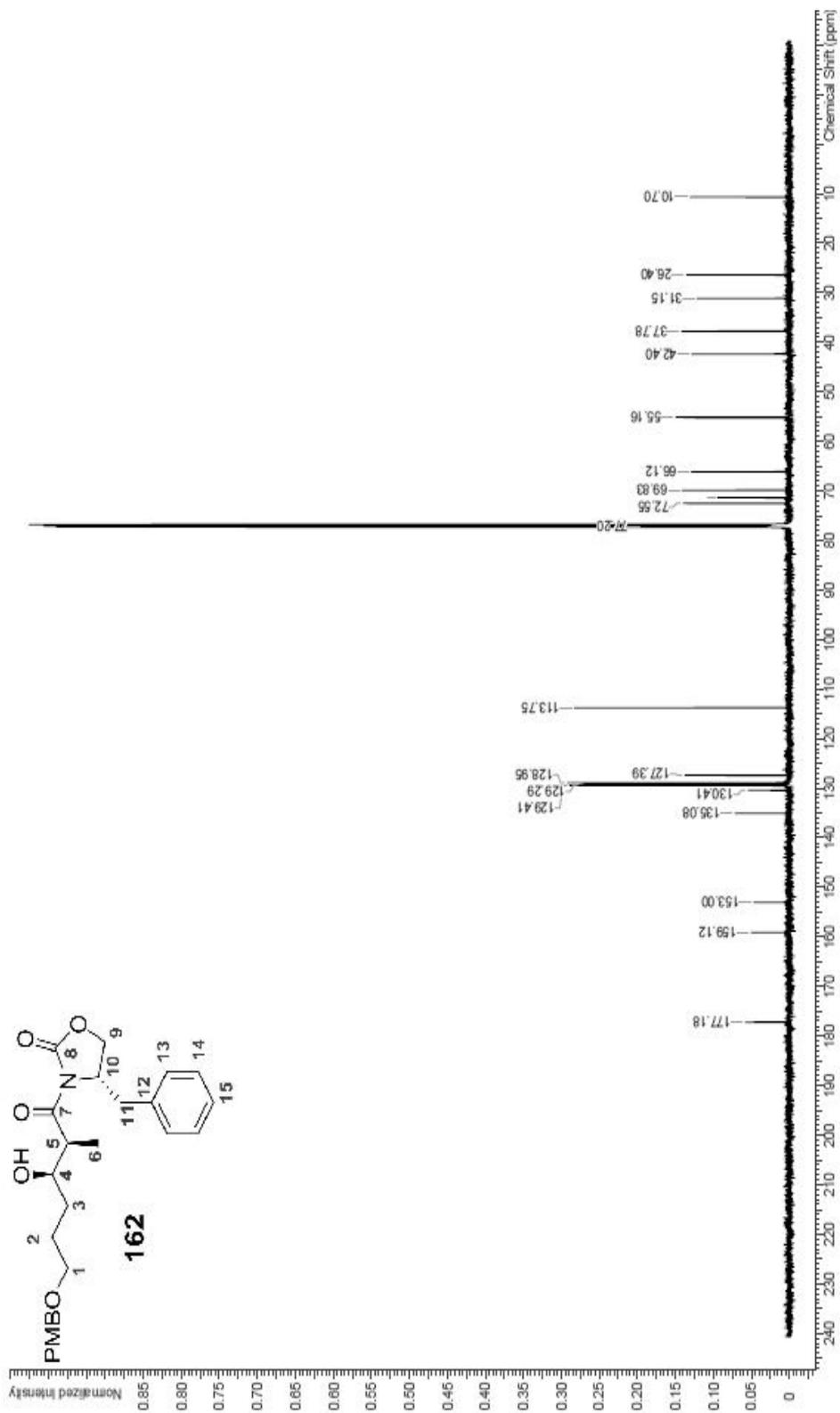




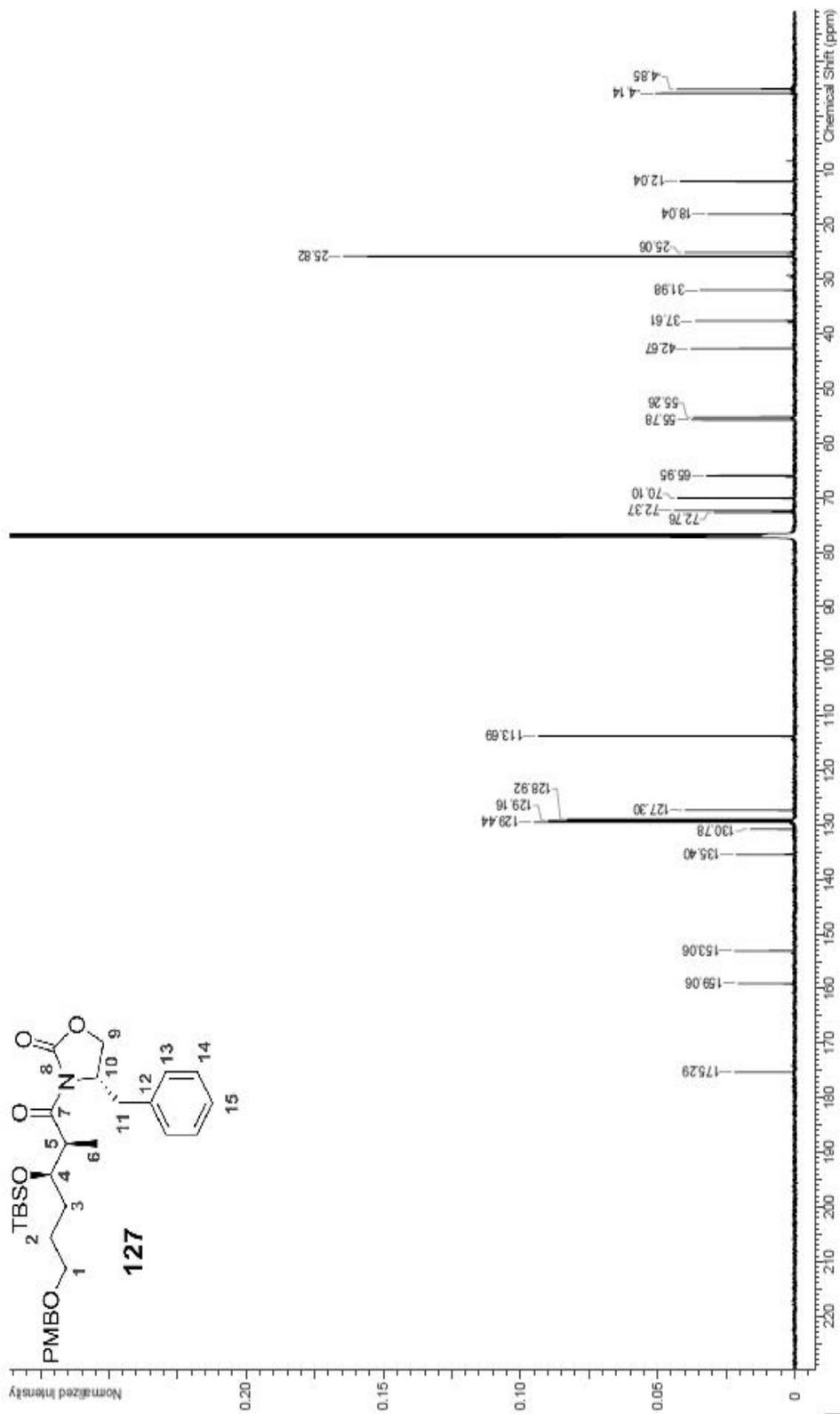




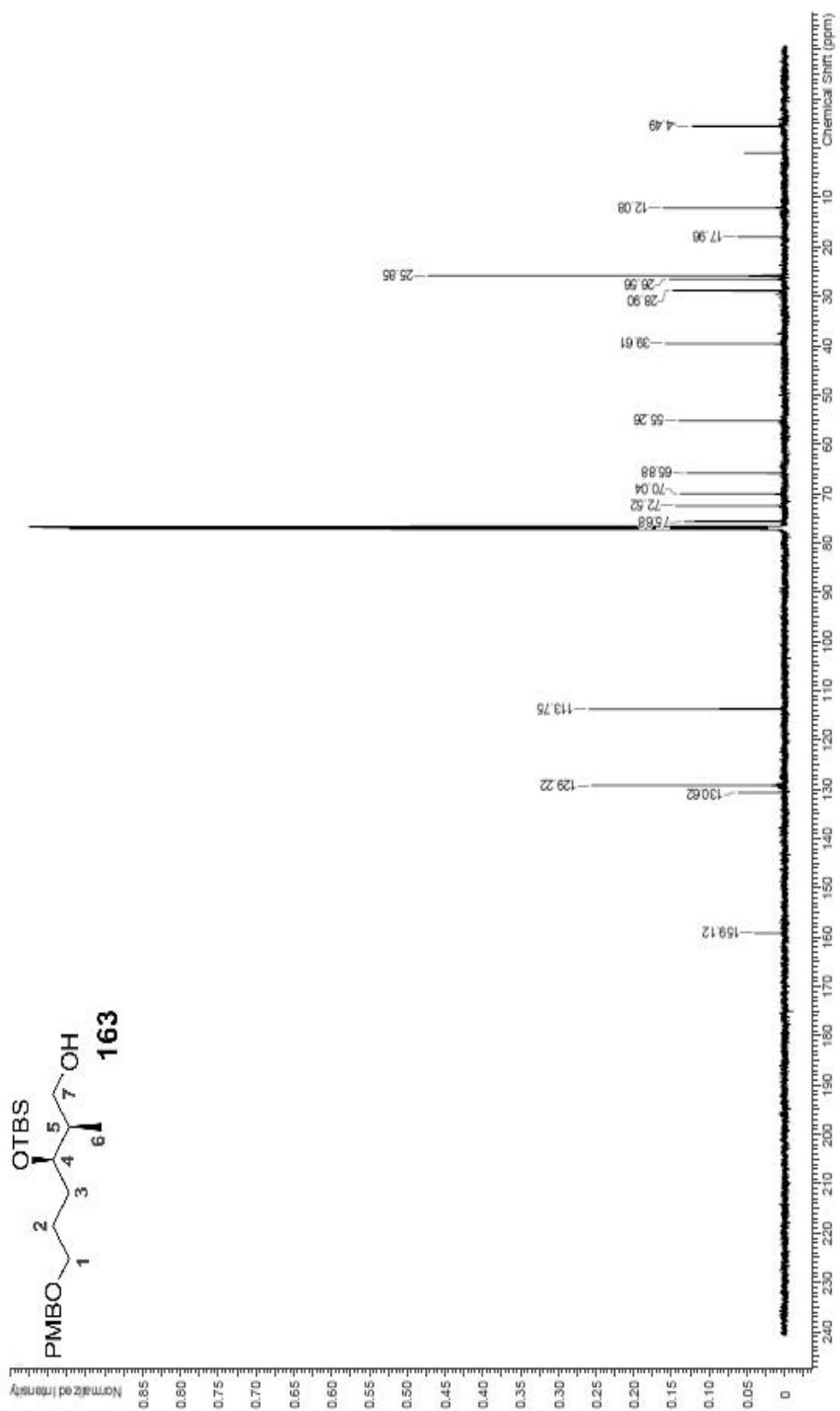


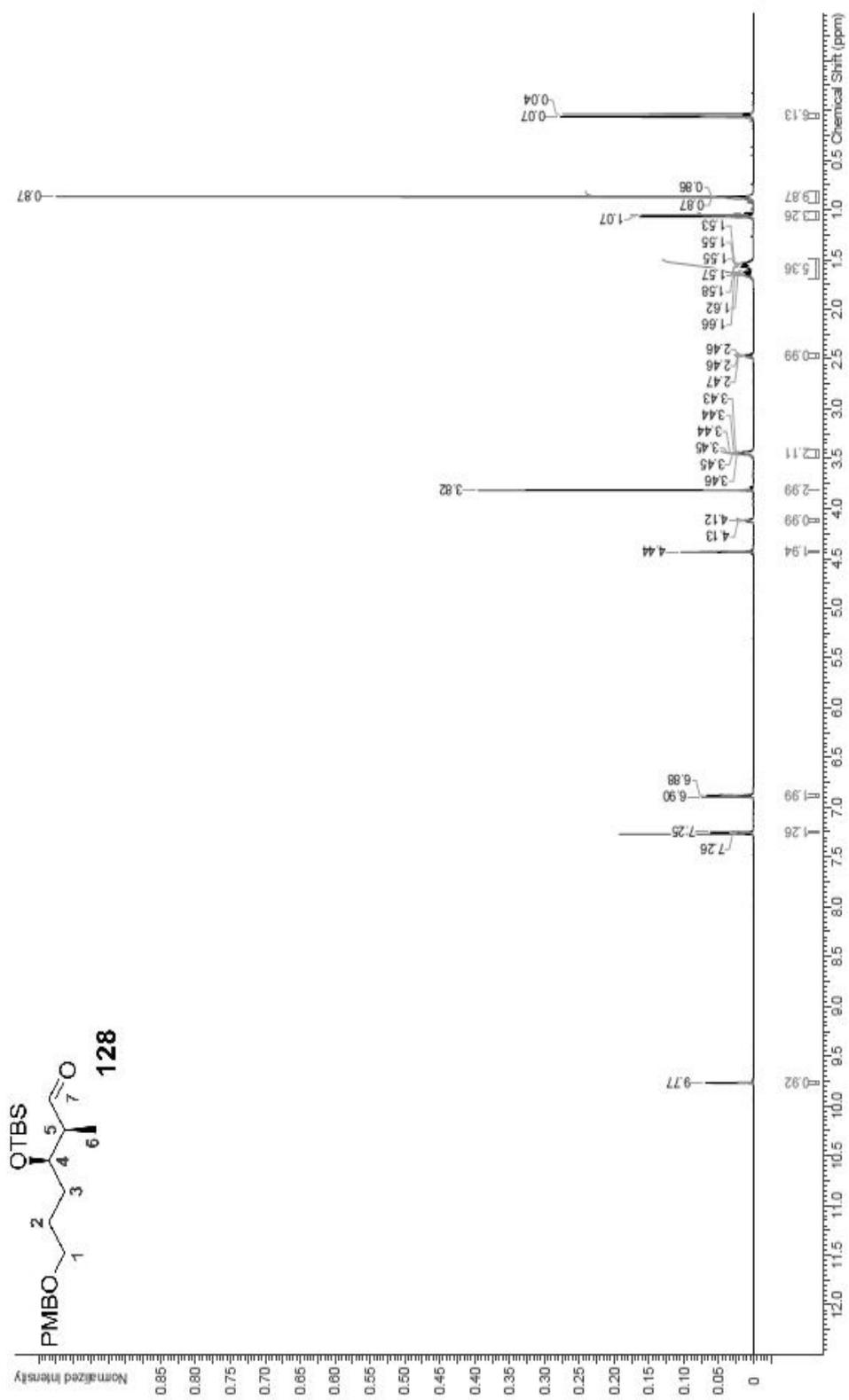


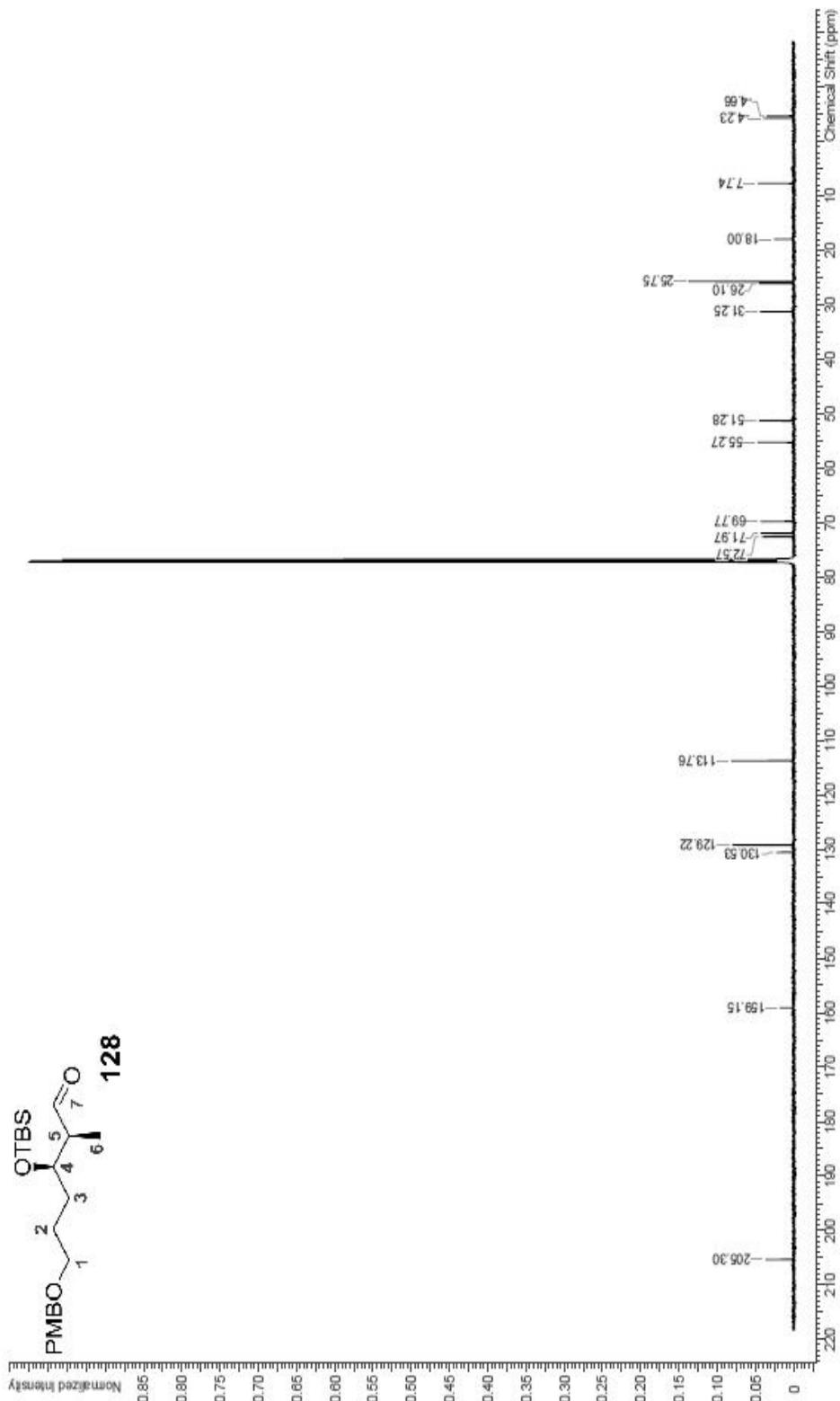


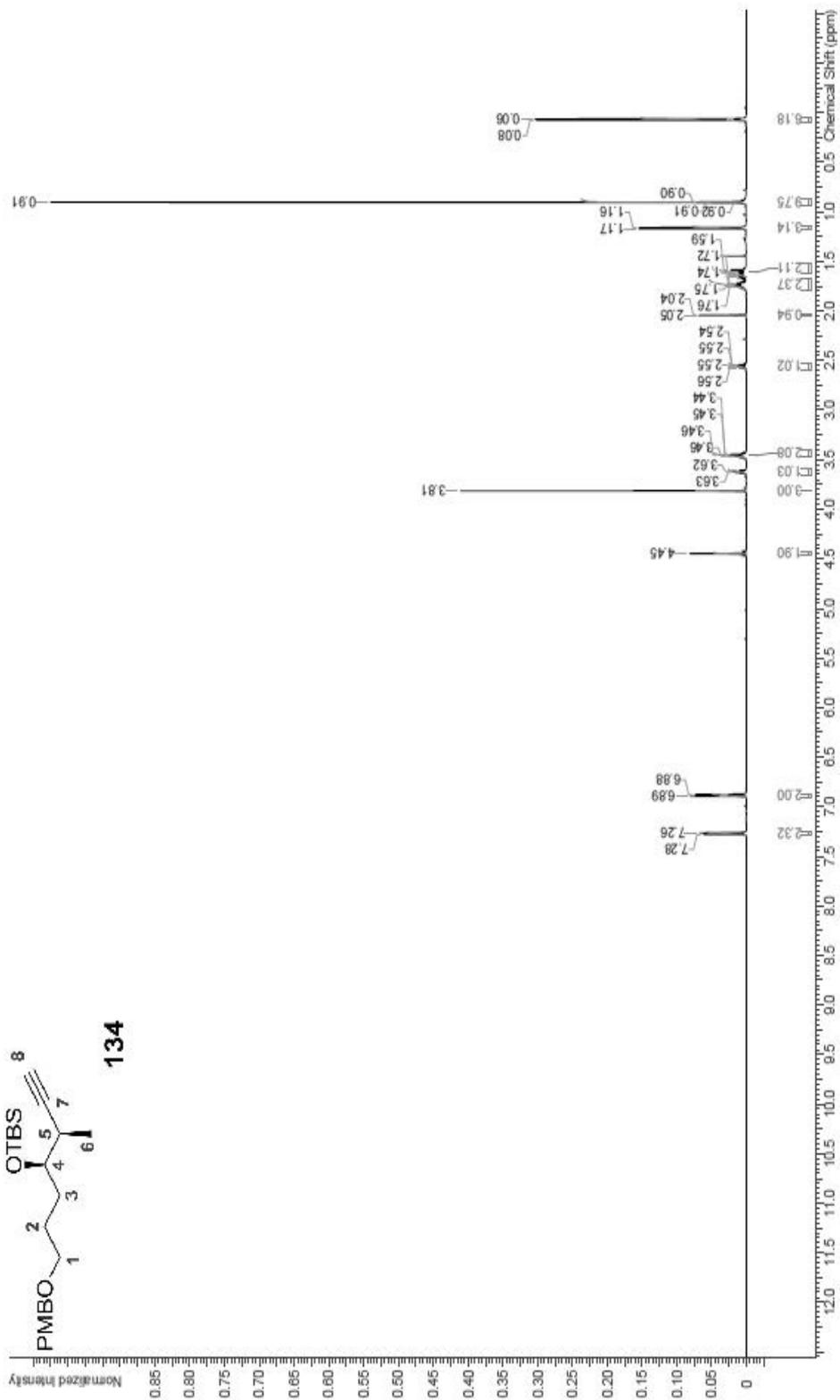


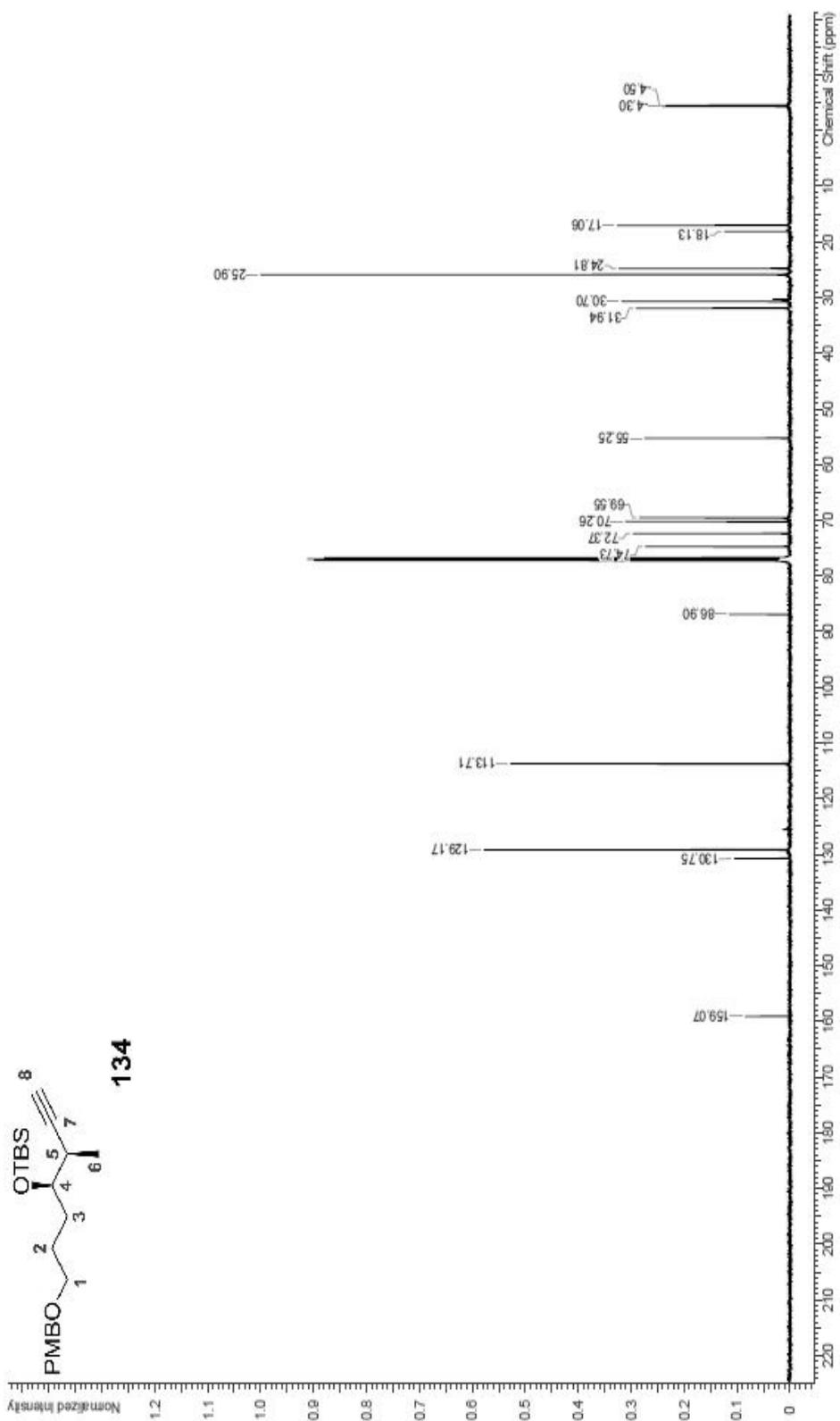


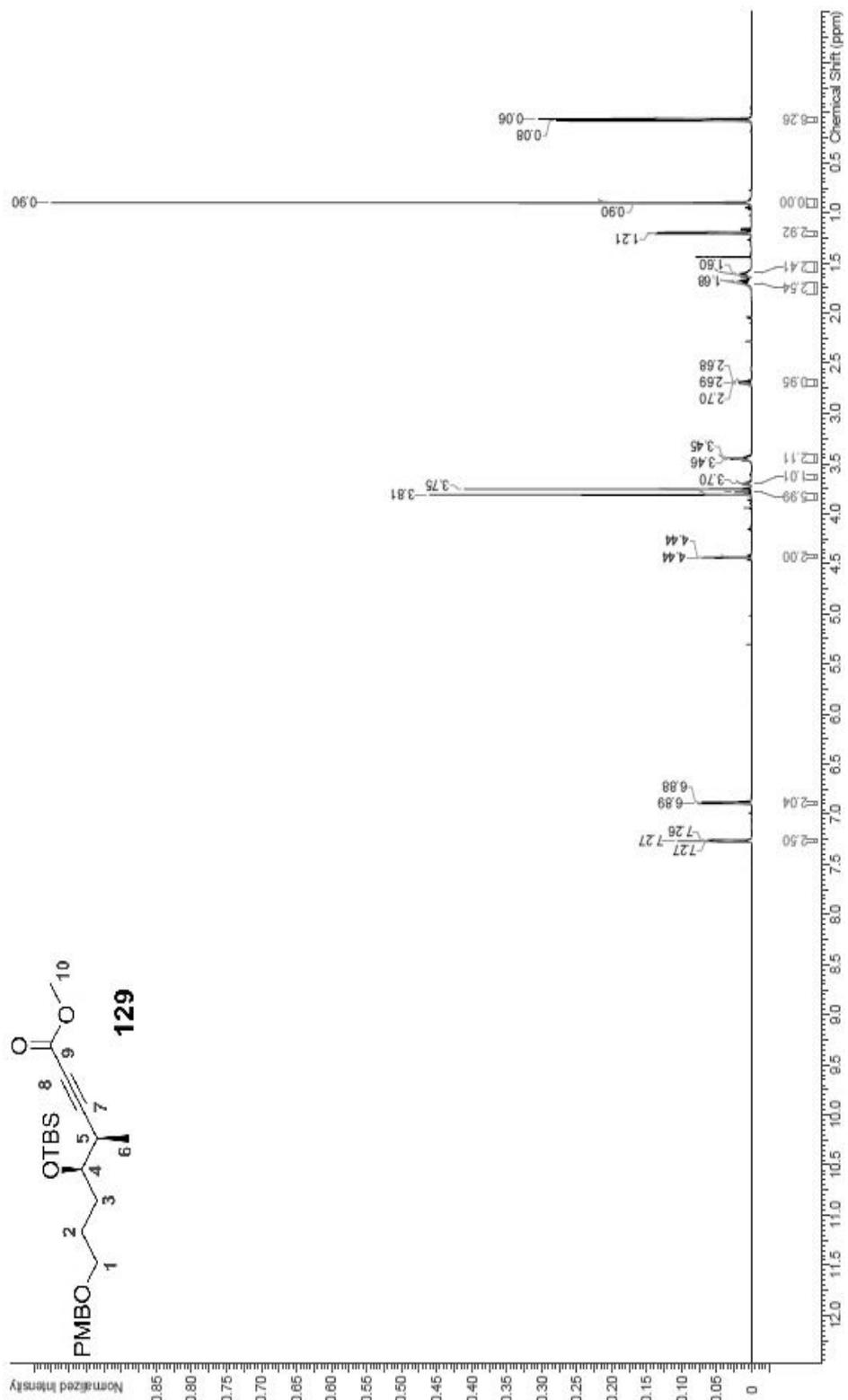


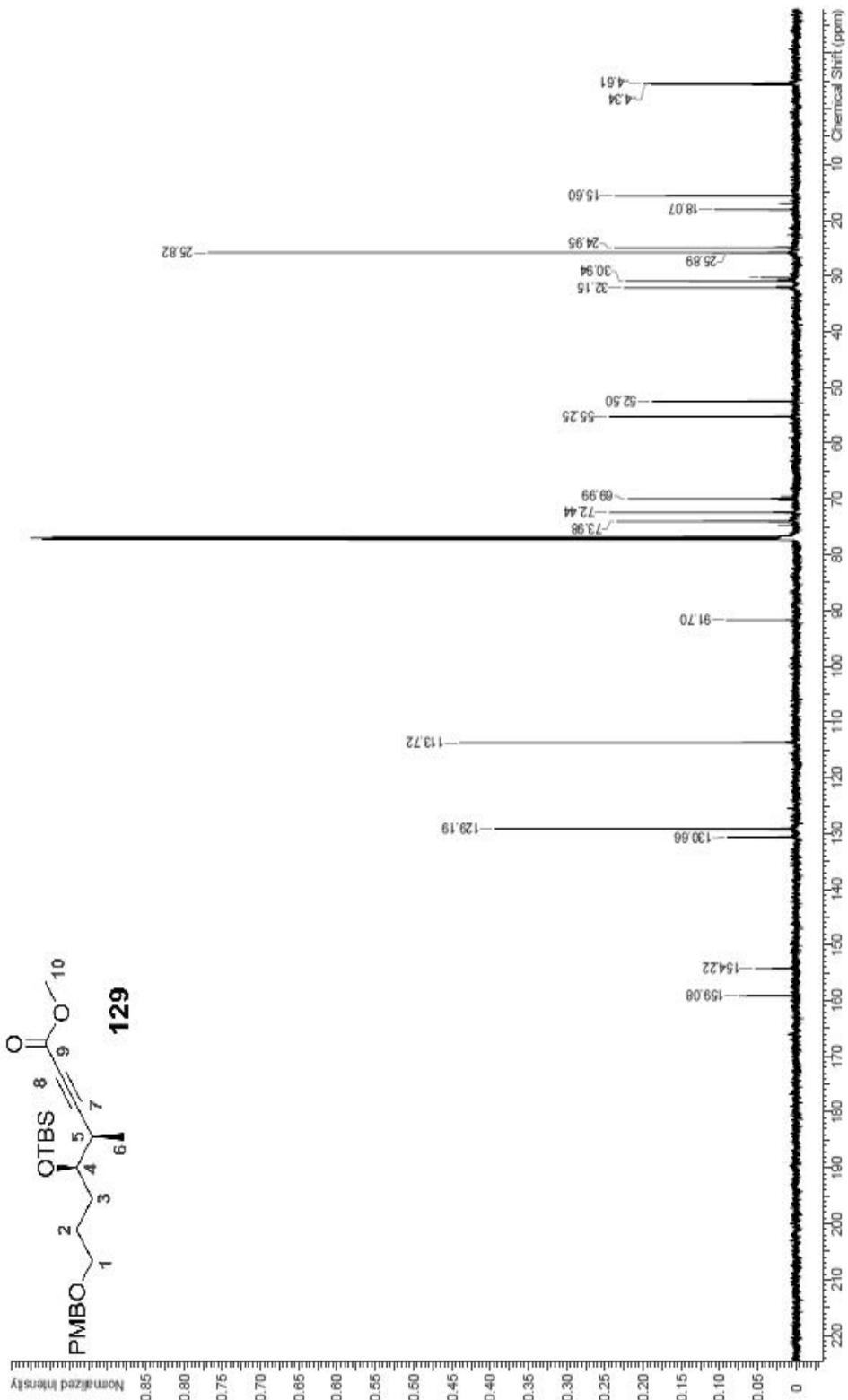


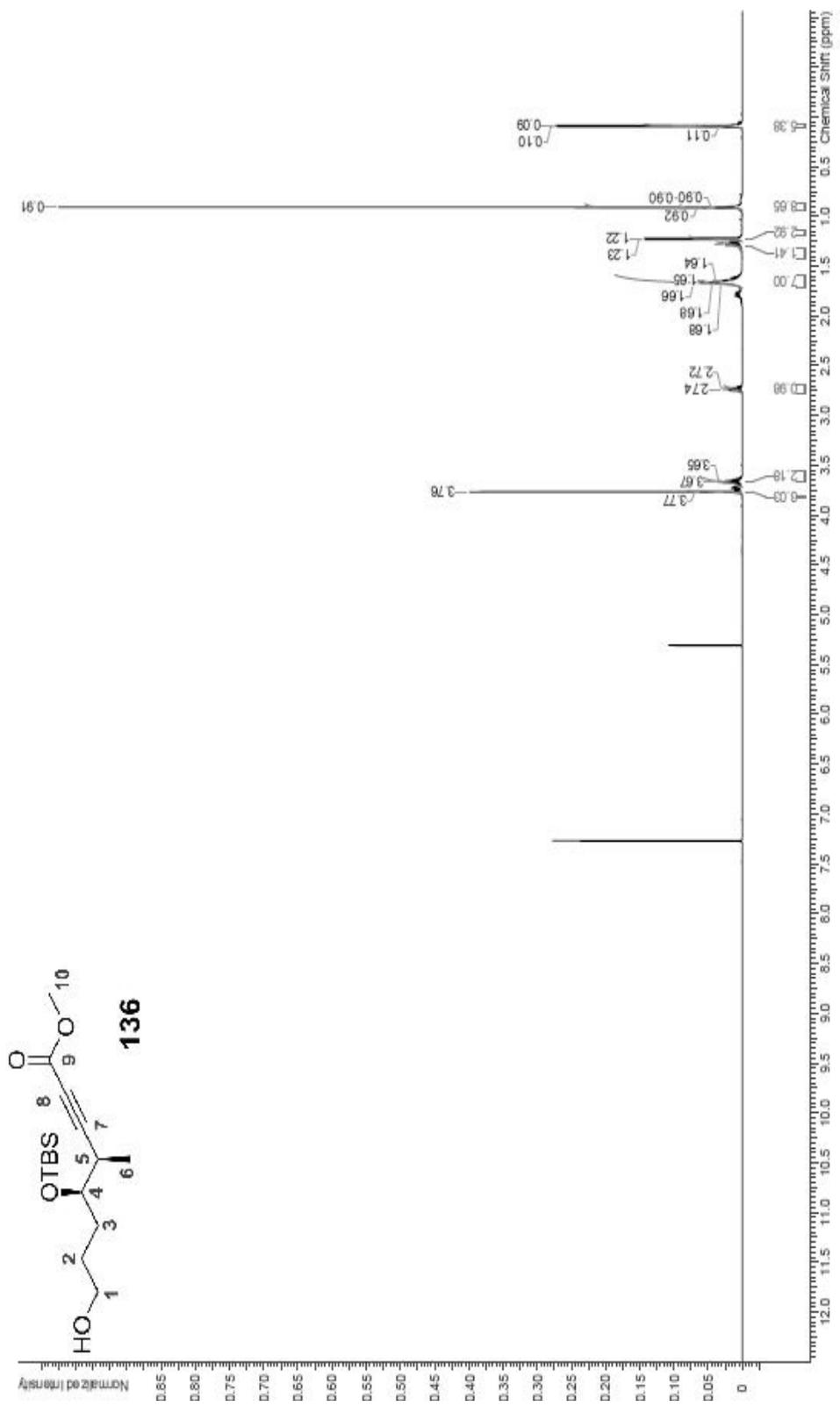


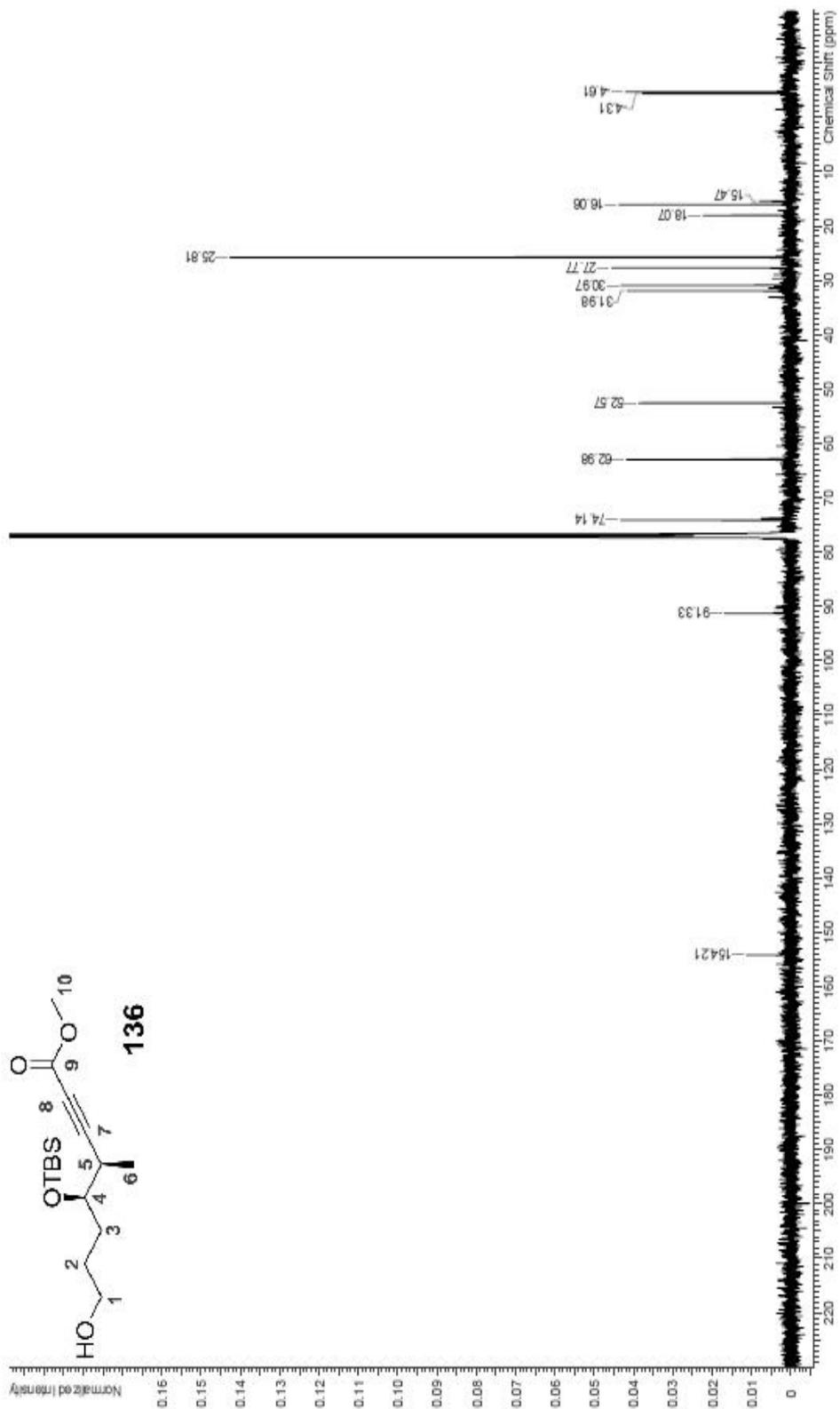


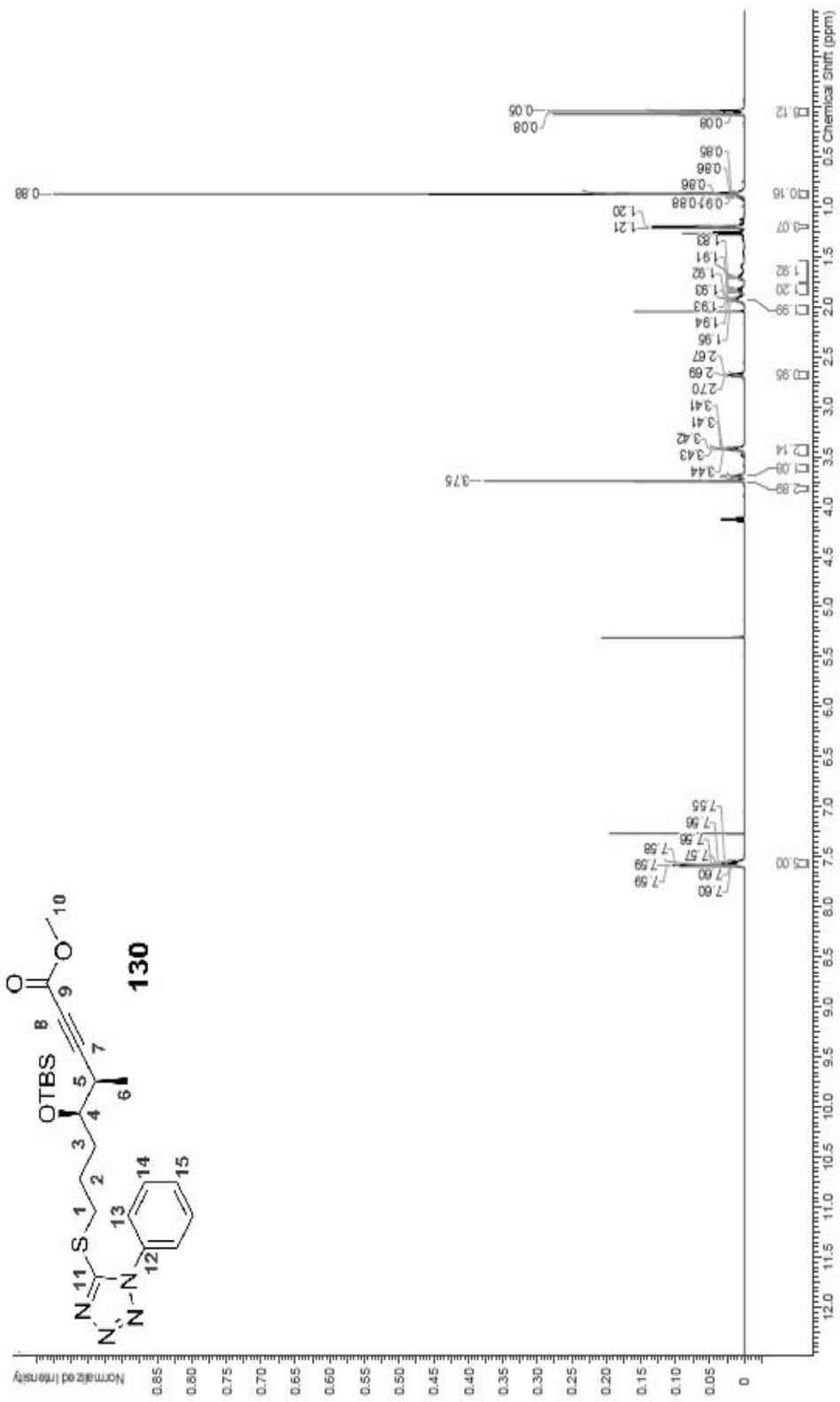


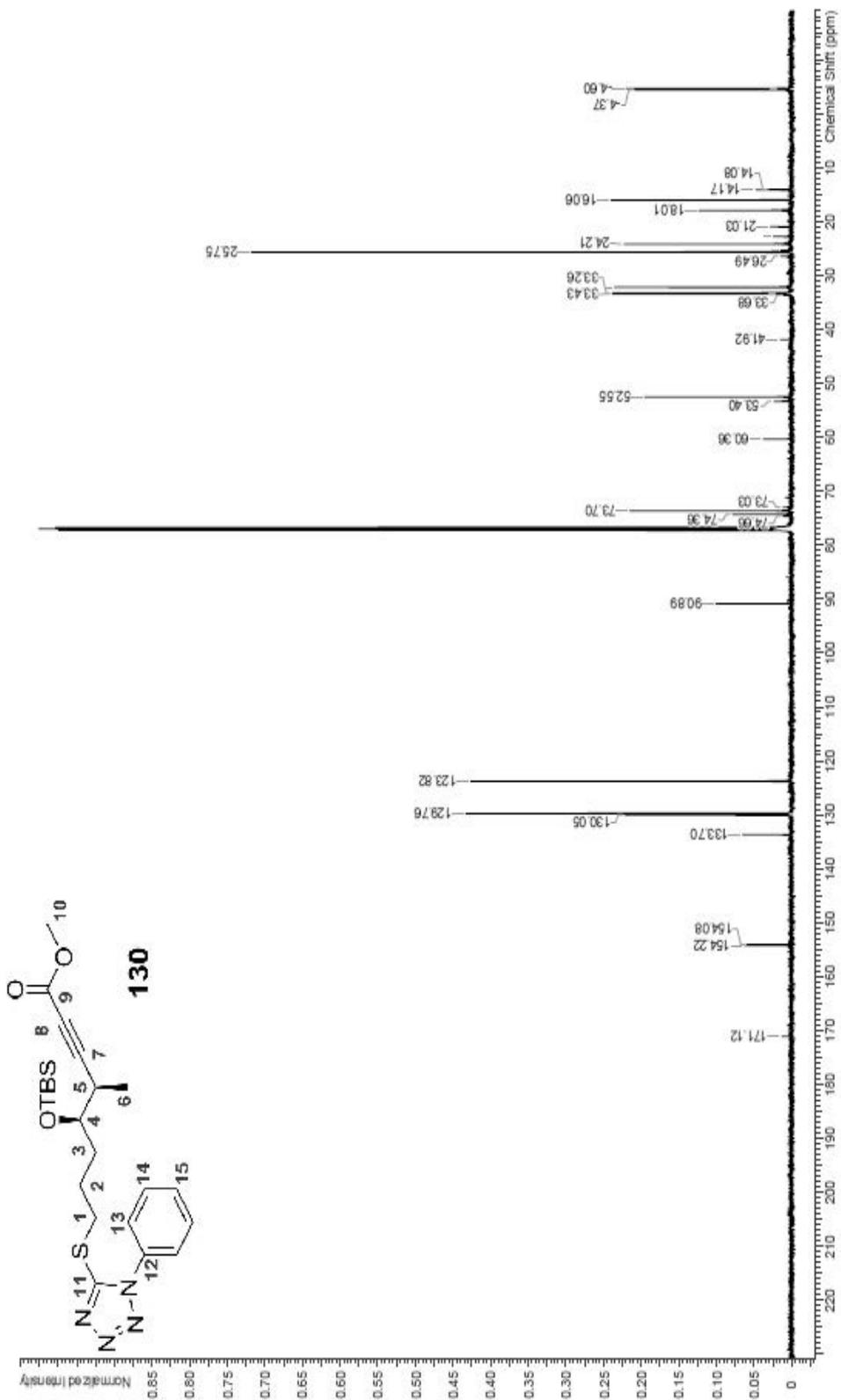




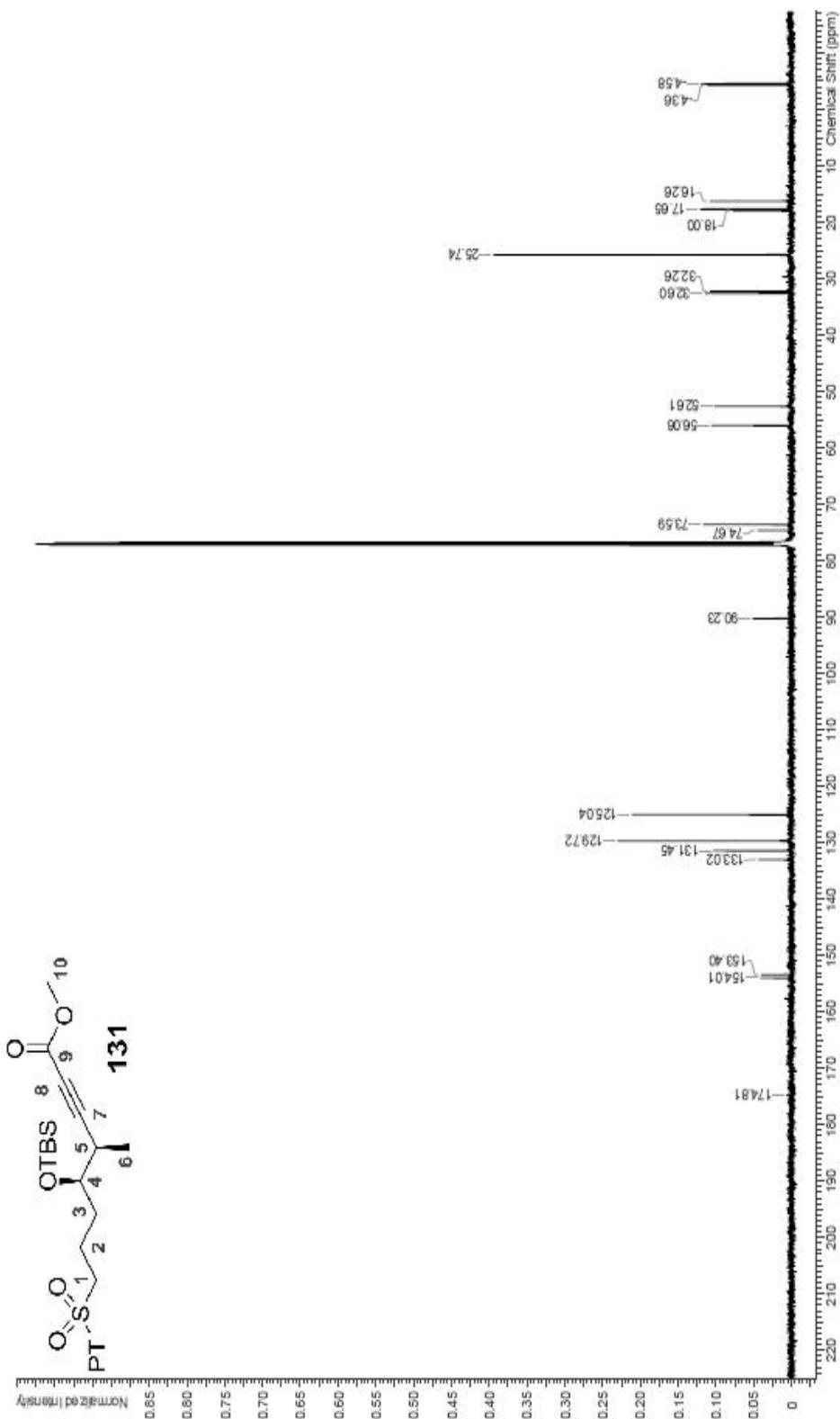


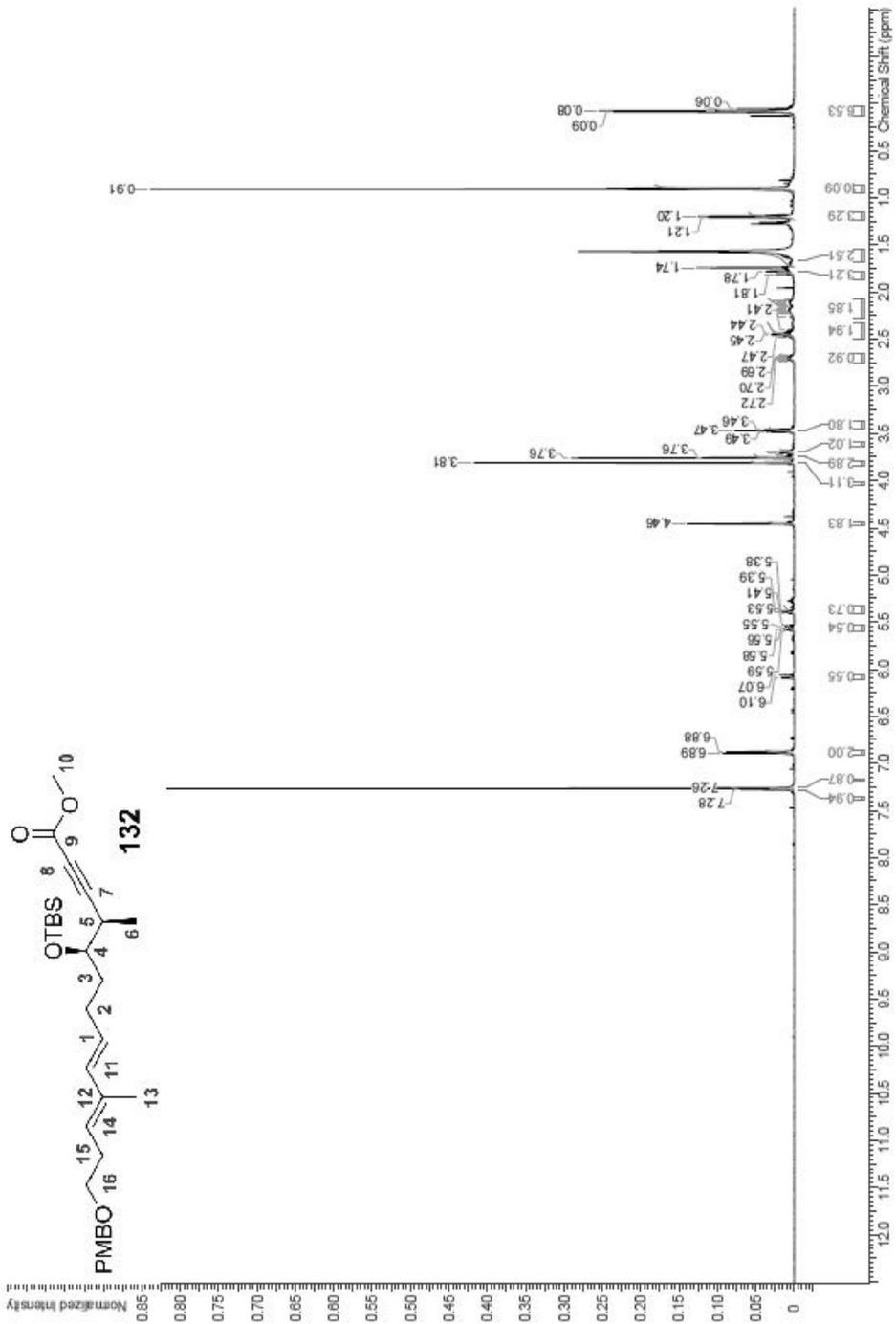


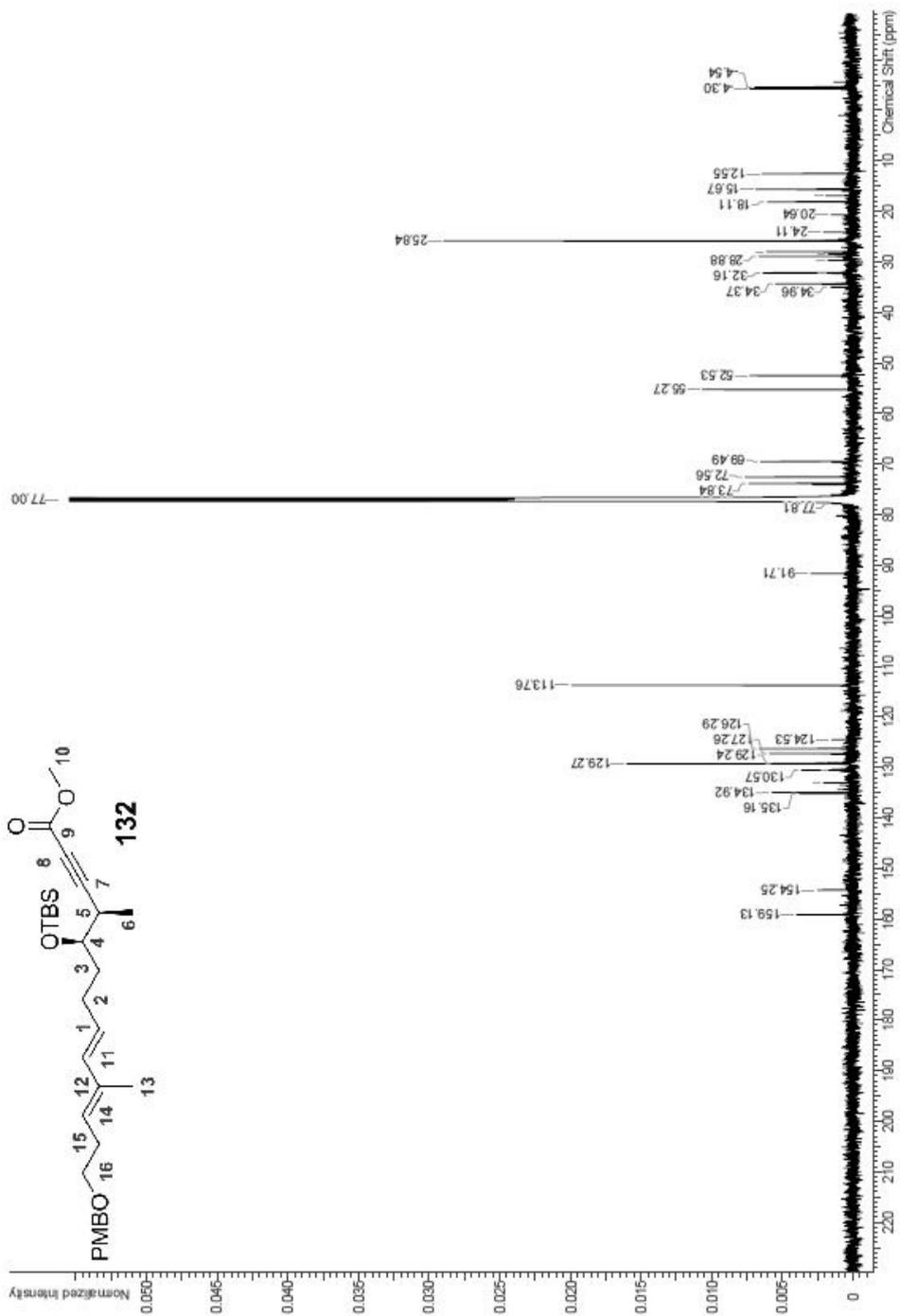


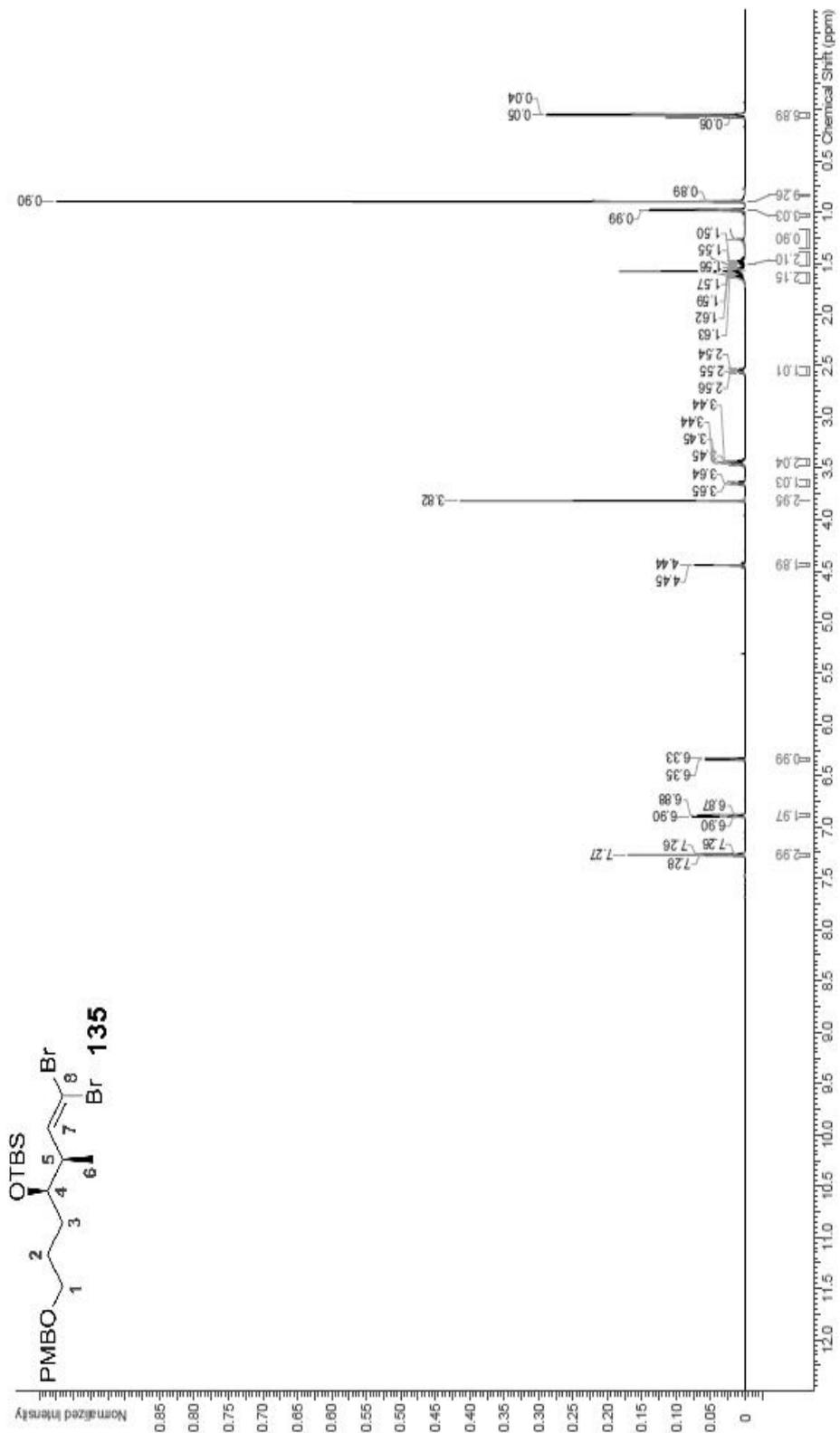


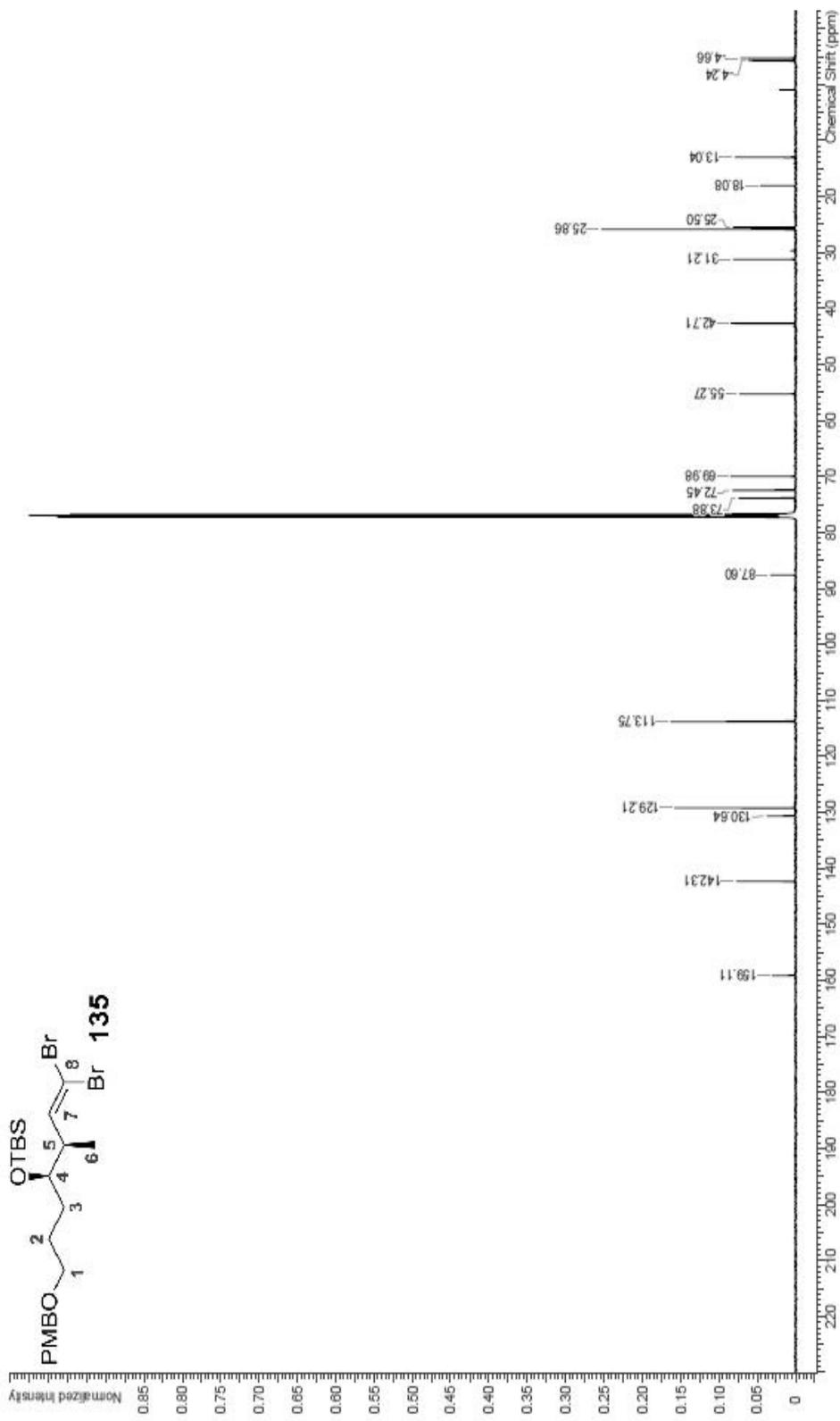


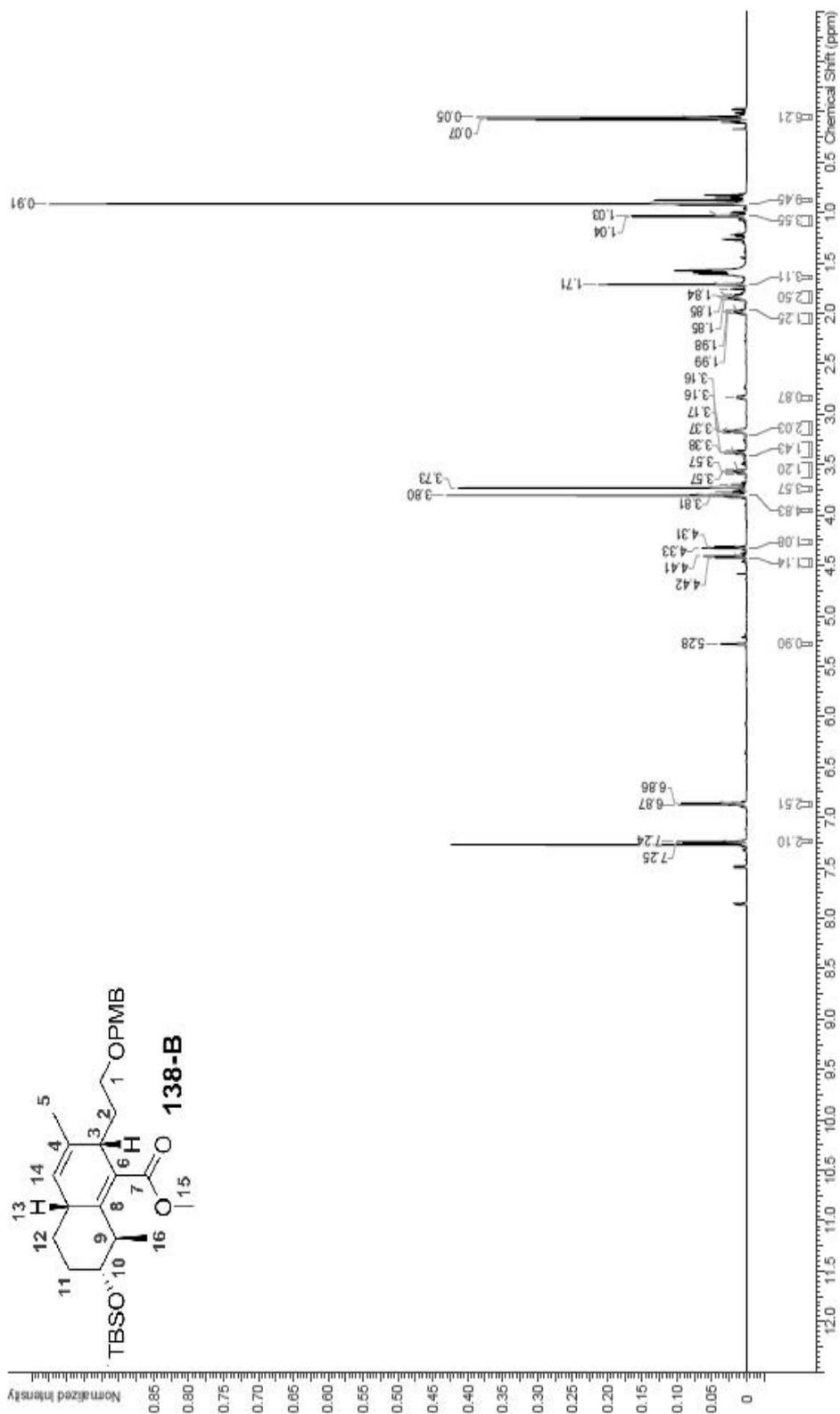


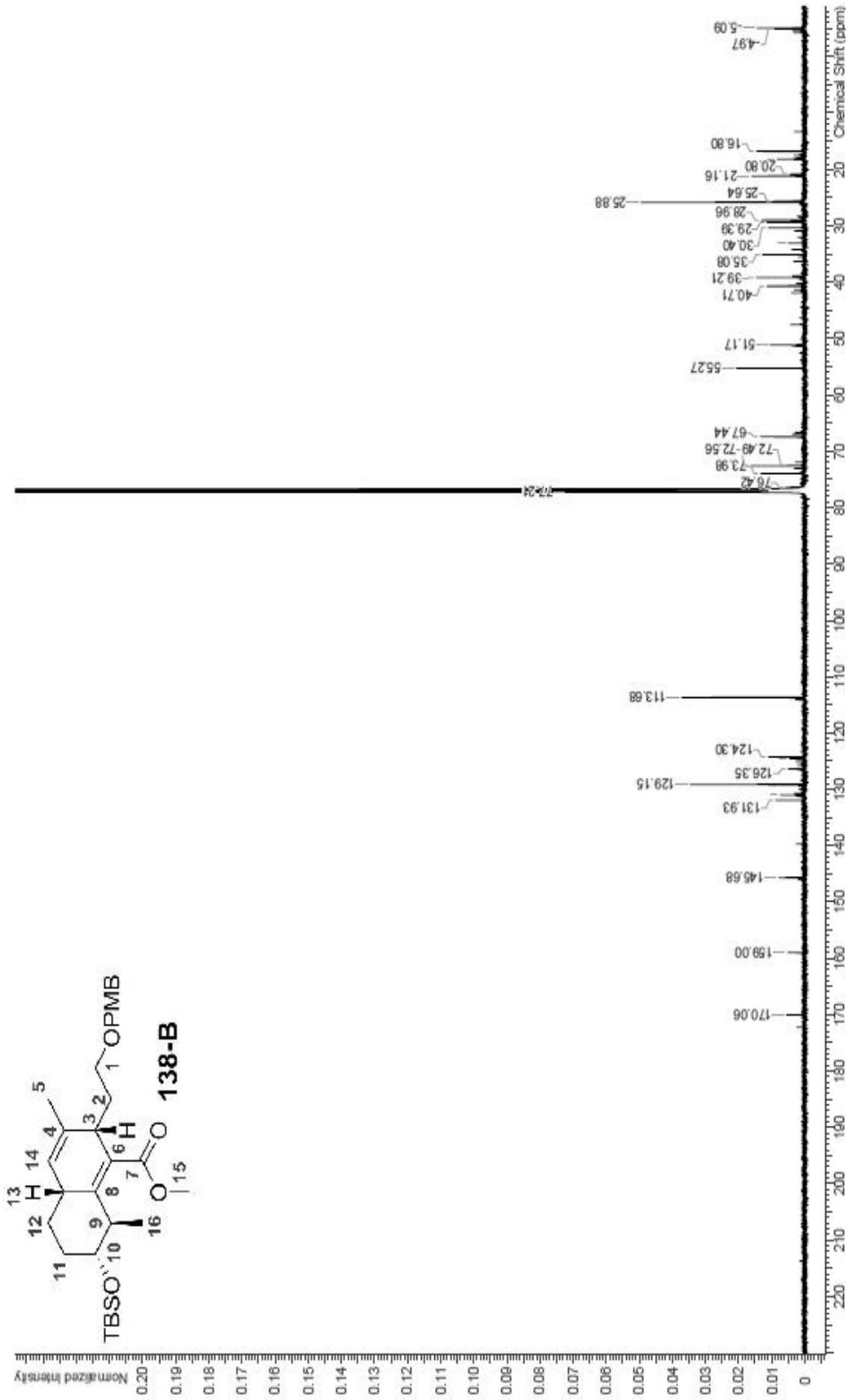


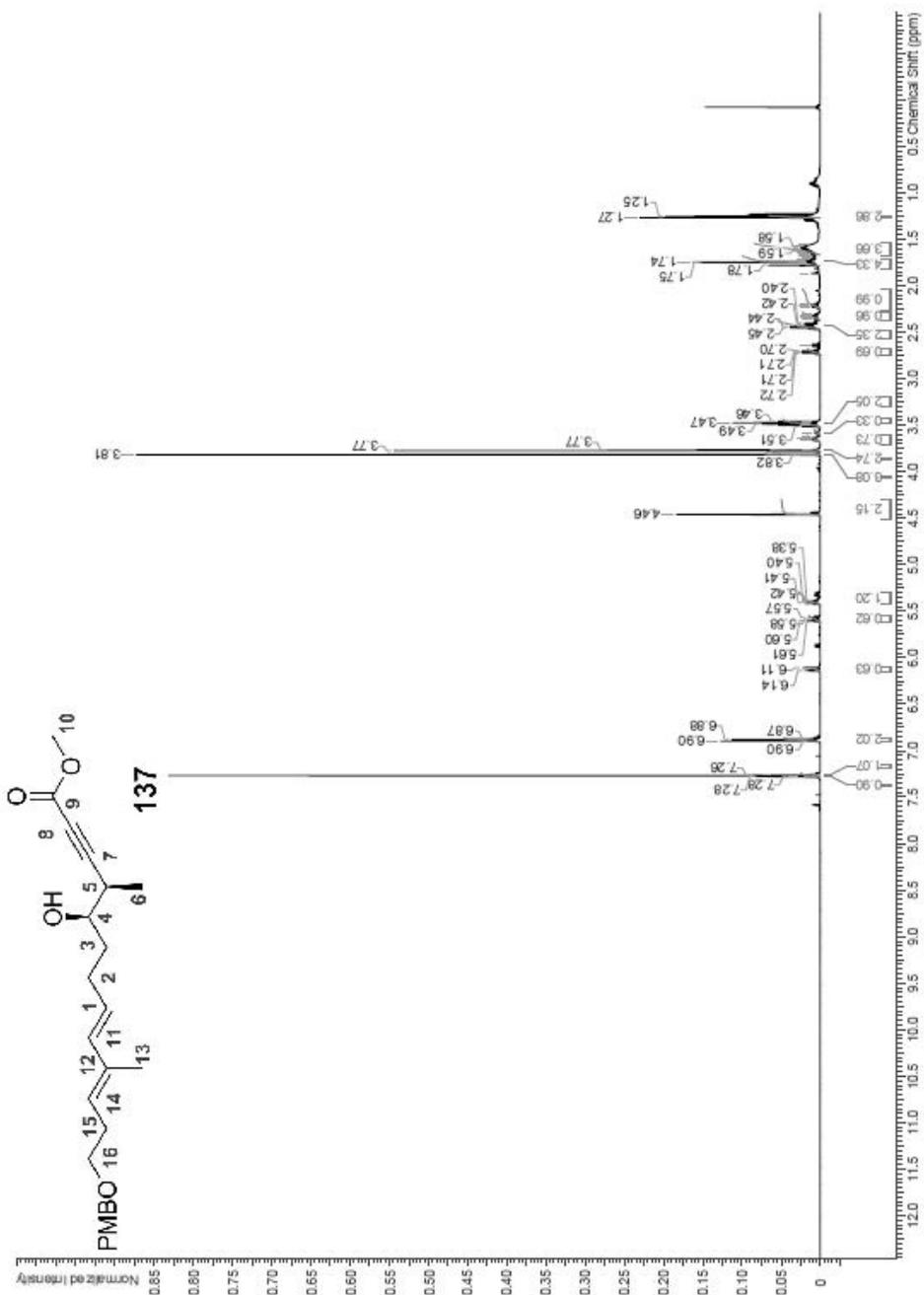


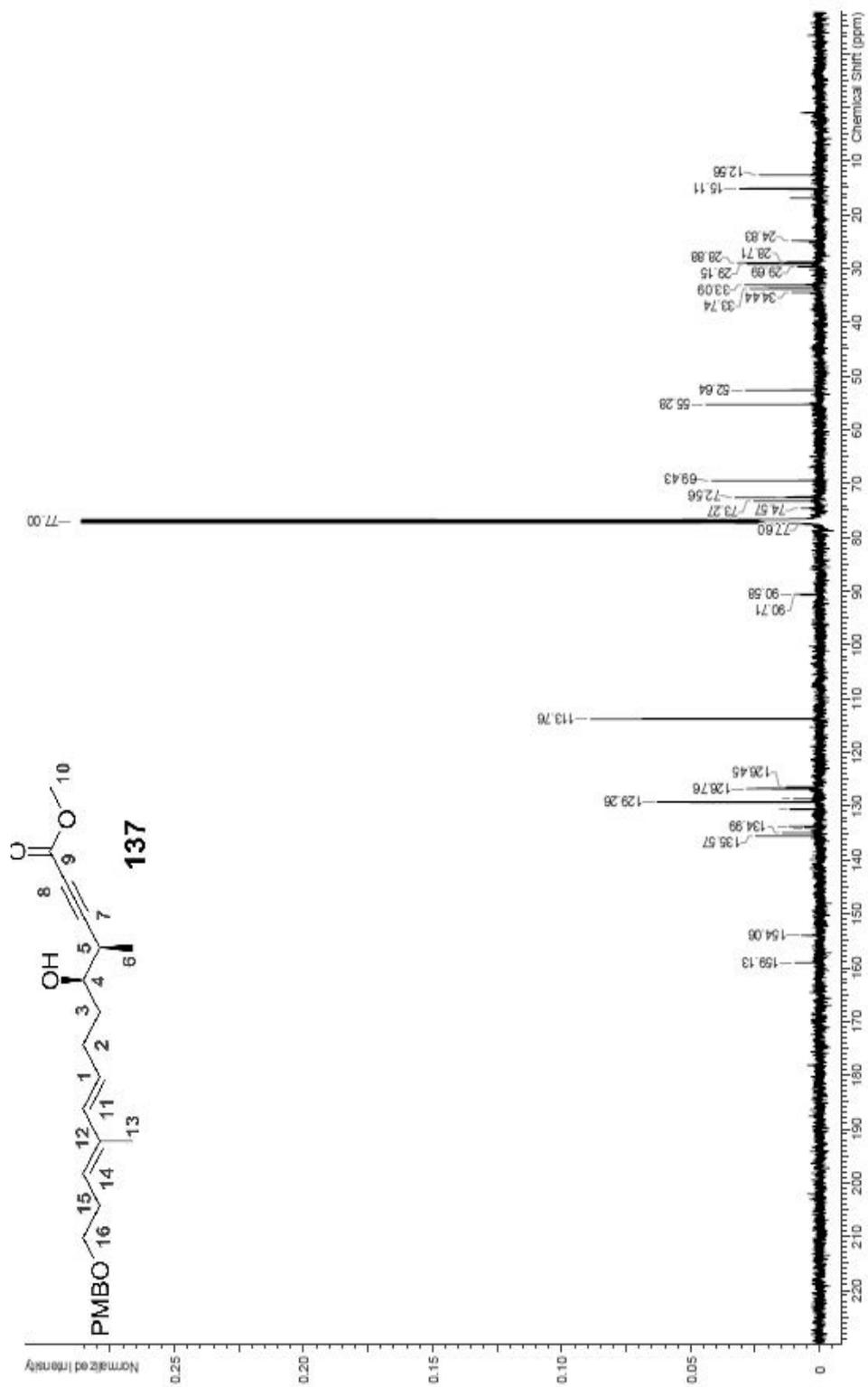


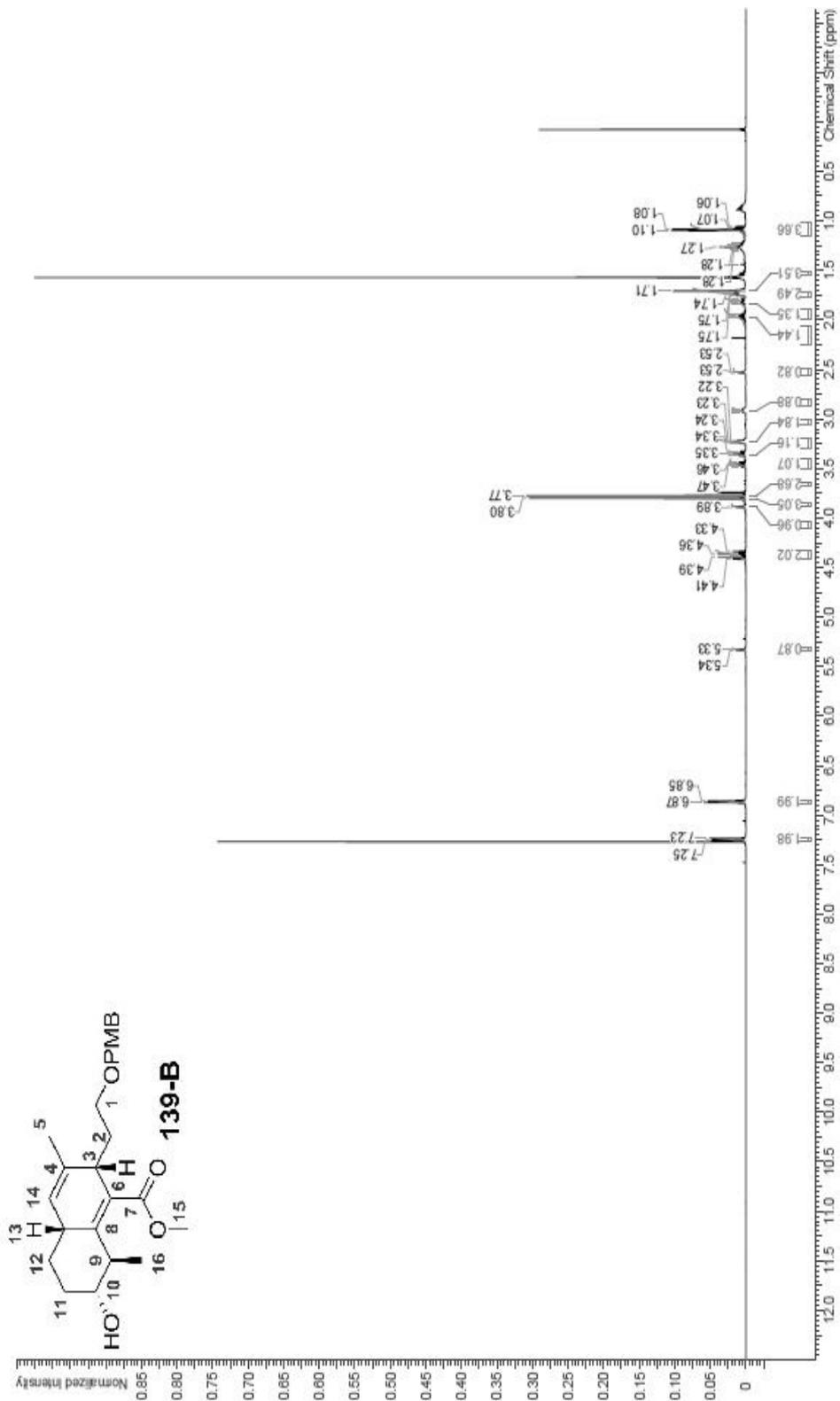


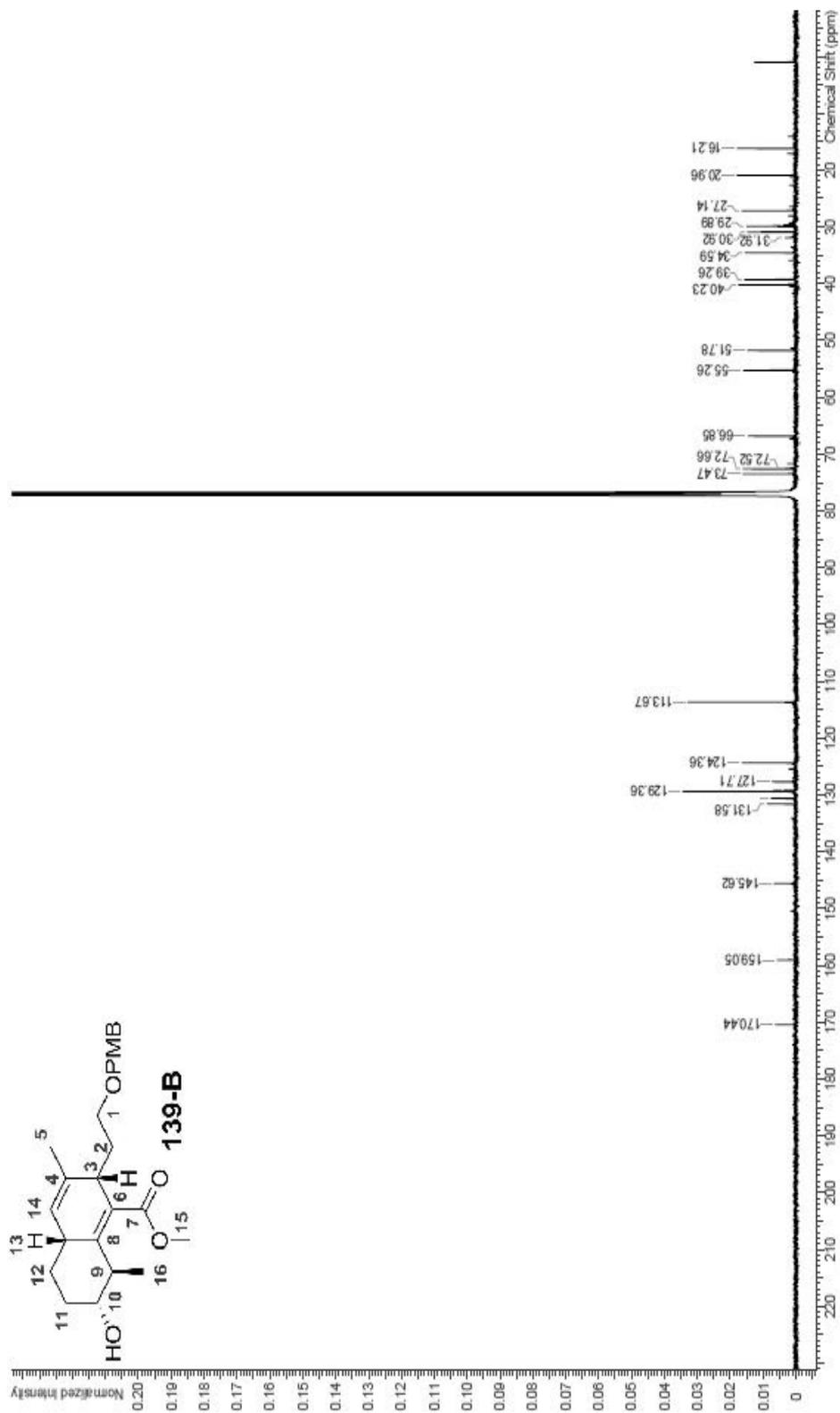




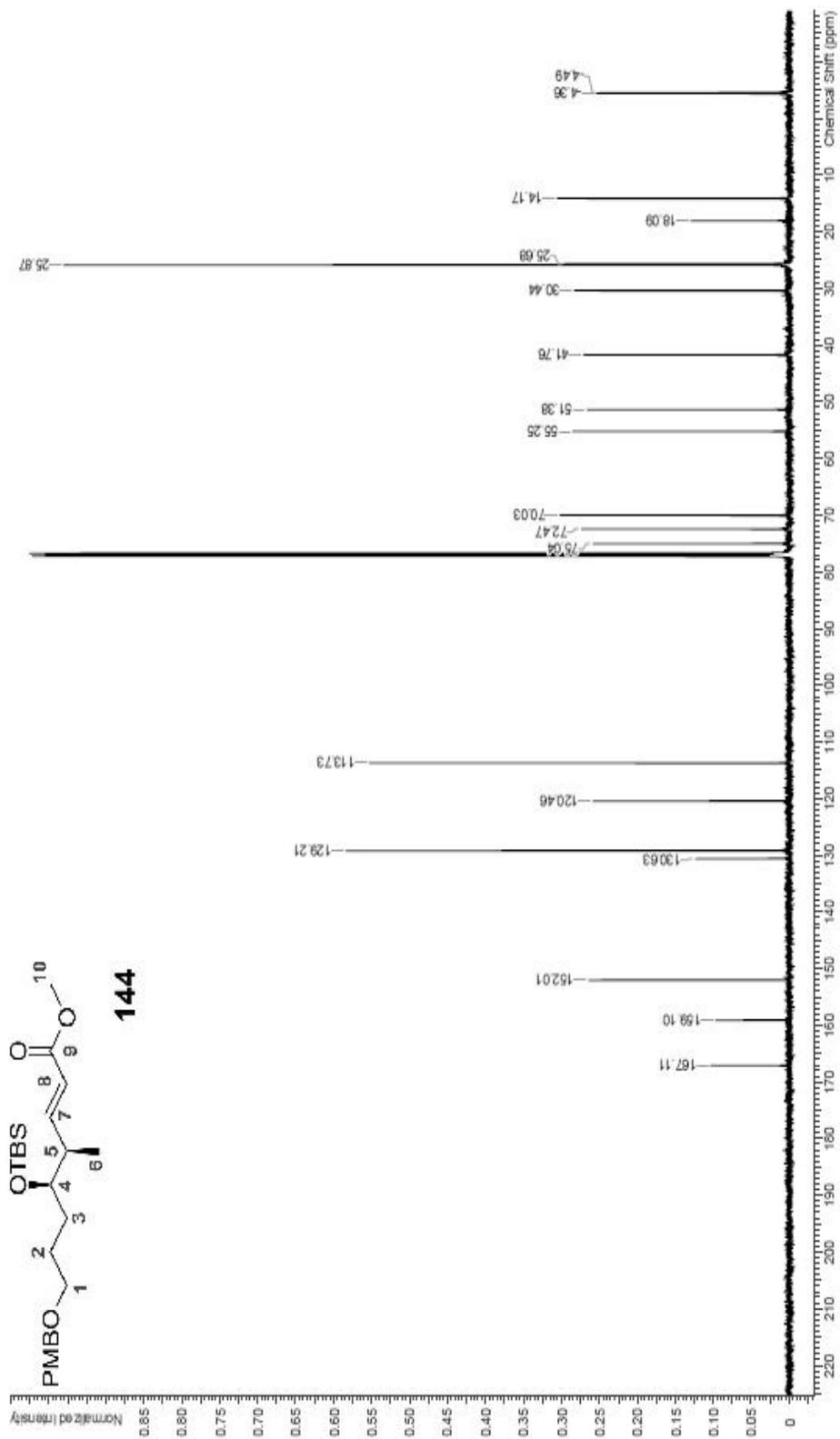


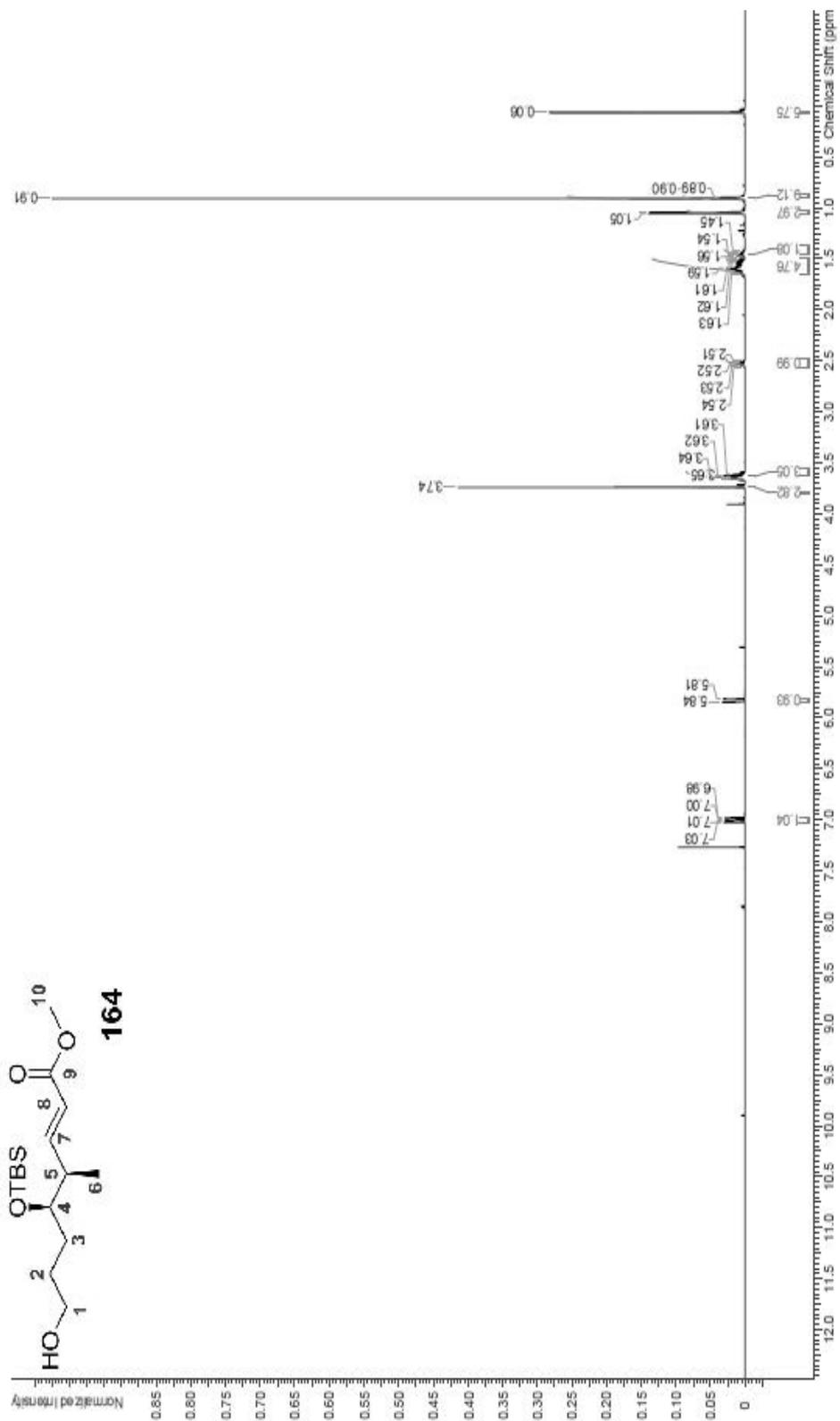


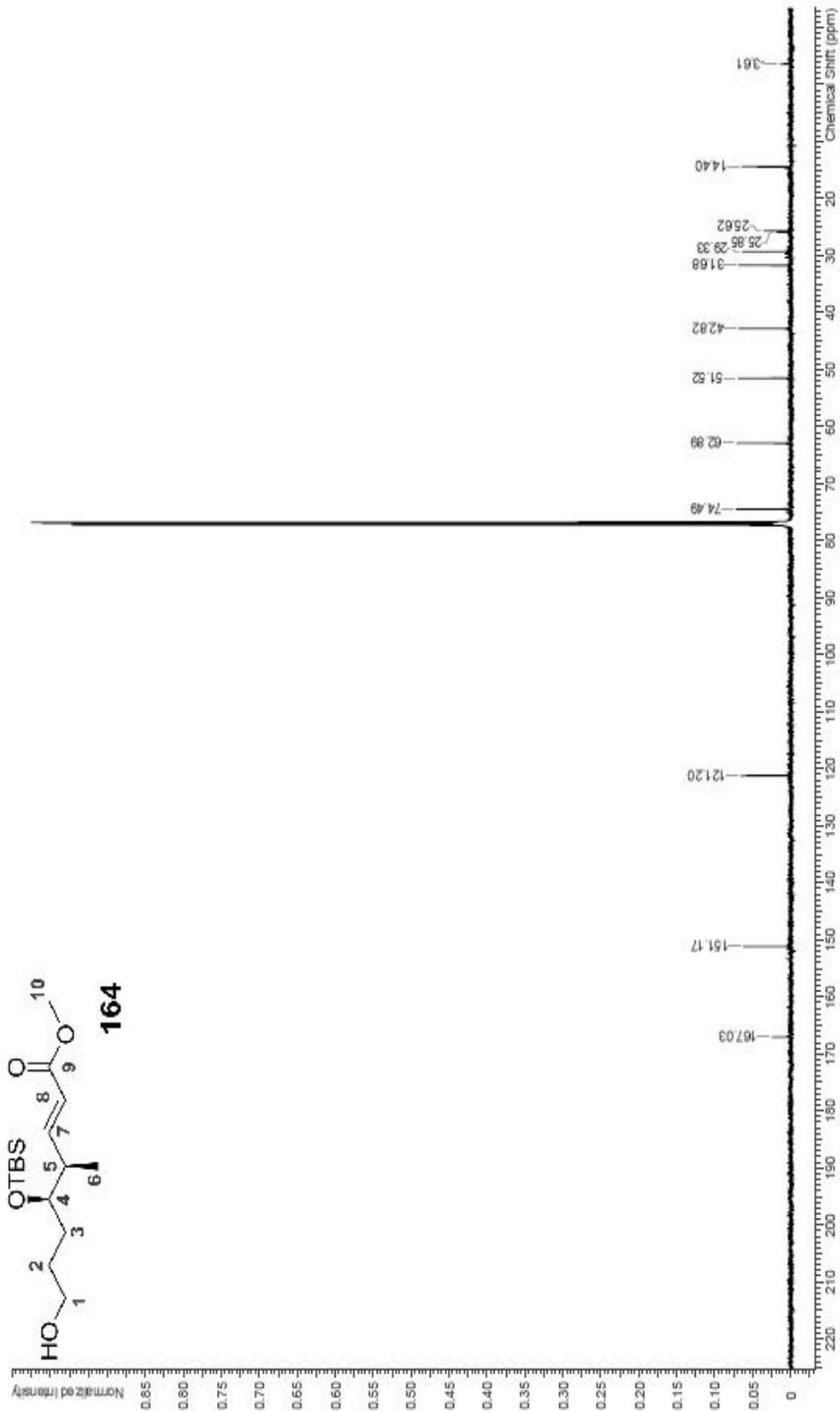


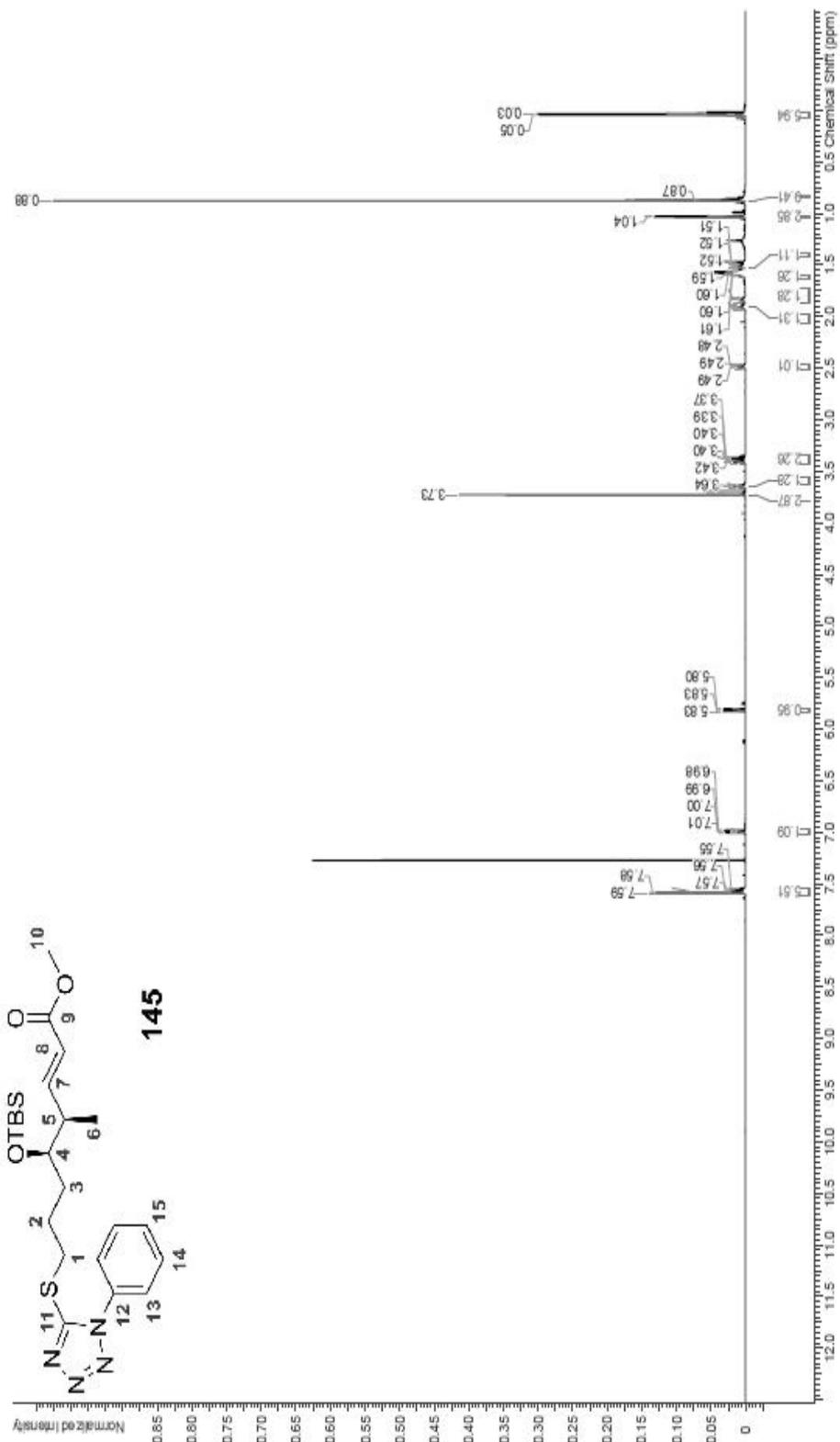


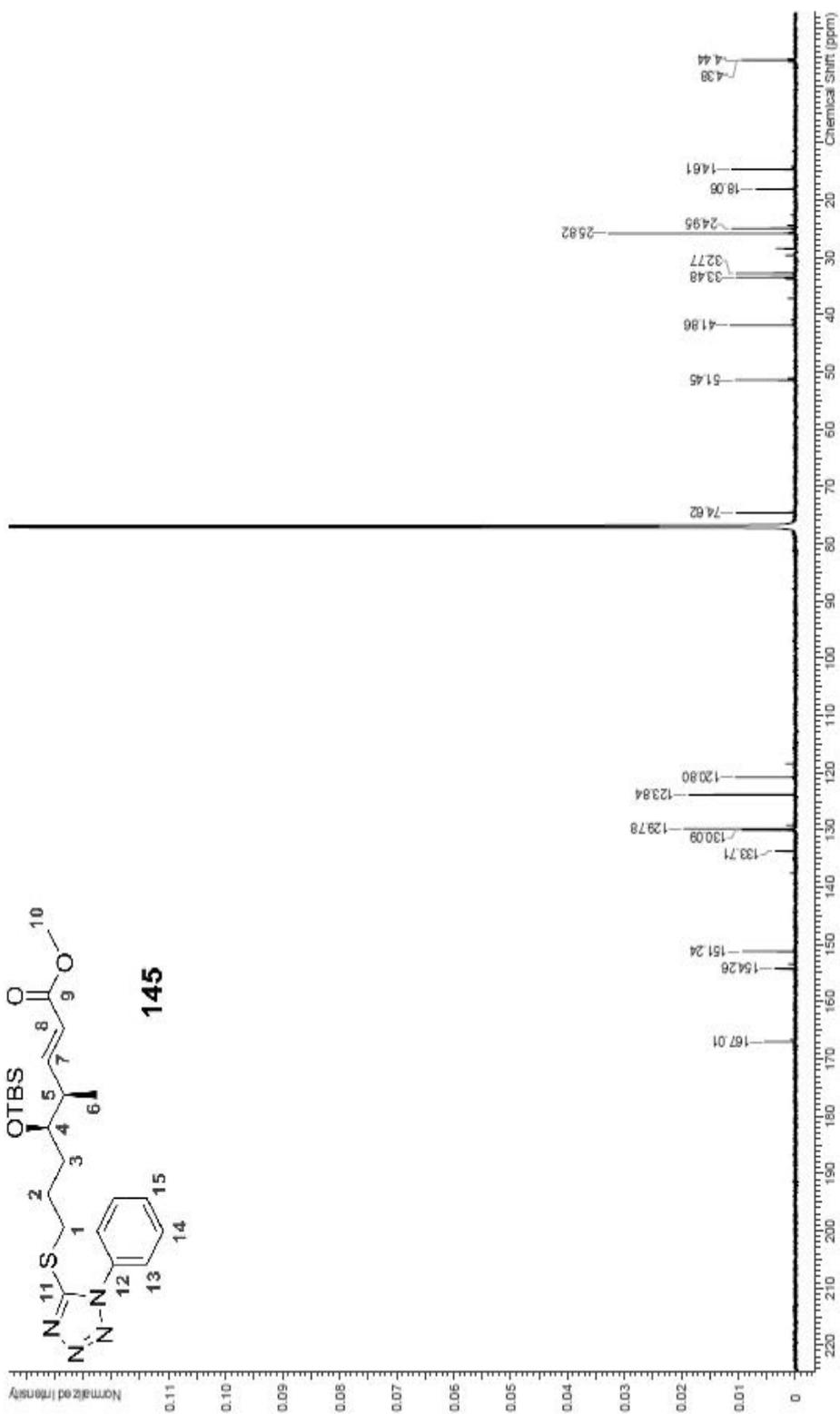


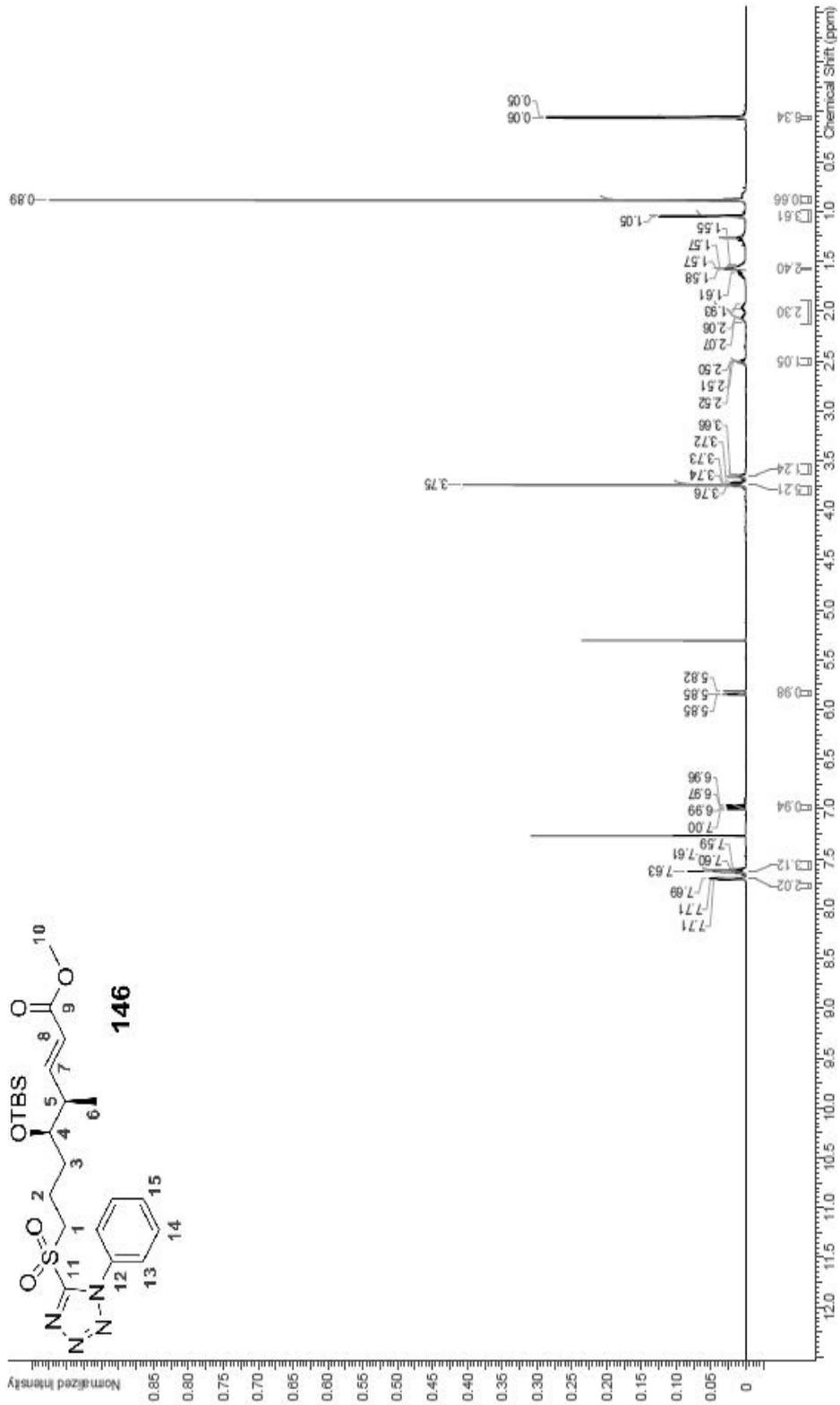


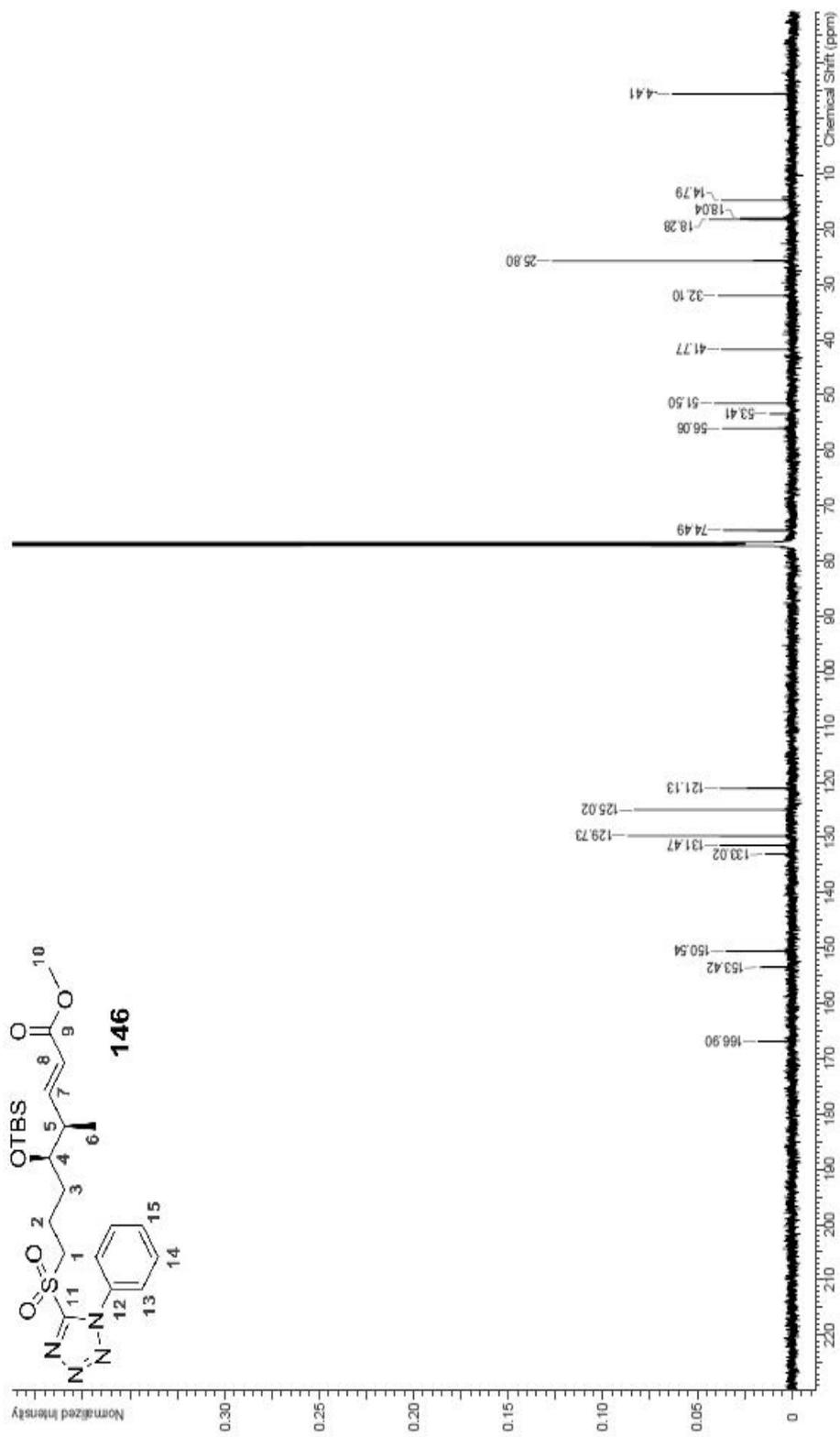












## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse für die Vergabe des interessanten Themas und für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe der Medizinischen Chemie am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung diese selbständigen Arbeit anzufertigen. Ein besonderer Dank geht an PD Dr. Evgeny Prusov für die tägliche Unterstützung und Betreuung während der Doktorarbeit.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich an die Mitglieder des Thesenkomitees, Herrn Professor Dr. Mark Brönstrup und Herrn Dr. Frank Surup. Für die Teilnahme an meiner Prüfungskommission möchte ich Herrn Prof. Dr. Oliver Plettenburg und Prof. Dr. Sebastian Polarz danken.

Ich danke meinen ehemaligen Kollegen der Arbeitsgruppe Medizinische Chemie: Dr. Michael Wegener, Vladyslav Shenderman, Nicole Bruns, Johanna Trenner, Jan Geldsetzer und Bukurije Govori – sowie denjenigen der Arbeitsgruppen Mikrobielle Wirkstoffe und Mikrobiologische Stammsammlung, Dr. Eric Kuhnert, Dr. Christian Richter, Wiebke Landwehr, Dr. Amelie Beckmann, Dr. Kathrin Wittstein, Dr. Stephan Hüttler, Sandra Halecker, Aileen Gollasch, Lucile Wendt, Birte Förster, Lucky Mulwa, Clara Chepkirui, Zeljka Rupcic, sowie den vielen internationalen Gästen. Neben diesen beiden Arbeitsgruppen möchte ich noch der Arbeitsgruppe Chemische Biologie von Prof. Mark Brönstrup bedanken. Ein besonderer Dank geht an Dr. Philipp Klahn für die Organisation der regelmäßigen Seminare.

Ohne die NMR-Messungen von Christel Kakoschke wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich bedanke mich herzlich für unsere Zusammenarbeit.

Bei den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Arbeitskreises Kalesse in Hannover möchte ich mich ebenfalls für die Gastfreundschaft bedanken. Besonderer Dank geht hierbei an Dr. Jörg Fohrer für die NMR-Messungen.

Ein sehr herzliches Dankeschön geht an Dr. Kathrin Wittstein für die Korrekturvorschläge für diese Arbeit.

Meinen Freunden, in Buer *in. West.* und in Braunschweig, bedanke ich mich für die schönen Stunden die mich immer daran erinnert haben, was wirklich wichtig ist. Meinen Familie, im Besonderen meinen Eltern Inge und Albert, bedanke ich mich für den guten Rat und die Unterstützung die sie mir während dieser Arbeit haben zukommen lassen.

Es gibt keine Worte die meinen Dank gegenüber Maira ausdrücken können. Ich könnte dir auf 244 Seiten meinen Dank ausdrücken, schreiben wie wichtig du mir in der letzten Monaten warst, wie häufig ich ohne dich diese Arbeit nie beendet hätte und trotzdem wäre es nicht genug.

Thomas Rosin  
Anna-Siemsen-Str. 83, 07745 Jena  
016096493310  
thomas.rosin@rub.de  
Nationalität: Deutsch  
Geburtsdatum: 24.06.1989



## **Ausbildung**

---

10/2017-        **Promotionsstudium an der Leibniz Universität**  
03/2019        Hannover, Deutschland  
10/2012-        **Masterstudiengang an der Ruhr-Universität**  
01/2015        Bochum, Deutschland  
*Schwerpunkt:* organische Synthesechemie  
*Masterarbeit:* Semiesynthese von Clarithromycin-Derivaten

## **Berufserfahrung**

---

03/2019-        **wiss. Mitarbeiter bei Smart Dye Livery GmbH**  
Heute            *Haupttätigkeit:* chemische Synthesen im Labormaßstab  
                    *Nebentätigkeit:* Pflege von QM-Dokumentation (GMP)  
01.02.2015 -    **wiss. Mitarbeiter am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung**  
31.01.2018      Braunschweig, Deutschland  
                    *Haupttätigkeit:* Totalsynthese von chemischen Zielverbindungen  
                    *Nebentätigkeit:* Einkauf des Laborbedarfs, Seminarplanung

## **Fähigkeiten und Interessen**

---

**Sprachen:**      Deutsch (Muttersprache), Englisch (fließend)  
**IT:**                Microsoft Office, Windows, Chemdraw, ACD, LaTeX und SAP  
**Zertifikate:**    Teilnahme an einer Good-Manufacturing-Practice Fortbildung

### **Interessen:**

- Ausdauerläufe, Teilnahme am VIVAWEST Halbmarathon 2018.
- Fotografie, im Besonderen Landschaftsaufnahmen, Tieraufnahmen.
- Reisen in europäische Metropolen, sowie historischen Orten.

### **Ehrenamtliches Engagement:**

- Mitarbeit in der Johanniter Unfallhilfe e.V. (10/2008-07/2010)