

Die Totalsynthese von Chlorotonil A

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemikerin Nicola Rahn

geboren am 10.08.1979

in Hildesheim

2007

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbständig durchgeführt und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen zu haben. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

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

Hannover, im April 2007

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse
Koreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning
Tag der Prüfung: 18.05.2007

Kurzfassung

Rahn, Nicola

Die Totalsynthese von Chlorotonil A

Schlagerworte: Totalsynthesen, Naturstoffe, Chlorotonil A

Chlorotonil A ist ein tricyclischer Naturstoff, der sich aus einem Decalin-System und einem 14-gliedrigen Macrolacton zusammensetzt. Er wurde von Mitarbeitern des HZI, K. Gerth und R. Jansen, im Jahre 2004 aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert und weist antibiotische Eigenschaften auf. Im Rahmen dieser Dissertation konnte die erste Totalsynthese von Chlorotonil A erfolgreich abgeschlossen werden. Die hier beschriebene Synthese umfasst 21 lineare Stufen bei einer Gesamtausbeute von 1.5%. Der Schlüsselschritt ist eine Lewis-Säure katalysierte Kaskadenreaktion, bei der eine PMB-Schutzgruppe entfernt wird sowie eine Macrolactonisierung und Diels-Alder Reaktion stattfinden. Das Resultat ist ein Decalin-System mit vier tertiären Stereozentren, die auf diese Weise effizient und selektiv generiert werden. Der Aufbau des *Z,E*-Diens von Chlorotonil A erfolgt durch eine vinyloge Still-Gennari Reaktion und kann damit in einem Schritt dargestellt werden. Die Tricarbonyl-Struktureinheit wird durch Addition von Ethyl-2-methylacetoacetat an einen Methylester eingeführt. Die dabei entstehenden Diastereomere können nach Lewis-Säure katalysierter Macrolactonisierung durch die Epimerisierung des Stereozentrums an C(2) in eine diastereomerenreine Verbindung, das gewünschte Macrolacton, überführt werden. Die anschließende selektive Chlorierung ergibt das Zielmolekül.

Abstract

Rahn, Nicola

The Total Synthesis of Chlorotonil A

Keywords: Total synthesis, natural products, chlorotonil A

Chlorotonil A is a tricyclic natural product consisting of a decalin system and a 14-membered macrolactone. It was isolated by coworkers of the HZI, K. Gerth and R. Jansen, in 2004 from myxobacteria *Sorangium cellulosum* and shows antibiotic properties. The first total synthesis of chlorotonil A is described. This convergent synthesis has 21 linear steps and 1.5% overall yield. The key step is a Lewis-acid catalyzed domino reaction of PMB-deprotection, lactonization and Diels-Alder reaction that allows the construction of the decalin system and its four tertiary stereocentres at a time. Moreover the *E/Z*-diene can be introduced via a vinylogous Still-Gennari reaction in one step. The tricarbonyl system is generated by the addition of ethyl-2-methylacetoacetate to a methyl ester. The resulting diastereomers can be transformed into a single product, the desired macrolactone, after Lewis-acid catalyzed macrolactonization and through epimerization of the C(2) stereocenter. The selective chlorination of the macrolactone finally gives the target molecule.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom Juli 2004 bis zum April 2007 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie an der Universität Hannover angefertigt.

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

Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Koreferates und die gute Zusammenarbeit zwischen den Arbeitskreisen Kirschning und Kalesse.

Meinen Laborkollegen Romy Schäckel, Svetlana Zimmermann und Jorma Hassfeld danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre im Labor sowie dem ganzen Arbeitskreis Kalesse und Boysen für die schöne Zeit inner- und außerhalb des Labors.

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

Mike Boysen, Gunnar Ehrlich, Romy Schäckel, Claudia Noll, Serkan Simsek und Dominic Jansen danke ich für das Korrekturlesen der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Kjell Patrick Rahn für seine Unterstützung und sein Verständnis für die Überstunden im Labor während der letzten Jahre.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Morphologie der Myxobakterien	1
1.2	Myxobakterien als Produzenten biologisch aktiver Sekundärmetabolite	4
1.3	Die Bedeutung der Naturstoffsynthese	7
2.	Aufgabenstellung	8
3.	Synthetischer Teil	9
3.1	Retrosynthetische Analyse von Chlorotonil A	9
3.2	Synthese des Vinylboronsäureesters	12
3.3	Synthese des Dibromolefins	14
3.4	Suzuki Kupplung von Vinylboronsäureester und Dibromolefin	16
3.5	Intramolekulare Diels-Alder Reaktion	18
3.6	Aufbau der Dien-Seitenkette	28
3.7	Aufbau der Triketon-Seitenkette	33
3.8	Macrolactonisierung und abschließende Halogenierung	39
3.9	Dehalogenierung von Chlorotonil A	42
3.10	Zusammenfassung und Ausblick	44
4.	Experimenteller Teil	46
4.1	Allgemeine Bemerkungen	46
4.2	Beschreibung der Versuche	48
5.	Literaturverzeichnis	103

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DiBAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
eq	Equivalent
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
HZI	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
HPLC	High performance liquid chromatography
HRMS	High resolution mass spectroscopy
IMDA	Intramolekulare Diels-Alder Reaktion
<i>i</i> Pr	Isopropyl
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
Me	Methyl
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear magnetic resonance, Kernresonanz
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
RT	Raumtemperatur
TADA	Transannulare Diels-Alder Reaktion
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propyl-ammoniumperruthenat

1. Einleitung

Als Quelle für neue biologisch aktive Verbindungen dienen neben Pflanzen vor allem Mikroorganismen.^[1] Viele der Stoffe mikrobiellen Ursprungs finden unter anderem Anwendung als Therapeutika in der Human- und Veterinärmedizin sowie in der Landwirtschaft als Futtermittelzusätze oder für den Pflanzenschutz. Die Produktion von Sekundärmetaboliten durch Mikroorganismen ist damit nicht nur von akademischem Interesse, sondern besitzt auch große wirtschaftliche Bedeutung. Die heute etwa 10.000 bekannten biologisch aktiven Verbindungen aus Mikroorganismen wurden aus einer verhältnismäßig kleinen Gruppe von Bakterien und Pilzen isoliert. Eine Möglichkeit, neue Substanzen zu finden, ist das systematische Screening neuer potentieller Produzenten. In diesem Rahmen werden am HZI (Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung) in Braunschweig seit 1975 verschiedene Stämme von Myxobakterien kultiviert und auf die Produktion biologisch aktiver Verbindungen hin untersucht. Myxobakterien waren bis dahin in dieser Hinsicht praktisch völlig unerforscht, da sie als schwierig zu isolieren und zu kultivieren galten.

1.1 Morphologie der Myxobakterien

Myxobakterien besitzen das am weitesten entwickelte Sozialverhalten und die komplexesten Lebenszyklen unter allen bekannten prokaryotischen Organismen.^[2] Myxobakterien sind in der Natur sehr verbreitet: Man findet sie in großer Anzahl zum Beispiel in der Erde, auf verrottetem Pflanzenmaterial, im Dung von Pflanzenfressern und auf Baumrinden. Hinsichtlich ihrer Ernährung lassen sich zwei Gruppen unterscheiden. Die meisten Arten weisen einen bakteriolytischen Stoffwechsel auf. Sie sind durch die Exkretion von Exoenzymen in der Lage, Biomakromoleküle abzubauen und können sogar ganze Zellen anderer Mikroorganismen, insbesondere von Bakterien und Hefen, auflösen und die freigesetzten Produkte als Nahrung verwenden. Nur die Vertreter der Gattung *Sorangium* sind in der Lage, Cellulose abzubauen (cellulolytischer Stoffwechsel).

Die vegetativen Zellen der Myxobakterien sind mit 0.7 µm Breite und 3 bis 12 µm Länge relativ groß und werden in zwei Typen unterteilt.^[3] Die Zellen sind entweder schlank, biegsam und spindelförmig oder stäbchenförmig mit abgerundeten Enden,

wie zum Beispiel die von *Sorangium cellulosum* (Abbildung 1). Diese zwei Zelltypen repräsentieren zwei taxonomische Untergruppen der Myxobakterien.

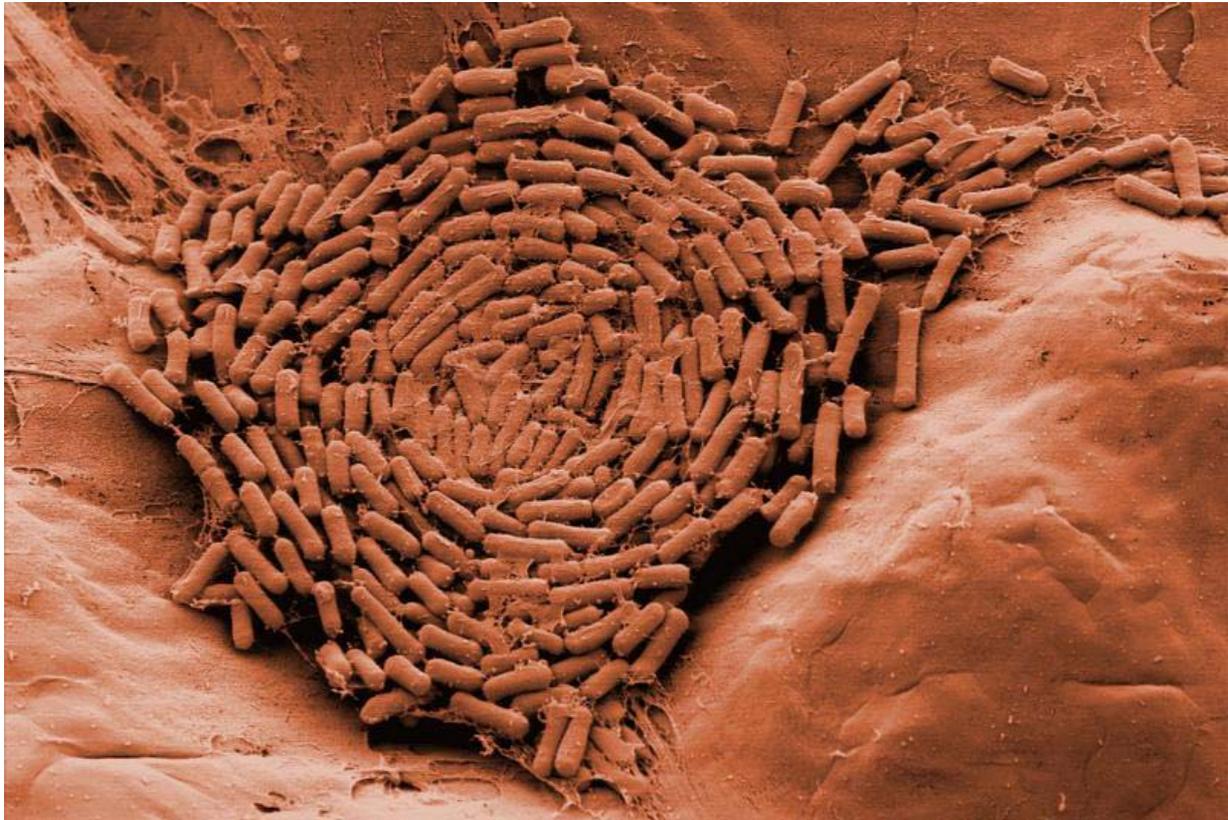


Abbildung 1 Vegetative Zellen von Myxobakterien (Foto: Heinrich Lünsdorf, HZI).

Myxobakterien besitzen die Fähigkeit, sich auf geeigneten Oberflächen durch Gleiten fortzubewegen, sodass man auf festen Medien eine rasche Ausbreitung der Kolonien beobachten kann.

Der erstaunlichste Aspekt der Myxobakterien ist die durch Nahrungsknappheit induzierte Bildung von Fruchtkörpern. Diese Eigenschaft unterscheidet Myxobakterien von allen anderen Prokaryoten und erfordert ein hoch entwickeltes interzelluläres Kommunikationssystem. Unter Mangelbedingungen, zum Beispiel Trockenheit, wandern die vegetativen Zellen an bestimmten Stellen innerhalb der Kolonie aufeinander zu und differenzieren sich zu Fruchtkörpern. Ein einzelner Fruchtkörper kann aus 10^6 oder mehr Zellen bestehen, hat eine Größe von 10 bis 1000 μm und ist mit bloßem Auge zu erkennen. Die Fruchtkörper können je nach Gattung ganz unterschiedlich in Form, Größe und Pigmentierung gestaltet sein. Im einfachsten Fall handelt es sich um eine kugelförmige, von Schleim umgebene

Masse, die sich direkt auf dem Substrat befindet, bis hin zu bizarren Formen, bei denen ein Stiel einen Kopfteil mit fingerartigen Ausstülpungen trägt (Abbildung 2). Bei den meisten Myxobakterien bildet sich um die zusammen gelagerten Zellen herum eine robuste Wand, man spricht dann von Sporangiolen. Die Fruchtkörper der Gattung *Sorangium* bestehen aus einer mehr oder weniger großen Anzahl von winzigen Sporangiolen, die in dicht gepackten Haufen auf oder in dem Substrat liegen.

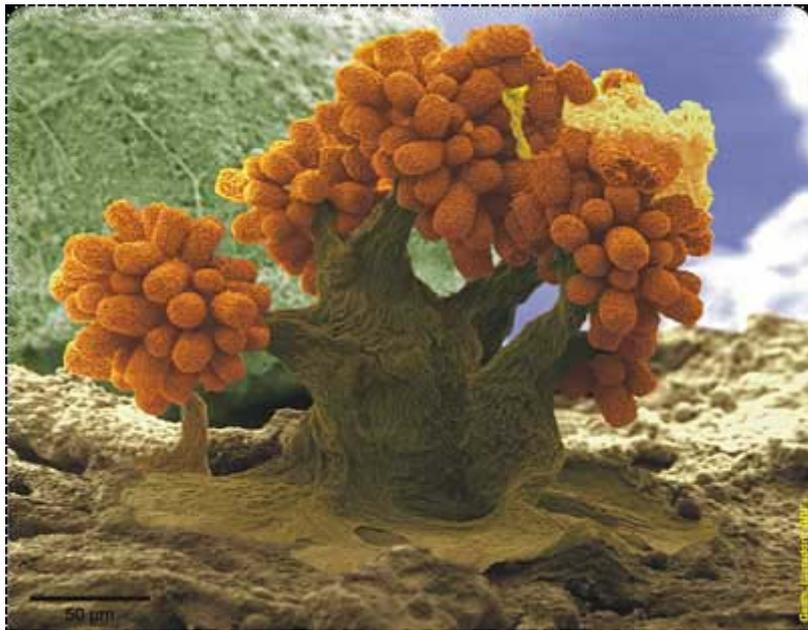


Abbildung 2 Fruchtkörper von Myxobakterien (Foto: Heinrich Lünsdorf, HZI).

Während der Reife unterliegen die vegetativen Zellen im Innern der Fruchtkörper einer Morphogenese zu Ruhezellen, den so genannten Myxosporen. Letztere zeigen eine im Vergleich zu den vegetativen Zellen höhere Resistenz gegen Trockenheit, Hitze und UV-Strahlung. Die Bildung von Myxosporen ermöglicht dem Organismus das Überleben unter ungünstigen Umweltbedingungen. Verbessert sich die Nahrungs- und Umweltsituation, keimen die Myxosporen und gehen wieder in vegetative Zellen über.

Die außergewöhnliche und differenzierte Morphologie erlaubt die Identifizierung von Gattungen und Arten fast gänzlich aufgrund der Charakteristika der vegetativen Zellen, der Myxosporen und Fruchtkörper.^[4]

1.2 Myxobakterien als Produzenten biologisch aktiver Sekundärmetabolite

Während sich das Interesse in der Vergangenheit vor allem auf taxonomische und entwicklungsbiologische Aspekte der Myxobakterien konzentriert hatte, wurden sie in den siebziger Jahren als neue Produzentengruppe biologisch aktiver Sekundärmetabolite entdeckt.^[1] 1977 wurde erstmals die chemische Struktur eines von Myxobakterien produzierten Antibiotikums aufgeklärt: die von dem Stamm *Sorangium cellulosum* gebildete antifungische Verbindung Ambruticin (1) (Abbildung 3).

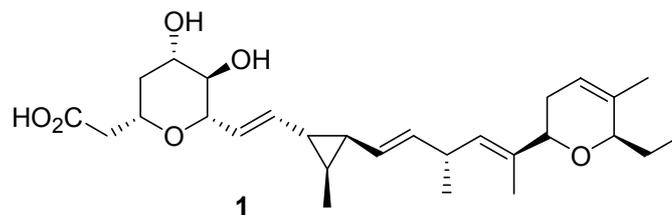


Abbildung 3 Struktur von Ambruticin (1).

Myxobakterien erwiesen sich in den folgenden Jahren als ausgesprochen ergiebige Quelle neuer, biologisch aktiver Verbindungen. In dem seit 1975 am HZI unter der Leitung von H. Reichenbach und G. Höfle durchgeführten Screening-Programm wurden rund 60 neue Grundstrukturen mit 300 Strukturvarianten aufgeklärt, von denen nur drei bereits in der Literatur beschrieben waren und von bereits bekannten Mikroorganismen produziert werden. Die von Höfle *et al.* gefundenen Substanzen lassen sich ganz unterschiedlichen chemischen Klassen zuordnen. Das Spektrum reicht von macrocyclischen Lactamen und Lactonen über Polyene, Polyether, Aromaten, Chinone und Alkaloide bis hin zu Heterocyclen und Peptiden. Die Fähigkeit, eine bestimmte Verbindung zu produzieren, ist stammspezifisch und keine Eigenschaft der Art. Dies ist ein wichtiger Aspekt angesichts der Tatsache, dass es nur 40 Arten von Myxobakterien gibt, hingegen aber praktisch eine unbegrenzte Anzahl von Stämmen, die ein weites Forschungsfeld bereithalten.

1985 wurde am HZI aus einer Bodenprobe, die am Ufer des Zambesi-Stromes im Süden Afrikas gesammelt wurde, der *Sorangium cellulosum* Stamm So ce90 isoliert.^[1] Die Kulturbrühe dieses Myxobakteriums zeigte in entsprechenden Screening-Tests eine außergewöhnliche Wirkung und Selektivität gegen Brust- und Dickdarm- Tumorzelllinien. Die hierfür verantwortlichen Naturstoffe sind die Epothilone (2a) und (2b) (Abbildung 4). Sie hemmen die Proliferation von

Tumorzellen. Der Wirkungsmechanismus ist dem von Paclitaxel (Taxol) ähnlich, d. h. es erfolgt ebenfalls eine Hemmung des Abbaus der Mikrotubuli, wodurch nicht funktionsfähige, atypische Mikrotubuli entstehen und sowohl Bildung als auch Funktion der Mitosespindelfaser gestört werden. Die Konsequenz ist, dass Kern- und Zellteilung nicht mehr stattfinden können. Die pharmakologischen Vorteile von Epothilon (**2**) gegenüber Taxol bestehen in der Wirksamkeit gegen multiresistente Tumorzellen und der wesentlich besseren Wasserlöslichkeit. Dadurch ist eine parentale Applikation ohne Verwendung von Lösungsvermittlern möglich (damit ist eine wesentlich bessere Verträglichkeit verbunden). Taxol wird aus dem Rohextrakt der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen und ist deshalb nur in begrenztem Maße verfügbar. Die gute synthetische Zugänglichkeit der Epothilone (**2**) würde die Produktion in großem Maßstab möglich machen und damit eine ausreichende Versorgung von erkrankten Personen sicherstellen.

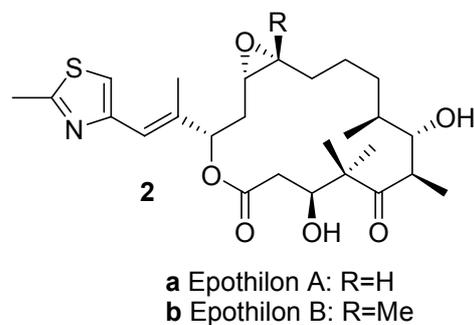


Abbildung 4 Epothilon A (**2a**) und B (**2b**).

Chlorotonil A (**3**) ist ein tricyclischer Naturstoff, der sich aus einem Decalin-System und einem 14-gliedrigen Macrolacton zusammensetzt (Abbildung 5). Er wurde von Mitarbeitern des HZI, K. Gerth und R. Jansen, im Jahre 2004 aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert. Sie waren auch maßgeblich an der Aufklärung der Struktur und der absoluten Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse und NMR-Studien beteiligt.^[5]

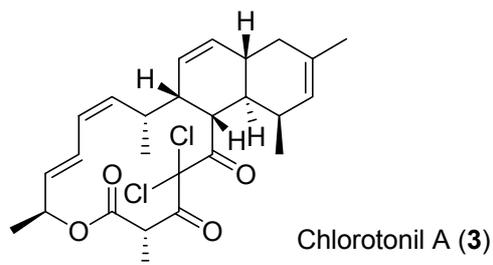


Abbildung 5 Chlorotonil A (**3**).

Chlorotonil A (**3**) weist antibiotische Eigenschaften auf. Wegen der geringen Wasserlöslichkeit ist es im Moment noch nicht möglich, das biologische Potential hinreichend zu erfassen. Dieses Problem soll durch die Darstellung von wasserlöslicheren Derivaten behoben werden (Kapitel 3.10). Aufgrund der Komplexität des Naturstoffs kann davon ausgegangen werden, dass ihm eine wichtige Rolle im Sekundärmetabolismus zukommt und er daher für die Wirkstoffforschung von großem Interesse ist.

1.3 Die Bedeutung der Naturstoffsynthese

Das große wirtschaftliche Interesse an Wirkstoffen verlangt die Produktion der pharmakologisch aktiven Substanzen in großem Maßstab. Oftmals gestaltet sich sowohl die Kultivierung der Naturstoffproduzenten als auch die Extraktion größerer Mengen des Naturstoffes als schwierig. Daher kommt der Totalsynthese von Naturstoffen in der Organischen Chemie eine zentrale Rolle zu. Ziel ist es, durch eine möglichst effiziente Synthese größere Mengen eines viel versprechenden Wirkstoff-Kandidaten zu gewinnen. Dieser kann dann in Rezeptoressays oder durch den Test an speziellen Zelllinien auf einen möglichen therapeutischen Nutzen überprüft werden.

Auch in Fällen, in denen die Gewinnung des Naturstoffes in ausreichenden Mengen über die Kultivierung des Produzenten möglich ist, stellt die Totalsynthese dennoch ein unentbehrliches Werkzeug zur gezielten Modifikation der Leitstruktur und damit zur Darstellung von Analoga dar. Hinzu kommt, dass auf diese Weise eine größere Vielfalt an Derivaten erzeugt werden kann als durch nachträgliche Veränderung des isolierten Naturstoffes. Eine Vielzahl an Analoga ist hilfreich für die Untersuchung von Strukturaktivitätsbeziehungen über biologische Essays. Auf diese Weise können Verbindungen identifiziert werden, die der Leitstruktur in ihrem physikalischen und pharmakologischen Verhalten überlegen sind.^[6]

2. Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Dissertation sollte eine möglichst konvergente und effiziente stereoselektive Synthese für den Naturstoff Chlorotonil A (**3**) ausgearbeitet werden. An die Synthesestrategie wurde außerdem die Anforderung gestellt, dass sie einen einfachen Zugang zu Derivaten ermöglicht, sodass im Anschluss an diese Arbeit insbesondere Analoga mit einer höheren Wasserlöslichkeit dargestellt werden können.

Eine Herausforderung bei der Synthese war der selektive Aufbau der vier tertiären Stereozentren am zentralen Cyclohexenring (Abbildung 6 a). Eine Reaktion, die sich zum Aufbau dieses Strukturmotivs eignet, ist die intramolekulare Diels-Alder Reaktion. Wichtig war in diesem Fall, dass eine Möglichkeit gefunden wird, selektiv das gewünschte von den insgesamt vier möglichen Diastereomeren zu generieren.

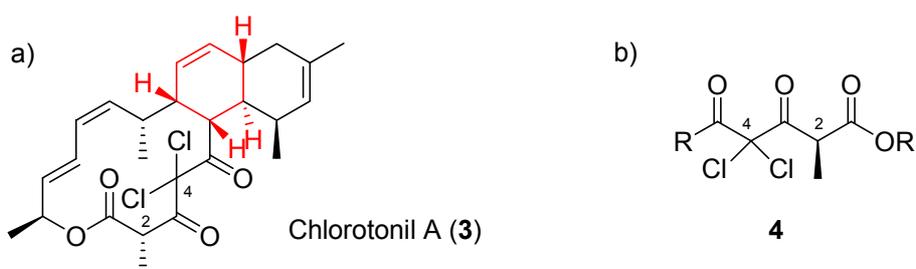


Abbildung 6

a) Chlorotonil A (**3**), markiert sind die vier tertiären Stereozentren.

b) Chlorierte 1,3-Dicarbonyl-5-ester-Struktureinheit aus Chlorotonil A (**3**).

Strukturell sehr auffällig bei Chlorotonil A (**3**) ist die chlorierte 1,3-Dicarbonyl-5-ester-Struktureinheit (Abbildung 6 b). Um dieses Strukturelement darstellen zu können, musste nicht nur eine Methode etabliert werden, um das epimerisierungsgefährdete Stereozentrum an C(2) aufzubauen, sondern auch um selektiv die beiden Chlor-Substituenten an C(4) einzuführen.

3. Synthetischer Teil

3.1 Retrosynthetische Analyse von Chlorotonil A

Die effiziente Synthese eines Naturstoffes setzt eine konvergente Strategie voraus. Daher war für Chlorotonil A (**3**) der folgende retrosynthetische Ansatz nahe liegend: Chlorotonil A (**3**) kann aus dem Macrolacton **5** durch eine transannulare Diels-Alder Reaktion (TADA)^[7] generiert werden (Abbildung 7). Das Macrolacton **5** lässt sich aus vielen kleinen Fragmenten aufbauen. Damit wäre sowohl der Forderung nach einer konvergenten als auch einer leicht zu modifizierende Synthesestrategie Rechnung getragen.

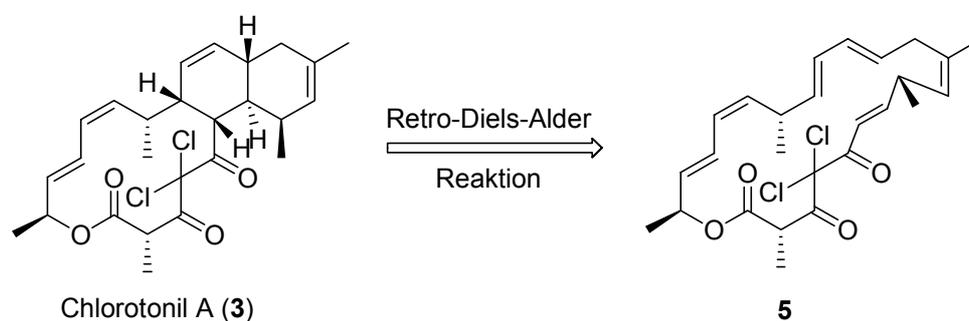


Abbildung 7 Diels-Alder Reaktion als Schlüssel- und gleichzeitig finaler Schritt bei der Synthese von Chlorotonil A (**3**).

Aufgrund der Komplexität des Macrolactons **5** ist allerdings kaum vorhersagbar, wie die bevorzugte Konformation im Übergangszustand der Diels-Alder Reaktion aussieht. Man kann nur vermuten, welche Einflüsse sterischer und stereoelektronischer Art den größten Einfluss haben. Entsprechend sind Annahmen zu der Produktverteilung der vier möglichen Diastereomere schwierig. Falls sich herausstellt, dass die Reaktion unselektiv ist oder eines der unerwünschten Diastereomere das Hauptprodukt darstellt, muss diese Strategie verworfen werden. Die Diels-Alder Reaktion ist die letzte Stufe in der Synthese. Daher ist das Risiko groß, dass im Vorfeld viel Zeit in die Synthese des Macrolactons **5** investiert wird und die Darstellung von Chlorotonil A (**3**) am letzten Schritt scheitert.

Deshalb sollte die Diels-Alder Reaktion zu einem früheren Zeitpunkt der Synthese durchgeführt werden. Möglicherweise sind bei einer weniger komplexen Verbindung die Selektivitäten einfacher zu kontrollieren. Diese Überlegungen führten zur Aufstellung eines modifizierten retrosynthetischen Ansatzes (Abbildung 8):

Chlorotonil A (**3**) entsteht aus der Säure **6** durch Macrolactonisierung und anschließender Chlorierung zwischen den Carbonylgruppen. Die Verbindung **6** kann aus der Säure **7** generiert werden.

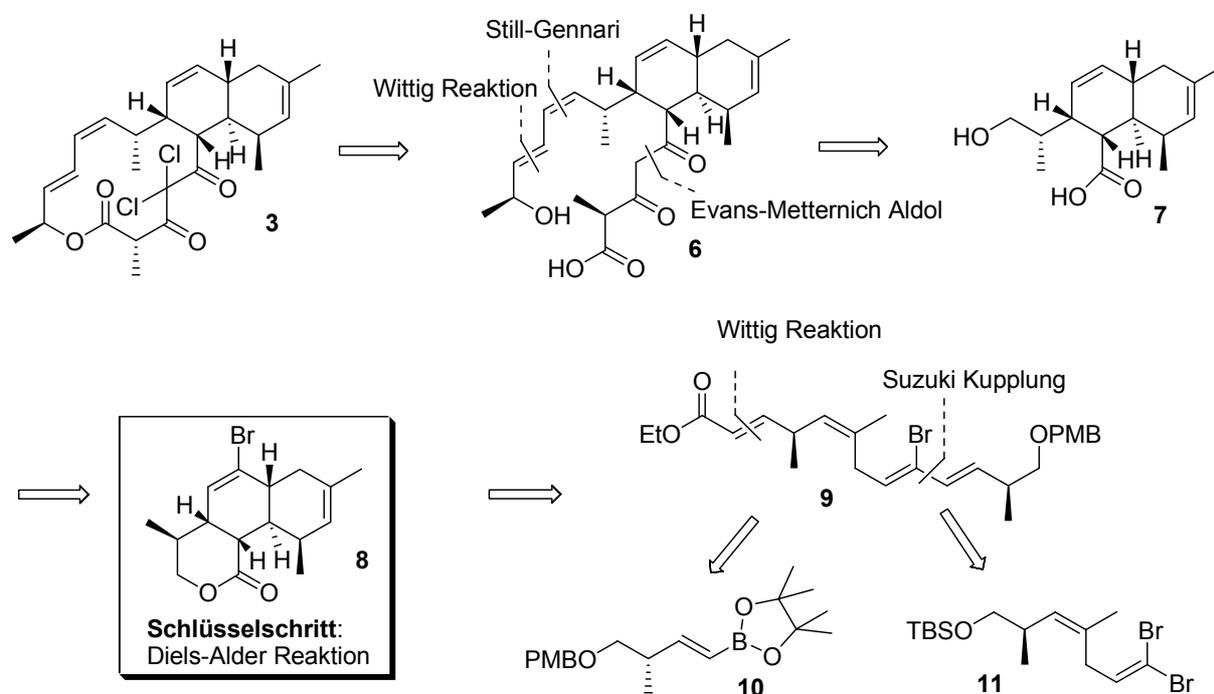


Abbildung 8 Retrosynthese von Chlorotonil A (**3**).

Dabei wird die Polyen-Seitenkette durch eine Still-Gennari Reaktion^[11] und anschließende Wittig Kupplung^[12] aufgebaut und die Polyketon-Seitenkette mit Hilfe einer Evans-Metternich-Aldol Reaktion eingeführt.^[13] Die Säure **7** entsteht durch die Öffnung des Lactons **8**. Das tricyclische System **8** wird durch eine Diels-Alder Reaktion direkt aus dem Ester **9** oder der zuvor cyclisierten Verbindung dargestellt. Der Ester **9** kann durch eine Suzuki Kupplung^[14] des Vinylboronsäureesters **10** und des Dibromolefins **11** und anschließende Wittig Reaktion generiert werden. Sowohl der Vinylboronsäureester **10** als auch das Dibromolefin **11** können durch wenige einfache Transformationen aus β -Hydroxyisobuttersäuremethylester hergestellt werden.

Der Schlüsselschritt der Synthese ist die TADA Reaktion mit dem Makrolacton **12** (Abbildung 9). Möglich ist auch eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion (IMDA) mit dem Ester **9**. In beiden Fällen sind vier verschiedene Übergangszustände möglich, zwei *endo* und zwei *exo* Übergangszustände. Dementsprechend können auch vier verschiedene Diastereomere bei dieser Reaktion gebildet werden (Abbildung 9).

Es ist anzunehmen, dass die *endo* Übergangszustände **13** und **14** aufgrund von sekundären Orbitalwechselwirkungen energetisch günstiger sind als die *exo* Übergangszustände **15** und **16**. Daher kann angenommen werden, dass die Bildung der Produkte **17** und **18** gegenüber der von **19** und **20** bevorzugt ist.

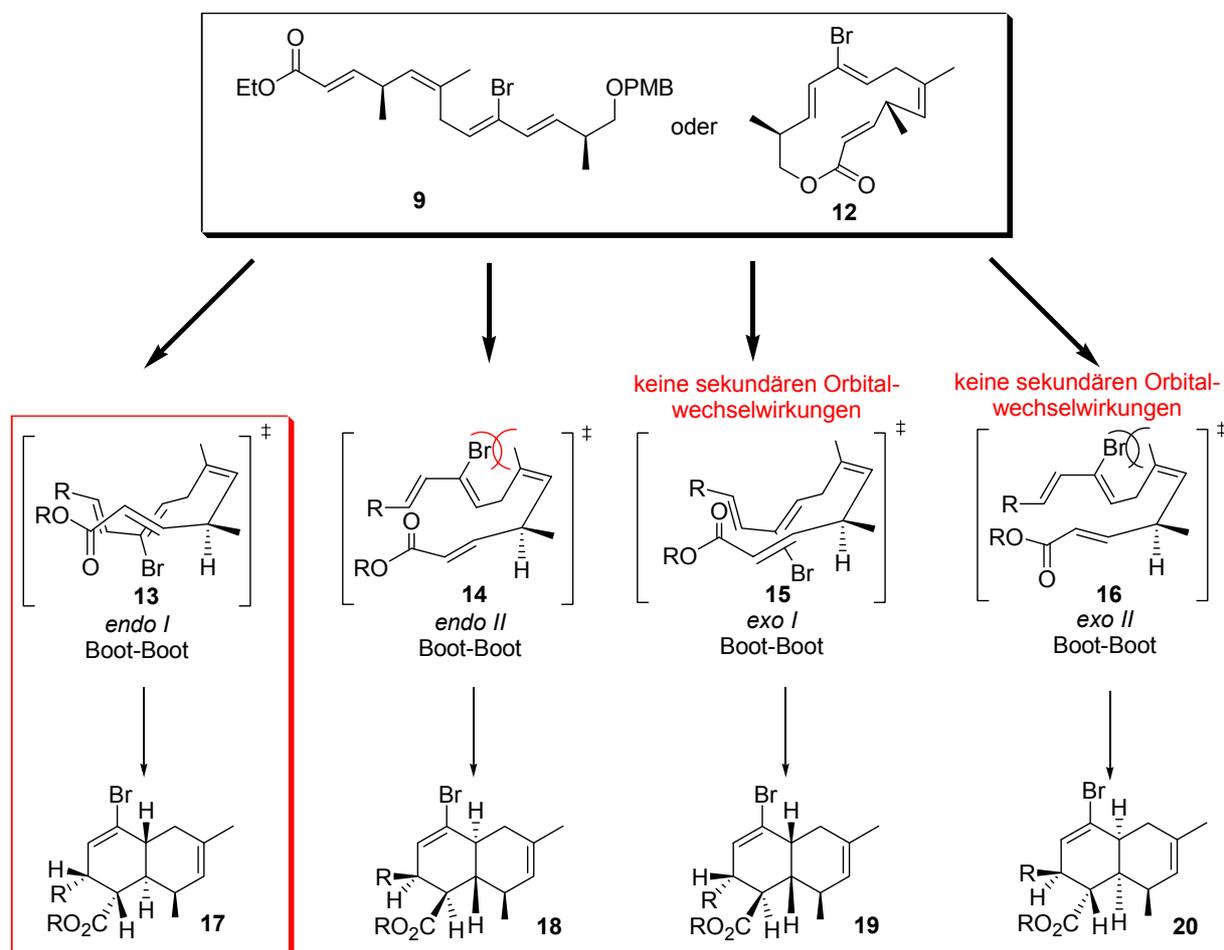
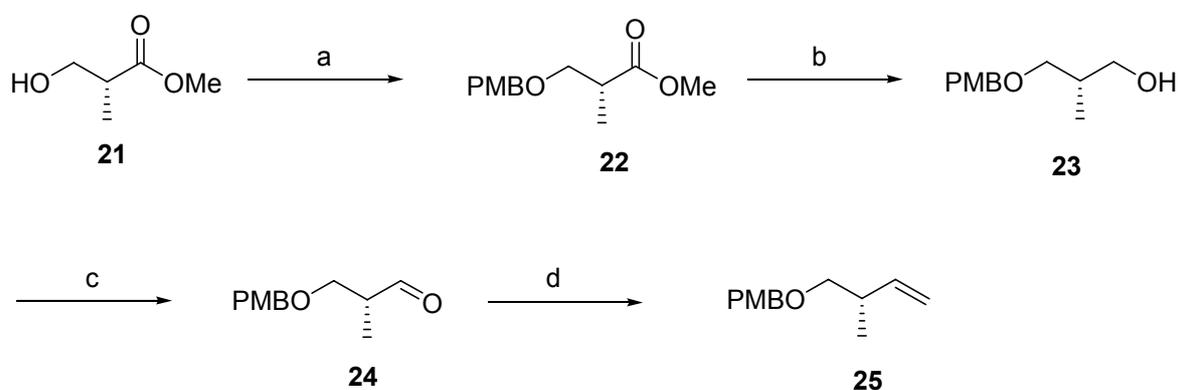


Abbildung 9 Mögliche Übergangszustände der IMDA Reaktion des Esters **9** und des Lactons **12**.

Vergleicht man die Struktur der Übergangszustände **13** und **14** miteinander, so stellt man fest, dass bei dem *endo-II* Übergangszustand **14** sterische Wechselwirkungen zwischen dem Brom-Substituenten und dem Methyl-Substituenten der *Z*-Doppelbindung auftreten. Daraus kann man schließen, dass der *endo-I* Übergangszustand energetisch günstiger ist und daher hauptsächlich das gewünschte Produkt **17** gebildet wird. Der Brom-Substituent wurde zu dem Zweck eingeführt, die Produktbildung zu steuern, sodass selektiv die Verbindung **17** entsteht und die Bildung von **18** unterdrückt wird.

3.2 Synthese des Vinylboronsäureesters

Die Synthese des Vinylboronsäureesters **10** ging von D-(-)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylester (**21**) aus, der zunächst mit einer *p*-Methoxybenzylschutzgruppe (PMB) versehen wurde (Schema 1). Bevorzugt wird diese Schutzungsreaktion mit PMB-Trichloracetimidat und Camphersulfonsäure, d.h. säurekatalysiert, durchgeführt. Auf diese Weise werden unerwünschte Retroaldolprozesse von (**21**) vermieden, die unter Standardbedingungen (z.B. NaH, PMBCl) durch Deprotonierung der β -Hydroxygruppe mit einer starken Base auftreten. Danach wurde der Ester **22** zuerst mit DiBAL-H zum Alkohol **23** reduziert und anschließend durch eine Swern Oxidation zum Aldehyd **24** oxidiert.^[15] Beide Stufen sind in hohen Ausbeuten durchführbar (Schema 1).



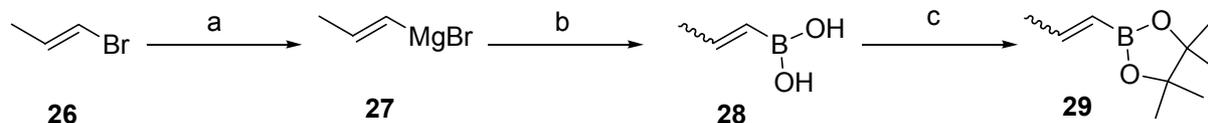
Schema 1 Synthese des Alkens **25**.

Reaktionsbedingungen: a) (4-Methoxybenzyl)-trichloracetimidat, CSA, CH₂Cl₂, RT, 97%; b) DiBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 97%; c) Oxalylchlorid, DMSO, Et₃N, -78 °C → RT, 86%; d) *n*-BuLi, (Ph₃PCH₃)⁺Br⁻, -78 °C → RT, 87%.

Die Oxidation zum Aldehyd **24** ist mit verschiedenen Oxidationsmitteln, wie zum Beispiel Dess-Martin Periodinan oder TPAP/NMO, möglich. Jedoch hat sich die Swern Oxidation gerade für Reaktionen in großem Maßstab als am kostengünstigsten erwiesen. Durch eine Wittig Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und *n*-Butyllithium wurde dann aus dem Aldehyd **24** das Alken **25** dargestellt.

Damit war das erste Fragment für die Kreuzmetathese generiert, die zum Aufbau des Vinylboronsäureesters **10** (Schema 3) herangezogen werden sollte. Das zweite Fragment, der Boronsäureester **29**, wurde synthetisiert, indem die Organomagnesium-Verbindung **26** mit Trimethylborat umgesetzt wurde und die

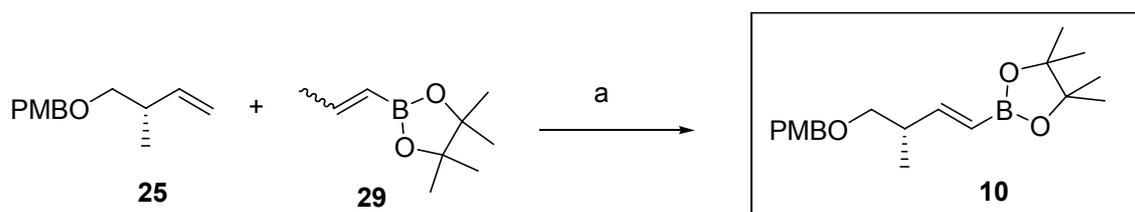
entstandene Boronsäure **28** ohne weitere Reinigungsschritte mit Pinakol versetzt wurde. Damit konnte der Boronsäureester **29** in einer Ausbeute von 85% über drei Schritte erhalten werden.^[16]



Schema 2 Synthese des Boronsäureesters **29**.

Reaktionsbedingungen: a) Mg, THF; b) B(OMe)₃, -78 °C → 0 °C, HCl; c) Pinakol, MS 4 Å, 85% über drei Schritte.

Das Alken **25** wurde anschließend mit dem Boronsäureester **29** in einer Kreuzmetathese^[16] mit Grubbs Katalysator zweiter Generation zum Vinylboronsäureester **10** umgesetzt, den man in guter Ausbeute und ausgezeichneter *E/Z*-Selektivität von 50:1 erhielt (Schema 3).



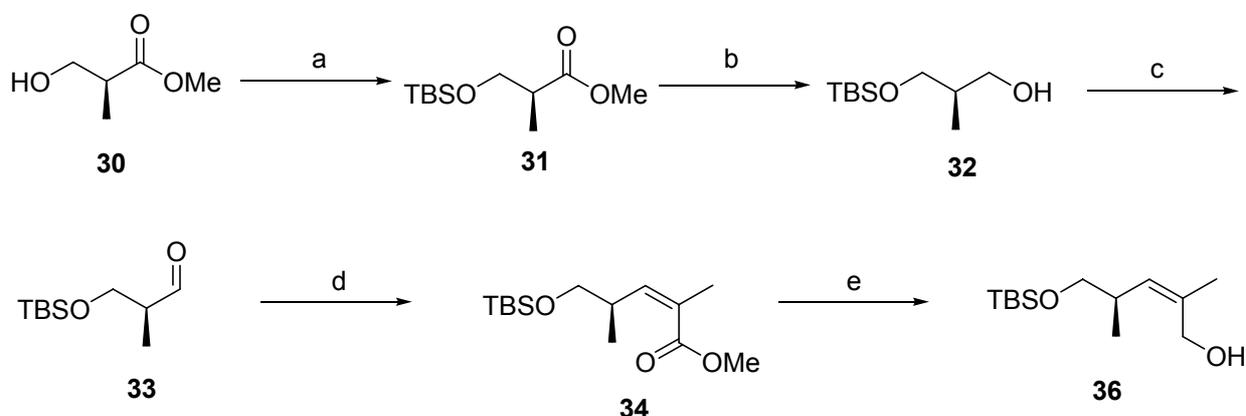
Schema 3 Metathese zur Darstellung des Boronsäureesters **10**.

Reaktionsbedingungen: a) Grubbs: zweite Generation, CH₂Cl₂, 16 h unter Rückfluss, *E/Z* > 50:1, 81 %.

Diese Art der Kreuzmetathese wurde von Grubbs^[16] 2003 zum ersten Mal beschrieben. Sie stellt eine allgemeine Methode zur Herstellung von funktionalisierten Vinylboronsäureestern aus verschiedenen substituierten Alkenen und 1-Propenyl-pinacolboronsäureester **29** dar. Auf diese Weise lassen sich Bausteine für eine Suzuki-Kupplung effizient generieren.

3.3 Synthese des Dibromolefins

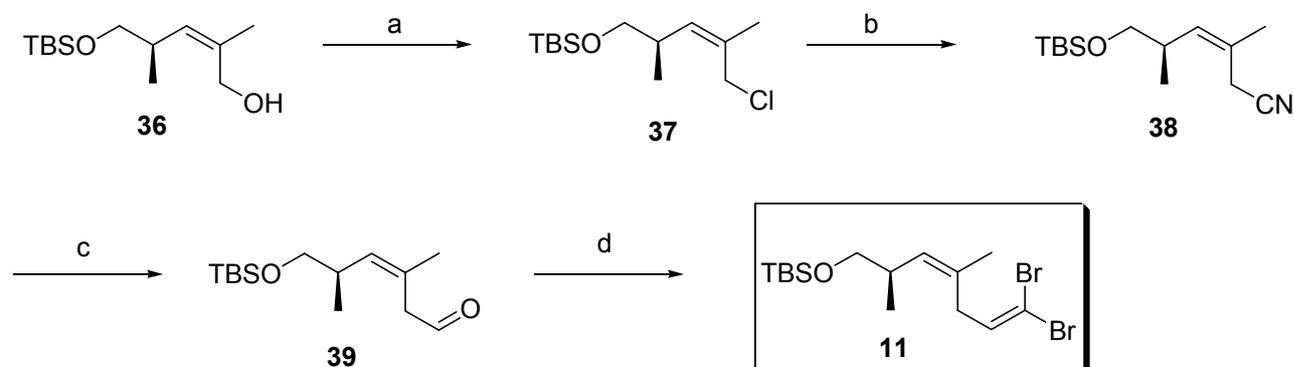
Die Synthese des Dibromolefins **11** ging von L-(+)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylester (**30**) aus, der zunächst mit TBS-Chlorid zum entsprechenden Silylether **31** umgesetzt und anschließend zum Alkohol **32** reduziert wurde (Schema 4).



Schema 4 Synthese des Alkohols **36**.

Reaktionsbedingungen: a) TBSCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 96%; b) DiBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 91%; c) Oxalylchlorid, DMSO, Et_3N , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 94%; d) $(\text{F}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$ **35**, 18-Krone-6, KHMDS, THF, $-40^\circ\text{C} \rightarrow -78^\circ\text{C}$, 85%; e) DiBAL-H, THF, -50°C , 87%.

Im Anschluss daran wurde der Alkohol **32** durch eine Swern Oxidation zum Aldehyd **33** oxidiert^[18] und dann durch die Still-Gennari Variante der Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion^[11] in den α,β -ungesättigten Ester **34** transformiert. Man erhielt in diesem Fall ein *Z/E*-Verhältnis von 20:1. Der Ester **34** wurde dann mit DiBAL-H reduziert und man konnte den Allylalkohol **36** in guten Ausbeuten isolieren (Schema 4).



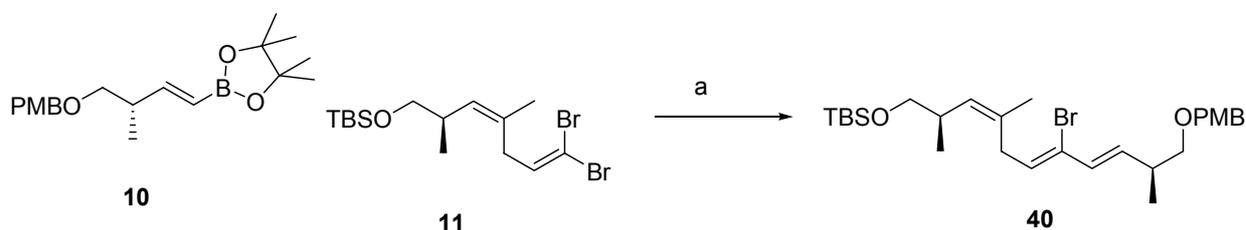
Schema 5 Synthese von Dibromolefin **11**.

Reaktionsbedingungen: a) LiCl, 2,6-Lutidin, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, DMF, 79%; b) NaCN, DMF, 0°C , 96% borsm; c) DiBAL-H, CH_2Cl_2 , 81%; d) CBr_4 , PPh_3 , Zn, CH_2Cl_2 , RT, 91%.

Anschließend wurde der Allylalkohol **36** mit Trifluormethansulfonylchlorid, 2,6-Lutidin und Lithiumchlorid zum Allylchlorid **37** umgesetzt.^[19] Mit Natriumcyanid wurde dann das Nitril **38** generiert, das durch die Zugabe von DiBAL-H in den Aldehyd **39** transformiert wurde. Nach einer Corey-Fuchs Reaktion^[17] erhielt man schließlich das Dibromolefin **11**.

3.4 Suzuki Kupplung von Vinylboronsäureester und Dibromolefin

Die Suzuki Kupplung des Dibromolefins **11** mit dem Vinylboronsäureester **10** wurde nach einer Thalliumethoxid vermittelten Variante von Roush *et al.*^[14,20,21] in einer Ausbeute von 76% und ausschließlicher Selektivität für die Kupplung mit dem *E*-ständigen Bromid durchgeführt. Die Vorschrift von Roush eignet sich vor allem für 1,1-Dibromolefine und 1-Iod-1-trimethylsilylalkene, bei denen als Nebenreaktion häufig die baseninduzierte Eliminierung von Brom- bzw. Iodwasserstoff auftritt. Bereits Kishi *et al.*^[22] hatten 1987 festgestellt, dass Thalliumhydroxid verglichen mit anderen häufig eingesetzten Basen, wie zum Beispiel Natriummethanolat oder Kaliumcarbonat, zu einer ca. 1000-fach höheren Reaktionsgeschwindigkeit führt. Roush konnte dieses auch bei Thalliumethoxid feststellen, das im wässrigen Milieu lediglich die Vorstufe von dem *in situ* gebildeten Thalliumhydroxid ist. Da Thalliumhydroxid sehr licht- und oxidationsempfindlich ist, stellt das wesentlich stabilere Thalliumethoxid eine häufig verwendete Alternative dar. Bei der Suzuki Reaktion mit Thalliumethoxid als Base verlaufen die oben genannten Nebenreaktionen viel langsamer als die Kupplung, sodass in guten Ausbeuten das gewünschte Produkt gebildet wird.



Schema 6 Suzuki Kupplung zur Darstellung von Trien **40**.

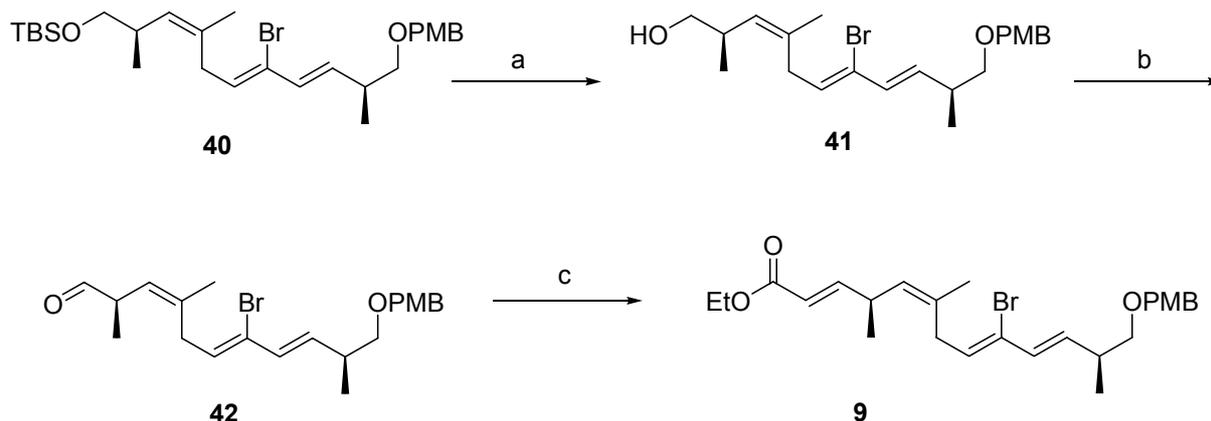
Reaktionsbedingungen: a) Pd(PPh₃)₄, TIOEt, H₂O/THF, RT, 76%.

Die höhere Reaktionsgeschwindigkeit beim Einsatz von Thalliumbasen beruht vermutlich auf der Schwerlöslichkeit der entstehenden Thalliumsalze, wie zum Beispiel Thalliumbromid oder Thalliumiodid. Diese fallen schon bei der Zugabe der Base aus dem THF/Wasser-Gemisch aus. Dadurch wird der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion, nämlich die Bildung der Organopalladium-Hydroxid Spezies, beschleunigt. Beim Einsatz von Natriummethanolat oder Kaliumcarbonat lösen sich die entstehenden Salze in dem Lösungsmittelgemisch sehr gut, sodass in diesen Fällen keine Gleichgewichtsverschiebung auftritt und die Reaktion wesentlich langsamer abläuft.

Eine weitere mögliche Nebenreaktion ist bei 1,1-Dibromolefinen die zweifache Kupplung mit der Boronsäure-Spezies. In der Regel verläuft die Reaktion der *E*-Verknüpfung des Kohlenstoffgerüsts aber wesentlich schneller als die *Z*-Verknüpfung, sodass bei rechtzeitigem Abbruch der Reaktion nur das gewünschte Produkt **40** isoliert wird. Es gibt aber auch Fälle, wie zum Beispiel die Synthese von (-)-FR182877 von Evans *et al.*^[23], in denen trotzdem größere Mengen an doppelt gekuppeltem Produkt entstanden sind. Durch das Verwenden einer anderen Base, in diesem Fall Thalliumcarbonat konnte die Nebenreaktion unterdrückt werden. Die Art der Base hat in der Suzuki Reaktion folglich einen großen Effekt auf das Ergebnis der Reaktion und muss auf jede neue Reaktion abgestimmt werden.

3.5 Intramolekulare Diels-Alder Reaktion

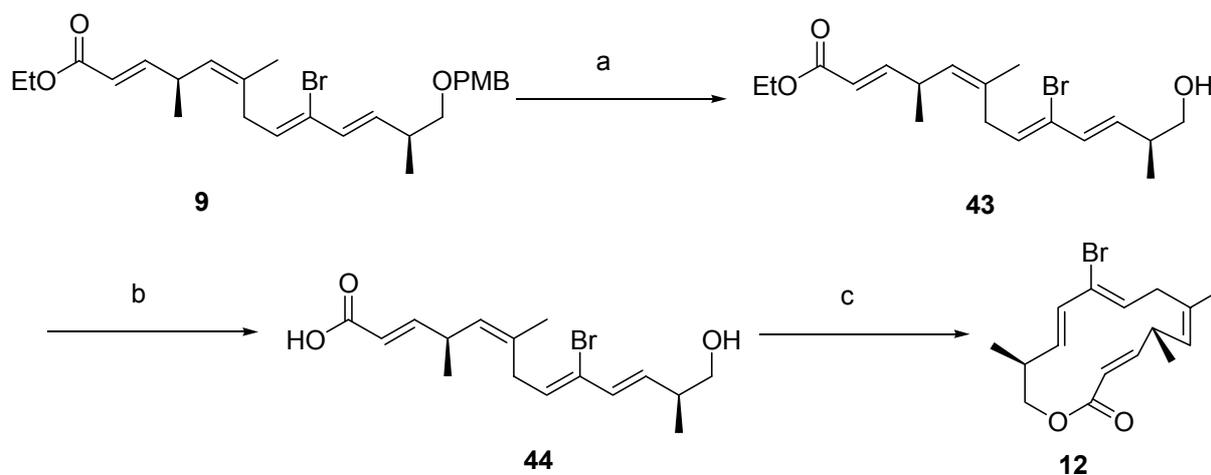
Im Anschluss an die Suzuki Kupplung wurde die TBS-Schutzgruppe des Triens **40** mit HF*Pyridin entfernt und der entstandene Alkohol **41** mit Dess-Martin Periodinan zu dem entsprechenden Aldehyd **42** oxidiert. Eine Wittig Reaktion mit (Triphenylphosphoranyliden)essigsäureethylester führte in guten Ausbeuten und einer E/Z-Selektivität von 50:1 zum α,β -ungesättigten Ester **9** (Schema 7).



Schema 7 Synthese des Esters **9**.

Reaktionsbedingungen: a) HF*Pyridin, THF/Pyridin = 1:1, 96%; b) Dess-Martin Periodinan, CH₂Cl₂, 87%; c) PPh₃=CHCOOEt, CH₂Cl₂, 89%.

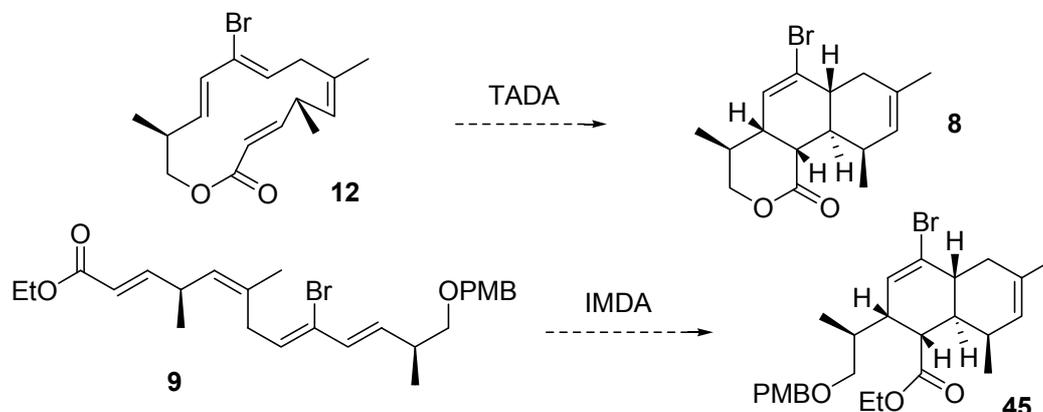
Zur Generierung des Lactons **12** wurde die PMB-Schutzgruppe von **9** mit DDQ entfernt und der entstandene Hydroxyester **43** mit Lithiumhydroxid verseift. Eine anschließend durchgeführte Yamaguchi Macrolactonisierung^[8] ergab das gewünschte Zielmolekül **12** (Schema 8).



Schema 8 Synthese des Lactons **12**.

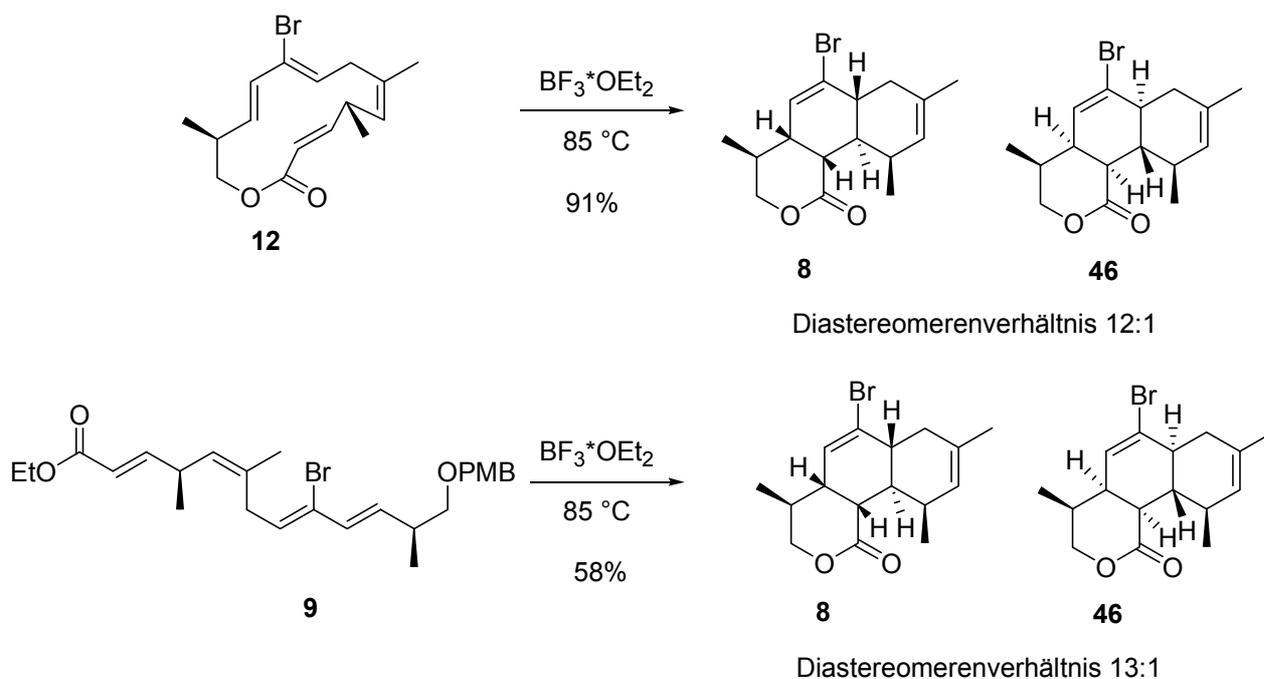
Reaktionsbedingungen: a) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O = 18:1, RT, 97%; b) LiOH, THF/H₂O/MeOH = 3:1:1; c) TCBC, DMAP, Et₃N, RT, 56%.

Der Ester **9** und das Lacton **12** wurden nun beide in der geplanten Diels-Alder Reaktion umgesetzt.^[7] Den Literaturbeispielen^[7,23,24,25] entsprechend wurde für die TADA Reaktion des Lactons **12** das tricyclische Lacton **8** erwartet. Für die IMDA Reaktion des offenkettigen Ethylesters **9** das bicyclische Produkt **45** (Schema 9).



Schema 9 Erwartete Ergebnisse für die Diels-Alder Reaktion von Lacton **12** und Ester **9**.

Für diese Umsetzungen wurde der Ester **9** bzw. das Lacton **12** in Toluol gelöst, mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ versetzt und anschließend für drei Stunden auf 85°C in einem geschlossenen Gefäß ohne Druckausgleich erhitzt. Es wurde festgestellt, dass man unabhängig vom eingesetzten Vorläufer Lacton **8** als Hauptprodukt erhält (Schema 10).



Schema 10 Tatsächliche Ergebnisse der Diels-Alder Reaktion des Lactons **12** und des Esters **9**.

Dieses Ergebnis zeigt, dass die PMB-Schutzgruppe des Esters **9** durch die Lewis-Säure entfernt wurde. Durch nachfolgende Umesterung und Diels-Alder Reaktion entsteht schließlich das Lacton **8**. Die Reihenfolge der beiden letzten Schritte ist nicht geklärt. Daher kann es sich bei der Diels-Alder Reaktion sowohl um die transannulare Variante handeln als auch um die Diels-Alder Reaktion, die von dem offenkettigen System ausgeht.

In beiden Fällen (Schema 10) wurde das gewünschte Lacton **8** (*endo*-I Produkt) mit guten Diastereoselektivitäten von **8:46** = 12:1 bzw. 13:1 erhalten. Durch Röntgenstrukturanalyse konnte die absolute Konfiguration des Hauptproduktes **8** und auch des diastereomeren Nebenproduktes **46** (*endo*-II Produkt) bestätigt werden (Abbildung 10).

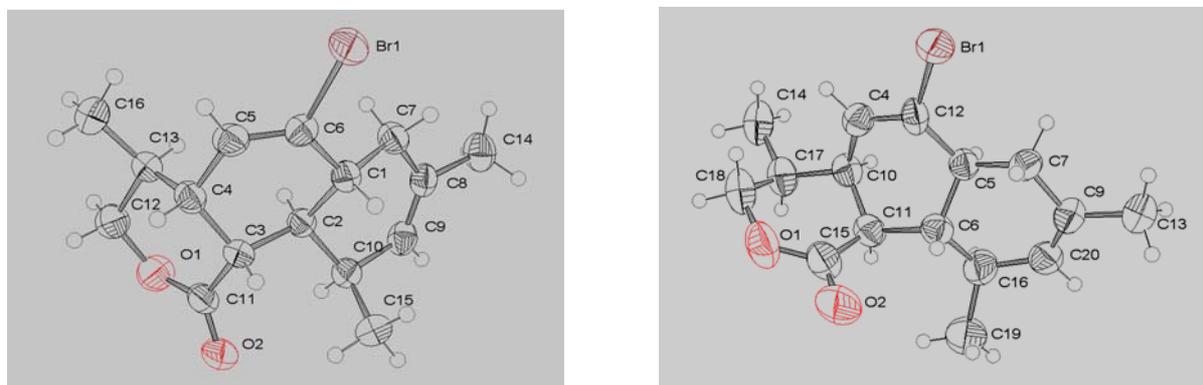


Abbildung 10 ORTEP Darstellung der Röntgenstrukturen der Diels-Alder Produkte.

Links: das Hauptprodukt **8**

Rechts: das Nebenprodukt **46**

Die Synthese des tricyclischen Lactons **8** über die Kaskadenreaktion aus dem offenkettigen Ester **9** ist trotz der mäßigen Ausbeute von 58% sehr elegant. Verglichen mit dem Aufbau des Lactons **12** vor der Diels-Alder Reaktion können drei Stufen eingespart werden.

Bei der Diels-Alder Reaktion von **9** ist die Temperaturabhängigkeit des Diastereomerenverhältnisses bemerkenswert. Es konnte festgestellt werden, dass der Anteil des *endo*-II Produktes **46** bei tieferen Temperaturen zunimmt und bei Temperaturen unterhalb von 25 °C **46** Hauptprodukt wird (Tabelle 1). Daraus kann geschlossen werden, dass das *endo*-I Produkt **8** das thermodynamische Produkt darstellt. Das Diastereomerenverhältnis der Reaktionsprodukte kann sehr leicht anhand des ¹HNMR bestimmt werden (Abbildung 11).

Tabelle 1 Temperaturabhängigkeit des Diastereomerenverhältnisses bei der Diels-Alder Reaktion von Ester **9**.

Temperatur [°C]	Diastereomerenverhältnis 8:46	Zeit [h]	Ausbeute [%]
85	13:1	3	58
65	5:1	5	47
25	1:1	10	34
-40	1:4	24	13

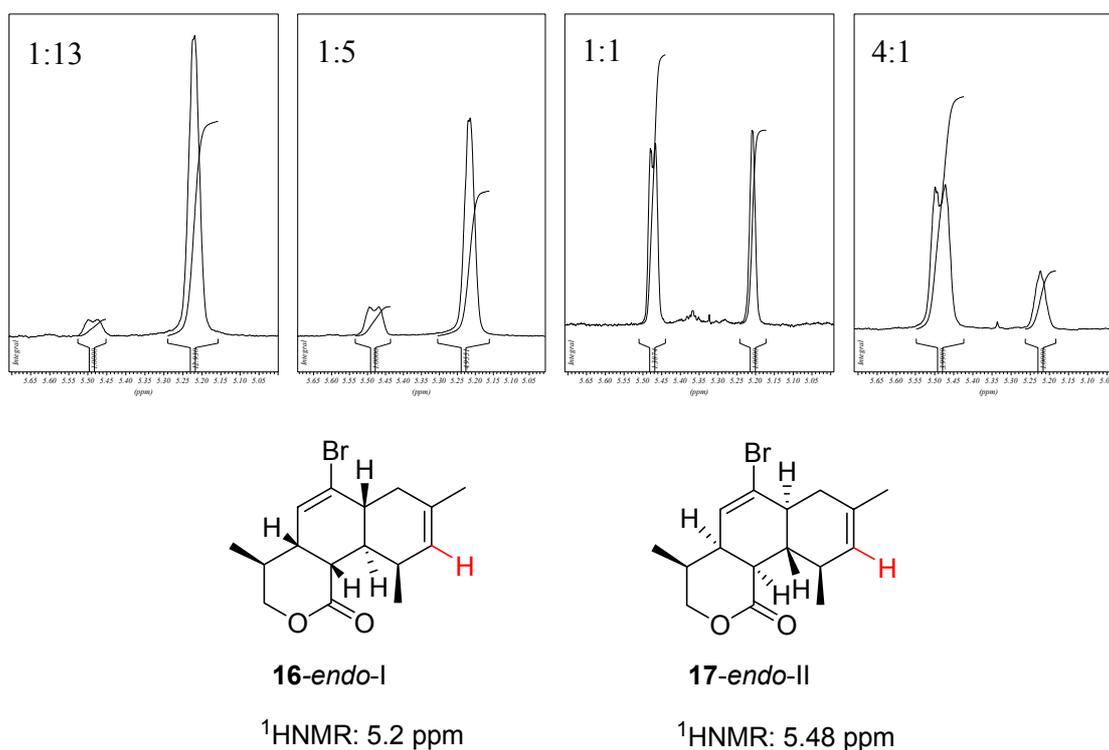
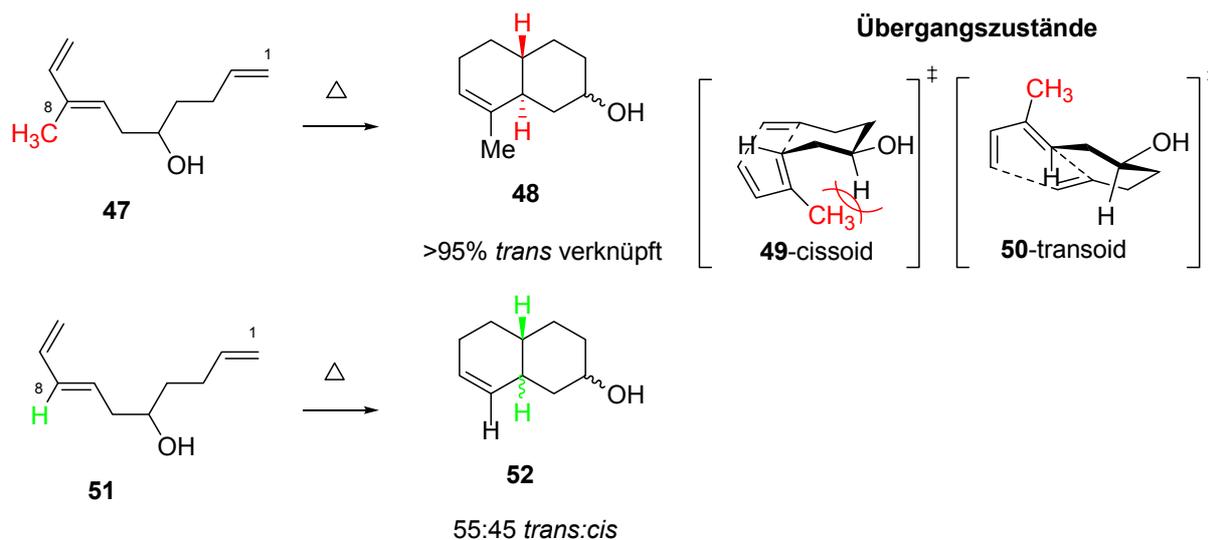


Abbildung 11 Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses von **8** und **46** über ¹HNMR-Analyse durch die Integration des in der Zeichnung rot markierten Protons.

Die Strategie für die Diels-Alder Reaktion zur Steigerung der Selektivitäten war, als stereodirigierende Gruppe einen Brom-Substituenten einzuführen. Damit sollte bevorzugt das *endo*-I Produkt **8** gebildet werden, da die Übergangszustände für die anderen möglichen Produkte energetisch angehoben werden. Dieses Konzept wurde von Wilson *et al.*^[26] als erstes angewandt. Er konnte zeigen, dass an C(8) methylsubstituierte Systeme, wie zum Beispiel das Trien **47**, bevorzugt das *trans* verknüpfte Produkt **48** bilden. Demgegenüber verläuft die Reaktion bei Trienen ohne Methyl-Substituenten unselektiv (Schema 11). Diese Beobachtung erklärte er

anhand der vermuteten Übergangszustände. Die Diels-Alder Reaktion des an C(8) methylsubstituierten Triens **47** verläuft bevorzugt über den Übergangszustand **50-transoid**. In dem alternativen Übergangszustand **49-cissoid** führen abstoßende sterische Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe und einem pseudo axialen Wasserstoffatom dazu, dass er energetisch höher liegt. Daher ist Verbindung **48**, die aus dem Übergangszustand **50-transoid** resultiert, das Hauptprodukt der Reaktion (Schema 11).



Schema 11 Konzept der stereodirigierenden Gruppe von Wilson.

Das Konzept von Wilson wurde unter anderem von Roush *et al.*^[27] weiter ausgearbeitet und bei einigen Naturstoffsynthesen, u.a. bei der Synthese von Chlorothricolid, erfolgreich eingesetzt. Roush untersuchte ausführlich das Trien-System **53** (Abbildung 12). Wird dieses in Toluol erhitzt, so erhält man ein Gemisch aller vier möglichen Produkte, wobei für keine Verbindung eine gute Selektivität gegeben ist. Nach der Einführung eines Brom-Substituenten am Diensystem erreicht man eine gute Selektivität für das *endo*-I Produkt **55** (Schema 12).

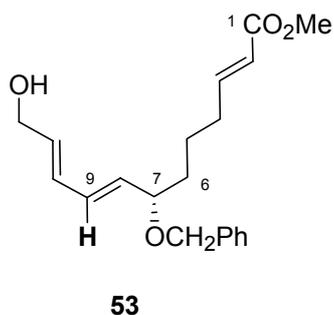
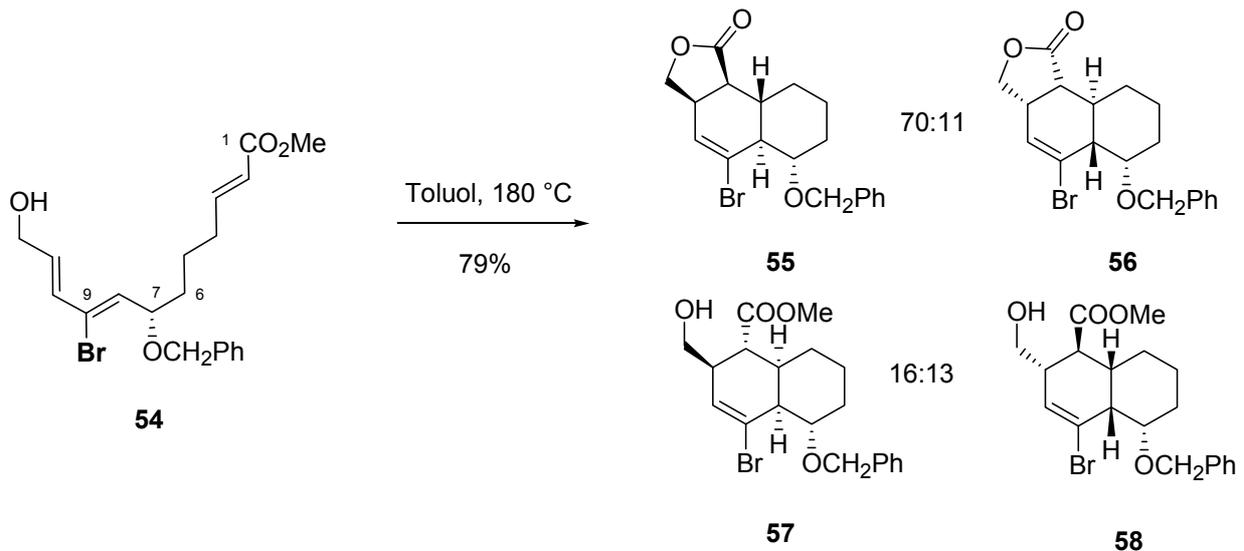


Abbildung 12 Von Roush *et al.* untersuchtes Trien **53**.



Schema 12 Beispiel für das Konzept der stereodirigierenden Gruppe von Roush.^[27]

Roush formulierte als Argumentationshilfe die Übergangszustände der vier möglichen Produkte (Abbildung 13). Im *endo-II* Übergangszustand **60** treten abstoßende Wechselwirkungen zwischen dem Brom-Substituenten an C(9) und der OCH₂Ph-Gruppe an C(7) auf. Die *exo* Übergangszustände **61** und **62** sind durch Wechselwirkungen zwischen Brom-Substituent und einem axial stehenden Wasserstoffatom destabilisiert. Deshalb ist der *endo-I* Übergangszustand **59** favorisiert und das Lacton **55** das Hauptprodukt (Abbildung 13).

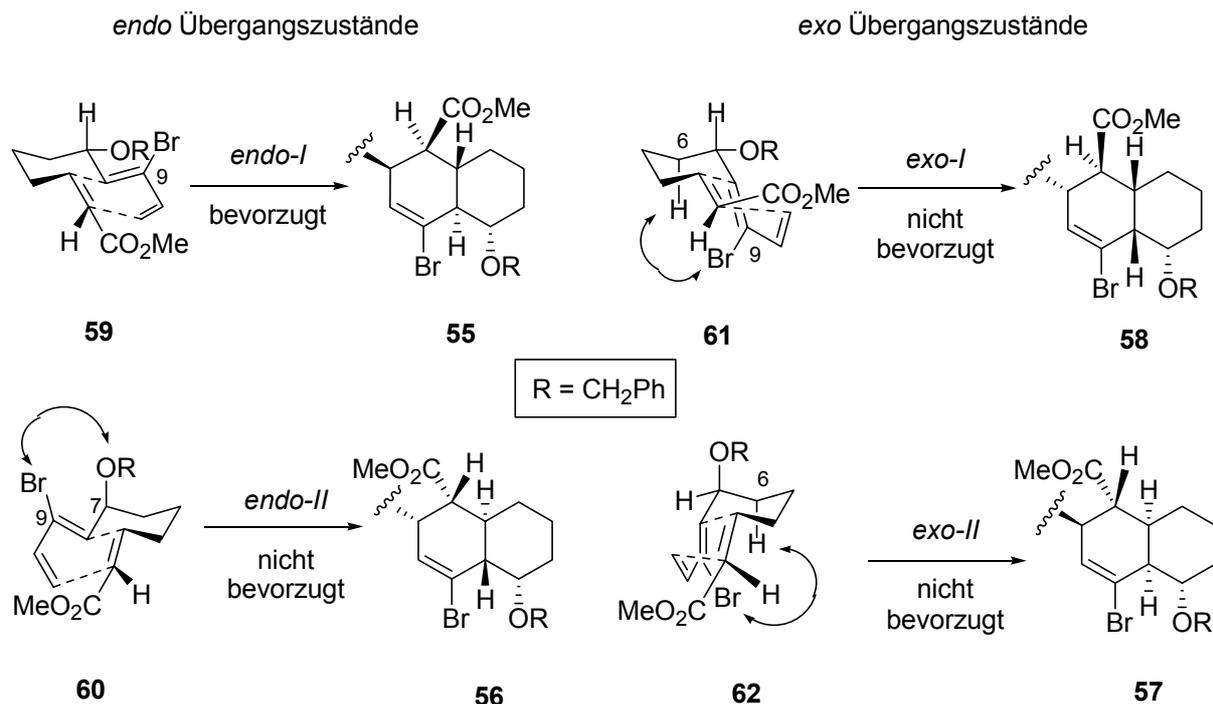
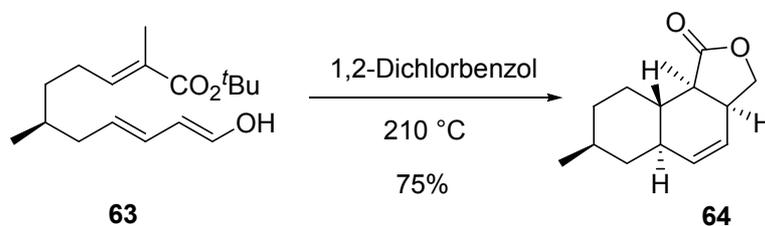


Abbildung 13 Von Roush formulierte Übergangszustände.^[27]

Bei den retrosynthetischen Erläuterungen zu Chlorotonil A (Kapitel 3.1) wurden im Sinne des Konzeptes der stereodirigierenden Gruppe Voraussagen zu dem Verlauf der Diels-Alder Reaktion gemacht. Die experimentellen Ergebnisse der Diels-Alder Reaktion mit Ester **9** und Lacton **12** sprechen auf den ersten Blick dafür, dass das Konzept der stereodirigierenden Gruppe eine hinreichende Erklärungen liefert. Als Hauptprodukt wird das gewünschte *endo*-I Produkt **8** erhalten. Allerdings steht die Tatsache, dass sich das Produktverhältnis *endo*-I **8** zu *endo*-II **46** bei tieferen Temperaturen umkehrt, im Widerspruch zu den Vermutungen, dass der *endo*-I Übergangszustand **13** den energetisch günstigsten darstellt. Trotz der angenommenen Wechselwirkungen zwischen Brom-Substituent und Methylgruppe am *Z*-Alken (s. Kapitel 3.1, Abbildung 9) scheint der *endo*-II Übergangszustand **14** energetisch bevorzugt zu sein. Offenbar handelt es sich bei dem *endo*-I Produkt **8** um das thermodynamische Produkt, da es bei hohen Temperaturen erhalten wird. Ein weiteres Beispiel für thermodynamische Reaktionskontrolle bei einer Diels-Alder Reaktion ist die Synthese von (-)-Oblongolid (**64**) von Shing und Yang.^[28] Sie generierten ein ähnliches tricyclisches System wie Lacton **8**. Allerdings wird bei Shing und Yang das *endo*-II Produkt (**64**) unter thermodynamischer Reaktionskontrolle gebildet.



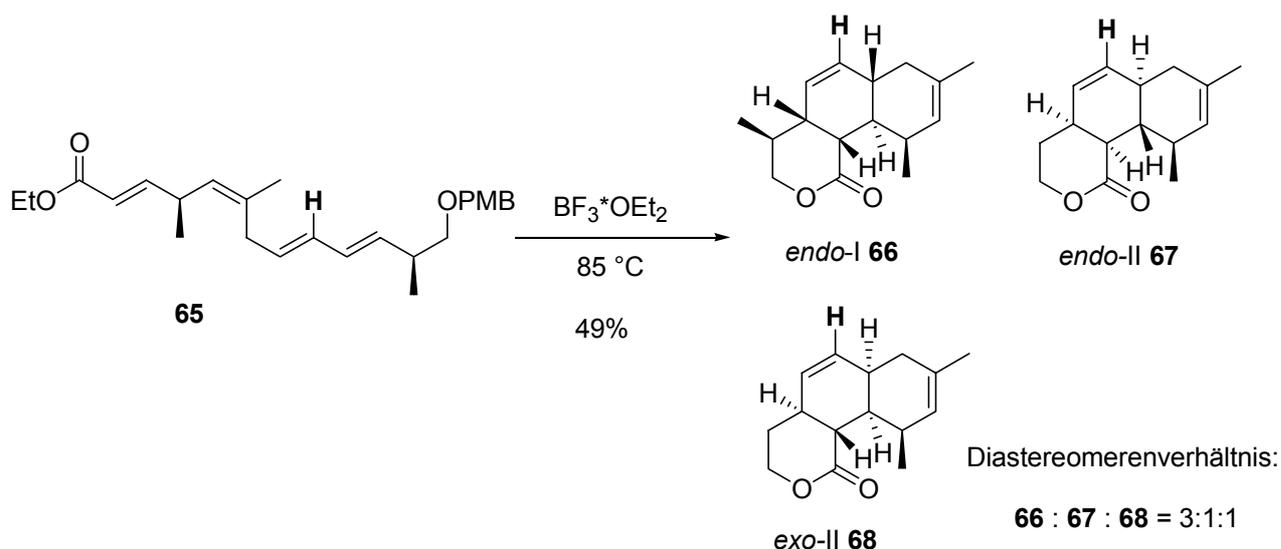
Schema 13 Diels-Alder Reaktion bei der Synthese von (-)-Oblongolid (**64**).

Im Unterschied zu der Synthese von Chlorotonil A (**3**) wird keine Lewis-Säure verwendet, woraus die unterschiedlichen Ergebnisse resultieren können. Von Marshall *et al.*^[29] konnte gezeigt werden, dass das Produktverhältnis bei einer Diels-Alder Reaktion stark variiert, wenn unterschiedliche Lewis-Säuren eingesetzt werden. Ähnliche Beobachtungen bezüglich der Selektivität werden auch gemacht, wenn Lewis-Säure katalysierte Diels-Alder Reaktionen mit unkatalysierten verglichen werden. Bei der Umsetzung von Ester **9** bzw. Lacton **12** erreicht man ohne das

Hinzufügen einer Lewis-Säure kaum Umsatz. Daher sind Untersuchungen wie die von Marshall *et al.* angestellten in diesem Fall nicht möglich.

Eine andere Erklärung für die unterschiedliche Produktverteilung nach den Diels-Alder Reaktion von Ester **9** und Ester **63** könnte die unterschiedliche Funktionalisierung der beiden Verbindungen sein. Ester **9** weist neben dem Diensystem und der Doppelbindung, die als Dienophil reagiert, eine weitere Doppelbindung auf. Diese verhindert wahrscheinlich einen optimalen sesselförmigen Übergangszustand, während er bei dem Ester **63** vermutlich möglich ist. Auch Unterschiede im Substitutionsmuster können sich mitunter auf die Diastereomerenverteilung auswirken.

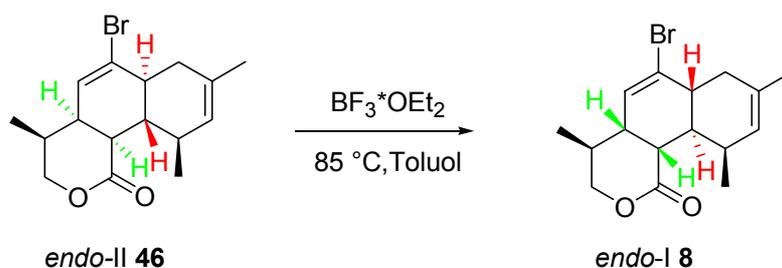
Um die Notwendigkeit des Brom-Substituenten am Diensystem bei der Diels-Alder Reaktion von Ester **9** zu überprüfen, wurde der Brom-Substituent mit Natrium-Quecksilberamalgam entfernt^[27] und der daraus resultierende Ester **65** unter den Bedingungen der intramolekularen Diels-Alder Reaktion eingesetzt. Das Ergebnis ist ein 3:1:1 Verhältnis von *endo*-I Produkt **66** : *endo*-II Produkt **67** : *exo*-II Produkt **68** (Schema 14). Nicht nur die Ausbeute ging bei der Verwendung des Esters **65** statt des Esters **9** zurück, sondern auch die Diastereoselektivität. Verglichen mit dem Produktverhältnis, das aus der Diels-Alder Reaktion mit dem Ester **9** resultierte, nahm die Bildung des unerwünschten *endo*-II Produktes **67** zu und zusätzlich wurde das unerwünschte *exo*-II Produkt **68** gebildet.



Schema 14 Diels-Alder Reaktion ohne Brom-Substituent am Diensystem.

Anscheinend konnte die Bildung des *exo*-II Produktes durch den Brom-Substituenten am Diensystem des Esters **9** verhindert werden. Diese Beobachtung entspricht denen von Roush *et al.* gemachten (Schema 12). Allerdings sind die von ihm vorgestellten Übergangszustände (Abbildung 13) nicht ohne weiteres auf das System **9** übertragbar. Wegen der zusätzlichen Doppelbindung im Ester **9** können keine optimalen sesselförmigen Übergangszustände ausgebildet werden. Wahrscheinlicher ist, dass bootförmige Übergangszustände durchlaufen werden (Abbildung 9). Aus den experimentellen Ergebnissen der Reaktionen mit den Estern **9** und **65** konnte geschlossen werden, dass bei der Diels-Alder Reaktion mit dem Brom-Substituenten am Dien-System in den *exo* Übergangszuständen entweder sterische Wechselwirkungen oder elektronische Effekte auftreten, die für die höhere Energie dieser Übergangszustände verantwortlich sind. Diese sterischen oder elektronischen Effekte scheinen bei der Diels-Alder Reaktion ohne Brom-Substituent am Dien-System nicht vorhanden zu sein, sodass die Reaktion unselektiver wird.

Bei dem Lacton **8** handelt es sich vermutlich um das thermodynamische Produkt. Wenn die Diels-Alder Reaktion reversibel sein sollte, könnte man durch Verlängerung der Reaktionszeit oder Erhöhung der Reaktionstemperatur aus dem Ester **9** das Lacton **8** diastereomerenrein gewinnen. In der Synthese von (-)-Oblongolid (**64**) von Shing und Yang konnte eine solche Reversibilität gezeigt werden. Daher wurde das Lacton **46** (*endo*-II Produkt) in die IMDA eingesetzt (Schema 15). Man erhielt unter den identischen Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung von Ester **9** ein 8:1 Gemisch des *endo*-I Produktes **8** zum *endo*-II Produkt **46**. Damit konnte für diese IMDA Reaktion die Reversibilität bewiesen werden. Allerdings kann die Reaktionsdauer nicht beliebig verlängert oder die Reaktionstemperatur nicht beliebig erhöht werden, da sonst Zersetzungsprozessen auftreten.

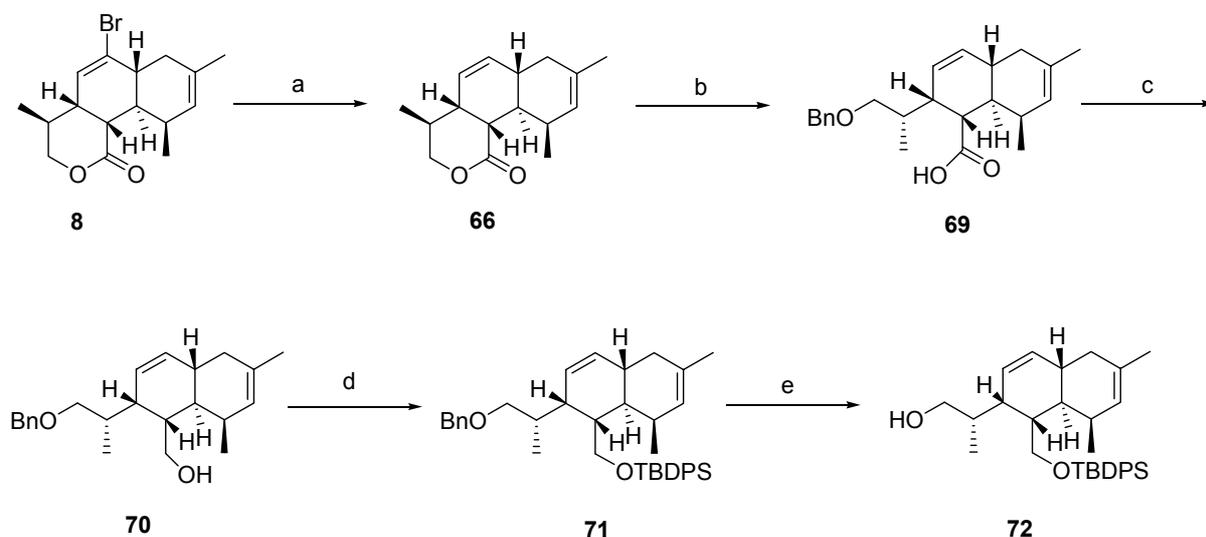


Schema 15 Reversibilität der Diels-Alder Reaktion.

Zusammenfassend kann man bei den Betrachtungen zu der Diels-Alder Reaktion sagen, dass die Voraussage der Produktverteilung schwierig bleibt, vor allem wenn das vorliegende System noch nicht genauer untersucht wurde. Das Ergebnis kann durch sehr viele Faktoren, wie z.B. sterische oder elektronische Effekte und die Art der Durchführung (mit/ohne Lewis-Säure, Temperatur, Lösungsmittelleffekte), beeinflusst werden.

3.6 Aufbau der Dien-Seitenkette

Nach der erfolgreich durchgeführten IMDA Reaktion sollte ausgehend vom Lacton **8** die Dien-Seitenkette aufgebaut werden. Deshalb wurde am Diels-Alder Produkt **8** der Brom-Substituent entfernt. Dieses war mit Natrium-Quecksilber Amalgam in guten Ausbeuten möglich (Schema 16).^[27] Im Anschluss daran sollte das Lacton **66** geöffnet werden. Dabei stellte sich heraus, dass Lacton **66** mit LiOH oder KOH verseift werden kann, aber schon während der Aufarbeitung das Lacton **66** zurückgebildet wird. Die Ursache hierfür ist die räumliche Nähe der Säure- und Alkoholfunktion. Selbst wenn *in situ* die Säure zum Methylester umgesetzt wurde, bildete sich nach dem Isolieren nach kurzer Zeit das Lacton **66** zurück. Daher wurde schließlich eine Methode gewählt, bei der das Lacton **66** geöffnet und die Alkoholfunktion *in situ* geschützt wurde.^[30] Die Säure **69** konnte dann mit DiBAL-H reduziert werden. Der entstandene Alkohol **70** wurde mit TBDPSCI in den Silylether **71** überführt. Im Anschluss daran musste die Benzylschutzgruppe wieder entfernt werden, was mit $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$ gelang.^[31]

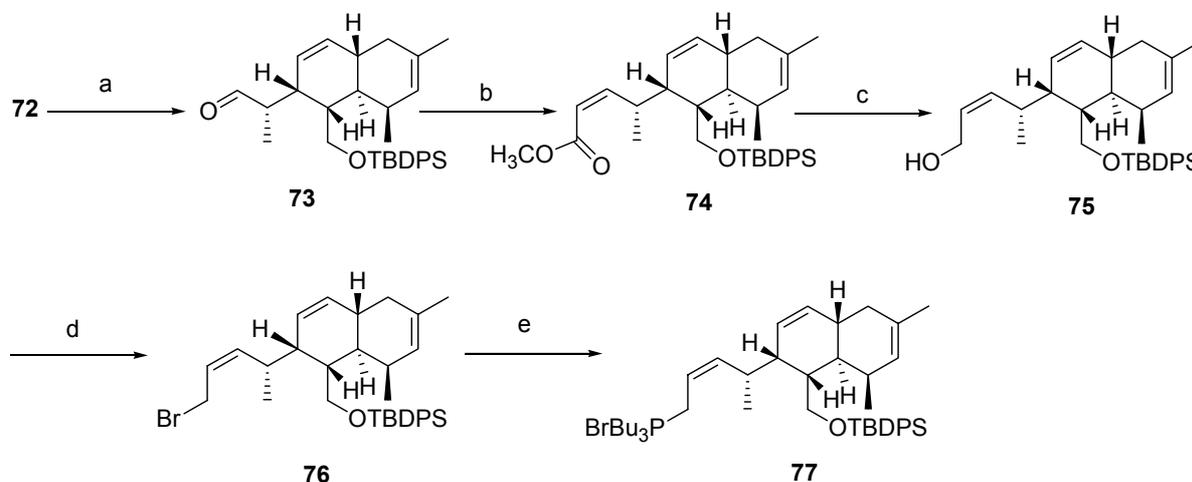


Schema 16 Synthese des Alkohols **72**.

Reaktionsbedingungen: a) Na/Hg, MeOH, 92%; b) KOH, BnCl, Toluol, Rückfluss, 76%; c) DiBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 66%; d) TBDPSCI, Imidazol, CH_2Cl_2 , RT, 99%; e) $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$, CH_2Cl_2 , RT, 97%.

Zum Aufbau der Seitenkette wurde der Alkohol **72** einer Swern Oxidation^[32] unterworfen. Mit Hilfe der Still-Gennari Variante^[11] der Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion konnte dann die Z-Doppelbindung des α,β -ungesättigten Methylesters **74** selektiv ($Z/E = 20 : 1$) aufgebaut werden. Nach der Reduktion des Methylesters **74**

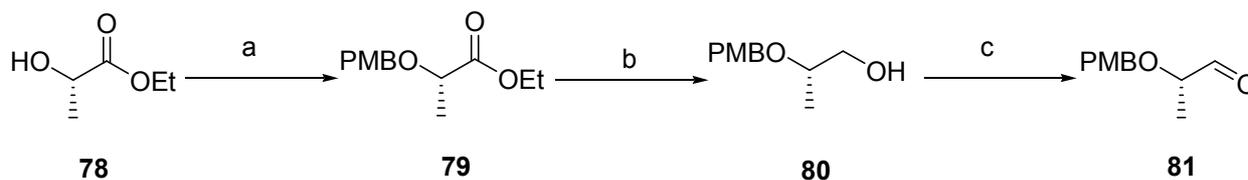
mit DiBAL-H zum entsprechenden Allylkohol **75** wurde dieser durch eine Appel Reaktion^[33] in das Allylbromid **76** überführt. Mit Tributylphosphin fand dann die Umsetzung zum Phosponiumsalz **77** statt (Schema 17).



Schema 17 Darstellung des Phosponiumsalzes **77**.

Reaktionsbedingungen: a) Oxalylchlorid, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 81%; b) KHMDS, 18-Krone-6, (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂COOCH₃, THF, -40 °C → -78 °C, 76%; c) DiBAL-H, THF, -50 °C, 86%; d) CBr₄, PPh₃, MeCN, RT, 91%; e) PBu₃, MeCN, RT.

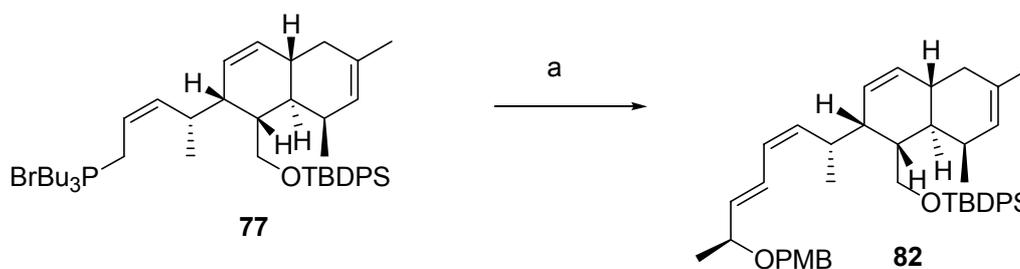
Der Kupplungspartner des Phosponiumsalzes **77** für die Wittig Kupplung^[12] ist der Aldehyd **81**. Dieser konnte über drei Schritte aus dem Milchsäureester (**78**) hergestellt werden (Schema 18). Zunächst wurde die Alkoholfunktion des Milchsäureesters (**78**) mit PMB-Trichloracetimidat unter Säurekatalyse geschützt und der resultierende Ester **79** mit DiBAL-H zum Alkohol **80** reduziert. Nach einer Swern Oxidation^[32] erhielt man den Aldehyd **81**.



Schema 18 Darstellung des Aldehyds **81** für die Wittig Kupplung.

Reaktionsbedingungen: a) (4-Methoxybenzyl)-trichloracetimidat, CSA, CH₂Cl₂, RT, 97%; b) DiBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 86%; c) Oxalylchlorid, DMSO, Et₃N, -78 °C → RT, 97%.

Mit KO^tBu wurde dann aus dem Phosponiumsalz **77** *in situ* das Ylid generiert und anschließend mit dem Aldehyd **81** zur Reaktion gebracht. Dabei konnte die *E*-Doppelbindung des Polyens **82** selektiv aufgebaut werden (*E/Z*-Selektivität > 20:1).

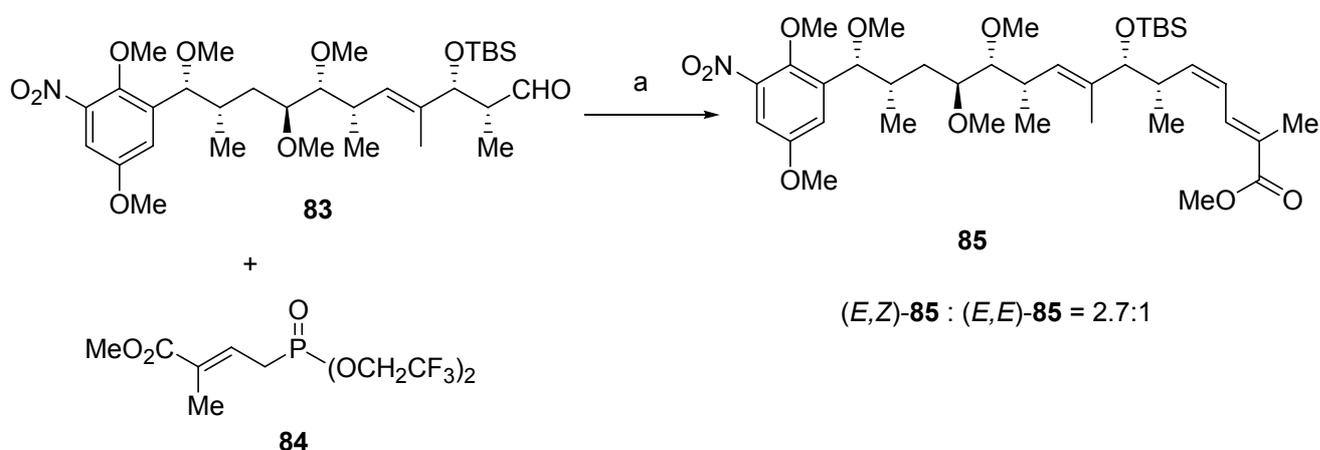


Schema 19 Wittig Kupplung von Aldehyd **81** und dem Phosphoniumsalz **77**.

Reaktionsbedingungen: a) **81**, KO^tBu, THF/Toluol, RT, 69%.

Ingesamt sind zehn lineare Stufen notwendig, um ausgehend von Verbindung **66** das Dien-System aufzubauen. Die Synthesesequenz ist zwar insgesamt praktikabel, aber dennoch mit einem sehr hohen präparativen Aufwand verbunden. Daher wurde nach einer konvergenteren Strategie für diesen Abschnitt der Synthese gesucht.

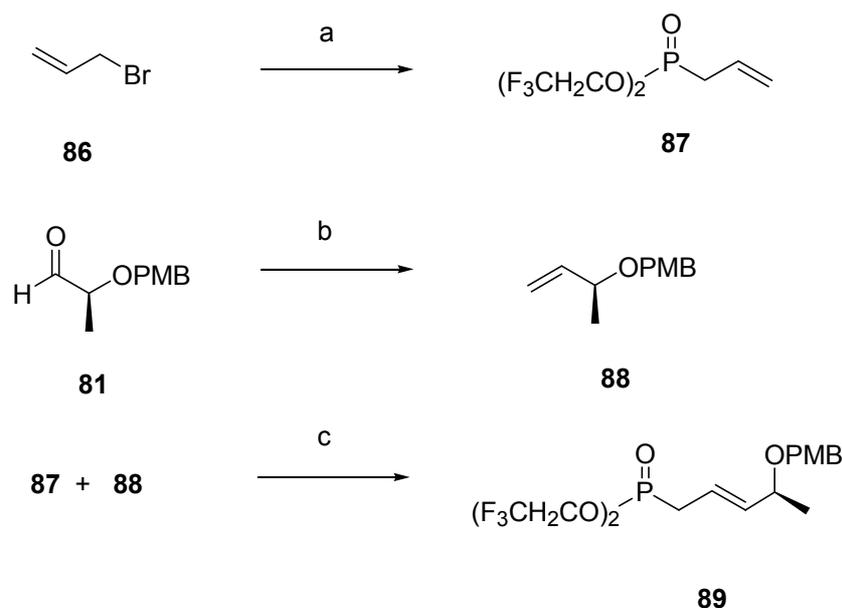
Es gibt einige wenige Beispiele für vinyloge Still-Gennari Reaktionen von Roush^[34] und Evans^[35] (Schema 20). Diese Reaktion, angewendet auf die Synthese von Chlorotonil A, würde es ermöglichen, das *E/Z*-Dien in einem Schritt zu generieren.



Schema 20 Vinyloge Still-Gennari Reaktion in der Totalsynthese von (+)-Macbecin von Evans.

Reaktionsbedingungen: a) *n*-BuLi, E₂O, 70% des *E/Z*-Isomers.

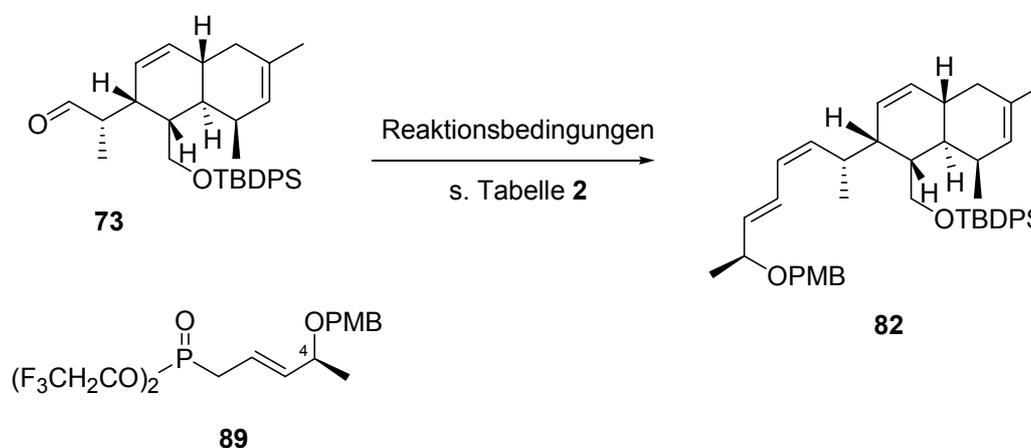
Um diesen Weg zu erproben, wurde das für die vinyloge Still-Gennari Reaktion notwendige Phosphonat **89** dargestellt (Schema 21).



Schema 21 Darstellung des Phosphonates **89** für die vinyloge Still-Gennari Reaktion.

Reaktionsbedingungen: a) $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_3$, cat. Bu_4NI , 170°C , 61%; b) $n\text{-BuLi}$, $(\text{Ph}_3\text{PCH}_3)^+\text{Br}^-$, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 73%; c) Grubbs: zweite Generation, CH_2Cl_2 , 61%.

Allylbromid (**86**) wurde mit Tris-(2,2,2-trifluorethyl)phosphit in einer Arbusov Reaktion^[36] zum Phosphonat **87** umgesetzt. Der Aldehyd **81** konnte durch eine Wittig Reaktion in das Alken **88** überführt werden. Zusammen mit dem Phosphonat **87** erhielt man durch eine Kreuzmetathese das gewünschte Phosphonat **89** (Schema 21). Dieses weist an C(4) ein Stereozentrum auf, das in Gegenwart von Base epimerisieren könnte. Bei der Wahl der Reaktionsbedingungen für die vinyloge Still-Gennari Reaktion musste dieses berücksichtigt werden (tiefe Temperaturen).



Schema 22 Vinyloge Still-Gennari Reaktion mit Phosphonat **89** und Aldehyd **73**.

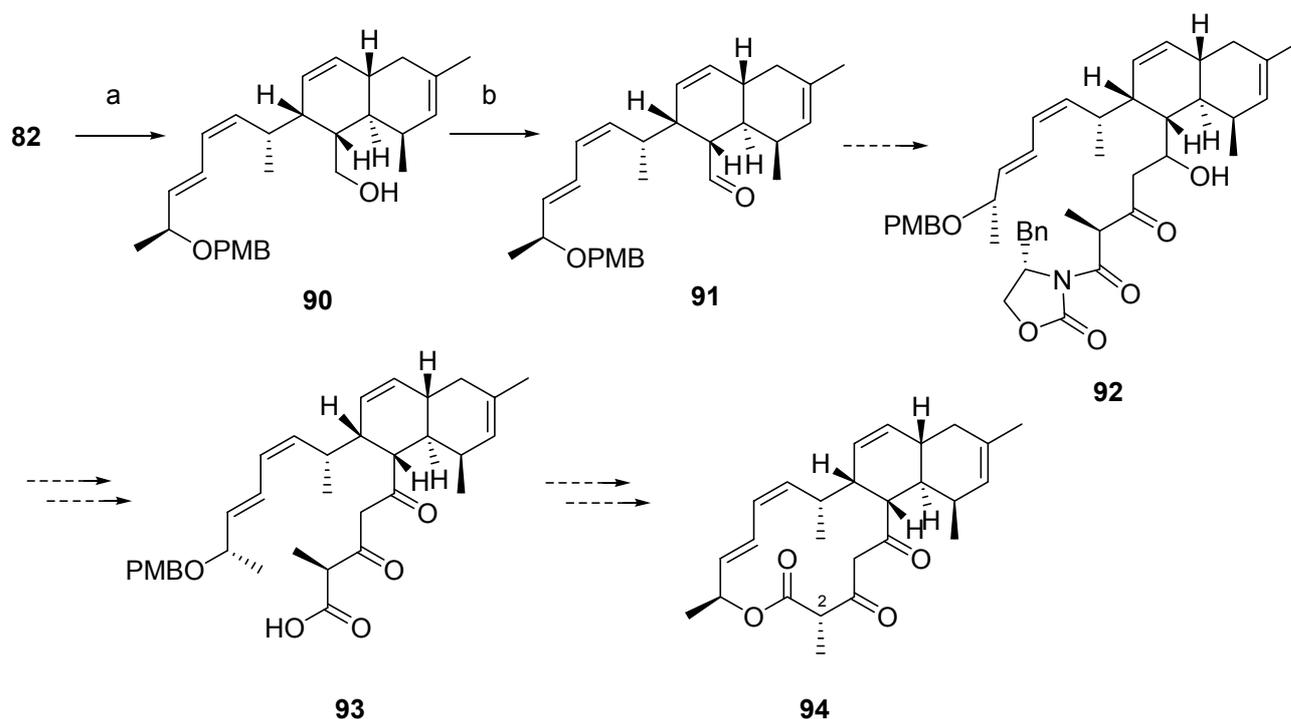
Tabelle 2 Test verschiedener Reaktionsbedingungen bei der vinylogenen Still-Gennari Reaktion.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Z/E : E/E-Verhältnis	Ausbeute
1	10 eq 89 , KHMDS, 18-Krone-6, -40 °C – (-78 °C), THF	1:2	71%
2	10 eq 89 , KHMDS, -78 °C, THF	2:1	55%
3	10 eq 89 , KHMDS, -80 °C, Et ₂ O	3:1	55%
4	10 eq 89 , <i>n</i> -BuLi, -78 °C, Et ₂ O	-	Zersetzung des Phosponates

Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen bei der vinylogenen Still-Gennari Reaktion getestet (Tabelle 2). Letztendlich wurden Bedingungen gefunden, unter denen das gewünschte Produkt **82** in mäßiger Ausbeute und Z-Selektivität dargestellt werden kann. Verglichen mit der schrittweisen Synthesestrategie wurden vier Stufen eingespart.

3.7 Aufbau der Triketon-Seitenkette

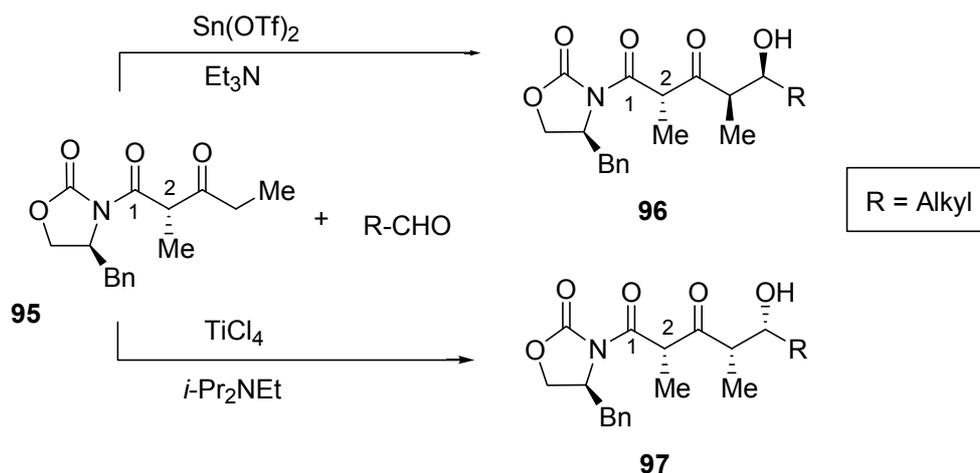
Nach der Dien-Seitenkette sollte die Triketon-Seitenkette eingeführt werden. Dazu wurde die TBDPS-Schutzgruppe des Polyens **82** mit HF*Pyridin entfernt und der resultierende Alkohol **90** wurde mit Dess-Martin Periodinan zum Aldehyd **91** oxidiert. Anschließend war geplant durch eine Evans-Metternich-Aldol Reaktion,^[13] anschließende Oxidation des entstandenen Alkohols sowie Entfernung des Evans-Auxilliars die Säure **93** zu generieren. Diese sollte nach Entfernung der PMB-Schutzgruppe der Vorläufer des Macrolactons **94** sein (Schema 23).



Schema 23 Aufbau des Tricarbonyl-Systems durch eine Evans-Metternich Aldol Reaktion.

Reaktionsbedingungen: a) HF*Pyridin, THF/Pyridin = 1:1, 63%; b) Dess-Martin Periodinan, CH₂Cl₂, 58%.

Die Evans-Metternich-Aldol Reaktion ermöglicht es, ein β -Keto-Imid mit einem Stereozentrum an C(2) ohne Epimerisierung an einen Aldehyd zu addieren. Je nach Wahl der Lewis-Säure kann ein *all-syn* oder ein *anti-syn* Produkt generiert werden (Schema 24).



Schema 24 Evans-Metternich-Aldol Reaktion.^[13]

Die Stabilität des Stereozentrums bzw. die geringe kinetische Acidität des Protons an C(2) resultiert aus einem Konformationseffekt, der das Wasserstoffatom an C(2) so ausrichtet, dass keine Überlappung mit der C(1)-Carbonyleinheit auftritt. Damit würde die bei einer Deprotonierung an C(2) entstehende negative Ladung nicht durch Resonanz stabilisiert werden. Die Ursache für den Konformationseffekt ist die Allylspannung zwischen der Methylgruppe an C(2) und dem sterisch anspruchsvollen Evans Auxilliar (Abbildung 14).

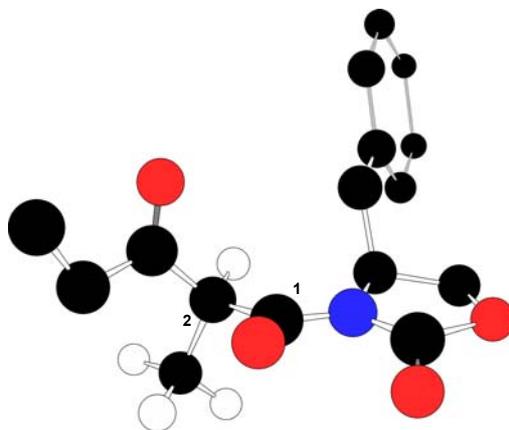
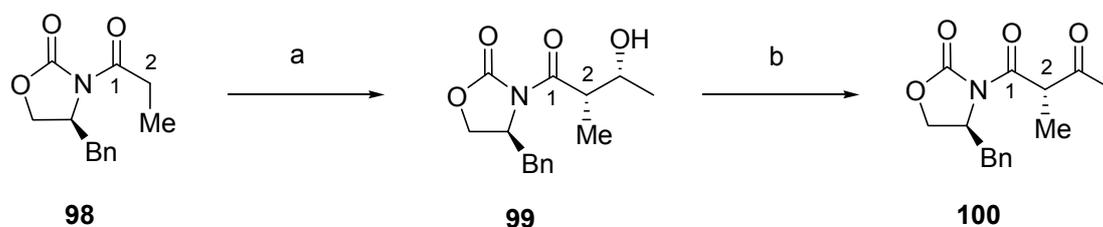


Abbildung 14 Dreidimensionale Darstellung des β -Ketoimids **95**.

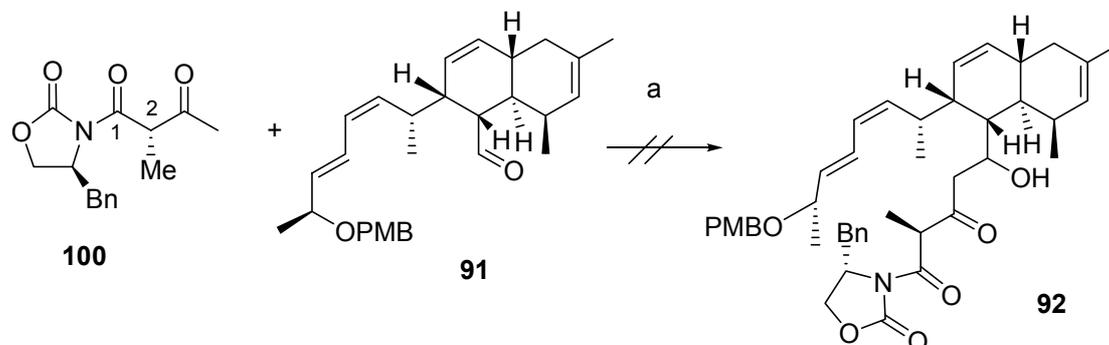
Für die Evans-Metternich-Aldol Reaktion musste zunächst das β -Ketoimid **100** hergestellt werden.^[37] Im ersten Schritt wurde Acetaldehyd mit Propionyloxazolidinon (+)-**98** in einer Aldol Reaktion umgesetzt. Das Ergebnis war das *syn*-Aldol Produkt **99**. Nach einer Parikh-Döring Oxidation konnte das β -Ketoimid **100** isoliert werden (Schema 25).



Schema 25 Darstellung von β -Ketoimid **100**.

Reaktionsbedingungen: a) Bu_2BOTf , Et_3N , Ethanal, 55%; b) $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$, Et_3N , DMSO, 85%.

Die anschließende Umsetzung des β -Ketoimids **100** mit dem Aldehyd **91** in der Evans-Metternich-Aldol Reaktion war nicht erfolgreich. Die Reaktion wurde mit den Lewis-Säuren Zinntriflat und Titanatetrachlorid getestet. Allerdings fand die Bildung von **92** unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht statt (Schema 26).



Schema 26 Evans-Metternich-Aldol Reaktion von β -Ketoimid **100** und Aldehyd **91**.

Reaktionsbedingungen: a) **108**, TiCl_4 , $i\text{Pr}_2\text{NET}$ oder $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, Et_3N CH_2Cl_2 , kein Umsatz.

Der eleganteste Weg wäre, das Macrolacton zunächst als C(2)-Epimere **94** und Epi-**94** aufzubauen. Das Diastereomerengemisch soll nachträglich durch Epimerisierung des Stereozentrums an C(2) in die diastereomerenreine, gewünschte Verbindung **94** überführt werden (Abbildung 15).

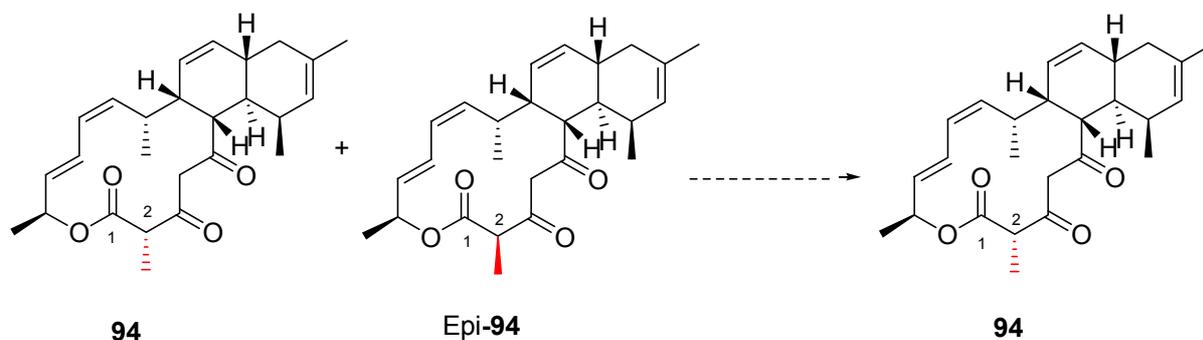
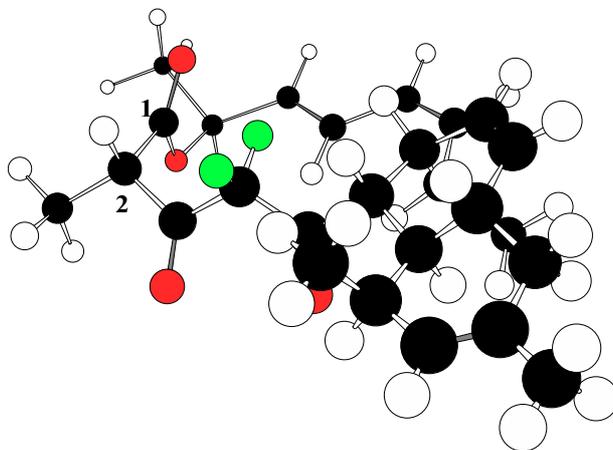
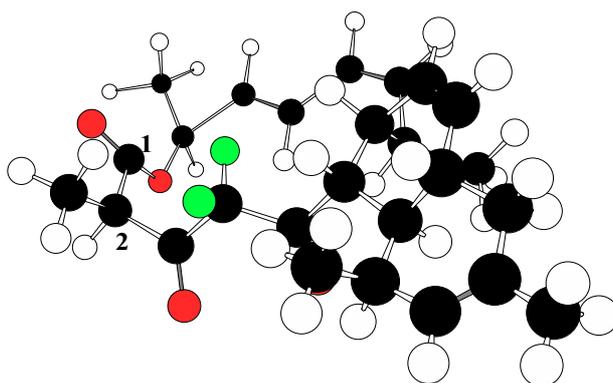


Abbildung 15 Diastereomerengemisch aus **94** und Epi-**94**.

Mit der Kraftfeld Methode MM2* nach Allinger^[38] wurde für das Macrolacton **94** und Epi-**94** eine Geometrieoptimierung durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass **94** sowohl im Vakuum als auch in Toluol um 5 kcal/mol energieärmer ist als Epi-**94**. Das Macrolacton **94** sollte also das thermodynamische Produkt sein. Des Weiteren kann man erkennen, dass das Proton an C(2) bei **94** annähernd in einer Ebene mit der Carbonylgruppe der Esterfunktion liegt (Abbildung 16). Daher wird dieses Proton eine geringe kinetische Acidität zeigen. Bei Epi-**94** hingegen steht das Proton an C(2) ungefähr senkrecht zur Carbonylgruppe der Esterfunktion und wird daher eine deutliche kinetische Acidität aufweisen. Daher sollte es möglich sein, Epi-**94** unter basischen oder Lewis-sauren Bedingungen in das thermodynamisch günstigere Produkt **94** zu überführen.



a) Macrolacton **94**

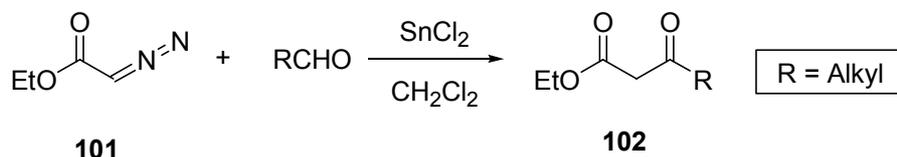


b) Macrolacton Epi-**94**

Abbildung 16 Geometrieoptimierung der Macrolactone **94** und Epi-**94** mit MM2*.

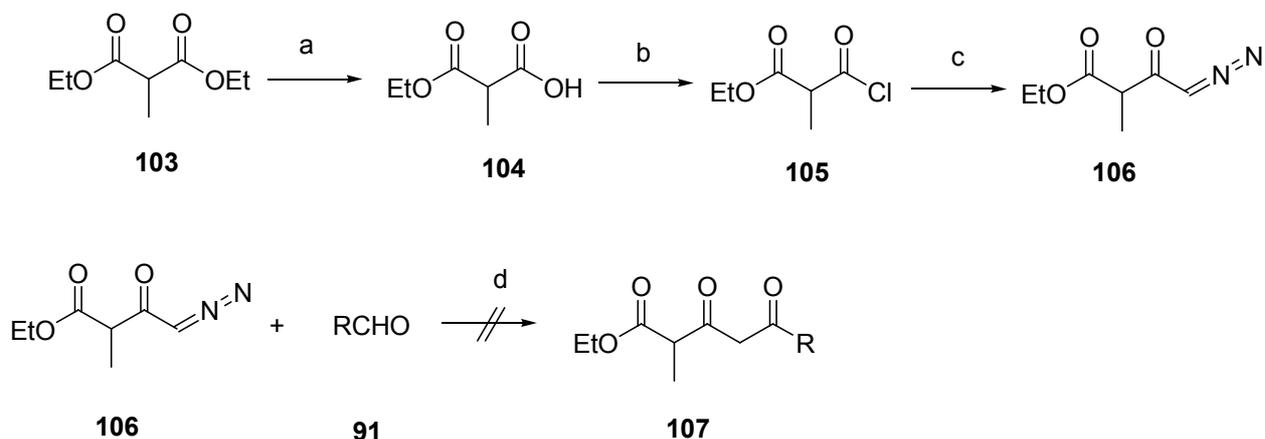
Der Vorteil dieser Strategie war, dass eine größere Anzahl von Methoden zum Aufbau der Polyketon-Seitenkette in Frage kam.

Eine Möglichkeit war die Roskamp Reaktion,^[39] bei der ein Aldehyd unter Katalyse von Zinn(II)chlorid mit Ethyldiazoacetat zu einem β -Ketoester umgesetzt wird (Schema 27).



Schema 27 Die Roskamp Reaktion zum direkten Aufbau von β -Ketoestern aus Aldehyden mit Ethyldiazoacetat.

Um durch die Roskamp Reaktion eine Tricarbonylverbindung generieren zu können, musste der Diazoketoester **106** zusammen mit dem Aldehyd **91** umgesetzt werden (Schema 28). Der Diazoketoester **106** wurde in drei Stufen aus Diethylmethylmalonat (**103**) synthetisiert (Schema 28). Die anschließende Roskamp Reaktion war nicht erfolgreich. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen konnte kein Produkt **107** isoliert werden. Die Verbindung **106** zersetzt sich unter Stickstofffreisetzung.

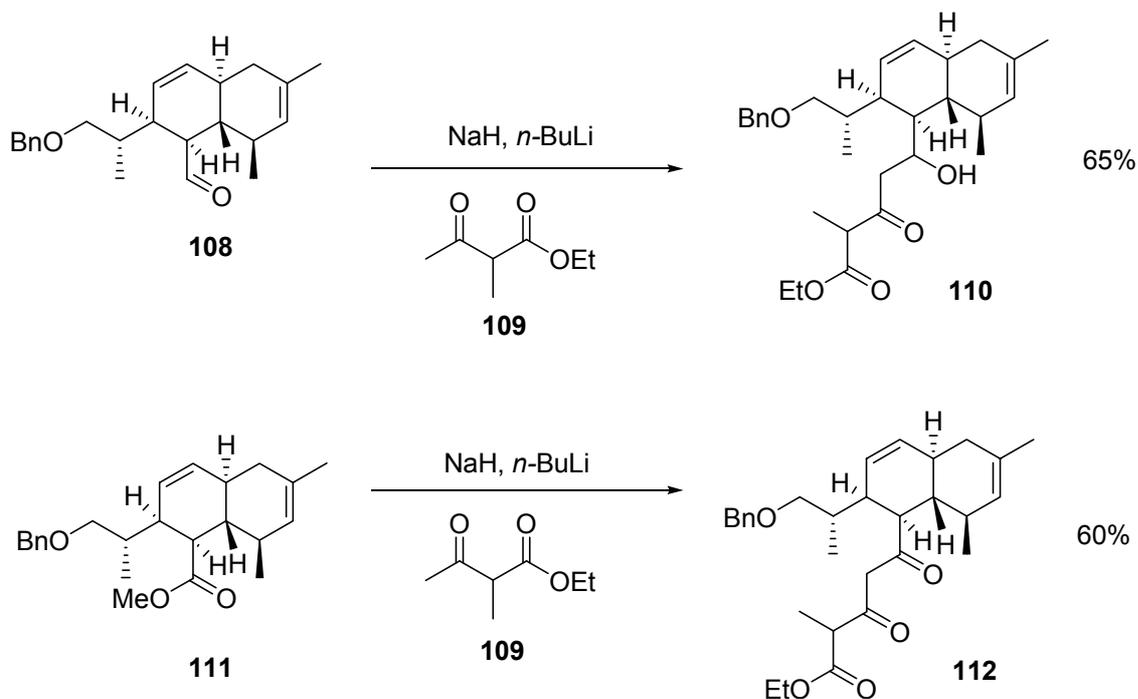


Schema 28 Roskamp Reaktion zur Darstellung der Tricarbonylverbindung **107**.

Reaktionsbedingungen: a) KOH, EtOH (abs.), HCl, 95%; b) SOCl₂, 80 °C, 98%; c) Diazomethan, Diethylether, 84%; d) SnCl₂, CH₂Cl₂, RT, Zersetzung.

Die nächste Reaktion, die zum Aufbau des Tricarbonylsystems in Betracht gezogen wurde, war die Aldolreaktion des Aldehyds **91** mit dem Dianion von Ethyl-2-methylacetoacetat (**109**), das durch Deprotonieren mit NaH und *n*-BuLi generiert wurde.^[40]

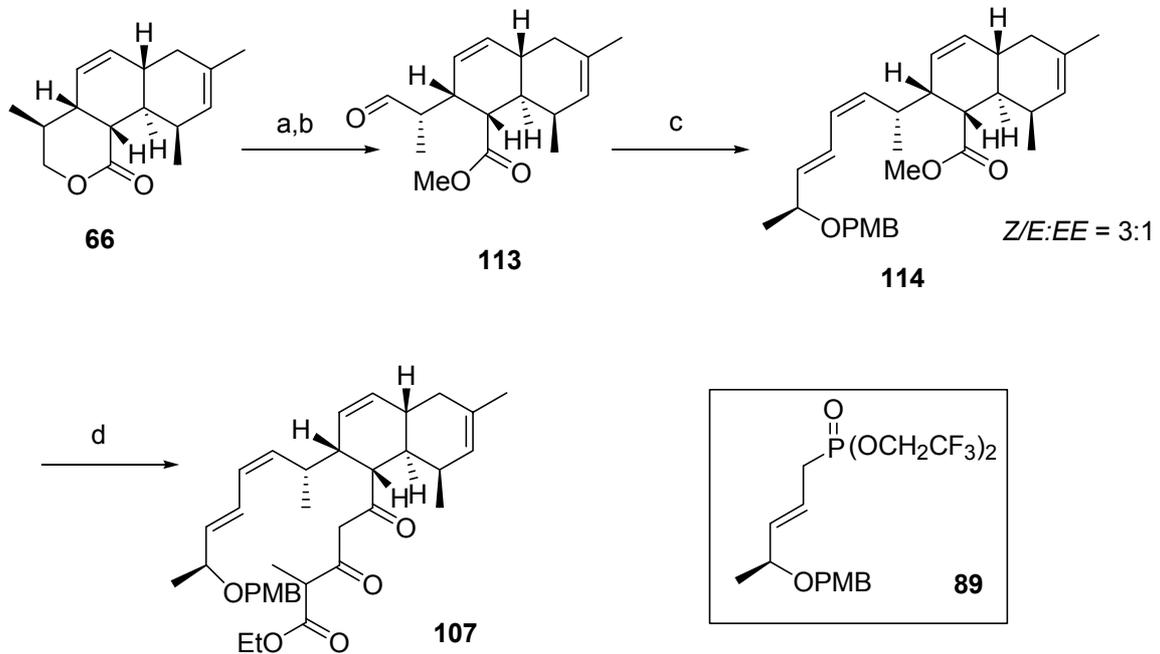
In verschiedenen Testansätzen wurde die Durchführbarkeit dieser Reaktion überprüft. Dabei konnte nicht nur der Aldehyd **108** erfolgreich umgesetzt werden, sondern auch der entsprechende Methylester **111**. Der Vorteil bei der Addition des Dianions von (**109**) an den Methylester **111** war, dass das erhaltene Produkt bereits die gewünschte zweite Oxo-Funktion enthält und so der sonst noch notwendige Oxidationsschritt entfällt (Schema 29).



Schema 29 Ethyl-2-methylacetoacetat als Synthesebaustein für den Aufbau der Tricarbonylstruktur.

Die Syntheseroute zu **107** (Schema 30) könnte wesentlich effizienter gestaltet werden, wenn man nach der Öffnung von **66** die entstehende Säure **7** nicht reduziert und mit einer Schutzgruppe versieht, sondern die Säure direkt in den Methylester überführt. Frühere Versuche hatten gezeigt, dass es problematisch ist, den Methylester zu isolieren, da stets das Lacton **66** zurückgebildet wurde. Daher wurde die Durchführung so modifiziert, dass nach der Öffnung des Lactons **66** die Säurefunktion *in situ* in den Methylester überführt und die Alkoholfunktion *in situ* oxidiert wurde. Damit war die Bildung von Lacton **66** nicht mehr möglich und man konnte den Aldehyd **113** isolieren, der in die vinylogene Still-Gennari Reaktion eingesetzt wurde. Die Addition des Dianions von (**109**) an den Methylester **114** konnte erfolgreich durchgeführt werden (Schema 30). Allerdings war eine Isolierung von **107** nicht möglich, da Ethyl-2-methylacetoacetat (**109**) in 10-20-fachem Überschuss eingesetzt wurde und (**109**) sowie das Reaktionsprodukt **107** einen

annähernd gleichen R_f -Wert aufweisen. Da die Mischung selbst per HPLC nicht getrennt werden konnte, wurde sie ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

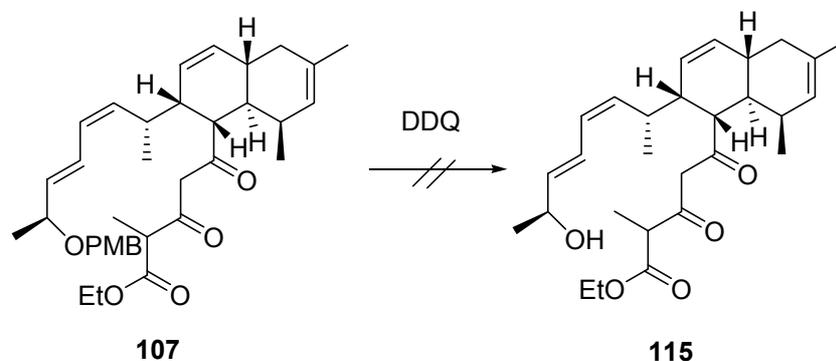


Schema 30 Stark verkürzte Route zur Synthese von **107**.

Reaktionsbedingungen: a) KOH, MeOH; dann Diazomethan; b) Dess-Martin-Periodinan, 77% über drei Stufen; c) KHMDS, **89**, 55%; d) NaH, *n*-BuLi, Ethyl-2-methylacetoacetat.

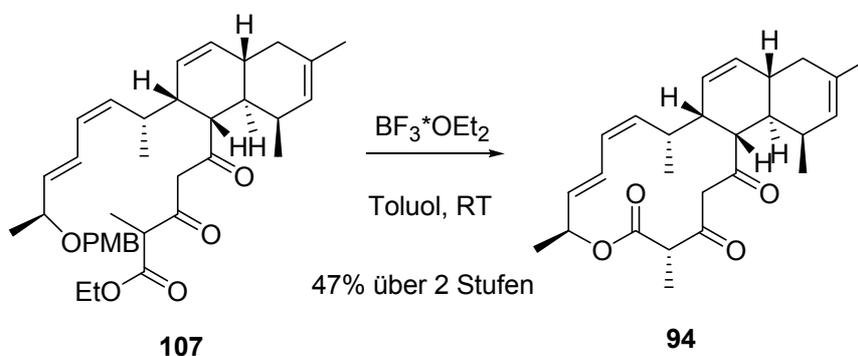
3.8 Macrolactonisierung und abschließende Halogenierung

Zur Bildung des Macrolactons **94** aus **107** musste zunächst die PMB-Schutzgruppe entfernt werden. Dieses ist prinzipiell mit Oxidationsmitteln oder mit Lewis-Säuren möglich. Zuerst wurde die Reaktion mit DDQ getestet, was zur Zersetzung von **107** führte (Schema 31).



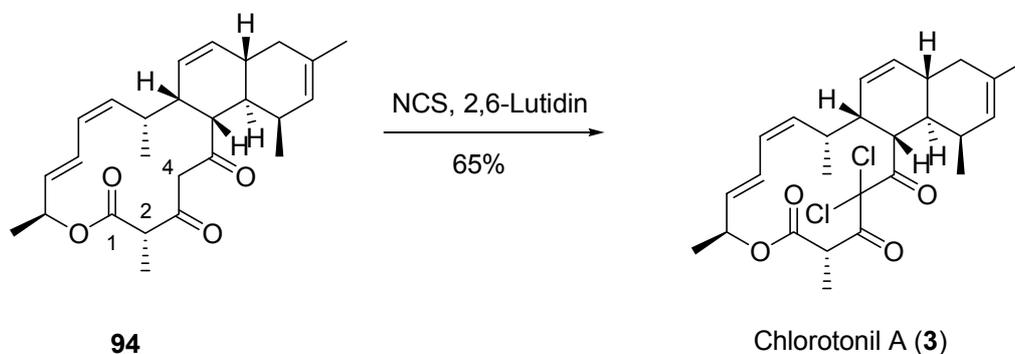
Schema 31 Entfernung der PMB-Schutzgruppe.

Das Gemisch aus PMB-Ether **107** und Ethyl-2-methylacetoacetat (**109**) wurde deshalb in Toluol gelöst und dann mit wenigen Tropfen $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ versetzt. Unter diesen Bedingungen war nach wenigen Minuten das gesamte Startmaterial verbraucht. Die Analyse des gereinigten Reaktionsprodukts zeigte, dass unter Einfluss der Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ nicht nur die Schutzgruppe abgespalten wurde, sondern auch die Macrolactonisierung von **107** erfolgt war. Es wurde nur das Produkt **94** isoliert. Die Epimerisierung von Epi-**94** zu **94** fand also ebenfalls unter den Lewis-sauren Bedingungen statt. Aus dem Diastereonengemisch hatte sich, vermutlich durch den Einfluss von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ über Keto-Enol-Tautomerie, das thermodynamisch stabilere Produkt **94** gebildet. (Schema 32).



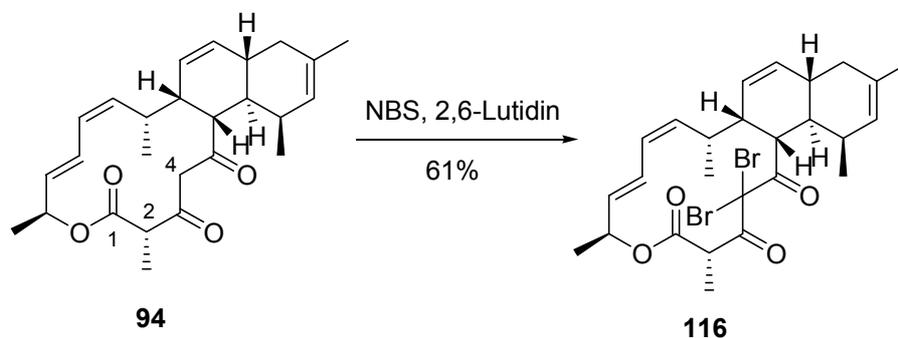
Schema 32 Reaktion von **107** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Der letzte Schritt, die Einführung der beiden geminalen Chlor-Substituenten im Macrolacton **94** wurde mit *N*-Chlorsuccinimid unter basischen Bedingungen erzielt.^[42] Damit konnte die Synthese von Chlorotonil A erfolgreich abgeschlossen werden (Schema 33).



Schema 33 Chlorierung des Macrolactons **94**.

Darüber hinaus konnte mit *N*-Bromsuccinimid die entsprechende bromierte Verbindung **116** hergestellt werden - Bromotonil (Schema 34).

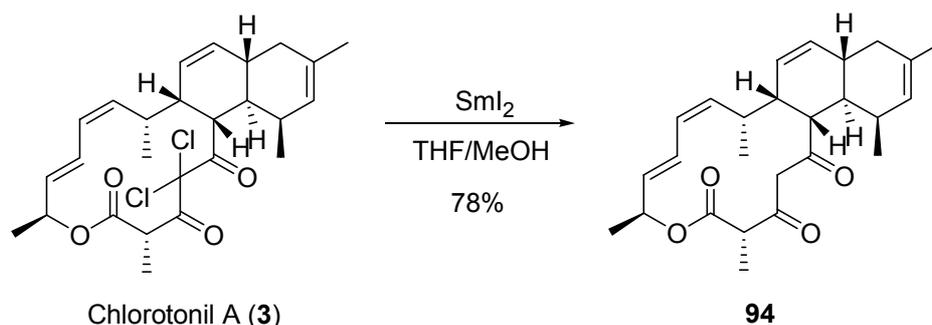


Schema 34 Darstellung von Bromotonil **116**.

In beiden Fällen konnte beobachtet werden, dass Nebenprodukte auftreten, bei denen es sich wahrscheinlich um dreifach halogenierte Verbindungen handelte, da das Proton an C(2) ebenfalls leicht durch ein Halogenatom ausgetauscht werden kann. Wahrscheinlich ist die Enolform die Spezies, die halogeniert wird. Im ¹HNMR Spektrum erkennt man deutlich, dass die Diketo-Einheit von **94** in Lösung vollständig enolisiert vorliegt während die Säure-Einheit nicht dazu neigt. Daher ist zu erwarten, dass zuerst die Positionen an C(4) halogeniert werden und bei einem Überschuss von NCS oder NBS die Position an C(2).

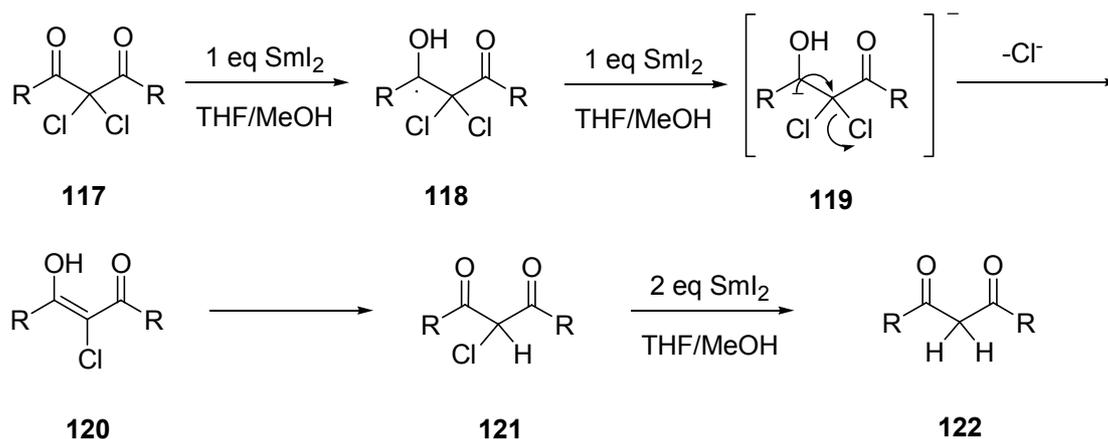
3.9 Dehalogenierung von Chlorotonil A

Vor dem eigentlichen Beginn der Synthese von Chlorotonil A wurde getestet, ob der geplante letzte Schritt der Synthese, die Chlorierung des Macrolactons **94**, möglich ist. Dazu wurde isoliertes Chlorotonil A (**3**) mit Samariumdiodid behandelt (Schema 35).^[41] Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten die Chlor-Substituenten aus dem Molekül entfernt werden.



Schema 35 Dehalogenierung von Chlorotonil A (**3**).

Die Reaktion verläuft über einen radikalischen Mechanismus (Schema 36), wobei pro Chlor-Substituent zwei Äquivalente Samariumdiodid notwendig sind. Bei einem Überschuss an Samariumdiodid werden die Carbonylgruppen reduziert. Die Esterfunktion ist unter den gegebenen Reaktionsbedingungen stabil und wird nur bei zusätzlicher Zugabe von HMPA reduziert.



R = Alkyl

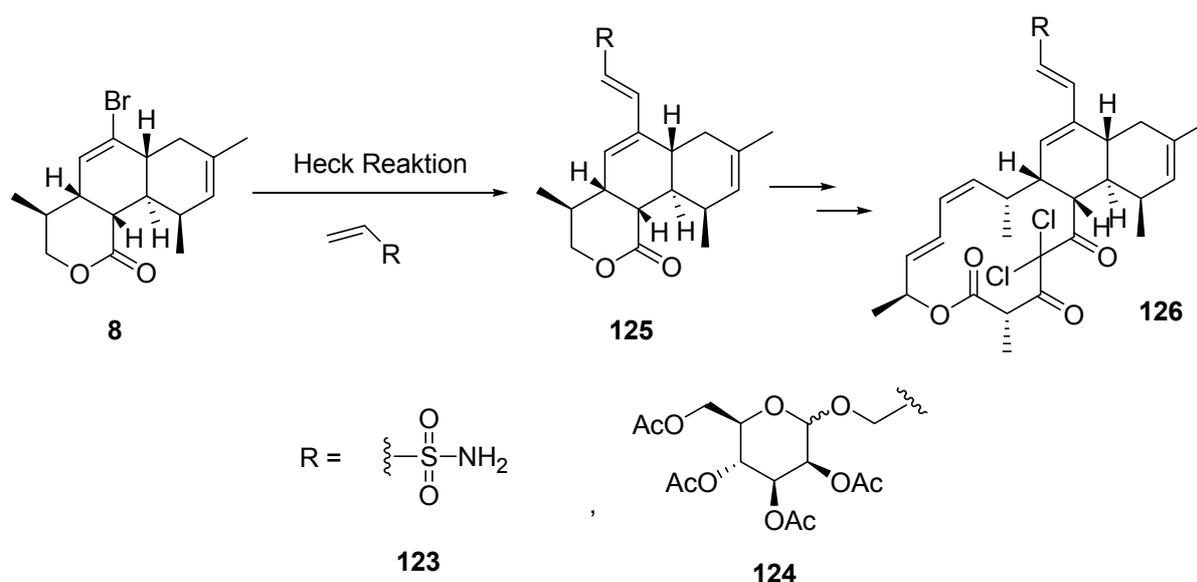
Schema 36 Mechanismus der Samariumdiodid vermittelten Abspaltung der Chlor-Substituenten.

Mit dem hergestellten Macrolacton **94** wurden dann verschiedene Methoden zur Chlorierung getestet, wobei sich NCS mit 2,6-Lutidin als die beste herausstellte (Kapitel 3.8). Damit war sichergestellt, dass die Synthese nicht am letzten Schritt scheitern würde. Außerdem konnte das nach der Macrolactonisierung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ entstandene Produkt durch den Vergleich der $^1\text{HNMR}$ als Lacton **94** und vor allem als das gewünschte Diastereomer identifiziert werden.

3.10 Zusammenfassung und Ausblick

Chlorotonil A (**3**) konnte erfolgreich durch eine stereoselektive Synthese mit 21 linearen Stufen und einer Gesamtausbeute von 1.5% dargestellt werden. Des Weiteren konnte die absolute Konfiguration, welche zuvor über Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde, bestätigt werden. Zugleich wurden einige interessante Reaktionen ausgearbeitet, die auch in andere Naturstoffsynthesen Anwendung finden können, wie z.B. die Kaskadenreaktion zur Bildung des Diels-Alder Produktes und die Überführung eines Diastereomerengemisches in die thermodynamisch günstigste diastereomerenreine Verbindung durch Keto-Enol-Tautomerie.

Da der Naturstoff Chlorotonil A (**3**) eine schlechte Wasserlöslichkeit aufweist, ist sein pharmakologisches Profil für einen Wirkstoffkandidaten wenig geeignet. Wichtig wäre es daher, von Chlorotonil A (**3**) Derivate zu erzeugen, die wasserlöslicher sind als der Naturstoff selber. Eine Möglichkeit ist die Einführung von Hydroxyfunktionen. Dabei bietet es sich an, die Doppelbindungen teilweise zu dihydroxylieren oder zu hydroborieren/oxidieren. Auch durch Epoxidierung und anschließende Epoxidöffnung oder durch Reduktion der Carbonylfunktionen könnte man ausgehend von Chlorotonil A (**3**) leicht an wasserlöslichere Derivate gelangen. Allerdings könnte die Selektivität dieser Reaktionen ein Problem darstellen. Da es sowohl mehrere Doppelbindungen als auch Carbonylgruppen im Molekül gibt, sind diese Methoden nur geeignet, wenn selektiv ein Produkt erzeugt werden kann oder zumindest die Produktgemische getrennt werden können.



Schema 37a Heck Reaktion zur Darstellung wasserlöslicherer Derivate.

4. Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Bemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP-200 SY und AM-400 der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders angegeben, Deuteriochloroform (CDCl₃) verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diente dabei das CHCl₃-Signal bei $\delta = 7.24$ ppm. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) aufgeführt. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, qui = Quintett, m = Multiplet, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, dq = Doppelquartett, br = breit.

¹³C-NMR-Spektren wurden bei 100 MHz mit dem AM-400 der Firma Bruker und dem CDCl₃-Signal bei $\delta = 77.0$ ppm als internem Standard gemessen. Als Lösungsmittel diente, sofern nicht anders angegeben, CDCl₃. Die Spektren sind nach dem APT - oder DEPT - Verfahren erstellt worden.

Massenspektren (MS, HRMS) wurden mit dem Gerät Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen.

Drehwerte [α] wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 gemessen. Die verwendete Wellenlänge, die Temperatur, das Lösungsmittel und die Konzentration (in 10 mg/ml) der Meßsubstanz sind angegeben.

Gaschromatogramme sind mit einem HP 6890-II der Fa. Hewlett-Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Fa. Macherey-Nagel) und Flammenionisator gemessen worden, wobei Stickstoff als Trägergas diente. Chirale Gaschromatogramme wurden mit einem HP 5890-II der Fa. Hewlett-Packard und einer chiralen Säule (Lipodex E Nr. 723368, Oktakis-(2,6-di-O-pentyl-O-butyryl)- γ -cyclodextrin als stationäre Phase) der Fa. Macherey-Nagel aufgenommen.

Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 40-60 µm, Porendurchmesser 60Å) der Firma J.T. Baker bei leichtem Überdruck durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck. Als Färbereagentien wurden Vanillin-, Kaliumpermanganat- oder Cer-Lösungen verwendet.

Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Die absoluten Lösungsmittel Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether, *N,N*-Dimethylformamid und Toluol wurden einem Solvent Purification System (MB SPS) der Firma Braun entnommen.

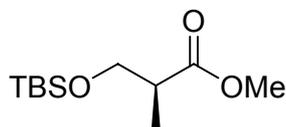
Triethylamin und Diisopropylethylamin wurden über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert.

Acetonitril, Methanol, Ethanol und Pyridin wurden von Acros oder Aldrich kommerziell erworben und wie erhalten eingesetzt.

Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Bei allen Experimenten wurde, sofern nicht anders angegeben, ein Magnetrührer verwendet.

4.2 Beschreibung der Versuche

Darstellung von Methyl ester **31**^[18]



$C_{11}H_{24}O_3Si$
Mol. Wt.: 232,3920

31

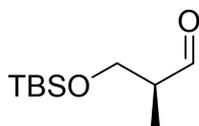
Bei Raumtemperatur wird zu (+)-Methyl-L- β -hydroxyisobutyrate (**30**) (100 mg, 0.84 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) nacheinander DIPEA (164 mg, 1.27 mmol), DMAP (80 mg, 0.66 mmol) und TBSCl (166 mg, 1.10 mmol) hinzugefügt. Nach eineinhalb Stunden wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von Hexan (10 mL) gequenchet. Dann wird mit Phosphatpuffer pH 7 (2 x 5 mL) gewaschen und mit Hexan (2 x 5 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wäscht man erneut mit Phosphatpuffer pH 7 (2 x 5 mL) und anschließend mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (1 x 5 mL). Dann werden sie mit $MgSO_4$ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **31** (188 mg, 0.81 mmol, 96%) als farbloses Öl: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.77 (dd, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.027 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.46, 65.23, 51.48, 42.52, 25.76, 18.19, 13.44, -5.52; HRMS berechnet für $C_7H_{15}O_3Si_1$ ($C_{11}H_{24}O_3Si_1$ minus *t*-Butyl): 175.1495, gefunden 175.1495.

Darstellung von Alkohol 32^[18]

$C_{10}H_{24}O_2Si$
Mol. Wt.: 204,3819

32

Zu einer Lösung (-78 °C) des Methylesters **31** (200 mg, 0.86 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) wird DiBAI-H (1.2 M in Toluol, 2.2 mL, 2.67 mmol) gegeben. Die Lösung wird für eineinhalb Stunden bei dieser Temperatur gerührt, mit MTBE (6.6 mL) verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von Wasser (0.22 mL) wird die Mischung stark gerührt, bis ein weißes Gel entstanden ist. Zu diesem Gel wird 4 M NaOH (0.22 mL) und Wasser (0.44 mL) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung so lange rühren, bis ein weißer Feststoff entstanden ist und trocknet das Reaktionsgemisch dann mit $MgSO_4$. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:2) erhält man das gewünschte Produkt **32** (160 mg, 0.78 mmol, 91%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +10.4$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1H), m (3.68-3.57, 2H), 3.54 (dd, $J = 9.9, 7.9$ Hz, 1H), 2.83 (br s, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.07 (s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 68.75, 68.29, 37.07, 25.86, 18.19, 13.10, -5.55, -5.60; HRMS berechnet für $C_6H_{15}O_2Si_1$ ($C_{10}H_{24}O_2Si_1$ minus *t*-Butyl): 147.0841, gefunden 147.0842.

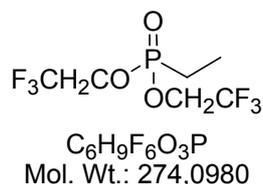
Darstellung von Aldehyd 33^[18]

C₁₀H₂₂O₂Si
Mol. Wt.: 202,3660

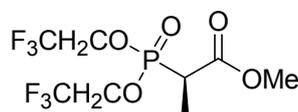
33

Zu einer Lösung des Alkohols **32** (77 mg, 0.38 mmol) in CH₂Cl₂ (2.4 mL) wird bei 0 °C Dess-Martin Periodinan (191 mg, 0.45 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe einer Lösung von Na₂S₂O₃·5 H₂O (0.12 g) in gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (1.2 mL) gequenchet und stark gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 1.2 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **33** (71 mg, 0.35 mmol, 94%) als farbloses Öl: HRMS berechnet für C₆H₁₃O₂Si₁ (C₁₀H₂₂O₂Si₁-*t*-Butyl): 145.1389, gefunden 145.1388.

Der Aldehyd **33** wird sofort in die nächste Stufe eingebracht.

Darstellung von Ethylphosphonsäurebis-(2,2,2-trifluorethyl)ester

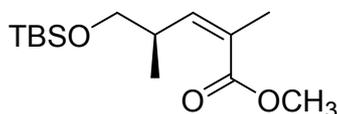
Zu einer Lösung von Trifluorethanol (7.9 mL, 0.11 mol) und Triethylamin (16.7 mL, 0.12 mol) in THF (81 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von Ethylphosphonodichlorid (5.8 mL, 0.055 mol) in THF (11 mL) tropfenweise zugegeben. Danach wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere zwei Stunden gerührt. Anschließend wird das $\text{Et}_3\text{N}^+\text{HCl}$ -Salz abfiltriert und mit THF gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird destilliert. Nach destillativer Reinigung (20 mbar, Siedetemperatur: 79 °C) erhält man das gewünschte Produkt Ethylphosphonsäurebis-(2,2,2-trifluorethyl)ester (13.13 g, 0.048 mol, 88%) als farbloses Öl: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.50 – 4.30 (m, 4H), 1.95 (dq, $J = 18.8, 7.7$ Hz, 2H), 1.24 (dt, $J = 21.6, 7.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 122.62 (qd, $J = 277.5, 6.3$ Hz), 61.90 (qd, $J = 37.6, 6.1$ Hz), 19.00 (d, $J = 143.6$ Hz), 5.93 (d, $J = 7.1$ Hz); HRMS berechnet für $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3\text{P}_1\text{F}_6$: 274.0194, gefunden 274.0193.

Darstellung von Phosphonoester 35

$C_8H_{11}F_6O_5P$
Mol. Wt.: 332,1341

35

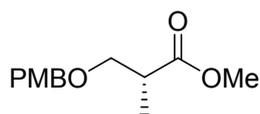
Zu einer Lösung von *n*-BuLi (33.5 mL, 2.5 M Lösung in Hexan, 83.69 mmol) wird bei -20 °C eine Lösung von HMDS (19.3 mL, 91.66 mol) in THF (67 mL) gegeben. Nach 20 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf -78 °C abgekühlt. Dann wird eine Mischung aus Ethylphosphonsäurebis-(2,2,2-trifluorethyl)ester (10.92 g, 39.85 mmol), Chlorameisensäuremethylester (3.24 mL, 41.85 mmol) und THF (133 mL) hinzugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt und durch Zugabe von 1 M wässriger HCl (108 mL) gequencht (tropfenweise Zugabe und pH-Wert Kontrolle, sobald der pH-Wert < 7 ist, wird die Zugabe beendet). Dann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird destilliert. (20 mbar, Siedetemperatur: 79 °C). Man erhält das gewünschte Produkt **35** (13.13 g, 28.30 mmol, 71%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +47.8$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.55-4.35 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.22 (dq, *J* = 22.7, 7.4 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 19.3, 7.4 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.92 (d, *J* = 3.1 Hz), 122.46 (qd, *J* = 276.7, 7.8 Hz), 122.44 (qd, *J* = 276.7, 7.8 Hz), 62.60 (qd, *J* = 37.7, 6.0 Hz), 62.58 (qd, *J* = 37.7, 6.0 Hz), 52.98, 39.33 (d, *J* = 39.3 Hz), 11.57 (d, *J* = 6.3 Hz); HRMS berechnet für C₈H₁₁O₅P₁F₆: 332.0248, gefunden 332.0246.

Darstellung von Methylester 34

C₁₄H₂₈O₃Si
Mol. Wt.: 272,4558

34

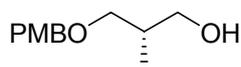
Zu einer Lösung von 18-Krone-6 (136 mg, 0.51 mmol) in THF (1 mL) wird bei -40 °C tropfenweise der Phosphonoester **35** (111 mg, 0.33 mmol) in THF (0.3 mL) gegeben. Dann wird die Reaktionsmischung auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 0.62 mL, 0.31 mmol) versetzt. Nach 15 Minuten wird der Aldehyd **33** (52 mg, 0.2576 mmol) gelöst in THF (1 mL) zugegeben. Nach eineinhalb Stunden ist die Reaktion beendet und wird durch Zugabe von gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (1.2 mL) gequenchet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit MTBE extrahiert (5 x 20 mL). Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **34** (69.5 mg, 0.22 mmol, 85%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ -29.8 (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (dd, *J* = 9.7, 1.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 1.37 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.49 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.026 (s, 3H), 0.021 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.46, 145.53, 126.88, 67.57, 51.24, 36.29, 25.88, 20.84, 18.30, 16.82, -5.37, -5.41; HRMS berechnet für C₁₀H₁₉O₃Si₁ (C₁₄H₂₈O₃Si₁ minus *t*-Butyl): 215.1103, gefunden 215.1103.

Darstellung von Methylester 22^[15]

C₁₃H₁₈O₄
Mol. Wt.: 238,2796

22

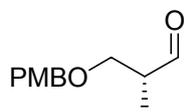
Zu einer Mischung von D-(-)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylester (**21**) (7 g, 59.32 mmol) und (4-Methoxybenzyl)-trichloracetimidat (25,13 g, 88.90 mmol) in CH₂Cl₂ (170 mL) wird Camphersulfonsäure (1.38 g, 5.90 mmol) gegeben und 16 Stunden lang gerührt. Danach saugt man den entstandenen Niederschlag ab, wäscht mit NaHCO₃-Lösung und extrahiert mit MTBE. Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Danach wird etwas Hexan zugegeben, sodass sich erneut ein Niederschlag bildet. Dieser wird abermals abgesaugt, das Lösungsmittel wird wieder am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 8:1) erhält man das gewünschte Produkt **22** (13.7 g, 35.43 mmol, 97%) als farbloses Öl: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.42, 161.23, 132.29, 131.26, 115.81, 74.81, 73.71, 57.51, 53.83, 42.36, 16.18; HRMS berechnet für C₁₃H₁₈O₄: 238.1205, gefunden 238.1204.

Darstellung von Alkohol 23^[15]

$C_{12}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 210,2695

23

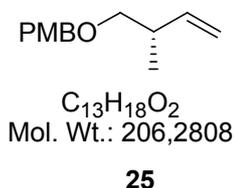
Zum Ester **22** (9 g, 35.43 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (100 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ C$ tropfenweise DiBAL-H (100 mL, 1M Lösung in Hexan, 100 mmol) gegeben. Anschließend wird für eineinhalb Stunden bei $-78\text{ }^\circ C$ gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit MTBE (100 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach einer Stunde Rühren wird langsam Wasser (10 mL) zugetropft. Dabei entsteht nach ca. fünf Minuten ein weißes Gel, welches durch Auflockern mit einem Spatel wieder zum Rühren gebracht werden kann. Man addiert eine Mischung von 2 N Natronlauge (6,7 mL) und Wasser (3,3 mL) und lässt das Reaktionsgemisch rühren, bis ein weißer Feststoff entsteht. Nach Zugabe von $MgSO_4$ wird der gesamte Feststoff abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 8:1) erhält man das gewünschte Produkt **23** (13.7 g, 35.43 mmol, 97%) als farbloses Öl: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.54 (dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.4 (dd, $J = 9.0, 8.2$ Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5, 130.3, 129.4, 114.1, 75.5, 73.4, 68.2, 55.6, 35.7, 13.7; HRMS berechnet für $C_{12}H_{18}O_3$: 210.1256, gefunden 210.1257.

Darstellung von Aldehyd 24^[15]

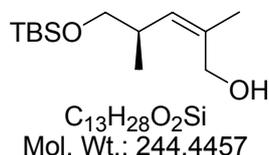
C₁₂H₁₆O₃
Mol. Wt.: 208,2536

24

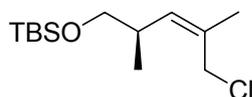
Zu einer Lösung des Alkohols **23** (7.8 g, 37.11 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) wird bei Raumtemperatur Dess-Martin-Periodinan (18.06 g, 42.70 mmol) gegeben und das Gemisch für eine Stunde gerührt. Dann gibt man Na₂S₂O₃·5H₂O (58.9 g) gelöst in gesättigter NaHCO₃-Lösung (117.8 mL) hinzu. Man beobachtet eine leichte Gasentwicklung und lässt ca. 20-30 Minuten rühren, bis die Lösung wieder klar ist. Danach werden die zwei Phasen getrennt, wobei man die wässrige mit CH₂Cl₂ (2 x) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das Produkt **24** (6.6 g, 31.91 mmol, 86%) als farbloses Öl: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (d, *J* = 1.70 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.02, 159.24, 129.93, 129.20, 113.74, 72.92, 69.68, 55.12, 46.66, 10.52; HRMS berechnet für C₁₂H₁₆O₃: 208.1099, gefunden 208.1099. Der Aldehyd **24** wird sofort in die nächste Stufe eingebracht.

Darstellung von Alken 25

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (8.6 g, 24.02 mmol) in THF (206 mL) wird *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 6.2 mL, 15.37 mmol) bei -78 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei -78 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird sie erneut auf -78 °C abgekühlt und der Aldehyd **24** (2 g, 9.61 mmol) in THF (27 mL) zugegeben. Es wird fünf Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur. Dann wird gesättigte, wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben (200 mL). Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 20:1) erhält man das Produkt **25** (1.72 g, 8.36 mmol, 87%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +95.5$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.80 (ddd, *J* = 17.3, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.10-4.99 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.36 (dd, *J* = 9.05, 6.66 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 9.05, 6.83 Hz, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.08, 141.36, 130.67, 129.15, 113.99, 113.71, 74.74, 72.60, 55.25, 37.79, 16.61; HRMS berechnet für C₁₃H₁₈O₂: 206.1307, gefunden 206.1306.

Darstellung von Allylalkohol 36**36**

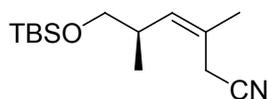
Zu einer Lösung des Esters **34** (253 mg, 0.93 mmol) in CH_2Cl_2 wird bei $-78\text{ }^\circ C$ DiBAI-H (1.2 M in Toluol, 2.4 mL, 2.88 mmol) gegeben. Die Lösung wird für eineinhalb Stunden bei dieser Temperatur gerührt, mit MTBE (7 mL) verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von Wasser (0.24 mL) wird die Reaktionsmischung stark gerührt, bis ein weißes Gel entsteht. Zu diesem Gel wird 4 M NaOH (0.24 mL) und Wasser (0.4 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird solange gerührt, bis ein weißer Feststoff entsteht. Dann trocknet man es über $MgSO_4$, filtriert die Feststoffe ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:2) erhält man das gewünschte Produkt **36** (197.6 mg, 0.81 mmol, 87%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +26.4$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.99 (d, $J = 9.91$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 11.80, 1.00$ Hz, 1H), 3.81 (d $J = 11.80$ Hz, 1H), 3.53 (dd $J = 9.35, 4.89$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 9.35$ Hz, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.64-2.38 (br s, 1H), 1.80 (d, $J = 1.38$ Hz, 3H), 0.91(s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.64, 131.72, 68.09, 62.03, 35.04, 25.97, 22.46, 18.53, 17.20, -5.45, -5.47; HRMS berechnet für $C_9H_{19}O_2Si_1$ ($C_{13}H_{28}O_2Si_1$ minus *t*-Butyl): 187.1154, gefunden 187.1153.

Darstellung von Allylchlorid 37

C₁₃H₂₇ClOSi
Mol. Wt.: 262,8914

37

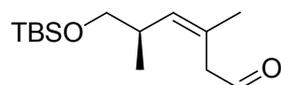
Zu einer Lösung des Allylalkohols **36** (400 mg, 1.64 mmol) in 2,6-Lutidin (0.23 mL, 1.96 mmol) wird bei Raumtemperatur eine Lösung von LiCl (77.2 mg, 1.80 mmol) in DMF (1 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C abgekühlt und dann tropfenweise mit Trifluormethansulfonylchlorid (0.28 mL, 2.68 mmol) versetzt. Nach jeweils einer Stunde Rühren bei 0 °C werden erneut 2,6-Lutidin, LiCl und Trifluormethansulfonylchlorid zugegeben. Wenn der Allylalkohol **36** vollständig abreagiert ist, wird die Zugabe gestoppt und noch eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser (8.3 mL) gegeben. Man schüttelt mit MTBE aus, wäscht mit gesättigter, wässriger CuSO₄-, NaHCO₃- und NaCl-Lösung und trocknet die organische Phase über MgSO₄. Dann filtriert man den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **37** (339.8 mg, 1.29 mmol, 79%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ -36.6 (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.15 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.4 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.67-2.54 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 134.11, 131.71, 67.70, 44.13, 35.55, 25.90, 21.61, 18.32, 17.24, -5.33, -5.41; HRMS berechnet für C₉H₁₈O₁Si₁Cl₁ (C₁₃H₂₇O₁Si₁Cl₁ minus *t*-Butyl): 205.0815, gefunden 205.0815.

Darstellung von Nitril 38

C₁₄H₂₇NOSi
Mol. Wt.: 253,4558

38

NaCN (76.7 mg, 1.57 mmol) wird bei 0 °C zu einer Lösung des Allylchlorids **37** (343 mg, 1.30 mmol) in DMF (10.9 mL) gegeben. Nach einer Stunde und 40 Minuten (Zeit muss exakt eingehalten werden, da sich sonst Nebenprodukte bilden!) wird die Reaktionsmischung mit Wasser (44 mL) gequenchet. Man extrahiert die wässrige Phase mit MTBE und wäscht die gesammelten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung. Man trocknet über MgSO₄, filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **38** (198.4 mg, 0.78 mmol, 96% borsm) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ -22.9 (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 17.4, 1.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 17.4, 0.9 Hz, 1H), 2.53-2.39 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.024 (s, 3H), 0.018 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 133.49, 124.41, 117.86, 67.66, 35.86, 25.87, 23.02, 20.46, 18.29, 16.87, -5.38, -5.46; HRMS berechnet für C₁₀H₁₈O₁Si₁N₁ (C₁₄H₂₇O₁Si₁N₁ minus *t*-Butyl): 196.1158, gefunden 196.1157.

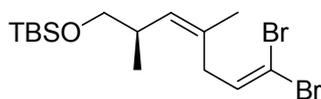
Darstellung von Aldehyd 39

C₁₄H₂₈O₂Si
Mol. Wt.: 256,4564

39

DiBAI-H (1.5 M Lösung in Toluol, 0.79 mL, 1.18 mmol) wird bei -78 °C tropfenweise zu einer Lösung des Nitrils **38** (261 mg, 1.03 mmol) in CH₂Cl₂ (13.2 mL) gegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung sofort mit absolutem Ethanol (0.18 mL) gequencht. Anschließend wird sie auf eine Mischung aus gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung und EtOAc (je 40 mL) gegeben und für eine halbe Stunde gerührt. Dann wird gesättigte, wässrige Na₂SO₄-Lösung (40 mL) hinzugegeben und weitere drei Stunden gerührt. Im Anschluss daran werden die Phasen getrennt und die wässrige wird mit EtOAc extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Dann filtriert man den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält das gewünschte Produkt **39** (214.0 mg, 834.3 μmol, 81%) als farbloses Öl, das ohne Reinigung sofort in die nächste Stufe eingesetzt wird: $[\alpha]_D^{20}$ -21.8 (c 1.00, CHCl₃); HRMS berechnet für C₁₀H₁₉O₂Si₁ (C₁₄H₂₈O₂Si₁ minus *t*-Butyl): 199.1859, gefunden 199.1855.

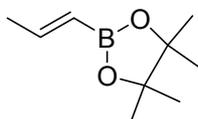
Darstellung von Dibromolefin 11



C₁₅H₂₈Br₂OSi
Mol. Wt.: 412,2757

11

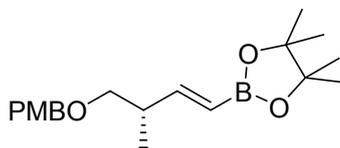
Der Aldehyd **39** (2 g, 7.8057 mmol) wird zu einer Mischung aus Zinkstaub (1 g, 15.61 mmol), Triphenylphosphin (4.1 g, 15.61 mmol) und Tetrabromkohlenstoff (5.2 g, 15.5133 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) gegeben, die bei Raumtemperatur für 24-30 Stunden gerührt hat. Anschließend wird für eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Pentan (227 mL) zu der Reaktionsmischung gegeben und das unlösliche Material wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 20:1) erhält man das gewünschte Produkt **11** (2.9 g, 7.10 mmol, 91%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ -24.7 (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.7, 6.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, 9.7, 6.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 15.6, 7.5 Hz, 1H), 2.8 (dd, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 1.38 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.77, 131.20, 130.72, 89.14, 68.07, 36.13, 35.63, 25.95, 23.51, 18.40, 17.50, -5.30, -5.32; HRMS berechnet für C₁₁H₁₉O₁Si₁Br₂ (C₁₅H₂₈O₁Si₁Br₂ minus *t*-Butyl): 353.0276, gefunden 353.0276.

Darstellung von Vinylboronsäureester 29

$C_9H_{17}BO_2$
Mol. Wt.: 168,0411

29

Zu einer Lösung von Trimethylborat (1 g, 9.62 mmol) in Diethylether (2.4 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 1-Propenylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 24 mL) tropfenweise über eine halbe Stunde hinzugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ rühren und erwärmt dann auf $0\text{ }^\circ\text{C}$. Daraufhin wird 30%ige HCl (16.8 mL) hinzugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eine halbe Stunden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird von der wässrigen getrennt. Letztere wird mehrmals mit MTBE extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird erneut in Diethylether (12 mL) gelöst und mit Molsieb 4 \AA (1.2 g) und Pinacol (1.7 g, 14.44 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden lang gerührt. Dann filtriert man den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 100:1) erhält man das gewünschte Produkt **29** (1.4 g, 8.18 mmol, 85%) als farbloses Öl: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.59-6.46 (m, 1H), 5.35 (dq, $J = 13.3, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 1.96 (dd, $J = 6.8, 1.7\text{ Hz}$, 3H), 1.27 (s, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.65, 82.78, 24.85, 18.53; HRMS berechnet für $C_9H_{17}O_2B_1$: 168.0545, gefunden 168.0545.

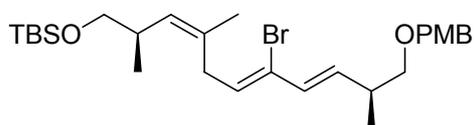
Darstellung von Vinylboronsäureester 10

C₁₉H₂₉BO₄
Mol. Wt.: 332,2422

10

Zu einer Lösung von Vinylboronsäureester **29** (1.63 g, 9.70 mmol) und Alken **25** (1 g, 4.85 mmol) in CH₂Cl₂ (24 mL) wird Grubbs Katalysator zweiter Generation (0.2 g, 0.24 mmol) gegeben und 16 Stunden lang refluxiert. Dann wird das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **10** (1.3 g, 3.93 mmol, 81%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +78.3$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (dd, *J* = 18.3, 6.49 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 18.3, 1.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 1.28 (s, 12H), 1.07 (dd, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.13, 156.18, 130.64, 129.23, 113.73, 83.10, 74.15, 72.62, 55.27, 39.45, 24.82, 24.79, 16.29; HRMS berechnet für C₁₉H₂₉O₄B₁: 332.2159, gefunden 332.2158.

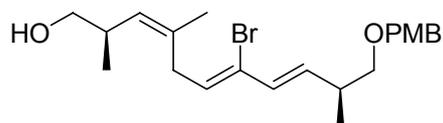
Bei dem isolierten Produkt handelt es sich um ein *E/Z*-Gemisch von 50:1.

Darstellung von Trien 40

C₂₈H₄₅BrO₃Si
Mol. Wt.: 537,6446

40

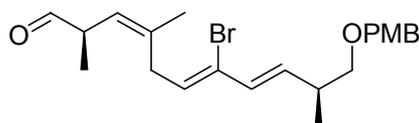
Dibromolefin **11** (0.61 g, 1.49 mmol) und Vinylboronsäureester **10** (0.99 g, 2.98 mmol) werden in einem THF/H₂O - Gemisch (20 mL/4.8 mL) gelöst. Dann entgast man das Reaktionsgemisch, indem man 30 Minuten lang Argon durchströmen lässt. Anschließend gibt man Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (89.3 mg, 0.077 mmol) hinzu und fünf Minuten später Thalliumethoxid (179 µL, 2.53 mmol). Nach einer Stunde ist die Reaktion beendet und wird durch die Zugabe von 50 mL MTBE und 15 mL 1M NaHSO₄ gequencht. Das Reaktionsgemisch wird über Celite abfiltriert, dann werden die Phasen getrennt und die wässrige wird mit MTBE extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 20:1) erhält man das gewünschte Produkt **40** (0.61 g, 1.13 mmol, 76%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ -8.6 (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.09 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 14.9, 6.9 Hz, 1H), 5.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49-3.29 (m, 4H), 3.12 (dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.95 (s, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.42, 138.44, 134.12, 132.16, 131.88, 131.08, 130.49, 130.16, 127.05, 115.05, 75.87, 73.94, 69.44, 56.56, 38.02, 36.85, 36.04, 27.31, 25.01, 19.71, 18.89, 18.44, -3.92, -3.96; HRMS berechnet für C₂₄H₃₆O₃Si₁Br₁ (C₂₈H₄₅O₃Si₁Br₁ minus *t*-Butyl): 479.1617, gefunden 479.1610.

Darstellung von Alkohol 41

$C_{22}H_{31}BrO_3$
Mol. Wt.: 423,3837

41

Zu einer Lösung des Triens **40** (370 mg, 0.69 mmol) in Pyridin (11.4 mL) und THF (11.4 mL) wird bei Raumtemperatur HF*Pyridin (70%ig, 7.8 mL) zugegeben. Nach fünf Minuten ist die Reaktion beendet und wird durch die Zugabe von gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (7.8 mL), EtOAc (15 mL) und pH 7 Phosphatpuffer (7.8 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen trocknet man über $MgSO_4$, filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 2:1) erhält man das gewünschte Produkt **41** (280.4 mg, 0.66 mmol, 96%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +6.4$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.09 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 1H), 5.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 9.56$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.50 (dd, $J = 10.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.42-3.29 (m, 3H), 3.14 (dd, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 15.02, 7.3$ Hz, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.55-1.4 (br s, 1H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.14, 137.50, 135.05, 130.59, 130.24, 129.22, 129.19, 128.76, 126.04, 113.77, 74.54, 72.63, 67.88, 55.28, 36.71, 35.66, 34.76, 23.85, 17.27, 17.12; HRMS berechnet für $C_{22}H_{31}O_3Br_1$: 422.1457, gefunden 422.1456.

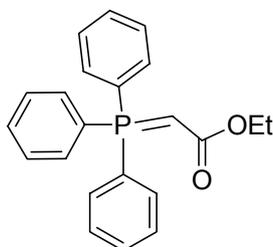
Darstellung von Aldehyd 42

C₂₂H₂₉BrO₃
Mol. Wt.: 421,3679

42

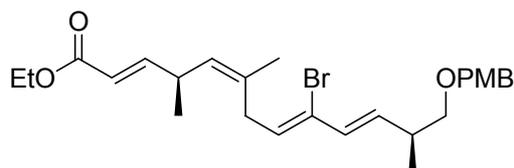
Zu einer Lösung des Alkohols **41** (86 mg, 203.1 μmol) in CH₂Cl₂ (2.7 mL) wird bei Raumtemperatur Dess-Martin Periodinan (103.2 mg, 243.8 μmol) gegeben und das Gemisch für eine Stunde gerührt. Dann gibt man Na₂S₂O₃·5H₂O (143 mg) gelöst in gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (1.3 mL) hinzu und rührt, bis die Lösung klar ist. Danach werden die Phasen getrennt, wobei man die wässrige mit CH₂Cl₂ (3 x) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **42** (74.47 mg, 176.7 μmol , 87%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +10.9$ (c 1.00, CHCl₃); HRMS berechnet für C₂₂H₂₉O₃Br₁: 420.1300, gefunden 420.1305.

Der Aldehyd **42** wird sofort in die nächste Stufe eingesetzt.

Darstellung von (Triphenylphosphoranyliden)essigsäureethylester

$C_{22}H_{21}O_2P$
Mol. Wt.: 348,3747

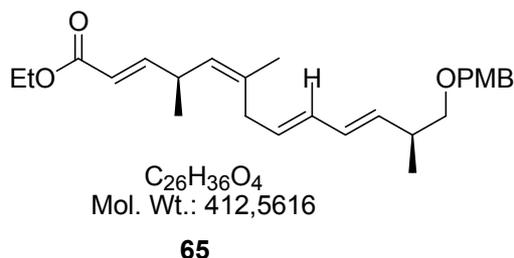
Eine Lösung von Triphenylphosphin (28.8 g, 108 mmol) in EtOAc (200 mL) wird tropfenweise mit einer Lösung von Bromessigsäureethylester (10.7 mL, 17.9 g, 108 mmol) in EtOAc (40 mL) versetzt und bei Raumtemperatur für 19 Stunden gerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt. Der Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wird er in CH_2Cl_2 gelöst (200 mL) und mit 1M Natronlauge (160 mL) in einem Scheidetrichter gemischt. Nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit CH_2Cl_2 (je 80 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende weiße Feststoff im Hochvakuum getrocknet: 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 – 7.42 (m, 15H), 4.02 (br s, 2H), 2.92 (br s, 1H), 1.15 (br s, 3H); HRMS berechnet für $C_{22}H_{21}O_2P$: 348.1279, gefunden 348.1278.

Darstellung von Ethylester 9

$C_{26}H_{35}BrO_4$
Mol. Wt.: 491,4577

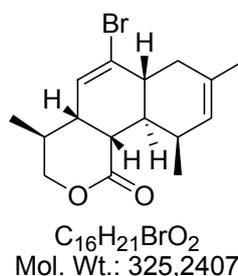
9

Zu einer Lösung des Aldehyds **42** (68 mg, 161.4 μ mol) in CH_2Cl_2 (3 mL) wird (Triphenylphosphoranyliden)essigsäureethylester (112.36 mg, 322.8 μ mol) gegeben und zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **9** (70.59 mg, 143.6 μ mol, 89%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ -45.0 (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.15-5.97 (m, 2H), 5.84 – 5.73 (m, 2H), 5.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.42 – 3.26 (m, 3H), 3.09 (dd, J = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 15.4, 7.2 Hz, 1H), 2.62 (qui, J = 6.7 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.96, 159.14, 152.62, 137.59, 133.83, 130.57, 129.72, 129.19, 128.70, 128.19, 126.16, 119.26, 113.76, 74.54, 72.64, 60.22, 55.26, 36.69, 35.31, 34.63, 23.70, 20.25, 17.10, 14.30; HRMS berechnet für $C_{26}H_{35}O_4Br_1$:490.1719, gefunden 490.1719.

Darstellung von Ethylester 65

Zum Ester **9** (50 mg, 101.7 μmol) gelöst in MeOH (9 mL) wird bei Raumtemperatur portionsweise Na/Hg (5 %) (1.5 g) gegeben. Nach zwei Stunden wird die Reaktion beendet, indem man MTBE (150 mL) zum Reaktionsgemisch gibt. Dann wäscht man die Reaktionslösung mit 1 M HCl, gesättigter, wässriger Na_2SO_4 -Lösung und Wasser. Anschließend trocknet man die organische Phase mit MgSO_4 , filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **65** (25.60 mg, 62.1 μmol , 61%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ -26.7 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.23 - 5.91 (m, 3H), 5.81 - 5.71 (m, 2H), 5.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 - 3.25 (m, 3H), 3.10 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.96, 159.11, 152.52, 137.64, 131.81, 130.80, 129.34, 129.03, 128.73, 128.22, 126.05, 119.34, 113.73, 74.57, 72.34, 60.11, 55.23, 36.62, 35.14, 34.67, 23.71, 20.33, 17.17, 14.31; HRMS berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4$: 412.2614, gefunden 412.2614.

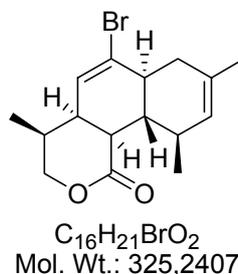
Darstellung von Lacton **8**



8

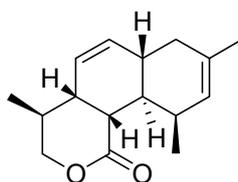
Zu dem Ester **9** (100 mg, 203.48 μ mol) und Toluol (50 mL) in einem geschlossenen Gefäß ohne Druckausgleich wird bei Raumtemperatur $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.05 mL) gegeben. Nach fünf Minuten ist die PMB-Entschützung komplett und man erhitzt für drei Stunden auf 85 °C. Nachdem das Reaktionsgemisch wieder auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wäscht man es mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung und extrahiert die wässrige Phase mit MTBE. Die gesammelten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **8** (38.38 mg, 118.02 μ mol, 58%) als farblosen Feststoff: $[\alpha]_D^{20} +235.9$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.21 (dd, $J = 5.3, 2.2$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.42 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.3, 9.2$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 10.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.81 (t, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.66 (q, $J = 10.01$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.63, 131.17, 130.21, 129.31, 127.81, 73.60, 45.26, 44.71, 44.38, 42.71, 36.41, 34.37, 31.73, 23.37, 21.65, 15.57; HRMS berechnet für $C_{16}H_{21}O_2Br$: 324.0725, gefunden 324.0722.

Als Nebenprodukt entsteht bei der Reaktion das Lacton **46** (2.95 mg, 9.08 μ mol, 4 %). Das Diastereomerenverhältnis bei dieser Reaktion beträgt **8:46** = 13:1.

Darstellung von Lacton 46**46**

Zu einer Lösung des Esters **9** (100 mg, 203.48 μ mol) in Toluol (50 mL) wird bei Raumtemperatur BF₃·OEt₂ (0.05 mL) gegeben. Nach fünf Minuten ist die PMB-Entschützung komplett und man rührt für 24 Stunden bei -40 °C. Nachdem das Reaktionsgemisch wieder auf Raumtemperatur erwärmt ist, wäscht man es mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung und extrahiert die wässrige Phase mit MTBE. Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **46** (8.60 mg, 26.45 μ mol, 13%) als farblosen Feststoff: $[\alpha]_D^{20}$ -263.3 (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.17 (dd, *J* = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 11.3, 5.1 Hz, 1H), 3.8 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 2.61-2.43 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.77 (dd, *J* = 16.4, 11.9 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.47, 131.45, 130.21, 128.36, 128.32, 74.43, 42.11, 40.80, 40.77, 38.62, 38.26, 32.79, 31.81, 23.04, 15.31, 14.34; HRMS berechnet für C₁₆H₂₁O₂Br: 324.0725, gefunden 324.0723.

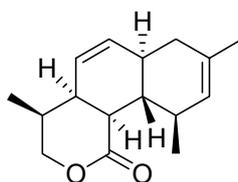
Als Nebenprodukt entsteht bei der Reaktion das Lacton **8**. Das Diastereomerenverhältnis bei dieser Reaktion beträgt **46:8** = 4:1.

Darstellung von Lacton 66

$C_{16}H_{22}O_2$
Mol. Wt.: 246,3447

66

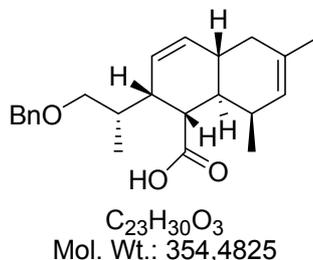
Zum Lacton **8** (100 mg, 0.31 mmol) gelöst in MeOH (18 mL) wird bei Raumtemperatur portionsweise Na/Hg (5%) (3.0 g) gegeben. Nach zwei Stunden wird die Reaktion beendet, indem man MTBE (270 mL) zum Reaktionsgemisch gibt. Dann wäscht man die Reaktionslösung mit 1 M HCl, gesättigter, wässriger Na_2SO_4 -Lösung und Wasser. Anschließend trocknet man die organische Phase mit $MgSO_4$, filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **66** (70.26 mg, 0.29 mmol, 92%) als farblosen Feststoff: $[\alpha]_D^{20} +187.3$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.74 (ddd, $J = 9.9, 4.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.41 (dd, $J = 11.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.3, 9.2$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 9.9, 6.1$ Hz, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.99 (dd, $J = 16.6, 4.3$ Hz, 1H), 1.79 (t, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.43 (q, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.78, 133.75, 131.64, 128.20, 126.89, 73.34, 45.64, 42.47, 40.57, 38.57, 36.43, 34.40, 32.90, 23.37, 21.39, 15.94; HRMS berechnet für $C_{16}H_{22}O_2$: 246.1620, gefunden 246.1619.

Darstellung von Lacton 67

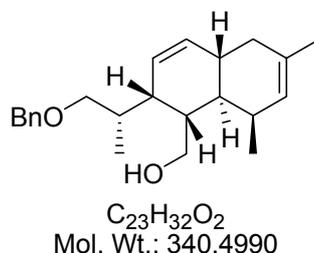
C₁₆H₂₂O₂
Mol. Wt.: 246,3447

67

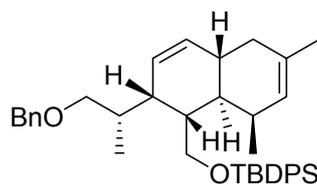
Zum Lacton **46** (100 mg, 0.31 mmol) gelöst in MeOH (18 mL) wird bei Raumtemperatur portionsweise Na/Hg (5%) (3.0 g) gegeben. Nach zwei Stunden wird die Reaktion beendet, indem man MTBE (270 mL) zum Reaktionsgemisch gibt. Dann wäscht man die Reaktionslösung mit 1 M HCl, gesättigter, wässriger Na₂SO₄-Lösung und Wasser. Anschließend trocknet man die organische Phase mit MgSO₄, filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **67** (70.26 mg, 0.29 mmol, 92%) als farblosen Feststoff: $[\alpha]_D^{20}$ -312.9 (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (ddd, *J* = 9.9, 4.9, 2.1 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 11.2, 10.5 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.09 (dd, *J* = 17.1, 5.5 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.74 (dd, *J* = 16.6, 12.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.54, 132.44, 131.49, 128.79, 125.43, 74.30, 41.36, 39.82, 38.51, 38.36, 32.63, 32.19, 31.17, 23.13, 15.47, 14.73; HRMS berechnet für C₁₆H₂₂O₂: 246.1620, gefunden 246.1620.

Darstellung von Säure 69**69**

Das Lacton **66** (55 mg, 0.22 mmol), gelöst in Toluol (0.5 mL), wird mit KOH (63 mg, 1.12 mmol) und Benzylchlorid (90.9 mg, 0.72 mmol) versetzt und 16 Stunden lang refluxiert. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser (1 mL) und MTBE (2 mL) gequenchet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige wird so lange mit HCl (2 M) versetzt, bis sie einen pH-Wert von drei hat. Anschließend wird die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die gesammelten Extrakte werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phasen trocknet man mit $MgSO_4$, filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die entstandene Säure **69** wird ohne chromatographische Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Darstellung von Alkohol 70**70**

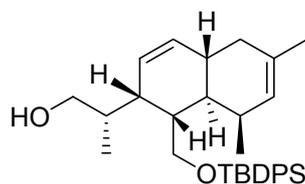
Die Säure **69** (80 mg, 0.22 mmol), gelöst in Toluol (2.5 mL), wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit DiBAI-H versetzt. Dann lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere eineinhalb Stunden. Anschließend gibt man MTBE (3 mL), Wasser (0.17 mL), NaOH (4M, 0.34 mL) und noch einmal Wasser (0.17 mL) hinzu. Man lässt so lange rühren, bis ein weißer Feststoff entsteht. Dann trocknet man mit MgSO_4 , filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 5:1) erhält man das gewünschte Produkt **70** (49.4 mg, 0.15 mmol, 66%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +156.5$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.65 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.59 (ddd, $J = 9.8, 5.38, 1.96$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (br s, 1H), 1.43 (dt, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137.75, 132.72, 131.92, 128.48, 128.33, 127.85, 127.83, 125.93, 75.96, 73.44, 61.35, 40.27, 38.29, 37.43, 34.95, 31.78, 30.80, 30.57, 23.35, 16.37, 14.38; HRMS berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2$: 340.2402, gefunden 340.2400.

Darstellung von Benzylether 71

$C_{39}H_{50}O_2Si$
Mol. Wt.: 578,8986

71

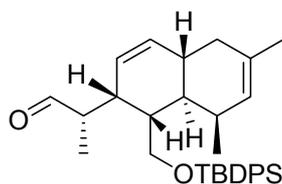
TBDPSCI (45 μ L, 176.2 μ mol) wird bei Raumtemperatur langsam zu einer Lösung des Alkohols **70** (30 mg, 88.11 μ mol) und Imidazol (19.2 mg, 281.95 μ mol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) getropft. Nach 15 Minuten ist die Reaktion beendet und wird mit Wasser (0.5 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und man extrahiert die wässrige mit CH_2Cl_2 . Anschließend trocknet man die gesammelten organischen Phasen mit $MgSO_4$, filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 20:1) erhält man das gewünschte Produkt **71** (50.4 mg, 87.1 μ mol, 99%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +73.6$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 7.68 (m, 4H), 7.49 – 7.33 (m, 11H), 5.69 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.61 (ddd, $J = 10.0, 7.8, 5.8$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.67 (dd, $J = 10.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 8.7, 6.5$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.59 – 2.49 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.87 (m, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 139.08, 135.69, 135.63, 135.59, 133.97, 133.87, 132.52, 132.46, 129.57, 129.56, 128.26, 127.65, 127.60, 127.44, 127.26, 126.29, 75.98, 72.87, 62.94, 39.92, 38.46, 37.42, 36.28, 32.04, 31.32, 30.70, 26.90, 23.29, 19.27, 15.45, 13.80; HRMS berechnet für $C_{35}H_{41}O_2Si_1$ ($C_{39}H_{50}O_2Si_1$ minus *t*-Butyl): 521.2451, gefunden 521.2451.

Darstellung von Alkohol 72

$C_{32}H_{44}O_2Si$
Mol. Wt.: 488,7761

72

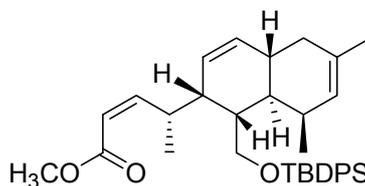
Zu einer Lösung des Benzylethers **71** (22.6 mg, 39.0 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) wird bei Raumtemperatur $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2 M in CH_2Cl_2 , 390 μL , 780.66 μmol) langsam zugetropft. Nach drei Stunden ist die Reaktion vollständig. Man quencht mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung und extrahiert die wässrige Phase mit MTBE. Anschließend trocknet man die gesammelten organischen Phasen mit MgSO_4 , filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **72** (18.4 mg, 37.9 μmol , 97%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +50.4$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.66 (m, 4H), 7.48 – 7.34 (m, 6H), 5.67 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.62 (ddd, $J = 10.2, 4.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.2 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 10.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 10.4, 6.7$ Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.25 – 2.06 (m, 3H), 2.01 – 1.84 (m, 3H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.46 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.72, 135.57, 135.19, 134.81, 133.72, 133.51, 132.58, 132.37, 129.78, 128.19, 127.72, 126.08, 68.58, 62.97, 39.88, 38.34, 37.37, 35.71, 34.61, 31.42, 30.60, 26.93, 26.57, 23.32, 19.23, 19.03; HRMS berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}_1$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Si}_1$ minus *t*-Butyl): 431.3111, gefunden 431.3111.

Darstellung von Aldehyd 73

$C_{32}H_{42}O_2Si$
Mol. Wt.: 486,7602

73

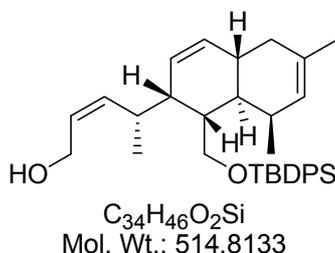
Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (13 μ L, 147.3 μ mol) in CH_2Cl_2 (0.34 mL) wird bei -78 °C DMSO (16 μ L, 221.0 μ mol) gegeben. 30 Minuten später wird der Alkohol **72** (36 mg, 73.7 μ mol) in CH_2Cl_2 (0.1 mL) hinzugefügt. Nach 15 Minuten erwärmt man auf -45 °C und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur, bevor man Et_3N (72 μ L, 515.57 μ mol) zugibt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf eine Mischung aus MTBE (2 mL) und gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (1 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Dann wäscht man die gesammelten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ - und $NaCl$ -Lösung und trocknet sie mit $MgSO_4$. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd **73** wird ohne weitere Reinigungsschritte in die nächste Reaktion eingesetzt: HRMS berechnet für $C_{28}H_{33}O_2Si_1$ ($C_{32}H_{42}O_2Si_1$ minus *t*-Butyl): 429.2954, gefunden 429.2955.

Darstellung von Methylester 74

C₃₅H₄₆O₃Si
Mol. Wt.: 542,8234

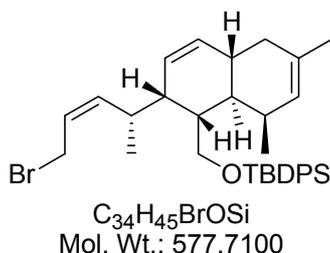
74

Zu einer Lösung von 18-Krone-6 (39 mg, 147.9 μ mol) in THF (0.7 mL) wird bei -40 °C tropfenweise [Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-essigsäuremethylester (20 μ L, 96.1 μ mol) in THF (0.2 mL) gegeben. Dann wird die Reaktionsmischung auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 177 μ L, 88.75 μ mol) versetzt. Nach 15 Minuten wird der Aldehyd **73** (36 mg, 73.96 μ mol) gelöst in THF (0.64 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird innerhalb von drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Dann ist die Reaktion beendet und wird durch Zugabe von gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (0.8 mL) gequencht. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit MTBE extrahiert (5 x 15 mL). Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 20:1) erhält man das gewünschte Produkt **74** (30.5 mg, 56.2 μ mol, 76%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ +38.6 (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.63 (m, 4H), 7.54 – 7.33 (m, 6H), 6.55 (dd, *J* = 11.5, 10.04 Hz, 1H), 5.83 (ddd, *J* = 10.1, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 11.5, 0.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.04 – 3.83 (m, 1H), 3.81 – 3.65 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.72 – 2.55 (s, 1H), 2.27 – 1.82 (m, 5H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.31, 141.42, 137.32, 137.02, 135.67, 135.02, 134.21, 133.89, 131.34, 131.11, 129.77, 128.95, 128.21, 127.97, 127.36, 64.51, 61.33, 41.89, 41.60, 39.66, 38.63, 32.89, 32.57, 32.25, 28.43, 24.61, 20.69, 20.64, 15.14; HRMS berechnet für C₃₁H₃₇O₃Si₁ (C₃₅H₄₆O₃Si₁ minus *t*-Butyl): 485.3216, gefunden 485.3216.

Darstellung von Allylalkohol 75**75**

Zu einer Lösung des Methylesters **74** (11 mg, 20.3 μ mol) in THF (60 μ L) wird bei -50 °C DiBAI-H (1.5 M in Toluol, 40 μ L, 60.8 μ mol) gegeben. Die Lösung wird für drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und dann mit MTBE (0.24 mL) verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von Wasser (11 μ L) wird die Reaktionsmischung stark gerührt, bis ein weißes Gel entsteht. Zu diesem Gel wird 4 M NaOH (11 μ L) und Wasser (22 μ L) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird solange gerührt, bis ein weißer Feststoff entstanden ist. Man trocknet mit $MgSO_4$, filtriert die Feststoffe ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromato-graphischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:2) erhält man das gewünschte Produkt **75** (9.0 mg, 17.4 μ mol, 86%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +45.1$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 – 7.68 (m, 4H), 7.50 – 7.36 (m, 6H), 5.75 (ddd, $J = 10.0, 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.70 (d, 11.0 Hz, 1H), 5.67 (d, 10.0 Hz, 1H), 5.47 (dt, $J = 11.0, 6.3$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.24 (ddd, $J = 12.6, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.15 (ddd, $J = 12.6, 6.4, 1.3$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 10.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 3H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.55 – 1.43 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.46, 137.07, 136.95, 135.37, 135.09, 134.10, 133.80, 131.08, 131.00, 129.65, 129.05, 129.04, 127.90, 127.32, 64.46, 60.33, 41.88, 41.60, 39.76, 38.61, 32.93, 32.69, 32.21, 28.42, 24.67, 20.68, 20.65, 15.15; HRMS berechnet für $C_{30}H_{37}O_2Si_1$ ($C_{34}H_{46}O_2Si_1$ minus *t*-Butyl):457.3267, gefunden 457.3267.

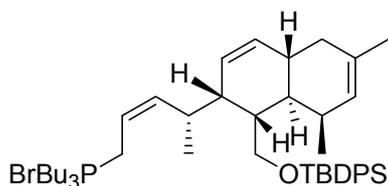
Darstellung von Allylbromid 76



76

Der Allylalkohol **75** (7 mg, 13.7 μmol) wird in MeCN (0.3 mL) gelöst und bei Raumtemperatur nacheinander mit PPh₃ (7.2 mg, 27.3 μmol) und CBr₄ (9 mg, 27.30 μmol) versetzt. Nach 10 Minuten ist die Reaktion beendet und wird mit Wasser (0.1 mL) gequenchet. Man extrahiert die wässrige Phase mit Hexan. Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 20:1) erhält man das gewünschte Produkt **76** (7.2 mg, 12.4 μmol , 91%) als farbloses Öl: HRMS berechnet für C₃₀H₃₆O₁Si₁Br₁ (C₃₄H₄₅O₁Si₁Br₁ minus *t*-Butyl): 519.2423, gefunden 519.2422.

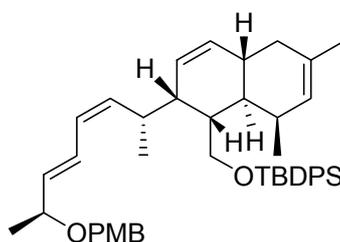
Das Allylbromid **76** wird sofort in die nächste Stufe eingebracht, da es sich innerhalb weniger Stunden zersetzt.

Darstellung von Phosphoniumsalz 77

$C_{46}H_{72}BrOPSi$
Mol. Wt.: 780,0265

77

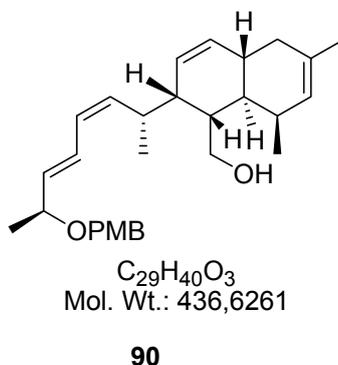
Das Bromid **76** (43 mg, 74.4 μmol) wird in MeCN (0.63 mL) gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit Tributylphosphin (28 μL , 111.7 μmol) versetzt. Nach zwei Stunden ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Darstellung von Polyen 82

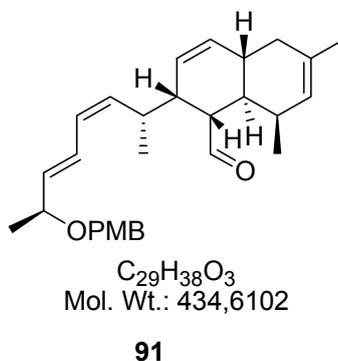
$C_{45}H_{58}O_3Si$
Mol. Wt.: 675,0257

82

Das Phosphoniumsalz **77** wird in Toluol (0.74 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit dem Aldehyd **81** (17.3 mg, 89.2 μ mol) versetzt. Dann wird KO^tBu (1 M in THF, 0.1 ml, 101.3 μ mol) langsam zu dem Reaktionsgemisch getropft. Nach 45 Minuten ist die Reaktion beendet und wird mit Wasser (1.5 mL) gequencht. Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:2) erhält man das gewünschte Produkt **82** (34.7 mg, 51.4 μ mol, 69% über 2 Stufen) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +77.2$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.64 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.18 (ddd, $J = 15.0, 14.5, 4.4$ Hz, 1H) 5.98 (ddd, $J = 14.5, 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 1H), 5.73 (dq, $J = 9.6, 2.1$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 15.2, 9.6$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.52 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (br s, 1H), 2.06 – 1.77 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.1 – 0.98 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 0.86$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.65, 135.64, 133.91, 133.00, 132.97, 132.58, 132.19, 132.11, 131.04, 131.00, 129.54, 129.27, 129.25, 128.85, 128.07, 128.03, 127.64, 127.62, 127.58, 113.75, 75.29, 69.54, 64.85, 55.29, 45.56, 43.87, 42.28, 38.89, 36.95, 36.40, 36.28, 35.94, 26.95, 23.43, 22.15, 21.71, 19.28; HRMS berechnet für $C_{41}H_{49}O_3Si_1$ ($C_{45}H_{58}O_3Si_1$ minus *t*-Butyl): 617.5234, gefunden 617.5230.

Darstellung von Alkohol 90

Zu einer Lösung von Polyen **82** (50 mg, 74.1 μ mol) in Pyridin (5 mL) und THF (5 mL) wird bei Raumtemperatur HF*Pyridin (70%ig, 2 mL) zugegeben. Nach fünf Minuten ist die Reaktion beendet und wird durch die Zugabe von gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (2 mL), EtOAc (4 mL) und pH 7 Phosphatpuffer (2 mL) gequencht. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen trocknet man mit $MgSO_4$, filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 2:1) erhält man das gewünschte Produkt **90** (20.38 mg, 46.7 μ mol, 63%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +73.1$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 6.34 (ddd, $J = 14.7, 14.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 14.7, 10.2$ Hz, 1H), 5.92 (ddd, $J = 9.6, 4.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 9.6, 6.5$ Hz, 1H), 5.81 – 5.76 (m, 1H), 5.69 (ddd, $J = 14.5, 7.5, 3.1$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.64 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.18 – 1.95 (m, 4H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.22 – 1.09 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.34, 139.97, 134.12, 134.11, 133.77, 132.38, 131.75, 131.62, 130.60, 130.50, 129.05, 128.90, 113.81, 75.27, 69.65, 63.93, 54.53, 45.38, 44.83, 42.75, 38.49, 36.93, 36.86, 36.52, 23.30, 21.75, 21.52; HRMS berechnet für $C_{29}H_{40}O_3$:436.2977, gefunden 436.2979.

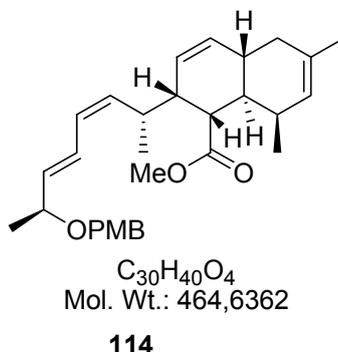
Darstellung von Aldehyd 91

Zu einer Lösung des Alkohols **90** (25 mg, 57.3 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) wird bei Raumtemperatur Dess-Martin-Periodinan (29.09 mg, 68.7 μmol) gegeben und das Gemisch für eine Stunde gerührt. Dann gibt man $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (50 mg) gelöst in gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (0.5 mL) hinzu und rührt, bis die Lösung klar ist. Danach werden die zwei Phasen getrennt, wobei man die wässrige mit CH_2Cl_2 (3 x) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl -Lösung gewaschen und anschließend mit MgSO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **91** (14.43 mg, 33.2 μmol , 58%) als farbloses Öl: HRMS berechnet für $C_{29}H_{38}O_3$: 434.2821, gefunden 434.2823. Der Aldehyd **91** wird sofort in die nächste Reaktion eingesetzt.

Darstellung von Aldehyd 113**113**

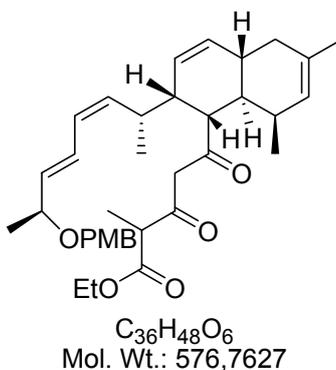
Zu dem Lacton **66** (35 mg, 142.7 μ mol) wird eine Lösung von KOH (400 mg) in Methanol (4 mL) gegeben. Nach 30 Minuten ist die Bildung der Säure vollständig und das Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Dann löst man den festen Rückstand in Wasser (25 mL) und säuert die Lösung mit 2 M HCl an, bis man einen pH-Wert von 4-5 eingestellt hat. Die wässrige Lösung wird mit EtOAc ausgeschüttelt und die gesammelten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das EtOAc im Vakuum entfernt. Man versetzt den weißen Rückstand sofort mit einer Diazomethan-Diethylether-Lösung und zwar so lange, bis der Kolbeninhalt die gelbe Farbe des Diazomethans beibehält. Dann gibt man CH_2Cl_2 (1 mL) zu und entfernt den Diethylether und das Diazomethan im Vakuum. Zu dem verbleibenden CH_2Cl_2 gibt man Dess-Martin Periodinan (30%ige Lösung in CH_2Cl_2 , 1 mL) und rührt eine halbe Stunde bei Raumtemperatur. Dann gibt man $Na_2S_2O_3 \cdot 5 H_2O$ (50 mg) gelöst in gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (0.5 mL) hinzu und rührt, bis die Lösung klar ist. Danach werden die zwei Phasen getrennt, wobei man die wässrige mit CH_2Cl_2 (3 x) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit $MgSO_4$ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **113** (30.38 mg, 109.9 μ mol, 77%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +46.2$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.70 (s, 1H), 5.77 (dt, $J = 9.7, 2.0$ Hz, 1H), 5.59 (dq, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.02 – 2.93 (m, 1H),

2.8 – 2.7 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 3H), 1.90 (t, $J = 15.4$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.44 (q, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 203.74, 175.75, 133.83, 132.86, 128.82, 126.08, 51.52, 47.90, 47.71, 43.91, 37.75, 37.65, 37.04, 36.38, 23.16, 20.85, 12.16; HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 276.1725, gefunden 276.1724.

Darstellung von Methyl ester 114

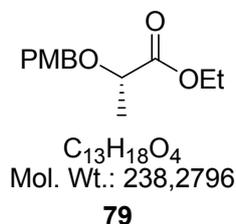
Bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird der Phosphonoester **89** (128 mg, 285.4 μmol) in Et_2O (0.8 mL) tropfenweise mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 0.17 mL, 86.84 μmol) versetzt. Nach 30 Minuten wird der Aldehyd **113** (20 mg, 72.37 μmol) gelöst in Et_2O (0.53 mL) zugegeben. Nach eineinhalb Stunden ist die Reaktion beendet und wird durch Zugabe von gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (1.0 mL) gequenchet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit MTBE extrahiert (5 x 20 mL). Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Dann wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/ EtOAc = 20:1) erhält man das gewünschte Produkt **114** (18.5 mg, 39.8 μmol , 55%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ +65.2 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 15.5, 14.8 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 14.8, 10.4 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 15.5, 7.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.2, 10.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.5 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.33 – 1.21 (m, 1H), 1.30 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.86, 159.35, 138.71, 134.31, 134.25, 133.05, 132.75, 131.74, 131.67, 129.43, 129.06, 129.02, 128.99, 113.82, 75, 19, 69.58, 54.53, 50.78, 48.97, 46.54, 42.89, 38.87, 38.30, 37.15, 23.05, 21.75, 20.85, 18.20; HRMS berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_4$: 464.2927, gefunden 464.2927.

Bei dem entstandenen Produkt **114** handelt es sich um ein *Z/E:E/E*-Gemisch von 3:1.

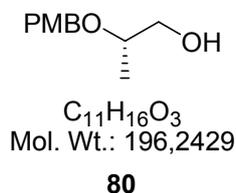
Darstellung von Diketoester 107**107**

Eine Suspension von Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl, 80 mg, 2.0 mmol) in THF (3 mL) wird auf 0 °C abgekühlt und dann mit Ethyl-2-methylacetoacetat (**109**) (0.32 mL, 2.0 mmol) in THF (2.3 mL) versetzt. Dann wird das Eisbad entfernt und eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung wieder auf 0 °C abgekühlt und man tropft *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 0.8 mL, 2.0 mmol) zu. Es wird eine dreiviertel Stunde bei 0 °C und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor man die Reaktionsmischung auf -78 °C abkühlt und den Methylester **114** (46.46 mg, 0.10 mmol) in THF (0.9 mL) zugibt. Man rührt eine Stunde bei 0 °C und lässt dann langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Wenn der Methylester **114** vollständig abreagiert ist (ca. nach zwei Stunden bei Raumtemperatur), wird 1 N H₂SO₄ (1mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit MTBE extrahiert (5 x 2 mL). Die gesammelten organischen Phasen werden mit Wasser, gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **107**, das allerdings noch sehr stark mit Ethyl-2-methylacetoacetat (**109**) verunreinigt ist. Da dieses chromatographisch nicht abzutrennen ist, wird die Mischung in die nächste Stufe eingesetzt; HRMS berechnet für C₃₆H₄₈O₆: 576.3451, gefunden 576.3451.

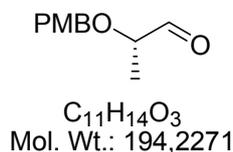
Darstellung von Ethylester 79



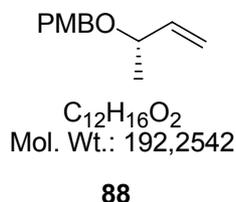
Zu einer Mischung von (*S*)-(-)-Milchsäureethylester (**78**) (7 g, 59.32 mmol) und (4-Methoxybenzyl)-trichloracetimidat (25.13 g, 88.9 mmol) in CH_2Cl_2 (170 mL) wird Camphersulfonsäure (1.38 g, 5.9 mmol) gegeben. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch 16 Stunden lang rühren. Danach filtriert man den entstandenen Niederschlag ab, wäscht mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung, extrahiert mit MTBE und trocknet die gesammelten organischen Phasen über $MgSO_4$. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Danach wird Hexan zu dem Rückstand gegeben, sodass sich erneut ein Niederschlag bildet. Dieser wird ebenfalls abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 8:1) erhält man das gewünschte Produkt **79** (13.7 g, 57.54 mmol, 97%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ -43.9 (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 11.29 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 11.29 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.09 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.01, 161.13, 129.56, 128.93, 114.04, 78.54, 72.66, 59.83, 56.02, 15.90, 13.61; HRMS berechnet für $C_{13}H_{18}O_4$: 238.1205, gefunden 238.1204.

Darstellung von Alkohol 80

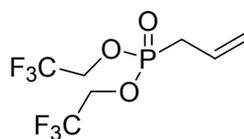
Zum Ester **79** (10 g, 41.97 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (126 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ C$ tropfenweise DiBAL-H (1.5 M in Toluol, 84 mL, 125.90 mmol) gegeben. Anschließend wird eineinhalb Stunden bei $-78\text{ }^\circ C$ gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung mit MTBE (400 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird langsam Wasser (11.5 mL) zugetropft. Dabei entsteht nach ca. fünf Minuten ein weißes Gel, welches durch Auflockern mit einem Spatel wieder zum Rühren gebracht werden kann. Dann addiert man 4 N Natronlauge (11.5 mL) und Wasser (23 mL). Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch rühren, bis ein weißer Feststoff entsteht. Nach Zugabe von $MgSO_4$ wird der gesamte Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 5 : 1) erhält man das gewünschte Produkt **80** (7.08 g, 36.09 mmol, 86%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} -41.2$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 11.26$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 11.26$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 – 3.58 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.19 (d, $J = 6.14$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.24, 130.57, 129.37, 114.01, 75.28, 70.51, 66.40, 55.37, 15.89; HRMS berechnet für $C_{11}H_{16}O_3$: 196.1099, gefunden 196.1099.

Darstellung von Aldehyd 81**81**

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.56 mL, 6.38 mmol) in CH_2Cl_2 (14.9 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ C$ DMSO (0.68 mL, 9.57 mmol) gegeben. 30 Minuten später wird der Alkohol **80** (626 mg, 3.19 mmol) in CH_2Cl_2 (4.5 mL) addiert. Nach 15 Minuten erwärmt man auf $-45\text{ }^\circ C$ und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. Dann wird Et_3N (3.11 mL, 22.33 mmol) zu dem Reaktionsgemisch gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf eine Mischung aus MTBE (70 mL) und NH_4Cl (35 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Dann wäscht man die gesammelten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ - und $NaCl$ -Lösung und trocknet sie mit $MgSO_4$. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **81** wird ohne weitere Reinigungsschritte sofort in die nächste Reaktion eingesetzt: HRMS berechnet für $C_{11}H_{14}O_3$: 194.0943, gefunden 194.0944.

Darstellung von Alken 88

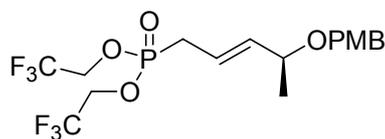
Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.88 g, 8.06 mmol) in THF (70 mL) wird *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 2.06 mL, 5.16 mmol) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird sie erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und der Aldehyd **81** (0.63 g, 3.19 mmol) in THF (9 mL) zugegeben. Es wird fünf Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur. Dann wird gesättigte, wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben (27.8 mL/mmol). Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan:EtOAc = 20:1) erhält man das gewünschte Produkt **88** (0.45 g, 2.33 mmol, 73% über 2 Stufen) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} -29.6$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.82 (ddd, $J = 17.3, 10.2, 7.3$ Hz, 1H), 5.27 – 5.18 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.16, 140.39, 130.94, 129.37, 115.98, 113.74, 75.94, 69.64, 55.20, 21.33; HRMS berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 192.1150, gefunden 192.1151.

Darstellung von Phosphonat 87

C₇H₉F₆O₃P
Mol. Wt.: 286,1087

87

Tris(2,2,2-trifluorethyl)phosphit (0.4 mL, 1.52 mmol), Allylbromid (0.25 mL, 3.05 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (30 mg) werden in einem geschlossenen Gefäß ohne Druckausgleich für 24 Stunden bei 180 °C erhitzt. Dann wird das überschüssige Allylbromid im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan:EtOAc = 10:2) erhält man das gewünschte Produkt **87** (0.27 g, 0.93 mmol, 61%) als farbloses Öl: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 - 5.68 (m, 1H), 5.37 - 5.27 (m, 2H), 4.44 - 4.33 (m, 4H), 2.78 (dd, *J* = 22.70, 7.34 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 124.86 (d, *J* = 11.9 Hz), 122.51 (qd, *J* = 277.6, 7.38 Hz), 122.04 (d, *J* = 15.1 Hz), 62.27 (qd, *J* = 37.8, 5.8 Hz), 31.36 (d, *J* = 141.1); HRMS berechnet für C₇H₉O₃F₆P₁: 286.0194, gefunden 286.0191.

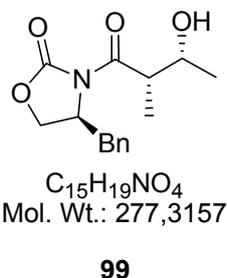
Darstellung von Phosponat 89

C₁₇H₂₁F₆O₅P
Mol. Wt.: 450,3098

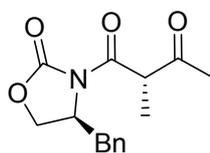
89

Zu einer Lösung von Phosponat **87** (125 mg, 436.9 μ mol) und Alken **88** (84 mg, 436.9 μ mol) in CH₂Cl₂ (2,2 mL) wird Grubbs Katalysator zweiter Generation (16 mg, 21.9 μ mol) gegeben und 16 Stunden lang refluxiert. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 2:1) erhält man das gewünschte Produkt **89** (120.02 mg, 266.5 μ mol, 61%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20}$ -29.2 (c 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.9 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.74 – 5.64 (m, 1H), 5.63 – 5.53 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 4H), 4.31 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.92 (quid, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.79 (dd, *J* = 23.4, 7.0 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.14, 139.72 (d, *J* = 15.0 Hz), 130.55, 129.23, 122.54 (qd, *J* = 276.8, 6.9 Hz), 118.19 (d, *J* = 12.1 Hz), 113.8, 74.49 (d, *J* = 2.3 Hz), 69.70, 62.20 (qdd, *J* = 37.9, 6.2, 4.2 Hz), 55.27, 29.94 (d, *J* = 141.1 Hz), 21.2 (d, *J* = 3.1 Hz); HRMS berechnet für C₁₇H₂₁O₅F₆P₁: 450.1031, gefunden 450.1037.

Bei dem isolierten Produkt handelt es sich um ein *E/Z*-Gemisch von 20:1.

Darstellung von Alkohol 99

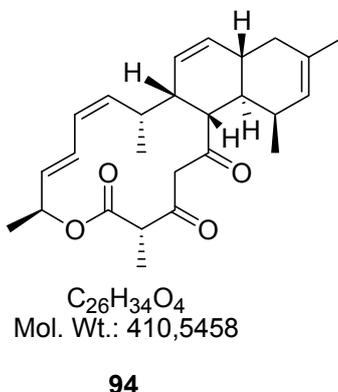
Zu Propionyloxazolidinon (**98**) (1 g, 4.29 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (8 mL) wird bei 0 °C tropfenweise Dibutylbortriflat (1 M in CH_2Cl_2 , 7.3 mL, 7.29 mmol) und Et_3N (0.79 mL, 5.66 mmol) gegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch auf -78 °C abgekühlt und mit Ethanal (0.48 mL, 8.58 mmol) versetzt. Nach 20 Minuten wird auf 0 °C erwärmt und dann eine weitere Stunde gerührt bevor man die Reaktion mit pH 7-Phosphatpuffer (4.8 mL) und Methanol (15 mL) quencht. Anschließend gibt man noch ein Gemisch aus Methanol und wässriger 30%iger H_2O_2 -Lösung im Verhältnis 2:1 (14.4 mL) hinzu, wobei die Temperatur unter 10 °C gehalten wird. Nach einer weiteren Stunde wird das CH_2Cl_2 im Vakuum entfernt. Anschließend extrahiert man mit MTBE und wäscht die gesammelten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ - und $NaCl$ -Lösung und trocknet sie mit $MgSO_4$. Dann filtriert man den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/ $EtOAc$ = 2:1) erhält man das gewünschte Produkt **99** (0.65 g, 2.36 mmol, 55%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +38$ (c 1.00, $CHCl_3$) HRMS berechnet für $C_{15}H_{19}N_1O_4$: 277.1314, gefunden 277.1316. Das Produkt wird sofort in die nächste Stufe eingesetzt.

Darstellung von β -Ketoimid 100

$C_{15}H_{17}NO_4$
Mol. Wt.: 275,2998

100

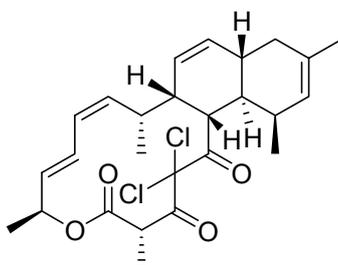
Das Aldolprodukt **99** (0.47 g, 1.71 mmol) wird in CH_2Cl_2 (8 mL) und DMSO (8 mL) gelöst. Bei einer Temperatur von 5 °C wird Et_3N (0.71 mL, 5.13 mmol) zugegeben. Dann wird auf 0 °C abgekühlt und $SO_3 \cdot Py$ (0.82 g, 5.13 mmol) gelöst in DMSO (8 mL) addiert. Nach drei Stunden wird das Reaktionsgemisch auf MTBE (50 mL) gegeben. Die organische Phase wird mit 1 M $NaHSO_4$ -Lösung, gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ - und $NaCl$ -Lösung gewaschen und dann mit $MgSO_4$ getrocknet. Dann filtriert man den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/ $EtOAc$ = 5:1) erhält man das gewünschte Produkt **100** (0.40 g, 1.45 mmol, 85%) als farbloses Öl: $[\alpha]_D^{20} +47$ (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.23 (m, 5H), 4.72 – 4.64 (m, 1H), 4.54 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 13.5, 3.4 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 13.5, 10.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 205.22, 169.95, 135.72, 135.44, 129.59, 128.94, 127.21, 66.51, 55.48, 53.09, 37.51, 28.42, 12.52; HRMS berechnet für $C_{15}H_{17}N_1O_4$: 275.1158, gefunden 275.1155.

Darstellung von Lacton **94**

- 1) Zu einer Suspension von Samarium (70 mg, 0.46 mmol) in THF (0.44 mL) wird bei Raumtemperatur eine Lösung von Diiodethan (124 mg, 0.44 mmol) in THF (0.44 mL) gegeben. Dabei muss unbedingt darauf geachtet werden, dass entgastes THF verwendet wird. Nach einer Stunde hat sich eine tiefblaue Samariumdiiodid-Lösung gebildet, die zu einer Suspension von Chlorotonil A (**3**) (50 mg, 0.1043 mmol) in THF/Methanol (0.21 mL/0.1 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben wird. Es wird eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann mit EtOAc (6 mL) und 0.1 M HCl (6 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 5:1) erhält man das gewünschte Produkt **94** (33.40 mg, 81.4 μmol , 78%) als farblosen Feststoff: $[\alpha]_D^{20} +105.22$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 16.14 (s, 1H), 6.20 (dd, $J = 14.0, 11.2$ Hz, 1H), 5.81 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.69 – 5.61 (m, 1H), 5.50 (dq, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.48 – 5.32 (m, 4H), 4.59 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 11.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 194.09, 180.03, 175.03, 139.51, 133.51, 130.81, 130.25, 130.24, 125.30, 124.59, 124.22, 107.67, 69.41, 48.25, 45.25, 41.45, 38.43, 36.29 33.76, 30.89,

30.66, 23.89, 20.47, 16.47, 15.50, 14.47; HRMS berechnet für $C_{26}H_{35}O_4$ ($C_{26}H_{34}O_4$ plus H): 411.2535, gefunden 411.2521.

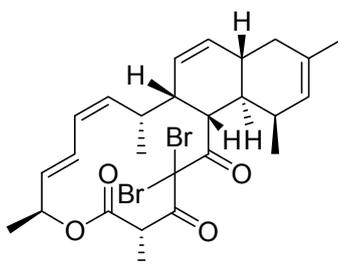
2) PMB-Ether **107** (und die Verunreinigung Ethyl-2-methylacetoacetat (**109**)) wird in Toluol (10 mL) gelöst und mit zwei Tropfen $BF_3 \cdot OEt_2$ versetzt. Nach 15 Minuten wird die Reaktionsmischung mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (0.5 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird mit EtOAc extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc = 5:1) erhält man das gewünschte Produkt **94** (19.3 mg, 0.05 mmol, 47% über zwei Stufen) als farblosen Feststoff.

Darstellung von Chlorotonil A (3)

$C_{26}H_{32}Cl_2O_4$
Mol. Wt.: 479,4359

(3)

Lacton **94** (10 mg, 24.4 μmol) wird in CH_2Cl_2 gelöst (2 mL) und mit 2,6-Lutidin (2 μL , 13.57 μmol) und *N*-Chlorsuccinimid (6.83 mg, 51.2 μmol) bei Raumtemperatur versetzt. Nach zwei Stunden wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc verdünnt und mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet. Dann filtriert man den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan:EtOAc = 5:1) und Umkristallisation aus Methanol erhält man das gewünschte Produkt Chlorotonil A (**3**) (7.6 mg, 15.8 μmol , 65%) als farblosen Feststoff: $[\alpha]_D^{20}$ -180.9 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.08 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.91 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.70 – 5.60 (m, 1H), 5.59 – 5.51 (m, 2H), 5.45 – 5.39 (m, 1H), 5.33 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.8, 6.9$ Hz, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.81 (br s, 1H), 2.39 (br s, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.07 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 196.76, 192.00, 167.90, 139.28, 133.10, 132.27, 130.24, 127.98, 125.42, 123.87, 123.50, 81.51, 70.25, 49.62, 47.03, 42.68, 38.29, 36.72, 33.32, 30.28, 30.13, 23.22, 20.92, 17.05, 15.64, 14.77; HRMS berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N}_1\text{Cl}_2\text{Na}_1$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Cl}_2$ plus MeCN plus Na): 542.1841, gefunden 542.1848.

Darstellung von Bromotonil 116

$C_{26}H_{32}Br_2O_4$
Mol. Wt.: 568,3379

116

Lacton **94** (10 mg, 24.4 μ mol) wird in CH_2Cl_2 gelöst (2 mL) und mit 2,6-Lutidin (2 μ L, 13.57 μ mol) und *N*-Bromsuccinimid (9.11 mg, 51.2 μ mol) bei Raumtemperatur versetzt. Nach zwei Stunden wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc verdünnt und mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet. Dann filtriert man den Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan:EtOAc = 5:1) und Umkristallisation aus Methanol erhält man das gewünschte Produkt **116** (8.4 mg, 14.9 μ mol, 61%) als farblosen Feststoff: $[\alpha]_D^{20}$ -193.8 (c 1.00, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.07 (t, J = 14.2 Hz, 1H), 5.90 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 9.90 Hz, 1H), 5.67 – 5.59 (m, 1H), 5.58 – 5.50 (m, 2H), 5.47 – 5.40 (m, 1H), 5.33 (t, J = 9.39 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.6, 6.5 Hz, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 1H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 196.74, 191.77, 167.92, 139.35, 133.08, 132.27, 130.20, 128.14, 125.40, 123.76, 123.53, 71.66, 70.28, 49.38, 47.50, 42.46, 38.36, 36.80, 33.37, 30.18, 29.71, 23.24, 20.92, 18.02, 15.65, 15.14; HRMS berechnet für $C_{28}H_{35}O_4N_1Br_2Na_1$ ($C_{26}H_{32}O_4Br_2$ plus MeCN plus Na): 630.0667, gefunden 630.0669.

5. Literaturverzeichnis

- [1] A. Limberg, D. Schinzer, *Magdburger Wissenschaftsjournal* **2000**, 1, 23.
- [2] M. Dworkin, *Microbiol. Rev.* **1996**, 60, 70.
- [3] K. Gerth, R. Müller, *Environ. Microbiol.* **2005**, 7, 874.
- [4] K. Gerth, R. Müller, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, *J. Biotechnol.* **2003**, 106, 233.
- [5] Die Struktur wurde im Jahre 2004 bei den 17. Irseeer Naturstofftagen präsentiert.
- [6] R. Frank, *Biospektrum*, **2005**, 8. Jahrgang, 474.
- [7] K. Takao, R. Munakata, K. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779.
- [8] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.
- [9] I. Dhimitruka, J. SantaLucia, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 47.
- [10] D. L. Rieger, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11446.
- [11] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 41, 4405.
- [12] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Ber.* **1954**, 87, 1318; B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
- [13] D. A. Evans, J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novack, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 866.
- [14] S. A. Frank, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4316.
- [15] E. Kattinig, O. Lepage, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9194.
- [16] C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6031.
- [17] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769.
- [18] K. P. Chary, M. Quitschalle, A. Burzlauff, C. Kasper, T. Scheper, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1129.
- [19] A. Villalobos, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2776.
- [20] S. A. Frank, H. Chen, R. K. Kunz, M. J. Schnaderbeck, W. R. Roush, *Organic Letters*, **2000**, 17, 2691.
- [21] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- [22] J. Uenishi, J.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4756.
- [23] J. T. Starr, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13531.
- [24] D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *Organic Letters* **2002**, 18, 3157.

- [25] K. Koyama, M. L. Curtin, K. J. Moriarty, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7502.
- [26] D. T. Mao, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6289.
- [27] M. Kageyama, R. Riva, B. B. Brown, J. S. Warmus, K. J. Moriarty, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1192.
- [28] K. Yang, T. K. Shing, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5785.
- [29] J. E. Audia, B. Shearer, J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1730.
- [30] A. Padwa, L. S. Beall, T. M. Heidelbaugh, B. Liu, S. M. Sheehan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2684.
- [31] M. S. Congreve, E.C. Davison, M. A. M. Fuhry, A. N. Payne, R. A. Robinson, S. E. Ward, A. B. Holmes, *Synlett* **1993**, 663.
- [32] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165.
- [33] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801; T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10943.
- [34] S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1269.
- [35] S. J. Miller, M. D. Ennis, D. A. Evans, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 471.
- [36] A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687; A. Ianni, S. R. Waldvogel, *Synthesis*, **2006**, 2103; V. K. Aggarwal, J. R. Fulton, C. G. Sheldon, J. de Vicente, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6034.
- [37] B. M. Brandt, A. B. Smith, *Organic Letters* **2001**, *3*, 1685.
- [38] Y. Yuh, N. L. Allinger, *QCPE* **1980**, *12*, 395.
- [39] C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258.
- [40] C. Neukom, M. Rosenberger, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1779.
- [41] G. Hahn, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135.
- [42] W.S. Weiner, N. Maslouh, R. V. Hoffman, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5790.
- [43] A. Matlack, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 729.
- [44] H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083.
- [45] M. Beller, T. H. Riermeier, G. Stark in *Transition Metals in Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 208.
- [46] T. Jeffery, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287.
- [47] T. V. Rajan Babu, T. Fukunaya, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1759.

Diels-Alder Produkt 8

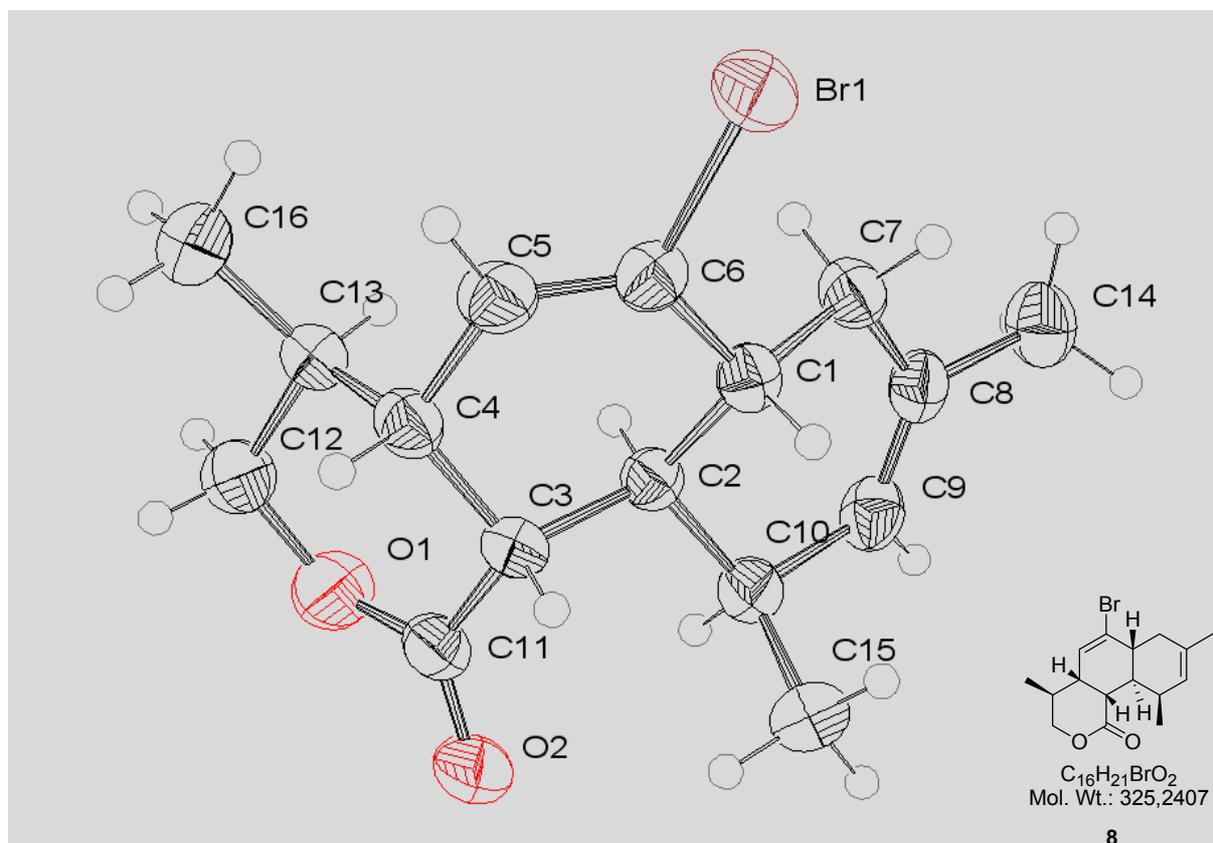


Abbildung 1 ORTEP Zeichnung des Diels-Alder Produktes 8.

Crystal Data and structure refinement	
Empirical Formula	$C_{16}H_{21}O_2Br$
Formula Weight	325.24
Temperature (K)	298
Wavelength (pm)	71.073
Crystal System	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions (pm)	$a = 970.5 (4)$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 589.4 (16)$, $\beta = 102.32 (5)$ $c = 1323.6 (6)$, $\gamma = 90^\circ$
Volume (nm ³)	0.7397 (5)
Calculated density (g cm ⁻³)	1.460
F (000)	336
Crystal size (mm ³)	0.40 x 0.30 x 0.08

Θ-range for data collection	2.15° - 26.12°
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, -6 ≤ k ≤ 6, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	10491
Independent reflections	2800
R	R1 = 0.0354, wR2 = 0.0652, S = -0.012 (12)

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
C1	0.7377 (4)	-0.3629 (7)	0.3059 (3)	0.036 (1)
C2	0.7684 (4)	-0.4949 (7)	0.2123 (3)	0.035 (1)
C3	0.8468 (4)	-0.3439 (8)	0.1461 (3)	0.039 (1)
C4	0.9861 (4)	-0.2504 (8)	0.2106 (3)	0.040 (1)
C5	0.9683 (4)	-0.1582 (8)	0.3130 (3)	0.045 (2)
C6	0.8601 (4)	-0.2174 (8)	0.3551 (3)	0.039 (1)
C7	0.6924 (4)	-0.5334 (7)	0.3799 (3)	0.043 (1)
C8	0.5862 (4)	-0.7010 (8)	0.3272 (3)	0.043 (1)
C9	0.5604 (4)	-0.7315 (8)	0.2260 (3)	0.046 (1)
C10	0.6301 (3)	-0.5957 (14)	0.1522 (2)	0.042 (1)
C11	0.8671 (4)	-0.4757 (8)	0.0519 (3)	0.047 (1)
C12	1.1184 (4)	-0.5188 (9)	0.1220 (3)	0.058 (2)
C13	1.1044 (4)	-0.4242 (8)	0.2258 (3)	0.045 (1)
C14	0.5068 (5)	-0.8284 (10)	0.3959 (3)	0.059 (1)
C15	0.5247 (4)	-0.4340 (10)	0.0894 (3)	0.059 (1)
C16	1.2464 (4)	-0.3278 (10)	0.2795 (4)	0.064 (1)
Br1	0.8606 (1)	-0.1043 (1)	0.4905 (1)	0.053 (1)
O1	0.9868 (3)	-0.5958 (11)	0.0579 (2)	0.063 (1)
O2	0.7769 (3)	-0.4935 (6)	-0.0261 (2)	0.062 (1)

Bond lengths [pm]			
C1 – C6	149.7 (6)	C7 – C8	149.0 (5)
C1 – C7	153.2 (5)	C8 – C9	132.2 (5)
C1 – C2	154.5 (5)	C8 – C14	151.1 (6)
C2 – C10	152.7 (6)	C9 – C10	152.8 (7)
C2 – C3	155.7 (5)	C10 – C15	151.0 (7)
C3 – C11	151.7 (6)	C(11 – O2	120.8 (5)
C3 – C4	153.9 (5)	C11 – O1	134.8 (6)
C4 – C5	150.4 (5)	C12 – O1	144.7 (5)
C4 – C13	151.9 (6)	C12 – C13	151.5 (5)
C5 – C6	133.7 (5)	C13 – C16	152.0 (6)
C6 – Br1	191.2 (4)		

Bond angles [°]			
C6 – C1 – C7	114.0 (3)	C8 – C7 – C1	113.6 (3)
C6 – C1 – C2	111.5 (3)	C9 – C8 – C7	121.8 (4)
C7 – C1 – C2	108.2 (3)	C9 – C8 – C14	122.2 (4)
C10 – C2 – C1	108.4 (3)	C7 – C8 – C14	116.0 (4)
C10 – C2 – C3	114.2 (3)	C8 – C9 – C10	124.3 (4)
C1 – C2 – C3	111.4 (3)	C15 – C10 – C2	117.2 (6)
C11 – C3 – C4	112.7 (3)	C15 – C10 – C9	110.0 (3)
C11 – C3 – C2	109.5 (3)	C2 – C10 – C9	109.3 (3)
C4 – C3 – C2	111.7 (3)	O2 – C11 – O1	117.6 (4)
C5 – C4 – C13	110.7 (3)	O2 – C11 – C3	123.3 (4)
C5 – C4 – C3	111.9 (3)	O1 – C11 – C3	118.8 (3)
C13 – C4 – C3	112.4 (4)	O1 – C12 – C13	114.1 (3)
C6 – C5 – C4	122.2 (4)	C12 – C13 – C4	109.9 (3)
C5 – C6 – C1	126.2 (3)	C12 – C13 – C16	108.3 (3)
C5 – C6 – Br1	117.0 (3)	C4 – C13 – C16	113.2 (4)
C1 – C6 – Br1	116.8 (3)	C11 – O1 – C12	120.7 (5)

Diels-Alder Produkt 46

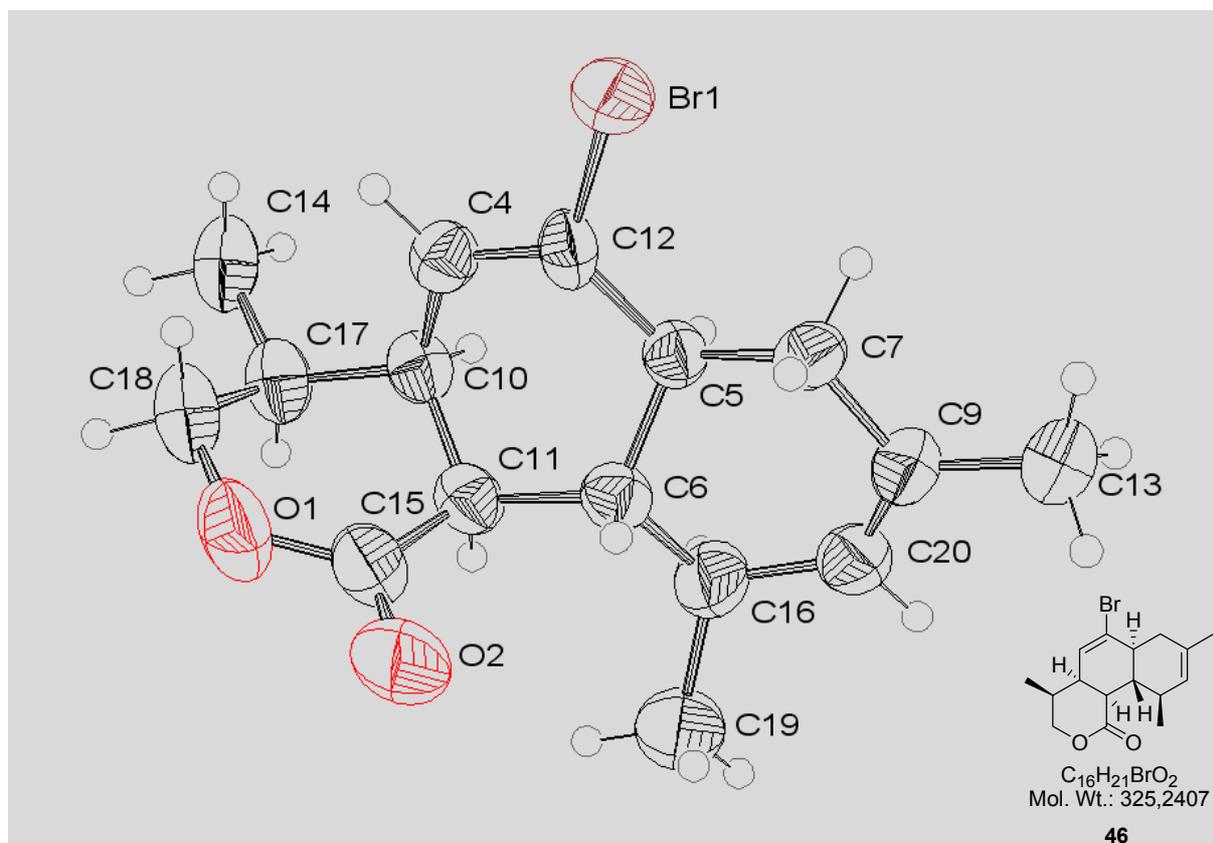


Abbildung 2 ORTEP Zeichnung des Diels-Alder Produktes 46.

Crystal Data and structure refinement	
Empirical Formula	$C_{16}H_{21}O_2Br$
Formula Weight	325.24
Temperature (K)	298
Wavelength (pm)	71.073
Crystal System	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions (pm)	$a = 556.71 (18), \alpha = 90^\circ$ $b = 1262.0 (9), \beta = 90^\circ$ $c = 2148.0 (5), \gamma = 90^\circ$
Volume (nm ³)	1.5091 (12)
Calculated density (g cm ⁻³)	1.431
F (000)	672
Crystal size (mm ³)	0.20 x 0.10 x 0.80
Θ -range for data collection	2.49° - 26.17°

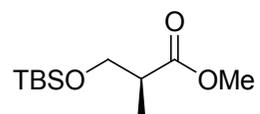
Limiting indices	$-6 \leq h \leq 6, -15 \leq k \leq 15, -26 \leq l \leq 26$
Reflections collected	18614
Independent reflections	2952
R	R1 = 0.0533, wR2 = 0.1187, S = -0.02 (3)

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
C1	0.8726 (14)	-0.1890 (7)	0.8339 (3)	0.050 (1)
C2	0.9630 (15)	-0.0997 (6)	0.9333 (3)	0.045 (2)
C3	0.9439 (14)	0.081 (6)	0.9025 (4)	0.050 (2)
C4	11.462 (15)	-0.0937 (6)	0.9854(4)	0.053 (2)
C5	10.914 (17)	0.0019 (7)	1.0288 (4)	0.055 (2)
C6	0.6968 (15)	-0,1013 (6)	0.8226 (3)	0.050 (2)
C7	0.8147 (15)	0.0048 (6)	0.8381 (3)	0.053 (2)
C8	1.0045 (14)	-0.1875 (7)	0.8867 (3)	0.050 (2)
C9	1.2280 (20)	-0.0004 (7)	1.0889 (4)	0.072 (2)
C10	0.4589 (16)	-0.1972 (10)	0.7370 (4)	0.0472 (2)
C11	0.9780 (20)	0.0432 (8)	0.7871 (4)	0.0065 (2)
C12	0.8320 (20)	0.0852(7)	0.9487 (4)	0.0068 (3)
C13	0.5999 (17)	-0.0976 (9)	0.7566 (4)	0.0063 (2)
C14	0.8012 (19)	-0.0813 (9)	0.7119 (4)	0.071 (3)
C15	0.8610 (30)	0.2010(5)	0.9273 (5)	0.113 (5)
C16	0.9429 (18)	0.0.735 (7)	1.0109 (4)	0.060 (2)
Br1	1.2278 (2)	-0.2973 (1)	0.9030 (1)	0.066 (1)
O1	0.9565 (15)	0.0084 (7)	0.7285 (3)	0.084 (2)
O2	1.1297 (17)	0.1113 (7)	0.7951 (4)	0.106 (3)

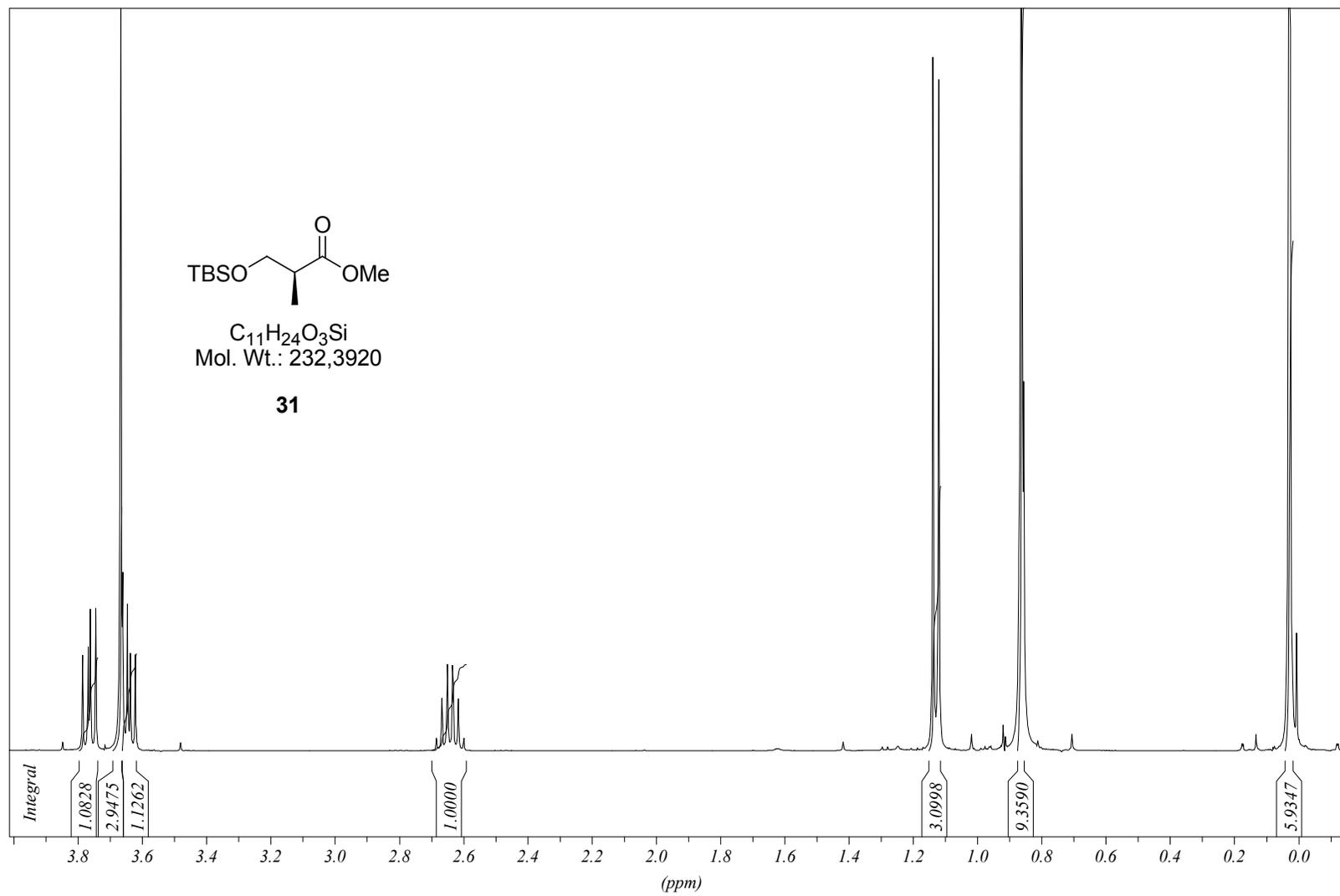
Bond lengths [pm]			
Br1 – C8	189.4 (9)	O2 – C11	121.8 (12)
O1 – C11	133.8 (12)	C5 – C16	131.8 (12)
O1 – C14	146.8 (13)	C5 – C9	149.8 (12)
C1 – C8	135.0 (10)	C6 – C13	151.6 (11)
C1 – C6	149.8 (11)	C6 – C7	152.8 (11)
C2 – C8	151.2 (10)	C7 – C11	150.4 (13)
C2 – C4	151.5 (11)	C10 – C13	154.0 (14)
C2 – C3	151.7 (10)	C12 – C16	147.9 (13)
C3 – C12	152.2 (11)	C12 – C15	154.0 (14)
C3 – C7	156.0 (11)	C13 – C14	149.1 (13)
C4 – C5	151.8 (10)		

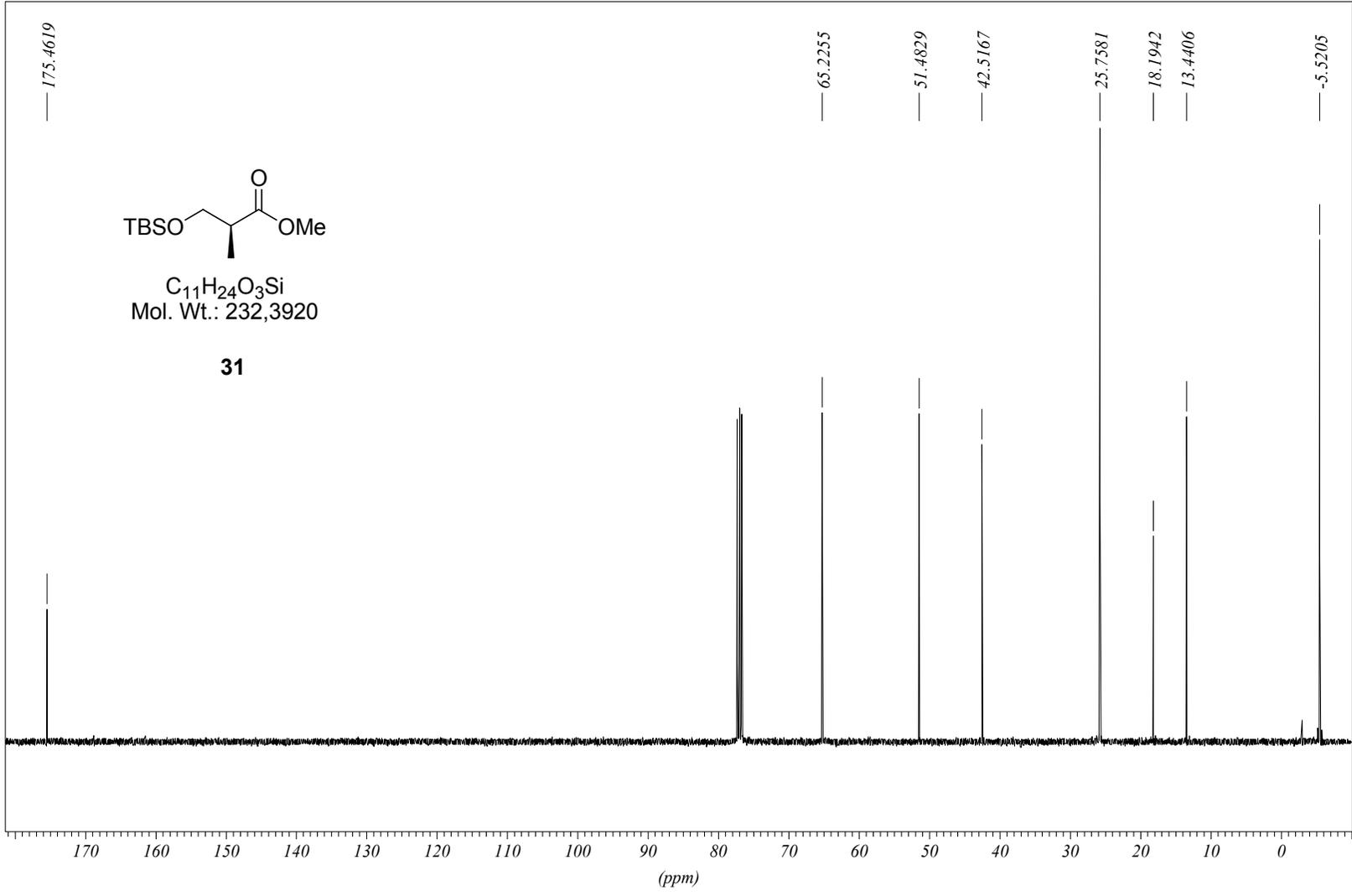
Bond angles [°]			
C11 – O1 – C14	122.3 (8)	C15 – C7 – C3	111.1 (7)
C8 – C1 – C6	118.8 (7)	C6 – C7 – C3	114.5 (6)
C8 – C2 – C4	115.0 (7)	C1 – C8 – C2	118.9 (8)
C8 – C2 – C3	112.3 (6)	C1 – C8 – Br1	120.1 (6)
C4 – C2 – C3	108.9 (7)	C2 – C8 – Br1	120.9 (5)
C2 – C3 – C12	108.5 (7)	O2 – C11 – O1	115.3 (10)
C2 – C3 – C7	113.3 (6)	O2 – C11 – C7	122.9 (9)
C12 – C3 – C7	114.0 (7)	O1 – C11 – C7	121.7 (9)
C2 – C4 – C5	110.9 (7)	C16 – C12 – C3	110.7 (8)
C16 – C5 – C9	124.1 (8)	C16 – C12 – C15	108.7 (8)
C16 – C5 – C4	119.8 (7)	C2 – C12 – C15	111.7 (8)
C9 – C5 – C4	116.0 (8)	C14 – C13 – C6	109.8 (8)
C1 – C6 – C13	114.0 (7)	C14 – C13 – C10	108.6 (8)
C1 – C6 – C7	109.4 (7)	C6 – C13 – C10	114.4 (8)
C13 – C6 – C7	109.3 (7)	O1 – C14 – C13	113.1 (8)
C11 – C7 – C6	112.5 (7)	C5 – C16 – C12	126.7 (8)



$C_{11}H_{24}O_3Si$
Mol. Wt.: 232,3920

31

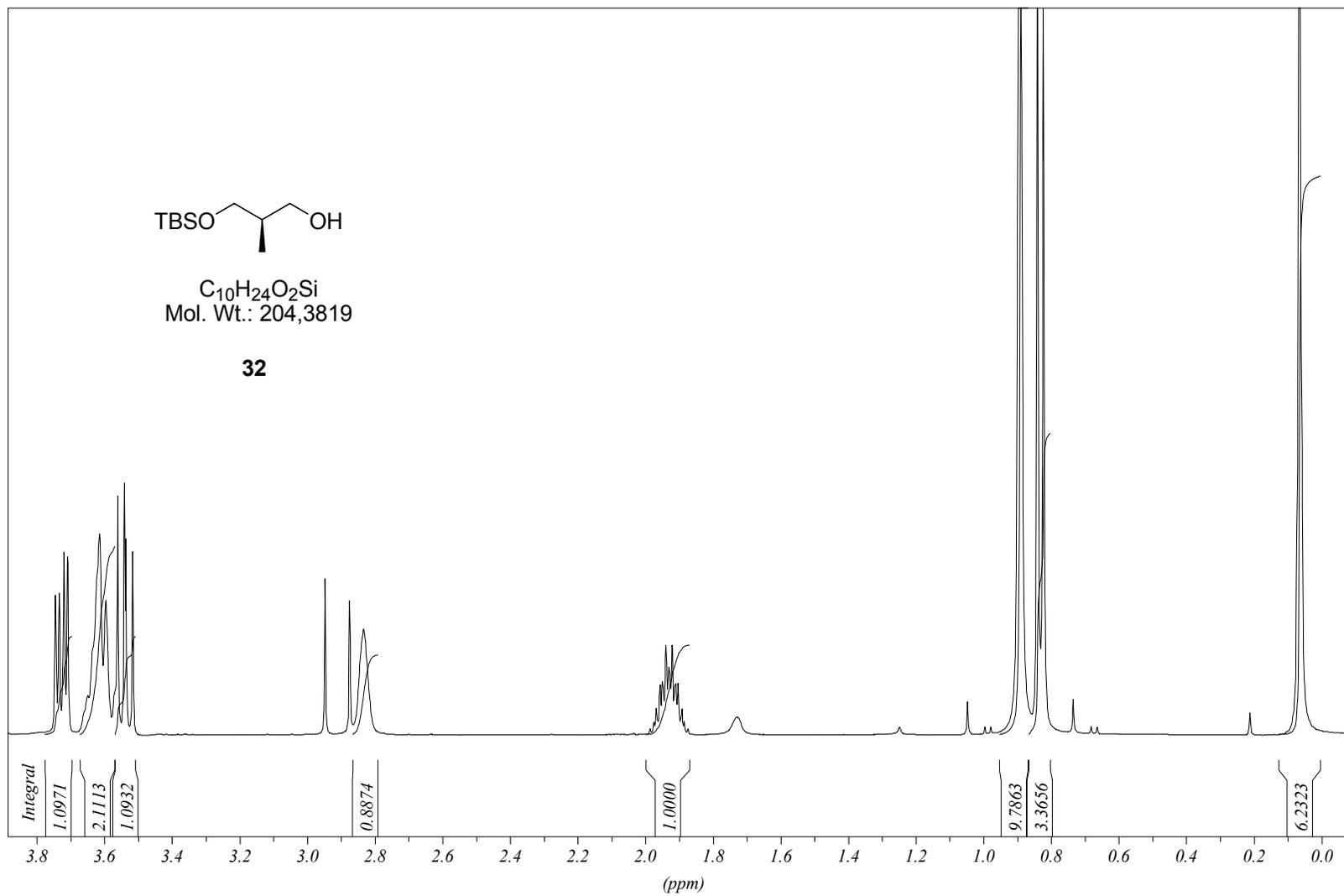


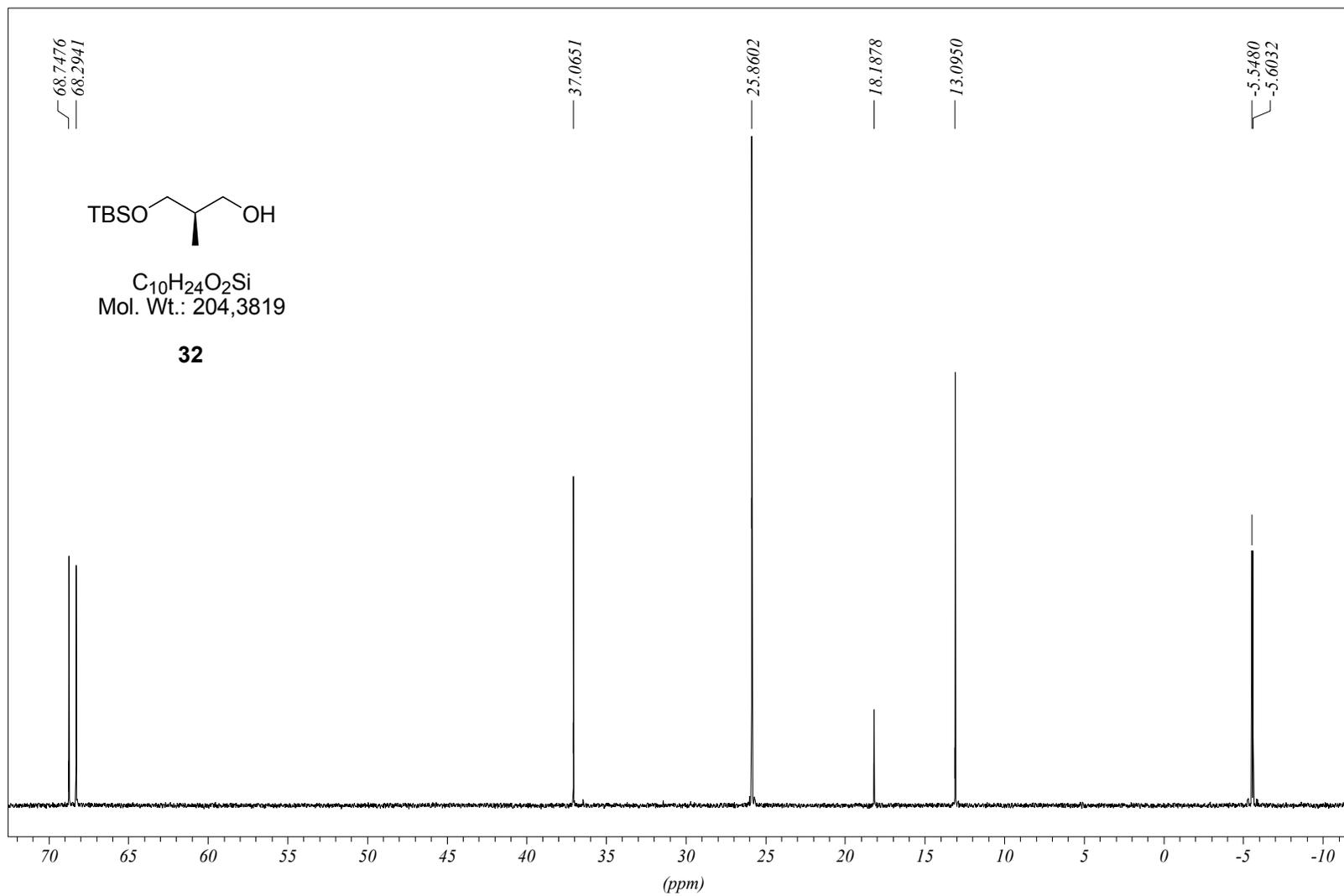


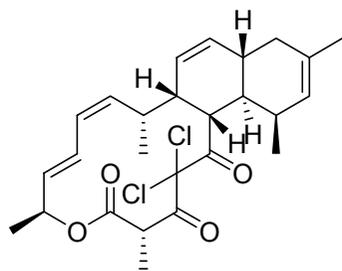


$C_{10}H_{24}O_2Si$
Mol. Wt.: 204,3819

32

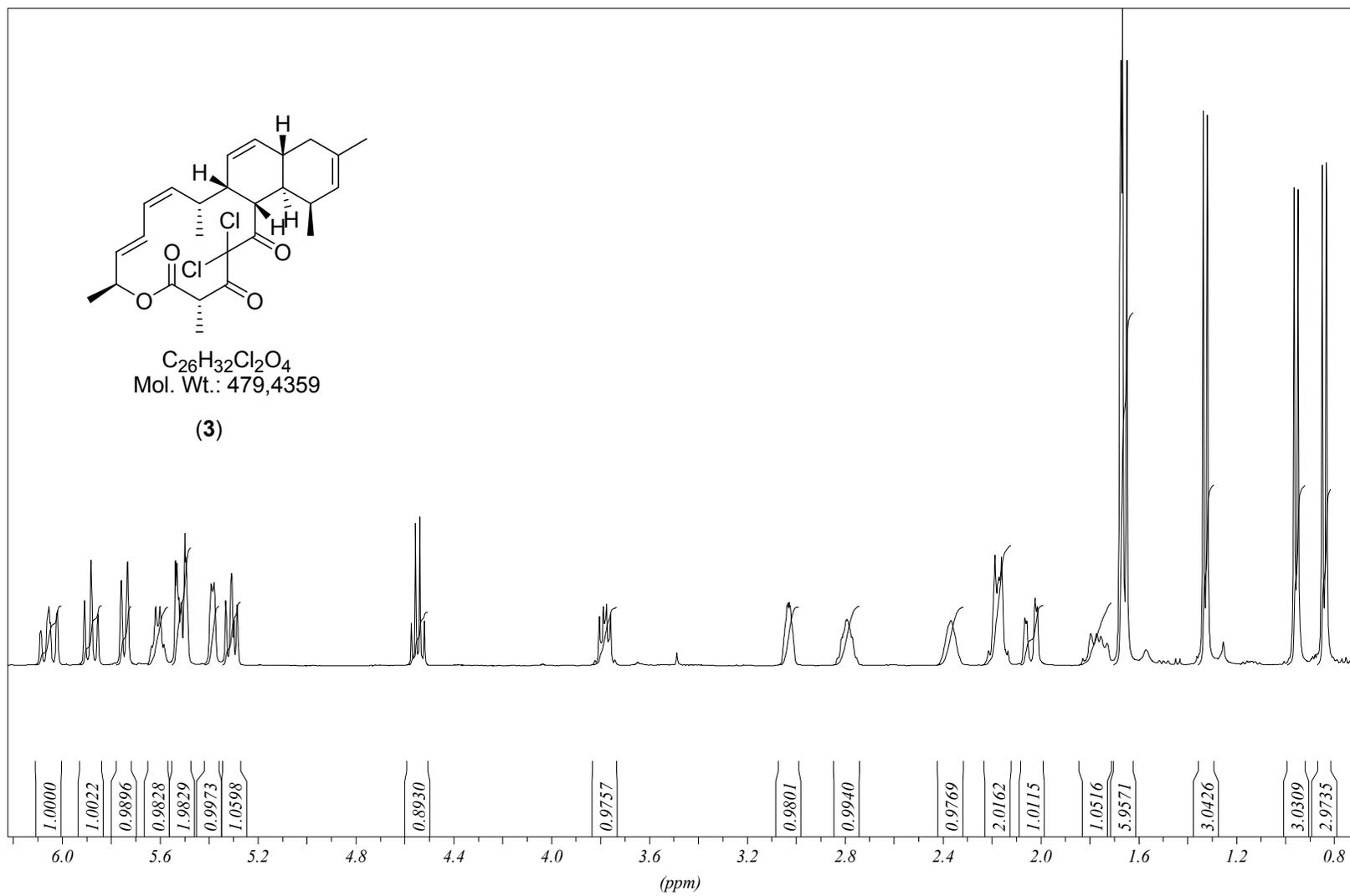


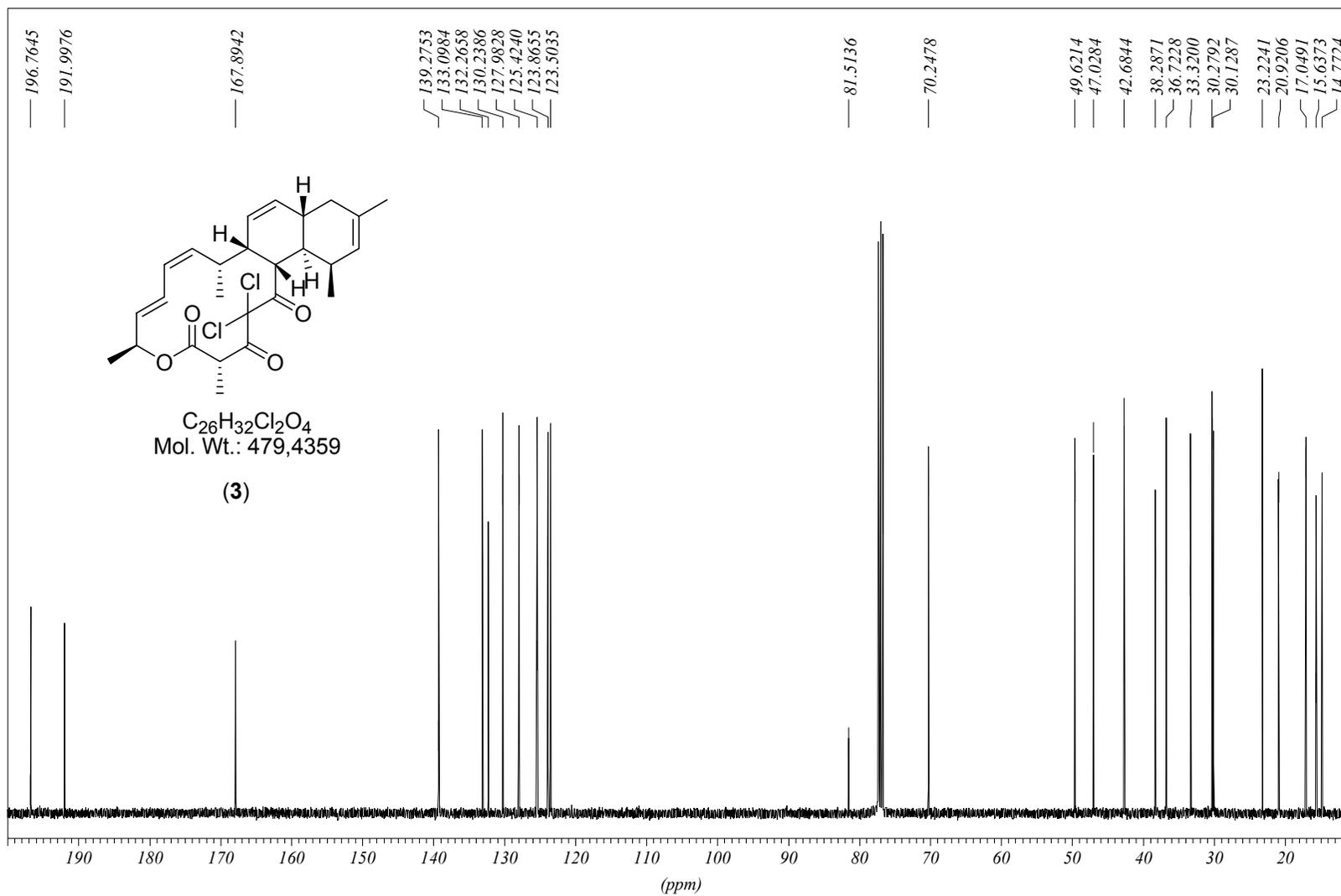


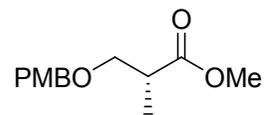


$C_{26}H_{32}Cl_2O_4$
Mol. Wt.: 479,4359

(3)

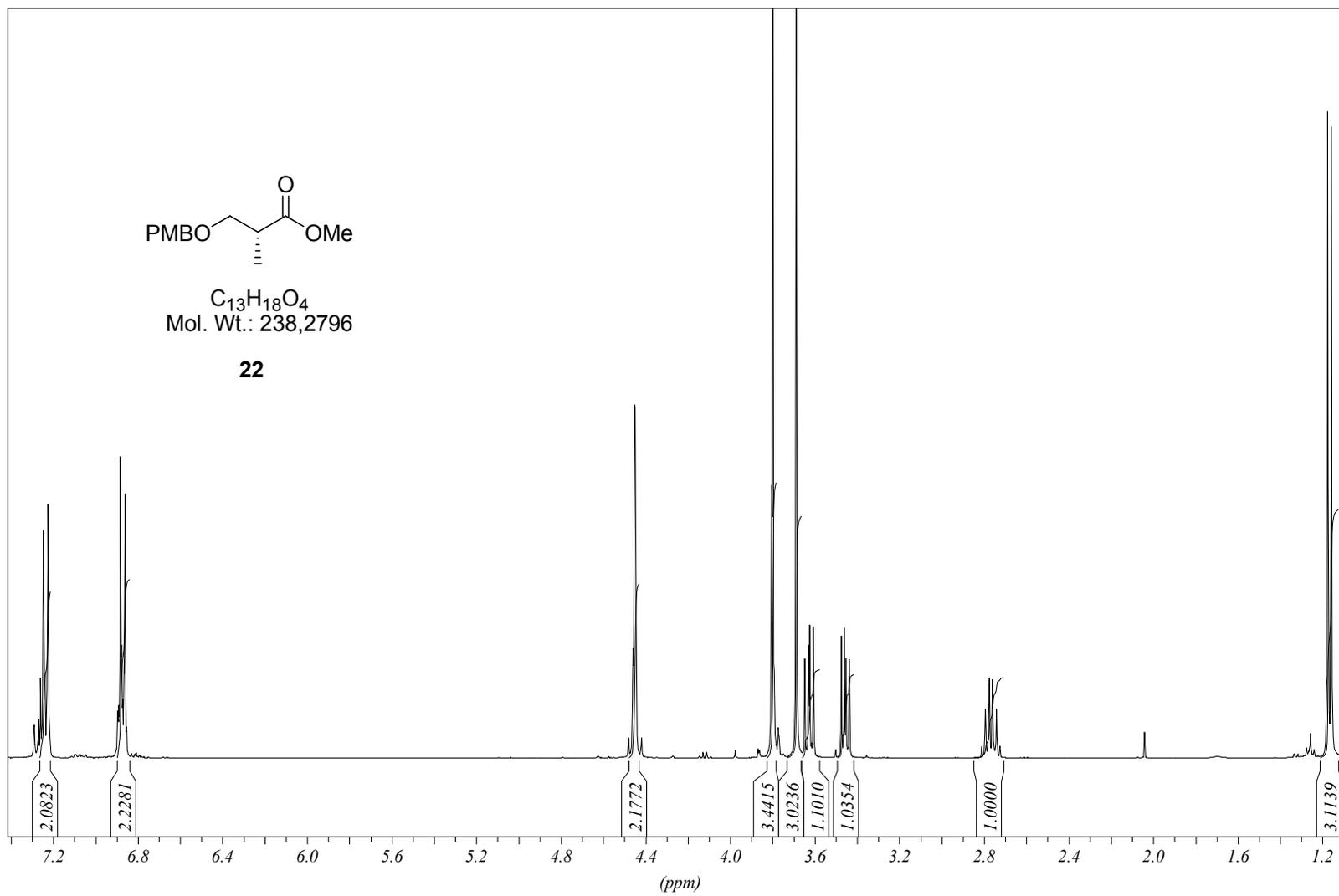


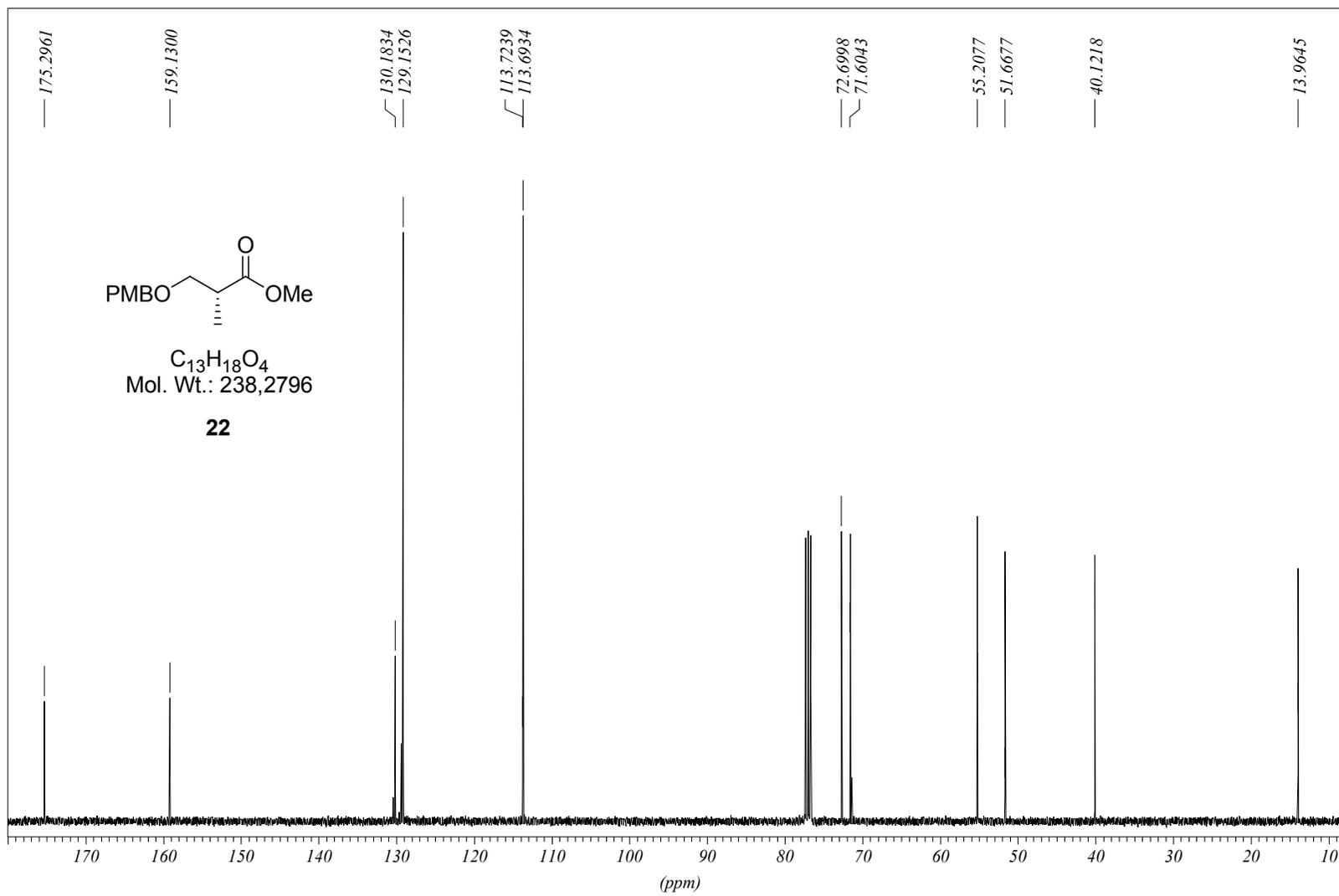


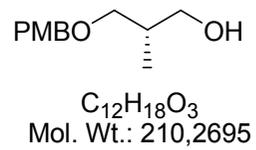


$C_{13}H_{18}O_4$
Mol. Wt.: 238,2796

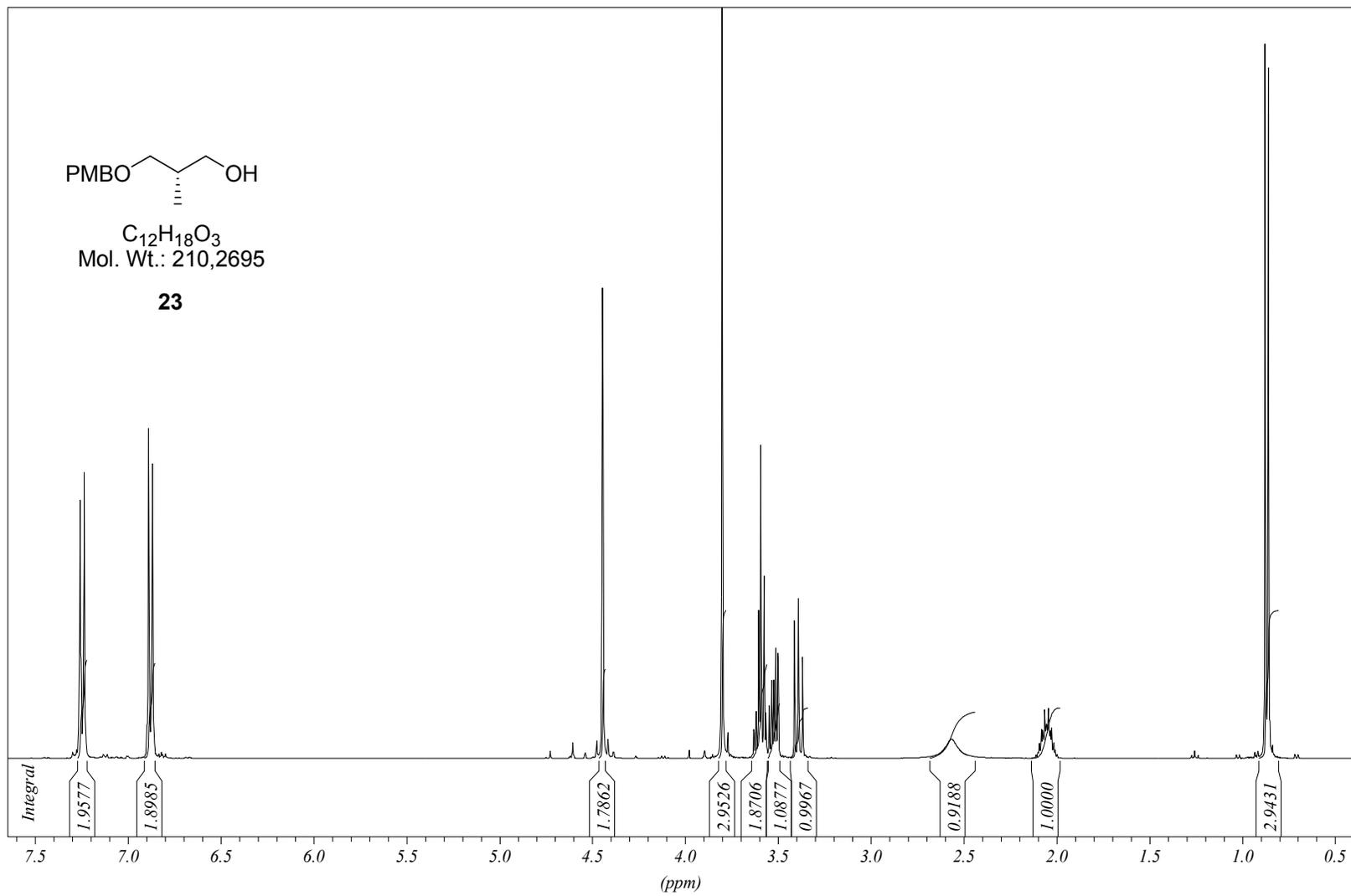
22

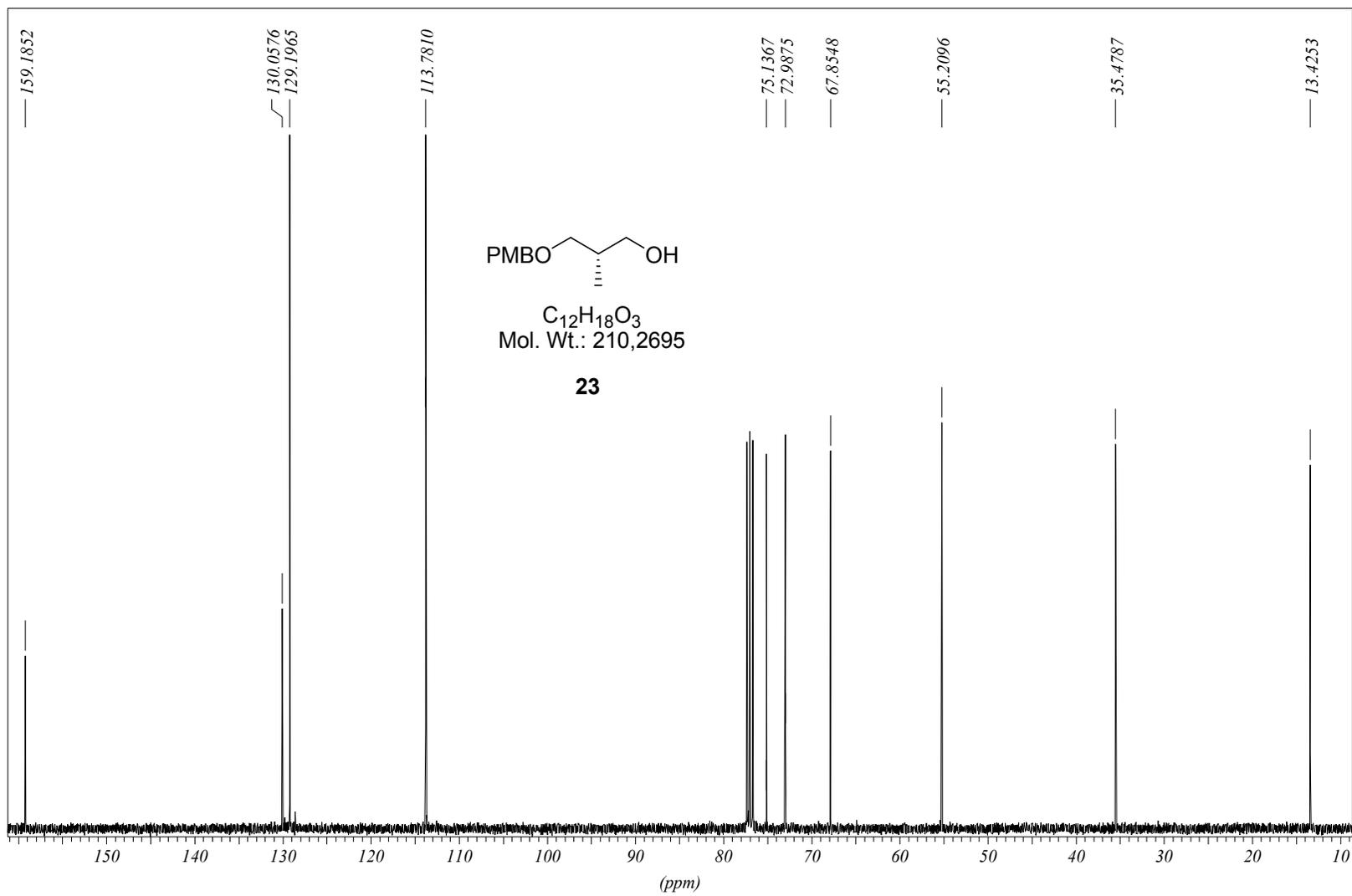


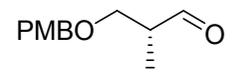




23

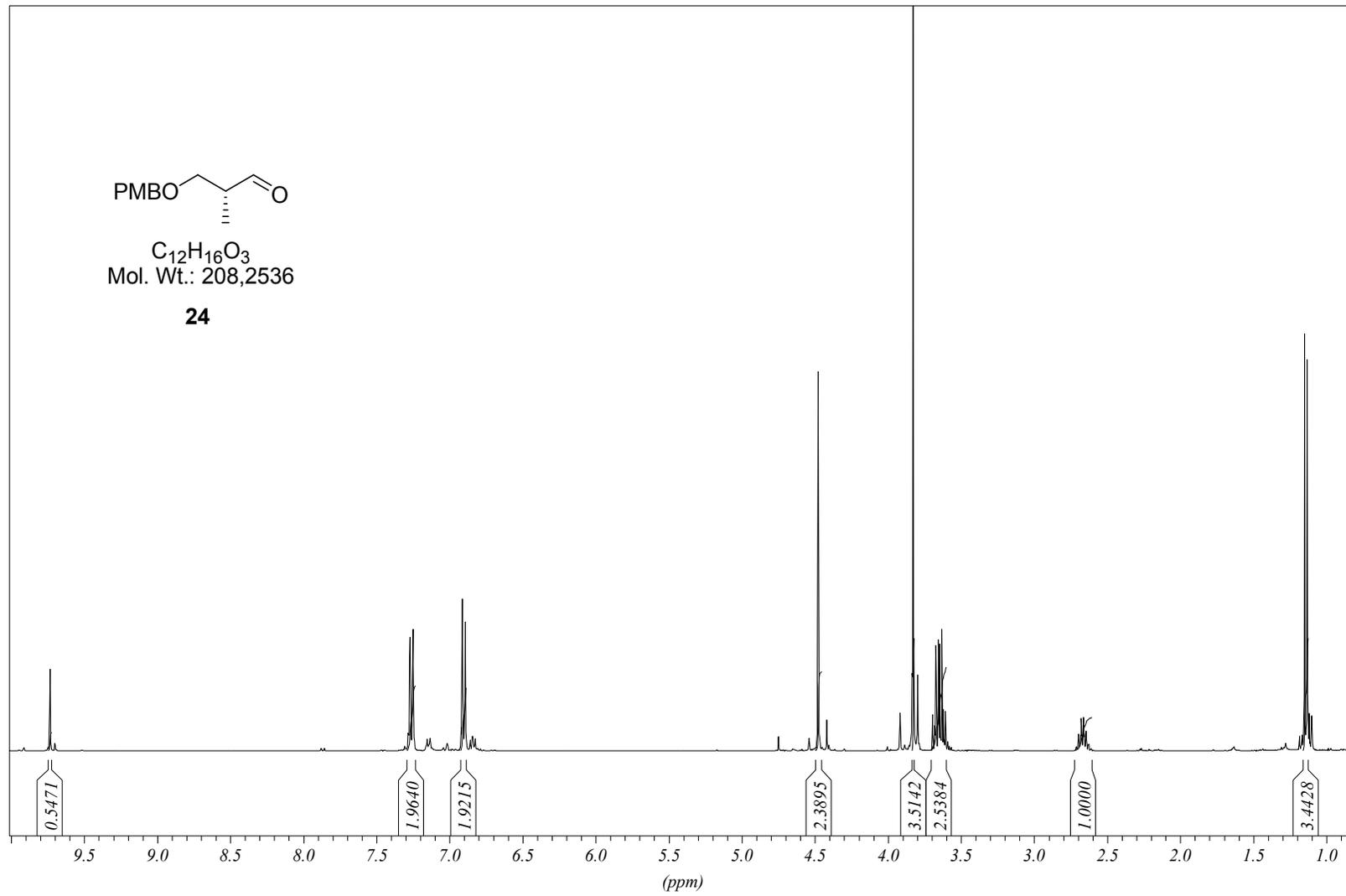


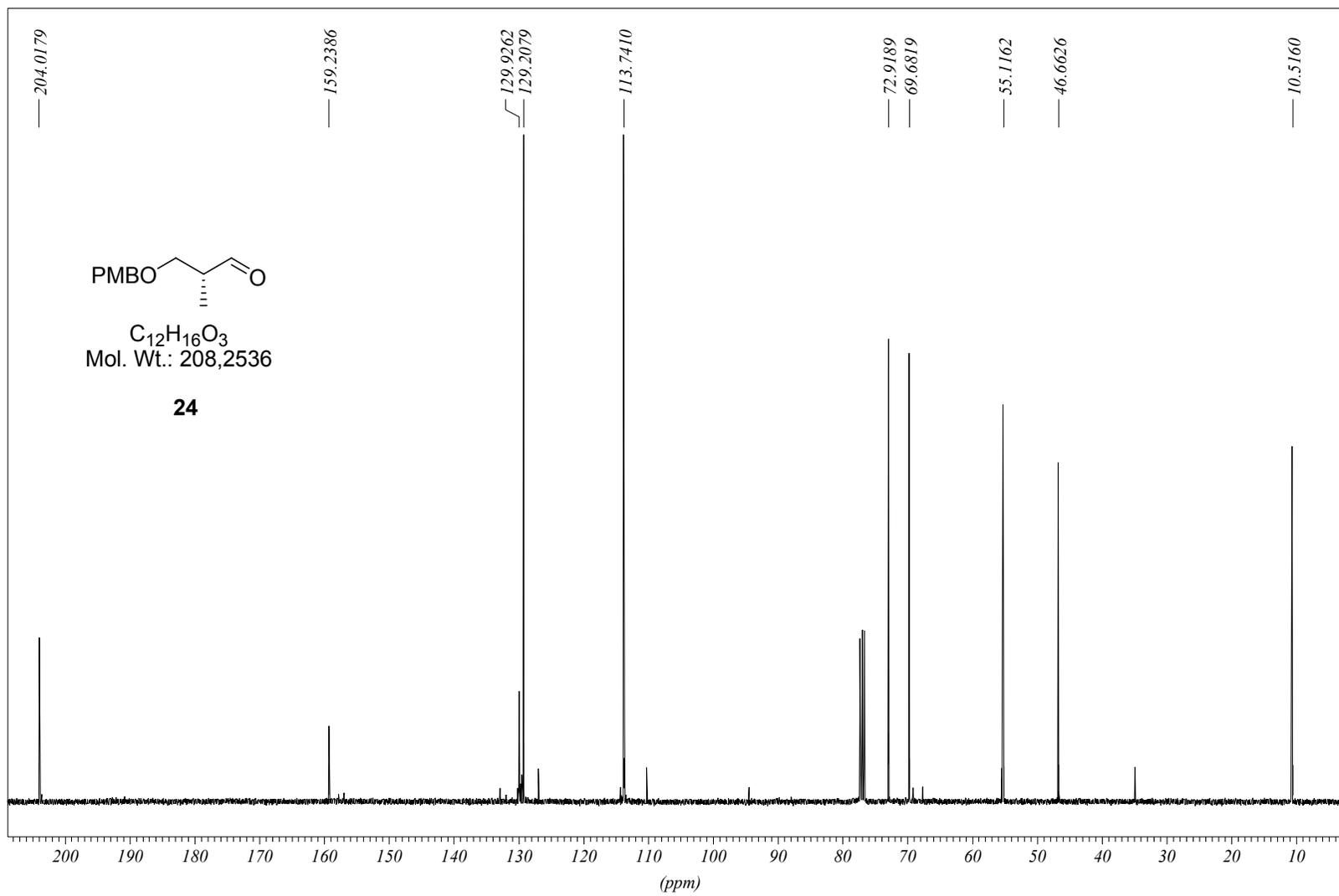


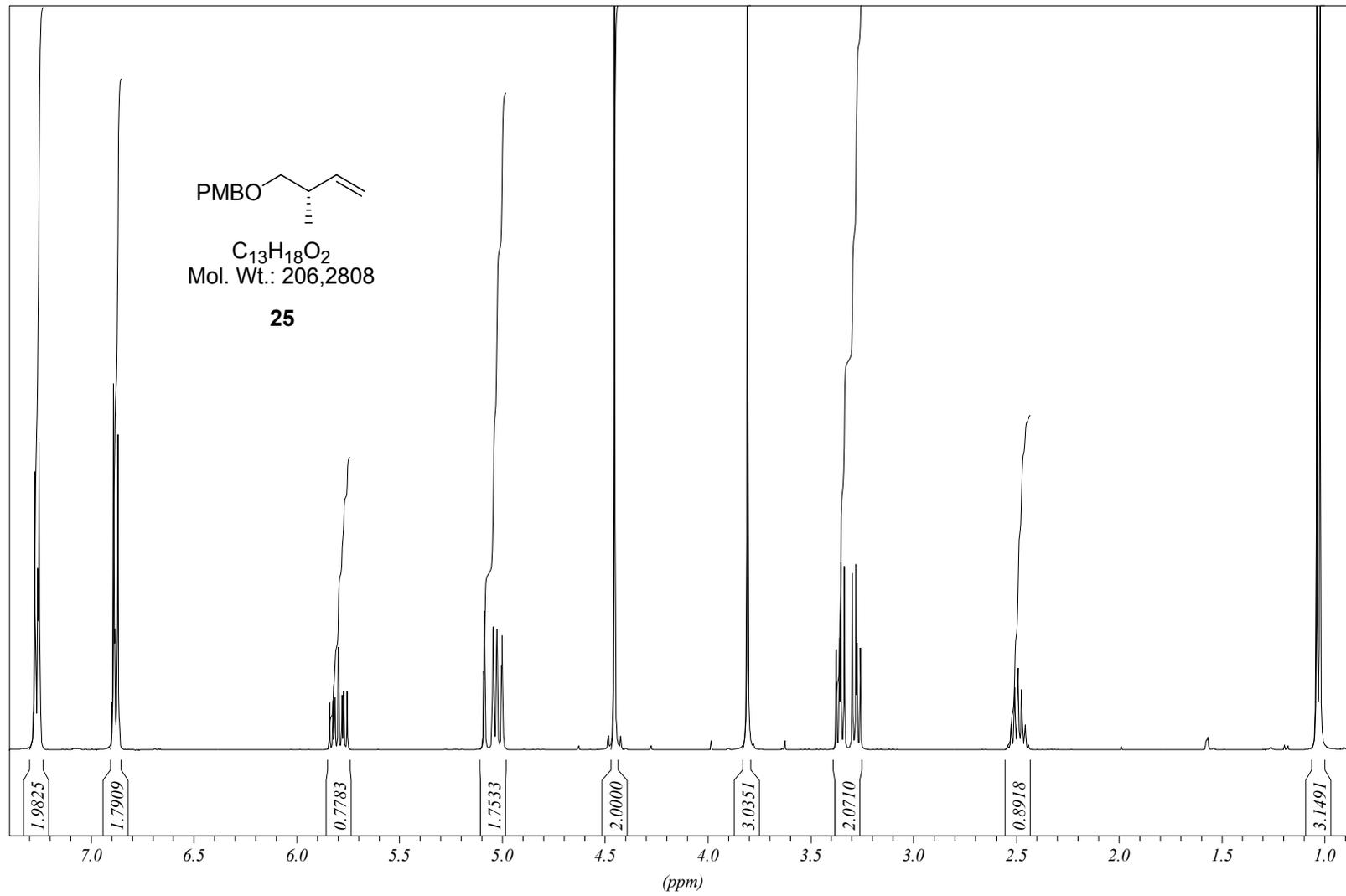
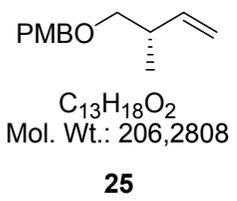


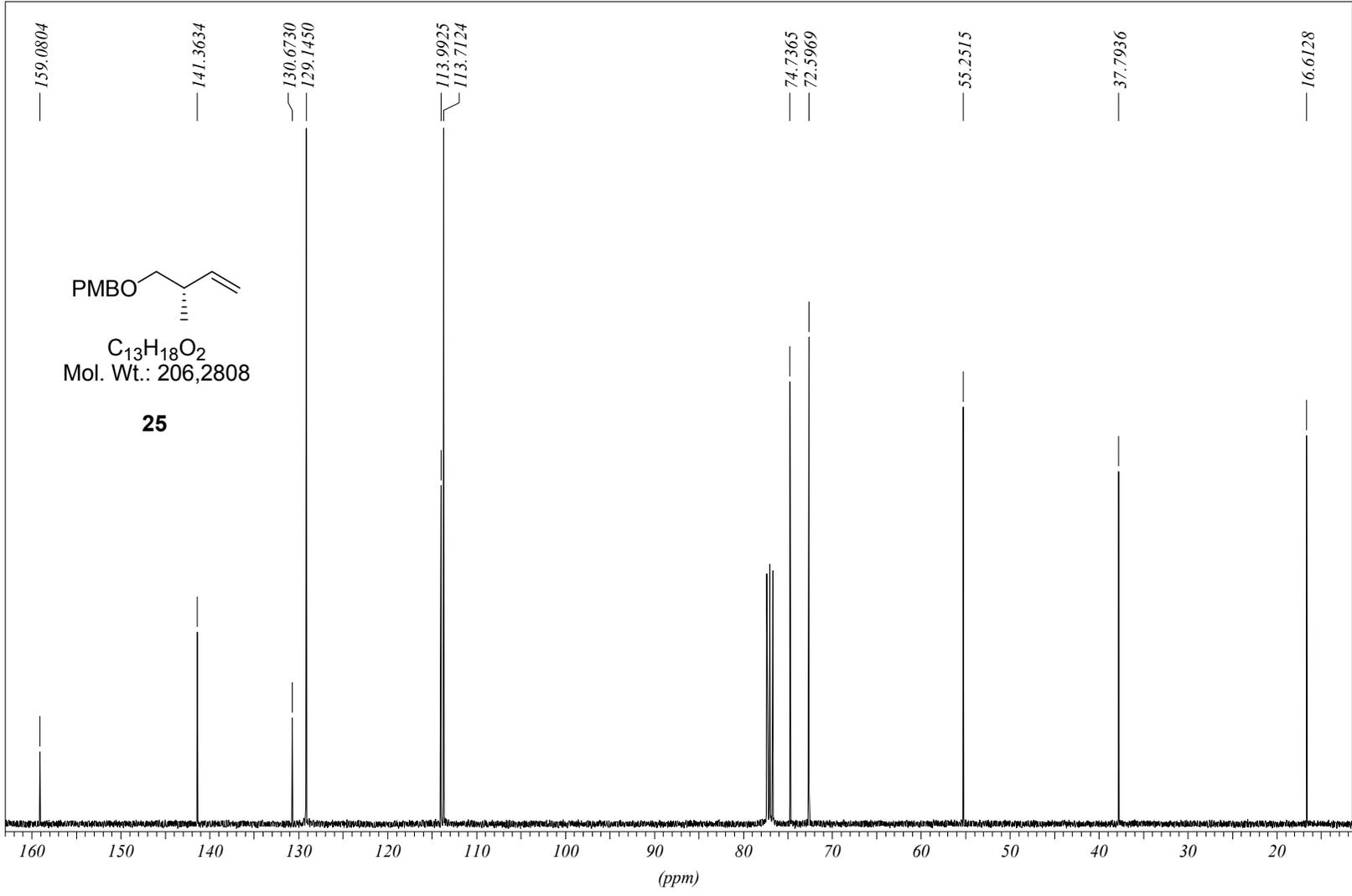
$C_{12}H_{16}O_3$
Mol. Wt.: 208,2536

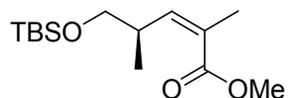
24





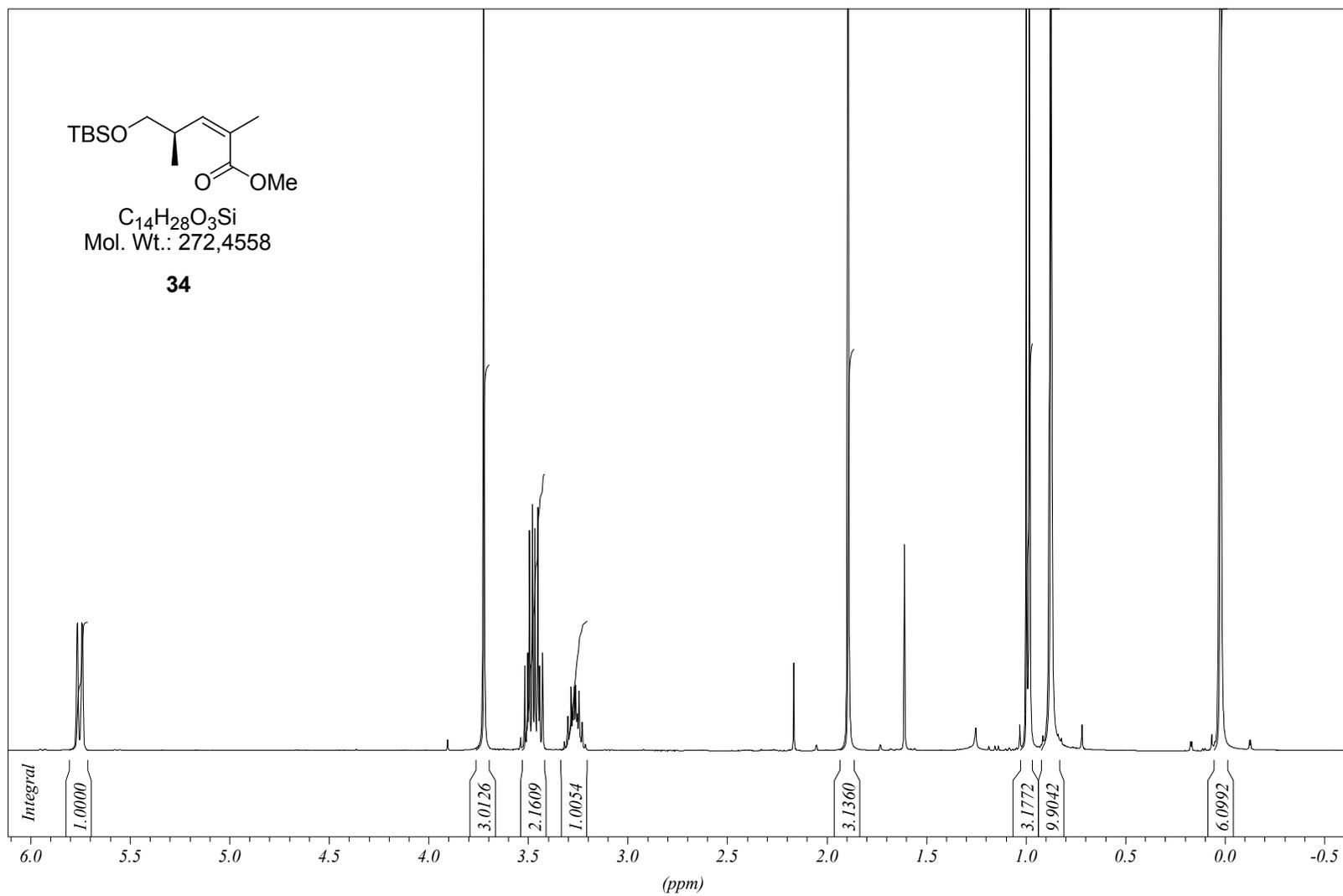


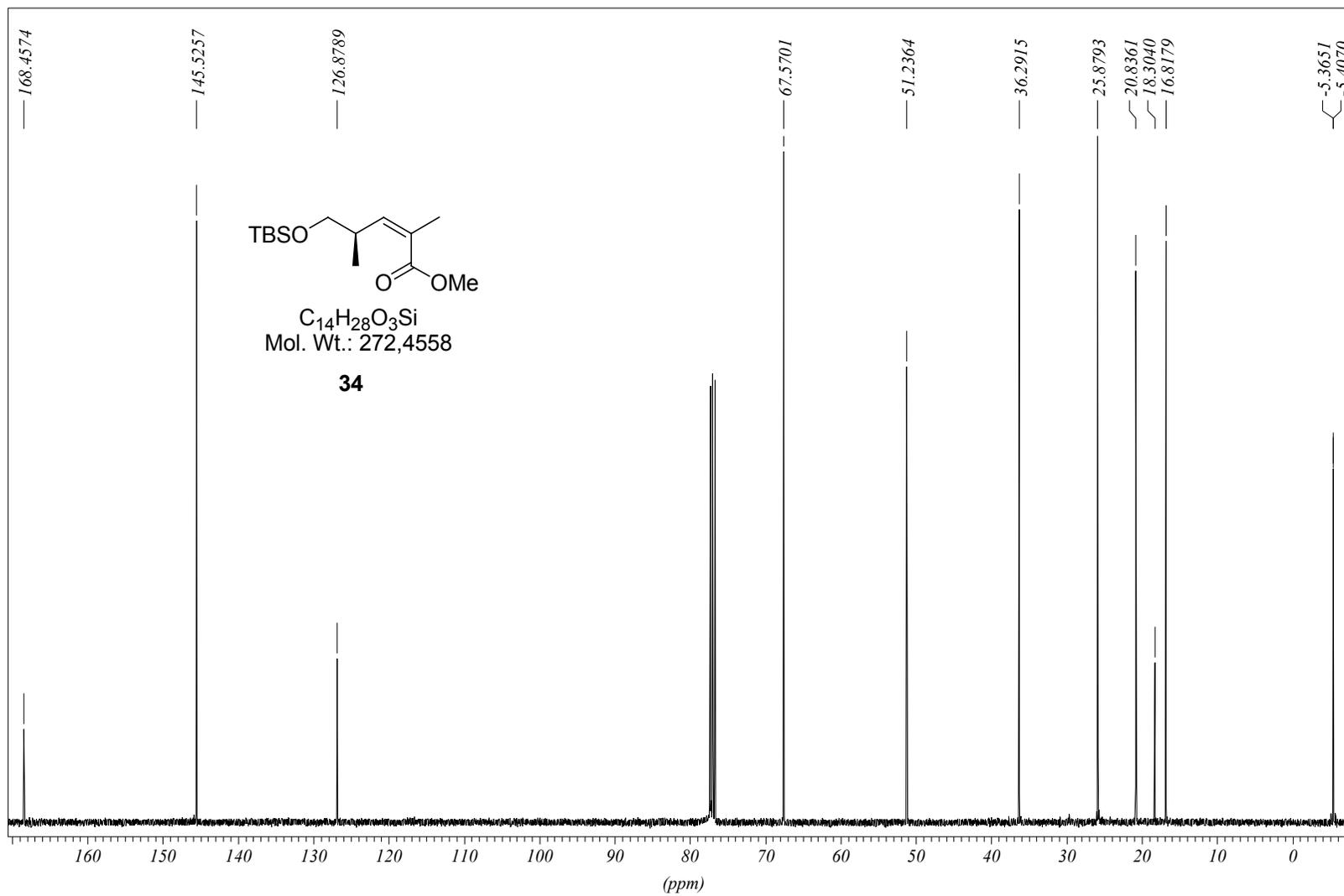


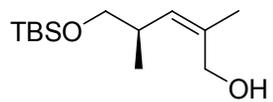


$C_{14}H_{28}O_3Si$
Mol. Wt.: 272,4558

34

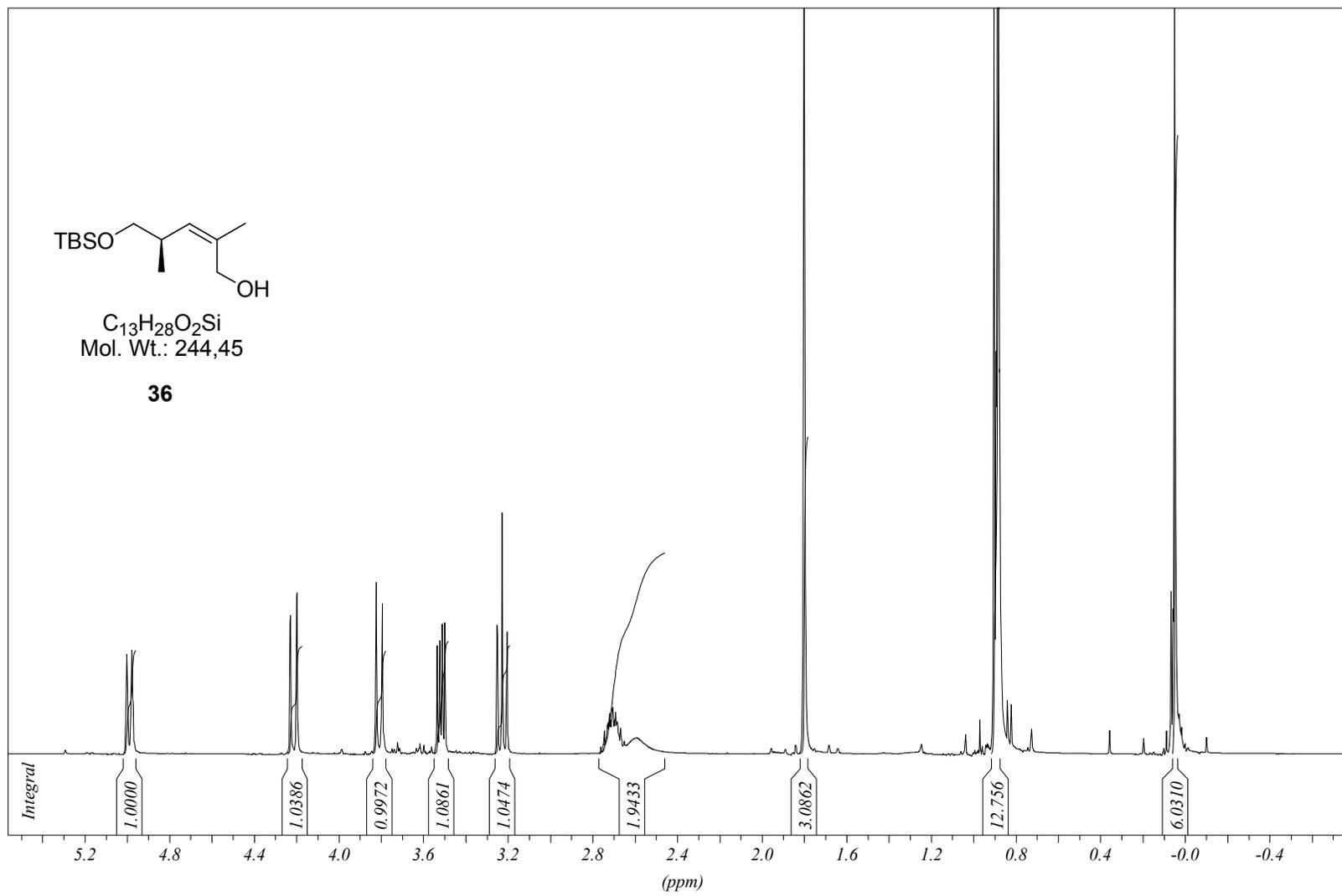


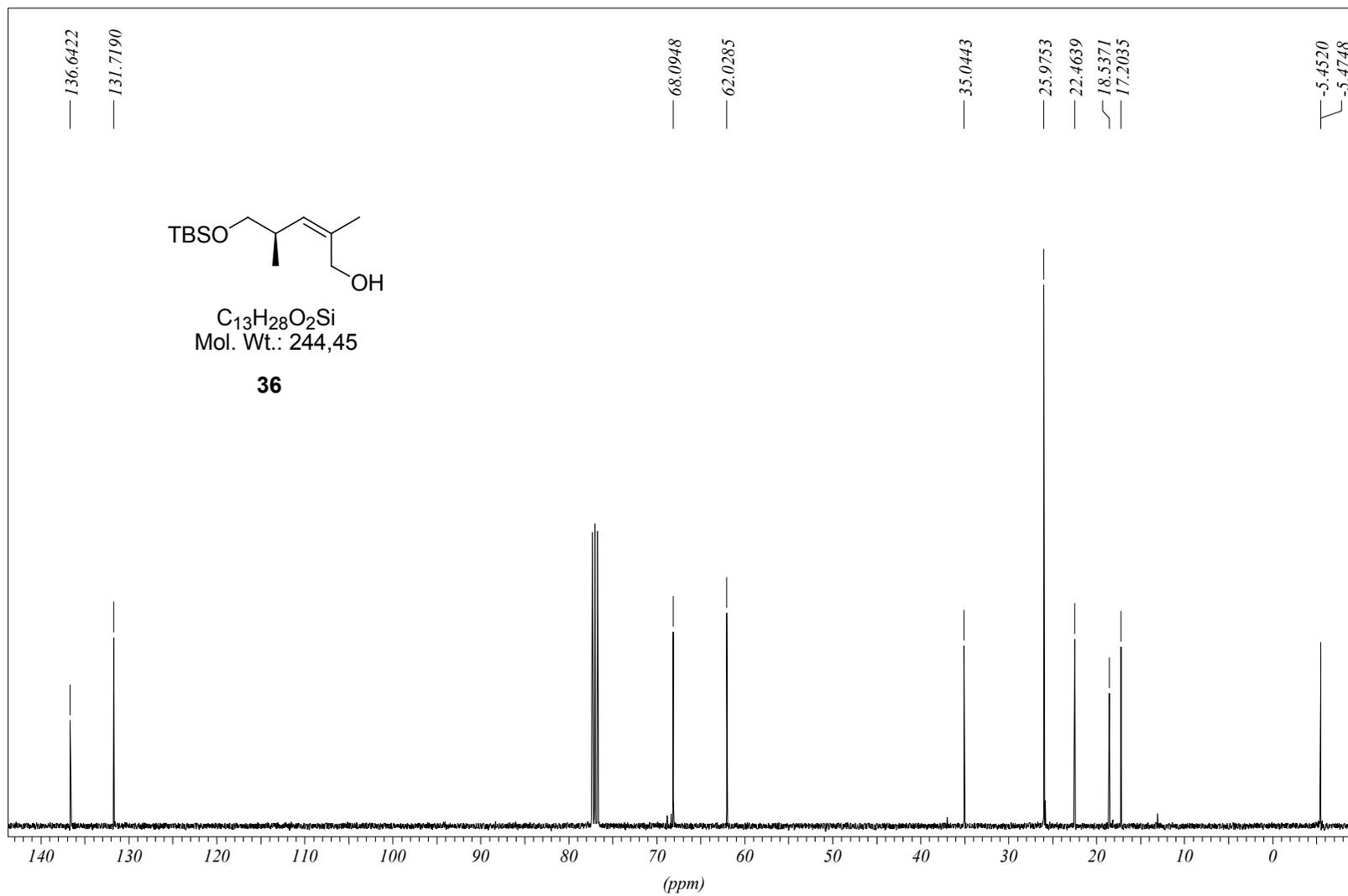


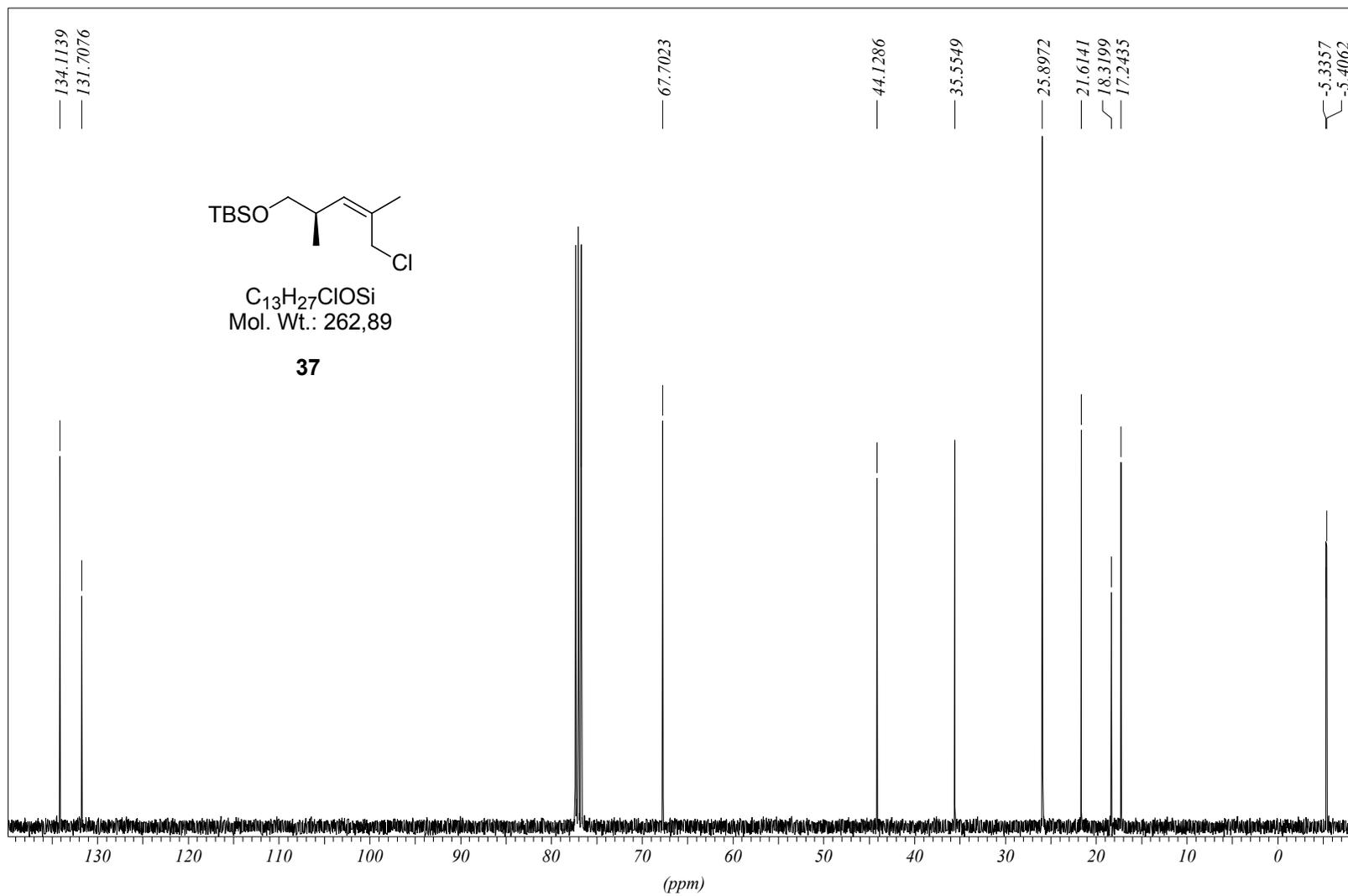


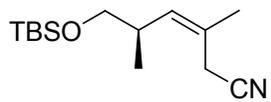
$C_{13}H_{28}O_2Si$
Mol. Wt.: 244,45

36



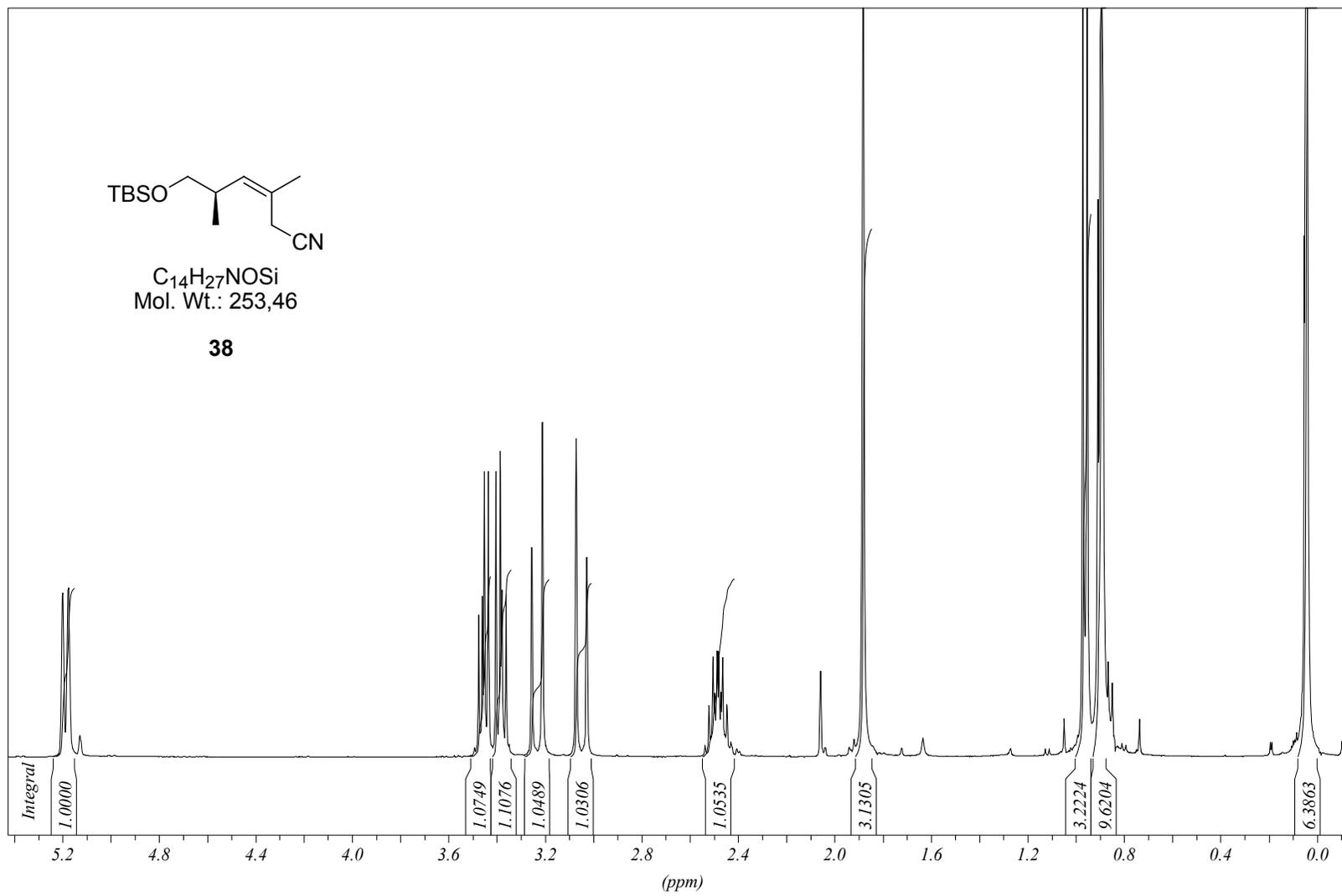


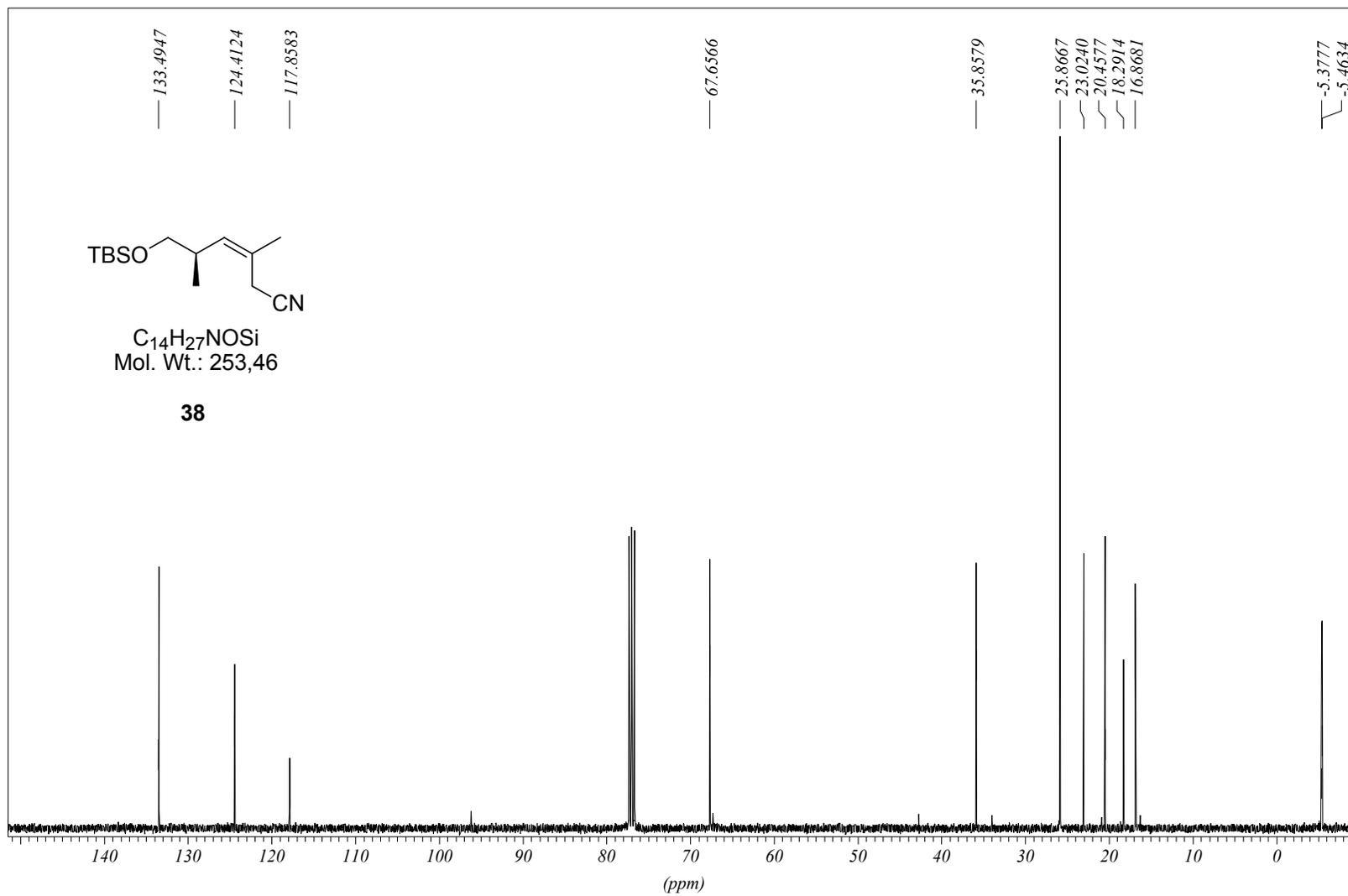


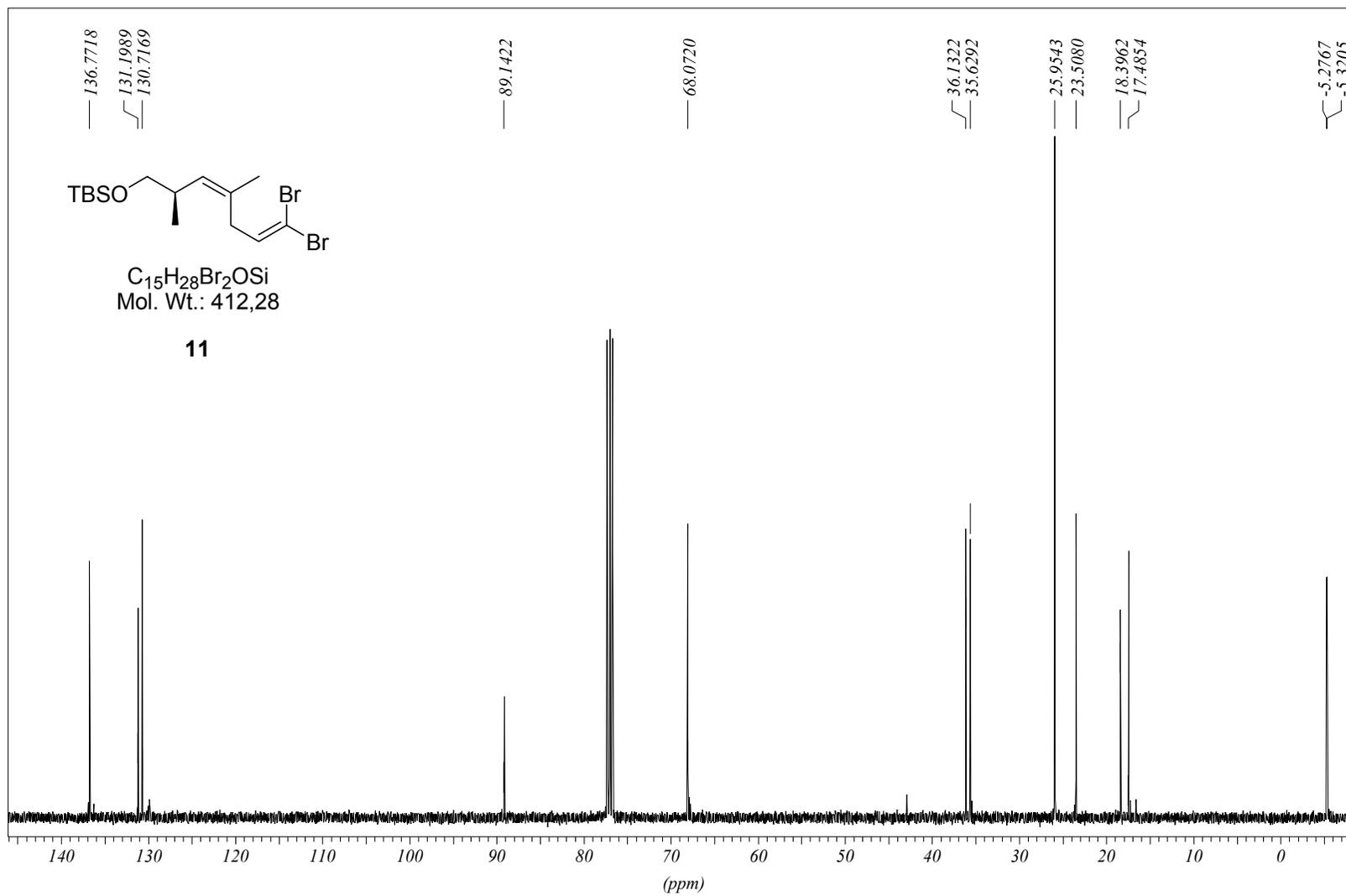


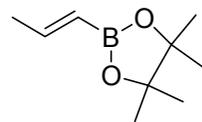
C₁₄H₂₇NOSi
Mol. Wt.: 253,46

38



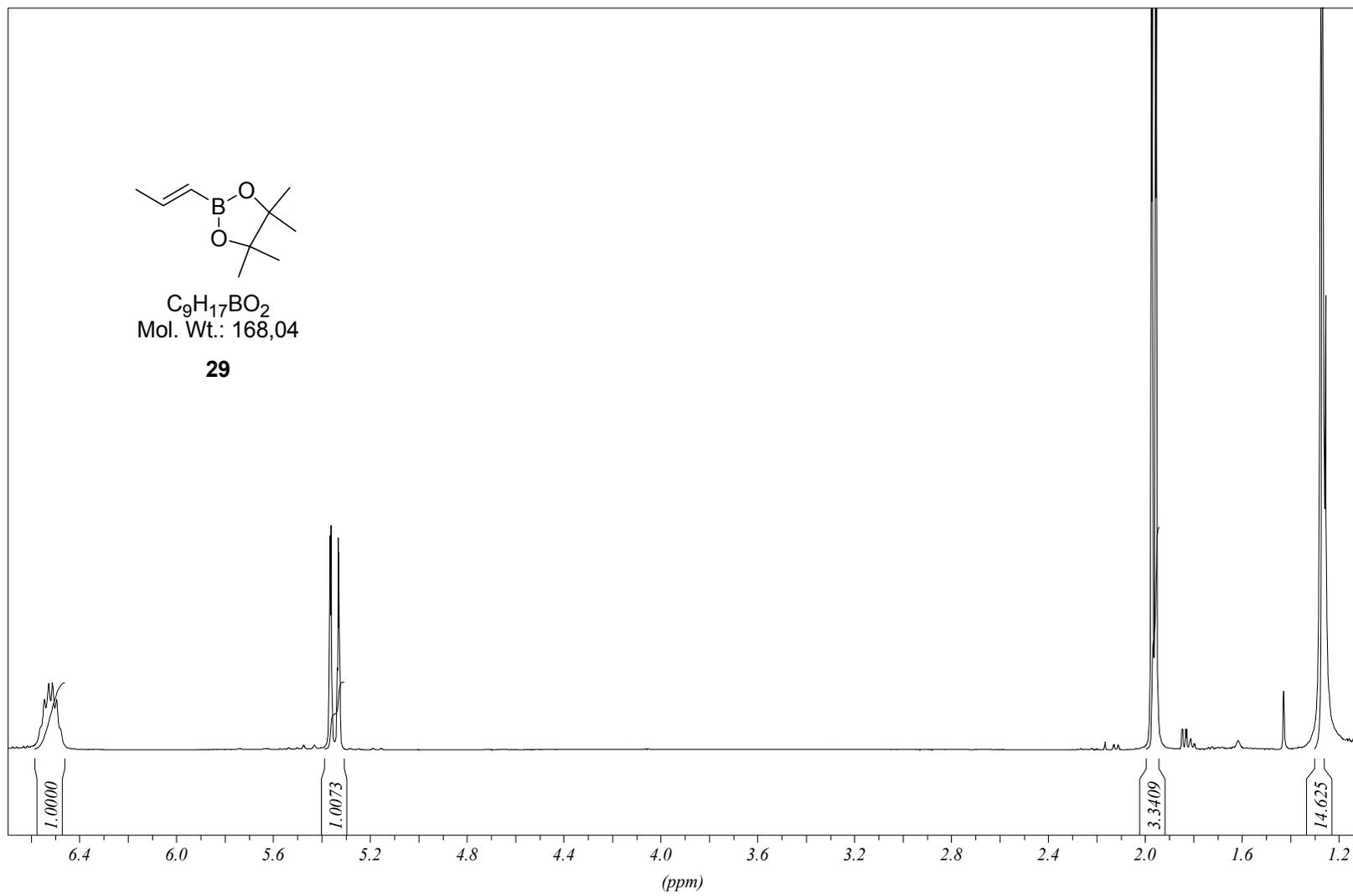


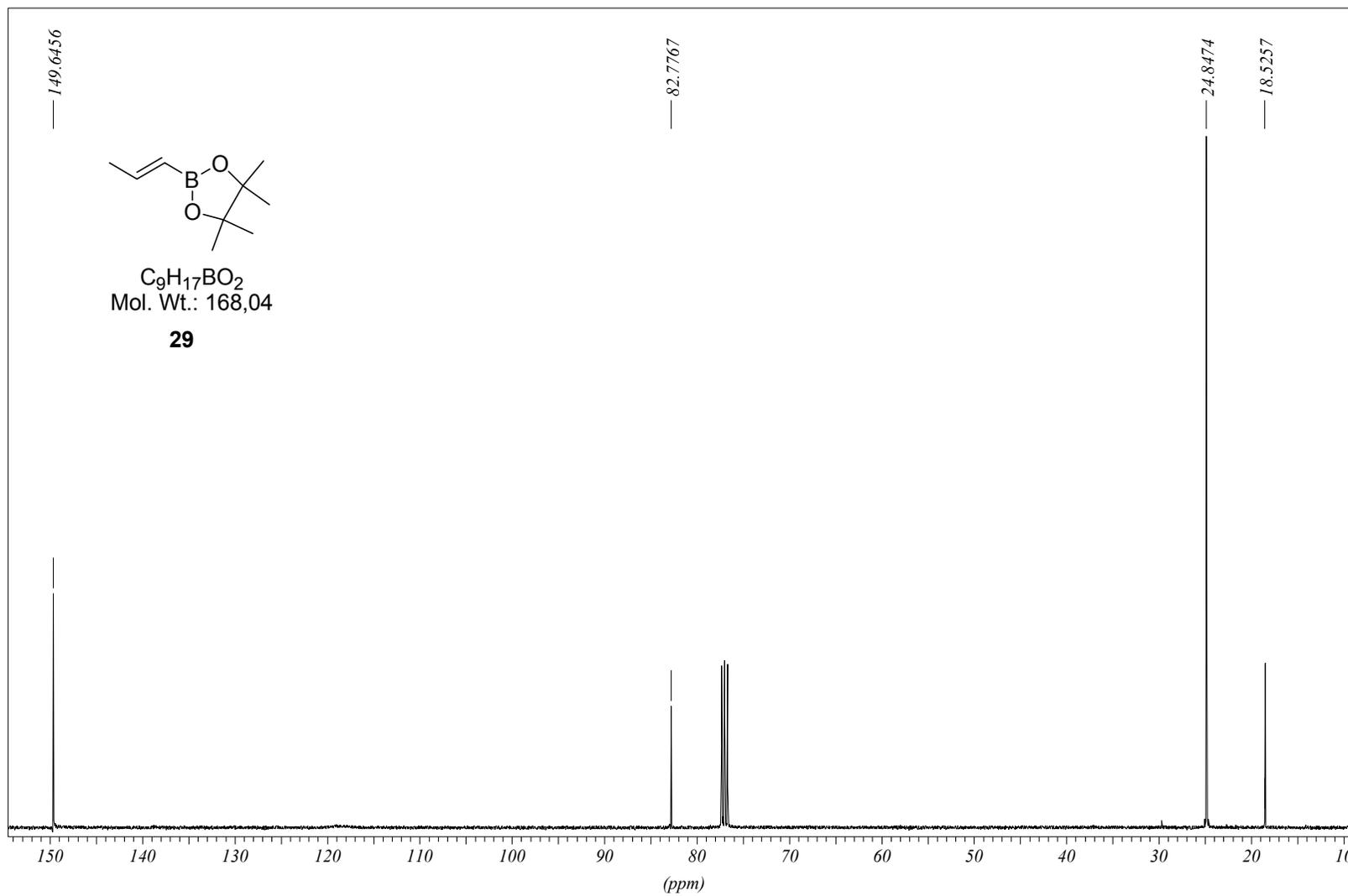


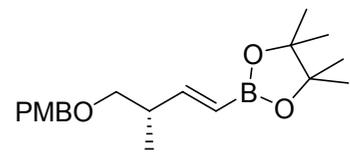


$C_9H_{17}BO_2$
Mol. Wt.: 168,04

29

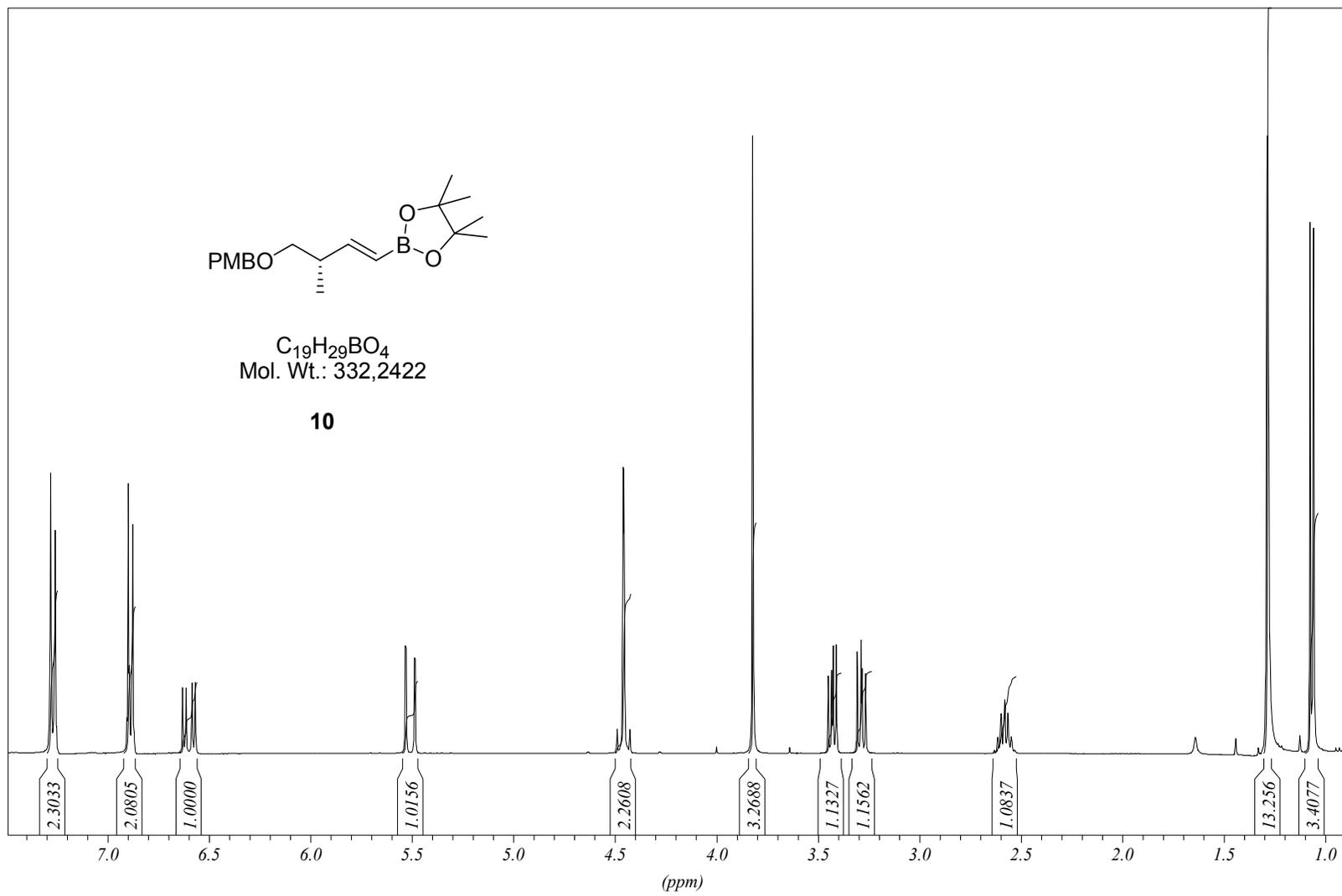


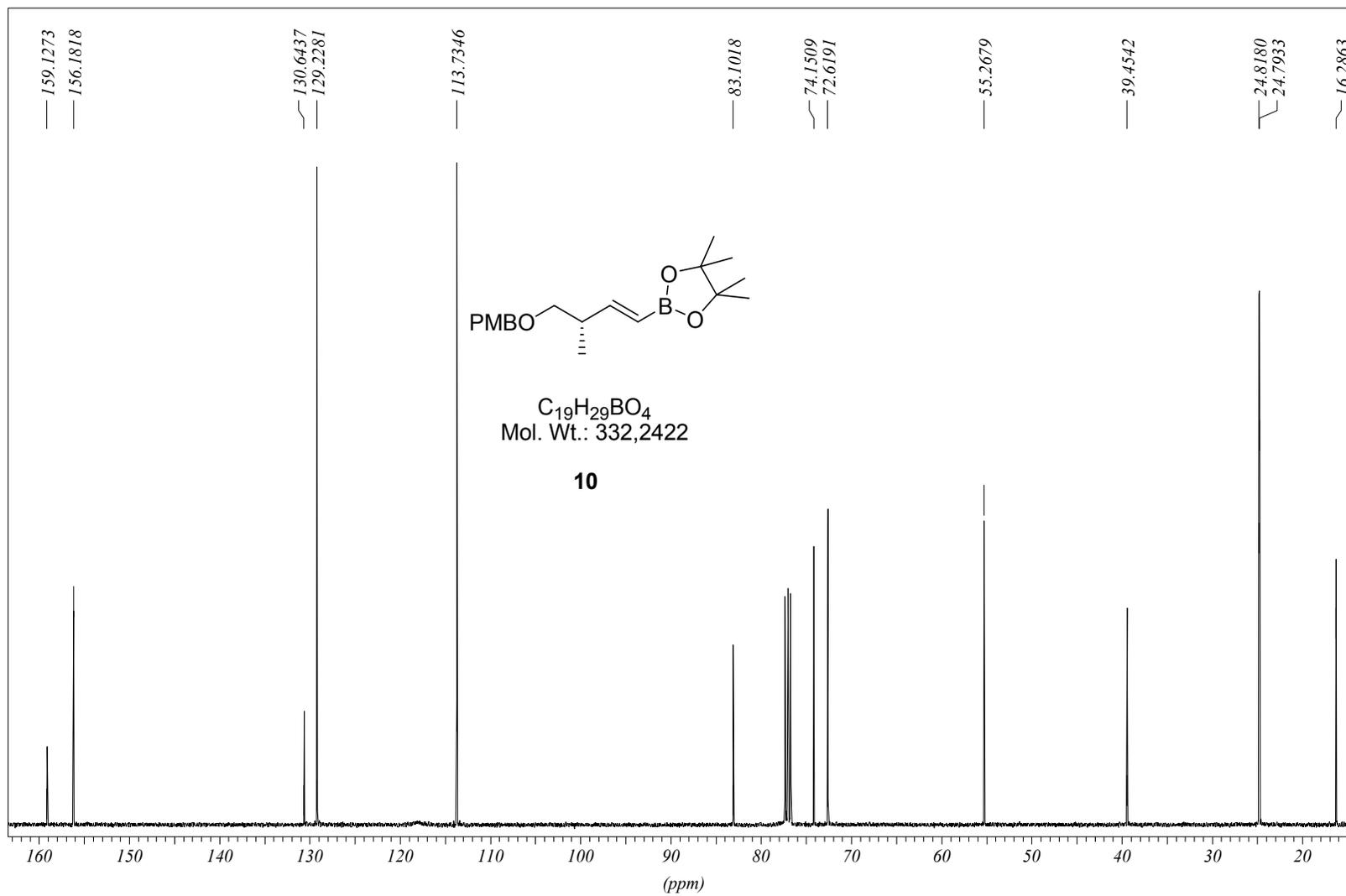


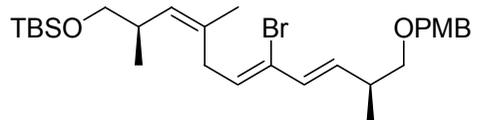


$C_{19}H_{29}BO_4$
Mol. Wt.: 332,2422

10

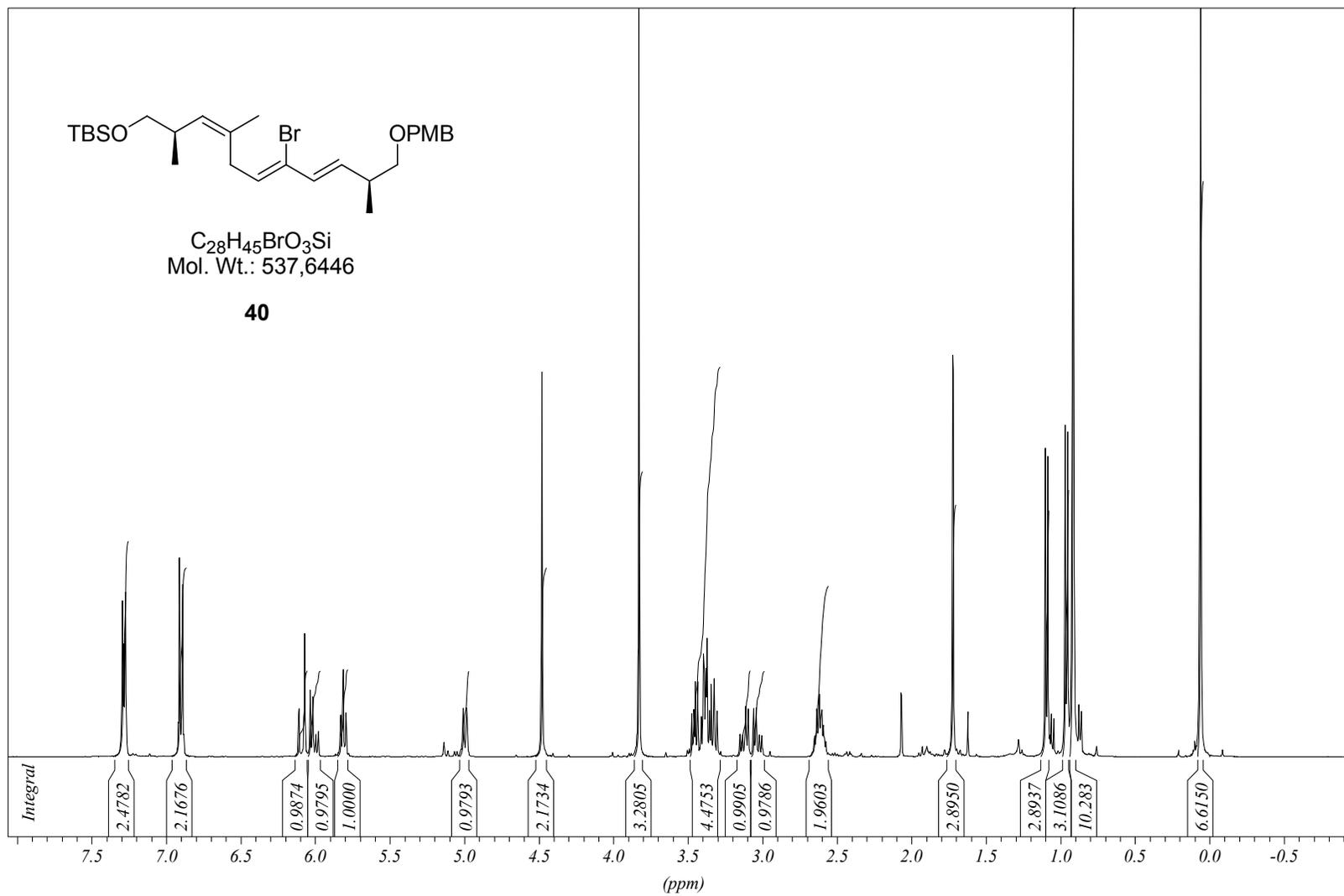


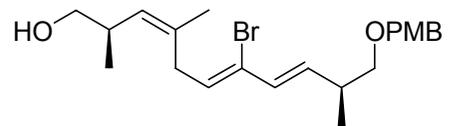




$C_{28}H_{45}BrO_3Si$
Mol. Wt.: 537,6446

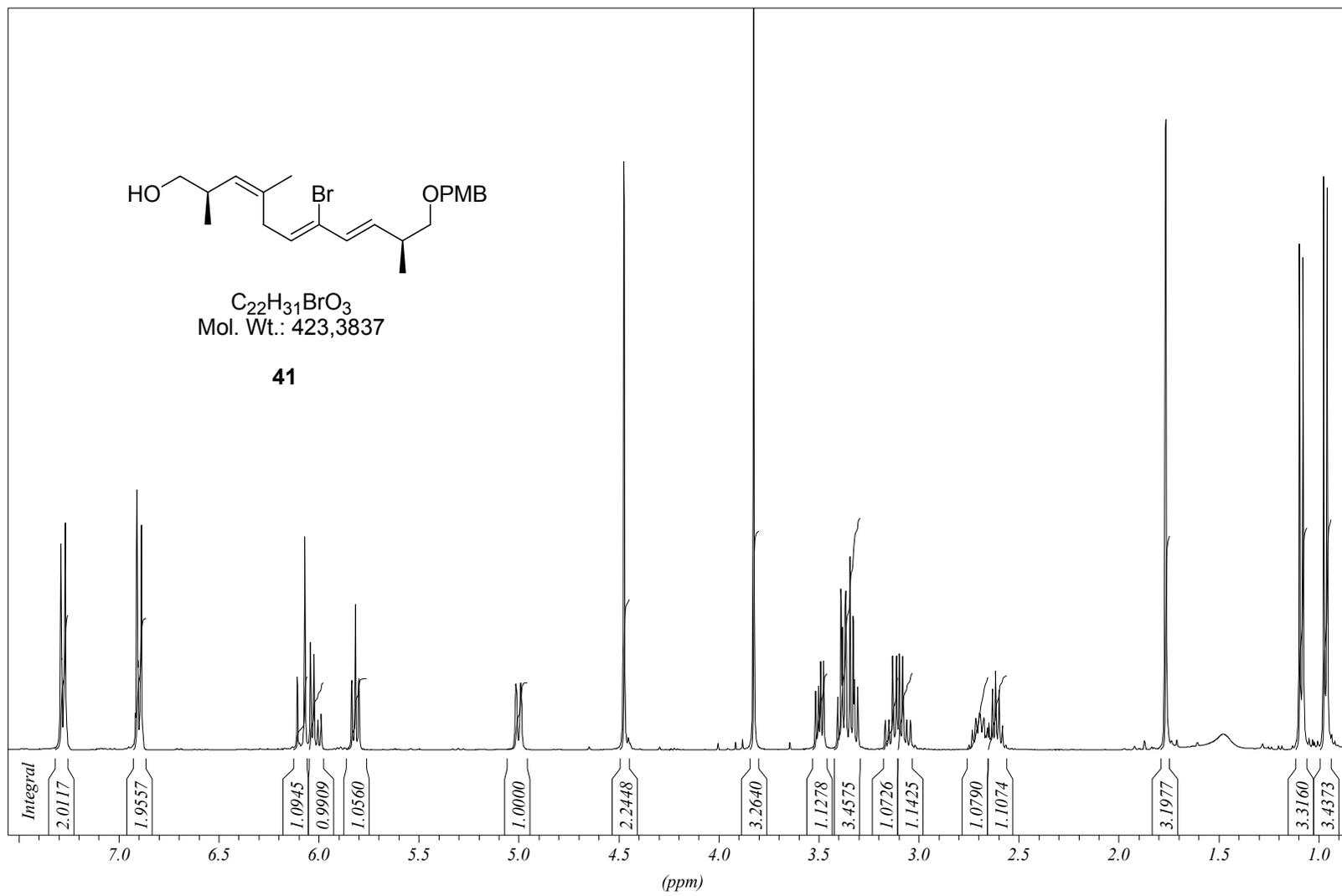
40

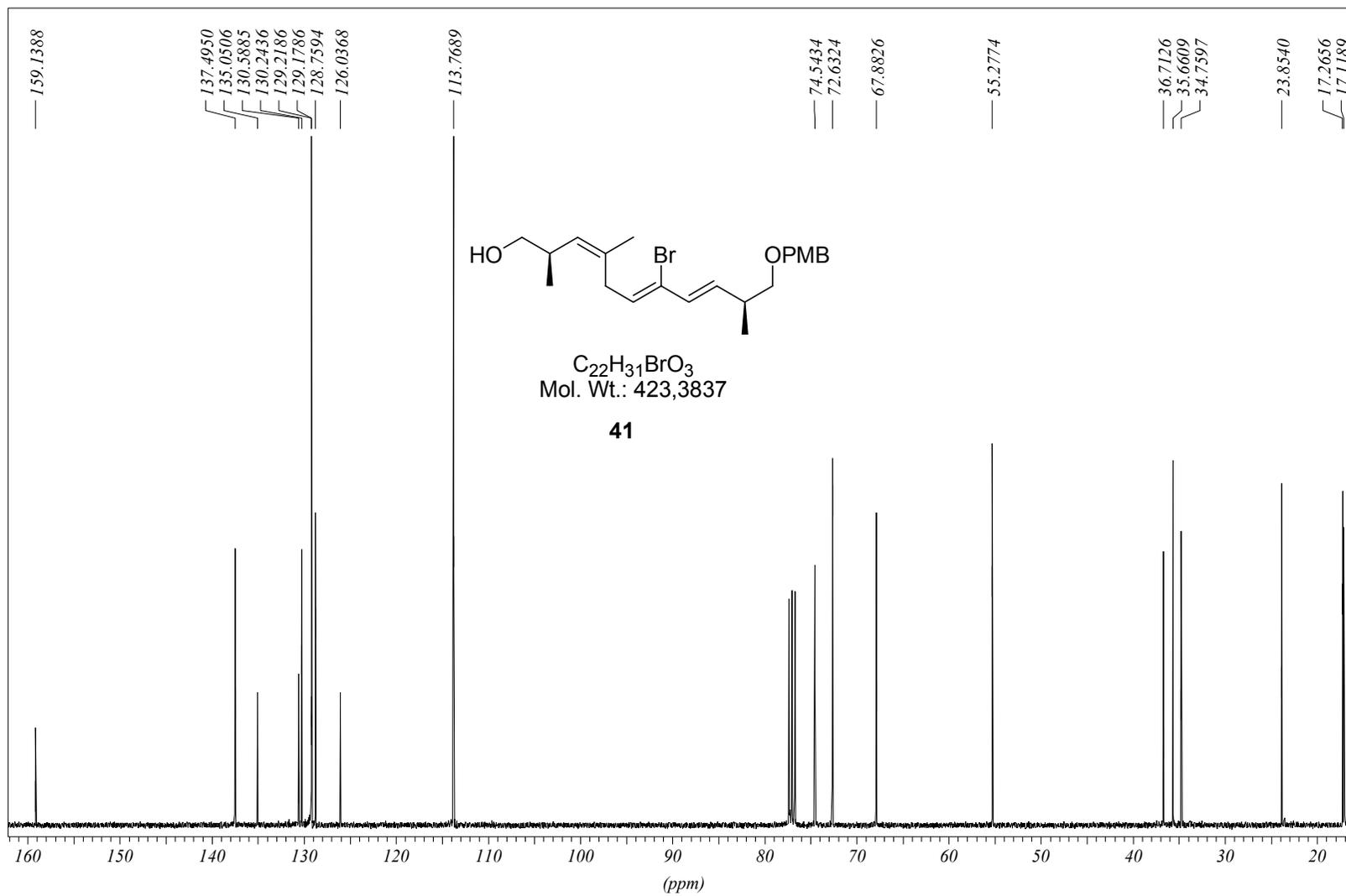


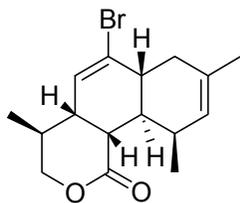


$C_{22}H_{31}BrO_3$
Mol. Wt.: 423,3837

41

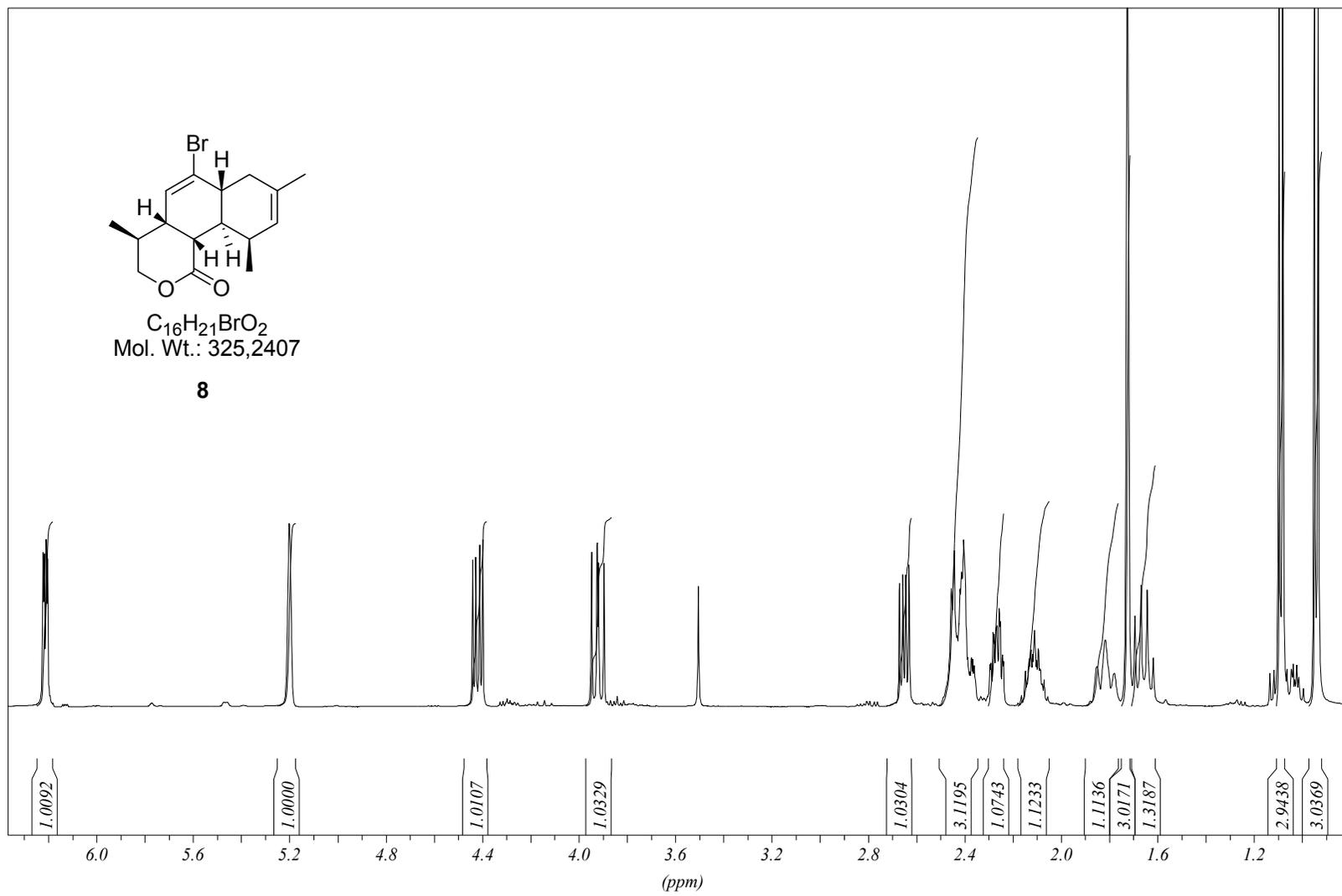


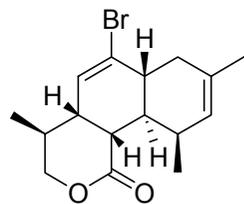




$C_{16}H_{21}BrO_2$
Mol. Wt.: 325,2407

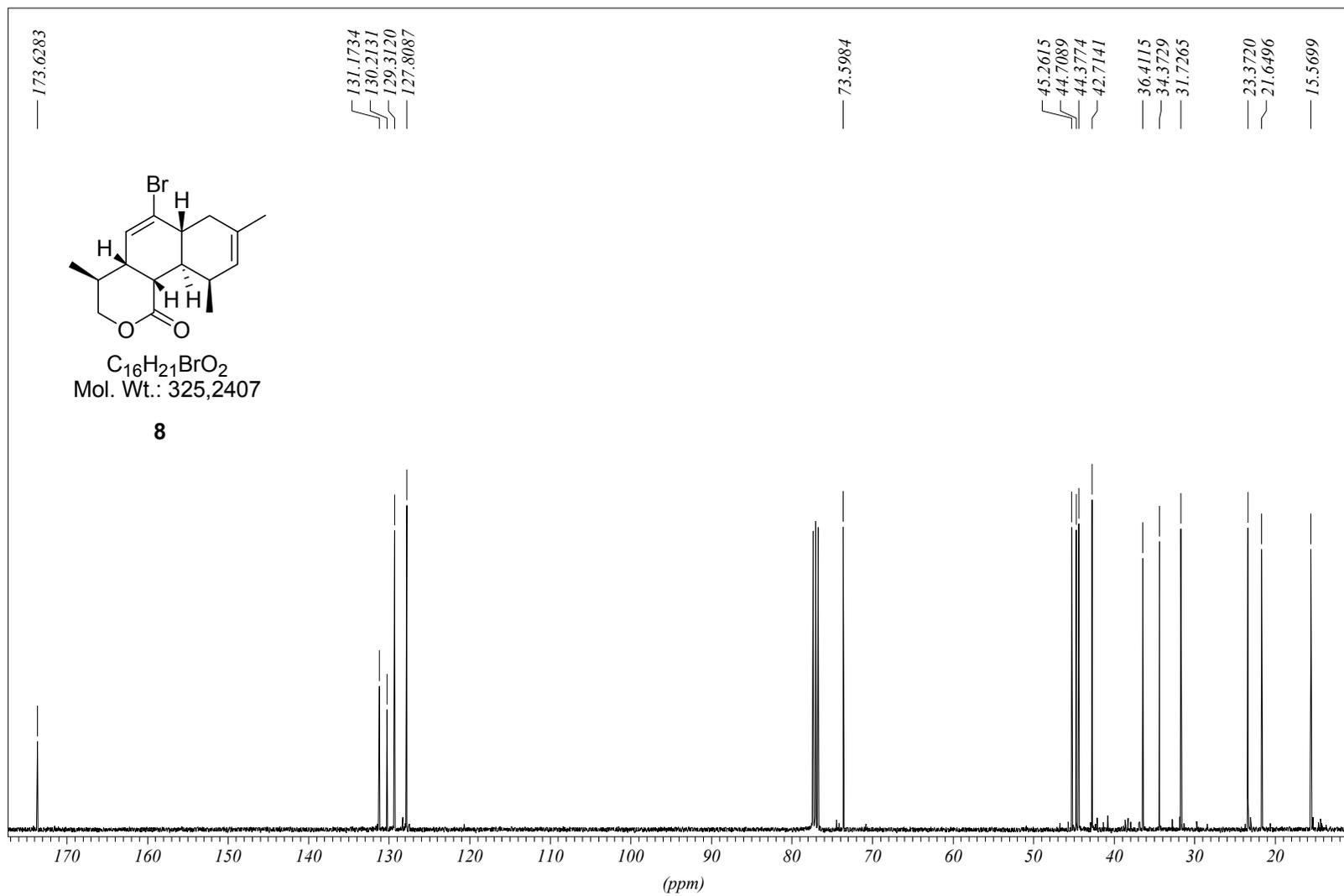
8

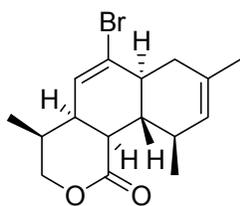




$C_{16}H_{21}BrO_2$
Mol. Wt.: 325,2407

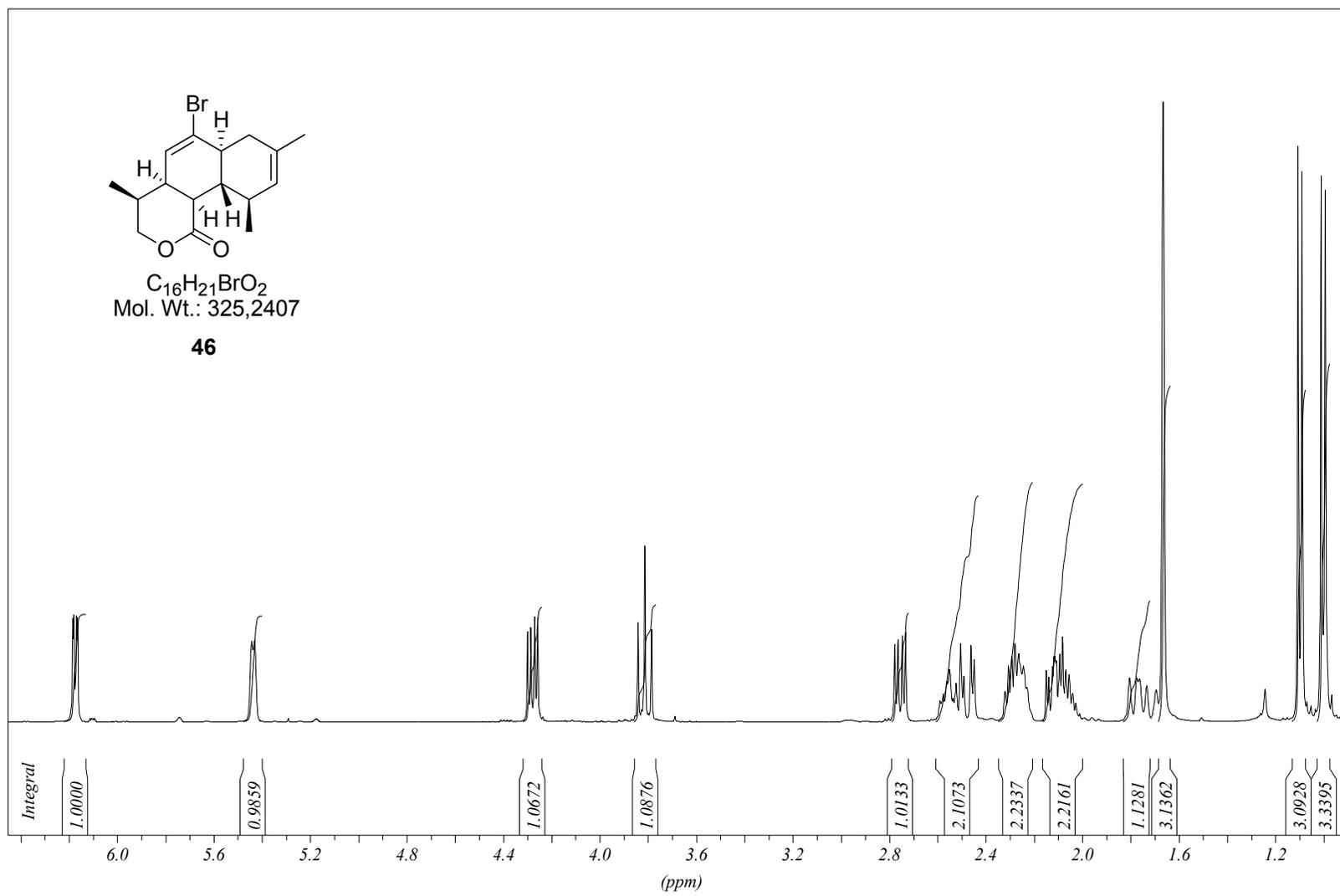
8

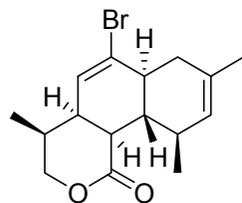




$C_{16}H_{21}BrO_2$
Mol. Wt.: 325,2407

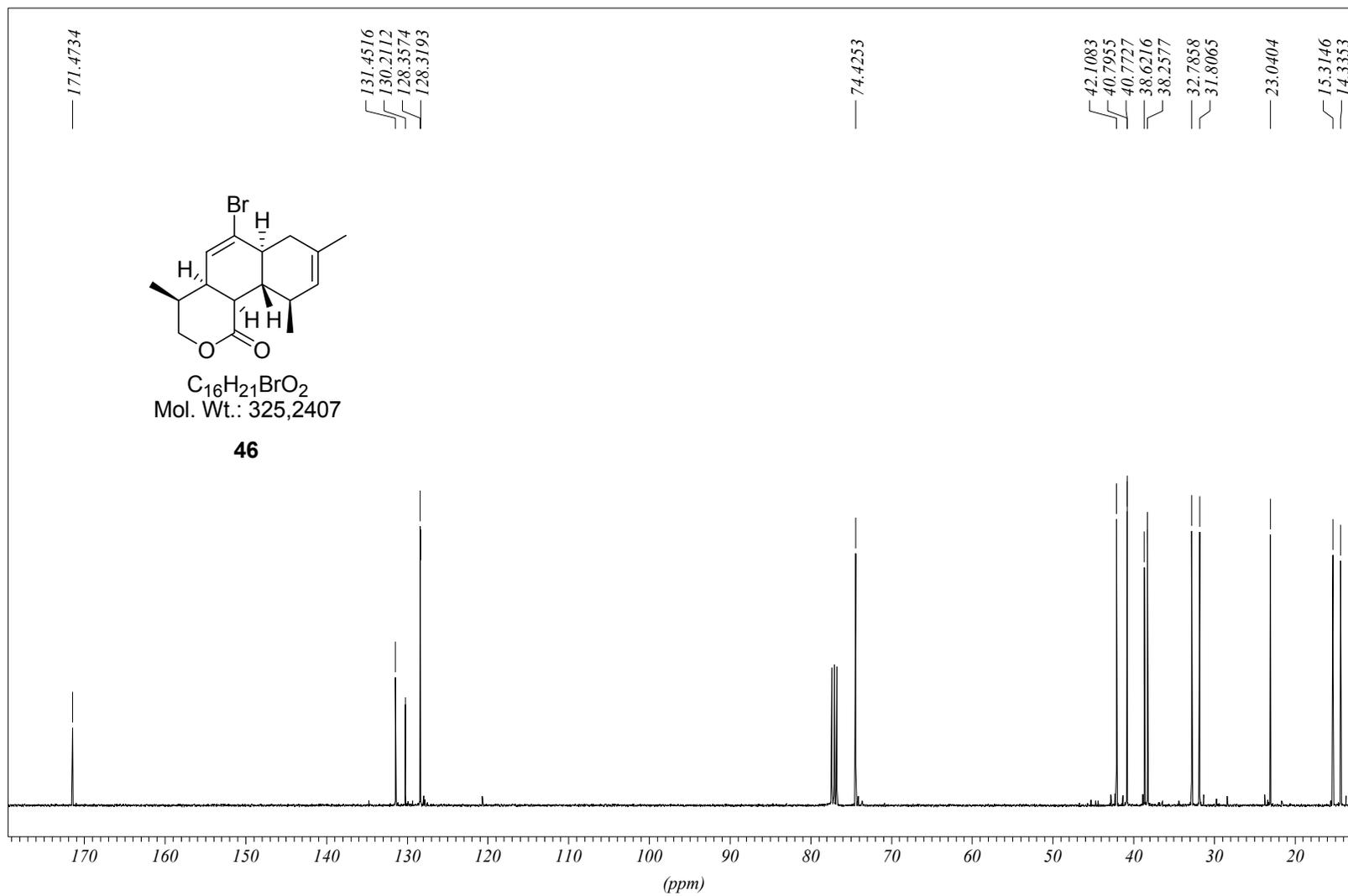
46

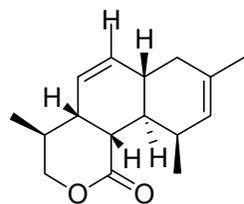




$C_{16}H_{21}BrO_2$
Mol. Wt.: 325,2407

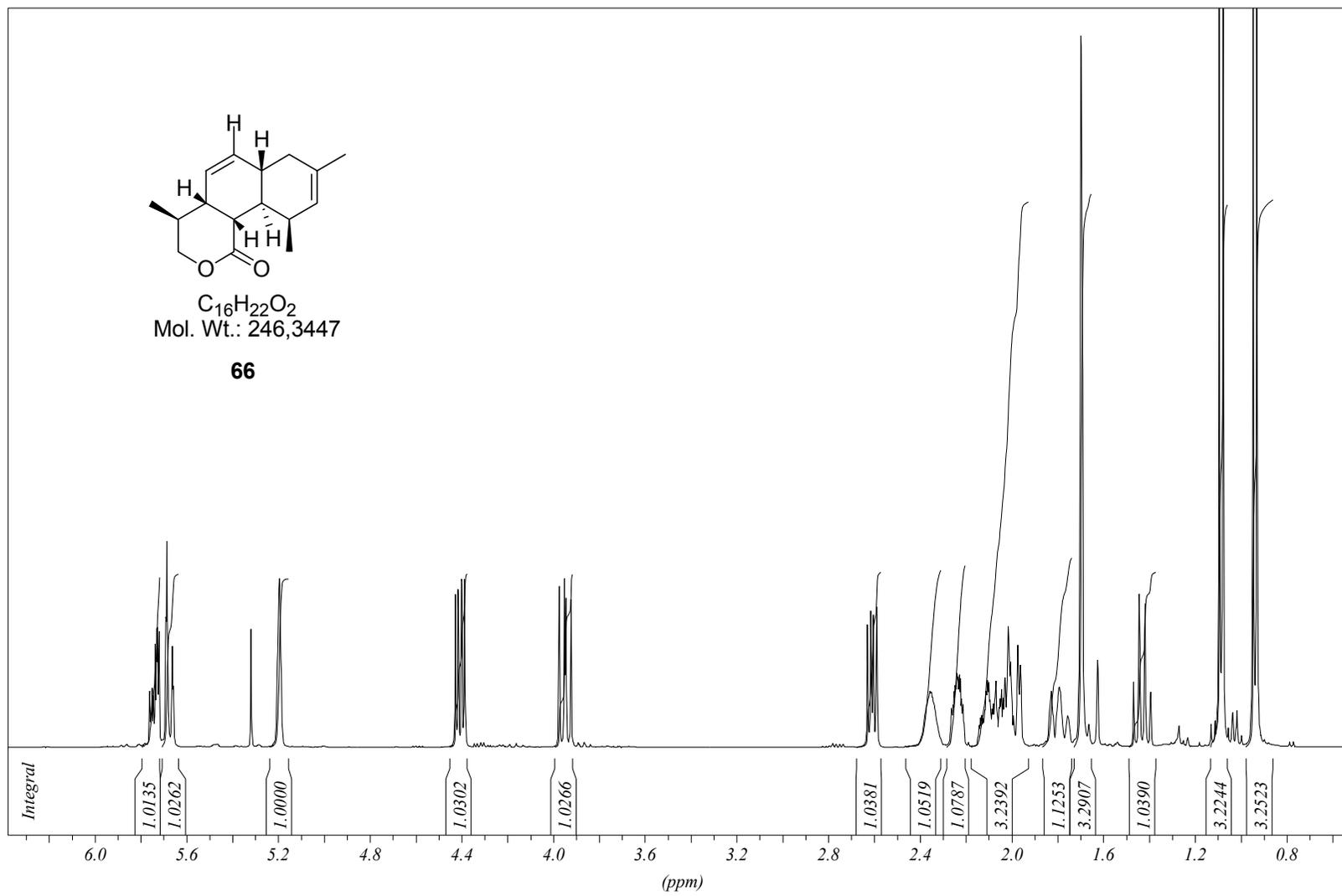
46

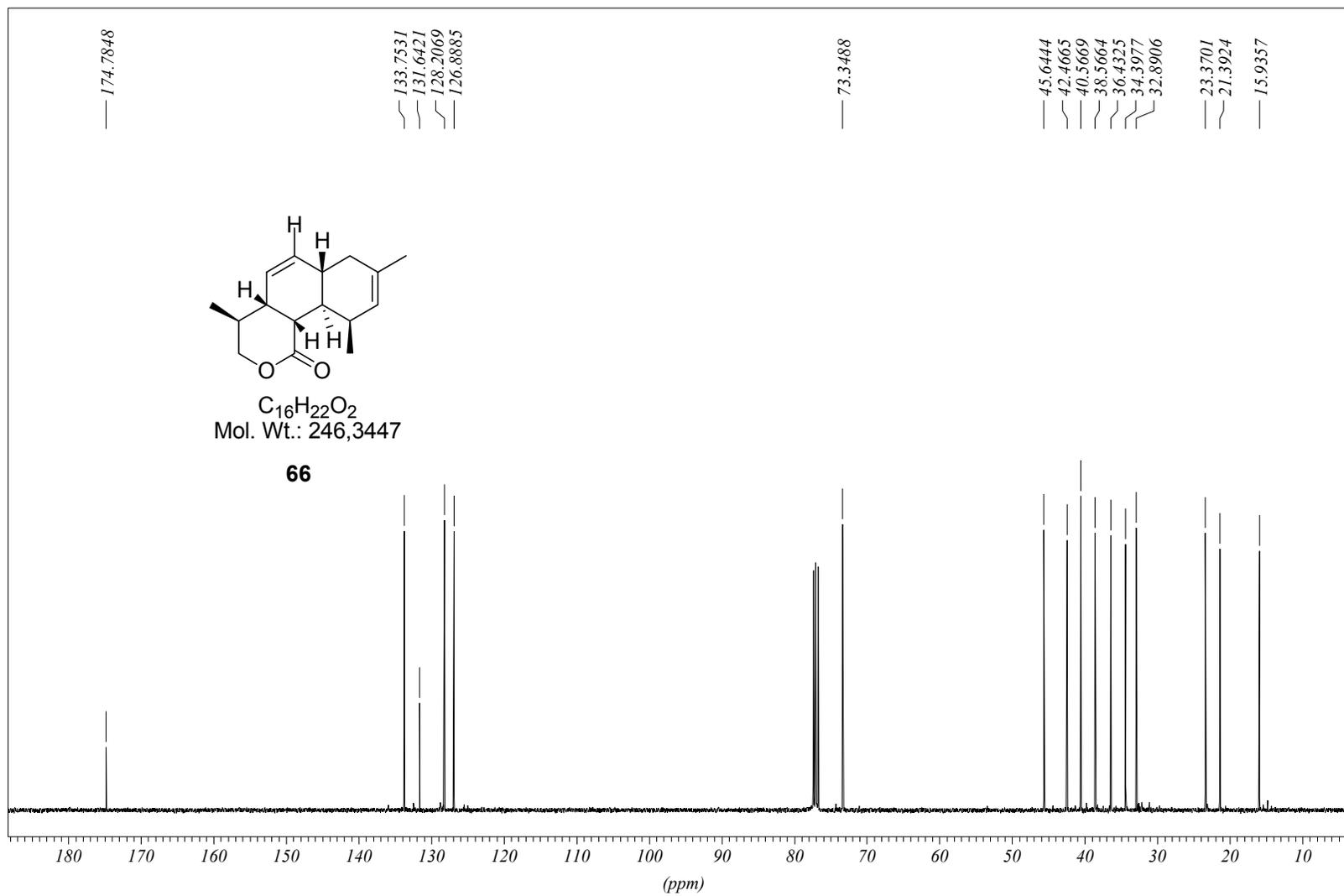


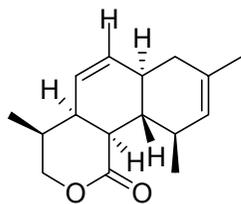


$C_{16}H_{22}O_2$
Mol. Wt.: 246,3447

66

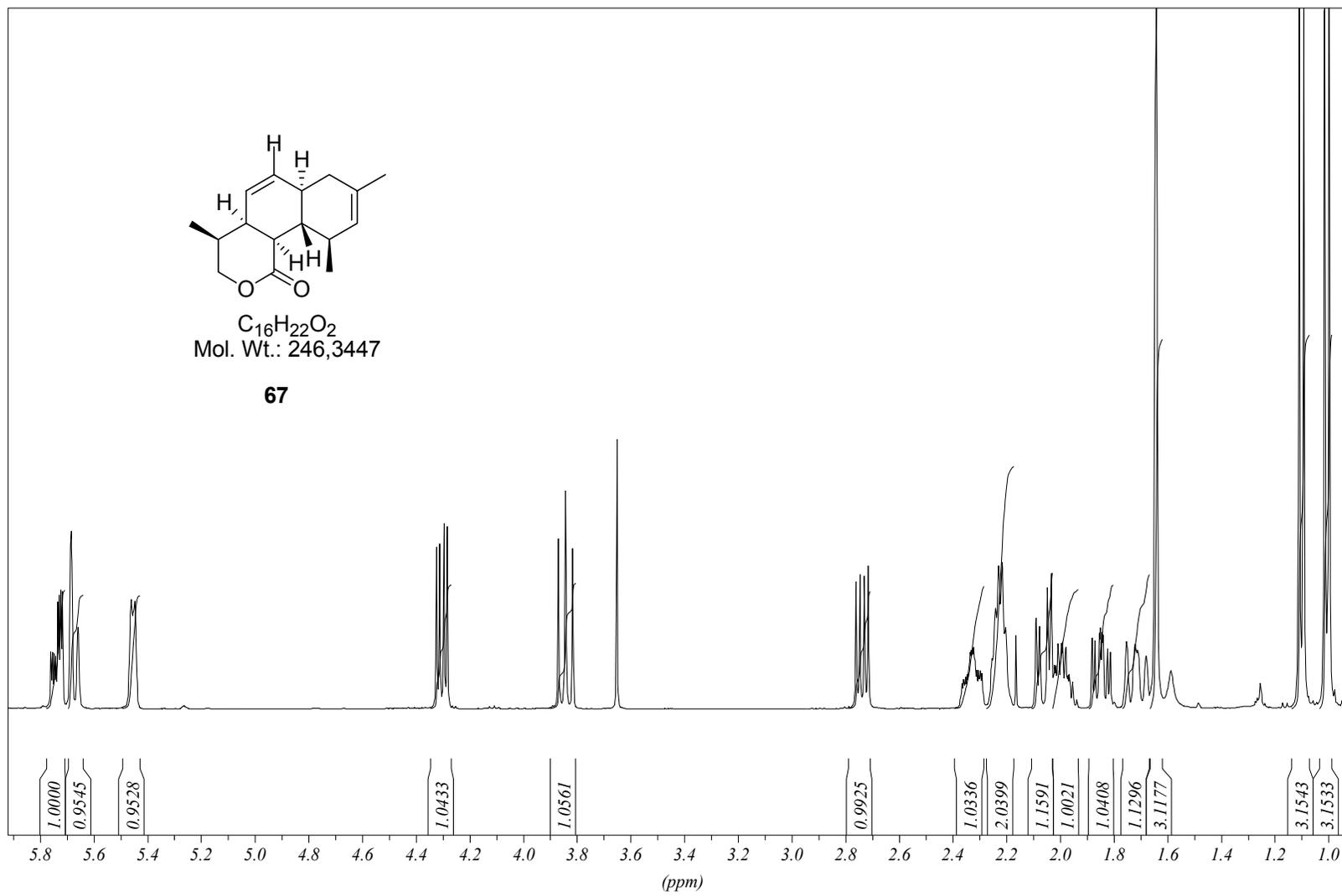


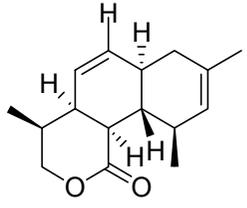




$C_{16}H_{22}O_2$
Mol. Wt.: 246,3447

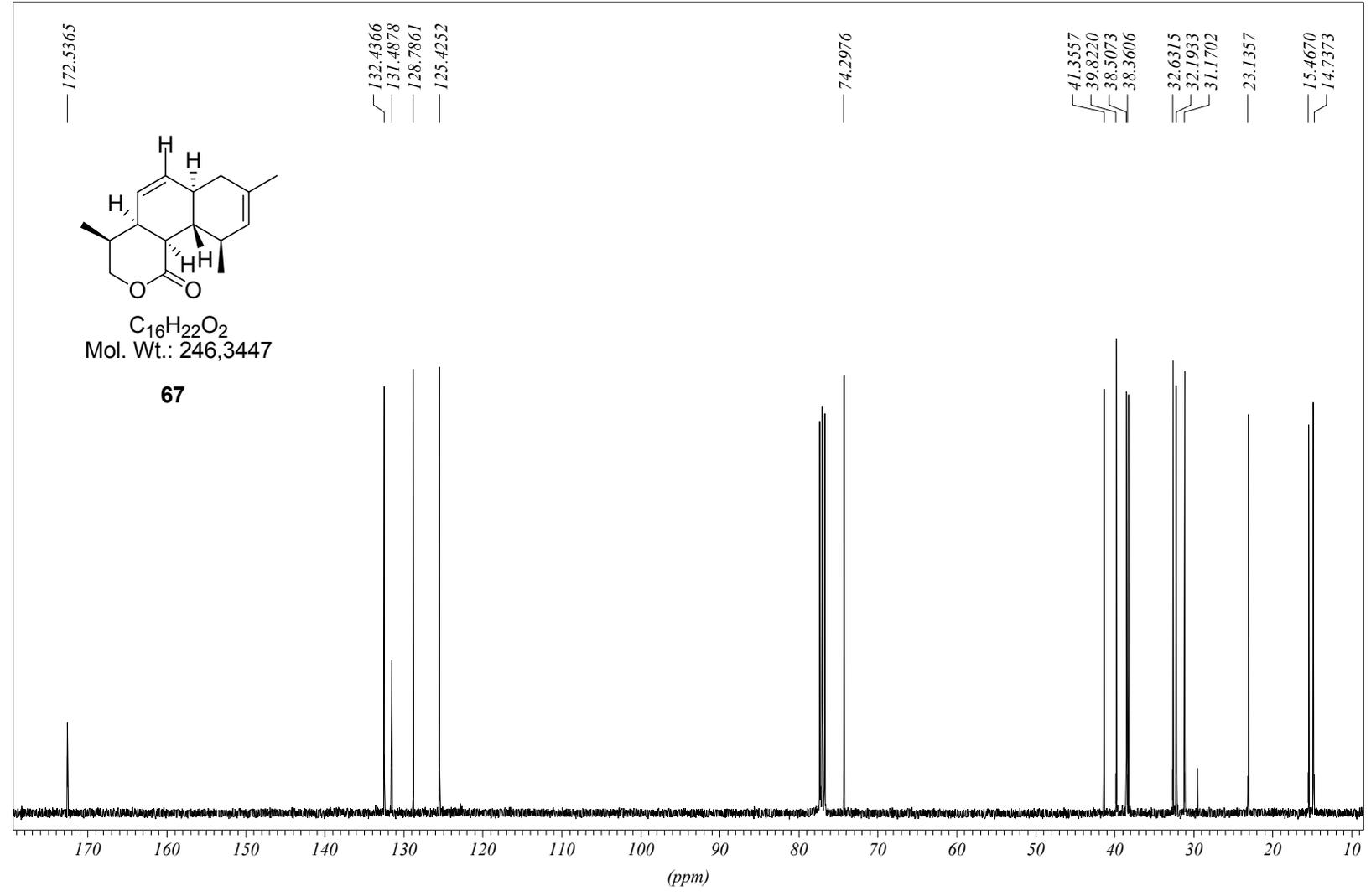
67

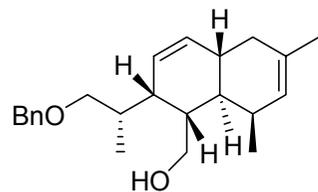




C₁₆H₂₂O₂
Mol. Wt.: 246,3447

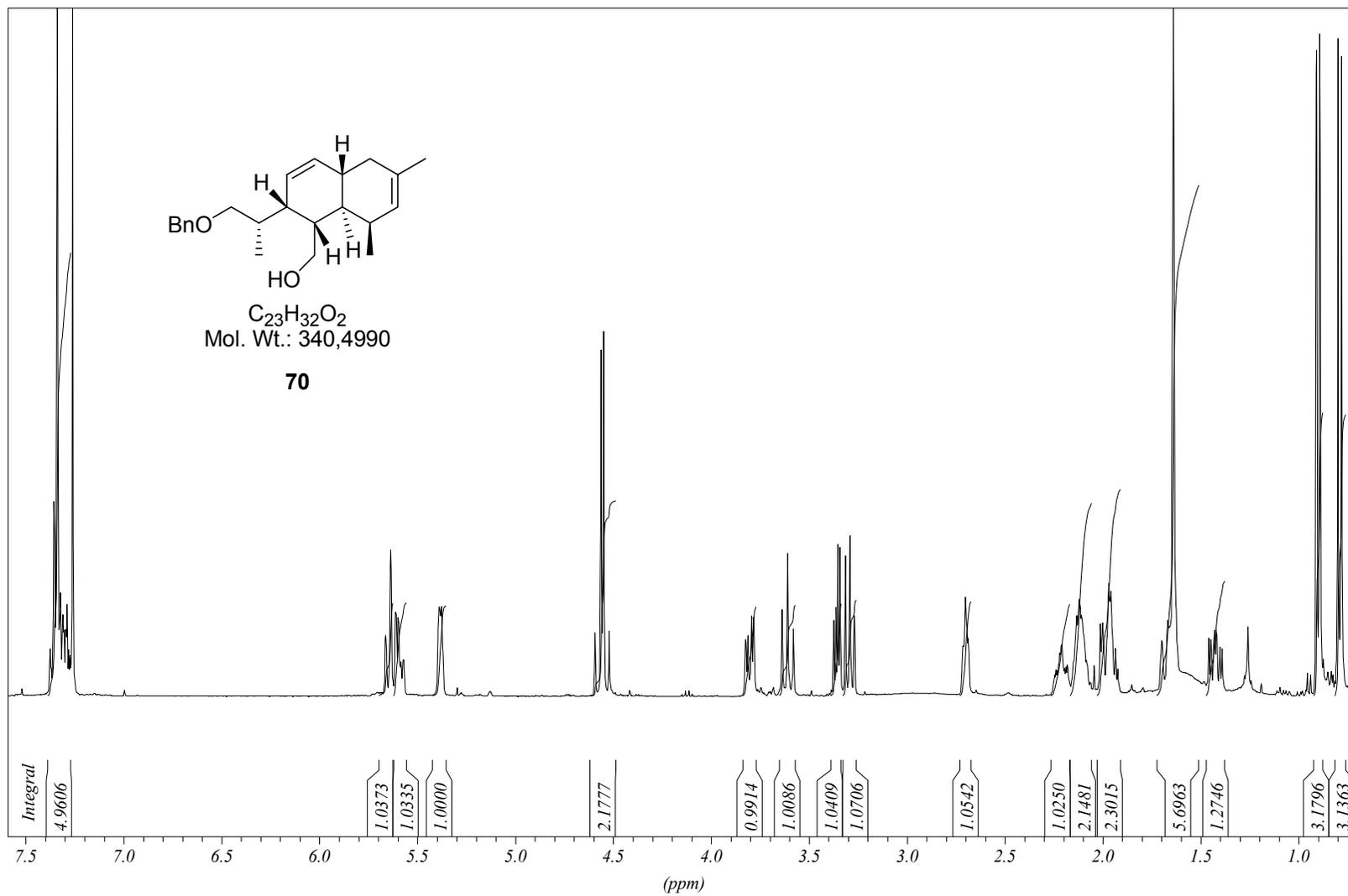
67

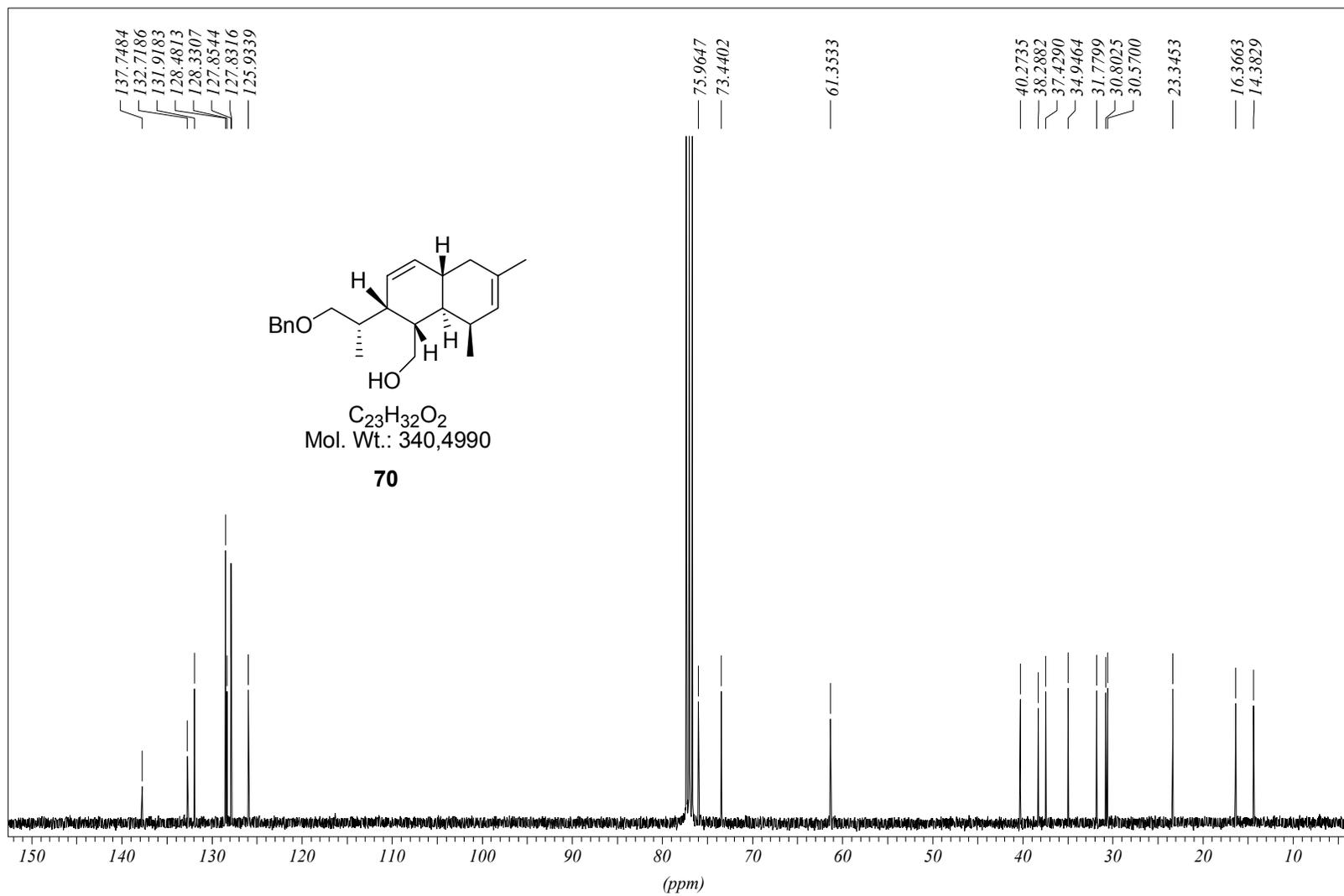


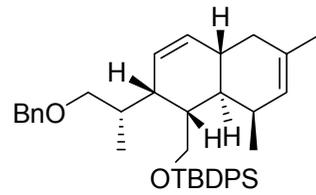


$C_{23}H_{32}O_2$
Mol. Wt.: 340,4990

70

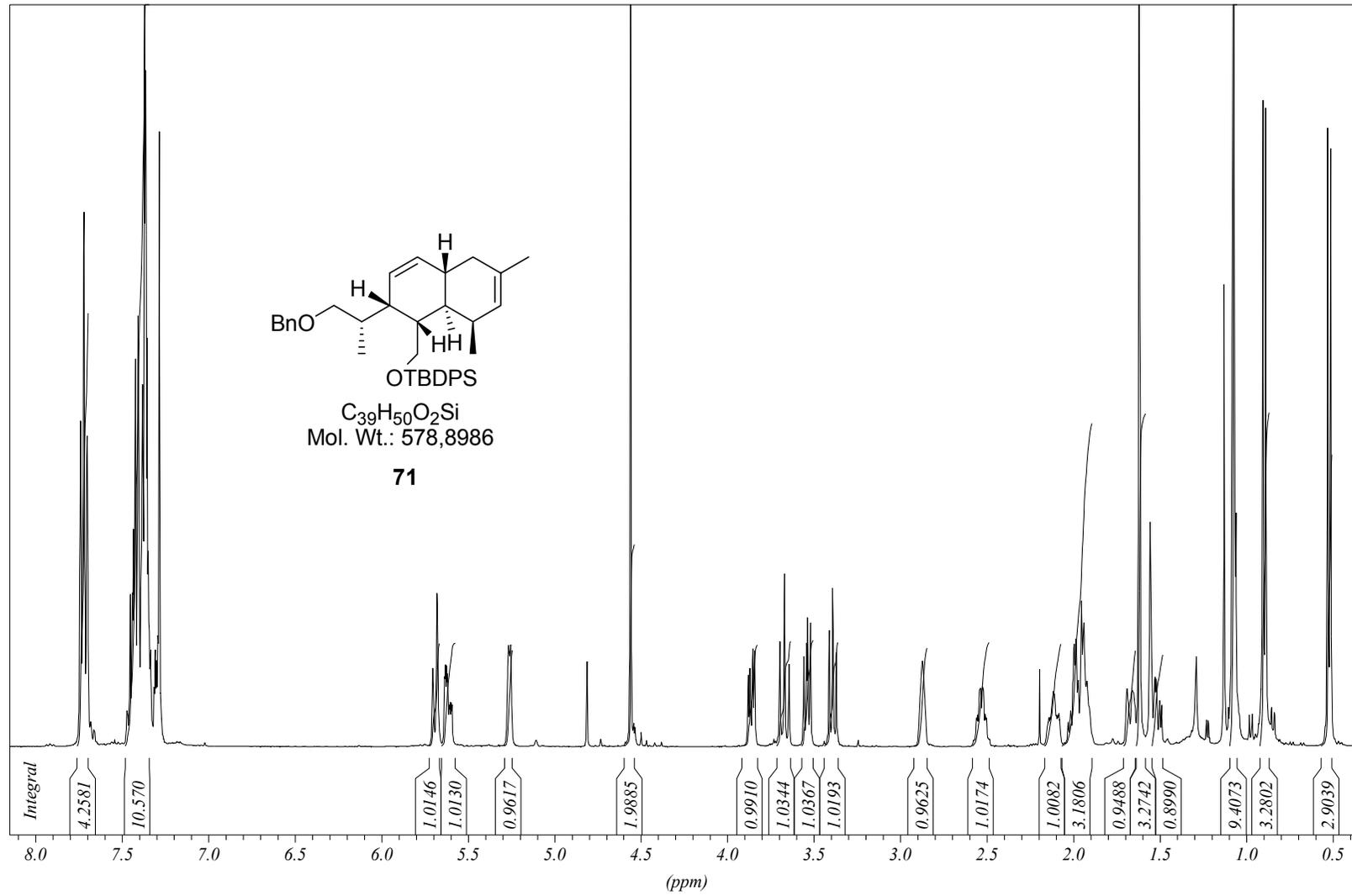


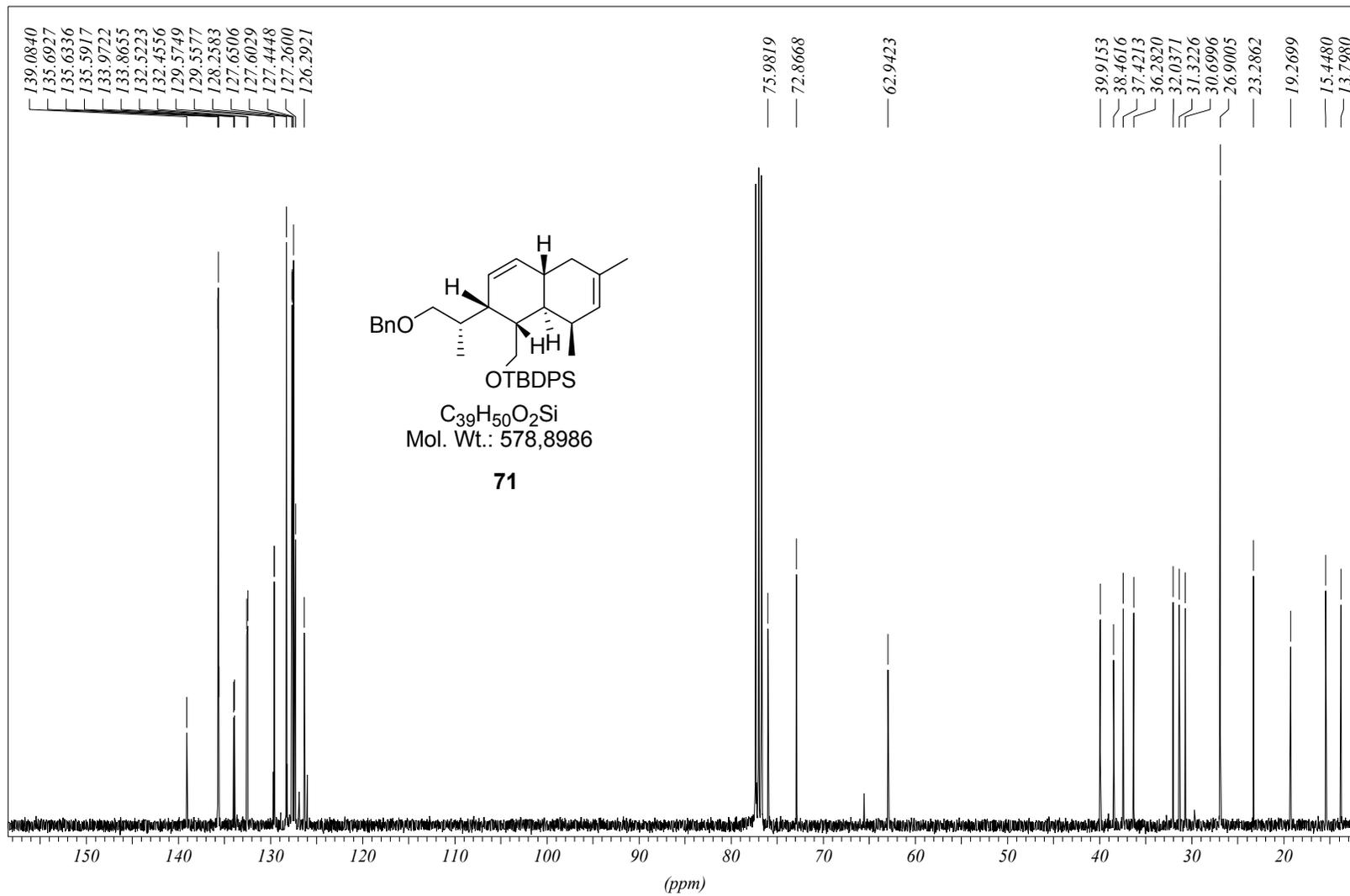


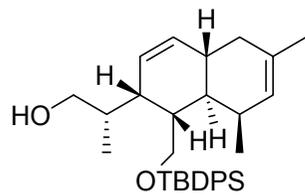


$C_{39}H_{50}O_2Si$
Mol. Wt.: 578,8986

71

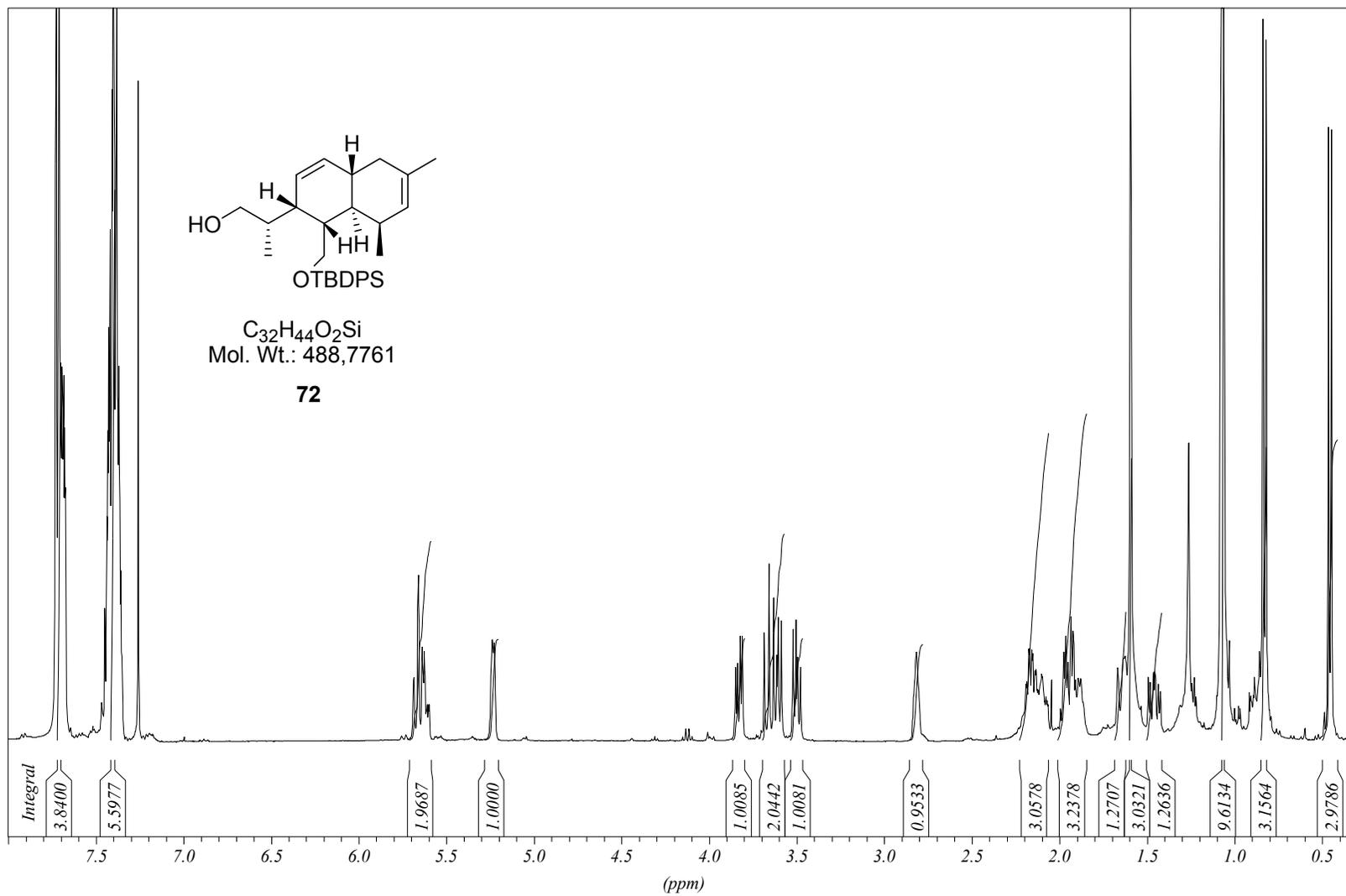


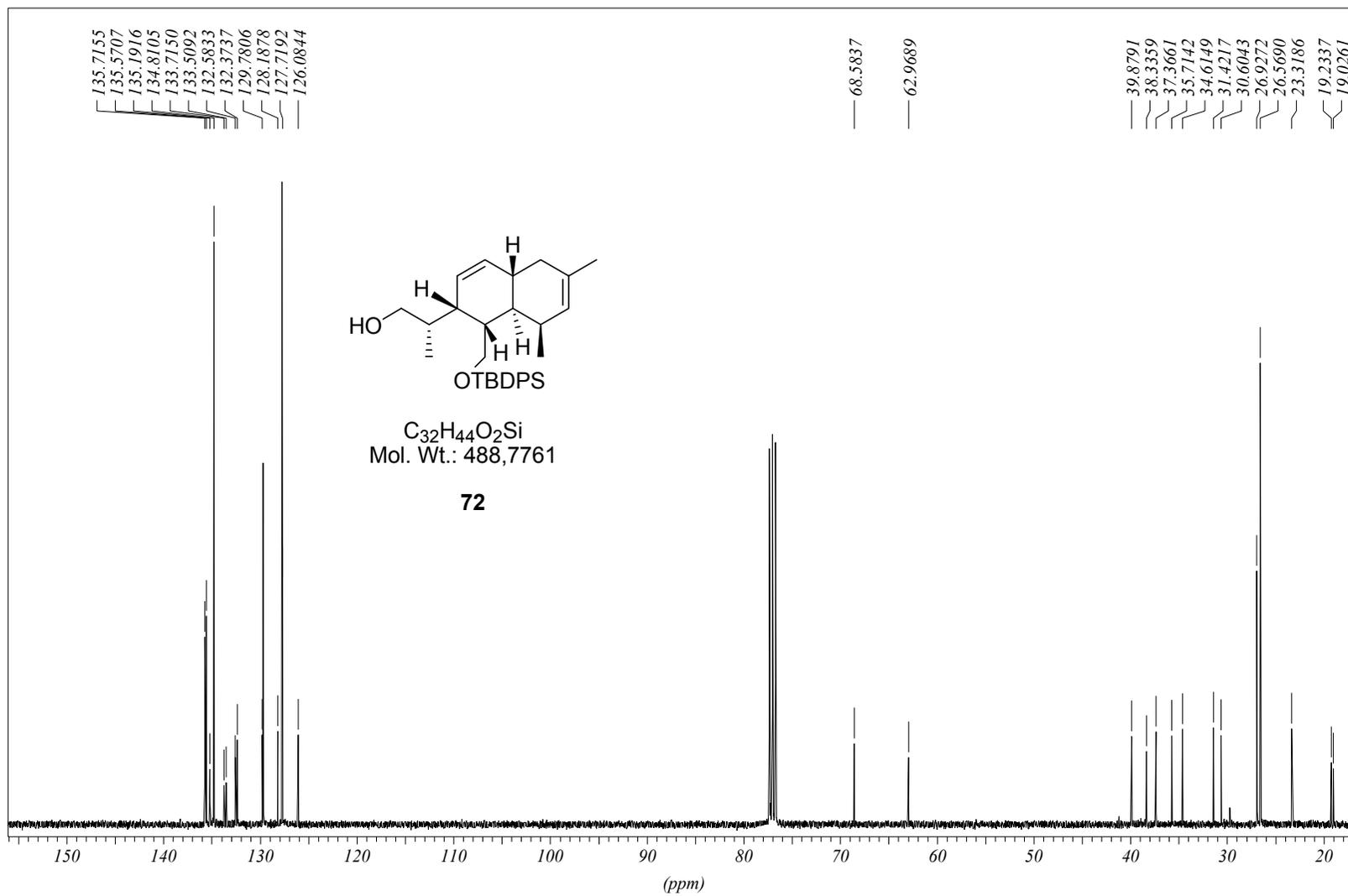


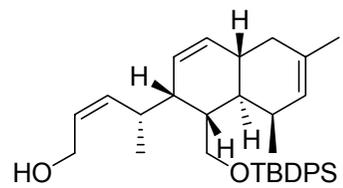


$C_{32}H_{44}O_2Si$
Mol. Wt.: 488,7761

72

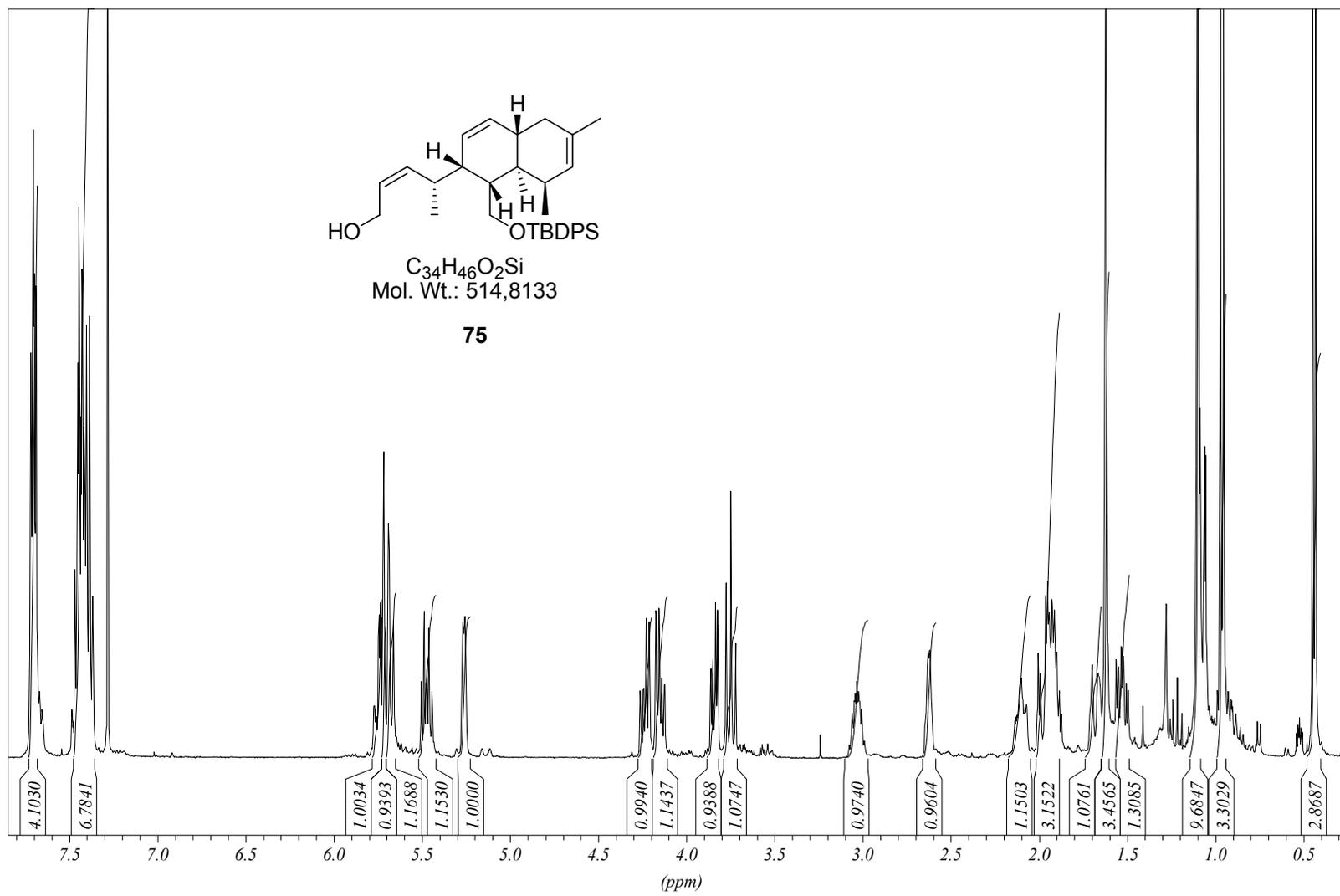


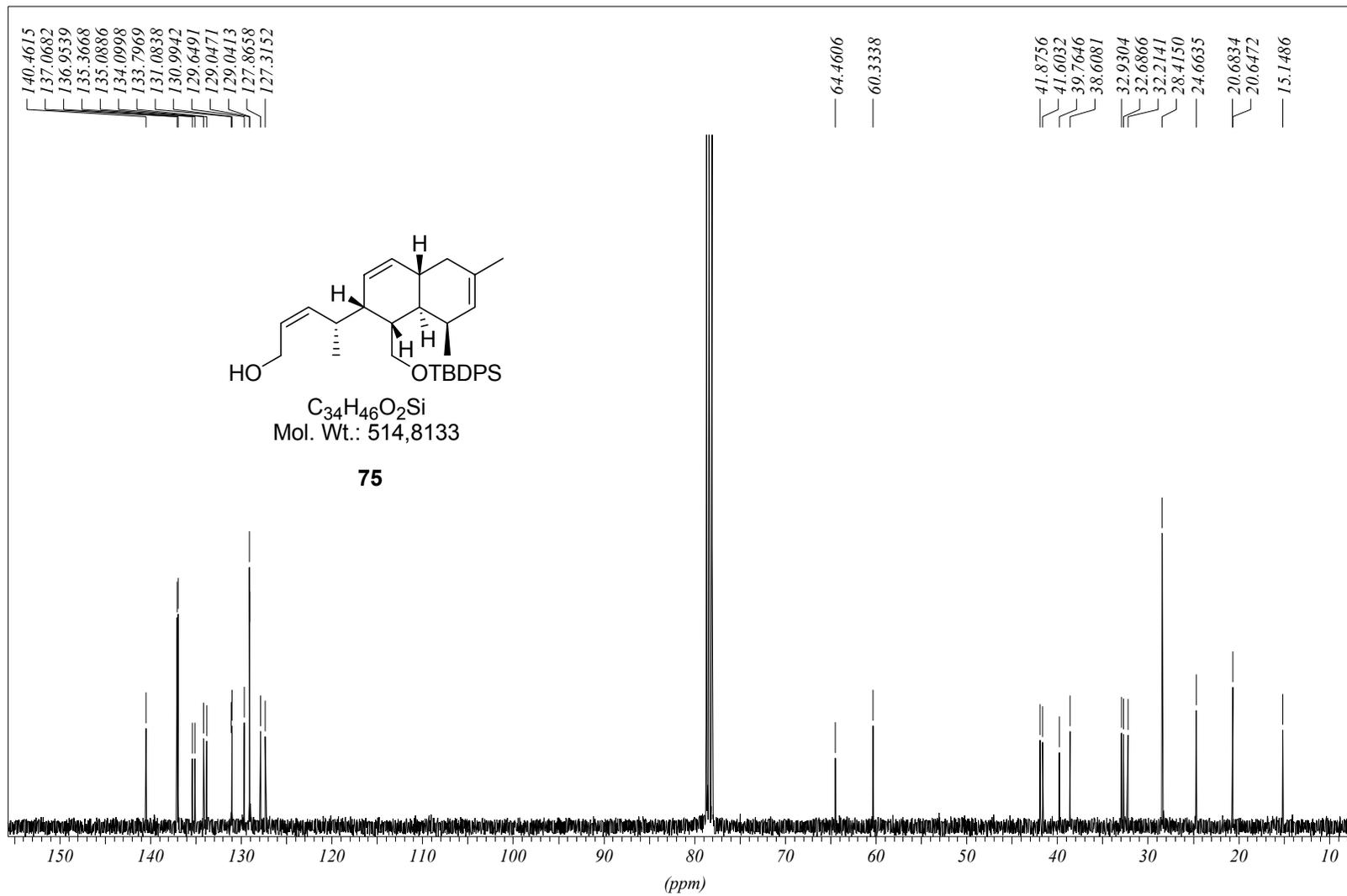


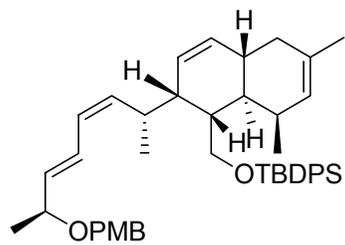


$C_{34}H_{46}O_2Si$
Mol. Wt.: 514,8133

75

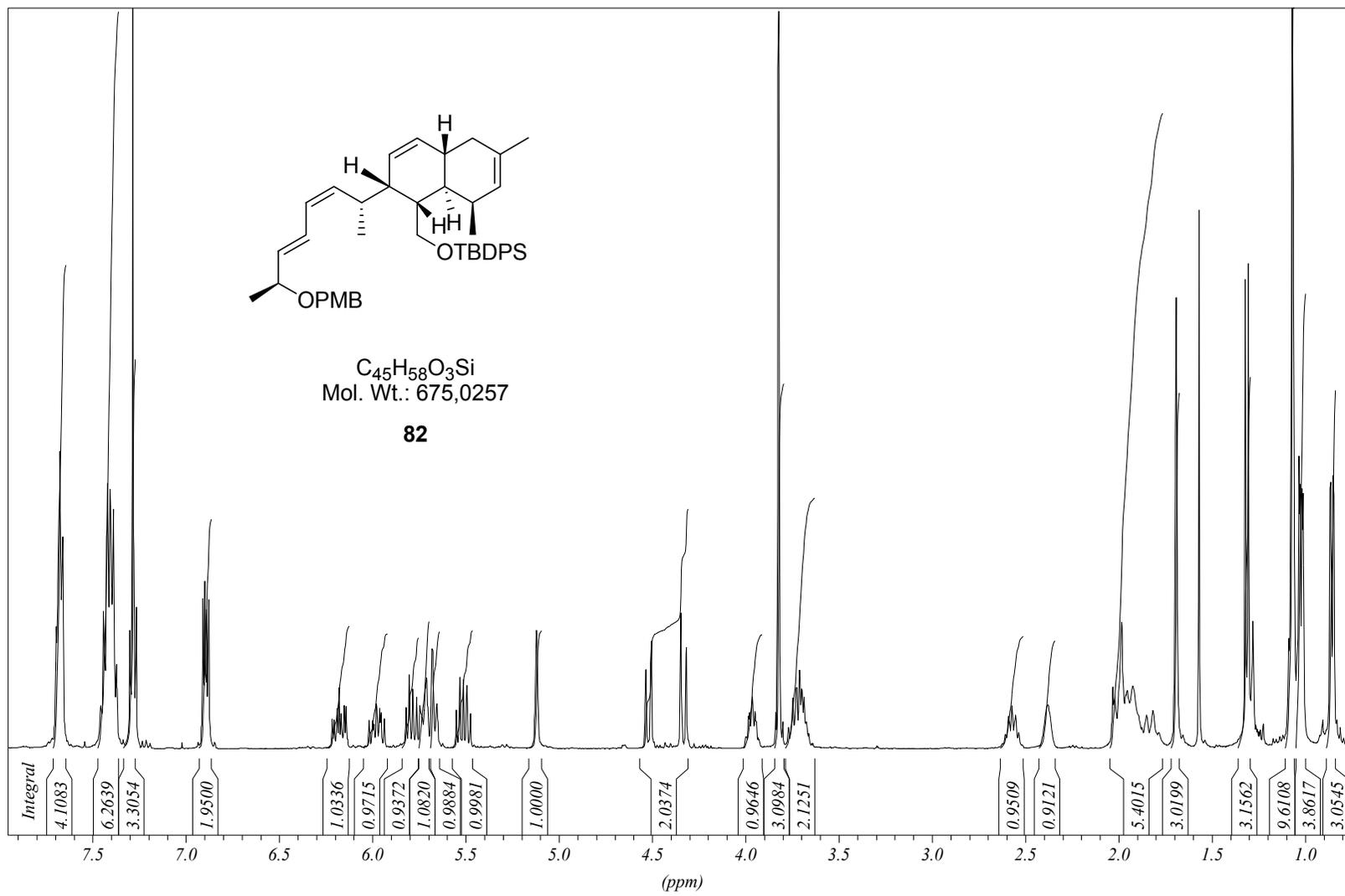


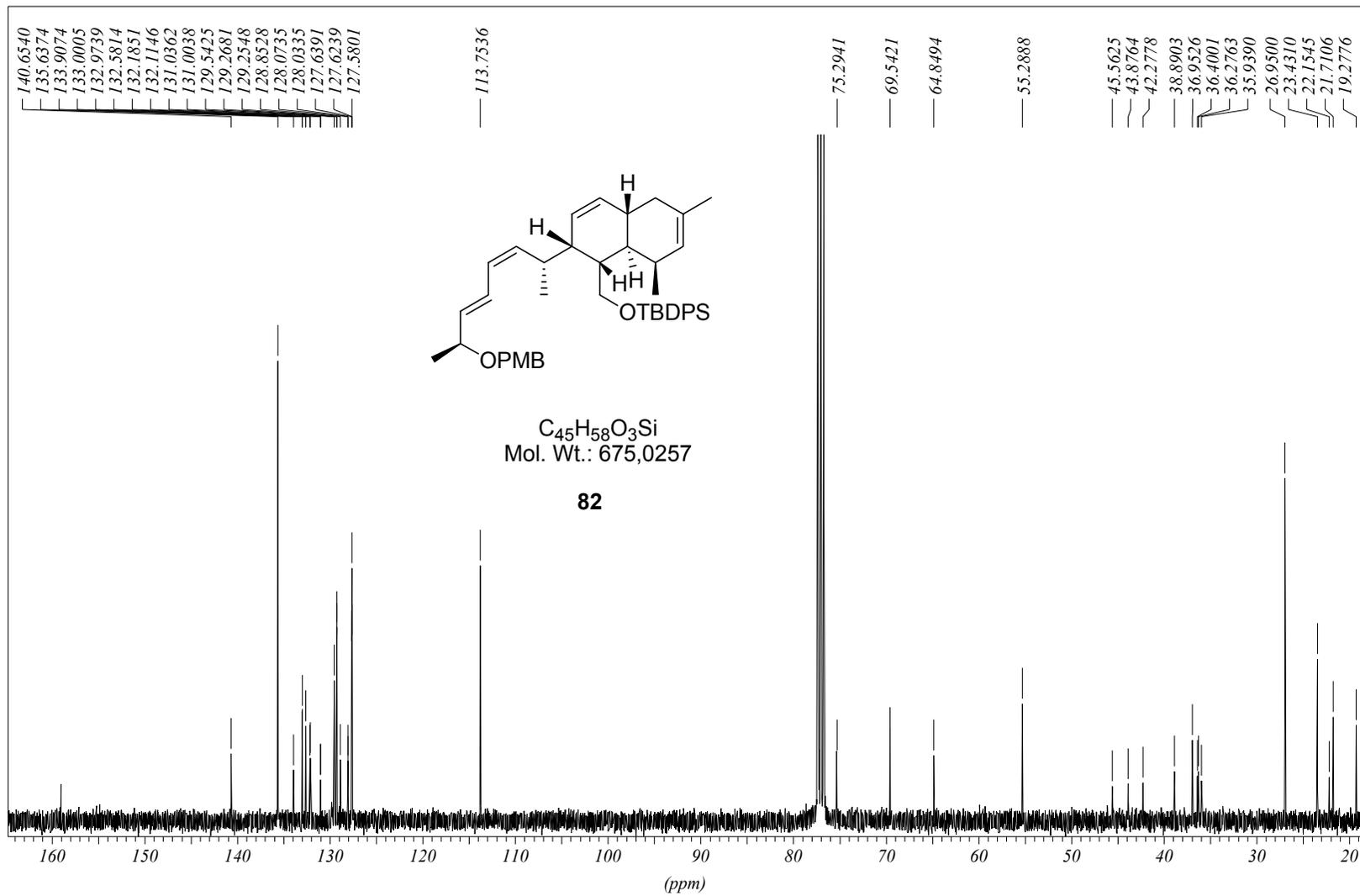


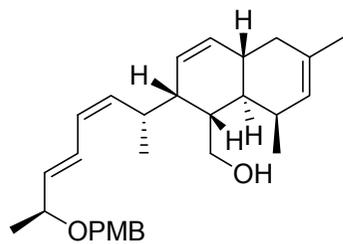


$C_{45}H_{58}O_3Si$
Mol. Wt.: 675,0257

82

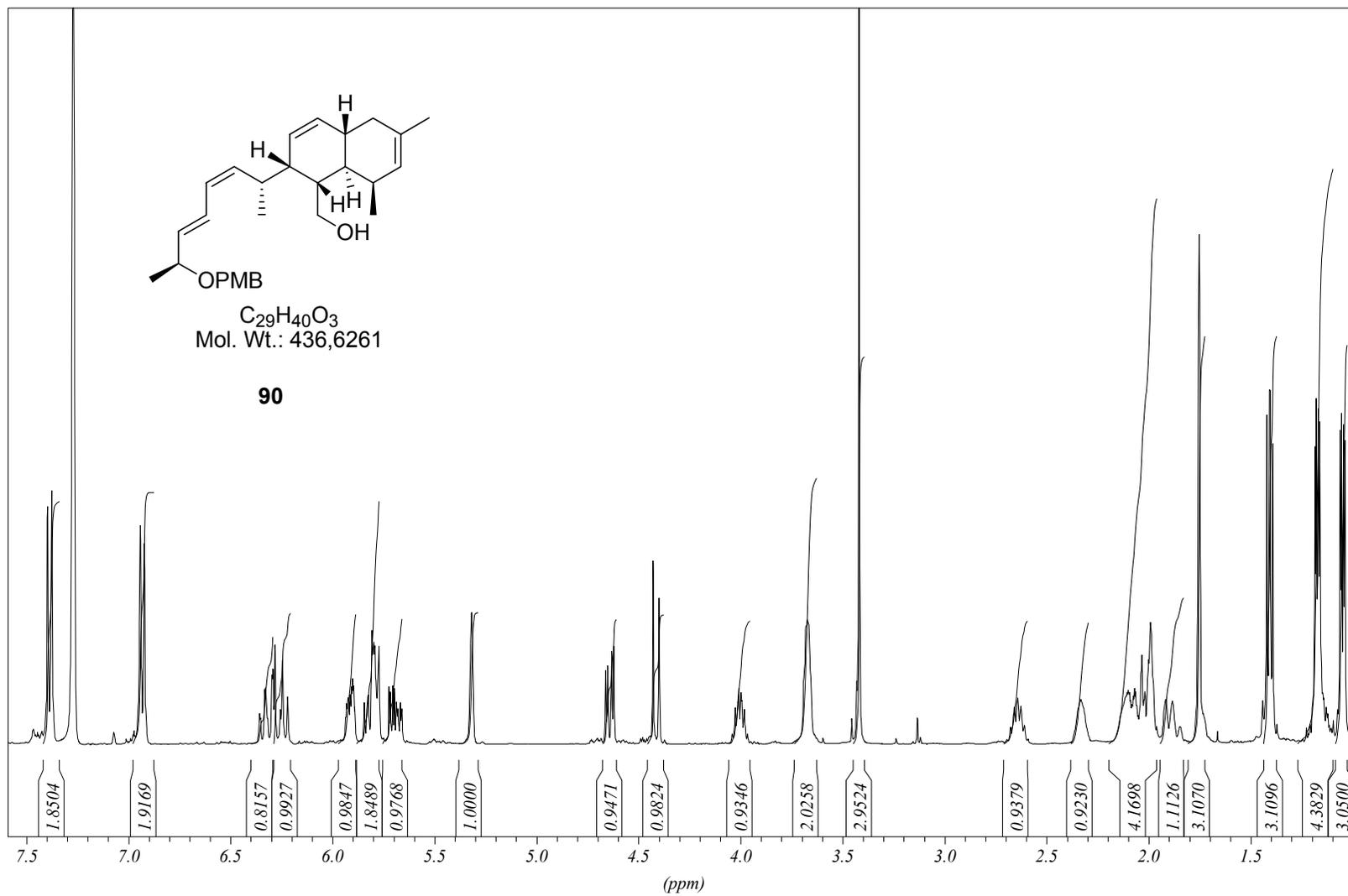


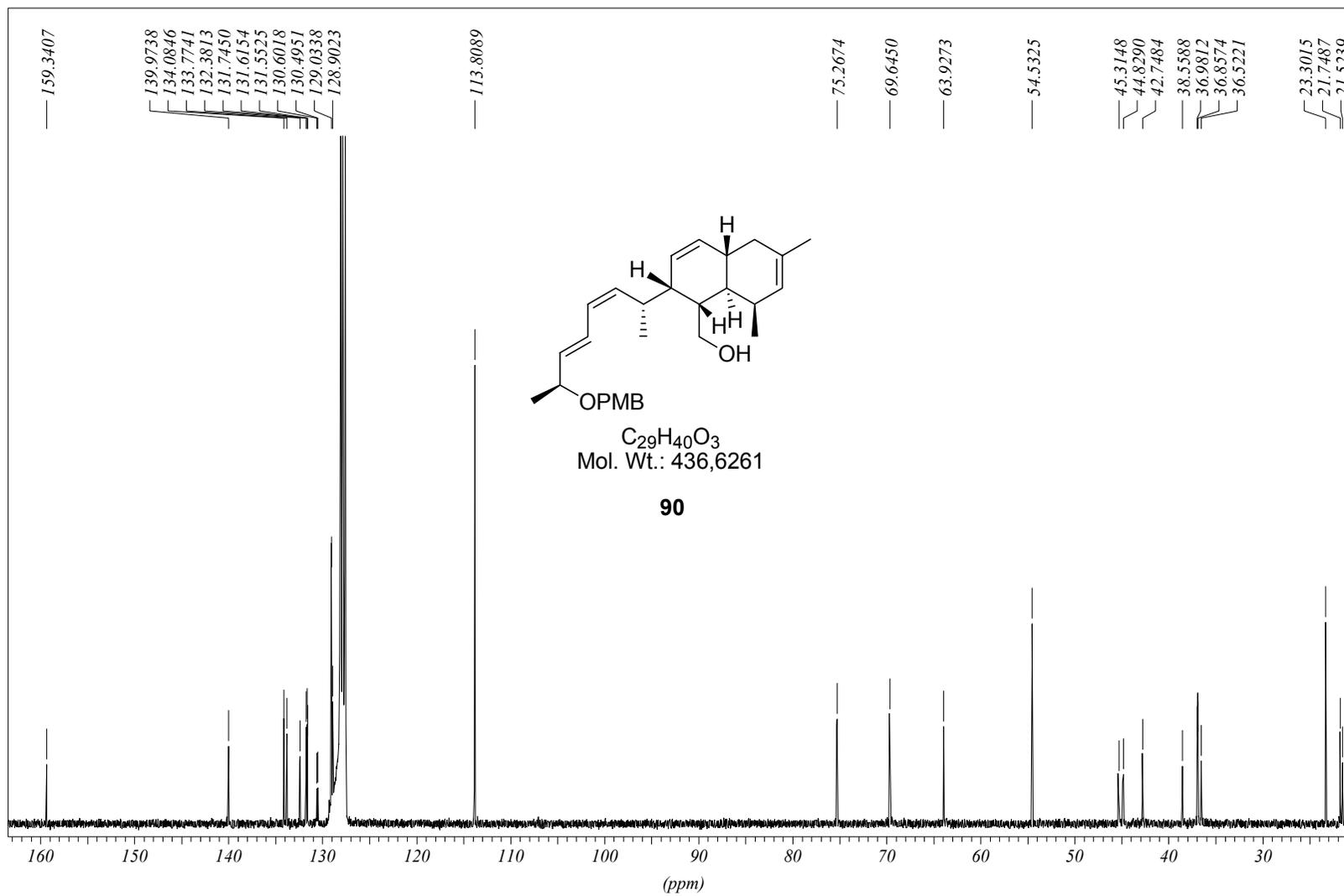


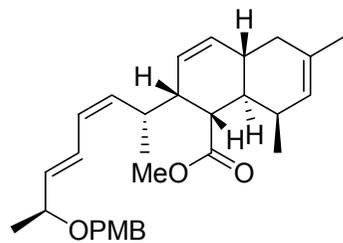


$C_{29}H_{40}O_3$
Mol. Wt.: 436,6261

90

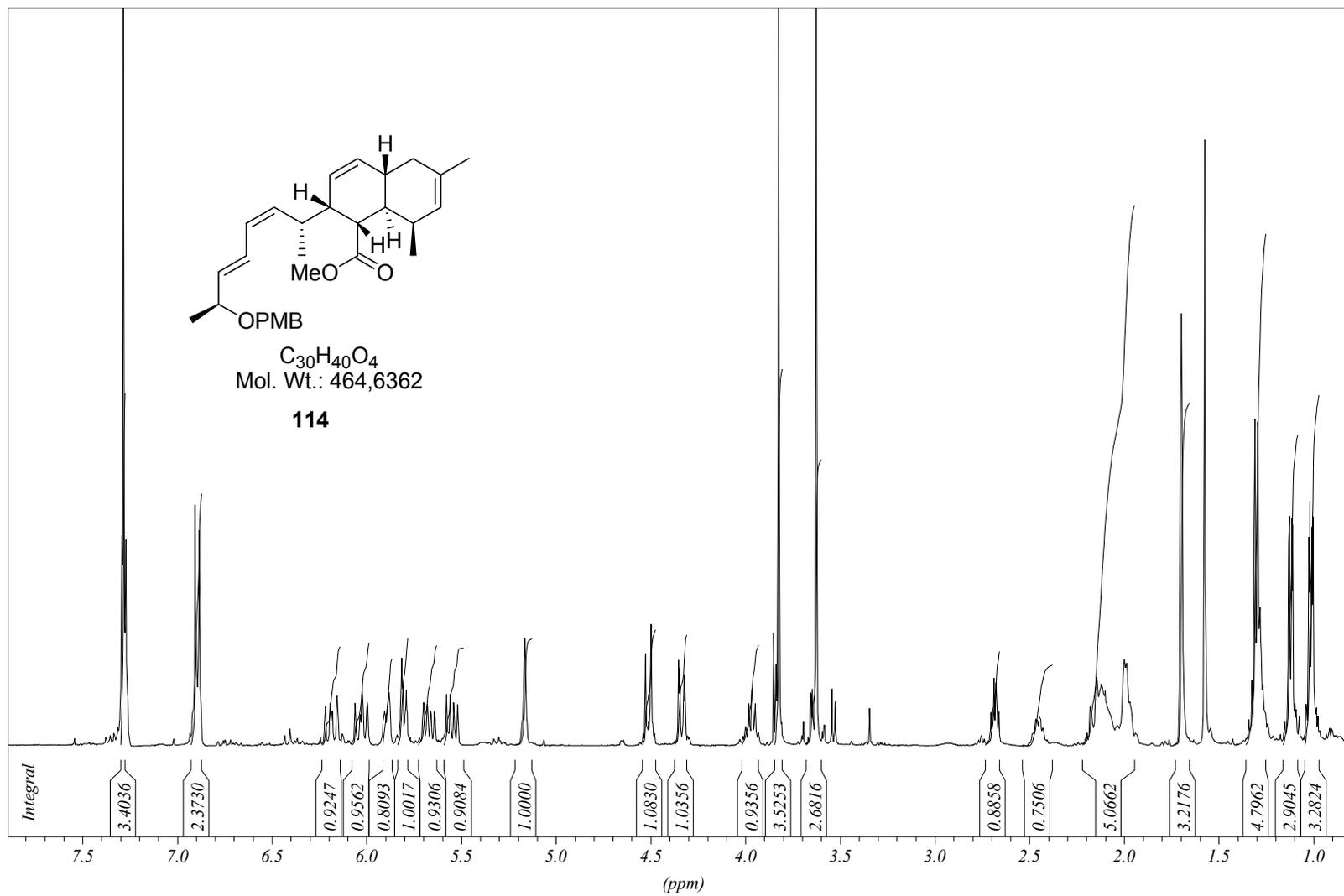


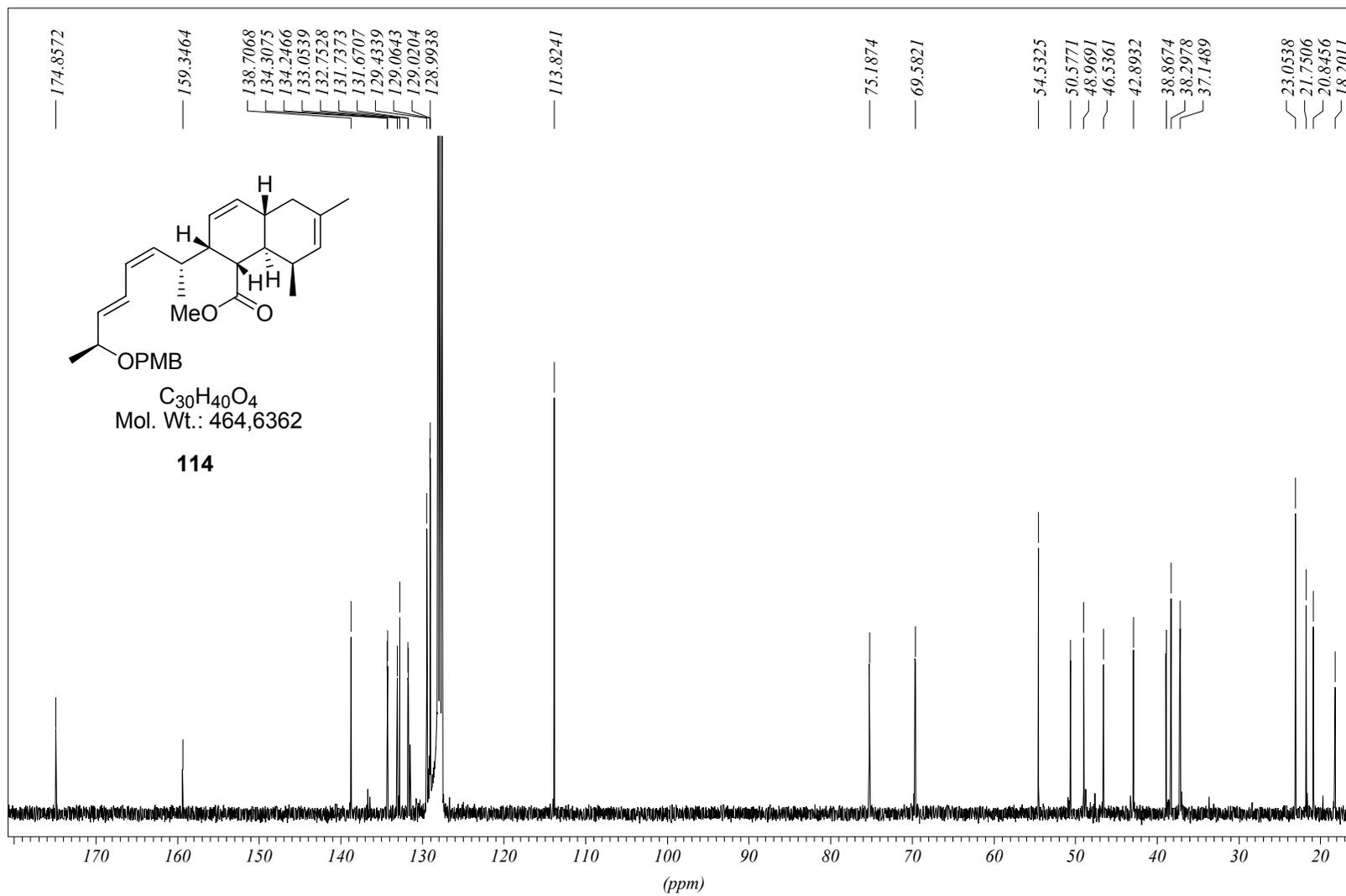


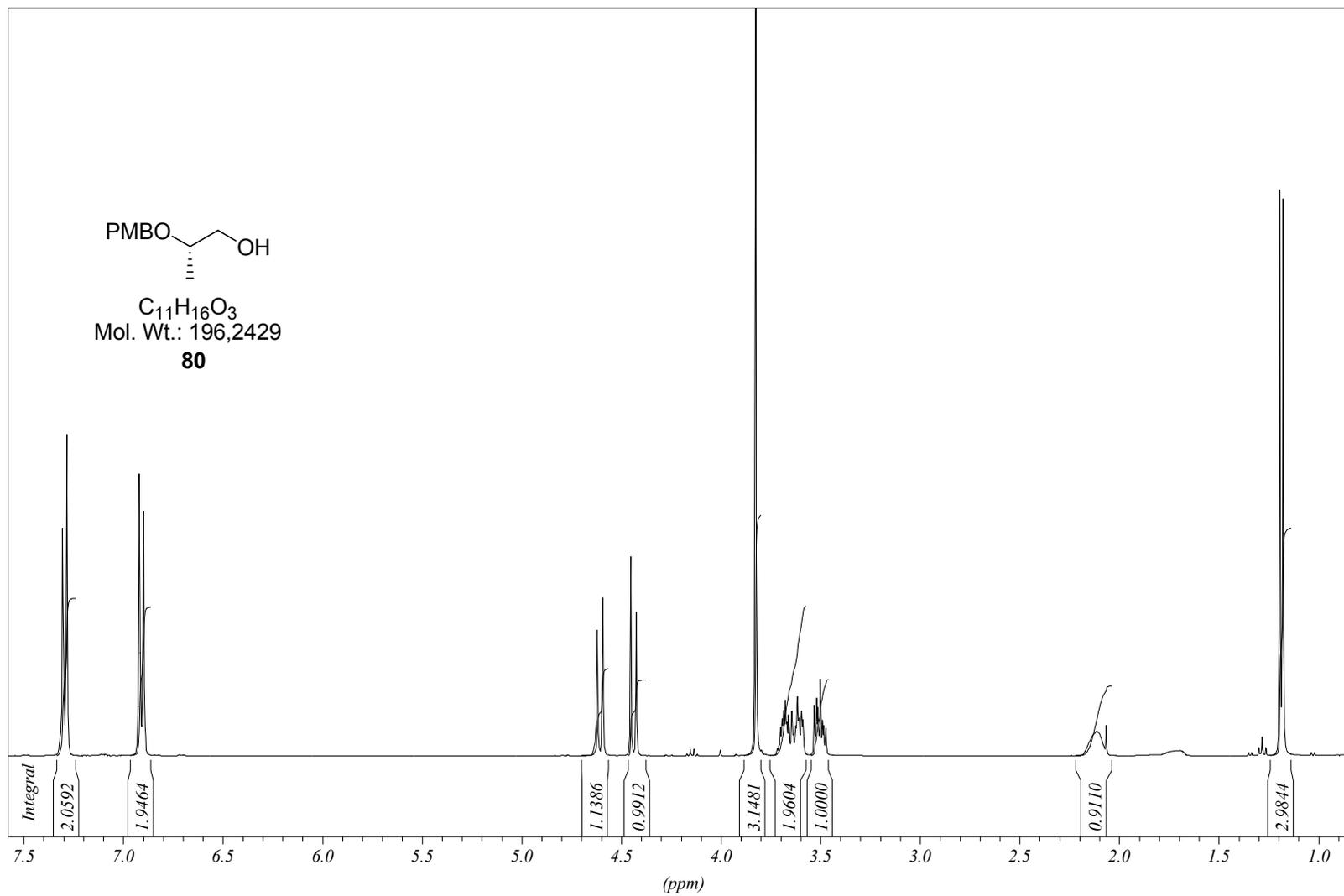
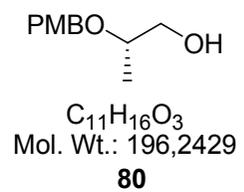


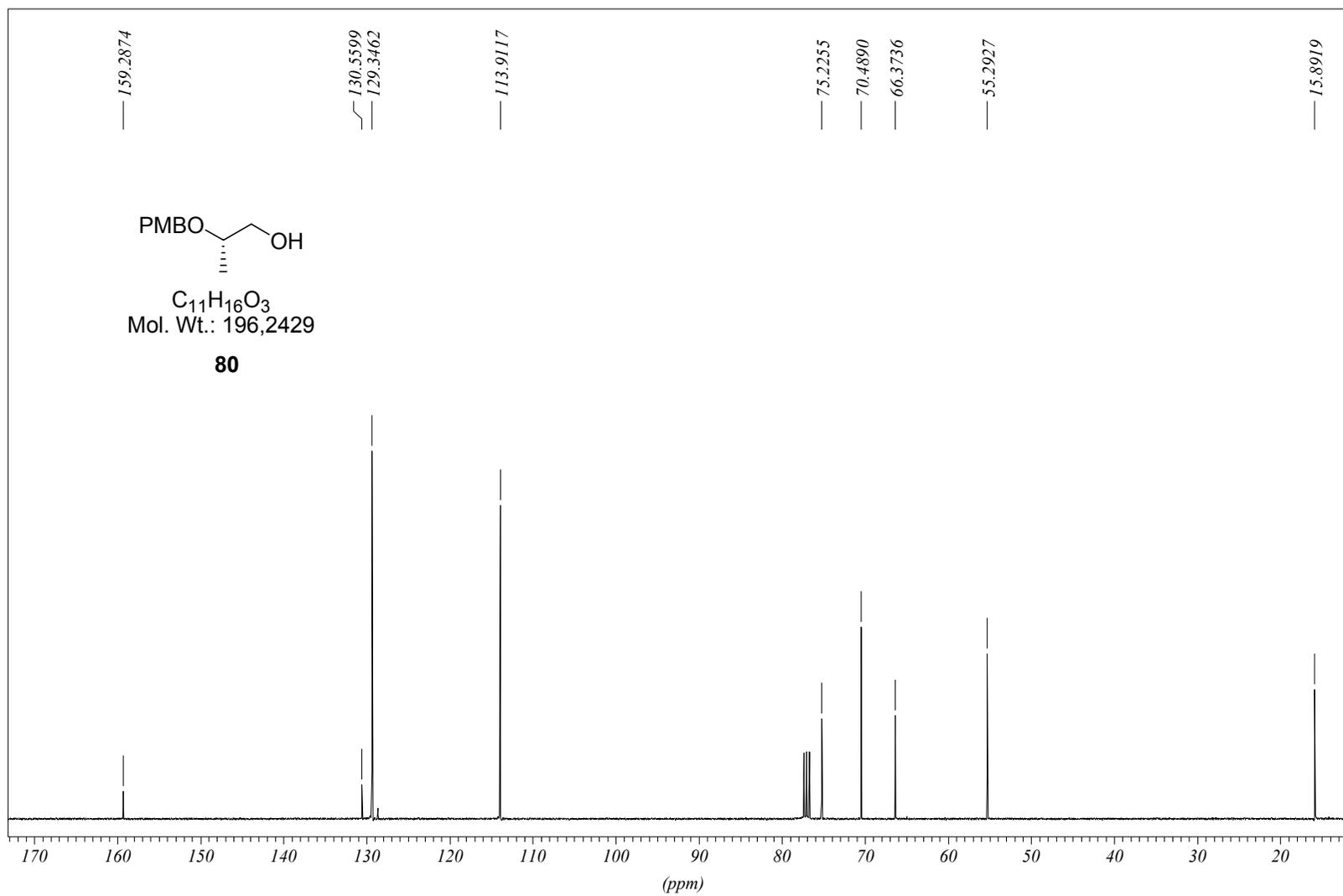
$C_{30}H_{40}O_4$
Mol. Wt.: 464,6362

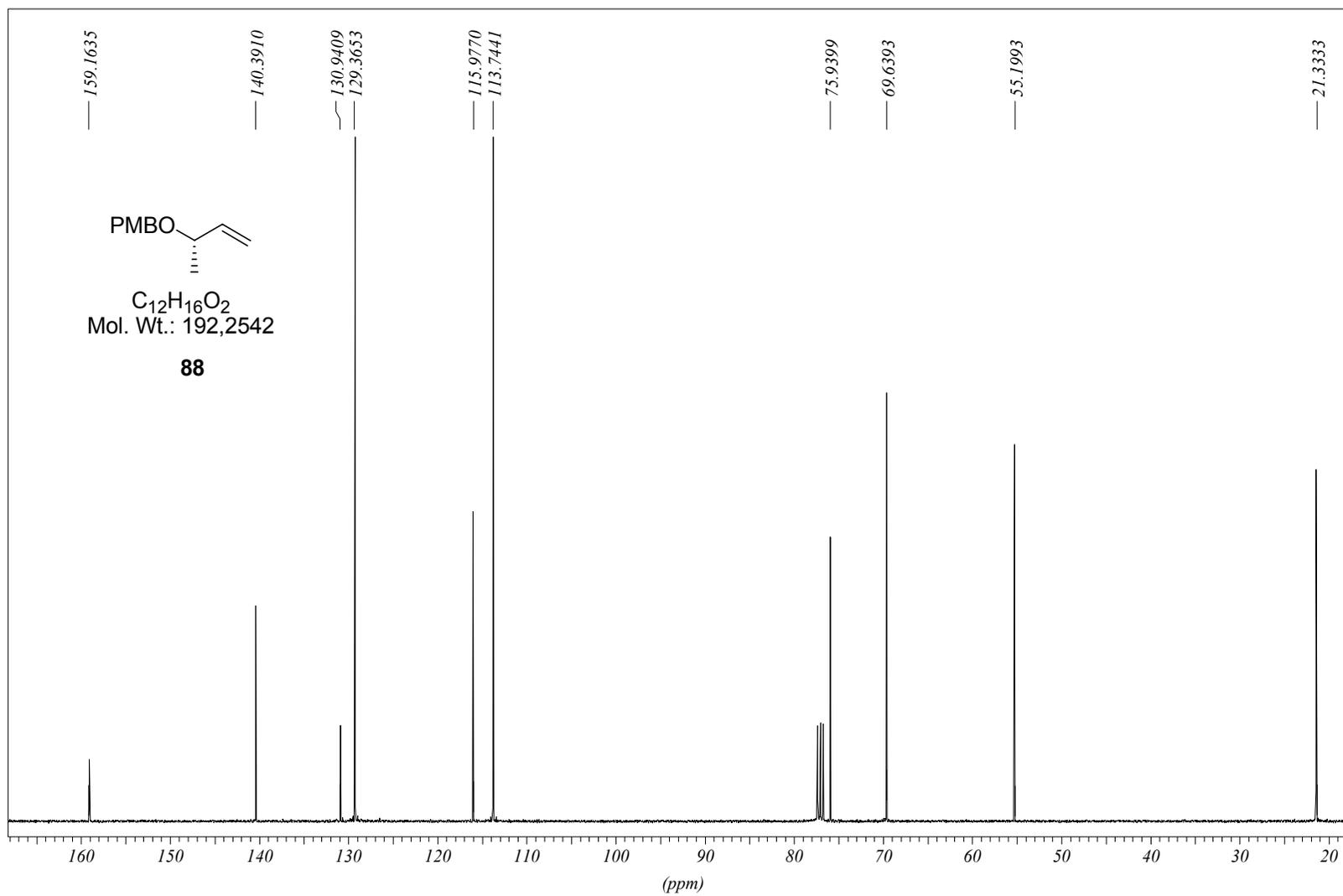
114

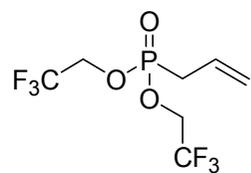






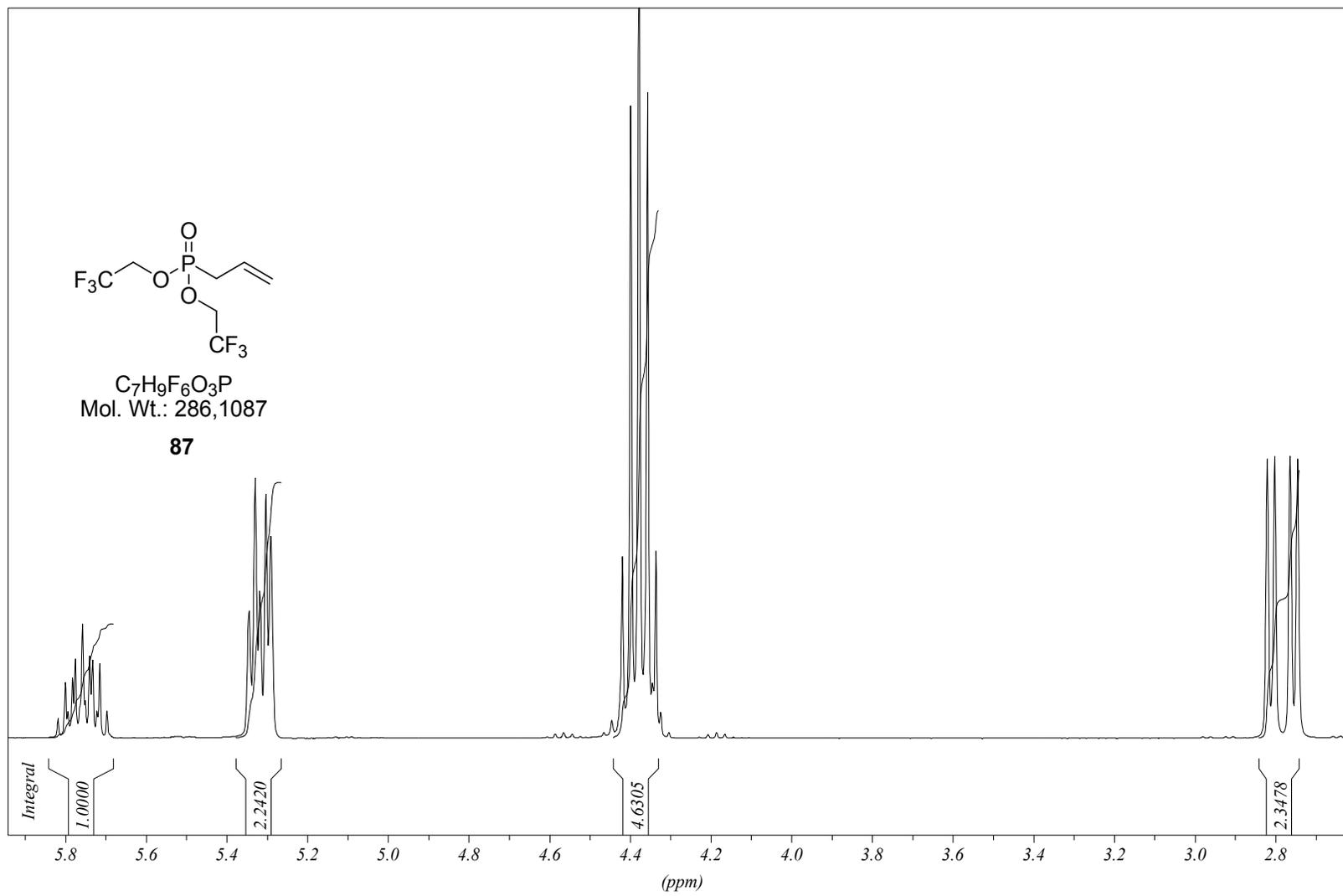


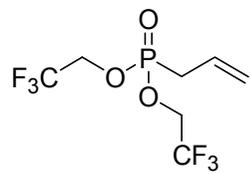




$C_7H_9F_6O_3P$
Mol. Wt.: 286,1087

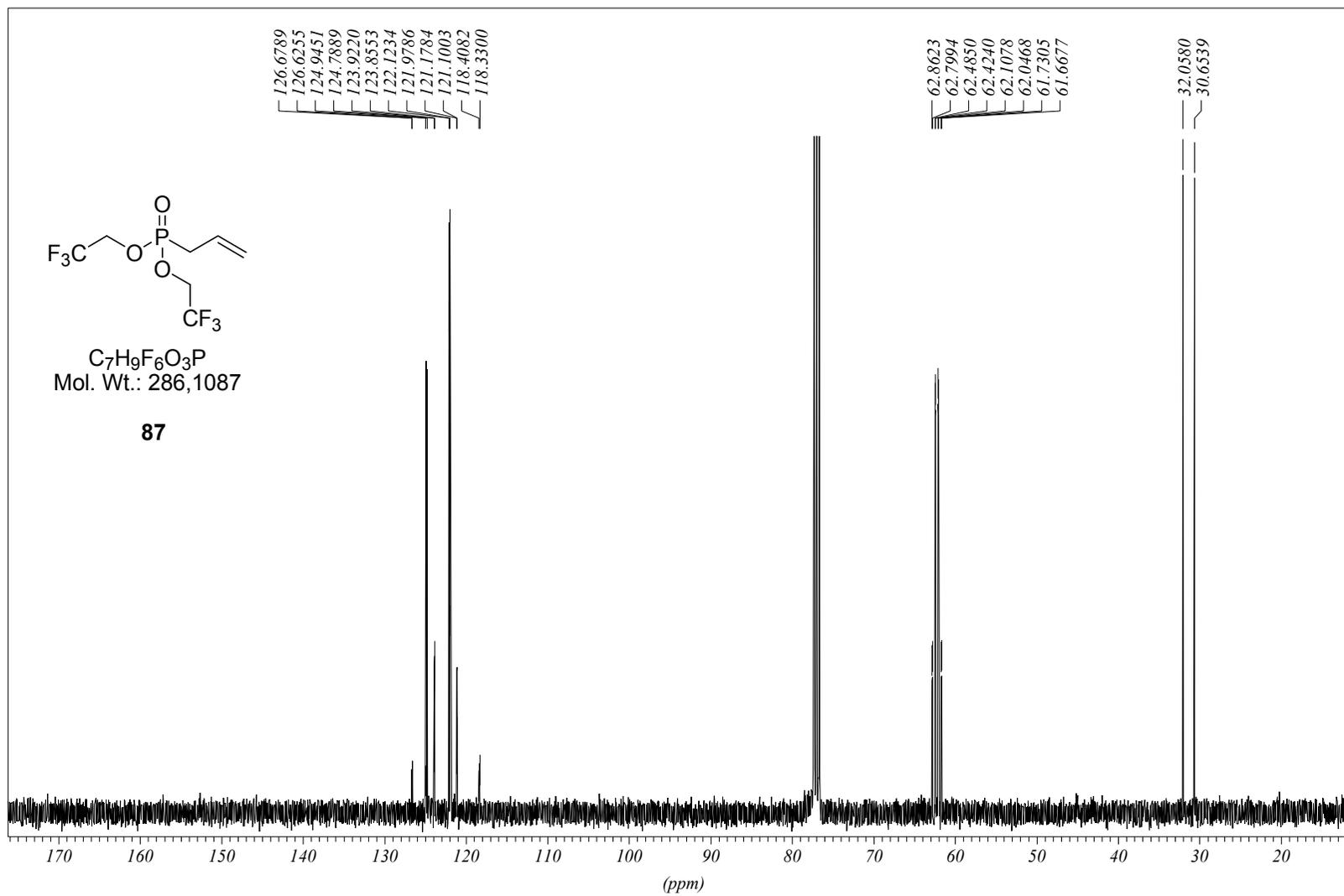
87

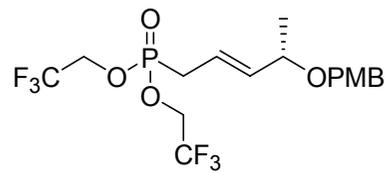




$C_7H_9F_6O_3P$
Mol. Wt.: 286,1087

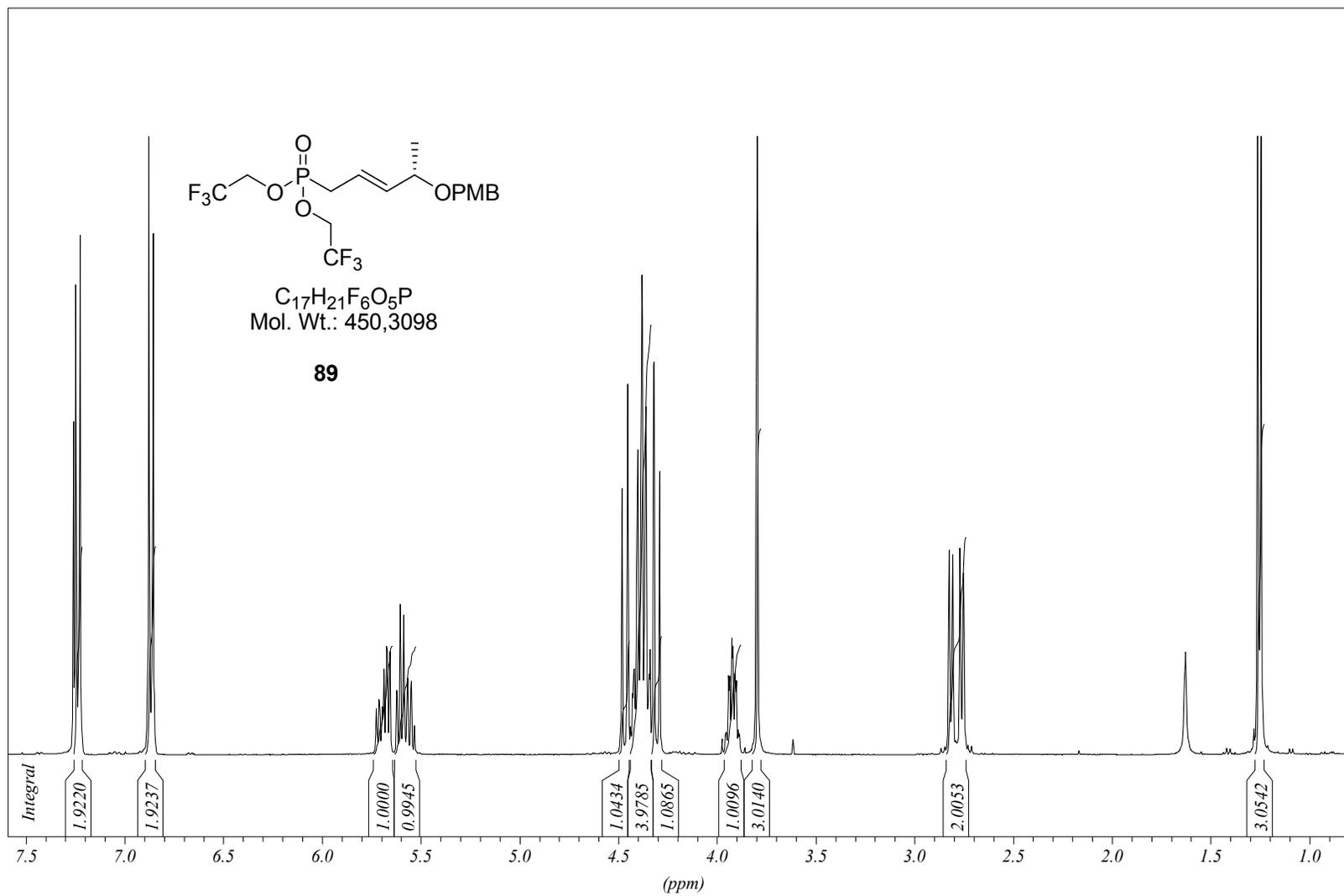
87

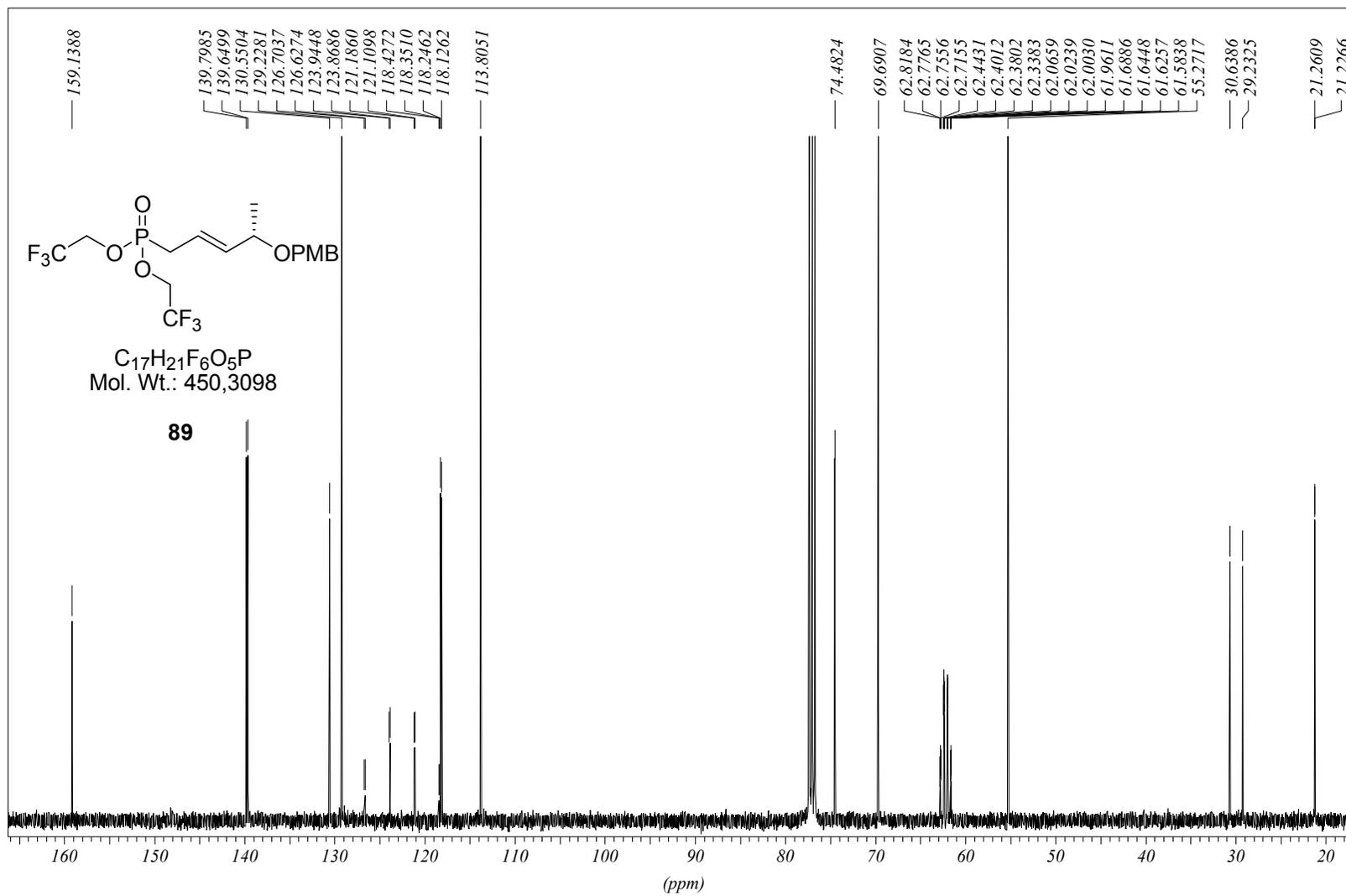


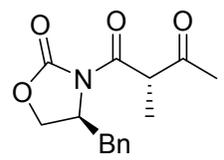


C₁₇H₂₁F₆O₅P
Mol. Wt.: 450,3098

89

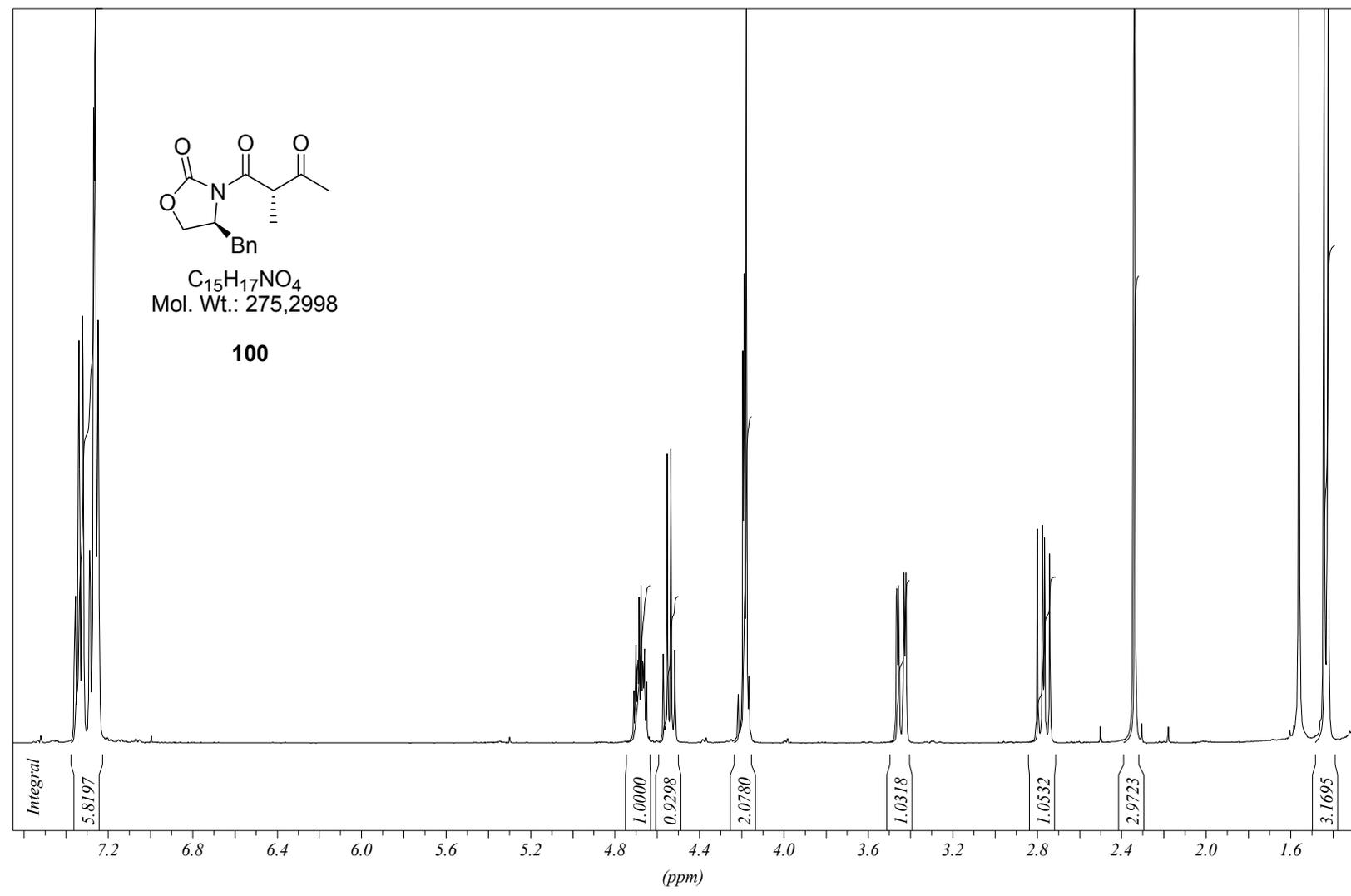


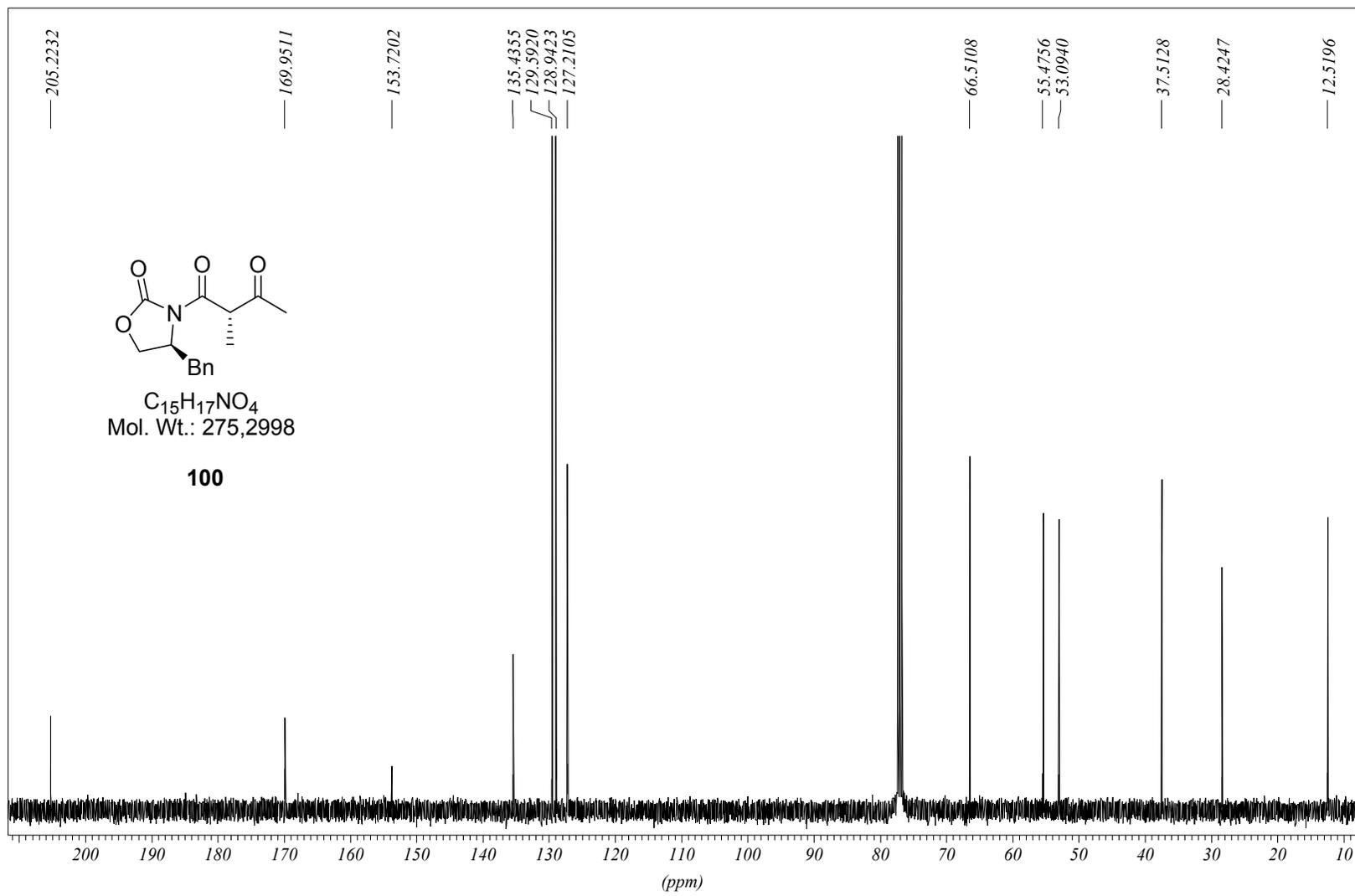


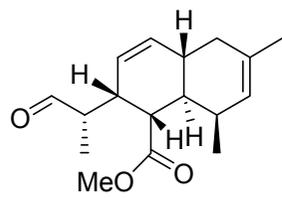


$C_{15}H_{17}NO_4$
Mol. Wt.: 275,2998

100

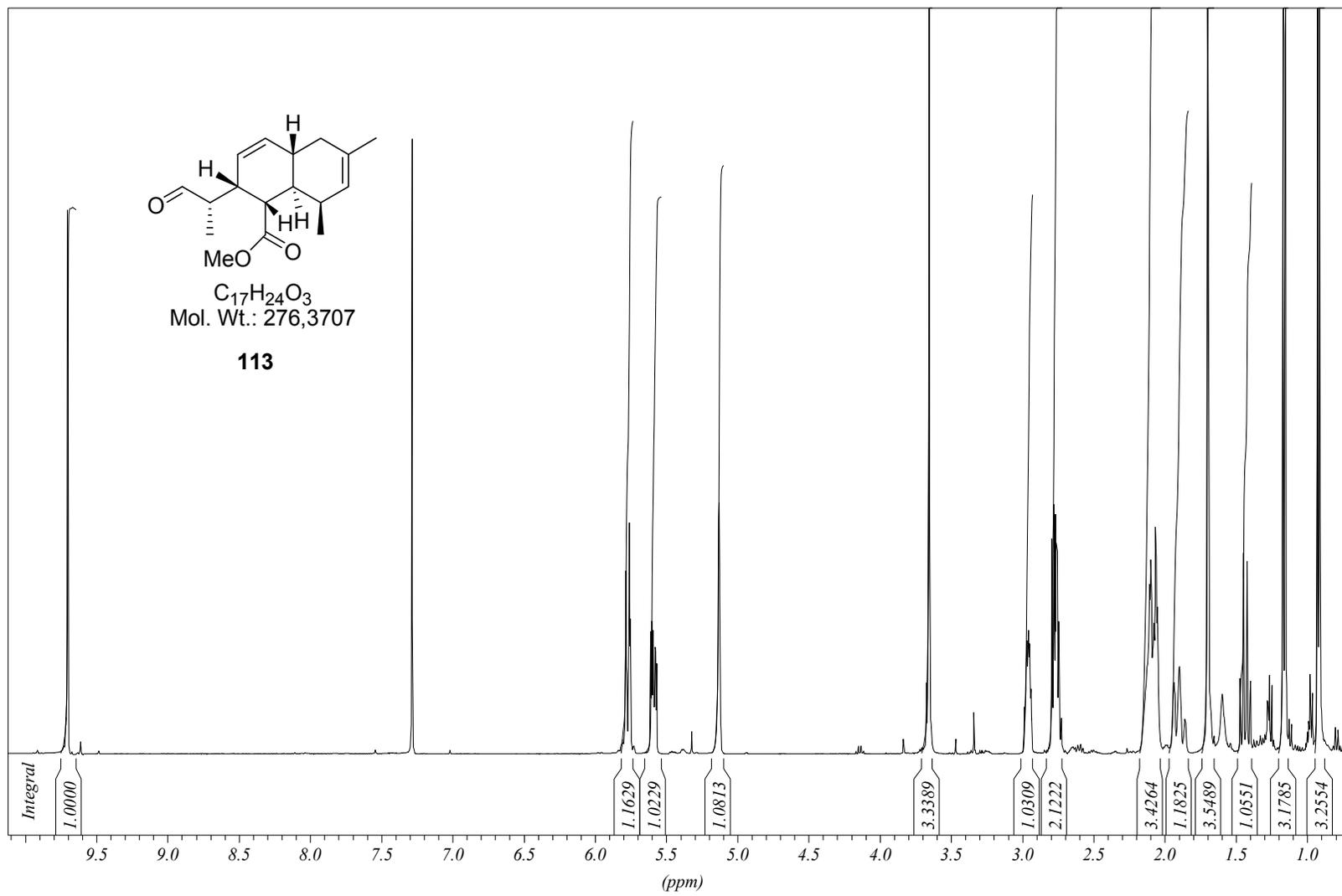


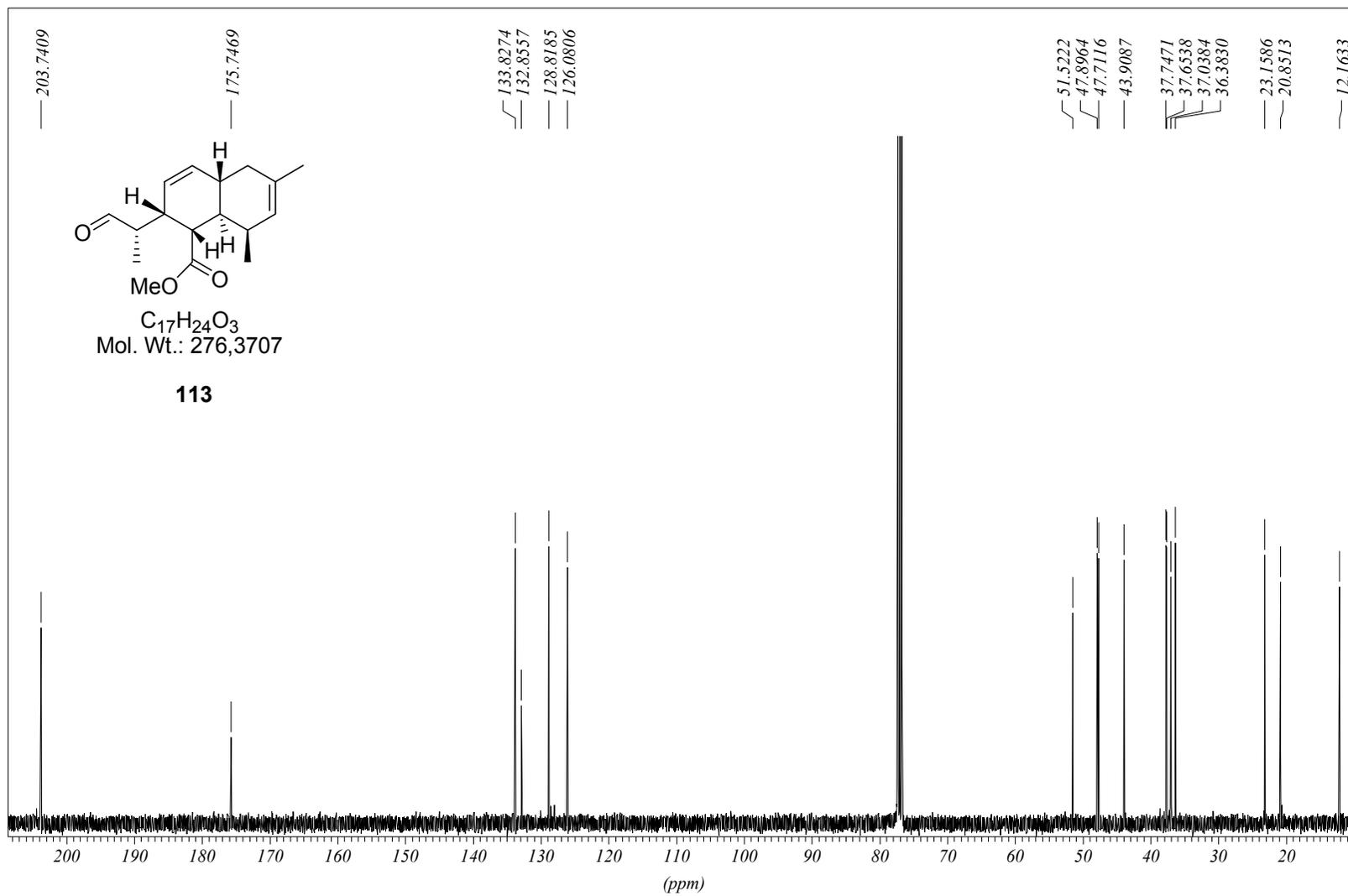


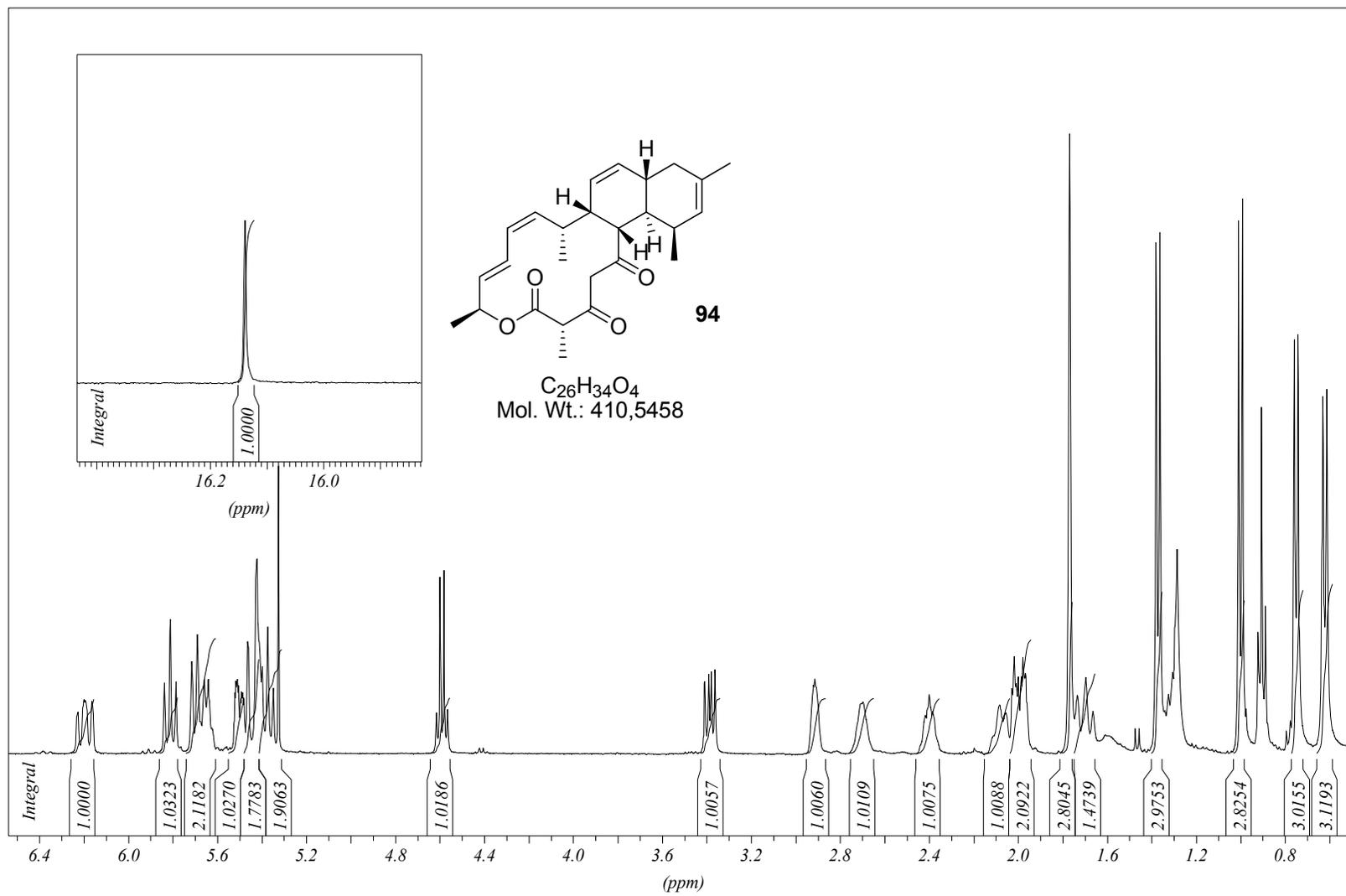


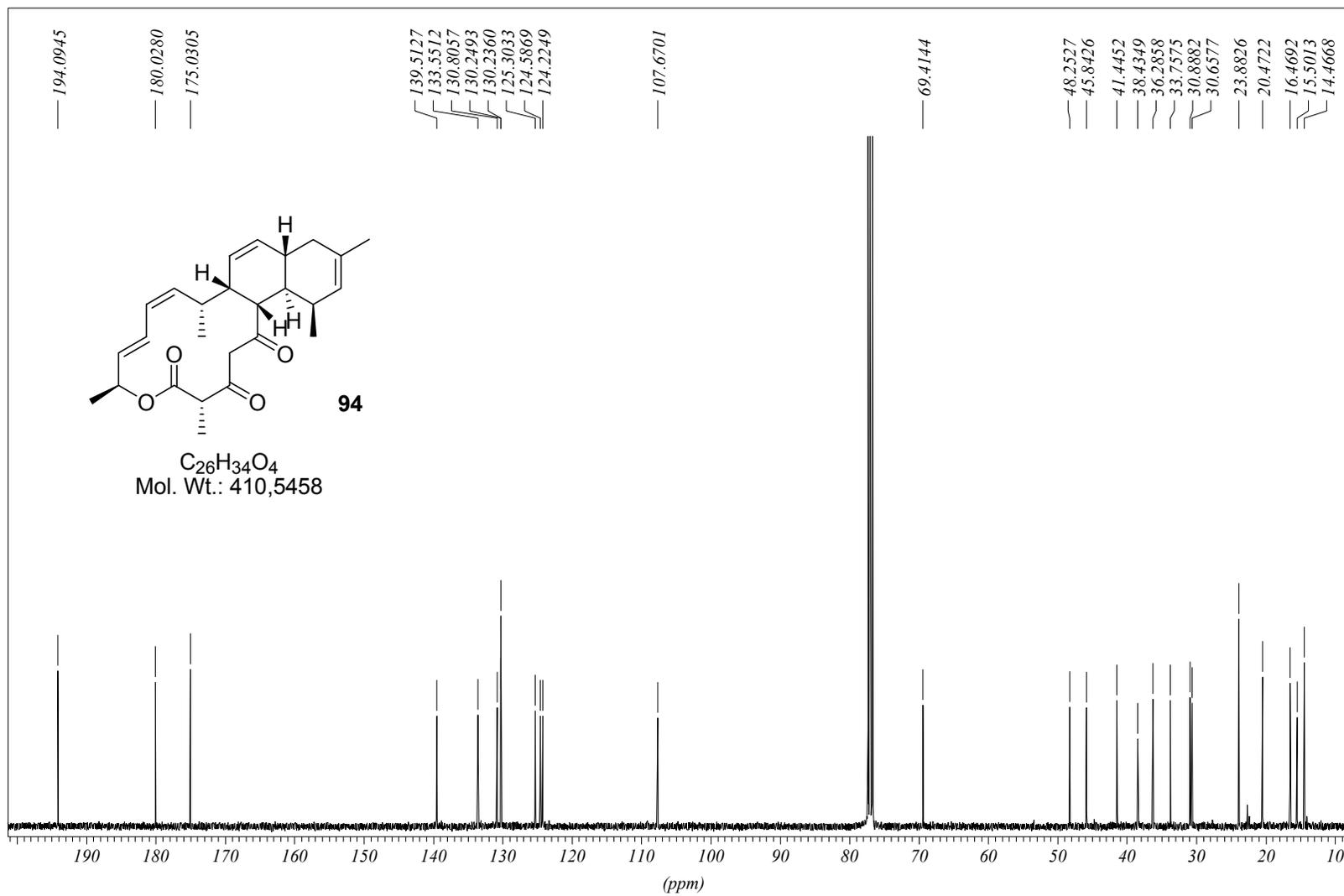
$C_{17}H_{24}O_3$
Mol. Wt.: 276,3707

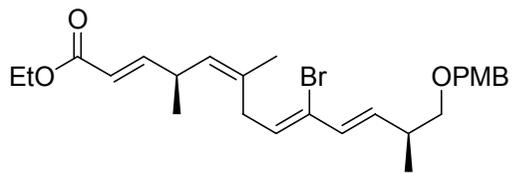
113





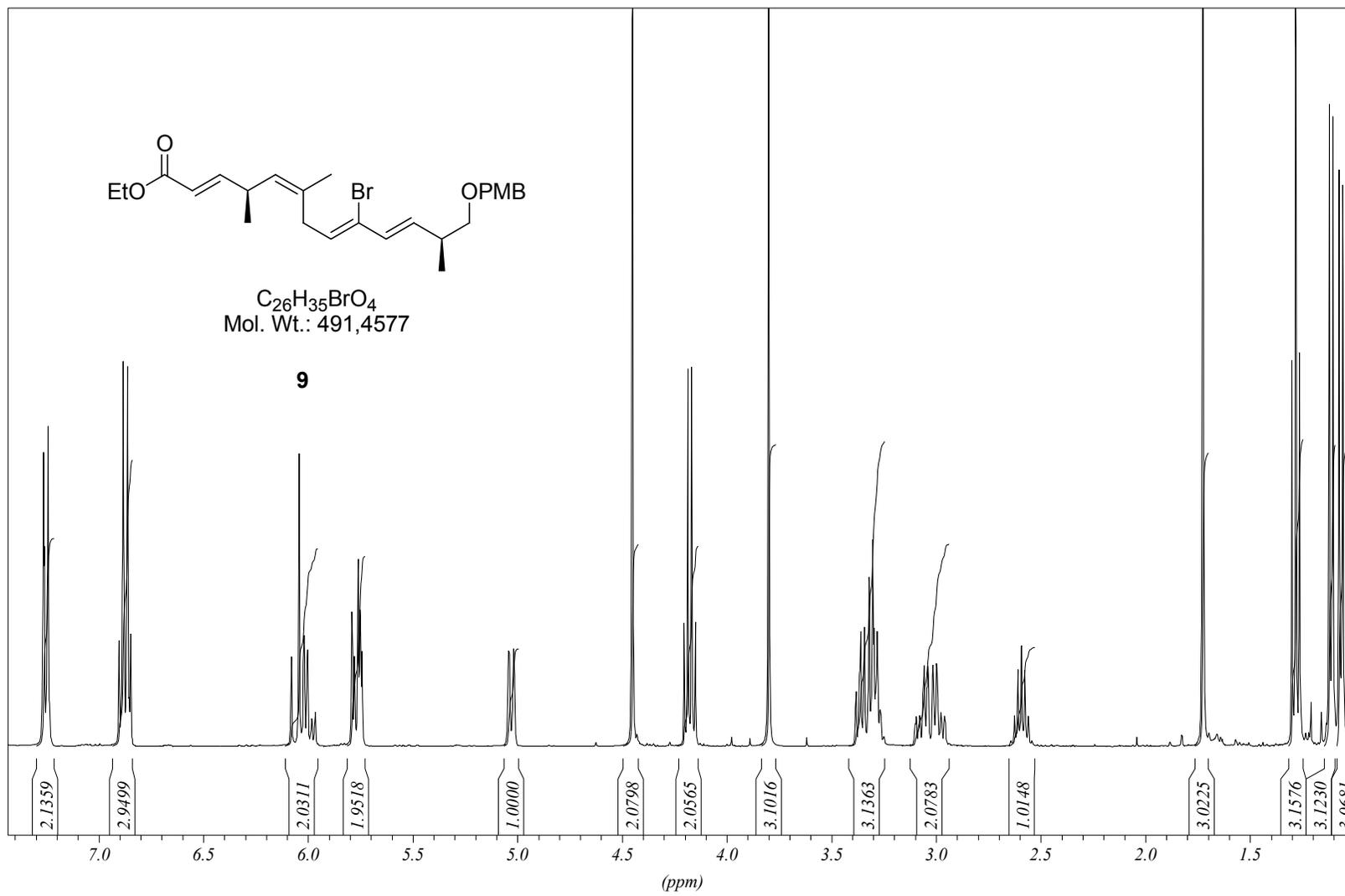


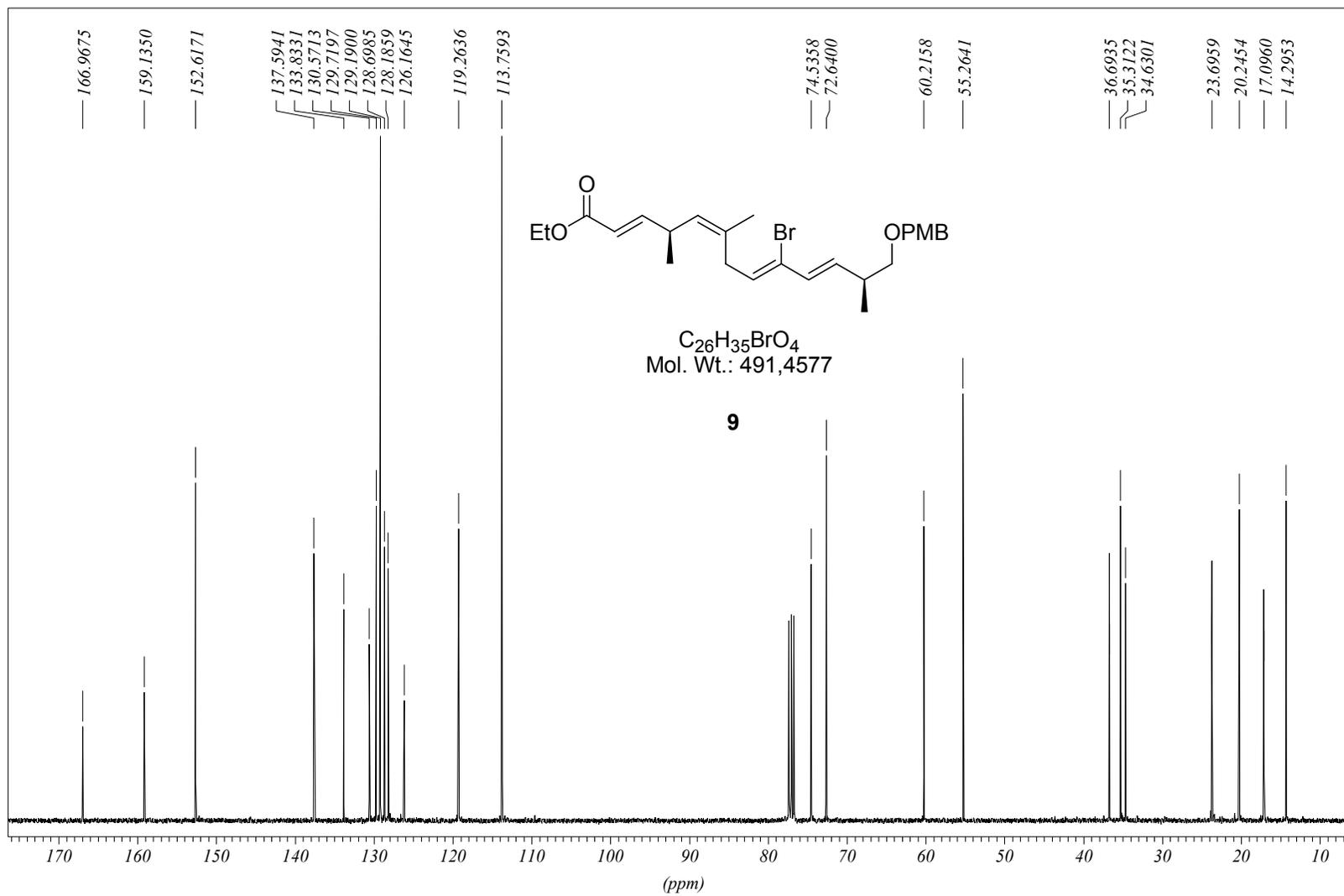


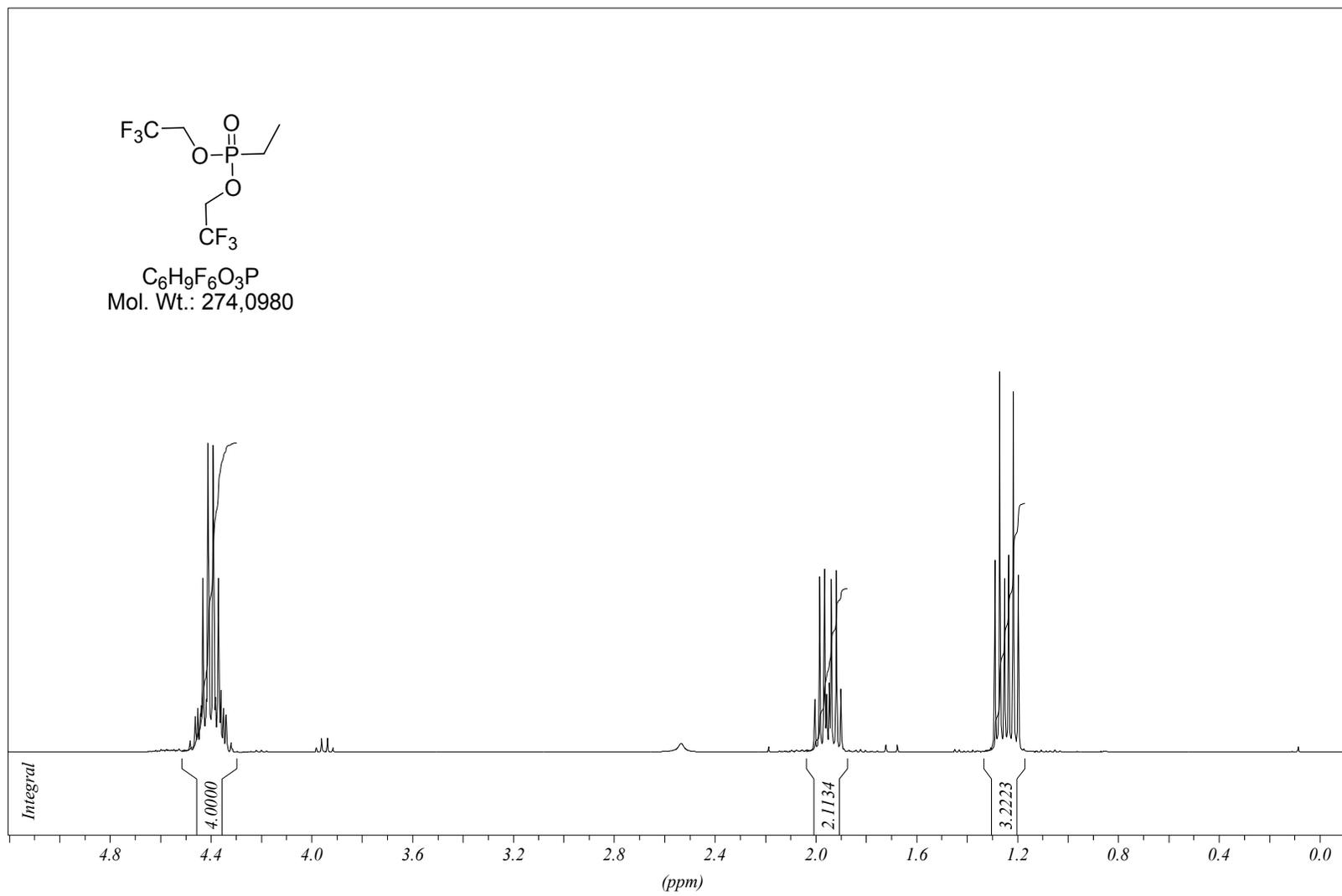
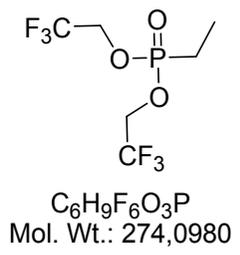


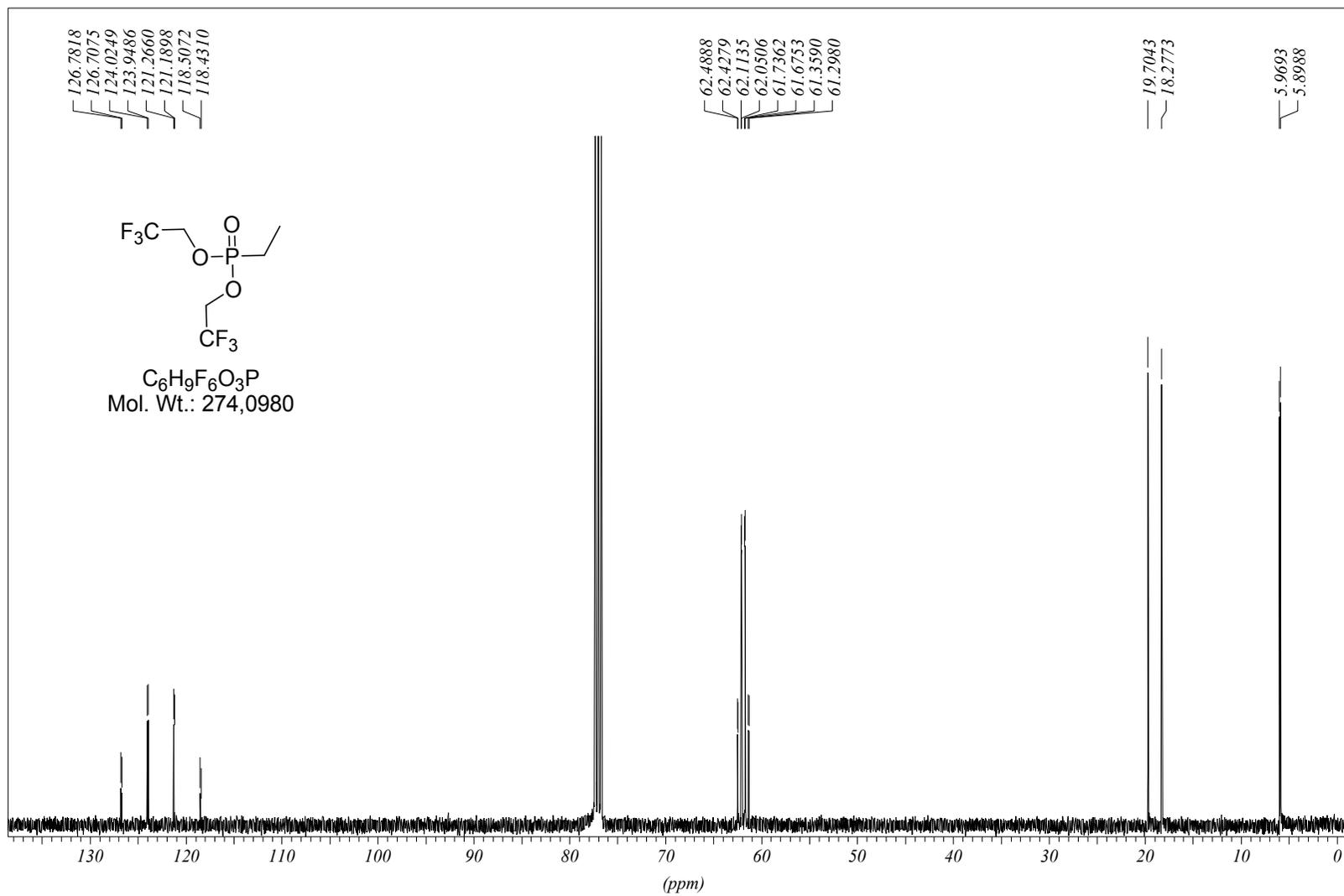
$C_{26}H_{35}BrO_4$
Mol. Wt.: 491,4577

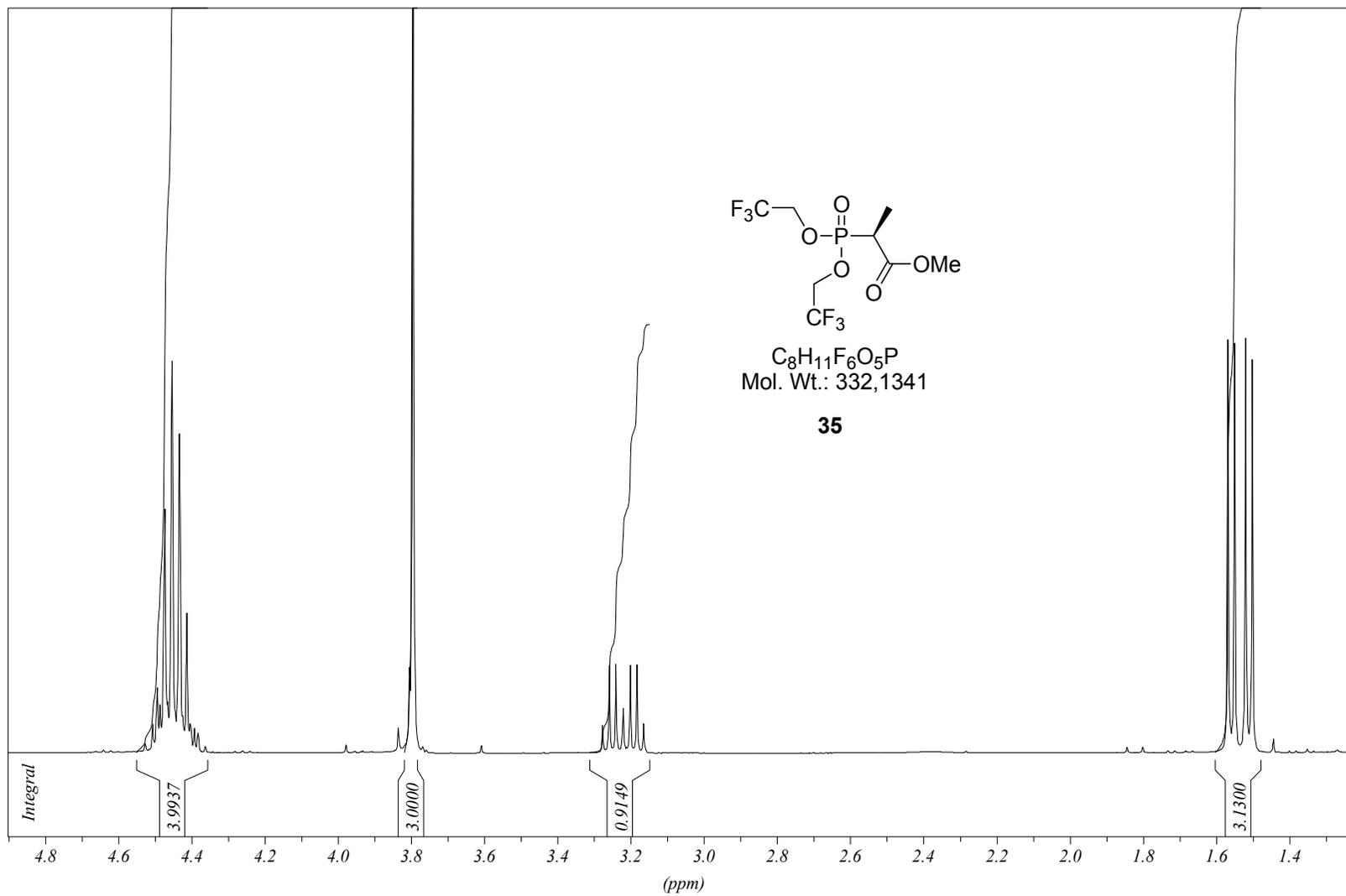
9

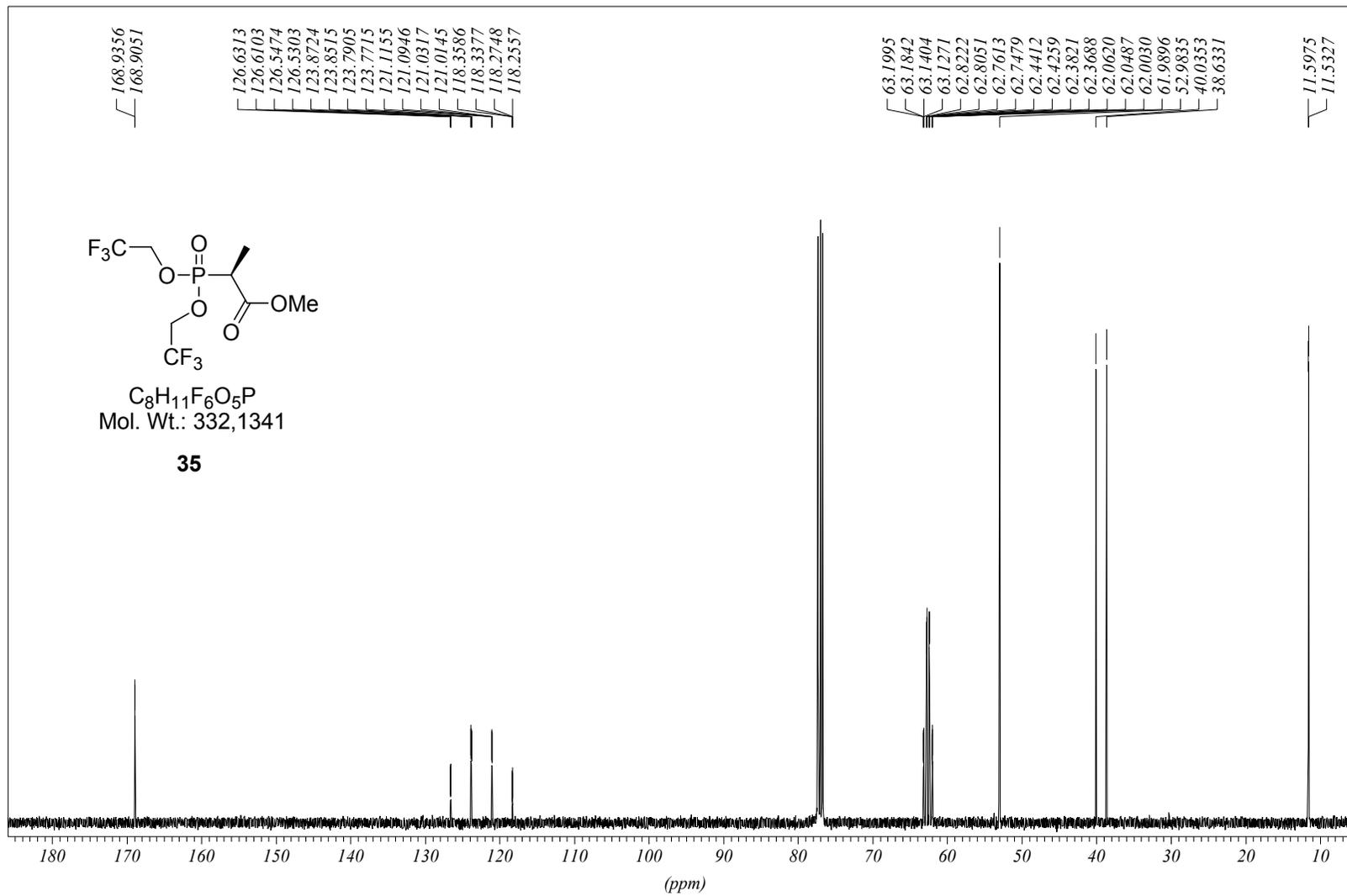












Lebenslauf

Nicola Rahn (geb. Pögel)

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 10.08.1979 in Hildesheim

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet

Ausbildung

1986 – 1990 Grundschule in Harsum

1990 – 1999 Gymnasium Marienschule in Hildesheim

1999 Abitur

1999 – 2004 Chemiestudium an der Leibniz Universität Hannover

2001 – 2002 Halbjähriges Praktikum bei Prof. K.P.C. Vollhardt an der UC Berkeley

2004 Diplom in Chemie

Titel der Diplomarbeit: „Synthese von Polyketidfragmenten durch
Epoxidumlagerung“ (Prof. Dr. Markus Kalesse)

2004 – 2007 Promotion unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse

Titel der Doktorarbeit: „Die Totalsynthese von Chlorotonil A“