

**Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu
potentiellen Antibiotika auf Basis des Naturstoffs
Corallopyronin A**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Gerald Wardenga

geboren am 20. Februar 1979 in Hannover

2007

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 14. Dezember 2007

Hierdurch erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben wurden.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Kurzfassung

Gerald Wardenga

Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu potentiellen Antibiotika auf Basis des Naturstoffs Corallopyronin A

Schlagworte: Totalsynthese, Wirkstoffentwicklung, Naturstoffe, Pyrone, Corallopyronin

Die Corallopyronine sind eine Gruppe von Naturstoffen die 1984 von HÖFLE *et al.* aus dem Myxobakterium *Coralloccoccus coralloides* isoliert wurden. Sie bestehen aus einem zentralen Pyron-Ring mit jeweils einer Seitenkette an C3 und C6, wobei letztere am Ende eine Vinyl-Carbamat-Einheit birgt. Mit ihnen strukturell verwandt sind die Myxopyronine, die 1983 ebenfalls von HÖFLE *et al.* isoliert wurden. Beide Naturstoffgruppen zeichnen sich durch eine hohe bis sehr hohe antibiotische Aktivität aus, was auf ihrer Fähigkeit die bakterielle RNA-Polymerase zu inhibieren beruht.

Aufgrund dieser Eigenschaften und des stetig wachsenden Bedarfs an neuen Antibiotika sollte ein Zugang zu antibiotischen Wirkstoffen auf Basis von Corallopyronin A, welches das aktivste der zuvor genannten Vertreter ist, entwickelt werden. Dazu wurde Corallopyronin A retrosynthetisch in zwei Hauptfragmente, dem westlichen C15-C31-Fragment und dem östlichen, das Pyron-System enthaltende C2-C14-Fragment zerlegt, die beide zu einem späten Zeitpunkt in der Synthese durch eine Aldol-Kupplung verknüpft werden sollten. Hierzu wurden eingehende Studien an Modell-Systemen durchgeführt, und für diesen Schritt optimale Bedingungen ermittelt.

Die Synthese des östlichen Fragments (C2-C14) mit dem Pyron-Ring geschah mit Hilfe einer von BACH *et al.* vorgestellten Methode für α -Pyrone-Synthesen. Auf diese Weise wurden unterschiedliche östliche Fragmente u.a. auch stereoselektiv synthetisiert.

Für die westliche Seitenkette wurden zwei Ansätze verfolgt. Ein einfacheres, in vier Stufen aus Geraniol erhältliches und ein höher funktionalisiertes Fragment, welches in elf Stufen aus Geranylacetat zugänglich war. Letzteres war weiterhin Ausgangspunkt für die Synthese des westlichen Fragmentes von Corallopyronin A, bei dessen Synthese eine von WALSH *et al.* vorgeschlagene Sequenz zur Generierung von (Z)-Allylalkoholen verwendet wurde.

Neben der Synthese von zwei Corallopyronin A-Derivaten, einem Vinyl- und einem Allyl-Carbamat, bildete die Synthese eines Corallopyronin A-Vorläufers mit vollständig funktionalisierter westlicher Seitenkette den Abschluss dieser Arbeit.

Abstract

Gerald Wardenga

Development of a synthetically access to potential antibiotics based on the natural product Corallopyronin A

Keywords: total synthesis, drug design, natural products, pyrones, Corallopyronin

The Corallopyronins are a group of natural products isolated from the myxobacterium *Coralloccoccus coralloides* by HÖFLE *et al.* in 1984. They consist of a central pyrone ring, with a side chain attached to each side on C3 and C6 respectively. The latter is holding a vinyl carbamate unit at the end. Structurally related to this natural products is the group of the Myxopyronins, which were also isolated by HÖFLE *et al.* in 1983. Both groups are characterised by a remarkable antibiotic activity based on their ability to inhibit the bacterial RNA polymerase.

Due to this properties and the constantly growing need in new antibiotics, a new access to new antibacterial drugs based on Corallopyronin A, which is the most potent of the mentioned natural products, should be developed. For this purpose, Corallopyronin A was dissected retrosynthetically in two main parts, the western C15-C31 side chain and the eastern C2-C14-part containing the pyrone moiety. Those two fragments should be linked *via* an aldol coupling at a late stage in the synthesis. For this, extensive studies on model systems were done leading to the most suitable conditions.

The synthesis of the eastern fragment (C2-C14) bearing the pyrone ring was achieved by a method for the synthesis of α -pyrones developed by BACH *et al.* Using this method, different eastern fragments were synthesised, one of them stereoselective.

Two different types of western side chains were synthesised, one simplified fragment, obtained in four steps from Geraniol, and one more functionalised one, obtained in eleven steps from Geranyl acetate. Furthermore the latter was used in the synthesis of the western part of Corallopyronin A. This was done by means of a sequence for generating (*Z*)-allylic alcohols suggested by WALSH *et al.*

The highlights of this thesis are represented by the synthesis of two Corallopyronin A derivatives, one of those containing a vinyl the other one an allyl carbamate, and the synthesis of a Corallopyronin A precursor.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2004 bis Oktober 2007 am Institut für Organische Chemie an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. Markus Kalesse angefertigt.

Für die Zurverfügungstellung des interessanten Themas, die Betreuung während der Arbeit, die Bereitstellung der für die Bearbeitung benötigten Mittel, sowie für die stete Diskussionsbereitschaft möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Kalesse danken.

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

Allen Mitgliedern des Instituts für Organische Chemie danke ich für die Zusammenarbeit in den letzten Jahren, besonders allen momentanen und ehemaligen Mitgliedern des AK Kalesse. Ein Extra-Dankeschön für die gute Zusammenarbeit geht an meine Laborkollegen Andy, Anja, Anna, Melanie, Myriam und besonders natürlich an Florian für die beste Zeit in 220!

Für die klasse Zeit im und ums Institut in den letzten dreieinhalb Jahren möchte ich speziell Uli, Dom, Flo und Mischa danken!

Vielen Dank auch an alle Mitglieder der Analytik-Abteilung, speziell an Dagmar Körtje und Monika Rettstadt aus der NMR-Abteilung für das gerade gen Ende immer häufigere und verständnisvolle spontane Messen von wichtigen Substanzen.

Besonders möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Mike Boysen, Michael Lorenz und Dr. Ulrike Janssen für das schnelle und sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit und die hilfreichen Ratschläge dazu bedanken.

Der allergrößte Dank gebührt aber meinen Eltern und meiner Schwester für die sehr große Unterstützung in allen möglichen Bereichen während des Studiums und speziell während der letzten Zeit, ohne die ich es sicher nicht geschafft hätte.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	
Allgemeine Vorbemerkungen	
1. Einleitung	1
1.1 Infektionskrankheiten und die Suche nach neuen Wirkstoffen	1
1.2 Die Substanzklasse der Corallopyronine	2
1.3 Myxopyronine	3
1.4 Biosynthese von Myxopyronin ^[8]	4
1.5 Synthese von Myxopyronin nach PANEK ^[9-11]	6
1.6 Vorarbeiten im Rahmen der Diplomarbeit ^[12]	7
2. Aufgabenstellung	8
3. Retrosynthese	9
4. Synthetischer Teil	12
4.1 Synthese von Pyronen	12
4.2 Funktionalisierung der Pyrone an der C3-Position	16
4.3 Synthese eines Modell-Aldehyds und folgende Kupplung	19
4.4 Synthese von Allyl-Carbamat-Derivat 106	21
4.5 Synthese des Vinyl-Carbamat-Derivates 130	26
4.6 Synthese eines C24-Hydroxy-Derivates	32
4.7 Zur Synthese von Corallopyronin A (1)	35
5. Zusammenfassung und Ausblick	46
6. Experimenteller Teil	52
6.1 Vorbemerkungen	52
6.2 Pyron 59	55
6.3 Synthese des Modell-Aldehyds 83	59
6.4 Untersuchungen zur Aldol-Kupplung an Pyron 84	63
6.5 Synthese von Allyl-Carbamat-Derivat 106	70
6.6 Synthese des Vinyl-Carbamat-Derivates 130	85
6.7 Synthese eines C24-Hydroxy-Derivates	92
6.8 Synthese des Ost-Fragments von Corallopyronin A	112
6.9 Synthese des West-Fragments von Corallopyronin A	123
7. Literaturverzeichnis	135
8. Spektrenanhang	139

Abkürzungsverzeichnis

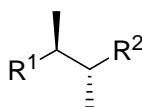
Å	ÅNGSTRÖM (100 pm)	Nu	Nucleophil
Ac	Acetyl	<i>p</i>	<i>para</i>
Ar	Aryl	PG	Schutzgruppe (<i>protecting group</i>)
Bn	Benzyl	pH	negativer dekadischer Logarithmus der Oxoniumionenkonzentration
Bu	Butyl	Ph	Phenyl
bzw.	beziehungsweise	PMB	4-Methoxybenzyl
<i>c</i>	Konzentration [10 mg/mL]	ppm	<i>parts per million</i>
Ch	Cyclohexyl	Pr	Propyl
CSA	D/L-Camphersulfonsäure	Py	Pyridin
Cy	Cyclohexyl	quant.	Quantitativ
D	dimensional	R	Rest
-d	deutert	<i>rac</i>	racemisch
d. h.	das heißt	RNA	Ribonukleinsäure (<i>ribonucleic acid</i>)
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (<i>structure-activity relationships</i>)
DiBAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid	St.	Stufen
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	RT	Raumtemperatur
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumfluorid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>)	<i>tert</i>	tertiär
d.r.	Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>)	TES	Triethylsilyl
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>)	Tf	Trifluormethansulfonyl
EE	Essig(säureethyl)ester	THF	Tetrahydrofuran
EI	Elektronen-Stoß-Ionisation	TIPS	Tri-isopropylsilyl
<i>ent</i>	Enantiomer	TMEDA	Tetramethylethylendiamin
eq	Äquivalent(e)	TMS	Trimethylsilyl
ESI	Elektrospray-Ionisation	u. a.	unter anderem
Et	Ethyl	ü.	über
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>	VMAR	vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion
HMDS	Hexamethyldisilazan (-id)	z. B.	zum Beispiel
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid		
HRMS	<i>high resolution mass spectroscopy</i>		
Hz	HERTZ		
IBX	<i>ortho</i> -Iodoxybenzoesäure		
IC	<i>inhibitory concentration</i>		
<i>i</i> -Pr	Isopropyl		
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>		
<i>J</i>	Kopplungskonstante		
Kap.	Kapitel		
konz.	konzentriert(e)		
L	Liter		
Ln	Liganden		
LDA	Lithiumdiisopropylamid		
M	molar		
<i>M</i>	Masse		
Me	Methyl		
min	Minute(n)		
MS	Molekularsieb		
<i>n</i>	variable Zahl		
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid		
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>nuclear magnetic resonance</i>)		
NOE	<i>nuclear OVERHAUSER effect</i>		
Nr.	Nummer		

Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen, die dem Aufbau von Corallopyronin A und dessen Derivaten dienen, entspricht der Position des Zentrums im Naturstoff und folgt nicht unbedingt den IUPAC-Regeln.

Konventionen zur Stereochemie in Formelbildern

Zur Darstellung von Bindungen, die über bzw. unter die Papierebene weisen, werden Keile verwendet.



1. Einleitung

1.1 Infektionskrankheiten und die Suche nach neuen Wirkstoffen

Infektionskrankheiten sind sowohl bei Menschen als auch bei Tieren weit verbreitet und enden nicht selten letal. Sie werden durch verschiedene Erreger, wie Bakterien, Pilze oder Viren verursacht, die den Wirtsorganismus befallen und sich dessen Stoffwechsel zu Nutze machen. Das Verhalten ist hierbei, im Gegensatz zu den beispielsweise im Darm vorkommenden Mikroorganismen, sehr schädigend für den Wirtsorganismus. Dieser versucht sich in der Regel gegen diese Eindringlinge zu wehren, indem sein Immunsystem den Erreger bekämpft. Gelingt dies, sind bisweilen sogar gar keine Symptome einer Infektion zu beobachten. Man spricht dann von einer inapparenten Infektion.

Der gegenteilige Fall sieht so aus, dass der Wirt sich nicht gegen den Infektionsverursacher zu wehren vermag, da dieser seinerseits die Immunantwort bekämpft oder gar nicht erst vom Immunsystem erkannt wird.

Treten diese Ereignisse ein, so kann jedoch durch Applikation von entsprechenden Medikamenten der Krankheitserreger vernichtet und der Wirtsorganismus von ihm befreit werden. Solche Präparate sind unentbehrlich und somit ein wichtiges Ziel für die Wirkstoffsuche und -entwicklung.

Bakterielle Infektionen stellen in der Infektionsforschung ein oftmals schwer zu bewältigendes Problem dar, da Bakterien durch ihre hohe und selbstständige Replikation relativ schnell auf einen Selektionsdruck, wie z.B. ein Antibiotikum reagieren können, wodurch sich resistente Spezies entwickeln. Diese können dann oft mit Antibiotika wie Penicillinen nicht mehr bekämpft werden. Penicilline gehen zurück auf das von ALEXANDER FLEMMING 1928 entdeckte und von HOWARD W. FLOREY und ERNST B. CHAIN ab 1938 näher untersuchte Penicillin G, einem von dem Pilz *Penicillium notatum* produziertem Sekundärmetaboliten, das als erstes aus natürlichen Quellen isoliertes Antibiotikum gilt.^[1]

Die Wirkweise der Penicilline beruht auf einer Behinderung der Zellwandsynthese vieler Bakterien, indem sie mit ihrem geöffneten β -Lactam-Ring an das Enzym D-Alanin-Transpeptidase binden, welches für den Aufbau intakter Zellwände notwendig ist.

Bilden Bakterien nun beispielsweise eigene Enzyme, sogenannte β -Lactamasen, die β -Lactam-Ringe zerstören oder verändern sich aufgrund von evolutionärer Entwicklung ihre Enzyme dahingehend, dass sie vom Penicillin nicht mehr inhibiert werden können, so werden sie dadurch resistent. Dies kann letztendlich so weit gehen, dass eine oder auch mehrere

Gruppen von Wirkstoffen (wie z.B. die β -Lactam-Antibiotika) nicht mehr wirksam sind. Solch ein Fall liegt bei den als MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) bekannten Bakterien vor. Diese vor allem im klinischen Bereich vorkommenden und dort als gravierendes Problem zu betrachtenden Erreger haben aufgrund eines hohen Selektionsdrucks eine totale Resistenz gegen alle β -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, etc.) entwickelt. Da ein Großteil der heutigen Antibiotika dieser Klasse entstammt, stellt ihre Bekämpfung ein großes Problem dar.

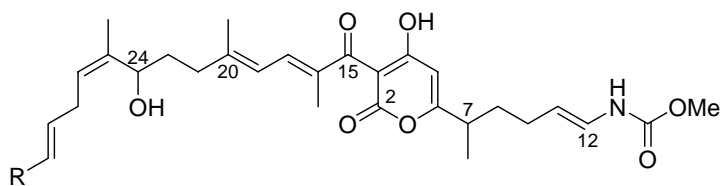
Für einen solchen Fall steht ein begrenzter Satz an Reserve-Antibiotika zur Verfügung, gegen die aber teilweise auch bereits Resistenzen vorliegen. Die Suche nach und Entwicklung von neuen Antibiotika ist somit unabdingbar.

Während die Entdeckung des Penicillins, wie es sogar FLEMMING selber sah,^[1] mehr auf Glück beruhte, sucht man heutzutage gezielt nach neuen Wirkstoffen. Dabei bedient man sich einer Masse von Verbindungen, die sowohl natürlichen Quellen als auch der Synthese aus dem Labor entstammen, und testet diese für Wirkungen auf den Zielerreger. Hat man einen oder mehrere Kandidaten, so folgt in der Regel eine strukturelle Optimierung indem man das Target im Bakterium ausmacht und versucht durch Ermittlung weiterer Daten z.B. durch Bestimmung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen einen verbesserten Wirkstoff zu generieren.

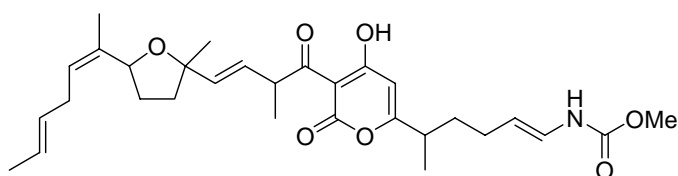
1.2 Die Substanzklasse der Corallopyronine

Eine Gruppe von potentiellen antibiotischen Wirkstoffen aus natürlicher Quelle sind die Corallopyronine. Dabei handelt es sich um eine Gruppe von drei Verbindungen, die 1984 von HÖFLE *et al.* aus dem Myxobacterium *Coralloccoccus coralloides* (Stamm Cc c127, DSM 2550) isoliert wurden.^[2, 3] Die Verbindungen Corallopyronin A (**1**), B (**2**) und C (**3**) (Abb. 1) zeigen alle eine hohe bis sehr hohe Aktivität gegen *S. aureus* (MIC in $\mu\text{g/mL}$: A 0.097, B 0.39, C 0.78). Ihre Wirkweise beruht dabei auf einer Hemmung der bakteriellen RNA-Polymerase (RNAP). Diese ist für die Synthese der RNA in Zellen notwendig, so dass Zellen mit einer behinderten RNAP letztendlich zerstört werden.

Die Hauptkomponente bei der Isolierung, das Corallopyronin A (**1**), wurde weiteren Tests unterzogen und zeigte in diesen eine sehr hohe Aktivität sogar gegen Rifampin resistente *S. aureus* Stämme (MIC von 0.5 $\mu\text{g/mL}$).^[4] Rifampin ist ein Antibiotikum, das nicht mit den β -Lactam-Antibiotika verwandt ist. Es wirkt, ebenso wie auch die Corallopyronine, indem es die bakterielle RNA-Polymerase (RNAP) hemmt.



R = Me: Corallopyronin A (1)
Et: Corallopyronin B (2)



Corallopyronin C (3)

Abbildung 1.1: Corallopyronine A, B und C.

Die RNAP ist ein vielversprechendes Target, und bisher ist Rifampin aber das einzige zugelassene Medikament, welches dieses adressiert. Damit wäre die Entwicklung anderer Präparate mit ähnlicher Wirkweise sehr attraktiv.^[5]

Die Corallopyronine bestehen aus einem zentralen α -Pyrone-Ring, der jeweils eine Seitenkette an der C3- und der C6-Position besitzt. Die östliche Seitenkette (an C6), welche bei allen Corallopyroninen identisch ist, besteht aus einer C5-Kette mit einer Methyl-Gruppe an Position C7 und einer vinylischen Carbamat-Einheit an C12.

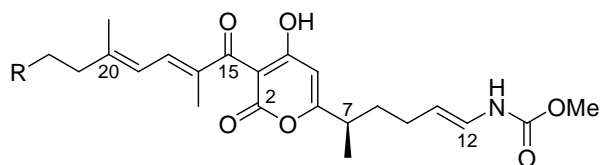
Der westliche Teil besteht bei Corallopyronin A und B aus einer C14- bzw. C15-Kette mit einem $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Keton (C15-C20) sowie einer (Z)-Allylalkohol-Einheit (C24-C26). Corallopyronin C hat hingegen statt des doppelt-ungesättigten Systems eine Tetrahydrofuran-Einheit (C20-C24).

Eine Aufklärung der beiden Stereozentren an C7 und C24 in den Corallopyroninen ist bis *dato* nicht erfolgt. Jedoch lässt die Ähnlichkeit zu den Myxopyroninen (s. Kapitel 1.3) zumindest für das Zentrum C7 die (R)-Konfiguration vermuten.

1.3 Myxopyronine

Eine zu den Corallopyroninen verwandte Substanzgruppe sind die Myxopyronine. Die Myxopyronine -Myxopyronin A (4) und B (5)- wurden von HÖFLE *et al.* 1983 isoliert.^[6, 7]

Sie haben eine sehr ähnliche Struktur wie die Corallopyronine und unterscheiden sich lediglich in der westlichen Seitenkette, die keine Allylalkohol-Einheit aufweist. (Abb. 2)



R = Me: Myxopyronin A (4)
Et: Myxopyronin B (5)

Abbildung 1.2: Myxopyronin A (4) und B (5).

Sie haben die gleiche Wirkweise (RNAP-Inhibitor) wie die Corallopyronine und ähnliche, wenn auch etwas geringere, Aktivitäten. So zeigt Myxopyronin A eine MIC gegen *S. aureus* von 1.0 $\mu\text{g/mL}$ und Myxopyronin B eine zu Corallopyronin B vergleichbare MIC von 0.3 $\mu\text{g/mL}$.^[6]

Die Stereochemie der Myxopyronine an C7 wurde bei ihrer Isolierung durch Abbau-Reaktionen (Ozonolyse) und anschließendem Vergleich mit bekannten Verbindungen als (*R*)-konfiguriert bestimmt.

1.4 Biosynthese von Myxopyronin^[8]

Da bisher noch keine Untersuchungen zur Biosynthese der Corallopyronine durchgeführt wurden, sollen im Folgenden die Untersuchungen zur Biosynthese von Myxopyronin A (4) vorgestellt werden, da sich die beiden Naturstoffgruppen strukturell sehr ähneln und somit der Biosyntheseweg höchst wahrscheinlich analog verläuft.

Der Biosyntheseweg von Myxopyronin A gestaltet sich so, dass zwei zuvor aufgebaute Polyketid-Ketten verknüpft werden, wobei sich gleichzeitig der Pyron-Ring bildet (Abbildung 1.3). Dies kann auf zwei unterschiedliche Weisen geschehen, wobei die durchgeführten Untersuchungen nicht ermöglichten zu identifizieren, welches die tatsächliche Variante ist.

Beide Möglichkeiten sind in Abbildung 1.3 gezeigt: Entweder zyklisiert zunächst ein Fragment 7 zur Pyron-Einheit, an die das zweite Fragment 6 angeknüpft wird. In der zweiten Variante wird der Pyron-Ring durch Reaktion der beiden Fragmente 8 und 9 direkt aufgebaut.

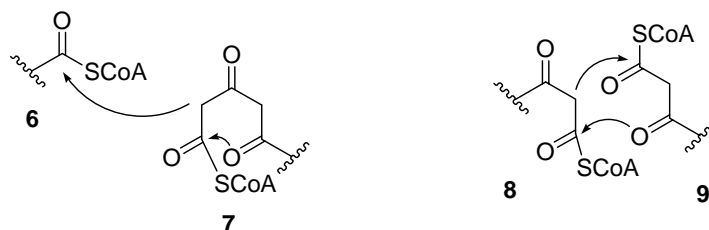


Abbildung 1.3: Mögliche Fragment-Kupplungen in der Biosynthese von Myxopyronin A.

Die Fragmente werden von der Polyketidsynthase (PKS) aufgebaut und bestehen insgesamt aus acht Acetat-Einheiten, die jeweils in der C2-C10- und der C15-C24-Kette eingebaut sind. Das Enamin C11-C12 wird durch den Einbau von Glycin aufgebaut, während die Methyl-Gruppen an C8, C14 und C17 durch Methionin und die an C21 durch die Methyl-Gruppe eines Acetatrestes generiert werden (Abbildung 1.4).

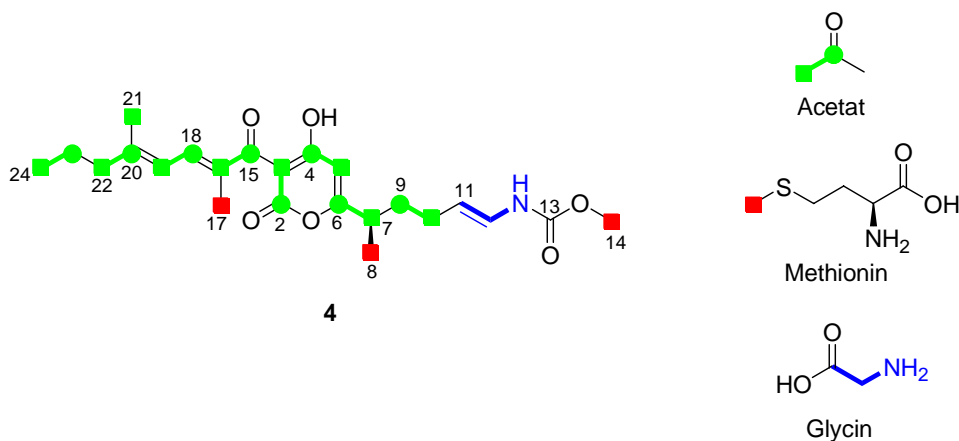


Abbildung 1.4: Aufbau von Myxopyronin A aus Acetat-, Methionin- und Glycin-Einheiten.

Alle Untersuchungsergebnisse basieren auf Fütterungsexperimenten mit ^{13}C , bzw. ^{15}N -markierten Zusätzen. Es wurde einerseits $^{13}\text{C}_2$ - und $1\text{-}^{13}\text{C}$ -markiertes Acetat, sowie $\text{Me-}^{13}\text{C}$ -markiertes Methionin und $1\text{-}^{13}\text{C}$ - bzw. $^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}$ -markiertes Glycin verwendet. Auf diese Art konnte die biosynthetische Herkunft aller Teile des Moleküls erklärt werden.

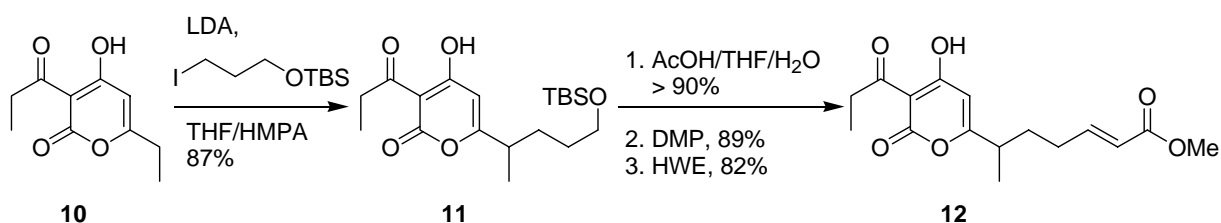
Einzig die Herkunft der C13-Carboxyl-Gruppe konnte nicht eindeutig geklärt werden. Da dort nur eine Teilanreicherung bei Verwendung der markierten Substrate (Acetat und Glycin) vorgefunden wurde, wird angenommen, dass das Carboxyl-C13 über einen Biotin-katalysierten Weg an den Stickstoff gebunden wird. Die Quelle hierfür ist in der Regel Hydrogencarbonat, wobei hierbei markierte Zusätze über den Citrat-Zyklus als solches zum Einbau kommen können.

Die Biosynthese von Myxopyronin B (5), welches ein Zehntel des isolierten Myxopyronin-Gemisches beträgt, verläuft im Prinzip in genau gleicher Weise. Einziger Unterschied ist die westliche Seitenkette (6 bzw. 7), die um eine CH_2 -Einheit verlängert ist (s. Abbildungen 1.2 und 1.3). Um dies zu erreichen wird höchstwahrscheinlich eine Propionat-, statt einer Acetat-Einheit als Kettenstarter benutzt.

1.5 Synthese von Myxopyronin nach PANEK^[9-11]

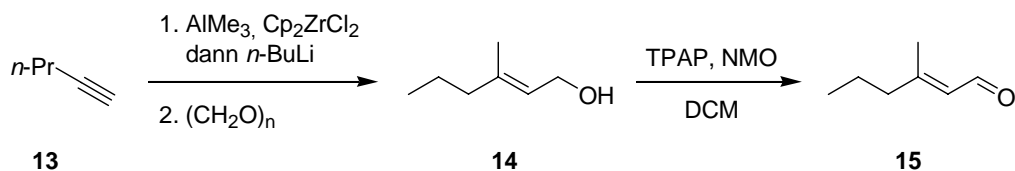
Eine von PANEK *et al.* vor fast zehn Jahren vorgestellte Synthese präsentiert einen racemischen Zugang zu den beiden Corallopyronin analogen Verbindungen Myxopyronin A (**4**) und B (**5**).

Dabei wird mit dem Pyron Vorläufer **10** begonnen, der wiederum aus Ethylpropionylacetat hergestellt wird. **10** wird zunächst an der östlichen Seite zu **11** alkyliert, was nach Entschützen, Oxidation und anschließender HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung das Pyron **12** liefert (Schema 1.1).



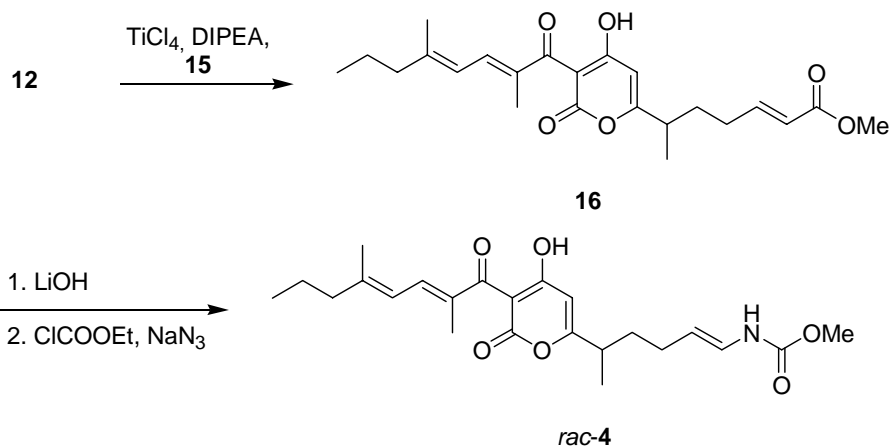
Schema 1.1: Erstes Fragment aus der Myxopyronin-Synthese von PANEK *et al.*

Der Aufbau der westlichen Seitenkette erfolgt über eine Alkyl-Metallierung des Alkins **13**, mit anschließender Bildung des Allylalkohols **14** durch Zugabe von *para*-Formaldehyd. Dieser wird abschließend zum Aldehyd **15** oxidiert (Schema 1.2).



Schema 1.2: Zweites Fragment der Myxopyronin-Synthese von PANEK *et al.*

Pyron **12** und Aldehyd **15** werden nun in einer Titan(IV)-chlorid vermittelten Aldolkondensation zu Pyron **16** umgesetzt, welches nun die gewünschten Funktionalitäten in der westlichen Seitenkette aufweist. Nachfolgende Verseifung und CURTIUS-Umlagerung liefert schließlich Myxopyronin A (Schema 1.3).

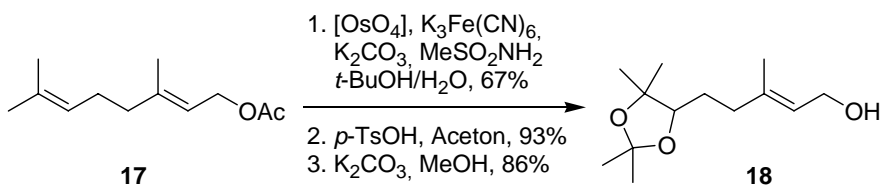


Schema 1.3: Kupplung und weitere Umsetzung zum racemischen Myxopyronin A (*rac*-4).

1.6 Vorarbeiten im Rahmen der Diplomarbeit^[12]

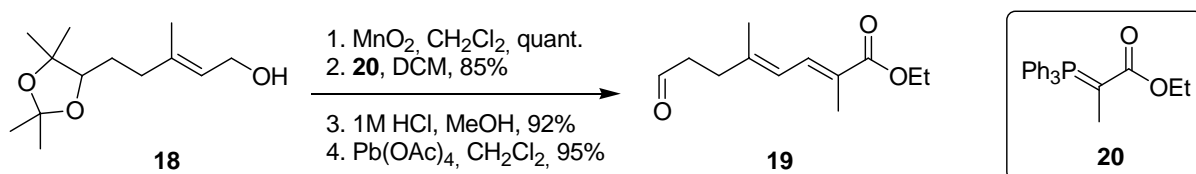
Im Rahmen der von mir 2004 im Arbeitskreis Kalesse angefertigten Diplomarbeit, wurde u.a. ein Syntheseansatz für die westliche Seitenkette der Corallopyronine A und B erarbeitet. Dabei wurde ausgehend von Geranylacetat (**17**) das Fragment **18** synthetisiert.

Dies geschah durch eine regioselective Dihydroxilierung, gefolgt von Acetal-Schützung und Verseifung (Schema 1.4).



Schema 1.4: Synthese des westlichen Fragments.

Nach Oxidation des so erhaltenen Allylalkohols **18** und anschließender WITTIG-Reaktion, konnte der Aldehyd **19** durch Acetal- und anschließender Diol-Spaltung mit Blei(IV)-acetat erhalten werden (Schema 1.5).



Schema 1.5: Syntheseschritte zum Aldehyd **19**.

2. Aufgabenstellung

In Anbetracht sich besonders im klinischen Bereich oft stark verbreiteter infektiöser Bakterien mit multiplen Resistenzen gegen die etablierten und zur Zeit zugelassenen Antibiotika ist eine Notwendigkeit für die Entwicklung neuartiger Antibiotika, die einen anderen Wirkmechanismus besitzen, als die derzeit zur Verfügung stehenden, sehr präsent.

Eine reiche Quelle für derartige Antibiotika bietet die Natur selbst. Ein konkretes Beispiel für solche, der Natur entstammenden Wirkstoffe sind die Myxopyronine und Corallopyronine. Dabei handelt es sich um miteinander verwandte Naturstoffgruppen, die von der Arbeitsgruppe um HÖFLE in Braunschweig 1983 und 1984 aus Myxobakterien isoliert wurden. Beide Molekülfamilien zeichnen sich durch ihre Aktivität als Inhibitoren der bakteriellen RNA-Polymerase aus und Corallopyronin A (**1**) zeigte in Untersuchungen von CHOPRA *et al.* im Jahr 2000 außerdem eine hohe Aktivität gegen Rifampin-resistente *S. aureus*.

Strukturell sind alle Vertreter dieser beiden Gruppen gleich aufgebaut: Sie bestehen aus einem α -Pyrone-Ring, der an der C3- und C6-Position je eine Seitenkette besitzt. Während die an C6 befindliche Seitenkette stets gleich ist und aus einer α -Methyl-verzweigten C5-Kette mit endständiger Vinyl-Carbamat-Einheit besteht, unterscheiden sich die Naturstoffe in der an C3 mit dem Ring verknüpften Seitenkette.

Während für die Myxopyronine bereits eine racemische Synthese von PANEK *et al.* und eine die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Myxopyronine betreffende Untersuchung von SIMONSEN *et al.* vorliegen, sind bisher keine Untersuchungen für das aktivere Corallopyronin A (**1**) vorgenommen worden.

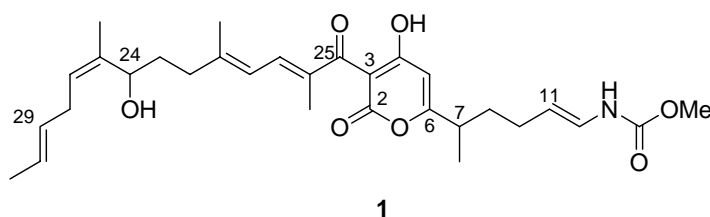


Abbildung 2.1: Corallopyronin A (**1**)

Ziel dieser Arbeit soll es daher sein, einen totalsynthetischen Zugang zu potentiellen Antibiotika auf Basis von Corallopyronin A (**1**) zu entwickeln. Dabei soll vor allem ein möglichst konvergenter Weg erarbeitet werden, der es ermöglicht, zu einem relativ späten Zeitpunkt der Synthese eine Kupplung zweier oder mehrerer Fragmente durchzuführen, sodass auf einfache Weise beliebige Derivate von Corallopyronin A (**1**) erhalten werden können. Weiterhin soll es die Synthese gestatten, vorhandene Stereozentren selektiv aufbauen zu können.

3. Retrosynthese

Der retrosynthetischen Analyse von Corallopyronin A (**1**) wurden folgende Überlegungen zu Grunde gelegt: Die Synthese soll im Gegensatz zu der Myxopyronin-Synthese von PANEK^[11] stereoselektiv durchgeführt werden können, was bei der bekannten Route nicht möglich ist. Außerdem soll die Synthese einen konvergenten Zugang sowohl zu den Corallopyroninen als auch zu Derivaten ermöglichen, um einen möglichst effektiven Weg für Struktur-Aktivitäts-Beziehungs-Untersuchungen zu ebnet.

Da die Carbamat-Einheit ein sehr labiles Element der Corallopyronine ist, soll diese Funktionalität am Ende der Synthese.

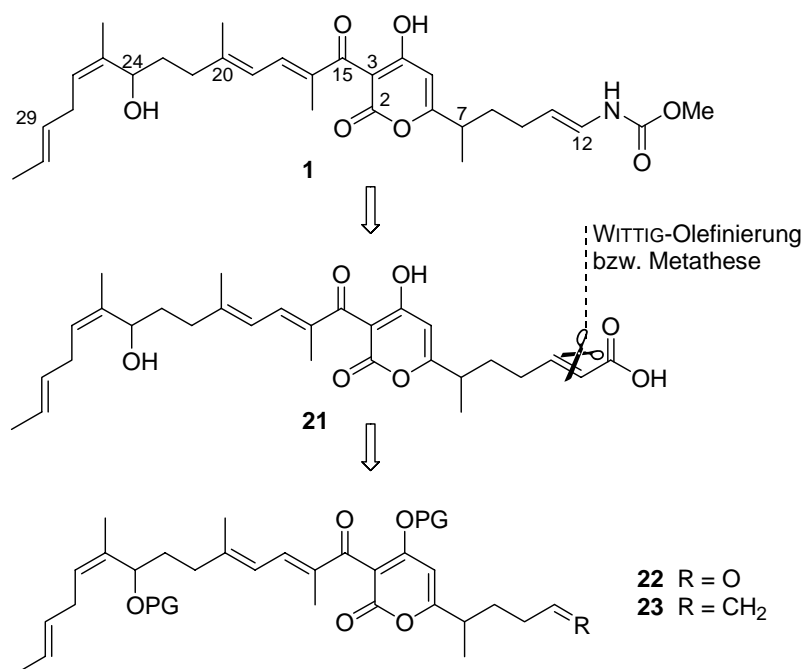


Abbildung 3.1: Retrosynthetischer Schritt für die Carbamat-Synthese und Aufbau der ungesättigten Säure.

Vorläufer-Substanz wäre damit die α,β -ungesättigte Säure **21**. Diese, bzw. deren Ester könnte entweder durch eine WITTIG-Olefinierung aus dem Aldehyd **22** (R=O) oder *via* Kreuzmetathese aus dem entsprechenden Olefin **23** (R=CH₂) erhalten werden (Abbildung 3.1).

Verbindungen **22** und **23** ihrerseits sollen durch eine Aldol-Kupplung zwischen C3 des Ost- (**25** bzw. **26**) und C15 des West-Fragments (**24**) mit nachfolgender Oxidation hergestellt werden (Abbildung 3.2). Eine Kupplung in Form einer Aldolkondensation, wie sie von

PANEK *et al.* vorgenommen wurde, ist bewusst ausgeschlossen worden, da bei ihr Substanzgemische aus Kondensations- und Additionsprodukt entstehen können.^[13]

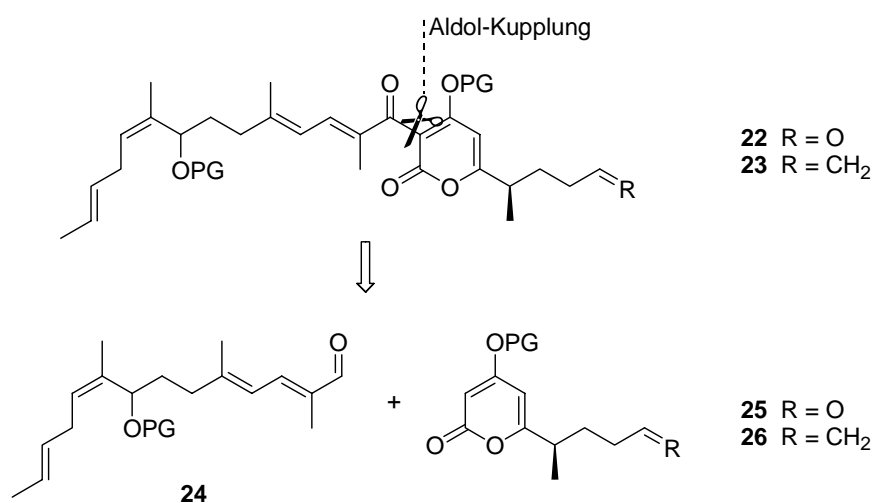


Abbildung 3.2: Kupplung der beiden Fragmente.

Das Ost-Fragment **25** (bzw. **26**) kann bioanalog aus einer Tricarbonyl-Verbindung erhalten werden. Um diese für die Zyklisierung zu aktivieren, soll sie zuvor als 1,3-Dioxin-4-on **28** vorliegen. Diese Verbindungen gehen beim Erhitzen eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion ein und liefern so intermediär ein reaktives Acylketen **27** (Abbildung 3.3).^[14]

Das entsprechende 6-(2-Oxoalkyl)-1,3-dioxin-4-on **28** wird durch Aldolreaktion von 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on an den Aldehyd **29** mit nachfolgender Oxidation erhalten. Aldehyd **29** kann seinerseits stereoselektiv durch den entsprechenden Vorläufer **30** in einer EVANS-Alkylierung dargestellt werden (Abbildung 3.3).

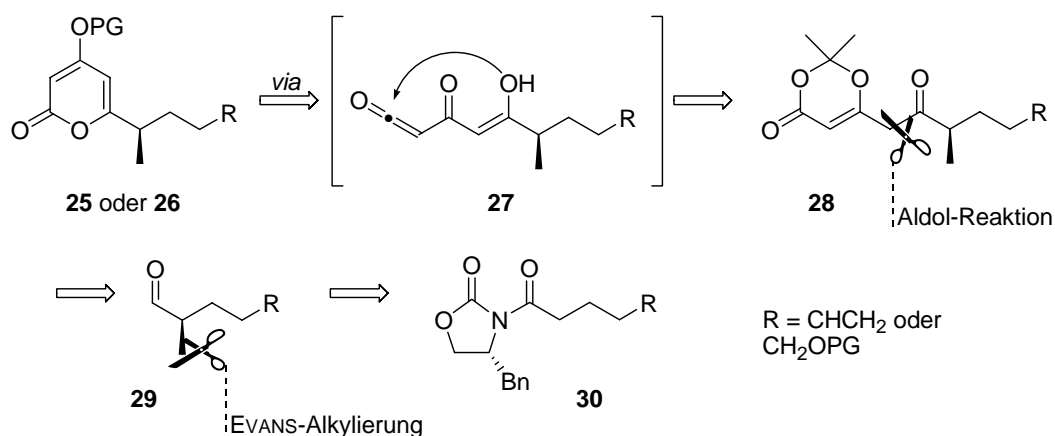


Abbildung 3.3: Retrosynthese des Ost-Fragmentes.

Die Synthese des West-Fragmentes soll so verlaufen, dass Aldehyd **24** bzw. der entsprechende Ester durch Kupplung des Vinyl-Iodids **31** mit dem Aldehyd **19** erhalten wird. Aldehyd **19** seinerseits kann aus Geranylacetat (**17**) durch Dihydroxilierung und WITTIG-Reaktion erhalten werden (Abbildung 3.4 und s.a. Kapitel 1.6).

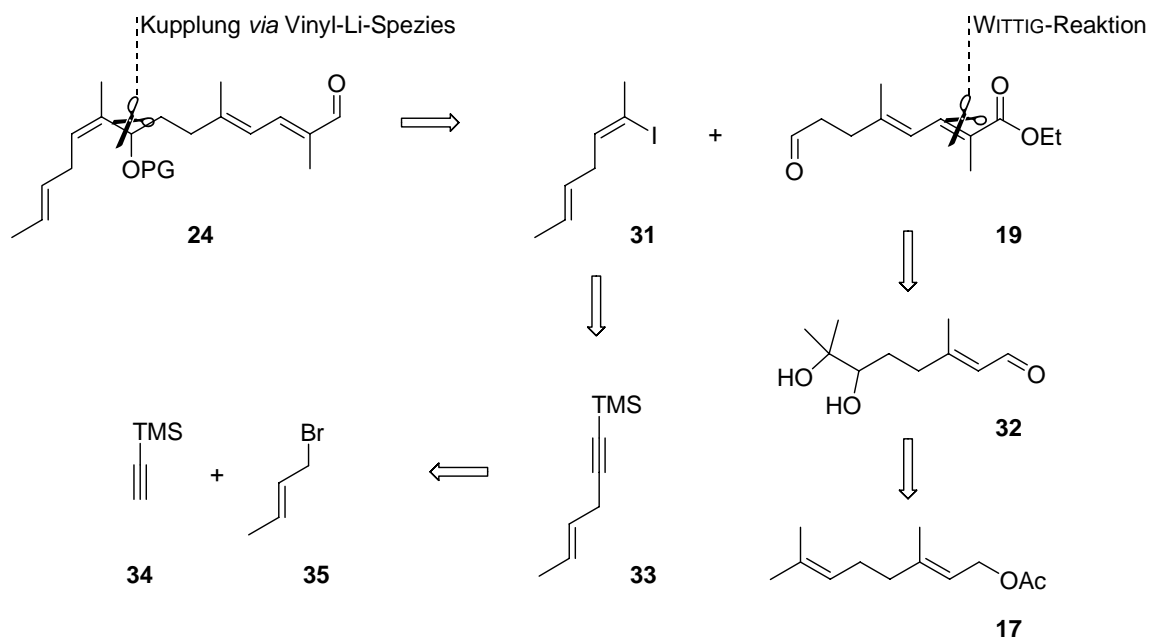


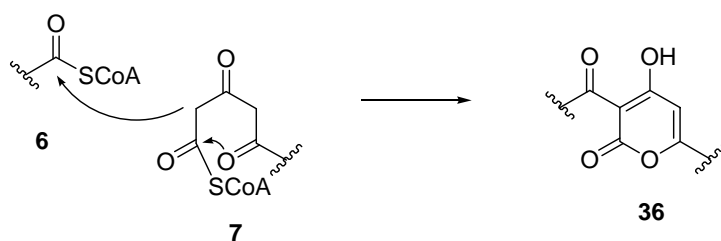
Abbildung 3.4: Retrosynthese des West-Fragmentes.

Vinyl-Iodid **31** kann durch eine Sequenz aus Hydrometallierung, NEGISHI-Kupplung und Silyl-Iod-Austausch aus Trimethylsilyl-Alkin **33** erhalten werden.

4. Synthetischer Teil

4.1 Synthese von Pyronen

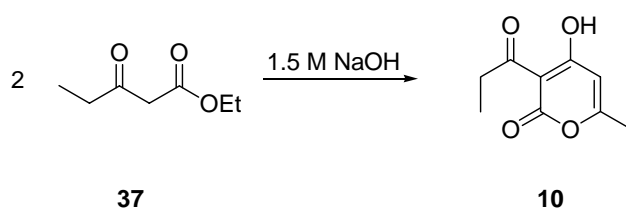
Die Synthese von α -Pyronen verläuft, wie in der Einleitung (Kapitel 1.4) bereits erwähnt in der Natur über aktivierte Tricarbonylverbindungen.



Schema 4.1: Synthese von α -Pyronen in der Natur.

Auch in der klassischen Synthese verläuft die Synthese ähnlich: Eine Tricarbonyl-Verbindung wird auf unterschiedliche Arten aktiviert, so dass eine Zyklisierung zum gewünschten Pyron statt findet.

Die Tricarbonyl-Verbindung muss dabei ebenfalls analog zur Natur nicht in einem Molekül vorliegen, d.h. die Pyron-Bildung nicht intramolekular geschehen. So ist es, wie z.B. in den von PANEK *et al.* vorgestellten Arbeiten^[11] möglich, zwei Ethylpropionylacetat-Moleküle (37) miteinander zu dem α -Pyron 10 reagieren zu lassen – also auf einem intermolekularen Weg ein α -Pyron zu erhalten.

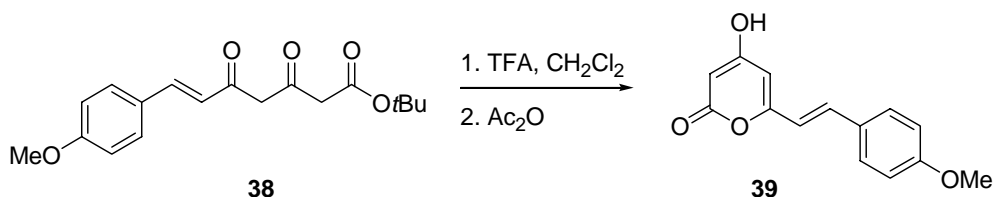


Schema 4.2: Synthese des Pyrons 10 aus Ethylpropionylacetat.^[11, 15]

Der Nachteil dieser Methode ist, dass das Substrat sowie auch das Produktspektrum begrenzt ist. So ist es nicht möglich zwei verschiedene β -Dicarbonylverbindungen zu kondensieren und damit unterschiedliche Substituenten im Molekül, wie z.B. einen α -chiralen Rest an C6, zu erhalten, da hierbei Produktgemische entstehen.

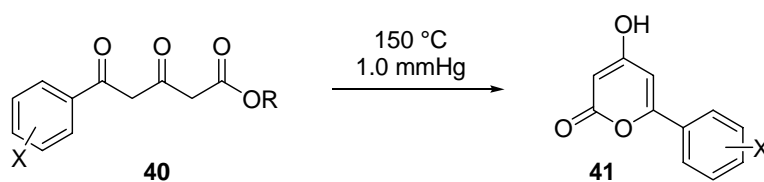
Eine Möglichkeit zur Realisierung bestimmter Substitutionsmuster bietet der bereits erwähnte intramolekulare Weg. Damit wird der Rest an C6 bis auf wenige Ausnahmen frei und unabhängig vom Rest an C3 wählbar, da dieser erst nachträglich eingeführt wird.

Die Zyklisierungen solcher β,δ -Tricarbonyl-Verbindungen, die ihrerseits z.B. aus Aldol-Reaktionen und anschließenden Oxidationen erhalten werden, erfolgen i.d.R. unter sauren Bedingungen (Schema 4.3).^[16]



Schema 4.3: „Klassische“ Zyklisierung von Tricarbonyl-Verbindungen unter sauren Bedingungen.

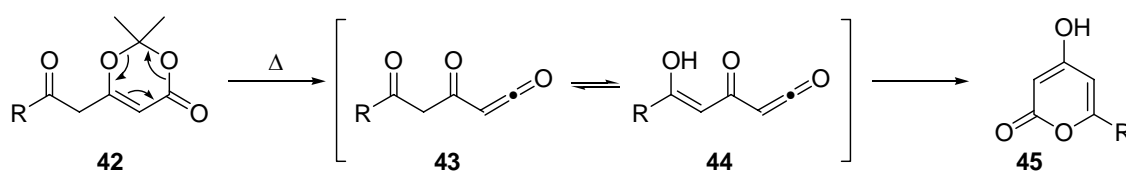
Auch extreme Reaktionsbedingungen, wie stark verminderter Druck und hohe Temperatur zur Entfernung des bei der Veresterung austretenden Alkohols, können aufgrund der deutlichen Gleichgewichtsverschiebung zu einer Zyklisierung führen (Schema 4.4).^[17]



Schema 4.4: Zyklisierung unter extremen Bedingungen.

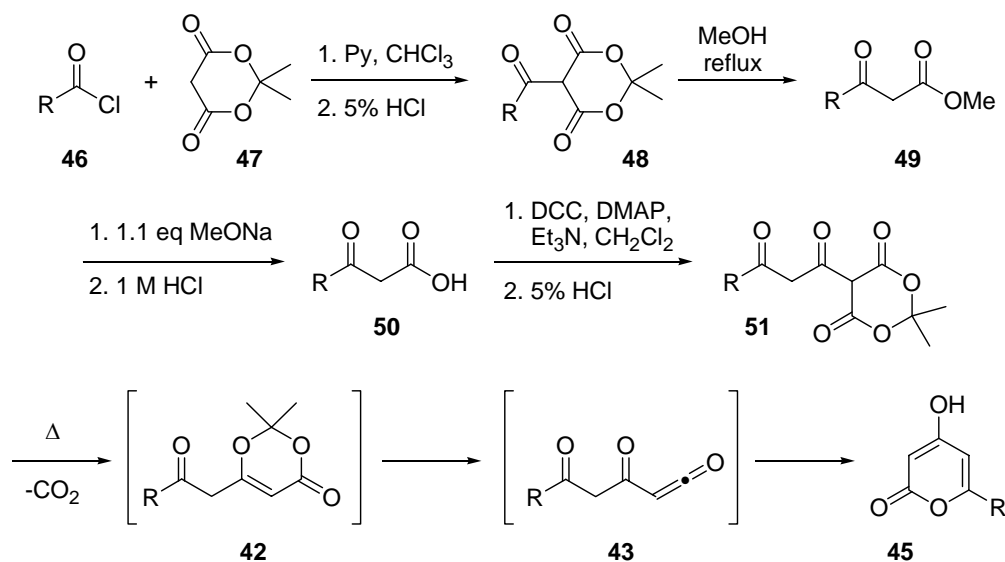
Eine deutliche mildere Variante, die weder drastische Bedingungen, wie starke Säuren, noch hohe Temperaturen benötigt, bietet die Aktivierung einer Tricarbonyl-Verbindung durch Überführung in ein Acylketen. Dieses kann z.B. durch eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion eines 1,3-Dioxin-4-ons erfolgen, was schon bei kurzzeitigem Erhitzen auf moderate Temperaturen stattfindet.

Durch Enolisierung der δ -Carbonylgruppe und anschließendem Angriff des Enol-Sauerstoffs auf das Acylketen zyklisiert diese intermediär erhaltene Spezies zu dem gewünschten Pyron-Derivat (Schema 4.5).^[14]



Schema 4.5: Zyklisierung *via* eines Acylketens.

Der Aufbau solcher Tricarbonyl-Analoga kann z.B. sukzessive durch Acylierung von Meldrumsäure erfolgen (Schema 15).^[18] Dabei wird bei einem Säurechlorid **46** begonnen, welches den Rest an C6 des zukünftigen Pyrons darstellt. An dieses wird Meldrumsäure (**47**) addiert und das Additions-Produkt durch Refluxieren in Methanol zum Methylester **49** umgesetzt.



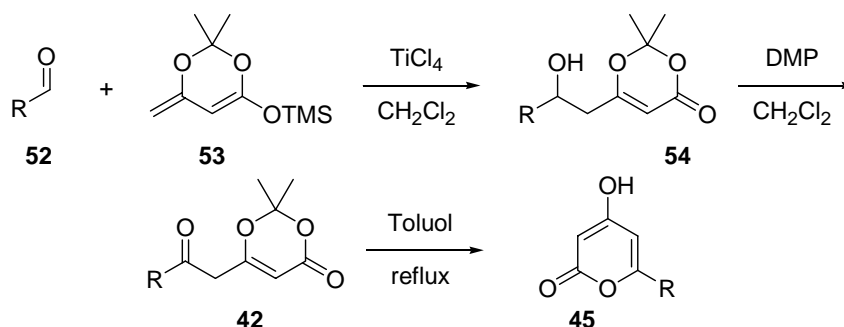
Schema 4.6: Aufbau von α -Pyronen durch schrittweise Additionen von Meldrumsäure.

Nach Verseifen wird die erhaltene Säure **50** wiederum mit Meldrumsäure gekuppelt und die erhaltene Verbindung **51** durch Erhitzen erst zum 1,3-Dioxin-4-on und dann zum Acylketen **43** umgesetzt, welches zum gewünschten α -Pyron **45** cyclisiert.

Ein kürzerer Weg, um zu dem hier nur intermediär auftretenden 1,3-Dioxin-4-on **42** zu kommen, ist die Verwendung des kommerziell erhältlichen 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-ons (**55**, Seite 15). Dieses kann Basen-vermittelt zum Enolat umgesetzt werden, welches dann an ein Elektrophil addiert werden kann. Ist dieses Elektrophil ein Carbonsäure-Derivat, so kommt man auf diese Weise zur oben intermediär auftretenden Verbindung **42**. Ein solches Säure-Derivat kann z.B. ein Carbonsäure-Chlorid, ein Ester oder auch ein Amid sein.^[14, 16, 19]

Verwendet man als Elektrophil einen Aldehyd, so erhält man einen Alkohol, der nach Oxidation zu **42** zum Pyron cyclisiert werden kann. BACH *et al.* haben dafür das Silylketenacetal **53** verwendet, welches aus dem bereits erwähnten käuflichen 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (**55**) hergestellt werden kann.^[20]

53 wird in einer vinylogenen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion mit einem Aldehyd **52** zum Alkohol **54** umgesetzt. Nach Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan wird das Keton **42** erhalten, welches durch Refluxieren in Toluol zum Pyron **45** cyclisiert (Schema 4.7).

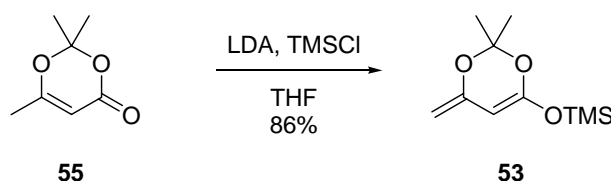


Schema 4.7: α -Pyrone-Synthese nach BACH *et al.*

Diese Variante bietet gegenüber den bisher vorgestellten den Vorteil sehr flexibel zu sein, da der Aldehyd relativ einfach herzustellen und einfach mit dem Acetoacetat-Äquivalent **53** umsetzbar ist. Es bedarf daher nicht einer weiteren Umwandlung in ein aktiviertes Säure-Derivat oder dergleichen. Die nachfolgende zusätzliche Oxidation verläuft in sehr guten Ausbeuten und stellt daher keinen Nachteil dieser Syntheseroute dar.

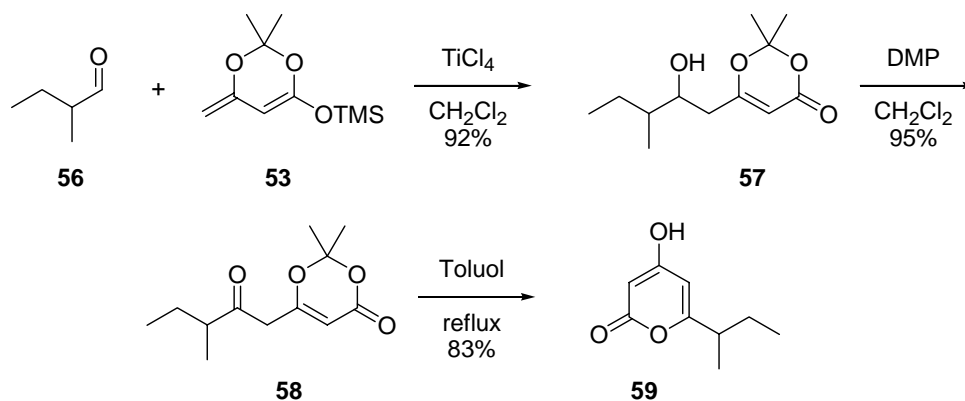
Im Vergleich zu der Route über die Meldrumsäure, hat diese Methode den Nachteil, dass eine Substitution der C5-Position nicht möglich ist. Da dies aber für den Naturstoff Corallopyronin A und dessen Analoga nicht zwingend notwendig ist, sollte die Methode nach BACH *et al.* für unsere Synthese herangezogen werden. Sie wurde zunächst am α -Methyl-Aldehyd **56** als Modellsystem getestet.

Die Synthese erfolgte hier unter den von BACH *et al.* beschriebenen Bedingungen durch Umsetzung des zuvor hergestellten Ketenacetals (Schema 4.8) mit 2-Methylbutyraldehyd zum



Schema 4.8: Synthese des Ketenacetals **53**.

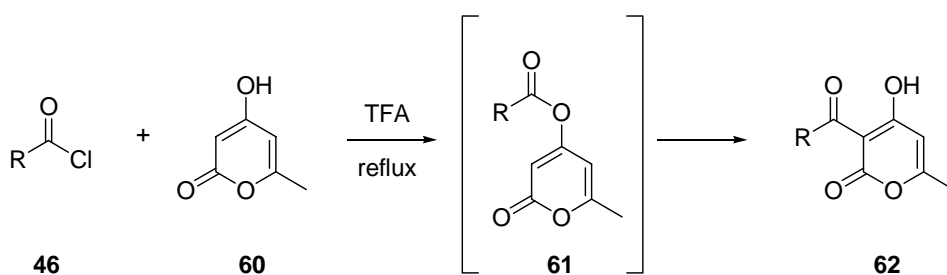
entsprechenden Aldolprodukt **57**. Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan und folgendes kurzes Refluxieren in Toluol lieferte das gewünschte Pyron **59** in sehr guten Ausbeuten (Schema 4.9).



Schema 4.9: Synthese vom Modell-Pyron 59.

4.2 Funktionalisierung der Pyrone an der C3-Position

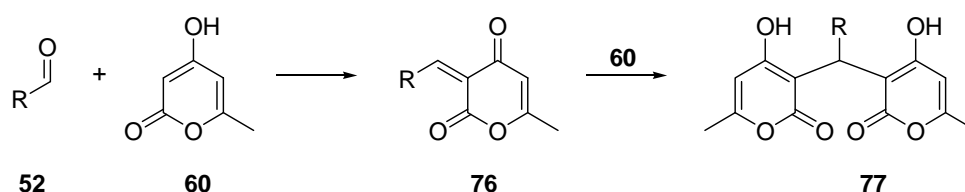
Wie man an der Struktur der Corallopyronine (s. Abbildung 1.1) sieht, muss neben der Seitenkette an C6, die durch die zuvor (Kapitel 4.1) gezeigten Methoden erhalten wird, auch eine Seitenkette an C3 etabliert werden. Da sich die Einführung dieser Seitenkette vor der Zyklisierung schwierig gestaltet, sollte diese Funktionalisierung nach Fertigstellung des Pyron-Systems durchgeführt werden. Diese Art der Funktionalisierung ist aber bisher in der Literatur kaum und nur für nicht α -verzweigte gesättigte Substituenten beschrieben. Die am weitesten verbreitete Methode ist die Umsetzung vom 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyron mit Säurechloriden, wobei zunächst intermediär ein Ester an der 4-Hydroxy-Position gebildet wird, der anschließend eine FRIES-Verschiebung eingeht (Schema 4.10).^[15, 18, 21, 22]



Schema 4.10: Funktionalisierung an C3 via FRIES-Verschiebung (R=Alkyl).

Das gleiche Ergebnis – verlaufend über die gleiche Zwischenstufe – wurde von ICHIHARA *et al.* und LOKOT *et al.* durch direkte Aktivierung einer Säure mit Dicyclohexylcarbodiimid erhalten.^[18, 23] Letzteres Beispiel zeigt sogar die Reaktion mit dem hier verwendeten Modell-Pyron (Schema 4.11).

KNOEVENAGEL-artigen Produkt, einer sehr elektrophilen Zwischenstufe **76** ein. Diese kann sofort mit einem weiterem Pyron zu einem Dimer **77** reagieren (Schema 4.13).^[25-28]

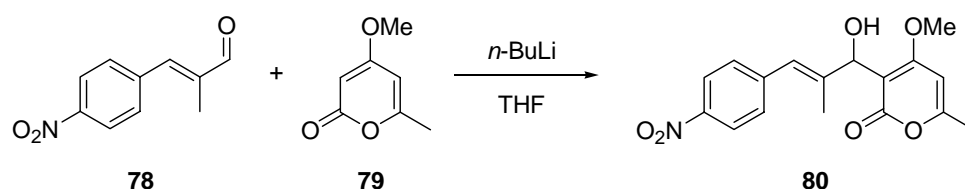


Schema 4.13: Reaktion des Pyrons **60** mit Aldehyden zum Dimer **77**.

Neben diesen Reaktionen wurden auch Reaktionen mit α,β -ungesättigten Aldehyden beschrieben, die z.B. bei Einsatz von 2-Butenal zu Gemischen verschiedenster Produkte führten und so synthetisch nicht zu verwenden sind.^[26]

Während die Reaktion von Hydroxy-Pyron **60** mit Elektrophilen die oben beschriebenen Produkte liefert und unter basischen Bedingungen eine Reaktion an C6-Me stattfindet,^[11, 29] ändert sich das Reaktionsverhalten, wenn die 4-Hydroxy-Funktion methyliert wird. 4-Methoxy-6-methyl-2-pyron (**79**) kann durch Basen unterschiedlich aktiviert werden. Deprotonierung von **79** mit z.B. Magnesiummethoxid liefert eine Reaktion an C6-Me,^[29] während eine Deprotonierung mit Lithiumbasen, wie Lithiumdiisopropylamid oder *n*-Butyllithium, ausschließlich eine Deprotonierung an C3 herbeiführt, wie Deuterierungsexperimente von STAUNTON *et al.* zeigten.^[30]

MORENO-MAÑAS *et al.* zeigten das die Aldol-Addition eines Aldehyds mit *n*-Butyllithium als Base an C3 des Pyrons möglich ist, jedoch wurde die Reaktion bisher nur von dieser Arbeitsgruppe und von LYGA (dort mit *n*-Butyllithium und Lithiumdiisopropylamid als Base) durchgeführt. Zudem kam bei beiden nur *p*-Nitrozimtaldehyd als elektrophiles Substrat zum Einsatz.^[31, 32]



Schema 4.14: Aldol-Kupplung von MORENO-MAÑAS *et al.*

Der Mechanismus dieser Reaktion wird in der Literatur nicht eindeutig untersucht, doch kann man vermuten, dass es sich um eine Art *ortho*-Lithierung handelt.^[33] Obwohl diese Reaktion nur von aromatischen Systemen bekannt ist, wird diese Vermutung durch die vorhandene Literatur gestützt. So führt beispielsweise die Verwendung von Magnesium- und Kalium-

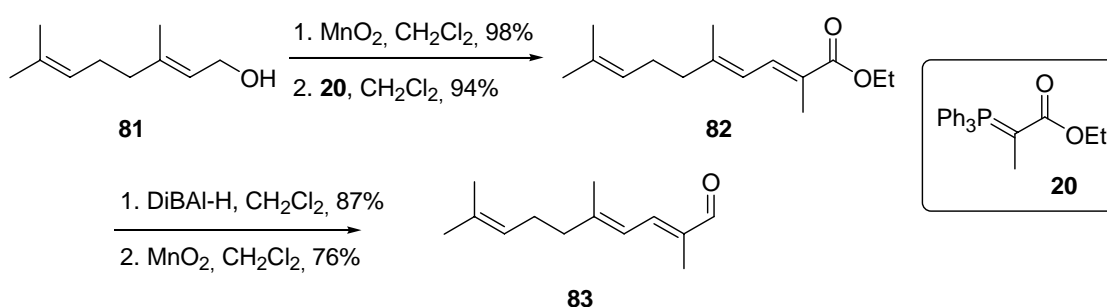
basierten Basen zu einer Deprotonierung und anschließender Reaktion an der C6-Me-Gruppe.^[31, 34-36] Da aber keine weiteren Untersuchungen und damit verbundene Beweise existieren, was den mechanistischen Verlauf angeht, wird im Folgenden weiterhin von einer Deprotonierung gesprochen.

Wenngleich diese Art der Funktionalisierung an C3 sehr eingeschränkt und wenig beschrieben ist, so ist sie jedoch als Schlüsselschritt für die Synthese von Corallopyronin A (**1**) und analogen Verbindungen sehr attraktiv.

Aus diesem Grund sollte diese Reaktion zunächst anhand eines einfachen Aldehyds und Pyrons näher untersucht werden. Dabei sollte bei den Modell-Substanzen darauf geachtet werden, dass sie an den reaktiven Zentren möglichst ähnlich zu den Naturstoffen funktionalisiert sind, d.h. es sollte ein doppelt-ungesättigter Aldehyd und ein an C7 α -Methylverzweigtes Pyron, wie z.B. **59**, verwendet werden.

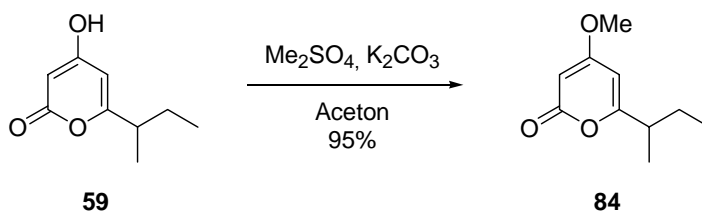
4.3 Synthese eines Modell-Aldehyds und folgende Kupplung

Die Synthese des Modell-Aldehyds begann mit Geraniol, welches zu Geranial oxidiert wurde. Nach WITTIG-Reaktion mit Ylid **20** wurde der doppelt ungesättigte Ester **82** erhalten. Dieser wurde anschließend in einer Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion zum Allylalkohol reduziert und dann mit Mangan(IV)-oxid zum doppelt-ungesättigten Aldehyd **83** umgesetzt (Schema 4.15).



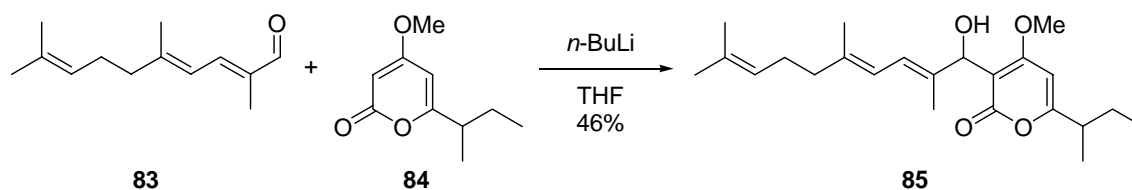
Schema 4.15: Synthese von Modell-Aldehyd **83**.

Um die Kupplung auf Pyron **59** übertragen zu können, wurde dieses vorher methyliert, was mit Dimethylsulfat in sehr guten Ausbeuten möglich war (Schema 4.16).



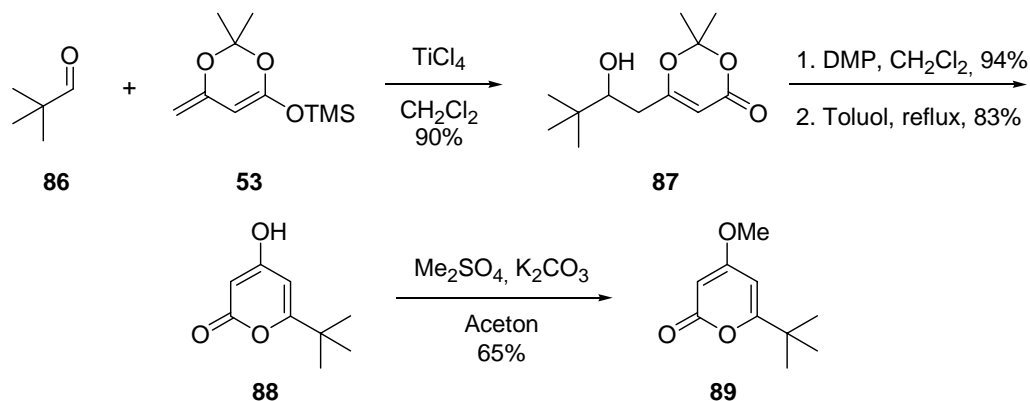
Schema 4.16: Methylierung von **59** zu 4-Methoxy-Pyron **84**.

Die Kupplung des 4-Methoxy-Pyrone **84** mit dem Aldehyd **83** erfolgte mit *n*-Butyllithium als Base. Das Aldolprodukt konnte dabei in 46 % Ausbeute erhalten werden.



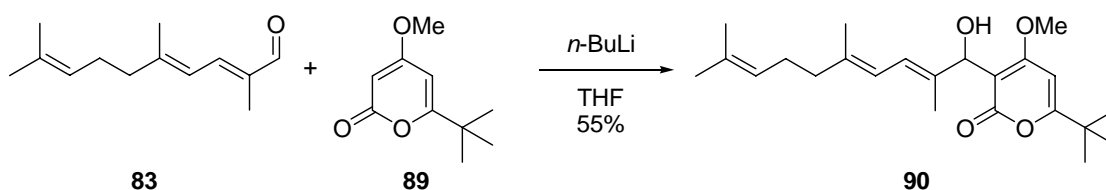
Schema 4.17: Kupplung der beiden Modell-Substanzen zu Aldolprodukt **85**.

Wenngleich die zuvor erwähnten Deuterierungsexperimente von STAUNTON *et al.* zeigten, dass keine Deprotonierung an der C7-Position neben dem Pyron-System stattfindet, sollte dennoch als zusätzlicher Nachweis und um letzte Zweifel auszuräumen, in einen weiteren Versuch gezeigt werden, dass die Deprotonierung ausschließlich direkt an C3 stattfindet. Dazu sollte ein weiteres Modell-Pyron hergestellt werden, welches kein Proton an C7 aufweist. Diese ergänzenden Untersuchungen wurden durchgeführt, da jegliche Deprotonierung an C7 ein dort zuvor selektiv etabliertes Stereozentrum epimerisieren würde. Die Synthese wurde ebenso wie für den 2-Methylbutyraldehyd durchgeführt (Kapitel 4.1), wobei mit Pivaloylaldehyd begonnen wurde. Eine vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion gefolgt von Oxidation und thermischer Zyklisierung lieferte Pyron **88**, welches mit Dimethylsulfat in einer Gesamtausbeute von 46 % das 4-Methoxy-Pyron **89** überführt wurde (Schema 4.18).



Schema 4.18: Synthese von Methoxy-Pyron **89**.

Die Aldol-Kupplung von Pyron **89** mit dem Aldehyd **83** führte unter den oben beschriebenen Bedingungen zum gewünschten Aldol-Produkt in guten Ausbeuten.



Schema 4.19: Aldol-Kupplung des C6-*tert*-Butyl-substituierten Model-Pyrons **89** mit Aldehyd **83**.

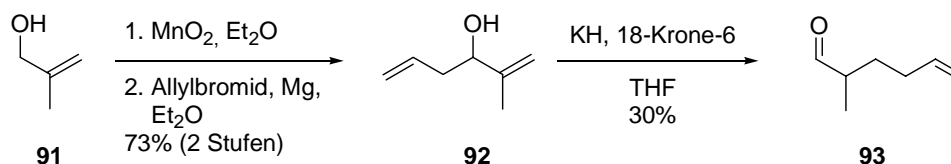
Da sich diese Kupplung in beiden Untersuchungen als sinnvoll erwiesen hatte, sollte sie nun in der Synthese von Corallopyronin A-Derivaten eingesetzt werden.

4.4 Synthese von Allyl-Carbamat-Derivat **106**

Die im Folgenden dargestellte Synthese sollte neben dem Erhalt eines ersten Derivates für die Ermittlung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen insbesondere auch dem Test der entsprechenden einzelnen Reaktionen, wie Kupplung und Carbamat-Synthese, dienen, weshalb das verwendete Pyron und der verwendete Aldehyd möglichst einfach zu erhalten sein sollten.

Um nach der Kupplung von Pyron und Aldehyd (westliche Seitenkette) die weitere Verknüpfung an der C11-C12-Doppelbindung durchführen zu können (vgl. Kapitel 2), sollte zunächst der Metathese Ansatz evaluiert werden.

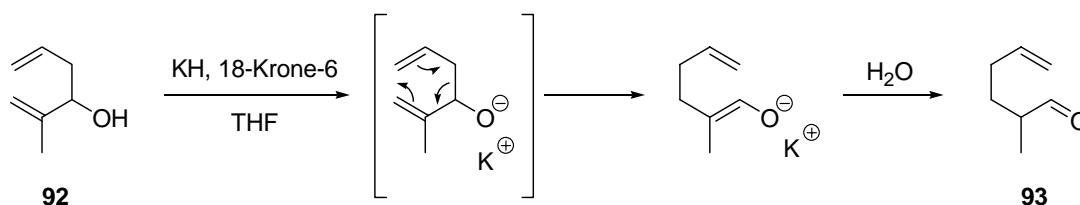
Die Synthese des für die Pyron-Synthese benötigten Aldehyds begann mit kommerziell erhältlichem 2-Methylprop-2-en-1-ol. Dieser wird durch Mangan(IV)-oxid zu Methacrolein oxidiert und in einer GRIGNARD-Reaktion mit *in situ* hergestelltem Allylmagnesiumbromid unter BARBIER-Bedingungen zum Allylalkohol **92** umgesetzt (Schema 4.20).



Schema 4.20: Synthese des Aldehyds für die Pyron-Synthese.

Der erhaltene Allylalkohol wurde nun mit Kaliumhydrid und 18-Krone-6 in einer Oxy-COPE-Umlagerung (Schema 4.21) umgesetzt und lieferte so den für die Pyron-Synthese benötigten

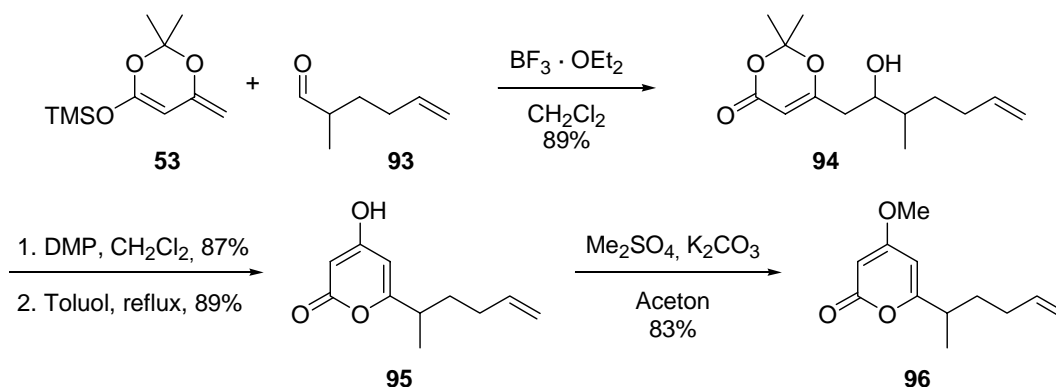
Aldehyd **93**. Die moderaten Ausbeuten bei dieser Reaktion sind vor allem auf die problematische Isolierung und Aufreinigung des recht flüchtigen Produkts zurückzuführen.



Schema 4.21: Mechanismus der Oxy-COPE-Umlagerung von Allylalkohol **92** zu Aldehyd **93**.

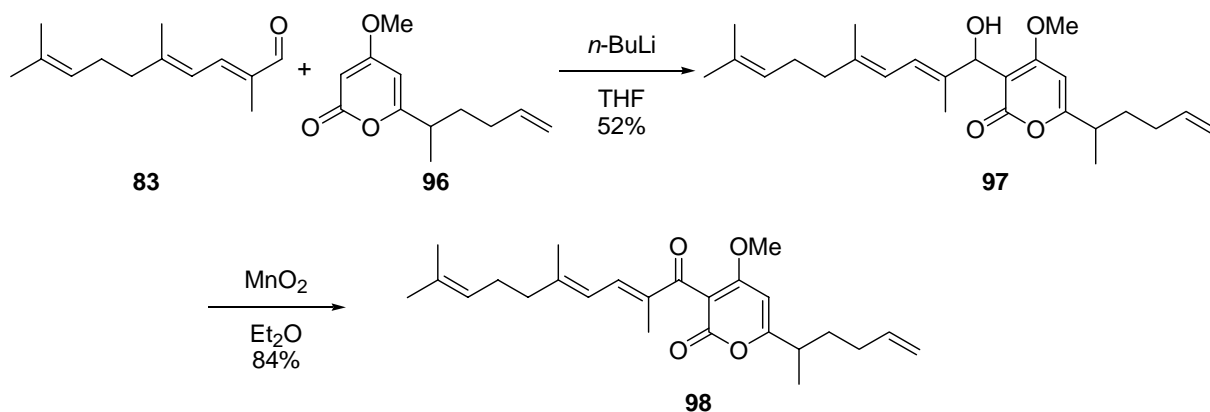
Der erhaltene Aldehyd **93** sollte nun dem schon bei der Synthese von **84** verwendeten Protokoll für die Pyron-Synthese unterzogen werden. Dazu wurde zunächst die vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion mit der bisher effektiven LEWIS-Säure Titan(IV)-chlorid getestet. Leider führte dies unter verschiedenen Reaktionsbedingungen ausschließlich zur Zersetzung des Eduktes.

Die Suche nach einer anderen LEWIS-Säure führte zu Bortrifluorid-etherat, welches nach einiger Optimierung der Reaktionsbedingungen schließlich sehr gute Ergebnisse lieferte. Anschließende Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan und Zyklisierung unter thermischen Bedingungen ergab Pyron **95**, welches wiederum mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton methyliert wurde. Das 4-Methoxy-Pyron **96** wurde so ausgehend von Allylalkohol **91** in sieben Stufen (Gesamtausbeute 13 %) erhalten.



Schema 4.22: Synthese des Pyrons **96**.

Die Aldol-Kupplung des erhaltenen Pyrons mit dem Aldehyd **83** gelang mit *n*-Butyllithium in Ausbeuten von 52 %. Eine nachfolgende Oxidation wurde zunächst mit DESS-MARTIN-Periodinan getestet, führte aber zur Zersetzung des Startmaterials. Mangan(IV)-oxid dagegen lieferte das gewünschte Keton in einer Ausbeute von 84 % (Schema 4.23).



Schema 4.23: Syntheseschritte von den Fragmenten zum Pyron **98**.

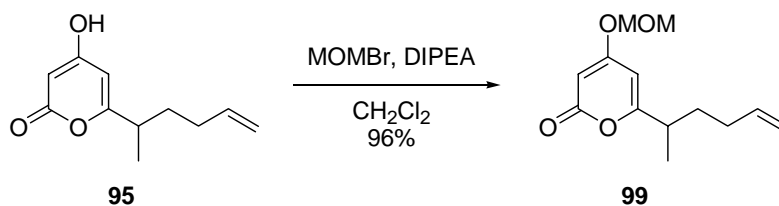
Bevor nun die Metathese-Reaktion getestet wurde, sollte zunächst die 4-Hydroxy-Gruppe wieder entschützt werden. Dies wurde unter verschiedenen Bedingungen (s. Tabelle 4.1) versucht, die teilweise für ähnliche Pyron-Systeme in der Literatur zu finden sind,^[37] führte aber jeweils entweder zu keiner Reaktion, unerwünschten Nebenprodukten oder zur Zersetzung.

Eintrag	Reagenz	Ergebnis
1	TMSI	Iodierung der C11-C12-Doppelbindung zum C11-Iodid
2	NaI, TMSCl	keine Reaktion
3	BBr_3	keine Reaktion
4	<i>p</i> -TsOH	Zersetzung
5	HCl	Isomerisierung der C19-C20-Doppelbindung

Tabelle 4.1: Entschützungsversuche an Pyron **98**.

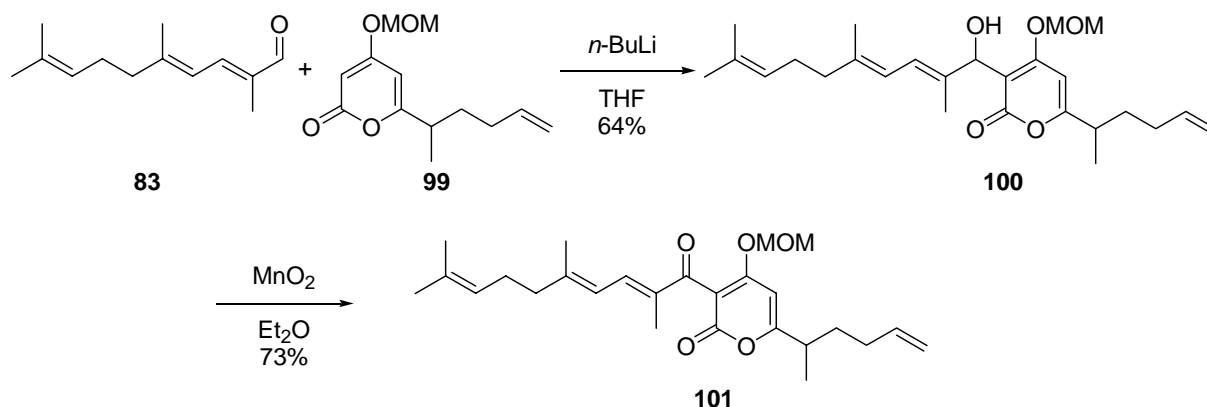
Da alle Entschützungsversuche für den Methylether fehl schlugen wurde nun nach einer neuen Schutzgruppe gesucht. Hierfür wurde die Methoxymethyl-Gruppe ausgewählt, da sie ebenfalls einfach einzufügen und als Acetal im Vergleich zu Methyl-Ethern leichter und auf mildere Weise abspaltbar ist.

Die Synthese erfolgte ausgehende von 4-Hydroxy-Pyron **95**. Dieses wurde mit Methoxymethyl-bromid und Diisopropylethylamin in sehr guten Ausbeuten geschützt (Schema 4.24).



Schema 4.24: Methoxymethyl-Schützung von Pyron **95**.

Die Aldol-Kupplung mit diesem Pyron und die anschließende Oxidation unter den zuvor schon erörterten Bedingungen gelang ebenfalls in guten Ausbeuten (Schema 4.25).



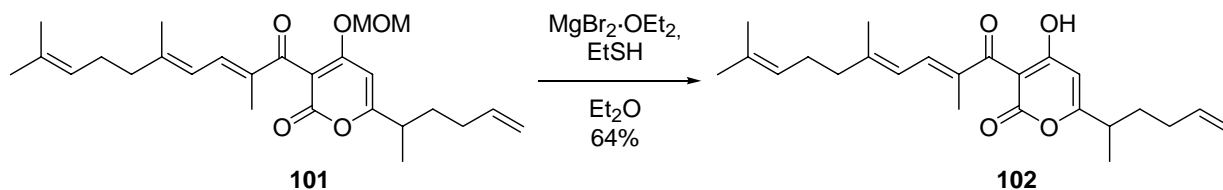
Schema 4.25: Synthese des Methoxymethyl-geschützten Pyrons **101**.

Auch mit dem so erhaltenen Kupplungsprodukt Pyron **101** wurden unterschiedliche Bedingungen (s. Tabelle 4.2) der Entschützung erprobt, die zunächst auch zu unerwünschten Produkten oder Zersetzung führten, wobei die Entschützung schließlich mit

Eintrag	Reagenz	Ergebnis
1	HCl, THF	Unerwünschte Doppelbindungsisomere (C19-C20, ~1:1 <i>E/Z</i> -Gemisch)
2	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, DCM/MeOH	Zersetzung
3	MgBr ₂ ·OEt ₂ , EtSH, Et ₂ O	64%

Tabelle 4.2: Entschützung des Methoxymethyl-Ethers **101**.

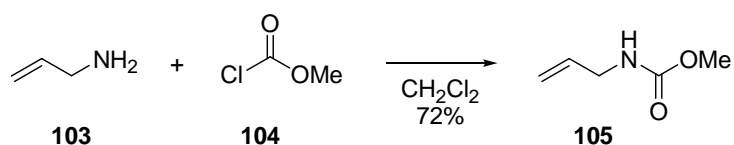
der schwachen LEWIS-Säure Magnesiumbromid-etherat und Ethanthiol als abfangendes Nucleophil aber gelang (Tabelle 4.2, Eintrag 3 und Schema 4.26).



Schema 4.26: Entschützung von Methoxymethyl-Ether **101** zu Pyron **102**.

Dieses erhaltene 4-Hydroxy-Pyron **102** sollte nun zu einem Allyl-Carbamat umgesetzt werden. Dies sollte in einer Metathese-Reaktion geschehen, wofür der entsprechende Reaktionspartner für das Pyron **102** hergestellt werden musste.

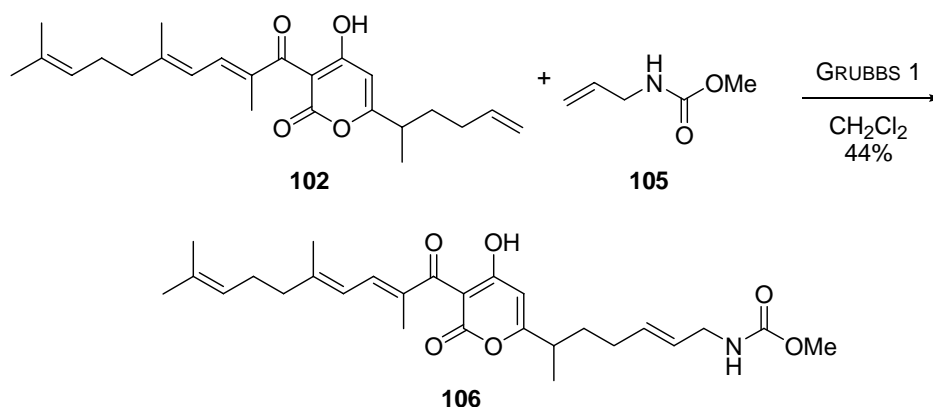
Hierzu wurde Allylamin (**103**) mit Chlorameisensäuremethylester (**104**) zu dem Allyl-Carbamat **105** umgesetzt (Schema 4.27).



Schema 4.27: Synthese des Allyl-Carbamats **105**.

Dieses konnte dann in einer Metathese-Reaktion mit dem GRUBBS-Katalysator der ersten Generation (**107**) und Pyron **102** zu dem Corallopyronin A-Derivat **106** umgesetzt werden (Schema 4.28).

Basierend auf diesem hergestellten allylischen Carbamat sollte nun das entsprechende vinyliche Pendant hergestellt werden. Mit Hilfe von biologischen Tests sollte es dann möglich sein erste Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bezüglich der Carbamat-Funktionalität ableiten zu können.



Schema 4.28: Synthese des Derivates **106**.

4.5 Synthese des Vinyl-Carbamat-Derivates **130**

Die Synthese des Vinyl-Carbamat-Derivates verlief über den Weg eines ungesättigten Esters. Wie sich bei Arbeiten an analogen Verbindungen zeigte, war eine Metathese-Reaktion, vergleichbar zu der Synthese des Allyl-Analogons **106**, mit einem entsprechenden Vinyl-Carbamat nicht erfolgreich.^[38]

Der α,β -ungesättigte Methylester sollte aber ebenfalls durch eine Metathese Reaktion erhalten werden. Dazu wurden Reaktionen des Methoxymethyl-geschützten Pyrons **101** mit Crotonsäuremethylester und verschiedenen Metathese-Katalysatoren unter diversen Bedingungen evaluiert, wobei abhängig vom verwendeten Katalysator unterschiedliche Produkte erhalten wurden. Bevor auf diese Ergebnisse nun näher eingegangen wird, sollen noch einige Grundlagen zur Metathese-Reaktion erläutert werden.

4.5.1 Metathese Reaktion und Metathese-Katalysatoren

Die Olefin-Metathese hat sich in den letzten Jahren zu einer wichtigen Reaktion in der Naturstoff-Synthese entwickelt.^[39-42]

Die Reaktion eignet sich zum Aufbau von Makrozyklen, sie ist mit vielen funktionellen Gruppen (außer Doppelbindungen) kompatibel und die Katalysatoren sind so ausgereift, dass Ihre Lagerung und Handhabung einfach ist. Die Entwickler der Metathese-Reaktion CHAUVIN, GRUBBS und SCHROCK wurden im Jahre 2005 durch die Vergabe des Nobelpreises für Chemie geehrt.^[43]

Die bei der Metathese am häufigsten verwendeten Katalysatoren sind von GRUBBS entwickelte Ruthenium-Komplexe.^[41] Der am häufigsten verwendete Katalysator ist der kommerziell erhältliche GRUBBS-Katalysator der ersten Generation (**107**).^[44, 45] An zweiter Stelle der Häufigkeit folgt der GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation (**108**), der auch kommerziell erhältlich ist (Abbildung 4.1).^[46-49] Speziell diese beiden Katalysatoren wurden von verschiedenen Gruppen weiterentwickelt. Beispiele sind der HOVEYDA-GRUBBS-Katalysator der ersten (**109**)^[50] und zweiten (**110**)^[51] Generation (beide auch kommerziell erhältlich) und von diesen ausgehend noch weiter veränderte Katalysatoren, wie der von GRELA *et al.* entwickelte Katalysator **111**.^[52, 53]

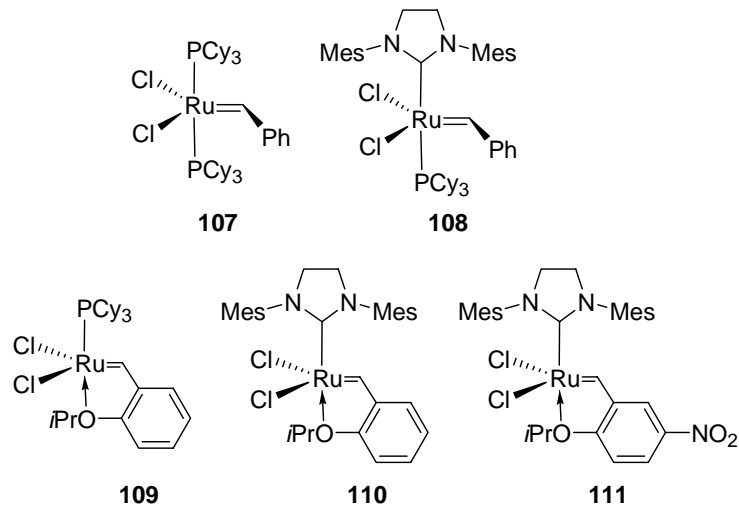
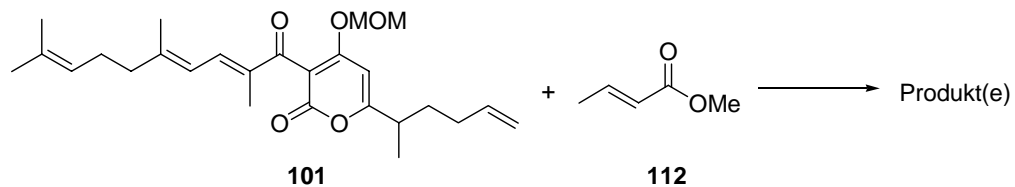


Abbildung 4.1: Metathese-Katalysatoren.

4.5.2 Untersuchung zur Metathese-Reaktion

Die Metathese-Reaktion entsprechend Schema 4.29 sollte näher untersucht und optimiert werden. Da im Substrat-Molekül mehrere Doppelbindungen vorhanden sind, ging es vor



Schema 4.29: Metathese-Reaktion von **101** mit Crotonsäuremethylester.

allem darum die Anzahl und Menge an Nebenprodukten zu minimieren. Eine Zusammenfassung dieser Untersuchungen ist in Tabelle 4.3 gezeigt.

Eintrag	Katalysator und Menge	Bedingungen ^a	Ergebnis ^b
1	GRUBBS 1, 13 mol% ^c	CH ₂ Cl ₂ , 2 eq. 112 , 16 h	Dimer 113 (13%)
2	GRUBBS 2, 5 mol%	CH ₂ Cl ₂ , 2 eq. 112 , 4 h	Diester 114 (26%)
3	HOVEYDA-GRUBBS 2, 5 mol%	CH ₂ Cl ₂ , 2 eq. 112 , 4 h	Prod 115 (31%)
4	GRELA, 5 mol%	CH ₂ Cl ₂ , 2 eq. 112 , 4 h	Prod 115 (25%)
5	HOVEYDA-GRUBBS 2, 5 mol%	CH ₂ Cl ₂ , 1.5 eq 112 , 100 min	Prod 115 (26%)
6	HOVEYDA-GRUBBS 2, 5 mol%	Benzol, 1.5 eq 112 , 100 min	Prod 115 (24%)
7	HOVEYDA-GRUBBS 2, 5 mol%	Toluol, 1.5 eq 112 , 100 min	Prod 115 (21%)
8	HOVEYDA-GRUBBS 2, 10 mol%	CH ₂ Cl ₂ , 1.5 eq. 112 , 35 min	Prod 115 (22%)

^aStandard-Durchführung: Zu einer Lösung des Olefins und Crotonsäuremethylester (**112**) wurde der jeweilige Katalysator gegeben und das Reaktionsgemisch für die angegebene Zeit refluxiert. Die Aufarbeitung geschah durch Entfernen des Lösungsmittels und nachfolgender Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether: Essigester). ^bHauptprodukt, s. Abb. 4.2; ^cKatalysator **107** wurde in mehreren Portionen à 1-2 mol% alle zwei Stunden zugegeben.

Tabelle 4.3: Untersuchungen zur Metathese-Reaktion von **101** mit Crotonsäuremethylester (**112**).

Der erste Schritt der Optimierung sah eine Auswahl des besten Katalysators vor (Tabelle 4.3, Einträge 1-4). Dabei wurden die GRUBBS-Katalysatoren der ersten (**107**) und zweiten (**108**) Generation, der HOVEYDA-GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation (**110**) sowie der von GRELA weiterentwickelte Katalysator **111** getestet. Hier zeigten sich einige Unterschiede: Während die GRUBBS-Katalysatoren (Einträge 1 und 2) das Pyron-Dimer **113**, bzw. den Di-

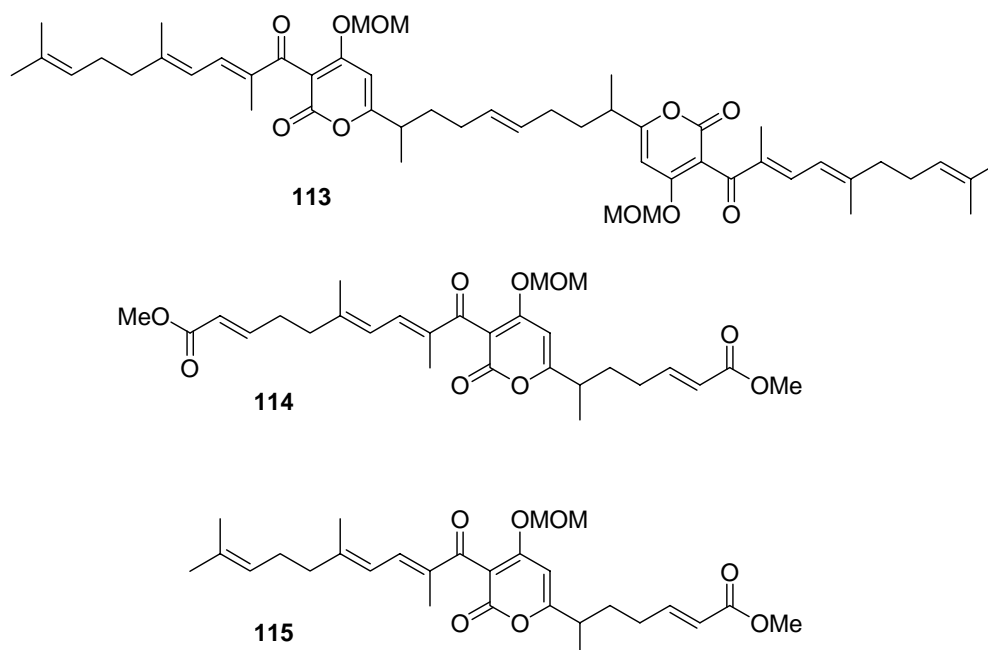
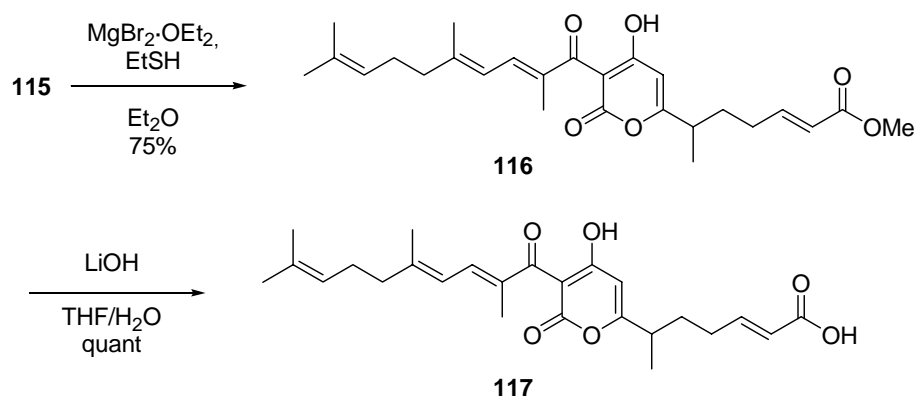


Abbildung 4.2: Produkte der Metathese-Reaktionen (Tabelle 4.3).

ester **114** lieferten, wurde mit dem HOVEYDA-GRUBBS-Katalysator und dem mit diesem verwandten GRELA-Katalysator der gewünschte α,β -ungesättigte Ester **115** erhalten. Versuche eine Steigerung der Ausbeute durch Variation des Lösungsmittels (Einträge 5-7) zu erreichen ergaben keine Verbesserung und Dichlormethan wurde für die weiteren Untersuchungen benutzt. Auch eine Erhöhung der Katalysator-Konzentration (Einträge 5 und 8) und eine Verringerung der Crotonsäuremethylester-Konzentration (Einträge 3 und 5) brachten keine Optimierung, so dass für die weitere Synthese dieses Derivates die Bedingungen unter Eintrag 3 gewählt wurden.

4.5.3 Abschluss der Synthese des Derivates

Nach Erhalt der Verbindung **115**, wurde diese als nächstes an der 4-Hydroxy-Position entschützt und im Folgenden der Ester **116** unter basischen Bedingungen verseift (Schema 4.30).



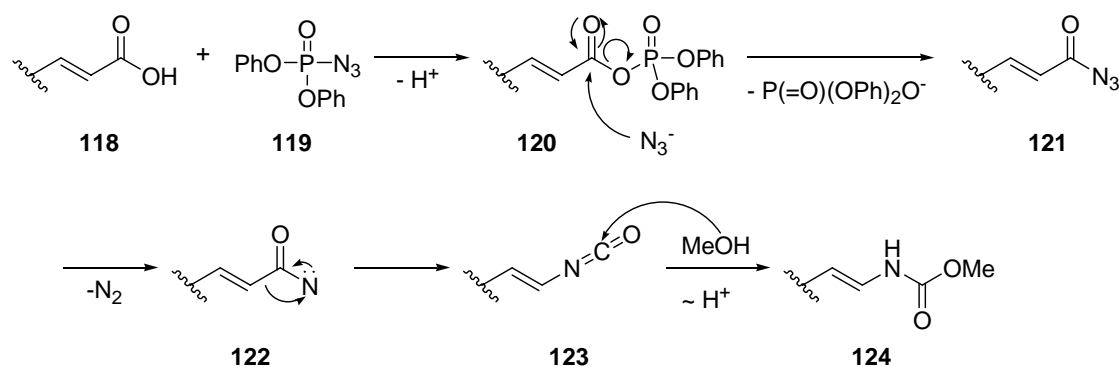
Schema 4.30: Methoxymethyl-Entschützung und Verseifung zu Säure **117**.

Die folgende Umlagerung zum Vinyl-Carbamat wurde zunächst mit Phosphorsäurediphenylester-azid versucht. Der Vorteil dieses Reagenzes liegt im Vergleich zum „klassischen“ u.a. von PANEK^[11] gewählten Reaktionsweg (mit Natriumazid und Ethylchlorformiat) darin, dass die Reaktion keiner Aufarbeitung bei Bildung des Azids bedarf und somit als Eintopf-Verfahren durchgeführt werden kann.

Der Mechanismus der Phosphorsäurediphenylester-azid-vermittelten Bildung des Vinyl-Carbamats verläuft im ersten Schritt über die Bildung eines gemischten Carbonsäure-Phosphorsäure-Anhydrids **120**. Der dadurch aktivierte Carboxyl-Kohlenstoff wird im Folgenden von dem frei gewordenen Azid-Anion angegriffen. Dieses so entstandene Säure-Azid **121** geht nun eine CURTIUS-Umlagerung ein. Dabei wird zunächst Stickstoff

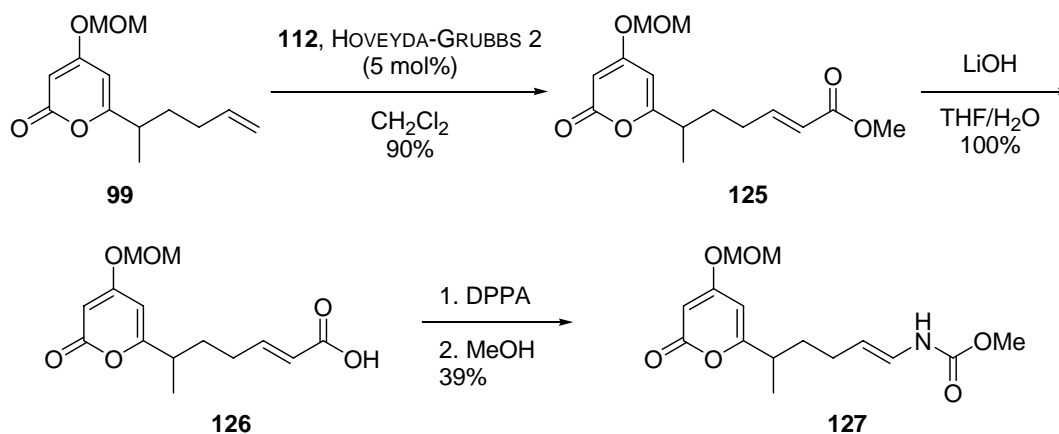
abgespalten, und es entsteht das Nitren **122**. Dieses durchläuft dann den Umlagerungsschritt zu dem Isocyanat **123**. Ob sich tatsächlich das Nitren bildet, konnte bisher aber noch nicht nachgewiesen werden, sodass auch ein konzertierter (Abspaltung mit gleichzeitiger Umlagerung) Mechanismus diskutiert wird.

Isocyanat **123** wird dann im letzten Schritt durch Zugabe von Methanol von diesem nucleophil angegriffen und es bildet sich das Carbamat **124** (Schema 4.31).



Schema 4.31: Mechanismus der Umlagerung zum Vinyl-Carbamat mit DPPA.

Zum Test der Reaktion sollte diese an der aus Pyron **99** in zwei Stufen erhältlichen α,β -ungesättigten Säure **126** durchgeführt werden. Dazu wurde Pyron **99** in einer Metathese-Reaktion zum entsprechenden Ester **125** umgesetzt und anschließend verseift (Schema 4.32). Nachfolgende Reaktion mit dem Phosphorsäurediphenylester-azid (DPPA) lieferte das Vinyl-Carbamat **127**.

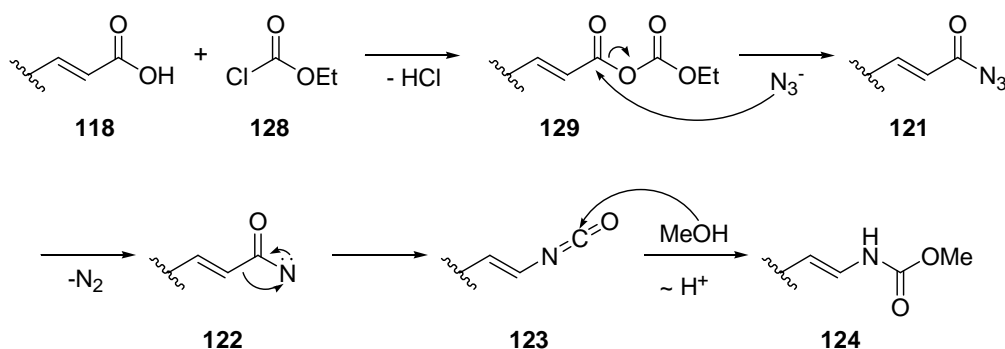


Schema 4.32: Generierung des Vinyl-Carbamats mit DPPA.

Leider wurde aber bei den Versuchen mit der α,β -ungesättigten Säure **117** nicht das gewünschte Produkt gebildet. Stattdessen fand immer eine Zersetzung des Substrates statt. Da vorhergehende Untersuchungen an dem Methoxymethyl-geschützten Pyron **126** jedoch

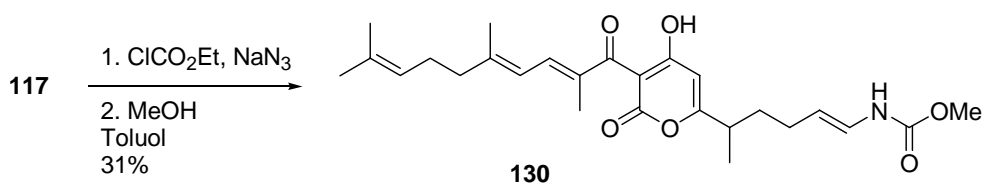
erfolgreich verliefen (Schema 4.32), kann man vermuten dass die freie 4-Hydroxy-Funktion von dem verwendeten Reagenz nicht toleriert wird.

Die Alternative für die gewünschte Umlagerung stellte die bereits von PANEK verwendete und von OVERMAN erstmals vorgestellte Variante der CURTIUS-Umlagerung dar. ^[11, 54] Hierbei wird die Säure mit Natriumazid und Ethylchloroformiat umgesetzt. Durch Zugabe von letzterem bildet sich zunächst das gemischte Anhydrid **129**. Diese wird dann vom Azid-Anion angegriffen, wodurch das Carbonyl-Azid **121** entsteht. Der restliche Mechanismus verläuft identisch zu dem Mechanismus der auch bei Verwendung des Phosphorsäurediphenylesterazids auftritt (Schema 4.33).



Schema 4.33: Mechanismus der Umlagerung zum Vinyl-Carbamat mit Natriumazid.

Die Reaktion der Säure mit Ethylchloroformiat, Natriumazid und dann Methanol lieferte schließlich das gewünschte Vinyl-Carbamat **130** in moderaten Ausbeuten (Schema 4.34).



Schema 4.34: Darstellung des Derivates **130** aus der Säure **117**.

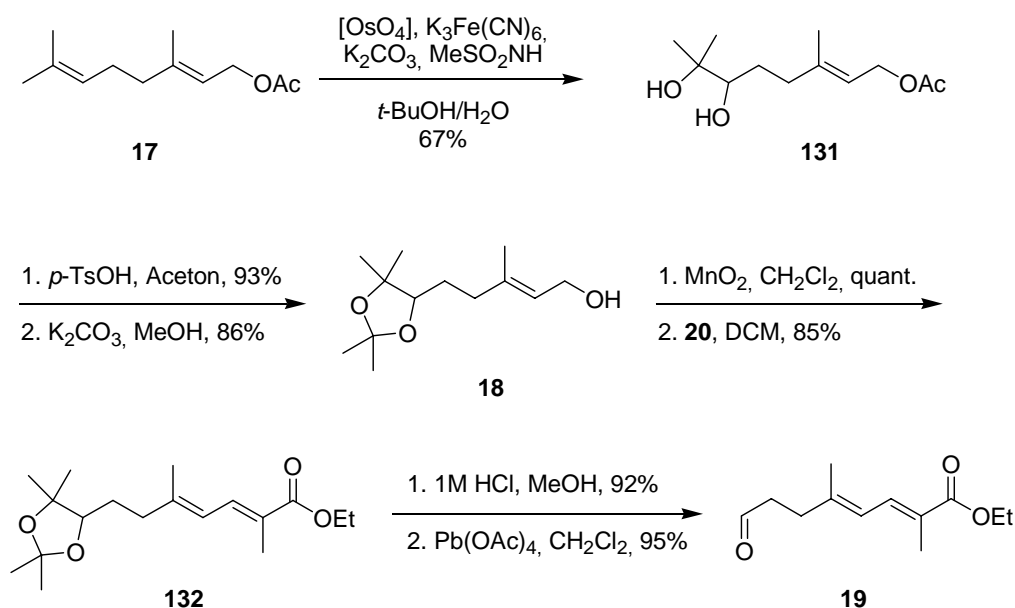
Eine Durchführung der Umlagerung, wie für das Methoxymethyl-geschützte Pyron **127** mit anschließender Entschützung wurde auch untersucht, führte jedoch, wie vorher schon vermutet aufgrund der relativ instabilen Vinyl-Carbamat-Einheit nur zur Zersetzung des Substrats.

4.6 Synthese eines C24-Hydroxy-Derivates

Für die Darstellung des folgenden Derivates wurde ebenso wie beim vorhergehenden ein racemischer Ansatz gewählt. Diesmal war jedoch geplant eine Hydroxy-Funktion an C24 einzufügen. Dieser Schritt sollte u.a. Informationen darüber liefern, ob diese Funktion einen erheblichen Einfluss auf die Aktivität hat, was vermutet werden kann, wenn man die Aktivitäten von Corallopyronin A und Myxopyronin A vergleicht (s. Kapitel 1.3).

Um dieses Derivat zu synthetisieren, war es nun zunächst notwendig ein entsprechendes westliches Fragment für die Kupplung an das Pyron zu synthetisieren. Dabei wurde der Syntheseansatz aus der in Kapitel 1.6 beschriebenen Diplomarbeit genutzt.^[12]

Begonnen wurde dabei mit Geranylacetat, welches mit Osmium(IV)-tetroxid selektiv an nur einer Doppelbindung dihydroxiliert werden konnte.^[55] Nach Schützen dieses Diols als Acetal und folgender Esterhydrolyse, wurde Allylalkohol **18** erhalten, der durch Oxidation und folgender WITTIG-Reaktion zum doppelt-ungesättigten Ester **132** umgesetzt wurde.

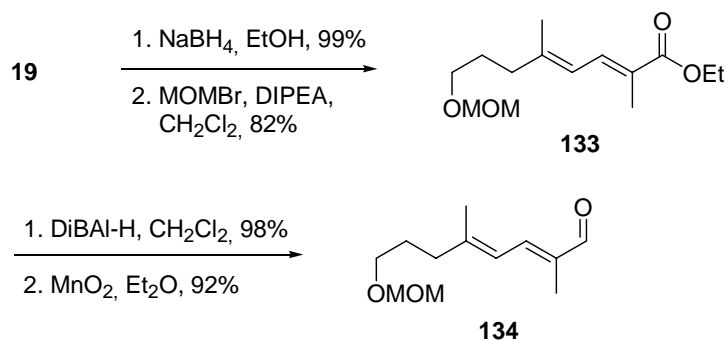


Schema 4.35: Synthese des Aldehyds **19**.

Nach Abspaltung des Acetals und folgender Diolsplaltung mit Blei(IV)-acetat wurde der Aldehyd **19** erhalten (Schema 4.35).

Reduktion des Aldehyds mit Natriumborhydrid zu Alkohol **137** und anschließende Schützung als Methoxymethyl-Ether in sehr guten Ausbeuten ergab den Ester **133** (Schema 4.36). Die Methoxymethyl-Gruppe wurde gewählt, um später, gegen Ende der Synthese die

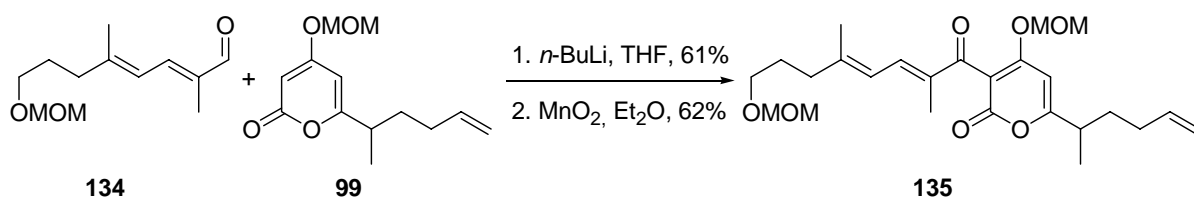
Entschützung dieses Alkohols zusammen mit der 4-Hydroxy-Funktion des Pyron-Rings durchzuführen.



Schema 4.36: Reduktion und MOM-Schützung zu Ester **133** und folgende Transformation in Aldehyd **134**.

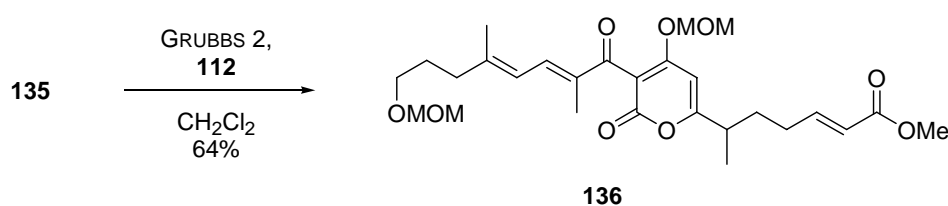
Die folgende Reduktions-Oxidationssequenz mit Diisobutylaluminiumhydrid und Mangan(IV)-oxid lieferte das für die Aldolkupplung benötigte West-Fragment **134** (Schema 4.36).

Für die Kupplung von Aldehyd **134** und Pyron **99** wurden die bisher bewährten Bedingungen mit *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran gewählt. Die Kupplung gelang damit in 61 % Ausbeute. Nachfolgende Oxidation mit Mangan(IV)-oxid lieferte das Olefin **135**.



Schema 4.37: Aldol-Kupplung und anschließende Oxidation zu Pyron **135**.

Kreuz-Metathese des erhaltenen Produktes mit Crotonsäuremethylester (**112**) und dem GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation in Dichlormethan lieferte den gewünschten α,β -ungesättigten Ester **136** in guter Ausbeute.



Schema 4.38: Metathese zum Di-Methoxymethyl-geschützten Pyron **136**.

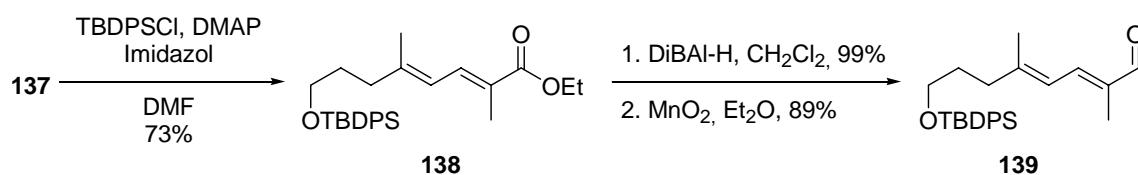
Die als nächstes anstehende Entschützung der beiden Hydroxy-Funktionen mit Magnesiumbromid-etherat und Etahnthiol in Diethylether ergab leider nur eine Deblockierung der 4-Hydroxy-Funktion des Pyrons. Der primäre Alkohol der Seitenkette blieb hingegen als Methoxymethyl-Ether geschützt.

Der Ausweg aus dieser Situation war nur über die Änderung der Schutzgruppe für die westliche Seitenkette möglich, da die alternativen Entschützungsverfahren für Methoxymethyl-Ether, wie beispielsweise Säuren (wässrige Salzsäure, *para*-Toluolsulfonsäure, etc.) unerwünschte Nebenprodukte liefern, wie bereits zuvor gefunden wurde (vgl. Tabelle 4.2, Kapitel 4.4).

Da neben Säure aufgrund der Substratstruktur auch Hydrierungen als Methoden zur Entschützung entfielen (was Benzyl-Gruppen ausschloss), wurden im Folgenden Silyl-Schutzgruppen als selektiv durch Fluorid-Quellen abspaltbare Reste gewählt.

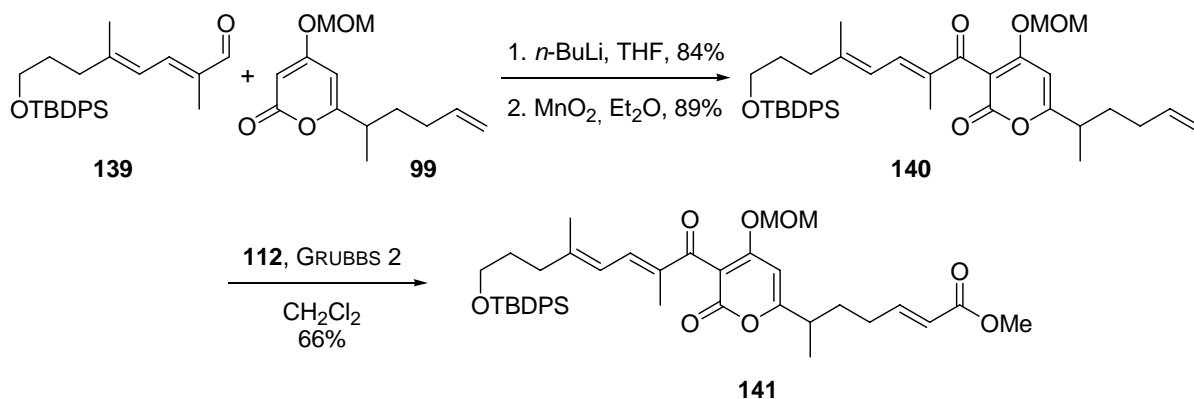
Es wurde die *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe gewählt, da diese mit Fluorwasserstoff-Triethylamin von säure- oder allgemein empfindlichen Verbindungen abgespalten werden kann, wie z.B. ROUSH^[56] oder WILLIAMS^[57] zeigten. Auch ist es nach ROUSH *et al.* möglich, sie mit Hilfe von Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat (TAS-F) neben einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe selektiv zu entfernen, was für Synthesen anders oder höher funktionalisierter Derivate von Interesse sein könnte.^[58]

Die Synthese des neuen West-Fragments startete beim Alkohol **137**: Schützen zum entsprechenden Silyl-Ether, gefolgt von der zuvor beschriebenen Reduktions-Oxidations-Sequenz lieferte das neue westliche Fragment **139** (Schema 4.39).



Schema 4.39: Synthese des TBDPS-geschützten Aldehyds **139**.

Die Kupplung an das Pyron **99**, gefolgt von Mangan(IV)-oxid-Oxidation verlief in guten bis sehr guten Ausbeuten, genau wie die nachfolgende Metathese-Reaktion unter den gleichen Bedingungen wie sie bei der Reaktion zu Ester **136** verwendet wurden (Schema 4.40).



Schema 4.40: Kupplung und nachfolgende Reaktionen zum ungesättigten Ester **141**.

Die geplante Entschützung des primären Alkohols gelang mit Fluorwasserstoff-Triethylamin leider nicht. So fand nur Zersetzung des Startmaterials statt und die Zielverbindung konnte nicht erhalten werden. Weitere Versuche mit einer anderen Schutzgruppe konnten im Rahmen dieser Arbeit leider nicht durchgeführt werden.

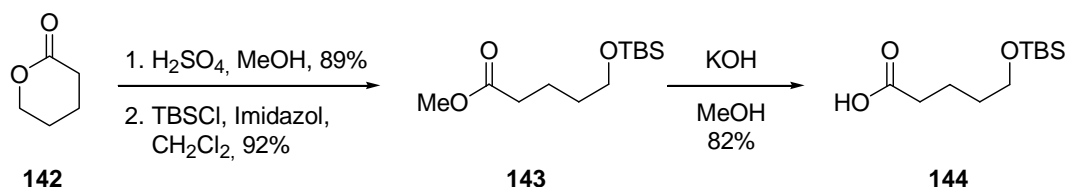
4.7 Zur Synthese von Corallopyronin A (1)

4.7.1 Chirale Synthese des östlichen Fragments

Um Corallopyronin A und ähnliche Verbindungen zu synthetisieren, sollte als nächstes das Stereozentrum an C7 neben dem Pyron-System stereoselektiv aufgebaut werden. Denkbare Methoden hierfür sind neben der Verwendung von geeigneten Substraten mit chiralem Methyl-substituiertem Zentrum, wie z.B. dem ROCHE-Ester, auch Methoden, mit denen man stereoselektiv eine Methyl-Gruppe einführen kann. Etablierte Möglichkeiten hierfür sind die von ENDERS entwickelten SAMP/RAMP-Hydrazon-Chemie^[59] oder die EVANS-Alkylierung.^[60] Letztere sollte für die Lösung dieses Problems angewendet werden, da sie den kürzesten Syntheseweg zum gewünschten Produkt bot und am verlässlichsten erschien.

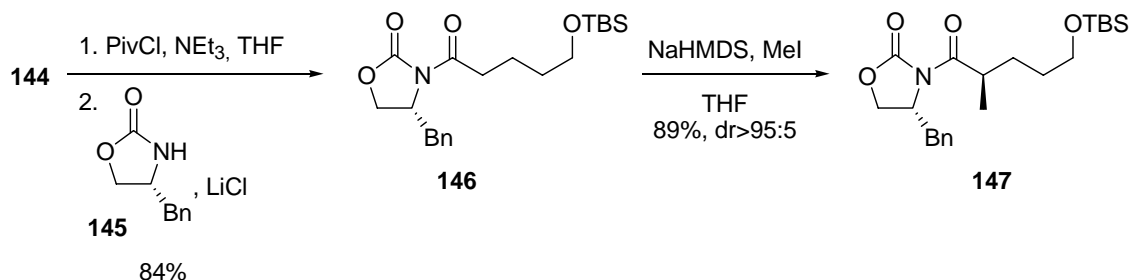
Das Substrat für die geplante EVANS-Alkylierung sollte eine geschützte 6-Hydroxyhexansäure sein. Der Verzicht auf die endständige Doppelbindung und damit die Wahl der WITTIG-Reaktion anstatt der Metathese um die C11-C12-Doppelbindung zu etablieren war begründet in der bisher beobachteten schlechteren Selektivität und den damit verbundenen schlechteren Ausbeuten beim Vorhandensein einer weiteren Doppelbindung, z.B. in der westlichen Seitenkette. Eine von bereits vorhandenen Doppelbindungen unbeeinflusste Reaktion zum C11-C12-Doppelbindungsaufbau sollte diese Probleme umgehen und die Ausbeuten verbessern.

Die Synthese der erwähnten substituierten Hexansäure begann mit der Öffnung von δ -Valerolacton zu dem 6-Hydroxy-hexansäuremethylester. Dieser konnte nachfolgend als *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether **143** geschützt werden und lieferte durch basische Verseifung die freie Säure **144** (Schema 4.41).



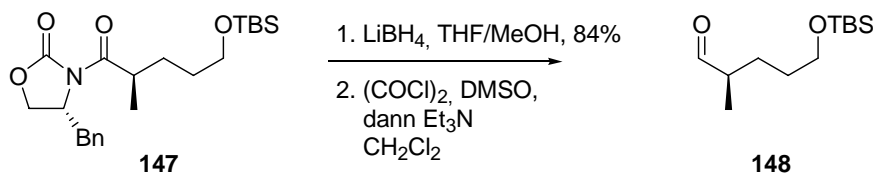
Schema 4.41: Synthese der geschützten 6-Hydroxy-hexansäure **144**.

Die Säure konnte im Folgenden mit dem entsprechenden (*R*)-EVANS-Auxiliar **145** durch vorherige Aktivierung der Säure mit Pivaloyl-chlorid zu Imid **146** umgesetzt werden. Durch Deprotonierung mit Natriumhexamethyldisilazid und anschließender Zugabe von Methyljodid gelang die Alkylierung in hoher Selektivität, es wurde nur Diastereomer **147** (NMR-Analyse) in sehr guten Ausbeuten erhalten (Schema 4.42).



Schema 4.42: Alkylierung der Hexansäure **144**.

Die Abspaltung des Oxazolidinon-Auxiliars erfolgte reduktiv mit Lithiumborhydrid. Der dadurch entstandene Alkohol, konnte erfolgreich nach dem SWERN-Protokoll in den α -chiralen Aldehyd **148** umgewandelt werden (Schema 4.43).



Schema 4.43: Reduktive Abspaltung des Auxiliars und folgende SWERN-Oxidation.

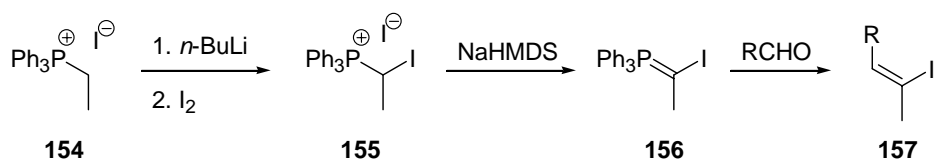
Dieser Aldehyd **148** konnte nun direkt in der bisher erfolgreich verwendeten Pyronsynthese eingesetzt werden. Vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion mit Ketenacetal **53** und

Die Kupplung der Fragmente kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen, wenngleich gerade die Generierung von (*Z*)-substituierten Allylkoholen nicht trivial ist.

Der erste Gedanke war die Reaktion über einen Aldehyd (s.o.) und ein Vinyl-Iodid (**31**, **152** mit $X = I$) vorzunehmen. Die Kupplung dieses Iodids sollte dann durch Halogen-Metall-Austausch und folgender Reaktion an den Aldehyd statt finden.

Eine Möglichkeit Allylkohole aus Vinyl-Iodiden und Aldehyden zu erzeugen, wäre die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion, bei der eine Umsetzung mit Chrom(II)- und Nickel(II)-chlorid erfolgt. Diese Reaktion ist, wie Arbeiten von BERKESSEL zeigten, auch stereoselektiv möglich.^[63, 64] Dennoch kommt diese Reaktion für das hier vorliegende Problem nicht in Frage, da sie für 1-Methyl-1-iod-Olefine, bis auf wenige Ausnahmen, die vermutlich durch entstehende Ringspannungen begründet sind, stereokonvergent immer das (*E*)-Produkt liefert.^[65-67] Damit wird unabhängig von der Konfiguration des Iodids stets der (*E*)-Allylkohol erhalten.

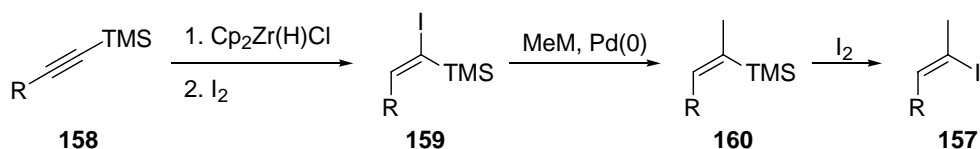
Für die stereoselektive Synthese von (*Z*)-Vinyl-Iodiden gibt es nur wenige Möglichkeiten. Die verbreitetste Methode ist eine WITTIG-Reaktion mit dem Ylid **156**.^[68, 69]



Schema 4.46: Aufbau von (*Z*)-Vinyl-Iodiden nach ZHAO *et al.* durch WITTIG-Reaktion.

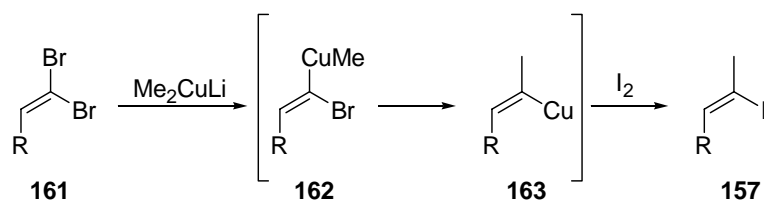
Neben der hohen (*Z*)-Selektivität dieser Reaktion, hat sie aber aufgrund der Bildung nicht-olefinischer Nebenprodukte den Nachteil einer relativ geringen Ausbeute.

Eine andere Variante ist ein in der Retrosynthese bereits vorgestellter Weg. Dieser sieht vor, eine Sequenz, die von PANEK *et al.* vorgestellt wurde, anzuwenden.^[70] Der erste Schritt ist dabei eine Hydrometallierung (Hydrozircononierung) von einem Trimethylsilyl-Alkin **158**, wobei *in situ* ein Metall-Halogen-Austausch durchgeführt wird. Das erhaltene Iod-Silyl-Olefin **159** wird einer NEGISHI-Kupplung unterzogen und das daraus erhaltene Methyl-Silyl-Olefin **160** in Dichlormethan mit Iod umgesetzt, wobei ein Trimethylsilyl-Iod-Austausch stattfindet. So wird nach PANEK in vier Schritten das (*Z*)-Vinyl-Iodid **157** erhalten (Schema 4.47). Ein Schwachpunkt dieser sehr modularen und flexiblen Synthese-Strategie ist die Hydrometallierungsreaktion im ersten Schritt, bei der zwei mögliche Regioisomere entstehen können.^[12]



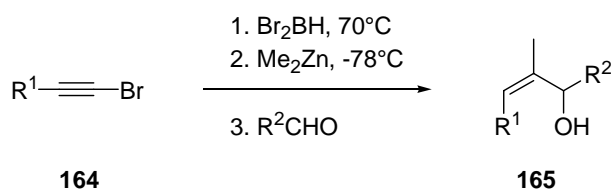
Schema 4.47: Aufbau von (Z)-Vinyl-Iodiden nach PANEK *et al.*

Ein alternativer Weg ist die von TANINO und MIYASHITA vorgestellte Methode ein 1,1-Dibromalken durch Umsetzung mit Dimethylcupraten und Iod in ein 1-Methyl-1-iodolefin zu Überführen (Schema 59).^[71] Diese Variante bietet gegenüber der Methode von PANEK den Vorteil, dass sie ausgehend vom Dibrom-Olefin in einem Schritt abläuft und außerdem nur ein Regioisomer als Produkt erhalten werden kann (Schema 4.48).



Schema 4.48: Synthese von 1-Methyl-1-Iod-Olefinen nach TANINO und MIYASHITA.

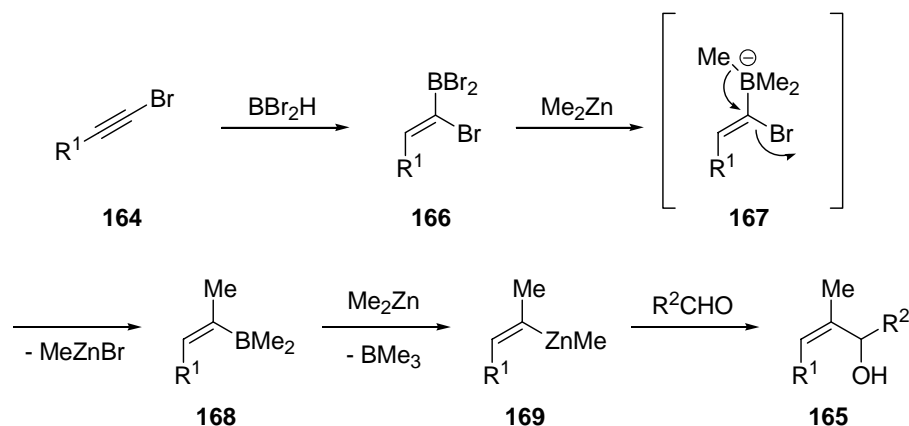
Da aber die Empfindlichkeit der zu isolierenden Vinyl-Iodide, welche sich schon nach kurzer Zeit zersetzen können, ein Kernproblem der vorgestellten Varianten darstellt, wurde nach weiteren Möglichkeiten zur Lösung des vorliegenden Problems gesucht. Eine von WALSH *et al.* präsentierte Möglichkeit der Synthese von (Z)-Allylalkoholen schien dabei genau den Anforderungen zur Lösung des vorliegenden Problems zu entsprechen (Schema 4.49).^[72]



Schema 4.49: Synthese von (Z)-Allylalkoholen nach WALSH *et al.*

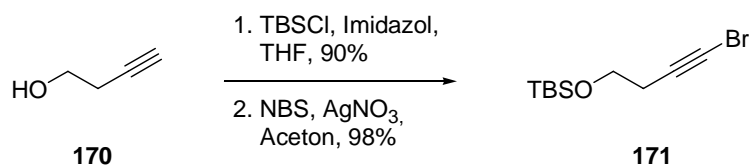
Diese Methode liefert ohne eine Zwischenstufe direkt den Allylalkohol. Ausgegangen wird dabei auf der einen Seite – wie bei den anderen Methoden auch – von einem Aldehyd und auf der anderen Seite von einem 1-Bromalkin **164**. Dieses wird im ersten Schritt mit Dibromboran regioselektiv hydroboriert, und das so entstehende Vinyl-Boran **166** mit Dimethylzink umgesetzt. Dieses wird vermutlich zunächst in einem Halogen-Alkyl-Austausch am Bor in ein Trialkylboran **167** umgewandelt, welches dann von dem

vorhandenen Dimethylzink angegriffen wird, wodurch eine Substitution mit Inversion des sp^2 -Zentrums unter Austritt von Bromid auftritt. Dabei entsteht das 1-Methyl-1-Dimethylborolefin **168**. Dieses wird von einem weiteren Äquivalent Dimethylzink in das entsprechende 1-Methyl-1-Dimethylzink-Olefin **169** umgewandelt. Letzteres kann dann einen zugesetzten Aldehyd nucleophil angreifen und bildet den gewünschten *Z*-konfigurierten Allylalkohol **165** (Schema 4.50).



Schema 4.50: Mechanismus der (*Z*)-Allylalkohol-Synthese nach WALSH.

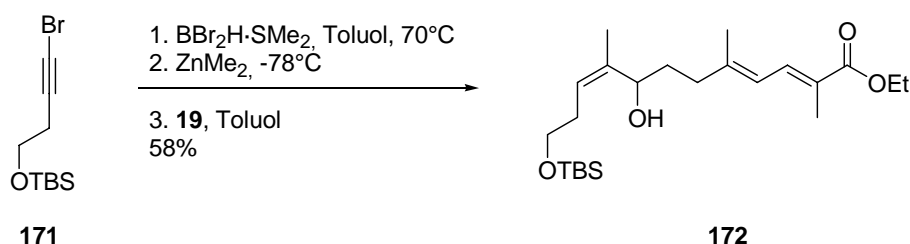
Die Vorteile dieser Methode sind neben der Ersparnis von Reaktionsschritten v.a. gegenüber der Route von PANEK auch die Umgehung des schwer zu handhabenden Vinyliodids, weshalb diese Methode weiter untersucht wurde. Zunächst wurde dazu ein entsprechendes Alkin synthetisiert. Um Nebenreaktionen des Borans mit der C29-30-Doppelbindung zu vermeiden, sollte diese erst nachträglich über eine TAKAI-Olefinierung eingeführt werden, weswegen an der C29-Position ein Hydroxy-Substituent eingesetzt wurde. So wurde zunächst 3-Butin-1-ol (**170**) als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt^[73] und anschließend mit *N*-Bromsuccinimid und katalytischen Mengen Silbernitrat zum Bromid **171** umgesetzt (Schema 4.51).^[74]



Schema 4.51: Synthese des 1-Brom-alkins **171**.

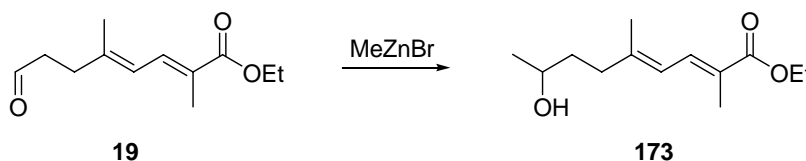
Das so erhaltenen Brom-Alkin wurde nun mit Dibromboran-Dimethylsulfid-Komplex versetzt und nach entsprechender Reaktionszeit dann Dimethylzink zugegeben. Nach einiger Zeit wurden dann alle flüchtigen Komponenten im Hochvakuum entfernt. Dies schloss auch überschüssiges Dimethylzink ein und sollte Nebenreaktionen verhindern. Anschließend wurde

nach Lösen der Vinyl-Zink-Verbindung in Toluol der Aldehyd **19** zugegeben, wodurch der gewünschte (*Z*)-Allylkohol **172** in guten Ausbeuten erhalten wurde (Schema 4.51).



Schema 4.52: Reaktion nach WALSH zum (*Z*)-Allylkohol **172**.

Trotz längeren Evakuierens (>1 Stunde) konnten nicht alle flüchtigen Verbindungen vollständig entfernt werden, so dass als eine Hauptnebenkomponente das Produkt **173** aus einer Methyl-Addition an den Aldehyd **19** isoliert werden konnte (26 %, Schema 4.53). Das dabei für die Reaktion verantwortliche Methyl-Nucleophil ist laut WALSH *et al.* vermutlich Methylzinkbromid.



Schema 4.53: Reaktion zum Hauptnebenprodukt **173**.

Die Bestätigung der Konfiguration des (*Z*)-Allylkohols wurde durch NOE-Experimente geliefert. Dabei war der NOE-Kontakt von C25-Me zu C27-H entscheidend (Abbildung 4.3). Zur ungefähren Bestimmung des Abstandes zwischen den betreffenden Protonen wurde für die Strukturen **173** und (*R*)-**172** eine Rechner-gestützte Konformationsanalyse durchgeführt.

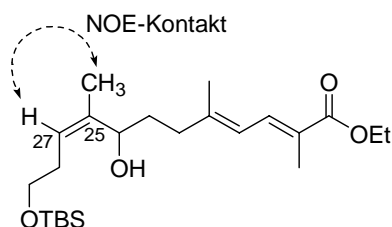


Abbildung 4.3: NOE-Kontakt zwischen C25-Me und C27-H.

Dies geschah unter Verwendung eines Monte-Carlo-Algorithmus mit dem Programm MacroModel 8.1.^[75] Die dadurch generierten Konformationen wurden in einer

Lösungsmittelumgebung (Chloroform) mit dem MM2*-Kraftfeld minimiert und anschließend die energieärmsten für **174** und (*R*)-**172** ausgewählt (Abbildung 4.4).

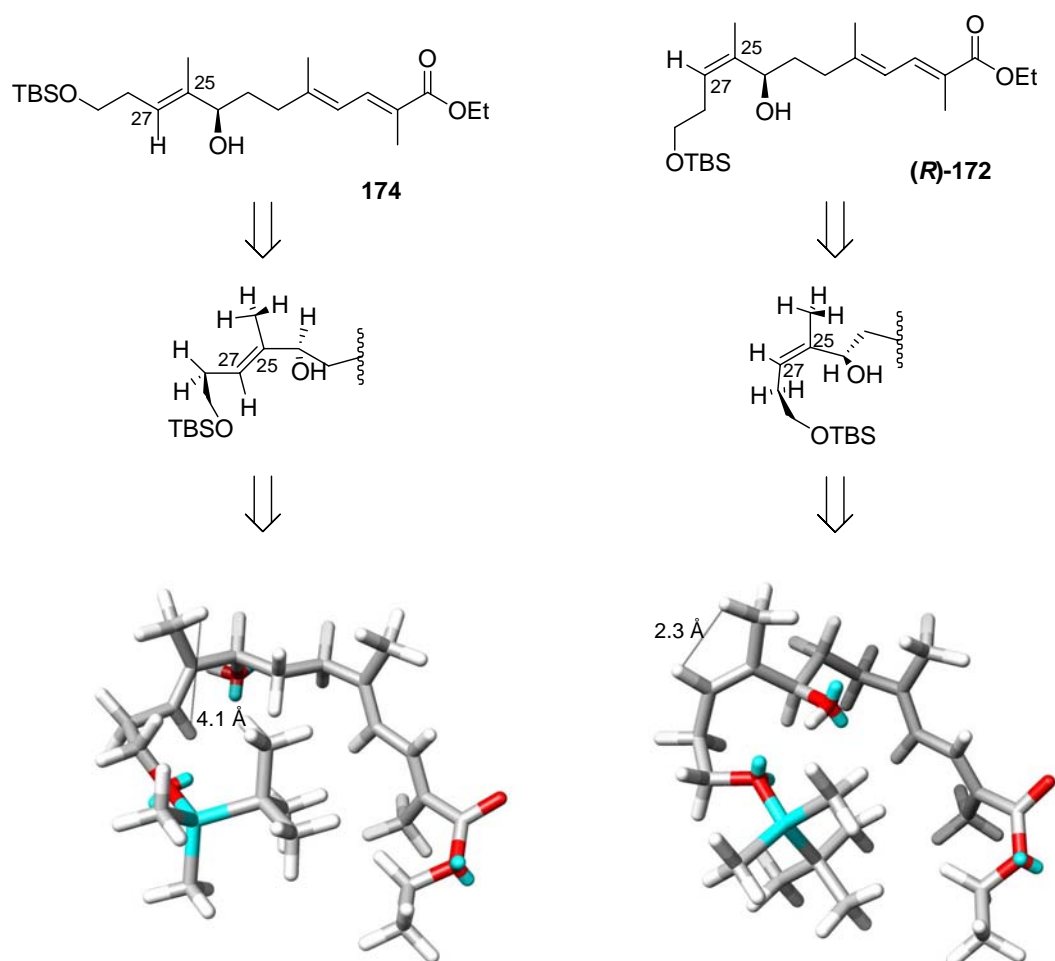
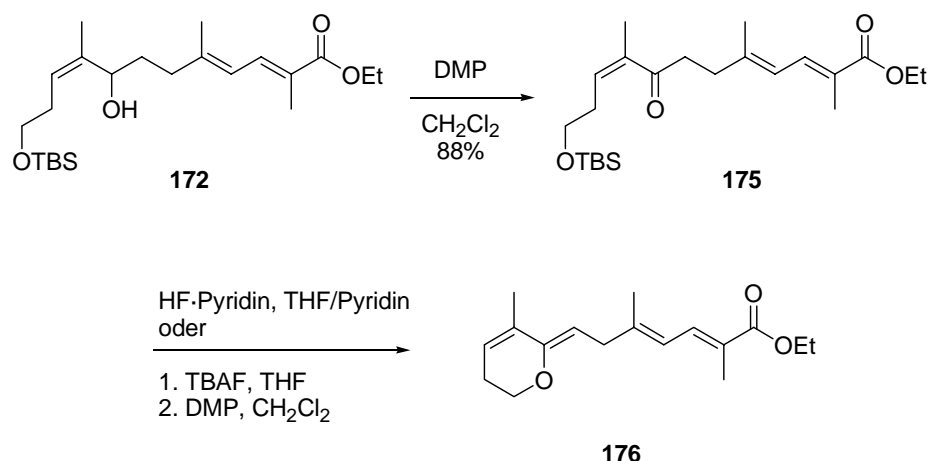


Abbildung 4.4: Abstände von C25-Me und C27-H basierend auf einer Konformationsanalyse.

An den durch die Berechnung ermittelten Abständen erkennt man, dass ein deutlicher NOE-Kontakt nur für Verbindung **172**, also den (*Z*)-Allylalkohol zu erwarten ist.

Die Einführung der C29-C30-Doppelbindung der westlichen Seitenkette sollte wie bereits erwähnt über eine TAKAI-Olefinierung erfolgen. Diese ermöglicht die selektive Umsetzung von Aldehyd-Funktionalitäten in Anwesenheit von Ketonen.^[76] Aus diesem Grund wurde zur Minimierung der benötigten Schutzgruppen Allylalkohol **172** zum Keton **175** oxidiert, da dies für den stereoselektiven Aufbau des Stereozentrums ohnehin nötig war.

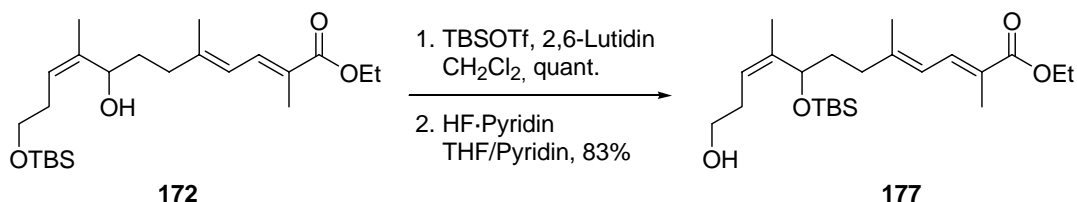
Anschließende Entschützung mit Fluorwasserstoff-Pyridin führte hingegen nicht zum gewünschten primären Alkohol sondern zur Zyklisierung zu 2*H*-5,6-Dihydro-Pyran-Derivat **176** (Schema 4.54).



Schema 4.54: Oxidation und nachfolgender Entschützungs-Versuch von **172**.

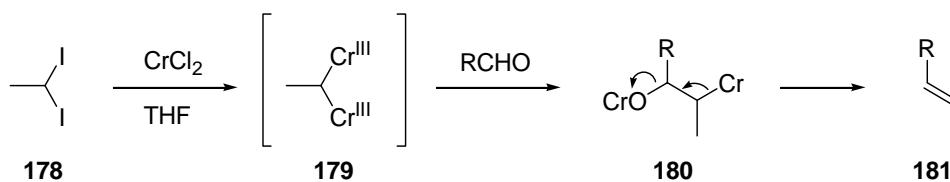
Auch eine Entschützung von **175** mit Tetrabutylammoniumfluorid direkt gefolgt von einer Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan führte zu dem selben unerwünschten Produkt.

Aus diesem Grund wurde doch der Umweg über die zusätzliche Einführung einer weiteren Schutzgruppe gegangen. Aufgrund der sehr unterschiedlichen sterischen Umfelder des sekundären Alkohols an C24 und des primären an C29 wurde hierfür auch die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe gewählt. Dies gelang quantitativ und nachfolgende Reaktion mit Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex für zwei Stunden lieferte den entschützten primären Alkohol **177** in sehr guten Ausbeuten (Schema 4.55).



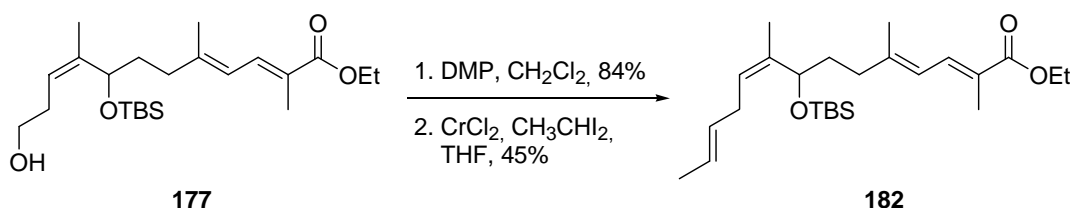
Schema 4.55: Generierung des primären freien Alkohol **177**.

Nach Oxidation von **177** mit DESS-MARTIN-Periodinan sollte der dadurch entstandene Aldehyd anschließend in der TAKAI-Olefinierung zum gewünschten Olefin umgesetzt werden. Die von TAKAI *et al.* entwickelte Olefinierung verläuft über *gem*-Dichrom-Reagenz **179**, welches aus einem *gem*-Diiodalkan **178** durch Umsetzung mit Chrom(II)-chlorid hergestellt wird. Dieses reagiert dann mit dem Aldehyd durch nucleophilen Angriff unter Ausbildung eines Alkoholats, welches anschließend (*E*)-selektiv durch eine *anti*-Eliminierung zum Olefin **181** weiterreagiert (Schema 4.56).^[77]



Schema 4.56: Mechanismus der Olefinierung nach TAKAI.

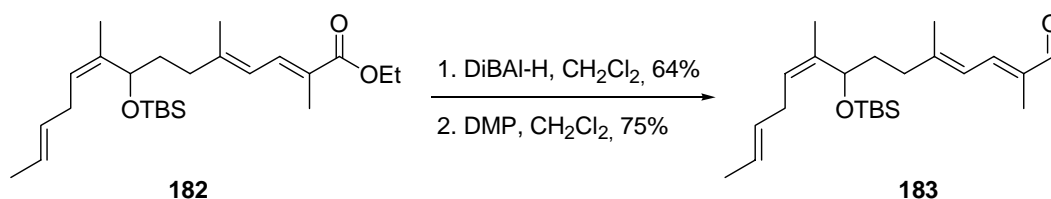
Die DESS-MARTIN-Oxidation von **177** lieferte wie erwähnt den Aldehyd, der anschließend mit Chrom(II)-chlorid und 1,1-Diodethan zum gewünschten *tert*-Butyldimethylsilyl-geschütztem westlichen Fragment von Corallopyronin A **182** umgesetzt werden konnte (Schema 4.57).



Schema 4.57: Abschließende Syntheseschritte zum westlichen Fragment.

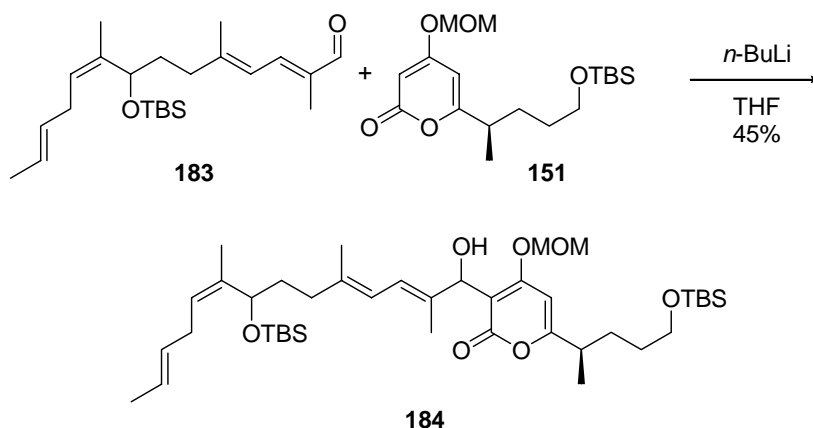
4.7.3 Kupplung von östlichem und westlichem Fragment

Um die nun als nächstes anstehende Kupplung durchführen zu können, musste der Ester **182** zunächst reduziert und anschließend oxidiert werden. Dies wurde abermals durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan realisiert (Schema 4.58).



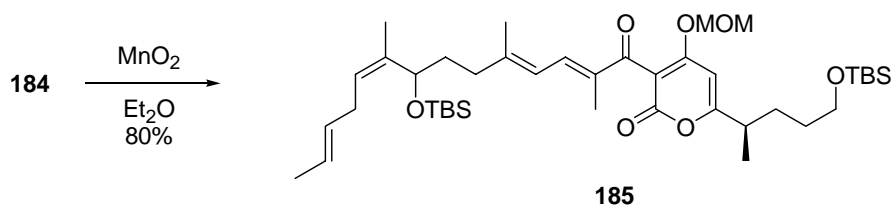
Schema 4.58: Reduktion und nachfolgende Oxidation von **182** zum westlichen Kupplungspartner.

Reaktion des erhaltenen Aldehyds **183** mit dem Pyron **151** aus Kapitel 4.7.1 nach Deprotonierung mit *n*-Butyllithium, ergab das gewünschte Kupplungsprodukt **184** in ähnlicher Ausbeute, wie in den anderen Kupplungsversuchen (Schema 4.59).



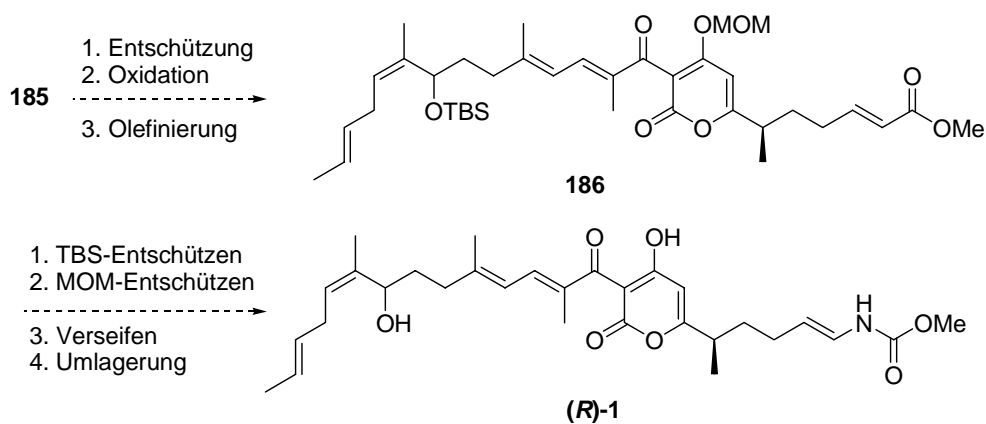
Schema 4.59: Kupplung der beiden Fragmente zu Alkohol **184**.

Anschließende Oxidation mit Mangan(IV)-oxid lieferte den Corallopyronin A Vorläufer **185** in guter Ausbeute (Schema 4.60).



Schema 4.60: Oxidation zum Corallopyronin A Vorläufer **185**.

Die Reaktionen, welche zum Aufbau von Corallopyronin A (**1**) notwendig sind, wurden alle an ähnlichen Substraten bereits erfolgreich durchgeführt. Primäre Entschützung (analog zu Schema 4.55), Oxidation, WITTIG-Olefinierung liefern Ester **186**, der nach Entschützung der C24- und C4-Hydroxy-Funktion, nachfolgender Verseifung und Carbamat-Generierung das Corallopyronin A ((**R**)-**1**) liefert (Schema 4.61).



Schema 4.61: Ausstehende Reaktionen zu Corallopyronin A ((**R**)-**1**).

Leider konnten die Reaktionen an diesem Substrat im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein totalsynthetischer Zugang zu potentiellen auf Corallopyronin A (**1**) basierenden Antibiotika erarbeitet und untersucht.

Dazu wurde zunächst eine Retrosynthese für Corallopyronin A (**1**) entwickelt, die den Anforderungen an eine konvergente und modulare Synthese entspricht.

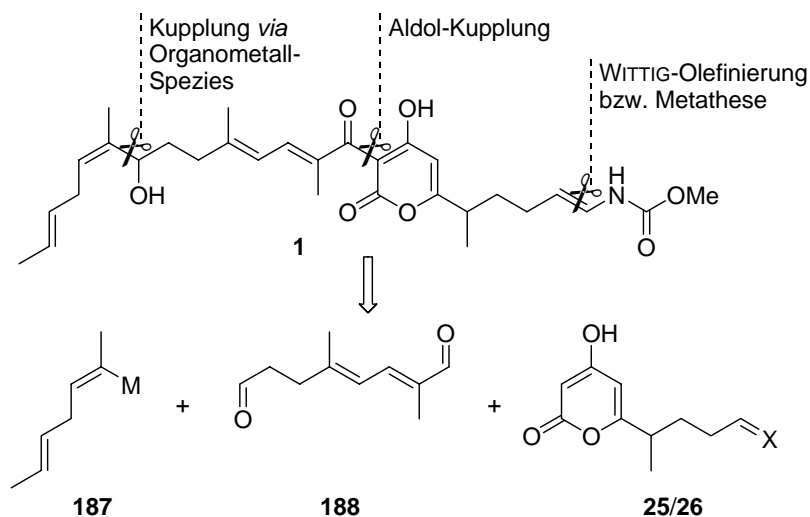
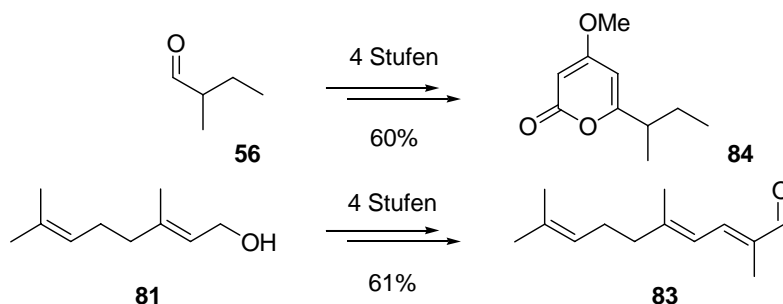


Abbildung 5.1: Retrosynthese von Corallopyronin A (**1**).

Diese sollte neben Corallopyronin A (**1**) und den analogen Myxopyroninen auch einen variablen Zugang zu nicht natürlichen Derivaten und damit eine rationale Wirkstofffindung ermöglichen.

Zu Beginn der Arbeiten wurde der Hauptkupplungsschritt, die Aldol-Kupplung, untersucht.

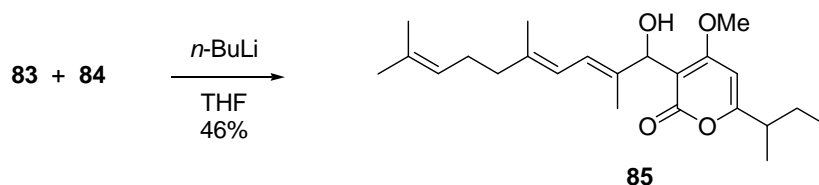
Dazu wurde zunächst ein Modell-System, bestehend aus 4-Methoxy-Pyron **84** und Aldehyd **83**, hergestellt (Schema 5.1).



Schema 5.1: Synthese von Pyron **84** und Aldehyd **83**.

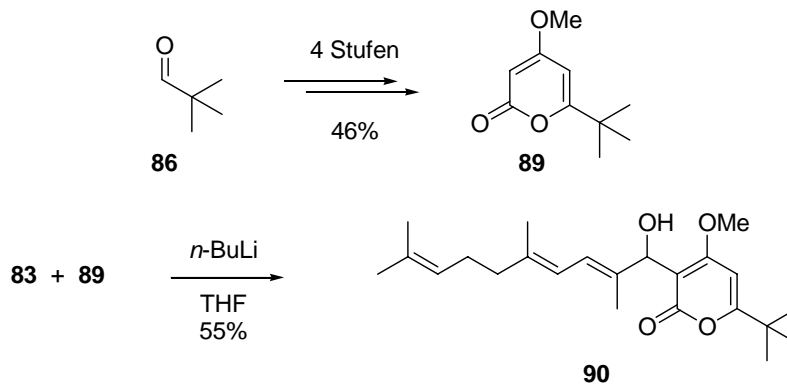
Schlüsselschritt dieser und auch der anderen, in dieser Arbeit vorgestellten Pyron-Synthesen ist der von BACH *et al.* entwickelte Zugang durch Aufbau der Vorläufer-Tricarbonyl-Verbindung mittels vinyloger MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion und späterer Zyklisierung *via* Retro-DIELS-ALDER-Reaktion zum Acylketen.

Die Kupplung konnte unter Bedingungen, die von MORENO-MAÑAS *et al.* vorgeschlagen, aber nicht weiter ausgearbeitet wurden, erreicht werden (Schema 5.2).



Schema 5.2: Aldol-Kupplung an das Pyron **84**.

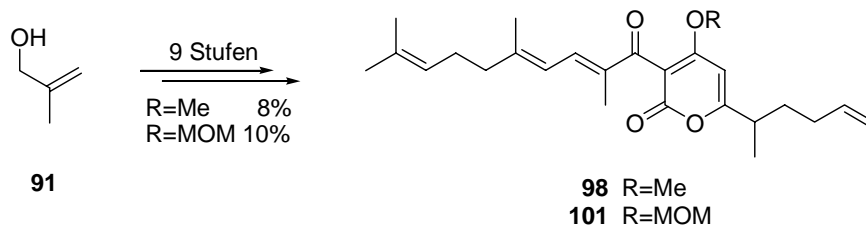
Eine mögliche Deprotonierung an der Position C7, wobei das zuvor stereoselektiv aufgebaute Zentrum epimerisieren würde, konnte basierend auf Deuterierungsexperimenten von STAUNTON *et al.* sowie eigenen Untersuchungen mit dem Pyron **89** ausgeschlossen werden (Schema 5.3).



Schema 5.3: Untersuchung, eine Deprotonierung an C7 betreffend.

Diese so erhaltenen Ergebnisse wurden als nächstes auf die Synthese von zwei potentiellen Antibiotika-Derivaten, ein Allyl- und ein Vinyl-Carbat, angewendet. Dazu wurde zunächst ein höher funktionalisiertes Pyron synthetisiert, das eine Einführung der Carbamat-Einheit durch Metathese ermöglichen sollte. Der dafür benötigte Aldehyd wurde durch Oxy-COPE-Umlagerung des Produktes aus der GRIGNARD-Reaktion von Allylbromid mit Methacrolein erhalten.

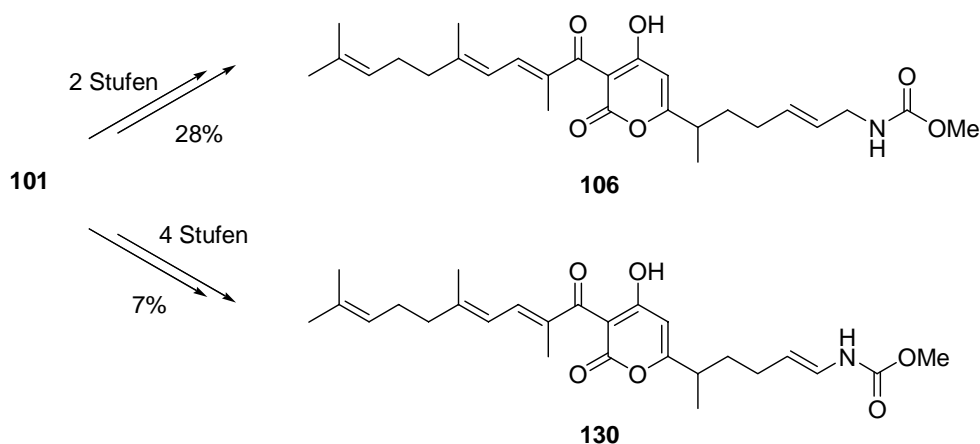
Das entsprechende Pyron wurde nach Methylierung mit dem Aldehyd **83** gekuppelt und nachfolgend oxidiert, so dass in neun Stufen das 4-Methoxy-Pyron **98** erhalten wurde (Schema 5.4).



Schema 5.4: Synthese der Pyrone **98** und **101**.

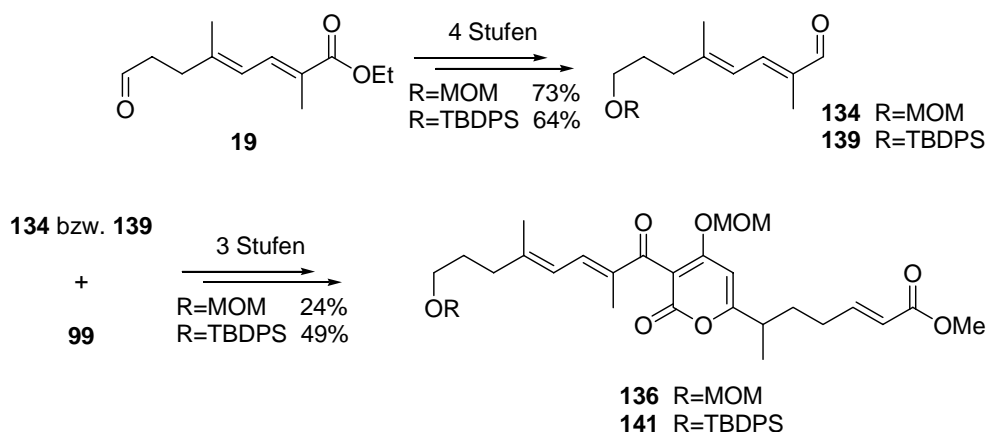
Die Entschützung des 4-Methoxy-Pyrons vor der Metathese gelang im Folgenden nicht, so dass ein Wechsel der Schutzgruppe auf einen Methoxymethyl-Ether auf der Stufe vor der Aldol-Kupplung vorgenommen wurde (Schema 5.4).

Entschützung und nachfolgende Metathese von **101** lieferte in zwei weiteren Stufen das Allyl-Carbamat **106**. Vinyl-Carbamat **130** wurde in vier weiteren Stufen durch Metathese mit Crotonsäuremethylester, Entschützung, Verseifung und folgender Umlagerung unter modifizierten CURTIUS-Bedingungen nach OVERMAN *et al.* erhalten (Schema 5.5). Für eine möglichst hohe Selektivität der zuletzt genannten Metathese wurden verschiedene Katalysatoren und Bedingungen evaluiert.



Schema 5.5: Synthese von Allyl-Carbamat **106** und Vinyl-Carbamat **130**.

Diese Reaktionen wurden daneben noch auf weitere Derivate mit anders und stärker funktionalisierten westlichen Seitenketten übertragen. Dazu wurden die Aldehyde **134** und **139** ausgehend von dem bereits bekannten Aldehyd **19** synthetisiert und erfolgreich mit dem Pyron **99** gekuppelt und weiter zu den Pyronen **136** und **141** umgesetzt.

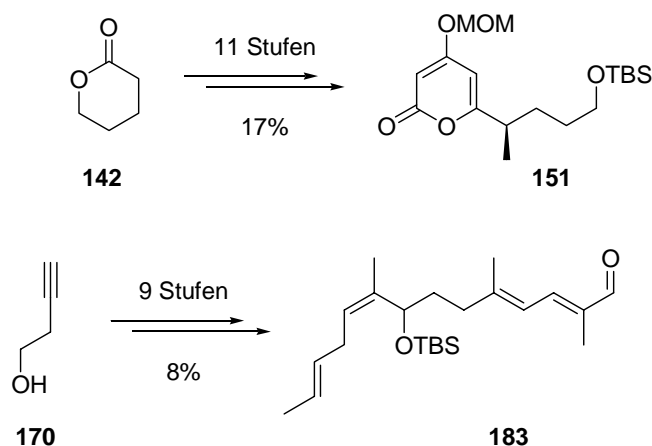


Schema 5.6: Synthese der Pyrone **136** und **141**.

Leider erwiesen sich die Methoxymethyl- wie auch die *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe als nicht geeignet für die Synthese des gewünschten Derivates, da sie entweder nicht entfernt werden konnten (Methoxymethyl) oder sich das Substrat bei dem Versuch der Entschützung zersetzte (*tert*-Butyldiphenylsilyl).

Die Fertigstellung des aus Verbindung **136** respektive **141** resultierenden Derivates war im Rahmen dieser Arbeit leider nicht mehr möglich. Um diese aber zu realisieren sollte eine labilere Schutzgruppe (z.B. *tert*-Butyldimethylsilyl oder Triethylsilyl) verwendet werden. Auch andere, im Rahmen dieser Arbeit nicht getestete Entschützungsverfahren, wie Fluorwasserstoff-Pyridin wären denkbar. Der weitere Syntheseweg, nach der Entschützung des primären Alkohols sollte dann analog zu der Synthese des Vinyl-Carbamats **130** verlaufen.

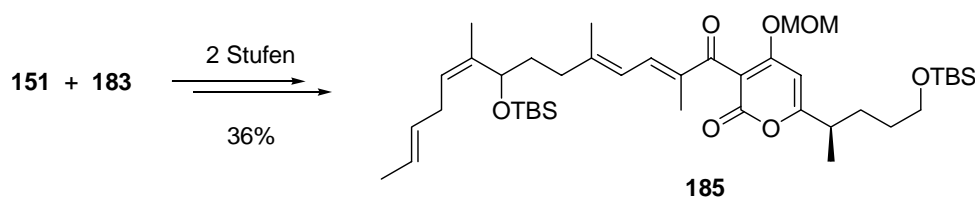
In einem weiteren Teil dieser Arbeit sollte ein stereoselektiver Zugang zu Corallopyronin A-Derivaten ermöglicht werden. Dazu wurde das Pyron **151** stereoselektiv in elf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 17 % synthetisiert. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 85 % pro Stufe. Vorläufer für die Pyron-Synthese-Sequenz war ein α -chiraler Aldehyd, dessen Stereozentrum durch EVANS-Alkylierung etabliert wurde. Der östliche Terminus war für eine spätere WITTIG-Olefinierung entsprechend funktionalisiert (Schema 5.7).



Schema 5.7: Synthese der für Corallopyronin A benötigten Fragmente **151** und **183**.

Das westliche Fragment wurde ausgehend von But-3-in-1-ol (**170**) durch Schützen und Umwandeln in das entsprechende Brom-Alkin durch eine von WALSH *et al.* vorgeschlagene Eintopf-Reaktion zur Synthese von *Z*-Allylalkoholen hergestellt. Reaktionspartner für die aus dem Brom-Alkin entstehende Vinyl-Metall-Spezies war der Aldehyd **19**. Nach Schutzgruppentransformation und Oxidation konnte die (*E*)-Doppelbindung an C29-C30 durch eine TAKAI-Olefinierung etabliert werden, so dass Fragment **183** durch darauffolgende Reduktions-Oxidations-Sequenz erhalten werden konnte.

Den Abschluss der vorliegenden Arbeit bildete die erfolgreiche Kupplung der beiden Fragmente **151** und **183** mit nachfolgender Oxidation zum Corallopyronin A-Vorläufer **185** (Schema 5.8) mit vollständig funktionalisierter westlicher Seitenkette in einer Gesamtausbeute von 6 % über 13 Stufen ausgehend von δ-Valerolacton (durchschnittlich 81 % pro Stufe).



Schema 5.8: Corallopyronin A-Vorläufer **185**.

Nach der hier vorgestellten Etablierung von Wegen zur Synthese von Corallopyronin A-Derivaten, wäre eines der nächsten Ziele die Fertigstellung der stereoselektiven Totalsynthese von Corallopyronin A (**1**), beginnend mit dem selektiven Aufbau des Stereozentrums an C24. Möglichkeiten hierfür bieten die CBS- oder NOYORI-Reduktion, die direkt nach dem Aufbau

des (*Z*)-Allylalkohols und folgender Oxidation in die vorliegende Synthese eingebaut werden können.

Die Fertigstellung der Synthese bedarf daneben noch weiterer sieben Stufen, darunter Schutzgruppentransformationen und die für das Vinyl-Carbamat-Derivat **130** gezeigte CURTIUS-Umlagerung.

Mit den vorliegenden Methoden ist es nun möglich, diverse Derivate stereoselektiv und unterschiedlich funktionalisiert herzustellen, um weiterführende Untersuchungen der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen durchzuführen und so schließlich zu neuen potentiell pharmazeutisch nutzbaren Wirkstoffen zu gelangen.

6. Experimenteller Teil

6.1 Vorbemerkungen

6.1.1 Allgemeines

Alle Reaktionen bei tiefen Temperaturen bzw. mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in ausgeheizten Glasgefäßen in einer sauerstofffreien, trockenen Inertgasatmosphäre (Argon bzw. Stickstoff) durchgeführt. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch bei 60 °C getrocknet und mit Inertgas gespült.

Die bei Vakuumdestillationen angegebenen Drücke entsprechen den Enddrücken der verwendeten Öl- bzw. Membranpumpe. Sie sind nicht um den in den Vakuumleitungen auftretenden Druckverlust korrigiert. Siedetemperaturen sind ebenfalls nicht korrigiert.

6.1.2 Lösungsmittel

Alle Lösungsmittel wurden wie folgt getrocknet und unter einer Inertgasatmosphäre (Stickstoff bzw. Argon) aufbewahrt oder dem Lösungsmittelreinigungssystem SPS der Firma MBraun GmbH entnommen.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss in einer Argonatmosphäre erhitzt und anschließend destilliert.

Diethylether und **Tetrahydrofuran** wurden über Natrium in einer Argonatmosphäre unter Rückfluss erhitzt (als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon) und anschließend abdestilliert.

Methanol wurde nach Zugabe von Magnesiumspäne (5 g/L) bis zu deren Auflösung gerührt, anschließend refluxiert und dann über eine Kolonne destilliert.

Andere absolute Lösungsmittel wurden kommerziell von Acros, Fluka oder Riedel-de Haën erworben und wie erhalten eingesetzt. Hierzu gehörten **Aceton**, **Acetonitril**, **N,N-Dimethylformamid**, **Dimethylsulfoxid**, **Ethanol** und **Toluol**.

6.1.3 Weitere Reagenzien

pH7-Puffer: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (52.2 g) und Dinatriumhydrogenphosphat-tetrahydrat (213.6 g) wurden in Wasser (1 L) gelöst.

DESS-MARTIN-Periodinan wurde entsprechend den Vorschriften von SANTAGOSTINO und IRELAND für die Synthese von 2-Iodoxybenzoesäure (IBX)^[78] und nachfolgender Umsetzung zum DESS-MARTIN-Peridinan^[79] mit Abfiltrieren unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff bzw. Argon) hergestellt und anschließend unter Argon und Lichtausschluss bei -24 °C gelagert.

6.1.4 Chromatographie

Für die **Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck verwendet. Die Chromatogramme wurden durch Bestrahlen mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) sichtbar gemacht. Angefärbt wurden sie durch Eintauchen in eine der folgenden Lösungen und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftgebläse:

Cer(IV)-haltige Lösung von Molybdätophosphorsäure: Molybdätophosphorsäure (6.25 g), Cer(IV)-sulfat (2.50 g) und Schwefelsäure (12 mL, konzentriert) in Wasser (235 mL) gelöst.

Kaliumpermanganat-Lösung: Kaliumpermanganat in Wasser (ca. 1%ig).

Vanillin-Lösung: Vanillin (1.0 g), Essigsäure (20 mL, konzentriert), Schwefelsäure (10 mL, konzentriert) in Methanol (170 mL) gelöst.

Zur **Flashchromatographie** wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-60 μm) der Firmen J. T. Baker und Macherey-Nagel bei leichtem Überdruck verwendet. Säulendurchmesser und Füllhöhe der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von STILL *et al.* beschriebenen Empfehlungen gewählt.^[80] Die Menge des verwendeten Kieselgels sowie die verwendeten Lösungsmittel und deren Verhältnisse sind jeweils angegeben.

Automatische Säulenchromatographien wurden mit dem Gerät SP1 der Firma Biotage AB unter Verwendung von Petrolether und Essigester als Eluenten und einem dem Trennproblem entsprechenden und vom Gerät automatisch ermittelten Gradienten durchgeführt. Zum Einsatz kamen die vorgefertigte Säulen 40+M, 25+M und 12+M (entsprechend der zu trennenden Substanzmenge) der gleichen Firma.

Analytische und präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (**HPLC**) wurde mit einer Rechner-gesteuerten Anlage der Firma Merck, bestehend aus Pumpensystem L-7150, Autosampler L-7200, UV-Detektor L-7400 und Interface D-7000 durchgeführt. Als stationäre Phase kamen Kartuschen der Firma Merck (LiChroCART[®] 250-4, bestückt mit LiChrospher[®] 100 RP-18, *reversed phase*) zum Einsatz. Die mobilen HPLC-geeigneten Phasen wurden kommerziell von Fisher Scientific bzw. Acros erworben.

6.1.5 Kernresonanzspektren

Die ^1H - und ^{13}C -Kernresonanzspektren wurden an den Geräten DPX-200, DPX-400, AVANCE-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker bei Raumtemperatur erstellt. Die chemischen Verschiebungen (in ppm) wurden im ^1H -NMR auf den Restprotonengehalt des Lösungsmittels (Deuteriochloroform: $\delta = 7.26$; Deuteromethanol: $\delta = 3.31$) bezogen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum diente das deuteriumgekoppelte Signal des Lösungsmittels (Deuteriochloroform: $\delta = 77.0$; Deuteromethanol: $\delta = 49.0$) als Bezug.

Die Spektren wurden computergestützt mit den Programmen WinNMR und TopSpin der Firma Bruker ausgewertet. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) aufgeführt und zur Beschreibung der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sext = Sextett, m = Multipllett, p = pseudo, b = breites Signal, J = Kopplungskonstante.

6.1.6 Massenspektren

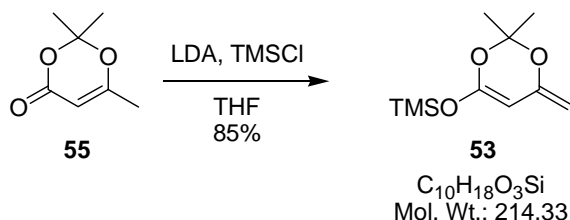
Die Massenspektren wurden unter Verwendung des Elektronenstoß-Ionisationsverfahrens (EI) an dem Gerät Autospec der Firma VG und unter Verwendung des Elektronenspray-Ionisations-Verfahrens (ESI) an einem Gerät des Typs LCT der Firma Micromass gemessen.

6.1.7 Drehwerte

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bei 23°C in spektroskopie-geeignetem Chloroform der Firma Merck (Uvasol[®]) bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natriumlampe) in einer 1 mL Quarzglaszelle bestimmt. Die Drehwerte $[\alpha]$ sind in $1^\circ\cdot\text{mL}/(\text{g}\cdot\text{dm})$ und die Konzentrationen c in 1 g/100 mL angegeben.

6.2 Pyron 59

6.2.1 (2,2-Dimethyl-6-methylen-6H-[1,3]dioxin-4-yloxy)-trimethylsilan (**53**)



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (6.7 mL, 48 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 19.2 mL, 48 mmol) innerhalb von 15 Minuten zugegeben. Nach anschließenden 35 Minuten rühren bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Lösung wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und bei dieser Temperatur 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (**55**, 5.7 mL, 44 mmol) innerhalb von 10 Minuten zugegeben und das Gemisch für 60 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde Trimethylsilylchlorid (6.6 mL, 52 mmol) über 15 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, danach das Gemisch für weitere 45 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend innerhalb von 80 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt.

Die erhaltene Suspension wurde unter Argon über Natriumsulfat filtriert und der Filterkuchen anschließend mit *n*-Hexan (2 x 7 mL) gewaschen.

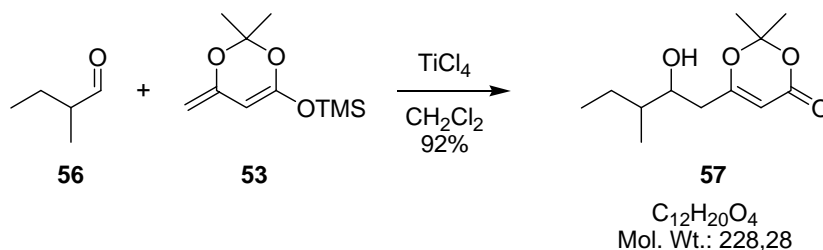
Das erhaltene Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der verbleibende rot-orange Rückstand unter Hochvakuum destilliert. (Destillationstemperatur bei $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, Ölbadtemperatur dabei immer unter $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ um Zersetzungen zu vermeiden.)

Es wurde Ketenacetal **53** (8.02 g, 85 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.64 (s, 1 H), 4.07 (d, $J = 0.9\text{ Hz}$, 1 H), 3.88 (d, $J = 0.9\text{ Hz}$, 1 H), 1.54 (s, 6 H), 0.26 (s, 9 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.3, 151.7, 102.5, 84.9, 76.6, 24.4, 0.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur vorhandenen überein.^[81]

6.2.2 6-(2-Hydroxy-3-methyl-pentyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on (**57**)

Zu einer Lösung von 2-Methylbutyraldehyd (**56**, 60 μL , 0.56 mmol) in Dichlormethan (5 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Titan(IV)-chlorid (66 μL , 0.6 mmol) innerhalb von fünf Minuten gegeben. Nach 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung von Ketenacetal **53** (204 mg, 0.95 mmol) in Dichlormethan (2 mL) über 20 Minuten hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde für eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) versetzt.

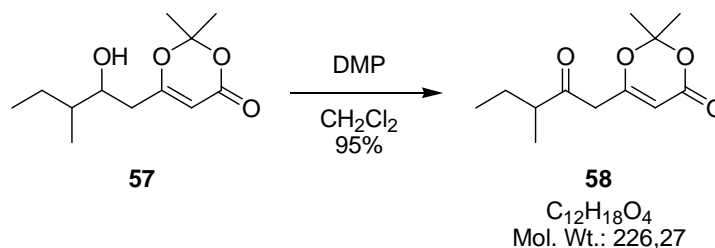
Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt (192 mg) wurde per Säulenchromatographie (20 g Kieselgel, Hexan:Essigester=2:1) gereinigt und das gewünschte Aldolprodukt **57** als leicht gelbes Öl (118 mg, 92 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.32 (s, 1 H), 3.70-3.90 (m, 1 H), 2.25-2.41 (m, 2 H), 1.67-1.72 (m, 6 H), 1.37-1.58 (m, 2 H), 1.15-1.24 (m, 1 H), 0.88-0.97 (m, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 161.3, 106.5, 94.7, 71.5, 40.2, 39.0, 25.6, 25.2, 24.7, 13.2, 11.7;

HRMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}$ [$M+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$ berechnet: 270.1705, gefunden: 270.1703.

6.2.3 2,2-Dimethyl-6-(3-methyl-2-oxo-pentyl)-[1,3]dioxin-4-on (58)

Zu einer Lösung von Alkohol **57** (2.14 g, 9.38 mmol) in Dichlormethan (60 mL) wurde bei Raumtemperatur DESS-MARTIN-Periodinan (5.61 g, 13.22 mmol) gegeben und die erhaltene Lösung für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wurde das Reaktionsgemisch mit *tert*-Butylmethylether (120 mL) verdünnt und eine Lösung von Natriumthiosulfat-pentahydrat (4 g) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) zugesetzt.

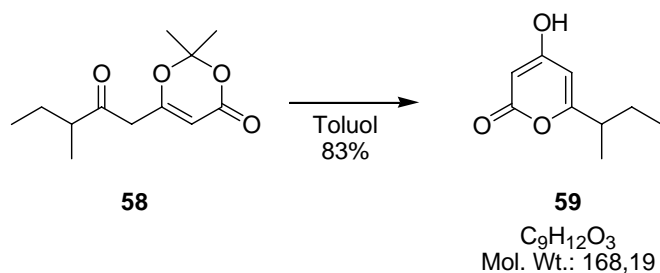
Nach weiteren 15 Minuten heftigem Rühren wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt (2.2 g) wurde per Säulenchromatographie (80 g Kieselgel, Hexan:Essigester=2:1) gereinigt und das Keton **58** (2.01 g, 95 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (s, 1 H), 3.35 (s, 2 H), 2.52 (*p*sext, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 1.65-1.78 (m, 1 H), 1.70 (s, 6 H), 1.37-1.49 (m, 1 H), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.0, 164.9, 160.7, 107.1, 96.7, 48.3, 45.2, 25.6, 25.1, 25.0, 15.4, 11.4;

HRMS (ESI) C₁₄H₂₂O₄N [*M*+H+CH₃CN]⁺ berechnet: 268.1549, gefunden: 268.1552.

6.2.4 6-sec-Butyl-4-hydroxy-pyran-2-on (59)

Eine Lösung von Keton **58** (1.96 g, 8.6 mmol) in Toluol (24 mL) wurde innerhalb von acht Minuten zu siedendem Toluol (116 mL) gegeben.

Die so erhaltene Lösung wurde für weitere 30 Minuten am Rückfluss erhitzt und anschließend abkühlen gelassen.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt zweimal per Säulenchromatographie (60 g Kieselgel, Essigester) gereinigt. Dadurch wurde Pyron **59** (1.2 g, 83 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

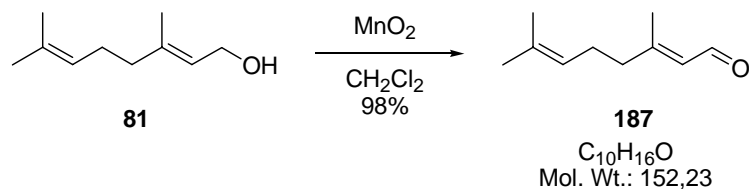
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.30 (bs, 1 H), 6.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 5.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 2.39 (td, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 1 H), 1.62-1.77 (m, 1 H), 1.48-1.59 (m, 1 H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 170.9, 168.5, 100.5, 89.8, 39.8, 27.3, 17.6, 11.5;

HRMS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$ [$M+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$ berechnet: 210.1130, gefunden: 210.1128.

6.3 Synthese des Modell-Aldehyds 83

6.3.1 Geranial (187)



Zu einer Lösung von Geraniol (**81**) (5.0 mL, 28 mmol) in Dichlormethan (250 mL) wurde Mangan(IV)oxid (50 g, 576 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch für 80 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde wegen unvollständigem Umsatz weiteres Mangan(IV)oxid zugegeben (20 g, 230 mmol) und weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

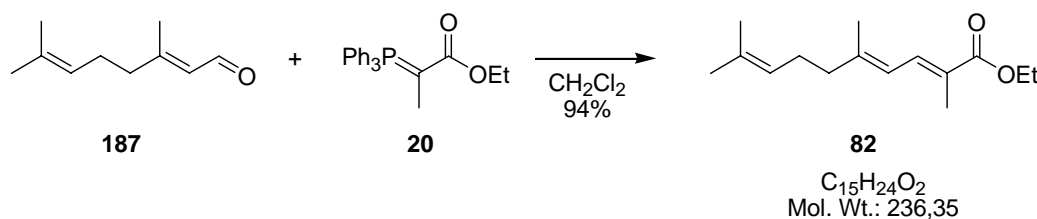
Nach Abfiltrieren über Kieselgel-Celite[®] 535 und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfers wurde der Aldehyd **187** als Rohprodukt (4.31 g, 98 % roh) erhalten und so in die Folgereaktion eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.87 (ddd, *J* = 8.1, 2.0, 0.8 Hz, 1 H), 4.95-5.16 (m, 1 H), 2.19-2.28 (m, 4 H), 2.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.3, 163.8, 132.9, 127.4, 122.5, 40.5, 25.7, 25.6, 17.7, 17.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur vorhandenen überein.^[82]

6.3.2 2,5,9-Trimethyl-deca-2,4,8-triensäure-ethylester (**82**)



Zu einer Lösung von 2-(Triphenylphosphoranyliden)-propionsäureethylester (**20**, 25 g, 68 mmol) in Dichlormethan (70 mL) wurde eine Lösung des Aldehyds **187** (4.31 g, 28 mmol) in Dichlormethan (30 mL) gegeben und das Gemisch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

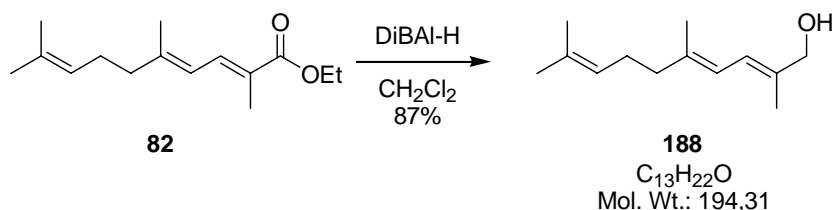
Nach Zugabe von Kieselgel (35 g) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand über Kieselgel filtriert (70 g Kieselgel, Hexan:Essigester=3:1).

Es wurde der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Ester **82** (6.27 g, 94 %) als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (ddd, $J = 11.9, 2.8, 1.4$ Hz, 1 H), 6.12 (dd, $J = 11.9, 1.3$ Hz, 1 H), 5.01-5.18 (m, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.12-2.20 (m, 4 H), 1.92 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 1.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 147.8, 134.3, 132.1, 124.7, 123.5, 120.7, 60.4, 40.7, 26.5, 25.6, 17.7, 17.3, 14.3, 12.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur vorhandenen überein.^[83]

6.3.3 2,5,9-Trimethyl-deca-2,4,8-trien-1-ol (188)

Zu einer Lösung von Ester **82** (623 mg, 2.64 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Toluol, 6.33 mL, 6.33 mmol) über 20 Minuten hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 15 Minuten rühren gelassen.

Anschließend wurde *tert*-Butylmethylether (3 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt.

Danach wurde zunächst langsam Wasser (0.63 mL) und anschließend eine Mischung aus einer Natriumhydroxid-Lösung (2 M in Wasser, 0.42 mL) und Wasser (0.21 mL) hinzugetropft. Ein sich nach der ersten Wasserzugabe bildendes Gel wurde wieder zum Rühren gebracht.

Nach einigen weiteren Minuten Rühren bildete sich ein weißer Feststoff und die Lösung wurde klar.

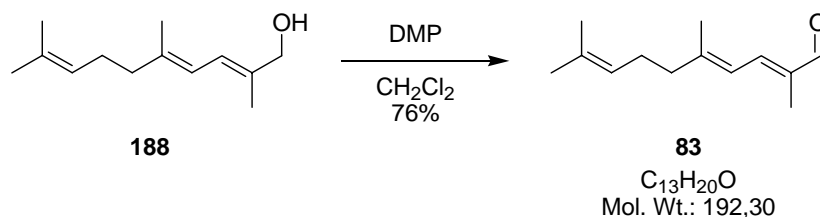
Das Gemisch wurde durch Zugabe von Magnesiumsulfat getrocknet, die Feststoffe abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde durch automatische Säulenchromatographie gereinigt und Alkohol **188** (447 mg, 87 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (ddd, $J = 11.0, 2.3, 0.9$ Hz, 1 H), 6.02 (dd, $J = 11.3, 0.7$ Hz, 1 H), 5.08-5.17 (m, 1 H), 4.09 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.07-2.18 (m, 4 H), 1.79 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.38 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.2, 134.6, 131.7, 124.0, 121.6, 120.1, 69.2, 40.3, 26.7, 25.7, 17.7, 16.6, 14.0.

HRMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ONa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 217.1568, gefunden: 217.1570.

6.3.4 2,5,9-Trimethyl-deca-2,4,8-trienal (**83**)

Zu einer Lösung von Alkohol **188** (295 mg, 1.52 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde DESS-MARTIN-Periodinan (903 mg, 2.13 mmol) gegeben und das Gemisch für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Verdünnen mit *tert*-Butylmethylether (15 mL) wurde eine Lösung von Natriumthiosulfat-pentahydrat (700 mg) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (8 mL) zugegeben und kräftig für 15 Minuten gerührt.

Nach Trennen der Phasen wurde mit *tert*-Butylmethylether (3 x 25 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand (325 mg) wurde per Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Hexan:Essigester=9:1) gereinigt und Aldehyd **83** (222 mg, 76 %) als farbloses Öl erhalten.

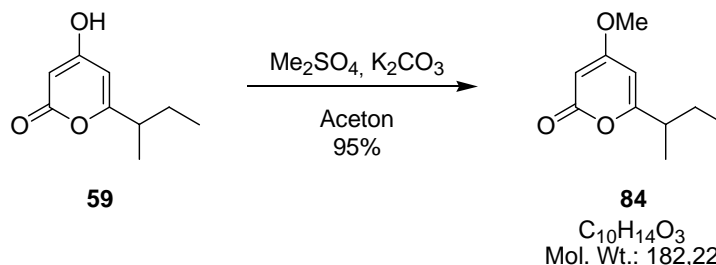
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1 H), 7.10 (ddd, *J* = 11.7, 2.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.32 (ddd, *J* = 11.7, 2.5, 1.2 Hz, 1 H), 5.01-5.18 (m, 1 H), 2.17-2.28 (m, 4 H), 1.94 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H), 1.83 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.2, 151.2, 145.1, 135.7, 132.4, 123.2, 120.8, 40.8, 26.4, 25.6, 17.7, 17.5, 9.3;

HRMS (ESI) C₁₃H₂₁O [*M*+H]⁺ berechnet: 193.1592, gefunden: 193.1593.

6.4 Untersuchungen zur Aldol-Kupplung an Pyron 84

6.4.1 6-*sec*-Butyl-4-methoxy-pyran-2-on (84)



Zu einer Lösung von Pyron **59** (200 mg, 1.19 mmol) in Aceton (4 mL) wurde Kaliumcarbonat (165 mg, 1.19 mmol) und Dimethylsulfat (0.3 mL, 3.21 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch für 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand (624 mg) per Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Hexan:Essigester=1:2) gereinigt.

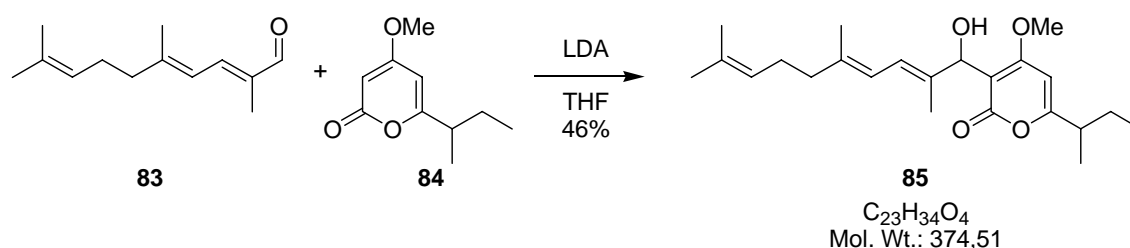
Dadurch wurde das 4-Methoxy-Pyron **84** (205 mg, 95 %) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 5.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.44 (*p*sext, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 1.69 (dq, *J* = 14.0, 7.2, 7.0 Hz, 1 H), 1.51 (dq, *J* = 14.0, 7.1, 7.0 Hz, 1 H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 169.3, 165.1, 98.8, 87.5, 55.7, 39.7, 27.2, 17.7, 11.5;

HRMS (ESI) C₁₀H₁₅O₃ [*M*+H]⁺ berechnet: 183.1021, gefunden: 183.1022.

6.4.2 6-*sec*-Butyl-3-(1-hydroxy-2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienyl)-4-methoxy-pyran-2-on (**85**)



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (29.9 μL , 0.213 mmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, 0.131 mL, 0.209 mmol) langsam zugegeben und anschließend für 30 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt.

Nach abermaligem Abkühlen auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung des Pyrons **84** (29.3 mg, 0.161 mmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) über zehn Minuten zugegeben und die so erhaltene Lösung für 30 Minuten gerührt.

Danach wurde Aldehyd **83** (31 mg, 0.161 mmol) gelöst in Tetrahydrofuran (1 mL) innerhalb von 15 Minuten zugegeben und danach die erhaltene Reaktionsmischung für drei Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) beendet und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt.

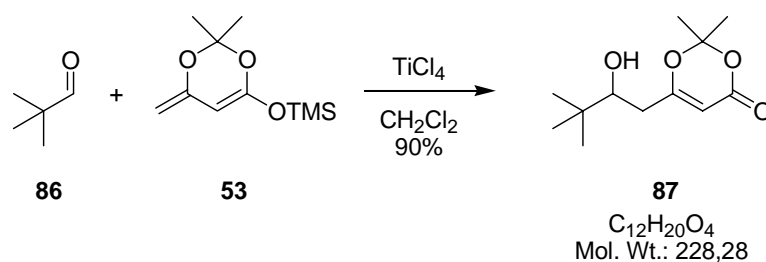
Nach Verdünnen mit wenig Dichlormethan und Wasser wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand (66 mg) wurde per Säulenchromatographie (1. 2.5 g Kieselgel, Hexan:Essigester=2:1; 2. 8 g Kieselgel, Hexan:Essigester=4:1) gereinigt und das Aldolprodukt **85** (28 mg, 46 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.29 (tdd, $J = 11.2, 6.0, 1.4$ Hz, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 6.01 (qd, $J = 11.3, 1.2$ Hz, 1 H), 5.27 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 5.08-5.14 (m, 1 H), 4.86 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.46-2.58 (m, 1 H), 2.07-2.15 (m, 4 H), 1.49-1.76 (m, 2 H), 1.76 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.67 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 1.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H), 1.22-1.25 (m, 3 H), 0.87-0.92 (m, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 166.1, 164.7, 138.8, 135.4, 131.5, 124.1, 120.5, 120.4, 104.8, 93.5, 70.6, 56.4, 40.6, 40.4, 27.5, 26.7, 25.7, 17.9, 17.7, 16.6, 13.2, 11.6.

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 397.2355, gefunden: 397.2354.

6.4.3 6-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on (**87**)

Zu einer Lösung von Pivaloylaldehyd (**86**, 279 μL , 2.56 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Titan(IV)-chlorid (0.305 mL, 2.78 mmol) innerhalb von zehn Minuten gegeben.

Nach zwei Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung von Ketenacetal **53** (0.93 g, 4.34 mmol) in Dichlormethan (8 mL) über 18 Minuten hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde für 100 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (8.25 mL) versetzt.

Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

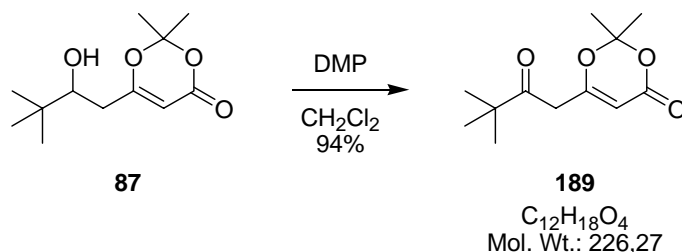
Das erhaltene Rohprodukt (860 mg) wurde per Säulenchromatographie (75 g Kieselgel, Hexan:Essigester=1:2) gereinigt und das gewünschte Aldolprodukt **87** als farbloses Öl (525 mg, 90 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (s, 1 H), 3.55 (ddd, $J = 10.6, 4.8, 2.0$ Hz, 1 H), 2.45 (dd, $J = 14.3, 1.7$ Hz, 1 H), 2.19 (dd, $J = 14.7, 10.6$ Hz, 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 0.94 (s, 9 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 161.1, 106.6, 95.0, 76.4, 36.5, 35.0, 25.5, 25.4 (3 C), 24.6;

HRMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_4$ $[M+H]^+$ berechnet: 229.1440, gefunden: 229.1442.

6.4.4 6-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on (189)



Zu einer Lösung von Alkohol **87** (437 mg, 1.91 mmol) in Dichlormethan (13 mL) wurde bei Raumtemperatur DESS-MARTIN-Periodinan (1.15 g, 2.72 mmol) gegeben und die erhaltene Lösung für 135 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wurde das Reaktionsgemisch mit *tert*-Butylmethylether (26 mL) verdünnt und eine Lösung von Natriumthiosulfat-pentahydrat (832 mg) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) zugesetzt.

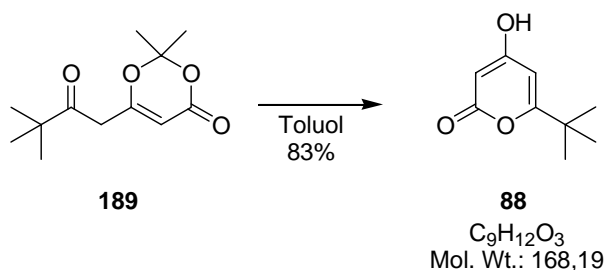
Nach weiteren 15 Minuten heftigem Rühren wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt (457 mg) wurde per Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Hexan:Essigester=2:1) gereinigt und das Keton **189** (406 mg, 94 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31 (s, 1 H), 3.41 (s, 2 H), 1.71 (s, 6 H), 1.18 (s, 9 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 208.6, 165.6, 160.8, 107.2, 96.9, 44.8, 41.1, 26.0 (3 C), 25.0 (2 C);

HRMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$ [$M+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$ berechnet: 268.1549, gefunden: 268.1551.

6.4.5 6-tert-Butyl-4-hydroxy-pyran-2-on (88)

Eine Lösung von Keton **189** (399 mg, 1.77 mmol) wurde innerhalb von fünf Minuten zu siedendem Toluol (48 mL) gegeben.

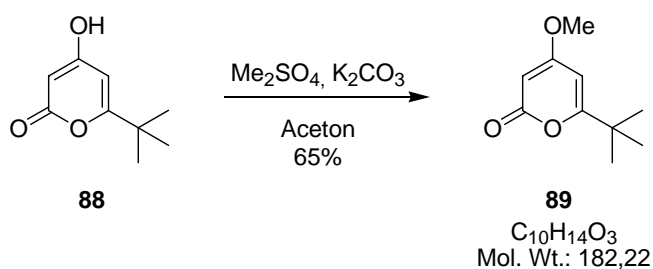
Die so erhaltene Lösung wurde für weitere 30 Minuten am Rückfluss erhitzt und anschließend abkühlen gelassen.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt (315 mg) per Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Essigester) gereinigt. Dadurch wurde Pyron **88** (247 mg, 83 %) als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.1 (bs, 1 H), 6.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 5.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 1.28 (s, 9 H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0, 172.8, 168.2, 98.4, 89.7, 36.1, 27.7 (3 C);

HRMS (ESI) $C_9H_{13}O_3$ [$M+H$] $^+$ berechnet: 169.0865, gefunden: 169.0865.

6.4.6 6-tert-Butyl-4-methoxy-pyran-2-on (89)

Eine Mischung von Pyron **88** (194 mg, 1.15 mmol), Dimethylsulfat (294 μL , 3.11 mmol) und Kaliumcarbonat (159 mg, 1.15 mmol) in Aceton (4 mL) wurde für 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

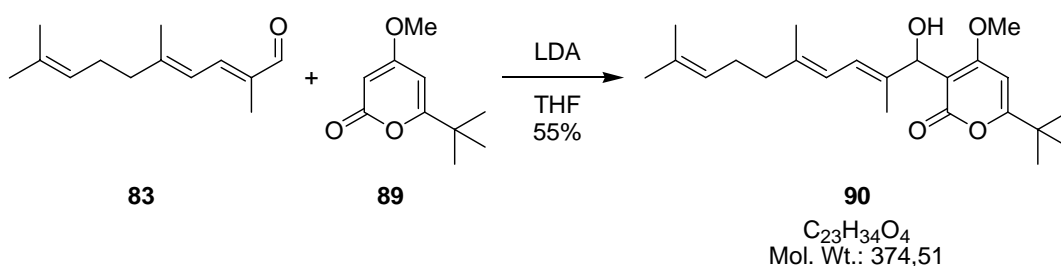
Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der erhaltene schwarz-ölige Rückstand (813 mg) per Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Hexan:Essigester=1:2) gereinigt und so das 4-Methoxy-Pyran **89** (137 mg, 65 %) als gelb-braunes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 5.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 1.22 (s, 9 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 171.4, 164.9, 96.6, 87.3, 55.7, 35.8, 27.6 (3 C);

HRMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NNa}$ [$M+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$ berechnet: 246.1106, gefunden: 246.1104.

6.4.7 6-*tert*-Butyl-3-(1-hydroxy-2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienyl)-4-methoxy-pyran-2-one (**90**)



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (45.1 μL , 0.322 mmol) in Tetrahydrofuran (1.5 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 0.13 mL, 0.318 mmol) langsam zugegeben und anschließend für 20 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt.

Nach abermaligem Abkühlen auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung des Pyrons **89** (38.6 mg, 0.212 mmol) in Tetrahydrofuran (1.5 mL) über fünf Minuten zugegeben und die so erhaltene Lösung für 45 Minuten gerührt.

Danach wurde Aldehyd **83** (40.8 mg, 0.212 mmol) gelöst in Tetrahydrofuran (1.5 mL) innerhalb von fünf Minuten zugegeben und danach die erhaltene Reaktionsmischung für 1.5 Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) beendet und das Reaktionsgemisch anschließend auf Raumtemperatur erwärmt.

Das Gemisch wurde mit *tert*-Butylmethylether (3 x 10 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtrieren das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (11 g Kieselgel, Hexan:Essigester=2:1) gereinigt und das Aldolprodukt **90** (43.7 mg, 55 %) verunreinigt mit nicht abtrennbarem Pyron **S157** erhalten.

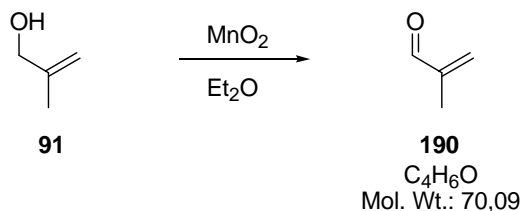
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 6.26-6.36 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.00 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 5.27 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 5.04-5.16 (m, 1 H), 4.90 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.04-2.14 (m, 4 H), 1.73-1.78 (m, 6 H), 1.65-1.69 (m, 3 H), 1.57-1.62 (m, 3 H), 1.28 (s, 9 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 166.1, 164.5, 138.7, 135.3, 131.5, 124.1, 120.4, 120.3, 104.7, 91.1, 70.5, 56.3, 36.5, 27.4, 26.9 (3 C), 26.7, 25.6, 17.6, 16.6, 13.1;

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 397.2355, gefunden: 397.2356.

6.5 Synthese von Allyl-Carbamat-Derivat 106

6.5.1 Methacrolein (190)



Zu dem Alkohol **91** (15 mL, 0.178 mol) in Diethylether (250 mL) wurde unter Eiskühlung langsam Mangan(IV)-oxid (155 g, 1.78 mol) gegeben.

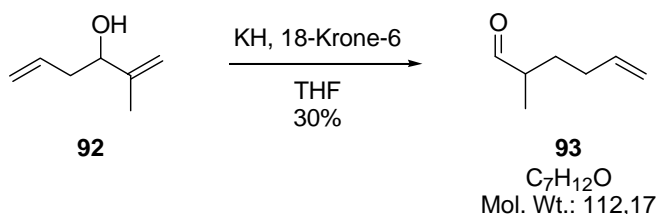
Nach Erreichen des vollständigen Umsatzes nach 21 Stunden (GC-Kontrolle) wurde über Kieselgel abfiltriert und mit Diethylether (250 mL) nachgewaschen.

Ein Großteil des Lösungsmittels wurde bis zu einer Dampftemperatur von 36-37 °C abdestilliert und der erhaltene Rückstand (35 mL) mit Aldehyd **190** nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdekantieren so in die folgende Reaktion eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1 H), 6.26 (pqd, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 1 H), 5.96 (pquin, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 1.81 (dd, $J = 1.5, 1.0$ Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.7, 146.0, 134.4, 12.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur vorhandenen überein.^[84]

6.5.3 2-Methyl-hex-5-enal (**93**)

Kaliumhydrid (19.9 g, 30 % in Mineralöl, 0.15 mol) wurde in einem Kolben unter Argon-Atmosphäre mit *n*-Hexan (3 x 50 mL) gewaschen.

Nach Zugabe von Tetrahydrofuran (200 mL) wurde der Alkohol **92** (8.3 g, 74 mmol) über 20 Minuten zugetropft und das Gemisch anschließend mit 18-Krone-6 (15 g, 56 mmol) in Tetrahydrofuran (80 mL) versetzt.

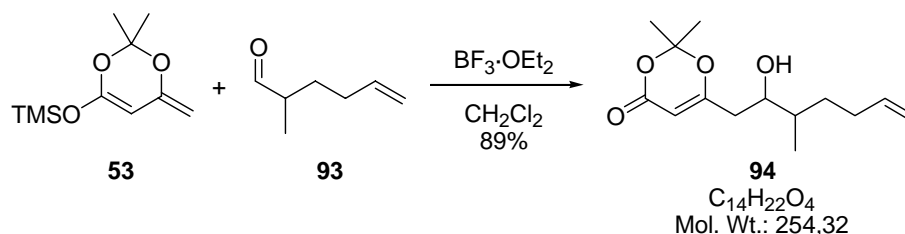
Nach 19 Stunden Rühren unter Rückfluss wurde abkühlen gelassen und das Gemisch mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) versetzt. Nach Extraktion mit Diethylether (3 x 100 mL) wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt.

Durch Destillation wurde zunächst bei Normaldruck restliches Lösungsmittel und danach bei vermindertem Druck das Produkt destilliert und Aldehyd **93** (2.5 g, 30 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 5.78 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1 H), 5.09-4.94 (m, 2 H), 2.38 (dsext, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1 H), 2.13-2.03 (m, 2 H), 1.83 (ddt, *J* = 13.5, 8.9, 6.6 Hz, 1 H), 1.54-1.37 (m, 1 H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.9, 137.6, 115.4, 45.5, 30.9, 29.5, 13.2;

HRMS (EI) C₇H₁₂O [*M*]⁺ berechnet: 112.088819, gefunden: 112.088751.

6.5.4 6-(2-Hydroxy-3-methyl-hept-6-enyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on (**94**)

Zu einer Lösung des Aldehyds **93** (1.15 g, 10.3 mmol) in Dichlormethan (200 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ das Ketenacetal **53** (7.7 g, 35.9 mmol) und anschließend Bortrifluorid-etherat (3.8 mL, 30.8 mmol) über 15 Minuten hinzugegeben.

Nach 35 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde das Reaktionsgemisch mit pH7-Phosphatpuffer (50 mL) versetzt und die Mischung auftauen gelassen.

Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit *tert*-Butylmethylether (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

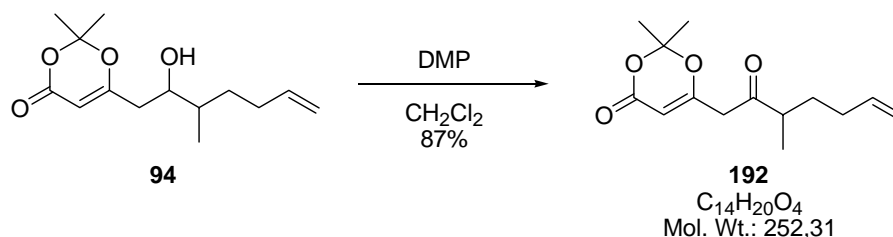
Das erhaltene Rohprodukt wurde durch automatische Säulenchromatographie gereinigt, wodurch Alkohol **94** als farbloses Öl (2.33 g, 89 %) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.08-4.91 (m, 2 H), 3.84 (td, $J = 6.5, 3.6$ Hz, 1 H), 2.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.22-1.94 (m, 3 H), 1.69 (s, 6 H), 1.60-1.49 (m, 1 H), 1.32-1.21 (m, 1 H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 161.1, 138.4, 114.8, 106.6, 94.9, 71.8, 38.9, 37.8, 32.1, 31.3, 25.3, 24.7, 13.4;

HRMS (ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NNa}$ [$M+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$ berechnet: 318.1681, gefunden: 318.1678.

6.5.5 2,2-Dimethyl-6-(3-methyl-2-oxo-hept-6-enyl)-[1,3]dioxin-4-on (192)



Zu einer Lösung von Alkohol **94** (1.13 g, 4.44 mmol) in Dichlormethan (28 mL) wurde bei Raumtemperatur DESS-MARTIN-Periodinan (2.64 g, 6.22 mmol) gegeben. Da der Umsatz nach 30 Minuten noch unvollständig war, wurde weiteres DESS-MARTIN-Periodinan (0.5 g, 1.2 mmol) zugegeben. Nach weiteren zehn Minuten wurde mit *tert*-Butylmethylether (50 mL) verdünnt und durch Zugabe einer Lösung von Natriumthiosulfat-pentahydrat (2.0 g) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (23 mL) die Reaktion beendet.

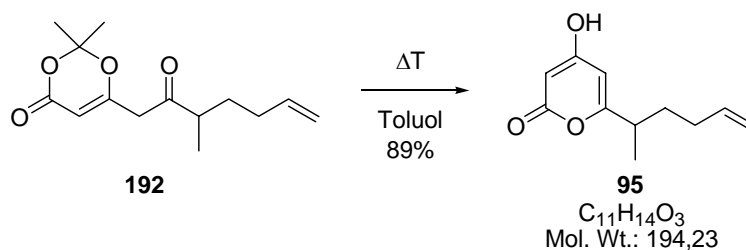
Nach einigen Minuten kräftigen Rührens wurden die Phasen getrennt und die wässrige mit *tert*-Butylmethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand (1.25 g) wurde durch automatische Säulenchromatographie gereinigt und **192** als farbloses Öl (973 mg, 87 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.06-4.97 (m, 2 H), 3.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 2.60 (qt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.10-2.00 (m, 2 H), 1.87-1.75 (m, 1 H), 1.70 (s, 6 H), 1.50-1.40 (m, 1 H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.8, 164.7, 160.7, 137.5, 115.5, 107.2, 96.7, 45.9, 45.4, 31.5, 31.1, 25.0 (2 C), 15.9;

HRMS (ESI) C₁₄H₂₀O₄Na [*M*+Na]⁺ berechnet: 275.1259, gefunden: 275.1260.

6.5.6 4-Hydroxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-pyran-2-on (95)

Zu siedendem Toluol (50 mL) wurde über einen Zeitraum von fünf Minuten das Keton **192** (973 mg, 3.86 mmol) gelöst in Toluol (10 mL) zugetropft.

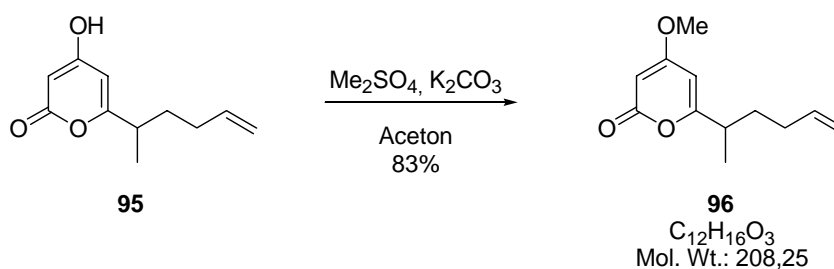
Nach weiteren 20 Minuten Sieden, wurde abkühlen gelassen und nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer das erhaltene Rohprodukt (704 mg) mittels automatischer Säulenchromatographie gereinigt.

Dabei wurde das Pyron **95** als farblose Flüssigkeit (665 mg, 89 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (bs, 1 H), 6.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 5.73 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 7.0 Hz, 1 H), 5.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 5.02-4.93 (m, 2 H), 2.59 (tq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1 H), 2.06-1.98 (m, 2 H), 1.82-1.71 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 1 H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 170.5, 168.4, 137.4, 115.3, 100.6, 89.9, 37.6, 33.3, 31.1, 18.0;

HRMS (ESI) C₁₁H₁₃O₃ [*M*-H]⁻ berechnet: 193.0865, gefunden: 193.0868.

6.5.7 4-Methoxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-pyran-2-on (**96**)

Zu einer Lösung des Pyrons **95** (603 mg, 3.1 mmol) in Aceton (11 mL) wurde Kaliumcarbonat (430 mg, 3.1 mmol) und tropfenweise Dimethylsulfat (0.8 mL, 8.4 mmol) gegeben und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde weitere 120 Minuten auf 55 °C erhitzt und danach 11 Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen.

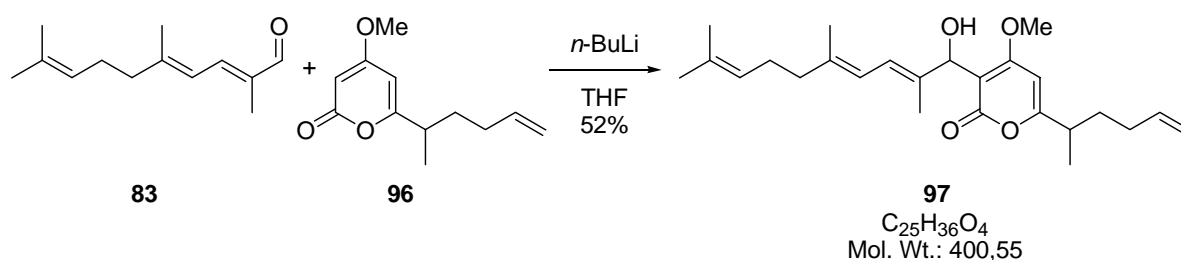
Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das erhaltene Rohprodukt (1.2 g) durch automatische Säulenchromatographie gereinigt, wodurch das 4-Methoxy-Pyran **96** (534 mg, 83 %) als gelbliches Öl erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 5.75 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1 H), 5.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 5.03-4.93 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.55 (*p*sext, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 2.06-1.99 (m, 2 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.59-1.49 (m, 1 H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 169.0, 165.0, 137.6, 115.2, 98.9, 87.6, 55.8, 37.6, 33.2, 31.2, 18.0;

HRMS (ESI) C₁₄H₂₀O₃N [*M*+*H*+CH₃CN]⁺ berechnet: 250.1443, gefunden: 250.1444.

6.5.8 3-(1-Hydroxy-2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienyl)-4-methoxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-pyran-2-on (97)



Zu einer Lösung des Pyrons **96** (115 mg, 0.55 mmol) in Tetrahydrofuran (2 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 0.29 mL, 0.72 mmol) über fünf Minuten hinzugegeben.

Nach sechs Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde dann der Aldehyd **83** (160 mg, 0.83 mmol) gelöst in Tetrahydrofuran (1.5 mL) über zehn Minuten hinzugegeben.

Nach 48 Minuten wurde dann durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer (2 mL) die Reaktion beendet und auf Raumtemperatur erwärmt.

Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

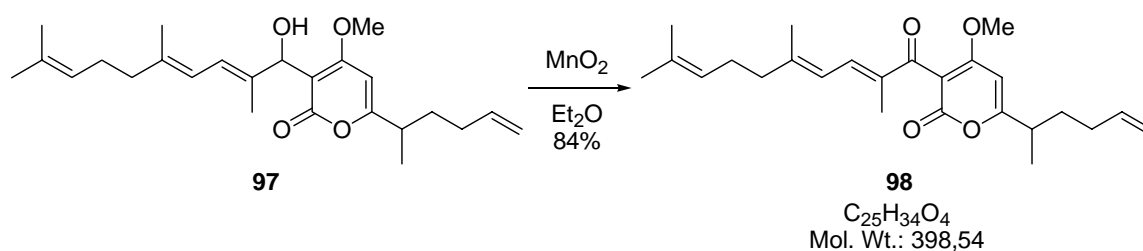
Der erhaltene Rückstand (280 mg) wurde per Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=4:1) gereinigt und das Aldolprodukt **97** (115 mg, 52 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.35-6.23 (m, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 6.06-5.95 (m, 1 H), 5.87-5.64 (m, 1 H), 5.27 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 5.16-5.06 (m, 1 H), 5.06-4.93 (m, 1 H), 4.83 (dd, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.61 (tq, $J = 7.1, 7.0$ Hz, 1 H), 2.14-2.06 (m, 4 H), 2.08-1.96 (m, 2 H), 1.76 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.89-1.48 (m, 2 H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 166.0, 164.6, 138.8, 137.5, 135.3, 131.5, 124.1, 120.5, 120.4, 115.4, 105.0, 93.7, 70.6, 56.5, 40.4, 38.4, 33.3, 31.3, 26.7, 25.7, 18.3, 17.7, 16.6, 13.2;

HRMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 423.2511, gefunden: 423.2513.

6.5.9 4-Methoxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-3-(2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienoyl)-pyran-2-on (98)

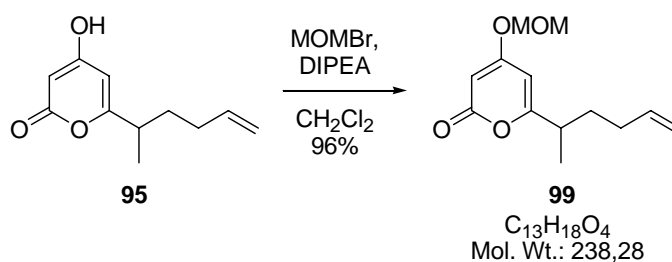


Zu einer Lösung von Alkohol **97** (66 mg, 0.17 mmol) in Diethylether (10 mL) wurde Mangan(IV)-oxid (500 mg, 5.8 mmol) gegeben und das Gemisch für 2.5 Stunden gerührt. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Keton **98** (55 mg, 84 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (dd, *J* = 11.7, 1.3 Hz, 1 H), 6.26 (dd, *J* = 11.5, 1.2 Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 5.87-5.66 (m, 1 H), 5.14-5.00 (m, 2 H), 4.98-4.94 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.64 (*p*sext, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 2.22-2.12 (m, 4 H), 2.10-2.00 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 1.94-1.79 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.61-1.54 (m, 1 H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.2, 171.6, 167.4, 162.0, 150.2, 139.0, 137.4, 134.3, 132.3, 123.3, 121.6, 115.5, 105.0, 93.8, 56.8, 40.8, 38.5, 33.3, 31.3, 26.4, 25.7, 18.2, 17.7, 17.5, 11.0;

HRMS (EI) C₂₅H₃₄O₄ [*M*]⁺ berechnet: 398.245709, gefunden: 398.245918.

6.5.10 4-Methoxymethoxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-pyran-2-on (99)

Zu einer Lösung von Pyron **95** (100 mg, 0.515 mmol) in Dichlormethan (2 mL) wurde bei 0 °C Diisopropylethylamin (0.36 mL, 2.06 mmol) und anschließend Methoxymethyl-bromid (84 μL , 1.03 mmol) getropft.

Nach 70 Minuten wurde Wasser (4 mL) zugegeben und das Gemisch mit *tert*-Butylmethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

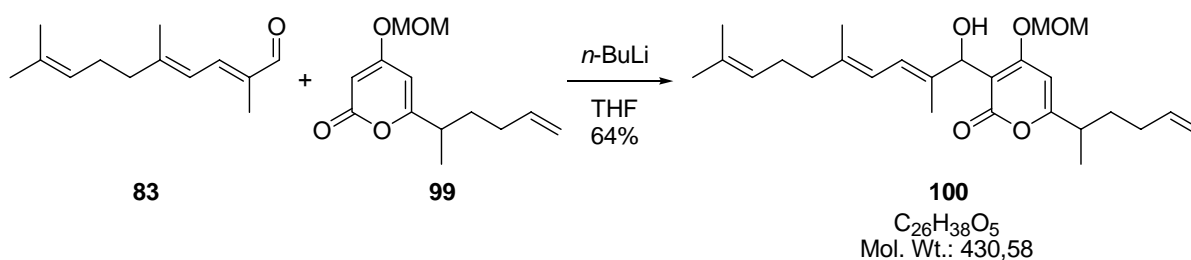
Das erhaltene Rohprodukt (134 mg) wurde per Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=3:2) gereinigt und Methoxymethyl-Ether **99** (118 mg, 96 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 5.79-5.69 (m, 1 H), 5.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.03-4.94 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.56 (*p*sext, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.07-2.99 (m, 2 H), 1.86-1.75 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 1 H), 1.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 168.7, 164.8, 137.6, 115.2, 98.7, 94.2, 90.5, 57.0, 37.7, 33.3, 31.2, 18.0;

HRMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$ [$M+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$ berechnet: 280.1549, gefunden: 280.1550.

6.5.11 3-(1-Hydroxy-2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienyl)-4-methoxymethoxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-pyran-2-on (**100**)



Zu einer Lösung des Pyrons **99** (74 mg, 0.31 mmol) in Tetrahydrofuran (1.5 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 0.17 mL, 0.43 mmol) über fünf Minuten hinzugegossen.

Nach fünf Minuten Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde dann der Aldehyd **83** (119 mg, 0.62 mmol) gelöst in Tetrahydrofuran (0.7 mL) über zehn Minuten hinzugegeben.

Nach 26 Minuten wurde dann durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer (2 mL) die Reaktion beendet und auf Raumtemperatur erwärmt.

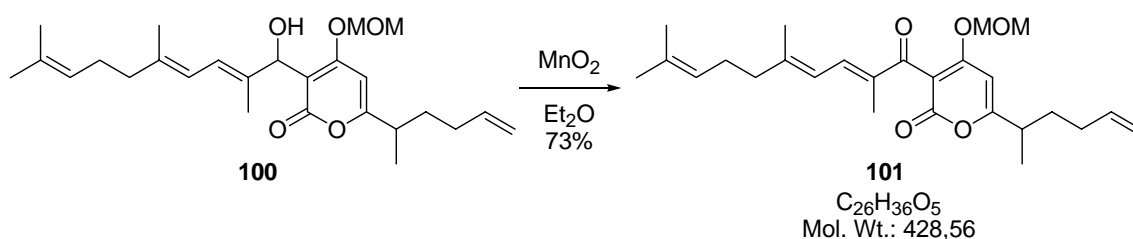
Nach Zugabe von *tert*-Butylmethylether (3 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (3 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige mit *tert*-Butylmethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand (198 mg) wurde per Säulenchromatographie (20 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=2:1) gereinigt und das Aldolprodukt **100** (86 mg, 64 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.34-6.27 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 6.03-5.98 (m, 1 H), 5.80-5.69 (m, 1 H), 5.30 (d, $J = 11.3\text{ Hz}$, 1 H), 5.23-5.17 (m, 2 H), 5.11-5.06 (m, 1 H), 5.03-4.95 (m, 2 H), 4.88 (t, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 2.59 (*p*sext, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1 H), 2.12-2.07 (m, 4 H), 2.05-1.99 (m, 2 H), 1.87-1.78 (m, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.60-1.51 (m, 1 H), 1.23 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 164.8, 164.1, 138.8, 137.5, 135.2, 131.6, 124.1, 120.5, 120.4, 115.4, 106.3, 95.5, 94.1, 70.8, 56.9, 40.3, 38.2, 33.3, 31.3, 26.7, 25.7, 18.2, 17.7, 16.6, 13.2;

HRMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 453.2617, gefunden: 453.2634.

6.5.12 4-Methoxymethoxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-3-(2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienyl)-pyran-2-on (101)

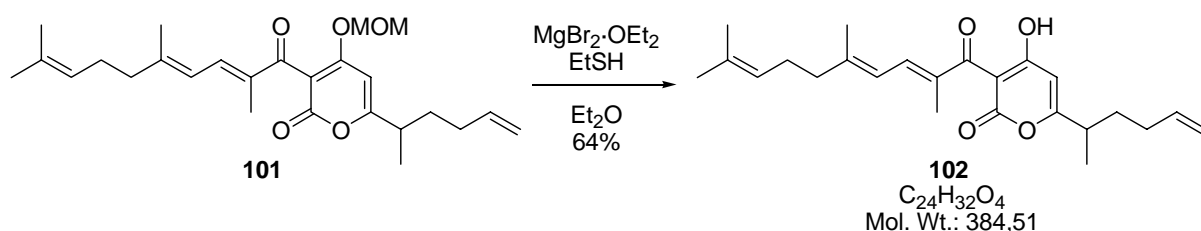
Zu einer Lösung von Alkohol **100** (67.6 mg, 0.157 mmol) in Diethylether (9 mL) wurde Mangan(IV)-oxid (0.48 g, 5.5 mmol) gegeben und das Gemisch für 1.5 Stunden gerührt. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Keton **101** (49 mg, 73 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.15 (m, 1 H), 6.31-6.21 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.84-5.65 (m, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.11-5.08 (m, 1 H), 5.06-4.98 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.65 (*p*sext, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 2.21-2.12 (m, 4 H), 2.11-2.06 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 1.95-1.85 (m, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.63-1.52 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.9, 171.1, 165.3, 161.9, 150.1, 138.9, 137.4, 134.2, 132.2, 123.2, 121.5, 115.4, 106.7, 95.0, 94.0, 56.8, 40.7, 38.4, 33.3, 31.3, 26.4, 25.6, 18.1, 17.7, 17.4, 11.0;

HRMS (ESI) C₂₄H₃₃O₄ [*M*+H-MOM]⁺ berechnet: 385.2379, gefunden 385.2380.

6.5.13 4-Hydroxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-3-(2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienyl)-pyran-2-on (**102**)



Zu einer Lösung von Methoxymethyl-Ether **101** (11.2 mg, 26.1 μmol) in Dichlormethan (0.6 mL) wurde bei 0 °C nacheinander Ethanthiol (10 μL , 131 μmol) und Magnesiumbromid-etherat (6.8 mg, 26.1 μmol) gegeben und die Reaktionslösung für 110 Minuten bei 0 °C gerührt.

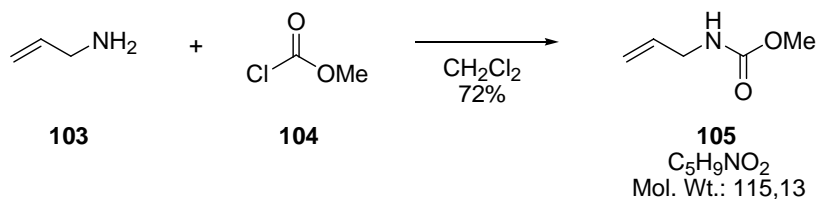
Durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) wurde die Reaktion beendet und das Gemisch mit Dichlormethan (3 x 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand (11 mg) wurde durch Säulenchromatographie (1 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=12:1 + 1 % Essigsäure) gereinigt und Enol **102** (6.4 mg, 64 %) als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (dd, $J = 11.6, 1.3$ Hz, 1 H), 6.16 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 5.84-5.66 (m, 1 H), 5.14-5.08 (m, 1 H), 5.08-4.95 (m, 2 H), 2.61 (*p*s sext, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.20-2.14 (m, 4 H), 2.12-2.04 (m, 2 H), 2.05-2.00 (m, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.80-1.74 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.7, 180.8, 175.7, 160.5, 148.5, 137.3, 133.3 (2 C), 132.1, 123.6, 120.6, 115.6, 99.8, 99.1, 40.8, 38.2, 33.1, 31.1, 26.5, 25.7, 17.7, 17.4, 13.5, 1.0;

HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4$ [M] berechnet: 384.2301, gefunden: 384.2298.

6.5.14 Allyl-carbamatsäure-methylester (105)

Zu einer Lösung von Allylamin (**103**, 17 mL, 0.23 mol) in Dichlormethan (160 mL) wurde bei 0 °C Chlorameisensäuremethylester (**104**, 8 mL, 0.104 mol) über 30 Minuten zugegeben.

Nach drei Stunden wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

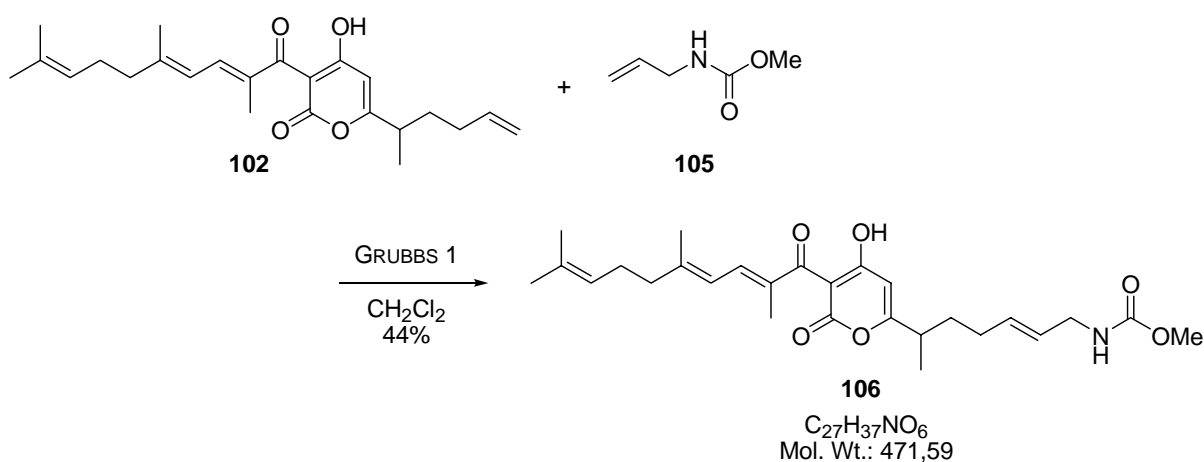
Auf diese Weise wurde das Allylcarbamat **105** (18.9 g, 72 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (ddt, *J* = 17.0, 10.5, 5.4 Hz, 1 H), 5.17 (dpq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1 H), 5.10 (dpq, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1 H), 4.77 (bs, 1 H), 3.80 (t, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.9, 134.5, 115.9, 52.1, 43.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur vorhandenen überein.^[86]

6.5.15 {6-[4-Hydroxy-6-oxo-5-(2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienyl)-6H-pyran-2-yl]-hept-2-enyl}-carbamatsäure-methylester (**106**)



Zu einer Lösung von Olefin **102** (10.3 mg, 27 μmol) gelöst in Dichlormethan (1.5 mL) wurden nacheinander Allylcarbamat **105** (12.5 mg, 108 μmol) und GRUBBS-Katalysator der ersten Generation (**107**, 4.5 mg, 5.4 μmol) gegeben und das Reaktionsgemisch für 13 Stunden am Rückfluß erhitzt.

Da sich laut DC-Kontrolle noch kein kompletter Umsatz zeigte, wurden nochmals Allylcarbamat **105** (15.5 mg, 135 μmol) und GRUBBS-Katalysator (**107**, 4 mg, 4.9 μmol) zugegeben und für weitere sechs Stunden am Rückfluß erhitzt.

Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand (43 mg) per Säulenchromatographie (5 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=1:3 + 1 % Essigsäure) gereinigt und Allylcarbamat **106** (5.6 mg, 44 %) als farbloses Öl erhalten.

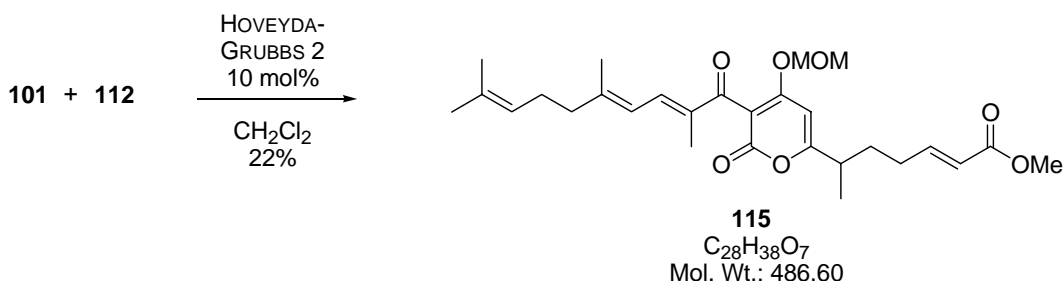
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 16.1 (bs, 1 H), 6.98 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 6.16 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 5.59-5.33 (m, 2 H), 5.16-4.99 (m, 1 H), 4.80-4.58 (m, 1 H), 3.80-3.67 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.66-2.50 (m, 1 H), 2.22-2.13 (m, 4 H), 2.13-2.05 (m, 2 H), 2.03-1.98 (m, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.78-1.70 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.29-1.20 (m, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 201.6, 180.8, 175.5, 160.6, 156.9, 148.6, 133.3, 132.1, 131.4, 127.3, 123.6, 121.5, 120.7, 99.9, 99.1, 52.2, 42.8, 40.8, 38.2, 33.3, 29.7, 26.5, 25.7, 17.9, 17.7, 17.4, 13.5;

HRMS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{NNa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 494.2519, gefunden: 494.2518.

6.6 Synthese des Vinyl-Carbamat-Derivates 130

6.6.1 6-[4-Methoxymethoxy-6-oxo-5-(2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienyl)-6H-pyran-2-yl]-hept-2-ensäure-methylester (115)



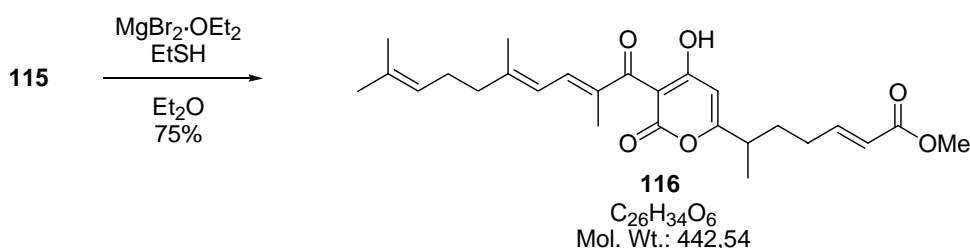
Zu einer Lösung von Olefin **101** (17.7 mg, 41 μmol) und Crotonsäuremethylester (**112**, 6.6 μL , 62 μmol) in Dichlormethan (0.5 mL) wurde HOVEYDA-GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation (**110**, 2.6 mg, 4.1 μmol) gegeben und 35 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (2 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=3:2) gereinigt und so der α,β -ungesättigte Ester **115** (4.3 mg, 22 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 6.91 (dt, $J = 15.7, 7.0$ Hz, 1 H), 6.26 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 5.82 (dt, $J = 15.5, 1.5$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.11-5.01 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 2.71-2.50 (m, 1 H), 2.28-2.11 (m, 6 H), 1.99 (s, 3 H), 1.95-1.86 (m, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.75-1.69 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.31-1.21 (m, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.8, 170.3, 166.8, 165.2, 161.8, 150.2, 147.6, 138.9, 134.2, 132.3, 123.3, 121.9, 121.5, 106.9, 95.3, 94.1, 56.9, 51.5, 40.8, 38.4, 32.4, 29.7, 26.4, 25.7, 18.1, 17.7, 17.5, 11.0;

HRMS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 509.2515, gefunden: 509.2513.

6.6.2 6-[4-Hydroxy-6-oxo-5-(2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienyl)-6H-pyran-2-yl]-hept-2-ensäure-methylester (**116**)



Zu einer Lösung von Methoxymethyl-Ether **115** (7 mg, 14 μ mol) in Diethylether (0.3 mL) wurde bei 0 °C Ethanthiol (5.3 μ L, 72 μ mol) und Magnesiumbromid-Etherat (3.7 mg, 14 μ mol) gegeben.

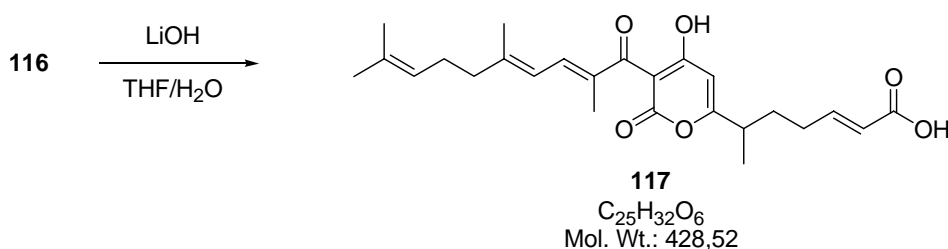
Nach zwei Stunden Rühren wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) zugegeben und das Gemisch mit Dichlormethan (3 x 4 mL) extrahiert.

Nach Trocknen der organischen Phasen über Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (1 g Kieselgel, Petrolether:Aceton=3:2) gereinigt und Pyron **116** (4.8 mg, 75 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 16.14 (bs, 1 H), 6.98 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 6.91 (dt, J = 15.7, 7.0 Hz, 1 H), 6.16 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 5.84 (dt, J = 15.7, 1.5 Hz, 1 H), 5.13-5.07 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.65-2.53 (m, 1 H), 2.27-2.15 (m, 6 H), 2.00 (s, 3 H), 1.95-1.88 (m, 1 H), 1.86 (s, 3 H), 1.75-1.71 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.28-1.23 (m, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.7, 180.8, 174.7, 166.7, 160.3, 148.7, 147.5, 133.5, 133.1, 132.1, 123.6, 121.9, 120.6, 100.0, 99.1, 51.5, 40.8, 38.2, 32.2, 29.6, 26.5, 25.7, 17.7 (2 C), 17.4, 13.5;

HRMS (ESI) C₂₆H₃₃O₆ [M -H]⁻ berechnet: 441.2277, gefunden: 441.2273.

6.6.3 6-[4-Hydroxy-6-oxo-5-(2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienyl)-6H-pyran-2-yl]-hept-2-ensäure (117)

Zu einer Lösung von Ester **116** (4.8 mg, 11 μmol) in Tetrahydrofuran (0.2 mL) wurde eine Lithiumhydroxid-monohydrat-Lösung (1 M in Wasser, 0.16 mL, 0.16 mmol) gegeben und das Gemisch für 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

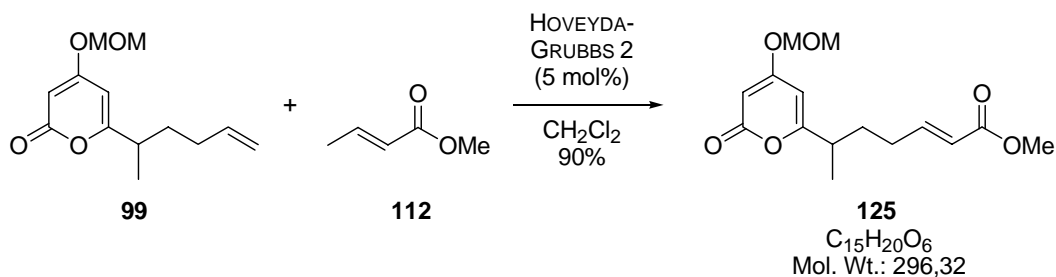
Anschließend wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (0.2 mL) versetzt und das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach Zugabe von einigen Tropfen Salzsäure-Lösung (2 M in Wasser) wurde mit Essigester (4 x 1.5 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Rohspektrum:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.11-6.93 (m, 1 H), 6.98 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 6.16 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 5.91-5.77 (m, 1 H), 5.15-5.03 (m, 1 H), 2.70-2.52 (m, 1 H), 2.37-2.11 (m, 6 H), 2.00 (s, 3 H), 1.95-1.89 (m, 1 H), 1.86 (s, 3 H), 1.79-1.71 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.30-1.22 (m, 3 H).

6.6.4 6-(4-Methoxymethoxy-6-oxo-6H-pyran-2-yl)-hept-2-ensäure-methylester (**125**)

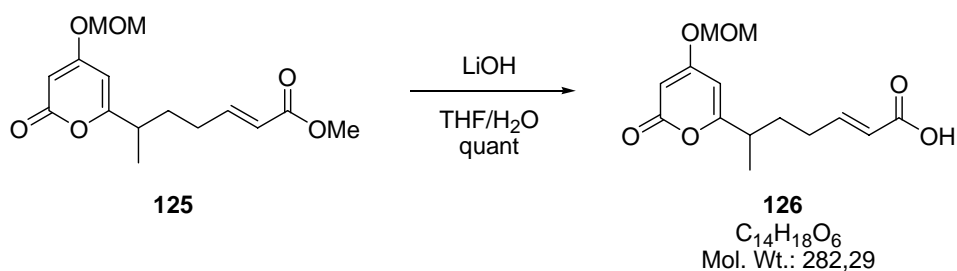
Zu einer Lösung von Olefin **99** (100 mg, 0.42 mmol) und Crotonsäuremethylester (**112**, 0.22 mL, 2.1 mmol) in Dichlormethan (2 mL) wurde HOVEYDA-GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation (**110**, 13.2 mg, 21 μmol , 5 mol%) gegeben und für drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde weiterer Crotonsäuremethylester (0.05 mL, 0.5 mmol) zugegeben, für weitere drei Stunden zum Rückfluss erhitzt, anschließend abkühlen gelassen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=2:1) gereinigt und der Ester **125** (112 mg, 90 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (dt, $J = 15.6, 6.9$ Hz, 1 H), 5.84-5.78 (m, 2 H), 5.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 2.56 (*p*sext, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 2.23-2.16 (m, 2 H), 1.93-1.83 (m, 1 H), 1.69-1.59 (m, 1 H), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 168.5, 166.8, 164.5, 147.9, 121.7, 99.0, 94.3, 90.7, 57.0, 51.4, 37.8, 32.4, 29.6, 18.1;

HRMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_6$ [$M+\text{H}$] $^+$ berechnet: 297.1338, gefunden: 297.1339.

6.6.5 6-(4-Methoxymethoxy-6-oxo-6H-pyran-2-yl)-hept-2-ensäure (126)

Zu einer Lösung von Ester **125** (50 mg, 0.17 mmol) in Tetrahydrofuran (1.7 mL) wurde eine Lithiumhydroxid-monohydrat-Lösung (1 M in Wasser, 2.5 mL, 2.5 mmol) gegeben und das Gemisch für 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) versetzt und das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer entfernt.

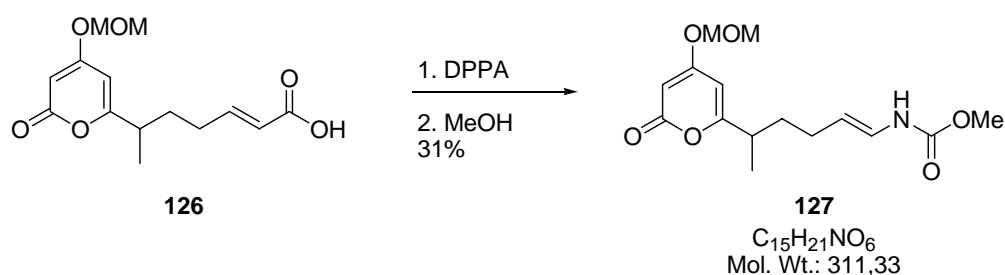
Nach Zugabe von Salzsäure-Lösung (2 M in Wasser, 2 mL) wurde mit Essigester (4 x 5 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand (51 mg) wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Rohspektrum:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (dt, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1 H), 5.89-5.77 (m, 1 H), 5.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 5.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 2.64-2.44 (m, 1 H), 2.31-2.15 (m, 2 H), 1.99-1.82 (m, 1 H), 1.77-1.59 (m, 1 H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H).

6.6.6 [5-(4-Methoxymethoxy-6-oxo-6H-pyran-2-yl)-hex-1-enyl]-carbamatsäuremethylester (**127**)



Zu einer Lösung von Carbonsäure **126** (45 mg, 0.159 mmol) und Triethylamin (67 μ L, 0.48 mmol) in Toluol (2 mL) wurde Phosphorsäurediphenylesterazid (DPPA, 103 μ L, 0.48 mmol) gegeben und für 105 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis sich das Säureazid gebildet hatte ($R_f = 0.55$, Petrolether:Essigester=1:2).

Danach wurde für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt, wobei die Umlagerung zum Isocyanat stattfand ($R_f = 0.48$, Petrolether:Essigester=1:2). Ab 90 °C war dabei bereits eine Gasentwicklung zu beobachten.

Nach kurzem Abkühlen wurde Triethylamin (44 μ L, 0.32 mmol) und Methanol (0.9 mL) zugegeben und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da noch nicht vollständiger Umsatz vorlag (Carbamat: $R_f = 0.40$, Petrolether:Essigester=1:2), wurde weitere 24 Stunden bei 50 °C gerührt.

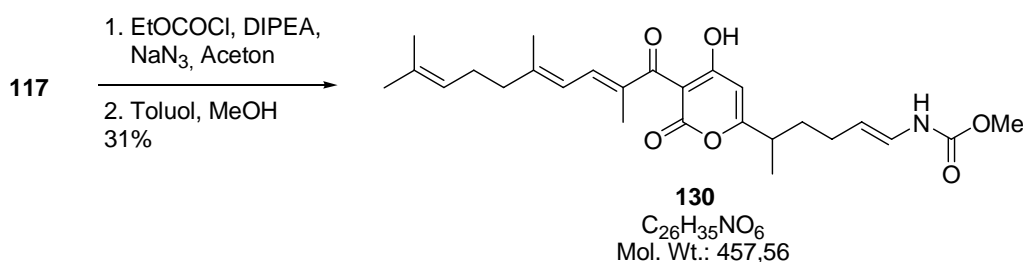
Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der erhaltene Rückstand per Säulenchromatographie (22 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=1:1) gereinigt und Allylcarbamat **127** (15.5 mg, 31%) als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.18 (m, 1 H), 6.49-6.35 (m, 1 H), 5.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 5.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 2.55 (*p*sext, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 2.03-1.94 (m, 2 H), 1.81-1.73 (m, 1 H), 1.56-1.46 (m, 1 H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 171.4, 171.1, 170.6, 167.5, 121.0, 110.6, 100.7, 95.9, 90.9, 57.4, 52.7, 38.9, 35.7, 28.5, 18.6;

HRMS (ESI) $C_{15}H_{21}O_6NNa$ [$M+Na$] $^+$ berechnet: 334.1267, gefunden: 334.1269.

6.6.7 {5-[4-Hydroxy-6-oxo-5-(2,5,9-trimethyl-deca-2,4,8-trienoyl)-6H-pyran-2-yl]-hex-1-enyl}-carbamatsäure-methylester (**130**)



Zu einer Lösung von Säure **117** (6.1 mg, 14 μmol) in Aceton (0.25 mL) wurde bei 0 °C Diisopropylethylamin (6 μL , 34 μmol) und Ethylchlorformiat (3 μL , 31 μmol) gegeben und für 100 Minuten gerührt. Anschließend wurde Natriumazid (4.4 mg, 68 μmol) gelöst in Wasser (78 μL) zugegeben, weitere 90 Minuten gerührt und Eis-Wasser (1 mL) zugegeben. Nach Extrahieren mit Toluol (4 x 1 mL), Trocknen über Magnesiumsulfat und Abfiltrieren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde in Toluol (1.5 mL) gelöst, für 145 Minuten am Rückfluss erhitzt, Methanol (0.8 mL) zugegeben und weitere zehn Stunden zum Rückfluss erhitzt.

Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der erhaltene Rückstand per *reversed-phase* HPLC (isokratisch Methanol:Wasser:Essigsäure=70:30:4) aufgereinigt und Carbamat **130** (2 mg, 31 %) als gelbes Öl erhalten.

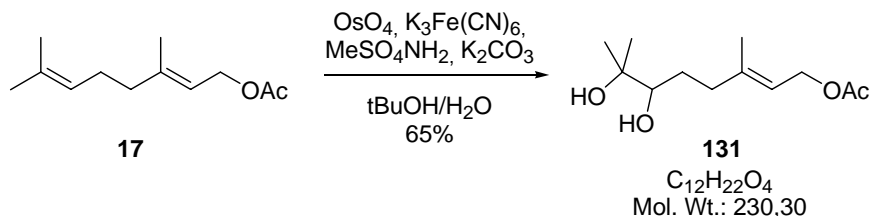
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 6.41 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H), 6.27 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 5.13-5.08 (m, 1 H), 5.08-5.02 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 2.56-2.57 (m, 1 H), 2.26-2.17 (m, 4 H), 2.00-1.98 (m, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.75-1.70 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.55-1.49 (m, 1 H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 196.8, 182.4, 179.9, 169.5, 156.8, 148.8, 138.2, 133.0, 130.9, 125.6, 124.9, 123.2, 110.8, 106.6, 102.6, 52.6, 39.0, 35.6, 30.8, 27.2, 26.7, 25.9, 18.9, 17.9, 17.2, 14.5;

HRMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 480.2362, gefunden: 480.2362.

6.7 Synthese eines C₂₄-Hydroxy-Derivates

6.7.1 Essigsäure-6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-oct-2-enyl-ester (131)



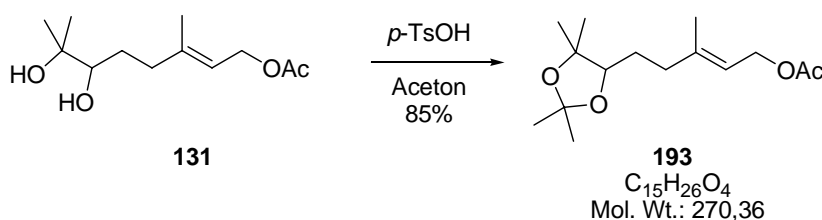
Zu Geranylacetat (**17**, 4.37 mL, 0.02 mol) gelöst in *tert*-Butanol/Wasser (240 mL, 1/1) wurde nacheinander Kaliumhexacyanoferrat(III) (19.8 g, 0.06 mol), Kaliumcarbonat (8.29 g, 0.06 mol), Methansulfonamid (1.9 g, 0.02 mol) und Osmiumtetroxid (4.7 mL, 2.5 % in *tert*-Butanol, 0.3 mmol) gegeben. Nach 17 Stunden bei Raumtemperatur wurde gesättigte wässrige Natriumsulfit-Lösung (40 mL) dazugegeben, anschließend mit Dichlormethan (13 x 150 mL) extrahiert, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde durch automatische Säulenchromatographie gereinigt und Diol **131** (2.98 g, 65 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (td, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1 H), 4.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.31 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1 H), 2.37 (br s, 2 H), 2.31 (ddd, *J* = 14.5, 9.6, 5.0 Hz, 1 H), 2.1 (ddd, *J* = 14.5, 9.2, 6.4 Hz, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.58 (ddd, *J* = 13.7, 9.7, 6.6 Hz, 1 H), 1.43 (ddd, *J* = 14.0, 9.3, 5.1 Hz, 1 H), 1.18 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 142.0, 118.7, 78.0, 73.0, 61.3, 36.5, 29.4, 26.4, 23.2, 21.0, 16.4;

HRMS (ESI) C₁₂H₂₂O₄Na [*M*+Na]⁺ berechnet: 253.1416, gefunden: 253.1424.

6.7.2 Essigsäure-3-methyl-5-(2,2,5,5-tetramethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pent-2-enyl-ester (193)

Zu einer Lösung von Diol **131** (2.97 g, 12.9 mmol) in Aceton (130 mL) wurde bei Raumtemperatur *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (122 mg, 0.64 mmol) gegeben und das Gemisch für 15 Stunden gerührt.

Anschließend wurde Triethylamin (2.35 mL, 16.9 mmol) zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

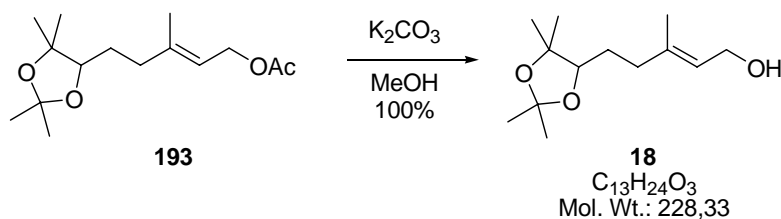
Der erhaltene Rückstand (4 g) wurde durch automatische Säulenchromatographie gereinigt und Acetal **193** (2.98 g, 85 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (td, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1 H), 4.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.63 (dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 2.27 (ddd, *J* = 14.5, 10.4, 4.5 Hz, 1 H), 2.07 (ddd, *J* = 14.7, 10.0, 5.9 Hz, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.63 (dptd, *J* = 13.9, 9.7, 4.7 Hz, 1 H), 1.48 (dddd, *J* = 13.8, 10.4, 6.4, 3.3 Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 141.5, 118.7, 106.5, 82.7, 80.0, 61.2, 36.6, 28.5, 27.3, 26.8, 26.0, 22.9, 21.0, 16.5;

HRMS (ESI) C₁₅H₂₇O₄ [*M*+H]⁺ berechnet: 271.1909, gefunden: 271.1907.

6.7.3 3-Methyl-5-(2,2,5,5-tetramethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pent-2-en-1-ol (**18**)



Zu einer Lösung von Acetat **193** (2.97 g, 11 mmol) gelöst in Methanol (90 mL) wurde Kaliumcarbonat (5.63 g, 40.7 mmol) gegeben und das Gemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

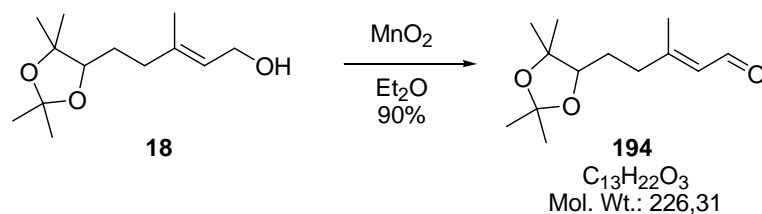
Anschließend wurde Wasser (150 mL) hinzugegeben und danach mit *tert*-Butylmethylether (4 x 100 mL) extrahiert. Nach Waschen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Alkohol **18** (2.55 g, 100 %) wurde so als leicht gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.65 (dd, $J = 9.5, 3.3$ Hz, 1 H), 2.25 (ddd, $J = 14.5, 10.6, 4.5$ Hz, 1 H), 2.05 (ddd, $J = 14.6, 10.0, 5.7$ Hz, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.64 (dddd, $J = 13.8, 10.1, 9.7, 4.7$ Hz, 1 H), 1.49 (br s, 1 H), 1.48 (dddd, $J = 13.7, 10.6, 5.9, 3.3$ Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.0, 123.7, 106.6, 82.9, 80.1, 59.3, 36.6, 28.5, 27.5, 26.8, 26.0, 22.9, 16.3;

HRMS (EI) $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3$ [$M-\text{CH}_3$] $^+$ berechnet: 213.149070, gefunden: 213.149103.

6.7.4 3-Methyl-5-(2,2,5,5-tetramethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pent-2-enal (194)

Zu einer Lösung von Allylalkohol **18** (2.55 g, 11 mmol) in Diethylether (200 mL) wurde bei Raumtemperatur Mangan(IV)-oxid (20 g, 220 mmol) gegeben und das Gemisch für 90 Minuten gerührt. Anschließend wurde über Celite[®] 535 und Kieselgel filtriert, wobei mit reichlich Essigester nachgewaschen wurde.

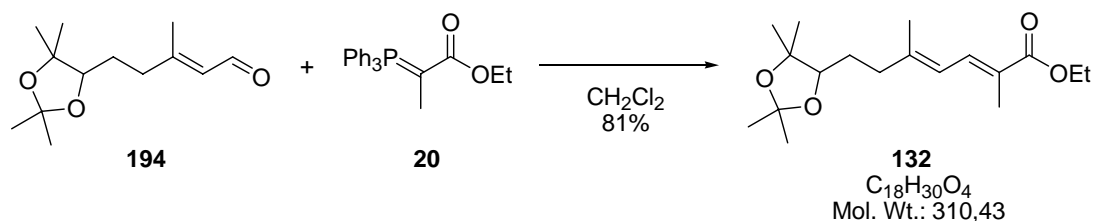
Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde Aldehyd **194** (2.23 g, 90 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.64 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1 H), 2.47 (ddd, $J = 15.3, 10.4, 5.0$ Hz, 1 H), 2.27 (ddd, $J = 15.3, 10.2, 6.0$ Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.69 (dptd, $J = 13.5, 10.1, 4.9$ Hz, 1 H), 1.55 (dddd, $J = 13.6, 10.6, 6.0, 2.9$ Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.1, 163.0, 127.3, 106.8, 82.5, 80.1, 37.8, 28.5, 26.9 (2 C), 26.0, 22.9, 17.7;

HRMS (EI) $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3$ [$M-\text{CH}_3$]⁺ berechnet: 211.13287, gefunden: 211.132631.

6.7.5 2,5-Dimethyl-7-(2,2,5,5-tetramethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-hepta-2,4-diensäure-ethylester (**132**)



Zu einer Lösung von 2-(Triphenylphosphoranylidene)-propionsäureethylester (**20**, 8.5 g, 23.5 mmol) in Dichlormethan (35 mL) wurde eine Lösung des Aldehyds **194** (2.22 g, 9.8 mmol) in Dichlormethan (10 mL) gegeben und das Gemisch für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

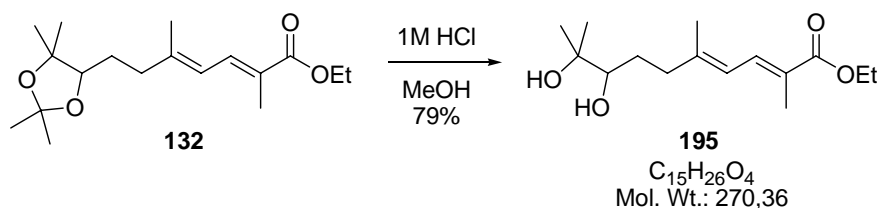
Nach Zugabe von Kieselgel (13 g) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand säulenfiltriert (30 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=3:1).

Es wurde der ungesättigte Ester **132** (2.46 g, 81 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.65 (dd, $J = 9.7, 3.1$ Hz, 1 H), 2.40 (ddd, $J = 14.5, 10.0, 4.6$ Hz, 1 H), 2.23 (ddd, $J = 14.2, 9.5, 6.6$ Hz, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.67 (dptd, $J = 14.0, 9.5, 4.8$ Hz, 1 H), 1.53 (dddd, $J = 13.5, 10.2, 6.8, 3.2$ Hz, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 146.7, 134.0, 125.2, 121.1, 106.6, 82.6, 80.0, 60.4, 37.8, 28.5, 27.5, 26.8, 26.0, 22.9, 17.2, 14.3, 12.4;

HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{NNa}$ [$M+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$]⁺ berechnet: 374.2307, gefunden: 374.2309.

6.7.6 8,9-Dihydroxy-2,5,9-trimethyl-deca-2,4-diensäure-ethylester (195)

Zu einer Lösung von Acetal **132** (548 mg, 1.77 mmol) in Methanol (10 mL) wurde Salzsäure-Lösung (1 M in Wasser, 2.5 mL, 2.47 mmol) gegeben und für 24 Stunden gerührt. Danach wurde Triethylamin (0.62 mL, 4.4 mmol) zugegeben und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

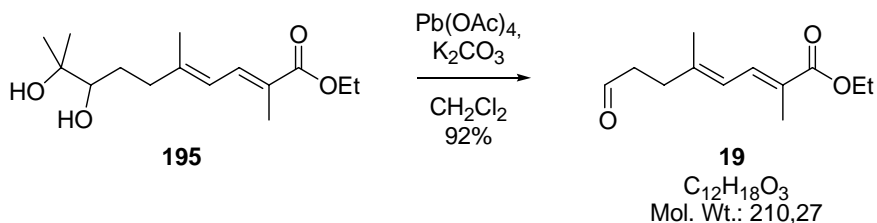
Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (28 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=1:1) gereinigt und das Diol **195** als farbloses Öl (379 mg, 79%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (dq, *J* = 11.8, 1.4 Hz, 1 H), 6.17 (dq, *J* = 11.8, 1.3 Hz, 1 H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.34 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1 H), 2.45 (ddd, *J* = 14.4, 9.8, 4.9 Hz, 1 H), 2.41 (br s, 1 H), 2.23 (ddd, *J* = 14.4, 9.3, 6.7 Hz, 1 H), 2.06 (br s, 1 H), 1.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H), 1.89 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H), 1.64 (dddd, *J* = 13.7, 9.7, 6.8, 2.0 Hz, 1 H), 1.47 (dddd, *J* = 13.7, 10.6, 9.4, 5.1 Hz, 1 H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 147.4, 134.1, 125.1, 121.1, 78.0, 73.1, 60.4, 37.7, 29.8, 26.5, 23.3, 17.2, 14.3, 12.4;

HRMS (ESI) C₁₅H₂₆O₄Na [*M*+Na]⁺ berechnet: 293.1729, gefunden: 293.1733.

6.7.7 2,5-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4-diensäure-ethylester (19)



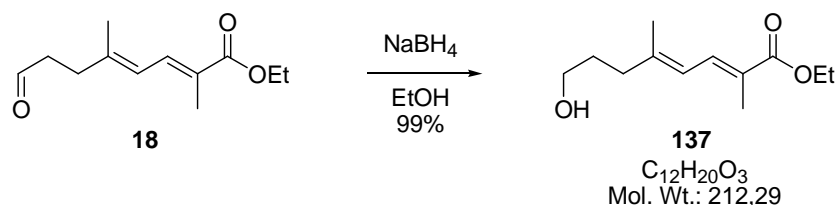
Zu einer Lösung von Diol **195** (358 mg, 1.32 mmol) in Dichlormethan (40 mL) wurde Kaliumcarbonat (275 mg, 1.99 mmol) und Blei(IV)-acetat (763 mg, 1.72 mmol) gegeben und das Gemisch für zehn Minuten gerührt.

Danach wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) zugegeben und das Gemisch mit Essigester (3 x 40 mL) extrahiert. Nach Trocknen der Phasen über Magnesiumsulfat und Abfiltrieren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und Aldehyd **19** (252 mg, 92 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 6.14 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.65-2.60 (m, 2 H), 2.63-2.47 (m, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.2, 168.7, 144.8, 133.6, 125.9, 121.4, 60.5, 41.9, 32.6, 17.3, 14.3, 12.4;

HRMS (ES) C₁₂H₁₈O₃ [*M*]⁺ berechnet: 210.125595, gefunden: 210.125666.

6.7.8 8-Hydroxy-2,5-dimethyl-octa-2,4-diensäure-ethylester (137)

Zu einer Lösung von Natriumborhydrid (69 mg, 1.82 mmol) in Ethanol (24 mL) wurde bei -45 °C eine Lösung von Aldehyd **18** (255 mg, 1.21 mmol) in Ethanol (12 mL) getropft.

Nach 30 Minuten wurde Aceton (1.07 mL) zugetropft und über 1.5 Stunden von -45 °C auf Raumtemperatur erwärmt.

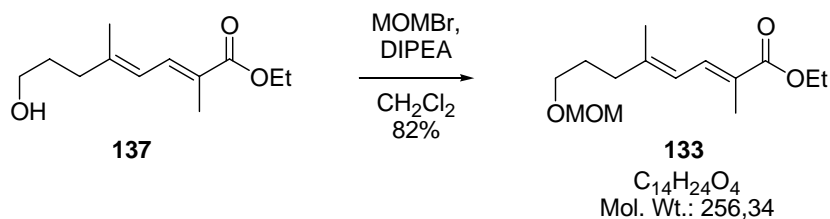
Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der erhaltene Rückstand in gesättigter wässriger Natriumsulfat-Lösung (40 mL) aufgenommen und mit Petrolether/Essigester (1/1, 2 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abfiltrieren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, Alkohol **137** (255 mg, 99 %) als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Rohspektren:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 6.15 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.66 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 2.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.75 (tt, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 2 H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 147.2, 134.1, 125.0, 120.9, 62.4, 60.4, 36.8, 30.7, 17.2, 14.3, 12.4.

6.7.9 8-Methoxymethoxy-2,5-dimethyl-octa-2,4-diensäure-ethylester (**133**)



Zu einer Lösung von Alkohol **137** (235 mg, 1.11 mmol) in Dichlormethan (4.5 mL) wurde bei 0 °C Diisopropylethylamin (1.17 mL, 6.72 mmol) und anschließend Methoxymethyl-bromid (0.36 mL, 4.42 mmol) getropft.

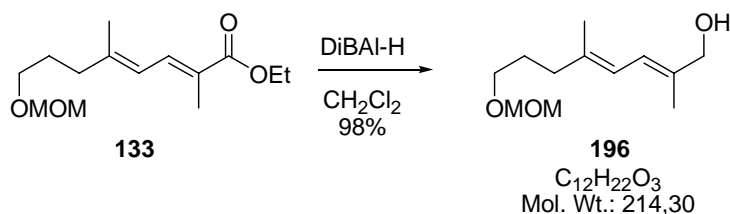
Nach drei Stunden wurde Wasser (6 mL) zugegeben und das Gemisch mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt wurde durch automatische Säulenchromatographie gereinigt und Methoxymethyl-Ether **133** (233 mg, 82%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 6.15 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 2.28-2.21 (m, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.80-1.74 (m, 2 H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 147.1, 134.1, 125.0, 121.0, 96.5, 67.2, 60.4, 55.2, 37.2, 27.9, 17.2, 14.3, 12.4;

HRMS (ESI) C₁₆H₂₈O₄N [*M*+H+CH₃CN]⁺ berechnet: 298.2018, gefunden: 298.2015.

6.7.10 8-Methoxymethoxy-2,5-dimethyl-octa-2,4-dien-1-ol (196)

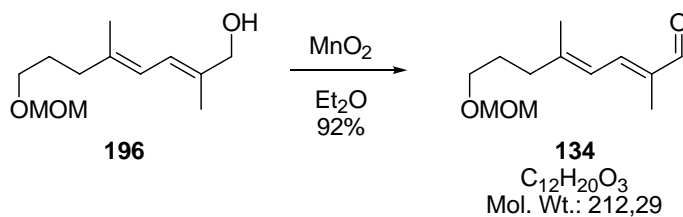
Zu einer Lösung von Ester **133** (222 mg, 0.87 mmol) in Dichlormethan (2.5 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Toluol, 2.1 mL, 2.1 mmol) über 15 Minuten hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 60 Minuten rühren gelassen.

Anschließend wurde *tert*-Butylmethylether (1 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wurde langsam Wasser (0.21 mL) und eine Mischung aus Wasser (0.07 mL) und Natriumhydroxid-Lösung (2 M in Wasser, 0.14 mL) zugegeben, 15 Minuten kräftig gerührt und anschließend Magnesiumsulfat zugegeben. Nach Filtrieren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und Alkohol **196** (182 mg, 98 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 6.04 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 3.52 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 2.24-2.12 (m, 2 H), 1.78 (s, 6 H), 1.76-1.72 (m, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 134.9, 121.4, 120.5, 96.5, 69.1, 67.4, 55.1, 36.8, 28.1, 16.4, 14.0;

HRMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$ [$M+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$ berechnet: 278.1732, gefunden: 278.1732.

6.7.11 8-Methoxymethoxy-2,5-dimethyl-octa-2,4-dienal (**134**)

Zu einer Lösung von Alkohol **196** (167 mg, 0.78 mmol) in Diethylether (20 mL) wurde Mangan(IV)-oxid (2 g, 22 mmol) gegeben und das Gemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde über Celite[®] 535 abfiltriert, mit viel Essigester nachgespült und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

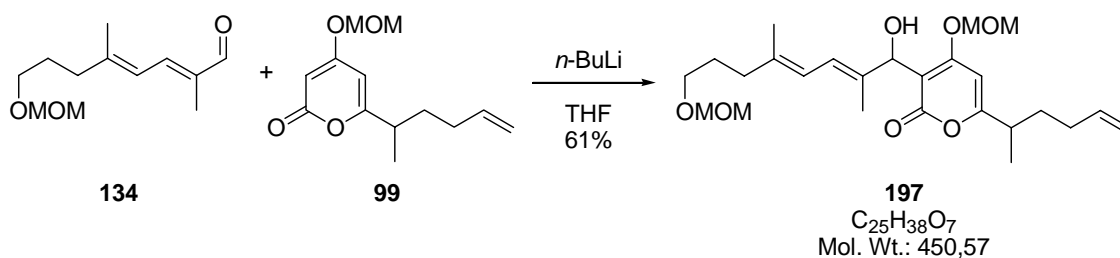
Aldehyd **134** (151 mg, 92 %) wurde auf diese Weise als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1 H), 7.10 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 6.35 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 2.37-2.26 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.82-1.74 (m, 2 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.2, 150.5, 144.8, 136.0, 121.0, 96.5, 67.1, 55.2, 37.4, 27.9, 17.4, 9.3;

HRMS (ESI) C₁₄H₂₃O₃NNa [*M*+Na+CH₃CN]⁺ berechnet: 276.1576, gefunden: 276.1578.

6.7.12 3-(1-Hydroxy-8-methoxymethoxy-2,5-dimethyl-octa-2,4-dienyl)-4-methoxymethoxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-pyran-2-on (197)



Zu einer Lösung des Pyrons **99** (83.4 mg, 0.35 mmol) in Tetrahydrofuran (1.5 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 0.2 mL, 0.49 mmol) über fünf Minuten hinzugegeben.

Nach fünf Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde dann der Aldehyd **134** (148 mg, 0.70 mmol) gelöst in Tetrahydrofuran (1 mL) über zehn Minuten hinzugegeben.

Nach 30 Minuten wurde dann durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer (2 mL) die Reaktion beendet und auf Raumtemperatur erwärmt.

Nach Zugabe von *tert*-Butylmethylether (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (4 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige mit *tert*-Butylmethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

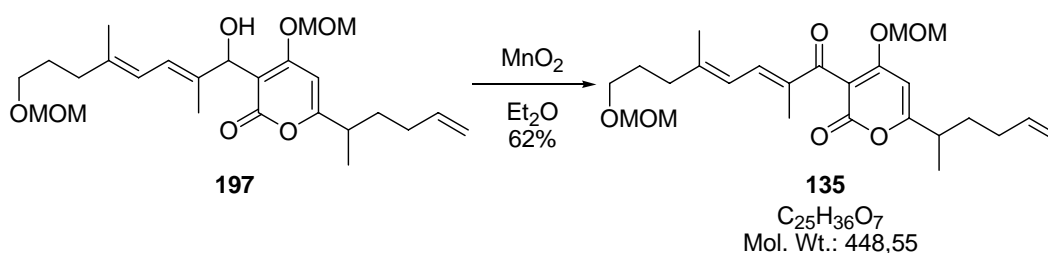
Das erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (25 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=2:1) gereinigt und Alkohol **197** (95.5 mg, 61 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.34-6.27 (m, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 6.03 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 5.75 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.7$ Hz, 1 H), 5.30 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.03-4.95 (m, 2 H), 4.88 (dd, $J = 12.5, 11.4$ Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.50 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.57 (*p*sext, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 2.17-2.12 (m, 2 H), 2.07-1.99 (m, 2 H), 1.90-1.68 (m, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.63-1.53 (m, 1 H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 164.8, 164.1, 138.0, 137.5, 135.5, 120.8, 120.4, 115.4, 106.2, 96.4, 95.6, 94.1, 70.7, 67.4, 56.9, 55.1, 38.2, 36.8, 33.3, 31.3, 28.1, 18.1, 16.5, 13.2;

HRMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 473.2515, gefunden: 473.2516.

6.7.13 4-Methoxymethoxy-3-(8-methoxymethoxy-2,5-dimethyl-octa-2,4-dienoyl)-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-pyran-2-on (**135**)



Zu einer Lösung von Alkohol **197** (95 mg, 0.21 mmol) in Diethylether (5 mL) wurde Mangan(IV)-oxid (550 mg, 6.3 mmol) gegeben und das Gemisch für eine Stunde gerührt.

Da der Umsatz noch nicht vollständig war, wurde weiteres Mangan(IV)-oxid (700 mg, 8.1 mmol) zugegeben und für weitere 2.5 Stunden gerührt.

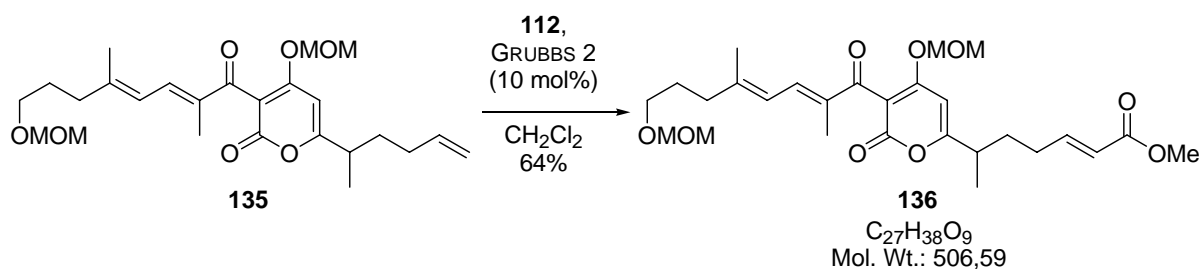
Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Keton **135** (59 mg, 62 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 6.28 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.75 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.7$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 5.03-4.96 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.63 (psext, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 2.28-2.22 (m, 2 H), 2.09-2.01 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 1.91-1.71 (m, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.65-1.56 (m, 1 H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.9, 171.2, 165.4, 161.9, 149.4, 138.6, 137.5, 134.5, 121.7, 115.4, 106.6, 96.5, 95.0, 94.0, 67.1, 56.9, 55.2, 38.4, 37.3, 33.3, 31.3, 27.9, 18.1, 17.3, 11.0;

HRMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_7$ [$M+\text{H}$] $^+$ berechnet: 449.2539, gefunden: 449.2541.

6.7.14 6-[4-Methoxymethoxy-5-(8-methoxymethoxy-2,5-dimethyl-octa-2,4-dienoyl)-6-oxo-6H-pyran-2-yl]-hept-2-ensäure-methylester (136)



Zu einer Lösung von Olefin **135** (11.6 mg, 26 μmol) und Crotonsäuremethylester (**112**, 27 μL , 259 μmol) in Dichlormethan (0.5 mL) wurde GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation (**108**, 1.1 mg, 1.3 μmol) gegeben und für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Da der Umsatz noch nicht vollständig war, wurde weiterer Katalysator (**108**, 1 mg, 1.2 μmol) hinzugegeben und für weitere 45 Minuten unter Rückfluss erhitzt.

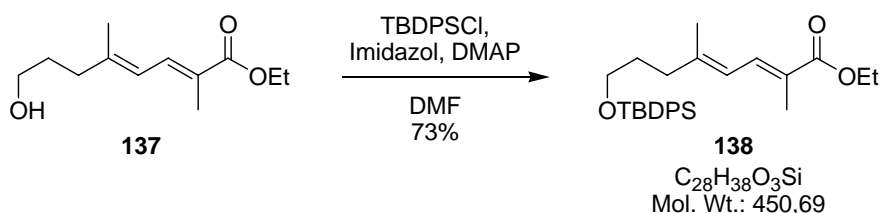
Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (2 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=1:1) gereinigt und der α,β -ungesättigte Ester **136** (8.4 mg, 64%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 6.91 (dt, $J = 15.7, 7.0$ Hz, 1 H), 6.29 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 5.83 (dt, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.52 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 2.63 (psext, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 2.28-2.20 (m, 4 H), 1.98 (s, 3 H), 1.96-1.66 (m, 4 H), 1.80 (s, 3 H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.8, 170.4, 166.8, 165.3, 161.8, 149.5, 147.6, 138.6, 134.5, 121.9, 121.7, 106.9, 96.5, 95.3, 94.1, 67.1, 56.9, 55.2, 51.5, 38.4, 37.3, 32.4, 29.7, 27.9, 18.1, 17.4, 11.0;

HRMS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_9$ $[M+H]^+$ berechnet: 507.2594, gefunden: 507.2595.

6.7.15 8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,5-dimethyl-octa-2,4-diensäure-ethylester (138)



Zur einer Lösung von Alkohol **137** (98 mg, 0.46 mmol) gelöst in Dimethylformamid (2 mL) wurden nacheinander Imidazol (63 mg, 0.92 mmol), *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (154 μL , 0.60 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (11 mg, 0.09 mmol) gegeben und für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

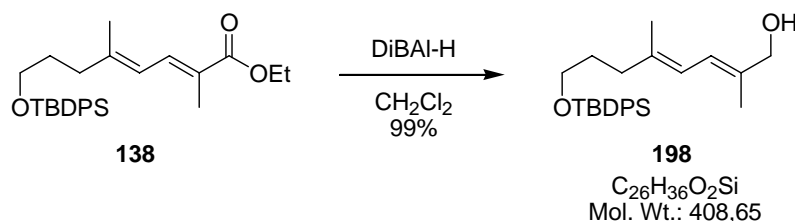
Danach wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 mL) versetzt, das Gemisch mit *tert*-Butylmethylether (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der erhaltene Rückstand per Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=19:1) gereinigt und Silyl-Ether **138** als farbloses Öl (150 mg, 72 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.66 (m, 4 H), 7.47 (dq, $J = 11.9, 1.4$ Hz, 1 H), 7.45-7.36 (m, 6 H), 6.16 (dq, $J = 12.0, 1.0$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.28 (pt, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.78-1.70 (m, 2 H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.07 (s, 9 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 147.6, 135.5 (4 C), 134.3, 133.9 (2 C), 129.6 (2 C), 127.6 (4 C), 124.7, 120.9, 63.2, 60.4, 36.9, 30.7, 26.8 (3 C), 19.2, 17.2, 14.3, 12.4;

HRMS (ESI) $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{SiNNa}$ [$M+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$ berechnet: 514.2753, gefunden: 514.2751.

6.7.16 8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,5-dimethyl-octa-2,4-dien-1-ol (**198**)

Zur einer Lösung von Ester **138** (144 mg, 0.319 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ über zehn Minuten Diisobutylaluminiumhydrid (0.77 mL, 1 M in Toluol, 0.77 mmol) getropft. Nach 30 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde das Gemisch mit *tert*-Butylmethylether (0.4 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt.

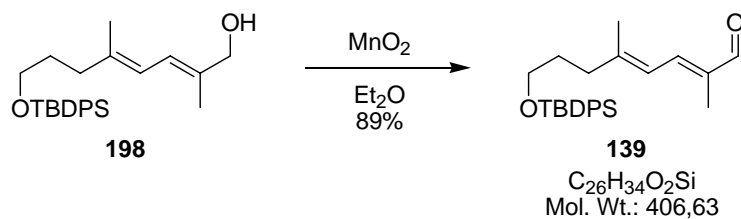
Anschließend wurde sehr langsam nacheinander Wasser (0.08 mL) und ein Gemisch aus Natriumhydroxid-Lösung (2 M in Wasser, 0.05 mL) und Wasser (0.03 mL) zugegeben und kräftig gerührt, bis sich ein farbloser Feststoff abgesetzt hatte. Danach wurde durch Zugabe von Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Alkohol **198** wurde auf diese Weise als farbloses Öl (129 mg, 99 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (m, 4 H), 7.43-7.35 (m, 6 H), 6.24 (dq, $J = 11.3$, 1.4 Hz, 1 H), 6.04 (dq, $J = 11.3$, 1.0 Hz, 1 H), 4.09 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 3.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.19 (pt, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 1.77 (s, 3H), 1.74 (s, 3 H), 1.73-1.66 (m, 2 H), 1.32 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 1.06 (s, 9 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.0, 135.6 (4 C), 134.6, 134.0 (2 C), 129.5 (2 C), 127.6 (4 C), 121.6, 120.3, 69.2, 63.4, 36.5, 30.9, 26.8 (3 C), 19.2, 16.5, 14.0;

HRMS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{SiN}$ [$M+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$ berechnet: 450.2828, gefunden: 450.2826.

6.7.17 8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,5-dimethyl-octa-2,4-dienal (**139**)

Zur einer Lösung von Alkohol **198** (118 mg, 0.29 mmol) in Diethylether (7 mL) wurde Mangan(IV)-oxid (0.7 g, 8.1 mmol) gegeben und für 1.5 Stunden gerührt.

Anschließend wurde über Celite[®] 535 abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

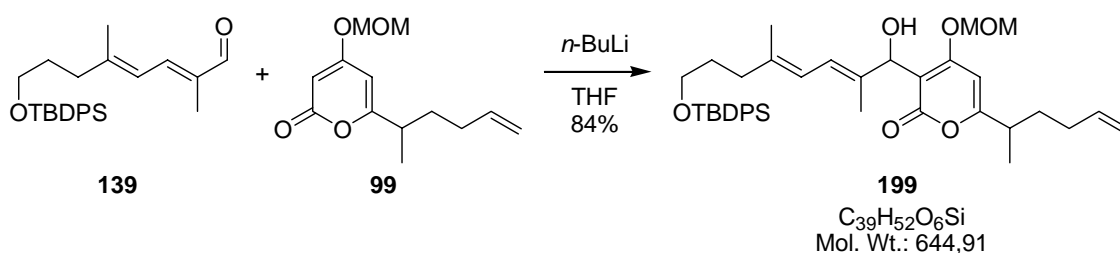
Dadurch wurde Aldehyd **139** (105 mg, 89 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1 H), 7.68-7.64 (m, 4 H), 7.44-7.35 (m, 6 H), 7.09 (dq, *J* = 11.8, 1.2 Hz, 1 H), 6.34 (dq, *J* = 11.6, 1.4 Hz, 1 H), 3.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.33 (pt, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.79-1.71 (m, 2 H), 1.06 (s, 9 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 151.1, 145.0, 135.5 (4 C), 133.8 (2 C), 129.6 (2 C), 127.6 (4 C), 120.9, 63.1, 37.2, 30.6, 27.0, 26.8 (3 C), 19.2, 17.4, 9.3;

HRMS (ESI) C₂₆H₃₄O₂SiNa [*M*+Na]⁺ berechnet: 429.2226, gefunden: 429.2225.

6.7.18 3-[8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-1-hydroxy-2,5-dimethyl-octa-2,4-dienyl]-4-methoxymethoxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-pyran-2-on (199**)**



Zu einer Lösung des Pyrons **99** (104 mg, 0.437 mmol) in Tetrahydrofuran (2 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 0.24 mL, 0.34 mmol) über fünf Minuten hinzugegeben.

Nach fünf Minuten Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde dann der Aldehyd **139** (105 mg, 0.257 mmol) gelöst in Tetrahydrofuran (0.7 mL) über zehn Minuten hinzugegeben.

Nach 25 Minuten wurde dann durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer (2 mL) die Reaktion beendet und auf Raumtemperatur erwärmt.

Nach Zugabe von *tert*-Butylmethylether (3 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (3 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige mit *tert*-Butylmethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

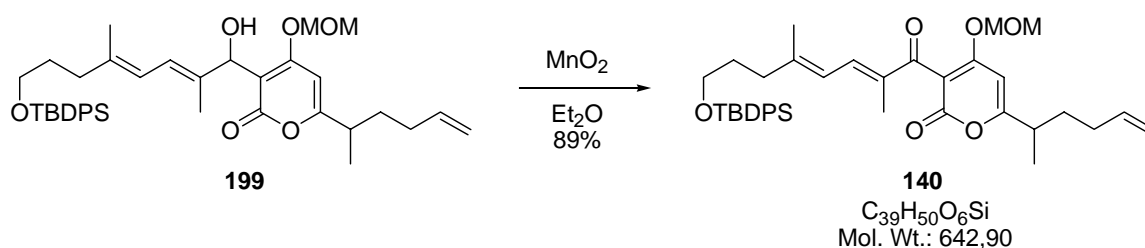
Der erhaltene Rückstand (240 mg) wurde per Säulenchromatographie (26 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=3:1) gereinigt und das Aldolprodukt **199** (140 mg, 84 %) verunreinigt mit nicht-abtrennbarem Pyron **99** (insgesamt 152 mg) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.64 (m, 4 H), 7.42-7.34 (m, 6 H), 6.30 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 6.03 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 5.80-5.69 (m, 1 H), 5.31 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.04-4.95 (m, 2 H), 4.91 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.65-2.54 (m, 1 H), 2.16 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.07-1.99 (m, 2 H), 1.87-1.79 (m, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.71-1.64 (m, 2 H), 1.63-1.54 (m, 1 H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.05 (s, 9 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 164.8, 164.1, 138.4, 137.4, 135.5 (4 C), 135.2, 133.9 (2 C), 129.4 (2 C), 127.5 (4 C), 120.6, 120.4, 115.4, 106.2, 95.5, 94.0, 70.7, 63.3, 56.8, 38.1, 36.4, 33.3, 31.2, 30.8, 26.8 (3 C), 19.1, 18.1, 16.5, 13.1;

HRMS (ESI) $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 667.3431, gefunden: 667.3431.

6.7.19 3-[8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2,5-dimethyl-octa-2,4-dienoyl]-4-methoxymethoxy-6-(1-methyl-pent-4-enyl)-pyran-2-on (140**)**



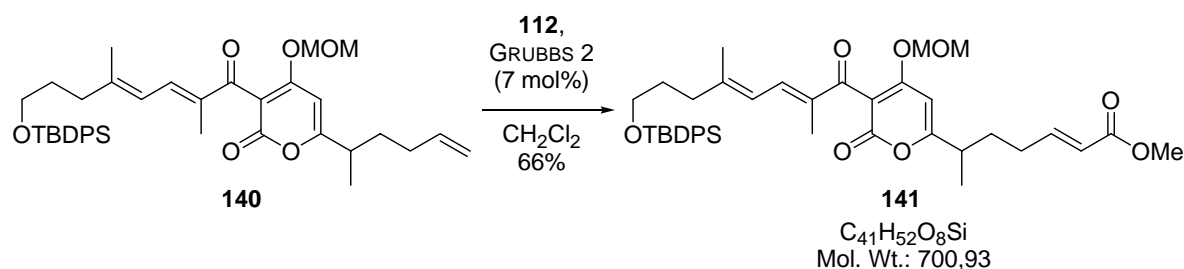
Zu einer Lösung von Alkohol **199** (135 mg, 0.21 mmol) in Diethylether (6 mL) wurde Mangan(IV)-oxid (550 mg, 6.3 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch für 4.5 Stunden gerührt. Nach Abfiltrieren über Celite[®] 535, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Dadurch wurde das Keton **140** (120 mg, 89 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.62 (m, 4 H), 7.43-7.34 (m, 6 H), 7.20 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 6.28 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.76 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 6.7 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 5.04-4.96 (m, 2 H), 3.65 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 2.63 (psext, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.08-2.02 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.89-1.80 (m, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 1.74-1.67 (m, 2 H), 1.61-1.54 (m, 1 H), 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.05 (s, 9 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.9, 171.2, 165.3, 161.9, 150.0, 138.8, 137.5, 135.5 (4 C), 134.3, 133.8 (2 C), 129.6 (2 C), 127.6 (4 C), 121.7, 115.4, 106.7, 95.0, 94.0, 63.1, 56.9, 38.4, 37.0, 33.3, 31.3, 30.7, 26.8 (3 C), 19.2, 18.1, 17.4, 11.0;

HRMS (ESI) C₄₁H₅₁O₆SiN [*M*+H+CH₃CN]⁺ berechnet: 684.3720, gefunden: 684.3725.

6.7.20 6-{5-[8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,5-dimethyl-octa-2,4-dienoyl]-4-methoxymethoxy-6-oxo-6*H*-pyran-2-yl}-hept-2-ensäure-methylester (141**)**



Zu einer Lösung des Olefins **140** (115 mg, 0.179 mmol) und Crotonsäuremethylester (**112**, 190 μL , 1.79 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation (**108**, 10.6 mg, 12.5 μmol) gegeben und das Reaktionsgemisch für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand per Säulenchromatographie (1 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=1:1) gereinigt. Der Ester **141** (83 mg, 66 %) verunreinigt mit nicht abtrennbarem Pyron **99** wurde auf diese Weise als farbloses Öl erhalten.

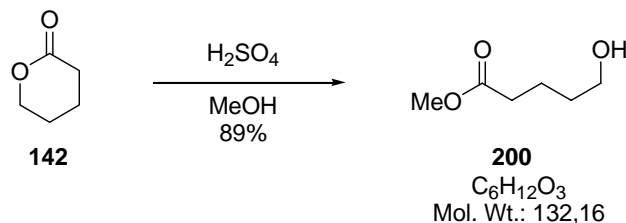
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.61 (m, 4 H), 7.40-7.32 (m, 6 H), 7.18 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 6.89 (dt, $J = 15.6, 6.8$ Hz, 1 H), 6.27 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.80 (dt, $J = 15.6, 1.7$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.63 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.62 (psext, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.21-2.16 (m, 2 H), 1.95 (s, 3 H), 1.92-1.84 (m, 1 H), 1.75 (s, 3 H), 1.71-1.60 (m, 3 H), 1.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 1.03 (s, 9 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.7, 170.3, 166.7, 165.1, 161.7, 150.1, 147.6, 138.8, 135.4 (5 C), 134.2, 133.7 (2 C), 129.5 (2 C), 127.6 (4 C), 121.8, 106.8, 95.2, 94.0, 63.0, 56.8, 51.4, 38.3, 37.0, 30.6, 29.6, 26.9, 26.7 (3 C), 19.1, 18.0, 17.3, 10.9;

HRMS (ESI) $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 723.3329, gefunden: 723.3326.

6.8 Synthese des Ost-Fragments von Corallopyronin A

6.8.1 5-Hydroxy-pentansäure-methylester (**200**)

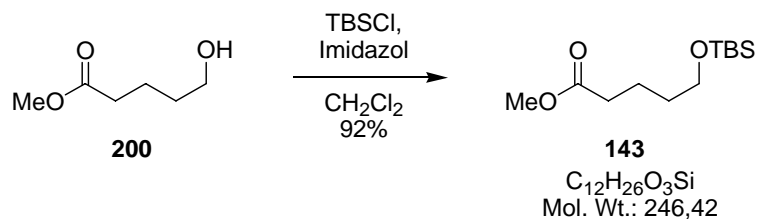


Zu einer Lösung von δ -Valerolacton (**142**, 2.89 g, 28.9 mmol) in Methanol (60 mL) wurde Schwefelsäure (sechs Tropfen) gegeben und das Gemisch unter Rückfluss für sechs Stunden erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung langsam Natriumhydrogencarbonat (0.4 g) zugegeben und das Gemisch für 20 Minuten rühren gelassen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für zwei Stunden im Gefrierschrank gekühlt und anschließend über Celite[®] 535 abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wurde der rohe Methylester **200** (3.4 g, 89 %) als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.65 (s, 3 H), 3.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.91 (bs, 1 H), 1.72-1.65 (m, 2 H), 1.60-1.53 (m, 2 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 62.1, 51.5, 33.6, 31.9, 21.0.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur vorhandenen überein.^[87]

6.8.2 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-pentansäure-methylester (143)

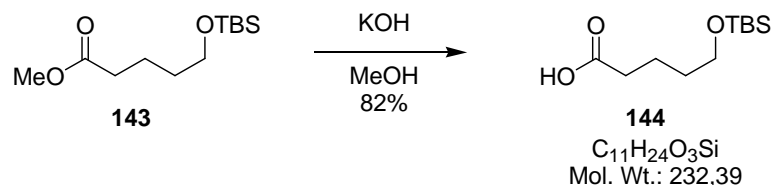
Zu einer Lösung von Alkohol **200** (3.4 g, 26 mmol) in Dichlormethan (150 mL) wurden bei 0 °C *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (4.58 g, 30.4 mmol) und Imidazol (4.6 g, 68 mmol) gegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde für 18 Stunden gerührt und anschließend mit Wasser (100 mL) verdünnt. Nach Trennen der Phasen, wurde die organische Phase mit Wasser (50 mL), gesättigter wässriger Kupfersulfat-Lösung (2 x 50 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (60 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (250 g Kieselgel, Petrolether:*tert*-Butylmethylether=19:1 für 500 mL, 9:1 für 1.5 L und 4:1 für 1 L) gereinigt und der Silylether **143** (5.9 g, 92 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3 H), 3.61 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.72-1.64 (m, 2 H), 1.58-1.50 (m, 2 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 62.6, 51.4, 33.8, 32.2, 25.9 (3 C), 21.4, 18.3, -5.3 (2 C).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur vorhandenen überein.^[88]

6.8.3 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentansäure (**144**)



Zu einer Lösung des Esters **143** (3.0 g, 12 mmol) in Methanol (6 mL) wurde Kaliumhydroxid (3 M in Methanol, 19.5 mL, 58.5 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch für 17.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

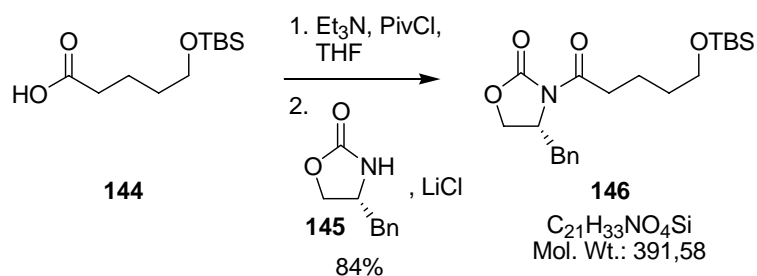
Dann wurde Citronensäure (3.75 g, 19.5 mmol) zugegeben und einige Minuten rühren gelassen, bis sich ein farbloser Feststoff bildete.

Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der erhaltene Rückstand in gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (60 mL) aufgenommen, und mit *tert*-Butylmethylether (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (60 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand (2.32 g, 82 %) wurde ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.75-1.66 (m, 2 H), 1.61-1.53 (m, 2 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.5, 62.6, 33.7, 32.0, 25.9 (3 C), 21.2, 18.3, -5.4 (2 C).

6.8.4 4-Benzyl-3-[5-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentanyl]-oxazolidin-2-on (**146**)

Zu der Säure **144** (365 mg, 1.57 mmol) gelöst in Tetrahydrofuran (13 mL) wurde Triethylamin (0.44 mL, 3.14 mmol) und anschließend bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise Pivaloylchlorid (0.23 mL, 1.88 mmol) gegeben. Nach 3.75 Stunden Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**145**, 280 mg, 1.57 mmol) und Lithiumchlorid (200 mg, 4.72 mmol) zugegeben und weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurde mit *tert*-Butylmethylether (3 x 15 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (62 g, Petrolether:Essigester=8:1) gereinigt und das Oxazolidinon **146** (515 mg, 84 %) als farbloses Öl erhalten.

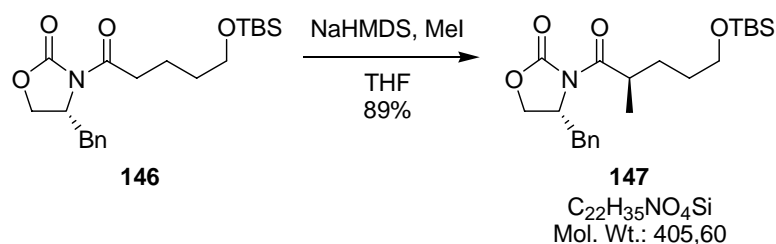
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 3 H), 7.23-7.19 (m, 2 H), 4.67 (ddt, $J = 10.2, 6.7, 3.2$ Hz, 1 H), 4.22-4.14 (m, 2 H), 3.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.30 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1 H), 2.96 (ddt, $J = 28.3, 17.1, 7.5$ Hz, 2 H), 2.76 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1 H), 1.80-1.71 (m, 2 H), 1.65-1.57 (m, 2 H), 0.90 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 153.4, 135.3, 129.4 (2 C), 128.9 (2 C), 127.3, 66.1, 62.8, 55.1, 37.9, 35.3, 32.2, 26.0 (3 C), 20.7, 18.3, -5.3 (2 C);

HRMS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Si}$ [$M+\text{H}$] $^+$ berechnet: 392.2257, gefunden: 392.2263;

$\alpha_{\text{D}}^{20} = 39.7$ ($c=1.13, \text{CHCl}_3$).

6.8.5 4-Benzyl-3-[5-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-pentanyl]-oxazolidin-2-on (147)



Zu einer Lösung von Natriumhexamethyldisilazid (2 M in Tetrahydrofuran, 1.67 mL, 3.34 mmol) in Tetrahydrofuran (20 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über zehn Minuten eine Lösung von Oxazolidinon **146** (1.09 g, 2.78 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) getropft.

Nach 85 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Methyljodid (0.87 mL, 13.9 mmol) über zehn Minuten zugetropft und das Gemisch für drei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

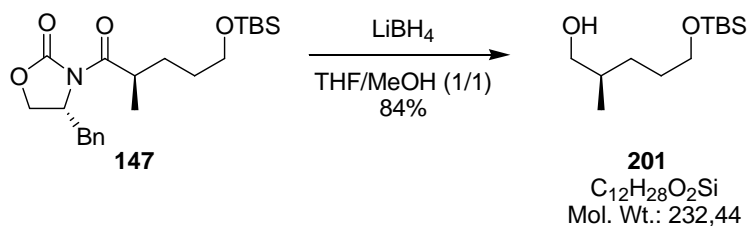
Dann wurde gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Extraktion mit *tert*-Butylmethylether (3 x 50 mL) wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (120 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=8:1) wurde das α -Methylamid **147** (1.01 g, 89 %) als farbloses Öl und einziges Diastereomer erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 3 H), 7.23-7.19 (m, 2 H), 4.67 (ddt, $J = 9.8, 6.7, 3.2$ Hz, 1 H), 4.23-4.14 (m, 2 H), 3.77-3.68 (m, 1 H), 3.64-3.57 (m, 2 H), 3.26 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 1 H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1 H), 1.81-1.71 (m, 1 H), 1.57-1.48 (m, 3 H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 153.0, 135.3, 129.4 (2C), 128.9 (2C), 127.3, 66.0, 63.0, 55.3, 37.9, 37.5, 30.4, 29.6, 25.9 (3C), 18.3, 17.4, -5.3 (2C);

HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 428.2233, gefunden: 428.2237;

$\alpha_{\text{D}}^{20} = 51.1$ ($c=1.12$, CHCl_3).

6.8.6 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pentan-1-ol (201)

Zu einer Lösung von Oxazolidinon **147** (838 mg, 2.07 mmol) in Tetrahydrofuran/Methanol (18 mL, 1:1) wurde bei 0 °C über 15 Minuten Lithiumborhydrid (2 M in Tetrahydrofuran, 2.1 mL, 4.2 mmol) gegeben.

Nach drei Stunden rühren bei 0 °C wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) versetzt und anschließend mit *tert*-Butylmethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (80 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=3:1) gereinigt und Alkohol **201** (405 mg, 84 %) als farbloses Öl erhalten.

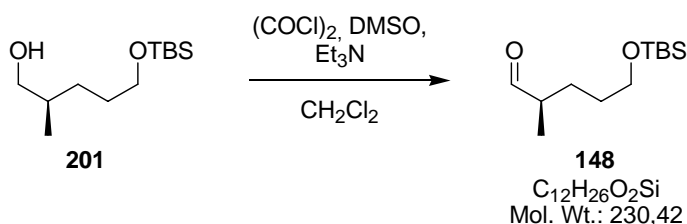
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.51 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.43 (dd, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1 H), 1.66-1.40 (m, 5 H), 1.21-1.12 (m, 1 H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 68.2, 63.5, 35.5, 30.1, 29.2, 26.0, 18.4, 16.6, -5.3;

$\alpha_D^{20} = 7.3$ (*c*=1.01, CHCl₃).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen für das andere Enantiomer in der Literatur vorhandenen überein.^[89]

6.8.7 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pentanal (**148**)



Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (109 μL , 1.29 mmol) in Dichlormethan (3 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Dimethylsulfoxid (122 μL , 1.72 mmol) getropft. Nach 50 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Alkohol **201** (204 mg, 0.86 mmol) gelöst in Dichlormethan (1 mL) langsam zugegeben, weitere 100 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend Triethylamin (0.6 mL, 4.3 mmol) über zehn Minuten hinzugegeben.

Nach weiteren 30 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 45 Minuten gerührt.

Nach Zugabe von Wasser (5 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige mit Dichlormethan (2 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der dadurch erhaltene rohe Aldehyd **148** (210 mg) wurde ohne weitere Aufreinigung und um Racemisierung zu vermeiden direkt in die nachfolgende Reaktion eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 3.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.36 (qtd, $J = 6.9, 6.9, 2.0$ Hz, 1 H), 1.82-1.72 (m, 1 H), 1.59-1.51 (m, 2 H), 1.47-1.37 (m, 1 H), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H);

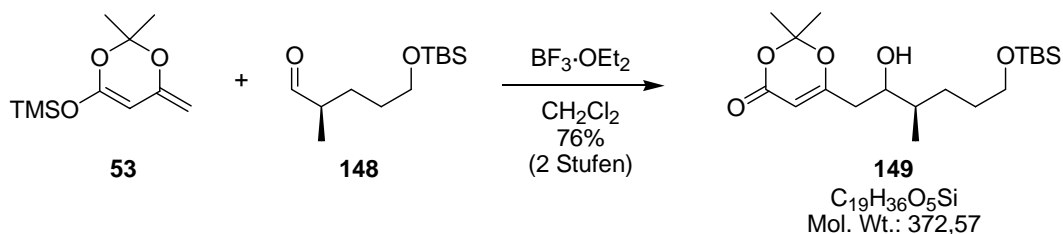
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 62.8, 46.0, 30.0, 26.8, 25.9 (3 C), 18.3, 13.4, -5.3 (2 C);

HRMS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 395.2230, gefunden: 395.2233.

$\alpha_{\text{D}}^{20} = -14.6$ ($c=1.01$, CHCl_3).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen für das andere Enantiomer in der Literatur vorhandenen überein.^[89]

6.8.8 6-[6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-hydroxy-3-methyl-hexyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on (**149**)



Zu einer Lösung von Aldehyd **148** (194 mg, 0.843 mmol) in Dichlormethan (16 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Ketenacetal **53** (632 mg, 2.95 mmol) und anschließend über 20 Minuten Bortrifluorid-etherat (0.33 mL, 2.53 mmol) gegeben.

Nach 45 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Reaktion durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer (4 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt.

Nach Verdünnen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) wurde das Gemisch mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

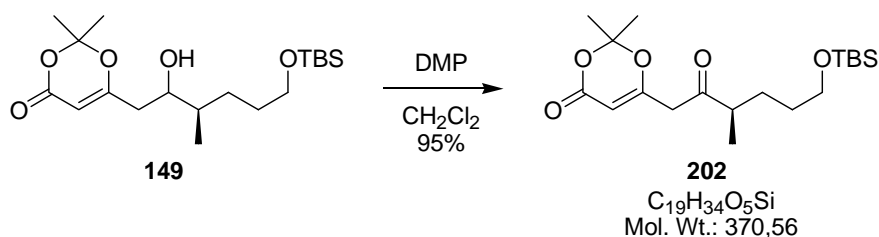
Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Petrolether:*tert*-Butylmethylether=1:1) gereinigt und Alkohol **149** (239 mg, 76 % über zwei Stufen) als farbloses Öl und als Gemisch von Diastereomeren erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.32 (s, 1 H), 3.86-3.80 (m, 1 H), 3.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.88 (bs, 1 H), 1.69 (s, 6 H), 1.64-1.56 (m, 1 H), 1.56-1.43 (m, 3 H), 1.27-1.19 (m, 1 H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 161.1, 106.5, 94.9, 71.7, 63.2, 38.9, 38.3, 30.3, 29.1, 25.9 (3 C), 25.3, 24.7, 18.3, 13.8, -5.3 (2 C);

HRMS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 395.2230, gefunden: 395.2233.

6.8.9 6-[6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-2-oxo-hexyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on (**202**)



Zu einer Lösung von Alkohol **149** (131 mg, 0.35 mmol) in Dichlormethan (2 mL) wurde bei Raumtemperatur DESS-MARTIN-Periodinan (255 mg, 0.6 mmol) gegeben und 15 Minuten gerührt. Da noch kein vollständiger Umsatz eingetreten war, wurde weiteres DESS-MARTIN-Periodinan (50 mg, 0.12 mmol) zugegeben und nach weiteren 15 Minuten durch Zugabe einer Lösung von Natriumthiosulfat-pentahydrat (600 mg) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) die Reaktion beendet.

Nach Trennen der Phasen wurde mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

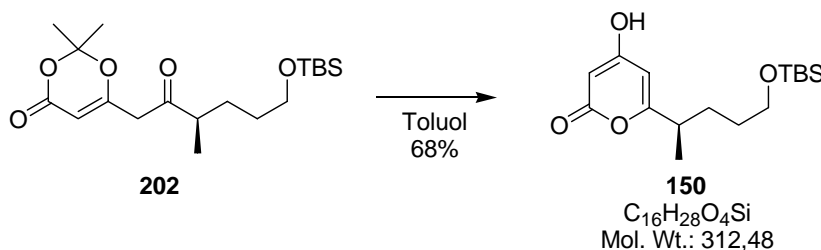
Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (26 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=7:2) aufgereinigt und Keton **202** (123 g, 95 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (s, 1 H), 3.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.36 (s, 2 H), 2.65-2.56 (m, 1 H), 1.76-1.68 (m, 1 H), 1.70 (s, 6 H), 1.52-1.41 (m, 3 H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.9, 164.9, 160.7, 107.2, 96.7, 62.6, 46.6, 45.1, 30.1, 28.9, 25.9 (3 C), 25.0 (2 C), 18.3, 15.9, -5.3 (2 C);

HRMS (ESI) C₁₉H₃₅O₅Si [*M*+H]⁺ berechnet: 371.2254, gefunden: 371.2253;

$\alpha_D^{20} = -17.4$ (c=1.25, CHCl₃).

6.8.10 6-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-methyl-butyl]-4-hydroxy-pyran-2-on (150)

Zu siedendem Toluol (4 mL) wurde eine Lösung von Keton **202** (100 mg, 0.27 mmol) in Toluol (1 mL) über fünf Minuten hinzuge tropft.

Nach weiteren 60 Minuten Erhitzen am Rückfluss, wurde Abkühlen gelassen und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Aufreinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie ergab Pyron **150** (58 mg, 68 %) als farbloses Öl.

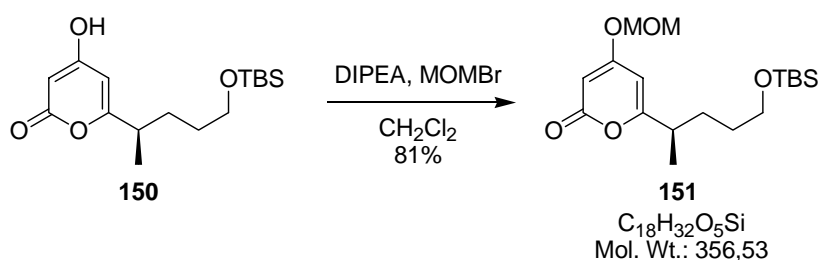
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (d, $J = 1.95$ Hz, 1 H), 5.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 3.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.59 (*p*sext, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 1.75-1.65 (m, 1 H), 1.61-1.43 (m, 3 H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 170.7, 168.0, 100.3, 89.8, 62.9, 38.1, 30.6, 30.2, 25.9 (3 C), 18.3, 18.2, -5.3 (2 C);

HRMS (ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Si}$ [$M+H$] $^+$ berechnet: 313.1835, gefunden: 313.1842;

$\alpha_D^{20} = -25.3$ ($c=1.09$, CHCl_3).

6.8.11 6-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-methyl-butyl]-4-methoxymethoxy-pyran-2-on (**151**)



Zu einer Lösung von Enol **150** (36 mg, 0.12 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde bei 0 °C Diisopropylethylamin (80 μL , 0.46 mmol) und Methoxymethyl-bromid (19 μL , 0.23 mmol) gegeben und anschließend 15 Minuten bei 0 °C und danach weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von Wasser (1 mL) wurden die Phasen getrennt, mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (4 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=4:1) gereinigt und Pyron **151** (33.4 mg, 81 %) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 5.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 3.58 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.54 (*p*sext, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 1.74-1.65 (m, 1 H), 1.58-1.42 (m, 3 H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H);

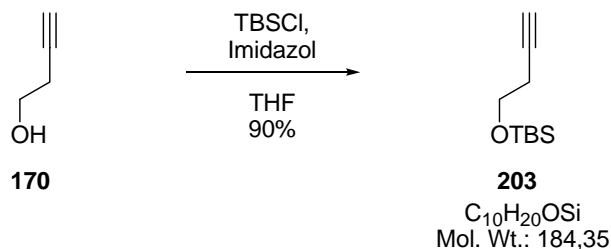
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 168.7, 164.8, 98.6, 94.2, 90.4, 62.8, 57.0, 38.2, 30.5, 30.3, 25.9 (3 C), 18.3, 18.2, -5.4 (2 C);

HRMS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Si}$ [$M+H$] $^+$ berechnet: 357.2097, gefunden: 357.2099;

$\alpha_D^{20} = -23.1$ ($c=0.99$, CHCl_3).

6.9 Synthese des West-Fragments von Corallopyronin A

6.9.1 *tert*-Butyl-but-3-inyloxy-dimethyl-silan (**203**)



In einer Lösung von 3-Butin-1-ol (**170**, 2 mL, 26 mmol) in Tetrahydrofuran (40 mL) wurde Imidazol (4.32 g, 63.4 mmol) gelöst und dazu *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (4.78 g, 31.7 mmol) gegeben. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch über Celite[®] 535 auf einer Schicht von Kieselgel abfiltriert, mit *tert*-Butylmethylether nachgewaschen und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

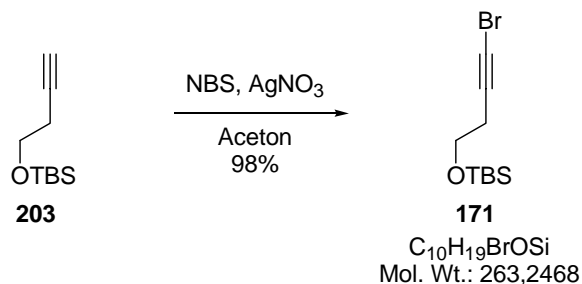
Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (150 g Kieselgel, Petrolether:Essigester = 200 mL 1:0, 200 mL 19:1, dann 9:1) gereinigt und der Silylether **203** (4.37 g, 90 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.40 (td, *J* = 7.2, 2.7 Hz, 2 H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 0.90 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 81.5, 69.3, 61.7, 25.9 (3 C), 22.8, 18.3, -5.3 (2 C).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur vorhandenen überein.^[90]

6.9.2 (4-Bromo-but-3-inyloxy)-*tert*-butyl-dimethyl-silan (171)



Zu einer Lösung von Alkin **203** (2.50 g, 13.5 mmol) in Aceton (90 mL) wurde *N*-Bromsuccinimid (4.82 g, 27.1 mmol) und anschließend Silbernitrat (230 mg, 1.35 mmol) gegeben und das Gemisch für eine Stunde gerührt.

Dann wurde Petrolether (150 mL) zugegeben und die erhaltene Lösung mit Wasser (2 x 80 mL) gewaschen. Dieses wurde mit *tert*-Butylmethylether/Petrolether (2 x 100 mL, 1/1) reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet, über Kieselgel abfiltriert und mit reichlich *tert*-Butylmethylether/Petrolether (1/1) nachgespült.

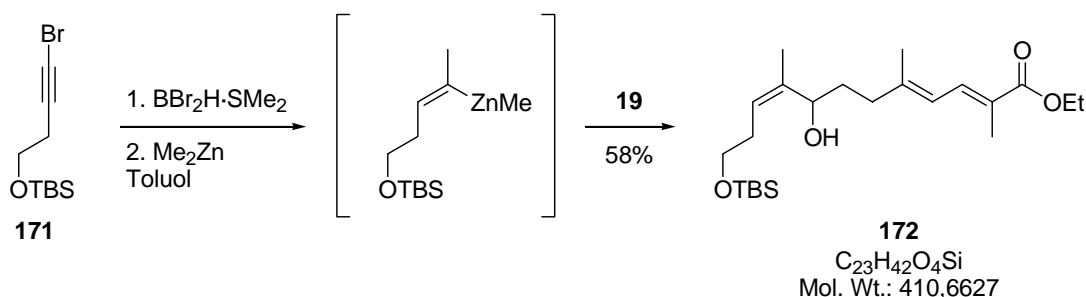
Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das 1-Bromalkin **171** (3.49 g, 98 %) als leicht gelbes Öl in guter Reinheit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 0.90 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 77.5, 61.5, 39.0, 25.8 (3 C), 24.0, 18.3, -5.3 (2 C).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur vorhandenen überein.^[74]

6.9.3 12-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-hydroxy-2,5,9-trimethyl-dodeca-2,4,9-triensäureethylester (**172**)



Zu einer Lösung des 1-Bromalkins **171** (882 mg, 3.35 mmol) in Toluol (1.2 mL) wurde Dibromboran-Dimethylsulfid-Komplex (1 M in Toluol, 3.35 mL, 3.35 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch für eine Stunde auf 70 °C erhitzt.

Danach wurde auf -78 °C gekühlt und Dimethylzink (6.7 mL, 2 M in Toluol, 13.4 mmol) über zehn Minuten zugegeben, nachfolgend 15 Minuten bei -78 °C gerührt und dann auf 0 °C erwärmt. Daraufhin wurden durch vorsichtiges Anlegen von Hochvakuum alle flüchtigen Substanzen innerhalb einer Stunde entfernt.

Der danach erhaltene zähe Rückstand wurde nach Belüften mit Argon wieder durch intensives Rühren in Toluol (2 mL) gelöst. Zu der erhaltenen gelben Lösung wurde dann bei 0 °C der Aldehyd **19** (453 mg, 2.15 mmol) gelöst in Toluol (1 mL) über zehn Minuten hinzutropft und das erhaltene Reaktionsgemisch anschließend für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach vorsichtiger Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) wurde das Gemisch mit 2 N Salzsäure (1 mL) und Essigester (6 mL) versetzt, kurz kräftig gerührt und anschließend die Phasen getrennt. Die erhaltene wässrige Phase wurde danach mit Essigester (2 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 20 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

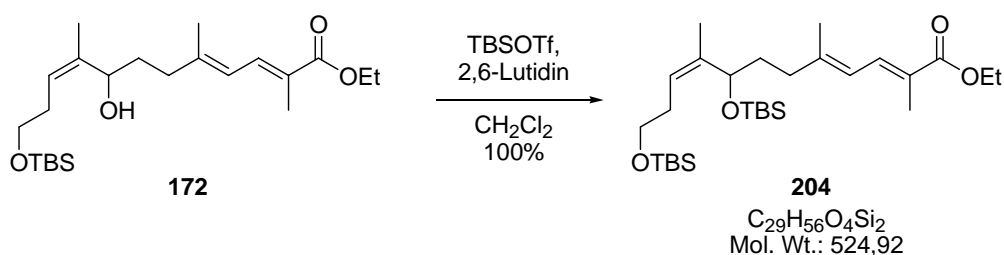
Der erhaltene Rückstand (1 g) wurde per Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Petrolether:Essigester = 1000 mL 4:1 dann 2:1) gereinigt und der *Z*-Allylalkohol **172** (511 mg, 58 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (dq, *J* = 11.8, 1.4 Hz, 1 H), 6.14 (dq, *J* = 11.9, 1.2 Hz, 1 H), 5.28 (ddq, *J* = 8.6, 7.3, 1.5 Hz, 1 H), 4.47 (dd, *J* = 7.5, 6.1 Hz, 1 H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.65 (ddd, *J* = 9.8, 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 3.59 (ddd, *J* = 9.8, 7.3, 5.8 Hz, 1 H), 2.37 (ddq, *J* = 14.3, 7.2, 1.0 Hz, 1 H), 2.31-2.19 (m, 2 H), 2.15 (ddd, *J* = 14.3, 9.8, 5.5 Hz, 1 H), 1.90 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H), 1.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H), 1.82 (dddd, *J* = 13.3, 10.1, 7.6, 5.7 Hz, 1 H), 1.73 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 3 H), 1.66 (dddd, *J* = 13.3, 10.4, 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 147.5, 139.3, 134.2, 124.8, 124.5, 120.8, 69.2, 62.7, 60.4, 36.9, 32.5, 30.7, 25.9 (3 C), 18.5, 18.3, 17.3, 14.3, 12.4, -5.4 (2 C);

HRMS (ESI) C₂₃H₄₂O₄SiNa [*M*+Na]⁺ berechnet: 433.2750, gefunden: 433.2749.

6.9.4 8,12-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,5,9-trimethyl-dodeca-2,4,9-triensäureethylester (**204**)



Zu einer Lösung von Alkohol **172** (312 mg, 0.76 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde bei 0 °C 2,6-Lutidin (221 μL , 1.9 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (0.3 mL, 1.3 mmol) getropft. Nach 30 Minuten Rühren bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 mL) beendet, die Phasen getrennt und die organische Phase anschließend mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M in Wasser, 5 mL) gewaschen.

Die wässrigen Phasen wurden mit *tert*-Butylmethylether (3 x 15 mL) reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet.

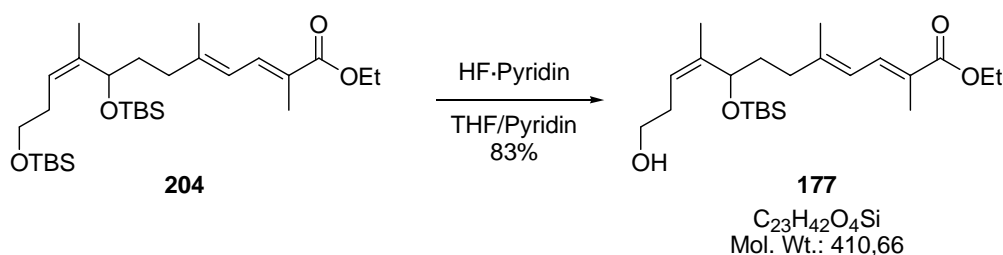
Nach Abfiltrieren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand (460 mg) per Säulenchromatographie (40 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=6:1) gereinigt. Disilylether **204** (402 mg, 100 %) wurde so als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dq, $J = 11.9, 1.3$ Hz, 1 H), 6.13 (dq, $J = 11.9, 1.1$ Hz, 1 H), 5.13 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.47 (dd, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.59 (ddd, $J = 7.7, 6.6, 4.6$ Hz, 2 H), 2.32-2.18 (m, 3 H), 2.06 (ddd, $J = 14.2, 10.6, 4.8$ Hz, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.74 (dddd, $J = 13.3, 10.6, 8.1, 5.2$ Hz, 1 H), 1.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H), 1.52 (dddd, $J = 13.1, 11.0, 5.5, 5.5$ Hz, 1 H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 18 H), 0.05 (s, 6 H), 0.04 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 147.9, 139.4, 134.3, 124.7, 121.7, 120.6, 70.2, 63.1, 60.4, 37.2, 34.6, 31.3, 26.0 (3 C), 25.8 (3 C), 18.4, 18.2, 17.8, 17.4, 14.4, 12.4, -4.8, -4.9, -5.3 (2 C);

HRMS (ESI) $\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 547.3615, gefunden: 547.3609.

6.9.5 8-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-12-hydroxy-2,5,9-trimethyl-dodeca-2,4,9-triensäureethylester (**177**)



Zum Disilyl-Ether **204** (32 mg, 61 μmol) gelöst in Tetrahydrofuran (1 mL) wurde bei 0 °C Pyridin (0.2 mL) und Fluorwasserstoff-Pyridin (0.14 mL) gegeben und das Gemisch für 2.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) gequench, wobei eine starke Gasentwicklung zu beobachten war.

Nach Extraktion des Gemisches mit *tert*-Butylmethylether (4 x 10 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

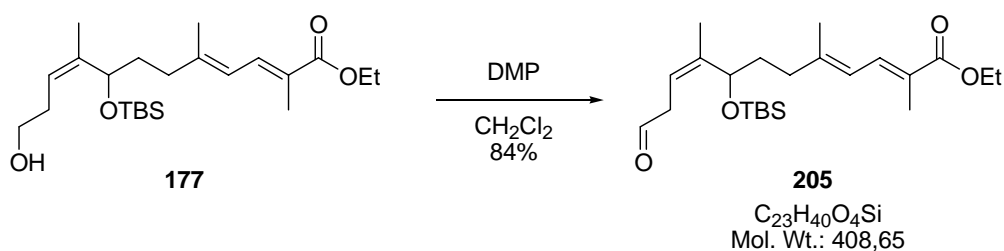
Der erhaltene Rückstand (24 mg) wurde per Säulenchromatographie (2.5 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=4:1) gereinigt und der primäre Alkohol **177** (21 mg, 83 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dq, $J = 11.7, 1.2$ Hz, 1 H), 6.13 (dq, $J = 11.7, 1.1$ Hz, 1 H), 5.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 4.48 (dd, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.37-2.26 (m, 2 H), 2.23 (ddd, $J = 15.1, 11.0, 5.0$ Hz, 1 H), 2.07 (ddd, $J = 14.1, 10.5, 5.6$ Hz, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.76 (dddd, $J = 13.3, 10.6, 8.2, 5.2$ Hz, 1 H), 1.70 (q, $J = 1.3$ Hz, 3 H), 1.53 (dddd, $J = 13.4, 10.8, 5.5, 5.5$ Hz, 1 H), 1.36 (bs, 1 H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 147.7, 141.0, 134.2, 124.8, 121.2, 120.6, 70.1, 62.6, 60.4, 37.1, 34.6, 31.1, 25.8 (3 C), 18.2, 17.9, 17.4, 14.3, 12.4, -4.8, -4.9;

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}$]⁺ berechnet: 433.2750, gefunden: 433.2747.

6.9.6 8-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,5,9-trimethyl-12-oxo-dodeca-2,4,9-triensäure-ethylester (**205**)



Zu einer Lösung von Alkohol **177** (123.5 mg, 0.3 mmol) in Dichlormethan (2 mL) wurde DESS-MARTIN-Periodinan (216 mg, 0.51 mmol) gegeben und die Suspension für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

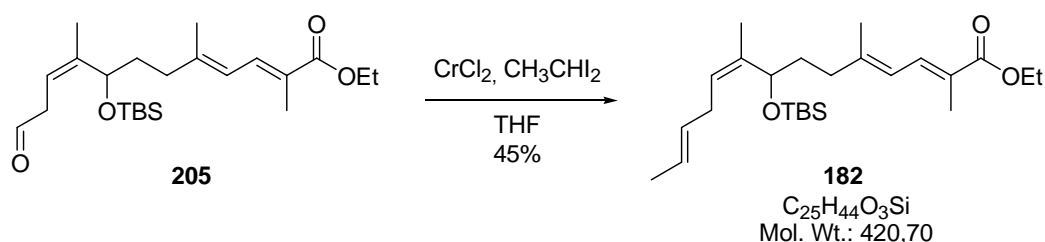
Nach Verdünnen mit *tert*-Butylmethylether (4 mL) wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4 mL) und Natriumthiosulfat-pentahydrat (300 mg) zugegeben und das Gemisch kräftig gerührt, bis zwei klare Phasen entstanden waren.

Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige mit *tert*-Butylmethylether (2 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nachfolgende Aufreinigung durch Säulenchromatographie (13 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=4:1) lieferte den Aldehyd **205** (103 mg, 84 %) als farbloses Öl, welches um Zersetzung zu vermeiden direkt in die nachfolgende Stufe eingesetzt wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 6.12 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 5.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 7.7, 5.2$ Hz, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.33-3.08 (m, 2 H), 2.28-2.06 (m, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.76 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 1.72-1.65 (m, 1 H), 1.58-1.48 (m, 1 H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H).

6.9.7 8-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,5,9-trimethyl-tetradeca-2,4,9,12-tetraensäure-ethylester (**182**)



Zu einer Suspension von Chrom(II)-chlorid (249 mg, 2.02 mmol) in Tetrahydrofuran (6 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Aldehyd **205** (103 mg, 0.25 mmol) und 1,1-Diodethan (144 mg, 0.51 mmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) getropft.

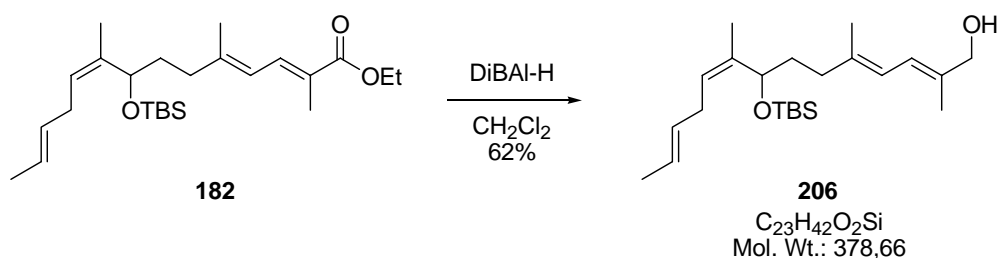
Nach anschließendem Aufwärmen auf Raumtemperatur über 16 Stunden wurde pH7-Phosphatpuffer-Lösung (5 mL) zugegeben und danach mit *tert*-Butylmethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Nach Waschen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL), gesättigter wässriger Lösung aus Natriumhydrogencarbonat und Natriumthiosulfat-pentahydrat (40 mL) und abermals gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=70 mL 99:1, dann 19:1) gereinigt und Olefin **182** (47.5 mg, 45 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dq, $J = 11.9, 1.3$ Hz, 1 H), 6.13 (dq, $J = 11.7, 1.1$ Hz, 1 H), 5.47-5.31 (m, 2 H), 5.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.47 (dd, $J = 7.8, 5.5$ Hz, 1 H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.82-2.60 (m, 2 H), 2.25-2.15 (m, 1 H), 2.12-2.02 (m, 1 H), 1.92 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 1.87 (d, $J = 0.8$ Hz, 3 H), 1.77-1.70 (m, 1 H), 1.67 (pq, $J = 1.3$ Hz, 3 H), 1.66-1.63 (m, 3 H), 1.57-1.48 (m, 1 H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 147.9, 138.1, 134.3, 129.5, 125.3, 124.7, 123.8, 120.5, 69.8, 60.4, 37.1, 34.4, 30.7, 25.8 (3 C), 18.2, 17.9, 17.7, 17.4, 14.3, 12.4, -4.8, -5.0;

HRMS (EI) $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$ [M]⁺ berechnet: 420.305974, gefunden: 420.305708.

6.9.8 8-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,5,9-trimethyl-tetradeca-2,4,9,12-tetraen-1-ol (206)

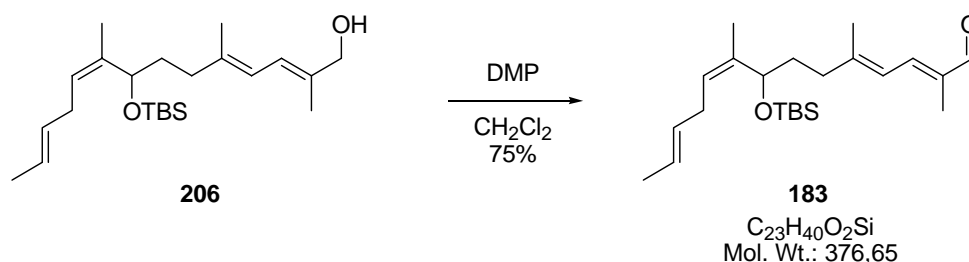
Zu einer Lösung von Ester **182** (48 mg, 113 μmol) in Dichlormethan (0.5 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ über zehn Minuten Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Toluol, 0.28 mL, 0.28 mmol) gegeben.

Nach 25 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde mit *tert*-Butylmethylether (2 mL) verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde zunächst langsam Wasser (0.03 mL) und dann eine Mischung aus einer Natriumhydroxid-Lösung (2 M in Wasser, 0.02 mL) und Wasser (0.01 mL) zugegeben. Nach Trocknen durch Zugabe von Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand (43 mg) wurde durch Säulenchromatographie (4 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=8:1) aufgereinigt, Alkohol **206** (27 mg, 62 %) als farbloses Öl erhalten und um Zersetzung zu vermeiden direkt in die nachfolgende Reaktion eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 6.24 (dq, $J = 11.2, 1.2$ Hz, 1 H), 6.02 (dq, $J = 11.3, 1.1$ Hz, 1 H), 5.53-5.27 (m, 2 H), 5.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.47 (dd, $J = 7.7, 5.8$ Hz, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 2.86-2.56 (m, 2 H), 2.23-1.89 (m, 2 H), 1.78 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.69-1.61 (m, 6 H), 1.58-1.40 (m, 2 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H).

6.9.9 8-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,5,9-trimethyl-tetradeca-2,4,9,12-tetraenal (183)



Zu einer Lösung des Alkohols **206** (23 mg, 0.06 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde DESS-MARTIN-Periodinan (51 mg, 0.12 mmol) gegeben und die Suspension für zwei Stunden gerührt.

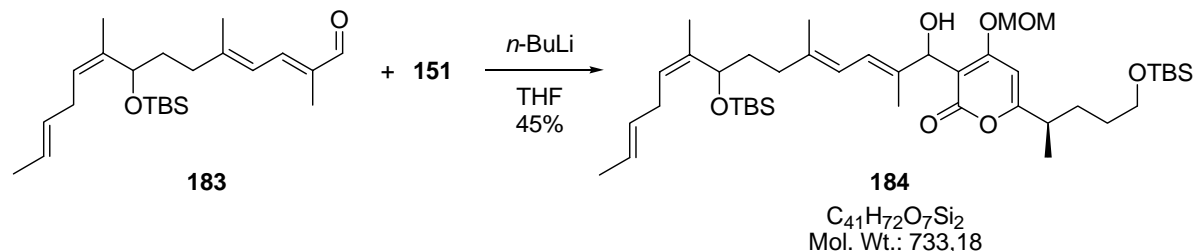
Nach Verdünnen mit *tert*-Butylmethylether (2 mL) wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) und Natriumthiosulfat-pentahydrat (100 mg) zugegeben und das Gemisch kräftig gerührt.

Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige mit *tert*-Butylmethylether (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde per Säulenchromatographie (3 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=9:1) gereinigt und lieferte Aldehyd **183** (17 mg, 75 %) als farbloses Öl, der zur Vermeidung von Zersetzung direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1 H), 7.10 (dq, *J* = 11.7, 1.2 Hz, 1 H), 6.33 (dq, *J* = 11.8, 1.3 Hz, 1 H), 5.51-5.30 (m, 2 H), 5.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 4.49 (dd, *J* = 7.7, 5.4 Hz, 1 H), 2.83-2.59 (m, 2 H), 2.35-2.04 (m, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.80-1.71 (m, 1 H), 1.69-1.62 (m, 6 H), 1.58-1.50 (m, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H).

6.9.10 3-[8-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-hydroxy-2,5,9-trimethyl-tetradeca-2,4,9,12-tetraenyl]-6-[4-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-1-methyl-butyl]-4-methoxymethoxy-pyran-2-on (184**)**



Zu einer Lösung des Pyrons **151** (8 mg, 22 μmol) in Tetrahydrofuran (0.4 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 0.01 mL, 30 μmol) gegeben und für fünf Minuten gerührt.

Danach wurde tropfenweise über drei Minuten eine Lösung des Aldehyds **183** (17 mg, 45 μmol) in Tetrahydrofuran (0.3 mL) zugegeben.

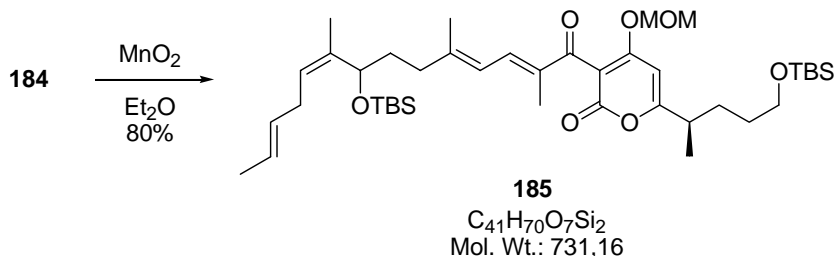
Nach 40 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde pH7-Phosphatpuffer (1 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurde mit *tert*-Butylmethylether (2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (2 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (2 g Kieselgel, Petrolether:Essigester=10 mL 9:1, dann 4:1) des erhaltenen Rückstands lieferte das Aldolprodukt **184** (5.5 mg, 45 %) als leicht gelbes Öl verunreinigt mit nicht abtrennbarem Edukt-Pyron **151**.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 6.01 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 5.48-5.33 (m, 2 H), 5.30 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.91 (dd, $J = 11.3, 7.0$ Hz, 1 H), 4.46 (dd, $J = 7.6, 5.8$ Hz, 1 H), 3.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.79-2.63 (m, 2 H), 2.61-2.52 (m, 1 H), 2.17-2.06 (m, 1 H), 2.00-1.89 (m, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.72-1.68 (m, 1 H), 1.66-1.63 (m, 6 H), 1.57-1.46 (m, 5 H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H), 0.03 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 164.8, 164.2, 138.8, 138.3, 135.2, 129.6, 125.3, 123.5, 120.5, 120.2, 106.2, 95.3, 94.1, 70.8, 70.1, 62.8, 56.9, 38.7, 36.7, 34.7, 30.8, 30.7, 30.3, 25.9 (3 C), 25.8 (3 C), 18.3, 18.2, 17.9, 17.7, 16.7, 14.1, 13.2, -4.8, -4.9, -5.3 (2 C);

HRMS (ESI) $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{NaSi}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 755.4714, gefunden: 755.4714.

6.9.11 6-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-methyl-butyl]-3-[8-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-2,5,9-trimethyl-tetradeca-2,4,9,12-tetraenoyl]-4-methoxymethoxy-pyran-2-on (185**)**



Eine Lösung von Alkohol **184** (5.5 mg, 7.5 μ mol) in Diethylether (0.6 mL) wurde mit Mangan(IV)-oxid (22 mg, 253 μ mol) versetzt und für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde über Celite[®] 535 abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und Keton **185** (4.2 mg, 80 %) als leicht gelbes Öl verunreinigt mit nicht abtrennbarem Pyron **151** erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (dq, $J = 11.6, 1.4$ Hz, 1 H), 6.26 (dq, $J = 11.6, 1.1$ Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.46-5.31 (m, 2 H), 5.18-5.11 (m, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.67 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 1 H), 3.61-3.58 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.79-2.62 (m, 2 H), 2.62 (*p*sext, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.26-2.17 (m, 1 H), 2.11-2.02 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.74-1.69 (m, 1 H), 1.67-1.63 (m, 6 H), 1.56-1.47 (m, 5 H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H), 0.03 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 193.1, 171.6, 165.5, 162.1, 150.4, 138.8, 138.1, 134.3, 129.4, 125.5, 123.9, 121.3, 106.7, 94.8, 94.0, 70.0, 62.8, 57.0, 39.0, 37.4, 34.5, 30.7, 30.4, 29.7, 26.0 (3 C), 25.8 (3 C), 18.3, 18.2, 17.9, 17.8, 17.6, 14.2, 11.1, -4.7, -4.9, -5.3 (2 C);

HRMS (ESI) C₄₁H₇₀O₇Si₂Na [$M+Na$]⁺ berechnet: 753.4558, gefunden: 753.4552.

7. Literaturverzeichnis

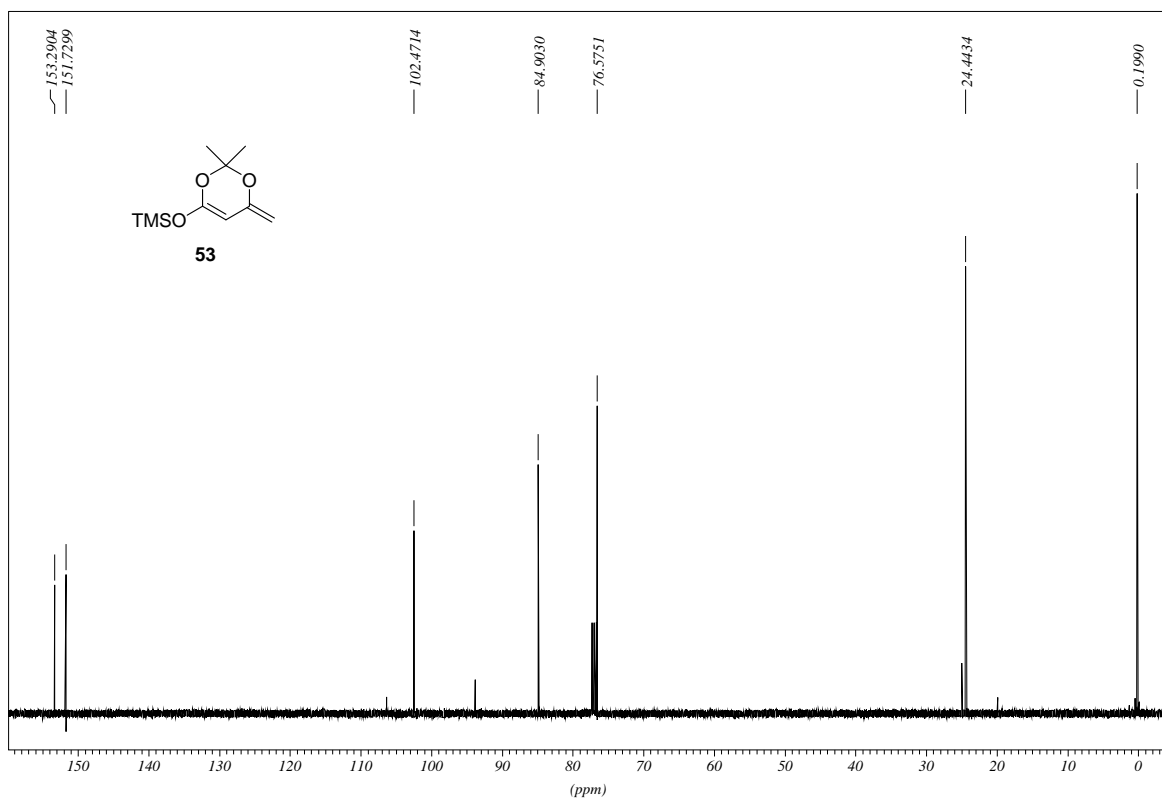
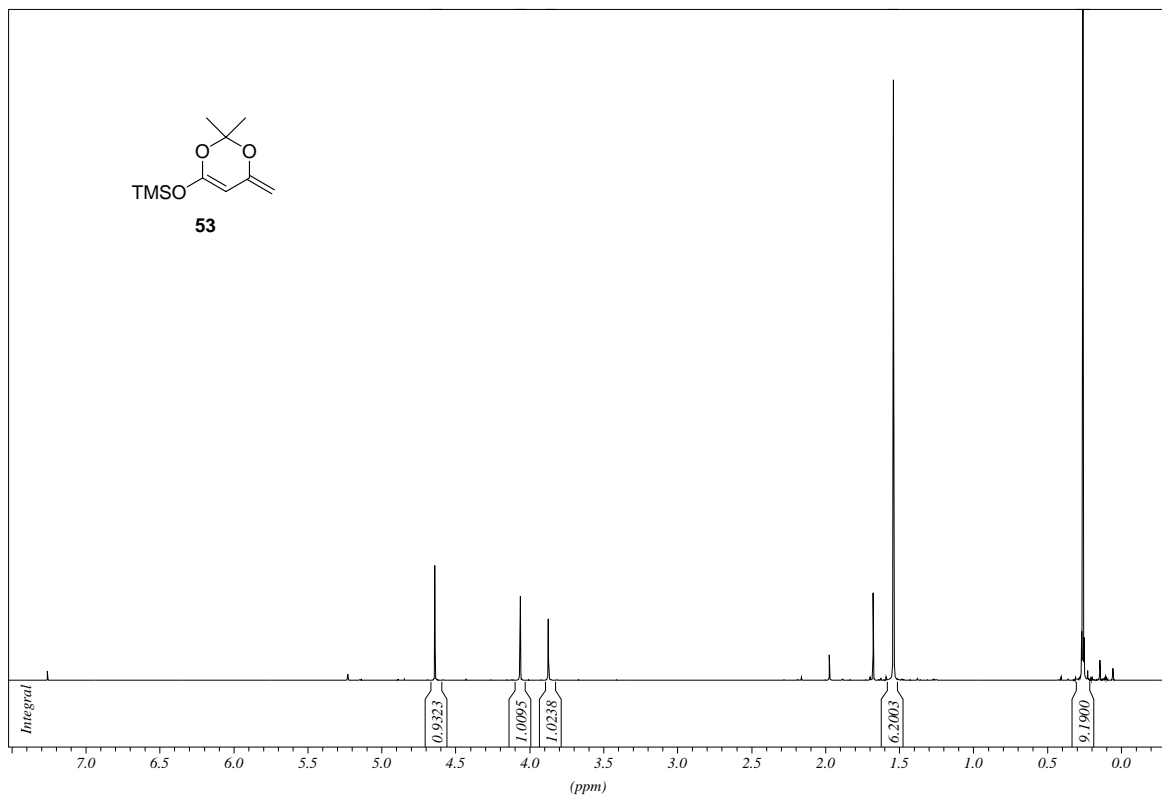
- [1] Christof Goddemeier, *Deutsches Ärzteblatt* **2006**, *103*, 2286ff.
- [2] Herbert Irschik, Rolf Jansen, Gerhard Höfle, Klaus Gerth, Hans Reichenbach, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 145-152.
- [3] Rolf Jansen, Herbert Irschik, Hans Reichenbach, Gerhard Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 822-836.
- [4] Alexander O'Neill, Brunello Oliva, Christopher Storey, Anthony Hoyle, Colin Fishwick, Ian Chopra, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 3163-3166.
- [5] Ian Chopra, Lars Hesse, Alexander J. O'Neill, *J. Appl. Microb. Symp. Suppl.* **2002**, *92*, 4A-15S.
- [6] Herbert Irschik, Klaus Gerth, Gerhard Höfle, Werner Kohl, Hans Reichenbach, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1651-1658.
- [7] Werner Kohl, Herbert Irschik, Hans Reichenbach, Gerhard Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1656-1667.
- [8] Werner Kohl, Herbert Irschik, Hans Reichenbach, Gerhard Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1088-1093.
- [9] Scriptgen Pharmaceuticals Inc. **1997**, *Pyronin antibacterials, process and intermediates*, WO 97/34569.
- [10] Scriptgen Pharmaceuticals Inc. **1999**, *Pyronin antibacterials, process and novel intermediates thereto*, WO 99/34793.
- [11] Tao Hu, Jennifer V. Schaus, Kelvin Lam, Michael G. Palfreyman, Mark Wuonola, Gary Gustafson, James S. Panek, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2401-2406.
- [12] Gerald Wardenga, Diplomarbeit, Universität Hannover, **2004**.
- [13] Thomas Doundoulakis, Alan X. Xiang, Ricardo Lira, Konstantinos A. Agrios, Stephen E. Webber, Wes Sisson, Robert M. Aust, Amit M. Shah, Richard E. Showalter, James R. Appleman, Klaus B. Simonsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5667-5672.
- [14] Masayuki Sato, Jun-ichi Sakaki, Yoshiaki Sugita, Sanae Yasuda, Hiroko Sakoda, Chikara Kaneko, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5689-5708.
- [15] Luisa Cook, Bela Ternai, Peter Ghosh, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1017-1023.
- [16] Barry Lygo, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12859-12868.
- [17] Christopher J. Douglas, Heather M Sklenicka, Hong C. Shen, David S. Mathias, Shane J. Degen, Geoffrey M. Golding, Chistopher D. Morgan, Regina A. Shih, Kristen L. Mueller, Lisa M. Seurer, Erik W. Johnson, Richard P. Hsung, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13683-13696.
- [18] Igor P. Lokot, Felix S. Pashkovsky, Fedor A. Lakhvich, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4783-4792.
- [19] Alan R. Katritzky, Zuoquan Wang, Mingyi Wang, C. Dennis Hall, Kazuyuki Suzuki, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4854-4856.
- [20] Thorsten Bach, Stefan Kirsch, *Synlett* **2001**, 1974-1976.
- [21] Franz Dallacker, Peter Kratzer, Maria Lipp, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 97-109.
- [22] William C. Groutas, Michael A. Stanga, Michael J. Brubaker, Tien L. Huang, Min K. Moi, Robert T. Carroll, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1106-1109.
- [23] Hiroyasu Tabuchi, Taisuke Hamamoto, Shokyo Miki, Tsuyoshi Tejima, Akitami Ichihara, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4749-4759.
- [24] Luke R. Zehnder, Jason W. Dahl, Richard P. Hsung, *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 1901-1905.
- [25] P. de March, M. Moreno-Mañas, A. Trius R. Pi, *J. Het. Chem.* **1982**, *19*, 335-336.
- [26] P. de March, M. Moreno-Mañas, J. Casado, R. Pleixats, A. Trius J. L. Roca, *J. Het. Chem.* **1984**, *21*, 85-89.

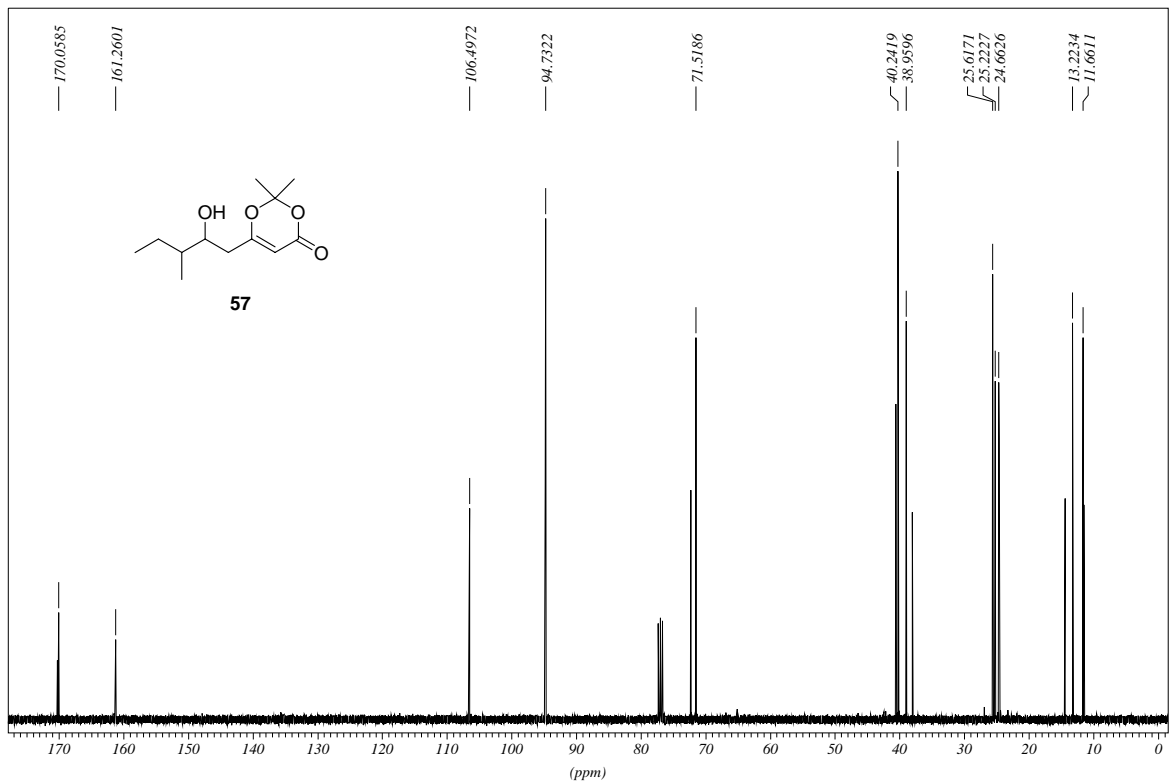
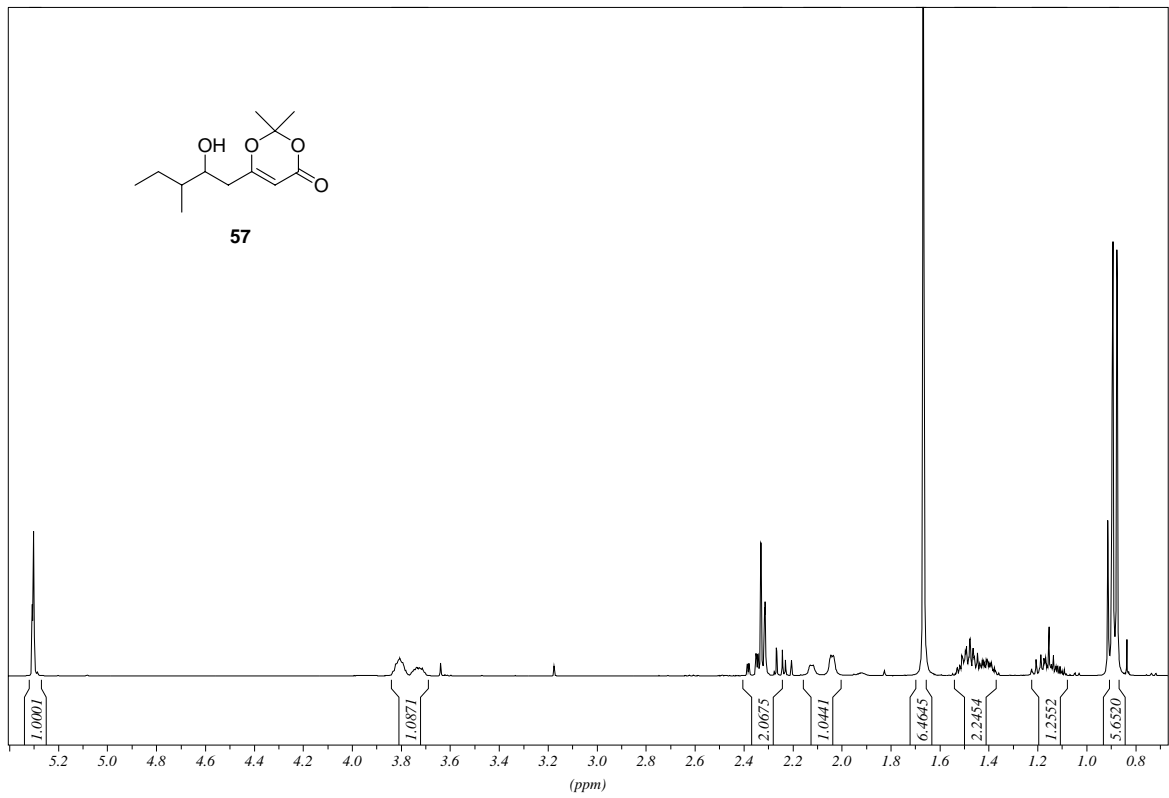
- [27] M. Moreno-Mañas, E. Papell, R. Pleixats, J. Ribas, A. Virgili, *J. Het. Chem.* **1986**, *23*, 413-416.
- [28] Hisahiro Hagiwara, Norikazu Fujimoto, Toshio Suzuki, Masayoshi Ando, *Heterocycles* **2000**, *53*, 549-552.
- [29] M. P. Wachter, T. M. Harris, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1685-1694.
- [30] T. Adrian Carpenter, Peter J. Jenner, Finian J. Leeper, James Staunton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1227.
- [31] M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, *J. Het. Chem.* **1991**, *28*, 2041-2043.
- [32] John W. Lyga, *J. Het. Chem.* **1995**, *32*, 515-518.
- [33] Rebecca M. Wilson, Wendy S. Jen, David W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616-11617.
- [34] Johann Mulzer, Susanne Dupré, Jürgen Buschmann, Peter Luger, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1538-1540.
- [35] Ian Paterson, Debra J. Wallace, *Tet. Lett.* **1994**, *35*.
- [36] Ian Paterson, Debra J. Wallace, Cameron J. Clowden, *Synthesis* **1998**, 639-652.
- [37] John A. Ray, Thomas M. Harris, *Tet. Lett.* **1982**, *23*, 1971-1974.
- [38] Persönliche Kommunikation mit Dr. Jutta Niggemann, Arbeitskreis Prof. Dr. Markus Kalesse, HZI Braunschweig, **2006**.
- [39] *Handbook of Metathesis, Vol. 1-3*, Hrsg.: R. H. Grubbs, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [40] J. Mulzer, E. Öhler, in *Top. Organomet. Chem., Vol. 13* (Hrsg.: K. H. Dötz), Springer-Verlag, Berlin, **2004**, p. 269.
- [41] Didier Astruc, *New Journal of Chemistry* **2005**, *29*, 42-56.
- [42] K. C. Nicolaou, Paul G. Bulger, David Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564-4601.
- [43] Nobelprize.org, Vol. 2007, Nobel Web AB, **2005**.
- [44] Peter Schwab, Marcia B. France, Joseph W. Ziller, Robert H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041.
- [45] Peter Schwab, Robert H. Grubbs, Joseph W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
- [46] Matthias Scholl, Sheng Ding, Choon Woo Lee, Robert H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- [47] Matthias Scholl, Tina M. Trnka, John P. Morgan, Robert H. Grubbs, *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250.
- [48] Jennifer A. Love, Melanie S. Sanford, Michael W. Day, Robert H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103-10109.
- [49] Tina M. Trnka, John P. Morgan, Melanie S. Sanford, Thomas E. Wilhelm, Matthias Scholl, Tae-Lim Choi, Sheng Ding, Michael W. Day, Robert H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.
- [50] Jason S. Kingsbury, Joseph P. A. Harrity, Peter J. Bonitatebus, Jr., Amir H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
- [51] Steven B. Garber, Jason S. Kingsbury, Brian L. Gray, Amir H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- [52] Karol Grela, Syuzanna Harutyunyan, Anna Michrowska, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038-4040.
- [53] Anna Michrowska, Robert Bujok, Syuzanna Harutyunyan, Volodymyr Sashuk, Grigory Dolgonos, Karol Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325.
- [54] Larry E. Overman, Garry F. Taylor, Charles B. Petty, Peter J. Jessup, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2164-2167.
- [55] Daqiang Xu, Christine Y. Park, K. Barry Sharpless, *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 2495-2498.
- [56] William R. Roush, D. Scott Coffey, David J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11331-11332.

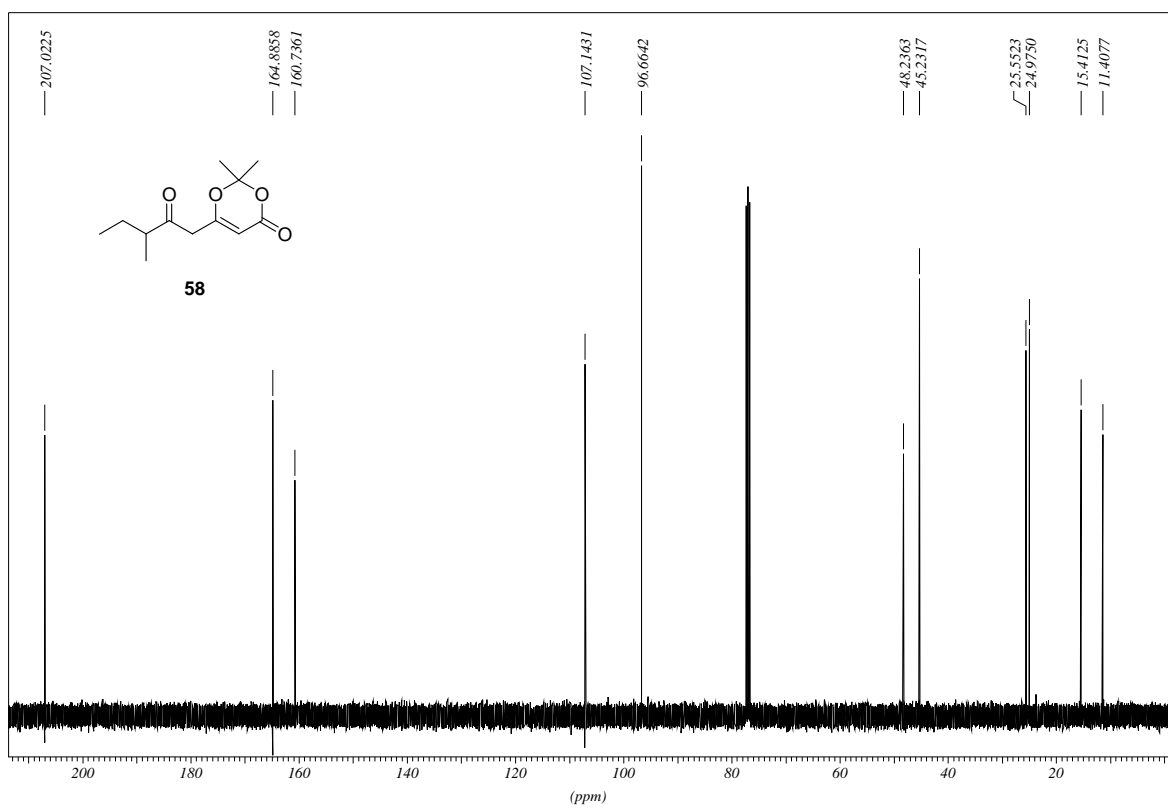
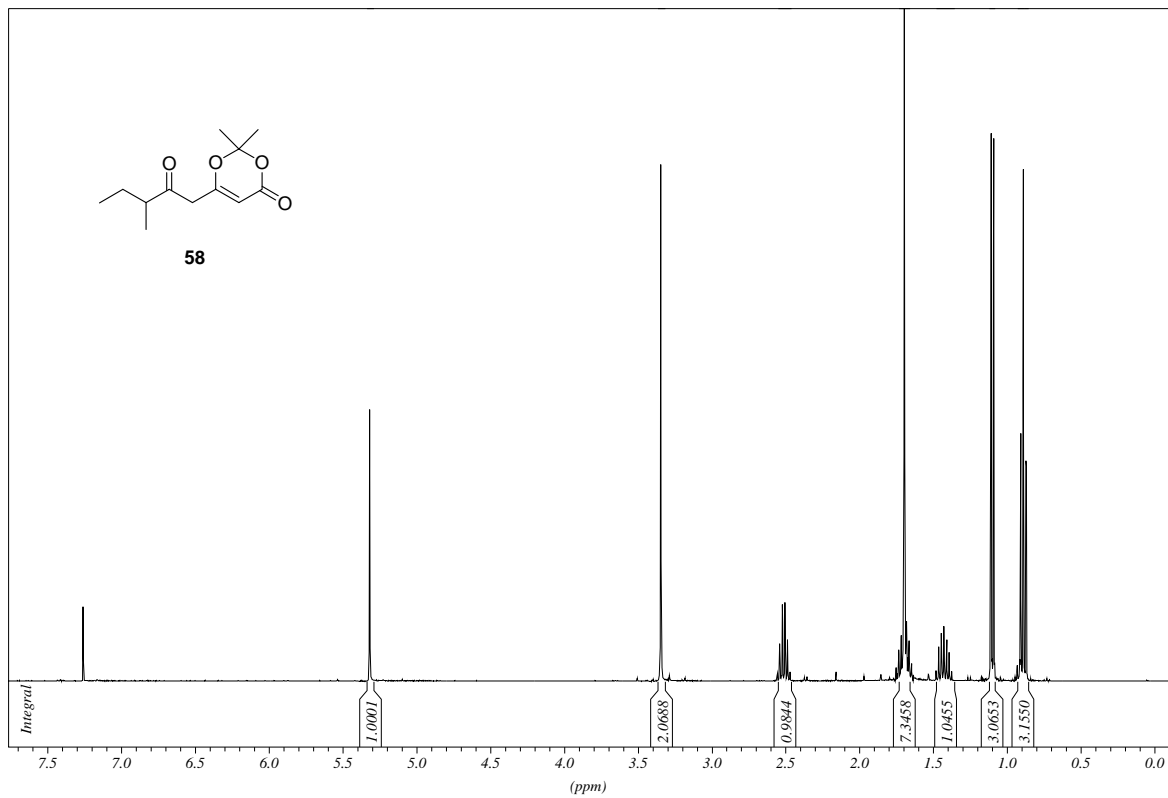
- [57] David R. Williams, Jie Li, *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 5113-5116.
- [58] Karl A. Scheidt, Hou Chen, Bruce C. Follows, Sherry R. Chemler, D. Scott Coffey, William R. Roush, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436-6437.
- [59] Andreas Job, Carsten F. Janeck, Wolfgang Bettray, René Peters, Dieter Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.
- [60] David A. Evans, Michael D. Ennis, David J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.
- [61] E. J. Corey, Raman K. Bakshi, Saizo Shibata, Chung-Pin Chen, Vinod K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
- [62] R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717-6725.
- [63] Albrecht Berkessel, Dirk Menche, Christoph A. Sklorz, Michael Schröder, Ian Paterson, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1062-1065.
- [64] Ian Paterson, Hermann Bergmann, Dirk Menche, Albrecht Berkessel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1293-1295.
- [65] Michio Zembayashi, Kohei Tamao, Makoto Kumada, *Tet. Lett.* **1975**, *16*, 1719-1722.
- [66] Haolun Jin, Jun-ichi Uenishi, William J. Christ, Yoshito Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646.
- [67] Jon T. Njardarson, Kaustav Biswas, Samuel J. Danishefsky, *Chem. Commun.* **2002**, 2759-2761.
- [68] Jie Chen, Tao Wang, Kang Zhao, *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 2827-2828.
- [69] Hirokazu Arimoto, Michael D. Kaufman, Kaoru Kobayashi, Yuping Qiu, III Amos B. Smith, *Synlett* **1998**, 765-767.
- [70] Alexander Arefolov, Neil F. Langille, James S. Panek, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3281-3284.
- [71] Keiji Tanino, Keisuke Arakawa, Mikiya Satoh, Yasuhiro Iwata, Masaaki Miyashita, *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 861-864.
- [72] Young K. Chen, Patrick J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3702-3703.
- [73] Helen F. Sneddon, Matthew J. Gaunt, Steven V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1147-1150.
- [74] Karine Villeneuve, Nicole Riddell, Robert W. Jordan, Gavin C. Tsui, William Tam, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4543-4546.
- [75] Fariborz Mohamadi, Nigel G. J. Richards, Wayne C. Guida, Rob Liskamp, Mark Lipton, Craig Caufield, George Chang, Thomas Hendrickson, W. Clark Still, *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.
- [76] Seiji Matsubara, Koichiro Oshima, in *Modern Carbonyl Olefination* (Hrsg.: Takeshi Takeda), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**, pp. 200-222.
- [77] Takashi Okazoe, Kazuhiko Takai, Kiitiro Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951-953.
- [78] Marco Frigerio, Marco Santagostino, Simona Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- [79] Robert E. Ireland, Longbin Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [80] W. Clark Still, Michael Kahn, Abhijit Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [81] Alec Fettes, Erick M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9274-9283.
- [82] Mitchell J. Schultz, Steven S. Hamilton, David R. Jensen, Matthew S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3343-3352.
- [83] Francisco Camps, Josep Coll, Josefina Guitart, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2329-2334.
- [84] Thekla M. Werkhoven, Arjan H. G. Siebum, Johan Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2113-2117.
- [85] Thomas W. Gibson, William F. Erman, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1148-1154.
- [86] Sergey A. Kozmin, Tetsuo Iwama, Yong Huang, Viresh H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628-4641.
- [87] Michael Huckstep, Richard J. K. Taylor, *Synthesis* **1982**, 881-882.

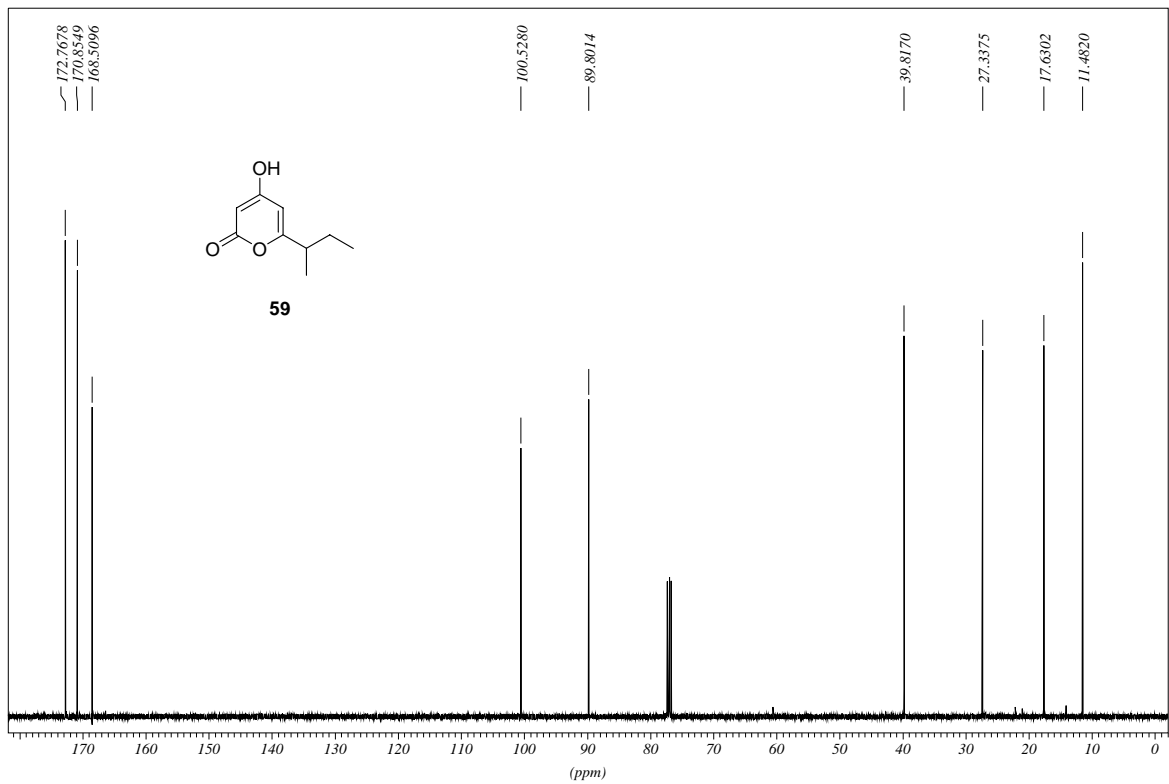
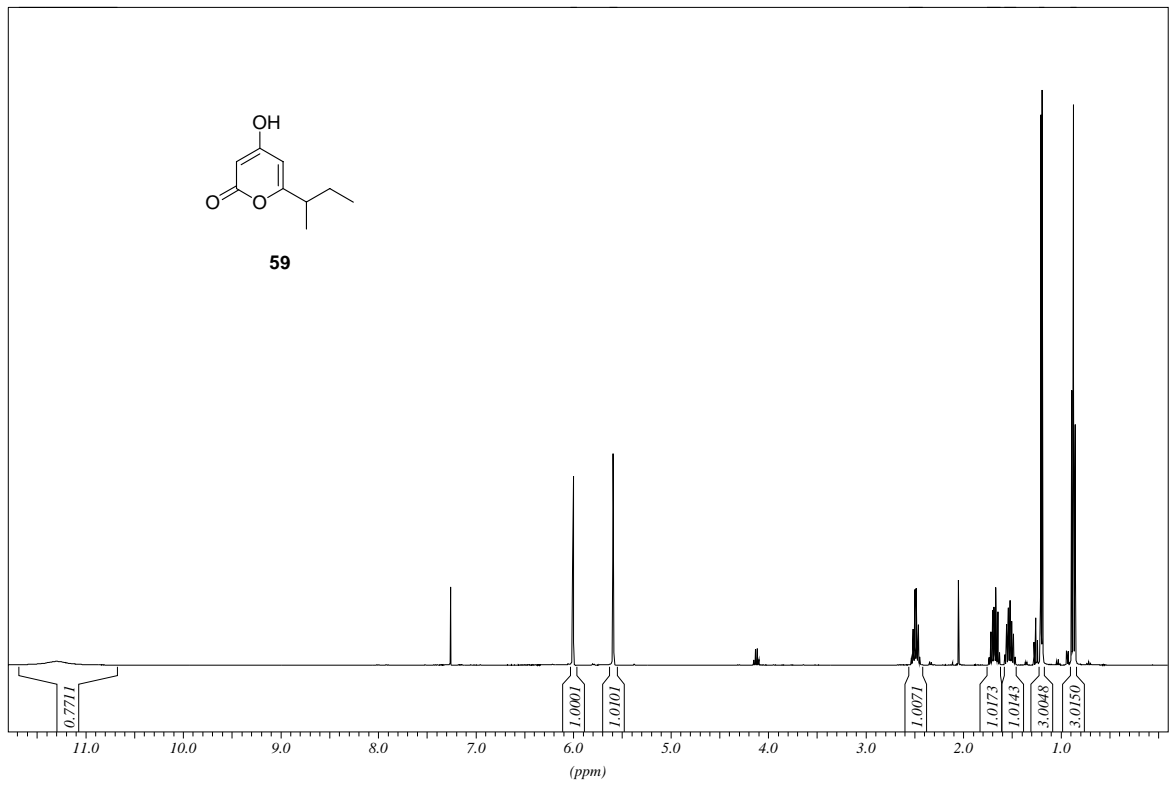
- [88] Matthias Brewer, Clint A. James, Daniel H. Rich, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4779-4782.
[89] Ian Paterson, Matthew Tudge, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6833-6849.
[90] Julie Germain, Pierre Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5269-5278.

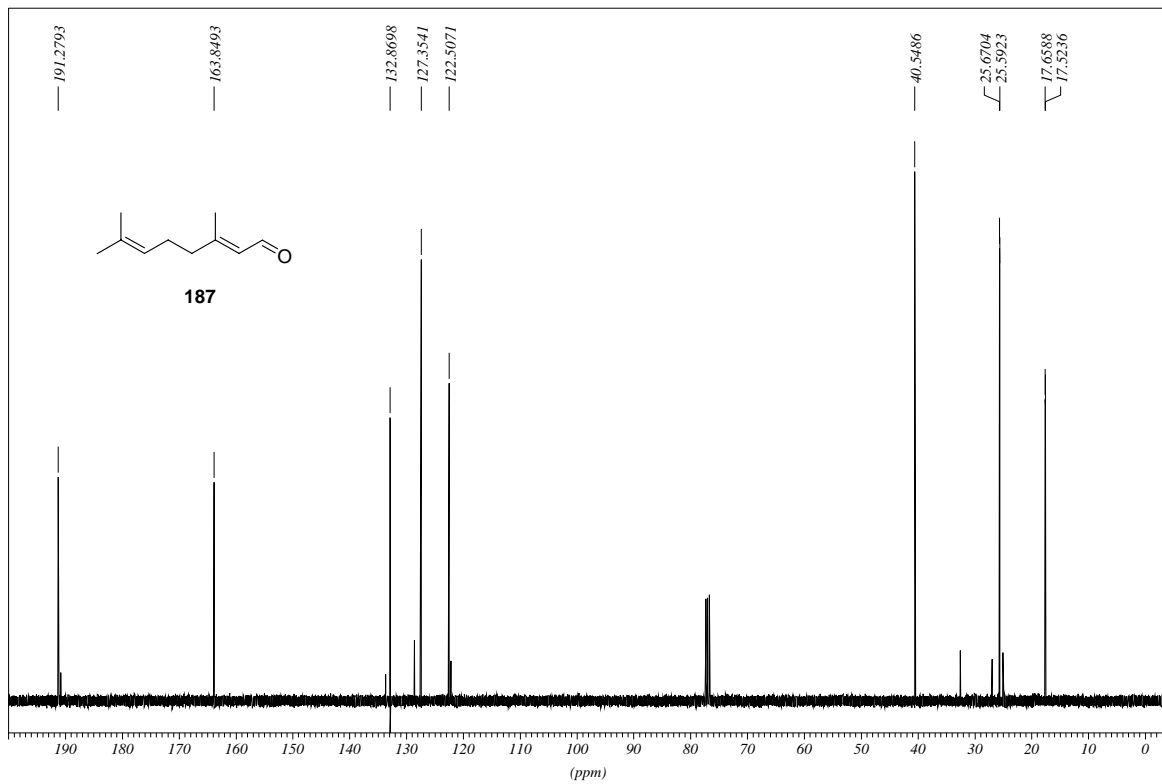
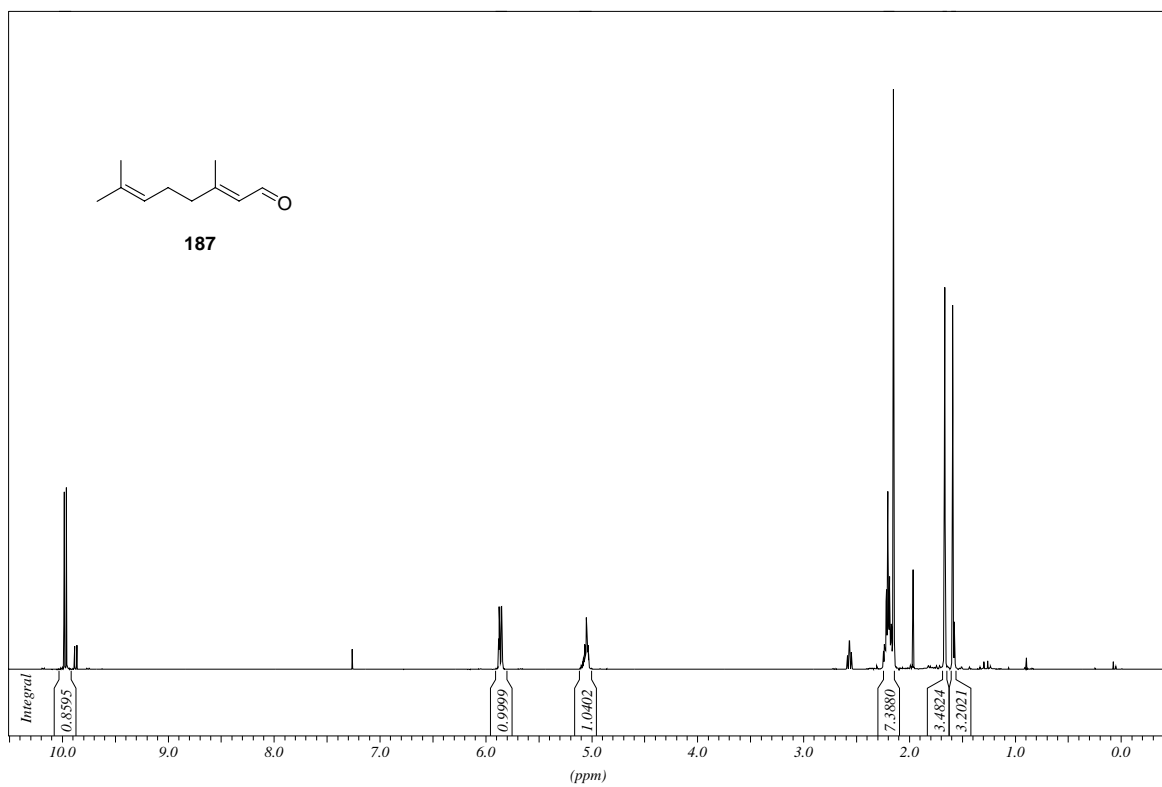
8. Spektrenanhang

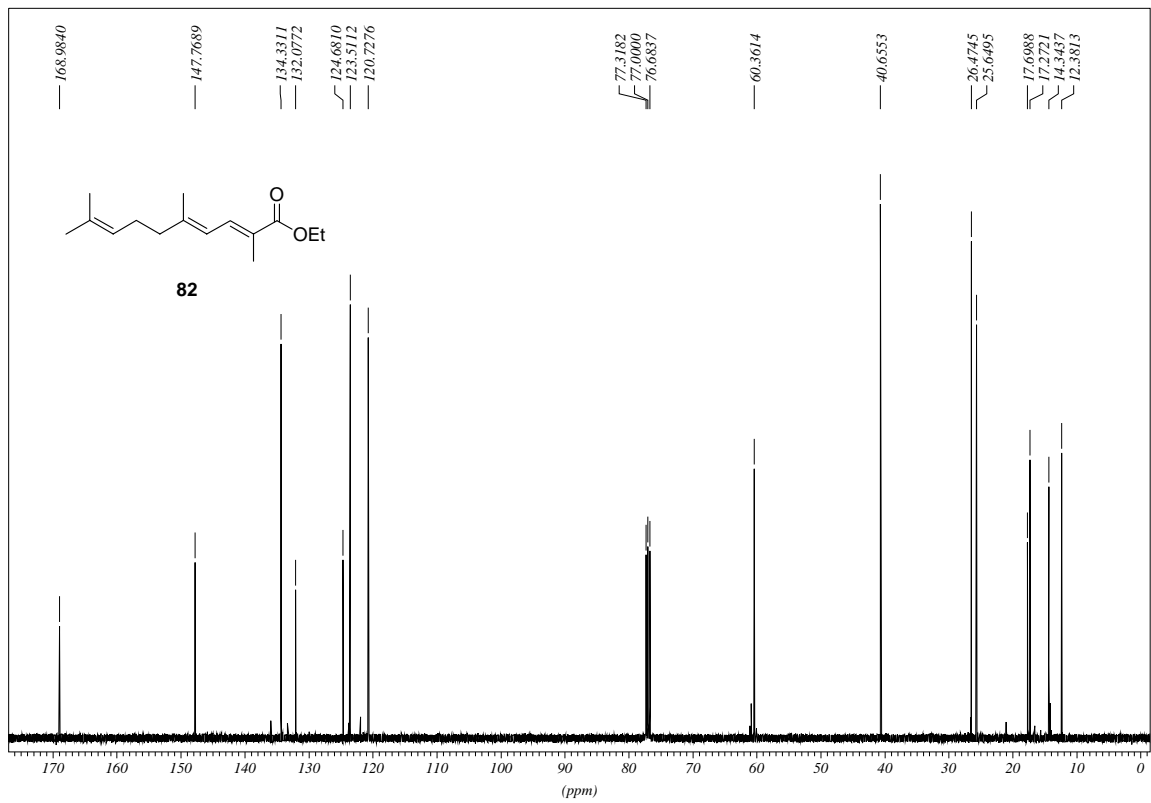
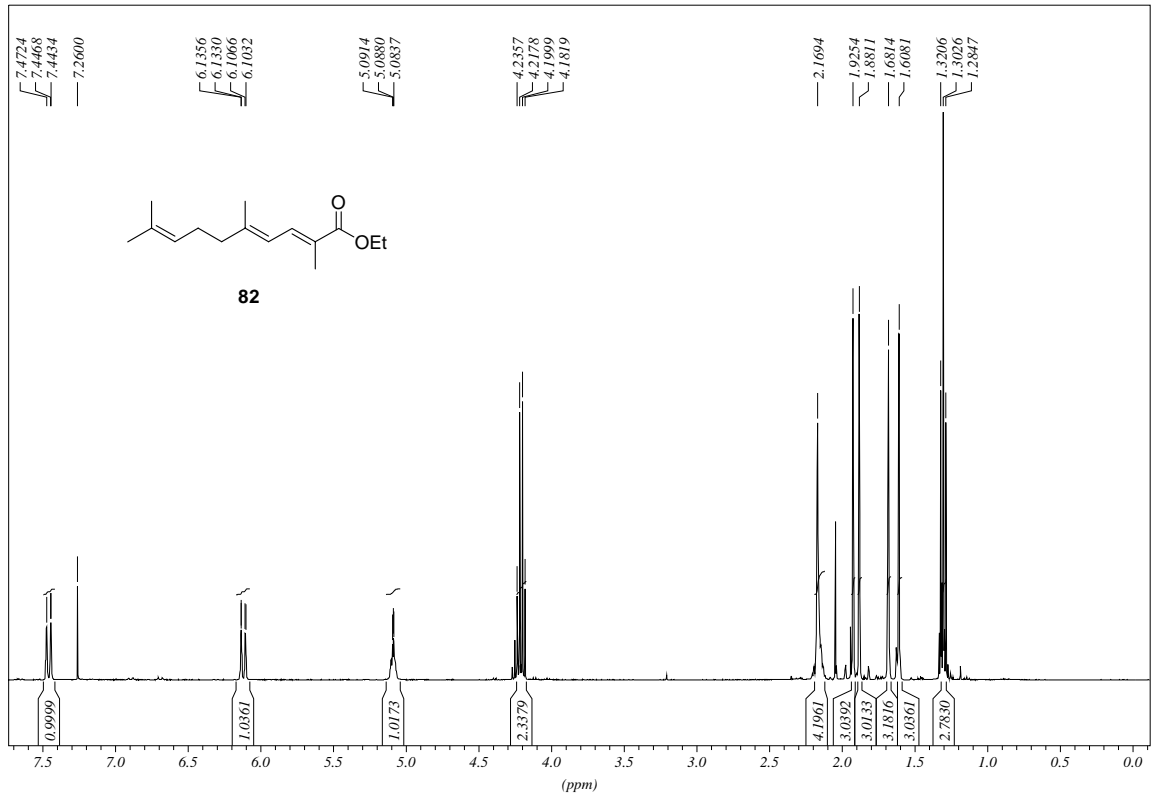


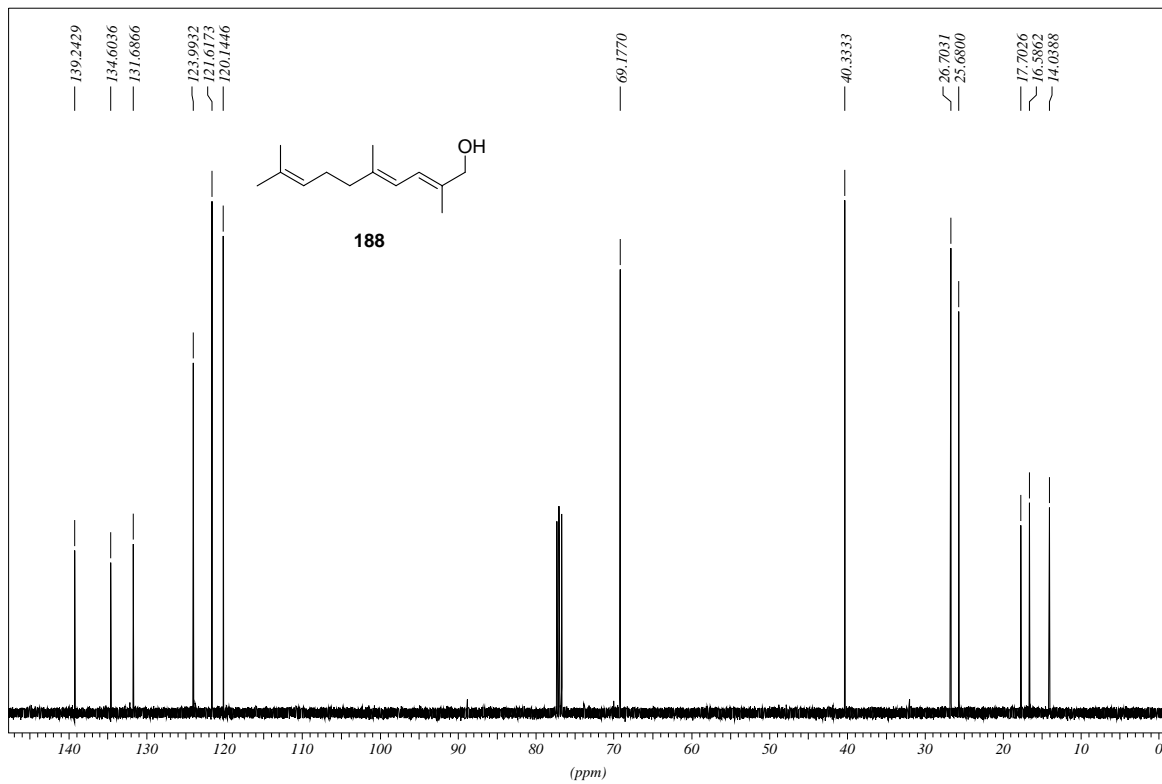
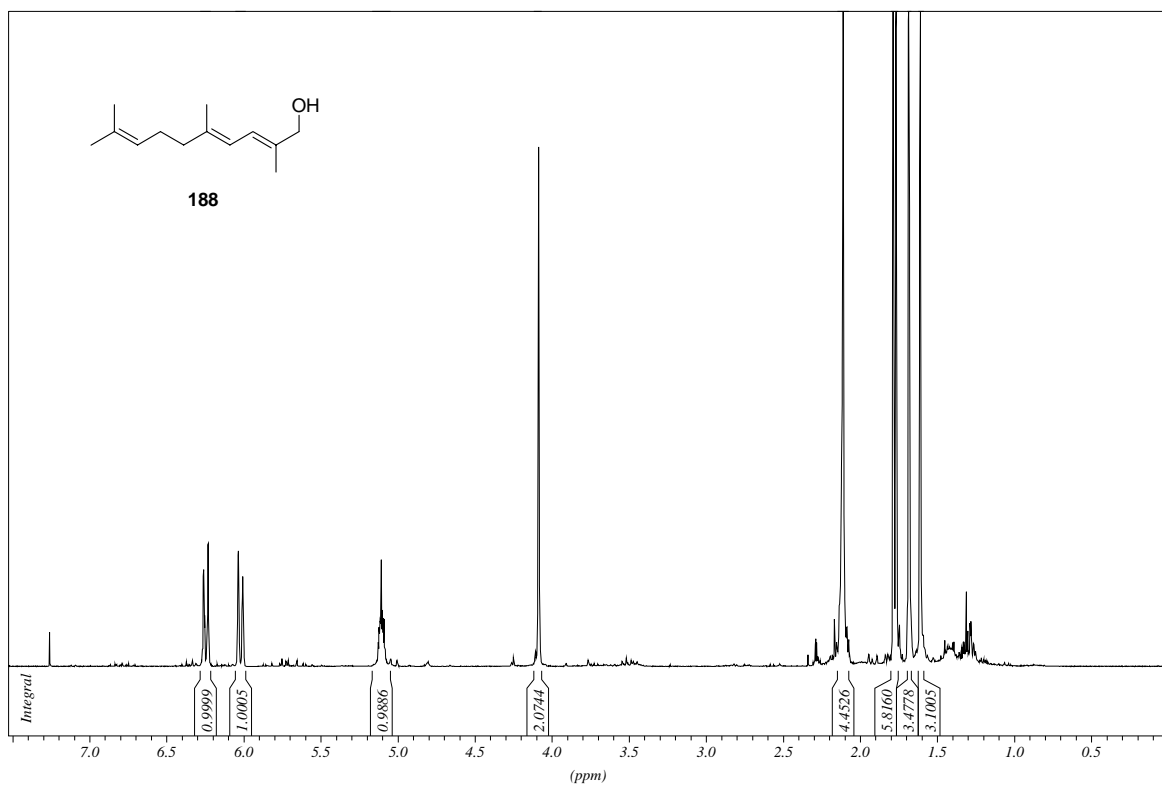


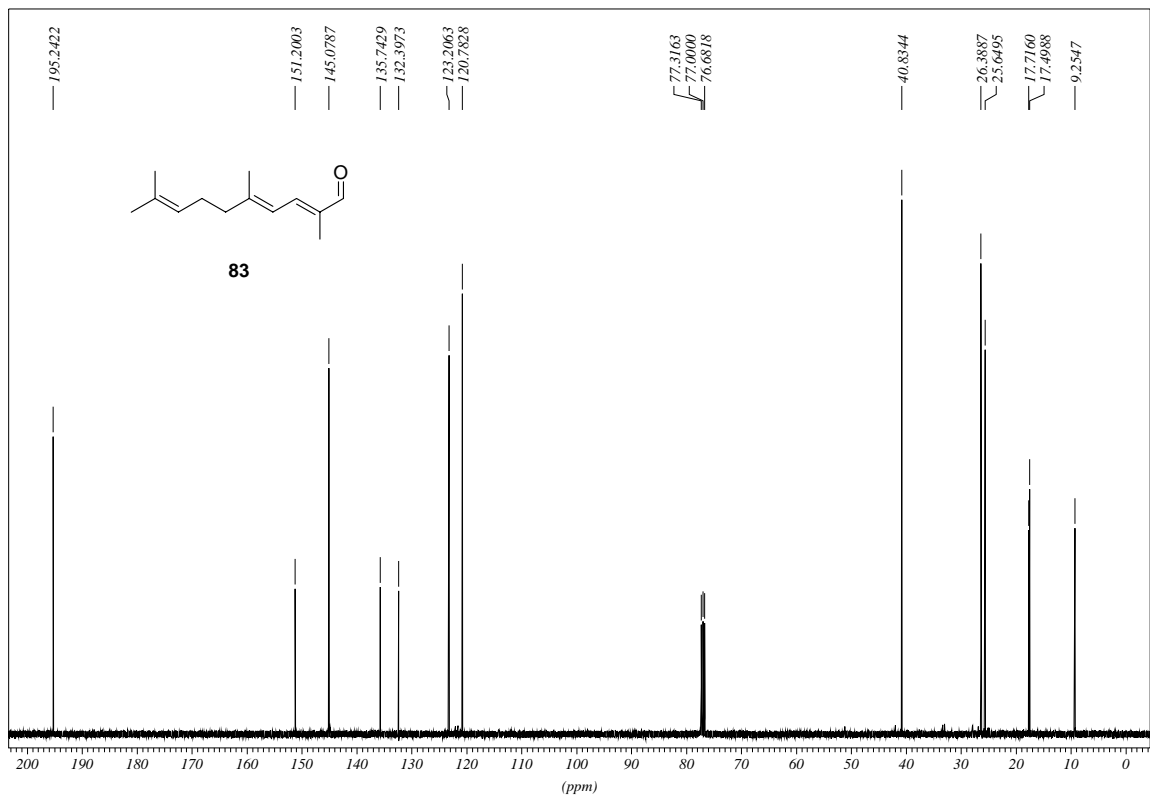
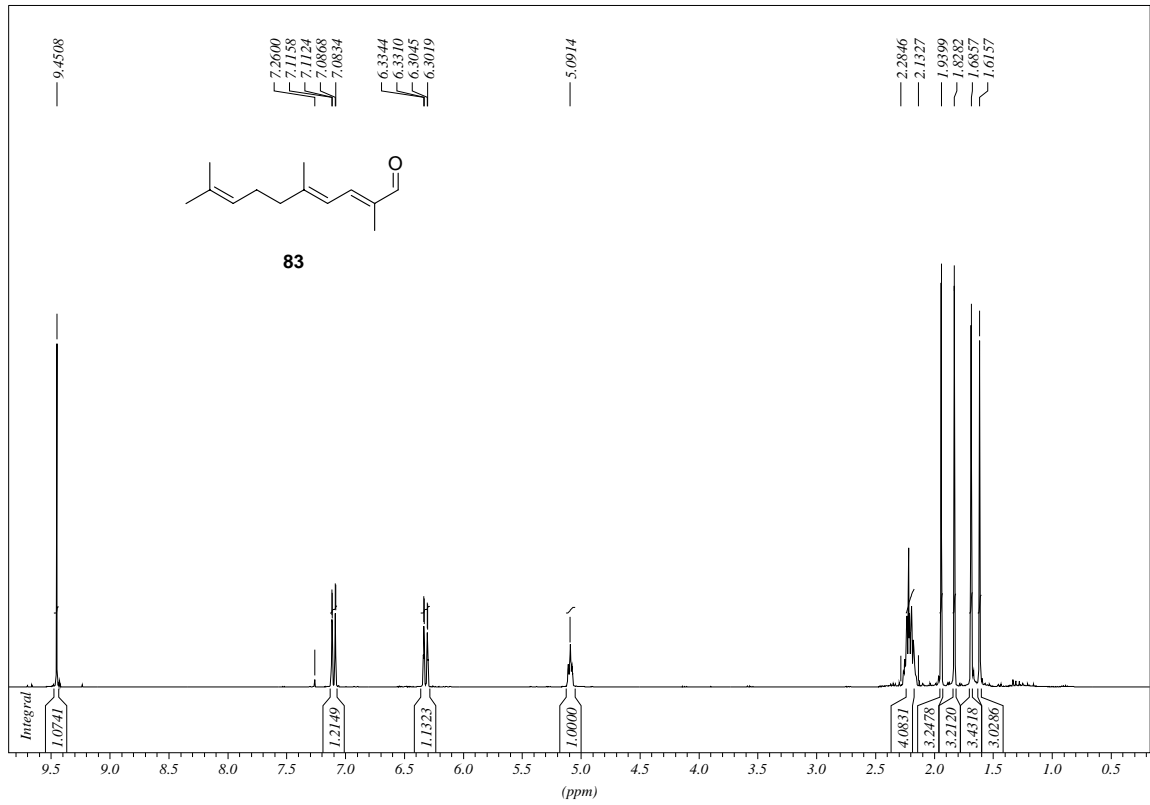


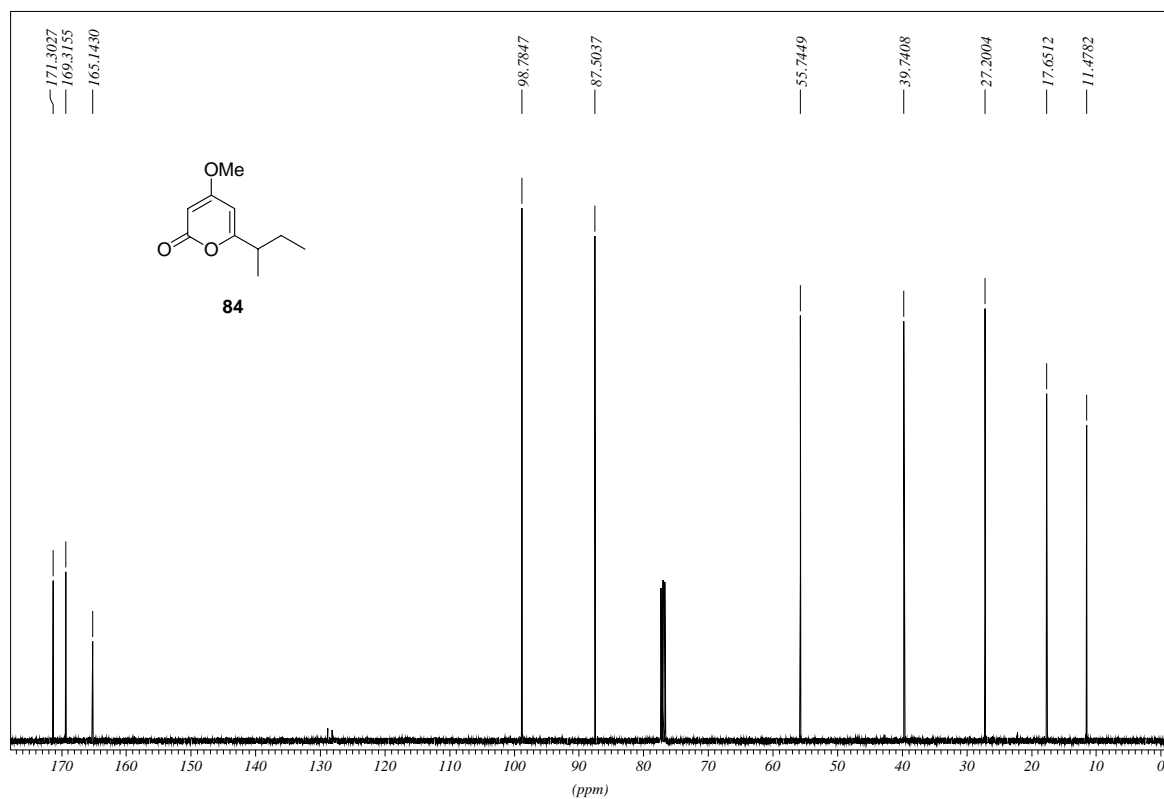
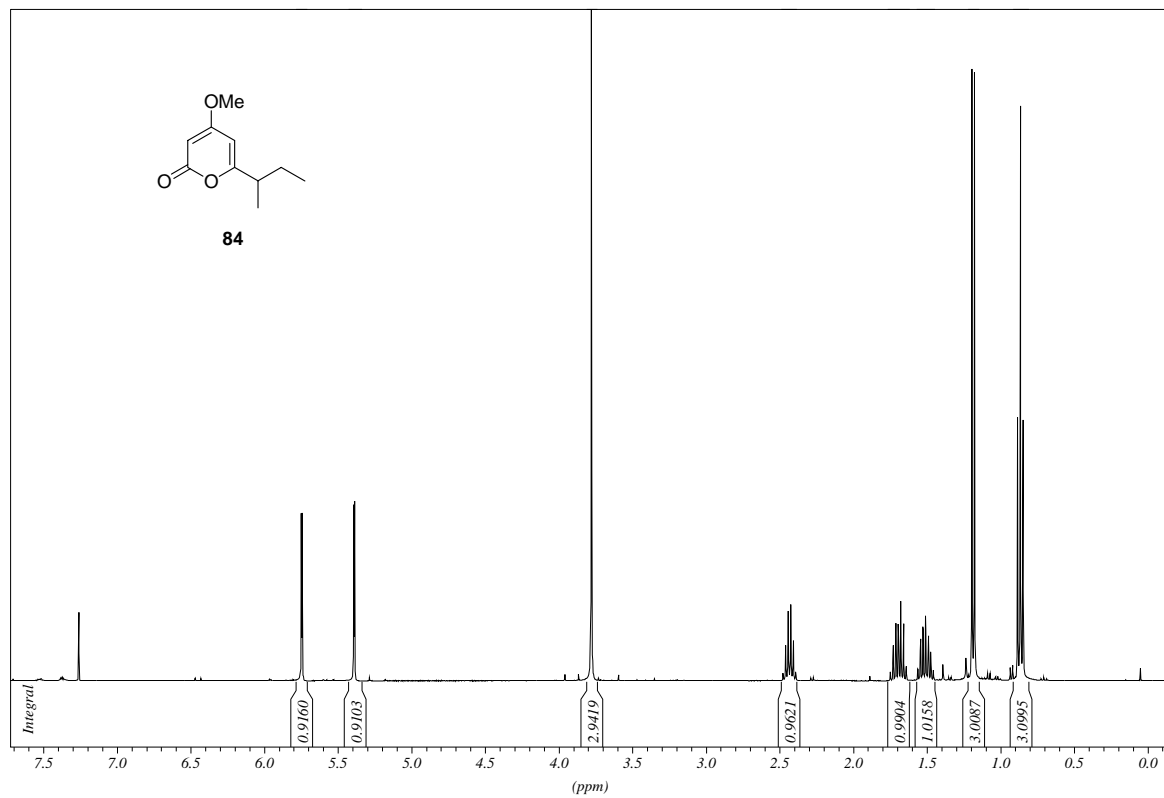


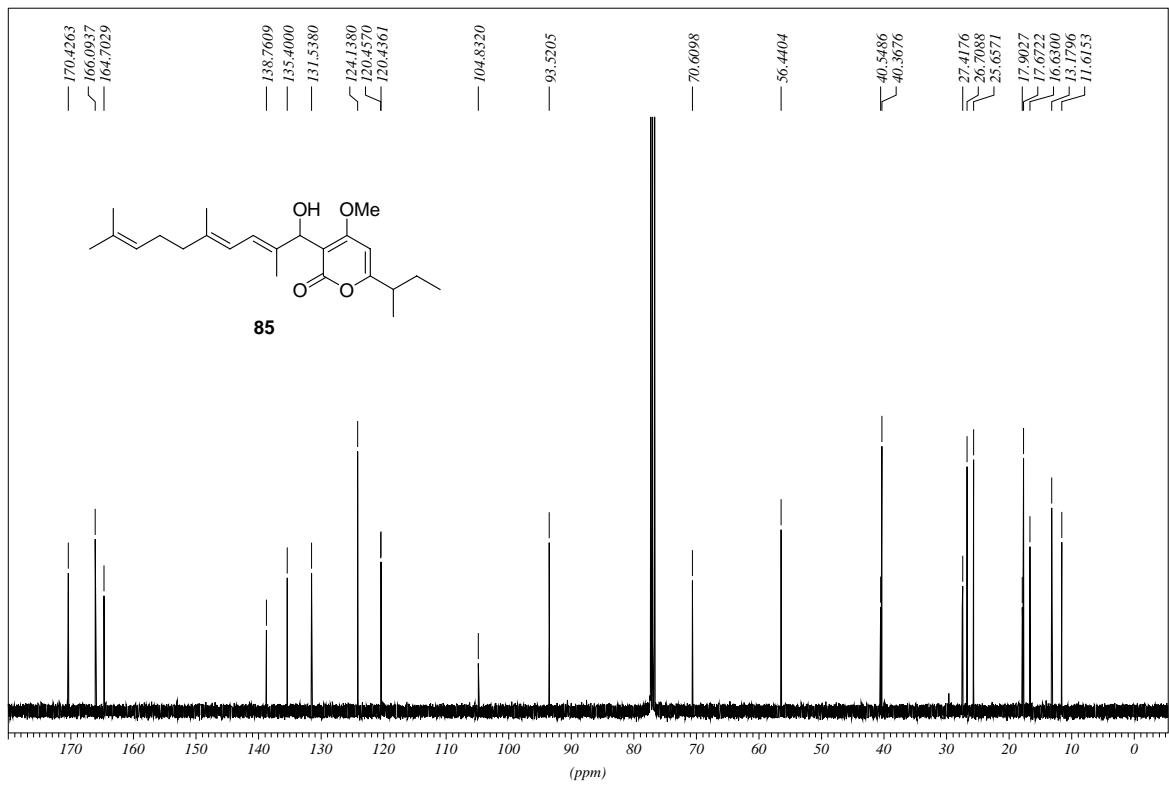
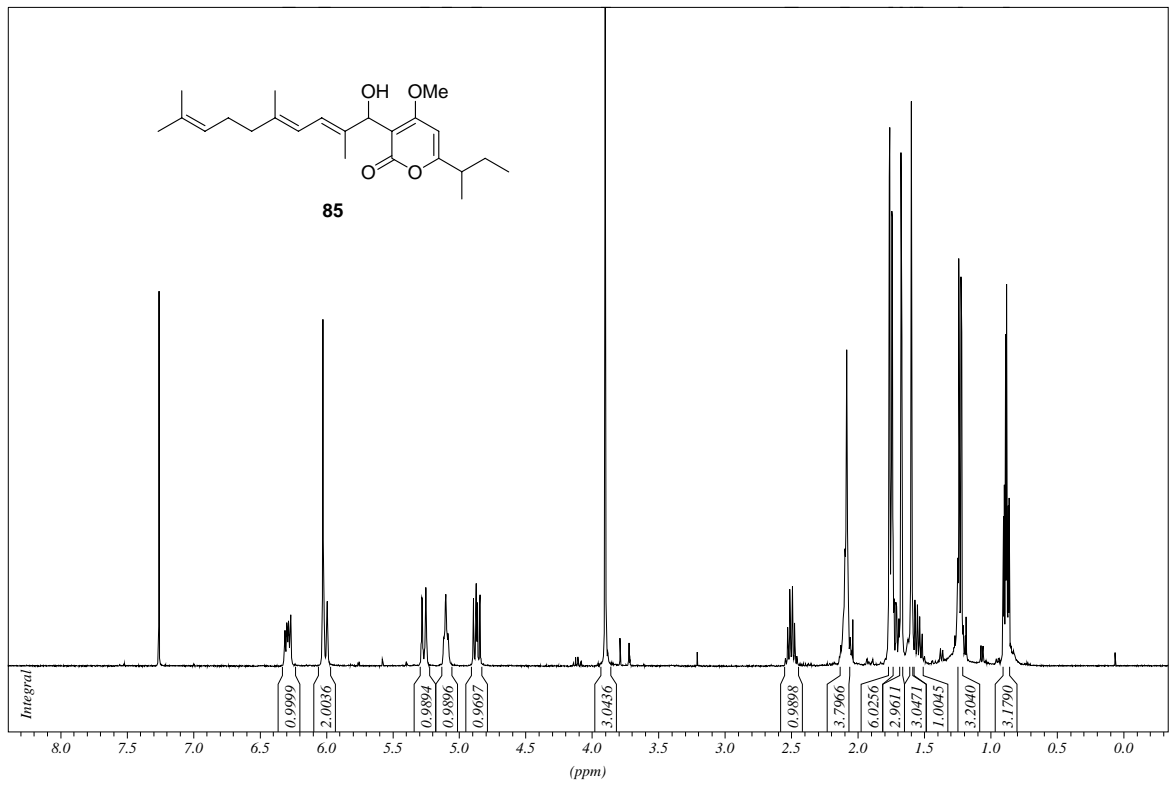


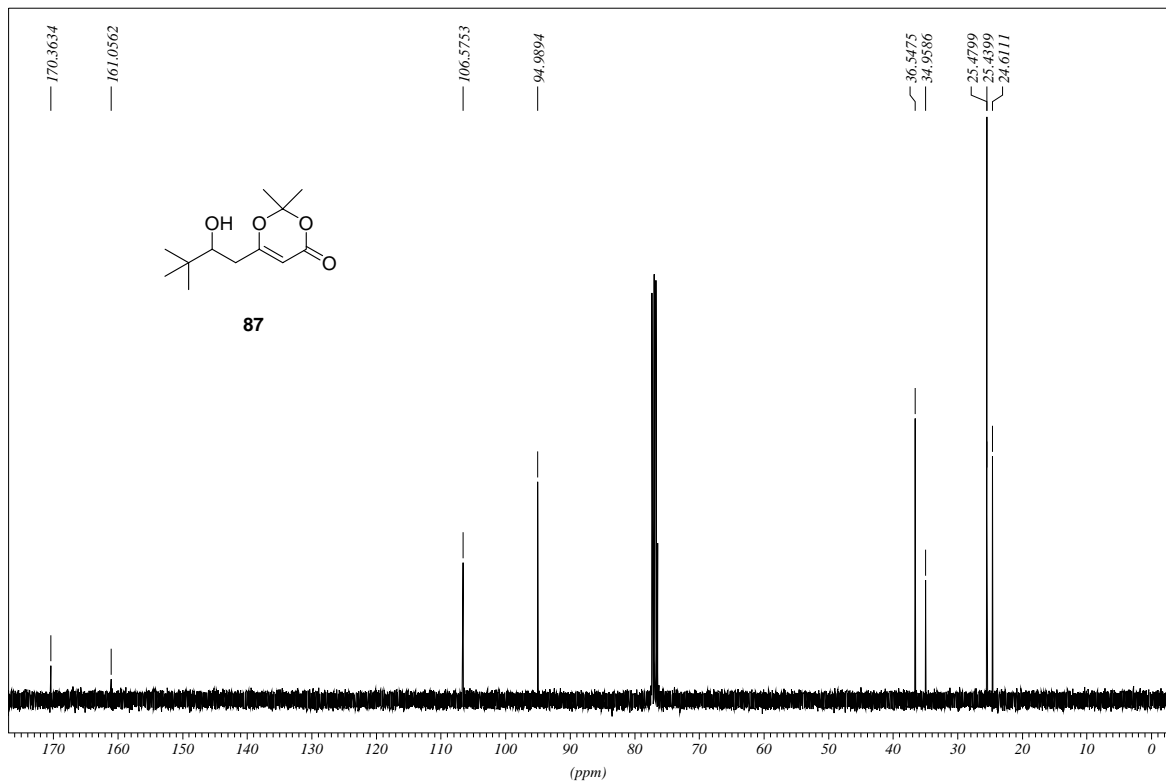
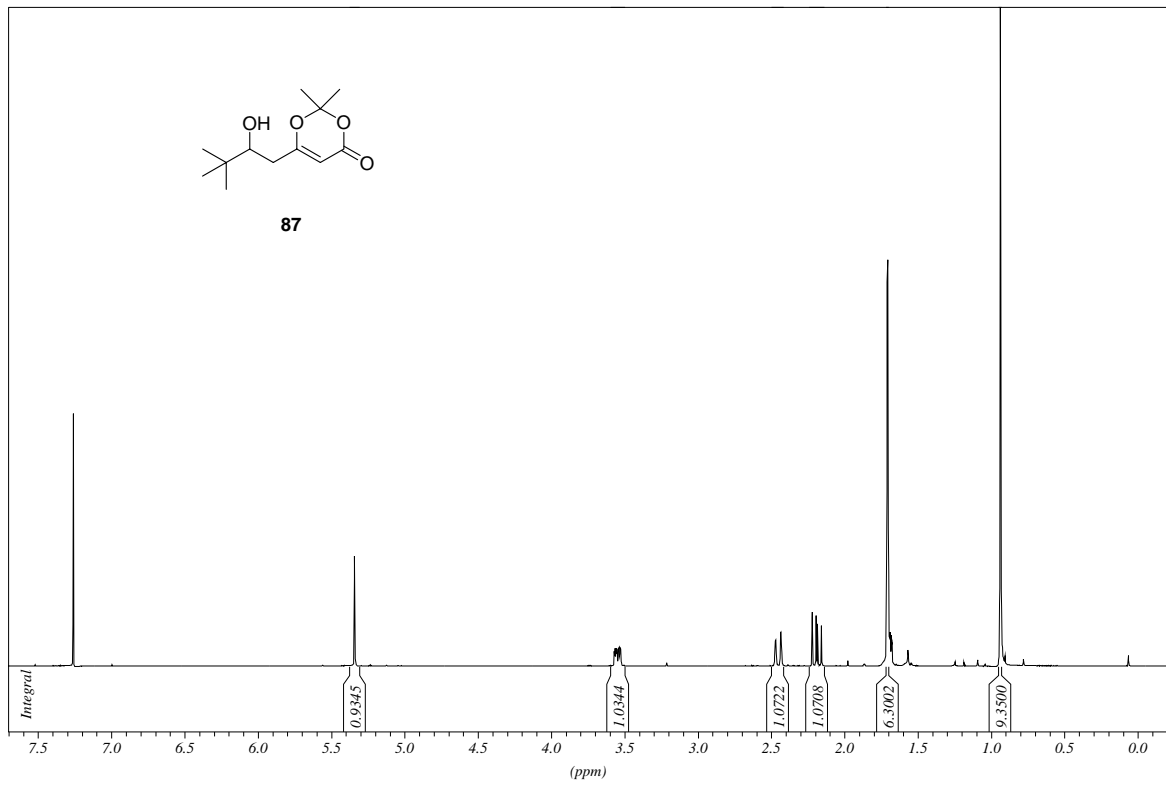


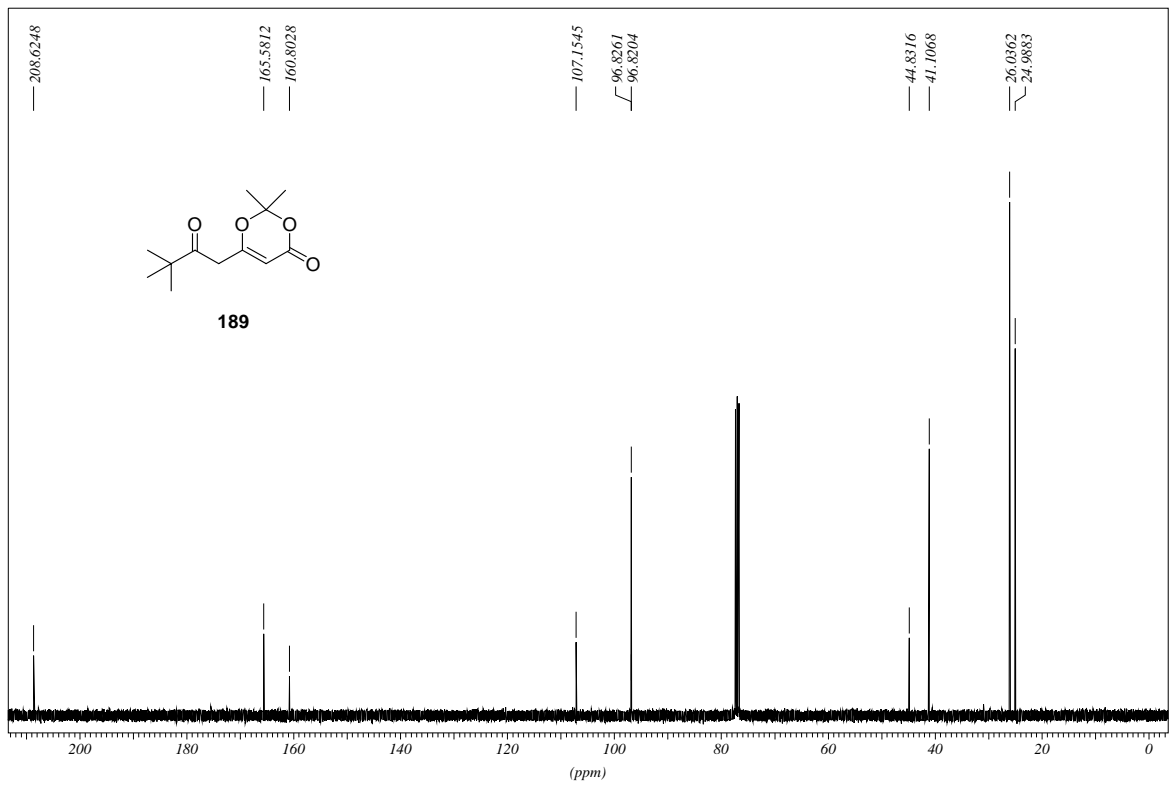
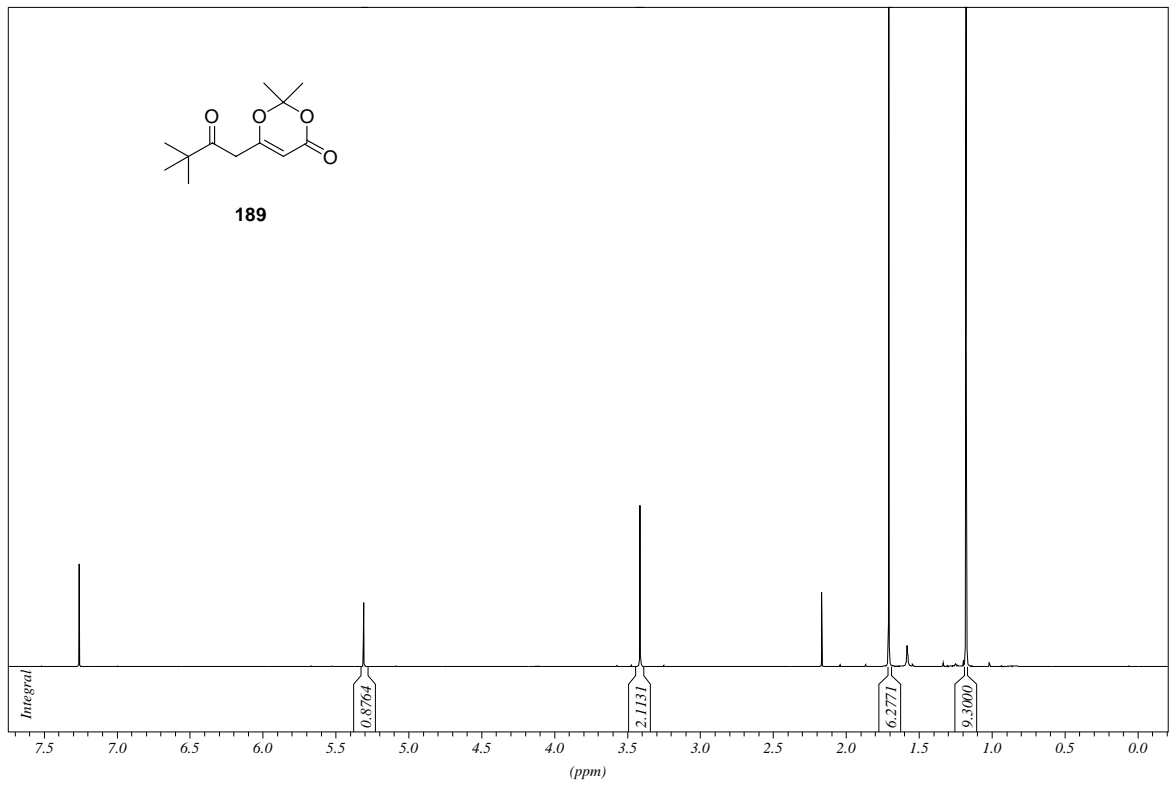


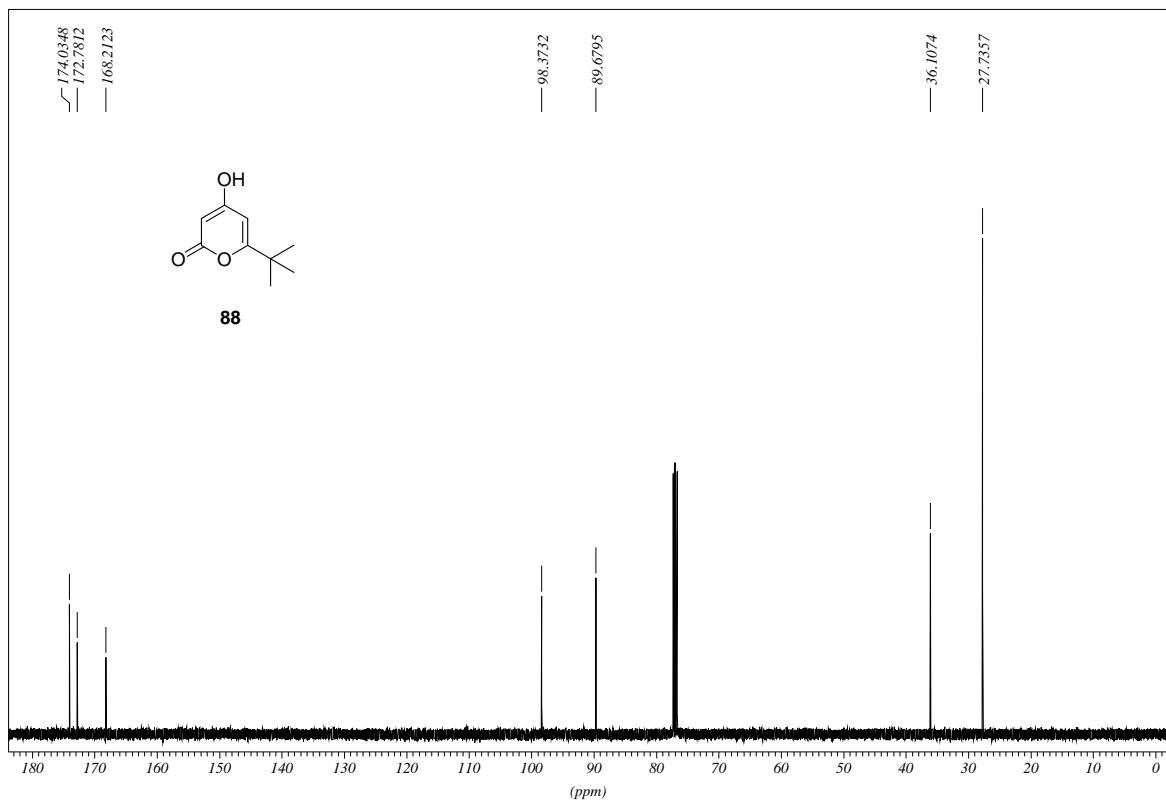
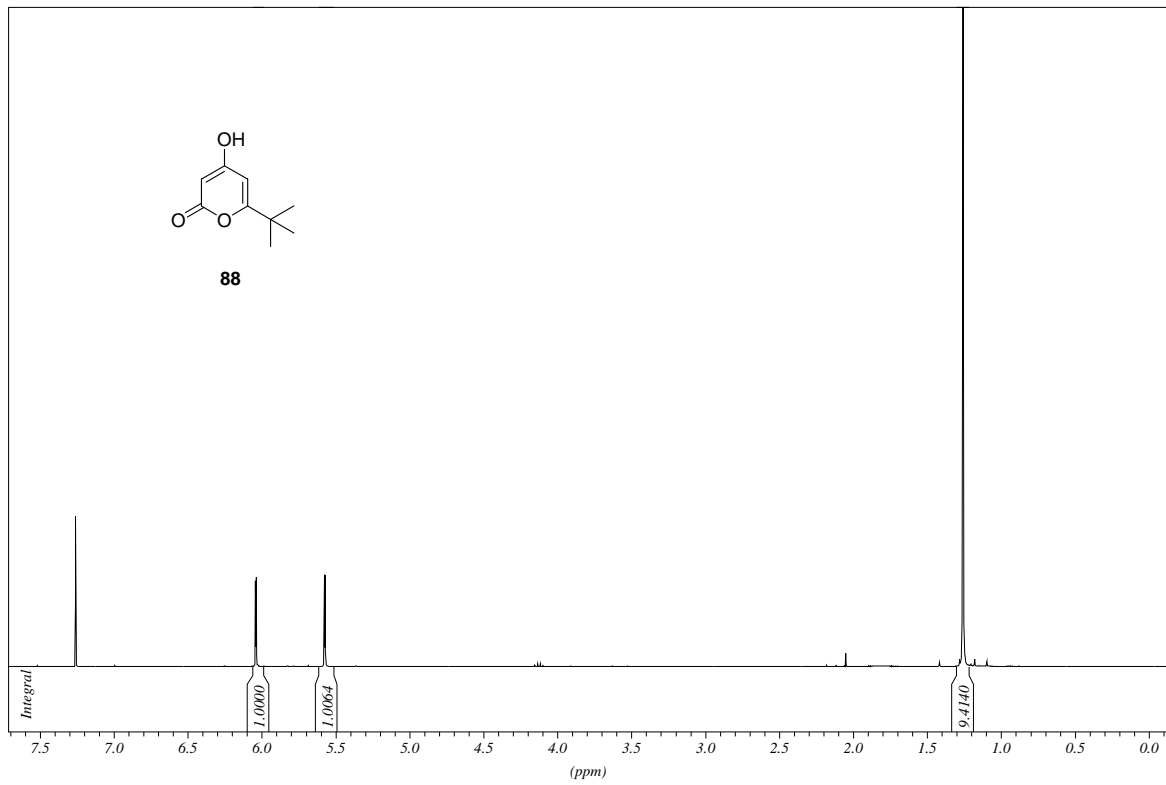


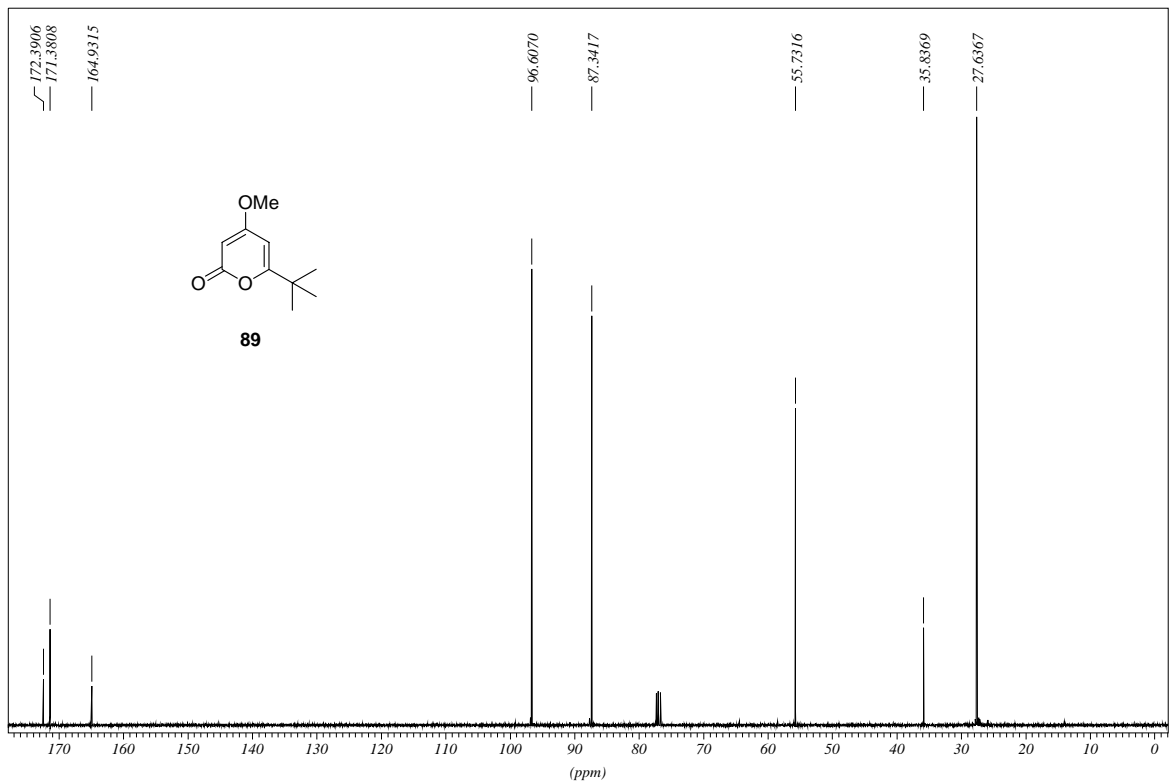
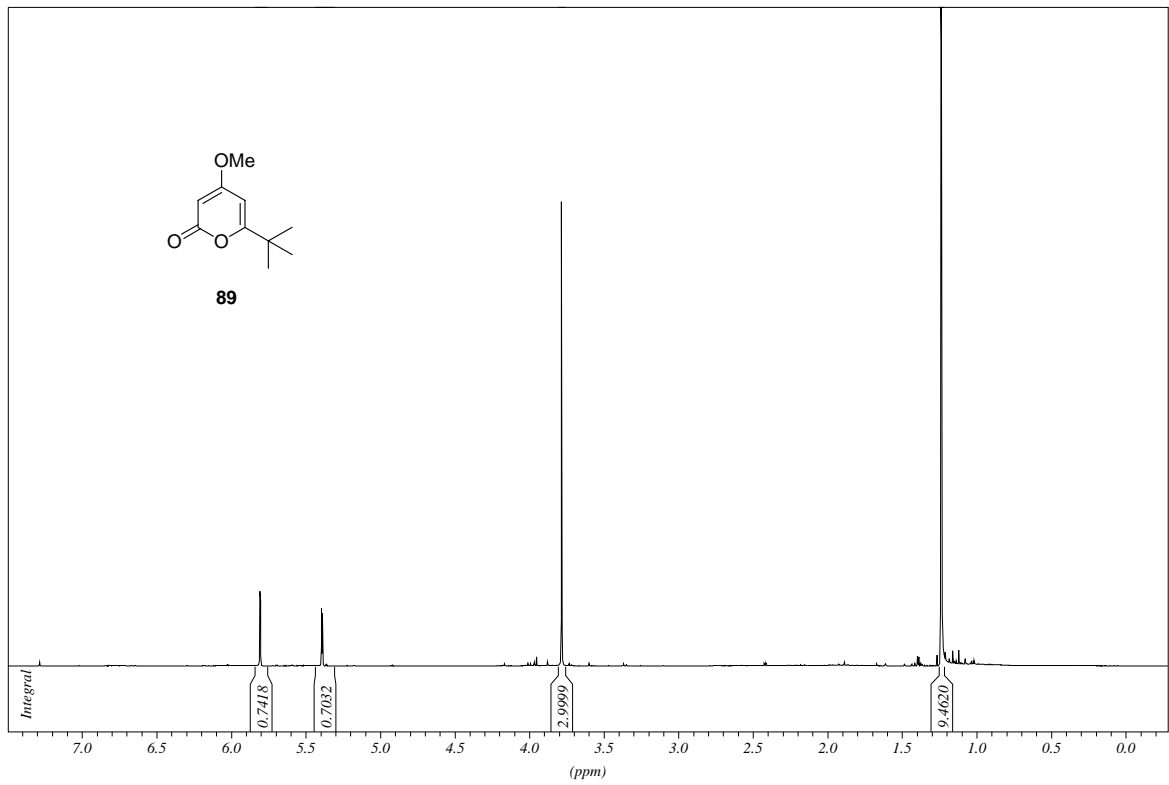


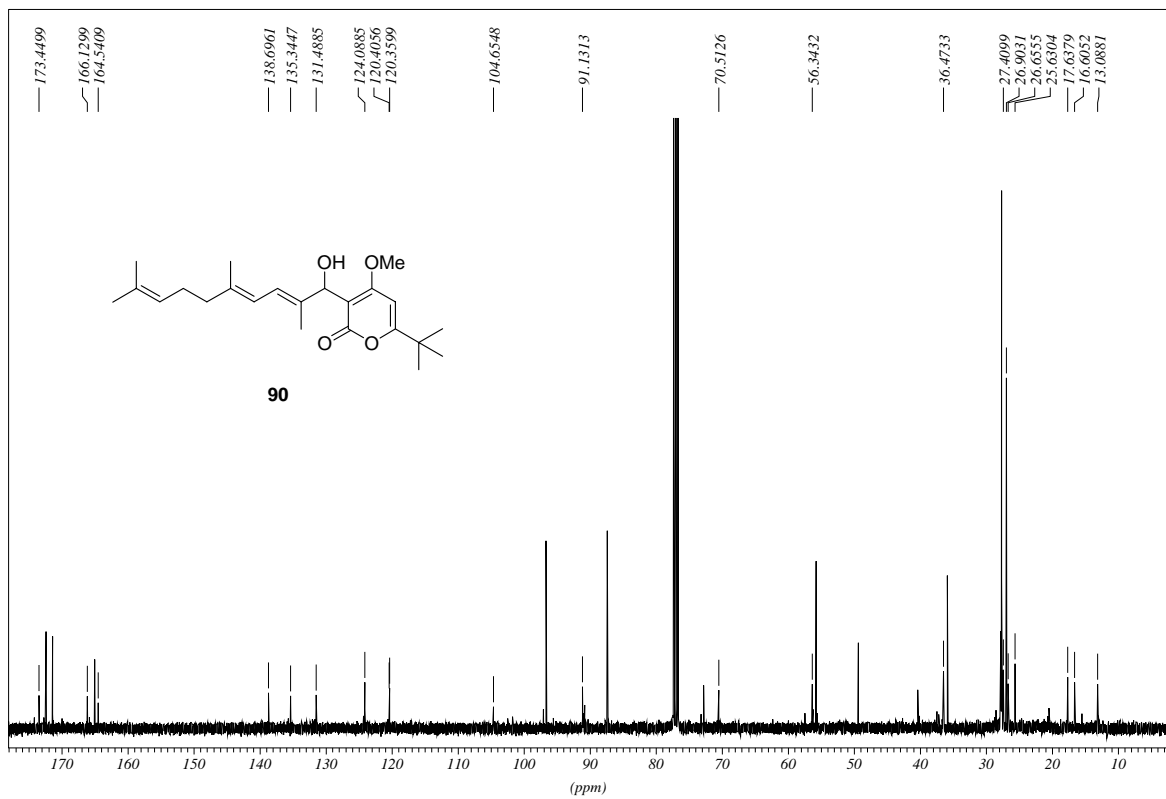
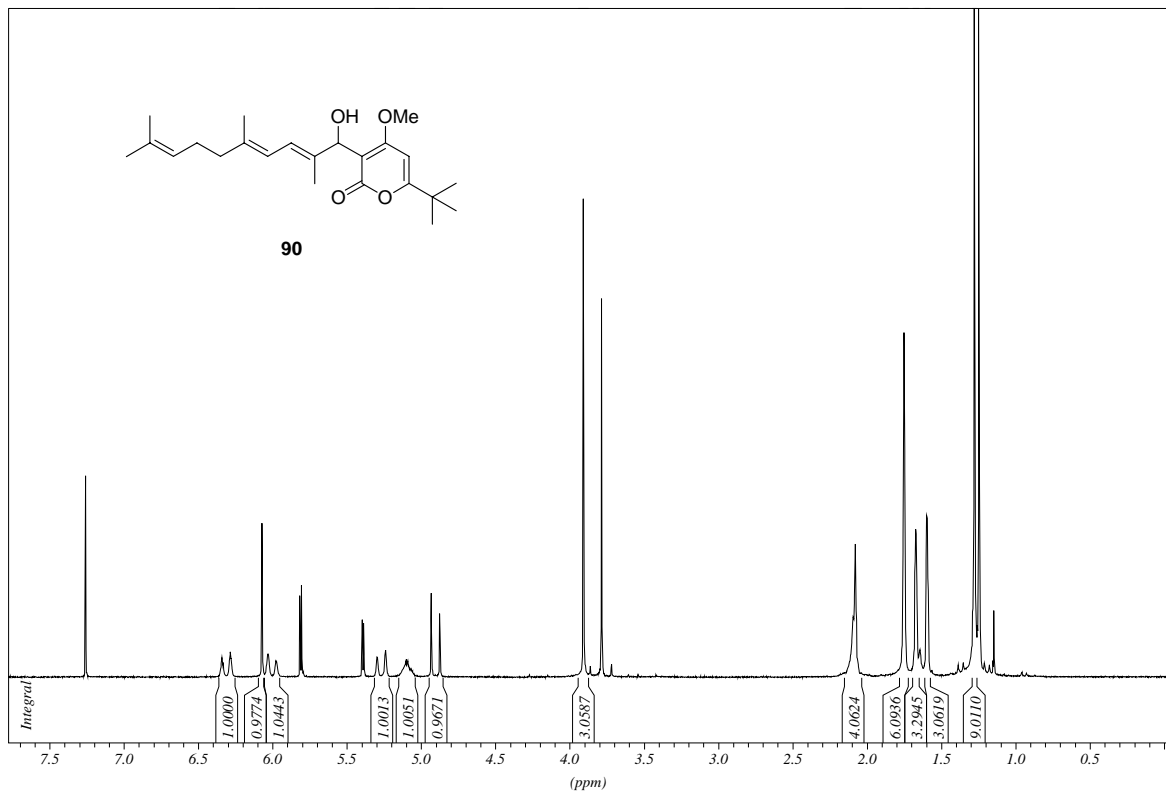


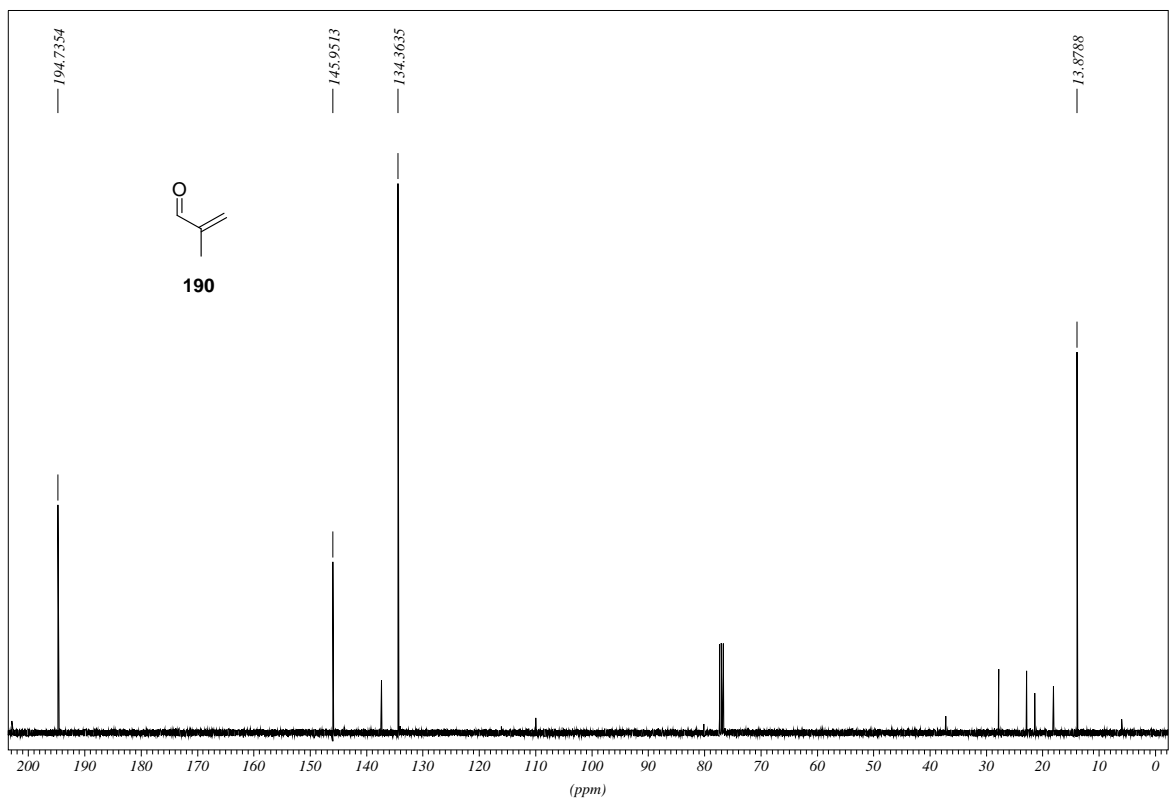
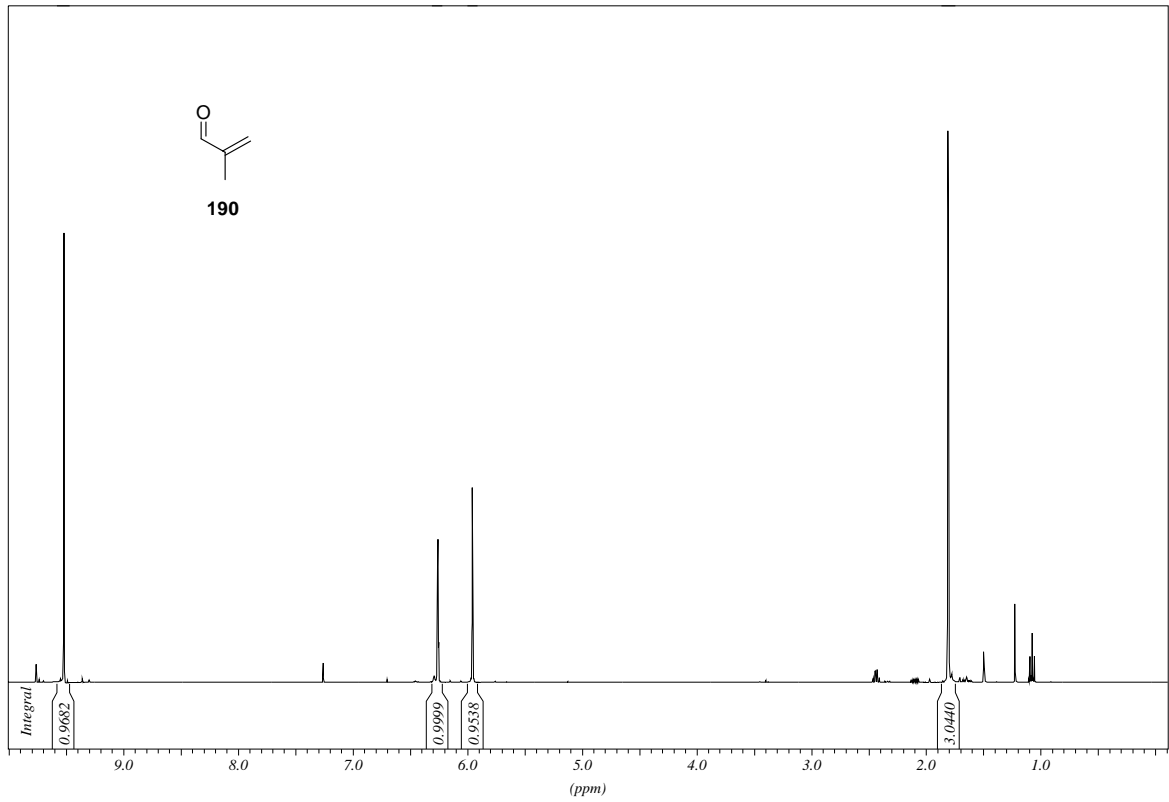


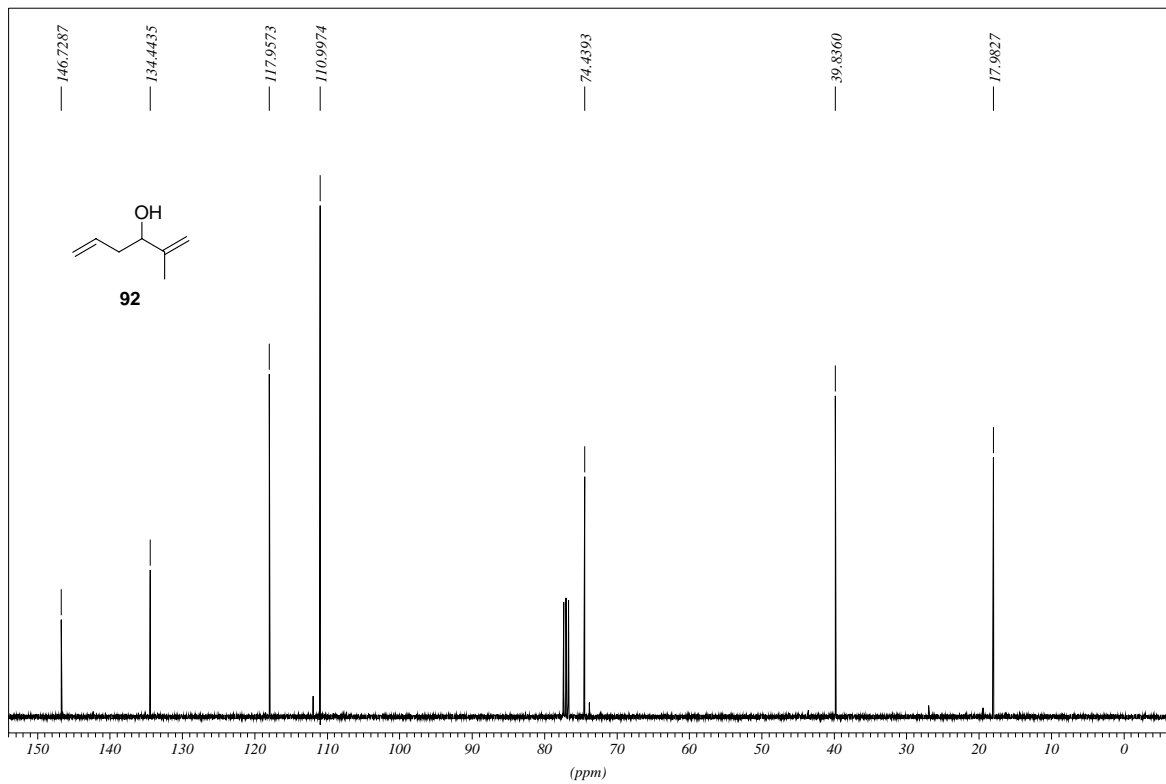
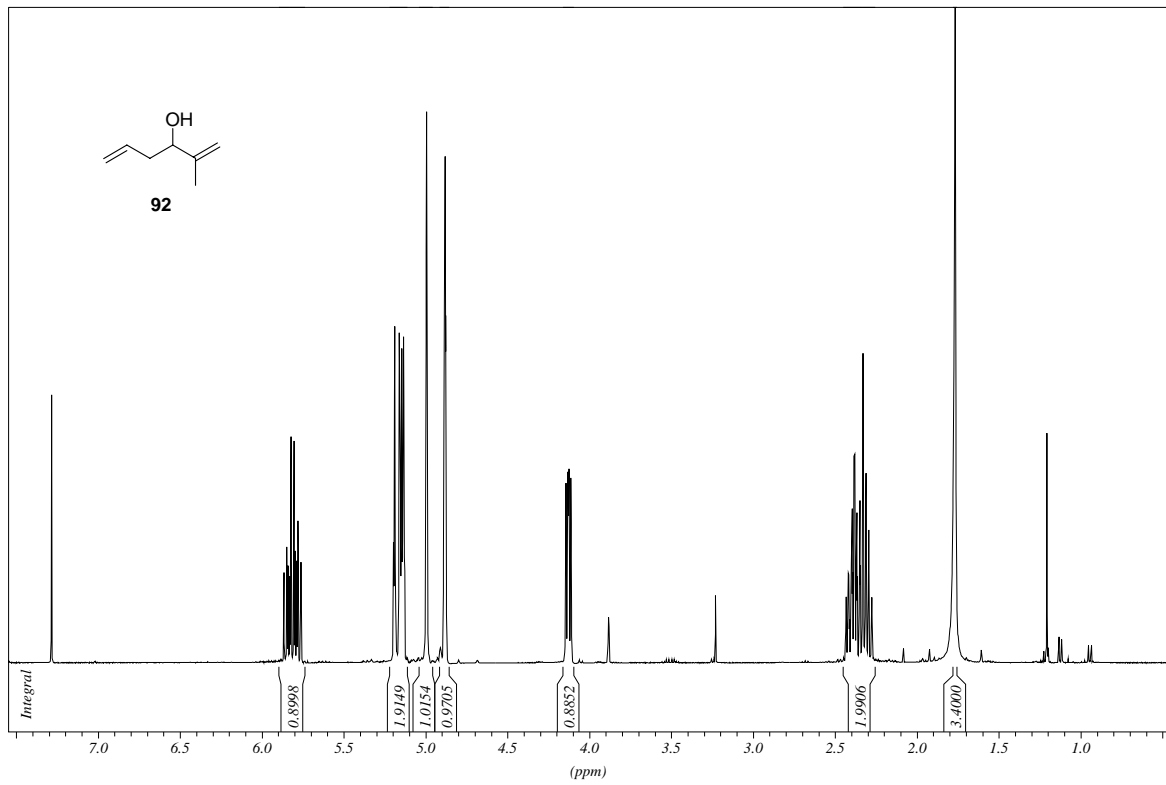


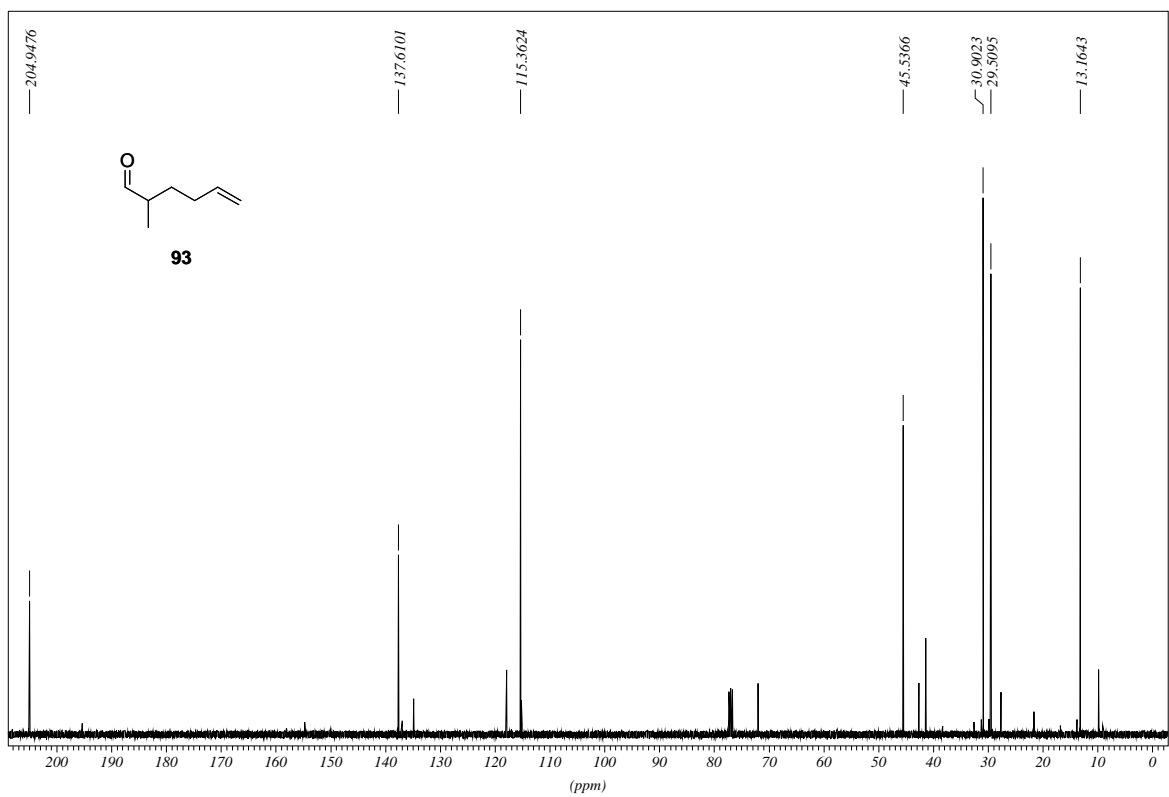
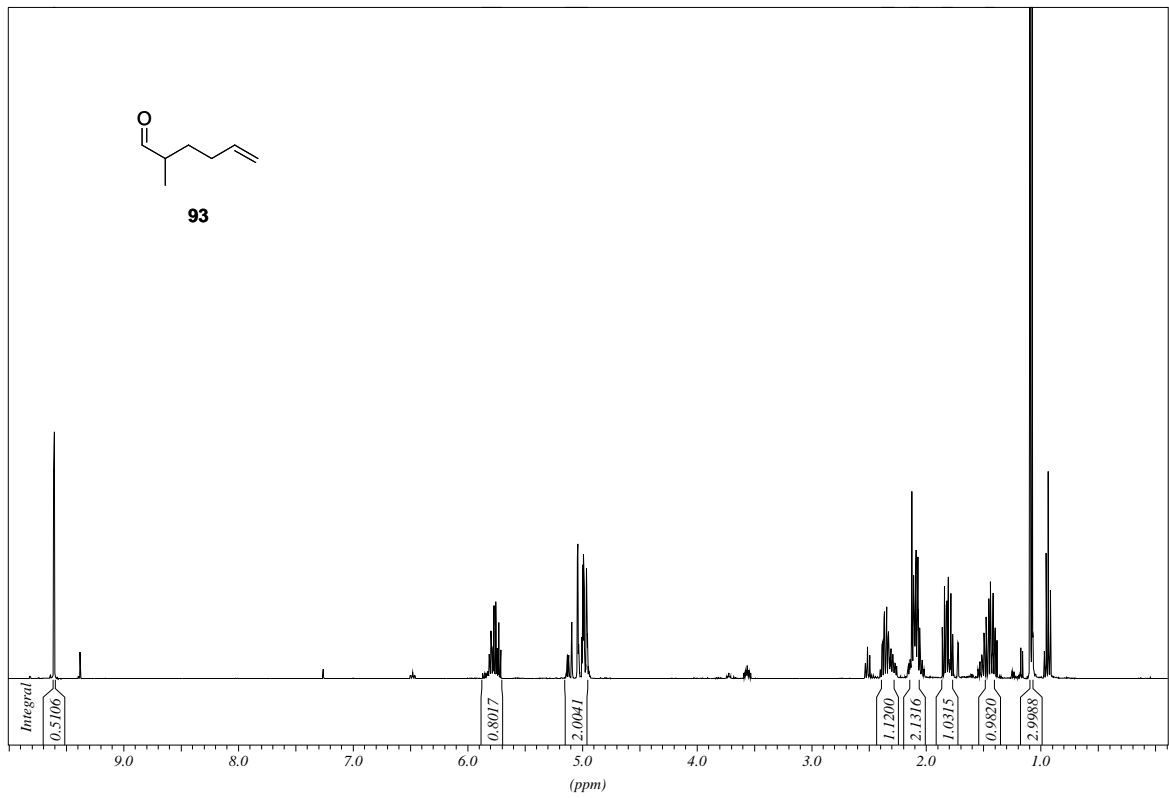


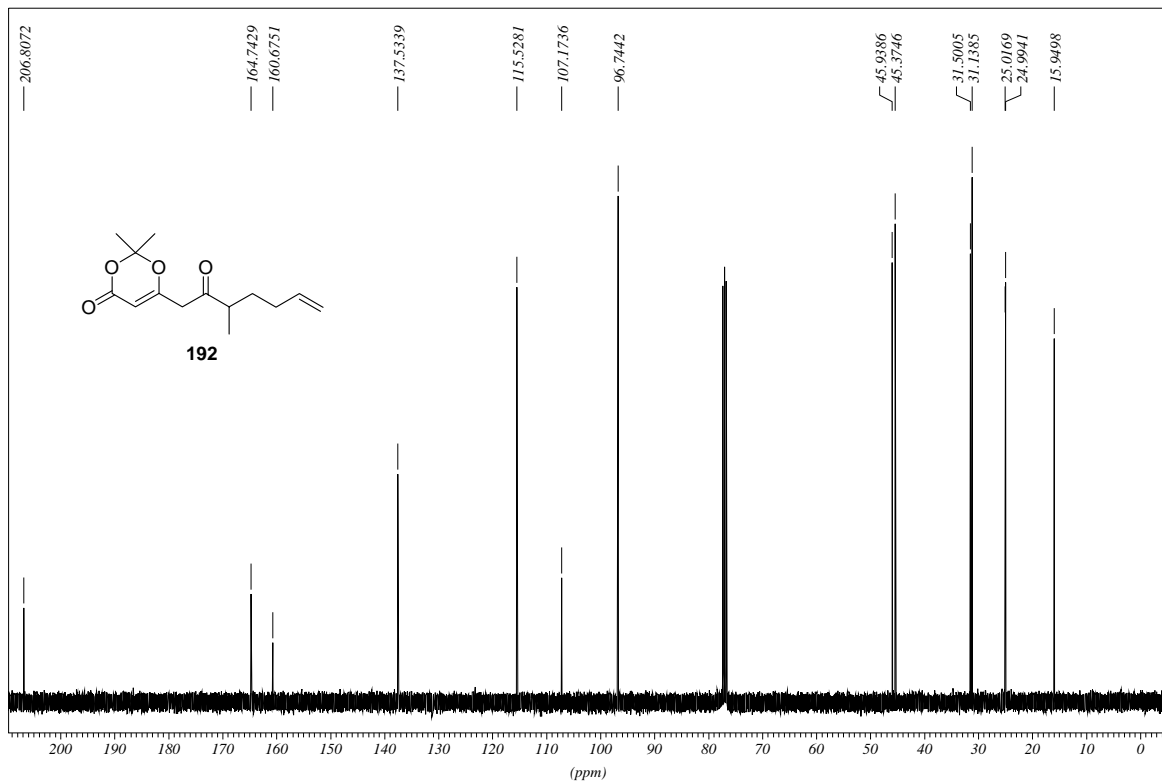
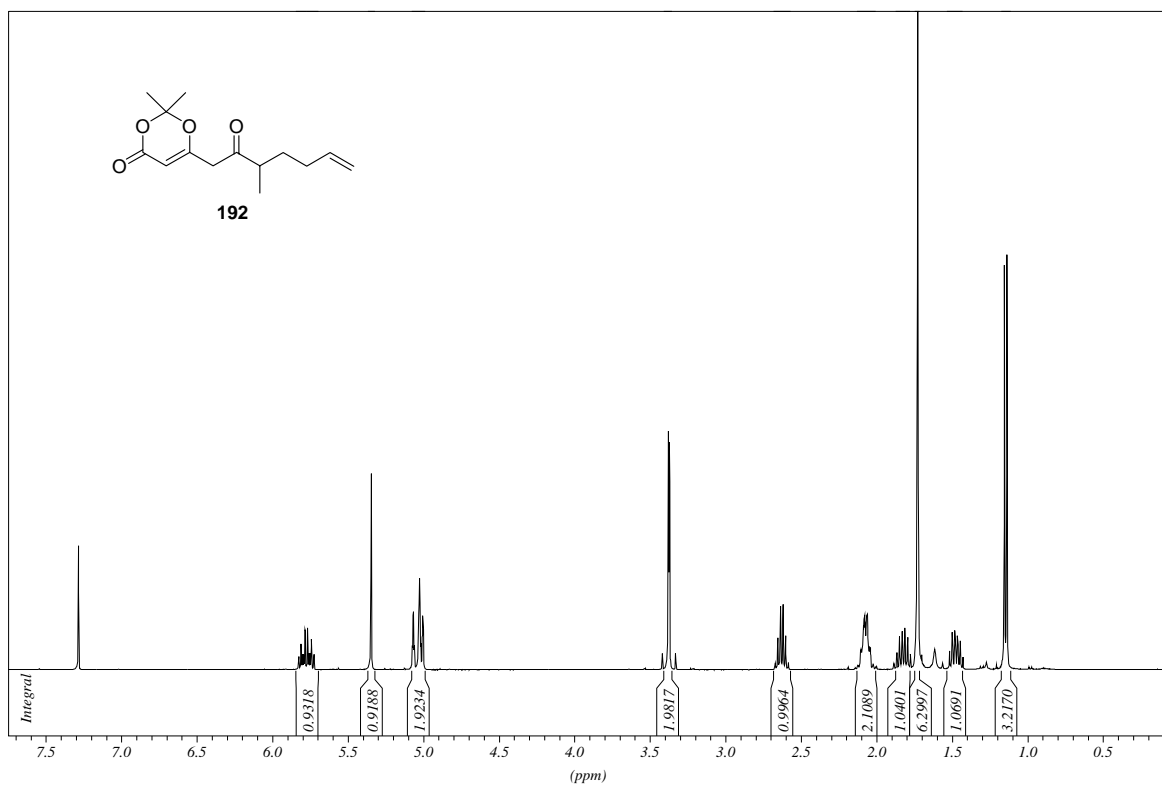


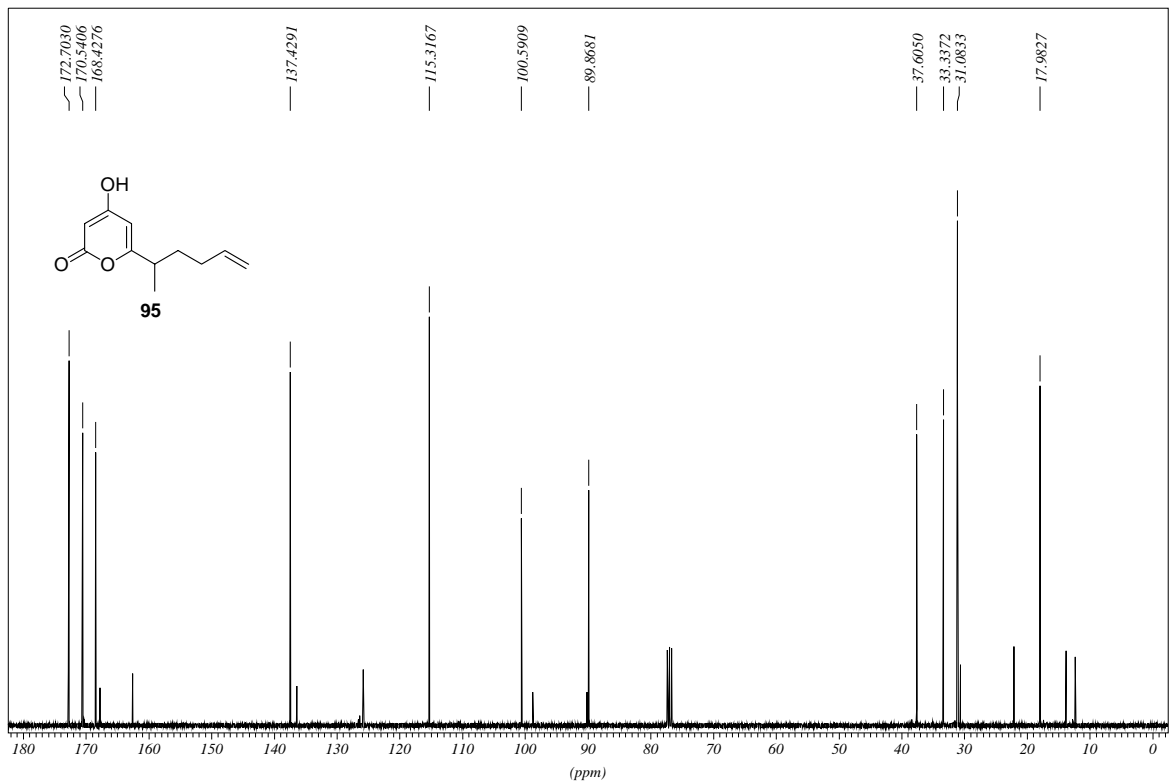
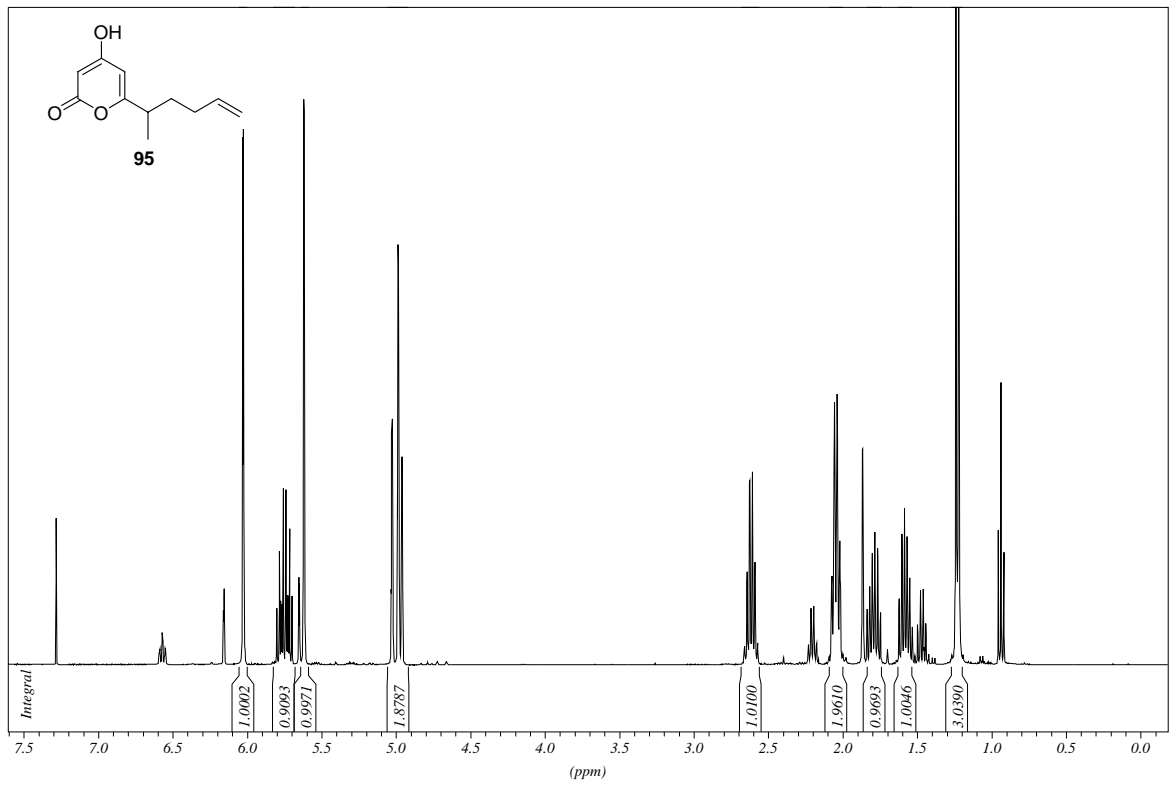


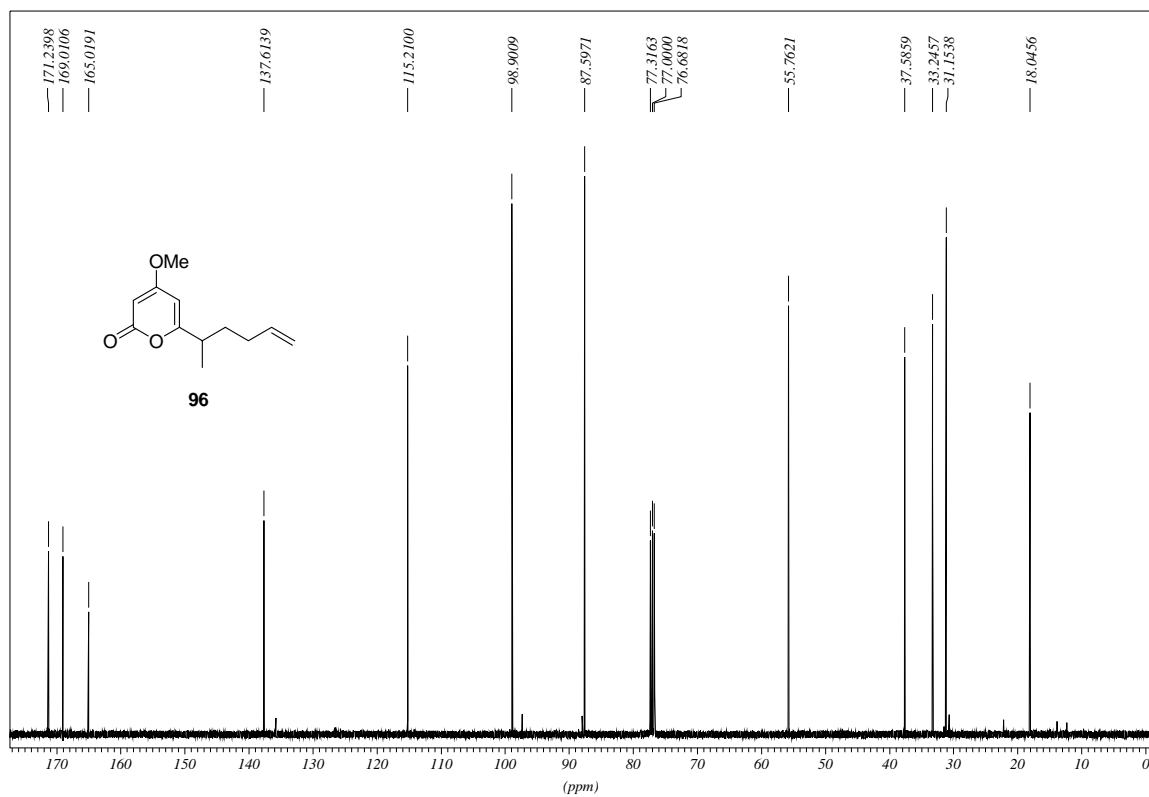
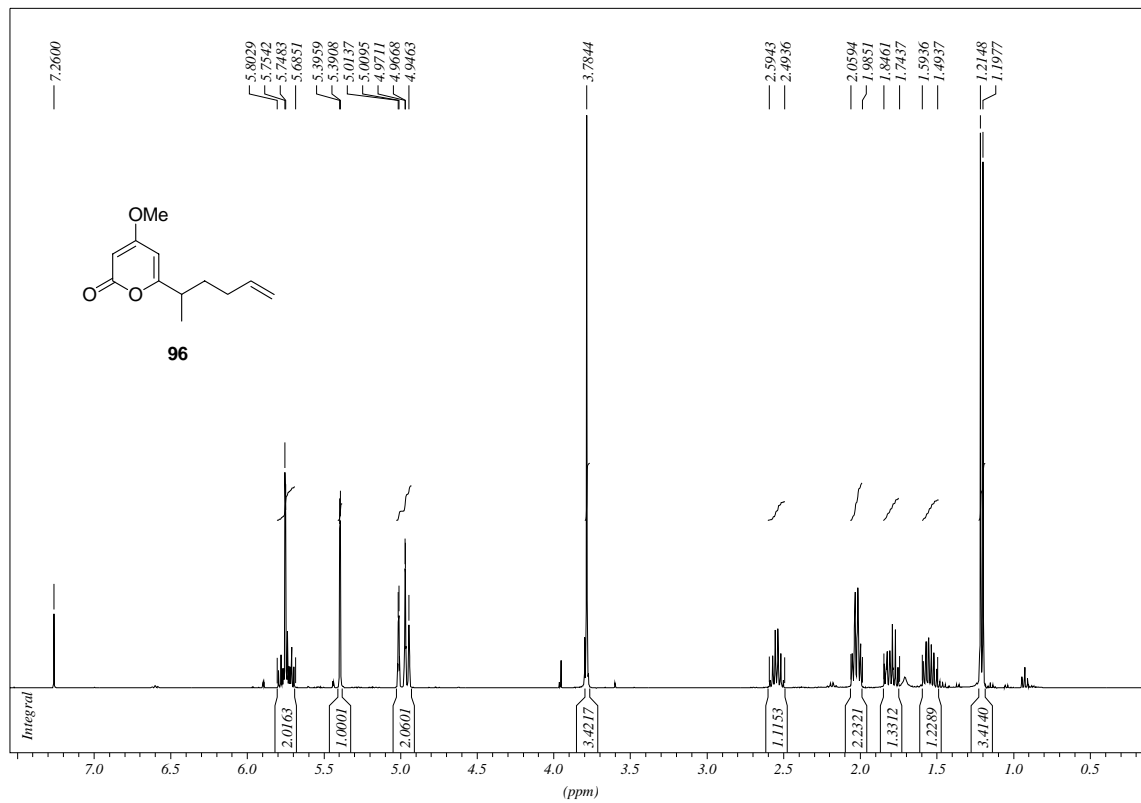


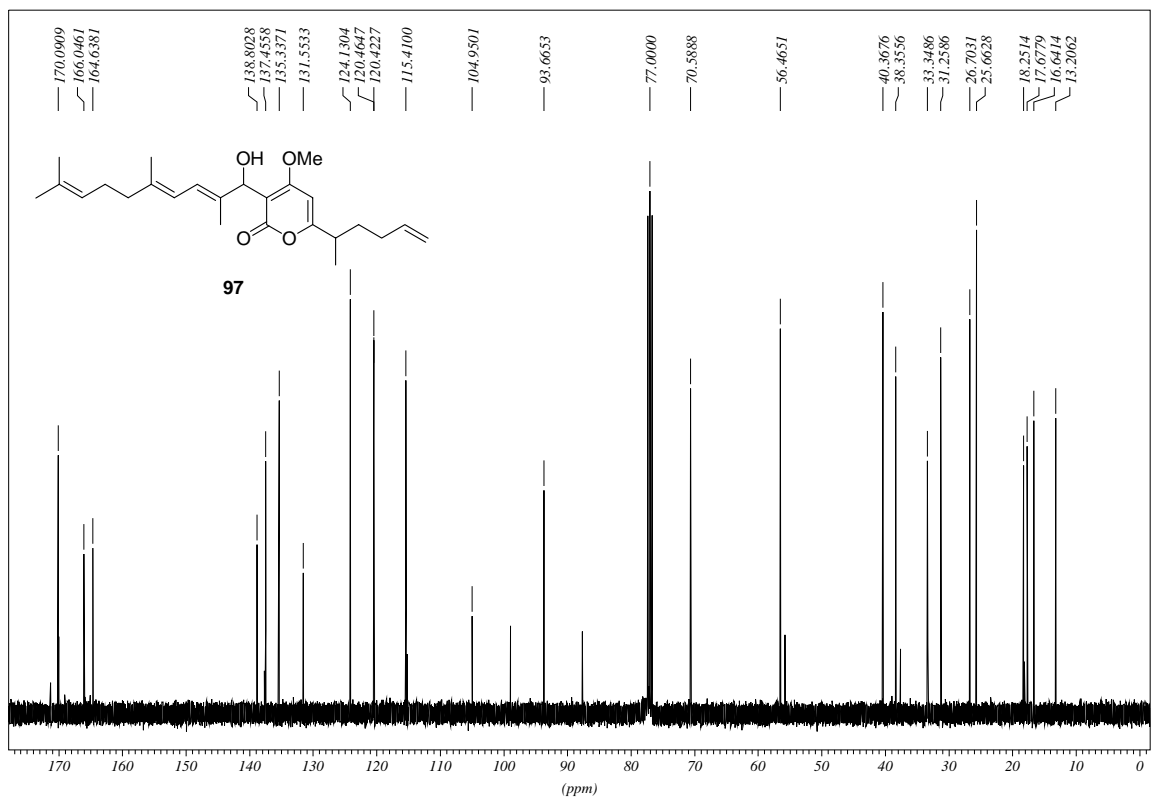
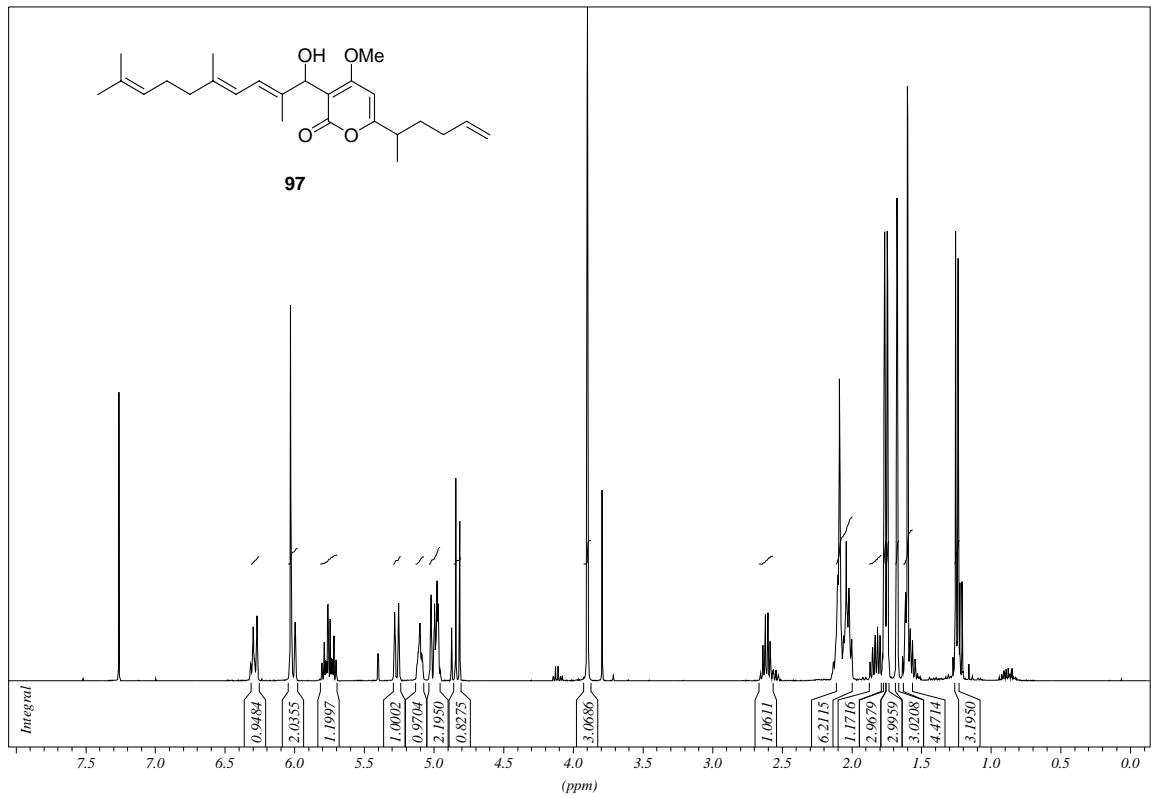


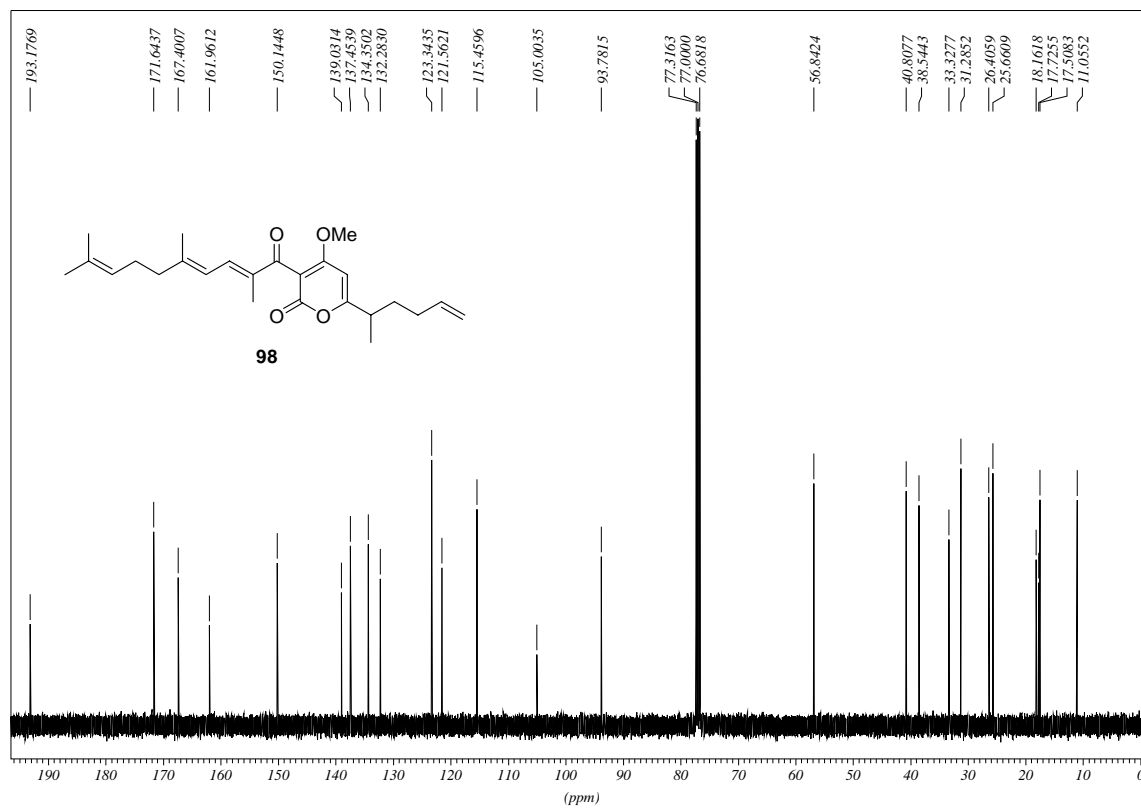
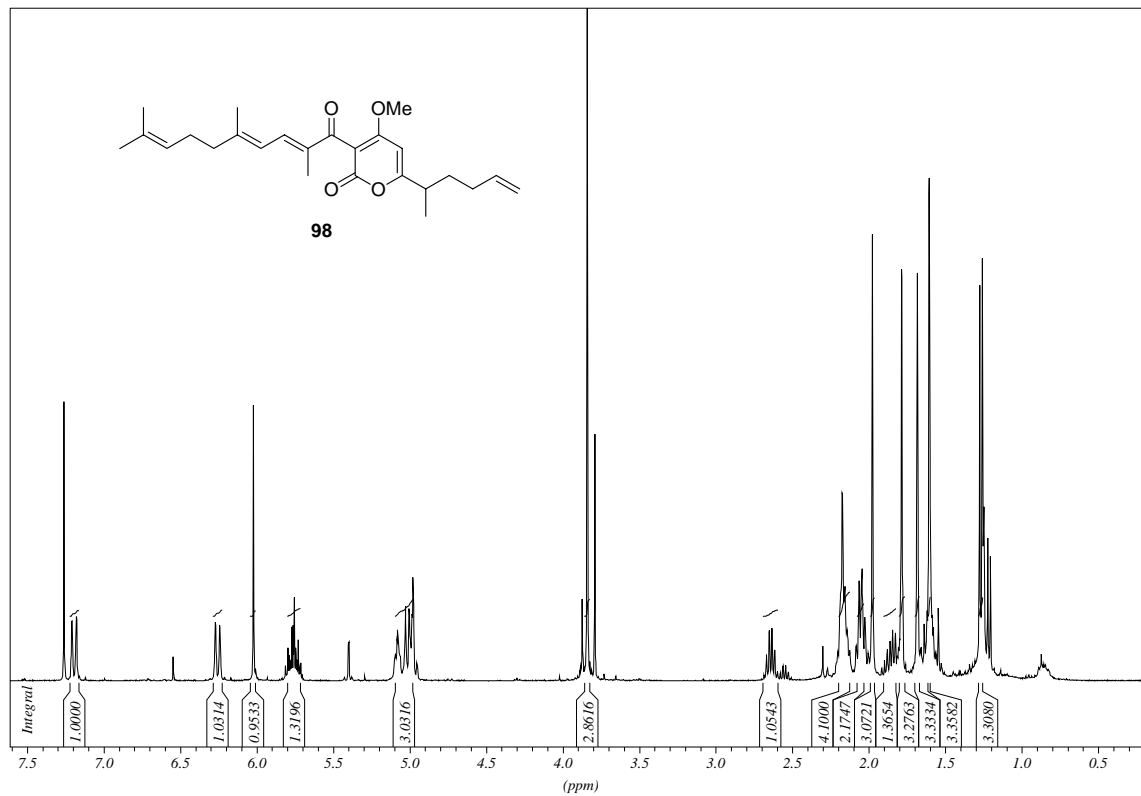


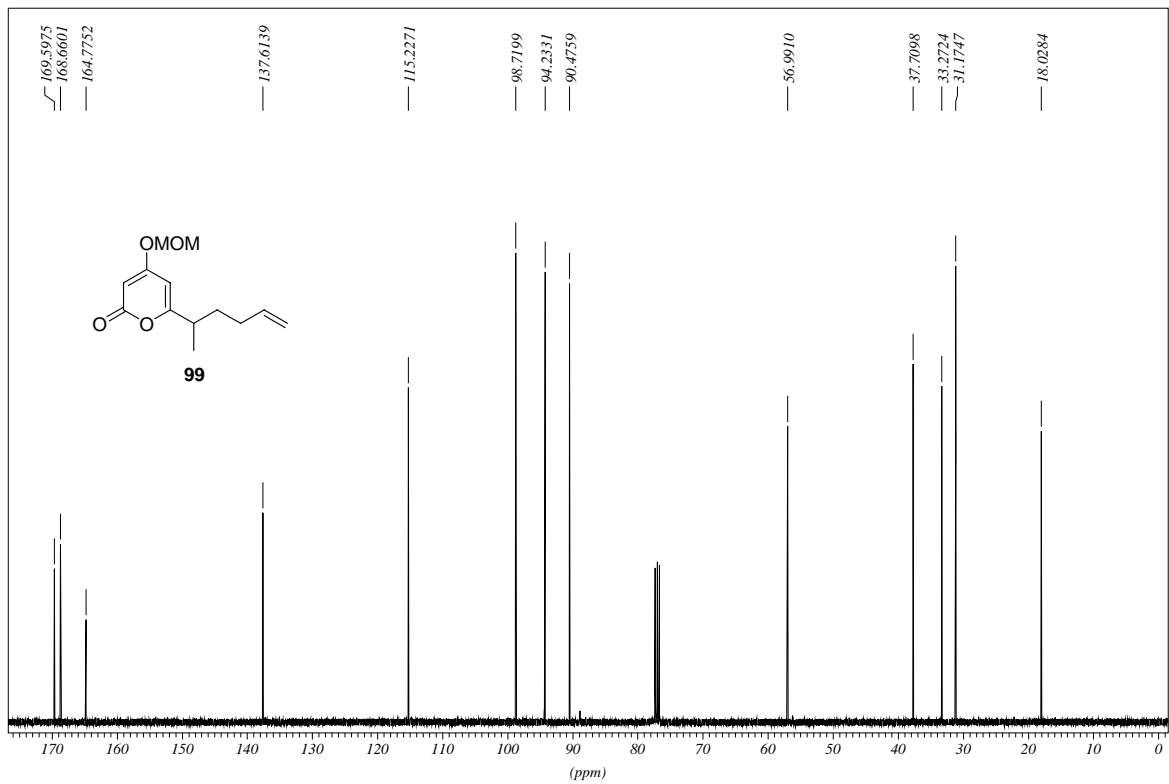
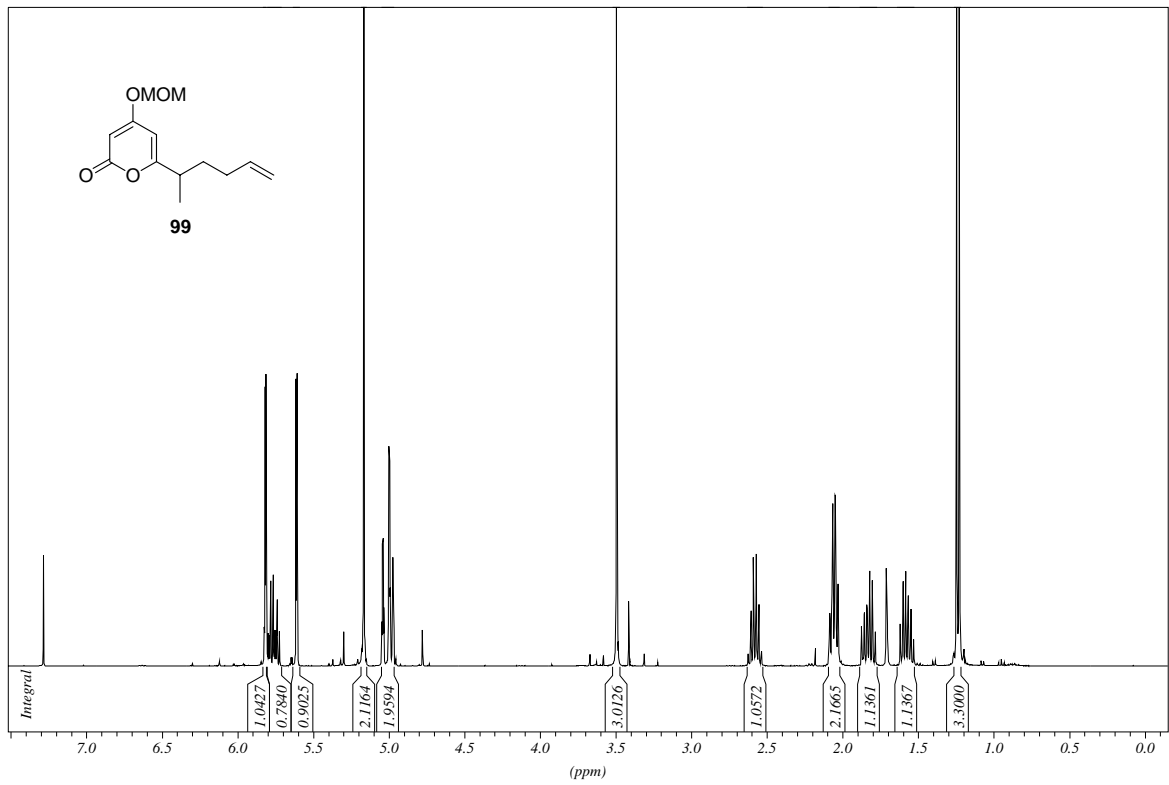


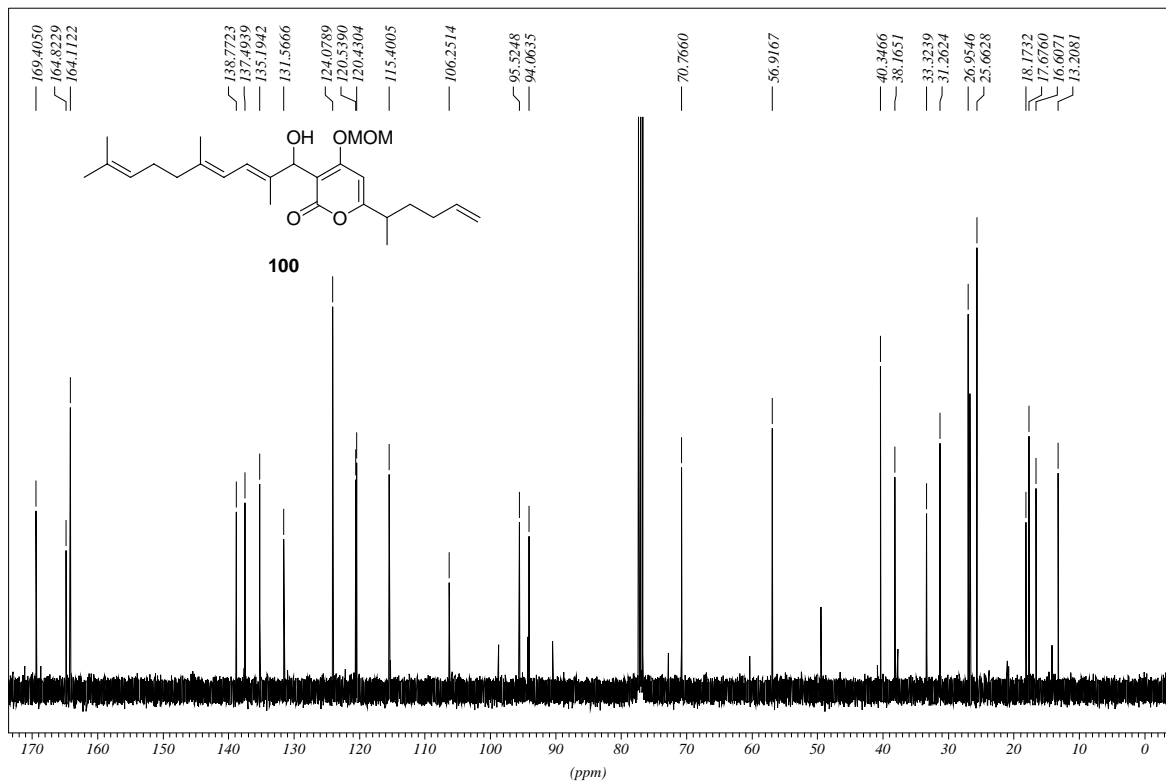
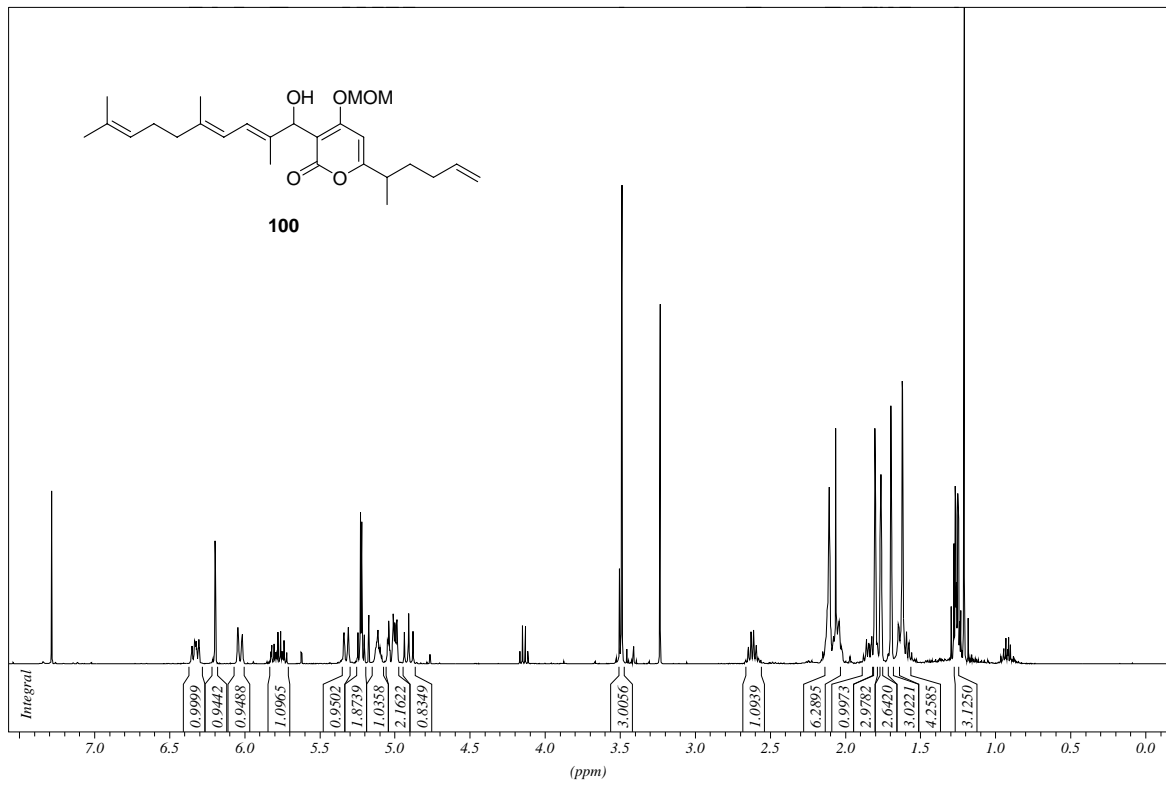


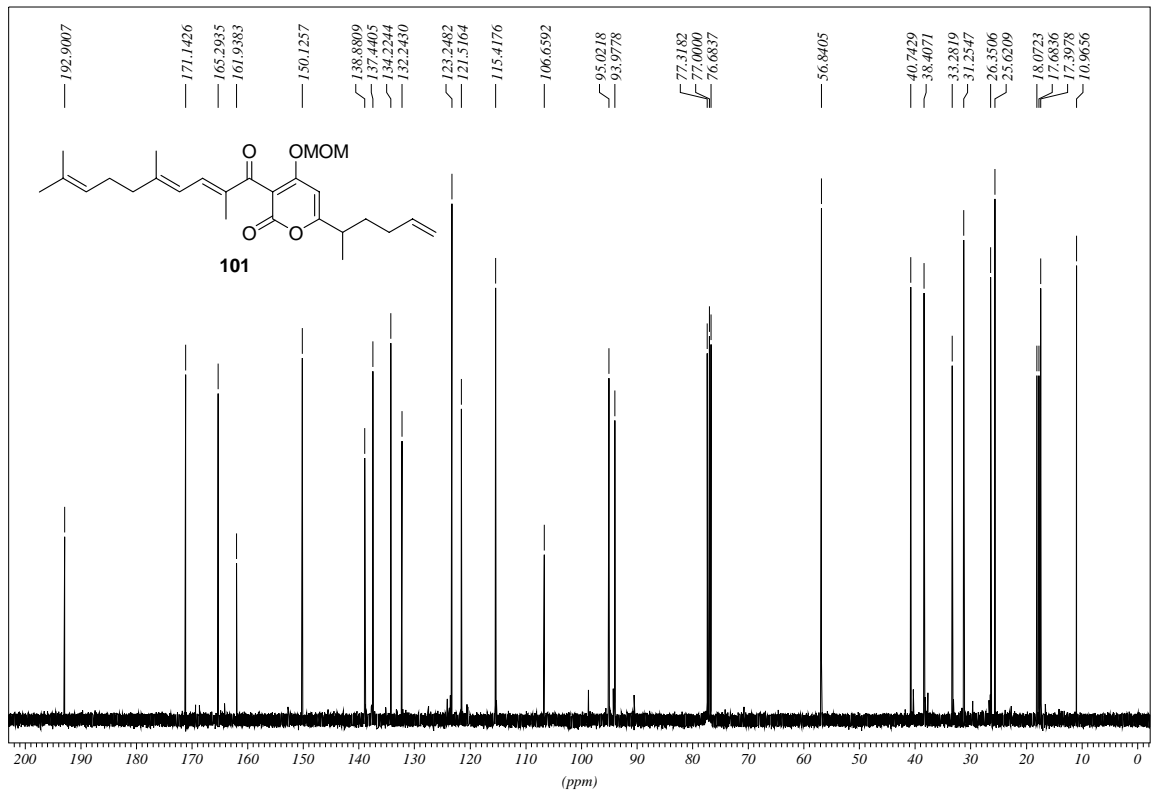
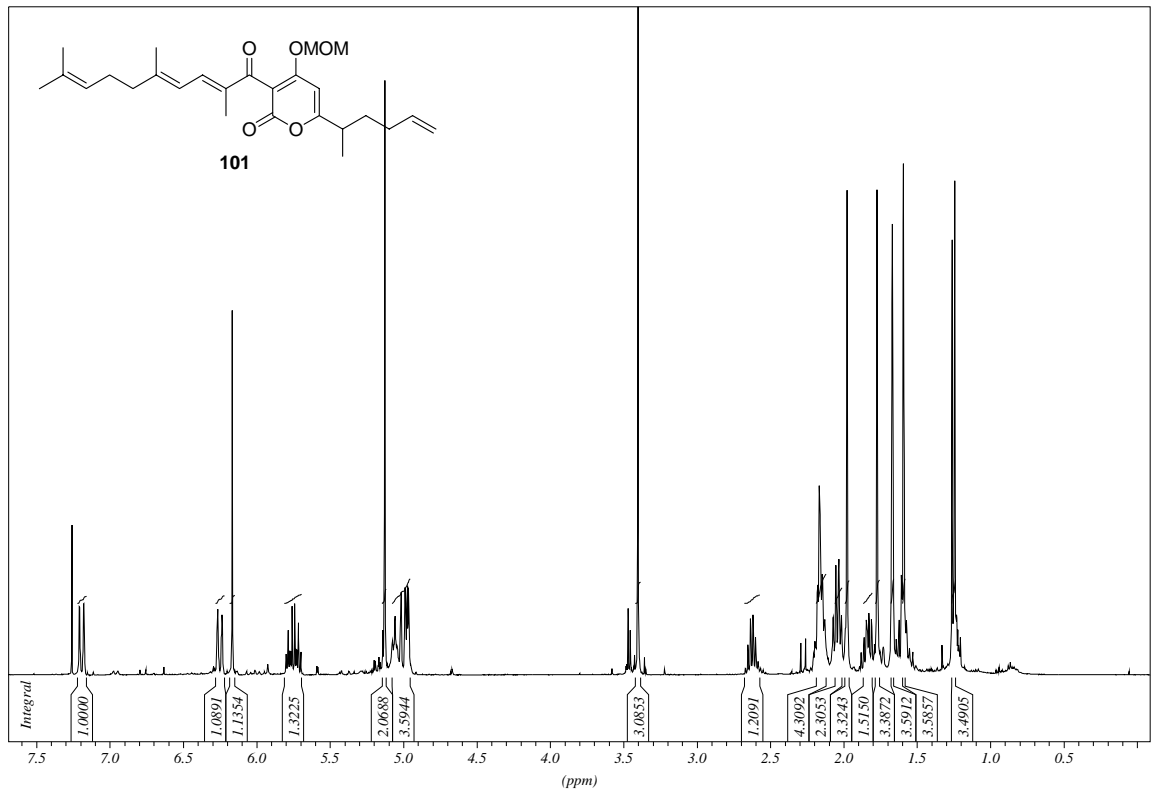


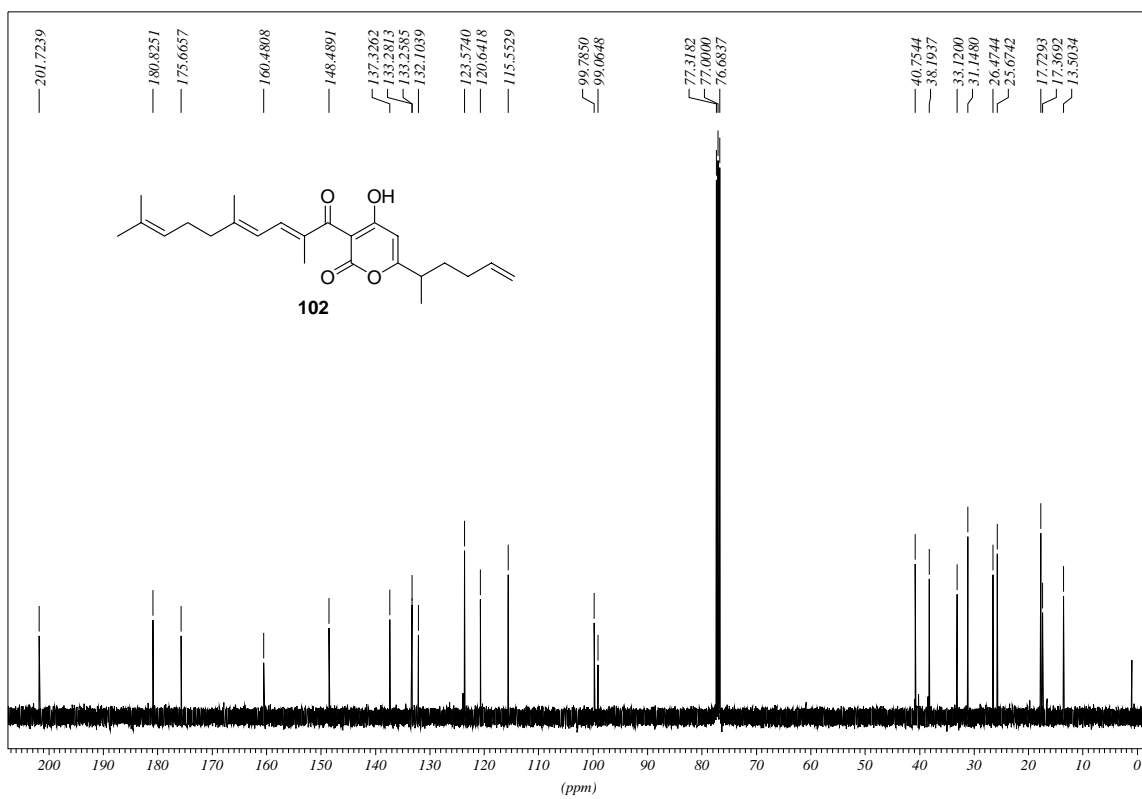
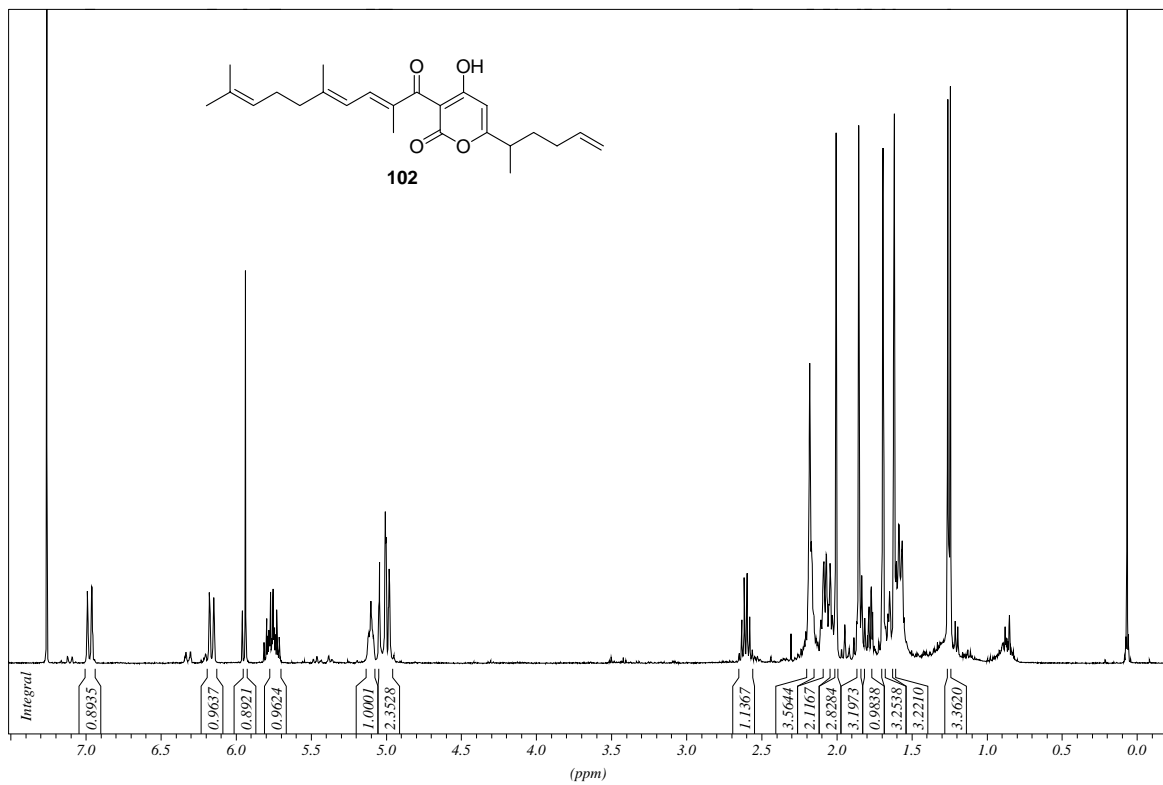


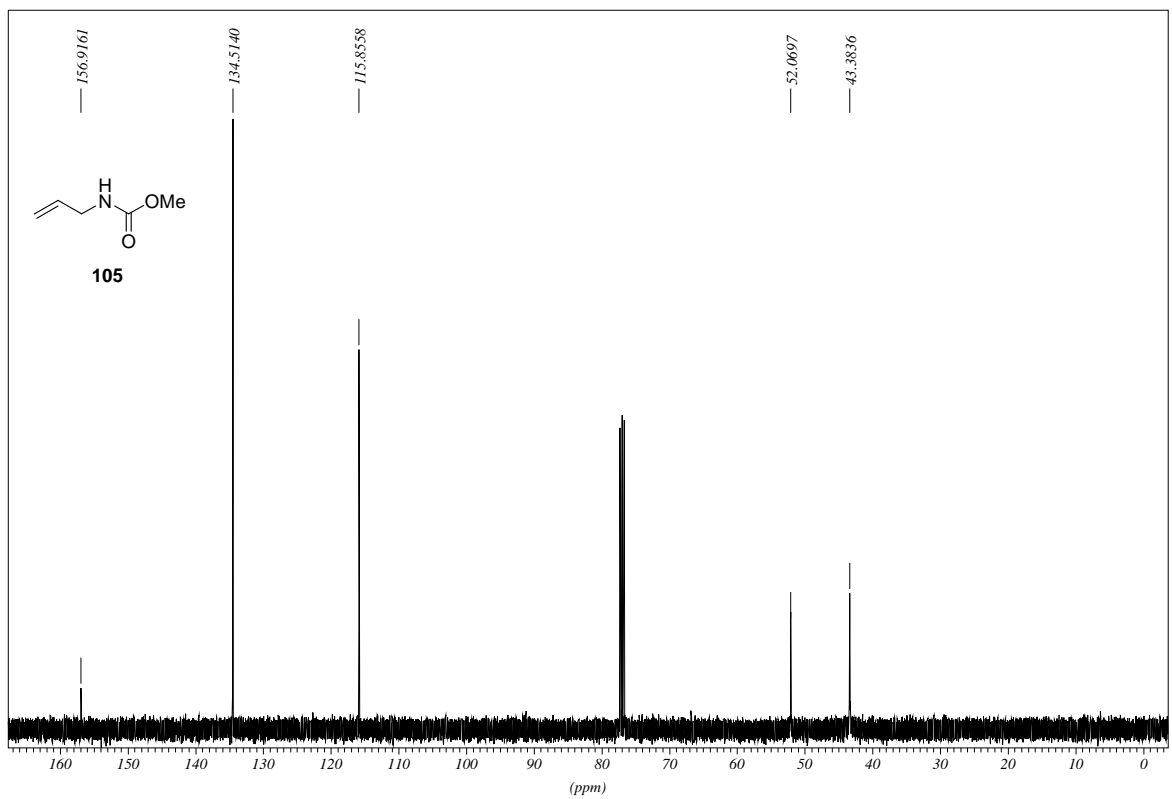
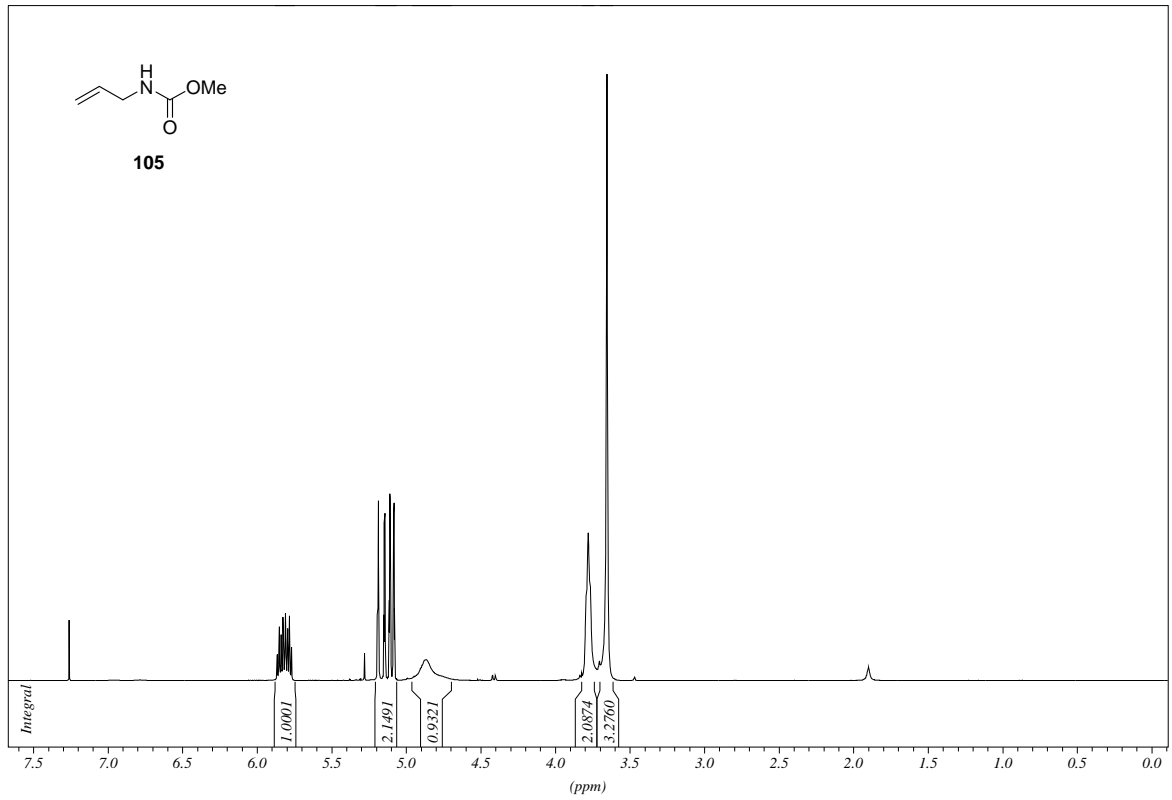


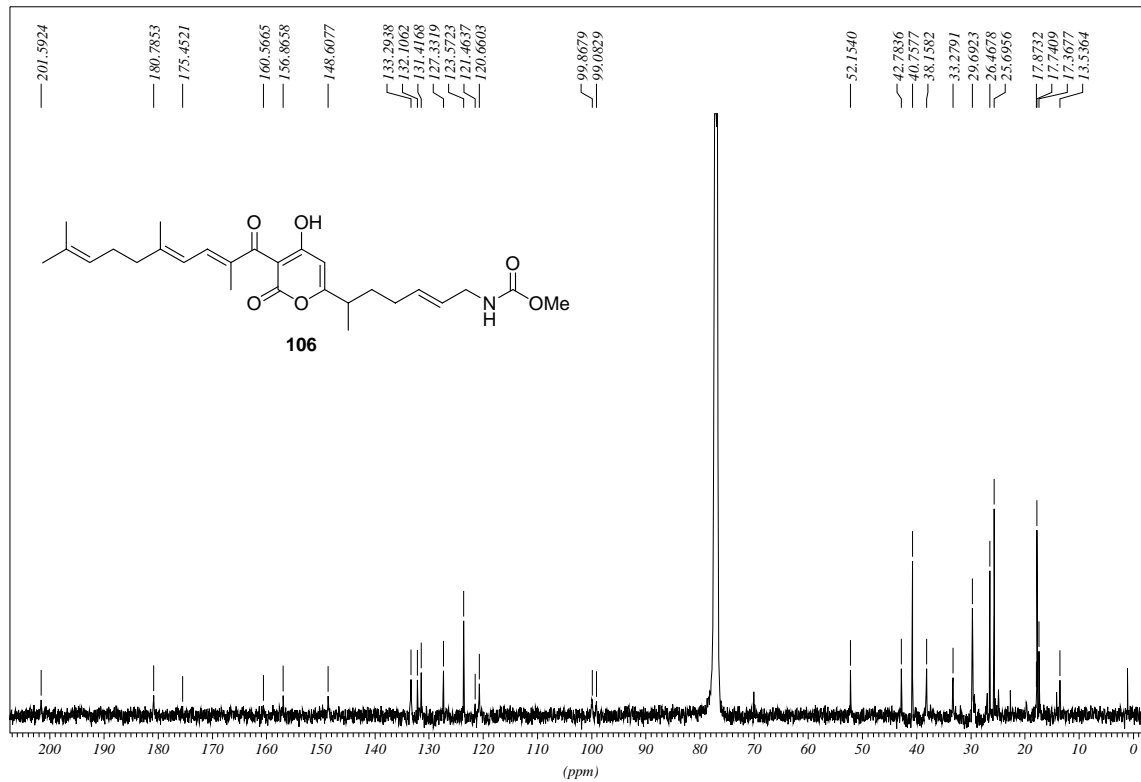
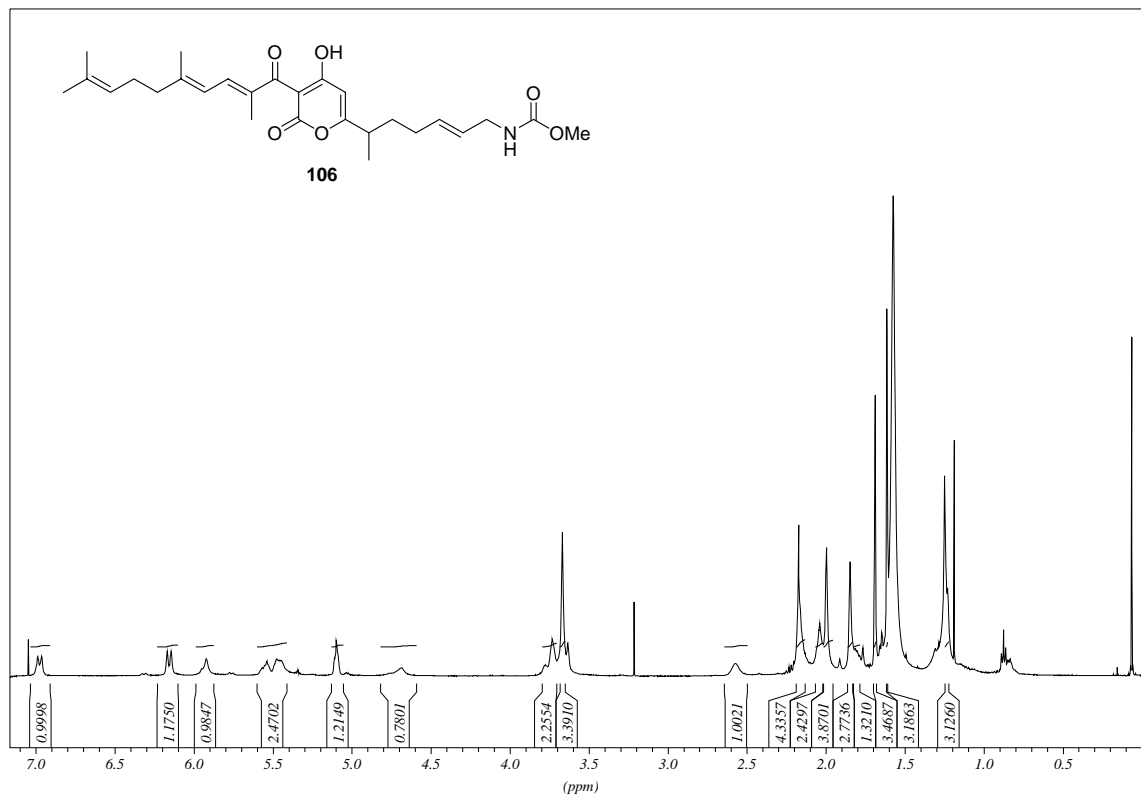


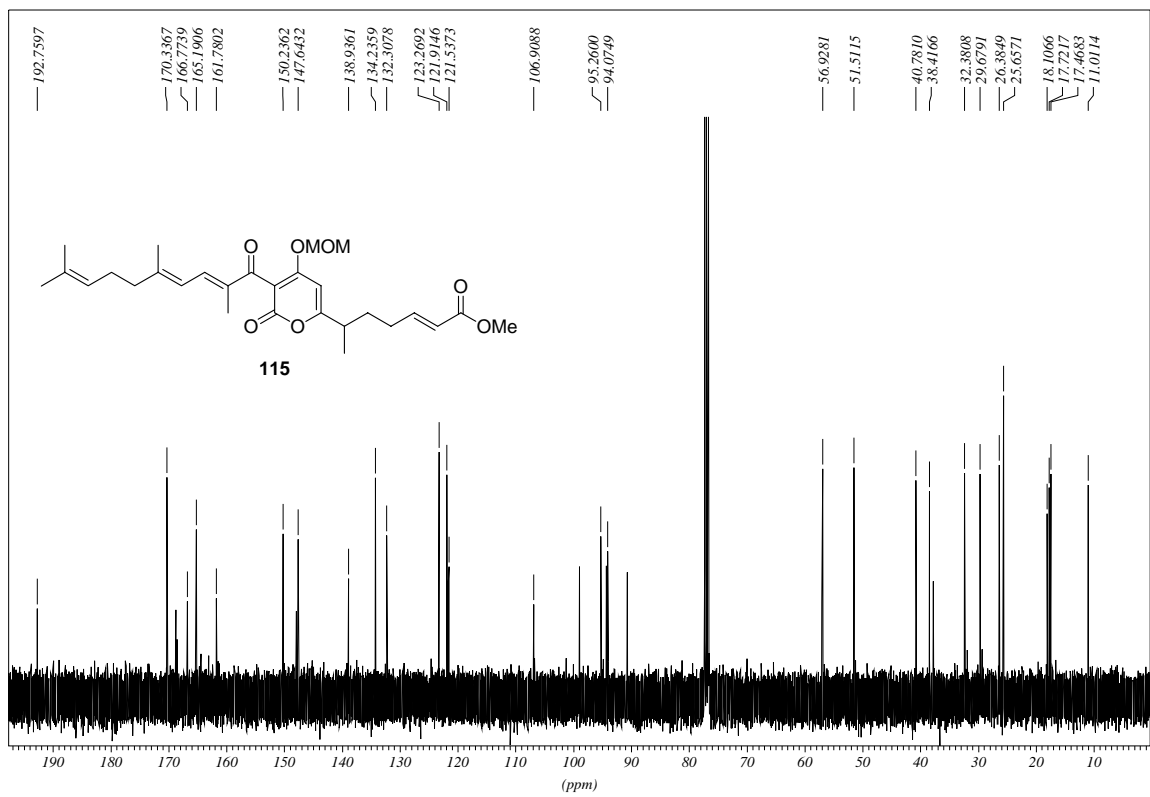
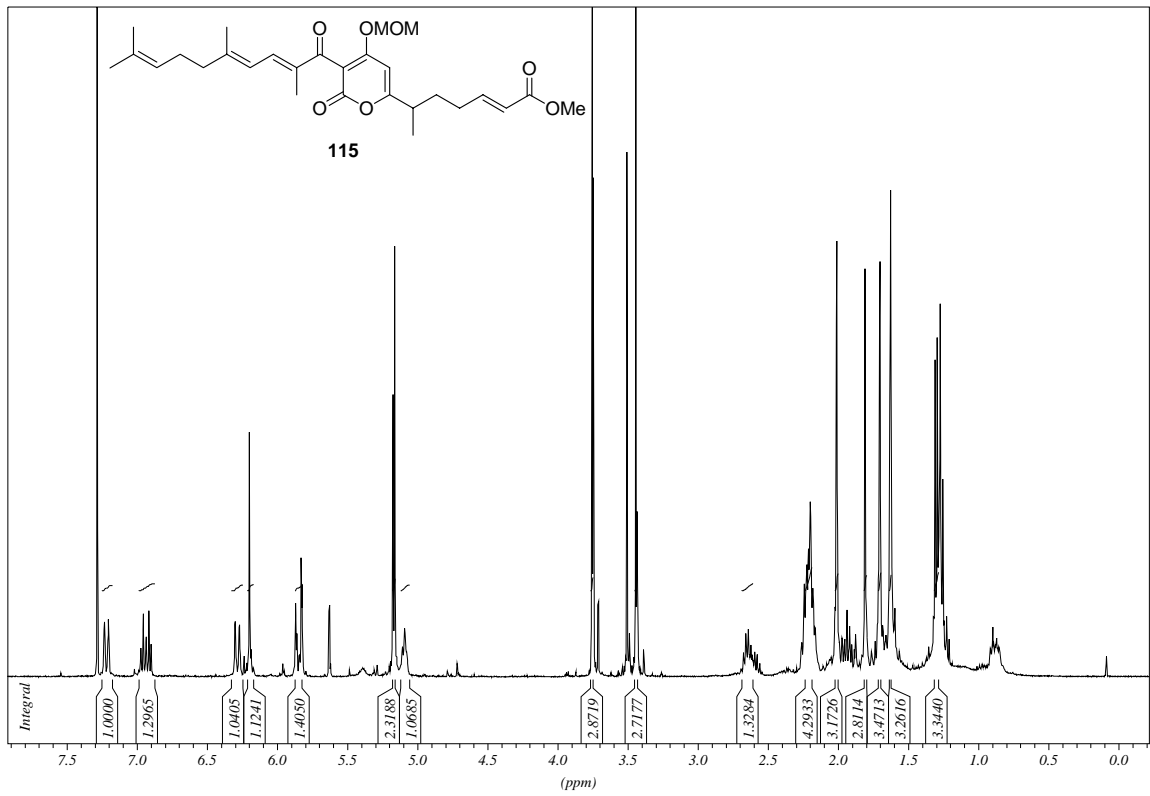


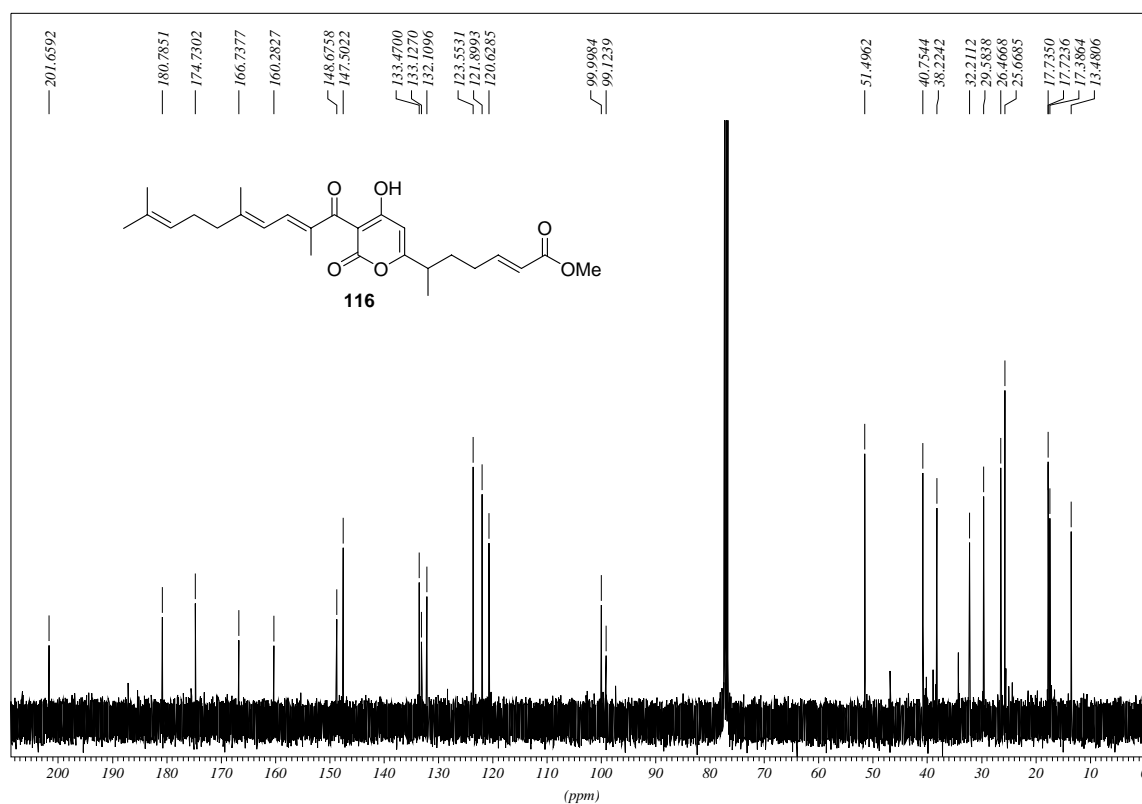
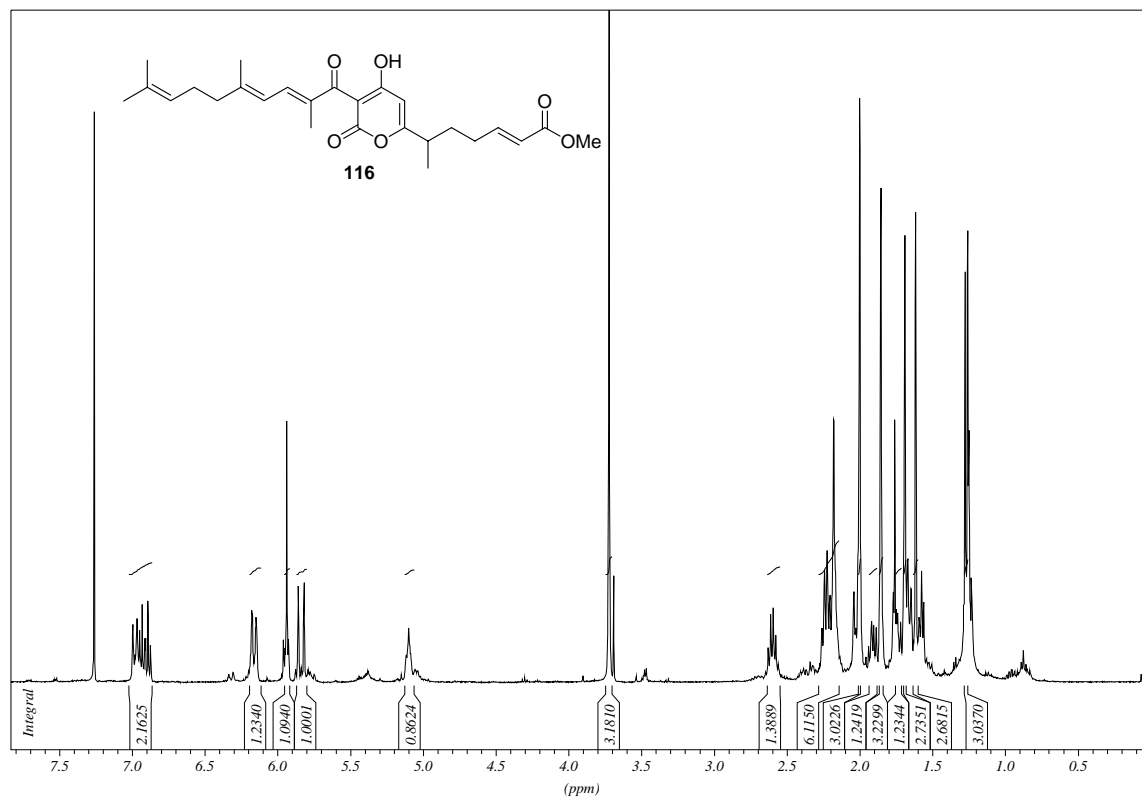


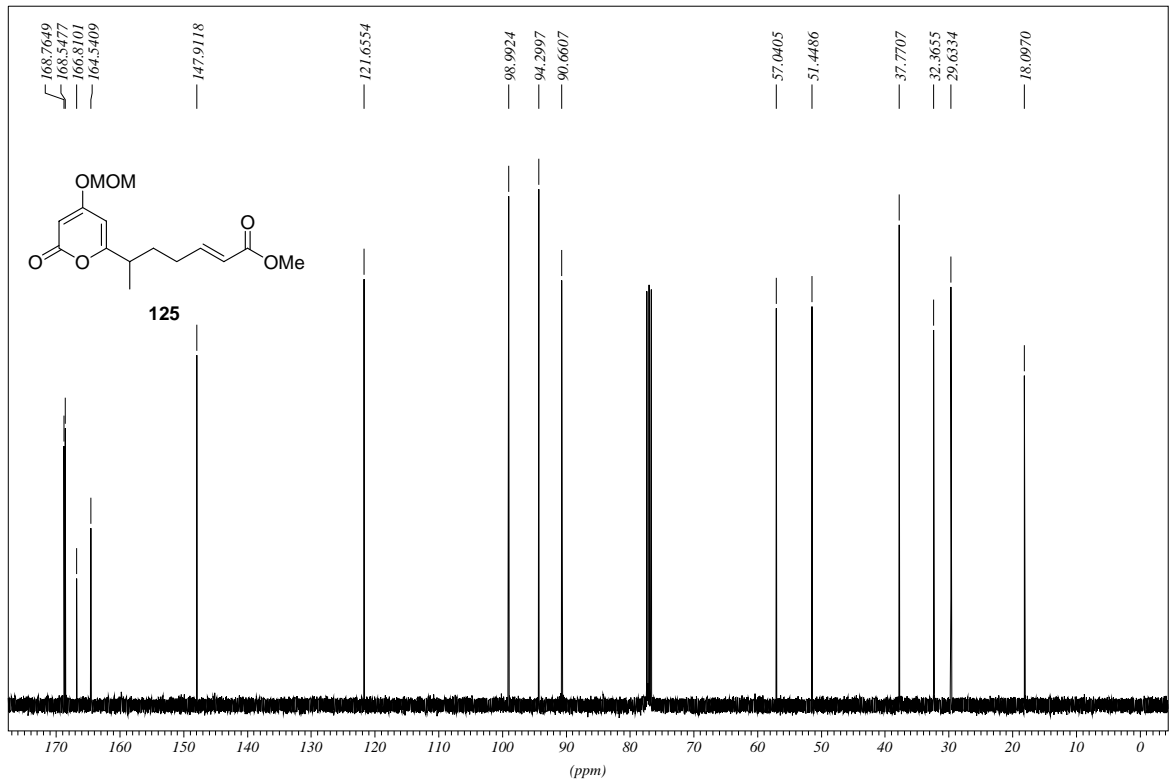
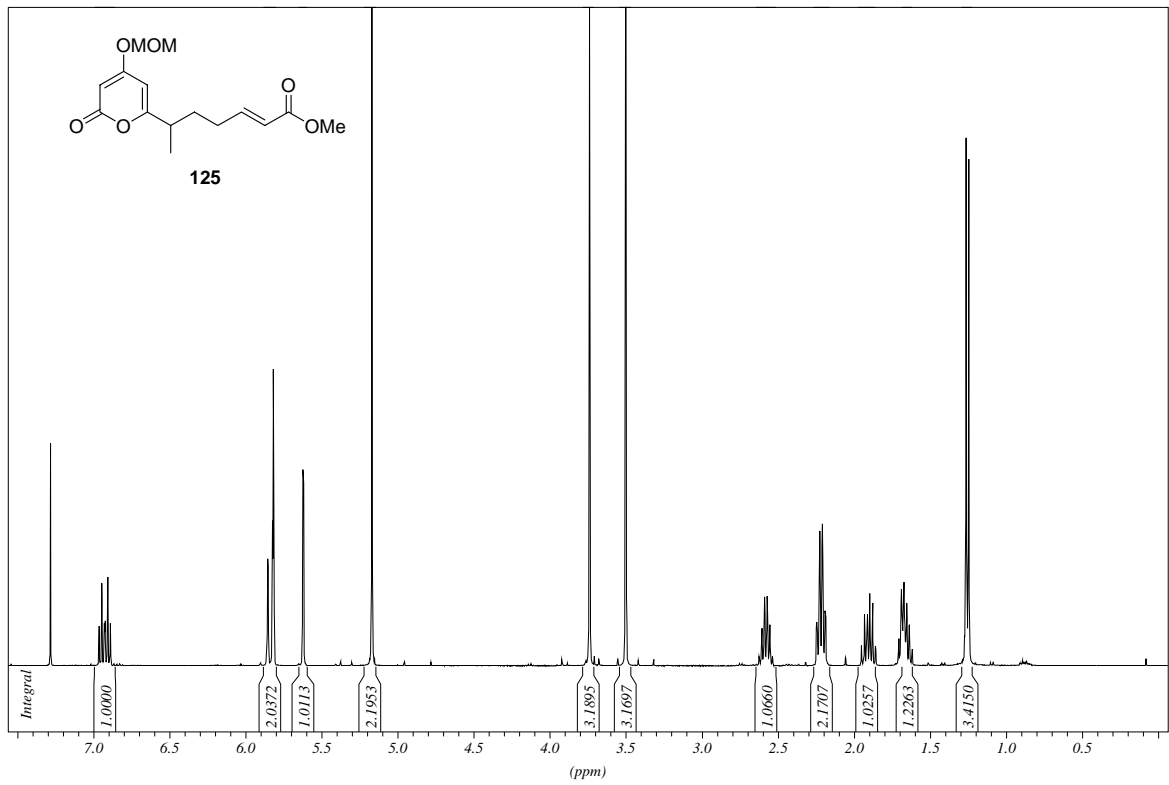


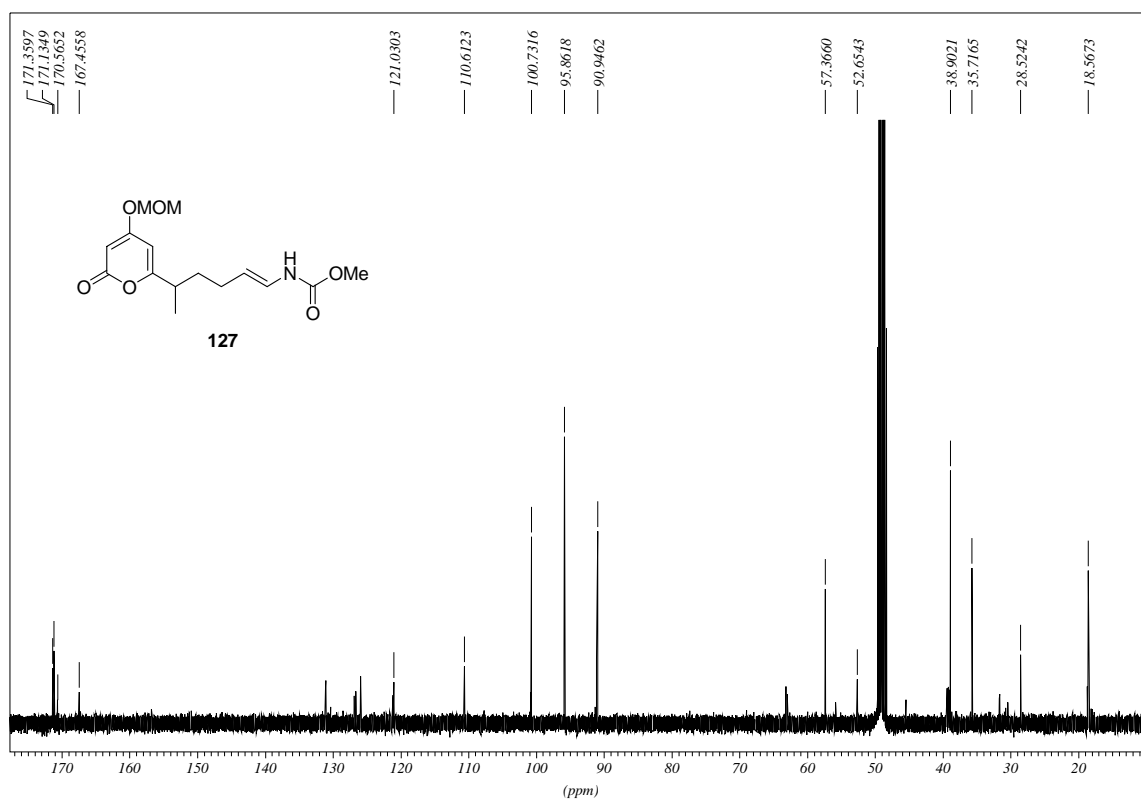
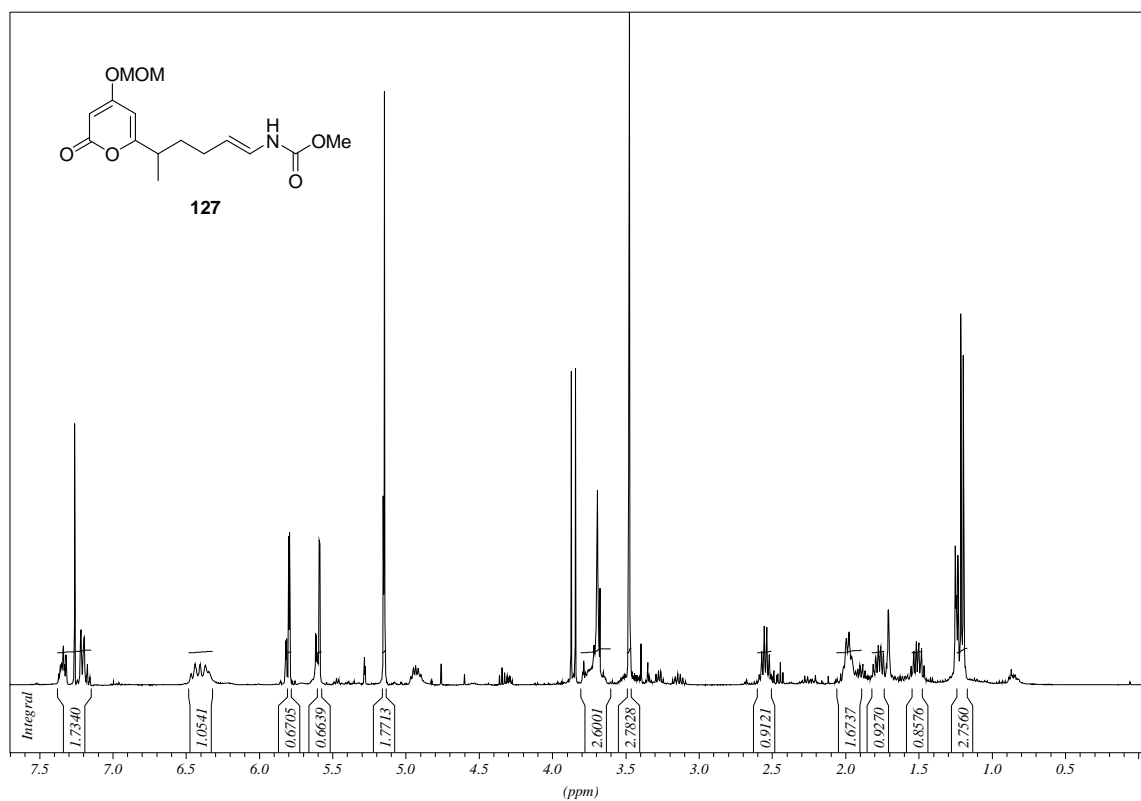


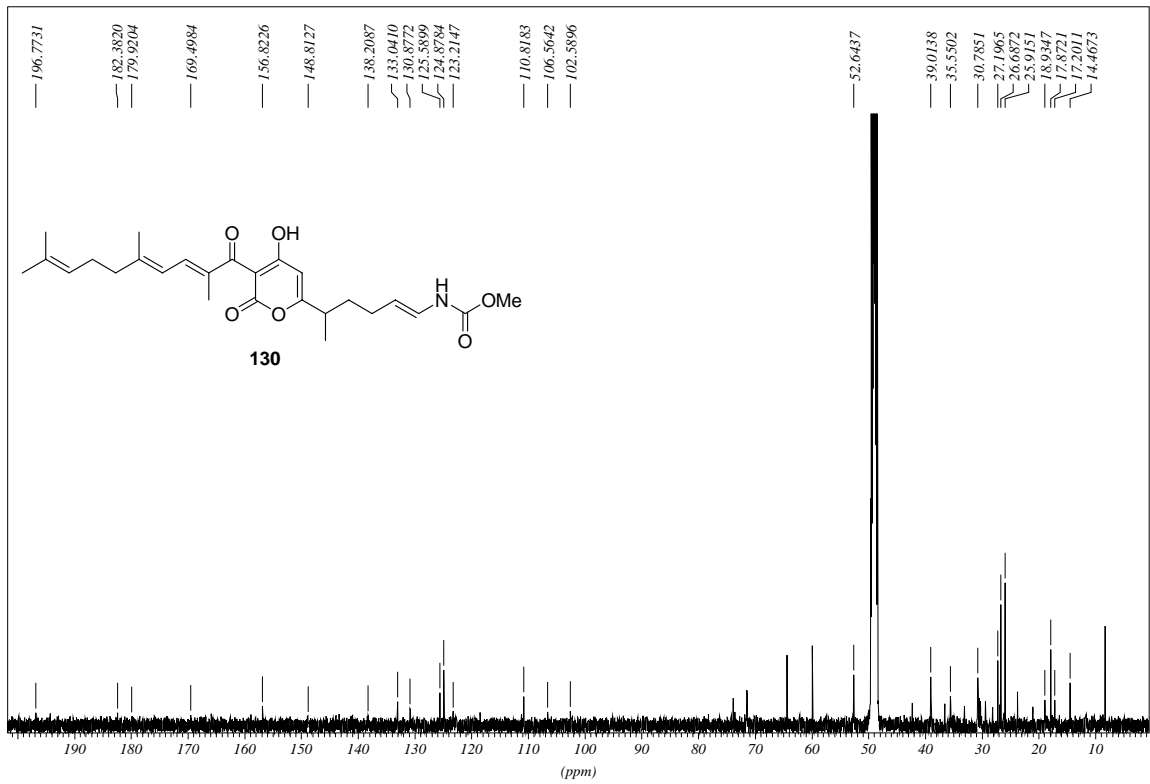
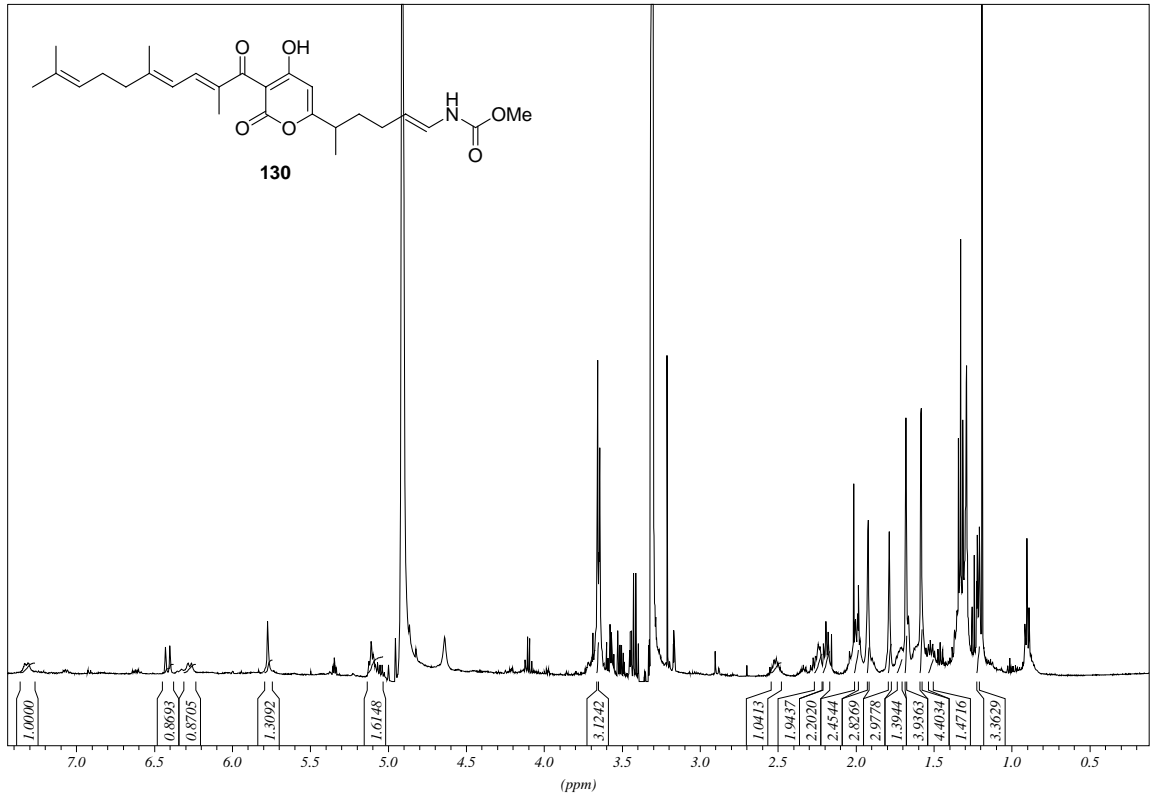


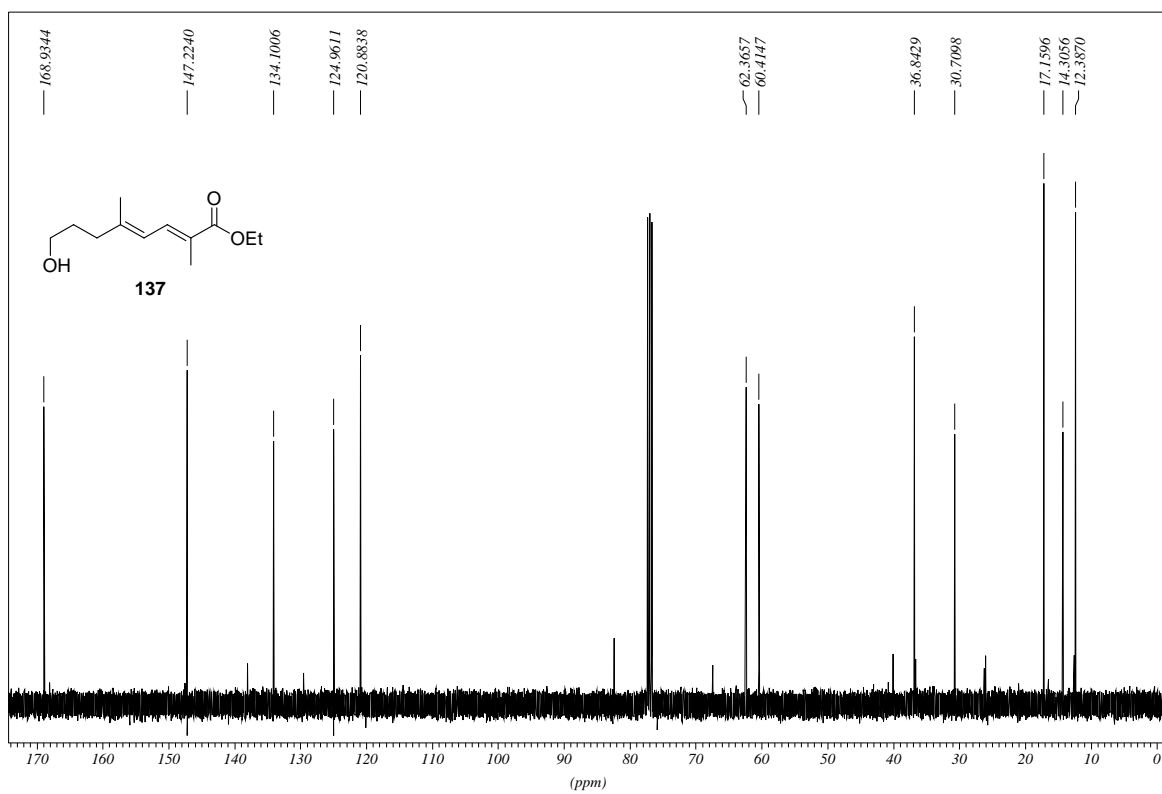
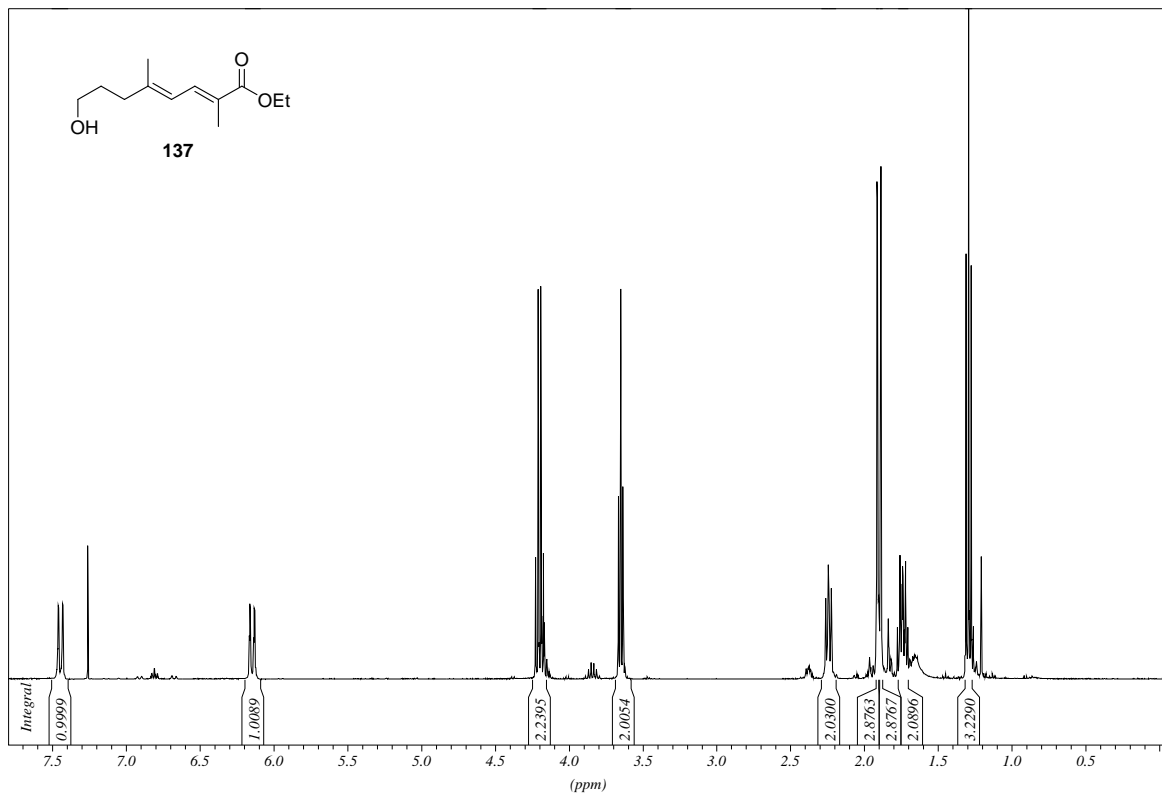


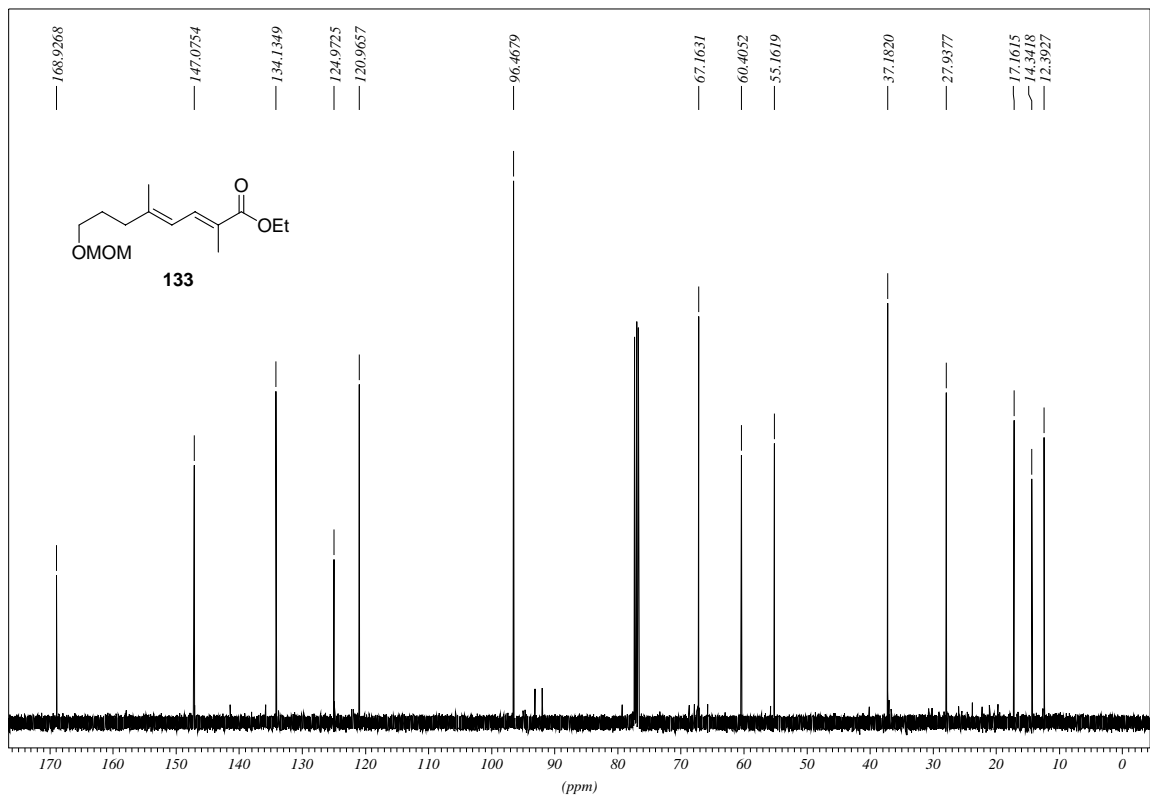
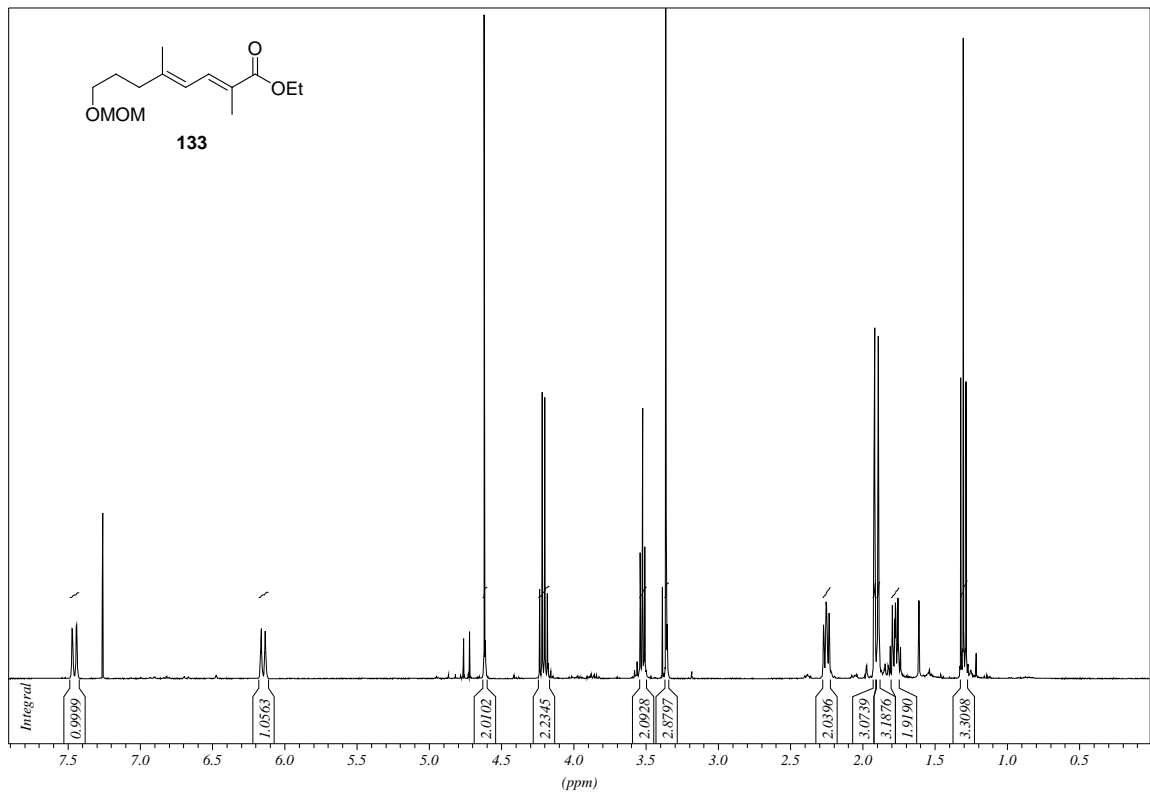


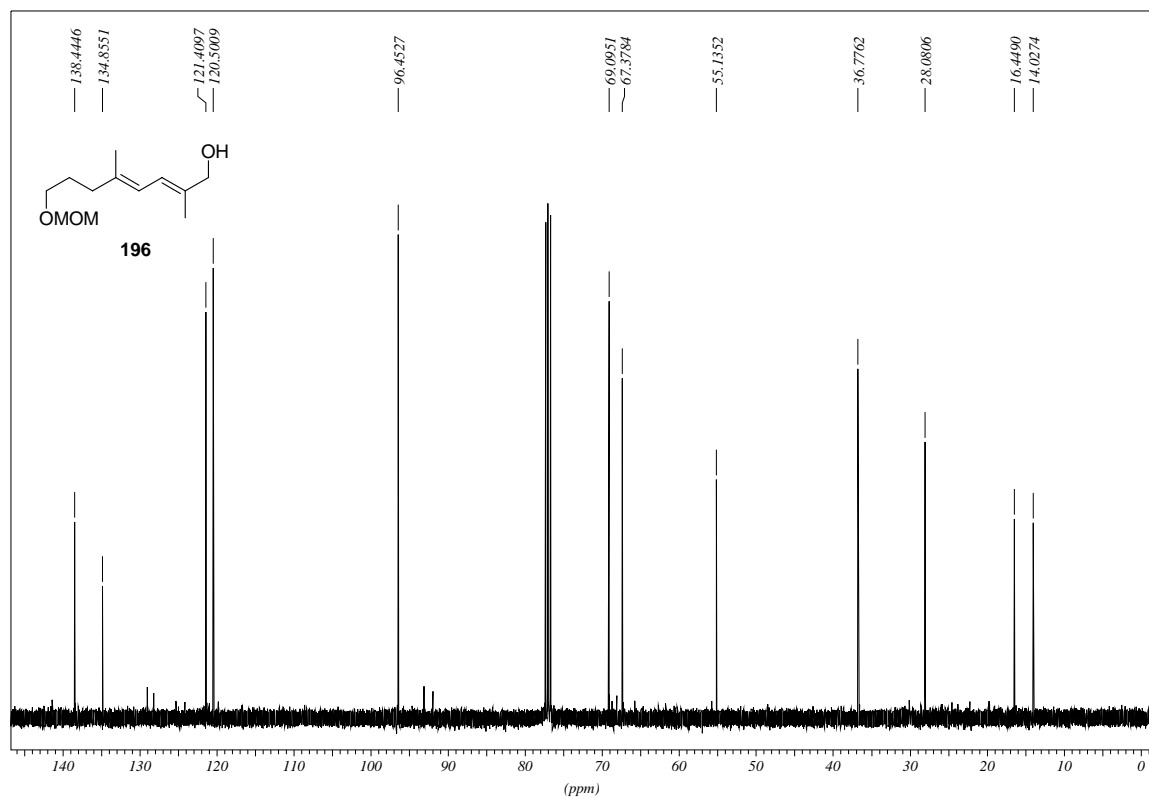
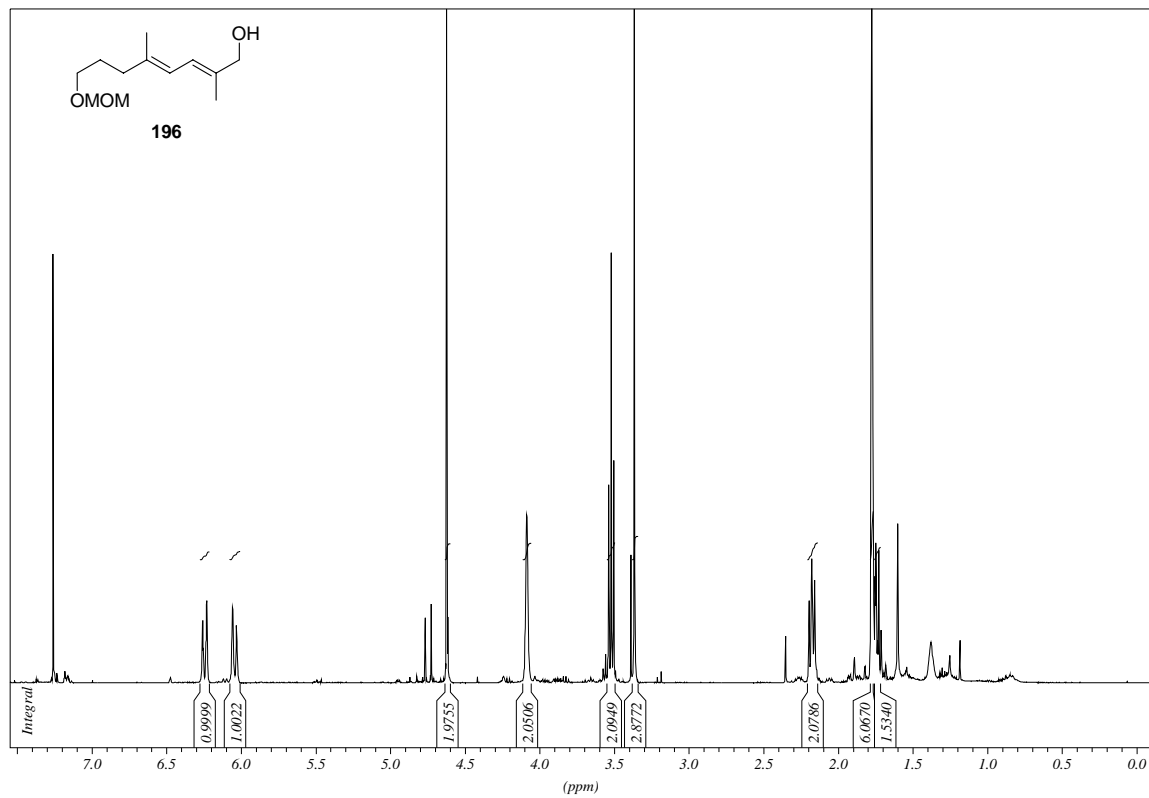


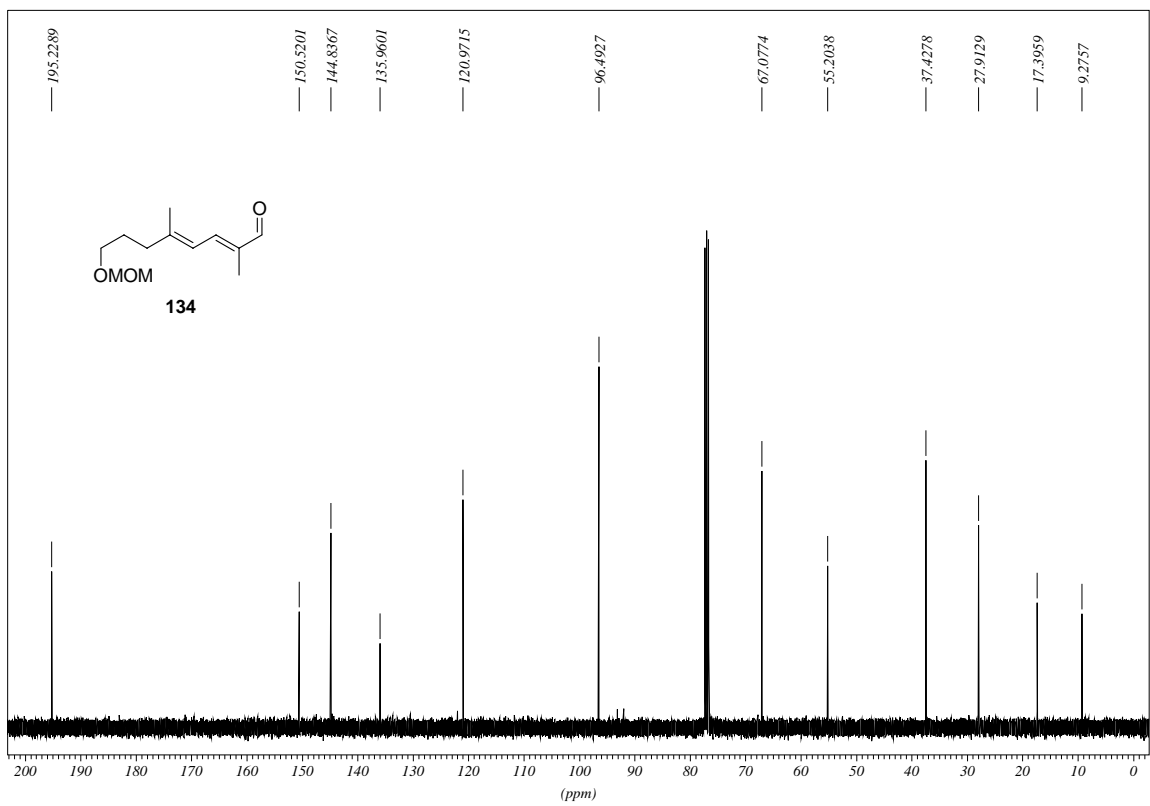
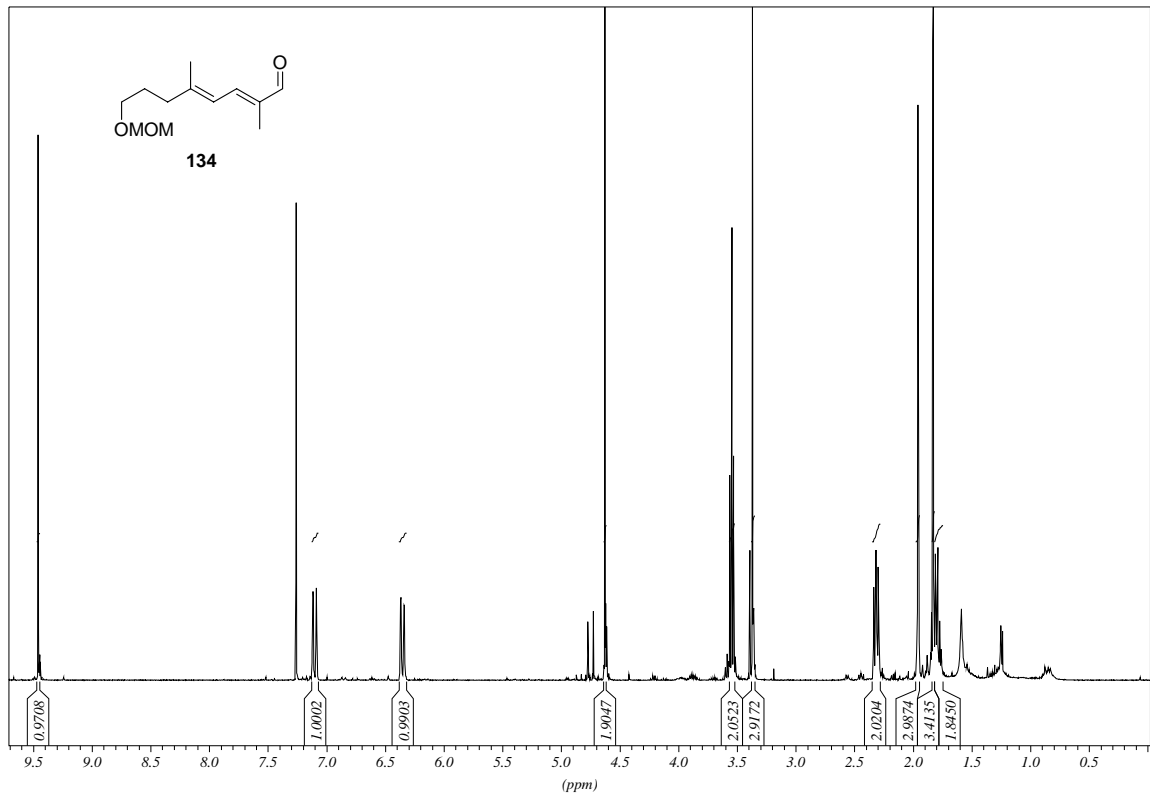


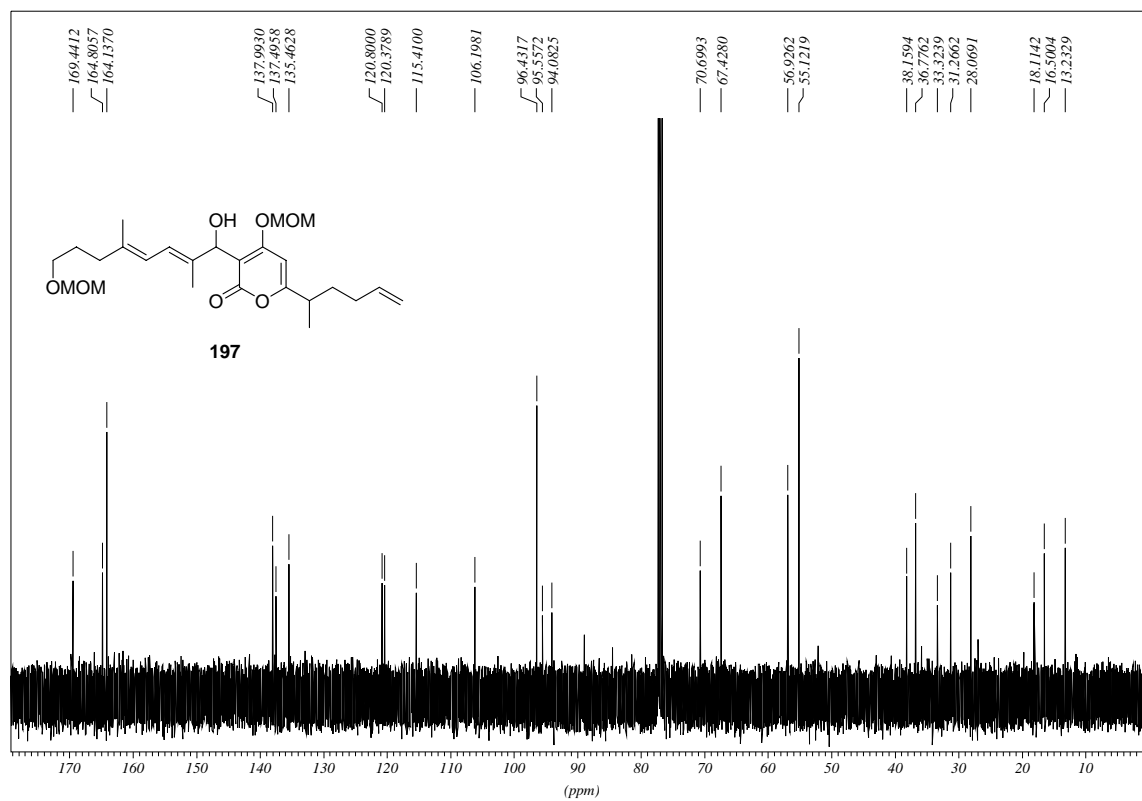
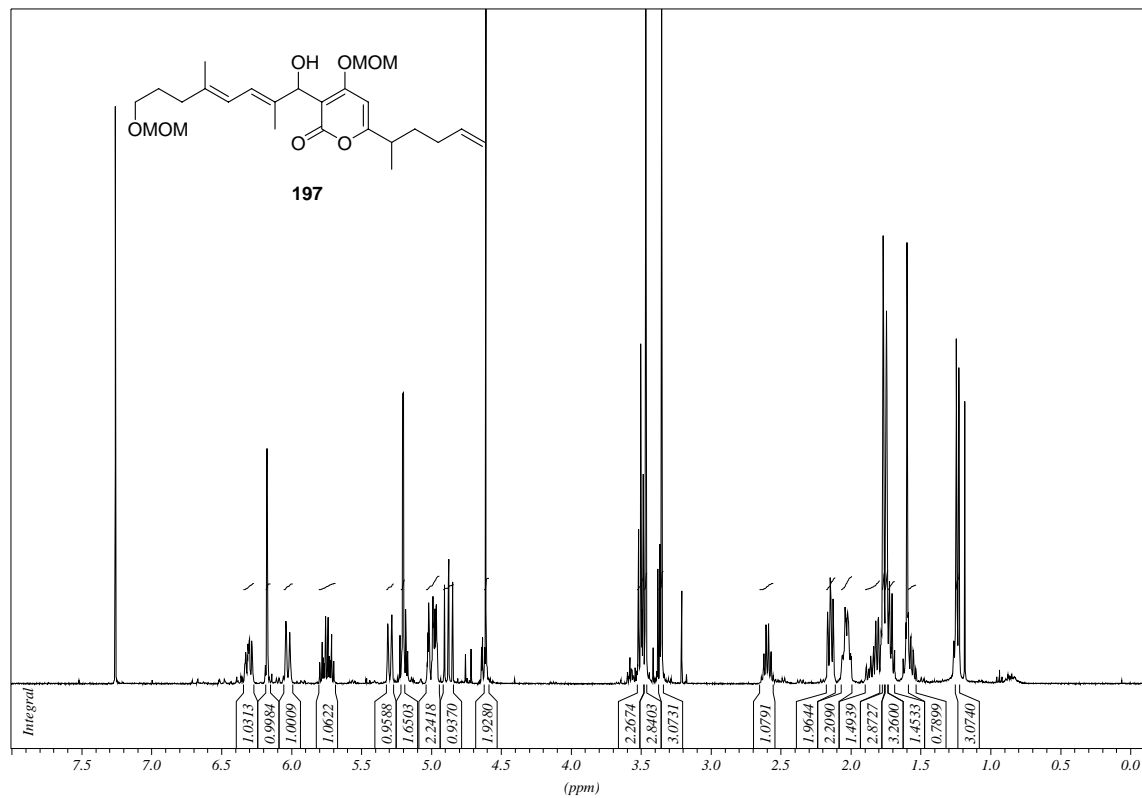


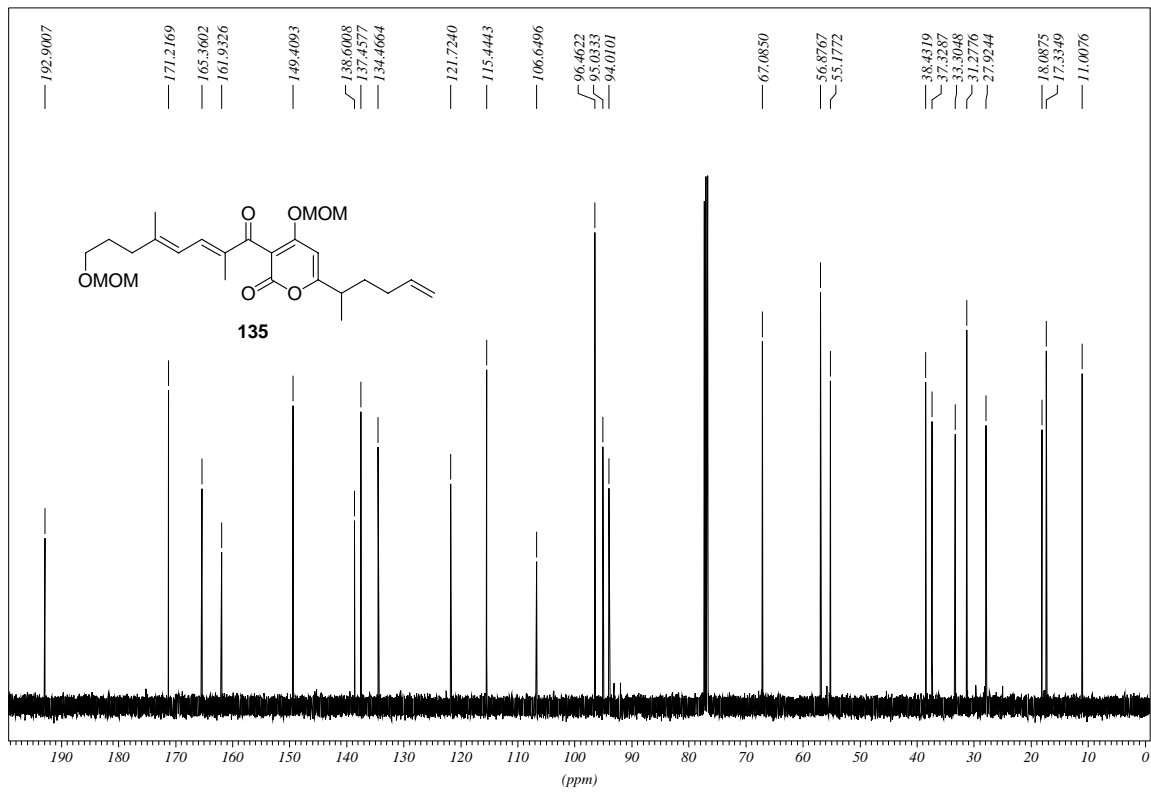
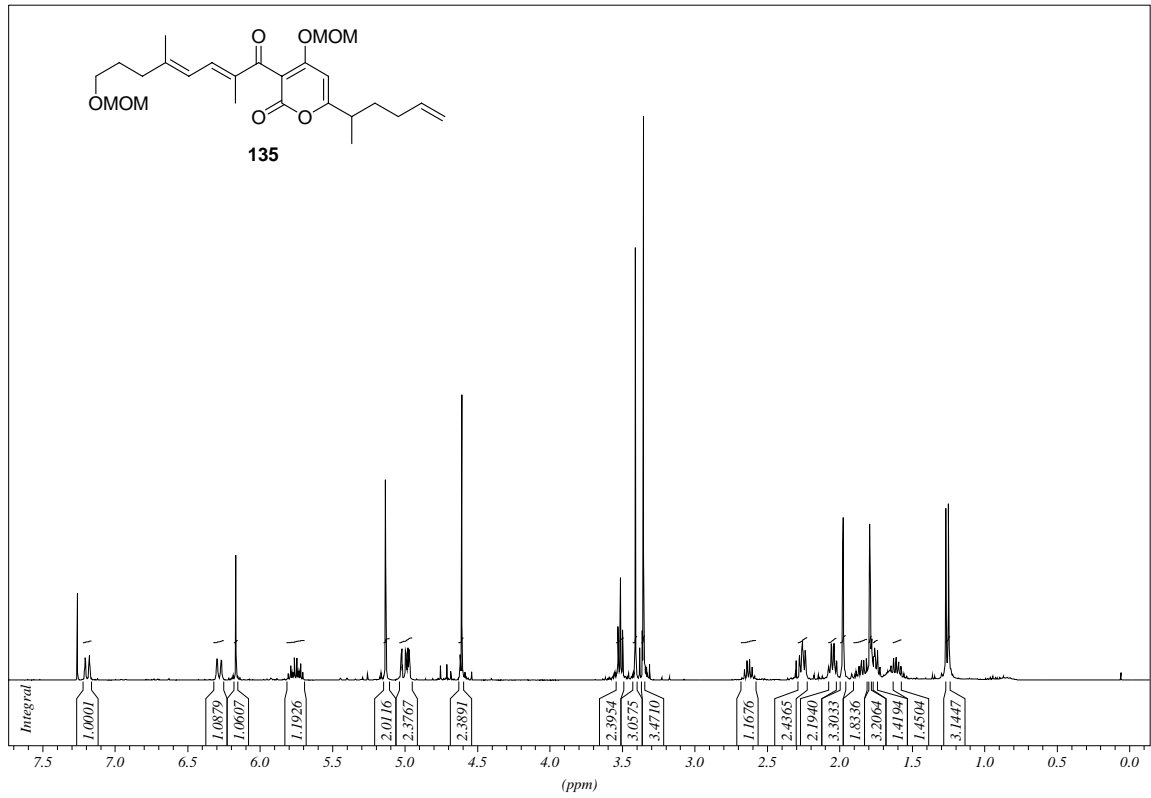


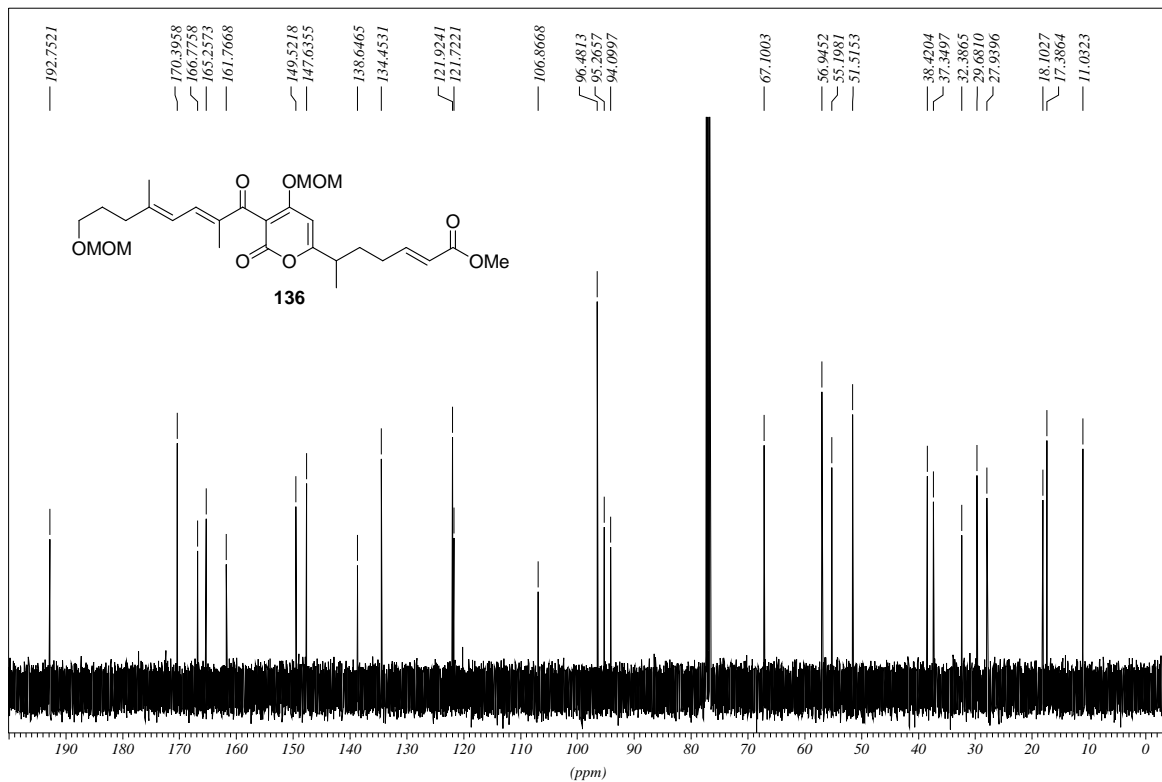
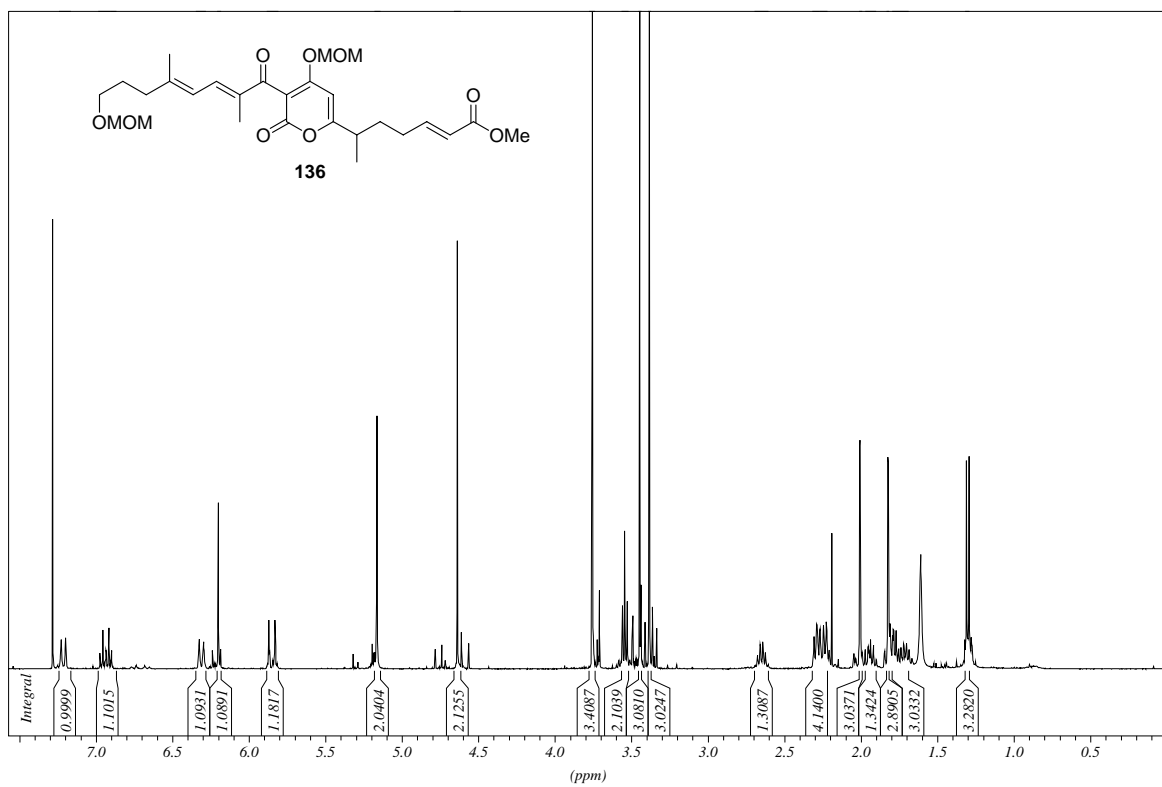


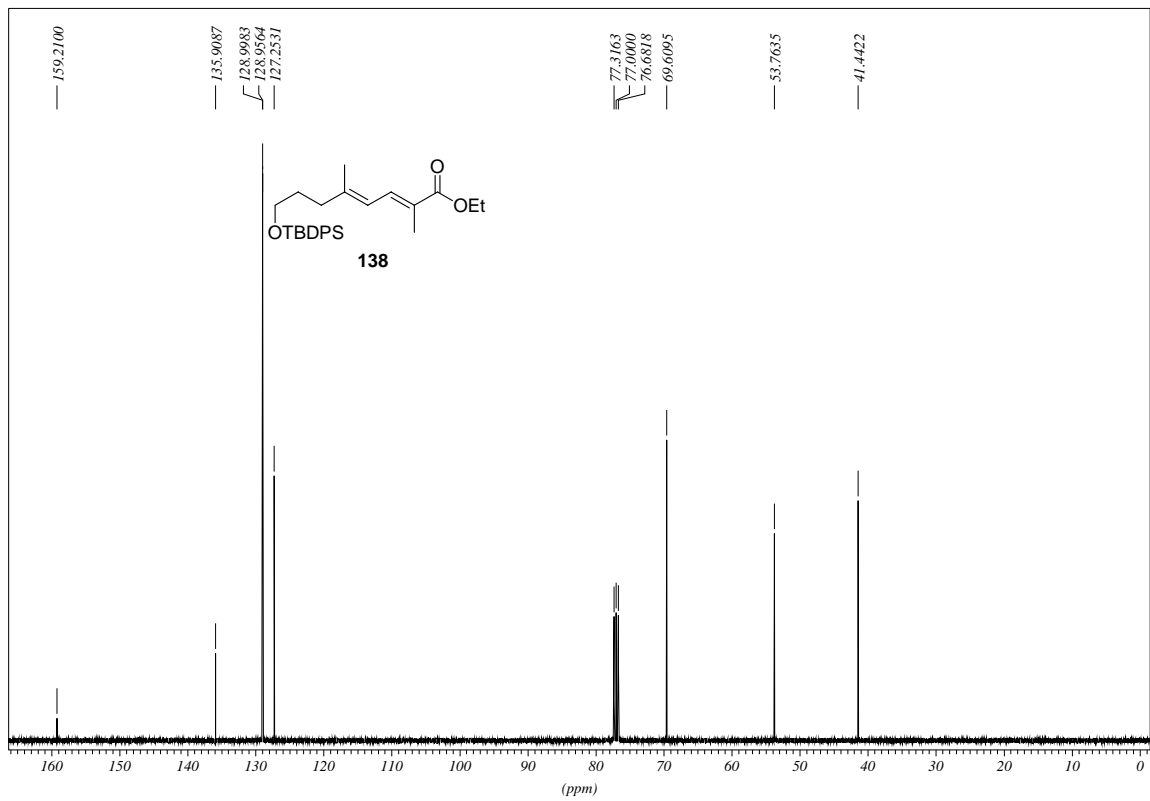
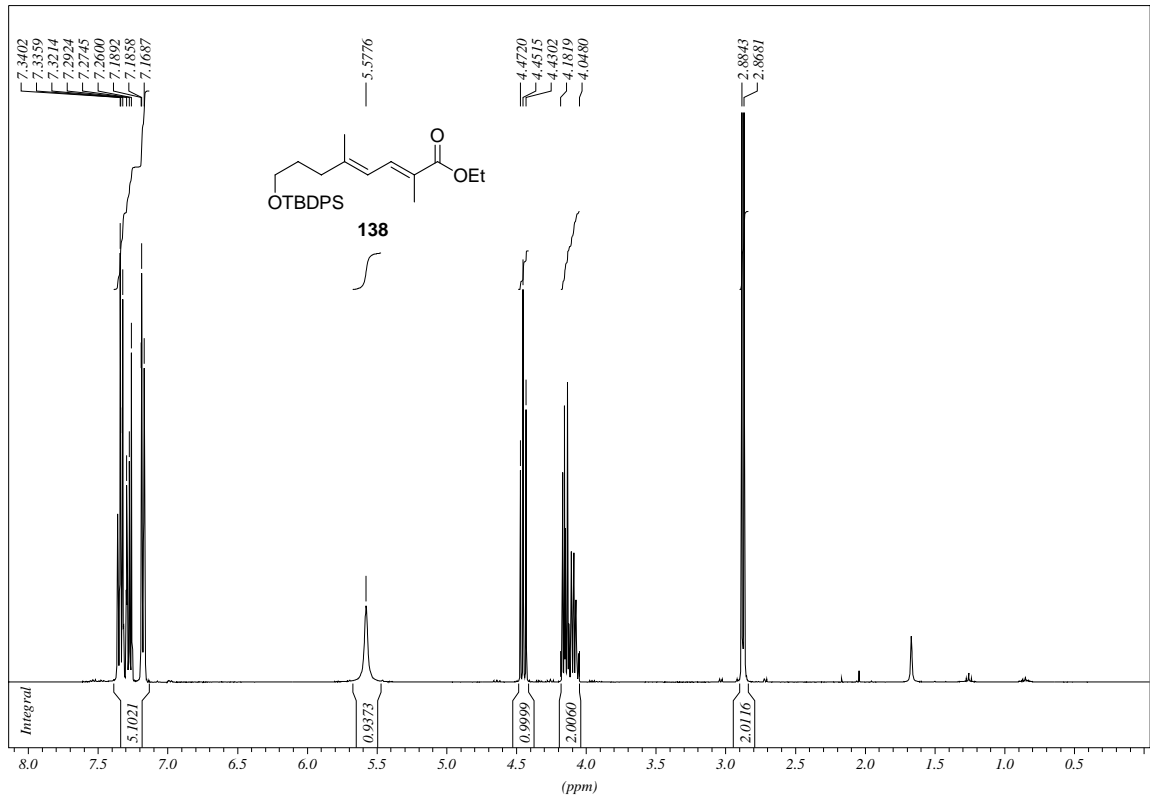


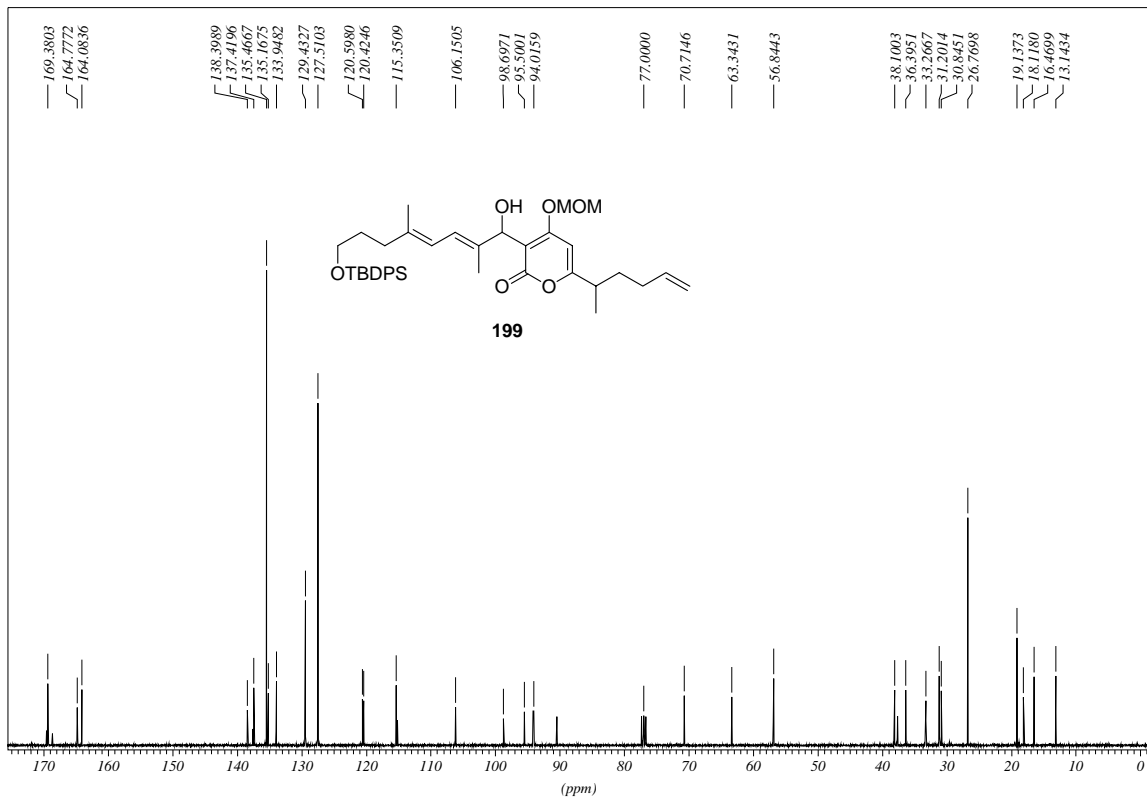
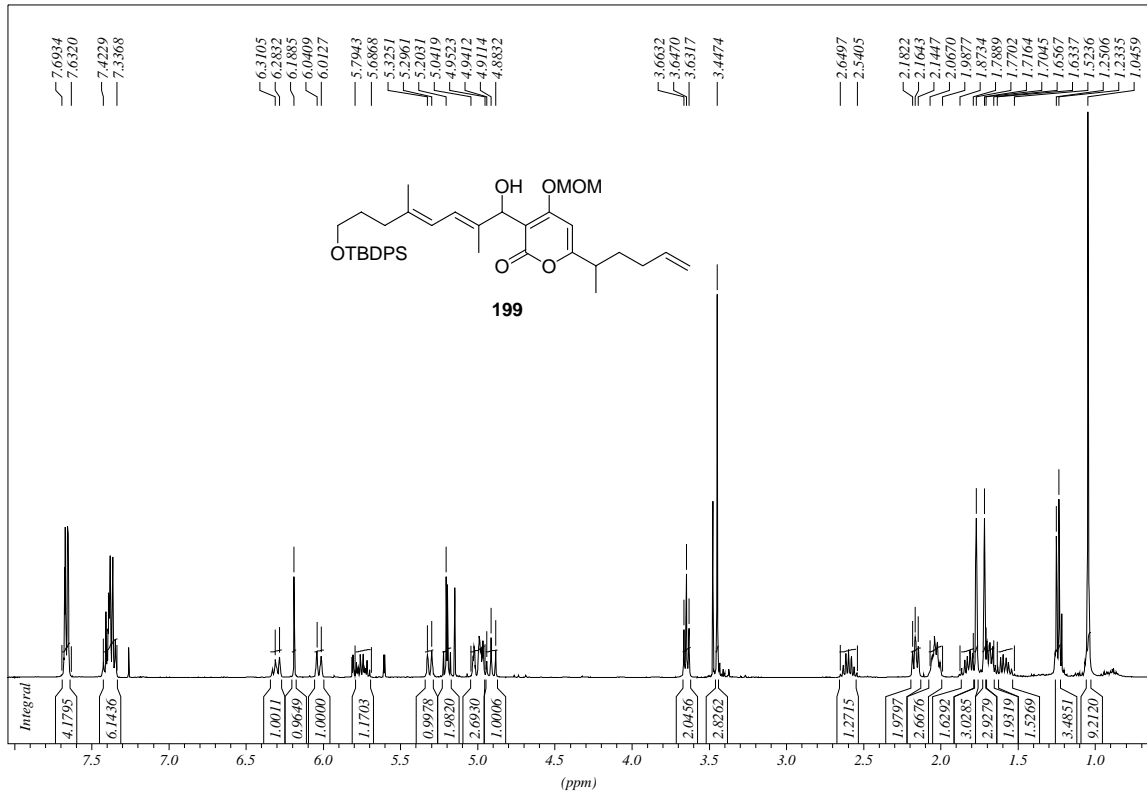


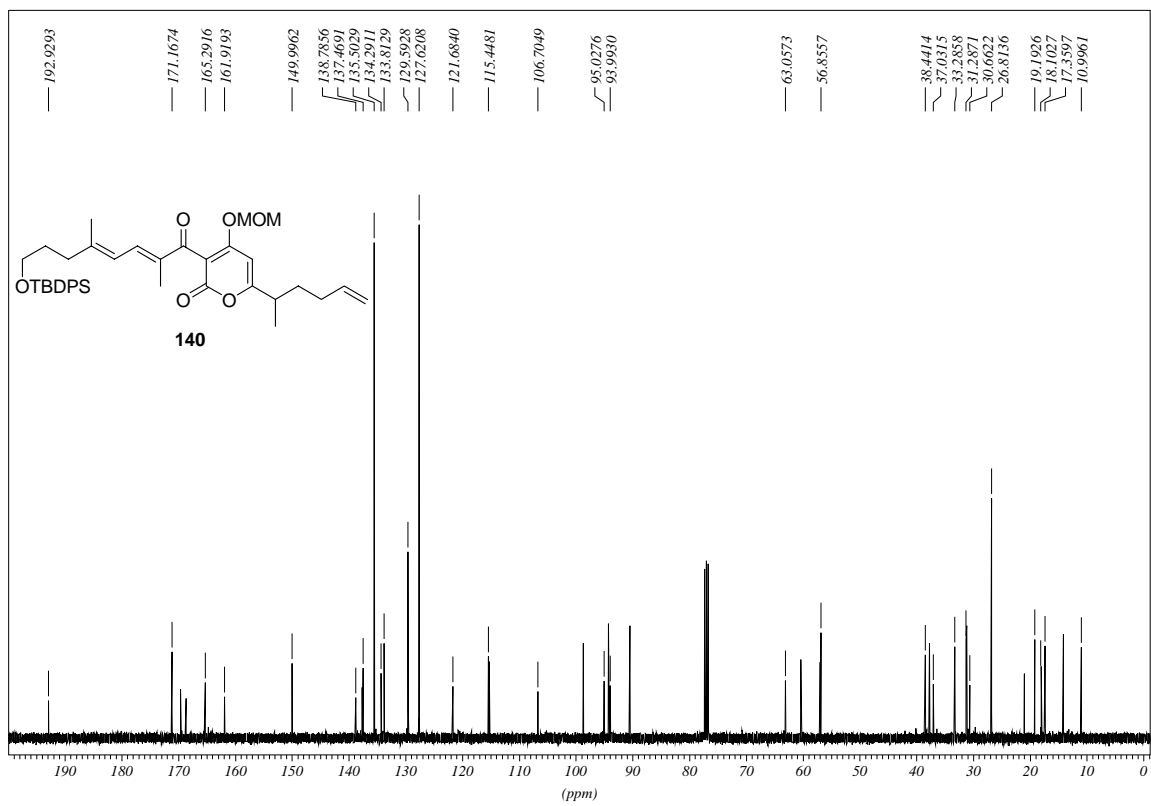
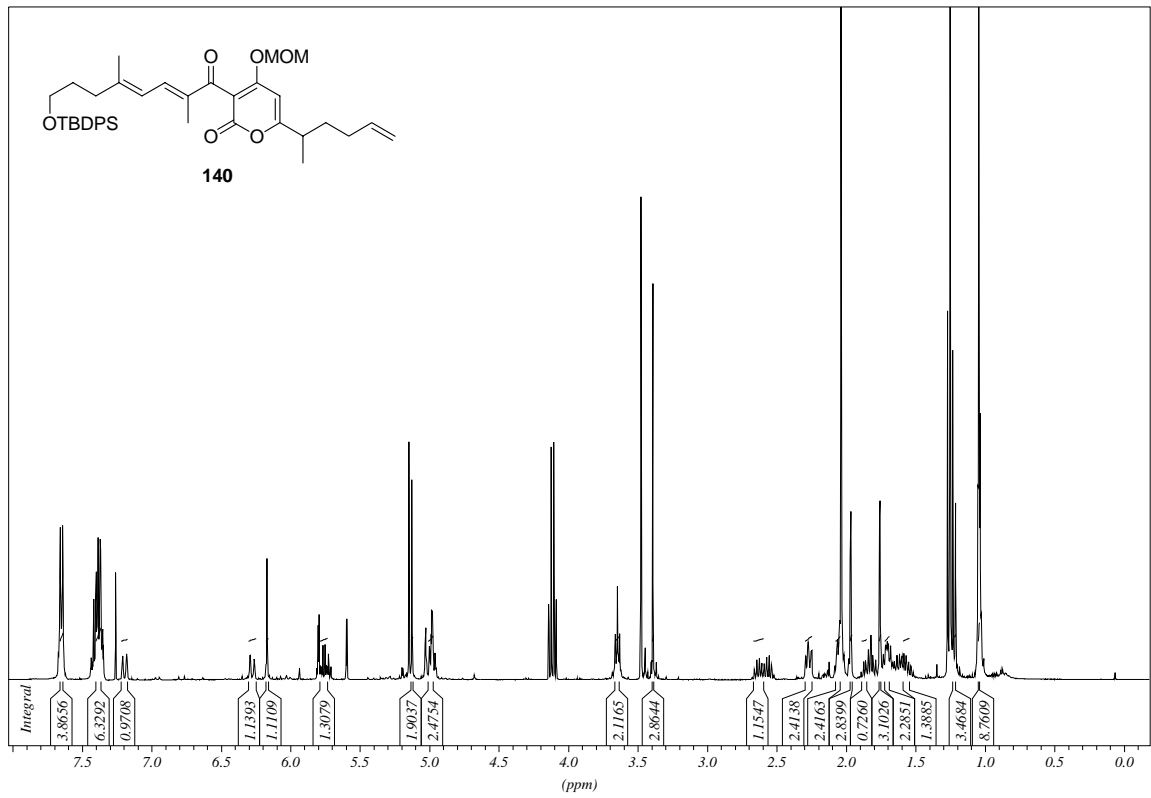


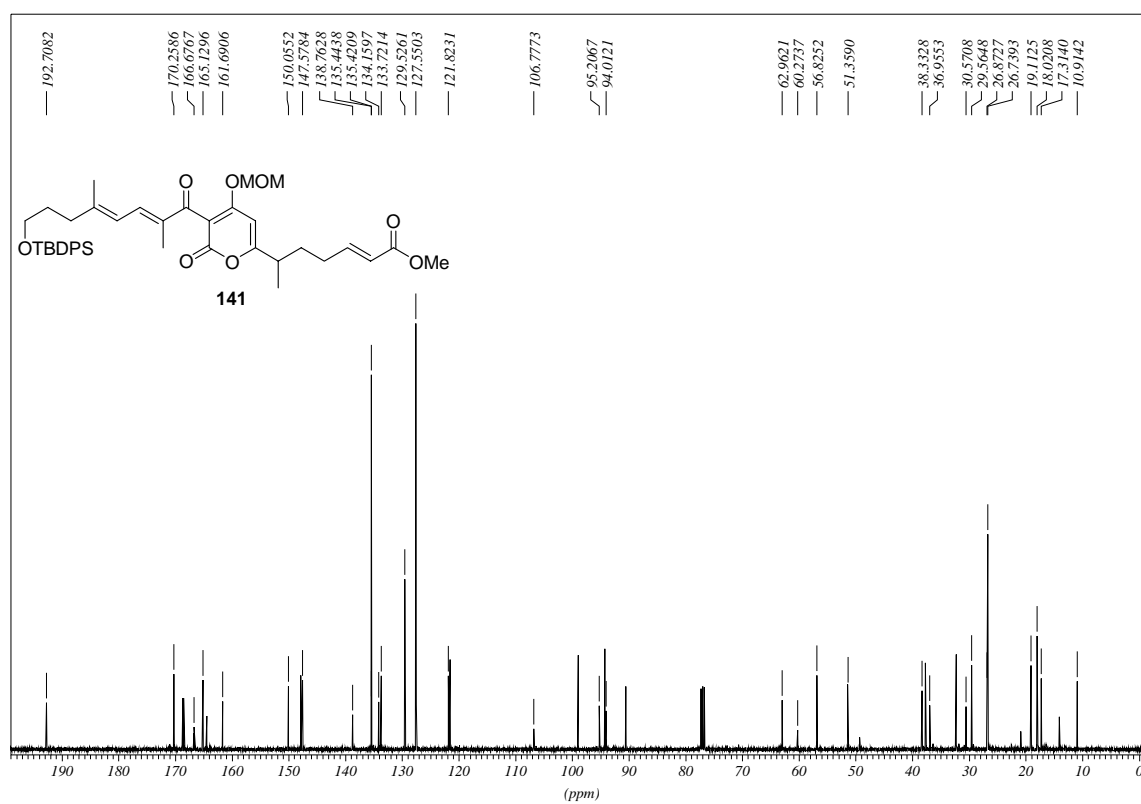
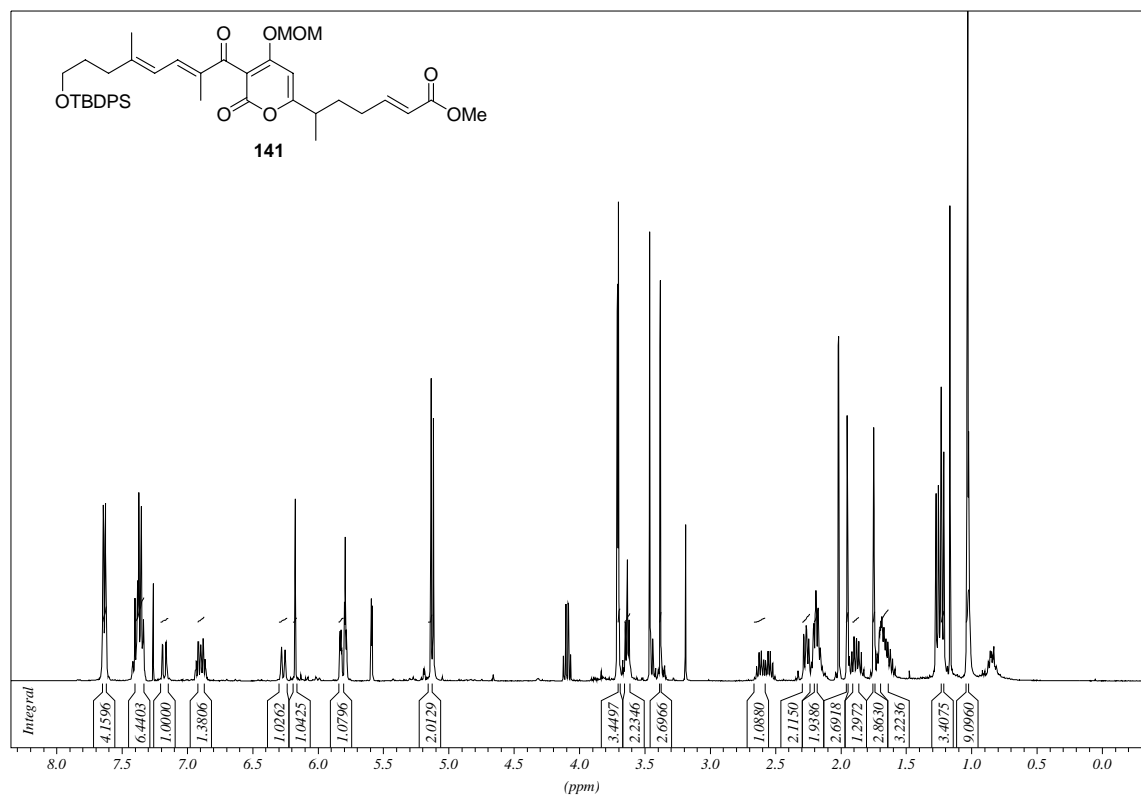


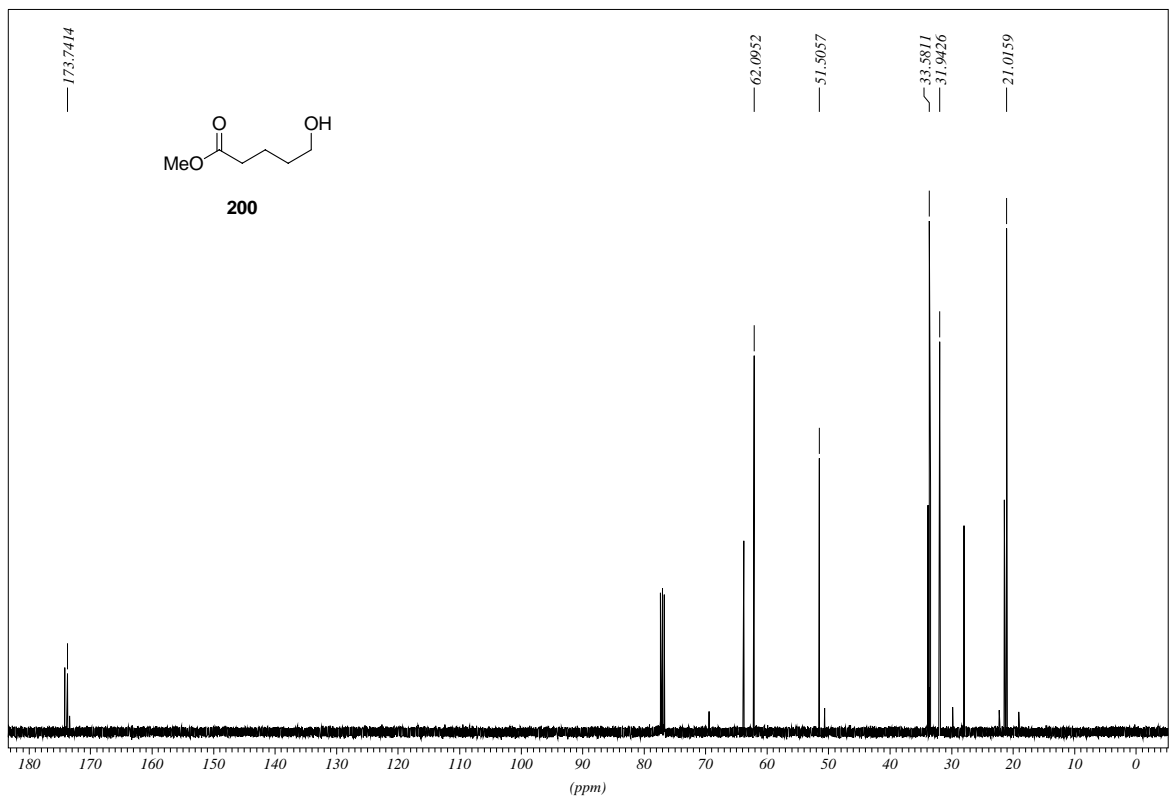
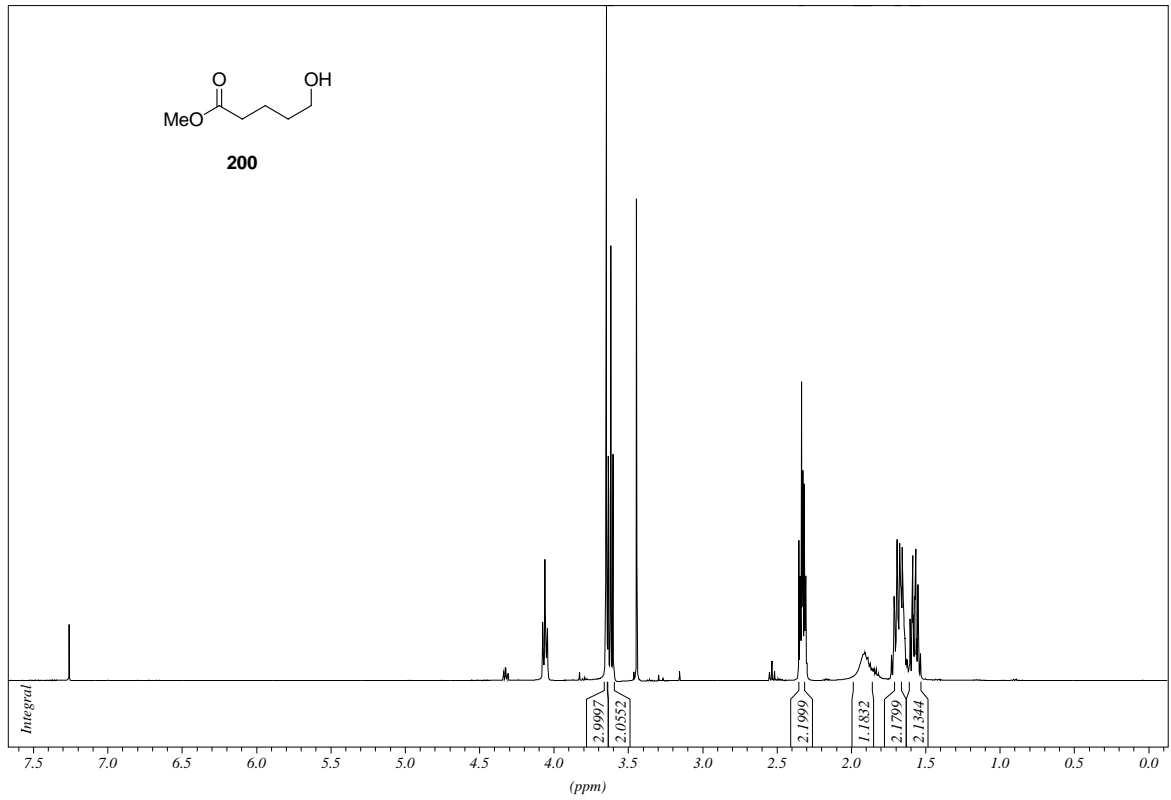


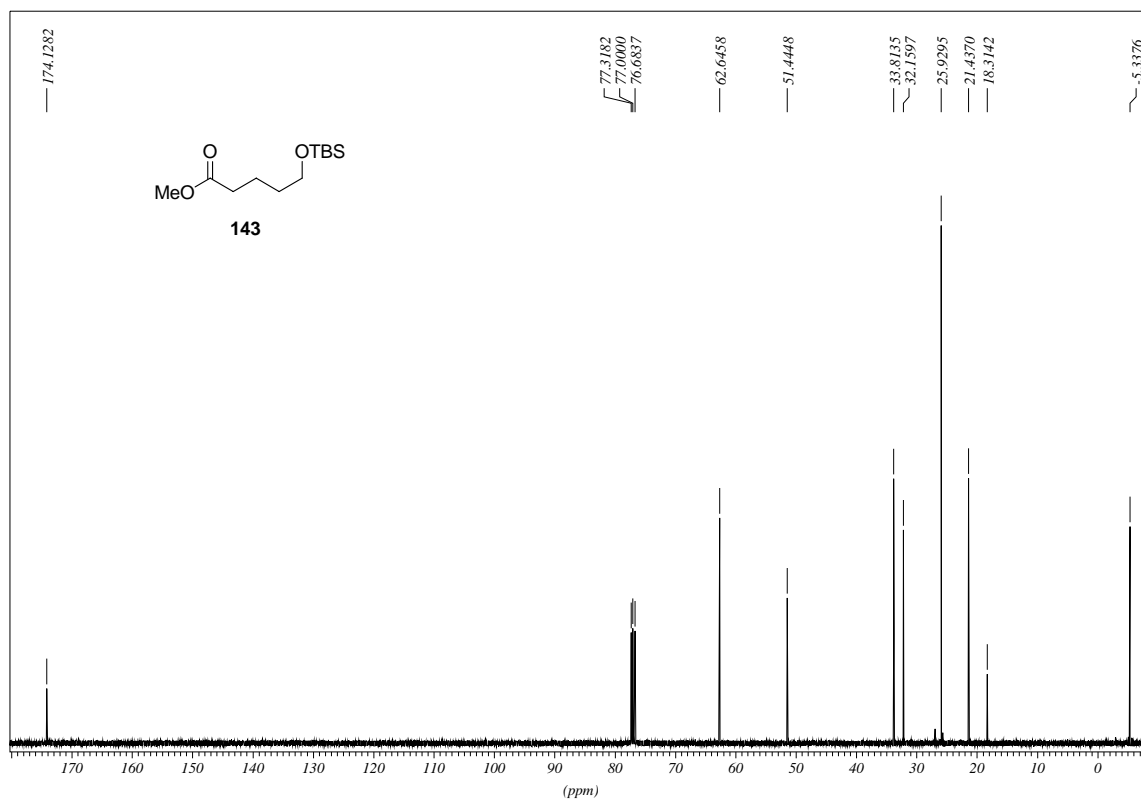
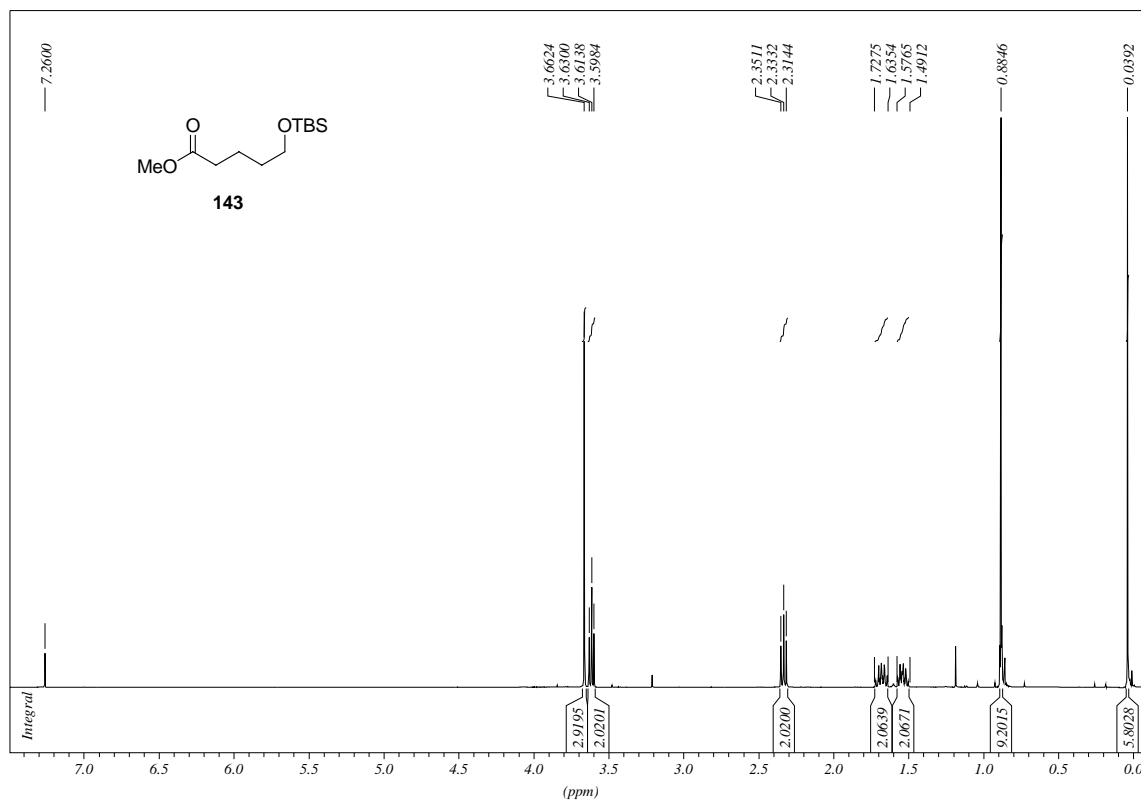


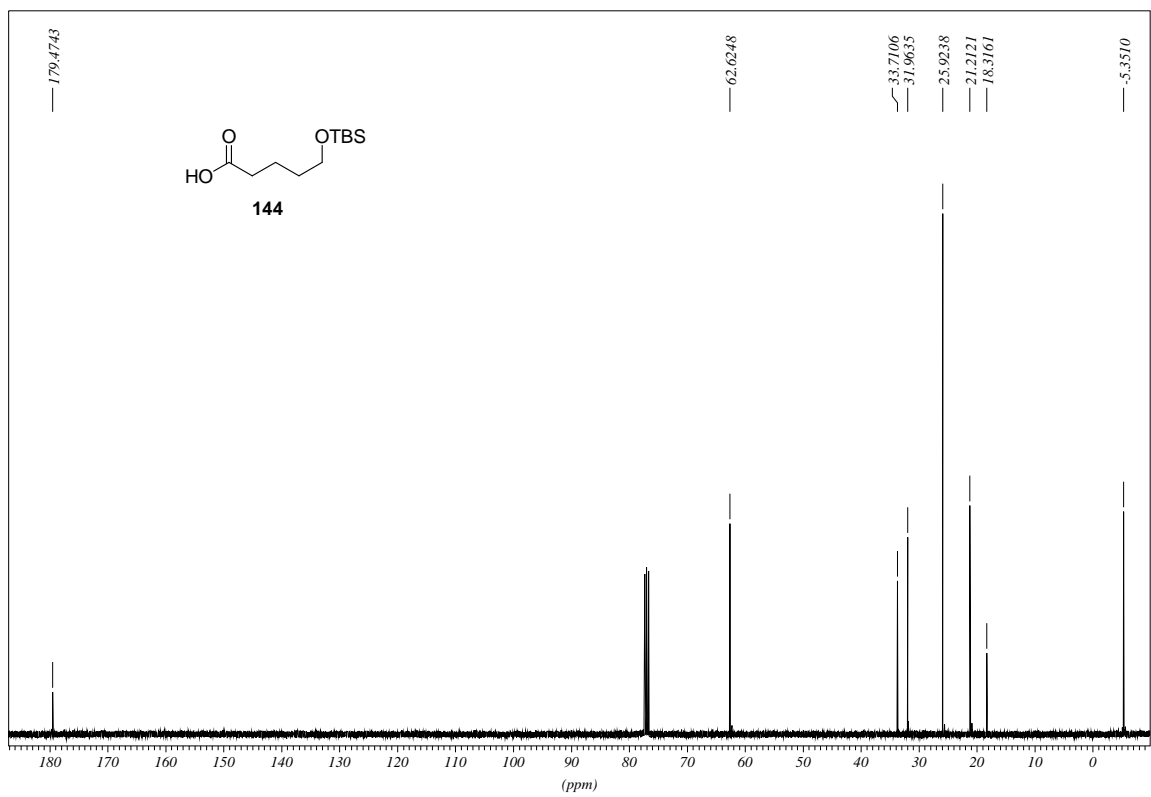
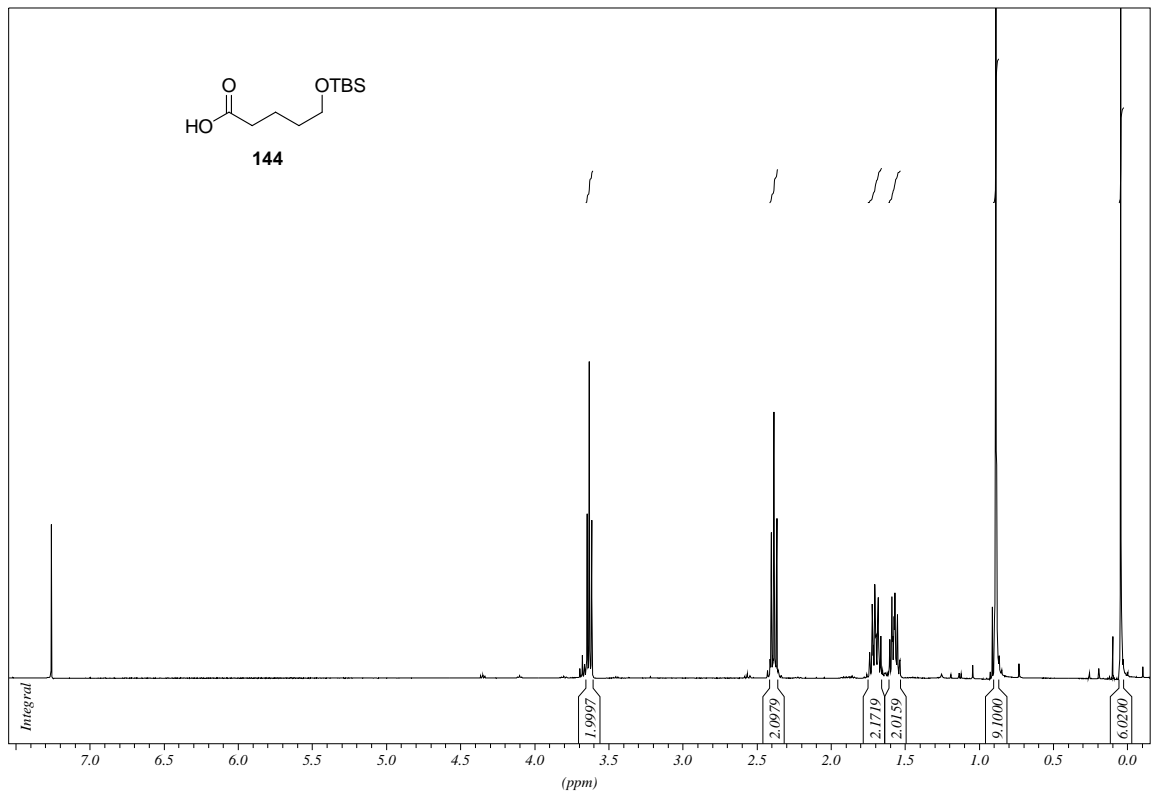


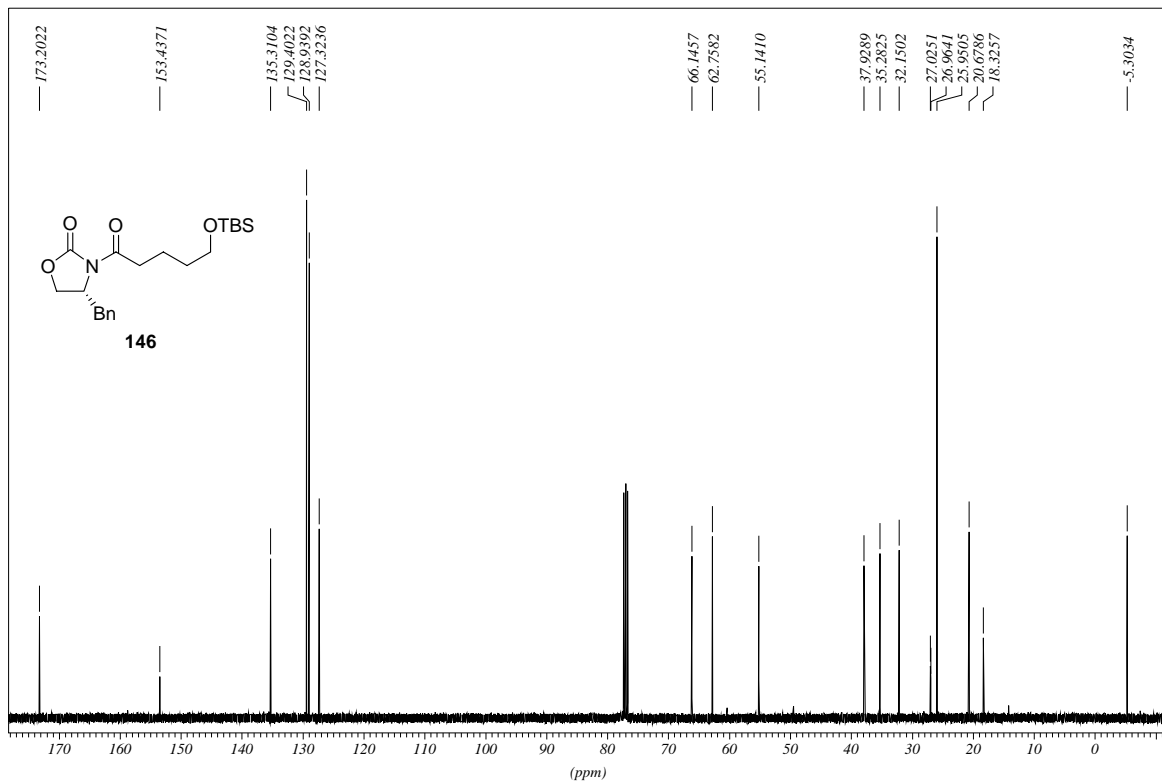
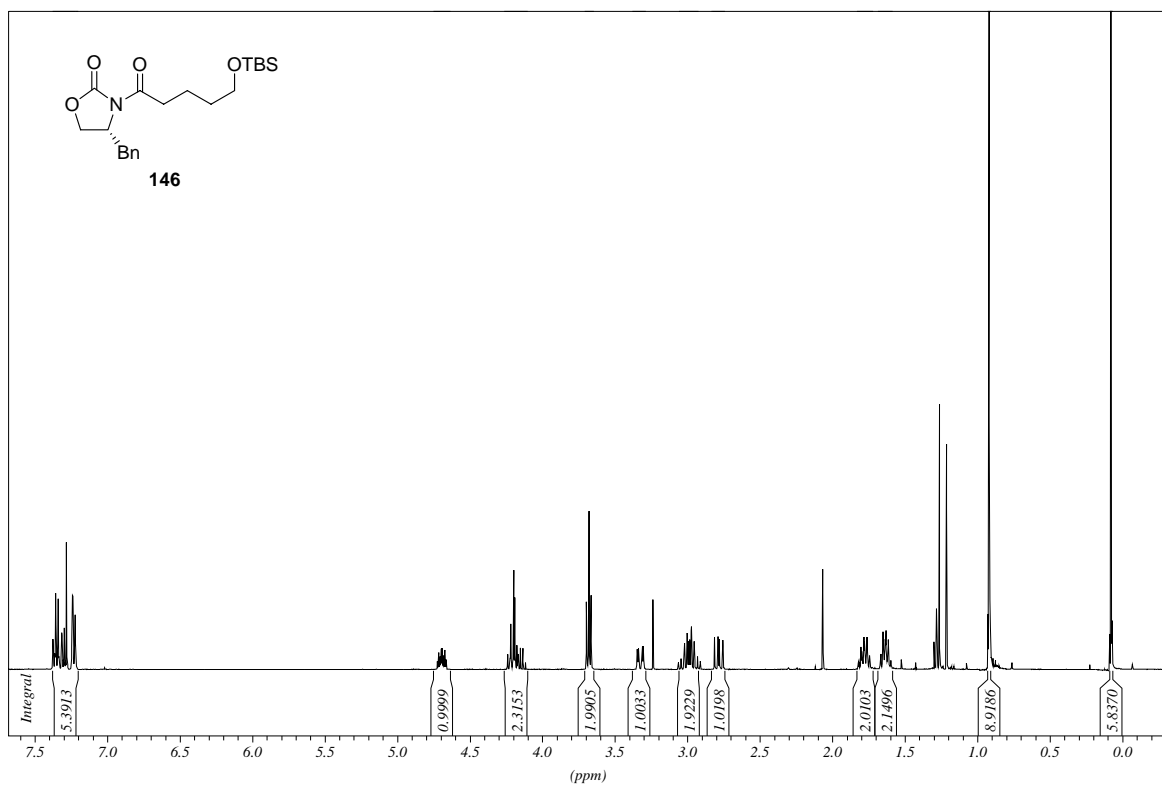


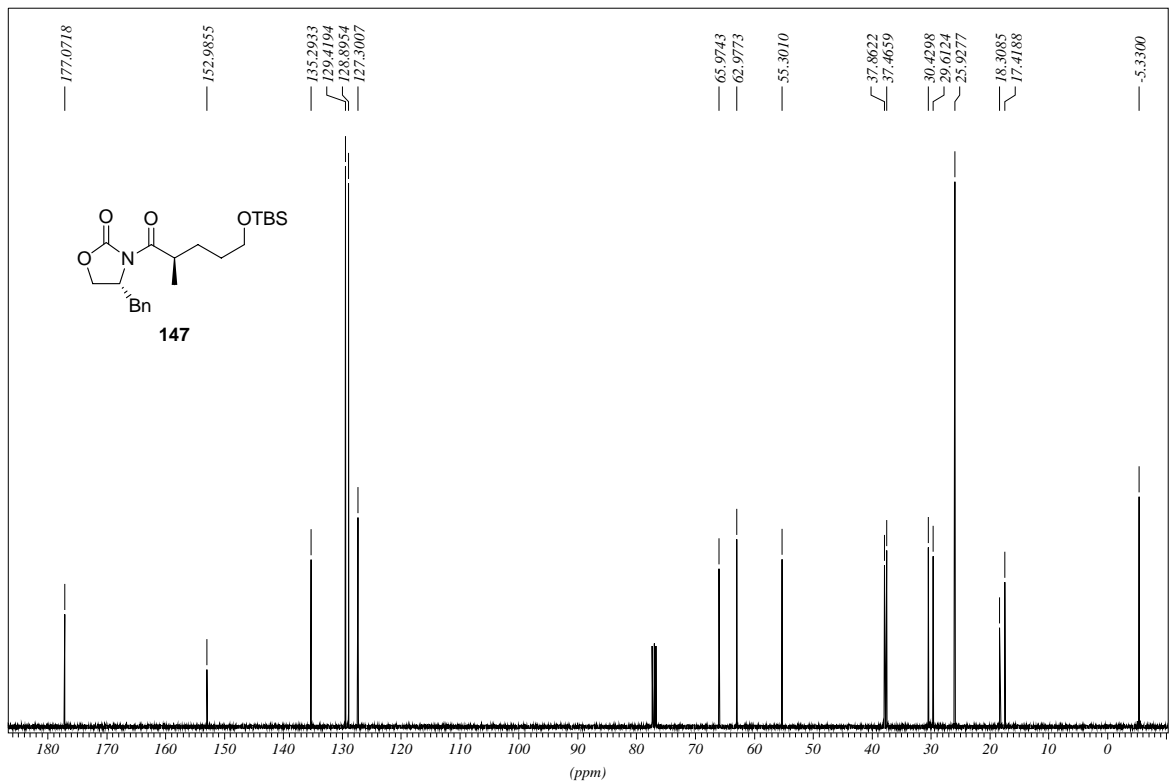
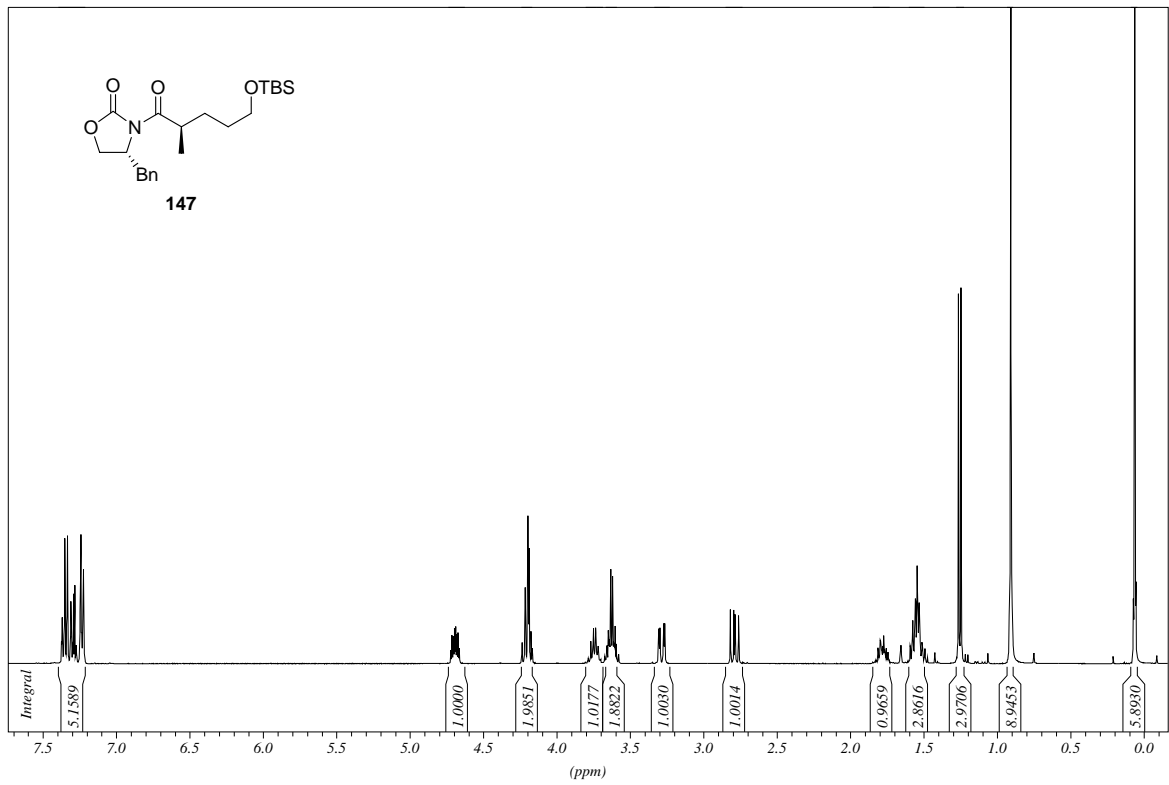


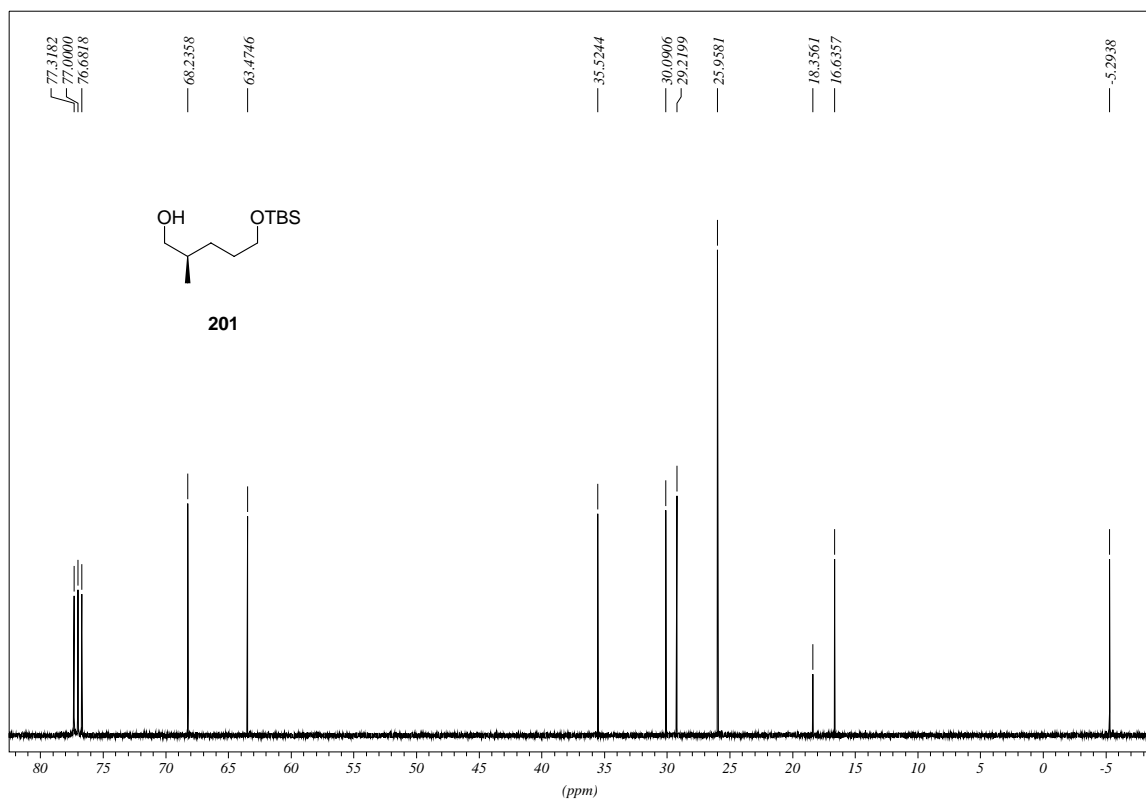
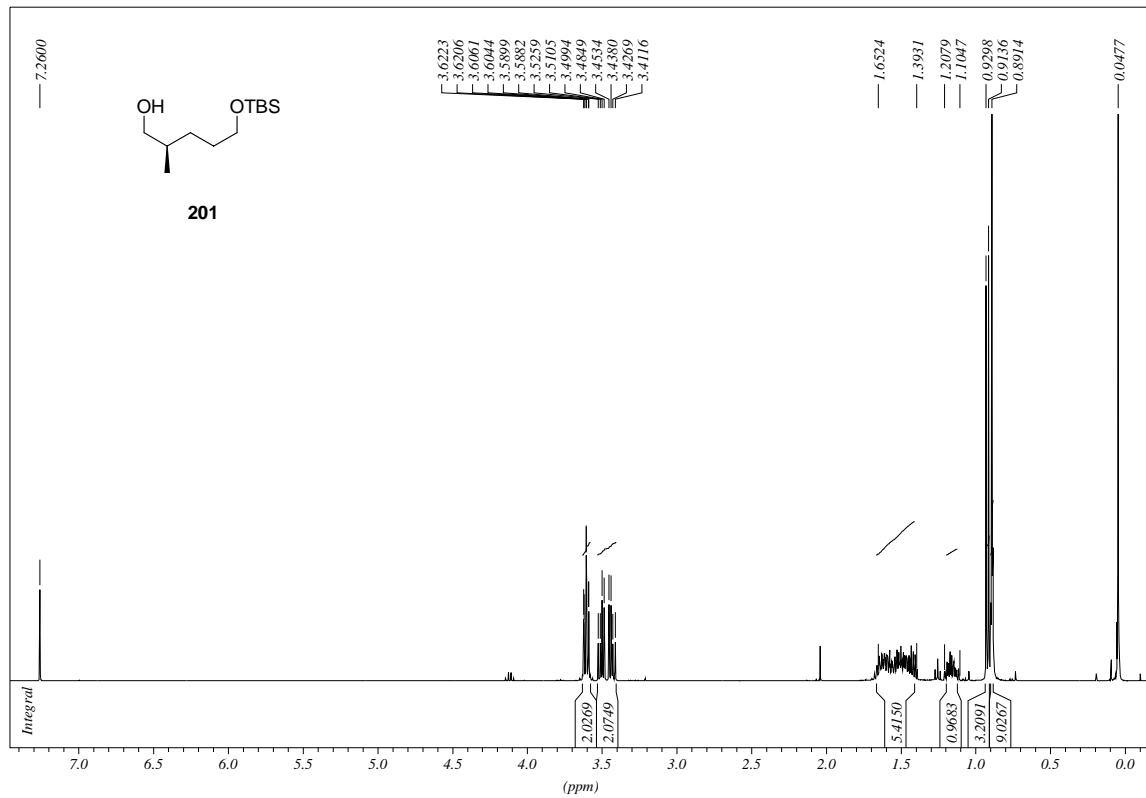


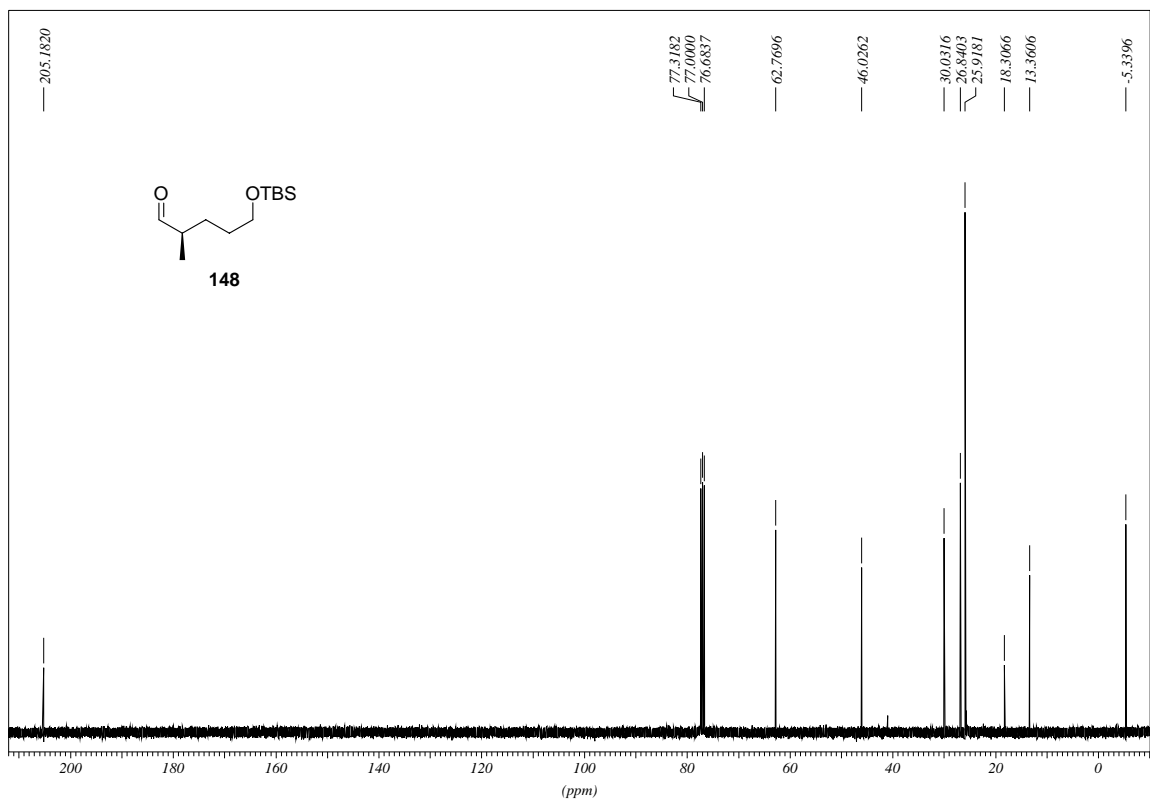
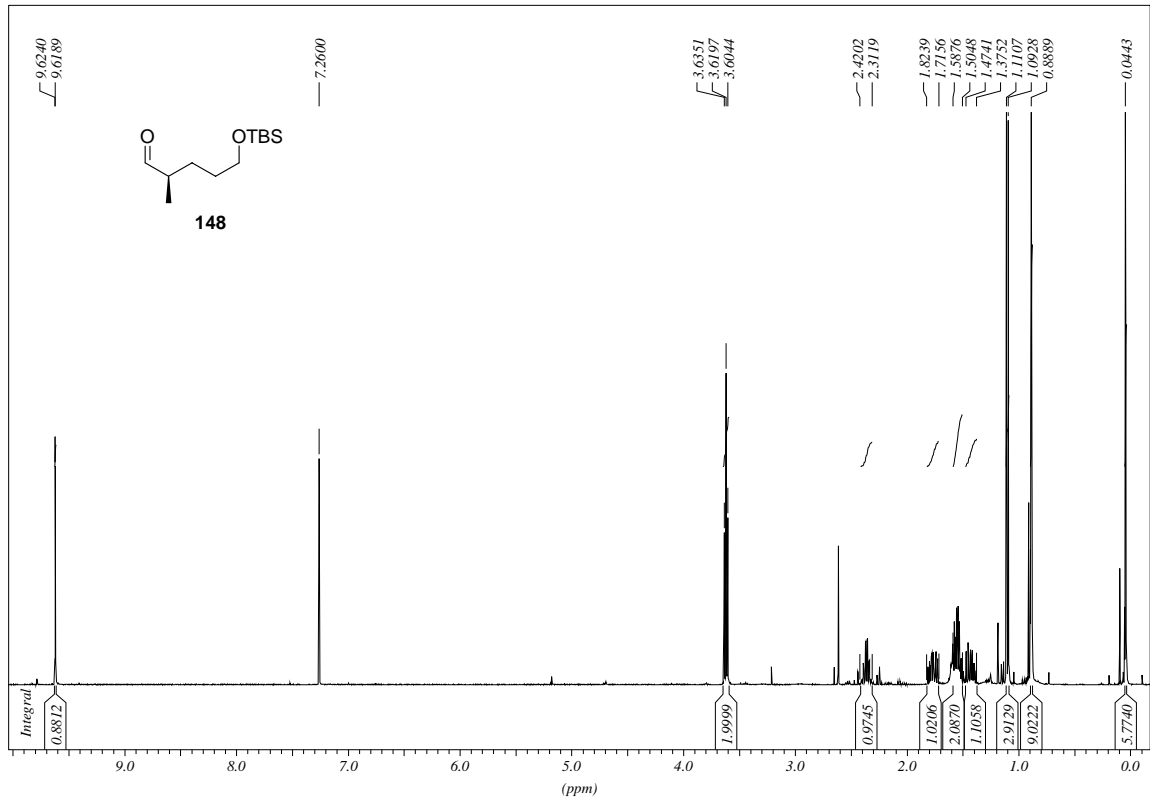


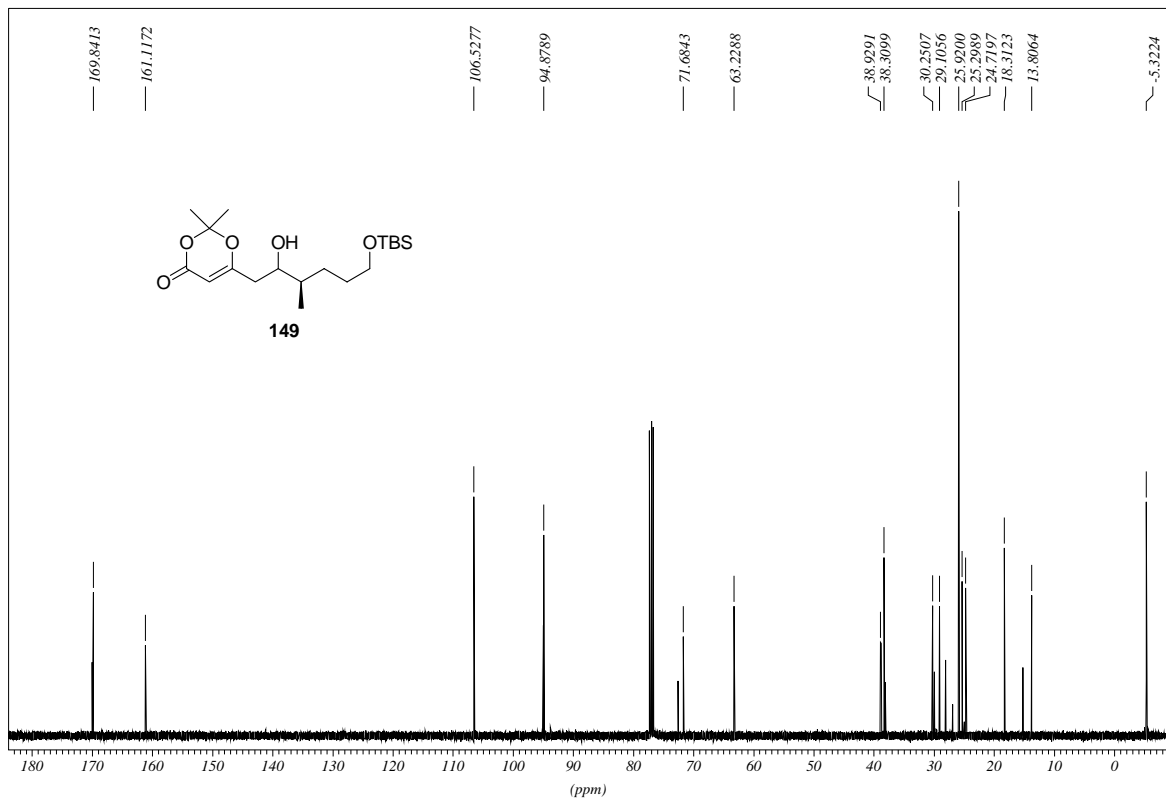
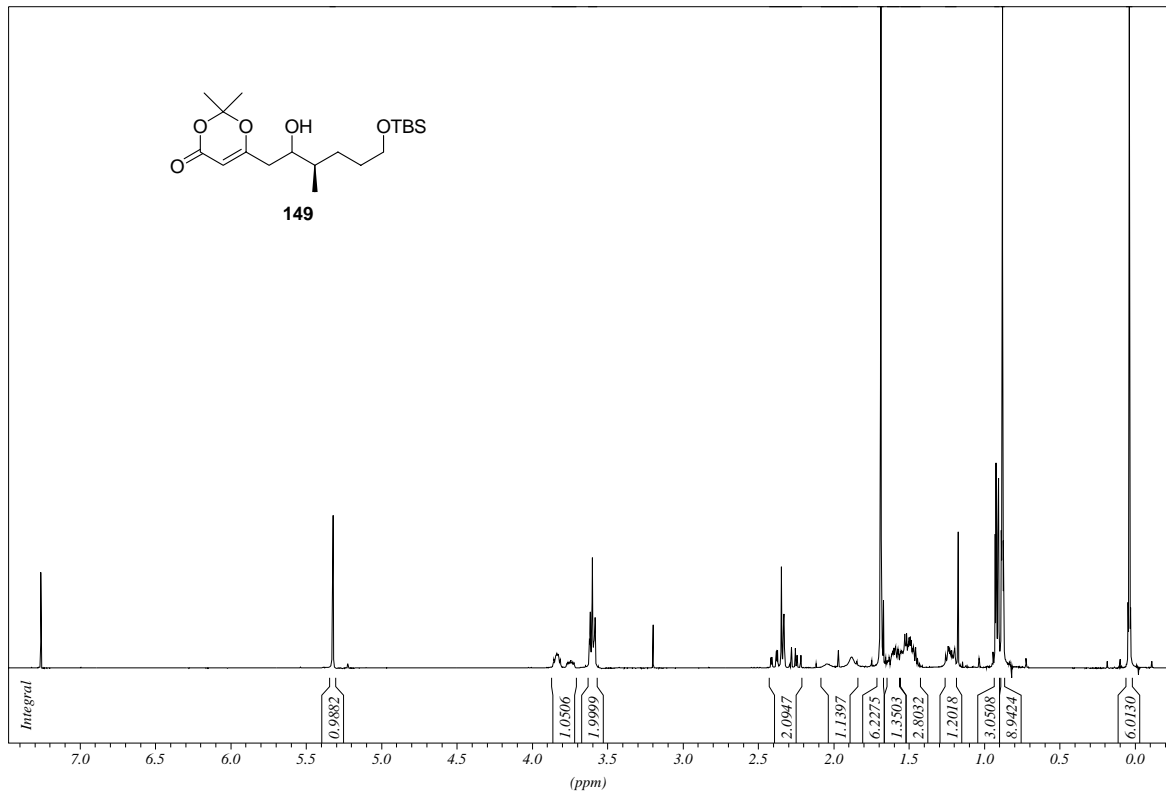


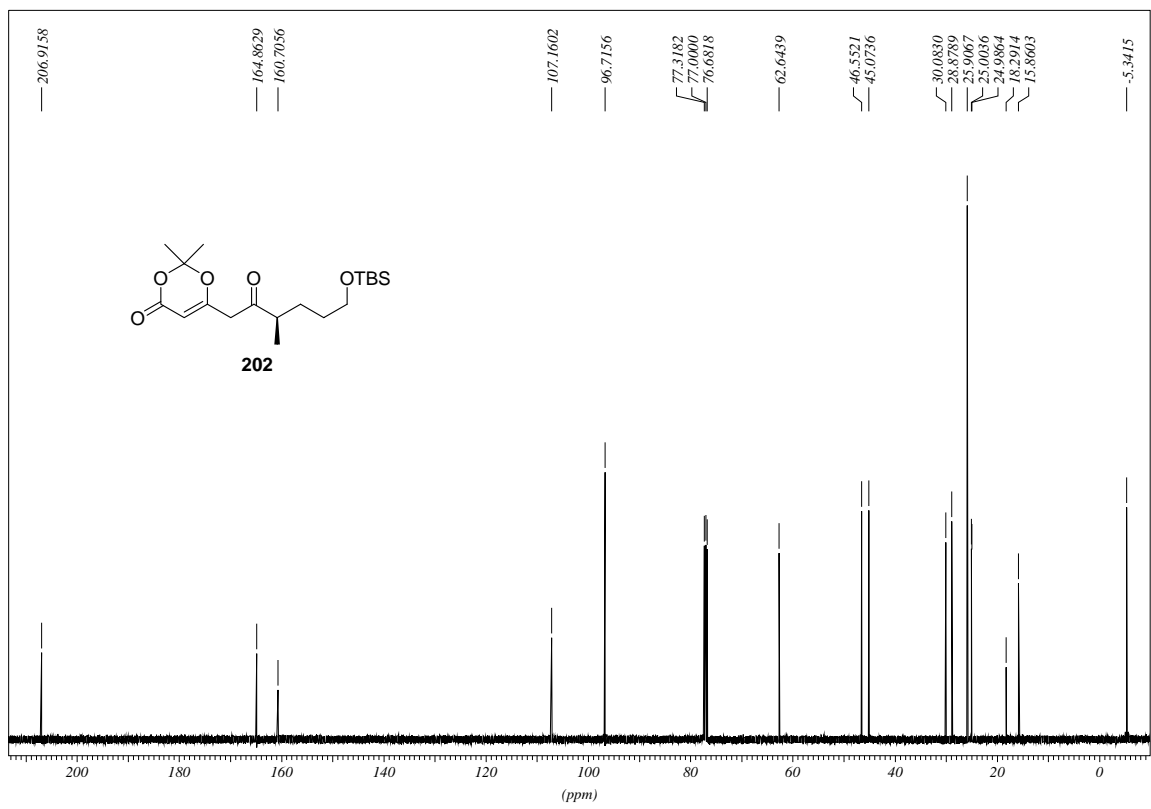
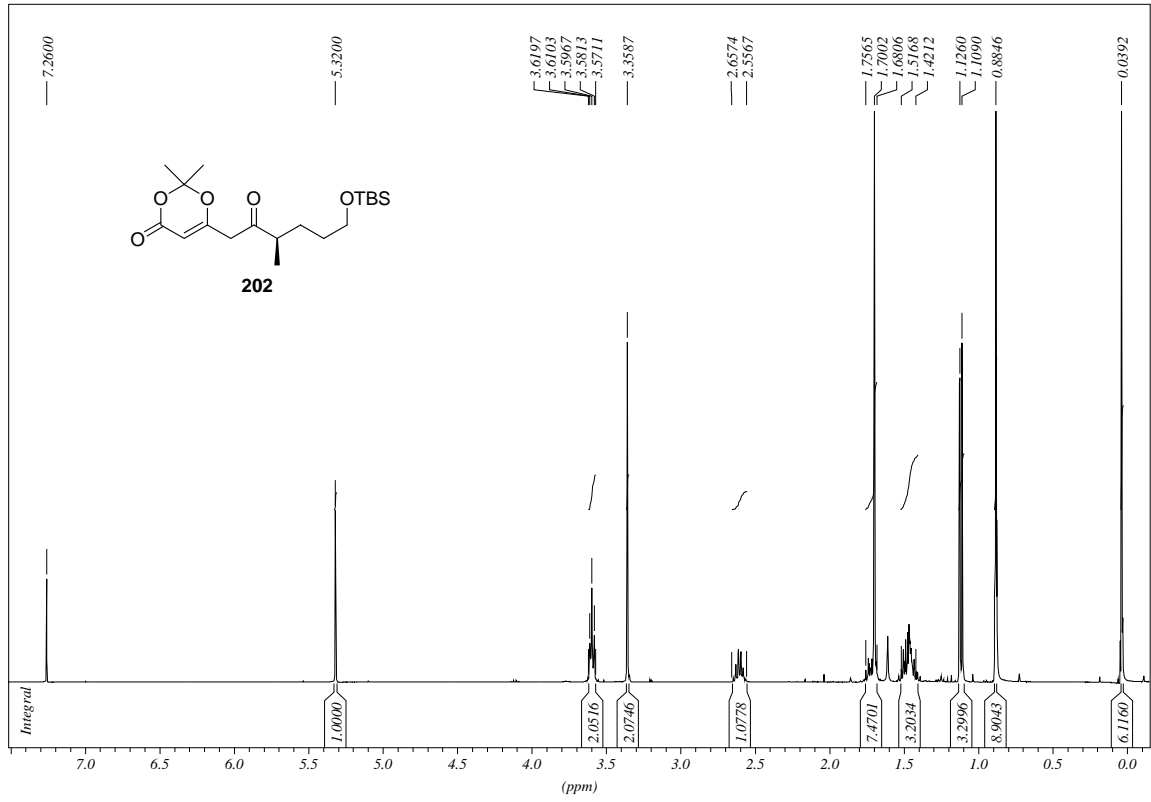


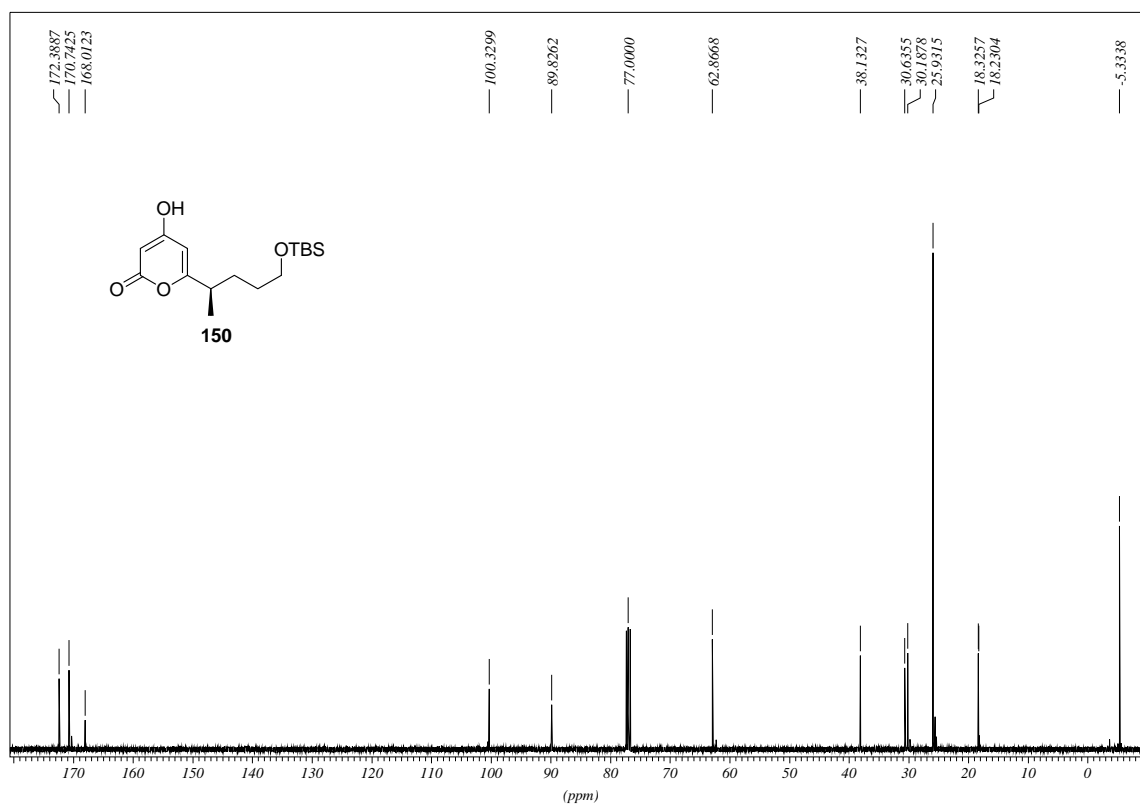
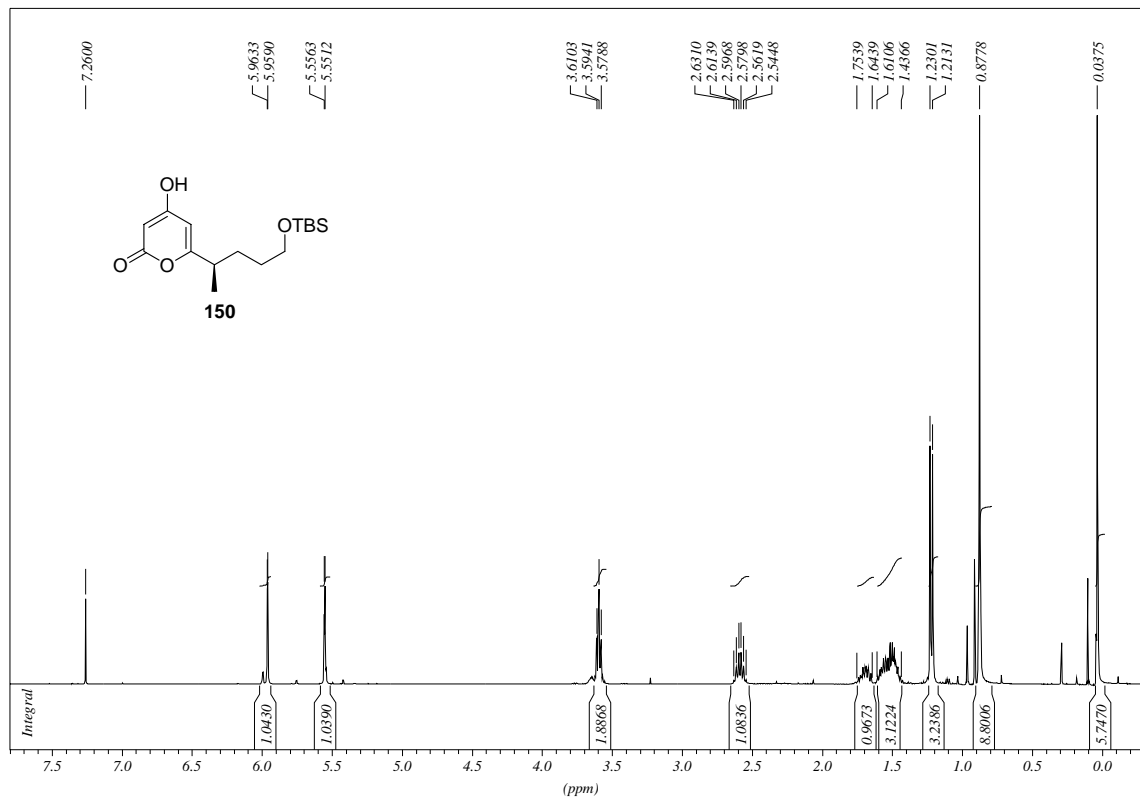


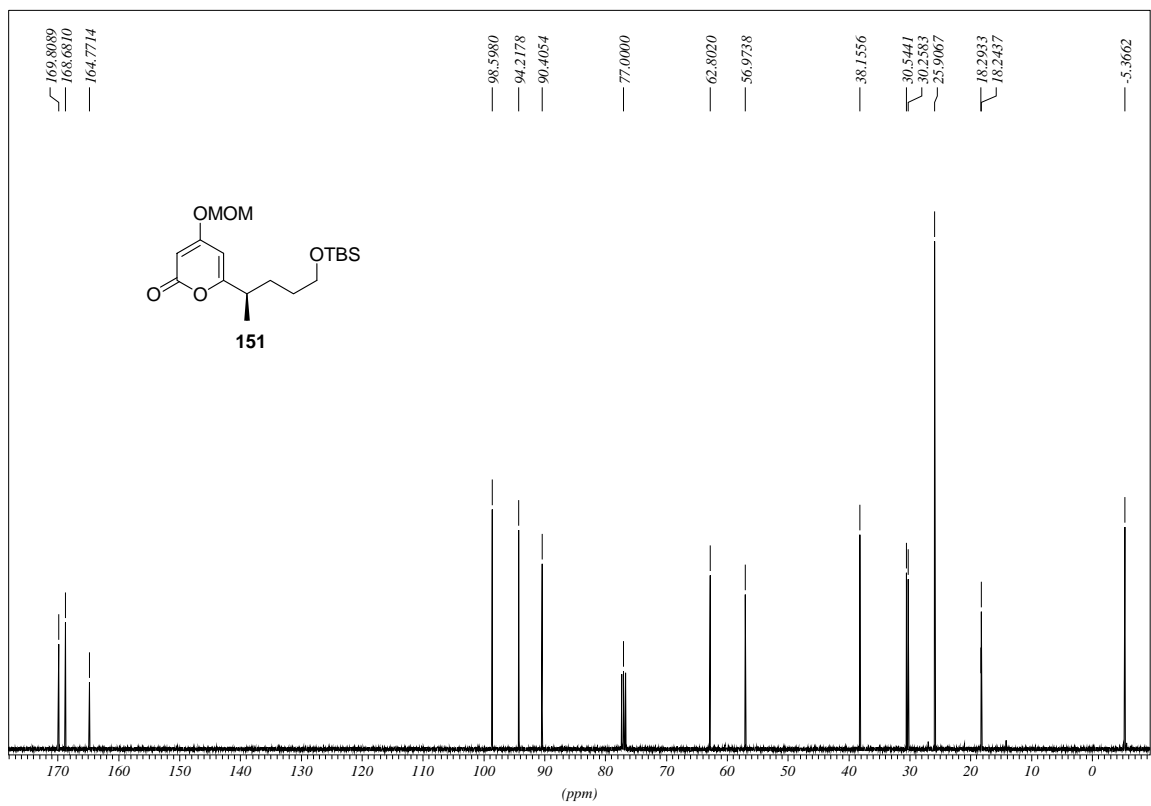
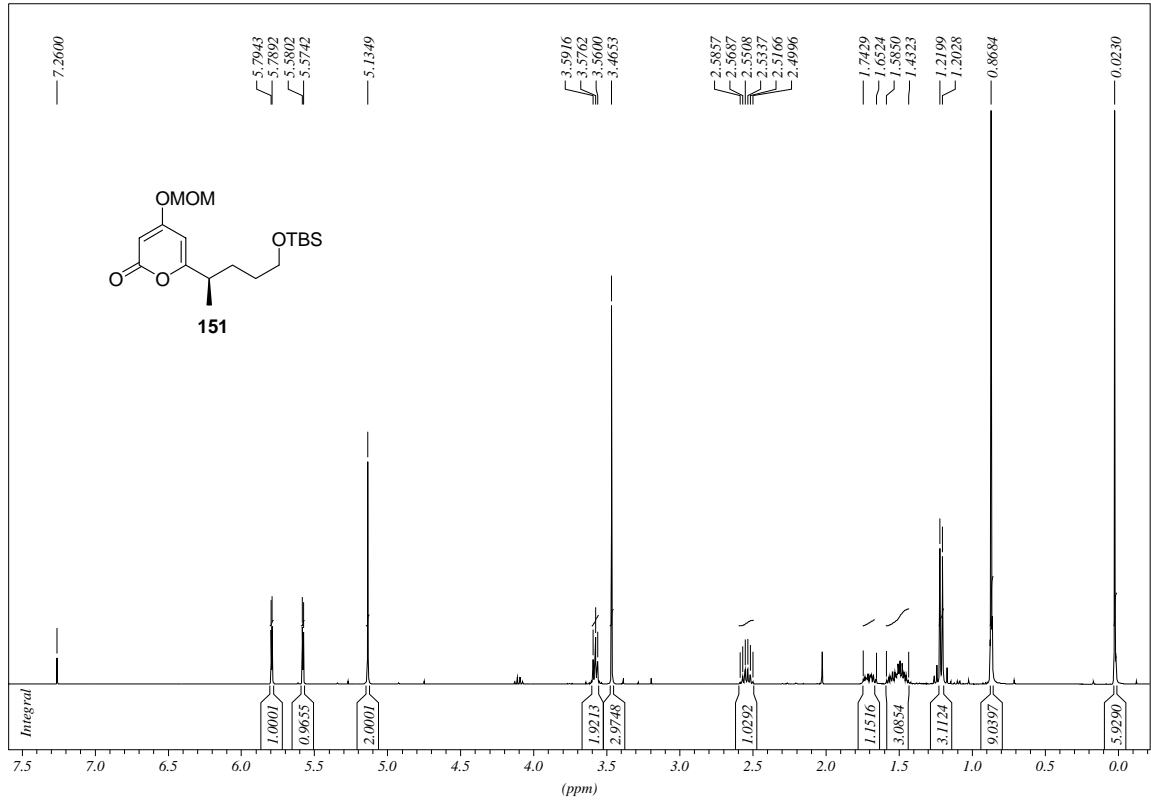


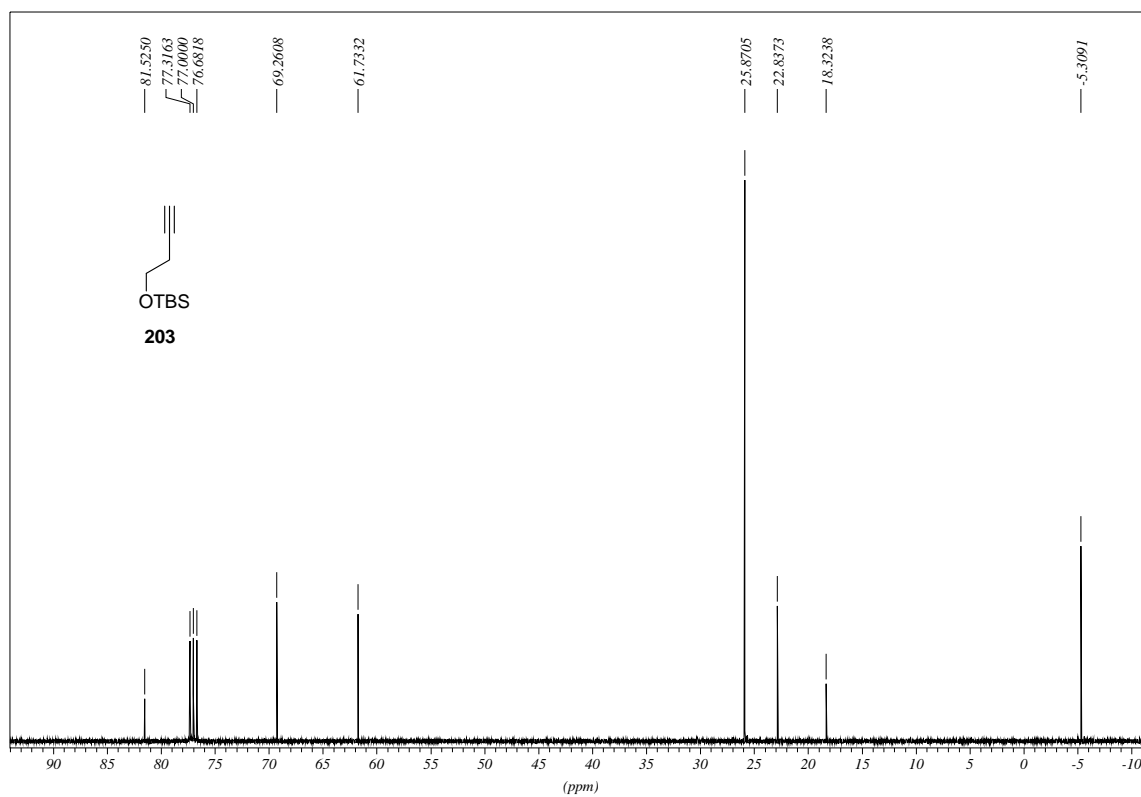
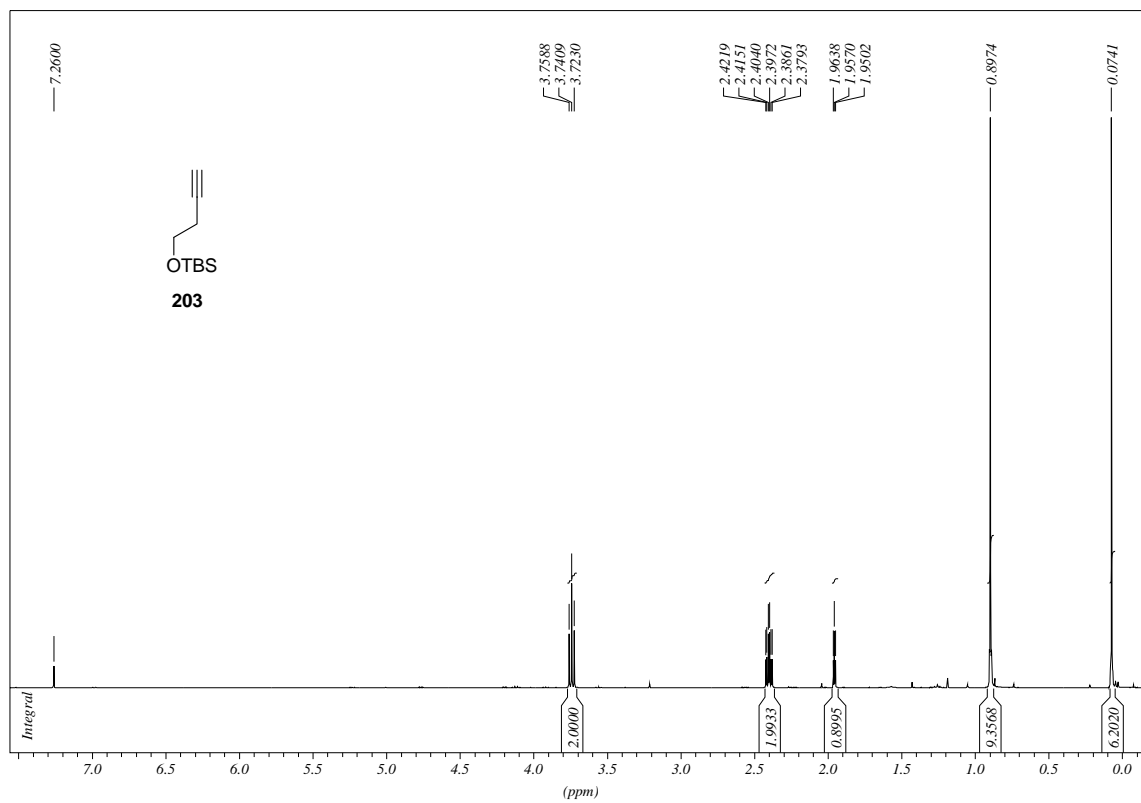


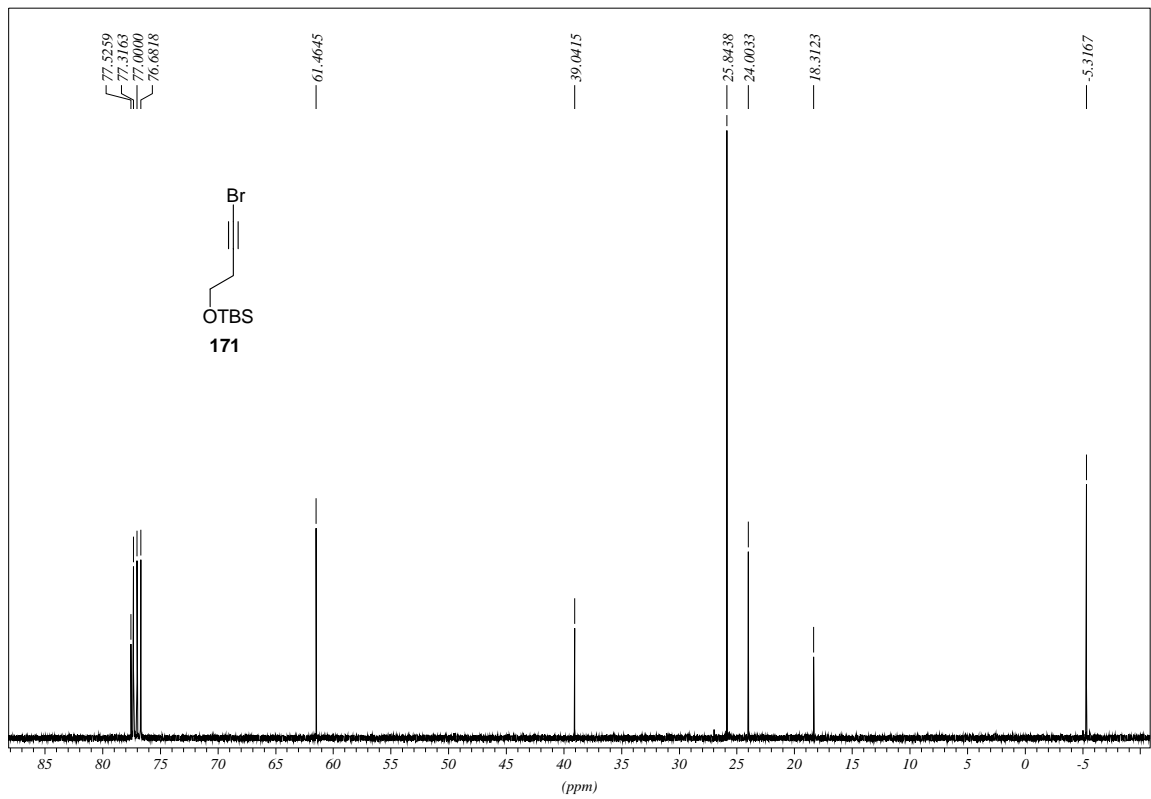
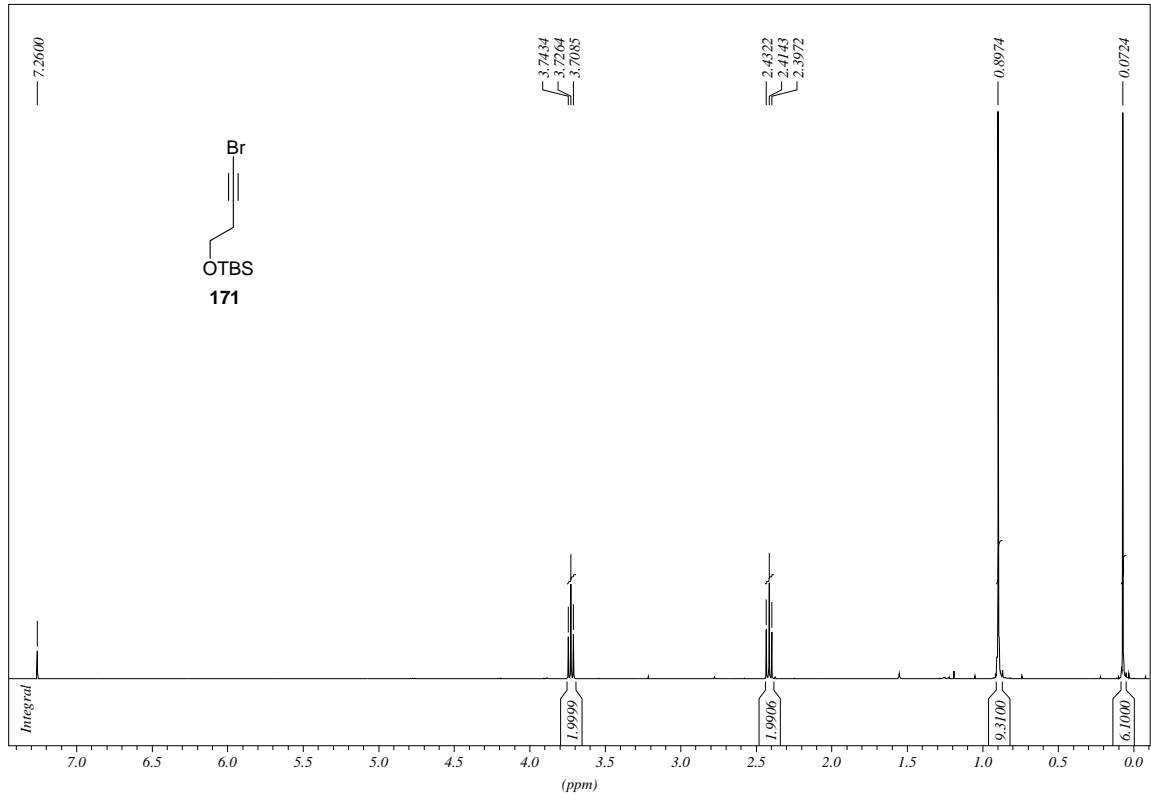


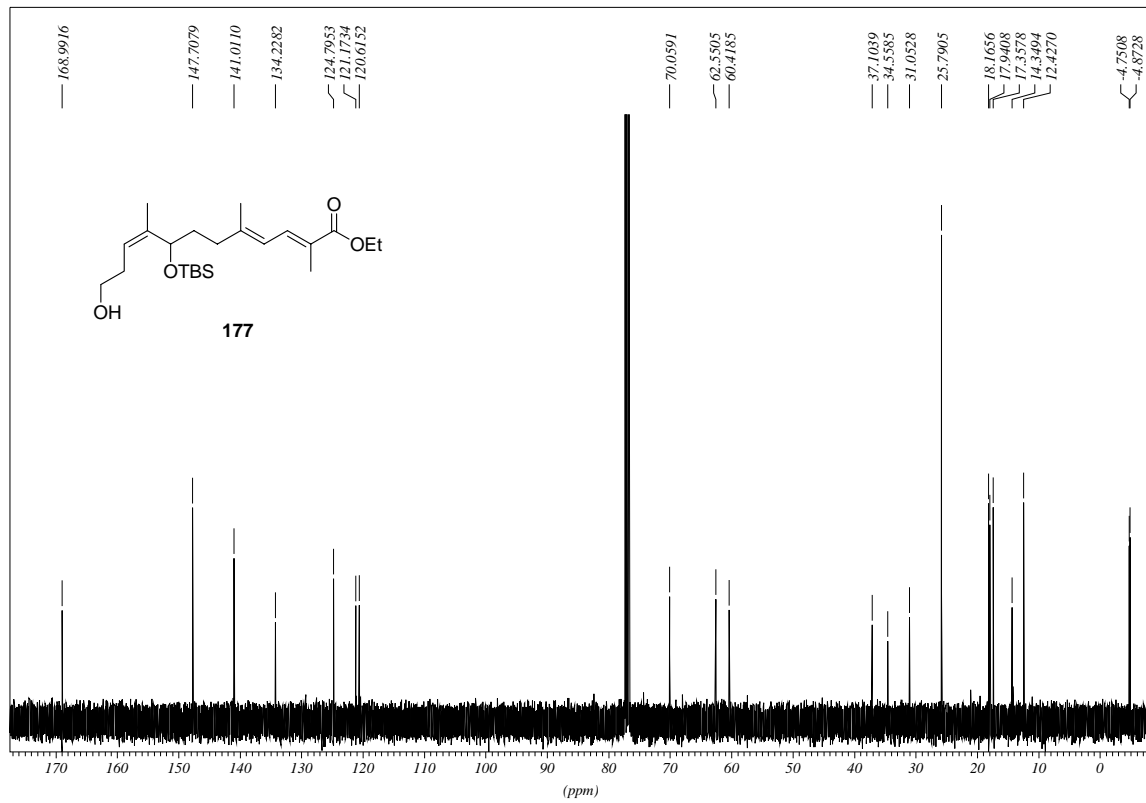
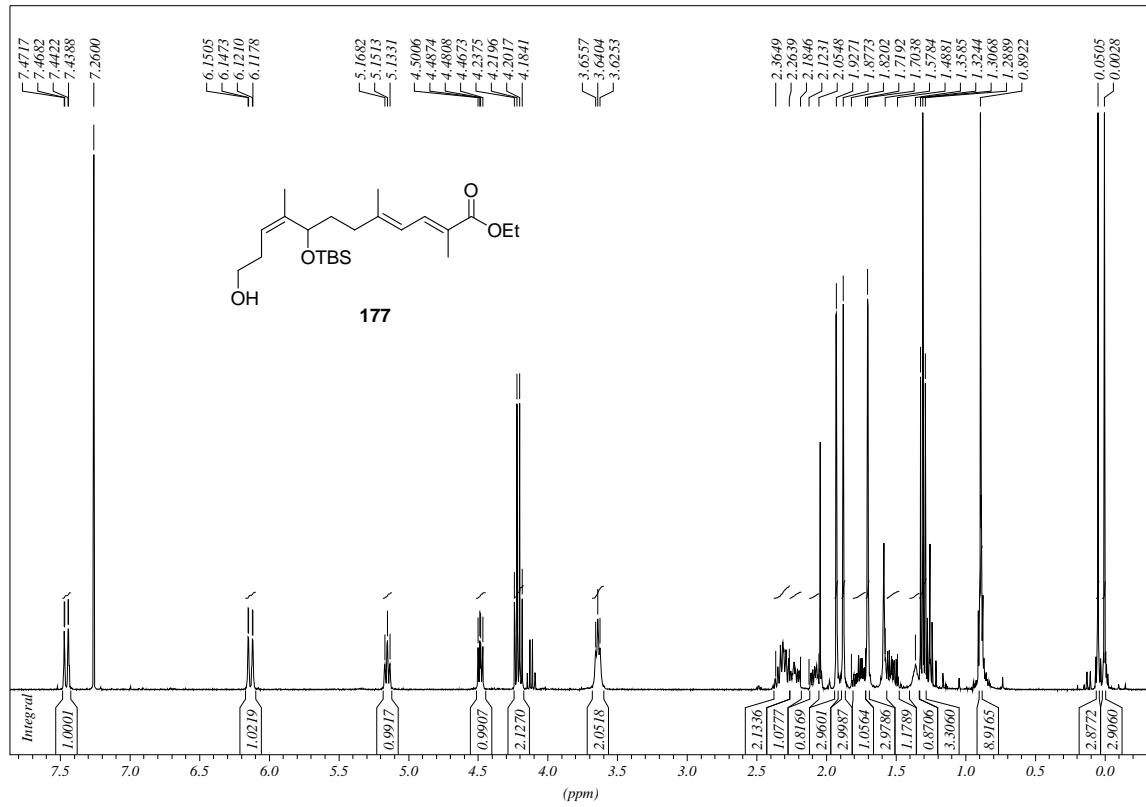


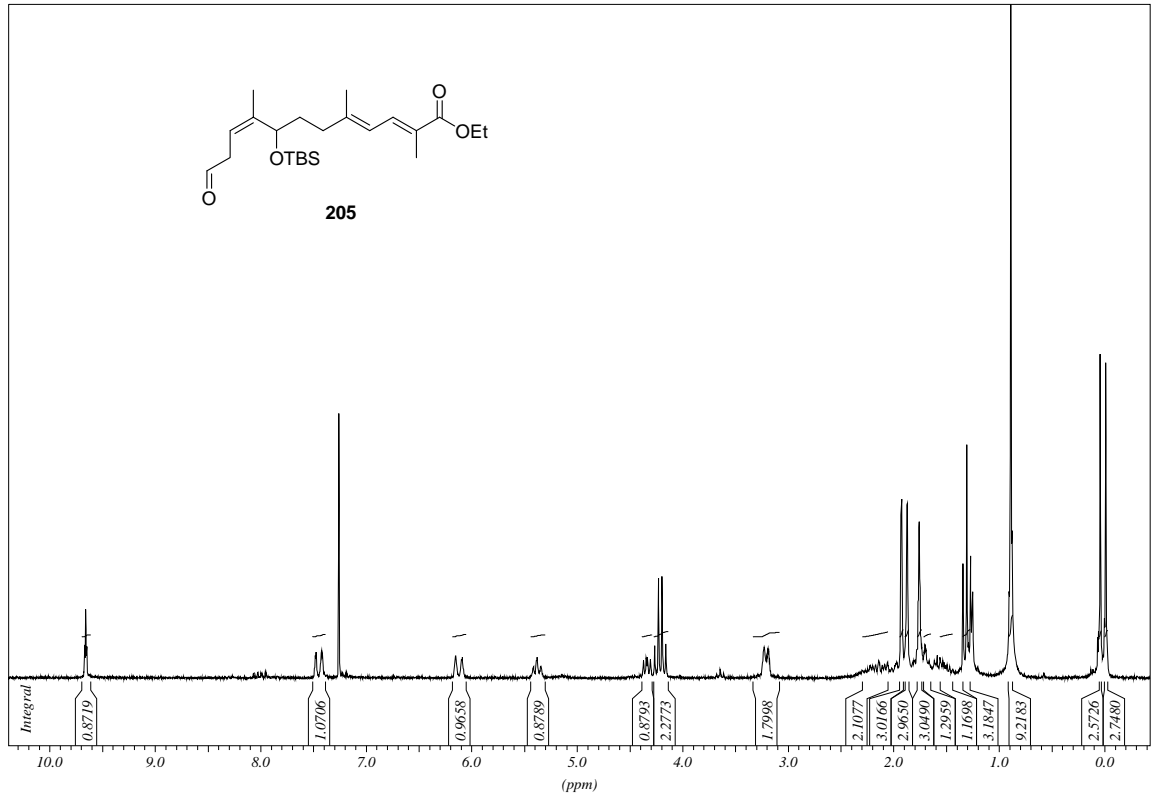


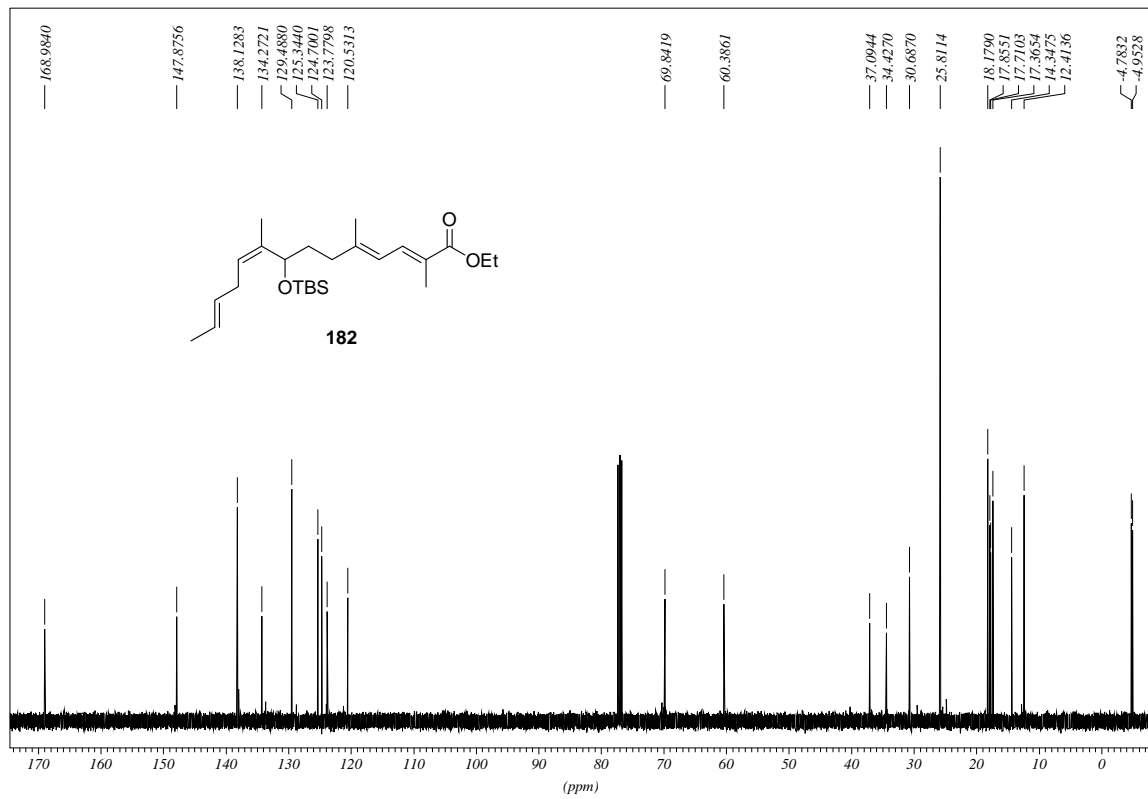
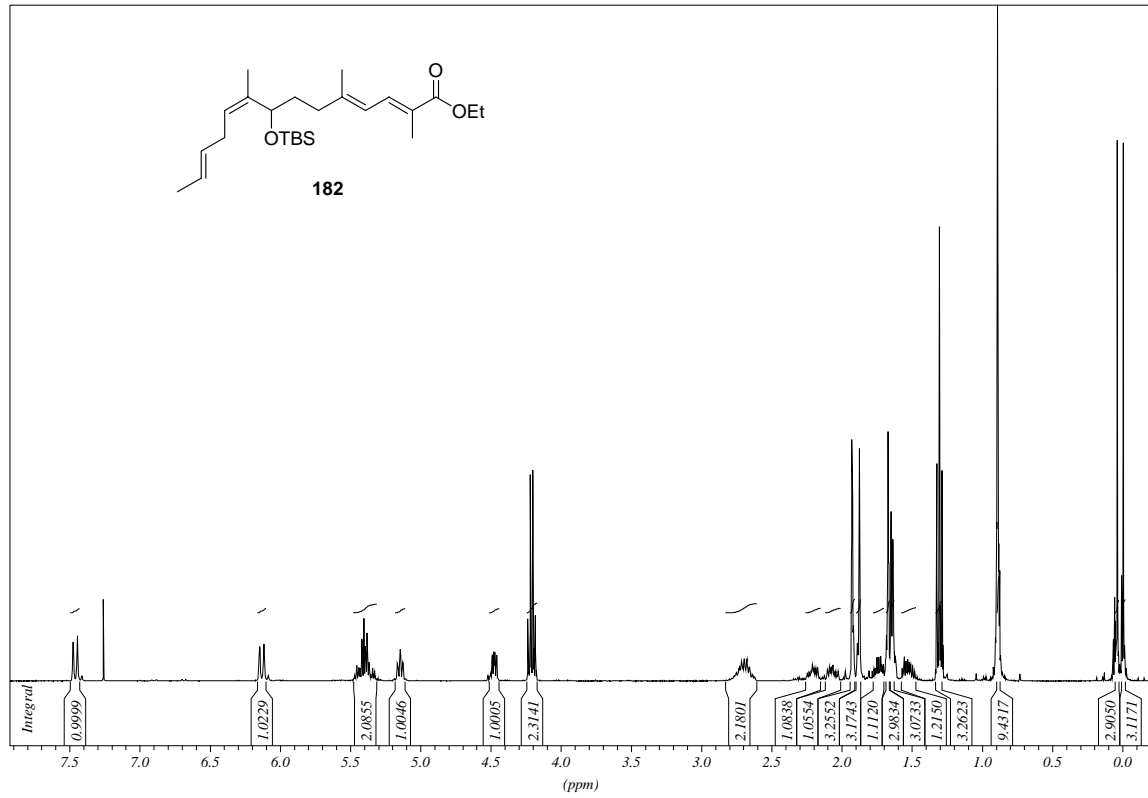


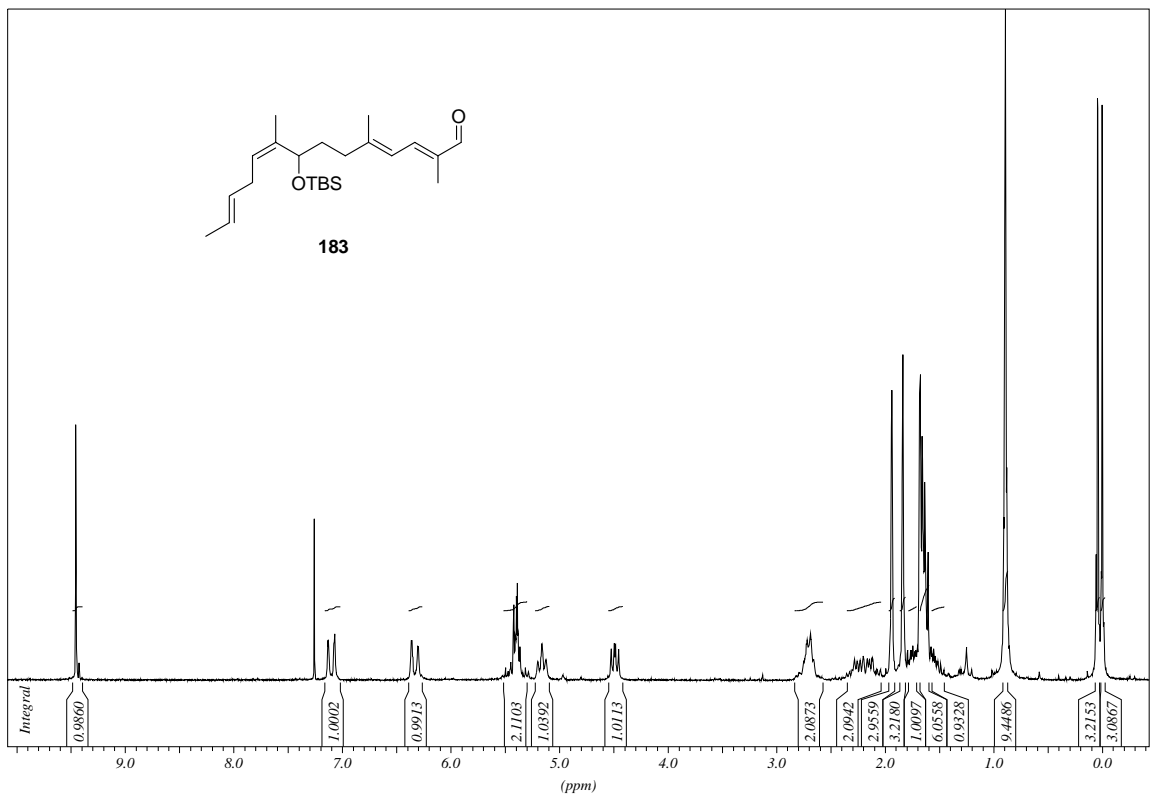
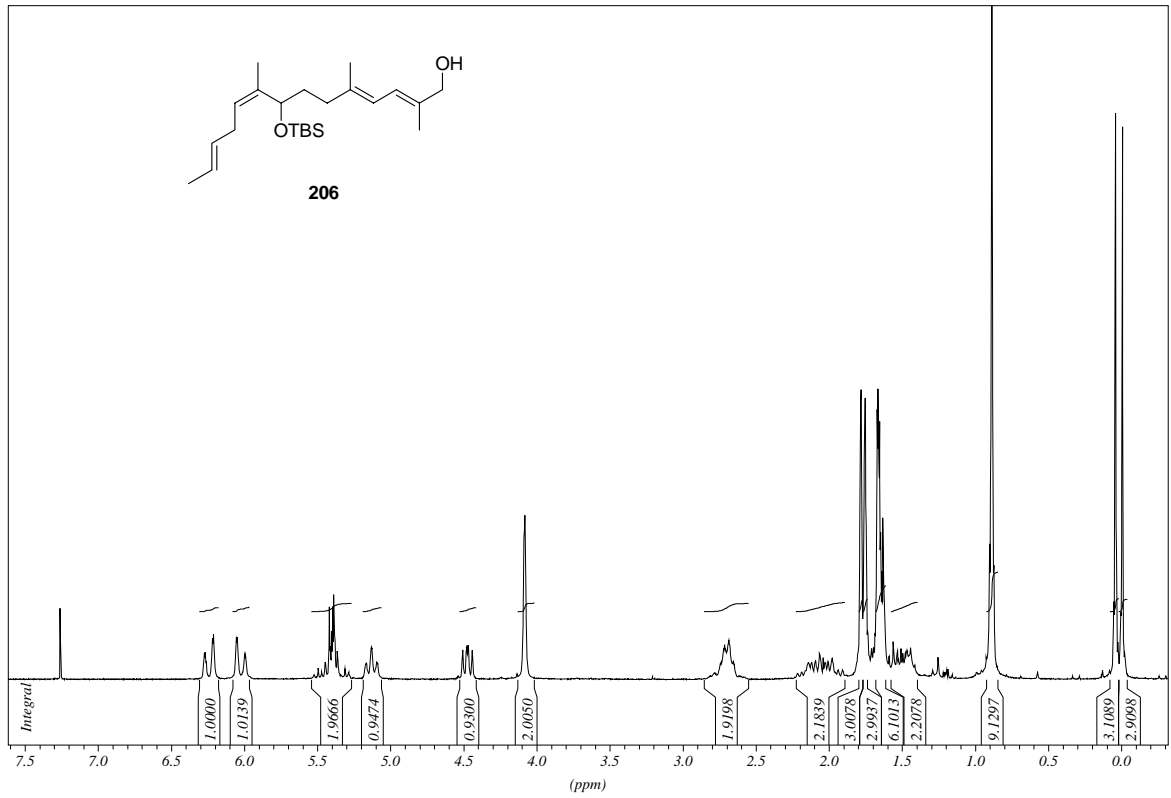


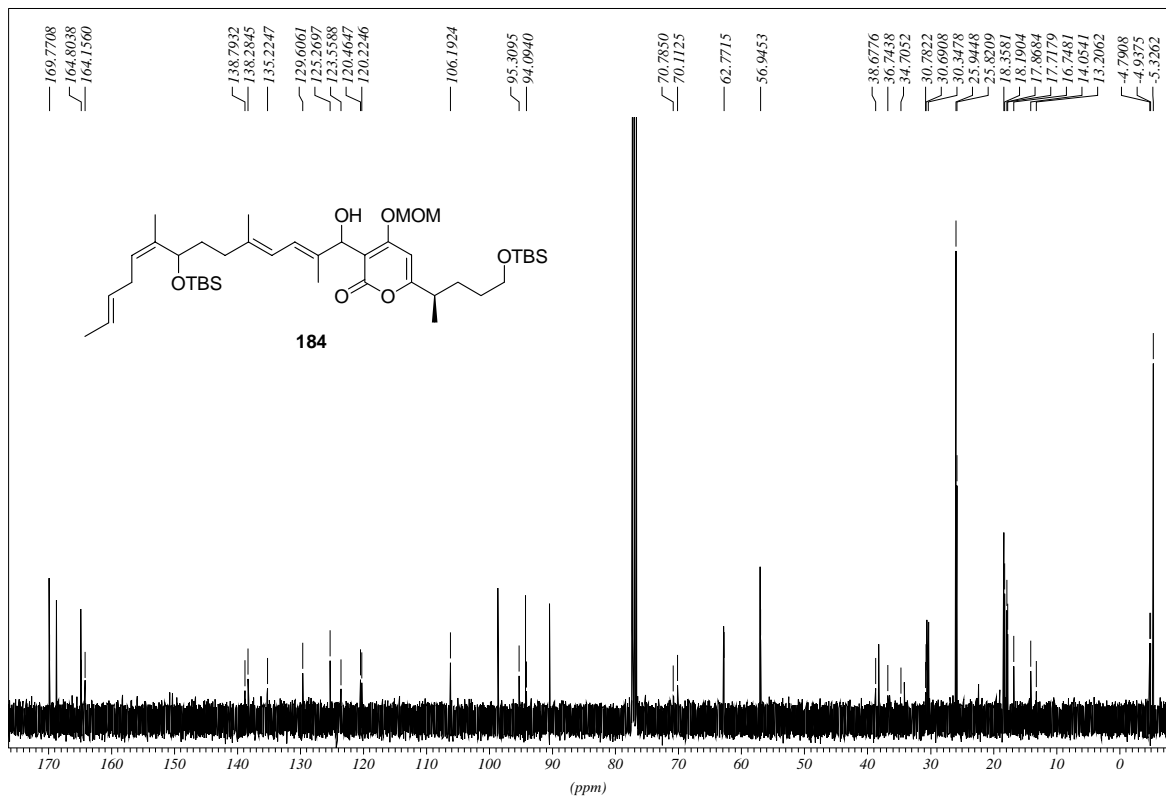
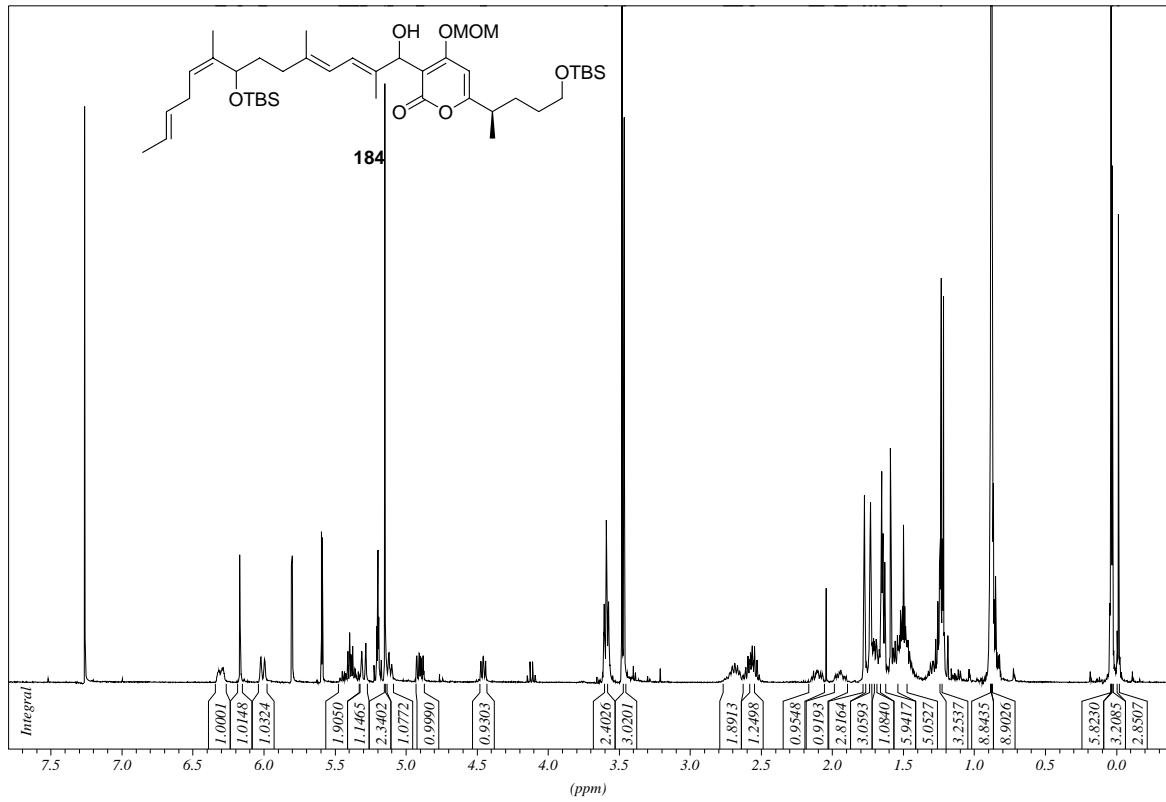


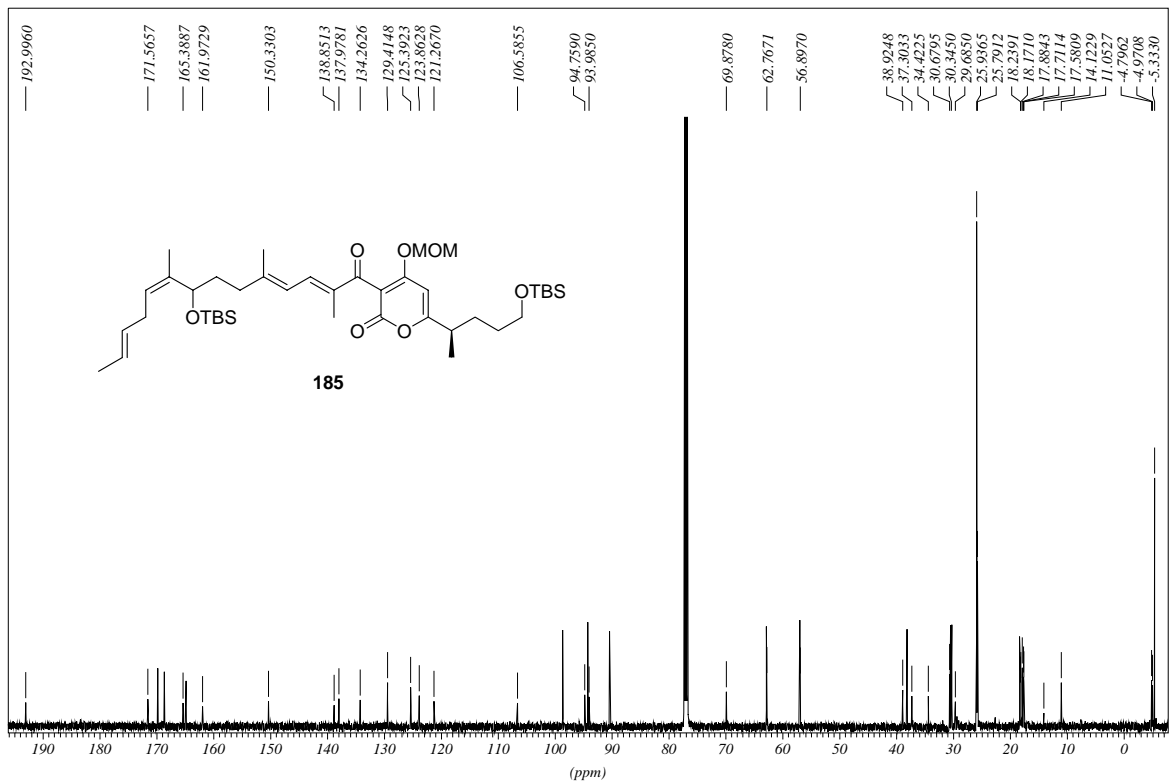
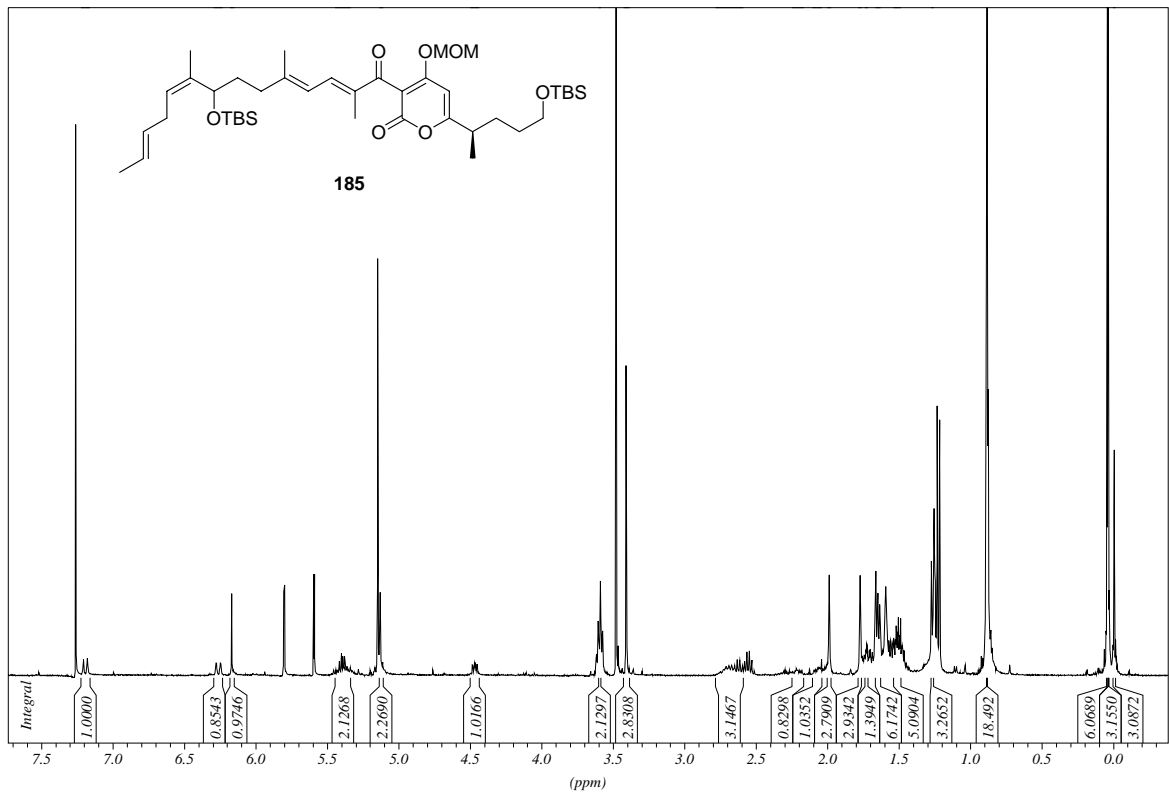












Lebenslauf

Gerald Wardenga
Omptedastraße 9
30165 Hannover
Deutschland

Geboren am 20.02.1979 in Hannover, ledig

Schulbildung

1985 – 1989	Grundschule Helstorf
1989 – 1991	Orientierungsstufe Süd, Neustadt a. Rbge.
1991 – 1998	Gymnasium Süd, Neustadt a. Rbge.
06/1998	Abitur am Gymnasium Neustadt a. Rbge.

Studium

10/1999 – 09/2001	Studium der Chemie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.
09/2001	Diplom-Chemiker-Vorprüfung
10/2001 – 08/2004	Fortsetzung des Studiums der Chemie an der Universität Hannover (jetzt Gottfried Wilhelm Leibniz Universität)
02 – 08/2004	Diplomarbeit an der Universität Hannover in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Markus Kalesse Thema: „Untersuchungen zur Synthese von Corallopyronin“
08/2004	Diplom im Fach Chemie

Promotion

10/2004 – 12/2007	Promotion an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Markus Kalesse Thema: „Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu potentiellen Antibiotika auf Basis des Naturstoffs Corallopyronin A“
-------------------	---