

Studien zur Totalsynthese
von
Codinaeopsin

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. Michael Richter
Geboren am 14.09.1981 in Bad Harzburg

2012

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Markus Kalesse

Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Kirschning

Tag der Promotion : 09.10.2012

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von September 2008 bis Juni 2012 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover angefertigt.

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

Die Dissertation wurde nicht schon als Masterarbeit, Diplomarbeit oder andere Prüfungsarbeit verwendet.

Michael Richter

Hannover, den 10.07.2012

Kurzfassung

Michael Richter

Studien zur Totalsynthese von Codinaeopsin

Schlagworte: Codinaeopsin, intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, diastereoselektive Hydrierung, Totalsynthese, Naturstoffe

Codinaeopsin wurde 2008 von J. Clardy und Mitarbeitern aus einem Pilz isoliert, der auf den Wurzeln des in Costa Rica vorkommenden Baumes *Vochysia guatemalensis* lebt. Codinaeopsin zeigt sich aktiv gegen den Malaria auslösenden Parasiten *Plasmodium falciparum* und besitzt eine moderate biologische Aktivität von $IC_{50} = 2.3 \mu\text{g/mL}$ bzw. $4.7 \mu\text{M}$.

Bislang ist der Wirkmechanismus dieses Naturstoffes nicht aufgeklärt, weswegen eine Totalsynthese des Sekundärmetaboliten ein lohnenswertes Ziel darstellt. Zudem bilden sich zusehends mehr Resistenzen gegenüber den normalerweise verwendeten Malaria-Medikamenten, insbesondere auf Artemisinin basierten Pharmazeutika, was eine große Bedrohung für die Malariabehandlung bedeutet. Aus diesem Grund ist die Entwicklung und Erforschung neuer Antimalaria-Mittel ein weiteres wichtiges weiteres Ziel.

In der vorliegenden Arbeit soll der synthetische Zugang zu Codinaeopsin untersucht werden. Hierbei stellte sich heraus, dass der Aufbau des Decalin-Fragmentes über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion ein vielversprechender Ansatz ist, um eine zuverlässige Syntheseroute zu generieren. Des Weiteren war es möglich das erhaltene Decalin-Fragment mit dem unteren Tryptophan-Fragment zu koppeln. Es zeigte sich aber, dass die für die anschließende Zyklisierung nötige Oxidationsstufe bereits im Kupplungsfragment zugegen sein muss, da es nicht möglich war, diese nach Knüpfung der Peptidbindung durch Oxidation einzuführen. Deswegen wurde ein Diethylacetal als Kupplungspartner verwendet, dessen Hydrolyse den Zyklisierungsvorläufer liefern sollte. Leider waren die abschließenden Versuche zur Totalsynthese von Codinaeopsin nicht erfolgreich, allerdings konnten hierbei wichtige Erkenntnisse bezüglich der Reaktivität gesammelt werden, die in der Zukunft zu einer erfolgreichen Totalsynthese von Codinaeopsin führen könnten.

Abstract

Michael Richter

Studies towards the Total Synthesis of Codinaeopsin

Keywords: Codinaeopsin, intramolecular Diels-Alder reaction, diastereoselective hydrogenation, total synthesis, natural products

Codinaeopsin was isolated in 2008 by J. Clardy and coworkers from a fungus, which lives on the roots of the tree *Vochysia guatemalensis* in Costa Rica. Codinaeopsin is active against the malaria inducing parasite *Plasmodium falciparum* and shows a moderate biological activity of $IC_{50} = 2.3 \mu\text{g/mL}$ and $4.7 \mu\text{M}$ respectively.

Up to now the mode of action is not yet elucidated, what makes a total synthesis of this secondary metabolite valuable. Additionally, upcoming resistances of *Plasmodium falciparum* against normally used antimalaria drugs like artemisinin based pharmaceuticals are a major threat for malaria treatment. These are reasons why development and research of new antimalaria drugs are a valuable aim.

In this work a synthetic strategy to obtain codinaeopsin should be developed. One major finding is that the construction of the decalin-fragment by an intramolecular Diels-Alder reaction is a promising approach to generate a dependable synthetic route. Additionally it was possible to couple the decalin fragment with the lower tryptophan fragment. Nevertheless it was not possible to establish the oxidation state, which is necessary for the cyclisation. To circumvent this result, the oxidation state was introduced before the peptide coupling by using an acetale. Hydrolysis of this precursor should then lead to the cyclisation-substrate. Unfortunately the final steps of synthesizing codinaeopsin were not successful, but important scientific knowledge regarding the reactivity was gained. These results could lead to the total synthesis of Codinaeopsin in the near future.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einigen Menschen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, danken.

Mein größter Dank gilt allen voran meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Kalesse, dem ich für das Überlassen dieses interessanten Themas, seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie sein Vertrauen danken möchte.

Des Weiteren möchte ich meinen Laborkollegen Serkan Simşek, Daniel Augner, Lynette Smyth, Bukurije Govori, Arun Naini und meinen Kollegen Dr. Tobias Brodmann und Dr. Tanja Gaich besonders danken. Nicht nur für die motivierende, fruchtbare Arbeitsatmosphäre, sondern auch für das Diskutieren von Reaktionsmechanismen und Reaktionsergebnissen. Und natürlich auch für das gemeinsame Lachen zwischendurch.

Ich möchte mich zudem bei den Arbeitskreisen Kirschning und Boysen für die stete Hilfsbereitschaft und die offenen Ohren bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der spektroskopischen Abteilung (Dagmar Körtje, Monika Rettstadt, Dr. Jörg Fohrer und Dr. Edgar Hofer) für die wirklich ständige Unterstützung und den Willen, Unmögliches möglich zu machen.

Dr. Gerald Dräger danke ich im Besonderen für seine umfangreichen Hilfestellungen, die Massenspektrometrie und HPLC betreffend.

Für die organisatorischen, nicht minder wichtigen Dinge und für den Humor gilt mein Dank Monika Griese, Kristina Struckmeier und Christine Bartzko.

Den Korrekturlesern Dr. Tanja Gaich, Dr. Tobias Brodmann, Dr. Andreas Schumacher, Bukurije Govori, Markus Granitzka, Jana Panke und Marie Sange möchte ich besonders für die aufgewendete Zeit danken.

Meinen Eltern danke ich für das große Verständnis bezüglich seltener Besuche und die stete Unterstützung im Verlaufe meines Studiums und meiner Promotion.

Meinen Freunden danke ich ebenso für das Verständnis, in den letzten Jahren wenig Zeit miteinander verbracht zu haben und die verlässliche Bereitschaft einfach „Da“ zu sein.

Ohne meine Freundin Marie wäre diese Arbeit allerdings um einiges schwieriger gewesen. Deswegen danke ich Dir für das „*Rückenfreihalten*“ während der letzten Jahre, die Unterstützung und das *immerwährende*, warmherzige Verständnis!

FÖR DIG,

MARIE

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	17
2	DIE TROPENKRANKHEIT MALARIA.....	19
2.1	Historisches zu Malaria.....	20
2.2	Der Ursprung von Malaria und seine Erreger	22
2.3	Die Pathogenese und das klinische Bild einer Malaria-Infektion.....	24
3	MAßNAHMEN UND WIRKSTOFFE GEGEN MALARIA	27
3.1	Präventive Maßnahmen gegen Malaria	27
3.2	Wirkstoffe zur Behandlung von Malaria-Infektionen.....	28
3.3	Resistenzen gegenüber Malaria-Medikamenten.....	31
3.4	Aktuelle Wirkstoffforschung und Entwicklungen	32
3.5	Zukünftige Aufgaben und mögliche Gefahren im Kampf gegen Malaria.....	34
4	ZIELE DER DISSERTATION.....	35
4.1	Der Naturstoff Codinaeopsin (24).....	35
4.2	Strukturell ähnliche Naturstoffe	36
4.3	Aufgabenstellung	38
5	SYNTHETISCHER TEIL	41
5.1	Retrosynthetischer Ansatz I	42
5.2	Erste synthetische Versuche.....	42
5.2.1	Regio- und enantioselektive Hydrierung	42
5.2.2	Geplante Darstellung des Heterozyklus 40	45
5.3	Retrosynthetischer Ansatz II	45
5.3.1	Darstellung des Z-Allylalkohols 68	46
5.3.2	Neuere Veröffentlichungen zur Iridium-katalysierten Hydrierung von Z-Allylalkoholen und ähnlichen Substraten	48
5.3.3	Darstellung des Iridium-Katalysators 85	49
5.3.4	Hydrierung des Z-Allylalkohols 68	51

5.3.5 Konfigurationsüberprüfung des Hydrierungsproduktes 88	52
5.3.6 Katalysator-Screening zur Hydrierung des <i>Z</i> -Allylalkohols 68 (Forschungsaufenthalt in Basel).....	54
5.3.7 Darstellung des Vinylodids 69	57
5.3.8 Darstellung des Suzuki-Kupplungspartners 134	59
5.4 Retrosynthetischer Ansatz III	60
5.4.1 Darstellung des geschützten Trienols 146	61
5.4.2 Darstellung des Diels-Alder-Substrats 31	63
5.4.3 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem Substrat 31	64
5.4.4 Veränderte Reaktionsreihenfolge zur Darstellung des Diels-Alder- Substrats 32	69
5.4.5 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd 32	70
5.4.6 Funktionalisierung des Diels-Alder-Produktes 30	72
5.5 Retrosynthetischer Ansatz IV	76
5.5.1 Synthese des β -Ketothioesters 209	78
5.5.2 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem Thioester 209	79
5.5.3 Peptidkupplung von 210 mit Tryptophanol 142 und Darstellung des vinylogen Enols 63	81
5.5.4 Darstellung des neuen Tryptophan-Fragments 219	83
5.5.5 Kupplung des Thioesters 210 mit dem Tryptophan-Fragment 219	84
5.5.6 Darstellung des vinylogen Enols 63	85
6 NEBENPROJEKT ZUR INTRAMOLEKULAREN PROTONIERUNG VON ALDEHYD-ENOLATEN	91
7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	97
7.1 Studien zur Totalsynthese von Codinaeopsin (24)	97
7.1.1 Ausblick und notwendige zusätzliche Versuche zur Darstellung von Codinaeopsin (24).....	101
7.2 Nebenprojekt zur intramolekularen Protonierung von Aldehyd-Enolaten .	102
7.2.1 Ausblick und mögliche weitere Experimente zur Verwendung des Stryker-Reagenz	103

8	EXPERIMENTELLER TEIL	105
8.1	Allgemeines	105
8.2	Dargestellte Substanzen.....	109
9	SPEKTRENANHANG	203
10	LITERATURVERZEICHNIS.....	277
11	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	283
12	LEBENS LAUF	285
13	WISSENSCHAFTLICHE PUBLIKATIONEN	287
14	POSTERBEITRÄGE	289
15	TAGUNGSVORTRÄGE	291

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	APCI	F	
Abb.	Abbildung	FG	Funktionelle Gruppe
ACT	Artemisinin-based combination therapy	FPP	Farnesylpyrophosphat
Ad	Adamantyl	G	
ADS	Amorphadien-Synthase	g	Gramm
AMT	Artemisinin-Monotherapie	gef.	gefunden
aq.	wässrig	griech.	griechisch
Ar	Aromat	H	
Äq.	Äquivalente	h	Stunde(n)
B		HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation
ber.	berechnet	HMQC	Heteronuclear multiple quantum correlation
Bn	Benzyl	HPLC	High pressure liquid chromatography
Bz	Benzoyl	HRMS	High resolution mass spectrometry
C		HSQC	heteronuclear single quantum correlation
CAN	Cer(IV)-ammonium-nitrat	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
CoA	Coenzym A	Hz	Hertz
COD	1,5-Cyclooctadien	I	
COSY	Correlated spectroscopy	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Cp	Cyclopentadienyl	ICD	International statistical classification of diseases and related health problems
CSA	Camphersulfonsäure	IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
Cy	Cyclohexyl	IMDA	Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion
D		iPr	isoPropyl
d	Tag(e)	IRS	Indoor residual spraying
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	ITN	Insecticide treated nets
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	i. V.	im Vakuum
DCE	1,2-Dichlorethan	K	
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
DDT	Dichlorphenyldichlorethan	L	
dm	Dezimeter	LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry combination
DMAP	Dimethylaminopyridin	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DMDO	Dimethyldioxiran	Lsg.	Lösung
DMF	Dimethylformamid	M	
DMP	Dess-Martin-Periodinan	m	Meter
DMSO	Dimethylsulfoxid	M	mol/L
DNA	Desoxyribonukleinsäure	Me	Methyl
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen	Mes	Mesityl
<i>dr</i>	diastereomeric ratio	mbar	Millibar
E		mg	Milligramm
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid	MHz	Megahertz
<i>ee</i>	Enantiomeric excess	min	Minute(n)
engl.	englisch		
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> bzw. <i>et aliae</i>		
Et	Ethyl		
EE	Essigsäureethylester		
EI	electron impact		
Enz	Enzym		
ESI	Electron spray injection		
EtOAc	Essigsäureethylester		

M	(Fortsetzung)	R	
mL	Milliliter	R _f	Retentionsfaktor
mm	Millimeter	RT	Raumtemperatur
mmol	Millimol	S	
MOM	Methoxymethyl	SAM	S-Adenosylmethionin
MTBE	Methyl-tertButylether	SG	Schutzgruppe
µg	Mikrogramm	Smp.	Schmelzpunkt
µL	Mikroliter	sog.	sogenannte
µm	Mikrometer	T	
µM	Mikromol	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
N		TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
N	Normal	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
nm	Nanometer	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
NMR	nuclear magnetic resonance	THF	Tetrahydrofuran
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	TMS	Trimethylsilyl
NOE	Nuclear Overhauser Effekt	Tol	Toluol
NRPS	nicht ribosomale Peptidsynthese	TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
O		Ts	Tosyl
<i>o</i>	<i>ortho</i>	W	
P		wf.	wasserfrei
<i>p</i>	<i>para</i>	WHO	World Health Organisation
PAF	Platelet activation factor	V	
PE	Petrolether	v. Chr.	vor Christus
PfEMP1	<i>Plasmodium falciparum</i> exterior membrane protein	Z	
Ph	Phenyl	ZACA	Zirconium assisted carboalumination reaction
PKS	Polyketidsynthese	z. B.	zum Beispiel
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	°C	Grad Celsius
POP	persistent organic pollutants	Δ	unter Rückfluss zum Sieden erhitzen
ppm	parts per million		
Q			
quant.	quantitativ(e)		

1 EINLEITUNG

„Erfahrung ist nicht das, was einem zustößt.
Erfahrung ist, was man aus dem macht,
was einem zustößt.“

- Aldous Huxley -

Die Natur - als Quelle von Wirkstoffen - wird seit Jahrhunderten vom Menschen genutzt, um Krankheiten behandeln oder gar heilen zu können.^[1]

Im Laufe der naturwissenschaftlichen Geschichte, insbesondere auf dem Gebiet der Naturstoff- und Biochemie gelang es Forschern, die Ursache von Krankheiten aufzuklären, deren Mechanismen zu verstehen und mit Hilfe von Naturstoffen abgeleiteter Wirkstoffe zu therapieren. Dies ging einher mit tiefen Einblicken in die Biosynthese solcher Substanzen und das Entdecken einer unermesslichen Vielfalt von in der Natur produzierten Sekundärmetaboliten, die oftmals vielversprechende Aktivitätsprofile aufweisen.

Diese Entwicklungen führten dazu, dass bis heute eine Vielzahl von Naturstoffen aus Organismen extrahiert und auf deren Wirksamkeiten hin untersucht wurden. Nach eingehenden klinischen Untersuchungen mündet dies im günstigsten Fall in der Produktion eines neuen Medikamentes.

Wohlstandskrankheiten, wie etwa Krebs, Alzheimer, Diabetes und Bluthochdruck können, neben anderen Therapiemöglichkeiten, durch die Verwendung von auf Naturstoffen basierten Arzneimitteln behandelt und im günstigsten Fall vollständig geheilt werden. Mehr und mehr rücken aber auch sogenannte „poor people´s diseases“, also Krankheiten wie z. B. Malaria, die hauptsächlich in ärmeren Gegenden der Welt auftreten, in den Fokus der Wissenschaft. Diese Forschung wird federführend von Non-Profit-Organisationen, wie beispielsweise der Weltgesundheitsbehörde (WHO, World Health Organisation) oder universitären Einrichtungen vorangetrieben, da sich eine kostenaufwändige Entwicklung von Impfstoffen oder Medikamenten für Pharmaunternehmen finanziell nicht rentiert. Dieses zunehmende Forschungsinteresse macht

sich beispielsweise durch die Zahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen bemerkbar, die sich mit der Isolierung oder synthetischen Darstellung von Antimalaria-Wirkstoffen beschäftigen.^[2-4]

Modernere Techniken, wie beispielsweise die Biotechnologie, machen sich biochemische enzymatische Prozesse zu Nutze, um effizient und in kurzer Zeit, große Mengen eines Naturstoffes herstellen zu können. Da diese Technologien allerdings noch nicht vollständig ausgereift sind, muss in vielen Fällen für die Synthese von Wirkstoffen auf die klassische Synthesechemie zurückgegriffen werden.

Dass insbesondere die Natur als unersetzlicher Lieferant für die Entwicklung von Medikamenten dient, zeigt sich in den Zahlen von zugelassenen, auf Naturstoffen basierten Präparaten der letzten Jahrzehnte.^[5] Prominente Beispiele sind etwa Acetylsalicylsäure (**1**, Aspirin[®], Schmerzmittel, Abb. 1), Atorvastatin (**2**, Lipitor[®], Cholesterinsenker) oder auch Oxycodon (**3**, diverse Handelsnamen, starkes Schmerzmittel), die zu den meistverkauften und umsatzstärksten Arzneimitteln der Welt zählen.^[6]

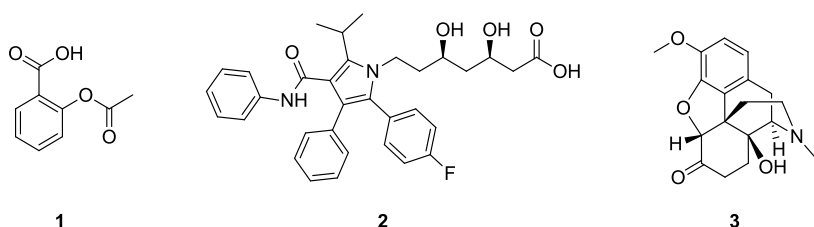


Abbildung 1. Die auf Naturstoffen basierten Arzneimittel **1**, **2** und **3**.

Einer der bedeutendsten Effekte der klassischen Synthesechemie im Hinblick auf die Darstellung von Naturstoffen, ist aber das Auftreten von chemisch-synthetischen Hindernissen. Diese zwingen den Forscher dazu, nach kreativen Lösungen zu suchen, um die synthetischen Schwierigkeiten zu lösen, Ausbeuten und Selektivitäten zu erhöhen oder aber die problematischen Reaktionen erst zu ermöglichen.

Auf diese Weise geht die Totalsynthese eines Naturstoffs mit dem Entwickeln neuer oder dem Optimieren bereits bestehender Methoden einher, wodurch das Ziel der idealen Synthese eines Naturstoffs, wie kürzlich beschrieben,^[7] in greifbare Nähe rückt.

2 DIE TROPENKRANKHEIT MALARIA

Unter zahlreichen bekannten Tropenkrankheiten sticht eine, aufgrund ihrer enormen Verbreitung und Ihrer hohen Mortalitätsrate, besonders hervor – die Malaria.

Der Name Malaria stammt aus dem Italienischen, wobei *mala aria* soviel wie „schlechte Luft“ bedeutet. Die Krankheit wird durch einzellige Parasiten der Gattung *Plasmodium* (griech. *plasmatos* = kleines Gebilde) ausgelöst, welche durch den Stich befallener weiblicher Anophelesmücken in den menschlichen Organismus gelangen. Das höchste Infektionsrisiko besteht in tropischen und subtropischen Gebieten Afrikas, Asiens aber auch Mittel- und Südamerikas.

Als Krankheitszeichen lassen sich, neben Schüttelfrost und Krämpfen, insbesondere periodisch wiederkehrende Fieberschübe nennen, welche das Hauptsymptom einer Malaria-Infektion darstellen. Aktuelle Zahlen der WHO beziffern die Zahl der Neuinfektionen im Jahr 2008 auf 247 Millionen, wobei etwa eine Million Infektionen tödlich verlaufen.^[8] Aufgrund der geographischen Verbreitung von Malaria sind fast die Hälfte der weltweit lebenden Menschen durch eine Infektion bedroht. Hierbei sind speziell Kinder einem erhöhten Risiko ausgesetzt, was sich auch in den Sterblichkeitsraten dieser Altersgruppe zeigt.

Malaria zählt zu den „poor people´s diseases“, da ein Zusammenhang zwischen der sozioökonomischen Situation eines Landes und der Zahl der Infektionen besteht.^[9]

Liegen in einem Land hohe Infektionsraten vor, so hat dies nicht nur direkte Auswirkungen auf das Bruttoinlandsprodukt dieses Landes, sondern auch auf die Investitionsbereitschaft ausländischer Investoren, wodurch sich die Finanzlage des Landes weiter verschlechtert.^[10]

In den letzten Jahren wurden einige Artikel in Tageszeitungen, Wochenblättern bzw. Onlinepräsenzen veröffentlicht, die sich mit der Malaria-Problematik befassen und das Thema, sowie aktuelle Forschungsergebnisse in den Fokus der öffentlichen Aufmerksamkeit rücken.^[11-13] Dies zeigt, dass weltweit große Anstrengungen unternommen werden, durch verschiedene wissenschaftliche Ansätze die Zahl der Malaria-Fälle zu minimieren und die einhergehende Mortalitätsrate, insbesondere bei Kleinkindern, zu senken.

2.1 Historisches zu Malaria

Die Protozoen (griech. *protózoō* = *das erste Tier*) der Gattung *Plasmodium* (Abb. 2) sind erdzeitgeschichtlich sehr alte Organismen, man kann sie bis vor 30 Millionen Jahren zurückdatieren. Sie sind somit ältere Lebewesen als der Mensch.^[14]

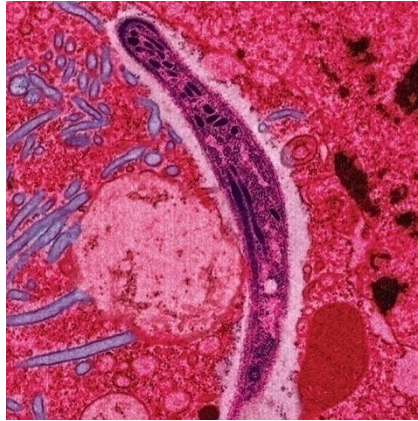


Abbildung 2. *Plasmodium*-Sporozoit in Darm-Epithelzellen von *Anopheles stephensi*.^[a]

Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass Plasmodien erstmals durch Gorillas auf den Menschen übertragen worden sind. Plasmodien verwenden seitdem auch den Menschen als Wirt und infizieren ihn mit Malaria.^[15]

Über Malaria wurde bereits im antiken China (~ 2600 v. Chr.) schriftlich berichtet, auch im alten Indien, im antiken Griechenland und im mittelalterlichen Italien wurden malariaartige, epidemisch auftretende Symptome beschrieben.^[16] Malaria war demnach eine auch in Europa verbreitete Krankheit, der zahlreiche Menschen erlagen, heute allerdings mit Ausnahme von Flughafen-Malaria nicht mehr vorkommt.

Erst im 17. Jahrhundert wurde das gegen Fieber wirksame Rindenextrakt der in Südamerika beheimateten Cinchona-Bäume (insbesondere die Rinde des gelben Chinarindenbaumes, *Cinchona officinalis*) gezielt als Malaria-Medikament verwendet und nach Europa eingeführt (Abb. 3a). 1820 gelang es den beiden Chemikern Pierre Joseph Pelletier und Joseph Bienaimé Caventou, das für die Wirkung verantwortliche Chinin (4, Abb. 3b) zu extrahieren, womit die moderne Forschung und Suche nach Antimalaria-Mitteln begründet wurde.^[17]

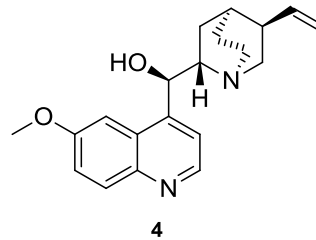


Abbildung 3a. Chinarinde von *Cinchona officinalis*;^[b] **3b.** Das Chinarinden-Alkaloid Chinin **4**.

Im Jahr 1880 wurde ein Erreger der Malaria in dem Blut von in Algerien kämpfenden Soldaten durch den französischen Mediziner Alphonse Laveran isoliert und beschrieben. Er gab diesem Erreger den Namen *Oscillaria malaria*, heute werden diese fieberauslösenden Parasiten unter dem Gattungsnamen *Plasmodium* zusammengefasst. Die Entdeckung des Malaria-Erregers war so bahnbrechend, dass Alphonse Laveran für seinen wissenschaftlichen Beitrag im Jahr 1907 mit dem Medizin-Nobelpreis bedacht wurde.

Motiviert durch diese Entdeckung, existieren heute mehrere Ansätze, um die Zahl der Malaria-Infektionen zu senken und bereits infizierte Menschen zu behandeln. Für die Koordination und Evaluation dieser Methoden ist, unterstützt von kleineren Non-Profit-Organisationen, die WHO zuständig.

Hierbei bestehen die Herausforderungen in der Malaria-Bekämpfung - neben der Aufklärung der Bevölkerung in den betroffenen Gebieten - in der Unterdrückung von Resistenzbildung gegen aktuell verwendete Wirkstoffe und in der Suche nach neuen Malaria-Medikamenten.

2.2 Der Ursprung von Malaria und seine Erreger

Als die Menschen auf dem afrikanischen Kontinent vor einigen zehntausend Jahren begannen sesshaft zu werden und tropische Gebiete zu besiedeln, kamen sie unweigerlich auch mit den dort vorkommenden Lebewesen in Kontakt. Vermutlich wurde der Malaria-Erreger von Gorillas über Stechmücken als Zwischenwirt auf den Menschen übertragen. Diese Vermutung konnte durch umfangreiche DNA-Screeningexperimente von Affenexkrementen untermauert werden.^[15] Es konnte gezeigt werden, dass die den Gorilla infizierenden Plasmodien dem Erreger *Plasmodium falciparum* genetisch am ähnlichsten waren, was auf eine nahe Verwandtschaft und damit auf einen Ursprung von Malaria schließen lässt.

Der Malaria-Erreger und der Mensch koevolutionieren seit etwa 20.000 Jahren und im Laufe der Zeit hat der von Malaria bedrohte Mensch einige genetische Mutationen hervorgebracht, die ihn vor den Folgen einer Infektion schützen. Unter den zahlreichen bekannten Mutationen, die das Hämoglobin betreffen, ist insbesondere die Sichelzellenanämie zu nennen. Sie kommt vorwiegend in tropischen Gebieten Afrikas vor. Ursache ist eine Punktmutation im Gen für die β -Untereinheit des Hämoglobins, die zu einer sichelförmigen Verformung der Erythrozyten führt (Abb. 4) und deswegen nicht mehr als Wirtszellen für den Malaria-Erreger dienen können. Allerdings besitzen nur heterozygote Anlageträger diesen genetischen Vorteil (engl. heterozygote advantage), homozygote Anlageträger hingegen leiden an schweren Durchblutungsstörungen und besitzen eine entscheidend verkürzte Lebenserwartung.

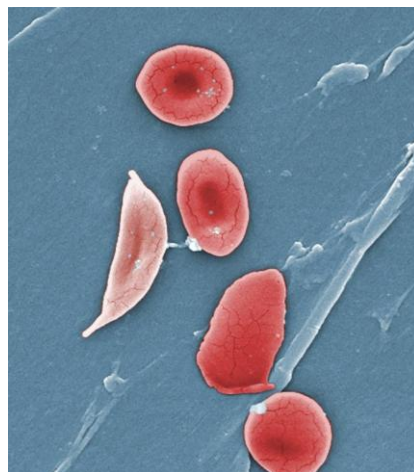


Abbildung 4. Normale und sichelförmige Erythrozyten.^[c]

Derzeit gelten vier Erreger der Malaria als infektiös für den Menschen – *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae*. Es besteht aber Grund zu der Annahme, dass es eine weitere humanpathogene Art mit dem Namen *Plasmodium knowlesi* gibt, die nicht, wie bislang angenommen, nur für Affen gefährlich ist.^[18] Der wohl bedeutsamste Erreger hierunter ist allerdings *Plasmodium falciparum*, der hauptsächlich in Afrika vorkommt und die gefürchtete, meist kompliziert verlaufende Malaria tropica auslöst.

Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, herausgegeben von der WHO) unterteilt die Protozoenkrankheit Malaria in verschiedene Klassen (Tabelle 1). Je nach *Plasmodium*-Unterart entwickelt sich eine andere Form der Malaria, die sich zumeist durch die Symptomatik unterscheiden lassen.

Tabelle 1. Klassifikation von Protozoenkrankheiten nach ICD-10.^[19]

Klassifikation nach ICD-10	
B50	Malaria tropica durch <i>Plasmodium falciparum</i>
B51	Malaria tertiana durch <i>Plasmodium vivax</i> / <i>Plasmodium ovale</i>
B52	Malaria quartana durch <i>Plasmodium malariae</i>
B53	Sonstige parasitologisch bestätigte Malaria
B54	Malaria, nicht näher bezeichnet

Überträger der humanpathogenen Malaria-Erreger sind Mücken der Gattung *Anopheles*. Unter den bislang 400 bekannten Arten, übertragen mehr als 50 den Erreger der Malaria.^[20] Hierbei gilt insbesondere die weitverbreitete *Anopheles gambiae* (Abb. 5) als besonders effizienter Überträger von Malaria.



Abbildung 5. Die Stechmücke *Anopheles gambiae* beim Stich eines Menschen.^[d]

2.3 Die Pathogenese und das klinische Bild einer Malaria-Infektion

Malaria-Erreger gelangen durch den Stich einer weiblichen, infizierten *Anopheles*-Mücke in den Blutkreislauf des Menschen (Abb. 6). Diese sogenannten Sporozoiten befinden sich im Speichel der Mücke und werden neben Blutgerinnungshemmern in den neuen Wirt injiziert. Die Sporozoiten werden mit Hilfe des Blutkreislaufs in die Leber transportiert und sind bereits 30 Minuten nach einer Injektion nicht mehr im Blut nachweisbar.^[21] In der Leber angekommen, reifen sie zu Leberschizonten heran (exoerythrozytäre Schizogonie), welche mit Merozoiten gefüllt sind. Nach dem Bersten der Schizonten werden die Merozoiten in den Blutkreislauf entlassen und dringen in roten Blutkörperchen ein. Dies geschieht durch Endozytose in deren Verlauf sich eine den Parasiten umgebende Membran-Tasche (parasitophore Vakuole) bildet und diesen schließlich in den Erythrozyten aufnimmt. Dort entwickeln sie sich zu Trophozoiten und bilden erneut Merozoiten enthaltende Schizonten. Die Merozoiten werden nach dem Platzen dieser Schizonten in den Blutkreislauf entlassen und sind so abermals in der Lage, rote Blutkörperchen zu befallen.

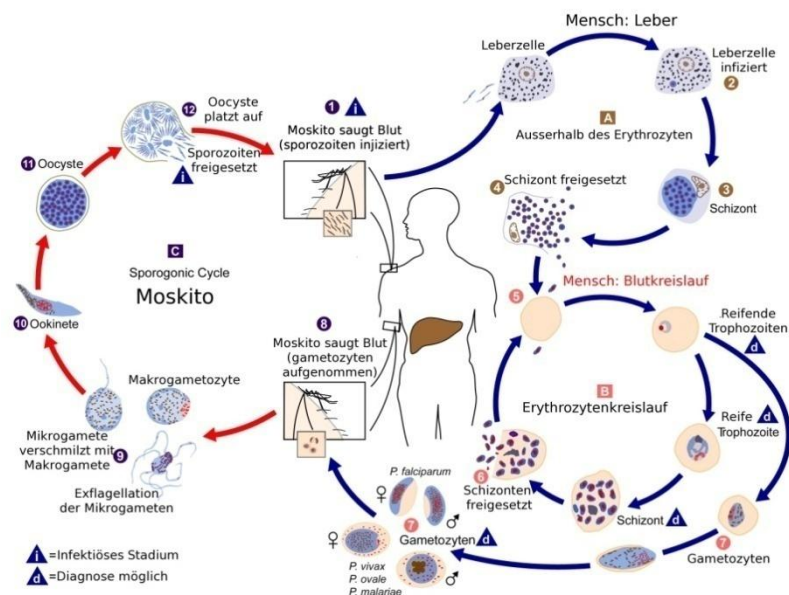


Abbildung 6. Der Lebenszyklus von *Plasmodien* in Mensch und Mücke.^[e]

Einige Merozoiten wandeln sich während ihrer Entwicklung in sogenannte Gametozysten um (Mikrogameten – weiblich, Makrogameten – männlich), welche die sexuelle Vermehrung des Parasiten ermöglichen. Wird der Malaria-Patient nun von einer weiblichen, nichtinfizierten *Anopheles*-Mücke gestochen, können die Gametozysten durch

das Saugen von Blut in den Kreislauf der Mücke gelangen und reichern sich im Darmgewebe des Insekts an. Dort findet die sexuelle Vermehrung durch Verschmelzen der Mikro- mit den Makrogameten statt, wodurch zunächst eine Zygote entsteht. Die Zygoten entwickeln sich schließlich zu sogenannten Oozysten, in denen die infektiösen Sporozoiten heranreifen. Nach deren Freisetzung werden diese in den Speichel der Mücke transportiert, von wo aus sie nun erneut einen Menschen mit Malaria infizieren können.^[22]

Das klinische Bild einer Malaria-Infektion, ausgelöst durch die verschiedenen Erreger, zeigt zumeist einige einheitliche Symptome. Der Typ einer Malaria-Infektion lässt sich allerdings durch die Frequenz der wiederkehrenden Fieberschübe bestimmen, die durch das Platzen befallener Erythrozyten ausgelöst werden. Hierbei werden Phospholipide der zerstörten Erythrozyten-Membran freigesetzt, die ihrerseits zu einer fieberauslösenden Ausschüttung von Zytokinen führt. Der Rhythmus derartiger Fieberschübe hängt von der vorliegenden *Plasmodium*-Art ab und ergibt unterschiedliche Zeitabstände (Tabelle 2). So führt die Infektion mit *Plasmodium vivax* bzw. *Plasmodium ovale* zu Fieberattacken in 48 stündigem Abstand, bei einer Infektion mit *Plasmodium malariae* hingegen in 72 stündigem Abstand. Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei einer Infektion mit *Plasmodium falciparum* häufig ein asynchroner Rhythmus der Fieberschübe.

Dieser geordnete zeitliche Abstand liegt in der Entwicklungsdauer der einzelnen Erreger im Verlauf der erythrozytären Schizogonie begründet. Mit Ausnahme von *Plasmodium falciparum* befindet sich die Population also hauptsächlich im gleichen Entwicklungsstadium und rufen synchrone Fieberschübe hervor.

Tabelle 2. Fiebersymptomatik und Besonderheiten von Malaria-Erkrankungen.^[23]

<i>Plasmodium</i>-Art	Fieber-Symptomatik	Besonderheiten
<i>Plasmodium vivax</i>	48 Stunden, synchron	Hypnozoitenbildung
<i>Plasmodium ovale</i>	48 Stunden, synchron	Hypnozoitenbildung
<i>Plasmodium malariae</i>	72 Stunden, synchron	-
<i>Plasmodium falciparum</i>	asynchron	Exprimierung von PfEMP1

Eine Besonderheit besteht in der Ausbildung von sogenannten Hypnozoiten, die sich insbesondere bei einer durch *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* hervorgerufenen Malaria-Erkrankung bilden. Diese Ruheformen des Erregers sind in der Lage, sich für Monate oder sogar Jahre unbemerkt in der Leber des Menschen

aufzuhalten. Ein Ausbruch der Krankheit wird durch ein bislang unbekanntes Stimulans ausgelöst und führt zu den bekannten Malaria-Rückfällen.

Der schwere Verlauf einer Malaria tropica-Infektion hingegen lässt sich durch eine Besonderheit des Erregers erklären. Dieser ist befähigt, sich an die Endothelzellen von Blutgefäßen zu heften und so den Blutstrom durch Mikroturbulenzen zu behindern; dies gelingt ihm durch die Exprimierung des Proteins *PFEMP1* (*Plasmodium falciparum* exterior membrane protein). Eine verminderte Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des betroffenen Gewebes ist die Folge. Treten derartige Mikroturbulenzen im zentralen Nervensystem eines Erkrankten auf, kann es zur Ausbildung einer zerebralen Malaria kommen, die oftmals von schweren Komplikationen begleitet wird und im Extremfall zum Tod des Patienten führt.^[24]

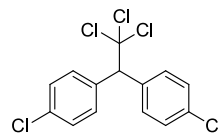
Durch eine Malaria-Infektion kommt es im Organismus des Erkrankten außerdem zu einer Verminderung der Erythrozytenzahl (Anämie), woraus eine Sauerstoffunterversorgung von Gewebe resultieren kann. Zwei weitere wichtige Symptome sind zum einen das Absinken des Blut-pH-Wertes (Laktatazidose) und zum anderen das Absinken des Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie). Beide Symptome hängen eng mit dem Stoffwechsel der *Plasmodien* zusammen, da diese Blutzucker aufnehmen, metabolisieren und als Nebenprodukt gebildetes Laktat in das Blut des Wirtes entlassen.^[25]

3 MAßNAHMEN UND WIRKSTOFFE GEGEN MALARIA

3.1 Präventive Maßnahmen gegen Malaria

Es gibt unterschiedliche Ansätze, um die Ausbreitung der Malaria-Erreger einzudämmen oder sogar zu verhindern. Neben der zwingend notwendigen Aufklärung von gefährdeten Bevölkerungen endemischer Gebiete besteht eine Möglichkeit darin, die Vermehrung der Malaria übertragenden Mücken durch den Einsatz von Pestiziden zu unterdrücken (sog. Vektorkontrolle).

Dieses Ziel verfolgte man beispielsweise durch den Einsatz von DDT (**5**, Dichlorodiphenyltrichlorethan, Abb. 7). Hiermit wurden bis zum Ende der 1970er Jahre insbesondere Wohnhäuser (IRS, engl. indoor residual spraying) aber auch ganze Landstriche eingesprüht, um die *Anopheles*-Mücken zu terminieren und damit die Verbreitung der Plasmodien zu unterbinden. Allerdings hatte man hiermit nur räumlich und zeitlich begrenzten Erfolg. Darüber hinaus bildeten sich durch unzureichende Koordinierung der DDT-Einsätze in Kombination mit zu geringen Dosierungen zunehmend Resistenzen innerhalb der Mückenpopulationen. Seit 2004 nach Unterzeichnung der Stockholmer Konvention ist die Herstellung und Anwendung von DDT strengen Auflagen unterworfen, da die Verbindung zu den sogenannten POPs (engl. persistent organic pollutants) zählt, sich in der Nahrungskette anreichert und hormonähnliche Eigenschaften aufweist.^[26]



5

Abbildung 7. Das Insektizid DDT (**5**).

Heute setzt man im Zuge der Vektorkontrolle im entscheidenden Maße auf die Verwendung von sogenannten ITNs (insecticide treated nets), die die Bevölkerung in endemischen Gebieten vor einer Infektion schützen sollen; diese Prophylaxe wird zudem von der WHO dringend empfohlen.^[27] Auch wenn diese Art der Vektorkontrolle vielversprechend und effizient ist, kann sich ein Großteil der betroffenen Bevölkerung diese Netze nicht leisten. Ein weiterer Rückschlag in dieser Strategie ist zusätzlich die befürchtete Entwicklung von Resistenzen gegenüber den verwendeten Insektiziden. Diese gehören in nahezu allen Fällen der Familie der Pyrethroide (**6**, Abb. 8) an, was

die Ausbildung eines universellen Resistenz-Mechanismus gegenüber vielen verwendeten Derivaten erleichtern kann.

Die neurotoxischen Pyrethroide blockieren die Natriumkanäle in Nervenmembranen von Insekten und verhindern somit die Reizweiterleitung.

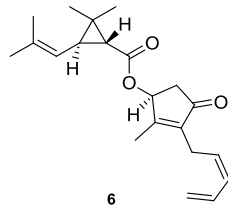


Abbildung 8. Pyrethrin I (6) als Leitstruktur von Pyrethroiden.

Nach der vollständigen Entschlüsselung der Genome sowohl von *Plasmodium falciparum*^[28] als auch von *Anopheles gambiae*^[29] stehen nun auch genetische Möglichkeiten zur Vektorkontrolle zur Verfügung. So konnte bereits gezeigt werden, dass es möglich ist, gezielt verändertes genetisches Material in einer Moskitopopulation anzureichern und so die Übertragung von Plasmodien zu unterbinden.^[30]

Das Entwickeln eines Impfstoffes gegen eine Malaria-Erkrankung ist ein weiteres Forschungsgebiet,^[31-32] auf dem in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt wurden. Hierauf werden große Hoffnungen gesetzt, die bisherigen Entwicklungen haben allerdings noch nicht zur Marktreife eines Impfstoffes geführt.

3.2 Wirkstoffe zur Behandlung von Malaria-Infektionen

Für eine gezielte Behandlung einer Malaria-Infektion, sind zuverlässige und kostengünstige Methoden zur Diagnose als auch zur Identifikation des verantwortlichen Parasiten unabdingbar. In endemischen Gebieten werden hierzu Schnelltests durchgeführt, damit eine geeignete Medikation eingeleitet werden kann und „normales“ Fieber von Malaria-Symptomen unterschieden werden kann.

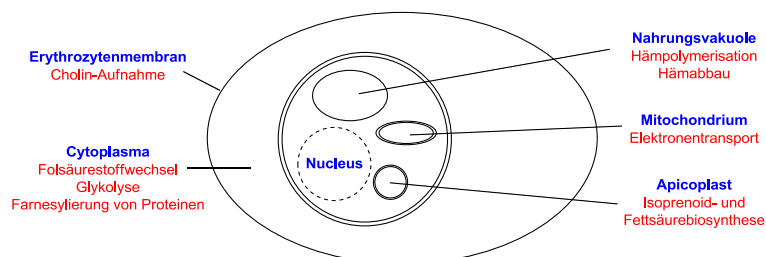


Abbildung 9. Mit *Plasmodium falciparum* infizierter Erythrozyt (schematisch); Wirkstofftargets.^[f]

Es gibt eine Vielzahl an verwendbaren Wirkstoffen, die auf den Erreger abgestimmt sind und sich unterschiedlicher Targets bedienen (Abb. 9). Ein großes Problem besteht allerdings in der rasanten Ausbildung von Resistenzen seitens des Parasiten. Dieser Trend wird durch unzureichende Diagnostik, mangelnde Koordination der Behandlung und die Verwendung von Monotherapien weiter verschärft. Außerdem werden Wirkstoffe, die zur Behandlung von Malaria-Erkrankungen eingesetzt werden, auch für prophylaktische Zwecke verwendet. Schlimmstenfalls führen diese Faktoren zur Unwirksamkeit einer Medikation und damit zu einer erschwerten Therapie von Malaria. Um dieses Szenario zu verhindern bzw. abzumildern hat die WHO einen Leitfaden zur Behandlung von Malaria veröffentlicht.^[33]

Die auf dem Markt verfügbaren Antimalaria-Wirkstoffe lassen sich in vier Kategorien unterteilen.^[2]

Als erstes sind die 4-Aminochinoline und Arylaminoalkohole zu nennen, zu denen Verbindungen wie Chinin (**4**), Chloroquin (**7**, Abb. 10a) und Mefloquin (**8**) zählen.

Diese Wirkstoffe greifen zumeist in den Eisenstoffwechsel des *Plasmodiums* während des Erythrozyten-Stadiums ein. Menschliches Hämoglobin bietet den Plasmodien eine Quelle für Aminosäuren und kleinere Peptide, allerdings ist das Häm-gebundene Eisen toxisch für den Parasiten, weswegen er es in Form von kristallinem Hämozin in den Nahrungsvakuolen speichert. Die genannten Wirkstoffe liegen zweifach protoniert vor, interagieren deshalb mit dem Eisen der Häm-Einheit und bilden stabile Komplexe.^[34]

Dadurch wird die Konzentration von nicht in Hämozin gebundenem Eisen in der Nahrungsvakuole erhöht, was letztendlich den Erreger tötet. Der Wirkmechanismus der Arylaminoalkohole ist bis heute nicht geklärt.

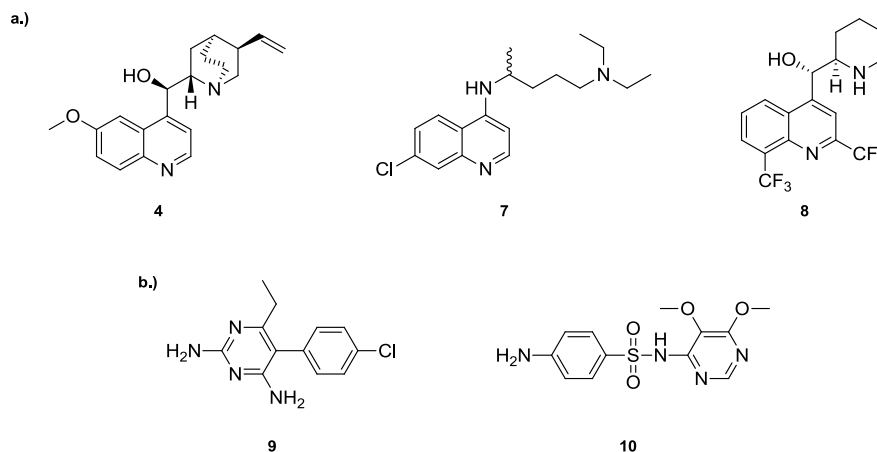
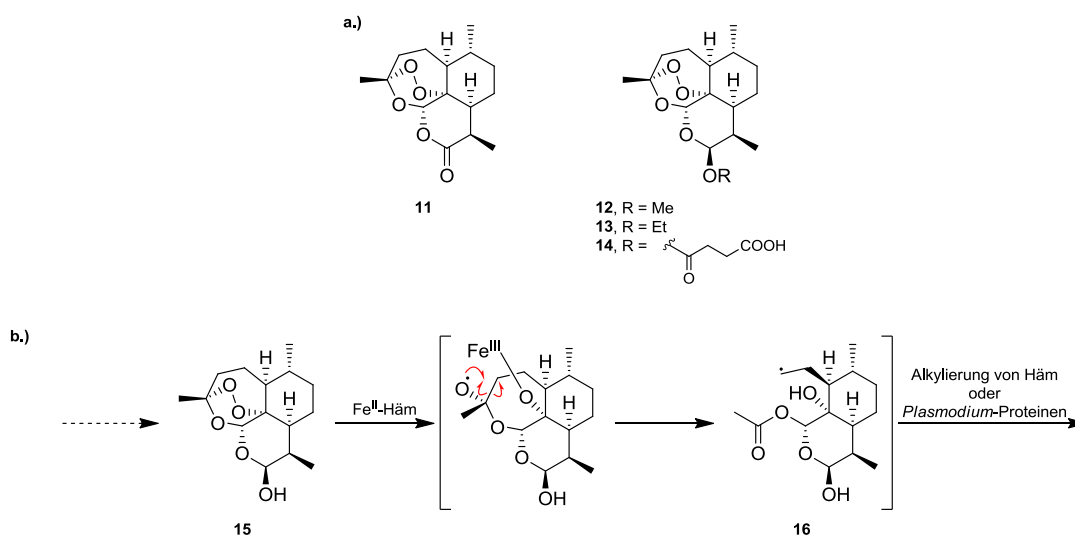


Abbildung 10a. 4-Aminopyridine und Arylaminoalkohole **4**, **7** und **8**; **10b.** Antifolate **9** und **10**.

Antifolate repräsentieren die zweite Kategorie, welche wichtige Vertreter wie Pyrimethamin (**9**, Abb. **10b**) und Sulfadoxin (**10**) enthält, die sich als Kombinationspräparat auf dem Markt befinden. Sie behindern die Folsäurebiosynthese der Plasmodien, indem sie die Enzyme Dihydrofolat-Reduktase bzw. Dihydropteroat-Synthase hemmen. Die Folsäurebiosynthese ist ein attraktives Target, da der menschliche Organismus auf die Zuführung von Folsäure über die Nahrung angewiesen ist. Dementsprechend besitzt er keinen Biosyntheseweg, mit dessen Enzymen Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen auftreten könnten.^[34]

Eine überaus wichtige Wirkstoffklasse stellen die Artemisinine (**11**, Schema **1a**) dar, zu denen die Derivate Artemether (**12**), Arteether (**13**) und Artesunat (**14**) gehören. Diese werden zunächst zu Dihydroartemisinin (**15**, Schema **1b**) metabolisiert, welches die eigentlich biologisch aktive Komponente darstellt. Der Wirkmechanismus basiert wahrscheinlich auf der Wechselwirkung von Dihydroartemisinin (**15**) mit Häm-Eisen(II). Hierbei entsteht das C-zentrierte Radikal **16**, das in der Lage ist, Proteine des Parasiten oder die Häm-Einheit selbst zu alkylieren. Auf diese Weise wird die Eisenentgiftung des *Plasmodiums* unterbunden.^[2] Die Verabreichung von Artemisinin (**11**) und Derivaten bleibt zumeist ohne Nebenwirkungen, darüber hinaus ist deren Herstellung relativ kostengünstig, was die hohe Verbreitung zur Behandlung von Malaria begründet.



Schema 1a. Artemisinin (**11**) und Derivate; **1b.** Wirkmechanismus von Artemisinin (**11**).

Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse begründen die letzte Kategorie der Antimalaria-Wirkstoffe – die Antibiotika.^[35-36] Neben anderen Antibiotika ist Doxycyclin (**17**, Abb. **11**) einer der Hauptvertreter. Doxycyclin ist ein Tetracyclin-Antibiotikum, welches zumeist als Malaria-Prophylaxe-Medikament verwendet wird, da es eine verzögerte Wirksamkeit besitzt und sich als Monopräparat nicht zur Behandlung von akuten Infektionen eignet.

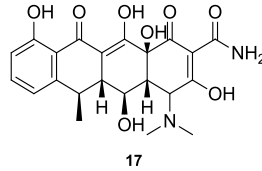


Abbildung 11. Das Antibiotikum Doxycyclin (**17**) mit Antimalaria-Wirkung.

Die Wirksamkeit von Doxycyclin (**17**) beruht auf der Inhibierung der Replikation der Apicoplastengene. Diese Gene codieren zumeist Membranproteine, die für den Transport von DNA-seitig codierten Enzymen wichtig ist. Diese Enzyme wiederum sind für biochemische Prozesse innerhalb des Apicoplasten essentiell, weswegen der Metabolismus des Parasiten gestört wird.^[37]

3.3 Resistenzen gegenüber Malaria-Medikamenten

Die Bildung von Resistenzen wird durch zwei Faktoren begünstigt. Der unkoordinierte und unüberlegte Umgang mit Malaria-Medikamenten ist, ähnlich wie bei Antibiotika, ein großes Risiko. Insbesondere die Einnahme eines einzelnen Wirkstoffes führt, wie beispielsweise im Fall von Artemisinin (**11**), zu sich ausbreitenden Resistenzen. Obwohl die WHO in ihrer Empfehlung zur Behandlung von Malaria zwingend von Artemisinin-Monotherapien (AMT) abrät,^[33] werden diese insbesondere in armen, von Malaria betroffenen Gebieten, vermutlich aus Kostengründen und Unwissen, weiterhin angewendet. Stattdessen werden von der WHO Artemisinin-Kombinationstherapien (ACT) empfohlen, da auf diese Weise mehrere biologische Targets angegriffen werden. Dieses Vorgehen tötet den Erreger in vielen Fällen zuverlässig und nimmt ihm die Möglichkeit, sich durch genetische Mutationen auf einen einzelnen Wirkstoff einzustellen.

Der zweite Faktor für sich schnell ausbreitende Resistenzen ist die Geschwindigkeit, mit der Plasmodien ihr genetisches Material variieren können. Durch Berechnungen konnte gezeigt werden, dass innerhalb einer Generation 2% aller Plasmodien ein verändertes Genom aufweisen.^[38]

Ein prominentes Beispiel ist der Antimalaria-Wirkstoff Chloroquin (**7**), gegen den sich in den 1950er Jahren wahrscheinlich aufgrund von Monotherapien in relativ kurzer Zeit Resistenzen gebildet haben.^[39] Die Veränderung des genetischen Materials im Erreger führt zur Expressierung eines veränderten Chloroquin-Transporters, der es möglich macht, Chloroquin aus der Nahrungsvakuole zu schleusen und somit unwirksam zu machen.^[34]

Ein ähnliches Schicksal droht unter Umständen dem überaus wichtigen Wirkstoff Artemisinin (**11**) und seinen Derivaten. Auch hier wurden bereits erste Resistenzen in der kambodschanisch-thailändischen Grenzregion entdeckt, deren Entstehung eng mit der Anwendung von Artemisinin-Monotherapien zusammenhängen.^[40]

3.4 Aktuelle Wirkstoffforschung und Entwicklungen

In der jüngeren Vergangenheit ist die Zahl der isolierten Sekundärmetaboliten mit biologischer Wirksamkeit stetig angestiegen. Unter den isolierten Verbindungen finden sich auch zahlreiche Moleküle, die eine vielversprechende Antimalaria-Aktivität aufweisen. Ob sich diese Verbindungen und deren Derivate allerdings als Malaria-Medikament oder Leitstrukturen verwenden lassen, muss durch weitere biochemische und pharmazeutische Untersuchungen gezeigt werden.^[41-42]

Beispielsweise stellen Spiroindolone (**18**, Abb. **12**) eine vielversprechende Substanzklasse dar.^[43] Diese wurden mit Hilfe von High-throughput-Screenings ermittelt und nach umfangreichen Struktur-Aktivitäts-Optimierungen konnte das Spiroindolon **19** als wirksamste Verbindung ermittelt werden, die sich auch gegen bereits anderweitig resistente Formen von *Plasmodium falciparum* aktiv zeigt. Darüber hinaus ist dieser Wirkstoff, neben der einfachen Darstellung auch oral verfügbar, was eine wichtige Voraussetzung für eine unkomplizierte und kostengünstige Medikation ist.

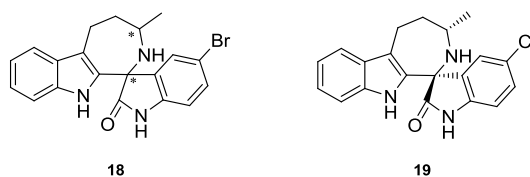
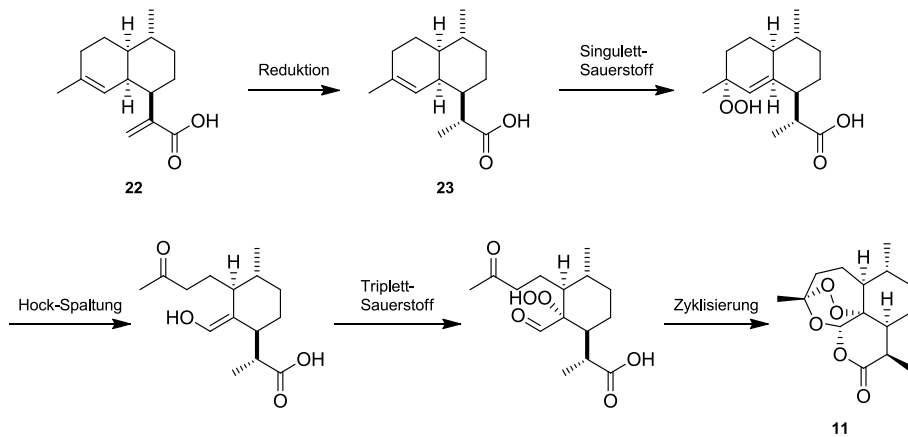


Abbildung 12. Die Spiroindolon-Leitstruktur **18** und das optimierte Spiroindolon-Derivat **19**.

Pharmaunternehmen, wie etwa GlaxoSmithKline, haben kürzlich ihre umfangreichen Substanzbibliotheken der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Es konnte gezeigt werden, dass sich hierunter einige Ansätze für potentielle Leitstrukturen und eventuell Verbindungen, die eine effiziente Behandlung von Malaria ermöglichen, befinden.^[44]

Für den wichtigen Naturstoff Artemisinin (**11**) existieren zwar einige Total-synthesen,^[45-47] allerdings eignen sich diese bisher aus Kostengründen nicht, um das aus der natürlichen Quelle isolierte Artemisinin (**11**) zu ersetzen. Ein alternativer, wirtschaftlicher Zugang ist aber ein wichtiges Ziel, da der Marktpreis von Artemisinin



Schema 3. Photochemische Darstellung von Artemisinin (**11**) im Flow-Verfahren.

Aufgrund der geringen verursachten Kosten, der Reproduzierbarkeit und der einfachen Durchführung dieser Methode ist zukünftig eine flächendeckende Anwendung denkbar, welche nachhaltig das Antimalaria-Medikament Artemisinin (**11**) zur Verfügung stellen könnte.

3.5 Zukünftige Aufgaben und mögliche Gefahren im Kampf gegen Malaria

Auch in Zukunft wird die Bekämpfung von Malaria ein wichtiges Ziel bleiben. Insbesondere im Hinblick auf den Klimawandel besteht die realistische Gefahr, dass sich die Malaria-Vektoren und mit Ihnen die Erreger in nördlichere bzw. südlichere Bereiche der Erde ausbreiten. Ratsam wäre es aus diesem Grund, bereits heute nach effektiven Methoden zu suchen, um flächendeckende Malaria-Infektionen schon im Vorfeld verhindern zu können. Wie die Geschichte dieser Krankheit zeigt, stellt es für Malaria-Erreger und dessen Vektoren kein Problem dar, bei optimalen klimatischen Bedingungen neue Gebiete der Erde zu besiedeln, was zu einer gesundheitlichen Gefahr für die dort ansässigen Menschen werden kann.^[50]

Ein weiterer wichtiger Aspekt für die nahe Zukunft ist es, den Menschen in betroffenen Gebieten kostengünstige Kombinationspräparate auf der Basis von Artemisinin (**11**) zur Verfügung zu stellen, um die Anwendung von Artemisinin-Monotherapien zu unterbinden. Eine weitere Verbreitung von Artemisinin-resistenten Erregern und ein Übergang auf andere *Plasmodium*-Unterarten wäre ein herber Rückschlag für die Malaria-Therapie, da bis heute kein anderer, ähnlich effizienter Wirkstoff bekannt ist, der in großen Mengen verfügbar ist.^[51]

4 ZIELE DER DISSERTATION

4.1 Der Naturstoff Codinaeopsin (24)

Im Jahr 2008 wurde in der Arbeit von John Clardy *et al.* über die Isolierung und Strukturaufklärung des Naturstoffes Codinaeopsin (**24**, Abb. 13) berichtet.^[52]

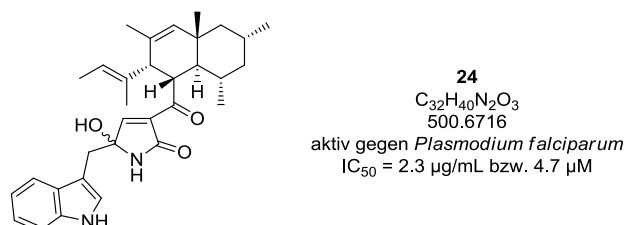


Abbildung 13. Der Naturstoff Codinaeopsin (**24**).

Dieser Sekundärmetabolit konnte aus einem in Costa Rica lebenden endophytischen Pilz isoliert werden, der symbiotisch auf den Wurzeln des Baumes *Vochysia guatemalensis* lebt. Codinaeopsin (**24**) zeigt sich aktiv gegen den Malaria auslösenden Parasiten *Plasmodium falciparum* und besitzt eine moderate biologische Aktivität von $IC_{50} = 2.3 \mu\text{g/mL}$ bzw. $4.7 \mu\text{M}$.

Mit Hilfe massenspektrometrischer und vor allem NMR-spektroskopischer Untersuchungen konnte die Struktur des Tryptophan-Polyketid-Hybriden **24** aufgeklärt werden (Abb. 14). Bemerkenswert ist, dass die Stereochemie des Halbaminals nicht bestimmt werden konnte, da dieses vermutlich zur Epimerisierung neigt.

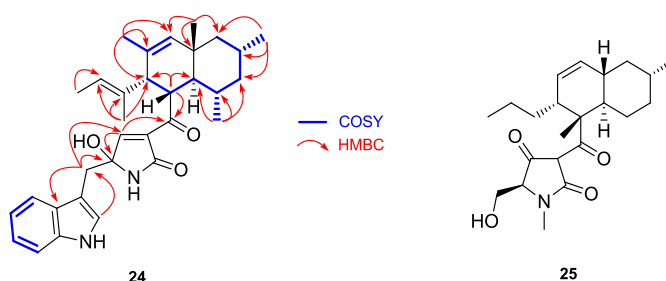
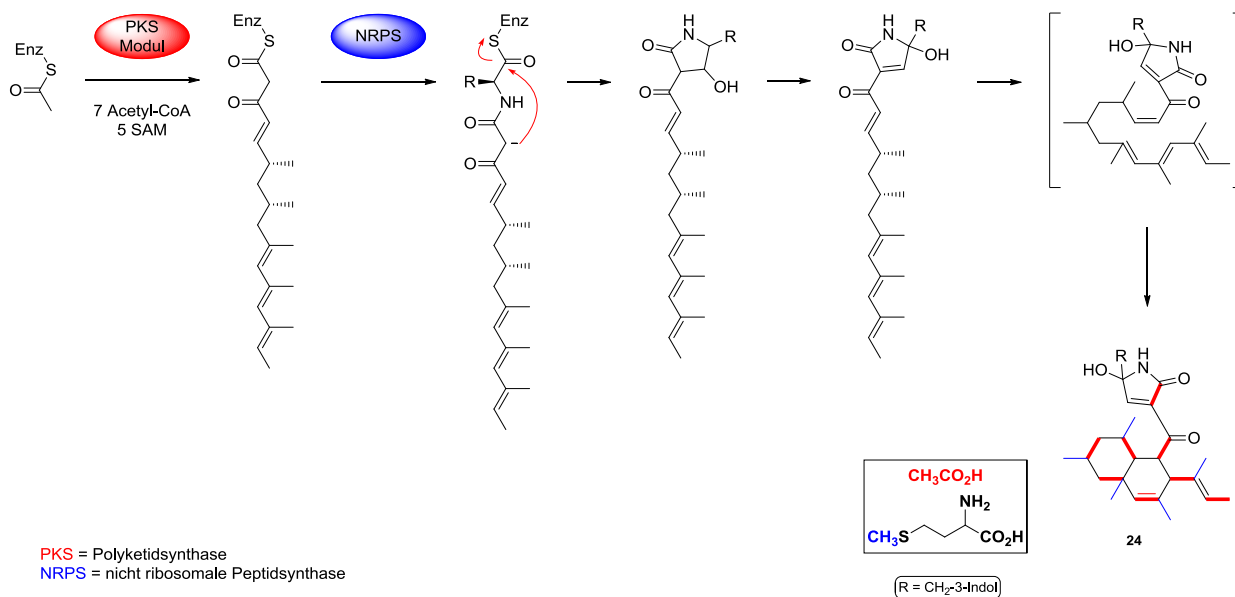


Abbildung 14. COSY- und HMBC-Korrelationen zur Strukturaufklärung von **24** und Equisetin (**25**).

Vergleiche mit dem bekannten Biosyntheseweg des chemisch ähnlichen Equisitins (**25**, Abb. 14) lieferten Hinweise auf den Anabolismus von Codinaeopsin.

Zunächst wurde vermutet, dass der polyketidische Teil des Naturstoffs aus Propionat-Einheiten aufgebaut wird und auf diese Weise die Methylverzweigungen eingeführt werden. Allerdings konnten Fütterungsexperimente mit isotope markierten Acetat-Einheiten bzw. S-Adenosylmethionin zeigen, dass die Methylgruppen durch eine im

Multienzymkomplex vorhandene Methyl-Transferase und S-Adenosylmethionin als Alkylierungsmittel eingeführt werden.



Schema 4. Angenommener biosynthetischer Aufbau von Codinaeopsin (**24**).

Der untere Teil des Codinaeopsins besteht aus einem 2,4-Pyrrolidindion-Derivat, das an einen Tryptophanrest gebunden ist. Dieses Strukturelement wird möglicherweise enzymatisch durch eine Peptidsynthethase aufgebaut und durch eine nichtribosomale Peptidsynthase (NRPS) mit dem Polyketidfragment verknüpft. Abschließend wird vermutet, dass im Anschluss eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA) abläuft. Mit dieser wird der obere Molekülteil in Form eines stereochemisch anspruchsvollen *trans*-Decalinsystems gebildet und der Sekundärmetabolit **24** entsteht. Wie genau die IMDA-Reaktion allerdings von statten geht, ist nicht geklärt. Neben der Möglichkeit einer spontanen Zyklisierung könnte auch ein Enzym des Typs Diels-Alderase bei der Bildung des *trans*-Decalinsystems beteiligt sein. Ein derartiges Enzym, dessen Existenz lange angezweifelt wurde, konnte 2011 erstmalig von Liu und Mitarbeitern charakterisiert werden.^[53]

4.2 Strukturell ähnliche Naturstoffe

In der Literatur sind einige andere Naturstoffe beschrieben, die strukturelle Ähnlichkeit mit Codinaeopsin (**24**) besitzen, allerdings auf andere biologische Aktivitäten getestet wurden.

Beispielsweise wurde 1995 von David L. Williams jr. *et al.* über die Isolierung von Oteromycin (**26**, Abb. **15**) berichtet.^[54] Dieser Sekundärmetabolit besteht ebenso aus

einem *trans*-Decalinsystem, welches neben aliphatischen Resten mit einer heterozyklischen Einheit versehen ist; diese geht vermutlich auf Phenylalanin zurück. Die biologische Aktivität von Oteromycin (**26**) beruht auf der Beeinflussung von Blutgefäß-Endothelzellen und hat deswegen einen Effekt auf die von diesen gesteuerte Vasodilation und Vasokonstriktion. Das gezielte, durch Medikamentengabe induzierte Erweitern von Blutgefäßen spielt insbesondere bei kardiovaskulären Krankheiten eine entscheidende Rolle.

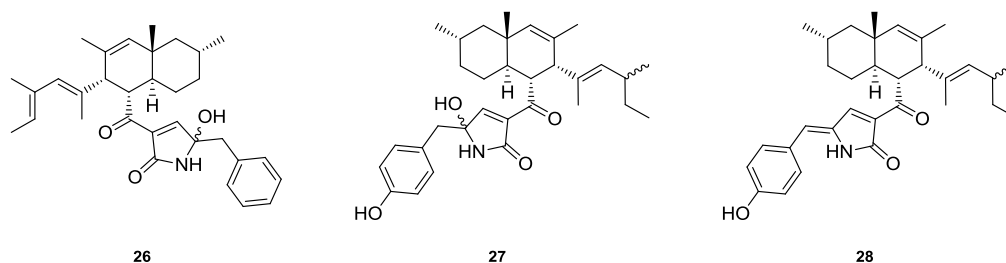


Abbildung 15. Die Naturstoffe Oteromycin (**26**), ZG-1494 α (**27**) und Taraconvolutin A (**28**).

Ein weiterer ähnlicher Naturstoff stellt ZG-1494 α (**27**) dar, in dem ebenfalls ein *trans*-Decalinsystem mit einem aminosäurebasierten, heterozyklischen Fragment verknüpft ist. In diesem Fall stellt allerdings vermutlich Tyrosin die Quelle dieser Einheit dar. Der Naturstoff **27** ist ein potenter und selektiver Inhibitor von PAF-Acetyltransferase (PAF = platelet activation factor), wobei das Phospholipid PAF eine wichtige Rolle in der menschlichen Immunabwehr spielt. Eine fehlgesteuerte Biosynthese oder Überproduktion dieses Moleküls kann beispielsweise zu Allergien oder einer Asthma-Erkrankung führen.

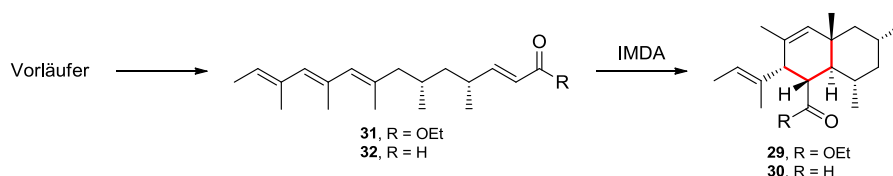
Als letztes Beispiel soll der Naturstoff Taraconvolutin A (**28**) erwähnt werden, welcher ebenfalls ähnliche strukturelle Motive wie Codinaeopsin (**24**) besitzt und aktiv gegen den Pilz *Candida albicans* ist.^[55] Die strukturelle Aufklärung des Metaboliten lässt wiederum auf ein *trans*-Decalinsystem schließen. Das untere heterozyklische Fragment liegt allerdings als vollständig durchkonjugiertes Strukturmotiv vor und stammt vermutlich ebenso von Tyrosin ab.

Es wäre interessant zu wissen, ob sich die erwähnten Naturstoffe auch aktiv gegen den Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* zeigen. Außerdem wäre es sinnvoll, Codinaeopsin (**24**) auf die anderen genannten biologischen Targets zu untersuchen, da sich durch die chemische Ähnlichkeit eine vergleichbare Bindefähigkeit am aktiven Zentrum der beeinflussten Enzyme vermuten lässt.

4.3 Aufgabenstellung

Ein genauer Wirkmechanismus von Codinaeopsin ist bislang nicht bekannt, weswegen der synthetische Zugang ein lohnenswertes Ziel darstellt. Durch eine erfolgreiche Totalsynthese und das Bereitstellen einer größeren Menge des Naturstoffes wäre es möglich, das biologische Target und damit den Wirkmechanismus von Codinaeopsin (**24**) zu ergründen. Dies gestaltet sich insbesondere bei Malaria-Erregern als kompliziert, da Plasmodien, wie in Kapitel **2** beschrieben, verschiedene Entwicklungsstadien mit sich unterscheidenden biochemischen Prozessen durchlaufen.

Bezüglich der geplanten Totalsynthese von Codinaeopsin (**24**) soll ein Schlüsselschritt in dem diastereoselektiven Aufbau des *trans*-Decalinsystems **29** bzw. **30** (Schema **5**) durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion bestehen. Die Darstellung des entsprechenden, vermutlich lichtempfindlichen Vorläufers **31** bzw. **32** mit seinen beiden Stereozentren und die sich anschließende [4+2]-Cycloaddition sind hierbei die methodischen Ziele der Arbeit.



Schema 5. Methodische Zielsetzung der Dissertation.

Des Weiteren könnten nach erfolgreicher Darstellung von **24** Derivatisierungen vorgenommen werden, um den Wirkmechanismus noch genauer untersuchen zu können und die pharmakophoren Einheiten zweifelsfrei zu identifizieren. Hierfür eignet sich insbesondere die vom Tryptophan stammende heterozyklische Einheit, die man durch die synthetische Verwendung anderer Aminosäuren, wie beispielsweise Leucin (\rightarrow **33**, Abb. **16**) oder Phenylalanin (\rightarrow **34**), leicht derivatisieren kann.

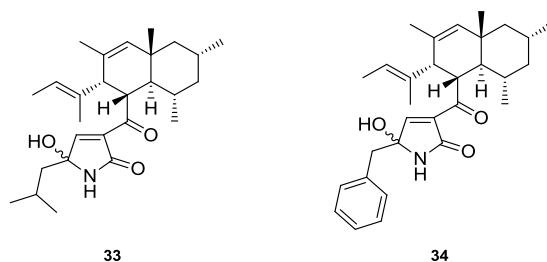


Abbildung 16. Mögliche Derivatisierungen des heterozyklischen Fragments.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit besteht in der Synthese von Hybriden aus Codinaeopsin und dem Polyketid Chlorotonil A (**35**, Abb. **17**) welches ebenfalls ein Decalinsystem besitzt.^[56] Statt einer heterozyklischen Einheit trägt dieser Naturstoff jedoch ein Makrolacton und darüber hinaus ein geminal chloriertes Kohlenstoff-Atom.

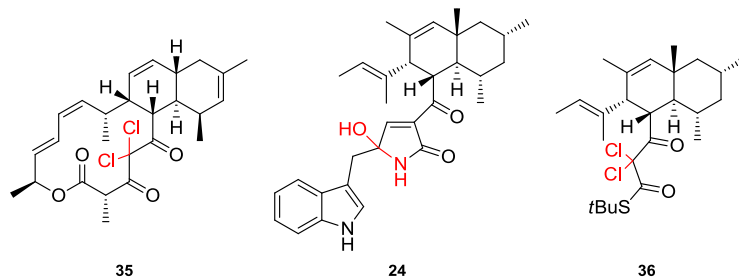
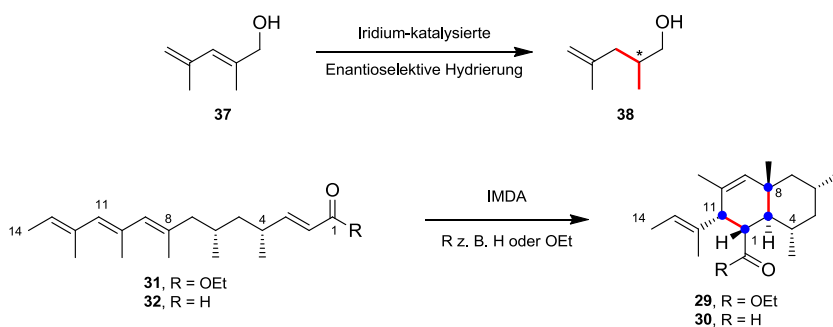


Abbildung 17. Weitere Derivatisierungen an Codinaeopsin (**24**).

Dieses Strukturelement findet sich ebenfalls in Codinaeopsin, nämlich in Form des Halbaminals, in dem ebenfalls zwei Heteroatome an ein Kohlenstoffatom gebunden sind. Als eine mögliche Mischstruktur kommt beispielsweise die Verbindung **36** in Betracht, in der das α -Kohlenstoffatom zweifach chloriert werden soll und auf diese Weise das Aminoal nachahmt.

5 SYNTHETISCHER TEIL

Der in dieser Arbeit behandelte Naturstoff Codinaeopsin (**24**) soll über eine möglichst konvergente Syntheseroute dargestellt werden, um die Möglichkeit für etwaige Derivatisierungen offen zu halten (siehe Kapitel 4.3 Aufgabenstellung). Ein Schlüsselschritt der vorgeschlagenen Totalsynthese besteht in der regioselektiven, enantioselektiven Hydrierung des Allylalkohols **37** (Schema 6) mit Hilfe eines Iridium-Katalysators.

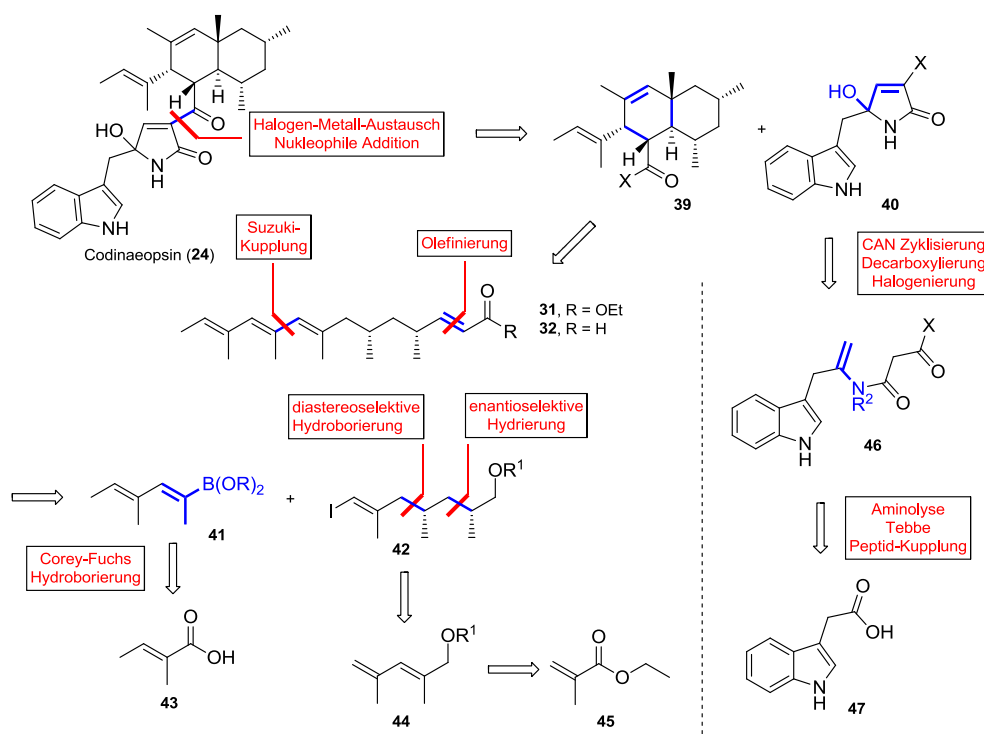


Schema 6. Synthetische Schlüsselschritte im Verlauf der Totalsynthese von Codinaeopsin (**24**).

Ein weiterer Schlüsselschritt ist die geplante intramolekulare Diels-Alder-Reaktion am Trien **31** bzw. **32** zum Decalinsystem **29** bzw. **30**. Auf diese Weise werden neben der Knüpfung von zwei neuen C-C-Bindungen vier neue Stereozentren etabliert.

5.1 Retrosynthetischer Ansatz I

Der erste retrosynthetische Ansatz sieht eine Kupplung der Fragmente **39** (Schema 7) und **40** über einen Halogen-Metall-Austausch vor. Ein sich anschließender nukleophiler Angriff auf die im oberen Fragment enthaltene Carbonylfunktionalität soll den gewünschten Naturstoff Codinaeopsin (**24**) liefern.



Schema 7. Erster retrosynthetischer Ansatz ($R^1 = \text{H}$ oder PMB, $R^2 = \text{PMB}$, $X = \text{Cl}$ oder Br).

Neben einer enantioselektiven Hydrierung und einer diastereoselektiven Hydroborierung soll eine Suzuki-Kupplung den IMDA-Vorläufer **31/32** liefern, der ausgehend von Ethylmethacrylat (**45**) dargestellt werden soll.

Das untere Fragment **40** soll ausgehend von 3-Indolessigsäure (**47**) dargestellt werden und in einer Cer(IV)-ammonium-nitrat (CAN) vermittelten Reaktion zu **40** zyklisiert werden.

5.2 Erste synthetische Versuche

5.2.1 Regio- und enantioselektive Hydrierung

Im Arbeitskreis von Andreas Pfaltz sind zahlreiche Iridium-basierte Katalysatoren entwickelt worden, um sowohl funktionalisierte als auch unfunktionalisierte

Alkene (Abb. 18) stereoselektiv zu hydrieren. Neben quantitativen Umsätzen konnten dadurch bemerkenswerte Selektivitäten erzielt werden.^[57]

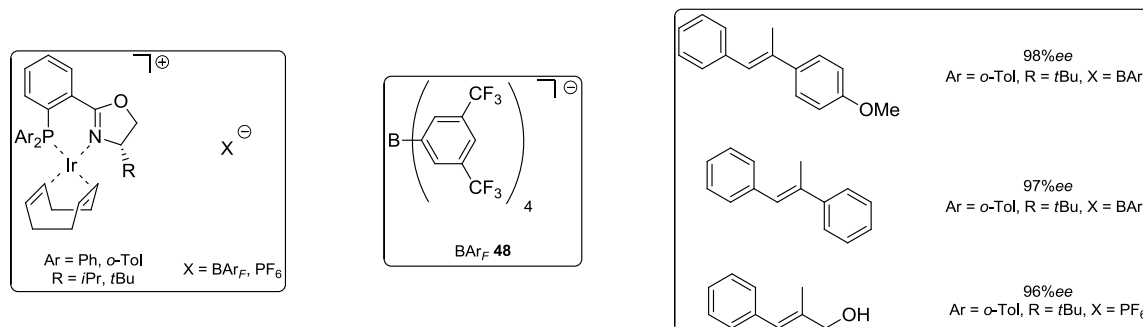
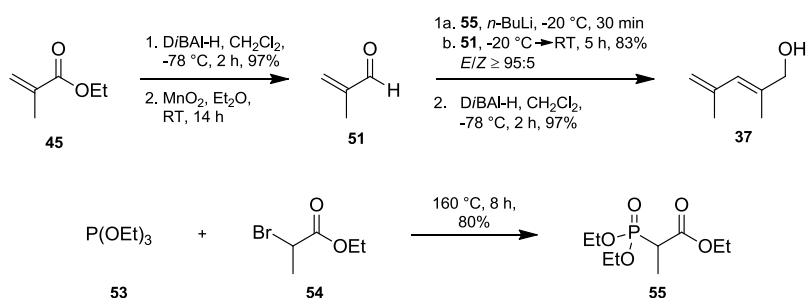


Abbildung 18. Von Pfaltz entwickelte Katalysatorsysteme und deren Anwendung in stereoselektiven Hydrierungen von Olefinen.

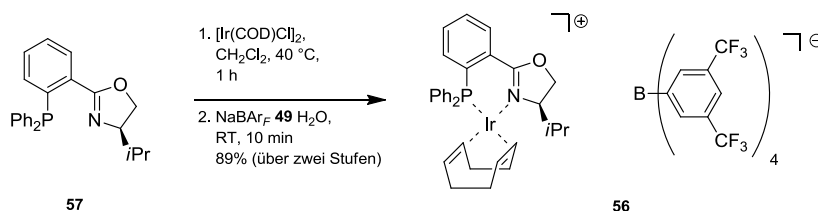
Es sollte untersucht werden, ob man mit einem exemplarischen Vertreter dieser Iridium-Katalysatoren neben einer zu erwartenden hohen Stereoselektivität auch das regio-selektive Hydrierung nur einer Doppelbindung beobachten kann.

Hierfür sollte der Allylalkohol **37** als Substrat dienen, der ausgehend von Ethylmethacrylat (**45**, Schema 8) dargestellt werden konnte. Zunächst wurde der Ester **45** mit *D*/BAI-H zum Alkohol reduziert und unter Verwendung von Braunstein zum Aldehyd **51** oxidiert. Eine HWE-Olefinierung^[58] (Horner-Wadsworth-Emmons) mit dem Phosphonat **55** lieferte den α,β -ungesättigten Ester ($E/Z \geq 95:5$), der nach erneuter *D*/BAI-H-Reduktion das Ausgangssubstrat **37** ergab (78% Ausbeute über vier Stufen).



Schema 8. Darstellung des Allylalkohols **37** und des HWE-Reagens **55**.

Für die Hydrierung wurde der Iridium-Katalysator **56** (Schema 9) eingesetzt, da dieser bereits bei der Hydrierung ähnlich substituierter Substrate verwendet wurde. Der Ligand **57** konnte kommerziell erworben werden und musste lediglich mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ umgesetzt werden.^[59] Ein Austauschen des Chlorid-Gegenions gegen BAr_F **48** ist notwendig, da dies die Reaktivität des Katalysators und die Stereoselektivität der katalytischen Hydrierung entscheidend erhöht.^[57]



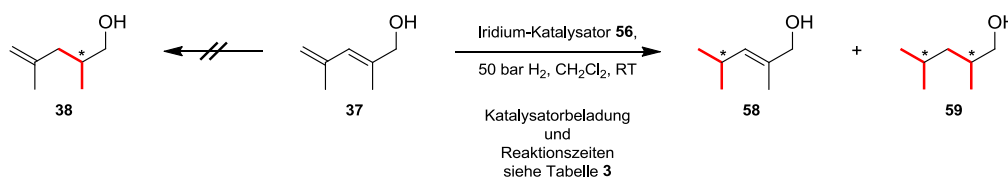
Schema 9. Darstellung des Iridium-Katalysators **56**.

Erste Versuche, den Alkohol **37** zu hydrieren, wurden unter Verwendung von 0.35 mol% Katalysatorbeladung, bei 50 bar H_2 -Druck und Raumtemperatur durchgeführt (Tabelle 3, Eintrag 1). Hierbei zeigte sich, dass längere Reaktionszeiten erforderlich sind, um einen Umsatz des Substrates **37** zu erzielen. Darüber hinaus war der Einsatz einer erhöhten Menge des Katalysators **56** nötig.

Tabelle 3. Versuche zur regio- und enantioselektiven Hydrierung von **37**.

Eintrag	Beladung [mol%]	Lösungsmittel	H_2 -Druck	Reaktionszeit	Temperatur	Produkte
1	0.35	CH_2Cl_2	50 bar	2 h	RT	58 + 59
2	1.0	CH_2Cl_2	50 bar	2 h	RT	58 + 59
3	1.0	CH_2Cl_2	50 bar	24 h	RT	58 + 59
4	1.0	CH_2Cl_2	50 bar	48 h	RT	58 + 59
5	2.0	CH_2Cl_2	50 bar	24 h	$60\text{ }^\circ\text{C}$	58 + 59

Aus diesem Grund wurde die Reaktionszeit auf 24 Stunden (Eintrag 3) bzw. 48 Stunden (Eintrag 4) verlängert und die Katalysatormenge auf 1 mol% erhöht.

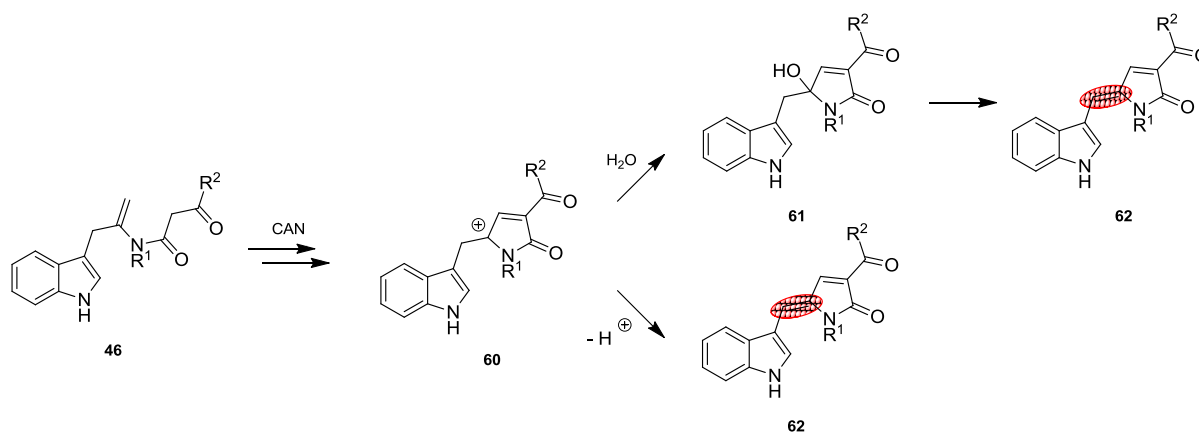


Schema 10. Hydrierung des Allylalkohols **49** mit dem Iridium-Katalysator **56**.

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte zwar ein nahezu vollständiger Verbrauch des Substrats **49** festgestellt werden, allerdings wurde in keiner Reaktion das gewünschte Produkt **38** gebildet. Stattdessen wurde der vollständig hydrierte Alkohol **59** (Schema 10) bzw. das γ,δ -hydrierte Produkt **58** (Eintrag 5) isoliert. Es konnte also durch die Verwendung des Katalysators **56** nicht erreicht werden, die interne Doppelbindung regioselektiv zu hydrieren, weswegen ein anderer Zugang zu dem Fragment **31** bzw. **32** geplant werden musste.

5.2.2 Geplante Darstellung des Heterozyklus 40

Die von Andrew Clark und Mitarbeitern entwickelte Methode,^[60] Substrate wie **46** unter Verwendung von Cer(IV)-ammonium-nitrat zu zyklisieren, eignet sich besonders, um aus β -Ketoamiden acylierte Heterozyklen zu generieren. Die Reaktion folgt vermutlich einem radikalischen Mechanismus, in dem durch sukzessives Übertragen von Elektronen schlussendlich das Acyliminiumion **60** (Schema 11) entsteht. Dieses kann durch Nukleophile, wie etwa Methanol oder Wasser abgefangen werden.



Schema 11. CAN-vermittelte 5-*endo*-Zyklisierung nach Clark ($R^1 = \text{PMB}$, $R^2 = \text{Cl}$, Br oder OEt).

Bei genauerer Betrachtung der geplanten Zyklisierung von **46** zum hydroxylierten Heterozyklus **61** besteht allerdings das Problem, dass das gebildete Acyliminium-Ion **60** zwei Möglichkeiten besitzt, abzureagieren. Zum einen kann es mit Wasser die gewünschte Verbindung **61** liefern, zum anderen besteht das realistische Risiko, dass durch Eliminierung das vollständig konjugierte Doppelbindungssystem in **62** entsteht. In beiden Fällen wäre das System durch nahezu vollständige Konjugation energetisch stabilisiert. Diese Befürchtung konnte durch Andrew Clark bestätigt werden, dessen Mitarbeiter derartige Indol-substituierte Systeme wie **62** bislang nur in seltenen Fällen isolieren konnten.^[61]

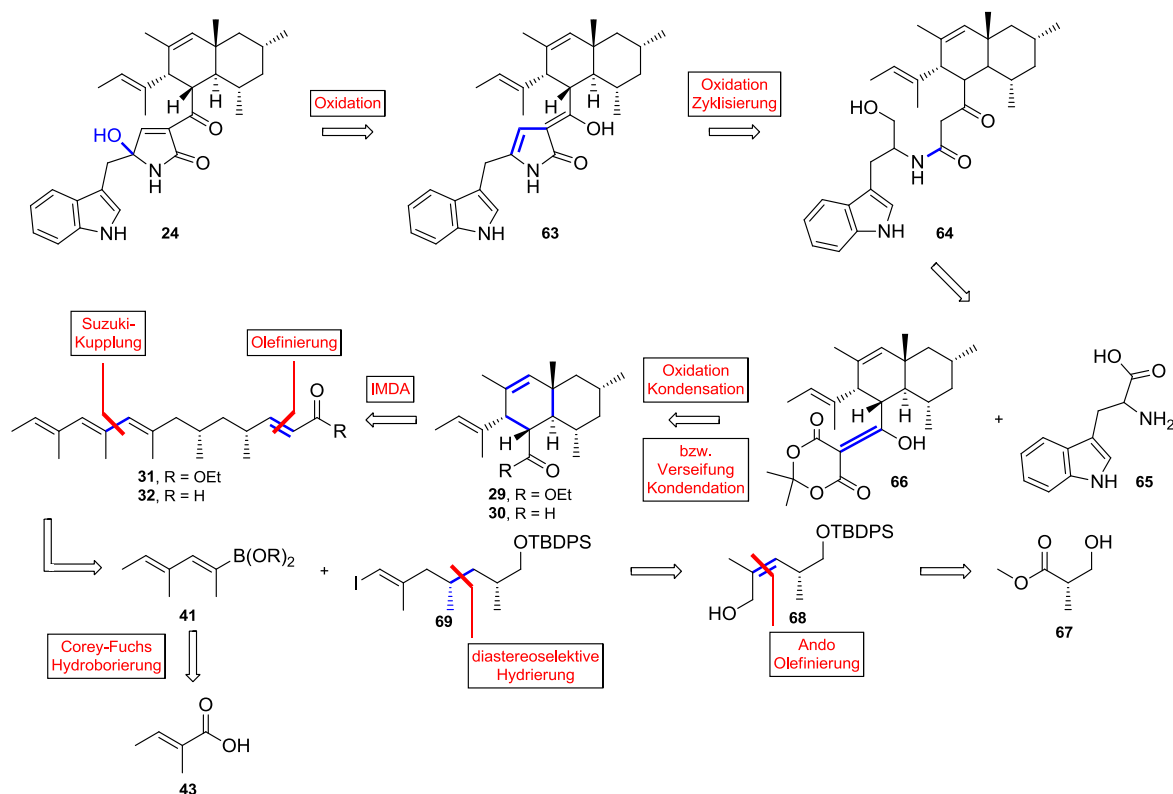
5.3 Retrosynthetischer Ansatz II

Aufgrund der nicht lösbaren synthetischen Schwierigkeiten bezüglich der regio- und enantioselektiven Hydrierung musste eine neue Synthesestrategie entwickelt werden.

Die überarbeitete Retrosynthese sieht vor, die verbindende Pyrrolinon-Einheit in **63** (Schema 12) durch eine Oxidations-Zyklisierungssequenz von **64** aufzubauen und die Hydroxy-Gruppe im letzten Reaktionsschritt einzuführen.

Das Substrat in Form des β -Ketoamids **64** soll durch Kondensation des Meldrumsäure-Adukts **66** mit zuvor reduziertem Tryptophan (**65**) dargestellt werden.

Die Synthese des Diels-Alder-Vorläufers **31/32** soll ausgehend von (*S*)-Rocheester (**67**) realisiert werden. Als Schlüsselreaktionen sollen eine *Z*-selektive Olefinierung und die diastereoselektive Hydrierung von **68** unter Verwendung eines Iridium-Katalysators dienen. Außerdem soll nach wie vor eine Suzuki-Kupplung der Fragmente **41** und **69** durchgeführt werden.



Schema 12. Zweite, überarbeitete Strategie zur Totalsynthese von Codinaeopsin (**24**).

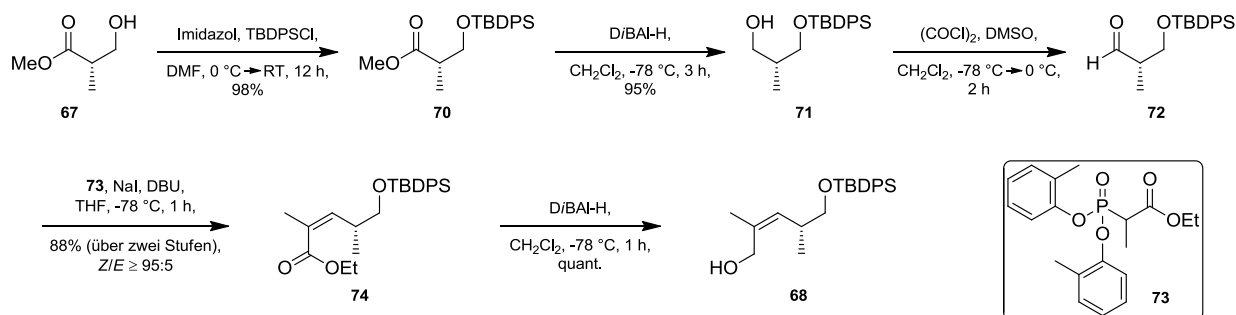
5.3.1 Darstellung des *Z*-Allylalkohols **68**

Der *Z*-Allylalkohol **68**, welcher als Substrat für die Iridium-katalysierte, diastereoselektive Hydrierung dienen soll, wurde ausgehend vom (*S*)-Rocheester (**67**) dargestellt. Zunächst wurde der primäre Alkohol mit TBDPSCI zu **70** (Schema **13**) geschützt und anschließend mittels *D*BAI-H zum Alkohol **71** reduziert.

Der erhaltene Alkohol **71** wurde im Anschluss durch eine Swern-Oxidation in den α -chiralen Aldehyd **72** überführt und anschließend in einer HWE-Olefinierungsreaktion mit dem Ando-Reagenz **73** zum α,β -ungesättigten Ester **74** umgesetzt.

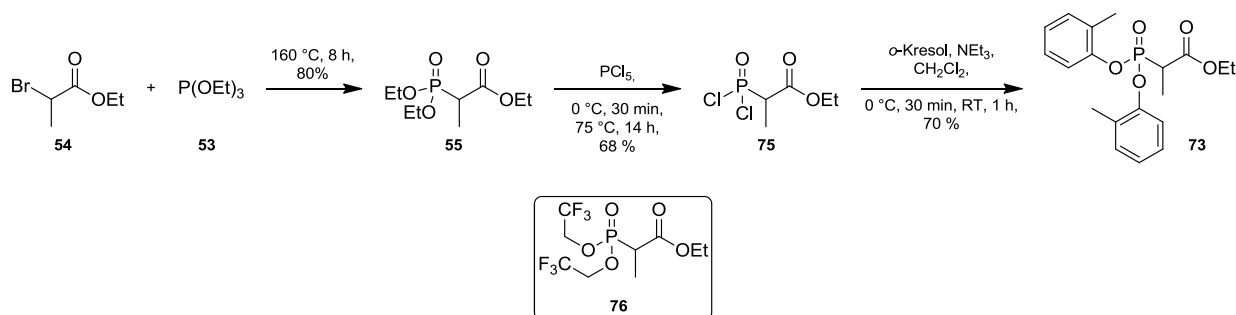
Der *Z*-konfigurierte Ester **74** konnte mit 88%iger Ausbeute erhalten werden. Die Bildung des *E*-konfigurierten Isomers konnte NMR-spektroskopisch nicht beobachtet werden, was auf ein *Z*:*E*-Verhältnis von $\geq 95:5$ schließen lässt.

Durch eine darauffolgende *D*/BAI-H-Reduktion konnte das Substrat **68** für die diastereoselektive Hydrierung in einer fünfstufigen, linearen Synthese-Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 72% dargestellt werden.



Schema 13. Darstellung des Hydrierungs-Substrates **68**.

Das für die *Z*-selektive Olefinierungsreaktion benötigte Ando-Reagenz **73** wurde in einer dreistufigen Synthese ausgehend von *D*/*L*-Brompropionat (**54**, Schema 14) und Triethylphosphit (**53**) dargestellt.^[62-63]



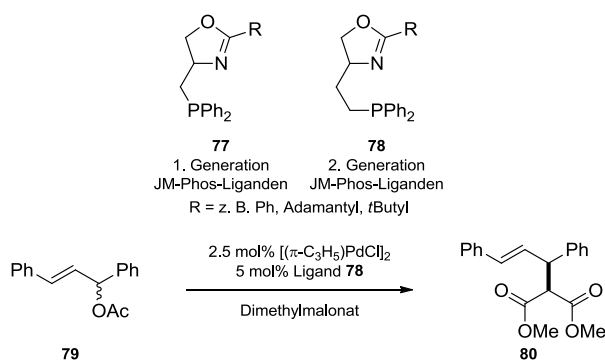
Schema 14. Darstellung des Ando-Reagenz **73**.

Durch Umsatz des entstandenen Phosphorsäureesters **55** mit Phosphor(V)-pentachlorid zum Phosphorsäurechlorid **75** und eine anschließende Substitutionsreaktion mit *o*-Kresol konnte das Ando-Reagenz **73** mit 43%iger Gesamtausbeute über drei Stufen erhalten werden.

Ursprünglich sollte der α,β -ungesättigte Ester **74** über eine Still-Gennari-Olefinierung mit dem Reagenz **76** dargestellt werden.^[64] Diese Reaktion lieferte allerdings eine schlechtere *Z*-Selektivität (90:10 *syn:anti*) mit geringerer Ausbeute.

5.3.2 Neuere Veröffentlichungen zur Iridium-katalysierten Hydrierung von Z-Allylalkoholen und ähnlichen Substraten

Bereits im Jahr 1998 entwickelte der Arbeitskreis um K. Burgess, inspiriert durch Arbeiten von Helmchen und Zhang, die neue Klasse der JM-Phos-Liganden (**77**, Schema **15**).^[65] Diese konnten im Jahr 2001 in Form der JM-Phos-Liganden 2. Generation (**78**) weiter optimiert und als Liganden für Palladium-Komplexe in enantioselektiven Allylierungs-Reaktionen, wie beispielsweise die Allylierung von **79** mit Dimethylmalonat, eingesetzt werden.^[66]



Schema 15. Anwendung des JM-Phos-Liganden 2. Generation **78** bei der Allylierung von **79**.

Basierend auf diesen Oxazolinen entwickelten Burgess *et al.* die neuartigen Liganden des Typs **81** (Abb. **19**) für Iridium-katalysierte, asymmetrische Hydrierungen von un-funktionalisierten achiralen Arylalkenen wie **83** oder **84**.^[67]

Durch zahlreiche Versuche konnte der vielversprechende Ligand **82** ermittelt werden, welcher in Form eines Iridium-Komplexes **85** mit BAr_F (**48**) als Gegenion in der Lage ist, Substrate wie **83** und **84** mit hohen Enantioselektivitäten quantitativ zu hydrieren.^[68]

Weitere Untersuchungen an chiralen Substraten des Typs **86** zeigten, dass der entsprechende Iridium-Katalysator auch im Stande ist, diese quantitativ mit guten Diastereoselektivitäten zu hydrieren. Aus diesem Grund erwies sich die Verwendung des Katalysators **85** bereits bei der Totalsynthese des Deoxypolyketids Hexamethyldocosan **87** als sehr nützlich.^[69]

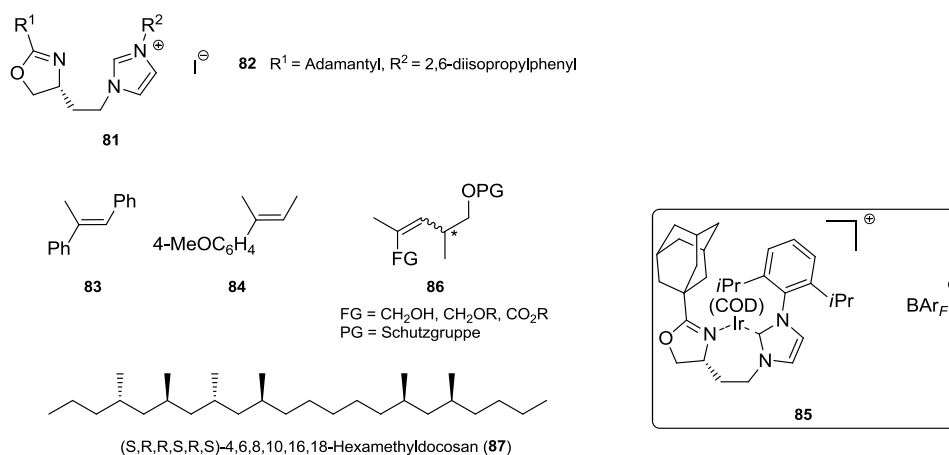
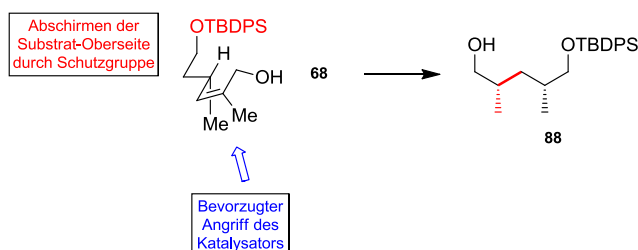


Abbildung 19. Neuartige Liganden **81** und erste Anwendung in der Totalsynthese von **87**.

Bei der Hydrierung des *Z*-Allylalkohols **68** mit Hilfe des *D*-konfigurierten Iridium-Katalysators **85** liegt der *matched*-Fall vor, woraus hohe Diastereoselektivitäten resultieren. Darüber hinaus verläuft die Reaktion Katalysator-kontrolliert, hierbei trägt allerdings auch der Substrat-Typ **68** seinen Teil zu den hohen Diastereoselektivitäten bei (Schema **16**).

So entscheiden die Geometrie der Doppelbindung und die vorhandene Funktionalität darüber, ob das *syn*- oder *anti*-konfigurierte Produkt erhalten wird. Gesteigerte Diastereoselektivitäten konnten insbesondere durch die Verwendung sterisch anspruchsvoller Schutzgruppen, wie TBDPS erzielt werden.^[70]



Schema 16. Bevorzugter Angriff des Iridium-Katalysators **85** auf das *Z*-konfigurierte Substrat **68**.

Der Alkohol **68** stellt für die geplante Synthese von Codinaeopsin (**24**) und insbesondere für das Substrat **31/32** der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion ein wichtiges Syntheseintermediat dar. Im Folgenden wird deshalb die Synthese des nötigen Iridium-Katalysators **85** beschrieben.

5.3.3 Darstellung des Iridium-Katalysators **85**

Für die Synthese des Alkohols **88** wurde der Iridium-Katalysator **85** (Abbildung **20**) ausgewählt, da dieser die mit Abstand besten Diastereoselektivitäten bei der Hydrierung

von **68** lieferte. Der Katalysator wurde analog zu der von Burgess und Mitarbeitern in der Literatur veröffentlichten Sequenz synthetisiert.^[66, 68]

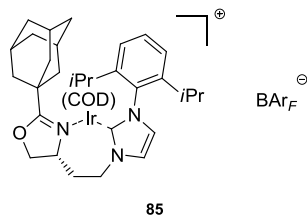
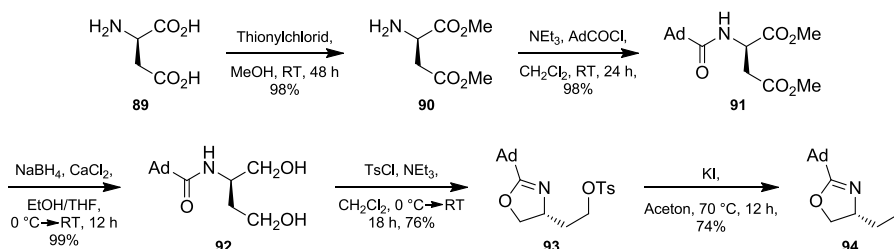


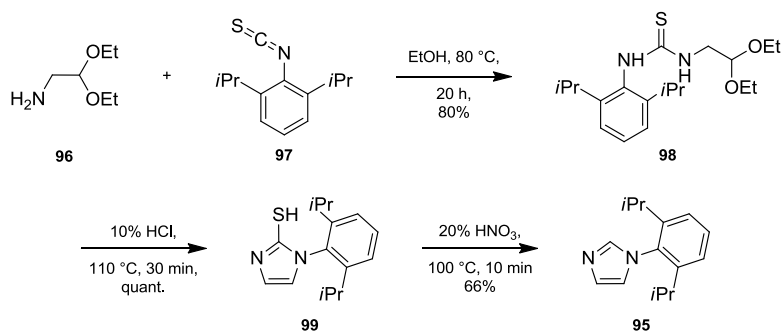
Abbildung 20. Iridium-Katalysator **85** für die Hydrierung des *Z*-Allylalkohols **68**.

Ausgegangen wurde von *D*-Asparagin (**89**, Schema 17), welches nach Überführen in den bis-Methylester **90** mit 1-Adamantancarbonsäurechlorid zum Amid **91** kondensiert wurde. Hieran schloss sich eine Reduktion der Esterfunktionalitäten zum entsprechenden Diol **92** an. Beide Alkohole wurden anschließend mit einer Tosyl-Gruppe versehen und nach einer 5-*exo-tet*-Zyklisierung erhielt man das 2-Oxazolin **93**. Eine bimolekulare nukleophile Substitution des Tosylats lieferte schließlich das erste Fragment für die Ligandensynthese in Form des Iodids **94** in einer Ausbeute von 54% über fünf Stufen.



Schema 17. Darstellung des Oxazolins **94**, Ad = Adamantyl.

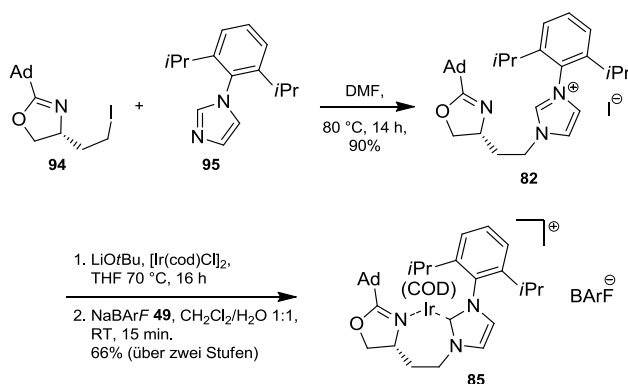
Das zweite Ligandenfragment **95** (Schema 18) wurde ausgehend vom Acetal **96** dargestellt, welches zunächst durch einen nukleophilen Angriff auf das Isothiocyanat **97** den Thioharnstoff **98** lieferte. Eine Hydrolyse mittels Salzsäure setzt anschließend den korrespondierenden Aldehyd frei, welcher intramolekular durch das δ -Stickstoffatom angegriffen wird und durch Zyklisierung das Imidazol **99** ergibt. Der letzte Schritt besteht in der Entfernung des hierbei entstandenen Thiols, wofür Salpetersäure verwendet wurde. Das Imidazol **95** konnte mit einer 53%igen Ausbeute über drei Stufen erhalten werden.



Schema 18. Darstellung des Imidazol-Fragments **95**.

Nun wurden beide Fragmente gekuppelt, was durch einen nukleophilen Angriff des freien Imidazol-Stickstoffs in **95** das Iodid des anderen Fragments **94** verdrängt.

Anschließend konnte der erhaltene Ligand **82** (Schema **19**) mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ umgesetzt werden, wobei zunächst Iod als Gegenion vorlag. Dieses wurde direkt nach der Komplexierung durch BAr_F **48** ersetzt, was für die Reaktivität des Katalysators **85** in Hydrierungsreaktionen entscheidend ist.^[57]



Schema 19. Abschließende Darstellung des Iridium-Katalysators **85**, Ad = Adamantyl.

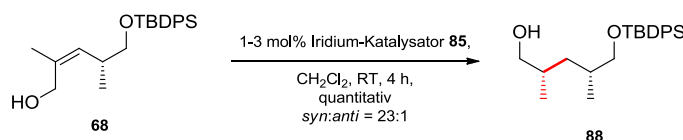
Der Katalysator **85** konnte in sieben Reaktionsschritten mit einer Gesamtausbeute von 32% (längste lineare Sequenz) dargestellt und im Folgenden für die Hydrierung des *Z*-Allylalkohols **68** verwendet werden.

5.3.4 Hydrierung des *Z*-Allylalkohols **68**

Bei der Hydrierung des *Z*-Allylalkohols **68** wurde, wie in der Literatur beschrieben, vorgegangen.^[70] Dem in CH_2Cl_2 (Konzentration 1 M) gelösten Alkohol wurde der Iridium-Katalysator **85** hinzugegeben und für vier Stunden bei 50 bar H_2 -Druck und Raumtemperatur gerührt. Das Arbeiten unter Schutzgas-Atmosphäre war nicht notwendig, da der Katalysator **85** aufgrund des BAr_F -Gegenions weniger sauerstoff- und wasserempfindlich ist als die Cl^- - oder PF_6^- -Analoge.

Das erhaltene Rohprodukt wurde zunächst über eine kurze Kieselgel-Säule filtriert (PE/EE 7:3), um per NMR-spektroskopischer Untersuchung den Umsatz zu bestimmen. Die Reaktion wurde als vollständig betrachtet, sobald das ^1H -NMR-Signal der vinyli-schen Methylgruppe in **68** (Schema 20) nicht mehr zu sehen war. Außerdem lieferte die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes auch einen Hinweis auf die erhaltene Diastereoselektivität. Im *syn*-Fall liefern beide Methylgruppen ein Dublett bei 0.89 bzw. 0.95 ppm, im *anti*-Fall hingegen ein Triplett bei 0.88 ppm. Dieses Prozedere wurde mit jeder neu hergestellten Katalysator-Charge mit unterschiedlichen Äquivalenten des Katalysators **85** (1-3 mol%) durchgeführt, um die für einen vollständigen Umsatz nötige Katalysatorbeladung zu ermitteln.

Die Menge des zu verwendenden Katalysators schwankte zwischen 1 und 3 mol%, je nach Güte der hergestellten Charge. Die nötige Menge zu ermitteln ist unabdingbar, da sich das Substrat säulenchromatographisch nicht zuverlässig vom Produkt trennen lässt; das Substrat besitzt nahezu denselben R_f -Wert wie das Produkt.



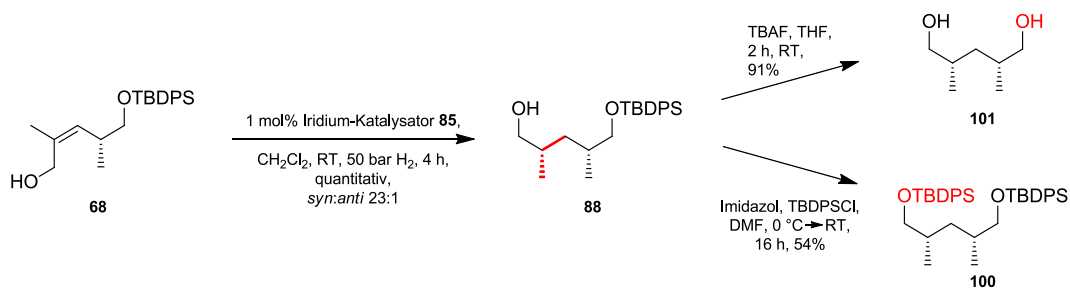
Schema 20. Ergebnis der Hydrierung des Alkohols **68** mit dem Iridium-Katalysator **85**.

Nun war es möglich größere Mengen des *Z*-Allylalkohols **68** zum gewünschten Schlüsselintermediat **88** umzusetzen und dieses in der weiteren Synthese zu verwenden.

5.3.5 Konfigurationsüberprüfung des Hydrierungsproduktes **88**

Um zu bestätigen, dass die Iridium-katalysierte asymmetrische Hydrierung wirklich den gewünschten *syn*-konfigurierten Alkohol **88** liefert, wurde die versteckte Symmetrie des vermeintlichen Produktes ausgenutzt. Durch Entfernen der TBDPS-Schutzgruppe des Alkohols **88** oder durch Schützung des freien Alkohol in **88** mit Hilfe von TBDPSCl, wird in beiden Fällen eine *meso*-Verbindung erhalten, die optisch inaktiv ist und somit einen Drehwert von 0° besitzen sollte.

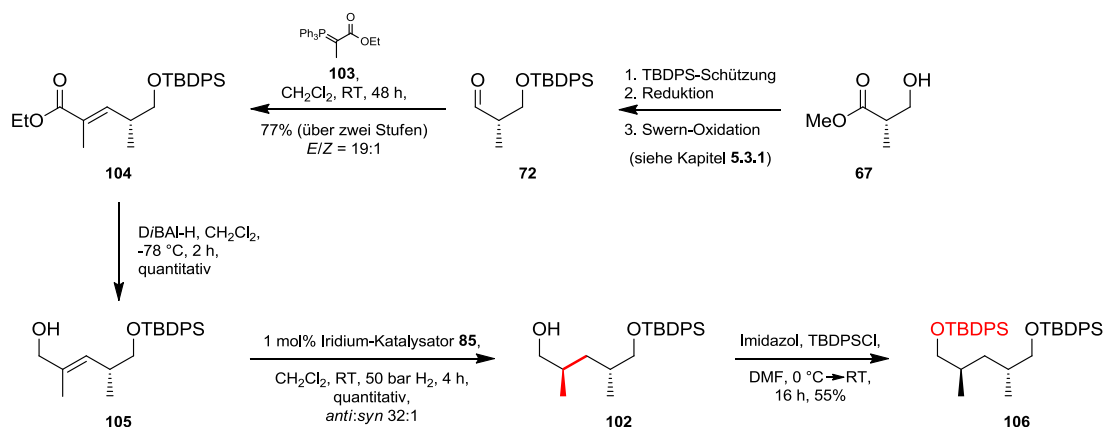
Aus diesem Grund wurde der Alkohol **88** in zwei Reaktionen zum bis-TBDPS-geschützten Alkohol **100** (Schema 21) bzw. durch Verwendung von TBAF zum Diol **101** entschützt.



Schema 21. Konfigurationsüberprüfung des Hydrierungsprodukts **88**.

Die Bestimmung der optischen Aktivität lieferte in beiden Fällen einen Drehwert, der nahezu null beträgt (Tabelle 4, Einträge 1,2), dies lässt den Schluss zu, dass es sich bei der durch die Hydrierung erhaltenen Verbindung tatsächlich um den gewünschten *syn*-Alkohol **88** handelt.

Um dies zusätzlich zu untermauern, wurde außerdem der *anti*-konfigurierte Alkohol **102** (Schema 22) dargestellt. Ausgehend von (*S*)-Rocheester (**67**) wurde der Aldehyd **72** synthetisiert, der über eine Wittig-Reaktion und eine Reduktion mit *D*BAL-H in den *E*-Allylalkohol **105** überführt wurde. Nach quantitativer Hydrierung mit dem Iridium-Katalysator **85** zu **102** wurde hier ebenso der bis-TBDPS-geschützte Alkohol **106** dargestellt. Diese Verbindung lieferte einen von Null abweichenden Drehwert (Eintrag 3), was darauf schließen lässt, dass es sich bei dem bis-TBDPS-geschützten Alkohol **106** nicht um eine *meso*-Verbindung handelt.



Schema 22. Darstellung des *E*-Allylalkohols **105**, Hydrierung zu **102** und Konfigurationsüberprüfung von **102**.

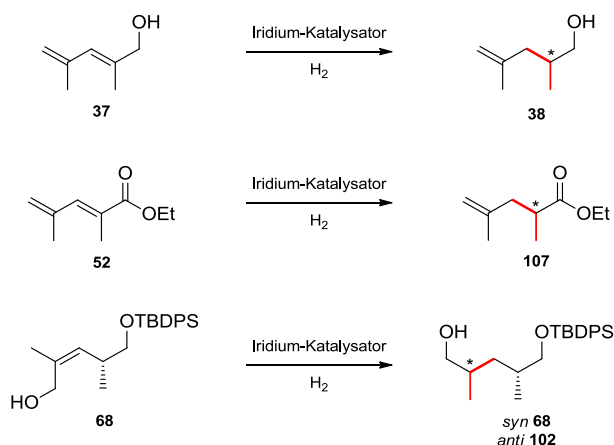
Tabelle 4. Drehwertuntersuchung der Verbindungen **100**, **101** und **106**.

Eintrag	Verbindung	Drehwert [°·mL/(g·dm)]
1	101	- 0.8
2	100	- 0.5
3	106	+ 2.7

Durch das Vorhandensein beider Diastereomere war es nun außerdem möglich, das Diastereomerenverhältnis der Hydrierung von **68** gaschromatographisch zu bestimmen. Es konnte ein Verhältnis von 23:1 zu Gunsten des gewünschten, *syn*-konfigurierten Alkohols **88** ermittelt werden. Die Hydrierung des *E*-Allylalkohols **105** hingegen lieferte ein Diastereomerenverhältnis *syn/anti* von 1:32.

5.3.6 Katalysator-Screening zur Hydrierung des *Z*-Allylalkohols **68** (Forschungsaufenthalt in Basel)

Um den ersten Ansatz der geplanten Totalsynthese, nämlich die enantioselektive, regioselektive Hydrierung des Allylalkohols **37** (Schema **23**) bzw. des Esters **52** noch einmal aufzugreifen, sollte in der Basler Arbeitsgruppe um Andreas Pfaltz ein Katalysator-Screening an diesem Substrat durchgeführt werden.



Schema 23. Geplante enantioselektive, regioselektive Hydrierung von **37** und **52** bzw. **68**.

Da sich Dipl. Chem. Andreas Schumacher in seiner Doktorarbeit genau mit den Substraten **37** und **52** beschäftigte, bisher allerdings kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden konnte, wurde stattdessen ein Katalysator-Screening für den *Z*-Allylalkohol **68** durchgeführt.

Die für dieses Screening verwendeten Iridium-Katalysator-Liganden sind in Abb. **21** aufgeführt. In jedem Fall lag der Katalysator als Salz mit dem Gegenion BAR_F **48** vor.

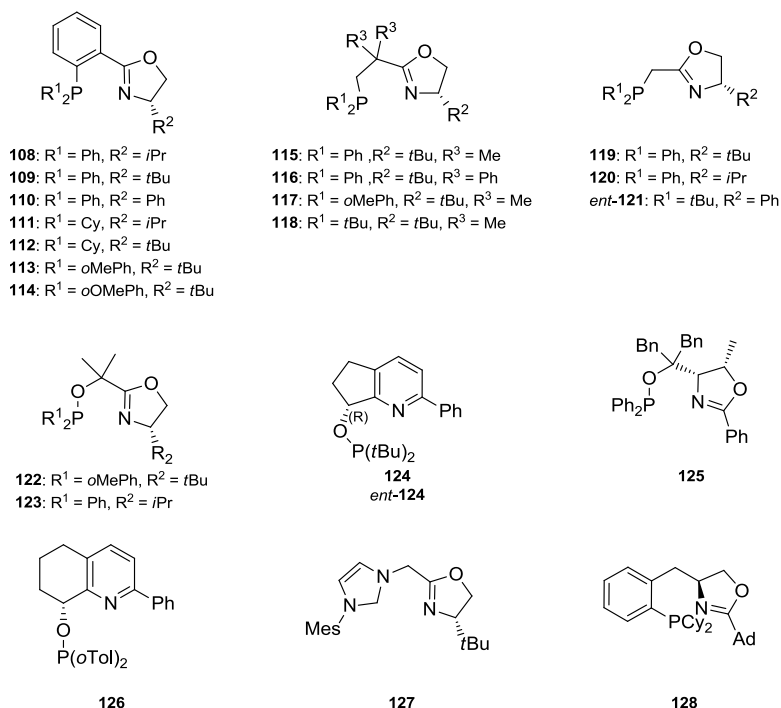


Abbildung 21. Katalysator-Liganden **108-128** für das Hydrierungs-Screening am Substrat **68**.

Alle Screening-Reaktionen wurden mit einer Reaktionsdauer von vier Stunden durchgeführt unter Verwendung von 1.0 mol% eines Iridium-Katalysators. Nach Öffnen des Autoklaven wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel säulenfiltriert und das Diastereomerenverhältnis des erhaltenen Rohproduktes durch HPLC-Analyse bestimmt.

Die verwendeten Iridium-Katalysatoren mit den Liganden **108-128** zeigten zwar, dass diese grundsätzlich in der Lage sind den Allylalkohol **68** zu hydrieren, dies jedoch entweder mit unbrauchbaren Diastereoselektivitäten, mit unvollständigen Umsätzen oder unter Ausbildung nicht weiter identifizierbaren Nebenprodukten.

Insgesamt lieferten die Iridium-Katalysatoren mit PHOX-Liganden **108-114** die vielversprechendsten Diastereoselektivitäten bei der Hydrierung von **68** (Tabelle 5, Einträge 1-7). Hierbei fiel besonders der Ligand **114** (Eintrag 7) auf, der ein Verhältnis von 15:1 (*syn:anti*) lieferte und keine Nebenprodukte generierte.

Aus diesem Grund wurden Optimierungsversuche mit dem Liganden **114** durchgeführt, bei denen sich herausstellte, dass der entsprechende Iridium-Katalysator nahezu völlig unempfindlich gegenüber Temperatur-, Druck- und Eduktkonzentrationsänderungen ist (Tabelle 6, Einträge 1-8).

Erst bei einer Katalysatorbeladung von unter 0.2 mol% bzw. einem H₂-Druck unter 25 bar zeigten sich leicht verschlechterte Diastereomerenverhältnisse von etwa 10:1 (*syn:anti*) und unvollständige Umsätze (Eintrag 9).

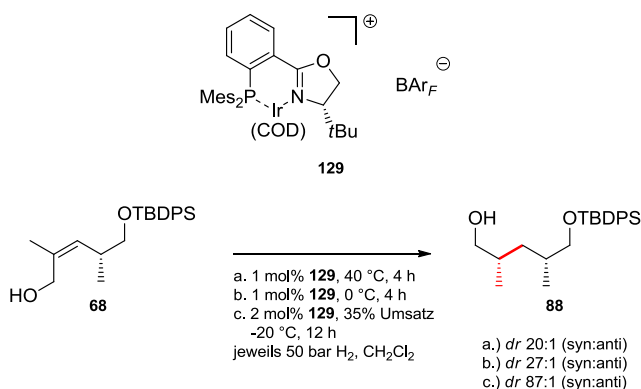
Tabelle 5. Übersicht über das durchgeführte Katalysator-Screening am Substrat **68** (bestimmt mit HPLC-Methoden).

Eintrag	Katalysator-Ligand	<i>dr</i> <i>syn:anti</i>	Umsatz	Nebenprodukt
1	108	4:1	unvollständig	nein
2	109	7:1	vollständig	ja
3	110	-	unvollständig	nein
4	111	7:1	unvollständig	ja
5	112	8:1	unvollständig	ja
6	113	17:1	vollständig	ja
7	114	15:1	vollständig	nein
8	115	6:1	unvollständig	ja
9	116	23:1	unvollständig	ja
10	117	12:1	unvollständig	ja
11	118	-	unvollständig	ja
12	119	-	unvollständig	-
13	120	-	unvollständig	-
14	<i>ent-121</i>	-	unvollständig	-
15	122	8:1	unvollständig	ja
16	123	6:1	unvollständig	ja
17	124	-	unvollständig	-
18	<i>ent-124</i>	-	unvollständig	-
19	125	-	kein Umsatz	-
20	126	6:1	unvollständig	ja
21	127	5:1	vollständig	ja
22	128	-	kein Umsatz	-

Tabelle 6. Übersicht über die durchgeführten Optimierungsversuche mit dem Liganden **114** (bestimmt mit HPLC-Methoden).

Eintrag	Temperatur [0 C]	Druck H ₂ [bar]	Konzentration [mol/L]	Katalysator-Beladung [mol%]	<i>dr</i> <i>syn:anti</i>
1	0	50	1.0	1.0	13:1
2	40	50	1.0	1.0	13:1
3	RT	25	1.0	1.0	12:1
4	RT	75	1.0	1.0	14:1
5	RT	100	1.0	1.0	13:1
6	RT	50	0.5	1.0	15:1
7	RT	50	1.5	1.0	14:1
8	RT	50	2.0	1.0	15:1
9	RT	50	1.0	0.2	10:1
10	RT	50	1.0	0.4	15:1
11	RT	50	1.0	0.6	14:1
12	RT	50	1.0	0.8	14:1

In einem der letzten Optimierungsversuche wurde zusätzlich der neu erhaltene Iridium-Katalysator **129** (Schema **24**) verwendet und es stellte sich heraus, dass dieser eine noch weitaus bessere Diastereoselektivität von bis zu 87:1 (*syn/anti*) liefert. Hierzu wurden von A. Schumacher genauere, bislang nicht veröffentlichte Untersuchungen durchgeführt.



Schema 24. Hydrierung von **68** unter Verwendung des Iridium-Katalysators **129**.

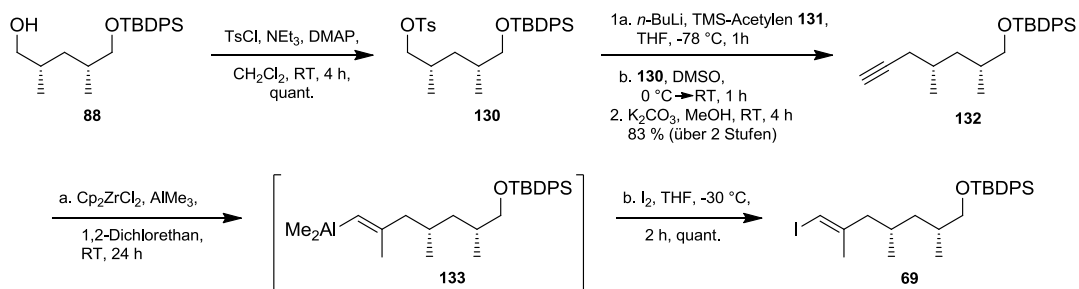
Wegen dieser Ergebnisse wäre es lohnenswert, von dem Burgess-Katalysator **85** auf einen auf PHOX-Liganden basierten Iridium-Katalysator umzuschwenken, da diese vergleichbare, im Fall von **129** sogar deutlich bessere Diastereoselektivitäten liefern und zudem synthetisch leicht über nur fünf Synthesestufen zugänglich sind.^[71]

5.3.7 Darstellung des Vinyliodids **69**

Nachdem der Alkohol **68** mit einer guten Diastereoselektivität dargestellt werden konnte, sollte nun das für die geplante Diels-Alder-Reaktion nötige Trien **31** aufgebaut werden.

Hierzu wurde der Alkohol **68** zunächst in eine gute Abgangsgruppe in Form des Tosylats **130** (Schema 25) überführt. Das Tosylat **130** diente nachfolgend als Substrat in einer nukleophilen Substitution bei der TMS-Acetylen (**131**) als Nukleophil verwendet wurde, welches zuvor mit *n*-Butyllithium deprotoniert wurde. Nach Entfernen der TMS-Schutzgruppe erhielt man das endständige Alkin **132** mit Ausbeute von 83% über zwei Stufen.

Die Darstellung des Alkins **132** ist zwar literaturbekannt, allerdings konnte die Ausbeute im Vergleich dazu deutlich gesteigert werden (von 67% auf 83%).^[72] Dies gelang durch die Änderung der Substratkonzentration in THF von 0.95 M auf 0.46 M.

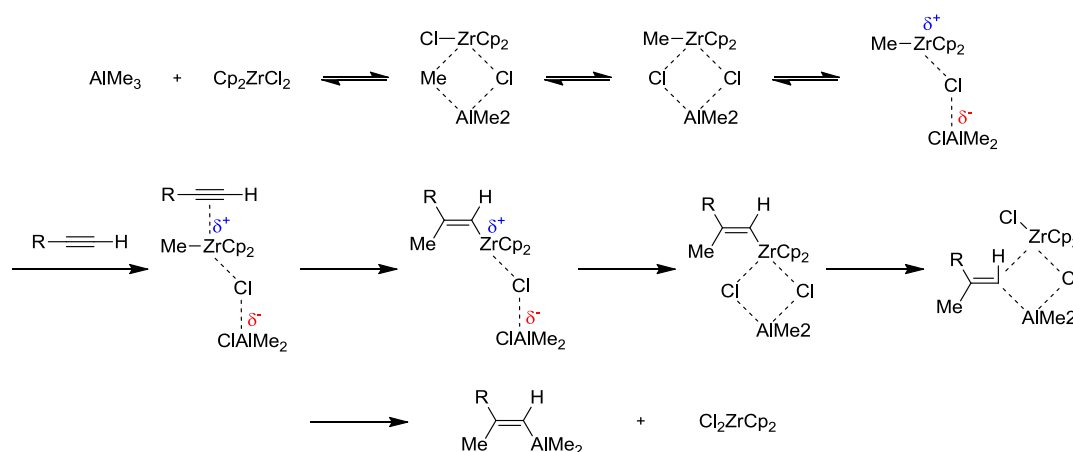


Schema 25. Darstellung des Vinyliodids **69**.

Als nächstes wurde das Alkin **132** durch eine Carboaluminierungsreaktion in das Alan **133** überführt und abschließend mit Iod abgefangen. Dies lieferte das tri-substituierte Alken in Form des Vinyljodids **69** mit einer sehr guten Ausbeute von 98%.

Mechanistische Betrachtungen und die Weiterentwicklung derartiger Reaktionsführungen wurden insbesondere von Negishi und Mitarbeitern unternommen.^[73]

Bei der vorliegenden Reaktion zum Alan **133** handelt es sich um eine sog. *Zirconium assisted carboalumination reaction* (ZACA), bei der zunächst ein Ligandenaustausch zwischen Zirconocendichlorid und Trimethylaluminium stattfindet (Schema **26**). Die entstehende positive Partialladung am Zirkonium erhöht dadurch die π -Acidität und ermöglicht die *syn*-Übertragung einer Methylgruppe und des Zirkoniumkomplexes auf die terminale Dreifachbindung. Eine abschließende Transmetallierung durch Aluminium und Rückbildung des Zirconocendichlorids liefert das Alan **133**. Dieses kann nun beispielsweise, wie oben beschrieben, durch elementares Iod abgefangen werden.



Schema 26. Mechanistische Aspekte der *Zirconium-assisted carboalumination reaction* (ZACA).^[73]

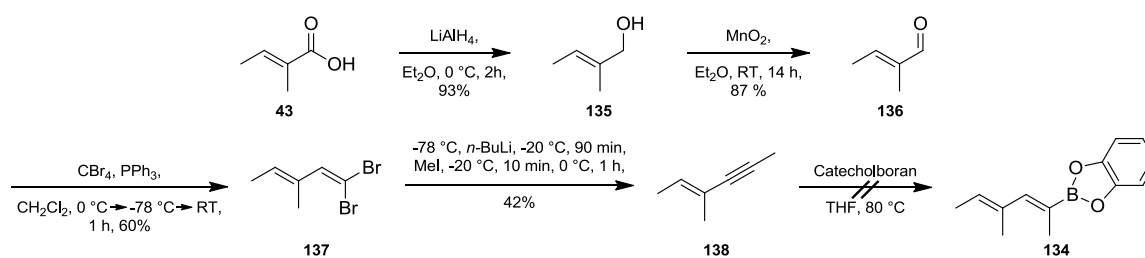
Um die für die Carboaluminierung nötige Reaktionsdauer zu bestimmen, wurde einer ersten Testreaktion in unterschiedlichen Zeitabständen eine Probe entnommen und mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg._(aq) neutralisiert. Die konzentrierte Probe wurde anschließend gaschromatographisch untersucht und mit dem Alkin **132** als Referenz verglichen. Auf diese Weise konnte eine Reaktionsdauer von mindestens 20 Stunden ermittelt werden, um einen vollen Umsatz des Substrats **132** zu erzielen. Die Darstellung des Vinyljodids **69** gelang auf diese Weise mit einer guten Ausbeute von 98%.

Eine Isomerisierung der Doppelbindung zum ungewünschten, *Z*-konfigurierten Produkt konnte zwar in keinem der durchgeführten Versuche festgestellt werden, um dessen Bildung aber ausschließen zu können, wurden die Carboaluminierungsreaktionen unter striktem Lichtausschluss durchgeführt.

5.3.8 Darstellung des Suzuki-Kupplungspartners 134

Parallel zur Synthese des Vinyljodids **69** sollte der Suzuki-Kupplungspartner in Form der Organobor-Verbindung **134** (Schema 27) synthetisiert werden. Hierzu wurde Tiglinsäure (**43**) mit Lithiumaluminiumhydrid zum Allylalkohol **135** reduziert und mit Braunstein zum Aldehyd **136** oxidiert.

Der Aldehyd **136** sollte nun in einer Corey-Fuchs-Reaktion^[74] eingesetzt werden und über das geminale Dibromid **137** unter Verwendung von *n*-Butyllithium und Methyljodid in das interne Alkin **138** überführt werden.



Schema 27. Darstellung des Catecholborans **134**.

Die Umsetzung des Aldehyds **136** gestaltete sich synthetisch als problematisch, da neben vier Äquivalenten Tetrabrommethan auch acht Äquivalente Triphenylphosphin nötig waren, um das geminale Dibromid **137** zu erhalten. Ein Problem hierbei war, dass eine Isolierung des gewünschten Produktes nicht zufriedenstellend möglich war, da sich nach der Aufarbeitung der Reaktion eine braune, zähe Masse bildete. Das Dibromid **137** konnte auch durch mehrfaches Waschen dieses Rückstandes mit Pentan nicht in reproduzierbaren Ausbeuten extrahiert werden. Alternativ wurde versucht die Menge an Tetrabrommethan und Triphenylphosphin durch die Zugabe von Zink auf jeweils zwei Äquivalente zu senken. Dies sollte die Isolierung des gewünschten Produktes **137** vereinfachen, ergab allerdings dieselben präparativen Schwierigkeiten. Eine weitere Möglichkeit die Isolierung des Dibromids **137** zu erleichtern besteht darin, statt Triphenylphosphin, Triisopropylphosphit zu verwenden, da das entstehende Phosphoroxid leichter vom Produkt abzutrennen ist.^[75] Allerdings war auch in diesem Fall weder eine säulenchromatographische noch eine destillative Reinigung erfolgreich, da das Bromid **137** zu substanzieller Zersetzung neigt und so nur zu mäßigen Ausbeuten führt.

Die anschließende Umsetzung zum internen Alkin **138** gestaltete sich, wie zu erwarten schwierig, da diese Verbindung hochflüchtig ist. Aus diesem Grund war es besonders wichtig, für die Reaktion, die Aufarbeitung und die Reinigung Lösungsmittel mit möglichst niedrigen Siedepunkten zu verwenden. Trotz dieser Vorüberlegungen konnte

das Alkin **138** nur mit stark schwankenden, nicht reproduzierbaren Ausbeuten isoliert werden.

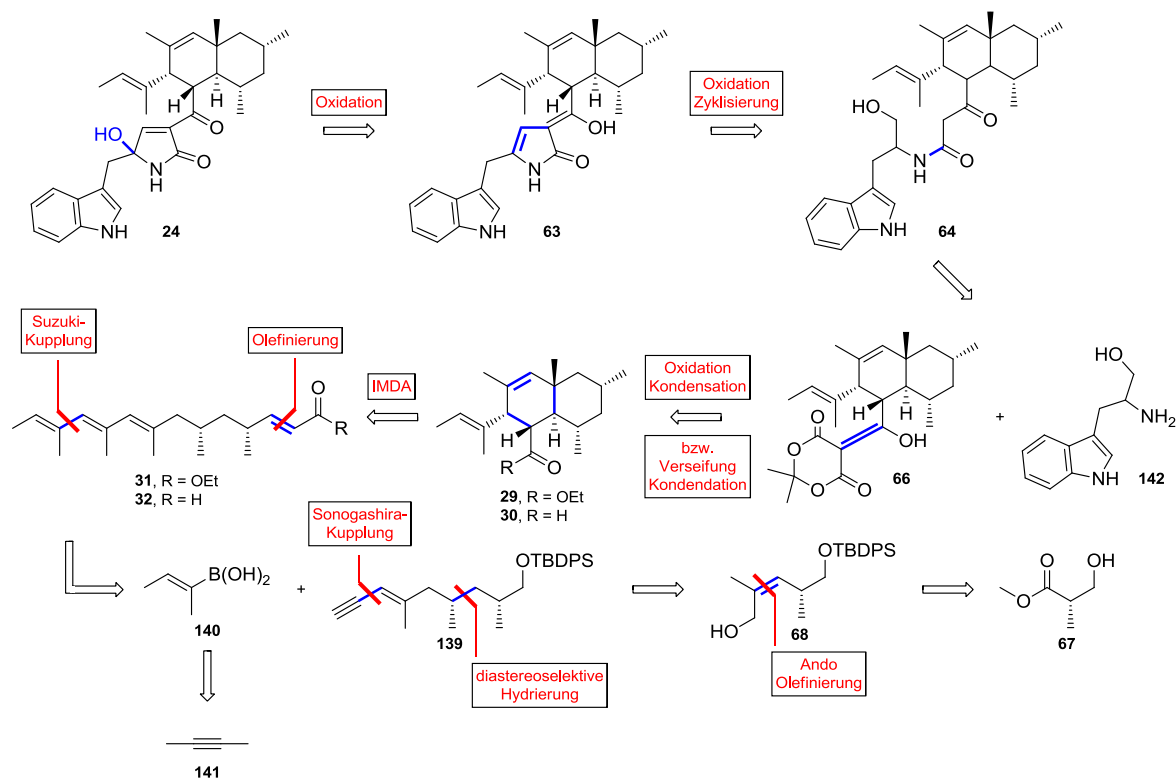
Die abschließende Darstellung des Borans **134** wurde mit frisch destilliertem Catecholboran in THF bei Temperaturen von 70-90 °C durchgeführt. Hierbei stellte sich erneut die hohe Flüchtigkeit des Alkins **138** als problematisch dar. Diese synthetischen Schwierigkeiten konnten auch nicht durch die Verwendung eines Bombenrohres gelöst werden, um ein Verdampfen von **138** zu unterbinden.

Aufgrund der präparativen Unsicherheit dieser Sequenz wurde entschieden, einen anderen Syntheseweg zum Aufbau des Triens **31** zu wählen, um einen zuverlässigen und reproduzierbaren Zugang zur Verbindung **31** zu erhalten.

5.4 Retrosynthetischer Ansatz III

Da es nicht möglich war, den geplanten Suzuki-Kupplungspartner **134** darzustellen, musste ein neuer Zugang zum Trien **31/32** entwickelt werden. Aus diesem Grund wurde ein weiterer retrosynthetischer Schnitt eingeführt. Die resultierende Strategie (Schema **28**) beinhaltet eine weitere Carboaluminierungsreaktion am Enin **139**, die den um eine vinylische Einheit verlängerten Suzuki-Kupplungspartner liefern soll. Das Enin **139** soll ausgehend vom bereits beschriebenen Vinylodid **69** über eine Sonogashira-Kupplung aufgebaut werden. Die ebenso nötige Boronsäure **140** soll ausgehend von 2-Butin (**141**) dargestellt werden.

Der untere Molekülteil soll, wie bereits beschrieben, durch die Verknüpfung von reduziertem Tryptophan (**142**) mit dem Meldrumsäure-Produkt **66** eingeführt und entsprechend des zweiten retrosynthetischen Ansatzes (Kapitel **5.3**) weiter zu Codinaeopsin (**24**) umgesetzt werden.

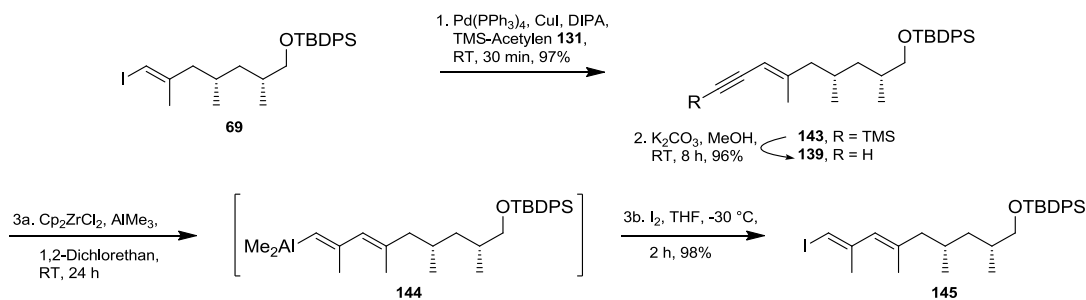


Schema 28. Dritte, überarbeitete Synthesestrategie zur Totalsynthese von Codinaepsin (**24**).

5.4.1 Darstellung des geschützten Trienols **146**

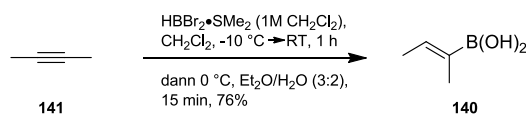
Das Vinyljodid **69** diente auch in der überarbeiteten Retrosynthese als Intermediat, nun allerdings für eine Sonogashira-Reaktion. Hierdurch wird das Substrat **69** nicht nur um zwei Kohlenstoffatome verlängert, sondern gleichzeitig mit der für die nächste Carboaluminierung nötigen Funktionalität versehen. Die Sonogashira-Reaktion lieferte zuverlässig und reproduzierbar das TMS geschützte Enin **143** (Schema **29**) mit einer Ausbeute 97%.

Nach selektivem Entfernen der TMS-Schutzgruppe wurde die zweite geplante Carboaluminierungsreaktion an **139** durchgeführt. Die Reaktionsdurchführung wurde genau wie bei der Darstellung des ersten Vinyljodides **69** gestaltet. In diesem Fall war es ebenfalls nötig, die Mindestreaktionszeit per Gaschromatographie zu ermitteln, da auch hier das Substrat **139** den gleichen R_f -Wert besitzt wie das Hydrolyseprodukt des Alans **144**. Bei dieser Reaktion war ein Arbeiten unter konsequentem Lichtausschluss sehr wichtig, da sich die in **145** zusätzlich eingeführte Vinyljodid-Einheit als wesentlich isomerisierungsempfindlicher zeigte als im Fall von **69**.



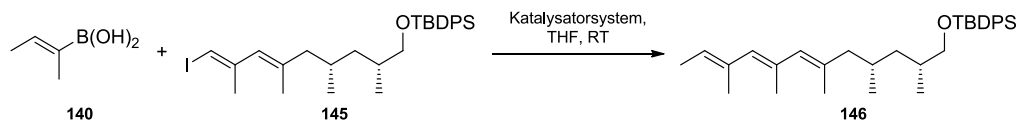
Schema 29. Darstellung des Vinyliodids **145**.

Der neue Suzuki-Kupplungspartner in Form der Boronsäure **140** wurde ausgehend von 2-Butin (**141**, Schema **30**) durch Umsatz mit Dibromboran-Dimethylsulfid-Komplex dargestellt und lieferte reproduzierbar einen weißen Feststoff mit 76%iger Ausbeute. Dieser erwies sich als stabil und konnte über einen langen Zeitraum im Tiefkühlfach unter Argonatmosphäre gelagert werden.



Schema 30. Darstellung der Boronsäure **140**.

Nach erfolgreicher Darstellung beider nötigen Fragmente **140** und **145** konnten nun erste Experimente für die geplante Suzuki-Kupplung durchgeführt werden. Für die Kupplung von Vinyliodiden wie **145** mit Boronsäuren wie **140** gibt es zahlreiche vergleichbare Beispiele, in denen unterschiedliche Palladium-Katalysatoren und Basen Verwendung finden.^[76-79] Deswegen wurden zunächst verschiedene Palladium-Katalysatoren auf ihre Eignung für diese Kupplungs-Reaktion untersucht (Schema **31** und Tabelle **7**). Darüber hinaus wurden unterschiedliche Basen, wie etwa Natriumhydroxid oder Natriumacetat verwendet (Tabelle **7**, Eintrag **1, 2**).



Schema 31. Suzuki-Kupplung zum Trien **146**.

Tabelle 7. Versuche zur Suzuki-Kupplung zwischen **140** und **145**. Alle Reaktionen wurden bei RT in THF für 24 h gerührt. a. kein definiertes Produkt, b. **146** mit isomerisierten Doppelbindungen. c. kein vollständiger Umsatz, kein definiertes Produkt.

Eintrag	Palladiumkatalysator	Base	Ausbeute [%]
1	Pd(PPh ₃) ₄	10% NaOH (H ₂ O)	a (n. b.)
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	wf. NaOAc	a (n. b.)
3	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ + AsPh ₃	Ag ₂ O	b (n. b.)
4	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ + AsPh ₃	Cs ₂ CO ₃	c (n. b.)
5	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂ + AsPh ₃	Cs ₂ CO ₃	146 (95)

Da eine dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle auf Grund gleicher R_f -Werte des Edukts und des Produkts nicht möglich war, wurden die erhaltenen Rohprodukte $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch auf den Verbrauch des Vinyljodids untersucht.

Die erste erfolgreiche Kupplung erbrachte die Verwendung von $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$, AsPH_3 und Ag_2O als Base (Eintrag **3**). Allerdings ergab die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes keine klar definierten chemischen Verschiebungen für die olefinischen Protonen, sondern mehrere übereinander liegende Multipletts. Dies lässt den Schluss zu, dass die Kupplung zwar grundsätzlich funktioniert, die Verwendung von Silber(II)Oxid als Base aber vermutlich zur Isomerisierung der Doppelbindungen geführt hat.

Wider Erwarten führte der Austausch der Base Ag_2O durch Cs_2CO_3 (Eintrag **4**) unter Beibehaltung des Katalysator-Systems $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ weder zu vollständiger Umsetzung des Vinyljodids **145** noch zum gewünschten Produkt **146**.

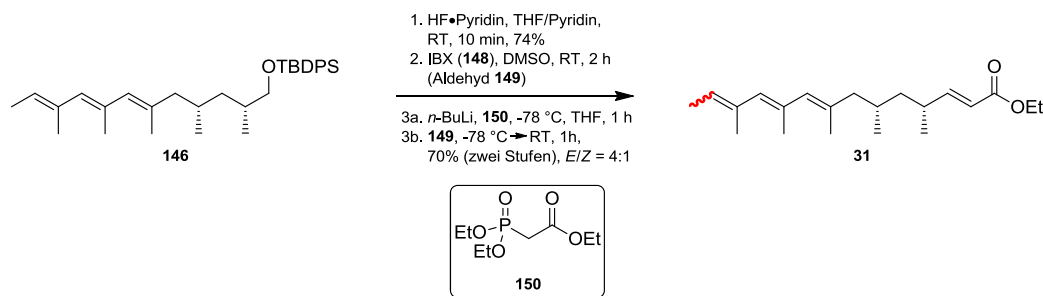
Da Caesiumcarbonat aber in Kupplungsreaktionen mit Borsäure-Derivaten wie **140** häufig Verwendung findet,^[58] wurde diese Base weiter verwendet und stattdessen der Palladium-Katalysator $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ eingesetzt (Eintrag **5**). Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte mit sehr guten Ausbeuten und unter Erhalt der Doppelbindungsgeometrie eine erfolgreiche Kupplung des Jodids **145** mit der Borsäure **140** durchgeführt werden.

5.4.2 Darstellung des Diels-Alder-Substrats **31**

Die nun folgenden chemischen Manipulationen am Trien **146** dienen dem Aufbau des Dienophils für die geplante Diels-Alder-Reaktion.

Zunächst wurde die TBDPS-Schutzgruppe des Triens **146** unter Verwendung von $\text{HF} \cdot \text{Pyridin}$ entfernt. Der Einsatz von TBAF erwies sich als nicht praktikabel, da vergleichsweise lange Reaktionszeiten nötig waren, um die Alkoholfunktionalität freizusetzen. Außerdem führten die eher harschen Reaktionsbedingungen zu Isomerisierungen innerhalb der Trieneinheit. Unter mildereren $\text{HF} \cdot \text{Pyridin}$ -Bedingungen konnte eine Isomerisierung zwar nicht unterbunden, der Anteil an isomerisiertem Produkt konnte aber minimiert werden.

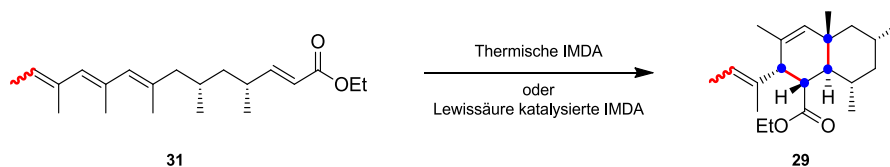
Der entstandene Alkohol **147** (Schema **32**) wurde mit IBX (**148**) zum Aldehyd **149** oxidiert und sofort in einer HWE-Reaktion mit dem Olefinierungsreagenz **150** eingesetzt, um den α,β -ungesättigten Ester **31** zu erhalten. Dies gelang mit einer Selektivität von etwa 4:1 zu Gunsten des gewünschten *E*-Isomers **31** und einer Ausbeute von 70%.



Schema 32. Darstellung des α,β -ungesättigten Esters **31**.

5.4.3 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem Substrat **31**

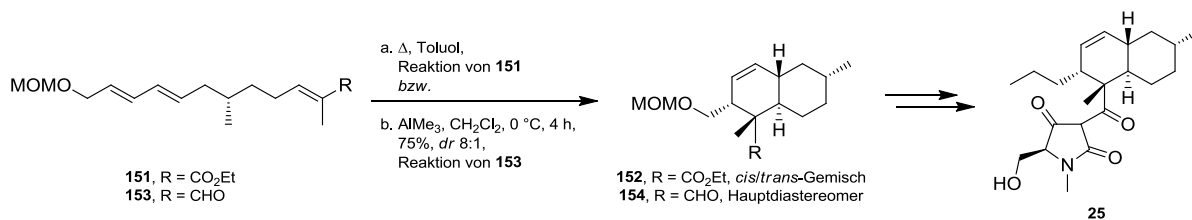
Obwohl die Synthese des Diels-Alder-Vorläufers **31** synthetisch anspruchsvoll war und eine Isomerisierung des ungesättigten Molekülteils nicht vollständig unterbunden werden konnte, sollte die geplante intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem teilweise isomierisierten Vorläufer **31** getestet werden (Schema **33**).



Schema 33. Geplante intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von **31**.

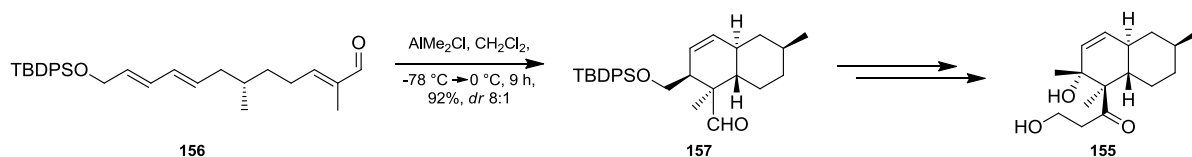
In der Literatur sind einige Reaktionen beschrieben, in denen Substrate verwendet werden, die dem α,β -ungesättigten Ester **31** ähnlich sind.

Eine Totalsynthese des bereits erwähnten Naturstoffs (-)-Equisitin (**25**) wurde im Jahr 2001 von K. Shishido *et al.* veröffentlicht.^[80] Eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion stellt auch hier die Schlüsselreaktion dar und wurde zunächst unter thermischen Bedingungen mit dem Ester **151** (Schema **34**) versucht. Allerdings lieferte diese Reaktion ein untrennbares *cis/trans*-Gemisch des Decalins **152**. Erst nach Verwendung des korrespondierenden Aldehyds **153** unter Lewissäure-Katalyse mit Trimethylaluminium konnte das gewünschte Diastereomer **154** mit guten Ausbeuten erhalten werden.



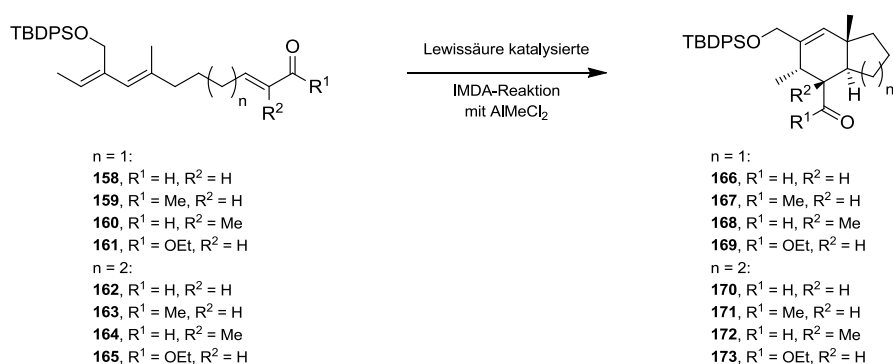
Schema 34. IMDA-Reaktion bei der Totalsynthese von (-)-Equisitin (**25**).

Ein weiteres Beispiel stellt die Totalsynthese von (+)-Aspermytin A (**155**, Schema 35) dar, in der eine thermische Diels-Alder-Reaktion mit dem Substrat **156** ebensowenig erfolgreich verlief.^[81] Erst die Verwendung der Lewisäure AlMe_2Cl bei tiefen Temperaturen lieferte das gewünschte Produkt in Form des *trans*-Decalins **157** als Hauptdiastereomer.



Schema 35. IMDA-Reaktion bei der Totalsynthese von (+)-Aspermytin A (**155**).

Eine interessante methodische Arbeit zu intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen wurde im Jahr 2001 von W. R. Roush veröffentlicht.^[82] Es konnte gezeigt werden, dass für die Diels-Alder-Reaktion an den Substraten **158-165** (Schema 36) die Lewisäure-Katalyse mit AlMeCl_2 der thermischen Reaktionsführung weitaus überlegen ist. In den meisten Fällen konnten auf diese Weise die *trans*-konfigurierten Produkte **166-173** mit guten Diastereomerenverhältnissen und Ausbeuten isoliert werden.



Schema 36. Methodische Arbeiten zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion nach Roush.^[82]

Ein Vergleich der Substrate (Abb. 22) der erwähnten IMDA-Reaktionen mit dem Vorläufer **31** zeigt, dass dieser eine weitaus höhere Komplexität aufweist. Nahezu jedes zweite Kohlenstoffatom ist hier mit einer Methyl-Gruppe besetzt, was einen Einfluss auf die Übergangszustände der Zyklisierung hat.

In der Literatur konnte, mit Ausnahme der beschriebenen Roush-Veröffentlichung, keine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion gefunden werden, deren Substrat an der 8-Position substituiert ist. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass derartige Substrate in einer Diels-Alder-Reaktion schwierig umzusetzen sind.

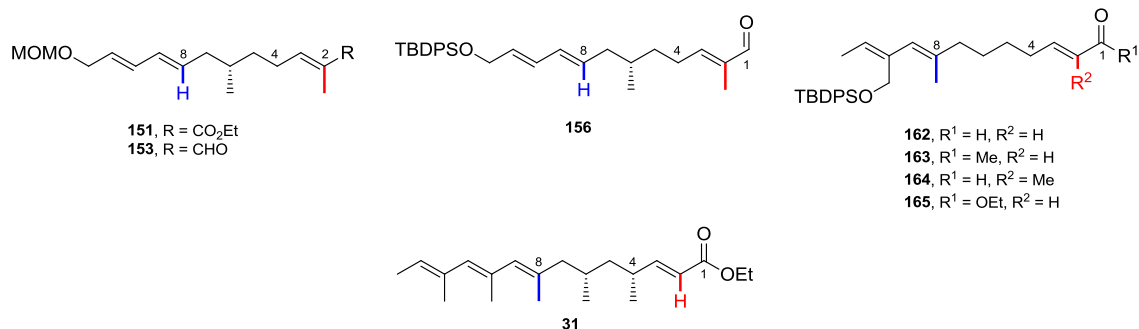


Abbildung 22. Vergleich der beschriebenen IMDA-Substrate mit **31**.

Die angenommenen Übergangszustände für die IMDA-Reaktion des Esters **31** sind in **Abbildung 23** dargestellt. Es wird ersichtlich, dass es zwei Arten von Wechselwirkungen im Molekül **31** gibt. Zum einen kann die Esterfunktionalität mit der 8-Methylgruppe des Doppelbindungssystems interagieren. Das Molekül kann diesen sterischen Hindernissen nicht ausweichen, weil das Dien in der *s-cis*-Konformation vorliegen muss und die Drehbarkeit somit eingeschränkt ist. Die entscheidenderen Wechselwirkungen bestehen aber zwischen den Methylsubstituenten in 4-, 6- und 8-Position. Im Übergangszustand **B** und **D** sind die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen deutlich zu erkennen, die aufgrund der axialen Stellung der Methylgruppen zustande kommen. Im Übergangszustand **A** und **C** stehen die Methylgruppen hingegen äquatorial, wodurch das Molekül **31** diesen abstoßenden Wechselwirkungen ausweichen kann.

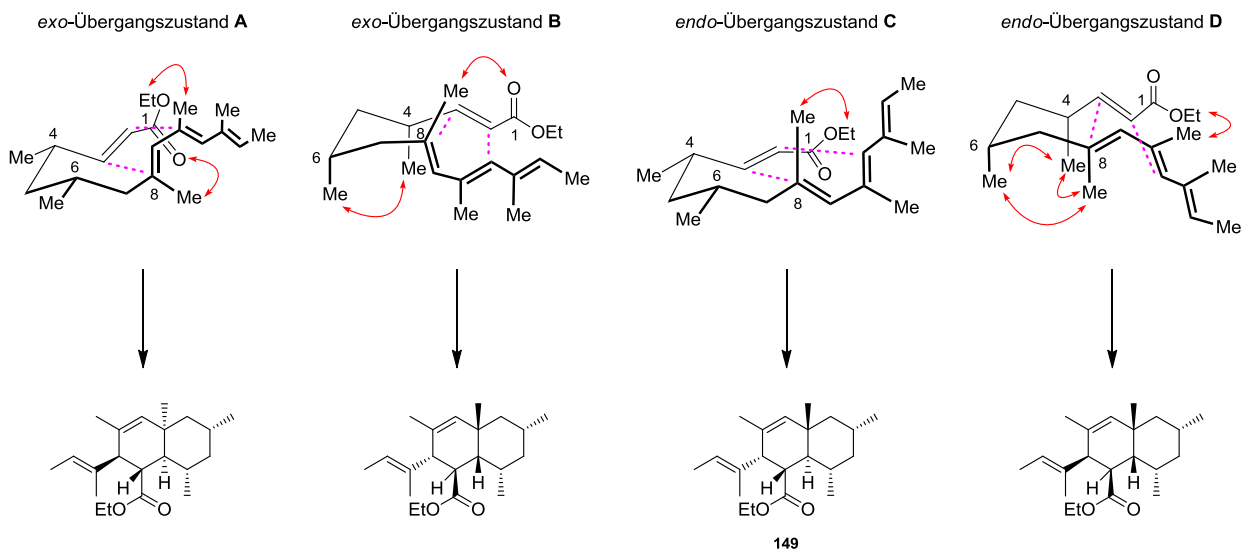
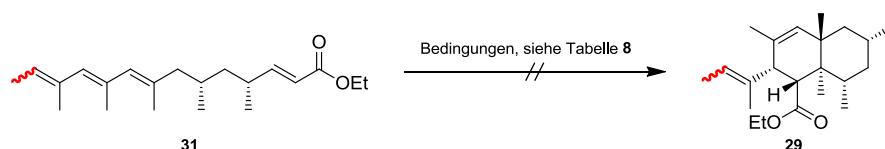


Abbildung 23. Angenommene Übergangszustände zur IMDA-Reaktion von **31**.

Die Übergangszustände **A** und **C** mit äquatorialer Stellung der 4- und 6-Methylgruppe sind demnach am wahrscheinlichsten. In **A** kommt allerdings noch die Wechselwirkung der 8-Methylgruppe mit der Esterfunktion hinzu, weswegen **C** insgesamt der günstigste Übergangszustand sein sollte und das gewünschte Diastereomer **29** als Hauptprodukt gebildet werden sollte.

Entsprechend der erwähnten Veröffentlichungen wurden zunächst thermische Bedingungen gewählt, um das *trans*-Decalinsystem **29** (Schema **37** und Tabelle **8**, Eintrag **1**) zu generieren. Hierbei konnte allerdings nur die Zersetzung des Substrates **31** beobachtet werden. Ebenso war es nicht möglich, eine Zyklisierung durch den exemplarischen Einsatz der Lewis-Säuren $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, bzw. AlMe_2Cl zu erzielen (Tabelle **8**, Einträge **2,3**), da auch in diesen Fällen nur die Zersetzung des Substrats **31** festgestellt werden konnte. Darüber hinaus wurde, wie beschrieben, nur ein *E/Z*-Isomerengemisch von **31** in den Reaktionen eingesetzt werden.

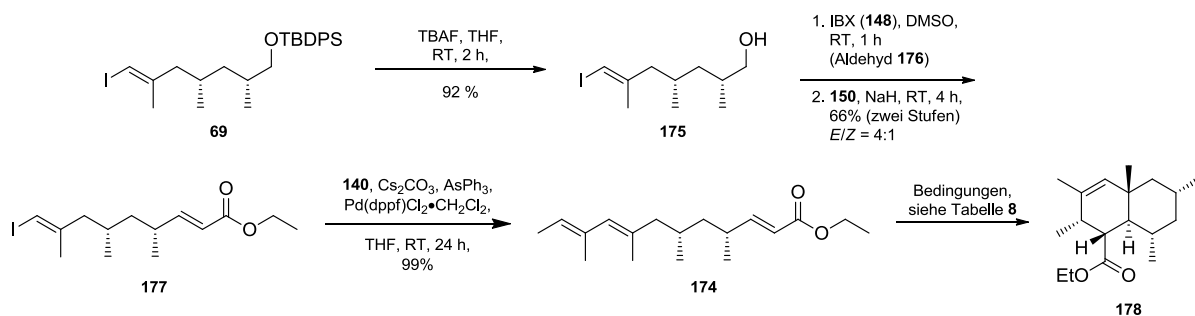


Schema 37. Umsetzung des Substrates **31** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Tabelle 8. Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit **31** bzw. **174**.

Eintrag	Substrat	Lewis-Säure	Temperatur [°C]	Ausbeute
1	31	-	110 (Toluol)	-
2	31	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-78 \rightarrow RT	-
3	31	AlMe_2Cl	-78 \rightarrow RT	-
4	174	-	110 (Toluol)	-
5	174	AlMe_2Cl	-78 \rightarrow RT	-

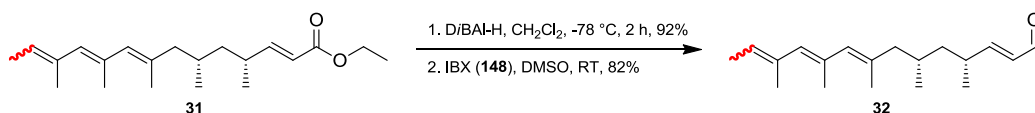
Um den räumlichen Anspruch des Triens zu minimieren und um zu ergründen, ob eine Zyklisierung grundsätzlich möglich ist, wurde das um eine Doppelbindungseinheit verkürzte Diels-Alder-Substrat **174** (Schema **38**) ausgehend vom Vinyljodid **69** dargestellt. Nach TBDPS-Entschützung mit TBAF wurde der erhaltene Alkohol **175** mit IBX (**148**) oxidiert und anschließend über eine HWE-Reaktion mit **150** in den Ester **177** (*E/Z* 4:1) überführt. Eine abschließende Suzuki-Kupplung mit der Boronsäure **140** unter Verwendung des oben erwähnten Katalysators lieferte den IMDA-Vorläufer **174** mit 99%iger Ausbeute.



Schema 38. Darstellung des verkürzten Esters **174** und Versuche zur IMDA-Reaktion zu **178**.

Allerdings konnte auch hier weder durch eine thermisch induzierte noch durch eine Lewis-Säure katalysierte Diels-Alder Reaktion das entsprechende Decalinsystem **178** erhalten werden (Tabelle **8**, Einträge **4,5**).

Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass das Dienophil im vorliegenden Substrat **31** bzw **174** elektronisch zu wenig aktiviert ist und eine nötige, effiziente Überlappung des Dienophil-LUMOs mit dem Dien-HOMOs nicht möglich ist. Aus diesem Grund sollte stattdessen der Aldehyd **32** über eine Reduktions-Oxidations-Sequenz ausgehend vom Ester **31** (Schema **39**) dargestellt und anschließend unter Lewissäure-Katalyse in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion umgesetzt werden.



Schema 39. Versuche zur Darstellung des Aldehyds **32**.

Die Darstellung des Aldehyds **32** konnte allerdings auf diese Weise nicht realisiert werden, da die Trieneinheit die Reaktionsbedingungen überstand und man ein Gemisch aus mindestens zwei Doppelbindungsisomeren erhielt.

Offensichtlich sind die 1,3-Allylspannungen innerhalb der vorderen und der mittleren Doppelbindung nicht entscheidend für die Instabilität des Moleküls. Durch das Einführen der letzten Doppelbindung steigt jedoch die sterische Abstoßung der Methylgruppen und es erfolgt eine Isomerisierung, um die abstoßenden Wechselwirkungen zu minimieren.

Es war demnach nicht möglich, den gewünschten Diels-Alder-Vorläufer **32** durch die aufgeführte Synthesesequenz isomerisierungsfrei darzustellen, weswegen ein neuer Zugang zum Aldehyd **32** etabliert werden musste, in dem die labile Trieneinheit möglichst spät aufgebaut wird.

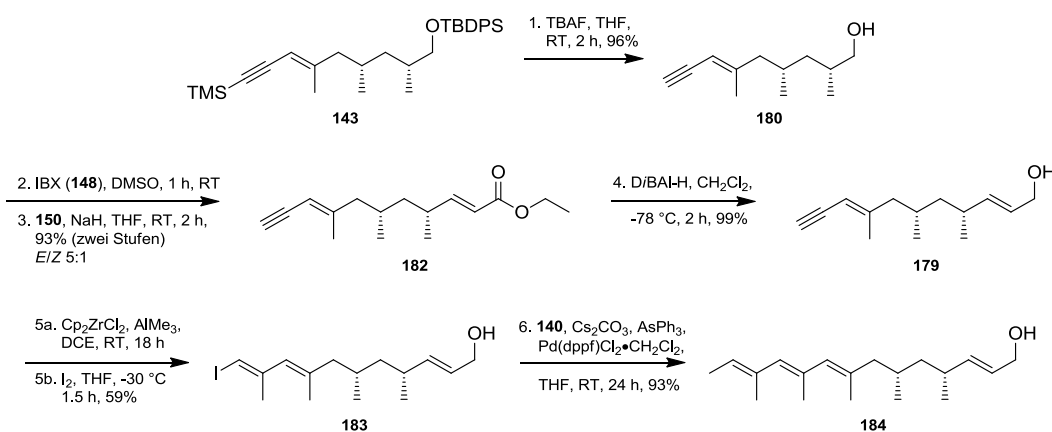
5.4.4 Veränderte Reaktionsreihenfolge zur Darstellung des Diels-Alder-Substrats **32**

Die beschriebene Synthesesequenz zur Darstellung von **32** war insgesamt nicht praktikabel, da die Trieneinheit zahlreiche Transformationen isomerisierungsfrei überstehen muss. Die Tendenz, insbesondere der letzten Doppelbindung, zu isomerisieren konnte auch nicht durch die Anwendung milder Reaktionsbedingungen erzielt werden. Durch Arbeiten unter striktem Lichtausschluss und zeitlich dichter Abfolge der Reaktionen konnte die Isomerisierung ebensowenig zuverlässig unterbunden werden.

Aus diesem Grund wurde die Reihenfolge der Reaktionen neu sortiert und zunächst die rechte Seite des Moleküls **143** funktionalisiert. Am Ende der neuen Sequenz sollte dann die Trieneinheit über eine Suzuki-Kupplung installiert werden.

Für dieses Vorgehen musste gewährleistet sein, dass die Funktionalisierung der rechten Molekülhälfte in Form des Allylalkohols **179** (Schema **40**) die Bedingungen einer Carboaluminierungsreaktion übersteht. In der Literatur sind idealerweise einige Beispiele beschrieben, in denen ähnliche Substrate mit freier Alkohol-Funktionalität und insbesondere auch Allylalkohole in diesen Reaktionen eingesetzt wurden.^[83-84]

Ausgehend vom TBDPS-geschützten Enin **143** wurden zunächst mit Hilfe von TBAF beide Schutzgruppen in einem Reaktionsschritt entfernt und der entstandene Alkohol **180** mit IBX (**148**) in den korrespondierenden Aldehyd **181** überführt. Dieser diente als Substrat in einer HWE-Reaktion^[85] mit dem Reagenz **150** und lieferte mit guten Ausbeuten von 93% und in einem *E/Z*-Verhältnis von 5:1 den Ester **182**. Eine abschließende Reduktion mit DIBAL-H ergab den Allylalkohol **179**.



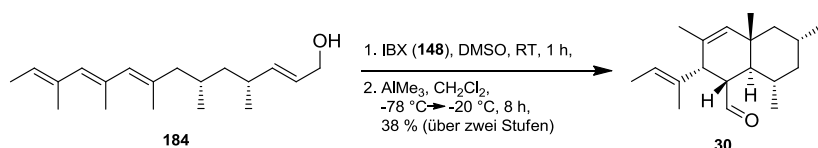
Schema 40. Veränderte Reaktionsreihenfolge zur Darstellung des Allylalkohols **184**.

Nun wurde die linke Seite des Alkohols **179** durch eine Carboaluminierungsreaktion funktionalisiert. Das intermediär gebildete Alan wurde mit elementarem Iod abgefangen und ergab mit guter Ausbeute sowie isomerisierungsfrei das Vinyljodid **183**. Interessanterweise macht es bei dieser Reaktion einen Unterschied, mit welcher Base man die Reaktion beendet. Im Gegensatz zu gesättigter K_2CO_3 -Lsg._(aq), lieferte gesättigte $NaHCO_3$ -Lsg._(aq) reproduzierbar bessere Ausbeuten.

Die letzte Reaktion bestand in der Suzuki-Kupplung des Iodids **183** mit der Boronsäure **140** zum Allylalkohol **184**. Diese konnte erfreulicherweise unter denselben beschriebenen Bedingungen (Kapitel 5.4.1.) durchgeführt werden und ergab auch hier Ausbeuten, die über 90% lagen. Überdies konnte nur in wenigen Fällen eine Isomerisierung der hinteren Doppelbindung festgestellt werden.

5.4.5 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **32**

Nach erfolgreicher und nahezu isomerisierungsfreier Darstellung des Alkohols **184** konnten nun Studien zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion an diesem Substrat durchgeführt werden. Hierfür sollte direkt die Lewis-Säure vermittelte Zyklisierung untersucht und eine geeignete Lewis-Säure ermittelt werden. Zunächst aber wurde der Alkohol **184** (Schema 41) mittels IBX (**148**) zum Aldehyd **32** umgesetzt und nach Säulenfiltration direkt in der IMDA-Reaktion eingesetzt.



Schema 41. IMDA-Reaktion zur Darstellung des *trans*-Decalinsystems **30**.

Es zeigte sich, dass die Verwendung von Trimethylaluminium die optimale Wahl für den Umsatz von **32** zum gewünschten Produkt **30** war.

Die Reaktion lieferte eine zwar nur Ausbeute von 38% (über zwei Stufen), allerdings konnte nur ein Diastereomer isoliert werden. Versuche mit den stärkeren Lewissäuren $AlMe_2Cl$ bzw. $AlMeCl_2$ führten entweder zu keinem reproduzierbaren Umsatz oder aber zur Zersetzung des Substrats **32**.

Es muss außerdem erwähnt werden, dass die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie nicht trivial war, da das Produkt und das Substrat nahezu den gleichen R_f -Wert besitzen. Außerdem bildete sich im Reaktionsverlauf immer ein

gewisser Anteil an Zersetzungsprodukt, weswegen eine vorsichtige Wahl des Zeitpunkts zur Aufarbeitung unerlässlich war.

Schwierig gestaltete sich ebenso die Strukturaufklärung von **30** über NMR-spektroskopische Methoden (Abb. **24**) und dies nicht nur bezüglich der Signalzuordnung. Insbesondere die Stereochemie des Produktes ist bisher nicht abschließend aufgeklärt. NOE-Untersuchungen ergaben aufgrund der dicht zusammen liegenden Signale im aliphatischen Bereich kein eindeutiges Bild bezüglich der räumlichen Anordnung der Substituenten. Das *Nicht*-Vorhandensein eines NOE-Kontaktes zwischen *H*-3 und der Methylgruppe an *C*-8 könnte man allerdings als schwaches Indiz zu Gunsten der Verbindung **30** deuten. Die übrigen Ergebnisse der NOE-Messungen ergaben aber zumindest keine Resultate, die gegen das Diastereomer **30** sprechen.

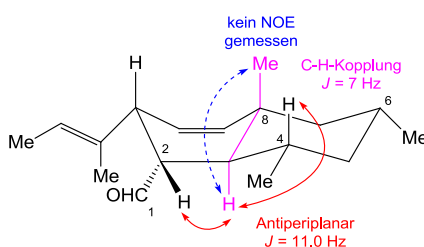


Abbildung 24. NMR-spektroskopische Untersuchung des Diels-Alder-Produktes **30**.

Betrachtet man die ^1H -NMR-spektroskopische Aufspaltung des 3-*H*-Atoms, so zeigt dieses ein triplettförmiges Dublett vom Dublett mit der chemischen Verschiebung von $\delta = 1.64$ ppm. Dieses entsteht durch die Kopplung mit den benachbarten H-Atomen an *C*-2, bzw. *C*-4. Als Kopplungskonstante wurde ein Wert von $J = 11.0$ Hz bestimmt, was zumindest ein starkes Indiz für die relative *syn*-Konfiguration der Substituenten an *C*-2 und *C*-4 ist, die zudem eine äquatoriale Stellung einnehmen. Die Konfiguration der *C*-4-Methylgruppe wurde außerdem nicht durch die Diels-Alder Reaktion, sondern durch die diastereoselektive Hydrierung generiert, sodass sich diese als Bezugspunkt eignet.

Als letzte Möglichkeit wurde die C-H-Kopplung zwischen 3-*H* und *C*-8 gemessen, die im *trans*-Fall etwa $J = 4$ Hz und im *cis*-Fall etwa $J = 11$ Hz betragen sollte. Die Messung ergab einen Wert von $J = 7$ Hz, so dass sich wiederum kein Beweis ergab.

Bei dem gewünschten *trans*-Diastereomer **30** handelt es sich um das energetisch günstigere Diastereomer, da sich hier alle Substituenten in einer äquatorialen Position befinden (Abb. **25**).

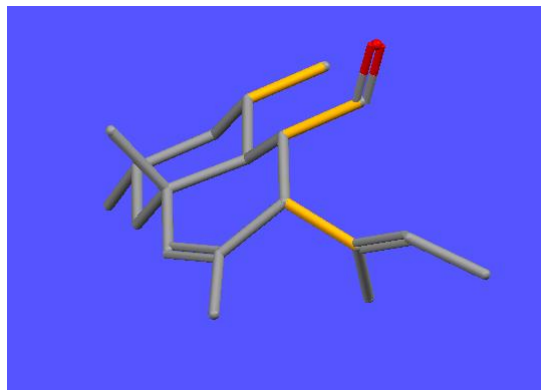
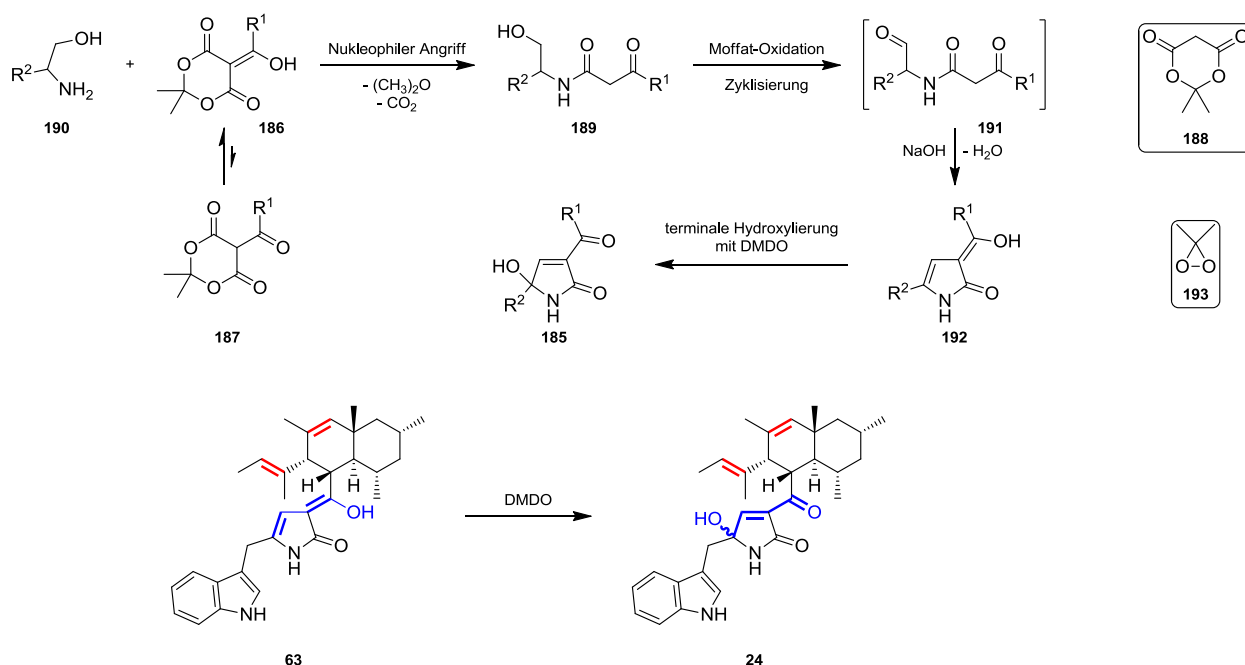


Abbildung 25. Energetisch minimiertes Modell von **30**. (Berechnet mit *MacroModel*, visualisiert mit *Mercury*).

Deshalb wird zunächst einmal davon ausgegangen, dass es sich hierbei um das Hauptprodukt der Reaktion handelt. Eine abschließende Strukturaufklärung durch NMR-Spektroskopie soll auf einer späteren Stufe erfolgen.

5.4.6 Funktionalisierung des Diels-Alder-Produktes **30**

Im Arbeitskreis von Barry Snider wurde eine zuverlässige biomimetische Methode entwickelt, um 3-Acyl-5-hydroxy-3-pyrrolin-2-one (**185**, Schema **42**) darzustellen.^[86] Dieses Strukturelement lässt sich in einigen Naturstoffen wie etwa in Codinaeopsin (**24**) finden und wird zumeist durch nicht-ribosomale Peptidbiosynthese aufgebaut. Snider *et al.* konnten zeigen, dass sich Kondensationsprodukte (**186**) von Carbonsäuren und Meldrumsäure (**188**) hervorragend dazu eignen, um β -Ketoamide wie **189** darzustellen. Dies konnte durch den Umsatz von Aminosäuren mit **186** erzielt werden, die zuvor zum Alkohol **190** reduziert wurden. Die anschließende Oxidation des freien Alkohols unter Moffat-Bedingungen und Umsatz mit Natronlauge lieferte das vinyloge Enol (**192**), die sich mit Dimethyldioxiran (**193**, DMDO) gezielt in terminaler Position zu **185** hydroxylieren lassen.



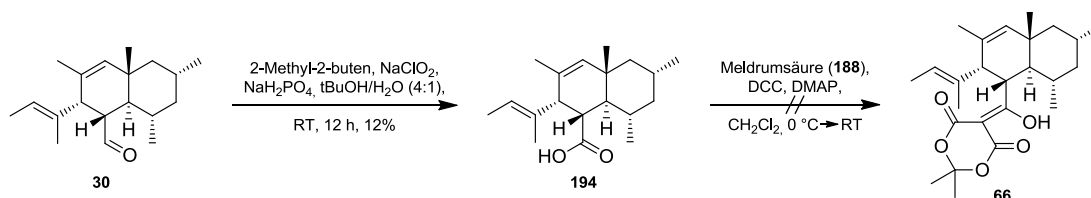
Schema 42. Methodik zum Aufbau des Pyrrolins **185** und mögliche Hindernisse im Aufbau von **24**.

Obwohl DMDO (**193**) bekannt dafür ist, Doppelbindungen zu epoxidieren und sich im Zielmolekül **24** zwei weitere trisubstituierte Doppelbindungen befinden, sollte diese Methodik im Aufbau von **24** angewandt werden. Mit Hilfe der eingesetzten DMDO-Konzentration und der Reaktionstemperatur könnte hierbei die terminale Hydroxylierung gesteuert werden. Darüber hinaus besitzt das vinyloge Enol in **63** im Vergleich zu den Doppelbindungen vermutlich die höhere Reaktivität gegenüber dem Sauerstoff-Elektrophil DMDO (**193**).

Nach erfolgreicher Darstellung des zyklisierten Aldehyds **30** soll dieser nun für die Verknüpfung mit dem unteren Fragment funktionalisiert werden. Hierzu musste der Aldehyd **30** zunächst unter literaturbekannten Bedingungen über eine Pinnick-Oxidation zur Carbonsäure **194** (Schema **43**) oxidiert werden.^[87-88] Um eine Reaktion der im Substratmolekül **30** enthaltenen Doppelbindungen auszuschließen wurde 2-Methyl-2-buten als Abfangreagenz eingesetzt.

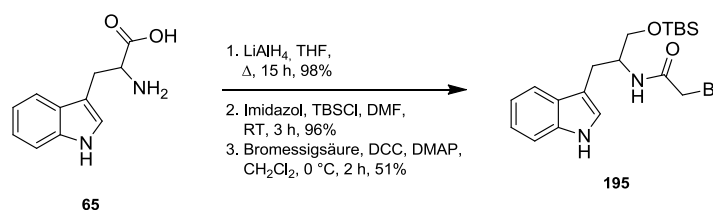
Die Umsetzung verlief, anders als in der Literatur beschrieben, nur mit schlechten Ausbeuten von 12%. Vermutlich hängt dies mit dem sterischen Anspruch des Decalin-systems **30** zusammen, welcher eine zuverlässige Umsetzung des Edukts verhindert. Auch durch veränderte Stöchiometrie der Reagenzien oder längere Reaktionszeiten konnte keine erhöhte Ausbeute erzielt werden.

Trotzdem sollte die Carbonsäure **194** mit dem C-Nukleophil Meldrumsäure (**188**) unter Steglich-Bedingungen kondensiert werden, um das für die Verknüpfung zum β -Ketoamid **64** nötige Elektrophil **66** zu generieren.^[89] Leider scheiterte diese Reaktion gänzlich, da die Carbonsäure **194** unter keinen Bedingungen zum Umsatz gebracht werden konnte. Vermutlich spielt an dieser Stelle die Sterik beider Reaktionspartner eine Rolle. Auf der einen Seite das räumlich anspruchsvolle Decalinsystem **30** und auf der anderen Seite das voluminöse Nukleophil in Form von Meldrumsäure (**188**).



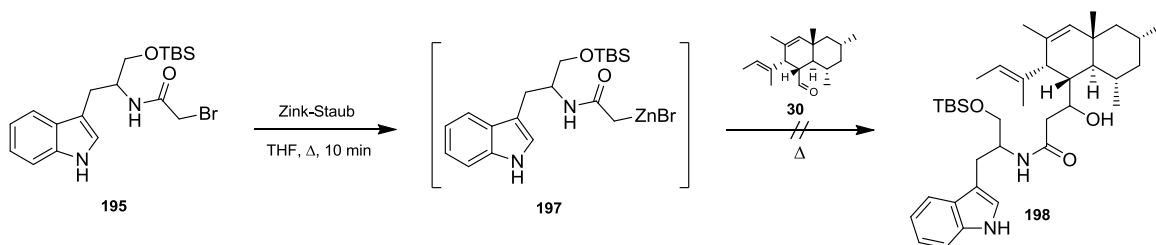
Schema 43. Versuche zur Darstellung des Kondensationsproduktes **66**.

Alternativ sollte das Diels-Alder-Produkt **30** direkt mit dem unteren Molekülteil zum β -Ketoamid **64** verknüpft werden. Dies sollte durch eine Reformatsky-Reaktion mit **30** und dem Aminosäure-Fragment **195** (Schema **44**) realisiert werden.^[90] Die Indol-Komponente **195** wurde ausgehend von *D/L*-Tryptophan (**65**) dargestellt. Nach Reduktion zum Aminoalkohol wurde die Hydroxy-Gruppe zunächst TBS-geschützt und anschließend mit Bromessigsäure zum Amid **195** gekuppelt.^[91-93]



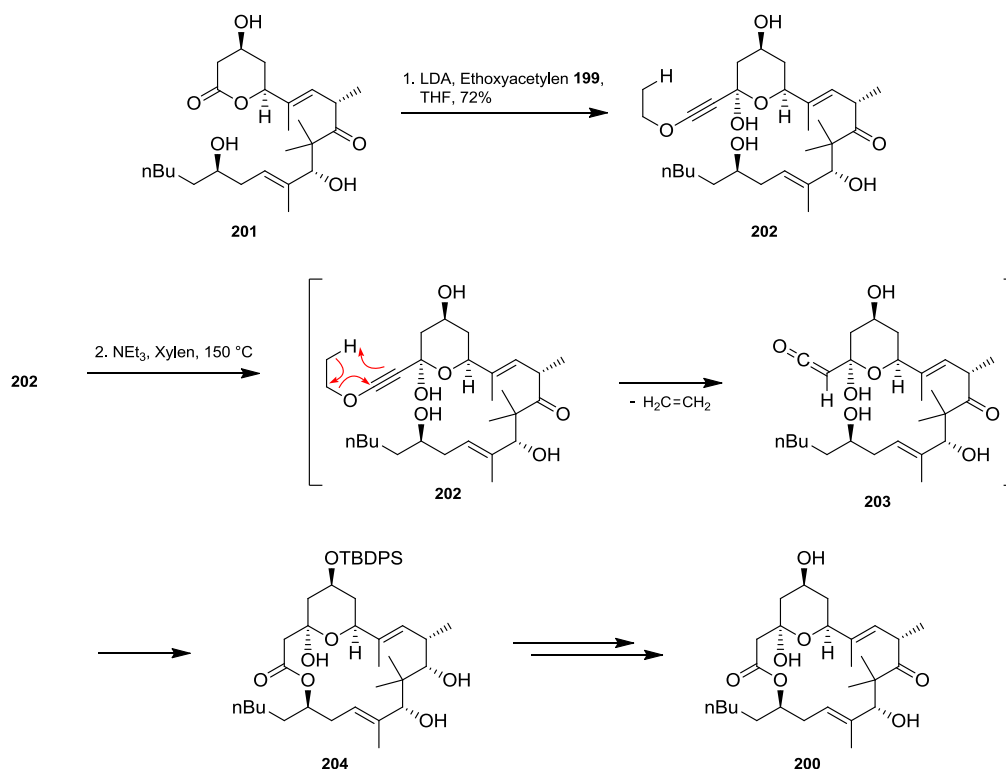
Schema 44. Darstellung des Amids **195**.

Nun sollte der Aldehyd **30** mit dem Amid **195** in der geplanten Reformatsky-Reaktion umgesetzt werden. Die entsprechenden Versuche lieferten allerdings keinen Umsatz der Aldehyd-Komponente **30**, welche teilweise reisoliert werden konnte. Auch lange Reaktionszeiten unter Rückfluss-Bedingungen führten zu keinem Verbrauch des Aldehyds **30**. Vermutlich hängt dies ebenso mit dem sterischen Anspruch beider Reaktionspartner zusammen, denn die Reaktivität des Zinkorganyls **197** (Schema **45**) ist vergleichbar mit einem Grignard-Reagenz und sollte problemlos diverse Carbonylverbindungen angreifen können.



Schema 45. Umsetzung des Amids **195** mit dem Aldehyd **30** unter Reformatsky-Bedingungen.

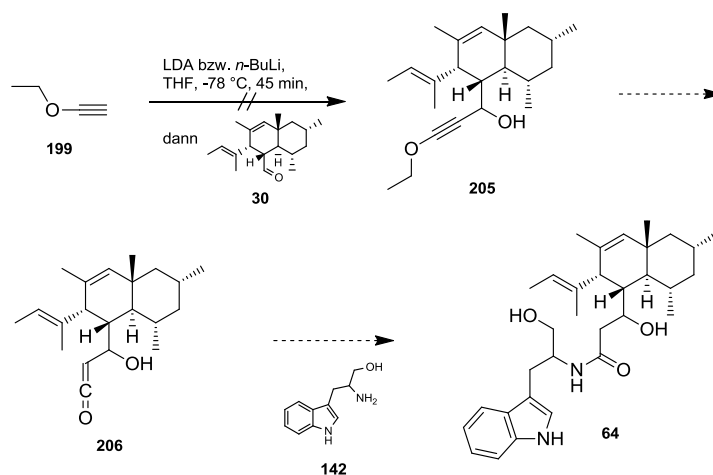
Eine vielversprechende Alternative stellt der Einsatz eines schlanken Nucleophils in Form von Ethoxyacetylen (**199**, Schema **46**) dar, welches beispielsweise bei der Totalsynthese von (+)-Acutiphycin (**200**) im Arbeitskreis Timothy F. Jamison angewendet wurde.^[94] Das Alkin **199** wurde durch Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert und ein nukleophiler Angriff am Lacton **201** bildete das Halbacetal **202**. Das nach thermisch induzierter Retro-En-Reaktion entstehende Keten **203** kann anschließend nukleophil angegriffen werden. In diesem Fall wurde es als Elektrophil zur Makrolactonisierung verwendet und lieferte den Zyklus **204**.



Schema 46. Schlüsselschritt in der Totalsynthese von (+)-Acutiphycin (**200**).

Der Aldehyd **30** sollte sich gut als Substrat für die Addition von Ethoxyacetylen (**199**) eignen, da sich keine anderen offensichtlich elektrophilen Gruppen im Molekül befinden. Der sterische Anspruch des *trans*-Decalinsystems **30** sollte hierbei in den Hintergrund treten, da es sich bei Ethoxyacetylen **199** um ein lineares Nucleophil handelt, welchem ein günstiger Angriffswinkel zur Verfügung stehen dürfte.

In ersten Versuchen wurde neben LDA auch *n*-Butyllithium^[95] verwendet, um das Alkin **199** zu deprotonieren. Nach erfolgter, langsamer Zugabe des Aldehyds **30** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion dünn-schichtchromatographisch verfolgt, allerdings konnte das gewünschte Produkt **205** in keinem Versuch isoliert werden. Stattdessen wurde die Zersetzung des Startmaterials beobachtet.



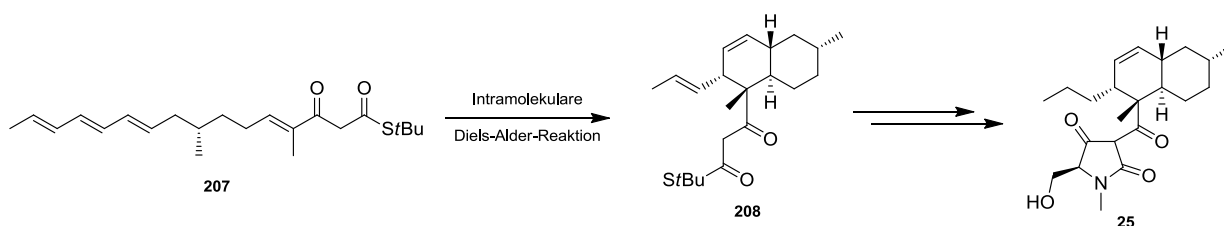
Schema 47. Ethoxyacetylen-Strategie zur Darstellung von **64**.

Die am Aldehyd **30** durchgeführten Experimente zeigten, dass das elektrophile Reaktionszentrum einen zu großen sterischen Anspruch besitzt und sich zu dicht am räumlich ausladenden Decalinsystem befindet, weswegen die Synthesestrategie erneut geplant werden musste.

5.5 Retrosynthetischer Ansatz IV

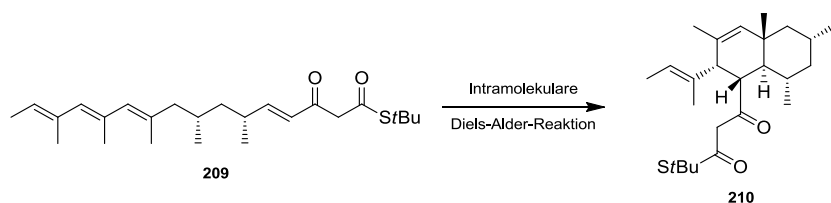
Da für die geringe Reaktivität von **30** vermutlich sterische Gründe verantwortlich sind, musste das Reaktionszentrum vom Zentrum des Moleküls an eine weiter außen liegende Position gebracht werden.

In der von Steven V. Ley veröffentlichten Totalsynthese von Equisitin (**25**) wurde von einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion des β -Ketothioesters **207** (Schema **48**) zum *trans*-Decalin-System **208** berichtet.^[96]



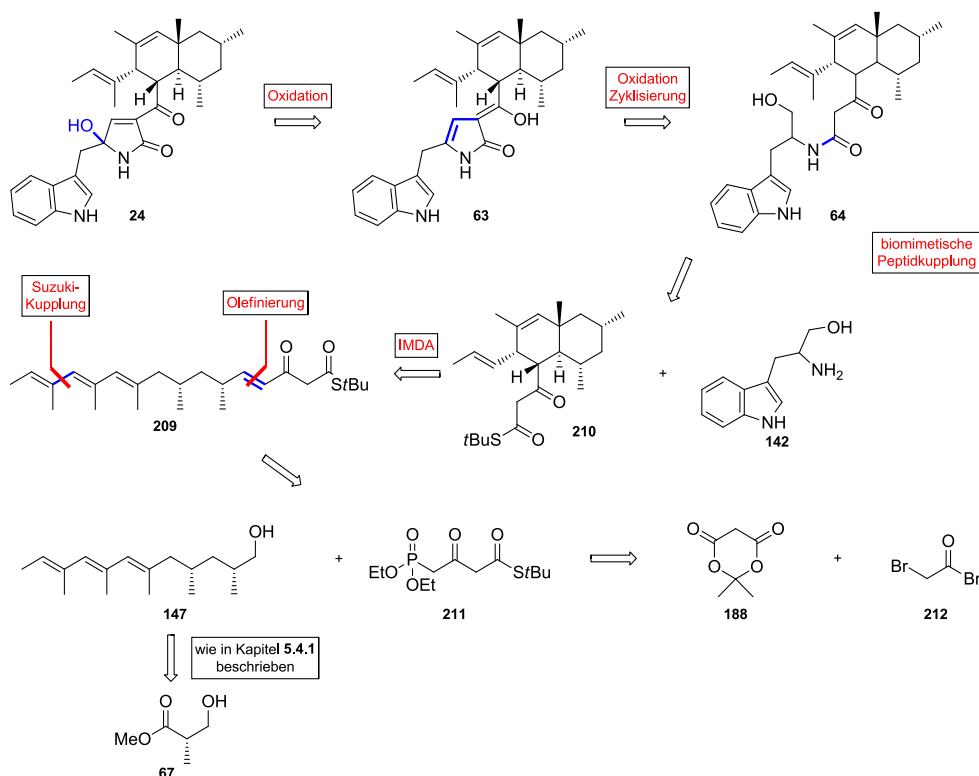
Schema 48. Darstellung des Equisitin-Decalinsystems **208** über eine IMDA-Reaktion am Thioester **207**.

Überträgt man diesen Ansatz auf die Synthese des Diels-Alder-Vorläufers **209** (Schema 49), so befindet sich das Dienophil hierbei fast in der Mitte des Moleküls und die β -Ketothioester-Funktionalität ist nach erfolgter [4+2]-Zyklisierung als Substituent am entstandenen Decalinsystem **210** zu finden. Hiermit ist das Reaktionszentrum für die nächsten Syntheseschritte zwei Kohlenstoffatome weiter vom Decalinsystem entfernt als die Aldehyd-Gruppe in **30**. Darüber hinaus sind Thioester hervorragende Substrate, um biomimetische Peptidkupplungen durchzuführen. Diese kann mit Hilfe von Silber(I)-Salzen wie etwa Silber(I)-trifluoroacetat realisiert werden.^[97]



Schema 49. Mögliche Verwendung des Thioesters **209** in einer IMDA-Reaktion zu **210**.

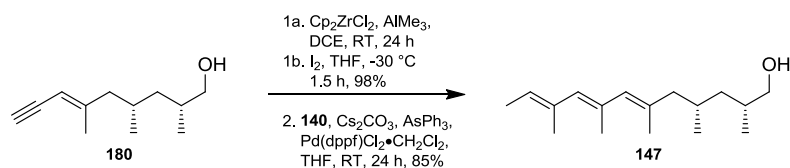
Das Trien **147** bildet den neuen Ausgangspunkt für die Synthese des β -Ketothioesters **209** (Schema 50). Den unteren Molekülteil betreffend soll Tryptophanol (**142**) als Partner für die Peptidkupplung verwendet werden. Eine anschließende Oxidation des Alkohols zum Aldehyd samt der von Snider *et. al.* beschriebenen Zyklisierungs-Hydroxylierungs-Sequenz^[86] soll schließlich den Naturstoff Codinaeopsin (**24**) liefern.



Schema 50. Vierter retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Codinaeopsin (**24**).

5.5.1 Synthese des β -Ketothioesters 209

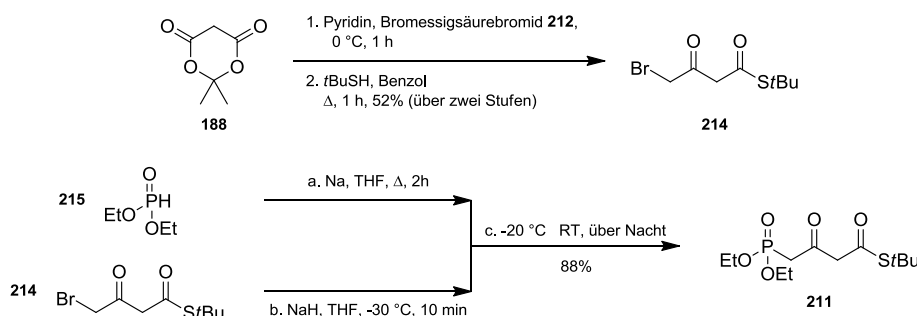
Thioester überstehen - im Gegensatz zu Alkoholen und Allylalkoholen - die Bedingungen einer Carboaluminierungsreaktion nicht. Deswegen konnte die in Kapitel 5.4.4 beschriebene Reaktionsreihenfolge zum Aufbau von **209**, die ein Isomerisieren der hinteren Doppelbindung verhindern sollte, hier nicht angewendet werden. Die Trieneinheit musste stattdessen, trotz der bereits beschriebenen Schwierigkeiten, zuerst aufgebaut werden. Hierfür wurde vom Enin **180** (Schema 51) ausgegangen, welches zunächst in das Vinyljodid **213** überführt wurde. Eine anschließende Suzuki-Kupplung unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen lieferte das Trienol **147** mit gewohnt guter Ausbeute.



Schema 51. Darstellung des Trienols **147**.

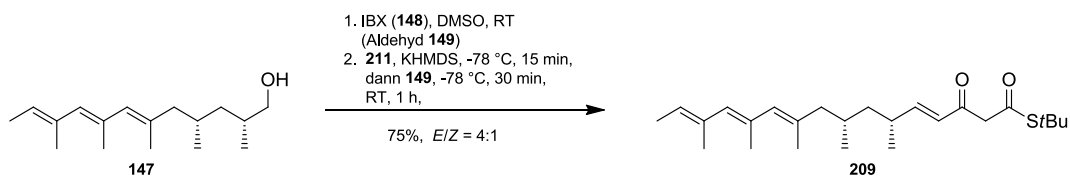
In der Literatur sind einige Beispiele zu finden, in denen Olefinierungsreagenzien mit β -Keto-Thioesterfunktionalität Verwendung finden.^[97-98] Die nach erfolgter Olefinierung erhaltenen Produkte eignen sich hervorragend, um zuverlässig Peptidkupplungen durchführen zu können, ohne vorher eine Carboxylfunktion freisetzen zu müssen. Derartige Kupplungen werden zumeist mittels Silber(I)-trifluoroacetat durchgeführt und liefern in der Regel gute Ausbeuten ohne Nebenprodukte.^[99]

Die Darstellung des nötigen Olefinierungsreagenz **211** (Schema 52) ging von Meldrumsäure (**188**) aus, die unter basischen Bedingungen mit Bromessigsäurebromid (**212**) und *tert*-Butylthiol umgesetzt wurde. Das Bromid des erhaltenen β -Ketothioesters **214** wurde anschließend mit Diethylphosphit (**215**) substituiert und man erhielt das Olefinierungsreagenz **211**.^[96]



Schema 52. Darstellung des Olefinierungsreagenz **211**.

Nun konnten erste Versuche zur Olefinierung des Aldehyds **149** (Schema **53**) gemacht werden, letzterer wurde durch vorherige IBX-Oxidation von **147** erhalten. Die Darstellung des Diels-Alder-Vorläufers **209** gelang problemlos unter Verwendung von KHMDS als Base mit einer Ausbeute von 75% (über zwei Stufen) und einem Isomerenverhältnis von 4:1 zu Gunsten des gewünschten *E*-Isomers.

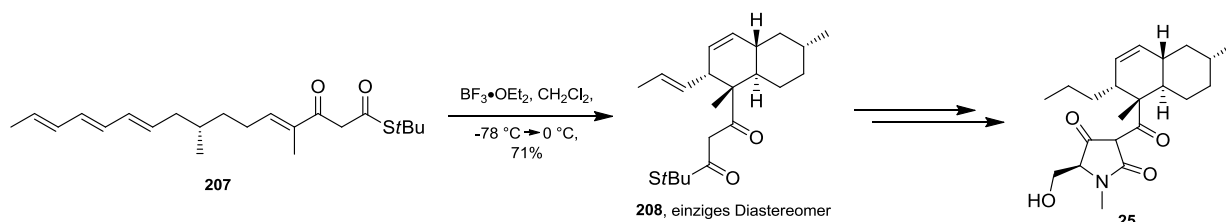


Schema 53. Darstellung des β -Keto-Thioesters **209**.

Neben dem Arbeiten unter striktem Lichtausschluss wurden sämtliche Reaktionen direkt hintereinander durchgeführt, um den Anteil isomerisierten Produktes wenigstens zu vermindern. Glücklicherweise konnte nur in wenigen der durchgeführten Versuche ein Gemisch von Doppelbindungsisomeren isoliert werden, welche sich auf späteren Synthesestufen säulenchromatographisch trennen ließen.

5.5.2 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit dem Thioester **209**

In der von Steven V. Ley beschriebenen Totalsynthese von Equisitin (**25**) wurde der Thioester **207** (Schema **54**) als Substrat für den Aufbau des *trans*-Decalinsystems **208** verwendet. Dies gelang unter Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewisäure und lieferte diastereomerenrein das gewünschte Produkt **208** mit 71%iger Ausbeute. Andere Lewisäuren führten entweder zur Zersetzung des Substrats oder lieferten schlechtere Ausbeuten.



Schema 54. Darstellung des Equisitin-Decalinsystems **208** über eine IMDA-Reaktion am Thioester **207**.

Als Erklärung für die hervorragende Diastereoselektivität wird der Übergangszustand von **207** (Abb. **26**) vermutet. In diesem steht die aliphatische Methylgruppe in pseudo-äquatorialer Position, die Lewisäure koordiniert an beide Carbonylfunktionalitäten und forciert so die *endo*-Annäherung des Dienophils.

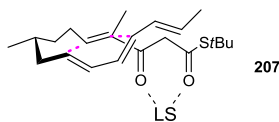
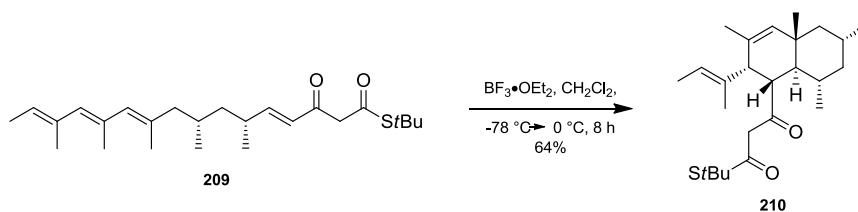


Abbildung 26. Vermuteter Übergangszustand für die IMDA des Thioesters **207**.

Im Fall der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion am Thioester **209** (Schema **55**) stellte sich heraus, dass Aluminium-Lewissäuren nicht zur Zyklisierung geeignet sind. Es konnte lediglich die Zersetzung des Substrats festgestellt werden. Die Reaktion wurde stattdessen mit einem Äquivalent $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ durchgeführt, bei -78°C begonnen und über zwölf Stunden auf -20°C erwärmt. Höhere Temperaturen führten innerhalb kurzer Zeit zur Zersetzung des Ausgangsmaterials **209**.

Die IMDA-Reaktion mit **209** lieferte zufriedenstellende Ausbeuten von 64%, wobei auch hier exklusiv nur ein Diastereomer gebildet wurde.



Schema 55. Darstellung des *trans*-Decalinsystems **210** über eine IMDA-Reaktion am Thioester **209**.

Der Übergangszustand von **209** (Abb. **27**) sollte der günstigste sein, da sich alle aliphatischen Methylgruppen in äquatorialer Position befinden und so eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung vermieden wird. Auch hier koordiniert die Lewissäure, wie im Fall von **207**, an beide Carbonylfunktionen und zwingt das Dienophil zu einem *endo*-Angriff. Die Methylgruppen am Triensystem haben in diesem Übergangszustand einen großen Abstand voneinander, was sterische Wechselwirkungen untereinander verhindert.

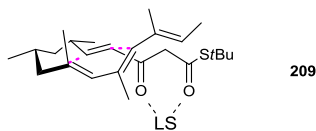


Abbildung 27. Angenommener Übergangszustand für die IMDA-Reaktion am Thioester **209**.

NMR-spektroskopische Untersuchungen am Produkt **210** zeigten zunächst, dass es sich hierbei um ein 1:1-Gemisch von Keto-Enol-Tautomeren handelt, was die Auswertung erschwerte. Nach Signalzuordnung konnten jedoch deutliche Hinweise darauf gefunden werden, dass es sich bei der isolierten Verbindung um das gewünschte *trans*-Decalinsystem **210** handelt.

So ergaben NOE-Messungen einen ausgeprägten Kontakt zwischen dem 4-*H*-Atom und dem 13-*H*-Atom bzw. den H-Atomen der 10'-Methylgruppe (Abb. **28a**), wobei das gleichzeitige Vorhandensein beider Kontakte nur im gewünschten *trans*-Decalin-system **210** möglich ist. Dies wird aus der energetisch minimierten Struktur von **210** ersichtlich (Abb. **28b**).

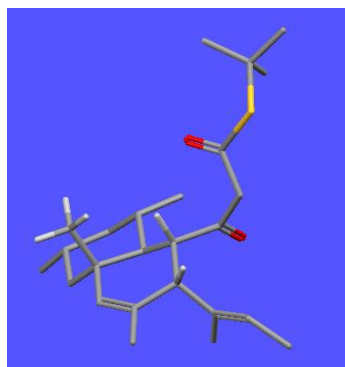
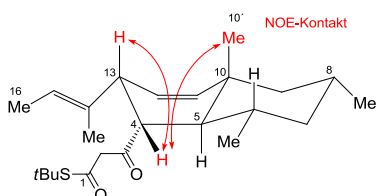
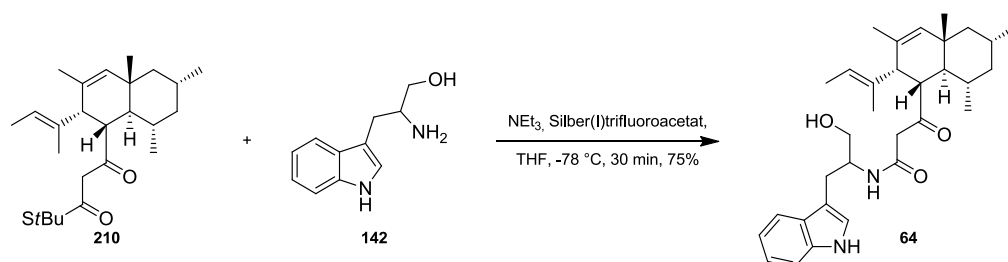


Abbildung 28a. NMR-spektroskopische Untersuchung des Diels-Alder-Produktes **210**, **28b**. Energetisch minimiertes Modell von **210**. (Berechnet mit *MacroModel*, visualisiert mit *Mercury*).

Endgültige Beweise für die absolute Konfiguration der Decalinsystem-Substituenten sollen nach erfolgreicher Synthese des Naturstoffs Codinaeopsin (**24**) durch Röntgenstrukturanalyse erbracht werden. Untermuert werden soll dies zusätzlich durch den Vergleich des veröffentlichten ¹H-NMR-Signalsatzes mit dem von synthetisch hergestelltem Codinaeopsin (**24**).

5.5.3 Peptidkupplung von **210** mit Tryptophanol **142** und Darstellung des vinylogenen Enols **63**

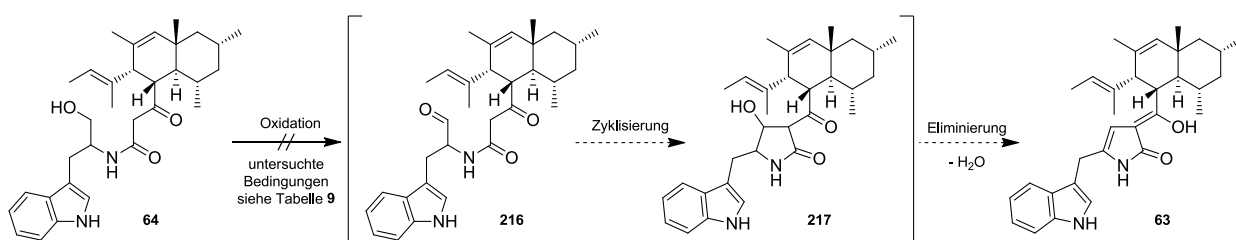
Nach erfolgreicher Synthese des Diels-Alder-Produkts **210** konnte dieses nun mit dem Fragment **142** gekuppelt werden. Hierzu wurde der Thioester **210** mit Tryptophanol (**142**) unter Verwendung von Silber(I)-Trifluoroacetat umgesetzt (Schema **56**).^[97] Die Reaktion lieferte ohne Schwierigkeiten das gewünschte Amid **64** mit 75%iger Ausbeute.



Schema 56. Biomimetische Peptidkupplung von **142** und **210** zum Amid **64**.

Nun musste der freie Alkohol in **64** zum Aldehyd **216** (Schema **57**) oxidiert werden, damit anschließend die Zyklisierung zum vinylogenen Enol **63** durchgeführt werden kann. Als erstes wurde IBX (**148**) als Oxidationsmittel verwendet (Tabelle **9**, Einträge **1,2**). Allerdings konnte auch nach längerer Reaktionszeit der Aldehyd **216** nicht isoliert werden. Das gleiche Ergebnis wurde bei Einsatz von Dess-Martin-Periodinan (**218**, DMP) erhalten (Einträge **3,4**).

Es sind einige Beispiele literaturbekannt, in denen ähnliche Alkohole zum Aldehyd oxidiert werden, die der Carboxylfunktion einer Aminosäure entstammen. Häufig wurden diese Oxidationen unter Parikh-Doehring Bedingungen durchgeführt, oftmals mit guten bis sehr guten Ausbeuten.^[100] Allerdings konnte durch diese DMSO-basierte Oxidation der gewünschte Aldehyd **216** ebenfalls nicht isoliert werden (Eintrag **5**).



Schema 57. Versuche zur Oxidation des Alkohols **64**.

Da der vorliegende primäre Alkohol **64** in seinen Strukturelementen im Wesentlichen mit den primären Alkoholen, welche im Arbeitskreis Snider umgesetzt wurden,^[86] übereinstimmt, wurde als nächstes die dort beschriebene Moffat-Oxidation durchgeführt. Diese Oxidationsmethode basiert, ebenso wie die Swern- oder die Parikh-Doehring-Reaktion auf der Aktivierung von DMSO und der Bildung von Dimethylsulfid im Reaktionsverlauf. Ein wesentlicher Unterschied hierbei ist, dass die Moffat-Oxidation unter sauren Bedingungen durchgeführt wird. Die Reaktion wurde unter Verwendung verschiedener Äquivalente an EDC•HCl bzw. 1,2-Dichloressigsäure durchgeführt (Einträge **6,7**), allerdings konnte auch hierdurch der Aldehyd **216** nicht dargestellt werden.

Tabelle 9. Versuche zur Oxidation des Alkohols **64**.

Eintrag	Oxidationsmethode	Äquivalente	Ergebnis
1	IBX	1.5	-
2	IBX	3.0	-
3	DMP	1.5	-
4	DMP	3.0	-
5	Parikh-Doehring	2.0 (SO ₃ •Pyridin), 2.0 (NEt ₃)	-
6	Moffat-Oxidation	5.0 (EDC•HCl), 2.0 (Dichloressigsäure)	-
7	Moffat-Oxidation	10.0 (EDC•HCl), 5.0 (Dichloressigsäure)	-

Sämtliche durchgeführte Oxidationsmethoden waren dünnschichtchromatographisch schwierig zu untersuchen, da auch unter Zugabe von Triethylamin zum Laufmittel keine definierten Spots detektiert werden konnten. Aus diesem Grund wurde auf LC-MS zur Reaktionskontrolle zurückgegriffen, was deutlich zeigen konnte, dass das Substrat in den Reaktionen nicht oder nur in Spuren verbraucht wurde.

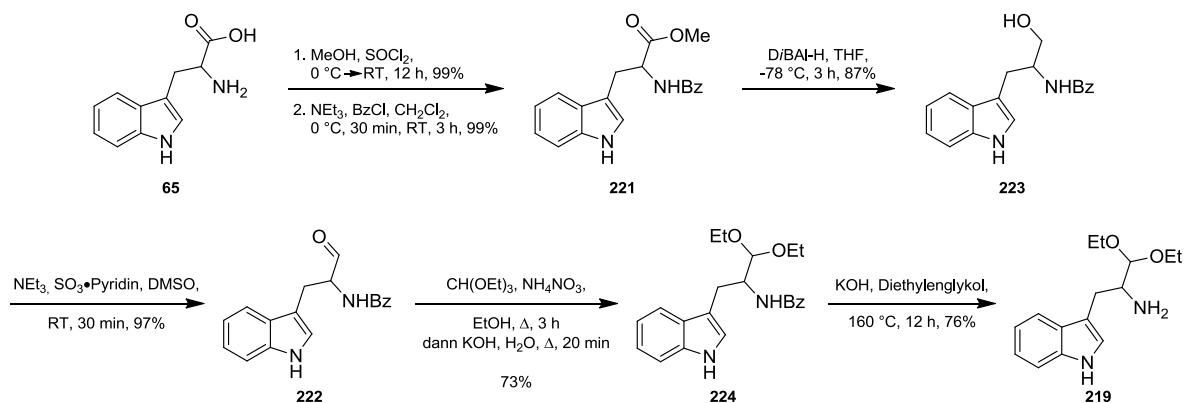
5.5.4 Darstellung des neuen Tryptophan-Fragments 219

Da es nicht möglich war, den primären Alkohol **64** in den für die Zyklisierung nötigen Aldehyd **216** zu überführen, musste die Syntheseroute bezüglich des unteren Fragments neu geplant werden.

Es bietet sich an, die entsprechende Oxidationsstufe bereits im zu kuppelnden Tryptophan-Derivat in Form des Acetals **219** (Schema **58**) vorzuhalten und den Aldehyd **216** nach Kupplung mit dem Thioester **210** durch saure Hydrolyse freizusetzen.

Die Darstellung des Diethylacetals **219** wurde analog einer bereits veröffentlichten Synthesesequenz durchgeführt.^[101] Hierzu wurde *D/L*-Tryptophan (**65**) mit Thionylchlorid in den entsprechenden Methylester **220** überführt^[102] und das freie Amin wurde anschließend mit einer Benzoylschutzgruppe zu **221** versehen.^[103] Nun wurde unter Verwendung von 1.05 Äquivalenten *D*/BAI-H versucht, wie in der Literatur beschrieben, den Ester **221** direkt in den korrespondierenden Aldehyd **222** zu überführen. Aus diesem Grund wurde das in THF gelöste Hydrid bei -78 °C über einen Zeitraum von 60 Minuten zum Ester **221** getropft. Eine dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktion ergab jedoch, dass sich bereits signifikante Mengen des Alkohols **223** gebildet haben, so dass die vollständige Reduktion des Esters **221** zum Alkohol **223** durchgeführt wurde. Deshalb wurden weitere 1.20 Äquivalente *D*/BAI-H zur Reaktionslösung gegeben und der Alkohol **223** konnte nach Aufarbeitung mit 87%iger Ausbeute erhalten werden.

Dieses Vorgehen macht es allerdings nötig, den Alkohol **223** zum Aldehyd **222** zu reoxidieren. Dies konnte durch die bereits erwähnte Parikh-Doehring-Oxidation mit einer Ausbeute von 97% erzielt werden.^[104]



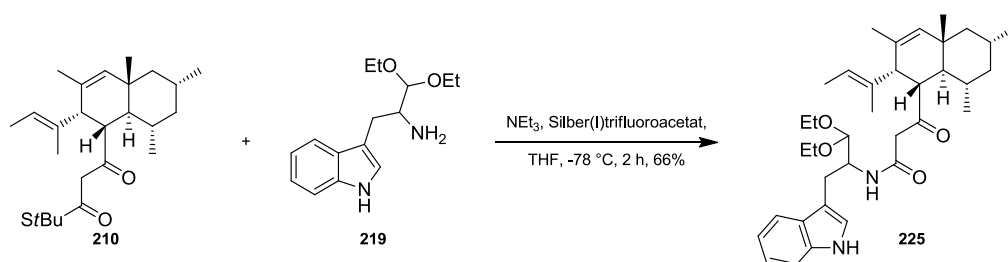
Schema 58. Darstellung des Acetals **219**.

Nun wurde der erhaltene Aldehyd **222** unter Verwendung von Triethylorthoformiat und katalytischen Mengen Ammoniumnitrat in das entsprechende Diethylacetal **224** überführt, was mit einer Ausbeute von 73% gelang.^[101] Abschließend musste die Benzoyl-Schutzgruppe entfernt werden, um das für die Peptidkupplung nötige Amin freizusetzen. Die Reaktion wurde in zuvor über Magnesiumsulfat getrocknetem Diethylenglykol durchgeführt, zur Hydrolyse diente ein Überschuss an Kaliumhydroxid. Die Ausbeute war zwar vergleichbar mit der in der Literatur beschriebenen^[101] und das Produkt **219** war auch die hauptsächlich gebildete Verbindung, allerdings wurde das Produkt von Verunreinigungen begleitet. Aus diesem Grund wurde das Rohprodukt im Vergleich zur Literatur zusätzlich säulenchromatographisch gereinigt und lieferte schließlich eine Ausbeute von 76%.

5.5.5 Kupplung des Thioesters **210** mit dem Tryptophan-Fragment **219**

In der Literatur wird von einigen Beispielen berichtet, in denen Amine unter Verwendung von Silbersalzen (Silber(I)-Trifluoroacetat oder Silber(I)-Triflat) mit Thioestern zu Amiden umgesetzt werden. Auch Aldehyde, die als säurelabiles Acetal geschützt wurden, sollten diese überaus milden Reaktionsbedingungen tolerieren.

Die Reaktion des Amins **219** mit dem Thioester **210** lieferte das β -Ketoamid **225** (Schema **59**) mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 66%.



Schema 59. „Biomimetische“ Peptidkupplung von **210** und **219** zum Amid **225**.

Hierbei ist es wichtig das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie zu reinigen, wodurch auch restliche Silbersalze entfernt wurden. Erste Versuche zur Zyklisierung zeigten nämlich, dass nicht sorgfältig entfernte Verunreinigungen die Kondensation zu **63** unmöglich machen. Um welche Verunreinigungen es sich hierbei handelt, konnte allerdings auch durch NMR-Spektroskopie bzw. Massenspektrometrie nicht ermittelt werden.

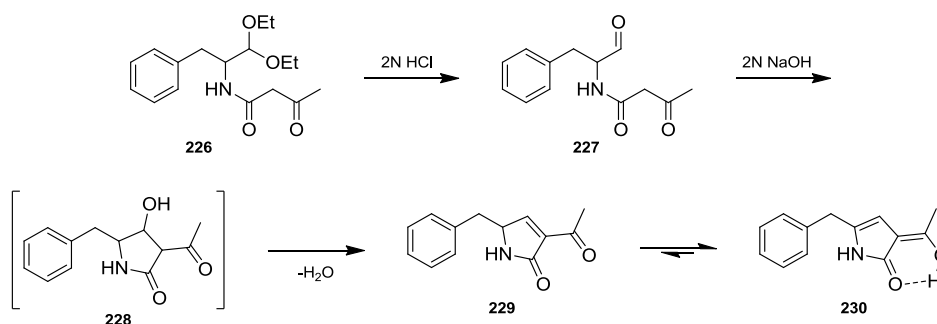
Die Analytik des Acetals **225** betreffend, war eine vollständige Auswertung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht möglich. Es handelt sich bei dem Reaktionsprodukt um ein Gemisch von Diastereomeren, da für die Darstellung von **219** racemisches Tryptophan verwendet wurde. Dieser Umstand sollte aber für die nachfolgend geplante Zyklisierung keine Rolle spielen, weil das betreffende Stereozentrum im Laufe dieser Reaktion ohnehin planarisiert wird.

5.5.6 Darstellung des vinylogenen Enols **63**

Nachdem das Acetal **219** erfolgreich mit dem Thioester **210** zum β -Ketoamid **225** umgesetzt werden konnte, fehlen nur noch drei Stufen für eine vollständige Darstellung des Naturstoffs Codinaeopsin (**24**).

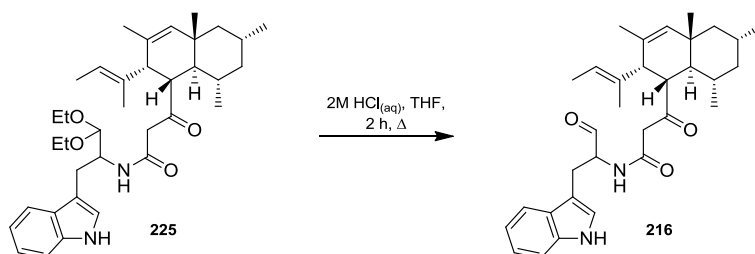
In einer methodischen Arbeit von Schmidlin und Tamm wurde über die Synthese von Pyrrolinon-Derivaten und deren Tautomeren-Gleichgewichte berichtet.^[105]

Auch in deren Synthesestrategie fand ein aminosäurebasiertes Diethylacetal **226** (Schema **60**) Verwendung, welches durch Salzsäure zum Aldehyd **227** hydrolysiert werden konnte. Der isolierte Aldehyd **227** wurde wegen seiner Instabilität direkt mit Natronlauge weiter umgesetzt, was zur gewünschten Knoevenagel-Kondensation gefolgt von der Eliminierung der neu gebildeten Hydroxygruppe in **228** führte. Auf diese Weise konnte das Pyrrolinon **229** dargestellt werden, dessen Tautomeren-Gleichgewicht mit **230** weiter untersucht wurde.



Schema 60. Darstellung von **229** nach Schmidlin und Tamm.^[105]

Auch bei dem vorliegenden Acetal **225** soll die saure Hydrolyse mit Salzsäure durchgeführt werden (Schema **61**). Ein erstes Temperaturscreening zeigte, dass es sich bei dem Acetal **225** um eine stabile Verbindung handelt, die weder bei 0 °C noch bei Raumtemperatur hydrolysierbar ist. Erst zweistündiges Erhitzen zum Sieden in einem THF-Salzsäure-Gemisch setzte das Acetal **225** fast vollständig um, wobei die Reaktion per LC-MS verfolgt wurde.

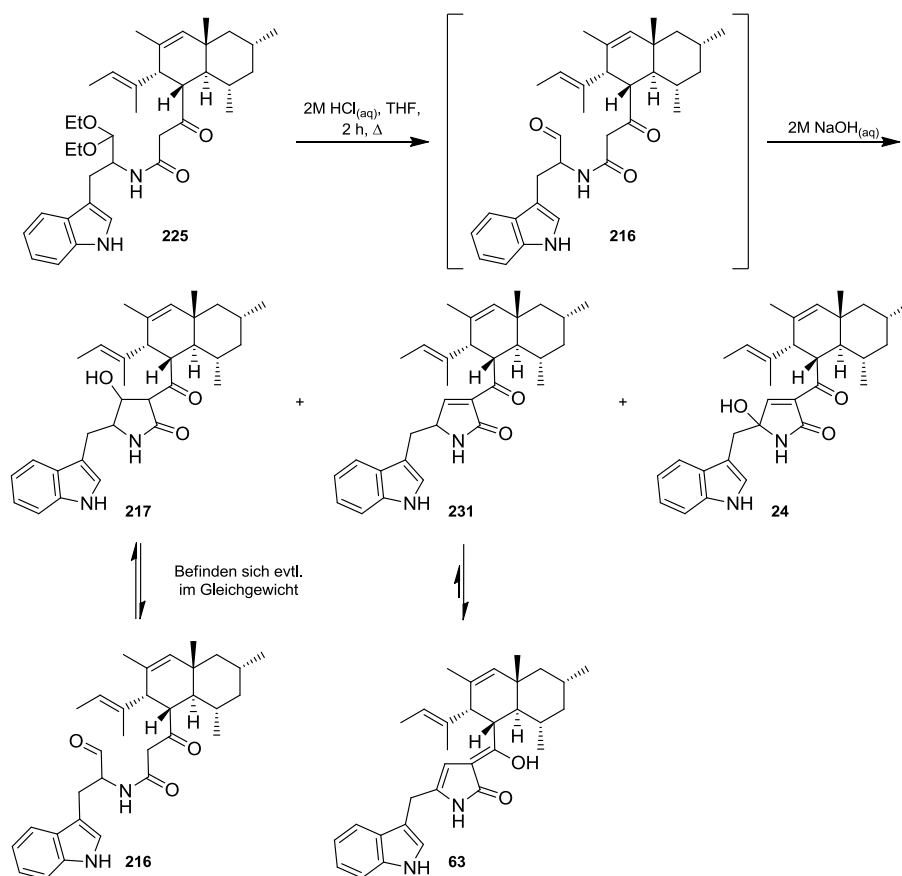


Schema 61. Hydrolyse des Acetals **225**.

Im Chromatogramm zeigten sich neben der Masse des hydrolysierten Acetals **216** einige andere Massesignale, die weder isoliert noch einer Verbindung zugeordnet werden konnten. Erfreulicherweise konnte aber bereits hier die Masse des Naturstoffs Codinaeopsin (**24**) detektiert werden. Dies lässt den Schluss zu, dass der entstehende Aldehyd **216** in der Lage ist, auch unter sauren Bedingungen zu zyklisieren und an Luft in terminaler Position hydroxyliert werden kann. Ein Isolieren des Reaktionsproduktes **216** war allerdings nicht möglich, da dieses im Kolben unverzüglich polymerisierte und nicht weiter verwendet werden konnte.

Deswegen wurde auf die Vorgehensweise von Snider *et al.* zurückgegriffen.^[86] In dieser wurde der durch Oxidation erhaltene Aldehyd **191** ohne Isolierung mit Natronlauge weiter umgesetzt und es konnte das vinyloge Enol **192** erhalten werden (siehe Kapitel **5.4.6**).

Deshalb wurde das Acetal **225** in einer „one-pot-procedure“ (Schema **62**) zunächst mit wässriger 2 M Salzsäure unter „Reflux“-Bedingungen hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wurde nach fast vollständigem Verbrauch des Substrates **225** durch einen Überschuss wässriger 2 M Natronlauge neutralisiert und auf einen basischen pH-Wert eingestellt.



Schema 62. Direkte Umsetzung des Acetals **225** ohne Isolierung des Aldehyds **216**.

Die durchgeführten LC-MS-Reaktionskontrollen ergaben Chromatogramme mit Massepeaks, die den Verbindungen **216** bzw. **63** zugeordnet werden konnten. Darüber hinaus konnte wiederum die Masse des Naturstoffs Codinaeopsin (**24**) detektiert werden. Allerdings befanden sich alle drei Komponenten in minimalen Spuren in den injizierten Proben. Den größten Teil bildeten unbekannte Verunreinigungen, die keinem bestimmten Molekül zugeordnet werden konnten.

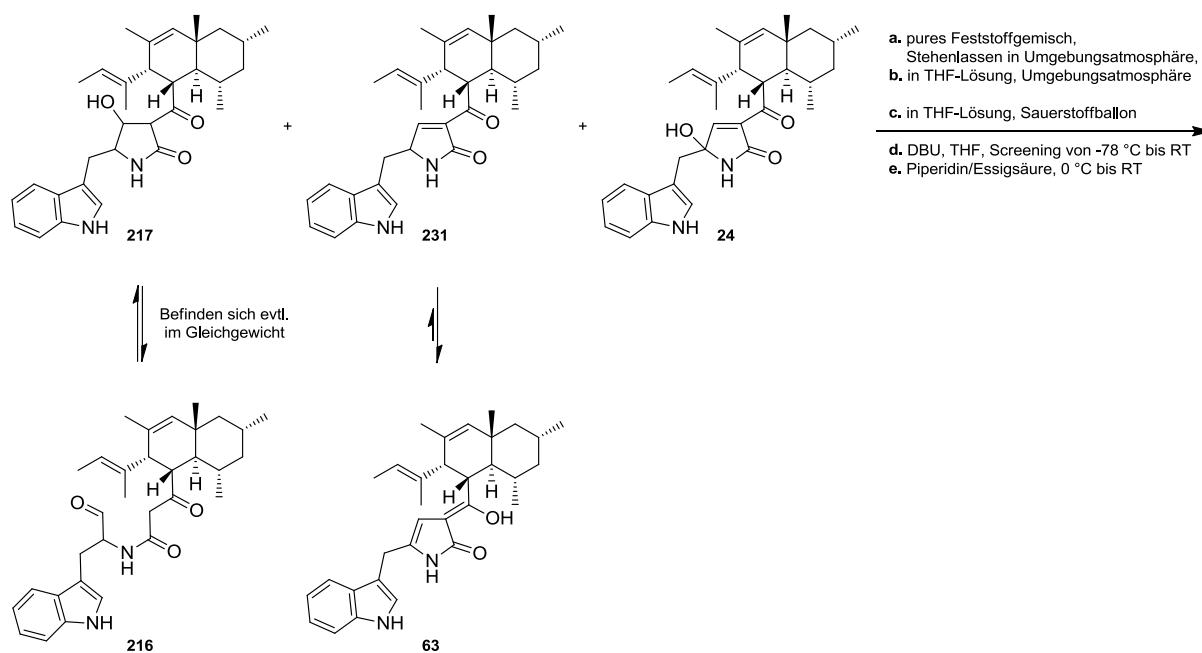
Versuche, das erhaltene Rohprodukt über Säulen- oder HPLC-Chromatographie zu reinigen blieben erfolglos. Die erhaltenen HPLC-Chromatogramme zeigten ein ähnlich uneinheitliches Bild wie die LC-MS-Chromatogramme und dem vinylogenen Enol **63** konnte kein definierter HPLC-Peak zugeordnet werden.

NMR-Spektroskopische Untersuchungen des Rohproduktes konnten ebensowenig Hinweise auf die Verunreinigungen liefern, hauptsächlich zeigten die Spektren breite Signalberge, wodurch die Spektren nicht auswertbar waren.

Vermutlich sind die nötigen harschen Bedingungen zur Hydrolyse des Acetals **225** für das Entstehen der nicht abtrennbaren Verunreinigungen verantwortlich. Eine Polymerisation des freigesetzten Aldehyds, zumal in saurem Milieu, ist wahrscheinlich der

Grund für das Entstehen der Nebenprodukte und konnte in keinem der Versuche unterbunden werden.

Da sich bereits in den ersten Hydrolyse-Versuchen Spuren von der Masse von Codinaeopsin (**24**) befanden, liegt der Schluss nahe, dass eine Zyklisierung, gefolgt von einer Eliminierung der Hydroxy-Gruppe und der abschließenden Hydroxylierung bereits an der Luft stattfindet. Deswegen wurde das Produktgemisch zunächst unter Umgebungsatmosphäre gerührt (Schema **63**) und in regelmäßigen Abständen über LC-MS kontrolliert. Parallel hierzu wurde eine geringe Menge auf einem Uhrglas für mehrere Tage stehen gelassen. In beiden Fällen änderte sich an der Zusammensetzung des Gemisches wenig. Auch eine Erhöhung der Sauerstoff-Konzentration durch Verwendung eines mit Sauerstoff gefüllten Ballons ergab keine isolierbare Komponente sondern führte zur Bildung von Zersetzungsprodukten.



Schema 63. Umsetzung des erhaltenen Produktgemisches unter oxidativen, basischen und Knoevenagel-Bedingungen.

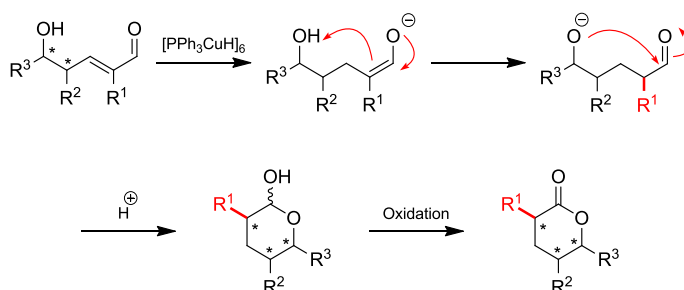
In letzten Experimenten sollte versucht werden, die Alkoholfunktionalität in **217** zu eliminieren, um das Gemisch eventuell mit dem vinylogem Enol **63** anzureichern. Neben den klassischen Knoevenagel-Bedingungen (Piperidin/Essigsäure) wurde DBU verwendet,^[106] um einen höheren Anteil an **63** zu generieren. Diese Versuche blieben allerdings erfolglos, da sich auch nach längeren Reaktionszeiten und höheren Temperaturen nur geringe Veränderungen an der Zusammensetzung des Produktgemisches ergaben (LC-MS-Reaktionskontrolle).

Da zu diesem Zeitpunkt kein Material auf geeigneten Zwischenstufen mehr zur Verfügung stand, konnten keine weiteren Versuche zur Darstellung des Naturstoffs Codinaeopsin (**24**) durchgeführt werden. Die entwickelte Synthesestrategie und die gewonnenen Erkenntnisse sind jedoch ein vielversprechender Ausgangspunkt, der die zukünftige Totalsynthese von **24** ermöglichen sollte.

6 NEBENPROJEKT ZUR INTRAMOLEKULAREN PROTONIERUNG VON ALDEHYD-ENOLATEN

Bereits im Jahr 1988 berichteten Stryker *et al.* über die konjugierte Reduktion von α,β -ungesättigten Aldehyden und Keton durch die Verwendung des hexameren Kupferhydrid-Komplexes $[\text{PPh}_3\text{Cu}^{\text{I}}\text{H}]_6$ (Stryker-Reagenz). Hierbei sind prinzipiell alle sechs Hydride in der Lage das Substrat nukleophil anzugreifen und die untersuchten Reaktionen liefern in der Regel gute Ausbeuten.^[107]

Die Idee in unserem Arbeitskreis war es, das entstehende Kupfer-Enolat nicht am Ende der Reaktion durch Zugabe externer Protonen zu neutralisieren, sondern dies intramolekular durch eine im Substrat vorhandene Protonenquelle zu ermöglichen. Beispielsweise könnte eine im Molekül vorhandene Hydroxylgruppe diese Aufgabe übernehmen, wodurch gleichzeitig ein nukleophiler Angriff des Sauerstoffatoms auf die gebildete Carbonylfunktionalität ermöglicht wird (Schema 64).



Schema 64. Methodische Überlegungen zur Verwendung des Stryker-Reagenz.

Ein weiterer Aspekt dieser methodischen Untersuchungen war es, den Einfluss von bereits im Substrat-Molekül vorhandenen Chiralitätszentren auf das neu etablierte stereogene Zentrum zu untersuchen.

Derartige synthetische Transformationen sind bisher wenig in der Literatur beschrieben und bieten überdies den Vorteil, Zwischenstufen einer Totalsynthese generieren zu können, ohne eine umständliche Schutzgruppenstrategie entwickeln zu müssen. Darüber hinaus sind wichtige Syntheseintermediate ohne zusätzliche Oxidations- bzw. Reduktionsreaktionen direkt zugänglich.

In unserem Arbeitskreis konnte die Effizienz dieser Methodik bereits bei der Synthese des C1-C17-Fragments des Naturstoffs Angiolam A unter Beweis gestellt werden.^[108]

Außerdem wurde in unserem Arbeitskreis eine Vielzahl verschiedenster Substrate dargestellt, die anschließend mit dem Stryker-Reagenz umgesetzt wurden. Die

Substrate besitzen zumeist eine Aldehyd- und eine Alkohol-Funktionalität in dem günstigen 1,5-Funktionsgruppenabstand, was die Ausbildung von 6-Ring-Lactolen ermöglicht und nach Oxidation stabile Lactone liefert. Darüber hinaus besitzen alle Substrate stereogene Zentren, deren Einfluss auf die Ausbildung des neuen Chiralitätszentrums untersucht wurde.^[109]

Mein Beitrag zu diesen methodischen Arbeiten war die Synthese und die Umsetzung der Substrate **232-235** (Abb. **28**) mit dem Stryker-Reagenz, wobei die ersten Reaktionen am Aldehyd **232** durchgeführt wurden.

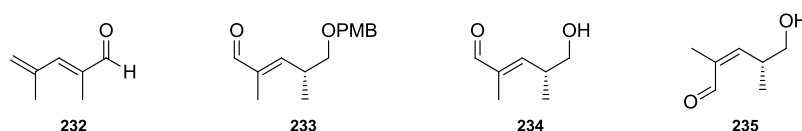
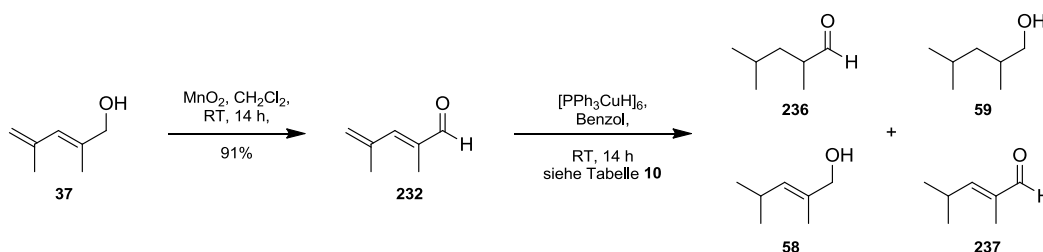


Abbildung 29. Substrate **232-235** für die Umsetzungen mit dem Stryker-Reagenz.

Für alle Versuche mit dem Stryker-Reagenz war es eminent wichtig, das verwendete Benzol zuvor durch mehrmaliges Ausfrieren zu entgasen, da das Stryker-Reagenz in Lösung zwar stabil gegenüber Wasser aber nicht gegenüber Sauerstoff ist.^[107]



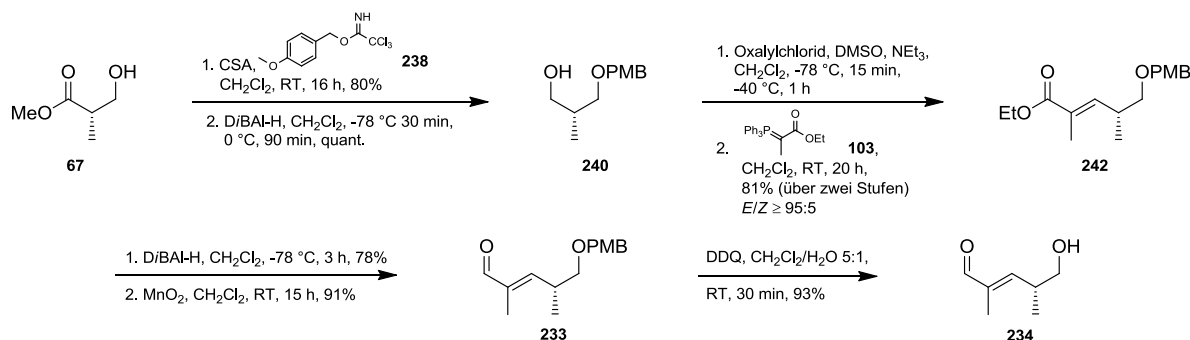
Schema 65. Umsetzung des Aldehyds **232** mit dem Stryker-Reagenz.

Zunächst einmal sollte am Substrat **232** ergründet werden (Schema **65**), ob bei der Umsetzung mit dem Stryker-Reagenz Regioselektivitäten zu beobachten sind. Darüber hinaus, war es wichtig die für die Umsetzung nötigen Äquivalente des Stryker-Reagenz zu ermitteln. Deshalb wurden verschiedene Reaktionsbedingungen für die Umsetzung des Substrates **232** untersucht, bei denen die eingesetzten Äquivalente Stryker-Reagenz variiert wurden (Tabelle **10**, Einträge **1-3**). Zudem wurde versucht das während der Reaktion entstehende Kupfer-Enolat direkt durch in der Reaktionslösung vorliegendes Wasser zu protonieren (Eintrag **4**). In jedem Fall wurde allerdings die Überreduktion des Aldehyds **232** zu **53** bzw. zu **54** festgestellt. Das Vorhandensein einer weiteren konjugierten Doppelbindung im Molekül wird also offensichtlich nicht toleriert und man erhält Produktgemische. Damit konnte gezeigt werden, dass zumindestens mit dem untersuchten Substrat nicht möglich ist, regioselektive Reduktionen durchzuführen.

Tabelle 10. Versuche zur intramolekularen Protonierung von **232**.

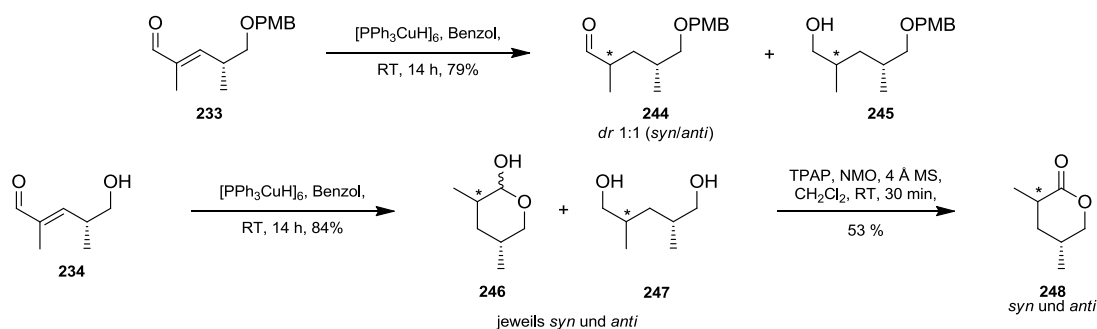
Eintrag	Äquivalente Stryker-Reagenz	Äquivalente H ₂ O	erhaltene Produkte
1	0.2	-	58, 236, 237
2	0.5	-	58, 59, 236, 237
3	1.0	-	58, 59, 236, 237
4	0.2	20	58, 236, 237

Weitere Versuche, eine durch das Stryker-Reagenz vermittelte 1,4-Reduktion durchzuführen, wurden an den Aldehyden **233** und **234** getestet.

**Schema 66.** Darstellung der Substrate **233** und **234** für die Stryker-Reduktion.

Die Substrate **233** und **234** wurden ausgehend von (S)-Rochester (**67**) dargestellt. Zunächst wurde die freie Hydroxylgruppe mit einer PMB-Schutzgruppe versehen und der Ester wurde zum Alkohol **240** (Schema 66) reduziert. Anschließend wurde eine Swern-Oxidation durchgeführt und der erhaltene Aldehyd **241** direkt weiter umgesetzt. Die Wittig-Olefinierung mit dem Reagenz **103** lieferte den Ester **242** mit 86%iger Ausbeute (über zwei Stufen) in einem *E/Z*-Verhältnis von 95 ≥ 5. Abschließend wurde der Ester **242** mit DIBAL-H reduziert und mittels Braunstein zum Aldehyd **233** reoxidiert. Durch Entfernen der PMB-Schutzgruppe mit DDQ konnte schließlich der Alkohol **234** generiert werden.

Die Umsetzungen der Substrate **233** und **234** wurden mit 0.5 Äquivalenten Stryker-Reagenz durchgeführt, was zur vollständigen Umsetzung führte. Im Fall von **233** konnte neben dem gewünschten Produkt **244** (Schema 67) auch der überreduzierte Aldehyd in Form des Alkohols **245** isoliert werden. Beide Produkte ließen sich säulenchromatographisch allerdings nicht zuverlässig trennen. Es konnte aber durch NMR-Untersuchungen gezeigt werden, dass durch die Methylgruppe des stereogenen Zentrums keine diastereoselektive Induktion zu beobachten war; es wurde ein 1:1-Gemisch (*syn:anti*) mit einer Ausbeute von 79% (**244** + **245**) isoliert.



Schema 67. Umsetzung der Aldehyde **233** und **234** mit dem Stryker-Reagenz.

Bei der Umsetzung des Aldehyds **234** konnte ein Gemisch von **246** und **247** mit einer Ausbeute von 84% isoliert werden, eine säulenchromatographische Trennung beider Produkte war auch in diesem Fall nicht möglich. Stattdessen wurde das Gemisch unter TPAP/NMO-Bedingungen oxidiert und das Lacton **248** konnte mit einer Ausbeute von 53% isoliert werden. Diese zusätzliche Transformation ist notwendig, um ein stabiles zyklisches System zu generieren, welches nicht im Gleichgewicht mit seiner offenkettigen Form steht, wie beispielsweise **246**. Hierdurch konnte die NMR-spektroskopische Untersuchung erleichtert werden, da nur noch zwei anstatt vier Signalsätze detektiert wurden. Leider ließen sich die im 4:1-Verhältnis gebildeten Diastereomere von **248** nicht voneinander trennen, weswegen NMR-Experimente am Gemisch durchgeführt werden mussten. Da es nicht möglich war, die Signalsätze mit Hilfe von Literaturdaten voneinander zu unterscheiden,^[110] wurden zusätzliche NOE-Spektren aufgenommen, die Hinweise zur Zuordnung liefern sollten (Abb. 29).

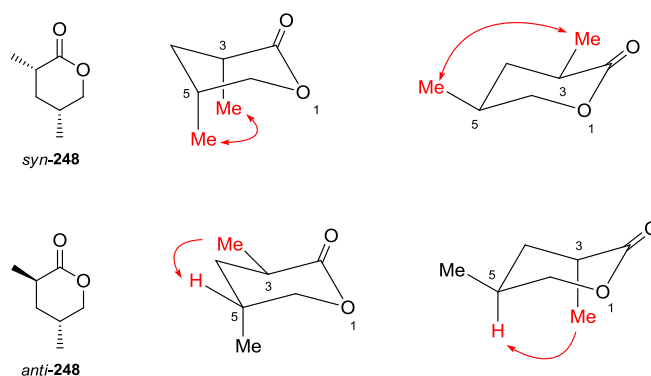
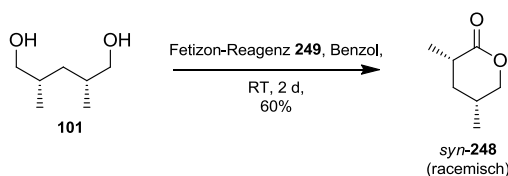


Abbildung 30. NOE-Untersuchungen am Produktgemisch aus *syn*-**248** und *anti*-**248**.

Zunächst wurde untersucht, ob eine räumliche Kopplung zwischen den beiden Methyl-Gruppen existiert, was im *syn*-Lacton **248** möglich wäre. Dies gestaltete sich allerdings schwierig, da die chemischen Verschiebungen der Methyl-Gruppen beider Diastereomere nahe beieinander liegen, was eine selektive Einstrahlung verhinderte. Aus diesem Grund wurde untersucht, ob eine räumliche Kopplung zwischen der 3-Methylgruppe und

dem 5-*H*-Atom vorhanden ist, was ausschließlich im Produkt *anti*-**248** möglich ist. Hierbei ergab die 3-Methyl-Gruppe mit dem 5-*H*-Atom zwar eine Kopplung, im umgekehrten Fall konnte allerdings kein positiver Befund festgestellt werden. Die erzielten Ergebnisse der NMR-spektroskopischen Untersuchung erlaubten demnach keine eindeutige Zuordnung der Signalsätze.

Somit war es nötig, einen synthetischen Zugang zu einem der beiden Diastereomere zu etablieren. Dies wurde durch die Verwendung des 1,3-*syn*-Diols **101** erzielt, welches mit 60%iger Ausbeute in einem Schritt oxidiert und zum *syn*-Lacton **248** (Schema **68**) zyklisiert werden konnte. Hierzu wurde das Fetizon-Reagenz (**249**, Ag₂CO₃ auf Celite®) verwendet, welches aus Silbernitrat und Natriumcarbonat in Gegenwart von Celite® hergestellt wurde.^[111-112] Die Reaktion ist einfach durchführbar und die Aufarbeitung samt Reinigung des Rohproduktes kann durch simples Filtrieren erzielt werden. Natürlich führt die Reaktion zur Ausbildung eines Enantiomerengemisches, je nachdem welche Seite des Moleküls **101** zuerst oxidiert wird.



Schema 68. Racemische Darstellung des Lactons *syn*-**248**.

Ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren des Gemisches von *syn*-**248** und *anti*-**248** mit dem Spektrum von selektiv hergestelltem *syn*-**248** führte zur fast vollständigen Unterscheidbarkeit der Signalsätze des Diastereomerengemischs. Bei dem Produkt der 1,4-Reduktion handelt es sich um ein 4:1-Gemisch zu Gunsten des *syn*-Produkts **248**.

Betrachtet man das Ergebnis der Versuche so lässt sich der Übergangszustand **A** (Abb. **30**) formulieren, der die Diastereoselektivität der 1,4-Reduktion erklärt. Im Übergangszustand **A** nimmt die Methylgruppe die energetisch günstigere äquatoriale Position ein, weswegen das *syn*-Produkt gebildet wird. Die diastereoselektive Induktion der Methylgruppe auf das neu aufgebaute Stereozentrum ist allerdings gering, was durch die moderate *syn*-Selektivität verdeutlicht wird.

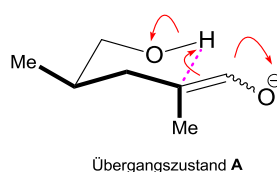
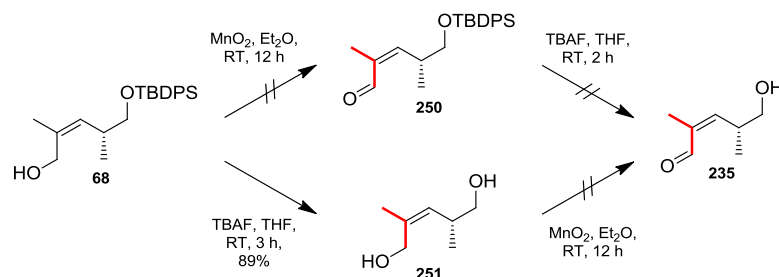


Abbildung 31. Bevorzugter Übergangszustand zur Ausbildung des *syn*-Produktes **248**.

Ein weiterer interessanter Aspekt bezüglich der induzierten Diastereoselektivität ist die Geometrie der Doppelbindung. So könnte es durchaus sein, dass der Wechsel der Doppelbindungskonfiguration im Substrat zur Bildung eines anderen Hauptdiastereomers führt. Deswegen sollte der *Z*-konfigurierte Vorläufer **235** (Schema **69**) ausgehend vom Allylalkohol **68** dargestellt werden.



Schema 69. Versuche zur Darstellung des *Z*-konfigurierten Stryker-Substrats **235**.

Zunächst wurde versucht, den *Z*-Allylalkohol **68** mit Braunstein zu oxidieren und anschließend die Schutzgruppe mit TBAF zu entfernen. Dies gelang zwar, allerdings ist die *Z*-Doppelbindung weder im Aldehyd **250** noch im Alkohol **235** konfigurationsstabil. Ein chromatographisches Abtrennen des ungewünschten *E*-Isomers war in keinem Fall möglich.

Auch das Umstellen der Sequenz, so dass zunächst die TBDPS-Schutzgruppe entfernt und der Allylalkohol **251** mit Braunstein zum Aldehyd **235** oxidiert wurde, brachte nicht den gewünschten Erfolg. Das Endprodukt konnte nicht als isomerenreine Verbindung **235** isoliert werden.

7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

7.1 Studien zur Totalsynthese von Codinaeopsin (24)

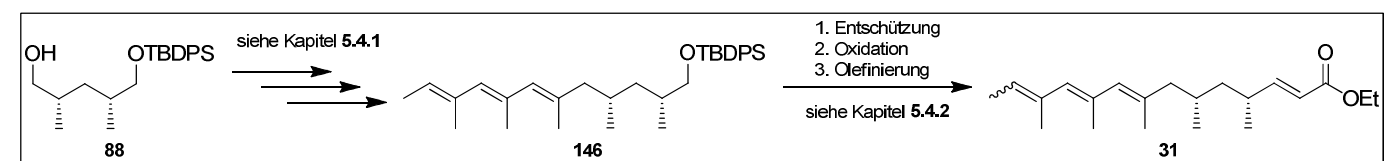
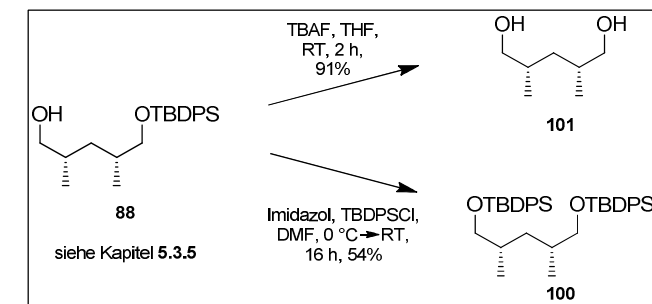
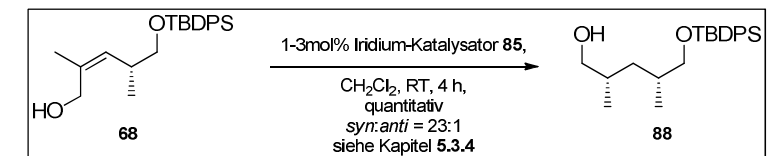
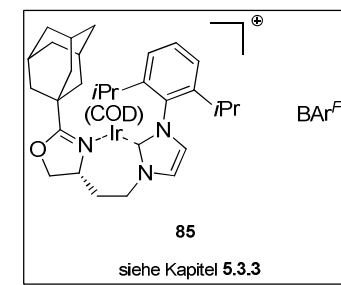
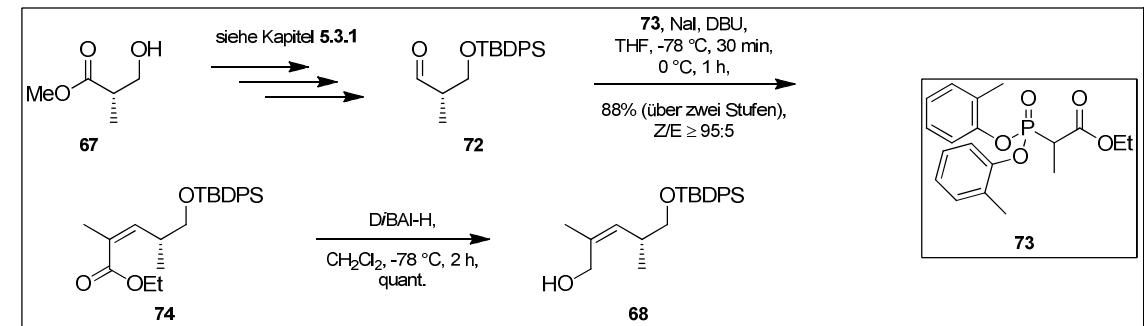
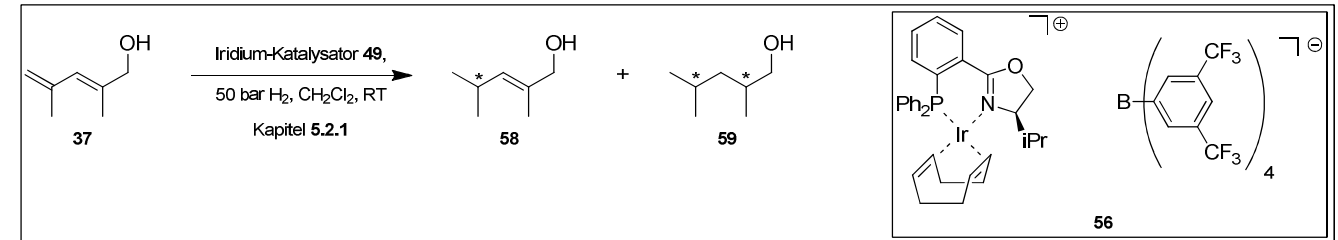
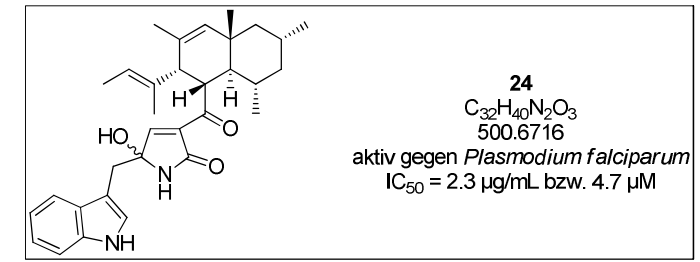
Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studien zur Totalsynthese von Codinaeopsin (**24**) konnten leider nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Dennoch wurden wichtige Informationen zum Aufbau dieses Naturstoffs gesammelt, die eine vollständige Synthese von **24** ermöglichen sollten.

Der erste retrosynthetische Ansatz (Kapitel **5.1**) beinhaltet als Schlüsselreaktion unter anderem die enantioselektive Hydrierung des Allylkohols **37** (siehe Kapitel **5.2.1**). Unter Verwendung des vielversprechenden Iridium-Katalysators **56** konnte leider nicht die gewünschte Schlüsselverbindung **38** erhalten werden, da entweder die hintere oder aber beide Doppelbindungen zu **58** bzw. **59** hydriert wurden.

Ein erneutes Planen der Synthese (siehe Kapitel **5.3**) zeigte die Möglichkeit einer diastereoselektiven Hydrierung des *Z*-Allylkohols **68** auf, wodurch das erste Schlüsselintermediat **88** dargestellt werden konnte. Das Substrat wurde erfolgreich durch eine *Z*-selektive Olefinierungsreaktion aufgebaut (siehe Kapitel **5.3.1**) und das Ando-Reagenz **73** stellte sich hierbei als das ideale Reagenz zum Aufbau des Esters **74** heraus. Es konnten zufriedenstellende Ausbeuten von 88% (über zwei Stufen) und *Z/E*-Selektivitäten von $95 \geq 5$ erzielt werden.

Der für die diastereoselektive Hydrierung nötige Iridium-Katalysator **85** konnte analog der veröffentlichten Synthese reproduzierbar dargestellt werden (siehe Kapitel **5.3.3**) und führte in den Hydrierungsreaktionen in der Regel zu einem quantitativen Umsatz des Substrates **68**. Durch einige Anschlussexperimente (siehe Kapitel **5.3.5**) unter Ausnutzung der inneren Molekülsymmetrie in **100** bzw. **101** konnte bewiesen werden, dass es sich bei der isolierten Verbindung tatsächlich um den gewünschten *syn*-konfigurierten Alkohol **88** handelt. Neben der quantitativen Ausbeute konnte ein Diastereomerenverhältnis von 23:1 (*syn/anti*) gaschromatographisch ermittelt werden.

Ein weiteres Schlüsselintermediat war zunächst der Ester **31**, der nachfolgend in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion eingesetzt werden sollte. Ausgehend vom Alkohol **88** wurde also zunächst die Trieneinheit in **146** - und damit das Dien für die IMDA-Reaktion - installiert (siehe Kapitel **5.4.1**). Die Funktionalisierung der rechten Molekülhälfte, um das Dienophil aufzubauen, gestaltete sich allerdings als synthetisch

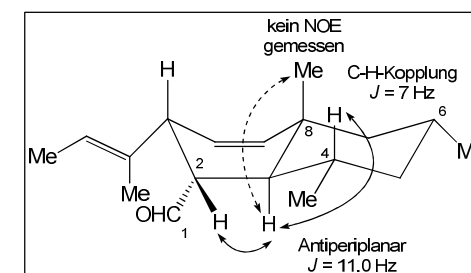
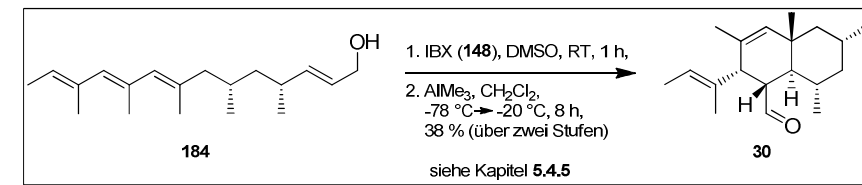
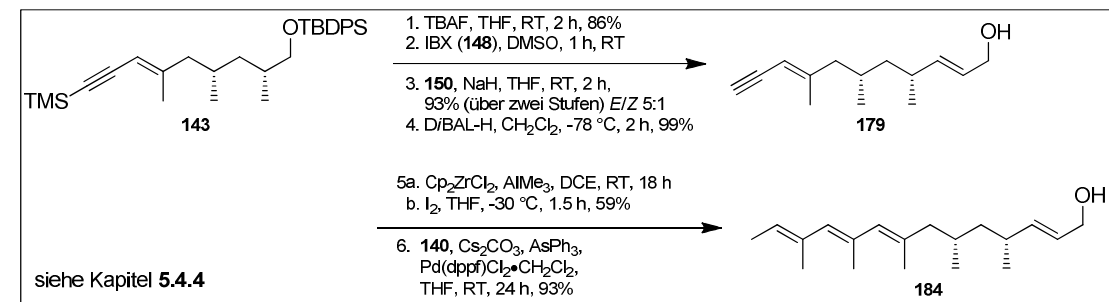
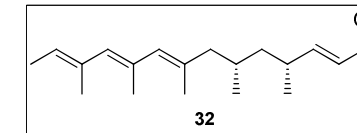
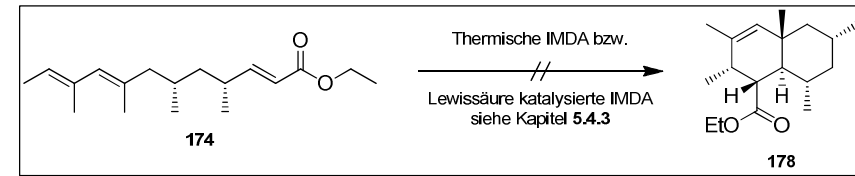
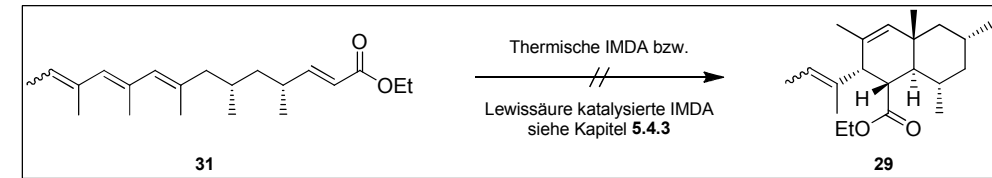


schwierig. So wurde beginnend mit der Entschützung des Alkohols **146** die Isomerisierung der letzten Doppelbindung der Trieneinheit festgestellt. Dies konnte weder durch die Verwendung milder Reagenzien noch durch das strikte Arbeiten unter Lichtausschluss unterbunden werden. Auch das unverzügliche Umsetzen der erhaltenen Zwischenstufen konnte das Isomerisieren nicht verhindern. Damit war diese Syntheseroute synthetisch zwar durchführbar, doch das Diels-Alder-Substrat **31** konnte auf diese Weise nicht isomerenrein dargestellt werden.

Dennoch wurde versucht, das erhaltene Material im zweiten Schlüsselschritt der geplanten Totalsynthese - der IMDA-Reaktion - umzusetzen (siehe Kapitel **5.4.3**). Erste Experimente, den Ester **31** unter thermischen Bedingungen in das Decalin-System **29** zu transformieren, schlugen fehl. Ebenso führte die Verwendung des um eine Doppelbindungseinheit verkürzten Esters **174** nicht zur Isolierung der Verbindung **178**. Die geringe Reaktivität der in der IMDA eingesetzten Substrate **31** und **174** zeigten, dass das Dienophil elektronisch nicht aktiviert genug ist, weswegen im Folgenden der Aldehyd **32** als Substrat für die Cycloaddition eingesetzt wurde.

Wegen der beobachteten Isomerisierungstendenz war das einfache Umstellen der durchzuführenden Syntheseroute an dieser Stelle eine wichtige Erkenntnis (siehe Kapitel **5.4.4**). Zunächst wurde also das Dienophil ausgehend vom Enin **143** installiert. Auf der Stufe des Allylalkohols **179** angelangt, konnte nachfolgend die Trieneinheit aufgebaut werden. Durch das späte Einführen der hinteren Doppelbindung wurde die Zahl der Reaktionen, die dieses Strukturmotiv isomerisierungsfrei überstehen muss, deutlich reduziert. Eine abschließende Oxidation von **184** mit IBX (**148**) lieferte reproduzierbar den gewünschten, isomerenreinen Aldehyd **32**, der nun in folgenden Versuchen zur Diels-Alder-Reaktion eingesetzt wurde.

Die Lewisäure-katalysierte Zyklisierungs-Reaktion (siehe Kapitel **5.4.5**) lieferte, nach zahlreichen Screening-Experimenten, höchstwahrscheinlich das gewünschte Decalin-System **30** mit einer Ausbeute von 38% (über zwei Stufen) unter Verwendung von Trimethylaluminium. Die NMR-Aufklärung gestaltete sich hierbei schwierig, da die Signale sehr ähnliche chemische Verschiebungen aufweisen. Deswegen waren beispielsweise NOE-Experimente nicht beweiskräftig, da das selektive Einstrahlen auf ein NMR-Signal nicht ohne Weiteres möglich war. Aus diesem Grund konnten nur Indizien gefunden werden, die allerdings darauf hindeuten, dass es sich bei der Verbindung tatsächlich um das richtig konfigurierte *trans*-Decalinsystem **30** handelt.

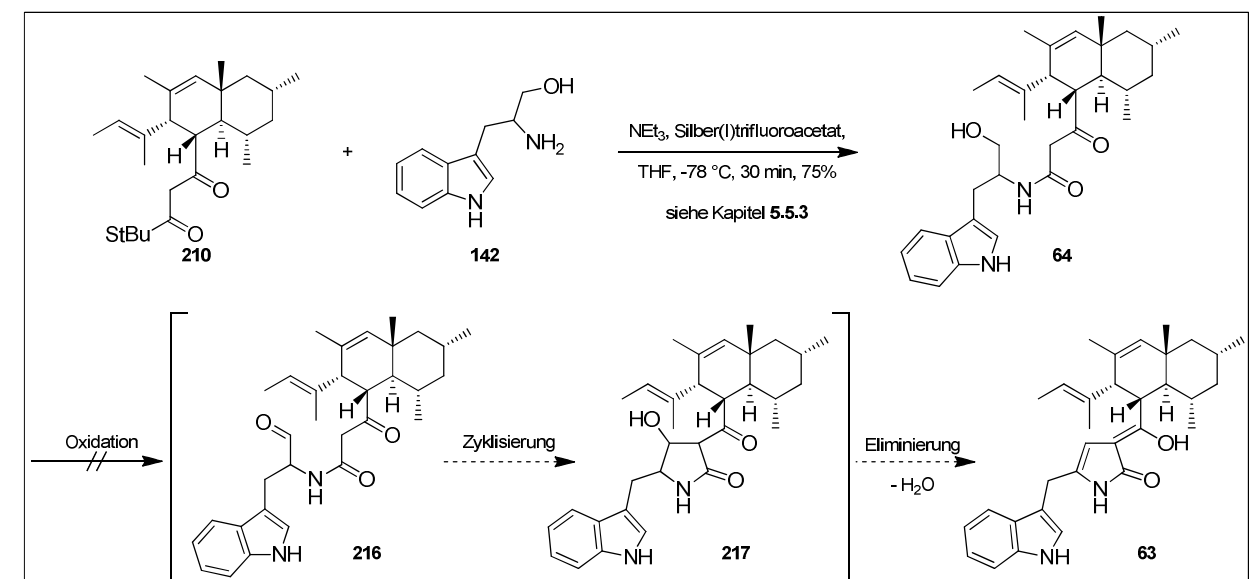
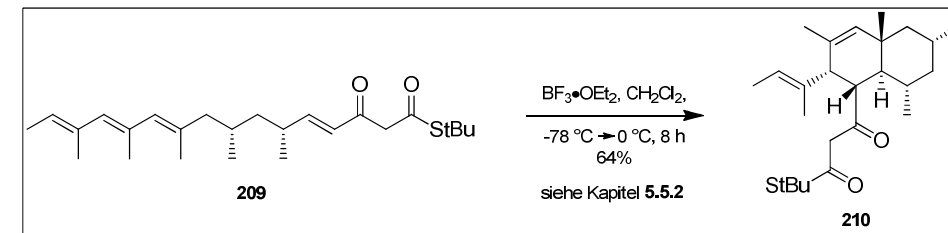
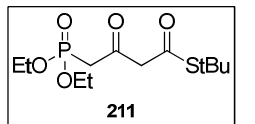
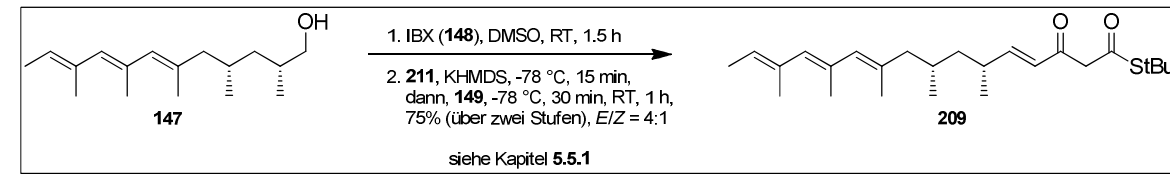
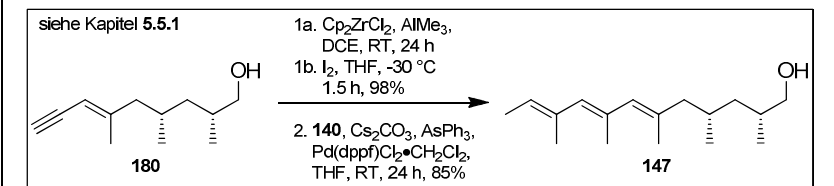
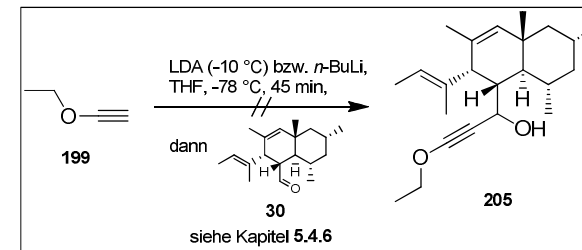
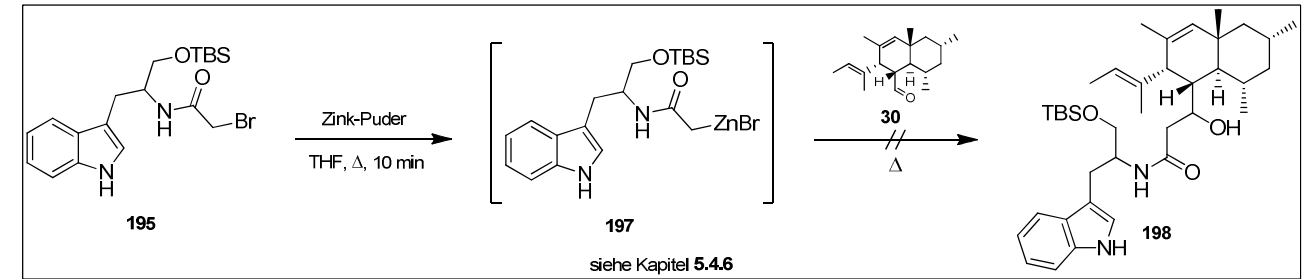
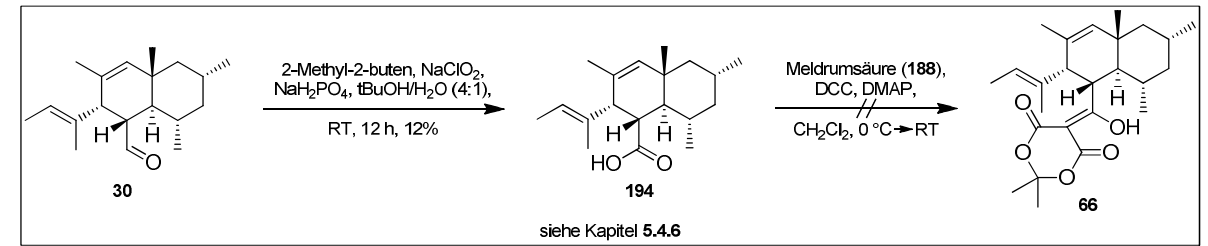


Entsprechend des dritten retrosynthetischen Ansatzes sollte der Aldehyd **30** zunächst zur Carbonsäure oxidiert werden (siehe Kapitel **5.4.6**), was nur mit schlechten Ausbeuten von 12% gelang. Eine anschließende Kondensationsreaktion mit Meldrumsäure (**188**) zu **66** konnte nicht erzielt werden. Dies liegt vermutlich in dem sterischen Anspruch des Decalin-Systems **30** begründet, der eine Annäherung von Reaktanden an das Reaktionszentrum verhindert. Ebenso wenig konnte der Aldehyd **30** in einer Reformatzky-Reaktion mit **195** umgesetzt werden und auch die Verwendung von deprotoniertem Ethoxyacetylen **199** als sterisch wenig anspruchsvollem Nukleophil führte nicht zum Umsatz des Substrats **30**.

Um den sterischen Einfluss des Decalin-Systems auf das Reaktionszentrum zu minimieren, wurde der alternative Diels-Alder-Vorläufer in Form des β -Ketothioesters **209** dargestellt (siehe Kapitel **5.5.1**). Ein Nachteil beim Aufbau dieser Verbindung besteht allerdings in der Instabilität der β -Ketothioester-Funktionalität gegenüber den Bedingungen einer Carboaluminierung. Deswegen musste zunächst das isomerisierungslabile Triensystem etabliert werden. Ausgehend vom Enin **180** wurde dementsprechend der Alkohol **147** dargestellt, der nach Oxidation und einer Olefinierungsreaktion mit dem Phosphonat **211** den gewünschten Thioester **209** lieferte. Dies konnte mit einer Ausbeute von 75% (über zwei Stufen) und einem *E/Z*-Verhältnis von 4:1 erreicht werden.

Die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (siehe Kapitel **5.5.2**) lieferte unter Lewissäure-Katalyse mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ reproduzierbar wahrscheinlich das gewünschte *trans*-Decalin-System **210** mit einer Ausbeute von 64%. Um die Konfiguration der neu etablierten Chiralitätszentren aufzuklären, wurden wiederum NMR-Methoden angewandt, die in diesem Fall deutliche Hinweise lieferten, dass es sich bei der isolierten Verbindung tatsächlich um die gewünschte *trans*-Verbindung **210** handelt.

Die sich anschließende Peptidkupplung mit Tryptophanol (**142**) konnte unter Verwendung von Silber(I)-Trifluoroacetat durchgeführt werden und lieferte mit einer Ausbeute von 75% das Amid **64** (siehe Kapitel **5.5.3**). Allerdings ließ sich die Alkohol-Funktionalität nicht wie geplant zum Aldehyd **216** oxidieren, was für eine Zyklisierung nötig gewesen wäre. Verschiedenste Oxidationsmethoden wurden hierbei angewandt, in keinem Fall konnte aber ein Umsatz des Amids **64** beobachtet werden. Vermutlich ist die Alkohol-Funktionalität in der Lage, intra- bzw. intermolekulare Wechselwirkungen mit den übrigen funktionellen Gruppen einzugehen, was einen Umsatz zum Aldehyd **216** verhindert.

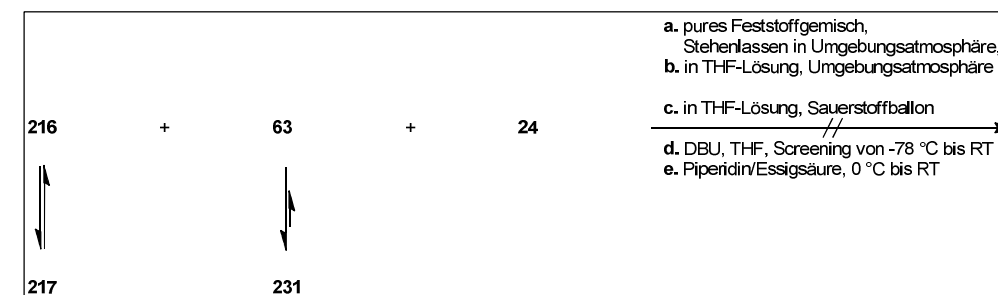
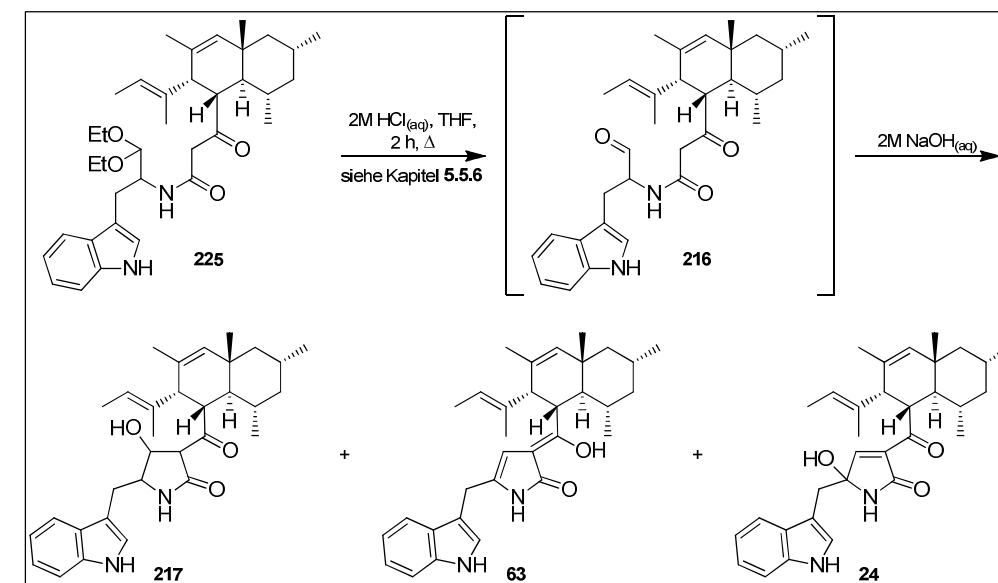
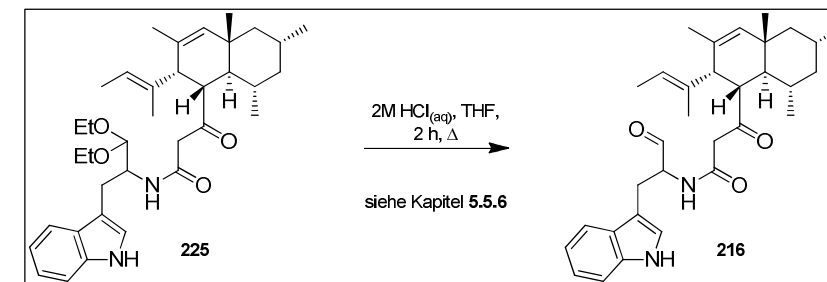
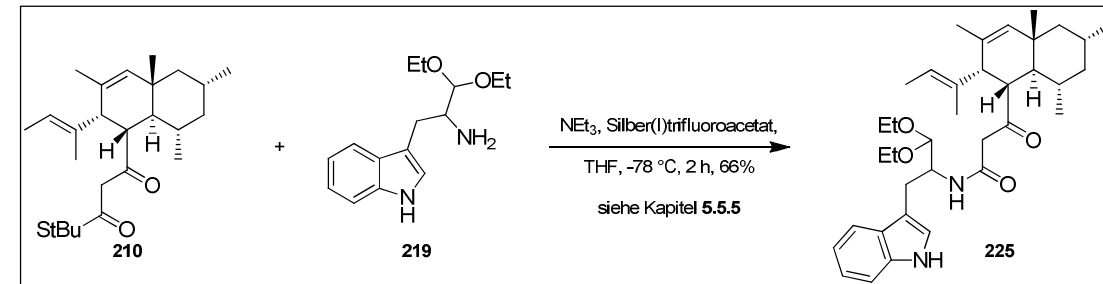
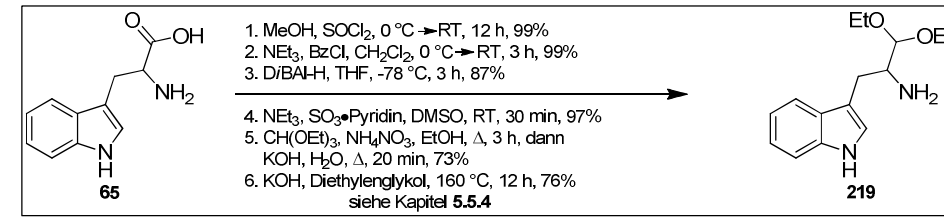


Aus diesem Grund wurde die für die Zyklisierung nötige Oxidationsstufe bereits im Peptidkupplungspartner in Form des Acetals **219** etabliert (siehe Kapitel **5.5.4**). Ausgehend von *D/L*-Tryptophan (**65**) konnte das entsprechende Fragment **219** in einer 6-stufigen Sequenz und einer Gesamtausbeute von 46% dargestellt werden. Die anschließende Peptidkupplung wurde ebenfalls unter Verwendung von Silber(I)-Trifluoroacetat durchgeführt und lieferte **225**; auch in diesem Fall mit zufriedenstellender Ausbeute von 66% (siehe Kapitel **5.5.5**).

Die nun folgende Freisetzung des Aldehyds **216** durch saure Hydrolyse zeigte zunächst, dass das Substrat **216** sehr stabil gegenüber sauren Bedingungen ist (siehe Kapitel **5.5.6**). Erst das Erwärmen einer THF-Lösung des Acetals **225** mit 2 M Salzsäure auf 60 °C führte zur Bildung des freien Aldehyds **216**. Leider war es nicht möglich, die Reaktion dünnschichtchromatographisch zu verfolgen, weswegen LC-MS-Reaktionskontrollen durchgeführt wurden. Hierbei zeigte sich, dass neben der Masse des Aldehyds **216** (oder der bereits zyklisierten Verbindung **217**) bereits Masse-Signale detektiert wurden, die dem vinylogenen Enol **63** und dem vollständig aufgebauten Naturstoff Codinaeopsin (**24**) entsprechen. Das bedeutet, dass die im Verlauf der Hydrolyse erzeugten Intermediate bereits in normaler Umgebungsatmosphäre oxidierbar sind. Die MS-Signalintensitäten dieser Verbindungen waren allerdings sehr gering, den Hauptanteil bildeten mehrere nicht identifizierbare Verunreinigungen. Dennoch wurde versucht, das erhaltene Produktgemisch durch Säulenchromatographie bzw. HPL-Chromatographie zu reinigen, was allerdings nicht gelang. Die Polarität der Verbindungen stellte sich als zu ähnlich heraus, um diese über chromatographische Methoden trennen zu können. Deswegen wurde untersucht, ob sich das Produktgemisch zum weiteren Umsatz bringen lässt, was unter verschiedenen oxidativen Bedingungen versucht wurde. Die Behandlung des Produktgemisches unter klassischen Knoevenagel-Bedingungen bzw. mit DBU führte aber ebensowenig zur Anreicherung eines der Intermediate.

Zu diesem Zeitpunkt war kein Material auf geeigneten Zwischenstufen mehr verfügbar, weswegen keine weiteren Versuche zur Totalsynthese von Codinaeopsin (**24**) durchgeführt werden konnten.

Im Verlauf der Studien wurden jedoch zahlreiche wichtige Erkenntnisse gesammelt, die die Darstellung des Naturstoffs **24** ermöglichen sollten.



7.1.1 Ausblick und notwendige zusätzliche Versuche zur Darstellung von Codinaeopsin (24)

Die in dieser Arbeit entwickelte Strategie zur Totalsynthese von Codinaeopsin (**24**), sollte einen zuverlässigen Zugang zu diesem Naturstoff bieten.

Problematisch sind allerdings die letzten Synthesestufen und darüber hinaus die Reinigung der erhaltenen Rohprodukte.

Bereits die Hydrolyse des Acetals **225** ergab ein Produktgemisch, welches sich weder trennen noch weiter umsetzen ließ. Hier wäre es hilfreich andere Methoden zur Hydrolyse zu untersuchen. Beispielsweise wären Brønstedt-Säuren wie *para*-Toluolsulfonsäure (PTSA), Pyridinium-toluol-4-sulfonat (PPTS) oder Trifluoressigsäure (TFA) interessante Alternativen, um den für die Zyklisierung nötigen Aldehyd **216** freizusetzen. Auch Lewisäuren (z.B. $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{MeCN})_2$ oder TiCl_4) stellen eine vielversprechende Möglichkeit dar, um die Carbonylfunktionalität zu regenerieren.^[113] In jedem Fall muss die zu entwickelnde Methode gewährleisten, dass die Bildung der nicht identifizierbaren Nebenprodukte unterbunden und im Idealfall lediglich das vinyloge Enol **63** gebildet wird.

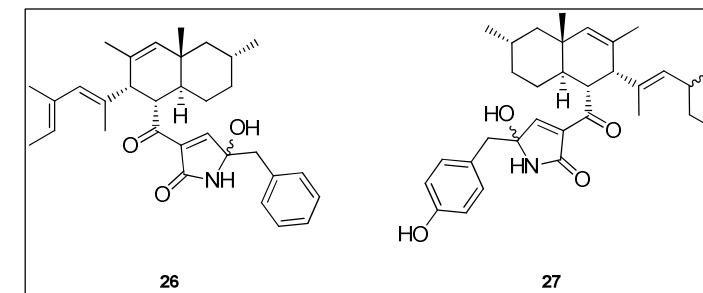
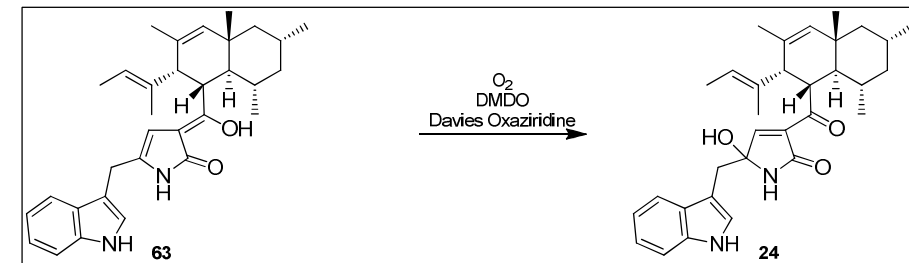
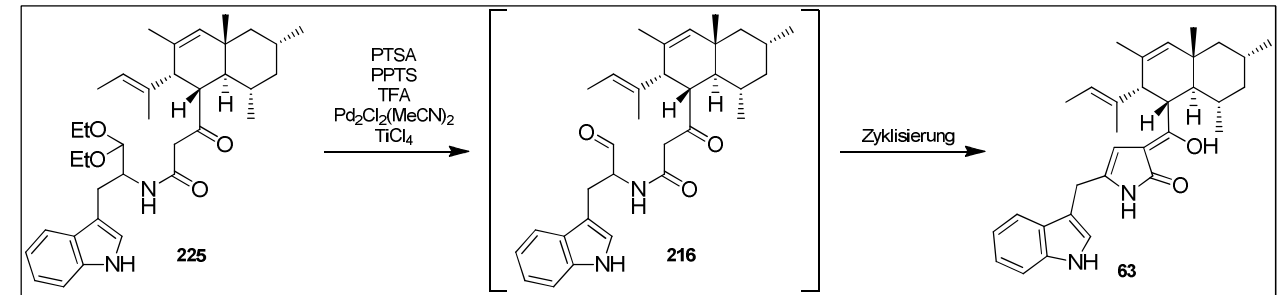
Im Anschluss an die möglichst saubere Darstellung des vinylogen Enols **63** fehlt die Einführung der Hydroxy-Gruppe, um **24** vollständig darzustellen.

Auch hierzu gibt es, neben der von Snider *et al.* beschriebenen Verwendung von DMDO,^[86] einige Möglichkeiten. Unter Umständen genügt es sogar, den Vorläufer **60** lediglich in Lösung unter Normalatmosphäre zu rühren (z. B. THF, CH_2Cl_2). Sollten diese Bedingungen nicht genügen, so könnte man diesen Versuch unter Sauerstoffatmosphäre wiederholen.

Außerdem wäre es möglich, Davis Oxaziridine zu verwenden,^[114] da diese Verbindungen ein elektrophiles Sauerstoffatom besitzen. Dieses könnte durch das vinyloge Enol **63** angegriffen werden und zur Bildung des Naturstoffs **24** führen.

Nach erfolgreicher Darstellung von Codinaeopsin (**24**) wäre die Synthese der bereits erwähnten Derivate (siehe Kapitel **4.3**) ein lohnenswertes Ziel, um unter Umständen den Wirkmechanismus von **24** ergründen zu können.

Darüber hinaus sind biologische Tests gegenüber den Targets ähnlicher Naturstoffe (wie **26** und **27**) sinnvoll, da die chemische Ähnlichkeit auch hier zu neuen Erkenntnissen bezüglich von Wirkmechanismen führen kann.



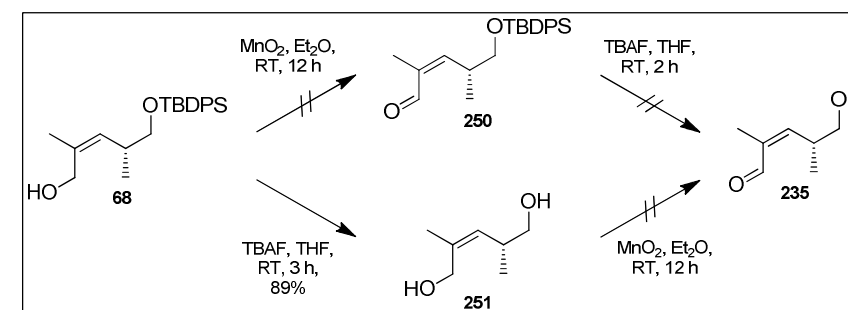
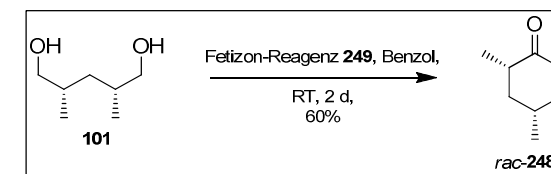
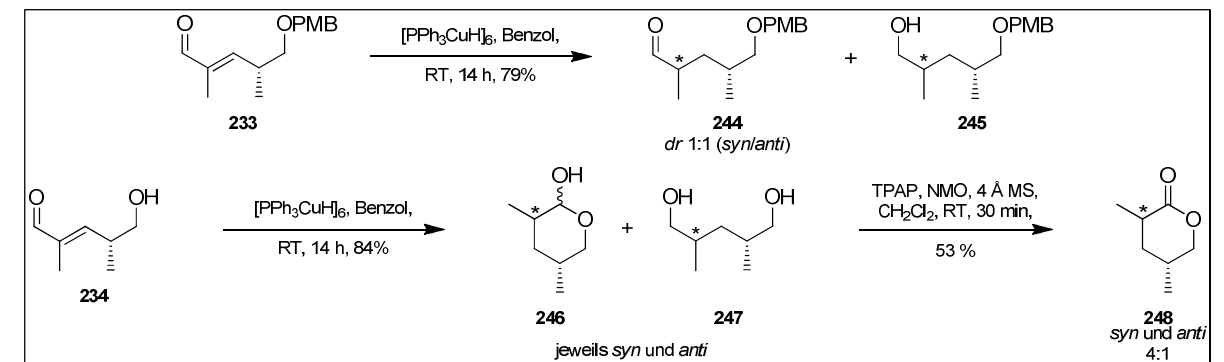
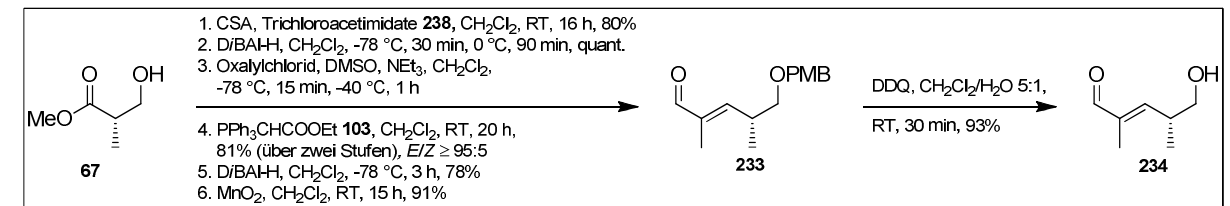
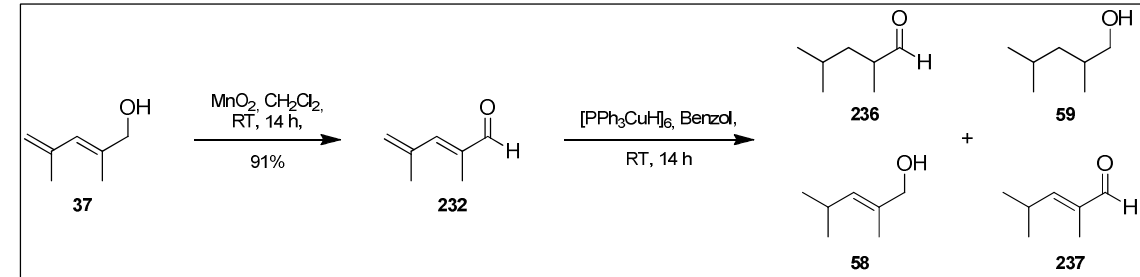
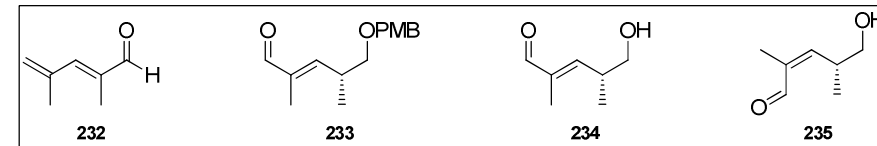
7.2 Nebenprojekt zur intramolekularen Protonierung von Aldehyd-Enolaten

In den Versuchen zum Umsatz von α,β -ungesättigten Aldehyden mit dem Stryker-Reagenz wurden die verschiedenen Substrate **232-235** verwendet.

Der Umsatz des ersten Vorläufers **232** mit seinen beiden konjugierten Doppelbindungen sollte zeigen, ob bei der Reaktion mit dem Stryker-Reagenz Regioselektivität zu beobachten ist. Es wurde aber unter Verwendung verschiedener Äquivalente Stryker-Reagenz immer ein Gemisch verschiedener Produkte isoliert werden. In diesem Gemisch befanden sich, neben der vollständig reduzierten Verbindung **59**, der Allylalkohol **58** und die 1,6- bzw. vollständig hydrierten Aldehyde **237** und **236**. Demnach bietet die Verwendung des Stryker-Reagenz zumindest in dem verwendeten Substrat keine Möglichkeit, eine regioselektive Reduktion zu erzielen.

Die vom (S)-Rocheester (**67**) abgeleiteten Substrate **233** und **234** lieferten nach Reaktion mit dem Kupferhydrid ebenfalls ein Gemisch von Produkten. So konnte im Fall von **233** neben dem gewünschten 1,4-reduzierten Produkt **244** ebenfalls die über-reduzierte Verbindung **245** isoliert werden. Das Diastereomeren-Verhältnis wurde NMR-spektroskopisch ermittelt und ergab ein Verhältnis von 1:1 (*syn:anti*).

Der Umsatz des geschützten Substrats **234** lieferte ein 4:1-Diastereomeregemisch des Lactols **246**. Dieses steht mit seiner offenkettigen Form im Gleichgewicht und wurde durch eine TPAP/NMO-Oxidation in das stabile Lacton **248** überführt. Die Strukturaufklärung über NMR-Methoden war nicht möglich, da sich die beiden Signalsätze überlagerten und deswegen keine Zuordnung zum *syn*- bzw. *anti*-Produkt vorgenommen werden konnte. Die Synthese des Diols **101** und ein anschließender Umsatz mit dem Fetizon-Reagenz **249** lieferte in einem Reaktionsschritt racemisch das *syn*-Lacton **248**. Durch Vergleich der ^1H -NMR-Spektren dieses Lactons **248** mit dem des Stryker-Produktgemisches konnte eine Zuordnung der Signalsätze durchgeführt werden. So konnte ein Diastereomeren-Verhältnis von 4:1 zu Gunsten des *syn*-Produktes ermittelt werden, was konsistent mit dem zuvor angenommenen und energetisch günstigen Übergangszustand **A** ist. Hierbei ist die diastereoselektive Induktion der Methylgruppe jedoch gering, was sich in dem wenig ausgeprägten Diastereomerenverhältnis widerspiegelt. Der Einfluss der Doppelbindungsgeometrie auf die induzierte Diastereoselektivität konnte hingegen nicht untersucht werden, da es nicht möglich war, den Aldehyd **235** isomerisierungsfrei darzustellen.

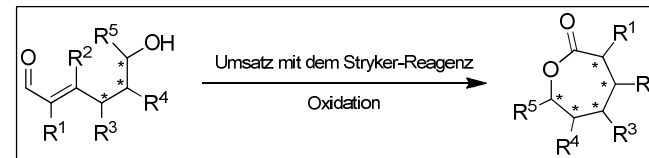
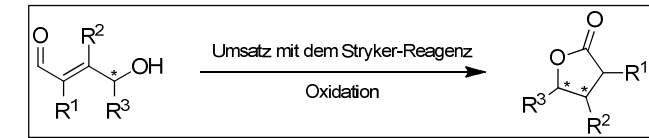
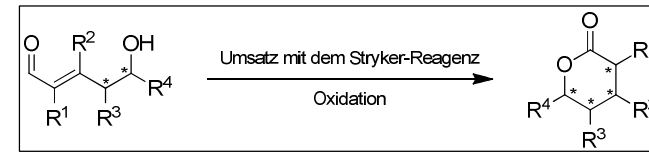


7.2.1 Ausblick und mögliche weitere Experimente zur Verwendung des Stryker-Reagenz

In unserem Arbeitskreis werden weiterhin Versuche zur Umsetzung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit dem Stryker-Reagenz durchgeführt, da diese eine interessante Methodik darstellen und einen wichtigen Beitrag zur stufenökonomischen Darstellung von Naturstoffen liefern können.

Beispielsweise könnte versucht werden, Substrate mit sterisch anspruchsvolleren Substituenten umzusetzen. Auch der Wechsel der Position von Substituenten ist ein denkbarer Ansatz, um weitere Erkenntnisse sammeln zu können.

Besonders interessant ist aber die Veränderung der C-Kettenlänge des Vorläufers, da es auf diese Weise möglich wäre, unterschiedlich große Lactone darzustellen. Auch in diesen Fällen müsste allerdings ergründet werden, welchen Einfluss die Substituenten auf den Übergangszustand und somit auf die Bildung des Hauptproduktes haben. Dies würde die Vorhersagbarkeit von Produkten und damit eine breitere Anwendung in der Totalsynthese ermöglichen.



8 EXPERIMENTELLER TEIL

8.1 Allgemeines

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) in zuvor ausgeheizten Reaktionsgefäßen durchgeführt. Spritzen wurden vor Gebrauch mit Inertgas gespült. Bei allen Reaktionen wurden Magnetrührer verwendet. Reaktionstemperaturen, Raumtemperatur ausgenommen, wurden durch Badtemperaturen eingestellt. Reaktionen, in denen das Lösungsmittel zum Sieden erhitzt wurde, wurden entweder unter Rückfluss oder in einem Bombenrohr gerührt.

Absolute Lösungsmittel wurden wie folgt verwendet bzw. vorbereitet:^[115]

Diethylether, *Hexan* und *Toluol* wurden aus einem Solvent Purification System (MB SPS) der Firma M. Braun entnommen.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid zum Sieden erhitzt und abdestilliert.

Tetrahydrofuran wurde über Natrium zum Sieden erhitzt (als Feuchtigkeits- und Sauerstoff-Indikator diente Benzophenon) und abdestilliert.

N,N-Dimethylformamid, *Methanol*, *Acetonitril*, *Ethanol*, *DMSO* und *1,2-Dichlorethan* wurden von Acros oder Aldrich kommerziell erworben und wie erhalten eingesetzt.

Triethylamin und *Diisopropylamin* wurden über Calciumhydrid zum Sieden und abdestilliert.

Diethylenglykol wurde über MgSO_4 zum Sieden erhitzt.

Bei sauerstoffempfindlichen Reaktionen wurde das trockene Lösungsmittel vor der Verwendung zusätzlich entgast. Hierzu wurde das Lösungsmittel mit flüssigem Stickstoff ausgefroren, evakuiert und mit Inertgas gespült (freeze-pump-thaw-degassing). Dieser Vorgang wurde mindestens drei Mal wiederholt.

Reagenzien wurden, sofern deren Darstellung nicht angegeben ist, käuflich bei Acros, Aldrich, Fluka, ABCR oder TCI erworben und ohne gesonderte Vorbehandlung verwendet.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden mit Kieselgel der Firma Merck (Korngröße: 40-63 µm Durchmesser) unter leichtem Überdruck durchgeführt (Flash-Chromatographie). Säulendurchmesser und Füllhöhe der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von Still *et al.* beschriebenen Empfehlungen gewählt.^[116] Hierzu wurde das Gewicht des Rohproduktes mit dem Faktor 50 (für einfache Trennungen) bzw. dem Faktor 100 (bei schwierigen Trennungen) multipliziert. Die verwendeten Lösungsmittel Petrolether, Essigsäureethylester, Dichlormethan und Methanol wurden zuvor destilliert; Pentan und Diethylether wurden kommerziell bei Honeywell bzw. VWR erworben und ohne weitere Vorbehandlung verwendet.

HPLC-Chromatographische Reinigungen wurden im analytischen Maßstab an einer Merck Hitachi HPLC-Anlage mit den folgenden Komponenten durchgeführt: Interface D-7000, Pumpe L-7150, Autosampler L-7200, UV-Detektor L-7400. Als stationäre Phase wurde eine LiChroCart 250-10 RP-18 (10 µm) Säule der Firma Merck verwendet.

Gaschromatographische Untersuchungen wurden an Hewlett-Packard 6890 Gaschromatographen durchgeführt. Als stationäre Phase wurde für die Bestimmung von Diastereoselektivitäten die Säule Hydrodex®-β-6-TBDM (25 m x 0.25 mm) der Firma Macherey-Nagel verwendet. Für die Bestimmung von Umsätzen wurde die Säule Optima-5 (30 x 0,32 mm) der Firma Macherey-Nagel verwendet. Als Trägergas diente Wasserstoff und zur Signaldetektion wurde ein FID verwendet. Die Chromatogramme wurden computerunterstützt mit dem Programm Agilent ChemStation ausgewertet.

Die im experimentellen Teil aufgeführten Heiz- und Retentionszeiten sind in Minuten, die Temperaturen in °C angegeben.

LC-MS-Messungen zur Reaktionskontrolle wurden an einem Micromass LCT Spektrometer in Verbindung mit einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695), durchgeführt. Die erhaltenen Daten wurden computerunterstützt durch die Software MassLynx der Firma Waters ausgewertet.

Dünnschichtchromatographien wurden mit DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254 der Firma Merck (Schichtdicke: 0.2 mm) durchgeführt. Die Chromatogramme wurden durch Bestrahlen mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) analysiert. Zusätzlich wurden zum Anfärben Vanillin-, Cer-, 2,4-Dinitrophenylhydrazin, *p*-Dimethylaminobenzaldehyd-, Bromkresol-

grün-, Cer-Molybdat- oder Kaliumpermanganat-Tauchreagenzien verwendet und anschließend mit einem Heißluftgebläse erhitzt. Alle Tauchreagenzien wurden gemäß der von der Arbeitsgruppe Black veröffentlichten Liste hergestellt.^[117]

¹H-NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten (Hersteller Bruker) aufgenommen: 200 MHz-Gerät mit DPX-Konsole, 400 MHz-Gerät mit DPX-Konsole und 400 MHz-Gerät mit ACANCE-I-Konsole. Das Solvens ist jeweils angegeben. Kalibriert wird auf das durch den Restprotonengehalt des verwendeten Lösungsmittels verursachte Signal.^[118] Chemische Verschiebungen δ sind in ppm, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, b = breit, c = zentriert.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten (Hersteller Bruker) aufgenommen: 400 MHz-Gerät mit DPX-Konsole, 400 MHz-Gerät mit Advance-I-Konsole und 500 MHz-Gerät mit DRX-Konsole. Das Solvens ist jeweils angegeben. Kalibriert wird auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal.^[118] Chemische Verschiebungen δ sind in ppm angegeben.

Sofern es für eine vollständige Signalzuordnung nötig war, wurden ¹H-¹H-Korrelationspektren (COSY), ¹H-¹³C-Korrelationsspektren (HSQC, HMQC, HMBC) oder NOE-Spektren aufgenommen.

Die Spektren wurden computergestützt mit den Programmen MestReNova der Firma Mestrelab Research S.L. und TopSpin der Firma Bruker ausgewertet.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem LCT der Firma Micromass in Verbindung mit einer Lock-Spray-Einheit gemessen. Injektionen erfolgten im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695). Alternativ wurde ein Q-TOF der Firma Waters in Verbindung mit einer Aquity UPLC-Anlage der Firma Waters verwendet. Die Ionisierung erfolgte durch ESI oder APCI. Die erhaltenen Daten wurden mit der Software MassLynx der Firma Waters ausgewertet. Angegeben sind jeweils die berechnete und gefundene Masse.

Drehwerte [α] wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Es wurde bei 23 °C in absolutem Chloroform (Uvasol®) der Firma Merck oder absolutem Benzol der Firma Acros bei einer Wellenlänge $\lambda = 589.3$ nm (Natriumlampe)

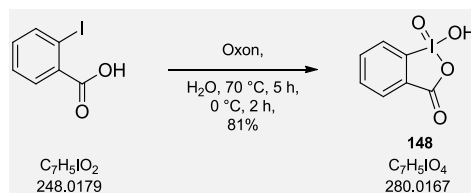
in einer 1 mL Quarzglasküvette gemessen. Die Drehwerte $[\alpha]$ sind in $[\text{°}\cdot\text{mL}/(\text{g}\cdot\text{dm})]$ und die Konzentration c in $[\text{g}/100 \text{ mL}]$ angegeben.

Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät OptiMelt der Firma SRS Stanford Research System gemessen und computerunterstützt durch die Software OptiMeltView der Firma SRS Stanford Research System bestimmt.

8.2 Dargestellte Substanzen

A. Reagenzien für Oxidationsreaktionen

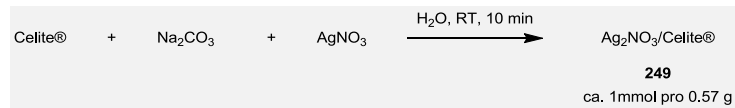
Darstellung von 2-Iodoxybenzoesäure (**148**, IBX)



2-Iodbenzoesäure (25.0 g, 101 mmol, 1.00 Äq.) und Oxon (124 g, 201 mmol, 2.00 Äq.) wurden in Wasser (325 mL) gelöst und für fünf Stunden unter Rühren auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (6 x 100 mL) und Aceton (2 x 100 mL) gewaschen. Nach Trocknen an Luft über Nacht konnte IBX (**148**) als weißer Feststoff mit 81%iger Ausbeute (22.9 g, 81.8 mmol) erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.84 (dt, *J* = 3.6, 7.3 Hz, 1H), 7.95-8.06 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H) ppm.

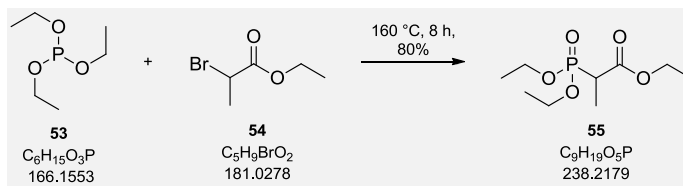
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[119]

Darstellung des Fetizon-Reagenz (249)

Celite® wurde mit 10%iger HCl-Lsg._(aq) gewaschen und anschließend mit Wasser neutral gespült und im Trockenschrank getrocknet. Unter Rühren wurde Celite® (5.00 g) Silbernitrat (5.56 g, 33.4 mmol, 1.90 Äq.) in Wasser (33 mL) gegeben. Es wurde langsam eine Lösung von Na₂CO₃ (1.86 g, 17.5 Äq.) in Wasser (50 ml) hinzugefügt und für zehn Minuten gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert und für mehrere Stunden am Rotationsverdampfer getrocknet. Die Konzentration des hergestellten Fetizon-Reagenz (**249**) beträgt in etwa 1 mmol pro 0.57 g.^[111]

C. Reagenzien für Olefinierungsreaktionen

Darstellung von Ethyl-2-(diethoxyphosphoryl)propanoat (**55**)

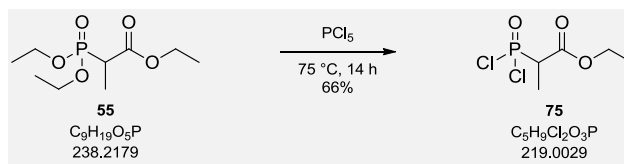


D/L-Brompropionat (**54**, 7.17 mL, 9.99 g, 55.2 mmol, 1.00 Äq.) und Triethylphosphit (**53**, 9.27 mL, 9.17 g, 55.2 mmol, 1.00 Äq.) wurden vorgelegt und für acht Stunden bei 160 °C unter Rückflussbedingungen gerührt. Abschließend wurde die Reaktionslösung für eine weitere Stunde ohne Rückflusskühler bei 170 °C gerührt. Hierbei verdampften die nicht umgesetzten Edukte, wodurch **55** (10.6 g, 44.3 mmol) mit 80%iger Ausbeute synthetisiert werden konnte. Aufgrund des hohen Reinheitsgrades wurde **55** ohne weitere Reinigung in den HWE-Reaktionen eingesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.13-1.43 (m, 12H), 2.93 (dq, *J* = 7.3, 23.4 Hz, 1H), 3.96-4.20 (m, 6H) ppm.

MS (ESI), *m/z* (%): 239.1 [M+H]⁺, 499.2 [2M+Na]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[62]

Darstellung von Ethyl-2-(dichlorophosphoryl)propanoat (75)

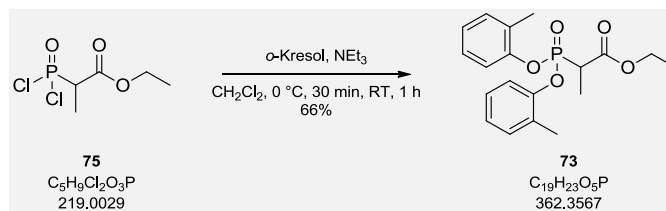
Das Propionat **55** (4.47 g, 18.7 mmol, 1.00 Äq.) wurde vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Hierzu wurde portionsweise PCl₅ (9.76 g, 46.9 mol, 2.50 Äq.) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für weitere 30 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend für 14 Stunden zum Sieden unter Rückfluss auf 75 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde nun i. V. eingengt und das erhaltene Rohprodukt durch Destillation (2·10⁻² mbar, 75 °C) gereinigt. Das Dichlorid **75** konnte mit 66%iger Ausbeute (2.80 g, 12.8 mmol) als gelbes Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.69 (dd, *J* = 7.2, 27.3 Hz, 3H), 2.13 (m_c, P), 3.67 (dq, *J* = 7.2, 18.5 Hz, 1H), 4.23-4.57 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.6 (d, *J* = 5.9 Hz), 14.2, 53.0 (d, *J* = 93.8 Hz), 62.9, 166.4 ppm.

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder APCI detektiert werden.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[63]

Darstellung von Ethyl 2-(bis(*o*-tolylxy)phosphoryl)propanoat (**73**)

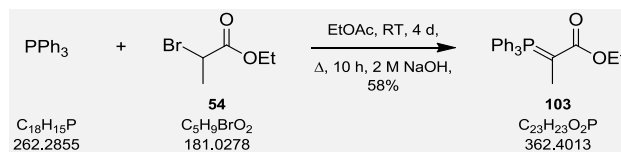
Das Dichlorid **75** (7.10 g, 32.4 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (30 mL) gelöst, mit *ortho*-Kresol (7.36 g, 68.1 mmol, 2.10 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Triethylamin (13.9 g, 19.1 mL, 4.25 Äq.) zu der Lösung getropft und für weitere 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Nun wurde auf RT erwärmt, eine weitere Stunde gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser (100 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit gekühlter NaOH-Lsg._(aq) (2 M, 50 mL), gekühlter HCl-Lsg._(aq) (2 M, 50 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg._(aq) (50 mL) und ges. NaCl-Lsg._(aq) (50 mL) gewaschen. Abschließend wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt [PE/EE 15:1 → 5:1, $R_f = 0.16$ (PE:EE 5:1)] und man erhielt das Ando-Reagenz **73** mit 66%iger Ausbeute (7.71 g, 21.3 mmol) als oranges Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.69 (dd, $J = 7.3, 19.2$ Hz, 3H), 2.23 (d, $J = 13.8$, 6H), 3.43 (dq, $J = 7.3, 23.8$ Hz, 1H), 4.22 (qd, $J = 0.9, 7.1$ Hz, 2H), 7.01-7.20 (m, 6H), 7.23-7.32 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.1, 14.2, 16.5, 39.6, 40.9, 62.0, 120.4, 125.2, 127.2, 129.5, 131.5, 149.1, 168.9$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NaO}_5\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 385.1181. Gef. 385.1174.

Alle analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[121]

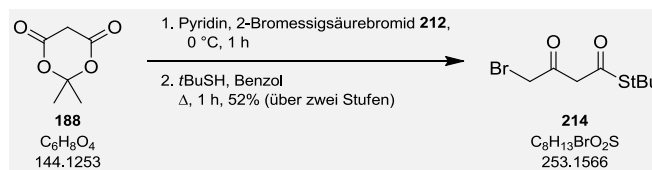
Darstellung von Ethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propanoat (**103**)

Zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (56.1 g, 0.21 mol, 1.11 Äq.) in EtOAc (250 mL) wurden 2-Brompropionsäureethylester (**54**, 35.1 g, 25.2 mL, 0.19 mol, 1.00 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 Tage bei RT gerührt, 10 Stunden zum Sieden erhitzt und unter Rückfluss gerührt. Nach Filtration wurde der Rückstand mit EtOAc gewaschen (200 mL), in warmem Wasser aufgelöst (200 mL) und mit EtOAc (2 x 100 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 N Natronlauge versetzt und ein pH-Wert von etwa neun eingestellt bis ein gelber Feststoff vollständig ausgefallen war. Dieser wurde abfiltriert und i. V. getrocknet. Das Wittig-Reagenz **103** konnte mit 58%iger Ausbeute (41.1 g, 0.11 mol) als gelber Feststoff erhalten werden. Aufgrund der Reinheit wurde keine weitere Reinigung vorgenommen und das Reagenz für die Olefinierungsreaktionen verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 16.3 Hz, 3H), 3.70 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23-7.74 (m, 15H) ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.1514. Gef. 363.1512.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[122]

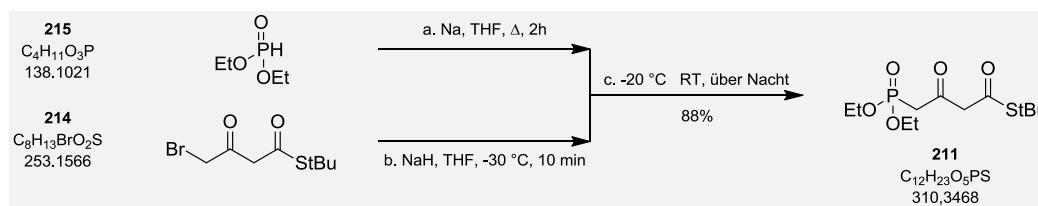
Darstellung von *S*-*tert*-Butyl-3-bromo-3-oxopropanthioat (**214**)

Meldrumsäure (**188**, 1.14 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und Pyridin (1.58 g, 1.64 mL, 20.0 mmol, 2.00 Äq.) wurden in CH₂Cl₂ (15 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Hierzu wurde tropfenweise 2-Bromessigsäurebromid (**212**, 4.44 g, 1.92 mL, 22.0 mmol, 2.20 Äq) gegeben und die Reaktion für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von HBr-Lsg._(aq) (200 mL, 2 M) wurden die Phasen getrennt und mit CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und das erhaltene braune Öl wurde in Benzol (15 mL) gelöst. Hierzu wurde *tert*-Butylthiol (3.38 mL, 30.0 mmol, 3.00 Äq) gegeben und die erhaltene Mischung für eine Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:Et₂O 20:1 → PE:Et₂O 1:1) gereinigt. Das Bromid **214** konnte als Keto-Enol-Tautomerengemisch (Keto:Enol = 2:1) in Form eines orangenen Öls mit 52%iger Ausbeute (1.25 g, 5.23 mmol, über zwei Stufen) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (Ketoform) = 1.48 (s, 9H), 3.83 (s, 2 H), 4.04 (s, 2H) ppm.
δ (Enolform) = 1.51 (s, 9H), 3.78 (s, 2H), 5.57 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (Ketoform) = 29.7, 30.9, 34.4, 55.1, 192.2, 194.1 ppm.
δ (Enolform) = 28.8, 29.8, 30.1, 101.3, 167.5, 196.9 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₈H₁₃O₂NaSBr [M+Na]⁺ 274.9718. Gef. 274.9724.

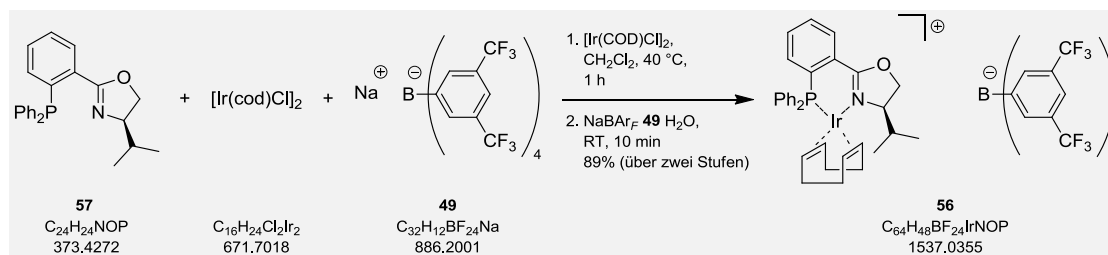
Darstellung von *S*-tert-Butyl-4-(diethoxyphosphoryl)-3-oxobutanthioat (**211**)

Diethylphosphit (**215**, 1.66 g, 1.55 mL, 12.0 mmol, 1.22 Äq.) wurde zu einer Suspension von Natrium (0.30 g, 13.0 mmol, 1.32 Äq.) in THF (18 mL) getropft und anschließend für zwei Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. In einem anderen Reaktionsgefäß wurde Natriumhydrid (0.43 g, 10.8 mmol, 1.10 Äq.) in THF (26 mL) suspendiert und auf -30 °C gekühlt. Eine Lösung des Bromids **214** (2.36 g, 9.85 mmol, 1.00 Äq.) in THF (18 mL) wurde in einer Portion zu dieser Lösung gegeben, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten war. Nach zehnmütigem Rühren und Erwärmen auf -20 °C wurde die hergestellte Natrium-Diethylphosphat-Lösung hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und mit ges. NH₄Cl-Lsg._(aq) (30 mL) beendet. Es wurde Et₂O (50 mL) hinzugegeben und nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration konnte Verbindung **211** mit 88%iger Ausbeute als rotes Öl erhalten werden (2.71 g, 8.72 mmol, Keto:Enol = 3:1), welches ohne weitere Reinigung in den Olefinierungsreaktionen eingesetzt wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (Keto- und Enol-Form) = 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 12H, Keto/Enol), 1.47 (s, 9H, Keto), 1.51 (s, 9H, Enol), 2.71 (d, *J* = 22.3 Hz, 2H, Enol), 3.25 (d, *J* = 22.7 Hz, 2H, Keto), 3.80 (s, 2H, Keto), 4.15 (m_c, 8H, Keto/Enol), 5.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, Enol) ppm.

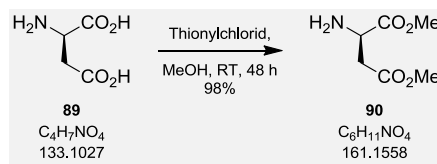
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (Keto- und Enolform) = 16.5 (zwei Signale, je d, *J* = 6.1 bzw. 6.3 Hz), 29.8, 30.2, 34.5 (Enol), 42.8 (d, *J* = 126.6 Hz), 58.6, 62.8 (d, *J* = 6.4 Hz), 62.9 (d, *J* = 6.5 Hz), 102.3 (d, *J* = 8 Hz, Enol), 192.4 (zwei Signale), 194.3 (zwei Signale) ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₁₂H₂₃O₅NaSP [M+Na]⁺ 333.0902. Gef. 333.0903.

D. Verwendete Katalysatoren zur Hydrierung**Darstellung des Phosphinoxazolin-Iridium-Katalysators 56**

Das Oxazolin **57** (67.4 mg, 0.18 mmol, 1.00 Äq.) wurde mit $[Ir(COD)Cl]_2$ (60.6 mg, 0.09 mmol, 0.50 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) vorgelegt und für eine Stunde bei 40 °C in einem Bombenrohr zum Sieden erhitzt. Nachdem die vollständige Umsetzung des Liganden per Dünnschichtchromatographie detektiert wurde, wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und eine Suspension des NaBARF-Salzes **49** (250 mg, 0.28 mmol, 1.56 Äq.) in H_2O (2 mL) hinzugegeben. Anschließend wurde das Zwei-Phasen-Gemisch für zehn Minuten heftig gerührt und der Ligandenaustausch per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nun wurde die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase mit H_2O (2 mL) gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. V. wurde Ethanol (2 mL) zum Rückstand gegeben und das Produkt durch langsame Zugabe von H_2O (0.2 mL) ausgefällt. Der erhaltene Feststoff wurde zweimal über einer Glastiegel-fritte abfiltriert und mit CH_2Cl_2 (je 4 mL) gewaschen. Der Katalysator **56** konnte mit 89%iger Ausbeute (248 mg, 0.16 mmol) in Form von roten Kristallen erhalten werden.

Alle analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[59]

Darstellung von (*R*)-Dimethyl 2-aminosuccinat (**90**)

D-Asparagin (**89**, 1.00 g, 7.51 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (6 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nun wurde Thionylchlorid (1.25 g, 0.76 mL, 1.40 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionslösung für 48 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i. V. konzentriert und das entstandene Öl nach Zugabe von Et₂O (2 mL) mit einem Glasstab zerrieben. Der entstandene Feststoff wurde mit kaltem Et₂O gewaschen (2 x 2 mL), abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt den Ester **90** mit 98%iger Ausbeute (1.45 g, 7.36 mmol) als beigen Feststoff.

$[\alpha]_{589}^{20} = -24.8$ ($c = 0.99$, CHCl₃).

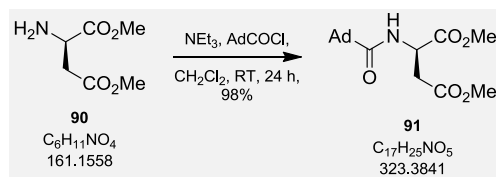
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 3.18$ (qd, $J = 5.40, 18.2$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.51 (dd, $J = 4.7, 6.0$ Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): $\delta = 33.6, 49.1, 52.9, 53.9, 169.3, 171.6$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₆H₁₂NO₄ [M+H]⁺ 162.0766. Gef. 162.0760.

Smp. 109 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[123]

Darstellung von (*R*)-Dimethyl 2-(adamantan-1-carboxamido)succinat (**91**)

Der Ester **90** (1.92 g, 9.71 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (30 mL) vorgelegt. Hierzu wurde erst Triethylamin (3.93 g, 5.04 mL, 38.8 mmol, 4.00 Äq.) und anschließend eine Lösung von Adamantan-1-carbonsäurechlorid (2.03 g, 20.2 mmol, 1.05 Äq.) in CH_2Cl_2 (9 mL) getropft. Die Reaktionslösung wurde für 24 Stunden gerührt, mit CH_2Cl_2 (15 mL) verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit 1 M HCl (30 mL), ges. $NaHCO_3$ -Lsg (30 mL) und ges. NaCl-Lsg._(aq) (30 mL) gewaschen. Nun wurde über $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenfiltration ($CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1) gereinigt und im Hochvakuum getrocknet. Das Amid **91** konnte mit 98%iger Ausbeute (3.09 g, 9.56 mmol) als weißer Feststoff erhalten werden.

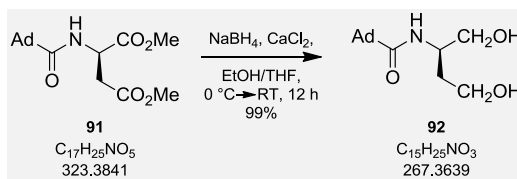
$[\alpha]_{589}^{20} = -37.0$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.72$ (m_c , 6H), 1.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.83 (dd, $J = 4.6, 17.0$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 4.4, 17.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.85 (m_c , 1H), 6.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 28.2, 36.2, 36.6, 39.2, 40.8, 48.4, 52.2, 52.9, 171.7, 171.9, 177.9$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $C_{17}H_{25}NaNO_5$ $[M+Na]^+$ 346.1630. Gef. 346.1633.

Smp. 120 °C.

Darstellung von (*R*)-*N*-(1,4-Dihydroxybutan-2-yl)adamantan-1-carboxamid (**92**)

Das Amid **91** (3.31 g, 10.2 mmol, 1.00 Äq.) und CaCl_2 (0.23 g, 2.05 mmol, 0.2 Äq.) wurden in THF/EtOH (2:1, 33 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Hierzu wurde portionsweise NaBH_4 (1.53 g, 41.0 mmol, 4.02 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung für zwölf Stunden bei RT gerührt. Nun wurde die Reaktion in eine wässrige Zitronensäurelösung (5.96 g in 31 mL) pipettiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert. Nach dem Waschen der organischen Phase mit ges. NaCl -Lsg._(aq) (50 mL) wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Anschließend wurde der erhaltene weiße Feststoff im Hochvakuum getrocknet und das Diol **92** konnte mit 99%iger Ausbeute (2.71 g, 10.1 mmol) erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = +14.7$ ($c = 0.99$, CHCl_3).

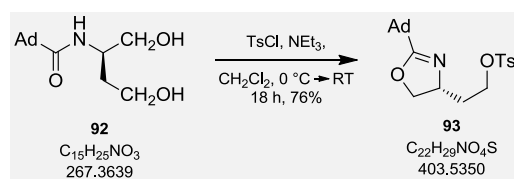
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.42\text{-}1.82$ (m, 14H), 1.89-2.00 (m, 3H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.31-3.45 (m, 2H), 3.52-3.70 (m, 1H), 3.80 (m_c , 1H), 6.81-6.98 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 27.7, 36.2, 38.8, 48.1, 58.1, 60.1, 63.3, 64.7, 177.0$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NaNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 290.1732. Gef. 290.1723.

Smp. 118 °C.

Darstellung von (*R*)-2-(2-(Adamantan-1-yl)-4,5-dihydrooxazol-4-yl)ethyl 4-methylbenzonsulfonat (**93**)



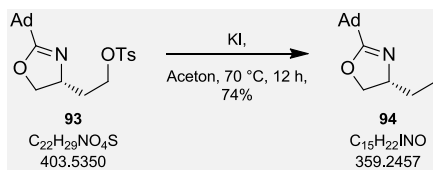
Das Diol **92** (0.50 g, 1.87 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (16 mL) und tropfenweise mit Triethylamin (1.14 g, 1.56 mL, 11.2 mmol, 6.00 Äq.) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und Tosylchlorid (1.07 g, 5.62 mmol, 3.00 Äq.) in einer Portion hinzugegeben. Unter vorsichtigem Erwärmen auf RT wurde für 18 Stunden gerührt und die Reaktion mit CH_2Cl_2 (75 mL) verdünnt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit 1 M HCl (40 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg (40 mL) und ges. NaCl-Lsg._(aq) (40 mL) gewaschen. Nun wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt [PE/EE 4:1 \rightarrow 3:1, $R_f = 0.16$ (PE/EE 3:1)]. Das Tosylat **93** konnte als bräunlicher Feststoff mit 76%iger Ausbeute (0.58 g, 1.43 mmol) erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = +34.1$ ($c = 1.01$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.67\text{-}1.74$ (m, 6H), 1.82 (bs, 6H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.82 (dd, $J = 7.4, 8.2$ Hz, 1H), 4.02-4.26 (m, 4H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8, 28.0, 35.2, 35.3, 36.7, 39.7, 62.8, 68.0, 71.9, 128.1, 130.0, 133.1, 144.9, 174.3$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.1896. Gef. 404.1895.

Darstellung von (*R*)-2-(Adamantan-1-yl)-4-(2-iodoethyl)-4,5-dihydrooxazol (**94**)

Das Tosylat **93** (0.70 g, 1.74 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Aceton (10 mL) vorgelegt und in einer Portion mit Kaliumiodid (2.89 g, 17.4 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Nach Rühren für zwölf Stunden bei 70 °C und Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung mit H₂O (10 mL) versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (30 mL) gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 12:1, R_f = 0.31). Das Iodid **94** konnte mit 74%iger Ausbeute (0.46 g, 1.29 mmol) als oranger Feststoff erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = +50.1$ ($c = 1.08$, CHCl₃).

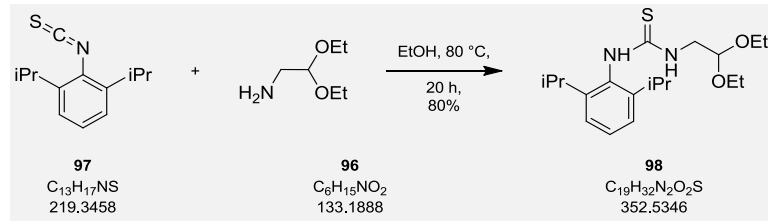
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.65$ -1.78 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 6H), 1.96-2.16 (m, 5H), 3.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.82 (dd, $J = 7.1, 8.2$ Hz, 1H), 4.12 (ddd, $J = 6.9, 9.5, 12.9$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 8.3, 9.5$ Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.6, 28.1, 35.4, 36.7, 39.7, 40.4, 66.4, 71.4, 174.1$ ppm.

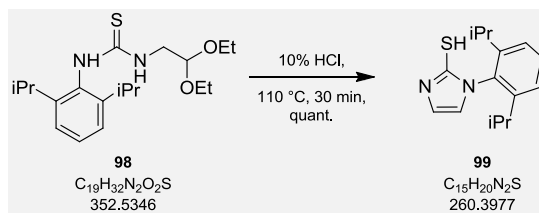
HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₁₅H₂₃INO [M+H]⁺ 360.0824. Gef. 360.0816.

Smp. 49 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[67]

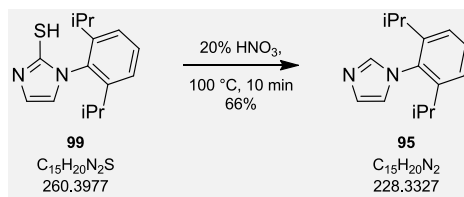
Darstellung von 1-(2,2-Diethoxyethyl)-3-(2,6-diisopropylphenyl)thioharnstoff (98)

Das Acetal **96** (1.52 g, 1.39 mL, 11.4 mmol, 1.00 Äq.) wurde in absolutiertem EtOH (23 mL) vorgelegt. Hierzu wurde in kleinen Portionen über einen Zeitraum von 30 Minuten das Isothiocyanat **97** (2.50 g, 11.4 mmol, 1.00 Äq.) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 20 Stunden auf 80 °C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und der erhaltene weiße Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Der Thioharnstoff **98** konnten in Form weißer Kristalle mit 80%iger Ausbeute (3.21 g, 9.12 mmol) erhalten werden und wurde ohne gesonderte Reinigung weiter umgesetzt.

Darstellung von 1-(2,6-Diisopropylphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (**99**)

Der Thioharnstoff **98** (3.21 g, 9.12 mmol, 1.00 Äq.) wurde mit 1 M HCl (23 mL) versetzt und für 30 Minuten bei 110 °C unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Der weiße Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig H₂O (3 mL) gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum konnte das Thiol **99** mit quantitativer Ausbeute (2.38 g, 9.12 mmol) erhalten werden und wurde nach ¹H-NMR-Reaktionskontrolle ohne gesonderte Reinigung weiter umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.28 (dd, J = 5.5, 6.8 Hz, 6H), 2.59 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 6.9, 8.5 Hz, 1H) ppm.

Darstellung von 1-(2,6-Diisopropylphenyl)-1H-imidazol (**95**)

Das Thiol **99** (2.20 g, 8.45 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Kolben vorgelegt und vorsichtig tropfenweise mit 20%iger HNO₃ (26 mL) versetzt. Die hierbei entstehenden nitrosen Gase wurden über einen Schlauch direkt in den Abzugschacht geleitet. Nach Ende der Gasentwicklung (~ 10 Minuten) wurde das Gemisch für zehn Minuten auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktion auf RT abgekühlt und der pH-Wert durch Zugabe von konz. NH₃-Lsg. auf pH~10 gebracht. Der gelbe Feststoff wurde abfiltriert, in CH₂Cl₂ (10 mL) aufgenommen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und man erhielt die erste Fraktion des Rohproduktes. Das Filtrat wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert, ebenfalls über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Aufkonzentration i. V. wurde die zweite Fraktion des Rohproduktes erhalten. Nach Vereinigung beider Feststoff-Fractionen wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 5:1, R_f = 0.16). Das Imidazol-Fragment **95** konnte mit 66%iger Ausbeute (1.27 g, 5.58 mmol) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 12H), 2.40 (hept, J = 6.8 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H) ppm.

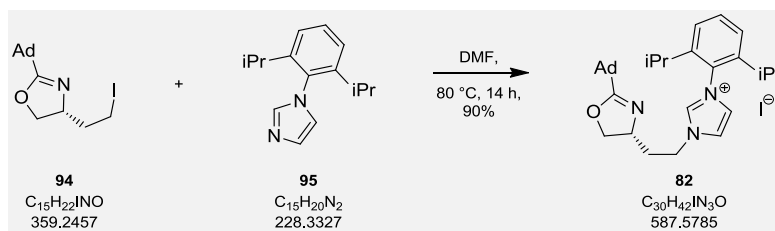
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.4 (2 Signale), 28.1, 121.5, 123.7, 129.4, 129.8, 138.5, 146.5 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₁₅H₂₁N₂ [M+H]⁺ 229.1705. Gef. 229.1705.

Smp. 126 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[68]

(*R*)-1-(2-(2-(Adamantan-1-yl)-4,5-dihydrooxazol-4-yl)ethyl)-3-(2,6-diisopropylphenyl)-1*H*-imidazolium-Iodid (**82**)



Das Oxazolin **94** (0.31 g, 0.88 mmol, 1.00 Äq.) und das Imidazol-Fragment **95** (0.29 mg, 1.27 mmol, 1.45 Äq.) wurden vorgelegt, für 15 Minuten im Hochvakuum gerührt und in DMF (0.52 mL) aufgenommen. Nachdem für 14 Stunden bei 80 °C gerührt wurde, wurde das DMF i. V. entfernt. Das erhaltene Öl wurde mit Et₂O verrieben, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Dieser wurde zwei weitere Male mit Et₂O gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt den Katalysator-Liganden **82** als weißen Feststoff mit 90%iger Ausbeute (0.46 g, 0.79 mmol).

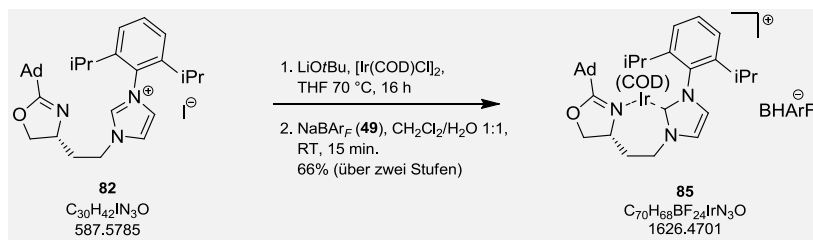
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15-1.19 (m, 6H), 1.22-1.27 (m, 6H), 1.63 (bs, 6H), 1.65-1.77 (m, 6H), 1.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.96-2.03 (m, 2H), 2.31 (sept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.53-2.63 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75-4.84 (m, 1H), 5.06 (ddd, *J* = 12.8, 7.2, 5.3 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 10.03 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.2, 24.3, 24.5, 27.8, 28.8 (zwei Signale), 35.4, 36.3, 36.5, 39.6, 47.8, 62.4, 71.9, 123.8, 124.1, 124.8 (zwei Signale), 132.1, 137.7, 145.4, 175.0 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₃₀H₄₂N₃O [M-I]⁺ 460.3328. Gef. 460.3325.

Smp. 49 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[68]

Darstellung des Iridium-Katalysators **85**

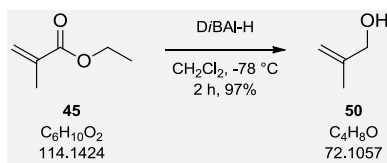
Der Katalysator-Ligand **82** (0.14 g, 0.23 mmol, 1.00 Äq.) und $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (77.5 mg, 0.12 mmol, 0.50 Äq.) wurden in einem Kolben vorgelegt und mit LiO^tBu (0.16 mL, 28.2 mg, 0.35 mmol, 2.2 M in THF, 1.52 Äq.) versetzt. Nach der Zugabe von THF (7.7 mL) wurde die Reaktionslösung für 16 Stunden bei 70 °C gerührt und das Lösungsmittel anschließend i. V. entfernt. Nun wurde NaBAR_F (**49**, 0.31 g, 0.34 mmol, 1.48 Äq.), gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL), hinzugegeben und das Gemisch mit H₂O (5 mL) versetzt. Nachdem die Lösung für 15 Minuten heftig gerührt wurde, wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 5 mL) extrahiert. Abschließend wurde die gesammelte organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/CH₂Cl₂ 1:9, R_f = 0.66) konnte der Katalysator **85** mit 66%iger Ausbeute (0.25 g, 0.15 mmol) in Form eines gelben Feststoffes erhalten werden.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +90.0 \quad (c = 1.06, \text{CHCl}_3).$$

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[68]

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₃₂H₁₂BF₂₄ 863.0649. Gef. 863.0666. Exakte Masse ber. für C₃₈H₅₃N₃OIr 760.3818. Gef. 760.3796.

Smp. 58 °C.

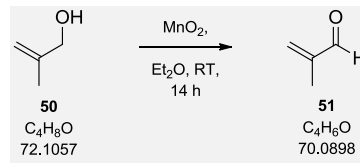
E. Verbindungen zur Totalsynthese von Codinaeopsin (24)**Darstellung von 2-Methyl-prop-2-en-1-ol (50)**

Ethylmethacrylat (**45**, 1.37 g, 12.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (100 mL) vorgelegt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (47.8 mL, 47.8 mmol, 4.00 Äq., 1.0 M in CH_2Cl_2) hinzuge tropft und für zwei Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mit Aceton (20 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Hydrolyse durch ges. Dinatriumtartrat-Lsg._(aq) (30 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (100 mL) gewaschen. Abschließend wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Allylalkohol **50** wurde mit 97%iger Ausbeute (0.83 g, 11.6 mmol, Reinheit ~90%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.75$ (s, 3H), 4,02 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.84 (m_c , 1H), 4.96 (m_c , 1H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[124]

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder APCI detektiert werden.

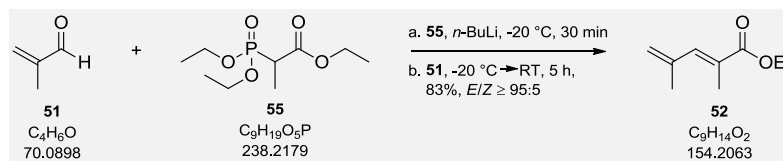
Darstellung von Methacrylaldehyd (51)

Der Allylalkohol **50** (1.58 g, 21.9 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Et_2O (30 mL) vorgelegt, mit MnO_2 (19.1 g, 0.22 mol, 10.0 Äq.) versetzt und für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun wurde der Feststoff abfiltriert, wobei mit viel Et_2O gespült wurde. Die Bildung des Produktes **51** konnte NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, die Isolierung konnte jedoch aufgrund des hohen Dampfdruckes von **51** nicht erreicht werden. Daher wurde das Produkt **51** samt Lösungsmittelresten in der nächsten Reaktion verwendet.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.84 (m_c, 3H), 5.98 (m_c, 1H), 6.29 (m_c, 1H), 9.55 (s, 1H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[124]

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder APCI detektiert werden.

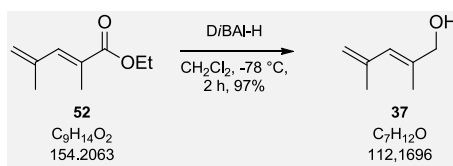
Darstellung von (*E*)-Ethyl 2,4-dimethylpenta-2,4-dienoat (**52**)

Zu einer Lösung des HWE-Reagenz **55** (1.50 g, 6.30 mmol, 1.00 Äq.) in THF (18 mL) wurde bei 0 °C *n*-Butyllithium (2.52 mL, 6.30 mmol, 2.5 M in Hexan, 1.00 Äq.) getropft und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde Methacrolein **51** (0.78 mL, 0.66 g, 9.45 mmol, 1.50 Äq.) hinzugetropft, für eine Stunde gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach fünf Stunden wurde die Reaktionslösung durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg._(aq) (30 mL) hydrolysiert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 x 20 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase mit ges. NaCl-Lsg._(aq) gewaschen. Abschließend wurde über MgSO₄ getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (80 g Kieselgel, PE/EE 80:1, R_f = 0.40) gereinigt. Man erhielt den Ester **52** (0.81 g, 5.24 mmol) mit 83%iger Ausbeute (*E/Z* ≥ 95:5) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.10 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 14.5, 23.0, 60.9, 119.8, 127.8, 140.5, 141.0, 169.0 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[125]

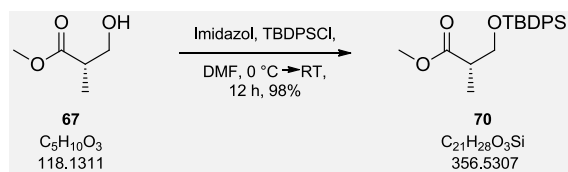
Darstellung von (*E*)-2,4-Dimethylpenta-2,4-dien-1-ol (**37**)

Der Ester **52** (2.00 g, 13.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (130 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (51.9 mL, 51.9 mmol, 1 M in CH₂Cl₂, 4.00 Äq.) wurde langsam hinzugegeben und die Reaktionslösung für zwei Stunden gerührt. Es wurde Aceton (30 mL) hinzugegeben, auf RT erwärmt und die Reaktionslösung mit ges. Dinatriumtartrat-Lsg._(aq) (50 mL) hydrolysiert. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit Petrolether (3 x 60 mL) extrahiert. Abschließend wurde die gesammelte organische Phase mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Kugelrohrdestillation (70 mbar, 125 °C) lieferte den Alkohol **37** (1.41 g, 12.6 mmol) mit 97%iger Ausbeute als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.84 (bs, 3H), 1.88 (bs, 3H), 4.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.85 (bs, 1H), 5.00 (bs, 1H), 5.92 (bs, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.4, 23.7, 69.4, 115.3, 127.2, 136.5, 141.6 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[126]

Darstellung von (S)-Methyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpropanoat (**70**)

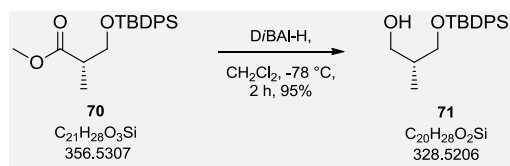
Zu einer Lösung von Imidazol (2.58 g, 37.9 mmol, 1.05 Äq.) in DMF (30 mL) wurde (S)-Methyl 3-hydroxy-2-methylpropanoat (**67**, 4.25 g, 36.0 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von zehn Minuten TBDPSCI (10.4 g, 9.80 mL, 37.8 mmol, 1.05 Äq.) hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde Wasser (20 mL) hinzugegeben und mit Pentan (60 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Pentan (3 x 50 mL) extrahiert. Anschließend wurde die gesammelte organische Phase mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [PE → PE:EE 15:1, R_f = 0.31 (PE/EE 15:1)] konnte der Ester **70** mit 98%iger Ausbeute (13.0 g, 35.2 mmol) als trübes Öl erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = +16.6$ ($c = 1.01$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ (s, 9H), 1.16, (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.72 (m_c, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (dd, $J = 5.8, 9.8$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 6.9, 9.7$ Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 6H), 7.65 (dd, $J = 5.8, 9.8$ Hz, 4H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 13.6, 19.4, 26.9, 42.5, 51.7, 66.1, 127.8, 129.8, 133.6, 133.7, 135.7, 175.5$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₂₁H₂₈NaO₃Si [M+Na]⁺ 379.1705. Gef. 379.1703.

Darstellung von (*R*)-3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpropan-1-ol (**71**)

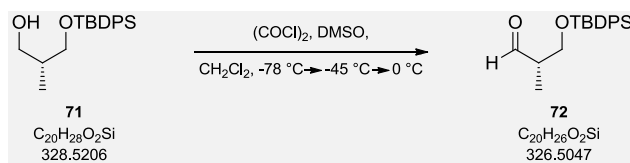
Der Ester **70** (7.97 g, 22.3 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (86 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (47.0 mL, 47.0 mmol, 1 M in CH_2Cl_2 , 2.11 Äq.) zutropft und für zwei Stunden gerührt. Nun wurde die Reaktion auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und zunächst Wasser (2 mL), anschließend NaOH-Lsg._(aq) (15%, 2 mL) und wiederum Wasser (4.7 mL) hinzugegeben. Nachdem die Lösung für 15 Minuten gerührt wurde, wurde MgSO_4 hinzugegeben und für weitere 15 Minuten bei RT gerührt. Abschließend wurde filtriert, das Lösungsmittel i. V. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE 8:1, $R_f = 0,22$) gereinigt. Der Alkohol **71** konnte mit 95%iger Ausbeute (6.94 g, 21.1 mmol) als klares Öl erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = +6,5$ ($c = 1.06$, CHCl_3).

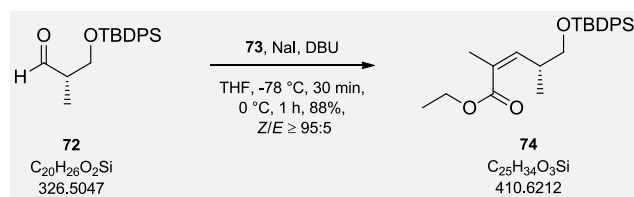
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (bs, 9H), 2.01 (m_c , 1H), 3.59 (dd, $J = 7.7, 10.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.73 (dd, $J = 4.5, 10.0$ Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 6H), 7.68 (m_c , 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.3, 19.3, 27.0, 37.4, 67.9, 68.9, 127.9, 129.9, 133.3$ (zwei Signale), 135.7 (zwei Signale) ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.1756. Gef. 351.1762.

Darstellung von (S)-3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanal (**72**)

Oxalylchlorid (1.04 g, 0.70 mL, 8.16 mmol, 2.01 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (14 mL) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Hierzu wurde Dimethylsulfoxid (0.96 g, 0.87 mL, 12.2 mmol, 3.02 Äq.) getropft und für weitere 15 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wurde der Alkohol **71** (1.33 g, 4.06 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und zur Reaktionslösung getropft, welche nach Erwärmen auf -45°C für eine weitere Stunde gerührt wurde. Nach Zutropfen von Triethylamin (2.04 g, 2.80 mL, 20.2 mmol, 4.98 Äq.) wurde auf 0°C erwärmt und für 15 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer 1:1-Mischung aus MTBE/ges. NH_4Cl -Lsg._(aq) (20 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 x 10 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden dann mit ges. NaHCO_3 -Lsg._(aq) (20 mL) und ges. NaCl -Lsg._(aq) (20 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels i. V. wurde das erhaltene Rohprodukt über Kieselgel filtriert (PE/EE 15:1). Der erhaltene Aldehyd **72** in Form eines gelblichen Öls wurde wegen der instabilen α -Chiralität ohne weitere Reinigung und Analytik für die Olefinierungsreaktion verwendet.

Darstellung von (*R,Z*)-Ethyl 5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpent-2-enoat (**74**)

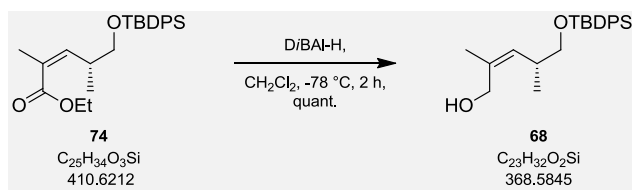
Das Ando-Reagenz **73** (1.84 g, 5.07 g, 1.25 Äq.) wurde in THF (14 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Natriumiodid (0.91 g, 6.09 mmol, 1.50 Äq.) und Zutropfen von DBU (0.78 g, 0.76 mL, 1.25 Äq.) wurde die Reaktionslösung für zehn Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Der in THF (11 mL) gelöste Aldehyd **72** wurde hinzuge tropft und für 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Nach Rühren einer weiteren Stunde bei 0 °C wurde die Reaktion durch Hinzugeben von ges. NH_4Cl -Lsg._(aq) (20 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase mit ges. $NaCl$ -Lsg._(aq) (20 mL) gewaschen. Nun wurde über $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 25:1, $R_f = 0.23$). Man erhielt den Ester **74** als trübes Öl mit 88%iger Ausbeute (1.47 g, 3.59 mmol, $Z/E \geq 95:5$).

$[\alpha]_{589}^{20} = -37.8$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.04$ (m_c , 12H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 3.40 (m_c , 1H), 3.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.76 (dd, $J = 9.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 6H), 7.60-7.68 (m, 4H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.4, 17.1, 19.5, 21.1, 27.0, 36.4, 68.5, 127.4, 127.7, 129.6, 134.0, 134.1, 135.8$ (zwei Signale), 145.3, 168.2 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $C_{25}H_{34}NaO_3Si$ $[M+Na]^+$ 433.2175. Gef. 433.2166.

Darstellung von (*R,Z*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpent-2-en-1-ol (**68**)

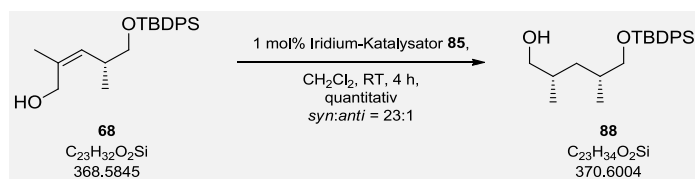
Der Ester **74** (0.62 g, 1.51 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (4.00 mL, 4.00 mmol, 1 M in CH_2Cl_2 , 2.65 Äq.) hinzuge tropft und die Reaktion für zwei Stunden gerührt. Nun wurde die Reaktion auf 0°C erwärmt und zunächst Wasser (0.16 mL) dann NaOH-Lsg._(aq) (15%, 0.16 mL) und wiederum Wasser (0.4 mL) hinzugegeben. Nach Rühren für 15 Minuten wurde MgSO_4 hinzugegeben und für weitere 15 Minuten bei RT gerührt. Abschließend wurde filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Nun wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 10:1, $R_f = 0.28$). Der Allylalkohol **68** konnte mit quantitativer Ausbeute (0.55 g, 1.50 mmol) als gelbliches Öl erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = -15.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.90 (dd, $J = 7.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.77 (m_c , 1H), 3.30 (dd, $J = 9.6, 8.2$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 12.0, 4.1$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.31-7.47 (m, 6H), 7.60-7.69 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.6, 19.3, 22.1, 27.0, 35.1, 62.3, 69.0, 127.8$ (zwei Signale), 129.8, 131.9, 133.6, 135.8 (zwei Signale), 136.0 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.2250. Gef. 369.2250.

Darstellung von (2*S*,4*R*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2,4-dimethylpentan-1-ol (**88**)

Der *Z*-Allylalkohol **68** (0.10 g, 0.27 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.50 mL) in einem Probegläschen vorgelegt und mit einem Magnetrührstab bestückt. Hierzu wurde der Iridium-Katalysator **85** (4.4 mg, 2.7 μmol, 1.0 mol%) gegeben und das Probegläschen in einen Autoklaven überführt. Dieser wurde verschlossen und mit H₂ gespült (3 x 10 bar). Anschließend wurde ein H₂-Druck von 50 bar angelegt und die Reaktion für vier Stunden gerührt. Nach Öffnen des Autoklaven wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und das Rohprodukt über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (PE/EE 7:3). Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 25:1, R_f = 0.25) konnte der *syn*-Alkohol **88** mit quantitativer Ausbeute (0.10 g, 0.27 mmol) in einem Diastereomerenverhältnis von 23:1 (*syn:anti*, gaschromatographisch bestimmt) erhalten werden.

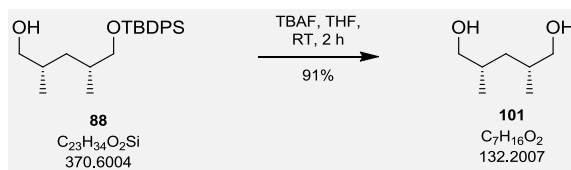
Die für einen vollständigen Umsatz nötige Katalysatorbeladung wurde jedes Mal nach Darstellung einer neuen Charge überprüft. Diese schwankte zwischen 1 und 3 mol%.

$[\alpha]_{589}^{20} = -1.0$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.19-1.25 (m, 1H), 1.46 (m_c, 1H), 1.63 (m_c, 1H), 1.74 (m_c, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 6.3, 9.9$ Hz, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.51 (dd, $J = 5.4, 9.8$ Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.63-7.69 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6, 18.1, 19.5, 27.0, 33.3 (zwei Signale), 37.3, 68.5, 68.9, 127.7 (zwei Signale), 129.7, 134.1 (zwei Signale), 135.8 (zwei Signale) ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₂₃H₃₄NaO₂Si [M+Na]⁺ 393.2226. Gef. 393.2220.

Darstellung von (2*R*,4*S*)-2,4-Dimethylpentan-1,5-diol (**101**)

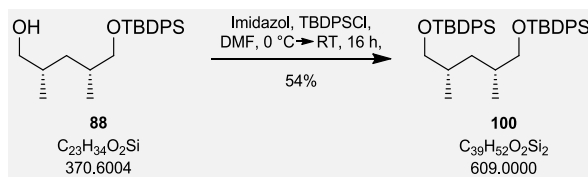
Der *syn*-konfigurierte Alkohol **88** (0.18 g, 0.49 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (10 mL) vorgelegt und bei RT mit TBAF (1.50 mL, 1.50 mmol, 1 M in THF, 3.03 Äq.) versetzt. Nach zweistündigem Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg (10 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Abschließend wurde filtriert, das Lösungsmittel i. V. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/ Et_2O 1:2, $R_f = 0.22$). Das Diol **101** konnte mit 91%iger Ausbeute (59.4 mg, 0.45 mmol) als klare Flüssigkeit erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = -0.8$ ($c = 0.98$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82\text{-}0.88$ (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.57 (dt, $J = 6.8, 13.7$ Hz, 2H), 1.70 (m_c , 2H), 3.40 (dd, $J = 5.8, 10.6$ Hz, 2H), 3.47 (dd, $J = 5.4, 10.6$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.8, 33.1, 37.0, 67.6$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 155.1048. Gef. 155.1047.

Darstellung von (2*S*,4*R*)-1,5-bis(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentan (**100**)

Der *syn*-Alkohol **88** (67.8 mg, 0.18 mmol, 1.00 Äq.) und Imidazol (12.9 mg, 0.19 mmol, 1.04 Äq.) wurden in DMF (0.25 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde TBDPSCI (53.7 mg, 50.0 µL, 0.20 mmol, 1.07 Äq.) hinzu getropft und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Nach Rühren für 16 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (5 mL) beendet und mit Pentan (10 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Pentan (3 x 5 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (5 mL) gewaschen. Nun wurde über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 40:1, R_f = 0.35). Der zweifach geschützte *syn*-Alkohol **100** konnte mit 54%iger Ausbeute (60.7 mg, 0.10 mmol) als gelbes Öl erhalten werden.

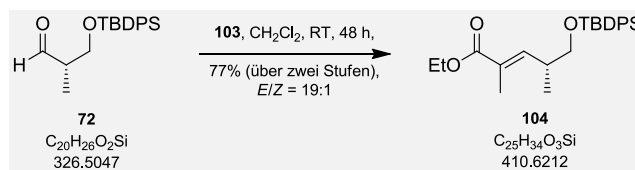
$[\alpha]_{589}^{20} = -0.5$ ($c = 1.08$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85-0.89 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.04 (s, 18H), 1.36-1.47 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 2H), 3.35 (dd, $J = 6.6, 9.8$ Hz, 2H), 3.50 (dd, $J = 5.1, 9.8$ Hz, 2H), 7.31-7.44 (m, 12H), 7.65 (dd, $J = 0.8, 6.6$ Hz, 8H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.0, 19.5, 27.0, 33.3, 37.6, 69.2, 127.7, 129.6, 134.2, 135.8 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₃₉H₅₂NaO₂Si₂ [M+Na]⁺ 631.3404. Gef. 631.3389.

Darstellung von (*R,E*)-Ethyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,4-dimethylpent-2-enoat (**104**)



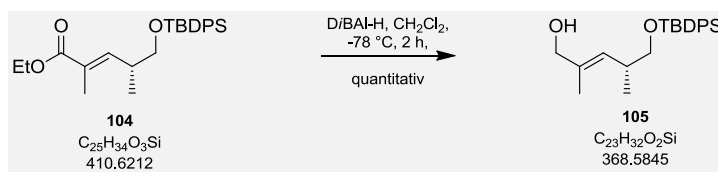
Das Olefinierungsreagenz **103** (4.63 g, 12.8 mmol, 2.10 Äq.) wurde vorgelegt. Hierzu wurde der Aldehyd **72** (1.99 g, 6.09 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 48 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenfiltriert (PE/EE 2:1). Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 40:1, $R_f = 0.17$) konnte das *E*-Olefin **104** mit 77%iger Ausbeute (1.92 g, 4.68 mmol) mit einem *E/Z*-Verhältnis = 19:1 als klares Öl erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = -0.5$ ($c = 0.99$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01\text{-}1.06$ (m, 12H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.80 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 2.74 (m_c , 1H), 3.54 (m_c , 2H), 4.19 (m_c , 2H), 6.59 (dd, $J = 9.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.61-7.68 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.8, 14.4, 16.5, 19.4, 27.0, 36.3, 60.6, 67.9, 127.8, 128.9, 133.8, 135.7, 135.8, 144.6, 168.4$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 433.2175. Gef. 433.2171.

Darstellung von (*R,E*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpent-2-en-1-ol (**105**)

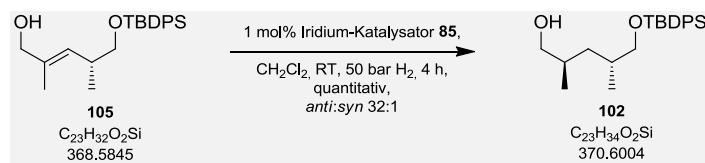
Der Ester **104** (1.90 g, 4.62 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (30 mL) vorgelegt und auf $-78^\circ C$ gekühlt. Anschließend wurde D/BAI-H (10.2 mL, 10.2 mmol, 1 M in CH_2Cl_2 , 2.21 Äq.) hinzu getropft und für weitere zwei Stunden bei $-78^\circ C$ gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Natrium-Kalium-Tartrat-Lsg._(aq) (32 mL) bei $-78^\circ C$ beendet und auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit CH_2Cl_2 (65 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 65 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde nun mit H_2O (65 mL), ges. $NaHCO_3$ -Lsg._(aq) (65 mL) und ges. $NaCl$ -Lsg._(aq) (65 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Abschließend wurde abfiltriert, das Lösungsmittel i. V. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulen-chromatographisch gereinigt (PE/EE 10:1, $R_f = 0.21$). Der Allylkohol **105** konnte mit quantitativer Ausbeute (1.73 g, 4.62 mmol) als farbloses Öl erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = -12.3$ ($c = 1.02$, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 2.63 (m_c , 1H), 3.49 (m_c , 2H), 3.95 (bs, 2H), 5.16 (dq, $J = 1.3, 9.4$ Hz, 1H), 7.33-7.46 (m, 6H), 7.66 (dd, $J = 1.4, 7.7$ Hz, 4H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.0, 17.4, 19.4, 27.0, 35.2, 68.6, 69.0, 127.7, 129.1, 129.7, 134.1, 135.3, 135.8$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $C_{23}H_{32}NaO_2Si$ $[M+Na]^+$ 391.2069. Gef. 391.2058.

Darstellung von (2*R*,4*R*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentan-1-ol(**102**)

Der *E*-Allylalkohol **105** (48.9 mg, 0.13 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.25 mL) in einem Probegläschen vorgelegt und mit einem Magnetrührstab bestückt. Hierzu wurde der Iridium-Katalysator **85** (2.4 mg, 1.5 µmol, 1.1 mol%) gegeben und das Probegläschen in einen Autoklaven überführt. Dieser wurde verschlossen und mit H₂ gespült (3 x 10 bar). Anschließend wurde ein H₂-Druck von 50 bar angelegt und die Reaktion für vier Stunden gerührt. Nach Öffnen des Autoklaven wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE 25:1, R_f = 0.27) gereinigt. Der *anti*-Alkohol **102** konnte mit quantitativer Ausbeute (49.2 mg, 0.13 mmol) und in einem Diastereomerenverhältnis von 32:1 (*anti:syn*, gaschromatographisch bestimmt) erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = -7.8$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.2$ Hz, 6H), 1.06 (s, 9H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 2H), 3.34-3.54 (m, 4H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.62-7.70 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.6, 16.8, 19.5, 27.0, 33.2, 36.9, 69.1, 69.7, 127.7$ (zwei Signale), 129.1, 129.7, 135.8 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₂₃H₃₄O₂NaSi [M+Na]⁺ 393,2226. Gef. 393.2221.

Darstellung von (2*R*,4*R*)-1,5-bis(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentan (**106**)

Der *anti*-Alkohol **102** (28.0 mg, 75.6 μmol , 1.00 Äq.) und Imidazol (5.6 mg, 82 μmol , 1.1 Äq.) wurden in DMF (0.25 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde TBDPSCI (21.8 mg, 20.0 μL , 79.3 μmol , 1.05 Äq.) hinzu getropft und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Nach Rühren für 16 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (5 mL) beendet und mit Pentan (10 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Pentan (3 x 5mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (5 mL) gewaschen. Nun wurde über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 40:1, $R_f = 0.35$). Der zweifach geschützte *anti*-Alkohol **106** konnte mit 55%iger Ausbeute (25.1 mg, 41.2 μmol) als gelbes Öl erhalten werden.

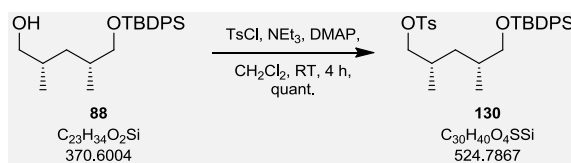
$$[\alpha]_{589}^{20} = +2.7 \quad (c = 0.90, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84-0.98 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.05 (s, 18H), 1.37-1.45 (m, 1H), 1.70 (m_c, 2H), 3.44 (m_c, 4H), 7.31-7.45 (m, 12H), 7.62-7.72 (m, 8H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.8, 19.5, 27.0, 33.3, 36.9, 69.7, 127.7, 129.6, 134.2, 135.7 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₃₉H₅₂NaO₂Si [M+Na]⁺ 631.3428. Gef. 631.3428.

Darstellung von (2S,4R)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylpentyl-4-methylbenzensulfonat (130)



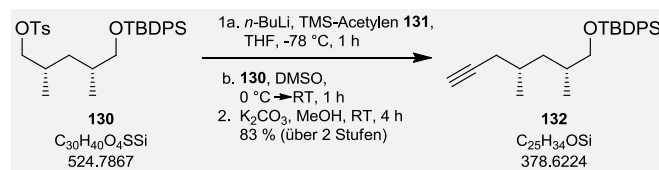
Der Alkohol **88** (1.95 g, 5.27 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (5.6 mL) aufgenommen. Hierzu wurde bei RT nacheinander Tosylchlorid (1.06 g, 5.55 mmol, 1.05 Äq.), Triethylamin (2.20 mL, 1.72 g, 17.0 mmol, 3.22 Äq.) und DMAP (6.4 mg, 1 mol%) gegeben. Die Reaktion wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit CH_2Cl_2 (20 mL) verdünnt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg._(aq) (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 15:1, $R_f = 0.25$) und ergab das Tosylat **130** (2.76 g, 5.27 mmol) mit quantitativer Ausbeute als gelbes Öl.

$[\alpha]_{589}^{20} = +7.0$ ($c = 0.97$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (m_c , 1H), 1.03 (s, 9H), 1.39 (m_c , 1H), 1.63 (m_c , 1H), 1.82 (m_c , 1H), 2.43 (s, 3H), 3.36 (dd, $J = 6.1, 9.9$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 5.4, 9.9$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 6.9, 9.3$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 5.0, 9.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.63 (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 4H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.4, 17.7, 19.4, 21.8, 27.0, 30.5, 33.0, 36.9, 68.6, 75.3, 127.8$ (zwei Signale), 128.0, 129.7 (zwei Signale), 129.9, 133.3, 134.0, 135.7, 144.7 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525.2495. Gef. 525.2502.

Darstellung von *tert*-Butyl[(2*R*,4*S*)-2,4-dimethylhept-6-ynoxy]diphenylsilan (**132**)

TMS-Acetylen (**131**, 0.43 g, 0.62 mL, 4.00 Äq.) wurde bei -78 °C in THF (1.40 mL) vorgelegt. Hierzu wurde *n*-Butyllithium (0.21 g, 1.32 mL, 3.31 mmol, 2.5 M in Hexan, 3.00 Äq.) getropft und für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde das Tosylat **130** (0.58 g, 1.10 mmol, 1.00 Äq.) in THF (1.0 mL) aufgenommen und zur Reaktion gegeben. Nach Erwärmen auf 0 °C und Rühren für 15 Minuten wurde DMSO (1.2 mL) zugegeben und die Reaktion für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde anschließend durch vorsichtige Zugabe von Wasser (10 mL) beendet und die wässrige Phase nach Phasentrennung mit Petrolether (3 x 50 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das Rohprodukt wurde in Methanol (2.0 mL) aufgenommen, K_2CO_3 (0.46 g, 3.31 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt, der Rückstand in Et_2O und H_2O (je 30 mL) aufgenommen und die wässrige Phase nach Phasentrennung mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 100:1, $R_f = 0.29$). Man erhielt das Alkin **132** (0.71 g, 1.88 mmol) mit 83%iger Ausbeute (über zwei Stufen) als farbloses Öl.

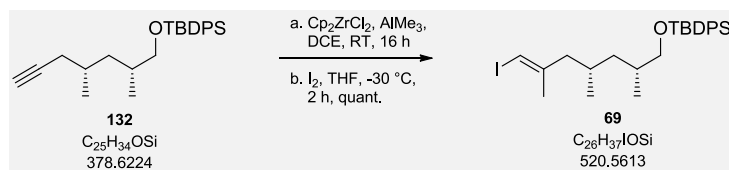
$$[\alpha]_{589}^{20} = +10.9 \quad (c = 1.07, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.98-1.03 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.73 (m_c , 2H), 1.93 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J = 2.7, 7.1, 16.7$ Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J = 2.7, 5.1, 16.6$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 6.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 5.4, 9.8$ Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 6H), 7.65-7.69 (m, 4H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.6, 19.5, 20.2, 25.7, 27.0, 29.8, 33.3, 40.0, 68.9, 69.3, 83.4, 127.7, 129.6, 134.2, 135.8$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ONaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 401.2277. Gef. 401.2280.

Darstellung von *tert*-Butyl[(2*R*,4*S*,*E*)-7-iodo-2,4,6-trimethylhept-6-enyloxy]diphenylsilan (**69**)



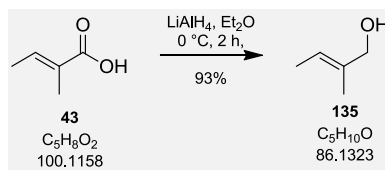
Zirkonocendichlorid (0.87 g, 2.99 mmol, 2.00 Äq.) wurde in DCE (26 mL) gelöst. Hierzu wurde bei Raumtemperatur Trimethylaluminium (9.00 mL, 0.65 g, 9.00 mmol, 1 M in Heptan, 6.02 Äq.) getropft. Nach 30 minütigem Rühren wurde das Alkin **132** (0.57 g, 1.49 mmol, 1.00 Äq.) in DCE (2.30 mL) aufgenommen und zur Reaktion getropft. Die Reaktion wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -30 °C gekühlt. Nun wurde Iod (3.80 g, 15.0 mmol, 10.0 Äq.) in THF (26 mL) gelöst und zur Reaktion getropft. Die Lösung wurde für zwei weitere Stunde bei -30 °C gerührt. Nach Erwärmen auf 0 °C wurde ges. K₂CO₃-Lsg._(aq) (20 mL) hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 30 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase wurde mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg._(aq) (2 x 30 mL) und ges. NaCl-Lsg._(aq) (30 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Filtration wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 100:1, R_f = 0.33). Man erhielt das Vinyljodid **69** (0.79 g, 1.49 mmol) mit quantitativer Ausbeute als gelbliches Öl.

$[\alpha]_{589}^{20} = + 9.1$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.79$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89-0.93 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.08 (bs, 9H), 1.31-1.41 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.91 (dd, $J = 9.1, 13.4$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 5.1, 13.4$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 6.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 5.3, 9.8$ Hz, 1H), 5.83 (bs, 1H), 7.37-7.49 (m, 6H), 7.65-7.73 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.0, 19.5, 20.0, 23.9, 27.1, 28.6, 33.3, 41.2, 47.7, 68.9, 75.3, 127.7, 129.7, 134.1, 135.8, 147.3$ ppm.

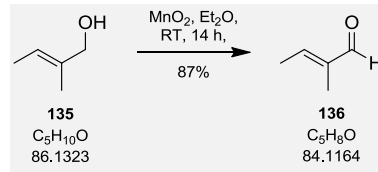
HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₂₆H₃₈OSi¹²⁷ [M+H]⁺ 521.1737. Gef. 521.1740.

Darstellung von (*E*)-2-Methylbut-2-en-1-ol (**135**)

Bei 0 °C wurde eine Suspension aus LiAlH₄ (10.2 g, 0.27 mol, 3.00 Äq.) in Diethylether hergestellt. Tiglinsäure (**43**, 9.00 g, 0.09 mol, 1.00 Äq.) wurde vorsichtig und portionsweise unter heftigem Schäumen zur Suspension gegeben. Die so erhaltene Lösung wurde für zwei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend langsam mit EtOAc (30 mL) versetzt. Das überschüssige LiAlH₄ wurde durch vorsichtige, sukzessive Zugabe von ges. Na₂SO₄-Lsg._(aq) neutralisiert. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Destillation (1013 mbar, Sdp. 130 °C) gereinigt und der Alkohol **135** konnte mit 93%iger Ausbeute (7.21 g, 0.08 mol) erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.64 (m, 6 H), 4.00 (bs, 2H) 5.49 (qq, *J* = 1.3, 6.7 Hz, 1 H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[127]

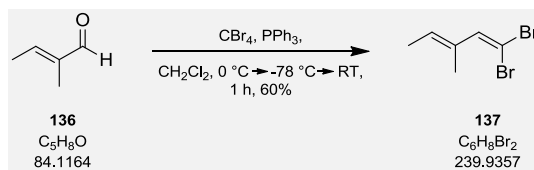
Darstellung von (E)-2-Methylbut-2-enal (136)

Braunstein (10.1 g, 0.12 mol, 10.0 Äq.) wurde in Diethylether (8 mL) vorgelegt. Hierzu wurde eine Lösung aus dem Alkohol **135** (1.00 g, 11.6 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) gegeben und die Suspension für 14 Stunden bei RT gerührt. Abschließend wurde die Lösung über eine Schicht Kieselgur filtriert und mit CH_2Cl_2 (50 mL) und mit EtOAc (100 mL) nachgewaschen. Nach vorsichtigem Entfernen des Lösungsmittels i. V. wurde der erhaltene Aldehyd **136** (0.85 g, 10.1 mmol, 87 %) ohne weitere Reinigung verwendet.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.75 (m_c , 3 H), 1.98 (dq, J = 1.0, 7.0 Hz, 3 H), 6.60 (qq, J = 1.4, 7.0 Hz, 1 H), 9.40 (s, 1 H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.0, 15.0, 140.6, 149.7, 195.3 ppm

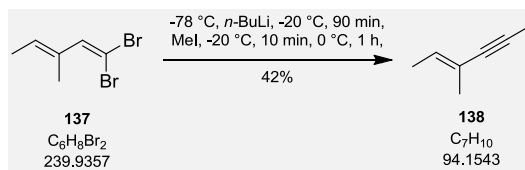
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[127]

Darstellung von (*E*)-1,1-Dibromo-3-methylpenta-1,3-dien (**137**)

Tetrabromkohlenstoff (3.94 g, 11.9 mmol, 4.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Hierzu wurde Triphenylphosphin (6.24 g, 23.8 mmol, 8.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) getropft. Die gelbe Reaktionslösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und der Aldehyd **136** (0.25 g, 2.97 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (40 mL) hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde auf RT erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lsg._(aq) (30 mL) beendet. Nun wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase mit ges. $NaCl$ -Lsg._(aq) (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde über eine Säule mit PE als Laufmittel filtriert. Das geminale Dibromid **137** konnte mit 60%iger Ausbeute (0.43 g, 1.78 mmol) als klare Flüssigkeit erhalten werden.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.67$ (dt, $J = 1.1$ 7.0 Hz, 3H), 1.87 (bs, 3H), 5.72 (qqui, $J = 1.2$, 7.1 Hz, 1H), 6.94 (bs, 1H) ppm.

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder APCI detektiert werden.

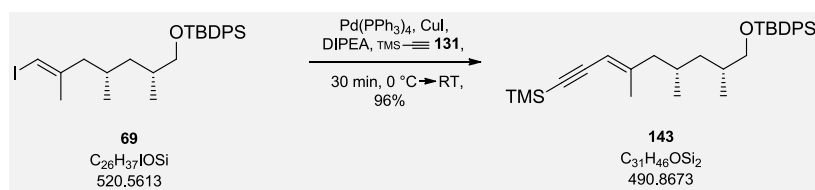
Darstellung von (*E*)-3-Methylhex-2-en-4-in (**138**)

Das geminale Dibromid **137** (0.40 g, 1.67 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (16 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Nun wurde langsam *n*-Butyllithium (1.33 mL, 2.5 M in Hexan, 0.21 g, 3.30 mmol, 2.00 Äq.) zugetropft. Die erhaltene Lösung wurde auf -20 °C erwärmt und für 90 Minuten gerührt. Methyljodid (0.52 mL, 1.18 g, 8.33 mmol, 5.00 Äq.) wurde hinzuge tropft, für weitere zehn Minuten bei -20 °C und anschließend für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg._(aq) (5 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 8 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Vorsichtiges Destillieren bei Normaldruck über einer Vigreux-Kolonnen (15 cm) lieferte das interne Alkin **138** (Sdp.-Bereich 75-80 °C) mit 42%iger Ausbeute als klare Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.75 (m_c, 3H), 1.92 (s, 3H), 5.80 (m_c, 1H) ppm.

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder APCI detektiert werden.

Darstellung von *tert*-Butyldiphenyl[(2*R*,4*S*,*E*)-2,4,6-trimethyl-9-(trimethylsilyl)non-6-en-8-ynyloxy]-silan (**143**)



$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (64.0 mg, 55.4 μmol , 5 mol%) und Kupferiodid (42.2 mg, 0.22 mmol, 20 mol%) wurden in Diisopropylamin (2.4 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nun wurde zunächst das Vinylidid **69** (0.58 g, 1.11 mmol, 1.00 Äq.) in Diisopropylamin (3.6 mL) und anschließend TMS-Acetylen (**131**, 0.32 mL, 0.22 g, 2.22 mmol, 2.00 Äq.) zur Reaktion getropft und für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. $\text{NH}_4\text{Cl-Lsg.}_{(\text{aq})}$ (10 mL) neutralisiert und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde mit Wasser (20 mL), 1 M $\text{HCl-Lsg.}_{(\text{aq})}$ (20 mL) und ges. $\text{NaCl-Lsg.}_{(\text{aq})}$ (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 100:1, $R_f = 0.22$). Man erhielt das interne Alkin **143** (0.52 g, 1.06 mmol) als gelbes Öl mit 83%iger Ausbeute.

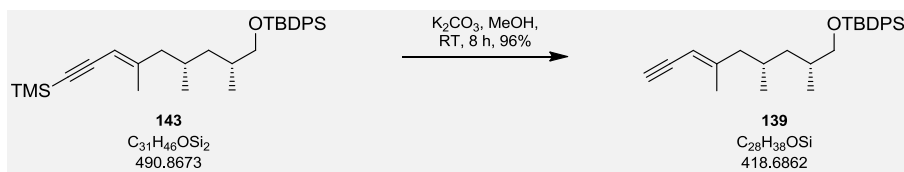
$$[\alpha]_{589}^{20} = + 7.0 \quad (c = 0.92, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.19$ (s, 9H), 0.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.83-0.89 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.05 (bs, 9H), 1.27-1.38 (m, 1H), 1.63-1.77 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.03-2.11 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 6.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 5.2, 9.8$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 7.32-7.45 (m, 6H), 7.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.3, 18.0, 19.5, 20.2, 27.0, 28.7, 33.3, 41.3, 46.8, 68.9, 96.4, 103.7, 106.4, 127.7$ (zwei Signale), 129.6, 134.1, 135.8, 153.3 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{OSi}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 513.2985. Gef. 513.2977.

Darstellung von *tert*-Butyldiphenyl(((2*R*,4*S*,*E*)-2,4,6-trimethylnon-6-en-8-yn-1-yl)oxy)silan (**139**)



Das TMS-Alkin **143** (0.26 g, 0.54 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MeOH (0.80 mL) aufgenommen und mit K_2CO_3 (0.23 g, 3.10 mmol, 3.10 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für acht Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand in Wasser (6 mL) und Et_2O (6 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 100:1, $R_f = 0.24$). Man erhielt das Alkin **139** (0.22 g, 0.51 mmol) mit 96%iger Ausbeute als gelbes Öl.

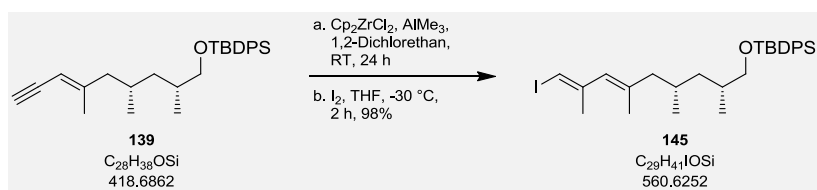
$$[\alpha]_{589}^{20} = +8.7 \quad (c = 0.94, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85-0.90 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.09 (dd, $J = 4.1, 12.4$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 6.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 5.3, 9.8$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 6H), 7.63-7.68 (m, 4H) ppm.

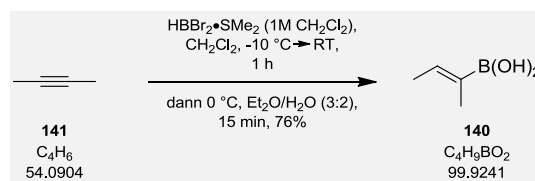
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.9, 19.3, 19.4, 20.1, 27.0, 28.6, 33.3, 41.4, 46.8, 68.9, 79.4, 82.0, 105.2, 127.7, 129.7, 134.2, 135.8, 153.7$ ppm.

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder APCI detektiert werden.

*Darstellung von tert-Butyl(((2R,4S,6E,8E)-9-iodo-2,4,6,8-tetramethylnona-6,8-dien-1-yl)oxy)diphenylsilan (**145**)*



Zirkonocendichlorid (0.29 g, 0.98 mmol, 2.00 Äq.) wurde in DCE (12 mL) suspendiert. Hierzu wurde bei Raumtemperatur Trimethylaluminium (2.90 mL, 0.21 g, 2.90 mmol, 1 M in Heptan, 5.93 Äq.) getropft. Nach 30 minütigem Rühren wurde das Alkin **139** (0.20 g, 0.49 mmol, 1.00 Äq.) in DCE (1.7 mL) aufgenommen und zur Reaktion getropft. Die Reaktion wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nun wurde Iod (1.24 g, 4.89 mmol, 10.0 Äq.) in THF (12 mL) gelöst und zur Reaktion getropft, die für zwei weitere Stunde bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurde. Nach Erwärmen auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde ges. K_2CO_3 -Lsg._(aq) (10 mL) hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg._(aq) (2 x 10 mL) und ges. NaCl -Lsg._(aq) (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Filtration wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 100:1, $R_f = 0.28$). Man erhielt das Vinyljodid **145** (0.27 g, 0.47 mmol) mit 98%iger Ausbeute als gelbliches Öl, welches wegen der Lichtempfindlichkeit sofort weiter in der Suzuki-Kupplung verwendet wurde.

Darstellung von (Z)-But-2-en-2-ylboronsäure (**140**)

2-Butin (**141**, 0.96 g, 1.60 mL, 17.7 mmol, 1.00 Äq.) wurde bei -10 °C in CH₂Cl₂ vorgelegt. Dibromboran-Dimethylsulfid (4.66 g, 20.0 mL, 1 M in CH₂Cl₂, 20 mmol, 1.13 Äq.) wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten hinzugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde gerührt. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C wurde die Reaktionslösung mit einer Spritze in ein Gemisch aus Diethylether (75 mL) und Wasser (50 mL) getropft und für 15 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit kaltem Wasser (2 x 25 mL) und ges. NaCl-Lsg._(aq) (2 x 25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und man erhielt die Boronsäure **140** mit 76%iger Ausbeute (1.77 g, 13.6 mmol) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.74-1.77 (m, 3H), 1.79 (dd, *J* = 1.1, 6.8 Hz, 3H), 6.84 (qq, *J* = 1.7, 6.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 12.8, 15.0, 143.8 ppm.

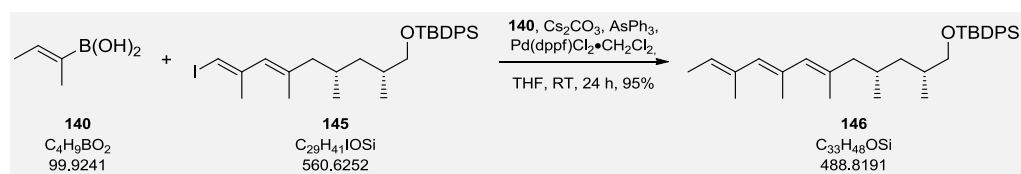
¹¹B-NMR (65 MHz, CDCl₃): δ = 28.8 ppm.

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI, EI oder APCI detektiert werden.

Smp. 81 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[128]

*Darstellung von tert-Butyl(((2R,4S,6E,8E,10E)-2,4,6,8,10-pentamethyldodeca-6,8,10-trien-1-yl)oxy)diphenylsilan (**146**)*



Das Iodid **145** (94.5 mg, 0.17 mmol, 1.00 Äq.) wurde in entgastem THF (0.55 mL) aufgenommen. Nacheinander wurde die Boronsäure **140** (33.6 mg, 0.34 mol, 1.99 Äq.), Cs_2CO_3 (110 mg, 0.34 μmol , 2.01 Äq.), AsPh_3 (3.3 mg, 10 μmol , 6 mol%) und $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4.5 mg, 5.5 μmol , 3 mol%) zur Reaktion gegeben. Nachdem die Lösung für 24 Stunden gerührt wurde, wurde die Reaktion mit Pentan (5 mL) verdünnt und über MgSO_4 getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 200:1, $R_f = 0,19$). Man erhielt das Trien **146** (80.0 mg, 0.16 mmol) als gelbes Öl mit 95%iger Ausbeute.

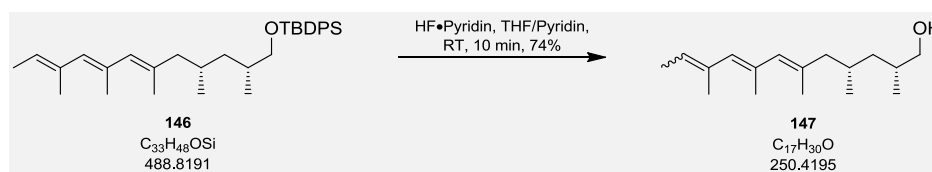
$[\alpha]_{589}^{20} = +16.1$ ($c = 0.89$, C_6H_6).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.86$ (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.91-0.99 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.87-1.68 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 3.51 (dd, $J = 6.4, 9.8$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 5.1, 9.8$ Hz, 1H), 5.50 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 6H), 7.84-7.76 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 13.9, 14.3, 17.0, 18.1, 18.2, 19.4, 19.6, 20.3, 22.7, 27.2, 28.9, 33.7, 41.7, 49.2, 69.3, 124.2, 130.0, 132.0, 133.4, 134.4$ (zwei Signale), 135.1, 136.1 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{ONaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 511.3372. Gef. 511.3374.

Darstellung von (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E*)-2,4,6,8,10-Pentamethyldodeca-6,8,10-trien-1-ol
(**147**)



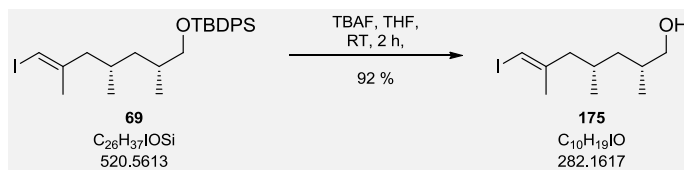
Zu einer Lösung des Triens **146** (30.3 mg, 62.0 μmol , 1.00 $\text{\AA}q$) in THF (0.68 mL) und Pyridin (0.68 mL) wird bei Raumtemperatur HF•Pyridin (0.15 mL, 70% in Pyridin, 0.92 mmol, 15.0 $\text{\AA}q$.) gegeben. Die Reaktion wird für zehn Minuten gerührt und durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg._(aq) (1 mL), EtOAc (5 mL) und pH-7 Phosphatpuffer (1 mL) beendet. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Alkohol **147** konnte mit 74%iger Ausbeute (11.3 mg, 45.1 μmol) als gelbes Öl erhalten werden.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +25.9 \quad (c = 0.90, \text{C}_6\text{H}_6).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.82-0.91 (m, 7H), 1.32 (m_c , 1H), 1.59-1.64 (m, 4H), 1.70-1.75 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.07-2.14 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 5.51 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.98 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 13.9, 17.0, 17.7, 18.1, 19.4, 20.5, 28.8, 33.4, 41.4, 49.0, 68.0, 124.3, 132.1, 132.6, 133.5, 134.0, 135.0 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.2375. Gef. 251.2369.

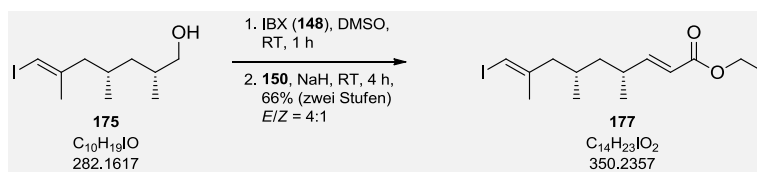
Darstellung von (2*R*,4*S*,*E*)-7-Iodo-2,4,6-trimethylhept-6-en-1-ol (**175**)

Das Vinyljodid **69** (0.50 g, 0.96 mmol, 1.00 Äq) in THF (10 mL) wurde bei RT mit TBAF (2.88 mL, 0.75 g, 1 M in THF, 3.00 Äq) versetzt und für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg._(aq) (15 mL) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und eine säulenchromatographische Reinigung (Pentan/ Et_2O 3:1, $R_f = 0.24$) ergab den Alkohol **175** (0.25 g, 0.88 mmol) mit 92%iger Ausbeute als gelbe Flüssigkeit. Da das Vinyljodid isomerisierungsempfindlich ist, wurde es unverzüglich in der nächsten Reaktion weiterverwendet.

$[\alpha]_{589}^{20} = +10.3$ ($c = 0.88$, C_6H_6).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.65$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.71 (m, 1H), 0.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.12 (m_c , 1H), 1.19-1.29 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.89 (dd, $J = 5.1, 13.3$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 6.3, 10.2$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 5.2$ Hz, 10.2 Hz, 1H), 5.69 (m_c , 1H) ppm.

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder APCI detektiert werden.

Darstellung von (2*E*,4*R*,6*S*,8*E*)-Ethyl 9-iodo-4,6,8-trimethylnona-2,8-dienoat (**177**)

Zu einer Lösung des Alkohols **175** (31.0 mg, 0.11 mmol, 1.00 Äq.) in DMSO (0.8 mL) wurde bei RT IBX (**148**, 61.8 g, 0.22 mmol, 2.01 Äq.) gegeben. Nach einer Stunde war die Reaktion beendet und H₂O (5 mL) wurde zugegeben. Anschließend wurde der ausfallende Feststoff ab filtriert und mit Et₂O (10 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der α -chirale Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung in der Olefinierungsreaktion verwendet.

Das Phosphonat **150** (37.0 mg, 32.7 μ L, 0.16 mmol, 1.50 Äq.) wurde in THF (0.5 mL) gelöst und mit NaH (6.4 mg, 0.16 mmol, 60% in Mineralöl, 1.50 Äq.) versetzt. Nach 30 Minuten wurde der Aldehyd in THF (0.5 mL) gelöst und zur Reaktion getropft. Die Reaktion war nach zwei Stunden beendet und die Lösung wurde in Eiswasser (10 mL) getropft. Nach Überführen in einen Scheidetrichter und Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Pentan/Et₂O 45:1, R_f = 0.24) gereinigt und ergab über zwei Stufen den Ester **177** mit 66%iger Ausbeute (25.3 mg, 0.07 mmol, E/Z = 4:1) als gelbe Flüssigkeit.

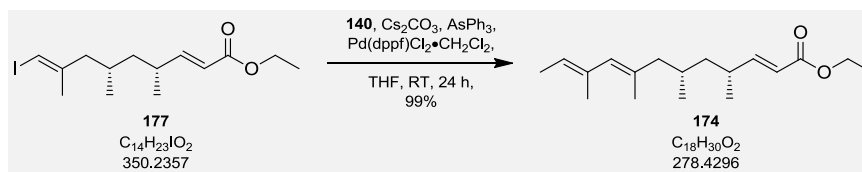
$$[\alpha]_{589}^{20} = -1.6 \quad (c = 1.05, \text{C}_6\text{H}_6).$$

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.68-0.74 (m, 1H), 0.72 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.98-1.02 (m, 1H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29-1.41 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.57 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.73 (dd, J = 6.5, 13.2 Hz, 1H), 1.98-2.09 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.64 (dd, J = 1.0, 2.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 0.9, 15.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.5, 15.6 Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 14.4, 19.0, 20.4, 23.6, 28.6, 34.3, 43.2, 47.6, 60.1, 76.1, 120.7, 146.7, 153.7, 166.2$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NaI}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.0641. Gef. 373.0649.

Darstellung von (2E,4R,6S,8E,10E)-Ethyl 4,6,8,10-tetramethyldodeca-2,8,10-trienoat (174)

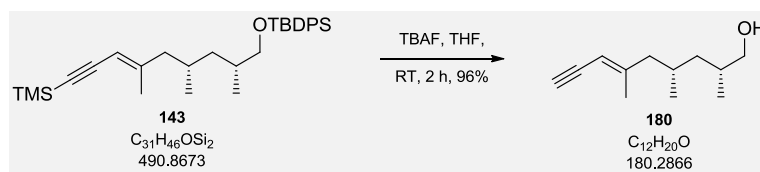


Das Iodid **177** (25.3 mg, 72.2 μmol , 1.00 Äq.) wurde in entgastem THF (0.5 mL) aufgenommen. Nacheinander wurde die Boronsäure **140** (14.4 mg, 0.14 mol, 2.00 Äq.), Cs_2CO_3 (47.1 mg, 0.14 mmol, 2.00 Äq.), AsPh_3 (1.1 mg, 3.6 μmol , 5 mol%) und $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.8 mg, 2.2 μmol 3 mol%) zur Reaktion gegeben. Nach 24 stündigem Rühren wurde die Reaktion mit Pentan (5 mL) verdünnt und über MgSO_4 getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 200:1, $R_f = 0.23$). Man erhielt das Dien **174** (19.9 mg, 71.5 μmol) als gelbes Öl mit 99%iger Ausbeute.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -1.0 \quad (c = 0.78, \text{C}_6\text{H}_6).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.77$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85-0.94 (m, 1H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (m_c, 1H), 1.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.74 (dd, $J = 7.9, 13.1$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J = 6.6, 12.9$ Hz, 1H), 2.13-2.23 (m, 1H), 4.05 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.42 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.91 (dd, $J = 0.9, 15.7$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 15.7$ Hz, 1H) ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301.2144. Gef. 301.2141.

Darstellung von (2*R*,4*S*,*E*)-2,4,6-Trimethylnon-6-en-8-yn-1-ol (**180**)

Zu einer Lösung des Alkins **143** (0.57 g, 1.16 mmol, 1.00 Äq.) in THF (11.5 mL) wurde bei Raumtemperatur TBAF (3.50 mL, 1 M in THF, 3.50 mmol, 3.03 Äq.) hinzugegeben. Nach zweistündigem Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg._(aq) (15 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/ Et_2O 3:1, $R_f = 0.28$) konnte der Alkohol **180** (0.20 g, 1.11 mmol) mit 96%iger Ausbeute (0.20 g, 1.11 mmol) als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

$$[\alpha]_{589}^{20} = + 10.9 \quad (c = 1.13, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96-1.01 (m, 1H), 1.28-1.34 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.88 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.39, (dd, $J = 6.6, 10.5$ Hz, 1H) 3.52 (dd, $J = 5.2, 10.5$ Hz, 1H), 5.25 (m_c , 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.5, 19.3, 20.3, 28.5, 33.2, 41.0, 46.5, 68.3, 79.5, 81.9, 105.3, 153.5$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 181.1592. Gef. 181.1589.

Darstellung von (2*E*,4*R*,6*S*,8*E*)-Ethyl-4,6,8-trimethylundeca-2,8-dien-10-ynoat (**182**)

Zu einer Lösung des Alkohols **180** (71.8 mg, 0.40 mmol, 1.00 Äq.) in DMSO (2.85 mL) wurde bei RT IBX (**148**, 0.28 g, 1.00 mmol, 2.50 Äq.) gegeben. Nach einer Stunde war die Reaktion beendet und H₂O (5 mL) wurde zugegeben. Anschließend wurde der ausfallende Feststoff ab filtriert und mit Et₂O (10 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der α -chirale Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung in der Olefinierungsreaktion verwendet.

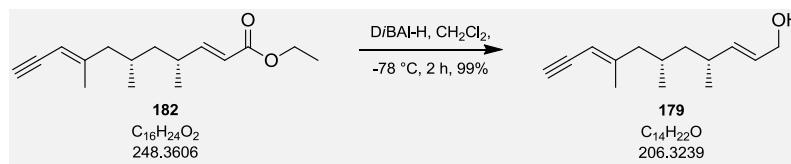
Das Phosphonat **150** (0.14 g, 0.12 mL, 0.60 mmol, 1.52 Äq.) wurde in THF (1.60 mL) gelöst und mit NaH (23.5 mg, 0.59 mmol, 1.48 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten wurde der Aldehyd in THF (1.60 mL) gelöst und zur Reaktion getropft. Die Reaktion war nach zwei Stunden beendet und die Lösung wurde in Eiswasser (10 mL) getropft. Nach Überführen in einen Scheidetrichter und Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Pentan/Et₂O 30:1, R_f = 0.19) gereinigt und ergab den Ester **182** mit 93%iger Ausbeute (91.5 mg, 0.37 mmol, E/Z = 5:1) als gelbes Öl.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -4.1 \quad (c = 0.95, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.06-1.14 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32-1.38 (m, 1H), 1.59-1.67 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 4H), 2.04 (dd, *J* = 6.4, 13.5 Hz, 1H), 2.36-2.48 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.22-5.25 (m, 1H), 5.78 (dd, *J* = 1.0, 15.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.6, 15.7 Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.4, 19.3, 19.4, 20.7, 28.7, 34.4, 43.5, 47.1, 60.4, 79.6, 81.8, 105.5, 120.2, 153.1, 154.2, 166.9 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 271.1674. Gef. 271.1676.

Darstellung von (2*E*,4*R*,6*S*,8*E*)-4,6,8-Trimethylundeca-2,8-dien-10-yn-1-ol (**179**)

Zu einer Lösung des Esters **182** (91.5 mg, 0.37 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.7 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ DIBAL-H (0.16 g, 0.98 mL, 1 M in CH_2Cl_2 , 0.98 mmol, 2.66 Äq.) getropft. Nach zweistündigem Rühren wurde die Reaktion mit Et_2O (5 mL) verdünnt und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde H_2O (39.2 μL), 15% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (39.2 μL) und H_2O (98.0 μL) hinzugegeben und die Lösung bei RT für 15 Minuten gerührt. Nun wurde MgSO_4 zugegeben und für weitere 15 Minuten gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt. Der Alkohol **179** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan: Et_2O 3:1, $R_f = 0.20$) mit 99%iger Ausbeute (75.8 mg, 0.37 mmol) als gelbes Öl erhalten.

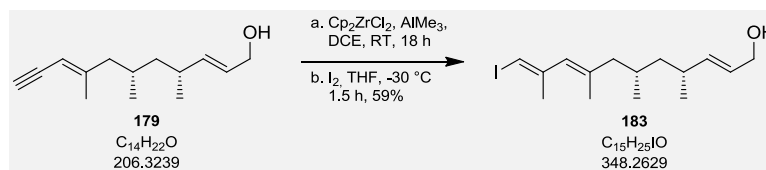
$$[\alpha]_{589}^{20} = -0.2 \quad (c = 1.04, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.01-1.07 (m, 1H), 1.19-1.24 (m, 1H), 1.59-1.73 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 4H), 2.03 (dd, $J = 6.6, 13.5$ Hz, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 0.9, 5.7$ Hz, 2H), 5.22-5.25 (m, 1H), 5.44-5.52 (m, 1H), 5.57-5.64 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.4, 19.6, 21.6, 28.7, 34.2, 44.2, 47.2, 64.0, 79.5, 82.0, 105.3, 127.8, 138.7, 153.4$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.1749. Gef. 207.1750.

Darstellung von (2*E*,4*R*,6*S*,8*E*,10*E*)-11-Iodo-4,6,8,10-tetramethylundeca-2,8,10-trien-1-ol (**183**)



Zu einer Lösung von Zirkonocendichlorid (0.21 g, 0.73 mmol, 2.00 Äq.) in DCE (6.3 mL) wurde bei RT Trimethylaluminium (0.16 g, 2.20 mL, 1 M in Heptan, 5.99 Äq.) gegeben. Nach 30 minütigem Rühren wurde der Allylalkohol **179** (75.8 mg, 0.37 mmol, 1.00 Äq.) gelöst in DCE (0.56 mL) zur Reaktion gegeben. Die Reaktion wurde für 18 Stunden bei RT gerührt und anschließend auf -30 °C gekühlt. Nun wurde eine Lösung von Iod (0.94 g, 3.68 mmol, 10.0 Äq.) in THF (6.33 mL) zur Reaktion gegeben und für weitere 1.5 Stunden bei -30 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde nun langsam zu einer eisgekühlten K₂CO₃-Lsg._(aq) (10 mL) gegeben und nach Überführen in einen Scheidetrichter wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden erst mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg._(aq) (2 x 20 mL) und anschließend mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (20 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels i. V. wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/Et₂O 4:1, R_f = 0.30). Man erhielt das Vinyljodid **183** mit 59%iger Ausbeute (75.9 mg, 0.22 mmol) als gelbes Öl.

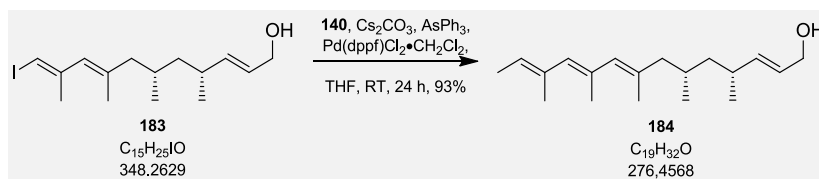
$$[\alpha]_{589}^{20} = +12.9 \quad (c = 0.96, \text{C}_6\text{H}_6).$$

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.90-0.97 (m, 4H), 1.20 (ddd, *J* = 4.5, 9.6, 13.7 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.81-1.83 (m, 3H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.08-2.21 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 5.28-5.54 (m, 3H), 5.95 (bs, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 17.9, 19.6, 21.8, 25.4, 28.7, 34.5, 44.6, 48.7, 63.5, 79.6, 127.5, 128.7, 137.3, 137.9, 145.2 ppm.

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder APCI detektiert werden.

Darstellung von (2*E*,4*R*,6*S*,8*E*,10*E*,12*E*)-4,6,8,10,12-Pentamethyltetradeca-2,8,10,12-tetraen-1-ol (**184**)



Es wurden die Boronsäure **140** (43.5 mg, 0.44 mmol, 2.00 Äq.), Cäsiumcarbonat (142 mg, 0.44 mmol, 2.00 Äq.), Triphenylarsen (5.5 mg, 18 μ mol, 8 mol%) und der Katalysator Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (8.9 mg, 10 μ mol, 5 mol%) vorgelegt. Das Vinyl-iodid **183** (75.9 mg, 0.22 mmol, 1.00 Äq.) wurde in entgastem THF (0.7 mL, 3 x freeze-pump-thaw) gelöst und zu den vorgelegten Feststoffen gegeben. Die Reaktion wurde für 24 Stunden gerührt und anschließend über Celite filtriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Pentan/Et₂O 4:1, R_f = 0.25) gereinigt und das Trien **184** konnte mit 93%iger Ausbeute (55.8 mg, 0.20 mmol) als gelbes Öl erhalten werden.

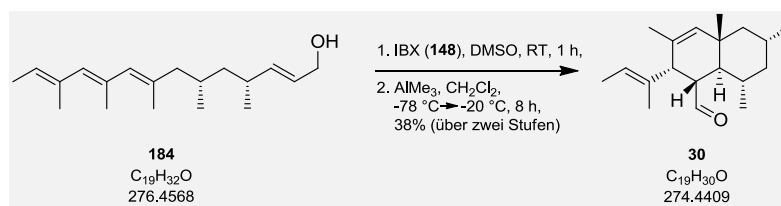
$$[\alpha]_{589}^{20} = +17.3 \quad (c = 1.01, C_6H_6).$$

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.93-0.98 (m, 4H), 1.28-1.34 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.70-1.76 (m, 4H), 1.79-1.83 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 6.3, 12.9 Hz, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 5.34-5.54 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.97 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ = 13.9, 17.0, 18.1, 19.4, 19.7, 21.9, 28.9, 34.5, 44.6, 49.6, 63.5, 124.3, 128.7, 132.1, 132.6, 133.5, 134.0, 135.0, 137.5 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₁₉H₃₃O [M+H]⁺ 276.2453. Gef. 276.2455.

Darstellung von (1*S*,2*R*,4*aR*,6*R*,8*S*,8*aS*)-2-((*E*)-But-2-en-2-yl)-3,4*a*,6,8-tetramethyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-carbaldehyd (**30**)



Zu einer Lösung des Alkohols **184** (28.3 mg, 0.10 mmol, 1.00 Äq.) in DMSO (0.71 mL) wurde bei RT IBX (**148**, 71.7 mg, 0.26 mmol, 2.50 Äq.) gegeben. Nach einer Stunde war die Reaktion beendet und H₂O (3 mL) wurde zugegeben. Anschließend wurde der ausfallende Feststoff ab filtriert und mit Et₂O (10 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der α,β -ungesättigte Aldehyd **32** (81%, 22.8 mg, 0.08 mmol) wurde ohne weitere Reinigung in der Diels-Alder Reaktion verwendet.

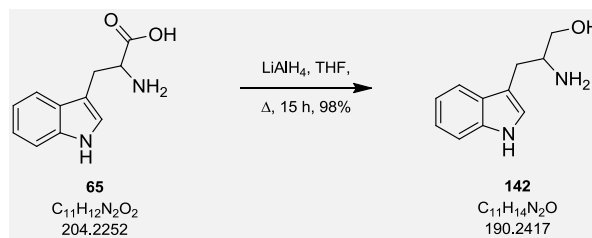
Der Aldehyd **32** (0.08 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (2.7 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Trimethylaluminium (5.4 mg, 75.0 μ L, 1 M in Heptan, 0.07, 0.90 mmol) wurde mit einer μ L-Spritze zugegeben. Anschließend wurde die gelbe Lösung über acht Stunden auf -10 °C erwärmt. Nach einer weiteren Stunde wurde die Reaktion mit Et₂O (3 mL) verdünnt und durch die Zugabe von ges. Rochelle-Salz-Lsg._(aq) (3 mL) beendet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (5 mL) gewaschen. Nach Trocken über MgSO₄, filtrieren und Entfernen der Lösungsmittel i. V. wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan/Et₂O 70:1, R_f = 0.33) gereinigt. Der Aldehyd **30** konnte mit 38%iger Ausbeute (über zwei Stufen, 11.0 mg, 0.04 mmol) als klares Öl erhalten werden.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +15.7 \quad (c = 0.88, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.51$ (m_c , 1H), 0.77-0.81 (m, 9H), 0.85-0.90 (m, 1H), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.42-1.45 (zwei überlagerte Singulets, jeweils 3H), 1.49-1.52 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.65 (dd, $J = 6.3, 15.9$ Hz, 1H), 2.66-2.72 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.34 (qd, $J = 6.6, 1.1$ Hz, 1H), 9.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): $\delta = 13.5, 16.5, 21.1, 21.5, 22.7, 23.1, 27.3, 31.4, 36.5, 46.6, 47.0, 48.9, 52.2, 52.7, 125.7, 130.1, 133.2, 136.4, 205.8$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 297.2194. Gef. 297.2195.

Darstellung von 2-Amino-3-(1H-Indol-3-yl)propan-1-ol (**142**)

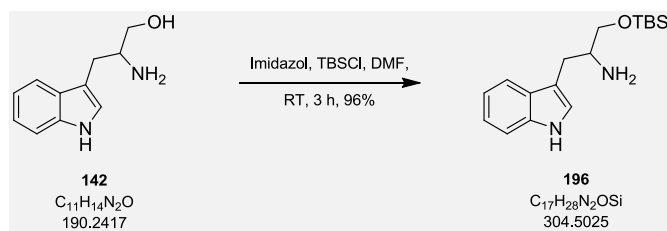
Zu einer Lösung aus *D/L*-Tryptophan (**65**, 2.51 g, 12.3 mmol, 1.00 Äq.) in THF (125 mL) wurde bei 0 °C $LiAlH_4$ (1.86 g, 49.0 mmol, 2.99 Äq.) in kleinen Portionen gegeben. Anschließend wurde die Suspension für 15 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Reaktion wurde nach Abkühlen auf 0°C mit Et_2O (100 mL) verdünnt. Es wurde H_2O (1.86 mL), 15% $NaOH_{(aq)}$ (1.86 mL) und H_2O (5.60 mL) zugegeben und die Lösung für 15 Minuten bei RT gerührt. Nach Zugabe von $MgSO_4$ und 15 minütigem Rühren bei RT wurde das Gemisch filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit Et_2O (100 mL) gewaschen und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Nach Trocknen am Hochvakuum konnte das Produkt **142** mit 98%iger Ausbeute (2.29 g, 12.1 mmol) als oranger Feststoff erhalten werden.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 2.53 (dd, J = 5.0, 11.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 5.8, 14.0 Hz, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 4.49 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 29.8, 53.6, 66.3, 111.3, 111.8, 118.1, 118.5, 120.7, 123.2, 127.6, 136.2 ppm.

Smp. Bei 80 °C beginnt Zersetzung.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[91]

Darstellung von 1-((Tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-3-(1H-Indol-3-yl)propan-2-amin (**196**)

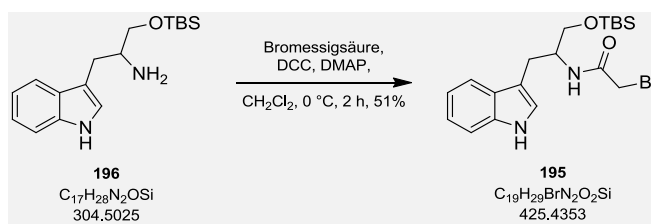
D/L-Tryptophanol (**142**, 0.20 g, 1.06 mmol, 1.00 Äq.), Imidazol (0.18 g, 2.64 mmol, 2.49 Äq.) und TBSCl (0.20 g, 1.30 mmol, 1.23 Äq.) wurden in DMF (0.5 mL) gelöst und für drei Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg._(aq) (5 mL) beendet und mit EtOAc (5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit H₂O (2 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. getrocknet. Das Amin **196** wurde mit 96%iger Ausbeute (0.31 g, 1.01 mmol) als rötlicher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 2.84 (dd, *J* = 7.9, 14.2 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 5.9, 14.2 Hz, 1H), 3.26-3.35 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 6.2, 10.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 4.5, 9.9 Hz, 1H), 7.05-7.23 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H) ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₁₇H₂₉N₂OSi [M+H]⁺ 305.2049. Gef. 305.2044.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[92]

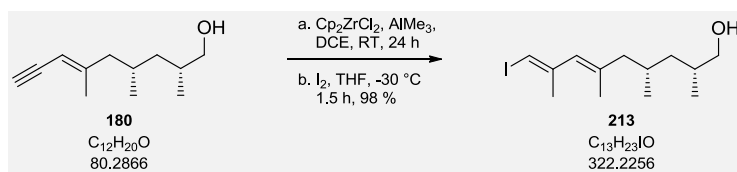
Darstellung von 2-Brom-N-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(1H-Indol-3-yl)propan-2-yl)-acetamid (**195**)



Zu einer Lösung von Bromessigsäure (31.9 mg, 0.23 mmol, 1.40 Äq.) und dem Amin **196** (50.1 mg, 0.16 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (0.7 mL) wurde bei 0 °C nacheinander DCC (40.1 mg, 0.19 mmol, 1.18 Äq.) und DMAP (0.8 mg, 6.5 µmol, 4 mol%) gegeben. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1, R_f = 0.36). Das Bromid **195** konnte mit 51%iger Ausbeute (35.8 mg, 0.08 mmol) als rötlicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 3.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 4.1, 10.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 2.6, 10.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.26 (m_c, 1H), 6.98 (m_c, 1H), 7.06 (bs, 1H), 7.16 (m_c, 2H), 7.36 (m_c, 1H), 7.76 (m_c, 1H), 8.03 (bs, 1H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[129]

Darstellung von (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*)-9-Iodo-2,4,6,8-tetramethylnona-6,8-dien-1-ol (**213**)

Zirkonocendichlorid (0.16 g, 0.55 mmol, 2.01 Äq.) wurde in DCE (4.8 mL) vorgelegt und tropfenweise mit Trimethylaluminium (1.70 mL, 0.12 g, 1 M in Heptan, 1.70 mmol, 6.18 Äq.) versetzt. Nach 30 minütigem Rühren wurde das Enin **180** (49.6 mg, 0.28 mmol, 1.00 Äq.) gelöst in DCE (0.4 mL) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 24 Stunden unter Lichtausschluss gerührt und anschließend auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nun wurde Iod (0.70 g) gelöst in THF (4.8 THF) hinzugegeben und für weitere 90 Minuten bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wurde nun langsam zu eisgekühlter ges. NaHCO_3 -Lsg._(aq) (11 mL) gegeben und nach Überführen in einen Scheidetrichter wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase wurde mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg._(aq) (2 x 10 mL) und ges. NaCl -Lsg._(aq) (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 , filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels i. V. wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan/ Et_2O 4:1, $R_f = 0.28$) gereinigt. Man erhielt das Vinyliodid **213** (0.86 mg, 0.27 mmol) mit 98%iger Ausbeute als gelbes Öl.

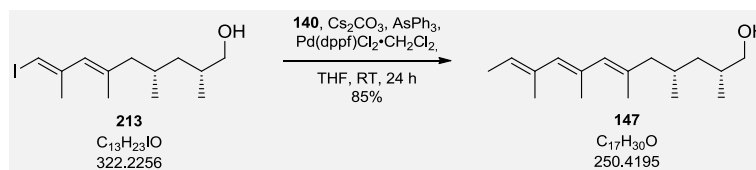
$$[\alpha]_{589}^{20} = +20.0 \quad (c = 1.14, \text{C}_6\text{H}_6).$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.76$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.82-0.85 (m, 1H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.20-1.28 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.89-1.95 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 6.4, 10.2$ Hz, 1 H), 3.21 (dd, $J = 5.2, 10.2$ Hz, 1H), 5.47 (bs, 1H), 5.96 (bs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 17.6, 17.8, 20.3, 25.4, 28.5, 33.3, 41.3, 48.1, 67.9, 79.5, 127.5, 138.0, 145.2$ ppm.

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder APCI detektiert werden.

Darstellung von (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E*)-2,4,6,8,10-Pentamethyldodeca-6,8,10-trien-1-ol (**147**)



In einem Kolben wurden nacheinander die Boronsäure **140** (0.16 g, 1.59 mmol, 2.01 Äq.), Cs₂CO₃ (0.52 g, 1.58 mmol, 2.00 Äq.), AsPh₃ (22.9 mg, 0.07 mmol, 0.09 Äq.) und Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (55.2 mg, 0.07 mmol, 0.09 Äq.) vorgelegt. Anschließend wurde das Vinyljodid **213** (0.25 g, 0.79 mmol, 1.00 Äq.) in entgastem THF (2.6 mL) hinzugegeben. Die Reaktion wurde unter Lichtausschluss für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan/Et₂O 4:1:, R_f = 0.24) gereinigt. Das Trien **147** (0.17 g, 0.67 mmol) konnte mit 85%iger Ausbeute als gelbes Öl erhalten werden.

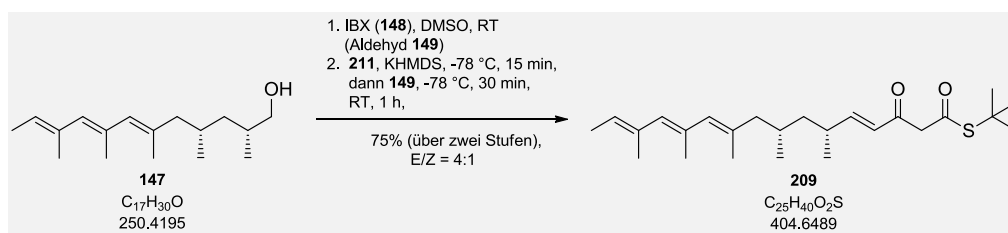
$$[\alpha]_{589}^{20} = +18.4 \quad (c = 0.92, \text{C}_6\text{H}_6)$$

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.82-0.91 (m, 7H), 1.32 (m_c, 1H), 1.59-1.64 (m, 4H), 1.70-1.75 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.07-2.14 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 5.51 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.98 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 13.9, 17.0, 17.7, 18.1, 19.4, 20.5, 28.8, 33.4, 41.4, 49.0, 68.0, 124.3, 132.1, 132.6, 133.5, 134.0, 135.0 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₁₇H₃₁O [M+H]⁺ 251.2375. Gef. 251.2373.

Darstellung von (4E,6R,8S,10E,12E,14E)-S-tert-Butyl-6,8,10,12,14-pentamethyl-3-oxohexadeca-4,10,12,14-tetraenthioat (**209**)



Der Alkohol **147** (41.7 mg, 0.17 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMSO (3.5 mL) vorgelegt, hierzu wurde IBX (**148**, 117 mg, 0.42 mmol, 2.51 Äq.) in einer Portion gegeben. Die Reaktion wurde für eine Stunde bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurde der ausfallende Feststoff abfiltriert und mit Et₂O nachgewaschen. Das erhaltene Phasengemisch wurde getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg._(aq) (20 mL) und mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ filtriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das Rohprodukt wurde abschließend über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Pentan/Et₂O 1:1). Aufgrund des α-Stereozentrums und des isomerisierungslabilen Triens wurde das Produkt **149** ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

Der Olefinierungsreagenz **211** (73.1 mg, 0.24 mmol, 1.41 Äq.) wurde in THF (2.1 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Hierzu wurde KHMDS (0.50 mL, 69.8 mg, 0.7 M in Toluol, 0.35 mmol, 2.10 Äq.) getropft und für 15 Minuten bei -78 °C gerührt. Der Aldehyd **149** wurde in THF (0.63 mL) gelöst und ebenfalls langsam zur Reaktion gegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei -78 °C wurde die Reaktion auf RT erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg._(aq) (5 mL) beendet und in Et₂O bzw. Wasser (je 5 mL) aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 10 mL) extrahiert, die gesammelte organische Phase mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Filtration gefolgt vom Entfernen des Lösungsmittels i. V. und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Et₂O 60:1, R_f = 0.32) lieferte den Thioester **209** (50.2 mg, 0.12 mmol) mit 75%iger Ausbeute (über zwei Stufen) in einem E/Z-Verhältnis von 4:1 als oranges Öl. Das Produkt **209** liegt als Keto-Enol-Gemisch im Verhältnis von etwa 4:1 zu Gunsten des Enols vor.

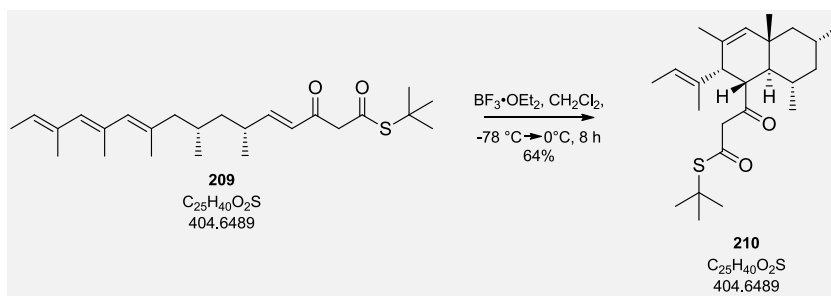
$[\alpha]_{589}^{20} = +42.9$ ($c = 0.96$, C_6H_6).

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): δ (Enolform) = 0.82 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90-0.97 (m, 1H), 1.24-1.31 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.57-1.63 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.93-1.99 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.16 (m_c, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.43 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.50 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.6, 15.5$ Hz, 1H), 13.25 (bs, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): δ (Enolform) = 13.6, 16.8, 17.8, 19.1, 19.5, 20.6, 28.7, 29.3, 29.9, 34.8, 43.7, 48.1, 49.2, 100.8, 122.9, 124.1, 132.0, 132.3, 133.4, 134.5, 147.8, 167.4, 196.7 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $C_{25}H_{41}O_2S$ $[M+H]^+$ 405.2827. Gef. 405.2827.

Darstellung von *S*-tert-Butyl 3-((1*S*,2*R*,4*aR*,6*R*,8*S*,8*aS*)-2-((*E*)-But-2-en-2-yl)-3,4*a*,6,8-tetramethyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl)-3-oxopropanthioat (**210**)



Der offenkettige Thioester **209** (13.9 mg, 34.4 μmol , 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (1.5 mL) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Hierzu wurde tropfenweise $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.14 mL, 5.0 mg, 35 μmol , 1.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf 0°C erwärmt. Nach acht Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (5 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (4 x 5 mL) extrahiert und die gesammelte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels i. V. wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan/ Et_2O 100:1, $R_f = 0.27$) gereinigt. Das Diels-Alder-Produkt **210** konnte mit 64%iger Ausbeute (8.9 mg, 22 μmol) als gelbes, zähes Öl erhalten werden. Die β -Ketothioester-Funktionalität führt zum Vorliegen eines Tautomeren-Gemisches im Verhältnis von etwa 1:1 (in C_6D_6).

$[\alpha]_{589}^{20} = +25.2$ ($c = 0.71$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (Keto-Form) = 0.70 (m_c , 1H) oder 0.76 (m_c , 1H), 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.98-1.00 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.37-1.38 (m, 1H), 1.39 oder 1.45 (s, 10H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.86 (dd, $J = 10.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 7.6, 12.5$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.18 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H) ppm.

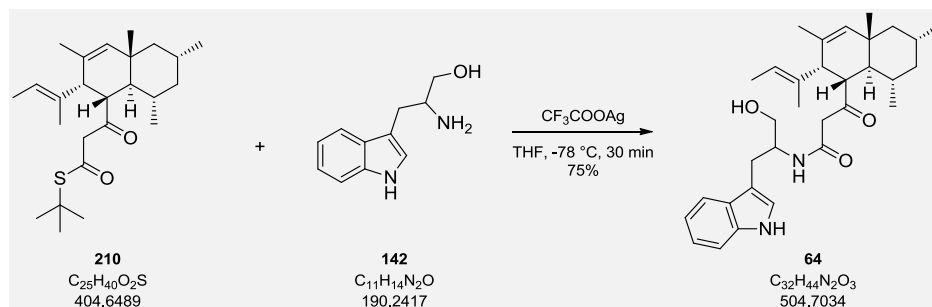
δ (Enol-Form) = 0.70 (m_c , 1H) oder 0.76 (m_c , 1H), 0.80 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98-1.00 (m, 1H), 1.37-1.38 (m, 1H), 1.39 oder 1.45 (s, 10H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.56 (m_c , 3H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.76 (m_c , 1H),

2.26 (dd, $J = 7.0, 12.1$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.24 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 13.51 (s, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, C_6D_6): δ (Keto- und Enolform) = 13.5, 13.7, 13.8, 21.8, 22.10, 22.4, 22.6, 22.7, 22.9, 24.9, 27.5, 27.7, 29.6, 30.3, 32.9, 36.7, 37.1, 45.8, 47.0, 47.2, 47.5, 48.1, 48.5, 49.0, 49.1, 51.0, 52.3, 56.1, 60.6, 101.5, 122.9, 123.8, 129.1, 130.1, 136.1, 136.4, 136.6, 137.1, 180.8, 192.4, 196.4, 201.1 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.2828. Gef. 405.2827.

*Darstellung von 3-((1S,2R,4aR,6R,8S,8aS)-2-((E)-But-2-en-2-yl)-3,4a,6,8-tetramethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)-N-(1-hydroxy-3-(1H-Indol-3-yl)propan-2-yl)-3-oxopropanamid (**64**)*

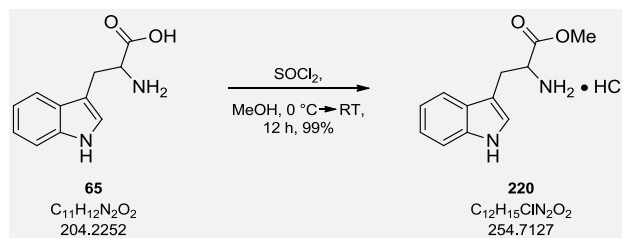


Der Thioester **210** (27.3 mg, 67.5 μmol , 1.00 Äq.) und Tryptophanol (**142**, 19.2 mg, 100 μmol , 1.50 Äq.) wurden in THF (0.48 mL) vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde Triethylamin (40.0 μL , 31.2 mg, 4.57 Äq.) gegeben und auf -78°C gekühlt. Silber(I)-Tri-fluoroacetat (24.2 mg, 0.11 mmol, 1.62 Äq) wurde in THF (0.48 mL) suspendiert und zügig zur Reaktionslösung gegeben. Nach 30 minütigem Rühren wurde über Celite® filtriert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE 1:2 + 1% Triethylamin, $R_f = 0.26$) gereinigt. Das Amid **64** wurde mit 75%iger Ausbeute (25.5 mg, 50.5 μmol) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.58$ (dd, $J = 6.7, 22.7$ Hz, 3H), 0.83-0.88 (m, 7H), 1.32 (m_c , 3H), 0.95-1.00 (m, 1H), 1.41-1.48 (m, 6H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.32 (m_c , 1H), 3.46 (m_c , 1H), 3.60 (td, $J = 5.8, 11.5$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 3.4, 11.2, 19.2$ Hz, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 5.19 (qq, $J = 6.1, 21.0$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.19 (dt, $J = 2.6, 7.4$ Hz, 1H) 7.36 (dd, $J = 3.6, 8.1$ Hz, 1H) 7.63-7.71 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.2, 13.5, 22.1, 22.4, 22.7, 24.2, 26.8, 27.6, 32.7, 36.4, 45.2, 46.7, 48.6, 50.4, 51.8, 52.2, 53.0, 65.3, 111.3, 111.8, 119.0, 119.7, 122.3, 123.0, 124.2, 127.7, 128.5, 136.3, 136.4$ (zwei Signale), 167.3, 207.8 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505.3430. Gef. 505.3530.

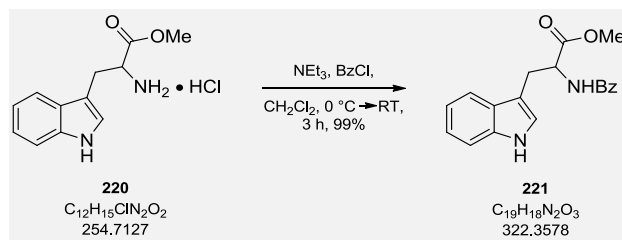
Darstellung von Methyl-2-amino-3-(1H-Indol-3-yl)propanoat hydrochlorid (**220**)

D/L-Tryptophan (**65**, 2.00 g, 9.79 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (10 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von Thionylchlorid (1.00 mL, 1.64 g, 13.8 mmol, 1.41 Äq.) in Methanol (10 mL) hinzugetroppt, auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und der Rückstand mit Diethylether (3 x 20 mL) gewaschen. Der zurückbleibende weiße Feststoff wurde i. V. getrocknet und der Ester **220** konnte mit 99%iger Ausbeute (2.47 g, 9.69 mmol) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.28 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.24 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (bs, 2H), 11.09 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 26.2, 52.7, 52.8, 106.3, 111.6, 118.0, 118.7, 121.3, 125.0, 126.9, 136.3, 169.8 ppm.

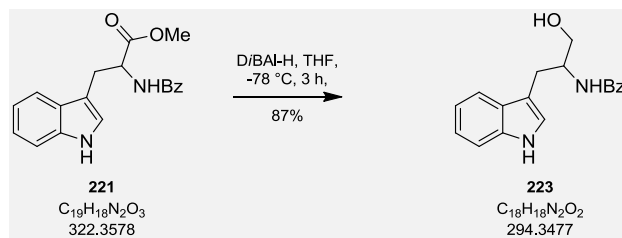
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[130]

Darstellung von Methyl-2-benzamido-3-(1H-Indol-3-yl)propanoat (**221**)

Der Ester **220** (2.00 g, 7.84 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (7.8 mL) vorgelegt und mit Triethylamin (2.00 mL, 1.56 g, 15.4 mmol, 1.97 Äq.) versetzt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und langsam Benzoylchlorid (0.90 mL, 1.10 g, 7.81 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Nach 30 minütigem Rühren bei 0 °C wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere drei Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und der Rückstand in Essigsäureethylester (100 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit KHSO_4 -Lsg._(aq) (1 M, 50 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg._(aq) (50 mL) und ges. NaCl -Lsg._(aq) (3 x 50 mL) gewaschen. Es wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Methylester **221** wurde mit 99%iger Ausbeute (2.51 g, 7.77 mmol) als gelber Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet.

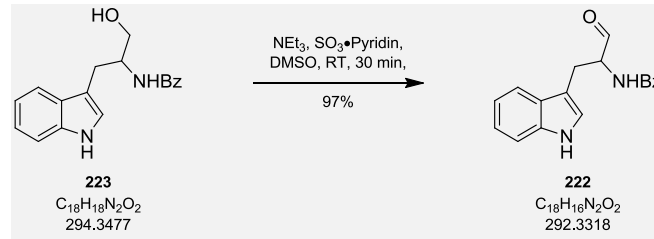
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.23$ (dd, $J = 9.2, 14.7$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 5.3, 14.6$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.68 (ddd, $J = 5.5, 7.5, 9.2$ Hz, 1H), 6.99 (m_c , 1H), 7.06 (m_c , 1H), 7.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (m_c , 2H), 7.49 - 7.59 (m, 2H), 7.82 (m_c , 2H), 8.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 10.85 (s, 1H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[131]

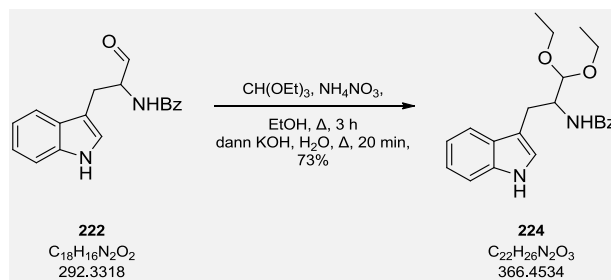
Darstellung von *N*-(1-Hydroxy-3-(1*H*-Indol-3-yl)propan-2-yl)benzamid (**223**)

Der Ester **221** (2.51 g, 7.77 mmol, 1.00 Äq) wurde in THF vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (20.6 mL, 20.6 mmol 1 M in CH₂Cl₂, 2.65 Äq.) hinzugesetzt und für drei Stunden bei -78 °C gerührt. Nacheinander wurde Wasser (0.82 mL), 15%ige NaOH-Lsg._(aq) (0.82 mL) und Wasser (2.00 mL) hinzugegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde für weitere 15 Minuten über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und der Alkohol **223** konnte mit 87%iger Ausbeute (1.98 g, 6.73 mmol) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 5.2, 11.3 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 3.7, 11.1 Hz, 1H), 4.42-4.45 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 7.23 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.46 (m_c, 2H), 7.64 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H) ppm.

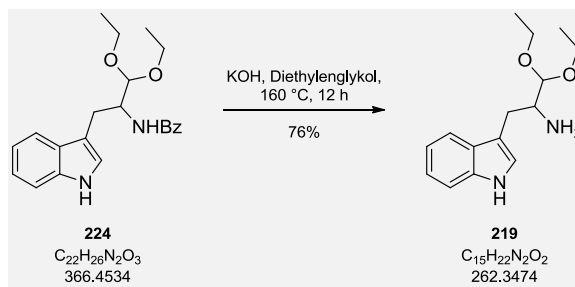
Darstellung von N-(1-(1H-Indol-3-yl)-3-oxopropan-2-yl)benzamid (222)

Der Alkohol **223** (0.95 g, 3.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMSO (10 mL) aufgenommen und mit Triethylamin (1.35 mL, 1.05 g, 10.4 mmol, 3.22 Äq.) versetzt. Anschließend wurde $SO_3 \cdot \text{Pyridin}$ (1.62 g, 10.2 mmol, 3.16 Äq.), gelöst in DMSO (10 mL), hinzugegeben und die Reaktion für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktion in Eiswasser (60 mL) gegeben und mit Diethylether (3 x 40 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 10%iger Zitronensäure-Lsg._(aq) (2 x 50 mL), Wasser (2 x 50 mL) und ges. $NaHCO_3$ -Lsg._(aq) (50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wurde der Aldehyd **222** mit 97%iger Ausbeute (0.92 g, 3.14 mmol) als roter Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

Darstellung von *N*-(1,1-Diethoxy-3-(1*H*-Indol-3-yl)propan-2-yl)benzamid (**224**)

Der Aldehyd **222** (0.91 g) wurde in absolutem Ethanol (9 mL) vorgelegt. Hierzu wurde Triethylorthoformiat (0.71 mL, 0.64 g, 4.33 mmol, 1.40 Äq.) und NH₄NO₃ (37.2 mg, 0.46 mmol, 0.15 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung anschließend für drei Stunden zum Sieden erhitzt. Nun wurde Kaliumhydroxid (1.73 g, 31.0 mmol, 10.0 Äq.) und Wasser (0.90 mL) hinzugegeben und für weitere 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und die zurückbleibende wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Nun wurde die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg._(aq) (20 mL) und ges. NaCl-Lsg._(aq) (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Rohprodukt wurde abschließend über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Acetal **224** konnte mit 73%iger Ausbeute (0.82 g, 2.25 mmol) als hellbraunes zähes Öl erhalten werden.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[101]

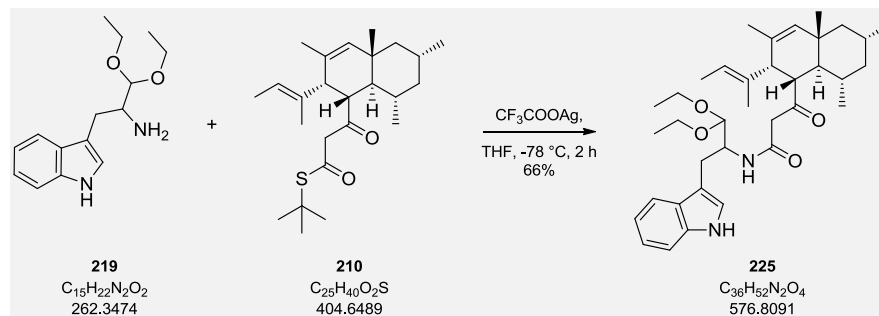
Darstellung von 1,1-Diethoxy-3-(1H-Indol-3-yl)propan-2-amin (**219**)

Das Acetal **224** (0.82 g, 2.25 mmol, 1.00 Äq.) und KOH (0.22 g, 3.87 mmol, 1.72 Äq.) wurden in Diethylenglykol (6.5 mL) aufgenommen und auf 100 °C erwärmt. Weiteres KOH (3.12 g, 55.5 mmol, 24.7 Äq.) wurde in kleinen Portionen hinzugegeben und die Reaktion wurde über Nacht bei 160 °C gerührt. Die Reaktion wurde auf 100 °C abgekühlt und erst mit H₂O (60 mL) anschließend mit Et₂O (60 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 60 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O (2 x 50 mL) und ges. NaCl-Lsg._(aq) (50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels i. V. wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 20:1, R_f = 0.28). Das Acetal **219** konnte als braunes, zähes Öl mit 76%iger Ausbeute (0.45 g, 1.70 mmol) erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.24-1.30 (m, 6H), 2.68 (d, *J* = 9.3, 14.2 Hz, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.72-3.84 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.20 (m_c, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[101]

*Darstellung von 3-((1S,2R,4aR,6R,8S,8aS)-2-((E)-But-2-en-2-yl)-3,4a,6,8-tetramethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)-N-(1,1-diethoxy-3-(1H-Indol-3-yl)propan-2-yl)-3-oxopropanamid (**225**)*



Das Acetal **219** (64.7 mg, 0.25 mmol, 1.57 Äq.) wurde mit absolutiertem THF in den Reaktionskolben überführt. Das THF wurde i. V. entfernt und der Thioester **210** (63.6 mg, 0.16 mmol, 1.00 Äq.) in THF (1.10 mL) aufgenommen und zur Reaktion hinzugefügt. Anschließend wurde Triethylamin (80.0 μ L, 62.4 mg, 3.92 Äq.) hinzugefügt. Nach fünfminütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion auf -78 °C abgekühlt und Silber(I)-Trifluoroacetat (56.2 mg, 0.25 mmol, 1.62 Äq.), suspendiert in THF (1.1 mL), zur Reaktion gegeben. Nach zweistündigem Rühren bei -78 °C wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1, $R_f = 0.29$). Das Amid **225** konnte mit 66%iger Ausbeute (60.0 mg, 0.10 mmol) als weißer Feststoff erhalten werden.

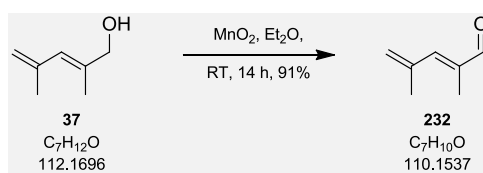
Die 1H - und ^{13}C -spektroskopische Analyse lieferte keine vollständig und eindeutig interpretierbaren Spektren, da sich um zum einen um ein Gemisch von Keto-Enol-Tautomeren und zum anderen um Diastereomere handelt, da das Tryptophan-Fragment nicht enantiomerenrein eingesetzt wurde. Im Folgenden sind deswegen die Signale angegeben, die zweifelsfrei der Hauptkomponente zugeordnet werden konnten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.55$ -0.62 (m, 3H), 0.81-0.84 (m, 1H), 0.86-0.89 (m, 6H), 0.99 (m_c , 1H), 1.23 (m, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.47 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 1.50-1.54 (m, 3H), 1.55 (m_c , 1H), 1.57-1.64 (m, 4H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 7.8, 15.1$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 5.9, 14.9$ Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H),

3.72-3.81 (m, 1H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 5.26 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = \sim 13.0, 13.6, 15.4, 15.5, \sim 22, 24.2, 24.9, 27.6, 32.6, 46.7, 48.6, 49.9, 51.9, 63.8, 64.0, 102.6, 111.1, 112.6, 119.1, 119.4, 122.0, 122.4, 123.9, 128.1, 128.6, \sim 136, 136.3, 136.6, 166.1, 206.8$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 577.4005. Gef. 577.4022.
Exakte Masse ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 599.3825. Gef. 599.3825.

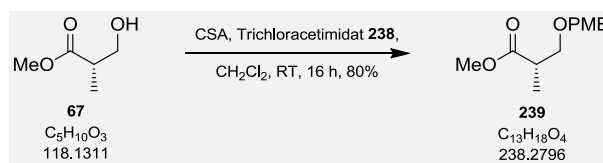
F. Verbindungen zur Bearbeitung des Nebenprojektes (Kapitel 6)**Darstellung von (E)-2,4-Dimethylpenta-2,4-dienal (**232**)**

Zu einer Suspension aus Braunstein (7.75 g, 89.2 mmol, 10.0 Äq.) in Et_2O (7 mL) wurde der Allylkohol **37** (1.00 g, 8.92 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 14 Stunden bei RT gerührt. Abschließend wurde die Lösung über eine Schicht Kieselgur filtriert und mit Et_2O (100 mL) nachgewaschen. Der erhaltene Aldehyd **232** (91%, 0.89 g, 8.12 mmol) wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.95 (d, J = 1.24 Hz, 3H), 2.07 (bs, 3H), 5.30 (m_c , 1H), 5.36 (m_c , 1H), 6.75 (m_c , 1H), 9.43 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.4, 22.6, 123.4, 137.8, 141.0, 151.9, 196.2 ppm.

Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder EI detektiert werden.

Darstellung von (S)-Methyl 4-(4-methoxyphenyl)-2-methylbutanoat (**239**)

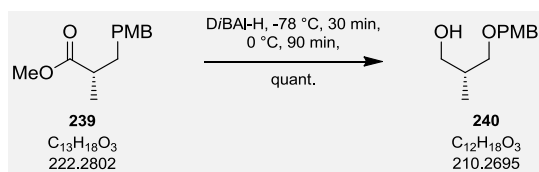
Es wurden Camphersulfonsäure (0.55 g, 2.36 mmol, 0.10 Äq.) und das Trichloracetimidat **238** (10.0 g, 25.7 mmol, 1.09 Äq.) in CH₂Cl₂ (40 mL) gelöst. Anschließend wurde der S-Roche-Ester **67** (2.79 g, 2.71 mL, 23.6 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionslösung für 16 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg._(aq) (30 mL) beendet und die wässrige Phase nach Überführung in einen Scheidetrichter mit MTBE extrahiert (3 x 40 mL). Die gesammelte organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg._(aq) (30 mL) und mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (30 mL) gewaschen. Anschließend wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt und der ausfallende Feststoff durch Filtrieren abgetrennt. Aufgrund der Reinheit des Produktes (4.50 g, 18.9 mmol, 80%) wurde der erhaltene Ester **239** ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +7.8 \quad (c = 0.88, \text{CHCl}_3).$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.77 (m_c, 1H), 3.46 (dd, J = 5.9, 9.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 7.3, 9.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.45 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 6.87 (dt, J = 2.4, 8.7 Hz, 2H), 7.23 (dt, J = 2.4, 8.7 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 40.3, 51.9, 55.4, 71.8, 72.9, 113.9, 129.4, 130.4, 159.3, 175.5 ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₁₃H₁₈O₄Na [M+Na]⁺ 261.1103. Gef. 261.1110.

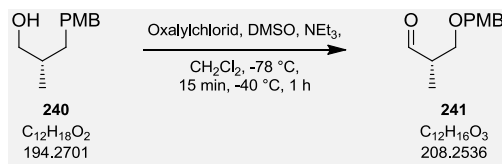
Darstellung von (*R*)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methylpropan-1-ol (**240**)

Der Ester **239** (4.45 g, 18.7 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (75 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (64.2 mL, 64.2 mmol, 1 M in CH_2Cl_2 , 3.44 Äq.) hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und für weitere 90 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Abschließend wurde erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Aceton (20 mL) beendet. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde ges. K/Na-Tartrat-Lsg._(aq) (30 mL) hinzugegeben und die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 (30 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 30 mL). Abschließend wurde die gesammelte organische Phase mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (30 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. V. wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1, $R_f = 0.35$) und es konnte der Alkohol **240** mit quantitativer Ausbeute (3.93 g, 18.7 mmol) als klares Öl erhalten werden.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +12.3 \quad (c = 1.04, \text{CHCl}_3).$$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.56 (dd, $J = 4.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.39 (m_c , 1H), 3.52 (m_c , 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.88 (m_c , 2H), 7.25 (m_c , 2H) ppm.

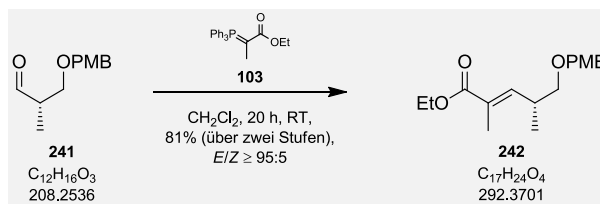
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[127]

Darstellung von (S)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methylpropanal (**241**)

Es wurde Oxalylchlorid (1.02 g, 0.69 mL, 9.51 mmol, 2.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (14 mL) vorgelegt und auf $-78\text{ }^\circ C$ gekühlt. Anschließend wurde Dimethylsulfoxid (0.94 g, 0.86 mL, 12.1 mmol, 3.00 Äq.) hinzuge tropft und für 15 Minuten gerührt. Nun wurde der Alkohol **240** (0.85 g, 4.02 mmol, 1.00 Äq.) hinzuge tropft und die Reaktionslösung für weitere 15 Minuten gerührt. Die Reaktionstemperatur wurde auf $-40\text{ }^\circ C$ erhöht und die Lösung für eine Stunde gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (2.04 g, 2.79 ml, 20.1 mmol, 5.00 Äq.) wurde für weitere 15 Minuten gerührt, bevor die Reaktionslösung in ein 1:1-Gemisch von MTBE/ges. NH_4Cl -Lsg._(aq) (17 mL) gegeben wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg._(aq) (20 mL) gewaschen und die erhaltene wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. V. und Trocknen über $MgSO_4$ wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/MTBE 10:1, $R_f = 0.3$). Der Aldehyd **241** wurde als klares Öl erhalten und ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.12$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.65 (m_c , 1H), 3.60 (dd, $J = 5.3, 9.4$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 6.8, 9.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.84 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 2.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.9, 47.0, 55.4, 70.0, 73.1, 114.0, 129.4, 130.1, 159.4, 204.1$ ppm.

Darstellung von *(R,E)*-Ethyl 5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,4-dimethylpent-2-enoat (**242**)

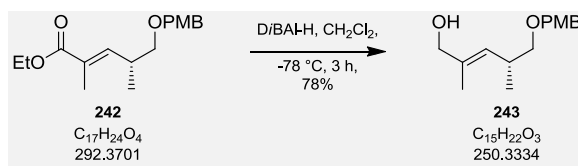
Eine Lösung des Aldehyds **241** (4.02 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (8 mL) wurde mit dem Wittig-Ylid **103** (3.06 g, 8.45 mmol, 2.10 Äq.) versetzt und 20 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (PE/EE 2:1). Nach säulen-chromatographischer Reinigung (Biotage, $R_f = 0.47$ in PE/EE 10:1) konnte der Ester **242** (0.95 g, 3.25 mmol) als gelbes Öl mit 81%iger Ausbeute (über zwei Stufen) und in einem *E/Z*-Verhältnis von $95 \geq 5$ erhalten werden.

$$[\alpha]_{589}^{20} = +2.1 \quad (c = 1.12, CHCl_3).$$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.05$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.32 (t $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.88 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 2.85 (m_c, 1H), 3.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.58 (dq, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 1.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 12.8, 14.4, 16.8, 34.0, 55.4, 60.6, 72.8, 74.1, 113.9, 128.3, 129.3, 130.6, 144.4, 159.3, 168.4$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $C_{17}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 315.1572. Gef. 315.1581.

Darstellung von (*R,E*)-5-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2,4-dimethylpent-2-en-1-ol (**243**)

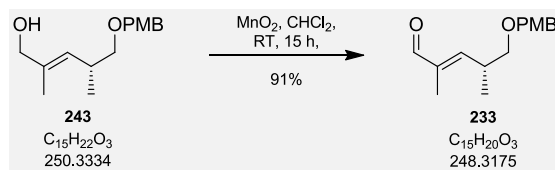
Zu einer Lösung des Esters **242** (0.58 g, 1.97 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (17 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ DiBAL-H (7.87 mL, 7.87 mmol, 1 M in CH_2Cl_2 , 4.00 Äq.) getropft. Nach drei Stunden Rühren bei dieser Temperatur wurde MTBE (17 mL) hinzugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde zur Reaktionslösung H_2O (1.2 mL) bis zur Bildung eines Gels und 2 M NaOH (2.34 mL) bis zum Ausfallen eines weißen Feststoffs gegeben. Nach erneuter Zugabe von H_2O (1.17 mL) wurde die erhaltene Lösung über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (PE/MTBE 2:1, $R_f = 0.23$) gereinigt und der Alkohol **243** konnte als klares Öl mit 78%iger Ausbeute (0.38 g, 1.53 mmol) erhalten werden.

$[\alpha]_{589}^{20} = -8.5$ ($c = 1.01$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 2.76 (m_c , 1H), 3.27 (dd, $J = 7.1, 9.1$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 6.5, 9.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.02 (bs, 2H), 4.46 (bs, 2H), 5.22 (dq, $J = 1.3, 9.2$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 2.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.28 (dt, $J = 2.0, 2.8$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 17.8, 32.8, 55.4, 69.0, 72.8, 75.0, 113.9, 129.0, 129.3, 130.8, 135.4, 159.2$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 273.1467. Gef. 273.1465.

Darstellung von (*R,E*)-5-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2,4-dimethylpent-2-enal (**233**)

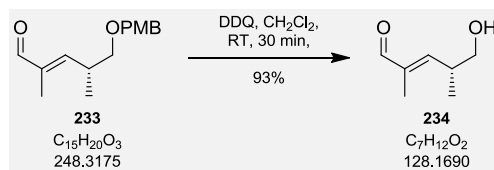
Braunstein (0.91 g, 10.4 mmol, 15.0 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) vorgelegt. Hierzu wurde eine Lösung von dem Alkohol **243** (0.17 g, 0.70 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.9 mL) gegeben und die Suspension für 15 Stunden bei RT gerührt. Abschließend wurde die Lösung über eine Schicht Kieselgur filtriert und mit CH_2Cl_2 (50 mL) und mit EtOAc (100 mL) nachgewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (PE/EE 4:1, $R_f = 0.23$) gereinigt. Der Aldehyd **233** konnte mit 91%iger Ausbeute (0.16 g, 0.63 mmol) als gelbes Öl erhalten werden.

$$[\alpha]_{589}^{20} = -10.9 \text{ (} c = 1.02, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 3.02 (m_c , 1H), 3.39 (dd, $J = 6.9, 9.1$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 5.9, 9.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.33 (dq, $J = 1.3, 9.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 2.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 1.9, 2.6$ Hz, 1H), 9.39 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.6, 16.5, 34.3, 55.4, 73.0, 73.8, 113.9, 129.3, 130.3, 139.4, 157.0, 159.4, 195.6$ ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 271.1310. Gef. 271.1313.

Darstellung von (*R,E*)-5-Hydroxy-2,4-dimethylpent-2-enal (**234**)

DDQ (0.12 g, 0.45 mmol, 1.10 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (1.5 mL) vorgelegt und mit dem Aldehyd **233** (0.10 g, 0.41 mmol, 1.00 Äq.) gelöst in CH₂Cl₂ (2.8 mL) versetzt. Zu der entstehenden schwarzen Reaktionslösung wurde H₂O (0.67 mL) gegeben und für 30 Minuten bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde nach Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg._(aq) (3 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde zuerst mit ges. NaHCO₃-Lsg (3 x 5 mL) und dann mit ges. NaCl-Lsg._(aq) (10 mL) gewaschen. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (5 mL) wurde die gesammelte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (PE/MTBE 1:3, R_f = 0.33) gereinigt. Der entschützte Aldehyd **234** konnte mit 93%iger Ausbeute (48.5 mg, 0.38 mmol) als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.94 (m_c, 1H), 3.58 (dd, J = 7.2, 10.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 5.7, 10.5 Hz, 1H), 6.34 (dq, J = 1.3, 9.7 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.6, 16.0, 36.5, 66.9, 140.0, 156.5, 195.5 ppm.

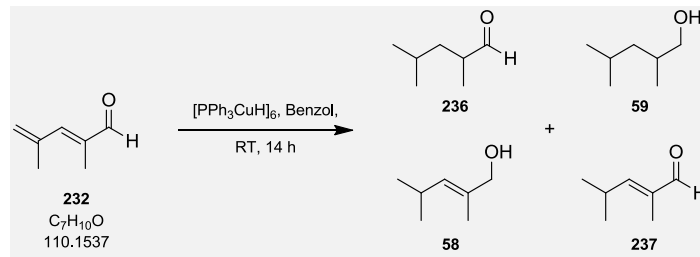
Konnte massenspektrometrisch nicht mittels ESI oder EI detektiert werden.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV1 zur Umsetzung der Aldehyde **232**, **233** und **234** mit dem Stryker-Reagenz*

Benzol wurde vor der Reaktion durch dreimaliges Ausfrieren und Evakuieren entgast. Anschließend wurde das Stryker-Reagenz in einen Schlenkkolben überführt (Glovebox) und in Benzol (halbe Gesamtmenge) suspendiert. Das Substrat wurde in Benzol (halbe Gesamtmenge) gelöst und zur Reaktionslösung gegeben. Die so erhaltene Suspension wurde für 14 Stunden bei RT gerührt und schließlich mit ges. NH_4Cl -Lsg._(aq) versetzt. Nach einstündigem Rühren und Phasentrennung wurde die organische Phase erneut mit ges. NH_4Cl -Lsg._(aq) (2 x) gewaschen. Nach Extraktion der so erhaltenen wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (2 x) wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand in wenig PE aufgenommen. Abschließend wurde filtriert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

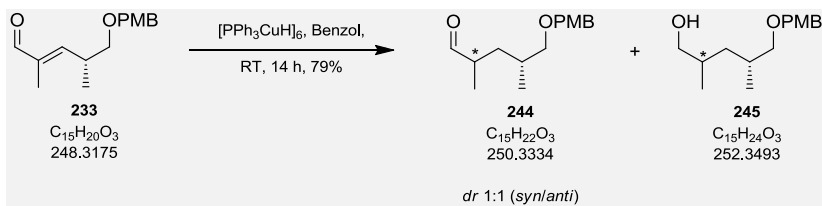
Die Umsetzung des Aldehyds **233** lieferte ein Diastereomeren-Gemisch im Verhältnis 1:1. Außerdem wurde ebenso eine Überreduktion zu beobachtet.

Das im Fall von Verbindung **234** erhaltene Lactol-Diol-Gemisch wurde ohne weitere Reinigung für die Oxidation zum Lacton **248** verwendet.

Umsetzung des Aldehyds **232** mit dem Stryker-Reagenz

Entsprechend der Allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV1 wurde der Aldehyd **232** (25.0 mg, 0.23 mmol, 1.00 Äq.) in Benzol (2 mL, Gesamtmenge) mit dem Stryker-Reagenz (89.0 mg, 45.3 μmol, 0.20 Äq.) für 14 Stunden bei RT gerührt und aufgearbeitet. Die Verwendung verschiedener Äquivalente des Stryker-Reagenz (siehe Kapitel **6**) führte in jedem Fall zur Bildung eines nicht auftrennbaren Produktgemisches.

Die Identifizierung der erhaltenen Verbindungen erfolgte ¹H-NMR-spektroskopisch am Rohprodukt, wobei das Hauptaugenmerk auf den Signalen der olefinischen Protonen des Aldehyds **232** lag (intern: 6.75 ppm (bs, 1 H), terminal: 5.30 ppm (bs, 1H) und 5.36 ppm (bs, 1H)). Für das vollständig hydrierte Produkt **59** fehlten sämtliche Signale der Doppelbindungsprotonen; im Fall der γ,δ-hydrierten Verbindungen **58** und **237** fehlten die Signale bei 5.30 und 5.36 ppm.

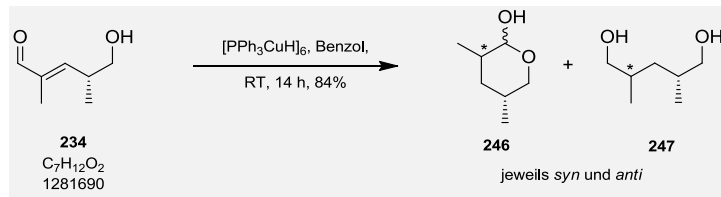
Umsetzung des Aldehyds **233** mit dem Stryker-Reagenz

Entsprechend der Allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV1 wurde der Aldehyd **233** (25.0 mg, 0.10 mmol, 1.00 Äq.) in Benzol (1 mL, Gesamtmenge) mit dem Stryker-Reagenz (98.7 mg, 50.3 μmol , 0.50 Äq.) für 14 Stunden bei RT gerührt und aufgearbeitet. Es konnte ein Gemisch aus den Verbindungen **244** und **245** mit 79%iger „Ausbeute“ isoliert werden.

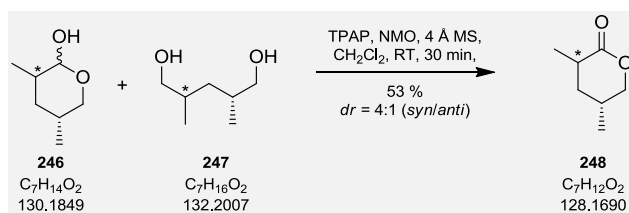
Die NMR-spektroskopische Untersuchung ergab ein Diastereomeren-Verhältnis von 1:1 (*syn/anti*); siehe Spektrenanhang.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (**245**, beide Diastereomere) = 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.15 (m, 3H), 1.43-1.54 (m, 1H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 2H), 3.20-3.5 (m, 4H), 3.41-3.54 (m, 4H), 3.83 (s, 6H), 4.46 (s, 4H), 6.90 (m_c , 4H), 7.28 (m_c , 4H) ppm.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $C_{15}H_{22}O_3Na$ (**244**) $[M+Na]^+$ 273.1476. Gef. 271.1476. Exakte Masse ber. für $C_{15}H_{24}O_3Na$ (**245**) $[M+Na]^+$ 275.1623. Gef. 275.1615.

Umsetzung des Aldehyds **234** mit dem Stryker-Reagenz

Entsprechend der Allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV1 wurde der Aldehyd **234** (53.2 mg, 0.42 mmol, 1.00 Äq.) in Benzol (2 mL, Gesamtmenge) mit dem Stryker-Reagenz (0.41 g, 0.21 μ mol, 0.50 Äq.) für 14 Stunden bei RT gerührt und aufgearbeitet. Es konnte in 84%iger „Ausbeute“ ein Gemisch aus den Verbindungen **246** und **247** isoliert werden, welches ohne weitere Reinigung für die Oxidation zum Lacton **248** verwendet wurde.

Darstellung von (5*R*)-3,5-Dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**248**)

In einem Schlenkcolben wurde 4 Å Molsieb (0.15 g) vorgelegt und drei Mal unter Vakuum ausgeheizt. Anschließend wurde eine Lösung der Reaktionsprodukte der Stryker-Umsetzung von Verbindung **234** (45.4 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) hinzugegeben. NMO (10.2 mg, 0.87 mmol, 2.5 Äq.) und TPAP (6.1 mg, 17.4 μmol , 5 mol%) wurden nacheinander als Feststoff in einer Portion zur Reaktionslösung gegeben, welche sich innerhalb weniger Minuten schwarz färbte. Nach 30 Minuten wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und das Rohprodukt über eine kurze Kieselgelschicht filtriert (PE/MTBE 2:1). Eine säulenchromatographische Reinigung (PE/MTBE 2:1, $R_f = 0.30$) ergab **248** als 4:1-Diastereomerenmischung (*syn/anti*) in Form einer klaren Flüssigkeit mit 53%iger Ausbeute (28.3 mg, 0.20 mmol).

Hauptdiastereomer:

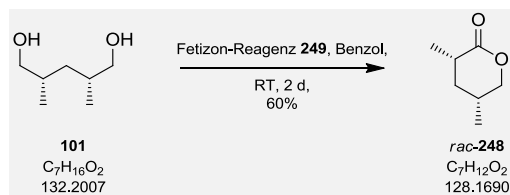
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , sofern eindeutig zuzuordnen): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.45-2.59 (m, 1H) ppm.

Nebendiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , sofern eindeutig zuzuordnen): $\delta = 1.01$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.60-2.79 (m, 1H) ppm.

Signale bei $\delta = 2.04$ -2.20 (m), 3.85-3.95 (m), 4.18-4.26 (m), 4.28-4.36 (m) ppm lassen sich nicht eindeutig zuordnen.

HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 151.0735. Gef. 151.0733.

Darstellung von rac-(3S,5R)-3,5-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-on (248)

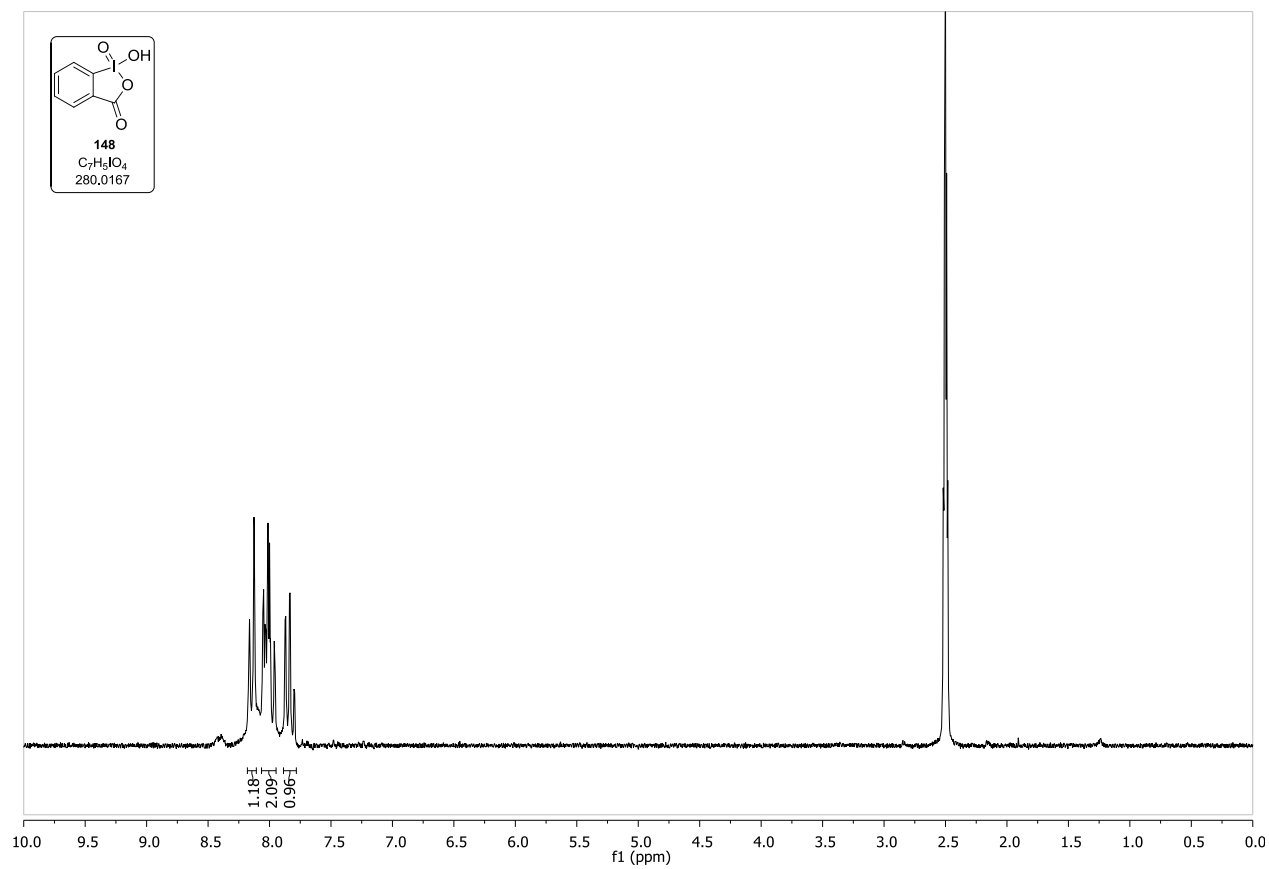
Das Diol **101** (46.0 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Benzol (46 mL) vorgelegt und bei RT mit dem Fetizon-Reagenz (**249**, 2.58 g, ~4.52 mmol, ~13.0 Äq.) versetzt. Nach 24 Stunden wurde weiteres Fetizon-Reagenz (**249**, 1.30 g, 2.29 mmol, 6.57 Äq.) hinzugegeben und für einen weiteren Tage gerührt. Nun wurde der Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel i. V. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/MTBE 20:1, $R_f = 0.23$). Das Lacton **248** konnte mit 60%iger Ausbeute (26.8 mg, 0.21 mmol) als klare Flüssigkeit erhalten werden.

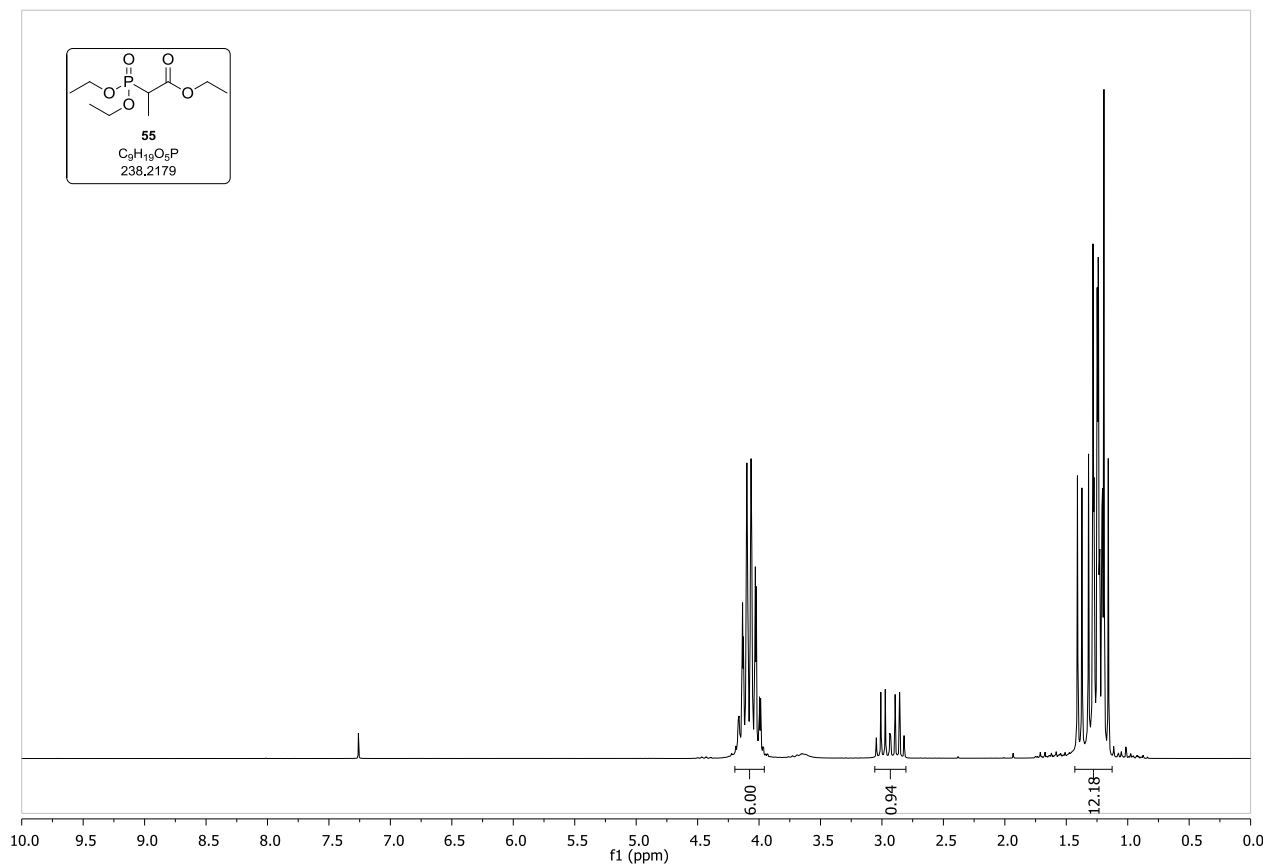
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.23-1.28 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.02-2.19 (m, 2H), 2.47-2.60 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 9.2, 11.1$ Hz, 1H), 4.32 (ddd, $J = 2.2, 4.8, 11.1$ Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.2, 17.5, 28.8, 35.5, 37.0, 75.1, 174.7 ppm.

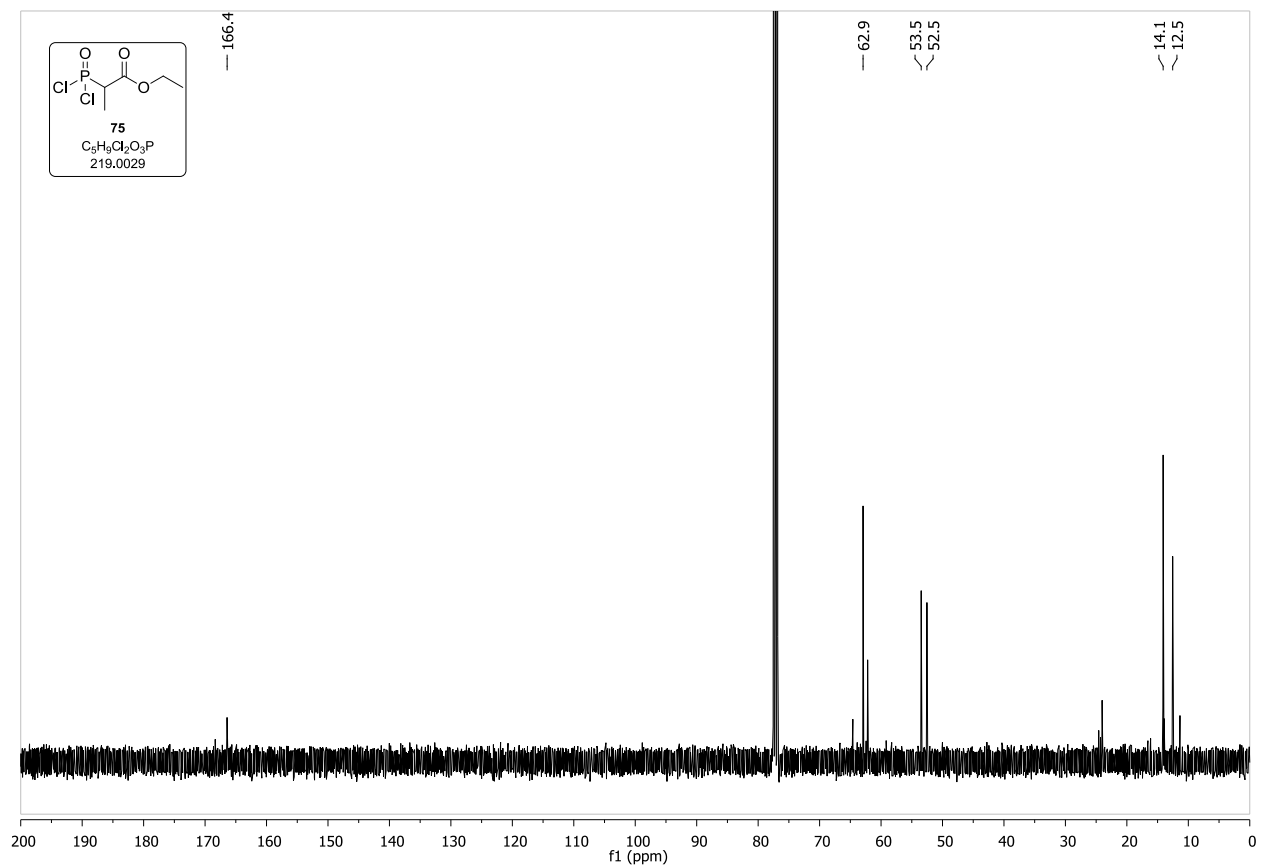
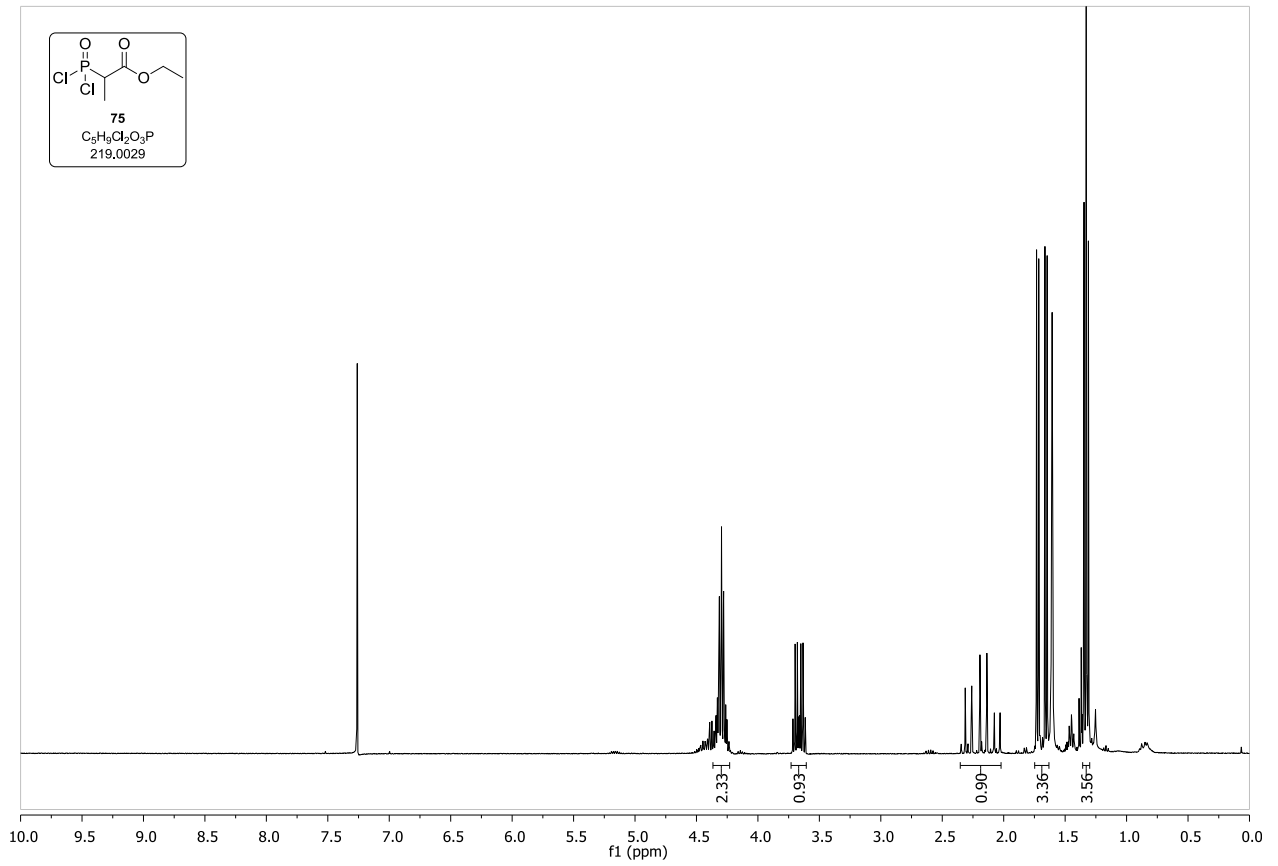
HRMS (ESI): Exakte Masse ber. für C₇H₁₃NaO₂ [M+H]⁺ 129.0916. Gef. 129.0912.

9 SPEKTRENANHANG

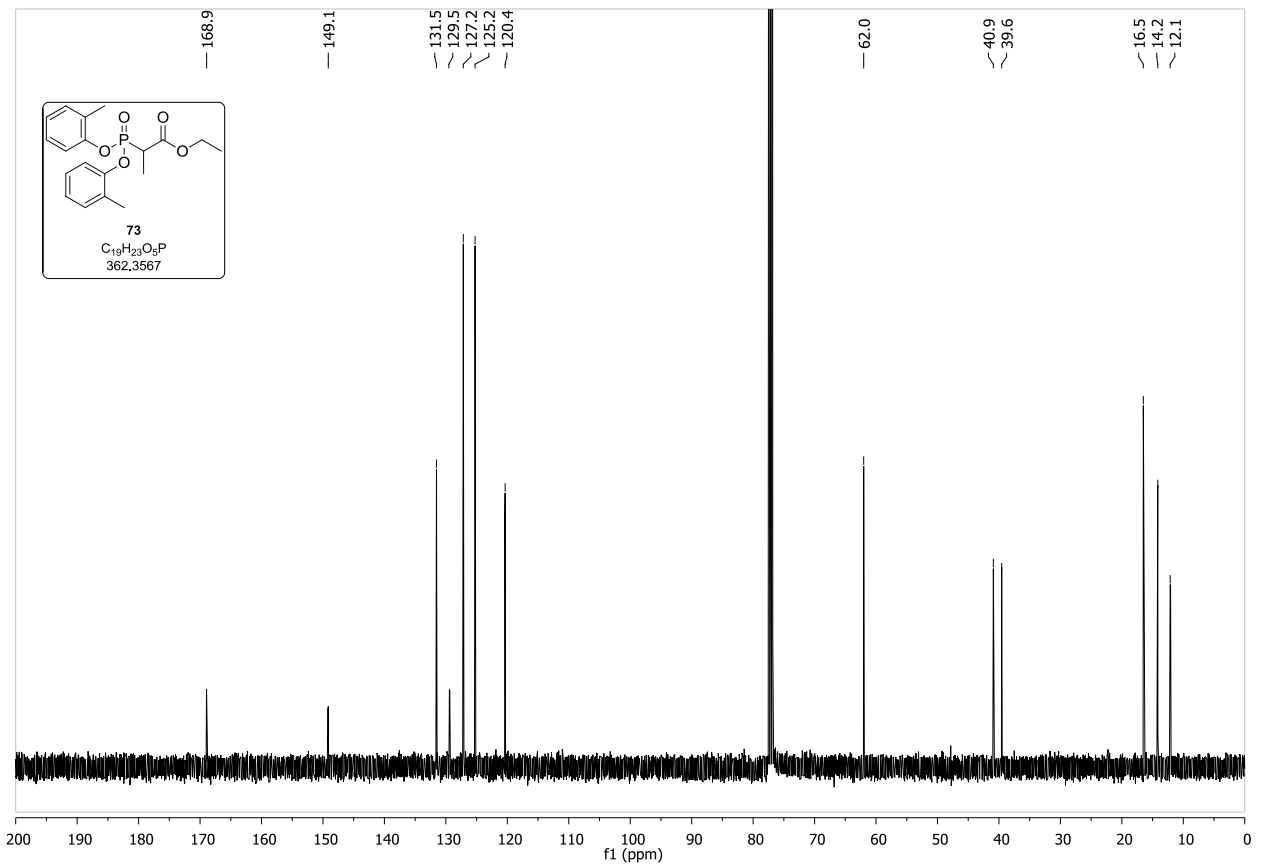
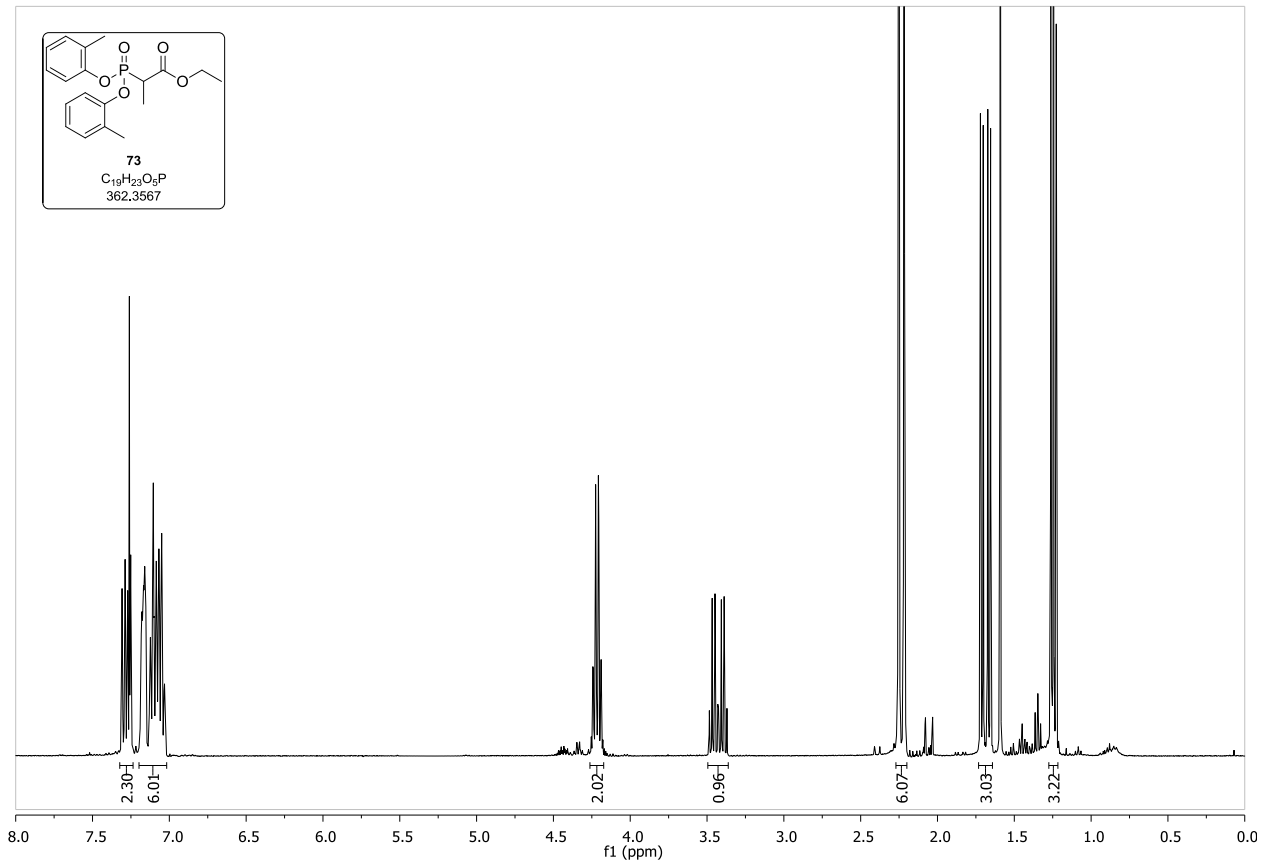




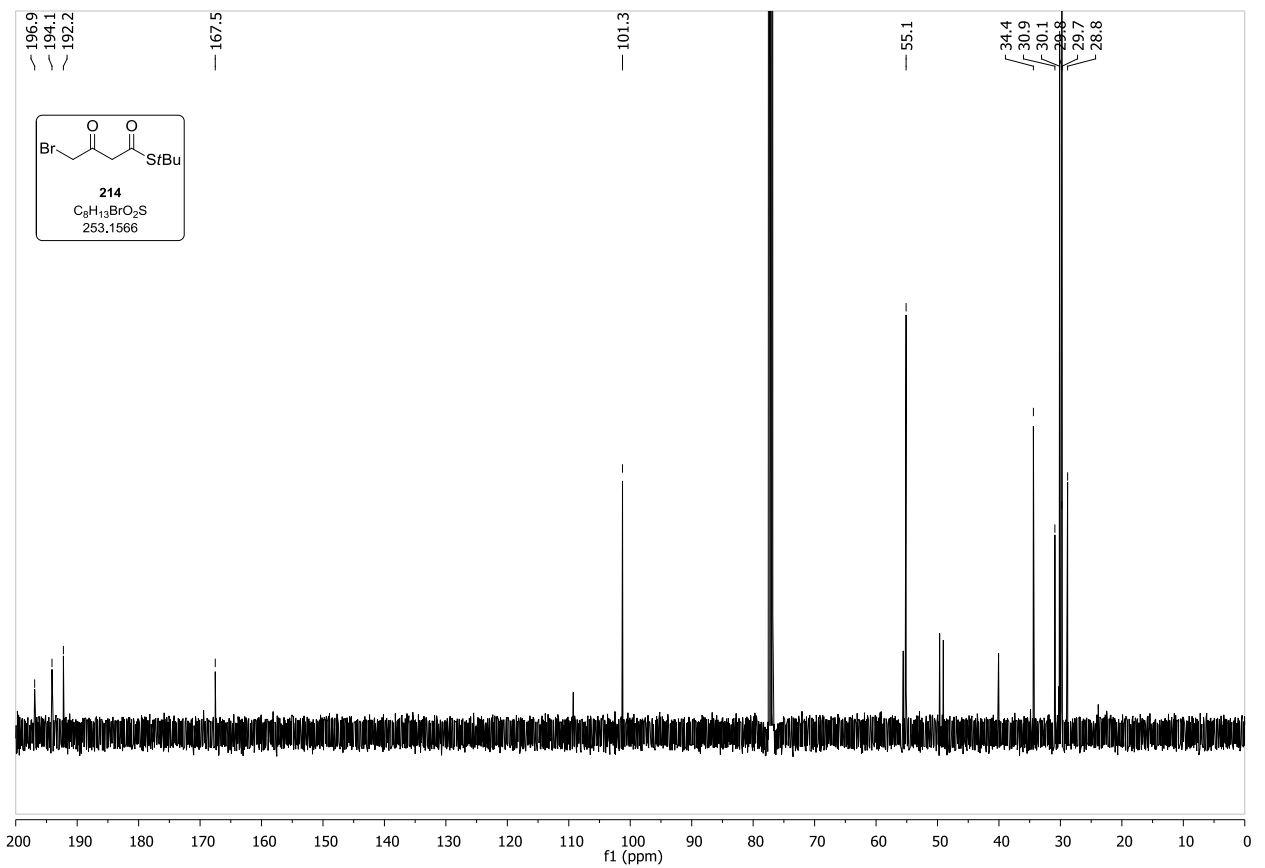
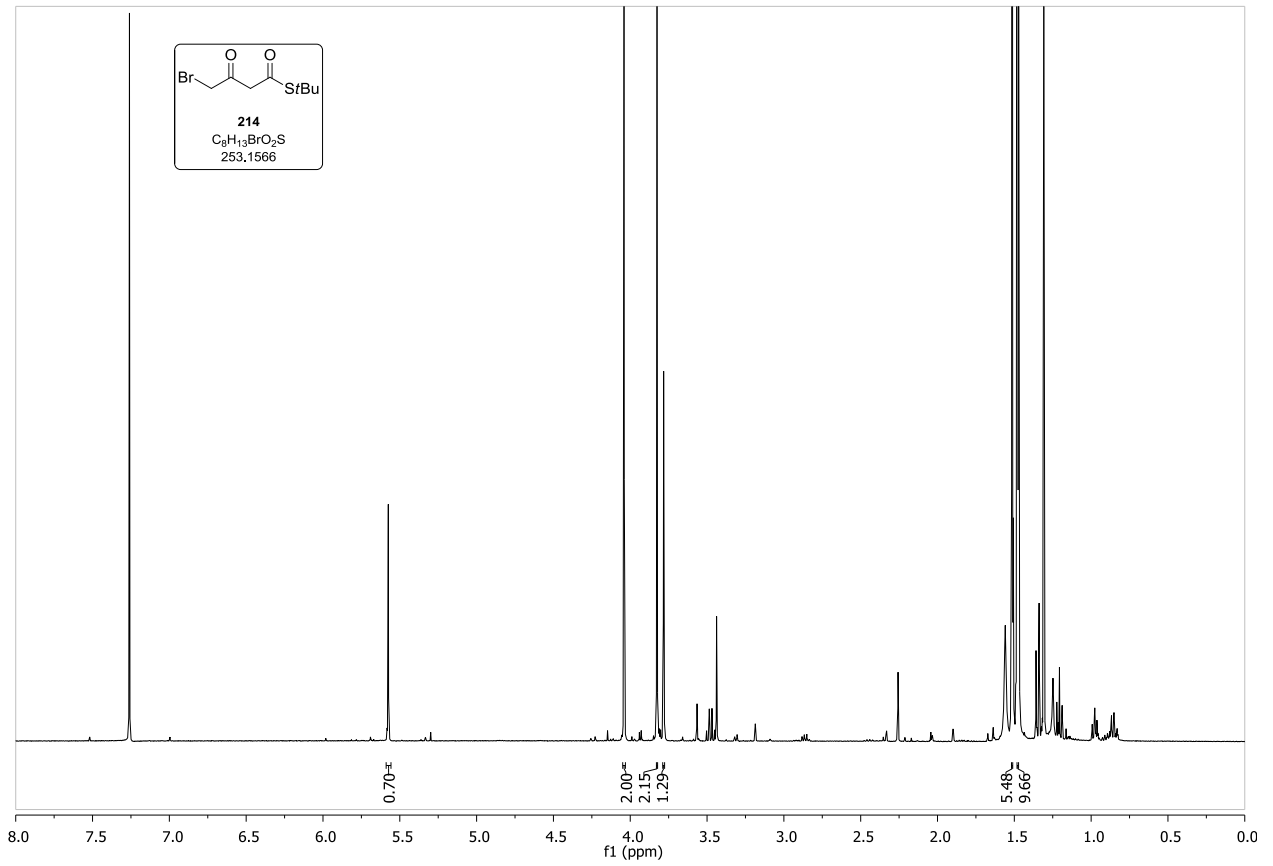
Spektrenanhang



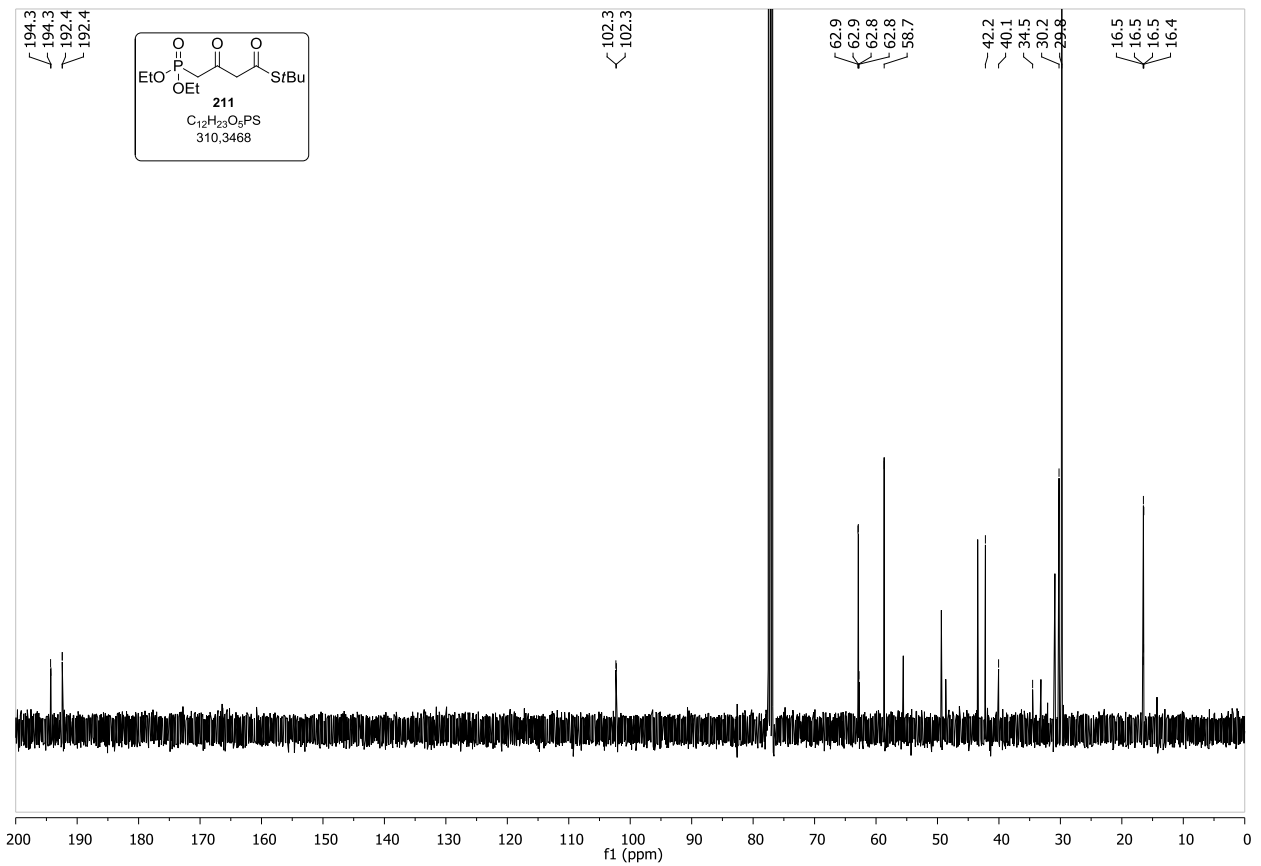
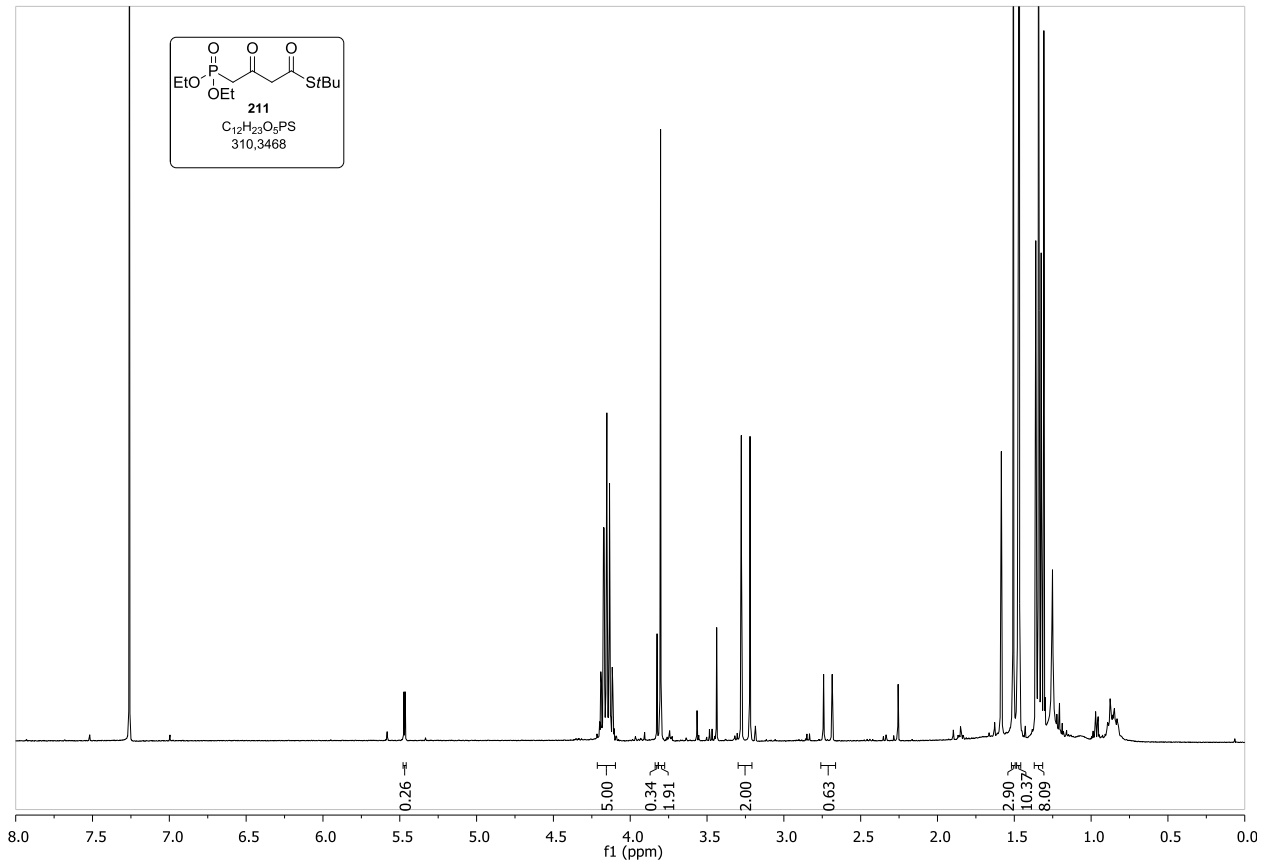
Spektrenanhang



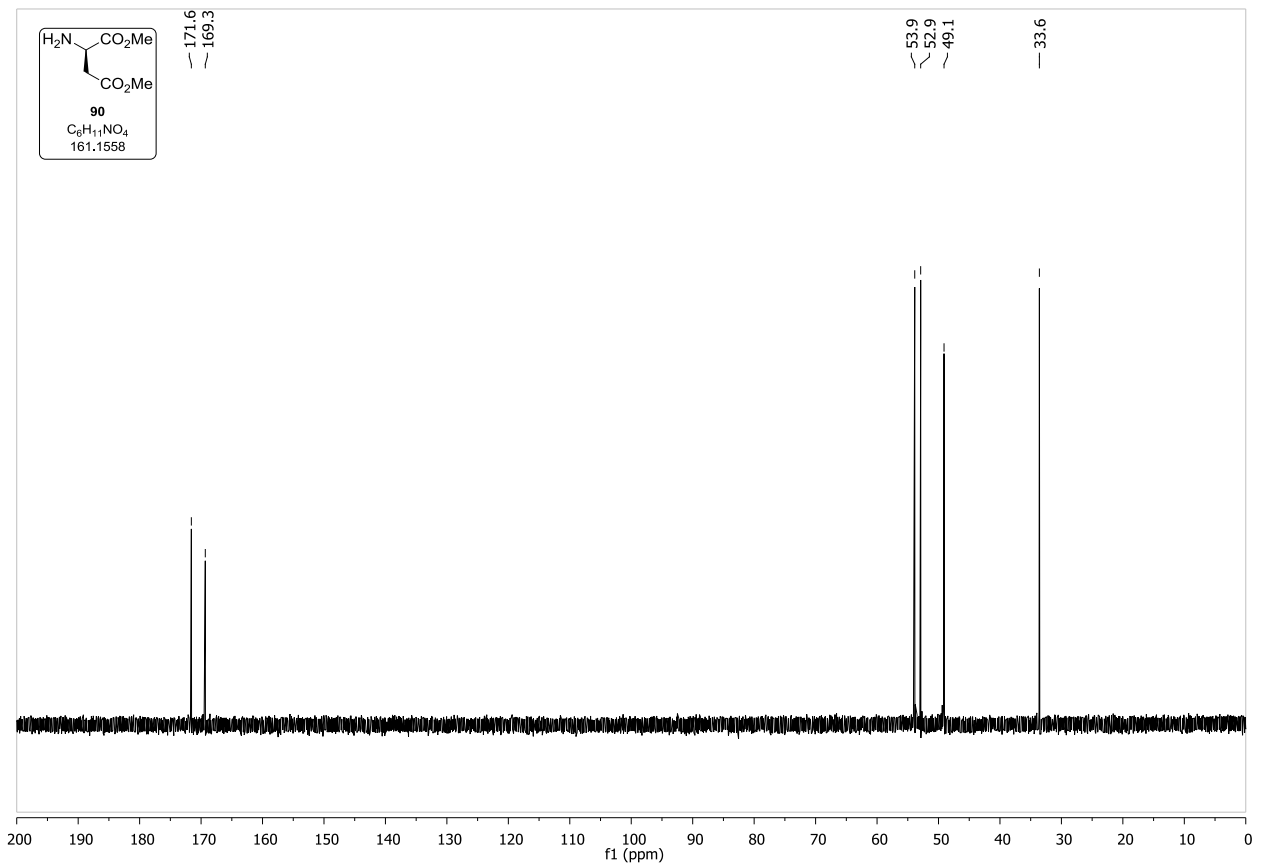
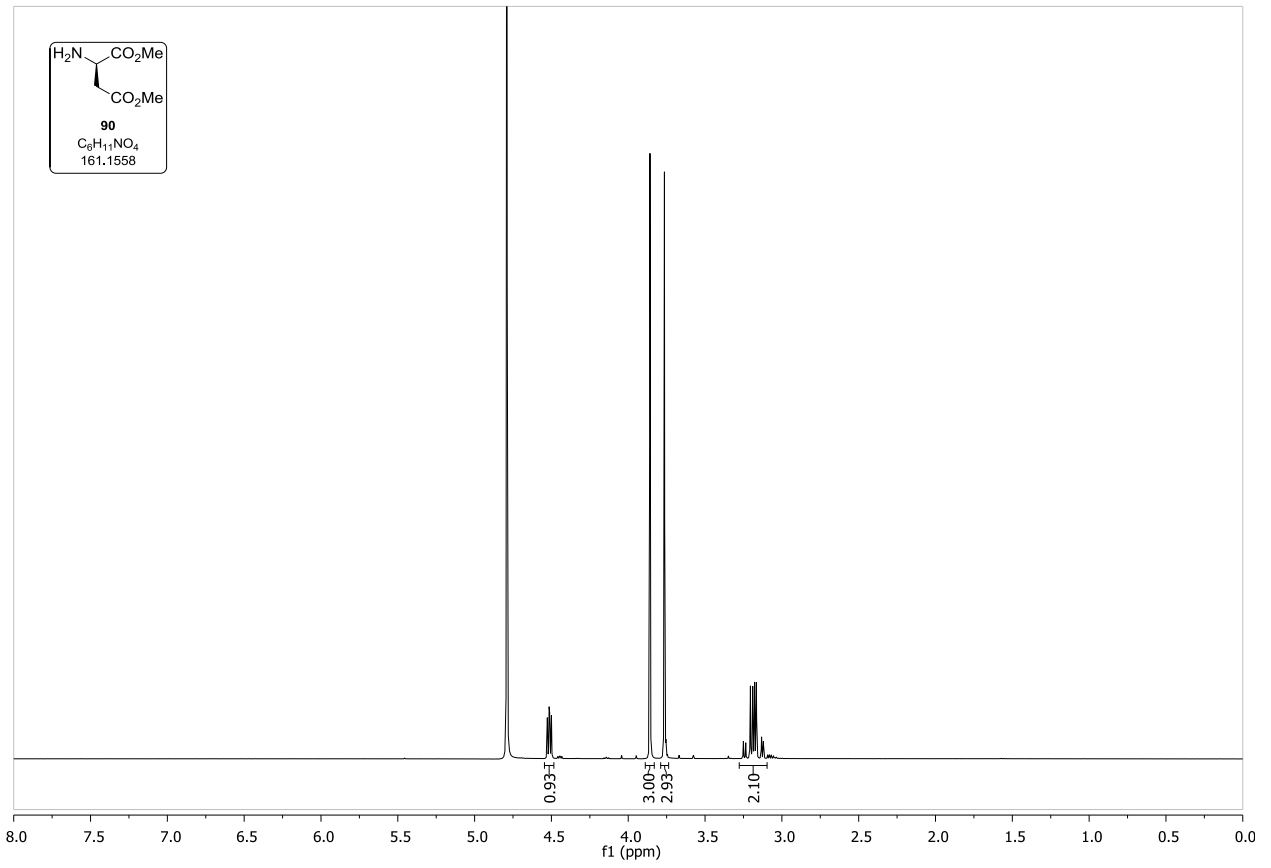
Spektrenanhang



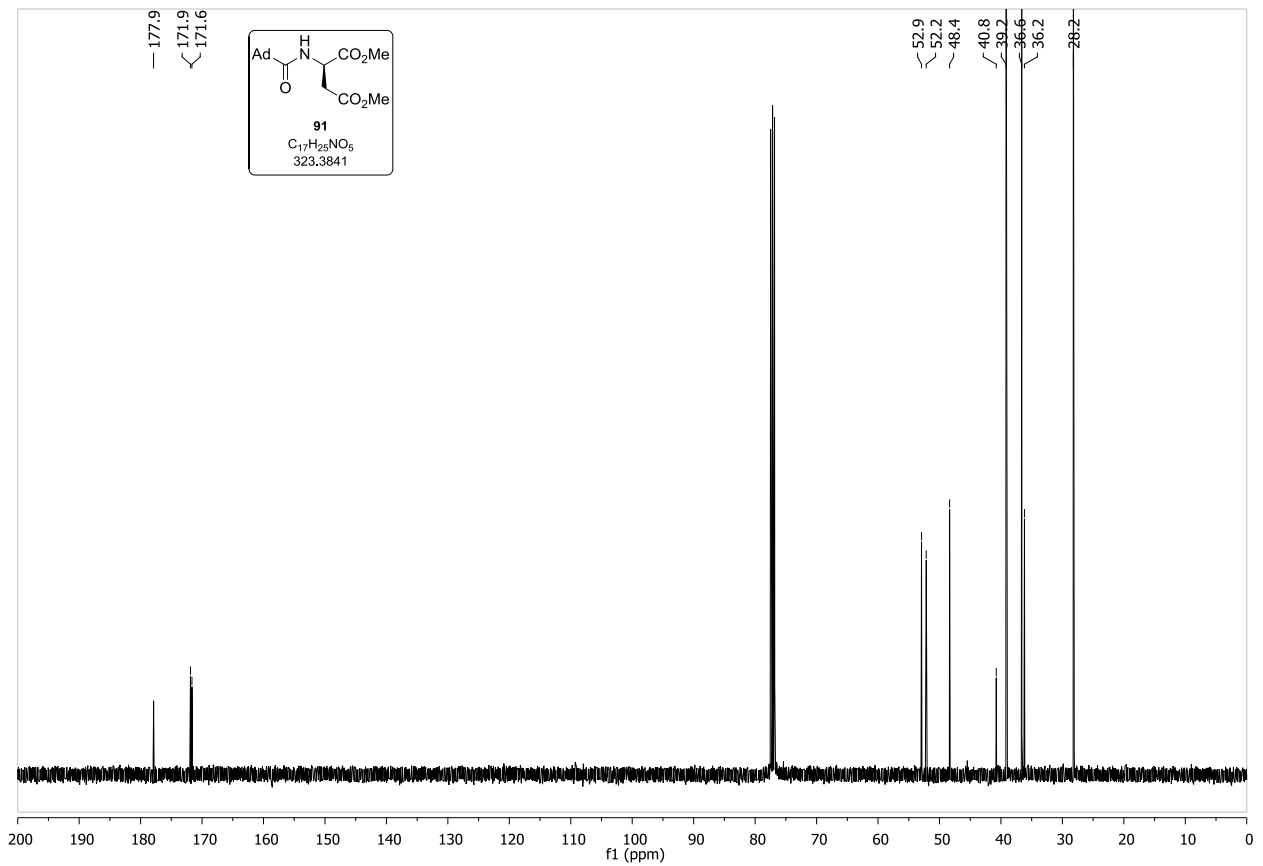
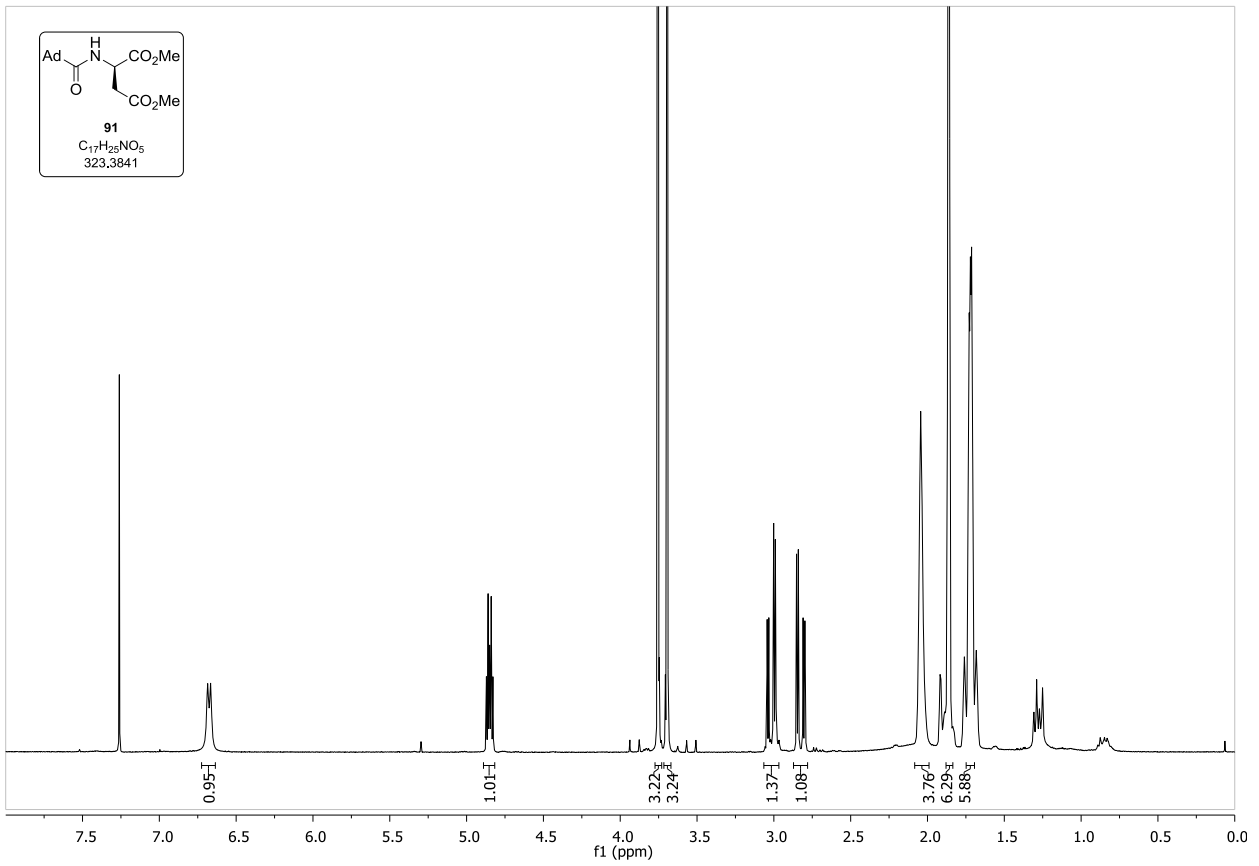
Spektrenanhang



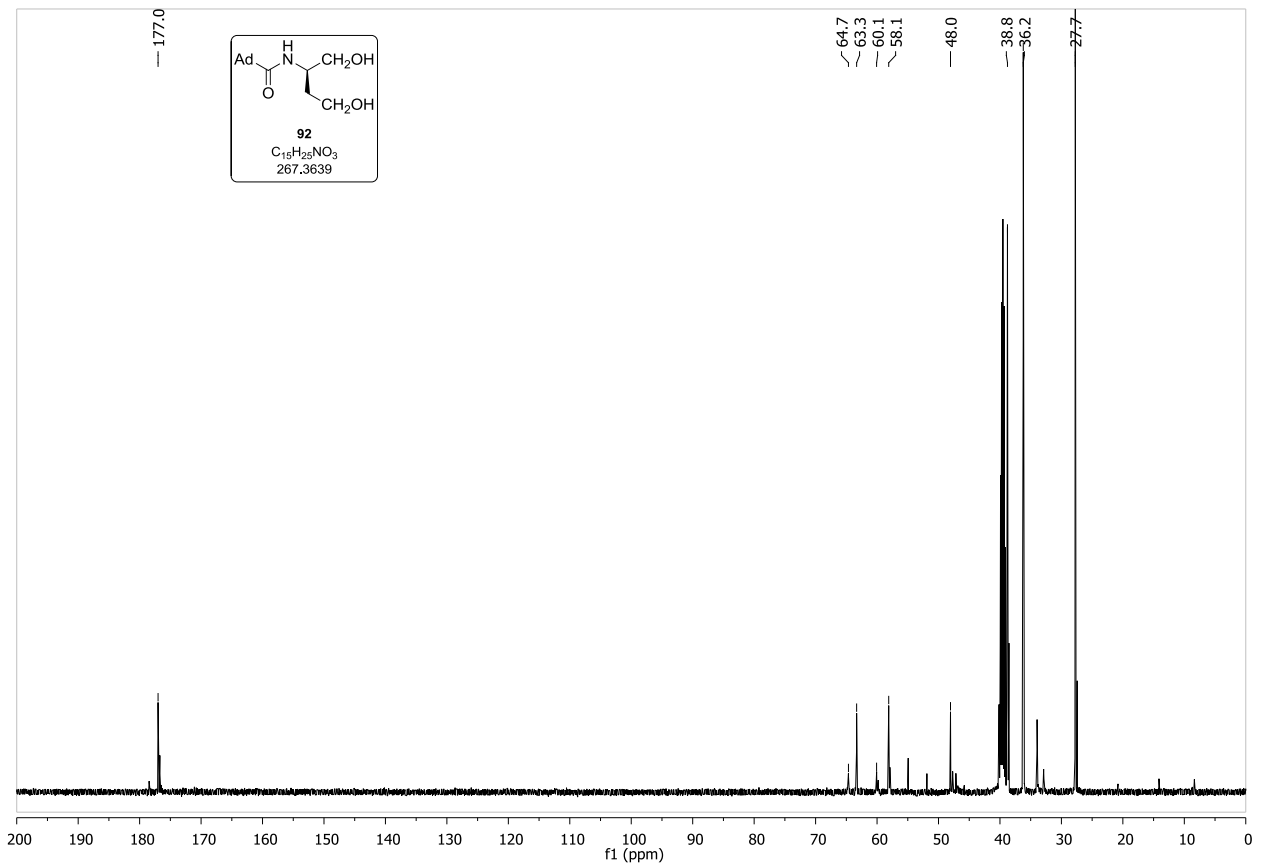
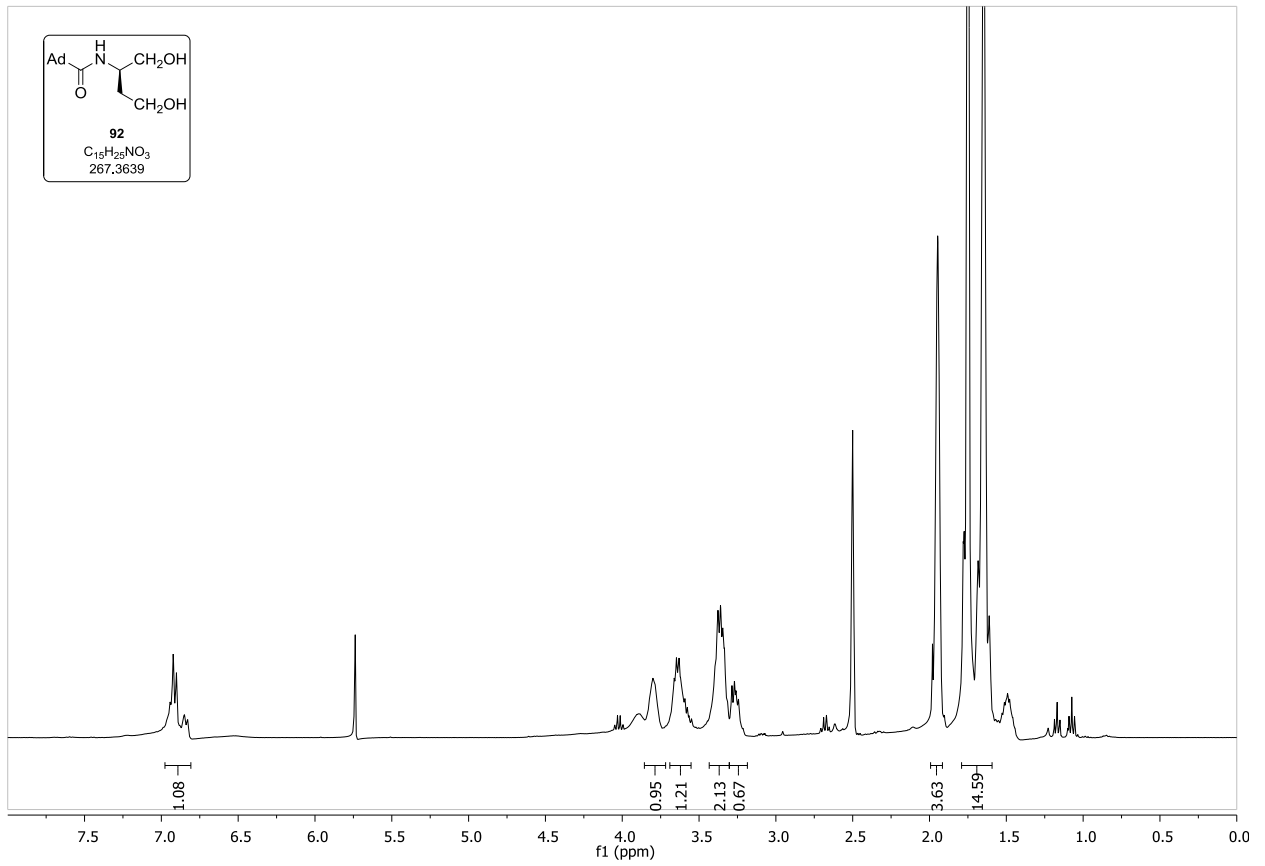
Spektrenanhang



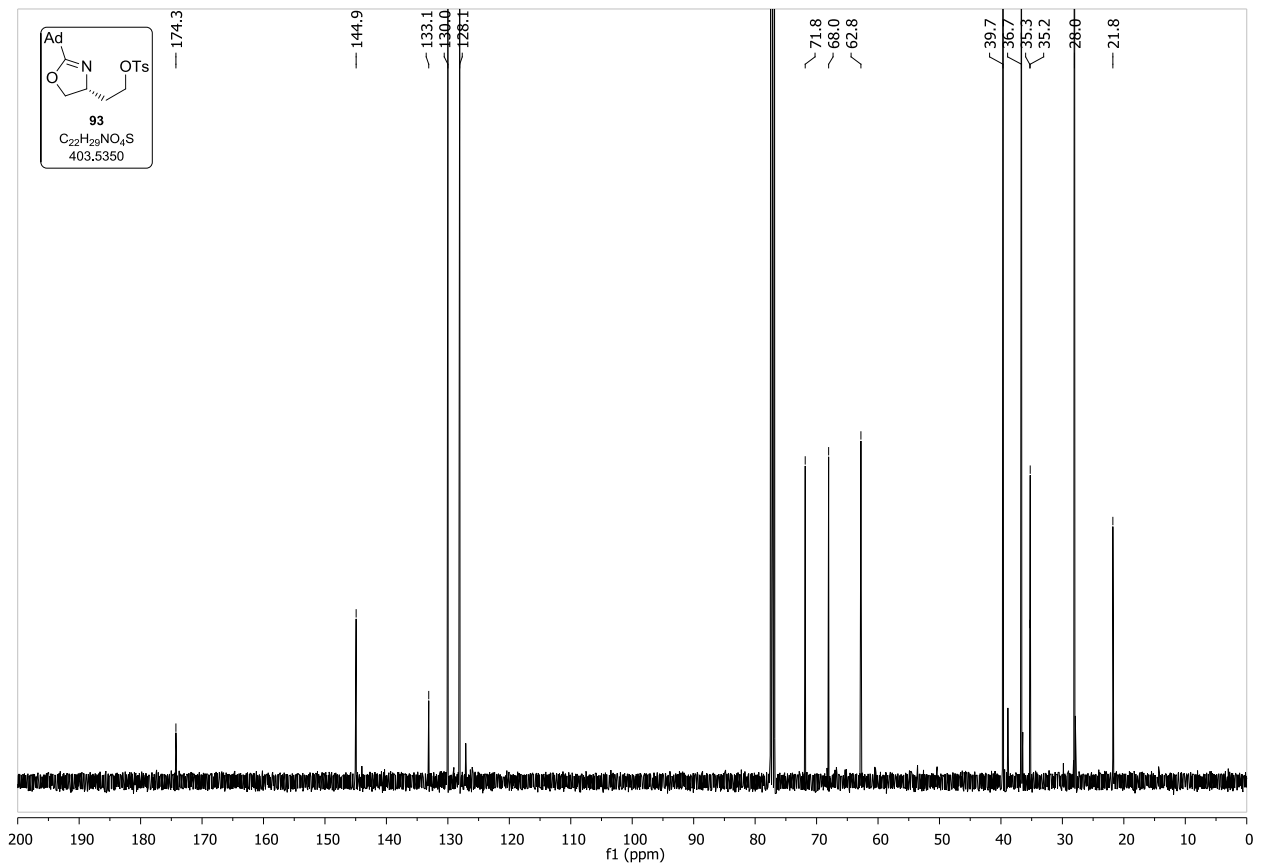
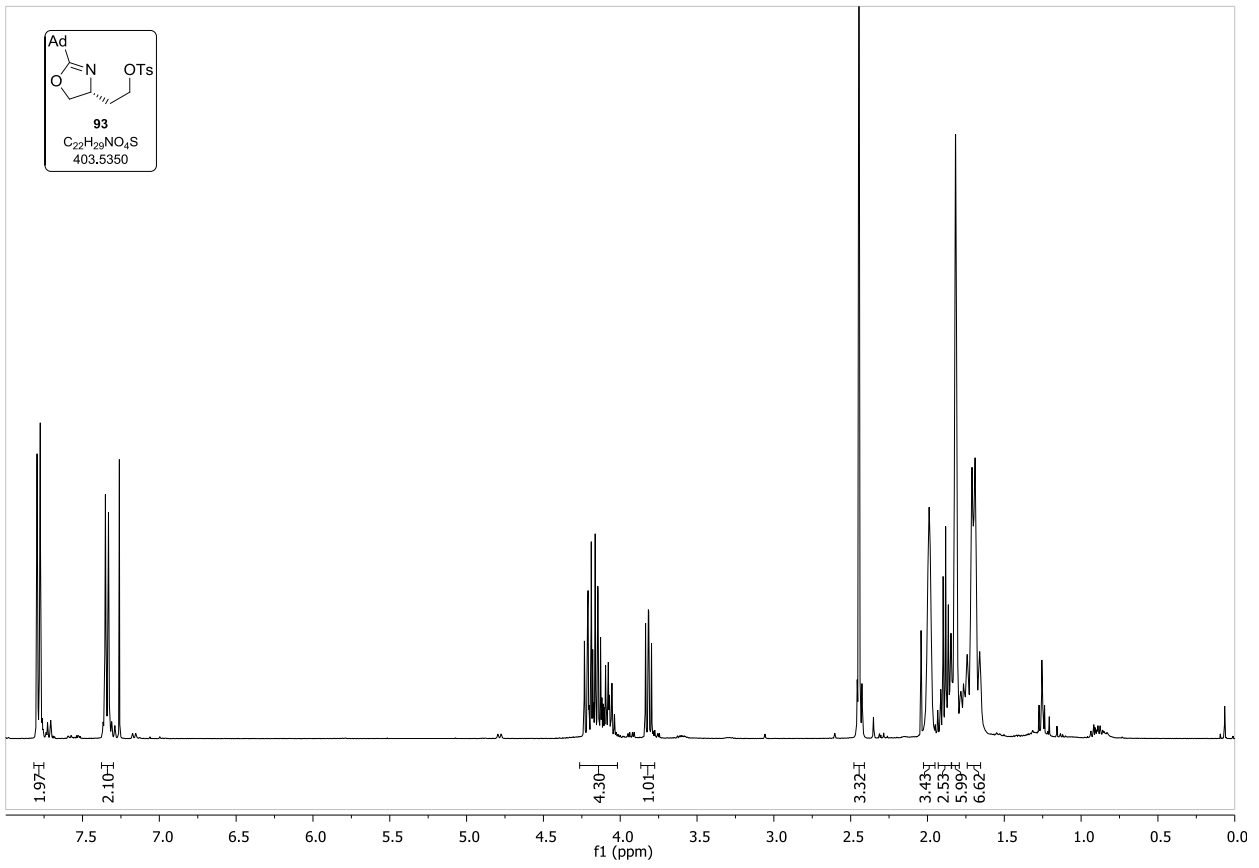
Spektrenanhang



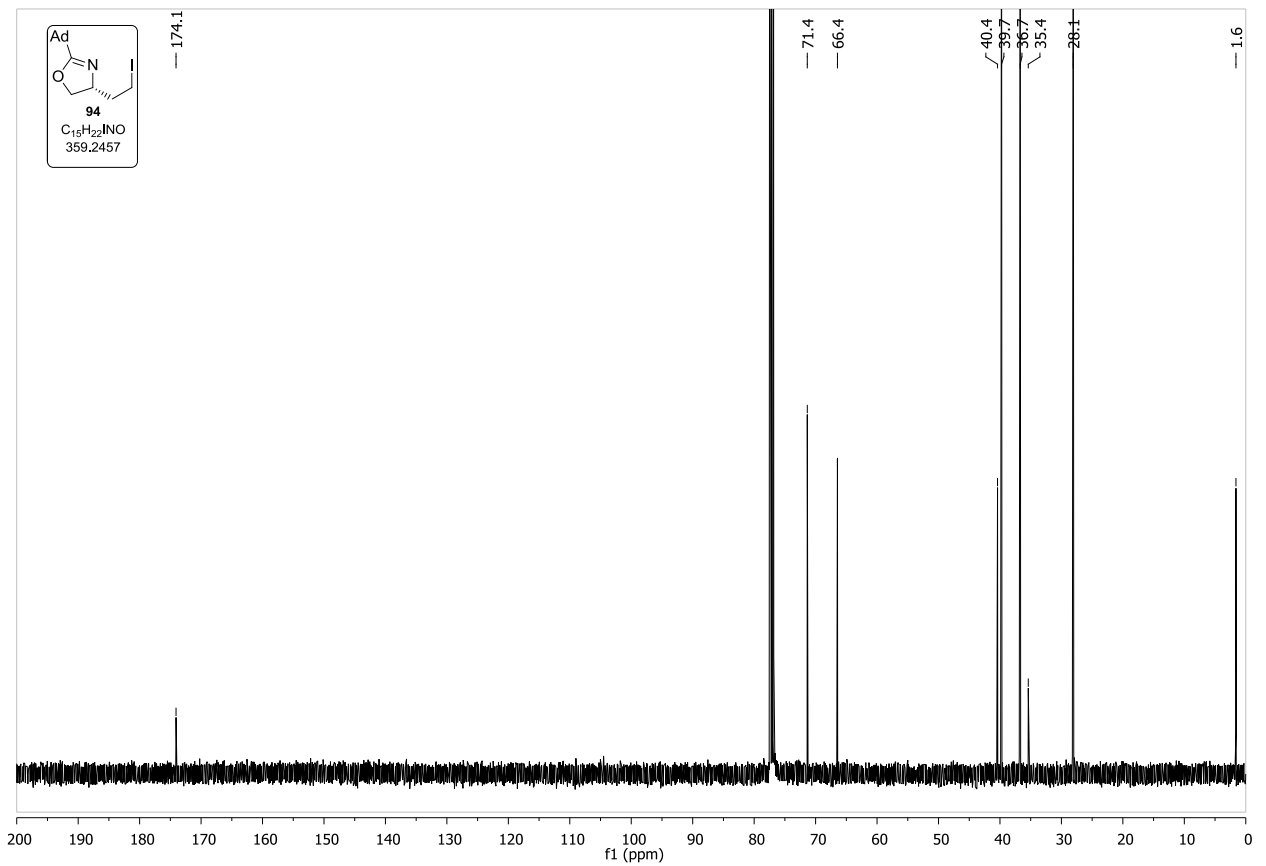
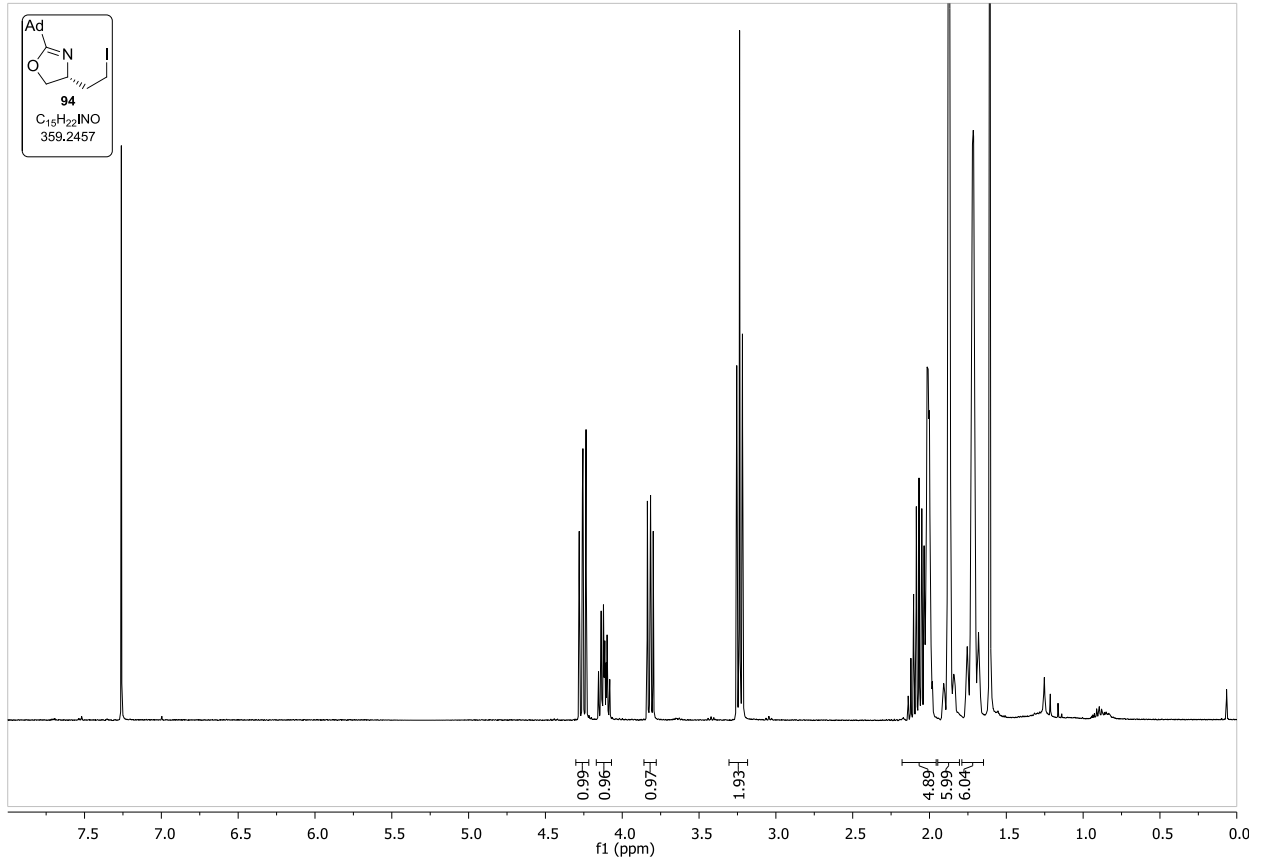
Spektrenanhang

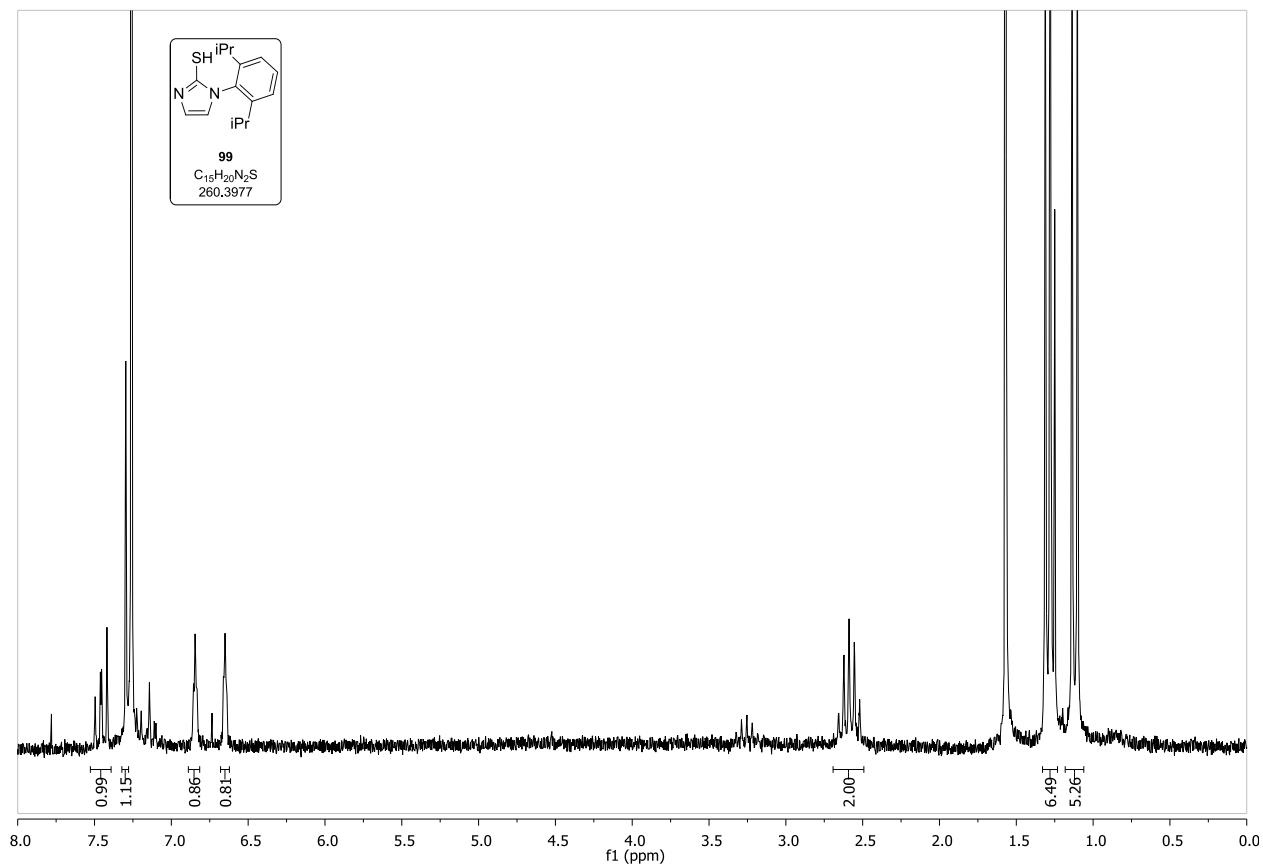


Spektrenanhang

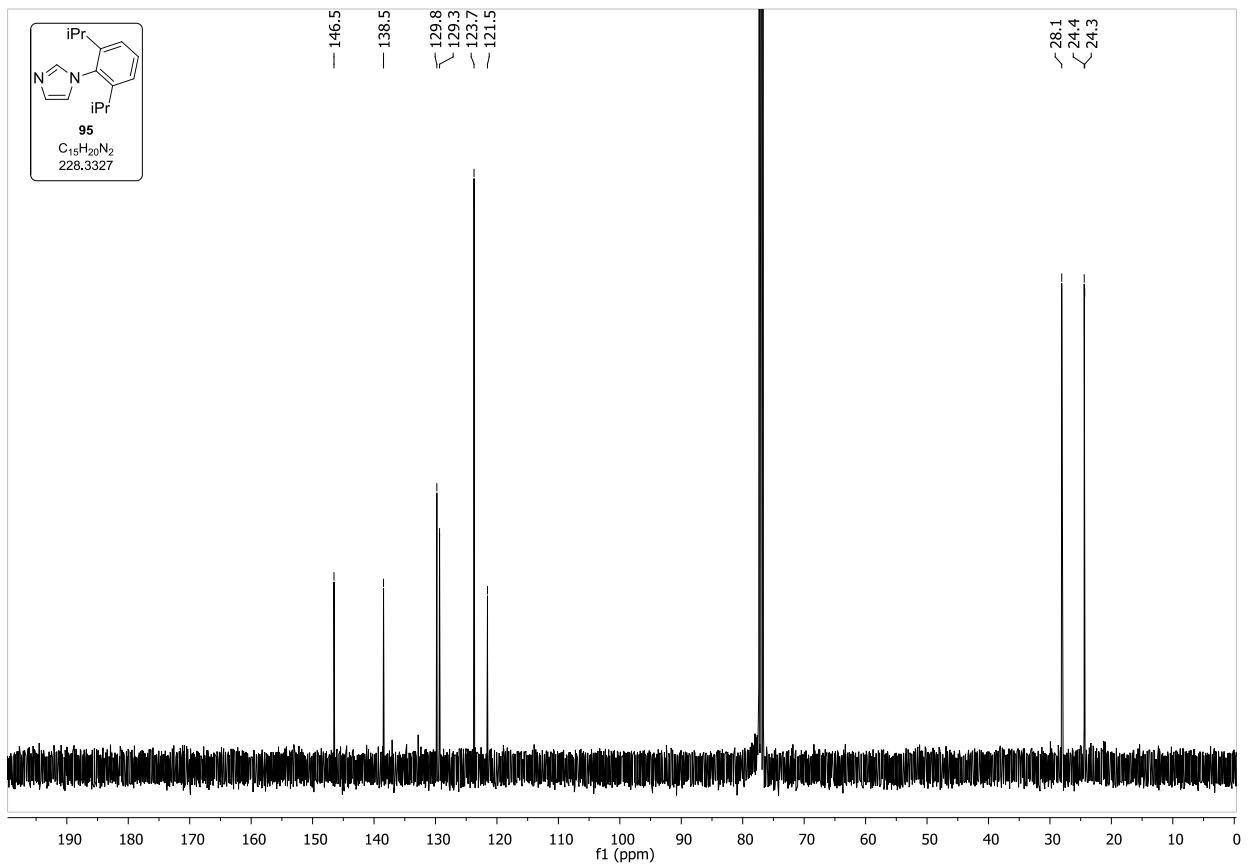
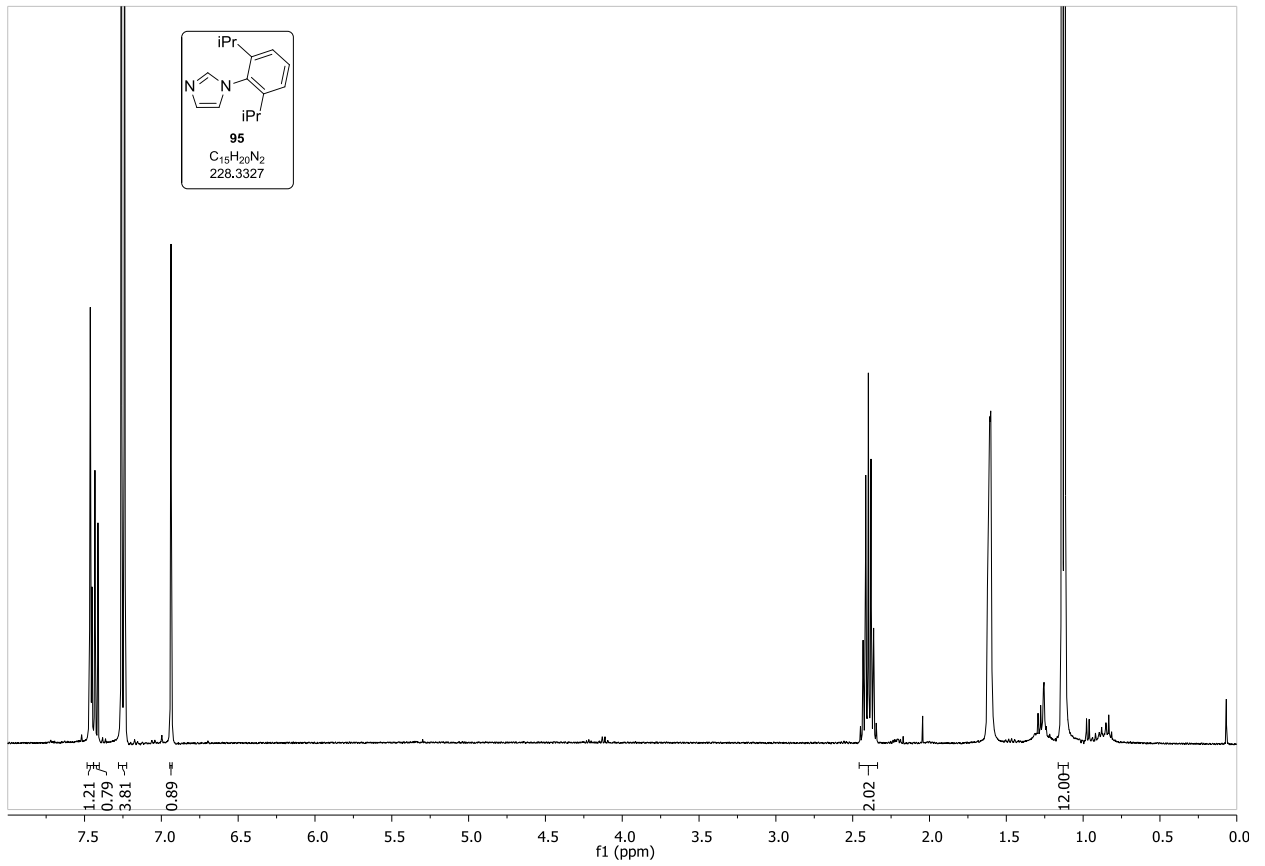


Spektrenanhang

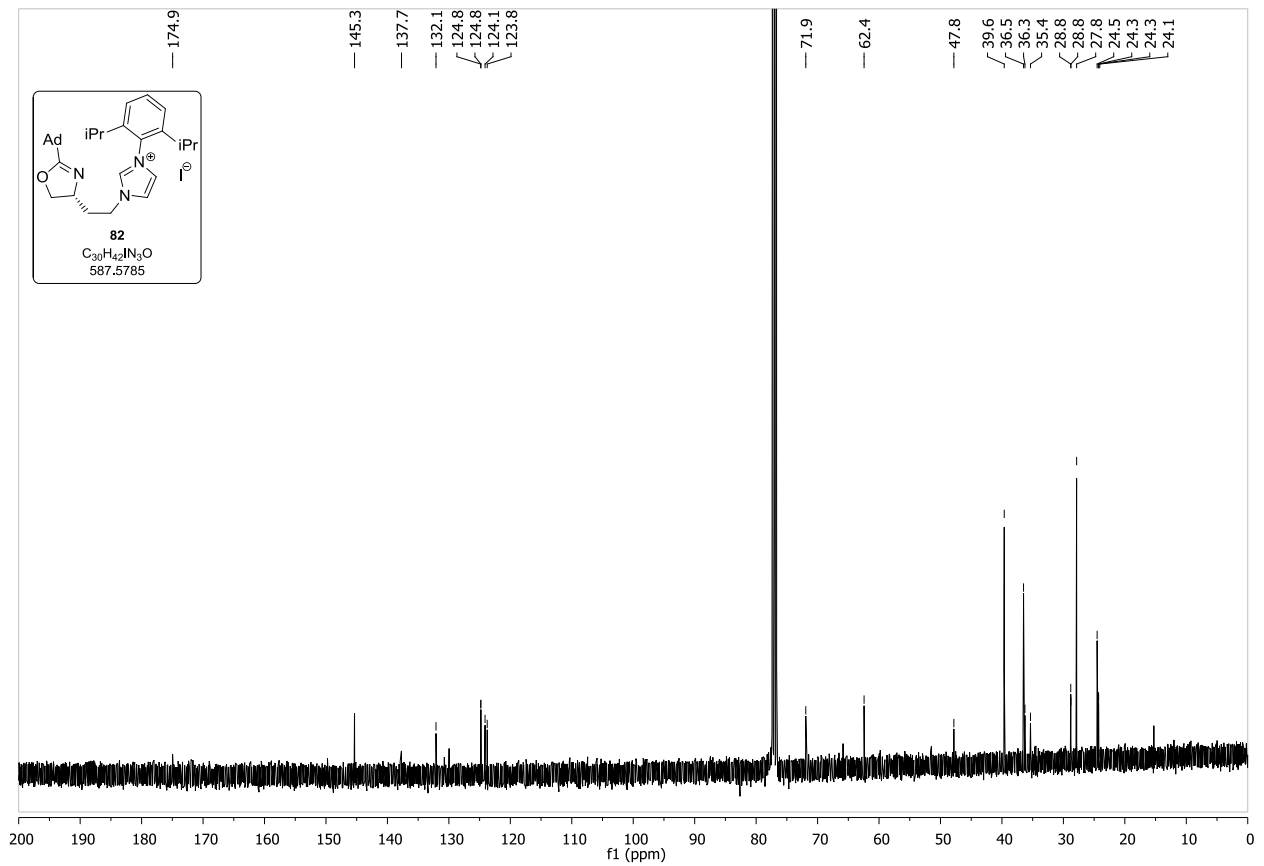
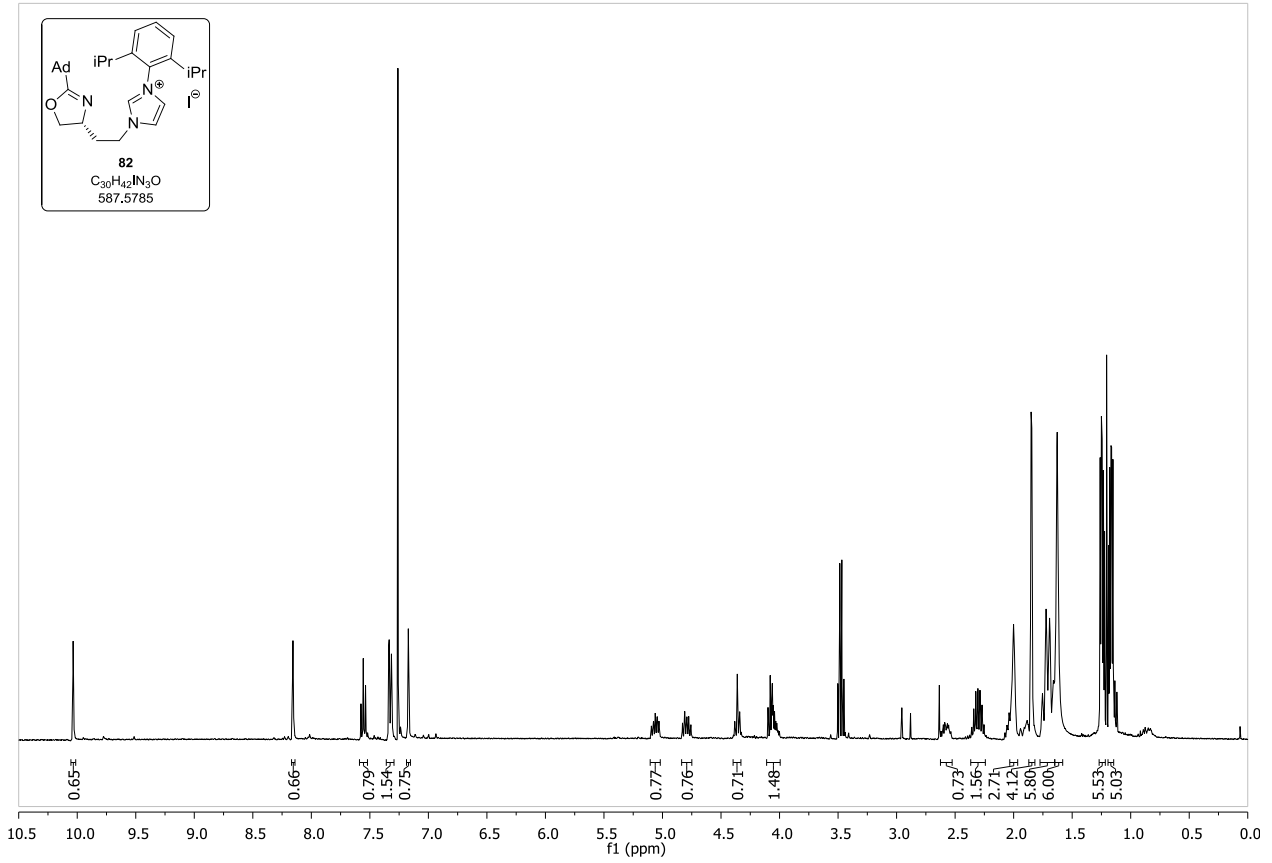




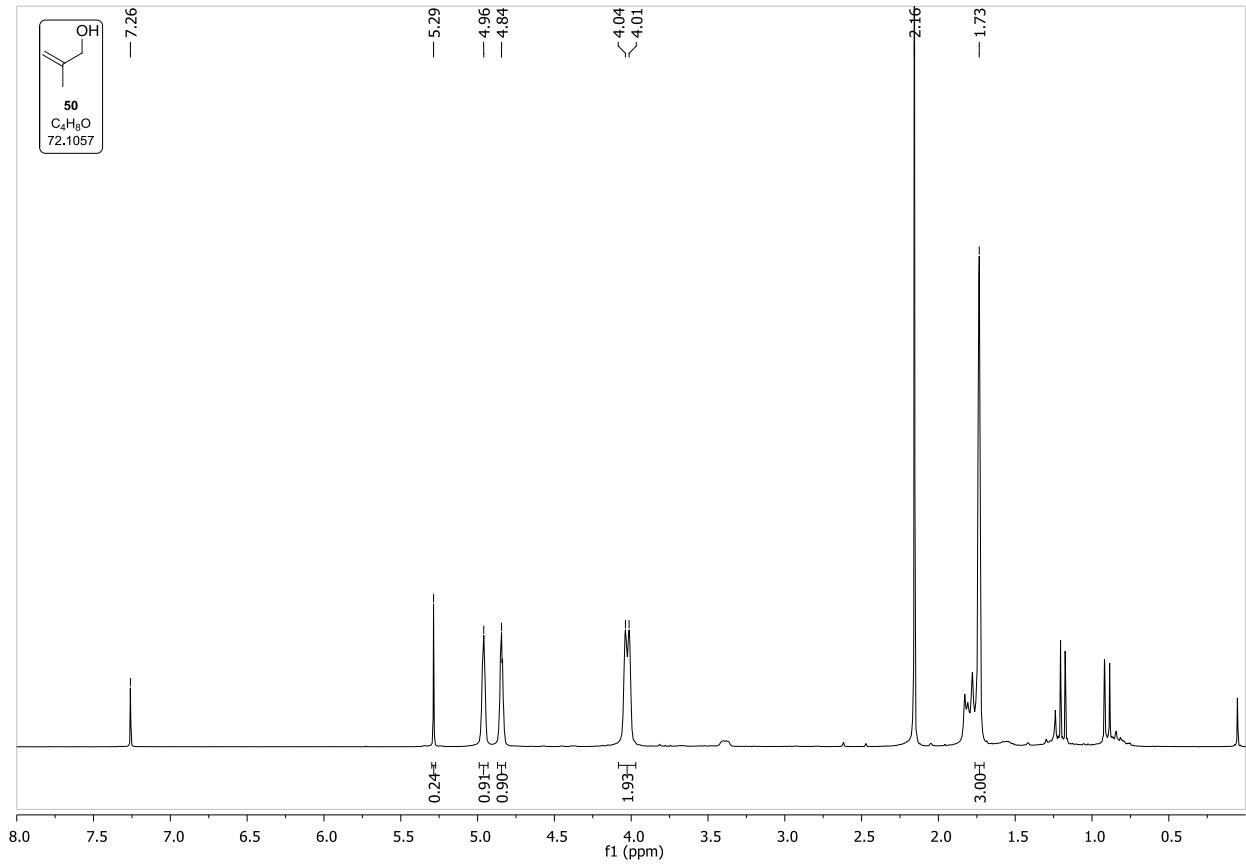
Spektrenanhang



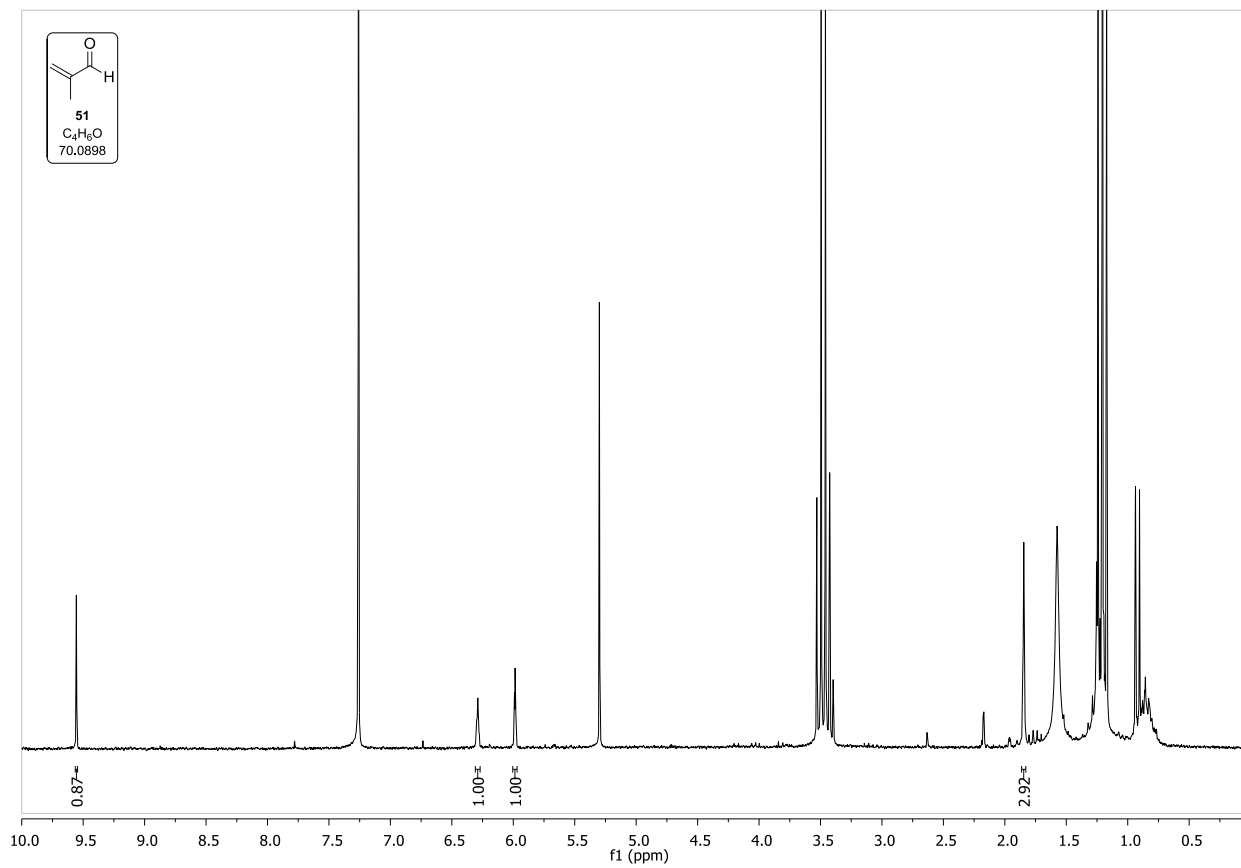
Spektrenanhang



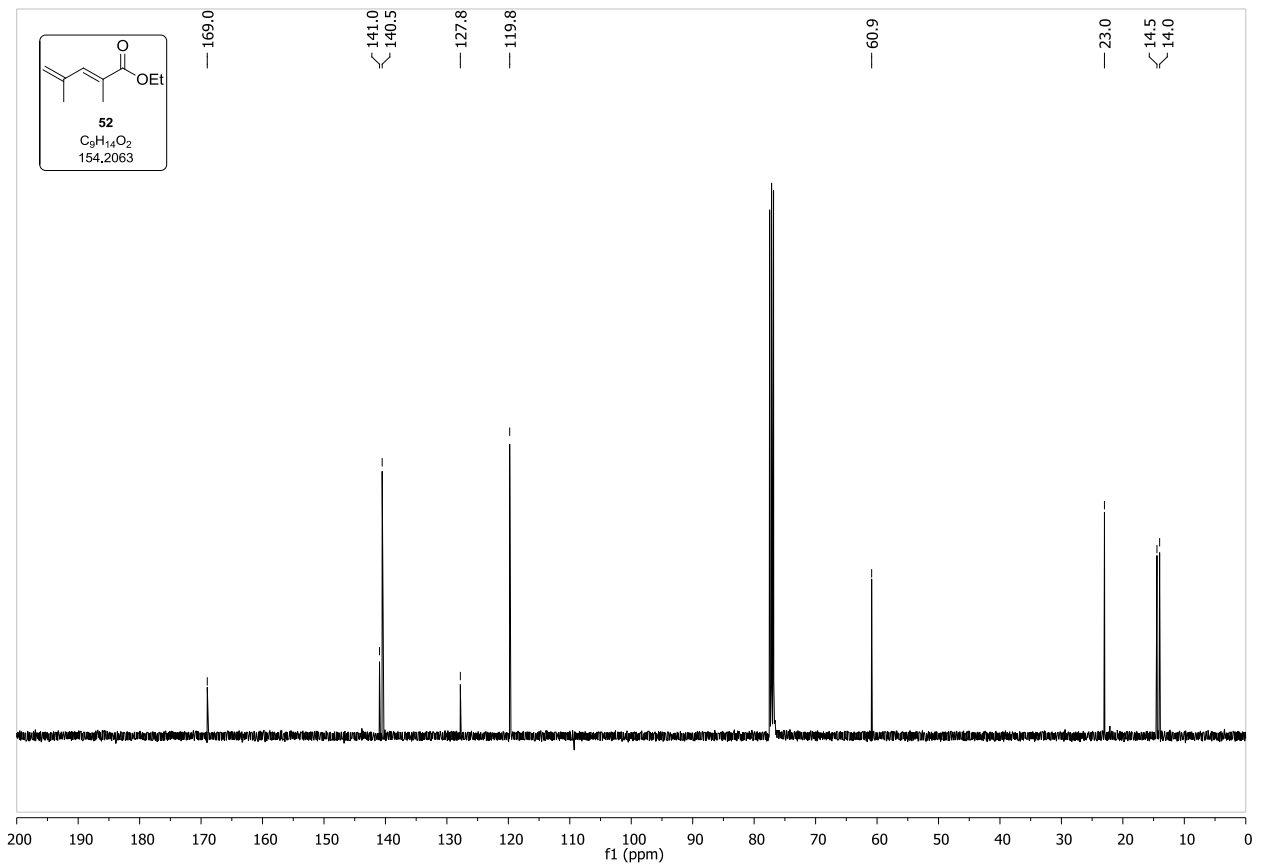
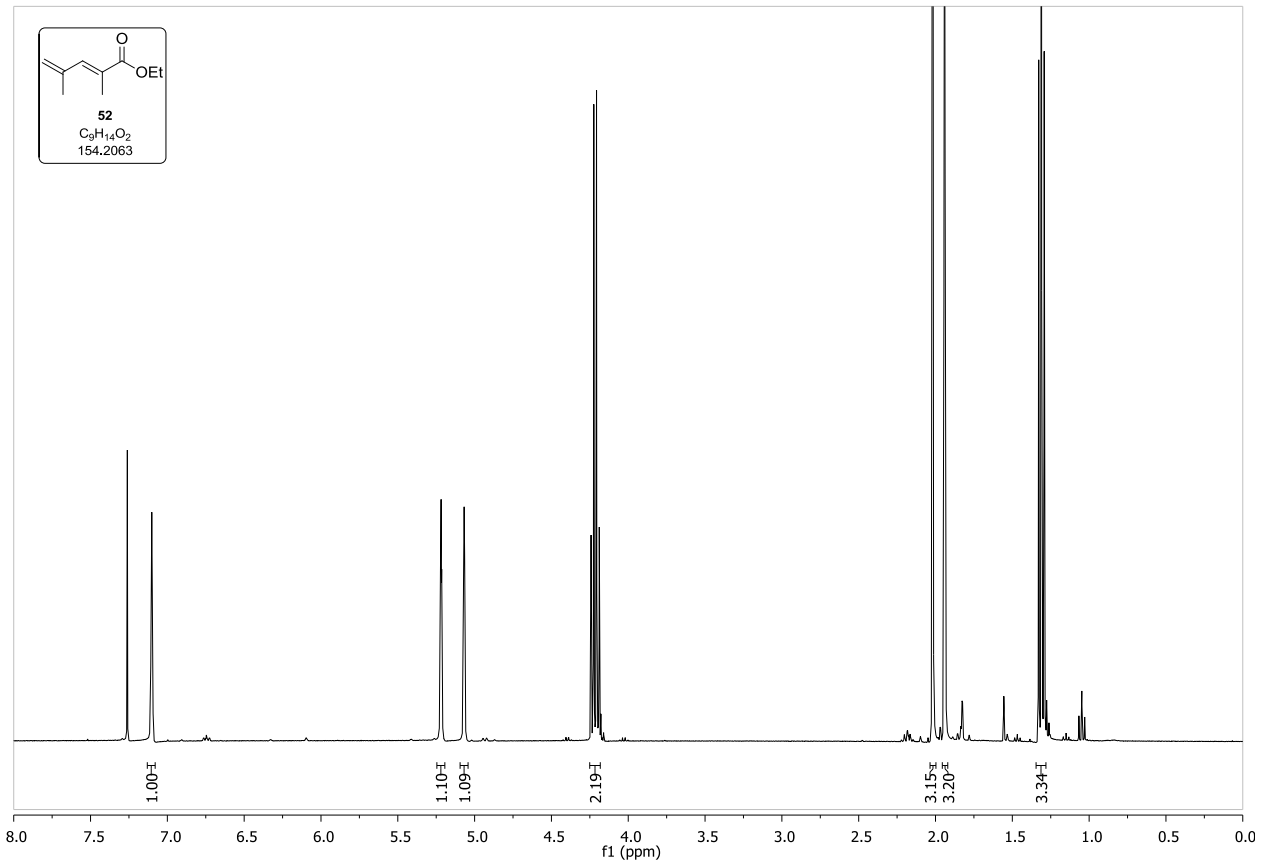
Spektrenanhang



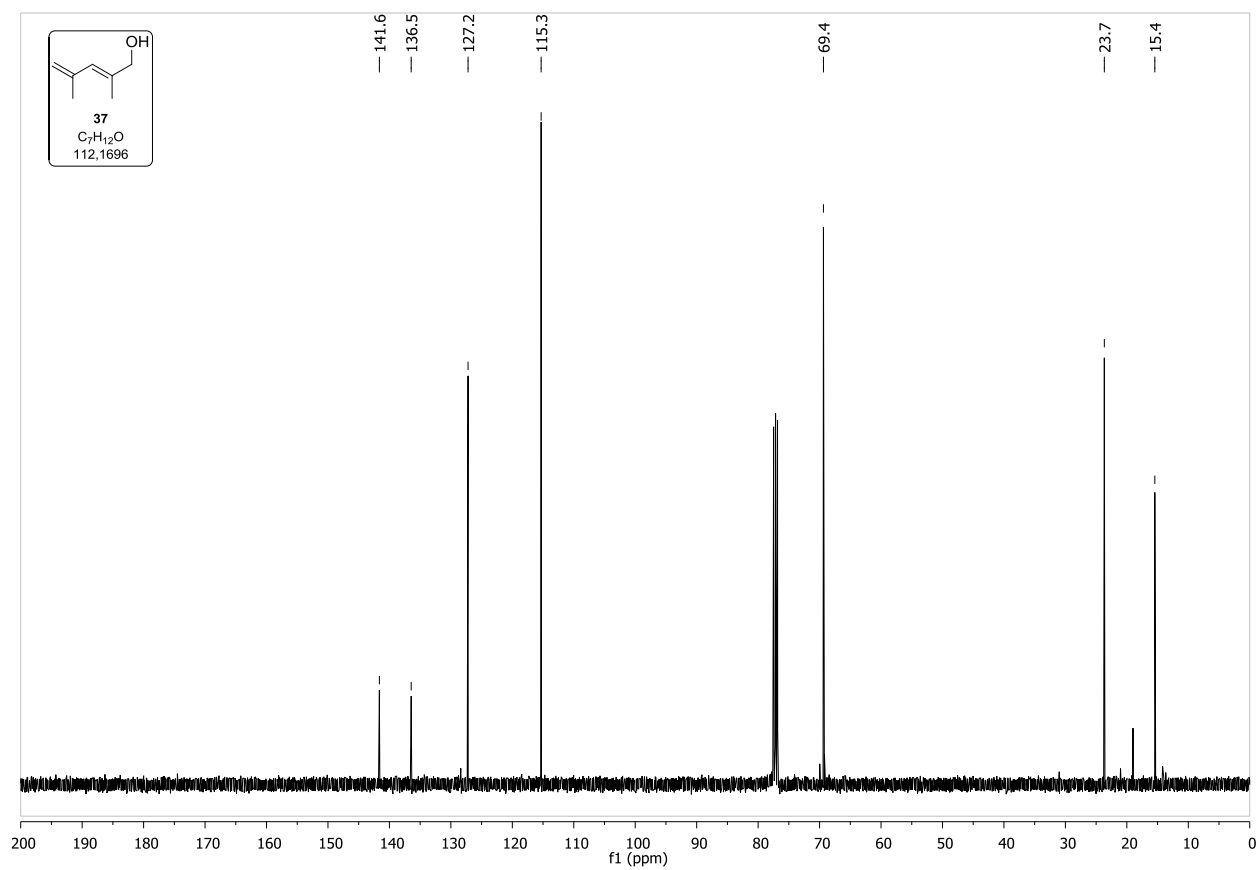
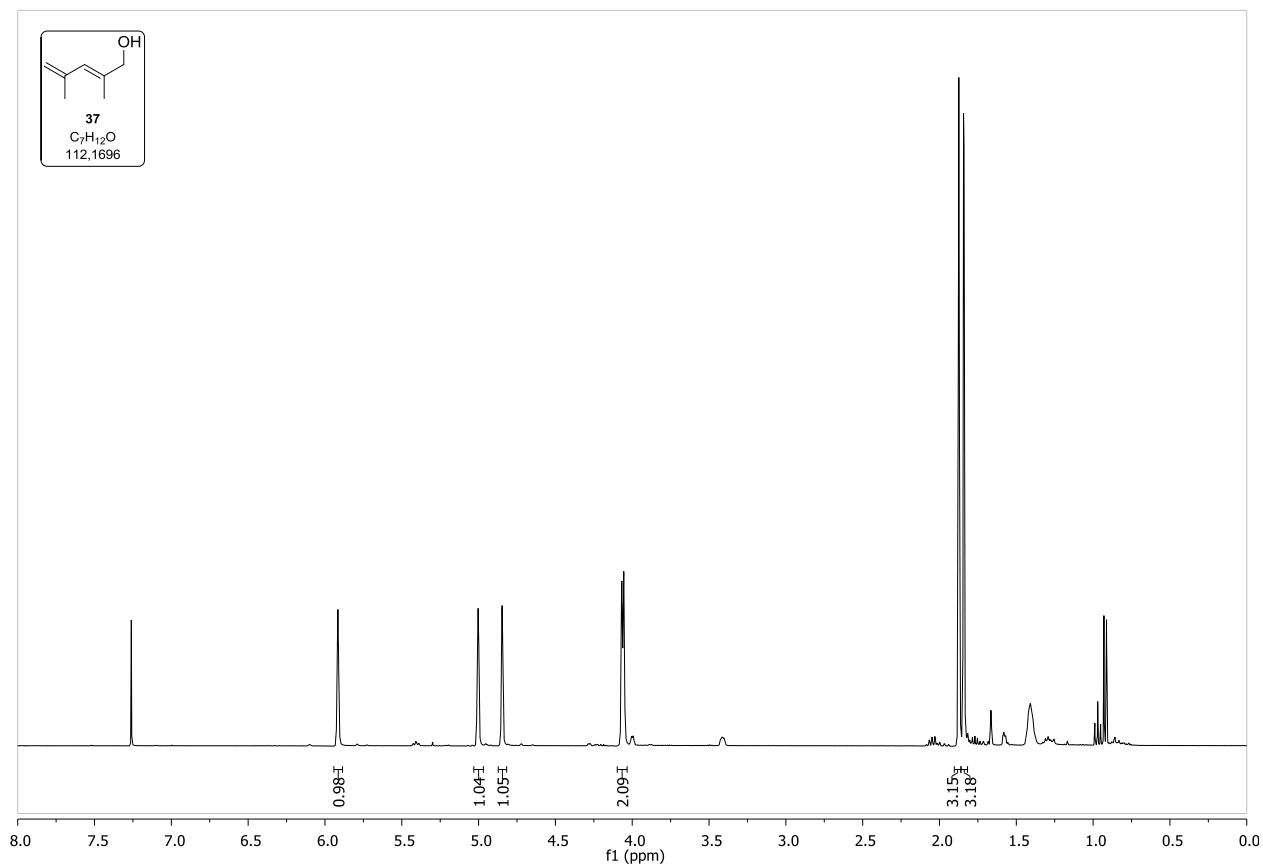
Spektrenanhang



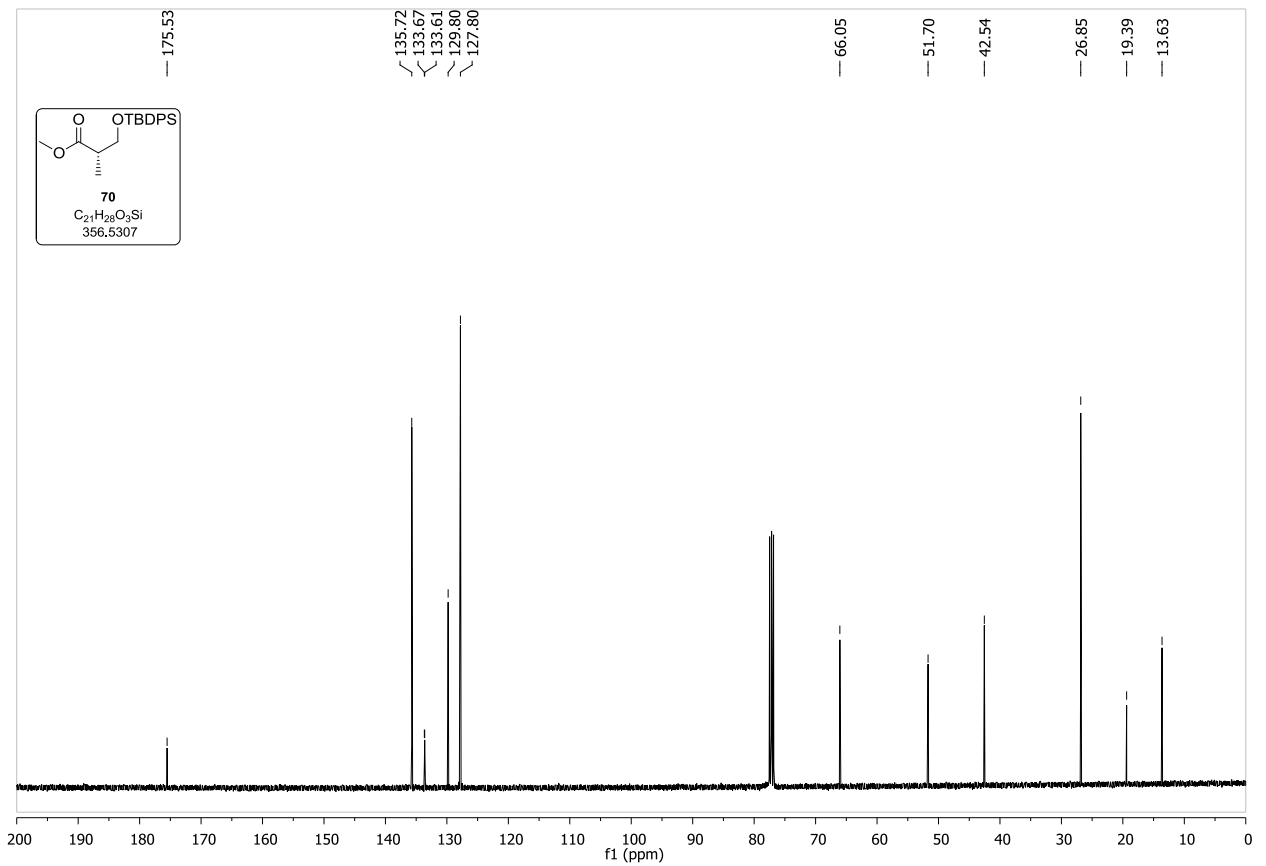
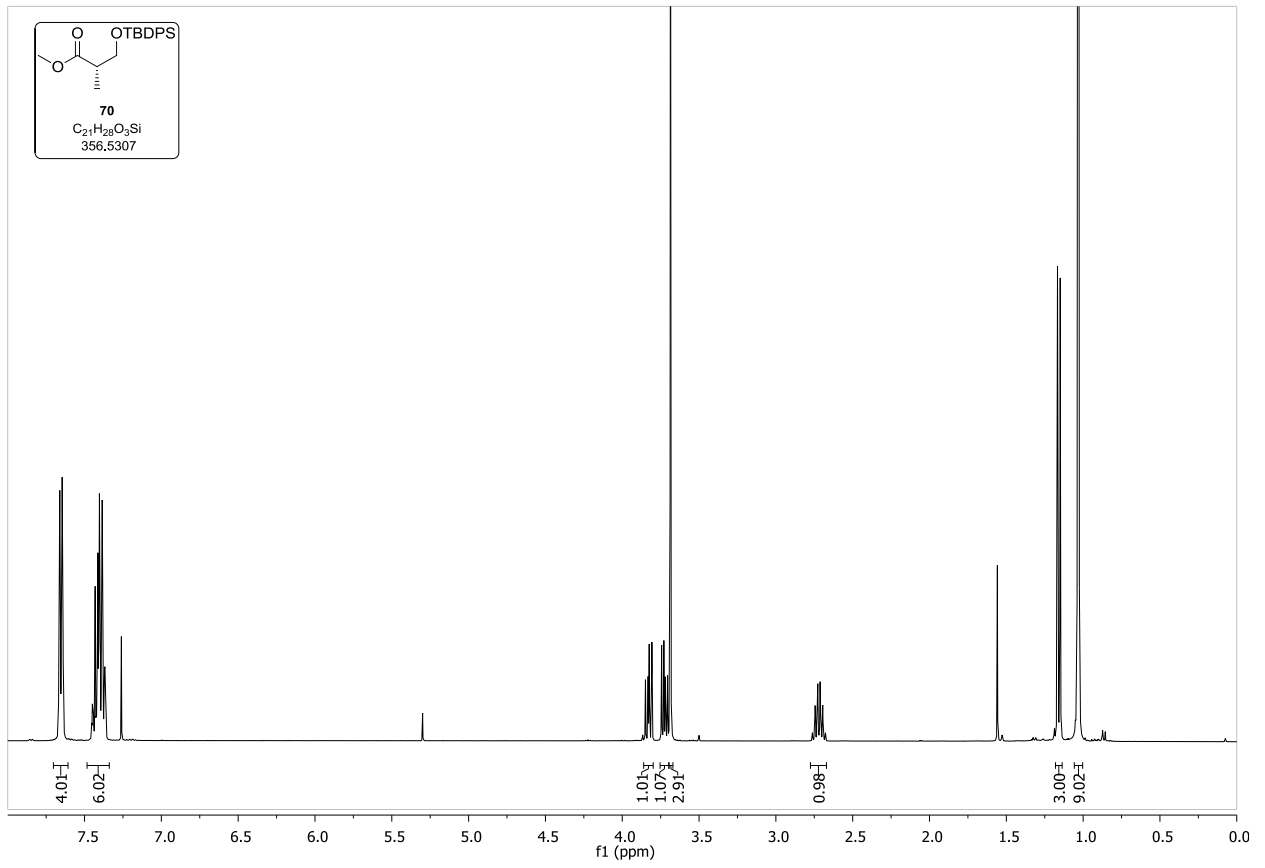
Spektrenanhang



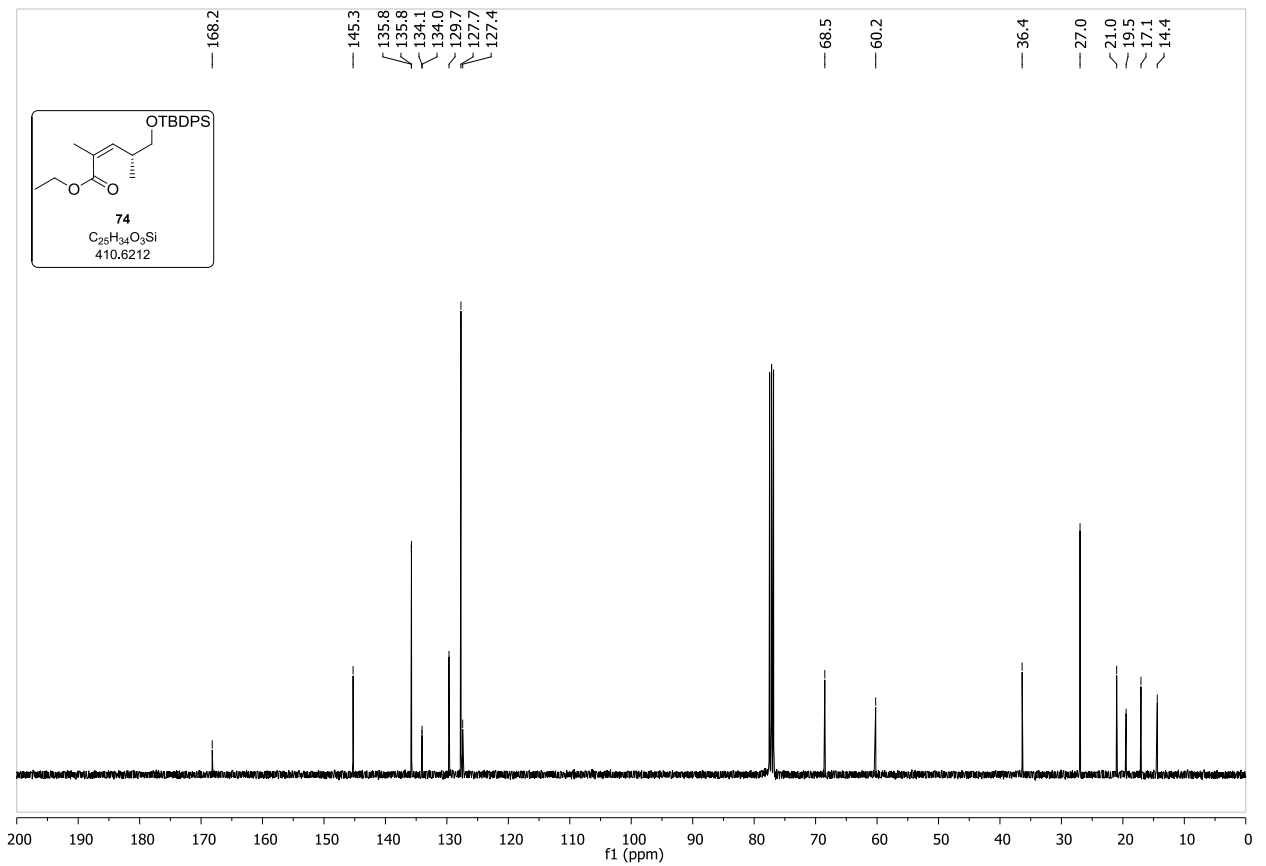
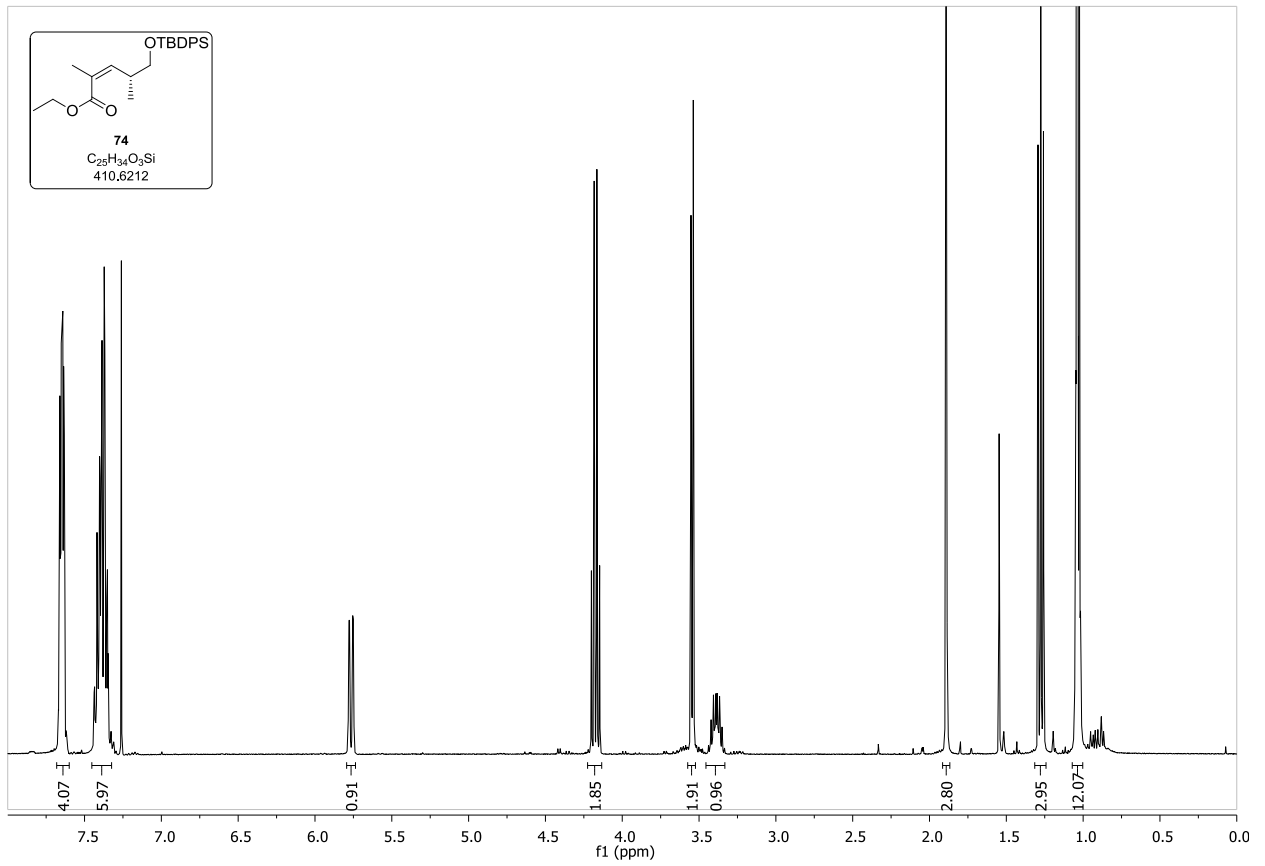
Spektrenanhang



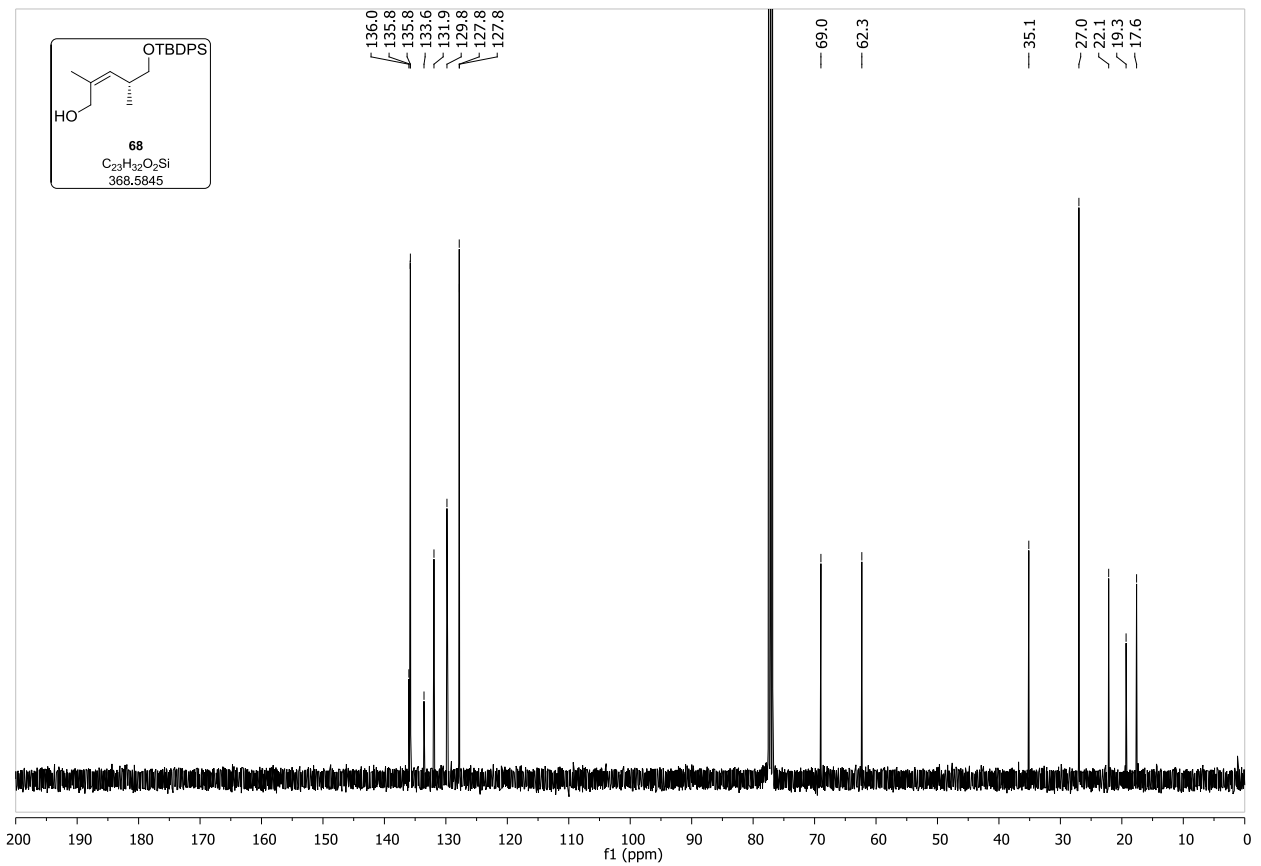
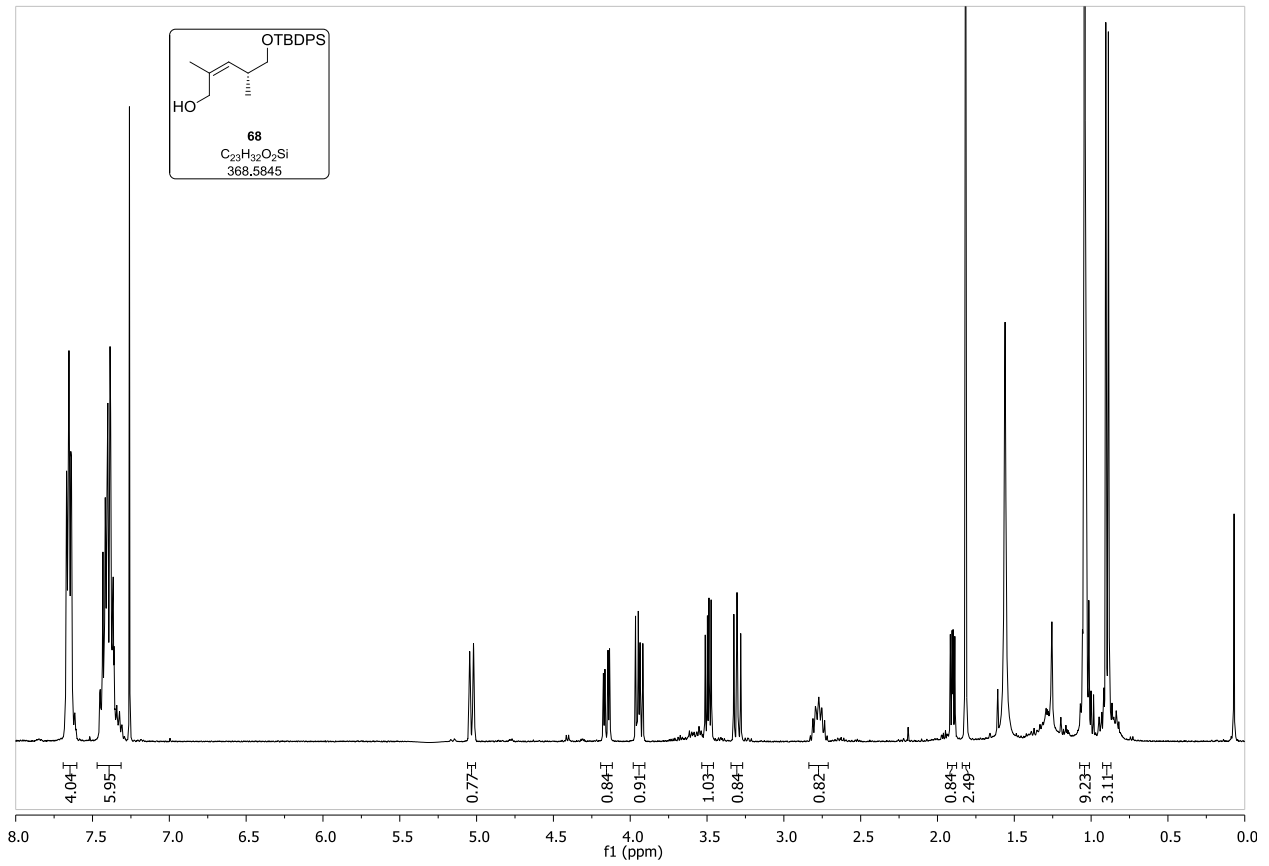
Spektrenanhang



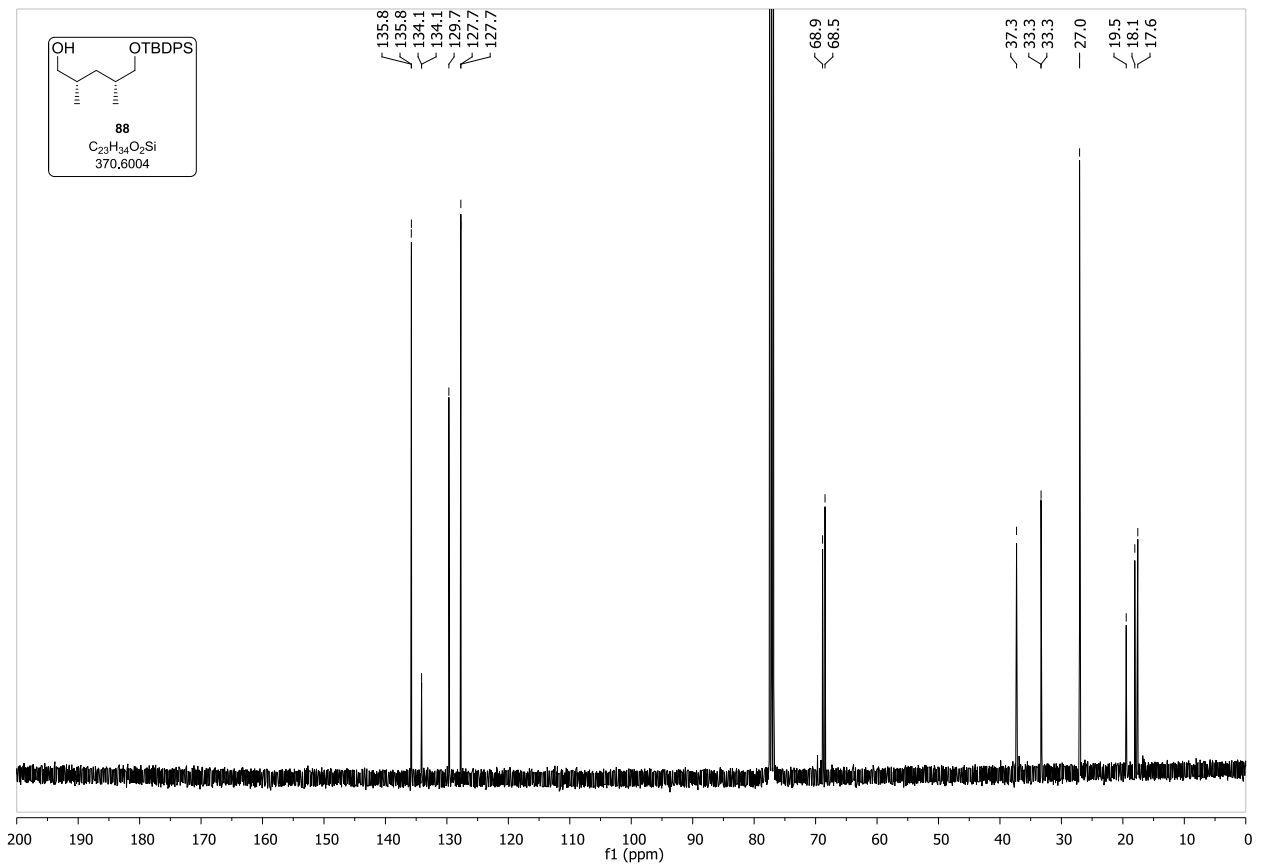
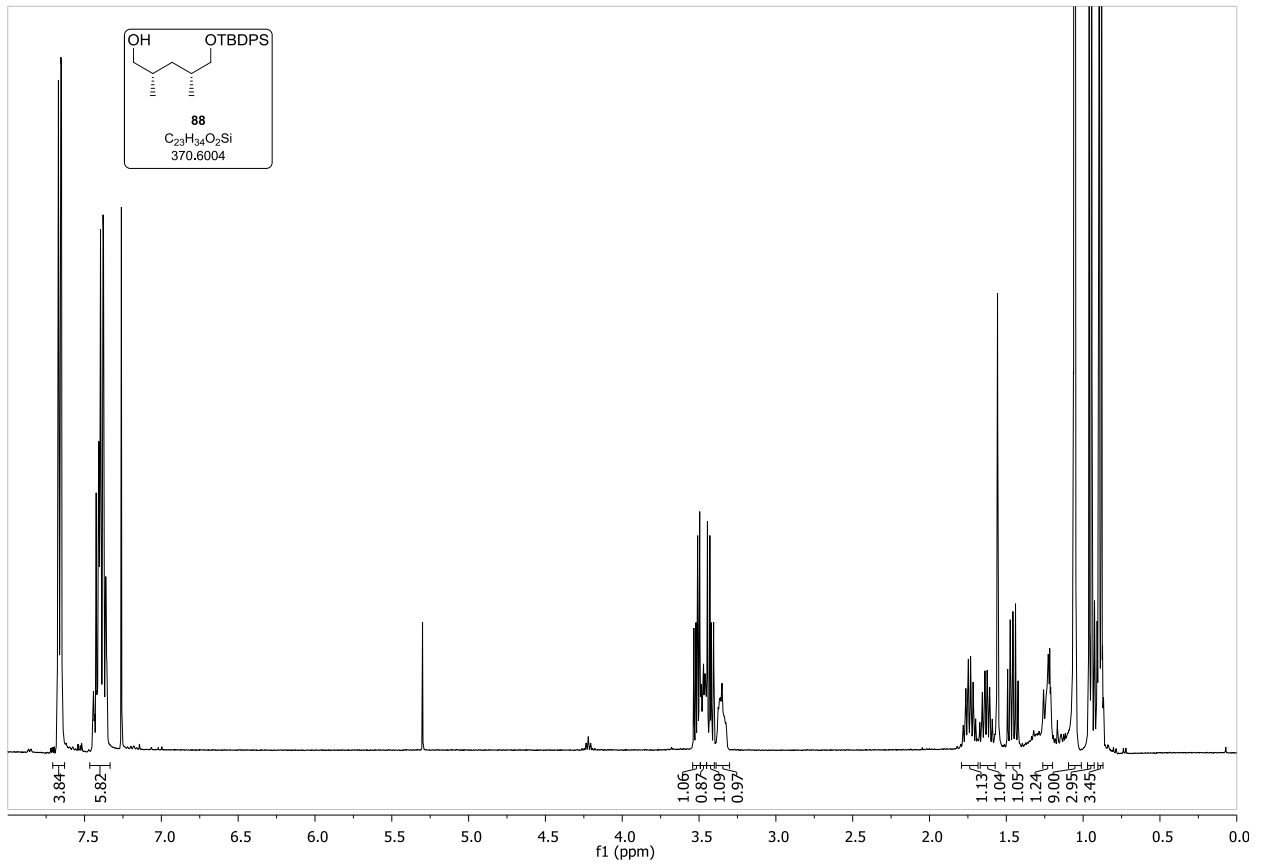
Spektrenanhang

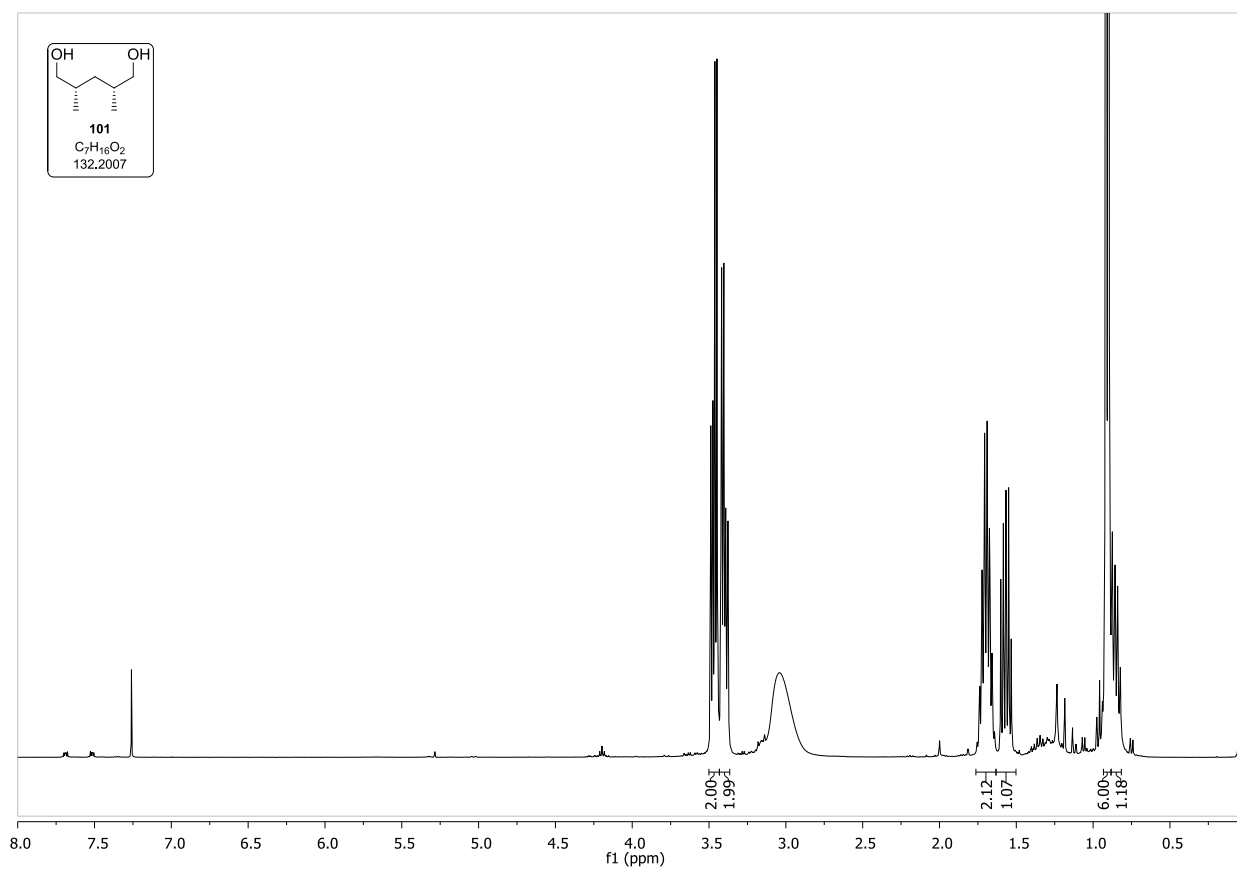
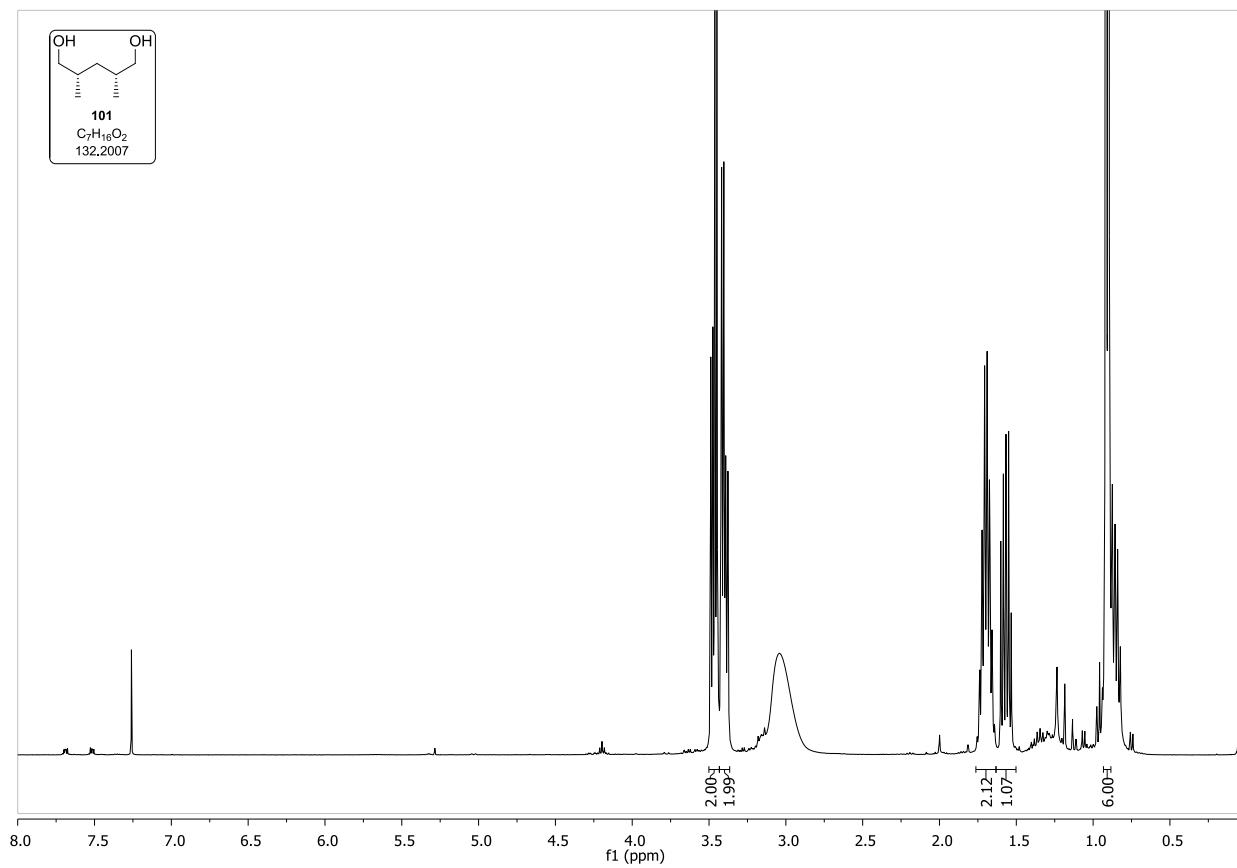


Spektrenanhang

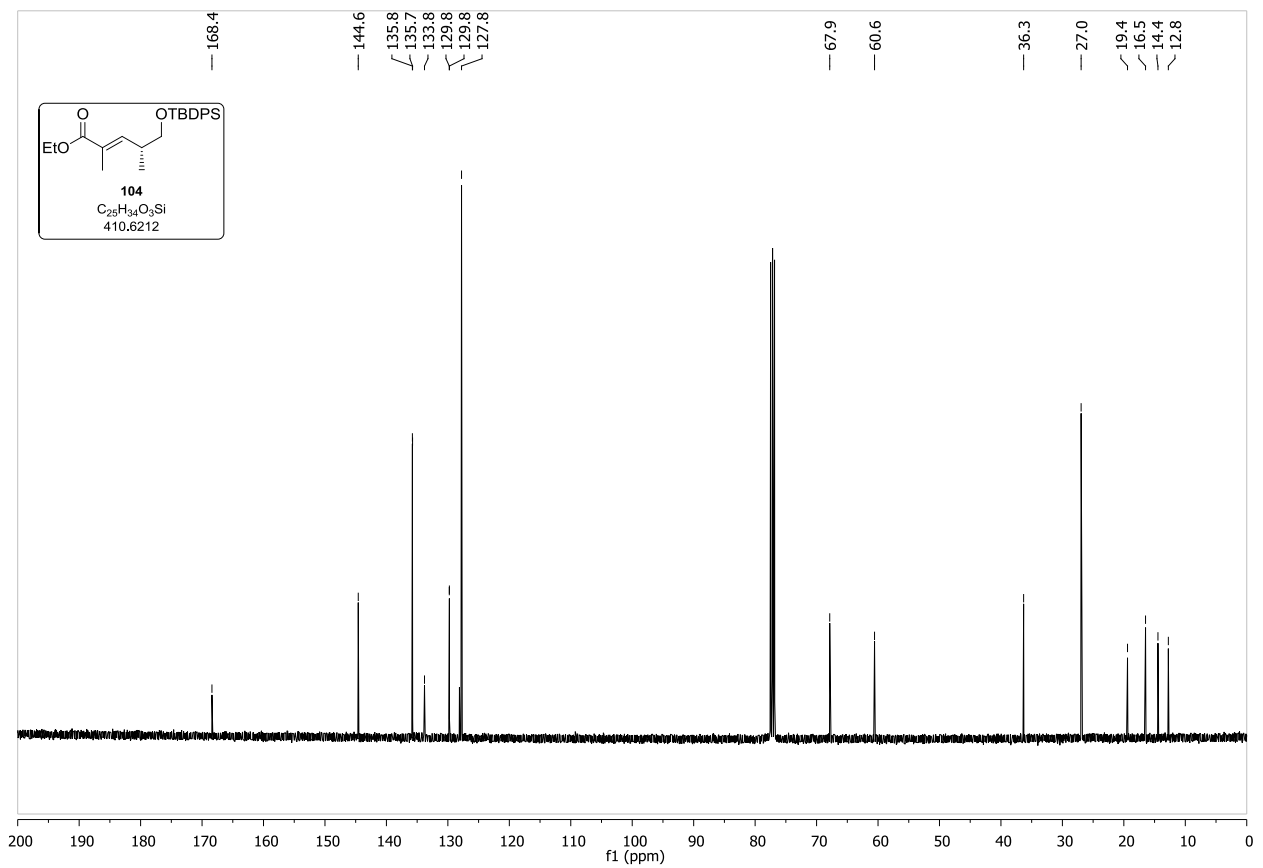
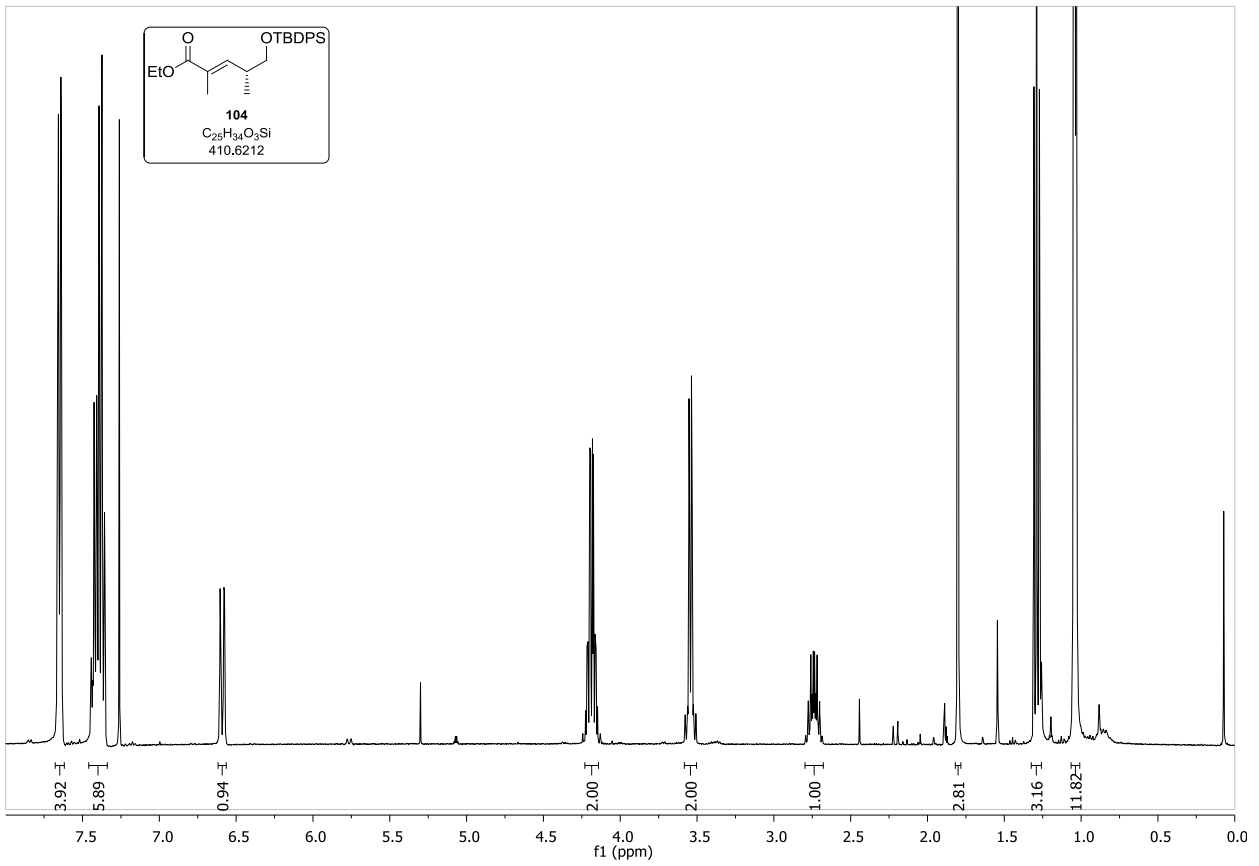


Spektrenanhang

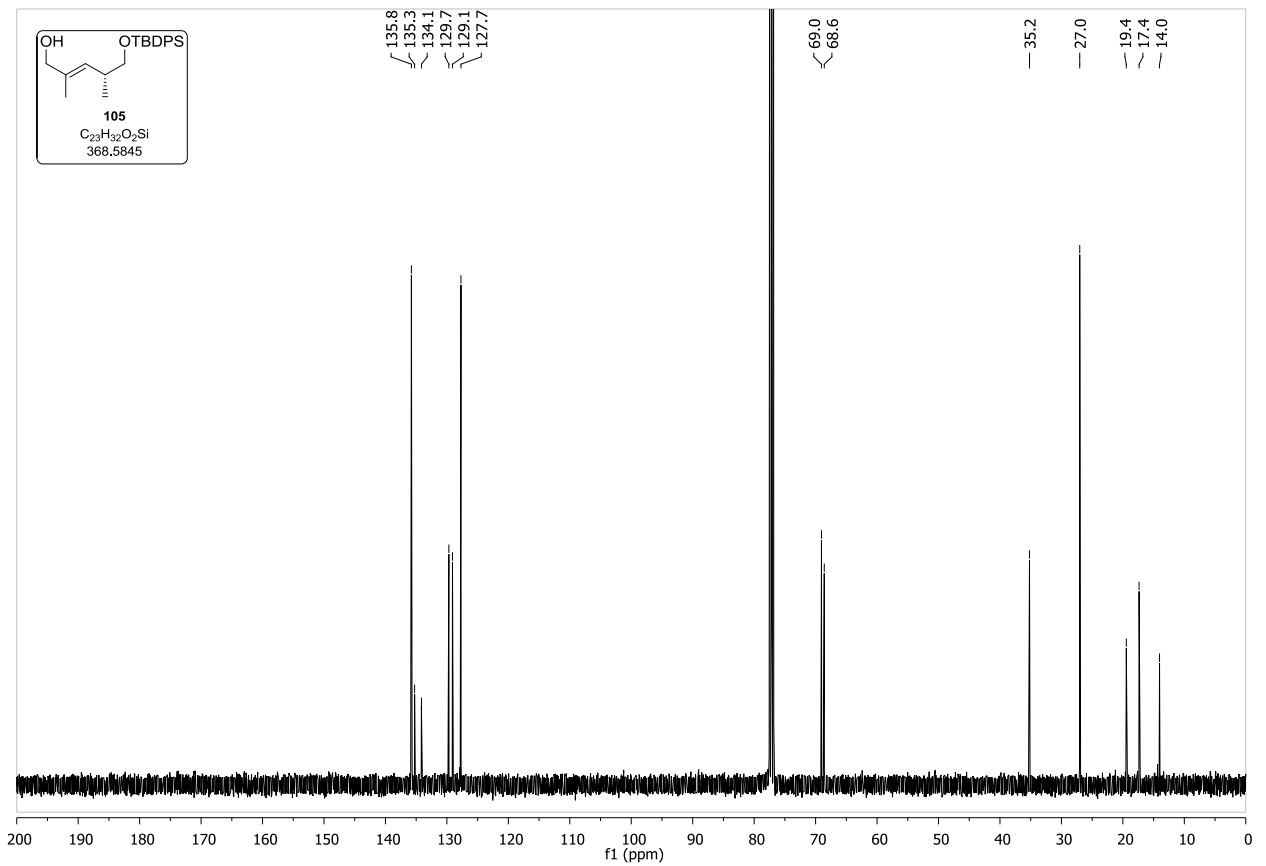
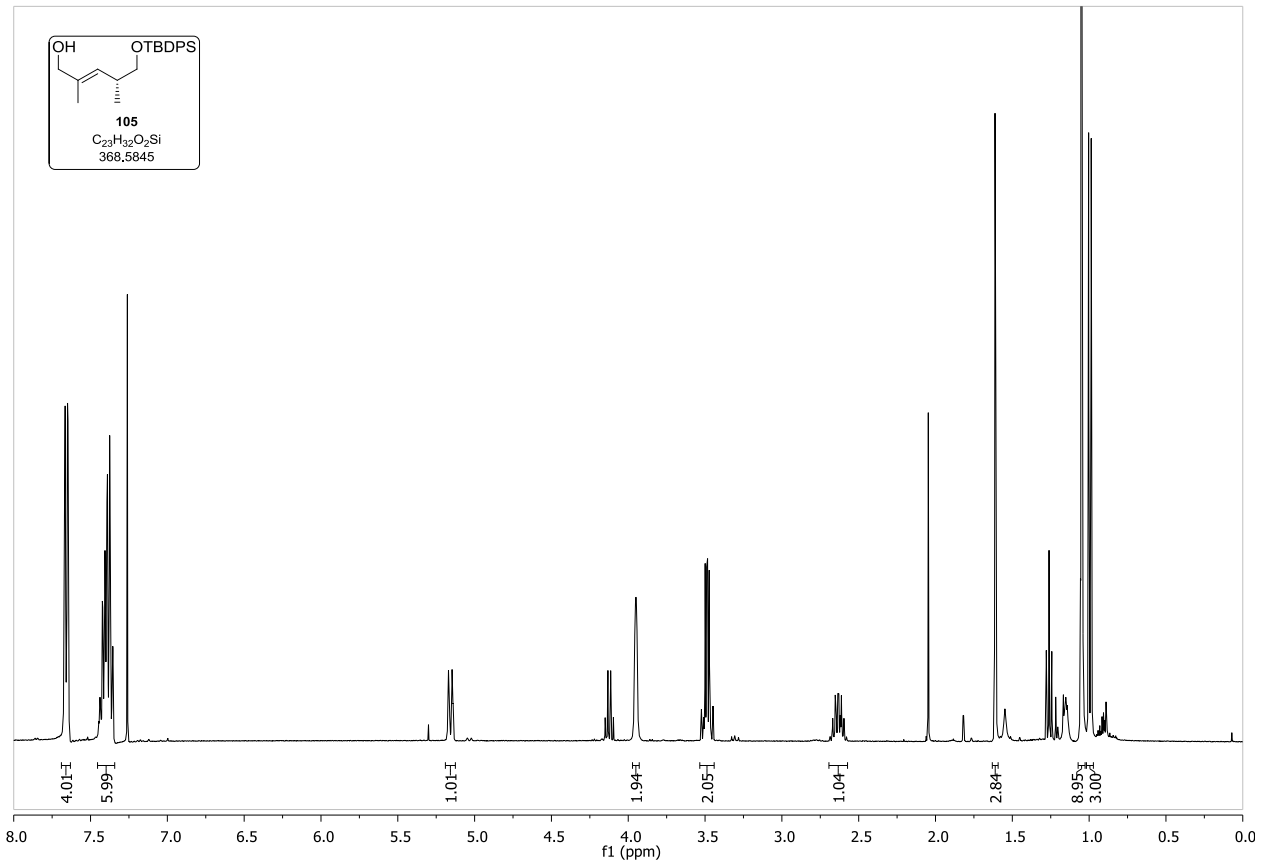




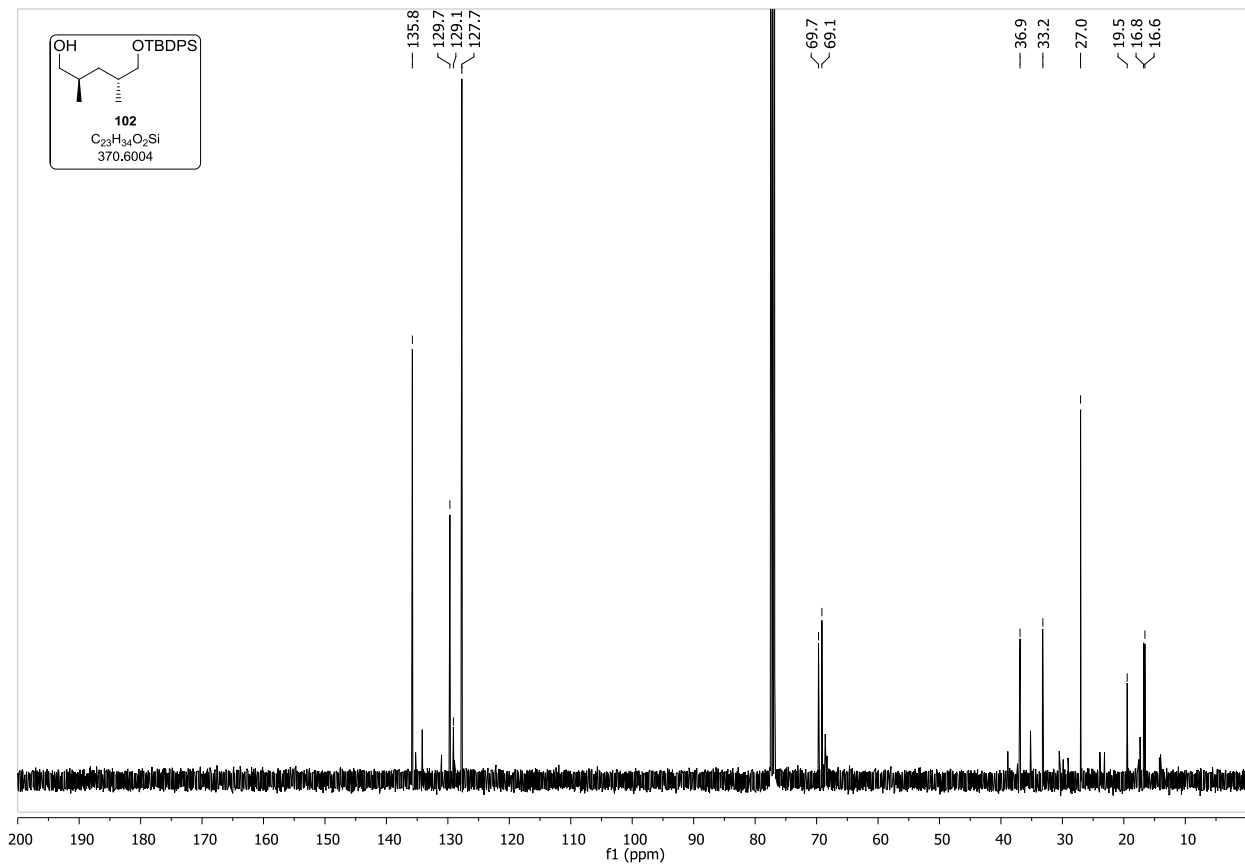
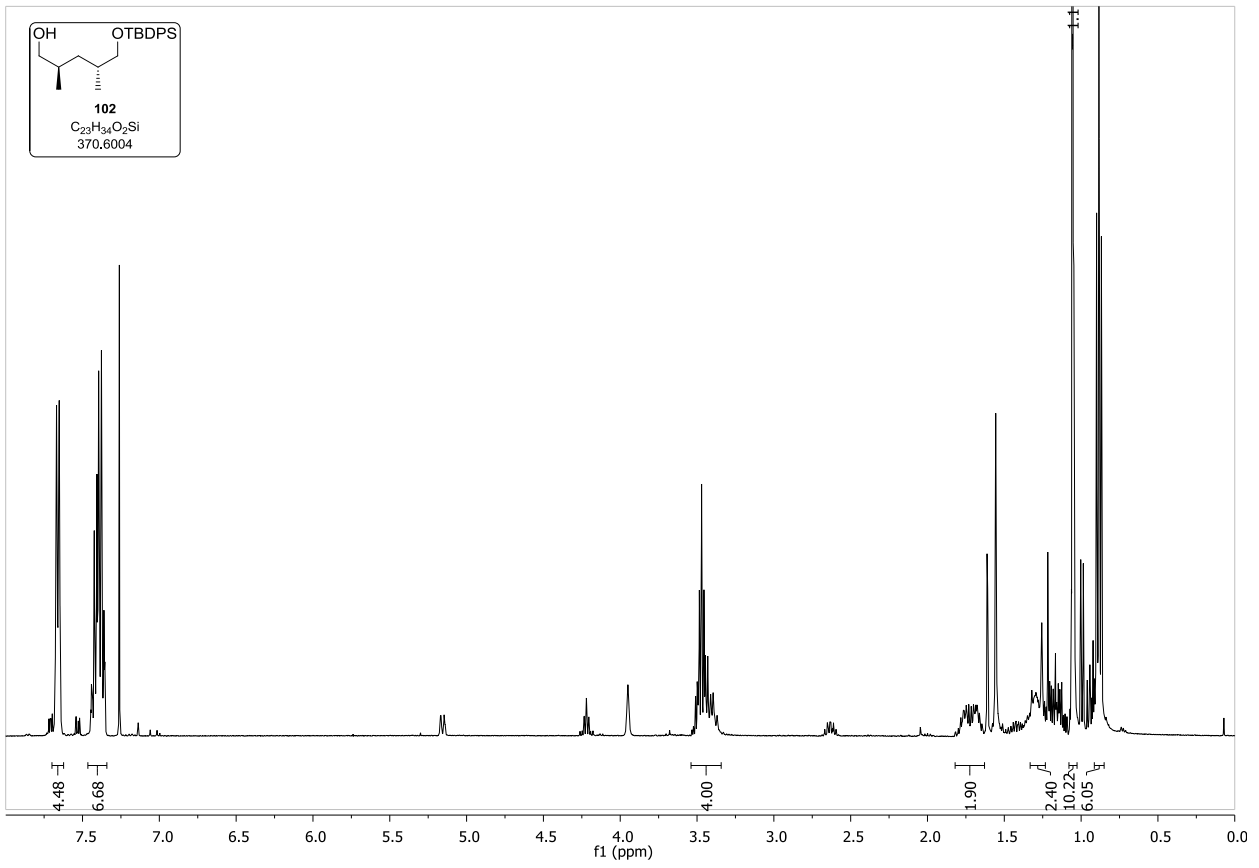
Spektrenanhang



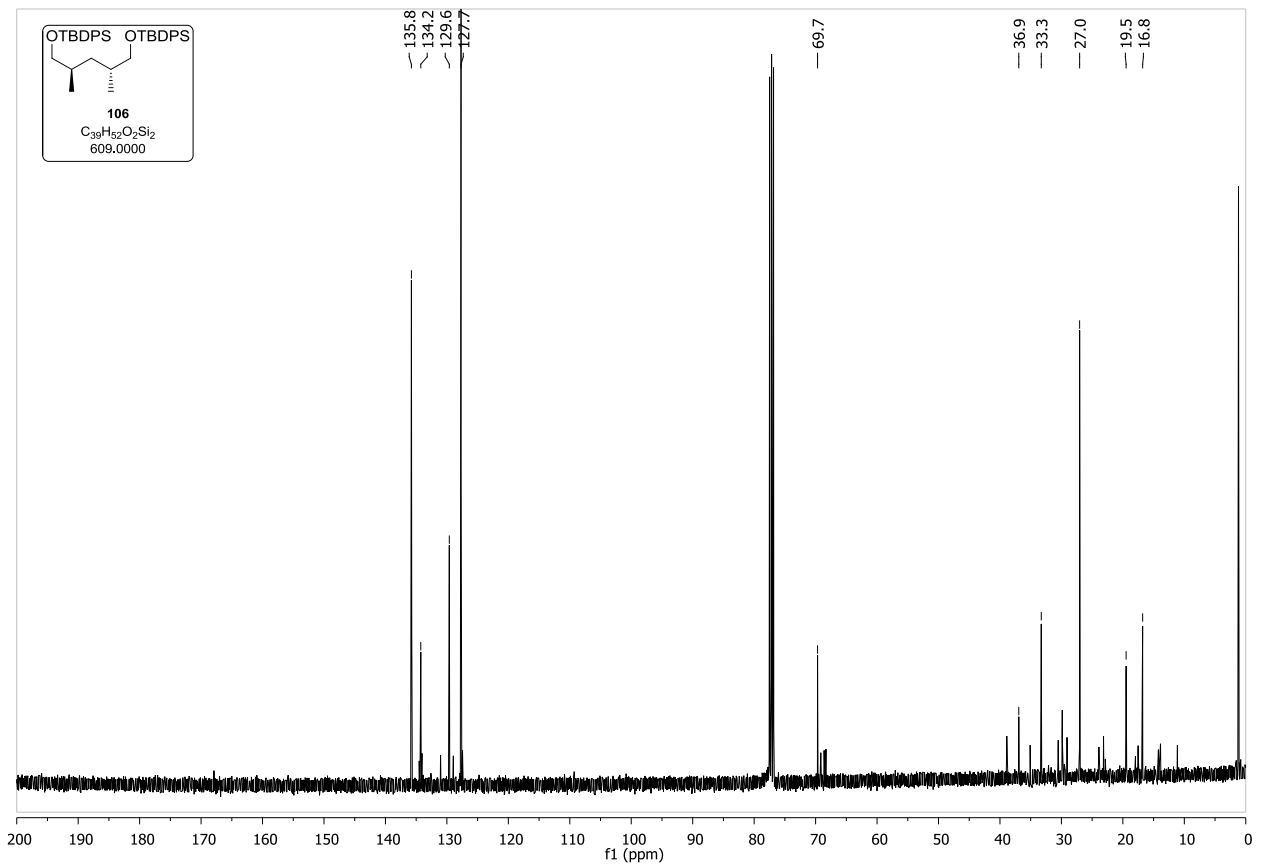
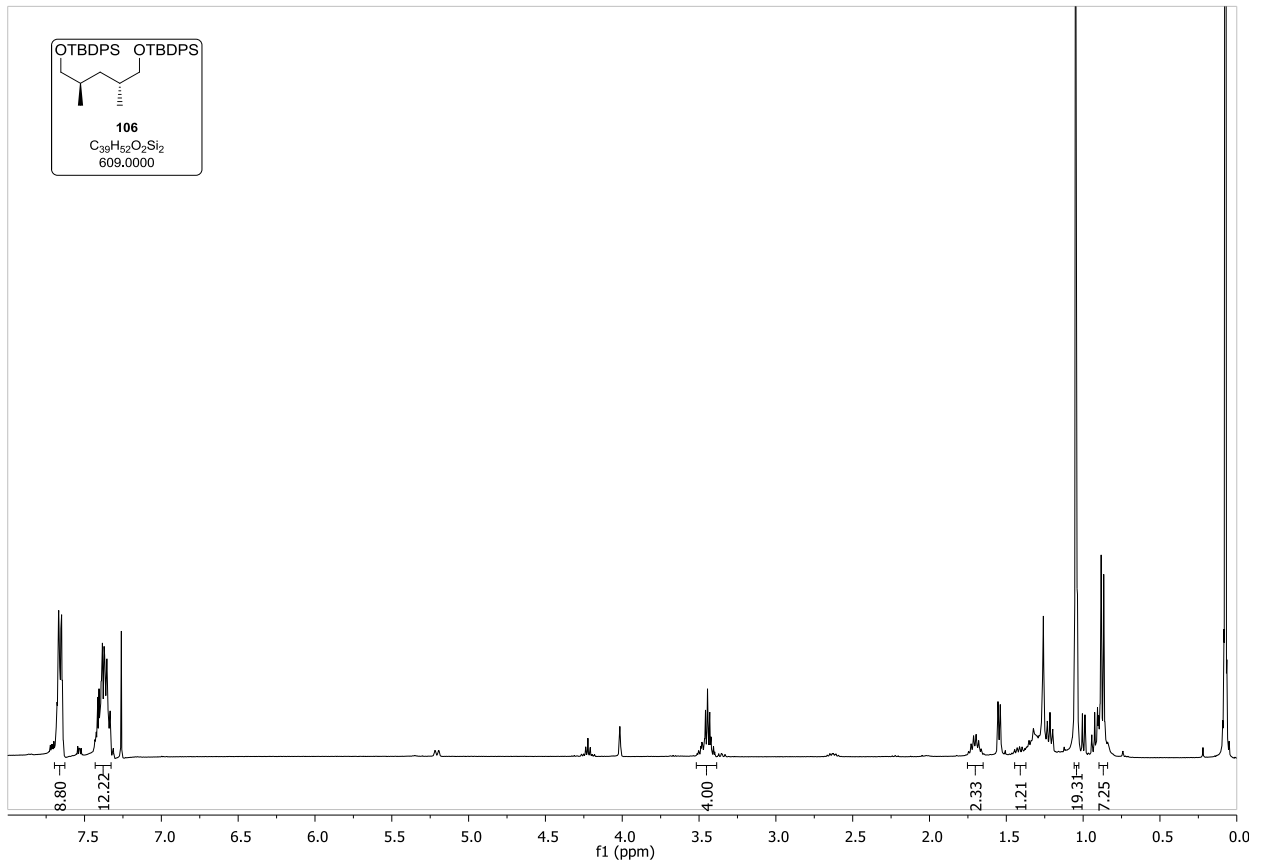
Spektrenanhang

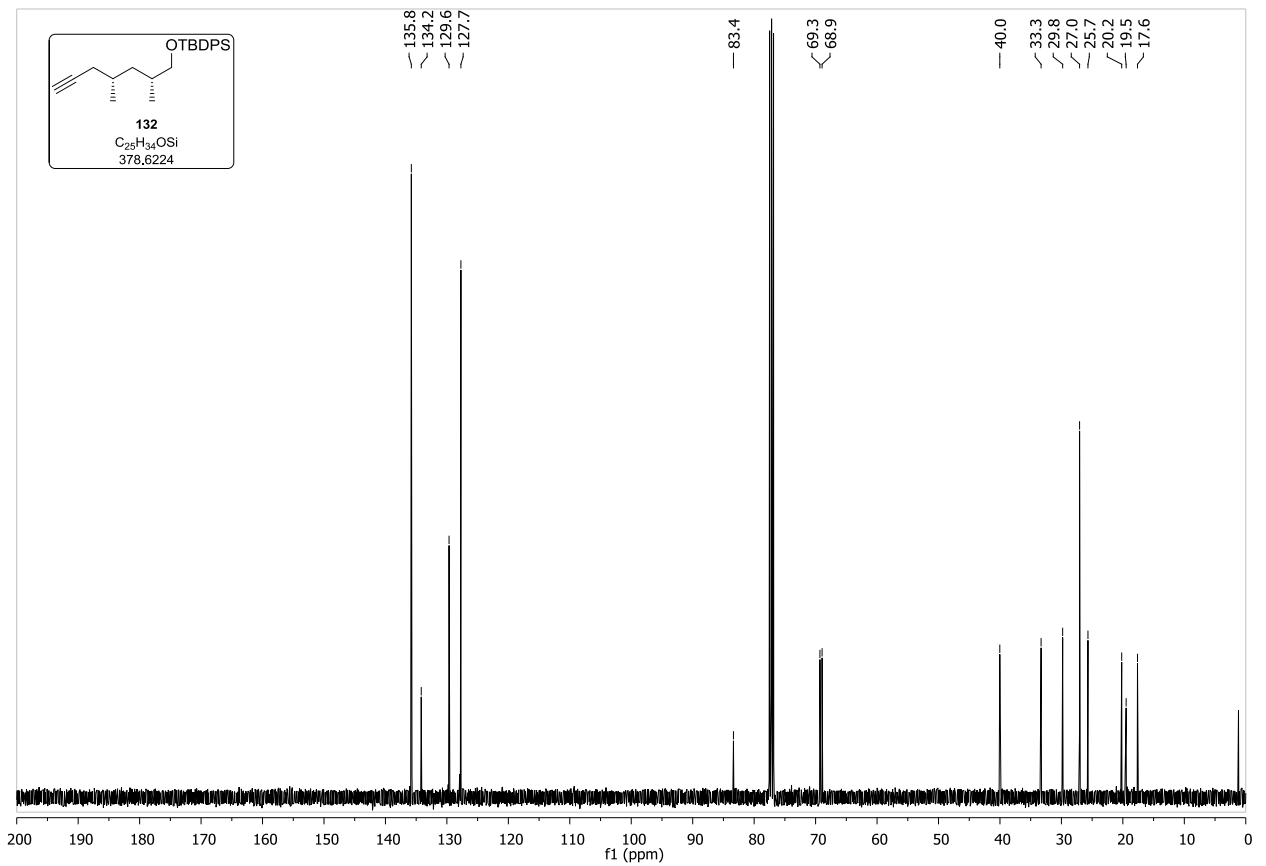
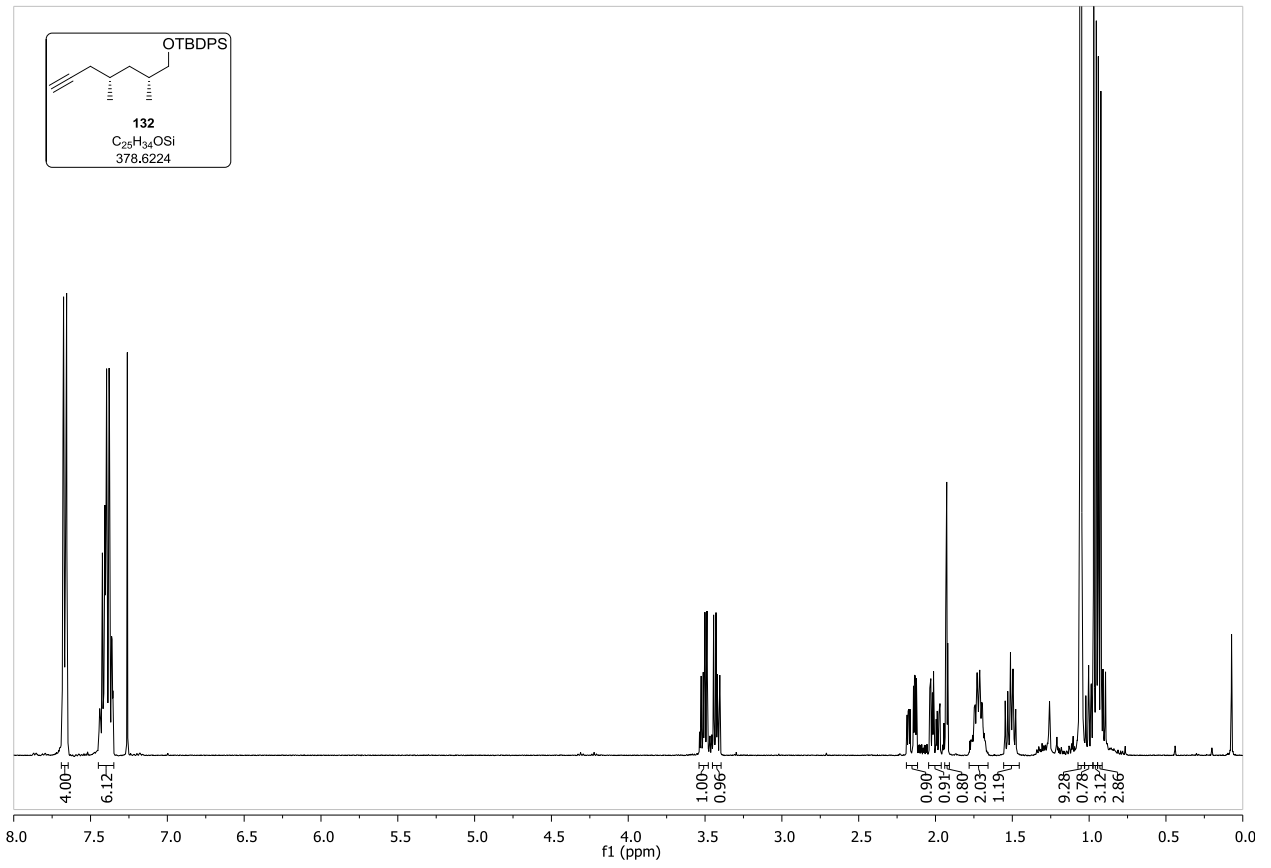


Spektrenanhang

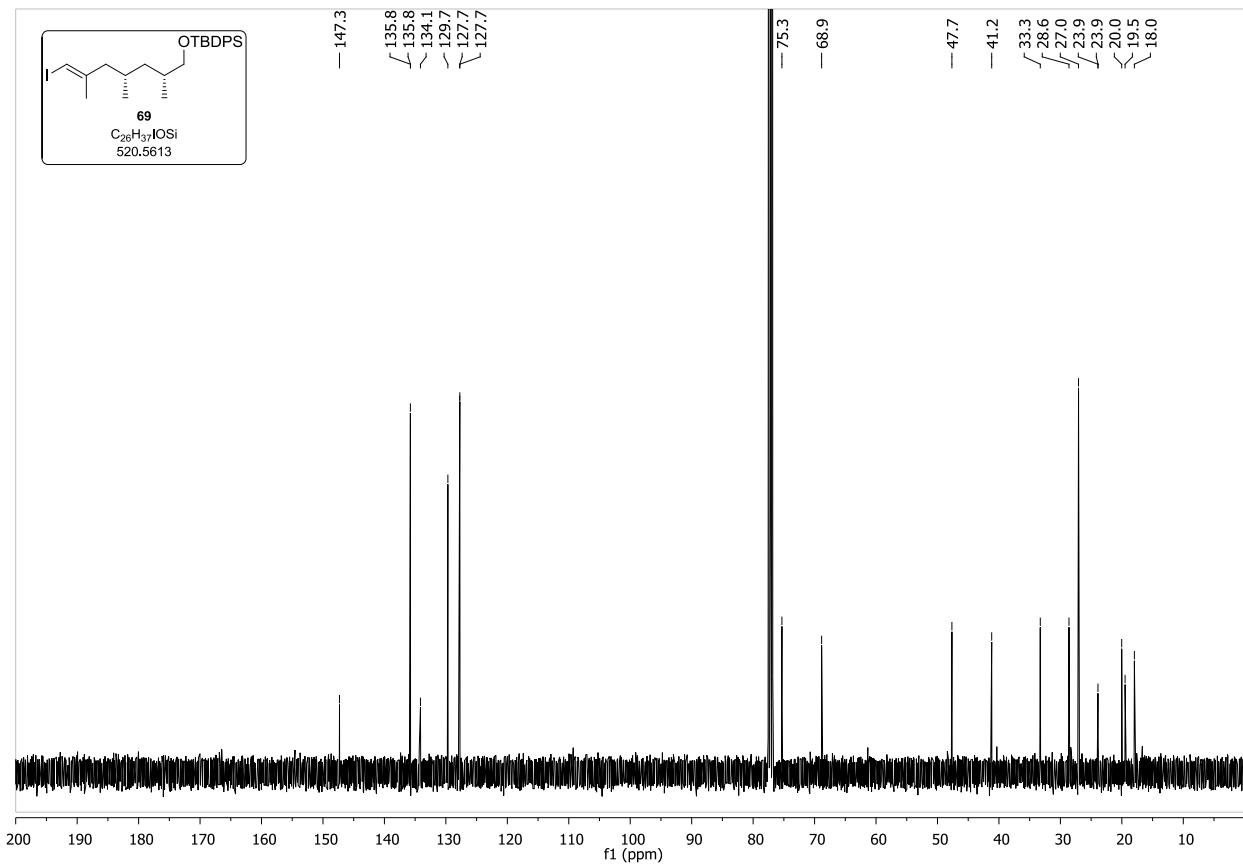
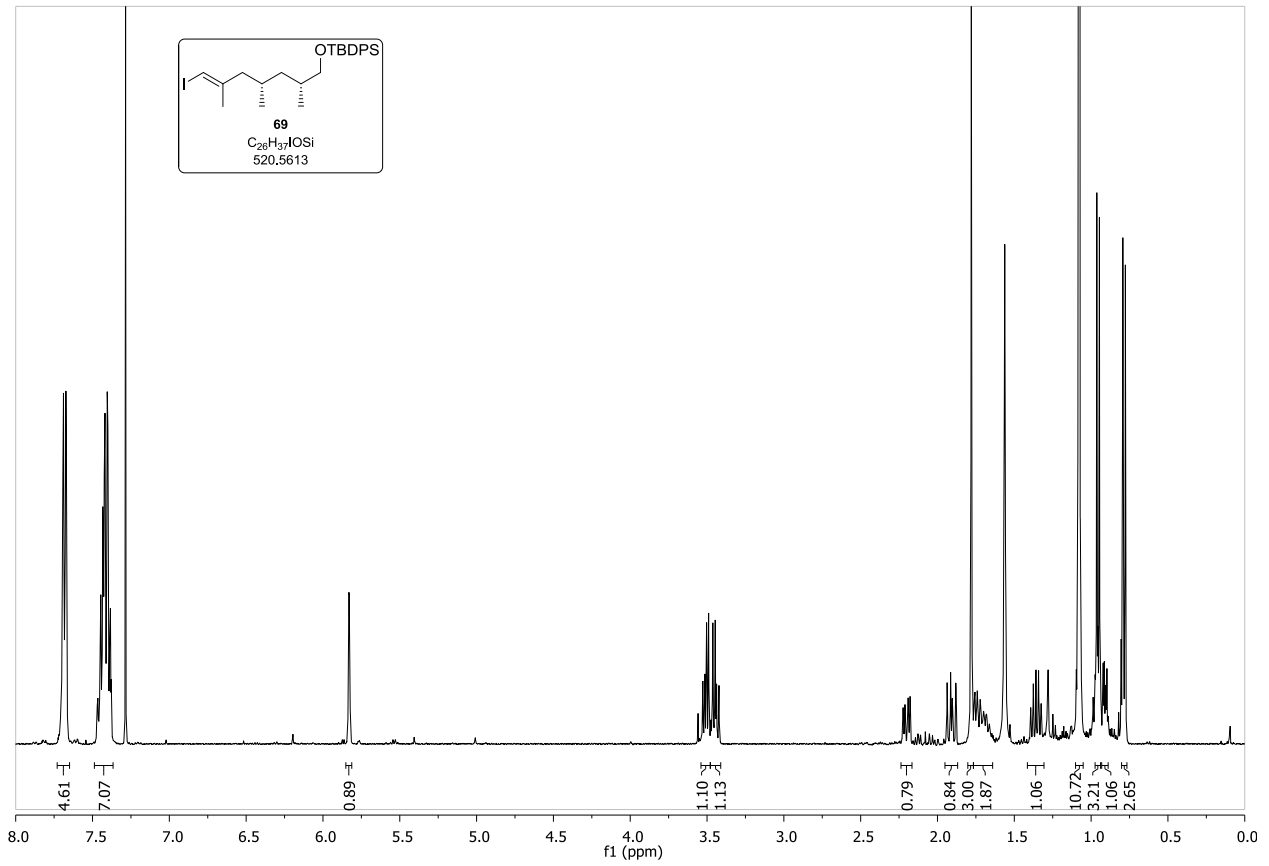


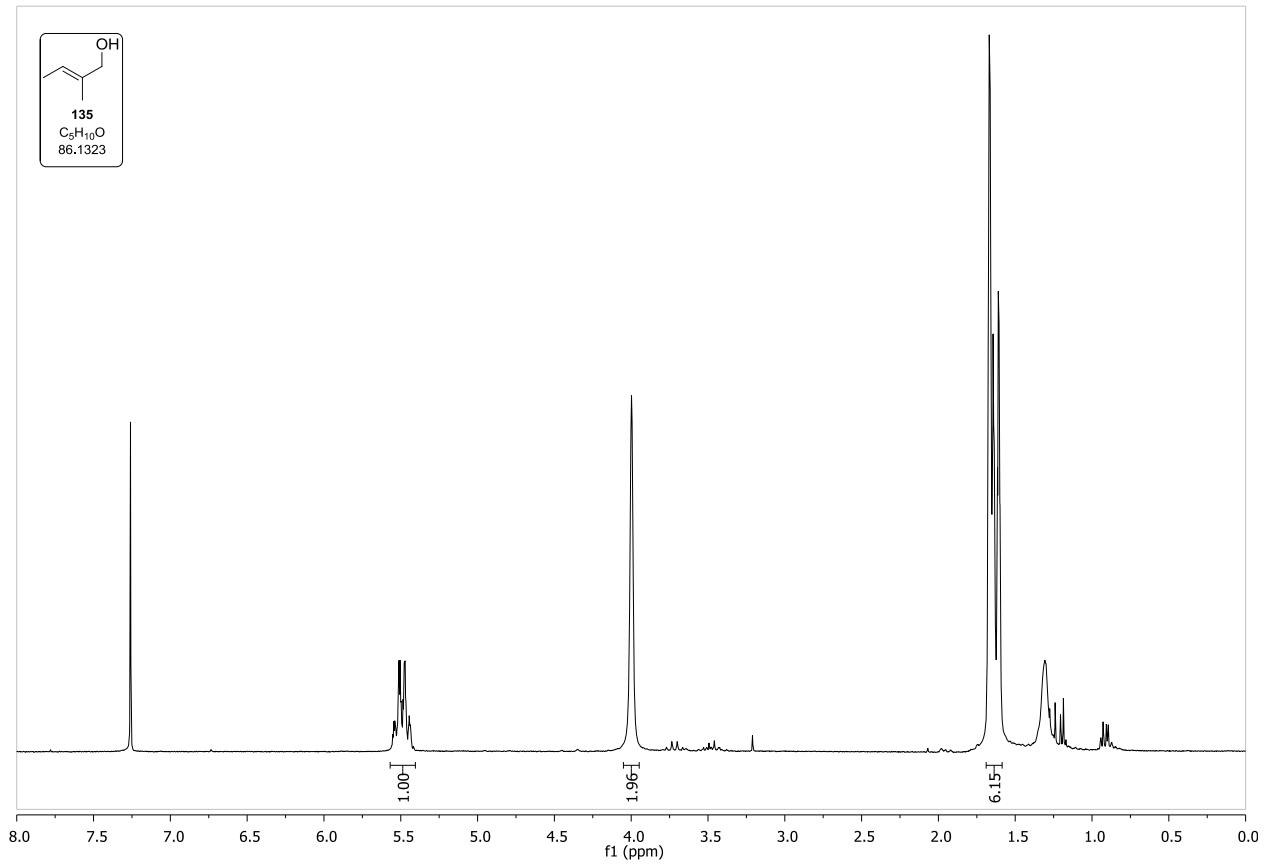
Spektrenanhang



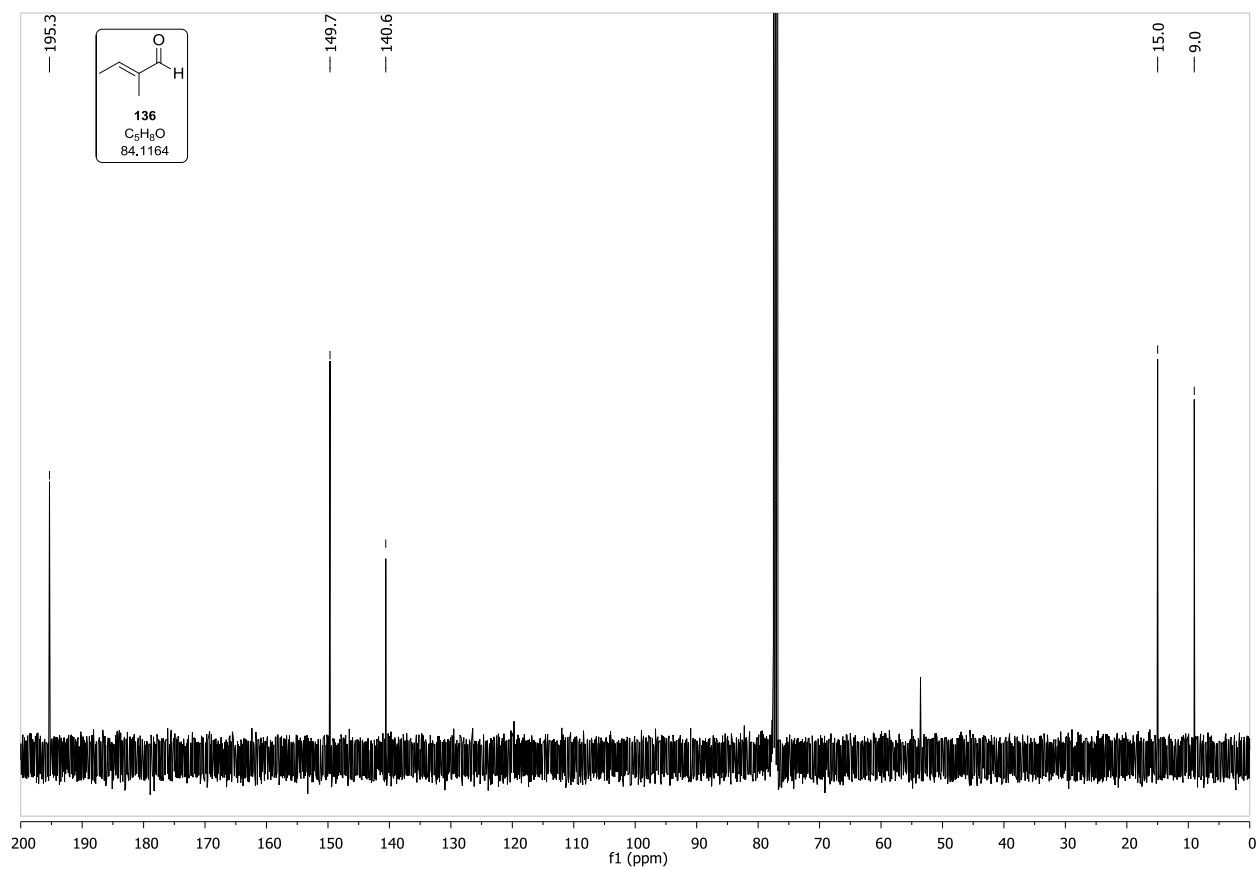
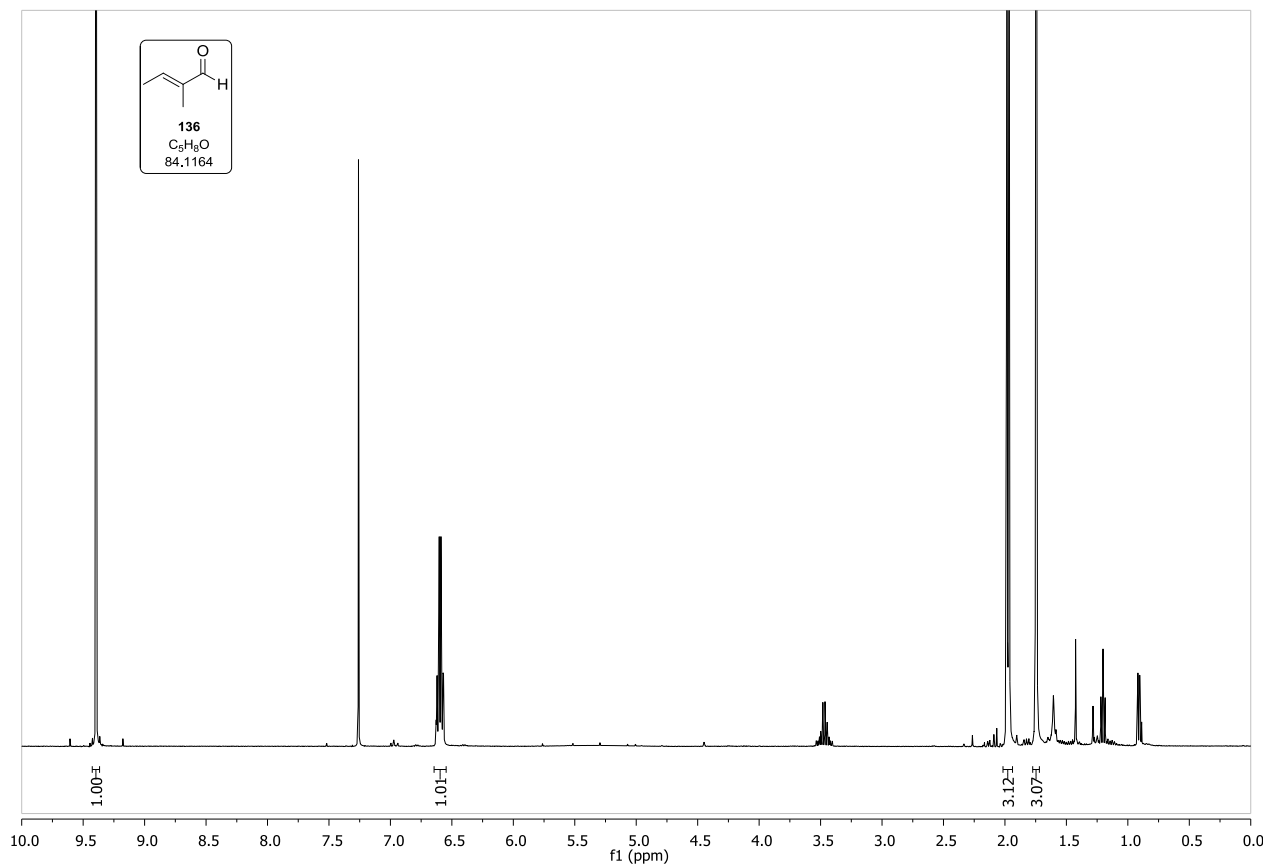


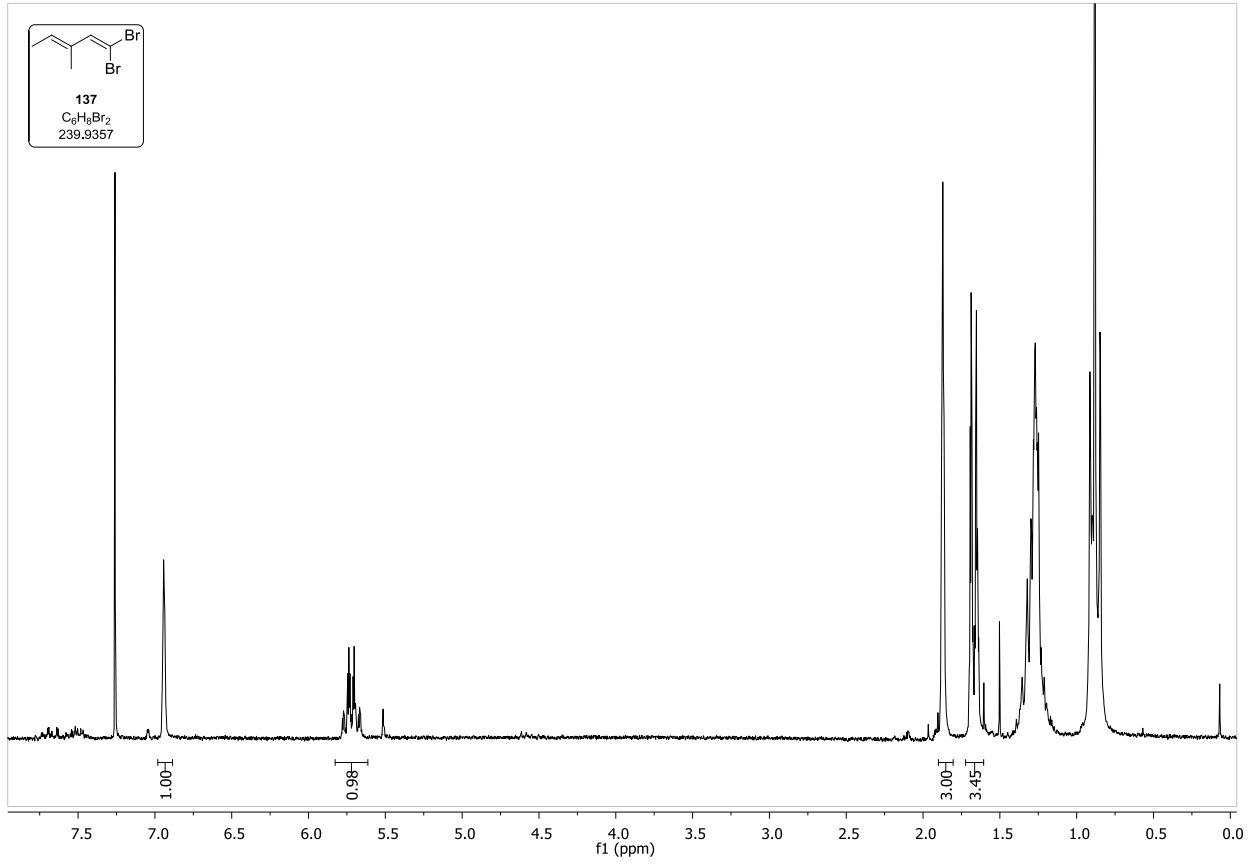
Spektrenanhang



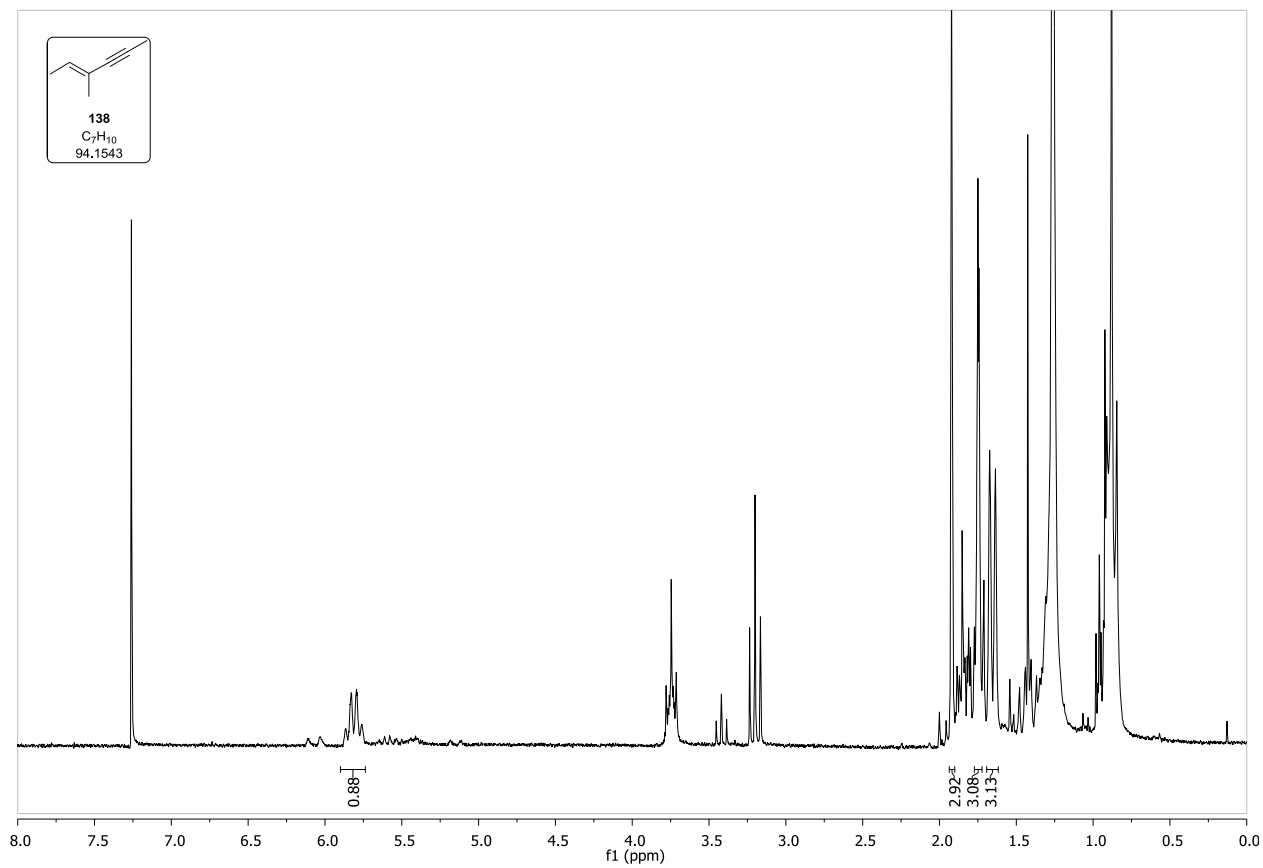


Spektrenanhang

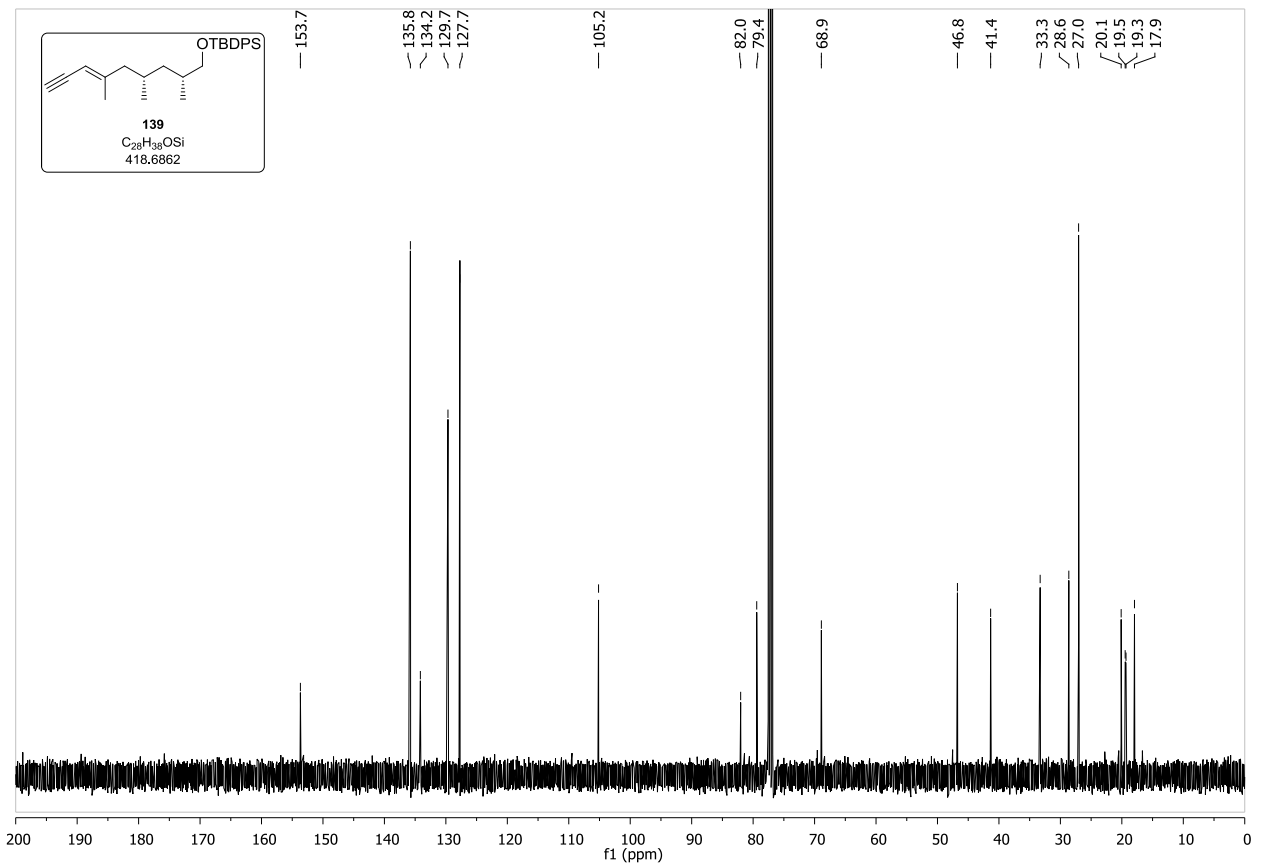
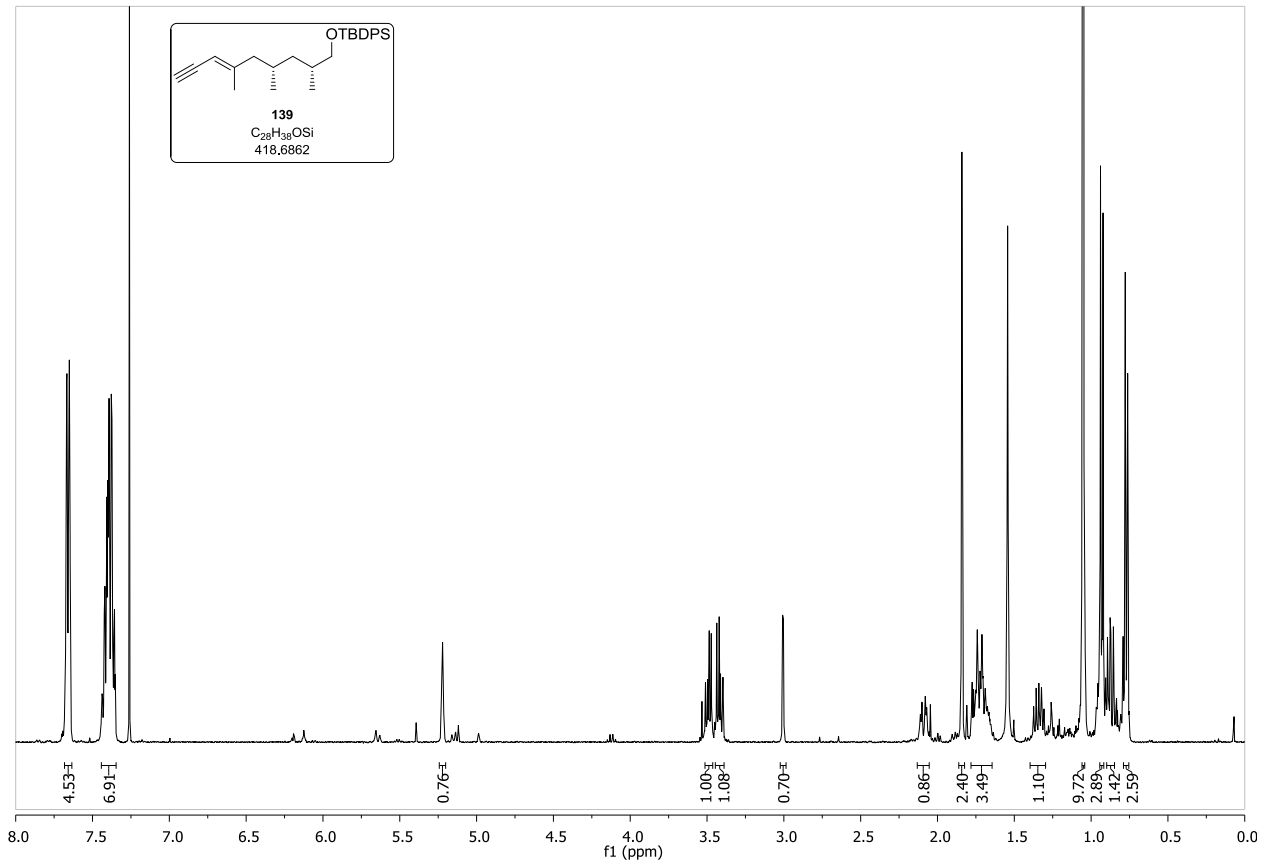




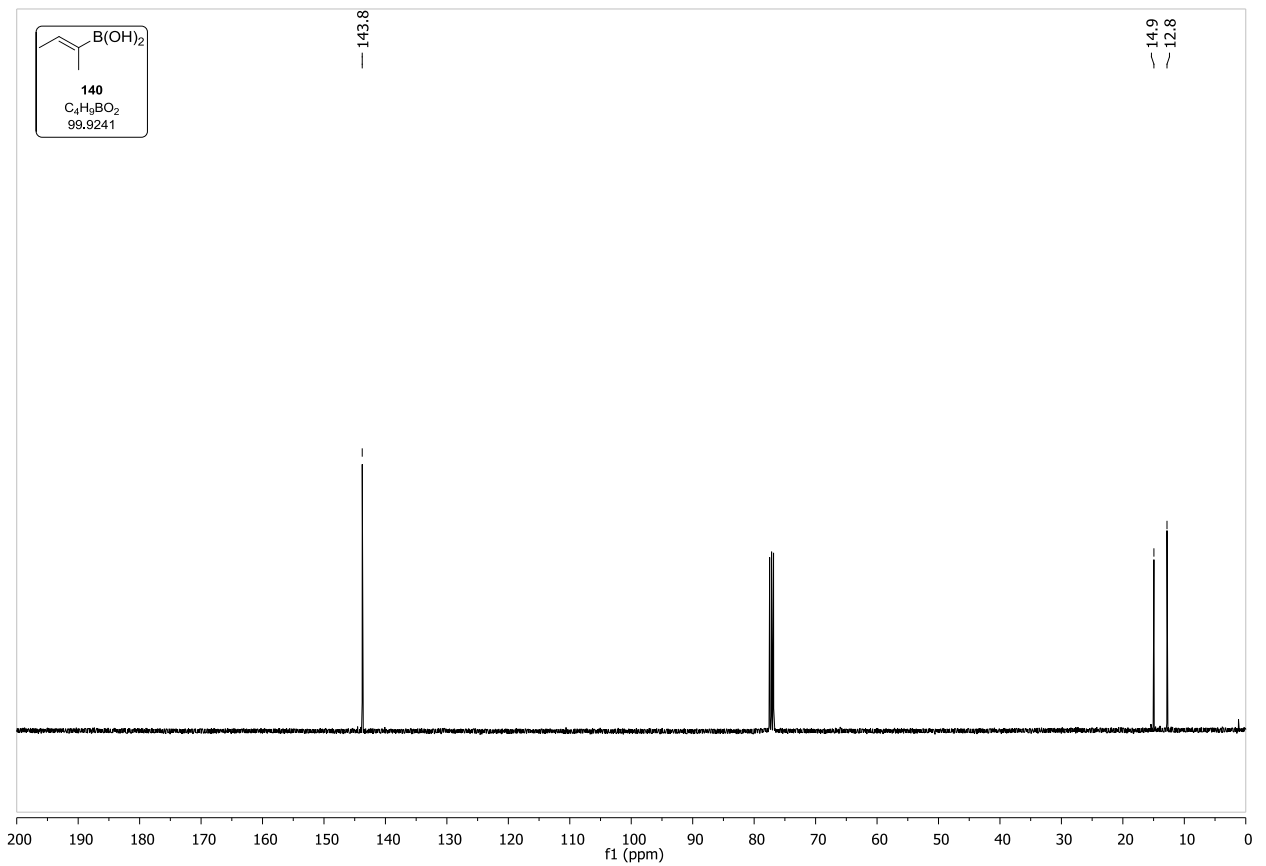
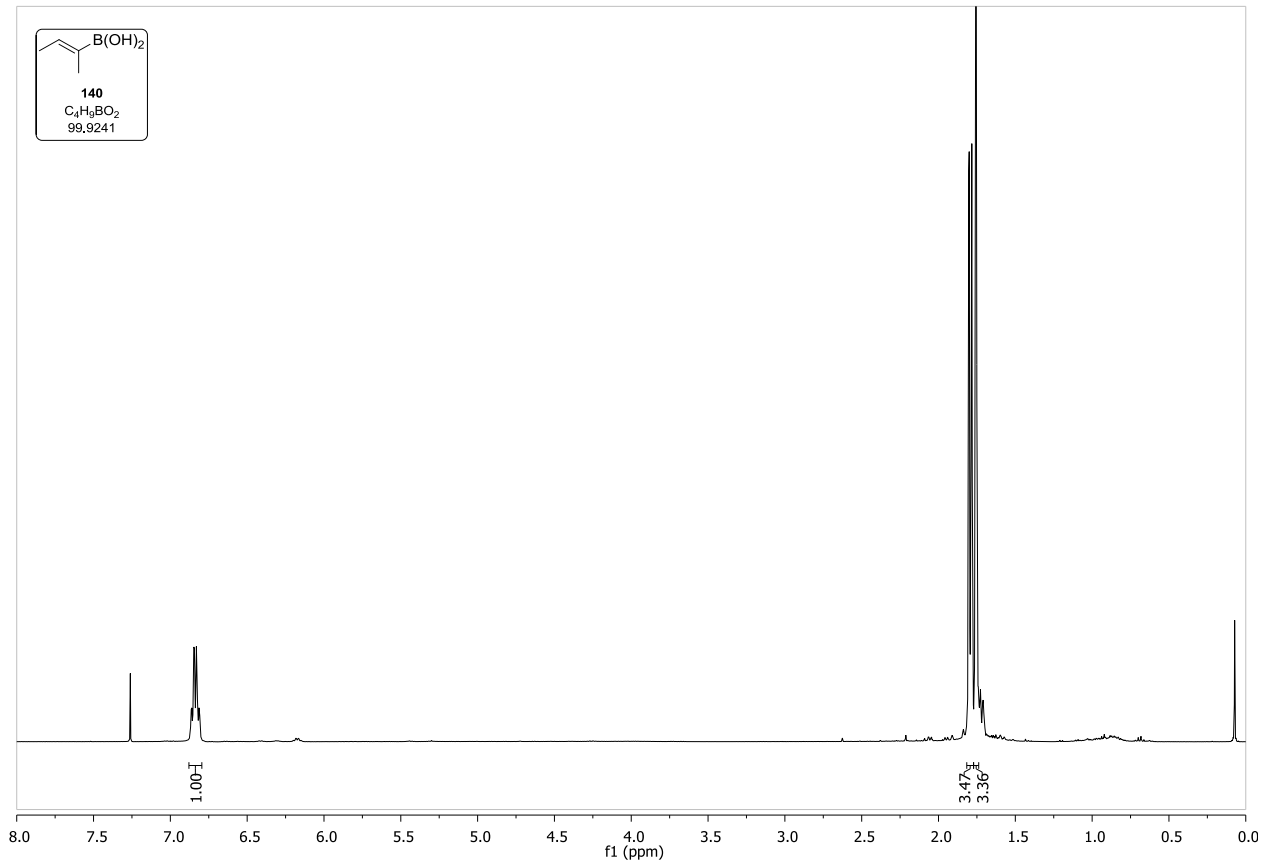
Spektrenanhang



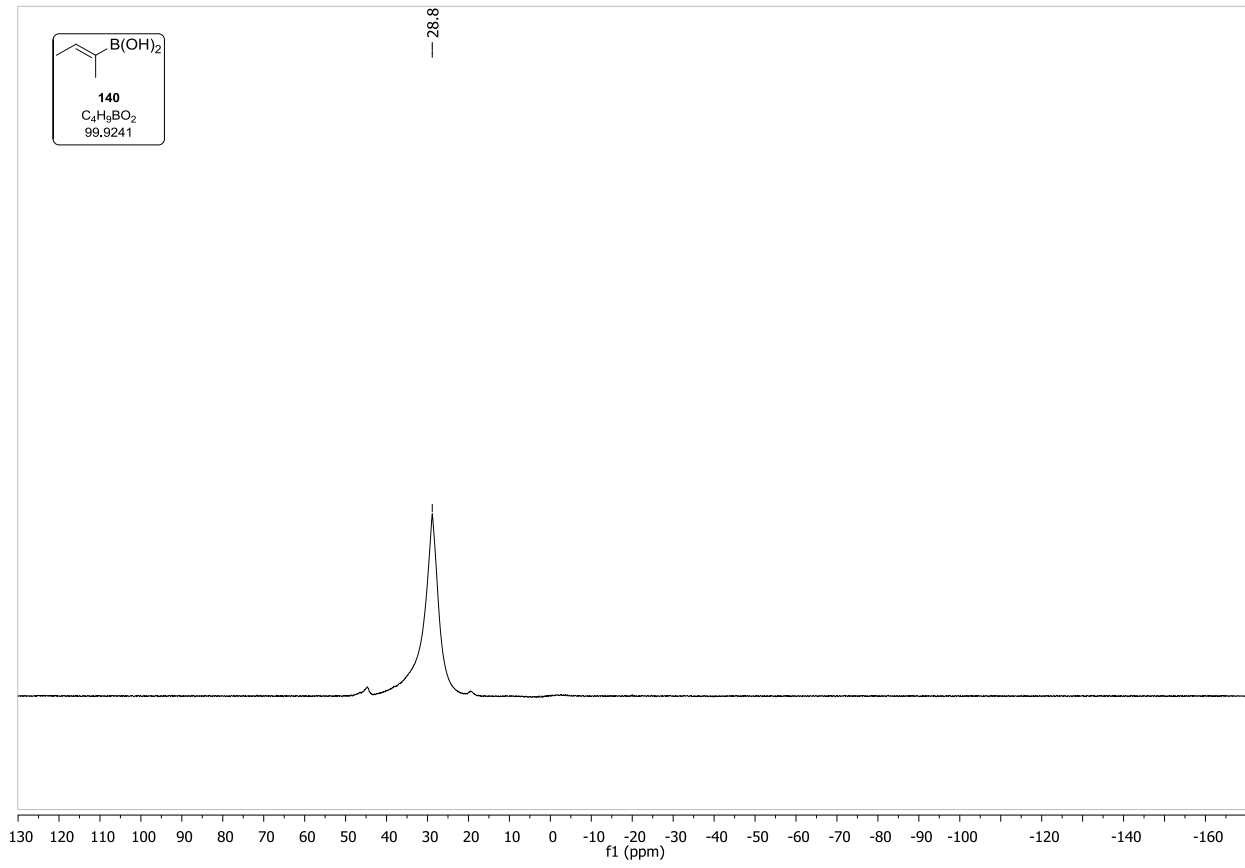
Spektrenanhang



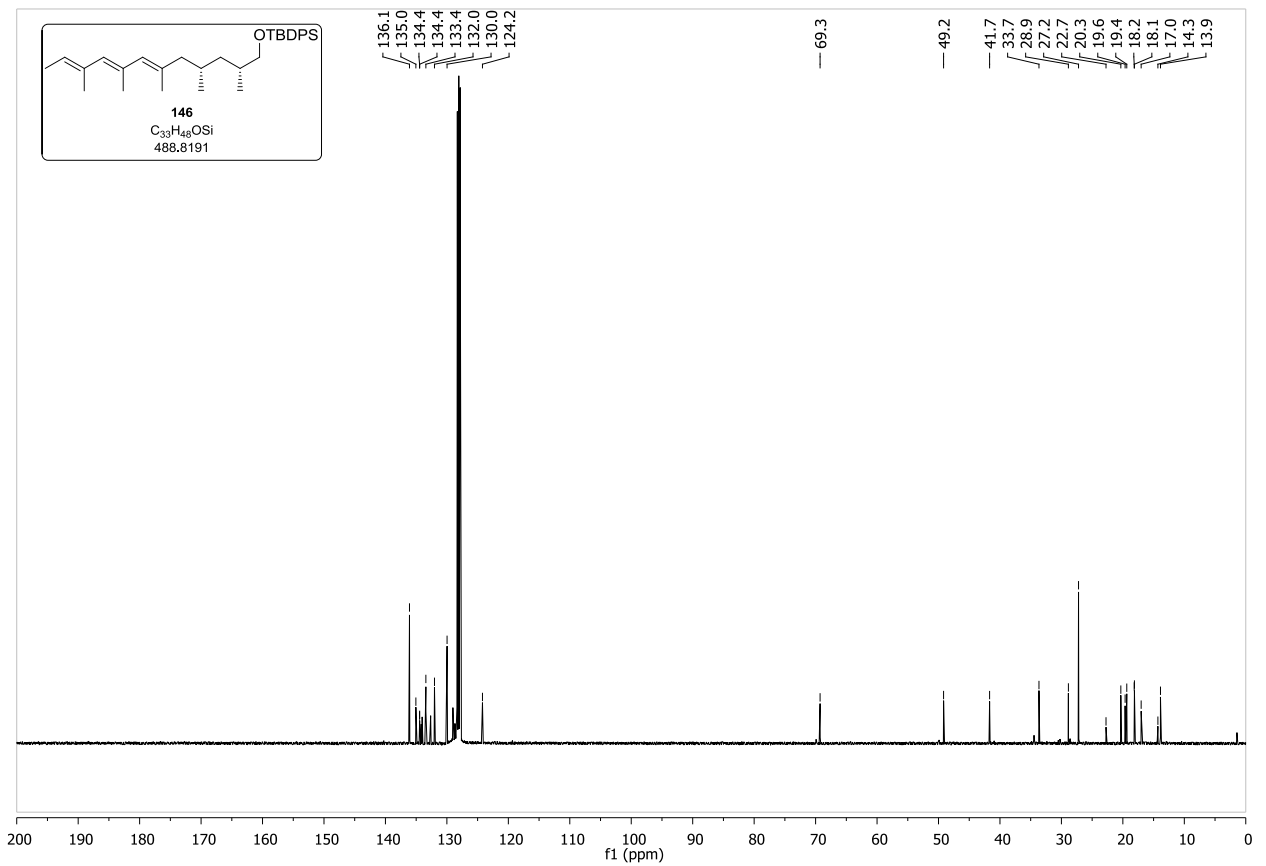
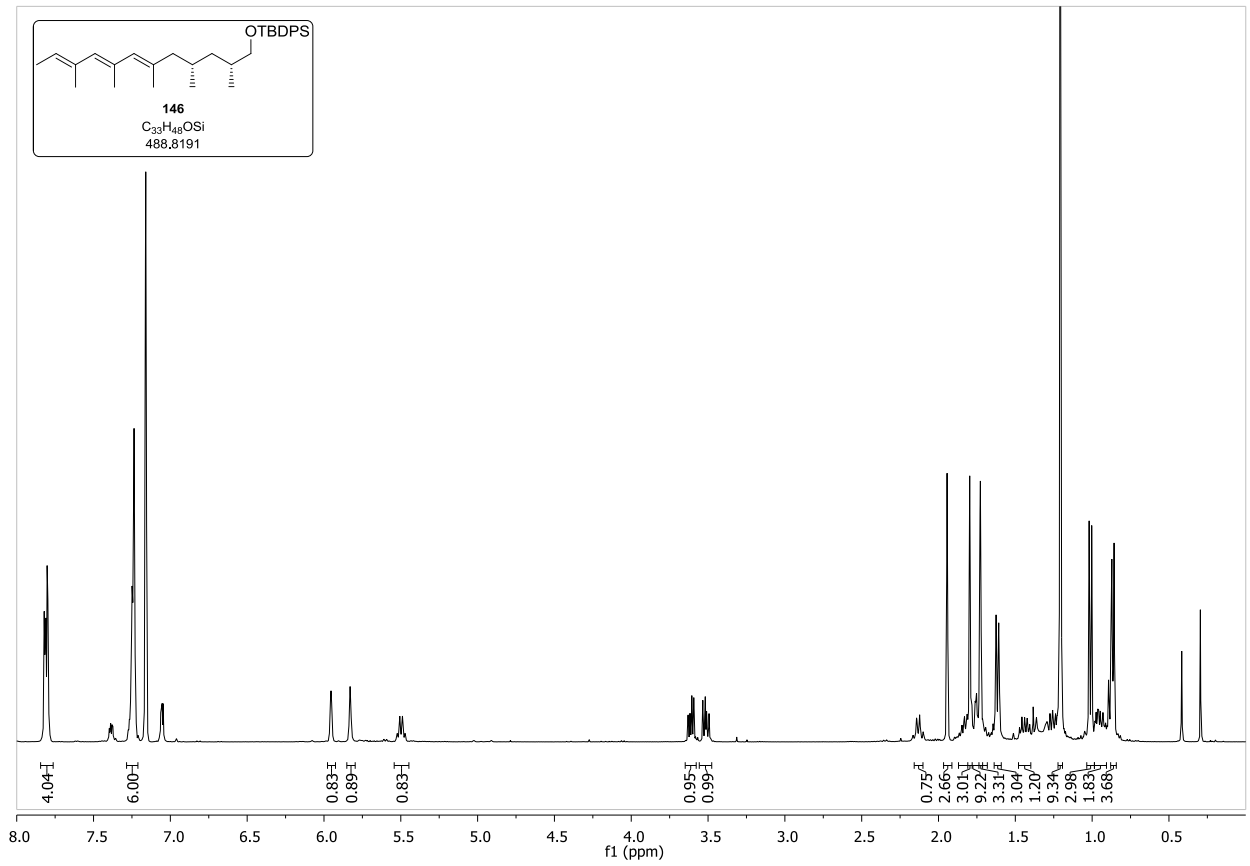
Spektrenanhang



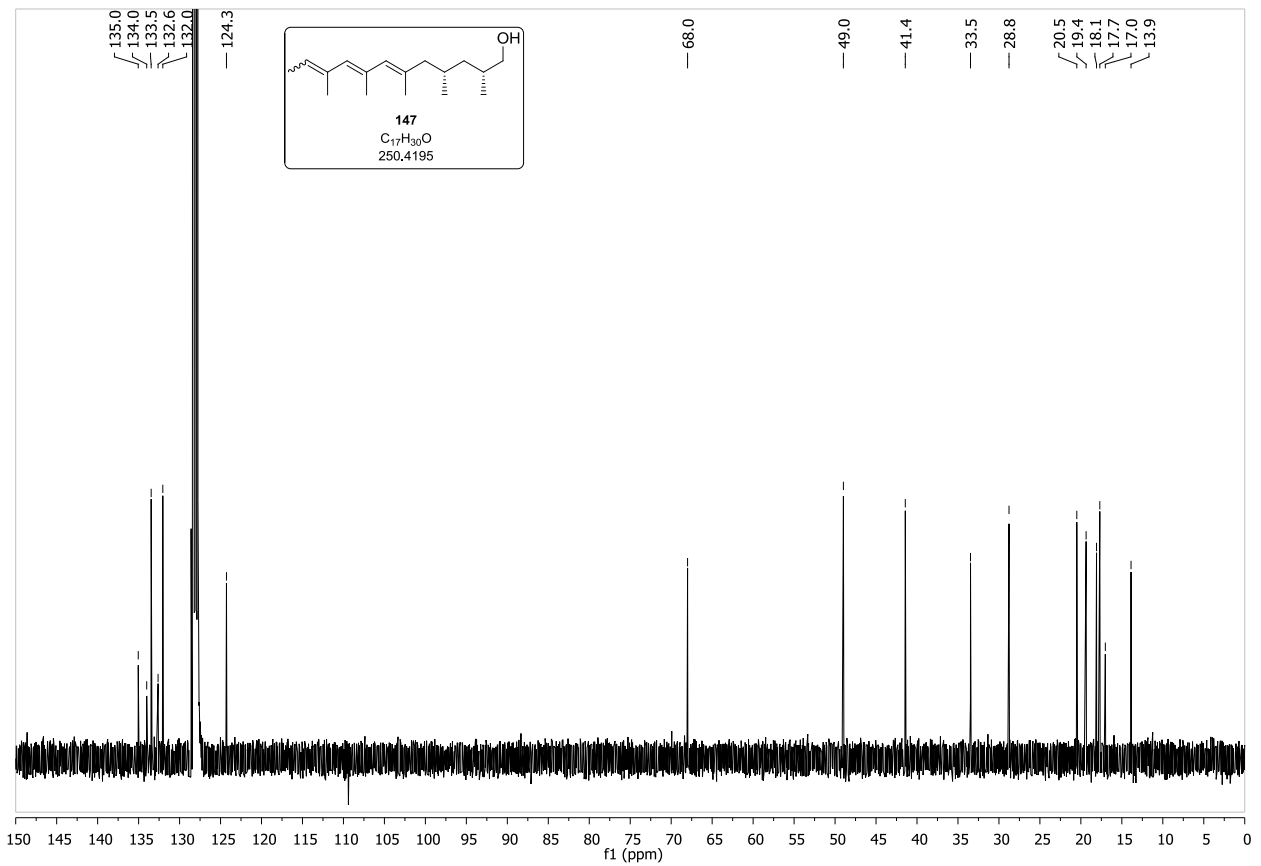
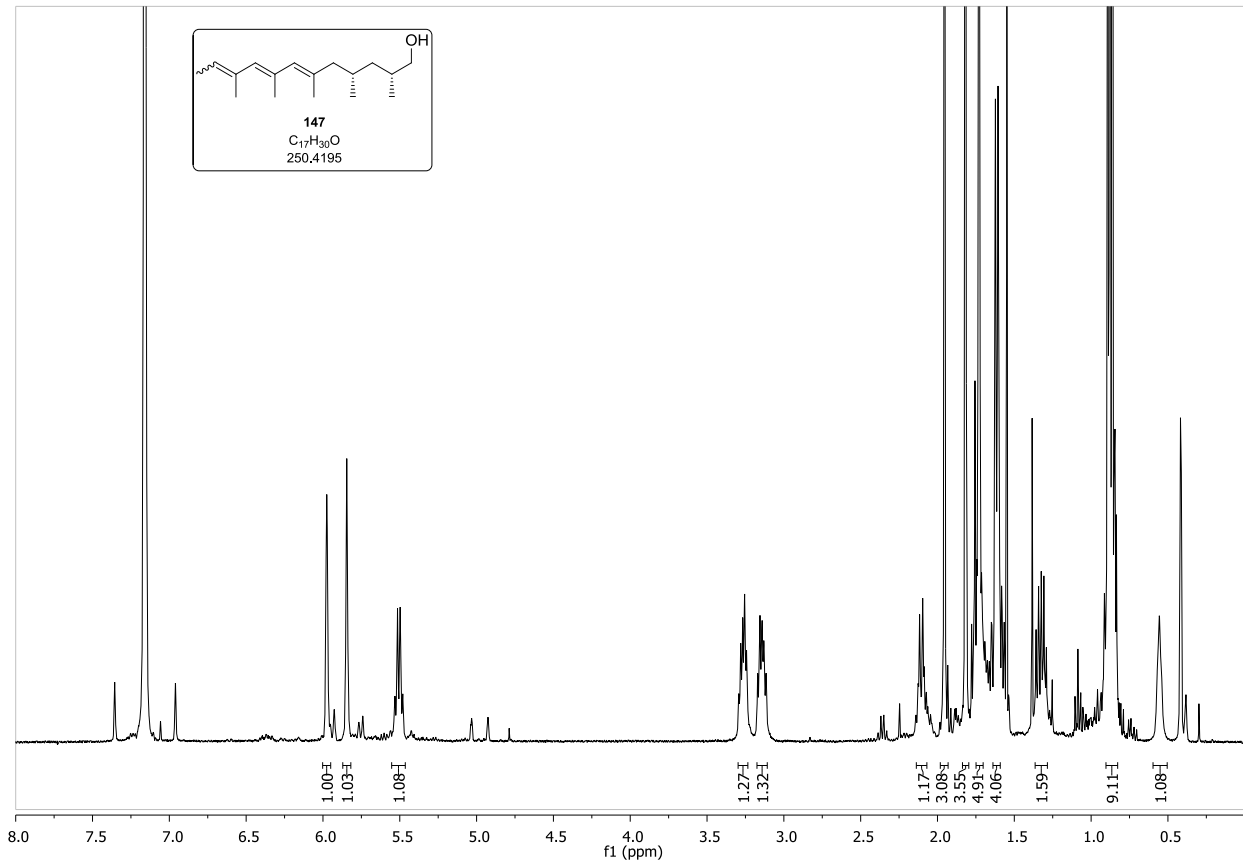
Spektrenanhang



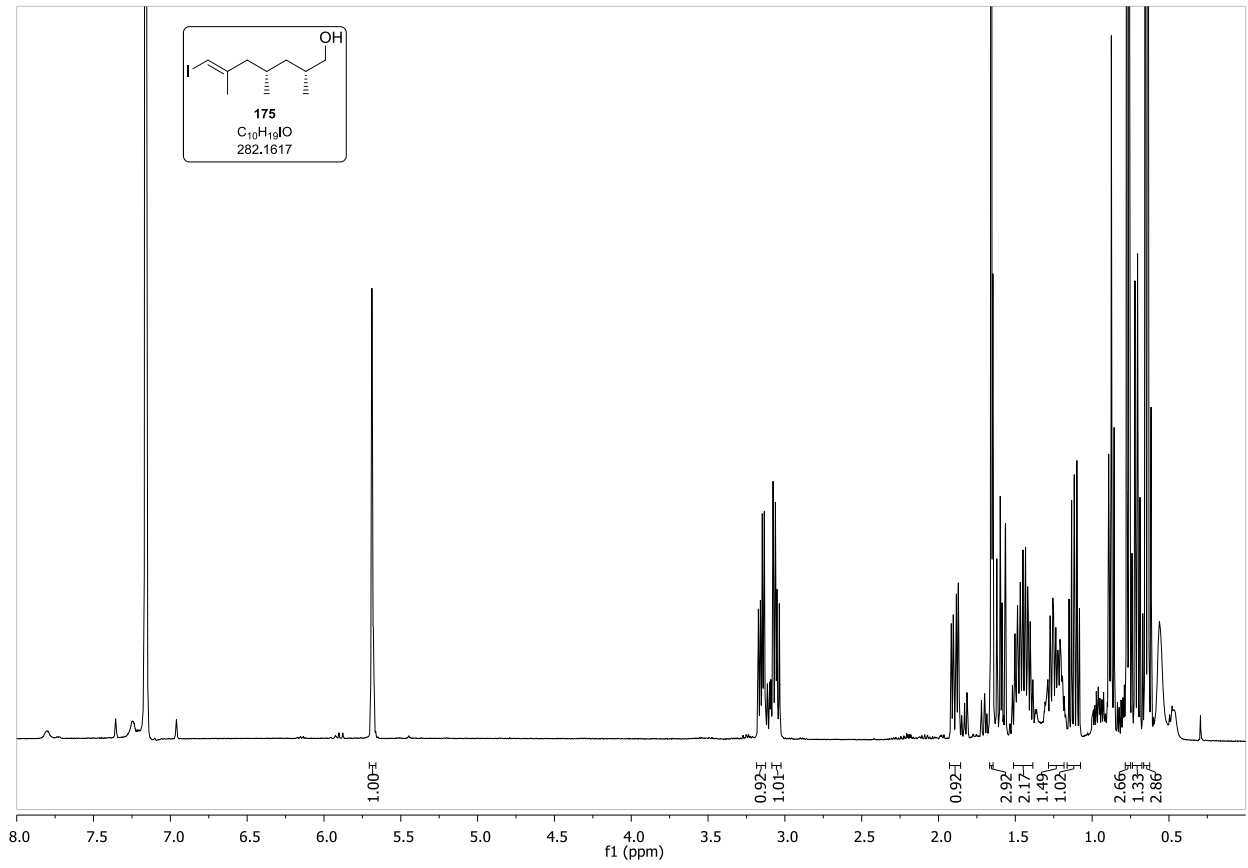
Spektrenanhang



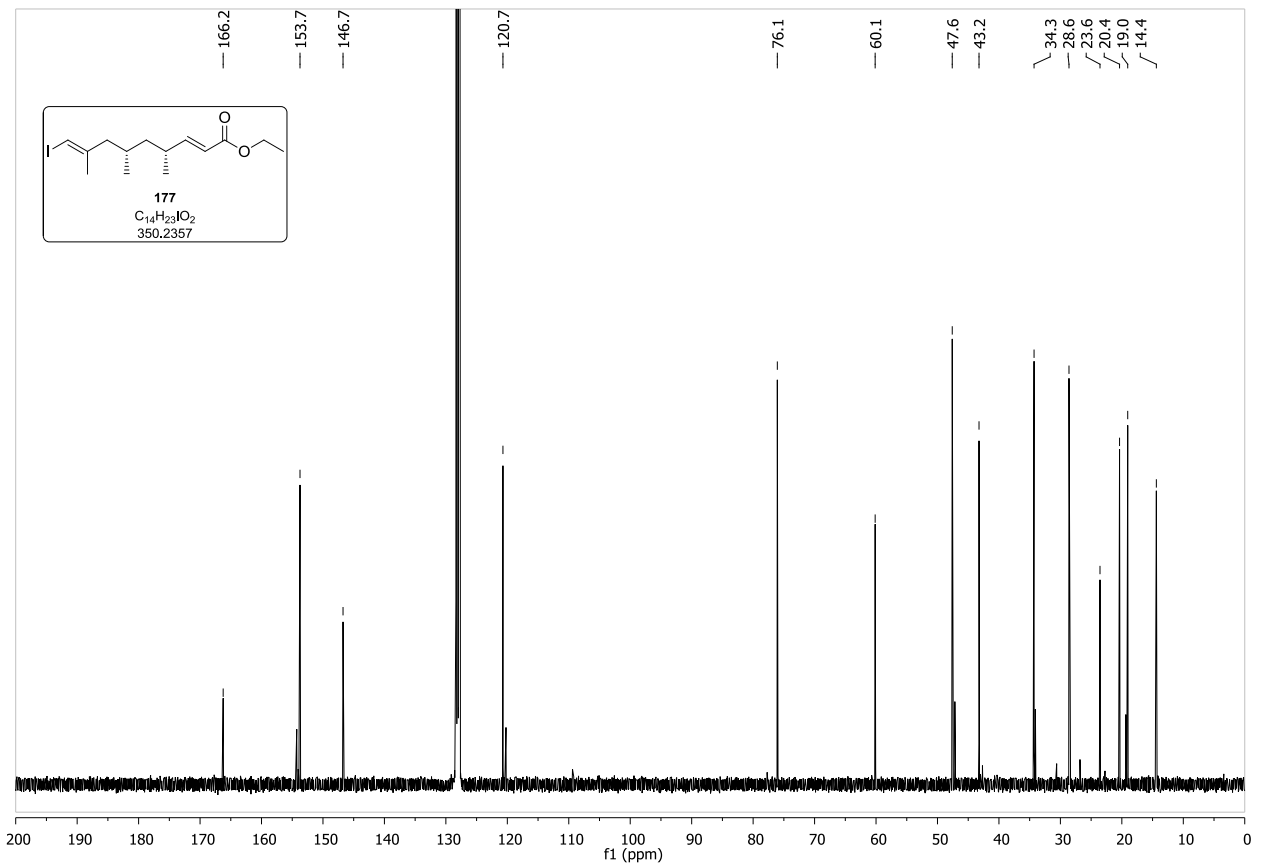
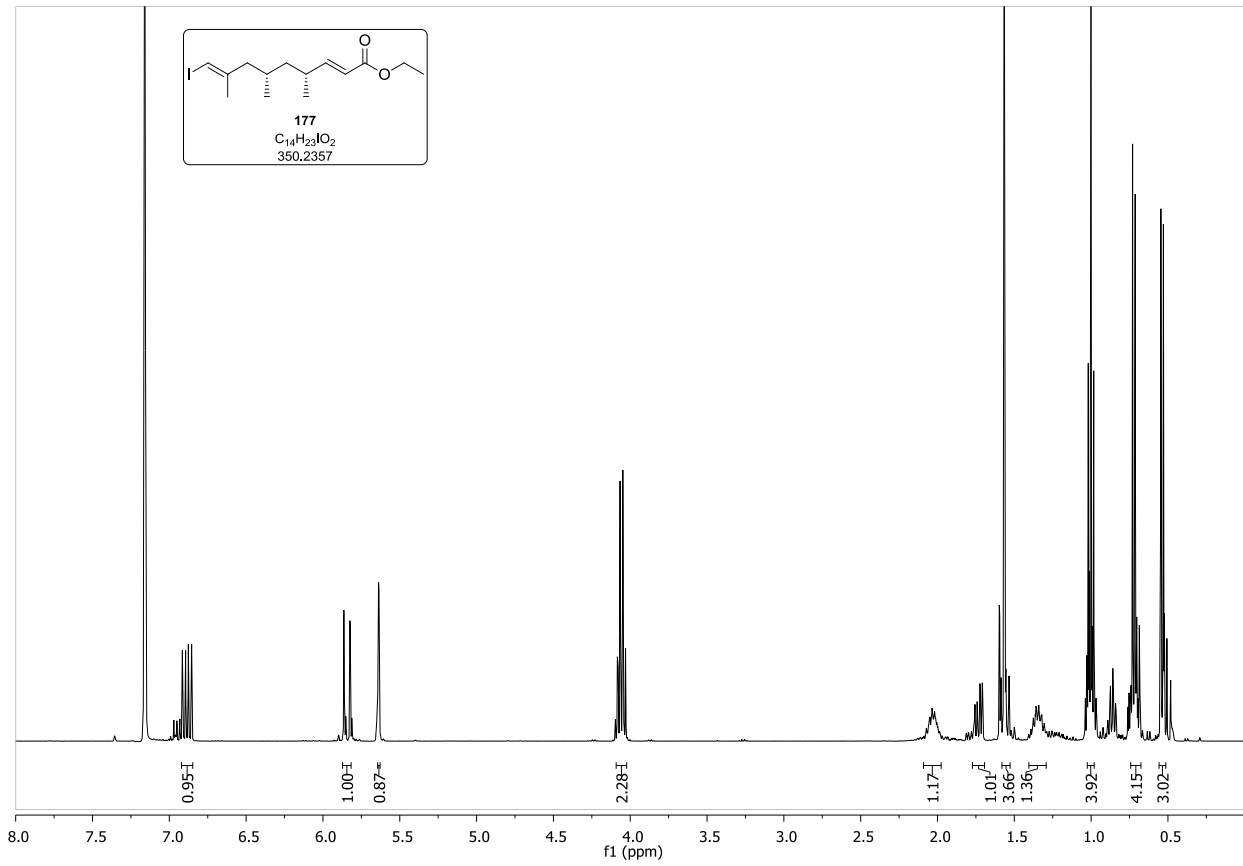
Spektrenanhang

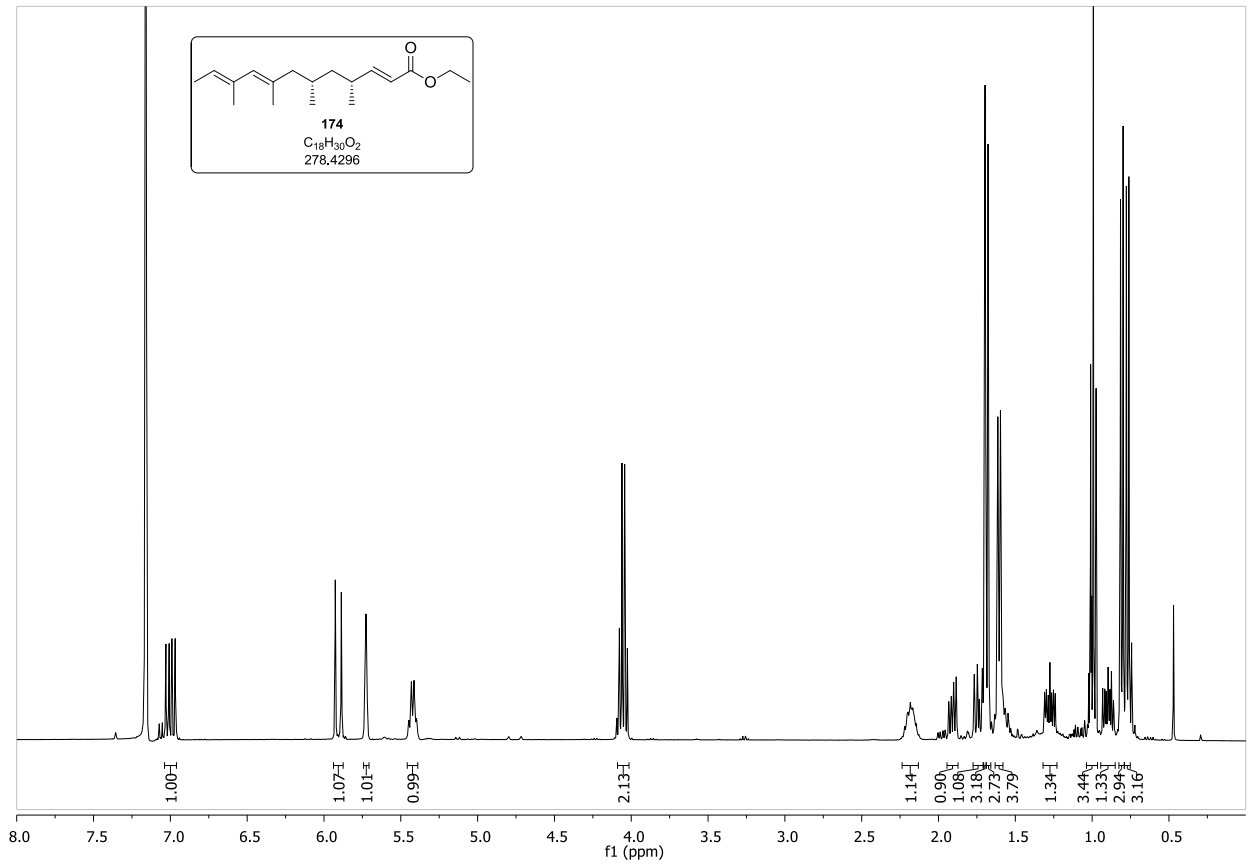


Spektrenanhang

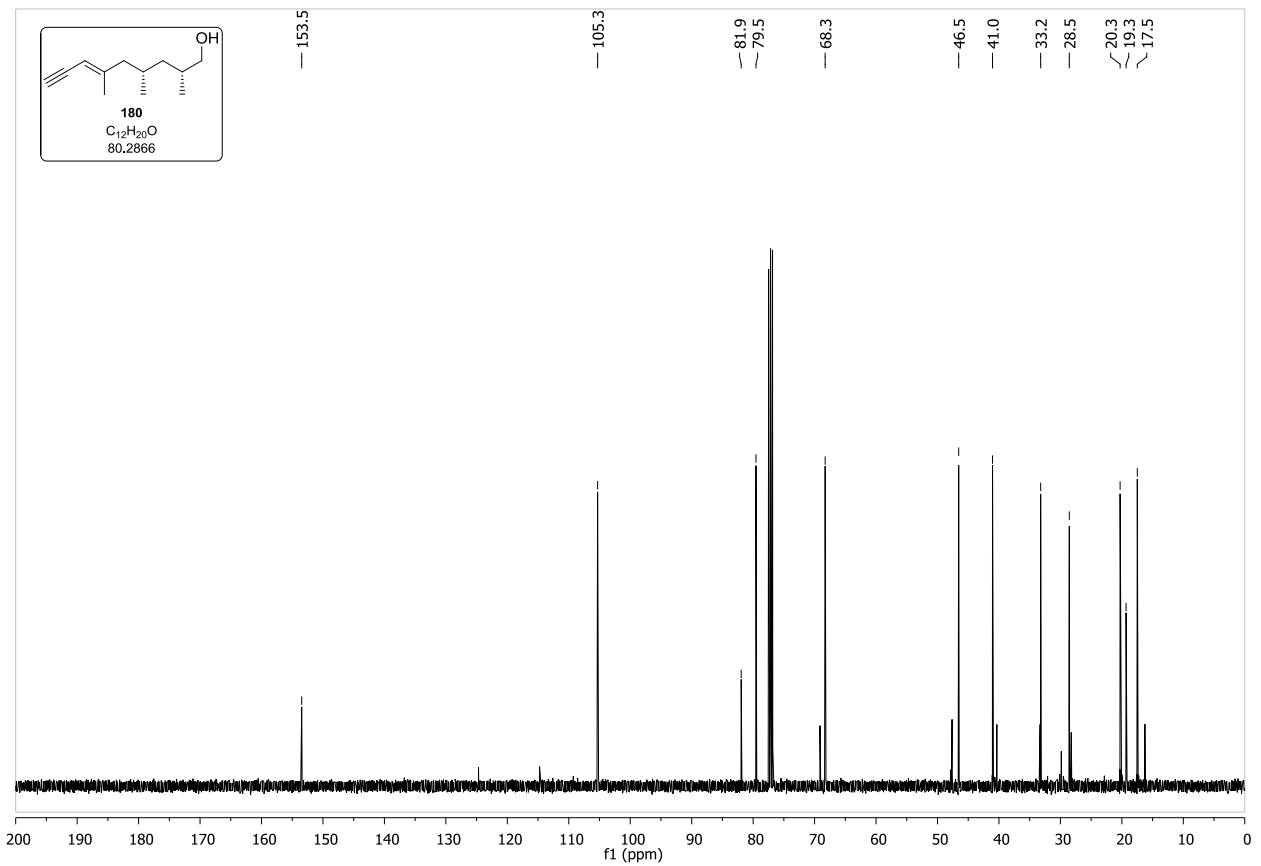
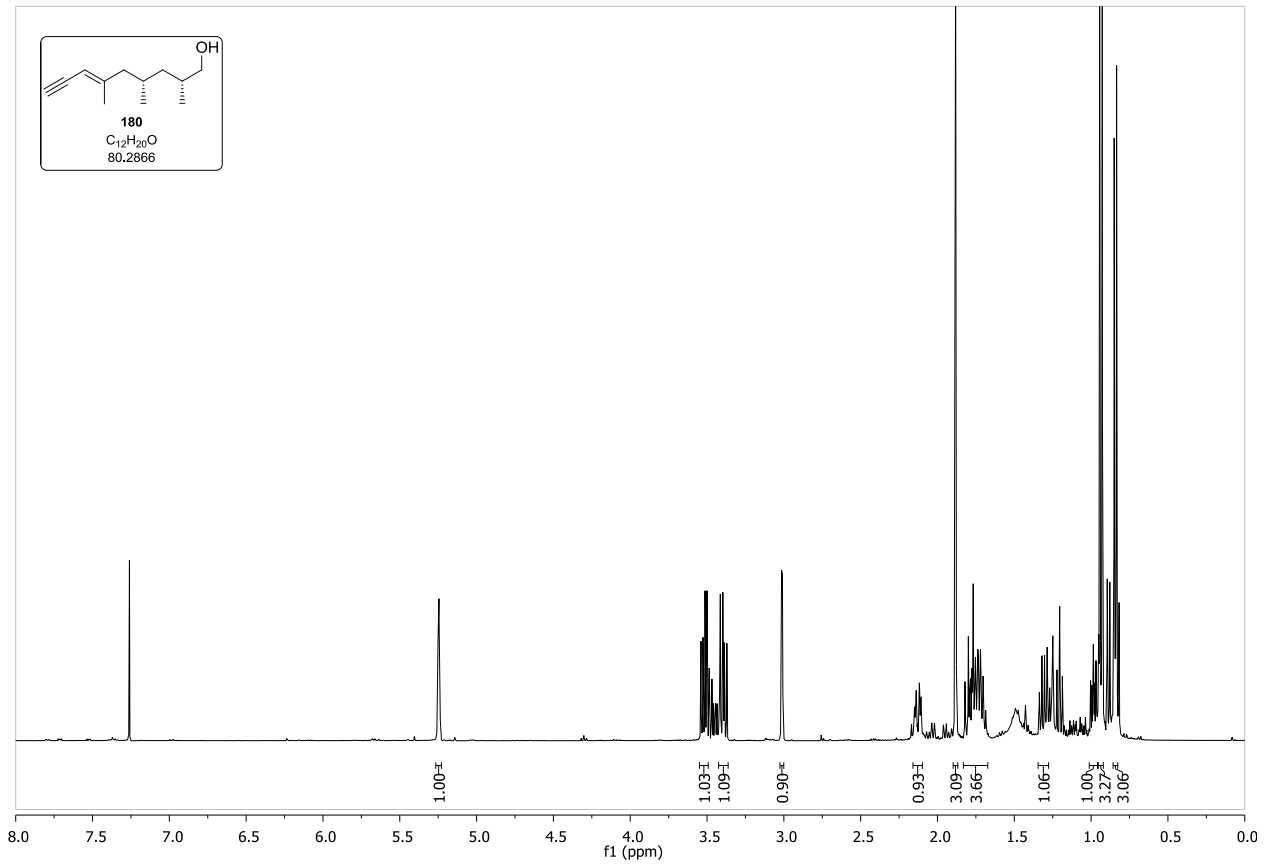


Spektrenanhang

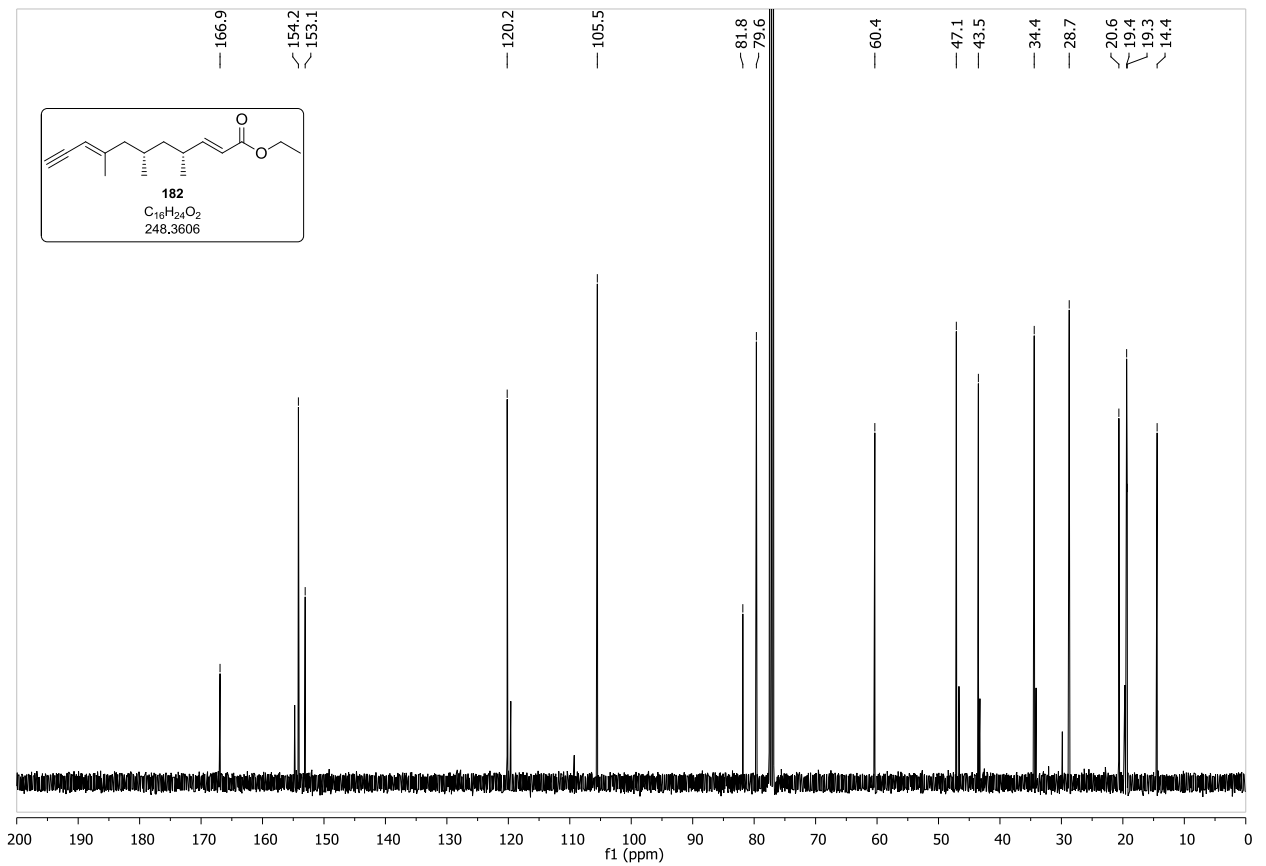
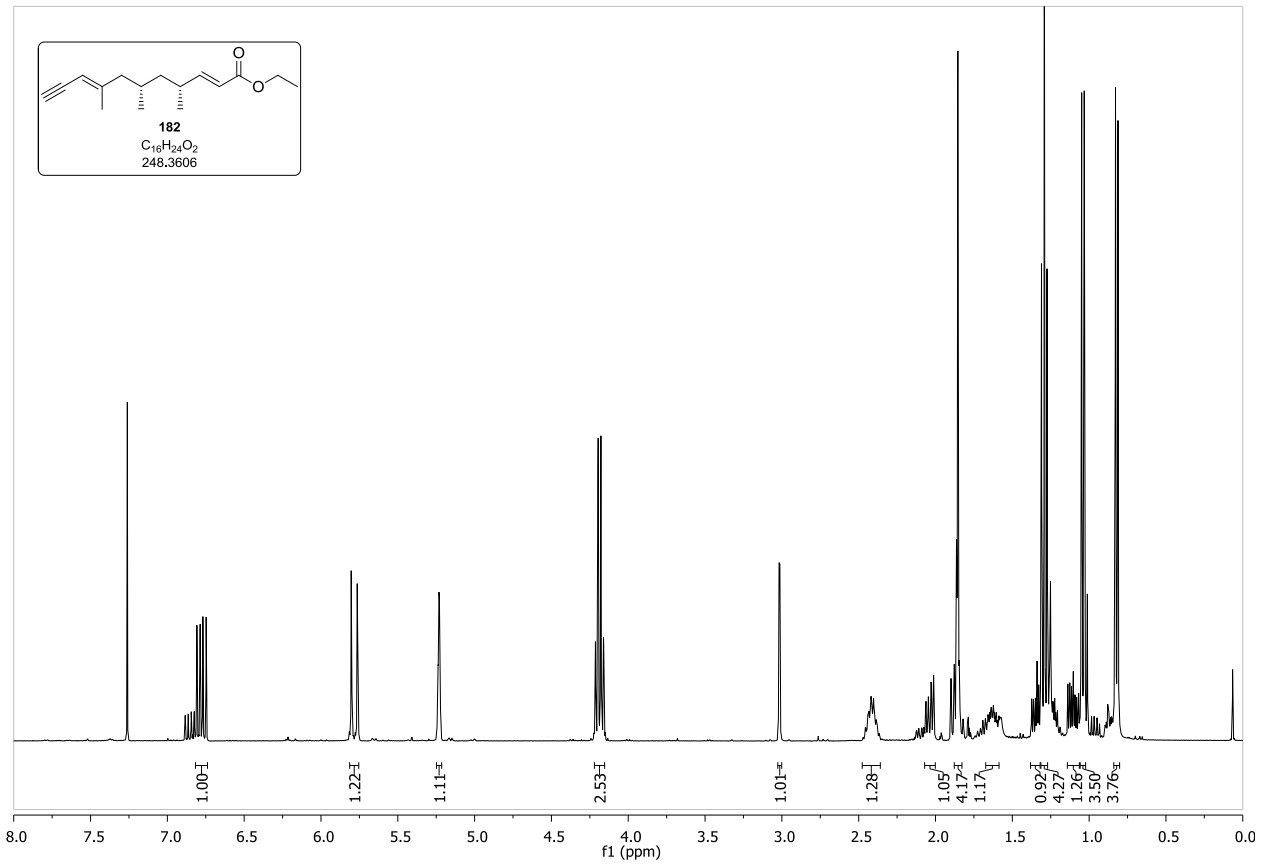




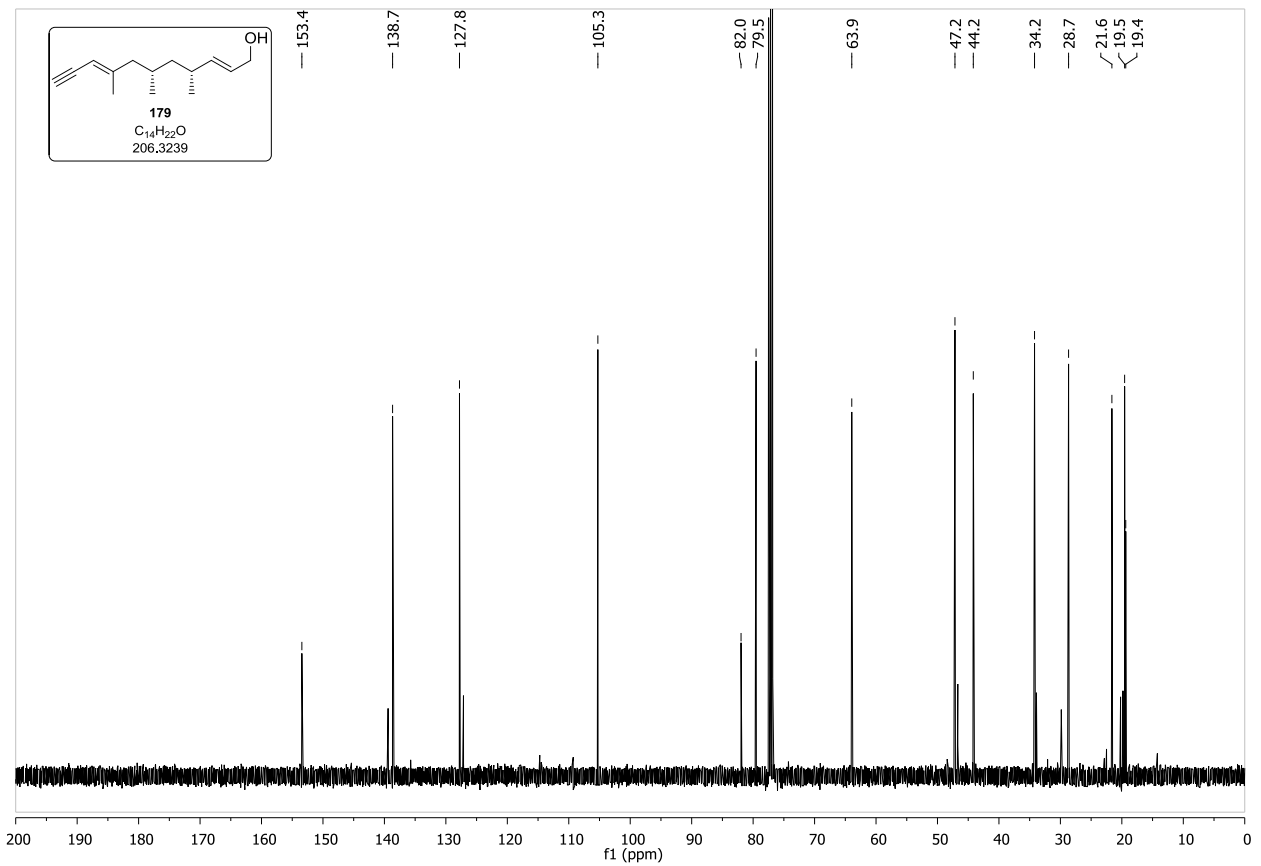
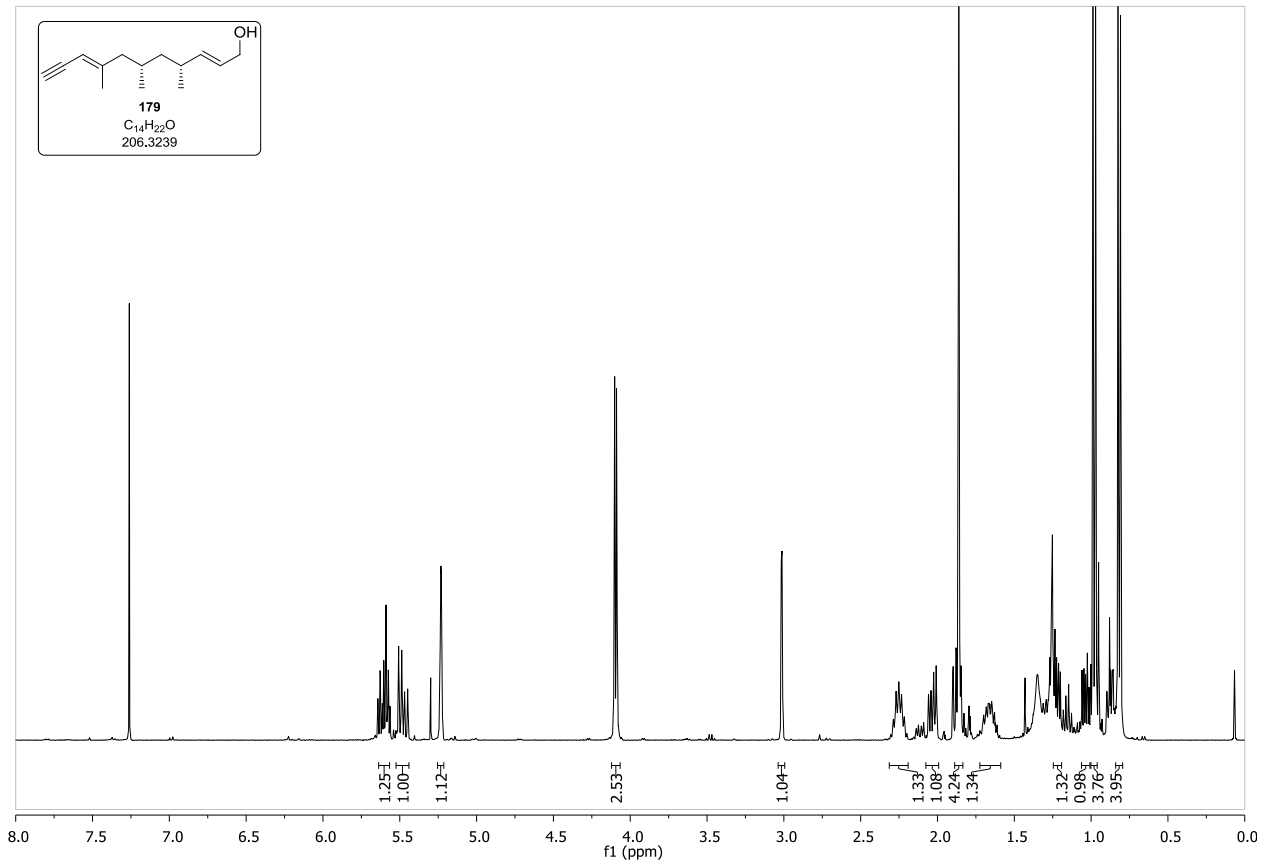
Spektrenanhang



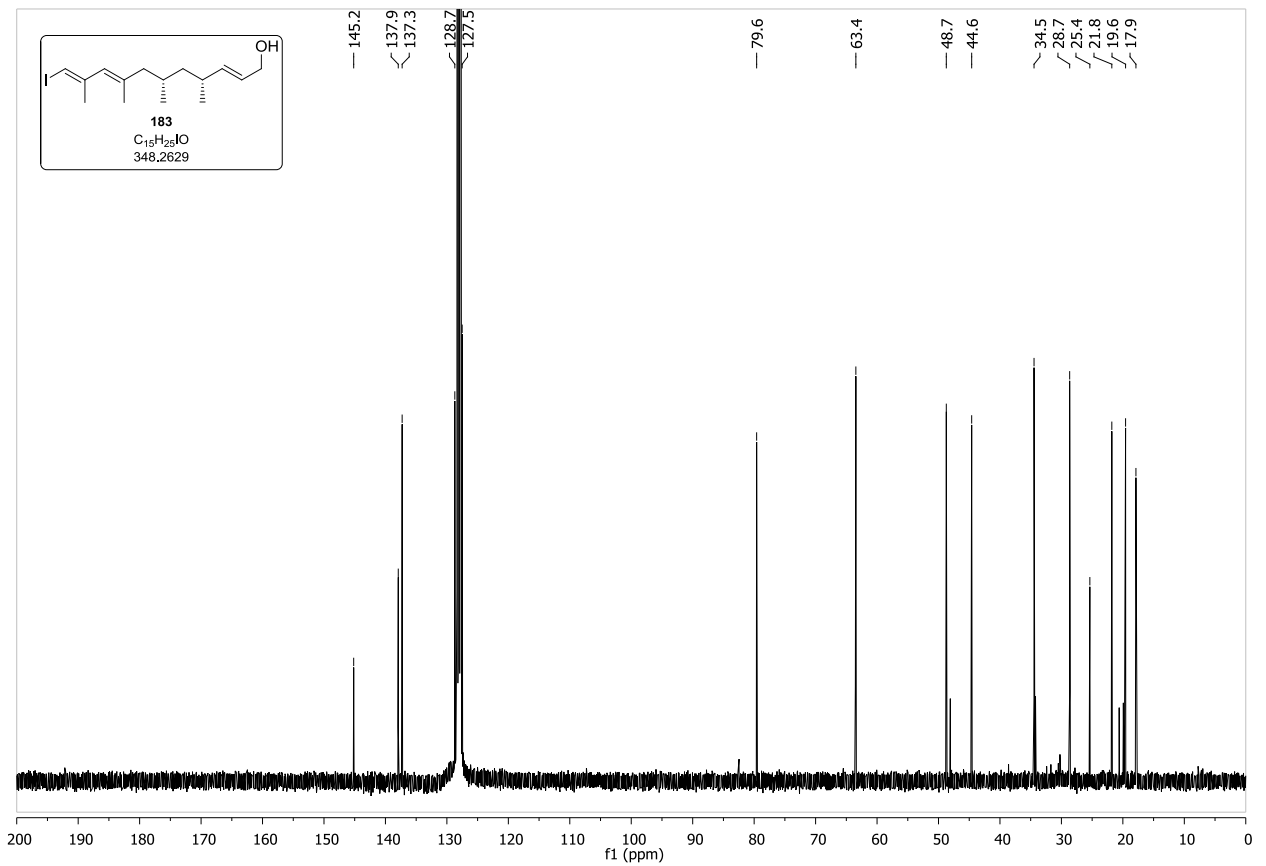
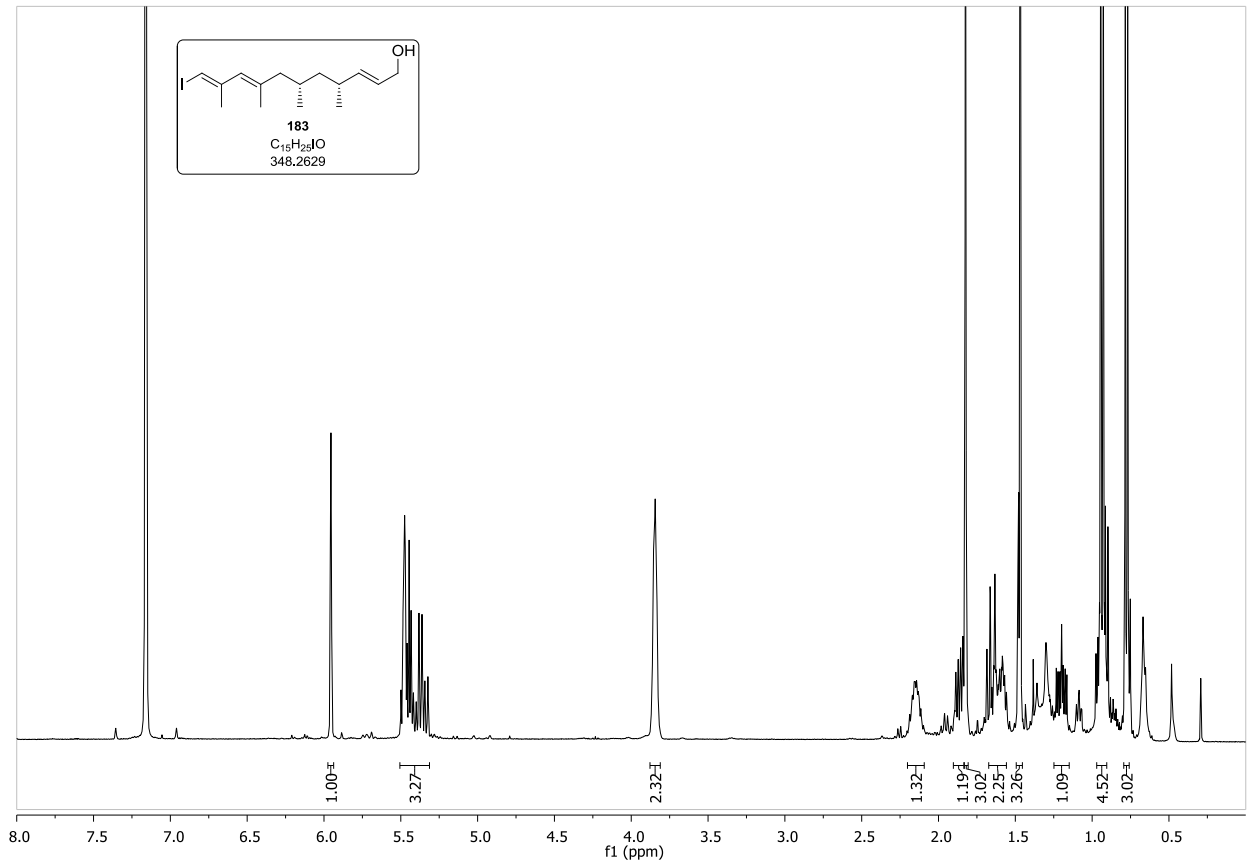
Spektrenanhang



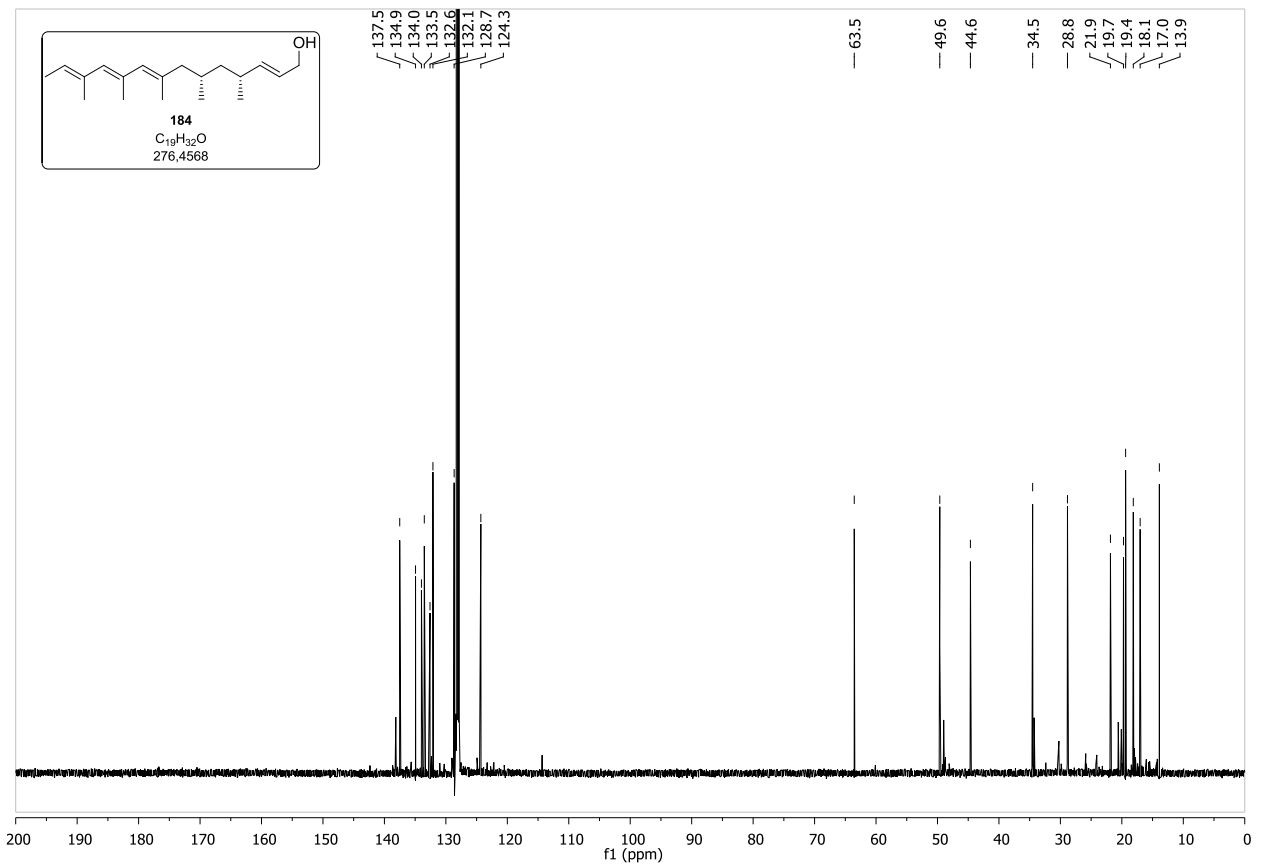
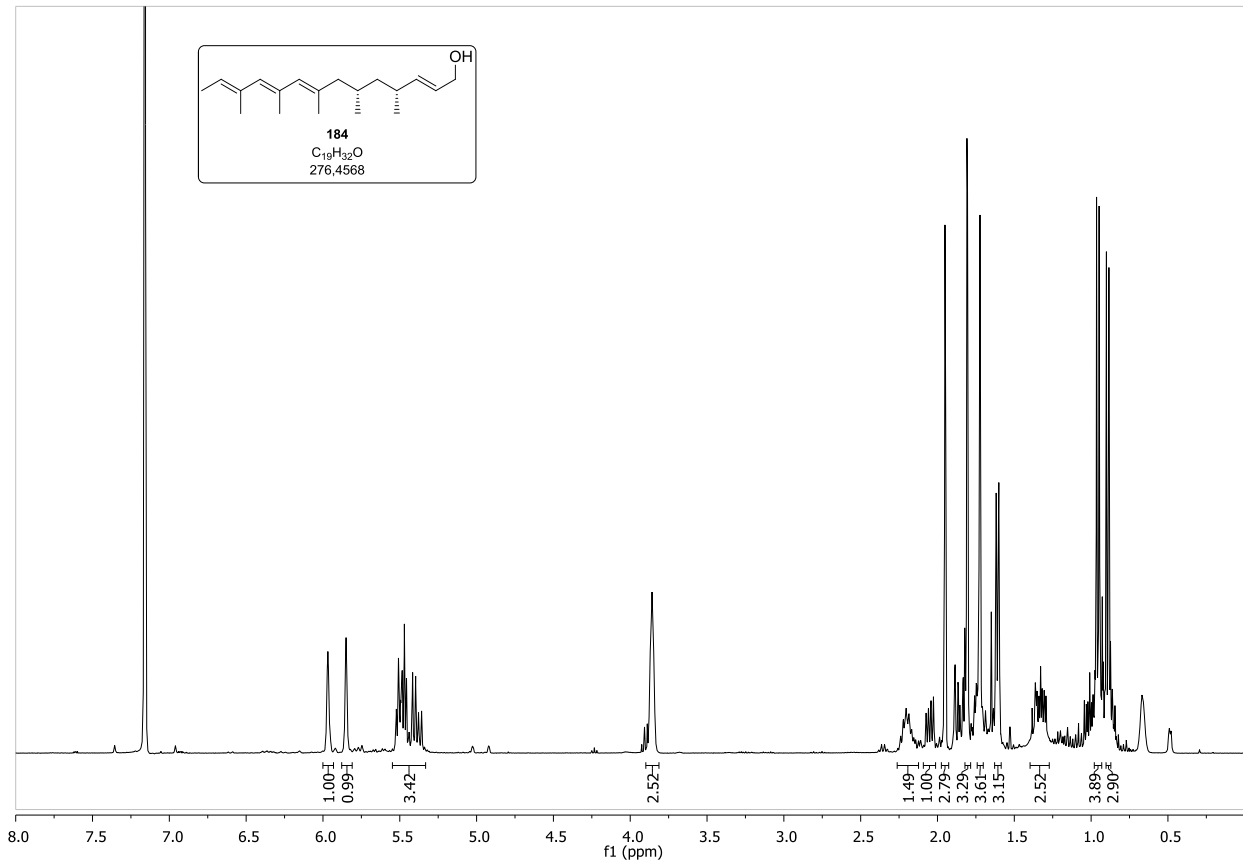
Spektrenanhang



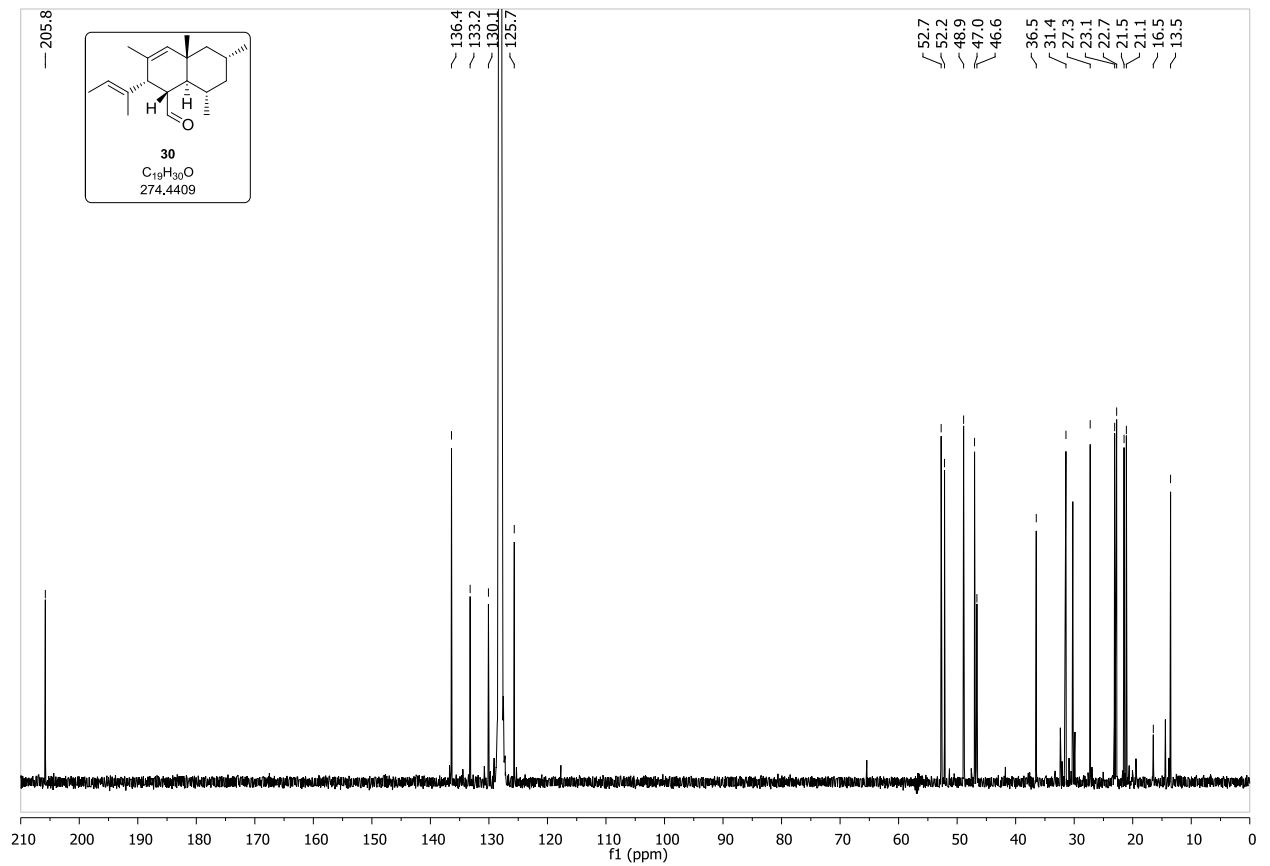
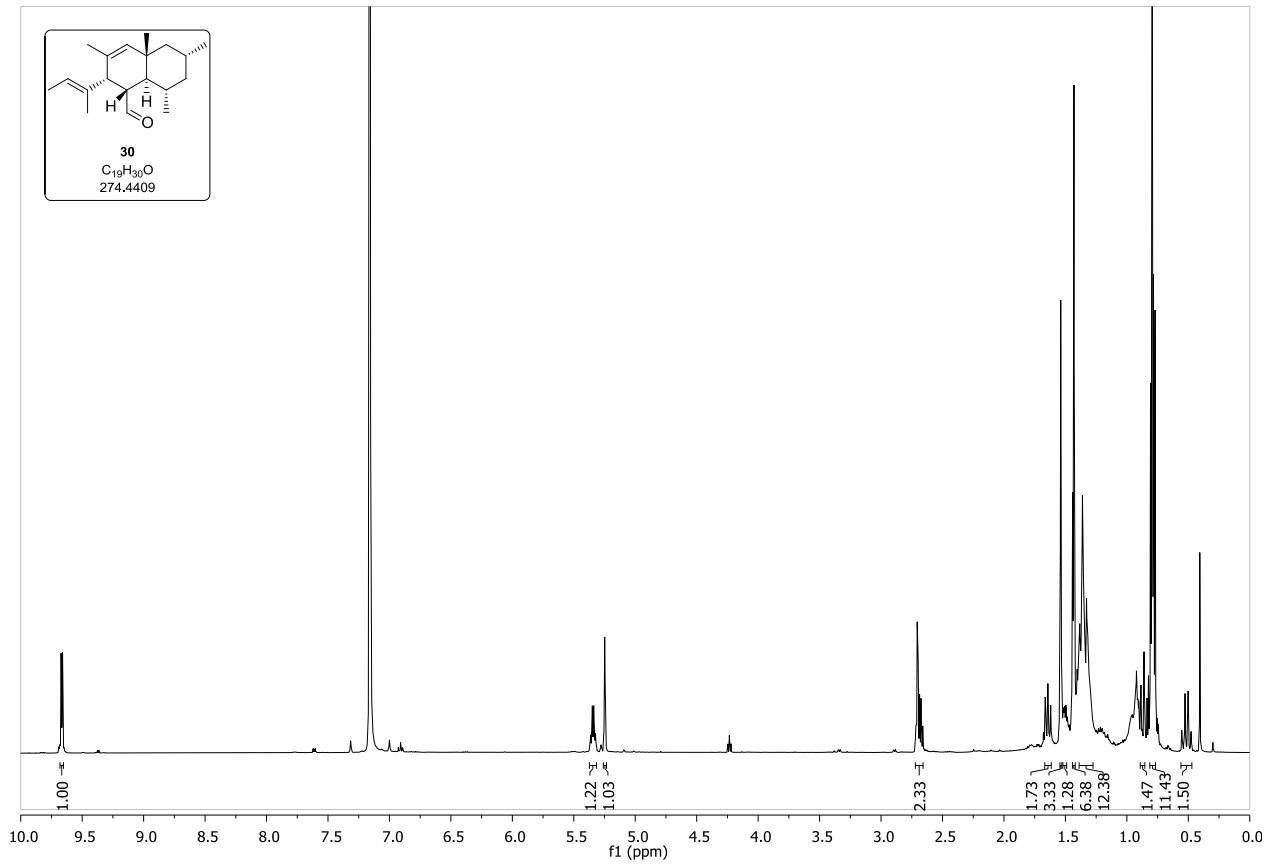
Spektrenanhang



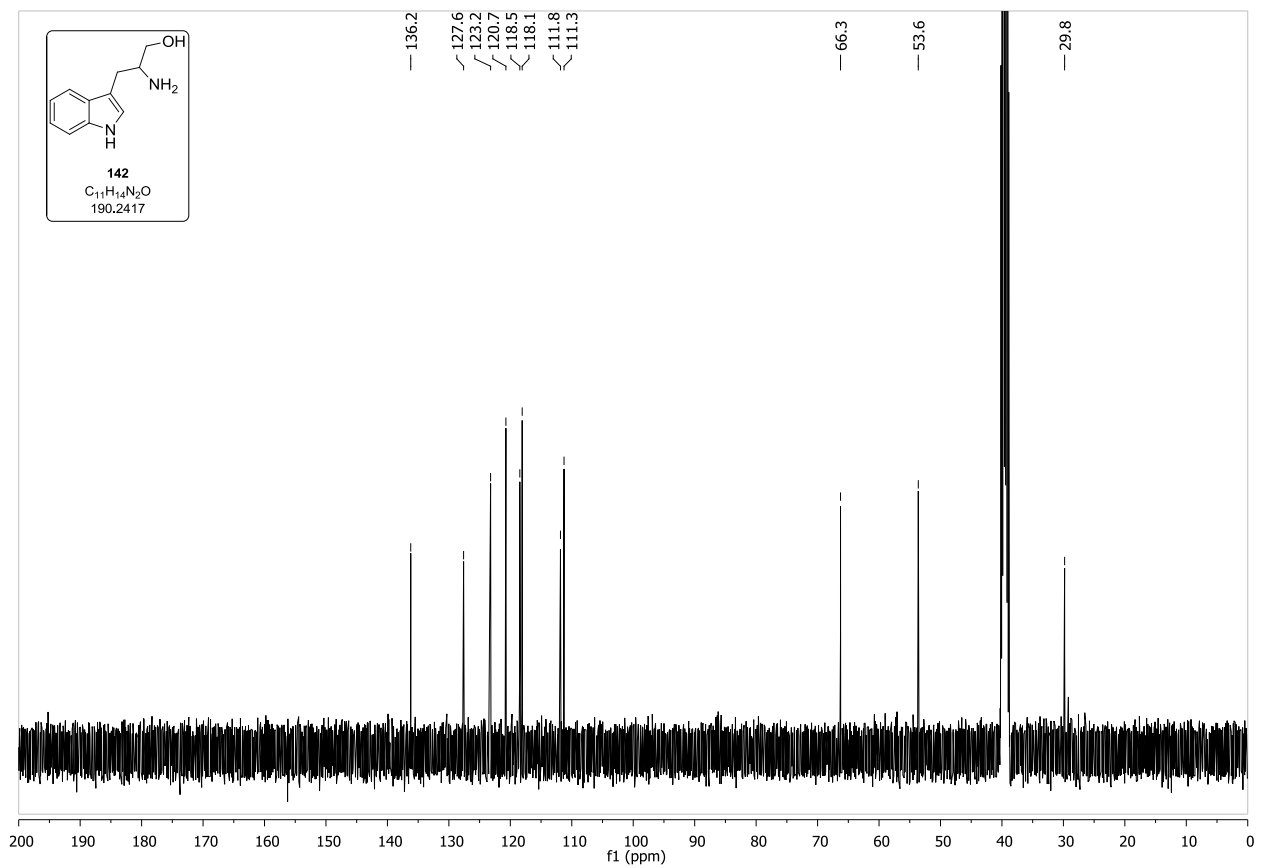
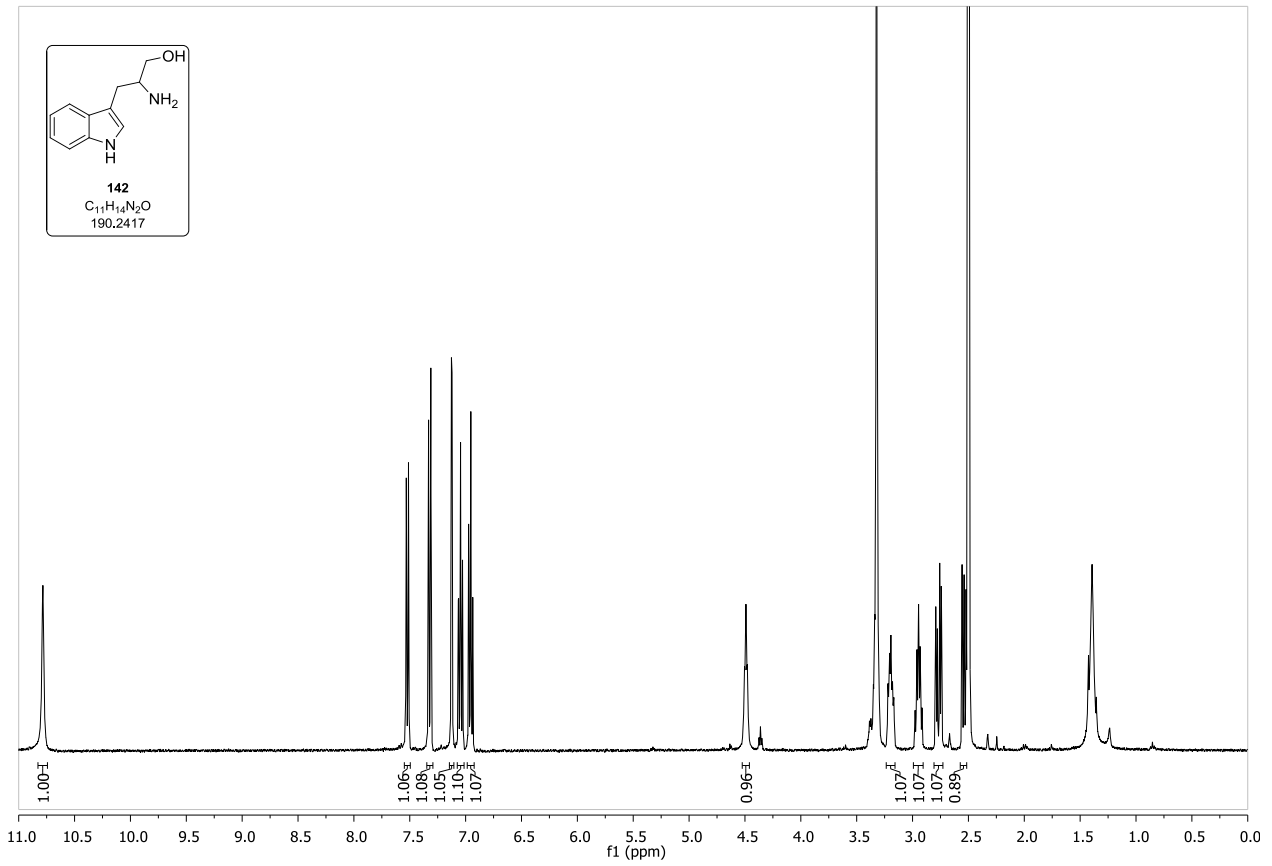
Spektrenanhang



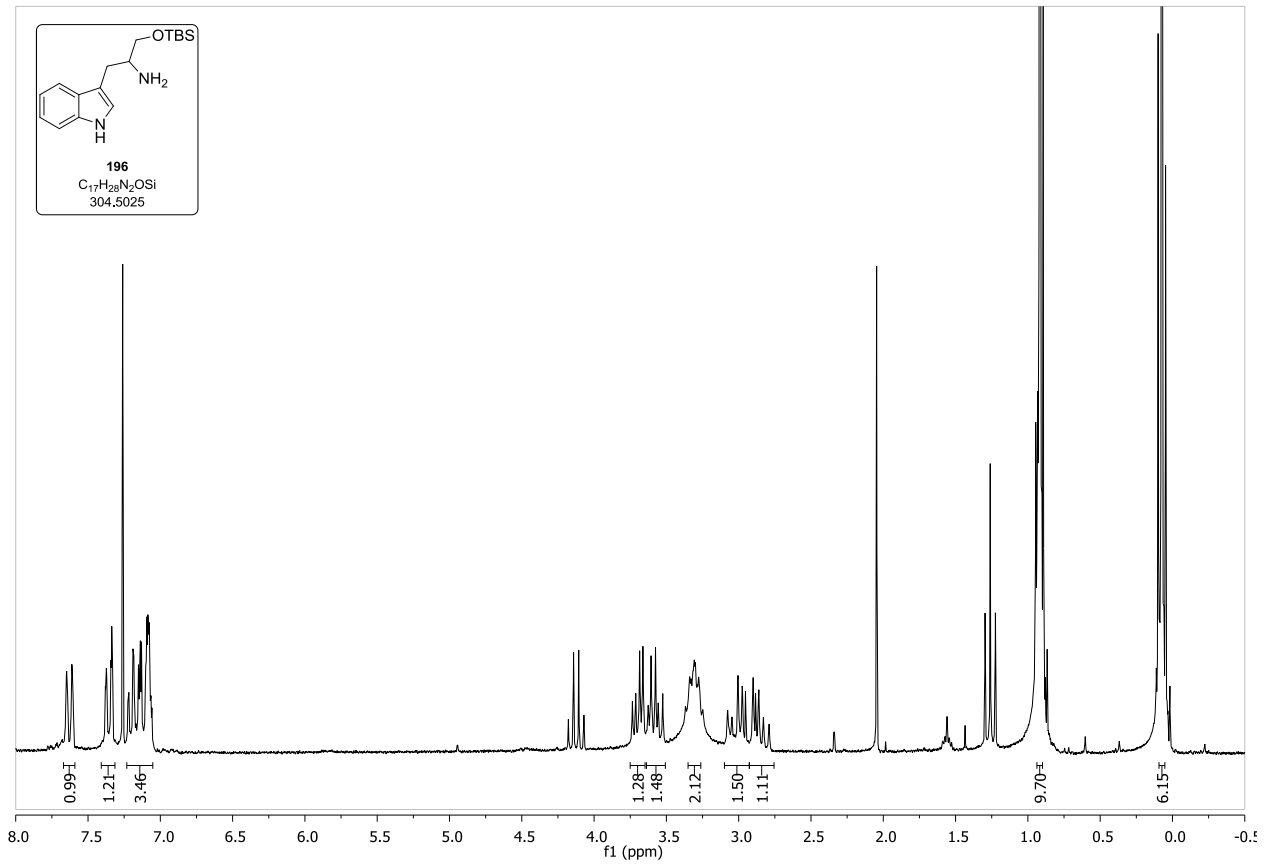
Spektrenanhang



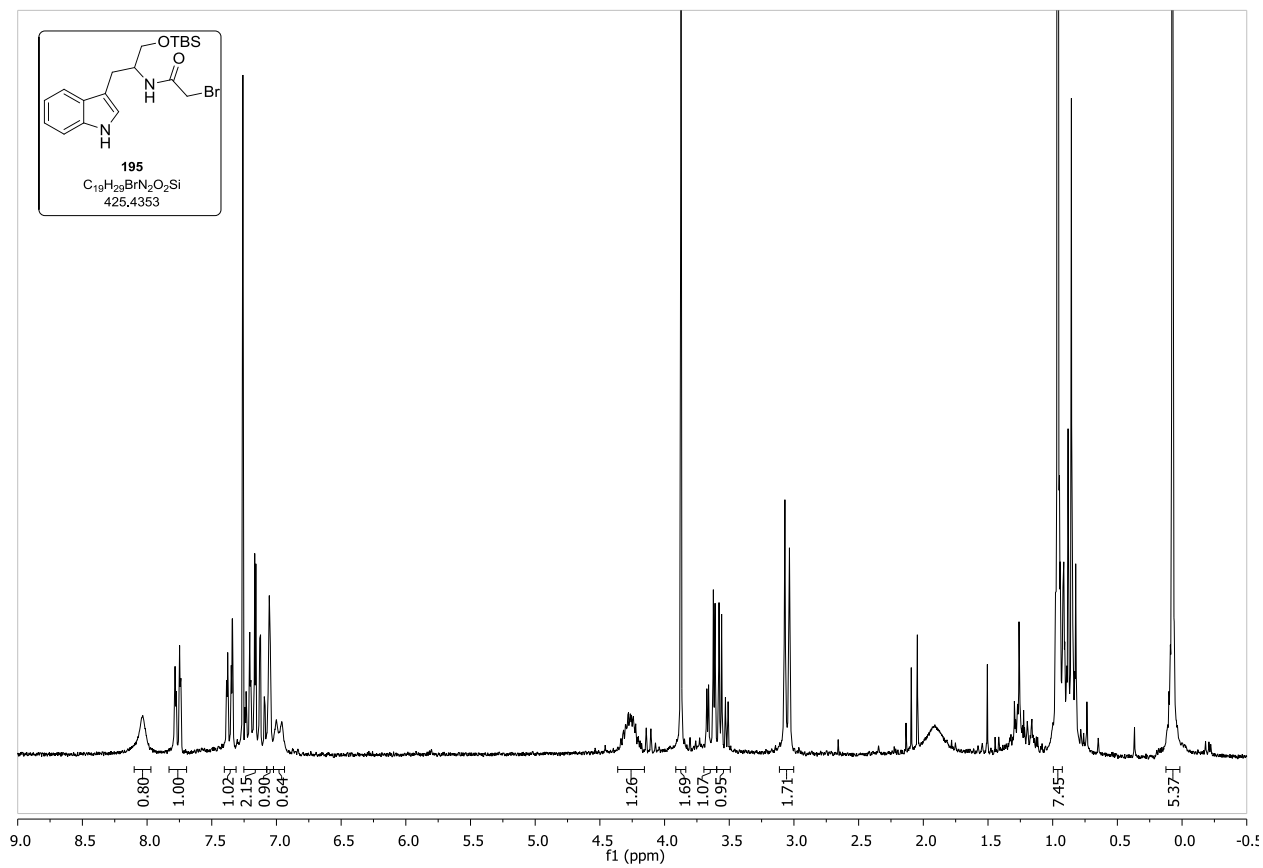
Spektrenanhang



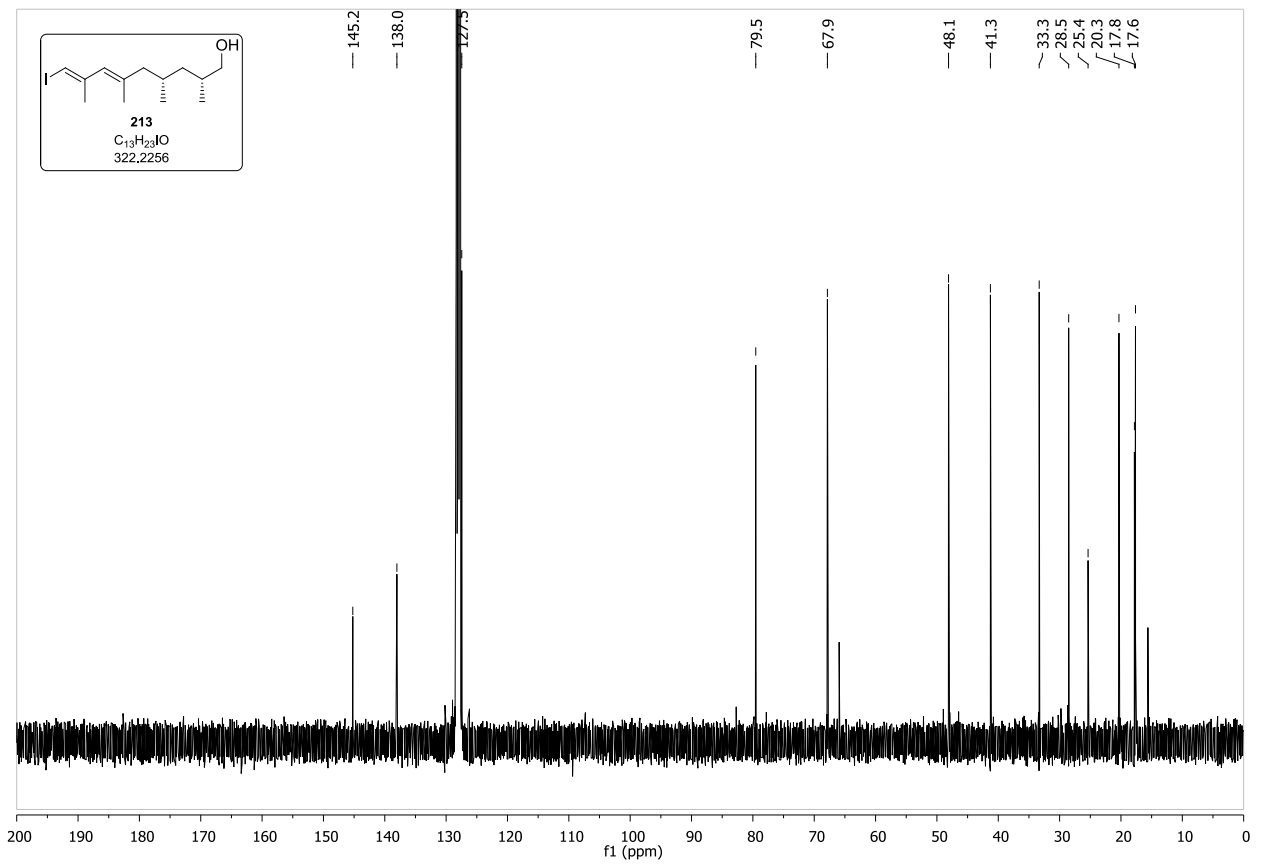
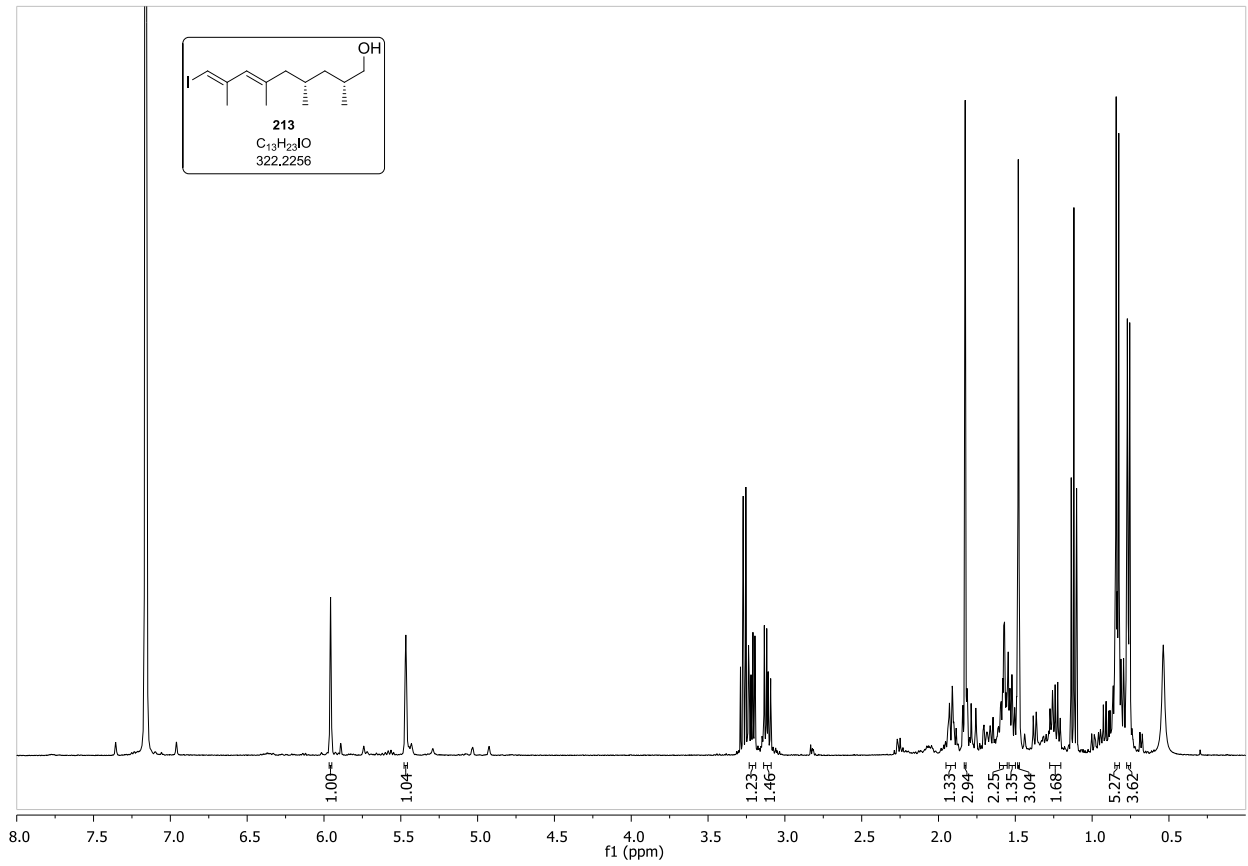
Spektrenanhang



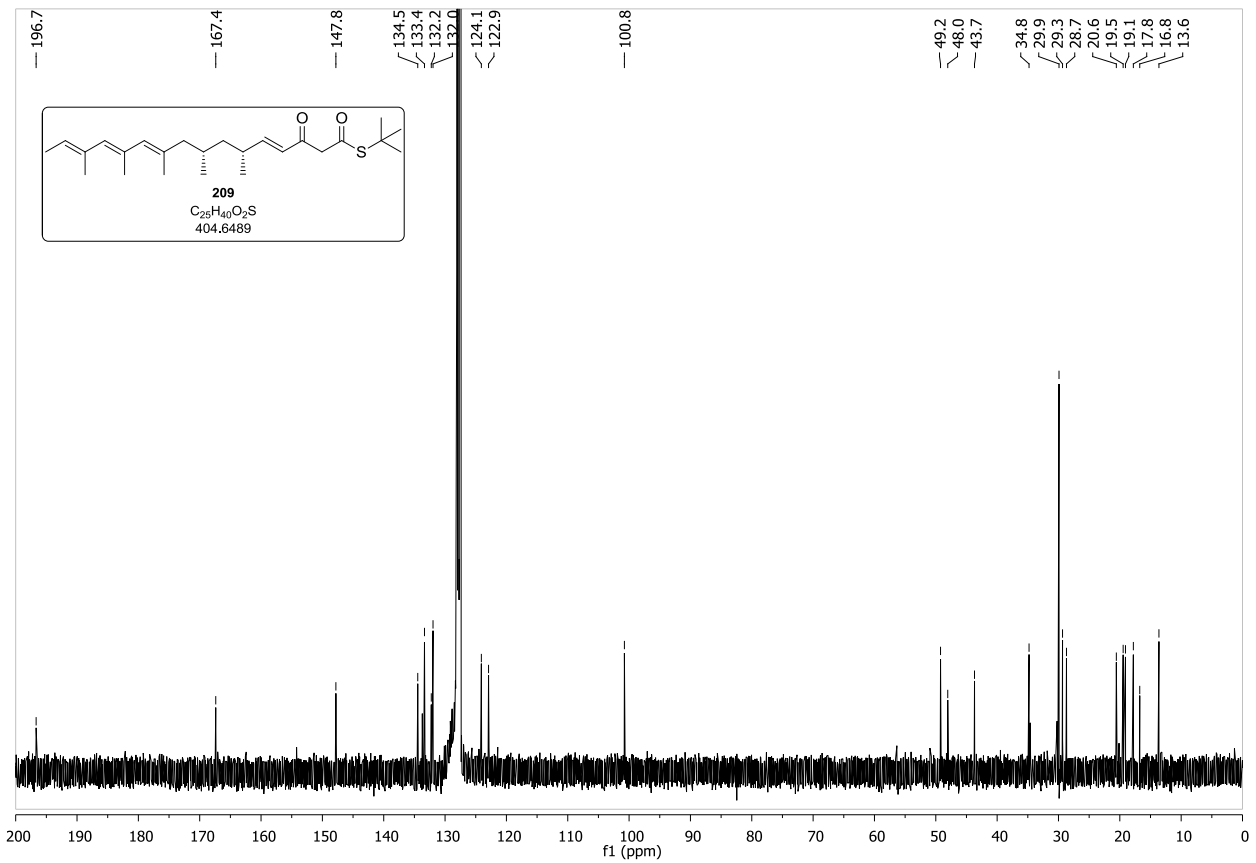
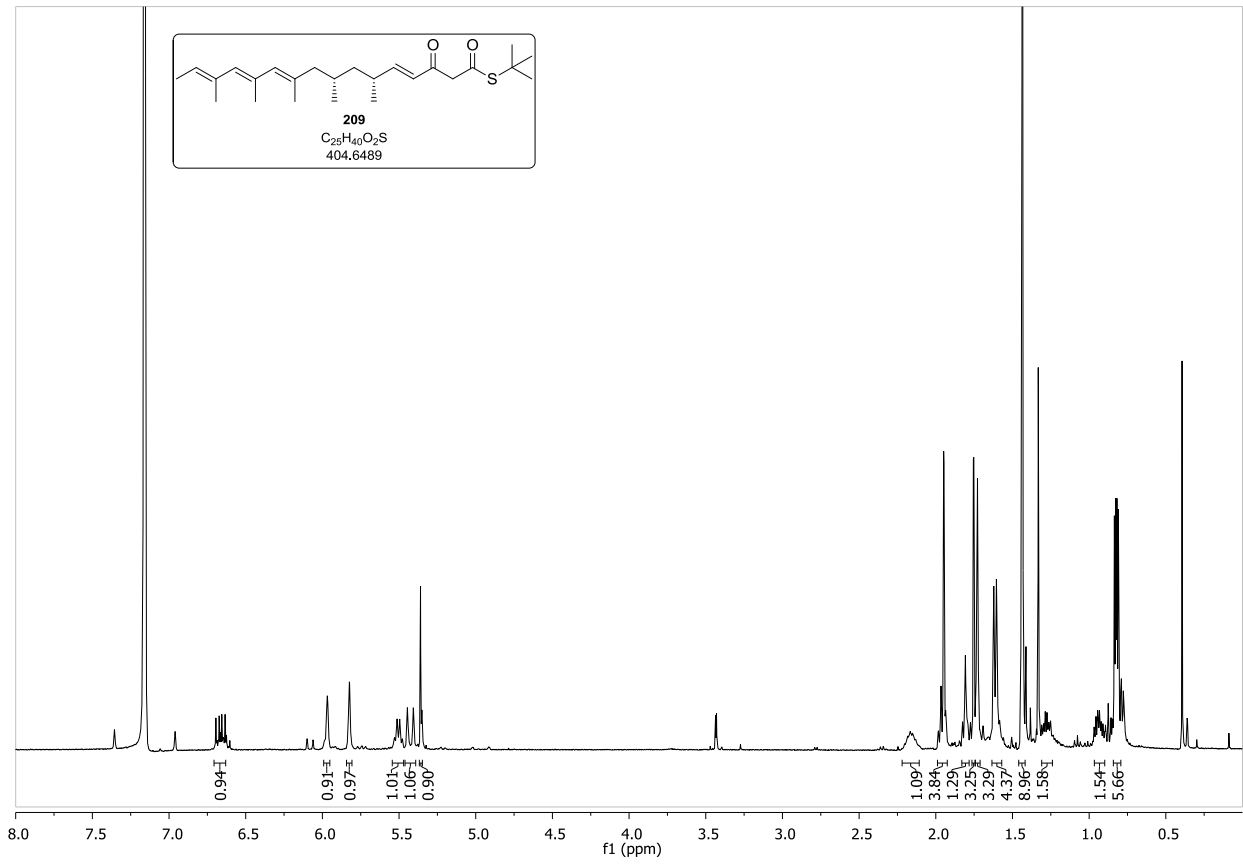
Spektrenanhang



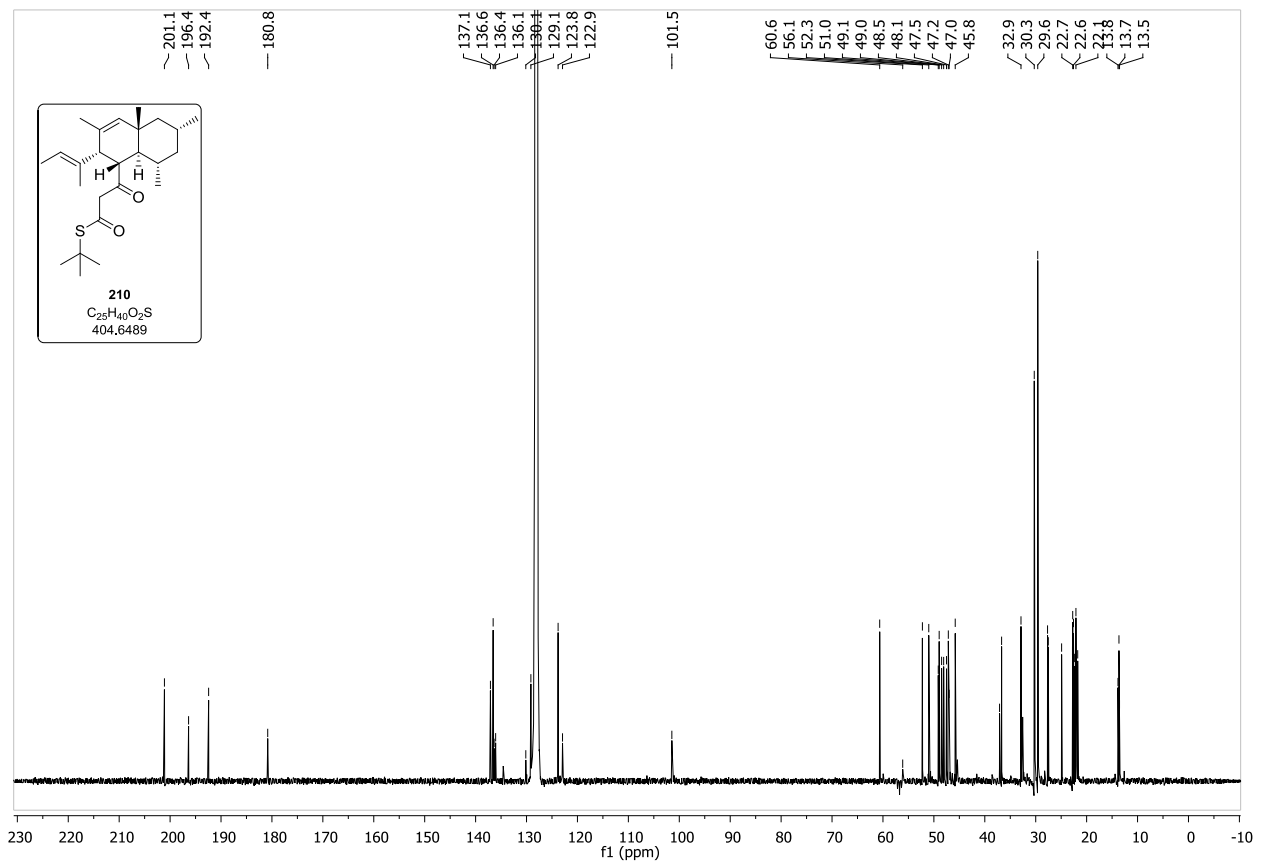
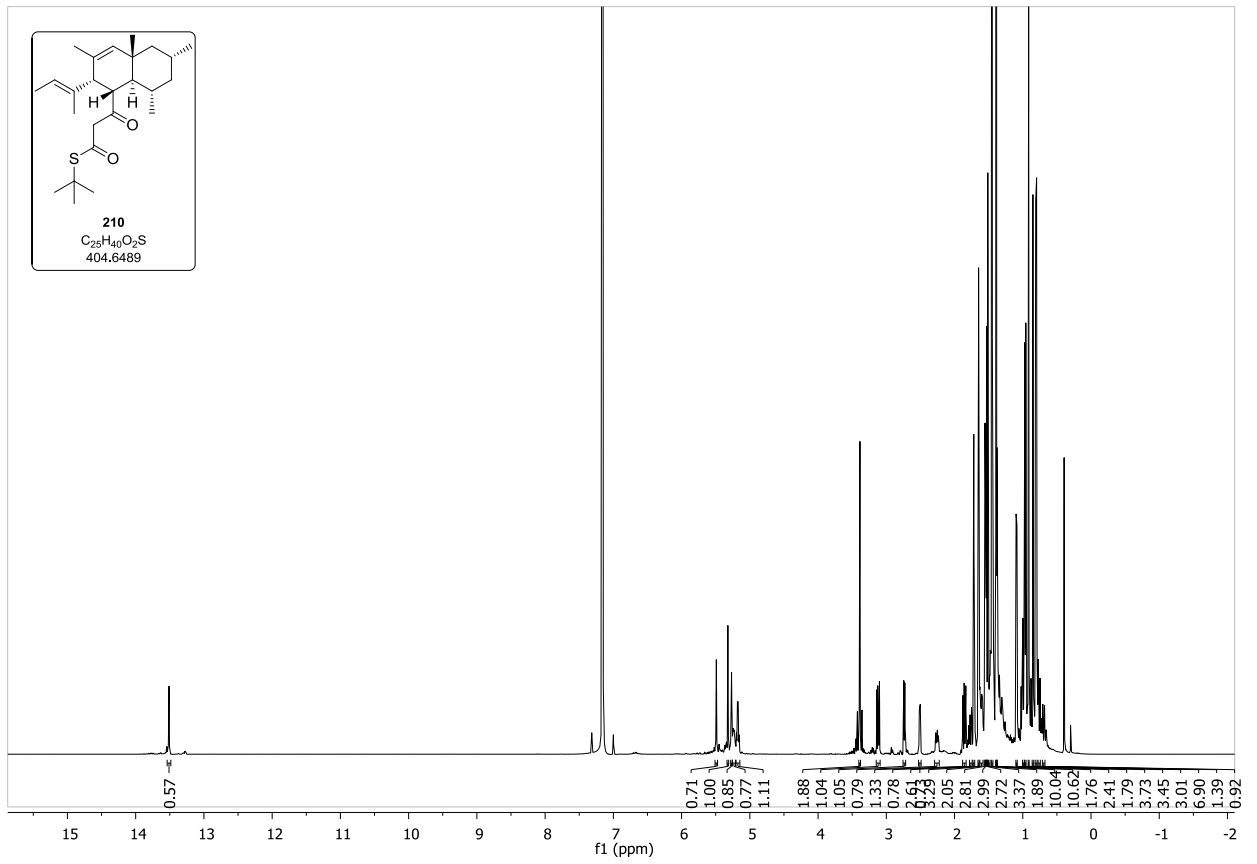
Spektrenanhang



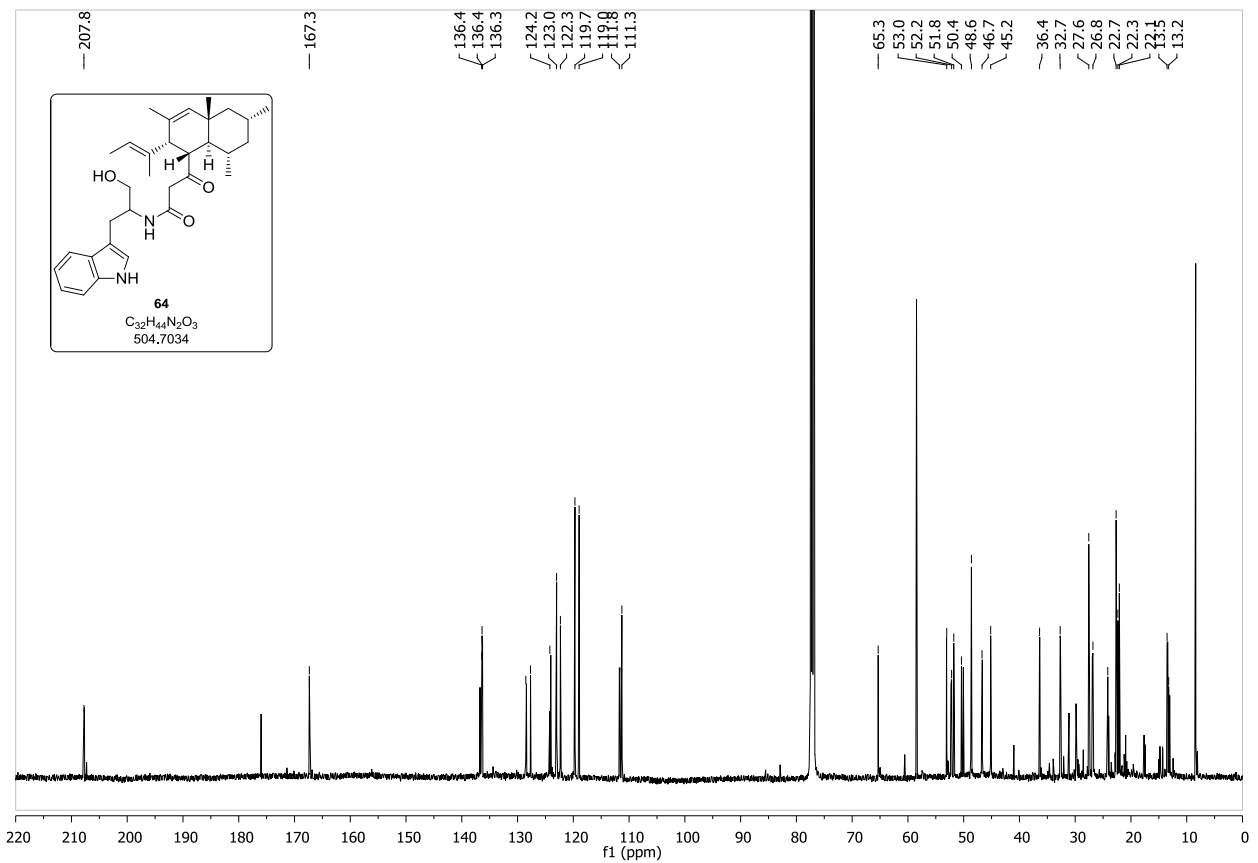
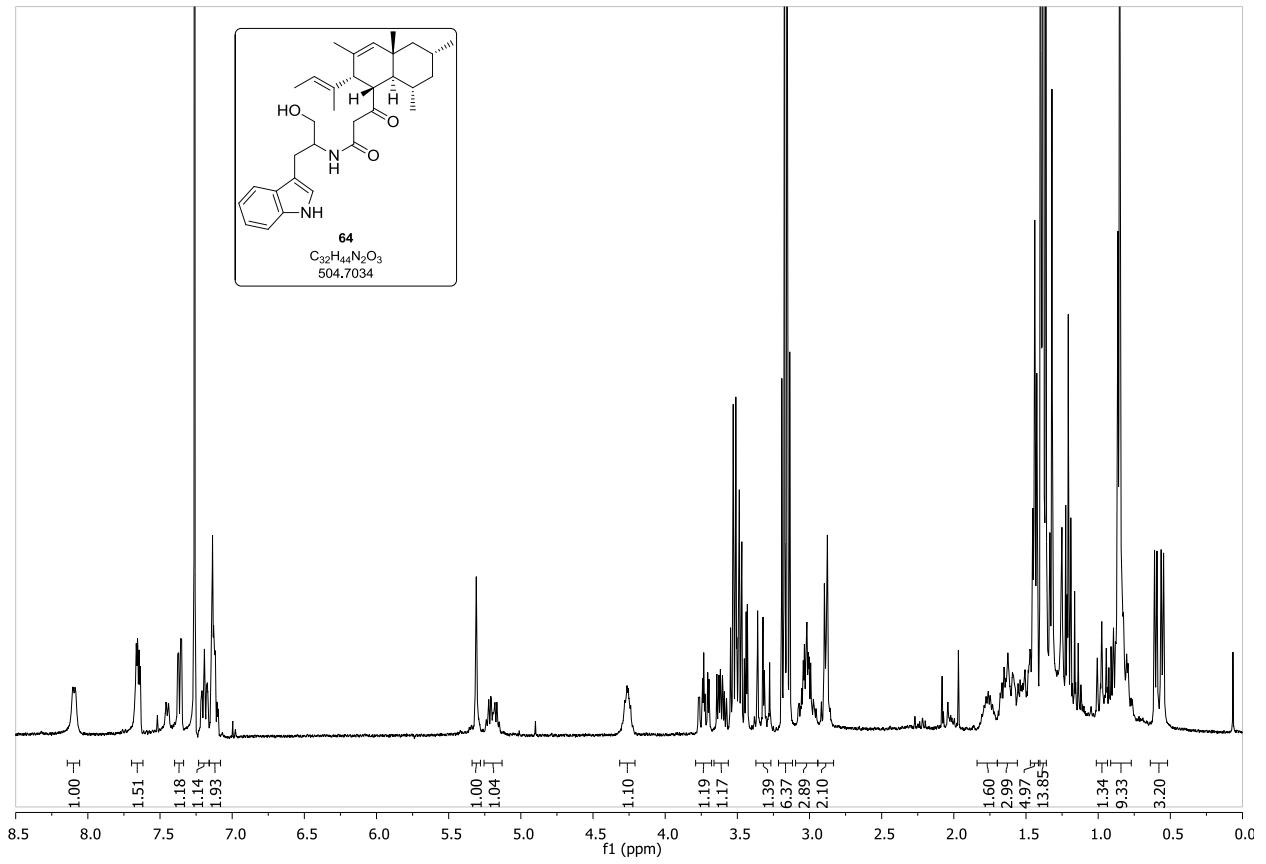
Spektrenanhang



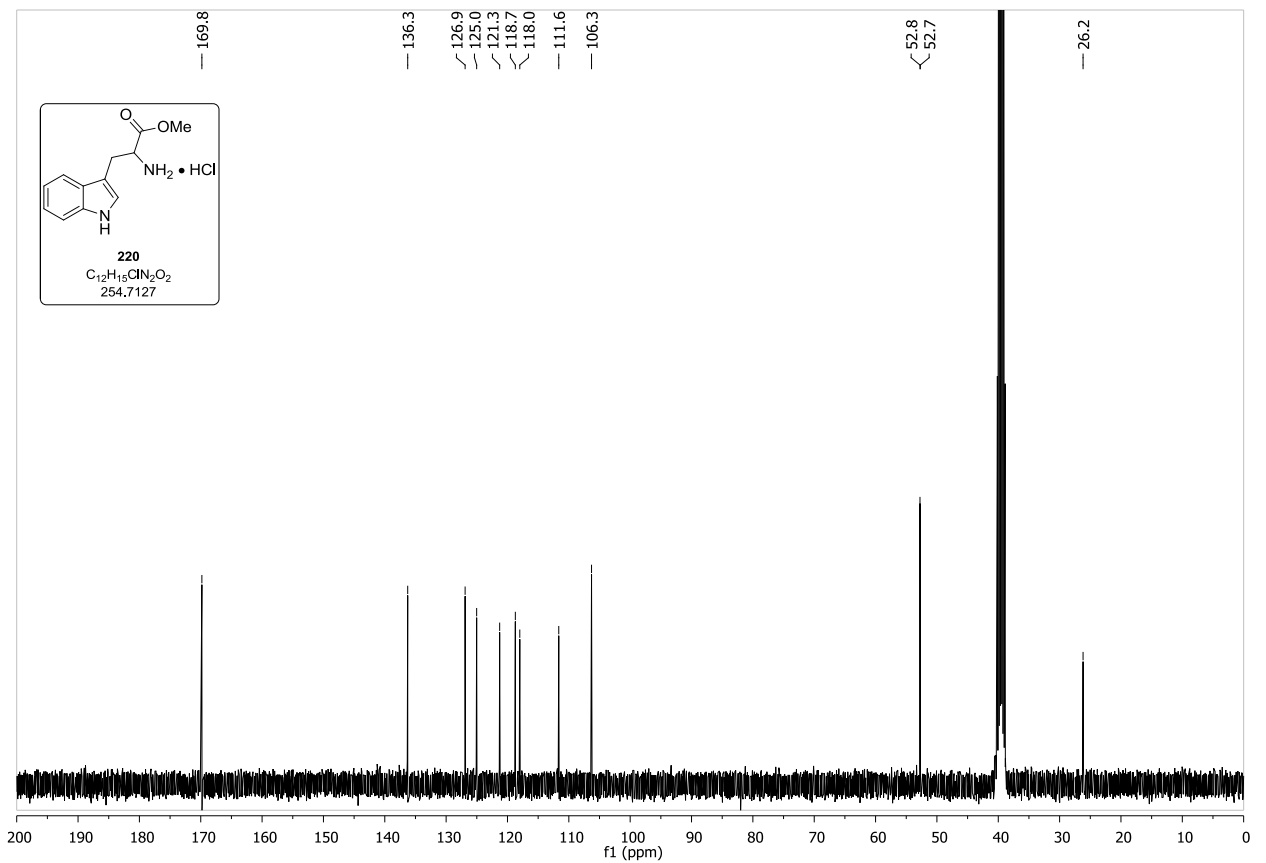
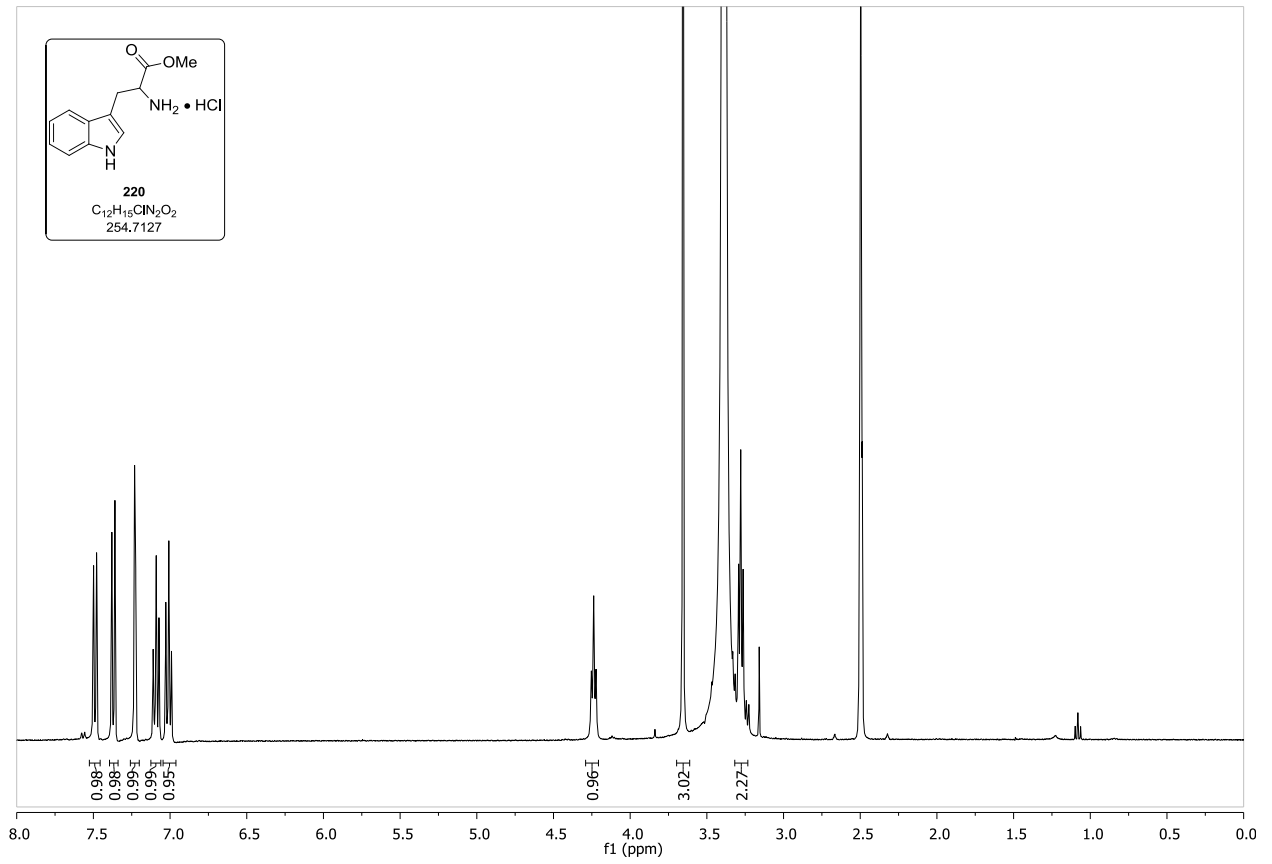
Spektrenanhang



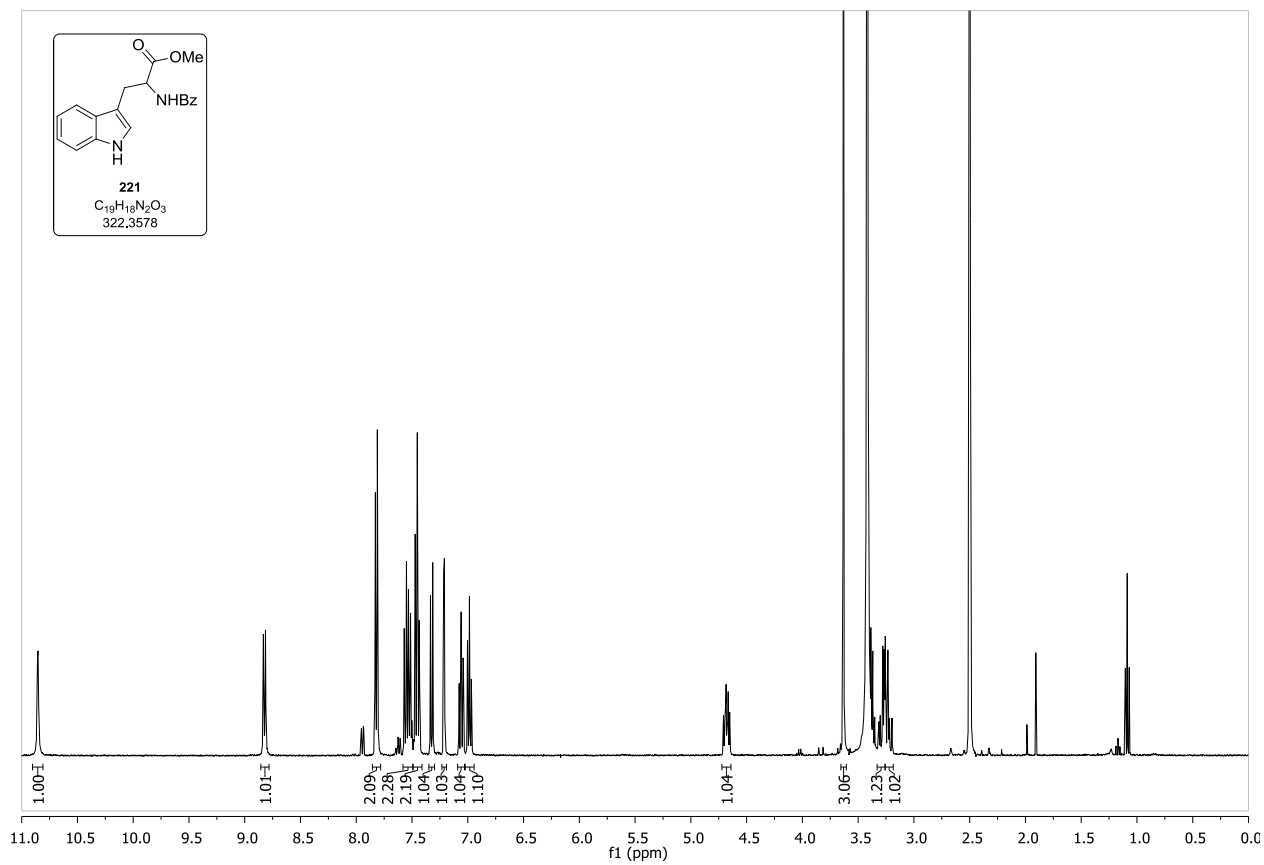
Spektrenanhang

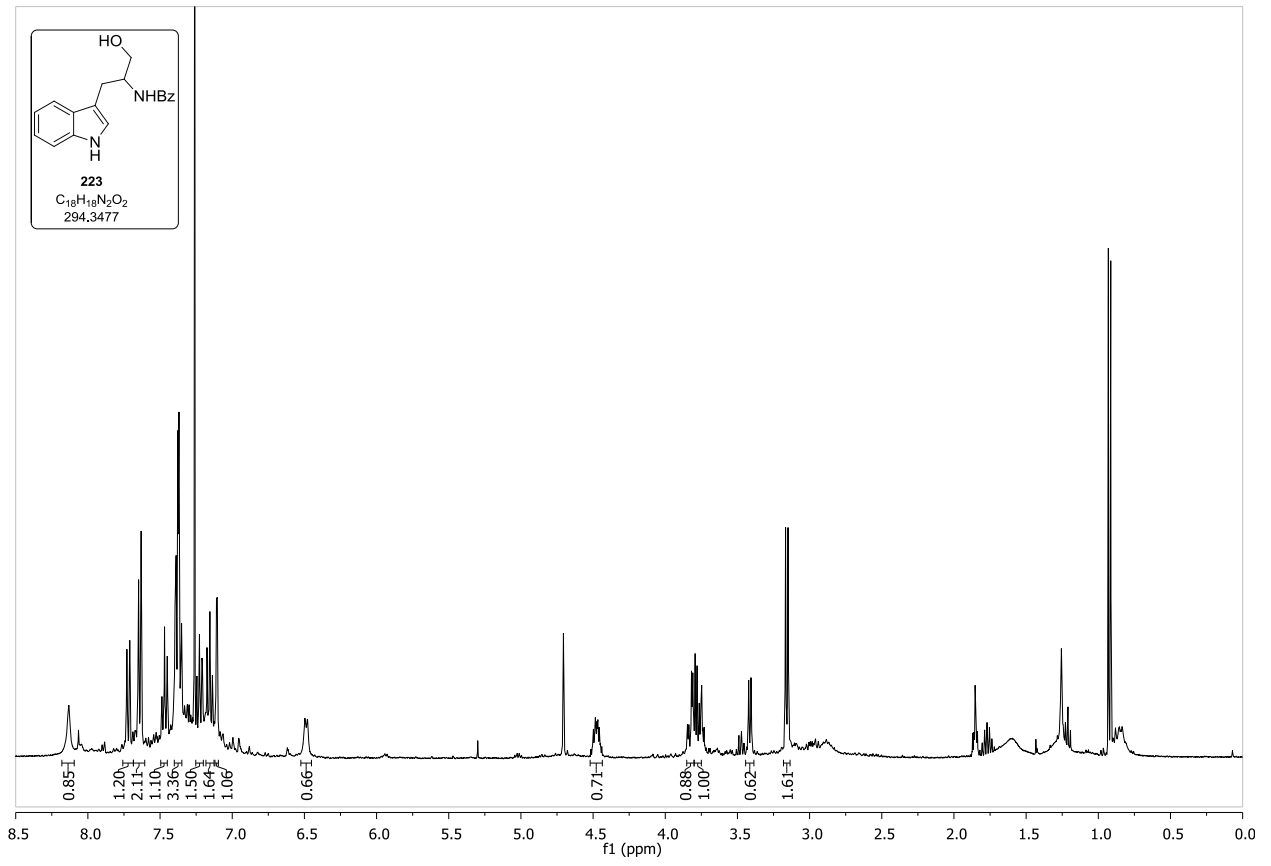


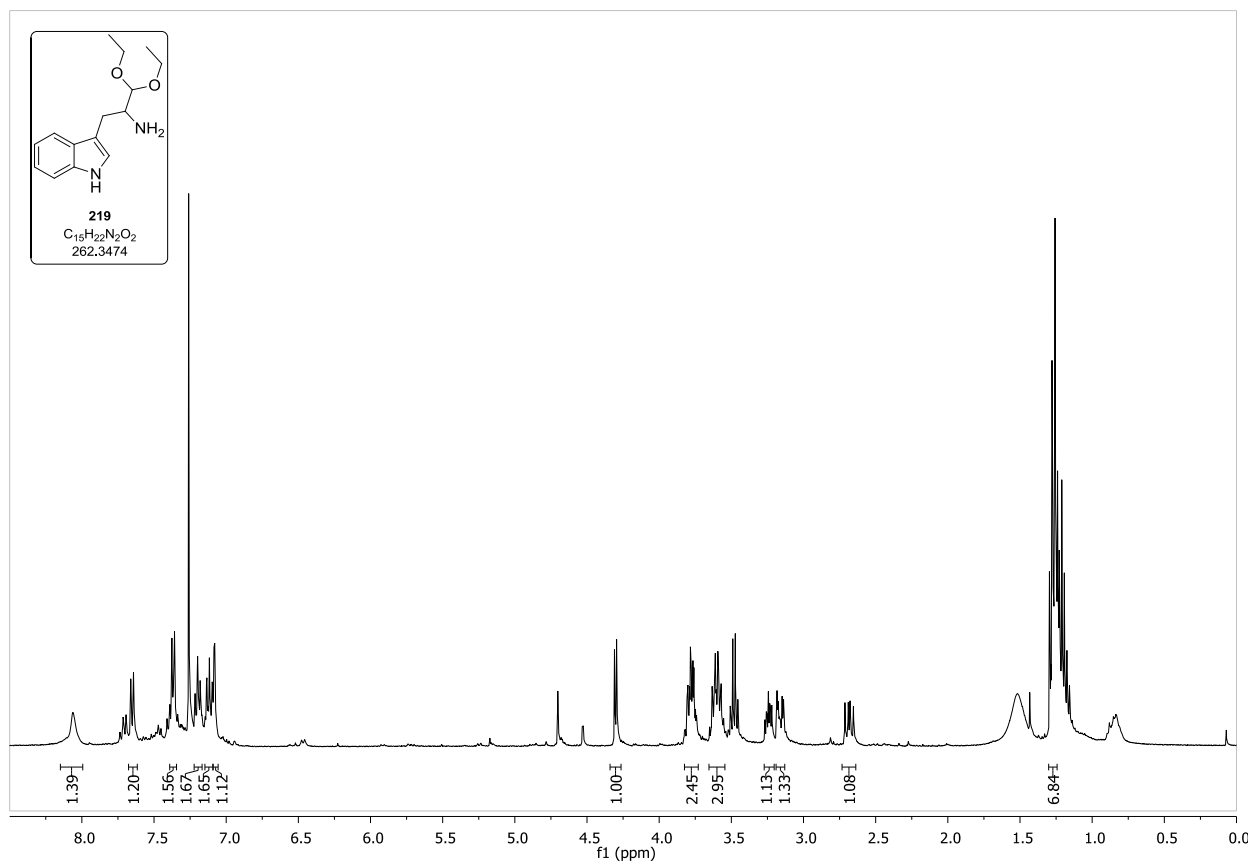
Spektrenanhang



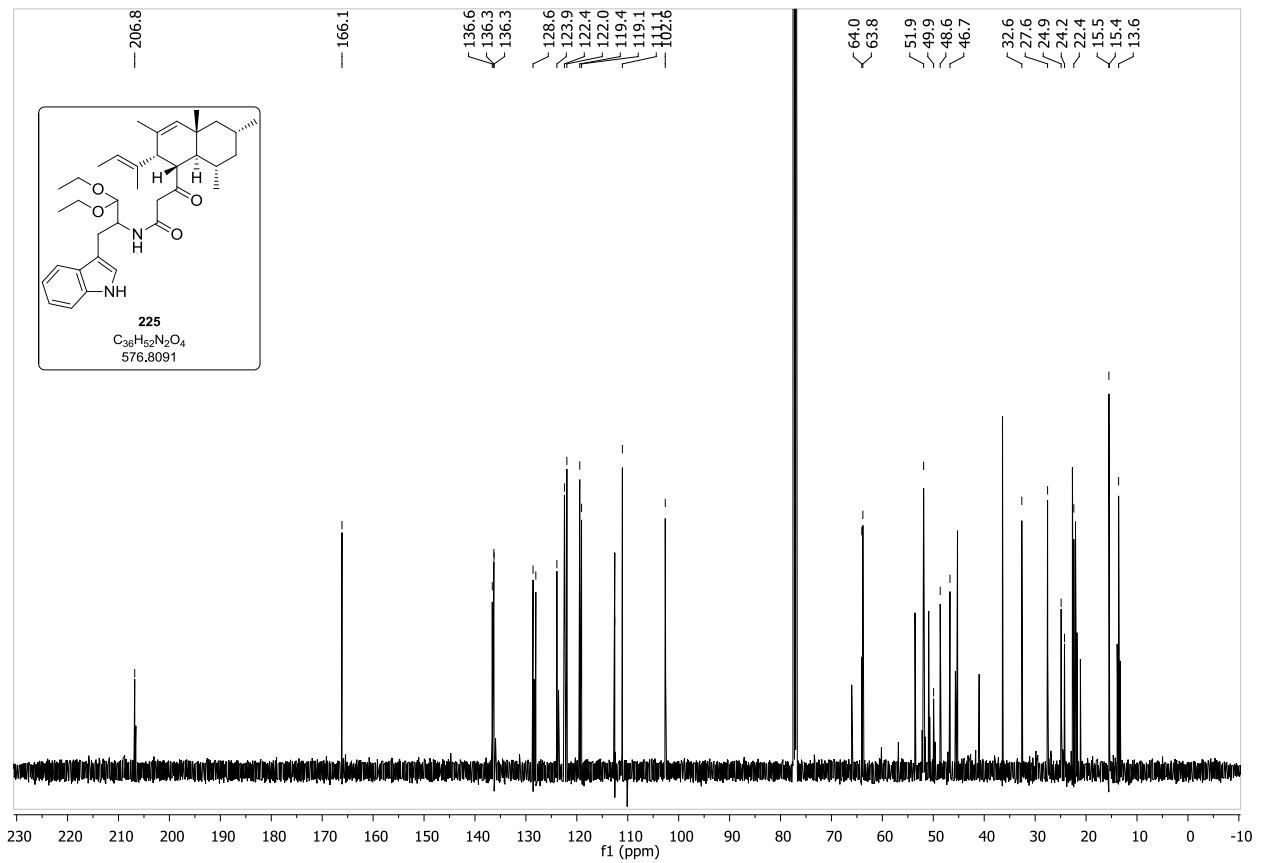
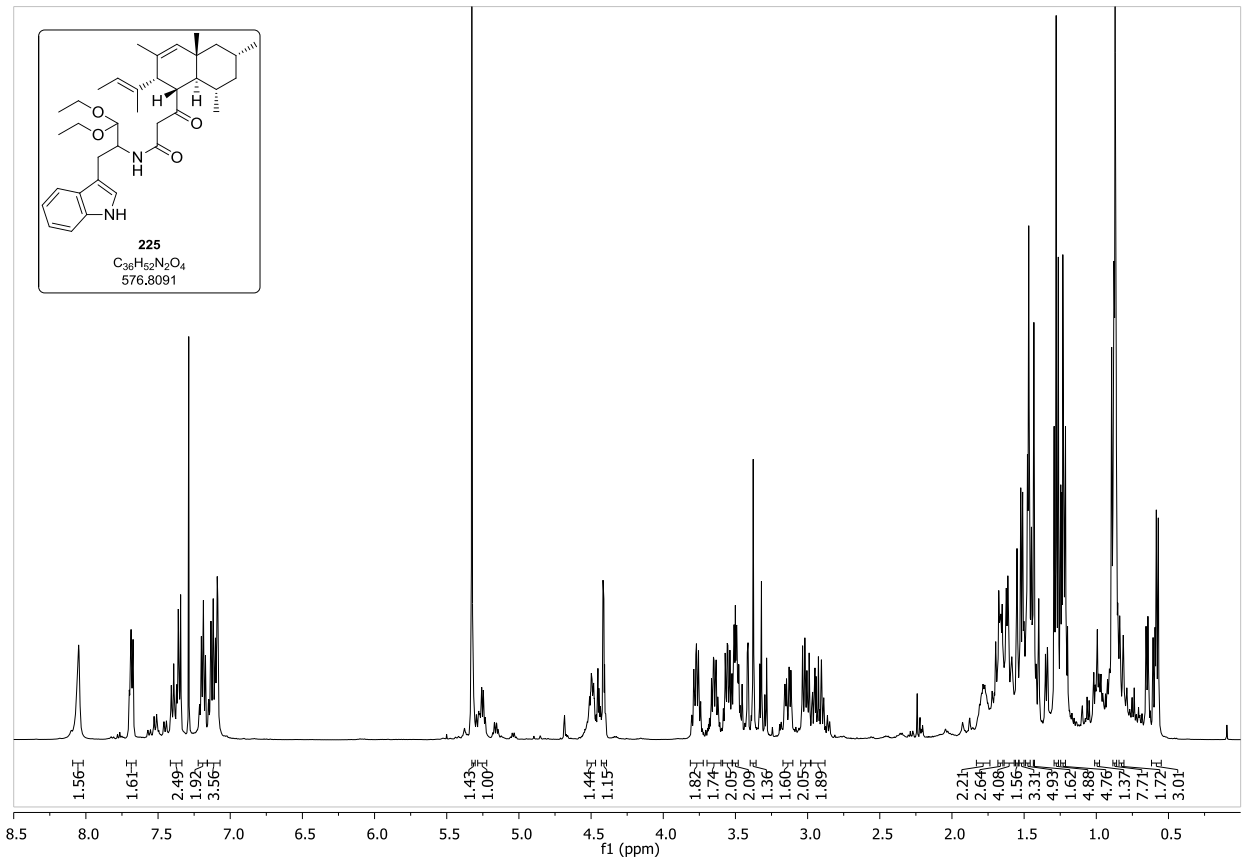
Spektrenanhang



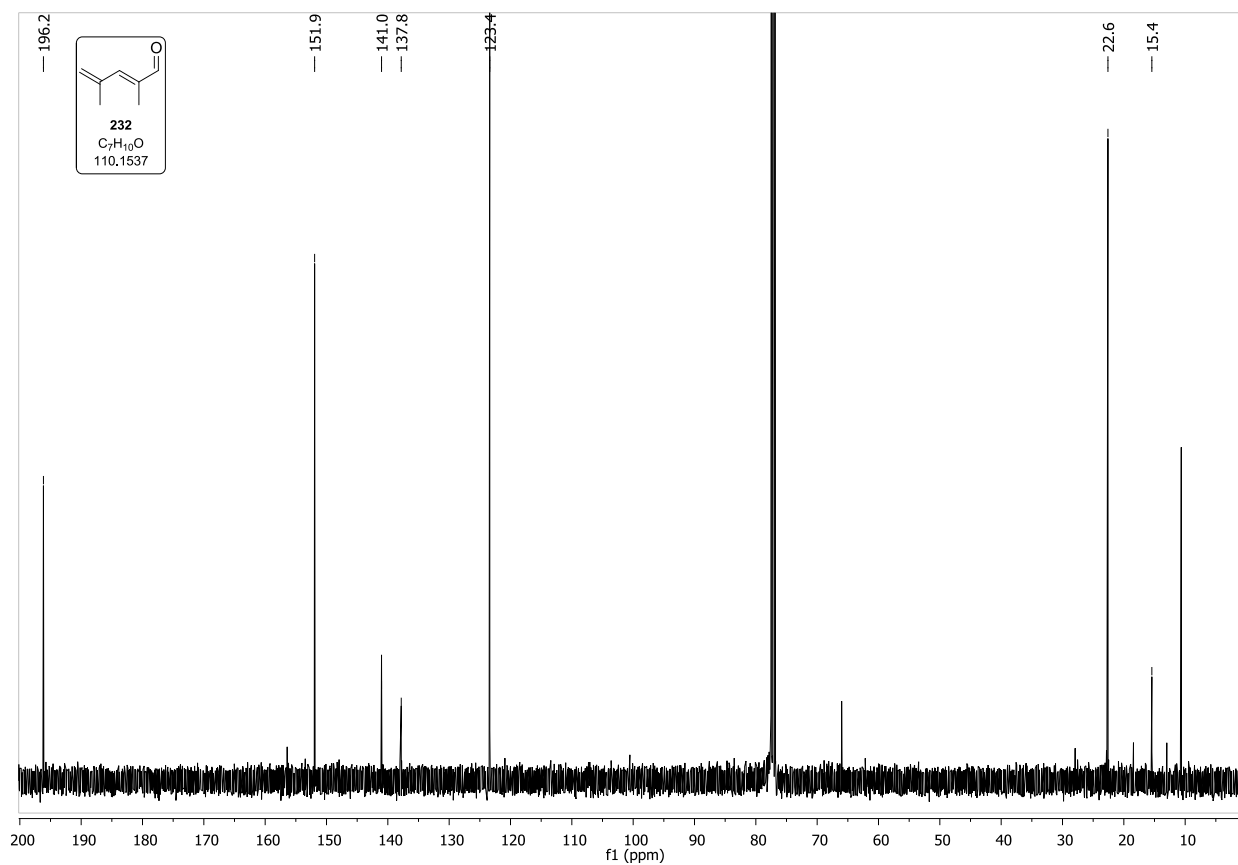
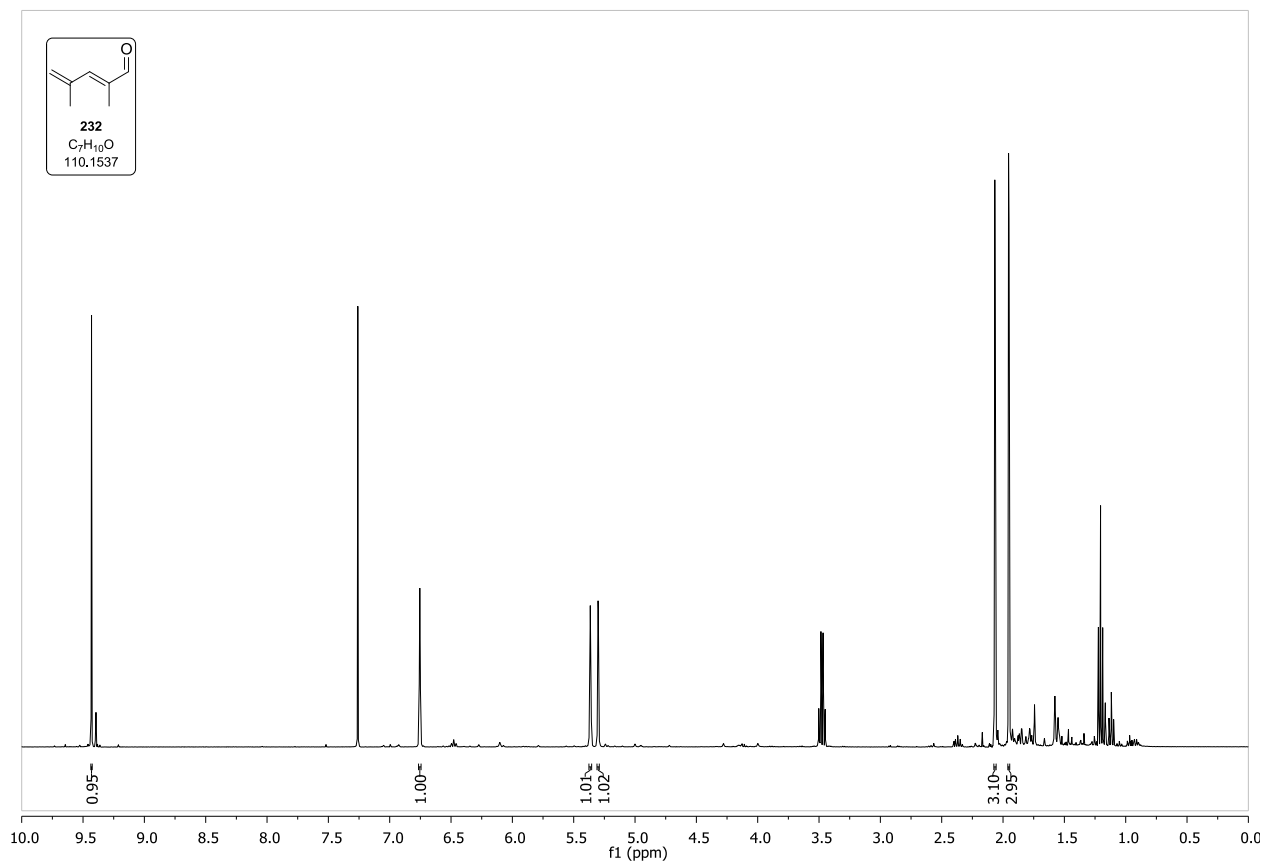




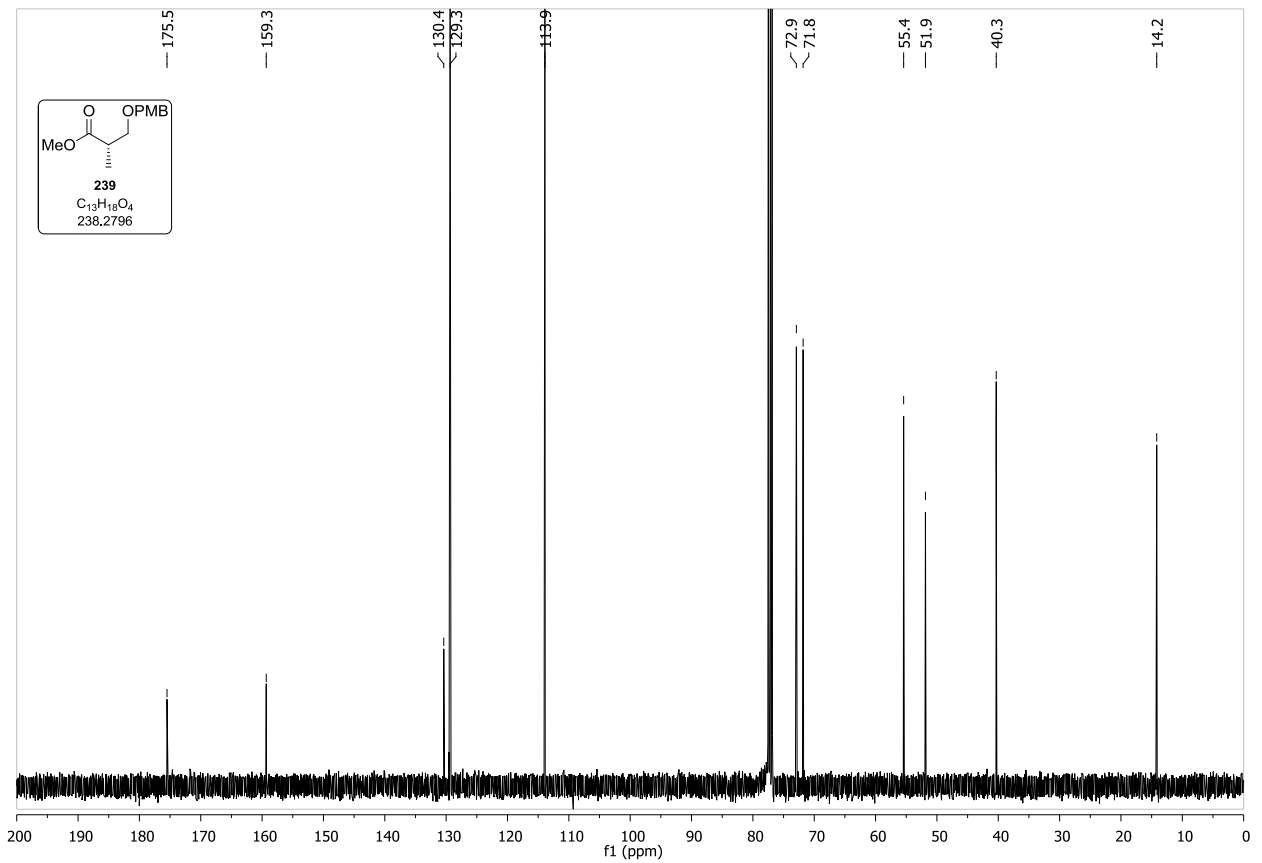
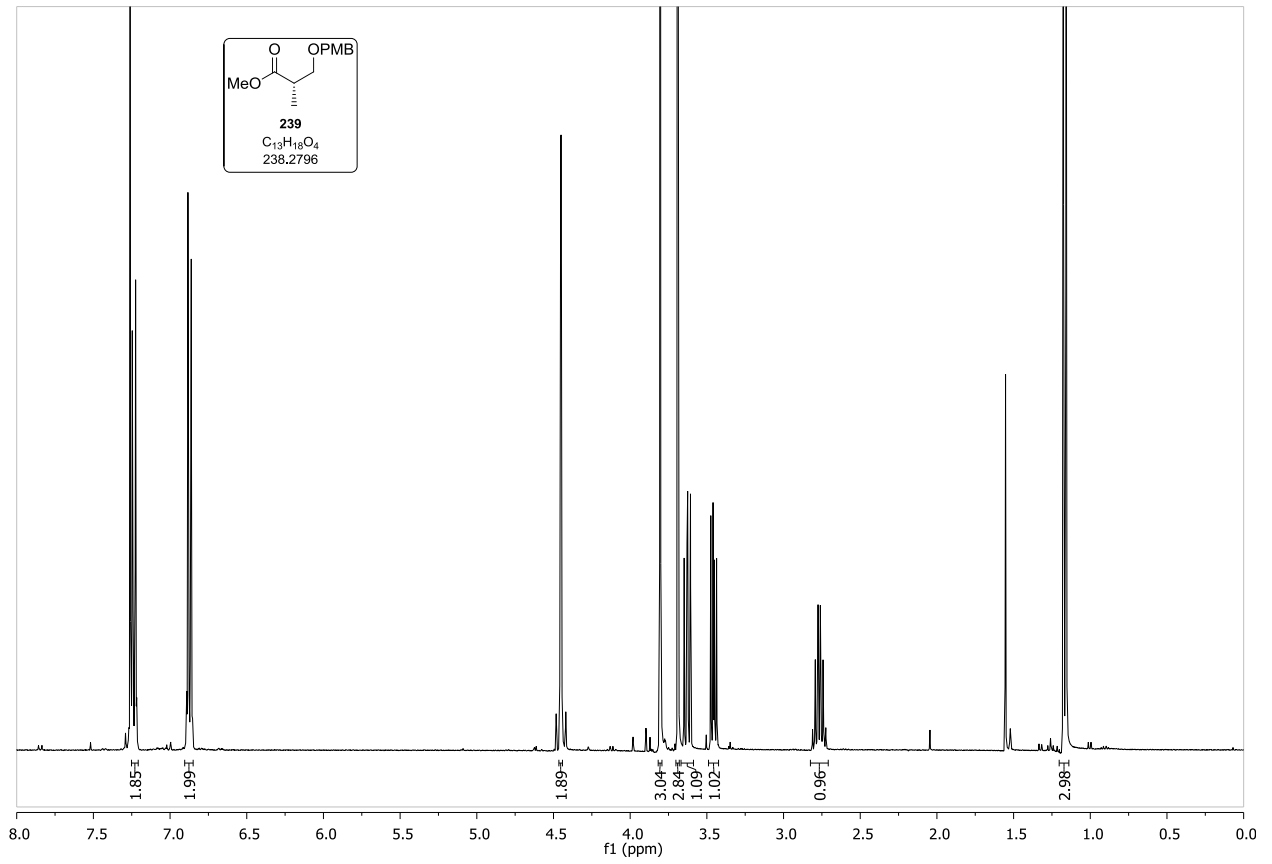
Spektrenanhang



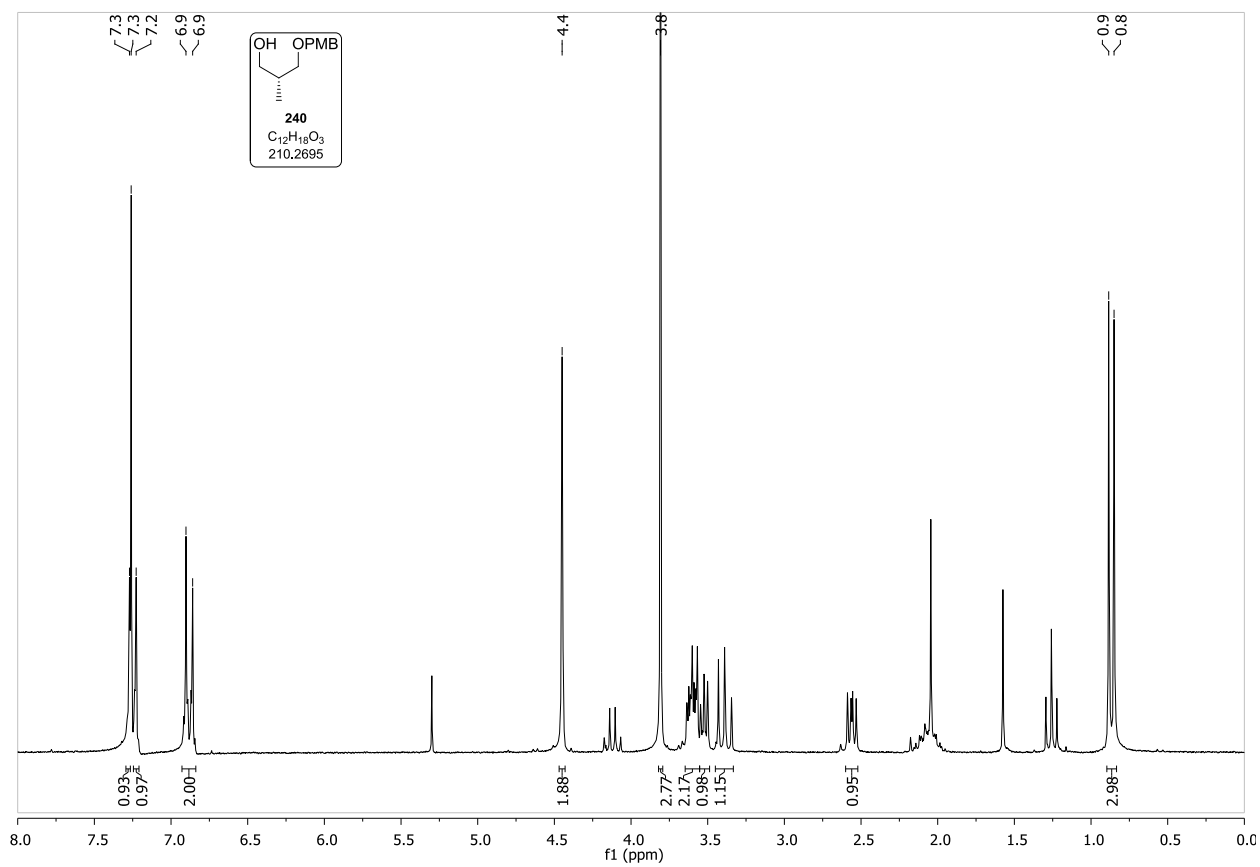
Spektrenanhang



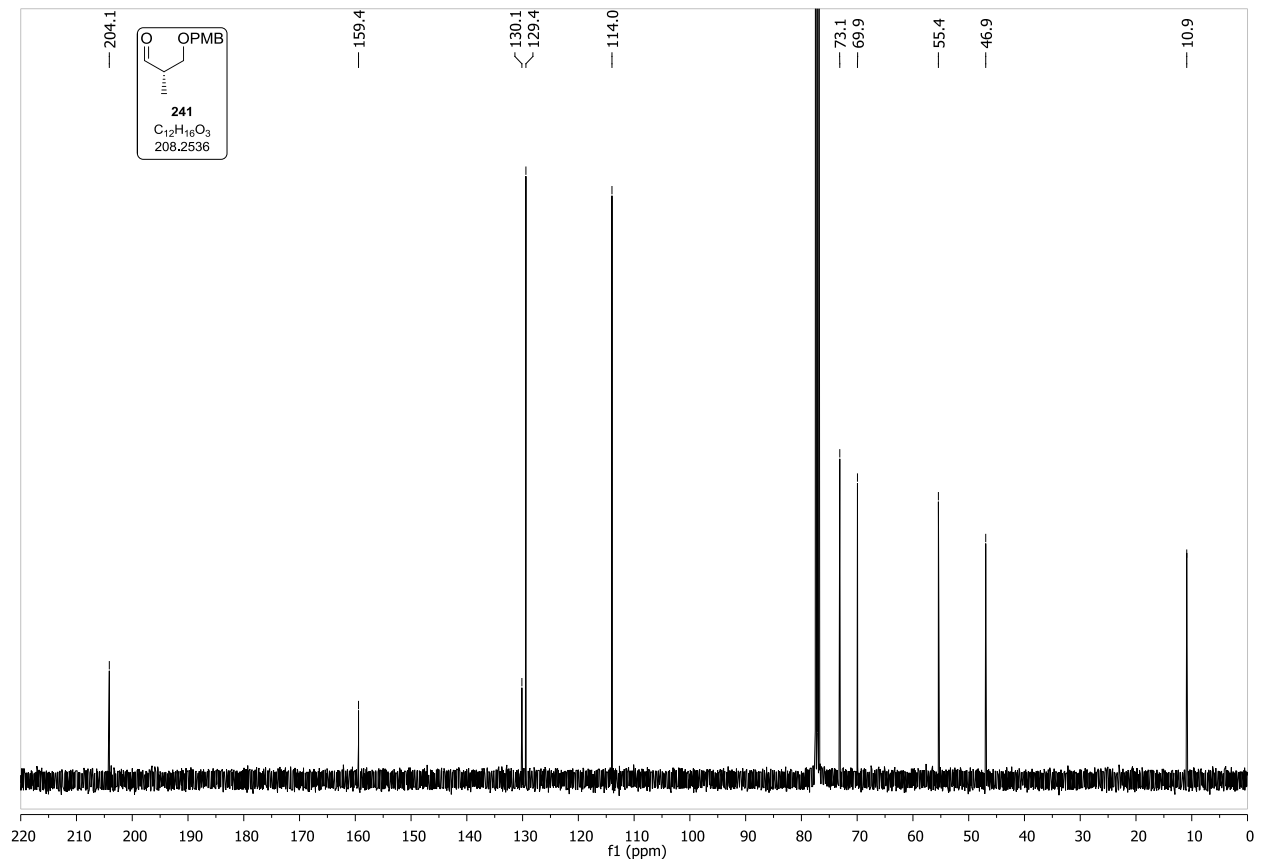
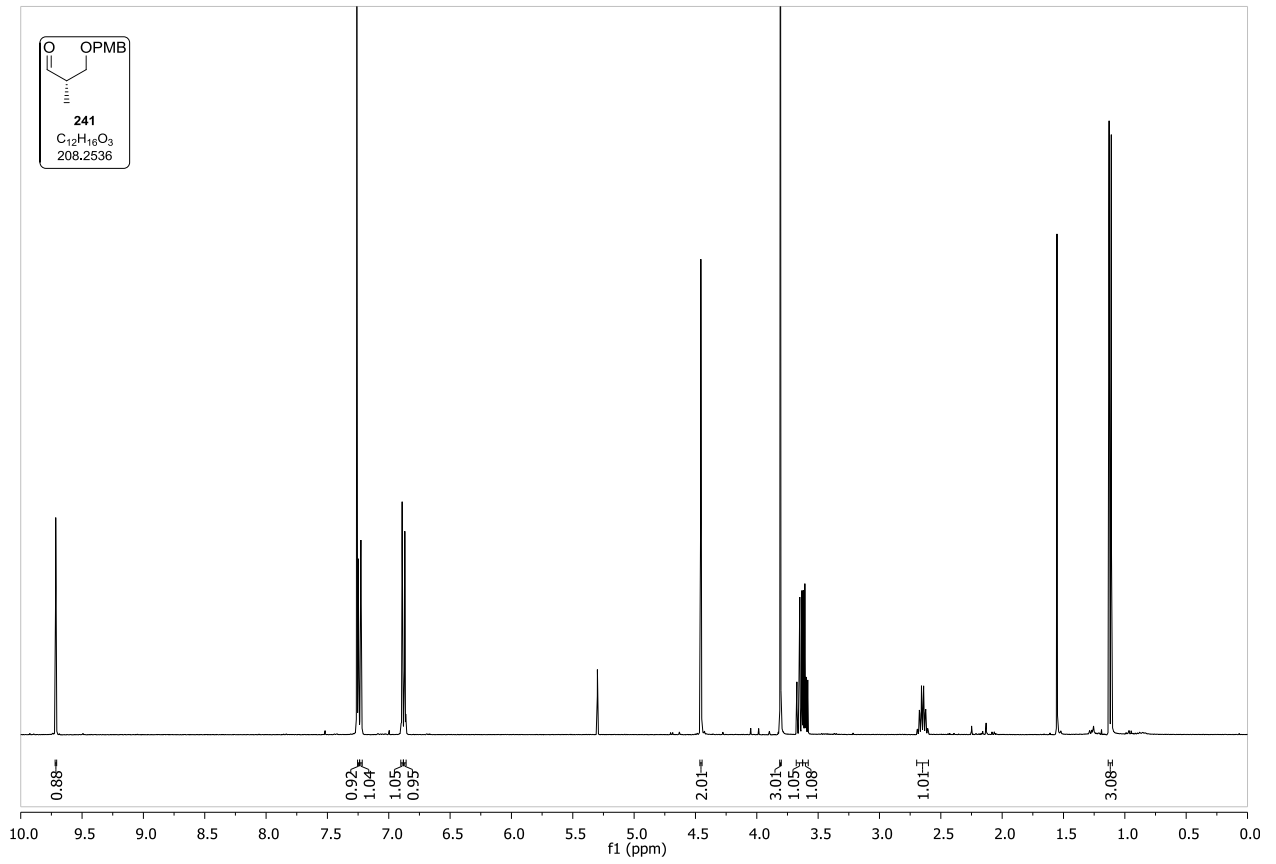
Spektrenanhang



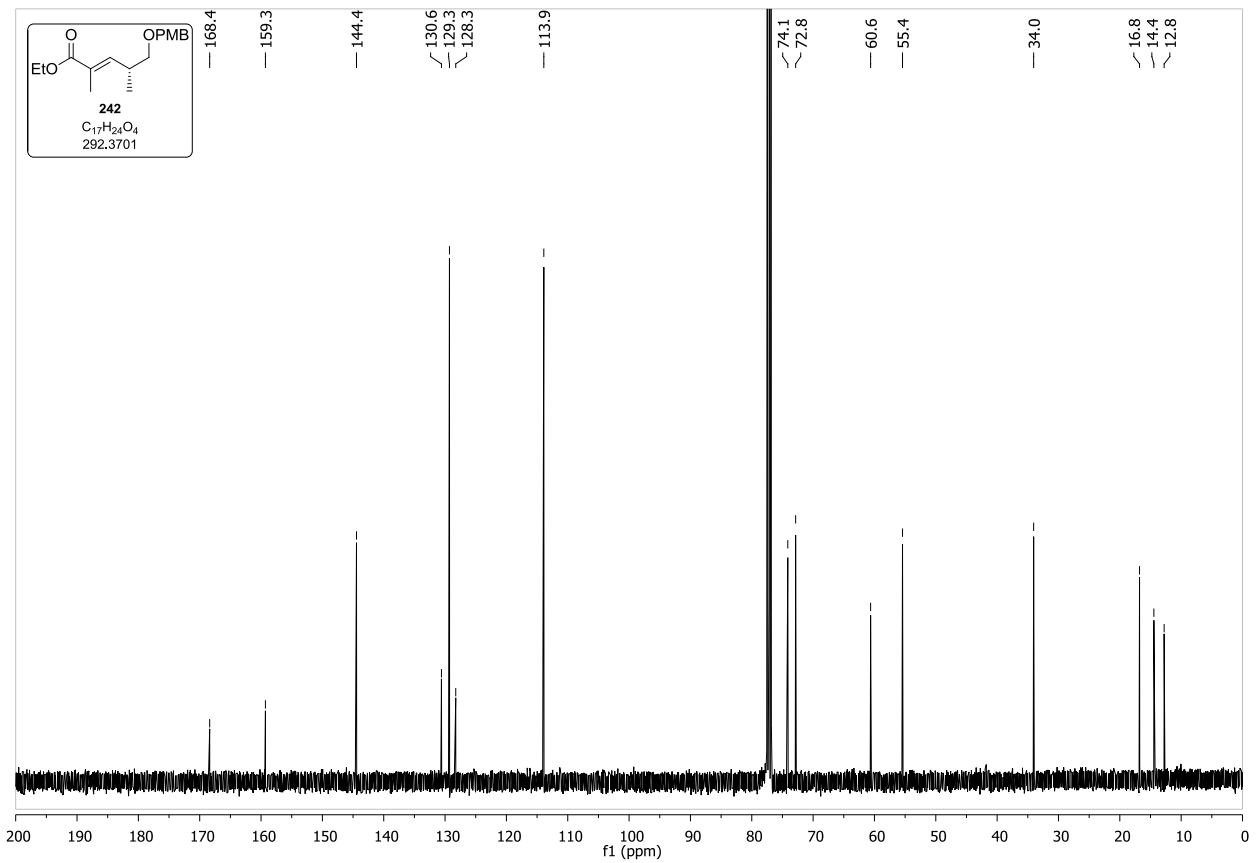
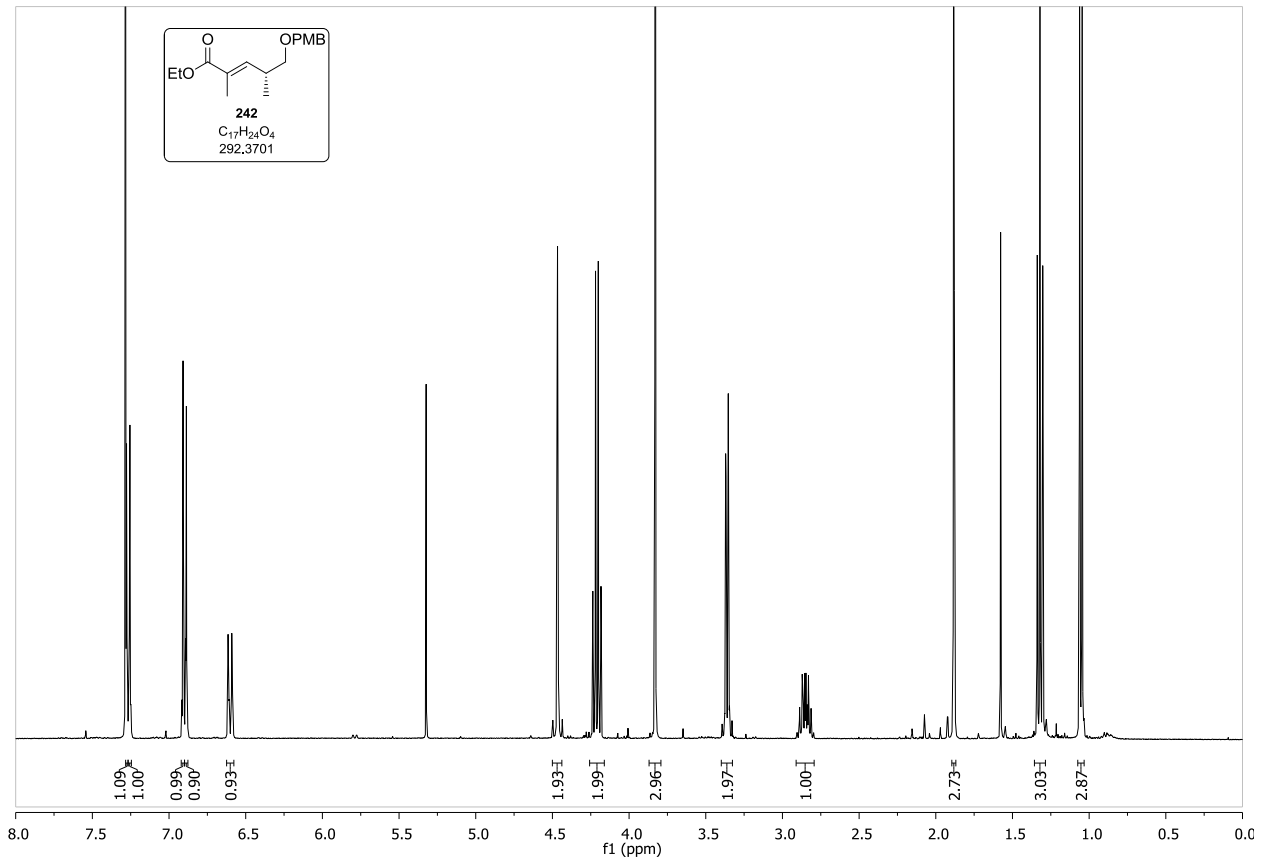
Spektrenanhang



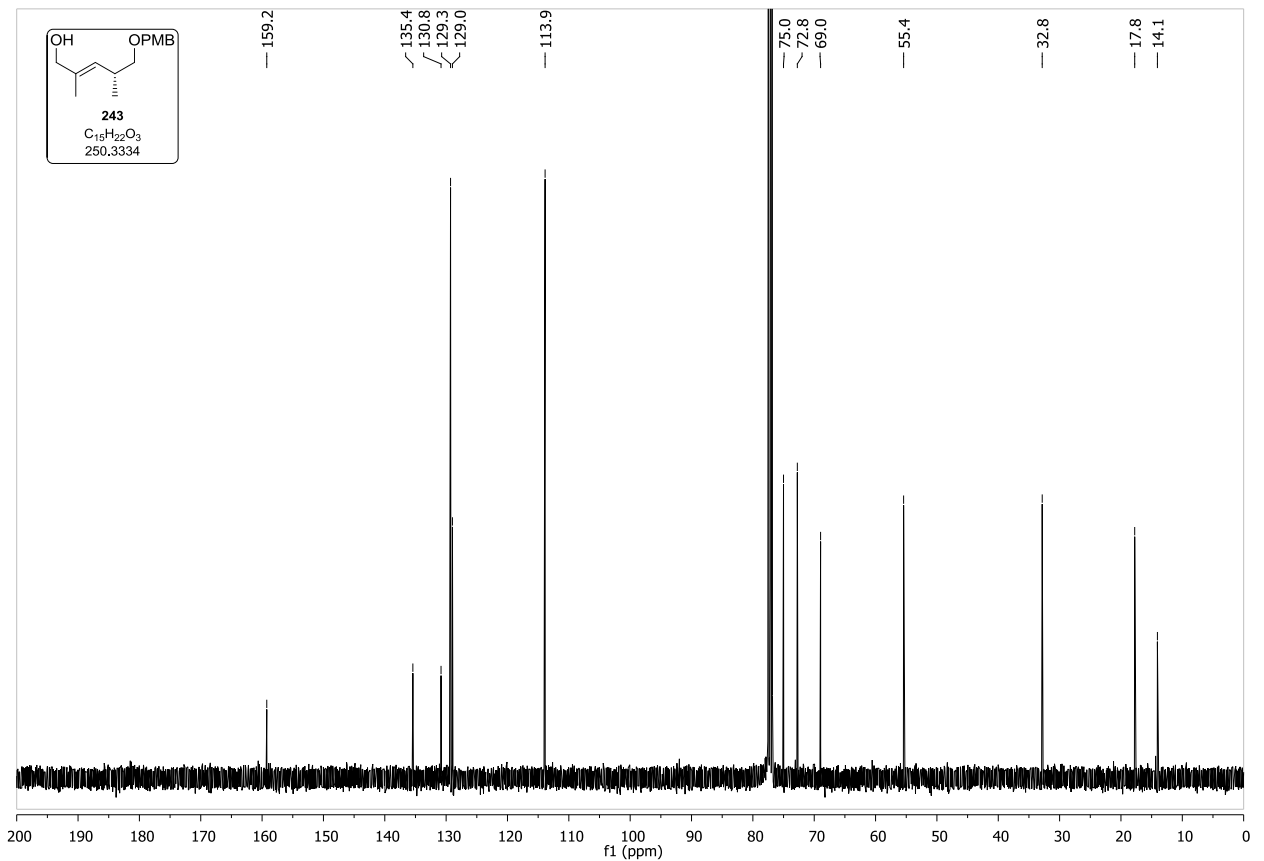
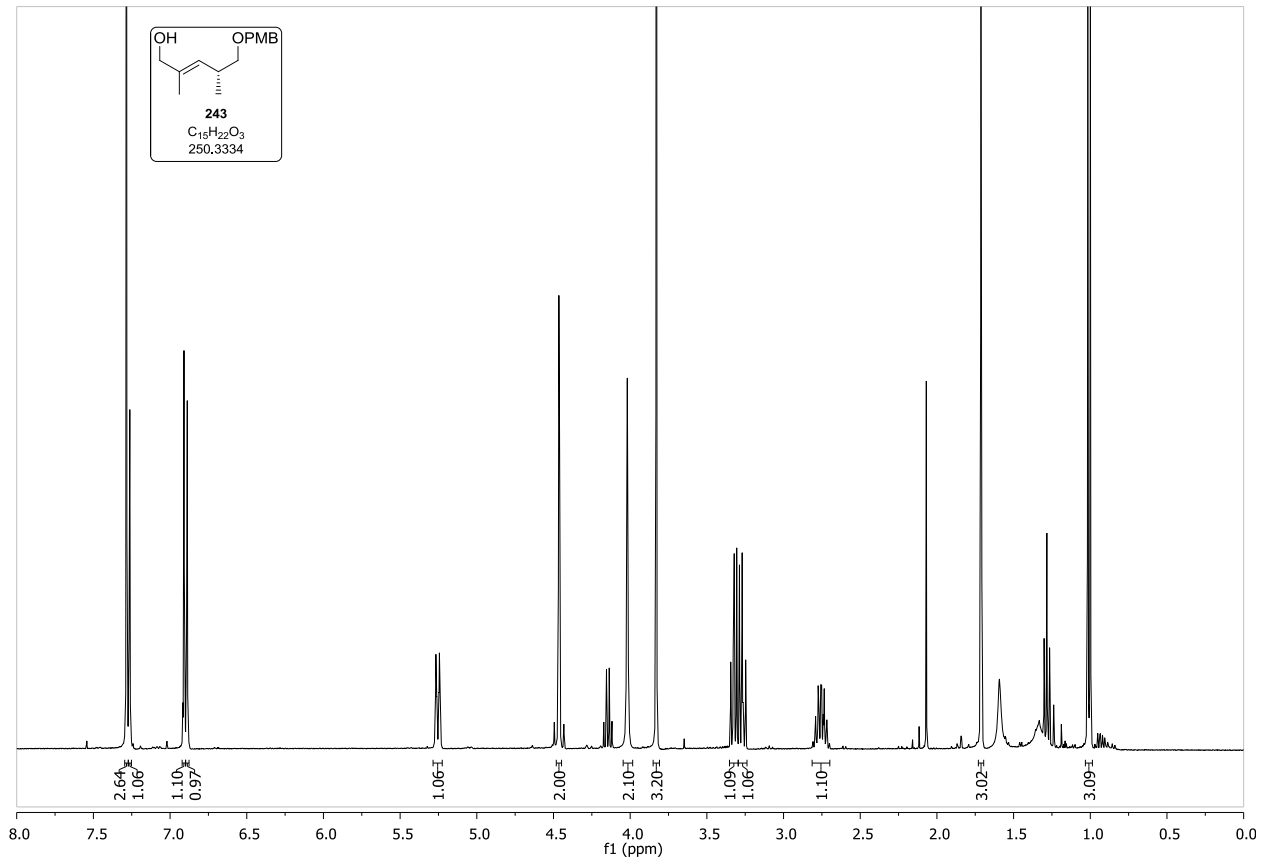
Spektrenanhang



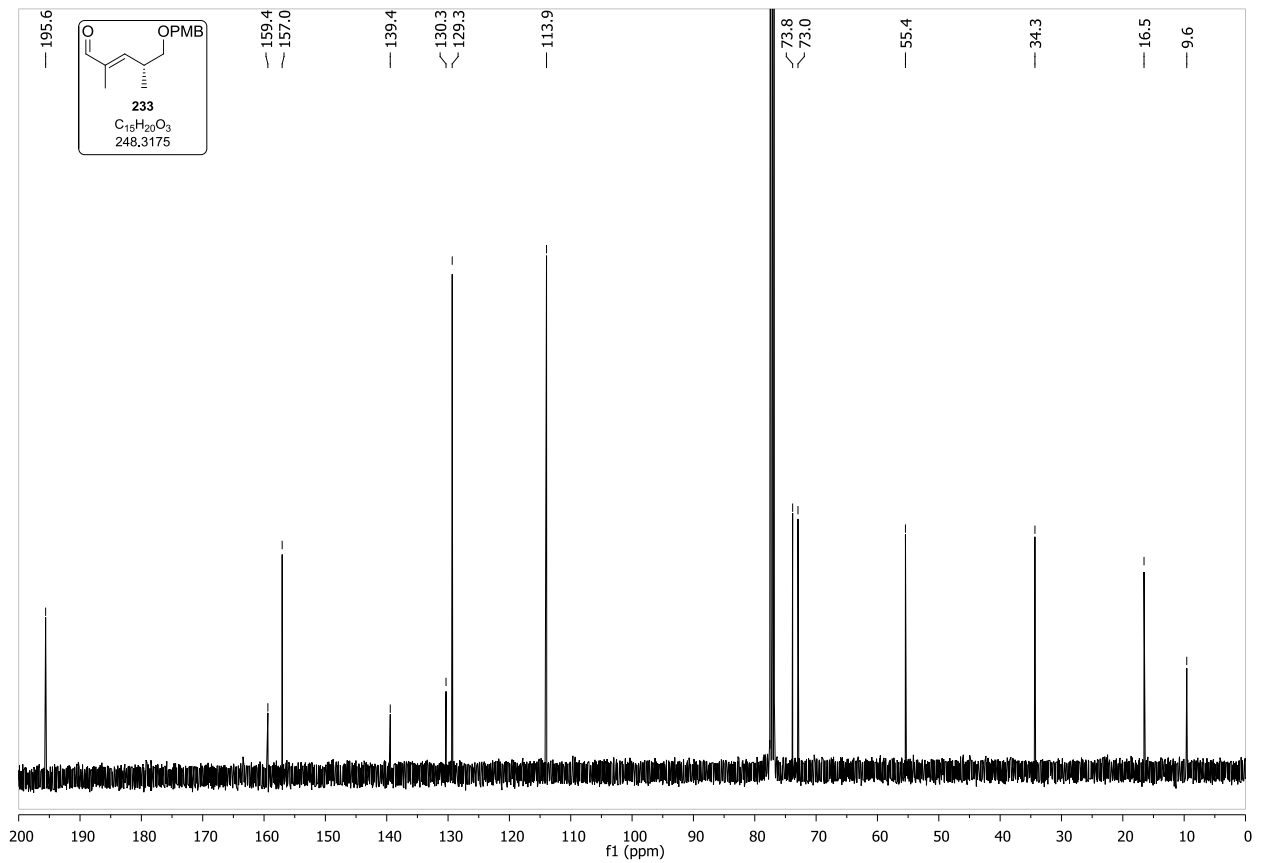
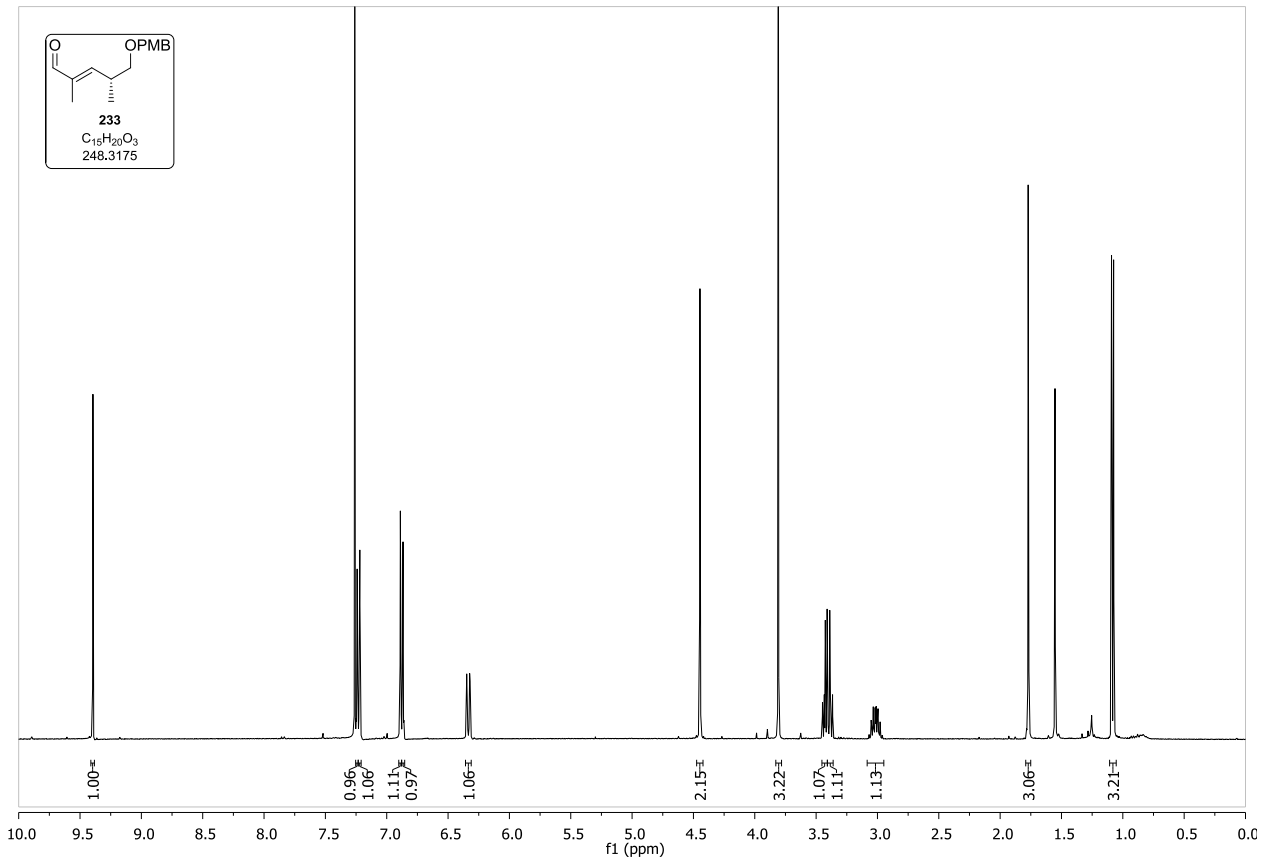
Spektrenanhang

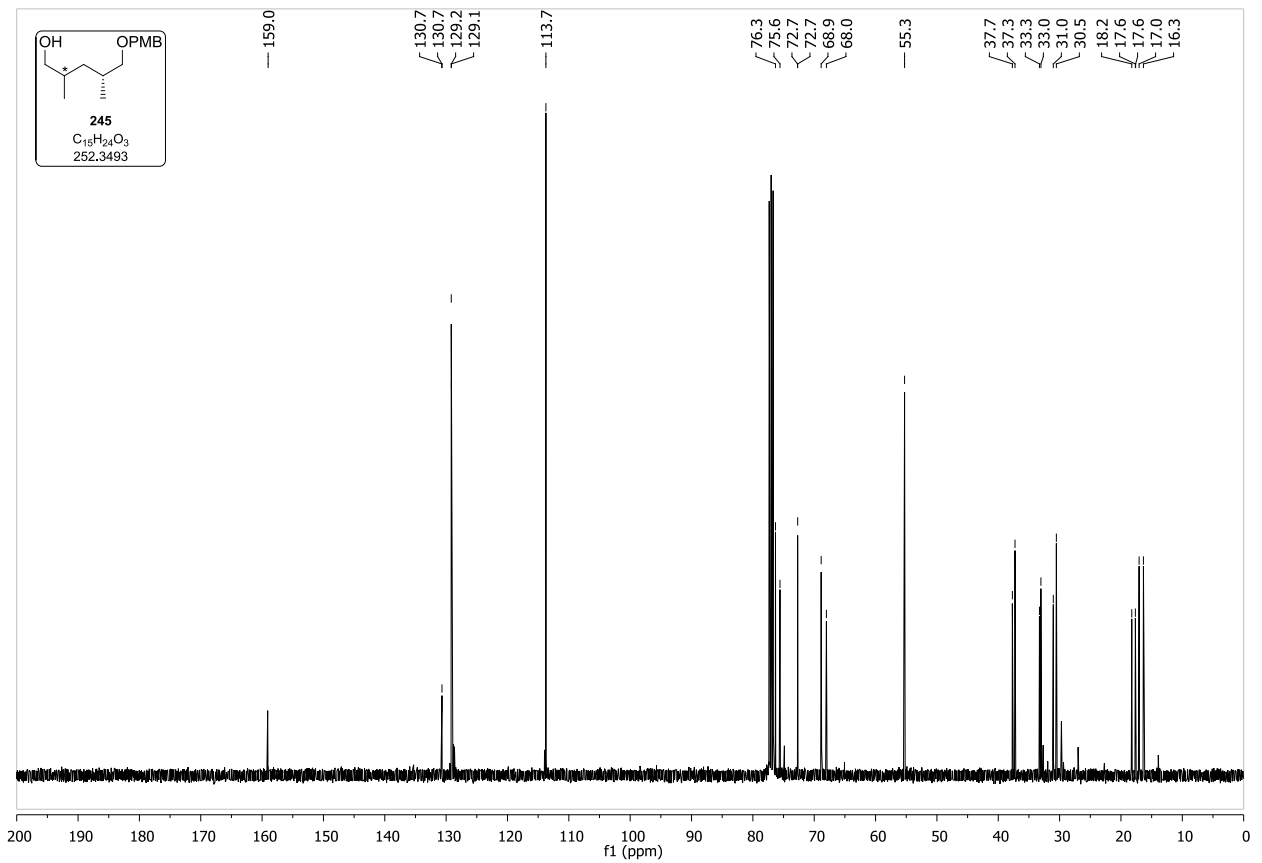
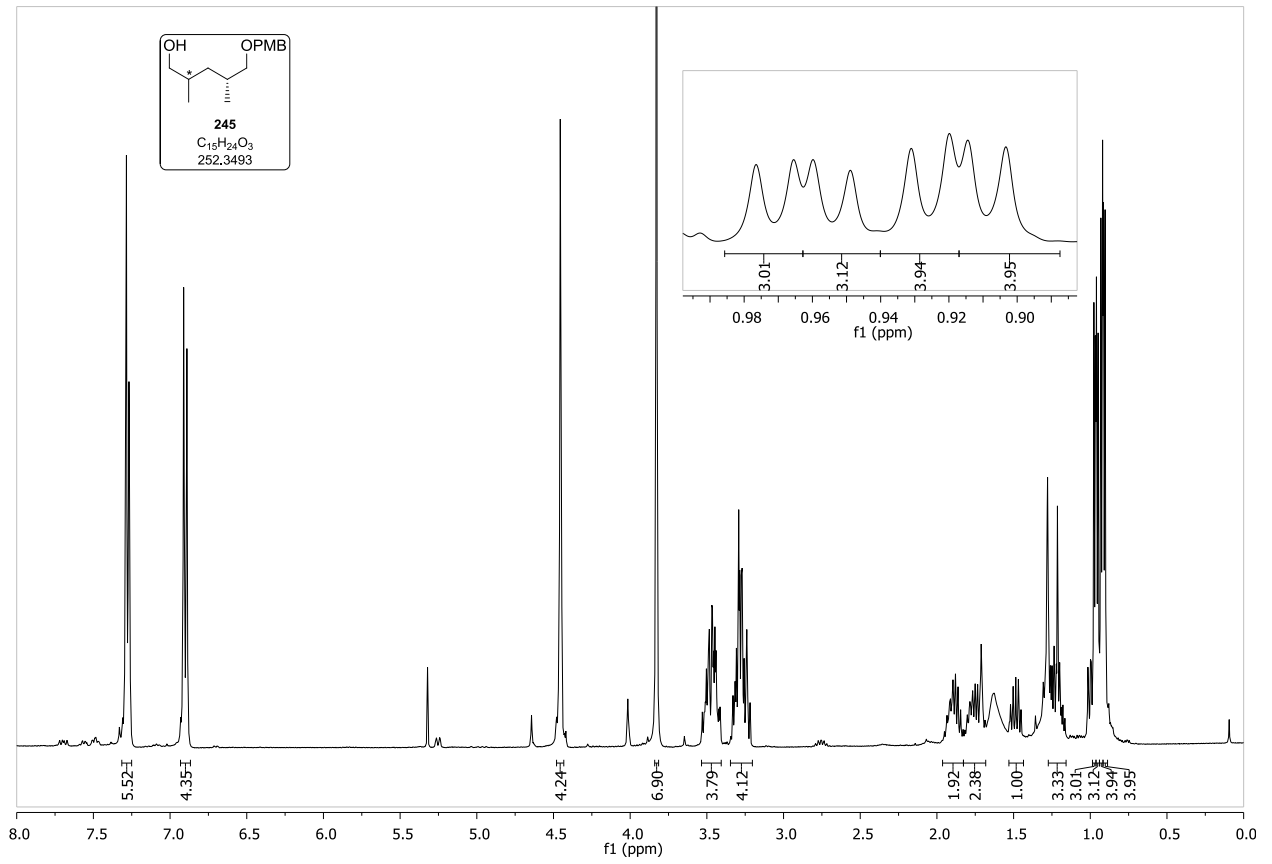


Spektrenanhang

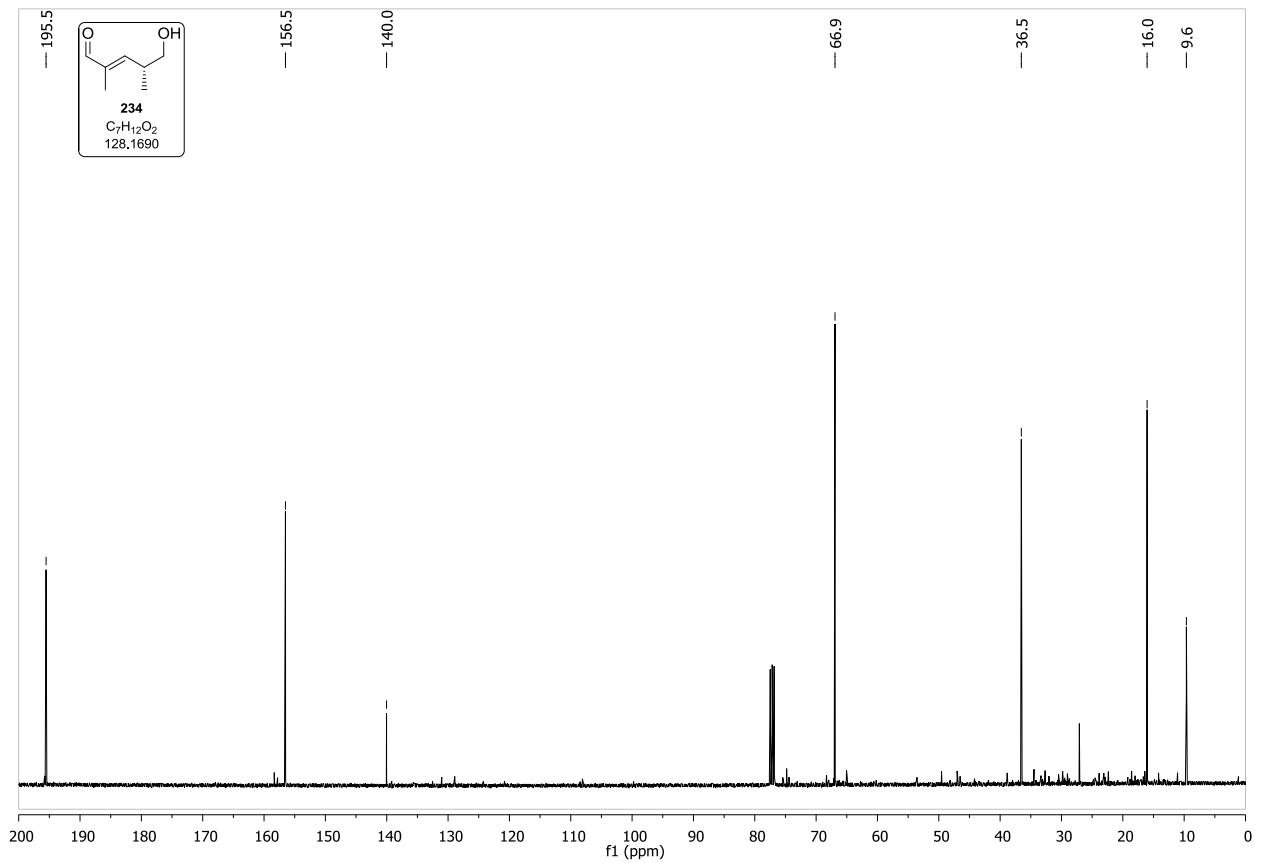
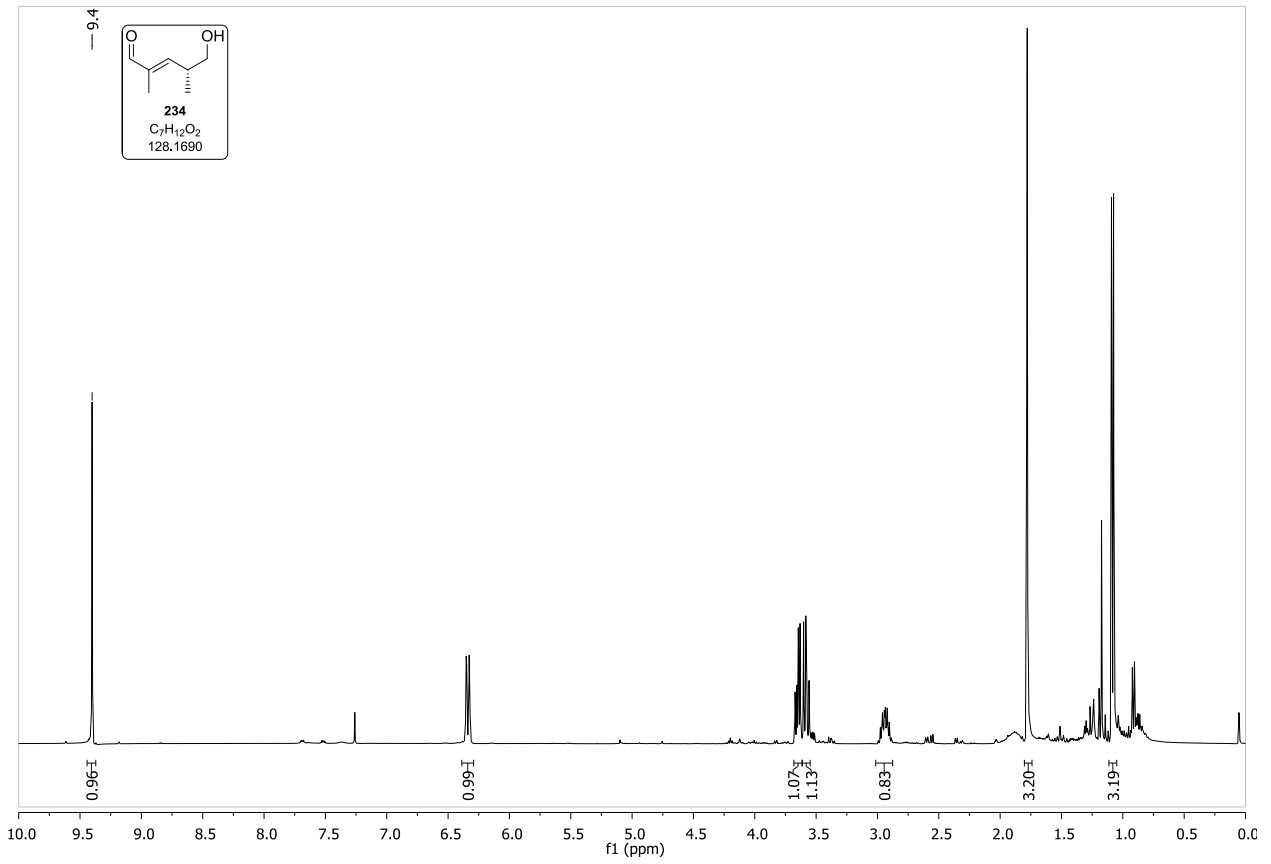


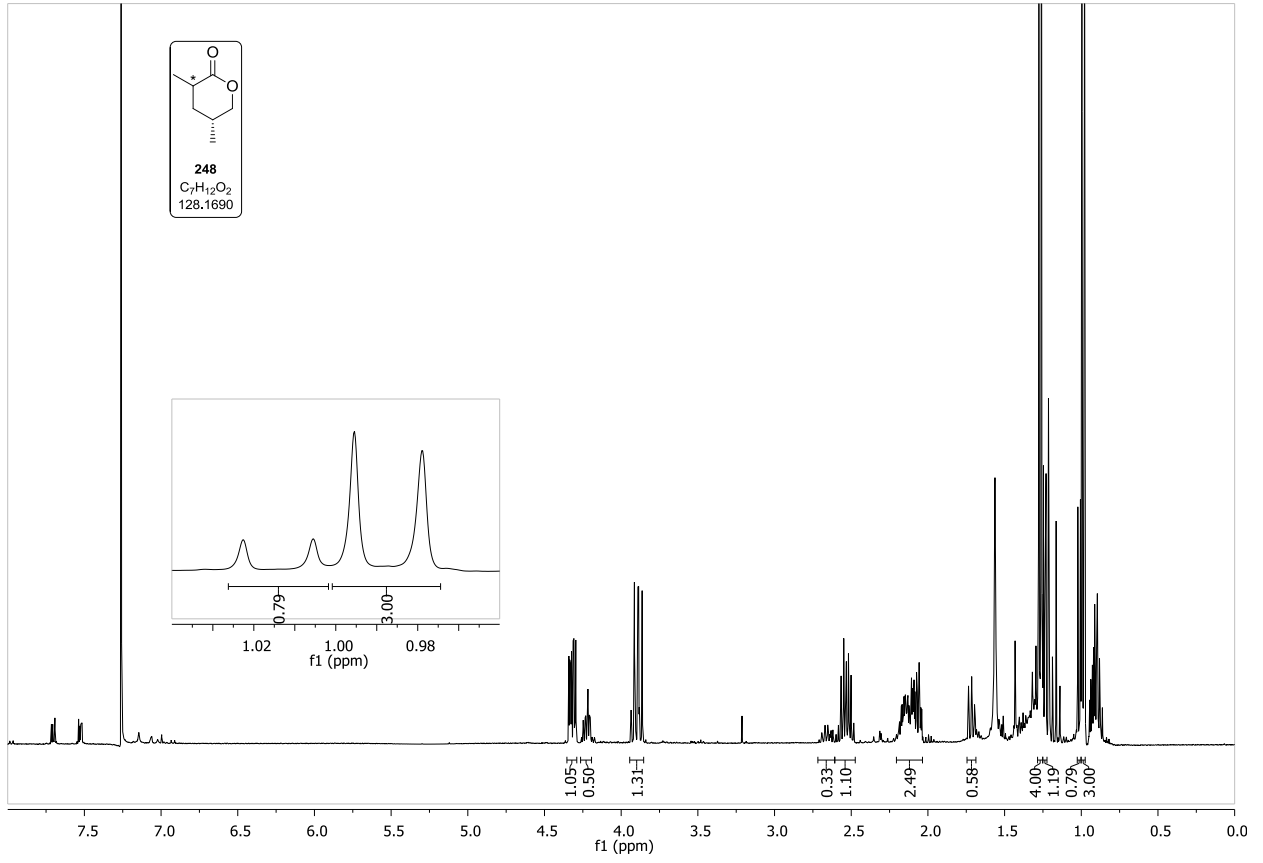
Spektrenanhang



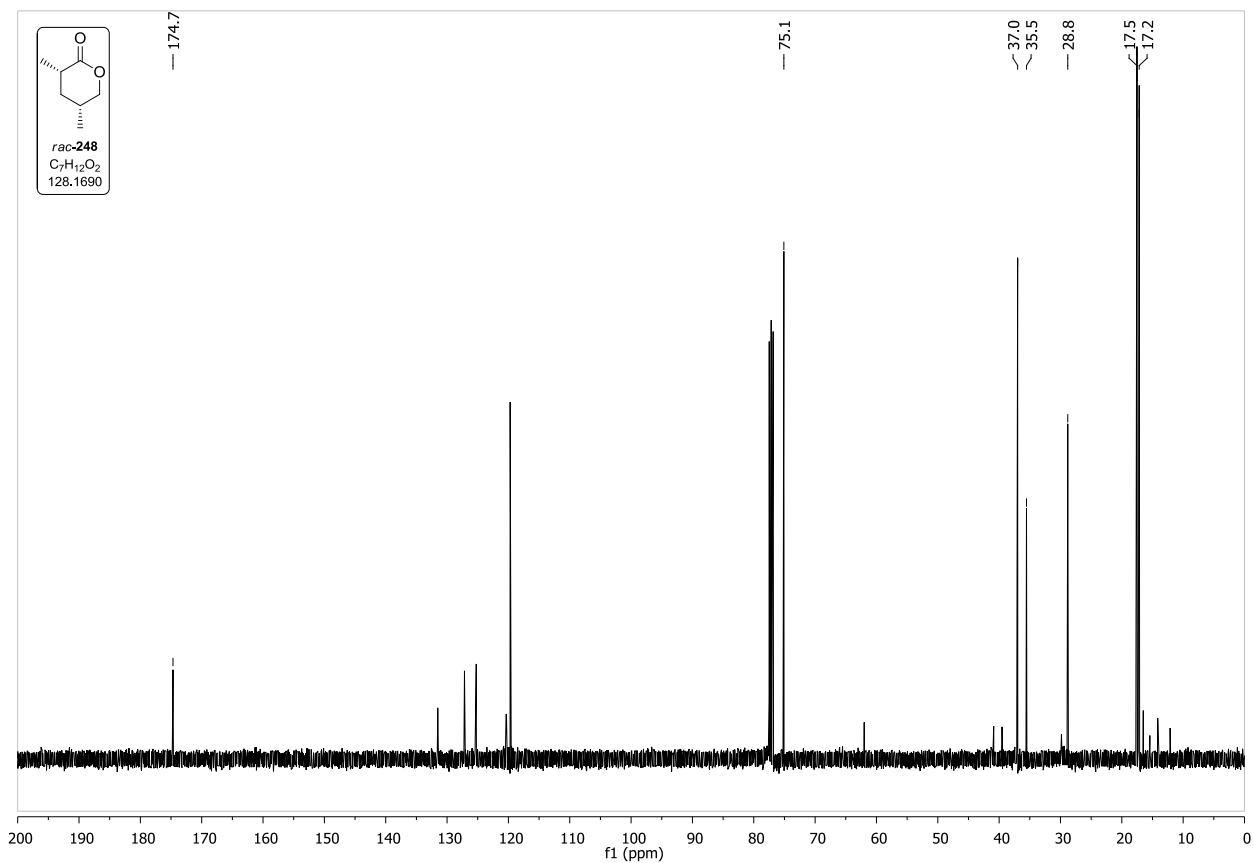
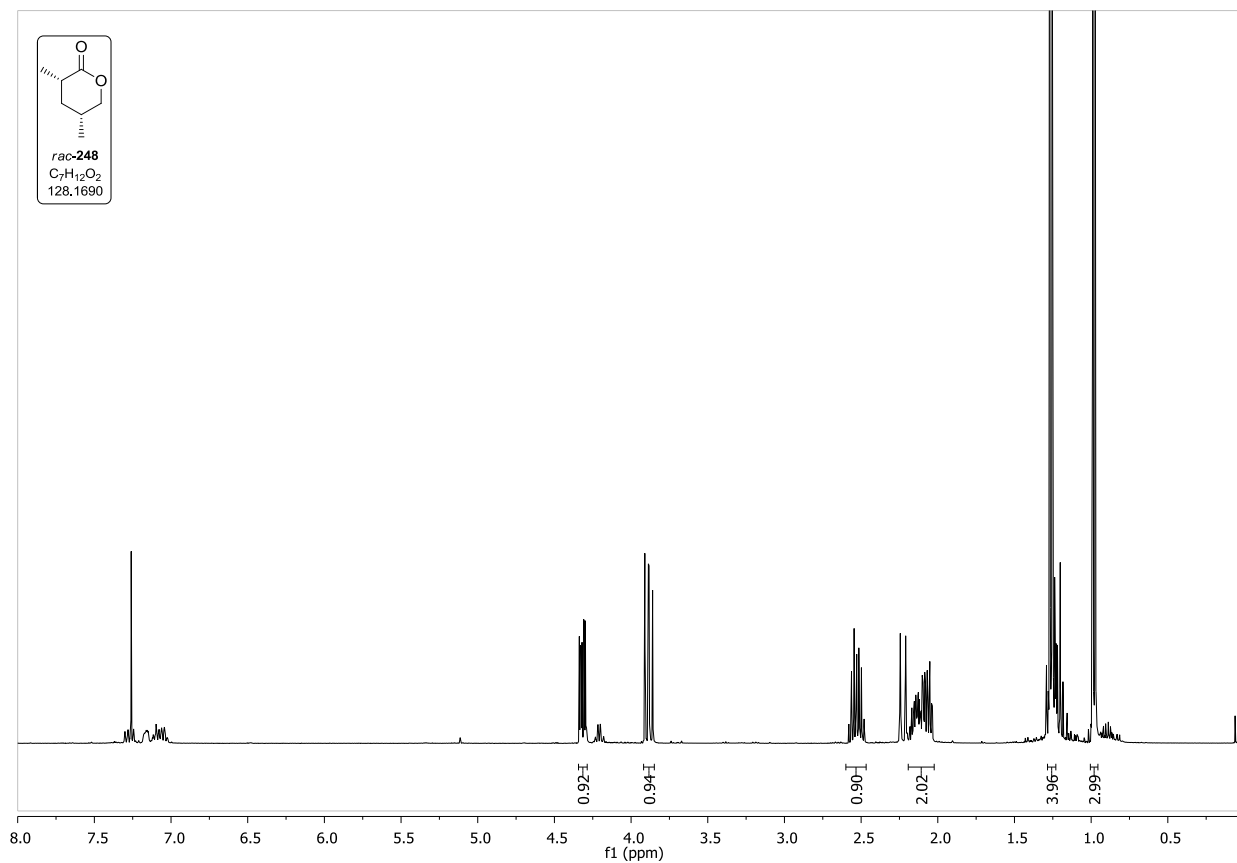


Spektrenanhang





Spektrenanhang



10 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.
- [2] J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5274-5293.
- [3] A. L. Lane, E. P. Stout, A.-S. Lin *et al.*, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2736-2742.
- [4] S. Urgaonkar, J. F. Cortese, R. H. Barker, M. Cromwell, A. E. Serrano, D. F. Wirth, J. Clardy, R. Mazitschek, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3998-4001.
- [5] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-470.
- [6] Online unter: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/May2011/Top-200-Drugs-of-2010> [besucht am: 02.11.2011], M. Bartholow, Top 200 drugs of 2010.
- [7] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.
- [8] WHO, *World Malaria report 2008 - Summary*, Genf **2008**.
- [9] J. Sachs, P. Malaney, *Nature* **2002**, *415*, 680-685.
- [10] B. M. Greenwood, K. Bojang, C. J. M. Whitty, G. A. T. Targett, *Lancet* **2005**, *365*, 1487-1498.
- [11] Online unter: <http://www.sueddeutsche.de/wissen/kampf-gegen-malaria-muecken-an-der-nase-herumfuehren-1.59424> [besucht am: 05.04.2010], T. Baier, Mücken an der Nase herumführen.
- [12] Online unter: <http://www.faz.net/aktuell/wirtschaft/unternehmen/impfstoffe-hoffnung-im-kampf-gegen-malaria-1577621.html> [besucht am: 16.01.2010], M. Theurer, Hoffnung im Kampf gegen Malaria.
- [13] Online unter: <http://www.tagesschau.de/ausland/malaria116.html> [besucht am: 25.04.2011], A. Göbel, Gorillaforschung nährt Hoffnung auf Malaria-Impfstoff.
- [14] G. Poinar, *Syst. Parasitol.* **2005**, *61*, 47-52.
- [15] W. Liu, Y. Li, G. H. Learn *et al.*, *Nature* **2010**, *467*, 420-425.
- [16] R. Sallares, A. Bouwman, C. Anderung, *Med. Hist.* **2004**, *48*, 311-328.
- [17] E. Hempelmann, I. Tesarowicz, B. J. Oleksyn, *Pharm. unserer Zeit* **2009**, *38*, 500-507.
- [18] N. J. White, *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *46*, 172-173.
- [19] Online unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2011/block-b50-b64.htm> [besucht am: 05.02.2012], ICD-10, Kapitel 1: Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten.

- [20] V. Storch, U. Welsch, *Systematische Zoologie*, Spektrum akademischer Verlag, München **2004**.
- [21] D. F. H. Wallach, *Biol. Unserer Zeit* **1979**, 9, 180-186.
- [22] R. Lucius, B. Loos-Frank, *Biologie von Parasiten*, 2. Ausgabe, Springer-Verlag, Berlin **2008**, Seite 215 ff.
- [23] R. Lucius, B. Loos-Frank, *Biologie von Parasiten*, 2. Ausgabe, Springer-Verlag, Berlin **2008**, Seite 216-217.
- [24] A. Stich, *Pharm. unserer Zeit* **2009**, 38, 508-511.
- [25] H. Ginsburg, *Nature* **2010**, 466, 702-703.
- [26] V. P. Sharma, *Curr. Sci.* **2003**, 85, 1532-1537.
- [27] WHO, *World Malaria report*, Genf **2010**.
- [28] M. J. Gardner, N. Hall, E. Fung *et al.*, *Nature* **2002**, 419, 498-511.
- [29] R. A. Holt, G. M. Subramanian, A. Halpern *et al.*, *Science* **2002**, 298, 129-149.
- [30] N. Windbichler, M. Menichelli, P. A. Papathanos *et al.*, *Nature* **2011**, 473, 212-215.
- [31] U. Holzgrabe, *Pharm. unserer Zeit* **2009**, 38, 486-487.
- [32] S. M. Todryk, A. V. S. Hill, *Nat. Rev. Microbiol.* **2007**, 5, 487-489.
- [33] WHO, *Guidelines for the treatment of malaria*, 2. Ausgabe, Genf **2010**.
- [34] M. Schlitzer, *Pharm. unserer Zeit* **2009**, 38, 512-520.
- [35] M. Schlitzer, *Pharm. unserer Zeit* **2009**, 38, 522-526.
- [36] M. Schlitzer, R. Ortmann, *Chem. Med. Chem.* **2010**, 5, 1837-1840.
- [37] E. L. Dahl, J. L. Shock, B. R. Shenai, J. Gut, J. L. DeRisi, P. J. Rosenthal, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2006**, 50, 3124-3131.
- [38] R. Lucius, B. Loos-Frank, *Biologie von Parasiten*, 2. Ausgabe, Springer-Verlag, Berlin **2008**, Seite 229.
- [39] R. Lucius, B. Loos-Frank, *Biologie von Parasiten*, 2. Ausgabe, Springer-Verlag, Berlin **2008**, Seite 46.
- [40] A. M. Dondorp, F. Nosten, P. Yi *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **2009**, 361, 455-467.
- [41] R. Ueoka, Y. Nakao, S. Kawatsu, J. Yaegashi, Y. Matsumoto, S. Matsunaga, K. Furihata, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4203-4207.
- [42] K. Wengelnik, V. Vidal, M. L. Ancelin *et al.*, *Science* **2002**, 295, 1311-1314.
- [43] B. K. S. Yeung, B. Zou, M. Rottmann *et al.*, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5155-5164.
- [44] F.-J. Gamo, L. M. Sanz, J. Vidal *et al.*, *Nature* **2010**, 465, 305-312.

- [45] G. Schmid, W. Hofheinz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 624-625.
- [46] J. S. Yadav, R. Satheesh Babu, G. Sabitha, *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 387-389.
- [47] J. S. Yadav, B. Thirupathaiiah, P. Srihari, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2005-2009.
- [48] D.-K. Ro, E. M. Paradise, M. Ouellet *et al.*, *Nature* **2006**, *440*, 940-943.
- [49] F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706-1709.
- [50] W. Schröder, M. Holy, G. Schmidt, R. Pesch, *Umweltwiss. Schadst. Forsch.* **2010**, *22*, 177-187.
- [51] A. M. Dondorp, R. M. Fairhurst, L. Slutsker *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **2011**, *365*, 1073-1075.
- [52] R. Kontnik, J. Clardy, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4149-4151.
- [53] C. A. Townsend, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 2267-2269.
- [54] S. B. Singh, M. A. Goetz, E. T. Jones, G. F. Bills, R. A. Giacobbe, L. Herranz, S. Stevens-Miles, D. L. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7040-7042.
- [55] S. Suzuki, T. Hosoe, K. Nozawa, K.-I. Kawai, T. Yaguchi, S.-I. Udagawa, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 768-772.
- [56] N. Rahn, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 607-609.
- [57] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
- [58] F. Yokokawa, H. Fujiwara, T. Shiori, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1759-1775.
- [59] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3047-3050.
- [60] A. J. Clark, C. P. Dell, J. M. McDonagh, J. Geden, P. Mawdsley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2063-2066.
- [61] A. J. Clark, Persönliche Mitteilung vom 09.06.2010.
- [62] P. Ferraboschi, P. Grisenti, R. Casati, A. Fiecchi, E. Santaniello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1743-1748.
- [63] K. Mori, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 838-846.
- [64] C. Patois, P. Savignac, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2391-2396.
- [65] A. M. Porte, J. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9180-9187.
- [66] D.-R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206-215.
- [67] M. T. Powell, D.-R. Hou, M. C. Perry, X. Cui, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878-8879.
- [68] M. C. Perry, X. Cui, M. T. Powell, D.-R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113-123.
- [69] J. Zhou, Y. Zhu, K. Burgess, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1391-1393.

- [70] J. Zhou, K. Burgess, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1129-1131.
- [71] M. R. Krout, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Org. Synth.* **2009**, *86*, 181-193.
- [72] T. R. Hoye, M. A. Tennakoon, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1481-1483.
- [73] E.-I. Negishi, *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2333-2356.
- [74] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tet. Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.
- [75] C. Bryan, V. Aureggi, M. Lautens, *Org. Synth.* **2009**, *86*, 36-46.
- [76] J. M. Humphrey, J. B. Aggen, A. R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11759-11770.
- [77] K. C. Nicolaou, K. C. Fylaktakidou, H. Monenschein *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433-15442.
- [78] M. J. Burk, J. G. Allen, W. F. Kiesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 657-663.
- [79] S. Kobayashi, K. Mori, T. Wakabayashi, S. Yasuda, K. Hanada, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5580-5584.
- [80] K. Yuki, M. Shindo, K. Shishido, *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 2517-2519.
- [81] A. Inoue, M. Kanematsu, M. Yoshida, K. Shishido, *Tet. Lett.* **2010**, *51*, 3966-3968.
- [82] N. A. Yakelis, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 957-960.
- [83] K. Toshima, T. Jyojima, N. Miyamoto, M. Katohno, M. Nakata, S. Matsumura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1708-1715.
- [84] J. Huang, C. Wu, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13366-13367.
- [85] J. T. Wasicak, W. A. Donaldson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 133-140.
- [86] B. B. Snider, B. J. Neubert, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8952-8955.
- [87] P. Li, J. Li, F. Arikian, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429-2444.
- [88] K. Sasaki, N. Minowa, H. Kuzuhara, S. Nishiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4900-4911.
- [89] J. Chen, X.-G. Fu, L. Zhou, J.-T. Zhang, X.-L. Qi, X.-P. Cao, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4149-4157.
- [90] K. Matuso, I. Kitaguchi, Y. Takata, K. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2494-2502.
- [91] X.-G. Li, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1709-1714.
- [92] C. Rannoux, F. Roussi, P. Retailleau, F. o. Guéritte, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1240-1243.

- [93] A. Expósito, M. Fernández-Suárez, T. Iglesias, L. Muñoz, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4206-4213.
- [94] R. M. Moslin, T. F. Jamison, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9736-9745.
- [95] M. Nishizawa, H. Hirakawa, Y. Nakagawa, H. Yamamoto, K. Namba, H. Imagawa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5577-5580.
- [96] L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodriguez, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274-280.
- [97] S. V. Pronin, A. Martinez, K. Kuznedelov, K. Severinov, H. A. Shuman, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12172-12184.
- [98] G. Zhou, D. Lim, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3809-3812.
- [99] S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 345-346.
- [100] T. Yasuma, S. Oi, N. Choh, T. Nomura, N. Furuyama, A. Nishimura, Y. Fujisawa, T. Sohda, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4301-4308.
- [101] E. Reimann, W. Erdle, E. Hargasser, H. Lotter, *Monatshefte für Chemie* **2002**, *133*, 1017-1030.
- [102] B. C. Ranu, L. Adak, K. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5609-5612.
- [103] H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sebastião, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1967-1970.
- [104] Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1921-1924.
- [105] T. Schmidlin, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 121-131.
- [106] A. Kanazawa, M. N. Muniz, B. Baumlová, N. Ljungdahl, A. E. Greene, *Synlett* **2008**, *2008*, 2275,2278.
- [107] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293.
- [108] C. Noll, *Totalsynthese des Harderoporphyrin-Trimethylesters als Intermediat der Coprogen III Oxidase und Synthese des C1-C17 Fragments von Angiolam A*, Leibniz Universität, Hannover, **2009**.
- [109] A. Kena Diba, C. Noll, M. Richter, M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8367-8369.
- [110] T. Novak, Z. Tan, B. Liang, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2838-2839.
- [111] A. McKillop, D. W. Young, *Synthesis* **1979**, 401-422.
- [112] F. J. Kakis, M. Fetizon, N. Douchkine, M. Golfier, P. Mourgues, T. Prange, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 523-533.
- [113] P. J. Kociensky, *Protecting Groups*, 3. Ausgabe, Thieme Verlag, Stuttgart **2006**.

- [114] D. R. Anderson, K. W. Woods, P. Beak, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1415-1417.
- [115] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, 5. Ausgabe, Elsevier Science Burlington **2003**.
- [116] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [117] Online unter: <http://www.thblack.com/chemistry/handbook/TLCstains.htm> [besucht am: 10.10.2008], T. H. Black, Stains for developing TLC plates.
- [118] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [119] G. T. Giuffredi, S. Purser, M. Sawicki, A. L. Thompson, V. Gouverneur, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 910-920.
- [120] E. Adams, M. Hiegemann, H. Duddeck, P. Welzel, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5975-5992.
- [121] L. C. Dias, F. G. Finelli, L. S. Conegero, R. Krogh, A. D. Andricopulo, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6748-6759.
- [122] S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4745-4759.
- [123] P. Gmeiner, P. L. Feldman, M. Y. Chu-Moyer, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3068-3074.
- [124] T. M. Werkhoven, A. H. G. Siebum, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2113-2117.
- [125] J. Kemper, A. Studer, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4993-4995.
- [126] J. Zhou, J. W. Ogle, Y. Fan, V. Banphavichit, Y. Zhu, K. Burgess, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162-7170.
- [127] M. Lorenz, *Studien zur Totalsynthese von Spirangien*, Leibniz Universität Hannover, **2008**.
- [128] S. Gamsey, K. DeLaTorre, B. Singaram, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 711-715.
- [129] S. E. Plush, S. F. Lincoln, K. P. Wainwright, *Dalton Trans.* **2004**, 1410-1417.
- [130] D. R. Appleton, R. C. Babcock, B. R. Copp, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10181-10189.
- [131] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, K. Uchida, T. Kanazawa, K. Tsuda, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3711-3716.

11 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- [a] Titelbild, *PLOS Biology* **2005**, 6, aufgenommen von U. Frevert, coloriert von M. Shear.
- [b] Online unter: <http://de.wikipedia.org/wiki/Chinarindenb%C3%A4ume> [besucht am 05.02.2012], aufgenommen von H. Zell.
- [c] Online unter: http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/11690/11690_lores.jpg [besucht am 07.02.2012], zur Verfügung gestellt von Sickle Cell Foundation of Georgia: J. George, B. Sinclair.
- [d] Online unter: http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/20040419/85c8af70068f4a5aa357efdb0858c1c2/5659_lores.jpg [besucht am 07.02.2012], zur Verfügung gestellt von J. Gathany.
- [e] Online unter http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/33/Plasmodium_zyklus.png/787px-Plasmodium_zyklus.png, [besucht am 11.12.2011].
- [f] Basiert auf J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5274-5293.

12 LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Michael Richter
Geburtsdatum	14.09.1981
Geburtsort	Bad Harzburg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Akademischer Werdegang

seit 09/2008	Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Professor Dr. M. Kalesse; Thema: <i>Studien zur Totalsynthese von Codinaeopsin</i>
11/2009	Forschungsaufenthalt an der Universität Basel im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Pfaltz; Thema: <i>Katalysator-Screening für die diastereo-selektive Hydrierung von Z-Allylalkoholen</i>
02/2008 – 08/2008	Diplomarbeit an der Georg-August Universität Göttingen im Arbeitskreis von Prof. Dr. P. v. Zezschwitz; Thema: <i>Synthese von Iromycin-Piericidin-Hybriden</i> ; Gesamtnote: <i>sehr gut</i>
04/2003 – 02/2008	Studium an der Georg-August Universität Göttingen; Fachgebiet: <i>Chemie, Dipl.</i>

Schul Ausbildung

1994 - 2002	Ratsgymnasium Goslar, Abiturnote: 2,5
1992 - 1994	Orientierungsstufe Innenstadt Goslar
1988 - 1992	Schillerschule Goslar

13 WISSENSCHAFTLICHE PUBLIKATIONEN

A. Kena Diba, C. Noll, M. Richter, M. T. Giesler, M. Kalesse, *Intramolecular Protonation of Aldehyde-Derived Enolates*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8367-8369.

14 POSTERBEITRÄGE

1. ORCHEM 2010, Weimar, "Studies towards the Total Synthesis of Codinaeopsin".

15 TAGUNGSVORTRÄGE

1. ORCHEM 2010, Weimar, "Studies towards the Total Synthesis of Codinaeopsin".
2. VISOC 2011, Wien, "Studies towards the Total Synthesis of Codinaeopsin."