

Die Totalsynthesen von Aurafuron A und β -Lipomycin sowie Beiträge zur diastereodivergenten vinylogenen Mukaiyama-Aldol-Reaktion (VMAR)

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. Olaf Hartmann,
geboren am 03.09.1984 in Celle

Hannover
2013

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von April 2010 bis Juni 2013 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und die benutzten Hilfsmittel und Quellen sowie Kooperationspartner vollständig angegeben habe.

Diese Dissertation wurde weder zuvor veröffentlicht oder als Masterarbeit, Diplomarbeit oder andere Prüfungsleistung verwendet, noch an einer anderen Fakultät eingereicht. Teilergebnisse wurden an den im Publikationsverzeichnis angegebenen Stellen veröffentlicht.

Hannover, den 11. Juni 2013

Olaf Hartmann

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 27. September 2013

„So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,
man muss sie für fertig erklären,
wenn man nach Zeit und Umständen
das Möglichste getan hat.“

*Johann Wolfgang von Goethe, deutscher Dichter,
Naturwissenschaftler und Staatsmann (1749-1832)*

Kurzfassung

Olaf Hartmann

Die Totalsynthesen von Aurafuron A und β -Lipomycin sowie Beiträge zur diastereovergenten vinylogen Mukaiyama-Aldol-Reaktion

Schlagworte: Totalsynthese, Naturstoffe, Aurafuron, Lipomycin, vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktion.

Die vorliegende Arbeit ist in drei Themengebiete unterteilt. Im ersten Teil wird die Totalsynthese von Aurafuron A behandelt. Hierbei handelt es sich um reine Polyketide, die von B. KUNZE und Mitarbeitern aus mikrobiologisch hochinteressanten Myxobakterien *Stigmatella aurantiaca* isoliert wurden. Die wegen ihrer biologischen Aktivität und ihres ungewöhnlichen Furanon-Strukturelements synthetisch interessanten Aurafurone konnten nach mehreren Fehlversuchen schließlich in der vierten Synthesegeneration dargestellt werden. Die wichtigsten Bindungen des Moleküls wurden dabei einerseits durch eine SUZUKI-Reaktion geknüpft, bei der die Verwendung von Thalliumsalzen für gute Umsätze essentiell war. Andererseits wurde eine hocheffiziente anionische Aldol-Addition genutzt, die ein dithiangeschütztes Carbonyl-Aquivalent in das Molekül einbrachte und nach problematischer Entschützung schließlich den gewünschten Furanonring ergab. Die spektrometrischen Daten stimmten dabei mit denen authentischen Materials überein, so dass mit der Synthese die Struktur von Aurafuron A bestätigt werden konnte. Zusätzlich konnte eine Aurafuron-ABPP-Sonde synthetisiert werden, die die Aufklärung des biologischen Wirkortes ermöglichen sollte.

Der zweite Teil der Arbeit handelt von der Totalsynthese von β -Lipomycin, das bereits in den früheren 1970er Jahren von A. ZEECK aus *Streptomyces aureofaciens* isoliert wurde und von dem bisher keine Totalsynthese existierte. Da die absolute Konfiguration zweier Stereozentren der tiefroten Verbindung bis heute unklar war, wurde vor kurzem in unserer Gruppe ein biostatistisches Verfahren entwickelt, das mithilfe der produzierenden Ketoreduktase und einem angepassten *profile hidden MARKOV model* die Voraussage der Stereozentren ermöglichte. Die Totalsynthese, die diese Strukturvorhersagen verifizieren sollte, gelang durch HWE-Reaktionen und eine DIECKMANN-HWE-Kaskade.

Im letzten Teil der Arbeit wird schließlich eine neue Variante der vinylogen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion (VMAR) vorgestellt. Diese erlaubt je nach benutzter Lewissäure den stereoselektiven Zugang zu einem von drei möglichen diastereomeren Produkten.

Abstract

Olaf Hartmann

The Total Syntheses of Aurafuron A and β -Lipomycin as well as the Diastereodivergent Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction

Keywords: total synthesis, natural product, aurafuron, lipomycin, vinylogous Mukaiyama Aldol reaction.

This thesis is divided into three parts. Part one deals with the total synthesis of aurafuron A, a pure polyketide which was isolated by B. KUNZE and co-workers from myxobacteria *Stigmatella aurantiaca*. Besides their biological activities the aurafurons were of particular synthetic interest due to their unusual furanone core. After several dead ends the synthesis of aurafuron A could finally be accomplished in fourth generation. The pivotal steps were firstly a SUZUKI reaction in which the use of thallium salts was essential for good conversion. Secondly, a high yielding anionic aldol addition installed a dithiane protected carbonyl equivalent which, upon deprotection, furnished the desired furanone core. The spectral data match those of authentic material and therefore confirms the proposed structure. Additionally, an ABPP probe was synthesized which allows for further biological investigations to find the biological target of the natural product.

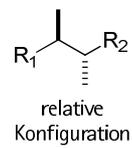
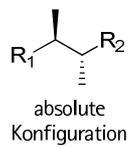
In the second part the total synthesis of β -lipomycin is described. The natural product was isolated in the early 1970s in the group of A. ZEECK from *Streptomyces aureofaciens*. As the absolute configuration of two of the lipomycins' stereocentres remained unclear till today, our group developed a biostatistical method utilizing the producing ketoreductase and a *profile hidden MARKOV model*. Consequently, we were able to predict the lipomycin stereocentres. The total synthesis, which was supposed to confirm these predictions, could be accomplished with HWE reactions and a DIECKMANN-HWE-cascade as pivotal steps.

In the third part of this thesis a novel variation of the vinylogous MUKAIYAMA aldol reaction (VMAR) is described. This type of reaction allows the rapid and stereoselective synthesis of only one of three possible diastereomers, all of which might find use as building blocks in polyketide total syntheses. The stereochemical outcome depends on which lewis acid is used for this transformation.

Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen, die dem Aufbau der synthetisierten Naturstoffe dienen, orientiert sich an der Nummerierung des Zentrums im Naturstoff und folgt nicht der IUPAC-Nomenklatur.

Zu Darstellung der absoluten Stereochemie in Abbildungen und Schemata werden Keile verwendet, wohingegen die relative Stereochemie durch Balken beschrieben wird.



Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Markus Kalesse für die Vergabe der interessanten Themen und die gute Betreuung bedanken. Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Besonderer Dank gilt Thomas Tautz, Marc Timo Gieseler, Lisa Gerstmann, Bettina Werner und Bukurije Govori für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Außerdem sei meinen aktuellen und vergangenen Laborkollegen Nina Diaz Gomez, Nadine Bluhm, Magalie Geraldly, Gerrit Symkenberg, Marc Timo Gieseler, Lisa Gerstmann und Bettina Werner gedankt, die stetig für gute Stimmung gesorgt und meinen Musikgeschmack im Labor weitestgehend toleriert haben. Zusätzlich möchte ich mich auch bei allen anderen Mitgliedern des Arbeitskreises bedanken, mit denen ich die letzten Jahre auch außerhalb des Labors viel Zeit verbringen, diskutieren und Kaffee trinken durfte. Aus vielen Kollegen sind im Laufe der Jahre Freunde geworden, mit denen ich gerne meine Zeit verbringe.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie, insbesondere Dagmar Körtje und Monika Rettstadt gebührt großer Dank für viele Luftballons und für ihre Geduld bei zahlreichen Messungen minimaler Substanzmengen. Auch den anderen Arbeitsgruppen im Hause möchte ich mein Dank für eine gute Zusammenarbeit aussprechen, besonders Olena Mancuso und Gerald Dräger, die bei Problemen mit der HPLC gern ihre Hilfe angeboten haben.

Auch bedanke ich mich bei Monika Griese, Kristina Struckmeier und Christine Bartetzko für die organisatorische Unterstützung sowie zahlreiche Socken.

Nun möchte denen danken, die außerhalb der Universität da waren, wenn man sie brauchte. Das waren neben meinen Eltern Peter und Christel Hartmann meine guten Freunde, die sogenannte *crowd*. Vielen Dank für die schönen Stunden in Form zahlreicher Aktivitäten wie Crossgolfen, Whirlpoolsitzen, Tatortschauen, Grillen oder Biergärten testen. Zum Ende möchte ich schließlich der wichtigsten Person in meinem Leben danken, die mir auch in schwierigen Situationen ein Lächeln auf die Lippen zaubern konnte. Ohne Maria Stöbel wäre die Arbeit in dieser Form vermutlich nicht möglich gewesen.

Inhalt

0. Abkürzungen.....	0
1. Einleitung	1
1.1 Wirk- und Naturstoffe.....	1
1.2 Bakterien als Produzenten von Naturstoffen	2
1.3 Die Aurafurone	4
1.3.1 Isolation, Struktur und biologische Eigenschaften.....	4
1.3.2 Biosynthese.....	5
1.4 Die Lipomycine	9
1.4.1 Isolation, Konstitution und biologische Aktivität der Lipomycine.....	9
1.4.2 Biostatistische Methoden zur Strukturvorhersage von Polyketiden	11
1.4.3 Biosynthese der Lipomycine.....	12
1.4.4 Vorhersage der Struktur der Lipomycine.....	15
1.5 Die vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktion (VMAR)	15
2. Aufgabenstellung.....	17
2.1 Totalsynthese von Aurafuron A.....	17
2.2 Strukturaufklärung und Totalsynthese von β -Lipomycin.....	17
2.3 Beiträge zur Vinylogenen Mukaiyama-Aldol-Reaktion	18
3. Synthetischer Teil – Die Totalsynthese von Aurafuron A.....	19
3.1 Bisherige synthetische Arbeiten.....	19
3.2 Studien zur Synthese von Aurafuron A der zweiten retrosynthetischen Generation.	21
3.3 Syntheseansatz der dritten Generation – der Lactat-Baustein.....	39
3.4 Erfolgreicher Syntheseabschluss der vierten Generation – das Dithian-Fragment	44
3.5 Derivatisierung von Aurafuron A zur Identifizierung des biologischen Wirkorts.....	52
4. Synthetischer Teil – Die Totalsynthese von β-Lipomycin.....	57
4.1 Bisherige synthetische Arbeiten.....	57
4.2 Totalsynthese von β -Lipomycin zur Bestätigung unserer Strukturvorhersage	58
5. Synthetischer Teil – Beiträge zur diastereodivergenten VMAR	69
5.1 Vorarbeiten durch KALESSE und Mitarbeiter.....	69
5.2 Beiträge zur diastereodivergenten VMAR.....	71
5.3 Betrachtungen zu der Lewissäure Tris(pentafluorophenyl)boran (TPPB).....	77
6. Zusammenfassung der Ergebnisse	78
6.1 Totalsynthese von Aurafuron A.....	78
6.2 Totalsynthese von β -Lipomycin	80
6.3 Beiträge zur VMAR	82
7. Experimenteller Teil	83
7.1 Allgemeines	83
7.2 Synthesevorschriften – Aurafuron-Synthese.....	85
7.3 Synthesevorschriften – Lipomycin-Synthese.....	129
7.4 Synthesevorschriften – VMAR.....	148
8. Literatur	150
9. Spektrenanhang sowie Lebenslauf und Publikationen	

0. Abkürzungen

Å	Ångström	L	Liter
ABPP	aktivitätsbasiertes <i>protein profiling</i>	LA	LEWIS-Säure
abs.	absolut	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Ac	Acetyl	LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
ACP	<i>Acyl Carrier Protein</i>	Lsg.	Lösung
AT	Acyltransferase	M	molar
Bn	Benzyl	MIC	<i>minimum inhibitory concentration</i>
brsm.	basierend auf reisoliertem Edukt (<i>based on recovered starting material</i>)	MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
		MTPA	α -Methoxy- α -Trifluormethyl-phenylessigsäure
c	Konzentration	N	Asparagin
ca.	circa	NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
CoA	Coenzym A	<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
CSA	Camphersulfonsäure	NBSH	<i>ortho</i> -Nitrobenzol-sulfonylhydrazid
Cy	Cyclohexyl		<i>N</i> -Iodsuccinimid
D	Asparaginsäure	NIS	<i>nuclear magnetic resonance</i>
Δ	refluxieren	NMR	<i>nuclear overhauser effect</i>
d	Tag/e	NOE	keine Reaktion (<i>no reaction</i>)
dba	Dibenzylidenaceton	n.r.	über Nacht (<i>over night</i>)
DCC	1,3-Dicyclohexyl-carbodiimid	o.n.	Prolin
DCM	Dichlormethan	P	Petrolether
DH	Dehydratase	PE	<i>protecting group</i>
D/BAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid	PG	Phenyl
DIPEA	Diisopropylethylamin	Ph	Pivaloyl
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	Piv	Polyketidsynthase
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	PKS	<i>para</i> -Methoxybenzyl
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan	PMB	<i>parts per million</i>
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetra-hydro-2(1H)-pyrimidinon	ppm	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
DMSO	Dimethylsulfoxid	PPTS	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
d.p.	gewünschtes Produkt (<i>desired product</i>)	PTSA	Pyridin
		py	quantitativ
d.r.	<i>diastereomeric ratio</i>	quant.	Retentionsfaktor
DTBP	2,6-Di- <i>tert</i> -Butylpyridin	R _f	Raumtemperatur
eq.	Äquivalent/e	rt.	siehe
ER	Enoylreduktase	s.	<i>S</i> -Adenosylmethionin
ESI	Electrosprayionisation	SAM	gesättigt
EtOAc	Essigsäureethylester	sat.	Startmaterial, Edukt
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)	s.m.	siehe oben
g	Gramm	s.o.	<i>tert</i> -Butyl
h	Stunde/n	tBu	Tris(dimethylamino)-sulfonium-difluorotrimethylsilicat
HMM	Hidden Markov Model	TAS-F	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumbromid
HMPA	Hexamethylphosphor-säuretriamid	TBAB	Tetra-butyl-ammoniumfluorid
HOBt	Hydroxybenzotriazol	TBAF	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>	TBS	Thioesterase
		TE	Triethylsilyl
HRMS	<i>high resolution mass spectroscopy</i>	TES	Trifluormethansulfonyl
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS	Tf	Tetrahydrofuran
Hz	Hertz	THF	Trimethylsilyl
HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig	TMS	Tris(pentafluorphenyl)boran
		TPPB	Ultraviolett
lpc	Isopinocampheyl	UV	vergleiche
<i>J</i>	Kopplungskonstante	vgl.	vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktion
KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid	VMAR	Tryptophan
KR	Ketoreduktase		Tyrosin
KS	Ketosynthase	W	
L	Leucin	Y	

1. Einleitung

1.1 Wirk- und Naturstoffe

Bis zur großtechnischen Herstellung diverser Antibiotika kam die Diagnose „bakterielle Infektion“ in vielen Fällen einem Todesurteil gleich. So waren Krankenstationen bis in die 1930er Jahre größtenteils von zumeist jungen Patienten mit Pneumonie (Lungenentzündung), Meningitis (Hirnhautentzündung), Sepsis („Blutvergiftung“), Endocarditis (Herzmuskelentzündung), Typhus, Syphilis, Tuberkulose und rheumatischem Fieber gefüllt, und viele von ihnen starben an ihren Krankheiten. Heutzutage dagegen haben sich die Indikationen auf Krebs, cardiovaskuläre Krankheiten oder Komplikationen wegen Hypertonie und Diabetes verschoben.¹ Der Grund für die stark zurückgegangene Prävalenz und Letalität der zuerst genannten bakteriellen Infektionskrankheiten liegt vor allem in der Einführung der Antibiotika, wobei das aus dem Schimmelpilz *Penicillium chrysogenum* stammende Penicillin G (**1**) das prominenteste Beispiel sein dürfte (s. Abb. 1). Es wurde 1928 von A. FLEMING zufällig entdeckt, ein Jahr später publiziert² und ab 1942 industriell produziert.

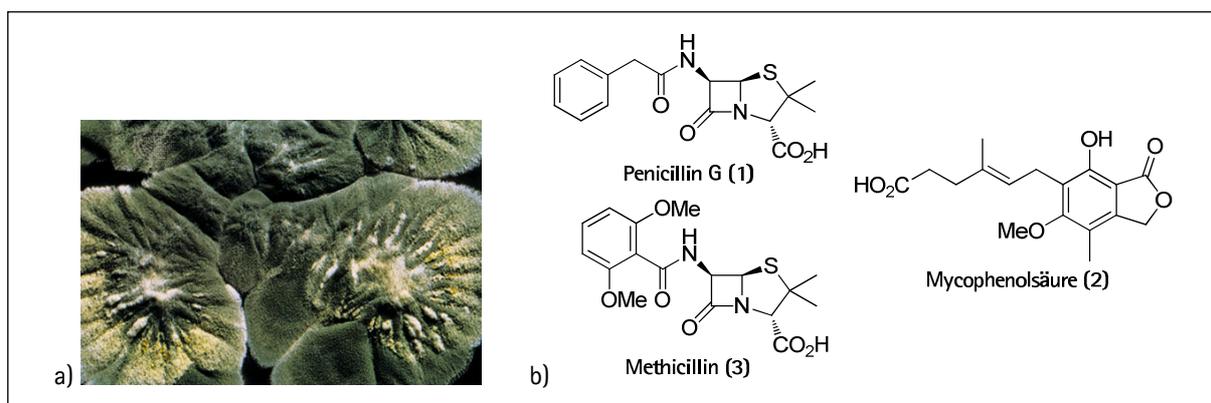


Abbildung 1: a) *Penicillium chrysogenum*.³
b) Strukturen von Penicillin G (**1**) und Mycophenolsäure (**2**).

Die Tatsache, dass 1893 – also mehr als 30 Jahre vor der Entdeckung FLEMINGS – mit Mycophenolsäure (**2**) das historisch erste Antibiotikum von B. GOSIO⁴ isoliert werden konnte, wurde trotz der inhibitorischen Wirkung gegen den Milzbranderreger *Bacillus anthracis* international nicht wahrgenommen; vermutlich, weil GOSIO auf italienisch publizierte.⁵

Nach dem anfänglichen Siegeszug gegen bakterielle Infektionen tauchten allerdings schnell resistente Keime auf, die immer neue Antibiotika nötig machten. Teilweise ist dies bereits durch geringfügige Modifikationen an der Struktur möglich. Diese Strukturveränderungen und die biologischen Folgen werden als Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR: *structure activity relationship*) bezeichnet und generell für die Optimierung eines potentiellen Medikaments

durchgeführt. So ist Methicillin (**3**) wegen der größeren sterischen Abschirmung seines β -Lactam-Ringes deutlich stabiler gegenüber ringöffnenden Enzymen, den Penicillinasen, als sein historisches Derivat **1**, doch war auch hier eine Resistenzbildung nur eine Frage der Zeit. Heutzutage sind multiresistente Keime wie methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) vor allem in Krankenhäusern ein großes Problem, da einige Stämme mittlerweile auch Resistenz gegenüber Reserveantibiotika wie Vancomycin (**4**, s. Abb. 2) zeigen. Diese Tatsache macht eine Forschung auf diesem Gebiet unverzichtbar, um nicht in die „prä-antimikrobielle Ära“⁶ zurückzufallen.

In allen bisherigen Beispielen von Antibiotika haben Menschen sich die Natur – genauer Mikroorganismen – als Quelle für potentielle Wirkstoffe zunutze gemacht. Doch auch die Extraktion anderer Naturstoffe, z.B. aus Pflanzen geht auf eine große Tradition zurück. So wurde bereits 1803 von W. SERTÜRNER das Alkaloid Morphin aus *Papaver somniferum* (Schlafmohn) extrahiert und pharmakologisch genutzt.⁷ Bis heute bilden natürlich vorkommende und naturähnliche Stoffe einen großen Teil neu zugelassener Medikamente, und das nicht nur auf Analgetika und Antibiotika beschränkt, sondern z.B. auch in der Krebstherapie. So stammen über alle Indikationen 34% von in den Jahren 1981 bis 2010 aller neu zugelassenen kleinen Moleküle direkt oder mit nur kleinen Modifikationen aus der Natur. Hinzu kommen weitere 30%, deren Pharmakophor von der Natur inspiriert wurde, und nur 36% sind rein synthetischen Ursprungs.⁸

1.2 Bakterien als Produzenten von Naturstoffen

Neben Pflanzen, Tieren (vor allem marinen Ursprungs) und Pilzen sind in den letzten Jahrzehnten verstärkt Bakterien in den Blickpunkt der Naturstoffforscher gelang, wobei in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zunächst überraschend war, dass bakterielle Metaboliten menschliche Targets anzugreifen vermögen.⁹

Die größte Zahl der bakteriellen Naturstoffe stammt aus *gram*-positiven Bakterien der Gattung *Actinomyces*, die dem Phylum *Actinobacteriae*, der Ordnung *Actinomycetales* und der Familie *Actinomycetaceae* zuzuordnen sind.¹⁰ Eng verwandt ist die *Streptomyces*-Gattung, ist sie doch derselben Ordnung (*Actinomycetales*) zuzuordnen. Auch letztere bringen neben den Lipomycinen (*vide infra*) eine Reihe weiterer biologisch aktiver Naturstoffe hervor,¹¹ von denen unter anderem Tetracyclin (**5**) und das Derivat Tigecyclin (Tygacil®, **6**) als Antibiotika eingesetzt werden (s. Abb. 2).

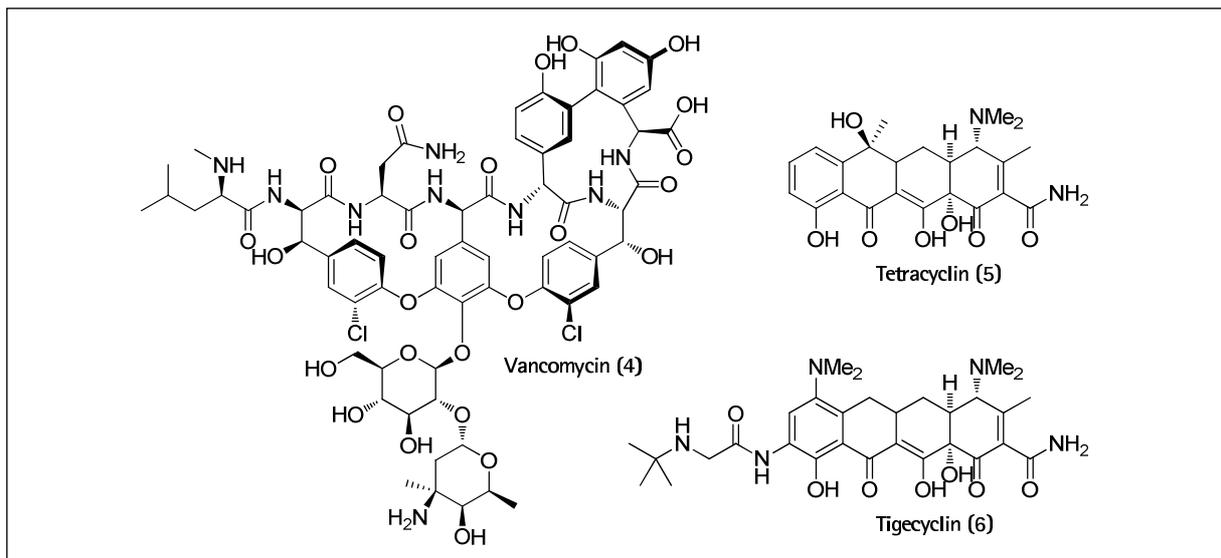


Abbildung 2: Strukturen diverser aus Bakterien stammender Antibiotika.

Neben den beiden zuvor erwähnten Bakteriengattungen wurden in den letzten Jahren vermehrt die auch mikrobiologisch hochinteressanten Myxobakterien erforscht. Es handelt sich um *gram*-negative, stäbchenförmige Bakterien der Ordnung *Myxococcales* von meist intensiver roter bis gelber Färbung, die ubiquitär ja nach Spezies entweder in oberen Bodenschichten, in Kot oder auf verrottendem Holz vorkommen. Sie werden dem Phylum *Proteobacteriae* in der Klasse δ -Proteobakterien zugeordnet und weisen Merkmale einzelliger sowie mehrzelliger Organismen auf. So bilden sie unter Hungerbedingungen mehrzellige Aggregate und schließlich je nach Spezies unterscheidbare Fruchtkörper (Abb. 3), während sie wie einzelne Zellen wachsen und sich teilen.^{12,13}

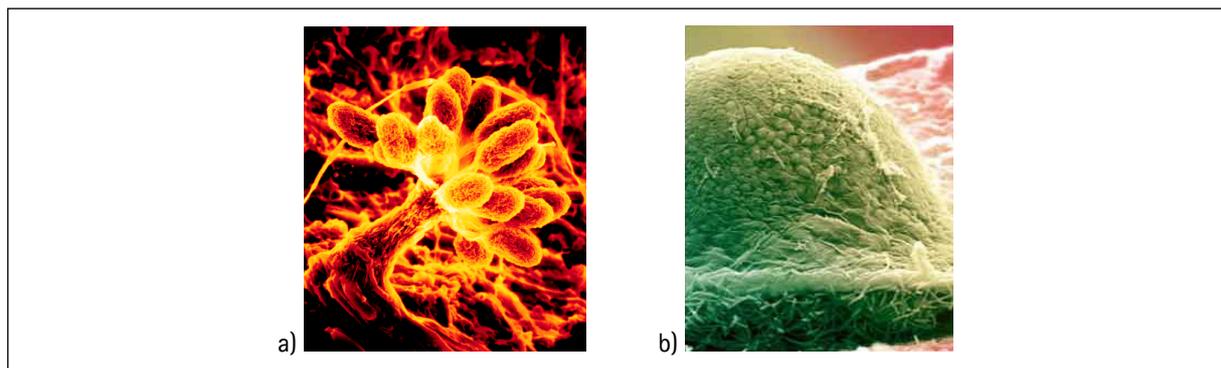


Abbildung 3: a) Fruchtkörper von *Stigmatella aurantiaca* auf einem Stück verrottenden Holzes.¹⁴
b) Fruchtkörper von *Myxococcus xanthus*.¹⁵

Auch die Myxobakterien haben eine Vielzahl biologisch aktiver Sekundärmetaboliten hervorgebracht,¹⁶ von denen Argyrin F (7),¹⁷ ein hochpotenter Proteosominhibitor und damit potentiell Krebsmedikament, sowie Epothilon B (8) und sein bei Brustkrebs angewendetes synthetisches Derivat Ixabepilone (Ixempra®, 9) hier erwähnt seien (Abb. 4).

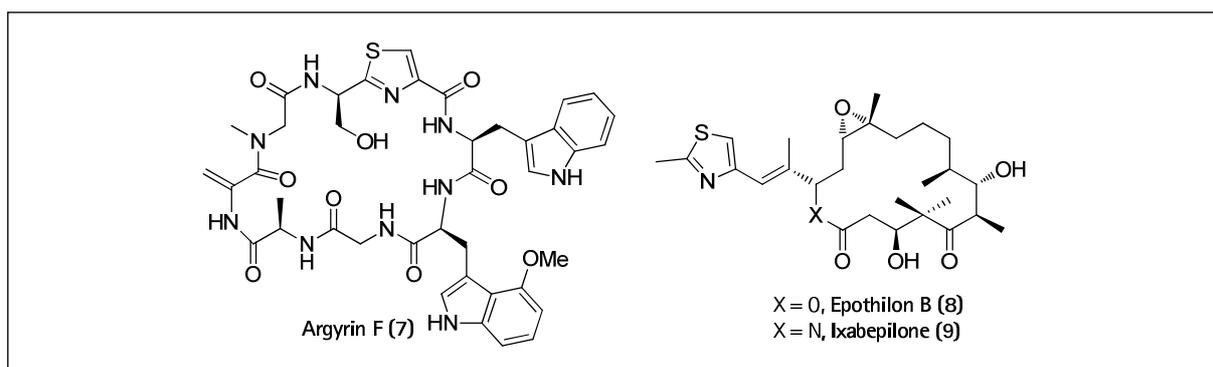


Abbildung 4: Strukturen von Naturstoffen aus Myxobakterien.

1.3 Die Aurafurone

1.3.1 Isolation, Struktur und biologische Eigenschaften

Trotz der großen Varietät an Naturstoffen aus Myxobakterien finden sich nur äußerst selten reine Polyketide wie die Spirangiene (12, 13) oder die Aurafurone (10, 11).¹⁸

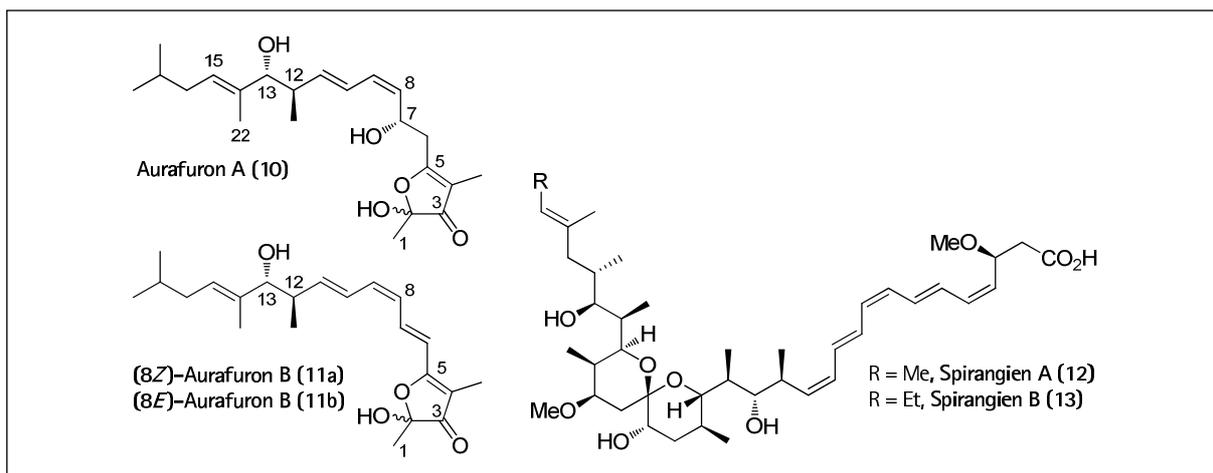


Abbildung 5: Strukturen der Spirangiene und Aurafurone. Aurafuron B wurde größtenteils als (8E)-Isomer isoliert, zusätzlich wurden aber Spuren des (8Z)-Isomers identifiziert.

Die Spirangiene¹⁹ werden vom Epothilon-Produzenten *Sorangium cellulosum* So ce90 hergestellt, während die Aurafurone von *Stigmatella aurantiaca* DW4/3-1 stammen und 2005 von B. KUNZE *et al.* isoliert und charakterisiert wurden.²⁰ Aurafuron A (10), ein Polyketid mit ungewöhnlicher Furanonfunktionalität, besitzt drei definierte Stereozentren (C7, C12 und C13), zwei Z-konfigurierte (C8-C9 und C4-C5) und zwei E-konfigurierte Doppelbindungen (C14-C15 und C10-C11). Die Konfiguration der zwei disubstituierten Doppelbindungen (an C8 und C10) wurden durch vicinale ¹H-NMR-Kopplungskonstanten ermittelt, während die C14-trisubstituierte Doppelbindung durch starke NOE-Kontakte sowohl zwischen C22-H₃ und C16-H₂ als auch zwischen C13-H und C15-H als E-konfiguriert identifiziert wurde. Formal kann (8Z)-Aurafuron B (11a) als C6-C7-Eliminierungsprodukt von 10 aufgefasst werden. Alle drei

Aurafurone **10**, **11a** und **11b** existieren als 1:1-Mischungen von Stereoisomeren am C2-halbacetalischen Zentrum. In Tests zur biologischen Aktivität zeigten **10** und **11a** moderate antifungale Aktivität, antibiotische Eigenschaften gegenüber einigen *gram*-positiven Bakterien und eine Cytotoxizität gegenüber Mausfibroblasten der Zelllinie L929 mit einem IC_{50} von $4 \mu\text{g/mL}$ (**10**) bzw. $0.35 \mu\text{g/mL}$ (**11a**).²⁰

Zudem zeigt Aurafuron A strukturelle Ähnlichkeiten mit dem Naturstoff AS-183 (**14**), der aus dem Pilz *Scedosporium* SPC-15549 isoliert wurde, inhibitorische Aktivität gegenüber acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) von Kaninchenlebermikrosomen zeigte und von dem daher Aktivität in der Behandlung von Arteriosklerose und Hypercholesterinämie zu erwarten ist (Abb. 6).²¹ Weitere strukturelle Verwandtschaft besteht mit dem Polypropionat Siphonarien-furanone (**15**), das aus marinen Mollusken des Genus *Siphonaria* isoliert wurde. **15** zeigte neben antibiotischer Aktivität gegenüber *gram*-positiven Bakterien eine cytotoxische Wirkung gegenüber murinen Lymphomen der Zelllinie P388, humanen Lungencarcinomen A549, humanen Colonicarcinomen HT29 und humanen Melanom-Tumorzellen MEL28 (IC_{50} jeweils $5 \mu\text{g mL}^{-1}$).²²

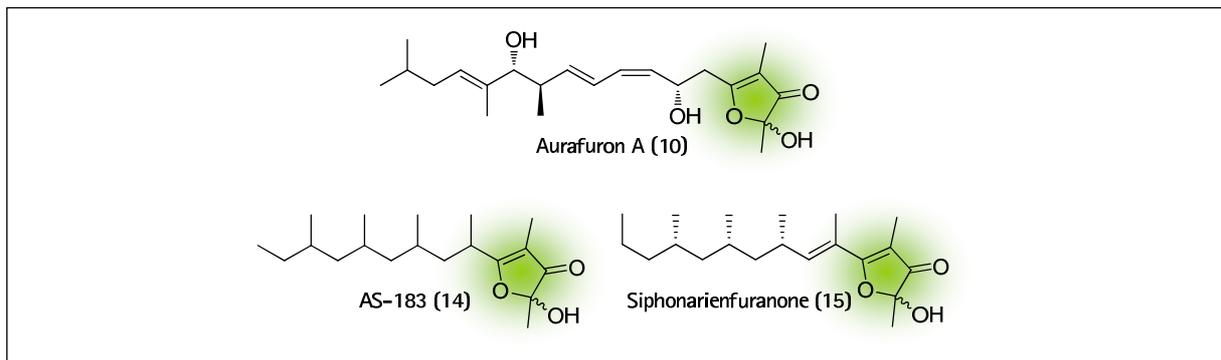


Abbildung 6: Strukturelle Verwandtschaften von Aurafuron A.

1.3.2 Biosynthese

Die Biosynthese der Aurafurone (Auf) wurde von B. FRANK und weiteren Kollegen der Arbeitsgruppe MÜLLER mithilfe von Fütterungsexperimenten und genetischer Analyse ermittelt.^{18,23}

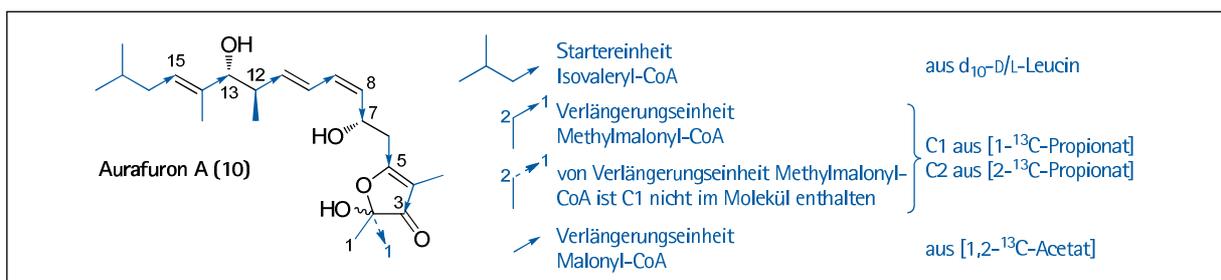


Abbildung 7: Aurafuron A und biosynthetischer Ursprung.

Polyketide werden häufig durch modulare Multienzymkomplexe synthetisiert, den sogenannten Polyketidsynthasen (PKS).²⁴ Die Aurafuron-Typ-1-PKS (AufPKS) besteht aus den sechs Enzymen AufCDEFGI (s. Abbildung 8) und beinhaltet ungewöhnliche Elemente wie die iterative Nutzung eines Moduls. Zusätzlich sind sieben Verlängerungseinheiten für die Biosynthese von den Aurafuronen notwendig, aber acht Module vorhanden, die eine solche Verlängerung katalysieren. Mindestens eines scheint also an der Biosynthese unbeteiligt zu sein.

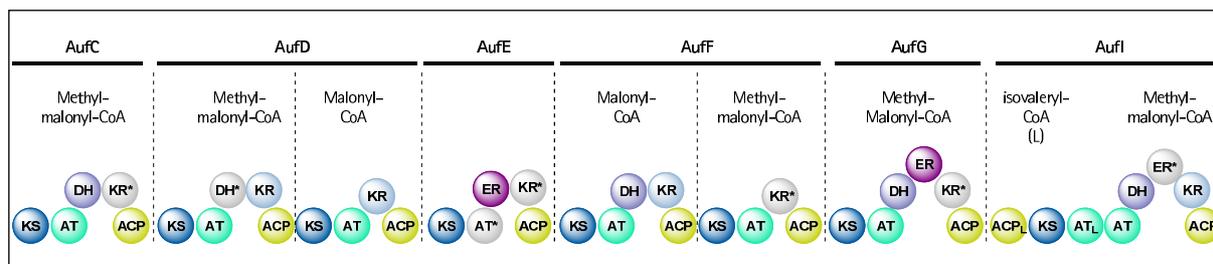
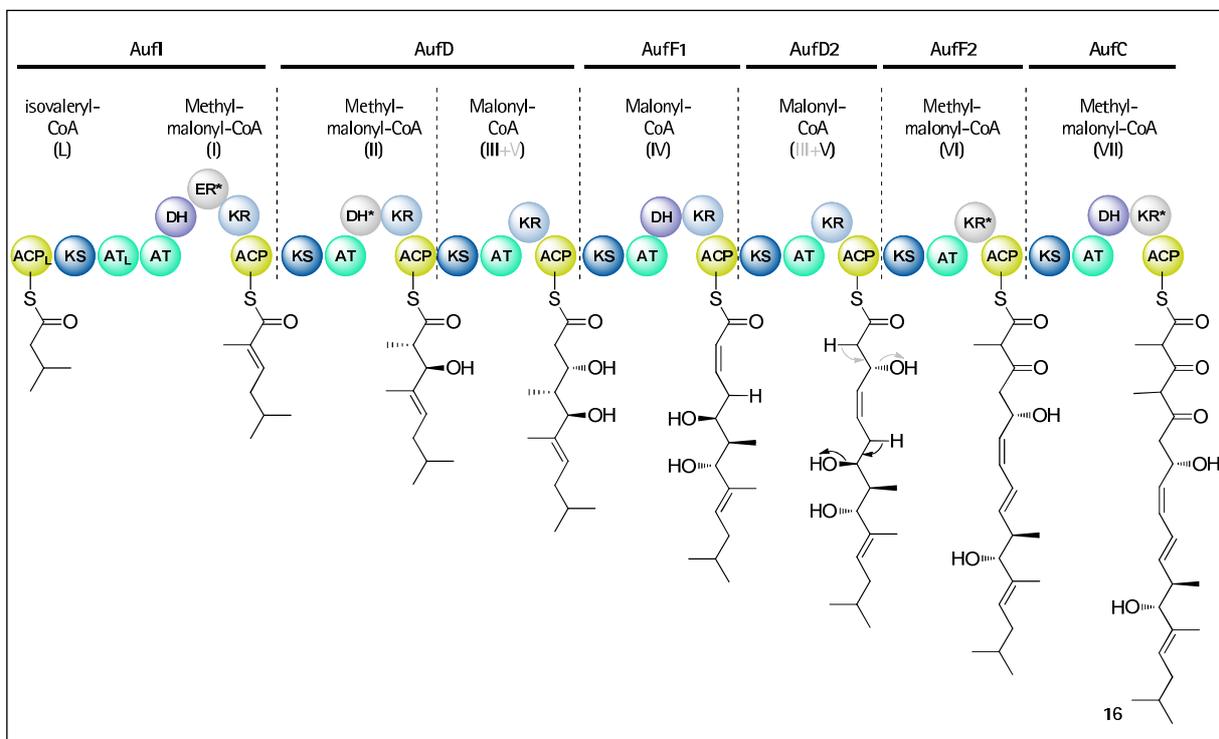


Abbildung 8: Domänenorganisation der Aurafuron-PKS. Linkerregionen sind nicht gezeigt.

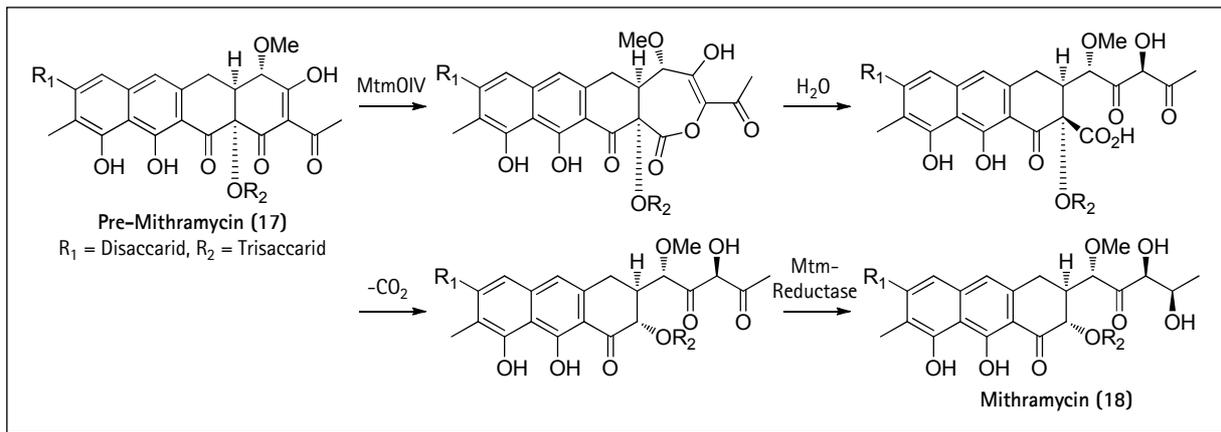
Während nur die Biosynthese von Aurafuron B explizit publiziert ist,²³ startet vermutlich auch die Biosynthese von Aurafuron A (s. Schema 1) bei AufI, einem kombinierten Lade- und Elongationsmodul, in der die Enoylreduktase-Domäne (ER) vermutlich inaktiv ist und die Domänenorganisation (ACP_L - KS - AT_L - AT -...) vom üblichen Schema (ACP_L - AT_L - KS - AT -...) abweicht. Wie aus Fütterungsexperimenten ersichtlich handelt es sich bei der Starteinheit um Isovaleryl-CoA, das in *Stigmatella aurantiaca* aus Leucin zugänglich ist. Nach Auswahl des Bausteins durch die Acyltransferase (AT_L) wird Ketosynthese-katalysiert (KS) mit Methylmalonyl-CoA verlängert. Nach Ketoreduktase-katalysierter Reduktion (KR) und Dehydratation (DH) unter Freisetzung eines α/β -Methylens wird dieses aufgrund der ER-Inaktivität nicht weiter zum gesättigten Thioester umgesetzt. Die weiteren Umsetzungen können auf zweierlei Wegen geschehen. So kann das Produkt der Elongation I von AufI entweder an AufDCG (o. Abb.) oder gemäß Schema 1 an AufDFC weitergegeben werden. In beiden Fällen muss mindestens ein PKS-Modul iterativ zwei Mal benutzt werden, um die Synthese des linearen 3,5-Diketothioesters **16**, dem Produkt nach Elongation VII, zu beenden. Vom Produkt nach Elongation II ausgehend wird zunächst mit Malonyl-CoA verlängert und nach erster Prozessierung von AufD2 ein Alkohol erhalten. Weil keine DH-Domäne präsent ist, wird die eigentlich an dieser Stelle benötigte *E*-Doppelbindung vermutlich durch spätere, unkatalysierte Eliminierung erhalten. Der erhaltene Alkohol wird an AufF weiter gegeben, das mit den Domänen KR und DH vermutlich ein *Z*-konfiguriertes Olefin hervorbringt (nach Elongation IV). Dieses wird zurück an AufD2 gereicht, um erneut einen *D*-konfigurierten Alkohol hervorzubringen (Elongation V). Vermutlich zu dieser Zeit wird der vier Kohlenstoffatome syntheseabwärts liegende *D*-Alkohol zu einer *E*-konfigurierten Doppelbindung eliminiert. Der Zeitpunkt erscheint von daher sinnvoll, da erstens *E*-Doppelbindungen in

Polyketiden, wenn auch zumeist DH-katalysiert, fast immer aus D-Alkoholen hervorgehen (*vide infra*), und zweitens eine ebenso unkatalysierte Eliminierung des zuletzt aufgebauten Alkohols (graue Pfeile) die Existenz des Naturstoffs Aurafuron B erklärt. Eine DH-katalysierte Bildung der *E*-Doppelbindung erscheint unwahrscheinlich, da lediglich zwei Module in der AufPKS Doppelbindungen hervorzubringen vermögen. Das erste (AufF1) baut eine *Z*-Konfiguration auf, so dass eine *E*-Unsättigung aus demselben Modul nur dann wahrscheinlich ist, wenn anschließend eine selektive Isomerisierung stattfindet. Beim zweiten Modul handelt es sich um AufL2. Es bringt zwar eine *E*-Doppelbindung hervor, allerdings inkorporiert seine AT Methylmalonyl-CoA und ist daher nur zum Aufbau trisubstituierter Doppelbindungen geeignet. Beim für die Biosynthese entbehrlichen Modul scheint es sich schließlich um AufE zu handeln.



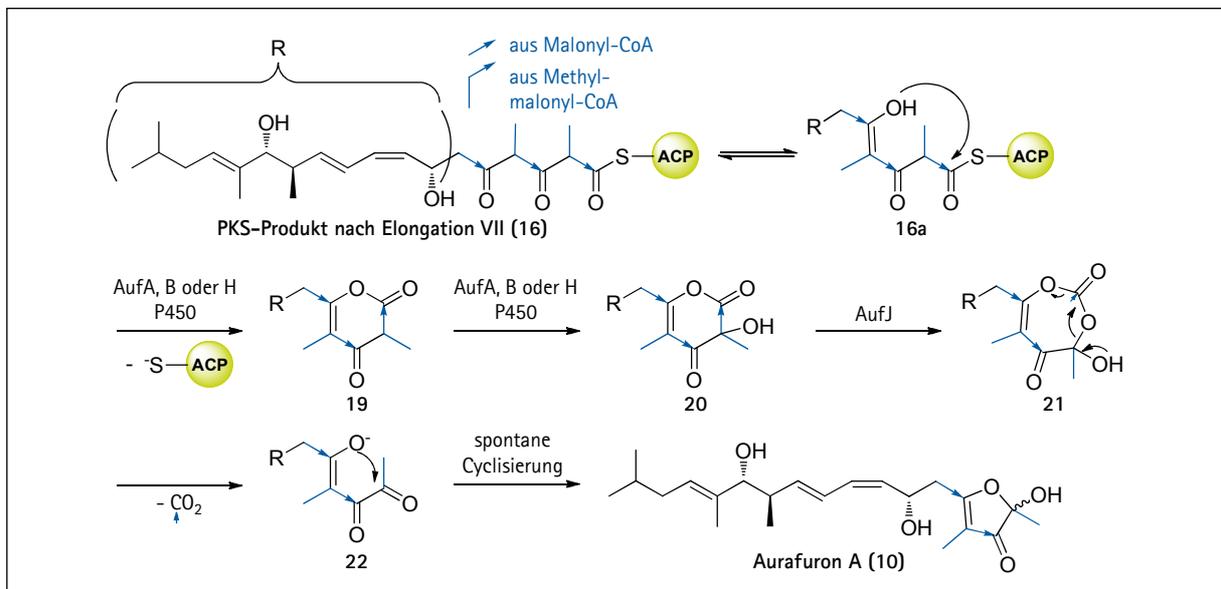
Schema 1: Möglicher Biosyntheseweg von Aurafuron A. * vermutlich inaktive Domänen.

Typischerweise wird die Polyketidfreisetzung durch eine TE-Domäne katalysiert, die im Aurafuron-Fall jedoch nicht existiert. Daher kommen für die Abspaltung die für die Auf-Synthese essentiellen Post-PKS Cytochrom P_{450} Monooxygenasen AufA, AufB und AufH oder die Monooxygenase AufJ in Frage. AufJ zeigt zudem Ähnlichkeiten mit MtmOIV aus *Streptomyces argillaceus* (27% identische, 38% ähnliche Aminosäuren über die gesamte Proteinelänge),¹⁸ das in der Mithramycin-Biosynthese (**18**) eine BAEYER-VILLIGER-Oxidation katalysiert (Schema 2).²⁵



Schema 2: BAeyer-VILLIGER-Oxidation in der Biosynthese von Mithramycin.

Das folgende Schema gibt eine Übersicht der Post-PKS-Modifikationen zur Bildung des Furanonringes. Es sei erwähnt, dass die Reihenfolge der Transformationen unbekannt ist und z.B. die Loslösung vom ACP auch erst im letzten Schritt geschehen könnte.



Schema 3: Mögliche Synthesewege zum Aufbau der Furanon-Einheit der Aurafurone.

1.4 Die Lipomycine

1.4.1 Isolation, Konstitution und biologische Aktivität der Lipomycine

Die Lipomycine wurden erstmals im Juli 1972 in der Gruppe von A. ZEECK aus *Streptomyces aureofaciens* isoliert.²⁶ Die orange-roten Feststoffe hemmen das Wachstum diverser gram-positiver Bakterien (mit MICs zwischen 0.3 und 3.0 $\mu\text{g/mL}$) und zeigen keine biologische Aktivität gegenüber Pilzen und Hefen. Der Name der Naturstoffe begründet sich auf der Tatsache, dass die biologische Wirkung durch natürlich vorkommende Lipide wie Lecithin oder diverse Steroide antagonisiert wird. Während der Zucker von α -Lipomycin (**19**) schnell als D-Digitoxose identifiziert war, wurde für die Strukturaufklärung des Aglykons β -Lipomycin (**20**) durch chemischen Abbau, Masse- und NMR-spektrometrische Methoden ein weiteres knappes Jahr benötigt.^{27,28} Neben der Konstitution wurde zusätzlich die absolute Konfiguration des Glutamat-Stereozentrums C5' innerhalb des Acyltetramsäureringses als (S)-konfiguriert aufgeklärt, jedoch blieben die Konfigurationen an C12 und C13 unbekannt (Abb. 9).

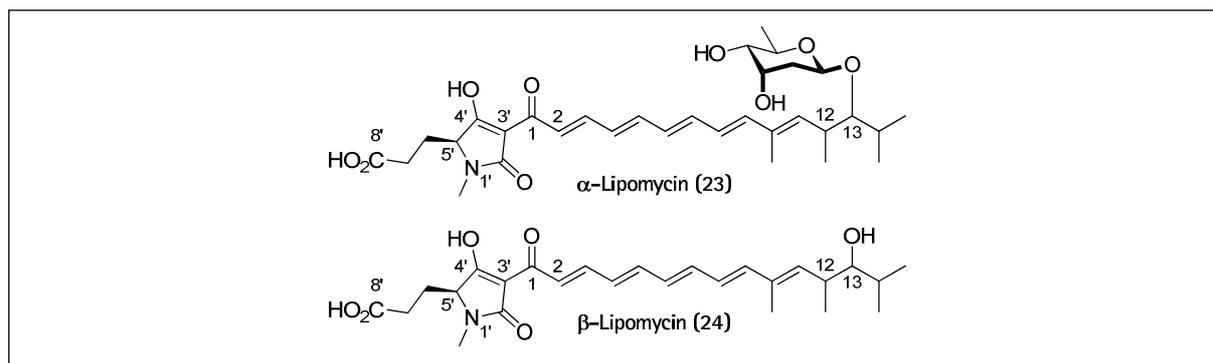
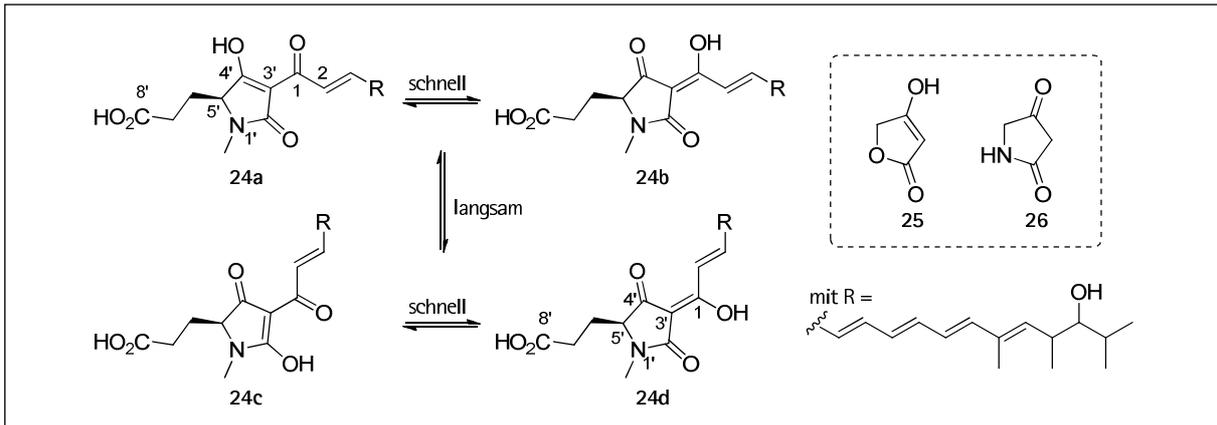


Abbildung 9: Strukturen und Nummerierung der Lipomycine gemäß SCHABACHER und ZEECK.

Das Acyltetramsäure-Strukturelement,²⁹ das den Lipomycinen auch Indikatoreigenschaften verleiht, erlaubt sechs tautomere Formen: eine *all-Keto*-Form, drei Formen, bei denen jeweils ein Carbonyl enolisiert vorliegt, und zwei Formen, bei denen zwei Carbonyle enolisiert sind (eine davon bildet einen aromatischen Pyrrolring). Die zwei wichtigsten Tautomere **24a** und **24c** sowie ihre Rotamere (**24b** bzw. **24d**, Schema 4) stehen einerseits in einem internen Gleichgewicht (**24a** \rightleftharpoons **24b** bzw. **24c** \rightleftharpoons **24d**), das durch sehr schnellen Protonentransfer über die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zustande kommt. Andererseits liegt ein überlagertes externes Gleichgewicht (**24a**, **24b** \rightleftharpoons **24c**, **24d**) vor, das durch Rotation um die C1-C3'-Bindung entsteht. Während die internen Tautomere zu schnell ineinander umwandeln, um NMR-spektroskopisch verfolgt werden zu können, lassen sich die externen Tautomere entsprechend unterscheiden. Diese entstehenden Signalverdopplungen lassen auf die relativen Stabilitäten der

externen Tautomere schließen. SCHABACHER und ZEECK wählten als wahrscheinlichste tautomere Form die traditionell gewählte N1'-Methyl-4'-hydroxy- Δ^3 pyrrolidin-2'-on-Form **24a**, die sich an der lange bekannten und bereits 1896 synthetisierten Tetronsäure³⁰ orientiert. Auch diese liegt fast ausschließlich in der entsprechenden enolischen Form **24b** vor. Im Gegensatz dazu wurde das (größtenteils als Keton vorliegende) Aza-Analogon Tetramsäure **26** erst im Jahr der Lipomycin-Isolation erstmals synthetisiert.³¹



Schema 4: Wahrscheinlichste tautomere Formen der Lipomycine.

Mit dem Zugang zu diversen Tetramsäurederivaten konnten STEYN und Mitarbeiter durch NMR- und Röntgenmethoden voraussagen, dass die Lipomycine am wahrscheinlichsten als Tautomer mit Z-konfigurierter exocyclischer C1-C3'-Doppelbindung (**24d**) vorliegen.³²

Strukturelle Verwandtschaft besteht u.a. mit den Polyenoyltetramsäuren Oleficin (**27**)³³ und Altamycin (**28**)³⁴, die ebenfalls aus Actinomyceten stammen und sich lediglich durch die Anzahl der Doppelbindungen im aliphatischen Schwanz unterscheiden. Auch hier ist die Konfiguration der Methyl- und der Hydroxygruppe im Molekül unbekannt. Im Gegensatz zu den meisten anderen natürlich vorkommenden Tetramsäuren zeigt das Pigment Fuligorubin (**29**) aus dem Schleimpilz *Fuligo septica* (Gelbe Lohblüte) (R)-Konfiguration am Glutamat-Stereozentrum.

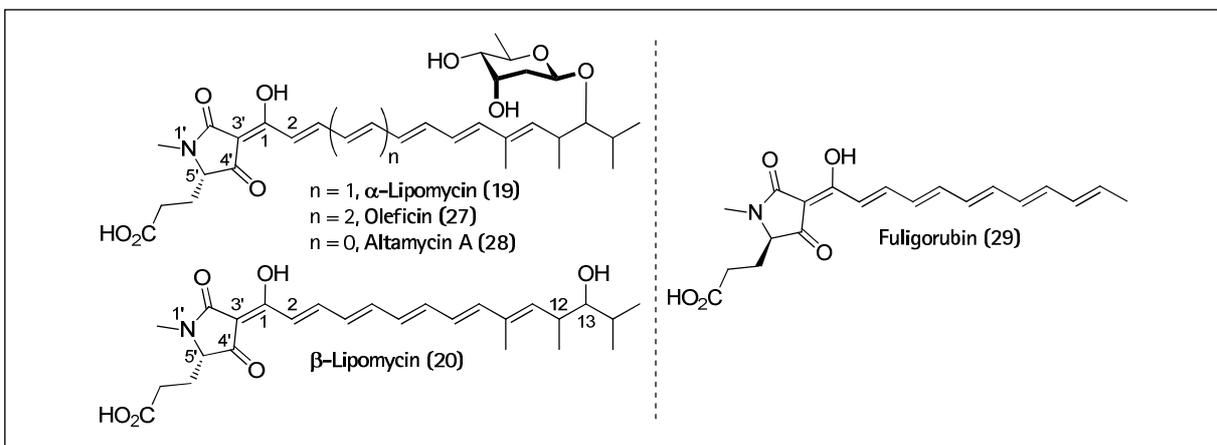
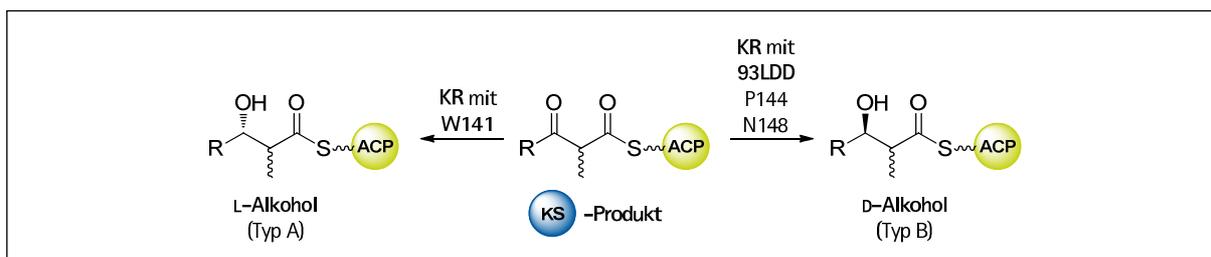


Abbildung 10: Die Lipomycine und strukturell verwandte Naturstoffe.

1.4.2 Biostatistische Methoden zur Strukturvorhersage von Polyketiden

Wie z. B. bei der C12- und C13-Position der Lipomycine ersichtlich, sind in einigen Fällen von Polyketiden die klassischen Methoden der Strukturaufklärung wie massen- und NMR-spektrometrische Verfahren sowie chemischer Abbau und Röntgenkristallstrukturanalyse nicht ausreichend. Daher ist in jüngster Vergangenheit die genetische Analyse von Polyketidsynthasen verstärkt ins Blickfeld diverser Wissenschaftler gelangt, um Strukturen aufzuklären und durch Synthese zu bestätigen.³⁵ Ein erster Erfolg war die Entdeckung konservierter Aminosäuren an bestimmten Positionen innerhalb der Ketoreduktase (KR) von MCDANIEL *et al.*³⁶ und CAFFREY³⁷. Unabhängig voneinander identifizierten die beiden Arbeitsgruppen nach multiplem Sequenz-Alignment (MSA) entscheidende Unterschiede innerhalb verschiedener KRs, so dass bei Anwesenheit eines LDD-Motivs (Leucin-Asparaginsäure-Asparaginsäure an Positionen 93 bis 95 nach CAFFREYS Nummerierung) die Ketoreduktase einen D-konfigurierten Alkohol hervorbringt, wohingegen ein Tryptophan (W) an Position 141 einen L-konfigurierten sekundären Alkohol ergibt.



Schema 5: Einfluss der KR auf die Bildung von L oder D-Alkoholen.

In einigen Naturstoffen wird der so erhaltene Alkohol weiter von einer Dehydratase (DH) und Enoylreductase (ER) prozessiert und es ergibt sich eine isolierte Methylgruppe. Auch die Konfiguration solcher alleinstehender Methylgruppen lässt sich mithilfe einer genetischen Analyse der entsprechenden ER anhand eines charakteristischen Tyrosinrests an Position 52 (Y52) nach LEADLAY *et al.* bewerkstelligen.³⁸

Mit diesen beiden Analysemethoden lassen sich verhältnismäßig sicher viele Stereozentren aufklären, jedoch gibt es erstens einige Ausnahmen dieser einfachen Zuordnungsregeln, und zweitens bislang keine zuverlässige Methode zur Aufklärung von Methylverzweigungen in benachbarter Position zu Alkoholen (wie C12 in Lipomycin). Deshalb wurde kürzlich in unserer Gruppe eine Methode entwickelt, die neben der Aufklärung von sekundären Alkoholen auch zur Aufklärung ebendieser Stereozentren geeignet ist. Mithilfe von *profile hidden MARKOV models* (*profile HMMs*)³⁹ ist es möglich, nicht nur wie in den vorherigen *ligand highlighting approaches* einzelne Aminosäurereste, sondern *alle* Aminosäuren innerhalb einer wichtigen Region der

Ketoreduktase einzubeziehen, um so eine Zuordnung zu einer von zwei Familien zu erreichen, wobei eine KR-Familie eine L, die andere eine D-verzweigte Methylgruppe hervorbringt.⁴⁰ Außerdem war es uns möglich, die Verlässlichkeit unserer so erhaltenen Vorhersagen mithilfe von VITERBY-Scores zu quantifizieren. Hierbei handelt es sich um den wahrscheinlichsten Pfad, mit dem das entsprechende KR-Alignment auf das *profile-HMM* der D- oder L-Familie angepasst wird. Von den so erhaltenen zwei VITERBY-Scores lässt sich der *log-difference-of-odds*-Wert (ScoreDiff) berechnen, um zwischen den Familien unterscheiden zu können. Hierbei bedeutet ein negativer Wert des ScoreDiff L-Konfiguration, während ein positiver ScoreDiff D-Konfiguration vorhersagt. Zusätzlich lässt die Abweichung von null auf die Sicherheit der Vorhersage schließen. So wurde in unserer Gruppe gefunden, dass Abweichungen von mehr als 15 mit einer sicheren Vorhersage korrelieren, wohingegen ScoreDiffs zwischen -15 und +15 nur einen vagen Hinweis auf die Konfiguration geben.

1.4.3 Biosynthese der Lipomycine

Das biosynthetische Gencluster des α -Lipomycins (*lip*-Cluster) wurde 2006 von BIHLMIEIER und weiteren Mitarbeitern der Gruppe von BECHTHOLD publiziert und umfasst 66.9 kb.^{41,42} Wie von der Konstitution des Naturstoffs zu erwarten, handelt es sich um eine Kombination von Polyketid-Typ-1-Synthase (LipPKS) und nicht-ribosomaler Peptid-Synthetase (LipNRPS).

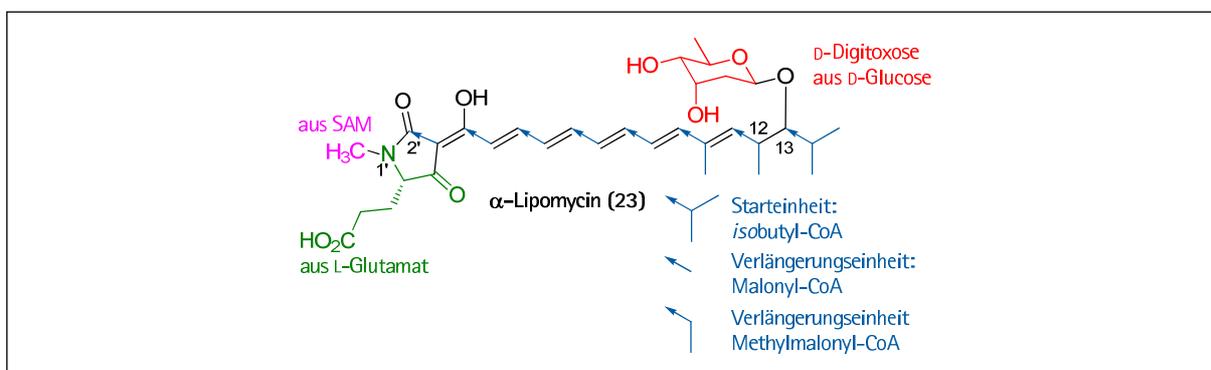


Abbildung 11: Struktur des α -Lipomycins und biochemischer Ursprung.

Die LipPKS besteht aus insgesamt vier Genen *lipPks1* bis *lipPks4*, wobei jedes von ihnen für ein Protein mit zwei Modulen (LipPks1 bis 4) codiert. So wurden in LipPks1 ein Starter- und ein Elongations-Modul gefunden und in LipPks2 bis 4 jeweils zwei Elongationsmodule. Das Startermodul (L) besteht wie im klassischen Fall aus einer Acyltransferase (AT), die das Substrat Isobutyl-CoA erkennt und auf das ebenfalls vorhandene Acyl Carrier Protein (ACP) lädt. Im Elongationsmodul I wird der Verlängerungsbaustein Methylmalonyl-CoA von der AT ausgewählt und auf die ACP-Domäne geladen, während die Ketosynthase (KS) eine claisenartige Kondensation durchführt. Eine Ketoreduktase (KR) prozessiert den so erhaltenen β -Ketoester

weiter und bildet die C12- und C13-Stereozentren. Eine genetische Analyse zeigte, dass diese nicht das 93LDD-Motiv aufwies, wohl aber W141. Somit konnte die KR dem A-Typ zugeordnet werden, der an C13 einen L-konfigurierten Alkohol hervorbringen sollte, jedoch war die C12-Methyl-Stereochemie weiterhin unklar. Elongationsmodul II besteht zusätzlich zu den mindestens notwendigen Domänen KS, AT (Methylmalonyl-CoA) und ACP aus einer KR und einer Dehydratase (DH). Alle weiteren Elongationsmodule bis auf Modul VII sind identisch und beinhalten eine KS, eine Malonyl-CoA erkennende AT, eine DH, eine KR und eine ACP-Domäne. In all diesen Fällen konnte die KR dem B-Typ (entspricht D-Alkohol) zugeordnet werden, die nach Dehydratase-Prozessierung fast immer zu *E*-konfigurierten Doppelbindungen führt, was auch bei den Lipomycin-Strukturen zu beobachten ist. Modul VII schließlich beinhaltet ebenfalls eine zusätzliche, nicht klassifizierbare KR, die sich jedoch mit nur 7% Identität von den anderen LipKRs deutlich unterscheidet und vermutlich inaktiv ist.

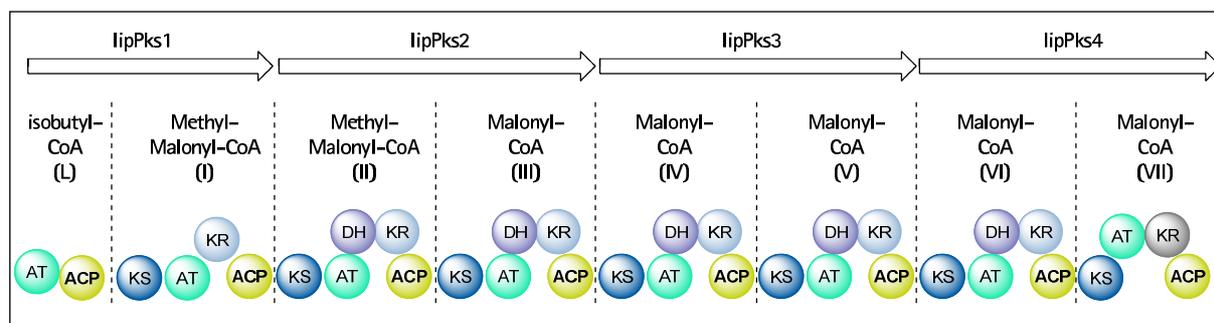
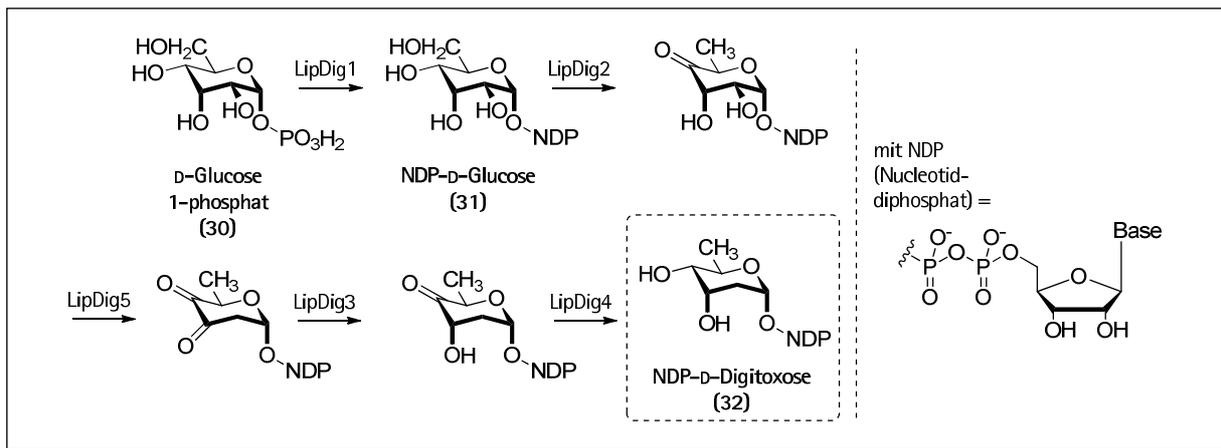


Abbildung 12: Domänenorganisation in der LipPKS. L: Startermodul (loading module). Die Elongationsmodule sind mit römischen Ziffern I-VII nummeriert. Die KR in Modul VII ist vermutlich inaktiv.

Die LipNRPS besteht aus einem Modul mit minimaler Domänenausstattung in der Abfolge C-A-PCP. Die Adenylierungsdomäne (A) wählt vermutlich als Baustein L-Methylglutamat und lädt es auf das *Peptide carrier protein* (PCP). Die Kondensationsdomäne (C) sorgt schließlich für die Bildung der Amidbindung zwischen N1' und C2'.

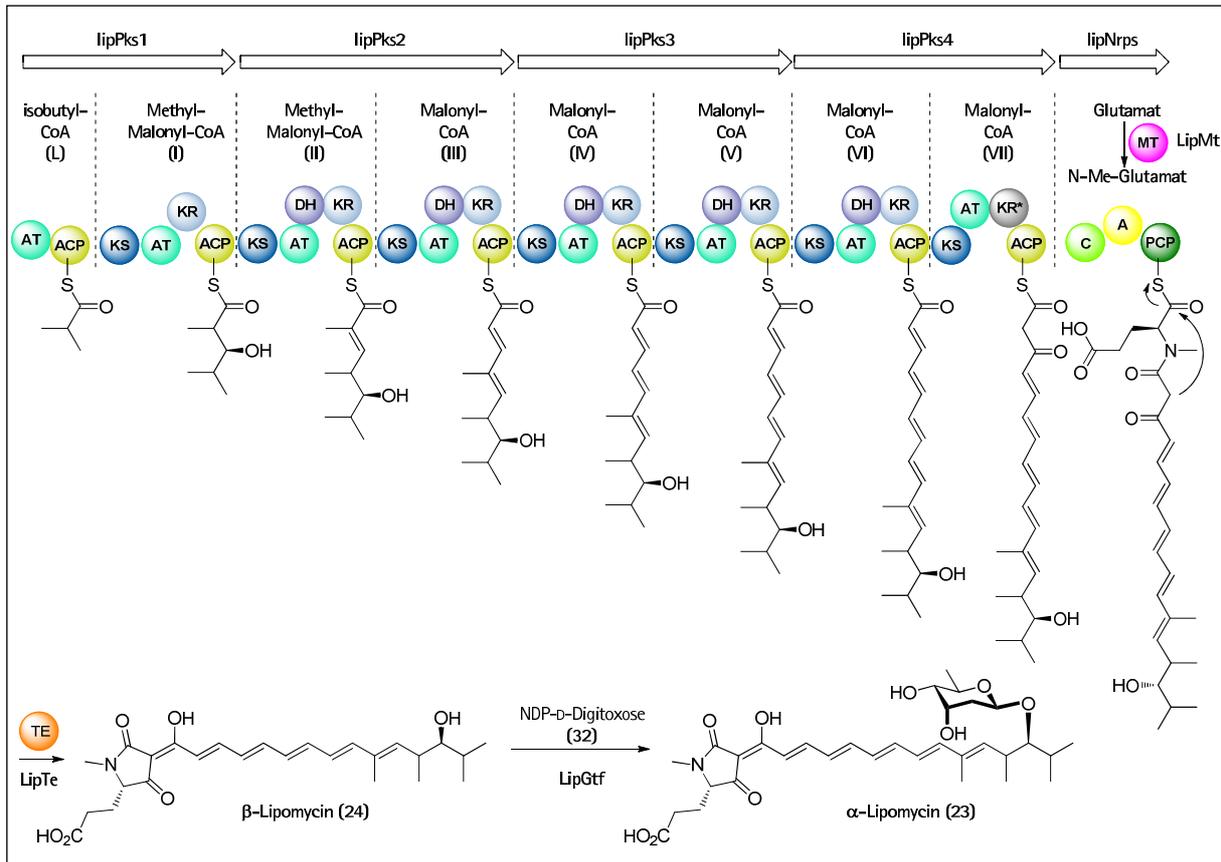
In direkter Nachbarschaft von lipPks4 codiert das Gen lipTe eine Aminosäure, die als Thioesterase nachgewiesen werden konnte. Vermutlich findet an dieser die Cyclisierung des peptidgekuppelten Precursors zum Tetrasäurederivat mit gleichzeitiger Loslösung vom PCP der nicht-ribosomalen Peptid-Synthetase statt, so dass sich β -Lipomycin ergibt.

Der für die Biosynthese des α -Lipomycins nötige D-Digitoxose-Baustein **32** ist in *Streptomyces aureofaciens* aus D-Glucose (**30**) mithilfe von Enzymen zugänglich, die aus fünf Genen lipDig1 bis 5 hervorgehen.



Schema 6: Biosynthese des biologischen D-Digitoxose-Bausteins.

Eine Glycosyltransferase (LipGtf) katalysiert schließlich die Glycosilierungsreaktion der Digitoxose und der C13-Hydroxygruppe des β -Lipomycins und es entsteht α -Lipomycin. Die gesamte Biosynthese lässt sich in folgendem Schema zusammenfassen.



Schema 7: Postulierte Lipomycin-Biosynthese. * vermutlich inaktive Domäne.

1.4.4 Vorhersage der Struktur der Lipomycine

Nach der Vorhersage des C13-Alkoholstereozentrums der Lipomycine durch BIHLMAIER⁴¹ in der Arbeitsgruppe von BECHTHOLD wurde die in unserer Gruppe entwickelte *profile-HMM*-Methode (*vide supra*) angewendet,⁴⁰ um eine Vorhersage der C12-Methylverzweigung zu erhalten. Für den C13-Alkohol wurde ein *ScoreDiff* von -53.96 gefunden, der mit einer sicheren L-Konfiguration korreliert und so die Vorhersage von BIHLMAIER bestätigt. Für die Methylgruppe wurde ein Wert von -39.37 ermittelt und so das Stereozentrum ebenfalls als L-konfiguriert vorhergesagt. Die Differenz von null liegt deutlich über dem festgelegten Wert von 15 und zeigt so eine relativ sichere Vorhersage an. Dadurch ergibt sich folgende absolute Struktur für die Lipomycine.

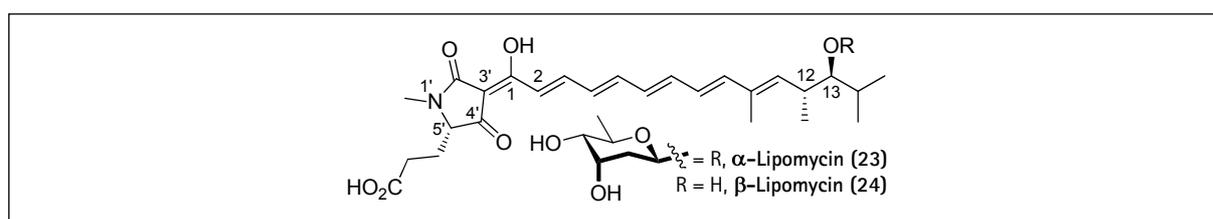
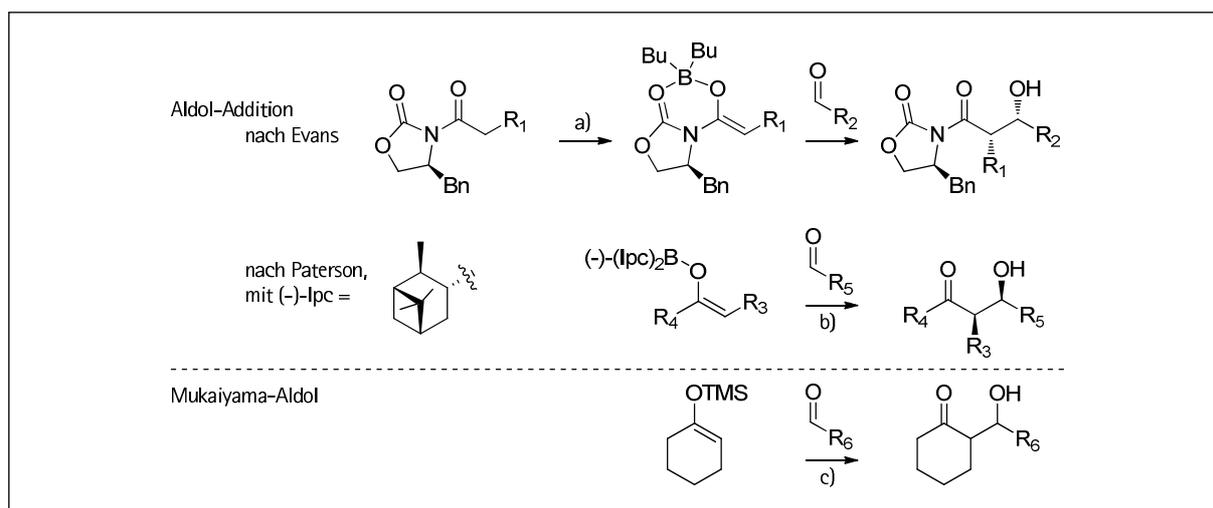


Abbildung 13: Die vorhergesagte absolute Struktur der Lipomycine.

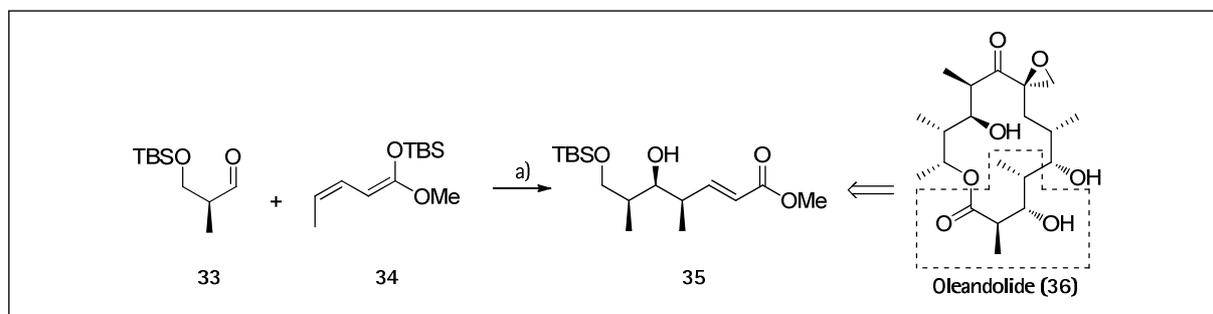
1.5 Die vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktion (VMAR)

Die Synthese komplexer Polyketide orientiert sich häufig am entsprechenden biosynthetischen Pfad, indem iterativ *eine* Acetat- oder Propionateinheit hochselektiv in einem Aldol-ähnlichen Prozess eingebaut wird. Hierfür wurden diverse diastereo- und enantioselektive Methoden entwickelt wie die Variante nach EVANS⁴³ oder nach PATERSON⁴⁴, die sich chiraler Borenolate als nucleophiler Komponente bedienen (s. Schema 8). 1973 konnte der Arbeitskreis um MUKAIYAMA zeigen, dass auch Silylenolether in Beisein einer Lewisäure mit Aldehyden zu Aldolprodukten reagieren.⁴⁵ Unter den diversen Varianten der MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion seien hier die *N*-Methylephedrin-Auxiliar-Methode nach GENNARI⁴⁶ und die Verwendung chiraler Lewisäuren (Rhodium- und Titankomplexe nach REETZ⁴⁷ bzw. KECK⁴⁸) erwähnt.



Schema 8: Aldol- und MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion. a) $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$, NEt_3 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; b) $-15\text{ }^\circ\text{C}$; c) TiCl_4 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Um die Anzahl der Stufen in der Synthese eines polyketidischen Naturstoffs reduzieren zu können, wurde das bereits 1935 eingeführte Prinzip der Vinylogie⁴⁹ intensiv erforscht. Im Gegensatz zur klassischen Aldol-Addition erlaubt die vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion (VMAR) die stereoselektive Inkorporierung größerer Fragmente in nur einem Schritt⁵⁰ und wurde deshalb in diversen Totalsynthesen erfolgreich angewendet.⁵¹ So ist eine *all-syn*-Stereotriade, wie sie beispielsweise für die Synthese von Oleandolid (**36**) nötig ist, unter Felkin-Kontrolle mit Ketenacetal **34**, TBS-geschütztem Roche-Aldehyd **33** und monodentaten Lewisäuren in nur einer Stufe in guten Ausbeuten und Selektivitäten zugänglich.⁵²



Schema 9: Anwendung der VMAR zum Aufbau einer *all-syn*-Stereotriade. a) $\text{TPPB} \cdot \text{H}_2\text{O}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, $d\text{e} > 20:1$.

Im Arbeitskreis um KALESSE wurden diverse Modifikationen der VMAR entwickelt, unter anderem eine Oxazaborolidin (OXB)-katalysierte Variante mit vinylogenen Silylketenacetalen^{53,54} und Silylenolethern⁵⁵ sowie eine neuartige *syn*-selektive⁵⁶ KOBAYASHI-Typ VMAR.

2. Aufgabenstellung

2.1 Totalsynthese von Aurafuron A.

Die Aurafurone (Abb. 14) sind nicht nur wegen ihrer biologischen Aktivität, sondern auch wegen ihres polyketidischen Aufbaus mit der sehr ungewöhnlichen Furanon-Untereinheit strukturell interessant und von daher synthetisch reizvoll.

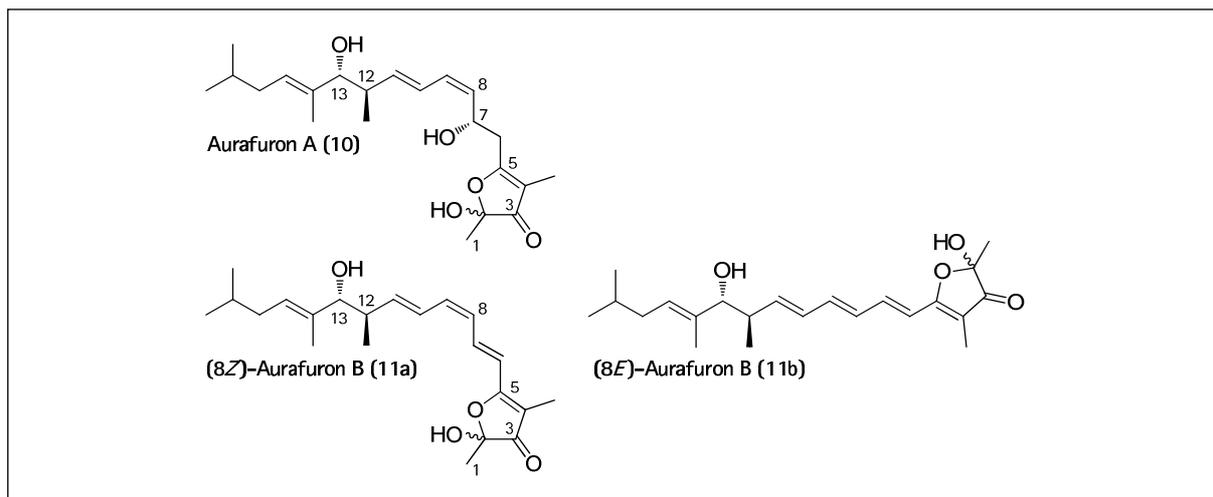


Abbildung 14: Die Strukturen der Aurafurone.

Da keine Totalsynthese existierte, sollten in diesem Projekt entsprechende Studien zu Aurafuron A (10) durchgeführt und eine konvergente und flexible Synthesestrategie erarbeitet werden, die über den Zugang zum Zielmolekül hinaus auch effizienten Zugang zu Derivaten des Naturstoffs bieten soll, um schließlich den Wirkmechanismus der biologischen Aktivität aufklären zu können.

2.2 Strukturaufklärung und Totalsynthese von β -Lipomycin

Genetische Analyse von Biosynthese-Genclustern hat schon häufig zu Strukturaufklärungen von Polyketiden geführt, bei denen klassische Methoden wie Massen- und NMR-Spektrometrie, chemische Abbaureaktionen oder Röntgenstrukturanalysen nicht ausreichend waren. Kürzlich wurde in unserer Gruppe ein biostatistisches Verfahren entwickelt, das *profile hidden MARKOV models* (profile HMMs) dazu benutzt, um Ketoredukasen (KRs) in L- oder D-produzierende zu klassifizieren. Dadurch sind Vorhersagen der Stereochemie von Alkohol- und Methylstereozentren in Polyketiden möglich, die uns die bislang unbekannte absolute C12- und C13-Konfiguration der Lipomycine 23 und 24 (Abb. 15) zugänglich machte. Eine Totalsynthese

sollte unsere Vorhersage verifizieren und somit die Anwendbarkeit unseres *profile-HMM*-Ansatzes aufzeigen.

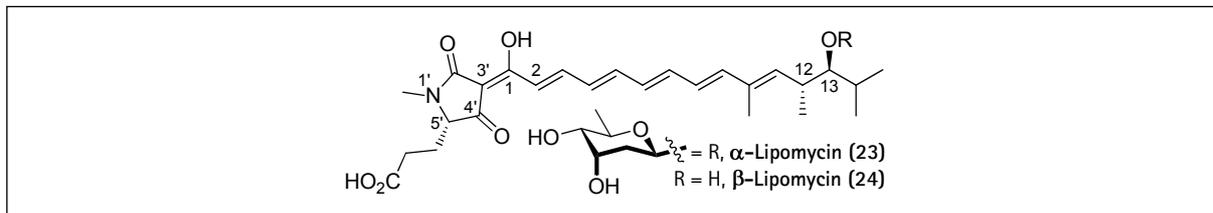
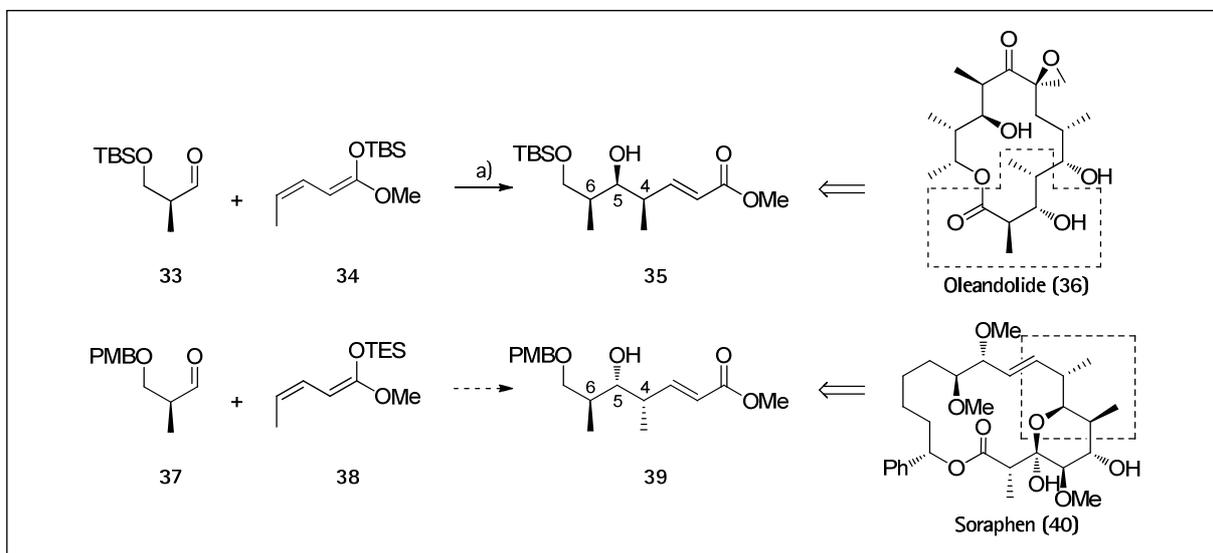


Abbildung 15: Strukturen der Lipomycine. Die C12- und C13-Konfiguration konnte kürzlich in unserer Gruppe vorhergesagt werden.

Zusätzlich machen die interessanten antibiotischen Eigenschaften die Lipomycine zu einem reizvollen Synthesziel. Da für die Totalsynthese nur etwa sieben Monate Zeit blieben, sollte robuste und zuverlässige Chemie zum Einsatz kommen.

2.3 Beiträge zur Vinylogen Mukaiyama-Aldol-Reaktion

Nachdem in unserer Gruppe bereits gezeigt wurde, dass mithilfe der VMAR 4,5,6-*all-syn*-Stereotriaden (**35**) in nur einem Schritt zugänglich sind, sollte in Kollaboration mit D. LANDSBERG eine entsprechende Methode entwickelt werden, um 4,5-*syn*-5,6-*anti*-Konfigurationen (**39**) zu erhalten, die für die Synthese von Soraphen (**40**) nötig ist (Schema 10).

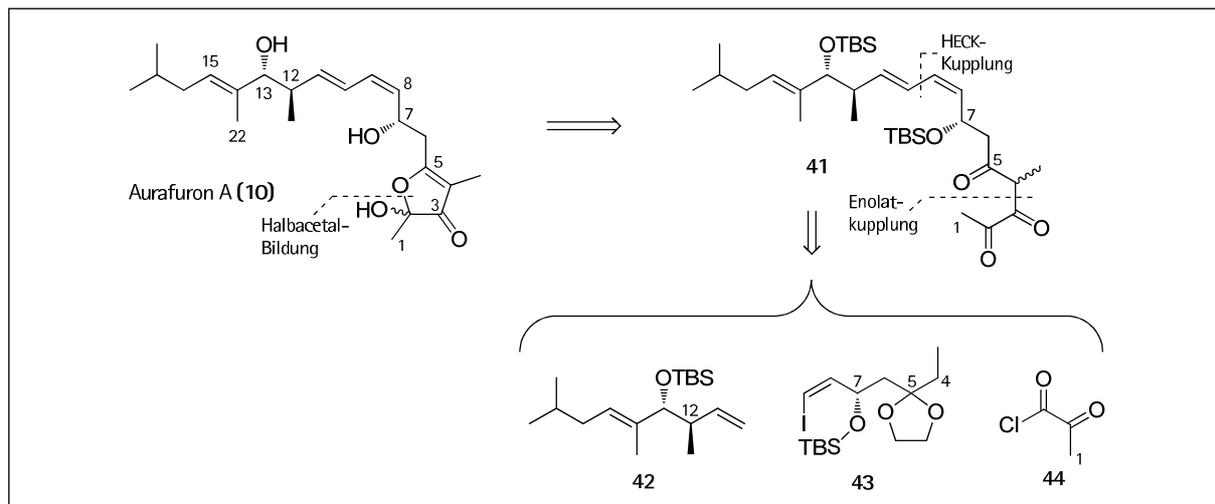


Schema 10: Diastereovergente VMAR zur Synthese von Naturstoffen. a) TPPB · H₂O, -78 °C, *de* > 20:1.

3. Synthetischer Teil – Die Totalsynthese von Aurafuron A

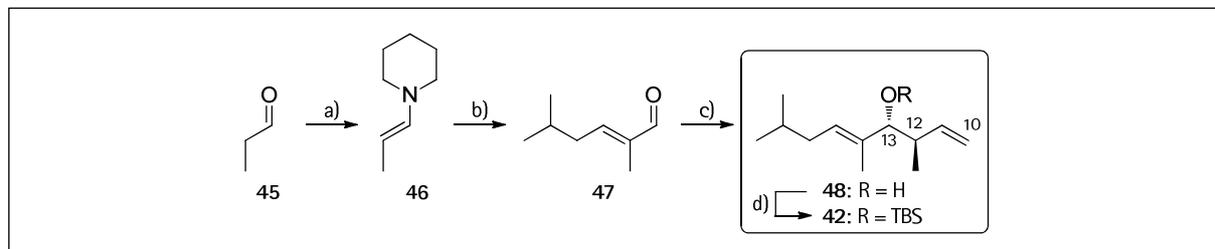
3.1 Bisherige synthetische Arbeiten

Im Rahmen meiner Diplomarbeit⁵⁷ wurde die Aurafuron-Synthese bereits weit vorangetrieben. Die allgemeine Retrosynthese führte **10** auf das lineare Trion **41** zurück, das aus den zwei HECK-Kupplungspartnern **42** und **43** sowie Pyrovoylchlorid **44** aufgebaut werden sollte.



Schema 11: Allgemeine Retrosynthese der ersten Generation.

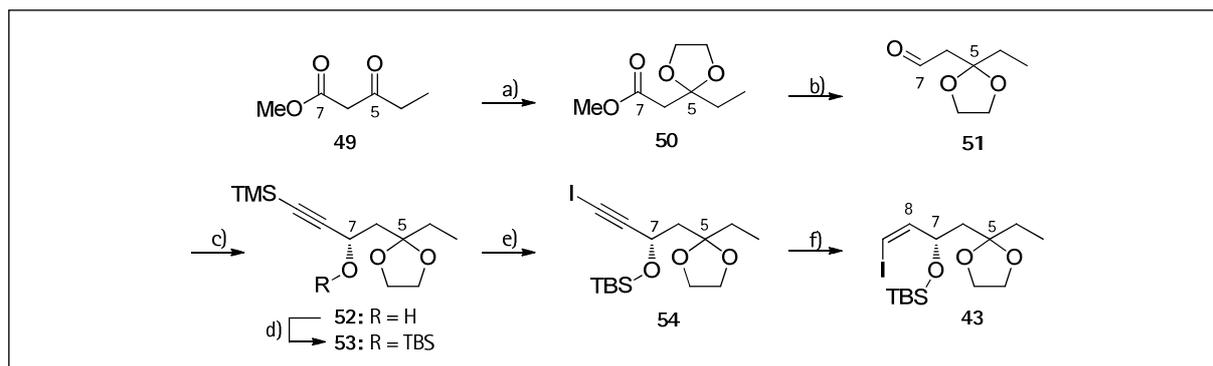
Die Synthese des Westfragments **42** wurde gemäß Schema 12 etabliert.



Schema 12: Synthese des Westfragments **42**. a) Piperidin, K_2CO_3 ; b) Isovaleraldehyd, HOAc, H_2O , $E:Z = 9:1$, 60% Ausbeute des E -Produkts über zwei Stufen; c) *trans*-Buten, $KOtBu$, $nBuLi$, (+)-(lpc)₂BOMe, $BF_3 \cdot Et_2O$, 55%, >95% *de*, >95% *ee*; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 74%.

Ausgehend von kommerziell erhältlichem Propionaldehyd (**45**) wurde der α/β -ungesättigte Aldehyd **47** durch gekreuzte Aldolkondensation des Piperidino-Enamins **46** mit Isovaleraldehyd in 60 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Dieser wurde in einer BROWN-Crotylborierung⁵⁸ eingesetzt, um in einem Schritt hochselektiv die Stereozentren an C12 und C13 aufzubauen (> 95% *de*, > 95% *ee*). TBS-Schützung des generierten Alkohols **48** schloss die Synthese des Diens **42** ab.

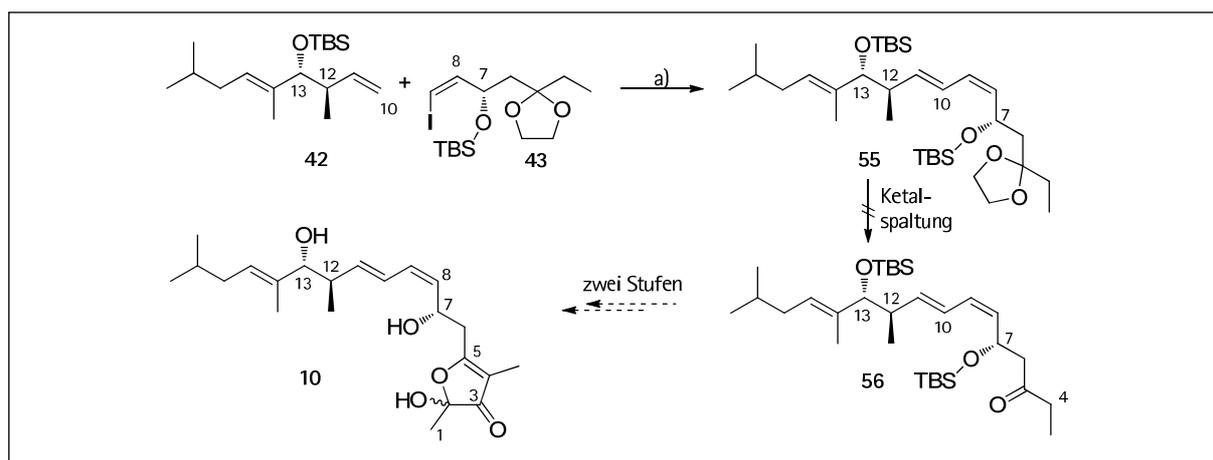
Die Synthese des Dioxolan-geschützten C5-Ketons **43** wurde gemäß Schema 13 bewerkstelligt.



Schema 13: Synthese des Dioxolan-geschützten Ostfragments **43**. a) Ethylenglycol, PTSA, DEAN-STARK-Wasserabscheider, 33%; b) DIBAL-H, 72%; c) Zn(OTf)₂, (-)-N-Methylephedrin, NEt₃, TMS-Acetylen, 50%; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 97%; e) AgNO₃, NIS, Dunkelheit, 74%; f) NBSH, NEt₃, Dunkelheit, 72%.

Kommerziell erhältliches Methyl-3-oxopentanoat (**49**) wurde in einer Sequenz aus Dioxolan-Schätzung und DIBAL-H-Reduktion zu Aldehyd **51** umgesetzt, mit dem in einer CARREIRA-Addition^{59,60} mit TMS-Acetylen Alkohol **52** generiert wurde. Schätzung, Iododesilylierung und Diimid-Reduktion setzten schließlich das gewünschte Dioxolan-geschützte *cis*-Vinylidiod **43** frei.

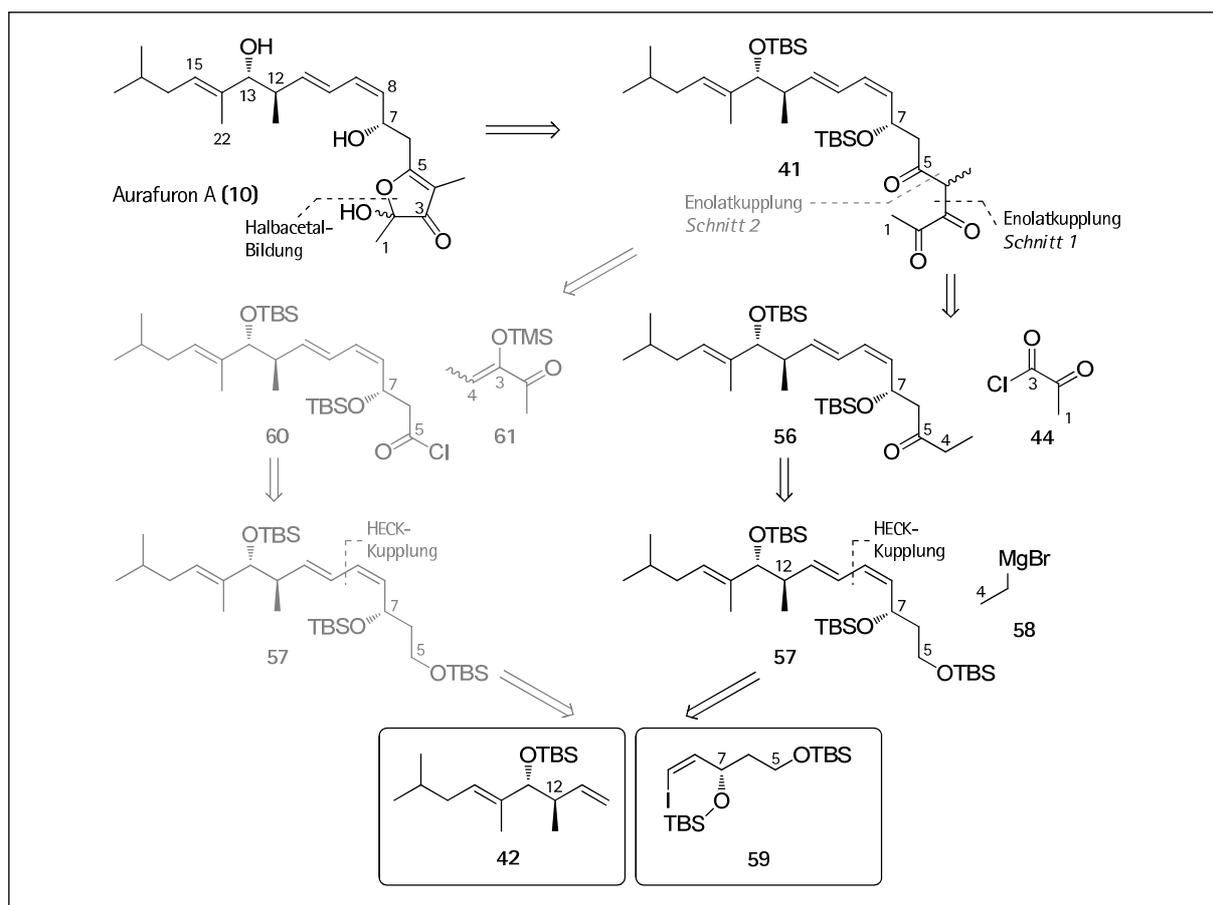
Kupplungsversuche von **42** und **43** waren erfolgreich unter Bedingungen, die bereits bei der Totalsynthese von Ratjadon⁶¹ angewandt wurden, jedoch konnten für die nachfolgende Entschätzung von **55** zum freien Keton **56** keine Bedingungen gefunden werden, die nicht mit C6-C7-Eliminierung und damit dem Verlust des C7-Stereozentrums einhergingen.



Schema 14: HECK-Reaktion und geplante letzte Syntheseschritte. a) Cs₂CO₃, TBAB, Pd(AOc)₂ (100mol%), NEt₃, DMF, 51%.

3.2 Studien zur Synthese von Aurafuron A der zweiten retrosynthetischen Generation.

Da sich die 1,3-Dioxolan-Schutzgruppe an C5 nicht bewährt hatte, wurde stattdessen eine TBS-Schutzgruppe gewählt. Außerdem wurde die Retrosynthese durch die Verkürzung des Ostfragmentes **59** in einer Art und Weise modifiziert, dass sie wegen des gemeinsamen Vorläufers **57** größere Flexibilität durch die zwei möglichen *Schnitte 1* (C3-C4, schwarz) und *2* (C4-C5, grau) ermöglichte. Die Synthese des Westfragmentes **42** blieb unangetastet.

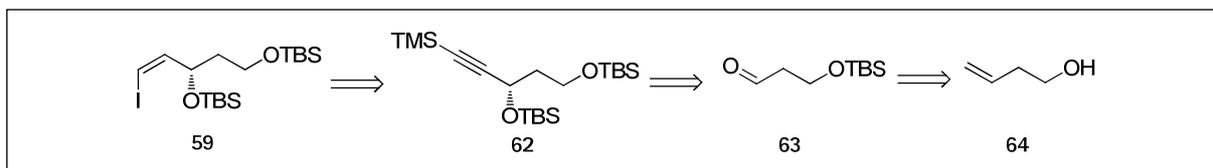


Schema 15: Retrosynthese von Aurafuron A (**10**) bis zu den HECK-Kupplungspartnern **42** und **59**.

Schnitt 1 folgend sollte sich das benötigte Keton **56** durch Sequenz aus primärer Entschützung, Oxidation, Addition von EthylGRIGNARD (**58**) und Oxidation aus dem HECK-Kupplungsprodukt **57** erhalten lassen. Für *Schnitt 2* (grau) sind umgekehrte Reaktivitäten der Bausteine **60** und **61** erforderlich. Enoläquivalent **61** ist in einem Schritt aus 2,3-Pentandion darstellbar, während Carbonsäurechlorid **60** erneut aus HECK-Produkt **57** erhältlich ist.

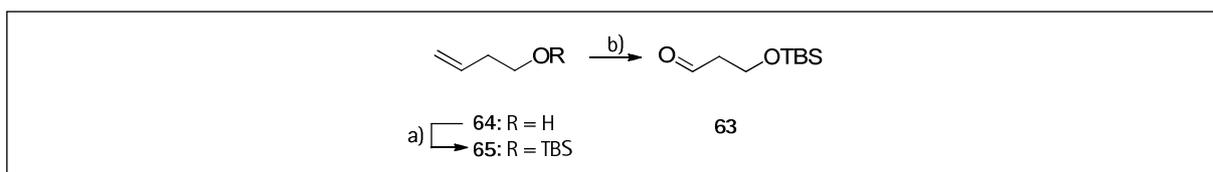
Da erste Arbeiten am einfachen TMS-Enolether **61** sowohl unter Lewisäure-vermittelten als auch unter anionischen Bedingungen keine Aldolreaktivität zeigten, wurde zunächst die Route gemäß *Schnitt 1* verfolgt.

Die Retrosynthese des verkürzten Ostfragments **59** orientierte sich stark an den bisherigen Arbeiten. So sollte eine Sequenz aus Iododesilylierung und Diimidreduktion das benötigte Vinyljodid aus TMS-Acetylen **62** zugänglich machen. Dieses kann durch CARREIRA-Reaktion^{59,60} an Aldehyd **63** dargestellt werden, welcher wiederum durch Schützung und Ozonolyse aus kommerziell erhältlichem 4-Buten-1-ol (**64**) erhältlich ist.



Schema 16: Retrosynthese des Ostfragments **59**.

Kommerziell erhältliches 4-Buten-1-ol (**64**) ließ sich mithilfe von TBS-Chlorid bei Raumtemperatur in 96% zu TBS-Ether **65** überführen. Dieser wurde in einer Ozonolyse zu Aldehyd **63** mit einer Ausbeute von 72% umgesetzt.



Schema 17: Erste Stufen der Synthese von **59**. a) TBSCl, Imidazol, 96%; b) O₃, PPh₃, CH₂Cl₂/MeOH (1:1), 72%.

Studien zur CARREIRA-Reaktion. Mit Aldehyd **63** wurde die anschließende CARREIRA-Reaktion studiert. Trotz diverser Optimierungsversuche konnte die Ausbeute nicht auf über 18% gesteigert werden (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: CARREIRA-Reaktionen.

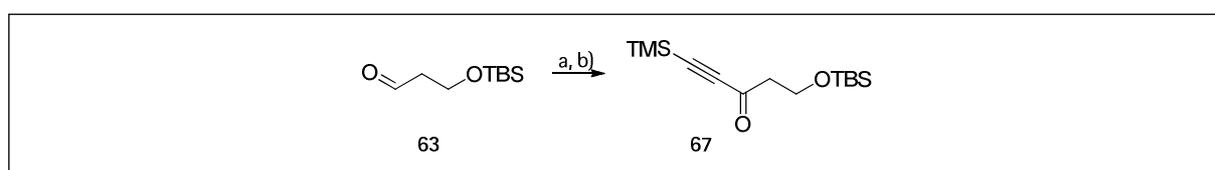
Eintrag	Zn(OTf) ₂	Zugabe von 63	Ergebnis
1	2.0 eq	eine Portion	7%
2	2.0 eq	langsame Zugabe (2 h)	13%
3	2.0 eq	langsame Zugabe (4 h)	13%
4	2.5 eq	langsame Zugabe (2 h)	18%, 92% ee
5	3.0 eq	langsame Zugabe (2 h)	14%

a) Zn(OTf)₂, (-)-*N*-Methylephedrin, NEt₃, TMS-Acetylen, Toluol, rt., 18 h.

Da Edukt **63** und gewünschtes Produkt **66** auf der DC ein ähnliches Laufverhalten zeigten, war eine gaschromatographische Verfolgung des Reaktionsverlaufs angezeigt. Durch entsprechende

Studien konnte ermittelt werden, dass eine Erhöhung der Reaktionsdauer von 18 auf 72 Stunden keinen Einfluss auf den Umsatz hat. Der gemessene Enantiomerenüberschuss von 92% (chirale GC) liegt leicht unter denen ähnlicher veröffentlichter Beispiele⁶⁰.

Alternativen zur CARREIRA-Reaktion. Da die Ausbeuten von maximal 18% keinen Zugang zu größeren Mengen des Propargylalkohols **66** sicherstellten, wurde als Alternative eine Sequenz aus symmetrischer Addition von TMS-Acetylen an Aldehyd **63**, gefolgt von DESS-MARTIN-Oxidation und enantioselektiver Reduktion des gebildeten Propargylketons **67** entwickelt. Die ersten zwei Stufen dieser Sequenz verliefen in einer Gesamtausbeute von 71%.



Schema 18: Synthese des Ketons **67**. a) TMS-Acetylen, *n*BuLi, 86%; b) DMP, 82%.

Als geeignete enantioselektive Reduktionen erschienen die von NOYORI entwickelte BINAL-H-Reduktion⁶², bei der das chirale Reagenz *in situ* aus (*S*)-(-)-BINOL, Lithiumaluminiumhydrid und Methanol gebildet wird, die Alpine-Boran[®]-Reduktion⁶³ und NOYORI's rutheniumkatalysierte (**68**) Transferhydrierung.⁶⁴

Tabelle 2: Enantioselektive Reduktionen von **67**.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	(MeO)BINAL-H (3 eq), THF, -90 °C → -78 °C o.n.	n.r.
2	(MeO)BINAL-H (3 eq), THF, -90 °C → rt. o.n.	n.r.
3	(<i>S</i>)-Alpine-Boran [®] (1.3 eq), THF, 0 °C → rt. o.n.	50%, 84% ee
4	NOYORI's Ruthenium-Kat. (68) (10 mol%), ¹ PrOH, rt., 90 min	96%, 98% ee

Während das BINAL-Reagenz auch bei Raumtemperatur keinerlei Reaktivität zeigte (s. Eintrag 2), ergab sich bei Reaktion mit Alpine-Boran[®] eine mäßige Ausbeute von 50% bei guter Enantioselektivität von 84% (Eintrag 3). Mit Abstand beste Ergebnisse wurden mit NOYORI's **68** erreicht. Hier erreichte die Reaktion bereits nach 90 Minuten vollständigen Umsatz und eine hervorragende Enantioselektivität (Eintrag 4). Ein Überblick der Chromatogramme ist in der folgenden Abbildung gegeben.

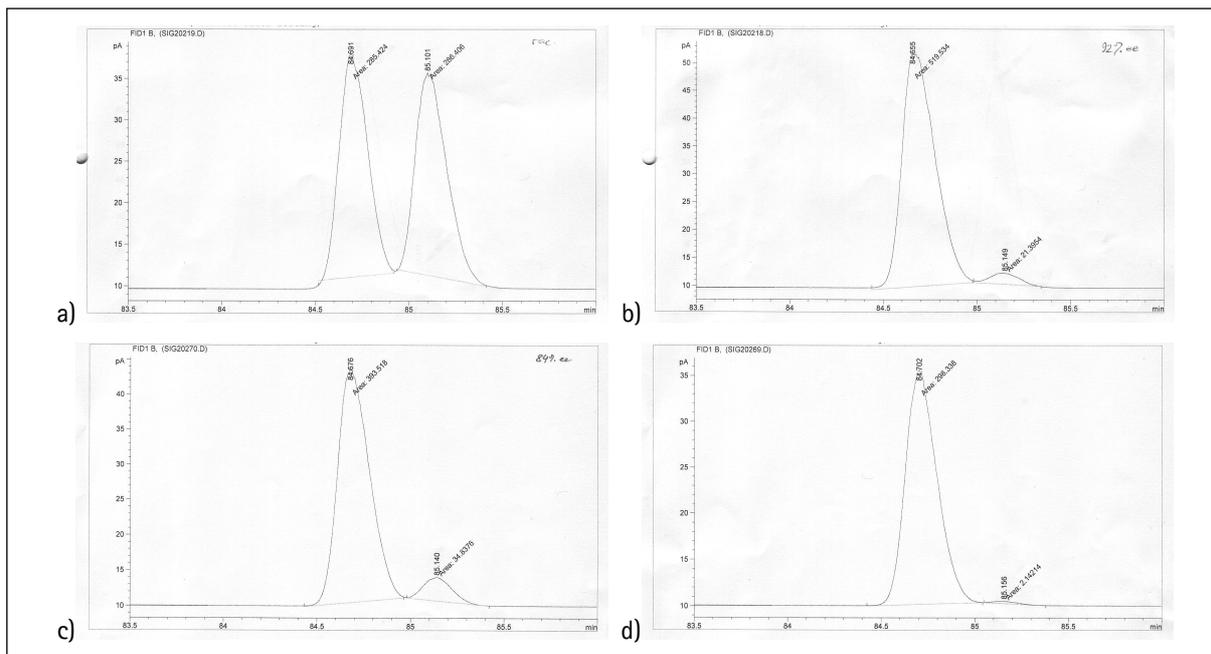
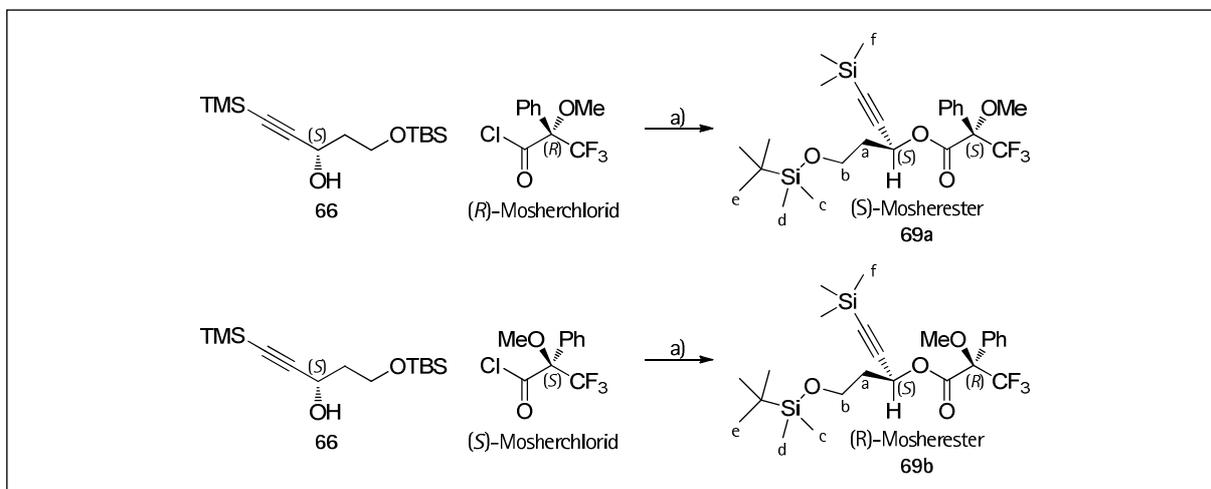


Abbildung 16: Chromatogramme (chirale GC). a) Racemat; b) CARREIRA-Reaktion (92% ee); c) Alpine-Boran®-Reduktion (84% ee); d) NOYORI's Ru-Reduktion (98% ee).

Die absolute (*S*)-Konfiguration des gebildeten Progargylalkohols **66** konnte mithilfe der MOSHER-Methode bestätigt werden. Dazu wurde der gebildete Alkohol in beide verfügbaren MOSHER-Ester **69a** und **69b** überführt.



Schema 19: Bildung der MOSHER-Ester **69a** und **69b**. a) DMAP, NEt_3 , 74-75%.

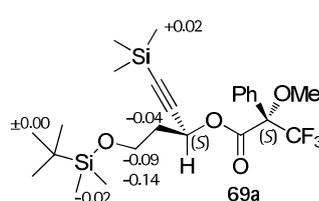
Durch Ent- und Abschirmungseffekte der Substituenten im MTPA-Ester resultieren für die Diastereomere **69a** und **69b** unterschiedliche chemische Verschiebungen der Protonen a bis f (s. Schema 19) im $^1\text{H-NMR}$. So erfahren im (*S*)-konfigurierten Ester die Protonen a bis e (vor der Papierebene) einen abschirmenden Effekt durch den Anisotropiekegel des ebenfalls nach vorn stehenden Phenylsubstituenten und erscheinen bei niedrigeren Frequenzen. Die nach hinten

gerichteten Protonen f hingegen werden durch den Methoxy-Substituenten entschirmt und erscheinen folglich bei höheren Frequenzen.

Durch Vergleich der zwei NMR-Spektren und Bildung der Differenzen der chemischen Verschiebungen δ entsprechender Protonen (s. Tabelle 3) ließ sich die absolute (*S*)-Konfiguration des Alkohols **66** bestätigen.

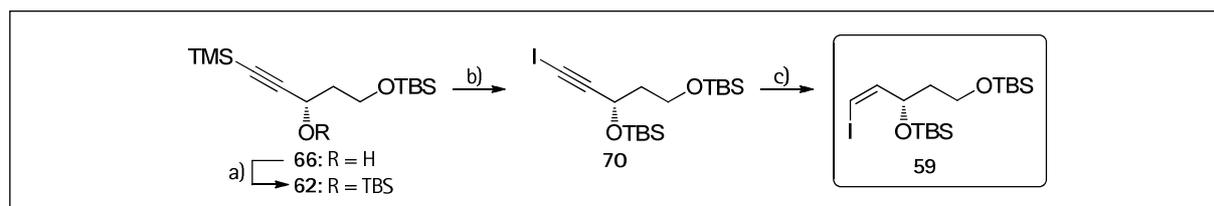
Tabelle 3: Chemische Verschiebungen der MOSHER-Ester-Protonen.

Proton ^{a)}	δ (<i>S</i>)-Ester	δ (<i>R</i>)-Ester	$\Delta\delta$
a	2.00	2.04	- 0.04
b1	3.67	3.76	- 0.09
b2	3.56	3.70	- 0.14
c	0.02	0.04	- 0.02
d	0.03	0.05	- 0.02
e	0.89	0.89	\pm 0.00
f	0.17	0.15	+ 0.02



a) für Zuordnung der Protonen s. Schema 19.

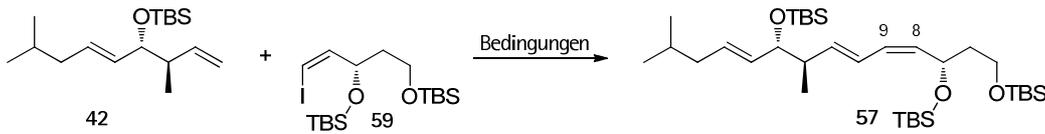
Abschließende Stufen der Synthese von 59. Analog zu den Arbeiten am vorherigen Ostfragment **43** (*vide supra*) wurde Progargylalkohol **66** in einer Sequenz aus TBS-Schätzung und Iododesilylierung zunächst zum Iodoacetylen **70** umgesetzt. Diimid-Reduktion ergab das *all*-TBS-geschützte Vinyljodid **59**, das möglichst schnell in die anschließende HECK-Reaktion eingebracht werden sollte.



Schema 20: Abschließende Stufen der Synthese von **59**. a) TBSOTf, 2,6-Lutidin; 93%; b) NIS, AgNO₃, Dunkelheit, 73%; c) NBSH, NEt₃, Dunkelheit, 69%.

HECK-Reaktion. Mit dem doppelt geschützten Ostfragment **59** wurde die nachfolgende HECK-Reaktion intensiv untersucht (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Heck-Reaktion zwischen 42 und 59.



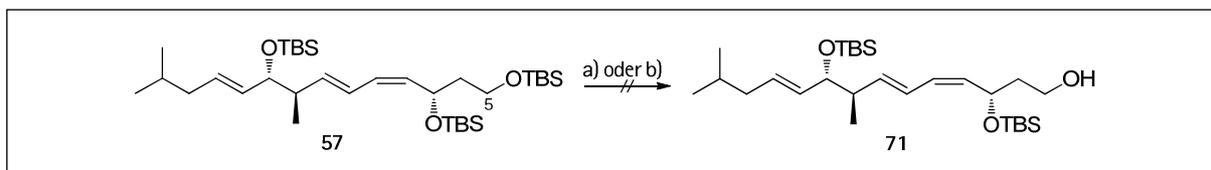
Eintrag	Bedingungen ^{a)}	Konzentration ^{b)}	Ergebnis
1	Cs ₂ CO ₃ (1.1 eq) 42 (2.0 eq), 21 h, rt.	0.02 M (DMF)	48%
2	Cs ₂ CO ₃ (1.1 eq) 42 (2.0 eq), 70 h, rt.	0.02 M (DMF)	34%, Isomerisierung der Z-Doppelbindung
3	Cs ₂ CO ₃ (1.1 eq) 42 (2.0 eq), 21 h, rt.	0.10 M (DMF)	50%
4	Cs ₂ CO ₃ (1.1 eq) 42 (2.0 eq), 21 h, rt.	0.10 M (NMP)	51%
5	Cs ₂ CO ₃ (1.1 eq) 42 (1.3 eq), 21 h, rt.	0.10 M (NMP)	16%
6	Ag ₂ CO ₃ (1.1 eq) 42 (2.0 eq), 21 h, rt.	0.10 M (NMP)	10%

a) gültig für alle Einträge: zusätzlich TBAB (1.0 eq), Pd(OAc)₂ (1.0 eq) und NEt₃ (1.0 eq).

b) bezogen auf die Unterschuskomponente 59.

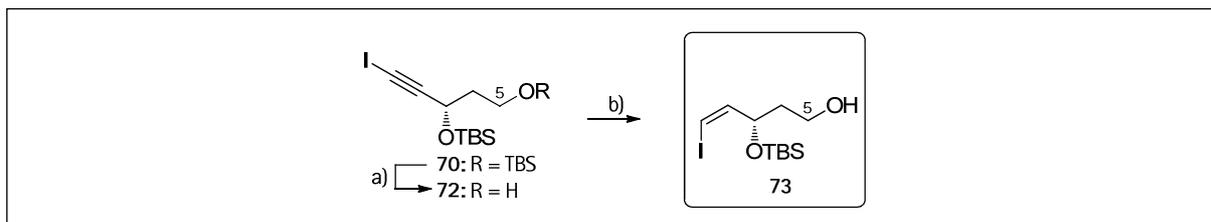
So führten Bedingungen, die bereits in der Totalsynthese des extrem cytotoxischen Ratjadons⁶¹ erfolgreich angewendet wurden (Eintrag 1), zu dem gewünschten Produkt 57 in 48% Ausbeute. Die Konfiguration der C8-C9-Doppelbindung wurde durch die entsprechende vicinale ¹H-¹H-NMR-Kopplungskonstante (11.1 Hz) bestätigt. Wurde die Reaktionsdauer von 21 Stunden auf 70 Stunden erhöht, so sank einerseits die Ausbeute deutlich, andererseits war eine deutliche Isomerisierung der Z-Doppelbindung zu beobachten (Eintrag 2). Interessanterweise schien die Konzentration trotz der Mehrkomponentenreaktion kaum eine Rolle zu spielen, so dass in konzentrierterem Milieu (Eintrag 3) die Ausbeute nur leicht stieg. Sowohl DMF als auch NMP waren ebenso gut für diese Art der Umsetzung geeignet (vgl. Eintrag 3 mit Eintrag 4). Großen Einfluss hingegen hatte das verwendete Verhältnis der beiden Kupplungspartner. Wurden statt 2.0 nur 1.3 Äquivalente des Westfragments 42 in die Reaktion eingebracht, so sank die Ausbeute rapide auf 16% (Eintrag 5). Auch die Verwendung von Silbercarbonat als Base (Eintrag 6) vermochte die Ausbeuten nicht zu steigern.

Die nächste geplante Transformation sah eine selektive Entschützung der primären TBS-Gruppe von 57 vor. Leider konnte unter milden Bedingungen sowohl mit Pyridinium-*para*-toluolsulfonat als auch mit Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex in keinem Fall das gewünschte Produkt isoliert werden (Schema 21).



Schema 21: Versuch der primären TBS-Entschützung von 57. a) PPTS (1.3 eq), MeOH, (decomp.); b) HF: py, py (komplexe Mischung).

Primäre TBS-Entschützung vor der HECK-Reaktion. Da zusätzlich zu der Entschützungproblematik die Aufreinigung von HECK-Produkt 57 wegen seiner geringen Polarität mit Problemen verbunden war, wurde die Synthesestrategie dahingehend geändert, den primären C5-TBS-Ether schon vor der HECK-Kupplung zu entschützen. Da die Diimid-Reduktion im Gegensatz zur Iododesilylierung freie Hydroxygruppen toleriert, schien die Stufe des Iodoacetyls 70 (Schema 22) am geeignetsten für eine selektive *prä*-HECK-Entschützung. Unter milden Bedingungen ließ sich der primäre Alkohol 72 mithilfe von Pyridinium-*para*-Toluolsulfonat in Methanol bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 83% (brsm.) erhalten. Dieser konnte in einer Diimid-Reduktion mit NBSH in 89% (brsm.) zum primär entschützten Ostfragment 73 umgesetzt werden.



Schema 22: Selektive Entschützung von 70 und Synthese des primär entschützten Ostfragments 73. a) PPTS, MeOH, 66%, 83% brsm; b) NBSH, NEt₃, 78%, 89% brsm.

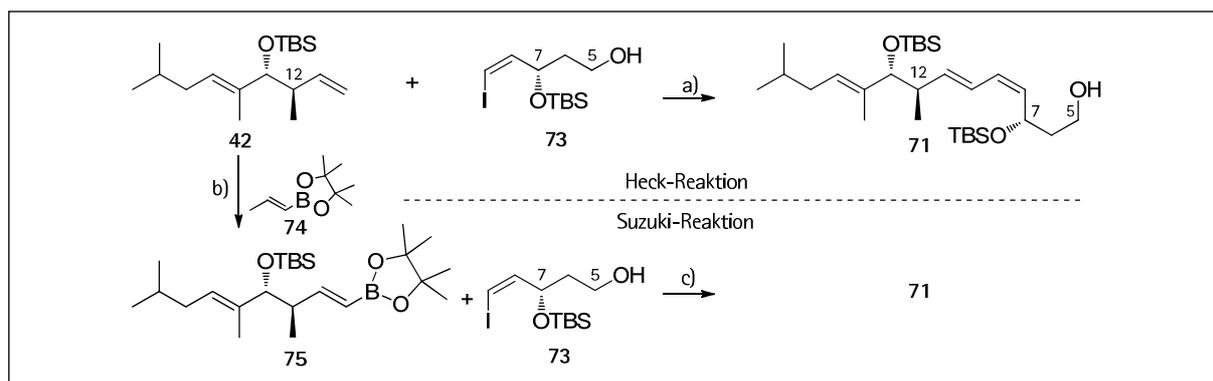
HECK-Reaktion mit primär entschütztem Ostfragment 73. Die HECK-Reaktion verlief mit 73 leider in deutlich geringeren Ausbeuten als mit der entsprechenden geschützten Substanz 59. Nach der Reaktion ließ sich Westfragment 42 in größeren Mengen reisolieren. Dennoch verbesserten große Überschüsse an 42 die Ausbeuten an erhaltenem Produkt 71.

Tabelle 5: Heck-Reaktion zwischen 42 und 73.

Eintrag	Bedingungen ^{a)}	Konzentration	Ergebnis
1	42 (2.0 eq), DMF (entgast)	0.08 M	31% (45% brsm.)
2	42 (1.7 eq), DMF (Flasche)	0.25 M	28% (39% brsm.)

a) gültig für alle Einträge: zusätzlich TBAB (1.0 eq), Cs₂CO₃ (1.1 eq), Pd(OAc)₂ (1.0 eq) und NEt₃ (1.0 eq), 21 h, r.t.
b) bezogen auf die Unterschusskomponente 73.

Nachdem die HECK-Kupplung zwischen terminalem Alken **42** und *Z*-Vinyljodid **73** nicht auf Ausbeuten von größer als 30% zu steigern war, wurde nach einer alternativen zentralen Kupplungsreaktion gesucht. Die Wahl fiel auf die SUZUKI-Reaktion, da sich das vorhandene terminale Alken einerseits leicht per Kreuzmetathese zum entsprechenden Boronsäurederivat **75** umsetzen ließ, und andererseits mit N. RAHNS Synthese von Chlorotonil⁶⁵ bereits Expertise zur Reaktion im Arbeitskreis vorhanden war.



Schema 23: HECK- und SUZUKI-Reaktion im Vergleich. a) Pd(OAc)₂, NEt₃, Bu₄NBr, Cs₂CO₃, DMF, 31%; b) Grubbs II, CH₂Cl₂, 78%, 7:1 *E/Z*; c) s. Tabelle.

Die Synthese des Pinakolborans **75** per Kreuzmetathese verlief problemlos und in guten *E*-Selektivitäten (*E:Z* = 7:1), jedoch zeigten erste Versuche der SUZUKI-Kupplung einen sehr langsamen Umsatz und wenig Ausbeute, auch bei der Verwendung von entgasten Lösemitteln (s. Eintrag 1 bzw. 2).

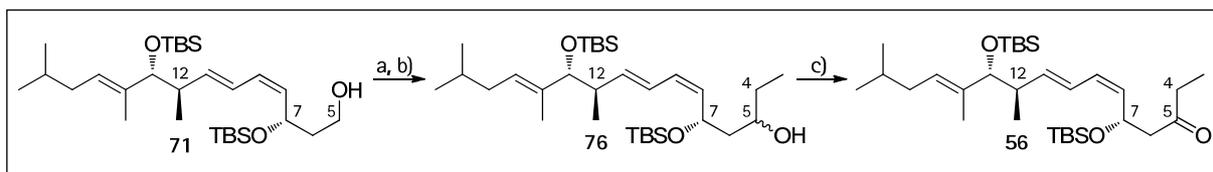
Tabelle 6: Optimierung der SUZUKI-Reaktion.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%) Acetonitril, 16 h	Reaktion sehr langsam, 13% Produkt
2 ^a	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%) Acetonitril, 16 h	wie Eintrag 1 17 %
3 ^a	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%), TIOEt (1.7 eq), THF/H ₂ O	55%
4 ^a	Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), TIOEt (2.5 eq), THF/H₂O	68%

a) Das verwendete Lösemittel wurde entgast (mind. 2 freeze-pump-thaw-Zyklen).

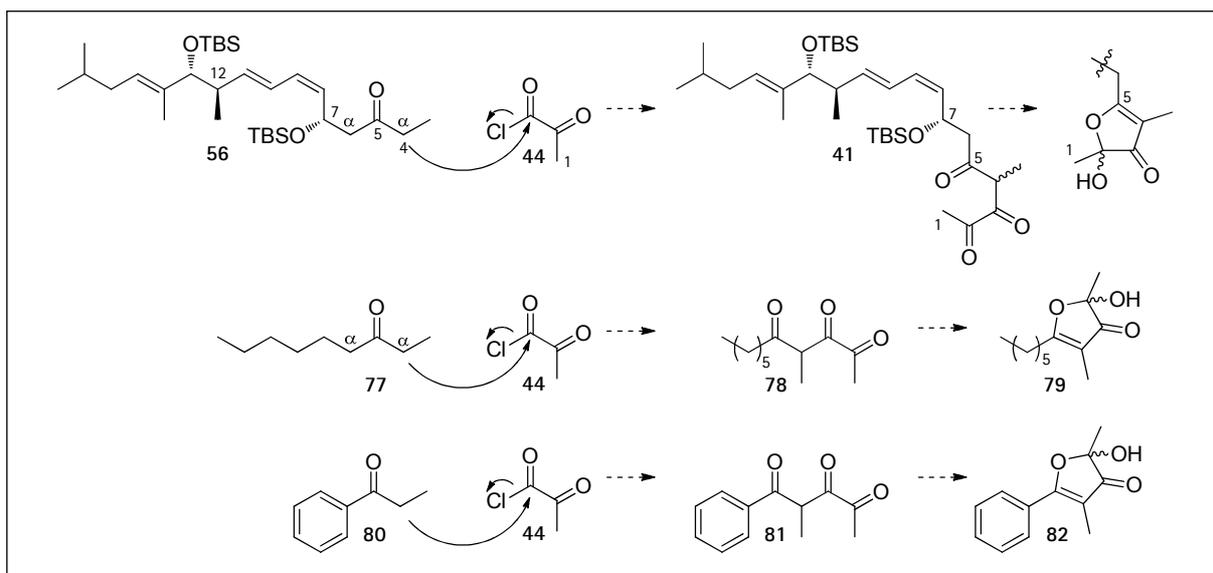
Von einem ähnlichen synthetischen Problem der Reaktivität einer SUZUKI-Reaktion berichteten ROUSH *et al.* bei ihrer Synthese von Superstolide A⁶⁶. Hier wurde, wie auch bei der oben erwähnten Synthese von Chlorotonil, die Reaktivität durch Zusatz von Thalliumsalzen erhöht und so die Ausbeute von 21% auf 95% gesteigert. Anwendung dieser Methode ergab das gewünschte Produkt **71** in Ausbeuten von 68% (Eintrag 4).

Post-SUZUKI-Transformationen. Entsprechend der Syntheseplanung sollte das primär entschützte SUZUKI-Produkt **71** weiter zu Keton **56** umgesetzt werden. Dazu wurde **71** zunächst in einer DESS-MARTIN-Oxidation zum entsprechenden Aldehyd umgesetzt, der in einer GRIGNARD-Addition mit kommerziell erhältlichem Ethylmagnesiumbromid den sekundären Alkohol **76** in 88% Ausbeute (brsm.) bildete. Aus der C5-epimeren Mischung ließ sich Ethylketon **56** in einer DMP-Oxidation erhalten.



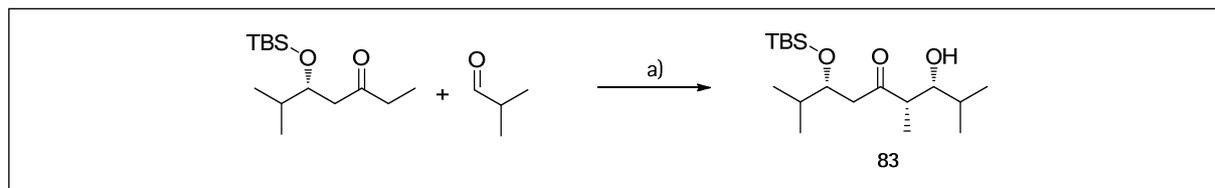
Schema 24: Post-Heck-Transformationen von **71**. a) DMP, 78%; b) EtMgBr, 69%, 88% brsm.; c) DMP, 80%.

Testsysteme zum geplanten Endgame der zweiten Synthesegeneration. Mit dem aliphatischen Fragment **56** in Händen wurde sich nun auf die Furanonbildung konzentriert. Die Wahl fiel zunächst auf 3-Nonanon (**77**) als Testsystem, da es sich wie das für die Synthese benötigte Keton **56** um ein Ethylketon handelt, das in beiden α -Positionen enolisierbar ist. Zusätzlich war Propiophenon (**80**) als einfachere enolisierbare Komponente denkbar. Als elektrophile Komponente wurde zunächst Pyruvoylchlorid **44** anvisiert, das in einer Stufe aus kommerziell erhältlichlicher Brenztraubensäure zugänglich ist. Triketone **41**, **78** und **81** sollten über ihre Enole spontan zu den entsprechenden Furanonen cyclisieren.



Schema 25: Erste Testsysteme zur Furanonbildung.

Deprotonierungen von 3-Nonanon. Erster Schritt für eine erfolgreiche Furanonbildung im gewünschten Naturstoff ist die regioselektive C4-Enolisierung des Ethylketons **77** (Schema 25). Ähnliche β -substituierte Ketone wurden mithilfe von Lithiumdiisopropylamid (LDA), Hexamethyldisilyl-Basen (HMDS) oder Boreagenzien mit hervorragender Regioselektivität in ihre Alkali- bzw. Borenolate überführt und in hoch diastereoselektiven Aldoladditionen eingesetzt. So konnten z.B. EVANS und Mitarbeiter⁶⁷ *syn*-Alkohol **83** als einziges Regioisomer in guten Ausbeuten und mit guter Diastereoselektivität von 87:13 synthetisieren (s. Schema 26).



Schema 26: EVANS' diastereoselektive Aldoladdition. a) PhBCl_2 , DIPEA, 68%; 87:13 *dr*, einziges Regioisomer.

Die Enolatbildung von 3-Nonanon wurde intensiv mithilfe von Deuterierungsexperimenten untersucht, wobei unter den angegebenen Bedingungen enolisiert und das Enolat nach der angegebenen Zeit mit D_2O abgefangen wurde (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Versuche zur Enolisierung von 3-Nonanon (**77**), D_2O quench.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	LiHMDS (1.5 eq), Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2h	keine Selektivität, ~ 1.5 H-D-Tausch
2	LiHMDS (2.0 eq), Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2h	keine Selektivität, ~ 2.0 H-D-Tausch
3	LDA (1.05 eq), Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2h	keine Selektivität, ~ 1.0 H-D-Tausch
4	LiHMDS (1.05 eq), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2h	keine Selektivität, ~ 1.0 H-D-Tausch
5	KHMDS (1.05 eq), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2h	keine Selektivität, unvollständiger H-D-Tausch (~ 0.68)
6	NaHMDS (1.05 eq), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2h	keine Selektivität, ~ 1.0 H-D-Tausch
7 ⁶⁷	PhBCl_2 / DIPEA (1.5 eq), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	keine Selektivität, ~ 1.0 H-D-Tausch

Wie zu erwarten ist die Anzahl der Deuterierungen und damit die um diesen Betrag verringerten Integrale der entsprechenden Protonen im ^1H -NMR-Spektrum proportional zu den Äquivalenten der eingesetzten sterisch gehinderten Base (vgl. Eintrag 1 und 2). Die gewünschte *einfache* Enolisierung wurde in allen Fällen außer beim Einsatz von KHMDS (s. Eintrag 5) erreicht, jedoch konnte in keinem Fall eine nachweisbare Regioselektivität erreicht werden. So zeigt ein typisches Spektrum (Abbildung 17), dass sich im Gegensatz zu unumgesetztem 3-Nonanon (oben) lediglich das Integral der α -Protonen von 4 auf 3 verringert, die Aufspaltungsmuster der β -Protonen *b* und *c* sich allerdings nur geringfügig ändern, und nicht wie bei regioselektiv 2-deuteriertem 3-Nonanon zu erwarten die *b*-Protonen als klares Dublett erscheinen.

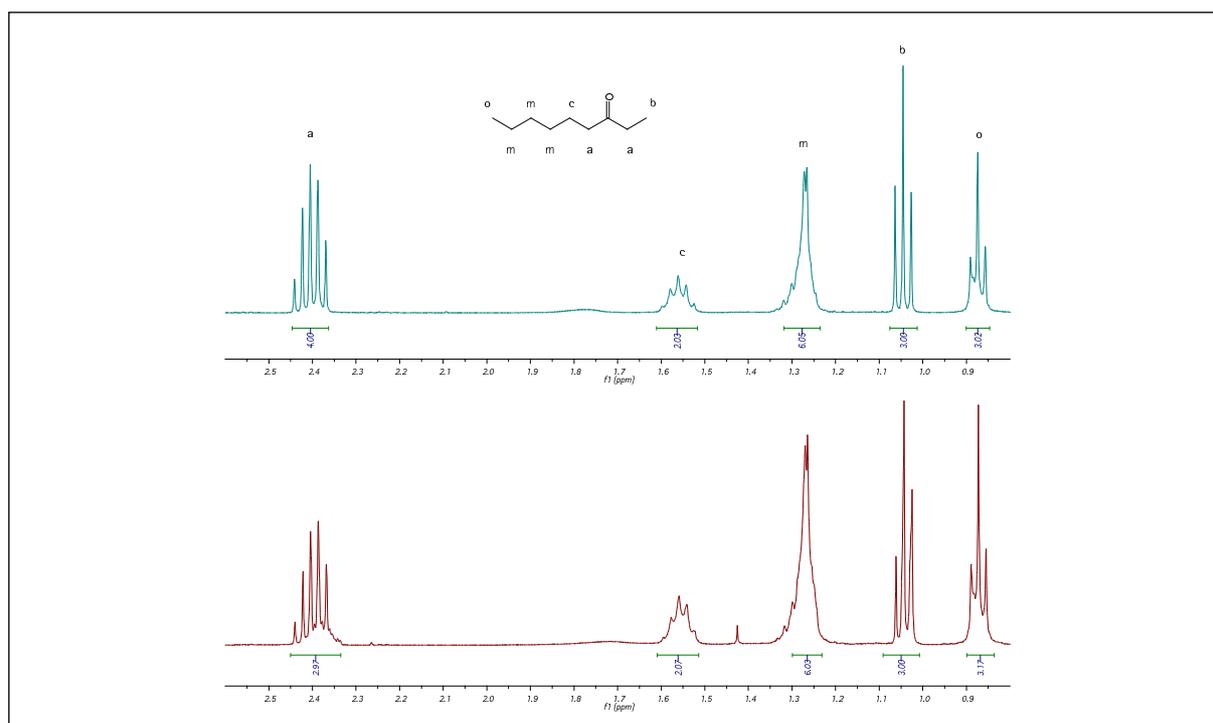


Abbildung 17: Typisches Spektrum eines Deprotonierungsexperiments. oben: 3-Nonanon; unten: nach Reaktion mit NaHMDS (1.05 eq).

Die rein aliphatischen Ethyl- bzw. Hexylreste des 3-Nonanons scheinen in der α -Position des Carbonyls also zu ähnlich zu sein, um regioselektiv enolisiert werden zu können. In Folge dessen wurde als Modell-Ethylketon das einfacher handhabbare Propiophenon (**80**) gewählt, das nur in einer Richtung enolisierbar ist.

Auswahl und Synthese möglicher elektrophiler Komponenten. Pyrovoylchlorid **44** erschien zunächst als ideales Elektrophil, da es α zur reaktiven Säurechloridfunktionalität bereits die benötigte Ketofunktion in der korrekten Oxidationsstufe besitzt. Zusätzlich waren Aktivester der Brenztraubensäure (**84**) oder deren Methylenolether 2-Methoxyacrylsäure **86**, 2-Methoxycrotonsäure (**85**) und TMS-Enolether **90** als Kupplungspartner denkbar, sowie die Ester **87**, **88** und TMS-Ester **89**, die mittels einer CLAISEN-Kondensation mit dem Enolat das gewünschte Addukt bilden könnten.

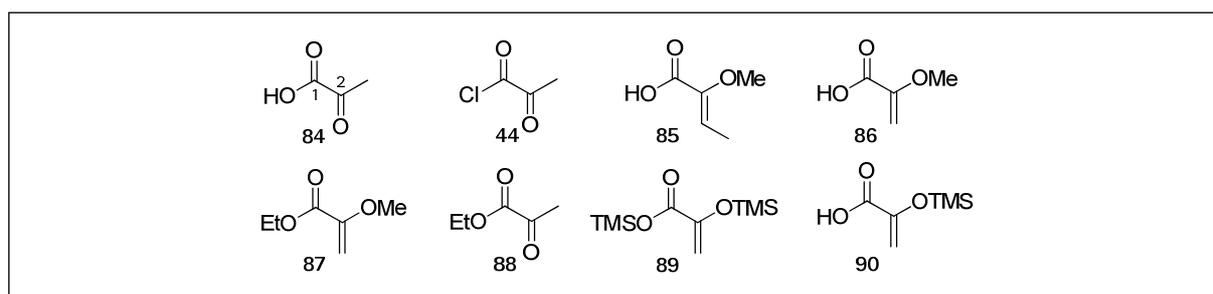
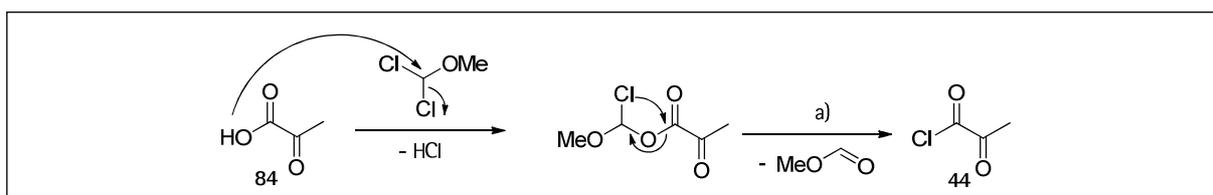


Abbildung 18: Mögliche Elektrophile.

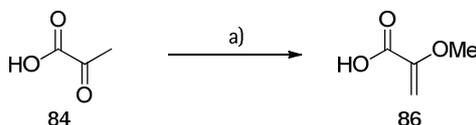
Davon sind Brenztraubensäure (**84**), 2-Methoxycrotonsäure (**85**) und Ethylpyruvat (**88**) kommerziell erhältlich. Da Pyruvoylchlorid **44** mit den gängigen Reagenzien wie Thionylchlorid oder Oxalylchlorid nicht aus Brenztraubensäure zugänglich ist,⁶⁸ wurde es nach OTTENHEIM in Ausbeuten im Literaturbereich^{68,69} mithilfe von α/α -Dichlormethylmethylether dargestellt. Nach lösemittelfreier Reaktionsführung bei 60 °C ist das gewünschte α -Keto-Carbonsäurechlorid nach Vakuumdestillation in 41% darstellbar.



Schema 27: Mechanismus der Bildung von Pyruvoylchlorid **44**. a) 60 °C, 41%.

2-Methoxyacrylat **86** ist gemäß BATES *et al.*⁷⁰ direkt aus dem Dianion der Brenztraubensäure zugänglich, allerdings ist der Einsatz der cancerogenen Reagenzien Dimethylsulfat und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) von Nöten. Es zeigte sich, dass diese Methode für kleine Ansätze mäßige Ausbeuten erzielt, diese beim *upscale* jedoch deutlich einbricht (s. Tabelle 8).

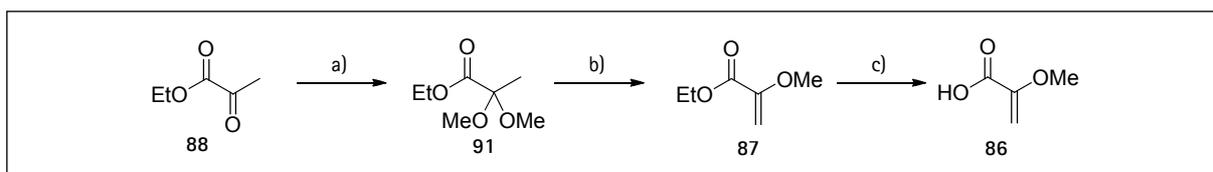
Tabelle 8: Abhängigkeit der Ausbeute von 2-Methoxyacrylat von der Ansatzgröße.



Eintrag	Ansatz (eingesetzte Brenztraubensäure)	Ausbeute
1	0.25 mL (317 mg, 3.6 mmol)	38 %
2	1.0 mL (1270 mg, 14.4 mmol)	11 %

a) KO^tBu, *n*-BuLi, Me₂SO₄, THF, HMPA, -78 °C → rt.

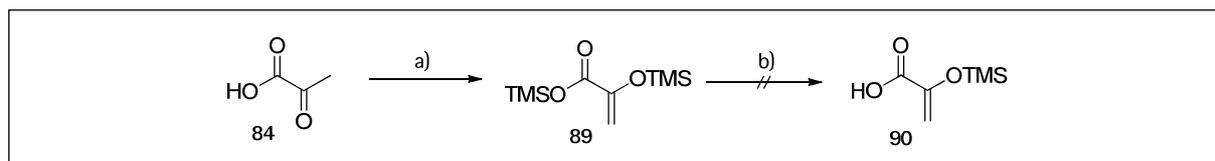
Weil mithilfe dieser Methodik kein sicherer Zugang zu größeren Mengen an **86** sichergestellt war, wurde ein dreistufiger Ansatz nach BOWMAN⁷¹ und OWEN⁷² ausgehend von Ethylpyruvat (**88**) gewählt (Schema 28).



Schema 28: Synthese von **86** aus Ethylpyruvat. a) CH(OMe)₃, H₂SO₄ cat.; b) P₄O₁₀, 100 °C, 86% über zwei Stufen; c) NaOH, H₂O, 100 °C, 65%.

In einer Sequenz aus Acetalbildung und Eliminierung ist Ethyl-2-Methoxyacrylat **87** in zwei Stufen und einer guten Ausbeute von 86% aus Ethylpyruvat zugänglich. Eine anschließende Verseifung lieferte nach drei Stunden in refluxierender wässriger Natriumhydroxidlg. die gewünschte α -Methylenolether-Carbonsäure **86** in 65% Ausbeute.

Doppel-TMS-pyruvat **89** ließ sich nach O'LEARY⁷³ aus dem Dianion der Brenztraubensäure in mäßigen Ausbeuten von 50% herstellen. Die äußerst hydrolyseempfindliche Substanz ließ sich bei Raumtemperatur mit 1.5 eq. Methanol in Dichlormethan nicht zur gewünschten Carbonsäure **90** methanolysieren, sondern wurde unter diesen Bedingungen zersetzt.



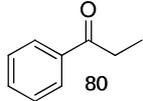
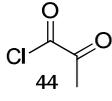
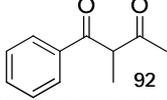
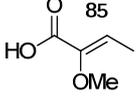
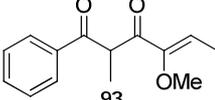
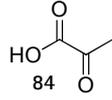
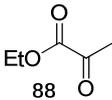
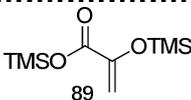
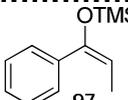
Schema 29: Synthese von Doppel-TMS-pyruvat **89** und Versuch der Methanolysen. a) NEt_3 (2 eq), TMSCl (2 eq), 50%; b) MeOH, Zersetzung.

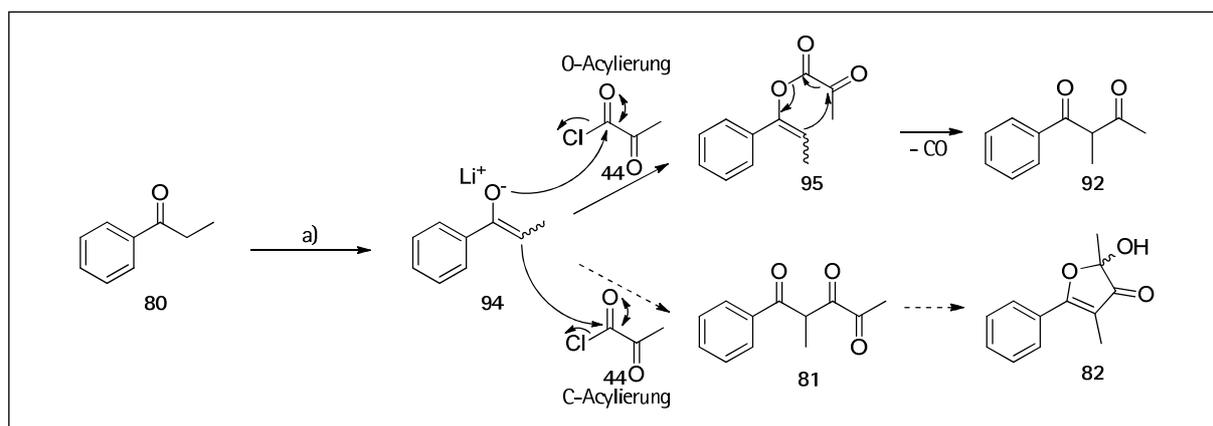
Studien zu Enolatkupplungen. Mit dem Enolat von Propiophenon (**80**) wurden diverse Kupplungsreaktionen mit den soeben angegebenen Elektrophilen getestet (s. Tabelle 9). Dabei wurde in jeder Reaktion zwei Stunden lang bei -78°C enolisiert, bevor das Elektrophil bei dieser Temperatur zugegeben wurde.

So zeigte das mit DMPU aktivierte Lithiumenolat von **80** mit Pyruvoylchlorid nach 10 min Reaktionsdauer kein isolierbares gewünschtes Produkt **93**, aber *O*-Acylierungsprodukte, die größtenteils vermutlich nach Schema 30 decarboxyliert als **92** vorliegen (Eintrag 1).

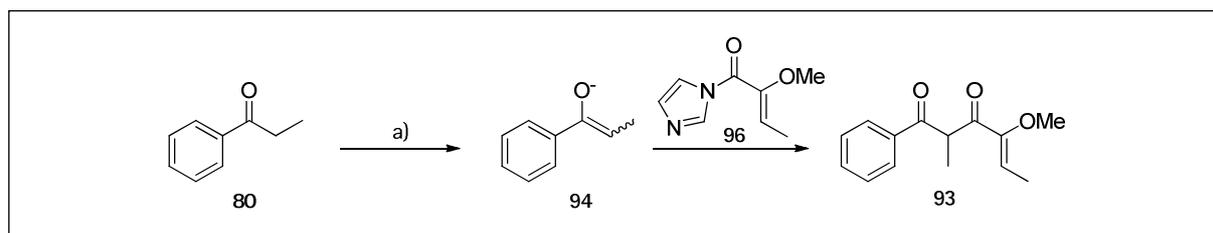
Wurde Enolat **94** hingegen mit dem vorgeformten CDI-Aktivester der 2-Methoxycrotonsäure (**96**) zur Reaktion gebracht (Eintrag 2), so waren keine *O*-Acylierungsprodukte nachweisbar und das gewünschte *C*-Additionsprodukt **93** war neben Edukten nach einer Stunde Reaktionsdauer in 21% Ausbeute isolierbar (Schema 31). Durch Steigerung der Reaktionsdauer von einer auf zwei Stunden (vgl. Einträge 2 und 3) und den Wechsel zum Natriumenolat konnte der Umsatz weiter erhöht werden, wobei bei 16 Stunden (Eintrag 4) bei -78°C keine weitere Umsatzsteigerung beobachtet werden konnte: Die Ausbeute pendelte sich auf 30% (57% basierend auf reisolierbarem Propiophenon) ein.

Tabelle 9: Kupplungsreaktionen.

Eintrag	Enolat	Elektrophil	Bedingungen	Ergebnis
1	 80 LiHMDS (1.05 eq) DMPU (8 eq)	 44	THF, 10 min, -78 °C	O-Acylierungs- produkte:  92
2	80 LiHMDS (1.05 eq) DMPU (8 eq)	 85 OMe, CDI	THF, 1 h, -78°C	 93 21 %, Rest rec. sm.
3	80 NaHMDS (1.05 eq) DMPU (8 eq)	85, CDI	THF, 2 h, -78°C	93 30 %, Rest rec. sm.
4	80 NaHMDS (1.05 eq) DMPU (8 eq)	85, CDI	THF, 16 h, -78°C	93 29%, 57% brsm.
5	80 NaHMDS (1.05 eq) DMPU (8 eq)	 84 CDI	THF, 2 h, -78°C, dann \rightarrow r.t., 16 h	n.r.
6	80 NaHMDS (1.05 eq) DMPU (8 eq)	 88	THF, -78°C \rightarrow r.t., 16 h	n.r.
7	80 NaHMDS (1.05 eq) DMPU (8 eq)	 89	THF, 2.5 h, -78°C	 97

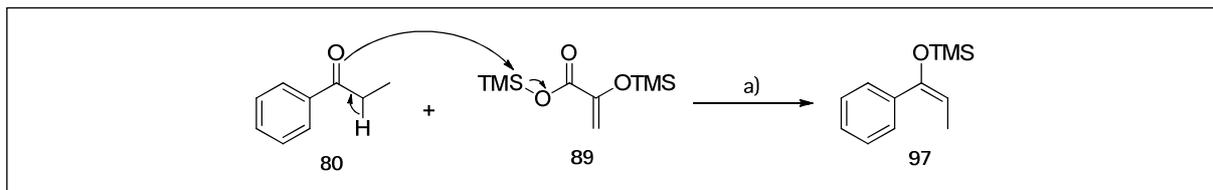


Schema 30: O- vs. C-Acylierung mit anschließender Decarbonylierung zu 92. a) LiHMDS, DMPU, THF, -78 °C.



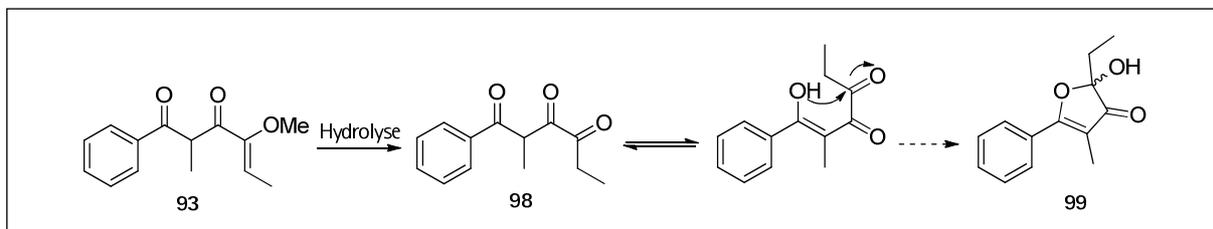
Schema 31: Reaktionsverlauf der Aktivestermethode. a) LiHMDS oder NaHMDS, DMPU, THF, -78 °C.

Der ungeschützte Aktivester der Brenztraubensäure zeigte auch bei höheren Temperaturen keine Reaktivität (Eintrag 5). Ebenso verhielt sich Ethylpyruvat (Eintrag 6), das mit dem Elektrophil nicht im Sinne einer CLAISEN-Kondensation reagierte, sondern für die Bedingungen ($-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$) vermutlich zu reaktionsträge war. Wurde Doppel-TMS-pyruvat **89** (Eintrag 7) in die Reaktion eingebracht, so zeigt sich zwar Reaktivität, doch war kein gewünschtes Produkt, sondern lediglich der erstaunlich stabile TMS-Enolether **97** von Propiophenon nach säulenchromatographischer Reinigung isolierbar.



Schema 32: Bildung des TMS-Enolethers von Propiophenon. a) NaHMDS, DMPU, THF, -78°C .

Freisetzungen des Triketons und Cyclisierung zum Furanon. Aus dem Enolether **93** sollte nun durch Hydrolyse das Triketon **98** freigesetzt werden, das gemäß Schema 33 spontan zum gewünschten Furanon **99** cyclisieren sollte. Dieses entspricht der Furanoneinheit in Aurafuron mit der Ausnahme, dass hier eine Ethylgruppe statt einer Methylgruppe am halbacetalischen Zentrum vorliegt.



Schema 33: Bildung des Furanons.

Da diese Methodik auch auf die Aurafuronsynthese mit ihren labilen Elementen wie einer β -Silyloxygruppe und einer *Z*-Doppelbindung angewendet werden sollte, wurde nach besonders milden Bedingungen für die Hydrolyse gesucht. COHEN *et al.*⁷⁴ publizierten 1980 ein solches mildes Verfahren für die Spaltung einiger Methylenolether mithilfe von TMSCl und Natriumiodid bei Raumtemperatur.

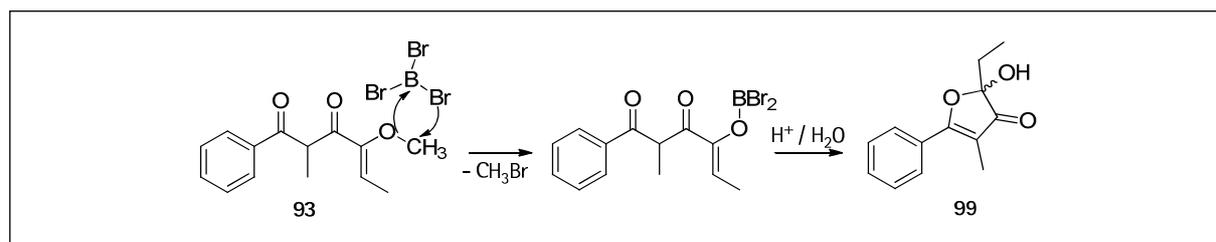
Auf den vorliegenden Methylenolether angewendet ergab sich jedoch auch bei Zugabe von einem Äquivalent Wasser kein gewünschtes Produkt, sondern eine komplexe Mischung unpolarerer Nebenprodukte (s. Tabelle 10, Einträge 1 und 2).

Tabelle 10: Studien zur Hydrolyse des Methylenoethers **93**.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	TMSCl, NaI (1.0 eq), CH ₃ CN, rt, 5 min	kein Produkt, unpolare Nebenprodukte
2	TMSCl, NaI (2.0 eq), CH ₃ CN, rt, 2 h	wie 1, auch bei H ₂ O-Zugabe (1 eq)
3	HCl (15%)/THF (0.6:1)	Reaktivität erst bei 50°C. 99 , (42%, Rest sm)
4	HCl (5%)/MeOH (1:2)	Reaktivität erst bei 50°C o.n. 99 , (50%, Rest sm)
5	TfOH/THF/H ₂ O (0.3:5:1)	Umsatz erst bei 50°C o.n. komplexe Mischung ohne dp
6	Oxalsäure, ¹ PrOH, THF	n.r., selbst bei 10 eq und 50°C
7	BBr ₃ (3 eq), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → 0 °C o.n	99 (40%)

Weiterhin wurden die üblichen Brønstedt-Säuren untersucht. Während die Reaktionen von Trifluormethansulfonsäure und Oxalsäure mit Methylenoether **93** kein gewünschtes Produkt ergaben (Einträge 5 bzw. 6), so ließ sich das gewünschte Furanon **99** in guten Ausbeuten um 50% mit Salzsäure (Einträge 3 und 4) darstellen, allerdings erst bei erhöhten Temperaturen von 50 °C. Hierbei handelte es sich jedoch um Bedingungen, die für die Aurafuronsynthese vermutlich zu harsch gewesen wären.

Daher wurde mit Bortribromid (Eintrag 7) ein Verfahren untersucht, das bislang vor allem für die Spaltung phenolischer Methylether bekannt war⁷⁵. Da BBr₃ auch die freien Carbonylgruppen des Moleküls zu komplexieren vermag, wurden drei Äquivalente in die Reaktion eingebracht. Es ergab sich bei Reaktion von -78 °C bis 0 °C das gewünschte Furanon in 40%.



Schema 34: Mechanismus der Etherspaltung mit BBr₃.

Methodikanwendung auf 2-Methoxyacrylsäure **86.** Da es gelungen war, mit **99** ein um ein Kohlenstoffatom verlängertes Furanon darzustellen, sollte die entwickelte Methode mit 2-Methoxyacrylsäure **86** auf Robustheit überprüft werden.

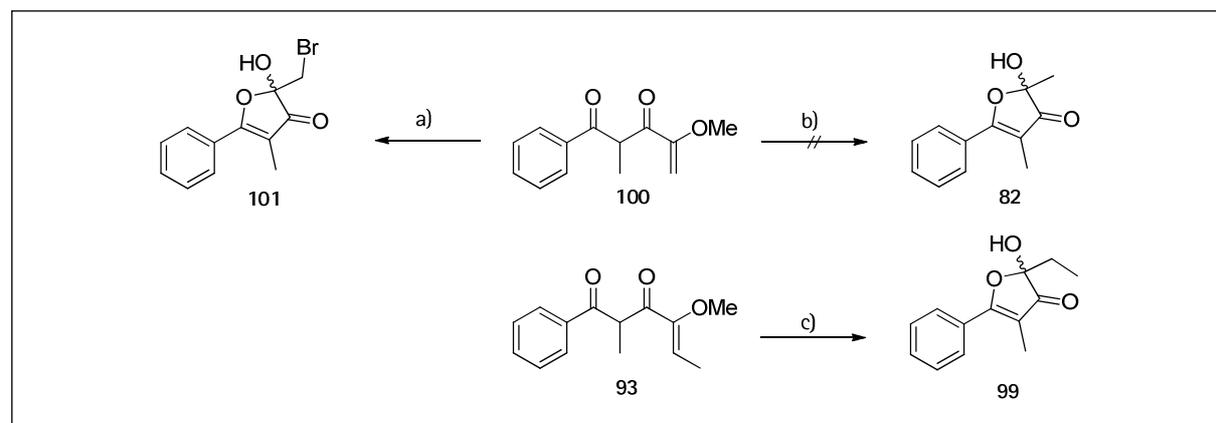
Der erste Schritt, die Aktivestercupplung, konnte durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf -30 °C auf eine Ausbeute jenseits der 70% optimiert werden (s. Tabelle 11). Auch der Einsatz von DMPU schien in diesem Falle nicht notwendig. So zeigte die Reaktion eine etwa 10% höhere Ausbeute beim Verzicht (Eintrag 3) auf das Reagenz (vgl. mit Eintrag 2).

Tabelle 11: Optimierung der Aktivesterkupplung mit 2-Methoxyacrylsäure **86**.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute (100)
1*	-78 °C, 16 h	29% (60% brsm.)
2*	-78 °C → -30 °C, 16 h	61%
3	-78 °C → -30 °C, 3.5 h	71%

* zum Enolat wurde DMPU (8 eq) gegeben.

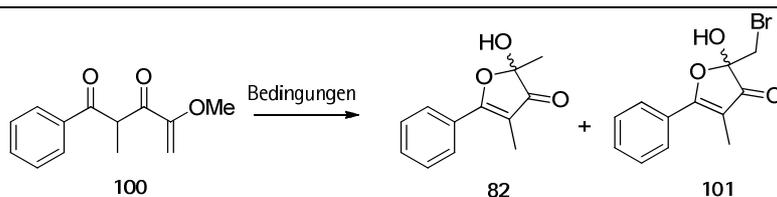
Der so erhaltene Methylenolether **100** wurde in ersten Reaktionen den Bortribromid-Bedingungen unterzogen, um die Hydrolyse zu Furanon **82** zu erreichen. Bei Reaktionsbedingungen zwischen -78 °C und 0 °C konnte dabei im Gegensatz zu der Reaktion von **93** kein gewünschtes Produkt **82**, sondern ein Nebenprodukt isoliert werden, dessen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren darauf schließen ließen, dass es sich um das bromierte Furanon **101** handelte (Tabelle 12, Eintrag 1).



Schema 35: Hydrolyse der Methylenolether **93** und **100**. a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C → 0 °C, 35%; b) dieselben Bedingungen, **82** nicht gebildet; c) dieselben Bedingungen, 40%.

Auch mit einer neueren Charge (Eintrag 2) wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Die rote Farbe der Reaktionsmischung deutete bei dieser Art der Reaktionsführung (-78 °C → 0 °C, 16 h) darauf hin, dass elementares Brom aus dem Reagenz freigesetzt wurde. Diese Nebenreaktion konnte in der Dunkelheit, bei niedriger Temperatur und kürzerer Reaktionsdauer unterdrückt werden, so dass erstmals in 35% Ausbeute das gewünschte Phenylfuranon **82** isoliert wurde (Eintrag 3). Schließlich konnte die Ausbeute auf bis zu 60% (Eintrag 5) unter Verwendung eines großen Überschusses BBr_3 (10 eq) gesteigert werden. Essentiell für die Produktbildung war dabei in allen Fällen auch die frische Herstellung des Vorläufers **100**.

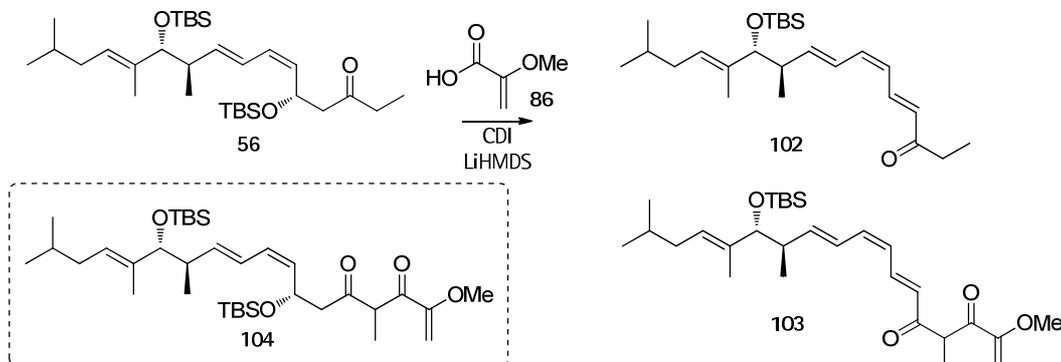
Tabelle 12: Optimierung der Hydrolyse von Enolether 100.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	BBr_3 (3 eq), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ o.n.	0% (82), 35% (101)
2	BBr_3 (neue Flasche, 3 eq), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ o.n.	0% (82), 33% (101)
3	BBr_3 (3 eq), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, Dunkelheit	35% (82), 0% (101)
4	BBr_3 (3 eq), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, Dunkelheit	0% (82), 30% (101)
5	BBr_3 (10 eq), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min, Dunkelheit	60% (82), Spuren (101)
6	BBr_3 (3 eq), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 90 min, Dunkelheit	53% (82), Spuren (101)

Methodik-Anwendung (Syntheseansatz der zweiten Generation). Die entwickelte 2-Schritt-Methodik der Furanonbildung sollte nun auf den Fall des Naturstoffs und damit auf das Ethylketon 56 angewandt werden, jedoch führte bereits die Enolisierung mit LiHMDS in THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in allen Fällen zu eliminiertem Keton 102.

Tabelle 13: Versuche der Aktivesterkupplung von Ethylketon 56 und Acrylat 86.



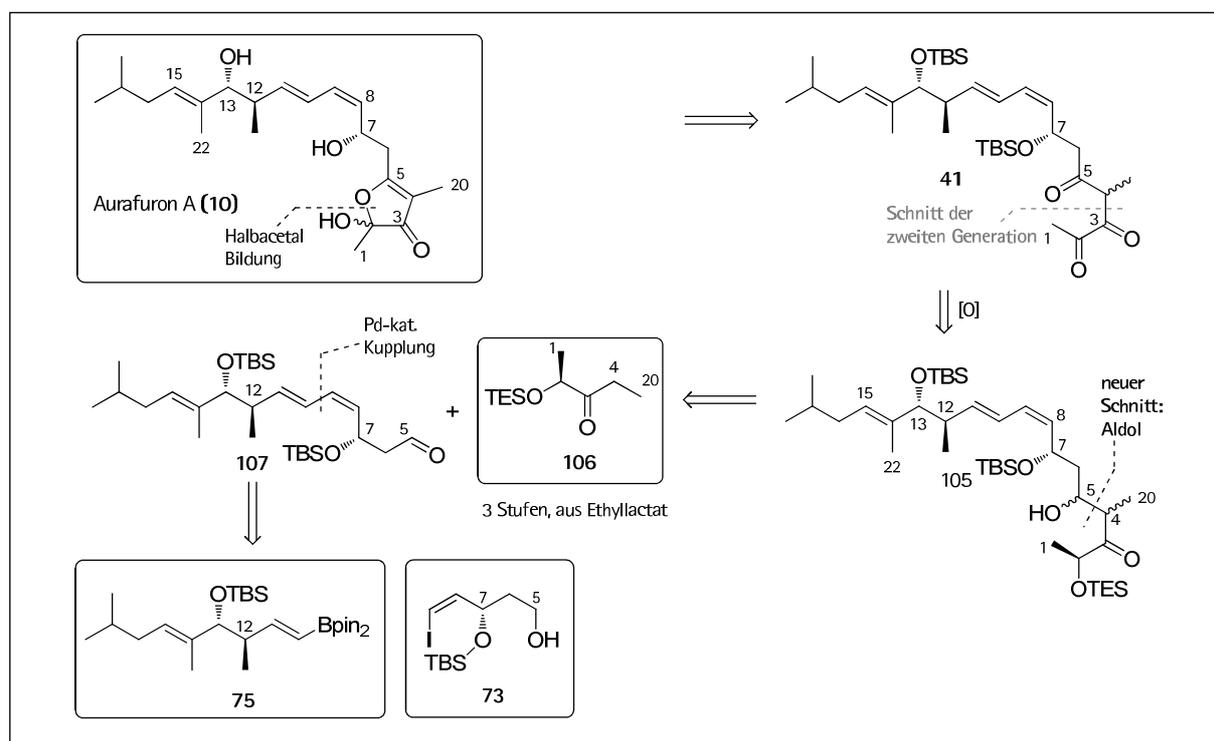
Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	Keton 2 h enolisiert	35% (56), 23% (102), 8% (103)
2	Keton 20 min enolisiert	34% (56), 20% (102), 27% (103)
3	Base im Beisein von Aktivesters und Keton zugeben (internal quench)	nur 56 und 102 isoliert

In den ersten beiden Fällen (Eintrag 1 und 2) wurde Ethylketon 56 bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorsichtig zu einer Lösung von LiHMDS in THF gegeben und 2 h bzw. 20 min gerührt, bevor mittels Transferkanüle eine vorgekühlte Lösung des vorgenerierten CDI-Aktivesters in THF bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ addiert wurde. Bereits vor der Zugabe des Elektrophils war dünn-schichtchromatographisch in beiden Fällen das eliminierte Keton 102 nachweisbar, das in mäßigen Ausbeuten von knapp 30% die Kupplungs-

reaktion einging. In keinem Fall konnte das gewünschte Produkt **104** isoliert werden, auch nicht unter Verwendung von *internal-quench*-Bedingungen. Hierbei wurde eine Mischung aus Ethylketon **56** und des vorgenerierten Aktivesters in THF bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt und langsam die aktivierende Base zugegeben, um so das entstehende Enolat direkt mit dem Elektrophil abfangen zu können, noch bevor es zur Eliminierung kommen sollte. In diesem Fall (Eintrag 3) konnten lediglich **56** und **102** isoliert werden. Da das eliminierte und nicht doppelbindungsstabile Kupplungsprodukt **103** keinen Zugang zu Aurafuron A lieferte, wurde dieser Syntheseansatz verworfen.

3.3 Syntheseansatz der dritten Generation – der Lactat-Baustein

Da mithilfe des soeben vorgestellten Ansatzes kein Zugang zu Aurafuron A sichergestellt war, wurde der schon zuvor angedachte neue retrosynthetische Schnitt gemäß dem folgenden Schema (C4-C5 statt C3-C4) anvisiert, um C6-C7-Eliminierung und damit den Verlust des (*S*)-konfigurierten Stereozentrums zu vermeiden.



Schema 36: Retrosynthese der dritten Generation.

Hierbei ließ sich das Triketon **41** durch Retro-Aldol-Addition auf Aldehyd **107** zurückführen, welcher aus den bereits zuvor benutzten Fragmenten **75** und **73** erhältlich ist. Als zweite Komponente sollte das Ethylketon **106** eingebracht werden, das in drei Stufen aus Milchsäureethylester darstellbar ist. Die mit der Silylschutzgruppe mitgebrachte und bei der

Aldol-Addition aufgebaute Alkoholfunktionalität in Struktur **105** sollten nachträglich und am besten synchron zum benötigten Triketon **41** oxidiert werden.

Synthese des Lactatbausteins 106. In der Literatur sind Bausteine wie **106** mit anderen Schutzgruppen für hochselektive Aldolreaktionen wohl bekannt.^{76,77} So lässt sich z.B. das Benzoyl-geschützte Ethylketon **107** hochselektiv mit Aldehyden zu *anti*-Aldol-Produkten umsetzen, während das Benzyl-geschützte Derivat **108** *syn*-Produkte ergibt.

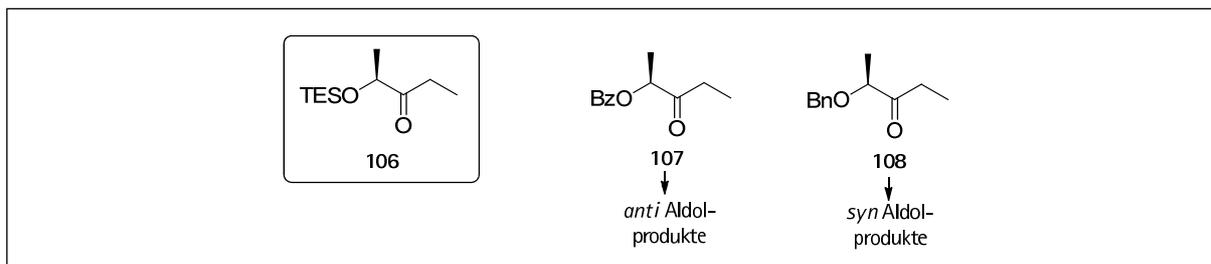
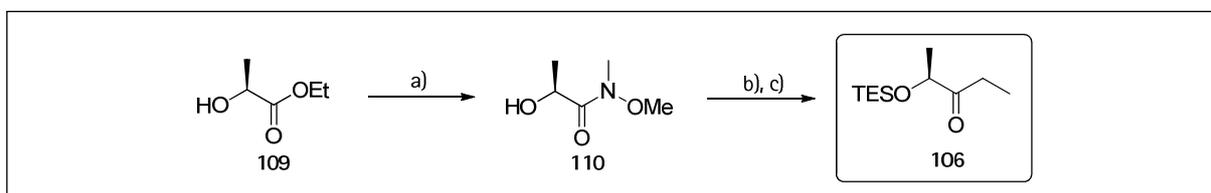


Abbildung 19: Lactatbausteine für Aldolreaktionen.

Da im Falle des Naturstoffes wegen nachträglicher Oxidation des aufgebauten Aldol-Stereozentrums keine Selektivität von Nöten war, wurde sich zwecks einfacher Entschützung für die TES-Schutzgruppe entschieden.

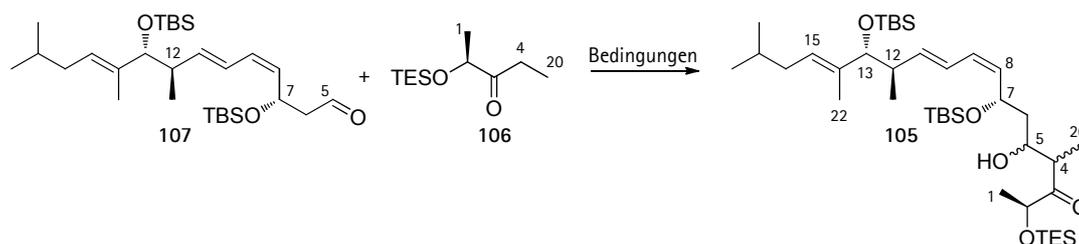
Die Synthese von **106** verlief ausgehend von (*S*)-Ethyllactat (**109**) problemlos (Schema 37).



Schema 37: Synthese von **106**. a) HNMe(OMe), *i*PrMgCl, 69%, b) EtMgBr, THF, c) TESOTf, 2,6-Lutidin, 49% über zwei Stufen.

Aldoladdition. Mit diesem Baustein wurde sodann die Aldoladdition an Aldehyd **107** optimiert (s. Tabelle 14). Dabei wurde in jedem Fall zunächst das Keton enolisiert. *D*₂O-*quench*-Experimente zeigten, dass quantitative Enolisierung mit LiHMDS (1.1 eq) nach zwei Stunden bei -78 °C möglich war. Zum Lithiumenolat wurde schließlich der Aldehyd zugegeben. In ersten Versuchen zeigte sich keine Reaktion zum gewünschten Produkt **105**, sondern als einziges neues Produkt der eliminierte Aldehyd (Eintrag 1). Auch eine Erhöhung der Äquivalente der Ethylketonkomponente **106**, erhöhte Reaktionstemperaturen (Eintrag 2) oder eine langsame Zugabe des Aldehyds (Eintrag 3) vermochten die Reaktivität nicht zu ändern.

Tabelle 14: Optimierung der Aldol-Reaktion zwischen 107 und 106.

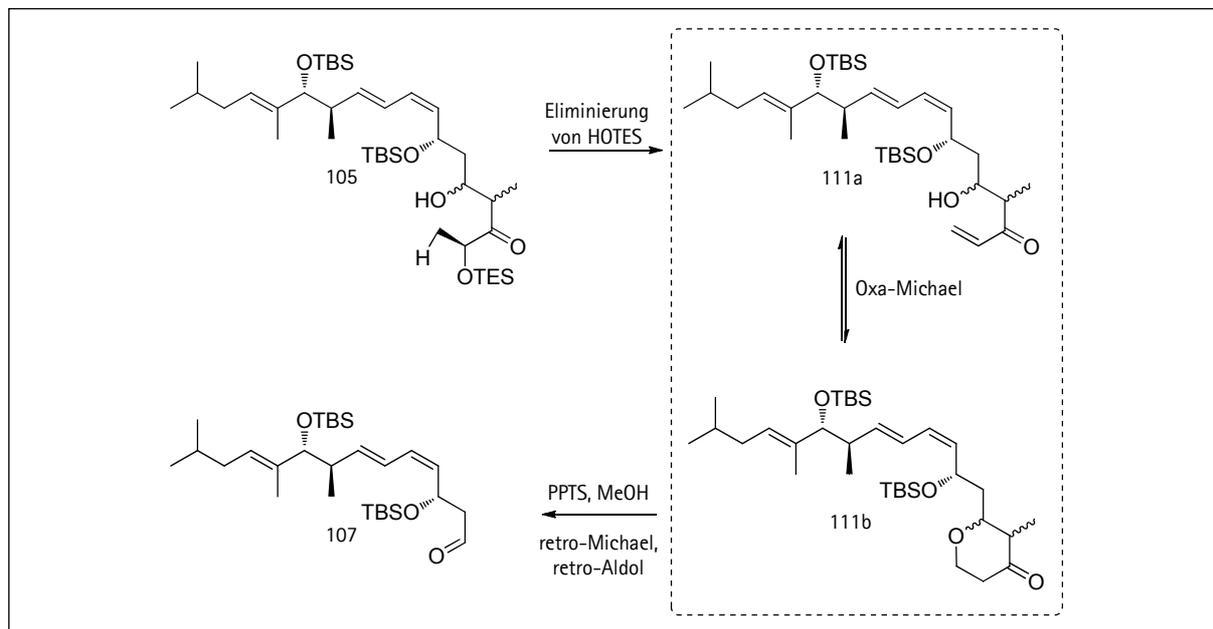


Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	Keton 106 (1.1 eq), LiHMDS, THF, -78°C, 90 min	reisoliertes 107 (57%) eliminiertes 107 (Spuren)
2	Keton 106 (1.1-3.0 eq), LiHMDS, THF, -78°C → 0°C	reisoliertes 107 eliminiertes 107
3	Keton 106 (2.0 eq), LiHMDS, THF, langsame Zugabe von 107, -78°C, 15 min	reisoliertes 107 (43%) eliminiertes 107 (5%)
4	Keton 106 (2.0 eq), LiHMDS, HMPA, THF, langsame Zugabe von 107, -78°C, 2 h	gewünschtes Produkt 105 (30%), reisoliertes 107, viele Nebenprodukte
5	Keton 106 (2.0 eq), LiHMDS, HMPA, THF, schnelle Zugabe von 107, -78°C, 2 h	gewünschtes Produkt 105 (15-40%), viele Nebenprodukte <i>post-querch</i>
6	Keton 106 (2.0 eq), LiHMDS, HMPA, THF, schnelle Zugabe von 107, -78°C, 10 min, <i>reverse quench</i>	gewünschtes Produkt 105 (50%)

Der Zusatz von HMPA (Eintrag 4) zur Enolaktivierung ergab erstmals das gewünschte Produkt 105 in 30% Ausbeute, jedoch schwankten bei weiteren Versuchen (Eintrag 5) die Ausbeuten zwischen 15 und 40% trotz sehr sauberer Reaktionsdünnschichten. Nach dem Beenden der Reaktion durch Zugabe von pH7-Pufferlösung, NaHCO₃-Lösung oder NH₄Cl-Lösung zeigte sich in allen Fällen eine deutlich komplexere Mischung als auf der Reaktions-DC, sodass vermutet wurde, dass die entsprechenden Lösungen bei -78 °C einfroren, *bevor* sie die Reaktion beenden konnten. Es zeigte sich, dass durch umgekehrte Zugabe (Eintrag 6: Reaktionslösung *zu* einer auf 0 °C gekühlten Lösung von pH7-Pufferlösung) der *quench* deutlich sauberer verlief und sich die Ausbeuten auf 50% stabilisierten.

Eines der gebildeten Zwischenprodukte zeigte im ¹H-NMR-Spektrum einen ähnlichen olefinischen Bereich wie der eingesetzte Aldehyd oder das gewünschte Produkt, ihm fehlten jedoch die für die TES-Gruppen charakteristischen Signale. Bei weiterer Umsetzung mit PPTS ließ sich in guter Ausbeute Aldehyd 107 zurückerhalten, so dass es sich vermutlich um das Oxa-Michael-Produkt 111b handelt. Dieses kann durch Eliminierung aus dem gewünschten

Aldolprodukt **105** gemäß Schema 38 entstehen. Durch Reaktion mit PPTS fand eine Folge von *retro*-Michael- und *retro*-Aldolreaktion statt, so dass Aldehyd **107** ohne jegliche Doppelbindungsisomerisierung isoliert werden konnte.

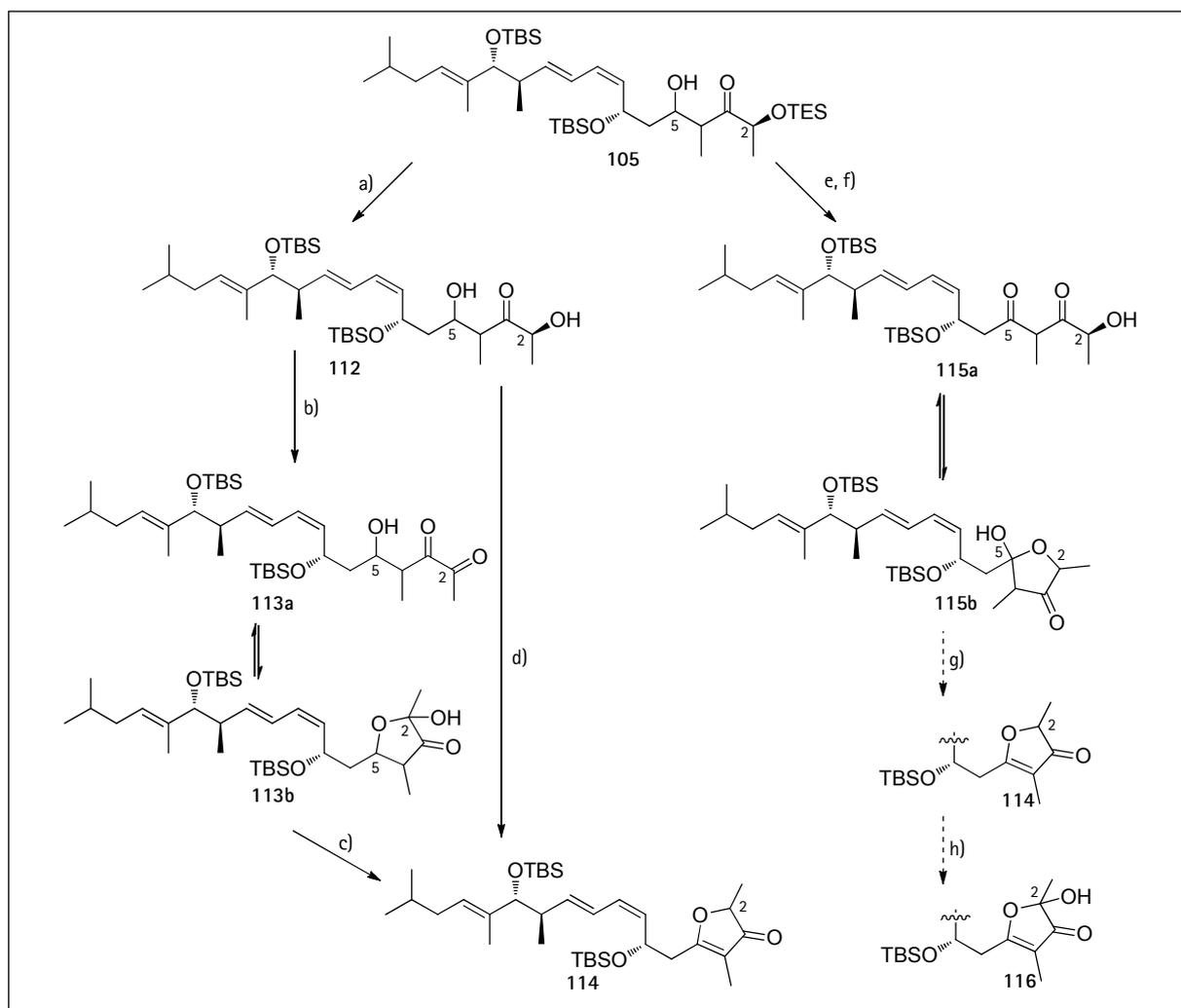


Schema 38: Bildung und Reaktion des Aldol-Nebenprodukts **111**.

Post-Aldol-Transformationen. Mit Aldolprodukt **105** wurde die Synthese an zwei Fronten weitergeführt. Einerseits wurde durch TES-Entschützung das 2,5-Diol **112** synthetisiert, andererseits durch eine Folge von DESS-MARTIN-Oxidation und TES-Entschützung der an C5 oxidierte Alkohol **115a** generiert (Schema 39). Beide sollten zum gewünschten Furanon **116** oxidiert werden, das der cyclisierten Form des korrespondierenden Triketons entspricht, jedoch ließ sich **115a**, das im Gleichgewicht mit seinem Halbacetal **115b** steht, in keinem Falle weiter umsetzen. Welche der beiden Formen gebildet wurde, ließe sich wegen identischer Massenspektren und sehr ähnlicher $^1\text{H-NMR}$ -Spektren am besten mithilfe der $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrometrie ermitteln. Aufgrund der geringen Substanzmenge auf dieser Stufe war dies jedoch nicht möglich. Die große Anzahl an Substituenten zwischen den beiden an der Cyclisierung beteiligten Zentren (dem C2-Alkohol und dem C5-Keton) spricht laut THORPE und INGOLD⁷⁸ allerdings für die Lactolform **115b**.

Auf der anderen Seite ließ sich Diol **112** definiert mithilfe diverser Methoden weiter umsetzen, jedoch wurde bei der Umsetzung mit DMP lediglich das an C2 monooxydierte Produkt **113a** oder sein Halbacetal **113b** gebildet. Dieses unterscheidet sich im $^1\text{H-NMR}$ deutlich von der an C5 oxidierten verwandten Verbindung **115**. Mit diversen weiteren Oxidationsmethoden (z.B. DMP im großen Überschuss und bei erhöhten Temperaturen, auch im Beisein von einem Äquivalent

Wasser, TPAP/NMO, PDC) war es nicht möglich, das gewünschte Furanon **116** zu erhalten, lediglich mit Pyridiniumchlorochromat(VI) (PCC) zeigte sich weiterer Umsatz und interessanterweise die Bildung des eliminierten 2-Desoxyfuranons **114**. Da dieses Produkt eigentlich nur durch Eliminierung des an C5 oxidierten Derivats **115a** bzw. **115b** zu erwarten war, beinhaltet der Mechanismus der Umsetzung von **113** zu **114** vermutlich eine Chrom(VI)-vermittelte Redoxisomerisierung.

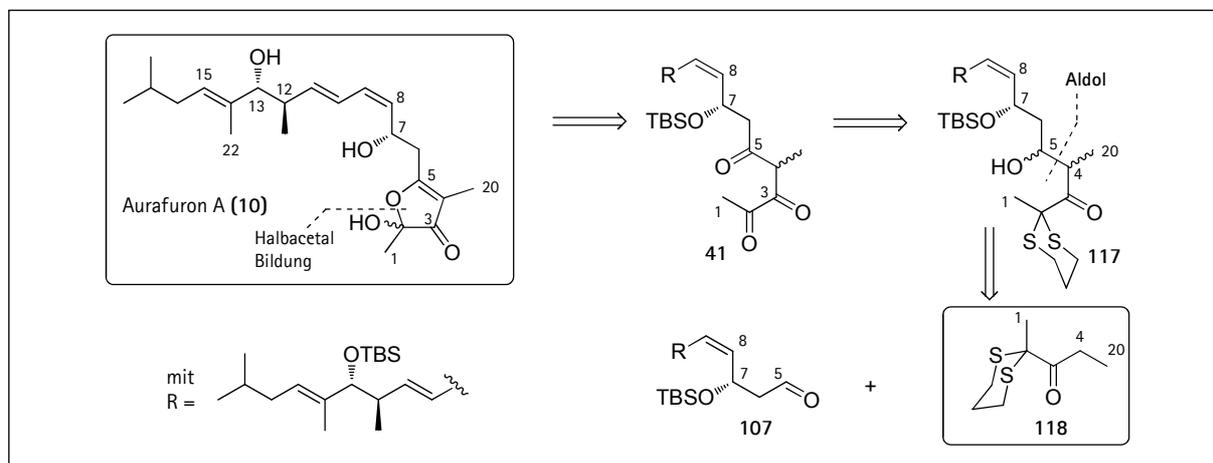


Schema 39: Versuche der Furanonbildung durch späte Oxidationen. a) PPTS, MeOH, 65%; b) DMP, 70%; c) PCC, 33%; d) PCC, 24%; e) DMP, 88%; f) PPTS, MeOH, 36%; g) Eliminierung; h) DAVIS Oxaziridin.

C2-monosubstituierte Furanone wie **114** sind bekannt dafür, dass sie sich wie gewöhnliche Ketone enolisieren und in großen Ausbeuten methylieren lassen.⁷⁹ Auch wenn es daher denkbar war, die C2-Position nachträglich z.B. mithilfe des DAVIS-Oxaziridins⁸⁰ zu oxidieren, wurde sich dafür entschieden, einen anderen als den Milchsäurebaustein in der Aldol-Kupplung einzuführen und die maskierte C2-Ketonfunktionalität in der korrekten Oxidationsstufe als Dithian mitzuführen.

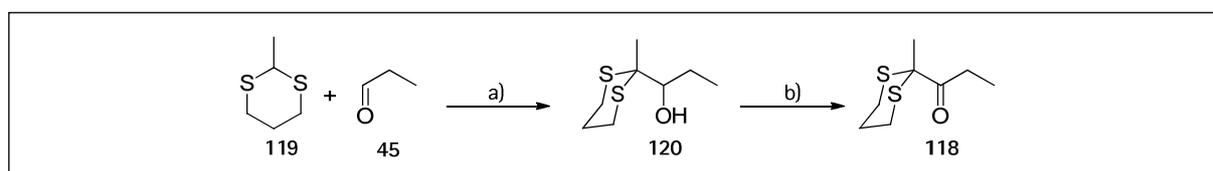
3.4 Erfolgreicher Syntheseabschluss der vierten Generation – das Dithian-Fragment

So ergab sich die neue Retrosynthese mit dem schon zuvor verwendeten Aldehyd **107** und dem neuen Dithianfragment **118**. Erneut sollte die C4-C5-Bindung mithilfe einer Aldolreaktion geknüpft werden, um das Aurafuron-Kohlenstoffgerüst aufzubauen (Schema 40).



Schema 40: Retrosynthese der vierten Generation.

Das neue Ethylketon **118**, das ein α -ständiges Keton in der korrekten Oxidationsstufe und maskiert als Dithian mitbringt, ist problemlos in zwei Stufen aus kommerziell erhältlichen Verbindungen darstellbar (Schema 41).



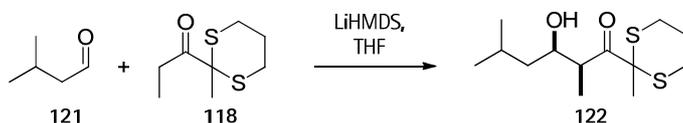
Schema 41: Synthese des Dithian-Fragments **118**. a) $n\text{BuLi}$, 98%; b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , 75%.

Deprotonierung von kommerziell erhältlichem 2-Methyl-1,3-dithian (**119**) mithilfe von n -Butyllithium und Reaktion mit Propionaldehyd (**45**) ergab in fast quantitativen Ausbeuten den Alkohol **120**, der unter SWERN-Bedingungen in 75% zum flüchtigen Ethylketon **118** umgesetzt werden konnte. Auch unter DESS-MARTIN-Bedingungen war die letzte Transformation in 60% Ausbeute durchführbar.

Mit dem neuen Fragment wurden zunächst Bedingungen für eine quantitative Enolisierung mithilfe von Lithiumhexamethyldisilylamid (LiHMDS) durch D_2O -quench-Experimente ermittelt. Es zeigte sich, dass die Bedingungen für die quantitative Enolisierung des Milchsäurebausteins **106** (*vide supra*) (1.1 eq LiHMDS , -78°C , 2 h) bei **118** lediglich zu einer Deuteriuminkorporierung von 44% führten. Ein vollständiger H-D-Tausch wurde hingegen erreicht, indem die Reaktionsmischung 30 min lang auf -40°C erwärmt wurde (1.1 eq LiHMDS).

Mit den nun optimierten Deprotonierungsbedingungen wurde die Aldoladdition an einen aliphatischen Aldehyd optimiert. Als Testaldehyd diente der einfachste β -verzweigte Vertreter – Isovaleraldehyd (**121**).

Tabelle 15: Optimierung der Testaldoladdition mit Isovaleraldehyd.



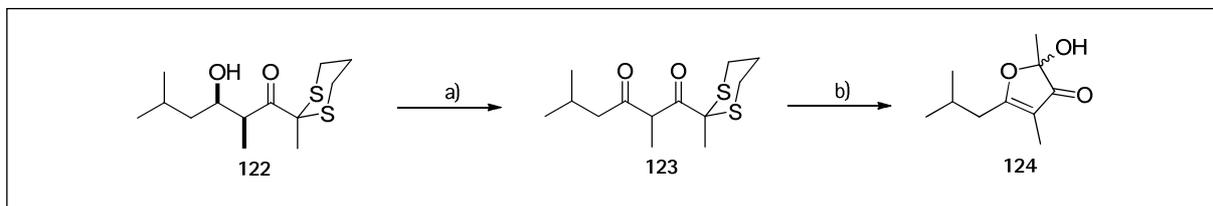
Eintrag	Bedingungen ^a (eq Dithian : Base : Aldehyd)	Ausbeute an 112 (Umsatz ^b)
1	1 : 1.5 : 1	23% (entspricht)
2	1 : 1.5 : 1 (HMPA als Additiv)	25% (entspricht)
3	5 : 7.5 : 1	kein Umsatz
4	1 : 1 : 1	60% (fast vollständig)
5	2 : 2 : 1	63% (fast vollständig)
6	2 : 2 : 1 (HMPA als Additiv)	54% (fast vollständig)
7	3 : 2.9 : 1	59% (fast vollständig)

- a) Bedingungen: Keton zur Base in THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -40\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann Aldehyd, 1-3 h Reaktionsdauer.
b) gemäß DC.

Schon in einem ersten Versuch, bei dem 1.5 Äquivalente Base relativ zu jeweils einem Äquivalent Keton und Aldehyd eingesetzt wurden, konnte das gewünschte Produkt **112** isoliert werden, wenn auch in geringen Ausbeuten von 23% bei entsprechendem Umsatz (Eintrag 1). Der Zusatz von HMPA, der bei der Aldol-Kupplung mit dem Lactatbaustein **106** essentiell war, hatte in diesem Fall keinen Einfluss auf die Reaktivität; die Ausbeute blieb mit 25% annähernd konstant (Eintrag 2). Bei Reaktionsführung unter Einsatz großer Überschüsse an Ketonkomponente **118** (5 eq) und Base (7.5 eq) zeigte sich dagegen kaum Umsatz (Eintrag 3). Grund dafür ist vermutlich, dass der Überschuss von 2.5 eq freier Base den Aldehyd direkt nach der Zugabe deprotoniert, *bevor* er imstande ist, mit dem Lithiumenolat eine Aldoladdition einzugehen. Auch in den Versuchen zuvor (Basenüberschuss von einem halben Äquivalent) sprechen die geringen Umsätze um 25% dafür, dass der eingesetzte Aldehyd nach Zugabe teilweise deprotoniert wurde und deshalb nicht mit dem Enolat abreagieren konnte.

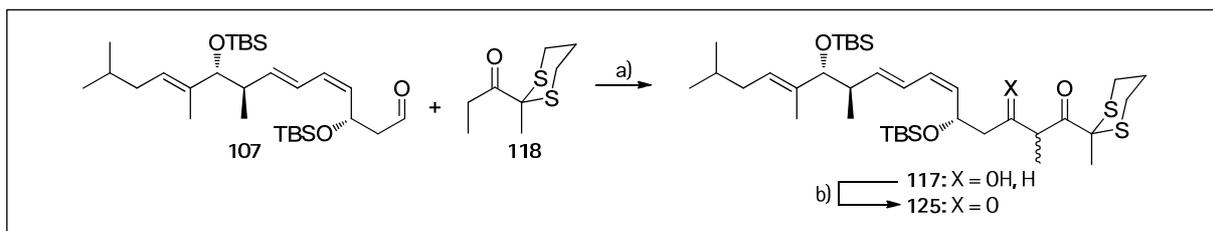
Deshalb wurde für die folgenden Versuche sorgfältig darauf geachtet, dass das Verhältnis Base/Dithian nie größer als 1 gewählt wurde. So konnte bei Einsatz einer äquimolaren Menge an Dithian, Base und Aldehyd (Eintrag 4) die Ausbeute auf 60%, bei Verwendung der (schneller zugänglichen) Ketonkomponente im Überschuss sogar auf 63% (Eintrag 5) gesteigert werden, wobei der Zusatz von HMPA nicht notwendig war (s. Eintrag 6).

Testaldolprodukt **122** wurde in einer DESS-MARTIN-Oxidation in guten Ausbeuten zum Diketon **123** umgesetzt, dessen Dithianeinheit nicht unter STORK-Bedingungen⁸¹, wohl aber mithilfe von Methyljodid und Calciumcarbonat⁸² zum gewünschten Furanon **124** hydrolysiert werden konnte.



Schema 42: Synthese des Isovalerfuranons. a) DMP, 79%; b) MeI, CaCO₃, 36%.

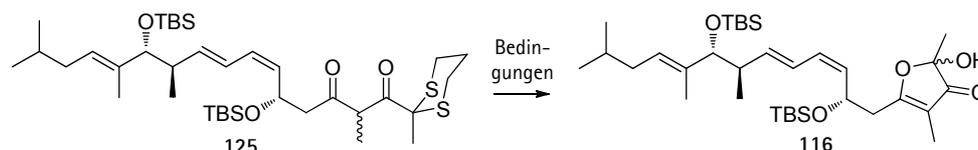
Anwendung auf den Naturstoff. Die optimierten Bedingungen für die Aldoladdition ließen sich hervorragend auf die Naturstoffsynthese übertragen. So ergab sich das gewünschte Aldolprodukt **117** in sehr guter Ausbeute von 85%. Die nachträgliche DESS-MARTIN-Oxidation verlief langsam, lieferte aber ohne nachweisbare Bildung des Sulfoxids das gewünschte Diketon **125** in 86%.



Schema 43: Aldoladdition mit Dithian-Fragment **118**. a) LiHMDS, 85%; b) DMP, 86%.

Für die Hydrolyse von Dithianen zu Ketonen bzw. Aldehyden sind eine Vielzahl von Bedingungen bekannt⁸³, darunter vor allem übergangsmetallvermittelte (u.a. Quecksilber und Silber), alkylierte und oxidative Bedingungen, aber auch ungewöhnlichere Bedingungen wie Sulfurylchlorid/Kieselgel⁸⁴ oder anodische Oxidation⁸⁵. Zahlreiche dieser Bedingungen wurden mit Dithian **125** untersucht, um die Hydrolyse zum Keton und die Bildung des tautomeren Furanonringes **116** zu ermöglichen (s. nachfolgende Tabelle).

Tabelle 16: Dithian-Hydrolyse.



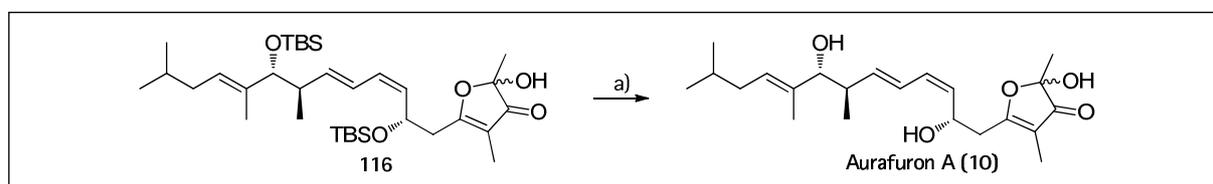
Eintrag	Bedingungen	Ergebnis (Ausbeute an 116)
1 ^a	Mel (100 eq), CaCO ₃ , r.t. → 50 °C	kein Umsatz
2 ^a	Mel (200 eq), CaCO ₃ , 55 °C	17%, 32% brsm
3 ^a	Mel (1250 eq), CaCO ₃ , 55 °C	40%
4 ^a	PhI(OTFA) ₂ (2.5 eq), 0 °C, 15 min	kaum Umsatz, langsamer Zerfall
5 ^a	PhI(OTFA) ₂ (2.5 eq), Base ^b (2.5 eq), 0 °C, 15 min	kaum Umsatz, langsamer Zerfall
6 ^a	Hg(ClO ₄) ₂ (2.1 eq), CaCO ₃	kein Umsatz
7 ^a	HgCl ₂ (2.1 eq), CaCO ₃	kein Umsatz
8 ^a	IBX (2.0 eq), AcOH (10 mol%)	kein Umsatz
9 ^a	DMP (2.0 eq)	kein Umsatz
10 ^a	<i>m</i> CPBA (1.1 eq), dann Ac ₂ O, Et ₃ N	komplexe Mischung
11 ^a	NBS (3.0 eq)	Zerfall
12 ^a	NCS (4.0 eq), AgNO ₃ (4.5 eq), r.t., 15 min	26%
13 ^a	NCS (4.0 eq), AgNO ₃ (4.5 eq), 0 °C, 10 min	26% (48% brsm)
14 ^a	NCS (4.0 eq), AgNO ₃ (4.5 eq), 0 °C, 57 min	35%
15 ^a	sichtbares Licht (Wolframlampe)/Rose Bengal	Zerfall
16	Benzolselenensäureanhydrid	kein Umsatz

- a) Reaktionen wurden in wässrigen Lösemitteln durchgeführt, z.B. CH₃CN/H₂O, MeOH/H₂O oder THF/H₂O.
b) Als Base wurde 2,6-Di-*tert*-Butyl-4-methylpyridin verwendet.

Zunächst konnte unter den alkylativen Bedingungen der erfolgreichen Dithian-Hydrolyse im Testsystem 39 kein Umsatz erhalten werden (s. Eintrag 1), jedoch führte eine Erhöhung der Äquivalente an Methyljodid und geringe Erhöhung der Temperatur von 50 °C auf 55 °C zu leichtem Umsatz (Einträge 2 und 3) und Ausbeuten bis zu 40%. Während die Anwendung der STORK-Bedingungen (Bistrifluoracetoyiodbenzol) sowohl ungepuffert als auch gepuffert (Einträge 4 bzw. 5) größtenteils zum Zerfall des Edukts führte, zeigten die klassischen quecksilbervermittelten Methoden mit Quecksilber(II)-perchlorat⁸⁶ (Eintrag 6) und Quecksilber(II)-chlorid⁸⁷ (Eintrag 7) keinen sichtbaren Umsatz. Hierbei wurde exakt darauf geachtet, dass die Quecksilberverbindungen wegen der großen Affinität zu den im Molekül befindlichen Doppelbindungen nicht im Überschuss (max. 1.05 Äquivalente pro Schwefelatom) eingesetzt wurden. Die mit dem STORK-Reagenz verwandten hypervalenten Iodspezies DESS-MARTIN-Periodinan (DMP) und 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) sind laut J. S. PANEK⁸⁸ bzw. K. C. NICOLAOU⁸⁹ bei sehr viel milderer Reaktionsbedingungen in der Lage, einige Dithiane zu spalten, jedoch konnte im Fall von Dithian 125 kein Umsatz nachgewiesen werden.

Auch der Versuch einer PUMMERER-ähnlichen Hydrolyse⁹⁰ scheiterte (Eintrag 10). Hierbei wurde im ersten Schritt ein Schwefelatom mithilfe von *meta*-Chlorperbenzoesäure zum Sulfoxid oxidiert und im zweiten Schritt acyliert, um so die Hydrolyse zu erzwingen. Es zeigte sich jedoch unter den Bedingungen die Bildung einer komplexen Mischung, wobei sowohl das gewünschte Produkt als auch TBS-entschütztes Aurafuron nicht enthalten war. Während die Behandlung mit *N*-Bromsuccinimid⁹¹ (NBS) zur Zersetzung des Edukts führte (Eintrag 11), konnte mithilfe von Silbernitrat und *N*-Chlorsuccinimid⁹² (NCS) das gewünschte Produkt in Ausbeuten um 25% isoliert werden (Eintrag 12). Diese ließen sich durch Anpassung von Temperatur und Reaktionsdauer auf 35% steigern (Einträge 13 und 14). Ein Versuch der Spaltung des Dithians *via* Radikalkation, das durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht in Beisein eines *Sensitizer*s (Rose Bengal) entstehen sollte,⁹³ führte zur Zersetzung (Eintrag 15). Ebenfalls erfolglos wurden mit Benzolselenensäureanhydrid⁹⁴ (Eintrag 16) Bedingungen getestet, die die Dithianentschützung auch in trockenen Lösemitteln erlauben; hier wurde kein Umsatz detektiert.

Mit TBS-geschütztem Furanon 116 ist die finale Entschützung der TBS-Gruppen mithilfe von Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex (HF · py) in THF und extra-Pyridin möglich; nach säulenchromatographischer Reinigung ergab sich der gewünschte Naturstoff Aurafuron A in einer Ausbeute von 45%.



Schema 44: Finale Entschützung. a) HF · py, py, THF, 0 °C → r.t., 45%.

Die erhaltenen ¹³C-NMR-Daten entsprechen exakt der Isolations-Literatur²⁰, wohingegen bei den ¹H-NMR-Daten die chemische Verschiebung des C8-Protons um etwa 1.0 ppm differiert (s. nachfolgende Tabelle). Da die angeforderten bildlichen Spektren allerdings komplett übereinstimmten, konnte die Diskrepanz als Übertragungsfehler in den Isolationsreporten ermittelt werden. Der erhaltene Drehwert (synthetisch $[\alpha]_D^{20}$ -36.7, c 0.06, MeOH, authentisch $[\alpha]_D^{20}$ -40.5, MeOH) liegt ebenfalls in der Größenordnung der Isolationsreporte und zeigt, dass das natürlich vorkommende Enantiomer synthetisiert wurde.

In den folgenden Tabellen sind die NMR-Daten des synthetischen Aurafuron A mit denen des isolierten Aurafurons verglichen.

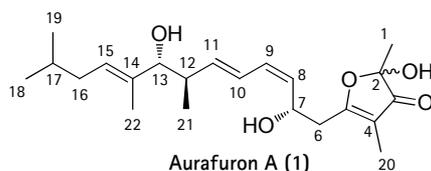


Tabelle 17: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten (MeOH-d_4) von authentischem und synthetischem Aurafuron A.

Atom	authentisches Aurafuron A ²⁰			synthetisches Aurafuron A		
	δ (ppm)	Multipl.	$J_{\text{H,H}}$ (Hz)	δ (ppm)	Multipl.	$J_{\text{H,H}}$ (Hz)
1-H ₃	1.44	a		1.39	s	
	1.47	a		1.42	s	
6-Ha	2.65	dd	13.6, 6.5	2.59	dd	13.6, 6.5
6-Hb	2.94	dd	13.6, 7.2	2.91	dd	13.6, 7.2
6-Ha	2.77	dd	13.7, 6.7	2.73	dd	13.7, 7.0
6-Hb	2.86	dd	13.7, 6.7	2.81	dd	13.7, 6.8
7-H	5.02	m		4.98	m	
	5.03	m				
8-H	6.36	t	10.2	5.31	t	10.0
	6.38	t	10.2	5.34	t	9.9
9-H	6.08	t	11.0	6.05	t	11.0
	6.10	t	11.0	6.06	t	11.0
10-H	6.41	dd	15.0, 11.4	6.36	dd	15.2, 11.2
	6.44	dd	15.0, 11.4	6.40	dd	15.1, 11.2
11-H	5.79	dd	15.1, 8.0	5.75	dd	15.0, 8.2
	5.80	dd	15.1,, 8.0	5.76	dd	15.0, 8.2
12-H	2.42	hex	7.3	2.38	hex	7.3
13-H	3.72	d	8.4	3.66	d	8.5
15-H	5.44	t	7.4	5.40	t	7.3
16-H ₂	1.98	t	7.0	1.94	t	6.9
17-H	1.67	m		1.64	m	
18-H ₃	0.95	d	6.6	0.92	d	6.6
19-H ₃	0.96	d	6.6	0.91	d	6.6
20-H ₃	1.70	s		1.66	s	
	1.72	s		1.69	s	
21-H ₃	0.91	d	6.9	0.86	d	6.8
	0.92	d	6.9	0.87	d	6.8
22-H ₃	1.63	br s		1.59	br s	

a) Multiplizität nicht angegeben.

In allen Fällen stimmen Multiplizitäten und Kopplungskonstanten überein, die chemischen Verschiebungen unterscheiden sich mit Ausnahme des C8-Protons um weniger als 0.06 ppm.

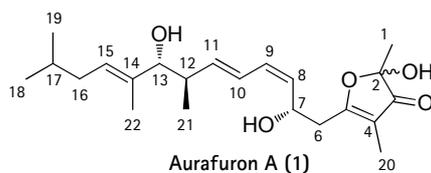


Tabelle 18: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten (MeOH-d_4) von authentischem und synthetischem Aurafuron A.

Atom	authentisches Aurafuron ²⁰ δ (ppm)	synthetisches Aurafuron A δ (ppm)
C1	22.2, 22.3	22.3, 22.4
C2	104.1, 104.2	104.2, 104.3
C3	205.1, 205.2	205.3
C4	110.1, 110.2	110.2, 110.2
C5	185.6, 185.7	185.7, 185.8
C6	38.3, 38.5	38.3, 38.5
C7	66.0, 66.1	66.0, 66.0
C8	126.2, 126.3	126.2, 126.3
C9	131.0, 131.4	131.0, 131.4
C10	131.6, 131.9	131.6, 132.0
C11	141.5, 141.6	141.5, 141.7
C12	41.8, 41.9	41.8, 41.9
C13	83.3	83.4
C14	137.6	137.6, 137.6
C15	128.0, 128.1	128.1, 128.2
C16	37.8	37.8
C17	30.0, 30.7	30.0, 30.8
C18	22.8	22.8
C19	22.9	22.9
C20	5.8	5.8
C21	17.7, 17.8	17.7, 17.8
C22	11.5	11.4

Alle chemischen Verschiebungen des synthetischen Aurafuron A stimmen mit einer Abweichung von kleiner oder gleich 0.1 ppm mit denen des authentischen überein.

Auch im bildlichen Vergleich entspricht das synthetische Aurafuron A (s. Abbildung 20, unten) einer authentischen Probe (oben).

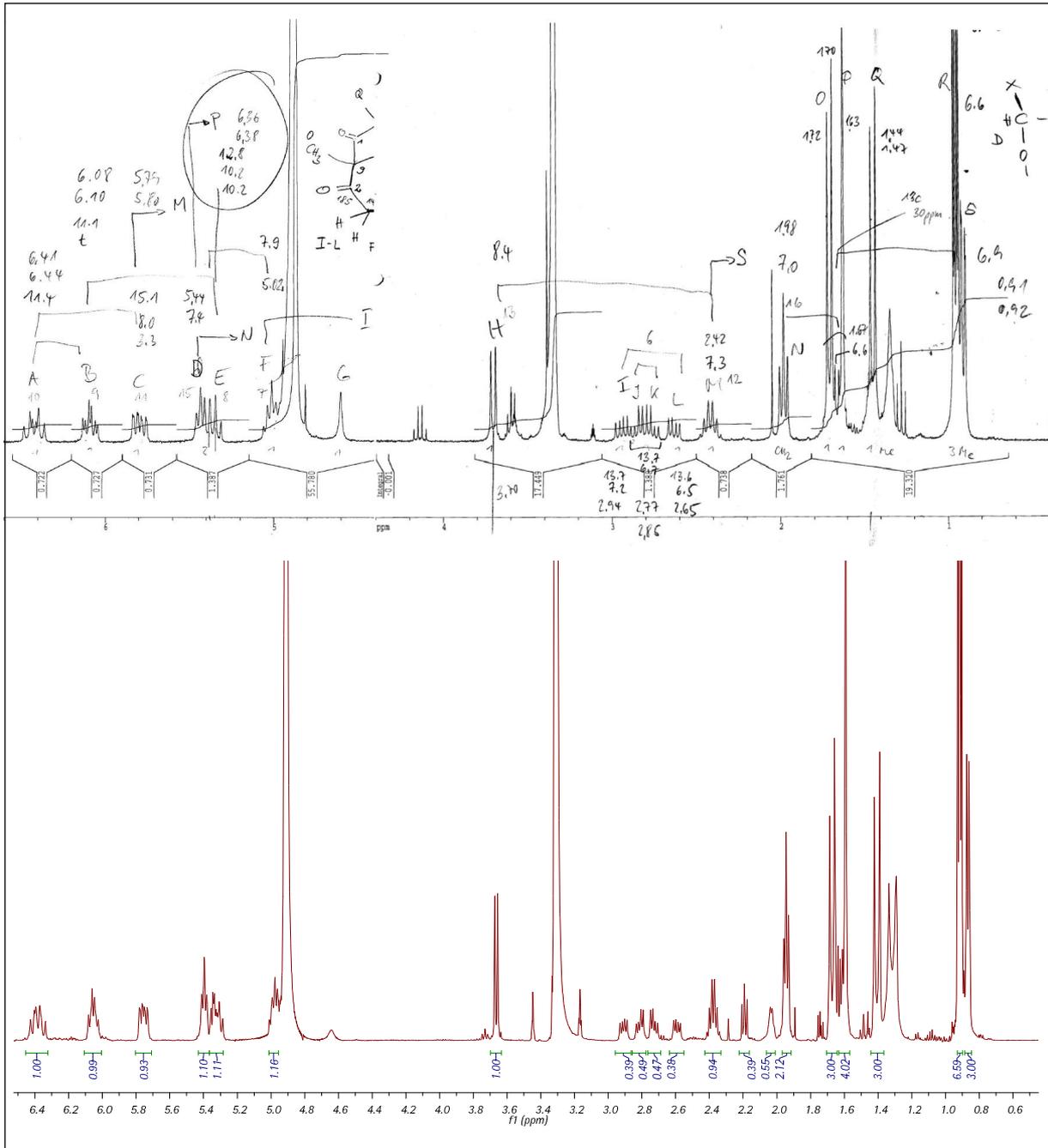
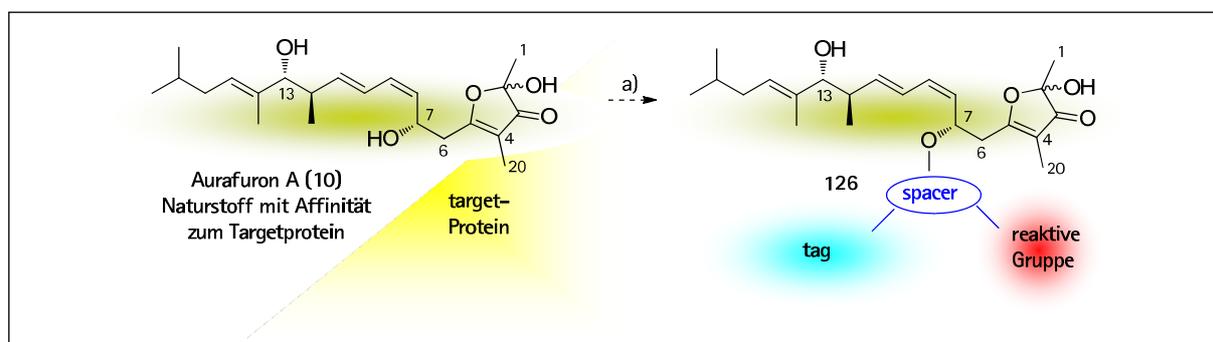


Abbildung 20: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von authentischem (oben, 400 MHz, MeOH-d_4) und synthetischem (unten, 500 MHz, MeOH-d_4) Aurafuron A.

3.5 Derivatisierung von Aurafuron A zur Identifizierung des biologischen Wirkorts.

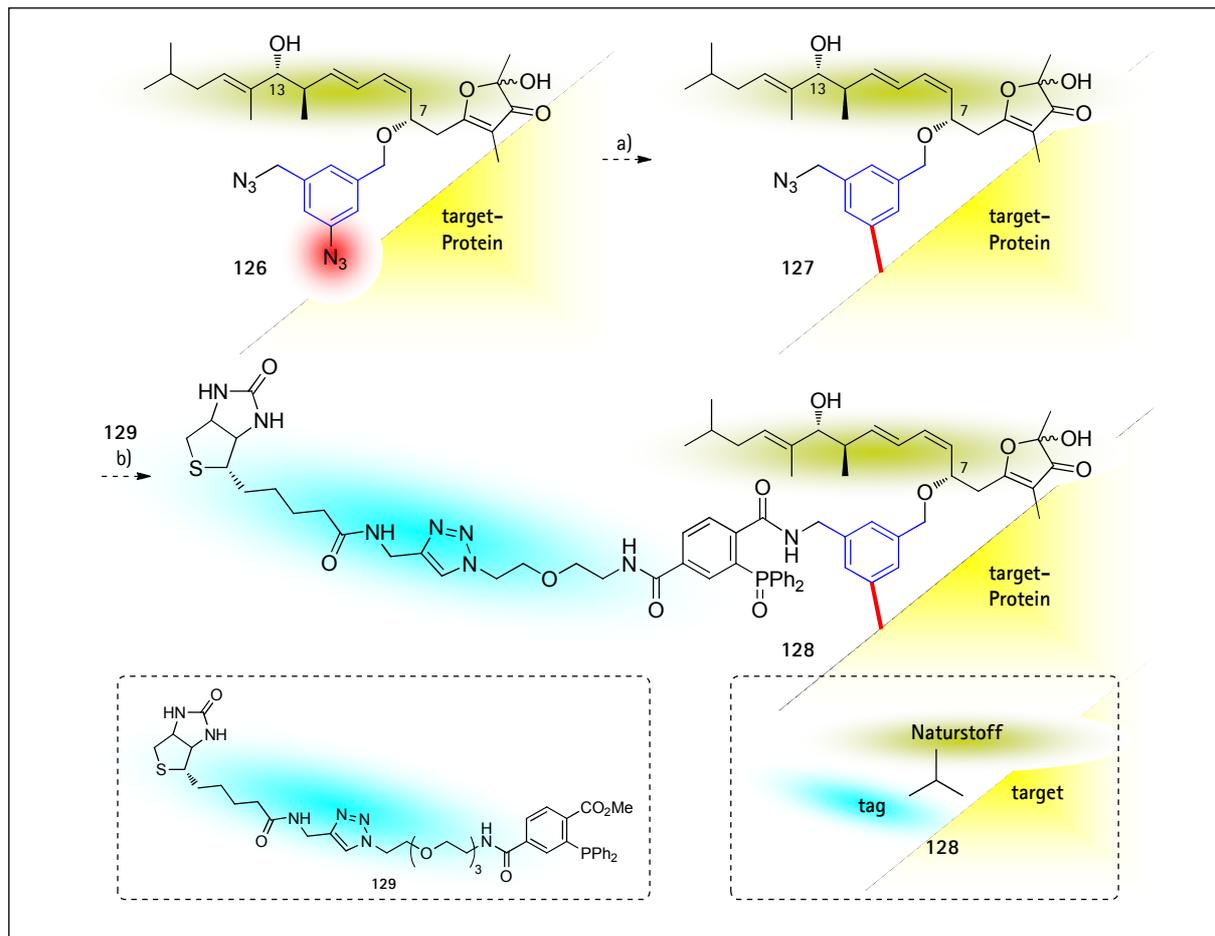
Da der biologische Wirkort der Aurafurone (das *target*), bislang unbekannt ist, sollte dieser durch Methoden des aktivitätsbasierten *protein profiling* (ABPP)⁹⁵ ermittelt werden. Hierbei handelt es sich um ein Standardverfahren zur schnellen und selektiven Aufklärung von Enzymaktivitäten, wobei der Naturstoff zuvor zu einer Sonde (*probe*) derivatisiert werden muss. Eine solche ABPP-Sonde besteht grundsätzlich aus einer reaktiven Gruppe, mit der das *target* (ein Enzym) kovalent gebunden werden kann, und einem Marker (*tag*), der für die Identifizierung des Zielproteins nötig ist. Dieser ist über einen Abstandhalter (*spacer*) mit der Sonde verbunden (Schema 45).



Schema 45: Aurafuron und seine ABPP-Sonde (schematische Darstellung). a) NaH, passendes Elektrophil (*vide infra*).

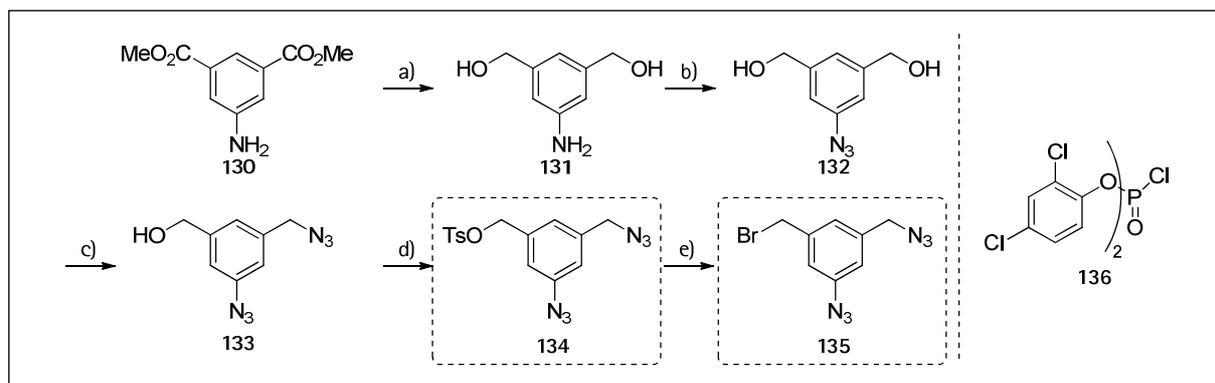
Bei der Aurafuron-Sonde sollte Derivat 126 zum Einsatz kommen, das einen aromatischen *crosslinker* beinhaltet. Dieser beherbergt zwei unterschiedlich reaktive Azide, die die Einführung des *tags* auch nach der Ausbildung einer Bindung an das Targetprotein über bioorthogonale Reaktionen erlauben (Schema 46). Bei der Verknüpfung des Naturstoffs sollte von den beiden sekundären allylischen Alkoholen (C7 und C13) aus sterischen Gründen bevorzugt der C7-Alkohol angreifen und eine Bindung zum *crosslinker* aufbauen. Da Aurafuron B die C7-Alkoholfunktionalität vermissen lässt und dennoch biologisch aktiv ist, ist davon auszugehen, dass es sich bei dieser C7-OH-Funktion nicht um eine essentielle pharmakophore Gruppe handelt und sie daher für die Etherbildung geeignet ist. So sollte sich die biologisch aktive Sonde 126 automatisch an sein Targetprotein anlagern, dabei allerdings lediglich eine schwache koordinative Bindung ausbilden. Durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht würde das photoreaktive aromatische Azid (rot) ein Nitren freisetzen, das (vermutlich unter Ringerweiterung) eine kovalente Bindung (rot eingezeichnet, 127) zum *Target* aufbauen würde. Das verbleibende benzyliche Azid, das den vorherigen Bedingungen standhalten sollte, sollte schließlich in einer bioorthogonalen STAUDINGER-BERTOZZI-Reaktion⁹⁶ mit Biotin-*tag* 129 zu 128 umgesetzt werden. Nach irreversibler Bindung des Targetproteins an das *tag* sollte dieses

visualisierbar und damit nachweisbar sein. Mithilfe desselben Diazid-*crosslinkers* konnten bereits die Wirkorte von Cerivastatin⁹⁷ und Dantrolen⁹⁸ aufgeklärt werden.



Schema 46: Aurafuron-Sonde und Schritte zur Ermittlung des biologischen Wirkorts. a) $h\nu$, 254 nm; b) STAUDINGER-BERTOZZI-Reaktion.

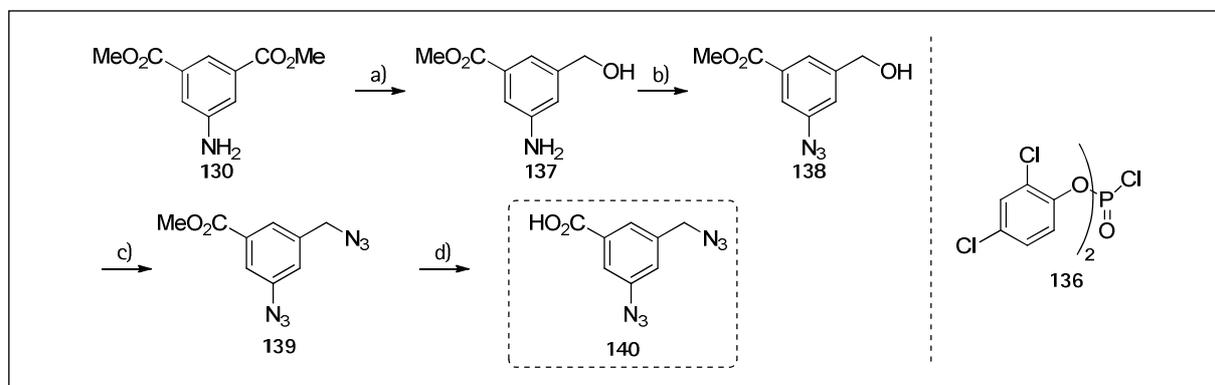
Synthese der *crosslinker*. Das für Sonde 126 benötigte Elektrophil - Benzyltosylat 134 – ist in vier Stufen aus kommerziell erhältlichem Dimethyl-5-aminoisophthalat (130) gemäß einer Literaturvorschrift⁹⁹ darstellbar (Schema 47) und konnte in Kollaboration mit N. BLUHM synthetisiert werden.



Schema 47: Synthese der *crosslinker* 134 und 135. a) LiAlH₄, 41%; b) *t*BuONO, TMSN₃, 48%; c) 136, DMAP, NaN₃, 34%; d) TsCl, NEt₃, 48%; e) KBr, DMF, quant.

Nach Reduktion beider Ester von **130** konnte das erhaltene Aminodiol **131** in Ausbeuten von 48% diazotiert und zum Azid **132** verkocht werden. Das zweite, weniger reaktive benzyliche Azid ließ sich in einem einstufigen Prozess mit Bis(2,4-dichlorphenyl)chlorophosphat **136**¹⁰⁰ ins Molekül einbringen. Tosylierung des Alkohols **133** ergab schließlich Tosylat **134**, aus dem durch FINKELSTEIN-Reaktion auch das reaktivere Bromid **135** zugänglich war.

Zusätzlich konnte neben den eben genannten *crosslinkern*, die sich für eine WILLIAMSON-Ether-Verknüpfung mit Aurafuron A eignen sollten, ein solcher erhalten werden, der eine Carbonsäure beinhaltet. Dieser *crosslinker* **140** ließ sich in analoger Art und Weise herstellen, nur dass hier in der ersten Reduktion mithilfe von Lithiumborhydrid selektiv nur ein Ester zum Alkohol reduziert wurde, während der zweite ohne Reaktion zurückblieb (Schema 48).

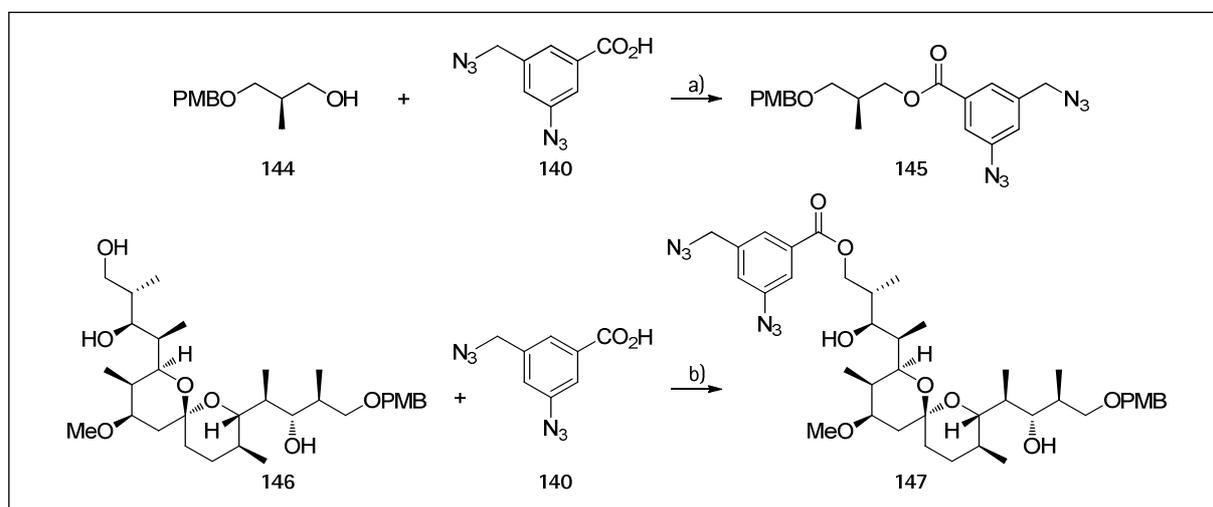
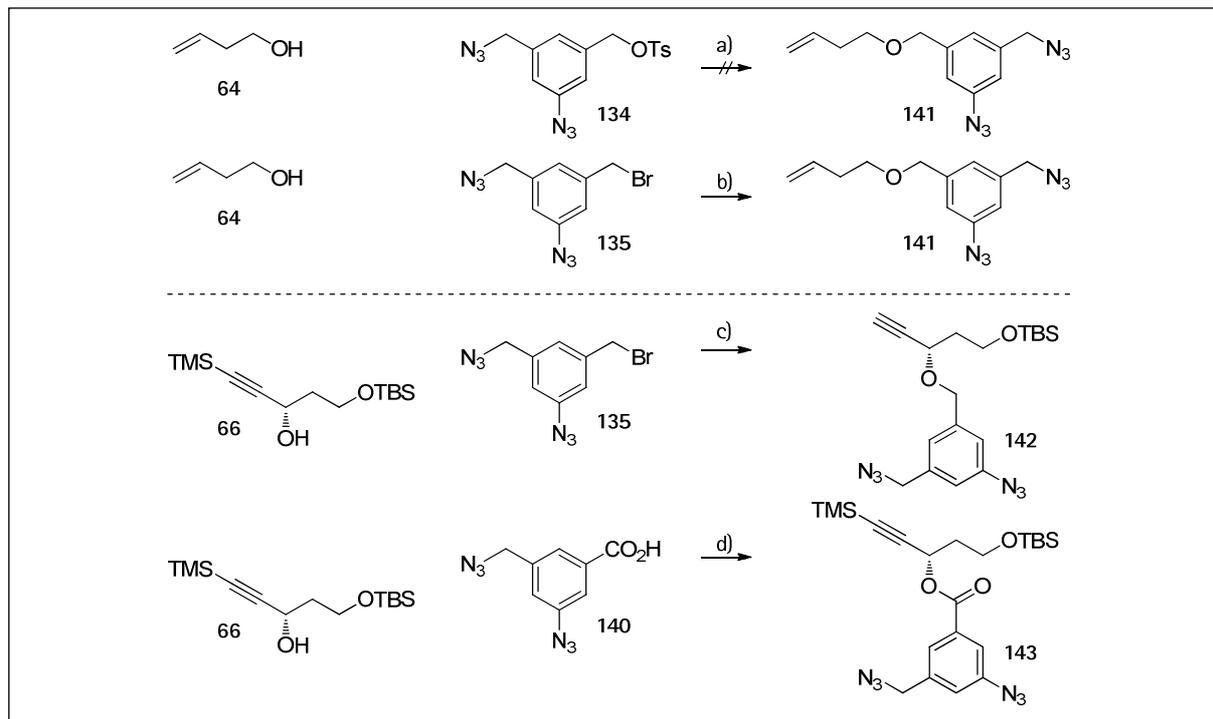


Schema 48: Synthese des Säure-Crosslinkers **140**. a) LiBH_4 , 53%; b) $t\text{BuONO}$, TMSN_3 , 91%; c) **136**, DMAP, NaN_3 , 53%; d) NaOH , MeOH , 83%.

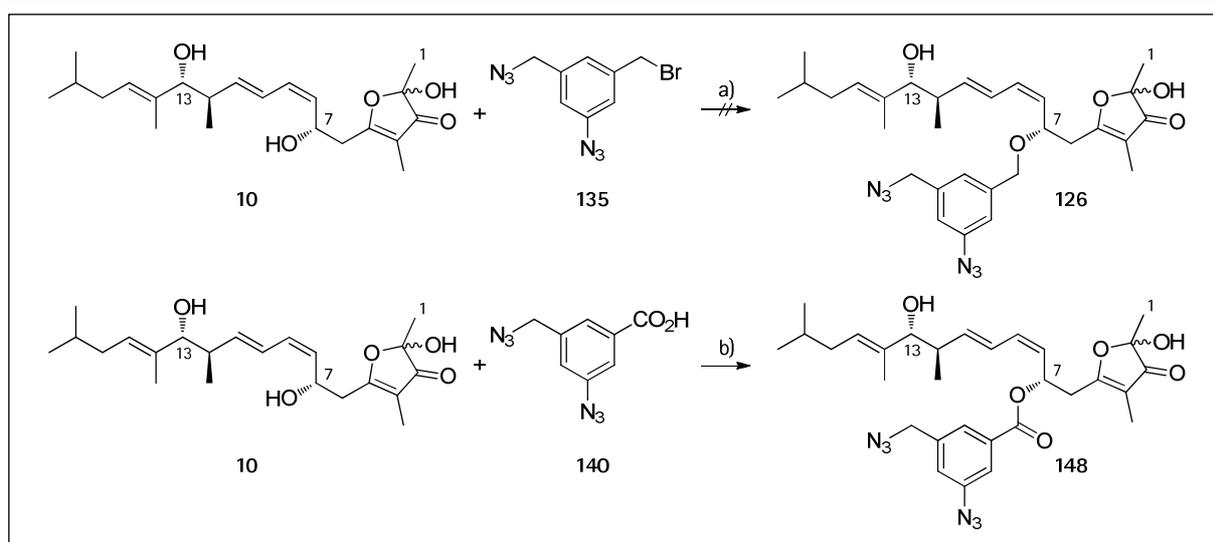
Crosslinker in Testsystemen. Das Tosylat **134** wurde zunächst auf sein Reaktionsverhalten mit primären Alkoholen untersucht, wobei hierbei Homoallylalkohol (**64**) zum Einsatz kam. Es konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der getesteten Base (NaH , K/Na/LiHMDS , NEt_3) **134** zu reaktionsträge ist, um WILLIAMSON-Ether-Produkte hervorzubringen; in keinem Fall konnte das gewünschte Produkt isoliert werden (Schema 49, Zeile 1).

Bromidderivat **135** hingegen ließ sich mit Natriumhydrid und Homoallylalkohol zu **141** umsetzen, und der Umsatz konnte unter besonders milden Bedingungen durch Zusatz einer katalytischen Menge an Kaliumiodid leicht erhöht werden. (Zeile 2). Hierbei wurde bei Temperaturen von $0\text{ }^\circ\text{C}$ das Benzylbromid *in situ* zum reaktiveren Iodid umgesetzt, welches die gewünschte Transformation ermöglichte. Auch die WILLIAMSON-Ether-Synthese mit sekundärem Alkohol **66** – einem Syntheseintermediat, aus dem der Aurafuron-C7-Alkohol hervorgeht (*vide supra*) – gelang, jedoch wurde hierbei zusätzlich die relativ labile acetylenische TMS-Gruppe abgespalten (Zeile 3). Auch die Kupplung von **66** und Säure-Crosslinker **140** gelang unter Aktivester-Bedingungen (Zeile 4), die von N. BLUHM für primäre Alkohole entwickelt wurden.

Diese führten im Falle von PMB-Roche-Alkohol **144** und dem Spiranglienderivat **146** jeweils zu den gewünschten Produkten **145** bzw. **147** in Ausbeuten über 90% (Schema 50).¹⁰¹



Nachdem durch die Testreaktionen gezeigt werden konnte, dass prinzipiell sowohl der Bromid- als auch der Säure-*crosslinker* (**135** bzw. **140**) für die Verknüpfung mit sekundären Alkoholen geeignet ist, wurden die Bedingungen auf Aurafuron A übertragen (Schema 51).



Schema 51: Synthese der Aurafuron-Sonde. a) NaH, KI (20 mol%), Zersetzung; b) DCC, DMAP, HOBT, 55%.

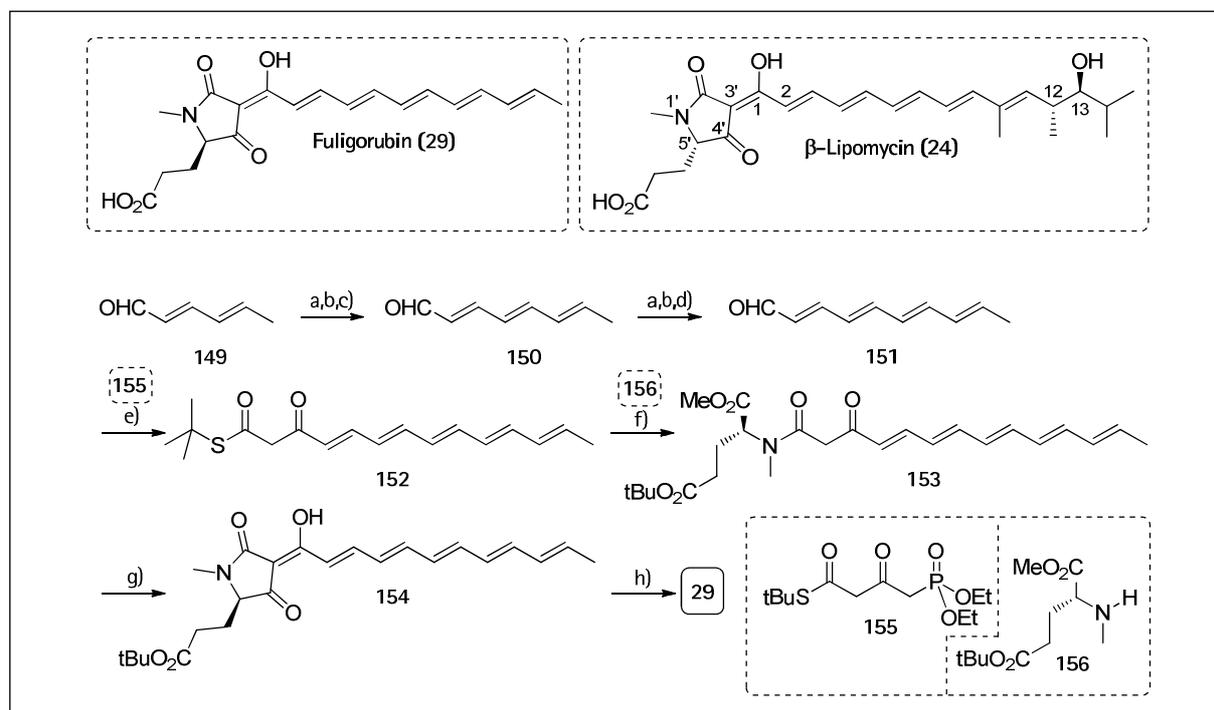
Es zeigte sich, dass im Falle des Bromidlinkers kein Produkt zu erhalten war, weil sich unter den Reaktionsbedingungen der Naturstoffs zersetzte. Im Falle des Säurelinkers 140 hingegen ließ sich das gewünschte Produkt 148 in guten Ausbeuten isolieren.

Dieses erlaubt weitere biologische Arbeiten zur Aufklärung des *targets*, die von F. SASSE am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI, Braunschweig) durchgeführt werden. Dabei zeigte sich in ersten biologischen Tests, dass das erhaltene Derivat 148 noch immer biologisch aktiv ist und damit die Voraussetzungen zur Targetidentifizierung erfüllt.

4. Synthetischer Teil – Die Totalsynthese von β -Lipomycin

4.1 Bisherige synthetische Arbeiten

Von den Lipomycinen wurde bislang keine fertiggestellte Totalsynthese publiziert, wohl aber von dem strukturell verwandten Schleimpilzpigment Fuligorubin (**29**).¹⁰² Im Arbeitskreis von S. LEY konnte die Zielstruktur bereits 1988 synthetisiert werden, indem zunächst Aldehyd **149** zwei Mal iterativ über HWE-Reaktionen und Oxidations-Reduktionsprozesse zu Tetraen **151** verlängert wurde (Schema 52).

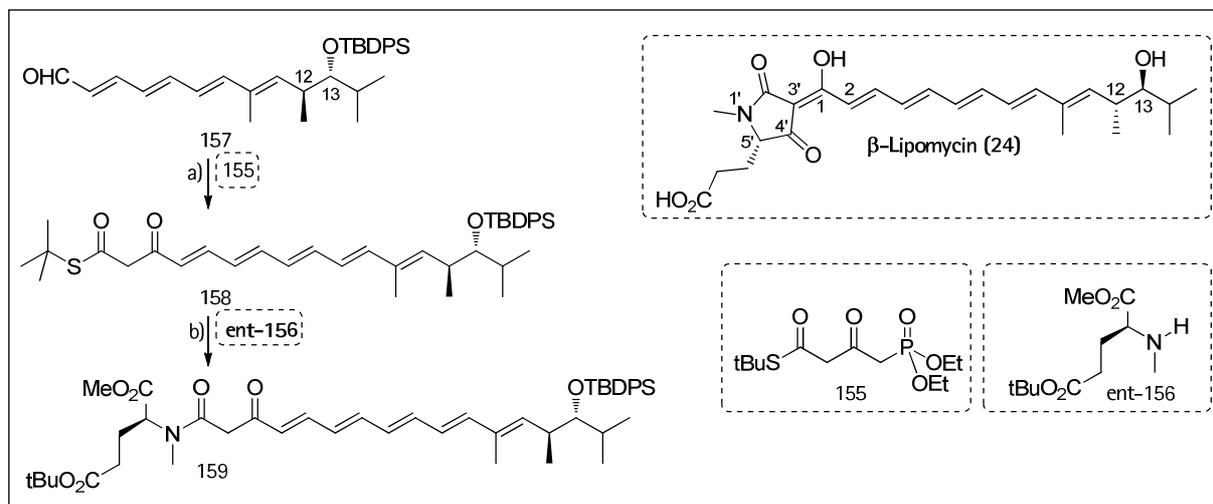


Schema 52: Totalsynthese von Fuligorubin nach LEY. a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH; b) D/BAI-H; c) MnO_2 ; 85% über drei Stufen; d) BaMnO_4 , 48% über drei Stufen (a,b,d); e) NaH, 75%; f) AgO_2CCF_3 , Na_2HPO_4 , 67%; g) $t\text{BuOK}$, $t\text{BuOH}$, 75%; h) HCOOH , lösemittelfrei, 100%.

151 konnte mit dem Dianion von **155**¹⁰³ in einer weiteren HWE-Reaktion gekuppelt werden, um Pentaen **152** zu erhalten. Silbervermittelte Amidverknüpfung¹⁰⁴ mit D-Glutamat-Derivat **156** und anschließende DIECKMANN-Cyclisierung ergab mit **154** das komplette Kohlenstoffgerüst, wobei der *tert*-Butyl-Ester im letzten Schritt in purer Ameisensäure verseift werden konnte, um Fuligorubin zu erhalten.

Im selben Zeitschriftenbeitrag der LEY-Arbeitsgruppe^{102b} wird auch die Synthese des fortgeschrittenen Intermediats **159** beschrieben, das –wenn auch mit unwissentlich falscher Stereochemie im aliphatischen Schwanz– „später Anwendung in der Synthese anderer 3-Acyltetramsäure-Naturstoffe wie β -Lipomycin finden könnte“ (Schema 53). Dieses wurde von

Aldehyd **157**¹⁰⁵ ausgehend mithilfe der zuvor erwähnten Sequenz aus HWE-Reaktion mit dem bifunktionellen Baustein **155** und silbervermittelter Amidverknüpfung in nicht unerheblicher Menge von 31.3 mg erhalten.

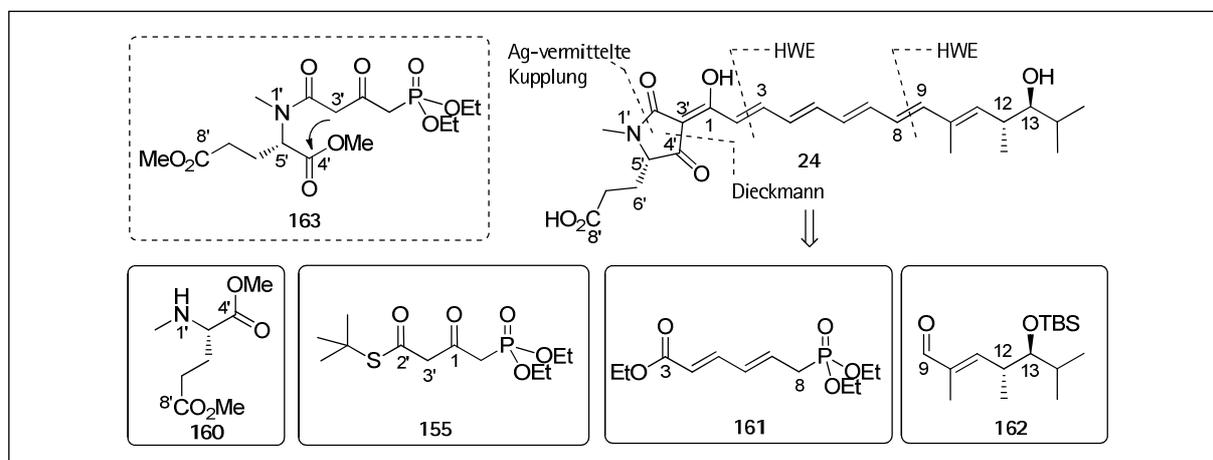


Schema 53: Fortgeschrittenes Syntheseintermediat der LEY-Gruppe. a) NaH, 62%; b) $\text{Ag}_2\text{O}\cdot\text{CCF}_3$, 49%.

Trotz des fortgeschrittenen Intermediats wurde die Synthese in der LEY-Gruppe allerdings verworfen¹⁰⁶, vermutlich wegen Problemen mit der TBS- oder der *tert*-Butylester-Schutzgruppe.

4.2 Totalsynthese von β -Lipomycin zur Bestätigung unserer Strukturvorhersage

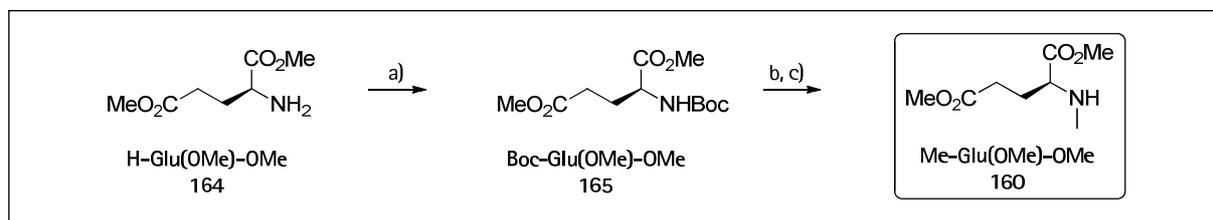
Die Retrosynthese orientiert sich stark an den gesetzten Schnitten der Fuligorubin-Synthese der LEY-Gruppe. Obwohl „die Beständigkeit [der Lipomycine] gegen Licht und Luftsauerstoff größer“ sei „als bei typischen Polyenen“²⁶, war die Intention, das Pentaensystem möglichst spät aufzubauen, um Isomerisierungen zu vermeiden. Laut retrosynthetischem Plan sollte das Glutamat-Derivat **160** silbervermittelt mit dem bifunktionellen Fragment **155** gekuppelt werden.



Schema 54: Allgemeine Lipomycin-Retrosynthese.

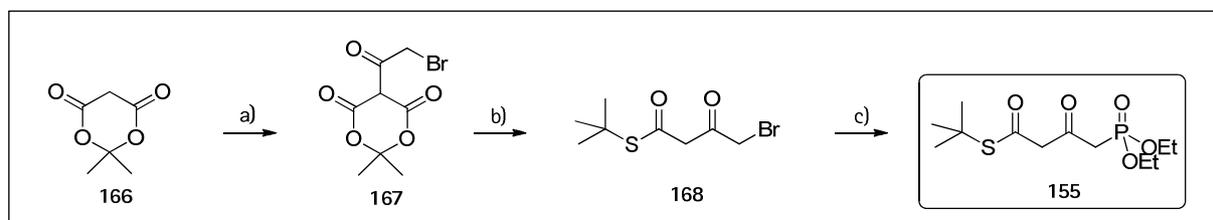
Das so erhaltene Amid **163** sollte ein gutes Substrat für eine folgende DIECKMANN-Kondensation darstellen, da es sowohl Substituenten an N1' als auch an C5' trägt und beide für einen guten Umsatz in dieser Art der Reaktion benötigt werden.¹⁰⁷ Die C8'-Carbonsäure sollte als Methylester geschützt sein, um im *endgame* der Synthese etwaige Probleme bei der Entschützung sterisch anspruchsvollerer Ester wie *tert*-Butyl zu vermeiden. So wurde z.B. von einer Racemisierung des C5'-Stereozyentrums unter bestimmten Bedingungen berichtet.^{102b} Die gewünschte Cyclisierung von C3' in den C4'-Methylester gegenüber dem C8'-Methylester sollte dabei durch die Ringgröße kontrolliert werden (5-Ring gegenüber 7-Ring). Die Bindungen zwischen **155** und **161**¹⁰⁸ sowie **161** und **162** sollten durch HWE-Reaktionen aufgebaut werden, da laut LEY¹⁰² entsprechende WITTIG-Reagenzien schlechtere Ausbeuten und *E/Z*-Selektivitäten ergeben würden. **162** ist schließlich enantioselectiv mithilfe einer KOBAYASHI-VMAR-Reaktion¹⁰⁹ darstellbar.

In synthetischer Richtung ist das Glutamat-Fragment **160** durch Standardtransformationen aus kommerziell erhältlichem H-Glu(OMe)-OMe (**164**) darstellbar. So führt eine Sequenz aus Boc-Schützung, *N*-Methylierung und Boc-Entschützung in guten Ausbeuten von 68% über drei Stufen zu dem gewünschten Westfragment **160**.



Schema 55: Synthese des Westfragments **160**. a) NaHCO₃, Boc₂O, 100%; b) NaH, MeI, 75%; c) TFA, 100%.

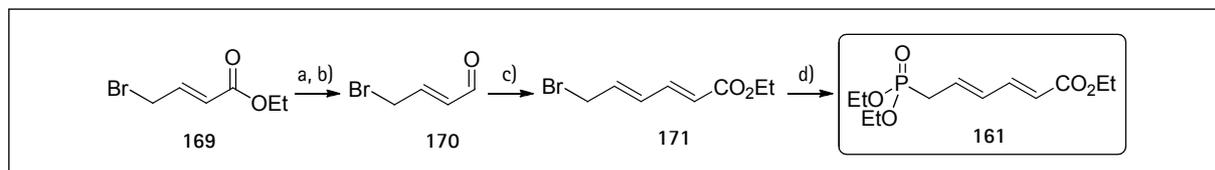
Fragment **155** ist literaturbekannt¹⁰³ und konnte aus Meldrum's Säure (**166**) synthetisiert werden. Nach Acetylierung mit Bromoacetyl bromid und decarboxylativer Fragmentierung wurde **168** erhalten, das in einer MICHAELIS-BECKER-Reaktion zu Fragment **155** umgesetzt werden konnte.



Schema 56: Synthese des Fragments **155**. a) Bromoacetyl bromid, py; b) *tert*-Butylthiol, 41% über zwei Stufen; c) Na, Diethylphosphit, 55%.

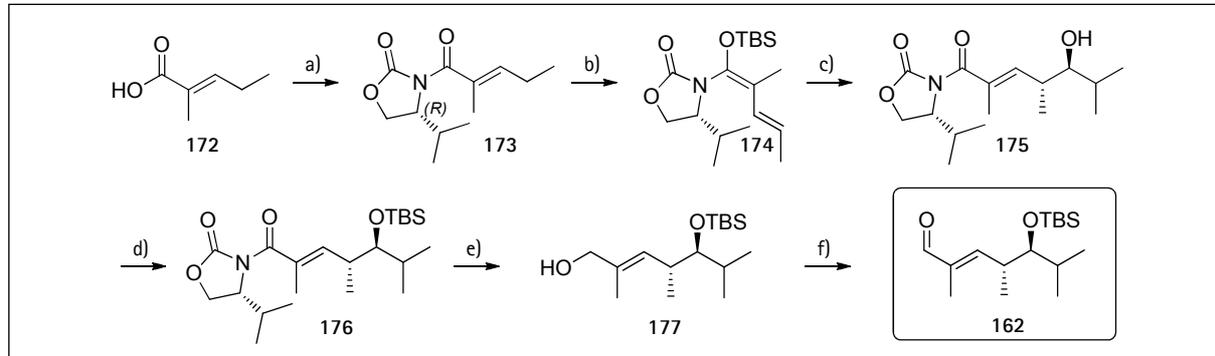
Auch die Synthese von Fragment **161** konnte durch eine literaturbekannte Sequenz¹⁰⁸ erreicht werden. Ausgehend von Ethyl-4-Bromocrotonat (**169**) konnte nach Reduktion und Reoxidation

der erhaltene Aldehyd **170** in einem WITTIG-Prozess um zwei Kohlenstoffatome verlängert werden. Die Phosphonat-Funktionalität wurde schließlich durch eine MICHAELIS-ARBUZOV-Reaktion eingeführt.



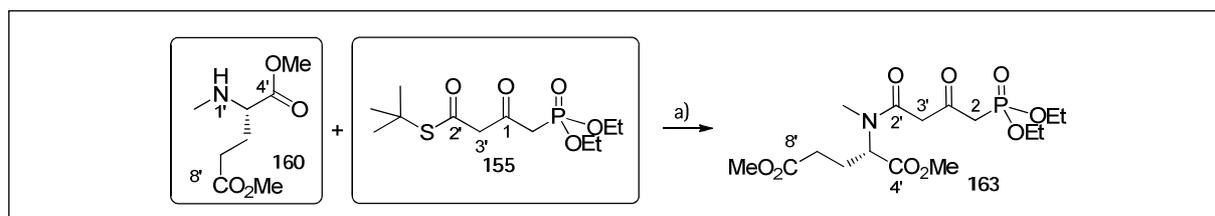
Schema 57: Synthese des Fragments **161**. a) *D*iBAL-H, 80%, a) MnO_2 , 77%, c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, *tol.*, 35%; d) $\text{P}(\text{OEt})_3$, lösemittelfrei, 75%.

Die Synthese des Ostfragments **162** wurde mit kommerziell erhältlicher 2-Methyl-2-pentensäure (**172**) gestartet. Die Überführung in den Piv-Aktivester und Reaktion mit von *D*-Valin abgeleitetem EVANS-Auxiliar führte zu **173**, das sich in hohen Ausbeuten von 96% zu *N/O*-Ketenacetal **174** umsetzen ließ. In einer *anti*-selektiven VMAR-Reaktion nach KOBAYASHI¹⁰⁹ mit Isobutyraldehyd und einem Äquivalent Titan-tetrachlorid als Lewisäure ließ sich in guten Ausbeuten von 76% Aldolprodukt **175** als einziges Diastereomer isolieren. Eine Sequenz aus TBS-Schätzung, reduktiver Auxiliar-Abspaltung mittels Lithiumborhydrid und Reoxidation mit aktiviertem Mangandioxid schloss die Synthese von Aldehyd **162** ab.



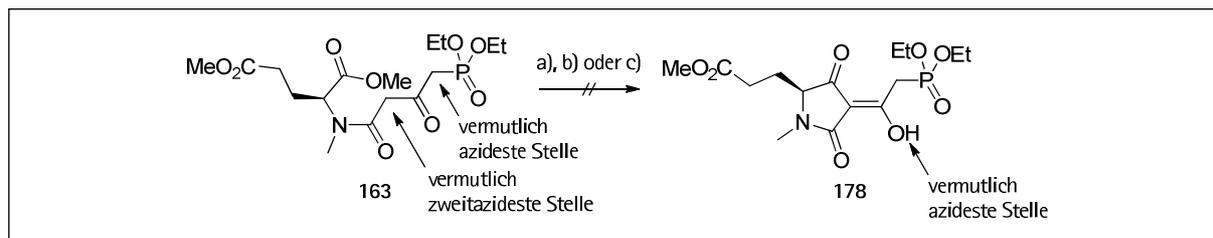
Schema 58: Synthese des Ostfragments **162**. a) (*R*)-Evans-Auxiliar, PivCl, NEt_3 , LiCl, 84%; b) NaHMDS, TBSCl, 96%; c) TiCl_4 , Isobutyraldehyd, 76%, *dr.* > 95:5; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 95%; e) LiBH_4 , MeOH, 77%; f) MnO_2 , 95%. (*R*)-Evans-Auxiliar = (*R*)-4-isopropylloxazolidin-2-on.

Nachdem somit alle Fragmente verfügbar waren, wurden die beiden westlichen Fragmente **160** und **155** silbertrifluoracetatvermittelt gekuppelt und Amid **163** in 71% erhalten.



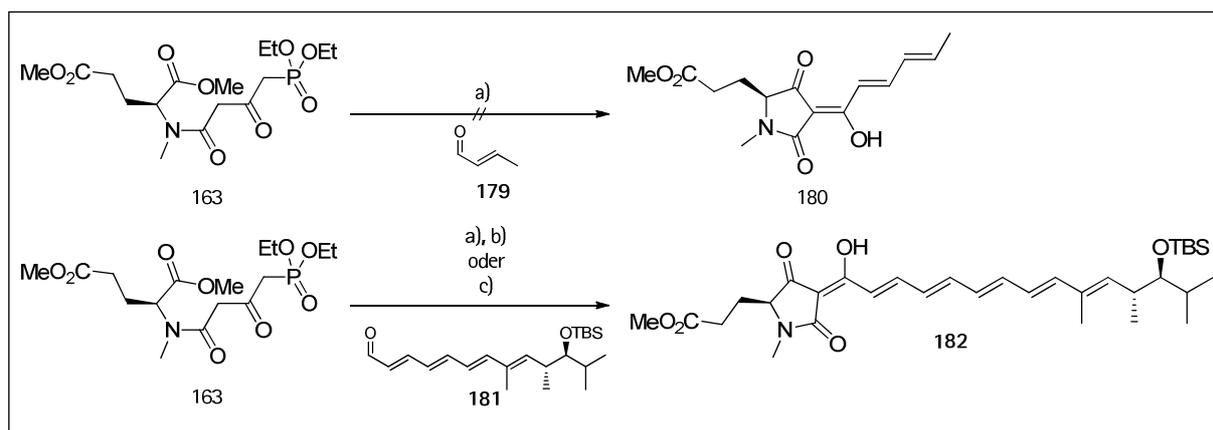
Schema 59: Kupplung zur westlichen Hälfte des Moleküls. a) $\text{Ag}(\text{O}_2\text{CCF}_3)$, NEt_3 , 71%.

163 sollte in einer DIECKMANN-Kondensation cyclisiert werden, doch das gewünschte Produkt 178 konnte trotz diverser Bedingungen in keinem Fall isoliert werden, vermutlich wegen zu hoher Wasserlöslichkeit auch unter stark sauren Bedingungen. Da davon ausgegangen wurde, dass das Dianion für die Cyclisierung notwendig ist, wurden in allen Fällen mindestens zwei Äquivalente Base verwendet. Neben der Base der Wahl für DIECKMANN-Kondensationen^{102b} (KOtBu in HOtBu, wegen des hohen Schmelzpunktes des Lösemittels nur bei Raumtemperatur möglich) wurden auch Natriumhydrid und LiHMDS erfolgreich getestet.



Schema 60: Versuchte DIECKMANN-Cyclisierung. a) HOtBu, KOtBu, rt.; b) KOtBu, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$; c) KOtBu, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; d) NaH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

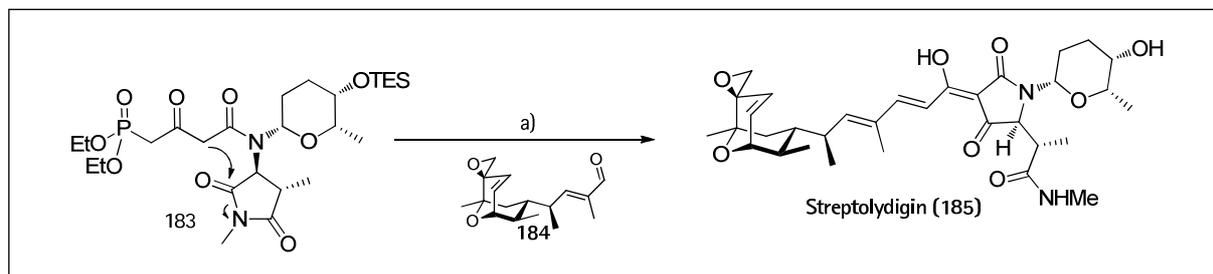
Auch war es nicht möglich, das entstehende Anion *in situ* mit Crotonaldehyd (179) abzufangen. Interessanterweise gelang dies jedoch, wenn stattdessen der für die Lipomycinsynthese benötigte Aldehyd 181 eingebracht wurde. Als geeignetere Base für diese DIECKMANN-HWE-Kaskade konnte Natriumhydrid mit Ausbeuten von 66% gegenüber Kalium-*tert*-butoxid oder LiHMDS (55% bzw. 54%) ermittelt werden. In jedem Fall wurde ein *E/Z*-Verhältnis von $>95:5$ erzielt (durch $^1\text{H-NMR}$ ermittelt).



Schema 61: DIECKMANN/HWE-*one-pot*-Prozess. a) KOtBu, HOtBu, THF (oberer Fall: decomp, unten: 55%); b) LiHMDS, 54%; c) NaH, 66%.

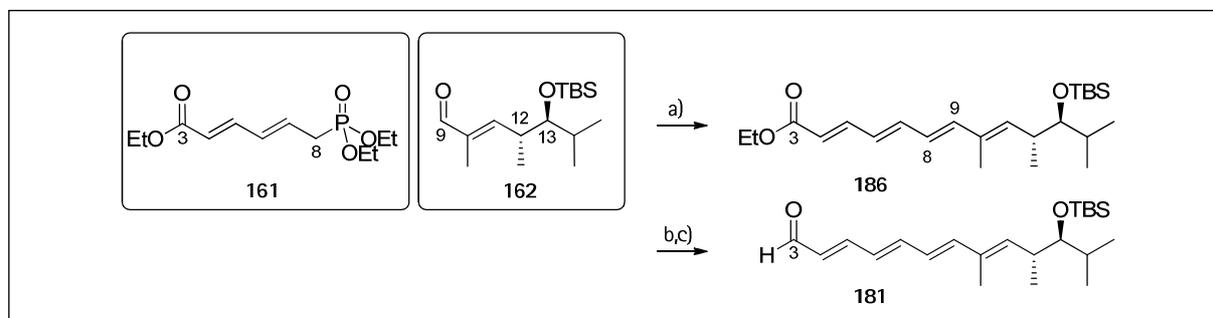
Ähnliche DIECKMANN-Olefinierungs-*one-pot*-Prozesse sind auch in der Literatur zu finden. So konnte in der Synthese von Streptolydigin (185) im Arbeitskreis von KOZMIN Phosphonat 183 nach DIECKMANN-Cyclisierung direkt mit Aldehyd 184 zur Reaktion gebracht werden

(Schema 62). Milde Hydrolyse (wässrige HCl) der verbleibenden TES-Gruppe führte zum gewünschten Naturstoff.¹¹⁰



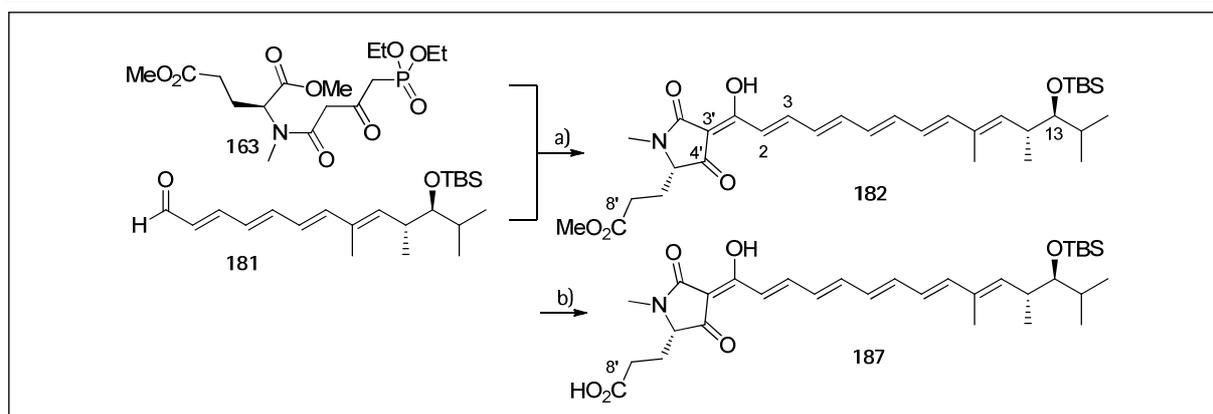
Schema 62: DIECKMANN-Olefinierung nach KOZMIN. a) *t*BuOK, THF, dann aq. HCl, 60%.

Der für die Kaskade benötigte Aldehyd **181** wurde durch folgende Sequenz aus den beiden östlichen Fragmenten **161** und **162** hergestellt. Eine HWE-Reaktion mit LiHMDS als Base ergab das Tetraen **186** in Ausbeuten von 82% und guten *E/Z*-Selektivitäten von >95:5. Diese Substanz zeigte große Stabilität und ließ sich problemlos chromatographisch reinigen. DiBAL-H-Reduktion und anschließende Reoxidation mit aktiviertem Mangandioxid führten zu dem gewünschten Aldehyd **181**. Im Gegensatz zu **186** zeigten der entsprechende allylische Alkohol und Aldehyd **181** eine deutlich größere Labilität, so dass Säulenchromatographie nur mit großen Verlusten einherging und die erhaltenen Substanzen daher am besten direkt als Rohprodukt in die weiteren Transformationen eingebracht wurden.



Schema 63: Synthese des Aldehyds **181**. a) LiHMDS, 82%; b) DiBAL-H, 99%; c) MnO₂, 95%.

Die nachfolgende DIECKMANN-HWE-*one-pot*-Sequenz (*vide supra*) führte mit Pentaen **182** (wenn die enolische Doppelbindung nicht als Olefin angesehen wird) direkt zur gewünschten Tetraamtsäurefunktionalität, die der Substanz Indikatoreigenschaften (gelb im Basischen, tiefrot im Sauren) verleiht. Zum Abschluss der Synthese war lediglich die Entschützung des Methylesters und der verbleibenden C13-TBS-Schutzgruppe nötig. Erstere verlief problemlos in wässrig-methanolischer Lithiumhydroxidlösung, so dass TBS-geschütztes β -Lipomycin (**187**) in 92% erhalten werden konnte.



Schema 64: DIECKMANN-HWE-Sequenz und anschließende Verseifung. a) NaH, 66%; b) LiOH, MeOH, H₂O, 92%.

Die finale TBS-Entschützung erwies sich jedoch als problematisch (s. Tabelle 19). So führten Bedingungen, die bereits in der Aurafuron-Synthese (*vide supra*) erfolgreich waren (HF-Pyridin-Komplex), zu keinem merklichen Umsatz. Dabei machte es keinen Unterschied, ob dem Lösemittel Pyridin als Puffer zugegeben wurde (Einträge 1 und 2). Ebenso wenig führte TAS-F (Tris(dimethylamino)-sulfoniumdifluorotrimethylsilicat) zu Umsatz, auch nicht in DMF statt THF (Einträge 3 und 4) oder bei Zugabe von zehn Äquivalenten Wasser (Eintrag 5). Letztere Bedingungen wurden erfolgreich in der Kulkenon-Synthese von G. SYMKENBERG verwendet.¹¹¹

Tabelle 19: Versuche der finalen Entschützung.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	HF · py (exc.), THF/py, 0 °C → r.t.	kein Umsatz
2	HF · py (exc.), THF, 0 °C → r.t.	kein Umsatz
3	TAS-F (7 eq), THF, r.t.	kein Umsatz
4	TAS-F (7 eq), DMF, r.t.	kein Umsatz
5	TAS-F (7 eq), H ₂ O (10 eq) DMF, r.t.	kein Umsatz
6	TBAF (3 eq), r.t.	wenig Umsatz, keine Produktbildung
7	TBAF (3 eq), 60 °C	wenig Umsatz, 24 massenspektrometrisch nachgewiesen
8	aq. 25% HF (exc.), CH ₃ CN (1:9)	85% Produkt (24)

Obwohl Entschützung ähnlicher Systeme mit TBAF bei Raumtemperatur in der Literatur beschrieben sind,¹¹² führten auch diese Bedingungen zu keiner erheblichen Produktbildung, auch nicht bei Erhöhung der Reaktionstemperaturen auf 60 °C¹¹³ (Einträge 6 und 7). Obwohl im letzteren Fall das gewünschte Produkt massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnte, war der Umsatz gering und ging mit Zerfall des Edukts einher. Da zusätzlich eine Recamisierung des C5'-Stereozyentrums zu befürchten war, wurden diese Bedingungen verworfen. Inspiriert von

Arbeiten in der Arbeitsgruppe von SMITH III.¹¹⁴ wurde **187** schließlich mit wässrigem HF in Acetonitril in die Entschützung eingebracht und β -Lipomycin (**24**) nach sorgfältiger dünnschichtchromatographischer Verfolgung des Reaktionsfortschritts erstmals in guten Ausbeuten erhalten (Eintrag 8). Das erhaltene Rohprodukt zeigte allerdings im olefinischen Bereich zusätzliche Signale (etwa 10 mol%) und eine geringfügige Stabilität unter einer Vielzahl an chromatographischen Bedingungen. So konnte Zersetzung bei Säulenchromatographien an Kieselgel mit AcOH/MeOH/CH₂Cl₂ (1:5:94) als Eluenten sowie an Oxalsäure-Kieselgel mit Oxalsäure/Aceton/Chloroform (sat., 1:9) beobachtet werden. Bei den letztgenannten Bedingungen, die laut KUNZE, SCHABACHBER, ZÄHNER und ZEECK²⁶ „am besten geeignet“ zur weiteren Reinigung seien, jedoch auch schon dort zu großen Verlusten führten,²⁷ konnte zumindest in Spuren Produkt isoliert werden, das spektroskopisch allerdings keine besseren Eigenschaften als vor der Chromatographie zeigte. Auch wurden Versuche unternommen, das Rohprodukt mittels RP-HPLC zu reinigen. Hierbei wurden als Eluent Wasser/Acetonitril-Mischungen entsprechenden Wasser/Methanol-Mischungen vorgezogen wurden, da die Bildung des als sehr labil bezeichneten β -Lipomycin-Methylesters²⁷ befürchtet wurde. Sowohl mit Sphinx®-C18 als auch mit XTerra®-C18-Säulen^{41,42} konnte allerdings in keinem pH-Bereich (sauer, neutral und basisch¹¹⁵) eine Trennung erreicht werden. Auch eine Kristallisation aus Heptan-Chloroform-Lösungen verlief erfolglos. Die spektroskopisch reinsten Proben wurden schließlich erhalten, indem konzentrierte Chloroform-Lösungen des Rohprodukts in Cyclohexan eingetroppt wurden. Das ausgefällte β -Lipomycin wurde unter Argon filtriert, mit wenig kaltem Cyclohexan gewaschen, in Chloroform rückgelöst, azeotrop getrocknet und *schnell* NMR-spektrometrisch untersucht.

Die so erhaltenen Spektren stimmen sowohl mit denen naturidentischer Proben (aus saurer Hydrolyse von α -Lipomycin) als auch mit denen synthetischer Proben von M. HOFFERBERTH und R. BRÜCKNER überein. Der gefundene Drehwert nah an dem authentischen Wert (synthetisch $[\alpha]^{20}_D$ -165.0, c 0.02, MeOH, authentisch²⁶ $[\alpha]^{20}_D$ -176, c 0.09, MeOH) zeigt, dass keine Racemisierung am C5'-Stereozenrum während der DIECKMANN-Cyclisierung oder den Stufen danach aufgetreten ist.

In den folgenden Tabellen und Abbildungen wurden die NMR-spektrometrischen Daten zwischen β -Lipomycin der KALESSE- und der BRÜCKNER-Arbeitsgruppe¹¹⁵ sowie die authentischen Spektren^{26,27} gegenübergestellt. Entsprechend den Arbeiten von STEYN *et al.*³² tauchen wegen der Tautomere des Tetramsäurestrukturelements (*vide supra*) einige Signale verdoppelt auf.

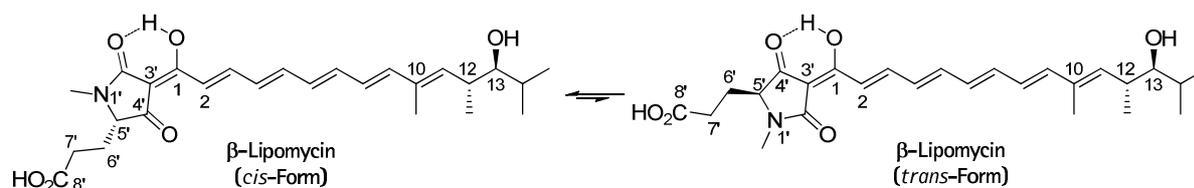


Tabelle 20: Spektrenvergleiche von synthetischem β -Lipomycin zwischen der KALESSE- und der BRÜCKNER-Gruppe (^1H , 500 MHz, CDCl_3).

Atom	synthetisches β -Lipomycin (KALESSE-Gruppe)			synthetisches β -Lipomycin ¹¹⁵ (BRÜCKNER-Gruppe)		
	δ (ppm)	multipl.	$J_{\text{H,H}}$ (Hz)	δ (ppm)	multipl.	$J_{\text{H,H}}$ (Hz)
1'-Me	2.99 (cis)	s		2.98 (cis)	s	
	2.97 (trans)	s		2.96 (trans)	s	
5'-H	3.76 (cis)	dd	6.6, 3.1	3.77 (cis)	dd	6.4, 3.0
	3.88 (trans)	dd	6.6, 3.2	3.88 (trans)	dd	6.9, 3.1
6'-Ha	1.99-2.11	m		1.99-2.10	m	
6'-Hb	2.26-2.43	m		2.23-2.45	m	
7'-H ₂	2.26-2.43	m		2.23-2.45	m	
2-H	7.14 (cis)	d	15.1	7.12 (cis)	d	15.1
	7.31 (trans)	d	15.1	7.29 (trans)	d	15.3
3-H	7.54 (cis)	dd	15.1, 11.5	7.52 (cis)	dd	15.1, 11.7
	7.54 (trans)	dd	15.5, 10.9	7.56 (trans)	dd	15.1, 11.6
4-H	6.47	dd	13.6, 11.2	6.46	dd	14.3, 11.5
5-H	6.74	dd	14.6, 11.2	6.74	dd	14.6, 11.2
6-H	6.39	dd	15.0, 11.5	6.38	dd	14.7, 11.3
7-H	6.53	dd	14.1, 11.2	6.53	dd	14.8, 11.0
8-H	6.29	dd	15.3, 10.8	6.28	dd	15.2, 10.8
9-H	6.43	d-like	15.4	6.39-6.44	m, d-like	14.7
10-Me	1.83	br s		1.82	br s	
11-H	5.60	d	9.9	5.59	d	10.1
12-H	2.73	dq	9.8, 6.5	2.71	ddq	9.7, 7.3, 6.6
12-Me	1.00	d	6.7	0.99	d	6.7
13-H	3.19	t	5.5	3.19	dd	5.8, 5.8
14-H	1.72	sext	6.5	1.71	qqd	6.7, 6.7, 5.7
14-Me#1	0.93	d	6.7	0.91	d	6.9
14-Me#2	0.94	d	6.5	0.92	d	6.6

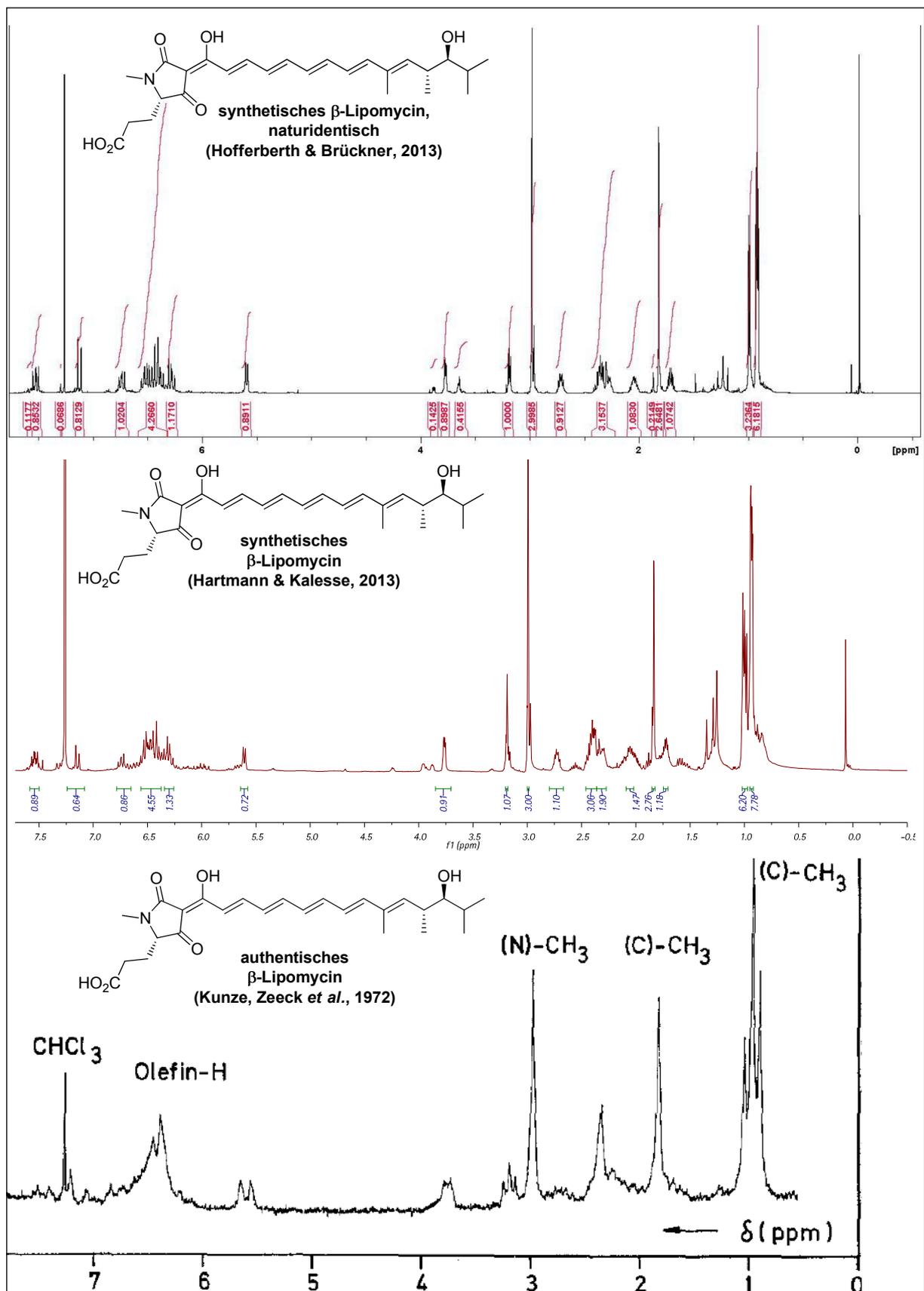


Abbildung 21: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren (CDCl_3).
 Oben: naturidentisches β -Lipomycin, Hofferberth und Brückner, 2013, 500 MHz;¹⁵
 Mitte: synthetisches β -Lipomycin, Hartmann und Kalesse, 2013, 500 MHz;
 Unten: authentisches β -Lipomycin, Kunze, Schabacher, Zähner, Zeeck, 1972, 100 MHz.²⁶

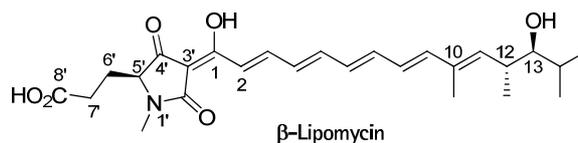


Tabelle 21: Spektrenvergleiche von synthetischem β -Lipomycin zwischen der KALESSE- und der BRÜCKNER-Gruppe sowie von SCHABACHERS authentischem β -Lipomycin (^{13}C -NMR, CDCl_3).

Atom	synthetisches β -Lipomycin (KALESSE-Gruppe) δ (ppm)	synthetisches β -Lipomycin ¹¹⁵ (BRÜCKNER-Gruppe) δ (ppm)	authentisches β -Lipomycin ²⁷ (SCHABACHER) δ (ppm)
N1'-Me	26.85	26.81	26.8
C2'	173.42	173.24	171.7
C3'	100.07	99.98	99.2
C4'	193.78	193.85	193.2
C5'	65.19	65.04	65.2
C6'	23.73	23.43	24.0
C7'	27.81	27.29	28.1
C8'	176.79	177.85	175.6
C1	173.91	173.75	172.4
C2	120.53	120.31	119.9
C3	145.28	145.35	144.2
C4	130.62	130.54	130.0
C5	144.06	144.18	143.7
C6	131.58	131.55	131.0
C7	139.88	139.92	139.6
C8	126.93	126.90	126.3
C9	141.80	141.76	141.4
C10	135.15	135.11	134.4
C10-Me	12.88	12.87	12.7
C11	138.18	138.13	137.4
C12	36.65	36.47	36.6
C12-Me	17.70	17.66	17.8
C13	80.64	80.56	80.7
C14	30.76	30.58	31.3
C14-Me#1	16.69	16.65	16.9
C14-Me#2	20.00	19.95	20.0

Die Zuordnung von C2' oder C1 ist wegen der nahe liegenden Signale nicht mit Sicherheit möglich und könnte auch andersherum erfolgen.

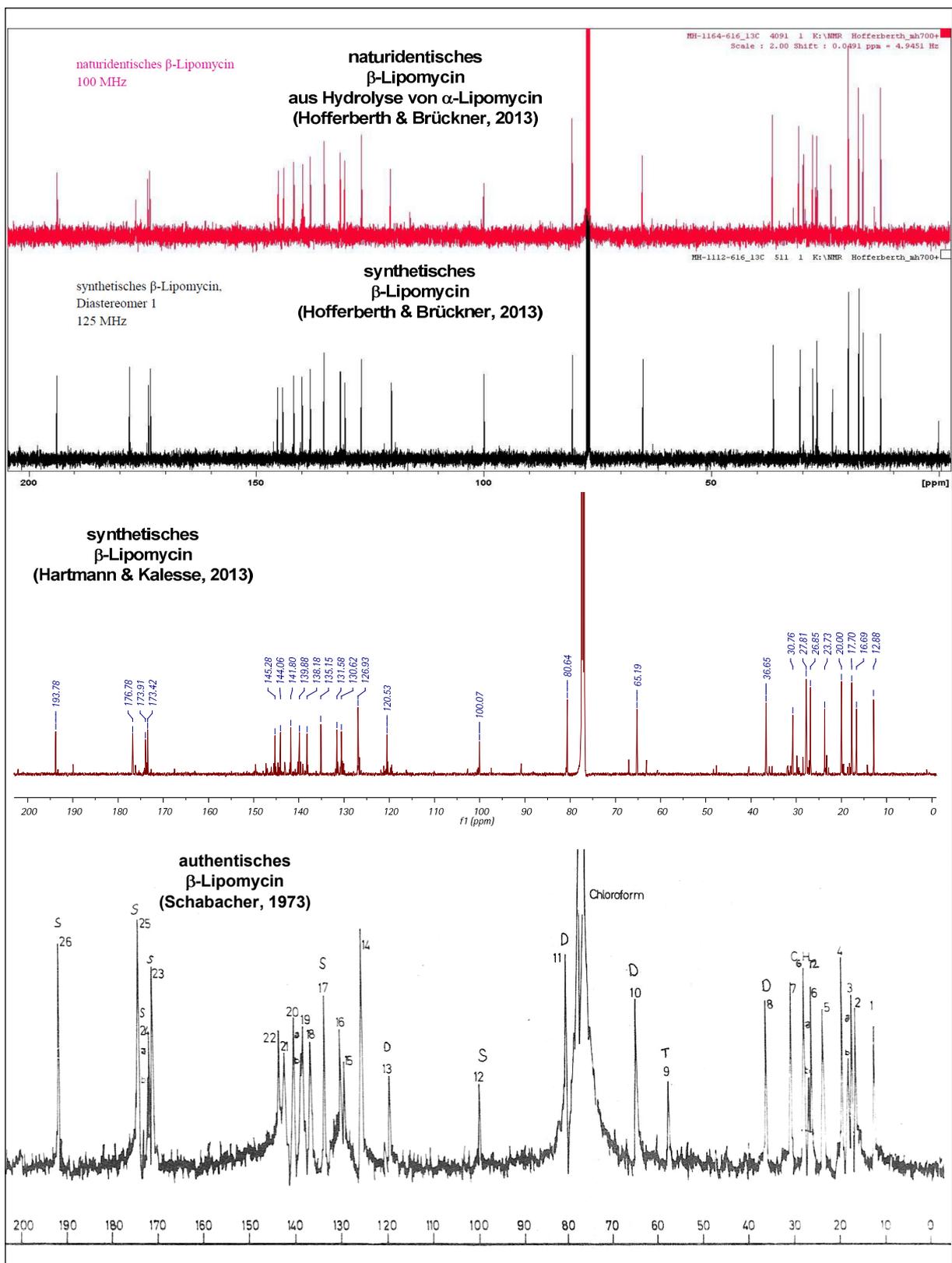
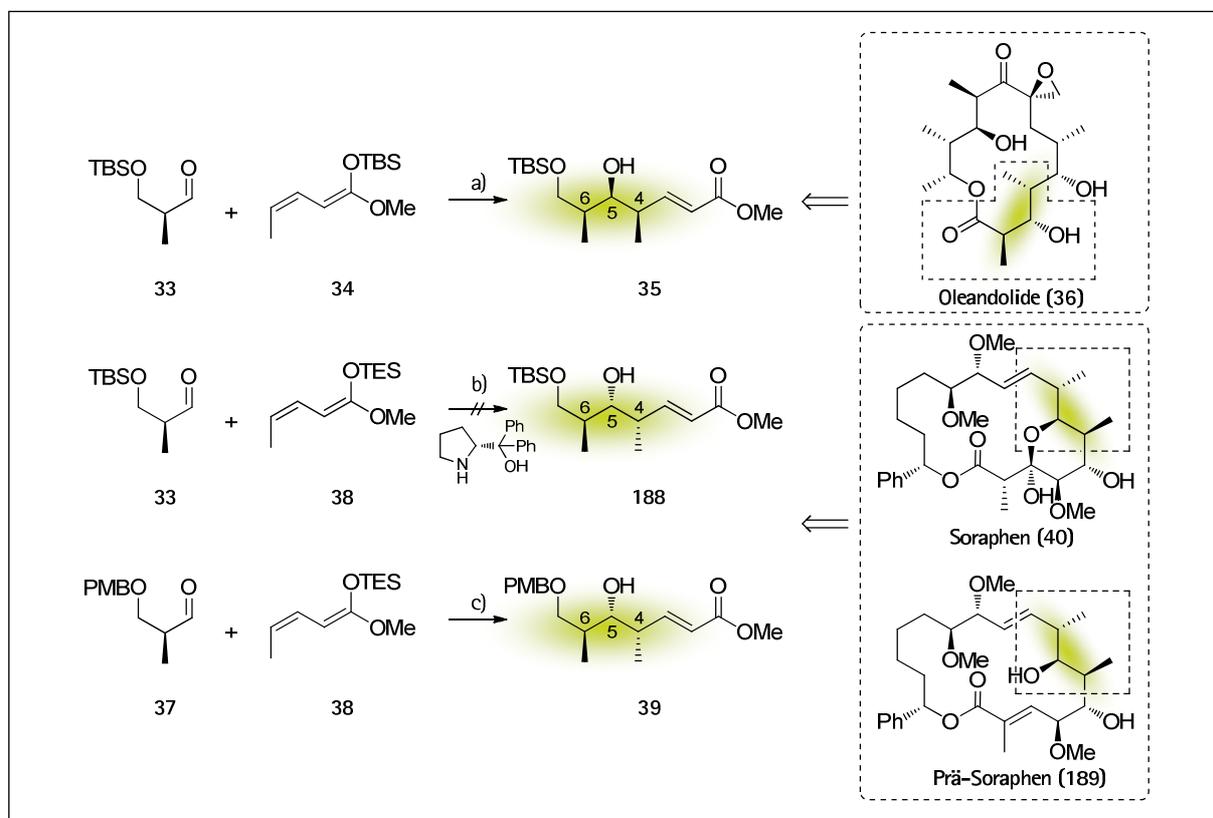


Abbildung 22: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3).
Oben: naturidentisches β -Lipomycin, Hofferberth und Brückner, 2013, 100 MHz;¹¹⁵
Darunter: synthetisches β -Lipomycin, Hofferberth und Brückner, 2013, 125 MHz;¹¹⁵
Darunter: synthetisches β -Lipomycin, Hartmann und Kalesse, 2013, 125 MHz;
Unten: authentisches β -Lipomycin (220–240 mg/2.5 mL), Schabacher, 1973, 22.63 MHz.²⁷

5. Synthetischer Teil – Beiträge zur diastereodivergenten VMAR

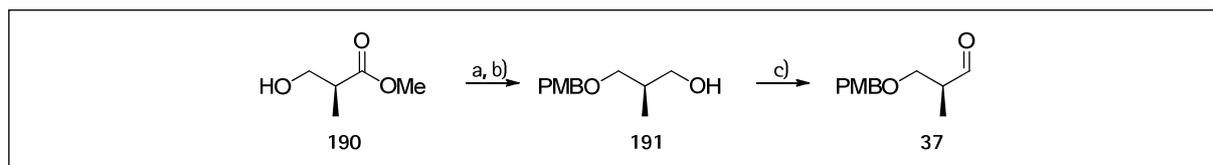
5.1 Vorarbeiten durch KALESSE und Mitarbeiter

Nachdem bei Studien zur Synthese von Prä-Soraphen (**189**)¹¹⁶ eine enantioselektive VMAR nach SIMSEK und KALESSE⁵³ keinen Umsatz gezeigt hatte (Schema 65, Zeile 2), konnte von D. LANDSBERG gezeigt werden, dass eine diastereoselektive VMAR unter Chelatkontrolle (Zeile 3) ebenso 4,5-*syn*-5,6-*anti*-konfigurierte Produkte (**39** bzw. **188**) hervorbringt. Außerdem sind auch *all-syn*-Produkte **35** (Zeile 1) mithilfe nichtchelatisierender Lewisäuren zugänglich.⁵²



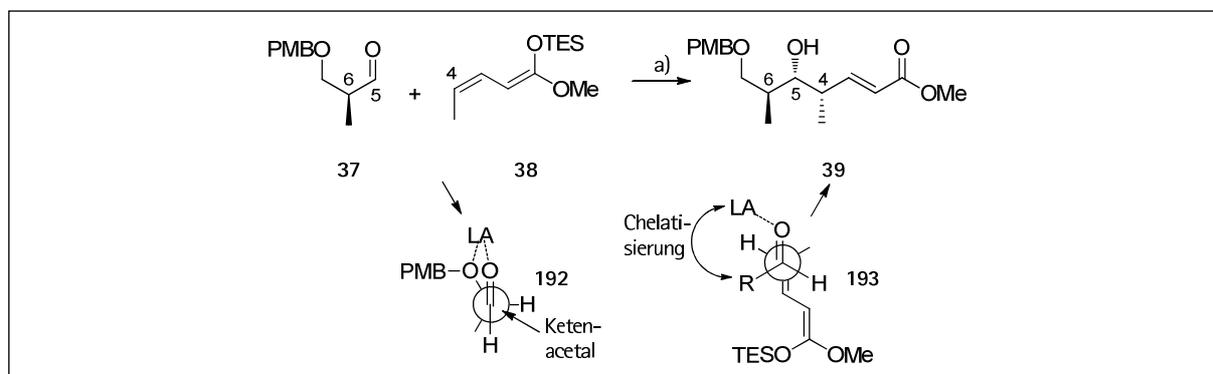
Schema 65: VMAR in der Totalsynthese von Naturstoffen. a) TPPB · H₂O; b) PhBCl₂, TfOH, *i*PrOH; c) *vide infra*.

Der benötigte Roche-Aldehyd **37** ist dabei in einer kurzen Sequenz von Schützung, Reduktion und Reoxidation aus kommerziell erhältlichem Roche-Ester (**190**) zugänglich (Schema 60).¹¹⁶



Schema 66: Darstellung des Roche-Aldehyds. a) PMB-Trichloracetimidat, CSA, 94%; b) DIBAL-H, 97%; c) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, quant.

Während dem *all-syn*-Produkt **35** Felkin-Kontrolle zugrunde liegt, wird die 5,6-*anti*-Selektivität in **39** durch den Chelat-kontrollierten Übergangszustand **192** und die 4,5-*syn*-Selektivität durch den offenkettigen antiperiplanaren Angriff des Ketenacetals (**193**) erreicht (Schema 67).



Schema 67: Diastereoselektive VMAR unter Chelatkontrolle. a) Bedingungen s. Tabelle 22.

Weiterhin konnte bereits gezeigt werden, dass das TES-Ketenacetal **38** gegenüber seinen TBS- und TMS-Derivaten einen guten Kompromiss im Hinblick auf Reaktivität (besser als TBS-Derivat) und Stabilität (besser als TMS-Derivat) darstellt,¹¹⁶ und dass in allen Fällen das (*Z*)-konfigurierte Ketenacetal **38** höhere Diastereoselektivitäten ermöglicht als das 3,4-(*E*)-Derivat¹¹⁷.

Das für die Prä-Soraphen-Synthese benötigte **39** konnte mit $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewisäure in guten Aubeuten von 94% und Selektivitäten von 73:20:7 erhalten werden (Tabelle 22, Eintrag 1), wenn als Lösemittel eine Mischung von Dichlormethan und Diethylether (9:1) verwendet wurde.

Tabelle 22: Vorarbeiten zur diastereodivergenten VMAR von D. LANDSBERG und U. EGGERT.

Eintrag	Lewis-Säure	Lösemittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	<i>dr.</i> 39: 194: 195
1	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5 eq)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	-78	94	73 : 20 : 7
2	ZnCl_2 (5 eq)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	-78	28 ^{a(39)}	30 : 67 : 3
3	ZnCl_2 (5 eq) + <i>i</i> -PrOH (1.2 eq)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	-78	47	20 : 73 : 7
4	ZnBr_2 (5 eq)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	-78	30 ^a	22 : 74 : 4
5	$\text{BPh}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 eq)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	-78	~50 ^b	26 : 3 : 71
6	TiCl_4 (1 eq) ^c	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	-78	41	45 : 19 : 36
7	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (5 eq) ^c	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	-78	56	52 : 24 : 24
8	MeAlCl_2 (2.5 eq) ^c	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	-78	55	34 : 33 : 33
9	Me_2AlCl (2.5 eq) ^c	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	-78	63	44 : 37 : 19

a) Zusätzlich konnte das TES-geschützte Produkt isoliert werden (%); b) Produkt enthielt Verunreinigungen; c) Lewisäure wurde zu einer Mischung von Aldehyd und Ketenacetal gegeben.

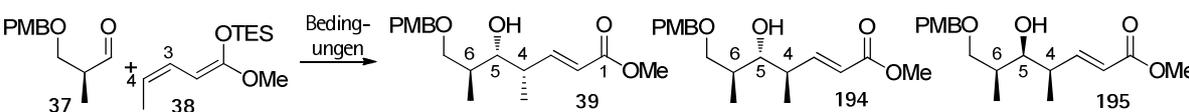
Bei Versuchen, durch Verwendung anderer Lewis-Säuren die Selektivitäten weiter zu verbessern, konnte bei Zink-haltigen Lewis-Säuren (Einträge 2-4) die Selektivität zu dem bis dahin nur in Spuren erhaltenen 4,5,6-*all-anti*-Produkt **194** verschoben werden. Auch wenn die Selektivitäten mit etwa 3:1 relativ klein waren, ist dieses Ergebnis erwähnenswert, da erstmals *anti-anti*-Strukturen in nur einer Transformation erhalten wurden. Um die weniger selektive Katalyse von Siliciumspezies gegenüber der Lewis-Säure zu minimieren, wurde Isopropanol zugesetzt (Eintrag 3), sobald TES-geschützte Produkte nachgewiesen wurden (Eintrag 2).

Da TPPB als nicht-chelatisierende Lewis-Säure zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen führte, wurde zunächst Triphenylboran eingesetzt, um das *all-syn*-Produkt **195** in Selektivitäten von etwa 3:1 zu erhalten (Eintrag 5). Weitere Lewis-Säuren wie Magnesiumperchlorat (Eintrag 7), Titantetrachlorid (Eintrag 6) oder aluminiumhaltige Lewis-Säuren (Einträge 8 und 9) lieferten schlechtere Ausbeuten oder Selektivitäten.

5.2 Beiträge zur diastereodivergenten VMAR

Um Ausbeuten und Selektivitäten hinsichtlich des $MgBr_2$ -Produkts **39** weiter zu verbessern, wurde zunächst der Einfluss des Lösemittelsystems (Tabelle 23) untersucht. Es zeigte sich, dass die Verwendung von reinem Dichlormethan keinen Einfluss auf die Selektivität hat, jedoch die Ausbeute leicht sinkt (vgl. Einträge 1 und 2). Bei Toluol hingegen brach sowohl bei $MgBr_2 \cdot Et_2O$ (Eintrag 3) als auch bei Magnesiumperchlorat (Eintrag 5) der Umsatz ein. Lediglich im ersten Fall konnte Produkt isoliert werden, doch die Selektivitäten waren schlechter als zuvor.

Tabelle 23: Einfluss des Lösemittels.

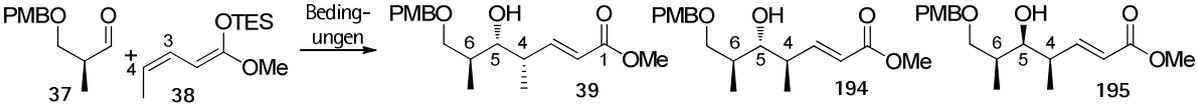


Eintrag	Lewis-Säure	Lösemittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	dr. 39: 194: 195
1	$MgBr_2 \cdot OEt_2$ (5 eq)	CH_2Cl_2/Et_2O	-78	94	73 : 20 : 7
2	$MgBr_2 \cdot OEt_2$ (5 eq)	CH_2Cl_2	-78	74	75 : 18 : 7
3	$MgBr_2 \cdot OEt_2$ (5 eq)	Toluol	-78	5	62 : 33 : 4
4	$Mg(ClO_4)_2$ (5 eq) ^a	CH_2Cl_2/Et_2O	-78	56	52 : 24 : 24
5	$Mg(ClO_4)_2$ (5 eq) ^a	Toluol	-78	kein Umsatz	-

a) Lewis-Säure wurde zu einer Mischung von Aldehyd und Ketenacetal gegeben.

Außerdem wurde der Einfluss der Temperatur sowie weiterer Lewis-Säuren untersucht, um die Selektivitäten vor allem im Zinkproduktfall (**194**) und im *all-syn*-Fall (**195**) zu vergrößern (Tabelle 24).

Tabelle 24: Untersuchung weiterer Lewis-Säuren sowie Einfluss der Temperatur.

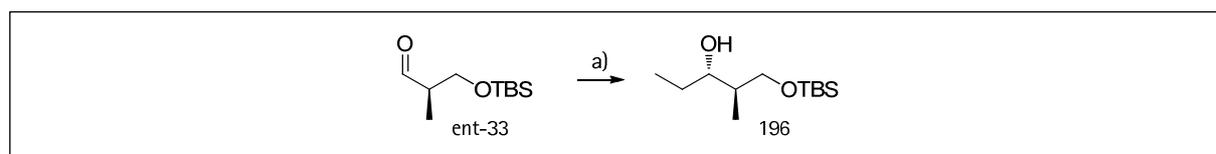


Eintrag	Lewis-Säure	Lösemittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	dr. 39: 194: 195
1	MgBr ₂ ·OEt ₂ (5 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	94	73 : 20 : 7
2	MgBr ₂ ·OEt ₂ (5 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-86	69	88 : 12 : 0
3	ZnCl ₂ (5 eq) + <i>i</i> -PrOH (1.2 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	47	20 : 73 : 7
4	ZnCl ₂ (5 eq) + <i>i</i> -PrOH (1.2 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-86	44 ^b	26 : 68 : 6
5	ZnBr ₂ (5 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	30 ^a	22 : 74 : 4
6	ZnBr ₂ (5 eq) + <i>i</i> -PrOH (1.2 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	60 ^b	23 : 73 : 4
7	EtZnONf (1.5 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	10	40 : 60 : 4
8	Zn(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	kein Umsatz	
9	SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	20	46 : 30 : 23
10	BPh ₃ ·OEt ₂ (1 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	~50 ^c	26 : 3 : 71
11	TPPB (abs.) (1 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	Zersetzung	
12	TPPB · 2.5 H ₂ O ^d (1 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	9 ^{a(50)}	6 : 0 : 94
13	TPPB · 2.5 H ₂ O ^d (1 eq) + <i>i</i> -PrOH (1.2 eq)	Et ₂ O	-78	52	3 : 0 : 97
14	Cy ₂ BCl ^d (2.5 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	71	4 : 0 : 96
15	(-)-Ipc ₂ BCl ^d (2.5 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	komplexe Mischung	
16	(-)-Ipc ₂ BCl ^d (2.5 eq)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78	komplexe Mischung	

a) Zusätzlich wurde TES-geschütztes Produkt erhalten (Ausbeute in %); b) basierend auf reisolierem Aldehyd 37; c) Produkt enthielt Verunreinigung; d) Lewisäure wurde zu einer Mischung von Aldehyd und Ketenacetal gegeben.

So führte im MgBr₂-Fall eine Temperaturerniedrigung von -78 auf -86 °C zu deutlich erhöhten Selektivitäten von 7.3:1 (vgl. Einträge 1 und 2).

Während im ZnCl₂-Fall die Selektivität bei Absenkung der Temperatur interessanterweise kleiner wurde (Einträge 3 und 4), konnte mit Zinkbromid als Lewisäure die Ausbeute durch Zugabe von Isopropanol bei gleichbleibender Selektivität von 30% auf 60% erhöht werden (Einträge 5 und 6). Nachdem WALSH *et al.* Ethylzinknonaflat als sterisch gehinderte Lewisäure verwendet hatten (Schema 68),¹¹⁸ wurde auch diese in der VMAR getestet. Es zeigte sich jedoch nur eine geringe Ausbeute und erniedrigte Selektivitäten von etwa 3:2 (Eintrag 7).



Schema 68: Ethylzinknonaflat als Lewisäure nach WALSH *et al.*. a) Et₂Zn, EtZnONf, 78%, dr. 15.5:1.

Auch Zinktriflat (Eintrag 8) oder Zinntetrachlorid (Eintrag 9) konnten Ausbeuten und Produktverhältnisse nicht verbessern.

Auch der *all-syn*-Fall (**195**) benötigte mit Ausbeuten um 50% und Selektivitäten von etwa 3:1 bei Verwendung von Triphenylboran (Eintrag 10) Optimierungen. Während wasserfreies Tris(pentafluorophenyl)boran (TPPB) eine so scharfe Lewisäure darstellte, dass (auch als Etherat) Zersetzung der Edukte beobachtet werden konnte (Eintrag 11), führte hydratisiertes TPPB neben TES-geschütztem Produkt in hervorragenden Selektivitäten von 94:6 zu **195** (Eintrag 12). Die Ausbeuten konnten durch Zusatz von Isopropanol auf 40% erhöht werden (ohne Eintrag), wobei ein zusätzlicher Wechsel des Lösemittels (reiner Diethylether, Eintrag 13) **195** in 52% und noch immer hervorragenden Selektivitäten von 97:3 ergab. Als deutlich verlässlichere und damit für die Synthese des *all-syn*-Produkts besser geeignete Lewisäure konnte Dicyclohexylborchlorid (Cy_2BCl) ermittelt werden (Eintrag 14), das als Lewisäure bereits von J. HÄBFELD in seiner Dissertation¹¹⁹ erwähnt, aber als solche nie in der Literatur veröffentlicht wurde. Hiermit ließen sich große Ausbeuten von 71% und hohe Selektivitäten von 96:4 vereinen. Leider führte eine entsprechende enantioselektive Variante, in der Diisopinocampheylborchlorid als Lewisäure eingebracht wurde, nicht zur Produktbildung (Einträge 15 und 16).

Weiterhin wurden diverse Triflate seltener Erden in der Reaktion untersucht, doch konnte bei keiner dieser wassertoleranten Lewisäuren die Bildung eines Produktes nachgewiesen werden.

Die relative Konfiguration C5-C6-Konfiguration von **39**, **194** und **195** konnte durch NMR-spektroskopische Analyse nach HOFFMANN *et al.*¹²⁰ nachgewiesen werden. Deren Analyse identifizierte Methylgruppen von 1,3-Diolderivaten wie **197** in pseudoaxialer Position mit Hochfeldverschiebung im ^{13}C NMR verglichen mit denen in äquatorialer Position (**198** und **199**, Abbildung 23). Diese Zuordnung ist sogar für Derivate mit schlecht koordinierenden Schutzgruppen wie TBS möglich.

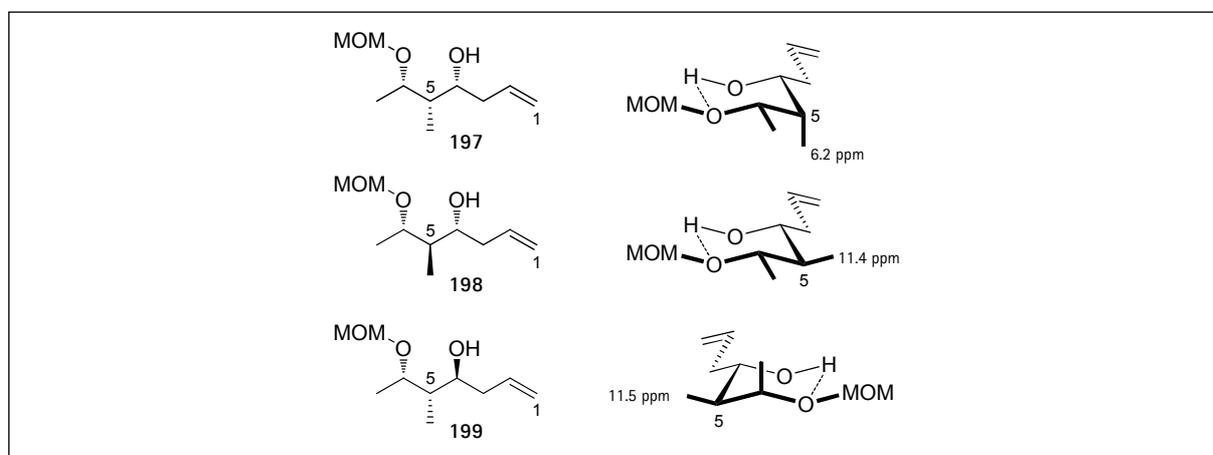


Abbildung 23: HOFFMANN'S Analyse zur Identifizierung der 2-Methyl-Stereochemie von 1,3-Diolderivaten.

In unserem Fall kann die korrespondierende C6-Methylgruppe nur im Fall von **39** und **194** eine äquatoriale Position einnehmen und erscheint im ^{13}C -NMR-Spektrum tieffeldverschoben, wohingegen die pseudoaxiale Methylgruppe in **195** hochfeldverschoben erscheint (Abbildung 24). Mit enantiomerenreinem (*S*)-Roche-Aldehyd **37** als Edukt ergibt sich dadurch die absolute Konfiguration der C5-Alkohole. So zeigt diese Position in **39** und **194** (*R*)-Konfiguration, während das *all-syn*-Produkt **195** C5-(*S*)-konfiguriert ist. Diese Zuordnungen konnten unabhängig davon von Dr. D. LANDSBERG durch MOSHER-Analysen bestätigt werden.¹²¹

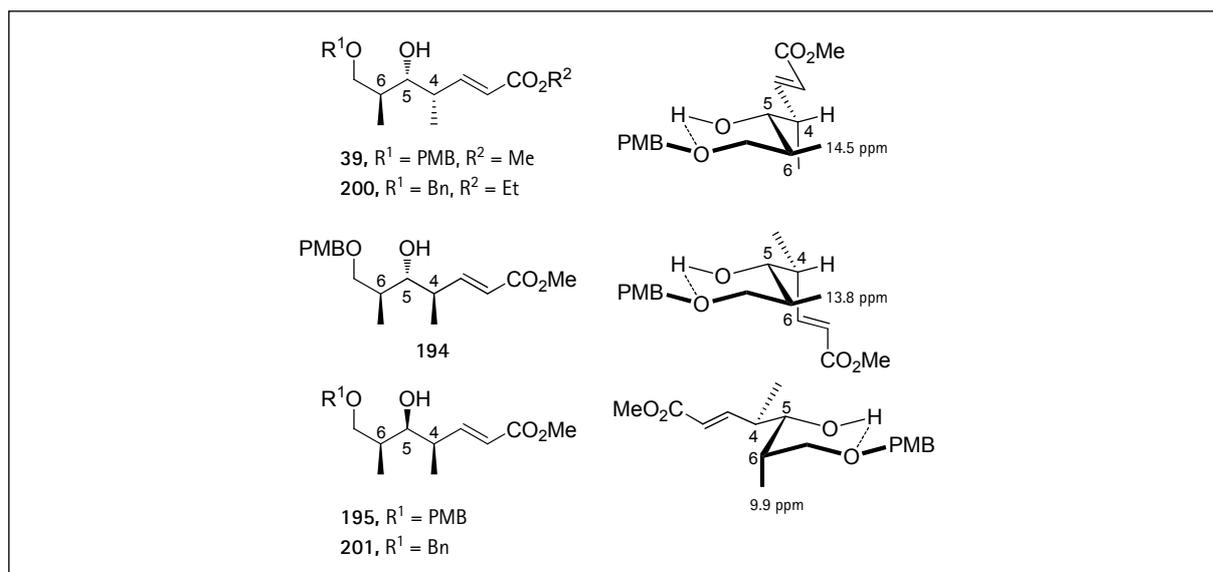


Abbildung 24: Im Fall von **195** ist die C6-Methylgruppe in axiale Position gezwungen und erscheint daher hochfeldverschoben.

Nach Aufklärung der C5-Stereozentren von **39**, **194** und **195**, blieb die Frage nach der Konfiguration von C4. Da die MURATA-Methode für 1,2-Methin-Systeme¹²² widersprüchliche Ergebnisse brachte, bestätigte ein Vergleich mit den literaturbekannten Stoffen **200**¹²³ und dem Enantiomer von **201**¹²⁴ die C4-(*S*)- bzw. (*R*)-Konfiguration für **39** bzw. **195**. Da **194** ein C4-Epimer von **39** ist, ergab sich folgerichtig in diesem Fall ein 4*R*-Stereozentrum.

In den folgenden Tabellen sind die NMR-Daten von **39** und **200** bzw. **195** und **201** gegenübergestellt. Es zeigt sich in beiden Fällen sowohl in den ^1H - als auch in den ^{13}C -NMR-Daten Übereinstimmung. Die Signale konnten durch H-H-COSY- und HSQC-Experimente den entsprechenden Protonen bzw. Kohlenstoffatomen zugeordnet werden.

Tabelle 25: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten zwischen **39** und **200**¹²³ (400–500 MHz, CDCl_3).

Atom	39			200		
	δ (ppm)	multipl.	$J_{\text{H,H}}$ (Hz)	δ (ppm)	multipl.	$J_{\text{H,H}}$ (Hz)
2-H	5.82	dd	15.8, 1.3	5.82	dd	15.6, 1.2
3-H	7.00	dd	15.8, 7.7	6.99	dd	15.6, 7.6
4-H	2.44	dq	12.7, 6.7	2.46	ddq	7.6, 7.2, 6.8
5-H	3.47	td	6.9, 4.6	3.50	ddd	7.2, 7.2, 4.8
6-H	1.90	dqd	14.0, 7.0, 3.8	1.92	qddd	6.8, 6.8, 6.8, 4.0
7-Ha	3.63	dd	9.2, 3.8	3.66	dd	9.2, 4.0
7-Hb	3.42	dd	9.2, 6.9	3.47	dd	9.2, 7.2
4-Me	1.09	d	6.7	1.10	d	6.8
5-OH	3.54	d	4.1	3.54	d	4.8
6-Me	0.93	d	7.0	0.95	d	6.8

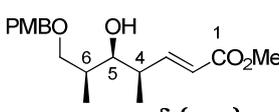
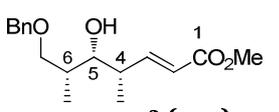
Tabelle 26: Vergleich der $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten zwischen **39** und **200**¹²³ (100–125 MHz, CDCl_3).

Atom	39 δ (ppm)	200 δ (ppm)
C1	167.2	166.4
C2	120.5	120.6
C3	152.8	152.0
C4	40.2	40.0
C5	79.0	78.5
C6	35.8	35.7
C7	74.7	74.6
C4-Me	13.1	13.0
C6-Me	14.5	14.4

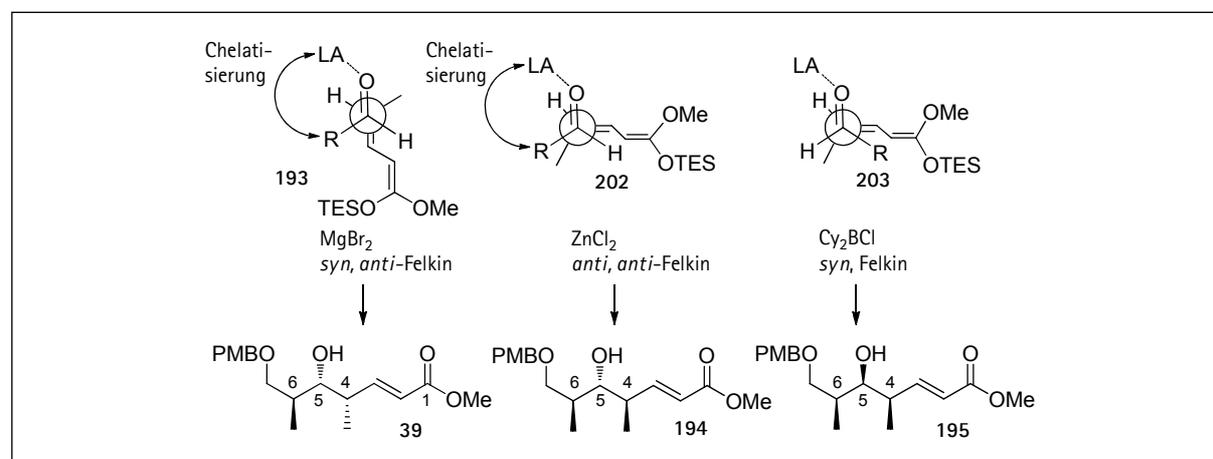
Tabelle 27: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten zwischen **195** und **201**¹²⁴ (400–500 MHz, CDCl_3).

Atom	195			ent-201		
	δ (ppm)	multipl.	$J_{\text{H,H}}$ (Hz)	δ (ppm)	multipl.	$J_{\text{H,H}}$ (Hz)
2-H	5.85	br d	15.7	5.85	d	15.8
3-H	6.79	dd	15.7, 9.3	6.80	dd	15.8, 9.2
4-H	2.45	tq	9.3, 6.6	2.55–2.37	m	
5-H	3.63	br d	9.0	3.65	br d	8.9
6-H	1.82–1.75	m		1.87–1.73	m	
7-Ha	3.53	dd	9.0, 3.9	3.56	dd	8.9, 4.0
7-Hb	3.47	dd	9.0, 4.8	3.50	dd	8.9, 5.0
4-Me	1.14	d	6.6	1.15	d	6.6
5-OH	2.85	br s		2.83	br s	
6-Me	0.94	d	7.0	0.96	d	6.9

Tabelle 28: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten zwischen **195** und **201**¹²⁴ (100–125 MHz, CDCl_3).

Atom	 $^{195} \delta$ (ppm)	 $^{\text{ent-201}} \delta$ (ppm)
C1	167.0	167.0
C2	121.0	120.8
C3	151.2	151.0
C4	41.0	40.8
C5	77.1	76.8
C6	36.0	35.9
C7	75.4	75.5
C4-Me	16.9	16.7
C6-Me	9.9	9.7

Die beobachteten Selektivitäten lassen sich durch Berechnungen von HELQUIST und WIEST¹²⁵ erklären. In ihren Arbeiten zu Übergangszuständen in MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen konnten vor allem antiperiplanare und synclinale Übergangszustände als relevant identifiziert werden. So nimmt bei großen Lewisäuren die terminale Methylgruppe des Ketenacetals (in unserem Falle C4-Methyl) die von der Lewisäure weitestmöglich entfernte Position ein. Dies führt vermutlich im Falle von ZnCl_2 und Cy_2BCl zu synclinalen Übergangszuständen **202** bzw. **203** (Schema 69). Zusätzlich führt die Chelatisierung von MgBr_2 und ZnCl_2 zu einer geänderten Orientierung des Aldehyds. Während im *all-syn*-Fall (**203**) die Lewisäure vom kleineren Aldehyd-Proton flankiert wird und der sterisch anspruchsvollere Aldehyds substituent (R-Substituent) *trans*-orientiert ist, führen chelatisierende Lewisäuren quasi zur Drehung des Elektrophils und einer *trans*-Stellung des kleineren Aldehyd-Protons relativ zur Lewisäure. Beide Faktoren (die Größe der Lewisäure und Chelatisierung) führen schließlich zu den beobachteten Selektivitäten.



Schema 69: Übergangszustände der diastereodivergenten VMARs und stereochemische Ausgänge.

5.3 Betrachtungen zu der Lewisäure Tris(pentafluorophenyl)boran (TPPB)

Nachdem TPPB mehrfach erfolgreich im Arbeitskreis KALESSE für hoch diastereoselektive VMARs eingesetzt worden war,^{52,117} konnten nach einem Umzug von Berlin nach Hannover und einem Wechsel des Zulieferers im Jahre 2003 allerdings keine reproduzierbaren Ergebnisse mehr erhalten werden. Diese Tatsache zog bereits einige Untersuchungen von J. HABFELD nach sich,^{119,126} der daraufhin durch ¹⁹F-NMR-Experimente bei tiefen Temperaturen nicht wasserfreies TPPB, sondern hydratisierte Formen als aktive Lewisäuren identifizierte, während die wasserfreie Variante stetig zur Zersetzung der Edukte führte. Eine angenommene Brønstedt-Säure-Katalyse konnte durch Zugabe einer Base (DTBP) ausgeschlossen werden, da unter diesen Bedingungen die VMAR dennoch stattfand. Auch die Tatsache, dass wasserfreies TPPB an Luft etwa 2.5 Äquivalente Wasser aufnimmt,¹¹⁹ konnte experimentell im Rahmen dieser Arbeit bestätigt werden. In einem analogen gravimetrischen Experiment nahm wasserfreies TPPB an Luft die entsprechende Menge bis zur Sättigung auf (s. Abbildung 25), wobei bei mindestens einem Äquivalent eine VMAR-aktive Lewisäure entstand (*vide supra*). Nicht bestätigt werden konnte hingegen die Aussage, dass das erste Äquivalent Wasser schneller aufgenommen werde als weitere. So ist die Wasseraufnahme von TPPB gut mit einem begrenzten Wachstum anzunähern, wobei der Grenzwert bei etwa 2.5 Äquivalenten liegt (2.45 Äquivalente Wasser nach 24 Stunden, kein weiterer signifikanter Masseanstieg).

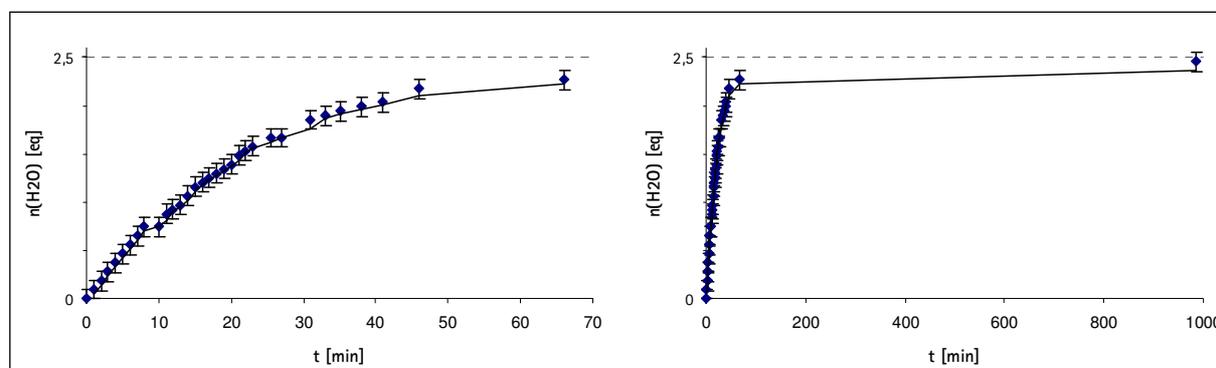


Abbildung 25: Wasseraufnahme von wasserfreiem TPPB an Luft. links: von 0 bis 70 Minuten; rechts: von 0 bis 1000 Minuten.

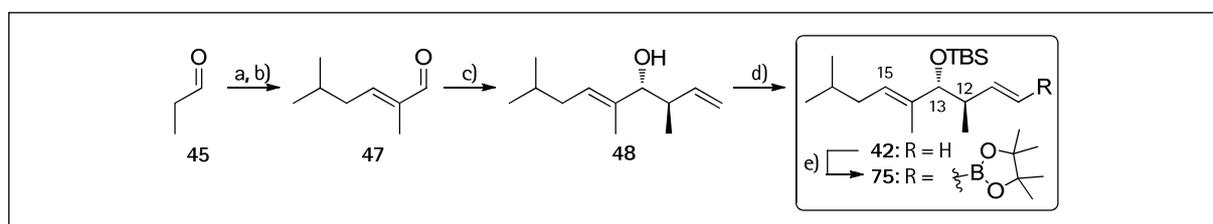
Auch die Aussage, dass wasserfreies TPPB als Etherat in reinem Diethylether die VMAR katalysiert,¹¹⁹ konnte nicht bestätigt werden. Stattdessen konnte auch hier Zersetzung beobachtet werden. Zur Bildung *all-syn*-konfigurierter Produkte konnte als deutlich zuverlässigere Alternative zu hydratisiertem TPPB im Rahmen dieser Arbeit Dicyclohexylborchlorid (Cy₂BCl) identifiziert werden (*vide supra*). Die Vorteile liegen in der direkten Verwendung als Lewisäure ohne die Synthese des entsprechenden Hydrates und in den höheren Ausbeuten bei gleich guten Selektivitäten.

6. Zusammenfassung der Ergebnisse

6.1 Totalsynthese von Aurafuron A

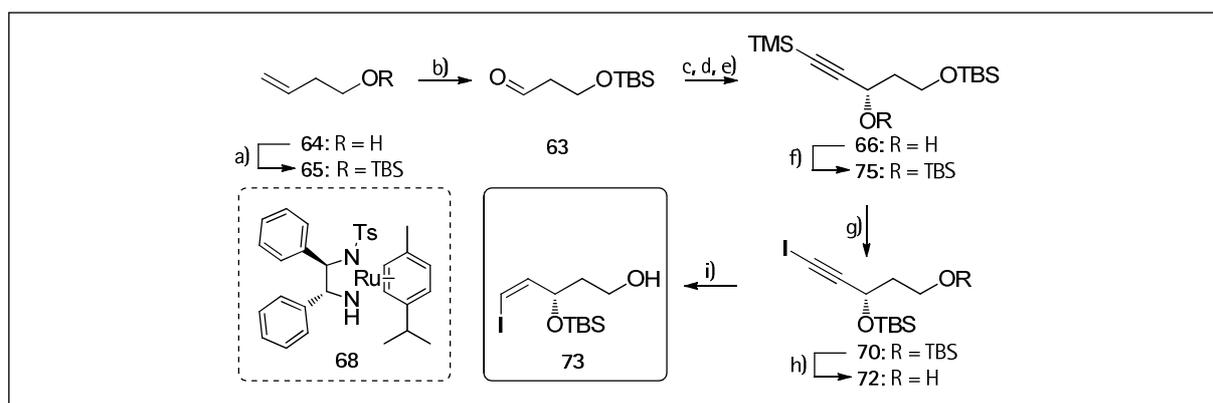
Aurafuron A wurde in einer längsten linearen Sequenz von 15 Stufen totalsynthetisch dargestellt. Es entspricht spektroskopisch dem isolierten Naturstoff, wodurch die Struktur inklusive der absoluten Konfiguration verifiziert werden konnte. Die konvergente Synthese beinhaltet als zentrale Kupplungsreaktion eine SUZUKI-Kupplung zwischen Pinakolboronat **75** und Vinyljodid **73**.

Das Westfragment **75** ist gemäß Schema 70 in fünf Stufen ausgehend von Propionaldehyd (**43**) darstellbar.



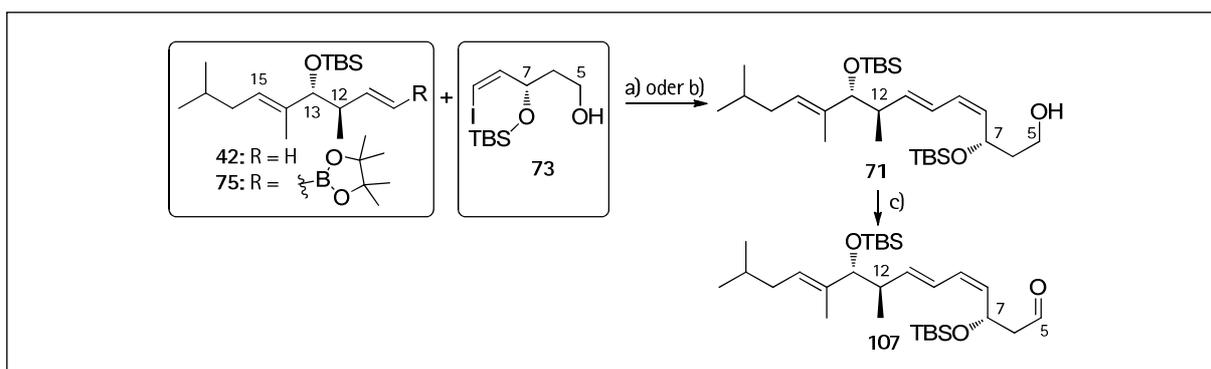
Schema 70: Synthese von **75**. a) Piperidin, K_2CO_3 ; b) CH_3CN , Isovaleraldehyd, HOAc, H_2O , $E:Z = 9:1$, 60% Ausbeute des *E*-Produkts über zwei Stufen; c) *trans*-Buten, $KOtBu$, $nBuLi$, (+)-(Ipc) $_2$ BOMe, $BF_3 \cdot Et_2O$, 55%, >95% *de*, >95% *ee*; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 74%; e) 1-Propenyl-Pinakolboran, Grubbs II, 78%, $E/Z = 7:1$.

Vinyljodid **73** ist in neun Stufen aus kommerziell erhältlichem 3-Buten-1-ol (**64**) darstellbar.



Schema 71: Synthese von **73**. a) TBSCl, Imidazol, 96%; b) O_3 , PPh_3 , $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:1), 72%; c) TMS-Acetylen, $nBuLi$, 86%; d) DMP, 82%; e) **68**, $iPrOH$, 96%, 98% *ee*; f) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 93%; g) NIS, $AgNO_3$, Dunkelheit, 90%; h) PPTS, MeOH, 66%, 83% *brsm*; i) NBSH, NEt_3 , $iPrOH/THF$, 78%, 89% *brsm*.

Nachdem HECK-Kupplungen zwischen **42** und **73** nur geringe Ausbeuten erzielten, konnte eine SUZUKI-Reaktion zwischen **75** und **73** die Ausbeuten auf 68% erhöhen, wobei der Einsatz von Thalliumsalzen essentiell war.



Schema 72: a) HECK-Reaktion: **42**, Pd(OAc)₂, NEt₃, Bu₄NBr, Cs₂CO₃, DMF, 31%; SUZUKI-Reaktion: **75**, Pd(PPh₃)₄, THF/H₂O, TIOEt, 68%, c) DMP, 78%.

Von Aldehyd **107** ausgehend schlugen diverse *endgame*-Strategien fehl (s. Abbildung 26). Das mithilfe eines GRIGNARD-Reagenzes verlängerte Ethylketon **56** konnte in keinem Fall ohne C6-C7-Eliminierung enolisiert werden, weshalb es keinen Zugang zu Aurafuron A erlaubte. Eine zweite Strategie sollte die gewünschte C2-Ketonfunktionalität in reduzierter Form als TES-geschützten Alkohol per Milchsäurebaustein **106** einführen; allerdings ist das gewünschte C2,3,5-Triketon (oder sein Furanon-Isomer) wegen Bildung stabiler Halbacetale und unerwünschter Eliminierungen auf diesem Wege nicht zugänglich.

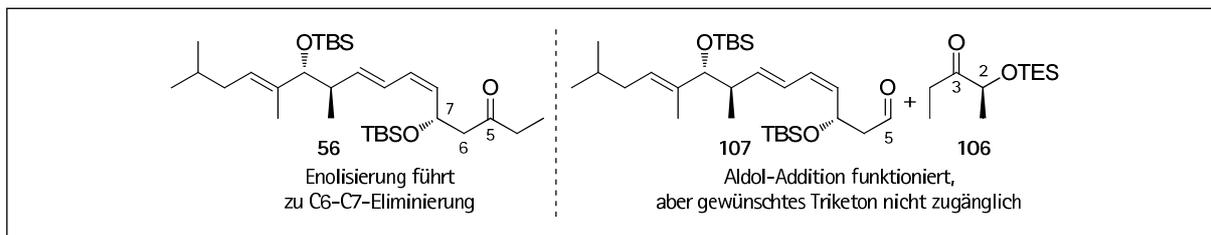
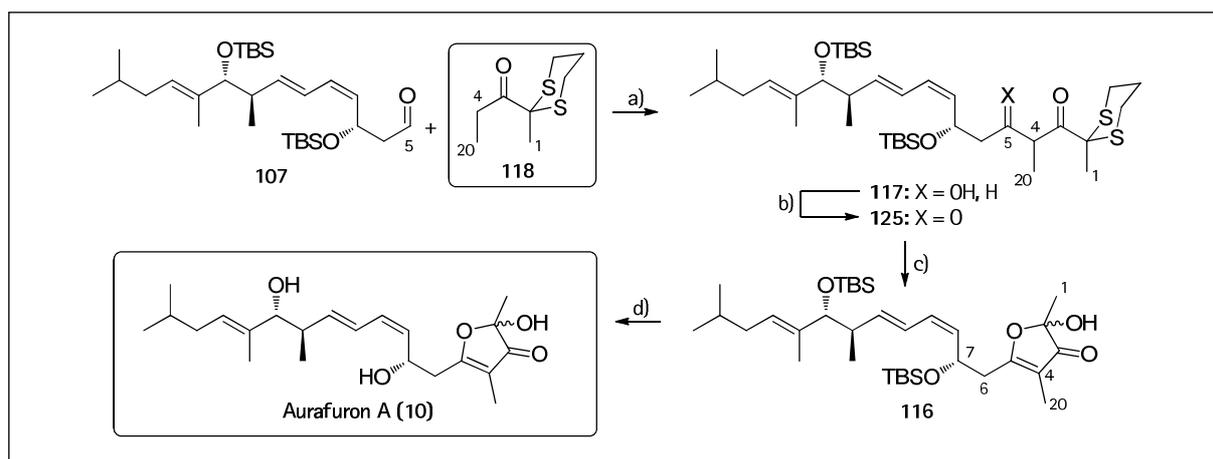


Abbildung 26: Erfolgreiche *endgame*-Strategien.

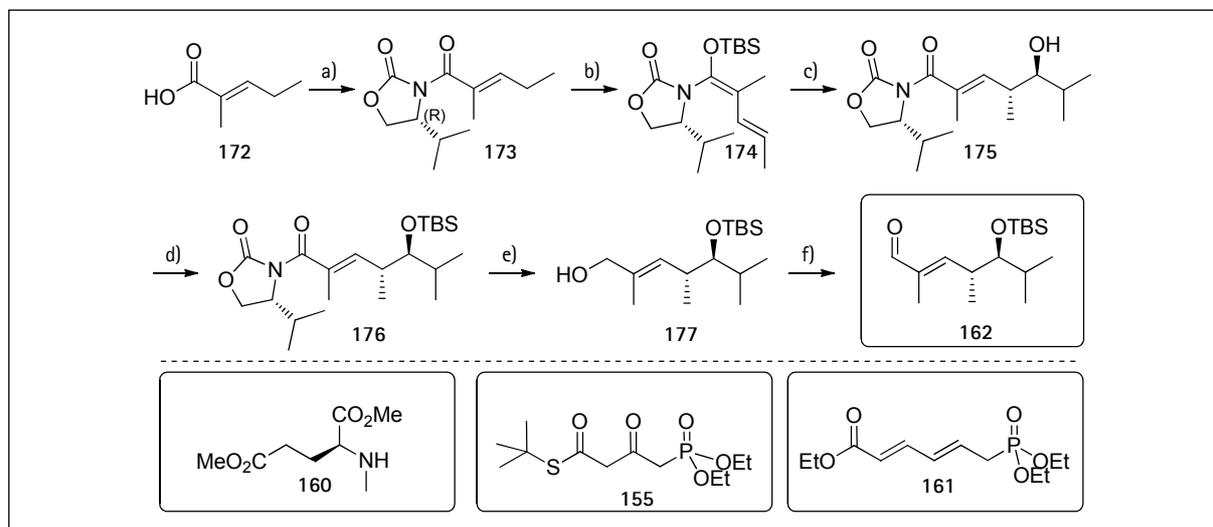
Die letztendlich erfolgreiche Strategie mithilfe des Dithians **118** erlaubt in einer Sequenz aus Aldol-Addition, Oxidation, Dithian-Hydrolyse und TBS-Entschützung den Zugang zu Aurafuron A (s. Schema 73).



Schema 73: Erfolgreicher Abschluss der Synthese von Aurafuron A. a) LiHMDS, 85%; b) DMP, 86%; c) MeI, CaCO₃, 40%; d) HF·py, THF, 45%.

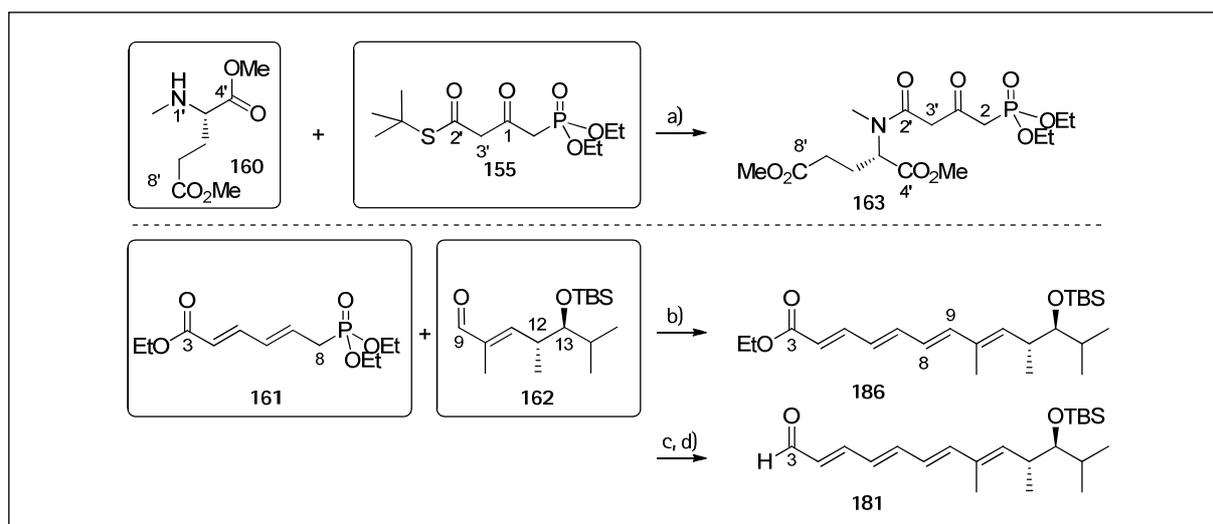
6.2 Totalsynthese von β -Lipomycin

Die Polyenoiltetramsäure β -Lipomycin konnte in einer längsten linearen Sequenz von 12 Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten in einer Gesamtausbeute von 17.0% synthetisiert werden. Hierbei wurden die vier Fragmente 160¹²⁷, 155¹⁰³, 161¹⁰⁸ und 162 eingesetzt, wobei letzteres durch eine KOBAYASHI-VMAR als Schlüsselschritt gemäß Schema 74 zugänglich ist.



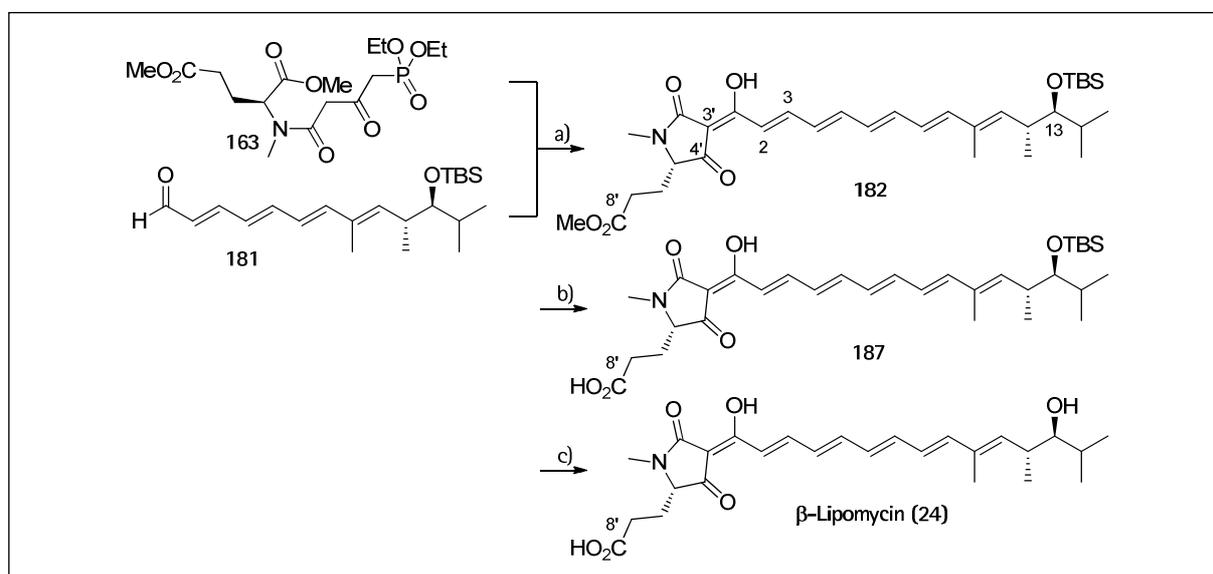
Schema 74: Die drei Fragmente 160, 155 und 161 sowie die Synthese des vierten Fragments 162. a) (*R*)-Evans-Auxiliar, PivCl, NEt₃, LiCl, 84%; b) NaHMDS, TBSCl, 96%; c) TiCl₄, isobutyraldehyd, 76%, dr > 95:5; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 95%; e) LiBH₄, MeOH, 77%; f) MnO₂, 95%. (*R*)-Evans-Auxiliar = (*R*)-4-isopropylloxazolidin-2-on.

Die beiden westlichen Fragmente 160 und 155 konnten silbervermittelt gekuppelt werden, wohingegen die östlichen Fragmente 161 und 162 in einer HWE gemäß Schema 75 zu Ester 186 umgesetzt wurden.



Schema 75: Kupplungen zu 163 und 181. a) $\text{Ag}(\text{O}_2\text{CCF}_3)$, NEt_3 , 71%; b) LiHMDS , 82%; c) D/BAL-H , 99%; d) MnO_2 , 95%.

Auch wenn das DIECKMANN-cyclisierte Produkt von 163 nicht isoliert werden konnte, gelang es, das entstehende Dianion mit Aldehyd 181 abzufangen und das Lipomycin-Kohlenstoffgerüst 182 zu erhalten. Nach problemlos verlaufender Verseifung konnten mit 25% wässriger HF in Acetonitril (1:9) schließlich Bedingungen gefunden werden, unter denen die finale Entschützung zu β -Lipomycin (24) gelang.

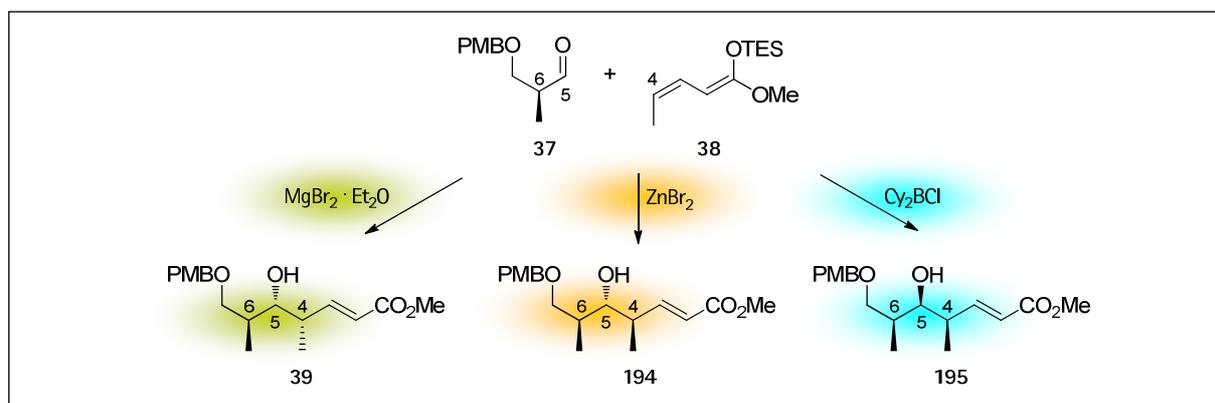


Schema 76: Abschluss der Lipomycin-Synthese. a) NaH , 66%; b) LiOH , MeOH , H_2O , 92%; c) aq. 25% HF , CH_3CN (1:9), 85%.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten sind in allen Belangen mit authentischem Material identisch. Die Totalsynthese bestätigt damit die vorangegangene Strukturvorhersage, die sich auf die statistische Analyse der produzierenden Ketoreduktase mithilfe angepasster *profile-HMMs* gestützt hatte.

6.3 Beiträge zur VMAR

In Zusammenarbeit mit D. LANDSBERG und U. EGGERT konnte eine diastereovergente Variante der vinylogen Mukaiyama-Aldol-Reaktion (VMAR) entwickelt werden. Diese erlaubt je nach Wahl der verwendeten Lewisäure den Zugang zu einem von drei möglichen diastereomeren Produkten. So ergibt sich bei der Reaktion zwischen Roche-Aldehyd **37** und Ketenacetal **38** im Beisein von $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewisäure das 4,5-*syn*-5,6-*anti*-Diastereomer **39** in guten Ausbeuten und Selektivitäten von 8:1. Das 4,5,6-*all-trans*-Isomer **194** ist durch Verwendung von ZnCl_2 oder ZnBr_2 zugänglich, während das 4,5,6-*all-syn*-Produkt **195** in hervorragenden Selektivitäten und Ausbeuten durch Verwendung von Dicyclohexylborchlorid ($\text{C}_2\text{H}_5\text{BCl}_2$) als Lewisäure synthetisiert werden kann. Die zuletztgenannte Lewisäure übertrifft in diesem Fall das schwer handhabbare Tris(pentafluorophenyl)boran-Hydrat (TPPB-Hydrat).



Schema 77: Diastereovergente VMAR und stereochemischer Ausgang je nach verwendeter Lewisäure.

Da die entwickelte Variante den raschen und stereoselektiven Zugang zu größeren Polyketidfragmenten in nur einem Schritt erlaubt, sollte sie in Zukunft entsprechende Synthesen verkürzen und dadurch vereinfachen können.

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeines

Alle hier aufgeführten Reaktionen wurden unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff, Argon) durchgeführt und magnetisch mit Hilfe eines teflonbeschichteten Rührstabes gerührt. Bei luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurde die Schlenk-Technik angewendet. Die Glasgeräte wurden dafür zuvor unter Vakuum ausgeheizt und vor dem Gebrauch mit Inertgas (Stickstoff, Argon) gespült. Die verwendeten Spritzen wurden ebenfalls vor Gebrauch mit Inertgas gespült. Bei allen Reaktionen wurden Magnetrührer verwendet.

Absolute Lösungsmittel: Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und destilliert. Tetrahydrofuran wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator refluxiert und destilliert. Diethylether, Toluol, Hexan und Dimethylformamid wurden aus einem Lösungsmittelschrank MB SPS der Firma Braun entnommen. Filter- und Trocknungsmaterialien entsprechen den von der Firma Braun angegebenen Spezifikationen. Andere mit Molsieb versetzte absolute Lösungsmittel wurden bei Acros oder Fluka erworben, unter Schutzgasatmosphäre gelagert und mithilfe einer Kanüle entnommen.

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60M der Firma Macherey-Nagel (Korngröße: 40–63 μm Durchmesser) unter leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel und deren Zusammensetzungen sind angegeben. Essigsäureethylester und Petrolether wurden vor Gebrauch unter Normaldruck destilliert.

Dünnschichtchromatographie wurde auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Firma Merck oder Macherey-Nagel Alugram[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄ (jeweils 0.2 mm Schichtdicke) durchgeführt. Die Indikation erfolgte mittels UV-Lampe bei λ 254 nm und gängigen Tauchreagenzien.

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200, DPX-400 und DPX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösemittel wurden Deuteriochloroform (CDCl₃), Benzol-d₆ (C₆D₆) oder Methanol-d₄ verwendet. Als Kalibrierungsstandard dienten die Restprotonensignale der Lösemittel (CDCl₃: δ 7.26 ppm, C₆D₆: 7.16 ppm, MeOD: 3.31 ppm). Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm und die Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Für die

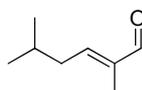
Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, pent: Pentett, hex: Hexett, m: Multiplett, b: breit. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Spektren im Anhang in CDCl_3 bei 400 oder 500 MHz vermessen. In späten Stufen der Lipomycinsynthese wurde Chloroform neutralisiert, indem es durch eine Säule mit wasserfreiem NaHCO_3 (etwa 1.5 cm) gedrückt wurde.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit dem Gerät AVS-400 der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform bzw. Benzol- d_6 verwendet. Als Kalibrierungsstandard dienen die Restprotonensignale der Lösungsmittel (CDCl_3 : δ 77.16 ppm, C_6D_6 : 128.06 ppm, MeOD: 49.00 ppm). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Spektren im Anhang in CDCl_3 bei 100 oder 125 MHz vermessen. In späten Stufen der Lipomycinsynthese wurde Chloroform neutralisiert, indem es durch eine Säule mit wasserfreiem NaHCO_3 (etwa 1.5 cm) gedrückt wurde.

Die Elektronenspray-Massenspektren (ESI-MS) wurden mit dem Gerät Micromass LCT der Firma Waters gemessen. Die Injektion erfolgt im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Die Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit dem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Es wurde bei 20 °C mit absolutem Chloroform (Uvasol[®]) der Firma Merck oder absolutem Methanol bei einer Wellenlänge λ 589.3 nm (Natrium-D-Linie) in einer 1 mL Quarzglaszelle (1 dm) gemessen. Die Drehwerte sind in Grad ° und die Konzentration c in g/100 mL angegeben.

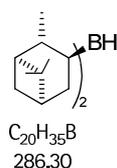
7.2 Synthesevorschriften – Aurafuron-Synthese

(E)-2,5-dimethylhex-2-enal⁵⁷
 α/β -ungesättigter Aldehyd 4747
C₈H₁₄O
126.20

Bei Raumtemperatur wird Piperidin (17.1 mL, 172.4 mmol, 2.0 eq) zu trockenem Kaliumcarbonat (4320 mg, 31.2 mmol, 0.36 eq) gegeben und die Mischung auf 15 °C gekühlt. Unter heftigem Rühren wird Propanal (6.25 mL, 86.2 mmol, 1.0 eq) innerhalb von 15 min zugegeben. Nach 15 h Rühren (r.t.) wird durch Kieselgur filtriert. Die Hälfte des erhaltenen Enamin-Rohprodukts (43.1 mmol) wird in Acetonitril (22 mL) gelöst. Frisch destillierter Isovaleraldehyd (9.3 mL, 86.2 mmol, 2.0 eq) wird bei 23 °C langsam zugetropft. Nach 6 h Rühren bei 60 °C werden konz. Essigsäure (4.93 mL, 86.2 mmol, 2.0 eq) und Wasser (1.55 mL, 86.2 mmol, 2.0 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 16 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von konz. NaCl-Lösung beendet, die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (5% EtOAc/PE) wird neben dem Z-Isomer (373 mg) das gewünschte Produkt (3262 mg, 60%) als farbloses Öl erhalten.

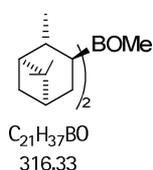
R_F 0.30 (5% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 6.52 (tq, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 1.85 (dt, $J = 20.2, 6.7$ Hz, 1H), 1.74 (dt, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.6, 154.1, 144.6, 38.1, 28.4, 22.6, 12.3; Masse nicht detektierbar. Z-Isomer: R_F 0.38 (5% EtOAc/PE).

(+)-Diisopinocampheylboran⁵⁷
(+)-(Ipc)₂BH



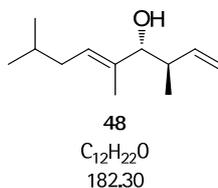
Zu einer Lösung von (-)- α -Pinen (18.3 mL, 117.4 mmol, 1.0 eq) in abs. THF (15 mL) wird Boran-Dimethylsulfid-Komplex (93%, 4.8 mL, 47.0 mmol, 0.4 eq) bei r.t. *langsam* zugetropft und die Reaktion 16 h ohne Rühren stehen gelassen. Nach einer weiteren Stunde bei 0 °C wird die über den ausgefallenen farblosen Kristallen stehende Lösung unter Stickstoff abpunktiert und der Feststoff mit abs. Pentan gewaschen. Nach Trocknung am Hochvakuum ergibt sich eine Ausbeute von 85% bezogen auf eingesetztes BH₃ (11.43 g). Ohne weitere Charakterisierung wird das Produkt in die nächste Reaktion eingebracht.

(+)- β -Methoxydiisopinocampheylboran
(+)-(Ipc)₂BOMe



Zu einer Suspension von (+)-Diisopinocampheylboran (11.43 g, 39.9 mmol, 1.0 eq) in Et₂O (40 mL) wird bei 0 °C gekühltes Methanol *langsam* über 30 min zugegeben und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Hierbei darf die Innentemperatur nur leicht ansteigen, um gute Selektivitäten zu ermöglichen. Überschüssiges Lösemittel und Methanol wird *in vacuo* entfernt. Es ergibt sich ein farbloses Öl, aus dem nach 72 h bei -40 °C unter Vakuum farblose Kristalle ausfallen (12.60 g, quantitative Ausbeute). Ohne weitere Charakterisierung wird das äußerst hydrolyseempfindliche Produkt in die folgende BROWN-Crotylborierung eingebracht.

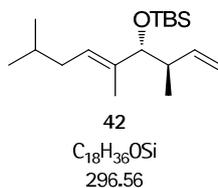
(3*R*,4*R*,*E*)-3,5,8-trimethylnona-1,5-dien-4-ol⁵⁷
Crotylborierungs-Alkohol 48



Trans-Buten (1 mL, 12.0 mmol, 2.0 eq) wird bei -78 °C in einen Kolben einkondensiert. Eine Lösung von Kalium-*tert*-butoxid (898 mg, 8.0 mmol, 1.33 eq) in abs. THF (8 mL) und *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 3.2 mL, 8.0 mmol, 1.33 eq) werden langsam zugegeben und die Reaktionsmischung auf -50 °C erwärmt. Nach 30 min bei dieser Temperatur wird erneut auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung von (+)-Methoxydiisopinocampheylboran (2530 mg, 8.0 mmol, 1.33 eq) in THF (6 mL) zugegeben. Nach 30 min wird Bortrifluorid-Etherat (BF₃·Et₂O, 1.36 mL, 10.8 mmol, 1.8 eq) zugetropft und nach weiteren 30 min eine Lösung des Aldehyds (*E*)-2,5-dimethylhex-2-enal 47 (757 mg, 6.0 mmol, 1.0 eq) in THF (2.5 mL) innerhalb von 20 min zugegeben. Nach 3.5 h Rühren bei -78 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Natronlauge (2.5 M, 4.2 mL), gefolgt von Wasserstoffperoxid-Lsg. (30%, 4.5 mL) gequenchet und innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen gewaschen (Na₂S₂O₃, NaCl), getrocknet (MgSO₄) und säulenchromatographisch aufgereinigt (5% EtOAc/PE). Es ergibt sich das gewünschte Produkt als farbloses Öl (602 mg, 55%, 95% ee).

R_F 0.29 (5% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20} +7.3$ (c 0.73, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 8.4$ Hz, 1H), 5.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 1.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.92 – 0.86 (m, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.6, 135.4, 128.4, 116.6, 81.8, 42.4, 36.9, 28.8, 22.7, 22.5, 17.0, 11.2; ESI-HRMS [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₂NaO 205.1568, gefunden 205.1577.

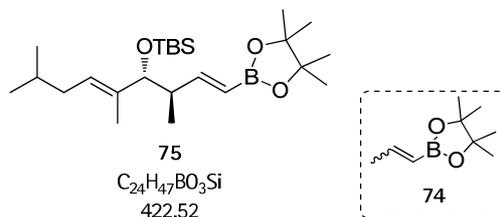
tert-Butyldimethyl((3*R*,4*R*,*E*)-3,5,8-trimethylnona-1,5-dien-4-yloxy)silan⁵⁷
HECK-Komponente 42



Zu einer Lösung von Alkohol 48 (377 mg, 2.07 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (10 mL) werden nacheinander bei 0 °C 2,6-Lutidin (0.53 mL, 4.55 mmol, 2.2 eq) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf, 0.52 mL, 2.27 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Nach 30 min bei 0 °C wird NaHCO₃-Lsg (sat.) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen gewaschen (1 M NaHSO₄, sat. NaHCO₃, NaCl), getrocknet (MgSO₄), im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch (1% EtOAc/PE) gereinigt. Es ergibt sich das gewünschte Produkt als farbloses Öl (457 mg, 74%).

R_F 0.70 (1% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ +1.8 (c 0.79, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 (ddd, J = 17.6, 10.4, 7.3 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.02 – 4.93 (m, 2H), 3.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.27 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.62 (dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 0.91 – 0.85 (m, 16H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 136.9, 126.5, 113.7, 83.5, 42.2, 36.9, 28.9, 26.0, 22.7, 22.6, 18.4, 16.7, 11.5, -4.4, -4.8; ESI-HRMS [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₃₆NaOSi 319.2433, gefunden 319.2431.

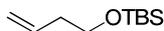
tert-butyldimethyl(((1*E*,3*R*,4*R*,5*E*)-3,5,8-trimethyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nona-1,5-dien-4-yl)oxy)silane
Pinakolboronat 75



Zu einer Lösung von terminalem Alken **42** (30.0 mg, 0.101 mmol, 1.0 eq) und Vinylboronat **74**⁶⁵ (34.0 mg, 0.202 mmol, 2.0 eq) in trockenem CH₂Cl₂ (1.2 mL) wird in einer Portion Grubbs II-Katalysator (4.3 mg, 5.06 μ mol, 5 mol%) gegeben und die rote Lösung 18 Stunden refluxiert. Ohne weitere Aufarbeitung wird die Mischung unter vermindertem Druck konzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (1% EtOAc/PE). Es ergibt sich das gewünschte Produkt **42** als farbloses Öl (31.0 mg, 73%, 7:1 *E/Z*).

R_F 0.23 (1% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (dd, *J* = 18.0, 7.5 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.61 (dp, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.53 (br s, 2H), 1.25 (br s, 12H), 0.90 – 0.86 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.07 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.63, 136.68, 126.86, 83.66, 82.99, 44.01, 36.87, 28.90, 26.04, 24.96, 24.86, 22.74, 22.61, 18.40, 16.06, 11.13, -4.43, -4.84; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₂₄H₄₇BNaO₃Si 445.3285, gefunden 445.3294.

(but-3-en-1-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane
TBS-geschützter Homoallylalkohol 65

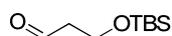


65
C₁₀H₂₂OSi
186.37

Zu einer Lösung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (5.29 mL, 30.51 mmol, 1.1 eq) und Imidazol (2.077 g, 30.51 mmol, 1.1 eq) in CH₂Cl₂ (30 mL) wird 3-Buten-1-ol (2.41 mL, 27.74 mmol, 1 eq) gegeben und 3 h bei rt. gerührt. Nach Zugabe von Et₂O (30 mL) und H₂O (20 mL) wird die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (3x H₂O, 1x 1M HCl, 1x sat. NaCl), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Es ergibt sich spektroskopisch rein das gewünschte Produkt als farbloses Öl (4.986 g, 96%).

R_F 0.89 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.9$ Hz, 1H), 5.11 – 4.99 (m, 2H), 3.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.28 (qt, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.57, 116.43, 62.96, 37.62, 26.10, 18.52, -5.10; ESI-HRMS [M+H⁺] berechnet für C₁₀H₂₃OSi 187.1518, gefunden 187.1518.

3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propanal TBS-geschützter Aldehyd 28

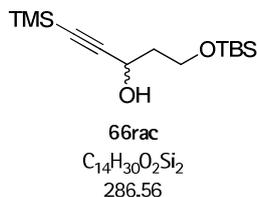


63
 $C_9H_{20}O_2Si$
188.34

In eine Lösung von Alken 65 (2.000 g, 10.73 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 /Methanol (1:1, 30 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ C$ zunächst Sauerstoff, dann Ozon eingeleitet, bis die Lösung eine blaue Farbe zeigt (20 min). Überschüssiges Ozon wird mit Sauerstoff vertrieben. Triphenylphosphin (5.629 g, 21.46 mmol, 2 eq) wird zugegeben, die Reaktionslösung auf r.t. erwärmt und 30 min gerührt, bevor überschüssige Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt werden. Säulenchromatographische Reinigung (10% Et_2O/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (1.465 g, 72%).

R_F 0.15 (10% Et_2O/PE); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.59 (td, $J = 6.0, 2.1$ Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 202.18, 57.55, 46.72, 25.96, 18.37, -5.29; ESI-HRMS $[M+H]^+$ berechnet für $C_9H_{21}O_2Si$ 189.1311, gefunden 189.1310.

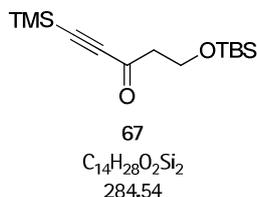
5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-ol
racemischer Propargylalkohol 66rac



Zu einer Lösung von TMS-Acetylen (343 μ L, 2.41 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) wird bei -78 °C *n*-Butyllithium zugegeben (2.5 M in Hexan, 1.06 mL, 1.1 eq) und 20 min gerührt. Eine Lösung von Aldehyd 63 (500 mg, 2.65 mmol, 1.1 eq) in THF (5 mL) wird zugegeben und nach 90 min die Mischung auf rt. erwärmt. Nach weiteren 60 min wird NH₄Cl-Lsg. (12 mL) zugegeben und die wässrige Phase extrahiert (Et₂O, 3x). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (NaCl), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (10% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (654 mg, 86%).

R_F 0.62 (10% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (dd, $J = 6.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.05 (ddd, $J = 10.2, 8.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.83 (ddd, $J = 10.2, 5.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.17 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 106.33, 89.45, 62.51, 61.29, 38.58, 26.02, 18.33, 0.06, -5.36, -5.41; ESI-HRMS [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₃₀NaO₂Si₂ 309.1682, gefunden 309.1682.

5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-one Progargylketon 67

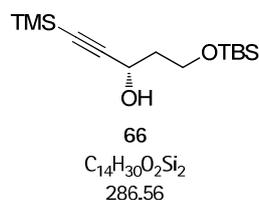


Zu einer Lösung von Progargylalkohol **66rac** (1539 mg, 5.371 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (35 mL) wird bei rt. in einer Portion DESS-MARTIN-Periodonan (DMP, 4549 mg, 10.74 mmol, 2.0 eq) zugegeben. Die farblose Suspension wird 16 h bei rt. gerührt, bevor $NaHCO_3$ -Lsg. und $Na_2S_2O_3$ -Lsg. (jeweils 15 mL) zugegeben werden.

Die wässrige Phase wird mit extrahiert (3x Et_2O), die vereinigten organischen Phasen gewaschen ($NaCl$), getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (10% $EtOAc/PE$) ergibt das gewünschte Keton als farbloses Öl (1407 mg, 92%).

R_F 0.80 (10% Et_2O/PE); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.24 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 186.35, 102.14, 98.20, 58.64, 48.46, 25.99, 18.42, -0.62, -5.29; ESI-HRMS $[M+H]^+$ berechnet für $C_{14}H_{29}O_2Si_2$ 285.1706, gefunden 285.1706.

(S)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-ol
(S)-Propargylalkohol 66



a) nach NOYORI: Nacheinander werden bei rt. zu einer Lösung von (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-para-toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylendiamin (101.16 mg, 0.276 mmol, 5 mol%) in CH₂Cl₂ (4.2 mL) Dichloro(*para*-cymene)ruthenium(II)dimer (85.7 mg, 0.140 mmol, 2.5 mol%) und frisch gemahlenes Kaliumhydroxid (112.4 mg) gegeben. Die violette Lsg. wird 5 min bei r.t. gerührt, bevor H₂O (4.8 mL) zugegeben wird und die Mischung weitere 10 min gerührt wird. Es wird wenig H₂O und CH₂Cl₂ zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über CaH₂ getrocknet, unter vermindertem Druck konzentriert und am Hochvakuum getrocknet. Es ergibt sich der gewünschte dunkelviolette Präkatalysator.

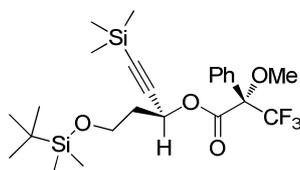
Nacheinander werden ⁱPrOH (10 mL) und eine Lösung von Propargylketon **67** (1405 mg, 4.938 mmol, 1.0 eq) in ⁱPrOH (10 mL) zugegeben und die violette Lsg. 100 min bei rt. gerührt. Die gesamte Mischung wird unter vermindertem Druck konzentriert und direkt säulenchromatographisch aufgereinigt (10% EtOAc/PE). Es ergibt sich das gewünschte Produkt als farbloses Öl (1362 mg, 96%, 98% ee).

b) mit Alpine-Boran®: Zu einer Lösung von Keton **67** (20.0 mg, 0.070 mmol, 1.0 eq) in THF (3 mL) wird bei 0 °C Alpine-Boran® (0.5 M/THF, 0.2 mL, 0.100 mmol, 1.4 eq) zugegeben und 15 min bei 0 °C. gerührt, bevor die Reaktion weitere 19 h bei r.t. gerührt wird. Frisch dest. Propionaldehyd (5.7 μ L, 0.080 mmol, 1.1 eq) wird zugegeben, THF (1 mL) zugegeben und 1 h bei r.t. gerührt. Überschüssiges Lösemittel wird entfernt und der Rückstand mit THF (0.5 mL) und 10% NaOH-Lsg. (50 μ L) aufgenommen. 30% H₂O₂-Lsg. (37 μ L, 0.130 mmol, 1.8 eq) werden addiert und es wird 2 h bei 40 °C gerührt. Nach Zugabe von H₂O (2 mL) wird extrahiert (3x Et₂O), die vereinigten organischen Phasen gewaschen (10% NaCl), getrocknet (MgSO₄) und überschüssiges Lösemittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (5% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (10.0 mg, 50%, 84% ee).

c) nach CARREIRA: Zinktrifluormethansulfonat (1930 mg, 5.31 mmol, 2.5 eq) und (-)-*N*-Methylephedrin (990 mg, 5.52 mmol, 2.6 eq) werden in Toluol (12 mL) gelöst. Triethylamin (765 μ L, 5.52 mmol, 2.6 eq) wird zugegeben und die Suspension 2 h bei rt. gerührt, bevor TMS-Acetylen (786 μ L, 5.52 mmol, 2.6 eq) zugegeben wird und weitere 45 min gerührt wird. TBS-geschützter Aldehyd **63** (400 mg, 2.12 mmol, 1.0 eq) in Toluol (3 mL) wird über 100 min zugetropft und die resultierende Suspension weitere 16 h gerührt. NH_4Cl -Lsg. wird zugegeben, bis alle Zinksalze gelöst sind. Die wässrige Phase wird extrahiert (Et_2O , 3x) und die vereinigten organischen Phasen gewaschen (10% NaCl), getrocknet (MgSO_4) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (10% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (111 mg, 18%, 92% ee).

R_F 0.62 (10% EtOAc/PE); t_R 84.7 min (major), 85.1 min (minor) (chirale GC: Lisa-Marie, 50 °C \rightarrow 180 °C, 1.0 °C/min, 80:1); $[\alpha]_D^{20}$ -9.7 (c 0.7, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.60 (dd, $J = 6.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.05 (ddd, $J = 10.2, 8.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.83 (ddd, $J = 10.2, 5.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.17 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 106.33, 89.45, 62.51, 61.29, 38.58, 26.02, 18.33, 0.06, -5.36, -5.41; ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NaSi}_2$ 309.1682, gefunden 309.1682.

**(*S*)-(*S*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate
(*S*)-MOSHER-Ester 69a**

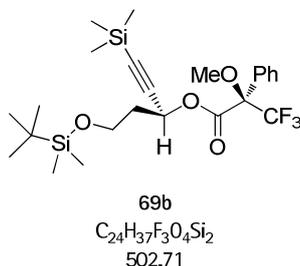


69a
C₂₄H₃₇F₃O₄Si₂
502.71

Zu einer Lösung des sekundären Alkohols **66** (5.0 mg, 0.018 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (3 mL) werden Triethylamin (20 μ L, 0.140 mmol, 8.0 eq), DMAP (3.0 mg, 0.025 mmol, 1.4 eq) und (*R*)-(+)- α -Methoxy- α -Trifluorphenylacetylchlorid ((*R*)-MOSHER-Chlorid) (13.0 μ L, 0.070 mmol, 4.0 eq) gegeben und die Mischung 45 min bei r.t. gerührt. Durch Zugabe von EtOAc (3 mL) wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird gewaschen (3x 1M NaHSO₄, 3x sat. NaHCO₃), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (10% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (6.6 mg, 73%).

R_F 0.79 (10% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 5.74 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (dt, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.17 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

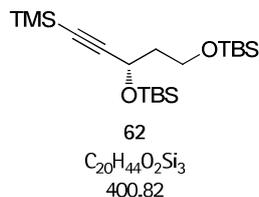
**(*R*)-(S)-5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate
(*R*)-MOSHER-Ester 69b**



Zu einer Lösung des sekundären Alkohols **66** (5.0 mg, 0.018 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (3 mL) werden Triethylamin (20 μ L, 0.140 mmol, 8.0 eq), DMAP (3.0 mg, 0.025 mmol, 1.4 eq) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -Trifluorphenylacetylchlorid ((*S*)-MOSHER-Chlorid) (13.0 μ L, 0.070 mmol, 4.0 eq) gegeben und die Mischung 45 min bei r.t. gerührt. Durch Zugabe von EtOAc (3 mL) wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird gewaschen (3x 1M NaHSO₄, 3x sat. NaHCO₃), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (10% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (6.3 mg, 72%).

R_F 0.76 (10% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 5.74 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (dt, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.17 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

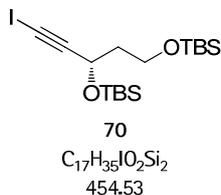
**(S)-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane
TBS-geschützter Progargylalkohol 62**



Zu einer Lösung von Progargylalkohol **66** (1362 mg, 4.753 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (20 mL) wird bei 0 °C 2,6-Lutidin (1.22 mL, 10.456 mmol, 2.2 eq), gefolgt von *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf, 1.20 mL, 5.228 mmol, 1.1 eq) getropft. Nach 2 h bei dieser Temperatur wird mit sat. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (1M NaHSO₄, sat. NaHCO₃, 10% NaCl) und nach Trocknung über MgSO₄ unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (2% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (1881 mg, 99%).

R_F 0.74 (2% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -19.4 (c 0.64, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.54 (dd, J = 7.4, 5.9 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J = 10.2, 6.7, 3.7 Hz, 2H), 1.94 – 1.77 (m, 2H), 0.90 (s, J = 3.1 Hz, 9H), 0.89 (s, J = 2.6 Hz, 9H), 0.15 (s, 9H), 0.13 (s, J = 2.8 Hz, 3H), 0.11 (s, J = 2.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 107.84, 88.74, 60.34, 59.25, 41.68, 26.09, 25.99, 25.86, 18.45, 18.44, -0.01, -4.36, -4.81, -5.16, -5.21; ESI-HRMS $[M+H]^+$ berechnet für C₂₀H₄₅O₂Si₃ 401.2727, gefunden 401.2719.

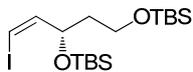
**(S)-5-(iodoethynyl)-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane
Iodoacetylen 70**



Zu einer Lösung von TMS-Acetylen **62** (312.0 mg, 0.778 mmol, 1.0 eq) in Aceton (12 mL) werden in der Dunkelheit bei r.t. in einer Portion Silbernitrat (66.1 mg, 0.389 mmol, 0.5 eq) und *N*-Iodosuccinimid (NIS) (227.7 mg, 1.012 mmol, 1.3 eq) gegeben. Nach 3.5 h wird bei unvollständigem Umsatz (DC) eine weitere Portion NIS (75.0 mg, 0.333 mmol, 0.4 eq) zugegeben. Nach weiteren 90 min wird die Reaktionsmischung mit Et₂O verdünnt und durch Kieselgel filtriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (1% EtOAc/PE) des unter vermindertem Druck konzentrierten Filtrats ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (319.8 mg, 90%).

R_F 0.31 (1% EtOAc/PE), 0.91 (10% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -20.0 (c 0.18, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (dd, J = 7.3, 6.0 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, J = 2.2 Hz, 9H), 0.13 (s, J = 2.7 Hz, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.04 (d, J = 2.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 96.41, 61.44, 58.99, 41.83, 26.06, 25.95, 18.42, 18.40, 0.35, -4.46, -4.97, -5.19, -5.21; ESI-HRMS $[M+Na]^+$ berechnet für C₁₇H₃₅INaO₂Si₂ 477.1118, gefunden 477.1134.

**(*S,Z*)-5-(2-iodovinyl)-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane
Vinyljodid 59**

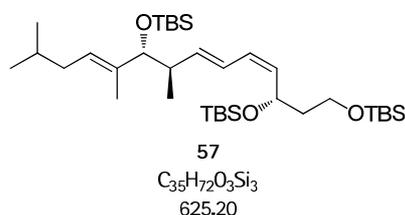


59
C₁₇H₃₇I₂Si₂
456.55

Zu einer Lösung von Iodoacetylen **70** (16.6 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq) in THF/*i*PrOH (1:1, 2 mL) wird in der Dunkelheit bei rt. *ortho*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (NBSH) (15.9 mg, 0.073 mmol, 2.0 eq), gefolgt von Triethylamin (10.1 μ L, 0.073 mmol, 2.0 eq) gegeben. Nach 24 h wird die Lösung mit Et₂O verdünnt und mit 10% NaCl-Lsg. gewaschen, bis die organische Phase nur noch leicht gelblich ist (5x). Säulenchromatographische Reinigung (1% EtOAc/PE) der getrockneten (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentrierten organischen Phase ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (11.5 mg, 69%), das bei -20 °C unter Stickstoff gelagert werden muss und möglichst bald in die HECK/SUZUKI-Reaktion eingebracht wird.

R_F 0.34 (1% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ +10.8 (c 1.15, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (d, J = 1.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.81, 79.48, 72.66, 58.95, 39.96, 26.13, 25.98, 18.40, 18.24, -4.12, -4.65, -5.04, -5.16; ESI-HRMS $[M+H]^+$ berechnet für C₁₇H₃₈I₂Si₂ 457.1455, gefunden 457.1470.

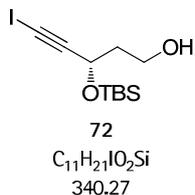
(5*R*,6*R*,7*E*,9*Z*,11*S*)-11-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,6,15,15,16,16-nonamethyl-5-((*E*)-5-methylhex-2-en-2-yl)-4,14-dioxa-3,15-disilaheptadeca-7,9-diene
***all*-TBS-geschütztes HECK-Produkt 57**



Zu einer Lösung aus Westfragment **42** (13.0 mg, 0.044 mmol, 2.0 eq) und TBS-geschütztem Vinyljodid **59** (10.0 mg, 0.022 mmol, 1.0 eq) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) (0.25 mL) werden bei r.t. in der Dunkelheit Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) (7.1 mg, 0.022 mmol, 1.0 eq) und Caesiumcarbonat (7.9 mg, 0.024 mmol, 1.1 eq) in einer Portion zugegeben. Nach 5 min wird Palladium(II)-acetat (4.9 mg, 0.022 mmol, 1.0 eq), gefolgt von Triethylamin (3.04 μ L, 0.022 mmol, 1.0 eq) addiert und die Reaktionsmischung 20 h gerührt. CH₂Cl₂ und Wasser (je 3 mL) werden zugegeben und die wässrige Phase extrahiert (3x CH₂Cl₂). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (10% NaCl), getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (1% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als honigfarbenes Öl (7.0 mg, 51%).

R_F 0.37 (1% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ +33.0 (c 0.20, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (dd, J = 15.1, 11.1 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 15.2, 7.9 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 17.5, 9.2 Hz, 2H), 4.78 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 3.73 – 3.57 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 0.92 – 0.82 (m, 36H), 0.04 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.08, 136.91, 133.18, 128.20, 126.45, 124.64, 83.72, 66.06, 59.48, 41.71, 36.85, 28.93, 26.11, 26.07, 26.02, 25.80, 22.72, 22.58, 18.36, 17.10, 11.47, -4.06, -4.46, -4.71, -4.76, -5.15; ESI-HRMS $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₅H₇₂NaO₃Si₃ 647.4687 gefunden 647.4667.

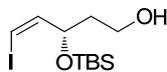
(S)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-iodopent-4-yn-1-ol
Primär entschütztes Iodoacetylen **72**.



Zu einer Lösung von Di-TBS-Ether **70** (1625 mg, 3.757 mmol, 1.0 eq) in Methanol (35 mL) wird bei r.t. in der Dunkelheit Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS) (1168 mg, 4.648 mmol, 1.3 eq) gegeben und die Mischung 2.5 h gerührt. Nach Zugabe von H₂O und Et₂O (je 30 mL) wird die wässrige Phase extrahiert (Et₂O, 4x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (10% NaCl), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (10% EtOAc/PE) des so erhaltenen Rohprodukts ergibt neben reisoliertem Edukt **70** (334 mg) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (800 mg, 66%, 83% brsm.)

R_F 0.28 (10% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -53.6 (c 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.77 (dd, J = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 11.4, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.16 (s, J = 2.6 Hz, 3H), 0.14 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 95.39, 63.79, 60.16, 40.24, 25.88, 18.28, 1.90, -4.46, -5.07; ESI-HRMS [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₂₁INaO₂Si 363.0248, gefunden 363.0251.

(*S,Z*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-iodopent-4-en-1-ol
primär entschütztes Ostfragment 73

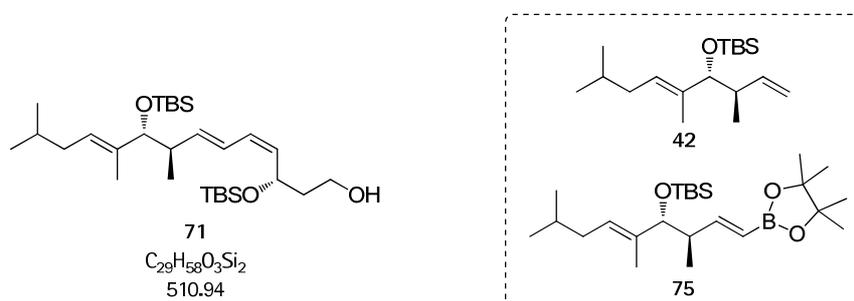


73
C₁₁H₂₃IO₂Si
342.29

Zu einer Lösung von Iodoacetylen 72 (800 mg, 2.351 mmol, 1.0 eq) in THF/*i*PrOH (1:1, 40 mL) wird bei rt. in der Dunkelheit *ortho*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (NBSH) (1021 mg, 4.702 mmol, 2.0 eq) und Triethylamin (652 μ L, 4.702 mmol, 2.0 eq) gegeben. Nach 7 h wird bei unvollständigem Umsatz (DC) eine weitere Portion NBSH (510 mg, 2.351 mmol, 1.0 eq) und Triethylamin (326 μ L, 2.351 mmol, 1.0 eq) eingebracht. Nach weiteren 18 h wird die Reaktion durch Zugabe von Et₂O (40 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wird gewaschen, bis sie nur noch leicht gelblich ist (5x 15 mL 10% NaCl), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (10% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (643 mg, 80%).

R_F 0.36 (10% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -23.3 (c 0.03, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.58 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 2H), 0.90 (s, J = 2.7 Hz, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.98, 80.55, 75.39, 60.29, 38.31, 29.91, 25.90, -4.13, -4.73; ESI-HRMS [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₂₃INaO₂Si 365.0410, gefunden 365.0413.

(3*S*,4*Z*,6*E*,8*R*,9*R*,10*E*)-3,9-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8,10,13-trimethyltetradeca-4,6,10-trien-1-ol
primär entschütztes HECK-/SUZUKI-Produkt **71**



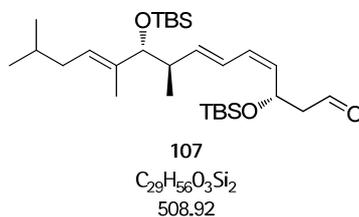
a) Zu einer Lösung von Westfragment **42** (186 mg, 0.627 mmol, 1.7 eq) und primär entschütztem Ostfragment **73** (126 mg, 0.369 mmol, 1.0 eq) in DMF (1.5 mL) werden bei r.t. in der Dunkelheit Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) (119 mg, 0.369 mmol, 1.0 eq) und Caesiumcarbonat (132 mg, 0.406 mmol, 1.1 eq) in einer Portion zugegeben. Nach 5 min wird Palladium(II)-acetat (83 mg, 0.369 mmol, 1.0 eq), gefolgt von Triethylamin (51 μL , 0.369 mmol, 1.0 eq) addiert und die Reaktionsmischung 21 h gerührt, bevor überschüssiges Lösemittel *in vacuo* entfernt wird. Säulenchromatographische Reinigung (5% EtOAc/PE) des Rückstandes ergibt neben reisolierem Edukt W (107 mg) das gewünschte Produkt als goldenes Öl (53.0 mg, 31%, 39% basierend auf reisolierem **42**). **42**: R_F 0.93 (5% EtOAc/PE).

b) Pinakolboronat **75** (81.7 mg, 0.193 mmol, 1.0 eq) und Vinyljodid **73** (73.0 mg, 0.231 mmol, 1.1 eq) werden in THF (4.3 mL) und Wasser (1.4 mL) gelöst und die Lösung in zwei *freeze-pump-thaw*-Zyklen entgast. Im Gegenstrom wird in einer Portion unter Argon abgewogenes Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium(0) (12.3 mg, 0.011 mmol, 5 mol%) zugegeben und 5 min bei r.t. gerührt, bevor Thallium(I)-ethoxid (38.1 μL , 0.533 mmol, 2.5 eq) zugegeben wird. Unmittelbar nach der Zugabe fallen orange-gelbe Thalliumhalogenide aus. Die Suspension wird 2.5 h bei r.t. gerührt, bevor durch Celite filtriert wird (Et_2O). Die wässrige Phase des Filtrats wird extrahiert (Et_2O) und die vereinigte organische Phase getrocknet (MgSO_4) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (5% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (66.7 mg, 68%).

R_F 0.19 (5% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20} +30.0$ (c 0.11, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (dd, $J = 15.1, 11.2$ Hz, 1H), 5.91 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.36 – 5.25 (m, 2H), 4.85 (dd, $J = 14.3, 5.9$ Hz, 1H), 3.83 (dt, $J = 10.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.74 (dt, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.34 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.89 (td, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 2H), 1.77 (dd, $J = 11.7, 6.2$ Hz, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.90 – 0.87 (m, 15H), 0.85 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), -0.01 – -

0.02 (m, 3H), -0.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141.13, 136.79, 131.92, 128.60, 126.60, 124.09, 83.56, 69.43, 60.87, 41.77, 39.98, 36.85, 28.91, 26.01, 25.98, 25.81, 22.73, 22.58, 18.37, 18.16, 17.28, 11.51, -3.94, -4.44, -4.77, -4.82.; ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{58}\text{NaO}_3\text{Si}_2$ 533.3822, gefunden 533.3829.

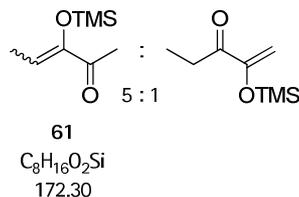
(3*S*,4*Z*,6*E*,8*R*,9*R*,10*E*)-3,9-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8,10,13-trimethyltetradeca-4,6,10-trienal
Aldehyd 107



Zu einer Lösung von primär geschütztem HECK/SUZUKI-Produkt **71** (53.0 mg, 0.104 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (5 mL) wird bei rt. in der Dunkelheit DMP (88 mg, 0.207 mmol, 2.0 eq) gegeben und die Reaktionsmischung 16 h gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von sat. NaHCO₃-Lsg. (6 mL) und sat. Na₂O₃-Lsg. (6 mL) beendet wird. Die wässrige Phase wird extrahiert (3x 10 mL Et₂O), die vereinigten organischen Phasen gewaschen (10% NaCl), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (3% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (41.3 mg, 78%).

R_F 0.61 (5% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ +64.2 (c 0.55, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 15.1, 11.2 Hz, 1H), 5.93 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 15.1, 8.1 Hz, 1H), 5.33 – 5.25 (m, 2H), 5.10 (td, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 15.5, 8.1, 2.9 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 15.5, 4.2, 2.2 Hz, 1H), 2.36 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.63 (dt, J = 20.0, 6.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.89 (dd, J = 6.6, 3.6 Hz, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.01, 141.86, 136.74, 130.73, 129.23, 126.67, 123.85, 83.54, 65.38, 51.95, 41.79, 36.86, 28.91, 26.01, 25.88, 22.73, 22.58, 18.36, 18.16, 17.22, 11.49, -4.01, -4.44, -4.79; ESI-HRMS als Methanol-Halbacetal [M+MeOH+Na]⁺ berechnet für C₃₀H₆₀NaO₄Si₂ 563.3928, gefunden 563.3885.

3-((trimethylsilyl)oxy)pent-3-en-2-one thermodynamischer TMS-Enolether von 2,3-Pentandion (23)



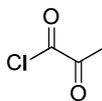
Zu einer Lösung von 2,3-Pentandion (5.0 mL, 47.79 mmol, 1.0 eq) in Hexan (20 mL) wird bei rt. Trimethylsilylchlorid (6.1 mL, 47.79 mmol, 1.0 eq) gegeben. Triethylamin (6.6 mL, 47.79 mmol, 1.0 eq) wird langsam über 30 min zugetropft und die Reaktionsmischung 3.5 h gerührt.

Die Mischung wird in einen mit sat. NaCl-Lsg., sat. NaHCO₃-Lsg., Hexan (jeweils 10 mL) und Eis (10 g) beschickten Scheidetrichter gegeben und die wässrige Phase mit PE (0 °C) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (sat. NaCl, 0 °C), getrocknet (MgSO₄), unter vermindertem Druck konzentriert (min. 100 mbar bei 40 °C). Fraktionierte Vakuumdestillation ergibt eine untrennbare 5:1-Mischung an Stereoisomeren des gewünschten TMS-Enolether als gelbes Öl (3.906 g, 48%).

thermodynamischer TMS-Enolether **61**: R_f 0.54 (5% EtOAc/PE); Sdp. 69–71 °C (20 mbar); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.20 (s, 9H); Masse nicht detektierbar.

kinetischer TMS-Enolether: R_f 0.65 (5% EtOAc/PE); Sdp. 69–71 °C (20 mbar); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.66 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.24 (s, 9H); Masse nicht detektierbar.

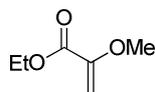
2-oxopropanoyl chloride Pyruvoylchlorid 44



44
 $C_3H_3ClO_2$
106.51

Zu Brenztraubensäure (3.0 mL, 43.5 mmol, 1.0 eq) wird bei rt. langsam α/α -Dichlormethylmethylether (3.9 mL, 43.5 mmol, 1.0 eq) gegeben und die Lösung auf 50–60 °C für 30 min erwärmt. Nach Abkühlen wird das leicht gelbliche Öl im Vakuum destilliert (53 °C/168 mbar), wobei die Vorlage auf –78 °C gekühlt wird. Es ergibt sich das gewünschte Produkt als ein bei –78 °C erstarrtes gelbes Öl (1911 mg, 41%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.52 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.94, 167.52, 25.16. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^{68,69}

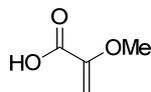
Ethyl-2-Methoxyacrylat 87

87
 $C_6H_{10}O_3$
130.14

Zu einer Mischung aus Ethylpyruvat (4.78 mL, 43.06 mmol, 1.0 eq) und Trimethylorthoformiat (11.2 mL, 103.34 mmol, 2.4 eq) wird bei rt. unter Wasserbadkühlung langsam konz. Schwefelsäure (0.1 mL) zugetropft. Nach 6.5 h wird Wasser (10 mL) und CH_2Cl_2 zugegeben. Die wässrige Phase wird extrahiert (CH_2Cl_2 , 3x), die vereinigten organischen Phasen gewaschen (NaCl) und getrocknet ($MgSO_4$). Nach Konzentration unter vermindertem Druck ergibt sich Ethyl-2-dimethoxypropanoat als farbloses Öl. Zu einer Lösung des Zwischenprodukts in trockenem DMF (5 mL) wird Phosphorpentoxid (3.05 g, 21.52 mmol, 0.5 eq) gegeben und die Suspension 6 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird sat. $NaHCO_3$ -Lsg (40 mL) zugegeben, mit Et_2O extrahiert (3x) und die vereinigten organischen Phasen gewaschen (10% NaCl), getrocknet ($MgSO_4$) und unter vermindertem Druck konzentriert (40 °C, 100 mbar, 30 min). Es ergibt sich das gewünschte Produkt als leicht rötliches, viskoses Öl (4.792 g, 86%), das ohne weitere Charakterisierung in die nächste Stufe eingebracht wird.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.35 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^{71,72}

2-Methoxyacrylsäure 86



86
C₄H₆O₃
102.09

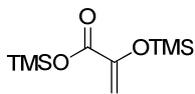
a) Ethyl-2-methoxyacrylat (2.602 g, 20.0 mmol, 1.0 eq) und 2 M wässrige Natronlauge (20 mL, 40.0 mmol, 2.0 eq) werden 3 h refluxiert, bevor die Mischung unter Eiskühlung mit 5% HCl auf pH 4 gebracht wird (etwa 22 mL). Die Mischung wird extrahiert (Et₂O, 3x), die vereinigten organischen Phasen gewaschen (10% NaCl), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Das gewünschte Produkt kristallisiert bei -20 °C innerhalb von wenigen Minuten als leicht gelbliche Nadeln (1.301 g, 64 %). Umkristallisation aus Petrolether ergibt das gewünschte Produkt als fast farblose Nadeln.

b) Diese Methode ist nur für kleine Ansätze geeignet. Eine Lösung von Brenztraubensäure (250 μ L, 3.60 mmol, 1.0 eq) in THF (5 mL) wird bei -78 °C mithilfe eines Tropftrichters innerhalb einer Minute zu einer Lösung von Kalium-*tert*-butoxid (1 M in THF, 9.0 mL, 9.00 mmol, 2.5 eq) in extra-THF (11.0 mL) gegeben. Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA, 5 mL) und weiteres THF (20 mL) werden zugegeben. Nach 20 min wird *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan), 4.5 mL, 11.2 mmol, 3.1 eq) innerhalb von 5 min zugegeben und die tiefgelbe Lösung 1 h bei -78 °C gerührt. Dimethylsulfat (996 μ L, 10.5 mmol, 2.9 eq) wird innerhalb von 5 min zugegeben und die Mischung auf rt. erwärmt. Nach 3 h wird die Suspension unter vermindertem Druck auf etwa 10 mL konzentriert. Es werden Wasser (5 mL) und zwei Natriumhydroxidpellets zugegeben und die organische Phase mit Wasser extrahiert (1x 5 mL). Die vereinigte wässrige Phase wird wiederholt mit Chloroform gewaschen, um HMPA zu entfernen (10x 5 mL), und anschließend unter Eiskühlung mit 10% HCl auf pH 3 gebracht. Die entstandene saure, wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert (5x 10 mL), die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Es ergibt sich ein leicht gelbliches Öl, aus dem bei -20 °C das gewünschte Produkt in Form von Nadeln kristallisiert (139 mg, 38%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.22, 150.91, 95.48, 56.11.

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^{70,71,72}

Trimethylsilyl 2-((trimethylsilyl)oxy)acrylat
Doppel-TMS-Pyruvat 89.



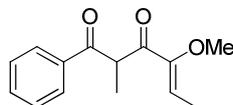
89
 $C_9H_{20}O_3Si_2$
232.42

Zu einer Lösung aus Brenztraubensäure (1.57 mL, 22.7 mmol, 1.0 eq) in abs. DMF (45 mL) wird bei rt. Triethylamin (9.59 mL, 69.1 mmol, 3.0 eq), gefolgt von Trimethylsilylchlorid (TMSCl, 8.82 mL, 69.1 mmol, 3.0 eq) zugegeben. Die entstehende Suspension (farbloser Niederschlag von Triethylammoniumchlorid $HNEt_3Cl$) wird 2.5 h bei rt. gerührt, bevor abs. Hexan (20 mL) zugegeben und weitere 5 min gerührt wird. Nach Ausschalten des Rührers wird die Hexanphase unter Stickstoff abpunktiert und im Hochvakuum konzentriert.

Es ergibt sich das gewünschte Produkt als gelbes Öl (2.620 g, 50 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.53 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 0.32 (s, 9H), 0.22 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.44, 148.02, 104.90, 0.10, -0.18.

(Z)-4-methoxy-2-methyl-1-phenylhex-4-ene-1,3-dione
Methylenolether 93



93
C₁₄H₁₆O₃
232.28

Zu einer Lösung von 2-Methoxycrotonsäure (216.4 mg, 1.863 mmol, 1.0 eq) in abs. THF (18.6 mL) wird bei rt. Carbonyldiimidazol (CDI, 317.2 mg, 1.956 mmol, 1.05 eq) gegeben und drei Stunden gerührt, bevor die Lösung der aktivierten Carbonsäure auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt wird.

Parallel dazu wird zu einer Lösung von Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS, 2 M in THF, 978 μL , 1.956 mmol, 1.05 eq) in extra-THF (5 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Propiophenon (247.5 μL , 1.863 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Nach zwei Stunden wird bei dieser Temperatur 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU, 1796 μL , 14.91 mmol, 8.0 eq) zugegeben und die Lösung des Enolats weitere 10 min gerührt.

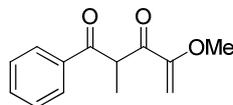
Mithilfe einer Transferkanüle (rt.) wird die Lösung der aktivierten Carbonsäure zur Enolatlösung gegeben und die zitronengelbe Reaktionsmischung 16 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

Es wird pH-7-Puffer-Lsg. zugegeben (10 mL), auf rt. erwärmt, Et₂O (10 mL) zugegeben, die wässrige Phase extrahiert (Et₂O, 3x) und die vereinigte organische Phase getrocknet (MgSO₄) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (10% Et₂O/Pentan) ergibt neben reisoliertem Propiophenon (120.0 mg) das gewünschte flüchtige Produkt als farbloses Öl (125.1 mg, 29%, 57% brsm.).

R_F 0.25 (10% EtOAc/PE), 0.44 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 6.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ 196.90, 194.04, 154.26, 136.56, 133.00, 128.87, 128.79, 120.72, 59.50, 50.58, 13.76, 11.26; ESI-HMRS [M+Na⁺] berechnet für C₁₄H₁₆NaO₃ 255.0997, gefunden 255.0993.

Propiophenon: R_F 0.65 (10% EtOAc/PE).

4-methoxy-2-methyl-1-phenylpent-4-ene-1,3-dione
Methylenolether 100



100
C₁₃H₁₄O₃
218.25

Zu einer Lösung von 2-Methoxyacrylsäure (47.6 mg, 0.466 mmol, 1.25 eq) in abs. THF (3.9 mL) wird bei rt. Carbonyldiimidazol (CDI, 78.5 mg, 0.484 mmol, 1.30 eq) gegeben und drei Stunden gerührt, bevor die Lösung der aktivierten Carbonsäure auf -78 °C abgekühlt wird.

Parallel dazu wird zu einer Lösung von Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS, 2 M in THF, 196 μ L, 0.391 mmol, 1.05 eq) in extra-THF (1 mL) bei -78 °C Propiophenon (49.5 μ L, 0.373 mmol, 1.0 eq) zugegeben und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

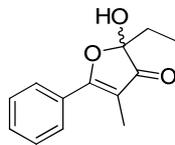
Mithilfe einer Transferkanüle (rt.) wird die Lösung der aktivierten Carbonsäure zur Enolatlösung gegeben und die tieforange Reaktionsmischung 2.5 h zwischen -40 °C und -30 °C gerührt.

Es wird pH-7-Puffer-Lsg. zugegeben (5 mL), auf rt. erwärmt, Et₂O (5 mL) zugegeben, die wässrige Phase extrahiert (Et₂O, 3x) und die vereinigte organische Phase gewaschen (NaCl), getrocknet (MgSO₄) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (10% Et₂O/Pentan) ergibt das gewünschte flüchtige Produkt als farbloses Öl (33.8 mg, 71%).

R_F 0.21 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 5.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.88 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.88 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.95, 194.33, 156.98, 136.02, 133.32, 128.87, 128.62, 91.53, 55.44, 50.28, 13.13.

Propiophenon: R_F 0.65 (10% EtOAc/PE).

2-ethyl-2-hydroxy-4-methyl-5-phenylfuran-3(2H)-one Furanon 99



99
C₁₃H₁₄O₃
218.25

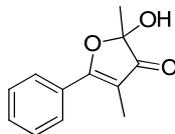
a) Methode mit BBr₃: Zu einer Lösung von Methylenolether **93** ((*Z*)-4-methoxy-2-methyl-1-phenylhex-4-ene-1,3-dione, 10.0 mg, 0.043 mmol, 1.0 eq) in abs. CH₂Cl₂ (4.3 mL) wird bei -78 °C Bortribromid (BBr₃, 1 M in CH₂Cl₂, 129 μ L, 3.0 eq) gegeben und die Reaktion innerhalb von 16 h auf 0 °C erwärmt. Es wird pH-7-Pufferlösung (3 mL) zugegeben und die wässrige Phase extrahiert (CH₂Cl₂, 3x). Die vereinigte organische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (20% Et₂O/Pentan) ergibt das gewünschte Produkt als flüchtiges gelbes Öl (3.7 mg, 40%).

b) Methode mit 15% HCl/THF: Zu einer Lösung von Methylenolether **93** ((*Z*)-4-methoxy-2-methyl-1-phenylhex-4-ene-1,3-dione, 11.1 mg, 0.048 mmol, 1.0 eq) in abs. THF (0.95 mL) wird bei rt. wässrige halbkonz. Salzsäure (15%, 0.6 mL) gegeben und die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt. wird die Mischung durch Zugabe von Et₂O und Wasser geteilt, die wässrige Phase extrahiert (Et₂O, 3x) und die vereinigte organische Phase gewaschen (sat. NaCl), getrocknet (MgSO₄) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (20% Et₂O/Pentan) ergibt das gewünschte Produkt als flüchtiges gelbes Öl (4.4 mg, 42%).

c) Methode mit 5% HCl/MeOH: Zu einer Lösung von Methylenolether **93** ((*Z*)-4-methoxy-2-methyl-1-phenylhex-4-ene-1,3-dione, 10.0 mg, 0.043 mmol, 1.0 eq) in MeOH (1 mL) wird 5% wässrige HCl (0.5 mL) gegeben und die Reaktion 16 h bei 50 °C gerührt. Es wird Et₂O (5 mL) und Wasser (5 mL) zugegeben, die wässrige Phase extrahiert (Et₂O, 3x), die vereinigte organische Phase gewaschen (sat. NaCl), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (20% Et₂O/Pentan) ergibt das gewünschte Produkt als gelbes Öl (4.2 mg, 45%)

R_F 0.21 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 3H), 1.91 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ 202.39, 177.51, 131.60, 130.79, 128.77, 108.79, 103.68, 29.55, 7.37, 7.05; ESI-HMRS [M+H⁺] berechnet für C₁₃H₁₅O₃ 219.1021, gefunden 219.1018.

2-hydroxy-2,4-dimethyl-5-phenylfuran-3(2H)-one Phenylfuranon 82

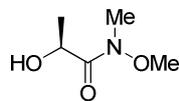


82
 $C_{12}H_{12}O_3$
204.22

Zu einer Lösung von Methylenolether **100** (32.0 mg, 0.147 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (6 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ C$ in der Dunkelheit eine Bortribromid-Lösung (1 M/ CH_2Cl_2 , 1.46 mL, 1.466 mmol, 10.0 eq) zugetropft und die gelbe Mischung 40 min gerührt, bevor pH7-Puffer-Lösung (3.5 mL) zugegeben und auf r.t. erwärmt wird. Die wässrige Phase wird extrahiert (CH_2Cl_2 , 2x), die vereinigte organische Phase gewaschen (NaCl 10%), getrocknet ($MgSO_4$) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (40% Et_2O /Pentan) ergibt das gewünschte Produkt als farblose Nadeln (15.7 mg, 53%).

R_F 0.41 (50% Et_2O /Pentan); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 1.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.64 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 203.56, 178.56, 132.19, 130.14, 128.85, 128.38, 107.67, 101.93, 22.50, 7.59.

(S)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylpropanamide
Weinrebamid 110

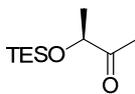


110
 $C_5H_{11}NO_3$
133.15

Zu einer Lösung von (S)-Ethyllactat (0.97 mL, 8.465 mmol, 1.0 eq) und *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (2.06 g, 21.04 mmol, 2.5 eq) in getrocknetem THF (25 mL) wird bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ über 30 min eine Lösung von Isopropylmagnesiumbromid (2 M/THF, 21.16 mL, 42.33 mmol, 5.0 eq) zugetropft und die Mischung weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt und 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird NH_4Cl -Lsg (sat., 75 mL) zugegeben und auf r.t. erwärmt. Die wässrige Phase wird intensiv extrahiert (3x Et_2O , 4x CH_2Cl_2), die vereinigte organische Phase getrocknet (MgSO_4) und säulenchromatographisch (50% EtOAc/PE) gereinigt. Es ergibt sich das gewünschte Produkt als farbloses Öl, das bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ kristallisiert (779 mg, 69%).

R_F 0.16 (50% EtOAc/PE), 0.41 (75% EtOAc/PE); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.48 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.04 (br s, 1H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

(S)-2-((triethylsilyl)oxy)pentan-3-one
Lactatbaustein 106



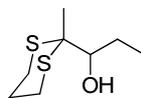
106
C₁₁H₂₄O₂Si
216.39

Zu einer Lösung von Weinrebamid 110 (300 mg, 2.25 mmol, 1.0 eq) in THF (9 mL) wird bei 0 °C langsam Ethylmagnesiumbromid (1 M/THF, 7.20 mL, 7.20 mmol, 3.2 eq) getropft und die Mischung 2 h bei r.t. gerührt, bevor NH₄Cl-Lsg. (sat., 12 mL) zugegeben wird, die wässrige Phase extrahiert wird (1x Et₂O, 2x CH₂Cl₂) und die vereinigte organische Phase getrocknet wird (MgSO₄). Das Filtrat wird unter vermindertem Druck auf etwa 15 mL eingengt.

Zu der so erhaltenen Lösung werden unter Stickstoff bei 0 °C nacheinander 2,6-Lutidin (519 μ L, 4.46 mmol, 2.2 eq) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf, 504 μ L, 2.23 mmol, 1.1 eq) zugegeben und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird NaHCO₃-Lsg. (sat.) addiert, die wässrige Phase extrahiert (2x CH₂Cl₂), die vereinigte organische Phase nacheinander mit NaHSO₄-Lsg. (1 M) und NaHCO₃-Lsg. (sat.) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach säulenchromatographischer Reinigung (20% EtOAc/PE) ergibt sich das gewünschte Produkt als flüchtiges, farbloses Öl (239 mg, 41% über zwei Stufen).

R_F 0.85 (20% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -8.8 (c 0.32, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.61 (dt, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 215.15, 74.78, 30.07, 21.28, 7.48, 6.90, 4.92; ESI-HRMS nicht detektierbar.

1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)propan-1-ol
Dithian 120



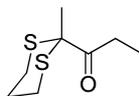
120
C₈H₁₆OS₂
192.34

Zu einer Lösung von 2-Methyl-1,3-Dithian (89.3 μ L, 0.745 mmol, 1.0 eq) in getrocknetem THF (3 mL) wird bei -78 °C eine Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M/Hexan, 0.32 mL, 0.819 mmol, 1.1 eq) getropft und weitere 30 min bei -78 °C und 30 min bei 0 °C gerührt. Die leicht gelbe Lösung wird auf -78 °C abgekühlt und frisch destillierter Propionaldehyd (70.3 μ L, 0.968 mmol, 1.3 eq) wird *purum* zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam innerhalb von 2.5 Stunden auf r.t. erwärmt. Nach einer weiteren Stunde werden Wasser (3 mL) und CH₂Cl₂ (3 mL) zugegeben, die wässrige Phase extrahiert (CH₂Cl₂, 2x) und die vereinigte organische Phase nacheinander mit KOH-Lsg. (7%), H₂O und NaCl-Lsg. (10%) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Konzentrieren *in vacuo* ergibt das spektroskopisch reine Produkt als leicht gelbliches Öl (139.8 mg, 98%).

R_F 0.37 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (dt, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.01 (dddd, $J = 14.6, 11.9, 2.8, 1.1$ Hz, 2H), 2.76 – 2.73 (m, 1H), 2.61 (ddd, $J = 14.4, 4.9, 3.4$ Hz, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.43 – 1.31 (m, 1H), 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 73.18, 54.18, 26.31, 25.73, 24.56, 23.34, 21.89, 12.40.

1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)propan-1-one

Dithian 118

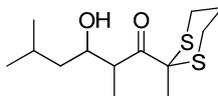


118
C₈H₁₆OS₂
192.34

Zu einer Lösung von Dimethylsulfoxid (DMSO, 2.33 mL, 32.77 mmol, 2.2 eq) in CH₂Cl₂ (16 mL) wird bei -78 °C vorsichtig Oxalylchlorid (1.41 mL, 16.39 mmol, 1.1 mL) *purum* zugetropft. Nach einer Stunde wird eine Lösung von Alkohol **120** (2865 mg, 14.90 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (35 mL) über 5 min zugetropft. Nach weiteren 5 min wird über Calciumhydrid gelagertes Triethylamin (6.19 mL, 44.69 mmol, 3.0 eq) zugetropft und die zitronengelbe Lösung weitere 30 min bei -78 °C gerührt, bevor die Mischung auf 0 °C erwärmt und dort 30 min gerührt wird. Es wird Wasser zugegeben, die wässrige Phase extrahiert (CH₂Cl₂, 2x), die vereinigte organische Phase gewaschen (1 M NaHSO₄, sat. NaHCO₃, 10% NaCl), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (15% Et₂O/Pentan) ergibt das gewünschte flüchtige Ethylketon als gelbes Öl (2131 mg, 75%).

R_F 0.53 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.12 (ddd, $J = 13.6, 12.7, 2.6$ Hz, 2H), 2.70 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.80 (tdt, $J = 14.0, 12.7, 3.2$ Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 205.17, 54.69, 29.05, 28.19, 25.00, 24.37, 9.15.

3-hydroxy-2,5-dimethyl-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)hexan-1-one
Testaldol-Produkt 122

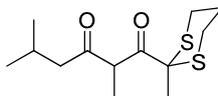


122
C₁₃H₂₄O₂S₂
276.46

Zu einer Lösung von Lithiumhexamethyldisilylamid (LiHMDS, 1 M/THF-Ethylbenzol, 464 μ L, 0.464 mmol, 2.0 eq) in THF (4.6 mL) wird bei -78 °C Ethylketon **118** (88.4 mg, 0.464 mmol, 2.0 eq) in THF (0.5 mL, mit weiteren 0.5 mL nachgespült) langsam zugetropft, die fast farblose Lösung innerhalb von 60 min auf -50 °C erwärmt, dort 30 min gerührt und erneut auf -78 °C abgekühlt. Frisch destillierter Isovaleraldehyd (25.1 μ L, 0.232 mmol, 1.0 eq) wird *purum* zugegeben und die Reaktionsmischung 2.5 Stunden bei -78 °C gerührt, bevor pH7-Pufferlsg. (5 mL) zugegeben wird. Nach Aufwärmen auf r.t. und Zugabe von wenig Et₂O wird die wässrige Phase extrahiert (Et₂O, 2x), die vereinigte organische Phase gewaschen (NaCl 10%), getrocknet (MgSO₄) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (15% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (40.4 mg, 63%).

R_F 0.35 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (dtd, $J = 6.4, 4.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 3H), 2.93 (ddd, $J = 14.6, 12.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 13.6, 7.9, 3.6$ Hz, 2H), 2.10 (dtd, $J = 14.1, 4.6, 2.6$ Hz, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.50 (ddd, $J = 14.1, 8.6, 6.0$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.15 – 1.09 (m, 1H), 0.92 (dd, $J = 8.4, 6.7$ Hz, 6H).; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.24, 70.46, 55.58, 43.20, 28.36, 28.11, 24.76, 24.54, 24.10, 23.37, 22.33, 12.08.

2,5-dimethyl-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)hexane-1,3-dione
1,3-Diketon 123

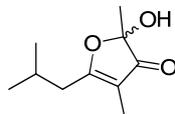


123
 $C_{13}H_{22}O_2S_2$
274.44

Zu einer Lösung von Aldolprodukt **122** (16.0 mg, 57.9 μ mol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (2.3 mL) wird in einer Portion bei r.t. Dess-Martin-Periodinan (DMP, 49.0 mg, 115.7 μ mol, 2.0 eq) zugegeben und die Suspension 2.5 h gerührt, bevor kurz nacheinander $NaHCO_3$ und $Na_2S_2O_3$ (je 3 mL sat. Lsg.) zugegeben werden und so lange heftig gerührt wird, bis zwei klare Phasen entstehen (etwa 15 min). Die wässrige Phase wird extrahiert (CH_2Cl_2 , 2x), die vereinigte organische Phase gewaschen (NaCl 10%), getrocknet (Na_2SO_4) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (13% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (12.6 mg, 79%).

R_F 0.48 (20% EtOAc/PE); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.04 (ddd, $J = 14.0, 13.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.58 (tt, $J = 14.3, 3.4$ Hz, 2H), 2.45 (qd, $J = 17.4, 6.8$ Hz, 2H), 2.14 (dt, $J = 20.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 205.16, 198.92, 55.93, 53.72, 49.37, 28.36, 28.06, 24.80, 24.03, 23.92, 22.64, 22.58, 16.15.

2-hydroxy-5-isobutyl-2,4-dimethylfuran-3(2H)-one Isovalerfuranon 124

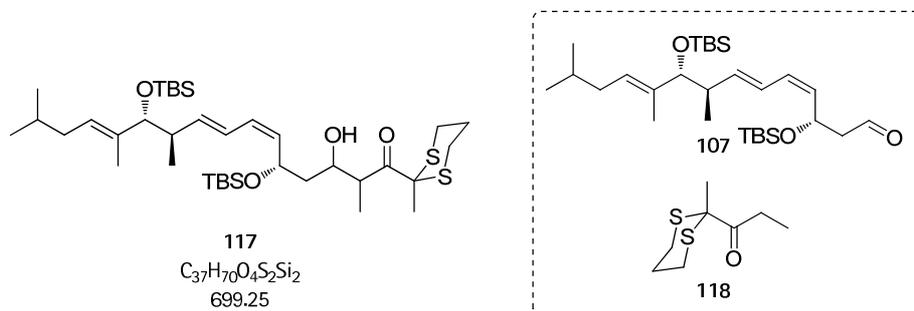


124
C₁₀H₁₆O₃
184.23

Zu einer Lösung von Dithian 123 (17.1 mg, 0.062 mmol, 1.0 eq) in CH₃CN/H₂O (3:1 v/v, 5 mL) wird in einer Portion CaCO₃ (118.5 mg, 1.184 mmol, 19 eq), gefolgt von Methyljodid (74.0 μ L, 1.184 mmol, 19 eq) zugegeben und die Suspension 16 Stunden bei r.t. gerührt. Bei wenig Umsatz auf der Dünnschicht wird eine weitere Portion Methyljodid zugegeben (74.0 μ L, 1.184 mmol, 19 eq) und die Mischung weitere 16 Stunden bei 40 °C gerührt. Um erneut den Umsatz zu steigern, wird eine weitere Portion (74.0 μ L, 1.184 mmol, 19 eq) zugegeben und 16 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen werden Wasser, Et₂O und wenig Citronensäure (1 M) zugegeben, die wässrige Phase extrahiert (Et₂O, 3x), die vereinigte organische Phase gewaschen (NaCl 10%), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE...50% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (4.1 mg, 36%).

R_F 0.11 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (br s, 1H), 2.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.99 (dd, *J* = 6.6, 4.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 186.91, 108.57, 101.94, 77.36, 37.93, 27.02, 22.64, 22.60, 22.37, 5.90.

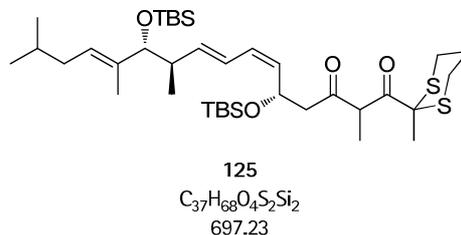
(5S,6Z,8E,10R,11R,12E)-5,11-bis((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2,10,12,15-tetramethyl-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)hexadeca-6,8,12-trien-1-one Aldolprodukt 117



Zu einer Lösung von Lithiumhexamethyldisilylamid (LiHMDS, 1 M/THF-Ethylbenzol, 180.4 μ L, 180.4 μ mol, 2.0 eq) in THF (1.8 mL) wird bei -78°C eine Lösung von Ethylketon **118** (34.3 mg, 180.4 μ mol, 2.0 eq) in THF (1.0 mL, wobei mit zusätzlichen 0.5 mL nachgespült wird) zugetropft und die leicht gelbliche Lösung innerhalb von 75 min auf -50°C erwärmt. Nach 15 min bei dieser Temperatur wird auf -78°C abgekühlt und Aldehyd **107** (46.7 mg, 91.8 μ mol, 1.0 eq) in THF (1.0 mL, wobei zwei Mal mit 0.5 mL nachgespült wird) schnell zugetropft. Unmittelbar nach der Zugabe färbt sich die Lösung intensiv gelb. Nach 90 min wird pH7-Pufferlsg. (5 mL) zugegeben, die Mischung auf r.t. erwärmt, wenig Et₂O zugegeben und die wässrige Phase extrahiert (Et₂O, 3x). Die vereinigte organische Phase wird gewaschen (NaCl 10%), getrocknet (Na₂SO₄) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (4% EtOAc/PE) und Abtrennung des flüchtigen coeluiierenden Ethylketons am Hochvakuum ergibt die gewünschte Diastereomerenmischung als leicht gelbliches Öl (54.3 mg, 85%).

R_f 0.20 (5% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20} +9.1$ (c 2.48, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 6.61 (dd, $J = 15.1, 11.1$ Hz, 1H), 6.06 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 15.2, 8.1$ Hz, 1H), 5.58 – 5.48 (m, 1H), 5.27 (dd, $J = 18.6, 9.8$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 13.7, 7.8, 2.1$ Hz, 1H), 2.92 (qd, $J = 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.80 (ddd, $J = 15.0, 12.3, 3.0$ Hz, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.18 (dt, $J = 13.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.89 – 1.84 (m, 3H), 1.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 1.49 (s, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.05 – 1.02 (m, 26H), 0.92 – 0.88 (m, 9H), 0.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 0.22 – 0.19 (m, 3H), 0.12 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 0.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ 207.98, 140.90, 137.28, 133.56, 128.56, 126.69, 125.01, 83.90, 69.31, 66.77, 55.06, 44.18, 43.50, 42.09, 37.02, 29.13, 28.31, 28.15, 26.26, 26.22, 26.19, 24.36, 24.29, 22.78, 22.63, 18.59, 18.44, 17.45, 12.66, 11.62, -3.73, -4.24, -4.54, -4.66; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₃₇H₇₀NaO₄S₂Si₂ 721.4152, gefunden 721.4159.

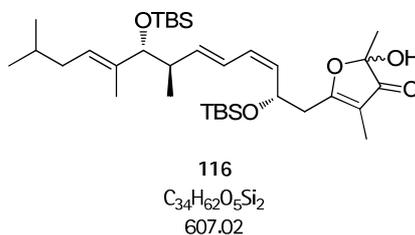
(5S,6Z,8E,10R,11R,12E)-5,11-bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2,10,12,15-tetramethyl-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)hexadeca-6,8,12-triene-1,3-dione
1,3-Diketon 125



Zu einer Lösung von Aldol-Produkt **117** (24.8 mg, 35.5 μ mol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (2.8 mL) wird bei r.t. in einer Portion Dess-Martin-Periodinan (DMP, 30.0 mg, 70.9 μ mol, 2.0 eq) gegeben und die Suspension 2.5 Stunden gerührt, bevor kurz nacheinander NaHCO₃ und Na₂S₂O₃ (je 3 mL sat. Lsg.) zugegeben werden und gerührt wird, bis zwei klare Phasen entstehen (etwa 15 min). Die wässrige Phase wird extrahiert (CH₂Cl₂, 3x), die vereinigte organische Phase gewaschen (NaCl 10%), getrocknet (Na₂SO₄) und *in vacuo* konzentriert. Wenn laut Dünnschichtchromatographie (5% EtOAc/PE) der Umsatz noch nicht vollständig ist, wird das Rohprodukt erneut den Reaktionsbedingungen ausgesetzt (30.0 mg), wobei eine maximale Reaktionsdauer von 3 Stunden nicht überschritten werden sollte. Nach insgesamt drei Mal 2.5 Stunden Reaktionsdauer ergibt sich nach säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte Diketon als farbloses Öl (21.4 mg, 86%).

R_F 0.24 (5% EtOAc/PE); [α]_D²⁰ -6.8 (c 0.25, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 6.58 (dd, *J* = 15.1, 11.3 Hz, 1H), 5.99 (td, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 15.2, 7.9 Hz, 1H), 5.48 – 5.42 (m, 1H), 5.41 – 5.35 (m, 1H), 5.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 16.6, 7.5 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 14.6, 8.9, 2.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 16.7, 4.4 Hz, 1H), 2.41 (hex, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.07 (ddt, *J* = 17.3, 7.3, 3.3 Hz, 2H), 1.86 (td, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.61 – 1.57 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 – 1.01 (m, 21H), 0.93 – 0.88 (m, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ 202.48, 198.21, 141.33, 137.23, 132.09, 129.20, 126.74, 124.91, 83.89, 65.65, 54.64, 48.85, 42.08, 37.02, 29.12, 28.14, 28.06, 26.24, 26.22, 24.58, 24.12, 22.78, 22.63, 18.57, 18.40, 17.45, 15.61, 11.64, -3.93, -4.24, -4.43, -4.57; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₃₇H₆₈NaO₄S₂Si₂ 719.3995, gefunden 719.3997.

5-((2S,3Z,5E,7R,8R,9E)-2,8-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7,9,12-trimethyltrideca-3,5,9-trien-1-yl)-2-hydroxy-2,4-dimethylfuran-3(2H)-one
TBS-geschütztes Aurafuron A (116)



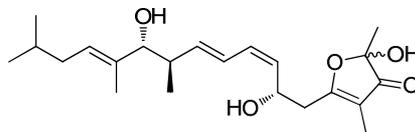
a) Zu einer Suspension von *N*-Chlorsuccinimid (NCS, 8.2 mg, 60.82 μ mol, 4.0 eq) und Silbernitrat (AgNO₃, 11.6 mg, 68.42 μ mol, 4.5 eq) in CH₃CN/H₂O (25% H₂O v/v, 4 mL) wird bei 0 °C Dithian 125 (10.6 mg, 15.20 μ mol, 1.0 eq) in CH₃CN (0.5 mL, wobei mit weiteren 0.5 mL nachgespült wird) schnell zugegeben, wobei nach etwa einer Minute ein voluminöser farbloser Niederschlag entsteht. Die Suspension wird 53 min bei 0 °C gerührt, bevor in einem Abstand von je einer Minute nacheinander Na₂SO₃ (10%), NaHCO₃ (sat.) und NaCl (10%) (je 2 mL) zugegeben werden. Die Mischung wird in CH₂Cl₂/PE (1:1 v/v, 5 mL) gegeben und die zweiphasige Mischung durch Celite filtriert. Die wässrige Phase wird extrahiert (CH₂Cl₂/PE, 1:1, 2x), die vereinigte organische Phase getrocknet (Na₂SO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (18% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (3.2 mg, 35%).

b) CaCO₃ (37.5 mg, 365.2 μ mol, 19 eq) wird in einer Portion zu einer Lsg. von Dithian 125 (13.4 mg, 19.22 μ mol, 1.0 eq) in CH₃CN/H₂O (3:1 v/v, 12 mL) bei r.t. gegeben. Methyljodid (1.5 mL, exc.) wird addiert und die Suspension für 16 Stunden refluxiert (vorgeheiztes Ölbad, 60 °C). Nach Abkühlen auf r.t. wird die Mischung durch Kieselgel filtriert und mit dabei mit EtOAc eluiert. Die wässrige Phase wird extrahiert (EtOAc, 2x 3 mL), die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (18% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (4.7 mg, 40%).

R_F 0.33 (20% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -18.8 (c 0.08, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 6.43 (dd, *J* = 26.3, 15.0 Hz, 1H), 5.94 (td, *J* = 11.1, 6.1 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J* = 15.0, 12.4, 8.4 Hz, 1H), 5.34 – 5.24 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 7.7, 2.9 Hz, 1H), 2.94 (br s, 0.5H), 2.77 (br s, 0.5H), 2.65 (ddd, *J* = 13.5, 10.6, 7.1 Hz, 1H), 2.42 (dt, *J* = 22.3, 7.6 Hz, 2H), 1.86 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.54 (br s, 3H), 1.48 (s, 1.5H), 1.44 (s, 1.5H), 1.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 9H), 0.96 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H), 0.94 – 0.87 (m, 12H), 0.15 – 0.06 (m, 12H); ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ 142.30, 141.94, 137.04, 131.47, 129.82, 129.79, 126.95, 126.93, 124.57, 119.87, 109.60, 83.78, 66.98, 66.81, 42.28, 42.23, 38.58, 38.48, 37.00, 29.11, 26.22, 26.21, 26.00, 25.98, 22.77, 22.62,

22.43, 21.97, 18.56, 18.27, 18.25, 17.41, 17.32, 11.58, 11.54, 5.97, -3.85, -3.97, -4.26, -4.58, -4.61, -4.69, -4.75 (quartäre C-Atome teilweise nicht nachweisbar); ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet C₃₄H₆₂NaO₅Si₂ 629.4034, gefunden 629.4033.

5-((2S,3Z,5E,7R,8R,9E)-2,8-dihydroxy-7,9,12-trimethyltrideca-3,5,9-trien-1-yl)-2-hydroxy-2,4-dimethylfuran-3(2H)-one
Aurafuron A (10)

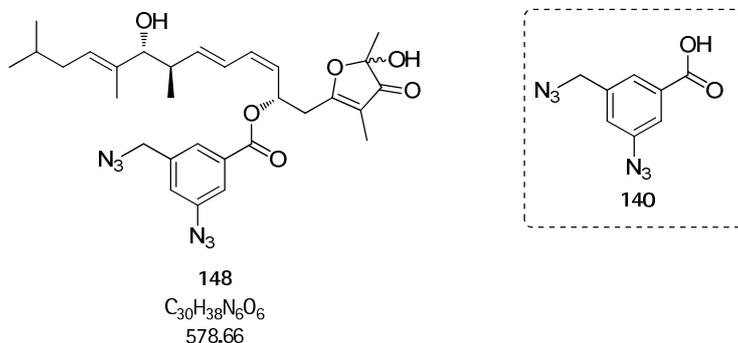


Aurafuron A (10)
 $C_{22}H_{34}O_5$
378.50

Zu einer Lösung von TBS-Ether **116** (3.2 mg, 5.27 μ mol, 1.0 eq) in THF (0.6 mL) und Pyridin (0.6 mL) wird bei 0 °C in einem Glaskolben langsam Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex (HF \cdot py, 0.4 mL) getropft. Die Mischung wird langsam auf r.t. erwärmt. Nach 16 Stunden wird erneut auf 0 °C abgekühlt und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von sat. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) beendet. Nach Zugabe von wenig EtOAc wird die wässrige Phase intensiv extrahiert (EtOAc, 5x), die vereinigte organische Phase getrocknet (Na₂SO₄) und säulenchromatographisch gereinigt (7.5% MeOH/CH₂Cl₂). Es ergibt sich Aurafuron A als gelbes Öl (0.9 mg, 45%), das leicht mit einem unbekanntem Diastereomer verunreinigt ist (etwa 1:0.14). HPLC-Reinigung (Bedingungen s. u.) ergibt isomerenreines Aurafuron A, das spektroskopisch mit Ausnahme eines Schreibfehlers in der Isolationsliteratur (s. synthetischer Teil) mit isoliertem Aurafuron übereinstimmt.

R_F 0.11 (5% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20}$ -36.7 (c 0.06, MeOH); ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 6.40 (dd, J = 15.1, 11.2 Hz, 0.5H), 6.36 (dd, J = 15.2, 11.2 Hz, 0.5H), 6.06 (t, J = 11.0 Hz, 0.5H), 6.05 (t, J = 11.0 Hz, 0.5H), 5.76 (dd, J = 15.0, 8.2 Hz, 0.5H), 5.75 (dd, J = 15.0, 8.2 Hz, 0.5H), 5.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 9.9 Hz, 0.5H), 5.31 (t, J = 10.0 Hz, 0.5H), 5.01 – 4.94 (m, 1H), 3.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 0.5H), 2.81 (dd, J = 13.7, 6.8 Hz, 0.5H), 2.73 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 0.5H), 2.59 (dd, J = 13.6, 6.5 Hz, 0.5H), 2.38 (hex, J = 7.3 Hz, 1H), 1.94 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.69 (s, 1.5H), 1.66 (s, 1.5H), 1.59 (br s, 3H), 1.42 (s, 1.5H), 1.39 (s, 1.5H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H); ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 205.34, 185.81, 185.67, 141.69, 141.53, 137.63, 137.60, 131.95, 131.60, 131.36, 131.00, 128.17, 128.09, 126.29, 126.20, 110.24, 110.17, 104.29, 104.22, 83.38, 66.00, 65.97, 41.93, 41.77, 38.54, 38.28, 37.81, 30.79, 30.04, 22.90, 22.82, 22.37, 22.25, 17.80, 17.70, 11.43, 5.80; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₂₂H₃₄NaO₅ 401.2304, gefunden 401.2309. RP-HPLC-Bedingungen: Säule VP 250/8 Nucleodur C18 Isis, 5 μ m, Fluss 3.5 mL/min, Detektion bei 226 nm mit folgendem Gradientprogramm: 50% MeOH/H₂O (0–2 min), dann von 50% MeOH/H₂O auf 100% MeOH (2 min–89 min), dann isokratisch bei 100% MeOH (89 min–100 min), t_R (unerwünschtes Stereoisomer gleicher Masse) 30.7 min, t_R (Aurafuron A) 37.9 min.

(2S,3Z,5E,7R,8R,9E)-8-hydroxy-1-(5-hydroxy-3,5-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl)-7,9,12-trimethyltrideca-3,5,9-trien-2-yl 3-azido-5-(azidomethyl)benzoate
Aurafuron-ABPP-Sonde 148

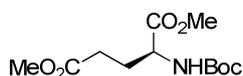


Zu einer Lösung von Aurafuron A (**10**) (0.8 mg, 2.12 μ mol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) werden bei r.t. Linkersäure **140**¹⁰¹ (1.2 mg, 5.29 μ mol, 2.5 eq) und HOBt (0.7 mg, 5.50 μ mol, 2.6 eq) *purum* zugegeben. Bei 0 °C wird zur Lösung DCC (1.1 mg, 5.50 μ mol, 2.6 eq), gefolgt von DMAP (0.03 mg, 0.212 μ mol, 0.1 eq) gegeben, die Mischung langsam auf r.t. erwärmt und 16 weitere Stunden gerührt. Überschüssiges Lösemittel wird in einem Strom von Argon abgeblasen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (7% MeOH/CH₂Cl₂). Es ergibt sich das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (0.4 mg, 33%).

R_F 0.16 (5% MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.38 (ddd, *J* = 17.8, 15.1, 11.2 Hz, 1H), 6.05 (td, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 15.0, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.33 (ddd, *J* = 20.2, 12.8, 8.0 Hz, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 0.5H), 2.81 (dd, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 0.5H), 2.73 (dd, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 0.5H), 2.59 (dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 0.5H), 2.38 (hex, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 1.5H), 1.66 (m, 2.5H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (s, 1.5H), 1.39 (s, 1.5H), 0.92 (dd, *J* = 6.6, 5.0 Hz, 6H), 0.87 (dd, *J* = 6.9, 3.1 Hz, 3H); für ¹³C NMR zu wenig Substanz; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₃₀H₃₈N₆NaO₆ 601.2751, gefunden 601.2755.

7.3 Synthesevorschriften – Lipomycin-Synthese

Boc-Glu(OMe)-OMe 165

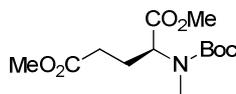


165
C₁₂H₂₁NO₆
275.2982

Zu einer Lösung von H-Glu(OMe)-OMe · HCl (4.23 g, 20.0 mmol, 1.0 eq) in gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung/THF (8:2, 30 mL) wird bei r.t. Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O, 5.35 mL, 25.0 mmol, 1.25 eq) pur zugetropft. Nach 16 Stunden wird die Mischung auf Wasser (30 mL) geschüttet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird extrahiert (2x 20 mL EtOAc), die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und *in vacuo* konzentriert. Es ergibt sich spektroskopisch rein das gewünschte Produkt als farbloses Öl (5.54 g, quant.).

R_F 0.20 (20% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20} +13.5$ (c 1.62, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.49 – 2.31 (m, 2H), 2.18 (td, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H), 1.94 (td, *J* = 14.6, 8.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.30, 172.80, 146.87, 85.32, 52.98, 52.58, 51.94, 30.19, 28.43, 27.95, 27.56; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₁₂H₂₁NO₆Na 298.1267, gefunden 298.1271.

N-Me,*N*-Boc-Glu(OMe)-OMe
165b

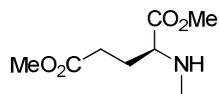


165b
C₁₃H₂₃NO₆
289.32

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 87.2 mg, 2.18 mmol, 1.2 eq) in DMF (8 mL) wird bei r.t. eine Lösung von Boc-Glu(OMe)-OMe (500 mg, 1.82 mmol, 1.0 eq) und Methyljodid (454 μ L, 7.27 mmol, 4.0 eq) in DMF (15 mL) langsam zugetropft, wobei es zur deutlichen Entwicklung von Wasserstoff kommt. Nach 75 min werden sat. NH₄Cl-Lsg (6 mL) und Wasser (1 mL) zugegeben und die wässrige Phase extrahiert (3x 10 mL Et₂O). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (Wasser und sat. NaCl-Lsg.), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Es ergibt sich spektroskopisch rein das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (395 mg, 75%).

R_F 0.18 (20% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -38.1 (c 0.62, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (dd, *J* = 10.5, 3.6 Hz, 0.5H), 4.42 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 0.5H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.79 (d, *J* = 19.7 Hz, 3H), 2.42 – 2.25 (m, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 14.2 Hz, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.27, 77.36, 59.08, 57.54, 52.32, 51.89, 30.76, 30.40, 28.42, 27.56, 24.60, 24.16 (teilweise doppelter Signalsatz durch Rotamere); ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₁₃H₂₃NO₆Na 312.1423, gefunden 312.1425.

Me-Glu(OMe)-OMe
Westfragment 160

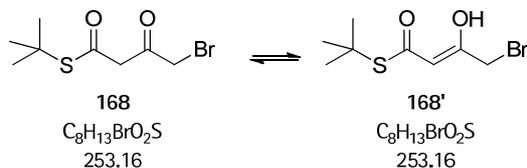


160
C₈H₁₅NO₄
189.21

Zu einer Lösung von *N*-Me, *N*-Boc-Glu(OMe)-OMe (165b, 100.0 mg, 0.346 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (4 mL) wird bei 0 °C langsam Trifluoressigsäure (TFA, 0.51 mL, 6.91 mmol, 20 eq) pur zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird drei Stunden bei r.t. gerührt und die Reaktionsmischung *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird mit Toluol azeotrop getrocknet (3x 5 mL). Es ergibt sich das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl, das direkt in die nächste Reaktion eingebracht werden kann (65.5 mg, quant.).

R_F 0.02 (20% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20} +14.2$ (c 0.43, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.02 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.55 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.42 – 2.22 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 62.03, 60.12, 53.55, 52.66, 52.37, 32.12, 29.25, 23.78, 22.72 (teilweise doppelter Signalsatz durch Rotamere); ESI-HRMS [M+H⁺] berechnet für C₈H₁₆NO₄ 190.1079, gefunden 190.1076.

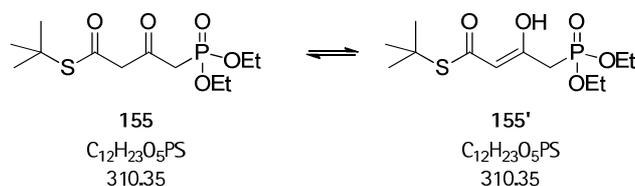
S-tert-butyl 4-bromo-3-oxobutanethioate
Bromid 168



Zu einer Lösung von Meldrum's Säure (2.0 g, 13.88 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (20 mL) wird bei 0 °C Pyridin (2.24 mL, 27.75 mmol, 2.0 eq) zugetropft. Nach 5 min wird Bromacetyl bromid (1.33 mL, 15.26 mmol, 1.1 eq) vorsichtig zugegeben. Die intensiv orange Lösung wird eine Stunde bei 0 °C und eine Stunde bei r.t. gerührt, bevor die Reaktionsmischung in wässrige HBr (2 M, 75 mL) geschüttet wird. Die wässrige Phase wird extrahiert (3x 50 mL CH₂Cl₂) und die vereinigten organischen Phasen gewaschen (10% NaCl-Lsg.), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird in Benzol (20 mL) aufgenommen und nach Zugabe von *tert*-Butylthiol (4.69 mL, 41.63 mmol, 3.0 eq) drei Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf r.t. wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck konzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (5% Et₂O/PE). Es ergibt sich das gewünschte Produkt als leicht rosafarbenes Öl (1.451 g, 41%).

R_F 0.36 (abzutrennende Verunreinigung: 0.27) (5% Et₂O/PE); In Chloroform liegt das Produkt als tautomere Mischung vor, Ketoform **168**/Enolform **168'** 1:1.4; Ketoform ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.04 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); Enolform ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.70 (br s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.52 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 196.92, 194.10, 192.24, 167.53, 101.26, 55.11, 49.65, 49.05, 34.39, 30.12, 29.75, 28.83; ESI-HRMS [M+H⁺] nicht detektierbar.

S-tert-butyl 4-(diethoxyphosphoryl)-3-oxobutanethioate
Fragment 155

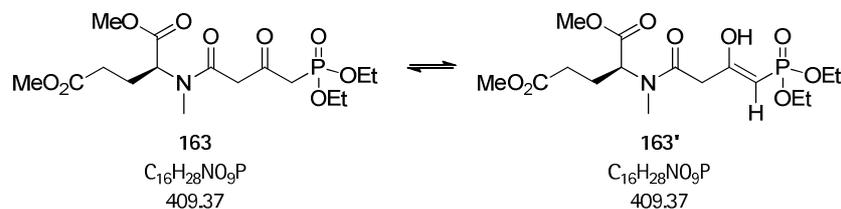


Zu einer Suspension von Natrium (23.6 mg, 1.03 mmol, 1.3 eq) in THF (1.6 mL) wird langsam Diethylphosphit (121 μL , 0.95 mmol, 1.2 eq) zugetropft und 4 h bei r.t. gerührt, bis der Großteil des Natriums gelöst ist (Lösung A).

In einem zweiten Kolben wird bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Suspension von Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 34.8 mg, 0.87 mmol, 1.1 eq) in THF (1.1 mL) langsam eine Lösung von **168** in THF (1 mL) getropft. Nach beendeter Gasentwicklung wird zur rosafarbenen Reaktionsmischung Lösung A zugetropft. Die entstehende gelbe Suspension wird langsam auf r.t. aufgewärmt und 16 h gerührt. Et_2O (5 mL) und NH_4Cl -Lsg. (sat., 5 mL) sowie Wasser (0.5 mL) werden zugegeben und die wässrige Phase extrahiert (3x Et_2O). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (1x Wasser, 1x NaCl sat.), getrocknet (MgSO_4) und unter vermindertem Druck konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (60% EtOAc/PE) ergibt sich das gewünschte Produkt als gelbes Öl (135.1 mg, 55%).

R_f 0.21 (50% EtOAc/PE); In Chloroform liegt das gewünschte Produkt als Tautomeremischung vor, Ketoform/Enolform 0.8:0.2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.2x1H), 4.20 – 4.11 (m, 4H), 3.80 (s, 0.8x2H), 3.25 (d, $J = 22.7$ Hz, 0.8x2H), 2.71 (d, $J = 22.3$ Hz, 0.2x2H), 1.50 (s, 0.2x9H), 1.47 (s, 0.8x9H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 0.8x6H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 0.2x6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 194.33, 194.27, 192.42, 102.33, 102.25, 62.95, 62.89, 58.67, 49.37, 43.45, 42.19, 30.22, 29.76, 16.49, 16.42; ESI-HRMS nicht detektierbar.

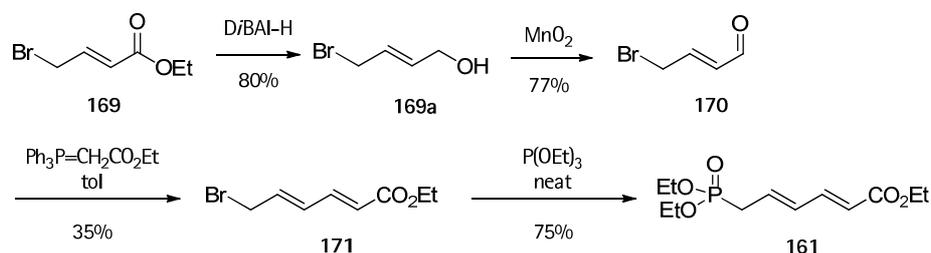
**(S)-dimethyl 2-(4-(diethoxyphosphoryl)-N-methyl-3-oxobutanamido)pentanedioate
Kupplungsprodukt 163**



Zu einer Lösung von Fragment **160** (Me-Glu(OMe)-OMe, 64.0 mg, 0.338 mmol, 1.1 eq) und Fragment **155** (95.5 mg, 0.308 mmol, 1.0 eq) in THF (2 mL) wird bei 15 °C Triethylamin (85.3 μ L, 0.615 mmol, 2.0 eq) zugegeben. Nach 5 min wird der zitronengelben Lsg. Silber(I)-trifluoracetat (AgO_2CCF_3 , 74.8 mg, 0.338 mmol, 1.1 eq) zugegeben und die resultierende gelbe Suspension 1 h bei r.t. gerührt. Überschüssiges Lösemittel wird unter einem Stickstoffstrom abgeblasen und der Rückstand säulenchromatographisch (5% MeOH/ CH_2Cl_2) gereinigt. Es ergibt sich das gewünschte Kupplungsprodukt **163** als leicht gelbliches amorphes Pulver (89.1 mg, 71%).

R_F 0.18 (5% MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} +16.0$ (c 0.20, Toluol); In Chloroform liegt das gewünschte Produkt als Tautomerenmischung vor, Ketoform/Enolform 0.7:0.3; Ketoform: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.14 (dd, $J = 10.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.15 (t-like, $J = 7.8$ Hz, 4H), 3.90 – 3.74 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 22.6, 6.1$ Hz, 2H), 2.90 (d-like, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.43 – 2.32 (m, 3H), 2.03 (ddt, $J = 13.5, 11.8, 5.2$ Hz, 1H), 1.34 (td, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 6H); charakteristisch für die Enolform: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.35 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR der Tautomerenmischung (101 MHz, $CDCl_3$) δ 195.88, 195.82, 173.19, 170.95, 167.87, 89.24, 62.98, 62.93, 62.86, 62.75, 62.69, 56.19, 52.53, 51.92, 49.83, 43.17, 41.92, 32.67, 30.42, 23.80, 16.48, 16.42; ESI-HRMS $[M+H]^+$ berechnet für $C_{16}H_{29}NO_9P$ 410.1580, gefunden 410.1576.

(2E,4E)-ethyl 6-(diethoxyphosphoryl)hexa-2,4-dienoate
Fragment 161



Die Synthese wurde gemäß Literatur¹⁰⁸ durchgeführt. Alle Stufen entsprechen den dort angegebenen Daten.

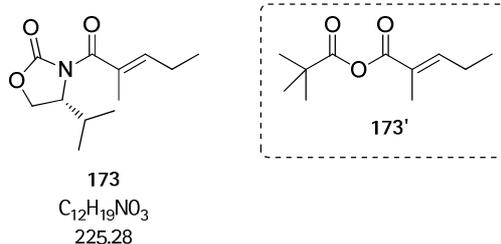
Stufe 1: R_F 0.09 (15% EtOAc/PE); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.01 – 5.88 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H).

Stufe 2: R_F 0.34 (15% EtOAc/PE); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.88 (dt, $J = 15.4, 7.3$ Hz, 1H), 6.26 (ddt, $J = 15.5, 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

Stufe 3: R_F 0.55 (15% EtOAc/PE, abzutrennendes *Z*-Produkt 0.60); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dd, $J = 15.4, 10.9$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 15.0, 10.9$ Hz, 1H), 6.24 (dt, $J = 15.1, 7.6$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Stufe 4: R_F 0.46 (5% MeOH/ CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dd, $J = 15.4, 11.1$ Hz, 1H), 6.30 (ddd, $J = 15.5, 11.0, 4.8$ Hz, 1H), 6.05 (dq, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 15.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 4H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 23.1, 7.6$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.04, 143.64, 143.59, 132.94, 132.80, 131.67, 131.54, 121.44, 121.40, 62.39, 62.32, 60.53, 32.09, 30.71, 16.62, 16.56, 14.43; ESI-HRMS [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{PNa}$ 299.1024, gefunden 299.1030.

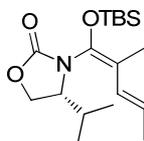
(R,E)-4-isopropyl-3-(2-methylpent-2-enoyl)oxazolidin-2-one
Oxazolidinon 173



Zu einer Lösung von *trans*-2-Methyl-pent-2-en-säure (0.36 mL, 3.09 mmol, 1.0 eq) in THF (80 mL) wird bei -78°C zunächst Triethylamin (0.86 mL, 6.19 mmol, 2.0 eq) und nach 5 min Pivaloylchlorid (PivCl, 0.46 mL, 3.72 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf r.t. erwärmt und 60 min gerührt, bevor festes Lithiumchlorid (393 mg, 9.29 mmol, 3.0 eq) und 5 min später Evans-Auxiliar ((*R*)-4-isopropoxyloxazolidin-2-on, 400 mg, 3.09 mmol, 1.0 eq) *purum* zugegeben werden. Die zunächst farblose, später leicht rosafarbene Suspension wird 16 Stunden gerührt, bevor Wasser (20 mL) zugegeben wird. Die wässrige Phase wird extrahiert (3x20 mL EtOAc) und die vereinigten organischen Phasen gewaschen (2x NaCl sat.), getrocknet (MgSO_4) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (15% EtOAc/PE) des orangen Öls ergibt neben dem Piv-Aktivester 173' (R_F 0.70) das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (585 mg, 84%).

R_F 0.25 (15% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -30.0 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.08 (td, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.51 (ddd, $J = 8.9, 5.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.37 (heptd, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.20 (pent, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.12, 153.80, 141.38, 130.40, 63.52, 58.43, 28.39, 21.85, 18.03, 15.18, 13.63, 12.97; ESI-HRMS $[M+\text{Na}^+]$ berechnet für $C_{12}H_{19}NO_3\text{Na}$ 248.1263, gefunden 248.1260.

(R)-3-((1E,3E)-1-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2-methylpenta-1,3-dien-1-yl)-4-isopropylloxazolidin-2-one
Kobayashi-Ketenacetal 174

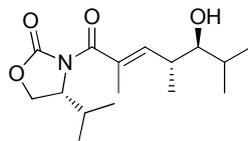


174
 $C_{18}H_{33}NO_3Si$
339.55

Zu einer Lösung von **173** (189 mg, 0.839 mmol, 1.0 eq) in THF (8.4 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Natriumhexamethyldisilylazid (NaHMDS, 1.5 M/THF, 0.84 mL, 1.26 mmol, 1.5 eq) zugetropft und die gelbe Lösung 90 min bei dieser Temperatur gerührt. *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, 379 mg, 2.52 mmol, 3.0 eq) wird *purum* zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 100 min gerührt, bevor NH_4Cl -Lsg. (sat., 10 mL) so viel Wasser zugegeben werden, bis sich zwei klare Phasen bilden. Die wässrige Phase wird extrahiert (3x 10 mL EtOAc) und die vereinigten organischen Phasen gewaschen (10% NaCl), getrocknet (MgSO_4) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (11% EtOAc/PE) des leicht gelblichen Öls ergibt das gewünschte Produkt als farblose Nadeln (273 mg, 96%).

R_f 0.35 (15% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20} +24.6$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.19 (br d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.60 (dq, $J = 15.4, 6.7$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 1H), 1.92 (td, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.78 – 1.73 (m, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.17 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155.98, 134.73, 128.20, 124.37, 115.01, 64.47, 59.43, 29.44, 25.72, 18.85, 18.39, 18.11, 16.38, 12.36, -4.24, -4.82; ESI-HRMS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Na}$ 362.2127, gefunden 362.2128.

(R)-3-((4R,5S,E)-5-hydroxy-2,4,6-trimethylhept-2-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one
VMAR Produkt 175

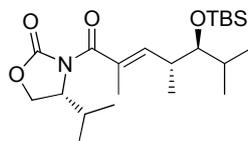


175
 $C_{16}H_{27}NO_4$
297.39

Zu einer Lösung von frisch destilliertem Isobutyraldehyd (90.0 μ L, 0.986 mmol, 2.0 eq) in CH_2Cl_2 (2 mL) wird bei $-78^\circ C$ Titantetrachlorid (1M/ CH_2Cl_2 , 0.49 mL, 0.493 mmol, 1.0 eq) zugetropft. Nach 10 min wird der gelben Lösung Ketenacetal 174 (167 mg, 0.493 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) zugegeben und eine Stunde bei $-78^\circ C$ und weitere 16 Stunden bei $-40^\circ C$ gerührt. Es werden Rochellesalz-Lsg. (sat.) und $NaHCO_3$ -Lsg. (sat., je 5 mL) zugegeben, auf r.t. erwärmt und so lange gerührt, bis klare Phasen entstehen. Die wässrige Phase wird extrahiert (3x CH_2Cl_2) und die vereinigten organischen Phasen gewaschen (1x Wasser, 1x 10% NaCl), getrocknet ($MgSO_4$) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (25% EtOAc/PE) des leicht gelblichen Öls ergibt das gewünschte Produkt einziges Diastereomer (farbloses Öl, 111.4 mg, 76%).

R_f 0.24 (20% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -14.3 (c 0.90, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (dd, $J = 10.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.57 (ddd, $J = 9.0, 5.7, 4.6$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.70 (ddq, $J = 13.3, 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 1.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.86 (dtd, $J = 13.6, 6.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 – 0.90 (m, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.81, 154.63, 142.52, 131.16, 79.23, 63.58, 58.24, 37.53, 29.33, 28.54, 20.75, 18.01, 16.01, 15.33, 14.83, 14.05; ESI-HRMS $[M+Na^+]$ berechnet für $C_{16}H_{27}NO_4Na$ 320.1838, gefunden 320.1836.

**(R)-3-((4R,5S,E)-5-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2,4,6-trimethylhept-2-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on
TBS-Ether 176**

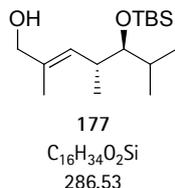


176
C₂₂H₄₁NO₄Si
411.65

Zu einer Lösung von VMAR-Produkt 175 (104.2 mg, 0.351 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (5 mL) wird bei 0 °C 2,6-Lutidin (98.0 μ L, 0.841 mmol, 2.4 eq), gefolgt von *tert*-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat (TBSOTf, 96.7 μ L, 0.421 mmol, 1.2 eq) zugetropft. Es wird eine Stunde bei 0 °C und zwei Stunden bei r.t. gerührt, bevor NaHCO₃-Lsg. (sat., 5 mL) zugegeben wird. Die wässrige Phase wird extrahiert (3x CH₂Cl₂), die vereinigten organischen Phasen gewaschen (1M NaHSO₄, NaHCO₃ sat., NaCl 10%), getrocknet (MgSO₄) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (137.2 mg, 95%).

R_F 0.57 (20% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -17.4 (c 0.70, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (dd, *J* = 9.7, 1.4 Hz, 1H), 4.48 (ddd, *J* = 8.8, 5.3, 4.3 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.75 (dq, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 – 0.85 (m, 12H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.34, 153.67, 141.48, 129.66, 81.05, 63.49, 58.51, 36.27, 33.14, 28.32, 26.30, 25.85, 19.43, 19.39, 18.15, 18.03, 15.09, 13.84, -3.48, -3.69; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₂₂H₄₁NO₄SiNa 434.2703, gefunden 434.2701.

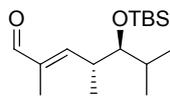
(4R,5S,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2,4,6-trimethylhept-2-en-1-ol
Allylalkohol 177



Zu einer Lösung von TBS-geschütztem VMAR-Produkt 176 (144.3 mg, 0.351 mmol, 1.0 eq) in THF (2 mL) wird bei 0 °C MeOH (71.1 μ L, 1.753 mmol, 5.0 eq), gefolgt von LiBH₄ (4 M Lsg in THF, 0.44 mL, 5.0 eq) getropft. Die Mischung wird auf r.t. erwärmt und nach 4 h erneut auf 0 °C abgekühlt, um die Reaktion durch Zugabe von HCl (2 M, 5 mL) zu beenden. Die wässrige Phase wird extrahiert (3x Et₂O), die vereinigten organischen Phasen gewaschen (NaHCO₃ sat.), getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt als farbloses Öl (77.5 mg, 77%).

R_f 0.54 (20% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ +1.9 (c 0.48, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.47 (dd, J = 9.7, 1.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.30 (dd, J = 4.9, 4.2 Hz, 1H), 2.58 (dq, J = 13.8, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 1.71 (qd, J = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (dd, J = 8.9, 6.8 Hz, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 133.19, 129.99, 81.09, 69.57, 35.92, 32.57, 26.32, 20.03, 19.01, 18.52, 13.98, -3.53, -3.57; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₁₆H₃₄O₂SiNa 309.2226, gefunden 309.2230.

(4R,5S,E)-5-((tert-butyltrimethylsilyloxy)-2,4,6-trimethylhept-2-enal
Fragment 162

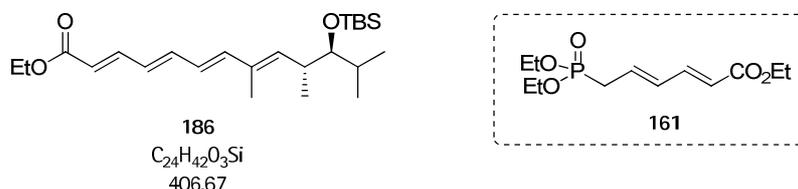


162
C₁₆H₃₂O₂Si
284.51

Zu einer Lösung von Allylalkohol **177** (39.0 mg, 0.136 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (4 mL) wird bei r.t. aktiviertes Mangandioxid (177.5 mg, 2.04 mmol, 15.0 eq) *purum* zugegeben. Nach 6 Stunden wird die Suspension durch Kieselgel (2 cm) filtriert, wobei mit mindestens 5 Säulenvolumen Et₂O eluiert wird. Es ergibt sich spektroskopisch rein das gewünschte Produkt **162**, das ohne weitere Charakterisierung in die nächste Stufe eingebracht wird (36.7 mg, 95%).

R_F 0.69 (20% EtOAc/PE), 0.36 (5% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 9.9, 1.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 1.75 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.73 – 1.67 (m, 1H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.86, 157.96, 137.66, 80.71, 36.66, 33.55, 26.24, 19.02, 18.75, 18.46, 9.47, -3.57, -3.64.

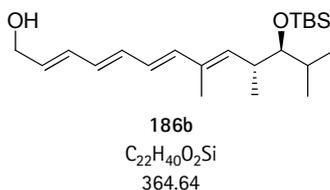
(2E,4E,6E,8E,10R,11S)-ethyl 11-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-8,10,12-trimethyltrideca-2,4,6,8-tetraenoate
Kupplungsprodukt 186



Zu einer Lösung von Phosphonat **161** (49.4 mg, 0.179 mmol, 1.6 eq) in THF (2 mL) wird bei -78 °C LiHMDS (1M Lsg. in THF/Ethylbenzol, 0.18 mL, 0.18 mmol, 1.6 eq) zugetropft. Die orange Lösung wird 45 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor eine Lösung von Aldehyd **162** (31.8 mg, 0.112 mmol, 1.0 eq) in THF (3 mL) zugetropft wird. Die Lösung wird langsam auf r.t. erwärmt und 16 h gerührt. Zur mittlerweile tiefbraunen Lösung wird NH_4Cl -Lsg. (sat., 5 mL), Wasser (0.5 mL) und Et_2O (10 mL) gegeben, die wässrige Phase extrahiert (3x Et_2O), die vereinigten organischen Phasen gewaschen (10% NaCl), getrocknet ($MgSO_4$) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (5% EtOAc/PE) ergibt das gewünschte Produkt **186** als leicht gelbliches Öl (37.2 mg, 82%, >95% *E*-Isomer).

R_F 0.32 (5% EtOAc/PE), 0.50 (10% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -13.3 (c 0.03, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.54 (dd, $J = 15.2, 11.3$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 15.2, 10.7$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 10.0, 6.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.97 – 0.94 (m, 3H), 0.89 (dd, $J = 15.4, 6.9$ Hz, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dd, $J = 15.2, 11.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 14.8, 10.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 14.7, 11.4$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 15.2, 10.8$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.34 (dd, $J = 5.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.70 (dq, $J = 13.8, 6.9, 3.8$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.70 (dtd, $J = 13.5, 6.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, C_6D_6) δ 166.78, 144.93, 142.63, 141.66, 139.78, 132.87, 129.32, 126.18, 120.59, 81.37, 60.09, 37.00, 33.04, 26.44, 19.92, 19.04, 18.47, 14.47, 12.62, -3.41, -3.47; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.44, 144.98, 143.09, 141.89, 140.46, 132.37, 128.74, 125.45, 119.77, 81.10, 60.31, 36.68, 32.91, 26.30, 19.70, 18.99, 18.56, 18.52, 14.49, 12.61, -3.54, -3.57; ESI-HRMS [$M+Na^+$] berechnet für $C_{24}H_{42}O_3SiNa$ 429.2801, gefunden 429.2807.

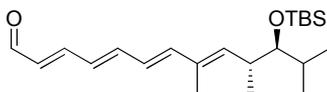
(2E,4E,6E,8E,10R,11S)-11-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-8,10,12-trimethyltrideca-2,4,6,8-tetraen-1-ol
Allylkohol 186b



Zu einer Lösung von **186** (17.6 mg, 0.043 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (1.7 mL) wird bei -78 °C D₂BAL-H (1 M Lsg. in CH₂Cl₂, 0.11 mL, 0.11 mmol, 2.5 eq) zugetropft, wobei sich die Lösung bei Zugabe des ersten Tropfens gelb färbt. Nach 75 min wird MeOH (0.5 mL), gefolgt von Rochelle-Salz-Lsg. (Kaliumnatriumtartrat, sat., 5 mL) zugegeben und die Mischung etwa 2 h bei r.t. gerührt, bis sich zwei klare Phasen ergeben. Die wässrige Phasen wird extrahiert (3x Et₂O) und die vereinigten organischen Phasen gewaschen (10% NaCl), getrocknet (Na₂SO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Es ergibt sich spektroskopisch rein das gewünschte Produkt als farbloses Öl, das nur mit großen Verlusten chromatographierbar ist (15.5 mg, 99%).

R_F 0.14 (10% EtOAc/PE); $[\alpha]_D^{20}$ -8.0 (c 0.05, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 6.42 – 6.33 (m, 1H), 6.29 – 6.11 (m, 4H), 5.75 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.61 (dt, *J* = 12.2, 5.8 Hz, 1H), 3.88 (br s, 2H), 3.29 (t-like, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.71 (dq, *J* = 13.9, 6.9, 4.3 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.08 (s, 6H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.36 – 5.93 (m, 5H), 5.82 (dt, *J* = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.33 (dd, *J* = 4.9, 4.0 Hz, 1H), 2.69 (dq, *J* = 13.9, 7.0, 4.1 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ 138.97, 137.39, 134.03, 132.98, 132.41, 131.62, 131.47, 126.98, 81.46, 63.31, 37.00, 32.97, 26.46, 20.05, 19.13, 18.51, 12.78, -3.37, -3.48; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 139.35, 137.96, 134.45, 132.37, 132.30, 131.08, 130.57, 126.02, 81.17, 63.76, 36.61, 32.81, 26.32, 19.83, 19.05, 18.55, 12.68, -3.52, -3.56; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₂₂H₄₀O₂SiNa 387.2695, gefunden 387.2696.

(2E,4E,6E,8E,10R,11S)-11-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-8,10,12-trimethyltrideca-2,4,6,8-tetraenal
Aldehyd 181

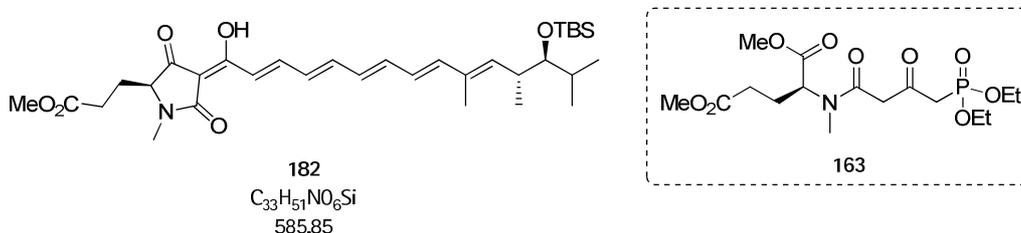


181
 $C_{22}H_{38}O_2Si$
362.62

Zu einer Lösung von **186b** (13.5 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) wird bei r.t. in einer Portion aktiviertes Mangandioxid (MnO_2 , 80.5 mg, 0.926 mmol, 25.0 eq) zugegeben. Die Suspension wird 4.5 h gerührt, bevor sie durch Kieselgel (2 cm) filtiert wird, wobei mit mindestens 5 Säulenvolumen Et_2O eluiert wird. Das Filtrat wird *in vacuo* konzentriert. Der so erhaltene Aldehyd wird ohne weitere Charakterisierung in die nächste Stufe eingebracht (gelbes Öl, 12.8 mg, 95%). Eine analytische Probe kann durch schnelle Säulenchromatographie (10% EtOAc/PE) erhalten werden, wobei die Probe möglichst schnell eluiert werden sollte.

R_F 0.30 (10% EtOAc/PE); 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 9.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 15.2$, 11.2 Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 14.7$, 11.0 Hz, 1H), 6.08 – 5.96 (m, 2H), 5.93 – 5.84 (m, 2H), 3.28 (t-like, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 10.4$, 6.8, 3.7 Hz, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, C_6D_6) δ 192.18, 150.90, 143.65, 142.70, 140.68, 131.08, 129.41, 126.06, 81.36, 36.98, 33.19, 26.43, 19.79, 19.10, 18.54, 12.61, – 3.43, –3.48.

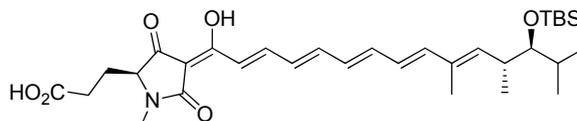
Methyl 3-((S,E)-4-((2E,4E,6E,8E,10E,12R,13S)-13-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxy-10,12,14-trimethylpentadeca-2,4,6,8,10-pentaen-1-ylidene)-1-methyl-3,5-dioxopyrrolidin-2-yl)propanoat
Tetransäure 182



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (NaH, 60% Dispersion in Mineralöl, 9.1 mg, 0.227 mmol, 3.3 eq) in THF (1.5 mL) wird bei 0 °C in der Dunkelheit eine Suspension von **163** (42.2 mg, 0.103 mmol, 1.5 eq) in THF (2 mL) über 5 min zugetropft. Nach 75 min bei dieser Temperatur wird eine Lösung von Aldehyd **181** (24.9 mg, 0.069 mmol, 1.0 eq) in THF (2 mL) langsam zugegeben. Die leicht orange Lösung wird auf r.t. erwärmt und 16 Stunden gerührt, bevor der mittlerweile stark orangen Reaktionsmischung NH₄Cl-Lsg. (sat., 10 mL), Wasser (1 mL), Et₂O (10 mL) und NaHSO₄ (1M, 0.5 mL) zugegeben werden. Es kann ein Farbumschlag von gelb-orange (basisch) nach tiefrot (sauer) beobachtet werden. Die wässrige Phase wird extrahiert (4x5 mL Et₂O), die vereinigten organischen Phasen gewaschen (0.1 M NaHSO₄), getrocknet (Na₂SO₄) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (reines CH₂Cl₂ zur Elution nicht-reagierten Aldehyds **181**, gefolgt von 5% MeOH und 1% AcOH in CH₂Cl₂ zur Elution des Produkts) ergibt das Kupplungsprodukt **182** als roten Feststoff (26.5 mg, 66%).

R_F 0.75 (5% MeOH/CH₂Cl₂ +1% AcOH); [α]_D²⁰ -195.6 (c 0.023, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dd, *J* = 15.2, 11.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.82 – 6.68 (m, 1H), 6.62 – 6.31 (m, 4H), 6.24 (dd, *J* = 15.0, 10.9 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.74 (br d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.34 (t-like, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.71 (ddd, *J* = 10.3, 6.8, 3.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.29 (m, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.70 (dt, *J* = 18.8, 6.8 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.75, 173.96, 173.26, 145.23, 144.18, 142.73, 140.54, 140.27, 132.63, 131.00, 130.28, 126.07, 120.33, 100.10, 81.12, 65.38, 51.98, 36.72, 32.92, 30.47, 29.86, 28.00, 26.30, 23.88, 19.71, 19.01, 18.57, 18.52, 12.64, -3.53, -3.56; ESI-HRMS [M+H⁺] berechnet für C₃₃H₅₂NO₆Si 586.3564, gefunden 586.3566.

3-((S,E)-4-((2E,4E,6E,8E,10E,12R,13S)-13-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxy-10,12,14-trimethylpentadeca-2,4,6,8,10-pentaen-1-ylidene)-1-methyl-3,5-dioxopyrrolidin-2-yl)propanoic acid
TBS-geschütztes β -Lipomycin 187

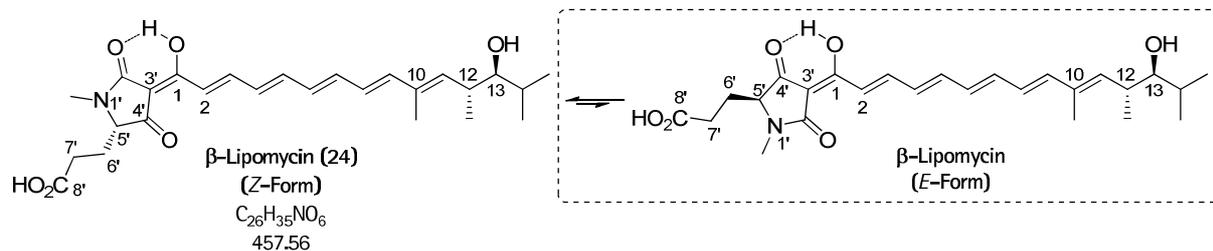


187
C₃₂H₄₈NO₆Si
571.82

Zu einer intensiv roten Lösung von Kupplungsprodukt 182 (9.7 mg, 16.6 μ mol, 1.0 eq) in MeOH/H₂O (2:1, 3 mL) wird bei r.t. in der Dunkelheit eine wässrige LiOH-Lsg. (1 M, 83 μ L, 83.0 μ mol, 5.0 eq) zugetropft und die resultierende gelbe Reaktionsmischung 16 h gerührt. Es wird tropfenweise so viel NaHSO₄-Lsg. (1 M) zugegeben, bis der Farbumschlag nach tiefrot stattfindet (etwa 5 Tropfen), gefolgt von H₂O (etwa 1 mL) und Et₂O (4 mL). Die wässrige Phase wird bis zur Farblosigkeit extrahiert (3x 3 mL Et₂O), die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (5% MeOH/CH₂Cl₂ +1% AcOH) ergibt sich das gewünschte Produkt als tiefrotes Pulver (8.7 mg, 92%).

R_F 0.50 (5% MeOH/CH₂Cl₂ +1% AcOH); $[\alpha]_D^{20}$ -73.8 (c 0.065, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 14.4, 11.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 23.8, 11.9 Hz, 1H), 6.61 – 6.32 (m, 4H), 6.25 (dd, *J* = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (t-like, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.99 (br s, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.77, 177.07, 173.96, 173.48, 145.44, 144.34, 142.79, 140.58, 140.37, 135.90, 132.63, 131.00, 130.27, 126.08, 125.66, 120.27, 100.00, 81.12, 65.21, 36.72, 32.91, 30.46, 29.85, 27.88, 26.85, 26.30, 23.74, 19.70, 19.00, 18.56, 18.51, 12.63, -3.57; ESI-HRMS [M+H⁺] berechnet für C₃₂H₅₀NO₆Si 572.3407, gefunden 572.3403; ESI-HRMS [M-H⁺] berechnet für C₃₂H₄₈NO₆Si 570.3251, gefunden 570.3249.

β -Lipomycin (24)

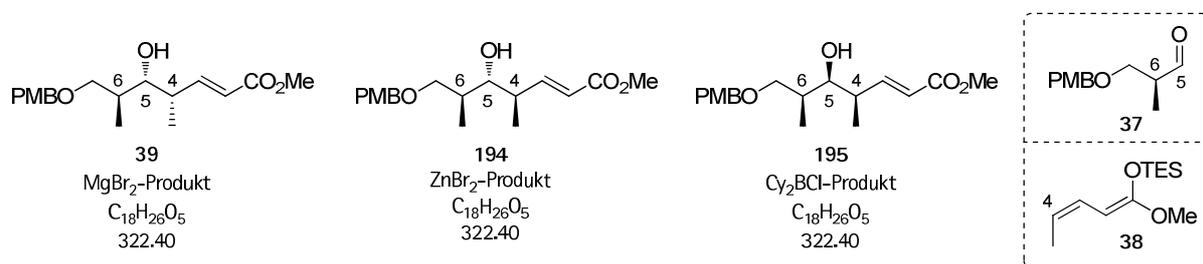


In einem Glaskolben wird zu einer intensiv roten Lösung von TBS-geschütztem β -Lipomycin **187** (15.9 mg, 27.8 μ mol, 1.0 eq) in CH_3CN (5 mL) bei r.t. langsam eine wässrige HF-Lsg. (25%, 0.5 mL, exc.) zugetropft. Nach Verbrauch des Edukts (etwa 5 h) werden nacheinander NH_4Cl -Lsg. (sat., 5 mL), H_2O (1 mL) und Et_2O (5 mL) sowie $NaHSO_4$ -Lsg (1 M, 0.5 mL) zugegeben und die wässrige Phase bis zur Farblosigkeit extrahiert (3x 5 mL Et_2O). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und *in vacuo* konzentriert. Es ergibt sich das gewünschte β -Lipomycin als nicht unzersetzt säulenchromatographierbarer tiefroter Feststoff (10.8 mg, 85%), das bereits unter milden Bedingungen zur Isomerisierung und Zersetzung neigt.

R_F 0.40 (5% MeOH/ CH_2Cl_2 +1% AcOH); $[\alpha]_D^{20}$ -165.0 (c 0.02, MeOH); 1H NMR der stabileren *cis*-Form (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (dd, $J = 15.1, 11.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 14.6, 11.2$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 14.1, 11.2$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 13.6, 11.2$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 15.0, 11.5$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 15.3, 10.8$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.19 (t-like, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.73 (dq, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.72 (sext, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); zusätzliche Signale der *trans*-Form: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.87 (dd, $J = 6.6, 3.2$ Hz, 0.25x1H), 2.97 (s, 0.25x3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 193.78, 176.79, 173.91, 173.42, 145.28, 144.06, 141.80, 139.88, 138.18, 135.15, 131.58, 130.62, 126.93, 120.53, 100.07, 80.64, 65.19, 36.65, 30.76, 27.80, 26.85, 23.73, 20.00, 17.70, 16.69, 12.88; ESI-HRMS [$M+H^+$] berechnet für $C_{26}H_{36}NO_6$ 458.2543, gefunden 458.2543. Die erhaltenen Spektren entsprechen sowohl denen der naturidentischen (durch saure Hydrolyse von α -Lipomycin) als auch denen synthetischer Proben des Brückner-Arbeitskreises.

7.4 Synthesevorschriften – VMAR

Diastereodivergente VMAR, representative Prozedur



Zu einer Lsg. von Aldehyd **37** (1 eq) in CH₂Cl₂/Et₂O (9:1, 0.1 M) werden bei -78 °C *purum* die entsprechende Lewisäure (*vide supra*, Tabelle 24, Seite 72) und im Falle von **195** Isopronanol (1.2 eq) gegeben und die Lsg. 10 min gerührt. TES-Ketenacetal **38**¹¹⁶ (1.5 eq) wird *purum* zugegeben und die Reaktionsmischung so lange gerührt, bis der Aldehyd nicht mehr dünnschichtchromatographisch nachweisbar ist. Sat. NaHCO₃-Lsg. wird zugegeben, die wässrige Phase extrahiert (CH₂Cl₂), die vereinigte organische Phase getrocknet (MgSO₄) und *in vacuo* konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (20% EtOAc/PE) ergibt die gewünschte Diastereomerenmischung als farbloses Öl. Die Isomere lassen sich im ¹H-NMR durch das Signal des jeweiligen olefinischen β -Protons unterscheiden (7.00 dd für **39**, 7.09 dd für **194**, 6.79 dd für **195**).

4,5-*syn*,5,6-*anti*-VMAR-Produkt **39** (Lewisäure der Wahl: MgBr₂-Et₂O).

R_F 0.20 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.25-7.21 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 15.8, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.47 (dt, J = 6.9, 4.6 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.44 (dq, J = 12.7, 6.7 Hz, 1H), 1.90 (dq, J = 14.0, 7.0, 3.8 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.2, 159.5, 152.8, 129.7, 129.5, 120.5, 114.0, 79.0, 74.7, 73.4, 55.4, 51.6, 40.2, 35.8, 14.5, 13.1; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₁₈H₂₆O₅Na 345.1678, gefunden 345.1675.

4,5,6-*all-anti*-VMAR-Produkt **194** (Lewisäure der Wahl: ZnCl₂ oder ZnBr₂).

R_F 0.20 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.25-7.20 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 15.9, 8.7 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 5.84 (dd, J = 15.9, 0.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (dd, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 167.1, 159.5, 150.7,

129.6, 129.6, 121.5, 114.0, 80.0, 75.6, 73.4, 55.4, 51.5, 40.1, 36.4, 17.3, 13.8; ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₁₈H₂₆O₅Na 345.1678, gefunden 345.1676.

4,5,6-*all-syn*-VMAR-Produkt **195** (Lewissäure der Wahl: Cy₂BCl).

R_F 0.20 (20% EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.25-7.20 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 15.7, 9.3 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 15.7, 0.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 167.1, 159.4, 151.2, 129.6, 129.4, 121.0, 114.0, 77.1, 75.4, 73.3, 55.4, 51.7, 41.0, 36.0, 16.9, 9.9. ESI-HRMS [M+Na⁺] berechnet für C₁₈H₂₆O₅Na 345.1678, gefunden 345.1675.

8. Literatur

- 1 W. McDermott, D. E. Rogers, *Johns Hopkins Med. J.* **1982**, *151*, 302.
2 A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226.
3 Bildnachweis: Carlo Bevilacqua—SCALA/Art Resource, New York.
4 R. Bentley, *Adv. Appl. Microbiol.* **2001**, *48*, 229.
5 a) B. Gosio, *Giornale della Reale Accademia di Medicina di Torino* **1893**, *61*, 484.
6 b) B. Gosio, *Rivista d'Igiene e Sanità Pubblica* **1896**, *7*, 484 und 869.
7 M. L. Cohen, *Science* **1992**, *257*, 1050.
8 J. Heilmann, *Chem. Unserer Zeit* **2007**, *41*, 376.
9 D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311.
10 D. J. Newmann, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.
11 M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.-H. Schleifer, E. Stackebrandt (Hrsg.), *The Prokaryotes – a Handbook on the Biology of Bacteria*, Springer Science+Business Media, New York (USA) **2006**, 3. Auflage, Band 3, Kapitel 1.1.6, S. 430 ff.
12 M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.-H. Schleifer, E. Stackebrandt (Hrsg.), *The Prokaryotes – a Handbook on the Biology of Bacteria*, Springer Science+Business Media, New York (USA) **2006**, 3. Auflage, Band 3, Kapitel 1.1.7 und 1.1.8, S. 538 ff.
13 M. Dworkin, *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 70.
14 M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.-H. Schleifer, E. Stackebrandt (Hrsg.), *The Prokaryotes – a Handbook on the Biology of Bacteria*, Springer Science+Business Media, New York (USA) **2006**, 3. Auflage, Band 7, Kapitel 3.4.3, S. 31 ff.
15 *J. Bact.* **2003**, *185* (4), Cover Picture.
16 Bildnachweis: Max-Planck-Institut für Entwicklungsforschung, München.
17 H. Reichenbach, *Journal of Industr. Microbiol. & Biotechnol.* **2001**, *27*, 149.
18 L. Bülow, I. Nickeleit, A.-K. Girbig, T. Brodmann, A. Rentsch, U. Eggert, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Frank, T. Carlomagno, N. P. Malek, M. Kalesse, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 832.
19 B. Frank, Polyketidsynthese in Myxobakterien, Dissertation, Universität des Saarlands, Saarbrücken **2007**.
20 J. Niggemann, N. Bedorf, U. Flörke, H. Steinmetz, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5013.
21 B. Kunze, H. Reichenbach, R. Müller, G. Höfle, *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 244.
22 K. Kuroda, M. Yoshida, Y. Uosaki, K. Ando, I. Kawamoto, E. Oishi, H. Onuba, K. Yamada, Y. Matsuda, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1196.
23 M. C. Paul, E. Zubia, M. J. Ortega, J. Salvá, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2303.
24 B. Frank, S. Wenzel, H. Bode, M. Scharfe, H. Blöcker, R. Müller, *J. Mol. Biol.* **2007**, *374*, 24.
25 J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380.
26 M. Gibson, M. Nur-e-alam, F. Lipata, M. A. Oliveira, J. Rohr, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17594.
27 B. Kunze, K. Schabacher, H. Zähler, A. Zeeck, *Arch. Mikrobiol.* **1972**, *86*, 147.
28 K. Schabacher, Die Struktur der polyenhaltigen Antibiotika α - und β -Lipomycin, Dissertation, Universität Göttingen **1973**.
29 K. Schabacher, A. Zeeck, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *29*, 2691.
30 B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981.
L. Wolff, C. Schwabe, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1896**, *291*, 234.

- 31 T. P. C. Mulholland, R. Foster, D. B. Haydock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2121.
32 M. J. Nolte, P. S. Steyn, P. L. Wesseis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1057.
33 a) J. Gyimesi, I. Ott, I. Horváth, I. Koczka, K. Magyar, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 277.
b) G. Horváth, J. Gyimesi, Z. Méhesfalvi-Vajna, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3643.
34 a) N. P. Barashkova, Y. D. Shenin, L. G. Myasnikova, *Antibiotiki (Moscow)* **1976**, *21*, 487.
b) Y. D. Shenin, *Antibiotiki i Meditsinskaya Biotekhnologiya* **1986**, *31*, 835.
35 für Beispiele, s.: a) D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898.
b) M. Bock, K. Buntin, R. Müller, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2308.
c) D. Menche, F. Arian, O. Perlova, N. Horstmann, W. Ahlbrecht, S. C. Wenzel, R. Jansen, H. Irschik, R. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14234.
d) C. Jahns, T. Hoffmann, S. Müller, K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Reichenbach, M. Kalesse, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5239.
36 R. Reid, M. Piagentini, E. Rodriguez, G. Ashley, N. Viswanathan, J. Carney, D. V. Santi, C. R. Hutchinson, R. McDaniel, *Biochemistry* **2003**, *42*, 72.
37 P. Caffrey, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 654.
38 a) D. H. Kwan, Y. Sun, F. Schulz, H. Hong, B. Popovic, J. C. C. Sim-Stark, S. F. Haydock, P. F. Leadlay, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 1231.
b) D. H. Kwan, P. F. Leadlay, *Chem. Biol.* **2010**, *5*, 829.
39 a) S. R. Eddy, *Bioinformatics* **1998**, *14*, 755.
b) N. E. Davey, R. J. Edwards, D. C. Shields, *BMC Bioinf.* **2010**, *11*, 14.
40 A. Kitsche, M. Kalesse, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 851.
41 C. Bihlmaier, Polyantibiotika aus Streptomyceten, Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau **2005**.
42 C. Bihlmaier, E. Welle, C. Hofmann, K. Welzel, A. Vente, E. Breitling, M. Müller, S. Glaser, A. Bechthold, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 2113.
43 a) D. A. Evans, J. R. Gage, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83.
b) D. A. Evans, L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876.
c) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
44 I. Paterson, A. Lister, C. K. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4787.
45 a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1012.
b) K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 989.
c) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203.
46 C. Gennari, A. Bernardi, L. Colombo, C. Scolastico, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5812.
47 M. T. Reetz, A. E. Vougioukas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 793.
48 G. R. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363.
49 a) R. C. Fuson, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1.
b) G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076.
50 a) M. Kalesse, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 43.
b) S. E. Denmark, J. R. Heemstra Jr., G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682.
51 a) I. Paterson, T. Paquet, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2158.
b) I. Paterson, A. D. Findlay, G. J. Florence, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5806.
c) D. A. Evans, J. D. Burch, E. Hu, G. Jaeschke, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4671.
d) R. Schäckel, B. Hinkelmann, F. Sasse, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1619.
e) T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse, *Synlett* **2009**, 174.

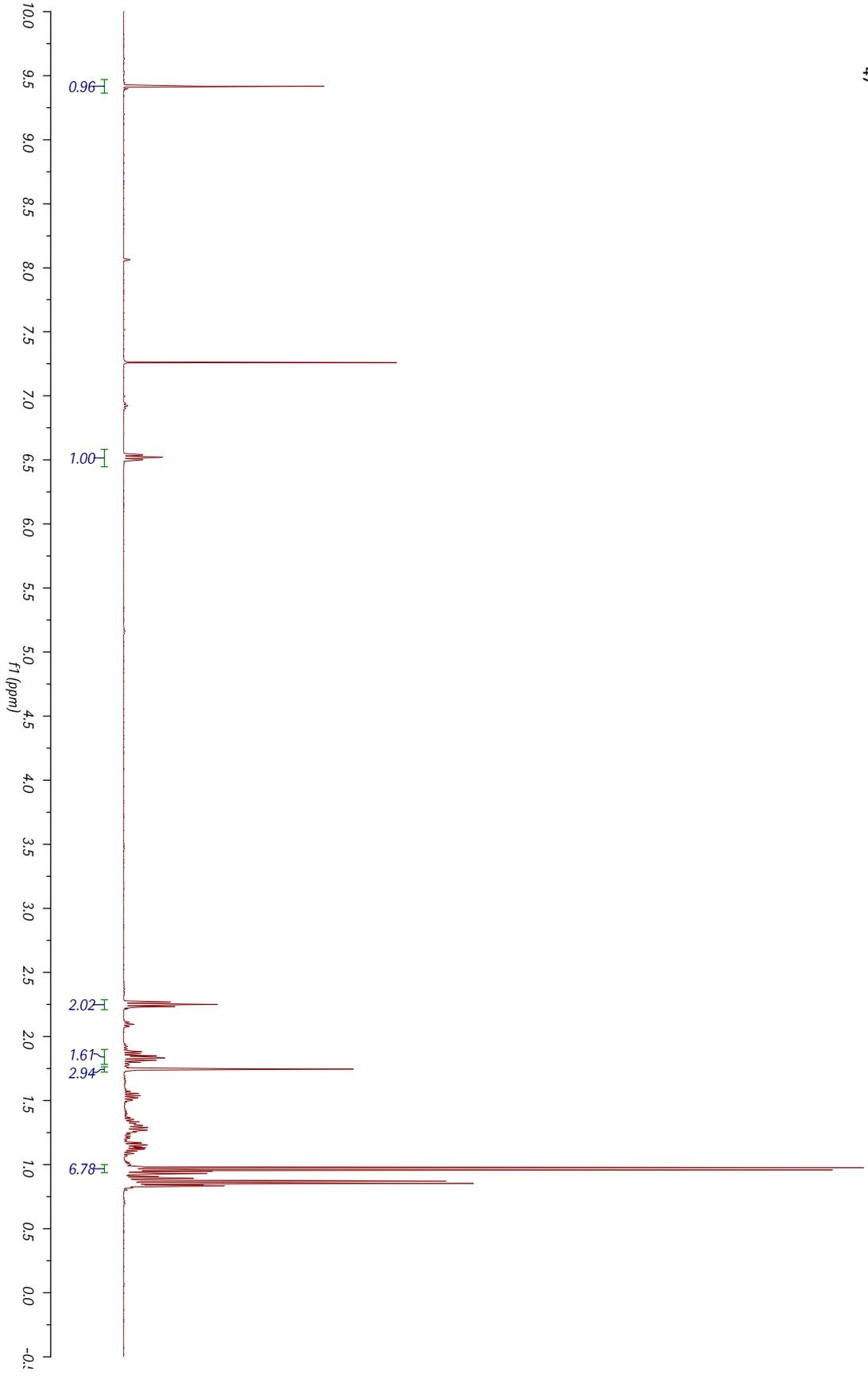
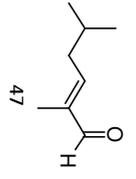
- f) G. Ehrlich, J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2232.
g) F. P. Liesener, U. Jannsen, M. Kalesse, *Synthesis* **2006**, 2590.
h) G. Ehrlich, M. Kalesse, *Synlett* **2005**, 655.
i) A. Schmauder, S. Müller, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6263.
j) X. Jiang, B. Liu, S. Lebreton, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6386.
52 a) J. Hassfeld, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5093.
b) M. Christmann, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1269.
53 S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637.
54 S. Simsek, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3485.
55 M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2430.
56 G. Symkenberg, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1608.
57 O. Hartmann, Studien zur Totalsynthese von Aurafuron A, Diplomarbeit, Leibniz
Universität Hannover **2010**.
58 H. J. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293.
59 H. Sasaki, D. Boyall, E. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 864.
60 E. El-Sayed, N. Anand, E. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3017.
61 M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.*
2000, *39*, 4364.
62 R. Noyori, *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2315.
63 M. Midland, R. S. Graham, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 57; *Org. Synth.* **1990**, *Coll. Vol. 7*, 402.
64 K.J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**,
36, 285.
65 a) N. Rahn, Totalsynthese von Chlorotonil A, Dissertation, Universität Hannover **2007**.
b) N. Rahn, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 597.
66 M. Tortosa, N. A. Yakelis, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9657.
67 D. A. Evans, M. A. Calter, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6871.
68 H. C. Ottenheijm, H. M. de Man, *Synthesis* **1975**, 163.
69 H. C. Ottenheijm, M. W. Tjihuis, *Org. Synth.* **1983**, *61*, 1.
70 R. Bates, S. Caldera, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6920.
71 R. E. Bowman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1982**, 1897.
72 L. N. Owen, M. H. B. Somade, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1030.
73 J. Peliska, M. H. O'Leary, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1841.
74 Z. Kosarych, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3959.
75 J. F. W. McOmie, M. L. Watts, P. E. West, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289.
76 I. Paterson, D. J. Wallace, C. J. Cowden, *Synthesis* **1998**, 639.
77 S. E. Denmark, S. M. Pham, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2201.
78 R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080.
79 T. T. Haug, S. F. Kirsch, *ChemInform* **2010**, *41*, 57.
80 F. A. Davis, S. Chattapadhyay, J. C. Towson, S. Lal, T. Reddy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087.
81 G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287.
82 a) H. C. Kolb, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**,
2735.
b) H. Kim, J. B. Baker, S.-U. Lee, Y. Park, K. L. Bolduc, H.-B. Park, M. G. Dickens, D.-S. Lee,
Y. Kim, S. H. Kim, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3192.
83 a) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357.
b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Erste Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart **1994**.

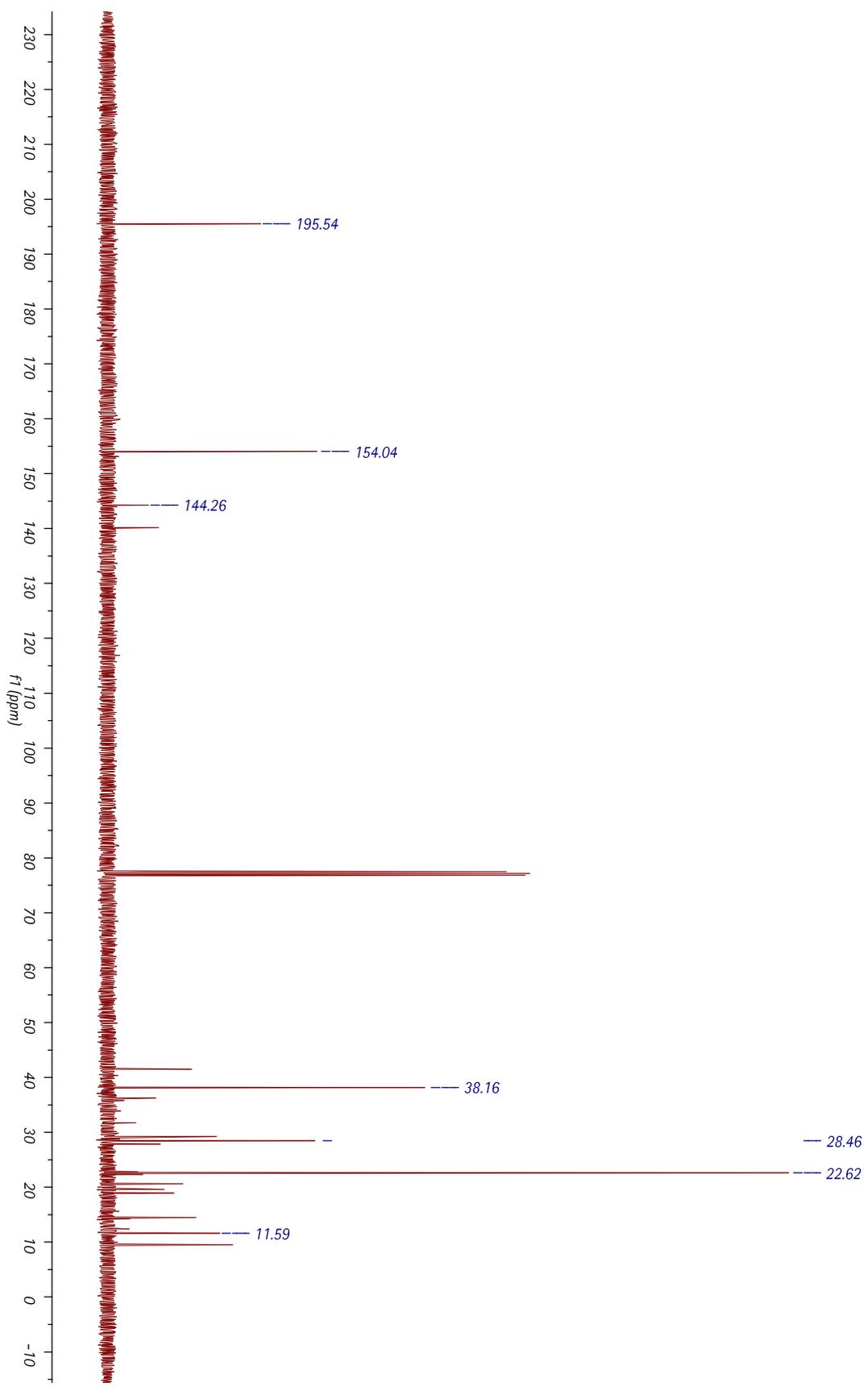
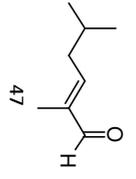
- c) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York 1999.
- 84 M. Hojo, R. Masuda, *Synthesis* 1976, 678.
- 85 A.-M. Marte, G. Mousset, R. B. Rhlid, H. Veschambre, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2599.
- 86 a) E. Fujita, Y. Nagao, K. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* 1978, 26, 3742.
- b) A. B. Smith III, V. A. Doughty, Q. Lin, L. Zhuang, M. D. McBriar, A. M. Boldi, W. H. Moser, N. Murase, K. Nakayama, M. Sobukawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 191.
- 87 R. A. Valiulin, L. M. Halliburton, A. G. Kutateladze, *Org. Lett.* 2007, 9, 4061.
- 88 N. F. Langille, L. A. Dakin, J. S. Panek, *Org. Lett.* 2003, 5, 575.
- 89 K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 4077.
- 90 A. B. Smith III, B. D. Dorsey, M. Visnick, T. Maeda, M. S. Malamas, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3110.
- 91 E. J. Corey, B. W. Erickson, *J. Org. Chem.* 1971, 36, 3553.
- 92 B. M. Trost, T. A. Grese, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 686.
- 93 G. A. Epling, Q. Wang, *Synlett* 1992, 335.
- 94 a) D. H. R. Barton, N. J. Cussans, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1977, 751.
- b) S. Hanessian, T. Focken, X. Mi, R. Oza, B. Chen, D. Ritson, R. Beaudegnies, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 5601.
- 95 a) M. J. Evans, B. F. Cravett, *Chem. Rev.* 2006, 106, 3279.
- b) C. Drahl, B. F. Cravett, E. J. Sorensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5788.
- 96 E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* 2000, 287, 2007.
- 97 T. Hosoya, T. Hiramatsu, T. Ikemoto, M. Nakanishi, H. Aoyama, A. Hosoya, T. Iwaka, K. Maruyama, M. Endo, M. Suzuki, *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 637.
- 98 T. Hosoya, T. Hiramatsu, T. Ikemoto, H. Aoyama, T. Ohmae, M. Endo, M. Suzuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1289.
- 99 R. Neelarapu, D. L. Holzle, S. Velaparthi, H. Bai, M. Brunsteiner, S. Y. Blond, P. A. Petukhov, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 4350.
- 100 K. Nakayama, W. J. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6936.
- 101 N. Bluhm, Synthese von chemischen Sonden für das aktivitätsbasierte Protein-Profilung zur Aufklärung der Wirkungsweise von Spirangien, Dissertation, Leibniz Universität Hannover 2012.
- 102 a) S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5829.
- b) S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron* 1992, 48, 1145.
- 103 S. V. Ley, R. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 345.
- 104 S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3019.
- 105 P. R. Woodward, PhD Thesis, University of London 1988.
- 106 S. V. Ley, persönliche Mitteilung.
- 107 R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* 1954, 850.
- 108 a) M. Kinoshita, H. Takami, M. Taniguchi, T. Tamai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 2151.
- b) G. Wang, Z. Huang, E.-I. Negishi, *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 3220.
- 109 S. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 13604.
- 110 S. V. Pronin, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14394.
- 111 G. Symkenberg, persönliche Mitteilung.
- 112 a) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 733.
- b) K. A. Scheidt, T. D. Bannister, A. Tasaka, M. D. Wendt, B. M. Savall, G. J. Fegley, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6981.

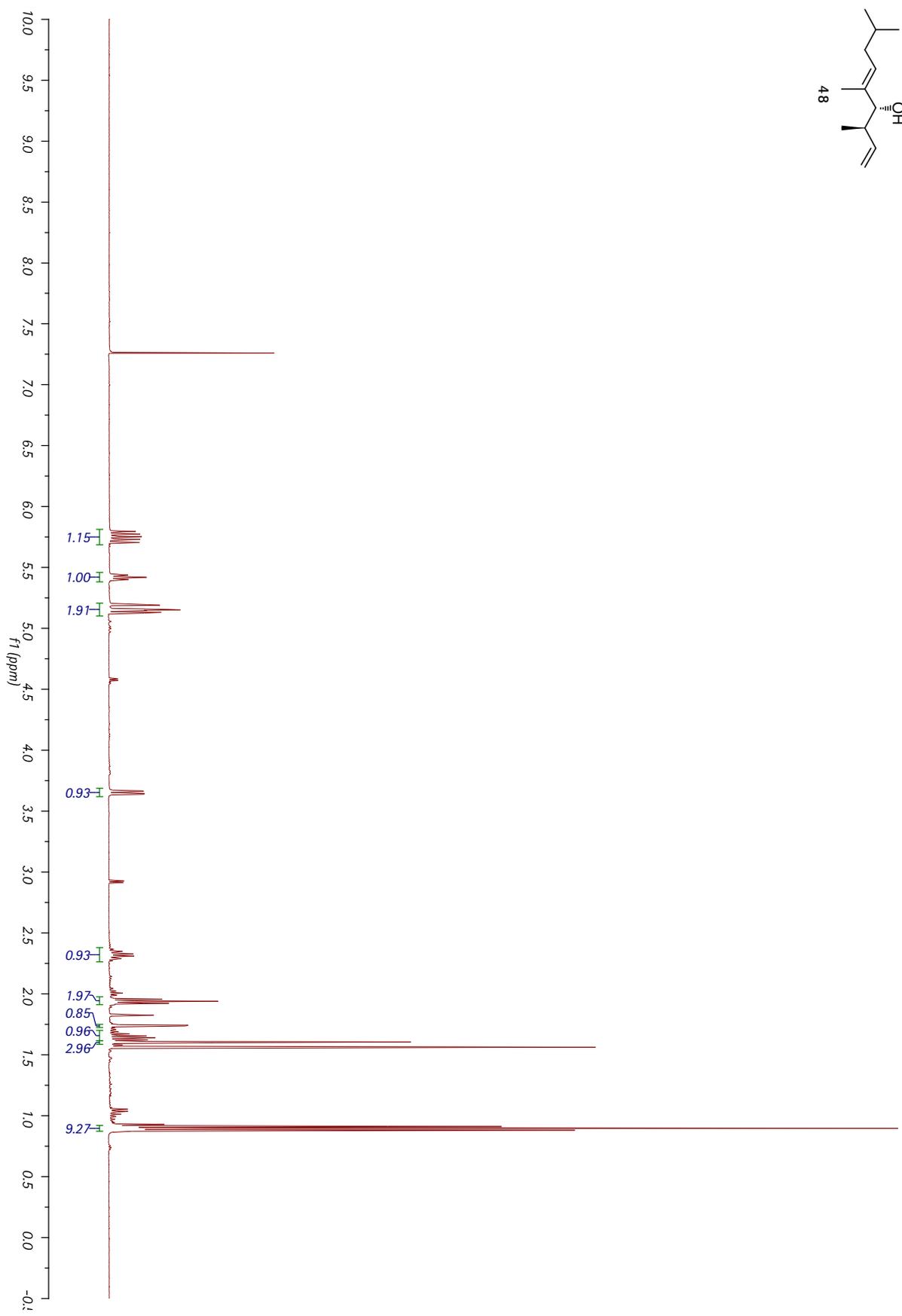
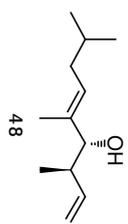
- 113 J. Hoecker, K. Gademann, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 670.
- 114 A. B. Smith III, G. K. Friestad, J. Barbosa, E. Bertounesque, J. J.-W. Duan, K. G. Hull, M. Iwashima, Y. Qiu, P. Grant Spoons, B. A. Salvatore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10478.
- 115 M. Hofferberth, R. Brückner, persönliche Mitteilung.
- 116 D. Landsberg, Studien zur Totalsynthese von Salinosporamid A und Prä-Soraphen, Dissertation, Leibniz Universität Hannover **2012**.
- 117 J. Haßfeld, M. Christmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3561.
- 118 G. R. Stanton, M. C. Kauffman, P. Walsh, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3368.
- 119 J. Haßfeld, Studien zur Totalsynthese des marinen Polyketids (+)-Tedanolid, einem 18-gliedrigen Macrolacton aus dem karibischen Feuerschwamm *Tedania ignis*, Dissertation, Universität Hannover **2005**.
- 120 R. W. Hoffmann, U. Weidmann, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3980.
- 121 D. Landsberg, persönliche Mitteilung.
- 122 N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866.
- 123 R. Nakamura, K. Tanino, M. Miyashita, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3579.
- 124 Y. Ishii, S. Nagumo, T. Arai, M. Akuzawa, N. Kawahara, H. Akita, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 716.
- 125 J. M. Lee, P. Helquist, O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14973.
- 126 J. Haßfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *Synthesis* **2005**, 1183.
- 127 s. Schema 55, S. 59

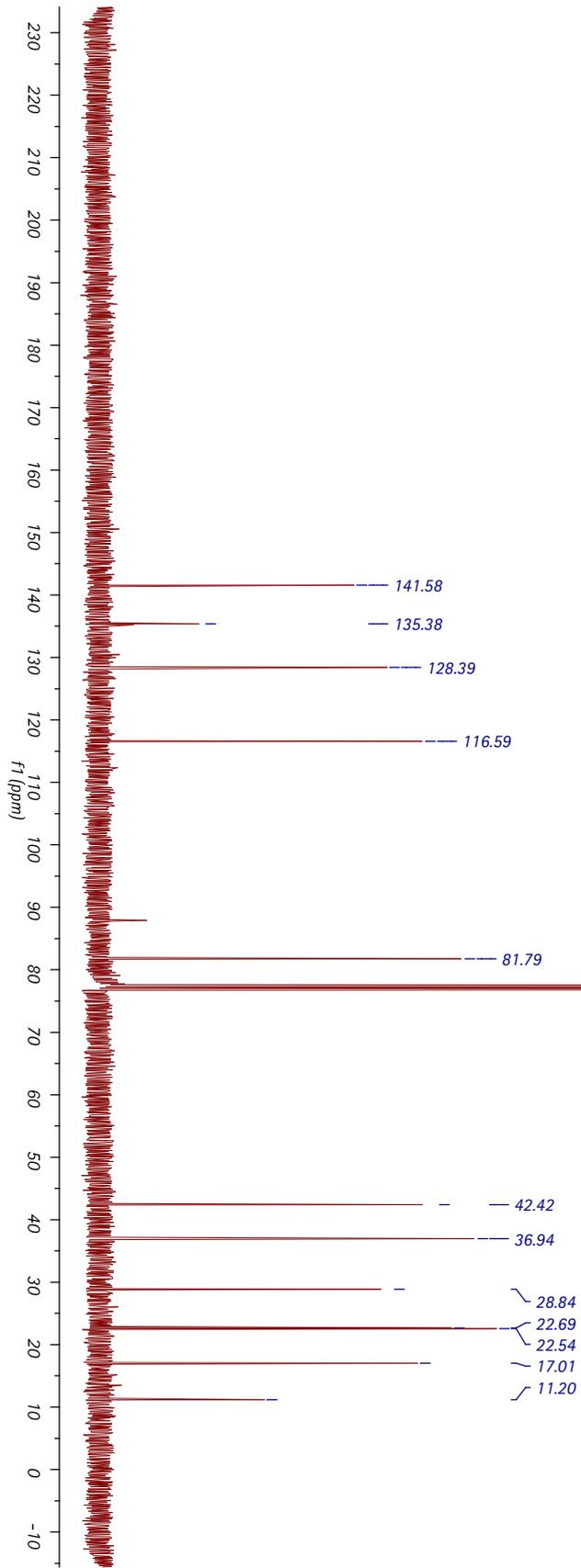
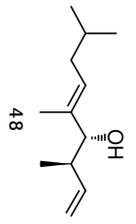
9. Spektrenanhang

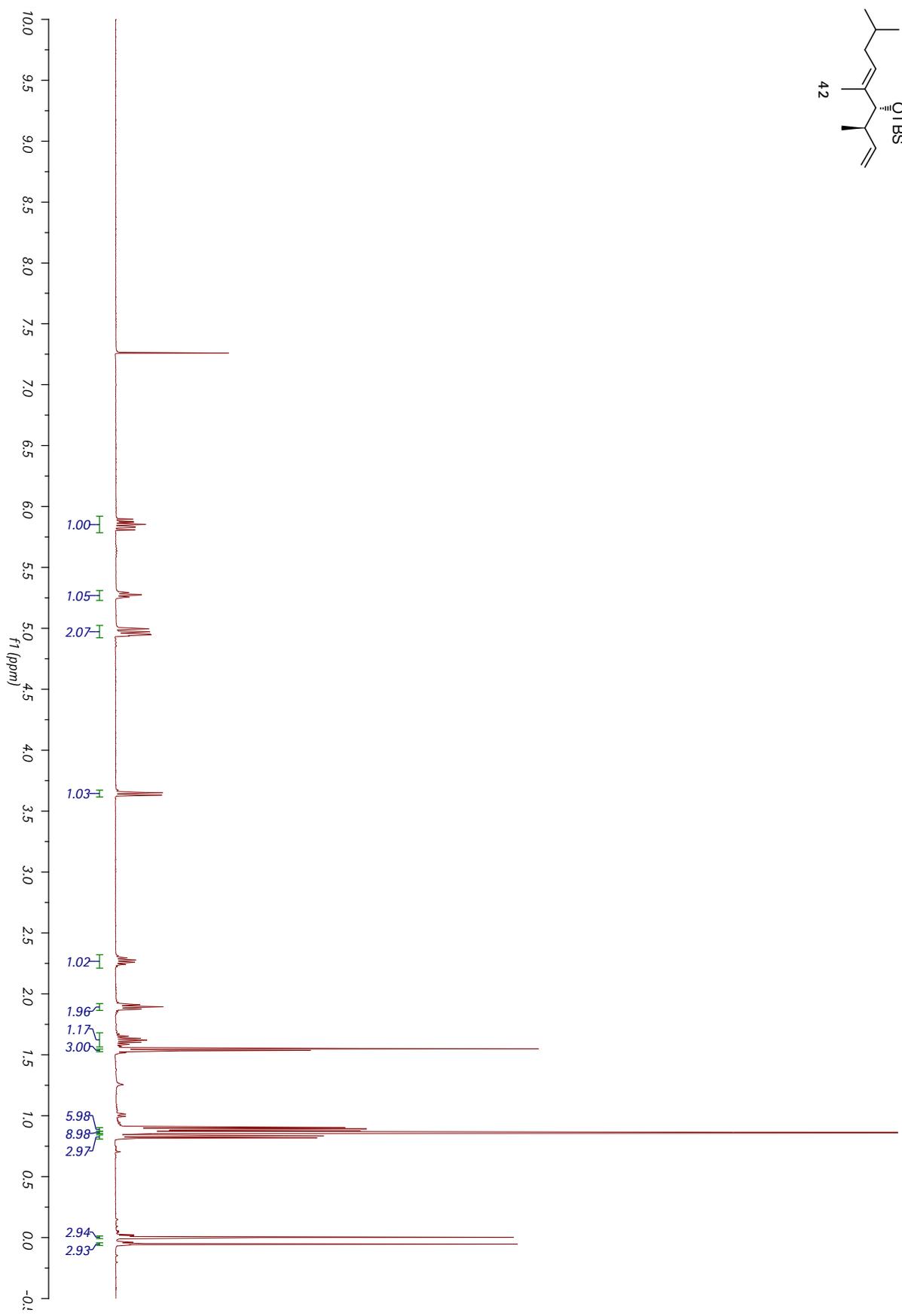
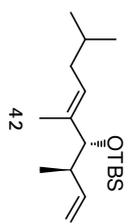
zur Synthese von Aurafuron A (10)

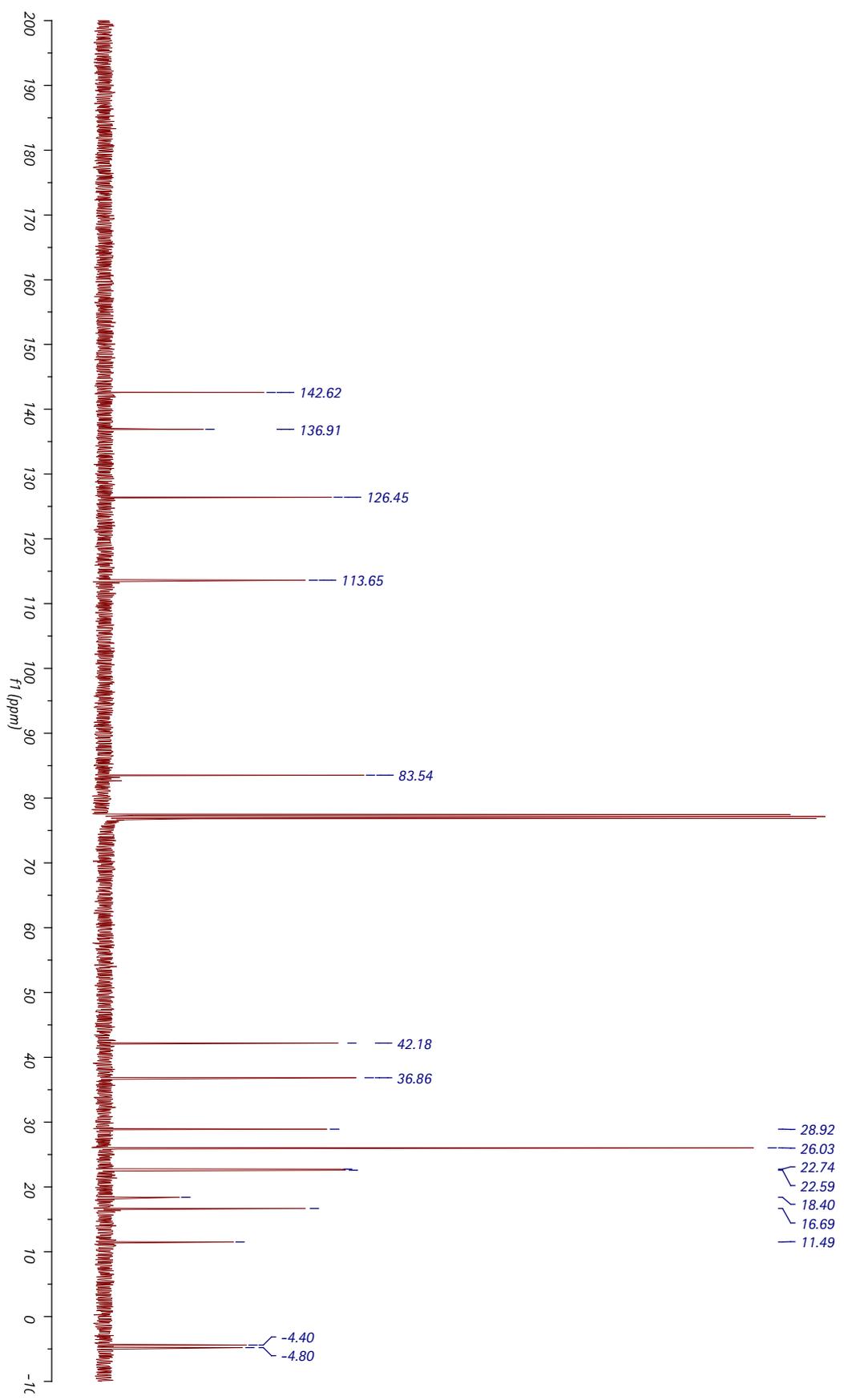
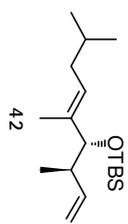


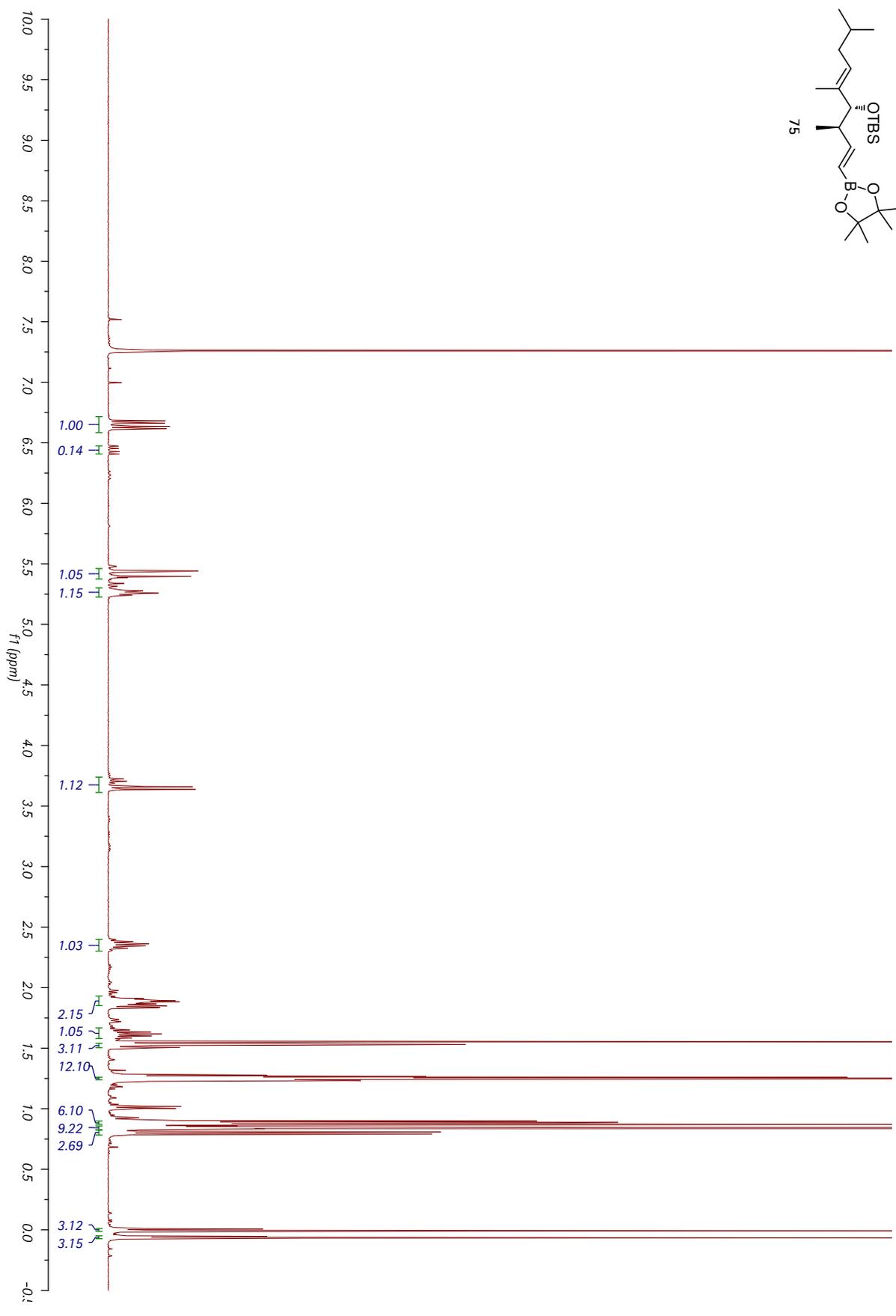
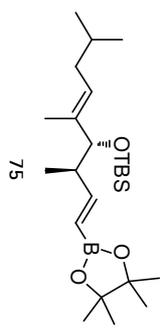


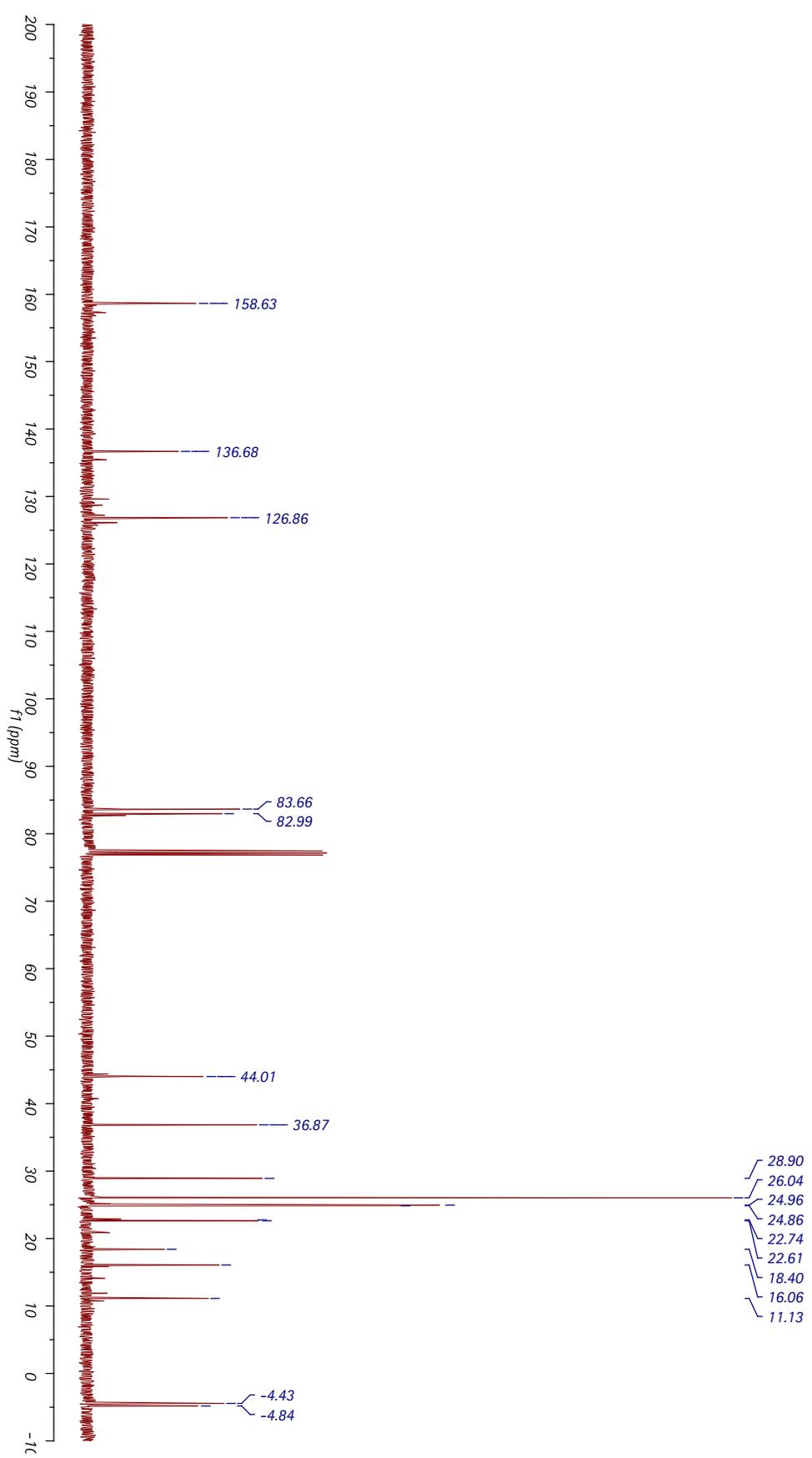
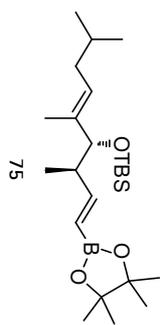


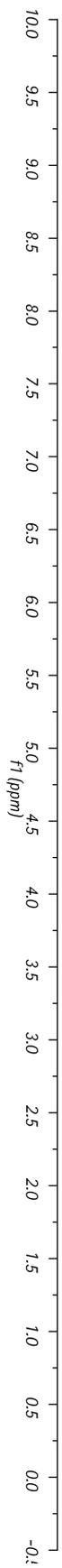
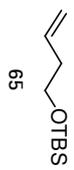


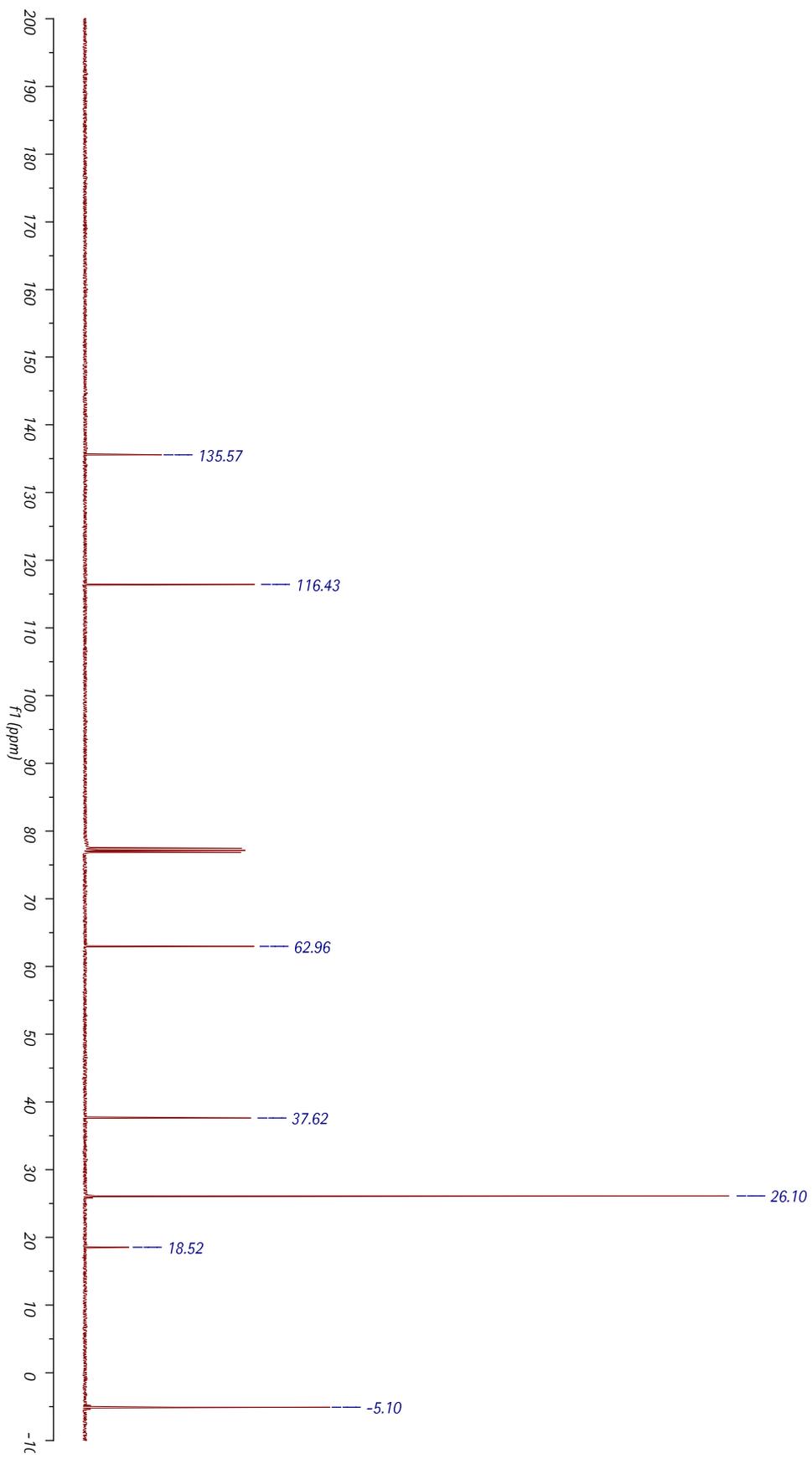
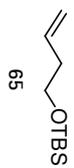


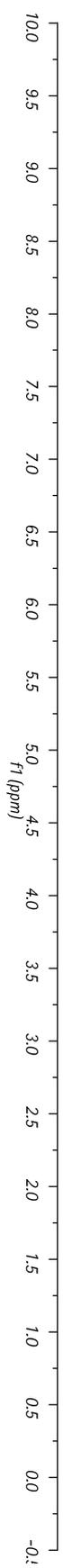
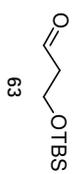


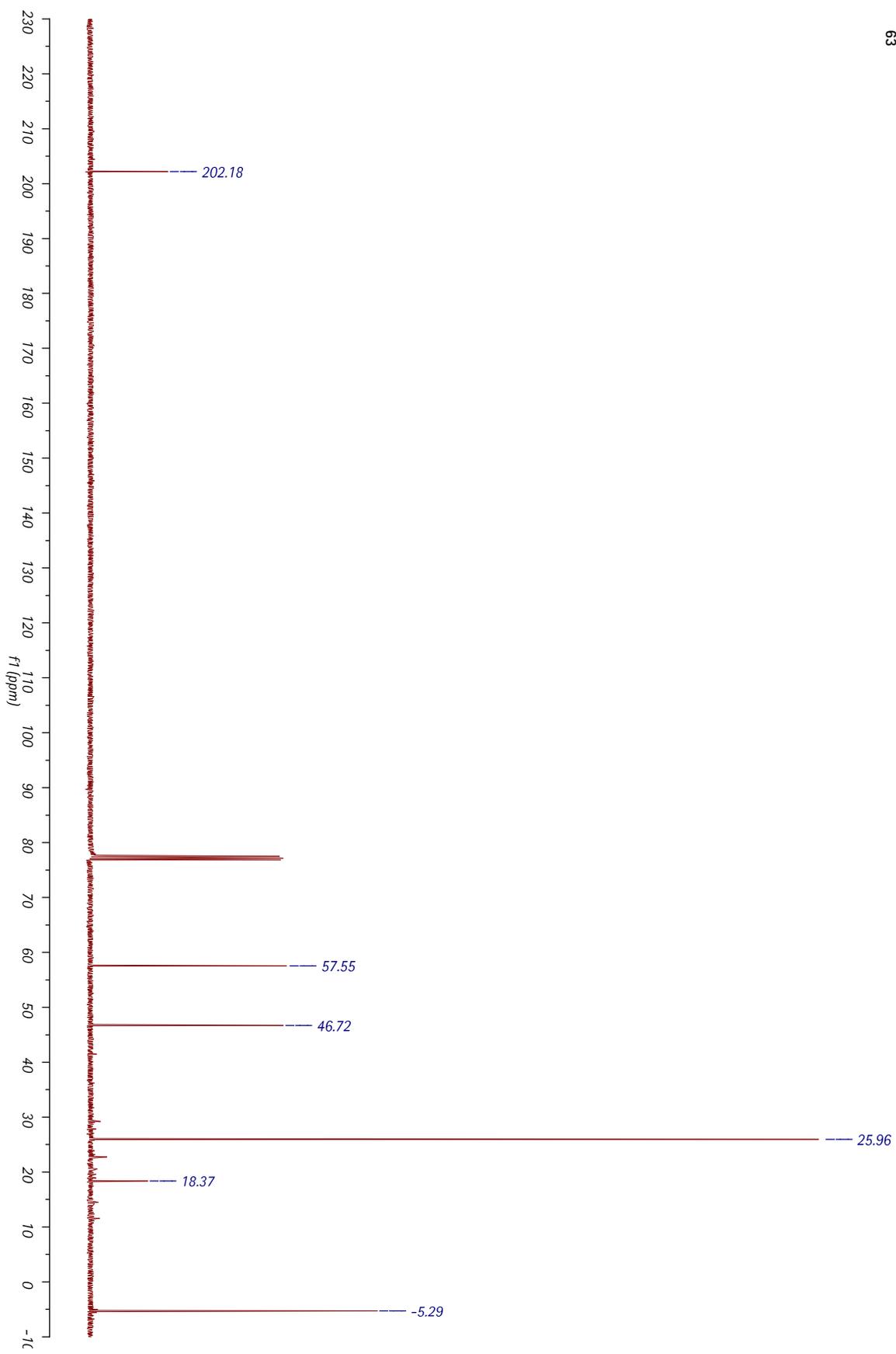
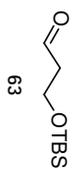


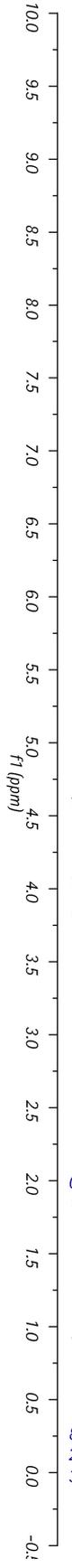
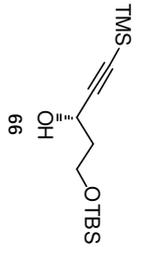


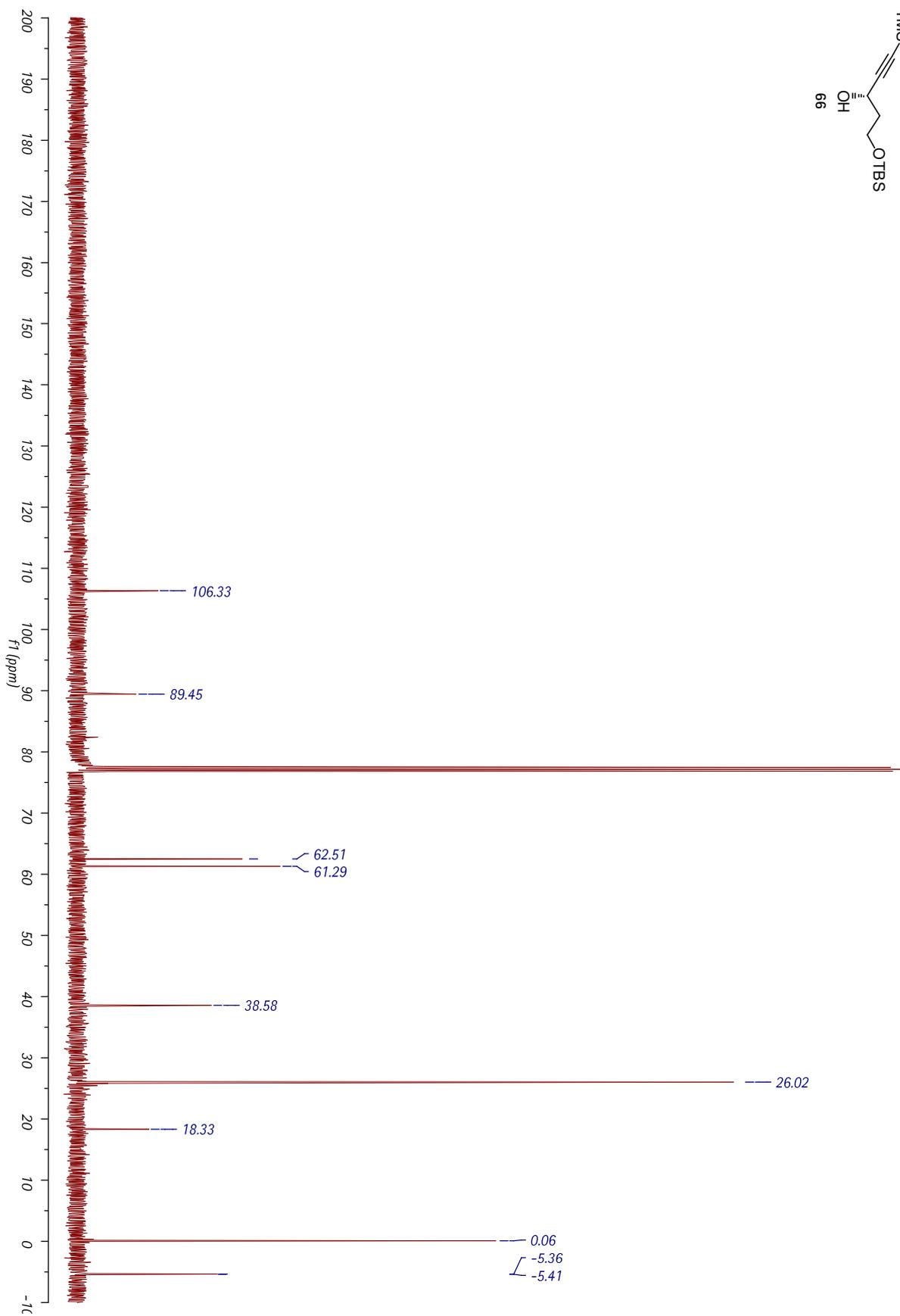
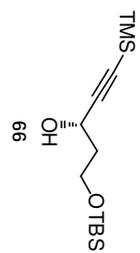


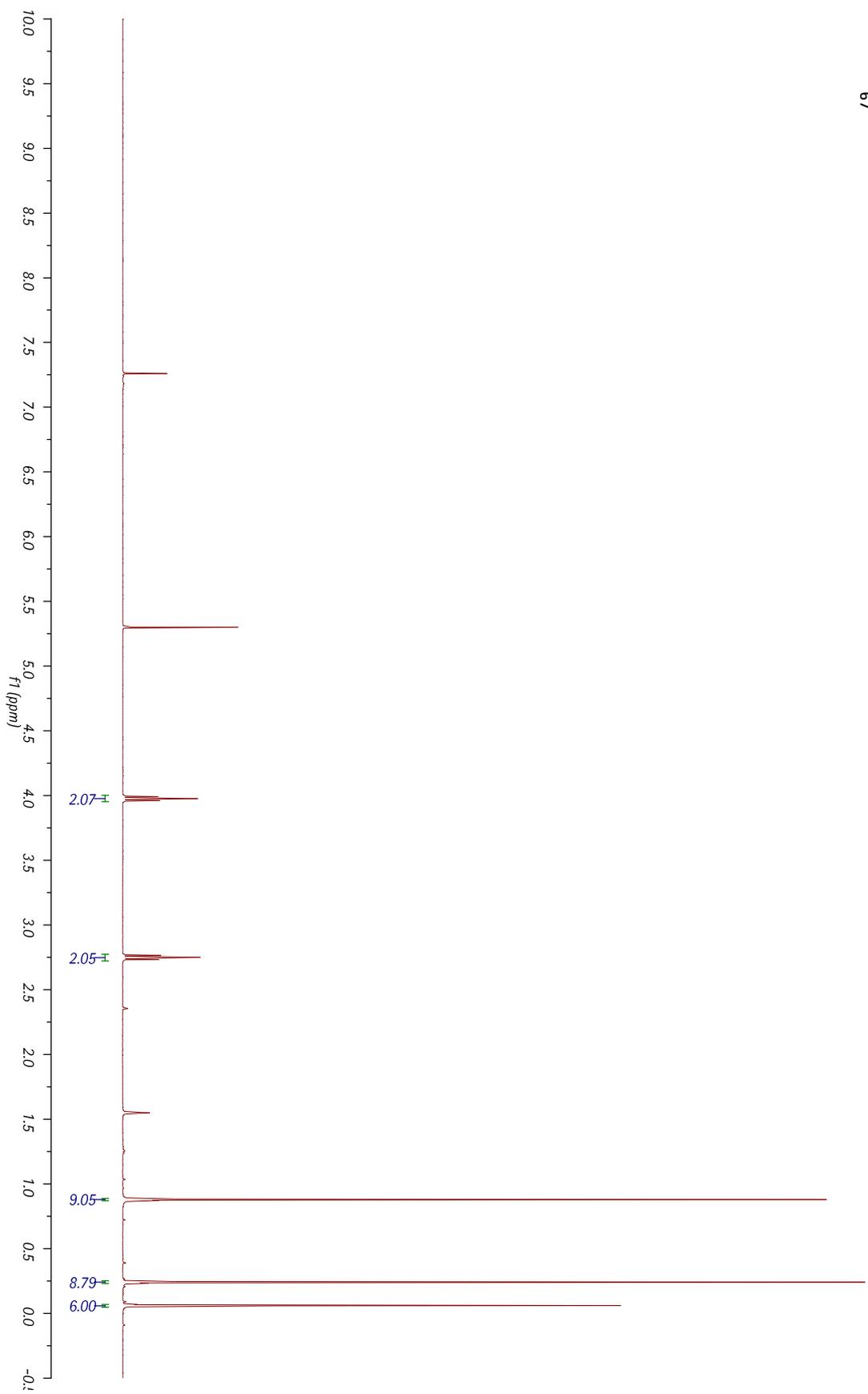
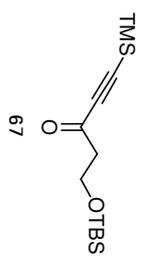


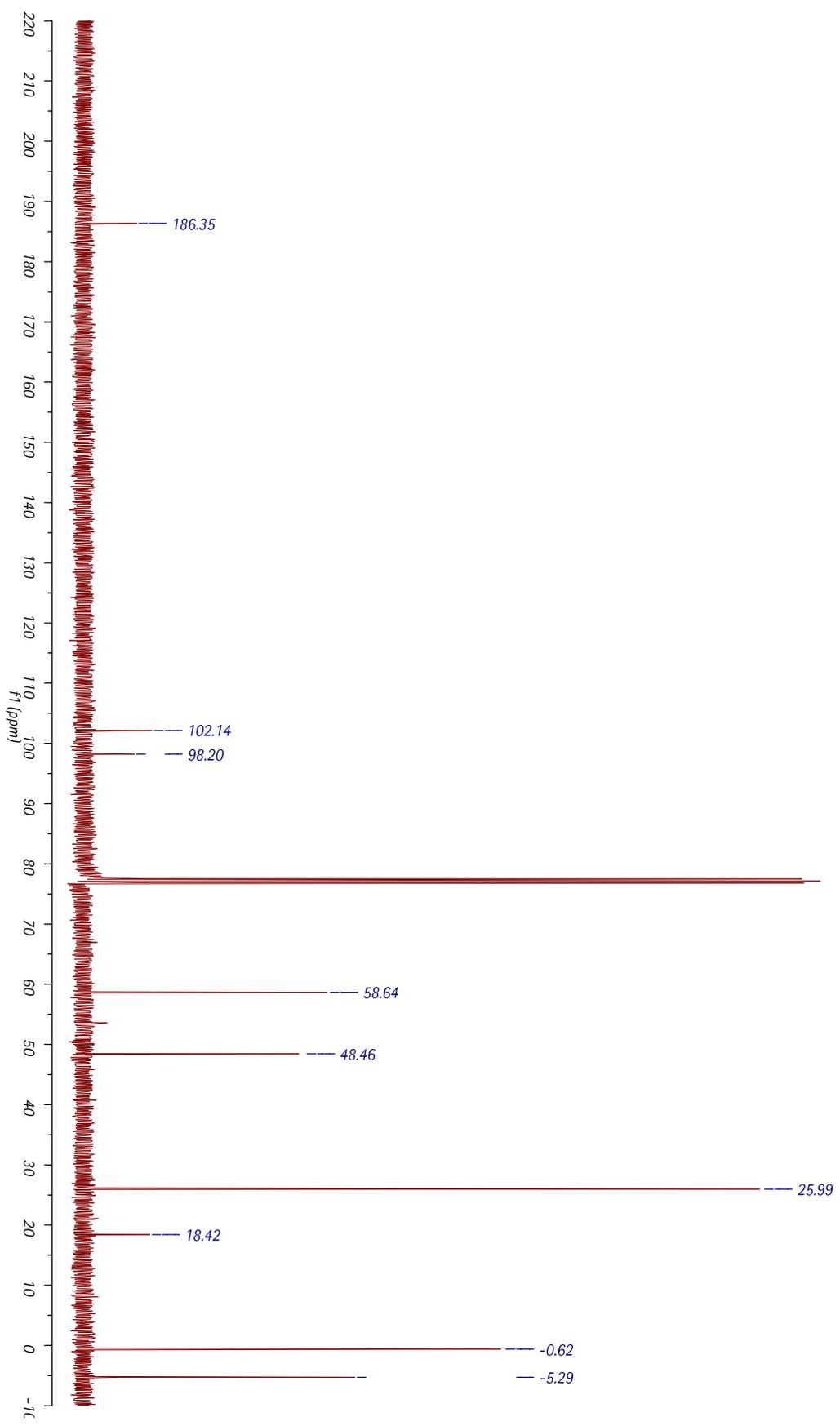
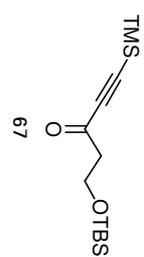


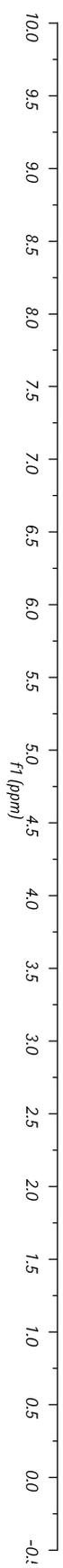
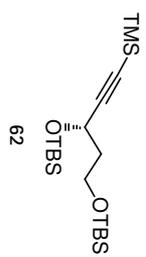


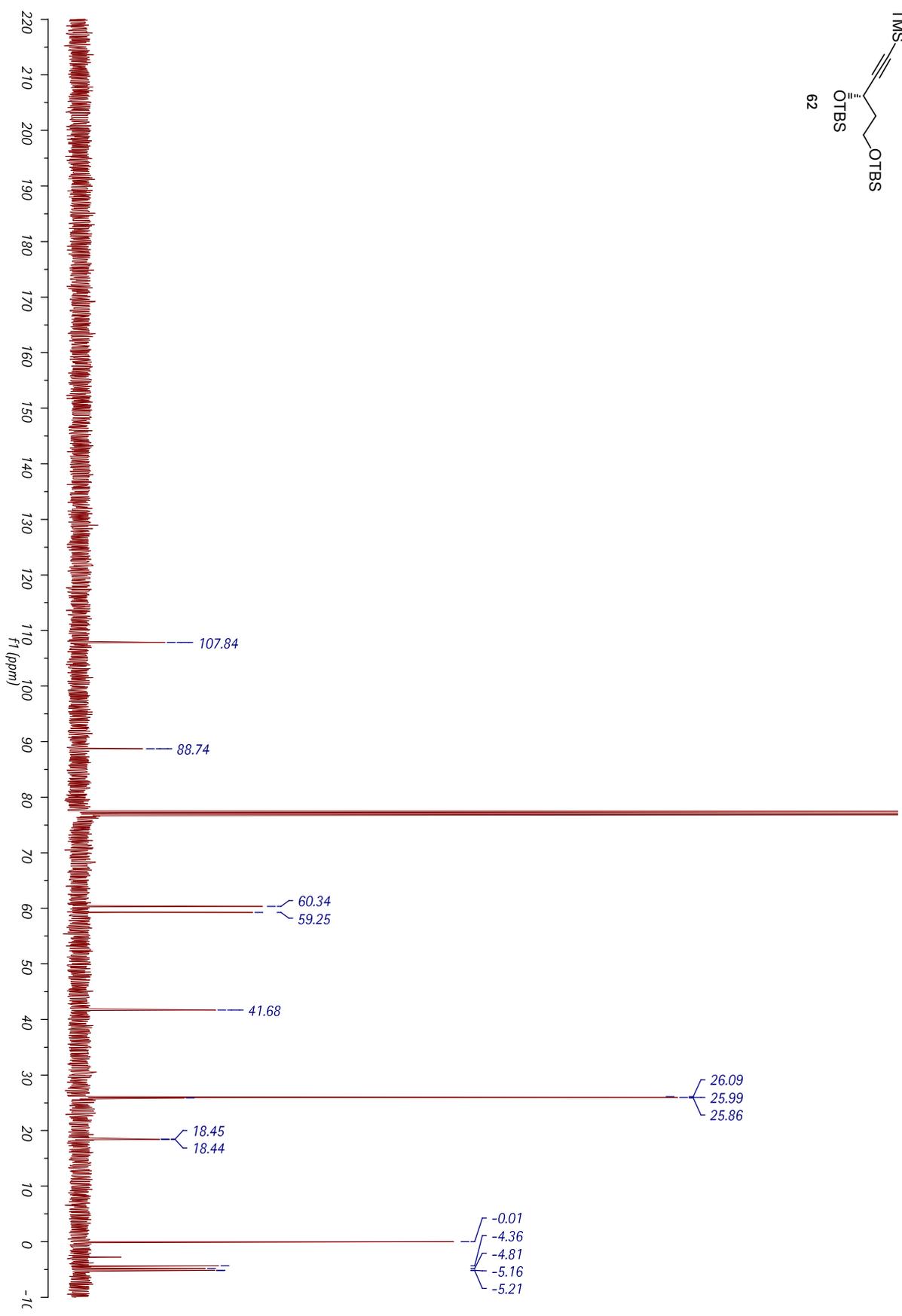
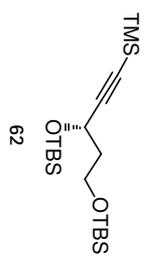


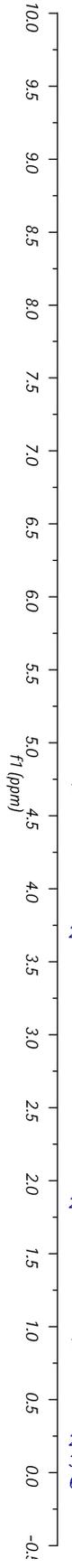
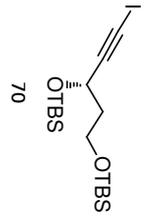


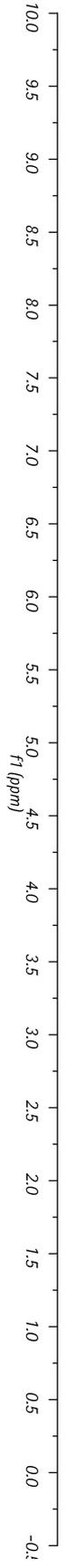
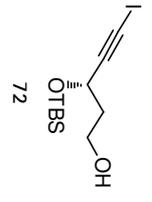


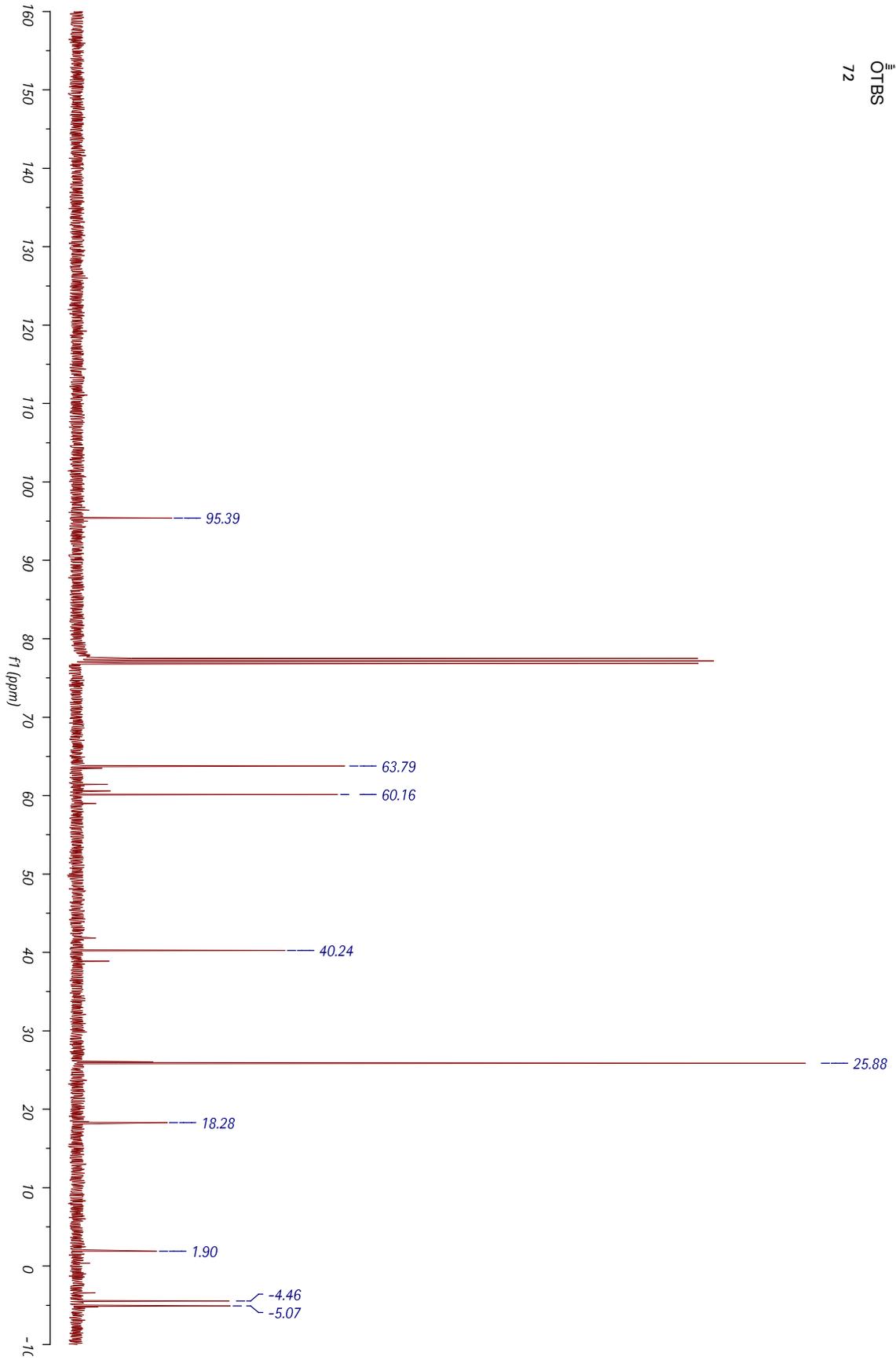
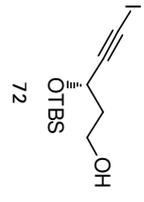


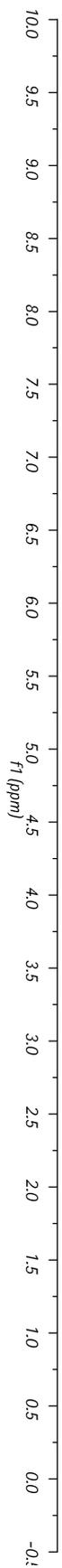
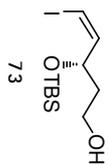


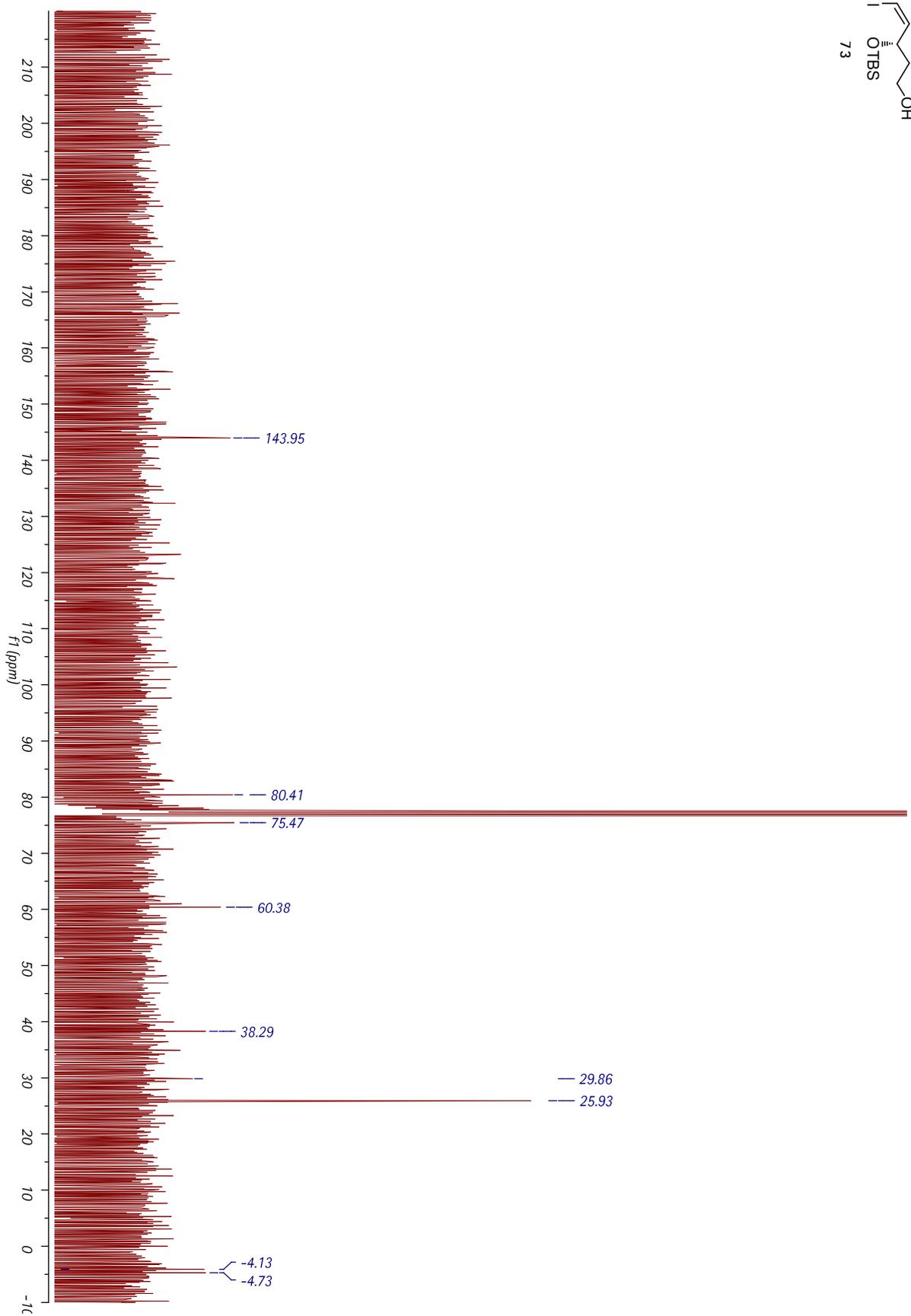
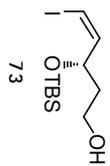


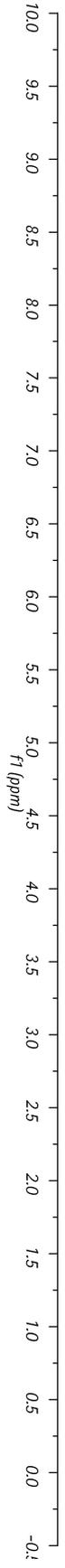
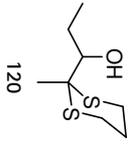


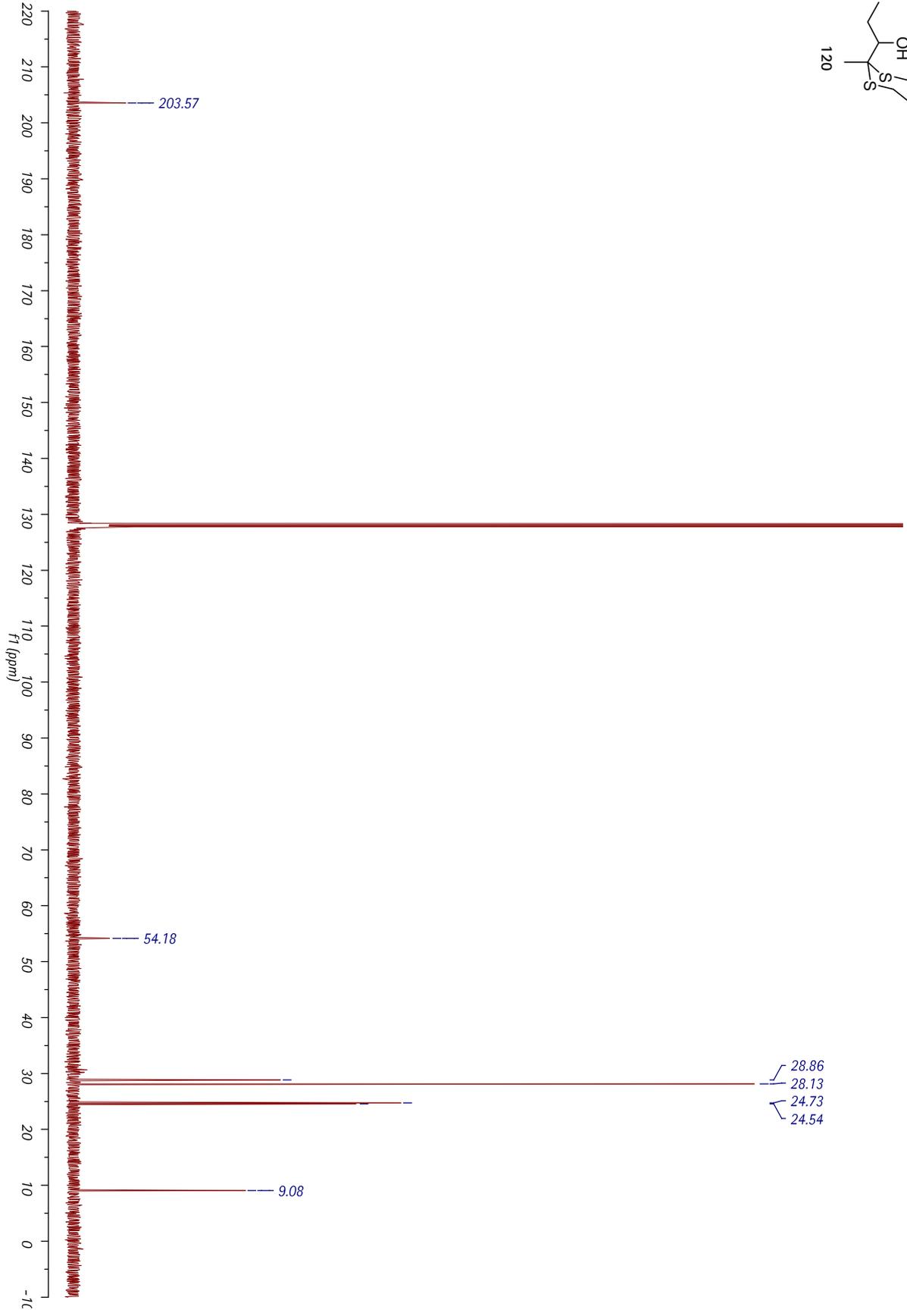
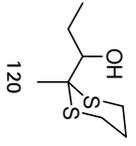


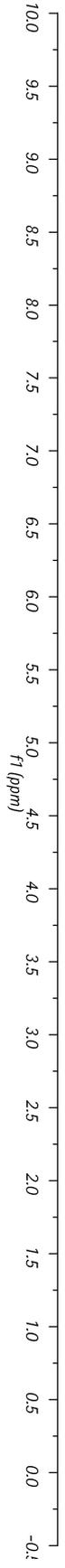
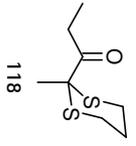


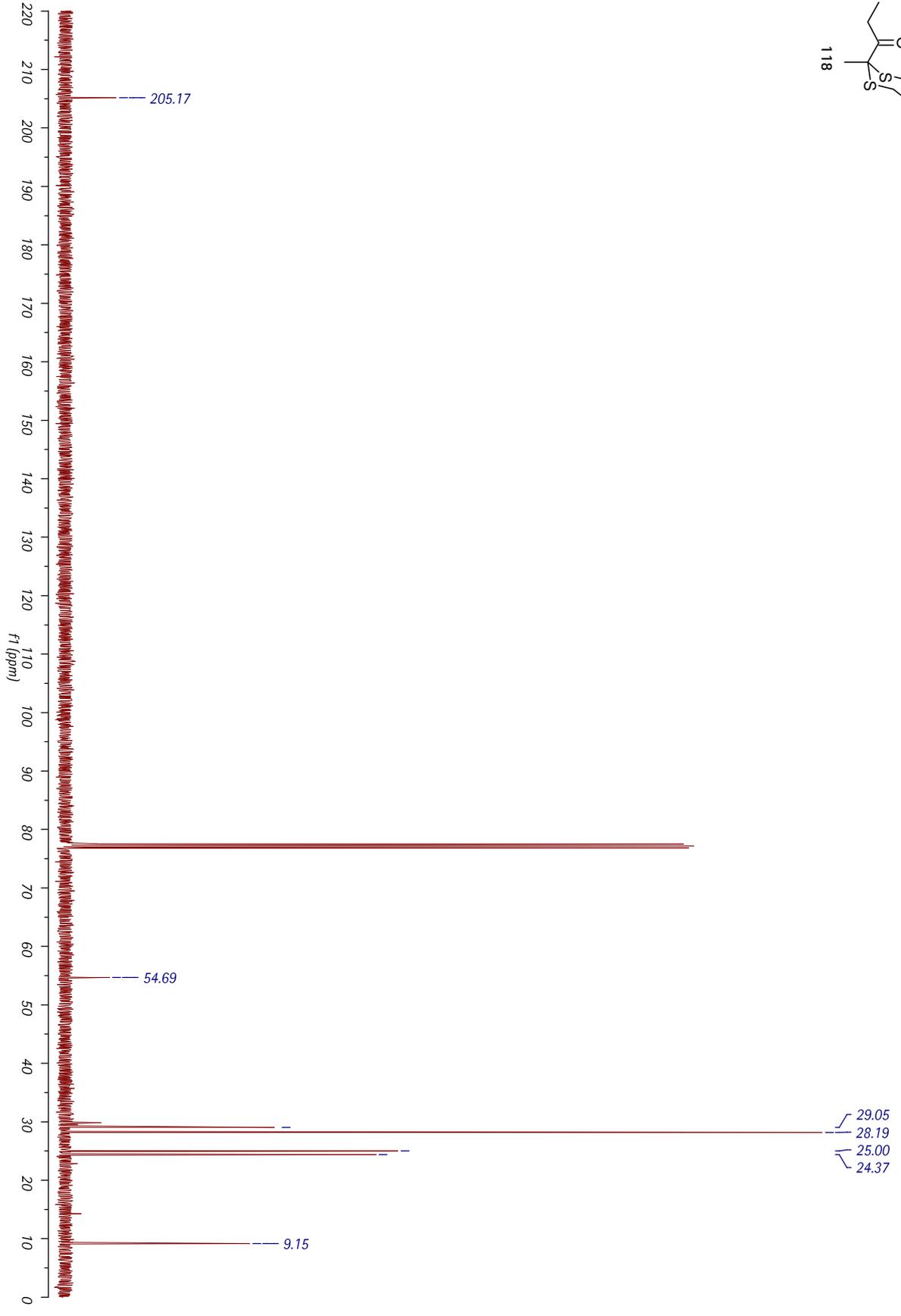
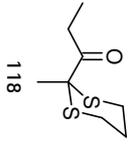


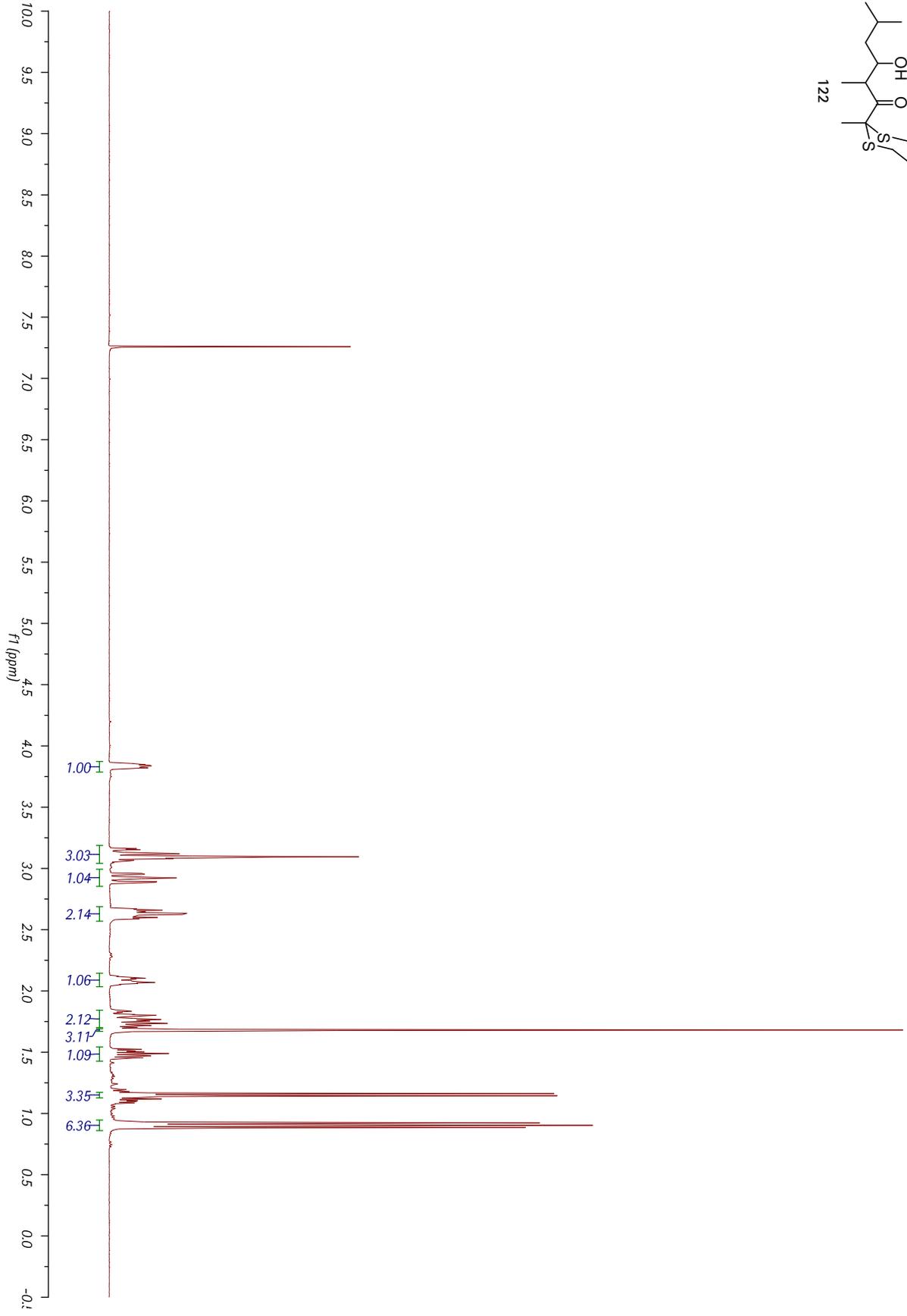
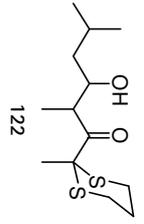


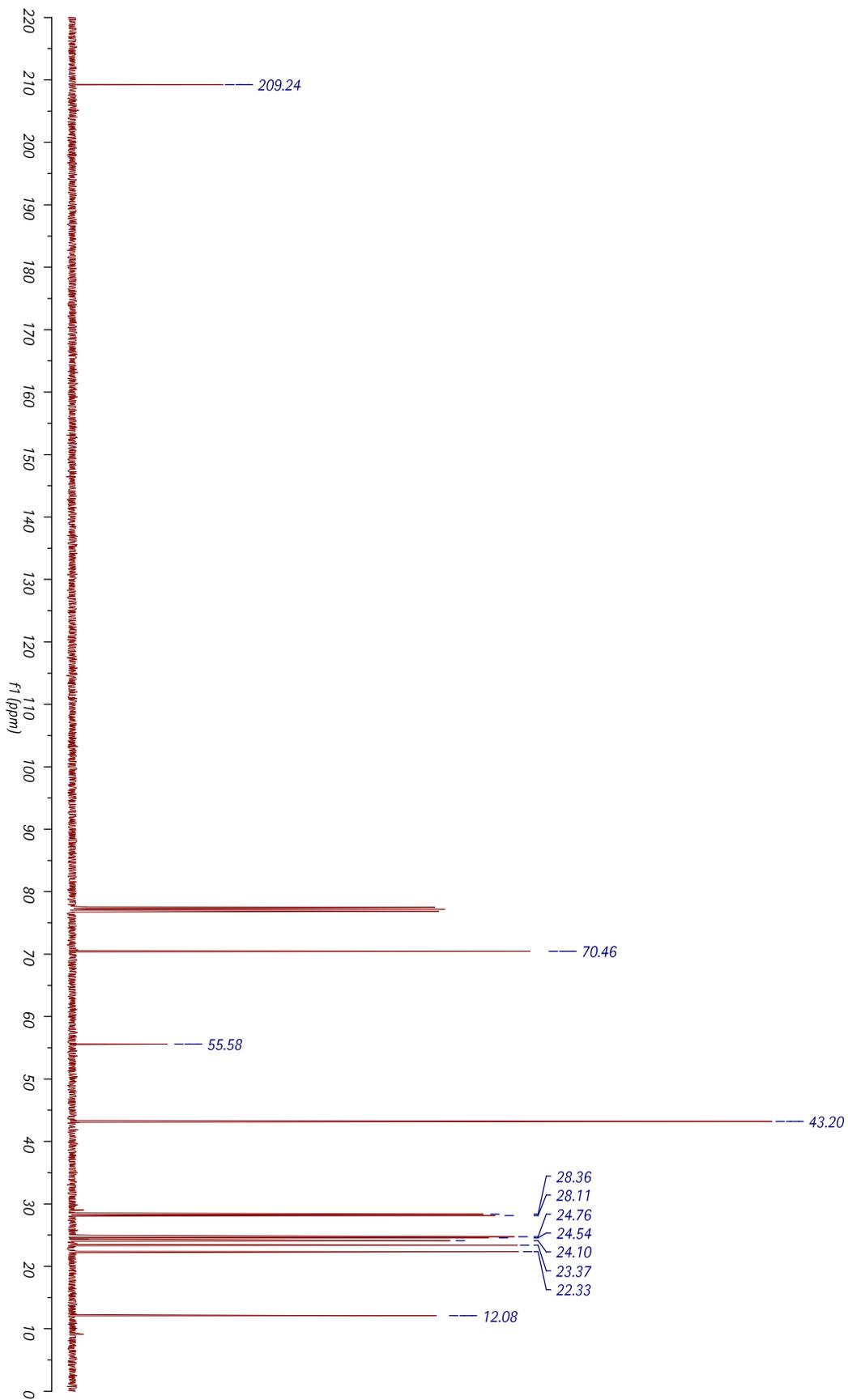
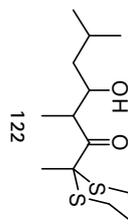


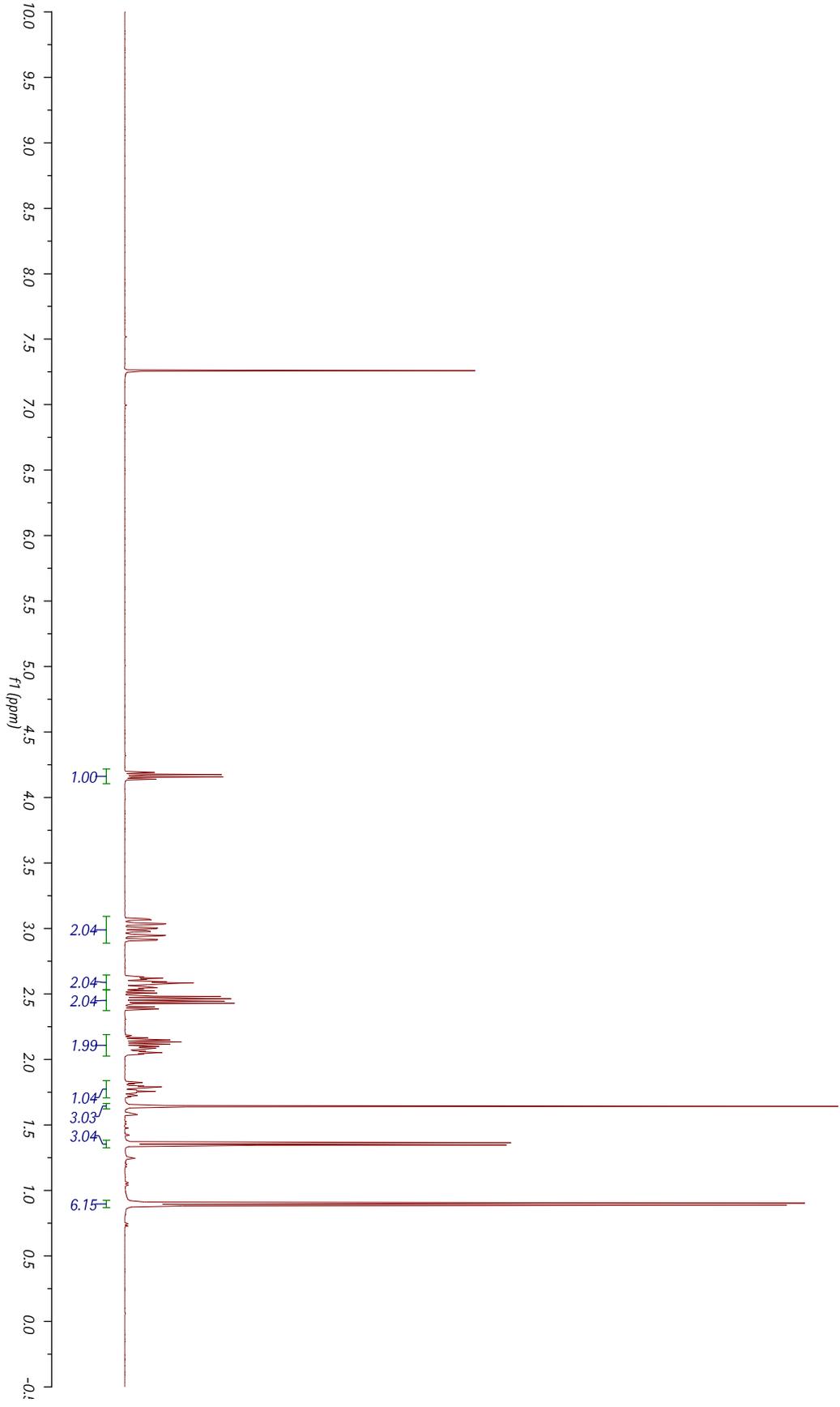
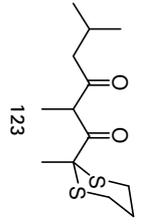


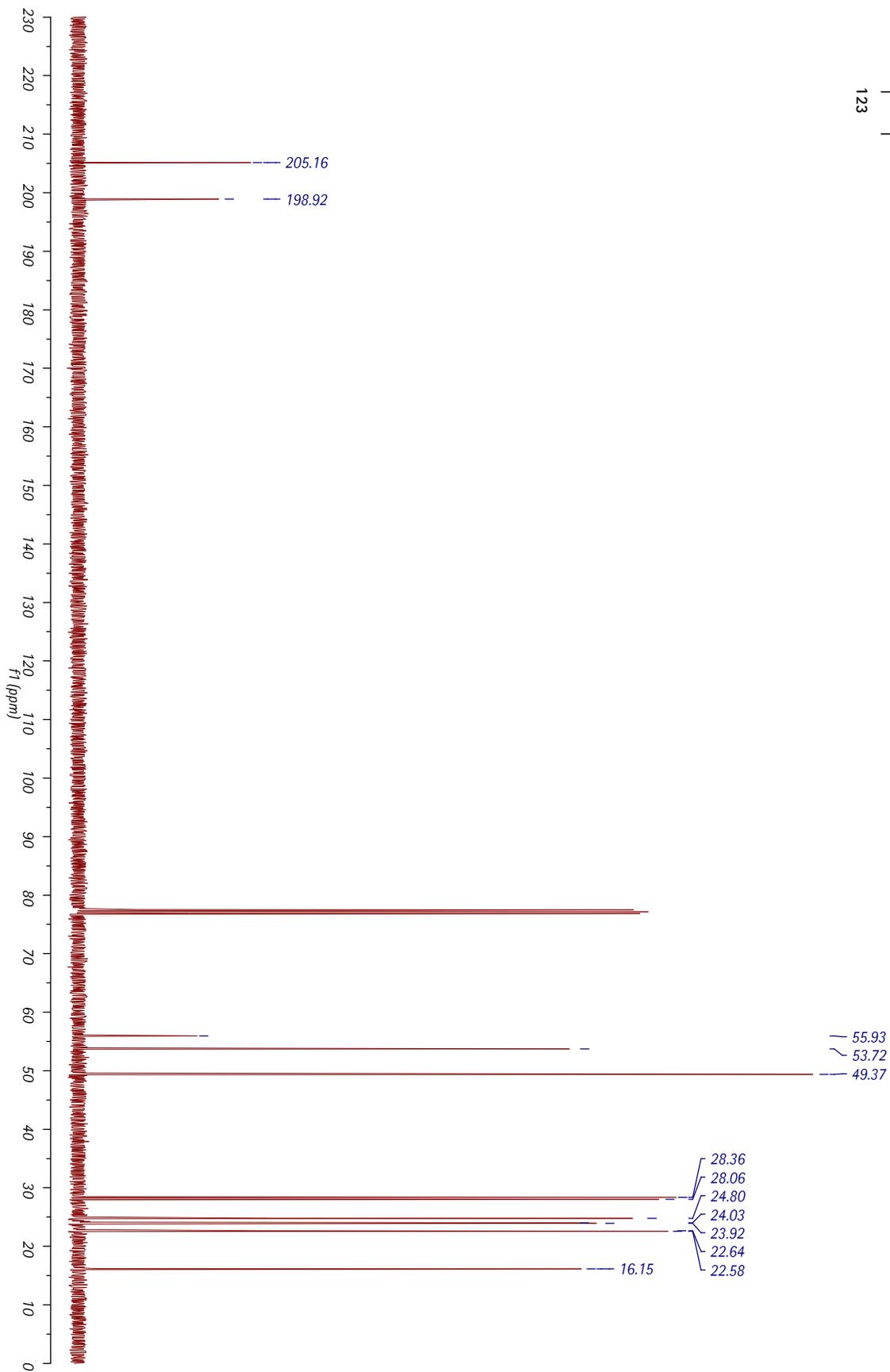
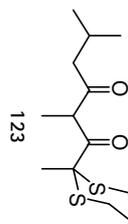


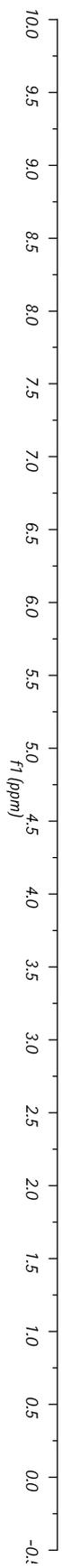
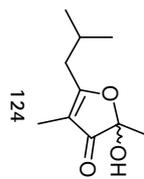


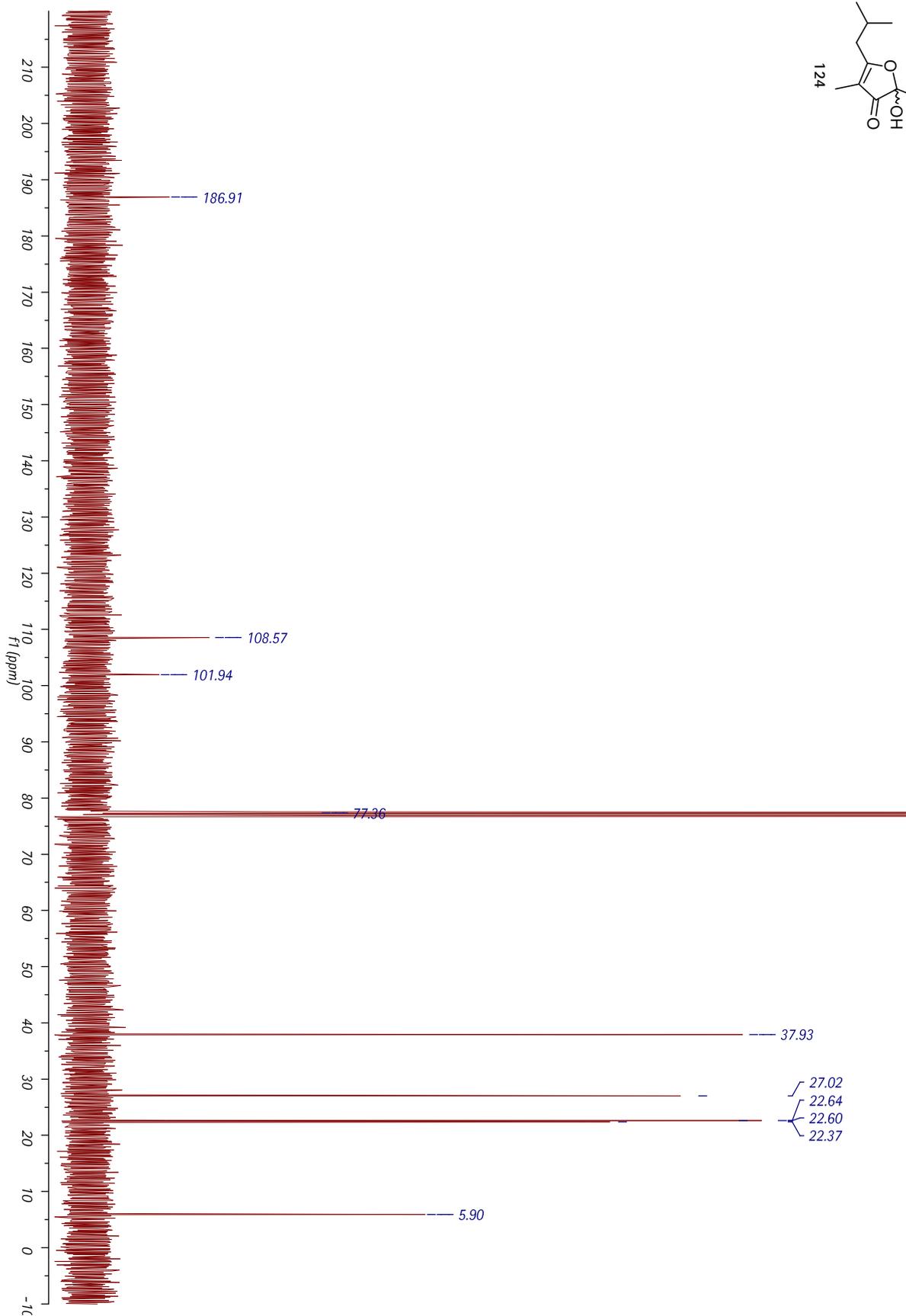
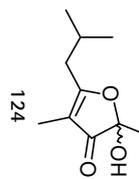


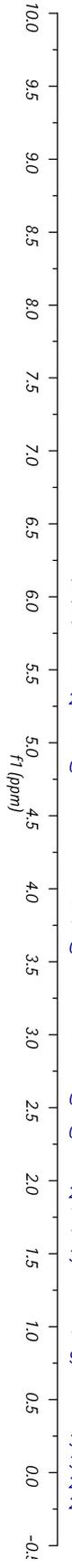
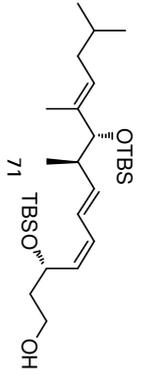


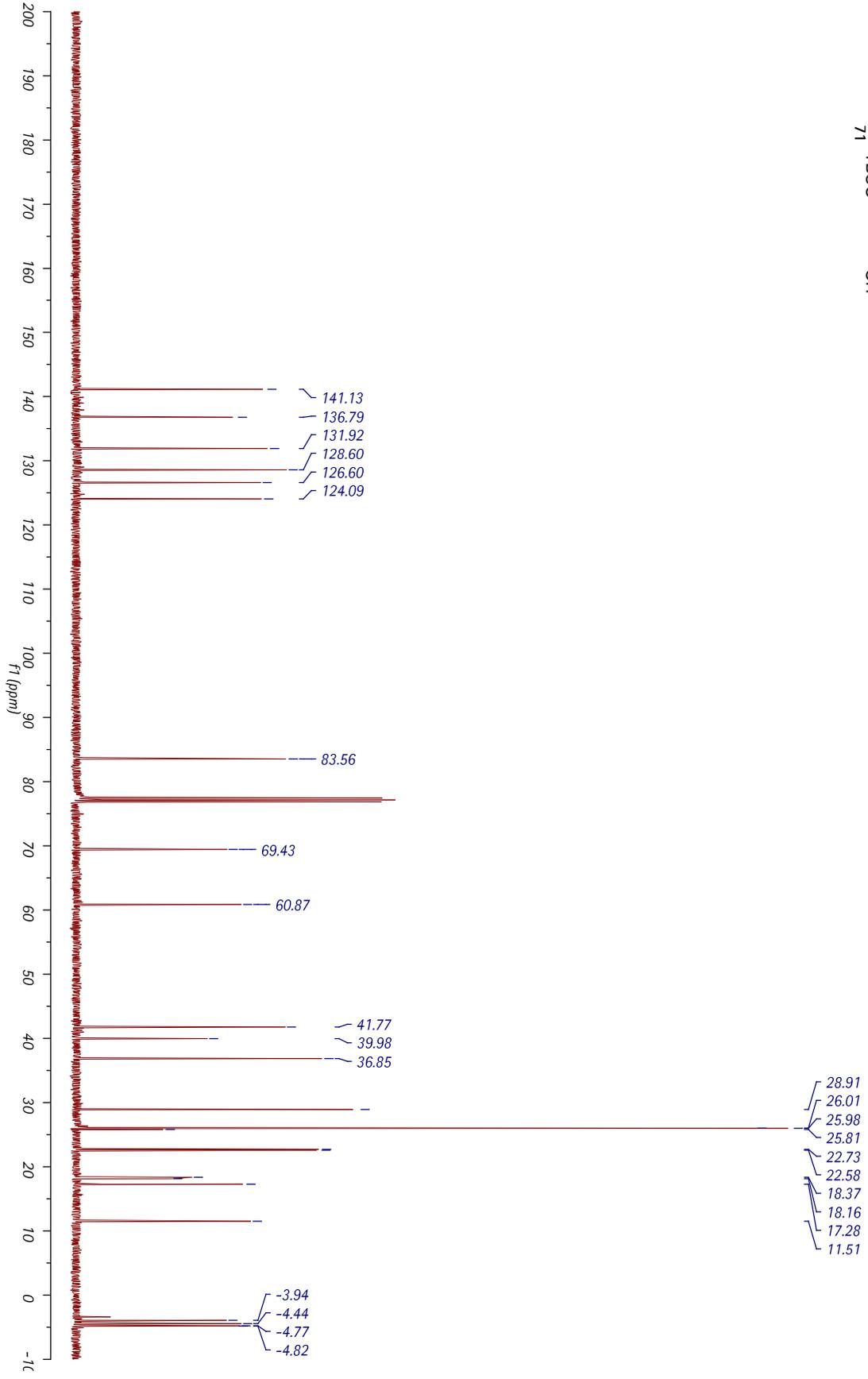
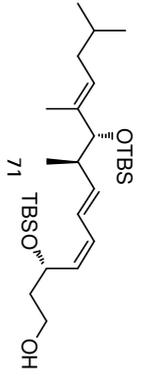


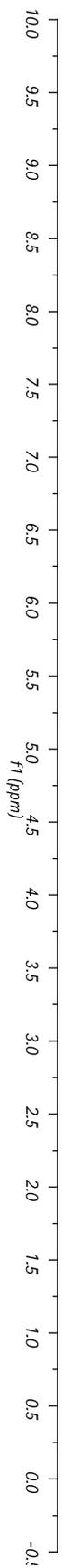
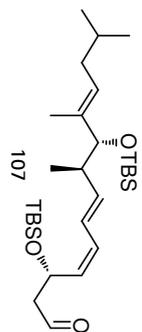


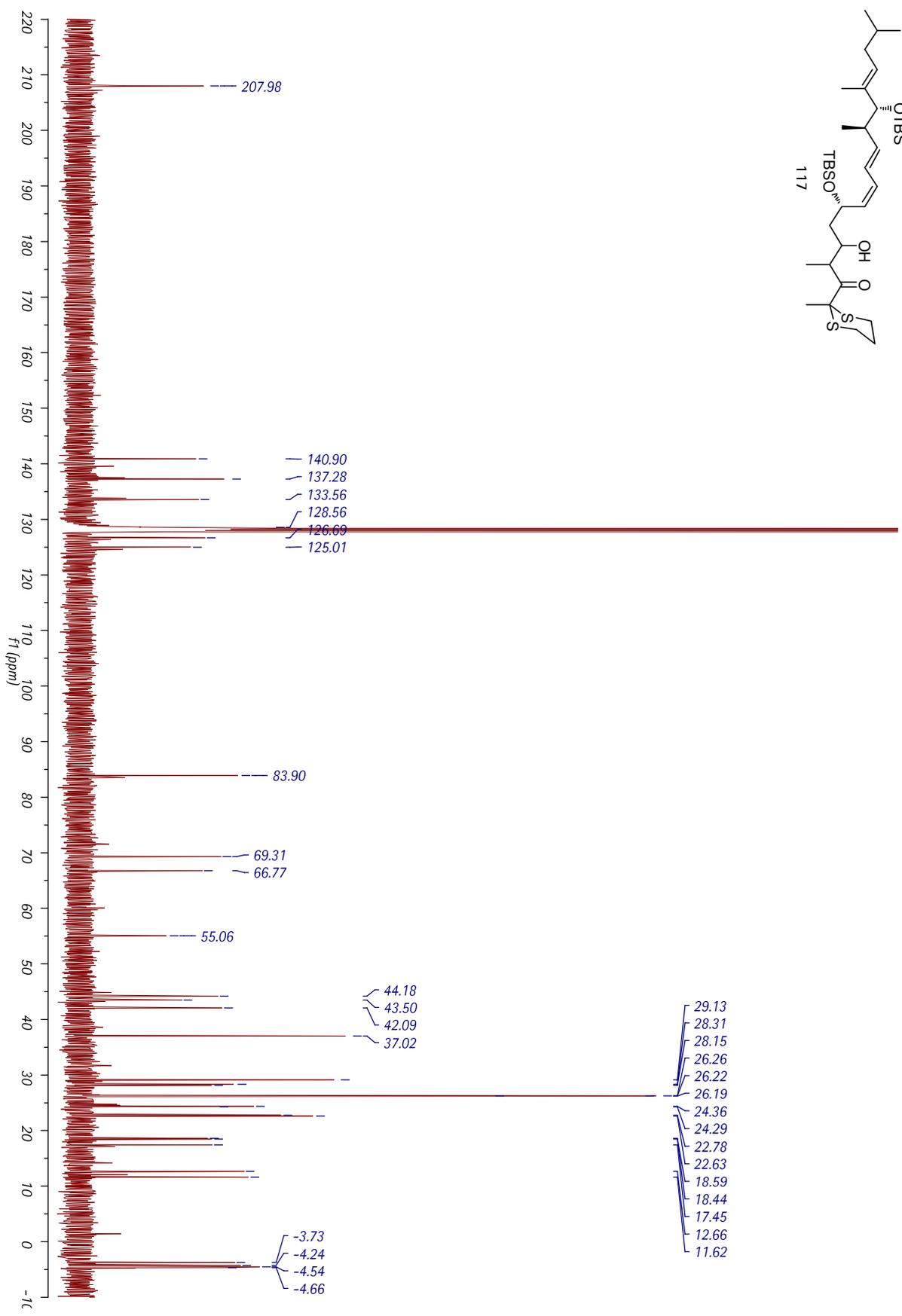
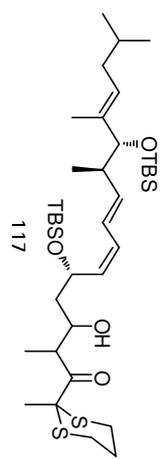


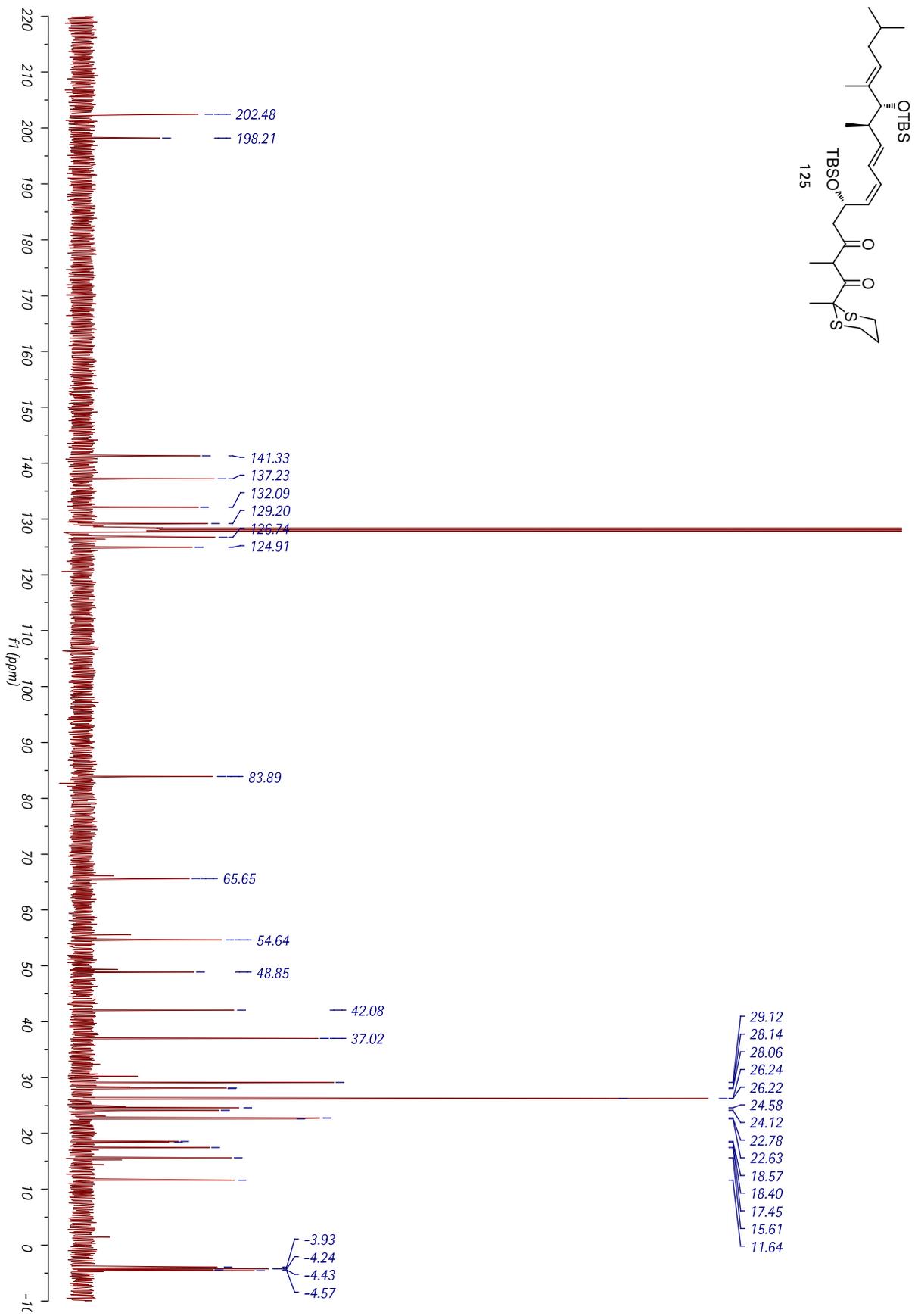


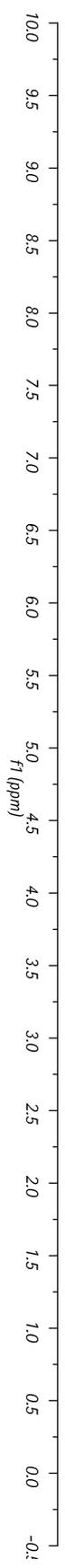
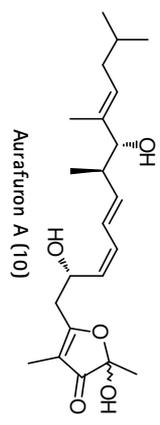


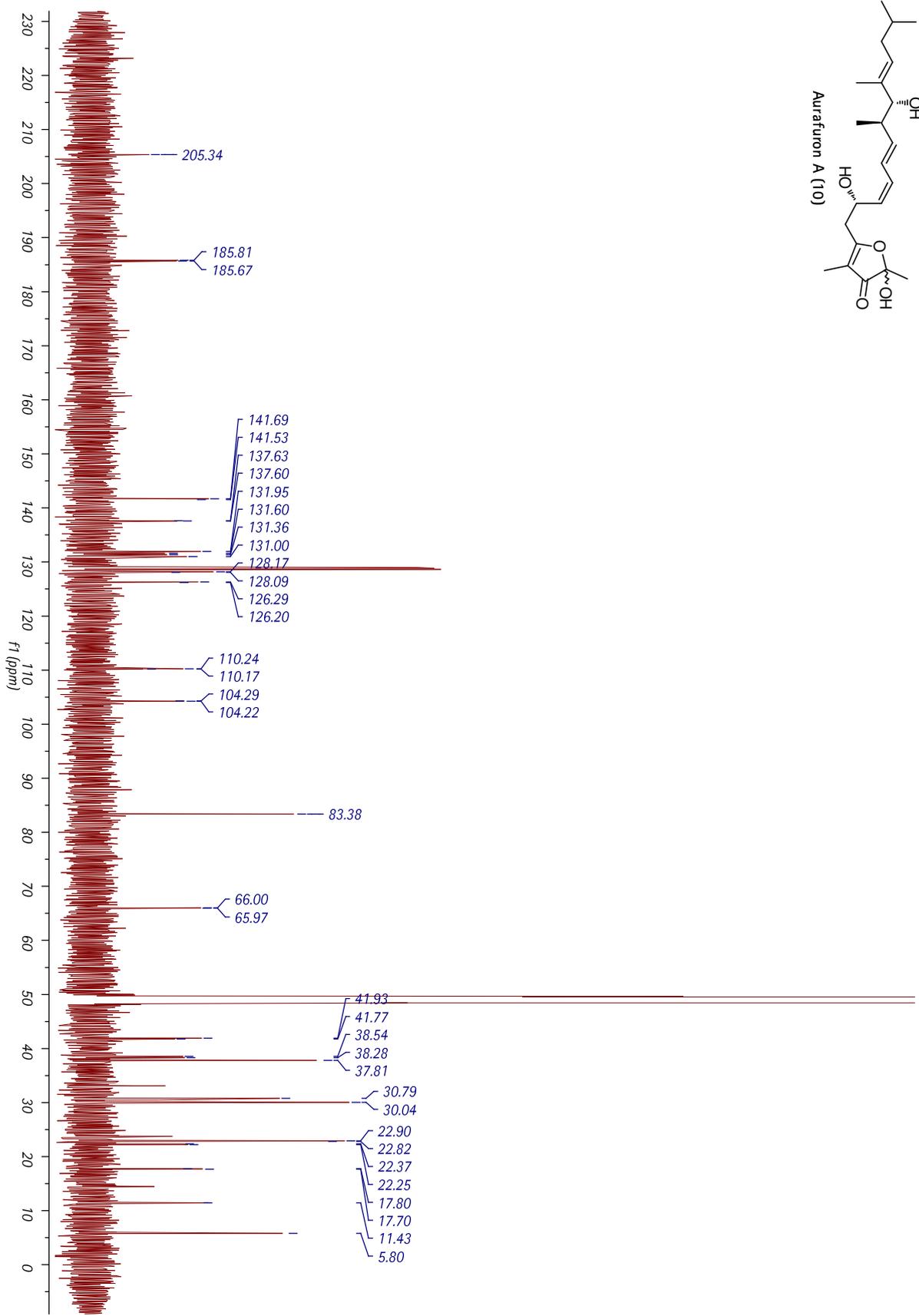
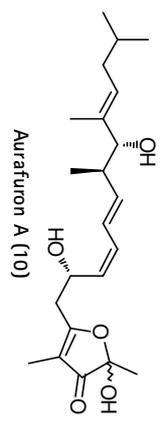


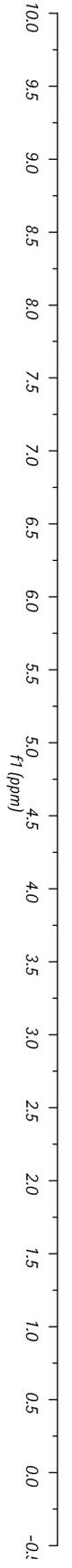
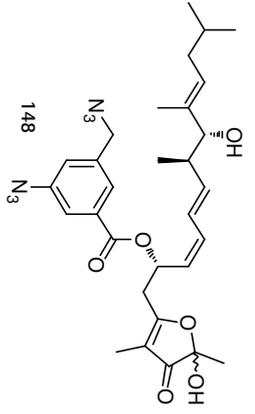




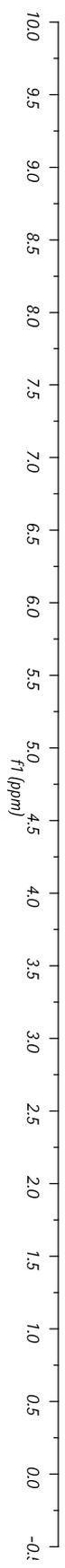
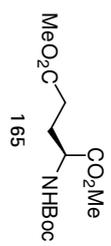


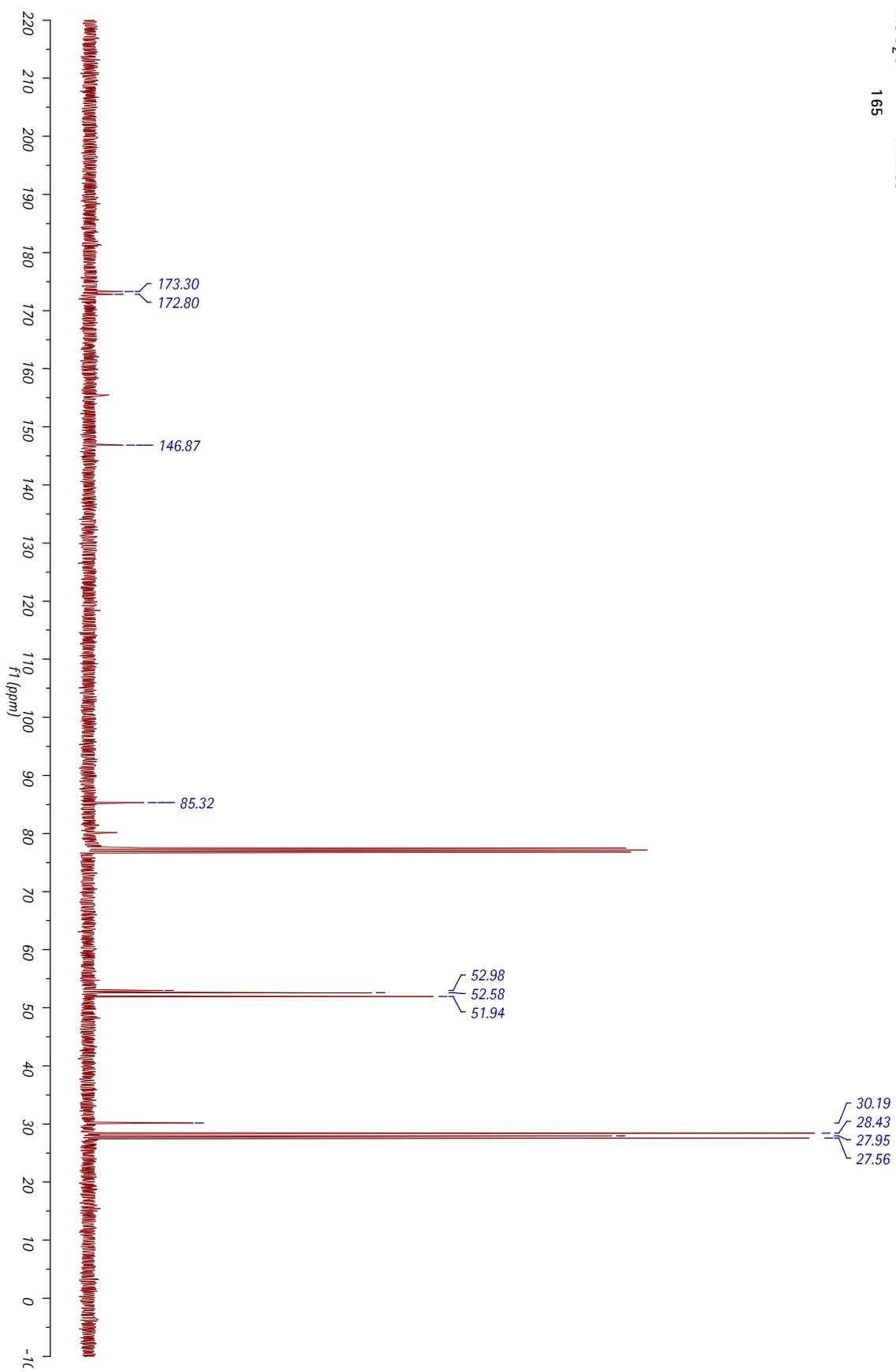
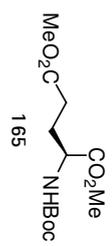


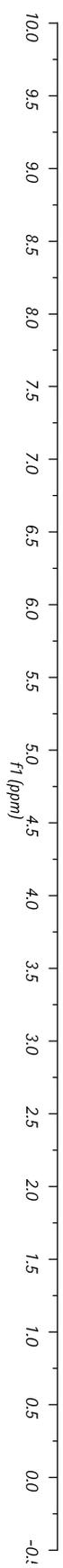
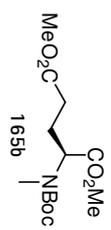


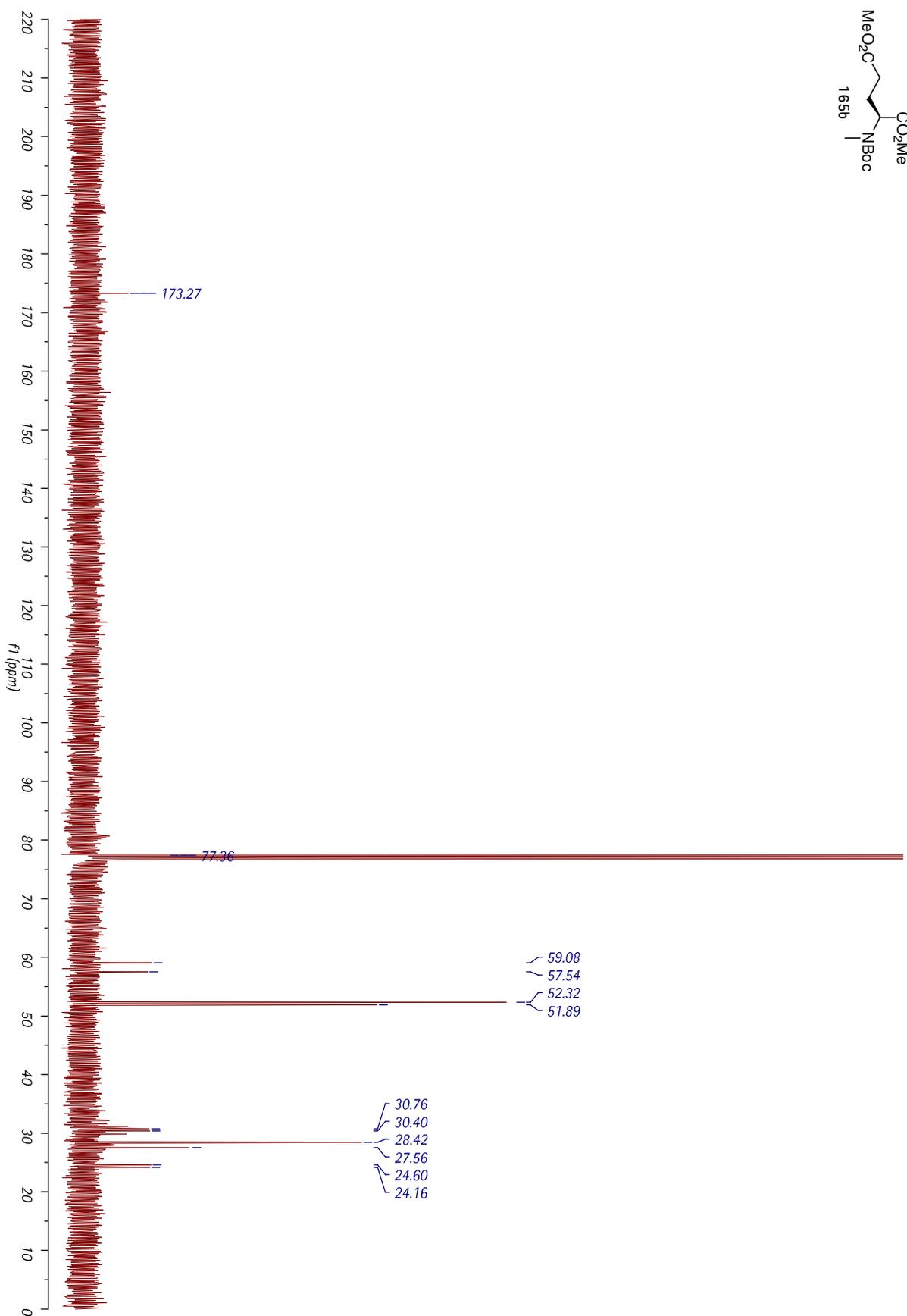
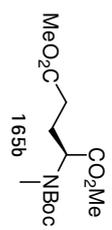


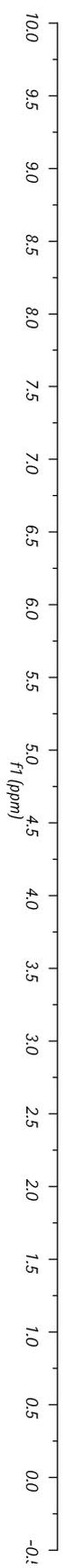
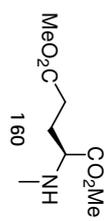
zur Synthese von β -Lipomycin (24)

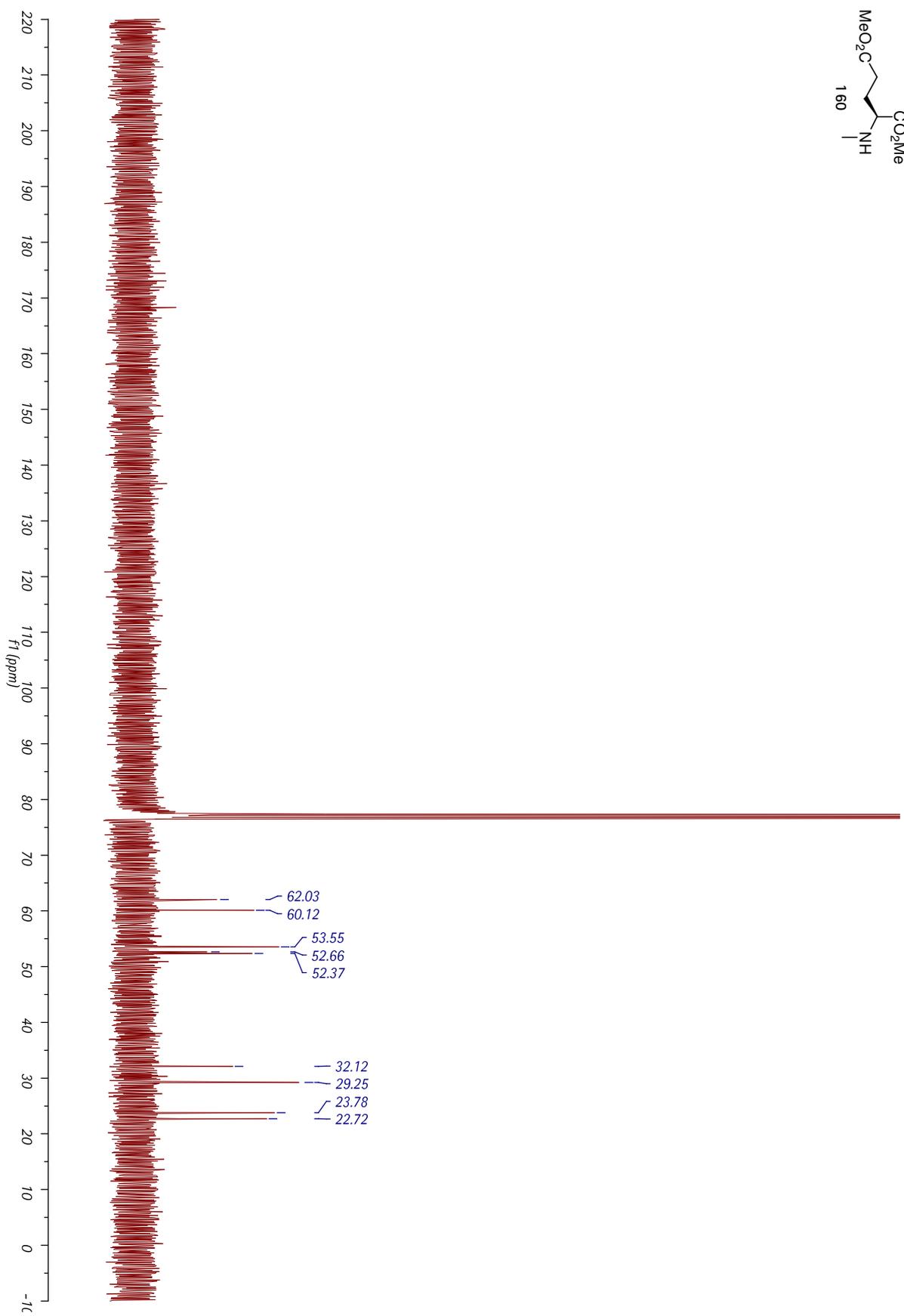
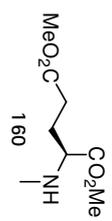


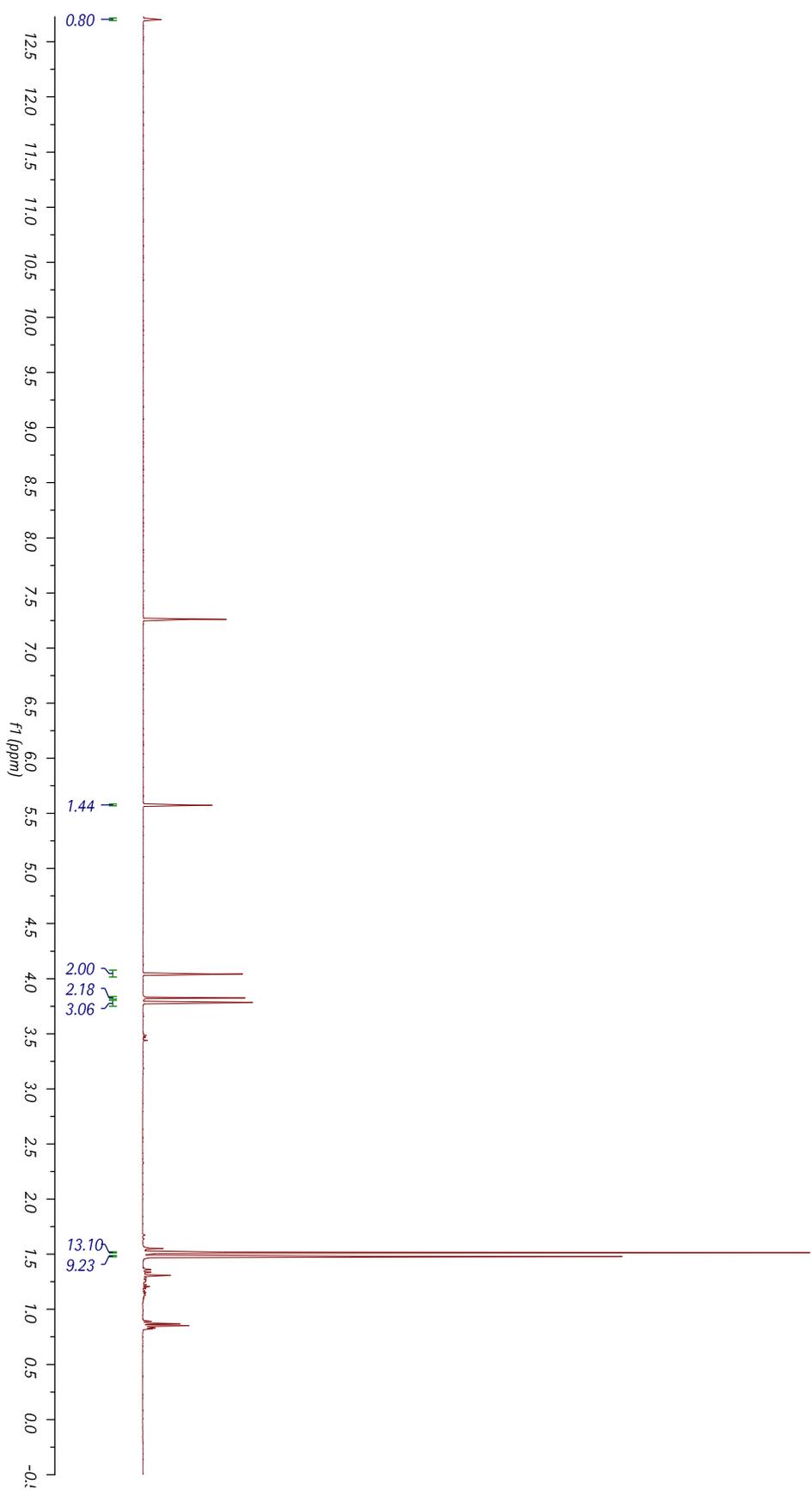
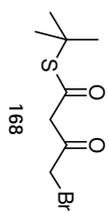


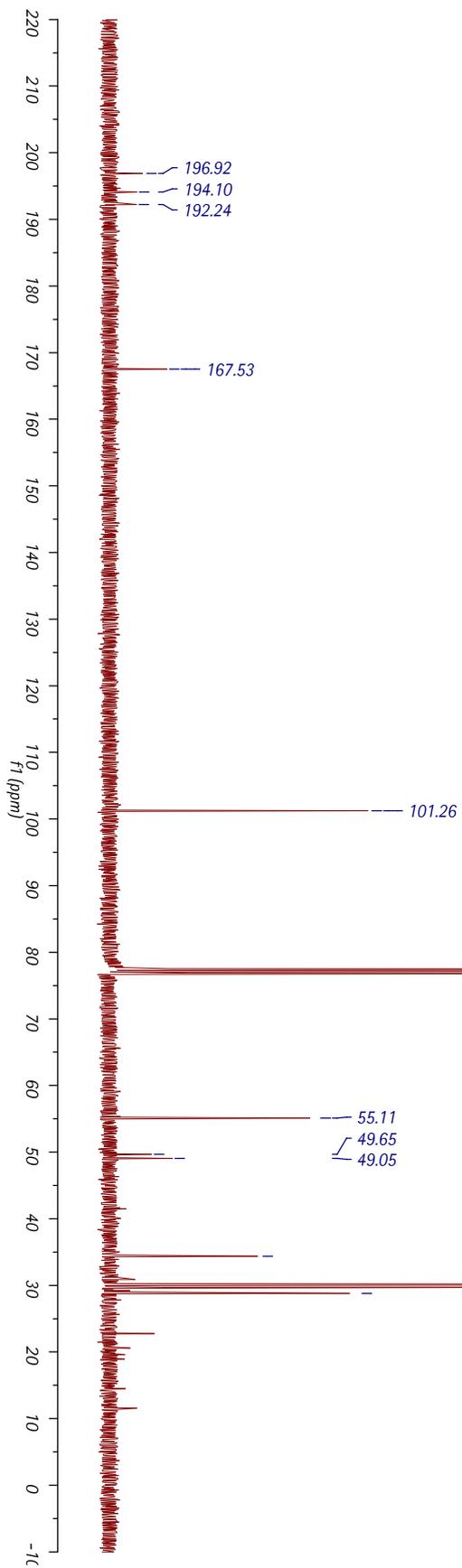
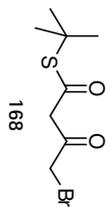


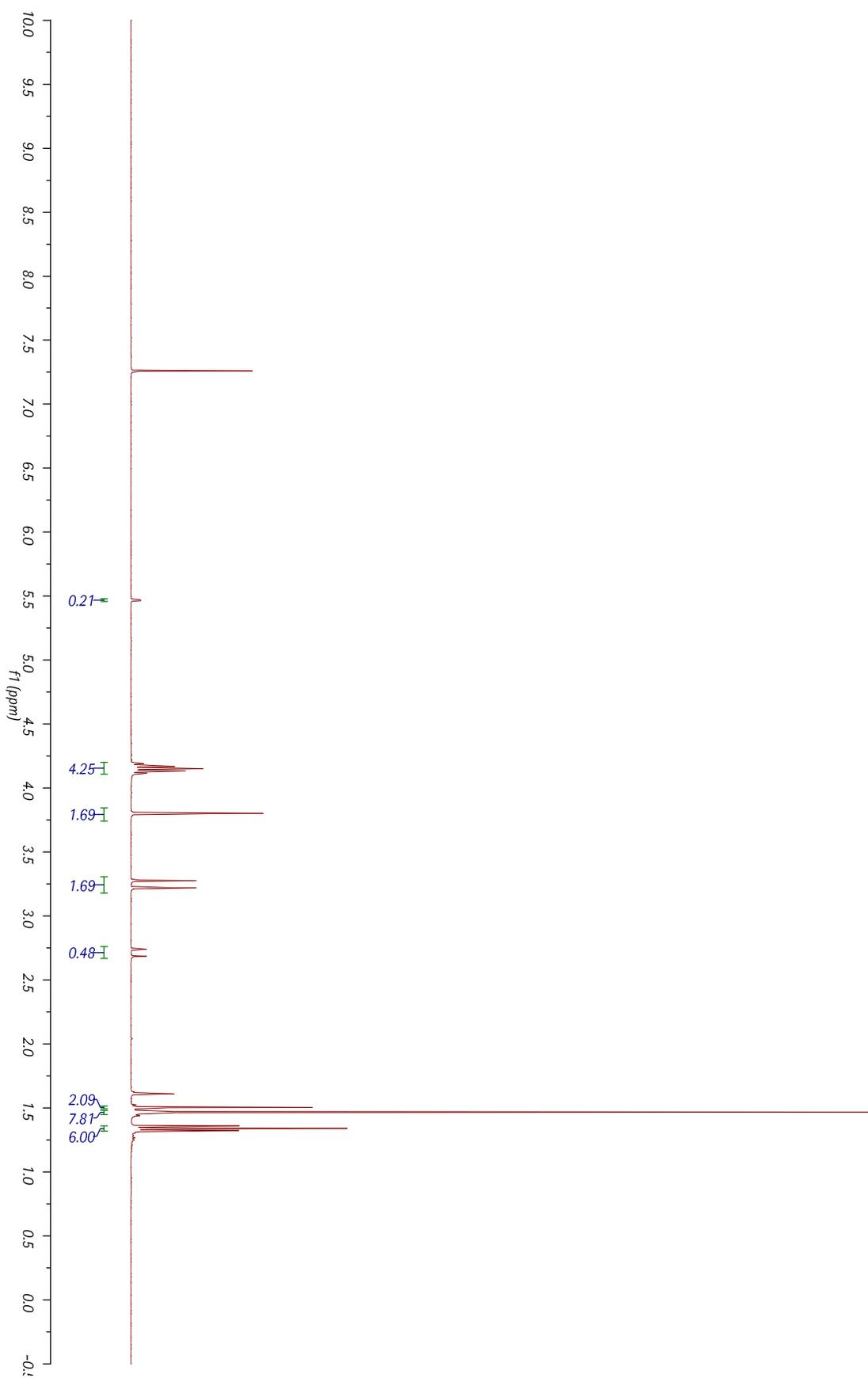
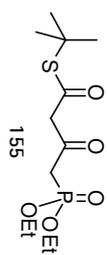


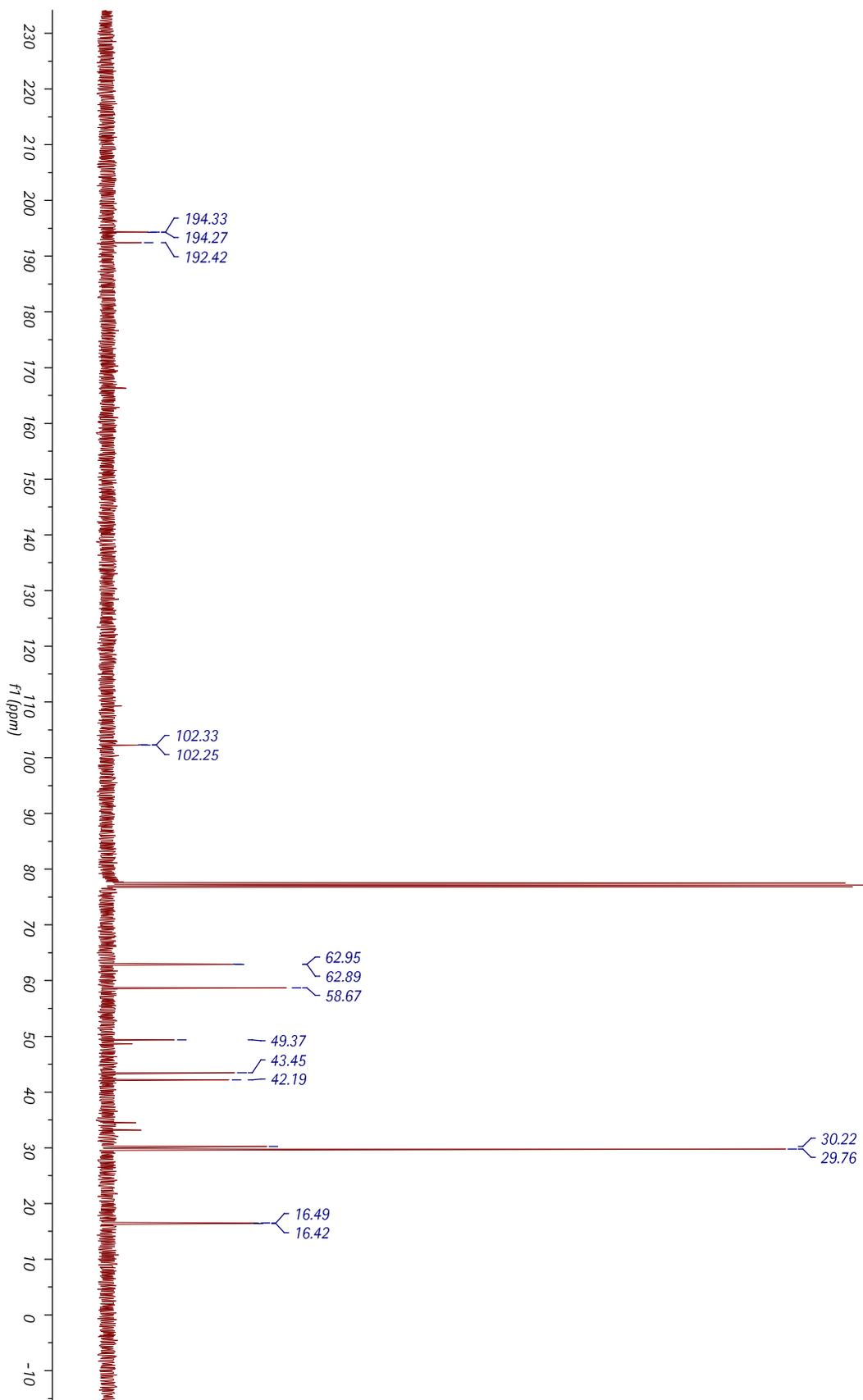
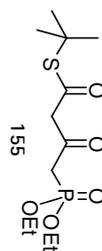


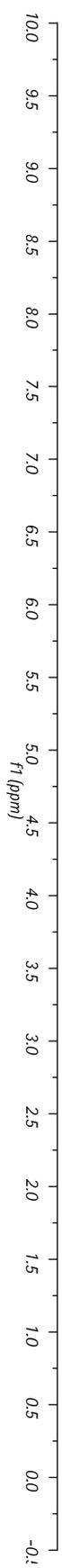
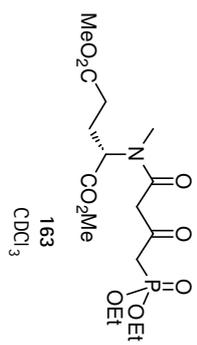


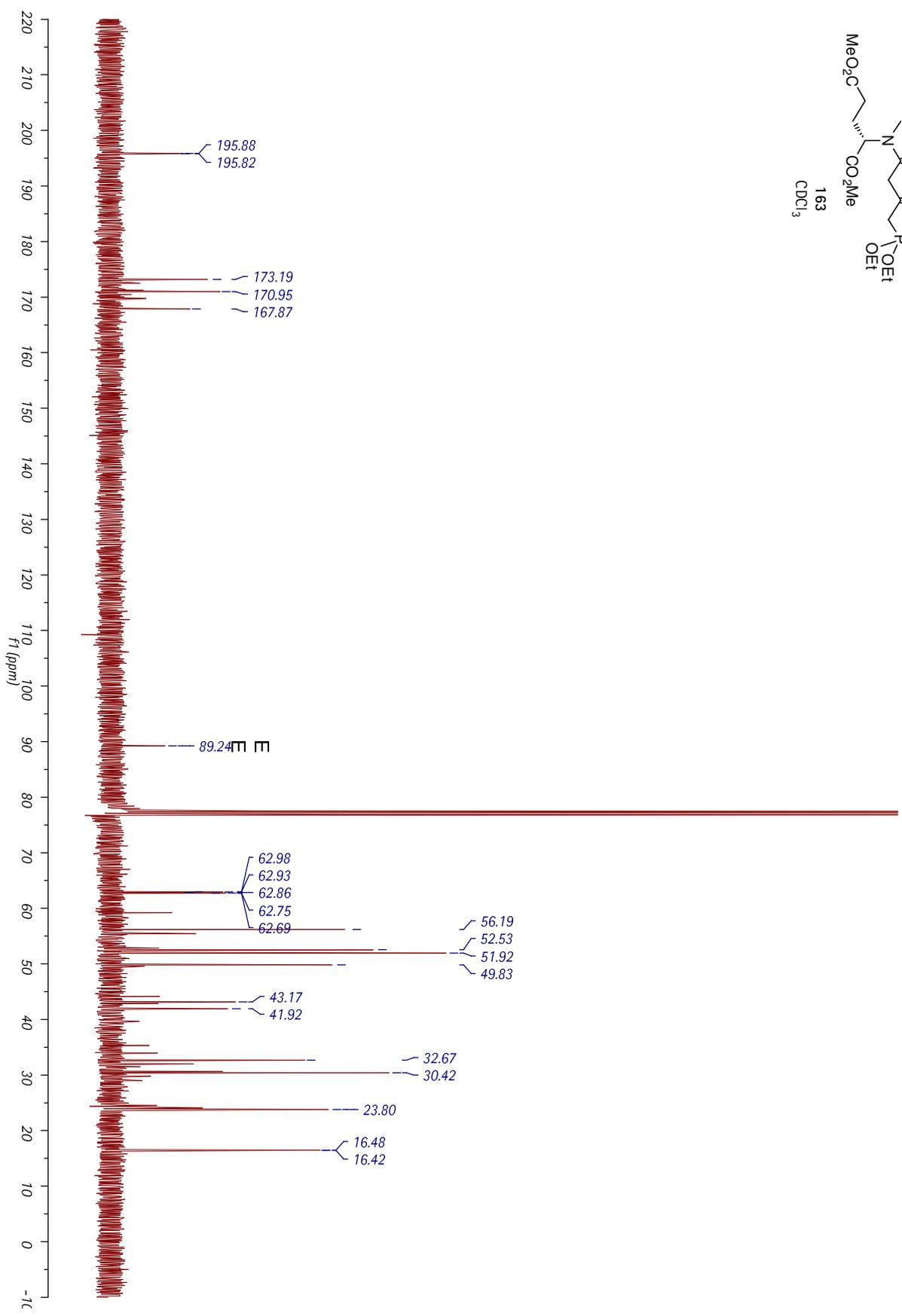
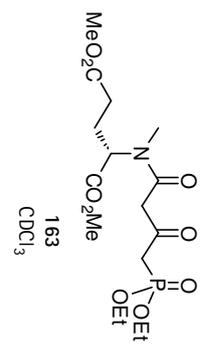


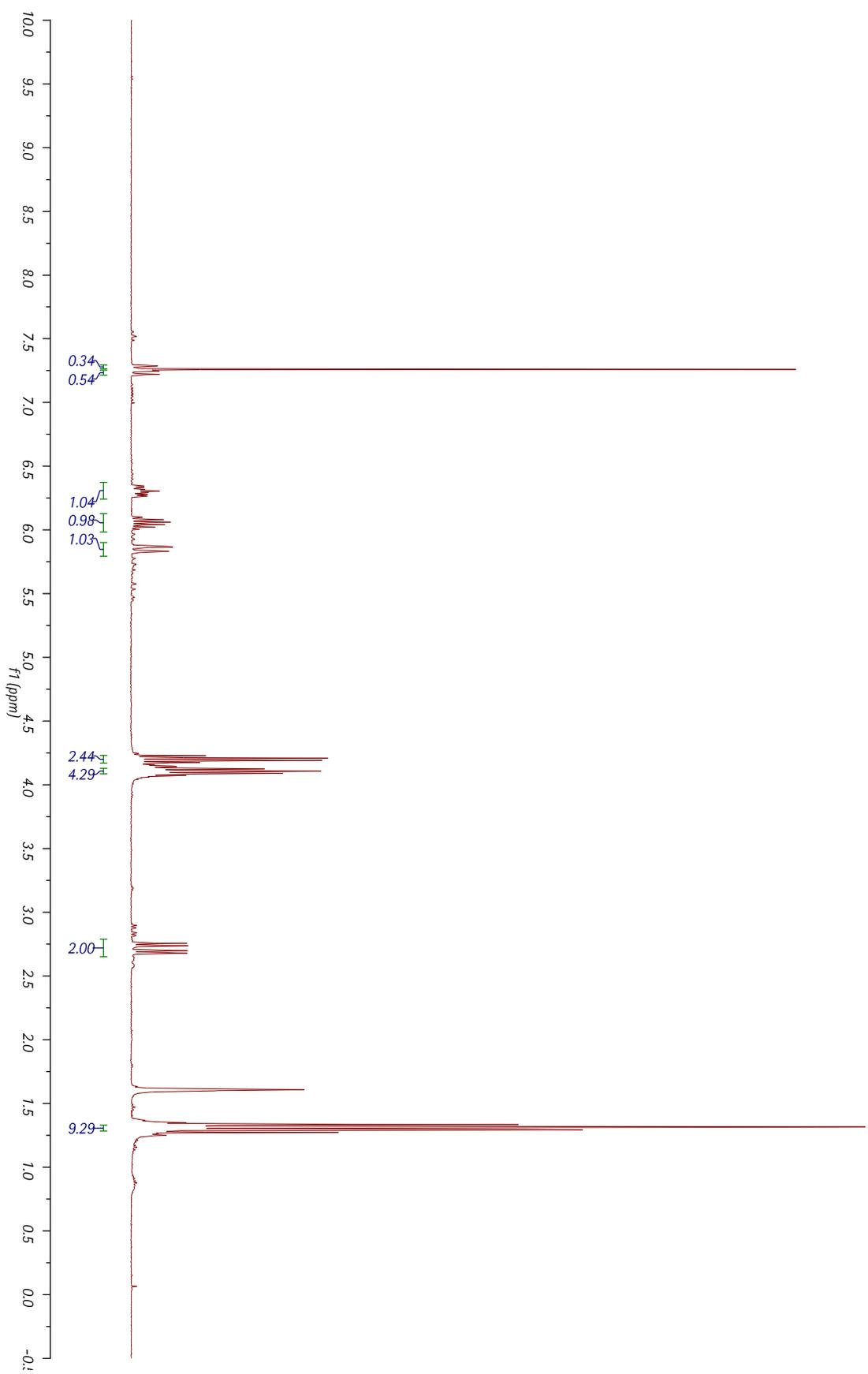
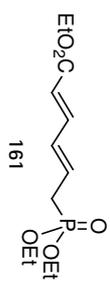


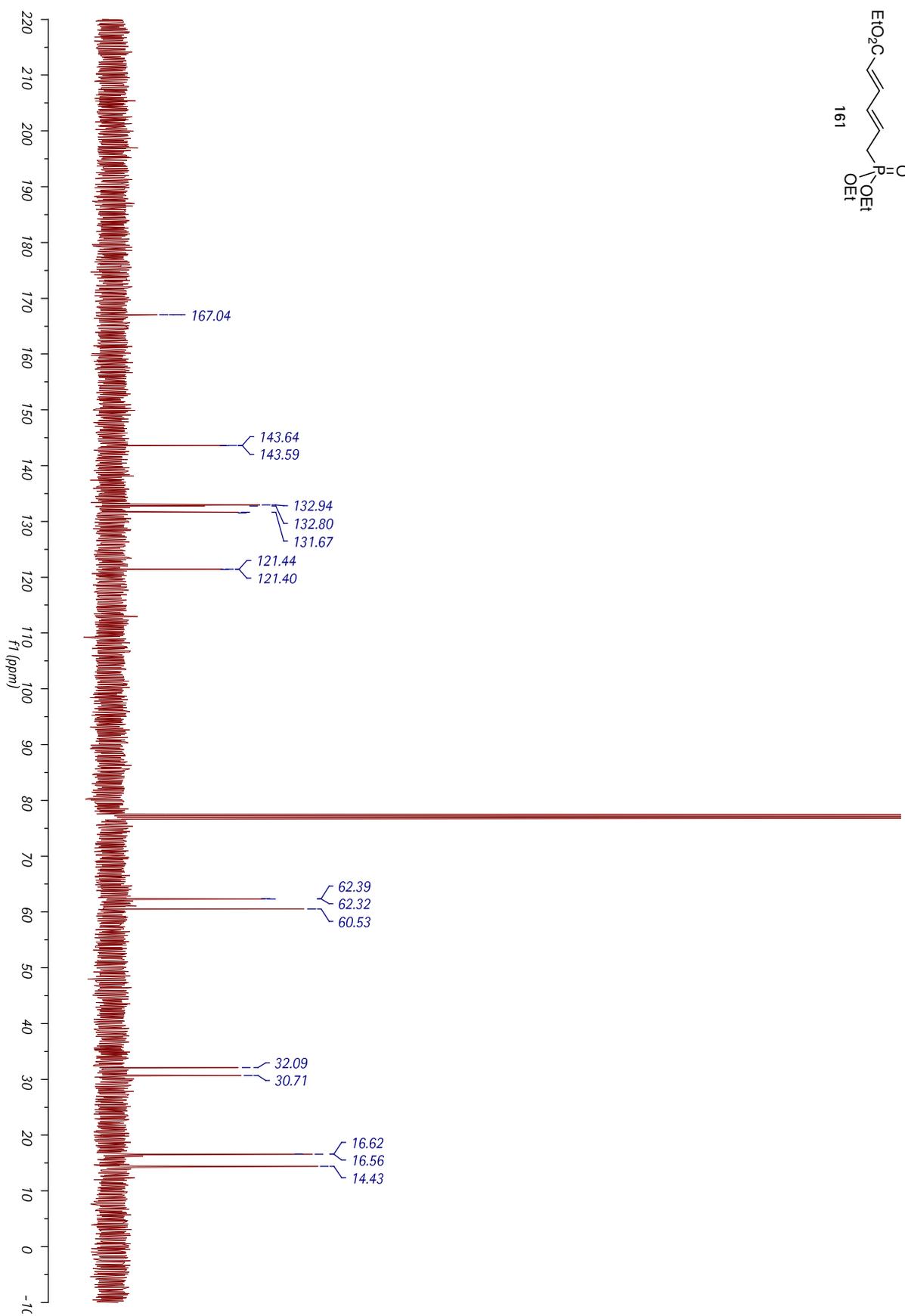
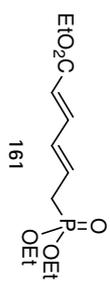


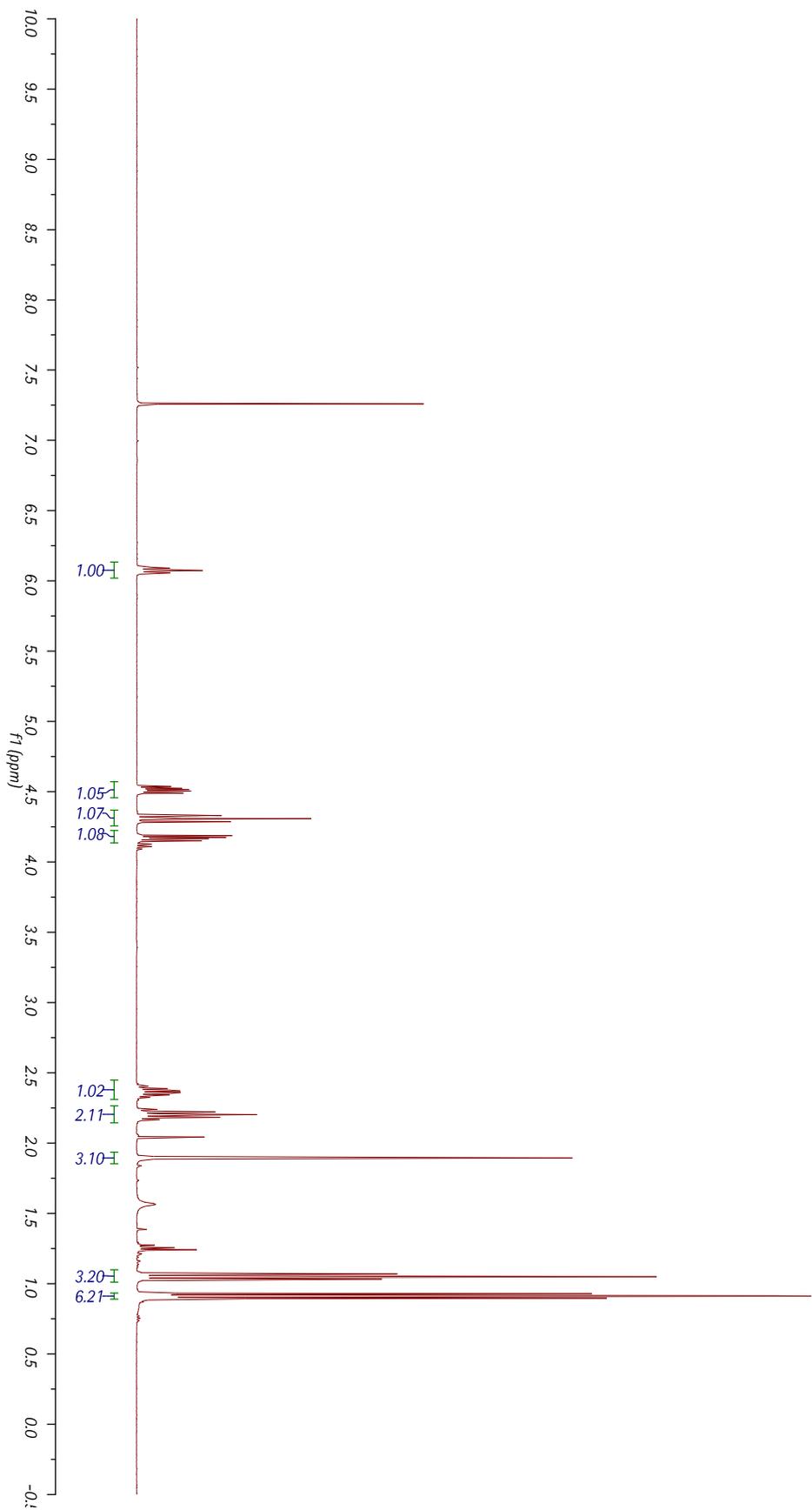
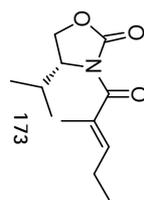


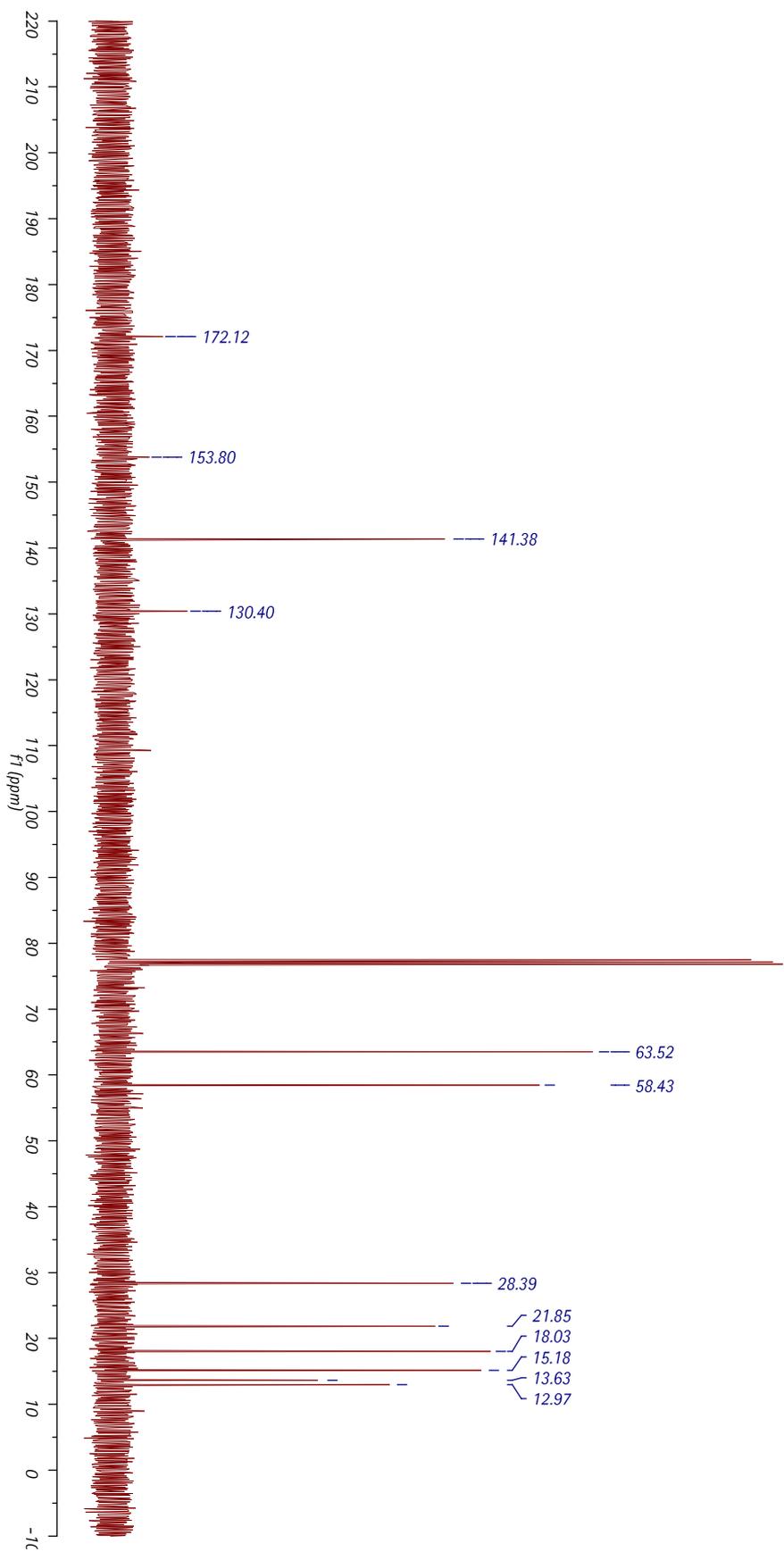
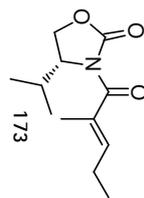


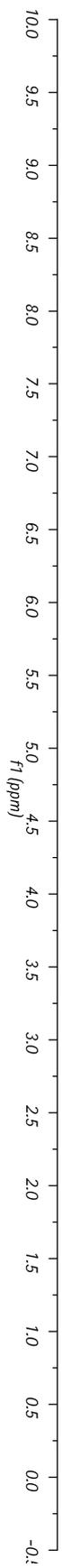
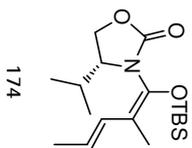


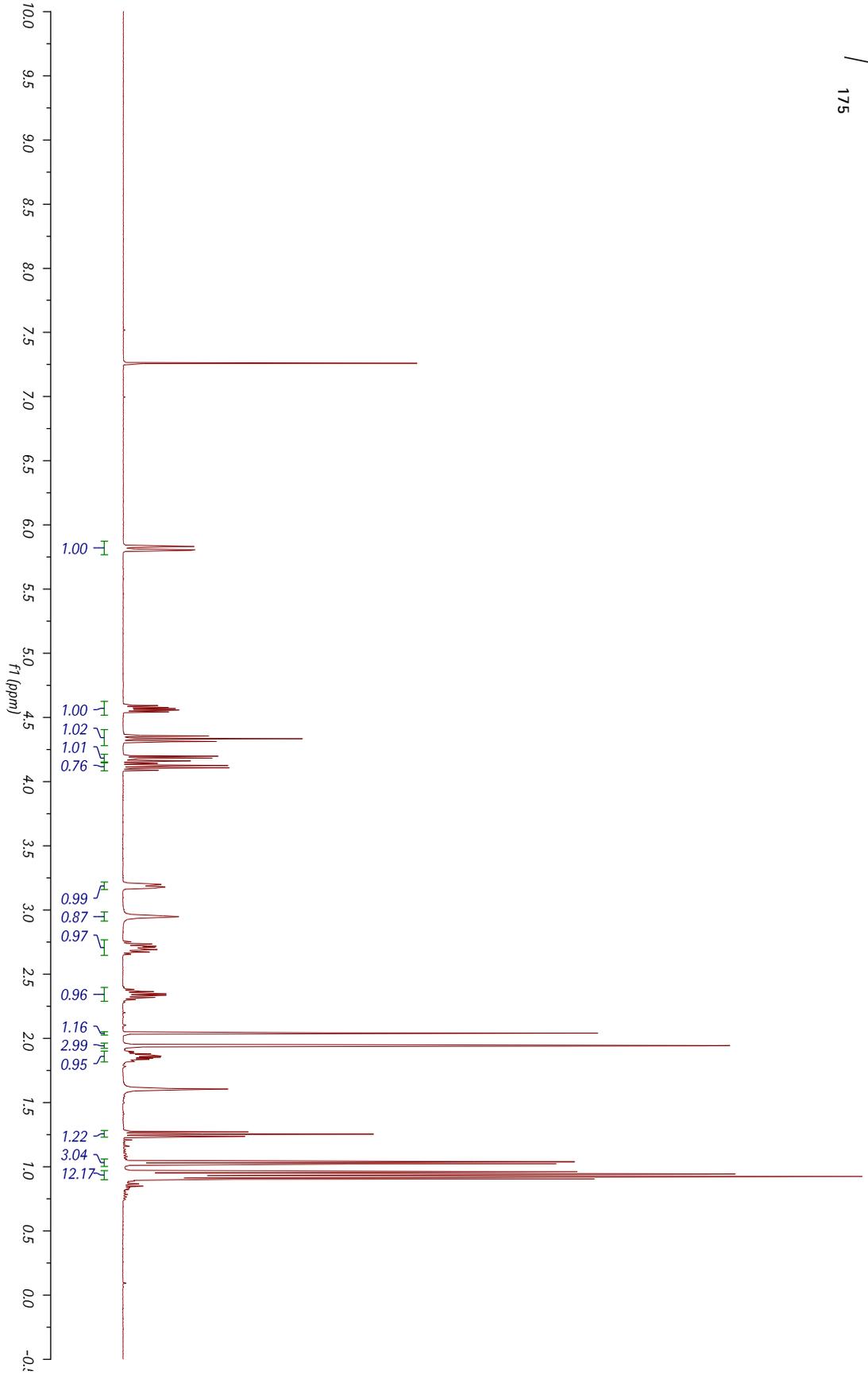
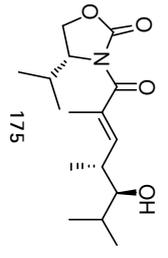


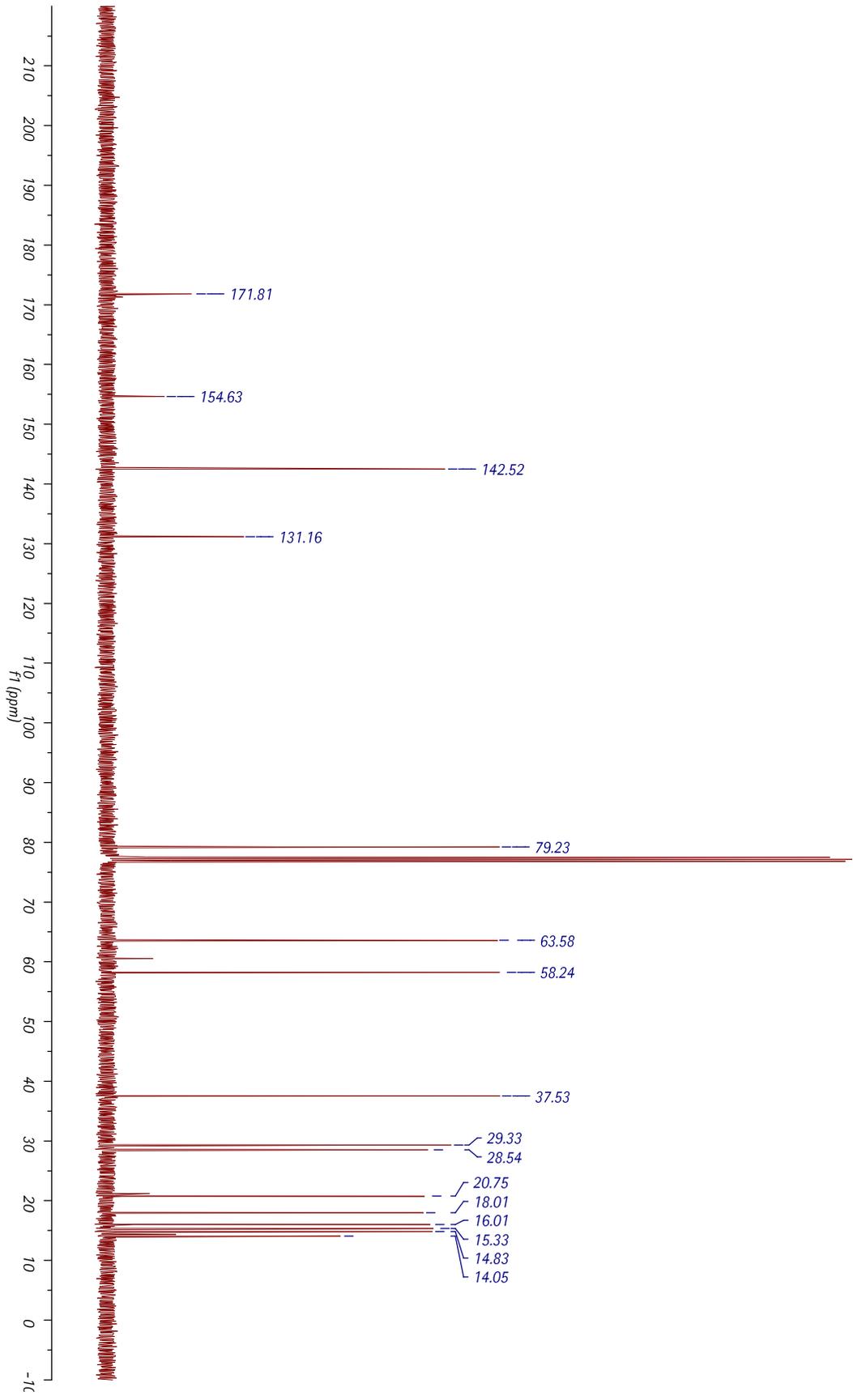
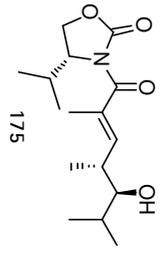


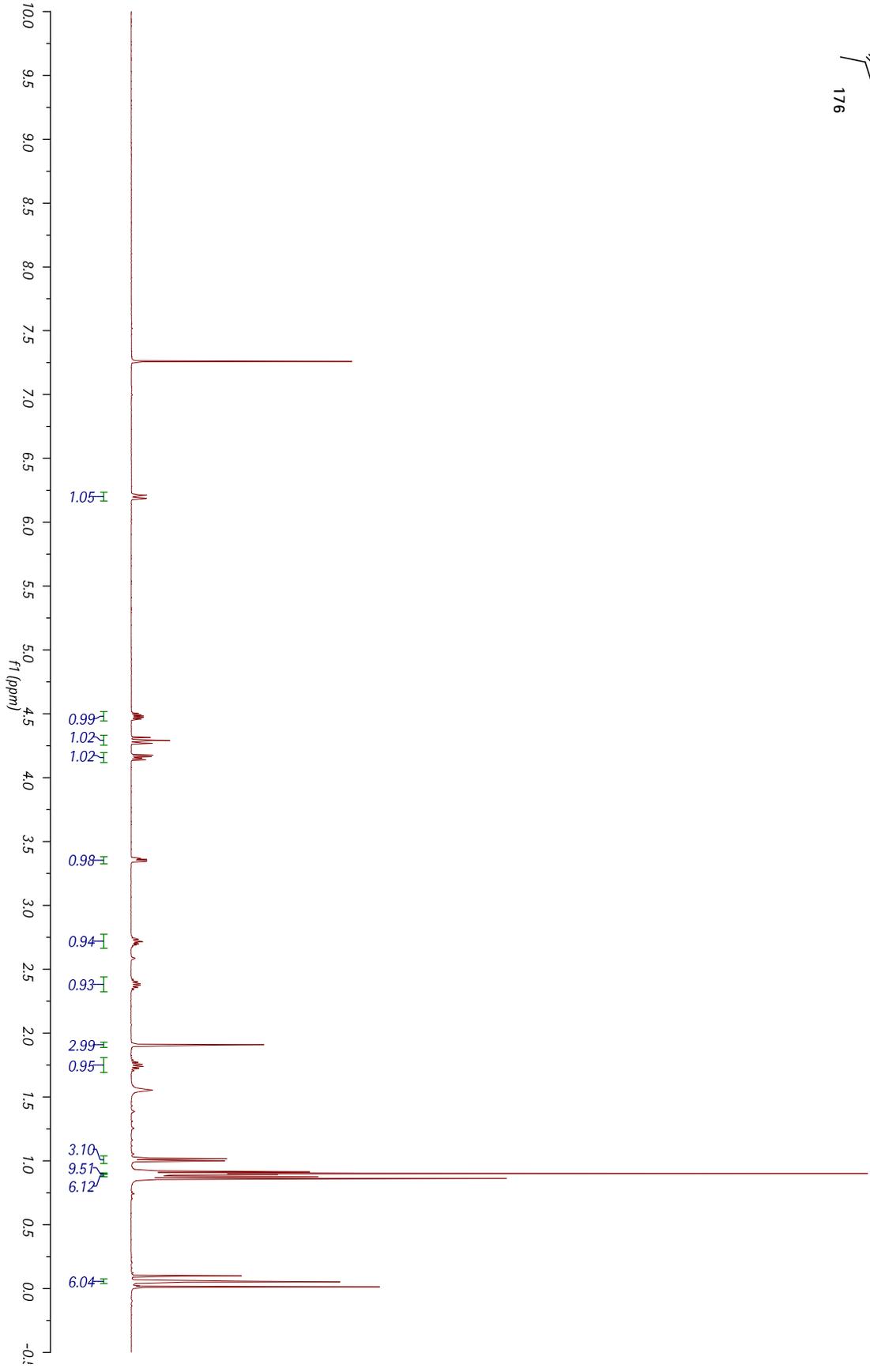
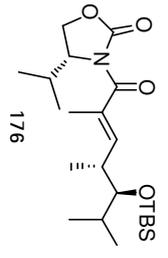


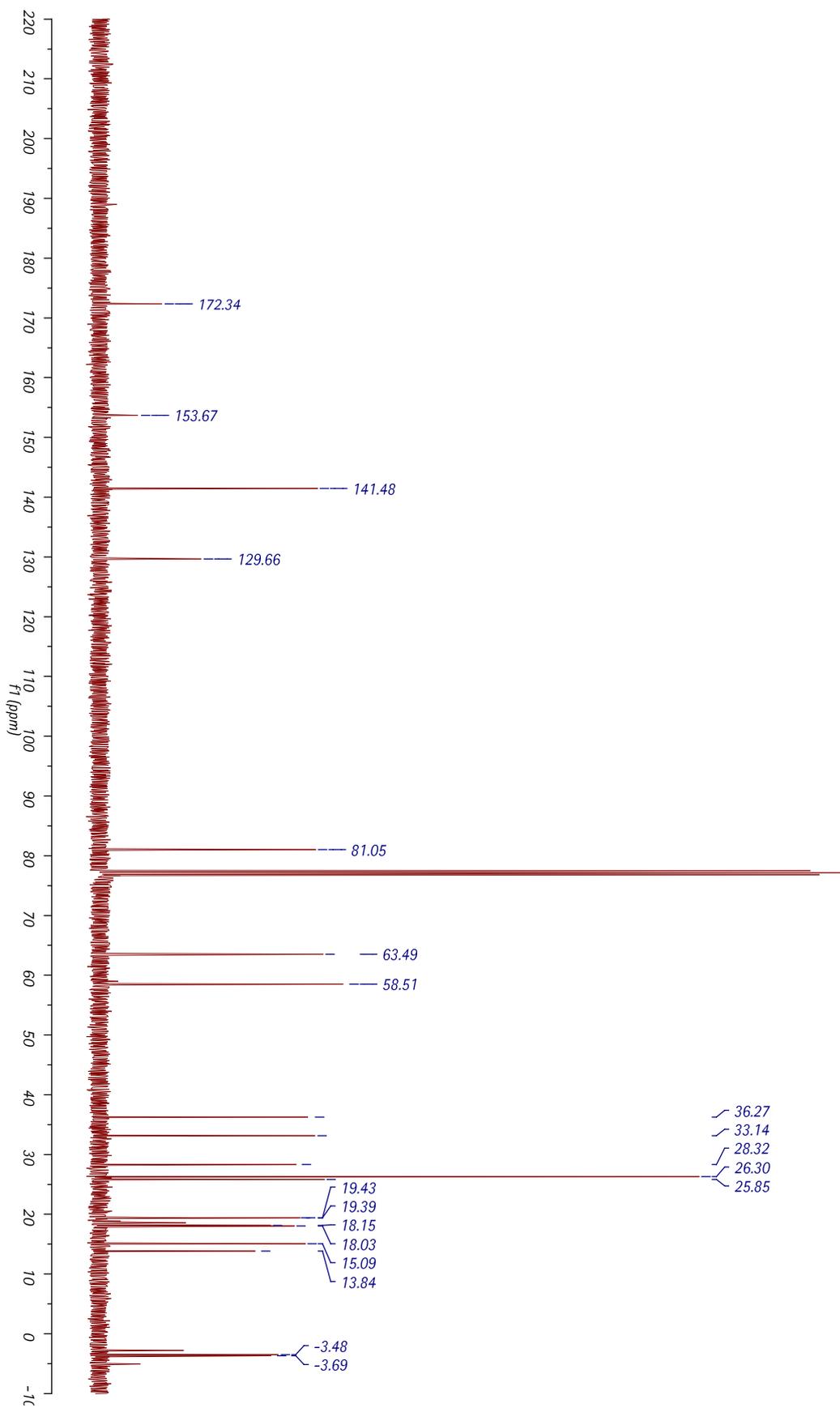
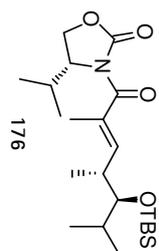


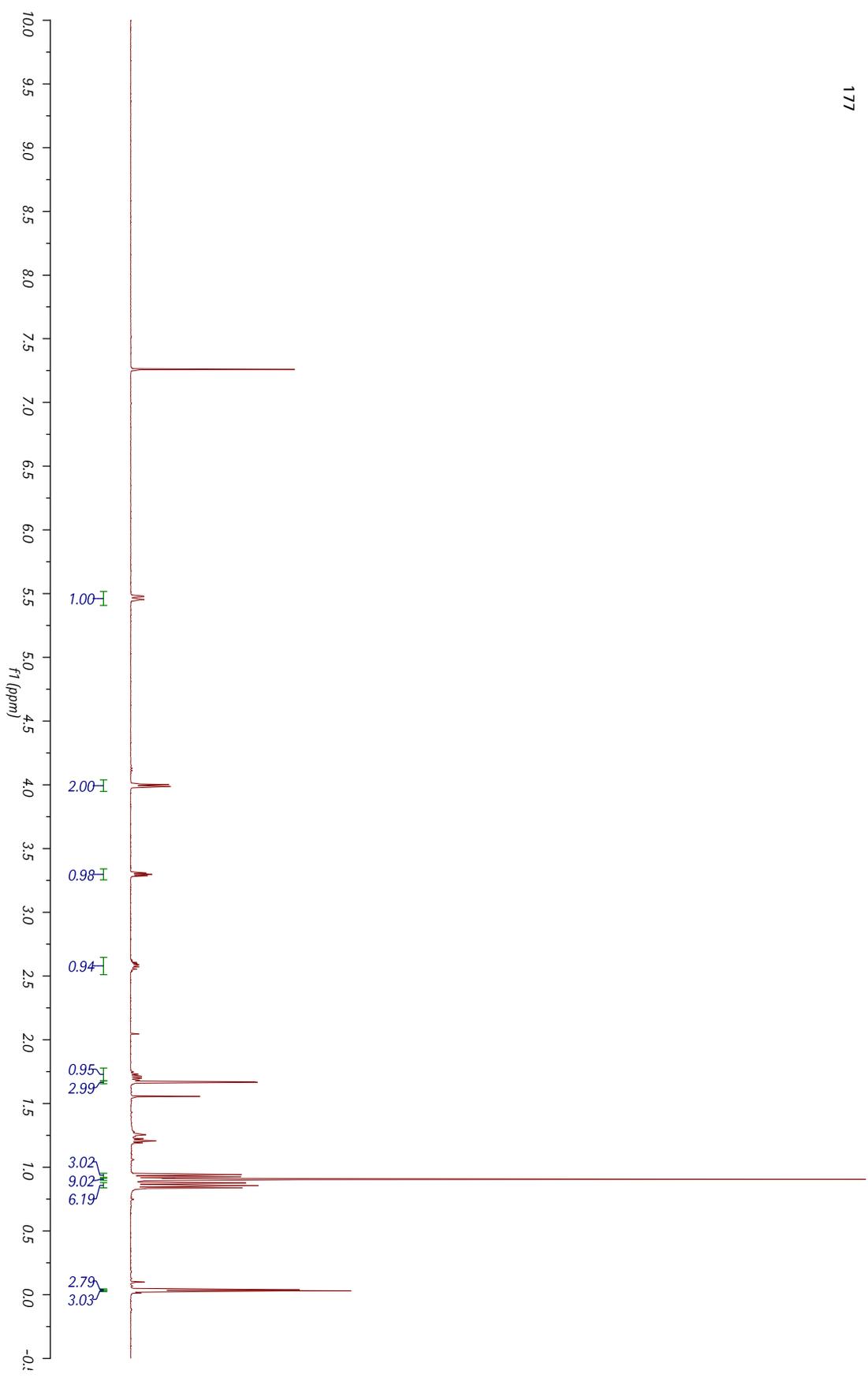
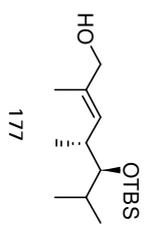


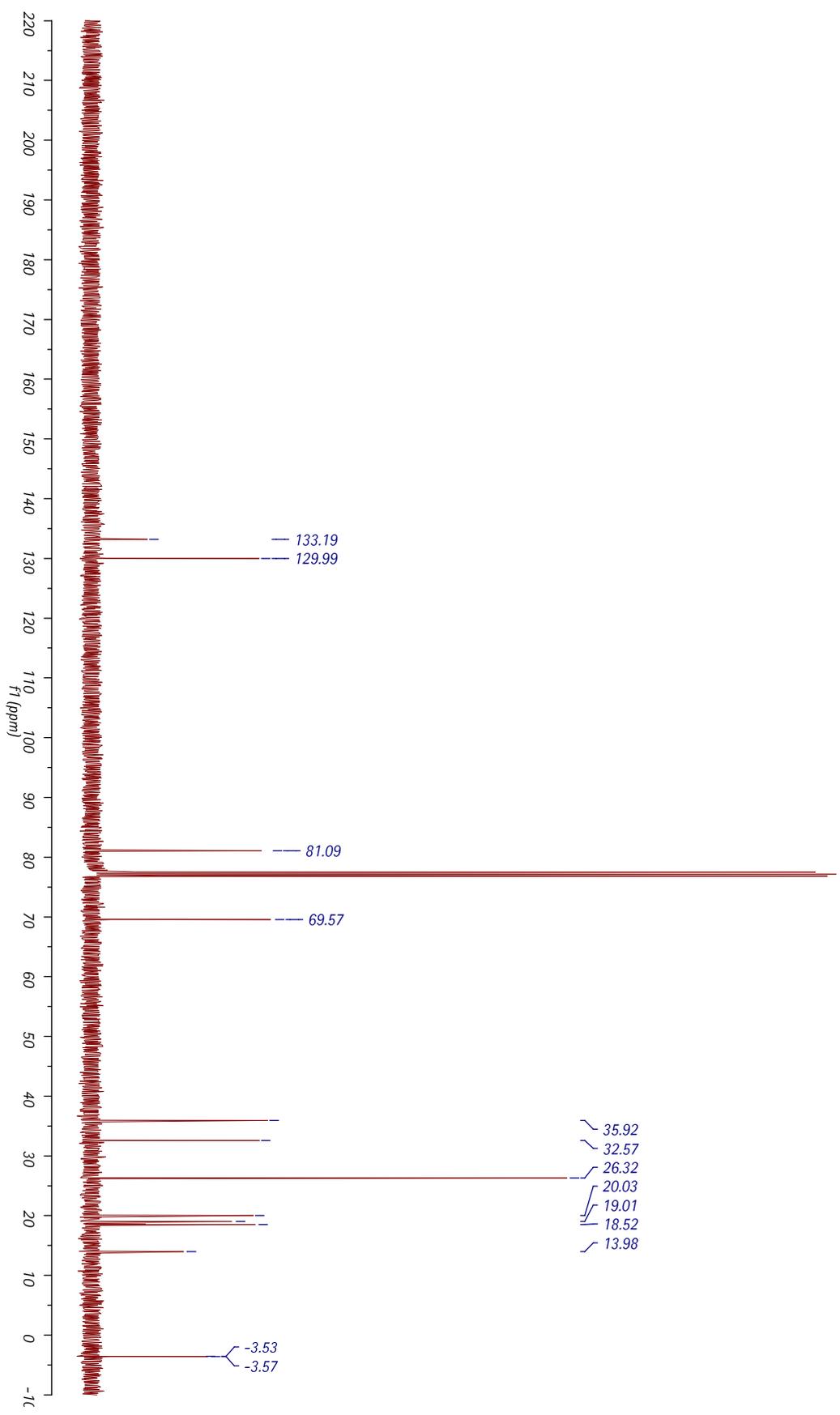
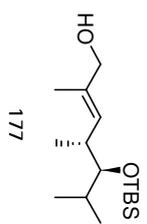


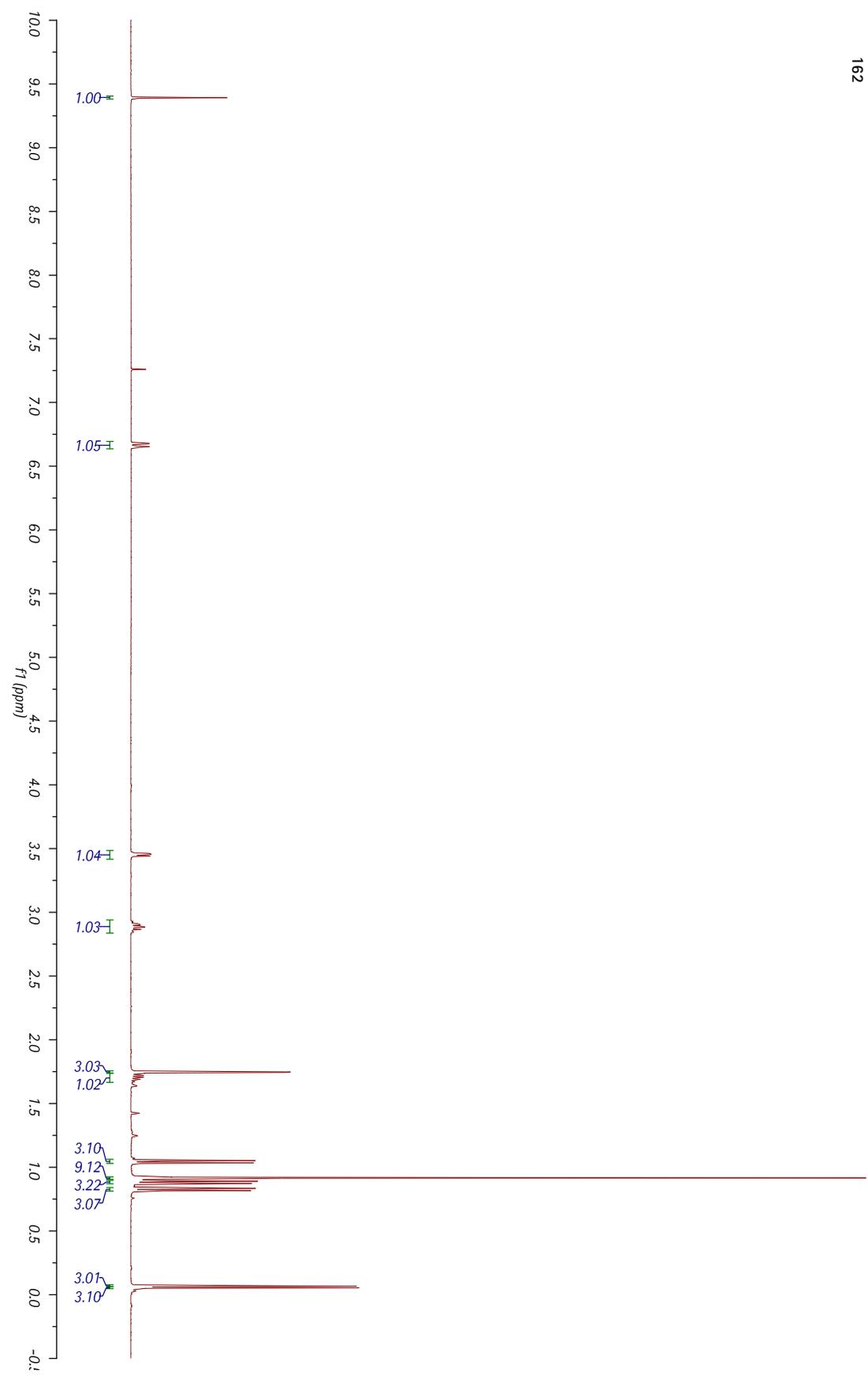
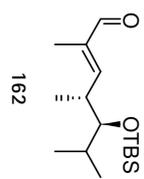


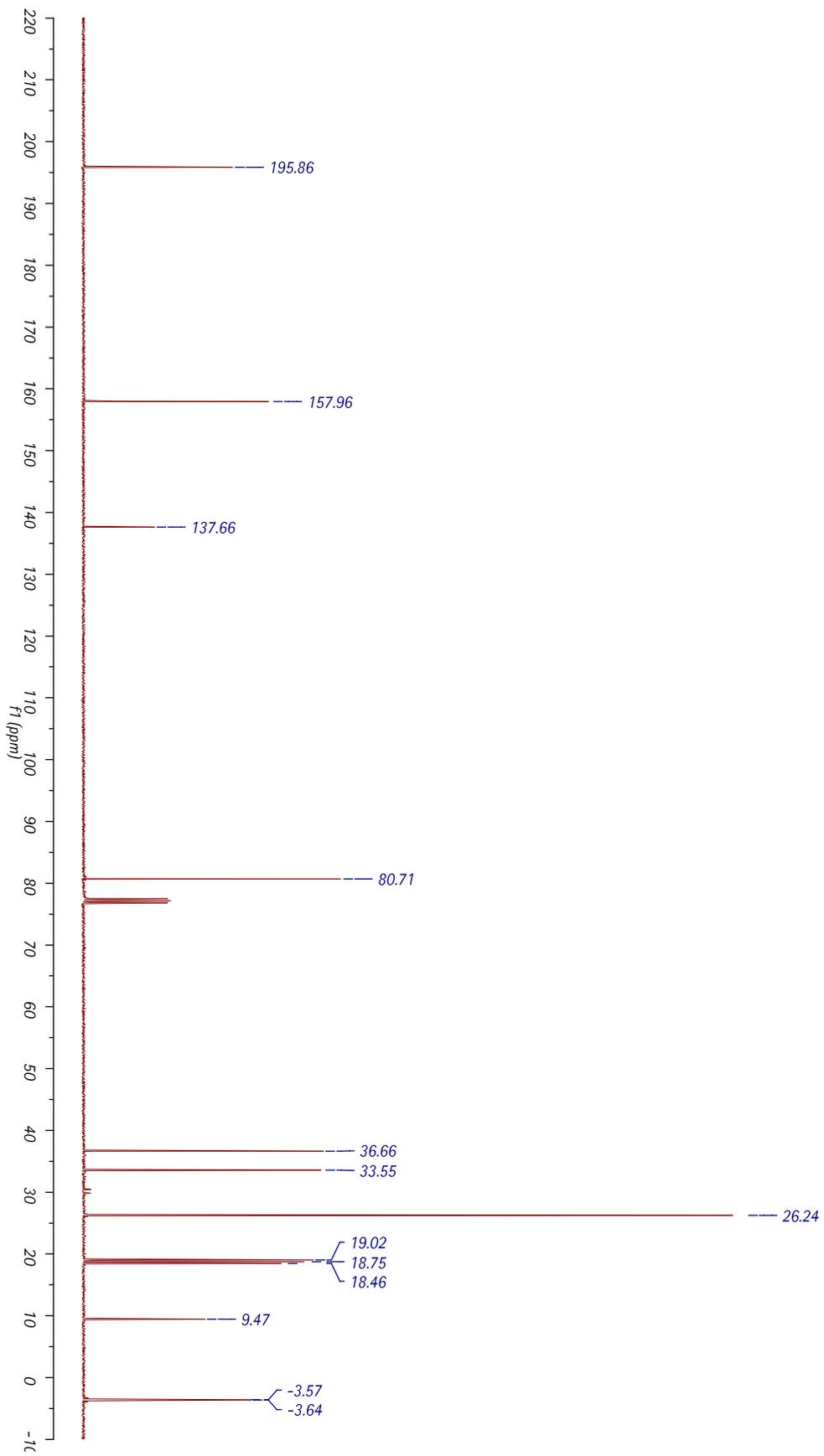
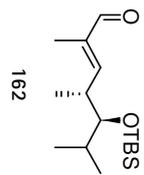


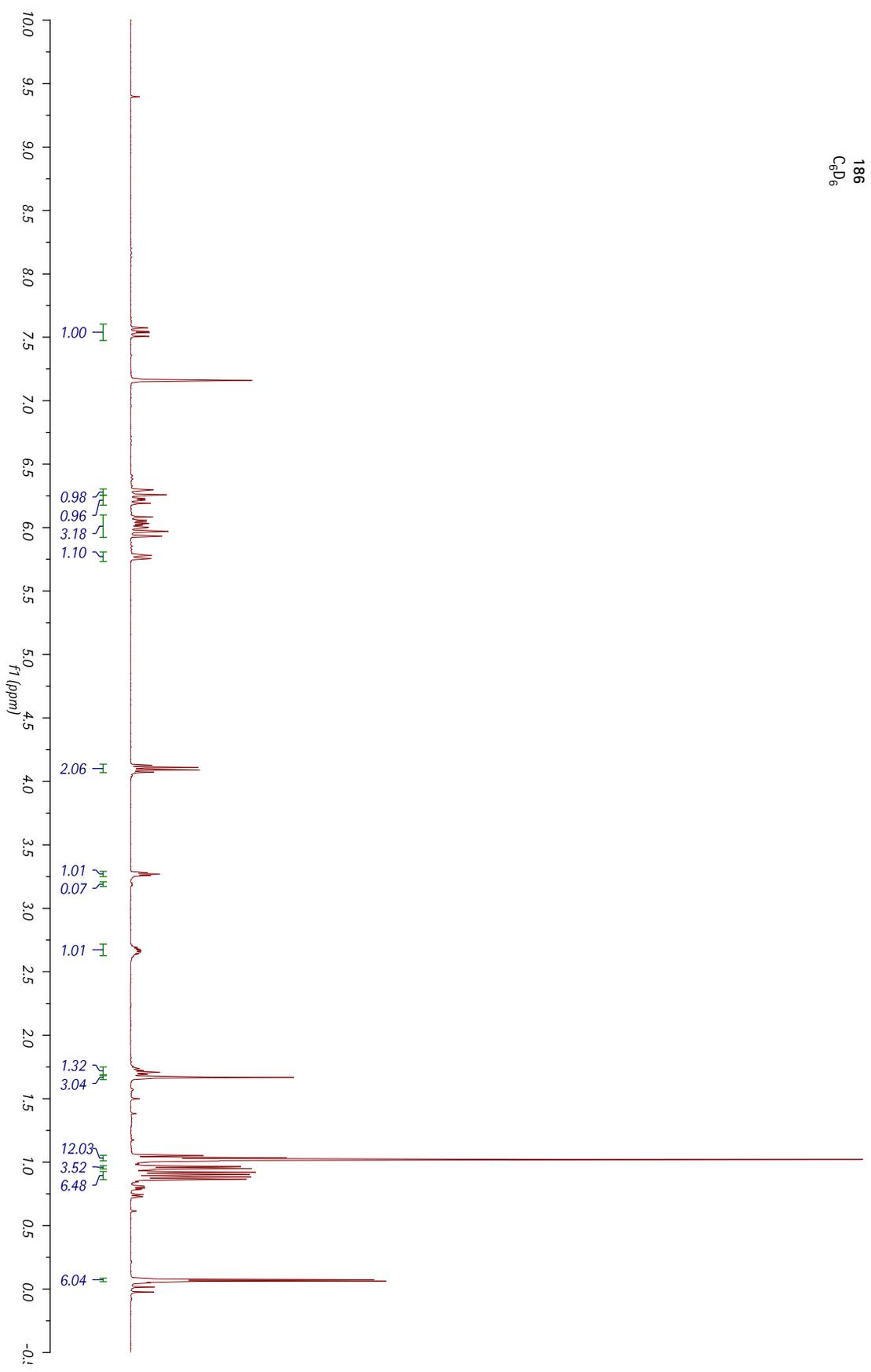
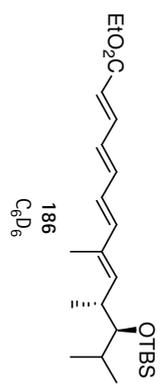


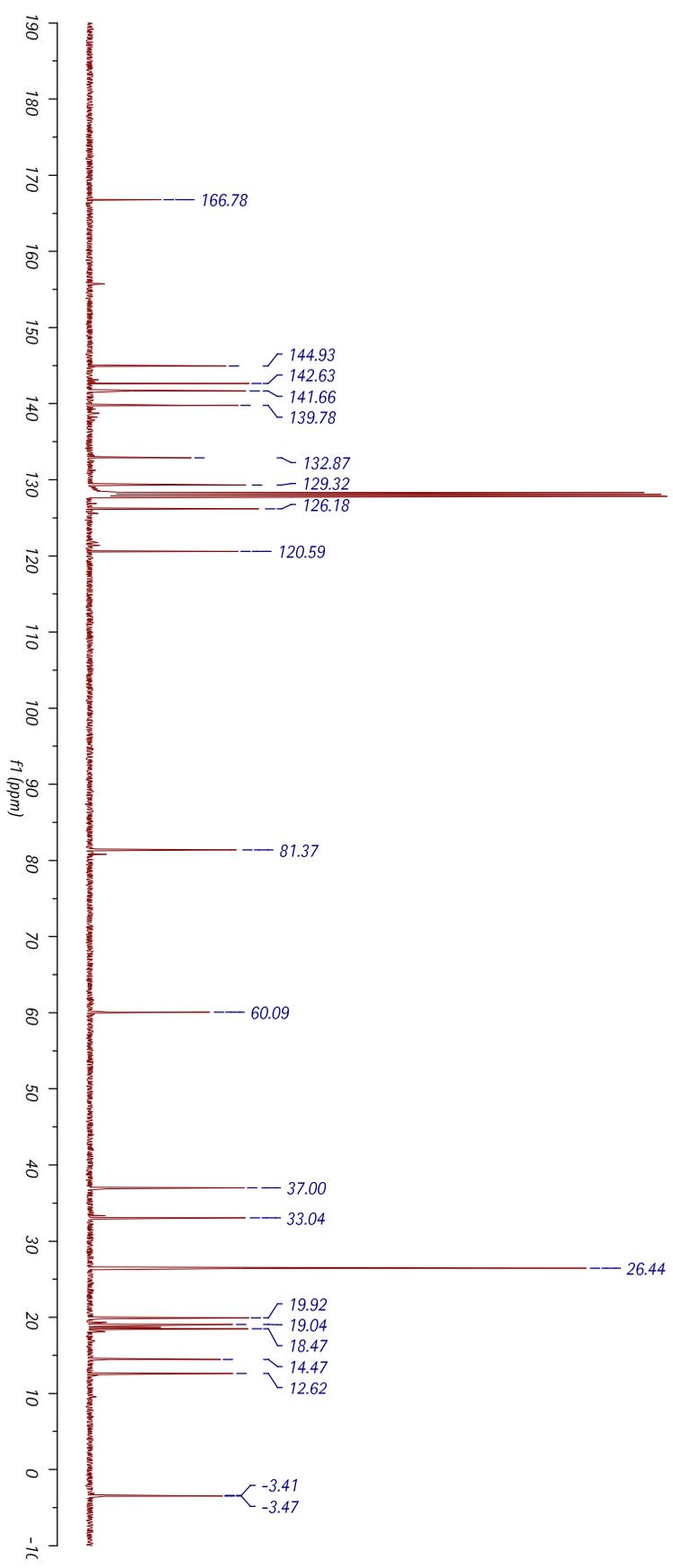
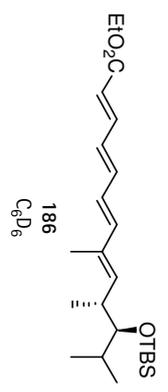


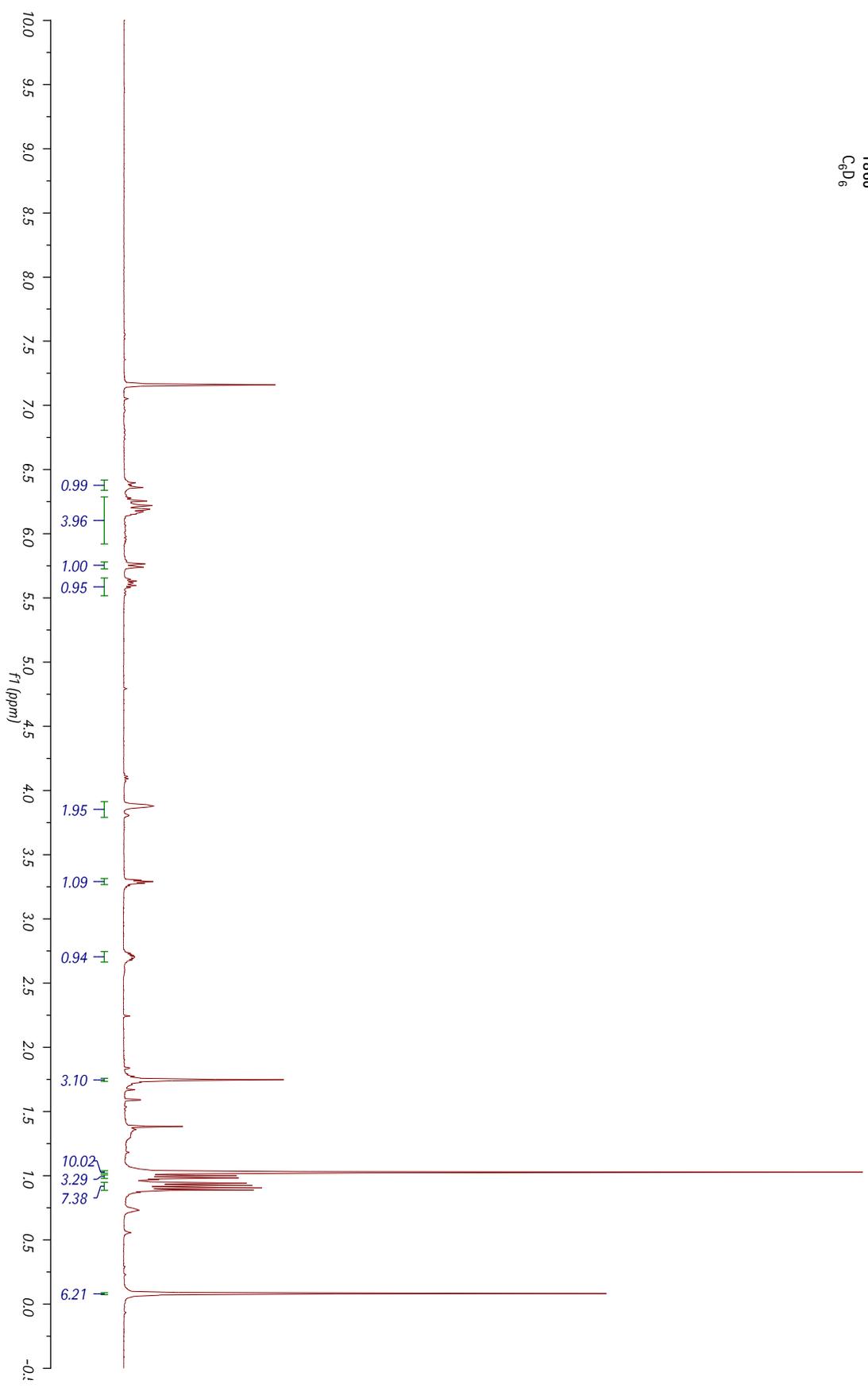
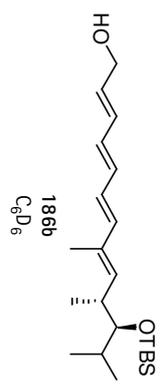


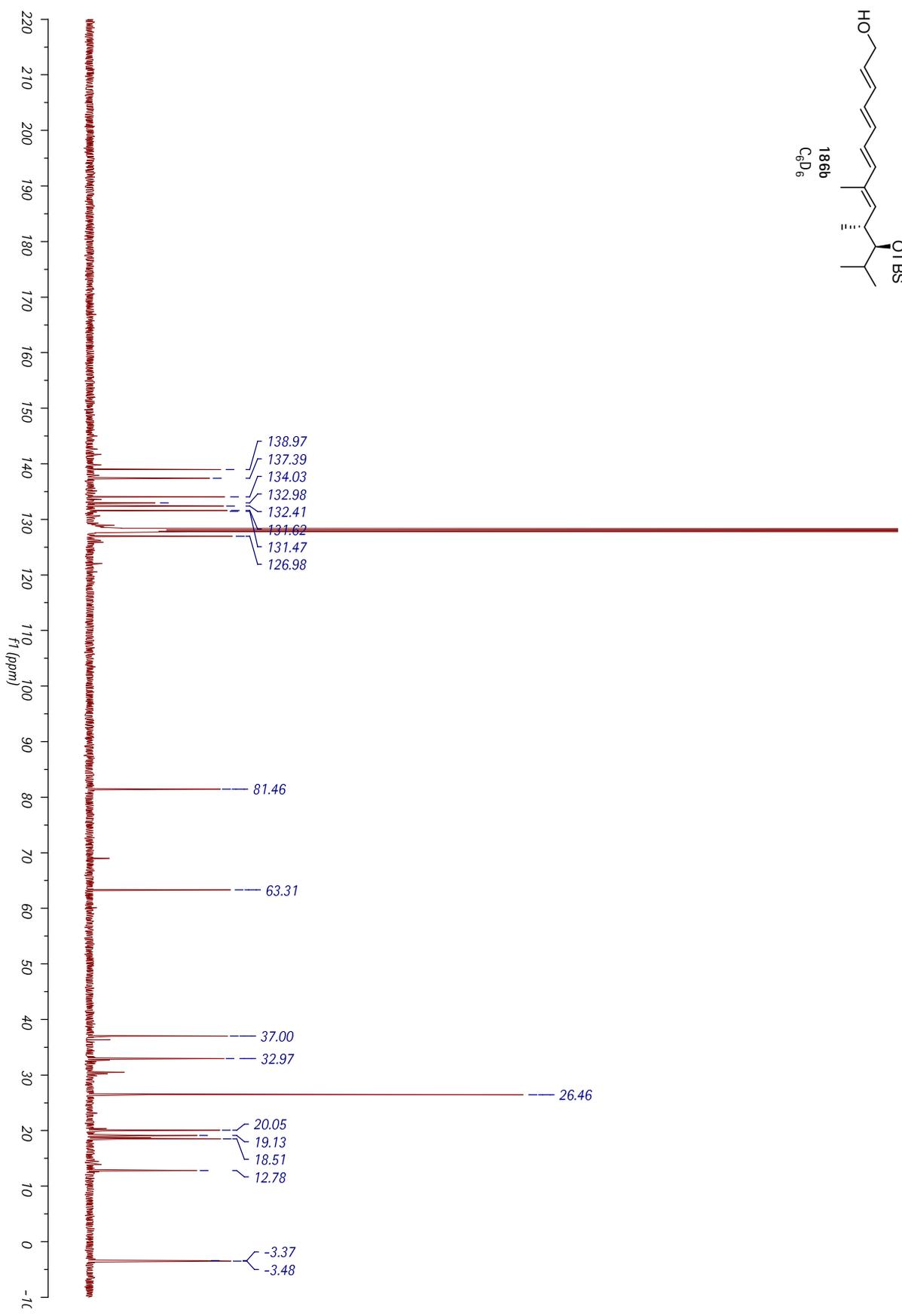
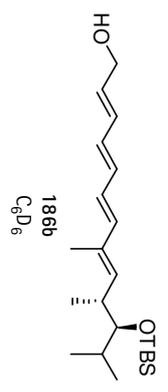


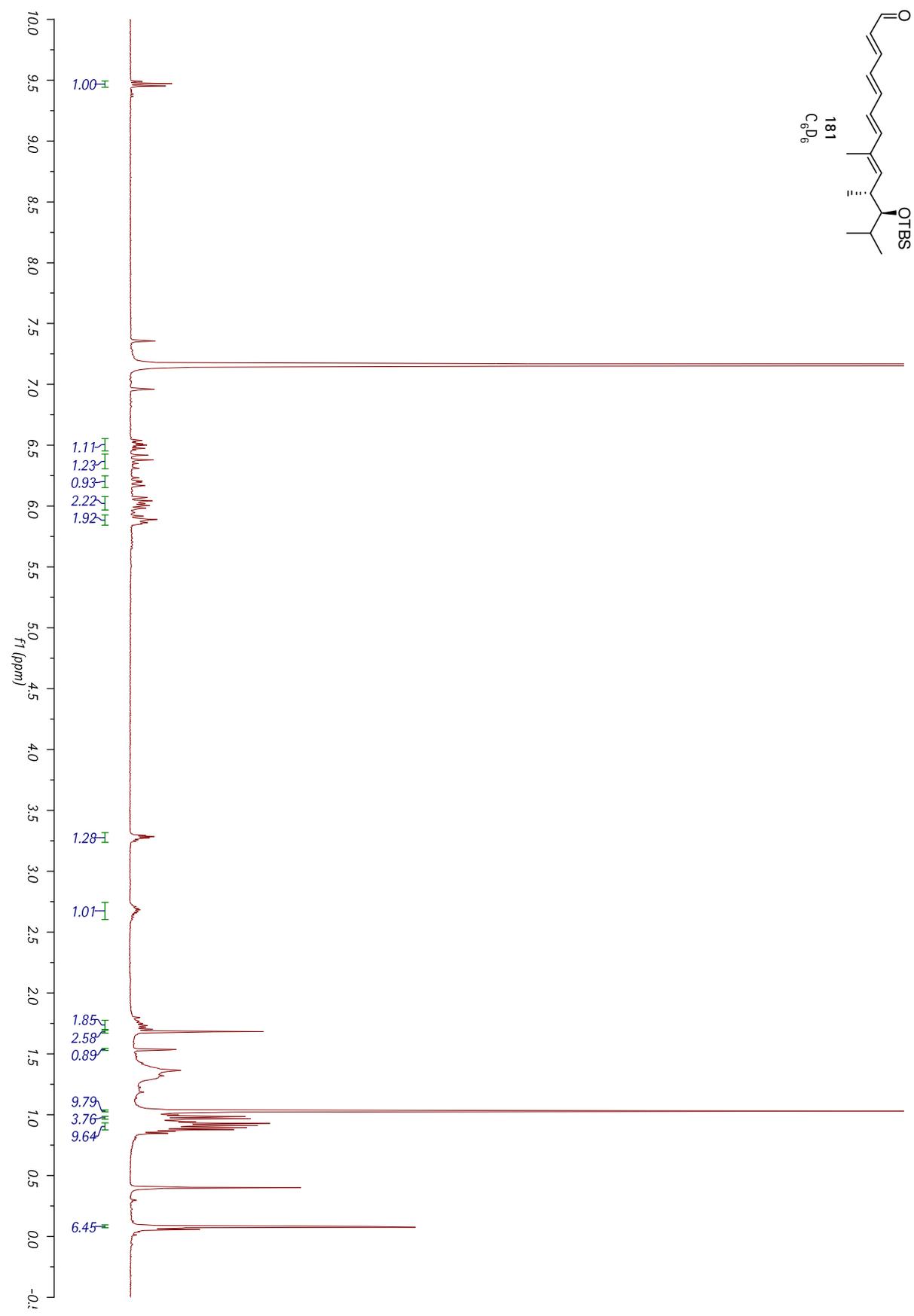
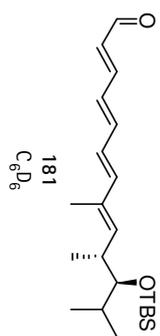


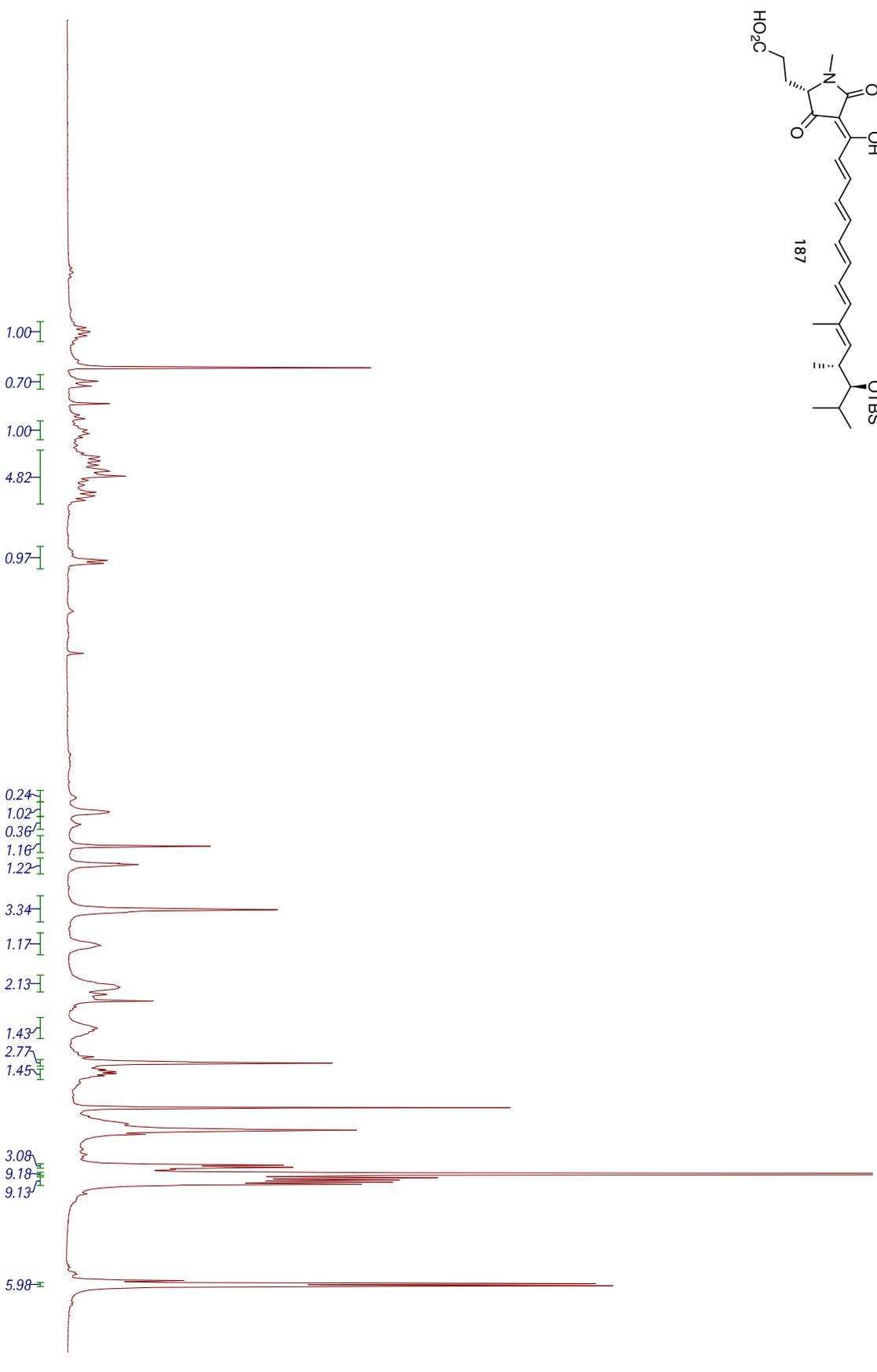
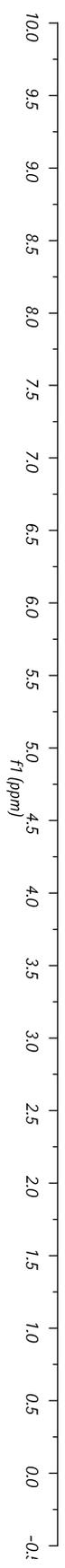
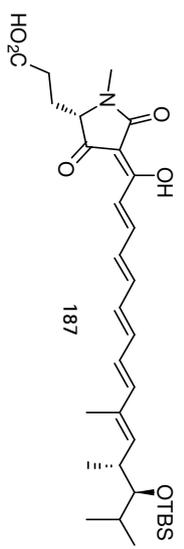


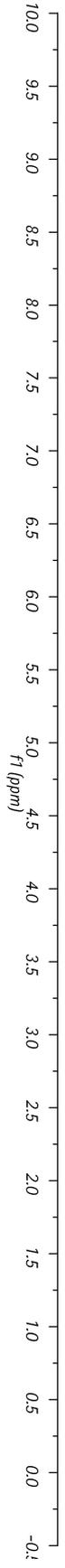
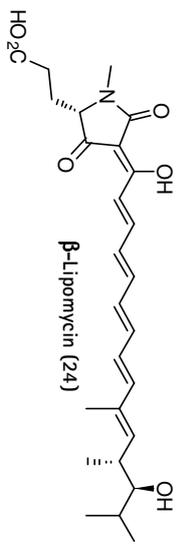




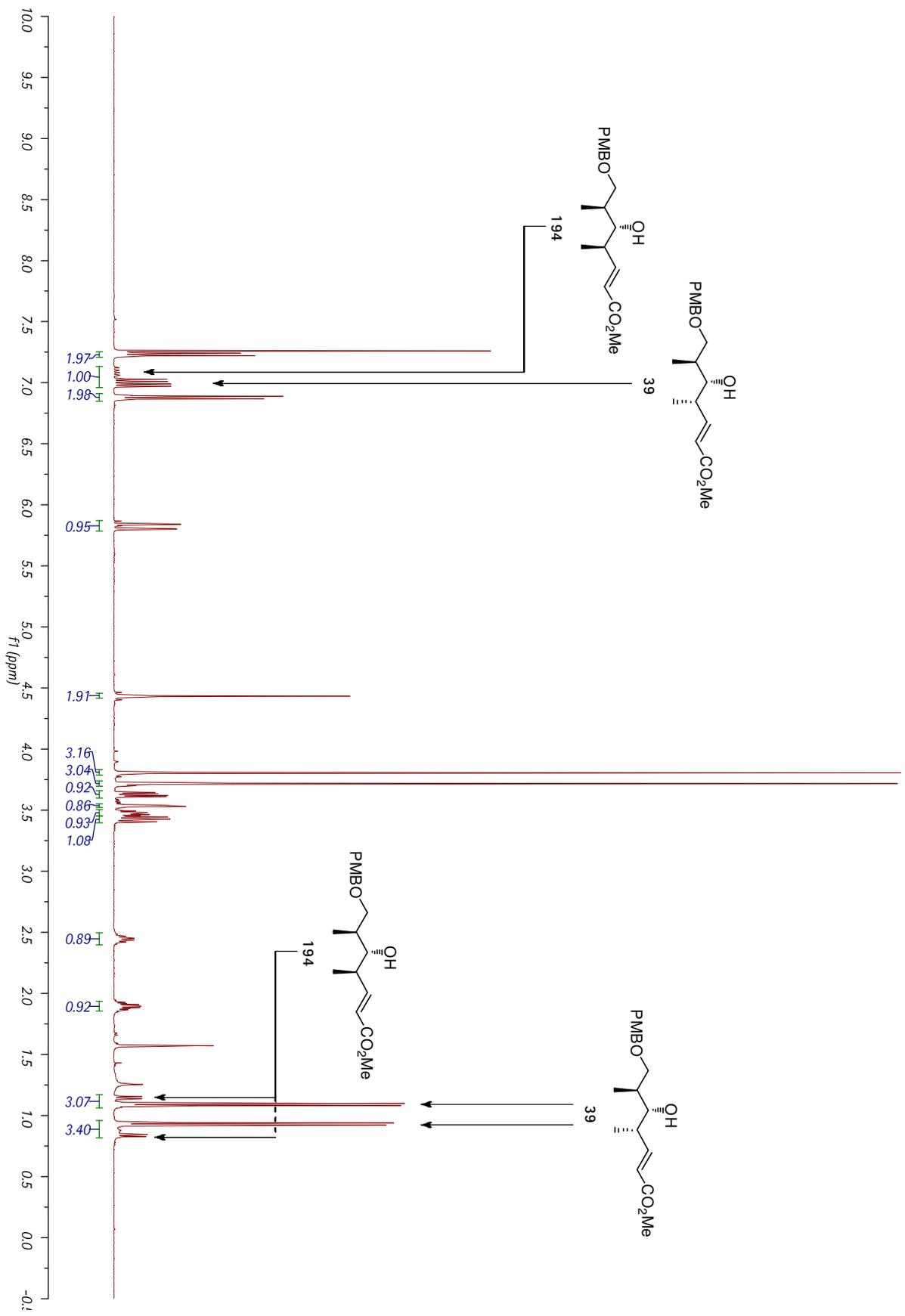


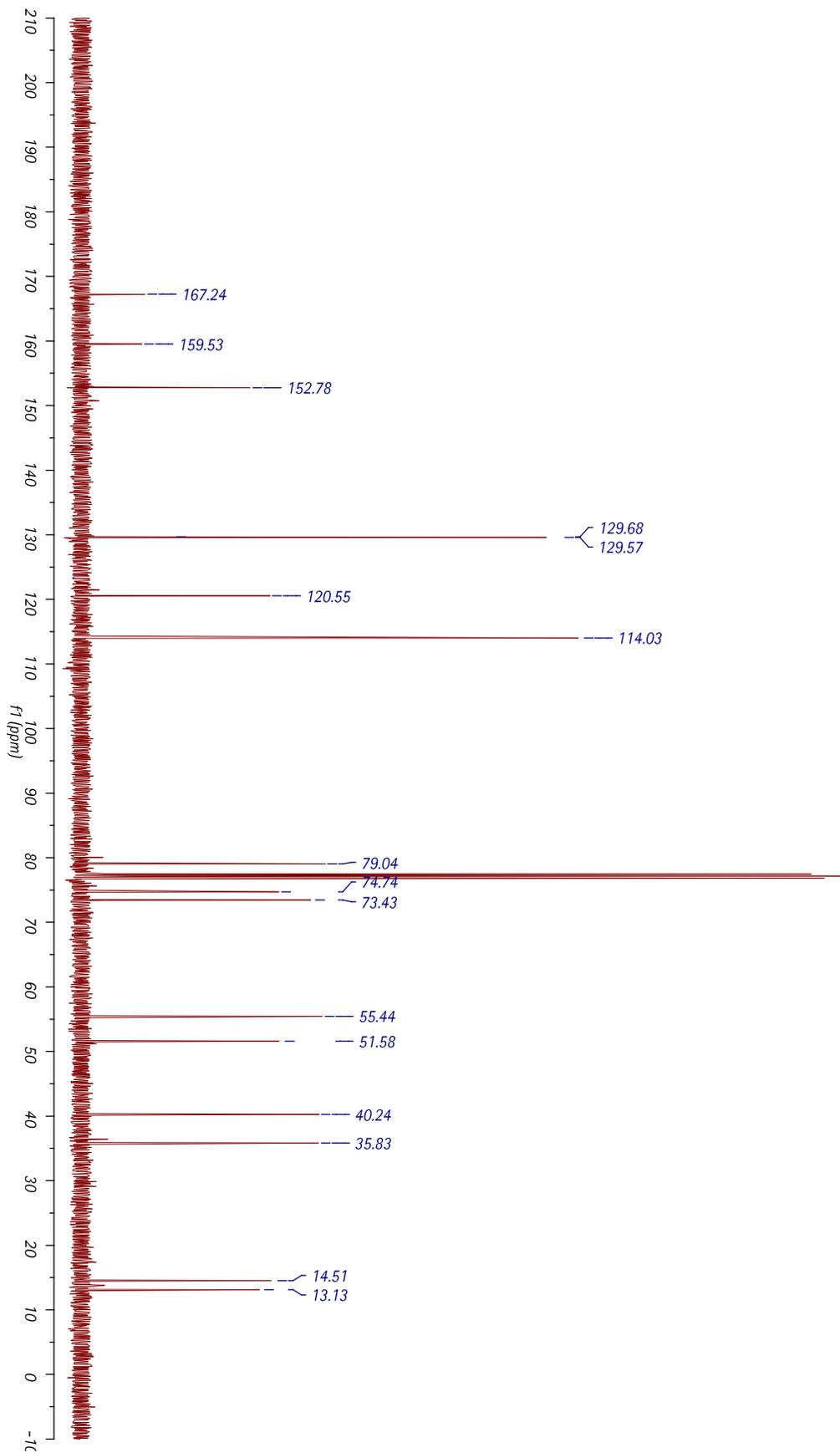
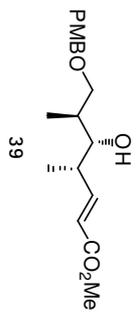


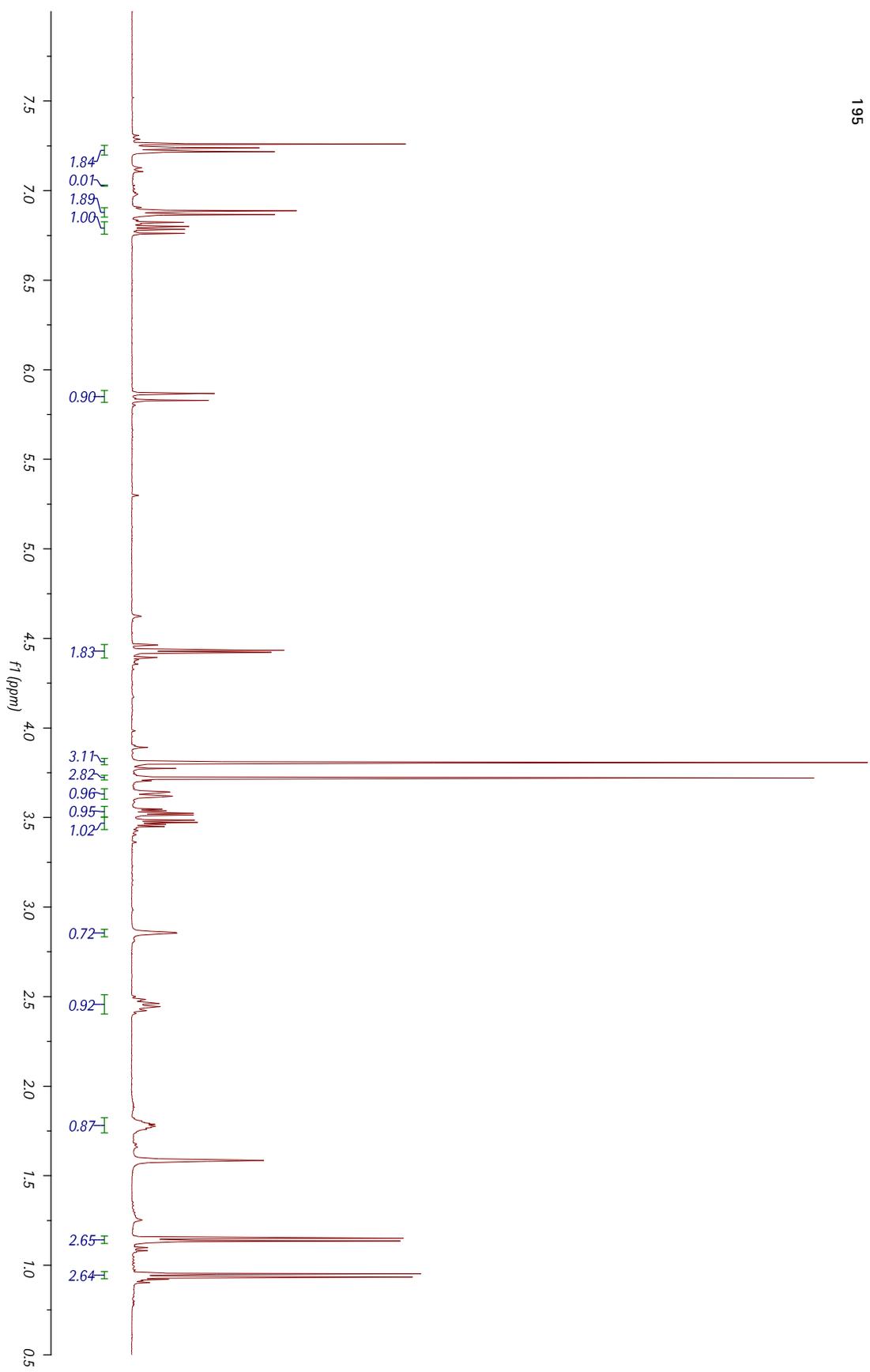
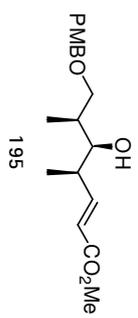


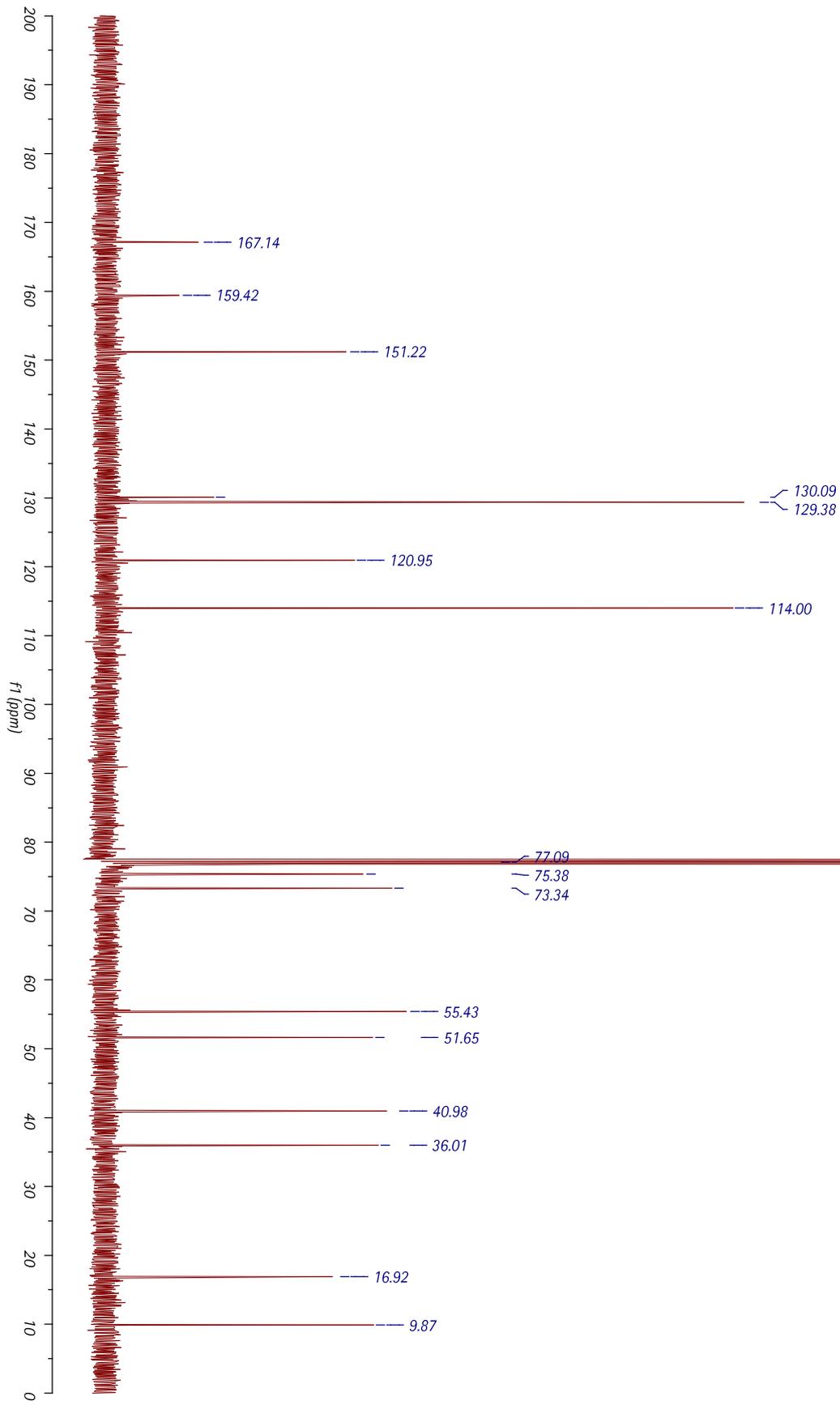
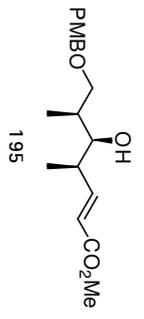


zur diastereodivergenten VMAR









Lebenslauf und Publikationen

Persönliche Daten

Name: Olaf Hartmann, Dipl. Chem.
Geboren: 03.09.1984, Celle
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Akademischer Werdegang

04/2010 – heute
**Leibniz Universität Hannover,
Promotionsstudium, Arbeitskreis Prof. Dr. M. Kalesse**
Dissertation: *Die Totalsynthesen von Aurafuron A und β -Lipomycin sowie Beiträge zur diastereodivergenten vinylogenen Mukaiyama-Aldol-Reaktion* (Abgabe voraussichtlich 06/2013, Disputation voraussichtlich 09/2013).
Betreuung von Studenten in Lehre und Forschung, regelmäßige Vorstellung meiner Forschungsergebnisse in Vorträgen.

10/2004 – 01/2010
**Leibniz Universität Hannover,
Diplomstudiengang Chemie**
Diplomarbeit im Arbeitskreis Prof. Dr. M. Kalesse: *Studien zur Totalsynthese von Aurafuron A* (Note: 1.0).
Ausbildung in Organischer, Anorganischer, Physikalischer und Technischer Chemie.
Diplom-Gesamtnote: mit Auszeichnung.

09/2007 – 06/2008
**Stanford University, Kalifornien, USA
Arbeitskreis Prof. B. M. Trost**
Forschungsaufenthalt: *Beiträge zur asymmetrischen Palladium-katalysierten [6+3]-Trimethylenmethan-Cycloaddition.*

08/1996 – 07/2003
Hermann-Billing-Gymnasium Celle, Abitur
Leistungskurse: Chemie und Mathematik.
Gesamtnote: 2.2

Stipendien

09/2007 – 06/2008
DAAD-Stipendium im Programm „Internationale Studien- und Ausbildungspartnerschaften“ (ISAP) für den Stanford-Aufenthalt.

Zeitschriftenbeiträge

- [1] B. M. Trost, P. J. McDougall, O. Hartmann, P. T. Wathen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14960-14961.
Asymmetric Synthesis of Bicyclo[4.3.1]decadienes and Bicyclo[3.3.2]decadienes via [6+3] Trimethylenemethane Cycloaddition with Tropones.
- [2] O. Hartmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3064-3067, highlighted in *Synfacts* **2012**, *8*, 932.
The Total Synthesis of (-)-Aurafuron A.
- [3] D. Landsberg, O. Hartmann, U. Eggert, M. Kalesse, *Synlett* **2013**, *24*, 1105-1108.
Diastereodivergent Vinylogous Mukaiyama Aldol reaction.

Ausgewählte Posterbeiträge

- [1] O. Hartmann, M. Kalesse, COST-ESF High-Level Research Conference: Natural Products Chemistry, Biology and Medicine III und IV, 5.-10.09.2010 und 28.08.-02.09.2011, Acquafredda di Maratea, Italien.
Studies towards the Total Synthesis of Aurafuron A.
- [2] O. Hartmann, M. Kalesse, Symposium Arbeitsgruppe Wirkstoffentwicklung innerhalb des Herbstkongresses der AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie), 16.11.2011, Berlin.
Studies towards the Total Synthesis of Aurafuron A.