

Totalsynthese von Elansolid B

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. Arne Weber

geboren am 17.04.1984 in Hannover

2013

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirsching

Korreferent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Tag der Promotion: 13.12.2013

Zusammenfassung

Arne Weber

Studien zur Totalsynthese von Elansolid A

Schlagworte: Totalsynthese, biomimetisch, DIELS-ALDER, Methidchinon

Die Elansolide sind eine Familie von Naturstoffen, die am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig als Sekundärmetabolite aus dem Bakterium *Chitinophaga sancti*, GBF 13, isoliert wurden. Die beiden Makrolactone der Elansolide liegen in Form von den Atropisomeren A1 und A2 vor, wobei A2 antibiotische Aktivität gegen eine Vielzahl von Organismen zeigt. Die Biosynthese der Elansolide erfolgt höchstwahrscheinlich über eine intramolekulare DIELS-ALDER Reaktion, die durch Bildung eines Methidchinons initiiert wird. Als Endprodukt der Biosynthese resultiert Elansolid A3, welches den Ausgangspunkt für sämtliche bekannte Elansolide darstellt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Totalsynthese von Elansolid B1 erfolgreich abgeschlossen. Die Schlüsselschritte sind eine biomimetische, intramolekulare DIELS-ALDER Cycloaddition zum Aufbau des Tetrahydroindan-Gerüsts, sowie eine SONOGASHIRA-Reaktion zur Kupplung des West- und des Ostfragmentes. Das labile, *Z*, *E*, *Z*-konfigurierte Trien wurde in einer der letzten Stufen durch selektive Reduktion zweier Dreifachbindungen aufgebaut. Die längste lineare Sequenz der Totalsynthese besteht aus 26 Stufen und die Gesamtausbeute beträgt 2 %.

Im Laufe des Endspiels wurde eine Möglichkeit gefunden, das Methidchinon aus dem benzyllischen Alkohol durch Säurekatalyse zu erzeugen. Ausgehend von dieser Beobachtung wurden diverse Versuche durchgeführt, um das Makrolacton durch einen nucleophilen Angriff der Carboxylfunktion auf das Methidchinon zu schließen.

Des Weiteren wurde ein geeigneter Vorläufer synthetisiert, der es ermöglichte die intramolekulare DIELS-ALDER Reaktion durch Bildung des Methidchinons zu initiieren.

Abstract

Arne Weber

Studies towards the Total Synthesis of Elansolid A

Keywords: total synthesis, biomimetic, DIELS-ALDER, methide quinone

The Elansolids are a family of natural products, which were isolated at the Helmholtz Centre for Infection Research in Braunschweig, that are secondary metabolites from the bacterium *Chitinophaga sancti*, GBF 13. The two macrolactones of Elansolids exist in the form of the two stable atropisomers A1 and A2. Elansolid A2 shows antibiotic activity against numerous organisms. The biosynthesis of the Elansolids probably features a methide quinone initiated intramolecular DIELS-ALDER reaction. Elansolid A3 results as the final product of the biosynthesis, from which all of the other Elansolids can be formed.

Within the framework of this thesis the total synthesis of Elansolid B1 was accomplished. The key steps are a biomimetic, intramolecular DIELS-ALDER cycloaddition to construct the tetrahydroindane moiety, as well as a SONOGASHIRA-reaction for the coupling of the western and the eastern fragment. The labile, *Z, E, Z*-configured triene was installed in one of the final steps of the synthesis through selective reduction of two alkynes. The longest linear sequence consists of 26 steps with an overall yield of 2 %.

In the course of the endgame it was found that it is possible to generate the methide quinone from the benzylic alcohol through acid catalysis. On the basis of this result experiments were carried out in order to form the macrolactone through a nucleophilic attack of the carboxylic function onto the methide quinone.

Furthermore, an appropriate precursor was synthesized which allowed the initiation of the intramolecular DIELS-ALDER reaction *via* the formation of the methide quinone.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen und Vorbemerkungen	1
1.1	Abkürzungen	1
1.2	Vorbemerkungen	5
2	Einleitung	6
2.1	Der Kampf gegen Infektionskrankheiten	6
2.2	Elansolide	9
2.2.1	Bestimmung der Konstitution und strukturelle Besonderheiten	9
2.2.2	Biosynthese	13
2.2.3	Biologische Aktivität	19
3	Problemstellung und Zielsetzung	22
3.1	Totalsynthese von Elansolid A1/A2	22
4	Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse	23
4.1	Retrosynthetische Hauptschnitte	23
4.2	Synthese des Westfragments	24
4.2.1	Vorarbeiten	24
4.2.2	Darstellung des Allylalkohols 43	30
4.2.3	Darstellung des maskierten Phenols	31
4.2.4	IMDA-Cycloaddition	33
4.2.5	Reduktion des Arylketons zur Bildung von <i>epi</i> -C25	36
4.2.6	Entfernung der PMB-Schutzgruppe	39
4.2.7	Darstellung des Phenols	40
4.2.8	Darstellung des C25- <i>epi</i> Westfragments, X-Ray Analyse	41
4.2.9	Inversion des Stereozentrums an C25	42
4.2.10	Reduktion des Arylketons zur Bildung von non- <i>epi</i> C25	45
4.3	Endspiel der Totalsynthese	47
4.3.1	Vorarbeiten	47
4.3.2	Endspiel der Totalsynthese mittels des C25- <i>epi</i> Westfragments	49
4.3.3	Endspiel der Totalsynthese	53
4.4	Methidchinon-vermittelte IMDA	65
4.4.1	Austausch der PMB-Schutzgruppe gegen Silyl-Schutzgruppen	65
4.4.2	Austausch der PMB-Schutzgruppe gegen die Benzylgruppe	66
4.4.3	Darstellung des Aryl-substituierten Allylalkohols	69

5	Zusammenfassung und Ausblick.....	81
5.1	Zusammenfassung	81
5.2	Ausblick.....	85
6	Experimenteller Teil	89
6.1	Generelle Aspekte.....	89
6.2	Darstellung der Verbindungen.....	92
6.2.1	Bekannte Reagenzien und Ausgangsverbindungen	92
6.2.2	Synthese des Westfragments	94
6.2.3	Endspiel der Totalsynthese.....	111
6.2.4	Methidchinon-vermittelte IMDA	126
6.2.5	Zusammenfassung und Ausblick	161
7	Anhang	163
7.1	Molecular Modeling	163
7.2	NMR-Spektren.....	171

1 Abkürzungen und Vorbemerkungen

1.1 Abkürzungen

Å	Angström (0.1 nm)
Ac	Acetat
ACP	Acylcarrierprotein
AL	AMP-Ligase
AMP	Adenosinmonophosphat
Äq.	Äquivalent
Bn	Benzyl
brsm	based on recovered starting material
br	breit
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
<i>c</i>	Konzentration
°C	Grad Celsius
cat.	katalytisch
COSY	correlation spectroscopy
CSA	Camphersulfonsäure
d	Dublett (NMR)
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DH	Dehydratase
<i>Di</i> BAIH	<i>Di</i> isobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan

DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>d.r.</i>	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
EE	Ethylacetat
EI	electron impact
ER	Enoylreduktase
ESI	electrospray ionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
g	Gramm
h	Stunde
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectroscopy
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS
Hz	Hertz
HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
IMDA	intramolekulare DIELS-ALDER
ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propyl
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
KR	Ketoreduktase
KS	Ketosynthase
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamin

m	Meter
m	Multiplett (NMR)
Me	Methyl
Mes	Mesyl
min	Minute(n)
MS	Molekularsieb
MT	Methyltransferase
Mult.	Multiplett
μ	Mikro
NaHMDS	Natrium- <i>bis</i> -(trimethylsilyl)amid
ⁿ Bu	<i>n</i> -Butyl
NMO	<i>N</i> -methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear magnetic resonance
<i>p</i>	para
p	primär
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonsäure
ps	pseudo
q	Quartett
quant.	quantitativ
R	organischer Rest
R _f	Retentionsfaktor
RP	reversed phase
RT	Raumtemperatur

Abkürzungen und Vorbemerkungen

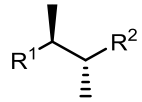
s	Singulett (NMR)
s	sekundär (NMR)
SAM	<i>S</i> -Adenolsylmethionin
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett (NMR)
t	tertiär (NMR)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N, N, N', N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperhutenat
TsOH	Toluolsulfonsäure
UPLC	ultra high performance liquid chromatography
UV	Ultraviolett
X	undefiniertes Halogen
Δ	Differenz (HRMS)
Δ	erhitzen

1.2 Vorbemerkungen

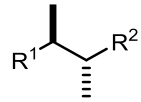
Die Nummerierung der Moleküle in dieser Arbeit folgt nicht den IUPAC-Regeln, sondern wird pragmatisch festgelegt.

Darstellung von Stereochemie in Abbildungen und Schemata:

Zur Darstellung der absoluten Stereochemie werden Keile verwendet, die relative Stereochemie wird durch Balken beschrieben



absolut



relativ

2 Einleitung

2.1 Der Kampf gegen Infektionskrankheiten

Antibiotika sind für die Behandlung von Infektionskrankheiten unersetzlich. Durch ihre Entdeckung und Weiterentwicklung konnte seit den 1940er Jahren die Mortalität von Infektionskrankheiten dramatisch gesenkt werden.¹ Dennoch stellen bakterielle Infektionen heutzutage selbst in Industrienationen die dritthäufigste Todesursache dar.² Dies ist einerseits darin begründet, dass noch nicht sämtliche Bakterien einer Behandlung mit Antibiotika zugänglich sind, andererseits in der Ausbildung von Resistenzen.³

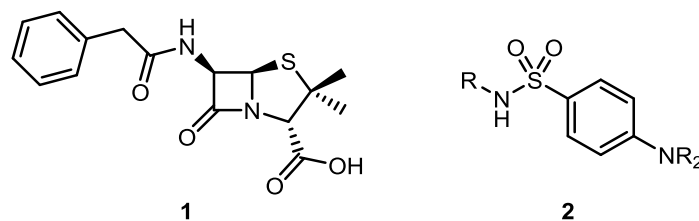


Abbildung 1: Struktur von Penicillin G (**1**) und Grundgerüst der Sulfonamide.

In den anfänglichen Jahren nach ihrer Entdeckung waren die ersten Antibiotika, wie die Sulfonamide (ab 1935) und Penicillin G (**1**, ab 1941, Abbildung 1), kaum verfügbar und daher bis zum Ende des Zweiten Weltkrieges lediglich zur Behandlung von verwundeten Soldaten vorgesehen.¹ Erst als weitere Antiinfektiva entdeckt und die Forschung auf diesem Sektor intensiviert wurde, konnten Produktionsprozesse optimiert und die breite Bevölkerung mit antimikrobiellen Substanzen versorgt werden. Schnell entwickelten sich Antibiotika zum „Wundermittel“ der Medizin und ihre Verwendung beschränkte sich nicht mehr nur auf die Behandlung von bakteriellen Infektionen.¹ Bereits gegen Ende der 1930er Jahre traten infolge des einhergehenden Selektionsdruckes gegenüber einer Behandlung mit diesen Antibiotika resistente Stämme von Bakterien auf. Innerhalb von Militärkrankenhäusern hatte das Bakterium *Streptococcus pyogenes* eine Sulfonamid-Resistenz entwickelt und zudem wurde die erste Penicillin-Resistenz bei *Staphylococcus aureus* beobachtet.^{4,1}

Während sich das Auftreten von resistenten Keimen innerhalb der ersten 25 Jahre nach Einführung der Sulfonamide auf nosokomiale Infektionen beschränkte und insbesondere

¹ A. J. Alanis, *Arch. Med. Res.* **2005**, *36*, 697-705.

² M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Science* **2009**, *325*, 1089-1093.

³ A. L. Demain, *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 821-824.

⁴ S. B. Levy, *Lancet* **1982**, *2*, 83-88.

Patienten betraf, die auf Grund ihres geschwächten Immunsystems anfällig für Infektionen waren, weitete es sich in den folgenden Jahren auf die gesamte Bevölkerung aus.¹ Multiresistente Keime können heutzutage schwere Erkrankungen bei zuvor gesunden Patienten verursachen. Eine erfolgreiche Behandlung ist mit den zugelassenen Antibiotika nur noch eingeschränkt möglich.

Resistenzen können durch spontane Mutation oder die Aufnahme einer neuen genetischen Information entstehen.⁵ Dies führt dazu, dass ein Bakterium nahezu immun gegen ein Antibiotikum wird und es somit zur Selektion kommen kann. Bakterien haben drei Mechanismen entwickelt, um sich vor antibiotisch-aktiven Wirkstoffen zu schützen. Zum einen können Enzyme die entsprechende Substanz entweder komplett zerstören oder durch leichte Modifizierung unwirksam machen. Zum anderen kann ein aktiver Efflux dazu führen, dass die intrazelluläre Konzentration des Antibiotikums unterhalb der Wirkschwelle gehalten wird. Des Weiteren kann das Target des Wirkstoffes so verändert werden, dass keine Aktivität mehr vorhanden ist. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass der Langzeitgebrauch (über zehn Tage) eines Antibiotikums dazu führt, dass die selektierten Bakterien nicht nur gegen das verwendete Antibiotikum resistent sind, sondern auch gegen weitere, strukturell nicht verwandte antibiotisch aktive Wirkstoffe.⁶ Insbesondere der subtherapeutische Einsatz zur Wachstumssteigerung bei Nutztieren ist in diesem Zusammenhang problematisch.⁷

Um weitere Resistenzbildungen möglichst lange zu verzögern, sollte der Einsatz von Antibiotika entsprechend nur dann erfolgen, wenn eine bakterielle Infektion vorliegt. Große Substanzmengen sind dafür in der Regel nicht notwendig, da ein Antibiotikum das jeweilige Bakterium, also die Ursache einer Infektion, direkt bekämpft und somit sehr effektiv ist. Genau hier zeigt sich allerdings das Dilemma, welches erklärt, dass die großen Pharmafirmen heutzutage kaum noch nach antibiotisch aktiven Wirkstoffen suchen: Durch eine Begrenzung des Einsatzes von Antibiotika lässt sich zwar die Entstehung von Resistenzen verzögern, jedoch schränkt eine solche Begrenzung auch die ohnehin schon geringe Gewinnspanne eines potentiellen Antibiotikums weiter ein.

Damit die multiresistenten Stämme von Bakterien, die nur noch eingeschränkt einer Therapie mit Antibiotika zugänglich sind, effektiv bekämpft werden können, ist weitere Forschung auf dem Gebiet der Antiinfektiva notwendig. Die chemische Modifizierung bestehender

⁵ S. B. Levy, B. Marshall, *Nature Med.* **2004**, *10*, 122-129.

⁶ S. B. Levy, *The Antibiotic Paradox: How the Misuse of Antibiotics Destroys Their Curative Powers*, Perseus Publishing, Cambridge 2002.

⁷ S. B. Levy, G. B. Fitzgerald, A. B. Macone, *N. Engl. J. Med.* **1976**, *295*, 583-588.

Wirkstoffe ist eine mögliche Strategie, um dem Resistenzmechanismus innerhalb eines Bakteriums entgegenzuwirken. Hierfür ist die Totalsynthese eines Wirkstoffes geradezu prädestiniert, da durch sie eine gezielte Veränderung der Struktur möglich ist. Die Derivatisierung bestehender Antiinfektiva ist jedoch insgesamt nur auf kurze Sicht Erfolg versprechend.² Deutlich vorteilhafter ist die Entdeckung oder Entwicklung eines neuen Wirkstoffes mit neuem Wirkmechanismus, da es in der Regel länger dauert bis erste Bakterienstämme gegen neue Wirkstoffe Resistenzen ausbilden.

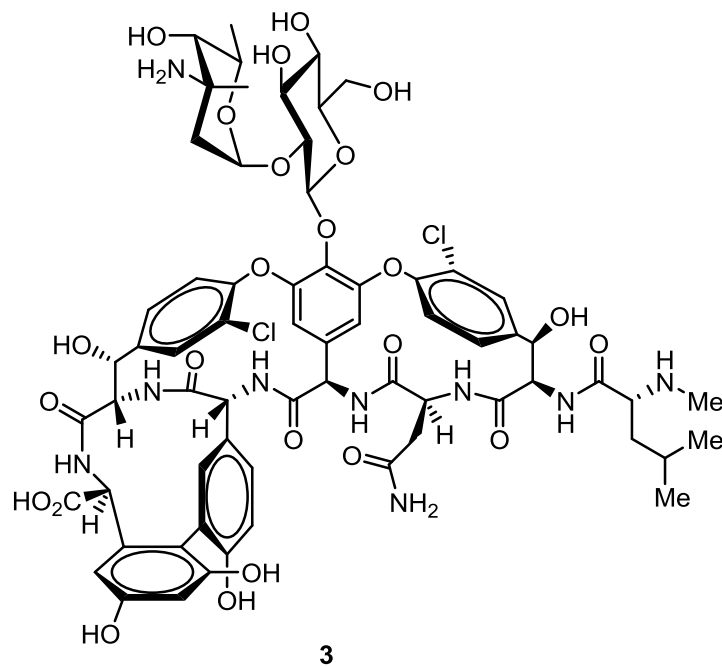


Abbildung 2: Vancomycin (3).

Als reichhaltige Quelle für neue Antiinfektiva haben sich Sekundärmetabolite erwiesen.⁸ Ihre besondere Eignung resultiert aus einer langwierigen Optimierung im Laufe der Evolution zusammen mit einer überaus hohen Permeabilität für biologische Phasengrenzen. Sekundärmetabolite sind für Einzeller nicht lebensnotwendig. Sie dienen vielmehr als Botenstoffe, oder um das Bestehen in der natürlichen Umgebung zu sichern, indem fremde Organismen abgetötet werden. Das bereits erwähnte Antibiotikum Penicillin G (1) wurde erstmals durch die Kultivierung von *Penicillium notatum* gewonnen und der heutzutage ebenfalls als Antibiotikum eingesetzte Wirkstoff Vancomycin (3, Abbildung 2) aus *Amycolatopsis orientalis* isoliert. Einen Zugang zu diesen Stoffen ermöglicht die Fermentation der jeweiligen Produzenten. Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

⁸ F.v. Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194-5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072-5129.

(HZI) konnte so der antibiotisch aktive Naturstoff Elansolid A1 (**4**) aus *Chitinophaga sancti* isoliert werden. *Chitinophaga sancti*, kürzlich neu klassifiziert von *Flexibacter sancti*, bezeichnet einen Stamm von Bakterien, der die Fähigkeit zum Gleiten besitzt und zur Familie der *Chitinophagaceae* gehört.⁹ Die Elansolide sind die ersten polyketidischen Makrolactone, die von der Gattung *Chitinophaga* erhalten wurden.^{10,11}

2.2 Elansolide

Die Elansolide wurden von H. STEINMETZ, K. GERTH und G. HÖFLE am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) als Sekundärmetabolite aus *Chitinophaga sancti* (comb. nov.), GBF 13, isoliert. Sie zeigen antibiotische Aktivität und konnten durch Verfütterungsexperimente mit ¹³C markiertem Acetat und Propionat als Polyketide identifiziert werden.

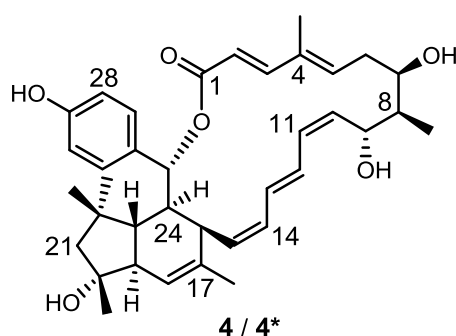


Abbildung 3: Elansolid A1 (**4**) und A2 (**4***).

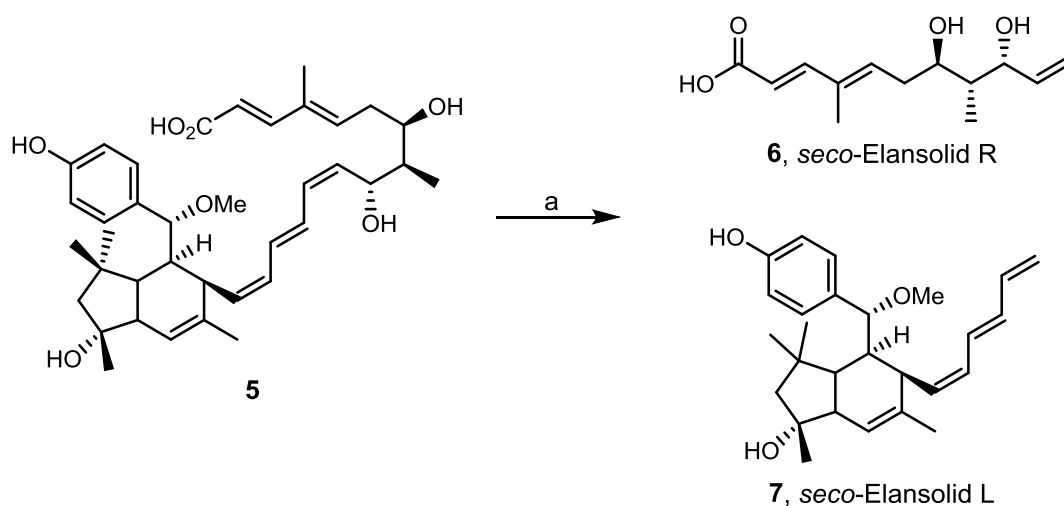
2.2.1 Bestimmung der Konstitution und strukturelle Besonderheiten

H. STEINMETZ und R. JANSEN konnten die Konstitution von Elansolid A1 (**4**) und A2 (**4***) mittels Massenspektrometrie und umfangreicher NMR-spektroskopischer Messungen aufklären. Zudem gelang H. STEINMETZ die Spaltung von Elansolid B2 (**5**) durch Kreuzmetathese.¹¹ Dabei wurden zwei Fragmente erhalten, für die jeweils separat eine Strukturaufklärung durchgeführt wurde (Schema 1).

⁹ P. Kämpfer, C. C. Young, K. R. Sridhar, A. B. Arun, W. A. Lai, F. T. Shen, P. D. Rekha, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2006**, *56*, 2223 – 2228.

¹⁰ K. Gerth, H. Steinmetz, G. Höfle, EP 2 093 212A1, **2009**.

¹¹ H. Steinmetz, K. Gerth, R. Jansen, N. Schläger, R. Dehn, S. Reinecke, A. Kirschning, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 532-536; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 553-557.



Schema 1: Spaltung von Elansolid B2 (**5**) durch Kreuzmetathese: a) GRUBBS II HOVEYDA-Katalysator, Ethylen-Atmosphäre, Ethylacetat, 12 h (**6**: 19 %, **7**: 36 %).

Um die absolute Stereochemie von *seco*-Elansolid R (**6**) aufzuklären, wurde dieses Fragment von N. SCHLÄGER¹² totalsynthetisch dargestellt. Ein Vergleich der spektroskopischen Daten, insbesondere des Drehwertes, des synthetischen und des authentischen, durch Kreuzmetathese erhaltenen Fragmentes zeigte, dass auf beiden Wegen das Fragment mit identischer Stereochemie erhalten worden war.

Die Bestimmung der Stereochemie von *seco*-Elansolid L (**7**) gelang R. DEHN¹³ in Zusammenarbeit mit dem HZI in Braunschweig. Durch Analyse der durch NMR-Spektroskopie und *Molecular Modeling* erhaltenen Daten konnte die relative Stereochemie ermittelt werden. Auf Grund der starren Verknüpfung der beiden *seco*-Elansolid Fragmente im Makrocyclus **4** konnte über die ermittelte absolute Stereochemie von *seco*-Elansolid R (**6**) auf die absolute Konfiguration sämtlicher Stereozentren des Makrolactons geschlossen werden. Den endgültigen Beweis der Stereochemie soll die Totalsynthese des Naturstoffes erbringen.

Elansolid A1 (**4**) weist ein 19-gliedriges Makrolacton auf, dessen Carboxylfunktion in Konjugation zu einem Dien (C2-C5) steht. Zudem findet sich ein *Z-E-Z*-konfiguriertes Trien von C10 bis C15. Insgesamt beinhaltet die Struktur von Elansolid A1 (**4**) neun Stereozentren, von denen drei Teil einer Stereotriade sind. Diese besteht aus einem *trans*-konfigurierten 1,3-Diol und einer Methylgruppe. Eingebettet in ein hochsubstituiertes Tetrahydroindan liegen fünf weitere Stereozentren, eines davon stellt ein tertiärer Alkohol dar. Das letzte

¹² N. Schläger, Dissertation, 2011, Hannover.

¹³ R. Dehn, Dissertation, 2010, Hannover.

Stereozentrum befindet sich in der benzylicchen Position an C25. Auf Grund des angrenzenden, elektronenreichen Aromaten mit freier phenolischer Hydroxygruppe ergründet sich in dieser Position die einzigartige Chemie der Elansolide.

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung konnte nachgewiesen werden, dass von den Makrolactonen Elansolid A1 (**4**) und A2 (**4***) zwei stabile Konformere mit unterschiedlicher Polarität existieren.¹¹ Mittels *Molecular Modelling* wurde beiden Verbindungen eine dreidimensionale Struktur zugewiesen, die jeweils in Abbildung 4 dargestellt ist. Diese stehen im Einklang mit den vicinalen Kopplungskonstanten, die aus NMR-spektroskopischen Messungen erhalten wurden.

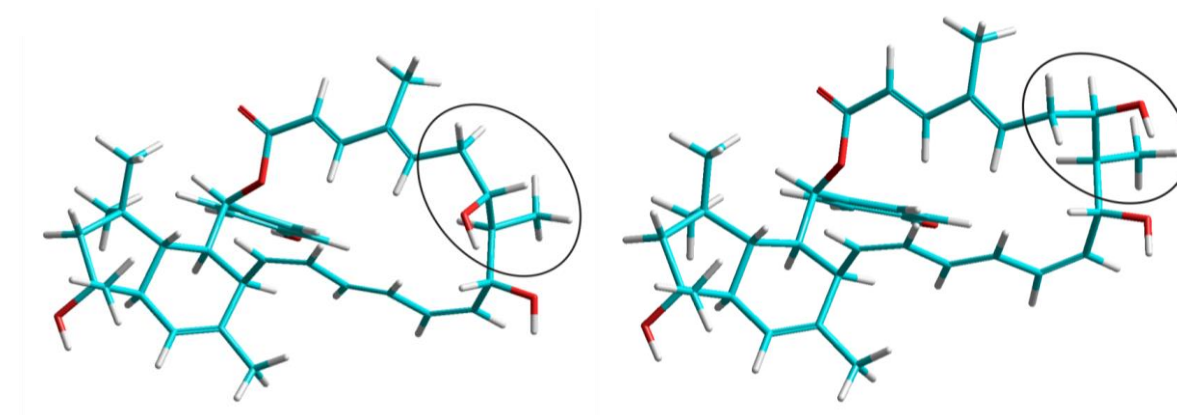


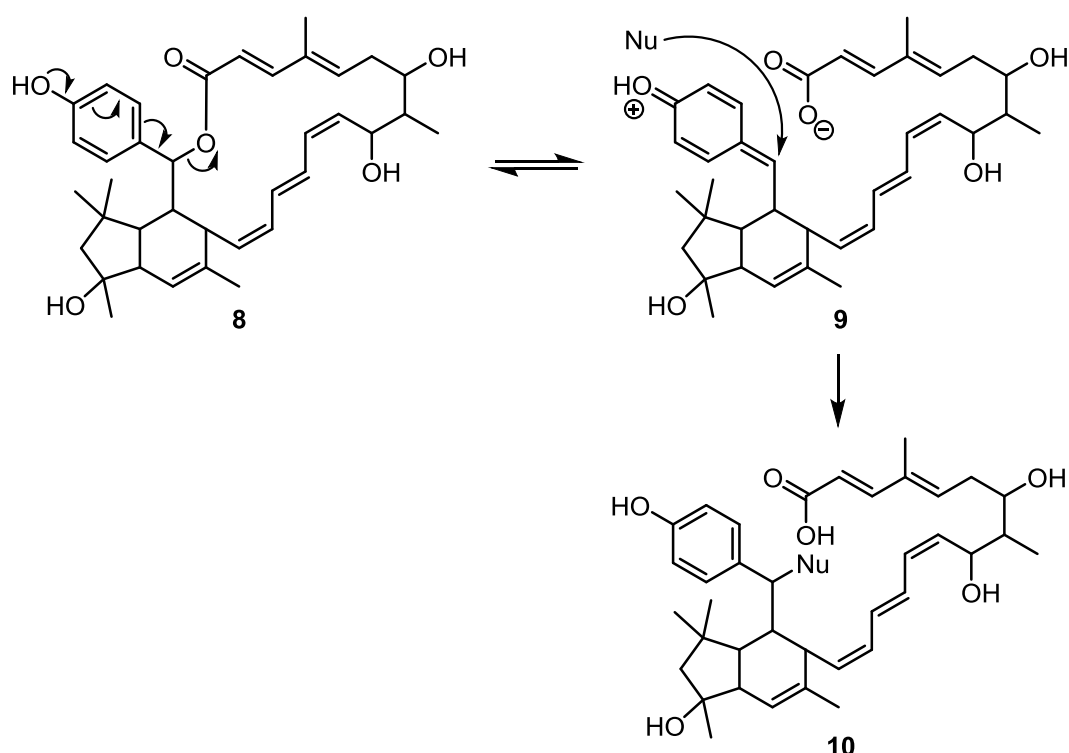
Abbildung 4: Berechnete, dreidimensionale Modelle von Elansolid A1 (**4**, links) und Elansolid A2 (**4***, rechts).¹¹

Die Unterschiede der beiden Verbindungen beschränken sich größtenteils auf den Bereich von C6 bis C8 (markierte Bereiche in Abbildung 4). Während im Fall von Elansolid A1 (**4**) die Methin-Protonen an C6 aus dem Lacton heraus, und die Hydroxyfunktion an C7 in die Kavität des Lactons herein zeigen, ist es im Falle von Elansolid A2 (**4***) annähernd umgekehrt. Hier zeigen die Protonen an C6 eher in das Lacton hinein, und der Alkohol an C7 aus dem Lacton heraus.

Im Einklang mit den gezeigten Strukturen sind die unterschiedlichen Polaritäten von Elansolid A1 (**4**) und Elansolid A2 (**4***). Zudem ergibt sich daraus ein erster Hinweis auf ein pharmakophores Element, da Elansolid A2 (**4***) eine höhere biologische Aktivität als Elansolid A1 (**4**) aufweist.

Elansolid A2 (**4***) wandelt sich bei Raumtemperatur in DMSO- d_6 langsam in Elansolid A1 (**4**) um (55 % nach 6 d). Entsprechend ist Elansolid A1 (**4**) die thermodynamisch stabilere Konformation.¹⁴

Es sind weitere Elansolide bekannt, die möglicherweise über den in Schema 2 gezeigten S_N1 -Mechanismus gebildet werden. Der Elektronendruck des Phenols führt zur Öffnung des Makrolactons und zur Ausbildung des Methidchinon-Kations, welches anschließend durch geeignete Nucleophile abgefangen werden kann. Bemerkenswerterweise werden die daraus resultierenden Produkte in diastereomerenreiner Form erhalten, eine dirigierende Wirkung muss also vorliegen.



Schema 2: Plausibler Mechanismus zu Entstehung von Elansolid-Derivaten aus Elansolid A1/A2.

Je nachdem unter welchen spezifischen Bedingungen (pH-Wert, eingesetzte Lösungsmittel) die Fermentation aufgearbeitet wurde, konnten so beispielsweise die offenkettigen Elansolide B1 (**11**), B2 (**5**), B3 (**12**) oder das durch Zusatz von Anthranilsäure erhaltene Elansolid C1 (**13**) gewonnen werden (Abbildung 5).¹⁵

¹⁴ R. Dehn, Y. Kotsuyama, A. Weber, K. Gerth, R. Jansen, H. Steinmetz, G. Höfle, R. Müller, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3882-3887; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3968-3973.

¹⁵ H. Steinmetz, W. Zander, M. A. M. Shushni, R. Jansen, K. Gerth, R. Dehn, G. Dräger, A. Kirschning, R. Müller, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1813-1817.

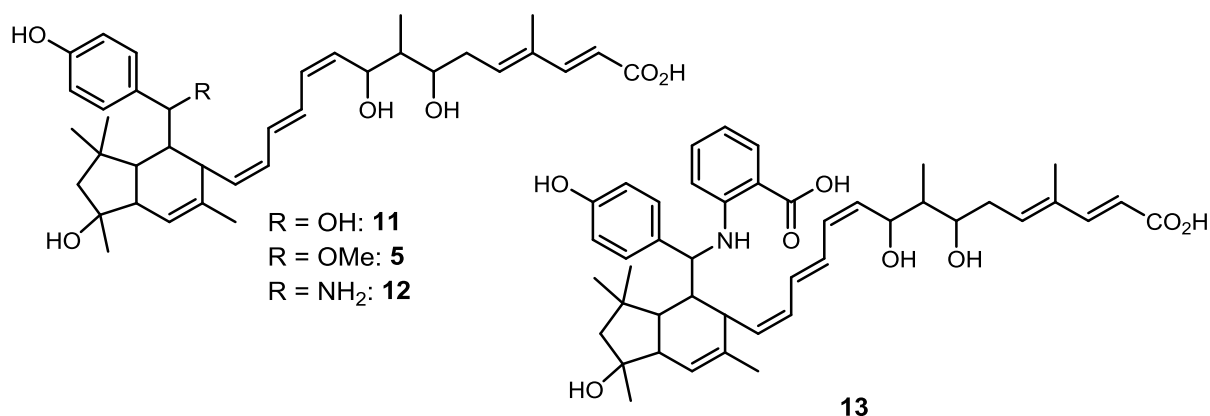


Abbildung 5: Strukturen von Elansolid B1 (**11**), Elansolid B2 (**5**), Elansolid B3 (**12**) und Elansolid C1 (**13**).

Ein weiteres offenkettiges Elansolid ist Elansolid A3 (**14**, Abbildung 6).¹⁶ Dieses wurde erst vor kurzem am HZI isoliert. Seine hohe Reaktivität als MICHAEL-Akzeptor erfordert eine unorthodoxe Aufarbeitung der Fermentation, während der z. B. ausschließlich auf aprotische Lösungsmittel zurückgegriffen werden muss. Entsprechend ist Elansolid A3 (**14**) ein exzellentes Substrat für die Darstellung von Derivaten. Zudem stellt es höchstwahrscheinlich das Schlüsselintermediat zur Bildung sämtlicher Elansolide dar (siehe auch Kapitel 2.2.2).

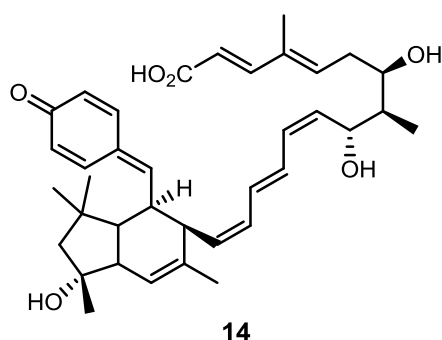


Abbildung 6: Elansolid A3 (**14**).

2.2.2 Biosynthese

Durch Verfütterungsexperimente mit isotopenmarkiertem ¹³C-Acetat und ¹³C-Propionat konnten die Elansolide als Polyketide identifiziert werden. Dabei wurde ausschließlich ¹³C-Acetat eingebaut. Als Starteinheit für die Biosynthese dient *p*-Hydroxybenzoesäure, welche über Chorismat im Shikimisäureweg gebildet wird.

¹⁶ R. Jansen, K. Gerth, H. Steinmetz, S. Reinecke, W. Kessler, A. Kirschning, R. Müller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7739-7744.

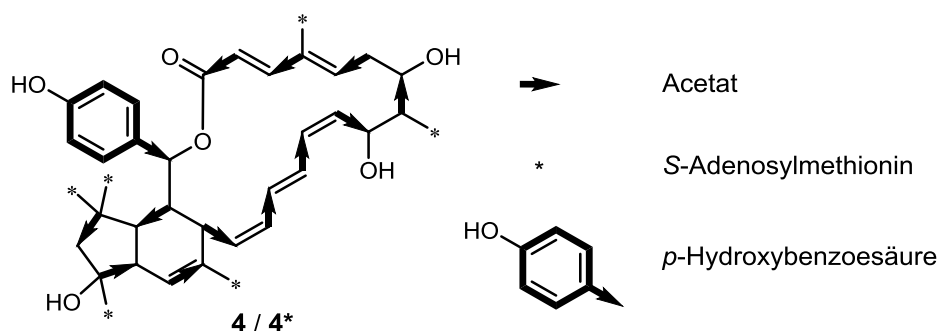


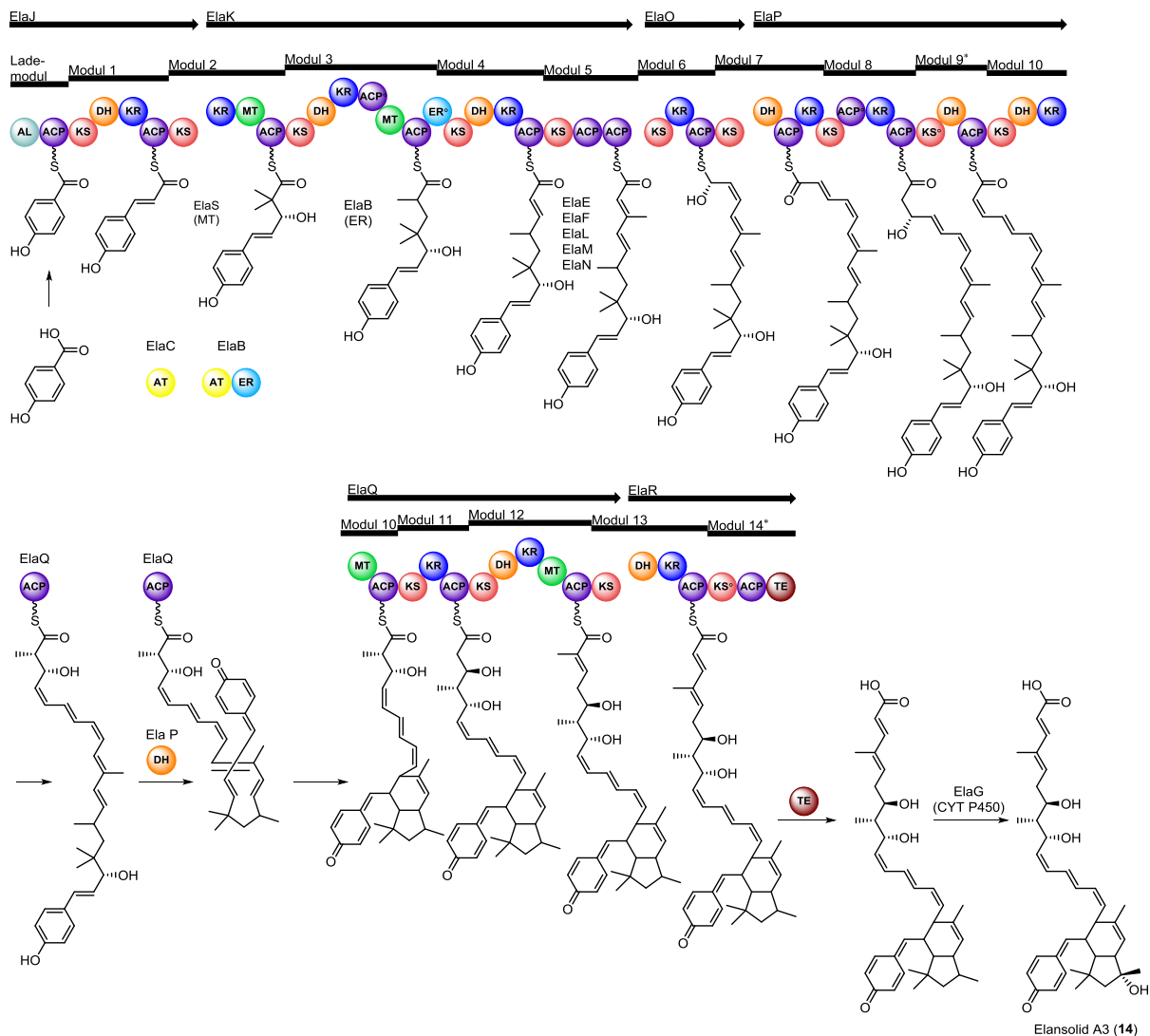
Abbildung 7: Biosynthese der Elansolide.

Die weitere Aufklärung der Biosynthese gelang durch Identifizierung und Sequenzierung des Biosynthese-Genclusters aus *Chitinophaga sancti* im Arbeitskreis von R. MÜLLER.¹⁴ Es wurde festgestellt, dass die Biosynthesemaschinerie eine *trans*-AT-PKS ist. Mehrere Merkmale von *trans*-AT-Systemen, wie eine ungewöhnliche Domänenstruktur und Module, die auf zwei Subeinheiten aufgeteilt sind, wurden gefunden.¹⁷ Im Gegensatz zu einer regulären *cis*-AT ist bei einer *trans*-AT die Acyltransferase nicht streng einem Modul zugeordnet, sondern versorgt in der Regel mehrere. Die Biosynthese erfolgt auf sechs AT-freien PKS-Untereinheiten (Ela J, K, O, P, Q, R), die mit zwei *trans*-AT-Funktionen (codiert durch ElaB und ElaC) wechselwirken (Schema 3). Die Starteinheit *p*-Hydroxybenzoesäure wird zunächst aktiviert und auf das ACP des Lademoduls ElaJ geladen. Anschließend wird diese über zwölf Verlängerungsschritte prozessiert. In Folge der Aufklärung der Biosynthese wurden zwar insgesamt 14 Verlängerungsmodule identifiziert, jedoch sind zwei dieser Module höchstwahrscheinlich nicht aktiv, da Modul 9 und Modul 14 nicht das hoch konservierte HGTGT-Motiv enthalten, welches für den decarboxylierenden Verlängerungsschritt essenziell ist.¹⁷ Zudem tragen die zusätzlichen ACP-Domänen in den Modulen 3 und 8 nicht die entscheidenden Serinreste und die ElaK-ER-Domäne weist einige Mutationen in der konservierten Region auf, so dass diese Domänen der Elansolid-Biosynthesemaschinerie während der Polyketidbildung nicht funktionsfähig sind.

Die geminalen Methylgruppen an C21 werden wahrscheinlich im Anschluss an den zweiten Verlängerungsschritt durch die MT-Domäne und die *trans*-agierende MT ElaS eingefügt. Möglich ist jedoch auch, dass die doppelte Methylierung durch die interne MT-Domäne katalysiert wird. In diesem Falle wäre ElaS für die Biosynthese von Elansolid nicht erforderlich; es könnte allerdings auch zu einem späteren Zeitpunkt der Biosynthese aktiv sein.

¹⁷ J. Piel, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 996-1047.

Einleitung



Schema 3: Biosynthese von Elansolid A3 (**14**). Die Module 9 und 14 fügen keine Verlängerungseinheiten ein und sind mit * markiert. Inaktive Domänen sind mit ° gekennzeichnet. AL: AMP-Ligase, ACP: Acylcarrierprotein, KS: Ketosynthase, DH: Dehydratase, KR: Ketoreductase, MT: Methyltransferase, AT: Acyltransferase, ER: Enoylreductase, TE: Thioesterase.¹⁴

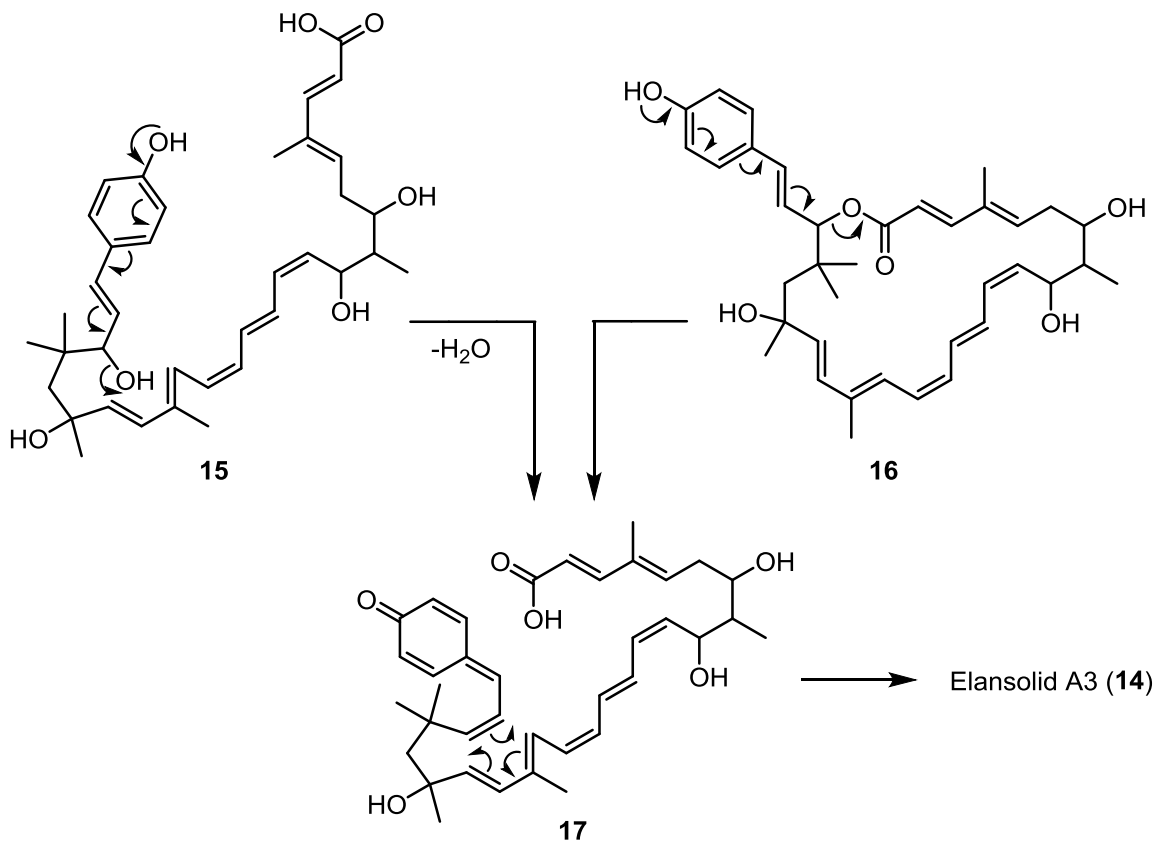
Da durch die ER-Sequenzanalyse Ähnlichkeiten der ER-Domäne in Modul 3 mit den nichtfunktionalen ER-Domänen im Bryostatin-Biosyntheseweg festgestellt wurden, ist es möglich, dass diese Domäne möglicherweise nicht aktiv ist.¹⁷ Dementsprechend würde die Reduktion der Doppelbindung durch ElaB katalysiert. Die Proteine Ela E, F, L, M, N sind im Elansolidbiosynthese-Gencluster kodiert und für die β -Alkylierung an C17, welche in Modul 5 stattfindet, verantwortlich. Im Laufe der Module 6/7 und 8/9 findet jeweils eine Dehydratisierung statt.

Sämtliche über die entsprechenden KR-Domänen vorhergesagten Konfigurationen der erzeugten Doppelbindungen sind sowohl im Einklang mit den Konfigurationen der

Doppelbindungen, die an der postulierten IMDA-Reaktion beteiligt sind, als auch mit den Konfigurationen der übrigen Doppelbindungen des Naturstoffes.¹⁸ Die zusätzliche DH-Domäne in Modul 10 katalysiert vermutlich die Abspaltung der OH-Gruppe an C23, welche zusätzlich durch den Elektronendruck der freien, *para*-ständigen Hydroxyfunktion des Phenols begünstigt wird. Dabei kommt es zur Bildung des Methidchinon-Intermediates. Ermöglicht wird dies durch die vorherige SAM-vermittelte doppelte Methylierung an C22, da so keine Doppelbindung an C22/C23 entstehen kann. Auf Grund der Konjugation des Methidchinons zur Doppelbindung an C23/C24 resultiert eine starke Absenkung des LUMO_{Dienophil}, welche im Zusammenspiel mit dem elektronenreichen HOMO_{Dien} von C16 bis C19 zu einer intramolekularen DIELS-ALDER Reaktion (IMDA) führt. Zusätzlich wird die Cyclisierung durch den doppelten THORPE-INGOLD-Effekt begünstigt, der durch die beiden quartären Zentren ausgeübt wird. Ein Enzym ist an der IMDA-Reaktion, abgesehen von der Bildung des Methidchinons, höchstwahrscheinlich nicht beteiligt. Anschließend erfolgt die Kettenverlängerung des Methidchinon-Cycloadduktes, welches im letzten Modul durch die TE-Domäne hydrolysiert wird. Die abschließende Oxidation an C20 wird vermutlich durch die Cytochrom (CYT)-P450 Monooxygenase ElaG katalysiert.

Eine weitere Möglichkeit besteht jedoch auch darin, dass die PKS-Prozessierung zunächst mit dem linearen Polyketid fortgeführt wird und so zu den in Schema 4 gezeigten Vorläufern für die IMDA-Cyclisierung führen könnte, je nachdem ob die TE-Domäne im abschließenden Schritt lediglich die Hydrolyse (Vorläufer **15**) oder auch die Makrolactonisierung (Vorläufer **16**) katalysiert. Im Falle des offenkettigen Vorläufers **15** müsste der Alkohol an C23 für die Bildung des Methidchinons in eine geeignete Fluchtgruppe überführt werden (z.B. katalysiert durch eine DH-Domäne), während für die spontane Eliminierung der Carboxylfunktion des Makrolactons **16** bereits der Elektronendruck des Phenols ausreichen sollte.

¹⁸ S. Donadio, L.Katz, *Gene* **1992**, *111*, 51-60; N. S. Scrutton, A. Berry, R. N. Perham, *Nature* **1990**, *343*, 38-43.



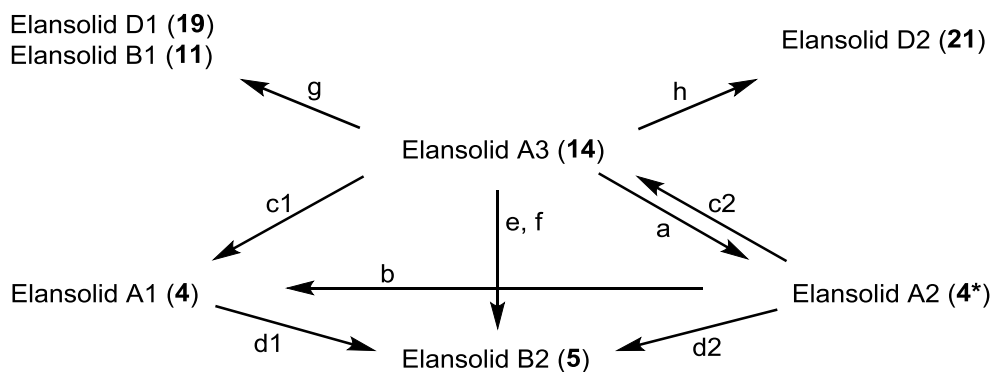
Schema 4: Biogenese von Elansolid A3 (**14**) aus den denkbaren Vorläufern **15** und **16**.¹⁴

In allen Fällen ist das finale Produkt der Biosynthese das hochreaktive Elansolid A3 (**14**), welches sich nur unter speziellen Bedingungen isolieren lässt. So führt bereits ein falscher pH-Wert oder eine Lagerung bei Raumtemperatur zur Bildung von Elansolid A2 (**4***), während das Vorliegen externer Nucleophile, wie z.B. Wasser oder Methanol, zur Bildung der Elansolide B1 (**11**) oder B2 (**5**) führt.

Einen Überblick über die bekannten Umwandlungen innerhalb der Familie der Elansolide gibt Tabelle 1. Sämtliche Elansolide lassen sich ausgehend von Elansolid A3 (**14**) herstellen. Die Elansolide D1 (**19**) und D2 (**21**) konnten am HZI in Braunschweig nicht aus der Fermentation isoliert werden. Erst als Elansolid A3 (**14**) mit Ameisensäure behandelt wurde, konnte Elansolid D1 (**19**), und nach Behandlung mit der stärkeren Trifluoressigsäure auch Elansolid D2 (**21**) erhalten werden.¹⁶ Dies legt die Vermutung nahe, dass es sich bei den Elansoliden D1 (**19**) und D2 (**21**) nicht um Naturstoffe, sondern um Derivate handelt, die

durch unsachgemäße Bedingungen während der Aufarbeitung der Fermentation erhalten wurden.¹⁹ Die in Schema 5 und Schema 6 gezeigten Mechanismen sind denkbar.

Tabelle 1: Gegenseitige Umwandlung innerhalb der Familie der Elansolide.¹⁶

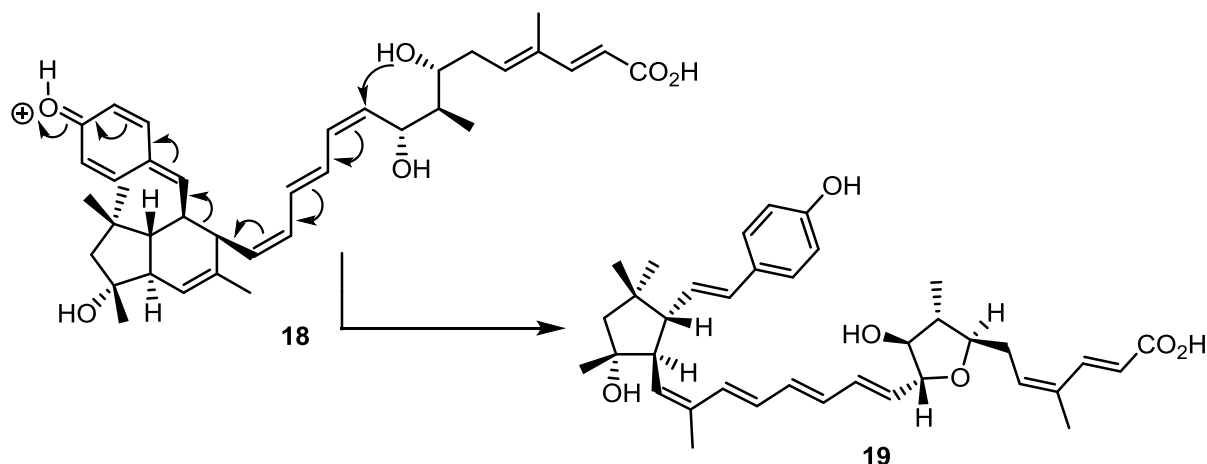


	Substrat	Lösungsmittel	Reagenz	Zeit	Produkt [%]
a	A3	EtOH		20 h	A2 (60), A3 (35)
		DMSO		3 h	A2 (40), A3 (55)
b	A2	DMSO		1 d	A1 (40), A2 (60)
				14 d	A1 (60), A2 (40)
c1	A1	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M NaOH, 1 µL	1.5 h	A3 (11), B2 (2)
c2	A2	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M NaOH, 1 µL	1.5 h	A3 (60), B2 (20)
d1	A1	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M NaOH, 1 µL	5 d	B2 (65), A1 (35)
				20 d	B2 (100)
d2	A2	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M NaOH, 1 µL	4 d	B2 (100)
e	A3	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M NaOH, 1 µL	1 d	B2 (95)
f	A3	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M HCl, 1 µL	1 h	B2 (100)
g	A3	MeCN/H ₂ O 8:2	HCOOH, 0.1 µL	1 d	B1 (30), D1 (40)
h	A3	MeCN/H ₂ O 8:2	0.1 % TFA	1 d	D2 (70), D1 (30)

Demnach wird Elansolid D1 (19) in einer säurekatalysierten GROB-Fragmentierung gebildet. Nach Protonierung des Methidchinons greift die Hydroxyfunktion an C7 das Trien an, so dass

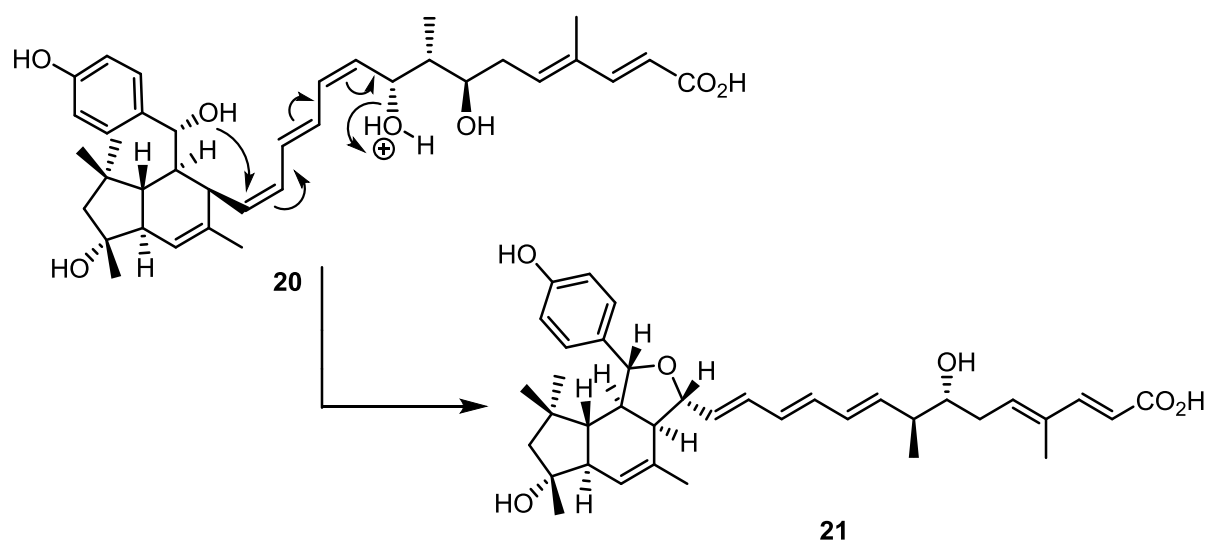
¹⁹ R. Teta, M. Gurgui, E. J. N. Helfrich, S. Künne, A. Schneider, G. Van Echten-Deckert, A. Mangoni, J. Piel, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 2506-2512.

das Tetrahydroindan-Gerüst aufgebrochen wird, und ein *Z, E, E, E*-konfiguriertes Tetraen entsteht.



Schema 5: Postulierter Mechanismus zur Bildung von Elansolid D1 (**19**).¹⁶

Für die Bildung von Elansolid D2 (**21**) wird zunächst Elansolid B1 (**11**) durch Addition von Wasser an das Methidchinon von Elansolid A3 (**14**) gebildet. Anschließend wird der Alkohol an C9 durch Säure aktiviert und nach Angriff des Benzylalkohols auf das Trien als Wasser eliminiert. Es resultiert ein neues, *all-E*-konfiguriertes Trien und zusätzlich ein tetrasubstituierter Furanring.



Schema 6: Postulierter Mechanismus zur Bildung von Elansolid D2 (**21**).¹⁶

2.2.3 Biologische Aktivität

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung wurden einige Elansolide auf ihre biologische Aktivität getestet. Elansolid A2 (**4***) stellte sich dabei im Vergleich zu Elansolid

A1 (4) als deutlich aktiver heraus (vergl. Kapitel 2.2.1). Einen Überblick über die biologische Aktivität von Elansolid A2 (4*) gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Biologische Aktivität von Elansolid A2 (4*).

Eintrag	Organismus	MIC in µg/mL
1	<i>Chromobacterium violaceum</i>	3.3
2	<i>Enterococcus faecalis</i> 25912	64
3	<i>Corynebacterium fascians</i>	1.6
4	<i>Micrococcus luteus</i>	0.2
5	<i>Micobacterium lacticola</i>	3.3
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 29213	4.0
7	<i>Staphylococcus aureus</i> MRS3	0.8

Insgesamt ergibt sich aus den Daten eine hohe Wirksamkeit gegenüber den getesteten Organismen. Hervorzuheben ist die starke Aktivität gegen Stämme von *Staphylococcus aureus*, deren ausgeprägte Resistenzbildung besonders problematisch ist.²⁰ Die biologische Aktivität der Elansolide *in vivo* ist derzeit Bestandteil der Forschung am HZI. Untersuchungen der Wirkung von Elansolid auf *Pseudomonas aeruginosa* ergaben, dass Elansolid möglicherweise die Rhamnolipidproduktion erhöht.²¹ Rhamnolipide sind Biotenside, die antimikrobielle Eigenschaften besitzen und zudem wichtig für die Zellmotilität und bei Zell-zu-Zell Interaktionen sind.²² Ihre Produktion wird durch *Quorum Sensing* reguliert. Auf welche Art und Weise Elansolid die Rhamnolipidproduktion erhöht ist jedoch völlig unbekannt.

²⁰ C.T. Walsh, M.A. Fischbach, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5784-5786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5700-5702.

²¹ S. Häußler, persönliche Kommunikation.

²² D. H. Dusane, S. S. Zinjarde, V. P. Venugopalan, R. J. McLean, M. M. Weber, P. K. Rahman, *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* **2010**, *27*, 159-184.

Tabelle 3: Biologische Aktivität von Elansolid C1 (**13**).

Eintrag	Organismus	Inhibitionsbereich in mm
1	<i>Arthrobacter simplex</i>	25
2	<i>Bacillus polymyxa</i>	20
3	<i>Bacillus subtilis</i>	-
4	<i>Bacillus thuringiensis</i>	17
5	<i>Brevibacterium Ammoniagenes</i>	17
6	<i>Corynebacterium Fascians</i>	26
7	<i>Escherichia coli</i> CG	-
8	<i>Escherichia coli</i> ECA-res.	-
9	<i>H 747</i>	-
10	<i>Klebsiella spec.</i>	-
11	<i>Micrococcus luteus</i>	27
12	<i>Mycobacterium chitae</i>	15
13	<i>Mycobacterium diernhoferi</i>	-
14	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	-
15	<i>Nocardia flava</i>	14
16	<i>Salmonella thyphymurium</i>	-
17	<i>Staphylococcus aureus</i>	11
18	<i>Streptococcus faecalis</i>	14

Des Weiteren wurden offenkettige Elansolid-Derivate auf ihr Wirkspektrum getestet. Gewonnen werden können diese durch ein geeignetes Nucleophil, das zum Rohextrakt der Fermentation gegeben wird.¹⁵ Wie bereits erwähnt, können diese entweder direkt aus Elansolid A3 (**14**), oder durch Bildung des Methidchinon-Kations aus den Elansoliden A1 (**4**) oder A2 (**4***) erhalten werden. Als aktivstes Derivat stellte sich Elansolid C1 (**13**) heraus. Einige Daten zur biologischen Aktivität sind in Tabelle 3 gezeigt.

3 Problemstellung und Zielsetzung

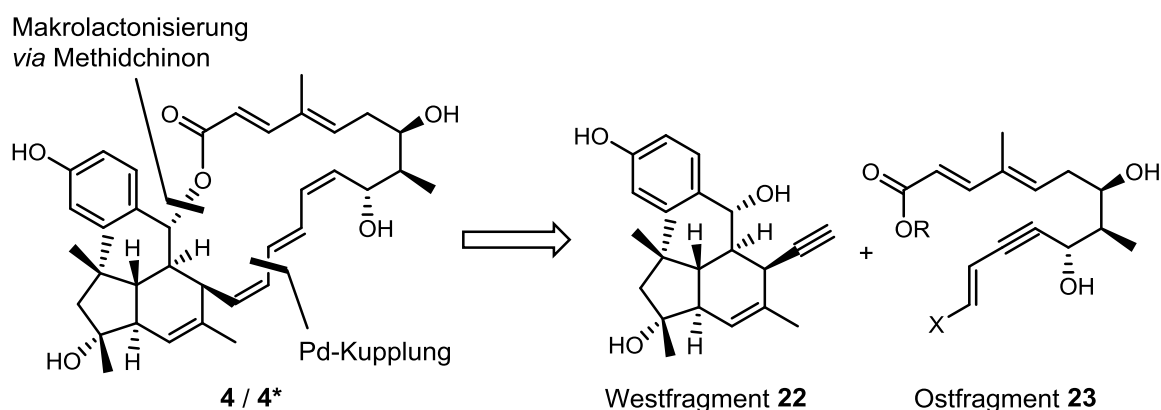
3.1 Totalsynthese von Elansolid A1/A2

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines synthetischen Zuganges zu Elansolid A1 (**4**) oder A2 (**4***). Aufbauend auf den Vorarbeiten von R. DEHN und des Autors soll zunächst die Synthese des Westfragments **22** abgeschlossen werden. Dabei gilt es ein tieferes Verständnis der IMDA-Reaktion für den Aufbau des Tetrahydroindans zu erlangen. Zudem soll überprüft werden, ob sich eine Methode zur Verifizierung der postulierten Biosynthese entwickeln lässt, bei der die DIELS-ALDER-Cyclisierung durch Bildung eines Methidchinons initiiert wird. Der Fokus soll jedoch auf dem Abschluss der Totalsynthese liegen. Das dafür notwendige Ostfragment wurde von N. SCHLÄGER im Rahmen ihrer Dissertation dargestellt. Damit sich ein einfacher Zugang zu diversen Derivaten ergibt, soll die Synthese so flexibel und konvergent wie möglich gehalten werden. Die Elansolide können zwar durch Fermentation von *Chitinophaga sancti* gewonnen werden, jedoch bestehen große Einschränkungen hinsichtlich einer Modifizierung der Struktur auf Grund ihrer Komplexität. Gezielte Modifizierungen sind für Struktur-Aktivitäts-Studien und zur Darstellung von möglicherweise aktiveren Derivaten wichtig.

4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

4.1 Retrosynthetische Hauptschnitte

Die in Kapitel 2.2.2 beschriebene Biosynthese bietet zwar einen höchstinteressanten Ansatz für eine chemische Totalsynthese, allerdings erscheinen Vorläufer wie **15** oder **16** für einen ersten Syntheseansatz zu komplex, zumal noch nicht zweifelsfrei geklärt ist, welcher Vorläufer zur Bildung des Methidchinons führt, das die IMDA-Cyclisierung einleitet. Daher wurden die in Schema 7 gezeigten retrosynthetischen Hauptschnitte gewählt, die Elansolid A1 (**4**) auf das Westfragment **22** und das Ostfragment **23** zurückführen.



Schema 7: Retrosynthetische Hauptschnitte zur Darstellung von Elansolid A1 (**4**).

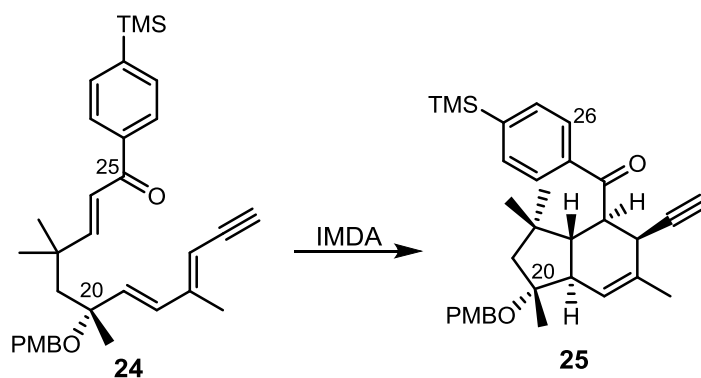
Das Lacton soll biomimetisch durch einen Angriff der freien Säurefunktion auf das Methidchinon geschlossen werden. Somit ist die Stereochemie des Alkohols an C25 vor der Makrolactonisierung unbedeutend und zudem ergeben sich durch die Aktivierung des Alkohols keine Selektivitätsprobleme, die möglicherweise mit einer Aktivierung der Säurefunktion verbunden wären. Die Kupplung der beiden Fragmente kann in einer Pd-katalysierten Kreuzkupplung erfolgen. Die SONOGASHIRA-Kupplung bietet den Vorteil, dass Alkine als Substrat eingesetzt werden können, welche sich wiederum in *Z*-konfigurierte Olefine umwandeln lassen. Da das *Z-E-Z*-konfigurierte Trien höchstwahrscheinlich instabil ist, kann dessen Aufbau so in einer der letzten Stufen der Synthese erfolgen. Sollte diese Strategie scheitern, könnte das Alkin des Westfragments z. B. in eine *Z*-konfigurierte Organometallspezies überführt werden, die sich ebenfalls in einer Pd-katalysierten Kreuzkupplung einsetzen lässt.

4.2 Synthese des Westfragments

4.2.1 Vorarbeiten

4.2.1.1 Synthese des Bicyclo[4.3.0]nonan-Systems

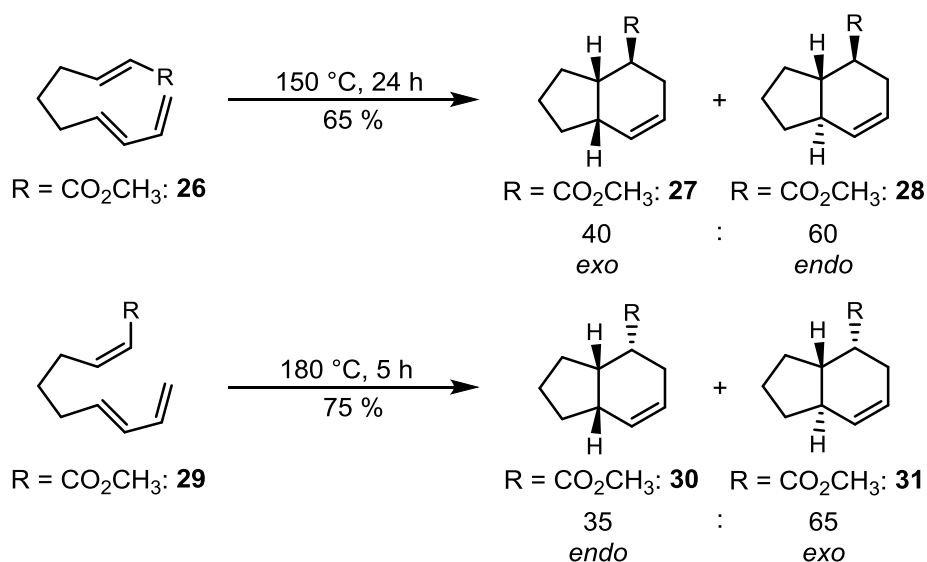
R. DEHN konnte bereits zeigen, dass sich das Tetrahydroindan-Gerüst des Westfragments mittels einer DIELS-ALDER-Reaktion eines entsprechend funktionalisierten 1,6,8-Nonatriens darstellen lässt (Schema 8). Für die notwendige Absenkung des LUMO_{Dienophil} sorgt dabei das Arylketon an C25. Da das HOMO des Diens durch Konjugation zum terminalen Alkin energetisch angehoben ist, und eine Cyclisierung zudem durch den doppelten THORPE-INGOLD-Effekt der beiden quartären Zentren begünstigt ist, findet eine spontane DIELS-ALDER-Reaktion statt.



Schema 8: IMDA-Reaktion zur Darstellung des Tetrahydroindan-Gerüsts.

Damit sich die gewünschte relative Stereochemie im Bicyclus wiederfindet, müssen sämtliche Doppelbindungen im Trien *E*-konfiguriert sein. Da es sich im vorliegenden Falle um eine intramolekulare Reaktion handelt, sind einige Besonderheiten in Betracht zu ziehen. Generell verlaufen intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktionen zwar mit höheren Selektivitäten als ihre bimolekularen Analoga, jedoch weist das Produkt bei kurzem „Tether“ zwischen Dien und Dienophil oftmals eine Stereochemie auf, die nicht mit der üblicherweise gültigen *endo*-Regel zu erklären ist.²³ Ausgehend von Schema 9 werden die besonderen Begebenheiten für die Entstehung von 6-5-Ringen erläutert.

²³ a) W. Oppolzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 10-23; b) L. Raimondi, F. K. Brown, J. Gonzalez, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4796-4804.



Schema 9: DIELS-ALDER-Reaktionen der Nonatriene **26** und **29**.²⁴

Bei den DIELS-ALDER-Reaktionen der Nonatriene **26** und **29** entstehen jeweils zwei verschiedene Diastereomere. Trien **26** reagiert *endo*-selektiv, während aus Trien **29** bevorzugt das *exo*-Isomer **31** entsteht. Die Ursache hierfür ist, dass DIELS-ALDER-Reaktionen zwar generell konzertiert verlaufen, die Bildung der entstehenden σ -Bindungen jedoch unterschiedlich weit fortgeschritten sein kann.²⁵ Verdeutlicht werden kann dieser Befund anhand der Übergangszustände in Abbildung 8. Durch die Substitution der Doppelbindung mit einem elektronen-ziehenden Substituenten hat der LUMO-Koeffizient an C3 einen höheren Wert als an C2. Dementsprechend bildet sich die σ -Bindung zwischen C3 und C7 schneller, als die Bindung zwischen C2 und C10. Der Übergangszustand mit dem energetisch günstigeren Zugang zum Cyclopentan sollte also bevorzugt sein. Anhand von Abbildung 8 ist ersichtlich, dass dies für den *endo*-ÜZ **33**, und den *exo*-ÜZ **35** zutrifft. Der entstehende Fünfring wird hier in weniger gespannter Form gebildet und die Stellung der Substituenten, aus denen sich das Cyclopentan bildet, ist energetisch günstiger.²⁶ Das terminal substituierte Nonatrien **26** reagiert also bevorzugt über den *endo*-ÜZ **33**, während die IMDA-Reaktion des Triens **29** bevorzugt über den *exo*-ÜZ **35** verläuft. Sekundäre Orbitalwechselwirkungen spielen in beiden Fällen nur eine untergeordnete Rolle. Der beschriebene elektronische Effekt wirkt sich noch stärker aus, wenn das Dien wie im Fall von **24** mit elektronen-schiebenden Resten substituiert ist, da durch ein energetisch höheres HOMO an C7 die Bildung der Bindung zwischen C3 und C7 noch stärker begünstigt wird.²⁴

²⁴ W. R. Roush, A. I. Ko, H. R. Gillis, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4264-4267.

²⁵ J. D. White, B. G. Sheldon, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2273-2280; R. K. Boeckman, S. S. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7146-7149

²⁶ F. K. Brown, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2297-2300.

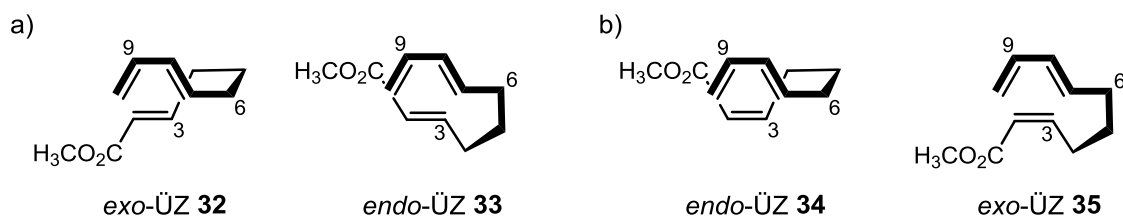
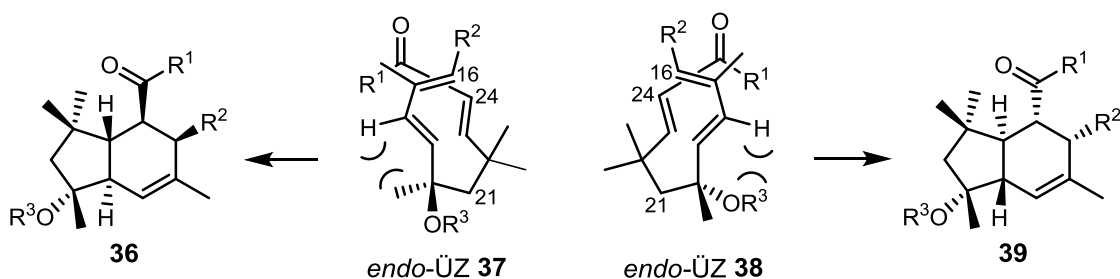


Abbildung 8: Übergangszustände für a) das funktionalisierte Nonatrien **26** und b) das Nonatrien **29**.²⁴

Die Kontrolle der absoluten Stereochemie der während der DIELS-ALDER-Reaktion zum Aufbau des Bicyclo[4.3.0]nonan-Systems gebildeten Stereozentren erfolgt durch den tertiären Alkohol an C20. Dieser wird zuvor stereoselektiv aufgebaut und mit einer Schutzgruppe versehen. Im Einklang mit LEY's Studien zur Totalsynthese von (+)-Indanomicin wurden von R. DEHN folgende Übergangszustände postuliert (Schema 10).²⁷ Der größere sterische Anspruch der Schutzgruppe im Vergleich zu der Methylgruppe an C20 sorgt dementsprechend für eine bevorzugte Bildung von Isomer **36**. Von R. DEHN wurde so eine gute Selektivität von 7:1 erhalten und vom Autor eine Selektivität von 5:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers **25** erzielt. Dabei wurde zwar in allen Fällen der MACMILLAN entwickelte Organokatalysator **40** der DIELS-ALDER-Reaktion zugesetzt, jedoch scheint dieser auf Grund der teilweise starken Schwankungen der Selektivität keinen Einfluss auf die Reaktion zu haben.²⁸ Mögliche Erklärungen dafür sind, dass entweder die Kondensation des Katalysators mit dem Keton des Substrats zur Bildung des Iminium-Kations auf Grund der sterischen Hinderung nicht möglich ist, oder durch die Kondensationsreaktion das Dienophil für die DIELS-ALDER-Reaktion zu stark abgeschirmt ist.



Schema 10: Übergangszustände der DIELS-ALDER-Reaktion für die Darstellung des Westfragments **23**.

²⁷ M. P. Edwards, S. V. Ley, S. G. Lister, B. D. Palmer, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3503-3516.

²⁸ A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460.

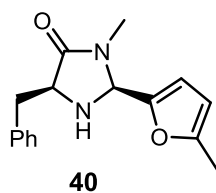
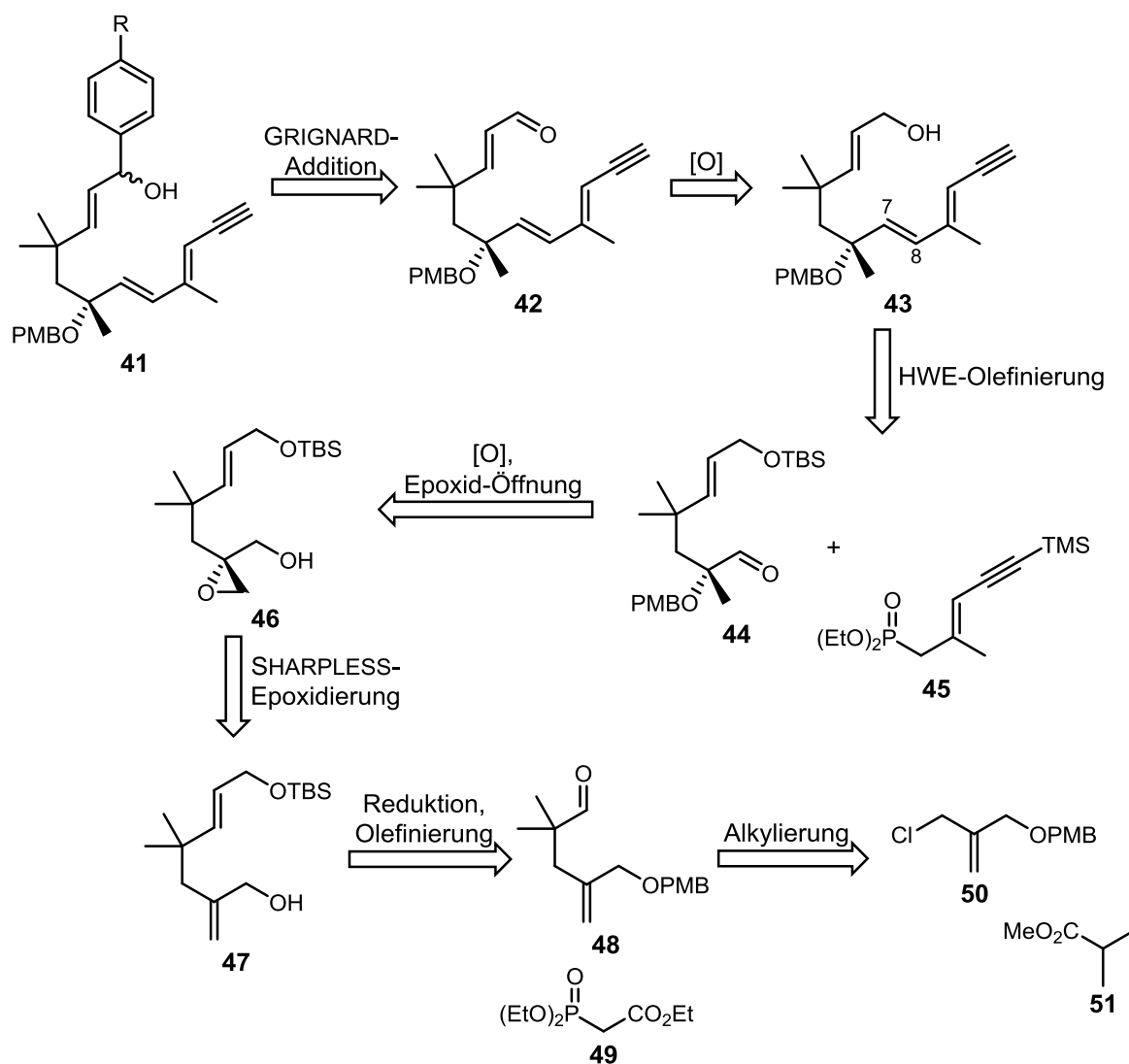


Abbildung 9: Von MACMILLAN entwickelter Organokatalysator für enantioselektive DIELS-ALDER-Reaktionen.²⁸

4.2.1.2 Synthese des Triens 41

Die Retrosynthese des für die IMDA-Reaktion benötigten Triens **41** nach R. DEHN ist in Schema 11 dargestellt.



Schema 11: Retrosynthese des Triens **41** nach R. DEHN.

Trien **41** lässt sich durch die Addition des entsprechenden GRIGNARD-Reagenzes aus dem Aldehyd **42** aufbauen, der nach Oxidation von Allylalkohol **43** erhalten werden kann. Die Bindung zwischen C7 und C8 kann durch eine HWE-Olefinierung geknüpft werden. Das dazu benötigte Phosphonat **45** ist literaturbekannt.²⁹ Aldehyd **44** lässt sich aus dem Epoxyalkohol **46** darstellen, indem zunächst das Epoxid geöffnet wird und der primäre Alkohol nach selektiver Schützung des tertiären Alkohols oxidiert wird. Die SHARPLESS-Epoxidierung ergibt Epoxyalkohol **46** aus Allylalkohol **47**. Um diesen zu erhalten, wird Aldehyd **48** zunächst mit dem kommerziell erhältlichen Phosphonat **49** umgesetzt und anschließend der Ethylester reduziert und geschützt. Aldehyd **48** kann aus Allylchlorid **50** und Methylester **51** hergestellt werden.³⁰

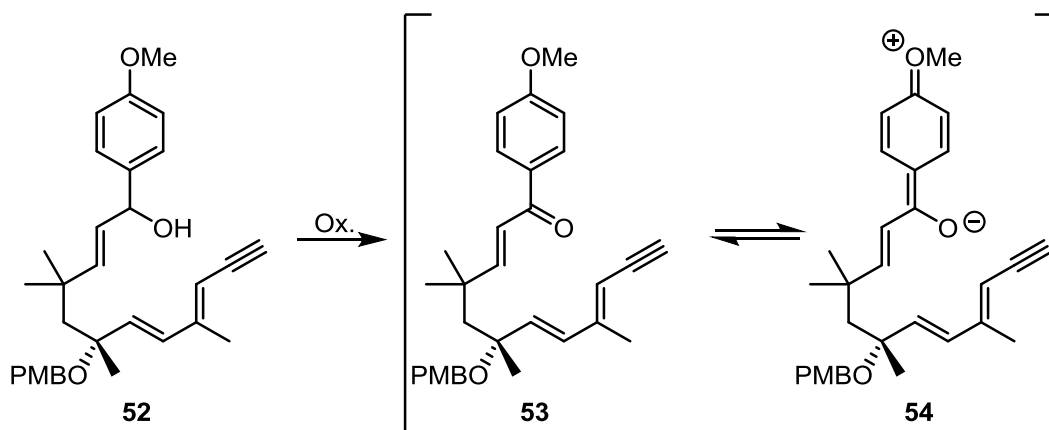
R. DEHN hat gezeigt, dass Trien **24** über die in Schema 11 gezeigte Reaktionssequenz zugänglich ist. Der Autor konnte dieses Ergebnis bereits bestätigen und zudem insbesondere die Reaktionsbedingungen der GRIGNARD-Addition zur Bildung von **24** entscheidend optimieren.

4.2.1.3 Darstellung des Phenols

Am einfachsten wäre es direkt ein Trien aufzubauen, welches bereits einen Sauerstoff-substituierten Aromaten vor der IMDA beinhaltet. Zwar gelang R. DEHN die Darstellung des Anisolderivates **52**, jedoch ließ sich dieses nicht mittels der etablierten DIELS-ALDER-Reaktion in das Bicyclo[4.3.0]nonan-System umwandeln. Die Oxidation des Alkohols in benzyllischer Funktion zur Initiierung der Cyclisierung führte lediglich zur Zersetzung des Substrates. Wahrscheinlich ist die besondere elektronische Struktur des gebildeten Enons **53** dafür verantwortlich. Die Methoxyfunktion am Aromaten sorgt dabei für einen Elektronenschub, während das Keton die Elektronendichte verringert, so dass das gebildete Enon **53** mit der in Schema 12 gezeigten Verbindung **54** im Gleichgewicht stehen könnte. Diese ist wahrscheinlich unter den Bedingungen der Oxidation nicht stabil und zersetzt sich.

²⁹ T. Motozaki, K. Sawamura, A. Suzuki, K. Yoshida, T. Ueki, A. Ohara, R. Munakata, K. Takao, K. Tadano, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2261-2264.

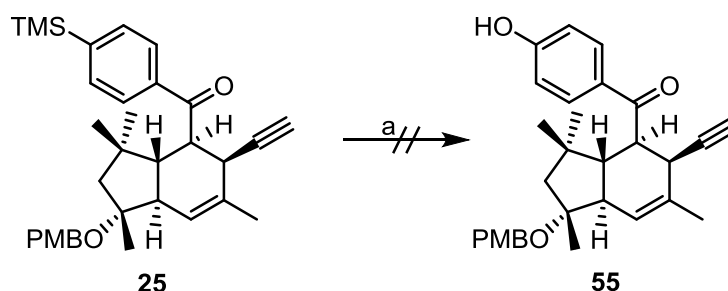
³⁰ S.L. Boulet, L.A. Paquette, *Synthesis* **2002**, 895-901.



Schema 12: Darstellung und elektronische Struktur des Enons **53**.

Um die Synthese des Westfragments **22** über die Arylketon-initiierte DIELS-ALDER-Reaktion zu verwirklichen, musste also ein geeigneter Substituent gefunden werden, der das intermediär gebildete Enon nicht destabilisiert, und der sich möglichst einfach in eine phenolische Hydroxygruppe umwandeln lässt.

Der Autor konnte bereits zeigen, dass die TMS-Gruppe von **25** nicht dazu geeignet ist, da Verbindung **55** nicht unter den publizierten Bedingungen aus **25** zugänglich war (Schema 13).

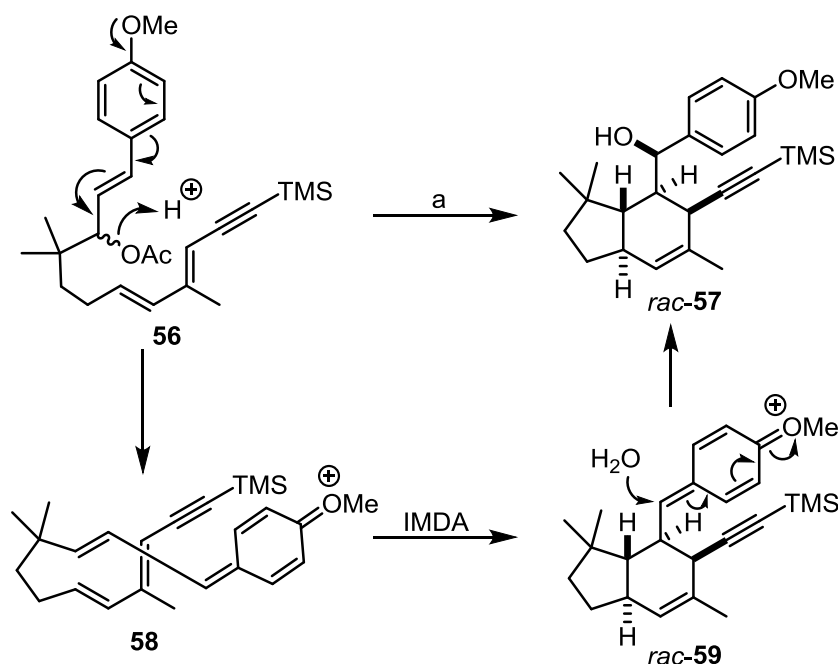


Schema 13: Umwandlung der TMS-Gruppe in eine phenolische Hydroxyfunktion: a) $\text{Pb}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_4$, TFA, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h.

4.2.1.4 Bildung des Chinonmethids

R. DEHN gelang die Durchführung eines interessanten Experimentes zu einer ersten Verifizierung der postulierten Biosynthese anhand des vereinfachten Triens **56** (Schema 14).¹⁴ Mittels der starken Trifluoressigsäure wurde die Acetatfunktion von **56** aktiviert und anschließend durch Bildung des Chinonmethid-Kations **58** eliminiert. Dieses initiierte darauffolgend die IMDA-Cyclisierung zur Bildung des Bicyclo[4.3.0]nonan-Gerüsts von *rac*-**59**. Im abschließenden Schritt wurde das Chinonmethid-Kation *rac*-**59** in der benzylicen Position durch Wasser nucleophil angegriffen und Anisolderivat *rac*-**57** als

einziges Diastereomer gebildet. Die relative Stereochemie sämtlicher Stereozentren von *rac*-**57** entsprach der im Naturstoff vorliegenden Stereochemie.



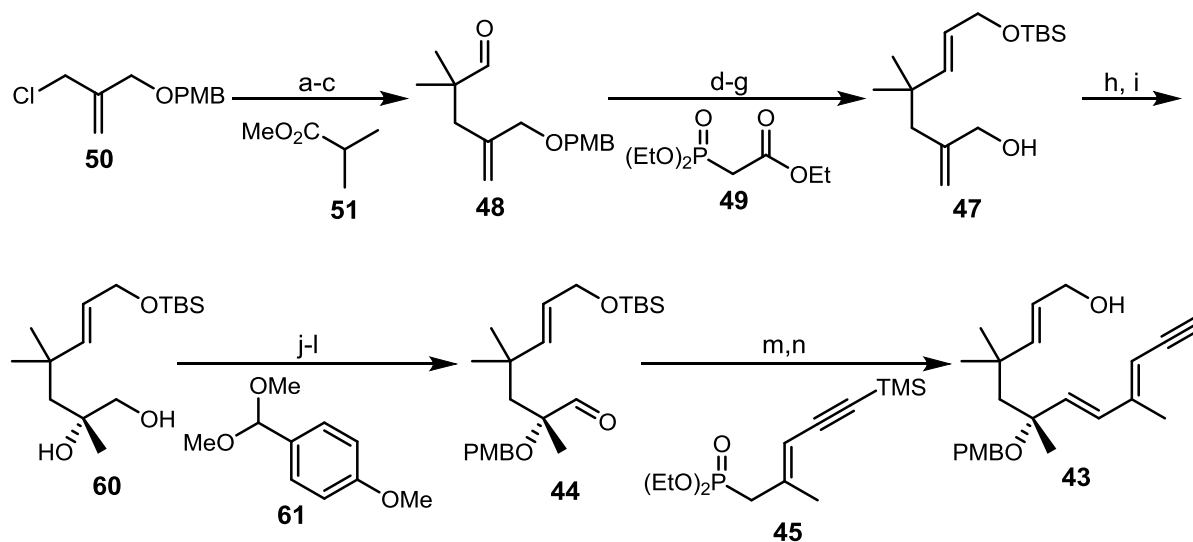
Schema 14: IMDA-Reaktion des Triens **56** initiiert durch Bildung des Chinonmethid-Kations **58**: a) TFA, Dioxan, RT, 15 h (55 %).

Prinzipiell eignet sich Trien **52** ebenfalls zur Erzeugung eines entsprechenden Chinonmethid-Kations. Die selektive Überführung des benzylichen Alkohols von **52** in eine Abgangsgruppe gelang jedoch weder R. DEHN, noch dem Autor.

4.2.2 Darstellung des Allylalkohols **43**

Die Reaktionsfolge zu Darstellung von Allylalkohol **43** ist in Schema 15 zusammengefasst. Anfangs wurde Allylchlorid **50** durch das *in situ* hergestellte Enolat aus Ester **51** alkyliert. Eine DiBALH-Reduktion ergab den entsprechenden Alkohol. Dieser wurde mit PCC zum Aldehyd **48** oxidiert und danach mit dem kommerziell erhältlichen Phosphonat **49** olefiniert. Dabei entstand in guter Ausbeute ausschließlich das resultierende *E*-Olefin. Eine erneute Reduktion mit DiBALH ergab den entsprechenden Alkohol, der im Anschluss mit TBSCl geschützt wurde. Nach Entschützen des PMB-Ethers mit DDQ wurde der Allylalkohol **47** erhalten. Dieser wurde anschließend in der SHARPLESS-Epoxidierung eingesetzt. Epoxid **46** wurde in guter Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 92 % erhalten. Die Öffnung des Epoxids zum entsprechenden Diol erfolgte mit LiAlH₄. Der dabei resultierende tertiäre

Alkohol **60** konnte selektiv über das PMP-Acetal geschützt werden, welches sich mit DiBAIH öffnen ließ. DESS-MARTIN-Oxidation ergab Aldehyd **44**. Mit dem Phosphonat **45** und dem Aldehyd **44** wurde eine HWE-Reaktion durchgeführt. Diese führte in guter Ausbeute ausschließlich zu dem entsprechenden *E*-Olefin. Nach abschließender Entschützung beider Silylfunktionen wurde Allylalkohol **44** erhalten.

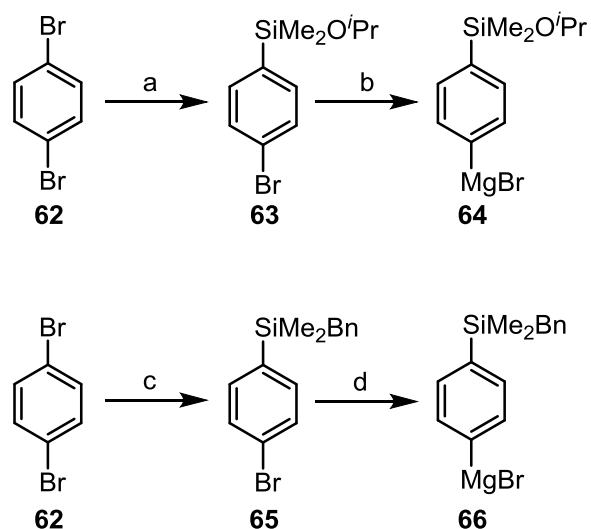


Schema 15: Synthese von Allylalkohol **43**: a) *i.* DIPA, *n*-BuLi, THF, -78 °C → 0 °C, 30 min, *ii.* Zugabe Ester **51**, -78 °C, 90 min, -40 °C, 60 min, *ii.* Zugabe Chlorid **50**, TBAI, -40 °C → RT, 12 h; b) DiBAIH, THF, -78 °C → RT, 2 h (82 % über zwei Stufen); c) PCC, CH₂Cl₂, RT, 3 h; d) *i.* NaH, Phosphonat **49**, 50 °C, THF, 1 h, *ii.* Zugabe Aldehyd **48**, THF, 80 °C, 2.5 h (91 % über zwei Stufen); e) DiBAIH, THF, -78 °C → RT, 1 h; f) TBSCl, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 12 h (quant. über zwei Stufen); g) DDQ, CH₂Cl₂/Phosphatpuffer (pH 7), RT, 12 h (89 %); h) *i.* Ti(O^{*i*}Pr)₄, *D*-(-)-DET, ^{*t*}BuOOH, CH₂Cl₂, -25 °C, 1 h, *ii.* Zugabe Allylalkohol **47**, CH₂Cl₂, -25 °C, 12 h (91 %, 92 % *ee*); i) LiAlH₄, THF, 0 °C → RT, 1 h (86 %); j) Anisaldehyddimethylacetal (**61**), PPTS, CH₂Cl₂, RT, 2 h; k) DiBAIH, Toluol, -78 °C → RT, 12 h (82 % über zwei Stufen); l) DMP, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h (88 %); m) *i.* Phosphonat **45**, NaHMDS, THF, -78 °C, 1 h, *ii.* Zugabe Aldehyd **44**, THF, -78 °C → RT, 12 h (84 %); n) TBAF, THF, 0 °C → RT, 90 min (quant.).

4.2.3 Darstellung des maskierten Phenols

Zunächst wurde nach geeigneten Substituenten gesucht, die sich nach erfolgter Cyclisierung in eine phenolische Hydroxyfunktion umwandeln lassen. Diese sollten auf Grund der in Kapitel 4.2.1.3 beschriebenen Problematik keine stark elektronen-liefernden Eigenschaften besitzen und sowohl unter den Bedingungen der GRIGNARD-Reaktion zur Bildung des Triens **41**, als auch unter den Bedingungen der DIELS-ALDER-Cyclisierung stabil sein. Die von E. A. ANDESON und M. SUGINOME erhaltenen Ergebnisse ließen die in Schema 16

gezeigten Silylgruppen als am besten geeignet erscheinen.^{31,32} Die dazu benötigten Aromaten wurden ausgehend von Dibrombenzol (**62**) hergestellt und in das jeweilige GRIGNARD-Reagenz überführt.



Schema 16: Darstellung der Grignard-Reagenzien **64** und **66**: a) *i.* *n*-BuLi, THF, -78 °C, 25 min, *ii.* Diethylaminodimethylchloresilan, THF, -78 °C, 2 h, *iii.* DMAP, ^tPrOH, THF, RT, 12 h (96 %); b) Mg, I₂, THF, 60 °C, 1 h; c) *i.* *n*-BuLi, Et₂O, -78 °C → 0 °C, 1 h, *ii.* BnSiMe₂Cl, Et₂O, 1 h, RT (76 %); d) Mg, I₂, THF, 60 °C, 1 h.

Anschließend wurde der Allylkohol **43** *in situ* zum Aldehyd **42** oxidiert und durch Zugabe des jeweiligen GRIGNARD-Reagenzes die C-C-Bindung geknüpft. Nachfolgende IMDA-Cyclisierung lieferte die Bicyclen **71** und **73** (auf die Selektivitäten der IMDA-Reaktion wird in Kapitel 4.2.4 gesondert eingegangen). Da die Ausbeute für das Trien **68** deutlich besser ist und die SiMe₂Bn-Gruppe zu diesem Zeitpunkt bereits erfolgreich in eine phenolische Hydroxygruppe umgewandelt werden konnte, wurde die weitere Synthese des Westfragments mit Bicyclus **73** durchgeführt.

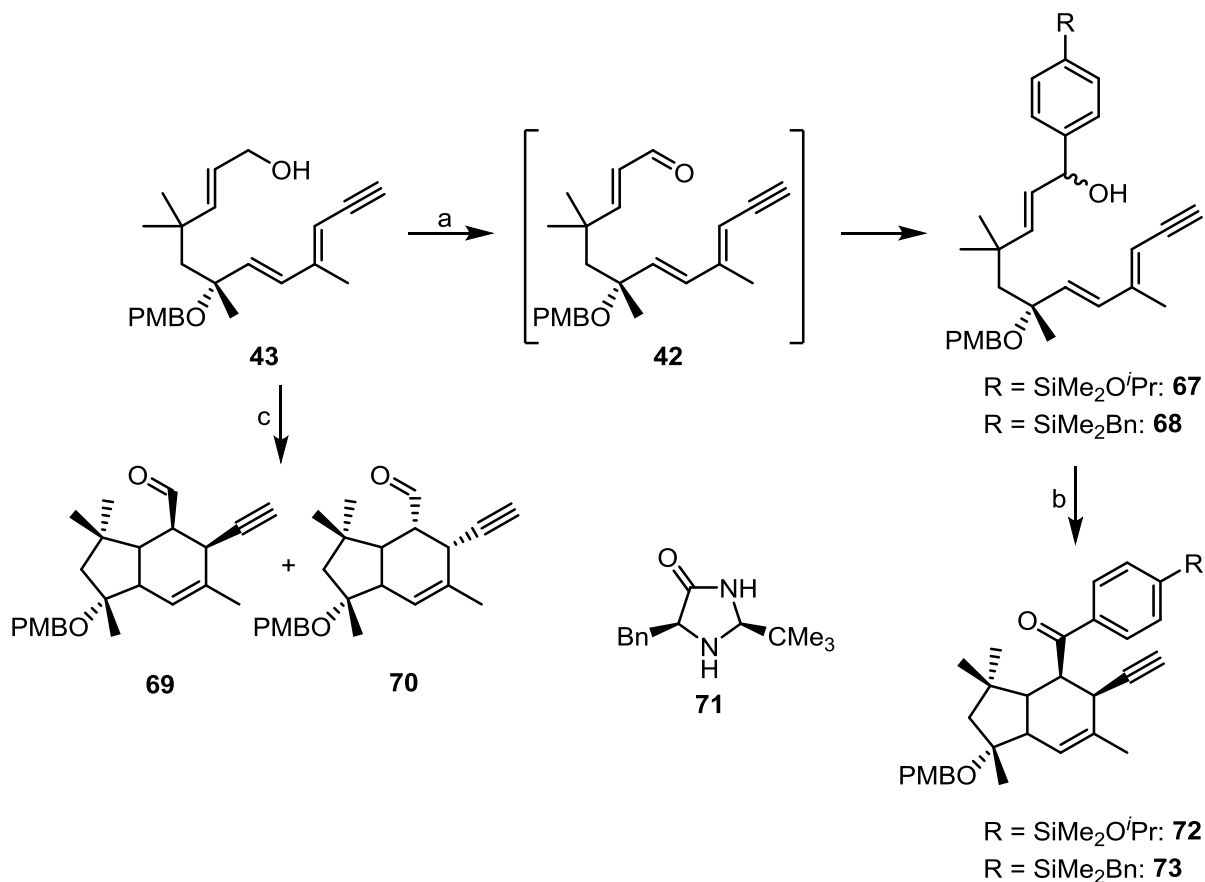
Aldehyd **42** konnte nicht isoliert werden, da dieser bei Temperaturen oberhalb von 0 °C spontan die IMDA-Cyclisierung eingeht. Erfolgt die Cyclisierung ohne Zugabe eines chiralen Reagenzes, wird lediglich eine faciale Selektivität von 1:1.4 (**69:70**) erhalten. Das ungewünschte Diastereomer wird dabei bevorzugt gebildet. R. DEHN hat bereits versucht die Cyclisierung zu optimieren. Das beste Ergebnis war eine Steigerung der Selektivität auf 2.5:1 (**69:70**) mithilfe des Organokatalysators **71**.³³ Da die IMDA-Reaktion des Triens **68** eine

³¹ S. Bracegirdle, E. A. Anderson, *Chem. Com.* **2010**, 46, 3454-3456.

³² H. Ihara, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7502-7503.

³³ R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11616-11617.

deutlich bessere Selektivität ergibt (siehe Kapitel 4.2.4), wurde die prinzipiell denkbare Addition des GRIGNARD-Reagenzes an den cyclisierten Aldehyd **69** nicht näher untersucht.



Schema 17: Darstellung und IMDA-Reaktion der Triene **67** und **68**: a) *i.* TPAP, NMO, MS (3 Å), CH₂Cl₂, -20 °C, 3 h, *ii.* ArMgBr, THF/TMEDA, -78 °C → -70 °C, 30 min, **67**: (52 %, 62 % brsm, *d.r.* = 1:1), **68**: (64%, *d.r.* = 1:1); b) *i.* TPAP, CH₂Cl₂, -25 °C, 50 min, *ii.* MgBr₂·OEt₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, **72**: (29 %), **73**: (64%); c) DMP, **71**, TsOH, CH₃CN, -40 °C, 6 d (70 %, *d.r.* = 2.5:1, **69:70**).

4.2.4 IMDA-Cycloaddition

Aufbauend auf den Arbeiten von R. DEHN und dem Autor sollte als nächstes die IMDA-Cycloaddition näher untersucht werden. Es wurde bereits erwähnt, dass der Zusatz von Organokatalysator **40** zur Reaktion höchstwahrscheinlich nicht zu einer Erhöhung der facialen Selektivität führt. Um diese zu verbessern bieten sich beim vorliegenden System insbesondere LEWIS-Säuren an.^{34,35} YAMAMOTO und KÜNDIG haben die chiralen LEWIS-Säuren **74** und **75** bereits erfolgreich zur Aktivierung von Dienophilen und zur Steigerung des

³⁴ E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667.

³⁵ L. C. Dias, *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289-332.

Enantiomerenüberschusses bei IMDA-Reaktionen eingesetzt.^{36,37} Prinzipiell eignet sich jedoch auch das im Substrat vorhandene Stereozentrum zur Kontrolle der facialen Selektivität.

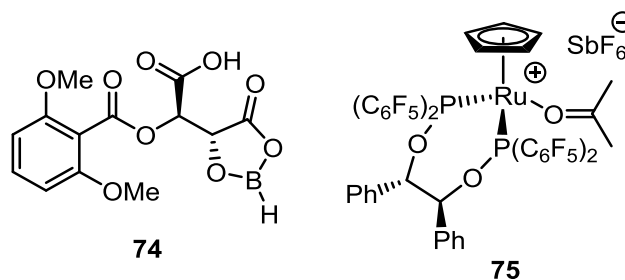


Abbildung 10: Chirale LEWIS-Säuren für asymmetrische IMDA-Reaktionen.³⁸

Die ersten Versuche zur Optimierung der DIELS-ALDER-Reaktion lieferten keine einheitlichen Ergebnisse. Während im Rahmen der Diplomarbeit vom Autor in der Regel Selektivitäten von 5:1 erhalten wurden, schwankten diese in den darauf folgenden Experimenten sehr stark (im Bereich von 30:1 bis 1:1). Es wurden zahlreiche Versuche unter leicht unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt - allerdings ohne erkennbaren Trend und diese waren auch nicht reproduzierbar. Erst nach einiger Zeit wurde die entscheidende Beobachtung gemacht: Die IMDA-Cycloaddition des intermediär gebildeten Enons findet nicht bei tiefen Temperaturen, sondern erst im Verlaufe der Aufarbeitung per Säulenchromatographie bei Temperaturen oberhalb von 0 °C statt. Die Ursache für die lange Entwicklung dieses Prozesses ist in der nahezu identischen Polarität des Enons und des Produktes der IMDA-Reaktion begründet, welche eine standardmäßig durchgeführte Kontrolle des Reaktionsfortschritts mittels DC erschwert.

Auf dieser Erkenntnis aufbauend konnten die Reaktionsbedingungen entscheidend verbessert werden. Da bereits exzellente Selektivitäten mittels Substratkontrolle erhalten werden konnten, wurde ein Einsatz asymmetrischer Katalysatoren nicht für nötig gehalten.

Es zeigte sich, dass die Cyclisierung auf Kieselgel bei Raumtemperatur zu einer guten Selektivität von 5:1 führt, während eine Cyclisierung in der Reaktionslösung bei Raumtemperatur unselektiv erfolgt. Die bis *dato* erhaltenen Selektivitäten hingen also ausschließlich davon ab, bei welcher Temperatur das Reaktionsgemisch auf Kieselgel aufgetragen wurde. Durch den Einsatz von achiralen LEWIS-Säuren konnte die Selektivität der IMDA-Reaktion auf 30:1 gesteigert werden (Tabelle 4). Das Stereozentrum an C20 übt also

³⁶ K. Furuta, A. Kanematsu, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7231-7232.

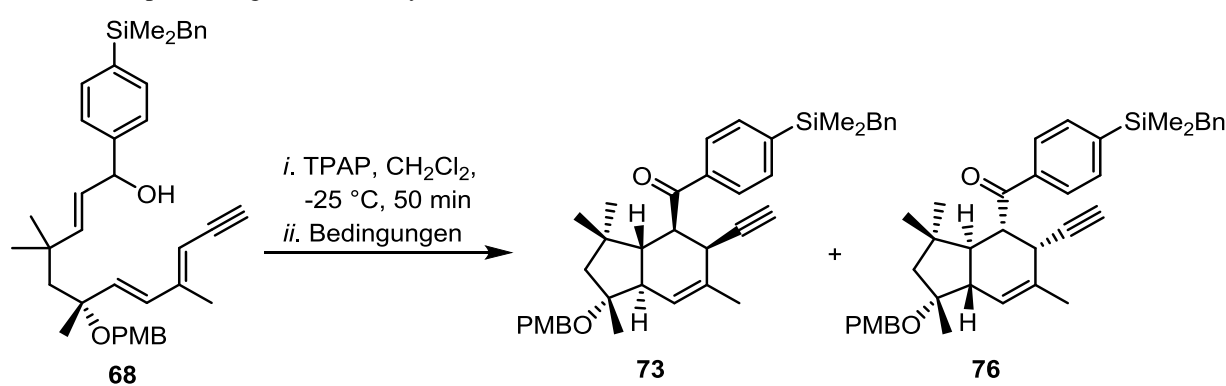
³⁷ S. Thamapipol, E. P. Kündig, *Org. Biom. Chem.* **2011**, 9, 7564-7570.

³⁸ K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1483-1484.

eine ausreichende Stereokontrolle aus, die, basierend auf den erhaltenen Ergebnissen, bei einer Temperatur von 0 °C am stärksten ist. Da das Dienophil des Substrates bei dieser Temperatur jedoch zu elektronenreich für eine DIELS-ALDER-Cyclisierung ist, muss es durch Zugabe der LEWIS-Säure $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ energetisch abgesenkt werden, damit diese erfolgt.

Allerdings sind die Selektivitäten der Einträge fünf bis sieben nicht ohne weiteres zu erklären. Eine Bestätigung durch Wiederholung der Experimente wäre jedoch erforderlich. Es ist durchaus möglich, dass die Reaktionen zu früh abgebrochen wurden, und so das Edukt-Enon ohne faciale Selektivität cyclisiert ist.

Tabelle 4: Optimierung der IMDA-Cycloaddition.

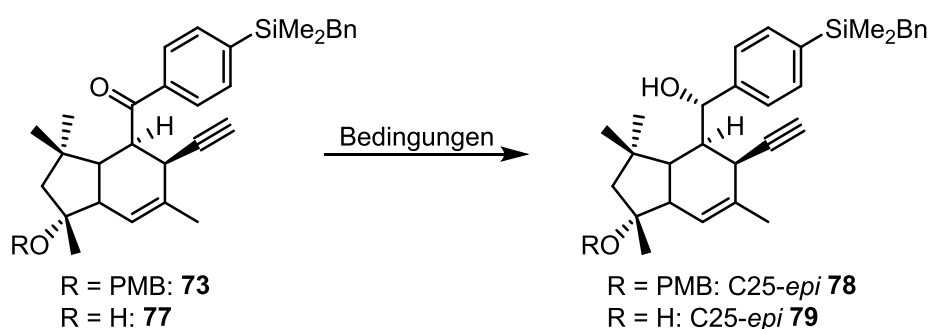


Eintrag	Bedingungen	Selektivität 73:76
1	Kieselgel, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	3:1
2	Kieselgel (adsorbiert), Δ	4:1
3	Kieselgel (adsorbiert), $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	4:1
4	Kieselgel, CH_2Cl_2 , 11.000 bar, rt	5:1
5	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$	7:1
6	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$	8:1
7	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$	12:1
8	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, dann $0\text{ }^\circ\text{C}$	20:1
9	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2, $0\text{ }^\circ\text{C}$	30:1 (64 %)
10	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$,	keine Cyclisierung
11	Me_2AlCl , CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$	keine Cyclisierung
12	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$	keine Cyclisierung

4.2.5 Reduktion des Arylketons zur Bildung von *epi*-C25

Für die Reduktion des Arylketons wurden milde Reduktionsmittel gewählt, da erwartet wurde, dass sich auf Grund der dirigierenden Wirkung des Substrates das erwünschte Diastereomer bildet. Sowohl mit NaBH₄, wie auch mit LiBH₄ konnte das jeweilige Substrat vollständig umgesetzt werden (Tabelle 5). Die Reduktion mit NaBH₄ verlief deutlich langsamer; sie ergab allerdings für **77** eine bessere Ausbeute.

Tabelle 5: Reduktion des Arylketons.



Eintrag	Substrat	Bedingungen	Ergebnis
1	73	LiBH ₄ , THF, 12 h	C25-epi 78 (82 %)
2	77	LiBH ₄ , THF, 12 h	C25-epi 79 (68 %)
3	73	NaBH ₄ , THF/MeOH, 2 d	C25-epi 78 (80 %)
4	77	NaBH ₄ , THF/MeOH, 2 d	C25-epi 79 (78 %)

Beide Reduktionsmittel lieferten ausschließlich das falsche C25-Epimer (bezüglich der Bestimmung der Stereochemie siehe Kapitel 4.2.8). Diese Ergebnisse sind auf den ersten Blick verwunderlich, da die Substituenten an C25 bereits nahezu identisch mit denen im Naturstoff sind, und daher eine ähnlich gute dirigierende Wirkung zu erwarten ist. Anhand der 3D-Modelle in Abbildung 11 kann der Sachverhalt jedoch anschaulich erläutert werden.

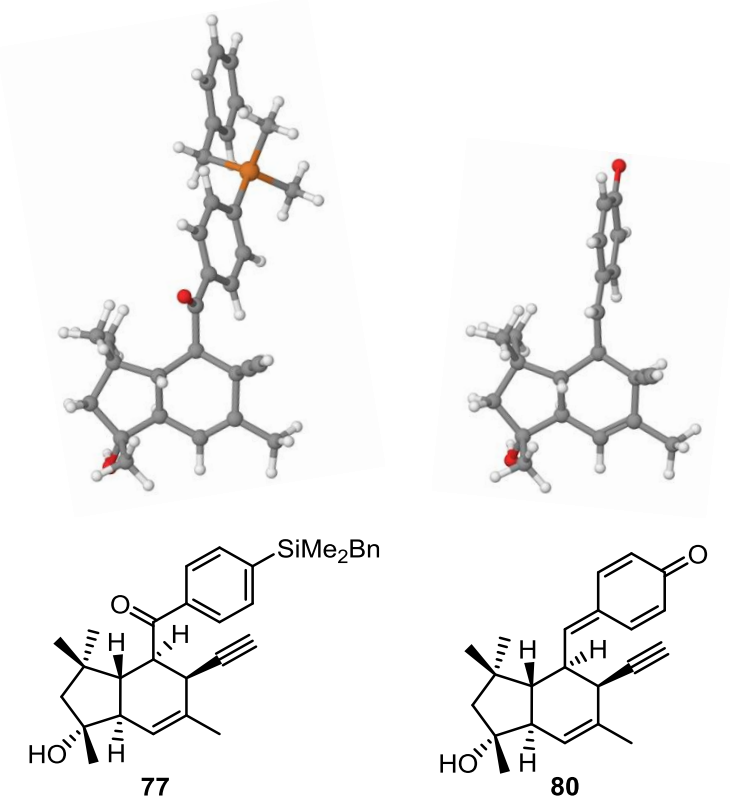


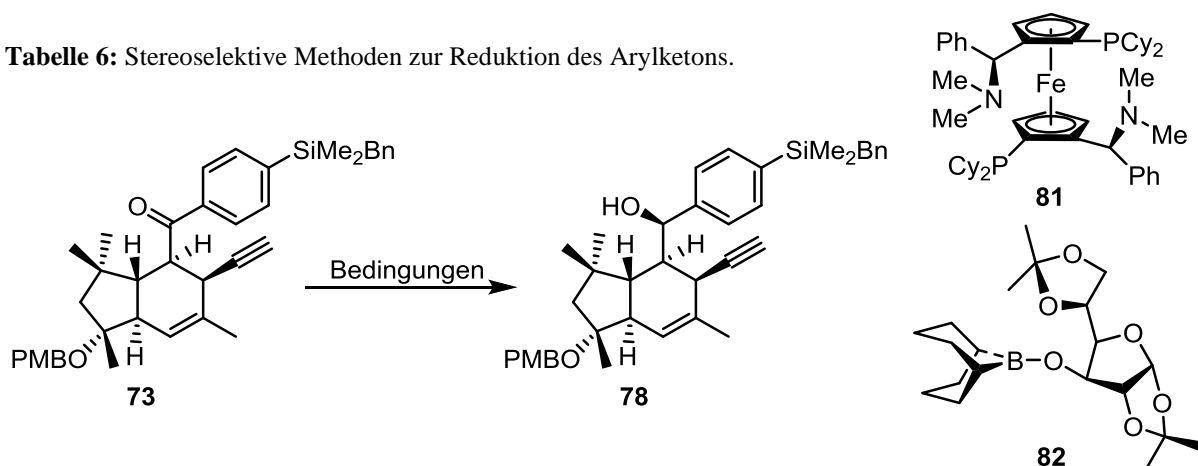
Abbildung 11: 3D-Modelle der Verbindungen **77** und **80**.

Zum besseren Verständnis wird zusätzlich das 3D-Modell der imaginären Verbindung **80** herangezogen, welches die Verhältnisse im Naturstoff Elansolid A3 (**14**) widerspiegeln soll. Es ist ersichtlich, dass sich beide Strukturen sehr stark ähneln. Die Substituenten an den Aromaten sind im Hinblick auf die zu erörternde Problematik zu vernachlässigen. Im Falle von Elansolid A3 (**14**) findet die Bildung von Elansolid B1 (**11**), also ein Angriff von Wasser auf die *pseudo*-benzyliche Position, unter totaler Stereokontrolle statt (vergl. Kapitel 2.2.1). Da die benzylichen Positionen von **77** und **80** sowohl von der Hybridisierung, als auch von der Stellung der Substituenten nahezu identisch sind, ist eine ähnliche dirigierende Wirkung für ein angreifendes Nucleophil für **77** zu erwarten. In beiden Fällen sollte sich das Nucleophil von der Seite des freien Alkins her nähern. Es sollte sich also um einen *re*-Angriff handeln, da die *si*-Seite jeweils durch die geminalen Methylgruppen stärker abgeschirmt ist. Der Unterschied zwischen der Reduktion von **77** und einem Angriff von Wasser auf Elansolid A3 (**14**) ist lediglich die Art des angreifenden Nucleophils. Im Falle von der Bildung von Elansolid B1 (**11**) ist dieses Wasser, und im Falle der Bildung von C25-*epi* **78** oder C25-*epi* **79** ist dies ein imaginäres Hydrid-Ion.

Aufgrund dessen wurde versucht, das Arylketon durch gängige stereoselektive Methoden zu reduzieren. Keine der in Tabelle 6 gezeigten Bedingungen führten jedoch zur Bildung des

gewünschten Isomers, obwohl sich insbesondere die in den Einträgen drei bis fünf vorgestellten Bedingungen zur Reduktion von gehinderten Arylketonen eignen.

Tabelle 6: Stereoselektive Methoden zur Reduktion des Arylketons.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1 ³⁹	BH ₃ ·SMe ₂ , (<i>R</i>)-(+)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin, THF, 0 °C, 40 min	keine Reaktion
2	BH ₃ ·SMe ₂ , (<i>R</i>)-(+)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin, THF, -78 °C → -10 °C, 2 d	keine Reduktion des Ketons
3 ⁴⁰	9- <i>O</i> -DIPGF-9-BBN (82)·KH, THF, -78 °C, 3 d	keine Reaktion
4	9- <i>O</i> -DIPGF-9-BBN (82)·KH, THF, -40 °C, 3 d	keine Reaktion
5 ⁴¹	{IrCl(cod)} ₂ , Mandyphos (81), NaPF ₆ , NaO ^t Bu, ⁱ PrOH, 40 °C, 3 d	nicht gew. Produkt

Zunächst war es also nicht möglich, den benzylichen Alkohol mit korrekter (*R*)-Konfiguration durch Reduktion des Arylketons zu erhalten. Daher wurde anhand des C25-Epimers untersucht, ob es prinzipiell möglich ist, den Naturstoff über die in Kapitel 4.1 gezeigten Fragmente zu synthetisieren. Des Weiteren wurde nach geeigneten Substituenten und Bedingungen gesucht, um die benzyliche Hydroxyfunktion zu aktivieren (siehe Kapitel 4.2.9). Die Bildung des Chinonmethids und ein darauffolgender substratkontrollierter Angriff von Wasser sollten zur Inversion der Konfiguration an C25 führen, und würde zudem wichtige Erkenntnisse für die geplante Makrolactonisierung liefern.

³⁹ T. D. Aicher, G. R. Beberitz, P. A. Bell, L. J. Brand, J. G. Dain, R. Deems, W. S. Fillers, J. E. Foley, D. C. Knorr, J. Nadelson, D. A. Otero, R. Simpson, R. J. Strohschein, D. A. Young, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 153-163.

⁴⁰ H. C. Brown, B. T. Cho, W. S. Park, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1231-1238.

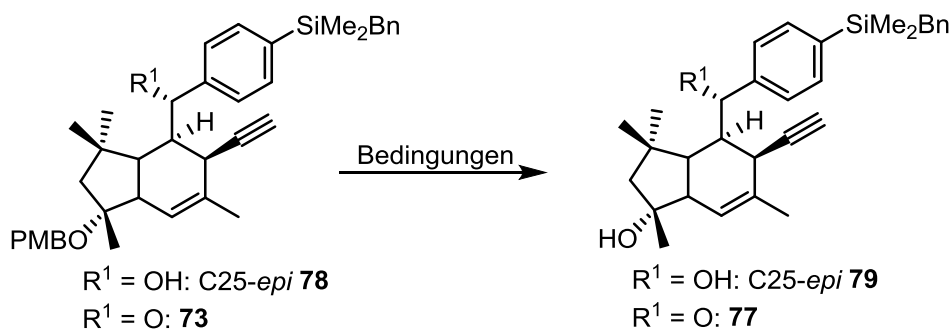
⁴¹ R. L. Lundgren, M. Stradiotto, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10388-10395.

4.2.6 Entfernung der PMB-Schutzgruppe

Eine PMB-Schutzgruppe lässt sich sowohl mit LEWIS- wie auch mit BRØNSTEDT-Säuren, als auch oxidativ entfernen (Tabelle 7). Sämtliche Versuche, die PMB-Gruppe unter Säurekatalyse zu entfernen führten für die Substrate **13** und **15** zur Zersetzung. Lediglich die oxidative Entfernung mittels DDQ gelang in guter Ausbeute. Diese Variante kann jedoch nicht mit dem ungeschützten, benzylichen Alkohol durchgeführt werden, da eine erneute Ketonbildung stattfindet. Dies ist nicht allzu verwunderlich, da das Substitutionsmuster des Aromaten in dem Substrat *C25-epi* **78** dem Substitutionsmuster des Aromaten einer PMB-Schutzgruppe ähnelt, und der Mechanismus der DDQ-basierten Entschützung einer PMB-Schutzgruppe auf der Bildung eines Kations in der benzylichen Position basiert.

Nach Entfernung der PMB-Gruppe können die Diastereomere aus der IMDA-Cycloaddition säulenchromatographisch getrennt werden.

Tabelle 7: Entfernung der PMB-Schutzgruppe.



Eintrag	Substrat	Bedingungen	Ergebnis
1	<i>C25-epi</i> 78	TFA, THF, 0 °C → rt	keine Reaktion
2 ⁴²	<i>C25-epi</i> 78	BCl ₃ ·SMe ₂ , CH ₂ Cl ₂	Zersetzung
3 ⁴³	<i>C25-epi</i> 78	TMSI, CH ₂ Cl ₂	Zersetzung
4 ⁴⁴	<i>C25-epi</i> 78	SnCl ₄ , PhSH, CH ₂ Cl ₂	Zersetzung
5 ⁴⁵	<i>C25-epi</i> 78	AcOH, 70 °C	Zersetzung

⁴² J. W. Burton, J. S. Clark, S. Derrer, T. C. Stork, J. G. Bendall, A. B. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7483-7498.

⁴³ D. M. Gordon, J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 659-663.

⁴⁴ W. Yu, M. Su, X. Gao, Z. Yang, Z. Jin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4015-4017.

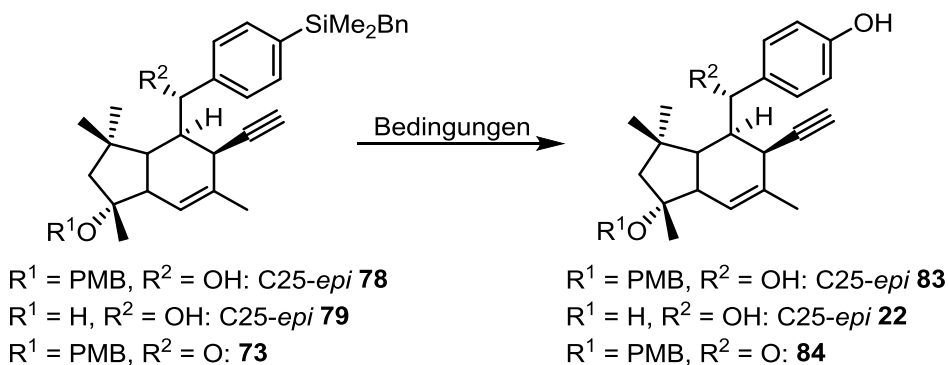
⁴⁵ K. J. Hodgetts, T. W. Wallace, *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 1151-1155.

6 ⁴⁶	C25- <i>epi</i> 78	I ₂ , MeOH, 50 °C	Zersetzung
7	C25- <i>epi</i> 78	DDQ, CH ₂ Cl ₂ /Phosphatpuffer (pH 7), RT, 12 h	C25- <i>epi</i> 79 (~10 %), Ketonbildung
8	C25- <i>epi</i> 78	DDQ, CH ₂ Cl ₂ /Phosphatpuffer (pH 7), 0 °C, 1 h	C25- <i>epi</i> 79 (~89 %), teilweise Ketonbildung
9	73	DDQ, CH ₂ Cl ₂ /Phosphatpuffer (pH 7), 0 °C, 1 h	77 (89 %)

4.2.7 Darstellung des Phenols

Die Oxidation des Substituenten in *para*-Position des Aromaten zur Darstellung des Phenols erfolgte analog zu den von SUGINOME veröffentlichten Bedingungen.³² Die Reaktion wurde mit verschiedenen Substraten durchgeführt (Tabelle 8).

Tabelle 8: TAMAO-FLEMING-Oxidation zur Darstellung des Phenols.



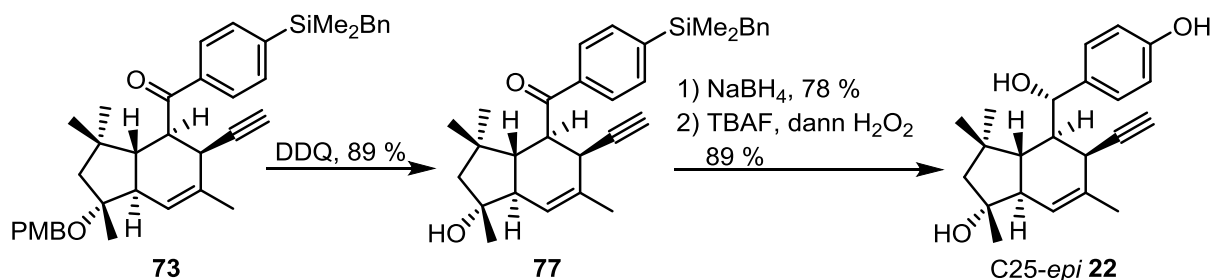
Eintrag	Substrat	Bedingungen	Ergebnis
1	73	i. TBAF, THF, 15 min, ii. KHCO ₃ , H ₂ O ₂ , MeOH, THF, 12 h	31 % desilyliertes Substrat, mind. zwei Verbindungen
2	C25- <i>epi</i> 78	i. TBAF, THF, 15 min, ii. KHCO ₃ , H ₂ O ₂ , MeOH, THF, 12 h	C25- <i>epi</i> 83 (91 %)
3	C25- <i>epi</i> 79	i. TBAF, THF, 15 min, ii. KHCO ₃ , H ₂ O ₂ , MeOH, THF, 4 h	C25- <i>epi</i> 22 (37 %)
4	C25- <i>epi</i> 79	i. TBAF, THF, 15 min, ii. KHCO ₃ , H ₂ O ₂ , MeOH, THF, 12 h	C25- <i>epi</i> 22 (89 %)

⁴⁶ A. R. Vaino, W. A. Szarek, *Synlett* **1995**, 1157-1158.

Aus Tabelle 8 geht hervor, dass die Umwandlung der SiMe_2Bn -Gruppe in die phenolische Hydroxyfunktion lediglich im Fall von Substraten mit elektronenreichen Aromaten gelingt. Daraus kann ein Mechanismus postuliert werden, in dem zunächst die Benzylgruppe gegen Fluorid ausgetauscht wird und anschließend durch Zugabe von H_2O_2 eine TAMAO-FLEMING-Oxidation ausgelöst wird.⁴⁷ Ist der Aromat im Substrat elektronenarm, so wird im ersten Schritt wahrscheinlich nicht die Bn-Gruppe substituiert, sondern die Phenylfunktion, und es kann nicht mehr zur Bildung des gewünschten Phenols kommen.

4.2.8 Darstellung des C25-*epi* Westfragments, X-Ray Analyse

Auf Basis der erhaltenen Ergebnisse ist die optimale Synthese des C25-*epi*-Westfragments in Schema 18 gezeigt. Nach erfolgter IMDA-Reaktion wird zunächst die Schutzgruppe am tertiären Alkohol entfernt, woraufhin eine Trennung der Diastereomere aus der IMDA-Reaktion möglich ist. Anschließend wird das Arylketon reduziert und im letzten Schritt die Oxidation zum Phenol durchgeführt.



Schema 18: Darstellung des C25-*epi*-Westfragments **22**.

Von dem auf diesem Wege dargestellten C25-*epi*-Westfragment **22** konnte ein Einkristall erhalten werden. Die Röntgenstrukturanalyse zeigte, dass an der benzylichen Position (C25) die falsche (*S*)-Konfiguration vorliegt. Die vermutliche Ursache für dieses Ergebnis wurde bereits in Kapitel 4.2.5 diskutiert.

⁴⁷ K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumada, *Organometallics* **1983**, 1694-1696.

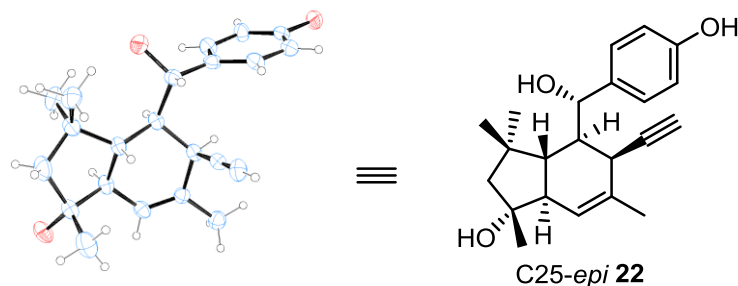
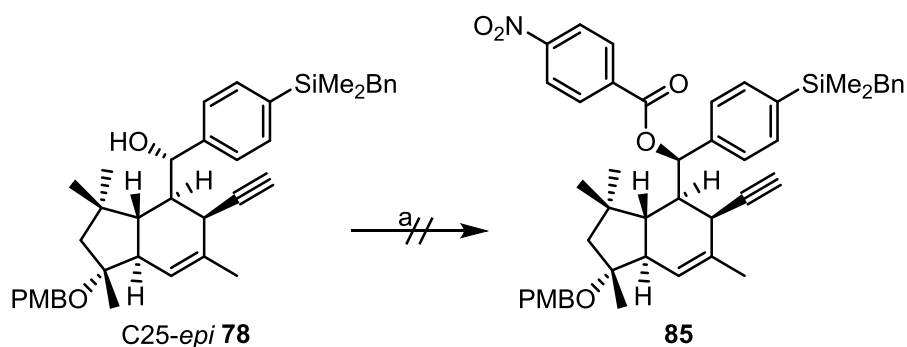


Abbildung 12: Kristallstruktur von C25-epi 22.

4.2.9 Inversion des Stereozentrums an C25

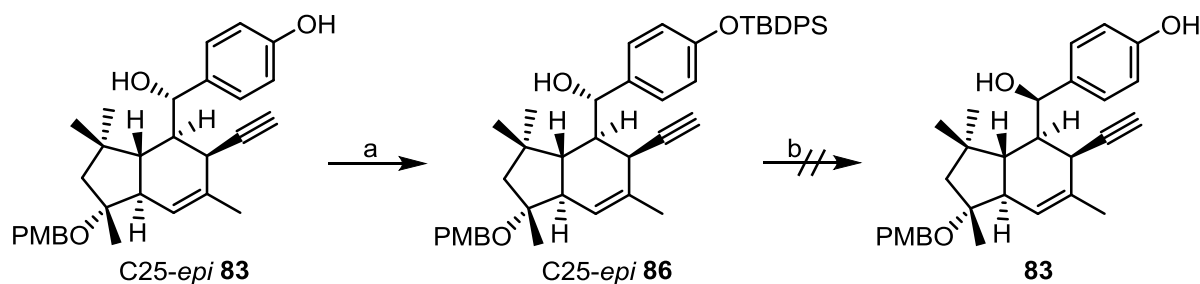
Im Folgenden sollte die Inversion an C25 per MITSUNOBU-Reaktion realisiert werden. Die gewählten Reaktionsbedingungen sind dabei besonders für gehinderte sekundäre Alkohole geeignet; es konnte jedoch in allen Fällen nur das Startmaterial reisoliert werden (Schema 19).⁴⁸



Schema 19: MITSUNOBU-Reaktion zur Inversion der Stereochemie an C25: a) DEAD, PPh₃, *p*-NO₂PhCO₂H, Benzol.

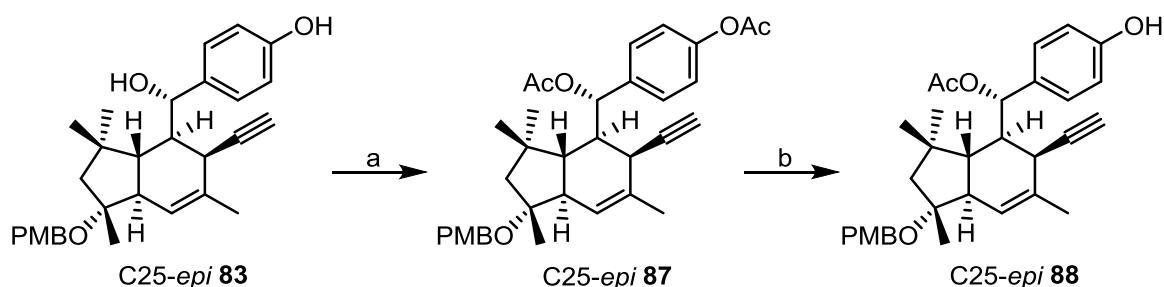
Wie bereits erwähnt, sollte auch die Möglichkeit geprüft werden, ob die Stereochemie der benzylichen Position an C25 durch Bildung des Methidchinons kontrolliert werden kann. Diese Strategie folgt einem biomimetischen Ansatz. Da die Hydroxyfunktion jedoch keine geeignete Fluchtgruppe darstellt, muss der Alkohol an C25 zuvor aktiviert werden, z.B. durch Mesylierung (Schema 20).

⁴⁸ S. F. Martin, J. A. Dodge, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 26, 3017-3020.



Schema 20: Darstellung des Chinonmethids über *in situ* Mesylierung: a) TBDPSCl, Imidazol, DMF 12 h (71 %); b) i. MesCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 12 h, ii. TBAF, THF, CH₂Cl₂, RT, 2 h.

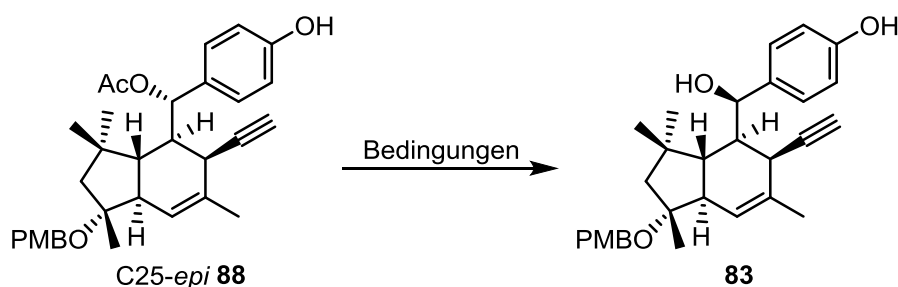
Während die dafür notwendige, selektive TBDPS-Schützung des Phenols gelingt, liefert die *in situ*-Mesylierung der benzylicischen Alkoholfunktion und anschließende Freisetzung der phenolischen Hydroxygruppe ein nicht näher identifiziertes Produkt, welches keine Mesylatgruppe enthält. Möglicherweise findet bereits vor der Entschützung eine Eliminierung statt.



Schema 21: Bisacetylierung mit anschließender selektiver Freisetzung des Phenols: a) Ac₂O, Pyridin, DMAP, CH₂Cl₂, 2 d (80 %), b) Pyrrolidin, 25 min (99 %).⁴⁹

Die Bisacetylierung mit nachfolgender selektiver Freisetzung des Phenols verlief dagegen unter basischen Bedingungen erfolgreich (Schema 21). Das Chinonmethid konnte jedoch aus C25-epi 88 auch unter relativ drastischen Bedingungen nicht erzeugt werden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Versuche zur Erzeugung des Chinonmethids aus C25-epi 88.

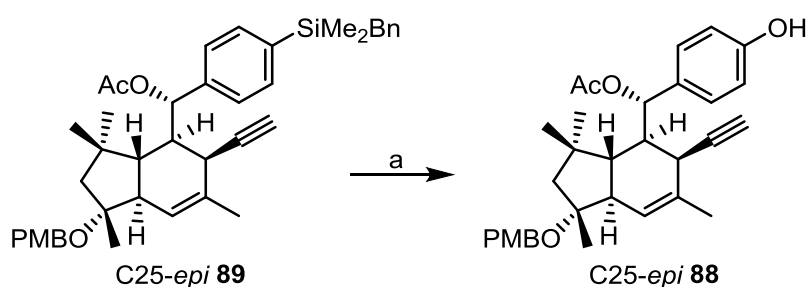


⁴⁹ P. Mansson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1845-1846.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	NaHCO ₃ , <i>i</i> PrOH, H ₂ O, 12 h	keine Reaktion
2	NaOH, <i>i</i> PrOH, H ₂ O, 80 °C, 12 h	keine Reaktion
3	LiCl, feuchtes CH ₂ Cl ₂ , 12 h	keine Reaktion
4	<i>p</i> -TsOH, CH ₂ Cl ₂	Zersetzung

Werden die in Tabelle 9 vorgestellten Ergebnisse mit den Interkonversionsexperimenten aus Kapitel 2.2.2 verglichen, kann die Vermutung geäußert werden, dass die Stereochemie an C25 einen entscheidenden Einfluss auf die Bildung des Chinonmethids hat. Während die Umwandlung von Elansolid A1 (**4**) oder Elansolid A2 (**4***) in Elansolid B2 (**5**) durch Behandlung mit verdünnter NaOH in MeOH/H₂O quantitativ verläuft, findet beim Versuch C25-*epi* **88** unter analogen Bedingungen umzusetzen keine Reaktion statt. Die Fluchtgruppeneigenschaften der Acetatfunktion sollten dabei mit denen der Carboxylfunktion der Elansolide vergleichbar sein. Wohlmöglich liegt die Verbindung C25-*epi* **88** durch die falsche Konfiguration an C25 in einer Konformation vor, aus der auf Grund von sterischer Hinderung keine coplanare Anordnung des aromatischen π -Systems mit der C-OAc Bindung möglich ist.

So war es auch nicht möglich, das Methidchinon über die TAMAO-FLEMING-Oxidation von C25-*epi* **89** zu erzeugen (Schema 22). Die Acetatgruppe verringert lediglich die Elektronendichte im Aromaten, so dass das Phenol C25-*epi* **88** nur in schlechter Ausbeute isoliert wurde.

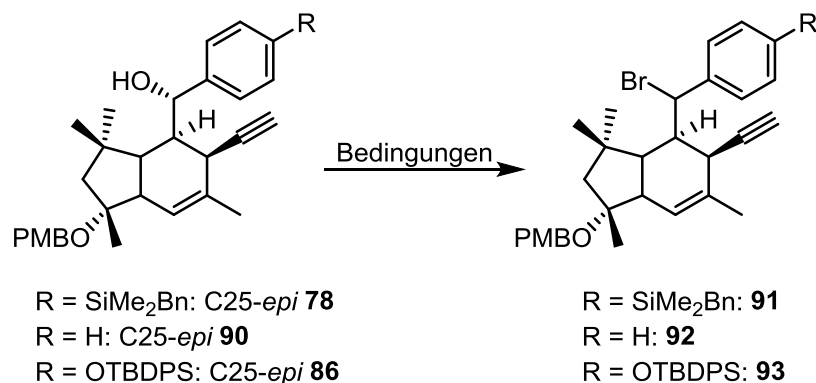


Schema 22: TAMAO-FLEMING-Oxidation von C25-*epi* **89**: a) *i.* TBAF, THF, 15 min, *ii.* KHCO₃, H₂O₂, MeOH, THF, 12 h (40 %).

Ein Bromid-Anion stellt ebenfalls eine gute Fluchtgruppe dar. Wird die Überführung der benzylichen Hydroxygruppe in das korrespondierende Bromid am freien Phenol durchgeführt, kann es bereits bei Raumtemperatur zur spontanen Bildung des Methidchinons

kommen.⁵⁰ Für den vorliegenden Fall wäre dies unbedeutend, da die Methidchinonbildung ohnehin gewünscht ist; dennoch wurden keine Substrate mit freier phenolischer Hydroxyfunktion als Substrat in der Reaktion eingesetzt, damit es nicht zur Bildung von Produktgemischen kommt. Keine der in Tabelle 10 gezeigten Bedingungen konnte jedoch die gewünschte Transformation bewirken.

Tabelle 10: Versuche zur Umwandlung des Benzylalkohols in das entsprechende Benzylbromid.



Eintrag	Substrat	Bedingungen	Ergebnis
1	C25-epi 78	TMSBr, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 45 min	PMB entfernt, Produkt trägt kein Bromid
2	91	PPh ₃ , CBr ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 5 h	Zersetzung
3 ⁵¹	C25-epi 86	i. Trichlortriazin, DMF, 30 min ii. NaBr, CH ₂ Cl ₂ , 12 h iii. Zugabe Alkohol, 5 h	formale Eliminierung des Alkohols, ~20 %

4.2.10 Reduktion des Arylketons zur Bildung von non-epi C25

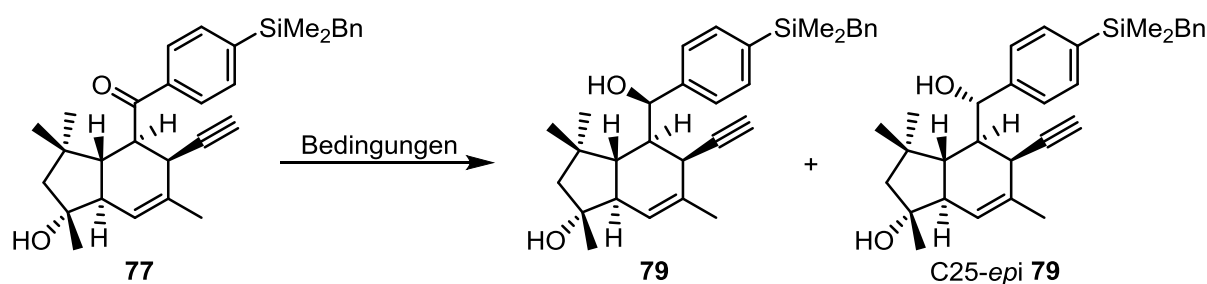
Erst während bereits das Endspiel anhand von *epi*-C25 **22** erprobt wurde, gelang es das Arylketon von **77** so zu reduzieren, dass ein Gemisch beider C25-Epimere erhalten wurde (Tabelle 11). LiAlH₄ reagiert möglicherweise zunächst mit dem freien tertiären Alkohol zu einer Spezies wie R-OAlH₃. Durch diese räumliche Fixierung des Reduktionsmittels erfolgt die formale Übertragung eines Hydridions auf das Arylketon zwangsläufig von *si*-Seite.

⁵⁰ a) A. Wissner, M. L. Carroll, K. E. Green, S. S. Kerwar, W. C. Pickett, R. E. Schaub, L. W. Torley, S. Wrenn, C. A. Kohler, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1650-1662; b) G. Nieddu, L. De Luca, G. Giacomelli, *Synthesis* **2008**, 3937-3940.

⁵¹ G. Nieddu, L. De Luca, G. Giacomelli, *Synthesis* **2008**, 24, 3937-3940.

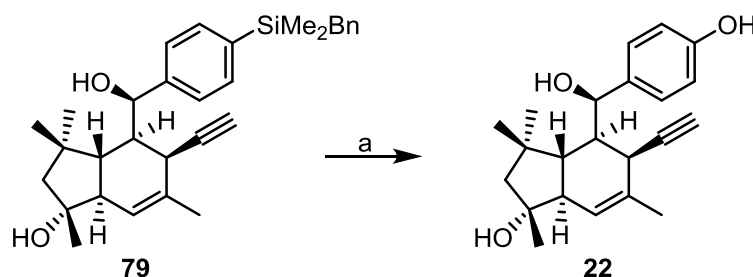
Durch Verringerung der Reaktionstemperatur war es möglich das C25-(*S*)-Epimer im Überschuss zu erhalten. Bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ergibt sich der optimale Kompromiss zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität. Die dabei entstehenden Epimere **79** und C25-*epi* **79** können per präparativer HPLC getrennt werden.

Tabelle 11: Reduktion des Arylketons.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis (79 :C25- <i>epi</i> 79)
1	LiAlH ₄ , THF, RT, 12 h	1:1.5 (nicht isoliert)
2	LiAlH ₄ , THF, $-60\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4.5 h	1:1 (90 %)
3	LiAlH ₄ , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 min	2.3:1 (nicht isoliert)
4	LiAlH ₄ , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 h	1:1 (85 %)
5	LiAlH ₄ , THF, $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 d	sehr wenig Umsatz
6	LiAlH ₄ , THF, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 h	3:1 (~50 % Umsatz)
7	LiAlH ₄ , THF, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 d	3:1 (90 %)

Die anschließende TAMAO-FLEMING Oxidation von **79** verlief glatt (Schema 23), so dass ein Zugang zum Westfragment **22** geschaffen war.

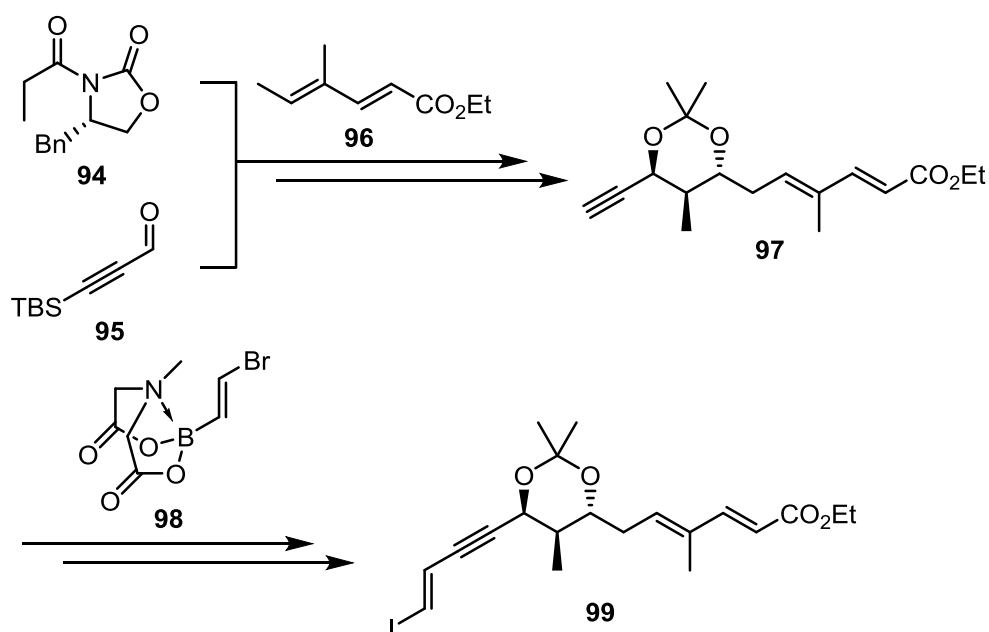


Schema 23: TAMAO-FLEMING-Oxidation von **79**: a) *i.* TBAF, THF, 15 min, *ii.* KHCO₃, H₂O₂, MeOH, THF, 12 h (92 %).

4.3 Endspiel der Totalsynthese

4.3.1 Vorarbeiten

Die Synthese des Ostfragments **23** war Bestandteil der Dissertation von N. SCHLÄGER. Diese ist in Schema 24 zusammengefasst. Von Aldehyd **95** ausgehend wird zunächst eine Aldolreaktion mit dem propionierten EVANS-Auxiliar **94** durchgeführt. Anschließend wird im Verlauf der weiteren Synthese über eine vinyloge YAMAMOTO-Aldolreaktion die Bindung zu Ester **96** geknüpft.⁵² Das *E*-konfigurierte Vinyljodid kann durch MIDA-Boronat **98** in einer SONOGASHIRA-Reaktion mit nachfolgender *ipso*-Substitution der aus dem Boronat erhaltenen Boronsäure gegen Iod dargestellt werden.⁵³

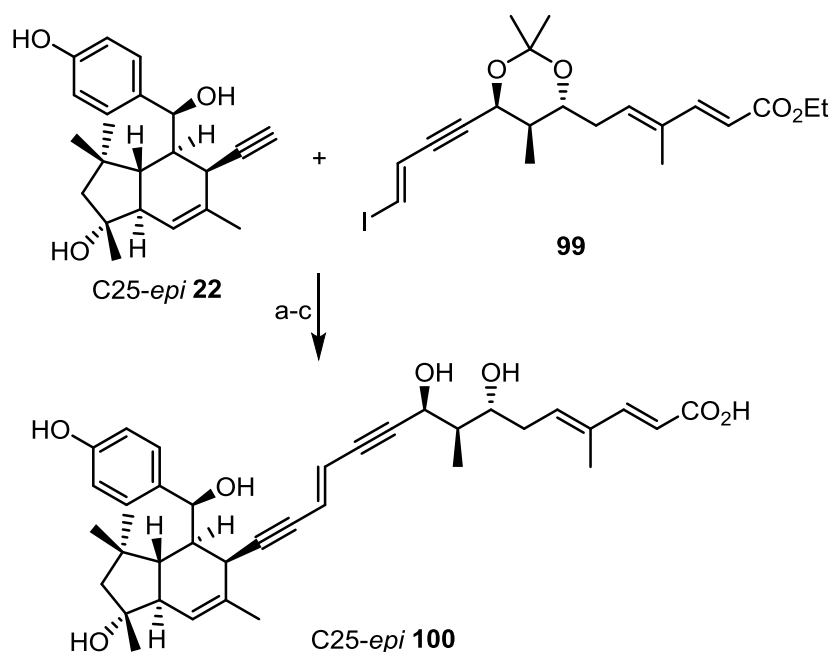


Schema 24: Synthese des Vinyljodids **99** nach N. SCHLÄGER.

N. SCHLÄGER hat zudem wichtige Vorarbeiten zum Endspiel der Totalsynthese geleistet. Sie konnte zeigen, dass eine SONOGASHIRA-Kupplung der beiden Fragmente **99** und *C25-epi* **22** möglich ist. Zudem gelang es ihr das Acetonid zu entfernen und den Ethylester zu verseifen (Schema 25).

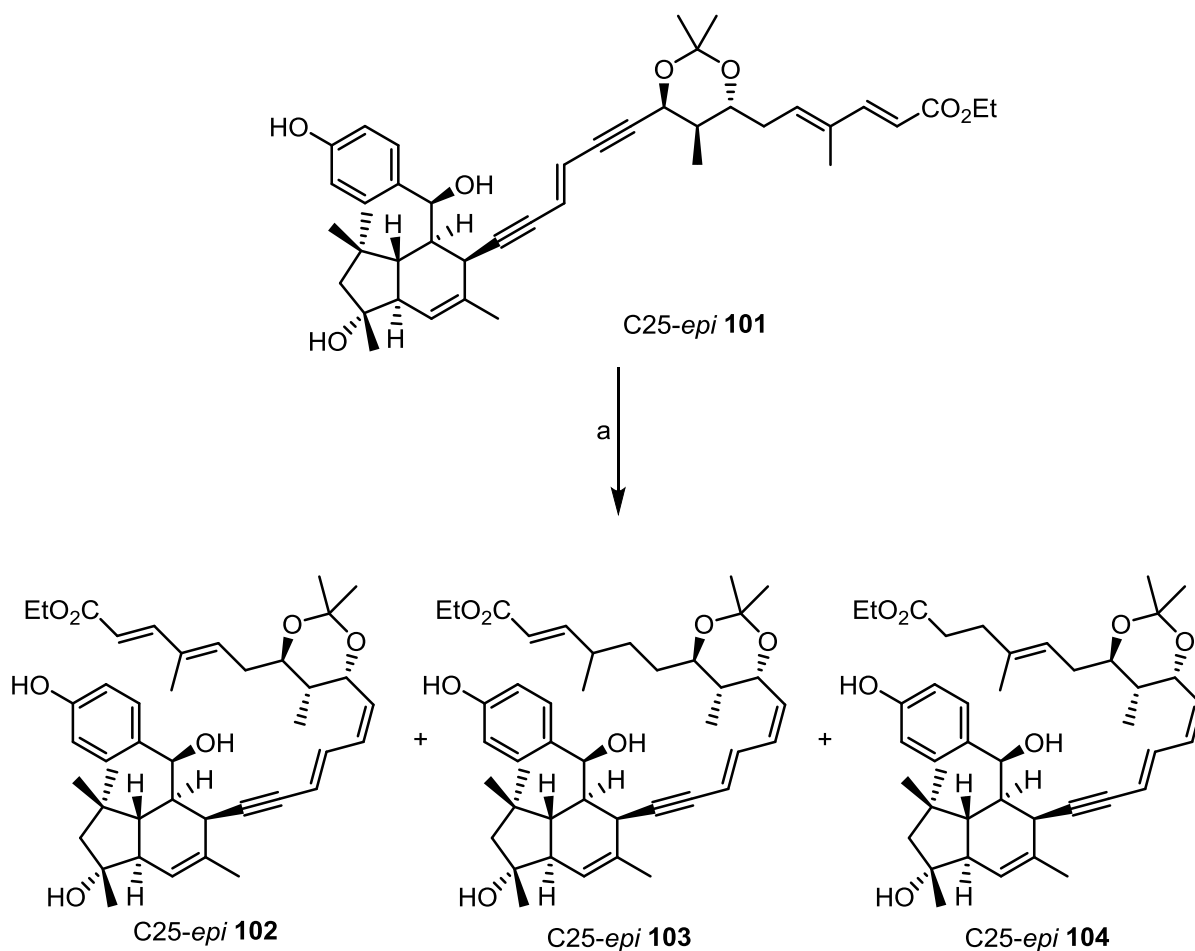
⁵² S. Saito, M. Shiozawa, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1769-1771; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1884-1886.

⁵³ a) E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716-6717; b) S. J. Lee, K. C. Gray, J. S. Paek, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466-468.



Schema 25: Darstellung von *C25-epi 100* durch SONOGASHIRA-Kupplung und globale Enschützung: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , Et_3N , THF, 16 h (64 %); b) LiOH ($c = 1 \text{ mol/L}$), MeOH , THF, 4 h (73 %); c) CSA, EtOH , 1 d (59 %).

Probleme bereitete allerdings die *Z*-selektive Reduktion der Dreifachbindungen. So wurden durch den LINDLAR-Katalysator ebenfalls die Doppelbindungen an C2/C3 und C4/C5 reduziert (Schema 26). Das selektiv monoreduzierte Dien *C25-epi 102* konnte zwar erhalten werden, jedoch gelang die Reduktion des Alkins an C14 nicht.

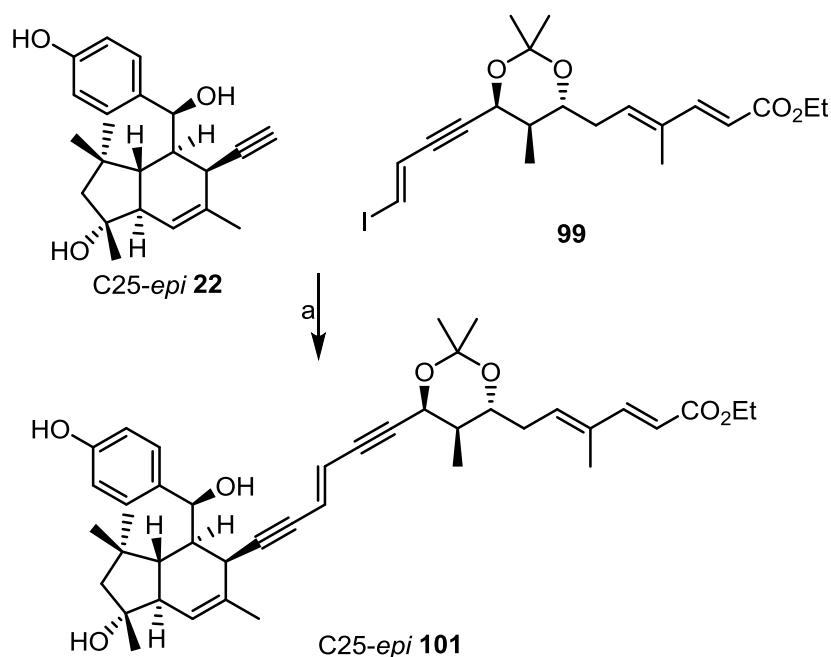


Schema 26: Reduktion der Alkine: a) LINDLAR-Katalysator (5 wt% Pd auf CaCO₃), Pyridin, EtOAc, H₂-Atmosphäre, 2 x 30 min, C25-*epi* **102**: (25 %), C25-*epi* **103**: (25 %), C25-*epi* **104**: (8 %).

4.3.2 Endspiel der Totalsynthese mittels des C25-*epi* Westfragments

Die SONOGASHIRA-Reaktion zur Kupplung der Fragmente C25-*epi* **22** und **99** ergibt unter HOYE Bedingungen eine deutlich höhere Ausbeute.⁵⁴

⁵⁴ T. R. Hoye, P. R. Hanson, A. C. Kovelsky, T. D. Ocain, Z. Zhuang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9369-9371.



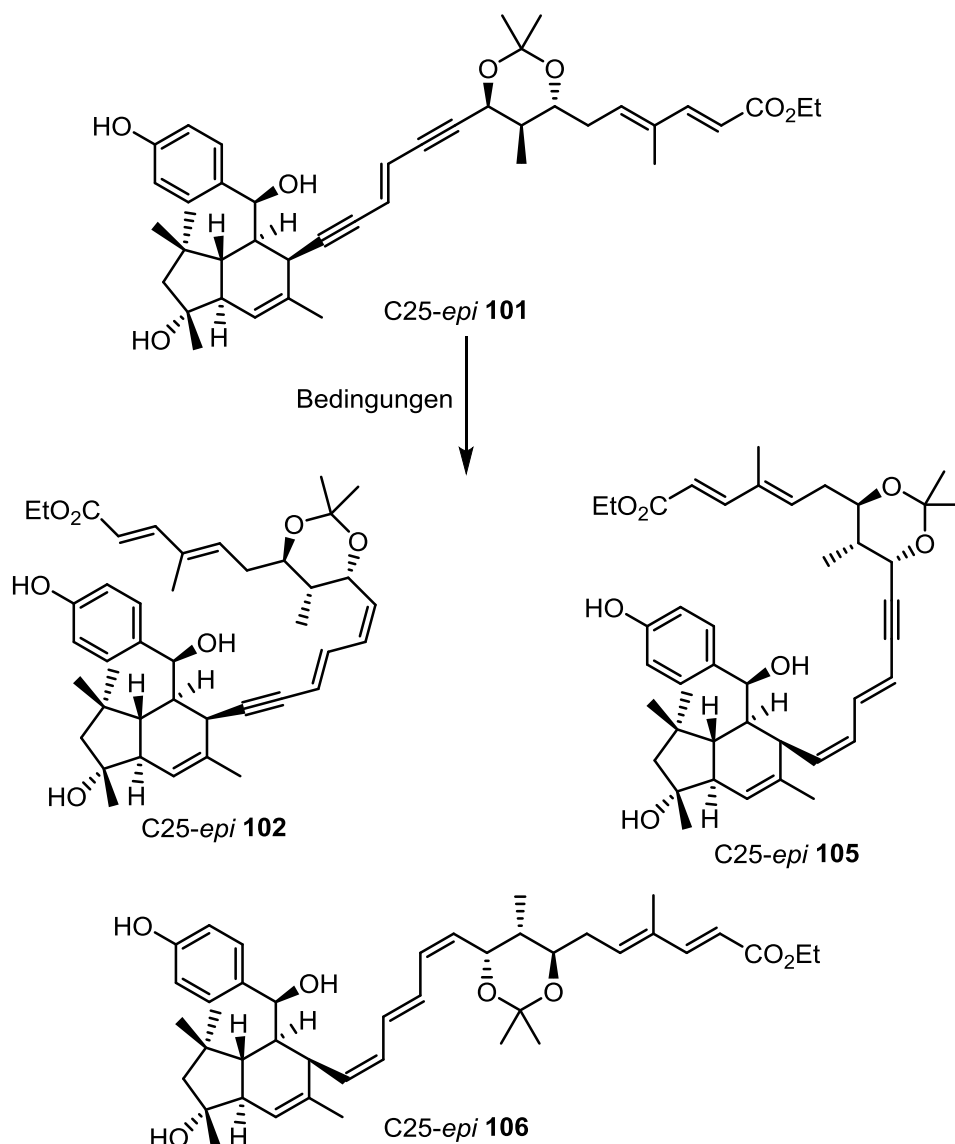
Schema 27: Kupplung von C25-epi 22 und 99 unter HOYE Bedingungen: a) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, 5 d (82 %).

Anschließend wurde die Reduktion der Alkine in die *Z*-konfigurierten Olefine fokussiert. Das Reagenz Zn(Cu/Ag) erschien als besonders geeignet, da es lediglich aktivierte Dreifachbindungen, die z.B. in Konjugation zu Olefinen stehen, in die *Z*-konfigurierten Olefine überführt.⁵⁵ Zudem hat es sich bereits mehrfach in Totalsynthesen von komplexen Naturstoffen bewährt.⁵⁶ Der große Nachteil ist jedoch, dass es frisch hergestellt werden muss, und so die Qualität des Reagenzes nicht immer vergleichbar ist. Einen Überblick über die durchgeführten Versuche gibt Tabelle 12.

⁵⁵ a) W. Boland, N. Schroer, C. Sieler, M. Feigel, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1025-1040; b) M. Avignon-Tropis, J. R. Pougny, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4951-4952.

⁵⁶ a) M. Avignon-Tropis, M. Treilhou, J. R. Pougny, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7279-7286; b) D. Chemin, G. Linstrumelle, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1943-1952; c) A. Francais, A. Leyva-Perez, G. Etxebarria-Jardi, J. Pena, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 329-343; d) J. W. Winkler, J. Uddin, C. C. Serhan, N. A. Petasis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1424-1427; e) J. Willwacher, N. Kausch-Busies, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12041-12046.

Tabelle 12: Reduktion der Dreifachbindungen von C25-*epi* 101.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	Zn(Cu/Ag) ^a , MeOH, H ₂ O, 60 °C, 12 h	C25- <i>epi</i> 102: (40 %), C25- <i>epi</i> 106: (<5 %), Dienoat reduziert
2	Zn(Cu/Ag) ^a , MeOH, H ₂ O, 50 °C, 48 h	Zersetzung
3	Zn(Cu/Ag) ^a , MeOH, H ₂ O, 70 °C, 12 h	Zersetzung
4	Zn(Cu/Ag) ^b , MeOH, H ₂ O, 55 °C, 12 h	Reduktion des Diens bei allen Produkten
7	Zn(Cu/Ag) ^b , MeOH, H ₂ O, 40 °C, 48 h	C25- <i>epi</i> 102: (10 %), Reduktion des Diens
6	Zn(Cu/Ag) ^b , MeOH, H ₂ O, 40 °C, 12 h	C25- <i>epi</i> 102: (40 %), C25- <i>epi</i> 105: (10 %)

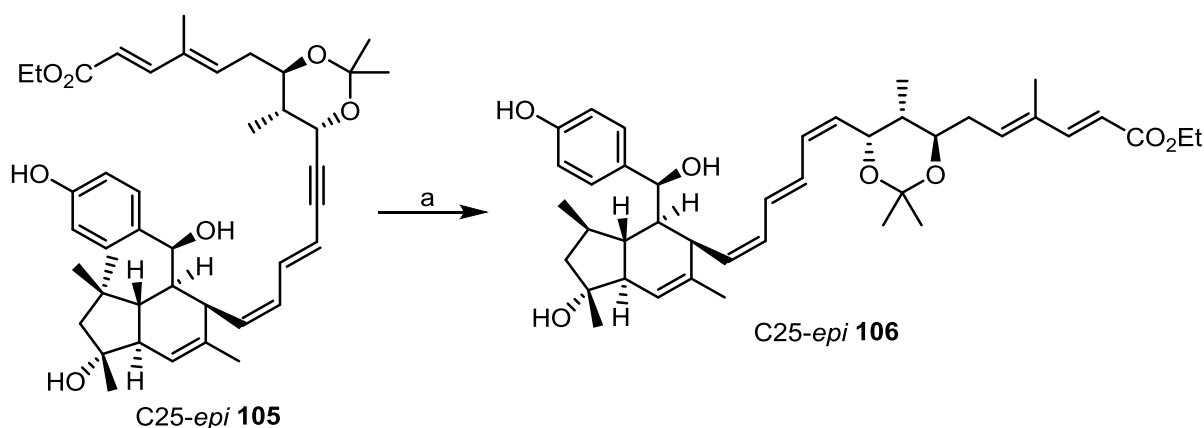
5	Zn(Cu/Ag) ^b , MeOH, H ₂ O, 40 °C, 4 h, RT, 4 h	C25- <i>epi</i> 102 : (35 %), C25- <i>epi</i> 105 : (10 %), C25- <i>epi</i> 106 : (5 %)
8	Zn(Cu/Ag) ^b , MeOH, H ₂ O, RT, 20 h	C25- <i>epi</i> 102 : (50 %), C25- <i>epi</i> 105 : (15 %), C25- <i>epi</i> 106 : (<5 %)
9	Zn(Cu/Ag) ^b , MeOH, H ₂ O, RT, 15 h	C25- <i>epi</i> 102 : (57 %), C25- <i>epi</i> 105 : (22 %)

^a dargestellt durch Zugabe von Cu(OAc)₂·H₂O und AgNO₃ als Feststoff.

^b Zinkpulver vor der Reaktion mit HCl (*c* = 1.0 mol/L) angeätzt und Cu(OAc)₂·H₂O und AgNO₃ als heiße wässrige Lösung zugegeben.⁵⁷

Anfangs mussten die Reaktionsbedingungen und auch die Bedingungen für die Darstellung des Zn(Cu/Ag)-Reagenzes umfassend optimiert werden. Bei erhöhten Temperaturen wurde zwar das gewünschte Trien C25-*epi* **106** erhalten, jedoch nur in geringer Ausbeute und zudem bildeten sich teilweise Nebenprodukte, die das Diensystem C2-C5 nicht mehr enthielten oder bei denen es zu einer Isomerisierung des Triens gekommen war. Vorheriges Anätzen des für die Reaktion verwendeten Zinkpulvers und die Darstellung des Zn(Cu/Ag)-Reagenzes mittels wässriger Lösungen von Cu(OAc)₂·H₂O und AgNO₃ erlaubte es die Reduktion bei RT durchzuführen. Als Hauptprodukt wurde jeweils das monoreduzierte Polyen C25-*epi* **102** erhalten. Sämtliche Versuche dieses in einer weiteren Reaktion erneut zu reduzieren scheiterten; es konnte lediglich das Startmaterial reisoliert werden.

Das gewünschte Trien C25-*epi* **106** war jedoch aus dem monoreduzierten Polyen C25-*epi* **105** zugänglich. Dazu musste dieses isoliert, und erneut unter den optimierten Bedingungen angesetzt werden (Schema 28).



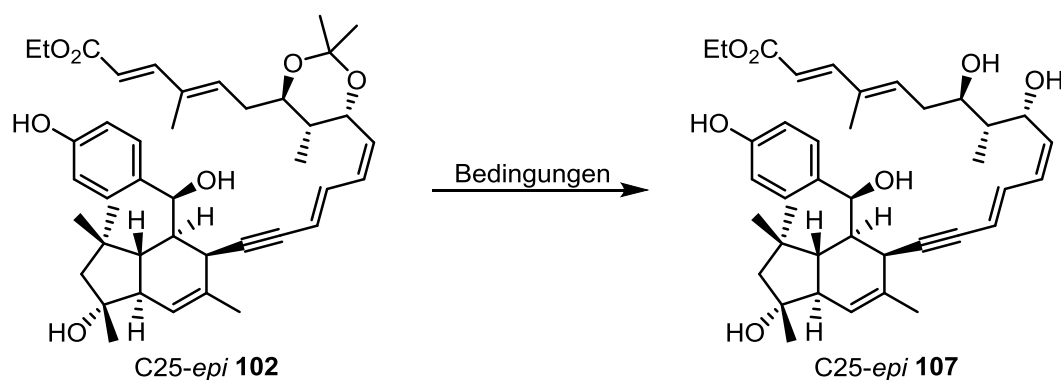
Schema 28: Darstellung des *Z*, *E*, *Z*-konfigurierten Triens C25-*epi* **106**: a) Zn(Cu/Ag), MeOH, H₂O, RT, 15 h (43 %, 67 % brsm).

⁵⁷ A. Khimian, J. A. Klun, Y. Hijji, Y. N. Baranchikov, V. M. Pet'ko, V. C. Mastro, M. H. Kramer, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 6366-6370.

Die Entschützung des Acetonids wurde zunächst an der Modellverbindung *C25-epi 102* erprobt. Das Polyen *C25-epi 102* war ohnehin bei der Reduktion des Kupplungsproduktes angefallen und es eignet sich besonders, da es bereits die an die Stereotriade angrenzende Doppelbindung trägt.

Während die Entschützung mittels PPTS nur sehr langsam verläuft, erfolgt diese unter den von N. SCHLÄGER entwickelten Bedingungen problemlos (Tabelle 13).

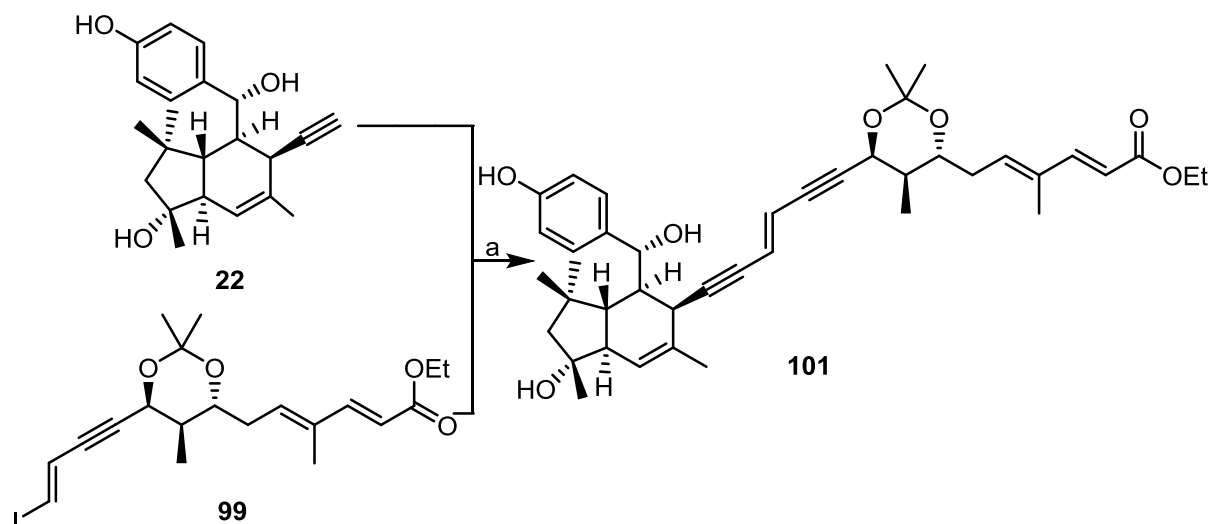
Tabelle 13: Entschützung des Acetonids von *C25-epi 102*.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	PPTS, EtOH, RT, 3 d	~50 % Umsatz
2	CSA, EtOH, RT, 12 h	92 %

4.3.3 Endspiel der Totalsynthese

Als das Westfragment **22** mit korrekter Stereochemie an C25 zur Verfügung stand, konnte das Endspiel auf analoge Weise zur bereits vorgestellten Synthese geführt werden. Die SONOGASHIRA-Kupplung von **22** und **99** ergab **101** in sehr guter Ausbeute (Schema 29).



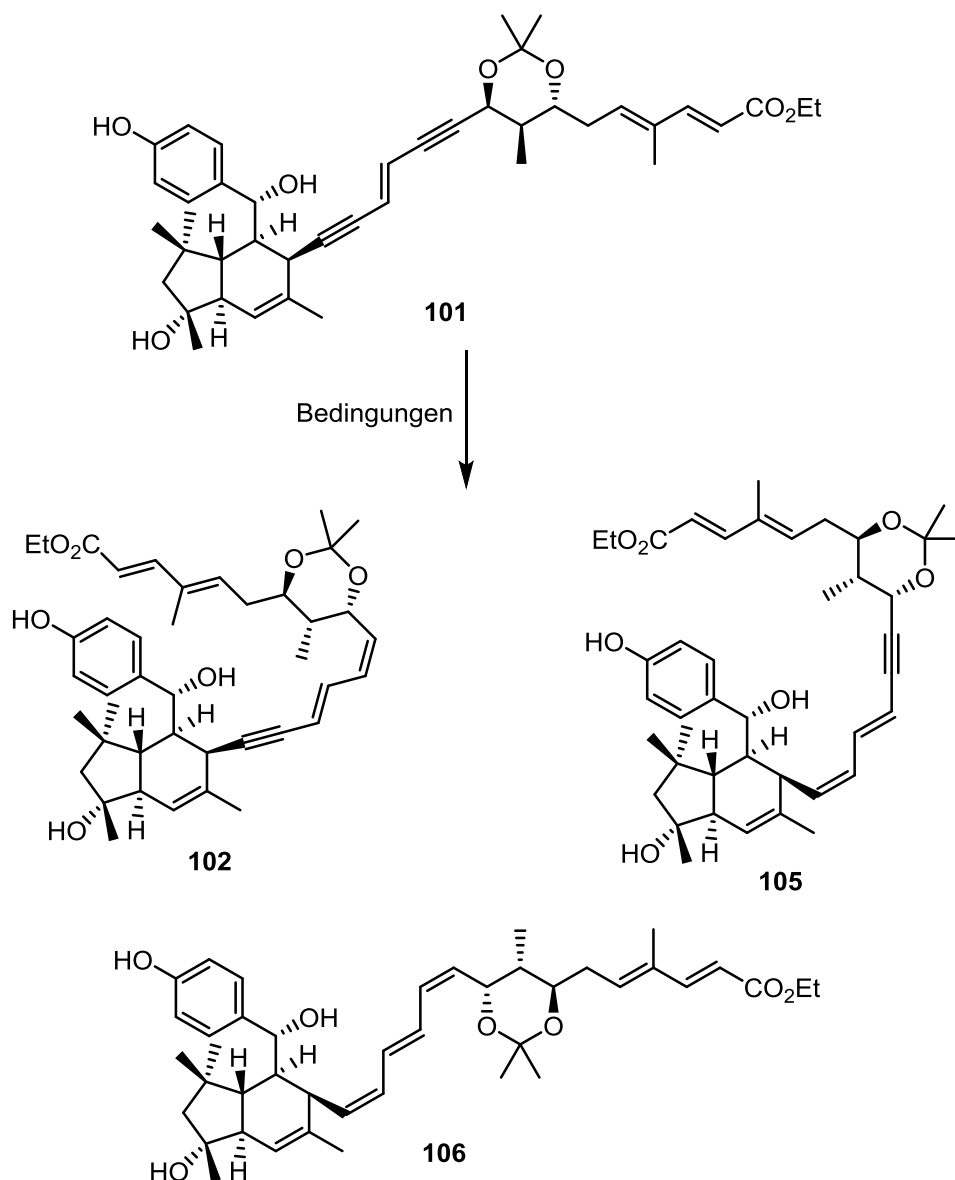
Schema 29: SONOGASHIRA-Kupplung von **22** mit **101**: a) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, 5 d (91 %).

Für die Reduktion der Alkine von **101** wurde das Zn(Cu/Ag)-Reagenz in allen Fällen unter den optimierten Bedingungen hergestellt. Vollständiger Umsatz lag bereits nach einigen Stunden vor, bei längerer Reaktionszeit fand auch eine Reduktion des Diensystems C2-C5 statt (Tabelle 14). Der Austausch von MeOH gegen das weniger nucleophile Lösungsmittel CF₃CH₂OH führte nicht zu einer Verbesserung der Reaktion.⁵⁸

Das zweifach reduzierte Trien **106** wurde zwar gebildet, problematisch war jedoch, dass dieses per HPLC nicht in zufriedenstellender Reinheit erhalten werden konnte. Daher wurde beschlossen, zunächst das Acetonid in **101** zu entfernen, um sowohl weitere Erkenntnisse über die Entschützung des Acetonids in **106** zu erhalten, als auch die Reduktion am entschützten Substrat durchzuführen. Ohne Acetonid ist die Seitenkette weniger starr, und die selektive Reduktion der Dreifachbindungen gelingt möglicherweise leichter. Zudem werden Transformationen in Anwesenheit des empfindlichen Triensystem vermieden.

⁵⁸ a) T. Yamakawa, E. Ideue, J. Shimokawa, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9262-9265;
b) S. Minegishi, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5174-5181.

Tabelle 14: Reduktion der Dreifachbindungen von **101**.



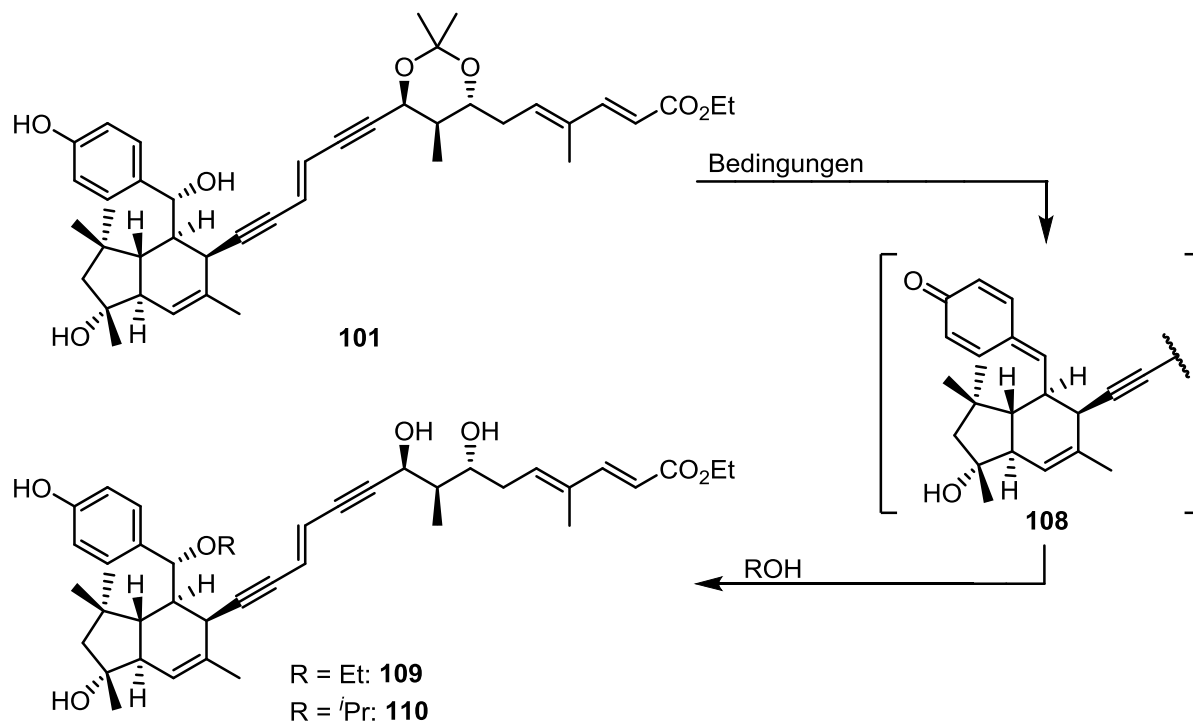
Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	Zn(Cu/Ag), MeOH, H ₂ O, 15 h	Reduktion des Diens
2	Zn(Cu/Ag), CF ₃ CH ₂ OH, H ₂ O, 6 h	105 : (~30 %)
3	Zn(Cu/Ag), MeOH, H ₂ O, 6 h	105 : (25 %), 106 : (25 %)
4	Zn(Cu/Ag), MeOH, H ₂ O, 8 h	106 : (~25 %)
5	Zn(Cu/Ag), MeOH, H ₂ O, 5 h	106 : (~30 %)

In nucleophilen Lösungsmitteln ließ sich das Acetonid zwar entschützen, jedoch bildete sich zudem unerwarteterweise das Methidchinon, welches vermutlich sofort von einem Lösungsmittelmolekül abgefangen wurde (Tabelle 15). Die dabei entstandenen Produkte wurden diastereomerenrein als C25(*R*)-Isomere erhalten. Der Austausch von Ethanol gegen das sterisch anspruchsvollere Isopropanol konnte die Bildung des C25-Derivates **110** nicht

verhindern. In Trifluorethanol fand lediglich Zersetzung statt. Die Durchführung der Reaktion in *t*-Butanol ergab formal kein neues Produkt, da der tertiäre Alkohol vermutlich nicht nucleophil genug ist, um das Acetonid zu öffnen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sich das Methidchinon in *t*-BuOH dennoch gebildet hat und durch im Lösungsmittel enthaltenes Wasser abgefangen wurde.

Besonders interessant sind die erzielten Ergebnisse in Bezug auf das C25-Epimer C25-*epi* **102**. Unter identischen Bedingungen konnte für C25-*epi* **102** keine Chinomethid-Bildung beobachtet werden. Wie bereits in Kapitel 4.2.9 vermutet, verhindert die falsche Konfiguration an C25 die Ausbildung des Methidchinons, da wahrscheinlich keine coplanare Anordnung des aromatischen π -Systems mit der C-OH Bindung möglich ist.

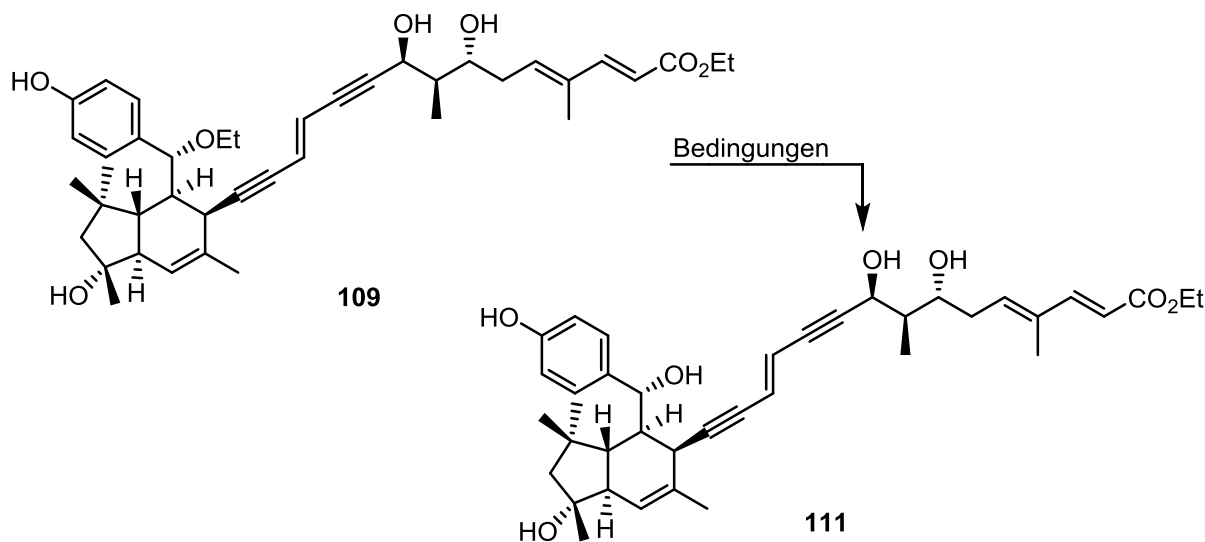
Tabelle 15: Versuche zur Entfernung des Acetonids von **101**.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	CSA, EtOH, RT, 2 d	109 (99 %)
2	PPTS, EtOH, RT, 3 d	109 (78 %)
3	CSA, <i>t</i> -BuOH, RT, 2 d	keine Reaktion
4	CSA, <i>t</i> -PrOH, RT, 2 d	110 (60 %)
5	CSA, CF ₃ CH ₂ OH, RT	sofortige Zersetzung

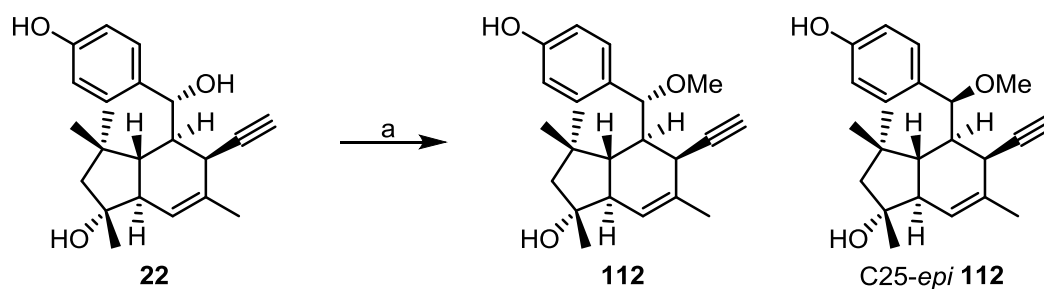
Auch die benzyliche Ethoxygruppe in Diol **109** konnte durch BRØNSTED-Säuren aktiviert werden, so dass sich das Methidchinon bildete. Dafür war jedoch die stärkere Säure HCl erforderlich (Tabelle 16). Bei der Durchführung dieser Reaktion in wässrigem ^tButanol fand lediglich ein Angriff von Wasser auf das *in situ* gebildete Methidchinon statt, und der Benzylalkohol **111** konnte als (*R*)-Isomer erhalten werden.

Tabelle 16: Erzeugung des Methidchinons aus **109** und Abfang durch Wasser.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	CSA, ^t BuOH, H ₂ O, 12 h	keine Reaktion
2	HCl (<i>c</i> = 1 mol/L), ^t BuOH, H ₂ O, 5 d	45 %

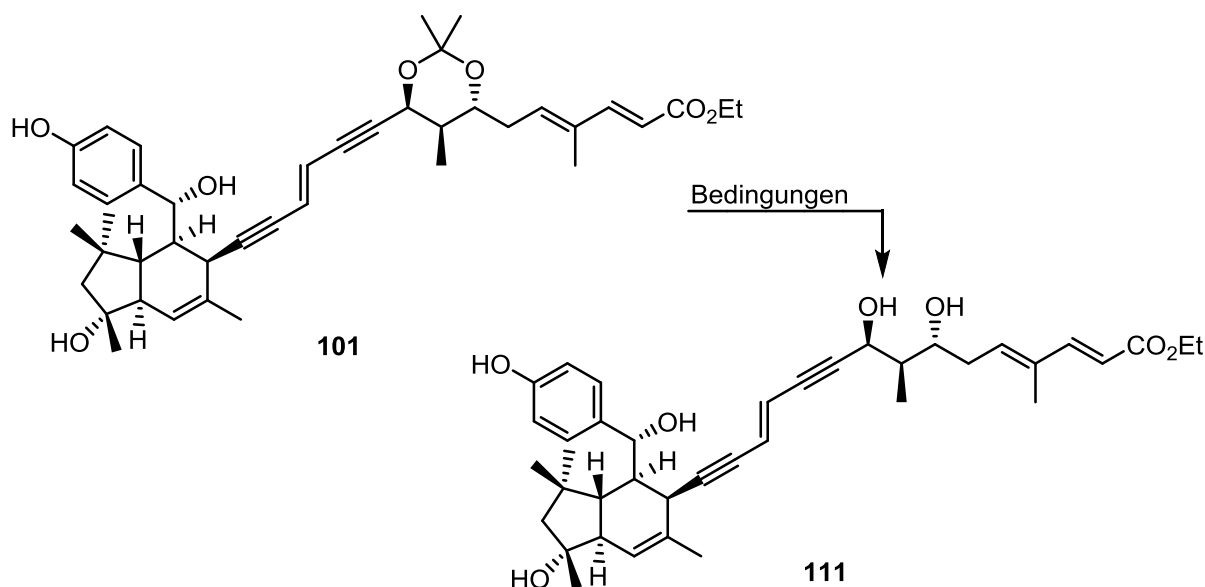
Um zu untersuchen, wie stark der Einfluss der Seitenkette auf die Bildung des Methidchinons und den Angriff eines Nucleophils auf selbiges ist, wurde das Westfragment **22** ebenfalls den Bedingungen der Acetonid-Entschützung unterworfen (Schema 30). Dabei kam es erneut zur Bildung des Methidchinons, welches anschließend vom nucleophilen Lösungsmittel abgefangen wurde. Das Produkt wurde als Diastereomerenmischung (**112**:*C25-epi 112* = 2.7:1) isoliert. Die Seitenkette hat also ebenfalls einen starken Einfluss auf die Facilität des einfliegenden Nucleophils. Für den vorliegenden Fall sollte der unterschiedliche sterische Anspruch eines MeOH-Moleküls im Vergleich zu einem EtOH-Molekül vernachlässigbar gering sein.



Schema 30: *In situ*-Erzeugung des Methidchinons und Abfang durch Lösungsmittel: a) CSA, MeOH, 19 h, (89 %), (R):(S) = 2.7:1.

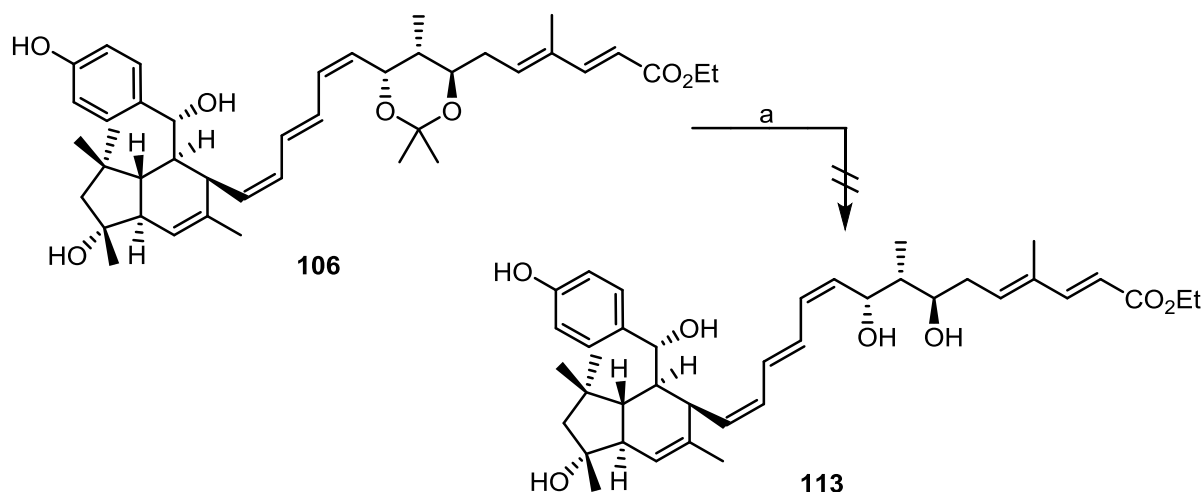
Die selektive Entfernung des Acetonids von **101** gelang in aprotischen, nicht nucleophilen Lösungsmitteln bei langen Reaktionszeiten (Tabelle 17). Es erwies sich als vorteilhaft, die Reaktion in Aceton vor dem vollständigen Umsatz abubrechen und nicht umgesetztes Edukt zu reisolieren und erneut einzusetzen.

Tabelle 17: Selektive Entschützung des Acetonids von **101**.



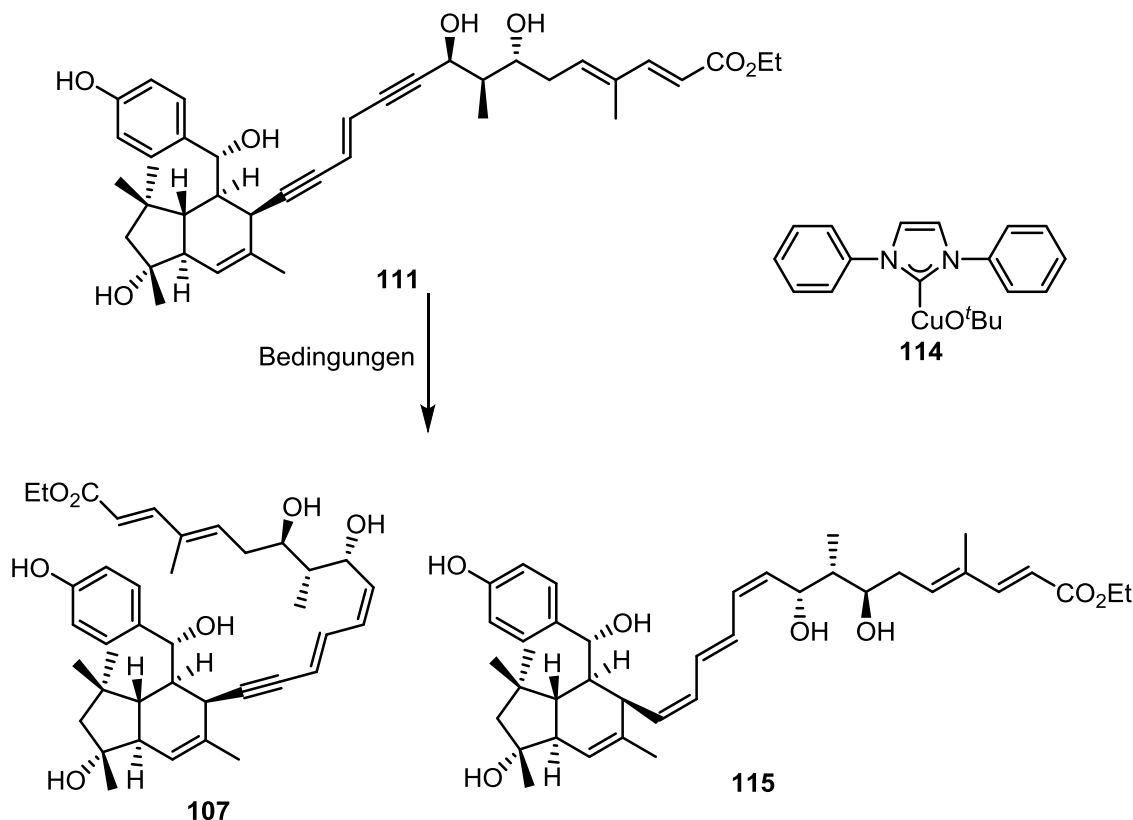
Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	CSA, THF, 12 h	keine Reaktion
2	HCl ($c = 1 \text{ mol/L}$), THF, 5 d	73 %
3	CSA, Aceton, 4 d	79 %, (90 % brsm)
4	CSA, Aceton, 5 d	64 %

Unter identischen Bedingungen bildete sich aus **106** nicht das erwartete Produkt. Vermutlich kam es zu einer analogen Reaktion, die auch zur Bildung der Elansolide D führt (vergl. Schema 5 und Schema 6).



Schema 31: Entschützung des Acetonids von **106**: a) HCl ($c = 1 \text{ mol/L}$), THF, RT, 2 d.

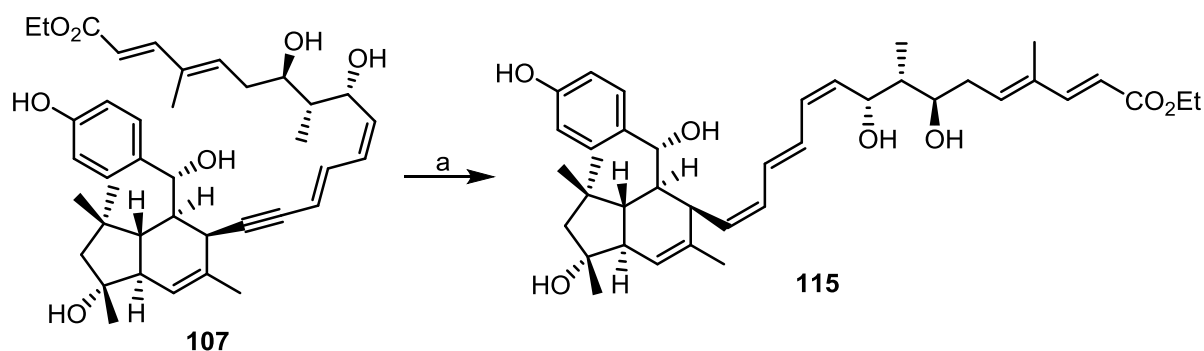
Daher wurde im Folgenden versucht, die Alkine von **111** zu reduzieren. Dies war ohnehin angedacht und könnte durch die erhöhte Flexibilität der Seitenkette möglicherweise besser gelingen. Da zu diesem Zeitpunkt bereits umfangreiche Erfahrungen mit dem Zn(Cu/Ag)-Reagenz gesammelt worden waren, konnten die optimierten Bedingungen für die Reduktion von **111** schnell gefunden werden (Tabelle 18). Dabei wurden jeweils die Produkte **115** und **116** erhalten. Nach erfolgter Trennung gelang es in diesem Fall **115** in **116** umzuwandeln (Schema 32).

Tabelle 18: Z-Selektive Reduktion der Alkine von **111**.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	Zn(Cu/Ag), MeOH, H ₂ O, 7 h	115 : ~20 %, Reduktion des Diens
2	Zn(Cu/Ag), MeOH, H ₂ O, 5 h	107 : (29 %), 115 : (35 %)
3	114 , Polymethylhydrosiloxan, ^t BuOH, THF, Toluol, 40 °C, 9 h	Zersetzung

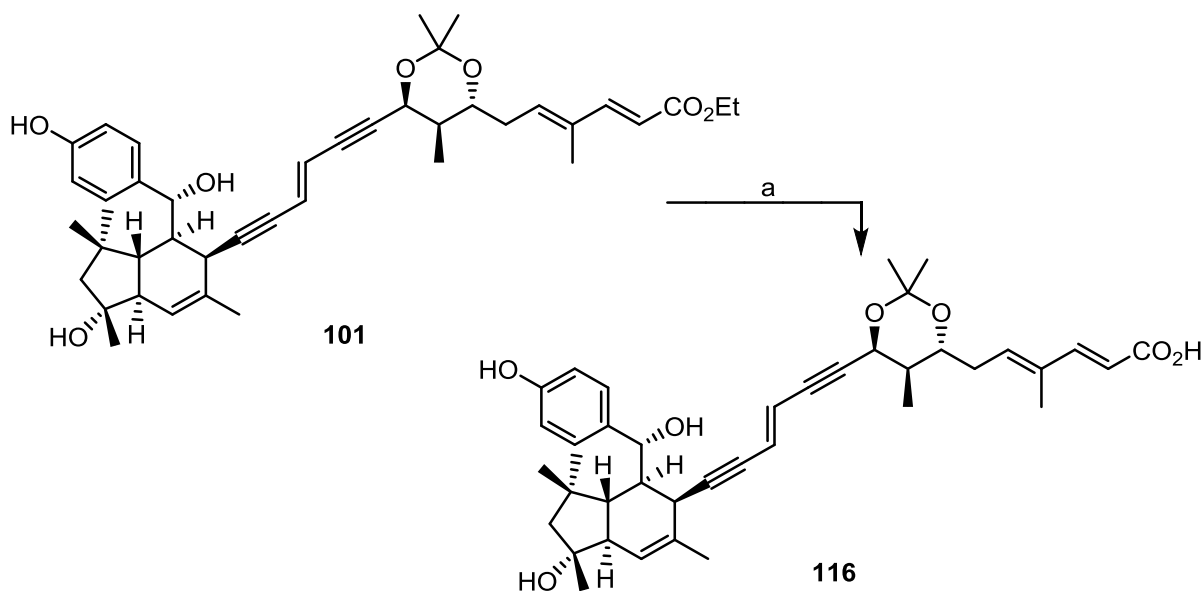
Zusätzlich zum bewährten Reagenz wurde eine weitere, kürzlich publizierte Methode erprobt, mit der sich Alkine selektiv in die korrespondierenden *Z*-konfigurierten Olefine umwandeln lassen sollen.⁵⁹ Der Mechanismus beruht vermutlich auf der *in situ* Bildung eines Kupferhydrids aus **114** und Polymethylhydrosiloxan. Anschließend wird das jeweilige Alkin hydrometalliert und **114** durch Protonierung der Kupferalkenylspezies durch ^tBuOH zurückgebildet. Im vorliegenden Fall führt diese Methode jedoch zur Zersetzung des Substrates.

⁵⁹ A. M. Whittaker, G. Lalic, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1112-1115.



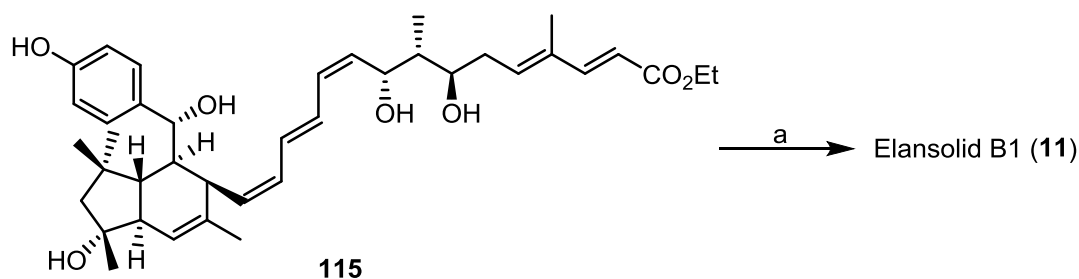
Schema 32: Reduktion des Alkins von **107**: a) Zn(Cu/Ag), MeOH, H₂O, RT, 4 h (58 %, 79 % brsm).

Anschließend musste der Ethylester verseift werden, um Elansolid B1 zu erhalten. Die von N. SCHLÄGER dafür entwickelten Bedingungen wurden zunächst an **101** getestet (Schema 33)



Schema 33: Verseifung des Esters von **101**: a) LiOH ($c = 1 \text{ mol/L}$), MeOH, THF, RT, 3.5 h (86 %).

Nachdem dieses Experiment erfolgreich verlaufen war, konnte die Esterfunktion in **115** unter den gleichen Bedingungen entfernt werden. Als Produkt wurde Elansolid B1 (**11**) erhalten (Schema 34).



Schema 34: Darstellung von Elansolid B1 (**11**) aus Ethylester **115**: a) LiOH ($c = 1 \text{ mol/L}$), MeOH, THF, RT, 5 h (86 %).

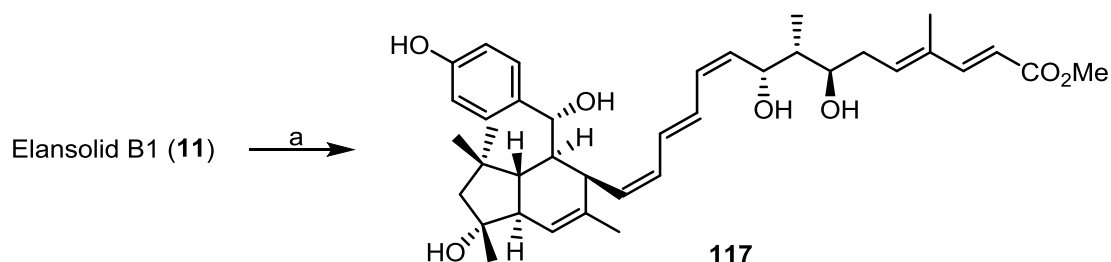
Ein Vergleich der spektroskopischen Daten des synthetischen Elansolids B1 (**11**) mit den publizierten Daten einer authentischen Probe von Elansolid B1 (**11**) ließ zunächst jedoch Zweifel bezüglich der Korrektheit der Struktur im Bereich von C1 bis C5 aufkommen.¹¹ Während die ^1H -NMR Spektren, gemessen in Aceton- d_6 , vollständig miteinander übereinstimmten, zeigten die ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren in DMSO- d_6 starke Abweichungen (Tabelle 19). Das ^{13}C -NMR Spektrum einer authentischen Probe von Elansolid B1 (**11**), gelöst in Aceton- d_6 , stand leider nicht zur Verfügung.

Tabelle 19: Vergleich der NMR-Daten der synthetischen Probe von Elansolid B1 (**11**) mit den Daten einer authentischen Probe von Elansolid B1 (**11**).

#	Authentische Probe ¹¹ DMSO- d_6 ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 400/100 MHz)		Synthetische Probe DMSO- d_6 ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 500/125 MHz)	
	δ - ^{13}C [ppm]	δ - ^1H [ppm], Mult., J [Hz]	δ - ^{13}C [ppm]	δ - ^1H [ppm], Mult., J [Hz]
1	167.9	-	161.3	-
2	116.1	5.71, d, 15.8	107.4	5.65, d, 15.6
3	149.0	7.21, d, 15.8	-	6.91, d, 15.6
4	133.0	-	133.5	-
5	139.9	6.10, br t, 7.1	135.6	5.81, br t, 6.5

Als Ursache für diese Abweichungen kommt einerseits der Zusatz von Ammoniumacetat zu den für die Reinigung per HPLC verwendeten Lösungsmitteln in Frage, wodurch Elansolid B1 (**11**) nicht allein als freie Säure, sondern auch als Ammoniumsalz angefallen sein sollte. Andererseits ist es auch möglich, dass auf Grund der kleinen Menge an synthetisiertem Elansolid B1 (**11**) die Konzentration der NMR-Probe zu niedrig war, und die Säurefunktion so größtenteils dissoziiert vorlag. Am HZI hingegen lagen für die Strukturaufklärung größere Mengen des Naturstoffes vor, so dass davon auszugehen ist, dass die NMR-Probe ebenfalls in höherer Konzentration vermessen worden war. Daher wurde zusätzlich der Methylester **117**

von Elansolid B1 hergestellt (Schema 35), und die gemessenen Spektren mit denen von R. DEHN aus einer authentischen Probe von Elansolid B1 (**11**) dargestellten Methylester verglichen.



Schema 35: Synthese des Methylesters **117** aus Elansolid B1 (**11**): a) TMSCHN₂, Toluol, MeOH, RT, 1 h (31 %).

Da sich hierbei keine Abweichungen in den chemischen Verschiebungen (δ) und Kopplungskonstanten (Hz) im zeigten (Abbildung 13), war sowohl die erste Totalsynthese von Elansolid B1 (**11**) erfolgreich abgeschlossen, als auch die absolute Stereochemie der Elansolide bestätigt. Die längste lineare Sequenz der Synthese beträgt 26 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 2 %.

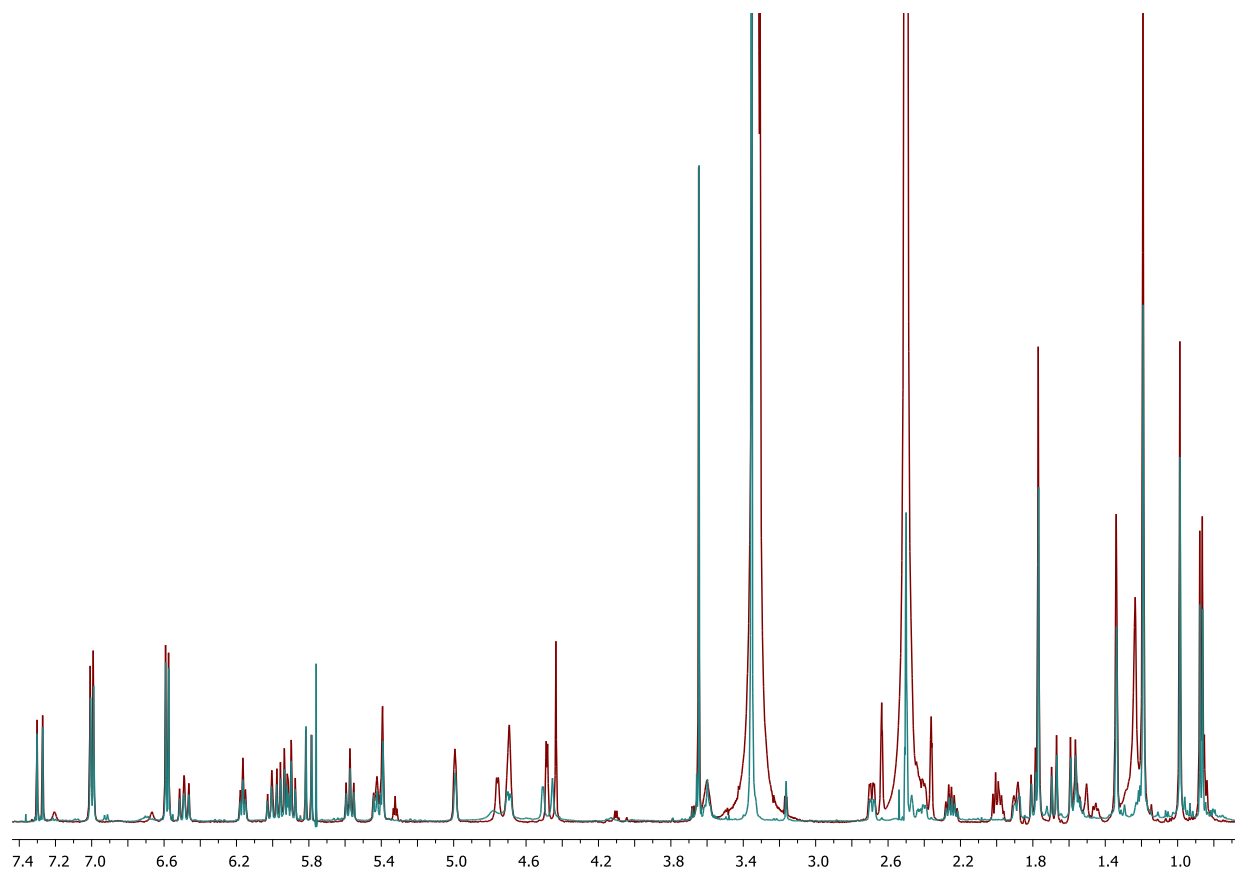


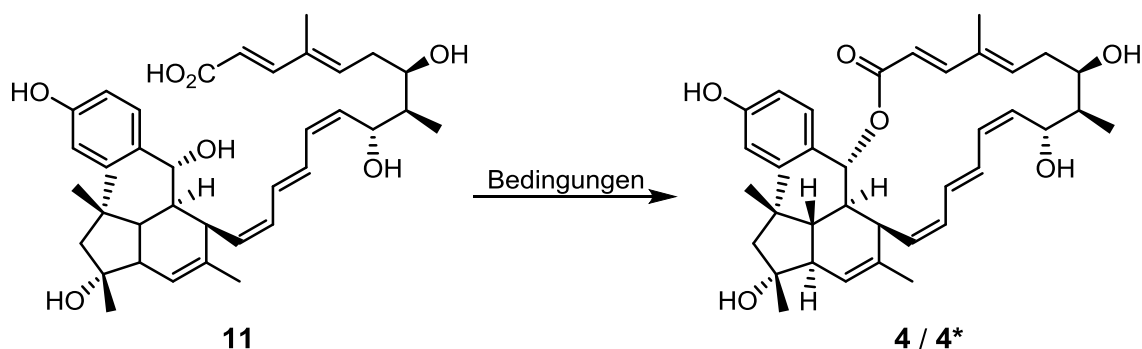
Abbildung 13: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Methylester von Elansolid B1 (**11**); hergestellt aus einer authentischen (cyan)¹³ und der synthetischen Probe (rot).

Zu erwähnen ist, dass Elansolid B1 (**11**) und auch die Verbindungen **22**, C25-*epi* **102**, C25-*epi* **105**, **101**, **107**, **109**, **111**, und **115** möglicherweise in Form von zwei Konformationsisomeren vorliegen, da die in Aceton- d_6 aufgenommenen ^{13}C -NMR Spektren für einige Kohlenstoffatome einen doppelten Signalsatz aufweisen. Denkbar ist, dass eine ungewöhnlich hohe Rotationsbarriere um die Bindung von C24 nach C25 besteht und es so zwei Vorzugskonformationen gibt. Nahezu alle der genannten Verbindungen haben zudem einen ungewöhnlich hohen Drehwert im Bereich von $+270^\circ$ bis $+350^\circ$. Diese Tatsache könnte dafür sprechen, dass diese Verbindungen helicale Elemente enthalten, die häufig zu hohen Drehwerten führen.⁶⁰

Es wurde weiterhin versucht, ausgehend von Elansolid B1 (**11**), die Elansolide A1 (**4**) bzw. A2 (**4***) darzustellen. Der Ringschluss zum Makrolacton sollte über einen intramolekularen Angriff der freien Säurefunktion auf das Methidchinon erfolgen. Damit sich dieses ausbildet, muss der benzyliche Alkohol mittels einer geeigneten Säure aktiviert werden. Wichtig dabei ist, dass weder das Säureanion, noch das Lösungsmittel nucleophil sind, da sonst der intramolekulare Ringschluss vermutlich nur als Nebenreaktion der hauptsächlich stattfindenden intermolekularen Variante mit den Säureanionen bzw. den nucleophilen Lösungsmittelmolekülen stattfinden würde.

PPTS wurde als geeignet angesehen, weil diese Säure bereits die Bildung des Methidchinons und Bildung von Ethylether **109** (vergl. Tabelle 15) nachweislich katalysieren konnte. Aus Tabelle 20 geht jedoch hervor, dass sich nicht einmal das Methidchinon unter den erprobten Bedingungen bildet. Verwunderlich ist dieses Ergebnis insbesondere im Hinblick auf die Versuche, die in Tabelle 15 und Schema 30 beschrieben wurden, da sich in jenen Beispielen unter nahezu identischen Bedingungen das Methidchinon bildet. In trockenem $t\text{BuOH}$ hingegen wird Elansolid D2 (**21**) gebildet. PPTS aktiviert demnach den Alkohol an C9, so dass der benzyliche Alkohol das Trien nucleophil angreift.

⁶⁰ M. Gingras, G. Felix, R. Peresutti, Chem. Soc. Rev. **2013**, *42*, 1007-1050.

Tabelle 20: Darstellung von Elansolid A1 (**4**) oder A2 (**4***) aus Elansolid B1 (**11**).

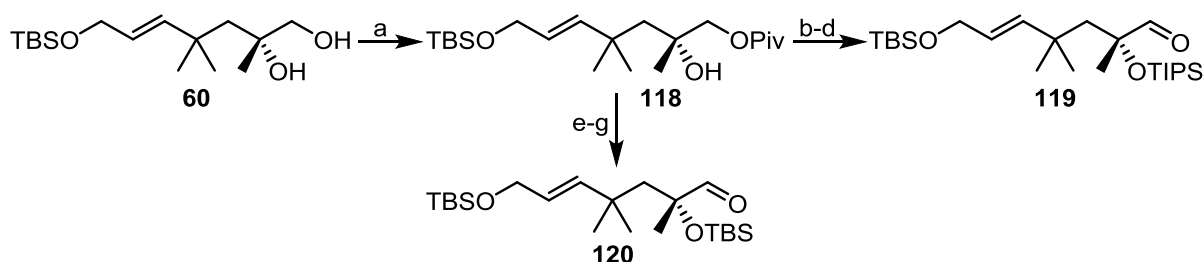
Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	PPTS, trockenes DMSO, RT, 6 h	verunreinigtes Edukt
2 ^a	PPTS, MeOH, RT, 2 d	keine Reaktion
3	PPTS, trockenes ^t BuOH	Elansolid D2 (21), unvollständiger Umsatz

^a Bildung von Elansolid B2 (**5**) erwartet.

4.4 Methidchinon-vermittelte IMDA

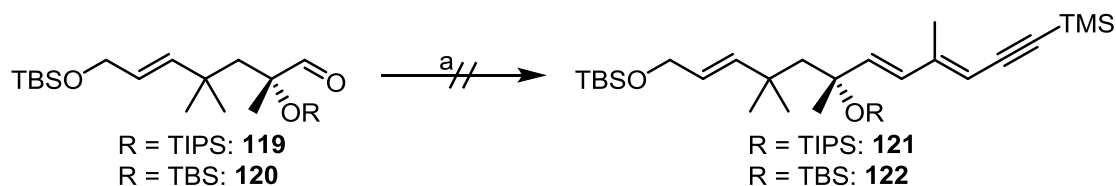
4.4.1 Austausch der PMB-Schutzgruppe gegen Silyl-Schutzgruppen

Zunächst sollte die PMB-Schutzgruppe substituiert werden, da diese auf Grund ihrer Labilität oft zu Problemen, insbesondere unter sauren Bedingungen geführt hatte. Die Wahl fiel auf Silyl-Schutzgruppen. Es wurde einerseits erwartet, dass mit diesen drastischere Bedingungen für die Bildung des Methidchinons angewandt werden können, andererseits wäre eine sterisch anspruchsvollere Schutzgruppe in Bezug auf Beeinflussung der Selektivität während der DIELS-ALDER-Cycloaddition von Interesse (vergl. Kapitel 4.2.1.1).



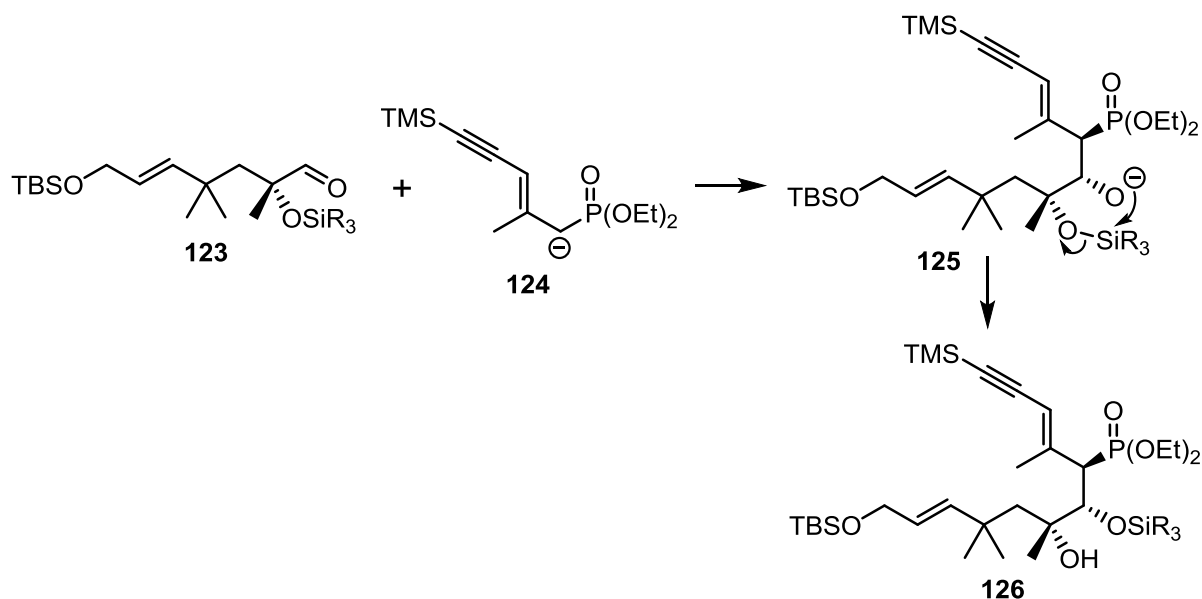
Schema 36: Darstellung von **119** und **120**: a) PivCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 4 h (92 %) b) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, -78 °C → RT, 6 d (quant.); c) DiBAIH, THF, -78 °C → RT, 3 h (74 %); d) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 4 h (93 %); e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 12 h (94 %); f) DiBAIH, THF, -78 °C → RT, 12 h (74 %); g) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 4 h (95 %).

Um den tertiären Alkohol mit einer Silyl-Schutzgruppe zu versehen, wurde der primäre Alkohol von **60** zunächst selektiv in den Pivaloyl-ester **118** überführt. Im Anschluss konnte der tertiäre Alkohol geschützt, und danach der Ester reduziert werden (Schema 36).



Schema 37: HWE-Reaktion der Substrate **119** und **120**: a) *i.* **45**, NaHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, *ii.* Zugabe Aldehyd, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h.

Es zeigte sich jedoch, dass sowohl mit einer TIPS- als auch einer TBS-Schutzgruppe die nachfolgende HWE-Olefinierung mit Phosphonat **45** nicht möglich war (Schema 37). Möglicherweise findet aus sterischen Gründen eine Silylwanderung im Sinne einer Repulsion vom quartären Zentrum nach Angriff des Phosphonat-Anions **45** auf den Aldehyd **123** statt (Schema 38).

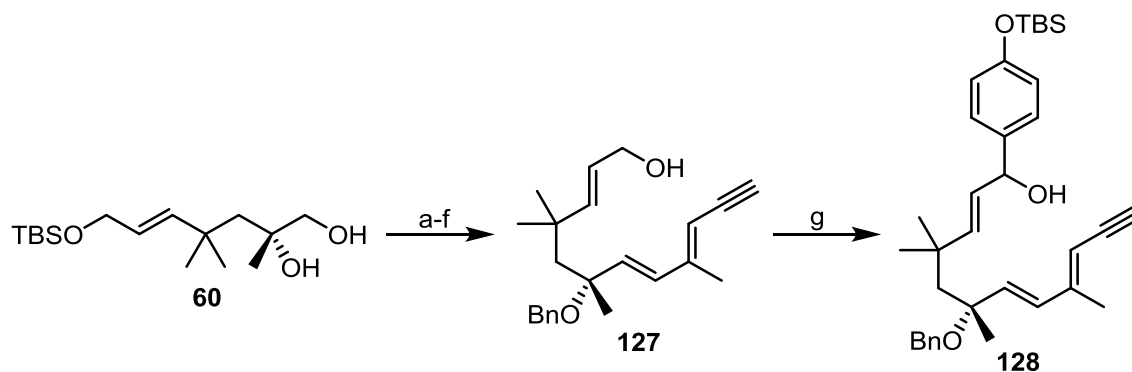


Schema 38: Silylwanderung nach Angriff des Phosphonat-Anions **124** auf den Aldehyd **123**.

4.4.2 Austausch der PMB-Schutzgruppe gegen die Benzylgruppe

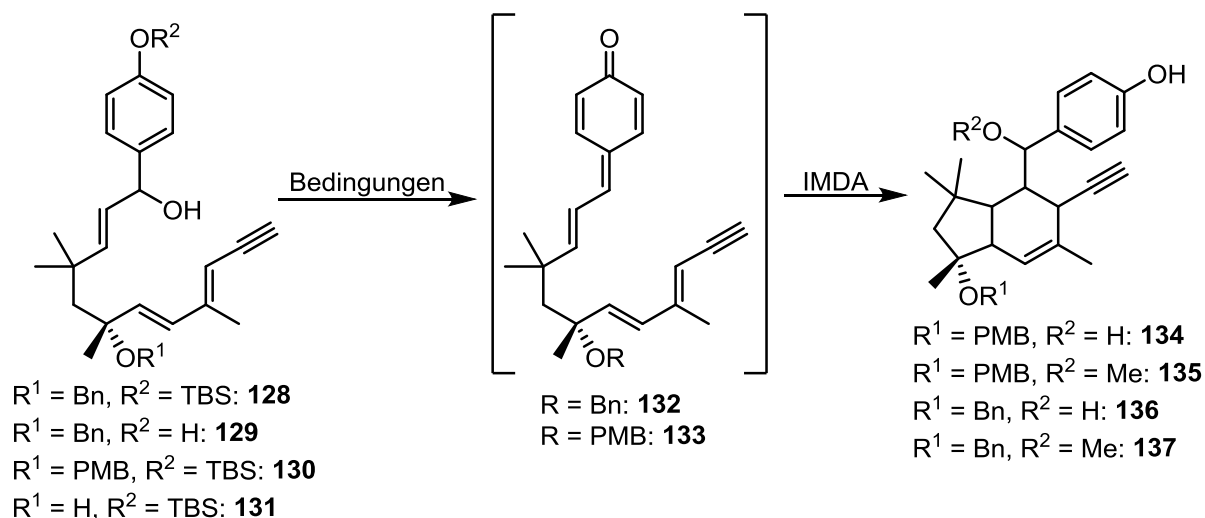
Aufgrund dieser Ergebnisse wurde entschieden, den tertiären Alkohol mit einer Bn-Schutzgruppe zu versehen. Diese sollte ebenfalls beständiger gegenüber Säuren sein und sich auf gleiche Weise wie die PMB-Gruppe einführen lassen. Der Allylalkohol **127** konnte

so ohne größere Probleme dargestellt werden (Schema 39). Es kommt dabei lediglich während der Bildung des Benzylacetals zur quantitativen Entschützung des Allylalkohols. Dieser lässt sich jedoch selektiv mittels TBDPSCI in guter Ausbeute erneut in einen Silylether umwandeln.



Schema 39: Darstellung des Triens **128**: a) Benzaldehyddimethylacetal, PPTS, CH_2Cl_2 , 3 h; b) *Di*BAIH, Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h (97 %, über 2 Stufen); c) TBDPSCI, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -17\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h (93 %); d) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2.5 h (93 %); e) *i.* Phosphonat **45**, NaHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, *ii.* Zugabe Aldehyd, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h (84 %); f) TBAF, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 90 min (93 %); g) *i.* TPAP, NMO, MS (3 Å), CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, *ii.* ArMgBr , THF/TMEDA, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -70\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min (60 %, über 2 Stufen).

Anschließend wurde die Arylgruppe erneut per GRIGNARD-Reaktion eingeführt (Schema 39). In diesem Fall wurde ein TBS-geschütztes Phenol gewählt, welches sich unter milden Bedingungen in das Phenol überführen lässt. Die benzyliche Hydroxyfunktion muss anschließend für die Bildung des Methidchinons aktiviert werden. Die Tabelle 21 gibt einen Überblick über die dazu durchgeführten Experimente.

Tabelle 21: Erzeugung des Methidchinons für die IMDA.


Eintrag	Substrat	Bedingungen	Ergebnis
1	128	TBAF, THF, 0 °C, Reinigung per HPLC ^a	137 : (10 %), 129 : (80 %)
2 ⁶¹	128	Montmorillonit K10, LiClO ₄ , H ₂ O, MeNO ₂	Zersetzung
3	128	TMSBr, CH ₂ Cl ₂	Zersetzung
4	128	1) PPh ₃ , CBr ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C 2) TBAF, THF	Zersetzung
5	128	1) TBAF, THF, 0 °C 2) PPh ₃ , DEAD, THF, 0 °C → rt	Zersetzung
6	128	1) MesCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → -50 °C 2) TBAF, THF, -78 °C → -30 °C	umgelagertes Produkt (~30 %)
7 ⁶²	128	1) EtMgBr, Et ₂ O 2) PhCH ₃ , 60 °C	Zersetzung
8	128	TFA, Dioxan	Zersetzung
9	128	TBAF, HCOOH, MeOH	Zersetzung
10	130	aq. HF, MeOH	131 (10 %)

^a Die HPLC zur Reinigung des Produktes wurde mit den Lösungsmitteln MeOH und H₂O durchgeführt.

⁶¹ K. Chiba, T. Hirano, Y. Kitano, M. Tada, *Chem. Comm.* **1999**, 691-692.

⁶² G. Casnati, A. Pochini, M. G. Terenghi, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3783-3787.

Sämtliche Versuche die Hydroxyfunktion mittels BRØNSTED- oder LEWIS-Säuren zu aktivieren, führten lediglich zur Zersetzung des Ausgangsalkohols. Auch die Überführung der benzylichen Hydroxyfunktion in ein Bromid oder der Einsatz von oxophilen Substanzen lieferte nicht das gewünschte Resultat. Lediglich die während der Reinigung des desilylierten Substrates **129** per HPLC verwendeten Bedingungen führten zur IMDA-Cyclisierung durch *in situ* Bildung des entsprechenden Methidchinons. Das Produkt **137** wurde dabei als 1:1 Gemisch der beiden *endo*-Diastereomere **138** und **139** erhalten (Abbildung 14). Der Angriff von MeOH auf die beiden diastereomeren Methidchinone während der HPLC erfolgte nach der IMDA-Cyclisierung und zwar stereospezifisch mit hoher Diastereoselektivität. Vermutlich ist die Seitenkette zur Kontrolle der facialen Selektivität im Falle der durch das Methidchinon-initiierten IMDA erforderlich. Denkbar wäre z.B. eine π -Wechselwirkung des Methidchinons mit den konjugierten Doppelbindungen der Seitenkette.

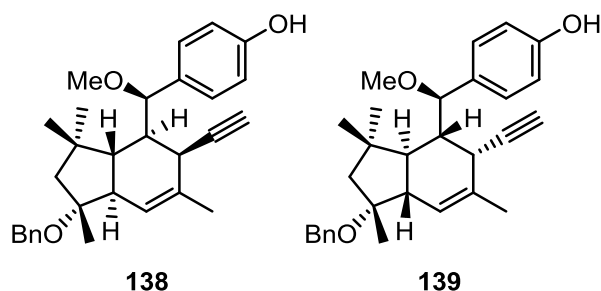
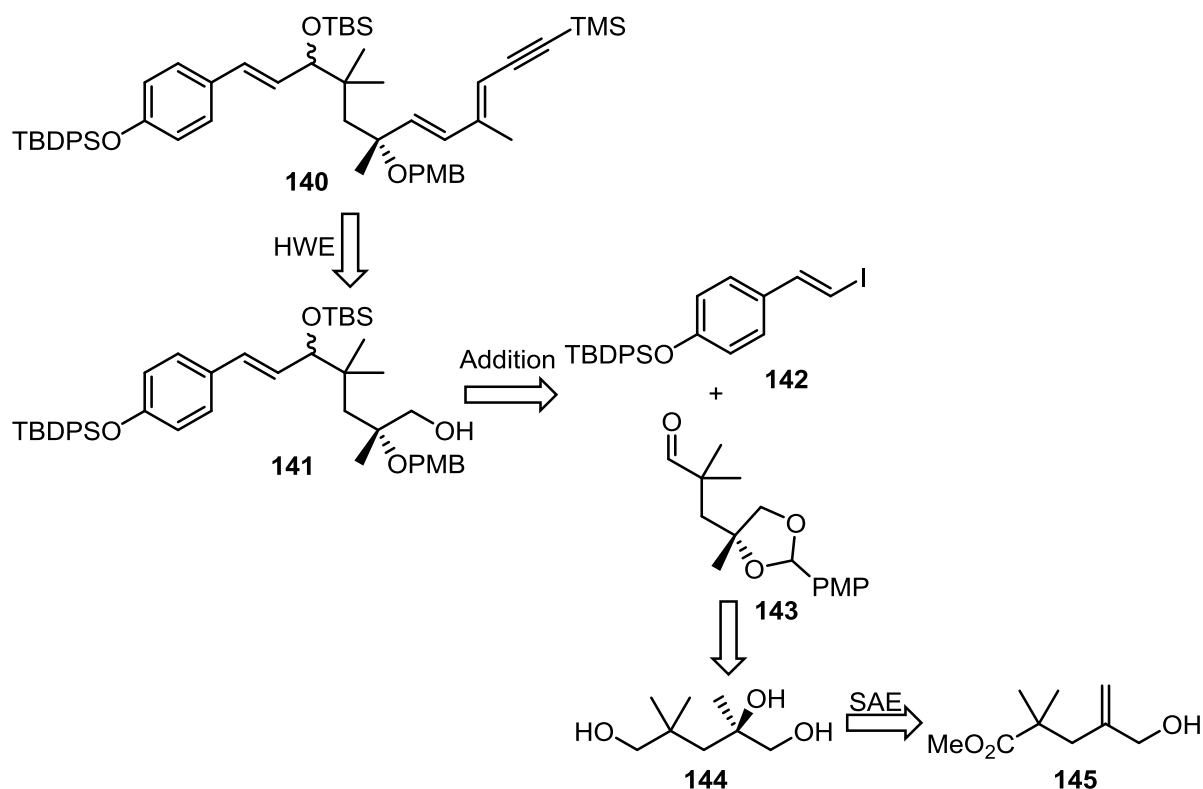


Abbildung 14: Auf der HPLC gebildete Diastereomere **138** und **139**.

4.4.3 Darstellung des Aryl-substituierten Allylalkohols

4.4.3.1 Silylether als Fluchtgruppe

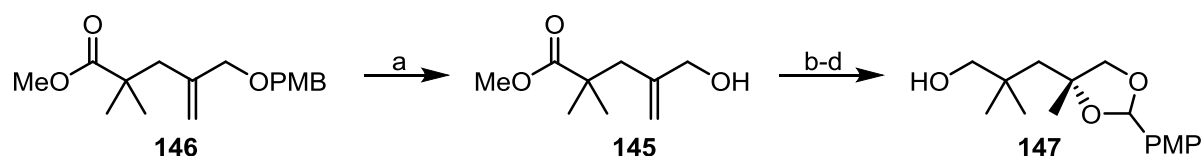
Bei der postulierten Biosynthese bildet sich das Methidchinon nicht aus einem benzyl-, sondern aus dem entsprechenden Allylalkohol. Zudem konnte R. DEHN über den Allylalkohol des Testsubstrates **56** die IMDA-Reaktion durch Bildung des Methidchinon-Kations initiieren. Daher wurde auf Basis der etablierten Route eine neue Synthese entwickelt, über die es möglich sein sollte das Trien **140** darzustellen (Schema 40).



Schema 40: Retrosynthese des Triens **140**.

Trien **140** kann auf Alkohol **141** über die bereits vorgestellte HWE-Olefinierung zurückgeführt werden. Eine Metall-vermittelte Addition sollte **141** aus **143** und **142** ergeben. Aldehyd **143** lässt sich aus Triol **144** darstellen, welches wiederum aus Allylalkohol **145** in einer asymmetrischen SHARPLESS-Epoxidierung zugänglich ist.

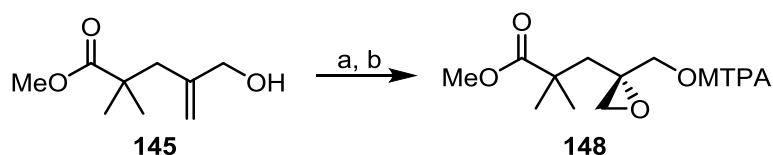
Der Allylalkohol **145** wurde durch nach Entschützung des PMB-Ethers **146** erhalten und für die SHARPLESS-Epoxidierung eingesetzt. Anschließend wurde das Epoxid reaktiv geöffnet und in das PMP-Acetal **147** überführt (Schema 41).



Schema 41: Synthese von PMP-Acetal **147**: a) DDQ, CH₂Cl₂, Phosphatpuffer (pH 7), 75 min (90 %); b) Ti(OⁱPr)₄, *D*(-)-DET, ^tBuOOH, CH₂Cl₂, MS (3 Å), -25 °C, 12 h (*ee* = 90 %); c) LiAlH₄, THF, 0 °C → RT, 3 h; d) Anisaldehyddimethylacetal (**61**), PPTS, CH₂Cl₂, MS (3 Å), 4 h (15 % über drei Stufen).

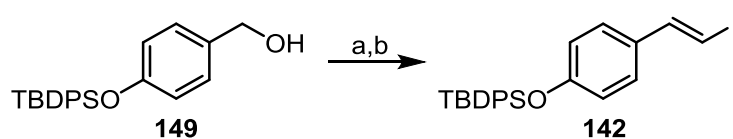
Der Enantiomerenüberschuss des Epoxids aus der SHARPLESS-Epoxidierung wurde nach Derivatisierung als MOSHER-Ester **148** bestimmt (Schema 42). Dabei wurde ein Gemisch von

zwei Diastereomeren erhalten (*d.r.* > 18:1), woraus sich ableiten lässt, dass die SHARPLESS-Epoxidierung mit einem Enantiomerenüberschuss von 90 % verlaufen ist.



Schema 42: Darstellung des MOSHER-Esters **148** zur Bestimmung der *ee* der SHARPLESS-Epoxidierung: a) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, *D*(-)-DET, $t\text{BuOOH}$, CH_2Cl_2 , MS (3 Å), $-25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h; b) (*R*)-MOSHER-Chlorid, E_3N , DMAP, 12 h (39 % über zwei Stufen, *d.r.* > 18:1).

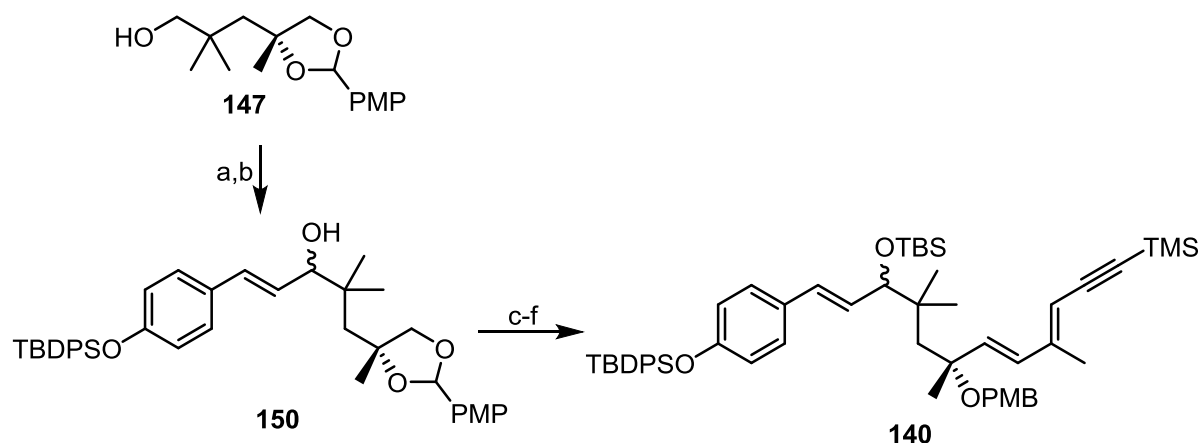
Das Vinyliodid **142** ist in zwei Stufen, ausgehend von Alkohol **149**, zugänglich (Schema 43).⁶³



Schema 43: Synthese von Vinyliodid **142**: a) PBr_3 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; b) *i.* CH_2I_2 , NaHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min, *ii.* Zugabe Bromid, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 90 min, RT, 30 min, *iii.* DBU, THF, RT, 1 h (41 % über zwei Stufen).

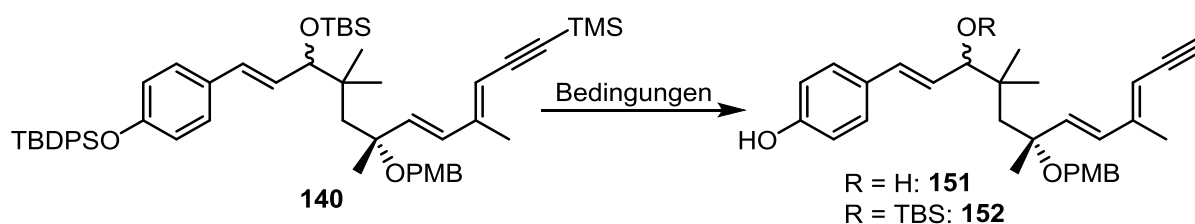
Das Vinyliodid **142** konnte lithiiert, und an den Aldehyd **143** addiert werden (Schema 44). Anschließend wurde der Allylalkohol **150** TBS Ether geschützt, das Acetal reaktiv geöffnet und der gebildete primäre Alkohol zum Aldehyd oxidiert. Die nachfolgende HWE-Olefinierung lieferte Trien **140**.

⁶³ J. J. Mousseau, J. A. Bull, A. B. Charette, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1115-1118.



Schema 44: Darstellung von Allylether **140**: a) TPAP, NMO, MS (3 Å), CH₂Cl₂, 0 °C, 90 min (90 %); b) *i.* Vinyljodid **142**, ^tBuLi, Et₂O, -78 °C, 45 min, *ii.* Zugabe Aldehyd, Et₂O, -78 °C, 30 min (63 %); c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 12 h (99 %); d) DiBAIH, Toluol, -78 °C → RT, 12 h (79 %); e) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 3 h (98 %); f) *i.* Phosphonat **45**, NaHMDS, THF, -78 °C, 90 min, *ii.* Zugabe Aldehyd, THF, -78 °C → RT, 12 h (95 %).

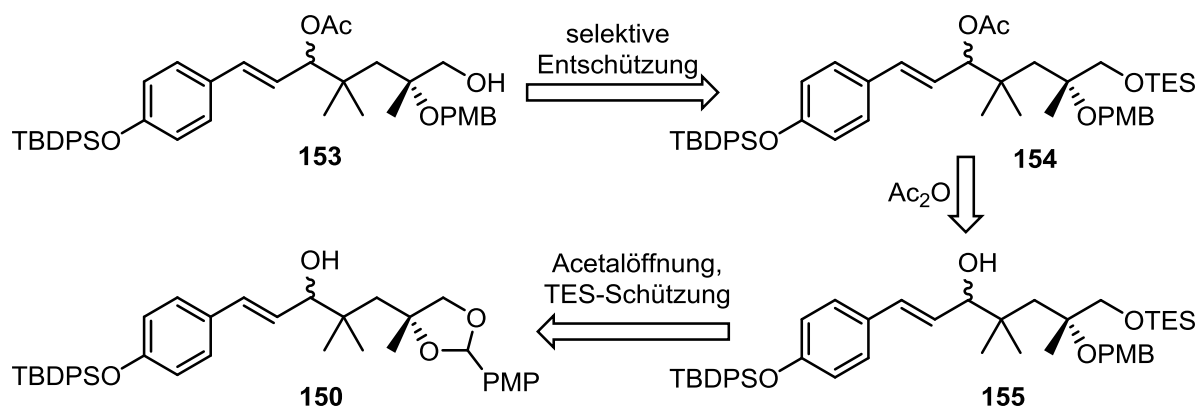
Nahezu alle Versuche zur Entschützung des Triens **140** verliefen erfolglos (Tabelle 22). In den meisten Fällen wurden mehrere Produkte erhalten, die sich lediglich per HPLC trennen ließen. Als Hauptprodukt wurde jeweils **152** gebildet. Die Identifizierung des Nebenproduktes gelang nicht. Dabei wurde in allen Fällen das gleiche Nebenprodukt gebildet. Dieses besitzt lediglich ein Alken, jedoch enthält dieses Nebenprodukt bemerkenswerterweise die TBS-Gruppe. Wahrscheinlich findet eine Umlagerung ohne Beteiligung des Methidchinons statt, da der TBS-Ether keine geeignete Fluchtgruppe darstellt.

Tabelle 22: Entschützung des Triens **140**.


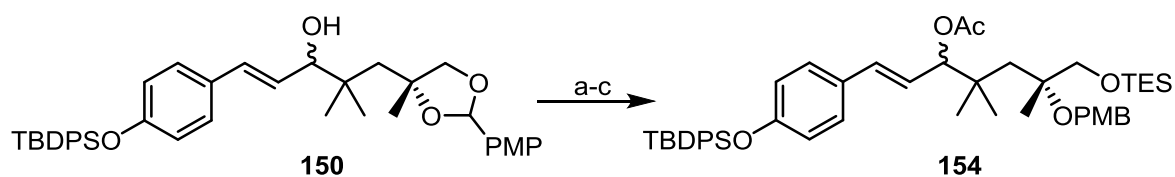
Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	NaOH, <i>i</i> PrOH, THF, RT, 2 h	Produktgemisch, ein Produkt enthält nur ein Olefin
2	TBAF, THF, RT, 2 h	siehe Eintrag 1
3	TBAF, AcOH, THF, 1 h	siehe Eintrag 1
4	TBAF, AcOH, THF, 1 h, Reinigung per HPLC	Hauptprodukt vermutlich 152 , Nebenprodukt enthält TBS und nur ein Olefin
5	TBAF, HCOOH, THF, 9 h	siehe Eintrag 1
6	TBAF, THF, 60 °C, 9 h	siehe Eintrag 1
7	AcOH, THF, 20 h	keine Reaktion
8	TFA, CH ₂ Cl ₂ , 1 h	Zersetzung

4.4.3.2 Acetat als Fluchtgruppe

Daher wurde die Synthese leicht abgeändert, damit der Allylalkohol mit einer Acetat-Schutzgruppe versehen werden kann, die eine deutlich bessere Fluchtgruppe darstellt (Schema 45).

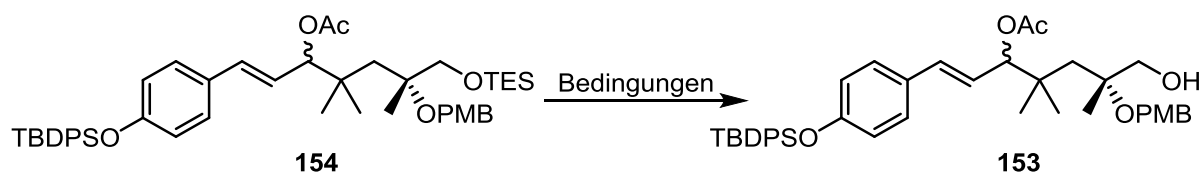

Schema 45: Retrosynthese des Allylacetats **153**.

Durch selektive Entschützung des primären Alkohols sollte **153** aus **154** zugänglich sein. Um den Allylalkohol mit einer Acetatfunktion zu versehen, muss zunächst der primäre Alkohol geschützt werden, welcher aus der reduktiven Öffnung des PMP-Acetals von **150** resultiert.



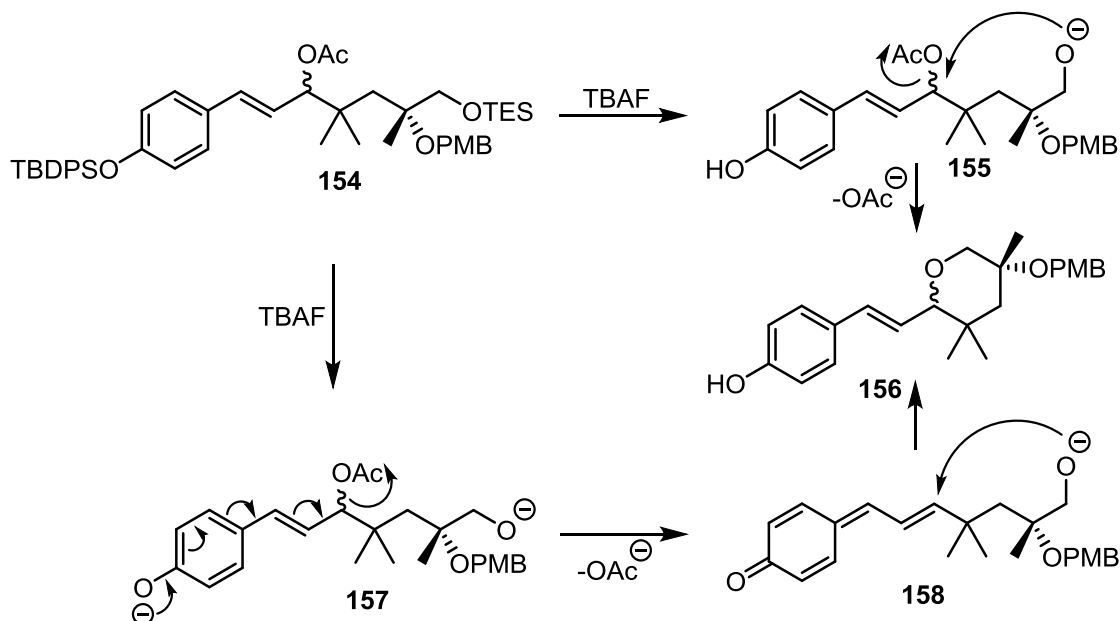
Schema 46: Acetat-Schützung des Allylalkohols: a) DiBAIH, Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h (71 %); b) TESCl, Imidazol, CH_2Cl_2 1 h (84 %), c) Ac_2O , Pyridin, DMAP, CH_2Cl_2 , 12 h (quant.).

Die Einführung der Acetat-Gruppe gelang zwar, jedoch war die selektive Entfernung des TES-Ethers danach nicht möglich (Schema 46 und Tabelle 23). Interessanterweise kam es hierbei unter basischen Bedingungen in Anwesenheit von Fluoridionen zur Pyranbildung. Prinzipiell sind dazu zwei Mechanismen denkbar (Schema 47): a) entweder ein direkter Angriff des primären Alkohols auf die allylische Position in Sinne eines $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismusses, oder b) ein Eliminierungs-Additions-Mechanismus mit *in situ* Bildung des Methidchinons **158**. Interessant wäre in diesem Zusammenhang der Befund gewesen, dass das Edukt diastereomerenrein vorgelegen hätte, da bei Bildung von lediglich einem Diastereomer auf den $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus hätte geschlossen werden können. Das Allylacetat **154** lag jedoch als Gemisch zweier Diastereomere vor, und so lässt sich keiner der beiden Mechanismen ausschließen.

Tabelle 23: Selektive Entschützung der TES-Schutzgruppe.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	PPTS, CH ₃ CN	Entschützung PMB, OAc und TES
2 ⁶⁴	I ₂ , MeOH, THF	Entschützung PMB und OAc
3	HCl (<i>c</i> = 1 mol/L), CH ₃ CN	Entschützung PMB und OAc
4	SWERN-Oxidation ^a	~30 %, drei Aldehyde ähnlicher Polarität
5	TBAF, THF, 1 h	Pyran 156 (65 %, <i>d.r.</i> = 1:1)

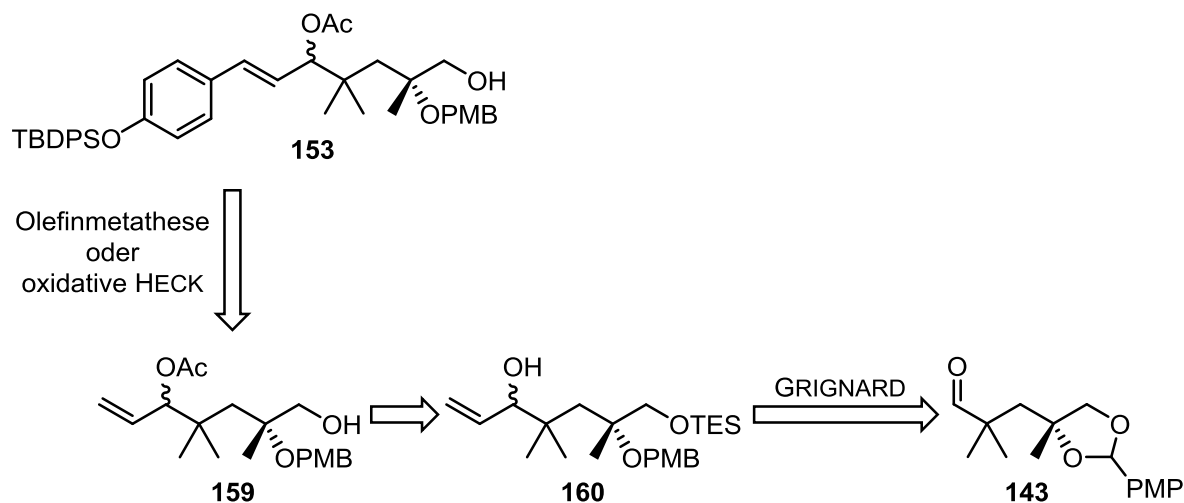
^a *i.* Oxalylchlorid, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, *ii.* Zugabe TES-Ether **154**, CH₂Cl₂, 30 min -78 °C, -40 °C, 1 h.

**Schema 47:** Plausible Mechanismen zur Bildung des Pyrans **156** aus **154**.

Daher wurde die Synthese erneut modifiziert (Schema 48). Der Arylrest sollte erst zu einer späteren Stufe eingeführt werden, damit die TES-Schutzgruppe nicht in Gegenwart einer phenolischen TBDPS-Gruppe entfernt werden muss. Die Bindung zum terminalen Olefin von **159** lässt sich entweder per Olefinmetathese oder in einer oxidativen HECK-Kupplung realisieren. Durch selektive TES-Schützung des primären Alkohols kann der Allylalkohol mit

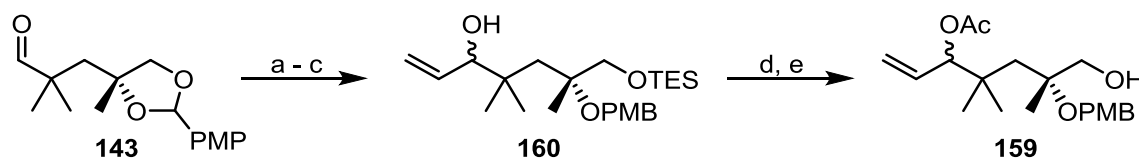
⁶⁴ B. H. Lipshutz, J. Keith, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2495-2498.

einer Acetatgruppe versehen werden. Die Vinylereinheit lässt sich in einer GRIGNARD-Addition einführen.



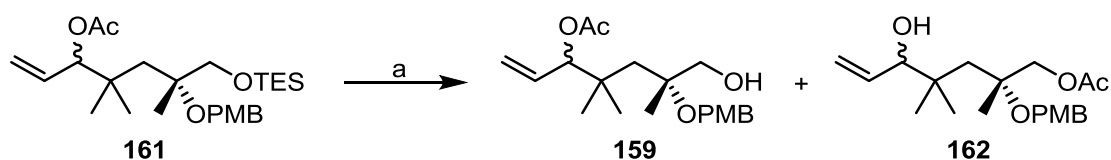
Schema 48: Retrosynthese von **153** über Allylacetat **159**.

Ausgehend von Aldehyd **143** wurde zunächst der Allylalkohol aufgebaut und anschließend das PMP-Acetal geöffnet. Der sekundäre Alkohol konnte in einer Reaktionssequenz aus drei Stufen selektiv mit einer Acetatgruppe aktiviert werden (Schema 49). Mit Ausnahme der GRIGNARD-Addition verlaufen hierbei sämtliche Reaktionen mit quantitativer Ausbeute.



Schema 49: Darstellung von Allylacetat **159**: a) Vinylmagnesiumbromid, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h (87 %); b) DiBAIH, Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h (quant.); c) TESCl, Imidazol, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.5 h (quant.); d) Ac_2O , Pyridin, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 12 h (quant.); e) PPTS, MeOH, RT, 2.5 h (quant.).

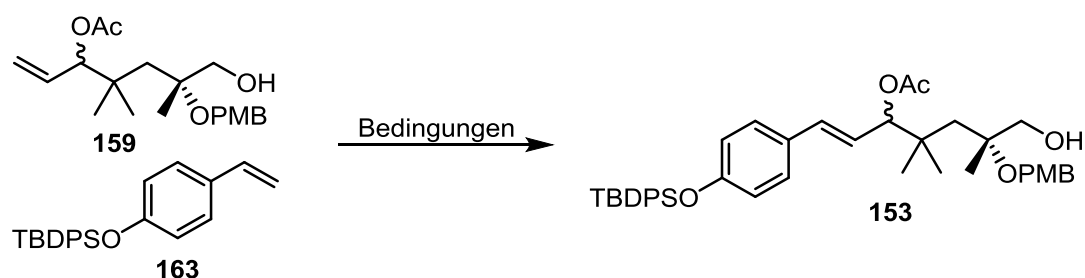
Die Entschützung der TES-Gruppe kann auch mit TBAF in THF durchgeführt werden. Dabei bildet sich als Hauptprodukt das gewünschte Produkt **159** und als Nebenprodukt wird **162** erhalten, welches aus einer Wanderung der Acetatfunktion resultiert (Schema 50). Eine zum Pyran **156** analoge Verbindung konnte nicht isoliert werden. Diese Tatsache spricht in Bezug auf die Bildung des Pyrans **156** für den unteren in Schema 47 gezeigten Mechanismus, also einen Angriff des primären Alkohols auf das Methidchinon **158**.



Schema 50: Entschützung der TES-Gruppe von **161** mit TBAF: a) TBAF, THF, 0 °C, 20 min (**159**: 67 %, **162**: 37 %).

Durch Olefinmetathese sollte der Arylrest eingeführt werden. Dabei wurde direkt auf den GRUBBS II HOVEYDA-Katalysator zurückgegriffen, der sich als reaktiver Katalysator bei Kreuzmetathesen bewährt hat.⁶⁵ Es konnte jedoch selbst bei langen Reaktionszeiten, hohen Temperaturen und einem großen Überschuss des Styrens **163** (10 eq.) kein vollständiger Umsatz des Substrates **159** erreicht werden (Tabelle 24).

Tabelle 24: Einführung des Aromaten durch Olefinmetathese.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	GRUBBS II HOVEYDA-Katalysator, CH ₂ Cl ₂ , 12 h ,RT, 48 h, 40 °C	keine Reaktion
2	GRUBBS II HOVEYDA-Katalysator, Toluol, 55 °C, 4 h, 70 °C, 2 d.	Zersetzung
3	GRUBBS II HOVEYDA-Katalysator, DCE, 60 °C, 3 d.	~10 % Umsatz

Daher wurde auch die alternative Einführung des Aromaten per oxidativer HECK-Kupplung näher untersucht. M. C. WHITE *et al.* entwickelten den Katalysator **164**, der eine *E*-selektive

⁶⁵ a) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179;
b) S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.

Kupplung von elektronenreichen Arylboronsäuren mit terminalen Olefinen unter vergleichsweise milden Bedingungen ermöglicht.⁶⁶

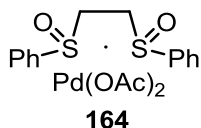
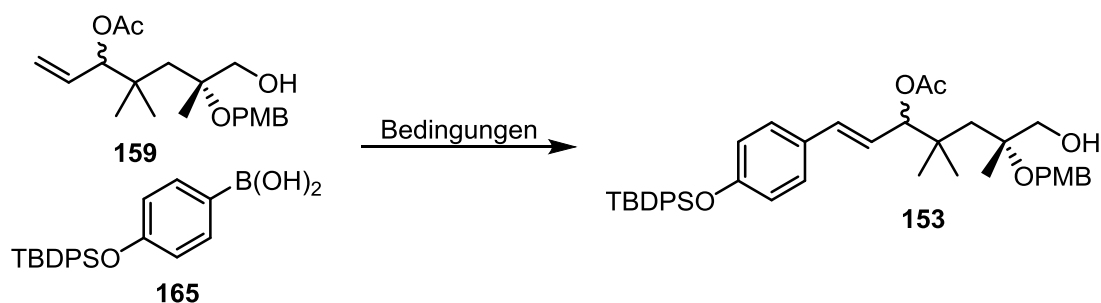


Abbildung 15: WHITE Katalysator (**164**).

Zunächst wurde allerdings das leicht verfügbare Pd(OAc)₂ als Katalysatorquelle erprobt. Beide Pd-Quellen lieferten das gewünschte Kupplungsprodukt **153**. Der WHITE Katalysator **164** ist unter den angegebenen Reaktionsbedingungen jedoch deutlich aktiver und ermöglicht es eine Ausbeute von 84 % zu erzielen (Tabelle 25). Dieses Ergebnis wurde erreicht wenn sämtliche Reagenzien portionsweise in Intervallen von zehn Stunden zu der Reaktion gegeben wurden.

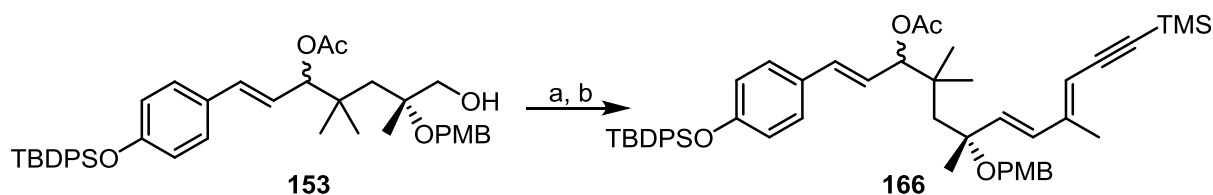
Tabelle 25: Darstellung von **153** per oxidativer HECK-Kupplung.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	Pd(OAc) ₂ , Benzochinon, AcOH, Dioxan, 40 °C, 5 h	~10 % Umsatz
2	Pd(OAc) ₂ , Benzochinon, AcOH, Dioxan, 60 °C, 2 d	~50 % Umsatz
3	White Kat, Benzochinon, AcOH, Dioxan, 40 °C, 22 h	~50 % Umsatz
4	2X (WHITE Kat, Benzochinon, AcOH, Dioxan, 40 °C, 10 h)	~75 % Umsatz
5	3X (WHITE Kat, Benzochinon, AcOH, Dioxan, 40 °C, 10 h)	84 %

Anschließend wurde der Alkohol **153** oxidiert und der entstandene Aldehyd direkt in einer nachfolgenden HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion eingesetzt (Schema 51).

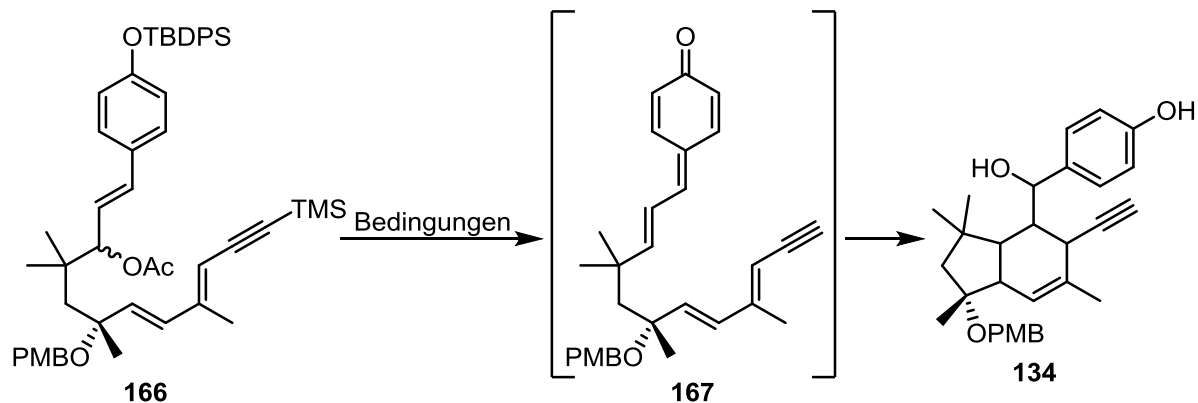
⁶⁶a) M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346-1347; b) J. H. Delcamp, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15076-15077; c) J. H. Delcamp, P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8460-8463.



Schema 51: Darstellung von **166**: a) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2 h (72 %); i. Phosphonat **45**, NaHMDS, THF, 1 h, -78 °C, ii. Zugabe Aldehyd, THF, -78 °C → RT, 12 h (71 %, *E*:*Z* > 10:1).

Die nachfolgende Entschützung der phenolischen Silylgruppe sollte zur Bildung des Methidchinons führen, welches die IMDA-Cyclisierung initiiert. Die Entschützung beider Silylgruppen gelang mit TBAF und einem Überschuss von Essigsäure (Tabelle 26). Dabei lief wie erwartet eine weitere Reaktion ab, bei der zwei neue Verbindungen in annähernd identischen Anteilen gebildet wurden. Eines der beiden Nebenprodukte enthält wahrscheinlich eine Acetatfunktion. Es gelang allerdings nicht, die gebildeten Produkte zu identifizieren. Vermutlich findet eine Cyclisierung oder eine Umlagerung statt, da beide Produkte lediglich ein Alken enthalten. Massenspektrometrisch konnte **134** jedoch nicht nachgewiesen werden. Beim Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der gebildeten Verbindungen mit denen der bei der Entschützung von **140** entstehenden Produkte konnten Ähnlichkeiten, jedoch keine eindeutigen Übereinstimmungen festgestellt werden. Es kann an dieser Stelle lediglich geschlussfolgert werden, dass das Trien **166** in der Tat reaktiver als Trien **140** ist, da bei der Entschützung des Triens **166** keine Verbindung mit mehreren Olefinen erhalten wurde (vergl. Tabelle 22). Für eine genauere Aufklärung müsste die Reaktion wiederholt werden, um mit einer größeren Menge des Produkts auch ¹³C-NMR-Spektren erhalten zu können.

Tabelle 26: Entschützung von **166** und Bildung des Methidchinons.

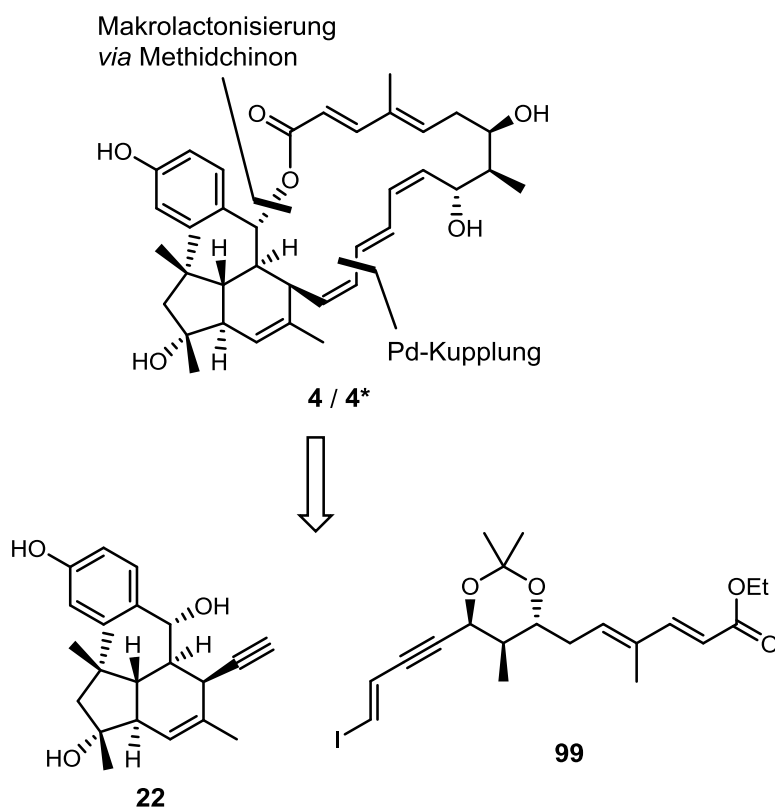


Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	TBAF, THF, 0 °C, 90 min	Zersetzung
2	TBAF, AcOH, THF, 1 h	1:1 Gemisch zweier unbekannter Verbindungen

5 Zusammenfassung und Ausblick

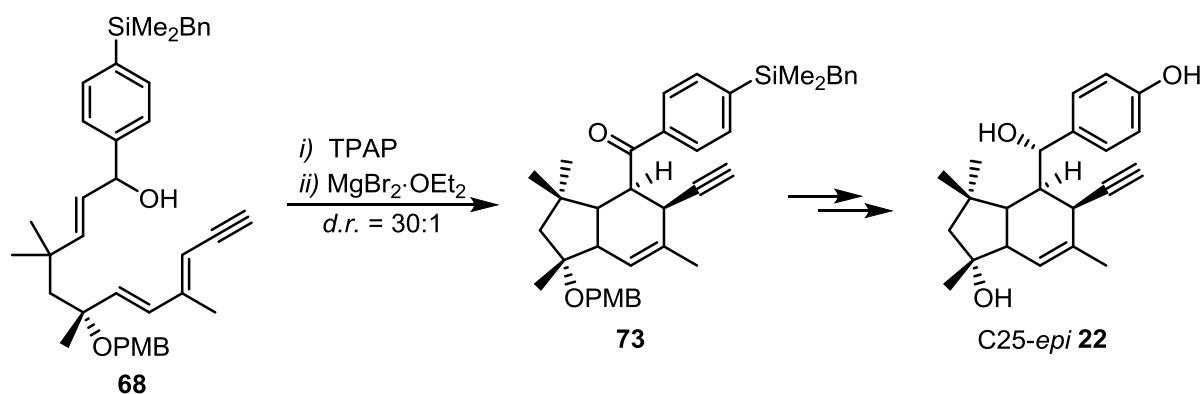
5.1 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines synthetischen Zuganges zu Elansolid A1 (**4**), bzw. A2 (**4***), der auf der in Schema 51 gezeigten Retrosynthese beruht. Zudem sollte überprüft werden, ob sich eine Methode zur Verifizierung der postulierten Biosynthese entwickeln lässt, bei der die intramolekulare DIELS-ALDER-Cycloaddition (IMDA) durch Bildung eines Methidchinons initiiert wird.



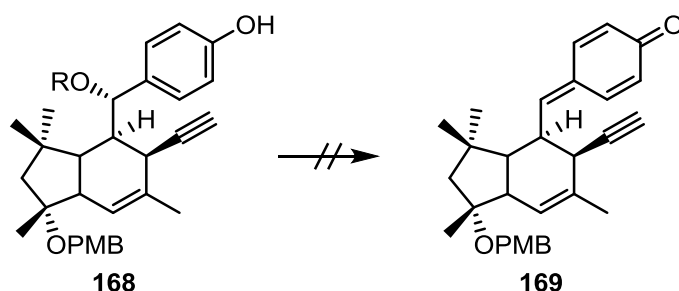
Schema 52: Retrosynthese von Elansolid.

Um zunächst die Synthese des Westfragments von Elansolid abzuschließen, wurde die intramolekulare DIELS-ALDER Cycloaddition zum Aufbau des Tetrahydroindan-Gerüsts so weit optimiert, bis eine exzellente Diastereoselektivität von 30:1 erzielt werden konnte. Mit der SiMe_2Bn -Gruppe wurde ein idealer Ersatz für die phenolische Hydroxyfunktion gefunden, die nach erfolgter IMDA-Reaktion freigesetzt wurde. Ausgehend vom Bicyclus **73** konnte die Synthese des C25-*epi*-Westfragments **22** innerhalb von drei weiteren Stufen abgeschlossen werden (Schema 53).



Schema 53: Darstellung des C25-*epi* Westfragments **22**.

Um die gewünschte (*R*)-Konfiguration in der benzylicischen Position zu generieren, wurde sowohl versucht, das Arylketon mittels chiraler Hydrid-Reagenzien zu reduzieren, als auch die Konfiguration der Hydroxygruppe zu invertieren. Beide Strategien führten jedoch nicht zum Erfolg, da das Keton vermutlich zu sterisch abgeschirmt ist und sich das Methidchinon **169** nicht aus dem (*S*)-konfigurierten Benzylalkohol erzeugen ließ, selbst nachdem dieser in geeignetere Fluchtgruppen überführt wurde (Schema 54).



Schema 54: Darstellung des Methidchinons aus **168**.

Die Realisierbarkeit des Endspiels für die Totalsynthese der Elansolide wurde zunächst mit dem C25-*epi* Westfragment **22** durchgeführt und das Trien C25-*epi* **106** wie auch das Pentaol C25-*epi* **107** ließen sich darstellen (Abbildung 16).

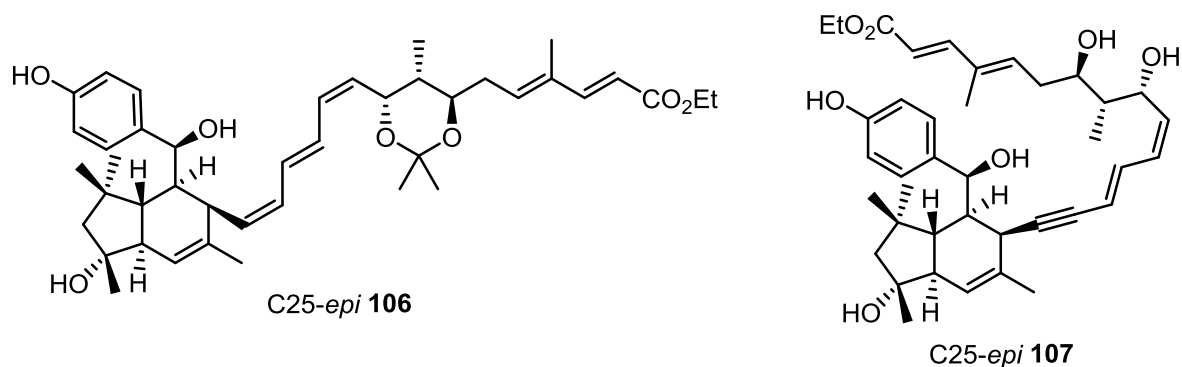
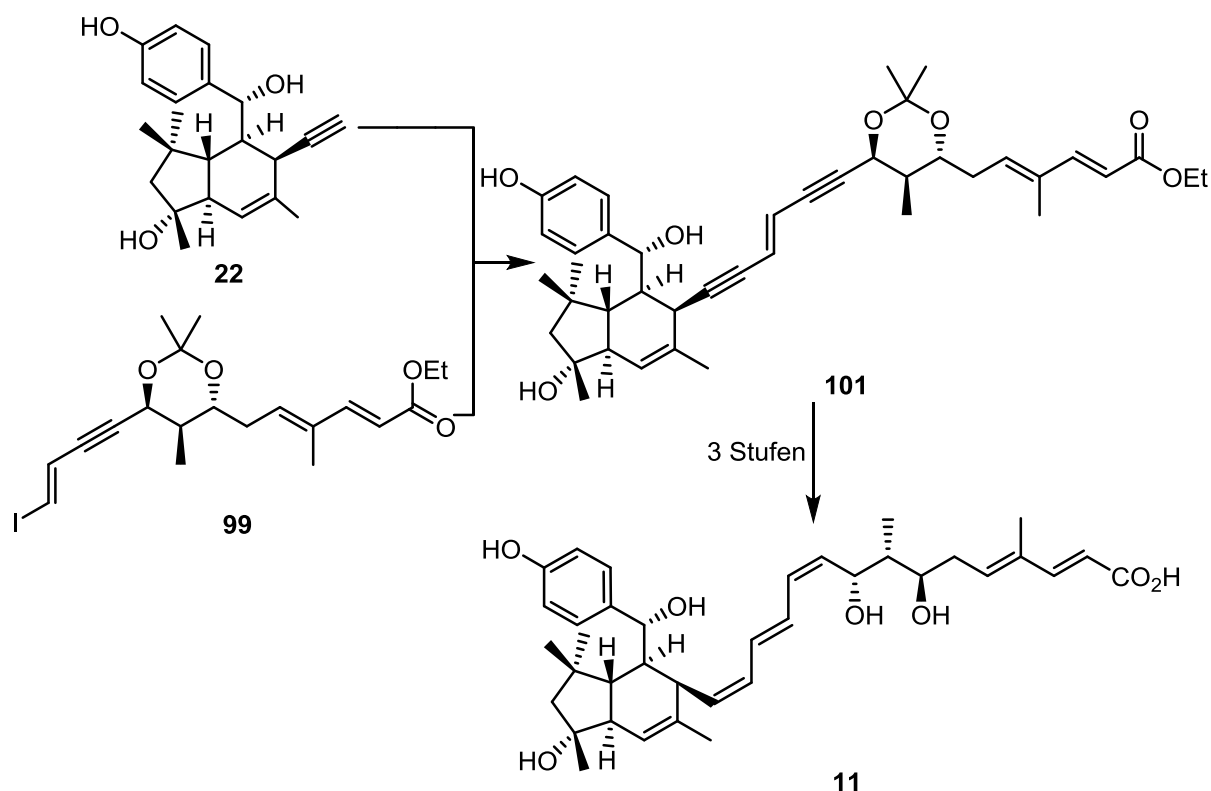


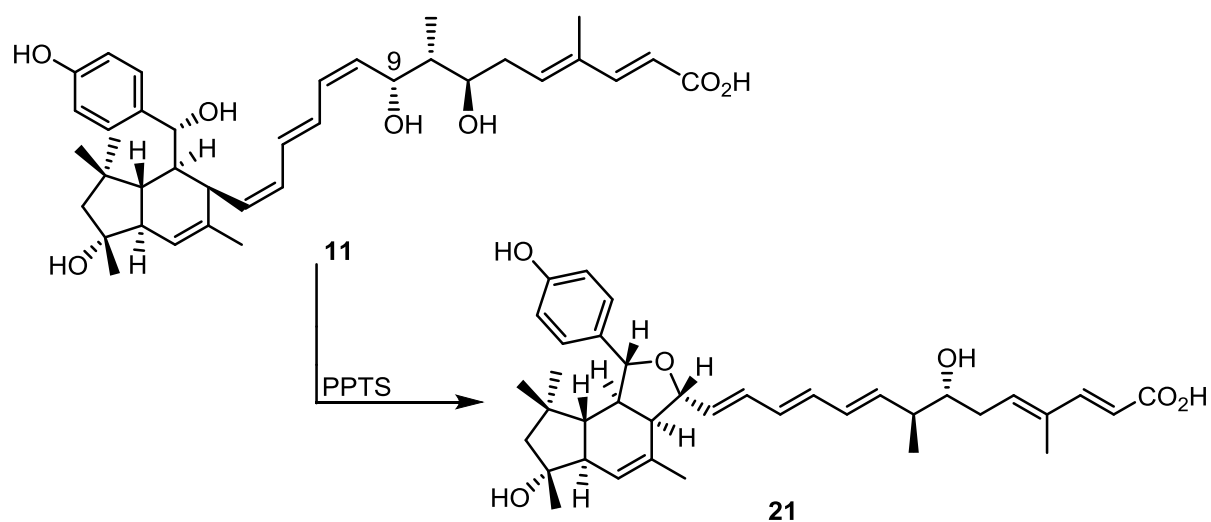
Abbildung 16: Trien C25-*epi* **106** und Pentaol C25-*epi* **107**.

Nachdem das benzylich (*R*)-konfigurierte Westfragment **22** durch die Reduktion des Arylketons mit dem starken Reduktionsmittel LiAlH_4 erhalten wurde, gelang das Endspiel auch mit dem neuen Ausgangsmaterial **22**. Die Verschmelzung des Ost- mit dem Westfragment und Bildung des vollständigen Kohlenstoffrückgrates gemäß der Arbeiten von N. SCHLÄGER verlief in sehr guter Ausbeute. Das Acetonid musste in dem nicht nucleophilen, aprotischen Lösungsmittel Aceton entfernt werden, da es hierbei bereits zur *in situ* Bildung des reaktiven Methidchinons kommt. Mithilfe des frisch hergestellten Reagenzes $\text{Zn}(\text{Cu}/\text{Ag})$ konnten schließlich die beiden Alkine *Z*-selektiv reduziert werden. Anschließend gelang die Totalsynthese von Elansolid B1 (**11**) durch zwei Entschützungsstufen (Schema 55). Die längste lineare Sequenz beträgt 26 Stufen und die Gesamtausbeute 2 %.



Schema 55: SONOGASHIRA-Kupplung und Entschützung des Acetonids von **101** in EtOH.

Ausgehend von Elansolid B1 (**11**) wurde zudem versucht, das Makrolacton intramolekular durch Bildung des Methidchinons zu schließen. Erste Versuche waren jedoch noch nicht erfolgreich, da bereits die schwache Säure PPTS nicht den benzylicischen Alkohol, sondern den Alkohol an C9 aktivieren kann und so Elansolid D2 (**21**) entsteht (Schema 56).



Schema 56: Bildung von Elansolid D2 (**21**) aus Elansolid B1 (**11**).

Um, in Analogie zur postulierten Biosynthese, die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion (IMDA) durch Bildung des Methidchinons zu initiieren, wurden drei geeignete Vorläufer synthetisiert (Abbildung 17).

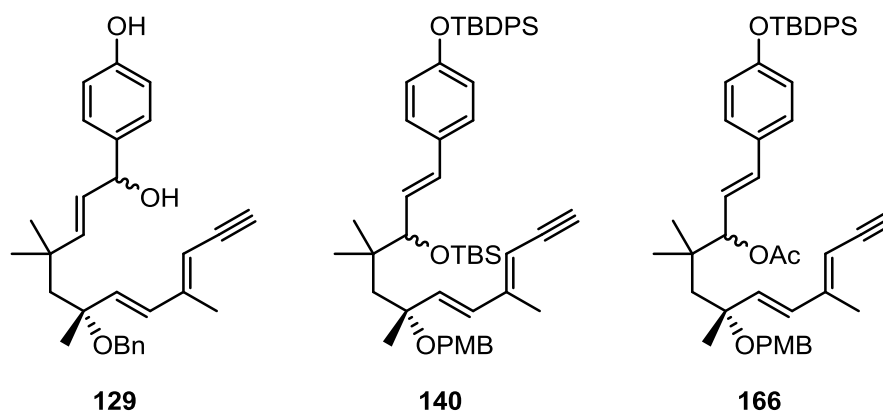
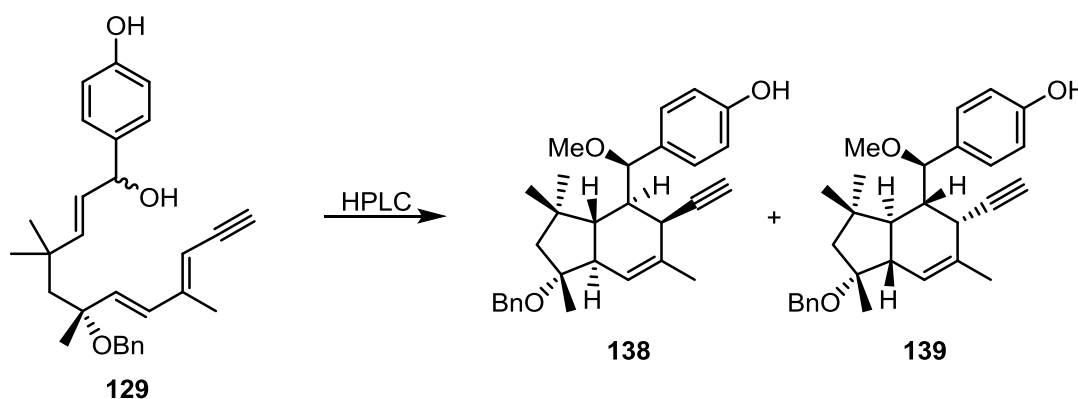


Abbildung 17: Synthetisierte Vorläufer für die Methidchinon-IMDA.

Das Trien **129** cyclisierte zu etwa 10 % durch *in situ* Bildung des Methidchinons während der Reinigung auf einer HPLC-Säule. Dabei wurde ein 1:1 Gemisch der Diastereomere **138** und **139** erhalten (Schema 57). Ausgehend von den drei Vorläufern in Abbildung 16 gelang es mit anderen Methoden bisher jedoch nicht, die IMDA-Reaktion zu initiieren.

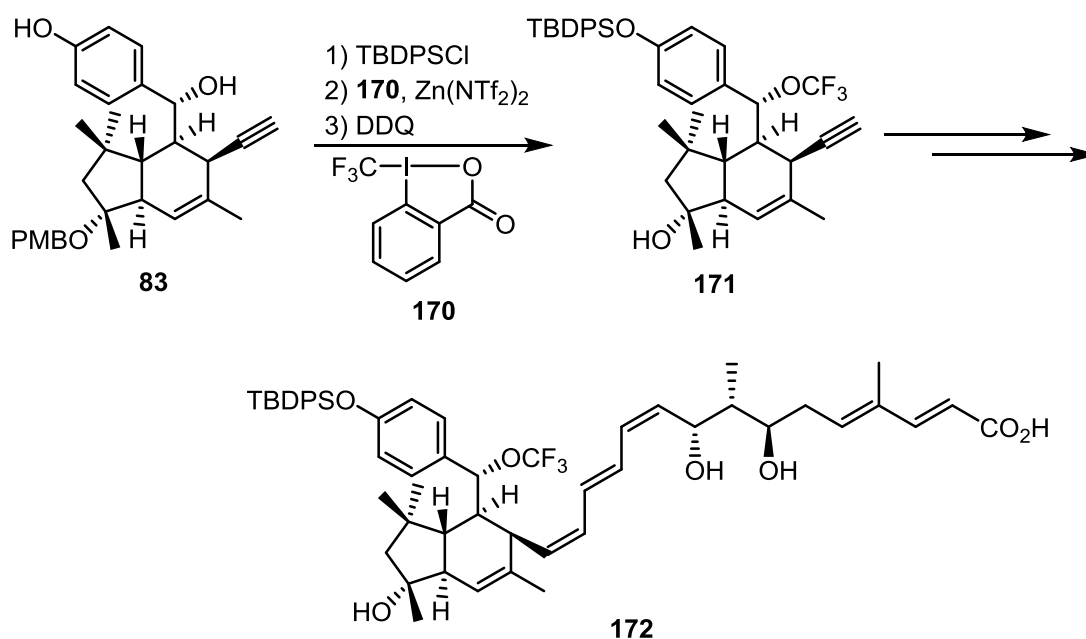


Schema 57: IMDA-Reaktion des Triens **132** nach Bildung des Methidchinons.

5.2 Ausblick

Mit den vorgestellten Arbeiten wurde ein synthetischer Zugang zu Elansolid B1 (**11**) geschaffen. Nicht beantwortet werden konnte bisher die Frage, ob sich das hoch reaktive Methidchinon aus Elansolid B1 (**11**) generieren lässt. Der benzyliche Alkohol in Elansolid

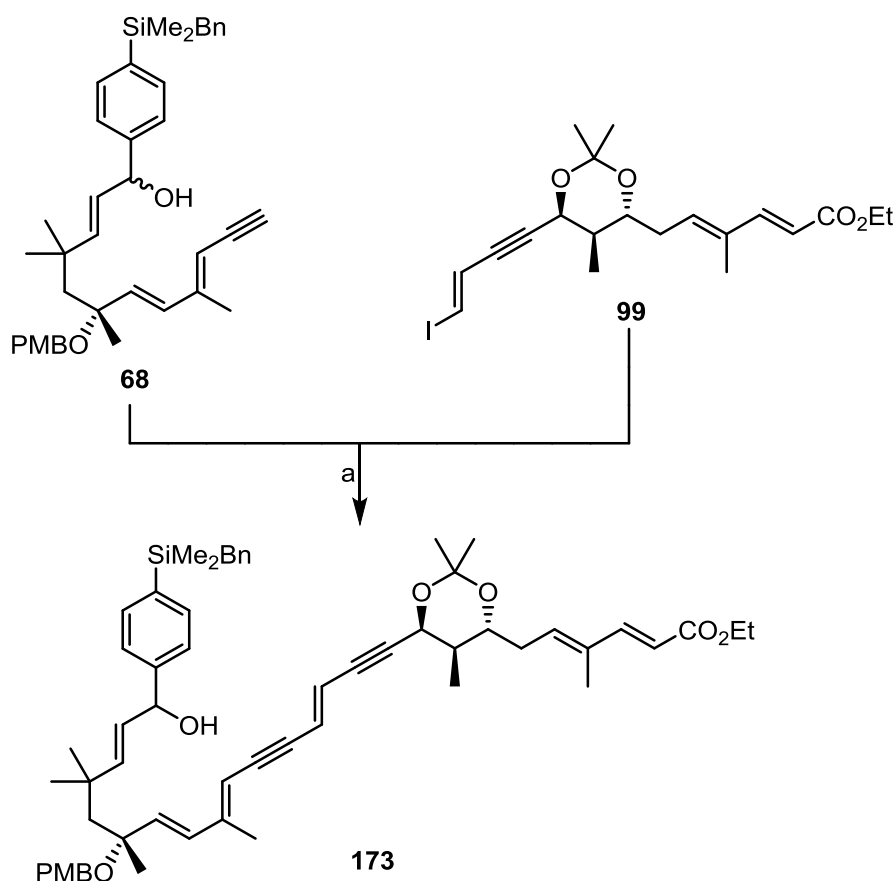
B1 (**11**) scheint hierfür nicht geeignet zu sein. Interessant wäre in diesem Zusammenhang die selektive Überführung des Alkohols in eine geeignete Fluchtgruppe, z.B. durch Trifluormethylierung.⁶⁷ Die vorgestellte Totalsynthese müsste dafür leicht abgeändert werden; denkbar ist hierfür die Synthese des modifizierten Westfragments **174** (Schema 58). Gelingt die Synthese des Triens **172**, sollte durch die Entfernung der Silyl-Schutzgruppe das Chinonmethid entstehen, welches intramolekular von der freien Carboxylfunktion abgefangen werden könnte.



Schema 58: Darstellung des modifizierten Westfragments **174** und des Vorläufers **175** für die Bildung des Makrolactons.

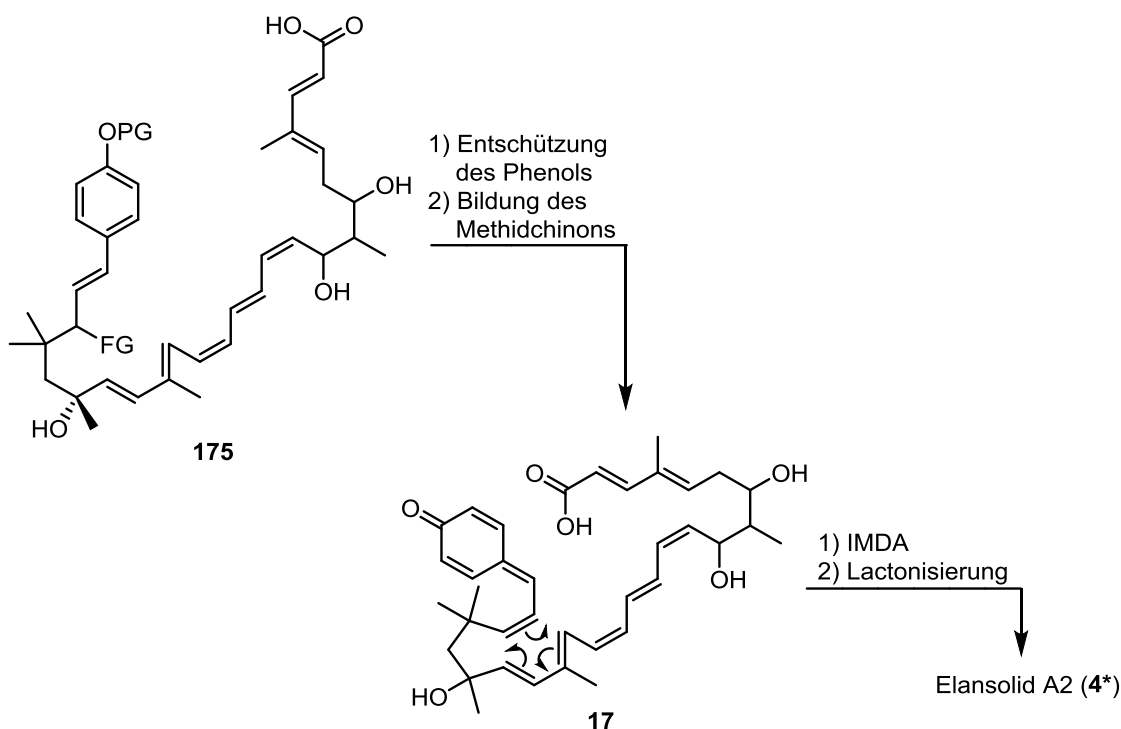
Des Weiteren steht die endgültige Verifizierung der postulierten Biosynthese noch aus. Diesbezüglich sollten zunächst sämtliche bei der Entschützung des Phenols von **140** und **166** entstehenden Produkte identifiziert werden. Anschließend könnten die Reaktionsbedingungen entsprechend optimiert werden, so dass aus **166** das Methidchinon *in situ* dargestellt werden kann.

⁶⁷ R. Koller, K. Stanek, D. Stolz, R. Aardoom, K. Niedermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332-4336.



Schema 59: SONOGASHIRA-Kupplung zur Darstellung von **173**: a) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, THF, RT, 12 h, 44 %.

Um die Reaktionskaskade aus der IMDA-Reaktion mit anschließender Makrolactonisierung zu ermöglichen, müsste die SONOGASHIRA-Reaktion zur Kupplung der Fragmente zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen. Die Kupplung zwischen dem IMDA-Vorläufer **68** und dem Vinyljodid **99** verlief bereits erfolgreich (Schema 59). Das Ziel wird es sein, eine Verbindung vom Typ **175** darzustellen. Dieser Vorläufer **175** kann höchstwahrscheinlich nur *in situ* erzeugt werden, da auf Grund der konjugierten Pentaeneinheit von einer starken Neigung zur Isomerisierung und zur Oxidation auszugehen ist. Die Freisetzung des Phenols sollte zur Bildung des Methidchinons führen, wodurch die biomimetische Kaskade aus IMDA-Cyclisierung und anschließender Makrolactonisierung ausgelöst werden würde (Schema 60).



Schema 60: Biomimetische Kaskade zur Bildung von Elansolid A2 (4*).

Nicht zuletzt ermöglicht die erfolgreiche Totalsynthese ebenfalls einen Zugang zu Derivaten des Naturstoffes. Durch eine gezielte Modifizierung der Struktur können die bestehenden auf veränderten Fermentationsbedingungen fußenden (siehe die Erzeugung des Derivats **13**) SAR-Studien erweitert werden.¹⁵ Insbesondere im Hinblick auf den potentiellen Einsatz von Elansolid als Antibiotikum sind solche Untersuchungen wichtig. So lassen sich möglicherweise Bereiche des Moleküls ausmachen, an denen die vorliegenden funktionellen Gruppen ohne Beeinflussung der biologischen Wirksamkeit ausgetauscht oder entfernt werden können, was die Handhabbarkeit bei erhöhter Stabilität erleichtern würde.

Ein Ansatz wäre die Substitution des Aromaten durch andere Arene bzw. Heteroarene. Interessant wäre beispielsweise der Einbau eines aromatischen Restes ohne phenolische Hydroxyfunktion. Eine solche Modifizierung ließe sich ohne weiteres auf Basis der vorgestellten Synthese realisieren. Falls eine Makrolactonisierung durch Aktivierung der Carboxylfunktion gelingt, würde eine deutlich stabilere Verbindung als Elansolid A2 (4*) resultieren, da eine Öffnung des Makrolactonrings und Bildung des Methidchinons stark unterbunden würde.

6 Experimenteller Teil

6.1 Generelle Aspekte

Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen werden unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Die dazu verwendeten Glasgefäße werden vor Verwendung im Vakuum ausgeheizt und mit Inertgas geflutet. Spritzen und Kanülen werden mit Inertgas gespült. Die Lösungsmittel Petrolether, Ethylacetat, Methanol, und Dichlormethan werden einfach destilliert verwendet. THF wird über Natriumdraht mit Benzophenon als Indikator zur Trocknung refluxiert. Vor Gebrauch wird es destilliert und über Molsieb (3 Å) aufbewahrt. Triethylamin wird über KOH refluxiert und vor Gebrauch ebenfalls destilliert. Trockenes Dichlormethan und trockener Diethylether werden aus einer MB SPS-Apparatur der Firma M. BRAUN entnommen und vor Gebrauch über Molsieb (3 Å) aufbewahrt. Sonstige trockene Lösungsmittel werden von den Firmen SIGMA-ALDRICH oder ACROS erworben. Alle Reagenzien, deren Herstellung nicht angegeben ist, stammen von den Firmen SIGMA-ALDRICH, ACROS, FLUKA oder ABCR. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei wässrigen Lösungen um gesättigte Lösungen.

Säulenchromatographie

Säulenchromatographie wird mit Kieselgel der Firmen MACHEREY-NAGEL (Korngröße 40-63 µm) oder FLUKA (Korngröße 40-63 µm) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Das Eluentenverhältnis ist den Versuchsvorschriften zu entnehmen.

Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatographie wird auf kieselgelbeschichteten Aluminiumfolien Xtra SIL G/UV₂₅₄ der Firma MACHEREY-NAGEL durchgeführt. Die Indikation der Substanzen erfolgt durch UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm und/oder durch gewöhnliche Tauchreagenzien (Anisaldehyd, Kaliumpermanganat oder Cer(IV)/Ammoniummolybdat) mit anschließender Wärmebehandlung.

NMR-Spektroskopie

¹H-NMR Spektren werden mit den Geräten DPX-200 (200 MHz), AVS-400, DPX-400 (400 MHz) und DRX-500 (500 MHz) der Firma BRUKER aufgenommen. Als Solvens werden

Deuteriochloroform, Deuterobenzol, Deuteromethanol oder Deuteroaceton verwendet. Die Kalibration wird jeweils zusammen mit den experimentellen Daten der Substanz angegeben und bezieht sich auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal.⁶⁸ Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm, die der Kopplungskonstante J in Hz. Für die Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplet, br = breit, ps = pseudo.

¹³C-NMR Spektren werden mit den Geräten AVS-400, DPX-400 (100 MHz) und DRX-500 (125 MHz) der Firma BRUKER aufgenommen. Als Solvens werden Deuteriochloroform, Deuterobenzol, Deuteromethanol oder Deuteroaceton verwendet. Die Kalibration wird jeweils zusammen mit den experimentellen Daten der Substanz angegeben und bezieht sich auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal.⁶⁸ Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm. Für den Substitutionsgrad werden folgende Abkürzungen verwendet: p = primär, s = sekundär, t = tertiär, q = quartär.

Sofern nötig wurden für eine vollständige Interpretation ¹H-¹H-Korrelationsspektren (COSY) oder ¹H-¹³C-Korrelationsspektren (HMQC, HMBC, HSQC) durchgeführt.

HPLC

Präparative HPLC wird an einer MERCK HITACHI LaChrom HPLC-Anlage (Pumpe L-7150, Interface D-7000, Diode Array Detector L-7450 [λ = 220-400 nm]) durchgeführt. Hierfür kommen folgende stationäre Phasen zur Anwendung: C-18 ISIS (MACHEREY-NAGEL Nucleodur C18 ISIS 5 μ m, 250 mm, \varnothing 8 mm, mit entsprechender Vorsäulenkartusche (MACHEREY-NAGEL Nucleodur C18 ISIS 5 μ m, 13 mm, \varnothing 8 mm) und C-18 (TRENTEC Reprosil-Pur 120 C18 AQ 5 μ m, 250 mm, \varnothing 8 mm, mit entsprechender Vorsäulenkartusche (MACHEREY-NAGEL Nucleodur C18 ISIS 5 μ m, 13 mm, \varnothing 8 mm)). Alternativ wird präparative HPLC an einer VARIAN HPLC-Anlage (Pumpen Prepstar Model 218, Variabler Wellenlängendetektor Prostar [λ = 248 nm]) mit paralleler Massendetektion (MICROMASS Typ ZMD ESI-Quad-Spektrometer) unter Verwendung der stationären Phasen C-18 (TRENTEC Reprosil-Pur 120 C18 AQ 5 μ m, 250 mm, \varnothing 25 mm), mit entsprechender Vorsäulenkartusche, (TRENTEC Reprosil-Pur 120 C18, AQ 10 μ m, 30 mm, \varnothing 20 mm) oder C-18 ISIS (MACHEREY-NAGEL Nucleodur C18 ISIS 5 μ m, 250 mm, \varnothing 25 mm), mit entsprechender Vorsäulenkartusche (TRENTEC Reprosil-Pur 120 C18, AQ 10 μ m, 30 mm,

⁶⁸ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

Ø 20 mm) oder CN (MACHEREY-NAGEL Nucleodur 100-5 CN-RP, 250 mm, Ø 25 mm), mit entsprechender Vorsäulenkartusche durchgeführt.

Die verwendeten Lösungsmittel werden von den Firmen ACROS oder HONEYWELL bezogen und vor Gebrauch im Ultraschallbad entgast. Wasser wird zunächst über eine Filterkartusche an einem SG Reinstwasser-System Ultra Clear gereinigt und anschließend doppelt destilliert.

Massenspektroskopie

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) werden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgt im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695). Alternativ wird die Messung an einer Acquity-UPLC (WATERS) Anlage gekoppelt mit einem Q-ToF Premier Massenspektrometer (WATERS) im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgt durch Elektrospray-Ionisation (ESI) oder durch chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI). Elektronenstoß-Ionisation (EI) wird an einem Gerät des Typs VG Autospec der Firma WATERS durchgeführt. Angegeben sind jeweils die berechnete und gefundene Masse.

Drehwerte

Spezifische optische Rotationen $[\alpha]$ werden bei 20°C mit einem Polarimeter Typ 341 oder 241 der Firma PERKIN-ELMER in einer 10 cm Quarzglasküvette bei $\lambda = 589.3$ nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $[10^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}]$, wobei die Konzentration c definitionsgemäß in $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ angegeben ist. Die Angabe von Drehwerten erfolgt nur für diastereomerenreine Verbindungen.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte werden unkorrigiert angegeben. Die Messung erfolgt an dem Gerät OptiMelt der Firma STANFORD RESEARCH SYSTEMS (SRS).

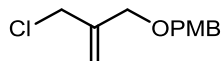
Röntgenstrukturanalyse

Die Kristallstrukturanalyse wurde bei 193 K an einem Kappa Apex II CCD BRUKER-AXS Diffraktometer (Cu K α Strahlung) durchgeführt.

6.2 Darstellung der Verbindungen

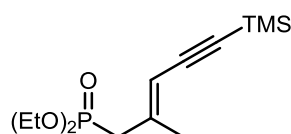
6.2.1 Bekannte Reagenzien und Ausgangsverbindungen

1-[(2-(Chlormethyl)allyl)oxy]methyl-4-methoxybenzol (50)



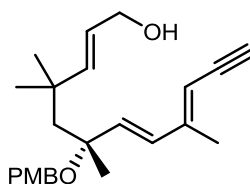
Allylchlorid **50** wird nach einer Vorschrift von PAQUETTE *et al.* dargestellt.³⁰

(E)-Diethyl [2-methyl-5-(trimethylsilyl)pent-2-en-4-in-1-yl]phosphonat (45)



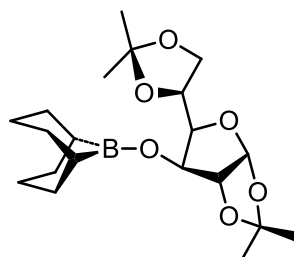
Phosphonat **45** wird analog zu den Vorschriften von DE LERA *et al* und TADANO *et al* dargestellt.^{69,29}

(R,2E,7E,9E)-6-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-4,4,6,9-tetramethyldodeca-2,7,9-trien-11-in-1-ol (43)



Allylalkohol **43** wird nach der Vorschrift von R. DEHN dargestellt.¹³

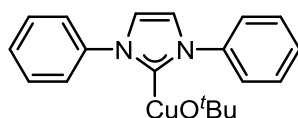
9-O-DIPGF-9-BBN (82)



Das Reagenz **82** wird nach einer Vorschrift von Brown *et. al.* hergestellt.⁴⁰

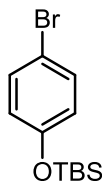
⁶⁹ A.R. de Lera, B. Iglesias, J. Rodriguez, R. Alvarez, S. Lopez, X. Villanueva, E. Padros, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8220-8231.

Kupfer-Katalysator **114**



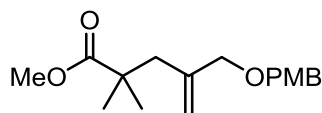
Kupfer-Spezies **114** wird nach einer Vorschrift von SADIGHI *et. al.* dargestellt.⁷⁰

(4-Bromphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan



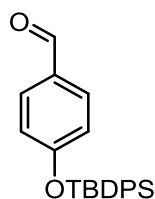
Der Aromat wird nach einer Vorschrift von MEWSHAW *et. al.* dargestellt.⁷¹

Methyl 4-[[4-(4-methoxybenzyl)oxy]methyl]-2,2-dimethylpent-4-enoat (**146**)



Methylester **146** wird nach einer Vorschrift von R. DEHN dargestellt.¹³

4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]benzaldehyd



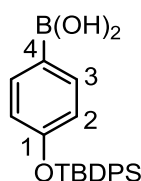
Der Aldehyd wird nach einer Vorschrift von CHI *et al.* dargestellt.⁷²

⁷⁰ N. P. Mankad, D. S. Laitar, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2004**, *23*, 3369-3371.

⁷¹ R. J. Edsall, H. A. Harris, E. S. Manas, R. E. Mewshaw, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3457-3474.

⁷² K. C. Lee, B. S. Moon, J. H. Lee, K.-H. Chung, J. A. Katzenellenbogen, D. Y. Chi, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3649-3658.

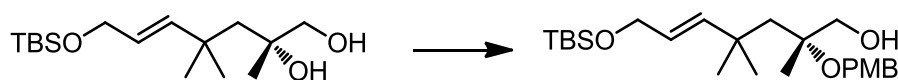
{4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl}boronsäure (165)



Die Boronsäure **165** wird nach einer Vorschrift von RICH *et. al.* dargestellt.⁷³

6.2.2 Synthese des Westfragments

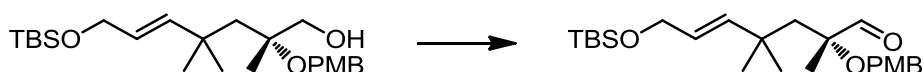
(*R,E*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-5-en-1-ol



Das Diol **60** (97 mg, 321 μmol , 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (5.0 ml) gelöst und nacheinander Anisaldehyddimethylacetal (0.20 mL, 1.15 mmol, 3.57 Äq.) und PPTS (39 mg, 154 μmol , 0.48 Äq.) zugegeben. Es wird für 2 h bei RT gerührt und anschließend Et_3N zugegeben. Das Gemisch wird im Vakuum eingengt und in PE aufgenommen. Das ausgefallene Ammoniumsalz wird durch Filtration entfernt und die Lösung aufkonzentriert. Anschließend wird der Rückstand in Toluol (4.0 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zur Öffnung des gebildeten PMP-Acetals wird DiBALH ($c = 1.2\text{ mol/L}$ in Toluol; 0.82 mL, 97.9 μmol , 3.5 Äq.) zugegeben und die Lösung über Nacht auf RT aufwärmen gelassen. Es wird erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und nacheinander Ethylacetat und eine wässrige Lösung von Rochelles Salz zugegeben. Es wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 10:1 \rightarrow 5:1) wird die Titelverbindung (111 mg, 263 μmol , 82 %) als farbloses Öl erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit den von R. DEHN beschriebenen Werten überein.¹³

(*R,E*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-5-enal (44)

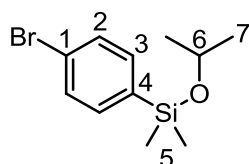


⁷³ M. G. Bursavich, C. W. West, D. H. Rich, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2317-2320.

Der Alkohol (3.40 g, 8.04 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (95 mL) gelöst und nach Zugabe von NaHCO₃ (3.38 g, 40.23 mmol, 1.0 Äq.) auf 0 °C gekühlt. Es wird DESS-MARTIN-Reagenz (5.12 g, 12.06 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch für 3 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von einer wässrigen Na₂S₂O₃-Lösung beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt den Aldehyd **44** (2.90 g, 7.11 mmol, 88 %) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit den von R. DEHN beschriebenen Werten überein.¹³

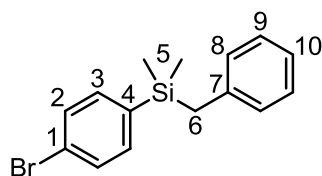
(4-Bromphenyl)(isopropoxy)dimethylsilan (63)³¹



Zu einer Lösung aus 1,4-Dibrombenzol (**62**) (2.73 g, 11.6 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) wird bei -78 °C *n*-BuLi (*c* = 2.5 mol/L in Hexan; 4.72 mL, 11.8 mmol, 1.02 Äq.) gegeben und die Lösung für 25 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wird Diethylaminodimethylchlorosilan (3.02 mL, 15.1 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und für weitere 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird auf RT erwärmt und *i*PrOH (8.0 mL) und DMAP (71 mg, 0.58 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Sämtliche Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und das Silan **63** (3.04 g, 11.1 mmol, 96 %) nach Filtration durch Kieselgel (PE:EE = 5:1) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.52-7.49 (m, 2H, Ar), 7.45-7.43 (m, 2H, Ar), 3.97 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-6), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, H-7), 0.36 (s, 6H, H-5); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 137.5 (q, Ar), 135.2 (t, Ar), 131.1 (t, Ar), 124.4 (q, Ar), 65.6 (t, C-6), 25.8 (p, C-7), -1.0 (p, C-5); HRMS (EI): *m/z*: berechnet für: C₁₁H₁₇BrOSi [M]⁺ 272.0232, gefunden: 272.0230, Δ = 0.6 ppm.

Benzyl(4-bromphenyl)dimethylsilan (65)



Zu einer Lösung aus 1,4-Dibrombenzol (**62**) (3.54 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (40 mL) wird bei -78 °C ⁿBuLi (*c* = 2.5 mol/L in Hexan; 6.0 mL, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und die Lösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird Benzoldimethylchlorsilan (3.0 mL, 16.5 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase mit PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE) ergibt das Silan **65** (3.48 g, 11.4 mmol, 76 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.48-7.46 (m, 2H, H-3), 7.31-7.28 (m, 2H, H-2), 7.21-7.16 (m, 2H, H-9), 7.10-7.06 (m, 1H, H-10), 6.93-6.90 (m, 2H, H-8), 2.29 (s, 2H, H-6), 0.25 (s, 2H, H-5) ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 139.3 (q, C-7), 137.3 (q, C-4), 135.5 (t, C-2), 131.0 (t, C-3), 128.4 (t, C-8), 128.3 (t, C-9), 124.4 (t, C-10), 124.0 (q, C-1), 26.2 (s, C-6), -3.4 (p, C-5); HRMS (EI): *m/z*: berechnet für: C₁₅H₁₇BrSi [M]⁺ 304.0283, gefunden: 304.0284, Δ = 0.3 ppm.

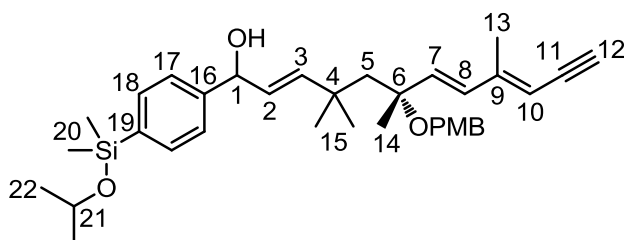
Darstellung der GRIGNARD-Reagenzien (allgemeine Vorschrift)

Magnesiumspäne (61 mg, 2.5 mmol, 1.25 Äq.) werden im Vakuum mittels einer „Heatgun“ getrocknet. Nach Kühlen auf RT werden nacheinander THF (2.0 mL) und Iod (1 mg) zugegeben und das Gemisch für 15 min bei RT gerührt. Anschließend wird das jeweilige Arylbromid (2 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch für eine Stunde auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das GRIGNARD-Reagenz wie beschrieben verwendet.

GRIGNARD-Addition (allgemeine Vorschrift)

Zu frisch aktiviertem Molsieb (3 Å) wird eine Lösung des jeweiligen Allylalkohols (1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (*c* ≈ 0.06 mol/L) und NMO (10 Äq.) gegeben. Anschließend wird auf -20 °C gekühlt. Es wird TPAP (0.4 Äq.) zugegeben und für 3 h bei -20 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei dieser Temperatur im Hochvakuum entfernt und der Rückstand in THF/TMEDA (*c* ≈ 0.06 mol/L, 10:1) aufgenommen. Nach Kühlen auf -78 °C wird eine Lösung des entsprechenden GRIGNARD-Reagenzes in THF/TMEDA (10:1, *c* = 1 mol/L, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über 30 min auf -70 °C erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger NH₄Cl-Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt.

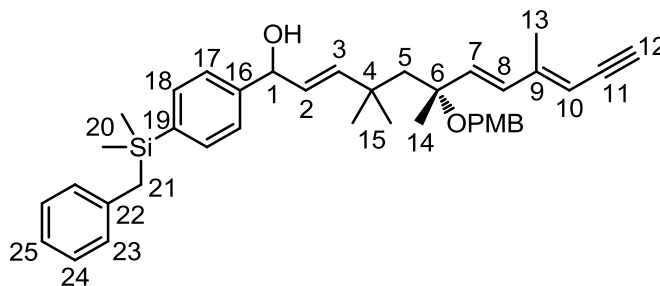
(2E,6R,7E,9E)-1-[4-(Isopropoxydimethylsilyl)phenyl]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4,6,9-tetramethyldodeca-2,7,9-trien-11-in-1-ol (67)



Das Trien **67** wird nach der allgemeinen Vorschrift für die GRIGNARD-Addition ausgehend von dem Allylkohol **43** dargestellt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 → 10:1) ergibt das Trien **67** (19.8 mg, 35 μ mol, 52 %, 62 % borsm) als gelbes Öl.

R_f = 0.31 (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ = 7.16 ppm) δ 7.67-7.66 (m, 2H, H-18), 7.46-7.44 (m, 2H, H-17), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB), 6.14 und 6.12 (2x d, J = 16.1 Hz, 1H, H-7), 5.88 und 5.87 (2x dd, J = 15.7, 1.0 Hz, 1H, H-3), 5.83 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H-8), 5.53 und 5.51 (2x dd, J = 15.7, 6.6 Hz, 1H, H-2), 5.42 (s, 1H, H-10), 5.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H-1), 4.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H, PMB), 4.20 (d, J = 11.2 Hz, 1H, PMB), 3.91 (sept, J = 6.0 Hz, 1H, H-21) 3.33 (s, 3H, PMB), 3.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-12), 2.03 (s, 2H, H-21), 2.03 (s, 3H, H-13), 1.77 und 1.76 (2x d, J = 14.5 Hz, 1H, H-5), 1.64 und 1.61 (2x d, J = 14.5 Hz, 1H, H-5), 1.37 (br s, 1H, OH), 1.21 (s, 3H, H-14), 1.11 (s, 3H, H-22), 1.10 (s, 3H, H-22), 1.07, 1.05 und 1.04 (3x s, 6H, H-15), 0.36 (s, 6H, H-20); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , C_6D_6 = 128.06 ppm) δ 2x 159.5 (q, PMB), 2x 148.4 (q, C-9), 2x 145.9 (q, C-16), 142.7 und 142.5 (t, C-3), 139.2 und 139.1 (t, C-8), 137.9 und 137.8 (q, C19), 2x 134.0 (t, C18), 2x 132.3 (q, PMB), 131.3 und 131.2 (t, C-7), 2x 129.0 (t, PMB), 2x 128.0 (t, C-2), 126.1 und 126.0 (t, C-17), 114.1 (t, PMB), 2x 109.4 (t, C-10), 84.7 (q, C-11), 2x 82.3 (t, C-12), 2x 78.5 (q, C-6), 75.5 und 75.4 (t, C-1), 65.4 (t, C-21), 2x 64.4 (s, PMB), 54.9 (p, PMB), 54.4 und 54.3 (s, C-5), 36.4 und 36.3 (q, C-4), 29.9, 29.8, 29.7 und 29.6 (p, C-15), 26.0 (p, C-22), 24.2 und 24.1 (p, C-14), 2x 15.6 (p, C-13), -0.8 (p, C-20); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 583.3220, gefunden: 583.3217, Δ = 0.5 ppm.

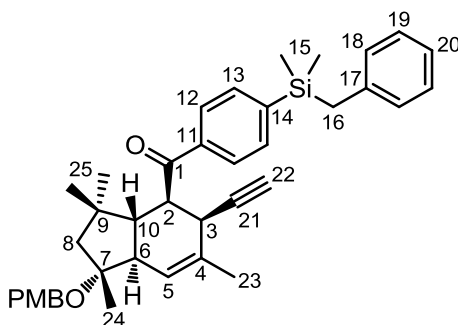
(2*E*,6*R*,7*E*,9*E*)-1-[4-(Benzyldimethylsilyl)phenyl]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4,6,9-tetramethyldodeca-2,7,9-trien-11-in-1-ol (68)



Das Trien **68** wird nach der allgemeinen Vorschrift für die GRIGNARD-Addition ausgehend von Allylalkohol **43** dargestellt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 → 12:1) ergibt Trien **68** (1.20 g, 2.02 mmol, 64 %) als gelbes Öl.

$R_f = 0.31$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.15$ ppm) δ 7.44-7.39 (m, 4H, H-17, H-18), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, PMB), 7.13-7.10 (m, 2H, H-24), 7.01-6.98 (m, 1H, H-25), 6.91-6.89 (m, 2H, H-23), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, PMB), 6.14 und 6.12 (2x d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-7), 5.88 und 5.87 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1H, H-3), 5.83 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-8), 5.53 und 5.52 (2x dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H, H-2), 5.40 (s, 1H, H-10), 5.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-1), 4.24 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, PMB), 4.20 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, PMB), 3.33 (s, 3H, PMB), 3.05-3.03 (m, 1H, H-12), 2.20 (s, 2H, H-21), 2.03 (s, 3H, H-13), 1.78 und 1.77 (2x d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.65 und 1.62 (2x d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.44 (br s, 1H, OH), 1.22 (s, 3H, H-14), 1.08, 1.06 und 1.05 (3x s, 6H, H-15), 0.18 (s, 6H, H-20); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm) δ 2x 159.5 (q, PMB), 2x 148.4 (q, C-9), 2x 145.5 (q, C-16), 142.6 und 142.5 (t, C-3), 2x 140.0 (q, C-22), 2x 139.1 (t, C-8), 137.4 und 137.3 (q, C-19), 2x 134.2 (t, C18), 2x 132.3 (q, PMB), 131.3 und 131.2 (t, C-7), 2x 129.0 (t, PMB), 128.7 und 128.5 (t, C-23), 128.3 (t, C-24), 2x 128.1 (t, C-2), 2x 126.0 (t, C-17), 124.6 (t, C-25), 2x 114.1 (t, PMB), 109.5 und 109.4 (t, C-10), 84.7 (q, C-11), 2x 82.3 (t, C-12), 2x 78.5 (q, C-6), 75.5 und 75.4 (t, C-1), 64.5 und 64.4 (s, PMB), 54.9 (p, PMB), 54.4 und 54.3 (s, C-5), 36.4 und 36.3 (q, C-4), 30.0, 29.8, 29.7 und 29.6 (p, C-15), 26.4 (s, C-21), 24.3 und 24.2 (p, C-14), 2x 15.6 (p, C-13), -3.2 (p, C-20); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 615.3270, gefunden: 615.3271, $\Delta = 0.2$ ppm.

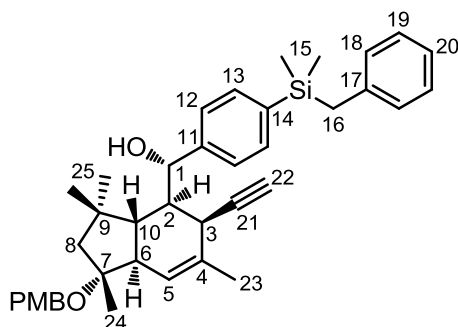
[4-(Benzyldimethylsilyl)phenyl][[1*R*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aR*]-5-ethinyl-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-4-yl]methanon (73**)**



Zu einer Lösung des Triens **68** (95 mg, 160 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (14 mL) wird bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ TPAP (62 mg, 176 μmol , 1.1 Äq.) gegeben und das Gemisch für 50 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ aufgewärmt und sofort $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ (124 mg, 480 μmol , 3.0 Äq.) zugegeben. Nach 3 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion durch Zugabe von einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE = 30:1 \rightarrow 20:1) und der Bicyclus **73** (61 mg, 103 μmol , 64 %, *d.r.* = 30:1) als gelbes, visköses Öl erhalten.

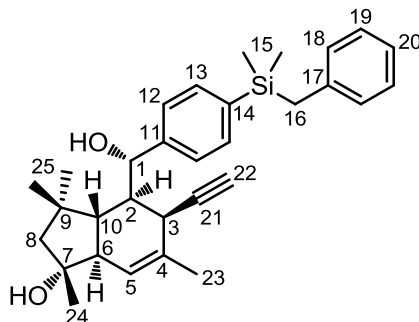
$R_f = 0.50$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.91-7.89 (m, 2H, H-12), 7.58-7.56 (m, 2H, H-13), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB), 7.21-7.17 (m, 2H, H-19), 7.10-7.06 (m, 1H, H-20), 6.95-6.93 (m, 2H, H-18), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB), 5.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-5), 4.48 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.35 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 3.86 (dd, $J = 11.0, 5.8$ Hz, 1H, H-2), 3.81 (s, 3H, PMB), 3.26-3.25 (m, 1H, H-3), 2.76 (dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 2.33 (s, 2H, H-16), 2.26 (dd, $J = 12.5, 11.0$ Hz, 1H, H-10), 2.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-22), 1.95 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-8), 1.84 (s, 3H, H-23), 1.74 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-8), 1.30 (s, 3H, H-24), 1.23 (s, 3H, H-25), 0.92 (s, 3H, H-25), 0.28 (s, 6H, H-15); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 199.4 (q, C1), 159.0 (q, PMB), 145.2 (q, C-14), 139.2 (q, C-17), 137.5 (q, C-11), 134.3 (t, C-13), 133.2 (q, C-4), 131.9 (q, PMB), 128.8 (t, PMB), 128.4 (t, C-18), 128.3 (t, C-19), 127.0 (t, C-12), 124.4 (t, C-20), 123.9 (t, C-5), 113.9 (t, PMB), 82.5 (q, C-21), 81.3 (q, C-7), 73.2 (t, C-22), 65.2 (s, PMB), 55.4 (s, C-8), 55.4 (p, PMB), 52.2 (t, C-6), 48.9 (t, C-2), 45.5 (t, C-10), 37.6 (t, C-3), 37.2 (q, C-9), 31.8 (p, C-25), 26.3 (s, C-16), 26.0 (p, C-25), 22.1 (p, C-23), 21.4 (p, C-24), -3.4 (p, C-15); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 613.3114, gefunden: 613.3110, $\Delta = 0.7$ ppm.

(S)-[4-(Benzyldimethylsilyl)phenyl][{1*R*,3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*]-5-ethynyl-1-[(4-methoxybenzyl)-oxy]-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-4-yl}methanol (C25-*epi* 78)



Zu einer Lösung des Ketons **73** (27.0 mg, 45.7 μmol , 1.0 Äq.) in THF (2.5 mL) wird LiBH_4 (9.9 mg, 457 μmol , 10 Äq.) gegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch langsame Zugabe von einer gesättigten NH_4Cl -Lösung beendet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt Benzylalkohol C25-*epi* **78** (22.3 mg, 37.6 μmol , 82 %) als farbloses, viskoses Öl.

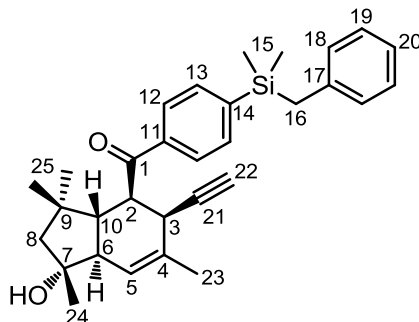
$R_f = 0.50$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.45-7.41 (m, 4H, H-12, H-13), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 7.19-7.15 (m, 2H, H-19), 7.08-7.04 (m, 1H, H-20), 6.92-6.90 (m, 2H, H-18), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 5.57 (s, 1H, H-5), 4.89 (d, $J = 8.6$, 1H, H-1), 4.43 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.38 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 2.88 (dd, $J = 12.4, 1.6$ Hz, 1H, H-6), 2.31 (s, 1H, H-16), 2.29-2.26 (m, 1H, H-3) 2.25-2.19 (m, 1H, H-2), 2.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-22), 2.06 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-8), 1.89 (dd, $J = 12.4, 10.3$ Hz, 1H, H-10), 1.78 (br s, 1H, OH), 1.66 (s, 3H, H-23), 1.53 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-8), 1.30 (s, 3H, H-25), 1.29 (s, 3H H-25), 1.23 (s, 3H, H-24), 0.26 (s, 6H, H-15); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 159.0 (q, PMB), 144.9 (q, C-11), 139.7 (q, C-17), 138.1 (q, C-14), 134.0 (t, C-13), 133.7 (q, C-4), 132.1 (q, PMB), 128.8 (t, PMB), 128.4 (t, C-18), 128.2 (t, C-19), 126.9 (t, C-12), 124.2 (t, C-20), 124.0 (t, C-5), 113.9 (t, PMB), 85.0 (q, C-21), 81.8 (q, C-7), 76.2 (t, C-1), 71.7 (t, C-22), 65.0 (s, PMB), 56.4 (s, C-8), 55.5 (p, PMB), 53.3 (t, C-6), 49.9 (t, C-10), 47.2 (t, C-2), 38.9 (q, C-9), 38.5 (t, C-3), 29.6 (p, C-25), 26.4 (s, C-16), 23.9 (p, C-25), 23.4 (p, C-24), 21.8 (p, C-23), -3.3 (p, C-15); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 615.3270, gefunden: 615.3261, $\Delta = 1.5$ ppm.

(1*R*,3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-4-[(*S*)-[4-(Benzyltrimethylsilyl)phenyl](hydroxy)methyl]-5-ethynyl-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-1-ol (C25-*epi* 79)

Zu einer Lösung des Ketons **77** (386 mg, 821 μmol , 1.0 Äq.) in THF/MeOH (1:1; 20 mL) wird NaBH_4 (621 mg, 16.42 mmol, 20 Äq.) gegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Anschließend wird erneut NaBH_4 (621 mg, 16.42 mmol, 20 Äq.) zugegeben und das Gemisch eine weitere Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger NH_4Cl -Lösung beendet, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Es wird im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (10:1 \rightarrow 7:1) ergibt Benzylalkohol C25-*epi* **79** (303 mg, 641 μmol , 78 %) als farbloses, viskoses Öl.

$R_f = 0.50$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +101.0^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.44 (ps s, 4H, H-12, H-13), 7.19-7.16 (m, 2H, H-19), 7.09-7.04 (m, 1H, H-20), 6.93-6.90 (m, 2H, H-18), 5.53 (s, 1H, H-5), 4.87 (d, $J = 8.7$, 1H, H-1), 2.70 (dd, $J = 12.5$, 1.7 Hz, 1H, H-6), 2.31 (s, 2H, H-16), 2.28-2.25 (m, 1H, H-3) 2.21 (ddd, $J = 10.4$, 8.7, 4.6 Hz, 1H, H-2), 2.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-22), 1.89-1.86 (m, 1H, OH), 1.86 (dd, $J = 12.5$, 10.4 Hz, 1H, H-10) 1.80 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-8), 1.74 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-8), 1.68-1.67 (m, 3H, H-23), 1.54 (br s, 1H, OH), 1.29 (s, 3H, H-25), 1.28 (s, 3H, H-25), 1.17 (s, 3H, H-24), 0.28 (s, 6H, H-15); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 144.8 (q, C-11), 139.7 (q, C-17), 138.1 (q, C-14), 134.1 (q, C-4), 133.9 (t, C-13), 128.4 (t, C-18), 128.2 (t, C-19), 126.9 (t, C-12), 124.2 (t, C-20), 122.7 (t, C-5), 84.9 (q, C-21), 77.0 (q, C-7), 76.2 (t, C-1), 71.7 (t, C-22), 61.0 (s, C-8), 54.9 (t, C-6), 50.2 (t, C-10), 47.0 (t, C-2), 38.7 (q, C-9), 38.4 (t, C-3), 29.6 (p, C-25), 27.1 (p, C-24), 26.4 (s, C-16), 24.4 (p, C-25), 21.8 (p, C-23), -3.3 (p, C-15); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 495.2695, gefunden: 495.2692, $\Delta = 0.6$ ppm.

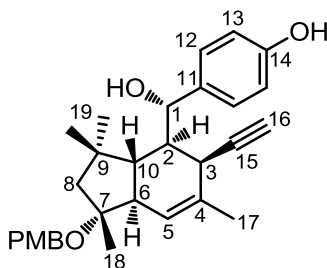
[4-(Benzyldimethylsilyl)phenyl][(1*R*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-ethinyl-1-hydroxy-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-4-yl]methanon (77)



Zu einer Lösung des PMB-Ethers **73** (657 mg, 1.11 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂/Phosphatpuffer (pH 7; 10:1; 27.5 mL) wird bei 0 °C DDQ (328 mg, 1.45 mmol, 1.3 Äq.) gegeben und das Gemisch für 50 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NaHCO₃-Lösung beendet, filtriert und die wässrige Phase anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1 → 8:1) ergibt Alkohol **77** (465 mg, 0.99 mmol, 89 %) als farbloses, viskoses Öl.

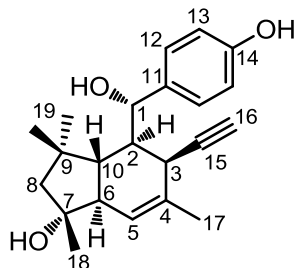
$R_f = 0.23$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +137.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.91-7.89 (m, 2H, H-12), 7.57-7.57 (m, 2H, H-13), 7.20-7.17 (m, 2H, H-19), 7.10-7.06 (m, 1H, H-20), 6.94-6.92 (m, 2H, H-18), 5.66-5.65 (m, 1H, H-5), 3.84 (dd, $J = 11.0, 5.8$ Hz, 1H, H-2), 3.27-3.25 (m, 1H, H-3), 2.56 (ddd, $J = 12.5, 4.1, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 2.32 (s, 2H, H-16), 2.23-2.17 (m, 1H, H-10), 2.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-22), 1.85 (s, 3H, H-23), 1.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H-8), 1.74 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H-8), 1.25 (s, 3H, H-24), 1.22 (s, 3H, H-25), 0.90 (s, 3H, H-25), 0.28 (s, 6H, H-15); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 199.3 (q, C1), 145.3 (q, C-14), 139.2 (q, C-17), 137.4 (q, C-11), 134.3 (t, C-13), 133.9 (q, C-4), 128.4 (t, C-18), 128.4 (t, C-19), 127.1 (t, C-12), 124.4 (t, C-20), 122.8 (t, C-5), 82.3 (q, C-21), 76.9 (q, C-7), 73.3 (t, C-22), 59.7 (s, C-8), 53.5 (t, C-6), 49.0 (t, C-2), 45.9 (t, C-10), 37.6 (t, C-3), 36.9 (q, C-9), 31.7 (p, C-25), 26.6 (p, C-25), 26.0 (s, C-16), 24.9 (p, C-24), 22.1 (p, C-23), -3.4 (p, C-15). **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₃₁H₃₉O₂Si [M+H]⁺ 471.2719, gefunden: 471.2704, $\Delta = 3.2$ ppm.

4-[(S)-[(1R,3aR,4R,5S,7aR)-5-Ethynyl-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl](hydroxy)methyl}phenol (C25-*epi* 83)



Zu einer Lösung aus Aromat C25-*epi* **78** (95 mg, 160 μmol , 1.0 Äq.) in THF (0.95 mL) wird TBAF ($c = 1.0 \text{ mol/L}$ in THF; 0.64 mL, 640 μmol , 4.0 Äq.) gegeben und das Gemisch für 15 min gerührt. Anschließend werden nacheinander MeOH (1.71 mL), KHCO_3 (32 mg, 320 μmol , 2.0 Äq.) und H_2O_2 (30 % in H_2O , 0.36 mL, 3.20 mmol, 20 Äq.) zugegeben und es wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird bei 0 °C eine wässrige Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben und nach Trennen der Phasen mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1 \rightarrow 7:1) ergibt Phenol C25-*epi* **83** (67 mg, 146 μmol , 91 %) als farbloses Öl.

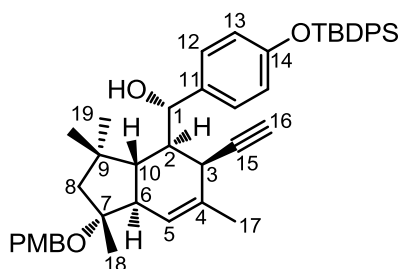
$R_f = 0.36$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +42.4^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$) δ 7.34-7.32 (m, 2H, H-12), 7.27 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, PMB), 6.87 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, PMB), 6.80-6.78 (m, 2H, H-13), 5.55 (s, 1H, H-5), 4.92 (br s, 1H, OH), 4.82 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.42 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, PMB), 4.38 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 2.87 (dd, $J = 12.4, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.24 (br s, 1H, H-3), 2.15 (ddd, 10.4, 9.1, 4.6 Hz, 1H, H-2), 2.11 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-16), 2.05 (d, $J = 13.9 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 1.85 (dd, $J = 12.4, 10.4 \text{ Hz}$, 1H, H-10), 1.63-1.62 (m, 3H, H-17), 1.51 (d, $J = 13.9 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 1.30 (s, 3H, H-19), 1.29 (s, 3H, H-19), 1.22 (s, 3H, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16 \text{ ppm}$) δ 159.0 (q, PMB), 155.3 (q, C-14), 136.5 (q, C-11), 133.7 (q, C-4), 132.0 (q, PMB), 129.1 (t, C-12), 128.9 (t, PMB), 123.9 (t, C-5), 115.3 (t, C-13), 113.9 (t, PMB), 85.0 (q, C-15), 81.9 (q, C-7), 75.8 (t, C-1), 71.5 (t, C-16), 65.0 (s, PMB), 56.4 (s, C-8), 55.5 (p, PMB), 53.3 (t, C-6), 50.0 (t, C-10), 47.2 (t, C-2), 38.9 (q, C-9), 38.5 (t, C-3), 29.5 (p, C-19), 23.8 (p, C-19), 23.4 (p, C-18), 21.8 (p, C-17); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483.2511, gefunden: 483.2516, $\Delta = 1.0 \text{ ppm}$.

(1*R*,3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-Ethynyl-4-[(*S*)-hydroxy(4-hydroxyphenyl)methyl]-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-1-ol (C25-*epi* 22)

Aromat C25-*epi* **79** (108 mg, 228 μmol , 1.0 Äq.) wird in THF (1.35 mL) gelöst und TBAF ($c = 1.0$ in THF; 0.91 mL, 910 μmol , 4.0 Äq.) zugegeben. Nach 15 min werden MeOH (2.4 mL), KHCO_3 (46 mg, 459 μmol , 2.0 Äq.) und H_2O_2 (30 % in H_2O ; 0.46 mL, 4.57 mmol, 20 Äq.) nacheinander zugegeben und das entstandene Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird bei 0 °C durch Zugabe von einer wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 \rightarrow 3:1) ergibt Phenol C25-*epi* **22** (69 mg, 203 μmol , 89 %) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.39$ (PE:EE = 1:1); **Smp.** 81.1 °C; $[\alpha]_D^{20} = +146.0^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_2\text{HOD} = 3.31$ ppm) δ 7.27-7.24 (m, 2H, H-12), 6.76-6.72 (m, 2H, H-13), 5.49 (s, 1H, H-5), 4.67 (d, $J = 9.5$, 1H, H-1), 2.68 (dd, $J = 12.4$, 1.8 Hz, 1H, H-6), 2.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-16), 2.21-2.19 (m, 1H, H-3) 2.06 (ddd, $J = 10.4$, 9.5, 4.4 Hz, 1H, H-2), 1.86 (dd, $J = 12.4$, 10.4 Hz, 1H, H-10), 1.78 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-8), 1.64 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-8), 1.60-1.59 (m, 3H, H-17), 1.34 (s, 3H, H-19), 1.29 (s, 3H, H-19), 1.09 (s, 3H, H-18); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_2\text{HOD} = 49.00$ ppm) δ 157.7 (q, C-14), 136.8 (q, C-11), 135.5 (q, C-4), 130.1 (t, C-12), 123.5 (t, C-5), 115.7 (t, C-13), 85.8 (q, C-15), 77.3 (q, C-7), 76.5 (t, C-1), 72.6 (t, C-16), 61.7 (s, C-8), 56.0 (t, C-6), 51.6 (t, C-10), 48.4 (t, C-2), 39.7 (t, C-3), 39.7 (q, C-9), 30.1 (p, C-19), 27.1 (p, C-18), 24.7 (p, C-19), 21.9 (p, C-17). **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 363.1936, gefunden: 363.1938, $\Delta = 0.6$ ppm.

(S)-{4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl}{(1*R*,3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-ethinyl-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-4-yl}methanol (C25-*epi* 86)

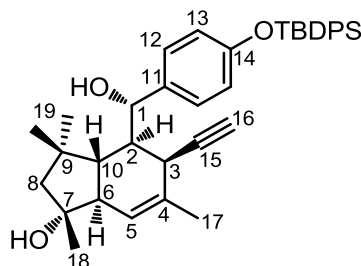


Zu einer Lösung aus Phenol C25-*epi* **83** (82 mg, 178 μmol , 1.0 Äq.) in DMF (6 mL) werden nacheinander Imidazol (121 mg, 1.78 mmol, 10 Äq.) und TBDPSCl (0.23 mL, 890 μmol , 5.0 Äq.) gegeben. Die Reaktion wird über Nacht gerührt, durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird zunächst säulenchromatographisch (PE:EE = 20:1) und anschließend über präparative HPLC (CN-Phase) ($\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH} = 80:20$ {5 min}, Gradient $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH} = 80:20 \rightarrow 0:100$ {85 min}, 15 mL/min, $t_R = 72.5$ min) gereinigt und so der TBDPS-Arylether C25-*epi* **86** (88 mg, 126 μmol , 71 %) als farbloser Schaum erhalten.

$R_f = 0.66$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +40.4^\circ$ ($c = 2.0$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.75-7.73 (m, 4H, TBDPS), 7.45-7.36 (m, 6H, TBDPS), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 7.20-7.18 (m, 2H, H-12), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.77-6.75 (m, 2H, H-13), 5.55 (s, 1H, H-5), 4.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-1), 4.42 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.38 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 2.84 (d, $J = 12.0$, 1H, H-6), 2.19 (br s, 1H, H-3), 2.12-2.07 (m, 1H, H-2), 2.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-16), 2.05 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-8), 1.84 (dd, $J = 12.0, 10.7$ Hz, 1H, H-10), 1.65 (m, 3H, H-17), 1.51 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-8), 1.27 (s, 3H, H-19), 1.26 (s, 3H, H-19), 1.22 (s, 3H, H-18), 1.14 (s, 9H, TBDPS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 158.9 (q, PMB), 155.3 (q, C-14), 136.7 (q, C-11), 135.7 (t, TBDPS), 135.7 (t, TBDPS), 134.9 (t, TBDPS), 133.7 (q, C-4), 133.1 (q, TBDPS), 132.1 (q, PMB), 130.0 (t, TBDPS), 129.8 (t, TBDPS), 128.8 (t, PMB), 128.5 (t, C-12), 127.9 (t, TBDPS), 127.8 (t, TBDPS), 123.8 (t, C-5), 119.8 (t, C-13), 113.9 (t, PMB), 84.9 (q, C-15), 81.8 (q, C-7), 75.6 (t, C-1), 71.5 (t, C-16), 64.9 (s, PMB), 56.4 (s, C-8), 55.4 (p, PMB), 53.2 (t, C-6), 49.8 (t, C-10), 47.2 (t, C-2), 38.8 (q, C-9), 38.4 (t, C-3), 29.5 (p, C-19), 26.7 (p, TBDPS), 23.8 (p, C-19), 23.4 (p, C-18), 21.8 (p, C-17), 19.6 (q, TBDPS);

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{46}H_{54}O_4SiNa$ $[M+Na]^+$ 721.3689, gefunden: 721.3688, $\Delta = 0.1$ ppm.

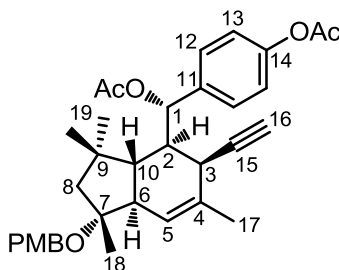
(1R,3aR,4R,5S,7aR)-4-[(S)-[4-((Tert-butyl)dimethylsilyloxy)phenyl](hydroxy)methyl]-5-ethynyl-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-inden-1-ol



Zu einer Lösung aus Phenol C25-*epi* **22** (12.6 mg, 37 μ mol, 1.0 Äq.) in DMF (2.5 mL) werden nacheinander Imidazol (22.7 mg, 333 μ mol, 9.0 Äq.) und TBDPSCl (0.06 mL, 222 μ mol, 6.0 Äq.) gegeben. Nach 4 d bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE:EE = 10:1 \rightarrow 5:1) gereinigt und die Titelverbindung (16.8 mg, 29 μ mol, 78 %) als viskoses Öl erhalten.

$R_f = 0.52$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +84.1^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 7.73-7.69 (m, 4H, TBDPS), 7.44-7.39 (m, 2H, TBDPS), 7.38-7.33 (m, 4H, TBDPS), 7.19-7.15 (m, 2H, H-12), 6.75-6.72 (m, 2H, H-13), 5.48 (s, 1H, H-5), 4.74 (dd, $J = 8.7$ Hz, 1.5 Hz, 1H, H-1), 2.64 (dd, $J = 12.6, 1.9$ Hz, 1H, H-6), 2.16 (br s, 1H, H-3), 2.08-2.02 (m, 1H, H-2), 2.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-16), 1.77 (dd, $J = 12.6, 10.5$ Hz, 1H, H-10), 1.76 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-8), 1.70 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-8), 1.64-1.63 (m, 3H, H-17), 1.23 (s, 3H, H-19), 1.22 (s, 3H, H-19), 1.14 (s, 3H, H-18), 1.11 (s, 9H, TBDPS); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm) 155.3 (q, C-14), 136.7 (q, C-11), 135.7 (t, TBDPS), 135.7 (t, TBDPS), 134.2 (q, C-4), 133.1 (q, TBDPS), 130.0 (t, TBDPS), 128.4 (t, C-12), 127.9 (t, TBDPS), 127.9 (t, TBDPS), 122.6 (t, C-5), 119.8 (t, C-13), 84.9 (q, C-15), 77.0 (q, C-7), 75.7 (t, C-1), 71.5 (t, C-16), 61.0 (s, C-8), 55.0 (t, C-6), 50.2 (t, C-10), 47.1 (t, C-2), 38.7 (q, C-9), 38.4 (t, C-3), 29.5 (p, C-19), 27.1 (p, C-18), 26.7 (p, TBDPS), 24.3 (p, C-19), 21.8 (p, C-17), 19.6 (q, TBDPS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{38}H_{46}O_3SiNa$ $[M+Na]^+$ 601.3114, gefunden: 601.3103, $\Delta = 1.8$ ppm.

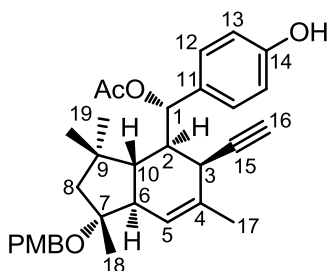
4-[(S)-Acetoxy[(1R,3aR,4R,5S,7aR)-5-ethynyl-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl]methyl]phenyl acetat (C25-*epi* 87)



Zu einer Lösung aus Phenol C25-*epi* **83** (42.2 mg, 91.7 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (4 mL) werden nacheinander Pyrrolidin (4 mL), Essigsäureanhydrid (2 mL) und DMAP (1.1 mg, 9.2 μmol , 0.1 Äq.) gegeben und die Lösung für 2 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer NaHCO_3 -Lösung beendet und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 7:1 \rightarrow 5:1) ergibt Bisacetat C25-*epi* **87** (40.2 mg, 73.8 μmol , 80 %) als farbloses, viskoses Öl.

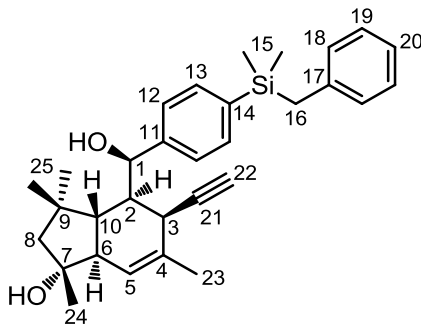
R_f = 0.16 (PE:EE = 5:1); NMR-Daten des Hauptisomers: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , CHCl_3 = 7.26 ppm) δ 7.49-7.47 (m, 2H, H-12), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PMB), 7.08-7.05 (m, 2H, H-13), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PMB), 5.77 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-1) 5.54 (s, 1H, H-5), 4.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H, PMB), 4.37 (d, J = 10.8 Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 2.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H-6), 2.39 (ddd, 10.4, 10.1, 4.4 Hz, 1H, H-2), 2.29 (s, 3H, OAc), 2.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-16), 2.18-2.17 (m, 1H, H-3), 2.07 (d, J = 13.9 Hz, 1H, H-8), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.91 (dd, J = 12.4, 10.4 Hz, 1H, H-10), 1.62-1.61 (m, 3H, H-17), 1.50 (d, J = 13.9 Hz, 1H, H-8), 1.34 (s, 3H, H-19), 1.21 (s, 3H, H-18), 1.04 (s, 3H, H-19); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77.16 ppm) δ 170.0 (q, OAc), 169.4 (q, OAc), 159.0 (q, PMB), 150.3 (q, C-14), 137.3 (q, C-11), 133.5 (q, C-4), 131.9 (q, PMB), 129.4 (t, C-12), 128.8 (t, PMB), 123.7 (t, C-5), 121.2 (t, C-13), 113.9 (t, PMB), 84.0 (q, C-15), 81.6 (q, C-7), 77.9 (t, C-1), 72.4 (t, C-16), 65.0 (s, PMB), 56.6 (s, C-8), 55.4 (p, PMB), 53.6 (t, C-6), 49.9 (t, C-10), 45.2 (t, C-2), 38.7 (q, C-9), 37.8 (t, C-3), 29.3 (p, C-19), 23.4 (p, C-19), 23.3 (p, C-18), 22.0 (p, OAc), 21.7 (p, C-17), 21.4 (p, OAc); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 567.2723, gefunden: 567.2723, Δ = 0.0 ppm.

(S)-{(1R,3aR,4R,5S,7aR)-5-Ethynyl-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl}(4-hydroxyphenyl)methyl acetat (C25-*epi* 88)



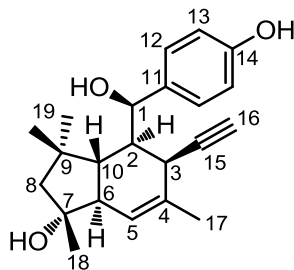
Diacetat C25-*epi* **87** (25.5 mg, 46.8 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) wird in Pyrrolidin (1 mL) gelöst und 25 min bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und das Monoacetat C25-*epi* **88** (23.4 mg, 46.6 μmol , 99 %) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 10:1 \rightarrow 6:1) erhalten.

$R_f = 0.51$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.34-7.32 (m, 2H, H-12), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 6.77-6.75 (m, 2H, H-13), 5.71 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-1), 5.53 (s, 1H, H-5), 5.10 (br s, 1H, OH), 4.42 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.37 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 2.87 (dd, $J = 12.4, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 2.38 (ddd, 10.4, 10.1, 4.4 Hz, 1H, H-2), 2.22-2.19 (m, 1H, H-3), 2.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-16), 2.07 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-8), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.90 (dd, $J = 12.4, 10.4$ Hz, 1H, H-10), 1.61 (s, 3H, H-17), 1.49 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-8), 1.33 (s, 3H, H-19), 1.21 (s, 3H, H-18), 1.04 (s, 3H, H-19); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 170.4 (q, OAc), 159.0 (q, PMB), 155.4 (q, C-14), 133.6 (q, C-4), 132.0 (q, PMB), 131.9 (q, C-11), 129.9 (t, C-12), 128.9 (t, PMB), 123.7 (t, C-5), 115.1 (t, C-13), 113.9 (t, PMB), 84.2 (q, C-15), 81.7 (q, C-7), 78.3 (t, C-1), 72.1 (t, C-16), 65.0 (s, PMB), 56.6 (s, C-8), 55.5 (p, PMB), 53.6 (t, C-6), 49.9 (t, C-10), 45.1 (t, C-2), 38.7 (q, C-9), 37.9 (t, C-3), 29.3 (p, C-19), 23.3 (p, C-19), 23.3 (p, C-18), 22.1 (p, OAc), 21.8 (p, C-17); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 525.2617, gefunden: 525.2618, $\Delta = 0.2$ ppm.

(1*R*,3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-4-[(*R*)-[4-(Benzyltrimethylsilyl)phenyl](hydroxy)methyl]-5-ethinyl-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-1-ol (79**)**

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (74 mg, 1.96 mmol, 5.0 Äq.) in THF (5 mL) wird bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung des Ketons **77** (184 mg, 391 μmol , 1.0 Äq.) in THF (5 mL) gegeben und für 65 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und nach Zugabe von einer wässrigen Lösung von Rochelles Salz für 30 min bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, sowie säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes wird der Alkohol **79** (167 mg, 353 μmol , 90 %, *d.r.* = 3:1) als farbloses Öl erhalten. Die Trennung der Diastereomere erfolgt per präparativer HPLC (C18 ISIS-Phase) ($\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH} = 30:70$ {2min}, Gradient $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH} 30:70 \rightarrow 16:84$ {88 min}, 15 mL/min, $t_{\text{R}} = 55.5$ min).

$R_f = 0.50$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +101.7^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.47-7.45 (m, 2H, H-12), 7.40-7.38 (m, 2H, H-13), 7.19-7.15 (m, 2H, H-19), 7.08-7.04 (m, 1H, H-20), 6.92-6.91 (m, 2H, H-18), 5.53 (s, 1H, H-5), 5.26 (dd, $J = 11.1, 3.0$ Hz, 1H, H-1), 4.24 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OH), 2.66 (dd, $J = 12.2, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 2.55-2.54 (m, 1H, H-3), 2.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-22), 2.31 (s, 2H, H-16), 2.17 (ddd, $J = 11.6, 4.7, 3.0$ Hz, 1H, H-2), 1.97 (dd, $J = 12.2, 11.6$ Hz, 1H, H-10), 1.85 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-8), 1.82 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-8), 1.68 (br s, 3H, H-23), 1.36 (s, 3H, H-25), 1.30 (s, 3H, H-25), 1.22 (s, 3H, H-24); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 144.3 (q, C-11), 139.8 (q, C-17), 136.8 (q, C-14), 133.9 (t, C-12), 133.9 (q, C-4), 128.4 (t, C-18), 128.2 (t, C-19), 124.8 (t, C-13), 124.2 (t, C-20), 122.7 (t, C-5), 86.7 (q, C-21), 76.7 (q, C-7), 74.1 (t, C-22), 73.6 (t, C-1), 60.3 (s, C-8), 54.4 (t, C-6), 46.5 (t, C-2), 45.8 (t, C-10), 37.9 (q, C-9), 33.4 (t, C-3), 31.2 (p, C-25), 26.4 (s, C-16), 26.4 (p, C-24), 24.8 (p, C-25), 21.4 (p, C-23), -3.3 (p, C-15), -3.3 (p, C-15); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471.2719, gefunden: 471.2719, $\Delta = 0.0$ ppm.

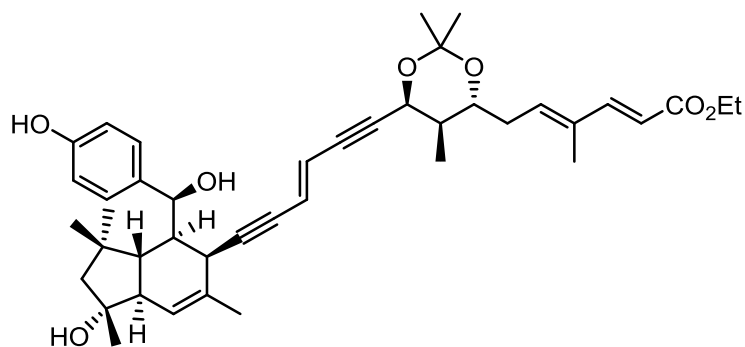
(1*R*,3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-Ethynyl-4-[(*R*)-hydroxy(4-hydroxyphenyl)methyl]-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-1-ol (22)

Zu einer Lösung des Aromats **79** (75 mg, 159 μmol , 1.0 Äq.) in THF (1.1 mL) wird TBAF ($c = 1.0 \text{ mol/L}$ in THF, 0.64 mL, 4.0 Äq.) gegeben und das Gemisch für 15 min gerührt. Anschließend werden nacheinander Methanol (1.7 mL), KHCO_3 (32 mg, 318 μmol , 2.0 Äq.) und H_2O_2 (30 % in H_2O , 0.30 mL, 3.18 mmol, 20 Äq.) zugegeben und es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch langsame Zugabe einer wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und nach Trennen der Phasen mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 4:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 2:1) ergibt das Phenol **22** (50 mg, 147 μmol , 92 %) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.10$ (PE:EE = 2:1); **Smp.** 113.2 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +129.5^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_2\text{H})(\text{CD}_3)\text{CO} = 2.05 \text{ ppm}$) δ 8.28 (br s, 1H, OH), 7.30-7.28 (m, 2H, H-12), 6.85-6.83 (m, 2H, H-13), 5.56 (s, 1H, H-5), 5.16 (dd, $J = 10.4, 3.3 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.05 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H, OH), 3.71 (s, 1H, OH), 2.99 (s, 1H, OH), 2.95 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-16), 2.67 (dd, $J = 11.9, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.57 (br s, 1H, H-3), 2.12 (ddd, $J = 11.9, 4.6, 3.3 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 1.95 (ps t, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H, H-10), 1.83 (d, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 1.73 (d, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 1.64 (s, 3H, H-17), 1.30 (s, 3H, H-19), 1.27 (s, 3H, H-19), 1.13 (s, 3H, H-18); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO} = 29.84 \text{ ppm}$) δ 156.9 (q, C-14), 135.5 (q, C-11), 134.1 (q, C-4), 127.4 (t, C-12), 123.9 (t, C-5), 115.7 (t, C-13), 2x 87.3 (q, C-15), 76.0 (q, C-7), 75.2 und 75.1 (t, C-16), 73.6 und 73.4 (t, C-1), 2x 61.2 (s, C-8), 2x 55.4 (t, C-6), 47.7 (t, C-2), 46.5 (t, C-10), 38.3 (q, C-4), 34.2 (t, C-3), 31.8 (p, C-19), 26.6 (p, C-18), 25.0 (p, C-19), 21.5 (p, C-17); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 363.1936, gefunden: 363.1938, $\Delta = 0.6 \text{ ppm}$.

6.2.3 Endspiel der Totalsynthese

Diin (C25-*epi* 101)



Das für die Reaktion verwendete Et_3N wird über KOH frisch destilliert und anschließend für 30 min durch Einleiten von Argon entgast. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14.7 mg, 12.7 mmol, 0.2 Äq.) wird in der Glovebox in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und anschließend Et_3N (0.5 mL) und Alkin C25-*epi* **22** (21.7 mg, 63.6 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Iodid **99** (35.0 mg, 76.4 mmol, 1.2 Äq.) wird unter Lichtausschluss in Et_3N (1 mL) gelöst und ebenfalls zu der Lösung gegeben. Nach Zugabe von CuI (2.4 mg, 12.7 mmol, 0.2 Äq.) wird das Gemisch unter Lichtausschluss für 5 d gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ethylacetat, sowie einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE = 5:1 \rightarrow 1:1). Diin C25-*epi* **101** (35.0 mg, 52.2 mmol, 82 %) wird als gelbes Öl erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit den von N. SCHLÄGER beschriebenen Werten überein.¹²

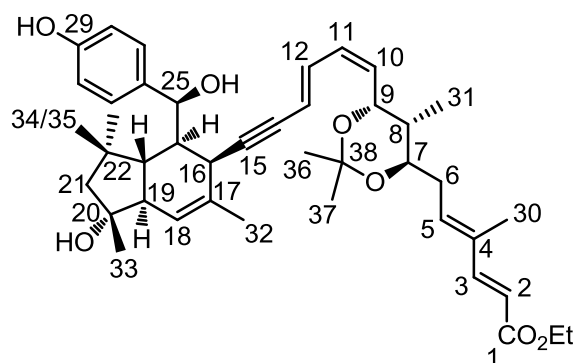
Zn-Reduktion (allgemeine Vorschrift)

Sämtliche verwendeten Lösungsmittel werden vor der Reduktion für mind. 15 min. durch Einleiten von Argon entgast.

Zn-Pulver (1.20 g, 18.4 mmol, 2459 Äq.) wird zunächst mit Salzsäure ($c = 1.0 \text{ mol/L}$ in H_2O , 1.5 mL) für etwa 1 min gerührt und danach die überstehende Säure mittels einer Pipette entfernt. Diese Prozedur wird zweimal wiederholt. Anschließend wird das Zn-Pulver gründlich mit Wasser gewaschen und in H_2O (4 mL) aufgenommen. Eine heiße Lösung von $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100 mg, 500 μmol , 71 Äq.) in H_2O (1 mL) wird zugetropft und das Gemisch für 15 min kräftig gerührt. Danach wird eine heiße Lösung von AgNO_3 (100 mg, 589 μmol , 84 Äq.) in H_2O (1 mL) zugetropft und das Gemisch erneut für 30 min gerührt. Das aktivierte

Zn-Pulver wird abfiltriert und nacheinander mit H₂O, MeOH, Aceton, Et₂O, Aceton und MeOH gewaschen. Es wird in MeOH (2 mL) und H₂O (2 mL) aufgenommen und eine Lösung des Substrats (~1.5 μmol, 1.0 Äq.) in MeOH (0.5 mL) zugetropft.

Dienin C25-*epi* 102

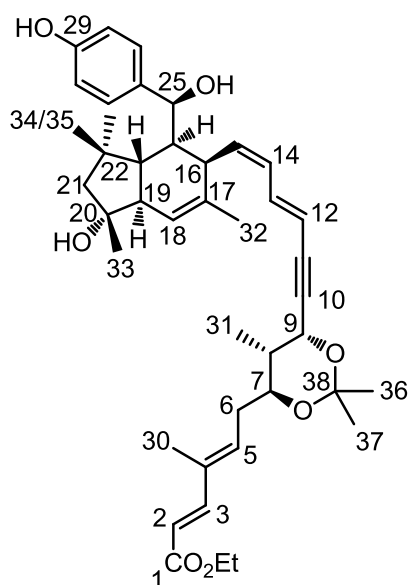


Das Polyen C25-*epi* **102** wird aus C25-*epi* **101** nach der allgemeinen Vorschrift für die Zn-Reduktion hergestellt. Die Reaktion wird für 15 h bei RT gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert. Reinigung per HPLC (MACHEREY-NAGEL NUCLEODUR C18 ISIS 5 μm, Säule 250 mm x 8 mm, Vorsäule: 30 mm x 20 mm, H₂O:MeOH = 28:72 {5min}, Gradient H₂O:MeOH 28:72 → 26:74 {75 min}, 3.5 mL/min, t_R = 41.5 min) ergibt Dienin C25-*epi* **102** (0.5 mg, 0.7 μmol, 57 %) und Dienin C25-*epi* **105** (0.3 mg, 0.4 μmol, 22 %).

$[\alpha]_D^{20} = +271.4^\circ$ ($c = 0.5$, MeOH); ¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO, (CD₂H)(CD₃)CO = 2.05 ppm) δ 7.30 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.29-7.27 (m, 2H, H-27), 6.92 (dd, $J = 15.4, 11.4$ Hz, 1H, H-12), 6.81-6.79 (m, 2H, H-28), 6.19 (dd, $J = 11.4, 11.2$ Hz, 1H, H-11), 6.09 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H, H-5), 5.80 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 5.76 (dd, $J = 15.4, 1.7$ Hz, 1H, H-13), 5.53 (s, 1H, H-18), 5.48 (dd, $J = 11.2, 7.3$ Hz, 1H, H-10), 4.94 (ddd, $J = 7.3, 5.6, 1.2$ Hz, 1H, H-9), 4.69 (dd, $J = 9.5, 3.1$ Hz, 1H, H-25), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Et), 3.95 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, OH), 3.52 (ddd, 8.2, 8.2, 3.8 Hz, 1H, H-7), 2.71 (ddd, $J = 12.6, 4.0, 2.4$ Hz, 1H, H-19), 2.56 (ddd, $J = 15.8, 6.8, 3.8$ Hz, 1H, H-6), 2.51-2.45 (m, 1H, H-6), 2.38 (br s, 1H, H-16), 2.15 (ddd, $J = 10.3, 9.5, 4.5$ Hz, 1H, H-24), 1.90-1.86 (m, 1H, H-8), 1.85-1.80 (m, 1H, H-23), 1.83 (s, 3H, H-30), 1.80 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-21), 1.63 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-21), 1.58 (s, 3H, H-32), 1.37 (s, 3H, H-34), 1.36 (s, 3H, H-35), 1.34 (s, 6H, H-36, H-37), 1.24 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H, Et), 1.09 (s, 3H, H-33), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-31); ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂CO, (CD₃)₂CO = 29.84 ppm) δ 167.5 (q, C-1), 157.5 (q, C-29), 149.8 (t, C-3), 139.3 (t, C-5), 136.8 (q, C-26), 136.9 (t, C-12), 134.9 (q, C-4), 134.1 (q, C-17), 131.5 (t, C-10), 129.8 (t, C-27), 129.7 (t, C-11), 124.0 (t, C-18), 116.7 (t, C-2),

115.5 (t, C-28), 114.5 (t, C-13), 101.2 (q, C-38), 95.5 (q, C-15), 83.3 (q, C-14), 76.3 (q, C-20), 76.2 und 76.1 (t, C-25), 74.8 (t, C-7), 68.0 (t, C-9), 61.9 und 61.8 (s, C-21), 60.5 (s, Et), 56.0 und 55.9 (t, C-19), 51.6 (t, C-23), 2x 48.6 (t, C-24), 41.4 (t, C-8), 40.1 (t, C-16), 39.5 (q, C-22), 34.3 (s, C-6), 30.1 (p, C-34), 27.7 und 27.6 (p, C-33), 25.6 (p, C-36), 24.6 (p, C-35), 24.3 (p, C-37), 22.2 (p, C-32), 14.6 (p, Et), 12.9 (p, C-31), 12.5 (p, C-30); **HRMS** (ESD): m/z : berechnet für $C_{42}H_{55}O_7$ $[M-H]^-$ 671.3948, gefunden: 671.3966, $\Delta = 2.7$ ppm.

Dienin C25-*epi* 105

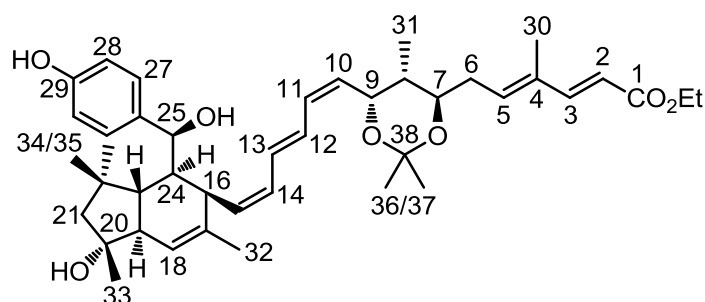


Das Polyen C25-*epi* **105** wird aus C25-*epi* **101** nach der allgemeinen Vorschrift für die Zn-Reduktion hergestellt. Die Reaktion wird für 15 h bei RT gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert. Reinigung per HPLC (MACHEREY-NAGEL NUCLEODUR C18 ISIS 5 μ m, Säule 250 mm x 8 mm, Vorsäule: 30 mm x 20 mm, $H_2O:MeOH = 27:73$ {5 min}, Gradient $H_2O:MeOH 27:73 \rightarrow 25:75$ {75 min}, 3.5 mL/min, $t_R = 47.2$ min) ergibt Dienin C25-*epi* **105**. (0.3 mg, 0.4 μ mol, 22 %) und Dienin C25-*epi* **102** (0.5 mg, 0.7 μ mol, 57 %).

$[\alpha]_D^{20} = +77.6^\circ$ ($c = 0.21$, MeOH); **1H -NMR** (500 MHz, $(CD_3)_2CO$, $(CD_2H)(CD_3)CO = 2.05$ ppm) δ 8.09 (s, 1H, OH), 7.32 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.07-7.05 (m, 2H, H-27), 6.74-6.73 (m, 2H, H-28), 6.11 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, H-5), 6.01 (dd, $J = 11.2, 11.0$ Hz, 1H, H-14), 5.82 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 5.80 (dd, $J = 15.5, 11.2$ Hz, 1H, H-13), 5.56 (s, 1H, H-18), 5.52 (dd, 15.5, 2.0 Hz, 1H, H-12), 5.46 (dd, $J = 11.0, 10.9$ Hz, 1H, H-15), 4.77 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1H, H-9), 4.36 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H, H-25), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Et), 3.84 (ddd, $J = 9.6, 7.6, 3.5$ Hz, 1H, H-7), 3.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, OH), 2.75-2.72 (m, 2H, H-16, H-19), 2.57 (ddd, 15.8, 7.0, 3.5 Hz, 1H, H-6), 2.41 (ddd, 15.8, 7.6,

7.0 Hz, 1H, H-6), 2.34 (ddd, $J = 10.8, 10.0, 4.3$ Hz, 1H, H-24), 1.92-1.87 (m, 1H, H-8), 1.84 (s, 3H, H-30), 1.79 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-21), 1.73 (dd, $J = 12.1, 10.8$ Hz, 1H, H-23), 1.64 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-21), 1.54 (s, 3H, H-36), 1.38 (s, 3H, H-32), 1.32 (s, 3H, H-34), 1.32 (s, 3H, H-35), 1.29 (s, 3H, H-37), 1.25 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H, Et), 1.08 (s, 3H, H-33), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-31); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 167.4 (q, C-1), 157.4 und 157.3 (q, C-29), 149.9 (t, C-3), 138.9 (t, C-5), 138.9 (t, C-13), 2x 135.9 (C-26), 135.2 (q, C-17), 134.9 (q, C-4), 133.9 (t, C-15), 130.0 (t, C-27), 129.3 (t, C-14), 124.5 (t, C-18), 116.6 (t, C-2), 115.7 und 115.6 (t, C-28), 111.1 (t, C-12), 100.6 (q, C-38), 90.6 (q, C-10), 87.8 (q, C-11), 76.2 und 76.1 (q, C-20), 76.0 und 75.8 (t, C-25), 72.5 (t, C-7), 66.0 (t, C-9), 62.0 und 61.9 (s, C-21), 60.5 (s, Et), 2x 56.2 (t, C-19), 49.8 (t, C-23), 47.6 und 47.5 (t, C-24), 44.7 (t, C-16), 39.7 (q, C-22), 38.6 (t, C-8), 33.3 (s, C-6), C-34 (p, verdeckt unter dem Lösungsmittel), C-36 (p, verdeckt unter dem Lösungsmittel), 27.5 (p, C-33), 24.6 (p, C-35), 23.7 (p, C-36), 21.5 (p, C-32), 14.6 (p, Et), 13.5 (p, C-31), 12.5 (p, C-30); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 695.3924, gefunden: 695.3924, $\Delta = 0.0$ ppm.

Trien C25-*epi* 106

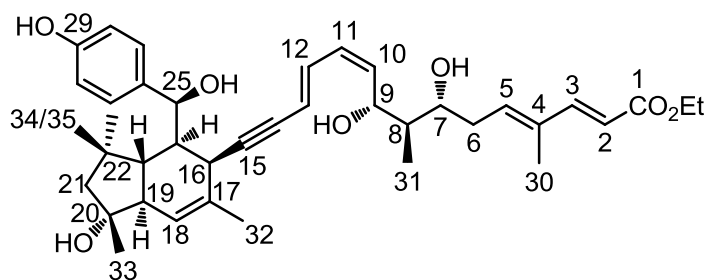


Das Trien C25-*epi* **106** wird aus C25-*epi* **105** nach der allgemeinen Vorschrift für die Zn-Reduktion dargestellt. Die Reaktion wird für 15 h bei RT gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert. Reinigung per HPLC (C18 ISIS-Phase) ($\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH} = 27:73$, 3.5 mL/min, $t_{\text{R}} = 54.1$ min) ergibt Trien C25-*epi* **106** (0.5 mg, 0.7 μmol , 43 %, 67 % brsm).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_2\text{H})(\text{CD}_3)\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 8.17 (s, 1H, OH), 7.33 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.06-7.04 (m, 2H, H-27), 6.70-6.68 (m, 2H, H-28), 6.31 (dd, $J = 14.6, 11.5$ Hz, 1H, H-12), 6.11 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, H-5), 6.01 (dd, $J = 11.4, 10.8$ Hz, 1H, H-14), 5.84 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 5.81 (dd, $J = 11.5, 11.2$ Hz, 1H, H-11), 5.54 (s, 1H, H-18), 5.36 (ps t, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-15), 5.35 (dd, $J = 14.6, 11.4$ Hz, 1H, H-13), 5.30 (dd, $J = 11.2, 7.8$ Hz, 1H, H-10), 4.89 (ddd, $J = 7.8, 5.6, 1.2$ Hz, 1H, H-9), 4.36 (dd, $J = 10.0, 4.6$ Hz, 1H, H-25), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Et), 3.68 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, OH), 3.52 (ddd, $J = 8.1, 7.8, 3.5$ Hz, 1H, H-7), 2.78-2.72 (m, 2H, H-16, H-19), 2.57 (ddd, $J = 15.7, 7.0,$

3.5 Hz, 1H, H-6), 2.47 (ddd, $J = 15.7, 7.8, 7.0$ Hz, 1H, H-6), 2.34 (ddd, $J = 10.7, 10.0, 4.3$ Hz, 1H, H-24), 1.93-1.87 (m, 1H, H-8), 1.85 (s, 3H, H-30), 1.79 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-21), 1.73 (dd, $J = 12.1, 10.7$ Hz, 1H, H-23), 1.64 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-21), 1.39 (s, 3H, H-32), 1.32 (s, 3H, H-34), 1.32 (s, 3H, H-35), 1.30 (s, 3H, H-36), 1.30 (s, 3H, H-37), 1.26 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H, Et), 1.08 (s, 3H, H-33), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-31); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{42}H_{57}O_7$ $[M+H]^+$ 673.4104, gefunden: 673.4106, $\Delta = 0.3$ ppm.

Dienin C25-epi **107**

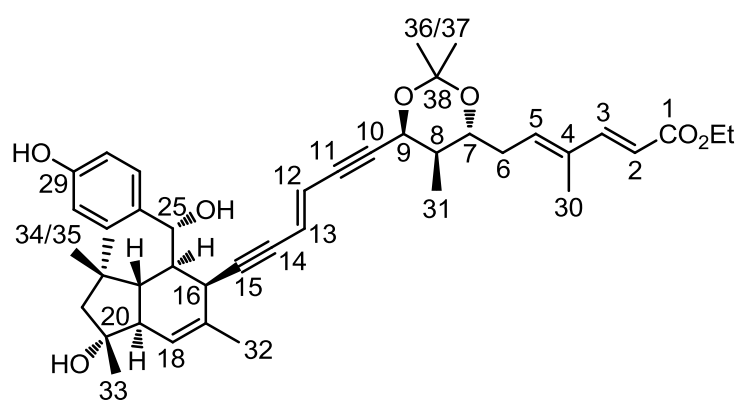


Zu einer Lösung des Acetonids C25-epi **102** (7.1 mg, 10.6 μ mol, 1.0 Äq.) in EtOH (1.5 mL) wird eine Lösung aus CSA (2.5 mg, 10.6 μ mol, 1.0 Äq.) in EtOH (0.5 mL) langsam gegeben und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet und die wässrige Phase nach Zugabe von einer wässrigen NaCl-Lösung mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung per HPLC (C18 ISIS-Phase) ($H_2O:MeOH = 39:61$ {3 min}, Gradient $H_2O:MeOH 39:61 \rightarrow 20:80$ {77 min}, 3.5 mL/min, $t_R = 40.5$ min) ergibt Pentaol C25-epi **107** (6.2 mg, 9.8 μ mol, 92 %).

$R_f = 0.45$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +222.4^\circ$ ($c = 0.5$, MeOH); **1H -NMR** (500 MHz, $(CD_3)_2CO$, $(CD_2H)(CD_3)CO = 2.05$ ppm) δ 7.31 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.27-7.25 (m, 2H, H-27), 6.98 (dd, $J = 15.2, 11.9$ Hz, 1H, H-12), 6.81-6.79 (m, 2H, H-28), 6.15 (dd, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1H, H-5), 6.13 (dd, $J = 11.9, 10.7$ Hz, 1H, H-11), 5.78 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 5.71 (dd, $J = 15.2, 2.0$ Hz, 1H, H-13), 5.63 (dd, $J = 10.7, 8.5$ Hz, 1H, H-10), 5.53 (s, 1H, H-18), 4.97 (ddd, $J = 8.5, 3.1, 1.0$ Hz, 1H, H-9), 4.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-25), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Et), 3.81 (ddd, $J = 7.6, 7.3, 3.7$ Hz, 1H, H-7), 2.71 (ddd, 12.9, 4.1, 2.3 Hz, 1H, H-19), 2.54 (ddd, $J = 14.8, 6.6, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 2.47-2.40 (m, 1H, H-6), 2.42 (br s, 1H, H-16), 2.15 (ddd, $J = 10.4, 9.5, 4.6$ Hz, 1H, H-24), 1.82 (s, 3H, H-30), 1.81-1.80 (m, 1H, H-23), 1.79 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-21), 1.73 (ddd, $J = 10.2, 7.3, 3.1$ Hz, 1H, H-8), 1.63 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-21), 1.58 (s, 3H, H-32), 1.36 (s, 3H, H-34), 1.33 (s, 3H, H-35), 1.24 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H, Et), 1.08 (s, 3H, H-33), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-31); **^{13}C -NMR** (125 MHz, $(CD_3)_2CO$,

$(\text{CD}_3)_2\text{CO} = 29.84 \text{ ppm}$) δ 167.5 (q, C-1), 157.5 (q, C-29), 150.1 (t, C-3), 140.1 (t, C-5), 136.9 (t, C-12), 136.7 (q, C-26), 136.0 (t, C-10), 134.7 (q, C-4), 134.1 (q, C-17), 129.9 (t, C-27), 129.0 (t, C-11), 124.0 (t, C-18), 116.4 (t, C-2), 115.5 (t, C-28), 114.0 (t, C-13), 95.3 (q, C-15), 83.2 (q, C-14), 76.3 (t, C-25), 76.1 (q, C-20), 73.7 (t, C-7), 69.4 (t, C-9), 61.8 (s, C-21), 60.4 (s, Et), 55.9 (t, C-19), 51.7 (t, C-23), 48.6 (t, C-24), 45.0 (t, C-8), 40.1 (t, C-16), 39.5 (q, C-22), 35.1 (s, C-6), 30.2 (p, C-35), 27.6 (p, C-33), 24.6 (p, C-34), 22.2 (p, C-32), 14.6 (p, Et), 12.6 (p, C-30), 11.5 (p, C-31); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 655.3611, gefunden: 655.3610, $\Delta = 0.2 \text{ ppm}$.

Endiin 101

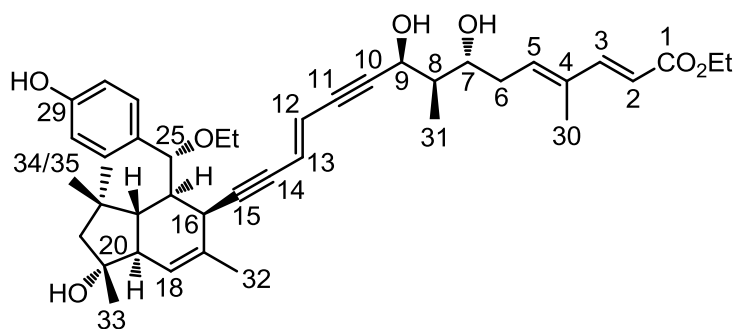


Das für die Reaktion verwendete Et_3N wird über KOH frisch destilliert und anschließend für 30 min durch Einleiten von Argon entgast. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 mg, 5.9 μmol , 0.1 Äq.) wird in der Glovebox in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und anschließend Et_3N (0.5 mL), sowie eine Lösung des Alkins **22** (20 mg, 58.7 μmol , 1.0 Äq.) in Et_3N (1 mL) zugegeben. Iodid **99** (31 mg, 6.8 μmol , 1.15 Äq.) wird unter Lichtausschluss in Et_3N (1 mL) gelöst und ebenfalls zu der Lösung gegeben. Nach Zugabe von CuI (1 mg, 5.9 μmol , 0.1 Äq.) wird das Gemisch unter Lichtausschluss für 5 d gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ethylacetat, sowie einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE = 5:1 \rightarrow 1:1). Diin **101** (36 mg, 53.7 μmol , 91 %) wird als gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +300.0^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_2\text{H})(\text{CD}_3)\text{CO} = 2.05 \text{ ppm}$) δ 7.31 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 7.30-7.28 (m, 2H, H-27), 6.85-6.83 (m, 2H, H-28), 6.17 (dd, $J = 16.1, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, H-13), 6.11 (dd, $J = 16.1, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-12), 6.09 (dd, $J = 6.9, 6.9 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 5.82 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.56 (s, 1H, H-18), 5.19 (dd, $J = 9.0, 3.3 \text{ Hz}$, 1H, H-25), 4.83 (dd, $J = 5.6, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-9), 4.16 (q,

$J = 7.1$ Hz, 2H, Et), 3.83 (ddd, $J = 9.7, 7.8, 3.3$ Hz, 1H, H-7), 3.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, OH), 2.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-16), 2.67 (ddd, $J = 12.4, 3.7, 2.0$ Hz, 1H, H-19), 2.58 (ddd, $J = 15.9, 6.9, 3.3$ Hz, 1H, H-6), 2.40 (ddd, $J = 15.9, 7.8, 6.9$ Hz, 1H, H-6), 2.17 (ddd, $J = 11.3, 4.4, 3.3$ Hz, 1H, H-24), 1.95-1.89 (m, 2H, H-8, H-23), 1.82 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-21), 1.83 (s, 3H, H-30), 1.72 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-21), 1.64 (s, 3H, H-32), 1.56 (s, 3H, H-36), 1.30 (s, 3H, H-37), 1.30 (s, 3H, H-34), 1.26 (s, 3H, H-35), 1.25 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H, Et), 1.12 (s, 3H, H-33), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-31); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 167.4 (q, C-1), 156.9 (q, C-29), 149.8 (t, C-3), 138.6 (t, C-5), 135.6 (q, C-26), 135.0 (q, C-4), 134.0 (q, C-17), 127.4 (t, C-27), 124.0 (t, C-18), 2x 122.2 (t, C-12), 2x 120.8 (t, C-13), 116.7 (t, C-2), 115.7 (t, C-28), 100.7 (q, C-38), 98.2 (q, C-14), 93.5 (q, C-10), 86.4 (q, C-11), 83.8 und 83.7 (q, C-15), 75.9 und 75.8 (q, C-20), 73.3 und 73.2 (t, C-25), 72.5 (t, C-7), 65.9 (t, C-9), 61.2 (s, C-21), 60.5 (s, Et), 55.5 (t, C-19), 2x 48.3 (t, C-24), 46.8 (t, C-23), 38.6 (t, C-8), 38.4 (q, C-22), 35.4 (t, C-16), 33.2 (s, C-6), 31.8 (p, C-34), 29.3 (p, C-37), 26.7 (p, C-33), 25.1 (p, C-35), 23.7 (p, C-36), 21.8 (p, C-32), 14.6 (p, Et), 13.4 (p, C-31), 12.5 (p, C-30); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 671.3948, gefunden: 671.3935, $\Delta = 1.9$ ppm.

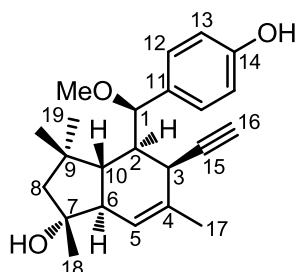
Ethylether 109



Zu einer Lösung des Acetonids **101** (19.6 mg, 29.1 μmol , 1.0 Äq.) in EtOH (2.0 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von CSA (6.8 mg, 29.1 μmol , 1.0 Äq.) in EtOH (1.0 mL) gegeben und das Gemisch langsam auf RT aufgewärmt. Am nächsten Tag wird erneut eine Lösung von CSA (2.0 mg, 8.7 μmol , 0.3 Äq.) in EtOH (0.2 mL) zugegeben und wiederum über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 2:1 \rightarrow 1:1) ergibt die Titelverbindung **109** (18.9 mg, 28.7 μmol , 99 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.38$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +349.4^\circ$ ($c = 0.5$, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_2\text{H})(\text{CD}_3)\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 7.32 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-3), 7.29-7.27 (m, 2H, H-27), 6.86-6.84 (m, 2H, H-28), 6.16 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H, H-5), 6.09 (dd, $J = 16.0, 1.8$ Hz, 1H, H-13), 6.00 (dd, $J = 16.0, 1.4$ Hz, 1H, H-12), 5.80 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-2), 5.49 (s, 1H, H-18), 4.80 (br s, 1H, H-9), 4.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-25), 4.68 (br s, 1H, OH), 4.31 (br s, 1H, OH), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO_2Et), 3.92 (ddd, $J = 8.0, 7.7, 3.7$ Hz, 1H, H-7), 3.57 (s, 1H, OH), 3.39 (dq, $J = 8.7, 7.0$ Hz, 1H, OEt), 3.13 (dq, $J = 8.7, 7.0$ Hz, 1H, OEt), 2.77 (br s, 1H, H-16), 2.61 (ddd, $J = 11.7, 3.8, 2.0$ Hz, 1H, H-19), 2.56 (ddd, $J = 15.4, 7.2, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 2.42 (ddd, $J = 15.4, 7.7, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 2.02-1.97 (m, 1H, H-23), 1.91 (ddd, $J = 11.2, 3.9, 3.6$ Hz, 1H, H-24), 1.87-1.83 (m, 1H, H-8), 1.84 (s, 3H, H-30), 1.79 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-21), 1.69 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-21), 1.65 (s, 3H, H-32), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CO_2Et), 1.20 (s, 3H, H-34), 1.19 (s, 3H, H-35), 1.15 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 3H, OEt), 1.10 (s, 3H, H-33), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-31); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO} = 29.84$ ppm) δ 167.4 (q, C-1), 157.4 (q, C-29), 150.0 (t, C-3), 139.7 (t, C-5), 134.9 (q, C-4), 134.9 (q, C-17), 132.5 (q, C-26), 129.0 (t, C-27), 123.3 (t, C-18), 123.2 (t, C-13), 119.1 (t, C-12), 116.5 (t, C-2), 115.8 (t, C-28), 99.5 (q, C-15), 95.3 (q, C-10), 83.9 (q, C-14), 81.9 (q, C-11), 81.6 (t, C-25), 75.8 und 75.7 (q, C-20), 73.3 und 73.2 (t, C-7), 65.4 und 65.3 (t, C-9), 64.0 (s, OEt), 2x 61.3 (s, C-21), 60.4 (s, CO_2Et), 56.1 und 56.0 (t, C-19), 49.5 (t, C-24), 47.4 (t, C-23), 45.1 (t, C-8), 38.5 (q, C-22), 36.3 (t, C-16), 2x 35.1 (s, C-6), 31.1 (p, C-35), 26.9 und 26.8 (p, C-33), 25.0 (p, C-34), 22.2 (p, C-32), 15.8 (p, OEt), 14.6 (p, CO_2Et), 12.6 (p, C-30), 12.3 (p, C-31); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 681.3767, gefunden: 681.3793, $\Delta = 3.8$ ppm.

(1R,3aR,4R,5S,7aR)-5-Ethynyl-4-[(R)-(4-hydroxyphenyl)(methoxy)methyl]-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-inden-1-ol (112)

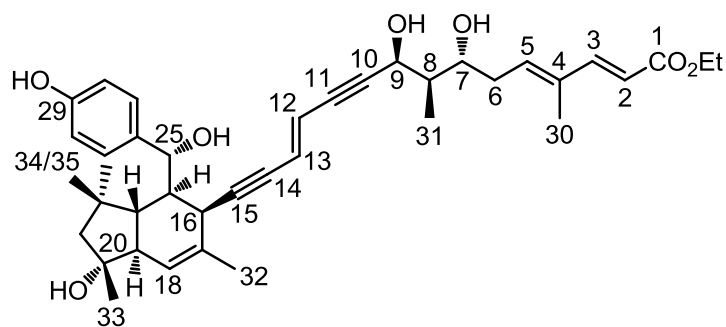


Zu einer des Alkohols **22** (6.0 mg, 18 μmol , 1.0 Äq.) in MeOH (1 mL) wird eine Lösung aus CSA (4.5 mg, 19 μmol , 1.1 Äq.) in MeOH (0.5 mL) gegeben und das Gemisch für 19.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 \rightarrow 2:1) ergibt den Methylether **112** (5.8 mg, 16 μmol , 89 %, *d.r.* = 2.7:1) als farbloses Öl.

$R_f = 0.37$ (PE:EE = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ_{H} 8.31 (s, 1H, OH), 7.32-7.30 (m, 2H, H-12), 6.86-6.84 (m, 2H, H-13), 5.47 (s, 1H, H-5), 4.57 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-1), 3.55 (s, 1H, OH), 3.11 (s, 3H, OMe), 2.71-2.68 (m, 1H, H-3), 2.60 (ddd, $J = 11.1, 3.8, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 2.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-16), 2.00 (ps t, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-10), 1.91 (dt, $J = 11.1, 4.1$ Hz, 1H, H-2), 1.76 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H-8), 1.68 (s, 3H, H-17), 1.66 (d, $J = .2$ Hz, 1H, H-8), 1.16 (s, 3H, H-19), 1.11 (s, 3H, H-19), 1.09 (s, 3H, H-18); **HRMS** (ESI): m/z : calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 377.2093, found: 377.2100, $\Delta = 1.9$ ppm.

Pentaol **111**

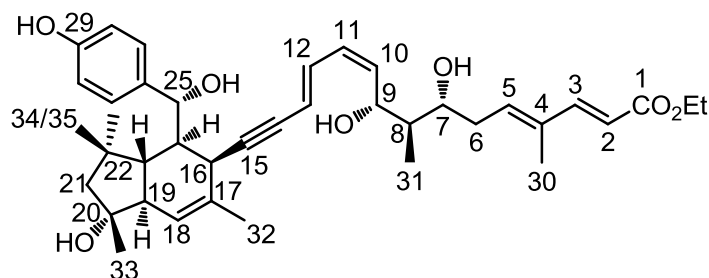


Zu einer Lösung des Acetonids **101** (8.3 mg, 12.4 μmol , 1.0 Äq.) in Aceton (4 mL) wird eine Lösung aus CSA (3.5 mg, 14.9 μmol , 1.2 Äq.) in H_2O (0.8 mL) gegeben und das Gemisch für 4 d gerührt. Die Reaktion wird zwischen einer wässrigen NaCl-Lösung und Ethylacetat partitioniert und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung ergibt das Pentaol **111** (6.2 mg, 9.8 μmol , 79 %, 90 % brsm) als schwach gelbes Öl und das Acetonid **101** (1.0 mg, 1.5 μmol).

$R_f = 0.13$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +269.0^\circ$ ($c = 0.18$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_2\text{H})(\text{CD}_3)\text{CO} = 2.05$ ppm) δ 7.32 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-3), 7.31-7.28 (m, 2H, H-27), 6.86-6.82 (m, 2H, H-28), 6.16 (dd, $J = 7.6, 7.0$ Hz, 1H, H-5), 6.12 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H-13), 6.08 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H-12), 5.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-2), 5.56 (s, 1H, H-18), 5.19 (dd, $J = 9.1, 3.3$ Hz, 1H, H-25), 4.81-4.78 (m, 1H, H-9), 4.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 4.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO_2Et), 3.92 (ddd, $J = 7.8, 7.7, 3.6$ Hz, 1H, H-7), 3.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, OH), 3.61 (s, 1H, OH), 2.73 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-16), 2.67

(ddd, $J = 12.4, 4.1, 2.0$ Hz, 1H, H-19), 2.56 (ddd, $J = 15.4, 7.0, 3.6$ Hz, 1H, H-6), 2.42 (ddd, $J = 15.4, 7.7, 7.6$ Hz, 1H, H-6), 2.17 (ddd, $J = 11.5, 4.7, 3.3$ Hz, 1H, H-24), 1.92 (dd, $J = 12.4, 11.5$ Hz, 1H, H-23), 1.90-1.84 (m, 1H, H-8), 1.84 (s, 3H, H-30), 1.82 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-21), 1.72 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-21), 1.64-1.63 (m, 3H, H-32), 1.30 (s, 3H, H-34), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CO₂Et), 1.26 (s, 3H, H-35), 1.12 (s, 3H, H-33), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-31); ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO, (CD₃)₂CO = 29.84 ppm) δ 167.4 (q, C-1), 157.0 (q, C-29), 150.0 (t, C-3), 139.6 (t, C-5), 135.6 (q, C-4), 134.9 (q, C-26), 134.0 (q, C-17), 127.4 (t, C-27), 124.0 (t, C-18), 121.6 (t, C-13), 121.2 (t, C-12), 116.5 (t, C-2), 115.7 (t, C-28), 97.8 (q, C-15), 96.5 (q, C-10), 83.9 und 83.8 (q, C-14), 83.5 (q, C-11), 75.9 und 75.8 (q, C-20), 2x 73.3 (t, C-25), 73.2 (t, C-7), 65.4 und 65.3 (t, C-9), 61.3 und 61.2 (s, C-21), 60.4 (s, CO₂Et), 2x 55.5 (t, C-19), 48.3 (t, C-24), 46.8 (t, C-23), 2x 45.0 (t, C-8), 38.4 (q, C-22), 35.4 (t, C-16), 35.1 (s, C-6), 31.8 (p, C-34), 26.7 und 26.6 (p, C-33), 25.1 (p, C-35), 21.8 (p, C-32), 14.6 (p, CO₂Et), 12.6 (p, C-30), 12.3 (p, C-31); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₃₉H₅₀O₇Na [M+Na]⁺ 653.3454, gefunden: 653.3454, $\Delta = 0.0$ ppm.

Dienin 107

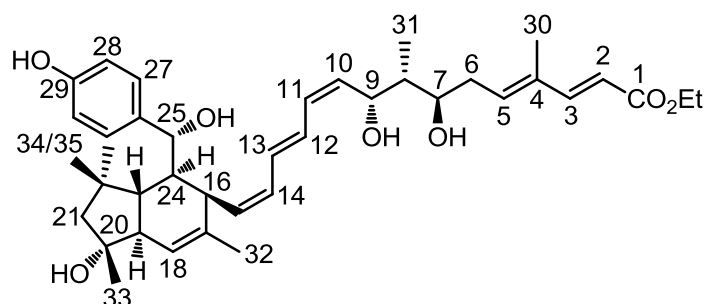


Das Polyen **107** wird aus **111** nach der allgemeinen Vorschrift für die Zn-Reduktion dargestellt. Die Reaktion wird für 4 h bei RT gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert. Reinigung per HPLC (C18 ISIS-Phase) (H₂O:MeOH = 45:55 {3min}, Gradient H₂O:MeOH 45:55 → 41:59 {77 min}, 3.5 mL/min) ergibt das Dienin **107** (0.9 mg, 1.4 mmol, 29 %, $t_R = 60.8$ min) und das Trien **115** (1.1 mg, 1.7 mmol, 35 %, $t_R = 41.7$ min).

$[\alpha]_D^{20} = +251.5^\circ$ ($c = 0.13$, MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO, (CD₂H)(CD₃)CO = 2.05 ppm) δ 7.31 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-3), 7.30-7.29 (m, 2H, H-27), 7.08 (dd, $J = 15.5, 11.7$ Hz, 1H, H-12), 6.86-6.84 (m, 2H, H-28), 6.17-6.13 (m, 2H, H-11, H-5), 5.79 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-2), 5.77 (dd, $J = 15.5, 2.0$ Hz, 1H, H-13), 5.68 (dd, $J = 11.0, 8.0$ Hz, 1H, H-10), 5.56 (s, 1H, H-18), 5.17 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H, H-25), 4.98 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H, H-9), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO₂Et), 3.86 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, OH), 3.80 (ddd, $J = 7.6, 7.5, 3.6$ Hz, 1H, H-7), 3.61 (s, 1H, OH), 2.74 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-16),

2.67 (ddd, $J = 12.2, 4.1, 2.2$ Hz, 1H, H-19), 2.54 (ddd, $J = 15.3, 7.2, 3.6$ Hz, 1H, H-6), 2.43 (ddd, $J = 15.3, 7.6, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 2.19 (ddd, $J = 11.6, 4.4, 3.4$ Hz, 1H, H-24), 1.91 (dd, $J = 12.2, 11.6$ Hz, 1H, H-23), 1.83 (s, 3H, H-30), 1.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H-21), 1.75-1.70 (m, 1H, H-8), 1.72 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H-21), 1.64 (br s, 3H, H-32), 1.30 (s, 3H, H-34), 1.26 (s, 3H, H-35), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CO₂Et), 1.12 (s, 3H, H-33), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-31); ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO, (CD₃)₂CO = 29.84 ppm) δ 167.4 (q, C-1), 156.9 (q, C-29), 150.1 (t, C-3), 140.2 (t, C-5), 138.2 (t, C-12), 137.1 (t, C-10), 135.6 (q, C-26), 134.7 (q, C-4), 134.1 (q, C-17), 128.7 (t, C-11), 127.4 (t, C-27), 123.9 (t, C-18), 116.4 (t, C-2), 115.7 (t, C-28), 112.8 (t, C-13), 95.5 und 95.4 (q, C-15), 2x 85.2 (q, C-16), 80.0 und 75.8 (q, C-20), 73.8 und 73.7 (t, C-7), 74.4 und 73.3 (t, C-25), 69.5 und 69.4 (t, C-9), 61.3 und 61.2 (s, C-21), 60.4 (s, CO₂Et), 2x 55.4 (t, C-19), 2x 48.0 (t, C-24), 46.7 (t, C-23), 45.1 (t, C-8), 38.4 (q, C-22), 35.3 (t, C-16), 35.2 (s, C-6), 31.9 (p, C-34), 26.7 und 26.6 (p, C-33), 25.1 (p, C-35), 21.8 (p, C-32), 14.6 (p, CO₂Et), 12.6 (p, C-30), 11.5 (p, C-31); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₃₉H₅₂O₇Na [M+Na]⁺ 655.3611, gefunden: 655.3610, Δ = 0.2 ppm.

Trien 115

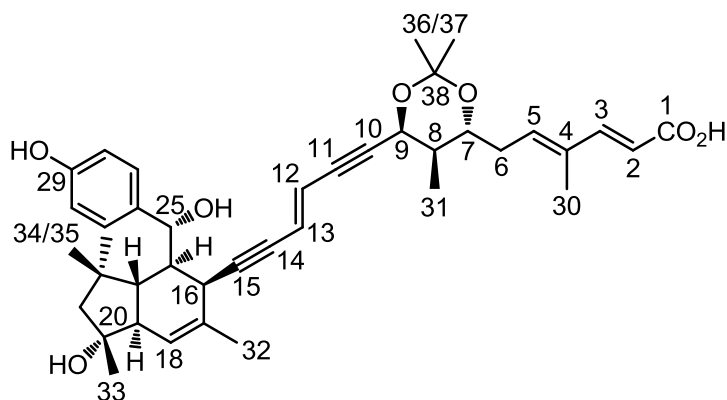


Das Trien **115** wird aus **111** nach der allgemeinen Vorschrift für die Zn-Reduktion dargestellt. Die Reaktion wird für 5 h bei RT gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert. Reinigung per HPLC (C18 ISIS-Phase) (H₂O:MeOH = 45:55 {3min}, Gradient H₂O:MeOH 45:55 → 41:59 {77 min}, 3.5 mL/min) ergibt das Trien **115** (1.1 mg, 1.7 mmol, 35 %, $t_R = 41.7$ min) und das monoreduzierte Polyen **107** (0.9 mg, 1.4 mmol, 29 %, $t_R = 60.8$ min).

$[\alpha]_D^{20} = +269.3^\circ$ ($c = 0.12$, MeOH); ¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO, (CD₂H)(CD₃)CO = 2.05 ppm) δ 7.34 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.13-7.11 (m, 2H, H-27), 6.74-6.72 (m, 2H, H-28), 6.53 (dd, $J = 14.8, 11.8$ Hz, 1H, H-12), 6.17 (ps t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-5), 6.05 (dd, $J = 11.0, 10.6$ Hz, 1H, H-14), 6.02 (dd, $J = 14.8, 11.0$ Hz, 1H, H-13), 5.97 (dd, $J = 11.8, 10.5$ Hz, 1H, H-11), 5.81 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 5.67 (ps t, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-15), 5.53 (dd, $J = 10.5, 8.6$ Hz, 1H, H-10), 5.51 (s, 1H, H-18), 5.17 (dd, $J = 6.5, 2.3$ Hz,

1H, H-25), 4.93 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H, H-9), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO₂Et), 3.87-3.83 (m, 1H, H-7), 3.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, 25-OH), 2.90 (dd, $J = 10.6, 3.9$ Hz, 1H, H-16), 2.67 (ddd, $J = 12.4, 3.1, 2.2$ Hz, 1H, H-19), 2.59 (ddd, $J = 15.2, 7.1, 4.4$ Hz, 1H, H-6), 2.48 (ddd, $J = 15.2, 7.5, 7.1$ Hz, 1H, H-6), 2.20-2.16 (m, 1H, H-24), 1.96 (dd, $J = 12.4, 11.5$ Hz, 1H, H-23), 1.87 (s, 3H, H-30), 1.84-1.77 (m, 1H, H-8), 1.82 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-21), 1.72 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-21), 1.42 (s, 3H, H-32), 1.29 (s, 3H, H-34), 1.27 (s, 3H, H-35), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CO₂Et), 1.12 (s, 3H, H-33), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-31); **¹³C-NMR** (100 MHz, (CD₃)₂CO, (CD₃)₂CO = 29.84 ppm) δ 167.6 (q, C-1), 156.7 und 156.6 (q, C-29), 150.2 (t, C-3), 140.2 (t, C-5), 136.1 (q, C-26), 135.7 (t, C-15), 135.7 (q, C-17), 134.7 (q, C-4), 134.0 (t, C-10), 131.8 (t, C-14), 130.1 (t, C-11), 2x 128.4 (t, C-12), 127.9 (t, C-27), 127.5 und 127.4 (t, C-13), 123.4 (t, C-18), 116.5 (t, C-2), 115.5 und 115.4 (t, C-28), 76.0 und 75.9 (q, C-20), 74.1 und 73.9 (t, C-7), 73.2 und 73.1 (t, C-25), 69.5 und 69.4 (t, C-9), 2x 61.4 (s, C-21), 60.5 (s, CO₂Et), 56.0 und 55.9 (t, C-19), 2x 49.3 (t, C-24), 45.4 (t, C-23), 2x 44.8 (t, C-8), 41.3 (t, C-16), 38.6 (q, C-22), 35.2 und 35.1 (s, C-6), 31.9 (p, C-34), 2x 26.6 (p, C-33), 24.7 (p, C-35), 21.5 (p, C-32), 14.6 (p, CO₂Et), 12.6 (p, C-30), 11.6 (p, C-31); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₃₉H₅₄O₇Na [M+Na]⁺ 657.3767, gefunden: 657.3768, $\Delta = 0.2$ ppm.

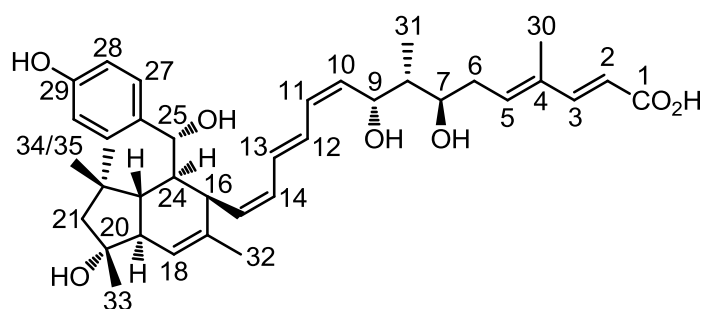
Polyensäure 116



Zu einer Lösung des Esters **101** (5.0 mg, 7.4 μ mol, 1.0 Äq.) in MeOH (0.3 mL) und THF (0.3 mL) wird LiOH ($c = 1.0$ mol/L in H₂O; 0.3 mL) gegeben und das Gemisch für 3.5 h bei RT gerührt. Es wird Ethylacetat zugegeben und nach Trennen der Phasen wird die wässrige Phase durch Zugabe von HCl ($c = 1.0$ mol/L in H₂O) auf pH = 1-2 gebracht und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung per HPLC (C18 ISIS-Phase) (H₂O mit 0.01 mM NH₄OAc:MeOH = 45:55, 3.5 mL/min, $t_R = 35.6$ min) liefert die Säure **116** (4.1 mg, 6.4 μ mol, 86 %).

$R_f = 0.48$ (EE); $[\alpha]_D^{20} = +260.3^\circ$ ($c = 0.29$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_2\text{HOD} = 3.31$ ppm) δ 7.26-7.24 (m, 2H, H-27), 7.16 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-3), 6.80-6.78 (m, 2H, H-28), 6.12 (dd, $J = 16.0, 1.7$ Hz, 1H, H-13), 6.04 (dd, $J = 16.0, 1.7$ Hz, 1H, H-12), 5.90 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H, H-5), 5.87 (br s, 1H, OH), 5.52 (s, 1H, H-18), 5.17 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-25), 4.82 (dd, $J = 5.6, 1.7$ Hz, 1H, H-9), 3.78 (ddd, $J = 9.7, 7.9, 3.5$ Hz, 1H, H-7), 2.72 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-16), 2.64 (ddd, $J = 12.3, 3.9, 2.3$ Hz, 1H, H-19), 2.52 (ddd, $J = 15.3, 6.1, 3.2$ Hz, 1H, H-6), 2.38 (ddd, $J = 15.3, 7.5, 7.5$ Hz, 1H, H-6), 2.10 (ddd, $J = 11.3, 4.5, 3.7$ Hz, 1H, H-24), 1.95-1.86 (m, 2H, H-8, H-23), 1.81 (s, 3H, H-30), 1.79 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-21), 1.74 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-21), 1.65 (br s, 3H, H-32), 1.56 (s, 3H, H-36), 1.33 (s, 3H, H-37), 1.29 (s, 3H, H-34), 1.23 (s, 3H, H-35), 1.13 (s, 3H, H-33), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-31); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm) δ 157.4 (q, C-29), 147.5 (t, C-3), 135.9 (q, C-4), 135.8 (q, C-26), 135.7 (t, C-5), 135.2 (q, C-17), 127.8 (t, C-27), 123.5 (t, C-18), 122.7 (t, C-13), 120.6 (t, C-12), 116.0 (t, C-28), 101.5 (q, C-38), 98.5 (q, C-15), 93.0 (q, C-10), 87.1 (q, C-11), 83.9 (q, C-14), 76.9 (q, C-20), 73.9 (t, C-25), 73.4 (t, C-7), 66.5 (t, C-9), 61.0 (s, C-21), 55.6 (t, C-19), C-24 (t, verdeckt unter dem Lösungsmittel), 47.3 (t, C-23), 39.1 (t, C-8), 38.8 (q, C-22), 36.0 (t, C-16), 33.4 (s, C-6), 31.8 (p, C-34), 29.1 (p, C-37), 26.2 (p, C-33), 25.1 (p, C-35), 23.7 (p, C-36), 21.8 (p, C-32), 13.5 (p, C-31), 12.7 (p, C-30); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 665.3454, gefunden: 665.3454, $\Delta = 0.0$ ppm.

Elansolid B1 (11)

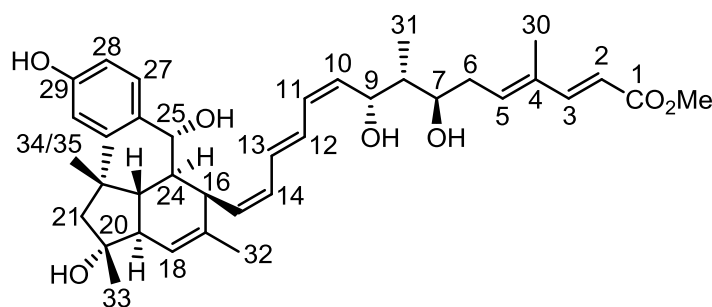


Zu einer Lösung des Ethylesters **115** (0.9 mg, 1.4 μmol) in MeOH (0.3 mL) und THF (0.3 mL) wird LiOH ($c = 1.0$ mol/L in H_2O ; 0.3 mL) gegeben und das Gemisch für 5 h gerührt. Anschließend werden HCl ($c = 1.0$ mol/L in H_2O ; 0.25 mL), Phosphatpuffer (pH 7; 0.1 mL) und MeOH (0.35 mL) nacheinander zugegeben und das Gemisch direkt per HPLC (C18 ISIS-Phase) (H_2O mit 0.01 mM NH_4OAc :MeOH = 65:35 {3min}, Gradient H_2O mit

0.01 mM NH₄OAc:MeOH 65:35 → 55:45 {77 min}, 3.5 mL/min) gereinigt und so Elansolid B1 (**11**) (0.7 mg, 1.2 μmol, 86 %, t_R = 56.3 min) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO, (CD₂H)(CD₃)CO = 2.05 ppm) δ 7.33 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 7.13-7.12 (m, 2H, H-27), 6.74-6.72 (m, 2H, H-28), 6.55 (dd, *J* = 13.5, 11.9 Hz, 1H, H-12), 6.14 (ps t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-5), 6.06 (dd, *J* = 11.3, 10.5 Hz, 1H, H-14), 6.00 (dd, *J* = 13.5, 11.3 Hz, 1H, H-13), 5.98 (dd, *J* = 11.9, 10.8 Hz, 1H, H-11), 5.82 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2), 5.68 (ps t, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-15), 5.53 (dd, *J* = 10.8, 9.1 Hz, 1H, H-10), 5.51 (s, 1H, H-18), 5.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-25), 4.92 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, 1H, H-9), 3.84 (ps dt, *J* = 7.2, 4.1 Hz, 1H, H-7), 2.90 (dd, *J* = 10.5, 4.4 Hz, 1H, H-16), 2.67 (ddd, *J* = 12.7, 3.8, 2.3 Hz, 1H, H-19), 2.57 (ddd, *J* = 15.2, 7.2, 4.1 Hz, 1H, H-6), 2.47 (ps dt, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1H, H-6), 2.18 (ddd, *J* = 6.8, 4.4, 2.5 Hz, 1H, H-24), 1.98-1.92 (verdeckt, 1H, H-23), 1.86 (s, 3, H-30), 1.84-1.78 (m, 1H, H-8), 1.82 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H-21), 1.71 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H-21), 1.42 (s, 3H, H-32), 1.29 (s, 3H, H-34), 1.27 (s, 3H, H-35), 1.12 (s, 3H, H-33), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-31); **¹³C-NMR** (125 MHz, (CD₃)₂CO, (CD₃)₂CO = 29.84 ppm) δ 156.7 (q, C-29), 150.2 (t, C-3), 2x 139.7 (t, C-5), 136.1 (q, C-26), 136.1 (q, C-17), 135.7 (t, C-15), 134.8 (q, C-4), 133.9 (t, C-10), 131.9 (t, C-14), 130.2 (t, C-11), 128.3 (t, C-12), 127.9 (t, C-27), 127.4 (t, C-13), 123.4 (t, C-18), 115.4 (t, C-28), 75.9 (q, C-20), 73.9 (t, C-7), 73.1 (t, C-25), 69.4 (t, C-9), 61.4 (s, C-21), 55.9 (t, C-19), 49.3 (t, C-24), 45.4 (t, C-23), 44.9 (t, C-8), 41.3 (t, C-16), 38.6 (q, C-22), 35.1 (s, C-6), 31.9 (p, C-34), 26.6 (p, C-33), 24.7 (p, C-35), 21.5 (p, C-32), 12.7 (p, C-30), 11.6 (p, C-31); **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₃₇H₅₀O₇Na [M+Na]⁺ 629.3454, gefunden: 629.3464, Δ = 1.6 ppm.

Elansolid B1 Methylester 117

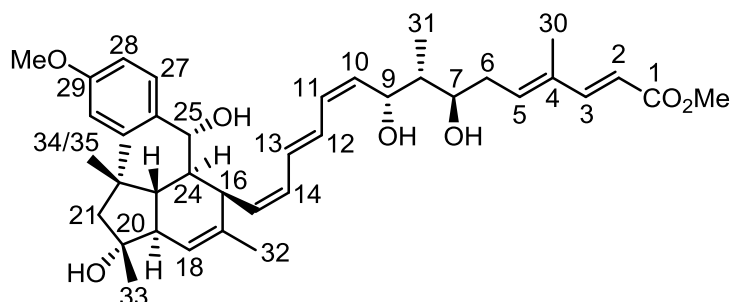


Zu einer Lösung von Elansolid B1 (**11**) (1 mg, 1.6 μmol, 1 Äq.) in Toluol (1 mL) und MeOH (0.6 mL) wird eine Lösung aus TMS-Diazomethan (*c* = 2.0 mol/L in Et₂O, 0.02 mL, 40 μmol, 25 Äq.) gegeben und das Gemisch für 1 h gerührt. Flüchtige Verbindungen werden anschließend unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt per HPLC

(C18 ISIS-Phase) (H₂O:MeOH = 55:45 {3min}, Gradient H₂O:MeOH 55:45 → 40:60 {77 min}, 3.5 mL/min) gereinigt und so Methylester **117** (0.3 mg, 0.5 μmol, 31 %, t_R = 36.9 min) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO, (CD₂H)(CD₃)SO = 2.50 ppm) δ 7.32 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 7.04-7.02 (m, 2H, H-27), 6.62-6.60 (m, 2H, H-28), 6.52 (dd, *J* = 13.4, 12.0 Hz, 1H, H-12), 6.19 (ps t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-5), 6.06-5.90 (m, 3H, H-11, H-13, H-14), 5.83 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2), 5.60 (ps t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-15), 5.45 (dd, *J* = 11.7, 8.6 Hz, 1H, H-10), 5.42 (br s, 1H, H-18), 5.02 (br s, 1H, H-25), 4.79-4.71 (m, 1H, H-9), 3.66-3.61 (m, 1H, H-7), 2.72 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 1H, H-16), 2.53-2.49 (verdeckt unter dem Lösungsmittel, 1H, H-19), 2.45 (ddd, *J* = 15.0, 6.6, 3.0 Hz, 1H, H-6), 2.28 (ddd, *J* = 15.4, 7.7, 7.7 Hz, 1H, H-6), 1.92 (ddd, *J* = 11.2, 2.4, 2.4 Hz, 1H, H-24), 1.84-1.81 (m, 1H, H-23), 1.80 (s, 3H, H-30), 1.71 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H-21), 1.63-1.57 (m, 1H, H-8), 1.61 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H-21), 1.37 (s, 3H, H-32), 1.22 (s, 3H, H-34), 1.22 (s, 3H, H-35), 1.02 (s, 3H, H-33), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-31); **¹³C-NMR** (125 MHz, (CD₃)₂SO, (CD₃)₂SO = 39.52 ppm) δ 168.0 (q, C-1), 156.6 (q, C-29), 150.6 (t, C-3), 141.9 (t, C-5), 136.3 (q, C-26), 136.3 (t, C-15), 135.7 (q, C-17), 134.8 (t, C-10), 134.0 (q, C-4), 131.8 (t, C-14), 129.5 (t, C-11), 128.0 (t, C-27), 127.7 (t, C-12), 125.3 (t, C-13), 123.7 (t, C-18), 115.8 (t, C-2), 115.3 (t, C-28), 75.6 (q, C-20), 72.3 (t, C-25), 72.2 (t, C-7), 67.8 (t, C-9), 61.2 (s, C-21), 55.5 (t, C-19), 52.2 (p, CO₂Me), 49.0 (t, C-24), 45.9 (t, C-8), 44.9 (t, C-23), 41.0-40.0 (verdeckt unter dem Lösungsmittel, t, C-16), 38.6 (q, C-22), 34.4 (s, C-6), 32.4 (p, C-35), 27.2 (p, C-33), 25.4 (p, C-34), 22.1 (p, C-32), 13.3 (p, C-30), 11.2 (p, C-31); **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₃₈H₅₂O₇Na [M+Na]⁺ 643.3611, gefunden: 643.3617, Δ = 0.9 ppm.

Elansolid B1 Anisolmethylester



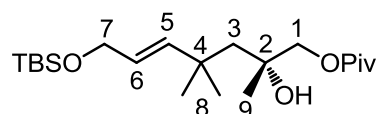
Zu einer Lösung von Elansolid B1 (**11**) (1 mg, 1.6 μmol, 1.0 Äq.) in Toluol (1 mL) und MeOH (0.6 mL) wird eine Lösung aus TMS-Diazomethan (*c* = 2.0 mol/L in Et₂O, 0.02 mL, 40 μmol, 25 Äq.) gegeben und das Gemisch für 1 h gerührt. Flüchtige Verbindungen werden

anschließend unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt per HPLC (C18 ISIS-Phase) (H₂O:MeOH = 50:50 {3min}, gradient H₂O:MeOH 50:50 → 30:70 {77 min}, 3.5 mL/min) gereinigt und so die Titelverbindung (0.5 mg, 0.5 μmol, 48 %, t_R = 40.6 min) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO, (CD₂H)(CD₃)SO = 2.50 ppm) δ 7.28 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 7.13-7.12 (m, 2H, H-27), 6.71-6.69 (m, 2H, H-28), 6.46 (dd, *J* = 15.0, 11.7 Hz, 1H, H-12), 6.16 (ps t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-5), 5.93 (ps t, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-14), 5.85-5.79 (m, 1H, H-11), 5.82 (dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, 1H, H-13), 5.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2), 5.55 (ps t, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-15), 5.43-5.39 (m, 1H, H-10), 5.41 (s, 1H, H-18), 5.03 (br s, 1H, H-25), 4.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH), 4.69-4.65 (m, 2H, H-9, OH), 4.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, OH), 4.44 (s, 1H, OH), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.64 (s, 3H, CO₂Me), 3.62-3.57 (m, 1H, H-7), 2.65-2.62 (m, 1H, H-16), 2.52-2.48 (verdeckt unter dem Lösungsmittel, m, 1H, H-19), 2.41 (ddd, *J* = 15.0, 7.2, 2.5 Hz, 1H, H-6), 2.25 (ddd, *J* = 15.0, 7.7, 7.2 Hz, 1H, H-6), 1.99-1.97 (m, 1H, H-24), 1.82-1.77 (m, 4H, H-23, H-30), 1.69 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H-21), 1.58-1.55 (m, 1H, H-8), 1.58 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H-21), 1.32 (s, 3H, H-32), 1.20 (s, 6H, H-34, H-35), 0.99 (s, 3H, H-33), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-31); **¹³C-NMR** (125 MHz, (CD₃)₂SO, (CD₃)₂SO = 39.52 ppm) δ 167.0 (q, CO₂Me), 157.5 (q, C-29), 149.6 (t, C-3), 140.8 (t, C-5), 136.8 (q, C-26), 135.2 (t, C-15), 134.5 (q, C-17), 133.8 (t, C-10), 133.0 (q, C-4), 130.8 (t, C-13), 128.5 (t, H-11), 127.1 (t, C-27), 126.5 (t, C-12), 124.6 (t, C-14), 122.7 (t, C-18), 114.8 (t, C-2), 112.8 (t, C-28), 74.6 (q, C-20), 71.1 (t, C-7), 70.9 (t, C-25), 66.9 (t, C-9), 60.2 (s, C-21), 54.8 (p, OMe), 54.4 (t, C-19), 51.2 (p, CO₂Me), 47.6 (t, C-24), 45.0 (t, C-8), 43.9 (t, C-23), 37.6 (q, C-22), 33.3 (s, C-6), 31.5 (p, C-35), 26.2 (p, C-33), 24.5 (p, C-34), 21.1 (p, C-32), 12.3 (p, C-30), 10.2 (p, C-31); **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₃₉H₅₄O₇Na [M+Na]⁺ 657.3767, gefunden: 657.3763, Δ = 0.6 ppm.

6.2.4 Methidchinon-vermittelte IMDA

(*R,E*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-hydroxy-2,4,4-trimethylhept-5-en-1-yl pivalat (118)

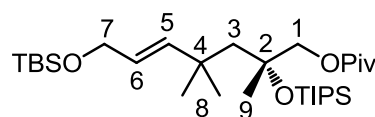


Zu einer Lösung des Diols **60** (100 mg, 331 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (5 mL) werden nacheinander Et₃N (92 μL, 662 μmol, 2.0 Äq.) und DMAP (2 mg, 17 μmol, 0.05 Äq.) gege-

ben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird PivCl (49 µL, 397 µmol, 1.0 Äq) und die Lösung auf RT aufwärmen gelassen. Nach 2 h werden erneut nacheinander Et₃N (92 µL, 662 µmol, 2.0 Äq.) und PivCl (49 µL, 397 µmol, 1.0 Äq) zugegeben und das Gemisch für 2 h gerührt. Es wird auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen im Vakuum und Reinigung durch Säulenchromatographie (PE → PE:EE = 20:1) wird der Pivalat-Ether **118** (118 mg, 306 µmol, 92 %) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.63$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +3.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.77 (ddd, $J = 15.8, 1.4, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 5.51 (ddd, $J = 15.8, 5.2, 5.2$ Hz, 1H, H-6), 4.14 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 2H, H-7), 3.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-1), 3.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-1), 2.11 (br s, 1H, OH), 1.67 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-3), 1.60 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-3), 1.22 (s, 9H, Piv), 1.20 (s, 3H, H-9), 1.11 (s, 6H, H-8), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.05 (s, 6H, TBS); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 178.4 (q, Piv), 140.9 (t, C-5), 125.9 (t, C-6), 73.2 (q, C-2), 71.7 (s, C-1), 64.0 (s, C-7), 50.6 (s, C-3), 39.0 (q, Piv), 35.9 (q, C-4), 29.7 (p, C-8), 29.3 (p, C-8), 27.4 (p, Piv), 27.2 (q, Piv), 26.3 (p, C-9), 26.1 (p, TBS), 18.5 (q, TBS), -5.0 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: C₂₁H₄₂O₄SiNa [M+Na]⁺ 409.2750, gefunden: 409.2744, $\Delta = 1.5$ ppm.

(*R,E*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,4,4-trimethyl-2-[(triisopropylsilyl)oxy]hept-5-en-1-yl pivalat

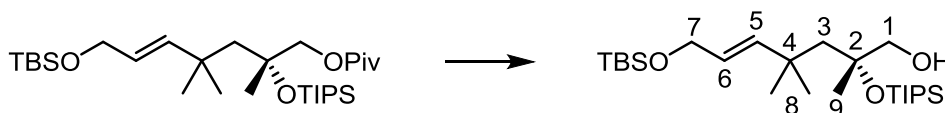


Alkohol **118** (118 mg, 305 µmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und bei -78 °C 2.6-Lutidin (0.17 mL, 1.46 mmol, 4.8 Äq.) und TIPSOTf (0.27 mL, 1.01 mmol, 3.3 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird 6 d bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 70:1) ergibt die Titelverbindung (165 mg, 304 µmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.72$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = 0.0^\circ$ ($c = 1.0.$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.67 (ddd, $J = 15.7, 1.4, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 5.41 (ddd, $J = 15.7, 5.4,$

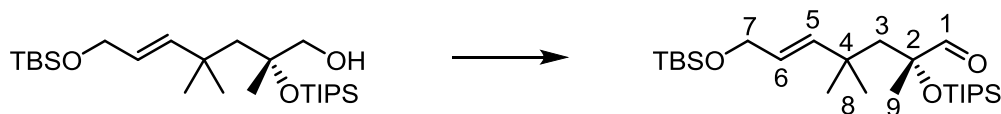
5.4 Hz, 1H, H-6), 4.11 (dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 2H, H-7), 3.97 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-1), 3.89 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-1), 1.84 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.63 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.23 (s, 3H, H-9), 1.22 (s, 9H, Piv), 1.08 (s, 6H, H-8), 1.06-1.04 (m, 21H, TIPS), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.05 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 178.3 (q, Piv), 141.3 (t, C-5), 124.9 (t, C-6), 75.5 (q, C-2), 70.9 (s, C-1), 64.4 (s, C-7), 52.0 (s, C-3), 38.9 (q, Piv), 35.7 (q, C-4), 30.0 (p, C-8), 28.9 (p, C-9), 27.4 (p, Piv), 27.2 (t, TIPS), 26.1 (p, TBS), 18.6 (q, TBS), 13.8 (p, TIPS), -4.9 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{30}\text{H}_{62}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 565.4084, gefunden: 565.4089, $\Delta = 0.9$ ppm.

(*R,E*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,4,4-trimethyl-2-[(triisopropylsilyl)oxy]hept-5-en-1-ol



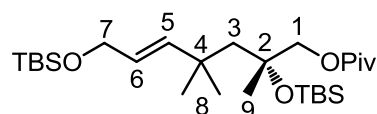
Zu einer Lösung des Pivalat-Ethers (23 mg, 42 μmol , 1.0 Äq.) in THF (2 mL) wird bei -78 °C DiBAIH ($c = 1.2$ mol/L in Toluol; 0.11 mL, 126 μmol , 3.0 Äq.) zugegeben und die Lösung wird über einen Zeitraum von 3 h langsam auf RT aufgewärmt. Danach wird erneut auf -78 °C gekühlt und Ethylacetat, sowie eine wässrige Lösung von Rochelles Salz zugegeben. Das Gemisch wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 30:1) ergibt die Titelverbindung (14 mg, 31 μmol , 74 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.62$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +1.2^\circ$ ($c = 0.75$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.71 (ddd, $J = 15.7, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H-5), 5.44 (ddd, $J = 15.7, 5.3, 5.3$ Hz, 1H, H-6), 4.13 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 2H, H-7), 3.45-3.39 (m, 2H, H-1), 2.14 (br s, 1H, OH), 1.87 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-3), 1.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-3), 1.24 (s, 3H, H-9), 1.10 (s, 3H, H-8), 1.06-1.05 (m, 24H, H-8, TIPS), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 141.5 (t, C-5), 124.9 (t, C-6), 77.6 (q, C-2), 69.9 (s, C-1), 64.1 (s, C-7), 52.1 (s, C-3), 35.5 (q, C-4), 30.2 (p, C-8), 28.8 (p, C-8), 26.4 (p, C-9), 26.1 (p, TBS), 18.6 (t, TIPS), 18.6 (q, TBS), 13.7 (p, TIPS), -5.0 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{25}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 481.3509 gefunden: 481.3510, $\Delta = 0.2$ ppm.

(*R,E*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,4,4-trimethyl-2-[(triisopropylsilyl)oxy]hept-5-enal (119**)**


Zu einer Lösung des primären Alkohols (82 mg, 179 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wird bei 0 °C NaHCO_3 (75 mg, 895 μmol , 5.0 Äq.) und DESS-MARTIN-Reagenz (113 mg, 267 μmol , 1.5 Äq.) zugegeben und die Suspension für 4 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 100:1) ergibt Aldehyd **119** (76 mg, 166 μmol , 93 %) als farbloses Öl.

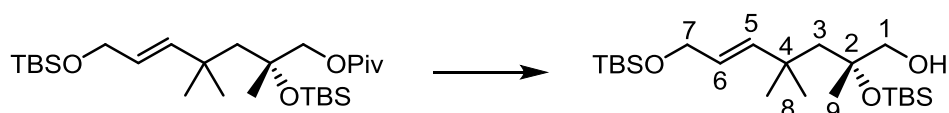
$R_f = 0.72$ (PE:EE = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 9.65 (s, 1H, H-1), 5.57 (ddd, $J = 15.7, 1.4, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 5.41 (ddd, $J = 15.7, 5.3, 5.3$ Hz, 1H, H-6), 4.11 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 2H, H-7), 1.82 (br s, 2H, H-3), 1.30 (s, 3H, H-9), 1.10 (s, 3H, H-8), 1.07-1.05 (m, 21H, TIPS), 1.03 (s, 3H, H-8), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 205.5 (t, C-1), 141.2 (t, C-5), 125.9 (t, C-6), 81.2 (q, C-2), 64.3 (s, C-7), 54.7 (s, C-3), 35.8 (q, C-4), 30.3 (p, C-8), 28.2 (p, C-8), 26.1 (p, TBS), 25.9 (p, C-9), 18.6 (t, TIPS), 18.6 (q, TBS), 13.8 (p, TIPS), -5.0 (p, TBS), -5.0 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 479.3353, gefunden: 479.3342, $\Delta = 2.3$ ppm.

(*R,E*)-2,7-bis[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-5-en-1-yl pivalat


Zu einer Lösung aus Alkohol **121** (56 mg, 145 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) werden bei -78 °C 2,6-Lutidin (0.08 mL, 695 μmol , 4.8 Äq.) und TBSOTf (0.11 mL, 478 μmol , 3.3 Äq.) gegeben und die Lösung über Nacht auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt die Titelverbindung (68 mg, 136 μmol , 94 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.73$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = 0.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.66 (ddd, $J = 15.7, 1.3, 1.3$ Hz, 1H, H-5), 5.42 (ddd, $J = 15.7, 5.4, 5.4$ Hz, 1H, H-6), 4.12 (dd, $J = 5.4, 1.3$ Hz, 2H, H-7), 3.90 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-1), 3.86 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-1), 1.68 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-3), 1.61 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-3), 1.22 (s, 3H, H-9), 1.22 (s, 9H, Piv), 1.09 (s, 3H, H-8), 1.07 (s, 3H, H-8) 0.89 (s, 9H, TBS), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 6H, TBS), 0.05 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 178.2 (q, Piv), 141.7 (t, C-5), 124.7 (t, C-6), 76.0 (q, C-2), 71.2 (s, C-1), 64.5 (s, C-7), 52.1 (s, C-3), 38.9 (q, Piv), 35.8 (q, C-4), 29.7 (p, C-8), 29.5 (p, C-8), 27.4 (p, Piv), 26.7 (p, C-9), 26.1 (p, TBS), 26.1 (p, TBS), 18.6 (q, TBS), 18.3 (q, TBS), -1.6 (p, TBS), -1.7 (p, TBS), -4.9 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{27}\text{H}_{57}\text{O}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501.3795, gefunden: 501.3803, $\Delta = 1.6$ ppm.

(*R,E*)-2,7-bis[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-5-en-1-ol

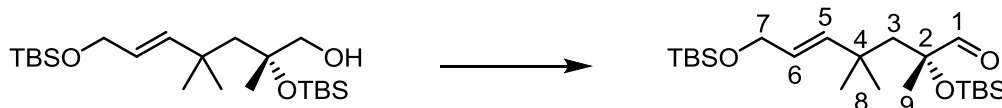


Zu einer Lösung des Pivalat-Ethers (67 mg, 114 μmol , 1.0 Äq.) in THF (4 mL) wird bei -78°C DiBAIH ($c = 1.2$ mol/L in Toluol; 0.45 mL, 535 μmol , 4.0 Äq.) zugegeben und die Lösung wird über Nacht auf RT aufgewärmt. Danach wird das Reaktionsgemisch erneut auf -78°C gekühlt und Ethylacetat, sowie eine wässrige Lösung von Rochelles Salz zugegeben. Das Gemisch wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1 \rightarrow 30:1) ergibt die Titelverbindung (35 mg, 84 μmol , 74 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.60$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -1.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.71 (ddd, $J = 15.7, 1.4, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 5.44 (ddd, $J = 15.7, 5.4, 5.4$ Hz, 1H, H-6), 4.13 (dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 2H, H-7), 3.39 (dd, $J = 10.7, 5.4$ Hz, 1H, H-1), 3.33 (dd, $J = 10.7, 5.4$ Hz, 1H, H-1), 2.05 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 1.87 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-3), 1.70 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.65 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.22 (s, 3H, H-9), 1.09 (s, 3H, H-8), 1.06 (s, 3H, H-8), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 141.9 (t, C-5), 124.7 (t, C-6), 77.9 (q, C-2), 70.3 (s, C-1), 64.2 (s, C-7), 52.1 (s, C-3), 35.7 (q, C-4), 30.0 (p, C-8), 29.2 (p, C-8), 26.4 (p, C-9), 26.1 (p, TBS), 18.5 (q, TBS), 18.3 (q, TBS), -1.6

(p, TBS), -1.7 (p, TBS), -5.0 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $C_{22}H_{48}O_3Si_2Na$ $[M+Na]^+$ 439.3040, gefunden: 439.3036, $\Delta = 0.9$ ppm.

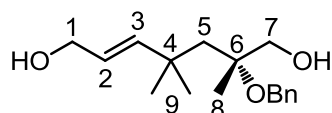
(*R,E*)-2,7-bis[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-5-enal (120**)**



Zu einer Lösung des primären Alkohols (35 mg, 84 μ mol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) wird bei 0 °C $NaHCO_3$ (35 mg, 415 μ mol, 5.0 Äq.) und das DESS-MARTIN-Reagenz (53 mg, 125 μ mol, 1.5 Äq.) zugegeben und die resultierende Suspension für 4 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen $Na_2S_2O_3$ -Lösung beendet und bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 200:1) ergibt den Aldehyd **120** (33 mg, 80 μ mol, 95 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.61$ (PE:EE = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -1.8^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 9.55 (s, 1H, H-1), 5.56 (ddd, $J = 15.7, 1.4, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 5.40 (ddd, $J = 15.7, 5.3, 5.3$ Hz, 1H, H-6), 4.11 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 2H, H-7), 1.83 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.72 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.26 (s, 3H, H-9), 1.09 (s, 3H, H-8), 1.03 (s, 3H, H-8), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm) δ 204.8 (t, C-1), 141.1 (t, C-5), 126.0 (t, C-6), 82.0 (q, C-2), 64.3 (s, C-7), 53.5 (s, C-3), 35.9 (q, C-4), 30.2 (p, C-8), 28.2 (p, C-8), 26.2 (p, TBS), 26.1 (p, TBS), 25.9 (p, C-9), 18.6 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), -2.0 (p, TBS), -2.0 (p, TBS) -5.0 (p, TBS), -5.0 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $C_{22}H_{46}O_3Si_2Na$ $[M+Na]^+$ 437.2883, gefunden: 437.2876, $\Delta = 1.6$ ppm.

(*R,E*)-6-(Benzyloxy)-4,4,6-trimethylhept-2-en-1,7-diol

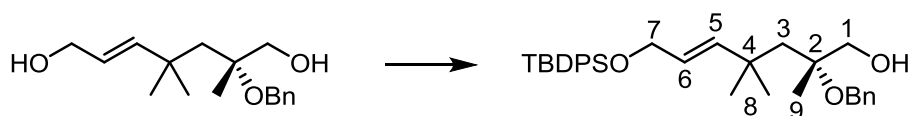


Zu einer Lösung des 1,2 Diols **60** (430 mg, 1.42 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (14 mL) werden Benzaldehyddimethylacetal (0.76 mL, 5.08 mmol, 3.57 Äq.) und PPTS (171 mg, 0.68 mmol, 0.48 Äq.) zugegeben und die Lösung für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Et_3N (4 mL) beendet und das Gemisch im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in

Petrolether aufgenommen, das ausgefallene Ammoniumsalz durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wird in Toluol (14 mL) aufgenommen und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wird DiBAIH ($c = 1.2\text{ mol/L}$ in Toluol; 7.10 mL, 8.52 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben und die Lösung über Nacht auf RT aufgewärmt. Nach erneutem Kühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden Ethylacetat, sowie eine wässrige Lösung von Rochelles Salz zugegeben und das Gemisch bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und die Titelverbindung (385 mg, 1.38 mmol, 97 %) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 5:1 \rightarrow 1:1) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.23$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -4.9^{\circ}$ ($c = 2.70$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26\text{ ppm}$) δ 7.38-7.33 (m, 4H, Bn), 7.32-7.26 (m, 1H, Bn), 5.81 (ddd, $J = 15.7, 1.3, 1.3\text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.54 (ddd, $J = 15.7, 5.9, 5.9\text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.46 (d, $J = 11.1\text{ Hz}$, 1H, Bn), 4.41 (d, $J = 11.1\text{ Hz}$, 1H, Bn), 4.05 (br s, 2H, H-1), 3.56-3.48 (m, 2H, H-7), 2.39 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H, OH), 2.19 (br s, 1H, OH), 1.79 (d, $J = 14.8\text{ Hz}$, 1H, H-5), 1.74 (d, $J = 14.8\text{ Hz}$, 1H, H-5), 1.28 (s, 3H, H-8), 1.14 (s, 3H, H-9), 1.13 (s, 3H, H-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16\text{ ppm}$) δ 143.3 (t, C-3), 139.1 (q, Bn), 128.5 (t, Bn), 127.5 (t, C-2), 127.4 (t, Bn), 124.3 (t, C-2), 78.9 (q, C-6), 67.6 (s, C-7), 63.8 (s, C-1), 63.5 (s, Bn), 47.5 (s, C-5), 35.7 (q, C-4), 29.7 (p, C-9), 29.3 (p, C-9), 21.9 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301.1780, gefunden: 301.1787, $\Delta = 2.3\text{ ppm}$.

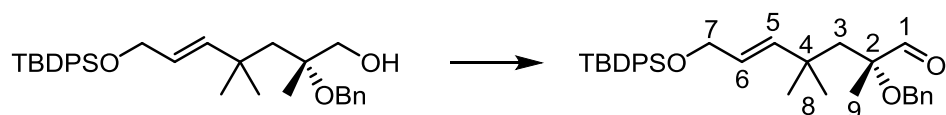
(*R,E*)-2-(Benzyloxy)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-5-en-1-ol



Zu einer Lösung des Allylalkohols (171 mg, 614 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander Et_3N (0.14 mL, 1.04 mmol, 1.7 Äq.), TBDPSCI (0.16 mL, 602 mmol, 0.98 Äq.) und DMAP (8 mg, 61 μmol , 0.1 Äq.) zugegeben und die Lösung über einen Zeitraum von 3 h auf $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 8:1) ergibt die Titelverbindung (296 mg, 573 μmol , 93 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.67$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +1.3^\circ$ ($c = 2.00$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.71-7.69 (m, 4H, TBDPS), 7.46-7.37 (m, 6H, TBDPS), 7.34-7.25 (m, 5H, Bn), 5.80 (ddd, $J = 15.7, 1.3, 1.3$ Hz, 1H, H-5), 5.49 (ddd, $J = 15.7, 5.3, 5.3$ Hz, 1H, H-6), 4.46 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, Bn), 4.42 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, Bn), 4.18 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 2H, H-7), 3.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-1), 3.52 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-1), 1.96 (br s, 1H, OH), 1.79 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 1.70 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 1.29 (s, 3H, H-9), 1.13 (s, 3H, H-8), 1.12 (s, 3H, H-8), 1.07 (s, 9H, TBDPS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 142.0 (t, C-5), 139.3 (q, Bn), 135.7 (t, TBDPS), 134.0 (q, TBDPS), 134.0 (q, TBDPS), 129.7 (t, TBDPS), 128.5 (t, Bn), 127.8 (t, TBDPS), 127.5 (t, Bn), 127.4 (t, TBDPS), 124.3 (t, C-6), 79.0 (q, C-2), 68.0 (s, C-1), 65.0 (s, C-7), 63.6 (s, Bn), 47.6 (s, C-3), 35.7 (q, C-4), 29.8 (p, C-8), 29.2 (p, C-8), 27.0 (p, TBDPS), 21.8 (p, C-9), 19.4 (q, TBDPS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 539.2957, gefunden: 539.2969, $\Delta = 2.2$ ppm.

(*R,E*)-2-(Benzyloxy)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-5-enal

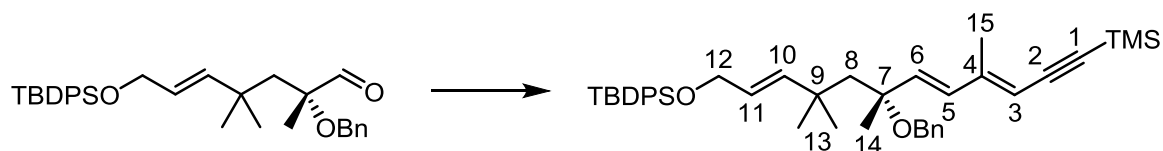


Zu einer Lösung des primären Alkohols (670 mg, 1.30 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird bei 0°C NaHCO_3 (544 mg, 6.48 μmol , 5.0 Äq.) und das DESS-MARTIN-Reagenz (825 mg, 1.94 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Die Suspension für 2 h bei 0°C und anschließend 30 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 100:1 \rightarrow 50:1) ergibt die Titelverbindung (621 mg, 1.21 μmol , 93 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.51$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +12.4^\circ$ ($c = 1.97$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 9.73 (s, 1H, H-1), 7.71-7.69 (m, 4H, TBDPS), 7.46-7.26 (m, 11H, TBDPS, Bn), 5.68 (ddd, $J = 15.7, 1.4, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 5.48 (ddd, $J = 15.7, 5.2, 5.2$ Hz, 1H, H-6), 4.53 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, Bn), 4.47 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, Bn), 4.16 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 2H, H-7), 1.92 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-3), 1.87 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-3), 1.36 (s, 3H, H-9), 1.27 (s, 3H, H-8), 1.08 (s, 12H, H-8, TBDPS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 205.6 (t, C-1), 141.3 (t, C-5), 138.7 (q, Bn), 135.7 (t, TBDPS), 134.0 (q, TBDPS), 129.7 (t, TBDPS), 128.5 (t, Bn), 127.7 (t, TBDPS), 127.6 (t, Bn), 127.3 (t, Bn),

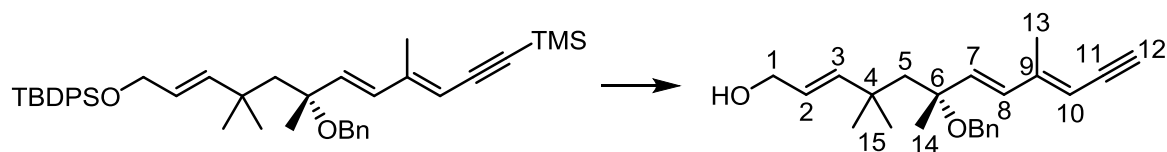
125.4 (t, C-6), 83.8 (q, C-2), 65.9 (s, Bn), 64.9 (s, C-7), 50.3 (s, C-3), 35.8 (q, C-4), 29.8 (p, C-8), 28.8 (p, C-8), 27.0 (p, TBDPS), 20.6 (p, C-9), 19.4 (q, TBDPS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $C_{33}H_{42}O_3SiNa$ $[M+Na]^+$ 537.2801, gefunden: 537.2822, $\Delta = 3.9$ ppm.

{(R,3E,5E,10E)-7-(Benzyloxy)-12-[(tert-butylidiphenylsilyl)oxy]-4,7,9,9-tetramethyldodeca-3,5,10-trien-1-in-1-yl}trimethylsilan



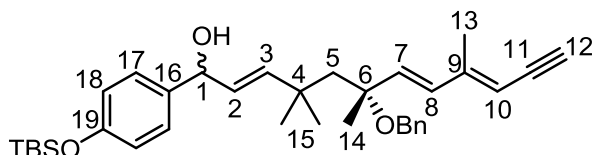
Zu einer Lösung des Phosphonats **45** (159 mg, 551 μ mol, 2.2 Äq.) in THF (3 mL) wird bei -78 °C NaHMDS ($c = 2.0$ mol/L in THF, 0.30 mL, 600 μ mol, 2.4 Äq.) gegeben und für 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Aldehyds (129 mg, 251 μ mol, 1.0 Äq.) in THF (3 mL) zugegeben und das Gemisch über Nacht auf RT aufgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE \rightarrow PE:EE = 100:1) ergibt die Titelverbindung (136 mg, 210 μ mol, 84 %) als gelbes Öl.

$R_f = 0.55$ (PE:EE = 10:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 7.70-7.67 (m, 4H, TBDPS), 7.45-7.36 (m, 6H, TBDPS), 7.31-7.29 (m, 4H, Bn), 7.28-7.21 (m, 1H, Bn), 6.16 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-5), 5.86 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-6), 5.71 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-10), 5.47 (s, 1H, H-3), 5.39 (ddd, $J = 15.7, 5.4, 5.4$ Hz, 1H, H-11), 4.34 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, Bn), 4.29 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, Bn), 4.16 (dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 2H, H-12), 2.00 (s, 3H, H-15), 1.83 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-8), 1.74 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-8), 1.39 (s, 3H, H-14), 1.06 (s, 15H, H-13, TBDPS), 0.22 (s, 9H, TMS); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm) δ 148.0 (q, C-4), 142.3 (t, C-10), 139.9 (q, Bn), 138.5 (t, C-6) 135.8 (t, TBDPS), 134.1 (q, TBDPS), 131.5 (t, C-5), 129.7 (t, TBDPS), 128.4 (t, Bn), 127.7 (t, TBDPS), 127.3 (t, Bn), 127.1 (t, Bn), 123.9 (t, C-11), 109.8 (t, C-3), 103.7 (q, C-2), 101.6 (q, C-1), 78.7 (q, C-7), 65.2 (s, C-12), 64.4 (s, Bn), 54.5 (s, C-8), 36.1 (q, C-9), 30.0 (p, C-13), 29.1 (p, C-13), 27.0 (p, TBDPS), 23.7 (p, C-14), 19.4 (q, TBDPS), 15.6 (p, C-15), 0.2 (p, TMS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $C_{42}H_{56}O_2Si_2Na$ $[M+Na]^+$ 671.3717, gefunden: 671.3750, $\Delta = 4.9$ ppm.

(*R,2E,7E,9E*)-6-(Benzyloxy)-4,4,6,9-tetramethyldodeca-2,7,9-trien-11-in-1-ol (127**)**


Zu einer Lösung des Silans (592 mg, 912 μmol , 1.0 Äq.) wird bei 0 °C eine Lösung aus TBAF (863 mg, 2.74 mmol, 3.0 Äq.) in THF (12 mL) gegeben und das Gemisch für 90 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 8:1 \rightarrow 5:1) ergibt Allylalkohol **127** (287 mg, 848 μmol , 93 %) als gelbes Öl.

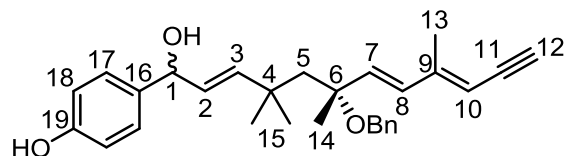
$R_f = 0.37$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -59.9^\circ$ ($c = 2.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.37-7.32 (m, 4H, Bn), 7.30-7.24 (m, 1H, Bn), 6.20 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-8), 5.89 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-7), 5.77 (ddd, $J = 15.7, 1.2, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 5.46 (ddd, 15.7, 6.0, 6.0 Hz, 1H, H-2) 5.46 (s, 1H, H-10), 4.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, Bn), 4.33 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, Bn), 4.03 (dd, $J = 6.0, 1.2$ Hz, 2H, H-1), 3.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-12), 2.03 (s, 3H, H-13), 1.89 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.75 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.41 (s, 3H, H-14), 1.11 (s, 3H, H-15), 1.10 (s, 3H, H-15); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 148.4 (q, C-9), 143.9 (t, C-3), 139.7 (q, Bn) 138.7 (t, C-7), 131.1 (t, C-8), 128.4 (t, Bn), 127.2 (t, Bn), 123.7 (t, C-2), 108.8 (t, C-10), 84.1 (q, C-11), 82.0 (t, C-12), 78.6 (q, C-6), 64.4 (s, Bn), 64.2 (s, C-1), 54.3 (s, C-5), 36.2 (q, C-4), 29.8 (p, C 15), 29.4 (p, C-15), 24.1 (p, C-14), 15.4 (p, C-13); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.2144, gefunden: 361.2149, $\Delta = 1.4$ ppm.

(*2E,6R,7E,9E*)-6-(Benzyloxy)-1-{4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}-4,4,6,9-tetramethyldodeca-2,7,9-trien-11-in-1-ol (128**)**


Das Trien **128** wird nach der allgemeinen Vorschrift für die GRIGNARD-Addition ausgehend von Allylalkohol **127** dargestellt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 \rightarrow 10:1) ergibt das Trien **128** (63 mg, 116 μmol , 60 %) als gelbes Öl.

$R_f = 0.32$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm) δ 7.36-7.35 (m, 2H, Bn), 7.28-7.25 (m, 2H, H-17), 7.13-7.09 (m, 1H, Bn), 6.90-6.88 (m, 2H, H-18), 6.12 und 6.10 (2x d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-8), 5.84 und 5.83 (2x dd, $J = 15.8, 1.1$ Hz, 1H, H-3), 5.80 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-7), 5.52 und 5.51 (2x dd, $J = 15.7, 5.7$ Hz, 1H, H-2), 5.41 (s, 1H, H-10), 4.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-1), 4.26 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, Bn), 4.22 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, Bn), 3.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-12), 2.01 (s, 3H, H-13), 1.76 und 1.75 (2x d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.65 und 1.62 (2x d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.30-1.29 (m, 1H, OH), 1.18 (s, 3H, H-14), 1.07, 1.06, 1.05 und 1.04 (4x s, 6H, H-15), 1.00 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm) δ 2x 155.3 (q, C-19), 2x 148.4 (q, C-9), 142.2 und 142.0 (t, C-3), 2x 140.4 (q, Bn), 2x 139.0 (t, C-7), 2x 137.7 (q, C-16), 2x 131.3 (t, C-8), 128.6 (t, Bn), 128.4 (t, Bn), 127.9 (t, C-2), 127.5 und 127.4 (t, C-17), 2x 127.4 (t, Bn), 2x 120.3 (t, C-18), 109.5 (t, C-10), 2x 84.7 (q, C-11), 2x 82.3 (t, C-12), 2x 78.6 (q, C-6), 75.1 und 75.0 (t, C-1), 64.7 und 64.6 (s, Bn), 54.4 und 54.3 (s, C-5), 2x 36.3 (q, C-4), 29.9, 29.9, 29.7 und 29.7 (p, C-15), 25.9 (p, TBS), 24.1 und 24.0 (p, C-14), 18.4 (q, TBS), 15.6 und 15.5 (p, C-13), -4.3 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{SiNa}$ 567.3270 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 567.3269, $\Delta = 0.2$ ppm.

4-[(2E,6R,7E,9E)-6-(Benzyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,9-tetramethyldodeca-2,7,9-trien-11-in-1-yl]phenol (129)

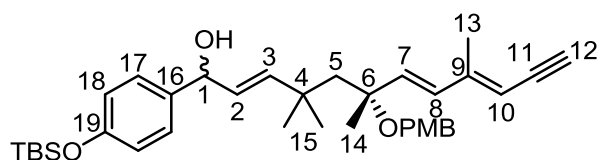


Zu einer Lösung des Arylethers **128** (7.0 mg, 12.8 μmol , 1.0 Äq.) in THF (1 mL) wird bei 0 °C TBAF (1.0 mol/L in THF, 51 μL , 51 μmol , 4.0 Äq.) gegeben und das entstandene Gemisch für 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung mittels HPLC (C18 ISIS-Phase) ergibt das Phenol **129** (4.4 mg, 10.2 μmol , 80 %).

$R_f = 0.26$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.34-7.31 (m, 4H, Bn), 7.28-7.22 (m, 1H, Bn), 7.18-7.15 (m, 2H, H-17), 6.78-6.75 (m, 2H, H-18), 6.17 und 6.14 (2x d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-8), 5.85 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-7), 5.85 und 5.83 (dd, $J = 15.7, 0.9$ Hz, 1H, H-3), 5.48 und 5.47 (2x dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H, H-2), 5.41 (s, 1H, H-10), 5.08 (br s, 1H, OH), 5.04-5.02 (m, 1H, H-1), 4.99 (br s, 1H, OH), 4.35 und 4.34 (2x d, $J = 11.6$ Hz,

1H, Bn), 2x 4.29 (2x d, $J = 11.6$ Hz, 1H, Bn), 3.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-12), 1.98 (s, 3H, H-13), 1.87 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.77 und 1.75 (2x d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.71-1.70 (br s, 1H, OH), 1.37 und 1.36 (2x s, 3H, H-14), 1.10, 1.09, 1.08 und 1.06 (4x s, 6H, H-15); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 2x 155.1 (q, C-19), 2x 148.4 (q, C-9), 143.0 und 142.9 (t, C-3), 139.7 (q, Bn), 138.7 und 138.6 (t, C-7), 2x 135.8 (q, C-16), 131.4 und 131.2 (t, C-8), 128.4 (t, Bn), 2x 127.8 (t, C-2), 127.3 (t, Bn), 127.2 (t, C-17), 127.2 (t, Bn), 2x 115.4 (t, C-18), 108.9 und 108.8 (t, C-10), 2x 84.1 (q, C-11), 82.1 (t, C-12), 2x 78.6 (q, C-6), 2x 75.2 (t, C-1), 2x 64.4 (s, Bn), 54.3 und 54.2 (s, C-5), 36.3 und 36.2 (q, C-4), 30.0, 29.7 und 29.4 (p, C-15), 23.9 und 23.8 (p, C-14), 15.5 (p, C-13); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ 453.2406 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 453.2402, $\Delta = 0.9$ ppm.

(2E,6R,7E,9E)-1-[4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4,6,9-tetramethyldodeca-2,7,9-trien-11-in-1-ol (130)



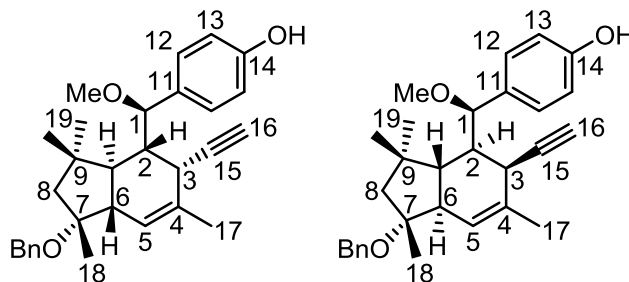
Das Trien **130** wird nach der allgemeinen Vorschrift für die GRIGNARD-Addition ausgehend von Allylalkohol **43** dargestellt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 \rightarrow 10:1) ergibt das Trien **130** (79 mg, 137 μmol , 46 %) als gelbes Öl.

$R_f = 0.32$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm) δ 7.40-7.37 (m, 4H, H-17, PMB), 7.00-6.98 (m, 2H, H-18), 6.96-6.94 (m, 2H, PMB), 6.25 und 6.23 (2x d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-8), 5.95+5.96 (2x dd, $J = 15.7, 1.1$ Hz, 1H, H-3), 5.94 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-7), 5.62 und 5.64 (2x dd, $J = 15.7, 6.6$ Hz, 1H, H-2), 5.53 (s, 1H, H-10), 5.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-1), 4.34 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, PMB), 4.34 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, PMB), 3.43 (s, 3H, PMB), 3.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-12), 2.14 (s, 3H, H-13), 1.88 und 1.86 (2x d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.75 und 1.73 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.31 (s, 3H, H-14), 1.18, 1.16 und 1.15 (3x s, 6H, H-15), 1.10 (s, 9H, TBS), 0.22 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm) δ 159.5 (q, PMB), 2x 155.3 (q, C-19), 148.5 und 148.4 (q, C-9), 142.3 und 142.1 (t, C-3), 139.3 und 139.2 (t, C-7), 2x 137.7 (q, C-16), 2x 132.3 (q, PMB), 131.3 und 131.2 (t, C-8), 2x 129.0 (t, PMB), 2x 127.9 (t, C-2), 2x 120.3 (t, C-18), 114.1 (t, PMB), 109.4 (t, C-10), 84.7 und 84.6 (q, C-11), 2x 82.3 (t, C-12), 2x 78.5 (q, C-6), 75.1+75.0 (t, C-1), 2x 64.4 (s, Bn), 54.8 (p, PMB), 54.5 und 54.4 (s, C-5), 36.4 und 36.3 (q, C-4), 29.9 und 29.7 (p, C-15), 25.9 (p, TBS), 24.2 und 24.1 (p, C-14), 18.4 (q, TBS), 2x 15.6 (p, C-13), -4.3

(p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $C_{36}H_{50}O_4SiNa$ 597.3376 $[M+Na]^+$, gefunden: 597.3380, $\Delta = 0.7$ ppm.

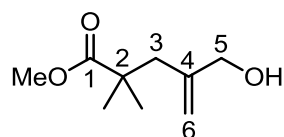
4-[(R)-[(1R,3aR,4R,5S,7aR)-1-(Benzyloxy)-5-ethinyl-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl](methoxy)methyl]phenol (138);

4-[(R)-[(1R,3aS,4S,5R,7aS)-1-(Benzyloxy)-5-ethinyl-1,3,3,6-tetramethyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl](methoxy)methyl]phenol (139)



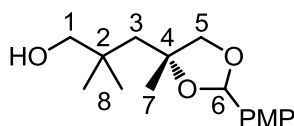
Die Titelverbindungen bilden sich aus Trien **129** als 1:1 Gemisch von Diastereomeren durch IMDA-Cyclisierung auf der HPLC-Säule (C18 ISIS-Phase).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 7.37-7.29 (m, 6H, H-12, Bn), 7.27-7.19 (m, 1H, Bn), 6.86-6.81 (m, 2H, H-13), 5.57 und 5.50 (2x s, 1H, H-5), 4.91 (br s, 1H, OH), 4.59 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 4.51 und 4.49 (2x d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Bn), 4.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Bn), 3.18 (s, 3H, OMe), 2.80 (dd, $J = 12.4, 1.9$ Hz, 1H, H-6), 2.71 (br s, 1H, H-3), 2.68-2.65 (m, 1H, H-3), 2.68-2.62 (m, 1H, H-10), 2.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-6), 2.23 und 2.21 (2x d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-16), 2.04 und 2.00 (2x d, $J = 14.1$ Hz, 1H, H-8), 2.06-2.01 (m, 1H, H-10), 1.91 (ddd, 15.8, 8.2, 3.9 Hz, 1H, H-2), 1.71 (s, 3H, H-17), 1.60 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, H-8), 1.51 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, H-8) 1.37, 1.25, 1.22 und 1.22 (4x s, 6H, H-19), 1.16 und 1.09 (s, 3H, H-18); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm) δ 154.9 und 154.8 (q, C-14), 140.5 und 139.9 (q, Bn), 135.1 und 134.2 (q, C-4), 132.9 und 132.5 (q, C-11), 128.9 und 128.8 (t, C-12), 128.4 und 128.2 (t, Bn), 127.3 und 127.1 (t, Bn), 127.3 und 126.8 (t, Bn), 122.5 und 121.6 (t, C-5), 2x 115.2 (t, C-13), 86.5 und 86.1 (q, C-15), 82.9 und 82.7 (t, C-1), 81.5 und 80.4 (q, C-7), 2x 70.9 (t, C-16), 65.4 und 64.4 (s, Bn), 56.5 und 56.4 (p, OMe), 56.3 und 55.9 (s, C-8), 54.9 und 53.6 (t, C-6), 48.0 und 47.9 (t, C-2), 46.2 und 45.9 (t, C-10), 38.2 (q, C-9), 34.7 und 34.6 (t, C-3), 30.8 und 30.6 (p, C-19), 24.9 und 24.3 (p, C-18), 23.8 und 22.9 (p, C-19), 22.0 und 21.8 (p, C-17), **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{30}H_{36}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 467.2562, gefunden: 467.2551, $\Delta = 2.4$ ppm.

Methyl 4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethylpent-4-enoat (145)


Zu einer Lösung des PMB-Ethers **146** (2.28 g, 7.80 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 /Phosphatpuffer (pH 7; 10:1, 82.5 mL) wird DDQ (2.30 g, 10.14 mmol, 1.3 Äq.) gegeben und das Gemisch für 75 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und anschließend wird das Gemisch filtriert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1 \rightarrow 5:1) ergibt Allylalkohol **145** (1.21 g, 7.03 mmol, 90 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.12$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.11 (dd, $J = 1.3$, 1.2 Hz, 1H, H-6), 4.85 (br s, 1H, H-6), 3.95 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, H-5), 3.67 (s, 3H, OMe), 2.36 (s, 2H, H-3), 1.95 (br s, 1H, OH), 1.20 (s, 3H, H-7), 1.20 (s, 3H, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 178.8 (q, C-1), 145.7 (q, C-4), 113.9 (s, C-6), 113.9 (s, C-6), 66.2 (s, C-5), 52.1 (p, OMe), 43.5 (s, C-3), 42.3 (q, C-2), 25.9 (p, C-7). Es konnte kein hochaufgelöstes Massenspektrum erhalten werden.

3-[(4R)-2-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2,2-dimethylpropan-1-ol (147)


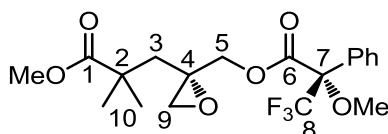
Zu einer Suspension aus frisch aktiviertem Molsieb (3 Å) in CH_2Cl_2 (300 mL) wird D(-)DET (3.52 mL, 20.6 mmol, 0.42 Äq.) gegeben und das Gemisch auf -25 °C gekühlt. Es werden nacheinander $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (4.35 mL, 14.7 mmol, 0.30 Äq.) und $^t\text{BuOOH}$ (5-6 mol/L in Decan, 36.3 mL, 181.3-220.5 mmol, 3.7-4.5 Äq.) zugegeben und die Lösung für 45 min. bei -25 °C gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Allylalkohols **145** (8.4 g, 49.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (65 mL) langsam zugegeben und das Gemisch über Nacht bei -25 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7; 2 mL) beendet und ohne Trennung der Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 \rightarrow 2:1) ergibt das Epoxid (5.14 g, \sim 27.3 mmol) als farbloses Öl.

Zu einer Suspension aus LiAlH_4 (4.84 g, 127.7 mmol, 5.0 Äq.) in THF (450 mL) wird bei 0 °C eine Lösung des Epoxids (4.81 g, ~25.5 mmol, 1.0 Äq.) in THF (100 mL) gegeben und das Gemisch für 3 h bei RT gerührt. Es wird erneut auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Rochelles Salz gesättigt und siebenmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt das Triol **144** (1.64 g, ~10.1 mmol) als farbloses Öl.

Zu einer Suspension aus frisch aktiviertem Molsieb (3 Å) in CH_2Cl_2 (85 mL) werden nacheinander das Triol (1.38 g, ~8.51 mmol, 1.0 Äq.), Anisaldehyddimethylacetal (3.08 mL, 25.52 mmol, 3 Äq.) und PPTS (1.07 g, 4.25 mmol, 0.5 Äq.) gegeben und das Gemisch für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend im Scheidetrichter mit wässriger HCl ($c = 1 \text{ mol/L}$) versetzt und 1 min. geschüttelt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1 → 5:1 mit 1 % Et_3N) ergibt das PMP-Acetal **147** (1.60 g, 5.71 mmol, 15 % über 3 Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.46$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -2.9^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$) δ 7.39 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, PMP), 6.91 und 6.90 (2x d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, PMP), 5.88 und 5.86 (2x s, 1H, H-6), 3.91 und 3.87 (2x d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.81 und 3.80 (2x s, 3H, PMP), 3.76 und 3.70 (2x d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.53 und 3.48 (2x dd, $J = 11.4$, 7.1 Hz, 1H, H-1), 3.32 und 3.24 (2x dd, $J = 11.4$, 7.1 Hz, 1H, H-1), 3.19 und 2.98 (2x t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, OH), 1.87 und 1.86 (2x d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 1.60 und 1.53 (2x d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 1.50 (s, 3H, H-7), 1.07 und 1.04 (2x s, 3H, H-8), 0.99 und 0.96 (2x s, 3H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16 \text{ ppm}$) δ 2x 160.6 (q, PMP), 129.8 und 129.7 (q, PMP), 128.2 und 128.0 (t, PMP), 114.1 und 113.9 (t, PMP), 104.0 und 103.5 (t, C-6), 82.3 und 82.1 (q, C-4), 79.1 und 78.9 (s, C-5), 71.1 und 70.9 (s, C-1), 2x 55.4 (p, PMP), 49.1 und 47.6 (s, C-3), 36.5 und 36.4 (q, C-2), 2x 29.0 (p, C-8), 26.7 und 24.2 (p, C-7), 25.9 und 25.6 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.1572, gefunden: 303.1564, $\Delta = 2.6 \text{ ppm}$.

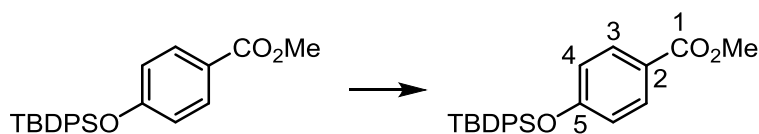
(S)-[(S)-2-(3-Methoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)oxiran-2-yl]methyl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoat (148)



Zu einer Suspension aus frisch aktiviertem Molsieb (3 Å) in CH₂Cl₂ (300 mL) wird D(-)DET (3.52 mL, 20.6 mmol, 0.42 Äq.) gegeben und das Gemisch auf -25 °C gekühlt. Es werden nacheinander Ti(O^{*i*}Pr)₄ (4.35 mL, 14.7 mmol, 0.30 Äq.) und ^{*t*}BuOOH (5-6 mol/L in Decan, 36.3 mL, 181.3-220.5 mmol, 3.7-4.5 Äq.) zugegeben und die Lösung für 45 min. bei -25 °C gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Allylalkohols **145** (8.4 g, 49.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (65 mL) langsam zugegeben und das Gemisch über Nacht bei -25 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7; 2 mL) beendet und ohne Trennung der Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 → 2:1) ergibt das Epoxid (5.14 g, ~27.3 mmol) als farbloses Öl.

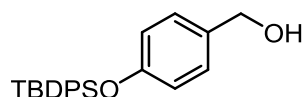
Zu einer Lösung des Epoxids (14 mg, ~74 µmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.2 mL) werden nacheinander Et₃N (24 µL, 185 µmol, 2.5 Äq.), (*R*)-Mosher-Chlorid (21 µL, 111 µmol, 1.5 Äq.) und DMAP (1 mg, 8 µmol, 0.1 Äq.) gegeben und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 15:1 → 10:1) ergibt die Titelverbindung **148** (13 mg, 32 µmol, 39 % über zwei Stufen, *d.r.* > 18:1) als farbloses Öl.

$R_f = 0.46$ (PE:EE = 2:1); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm) δ 7.71-7.69 (m, 2H, Ph), 7.10-7.00 (m, 3H, Ph), 4.34 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-5), 3.91 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-5), 3.43-3.42 (m, 3H, OMe), 3.27 (s, 3H, CO₂Me), 2.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-9), 2.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-9), 1.99 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.03 (s, 3H, H-10), 1.03 (s, 3H, H-10); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₉H₂₄O₆F₃ [M+H]⁺ 405.1525, gefunden: 405.1526, Δ = 0.2 ppm.

Methyl 4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]benzoat


Zu einer Lösung von Methyl 4-hydroxybenzoat (1.00 g, 6.58 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) werden nacheinander Et₃N (0.91 mL, 6.58 mmol, 1 Äq.), TBDPSCl (1.71 mL, 6.58 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (40 mg, 0.33 mmol, 1 Äq.) gegeben und das Gemisch für 23 h gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen (30 mL) und die organische Phase mit einer wässrigen Na₂CO₃-Lösung (10 %) gewaschen. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1) ergibt die Titelverbindung (2.54 g, 6.50 mmol, 99 %) als farblosen Feststoff.

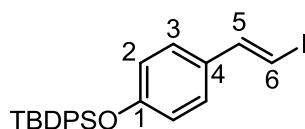
R_f = 0.50 (PE:EE = 5:1); **Smp.** 95.8 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.99-7.95 (m, 2H, H-3), 7.88-7.86 (m, 4H, TBDPS), 7.55-7.46 (m, 6H, TBDPS), 6.97-6.94 (m, 2H, H-4), 3.91 (s, 3H, CO₂Me), 1.27 (s, 9H, TBDPS); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 166.7 (q, C-1), 159.8 (q, C-5), 135.4 (t, TBDPS), 132.2 (q, TBDPS), 131.4 (t, C-3), 130.2 (q, TBDPS), 127.9 (t, TBDPS), 123.1 (q, C-5), 119.6 (t, C-4), 51.7 (p, CO₂Me), 26.4 (p, TBDPS), 19.5 (q, TBDPS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₂₄H₂₇O₃Si [M+H]⁺ 391.1729, gefunden: 391.1721, Δ = 2.0 ppm.

{4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl}methanol (149)


Zu einer Lösung des Methylesters (25.69 g, 65.8 mmol, 1.0 Äq.) in THF (500 mL) wird bei 0 °C LiAlH₄ (5.0 g, 131.6 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Suspension 30 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die Titelverbindung **149** (23.9 g, 65.8 mmol, quant.) wird als farbloses Öl erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.⁷⁴

⁷⁴ G. R. Pettit, M. P. Grealish, M. K. Jung, E. Hamel; R. K. Pettit, J.-C. Chapuis, J. M. Schmidt; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2534-2542.

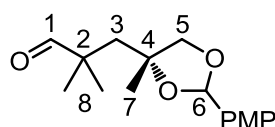
(E)-tert-Butyl[4-(2-iodovinyl)phenoxy]diphenylsilan⁷⁵ (142)

Zu einer Lösung des Alkohols **149** (507 mg, 1.40 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (20 mL) wird bei 0 °C PBr₃ (0.07 ml, 0.70 mmol, 0.5 Äq.) gegeben und das Gemisch für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NaHCO₃-Lösung beendet und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Zu einer Lösung von NaHMDS (2.0 mol/L in THF; 2.10 mL, 4.20 mmol, 3.0 Äq.) in Et₂O (2.1 mL) wird bei -78 °C eine Lösung aus CH₂I₂ (0.17 mL, 2.10 mmol, 1.5 Äq.) in THF (0.5 mL) gegeben und das Gemisch für 20 min bei dieser Temperatur unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Rohprodukts (1.40 mmol, 1 Äq.) in THF (1.0 mL) zugegeben und 90 min bei -78 °C, sowie 30 min bei RT gerührt. Es wird DBU (0.42 mL, 2.80 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Das Gemisch wird durch Zugabe von Et₂O verdünnt und über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Säulenchromatographie (PE:EE = 50:1) gereinigt. Das Vinyljodid **142** (275 mg, 0.57 mmol, 41 %) wird als gelbes Öl erhalten.

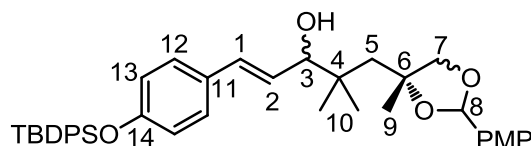
R_f = 0.65 (PE:EE = 5:1); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm) δ 7.75-7.73 (m, 4H, TBDPS), 7.18-7.10 (m, 6H, TBDPS), 7.01 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H-5), 6.70-6.67 (m, 2H, H-2), 6.58-6.55 (m, 2H, H-3), 6.13 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H-6), 1.14 (s, 9H, TBDPS); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm) δ 156.2 (q, C-1), 144.5 (t, C-5), 135.8 (t, TBDPS), 133.0 (q, TBDPS), 131.5 (q, C-4), 130.4 (t, TBDPS), 128.3 (t, TBDPS), 127.6 (t, C-3), 120.2 (t, C-2), 74.5 (t, C-6), 26.7 (p, TBDPS), 19.7 (q, TBDPS); HRMS (EI): m/z: berechnet für C₂₄H₂₅IOSi [M]⁺ 484.0719, gefunden: 484.0722, Δ = 0.5 ppm.

⁷⁵ J. J. Mousseau, J. A. Bull, A. B. Charette, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1115-1118.

3-[(4*R*)-2-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2,2-dimethylpropanal (143)


Zu frisch aktiviertem Molsieb (3 Å) werden nacheinander eine Lösung aus Alkohol **147** (226 mg, 806 µmol, 1.0 Äq.) und NMO (472 mg, 4.03 mmol, 5.0 Äq.) gegeben. Es wird auf 0 °C gekühlt und TPAP (85 mg, 242 µmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wird für 90 min bei 0 °C gerührt und anschließend PE (15 mL) zugegeben. Das Gemisch wird direkt auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (PE:EE = 15:1 mit 1 % Et₃N) gereinigt. Die Titelverbindung **143** (202 mg, 726 µmol, 90 %) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.44$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +9.9^\circ$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂); **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm) δ 9.37 und 9.32 (2x s, 1H, H-1), 7.50 und 7.47 (2x d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMP), 6.82 und 6.78 (2x d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMP), 5.84 und 5.80 (2x s, 1H, H-6), 3.58 und 3.51 (2x d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 3.42 und 3.35 (2x d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 2x 3.26 (2x s, 3H, PMP), 1.72 und 1.68 (2x d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-3), 1.54 und 1.40 (2x d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-3), 1.11 und 1.05 (s, 3H, H-7), 0.96 und 0.95 (2x s, 3H, H-8), 0.88 und 0.82 (2x s, 3H, H-8); **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.02 ppm) δ 2x 204.3 (t, C-1), 2x 160.8 (q, PMP), 131.4 und 130.8 (q, PMP), 2x 128.4 (t, PMP), 2x 114.0 (t, PMP), 104.1 und 103.3 (t, C-6), 80.6 (q, C-4), 77.7 und 77.2 (s, C-5), 2x 54.8 (p, PMP), 47.5 und 46.6 (s, C-3), 2x 45.2 (q, C-2), 26.9 und 24.6 (p, C-7), 23.6, 23.5, 23.3 und 22.9 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₆H₂₂O₄Na [M+Na]⁺ 301.1416, gefunden: 301.1416, $\Delta = 0.0$ ppm.

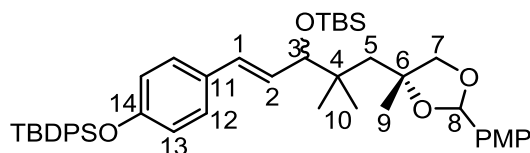
(*E*)-1-{4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl}-5-[(4*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4,4-dimethylpent-1-en-3-ol (150)


Zu einer Lösung des Vinyljodids **142** (168 mg, 347 µmol, 1.09 Äq.) in Et₂O (5 mL) wird bei -78 °C eine Lösung von ⁿBuLi ($c = 2.5$ mol/L in Hexan, 0.14 mL, 347 µmol, 1.09 Äq.) gegeben und das Gemisch wird für 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Aldehyds **143** (89 mg, 319 µmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (4 mL) zugegeben und für weitere 30 min bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische

Reinigung (PE:EE = 10:1 → 3:1 mit 1 % Et₃N) ergibt den Allylkohol **150** (139 mg, 218 μmol, 63 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.15$ (PE:EE = 5:1); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm) δ 7.84-7.81 (m, 4H, TBDPS), 7.53, 7.51, 7.47 und 7.45 (4x d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMP), 7.20-7.14 (m, 6H, TBDPS), 7.07-6.98 (m, 2H, H-12), 6.89-6.84 (m, 2H, H-13), 6.80-6.78 und 6.76-6.74 (2x m, 2H, PMP), 6.60, 6.51, 6.46 und 6.39 (4x d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-1), 6.16, 6.11, 6.09 und 6.06 (4x dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H, H-2), 5.92, 5.88 und 5.77 (3x s, 1H, H-8), 4.18 (dd, $J = 5.5, 0.8$ Hz, 1H, H-3), 4.17 (dd, $J = 5.5, 0.8$ Hz, 1H, H-3), 3.93-3.91 und 3.08-3.03 (2x m, 1H, H-3), 3.78, 3.64, 3.62, 3.59, 3.57, 3.48, 3.45 und 3.35 (8x d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-7), 3.27, 3.27, 3.26 und 3.24 (4x s, 3H, PMP), 2.31-2.27 (m, 1H, OH), 2.22-2.20 (m, 1H, OH), 1.99, 1.93, 1.76, 1.74, 1.72, 1.64, 1.23 und 1.11 (8x d, $J = 14.9$ Hz, 2H, H-5), 1.38, 1.32, 1.30 und 1.27 (4x s, 3H, H-9), 1.19 (s, 9H, TBDPS), 1.11, 1.09, 1.07 und 1.06 (4x s, 3H, H-10), 1.00, 0.98 und 0.96 (3x s, 3H, H-10); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm) δ 160.9, 160.9, 160.8 und 160.7 (q, PMP), 155.6, 155.5, 155.5 und 155.4 (q, C-14), 135.9 (t, TBDPS), 4x 133.3 (q, TBDPS), 131.5, 131.4, 131.1 und 131.0 (t, C-1), 131.3, 131.3, 131.3 und 131.1 (q, C-11), 131.1, 131.0, 130.7 und 130.6 (q, PMP), 4x 130.3 (t, TBDPS), 128.5, 128.5, 128.4 und 128.3 (t, PMP), 3x 128.2 (t, TBDPS), 4x 127.9 (t, C-2), 120.3, 120.2, 120.2 und 120.2 (t, C-13), 114.2, 114.0 und 114.0 (t, PMP), 104.3, 104.1, 103.8 und 103.3 (t, C-8), 82.3, 82.2, 82.1 und 81.8 (q, C-6), 80.2, 80.0, 78.4 und 78.3 (t, C-3), 79.3, 79.0, 78.7 und 77.8 (s, C-7), 3x 54.8 (p, PMP), 48.9, 48.4, 47.4 und 47.4 (s, C-5), 39.5, 39.4, 39.2 und 39.2 (q, C-4), 27.3, 26.8, 26.4 und 26.4 (p, C-9), 26.7 (p, TBDPS), 26.3, 26.3, 26.1, 25.1, 24.4, 24.3 und 24.1 (p, C-10), 19.7 (q, TBDPS); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₄₀H₄₈O₅SiNa [M+Na]⁺ 659.3169, gefunden: 659.3174, Δ = 0.8 ppm.

***tert*-Butyl{4-[(*E*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-5-[(4*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4,4-dimethylpent-1-en-1-yl]phenoxy}diphenylsilan**



Zu einer Lösung des Allylkohols **150** (10 mg, 15.7 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1 mL) werden bei -78 °C nacheinander 2,6-Lutidin (9 μL, 75.4 μmol, 4.8 Äq.) und TBSOTf (12 μL, 51.8 μmol, 3.3 Äq.) gegeben und das Gemisch wird über Nacht langsam auf RT aufgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NaHCO₃-Lösung beendet und mit

CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1 mit 1 % Et₃N) ergibt die Titelverbindung (12 mg, 15.6 μmol, 99 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.62$ (PE:EE = 5:1); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm) δ 7.81-7.79 (m, 4H, TBDPS), 7.58, 7.57, 7.55 und 7.54 (4x d, $J = 8.9$ Hz, 2H, PMP), 7.19-7.11 (m, 6H, TBDPS), 7.04-6.98 (m, 2H, H-12), 6.88-6.77 (m, 4H, H-13, PMP), 6.34, 6.34, 6.32 und 6.27 (4x d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-1), 6.08-5.98 (m, 2H, H-2, H-8), 3.90, 3.86, 3.83 und 3.77 (4x d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-3), 3.84, 3.69, 3.69, 3.64, 3.62, 3.53 und 3.53 (7x d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-7), 3.28 und 3.26 (2x s, 3H, PMP), 2.08, 1.94, 1.88, 1.86, 1.75, 1.71 und 1.57 (7x d, $J = 14.6$ Hz, 2H, H-5), 1.41, 1.39, 1.33 und 1.29 (4x s, 3H, H-9), 1.17 (s, 9H, TBDPS), 1.15, 1.08 und 1.07 (3x s, 6H, H-10), 1.03, 1.03 und 1.01 (3x s, 9H, TBS), 0.10, 0.09, 0.07, 0.05, 0.04 und 0.0 (p, 6H, TBS); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm) δ 160.7, 160.7, 160.7 und 160.6 (q, PMP), 155.8, 155.7 und 155.7 (q, C-14), 135.8 (t, TBDPS), 133.2, 133.2, 133.2 und 133.2 (q, TBDPS), 131.9, 131.9, 131.8 und 131.8 (t, C-1), 3x 131.8 (q, C-11), 130.8 und 130.7 (q, PMP), 2x 130.3 (t, TBDPS), 128.5, 128.5, 128.5 und 128.4 (t, PMP), 128.3 und 128.3 (t, TBDPS), 127.9 (t, C-2), 120.3, 120.3 und 120.2 (t, C-13), 114.0, 114.0 und 113.9 (t, PMP), 104.0, 104.0, 103.2 und 103.0 (t, C-8), 83.4, 83.2, 82.9 und 82.9 (t, C-3), 82.3, 82.2, 82.2 und 82.1 (q, C-6), 79.0, 78.8, 78.0 und 77.5 (s, C-7), 54.8 (p, PMP), 46.6, 46.5, 45.5 und 45.3 (s, C-5), 39.7, 39.6, 39.6 und 39.6 (q, C-4), 27.5 und 27.4 (p, C-9), 26.7 (p, TBDPS), 26.3 und 26.3 (p, TBS), 25.5, 25.4, 25.3, 25.2, 24.9, 24.8, 24.7 und 24.6 (p, C-10), 19.7 (q, TBDPS), 18.6, 18.6, 18.5 und 18.5 (q, TBS), -3.3, -3.3, -3.4, -3.4, -4.6, -4.6 und -4.7 (p, TBS); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₄₆H₆₂O₅Si₂Na [M+Na]⁺ 773.4034, gefunden: 773.4036, Δ = 0.3 ppm.

(2*R*,*E*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-7-{4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl}-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-6-en-1-ol (141)

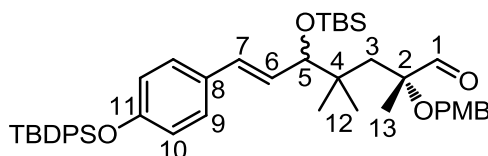


Zu einer Lösung des PMP-Acetals (804 mg, 1.07 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (10 mL) wird bei -78 °C DiBAIH (1.2 mol/L in Toluol, 3.57 mL, 4.28 mmol, 4.0 Äq.) gegeben und das Gemisch über Nacht langsam auf RT aufgewärmt. Es wird erneut auf -78 °C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Ethylacetat, sowie einer wässrigen Lösung von Rochelles Salz

beendet. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Alkohol **141** (643 mg, 0.85 mmol, 79 %) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 20:1) erhalten.

$R_f = 0.75$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.78-7.76 (m, 4H, TBDPS), 7.48-7.39 (m, 6H, TBDPS), 7.28 und 7.27 (2x d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 7.15-7.11 (m, 2H, H-9), 6.89 und 6.89 (2x d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 6.77-6.74 (m, 2H, H-10), 6.33 und 6.31 (2x d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 5.99 und 5.98 (2x dd, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H, H-6), 4.45-4.36 (m, 2H, PMB), 3.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5), 3.82-3.80 (m, 4H, H-5, PMB), 3.66-3.49 (m, 2H, H-1), 2.07 und 2.02 (2x t, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 1.95 und 1.78 (2x d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-3), 1.67 und 1.53 (2x d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-3), 1.38 (s, 3H, H-13), 1.14 (s, 9H, TBDPS), 1.09, 1.07 und 1.06 (3x s, 6H, H-12), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.07 und 0.05 (2x s, 3H, TBS), 0.00 und -0.02 (2x s, 3H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 159.1 und 159.0 (q, PMB), 2x 155.2 (q, C-11), 135.6 (t, TBDPS), 2x 133.0 (q, TBDPS), 2x 131.4 (t, C-7), 2x 131.3 (q, PMB), 2x 130.3 (q, C-8), 130.0 (t, TBDPS), 129.2 und 129.1 (t, PMB), 128.3 und 128.0 (t, C-6), 127.9 (t, TBDPS), 2x 127.4 (t, C-9), 2x 119.8 (t, C-10), 2x 113.9 (t, PMB), 83.6 und 83.0 (t, C-5), 2x 79.1 (q, C-2), 68.5 (s, H-1), 63.4 und 63.3 (s, PMB), 55.4 (p, PMB), 41.6 und 40.8 (s, C-3), 39.3 und 39.2 (q, C-4), 26.6 (p, TBDPS), 26.1 (p, TBS), 25.2, 25.0, 24.8 und 24.7 (p, H-12), 22.6 und 22.3 (p, H-13), 19.6 (q, TBDPS), 2x 18.4 (q, TBS), -3.5 und -3.5 (p, TBS), -4.7 und -4.7 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 775.4190, gefunden: 775.4200, $\Delta = 1.3$ ppm.

(2R,E)-5-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7-{4-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl}-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-6-enal

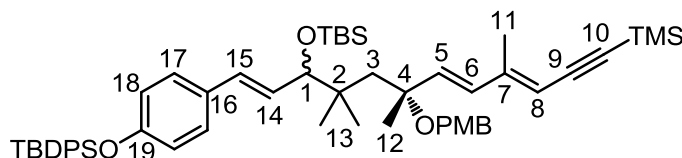


Zu einer Lösung des Alkohols **141** (60 mg, 79.7 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (4 mL) werden bei 0°C nacheinander NaHCO_3 (34 mg, 398.5 μmol , 5.0 Äq.) und das DESS-MARTIN-Reagenz (49 mg, 119.6 μmol , 1.5 Äq.) gegeben und die Suspension für 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach weiteren 20 min bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von einer wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung beendet und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 12:1) ergibt die Titelverbindung (59 mg, 78.5 μmol, 98 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.27$ (PE:EE = 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 9.82 und 9.78 (2x s, 1H, H-1), 7.75-7.73 (m, 4H, TBDPS), 7.47-7.37 (m, 6H, TBDPS), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB), 7.11-7.08 (m, 2H, H-9), 6.89 und 6.89 (2x d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB), 6.74-6.71 (m, 2H, H-10), 6.28 und 6.25 (2x d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 5.93 und 5.91 (2x dd, $J = 15.9, 8.2$ Hz, 1H, H-6), 4.50, 4.49 und 4.44 (3x d, $J = 10.7$ Hz, 2H, PMB), 3.90 und 3.88 (2x d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-5), 3.81 und 3.81 (2x s, 3H, PMB), 1.93 und 1.92 (2x d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 1.77 und 1.75 (2x d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 1.39 und 1.37 (2x s, 3H, H-13), 1.12 (s, 9H, TBDPS), 1.00, 1.00 und 0.91 (3x s, 6H, H-12), 0.90 und 0.89 (2x s, 9H, TBS), 0.00 und -0.02 (2x s, 3H, TBS), -0.07 und -0.08 (2x s, 3H, TBS); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 206.2 und 206.1 (t, C-1), 159.2 (q, PMB), 155.3 und 155.2 (q, C-11), 135.6 (t, TBDPS), 2x 133.0 (q, TBDPS), 131.5 und 131.4 (t, C-7), 2x 130.8 (q, PMB), 130.3 und 130.2 (q, C-8), 130.1 (t, TBDPS), 2x 129.0 (t, PMB), 128.1 und 127.9 (t, C-6), 127.9 (t, TBDPS), 2x 127.4 (t, C-9), 2x 119.8 (t, C-10), 2x 113.9 (t, PMB), 84.1 und 84.0 (q, C-2), 82.2 und 82.0 (t, C-5), 66.0 und 65.8 (s, PMB), 55.4 (p, PMB), 44.8 und 44.3 (s, C-3), 39.5 und 39.4 (q, C-4), 26.6 (p, TBDPS), 2x 26.1 (p, TBS), 25.6, 25.2, 25.2 und 25.1 (p, H-12), 21.4 und 21.1 (p, H-13), 19.6 (q, TBDPS), 18.4 und 18.3 (q, TBS), -3.5 und -3.6 (p, TBS), -4.7 und -4.8 (p, TBS); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₄₆H₆₂O₅Si₂Na [M+Na]⁺ 773.4034, gefunden: 773.4036, Δ = 0.3 ppm.

***tert*-Butyl{4-[(1*E*,6*R*,7*E*,9*E*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4,6,9-tetramethyl-12-(trimethylsilyl)dodeca-1,7,9-trien-11-in-1-yl]phenoxy}diphenylsilan (140)**

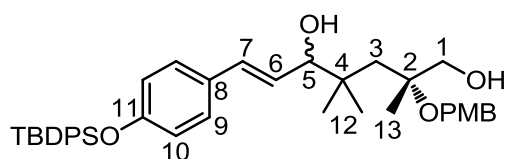


Zu einer Lösung des Phosphonats **45** (207 mg, 718 μmol, 2.2 Äq.) in THF (10 mL) wird bei -78 °C NaHMDS ($c = 2.0$ mol/L in THF, 0.39 mL, 782 μmol, 2.4 Äq.) gegeben und die Lösung für 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Aldehyds (245 mg, 326 μmol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch über Nacht langsam auf RT aufgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet

und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 300:1 \rightarrow 100:1) ergibt Trien **140** (175 mg, 311 μmol , 95 %, *d.r.* = 4:1) als schwach gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ = 7.16 ppm) δ 7.81-7.78 (m, 4H, TBDPS), 7.32-7.27 (m, 2H, PMB), 7.16-7.12 (m, 6H, TBDPS), 7.02-6.99 (m, 2H, H-17), 6.85-6.81 (m, 4H, H-18, PMB), 6.35, 6.31 und 6.30 (3x d, J = 15.7 Hz, 1H, H-15), 6.26 und 6.22 (2x d, J = 15.7 Hz, 1H, H-6), 6.09, 6.07, 6.03, 6.01, 5.99 und 5.95 (6x d, J = 15.7 Hz, 2H, H-14, H-5), 5.59 und 5.58 (2x s, 1H, H-8), 4.38-4.26 (m, 2H, PMB), 3.97 und 3.93 (2x d, J = 7.7 Hz, 1H, H-1), 3.31 und 3.31 (2x s, 3H, PMB), 2.12 und 2.10 (2x s, 3H, H-11), 2.08, 1.91, 1.84 und 1.68 (4x d, J = 14.7 Hz, 2H, H-3), 1.29 und 1.27 (2x s, 3H, H-12), 1.18, 1.17 und 1.13 (3x s, 6H, H-13), 1.17 (s, 9H, TBDPS), 1.01 und 1.01 (2x s, 9H, TBS), 0.29 (s, 9H, TMS), 0.08 und 0.06 (2x s, 3H, TBS), 2x 0.00 (2x s, 3H, TBS); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6 , C_6D_6 = 128.06 ppm) δ 3x 159.5 (q, PMB), 2x 155.7 und 2x 155.6 (q, C-19), 148.3, 148.0 und 147.9 (q, C-7), 140.1, 140.0 und 140.0 (t, C-5), 135.8 (t, TBDPS), 133.3, 133.2 und 133.2 (q, TBDPS), 132.3, 132.3, 132.2 und 132.2 (q, PMB), 131.8, 131.7 und 131.7 (t, C-15), 131.0, 130.9, 130.9 und 130.8 (t, C-6), 131.0, 130.9, 130.9 und 130.8 (q, C-16), 130.3 (t, TBDPS), 129.1, 129.1, 129.0 und 129.0 (t, PMB), 128.8 und 128.6 (t, C-14), 128.3 und 128.2 (t, TBDPS), 127.8 (t, C-17), 120.3 (t, C-18), 2x 114.1 (t, PMB), 110.5, 110.4, 109.3 und 109.3 (t, C-8), 104.6 und 104.5 (q, C-9), 101.8 und 101.7 (q, C-10), 83.2 und 82.9 (t, C-1), 79.0, 79.0, 78.9 und 78.8 (q, C-4), 64.7 und 64.6 (s, PMB), 54.8 (p, PMB), 48.8, 48.7, 47.9 und 47.8 (s, C-3), 2x 40.1 (q, C-2), 26.7 (p, TBDPS), 26.3, 25.7, 25.6 und 25.5 (p, C-13), 26.2 (p, TBS), 25.3 und 25.1 (p, C-12), 19.7 (q, TBDPS), 18.6 (q, TBS), 15.7 und 15.5 (p, C-11), 1.4 (p, TMS), -3.4, -4.6 und -4.6 (p, TBS); **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für: $\text{C}_{55}\text{H}_{76}\text{O}_4\text{Si}_3\text{Na}$ 907.4949 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 907.4954, Δ = 0.6 ppm.

(2*R*,*E*)-7-{4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl}-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-6-en-1,5-diol

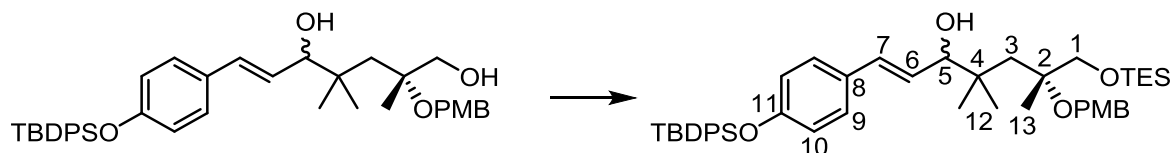


Zu einer Lösung des PMP-Acetals **150** (18 mg, 28 μmol , 1.0 Äq.) in Toluol (2 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *Di*BAlH (c = 1.2 mol/L in Toluol, 0.09 mL, 113 μmol , 4.0 Äq.) gegeben und das

Gemisch über Nacht auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wird anschließend bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch Zugabe von Ethylacetat beendet und nach Zugabe einer wässrigen Lösung von Rochelles Salz bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 \rightarrow 3:1) ergibt die Titelverbindung (13 mg, 20 μmol , 71 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.36$ (PE:EE = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.73-7.72 (m, 4H, TBDPS), 7.45-7.36 (m, 6H, TBDPS), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, PMB), 7.11-7.09 (m, 2H, H-9), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, PMB), 6.72-6.69 (m, 2H, H-10), 6.39 und 6.38 (2x d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.07 und 6.07 (2x dd, $J = 15.9, 6.7$ Hz, 1H, H-6), 4.48, 4.46, 4.46 und 4.41 (4x d, $J = 10.3$ Hz, 2H, PMB), 4.13 und 4.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-5), 3.77 und 3.77 (2x s, 3H, PMB), 3.70-3.60 (m, 2H, H-1), 3.41 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OH), 2.12 und 1.77 (2x d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H-3), 2.02 (br s, 1H, OH), 1.73 und 1.30 (2x d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H-3), 1.42 und 1.38 (2x s, 3H, H-13), 1.11 (s, 9H, TBDPS), 1.11, 1.02 und 0.93 (3x s, 6H, H-12); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 159.4 und 159.3 (q, PMB), 155.2 und 155.1 (q, C-11), 135.6 (t, TBDPS), 133.0, 133.0, 133.0 und 132.9 (q, TBDPS), 131.4 und 131.0 (t, C-7), 2x 130.4 (q, C-8), 130.3 (q, PMB), 130.0 (t, TBDPS), 129.6 und 129.4 (t, PMB), 127.9 (t, TBDPS), 127.5 und 127.4 (t, C-9), 127.3 und 127.2 (t, C-6), 119.8 und 119.8 (t, C-10), 114.2 und 114.1 (t, PMB), 80.0 und 78.6 (t, C-5), 79.5 und 79.4 (q, C-2), 68.4 und 68.1 (s, C-1), 2x 64.3 (s, PMB), 55.4 (p, PMB), 46.5 und 45.9 (s, C-3), 39.5 und 39.4 (q, C-4), 27.4, 26.9 und 24.8 (p, C-12), 26.6 (p, TBDPS, C-12), 22.1 und 21.0 (p, C-13), 19.6 (q, TBDPS), **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 661.3325, gefunden: 661.3326, $\Delta = 0.2$ ppm.

(6*R,E*)-1-{4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl}-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4,6-trimethyl-7-[(triethylsilyl)oxy]hept-1-en-3-ol (155)

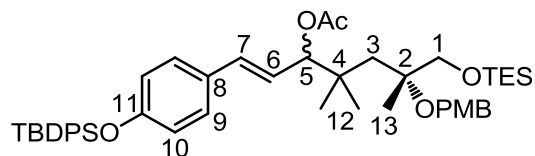


Zu einer Lösung des Diols (9 mg, 14.1 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) werden nacheinander Imidazol (2 mg, 21.2 μmol , 1.5 Äq.) und TESCO (3 μL , 16.9 μmol , 1.2 Äq.) gegeben und das Gemisch für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organi-

schen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 \rightarrow 10:1) ergibt die Titelverbindung **155** (9 mg, 11.9 μmol , 84 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.58$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.73-7.71 (m, 4H, TBDPS), 7.45-7.35 (m, 6H, TBDPS), 7.26-7.23 (m, 2H, PMB), 7.10-7.07 (m, 2H, H-9), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB), 6.70-6.68 (m, 2H, H-10), 6.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.07 (dd, $J = 15.9, 6.7$ Hz, 1H, H-6), 4.58, 4.57, 4.54 und 4.46 (4x d, $J = 10.5$ Hz, 2H, PMB), 4.27 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H, OH), 4.09 und 4.00 (2x ddd, $J = 6.7, 5.2, 0.8$ Hz, 1H, H-5), 3.76 und 3.76 (2x s, 3H, PMB), 3.81, 3.69, 3.59 und 3.54 (4x d, $J = 10.2$ Hz, 2H, H-1), 1.98, 1.73, 1.62 und 1.32 (4x d, $J = 15.3$ Hz, 2H, H-3), 1.42 und 1.37 (2x s, 3H, H-13), 1.10 (s, 9H, TBDPS), 1.09 und 0.89 (2x s, 6H, H-12), 1.02-0.95 (m, 15H, H-12, TES), 0.63 und 0.62 (2x q, $J = 7.9$ Hz, 6H, TES); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 159.2 und 159.2 (q, PMB), 2x 155.0 (q, C-11), 135.6 (t, TBDPS), 3x 133.1 (q, TBDPS), 130.9 und 130.7 (t, C-7), 130.7 und 130.4 (q, C-8), 2x 130.7 (q, PMB), 130.0 (t, TBDPS), 129.5 und 129.4 (t, PMB), 127.9 (t, TBDPS), 127.8 und 127.7 (t, C-6), 2x 127.4 (t, C-9), 2x 119.7 (t, C-10), 114.0 (t, PMB), 79.9 und 79.4 (q, C-2), 79.3 und 78.2 (t, C-5), 69.4 und 68.6 (s, C-1), 65.4 und 64.8 (s, PMB), 55.3 (p, PMB), 48.4 und 46.8 (s, C-3), 39.9 und 39.8 (q, C-4), 27.7, 27.0, 26.8 und 25.7 (p, C-12), 26.6 (p, TBDPS), 22.6 und 20.7 (p, C-13), 19.6 (q, TBDPS), 2x 7.0 (p, TES), 2x 4.5 (s, TES). Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

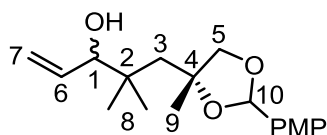
(6*R,E*)-1-{4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]phenyl}-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4,6-trimethyl-7-[(triethylsilanyl)oxy]hept-1-en-3-yl acetat (154**)**



Zu einer Lösung des Allylalkohols **155** (44 mg, 58 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) werden nacheinander Pyridin (2 mL), Ac_2O (1 mL) und DMAP (1 mg, 8 μmol , 0.1 Äq.) gegeben und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Hochvakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt Acetat **154** (45 mg, 58 μmol , quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.64$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.73-7.71 (m, 4H, TBDPS), 7.45-7.35 (m, 6H, TBDPS), 7.26-7.24 (m, 2H, PMB), 7.11-7.07 (m, 2H, H-9), 6.85 und 6.84 (2x d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 6.71-6.68 (m, 2H, H-10), 6.43 und 6.41 (2x d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 5.99 und 5.97 (2x dd, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H, H-6), 5.25 und 5.19 (2x d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 4.47 und 4.44 (2x d, $J = 10.9$ Hz, 2H, PMB), 3.78 und 3.77 (2x s, 3H, PMB), 3.59-3.51 (m, 2H, H-1), 2.06 und 2.04 (2x s, 3H, OAc), 1.79 und 1.72 (2x d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H-3), 1.58 und 1.50 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H-3), 2x 1.33 (2x s, 3H, H-13), 1.10 (s, 9H, TBDPS), 1.10, 1.08 und 1.07 (3x s, 6H, H-12), 0.94 und 0.93 (2x t, $J = 8.0$ Hz, 9H, TES), 2x 0.58 (2x q, $J = 8.0$ Hz, 6H, TES); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 170.5 und 170.4 (q, OAc), 158.8 (q, PMB), 2x 155.5 (q, C-11), 135.6 (t, TBDPS), 133.8 und 133.5 (t, C-7), 2x 132.9 (q, TBDPS), 132.1 und 132.0 (q, PMB), 130.0 (t, TBDPS), 129.9 und 129.8 (q, C-8), 129.0 und 128.9 (t, PMB), 127.9 (t, TBDPS), 127.7 und 127.6 (t, C-9), 123.0 und 122.8 (t, C-6), 2x 119.8 (t, C-10), 113.7 (t, PMB), 83.2 und 82.8 (t, C-5), 78.9 und 78.8 (q, C-2), 69.4 und 69.3 (s, C-1), 2x 64.0 (s, PMB), 2x 55.4 (p, PMB), 42.2 und 41.8 (s, C-3), 38.2 und 38.1 (q, C-4), 26.6 (p, TBDPS), 24.8, 24.7, 24.7 und 24.5 (p, C-12), 22.8 und 22.6 (p, C-13), 21.4 (p, OAc), 19.6 (q, TBDPS), 7.0 (p, TES), 4.5 (s, TES); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 817.4296, gefunden: 817.4295, $\Delta = 0.1$ ppm.

5-[(4R)-2-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4,4-dimethylpent-1-en-3-ol

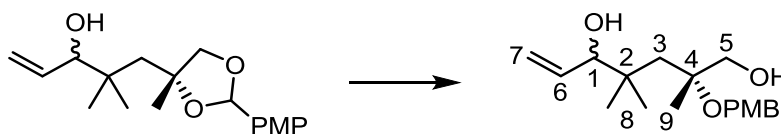


Aldehyd **143** (815 mg, 2.93 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (50 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wird Vinylmagnesiumbromid ($c = 1.0$ mol/L in THF; 5.86 mL, 5.86 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht langsam auf RT aufgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1 \rightarrow 5:1) ergibt die Titelverbindung (777 mg, 2.54 mmol, 87 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.49$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm) δ 7.51-7.47 und 7.46-7.41 (2x m, 2H, PMP), 6.79-6.74 (m, 2H, PMP), 5.99-5.82 (m, 1H, H-6), 5.89, 5.89,

5.85 und 5.73 (4x s, 1H, H-10), 5.40, 5.34, 5.28 und 5.21 (4x ddd, $J = 17.2, 2.1, 1.4$ Hz, 1H, H-7), 5.15, 5.10, 5.10 und 5.04 (4x ddd, $J = 10.5, 2.1, 1.4$ Hz, 1H, H-7), 4.13-4.06 und 3.84-3.81 (2x m, 1H, H-1), 3.76, 3.62, 3.58, 3.55, 3.47, 3.44 und 3.33 (7x d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-5), 3.28, 3.27, 3.26 und 3.24 (4x s, 3H, PMP), 1.97, 1.86, 1.71 und 1.66 (4x d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 1.64, 1.56, 1.20 und 1.05 (4x d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 1.35, 1.28 und 1.21 (3x s, 3H, H-9), 1.06, 1.04, 1.03, 1.0, 0.96, 0.94 und 0.94 (7x s, 6H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm) δ 160.9, 160.9, 160.8 und 160.8 (q, PMP), 138.6, 138.6, 138.2 und 138.0 (t, C-6), 131.3, 131.0, 130.6 und 130.6 (q, PMP), 128.5, 128.4, 128.4 und 128.3 (t, PMP), 116.0, 115.9, 115.8 und 115.8 (s, C-7), 114.2, 114.1, 114.0 und 114.0 (t, PMP), 104.3, 104.1, 103.8 und 103.2 (t, C-10), 82.3, 82.2, 82.0 und 81.7 (q, C-4), 80.1, 79.9, 78.3 und 77.9 (t, C-1), 79.4, 79.0, 78.6 und 77.7 (s, C-5), 54.8, 54.8 und 54.8 (p, PMP), 49.0, 48.4, 47.4 und 47.4 (s, C-3), 38.9, 38.7, 38.7 und 38.7 (q, C-2), 27.3, 26.7, 25.7 und 24.0 (p, C-9), 26.5, 26.4, 26.3, 26.2, 26.1, 25.1 und 24.2 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.1729, gefunden: 329.1730, $\Delta = 0.3$ ppm.

(2R)-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-6-en-1,5-diol

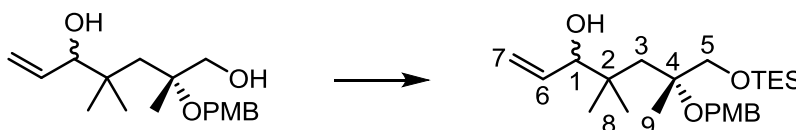


Zu einer Lösung des Acetals (34 mg, 111 μmol , 1.0 Äq.) in Toluol (4 mL) wird bei -78 °C DiBAIH ($c = 1.2$ mol/L in Toluol; 0.46 mL, 555 μmol , 5.0 Äq.) gegeben und das Gemisch über Nacht langsam auf RT aufgewärmt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch erneut auf -78 °C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Ethylacetat beendet. Es wird eine gesättigte wässrige Lösung von Rochelle's Salz zugegeben und bis zur vollständigen Phasentrennung kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 \rightarrow 3:1) ergibt die Titelverbindung (34 mg, 111 μmol , quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ (PE:EE = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.27-7.25 (m, 2H, PMB), 6.89-6.87 (m, 2H, PMP), 5.93 und 5.88 (2x dd, $J = 10.5, 6.1$ Hz, 1H, H-6), 5.22-5.13 (m, 2H, H-7), 4.48, 4.46, 4.43 und 4.41 (4x d, $J = 10.7$ Hz, 2H, PMB), 4.00 und 3.90 (2x d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-1), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.69-3.59 (m, 2H, H-5), 3.40 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, OH), 2.12 (br s, 1H, OH), 2.10 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-3), 1.71 und 1.29 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-3), 1.41 und 1.38 (2x s, 3H, H-9), 1.10, 1.01, 1.00 und 0.90 (4x s, 6H,

H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 159.5 und 159.3 (q, PMB), 137.9 und 137.7 (t, C-6), 130.5 und 130.0 (q, PMB), 129.6 und 129.4 (t, PMB), 116.6 und 116.2 (s, C-7), 114.2 und 114.1 (t, PMB), 80.2 und 78.8 (t, C-1), 79.5 und 79.4 (q, C-4), 68.4 und 68.1 (s, C-5), 2x 64.3 (s, PMB), 2x 55.4 (p, PMB), 46.3 und 45.8 (s, C-3), 38.9 und 38.8 (q, C-2), 27.2, 26.8, 26.5 und 24.5 (p, C-8), 22.1 und 21.0 (p, C-9); **HRMS** (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331.1885, gefunden: 331.1882, $\Delta = 0.9$ ppm.

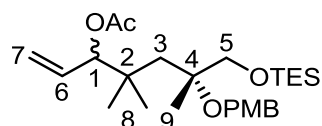
(6R)-6-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-4,4,6-trimethyl-7-(triethylsilyl)hept-1-en-3-ol (160)



Zu einer Lösung des Diols (50 mg, 162 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) werden bei 0 °C nacheinander Imidazol (17 mg, 243 μmol , 1.5 Äq.) und TESC1 (0.03 mL, 194 μmol , 1.2 Äq.) gegeben und die Lösung für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 \rightarrow 10:1) ergibt den TES-Ether **160** (68 mg, 161 μmol , quant.) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.26-7.23 (m, 2H, PMB), 6.87-6.84 (m, 2H, PMP), 5.90 und 5.96 (2x ddd, $J = 10.6, 6.6, 2.3$ Hz, 1H, H-6), 5.15 (ddd, $J = 17.4, 2.2, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 5.10 (ddd, $J = 10.5, 2.2, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 4.57, 4.55, 4.53 und 4.45 (4x d, $J = 10.4$ Hz, 2H, PMB), 4.23 und 4.22 (2x d, $J = 5.3$ Hz, 1H, OH), 3.98 und 3.89 (2x dd, $J = 6.3, 5.3$ Hz, 1H, H-1), 2x 3.78 (s, 3H, PMB), 3.78, 3.68, 3.58 und 3.53 (4x d, $J = 10.2$ Hz, 2H, H-5), 1.95, 1.71, 1.60 und 1.30 (4x d, $J = 15.3$ Hz, 2H, H-3), 1.40 und 1.36 (2x s, 3H, H-9), 1.07 und 1.00 (s, 3H, H-8), 2x 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, TES), 0.92 und 0.86 (2x s, 3H, H-8), 2x 0.62 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, TES); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 2x 159.2 (q, PMB), 138.1 und 138.0 (t, C-6), 130.9 und 130.7 (q, PMB), 129.5 und 129.4 (t, PMB), 115.9 und 115.8 (s, C-7), 114.0 (t, PMB), 79.8 und 79.4 (q, C-4), 79.5 und 78.4 (t, C-1), 69.4 und 68.5 (s, C-5), 65.4 und 64.8 (s, PMB), 55.3 (p, PMB), 48.3 und 46.7 (s, C-3), 39.2 und 39.1 (q, C-2), 27.6, 26.9, 26.5 und 25.3 (p, C-8), 22.6 und 20.7 (p, C-9), 7.0 und 6.9 (p, TES), 2x 4.5 (s, TES); **HRMS** (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 445.2750, gefunden: 445.2747, $\Delta = 0.7$ ppm.

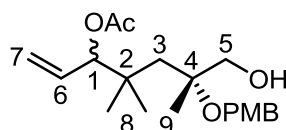
(6R)-6-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-4,4,6-trimethyl-7-(triethylsilyl)hept-1-en-3-yl acetat (161)



Zu einer Lösung des Allylkohols **160** (67 mg, 159 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (4 mL) werden nacheinander Pyridin (2 mL), Ac_2O (1 mL) und DMAP (1 mg, kat.) gegeben und das Gemisch über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt die Titelverbindung **161** (74 mg, 159 μmol , quant.) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.27-7.25 (m, 2H, PMB), 6.87-6.84 (m, 2H, PMB), 5.85 (ddd, $J = 14.7, 10.3, 5.9$ Hz, 1H, H-6), 5.90-5.79 (m, 1H, H-6), 5.23-5.14 (m, 3H, H-1, H-7), 5.07 (dd, $J = 5.9, 1.0$ Hz, 1H, H-1), 4.48 und 4.44 (2x d, $J = 11.1$ Hz, 2H, PMB), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.59, 3.56 und 3.53 (3x d, $J = 10.3$ Hz, 2H, H-5), 2.08 und 2.06 (2x s, 3H, OAc), 1.76 und 1.71 (2x d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-3), 1.53 und 1.50 (2x d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-3), 1.33 (s, 3H, H-9), 1.09, 1.07 und 1.05 (3x s, 6H, H-8), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, TES), 0.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, TES); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 2x 170.4 (q, OAc), 158.8 (q, PMB), 133.9 und 133.7 (t, C-6), 132.1 und 132.0 (q, PMB), 2x 128.9 (t, PMB), 118.3 und 117.9 (s, C-7), 113.7 (t, PMB), 82.9 und 82.6 (t, C-1), 78.8 und 78.7 (q, C-4), 69.3 und 69.2 (s, C-5), 2x 64.0 (s, PMB), 55.4 (p, PMB), 41.9 und 41.7 (s, C-3), 37.6 und 37.5 (q, C-2), 24.8, 24.6, 24.5 und 24.5 (p, C-8), 22.8 und 22.6 (p, C-9), 21.3 (p, OAc), 7.0 (p, TES), 4.5 (s, TES); **HRMS** (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.2856, gefunden: 487.2850, $\Delta = 1.2$ ppm.

(6R)-7-Hydroxy-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4,6-trimethylhept-1-en-3-yl acetat (159)

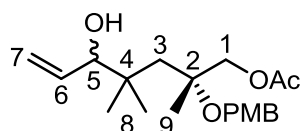


Zu einer Lösung des Silylethers **161** (760 mg, 1.64 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (32 mL) wird eine Lösung von PPTS (822 mg, 3.27 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und das Gemisch für 2.5 h gerührt. Die Reaktion wird anschließend durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet

und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 \rightarrow 2:1) ergibt den Alkohol **159** (574 mg, 1.64 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ (PE:EE = 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.27-7.25 (m, 2H, PMB), 6.88-6.86 (m, 2H, PMB), 5.87-5.76 (m, 1H, H-6), 5.24-5.16 (m, 3H, H-7, H-1), 5.11 (dt, $J = 6.9, 1.0$ Hz, 1H, H-1), 4.41, 4.38, 4.35 und 4.33 (4x d, $J = 10.4$ Hz, 2H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.55, 3.53, 3.50 und 3.46 (4x dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 2H, H-5), 2.08 und 2.06 (2x s, OAc), 1.98 und 1.94 (2x t, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 1.88 und 1.81 (2x d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-3), 1.52 und 1.44 (2x d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-3), 1.36 und 1.35 (2x s, 3H, H-9), 1.08, 1.07 und 1.05 (3x s, 6H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 170.5 und 170.4 (q, OAc), 159.2 und 159.1 (q, PMB), 133.6 und 133.4 (t, C-6), 131.1 und 131.0 (q, PMB), 129.2 und 129.1 (t, PMB), 118.7 und 118.6 (s, C-7), 2x 114.0 (t, PMB), 82.5 und 82.3 (t, C-1), 2x 78.8 (q, C-4), 2x 68.2 (s, C-5), 63.6 und 63.5 (s, PMB), 55.4 (p, PMB), 42.3 und 41.8 (s, C-3), 37.4 und 37.3 (q, C-2), 24.9, 24.7, 24.7 und 24.6 (p, C-8), 22.2 und 21.9 (p, C-9), 21.3 (p, OAc); **HRMS** (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.1998, gefunden: 373.1991, $\Delta = 1.9$ ppm.

(2R)-5-Hydroxy-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4,4-trimethylhept-6-en-1-yl acetat (162)

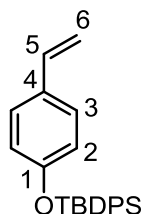


Zu einer Lösung des TES-Ethers **161** (103 mg, 222 μmol , 1.0 Äq.) in THF (10 mL) wird bei 0 °C eine Lösung aus TBAF (91 mg, 288 μmol , 1.3 Äq.) in THF (5 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch für 20 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 \rightarrow 2:1) ergibt den Allylkohl **162** (29 mg, 83 μmol , 37 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.24-7.21 (m, 2H, PMB), 6.87-6.84 (m, 2H, PMB), 5.87 und 5.86 (2x dd, $J = 17.1, 10.7$ Hz, 1H, H-6), 5.19-5.10 (m, 2H, H-7), 4.50 und 4.47 (2x d, $J = 12.1$ Hz, 2H, PMB), 4.46 und 4.42 (2x d, $J = 10.3$ Hz, 2H, PMB), 4.26, 4.21, 4.20 und 3.96 (4x d, $J = 11.6$ Hz, 2H, H-1), 3.99-3.96 (m,

¹H, H-5), 3.91 (ddt, *J* = 6.5, 5.0, 1.1 Hz, 1H, H-5), 3.85 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, OH), 2x 3.78 (2x s, 3H, PMB), 3.70 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, OH), 2x 2.10 (2x s, 3H, OAc), 2.04 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-3), 1.76 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-3), 1.64 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-3), 1.44 und 1.39 (2x s, 3H, H-9), 1.08, 1.00, 0.94 und 0.88 (4x s, 6H, H-8); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 170.9 und 170.8 (q, OAc), 2x 159.4 (q, PMB), 137.8 und 137.6 (t, C-6), 130.1 und 129.8 (q, PMB), 129.6 und 129.4 (t, PMB), 116.3 und 116.1 (s, C-7), 114.1 (t, PMB), 79.5 und 78.4 (t, C-5), 77.9 und 77.8 (q, C-4), 68.9 und 68.6 (s, C-1), 65.2 und 64.8 (s, PMB), 55.4 (p, PMB), 48.2 und 46.9 (s, C-3), 39.1 und 39.0 (q, C-2), 27.2, 26.9, 26.4 und 25.1 (p, C-8), 22.7 und 21.1 (p, C-9), 21.1 und 20.7 (p, OAc); HRMS (EI): *m/z*: berechnet für C₂₀H₃₀O₅Na [M+Na]⁺ 373.1991, gefunden: 373.1991, Δ = 0.0 ppm.

***tert*-Butyldiphenyl(4-vinylphenoxy)silan⁷⁶ (163)**



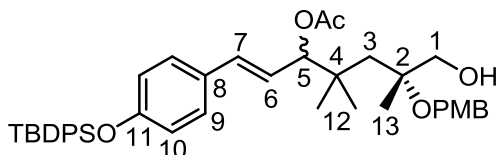
Zu einer Lösung aus Methyltriphenylphosphoniumbromid (23.1 g, 64.7 mmol, 1.5 Äq.) in THF (70 mL) wird bei 0 °C ⁿBuLi (*c* = 2.5 mol/L in Hexan, 25.9 mL, 64.7 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und für weitere 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxybenzaldehyd (15.5 g, 43.1 mmol, 1.0 Äq.) in THF (70 ml) zugetropft und die Reaktionslösung nach erfolgter Zugabe auf RT aufgewärmt. Nach 4 h wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet und die wässrige Phase mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE → PE:EE = 20:1) ergibt das Styrol **163** (12.1 g, 33.7 mmol, 78 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.76-7.74 (m, 4H, TBDPS), 7.47-7.37 (m, 6H, TBDPS), 7.19-7.16 (m, 2H, H-3), 6.76-6.74 (m, 2H, H-2), 6.61 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H-5), 5.56 (dd, *J* = 17.6, 0.9 Hz, 1H, H-6), 5.10 (dd, *J* = 10.9, 0.8 Hz, 1H, H-6), 1.13 (s, 9H, TBDPS), ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 155.6 (q, C-1), 136.4 (t, C-5), 135.6 (t, TBDPS), 133.0 (q, TBDPS), 130.8 (q, C-4), 130.1 (t, TBDPS), 127.9 (t,

⁷⁶ C. K.-W. Kwong, R. Huang, M. Zhang, M. Shi, P. H. Toy, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2369-2376.

TBDPS), 127.3 (t, C-3), 119.8 (t, C-2), 111.7 (s, C-6), 26.7 (p, TBDPS), 19.6 (q, TBDPS);
HRMS (EI): m/z : berechnet für $C_{24}H_{26}OSi$ $[M]^+$ 358.1753, gefunden: 358.1754, $\Delta = 0.3$ ppm.

(6*R,E*)-1-{4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl}-7-hydroxy-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4,6-trimethylhept-1-en-3-yl acetat (153)

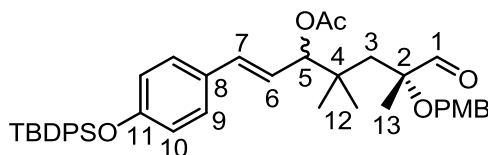


Eine Lösung des WHITE Katalysators (**164**) (17 mg, 4.9 μ mol, 0.1 Äq.) und Benzochinon (10 mg, 97.0 μ mol, 2 Äq.) in Dioxan (3 mL) wird zu Allylacetat **159** (17 mg, 49.0 μ mol, 1.0 Äq.) gegeben. Eisessig (10 μ L, 194.0 μ mol, 4.0 Äq.) und eine Lösung aus Boronsäure **165** (36 mg, 97.0 μ g, 4.0 Äq.) werden hinzugefügt und das Gemisch für 10 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus Boronsäure **165** (18 mg, 48.0 μ mol, 1.0 Äq.), WHITE Katalysator (**164**) (17 mg, 4.9 μ mol, 0.1 Äq.) und Benzochinon (10 mg, 97.0 μ mol, 2.0 Äq.) in Dioxan (1 mL) zugegeben und 18 h bei 40 °C gerührt. Es wird erneut eine Lösung aus Boronsäure **165** (18 mg, 48.0 μ mol, 1.0 Äq.), WHITE Katalysator (**164**) (17 mg, 4.9 μ mol, 0.1 Äq.), Benzochinon (10 mg, 97.0 μ mol, 2.0 Äq.) und Eisessig (10 μ L, 194.0 μ mol, 4.0 Äq.) in Dioxan (1 mL) zugegeben und für weitere 3 h bei 40 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 \rightarrow 3:1) ergibt das Styrol **153** (28 mg, 41.1 μ mol, 84 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.41$ (PE:EE = 2:1); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 7.71-7.70 (m, 4H, TBDPS), 7.44-7.41 (m, 2H, TBDPS), 7.38-7.35 (m, 4H, TBDPS), 7.26-7.24 (m, 2H, PMB), 7.10-7.09 und 7.07-7.05 (2x m, 2H, H-9), 6.87-6.85 (m, 2H, PMB), 6.70-6.67 (m, 2H, H-10), 2x 6.39 (2x d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-7), 5.95 und 5.93 (2x dd, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H, H-6), 5.27 und 5.24 (2x d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 4.40, 4.37, 4.35 und 4.32 (4x d, $J = 10.8$ Hz, 2H, PMB), 3.79 und 3.78 (2x s, 3H, PMB), 3.55 und 3.54 (2x dd, $J = 10.9, 5.4$ Hz, 1H, H-1), 3.48 und 3.46 (2x dd, $J = 10.8, 6.8$ Hz, 1H, H-1), 2.05 und 2.04 (2x s, 3H, OAc), 1.93 und 1.86 (2x dd, $J = 6.6, 5.6$ Hz, 1H, OH), 1.91 und 1.82 (2x d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-3), 1.54 und 1.44 (2x d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-3), 1.36 und 1.35 (2x s, 3H, H-13), 1.09 (s, 9H, TBDPS), 1.09, 1.07 und 1.07 (3x s, 6H, H-12); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm) δ 170.6 und

170.5 (q, OAc), 2x 159.2 (q, PMB), 155.7 und 155.6 (q, C-11), 135.6 (t, TBDPS), 2x 134.2 (t, C-7), 2x 132.9 (q, TBDPS), 131.1 und 131.0 (q, PMB), 130.1 (t, TBDPS), 2x 129.6 (q, C-8), 129.3 und 129.2 (t, PMB), 127.9 (t, TBDPS), 2x 127.7 (t, C-9), 122.6 und 122.4 (t, C-6), 119.9 und 119.8 (t, C-10), 2x 114.0 (t, PMB), 82.7 und 82.5 (t, C-5), 2x 78.8 (q, C-2), 2x 68.2 (s, C-1), 63.6 und 63.5 (s, PMB), 55.4 (p, PMB), 42.6 und 42.0 (s, C-3), 38.0 und 37.9 (q, C-4), 26.6 (p, TBDPS), 25.1, 24.8 und 24.8 (p, C-12), 22.2 und 22.0 (p, C-13), 2x 21.5 (p, OAc), 19.6 (q, TBDPS); **HRMS** (EI): m/z : berechnet für $C_{42}H_{52}O_6SiNa$ $[M+Na]^+$ 703.3431, gefunden: 703.3428, $\Delta = 0.4$ ppm.

(6*R,E*)-1-{4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl}-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4,6-trimethyl-7-oxohept-1-en-3-yl acetat

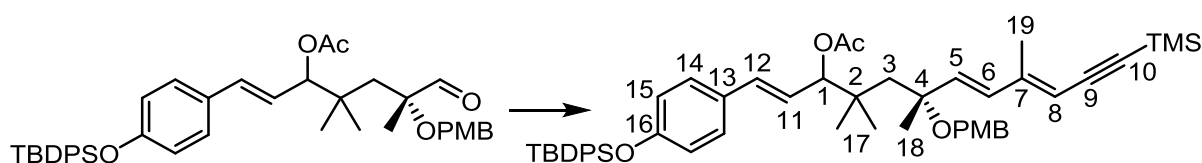


Zu einer Lösung des Alkohols **153** (10 mg, 14.7 μ mol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) werden bei 0 °C nacheinander $NaHCO_3$ (19 mg, 220.5 μ mol, 15 Äq.) und das DESS-MARTIN-Reagenz (28 mg, 66.1 μ mol, 4.5 Äq.) gegeben und die Lösung langsam auf RT aufgewärmt. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von einer wässrigen $Na_2S_2O_3$ -Lösung beendet. Es wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und dann die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 \rightarrow 10:1) ergibt die Titelverbindung (7.2 mg, 10.6 μ mol, 72 %) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 9.81 und 9.76 (2x s, 1H, H-1), 7.72-7.69 (m, 4H, TBDPS), 7.45-7.41 (m, 2H, TBDPS), 7.38-7.34 (m, 4H, TBDPS), 7.31-7.28 (m, 2H, PMB), 7.09-7.07 (m, 2H, H-9), 6.89-6.87 (m, 2H, PMB), 6.70-6.68 (m, 2H, H-10), 6.41 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 5.90 und 5.89 (2x dd, $J = 15.9, 7.9$ Hz, 1H, H-6), 5.21 und 5.17 (dd, $J = 7.9, 0.6$ Hz, 1H, H-5), 4.49, 4.49, 4.46 und 4.42 (4x d, $J = 10.9$ Hz, 2H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 2.04 und 2.03 (2x s, 3H, OAc), 1.90, 1.82, 1.78 und 1.76 (4x d, $J = 15.0$ Hz, 2H, H-3), 1.38 und 1.37 (2x s, 3H, H-13), 1.09 (s, 9H, TBDPS), 1.04 (s, 3H, H-12), 0.96 und 0.95 (2x s, 3H, H-12); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm) δ 206.1 und 205.7 (t, C-1), 170.4 und 170.3 (q, OAc), 159.3 (q, PMB), 2x 155.7 (q, C-11), 135.6 (t, TBDPS), 134.4 und 134.3 (t, C-7), 132.9 (q, TBDPS), 2x 130.6 (q, PMB), 130.1 (t, TBDPS), 129.6 und 129.5

(q, C-8), 129.1 und 129.0 (t, PMB), 127.9 (t, TBDPS), 2x 127.7 (t, C-9), 122.2 und 122.0 (t, C-6), 119.9 (t, C-10), 2x 114.0 (t, PMB), 83.9 und 83.8 (q, C-2), 82.3 und 82.2 (t, C-5), 66.1 und 66.0 (s, PMB), 55.4 (p, PMB), 45.2 und 44.6 (s, C-3), 38.1 und 38.0 (q, C-4), 26.6 (p, TBDPS), 25.5, 25.3, 25.2 und 24.9 (p, C-12), 2x 21.4 (p, OAc), 21.4 und 21.1 (p, C-13), 19.6 (q, TBDPS); **HRMS** (EI): m/z : berechnet für $C_{42}H_{50}O_6SiNa$ $[M+Na]^+$ 701.3274, gefunden: 701.3275, $\Delta = 0.1$ ppm.

(1E,6R,7E,9E)-1-[4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]phenyl]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4,6,9-tetramethyl-12-(trimethylsilyl)dodeca-1,7,9-trien-11-in-3-yl acetat (166)



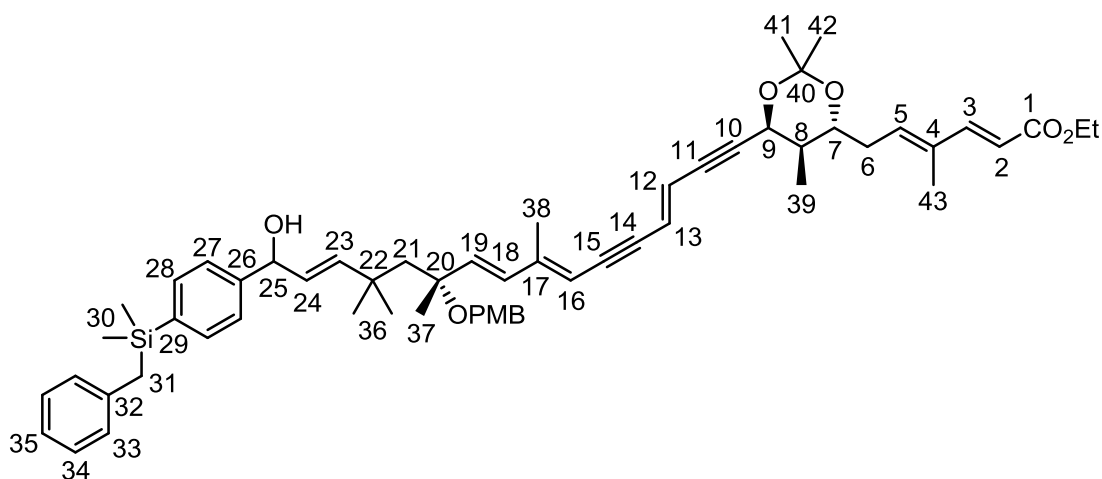
Zu einer Lösung des Phosphonats **45** (31 mg, 106 μ mol, 3.0 Äq.) in THF (1.5 mL) wird bei -78 °C NaHMDS ($c = 2.0$ mol/L in THF, 0.06 mL, 117 μ mol, 3.3 Äq.) gegeben und die entstehende Lösung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Aldehyds (24 mg, 35 μ mol, 1.0 Äq.) in THF (1 mL) zugegeben und das Gemisch über Nacht langsam auf RT aufgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1 \rightarrow 20:1) ergibt das Trien **166** (20.4 mg, 25 μ mol, 71 %) als gelbes Öl.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 7.71-7.70 (m, 4H, TBDPS), 7.44-7.41 (m, 2H, TBDPS), 7.38-7.35 (m, 4H, TBDPS), 7.24-7.22 (m, 2H, PMB), 7.09-7.06 (m, 2H, H-14), 6.86-6.84 (m, 2H, PMB), 6.69-6.68 (m, 2H, H-15), 6.40 und 6.38 (2x d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-12), 6.20 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-6), 5.93 und 5.92 (dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H, H-11), 5.93 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-5), 5.47 (s, 1H, H-8), 5.22 und 5.20 (2x d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-1), 4.32, 4.31, 4.30 und 4.26 (4x d, $J = 10.8$ Hz, 2H, PMB), 3.78 (s, 3H, PMB), 2x 2.03 und 2.02 (3x s, 6H, H-19, OAc), 1.84 und 1.79 (2x d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-3), 1.69 und 1.62 (2x d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-3), 1.43 und 1.42 (2x s, 3H, H-18), 1.09 (s, 9H, TBDPS), 2x 1.02, 1.00 und 0.98 (4x s, 6H, H-17), 0.21 (s, 9H, TMS); **^{13}C -NMR** (125 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm) δ 2x 170.5 (q, OAc), 158.9 (q, PMB), 2x 155.6 (q, C-16), 148.0 und 147.9 (q, C-7), 138.9 und 138.8 (t, C-5), 135.6 (t, TBDPS), 134.0 und 133.9 (t, C-12), 132.9 (q, TBDPS), 131.8 und 131.8 (q, PMB), 131.3 und 131.2 (t, C-6), 130.1 (t, TBDPS), 2x 129.7

(q, C-13), 128.9 und 128.8 (t, PMB), 127.9 (t, TBDPS), 127.7 (t, C-14), 122.6 und 122.5 (t, C-11), 119.8 (t, C-15), 113.8 (t, PMB), 110.0 und 109.9 (t, C-8), 2x 103.7 (q, C-9), 101.8 und 101.7 (q, C-10), 82.5 (t, C-1), 78.7 und 78.6 (q, C-4), 64.3 (s, PMB), 2x 55.4 (p, PMB), 48.9 und 48.7 (s, C-3), 38.3 (q, C-2), 26.6 (p, TBDPS), 25.1 (p, C-18), 25.1, 25.0, 24.9 und 24.8 (p, C-17), 21.5 (p, OAc), 19.6 (q, TBDPS), 15.6 (p, C-19), 0.2 (p, TMS); **HRMS** (EI): m/z : berechnet für $C_{51}H_{64}O_5Si_2Na$ $[M+Na]^+$ 835.4190, gefunden: 835.4191, $\Delta = 0.1$ ppm.

6.2.5 Zusammenfassung und Ausblick

Polyen 173



$Pd(PPh_3)_4$ (1.9 mg, 1.7 μ mol, 0.1 Äq.) wird in der Glovebox in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und anschließend THF (0.5 mL) und eine Lösung des Alkins **68** (10.0 mg, 16.9 μ mol, 1.0 Äq.) in THF (0.5 mL) zugegeben. Nach Zugabe von CuI (0.3 mg, 1.7 μ mol, 0.1 Äq.), einer Lösung aus Vinyljodid **99** (11.6 mg, 25.3 μ mol, 1.5 Äq.) in THF (0.3 mL) und Et_3N (1 Tropfen) wird das Gemisch unter Lichtausschluss über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1 \rightarrow 5:1) ergibt die Titelverbindung **173** (6.8 mg, 7.4 μ mol, 44 %) als gelbes Öl.

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6 , $C_6D_5H = 7.16$ ppm) δ 7.68 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.45-7.40 (m, 4H, H-27, H-28), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB), 7.14-7.10 (m, 2H, H-34), 7.02-6.98 (m, 1H, H-35), 6.92-6.89 (m, 2H, H-33), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB), 6.28 und 6.27 (2x d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-13), 6.22 und 6.20 (2x d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-18), 6.07 und 6.06 (2x d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-12), 5.98 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 5.90 und 5.89 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz,

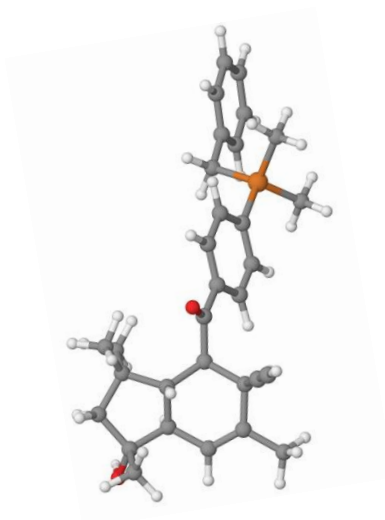
1H, H-23), 5.90-5.86 (m, 1H, H-5), 5.88 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-19), 5.59 (br s, 1H, H-16), 5.54 und 5.53 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H, H-24), 5.05-5.02 (m, 1H, H-25), 4.72 (dd, $J = 5.6, 1.9$ Hz, 1H, H-9), 4.27 und 4.27 (2x d, $J = 11.2$ Hz, 1H, PMB), 4.24 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, PMB), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Et), 3.62 (ddd, $J = 9.8, 7.3, 3.7$ Hz, 1H, H-7), 2x 3.32 (2x s, 3H, PMB), 2.20 (s, 2H, H-31), 2.20-2.14 (m, 1H, H-6), 2.10 (ddd, $J = 15.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H, H-6), 2.04 (s, 3H, H-38), 1.81 und 1.80 (2x d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-21), 1.69-1.62 (m, 2H, H-8, H-21), 1.55 (s, 3H, H-41), 1.51 und 1.50 (2x s, 3H, H-43), 1.40 (s, 3H, H-42), 1.39-1.36 (m, 1H, OH), 1.25 (s, 3H, H-37), 1.10 und 1.09 (2x s, 3H, H-36), 1.07 (s, 3H, H-36), 1.03 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H, Et), 0.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-39), 0.18 (s, 6H, H-30); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm) δ 167.0 (q, C-1), 2x 159.6 (q, PMB), 149.2 (t, C-3), 2x 148.0 (q, C-17), 2x 145.5 (q, C-26), 142.6 und 142.4 (t, C-23), 140.0 und 139.9 (q, C-32), 2x 139.5 (t, C-19), 2x 137.4 (q, C-29), 137.2 (t, C-5), 134.6 (q, C-4), 132.3 und 132.2 (q, PMB), 2x 131.4 (t, C-18), 2x 129.0 (t, PMB), 128.7 und 128.5 (t, C-24), 2x 126.0 (t, C-27), 124.6 (t, C-35), 122.0 (t, C-13), 119.7 (t, C-12), 116.9 (t, C-29), 2x 114.2 (t, PMB), 2x 110.1 (t, C-16), 100.4 (q, C-40), 95.6 (q, C-14), 2x 94.5 (q, C-15), 93.9 (q, C-10), 86.7 (q, C-11), 2x 78.6 (q, C-20), 75.5 und 75.4 (t, C-25), 71.9 (t, C-7), 65.7 (t, C-9), 2x 64.5 (s, PMB), 60.1 (s, Et), 54.9 (p, PMB), 54.4 und 54.3 (s, C-21), 37.9 (t, C-8), 2x 36.4 (q, C-22), 32.8 (s, C-6), 30.0, 29.8, 29.8 und 29.6 (p, C-36), 29.2 (p, C-42), 26.4 (s, C-31), 24.4 und 24.3 (p, C-37), 23.5 (p, C-41), 2x 15.8 (p, C-38), 14.5 (p, Et), 13.2 (p, C-39), 12.3 (p, C-43), -3.3 (p, C-30).
 Es konnte kein hochaufgelöstes Massenspektrum erhalten werden.

7 Anhang

7.1 Molecular Modeling

Molecular modeling Studien der Verbindungen **77** und **80** wurden mit Hilfe von Maestro (Version 9.0), dem OPLS_2005 Kraftfeld mit Octanol als Lösungsmittel, der Minimierung nach der PRCG-Methode und der Konformationssuche nach dem mixed torsion/low-mode sampling Verfahren (2700 Stufen, 200 Stufen pro rotierbare Bindung) durchgeführt.

Energiminimierte Konformation von Keton **77**



```
@<TRIPOS>MOLECULE
Keton
72 75 2
SMALL
USER_CHARGES
```

```
@<TRIPOS>ATOM
1 C1 -6.4470 6.5532 -2.9849 C.3 1 **** -
0.0600
2 C2 -6.6162 5.0266 -3.3469 C.3 1 **** -
0.0600
3 C3 -7.1818 4.2515 -2.1244 C.3 1 **** -
0.0600
4 C4 -5.7991 6.7511 -1.6046 C.2 1 ****
0.0000
5 H5 -5.7661 6.9860 -3.7186 H 1 ****
0.0600
6 H6 -5.6189 4.6160 -3.4897 H 1 ****
0.0600
7 H7 -8.0845 4.7759 -1.8072 H 1 ****
0.0600
```

Anhang

8	C8	-8.7028	8.0481	-3.1353	C.1	1	****	-
0.2100								
9	H9	-9.5997	8.6241	-3.1939	H	1	****	
0.2000								
10	C10	-5.2545	8.1369	-1.2991	C.3	1	****	-
0.1800								
11	H11	-4.7584	8.1653	-0.3285	H	1	****	
0.0600								
12	H12	-4.5275	8.4331	-2.0556	H	1	****	
0.0600								
13	H13	-6.0543	8.8775	-1.2841	H	1	****	
0.0600								
14	C14	-7.5040	2.7251	-2.1392	C.3	1	****	
0.0000								
15	C15	-6.7500	3.5144	0.1345	C.3	1	****	
0.2650								
16	C16	-5.6907	5.7496	-0.7103	C.2	1	****	-
0.1150								
17	C17	-6.1450	4.3375	-1.0023	C.3	1	****	-
0.0600								
18	H18	-5.2354	3.8338	-1.3323	H	1	****	
0.0600								
19	H19	-5.2142	5.9102	0.2465	H	2	UNK	
0.1150								
20	C20	-8.9307	2.4077	-2.6323	C.3	1	****	-
0.1800								
21	H21	-9.6758	3.0394	-2.1473	H	1	****	
0.0600								
22	H22	-9.0363	2.5365	-3.7079	H	1	****	
0.0600								
23	H23	-9.1961	1.3713	-2.4201	H	1	****	
0.0600								
24	C24	-7.6811	7.3820	-3.0699	C.1	1	****	
0.0100								
25	C25	-7.3871	2.3326	-0.6319	C.3	1	****	-
0.1200								
26	H26	-8.3602	2.0917	-0.2007	H	1	****	
0.0600								
27	H27	-6.7928	1.4243	-0.5203	H	1	****	
0.0600								
28	C28	-6.4966	1.9023	-2.9773	C.3	1	****	-
0.1800								
29	H29	-6.6988	0.8339	-2.8912	H	1	****	
0.0600								
30	H30	-6.5526	2.1450	-4.0379	H	1	****	
0.0600								
31	H31	-5.4648	2.0561	-2.6633	H	1	****	
0.0600								
32	C32	-4.4577	4.7747	-7.2108	C.ar	1	****	-
0.1150								
33	C33	-5.1748	4.9567	-6.0106	C.ar	1	****	-
0.1150								
34	C34	-6.5450	4.6071	-5.9304	C.ar	1	****	-
0.1150								
35	C35	-7.1775	4.0908	-7.0852	C.ar	1	****	-
0.1150								
36	C36	-6.4556	3.9097	-8.2822	C.ar	1	****	-
0.1150								

Anhang

37	C37	-5.0907	4.2532	-8.3576	C.ar	1	****	-
0.1783								
38	H38	-3.4116	5.0438	-7.2517	H	1	****	
0.1150								
39	H39	-4.6505	5.3795	-5.1665	H	1	****	
0.1150								
40	H40	-8.2255	3.8241	-7.0569	H	1	****	
0.1150								
41	H41	-6.9546	3.5058	-9.1520	H	1	****	
0.1150								
42	H42	-5.0856	2.5978	0.4927	H	1	****	
0.4180								
43	H43	-8.1933	3.6301	1.7689	H	1	****	
0.0600								
44	C44	-7.7722	4.2770	0.9988	C.3	1	****	-
0.1800								
45	H45	-7.3150	5.1271	1.5055	H	1	****	
0.0600								
46	H46	-8.6043	4.6572	0.4067	H	1	****	
0.0600								
47	O47	-5.7319	3.0645	1.0066	O.3	1	****	-
0.6830								
48	C48	-7.3554	4.7975	-4.6858	C.2	1	****	
0.5850								
49	O49	-8.5883	4.7776	-4.6984	O.2	1	****	-
0.4700								
50	Si50	-4.1298	3.9865	-9.9602	Si	1	****	
0.7390								
51	C51	-2.5636	5.0533	-9.9452	C.3	2	UNK	-
0.5103								
52	C52	-5.2190	4.5123	-11.4180	C.3	2	UNK	-
0.5103								
53	C53	-3.6737	2.1453	-10.1030	C.3	2	UNK	-
0.2875								
54	C54	-2.9030	1.8174	-11.3698	C.ar	2	UNK	-
0.1150								
55	C55	-3.5926	1.4472	-12.5445	C.ar	2	UNK	-
0.1150								
56	C56	-2.8771	1.1418	-13.7189	C.ar	2	UNK	-
0.1150								
57	C57	-1.4698	1.2023	-13.7239	C.ar	2	UNK	-
0.1150								
58	C58	-0.7783	1.5688	-12.5527	C.ar	2	UNK	-
0.1150								
59	C59	-1.4925	1.8745	-11.3776	C.ar	2	UNK	-
0.1150								
60	H60	-2.0222	4.9656	-10.8865	H	2	UNK	
0.1078								
61	H61	-2.8008	6.1058	-9.7961	H	2	UNK	
0.1078								
62	H62	-1.8839	4.7497	-9.1504	H	2	UNK	
0.1078								
63	H63	-6.1159	3.8985	-11.4854	H	2	UNK	
0.1078								
64	H64	-5.5356	5.5499	-11.3219	H	2	UNK	
0.1078								
65	H65	-4.6847	4.4140	-12.3622	H	2	UNK	
0.1078								

Anhang

66 H66	-3.0850	1.8430	-9.2371	H	2 UNK
0.1078					
67 H67	-4.5775	1.5372	-10.0663	H	2 UNK
0.1078					
68 H68	-4.6729	1.4006	-12.5525	H	2 UNK
0.1150					
69 H69	-3.4090	0.8614	-14.6170	H	2 UNK
0.1150					
70 H70	-0.9213	0.9682	-14.6254	H	2 UNK
0.1150					
71 H71	0.3015	1.6162	-12.5553	H	2 UNK
0.1150					
72 H72	-0.9520	2.1576	-10.4849	H	2 UNK
0.1150					

@<TRIPOS>BOND

1	1	2	1
2	1	4	1
3	1	5	1
4	1	24	1
5	2	3	1
6	2	6	1
7	2	48	1
8	3	7	1
9	3	14	1
10	3	17	1
11	4	10	1
12	4	16	2
13	8	9	1
14	8	24	3
15	10	11	1
16	10	12	1
17	10	13	1
18	14	20	1
19	14	25	1
20	14	28	1
21	15	17	1
22	15	25	1
23	15	44	1
24	15	47	1
25	16	17	1
26	16	19	1
27	17	18	1
28	20	21	1
29	20	22	1
30	20	23	1
31	25	26	1
32	25	27	1
33	28	29	1
34	28	30	1
35	28	31	1
36	32	33	ar
37	32	37	ar
38	32	38	1
39	33	34	ar
40	33	39	1
41	34	35	ar
42	34	48	1
43	35	36	ar
44	35	40	1


```

45  36  37 ar
46  36  41 1
47  37  50 1
48  42  47 1
49  43  44 1
50  44  45 1
51  44  46 1
52  48  49 2
53  50  51 1
54  50  52 1
55  50  53 1
56  51  60 1
57  51  61 1
58  51  62 1
59  52  63 1
60  52  64 1
61  52  65 1
62  53  54 1
63  53  66 1
64  53  67 1
65  54  55 ar
66  54  59 ar
67  55  56 ar
68  55  68 1
69  56  57 ar
70  56  69 1
71  57  58 ar
72  57  70 1
73  58  59 ar
74  58  71 1
75  59  72 1

```

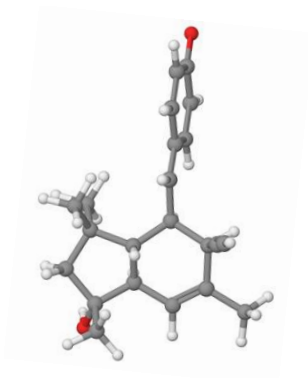
@<TRIPOS>SUBSTRUCTURE

```

1 ****          1 GROUP          0          ****          0 ROOT
2 UNK           19 GROUP          0          ****          0 ROOT

```

Energieminimierte Konformation von Methidchinon 80



```

@<TRIPOS>MOLECULE
Semichinon
50  52  2
SMALL
USER_CHARGES

```

Anhang

@<TRIPOS>ATOM							
1	C1	-6.7389	0.9153	-0.4145	C.3	1 ****	-
0.0600							
2	C2	-7.3440	2.3476	-0.6456	C.3	1 ****	-
0.0600							
3	C3	-7.0765	3.2206	0.6056	C.3	1 ****	-
0.0600							
4	C4	-7.0609	0.3645	0.9871	C.2	1 ****	
0.0000							
5	H5	-7.2071	0.2475	-1.1390	H	1 ****	
0.0600							
6	H6	-8.4228	2.2243	-0.7008	H	1 ****	
0.0600							
7	H7	-6.0063	3.1560	0.8092	H	1 ****	
0.0600							
8	C8	-4.0771	0.7270	-0.8798	C.1	1 ****	-
0.2100							
9	H9	-3.0263	0.6620	-1.0571	H	1 ****	
0.2000							
10	C10	-6.8516	-1.1267	1.1948	C.3	1 ****	-
0.1800							
11	H11	-7.1580	-1.4371	2.1942	H	1 ****	
0.0600							
12	H12	-7.4382	-1.6946	0.4724	H	1 ****	
0.0600							
13	H13	-5.8023	-1.3948	1.0706	H	1 ****	
0.0600							
14	C14	-7.4573	4.7236	0.6880	C.3	1 ****	
0.0000							
15	C15	-7.5256	3.5887	2.9418	C.3	1 ****	
0.2650							
16	C16	-7.5309	1.1468	1.9804	C.2	1 ****	-
0.1150							
17	C17	-7.8251	2.6200	1.7932	C.3	1 ****	-
0.0600							
18	H18	-8.8952	2.6590	1.5861	H	1 ****	
0.0600							
19	H19	-7.7682	0.7306	2.9491	H	2 UNK	
0.1150							
20	C20	-6.3792	5.6353	0.0660	C.3	1 ****	-
0.1800							
21	H21	-5.3913	5.4316	0.4807	H	1 ****	
0.0600							
22	H22	-6.3136	5.5101	-1.0142	H	1 ****	
0.0600							
23	H23	-6.5990	6.6871	0.2525	H	1 ****	
0.0600							
24	C24	-5.2785	0.8026	-0.6723	C.1	1 ****	
0.0100							
25	C25	-7.5409	4.9647	2.2282	C.3	1 ****	-
0.1200							
26	H26	-6.7092	5.5767	2.5811	H	1 ****	
0.0600							
27	H27	-8.4391	5.5314	2.4780	H	1 ****	
0.0600							
28	C28	-8.8198	5.0402	0.0279	C.3	1 ****	-
0.1800							

Anhang

29	H29	-8.7962	4.8698	-1.0476	H	1	****	
0.0600								
30	H30	-9.6314	4.4377	0.4340	H	1	****	
0.0600								
31	H31	-9.0930	6.0856	0.1753	H	1	****	
0.0600								
32	C32	-7.5627	4.1179	-5.3685	C.2	1	****	-
0.1150								
33	C33	-6.9193	3.8655	-4.2100	C.2	1	****	-
0.1150								
34	C34	-7.5708	3.2076	-3.0849	C.2	1	****	
0.0000								
35	C35	-8.9761	3.7288	-5.5465	C.2	1	****	
0.4700								
36	H36	-7.0610	4.6081	-6.1892	H	1	****	
0.1150								
37	H37	-5.8853	4.1674	-4.1233	H	1	****	
0.1150								
38	O38	-9.5773	3.9560	-6.5953	O.2	1	****	-
0.4700								
39	H39	-9.3778	3.6656	3.4890	H	1	****	
0.4180								
40	H40	-5.3441	3.3588	2.9911	H	1	****	
0.0600								
41	C41	-6.1949	3.3203	3.6710	C.3	1	****	-
0.1800								
42	H42	-6.0194	4.0614	4.4513	H	1	****	
0.0600								
43	H43	-6.1888	2.3404	4.1486	H	1	****	
0.0600								
44	O44	-8.5458	3.5139	3.9186	O.3	1	****	-
0.6830								
45	C45	-9.6358	3.0537	-4.4107	C.2	1	****	-
0.1150								
46	H46	-10.6664	2.7535	-4.5256	H	1	****	
0.1150								
47	C47	-6.8698	2.9914	-1.9500	C.2	1	****	-
0.1150								
48	H48	-5.8384	3.3149	-1.9247	H	1	****	
0.1150								
49	C49	-8.9666	2.8152	-3.2634	C.2	1	****	-
0.1150								
50	H50	-9.5062	2.3106	-2.4781	H	1	****	
0.1150								
@<TRIPOS>BOND								
1	1	2	1					
2	1	4	1					
3	1	5	1					
4	1	24	1					
5	2	3	1					
6	2	6	1					
7	2	47	1					
8	3	7	1					
9	3	14	1					
10	3	17	1					
11	4	10	1					
12	4	16	2					
13	8	9	1					
14	8	24	3					

```

15  10  11  1
16  10  12  1
17  10  13  1
18  14  20  1
19  14  25  1
20  14  28  1
21  15  17  1
22  15  25  1
23  15  41  1
24  15  44  1
25  16  17  1
26  16  19  1
27  17  18  1
28  20  21  1
29  20  22  1
30  20  23  1
31  25  26  1
32  25  27  1
33  28  29  1
34  28  30  1
35  28  31  1
36  32  33  2
37  32  35  1
38  32  36  1
39  33  34  1
40  33  37  1
41  34  47  2
42  34  49  1
43  35  38  2
44  35  45  1
45  39  44  1
46  40  41  1
47  41  42  1
48  41  43  1
49  45  46  1
50  45  49  2
51  47  48  1
52  49  50  1

```

@<TRIPOS>SUBSTRUCTURE

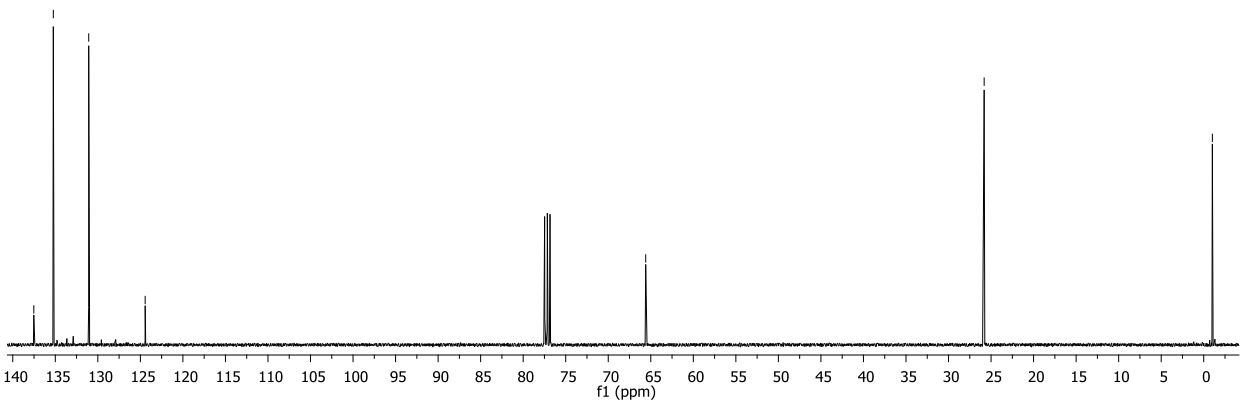
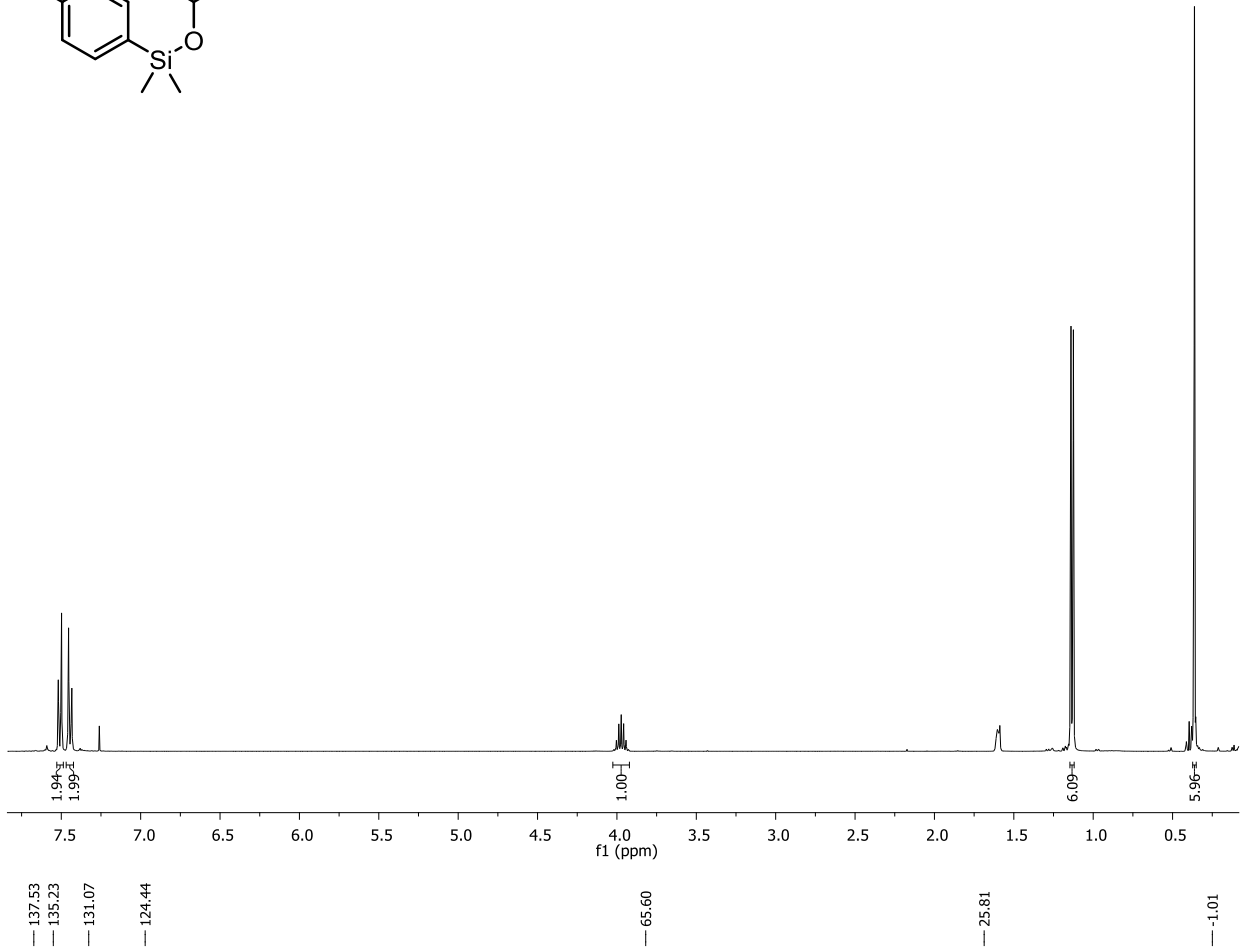
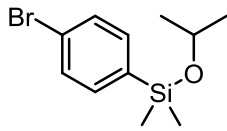
```

1 ****          1 GROUP          0      ****      0 ROOT
2 UNK          19 GROUP          0      ****      0 ROOT

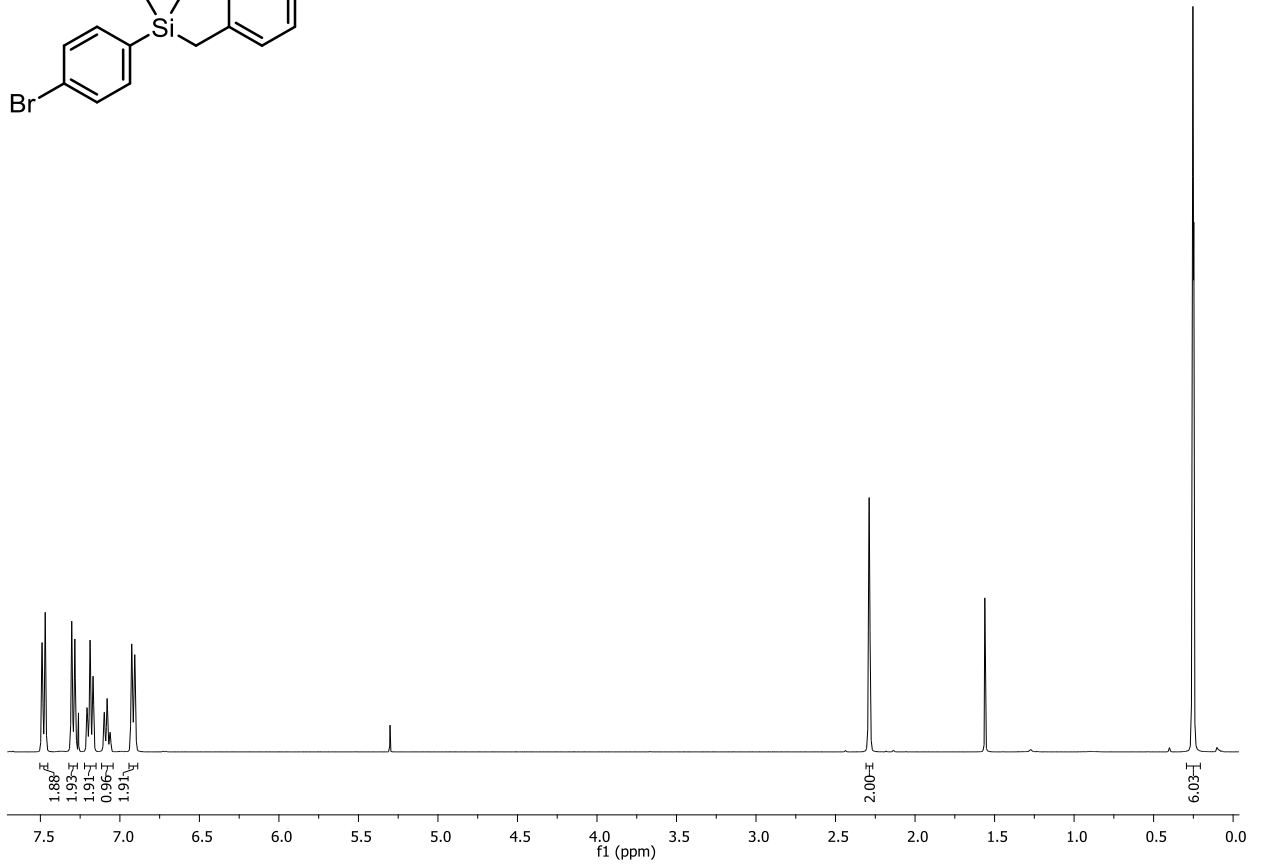
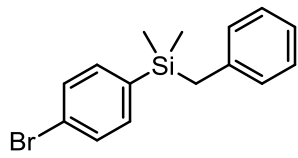
```

7.2 NMR-Spektren

Anhang



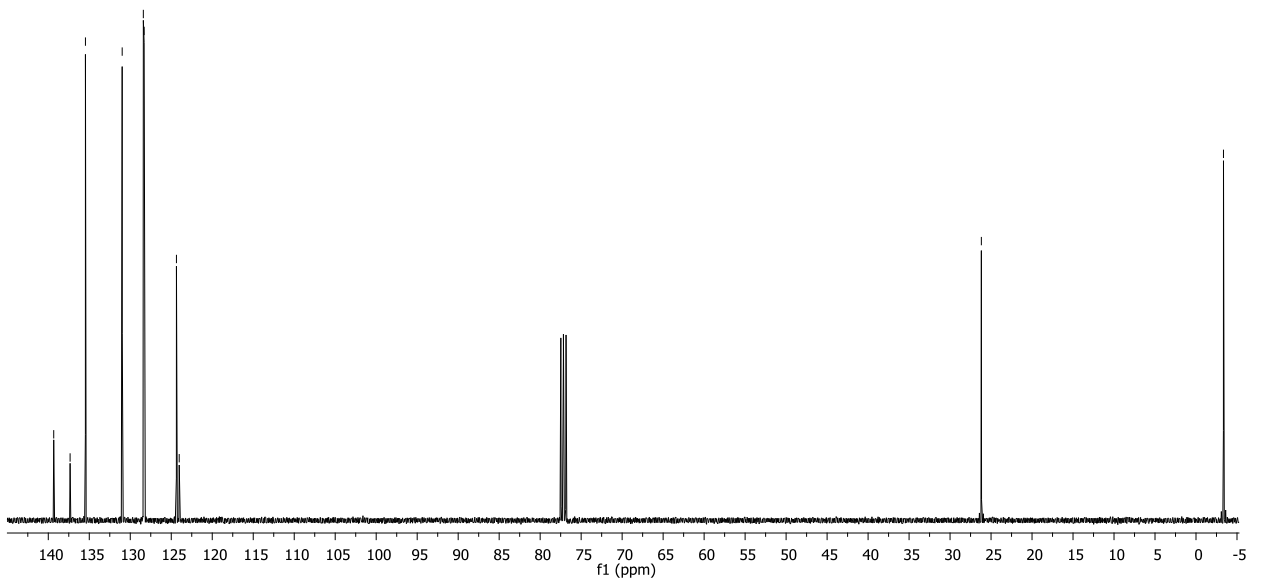
Anhang



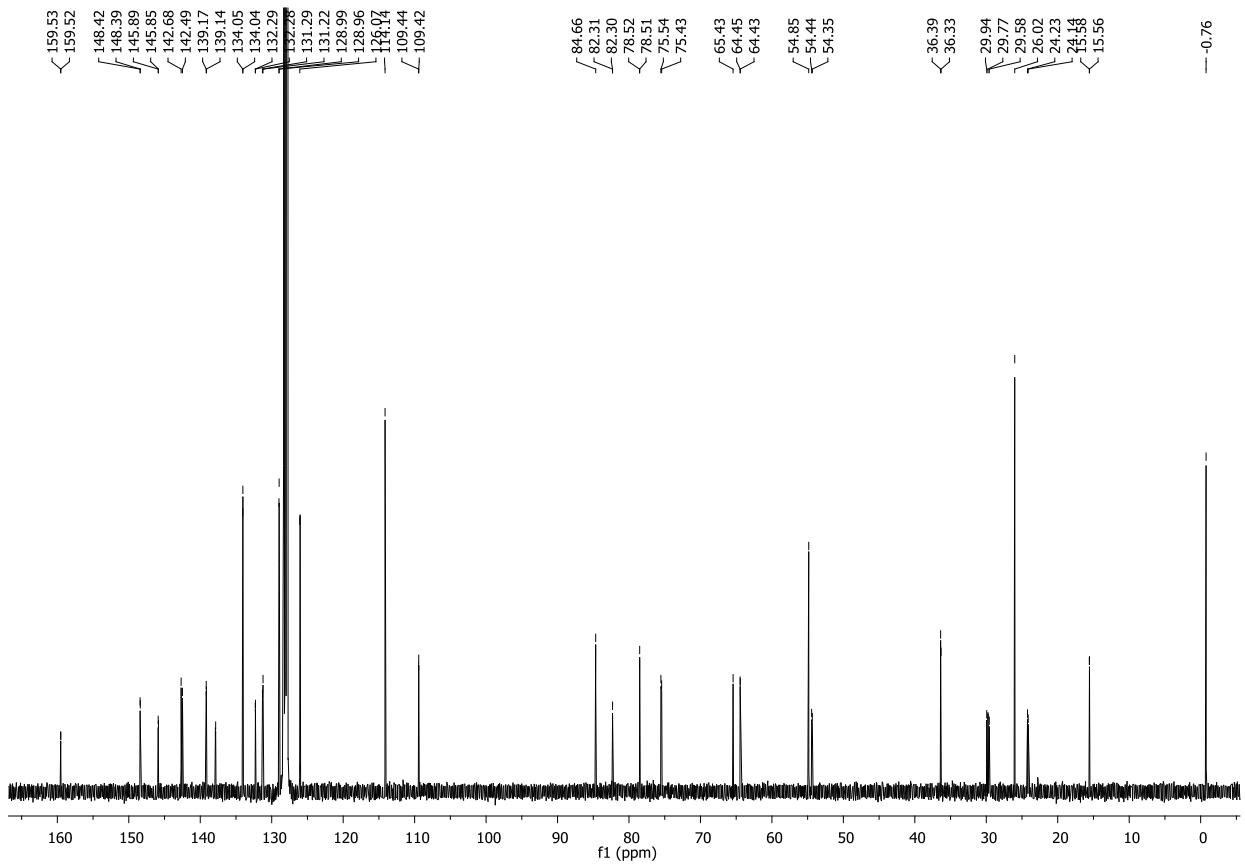
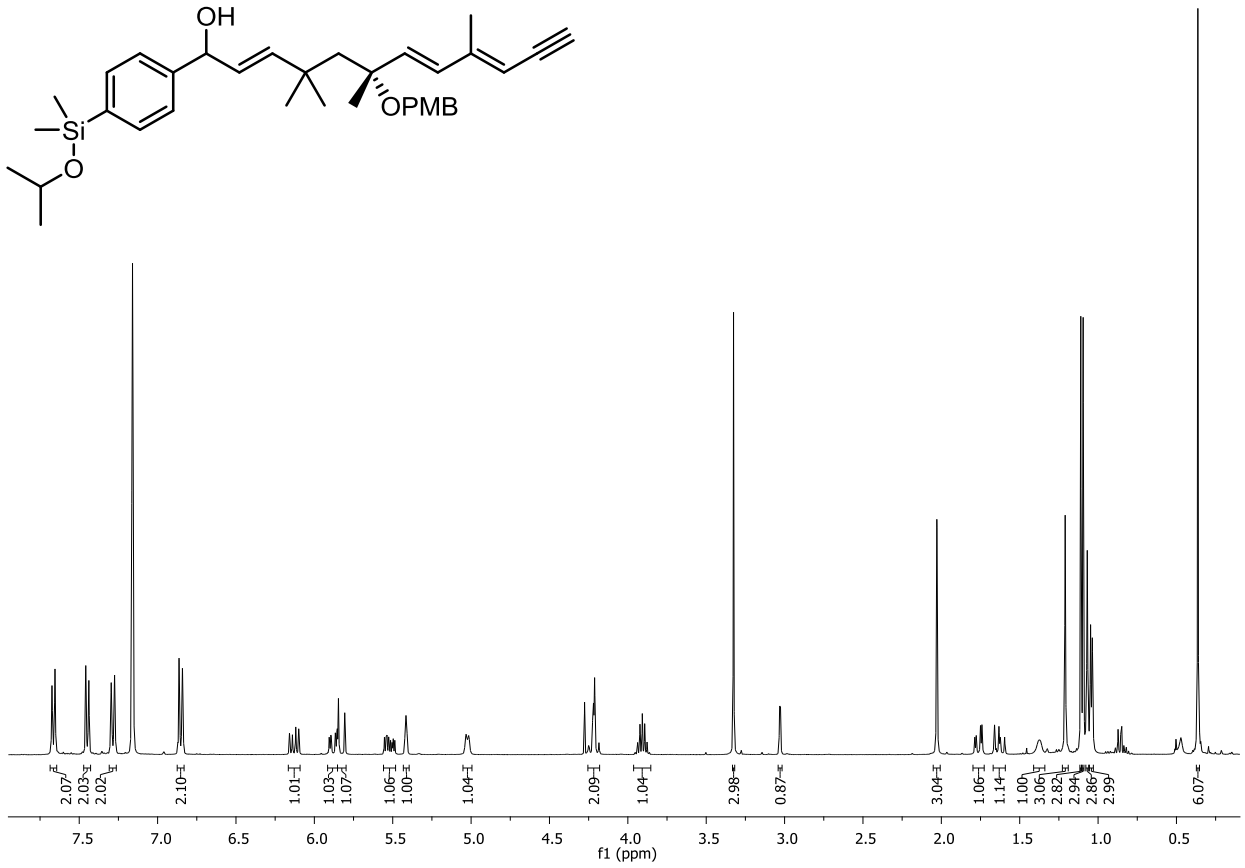
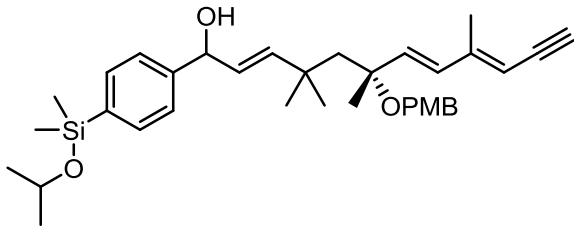
139.34
137.34
135.47
130.99
128.41
128.31
124.37
124.03

26.18

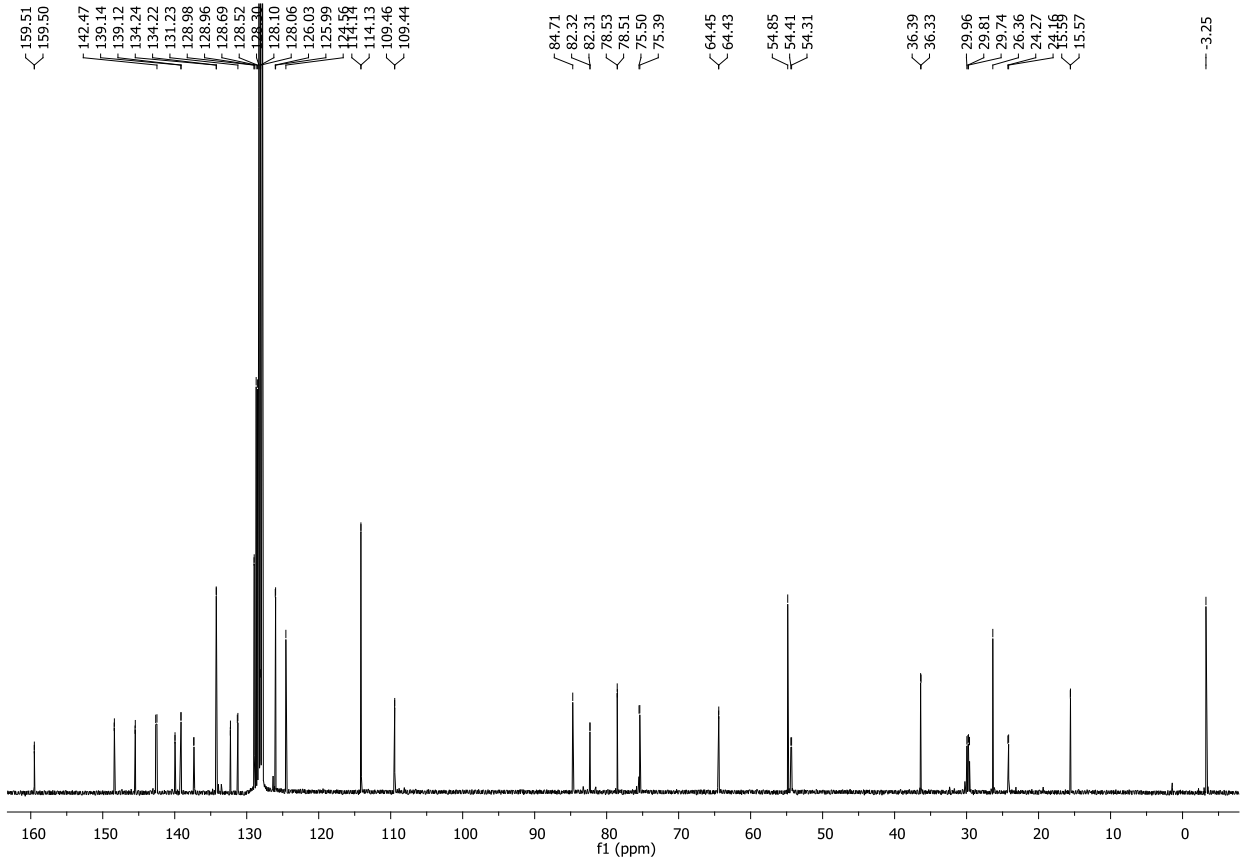
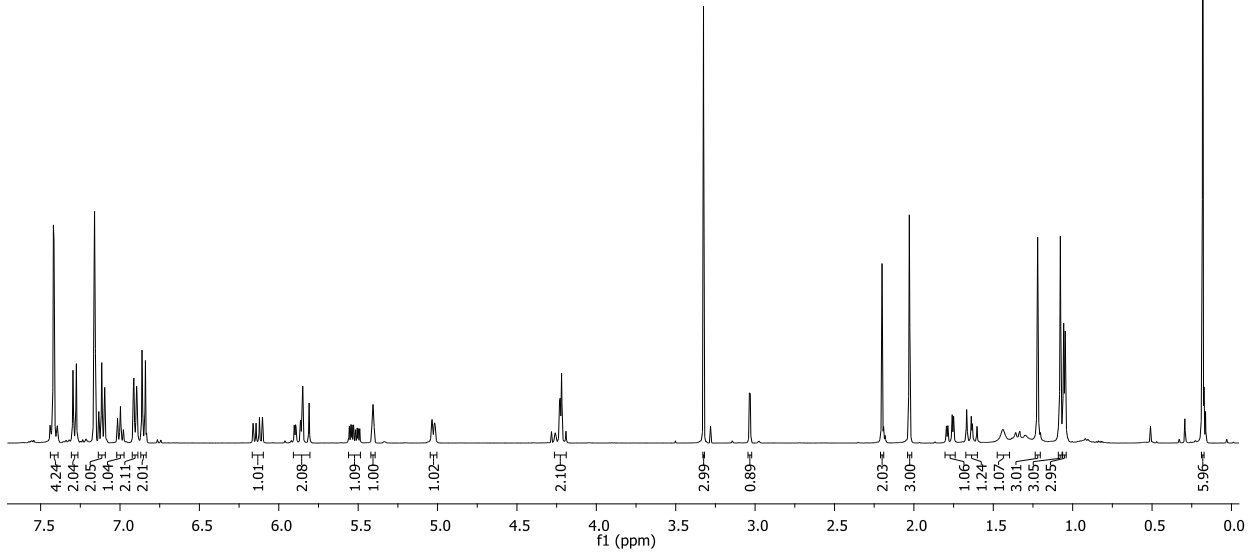
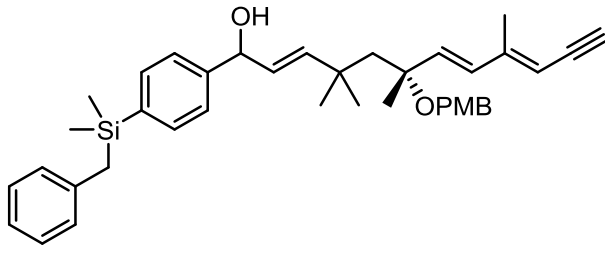
-3.35



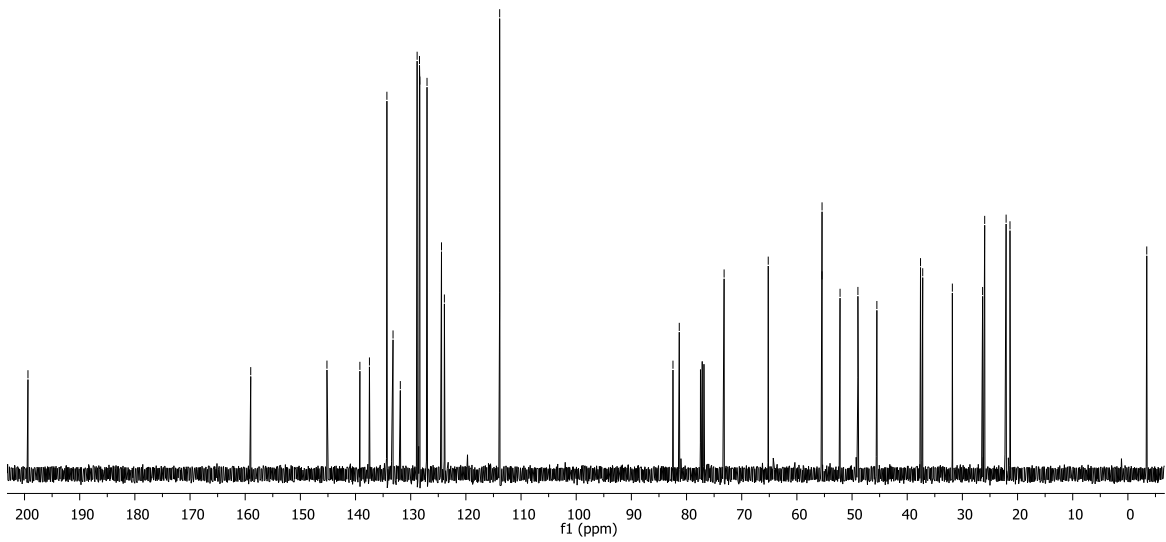
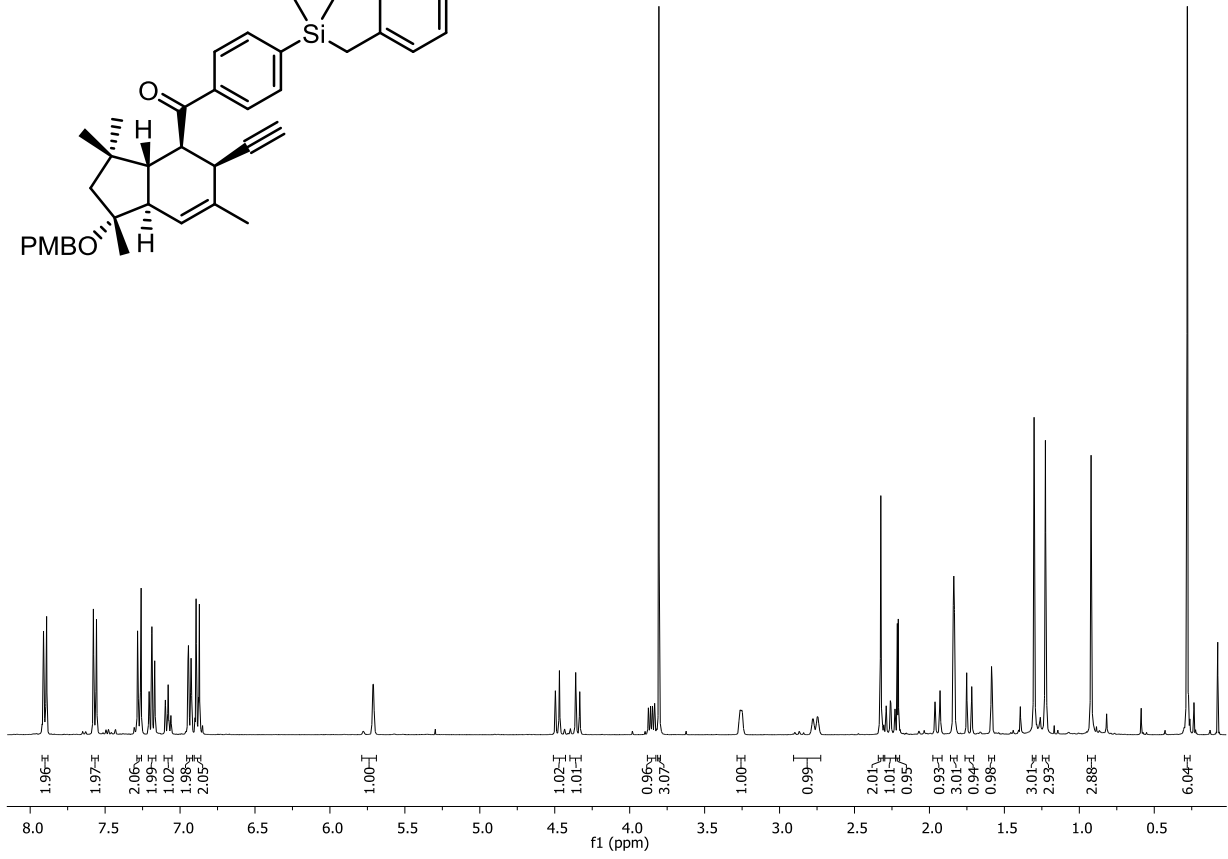
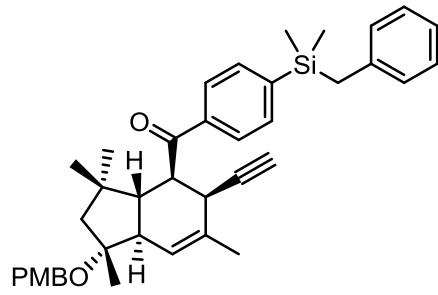
Anhang



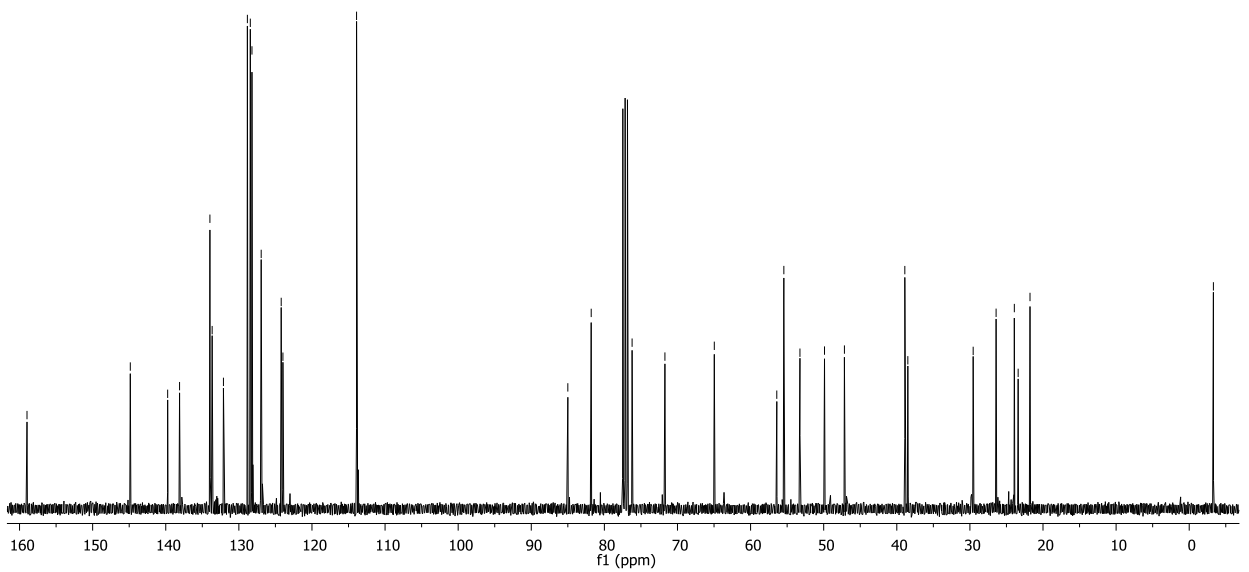
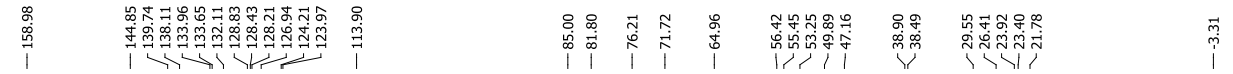
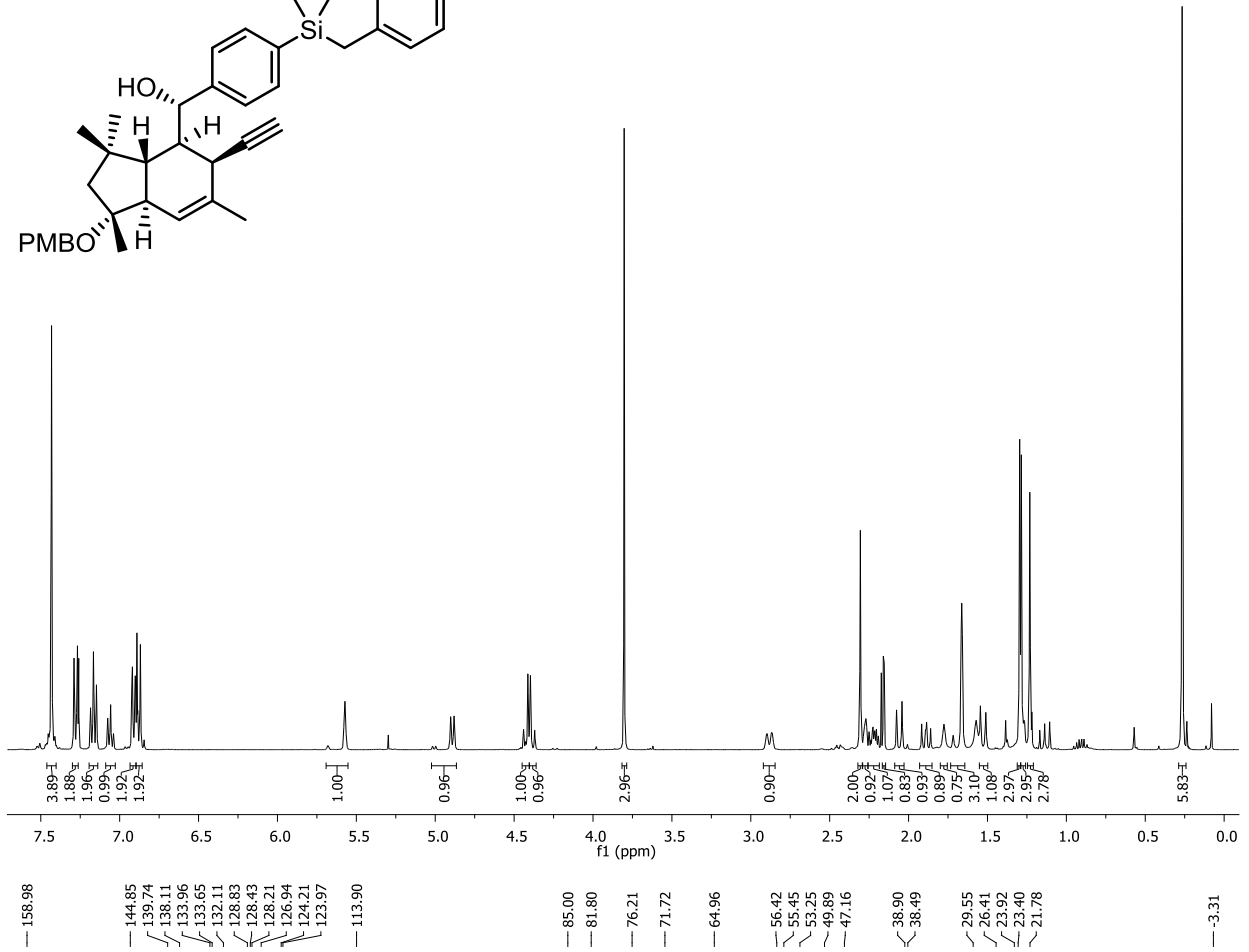
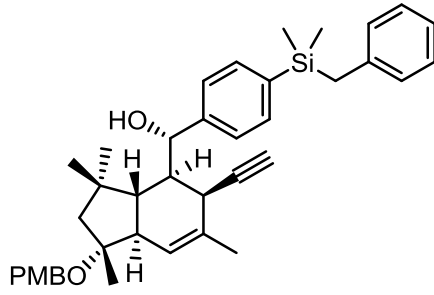
Anhang



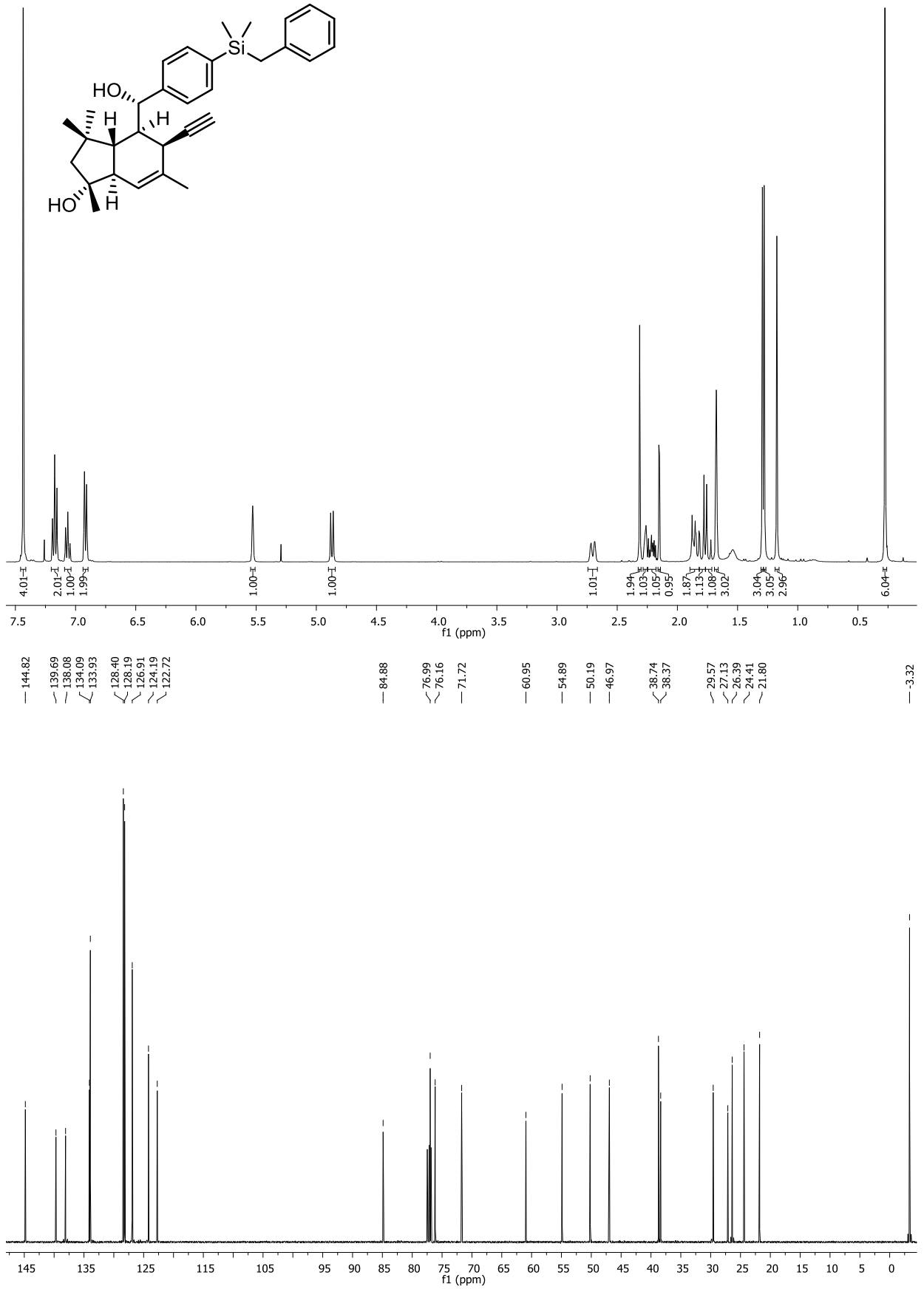
Anhang

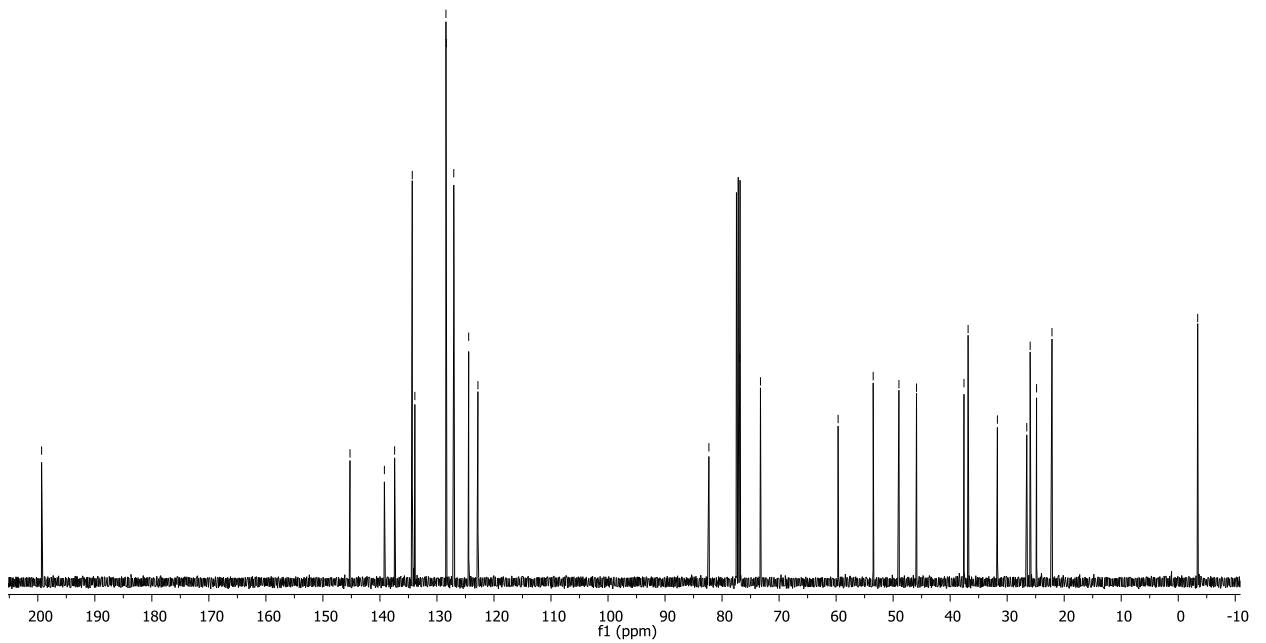
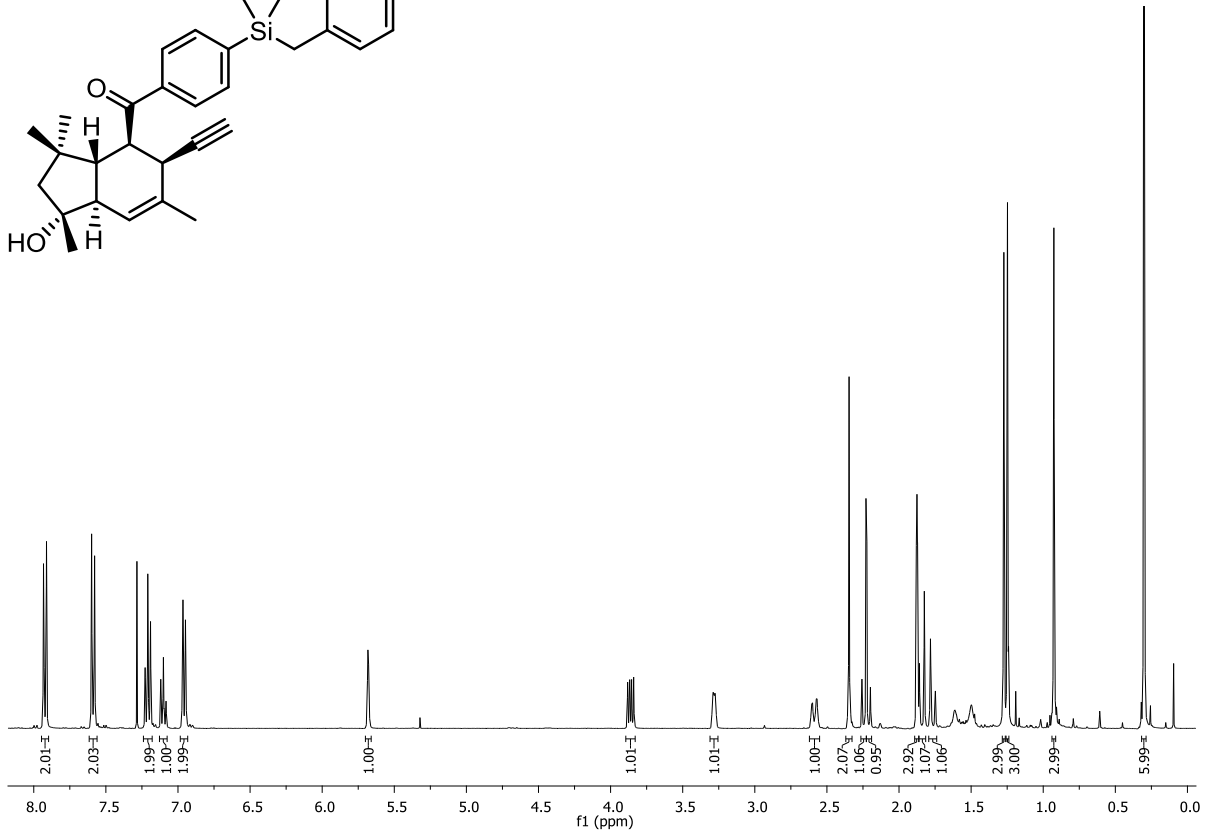
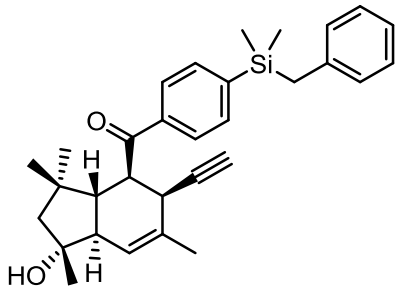


Anhang

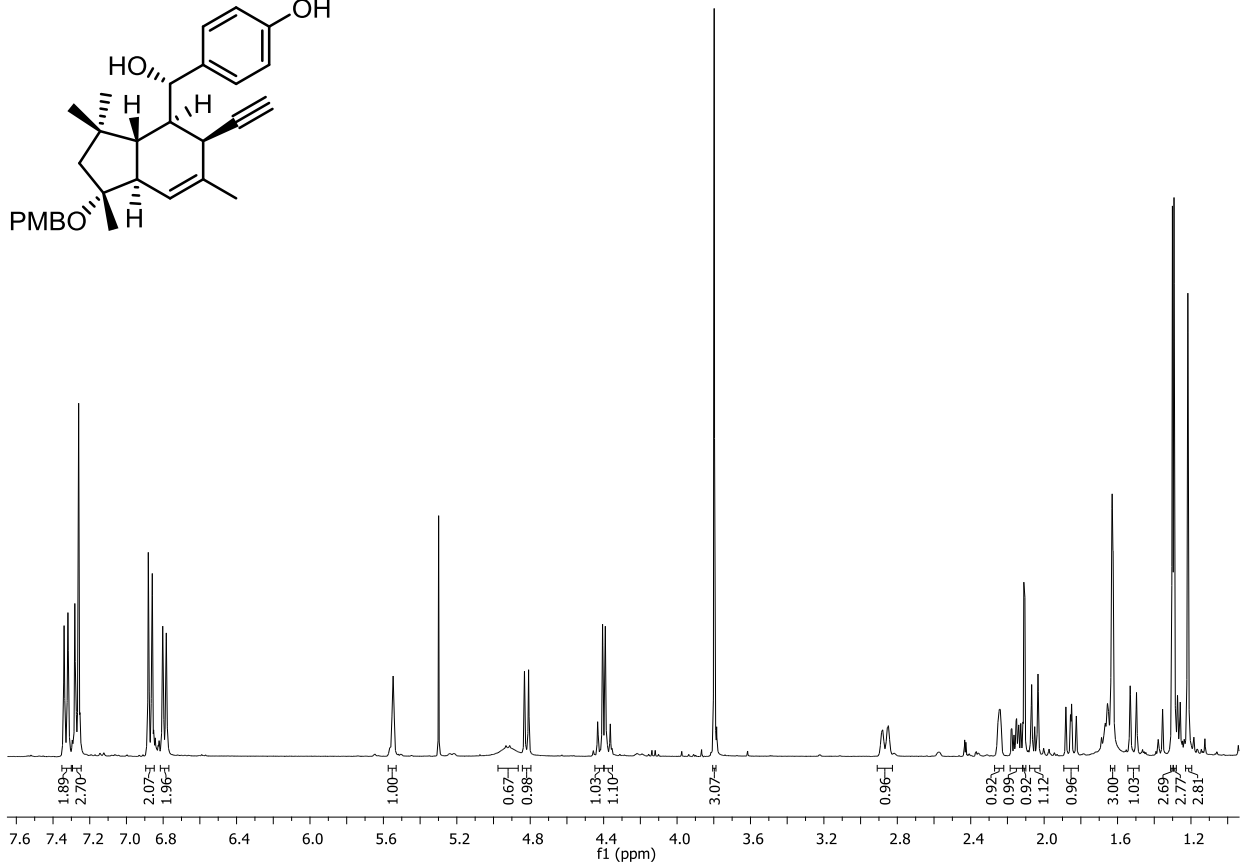
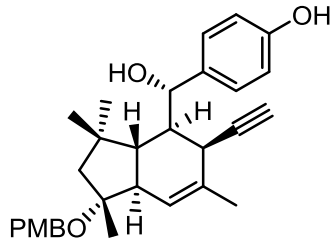


Anhang

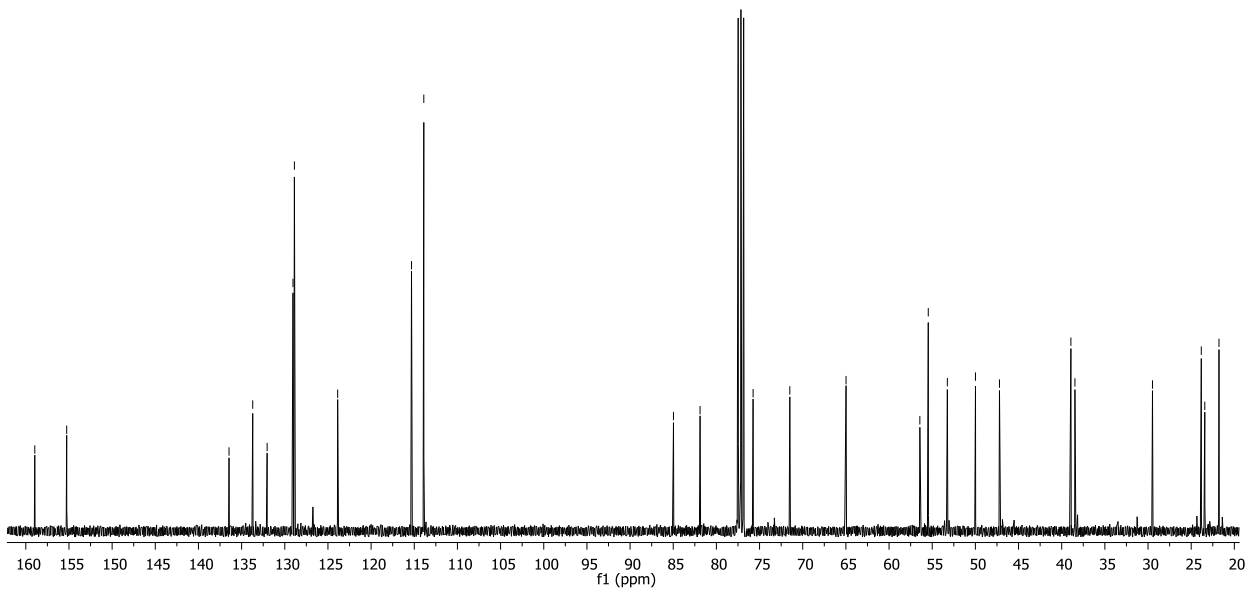




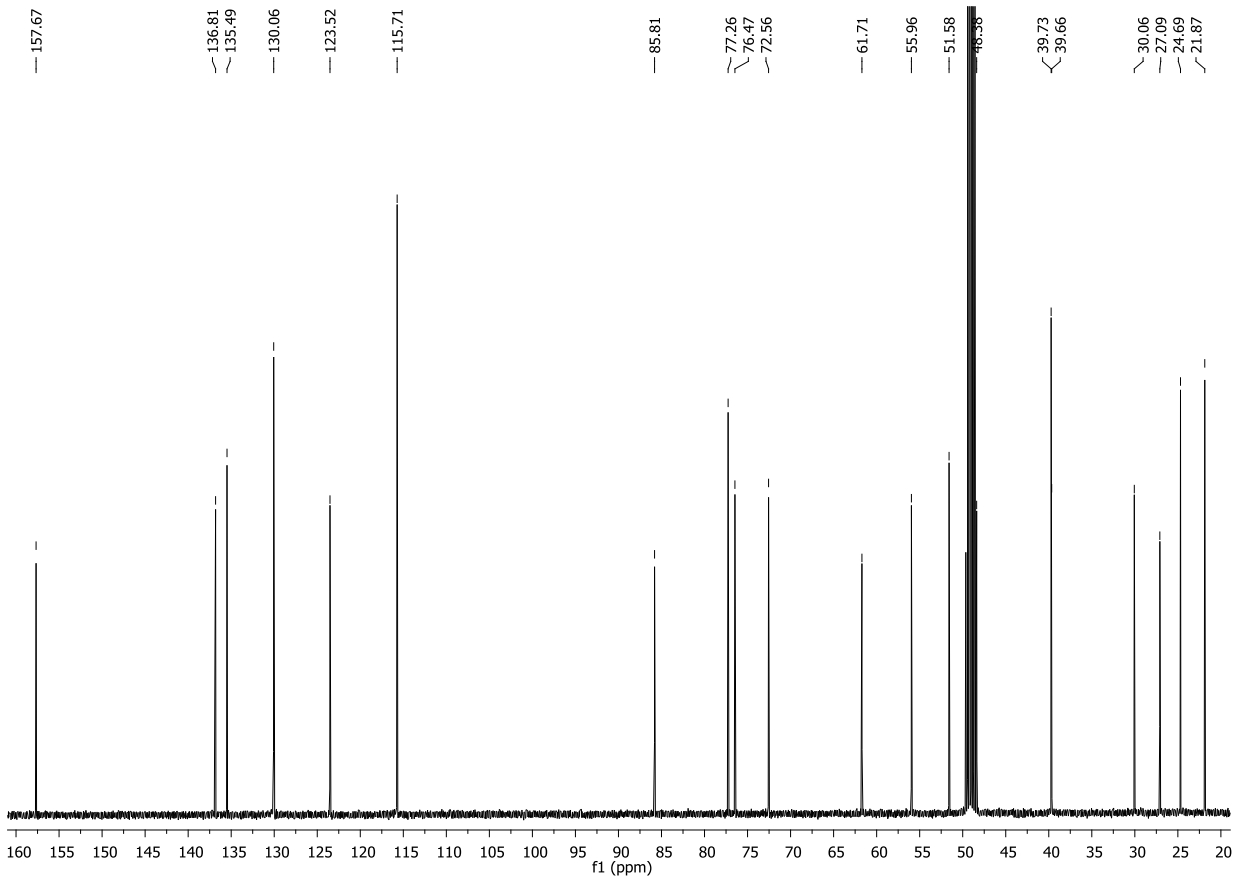
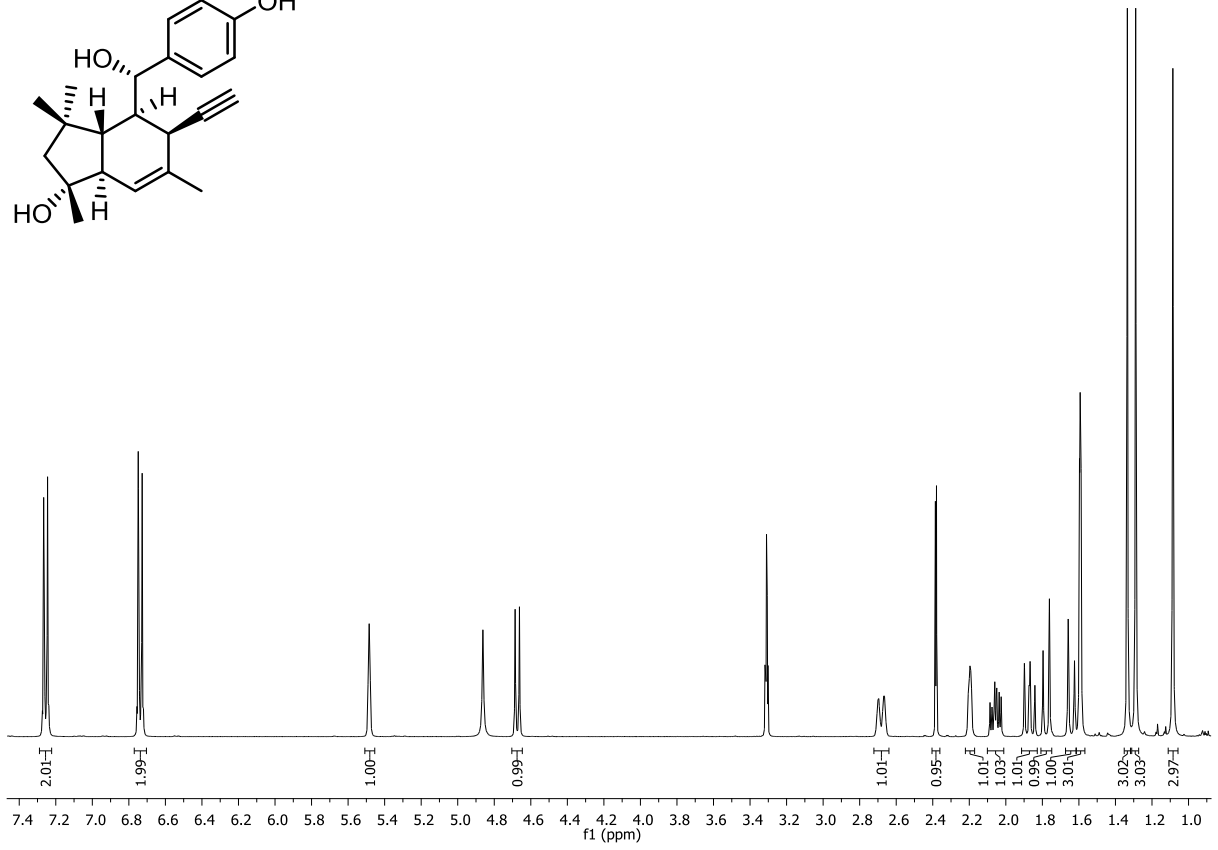
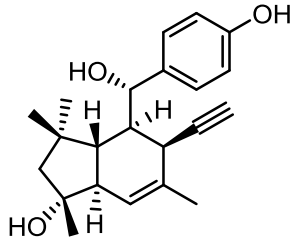
Anhang



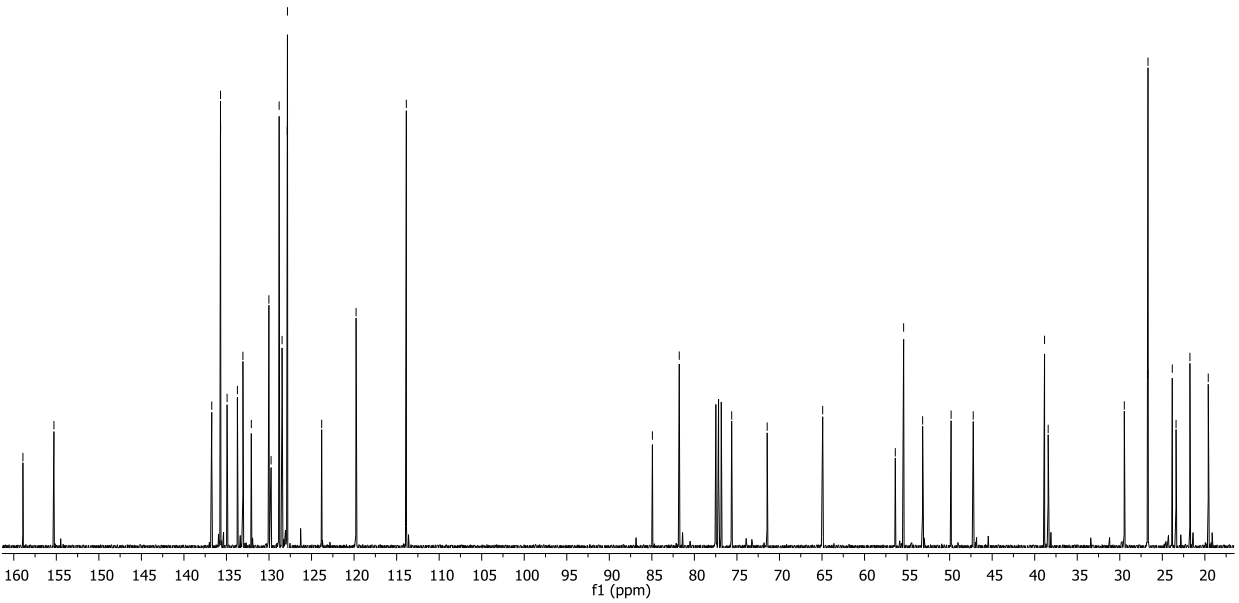
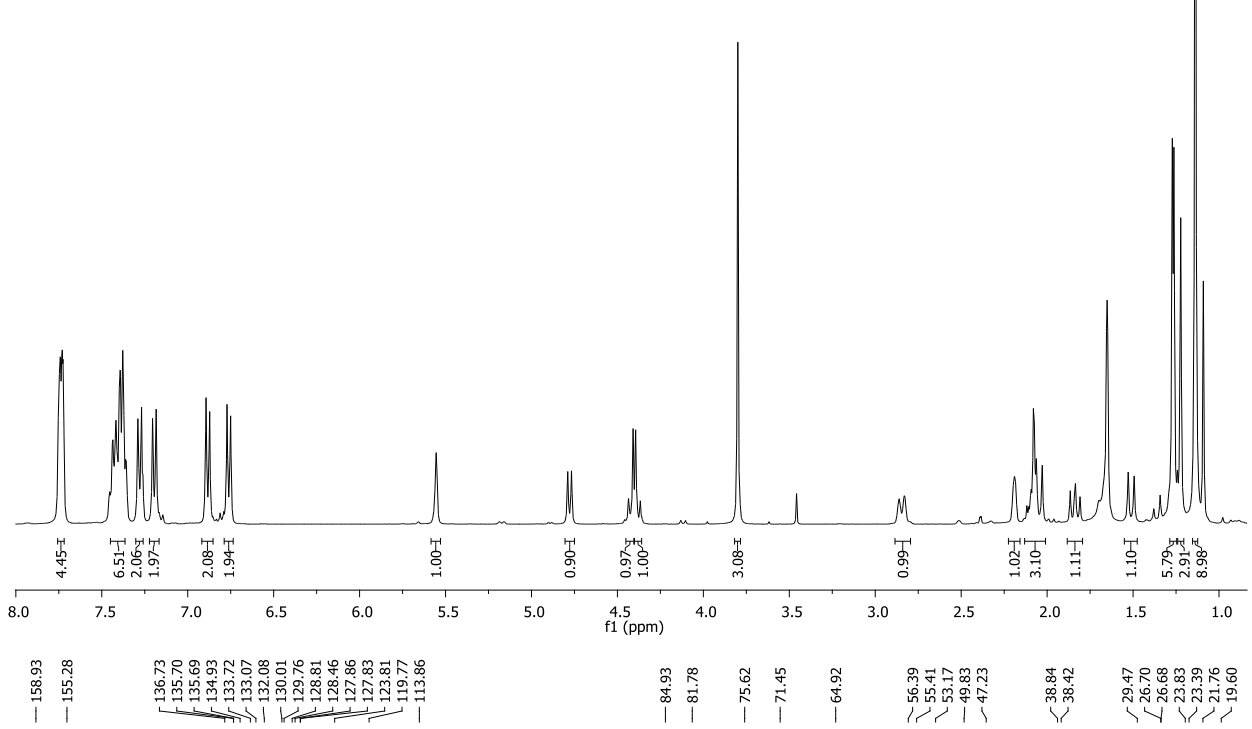
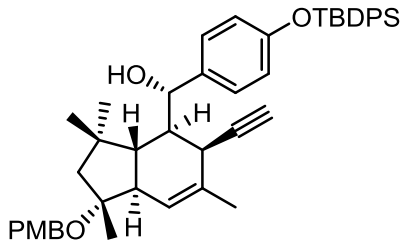
158.96	136.46	84.97	56.43	38.93	29.48
155.26	133.71	81.89	55.46	38.47	23.83
	132.04		53.25		23.42
	129.05		49.99		21.78
	128.89		47.21		
	123.87				
	115.32				
	113.90				
		75.75			
		71.50			
		64.98			

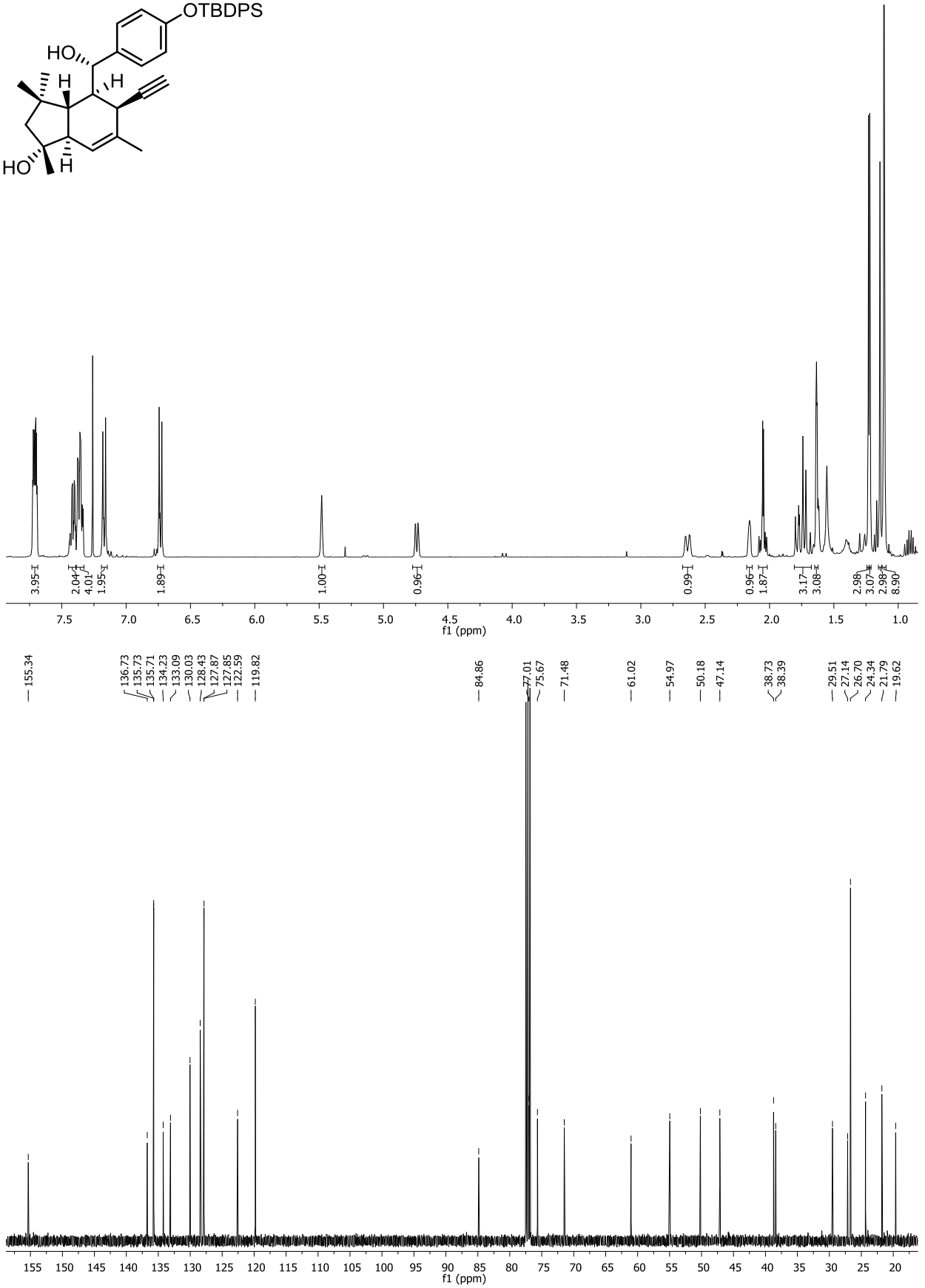
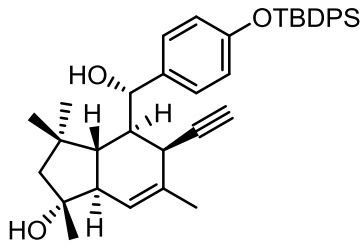


Anhang

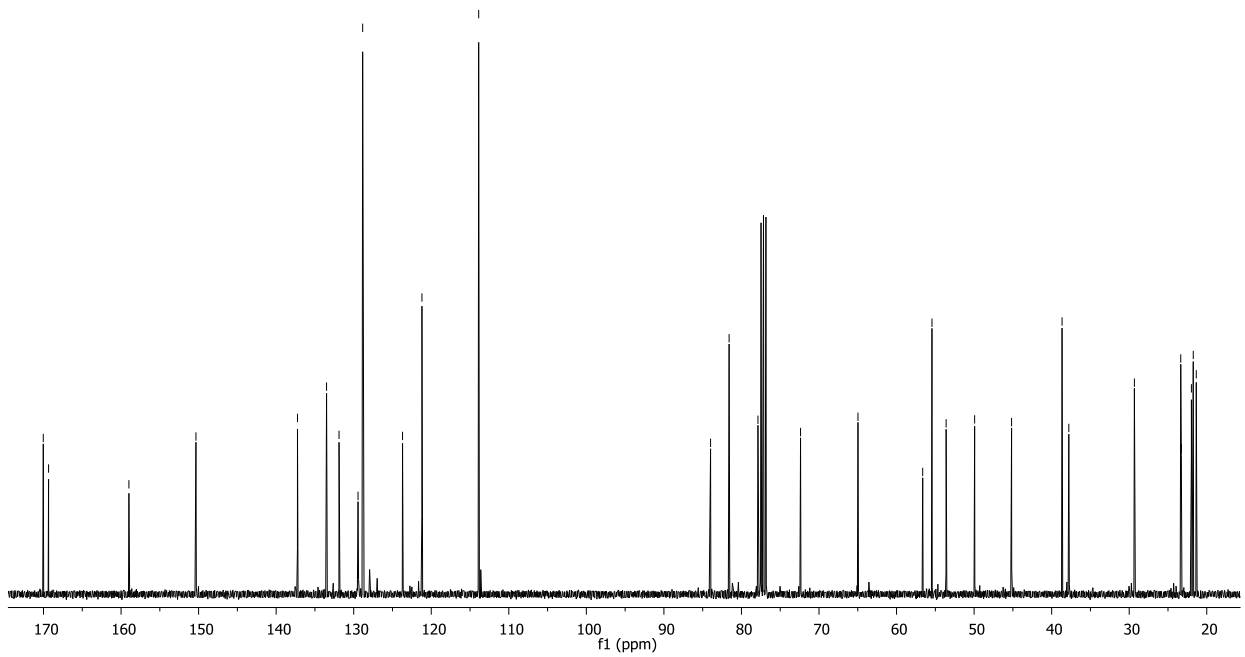
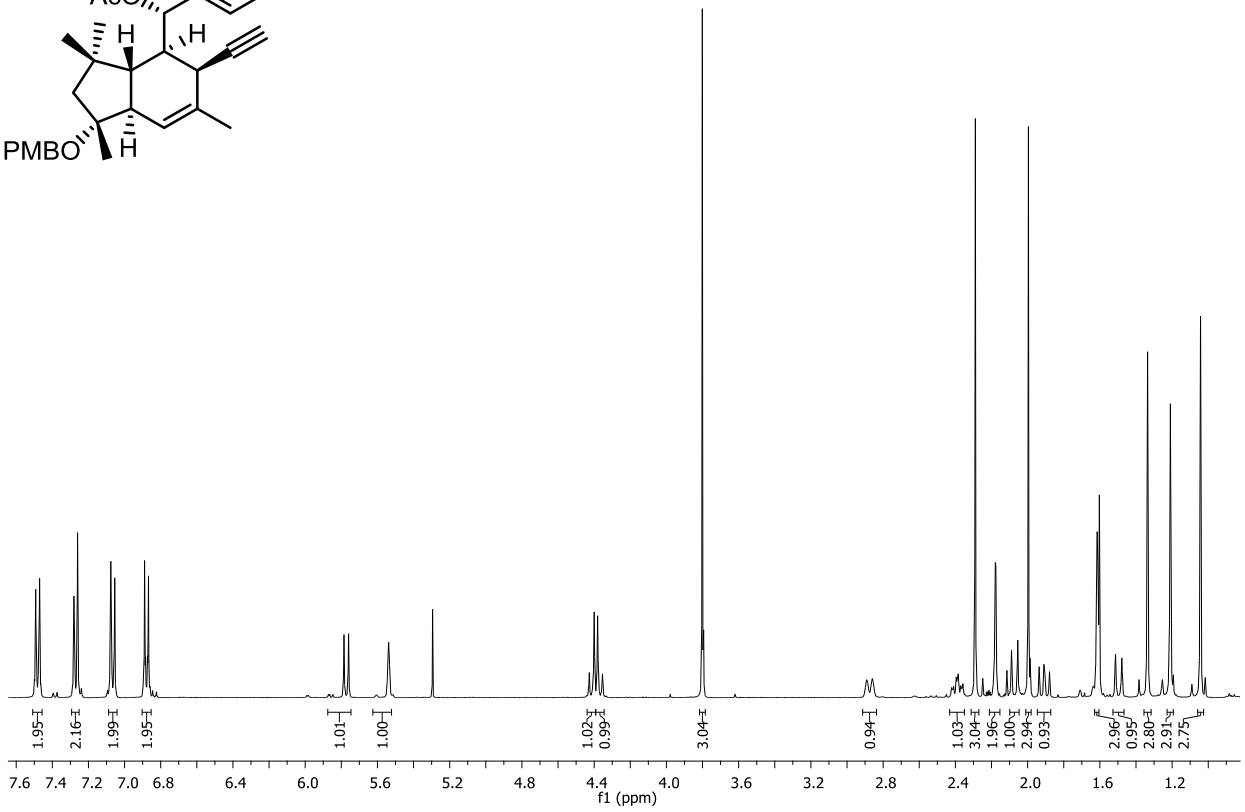
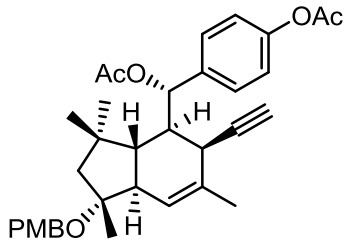


Anhang

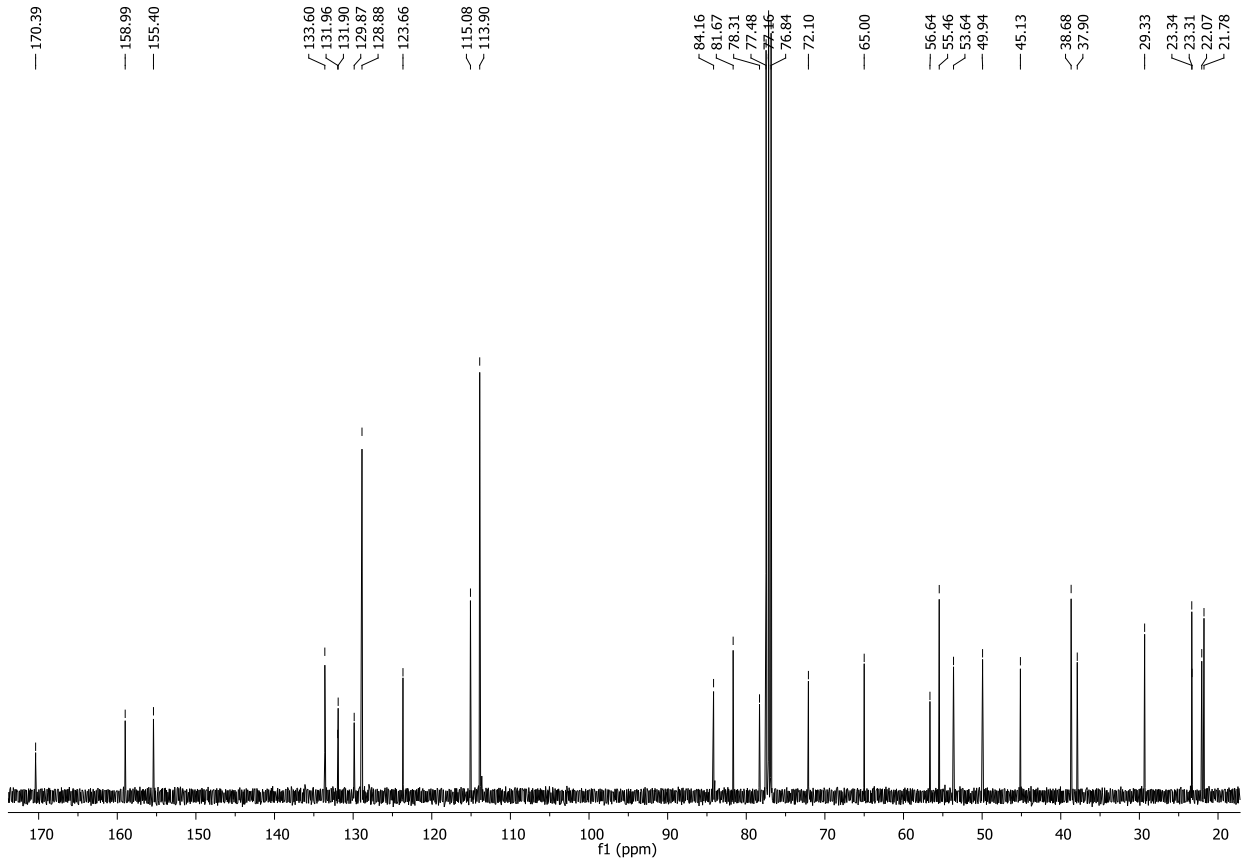
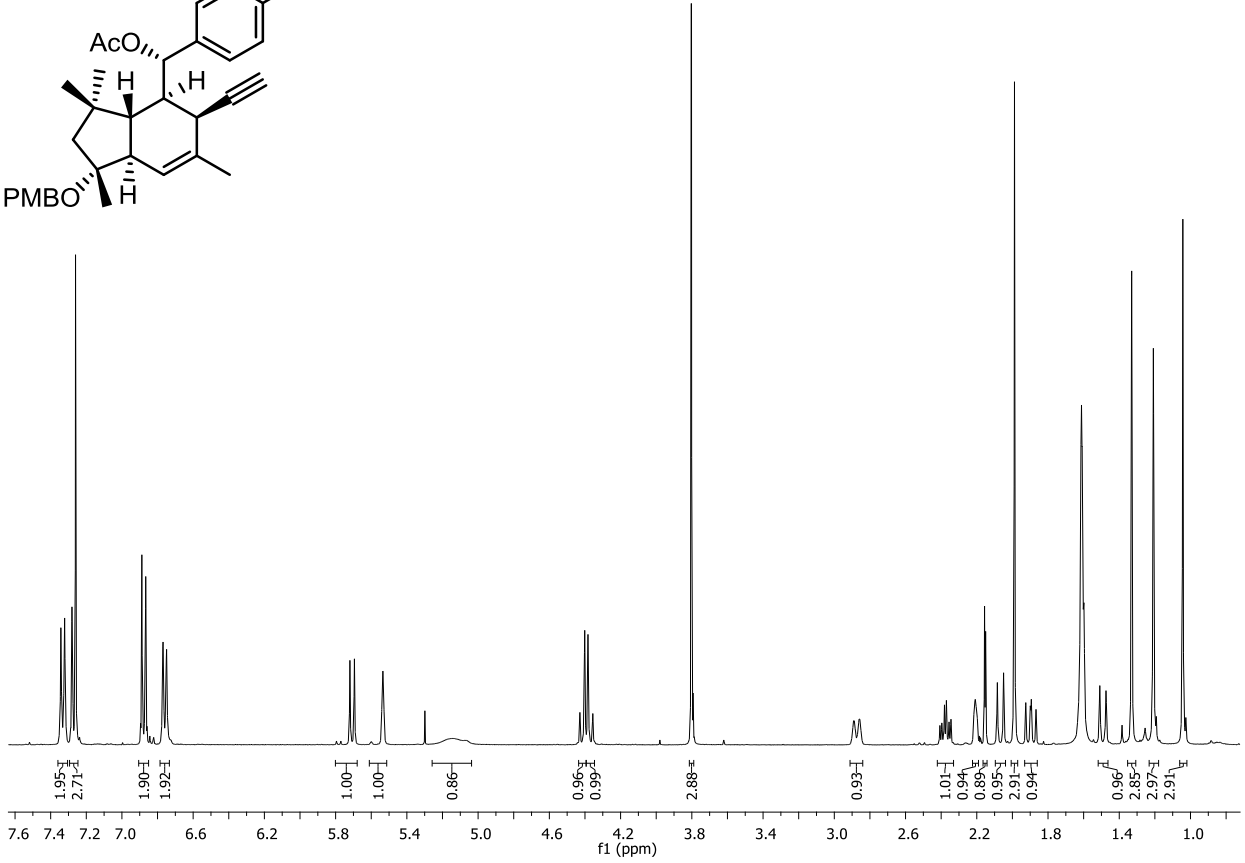
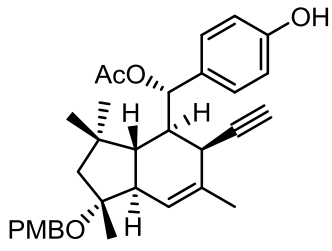


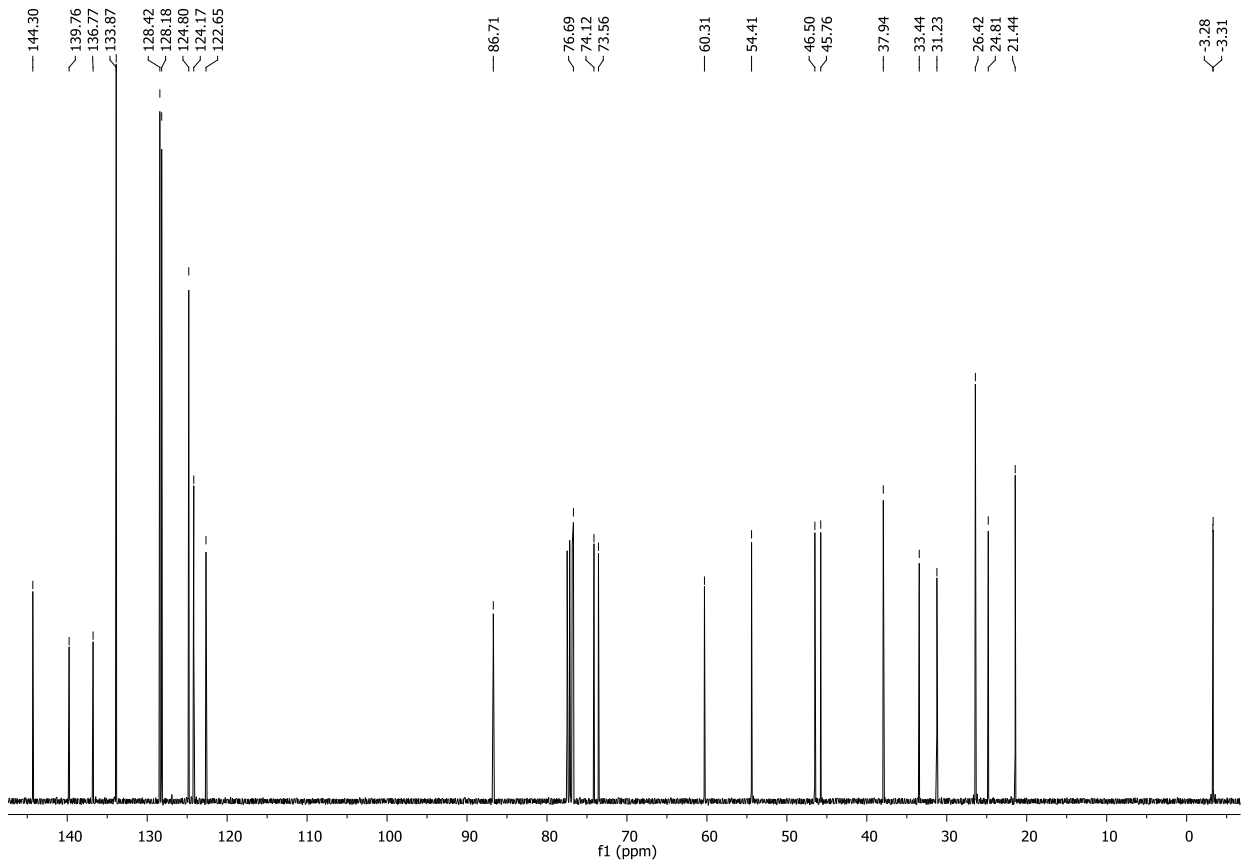
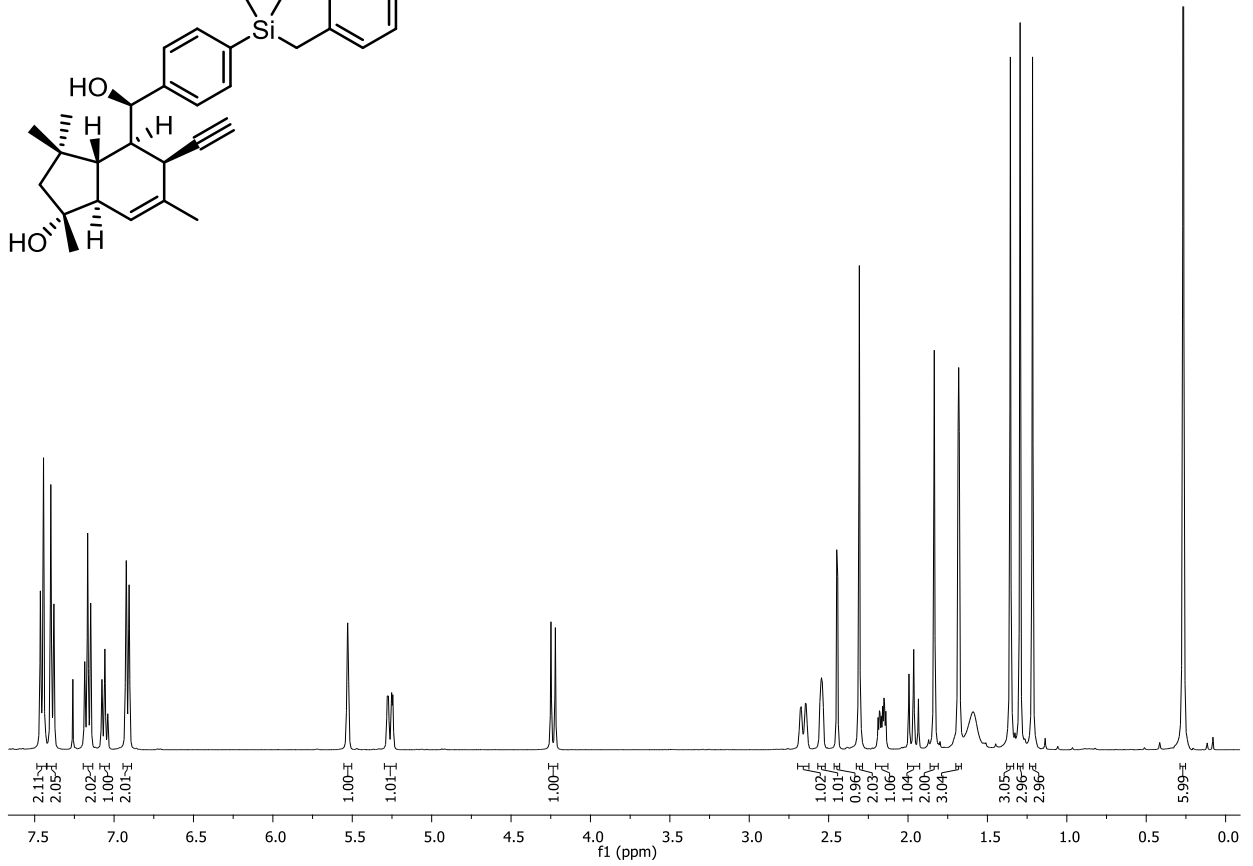
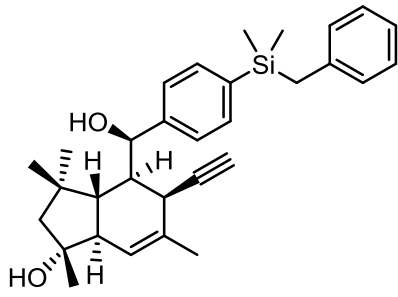


Anhang

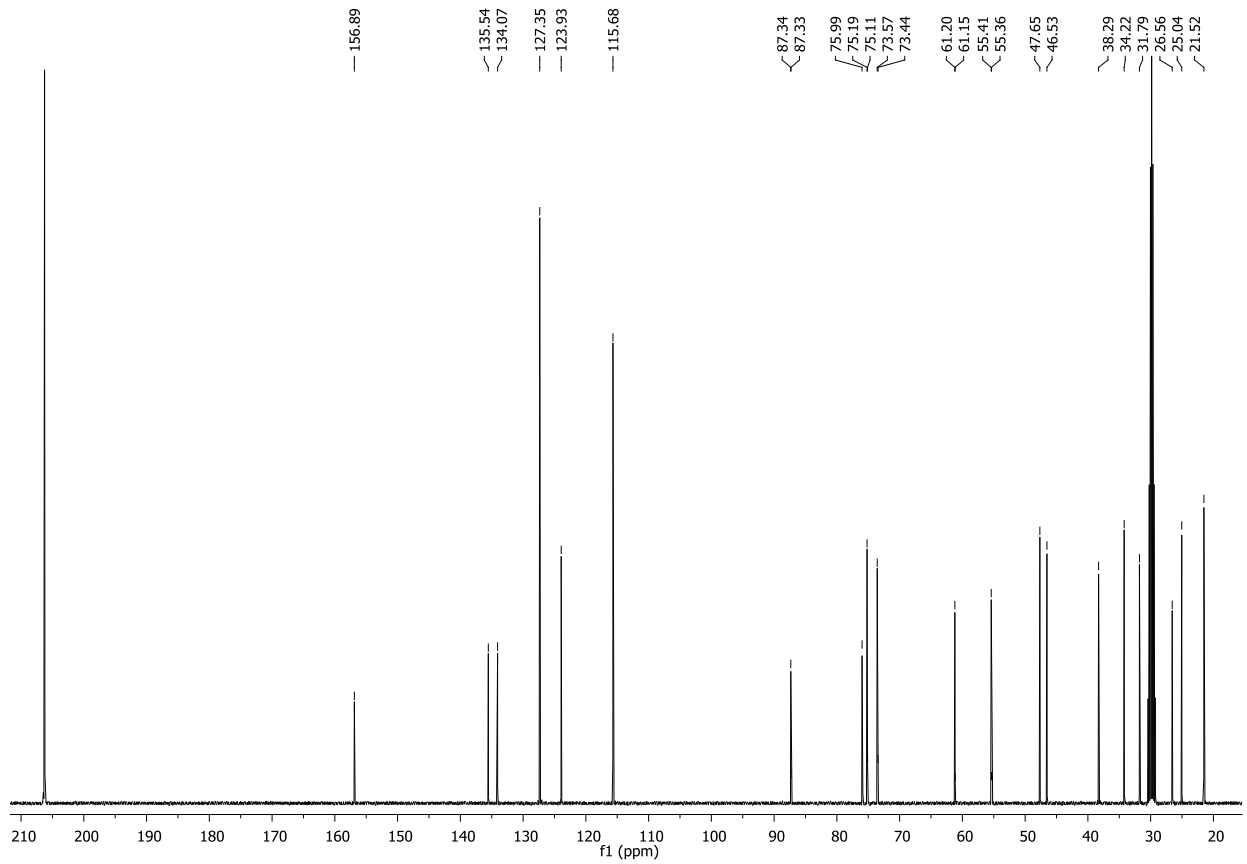
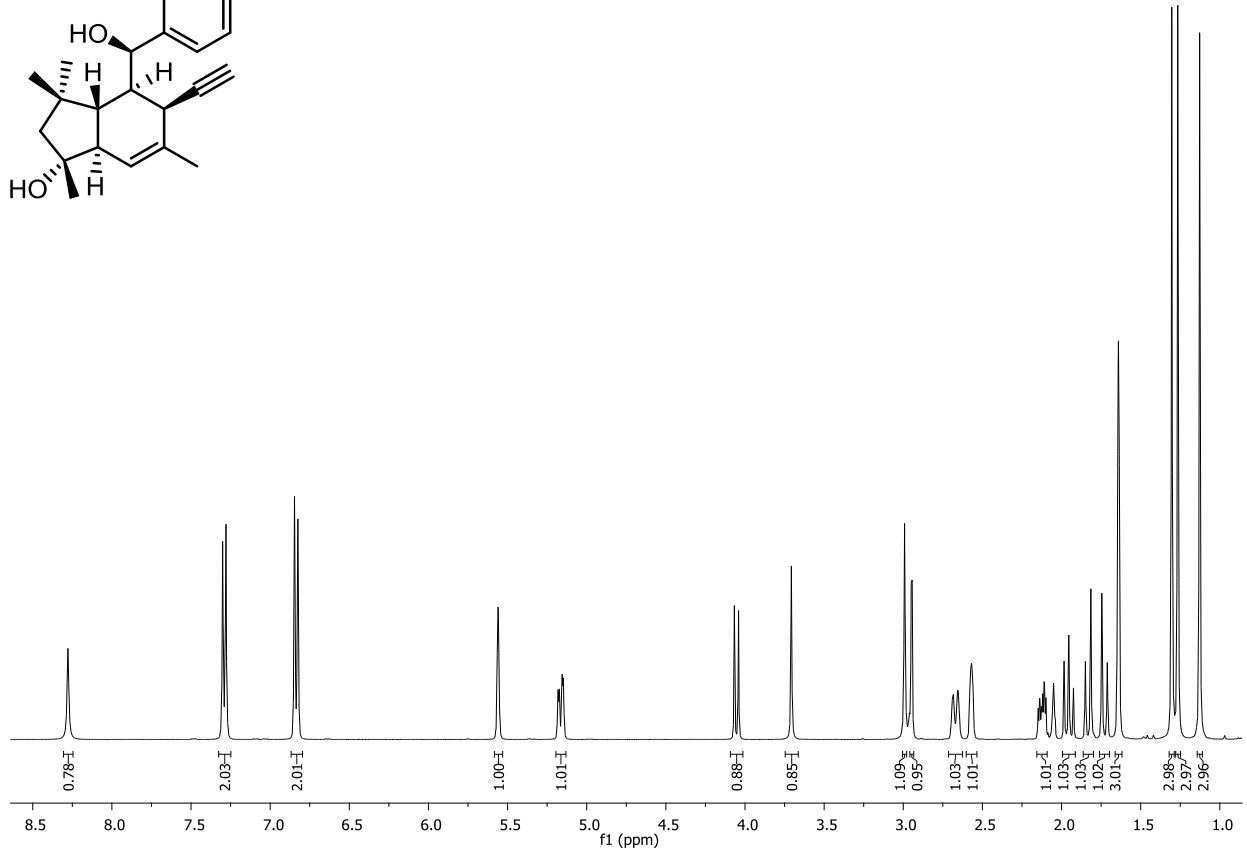
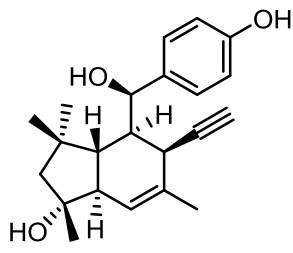


Anhang

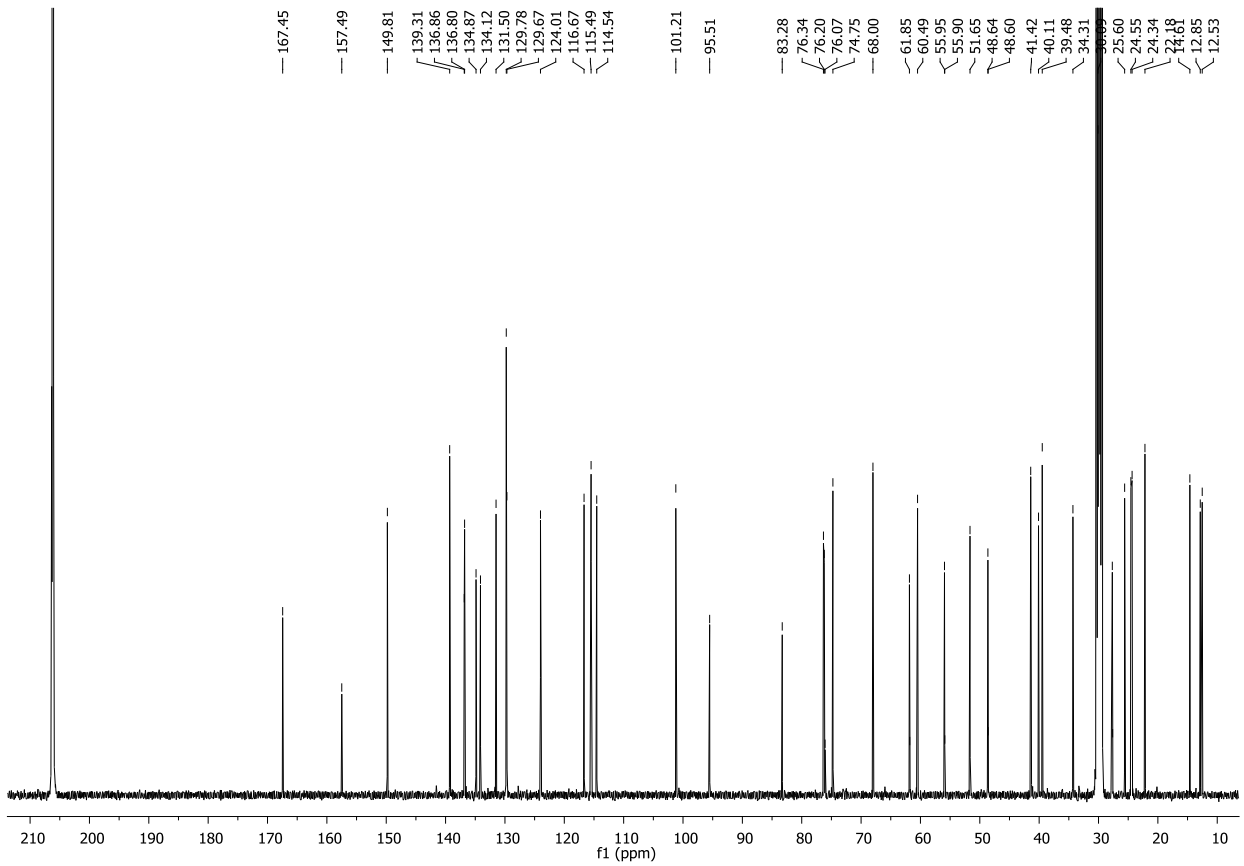
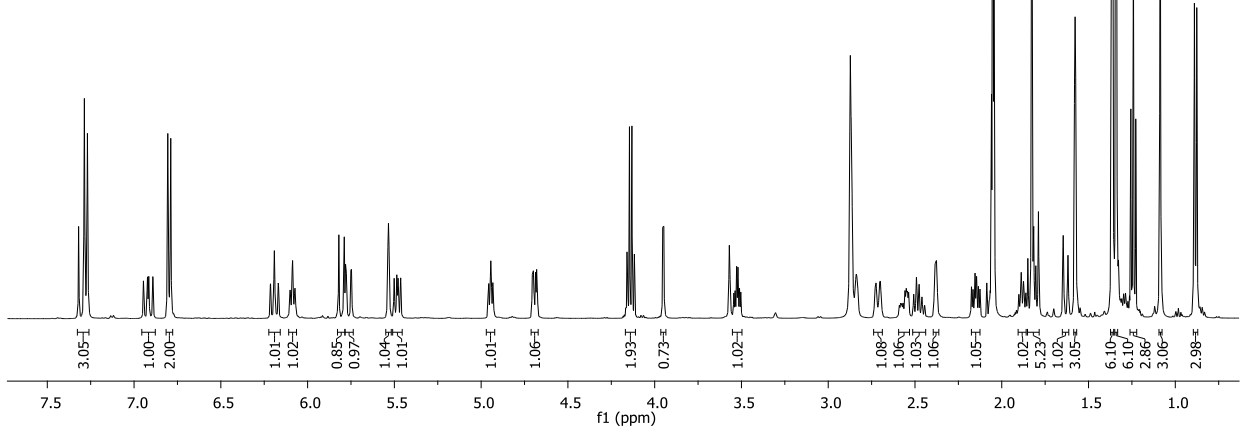
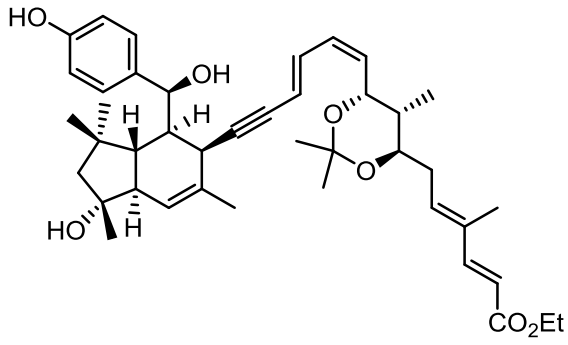




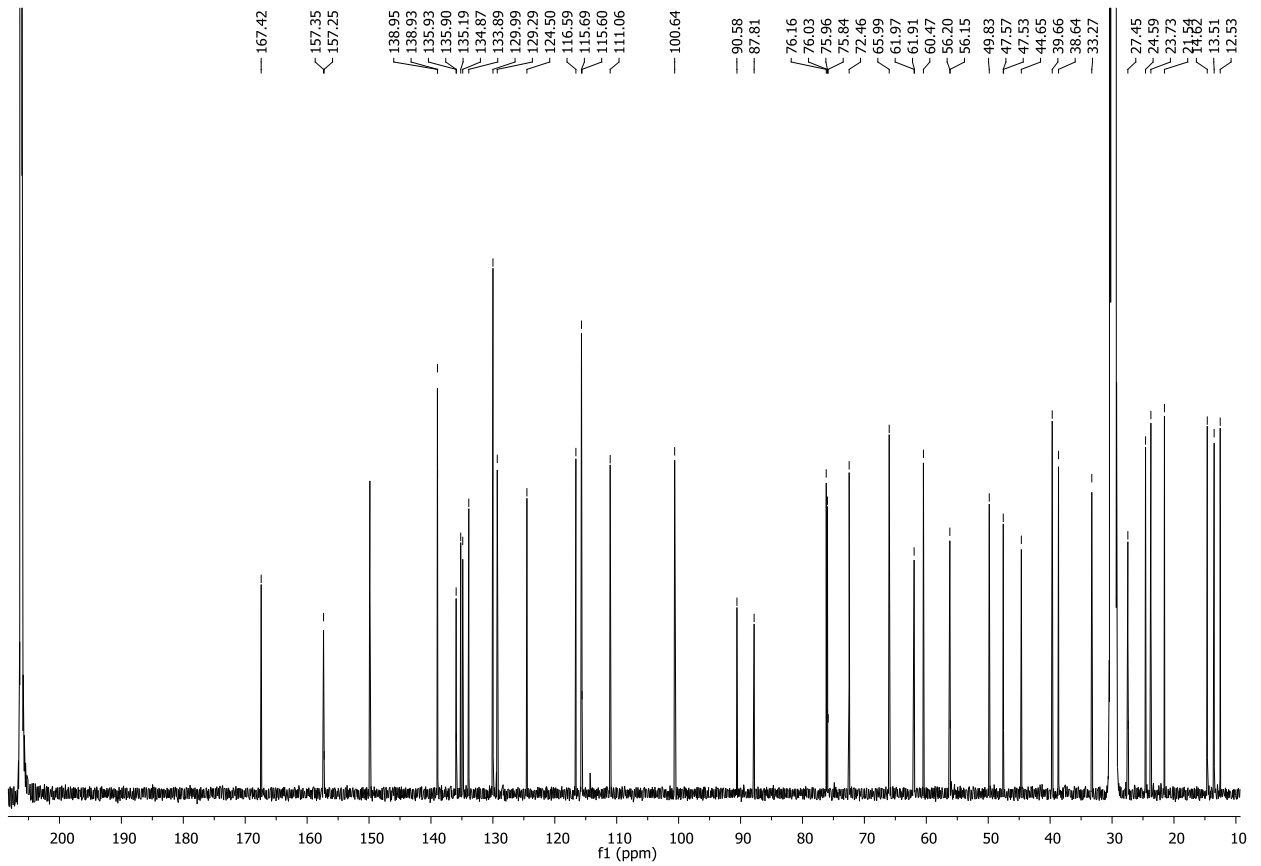
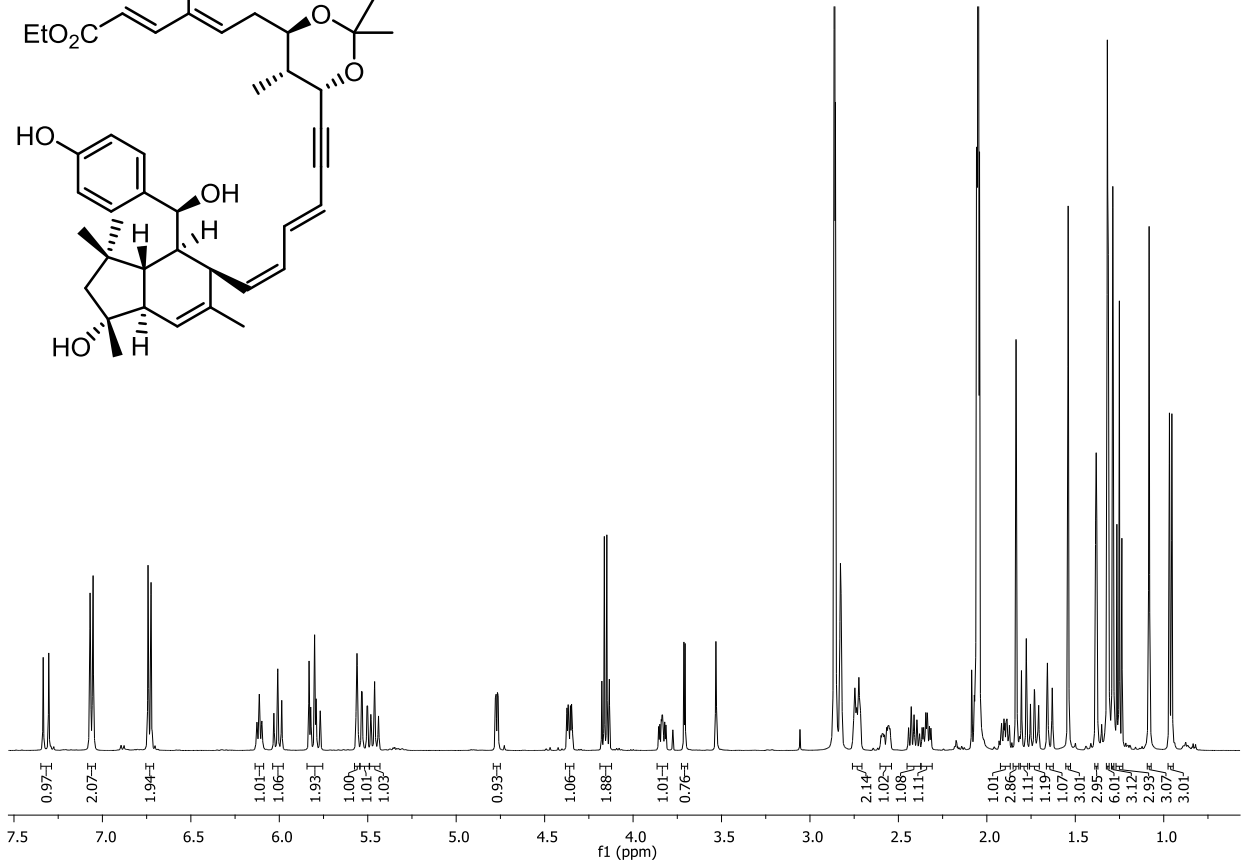
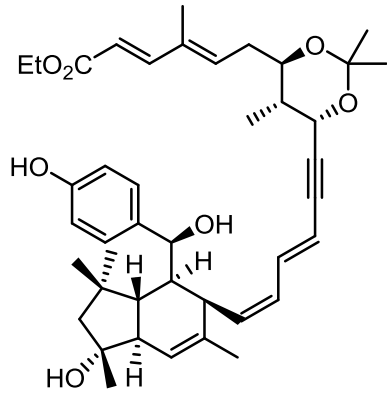
Anhang

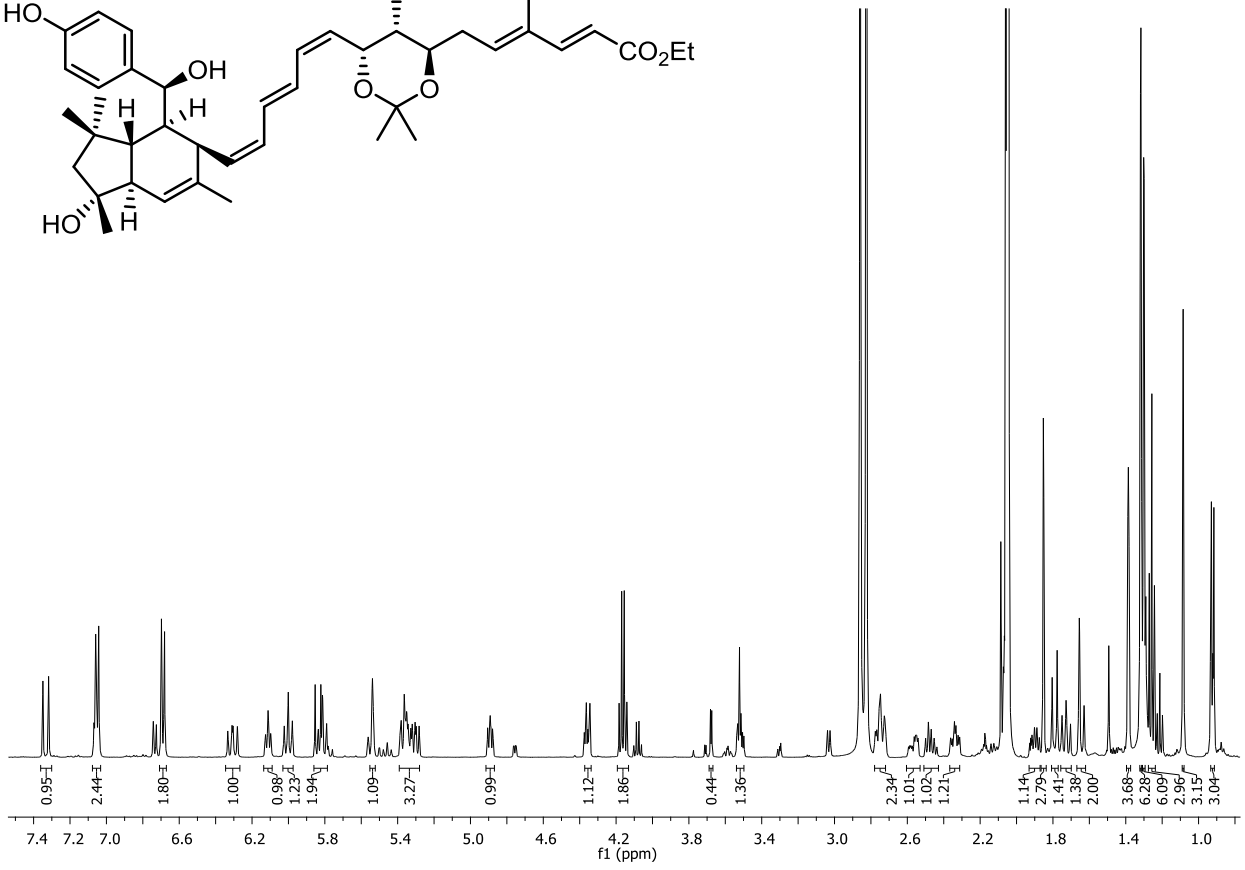
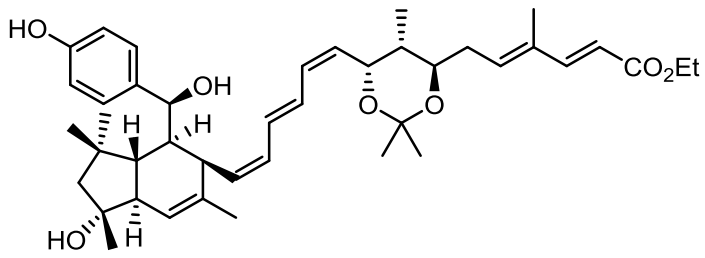


Anhang

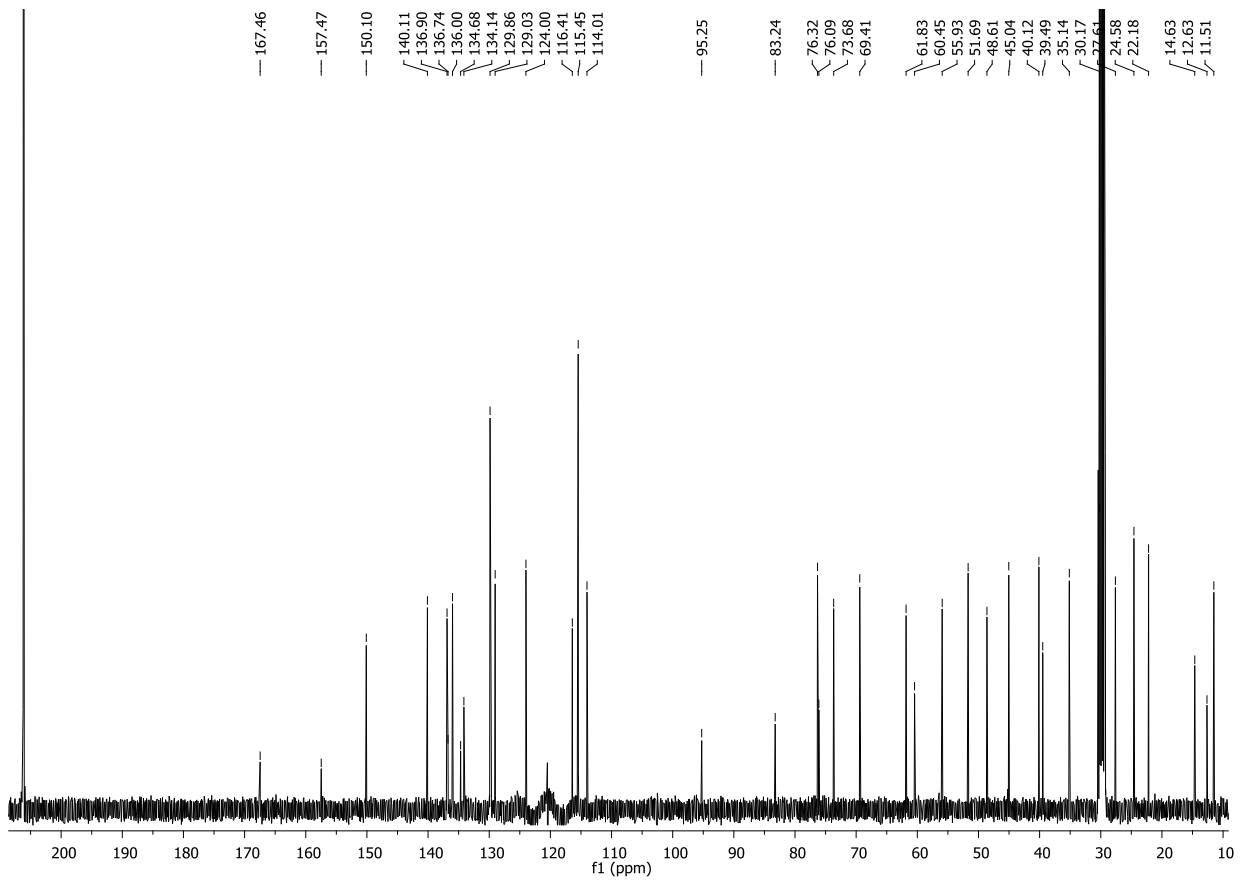
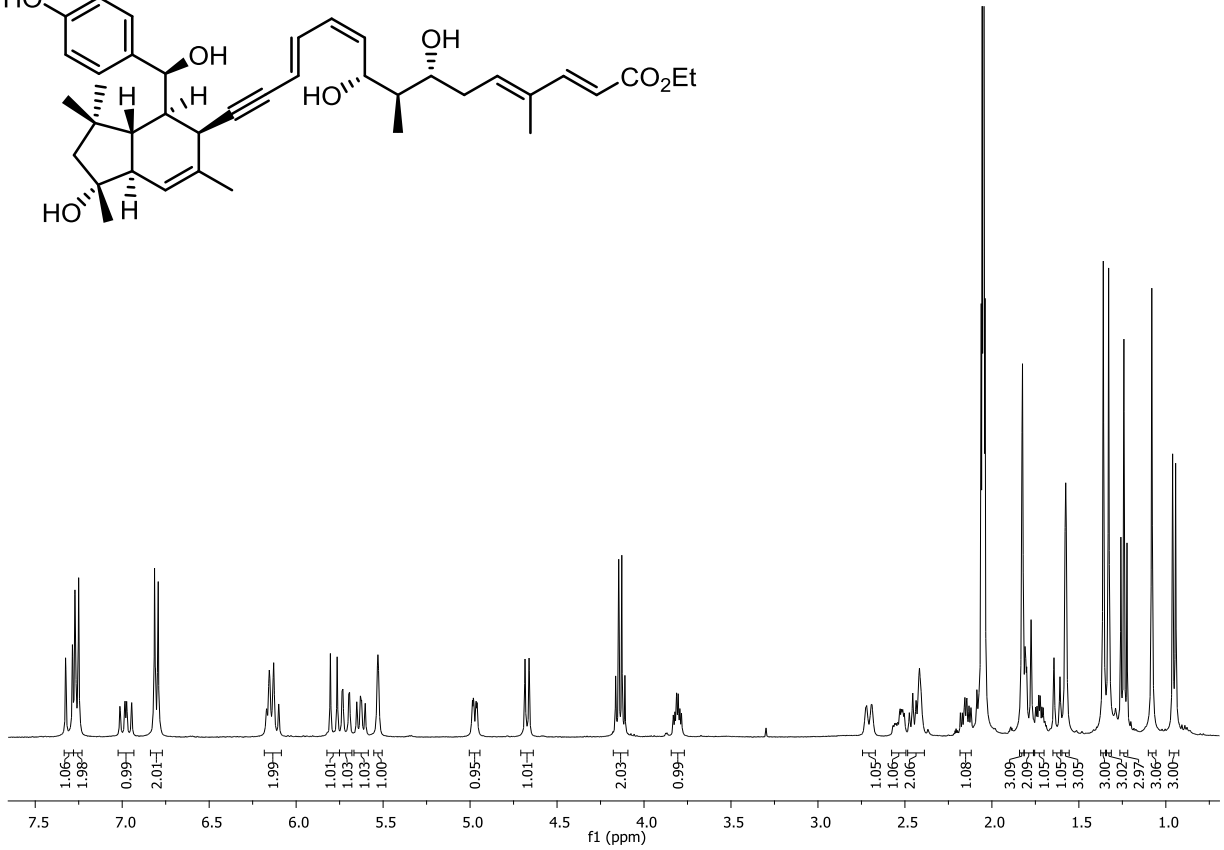
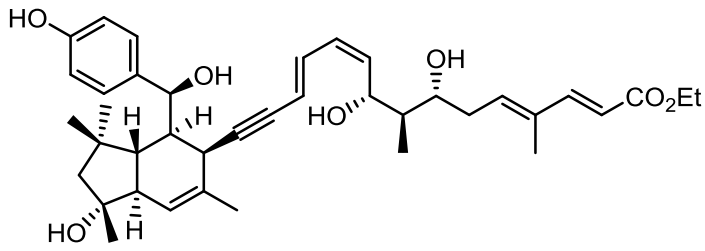


Anhang

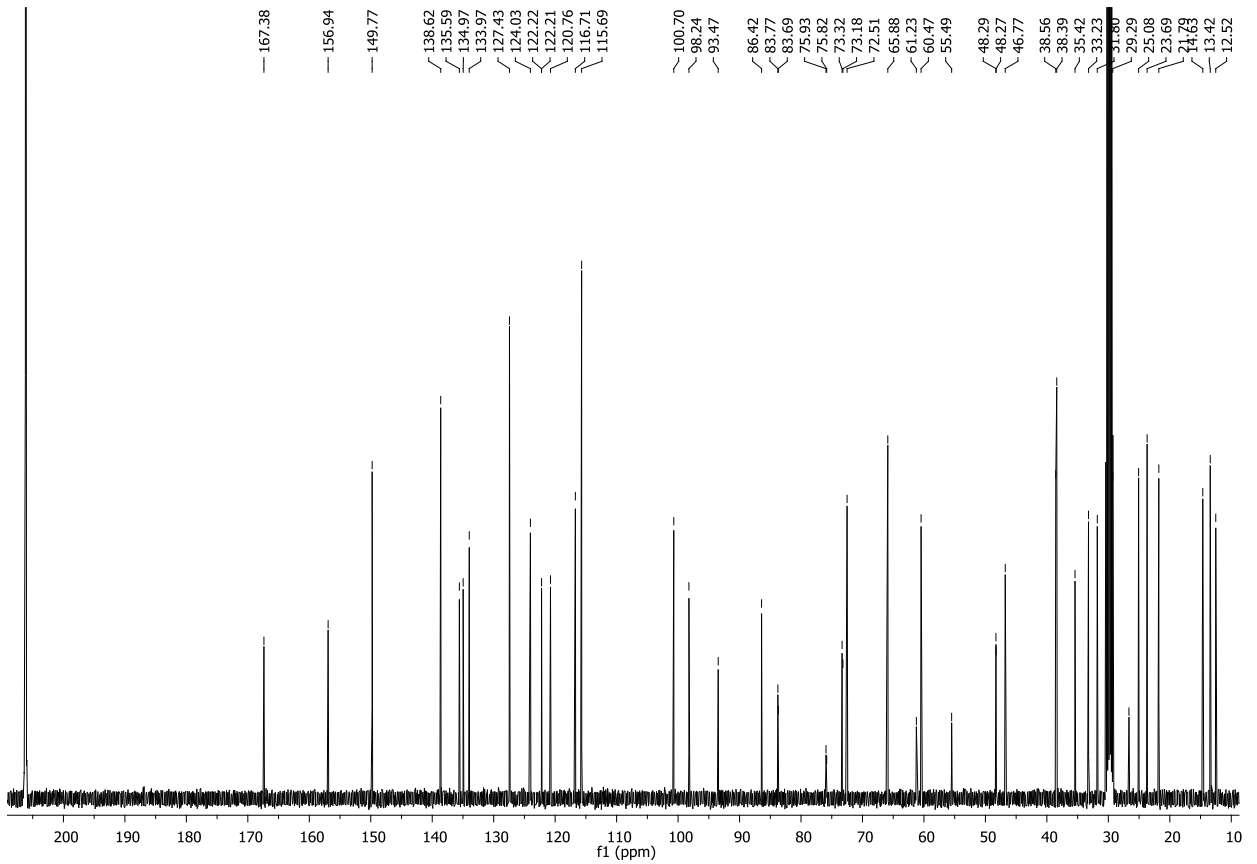
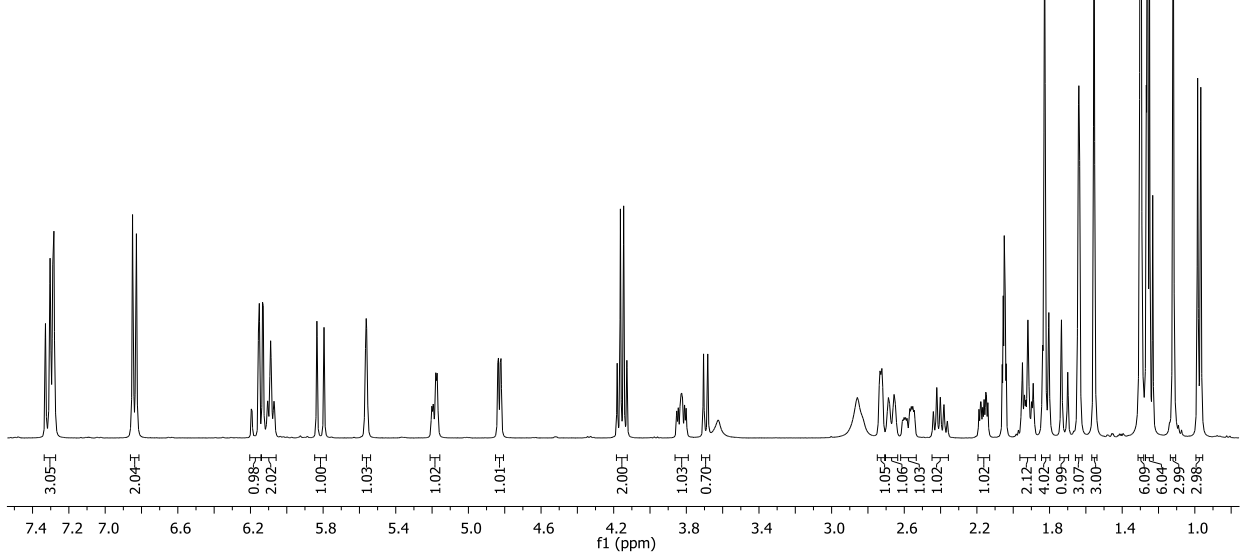
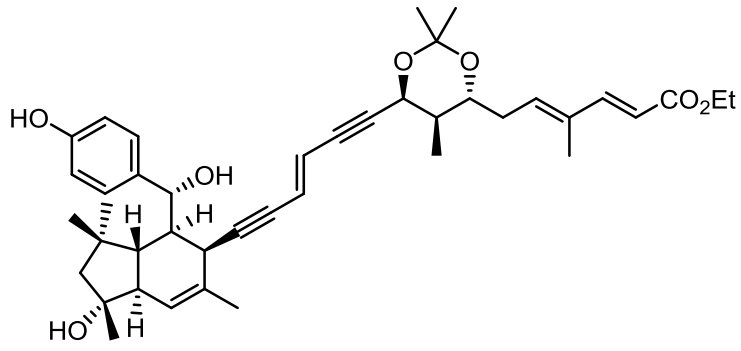




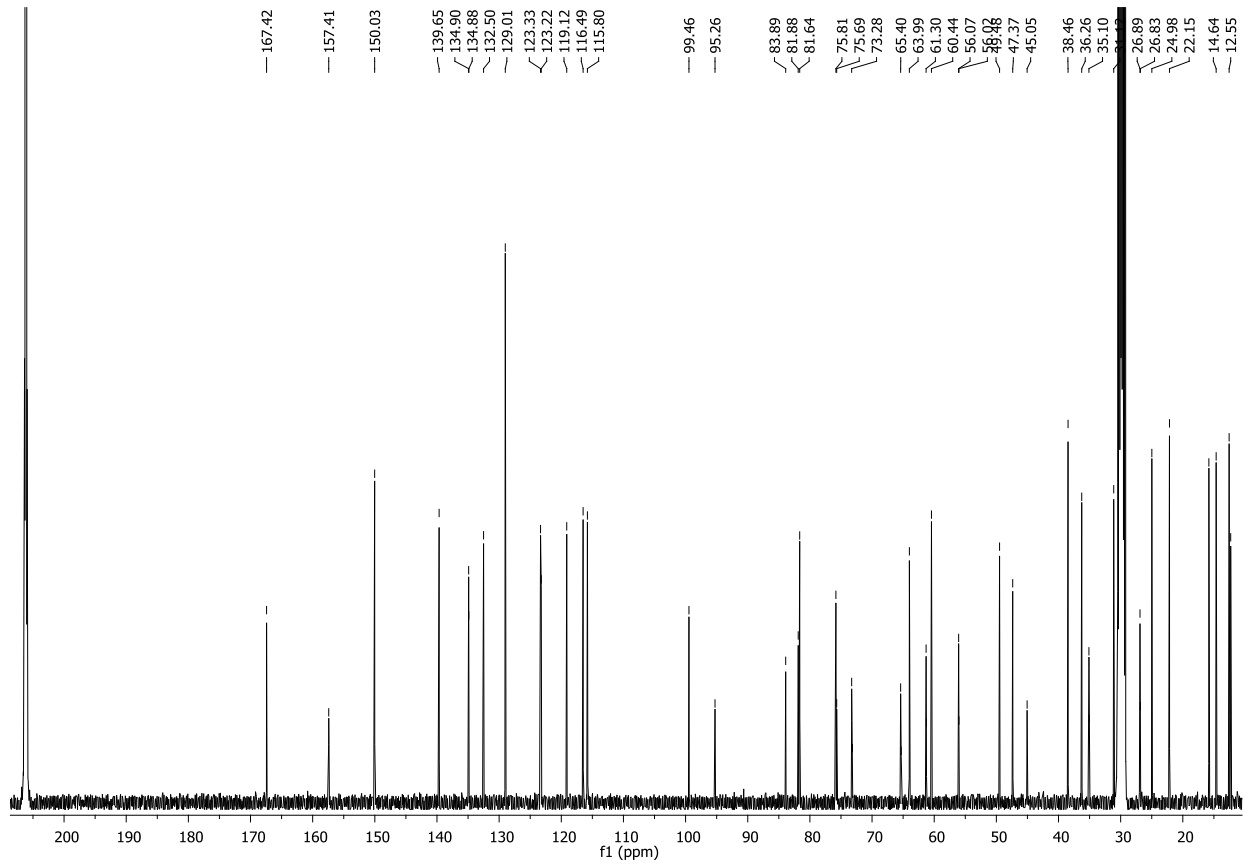
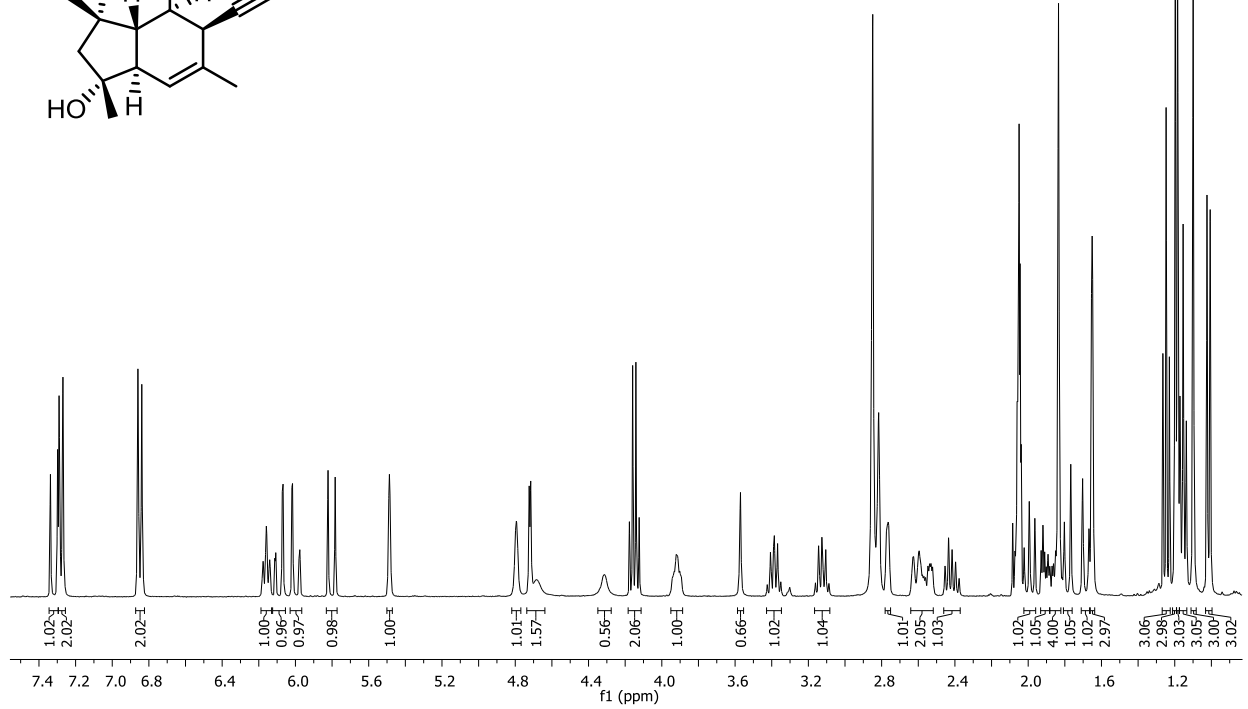
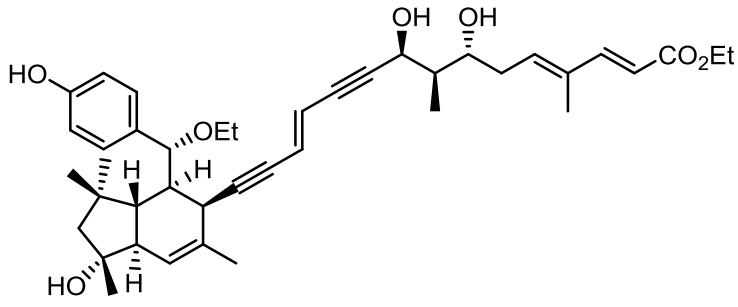
Anhang

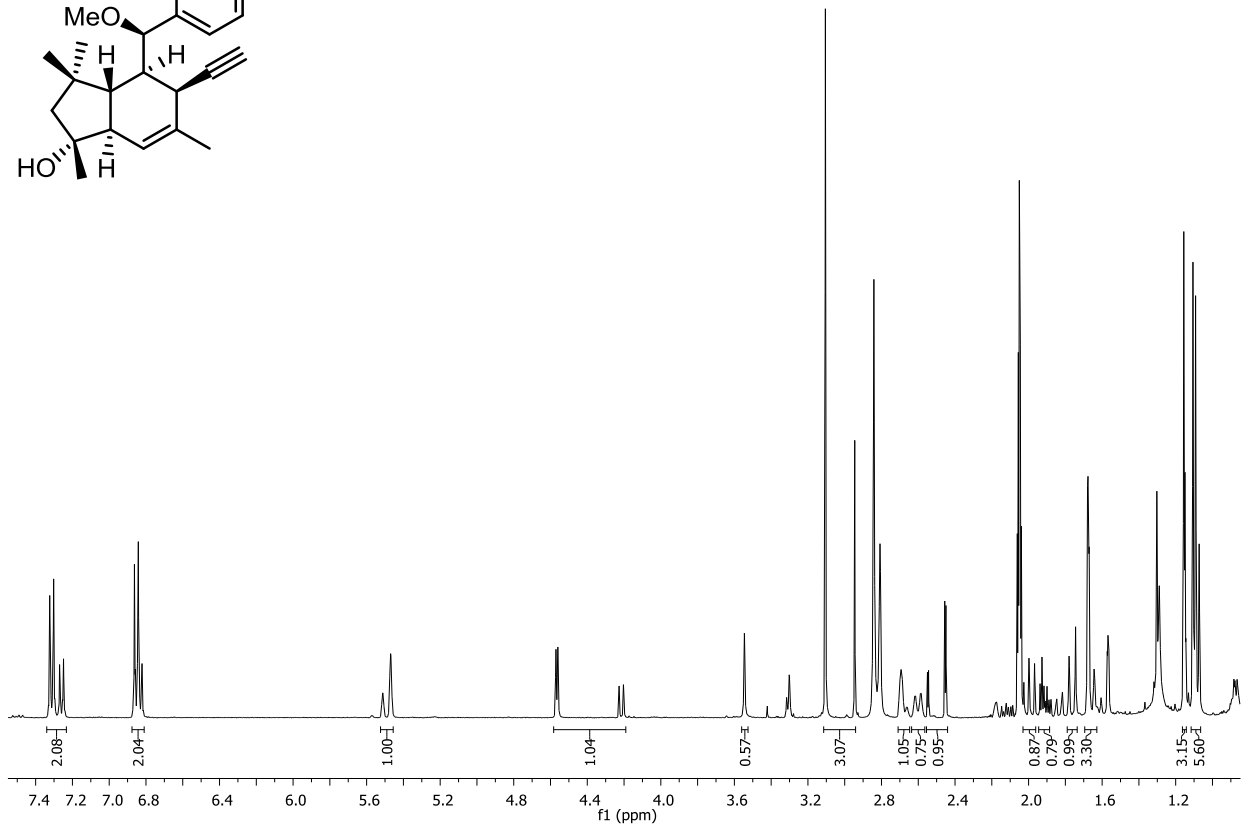
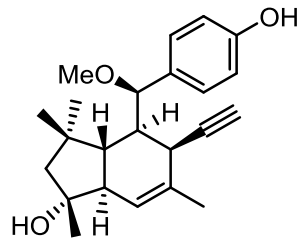


Anhang

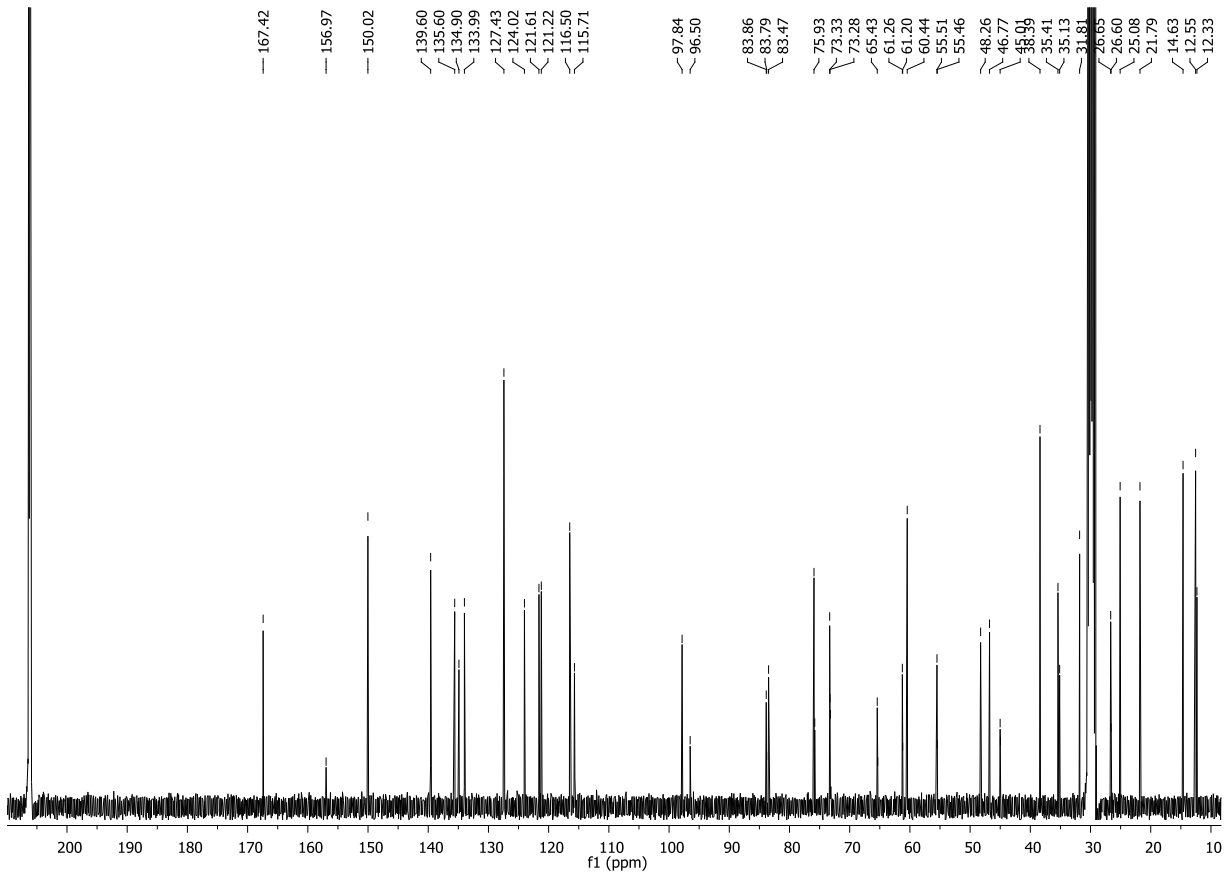
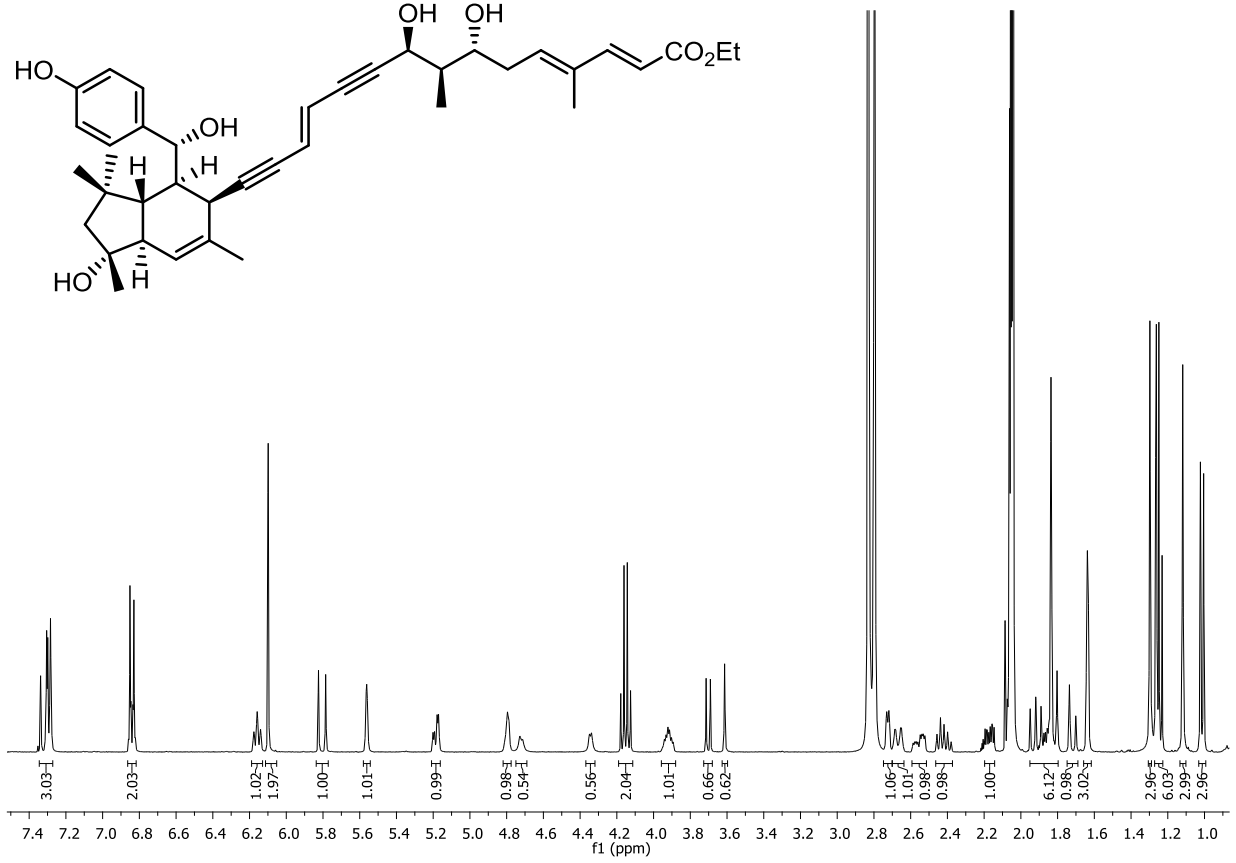
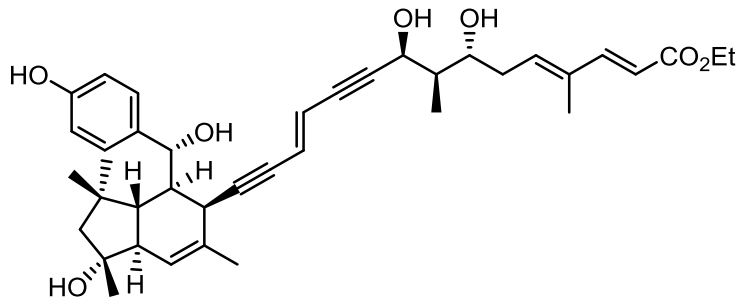


Anhang

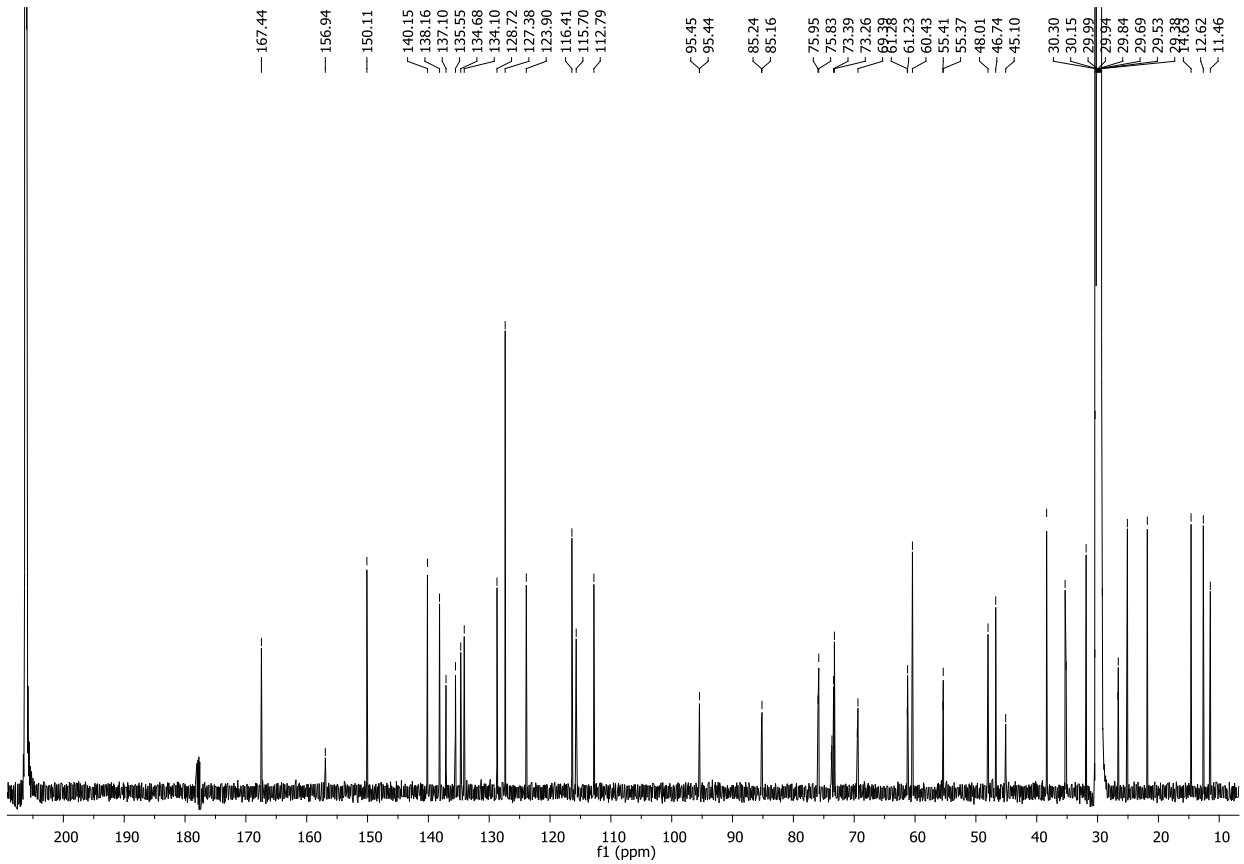
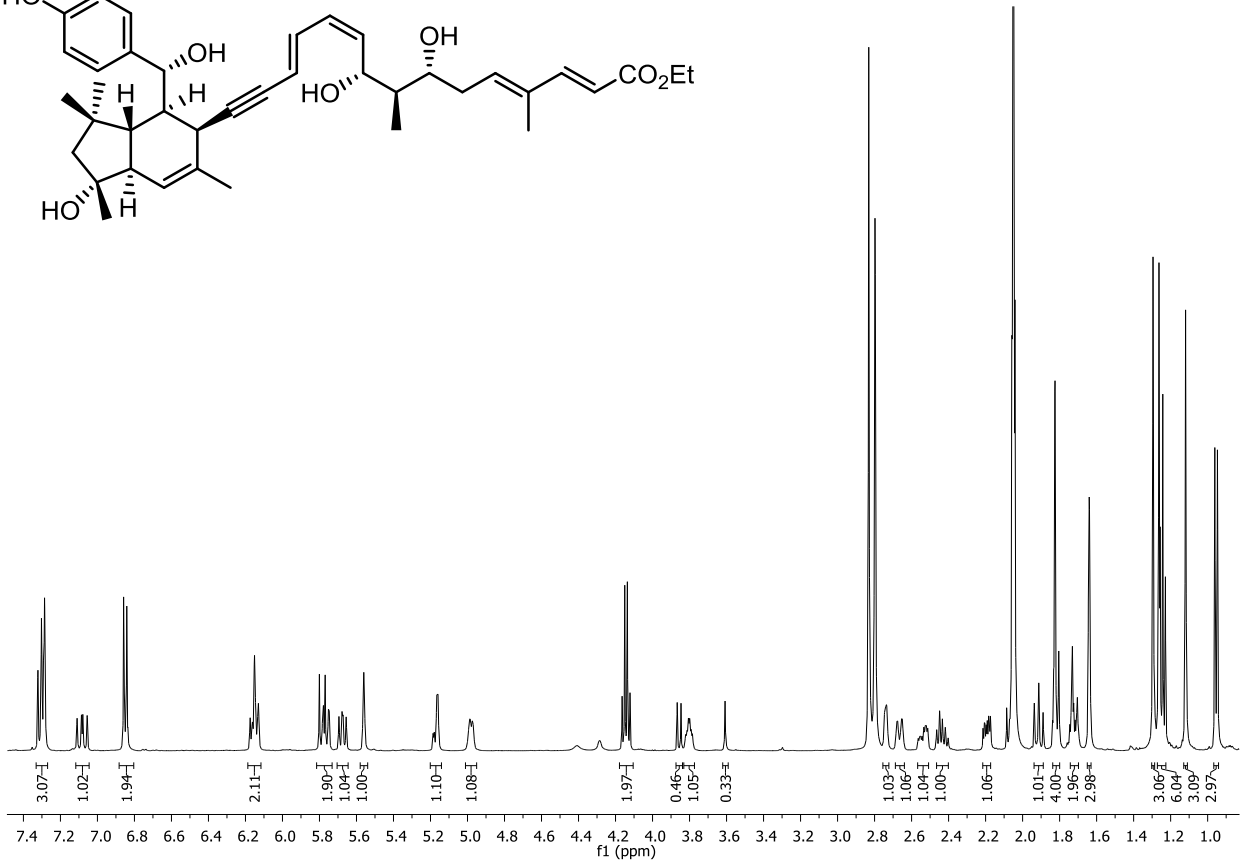
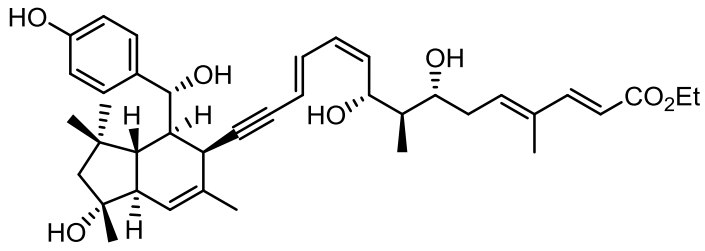




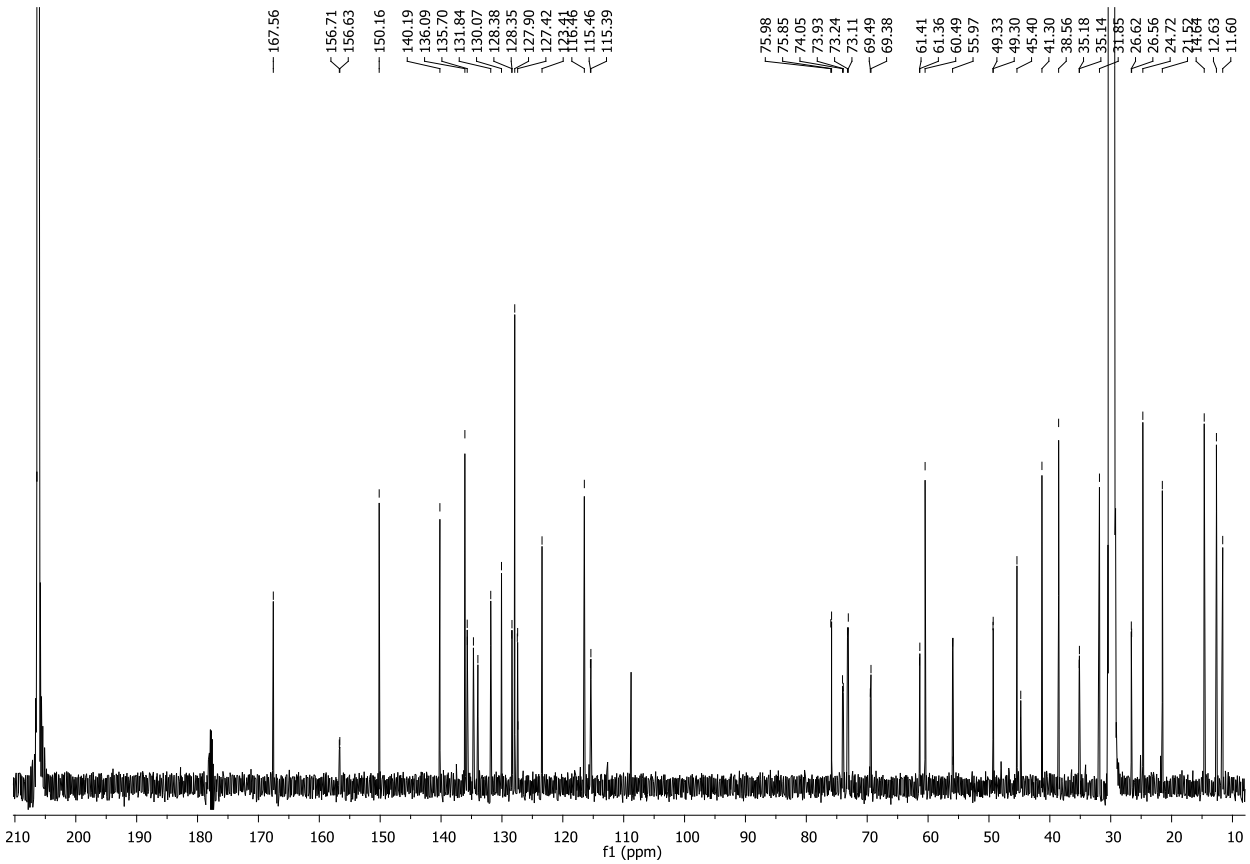
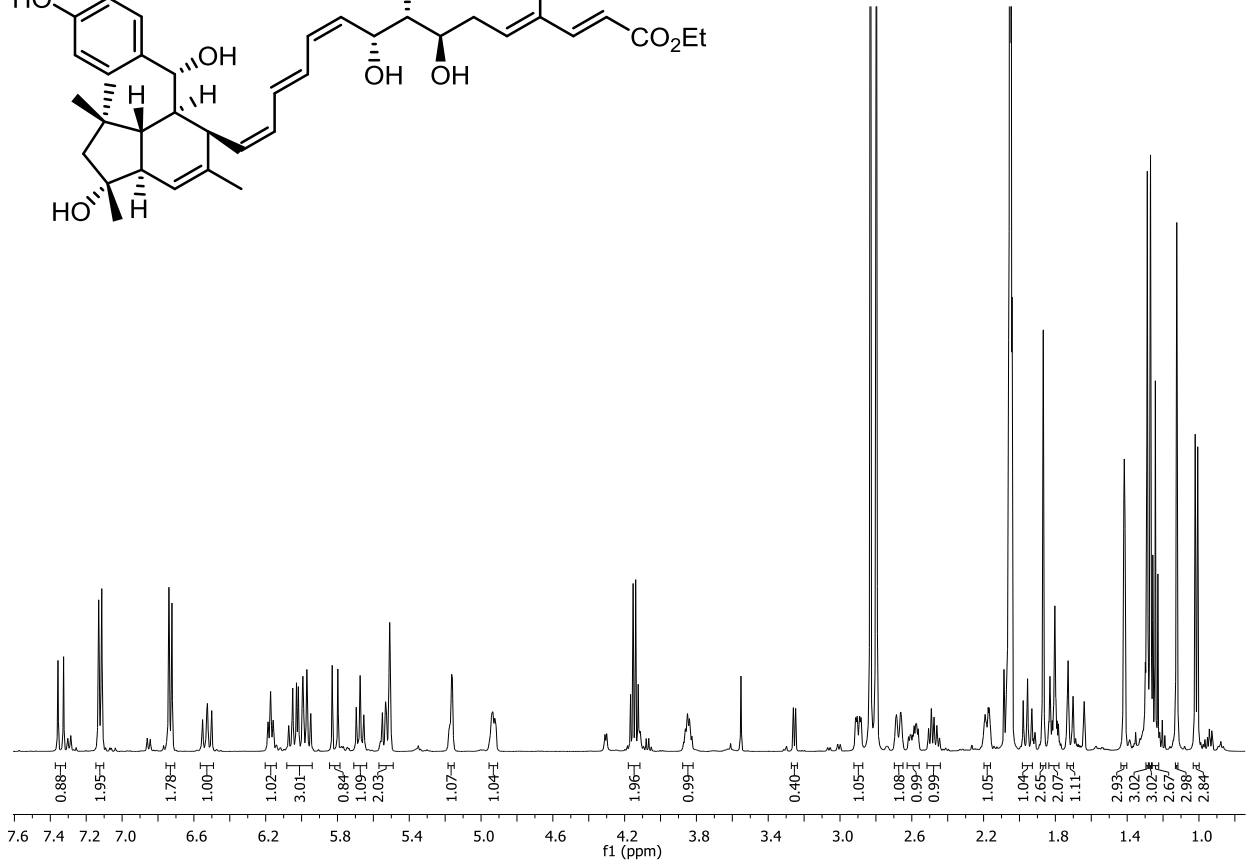
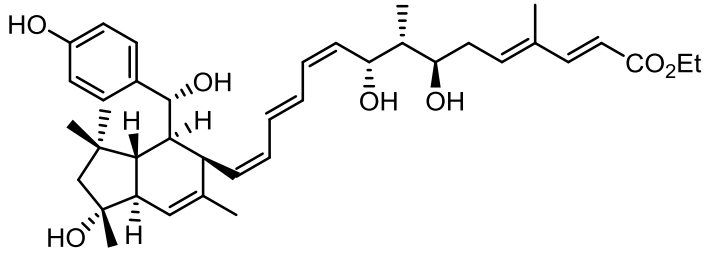
Anhang



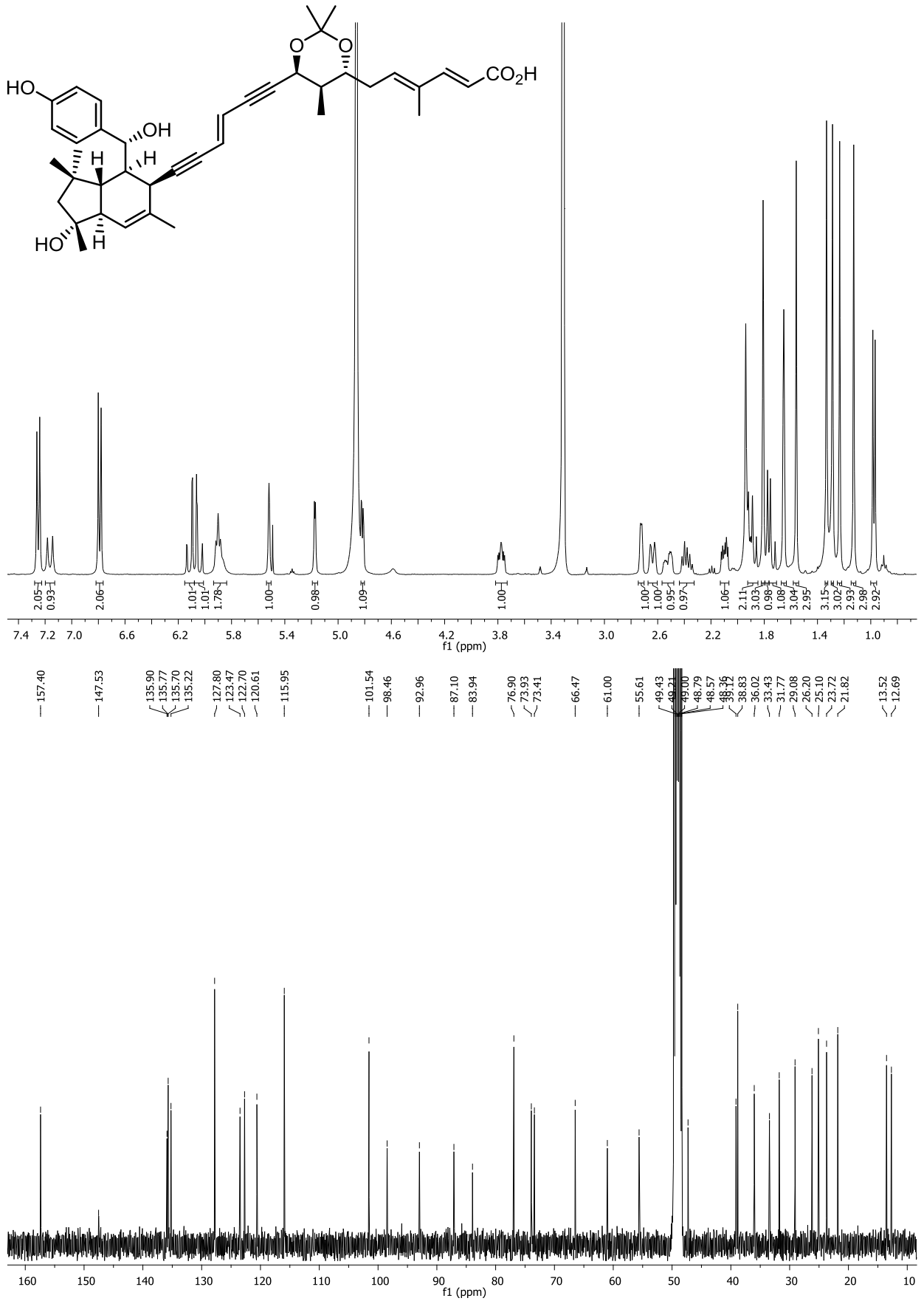
Anhang



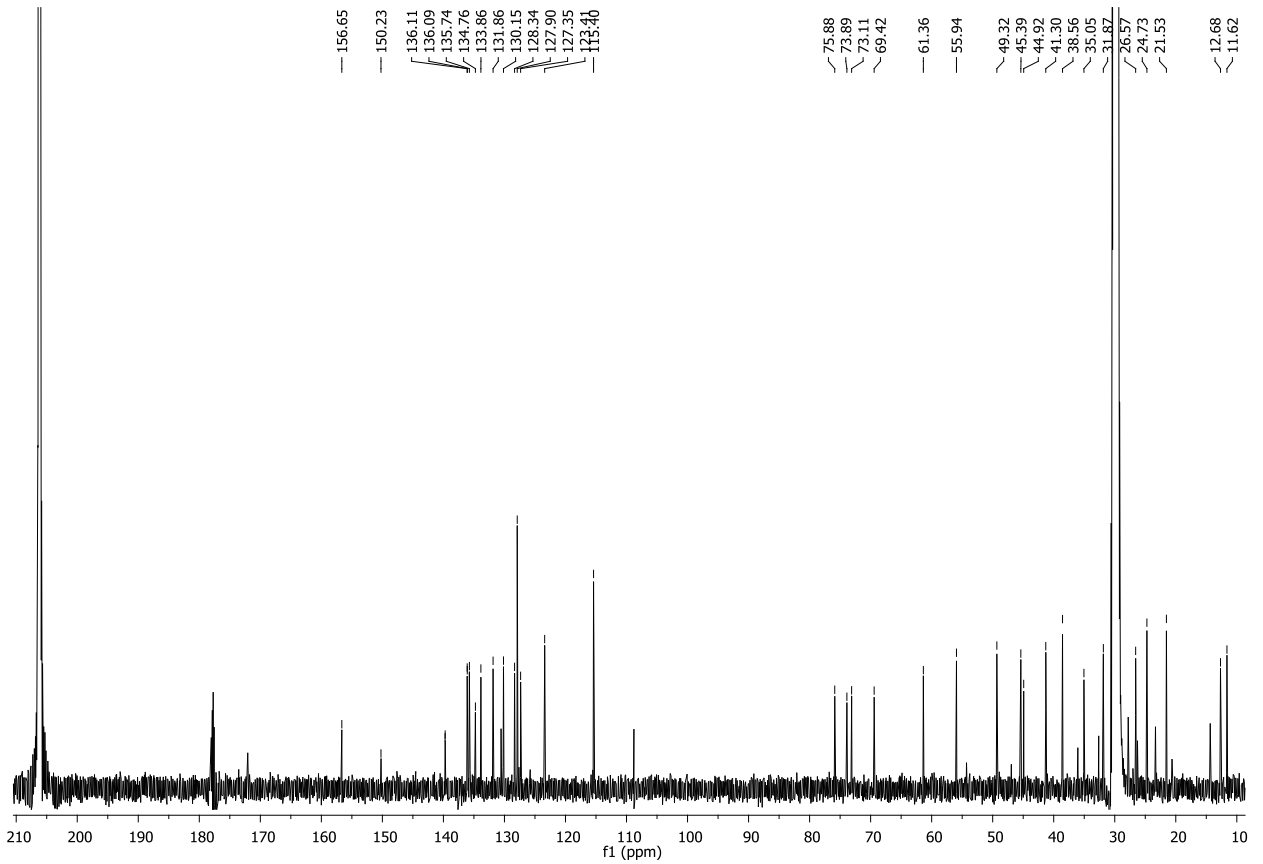
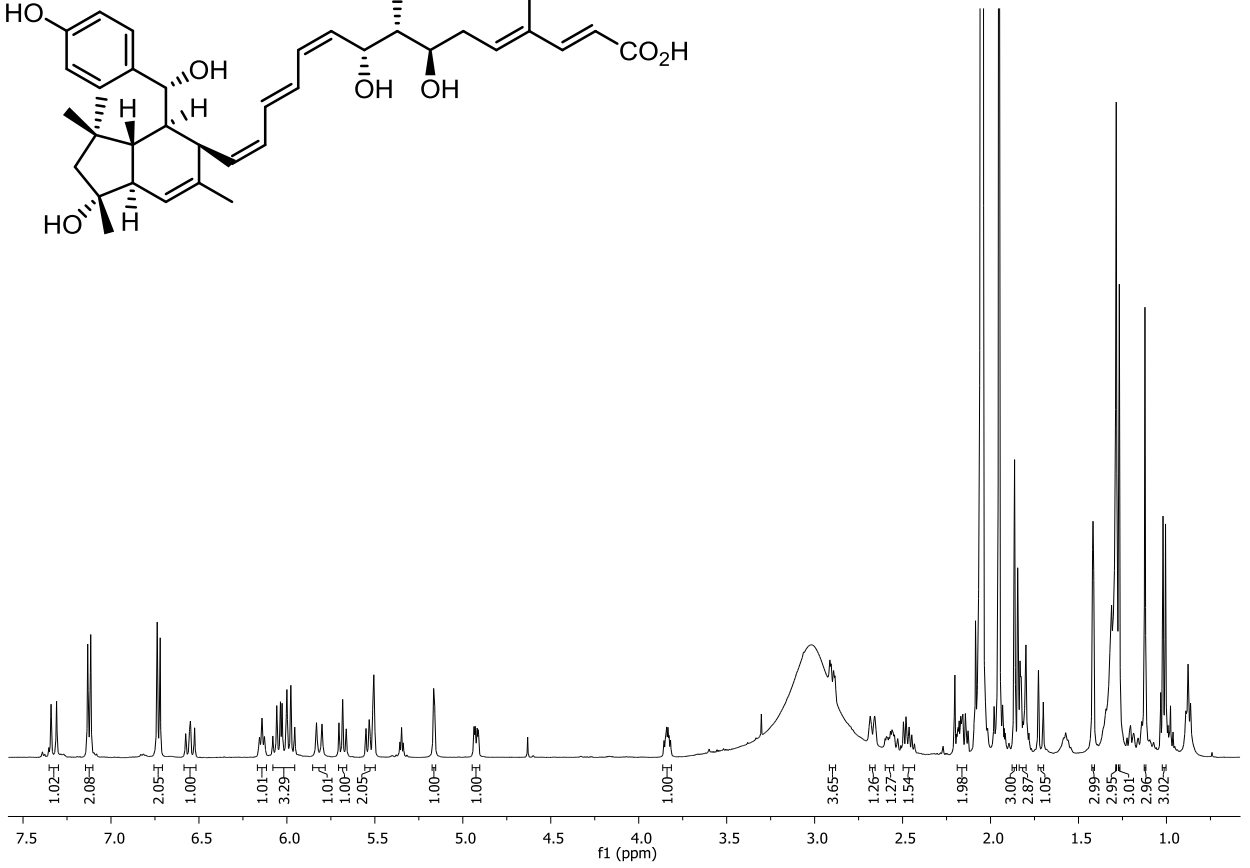
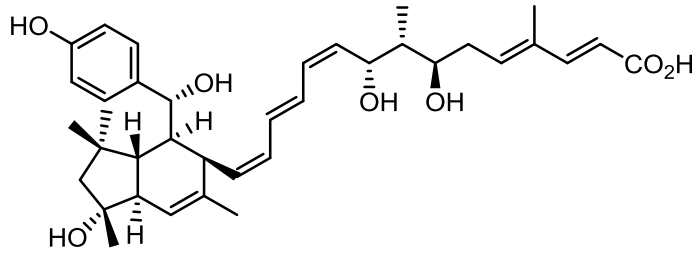
Anhang



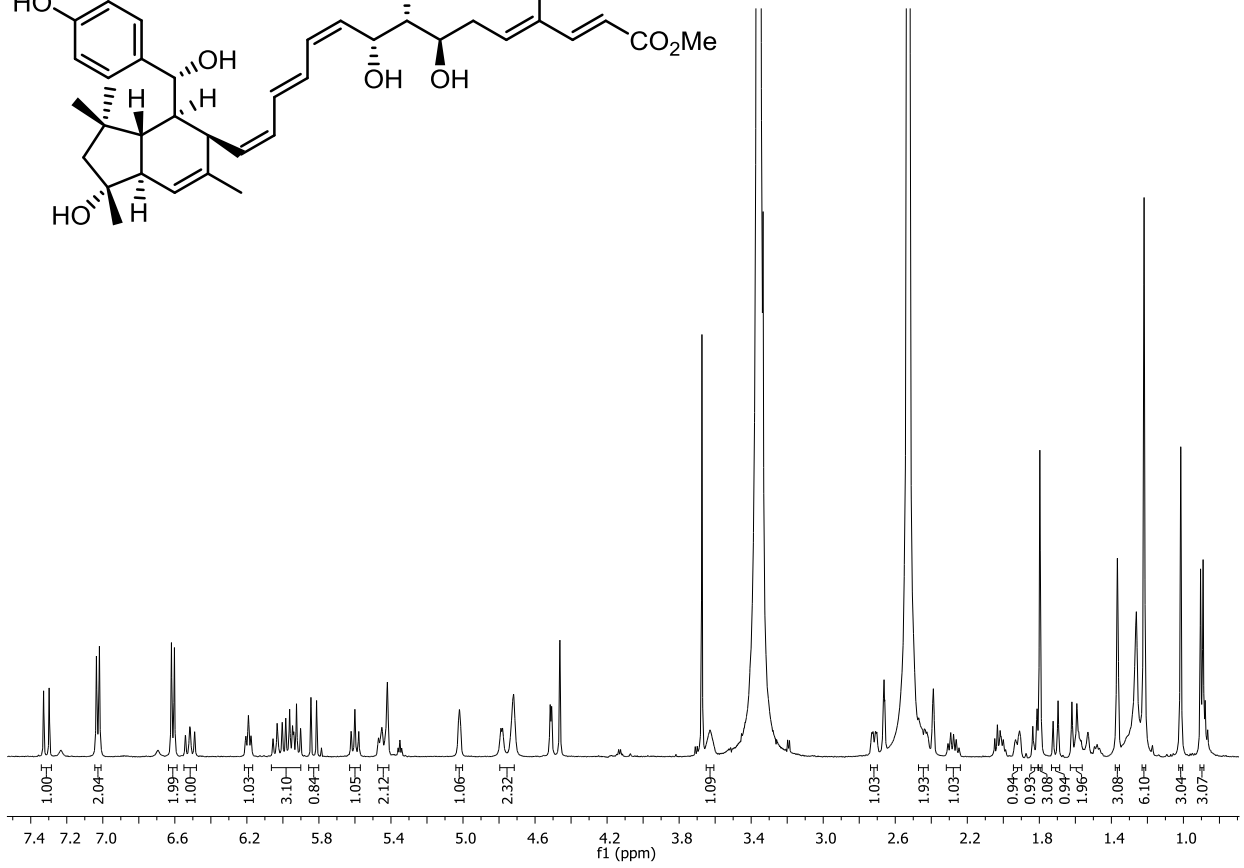
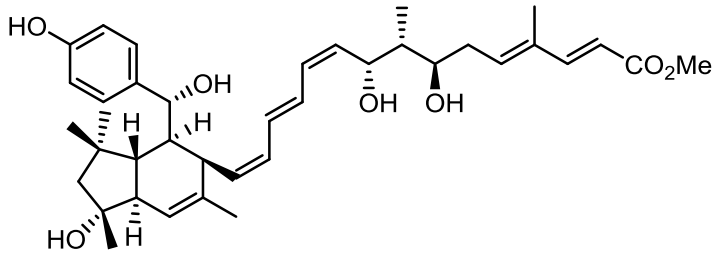
Anhang



Anhang



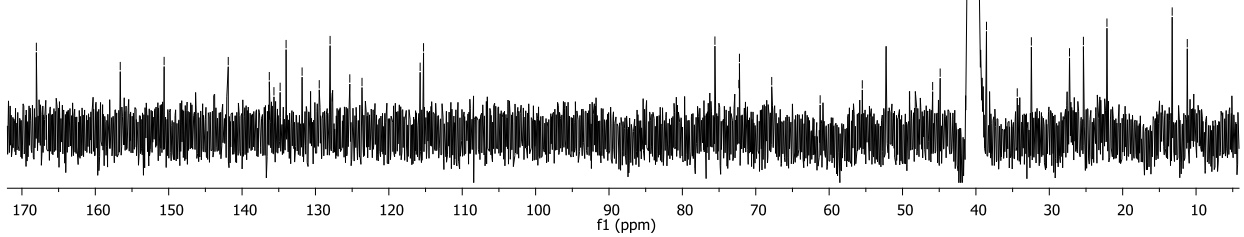
Anhang



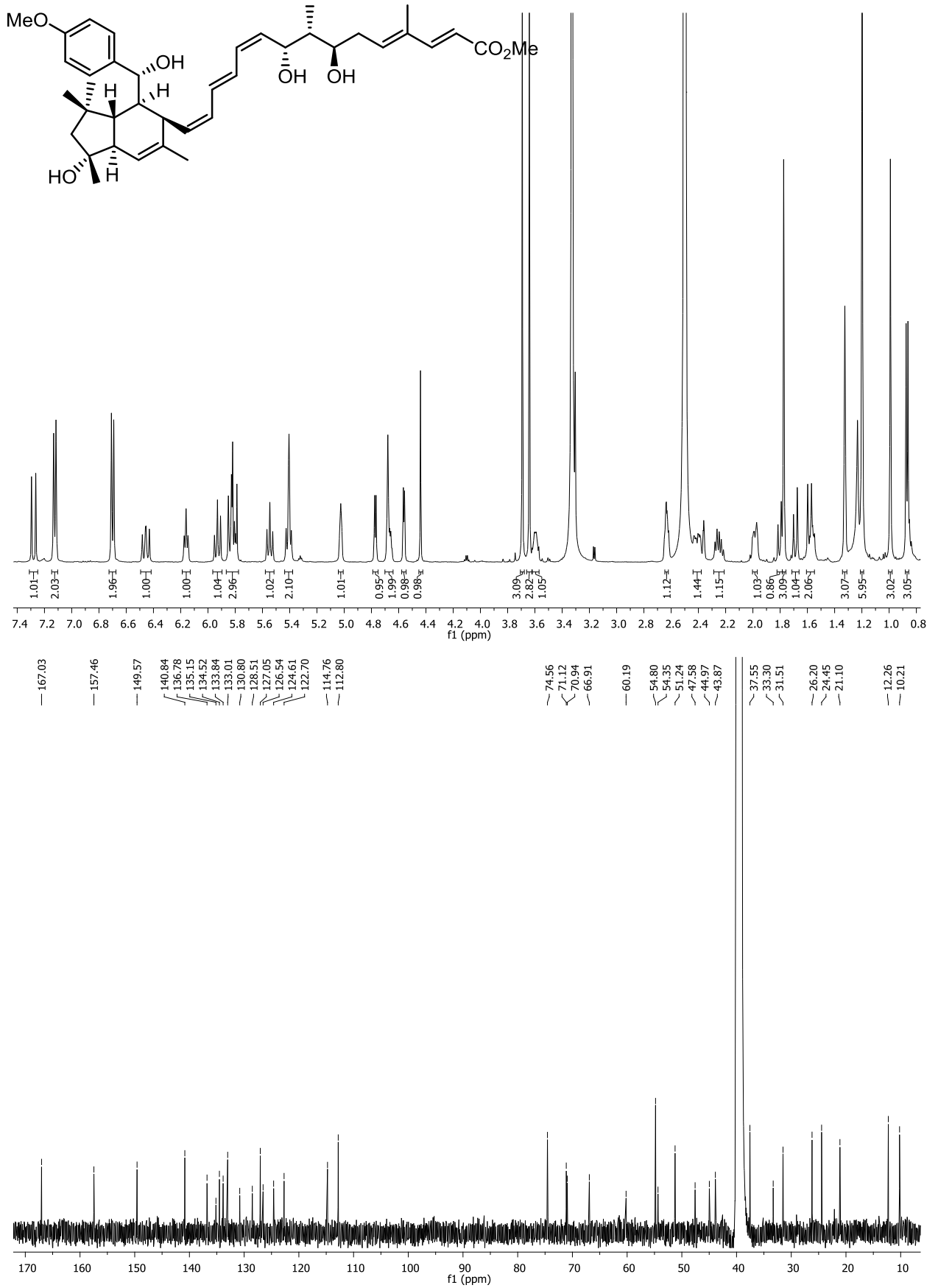
— 168.03
 — 156.60
 — 150.62
 — 141.88
 — 136.29
 — 135.66
 — 134.81
 — 134.00
 — 131.82
 — 129.48
 — 128.01
 — 125.32
 — 123.66
 — 115.27

— 75.57
 — 72.30
 — 72.22
 — 67.82
 — 61.22
 — 55.48
 — 49.03
 — 45.90
 — 44.87

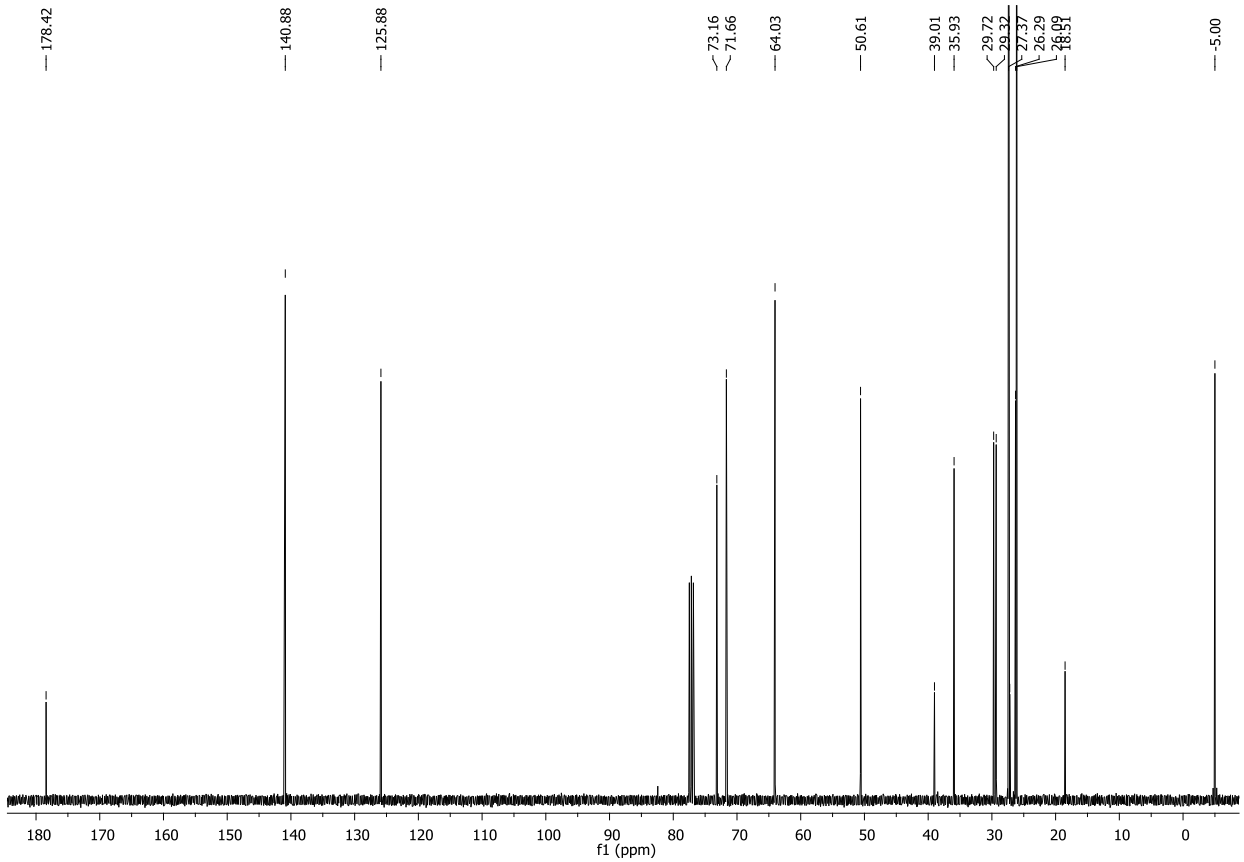
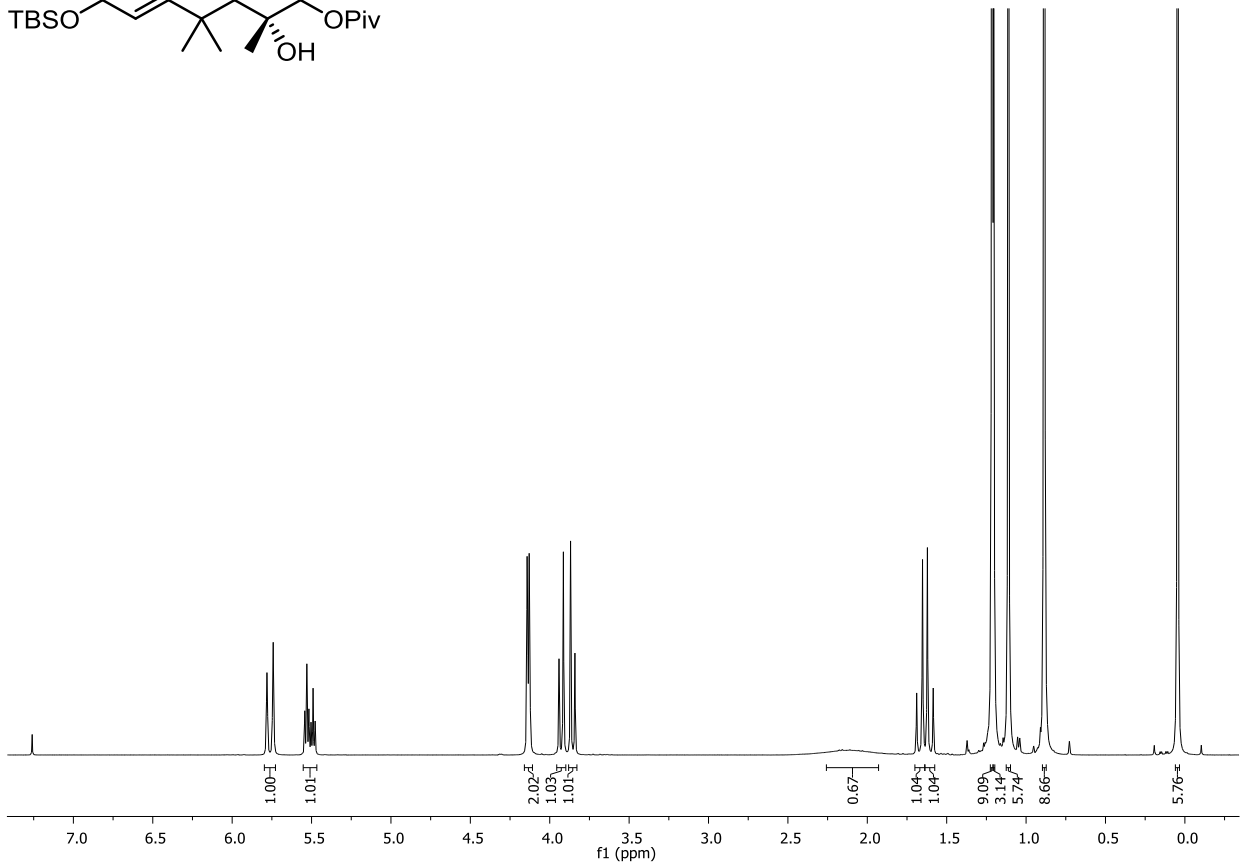
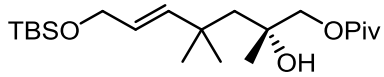
— 38.56
 — 34.36
 — 32.44
 — 27.24
 — 25.35
 — 22.14
 — 13.25
 — 11.20



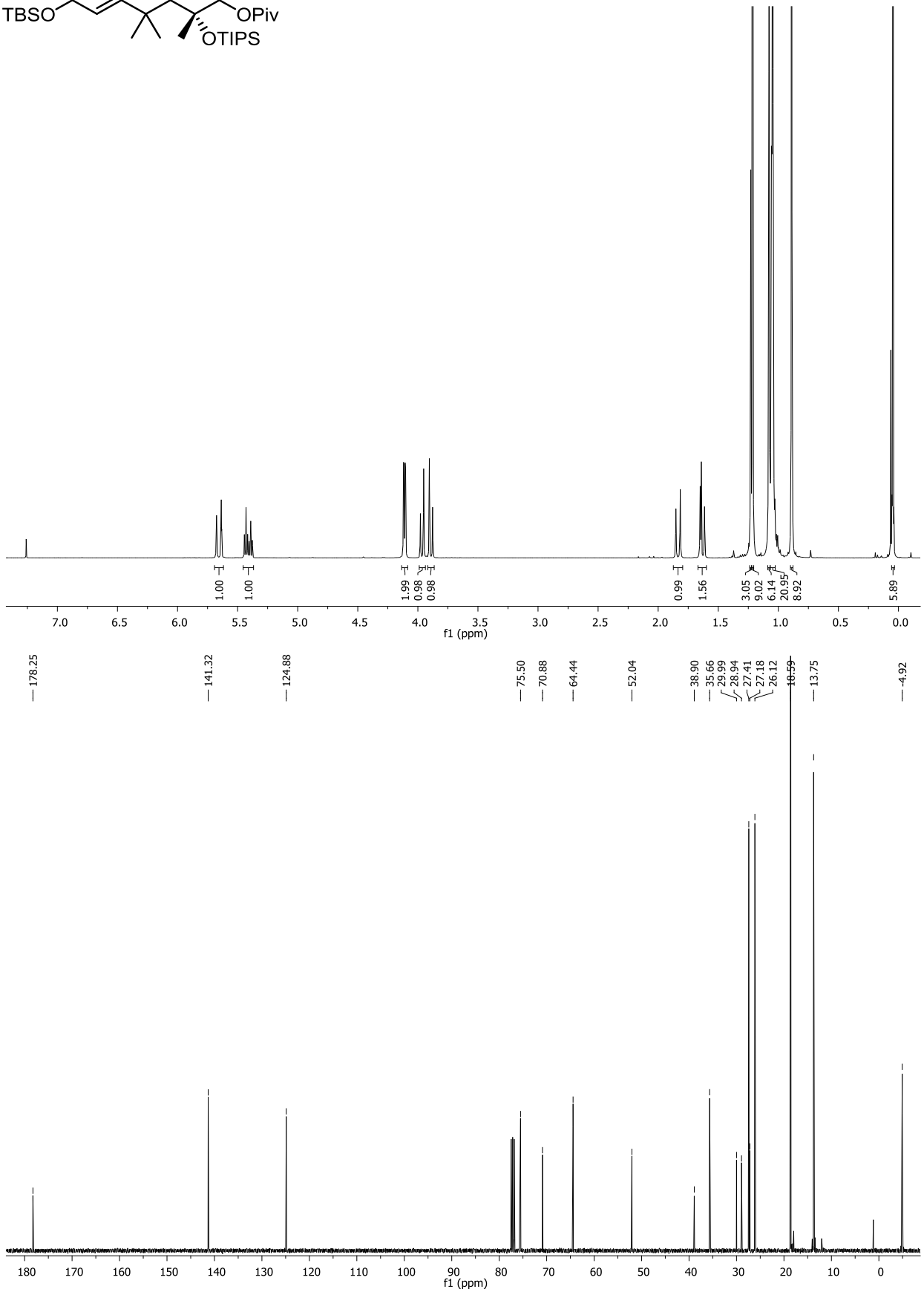
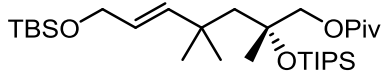
Anhang



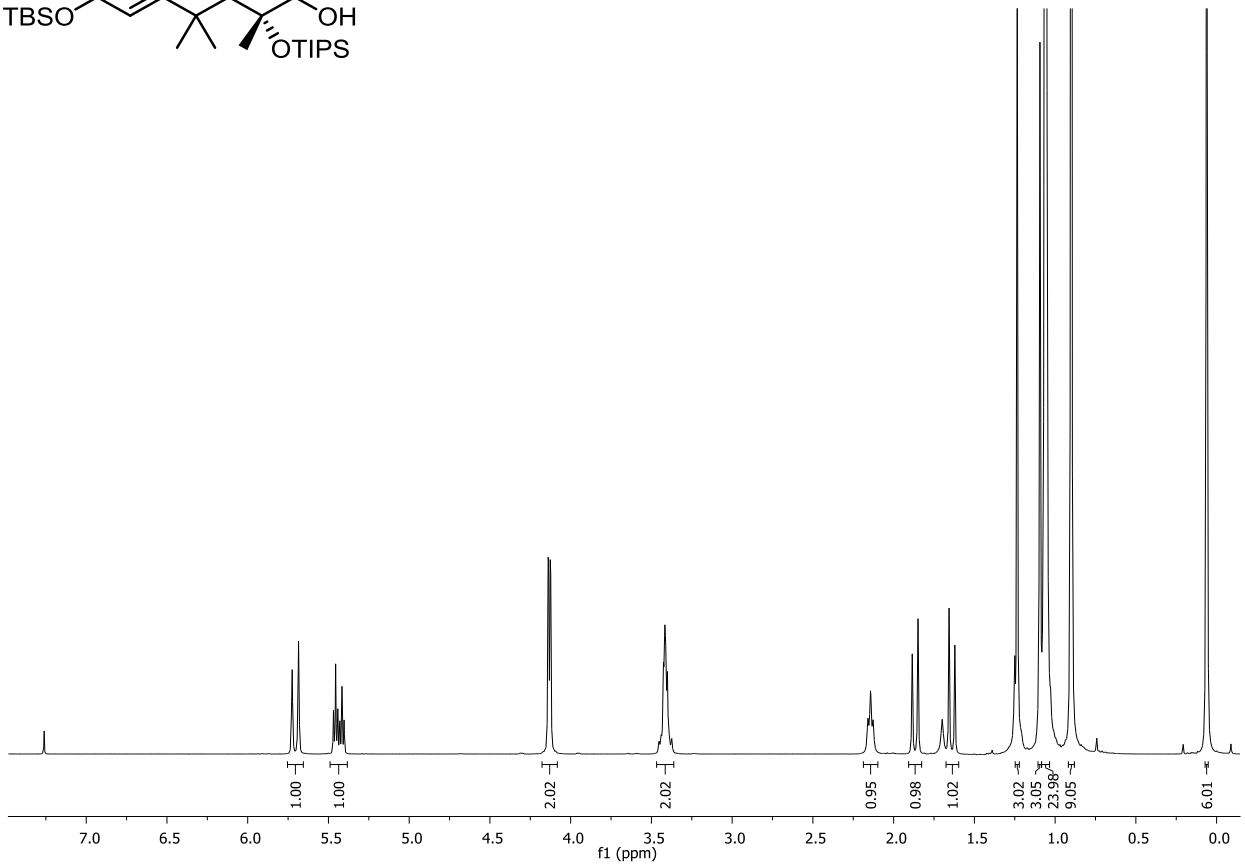
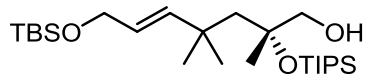
Anhang



Anhang



Anhang



141.45

124.87

77.63

69.93

64.08

52.14

35.54

30.21

28.83

26.44

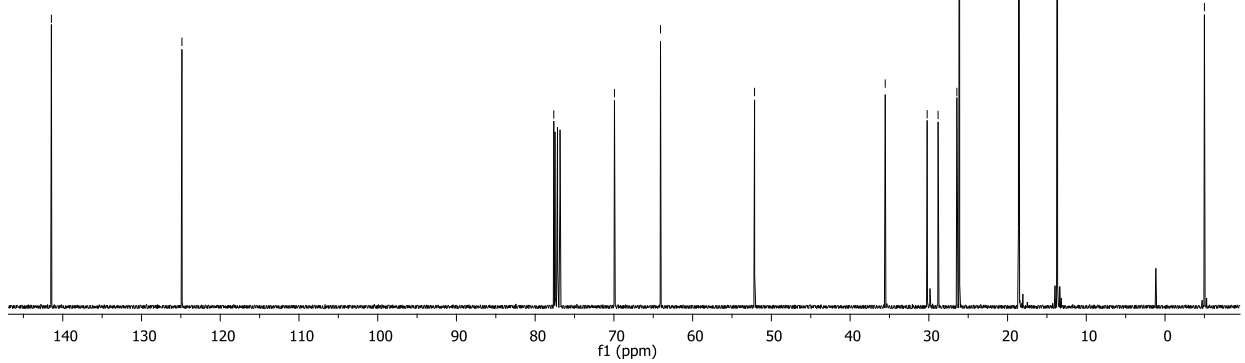
26.11

18.61

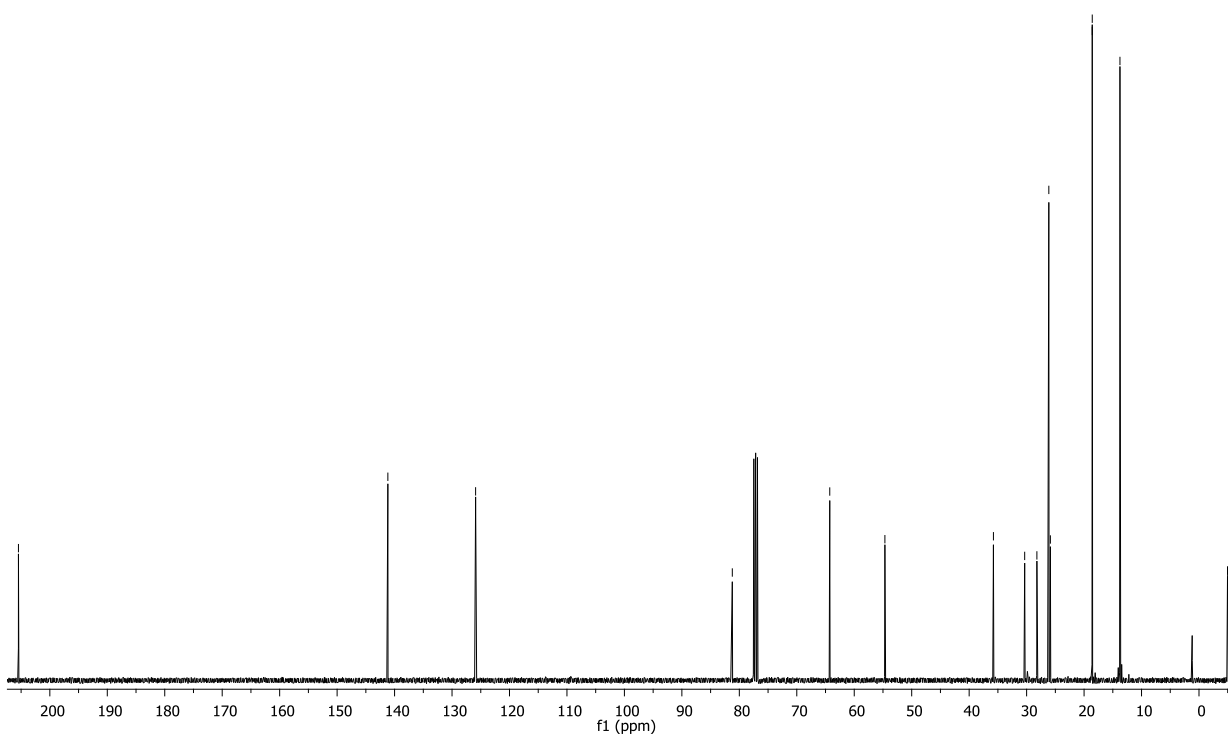
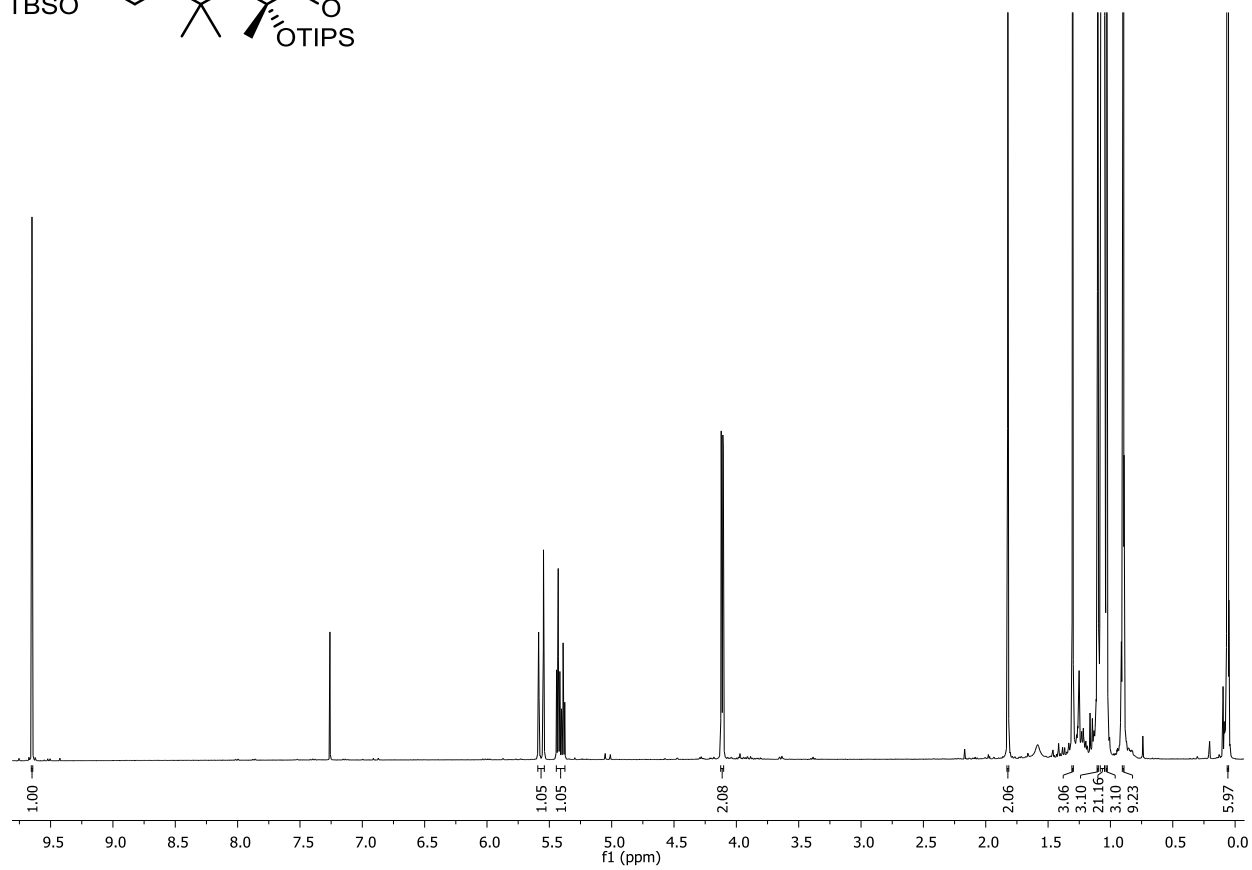
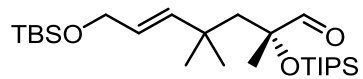
18.58

13.67

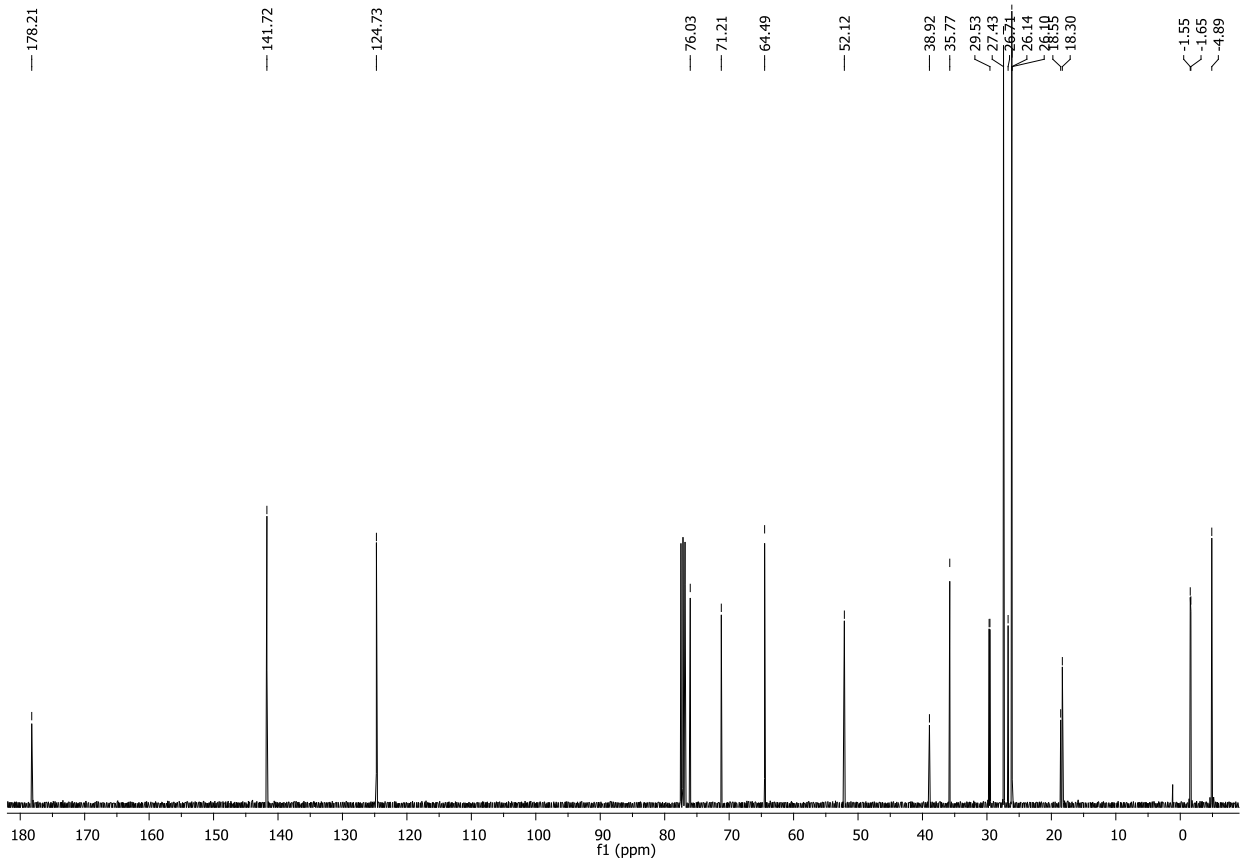
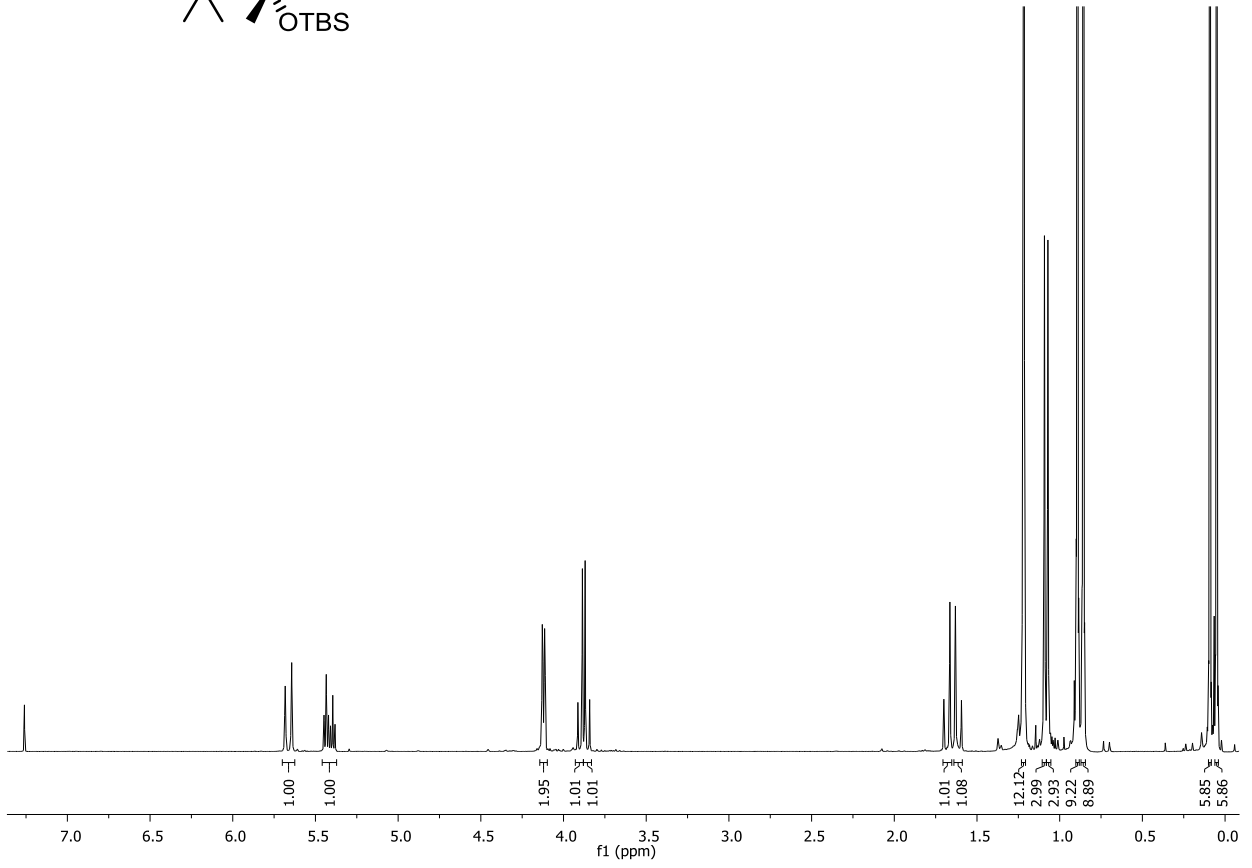
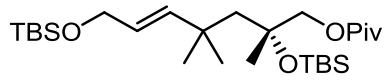
5.00



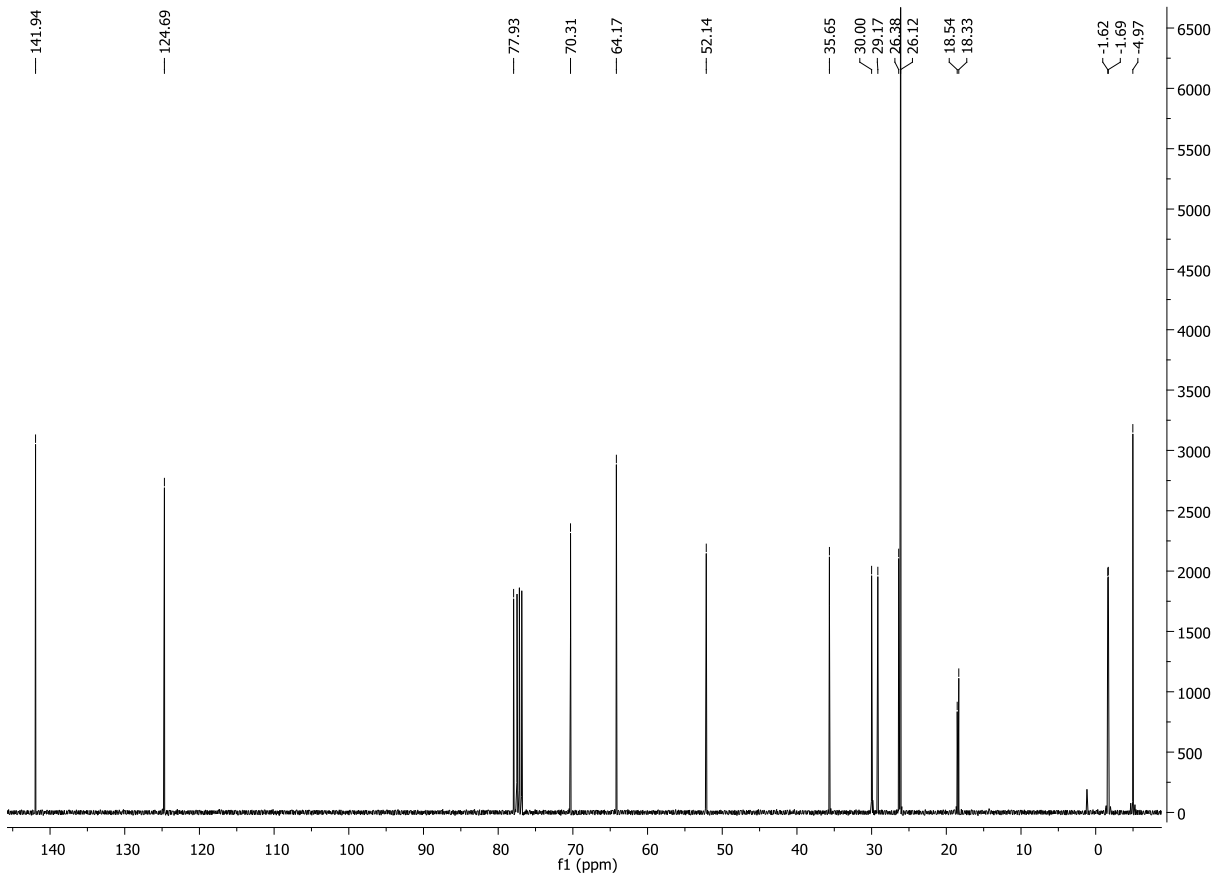
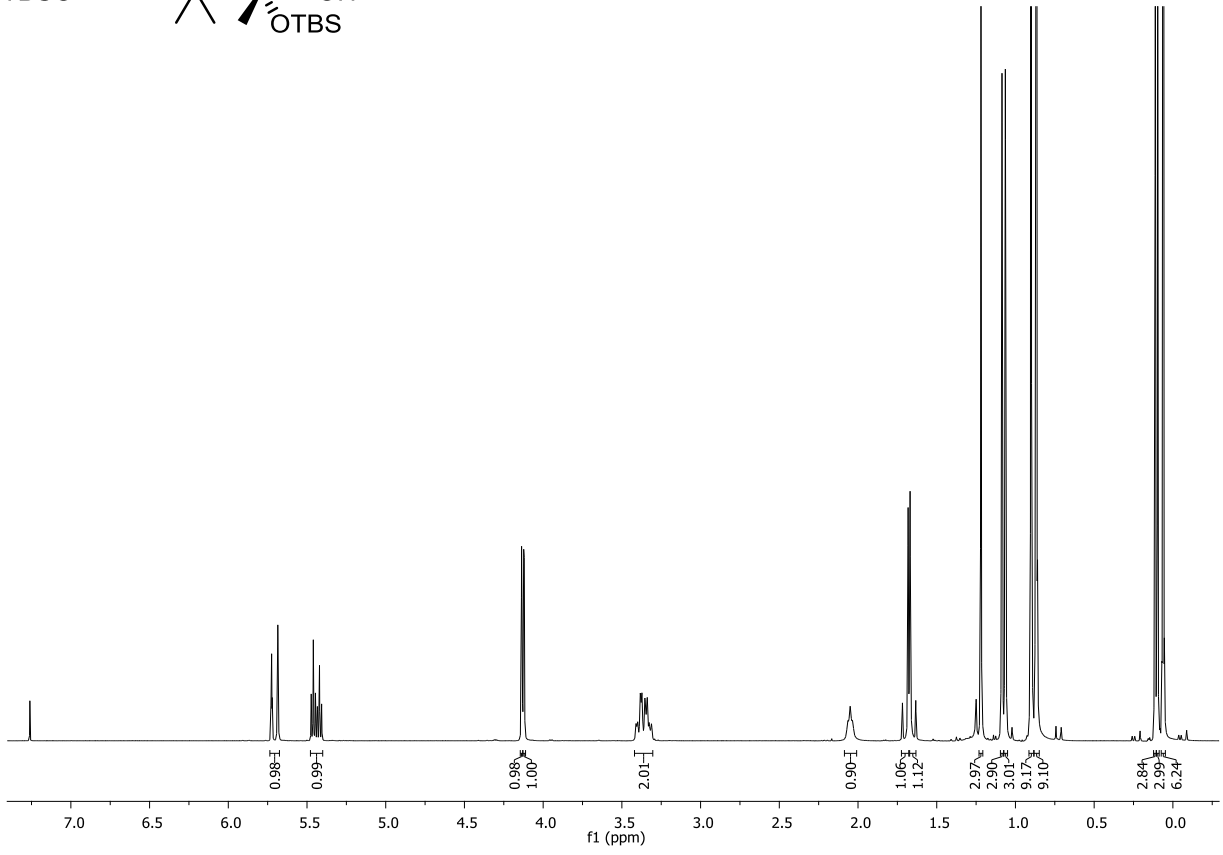
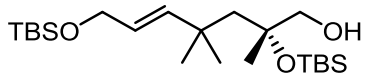
Anhang



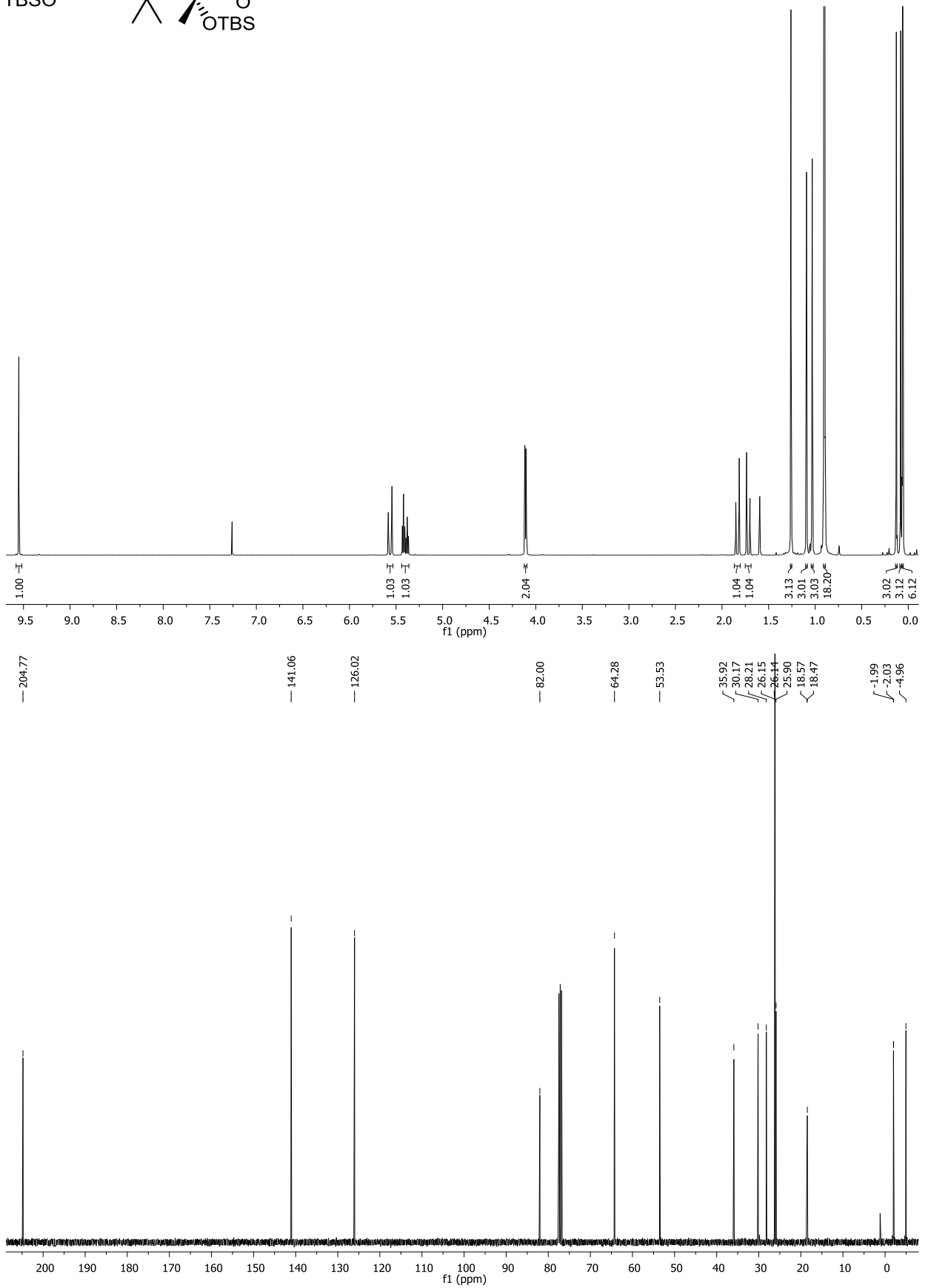
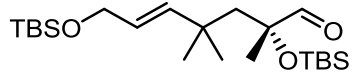
Anhang



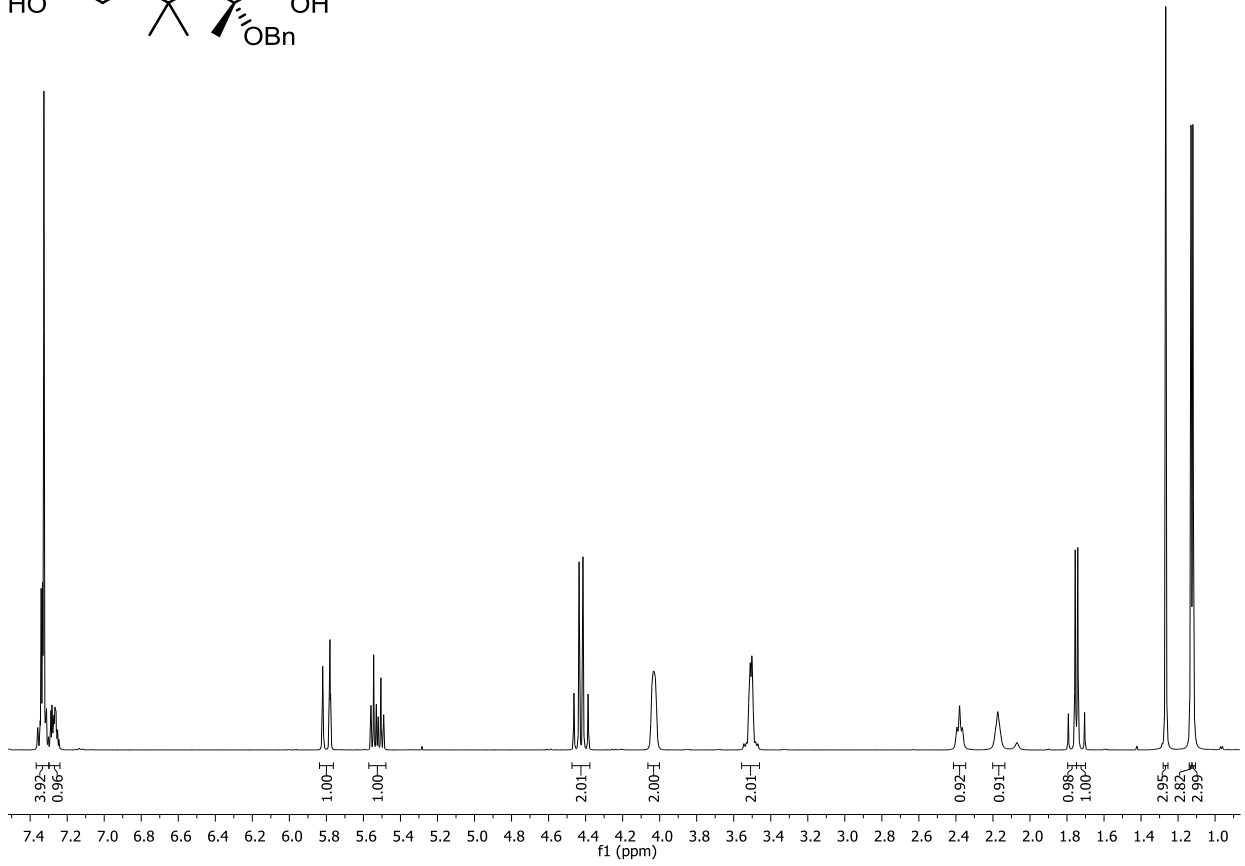
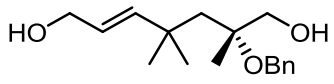
Anhang



Anhang

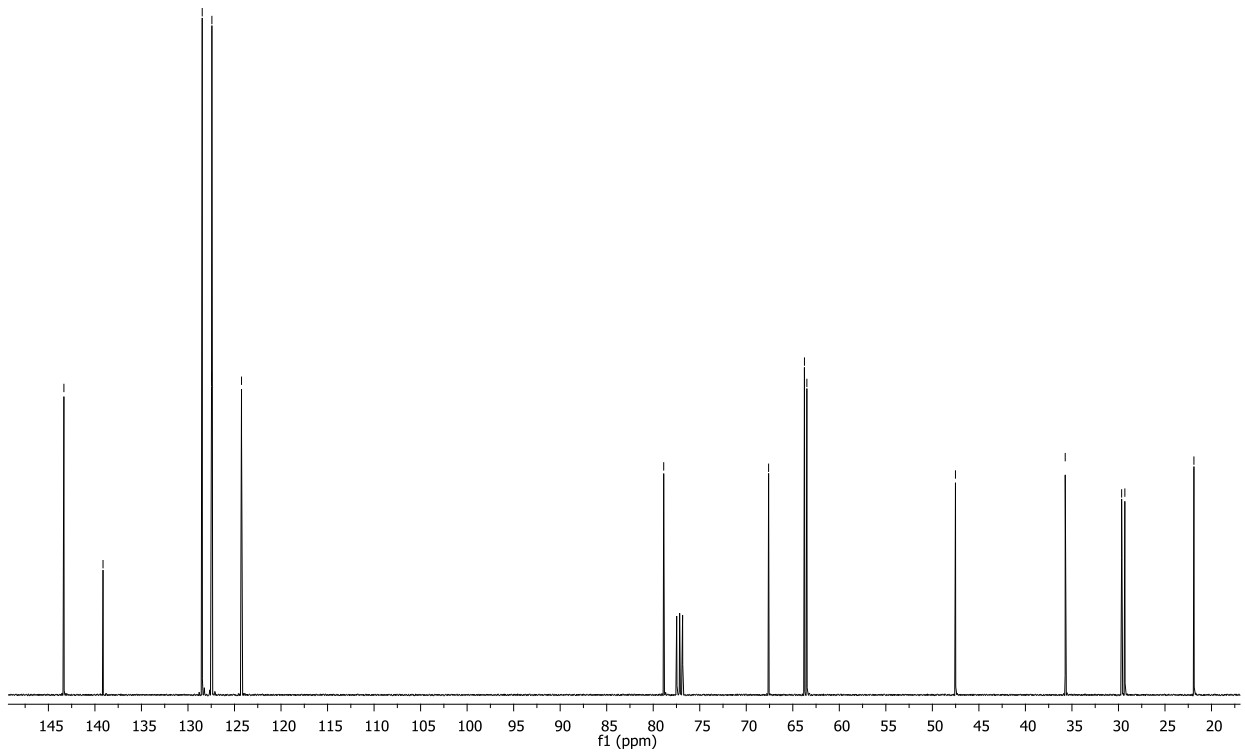


Anhang

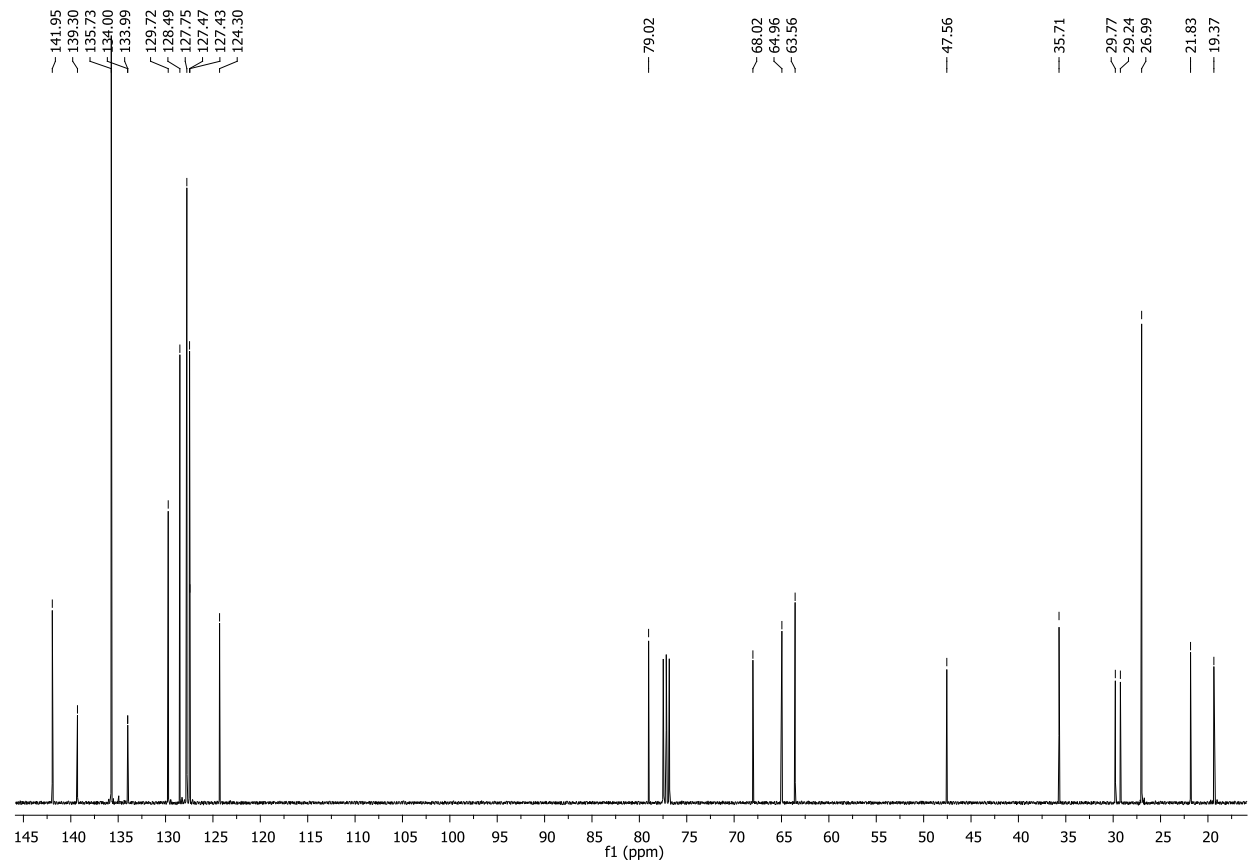
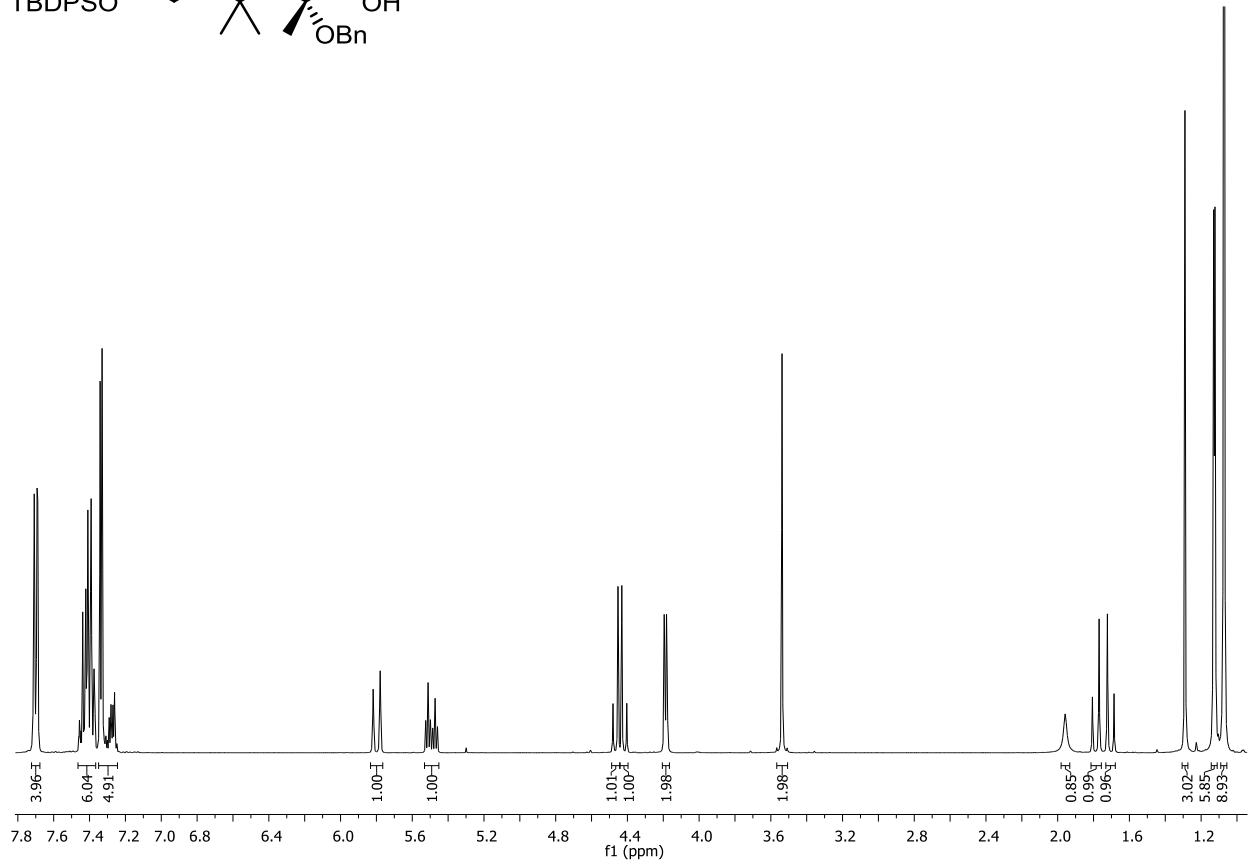
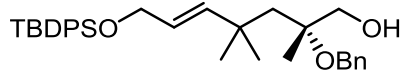


Chemical shift values (ppm) for the ¹³C NMR spectrum:

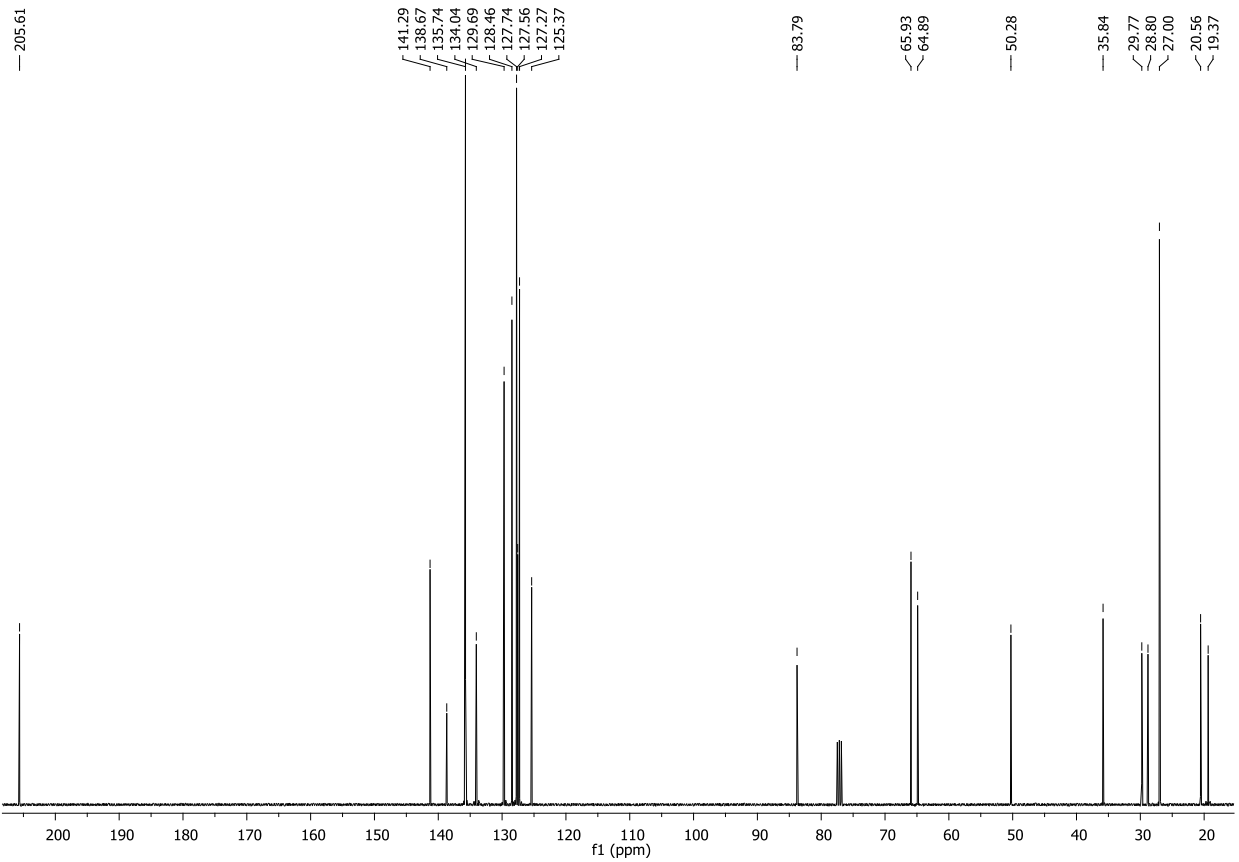
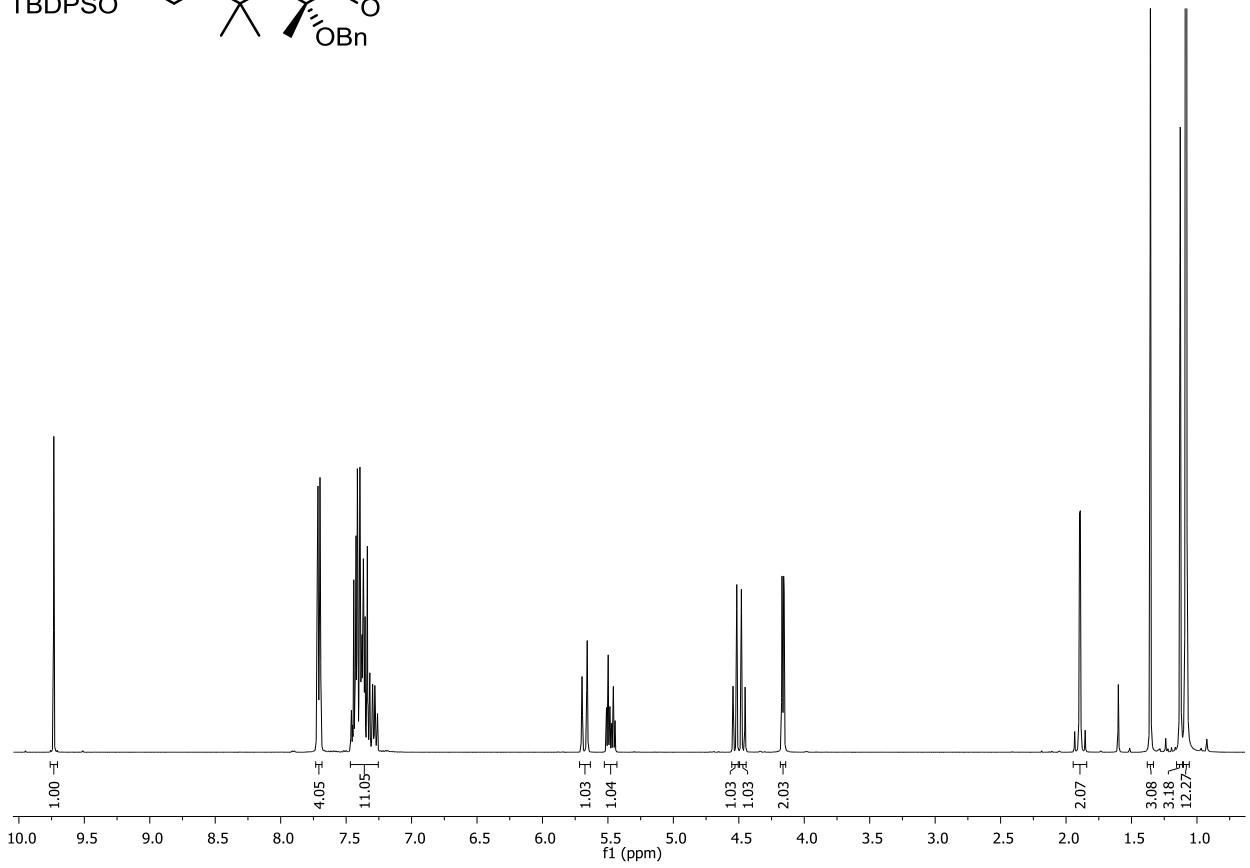
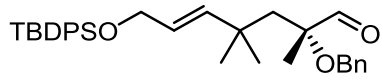
- 143.33
- 139.13
- 128.47
- 127.47
- 127.43
- 124.25
- 78.87
- 67.60
- 63.75
- 63.49
- 47.52
- 35.72
- 29.66
- 29.31
- 21.89



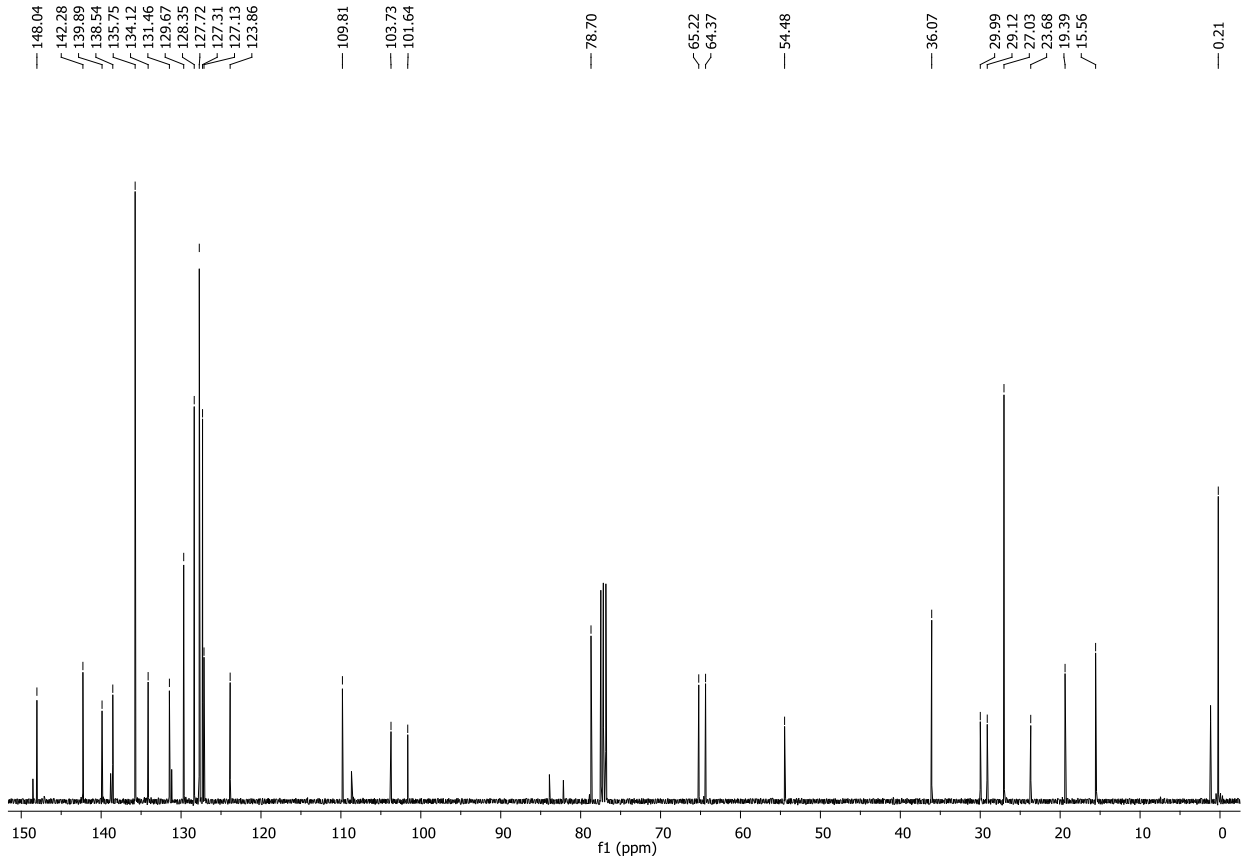
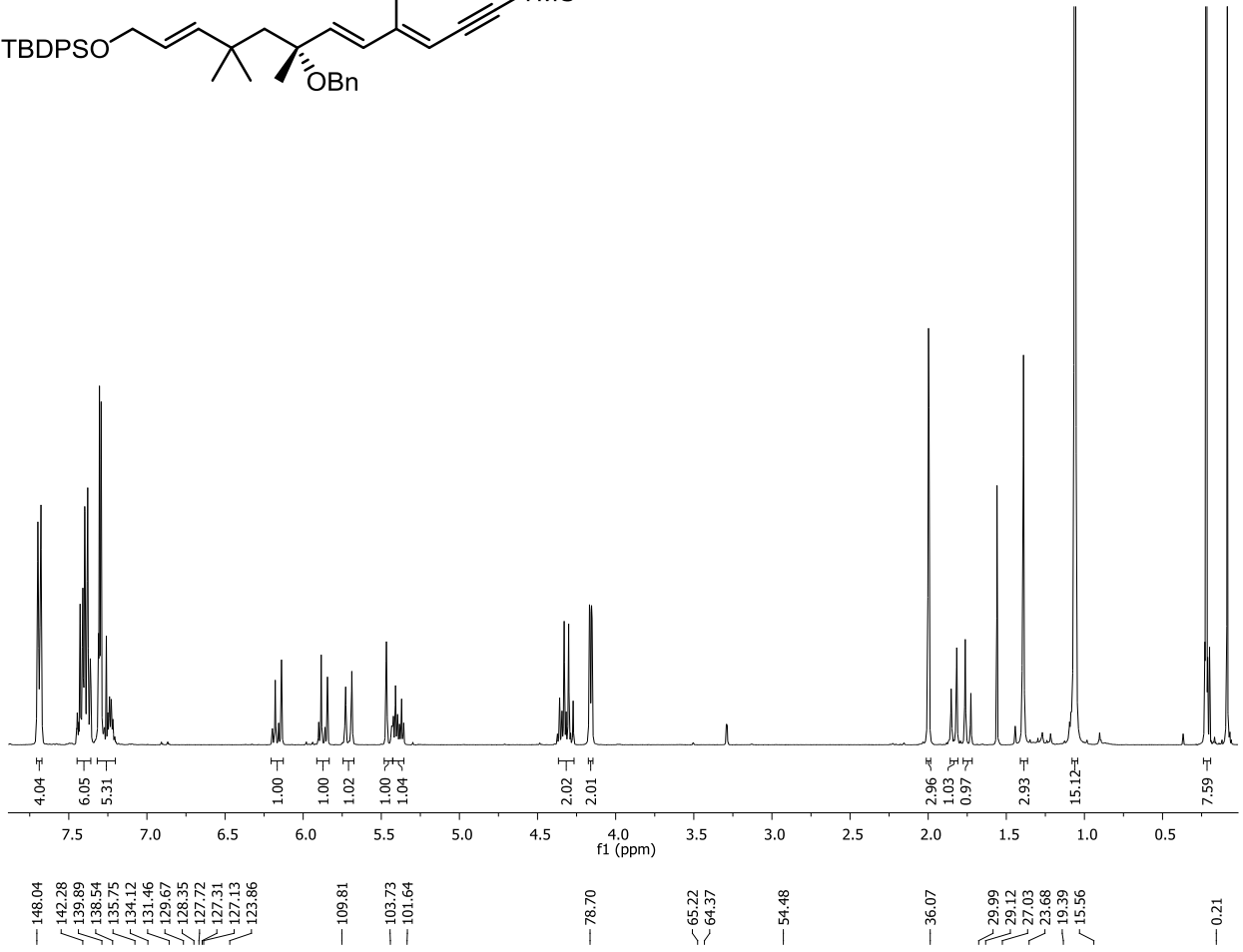
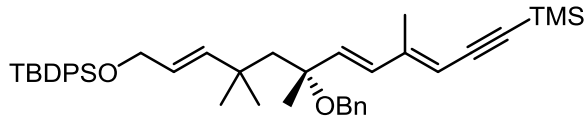
Anhang



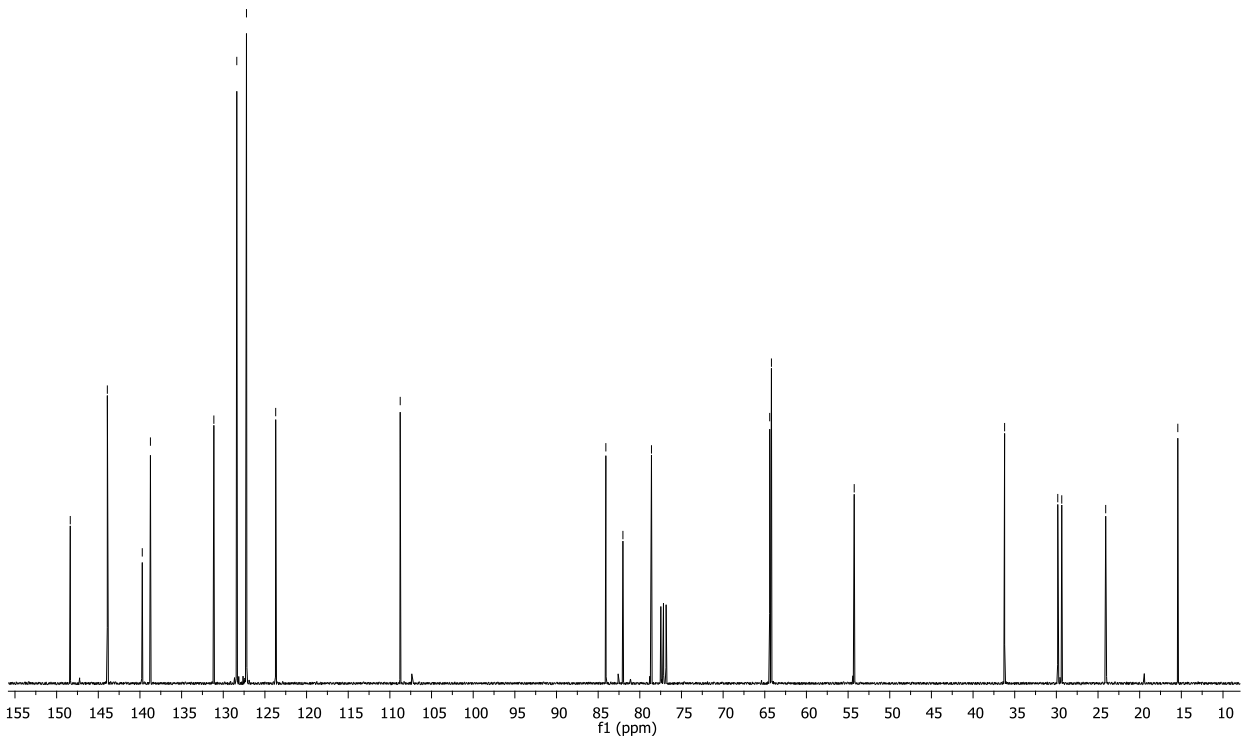
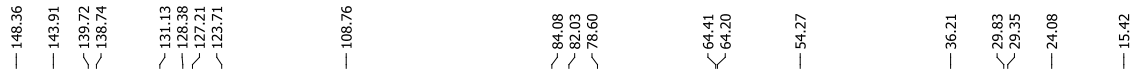
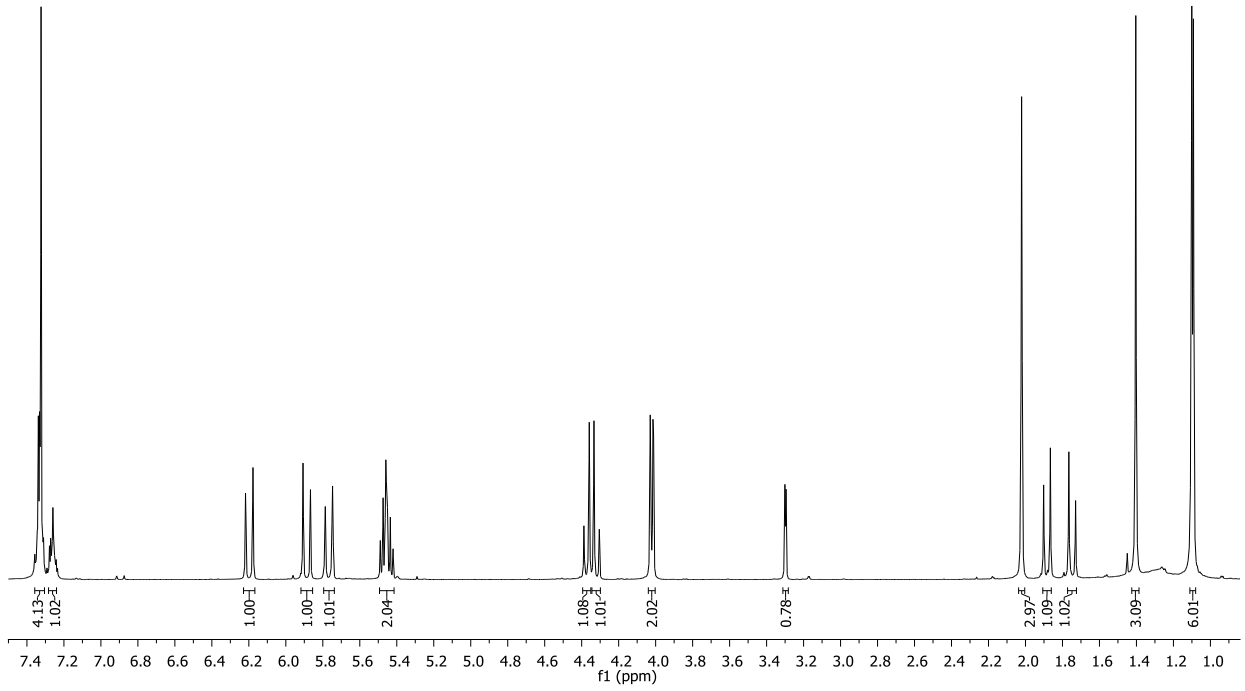
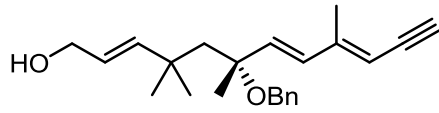
Anhang



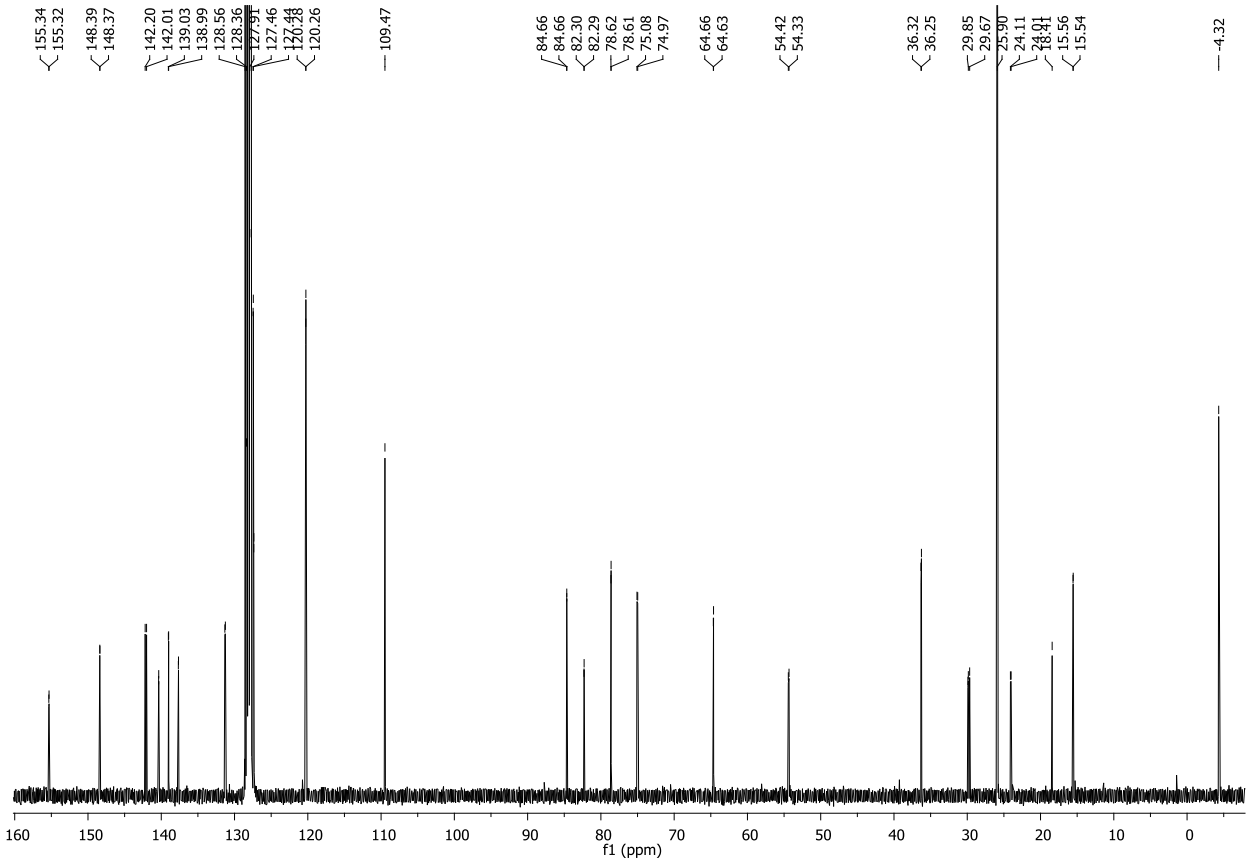
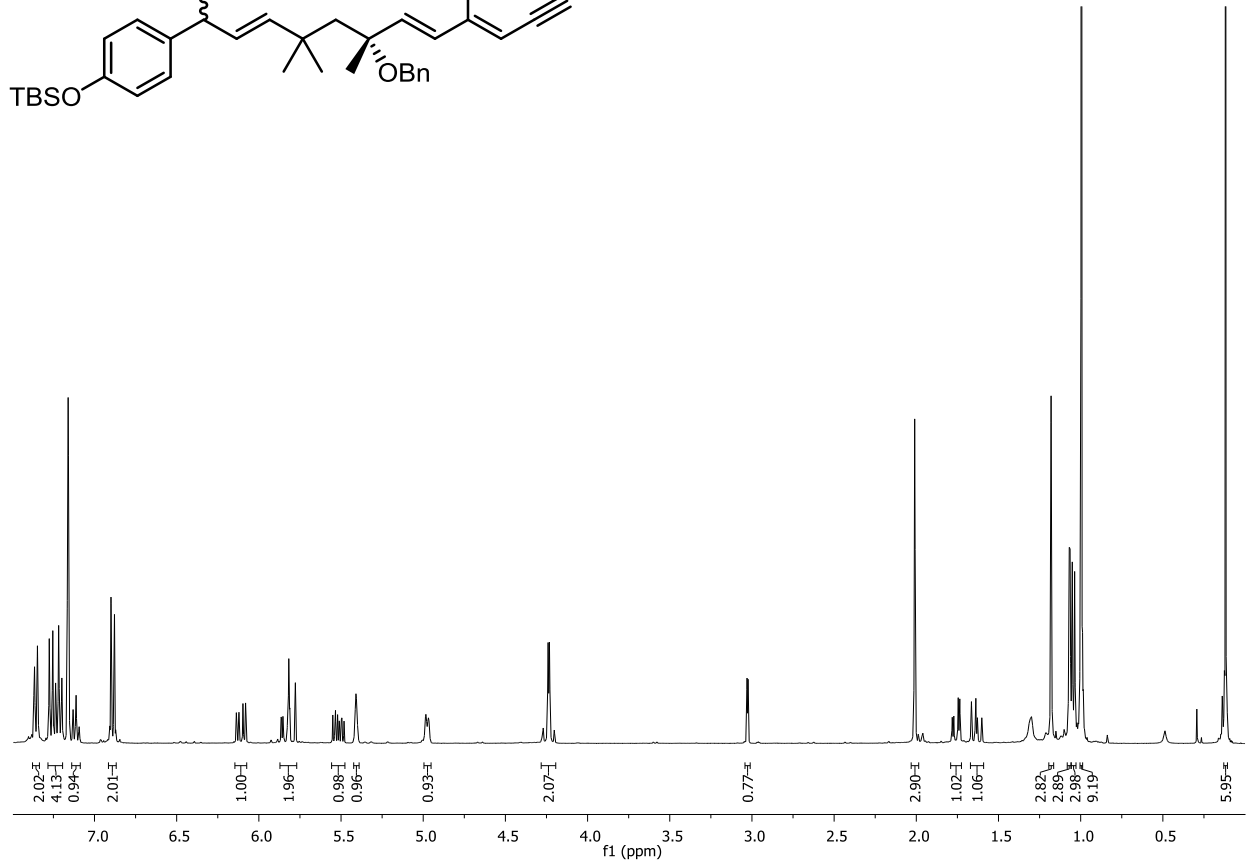
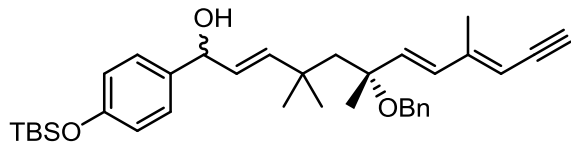
Anhang

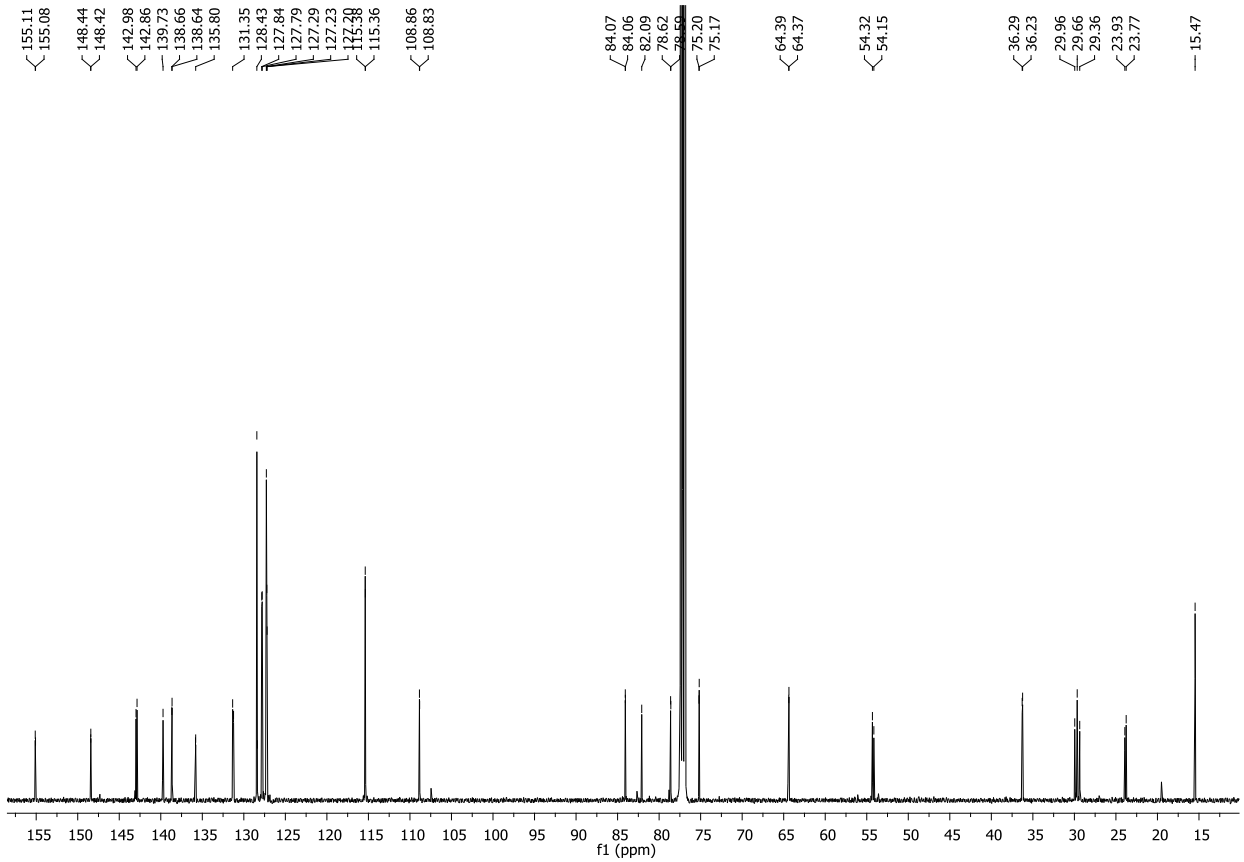
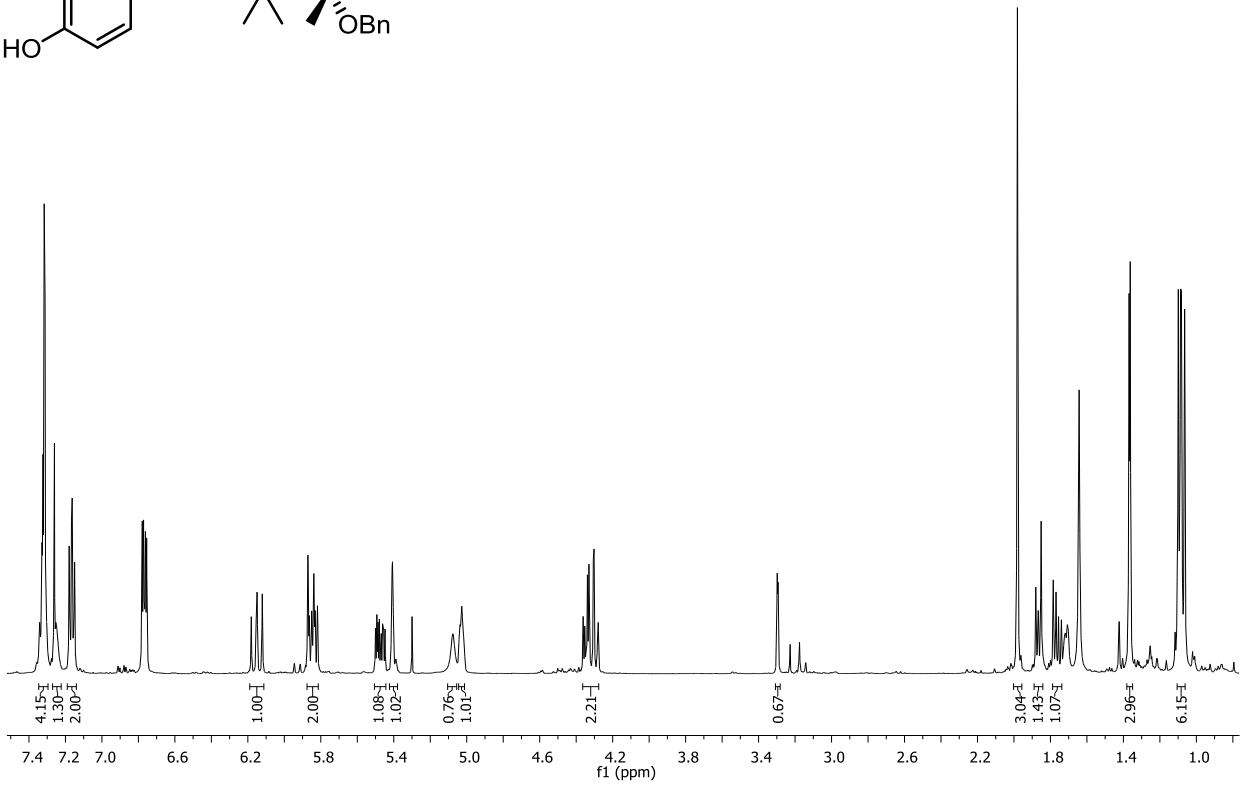
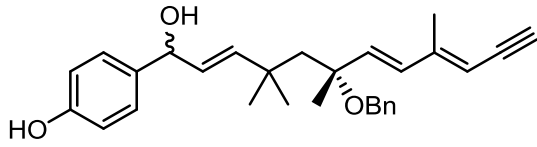


Anhang

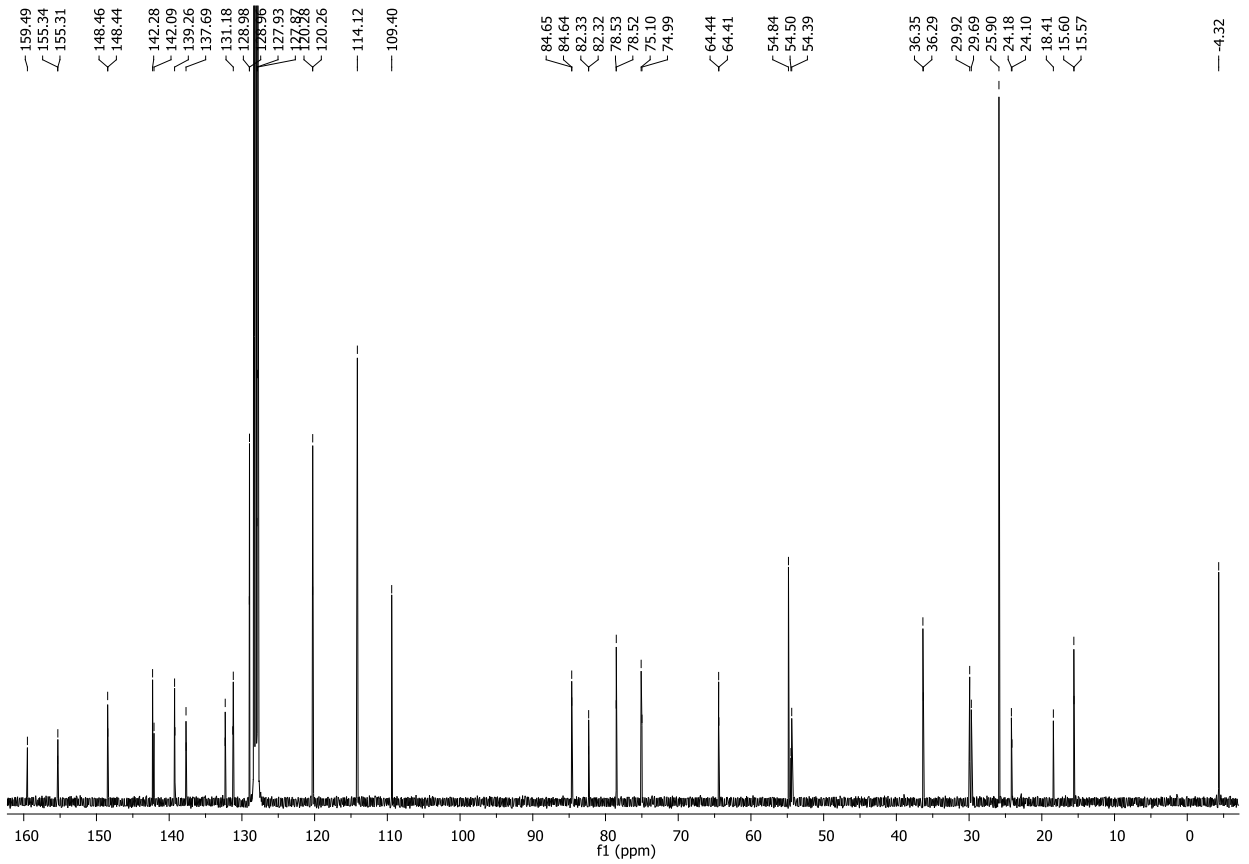
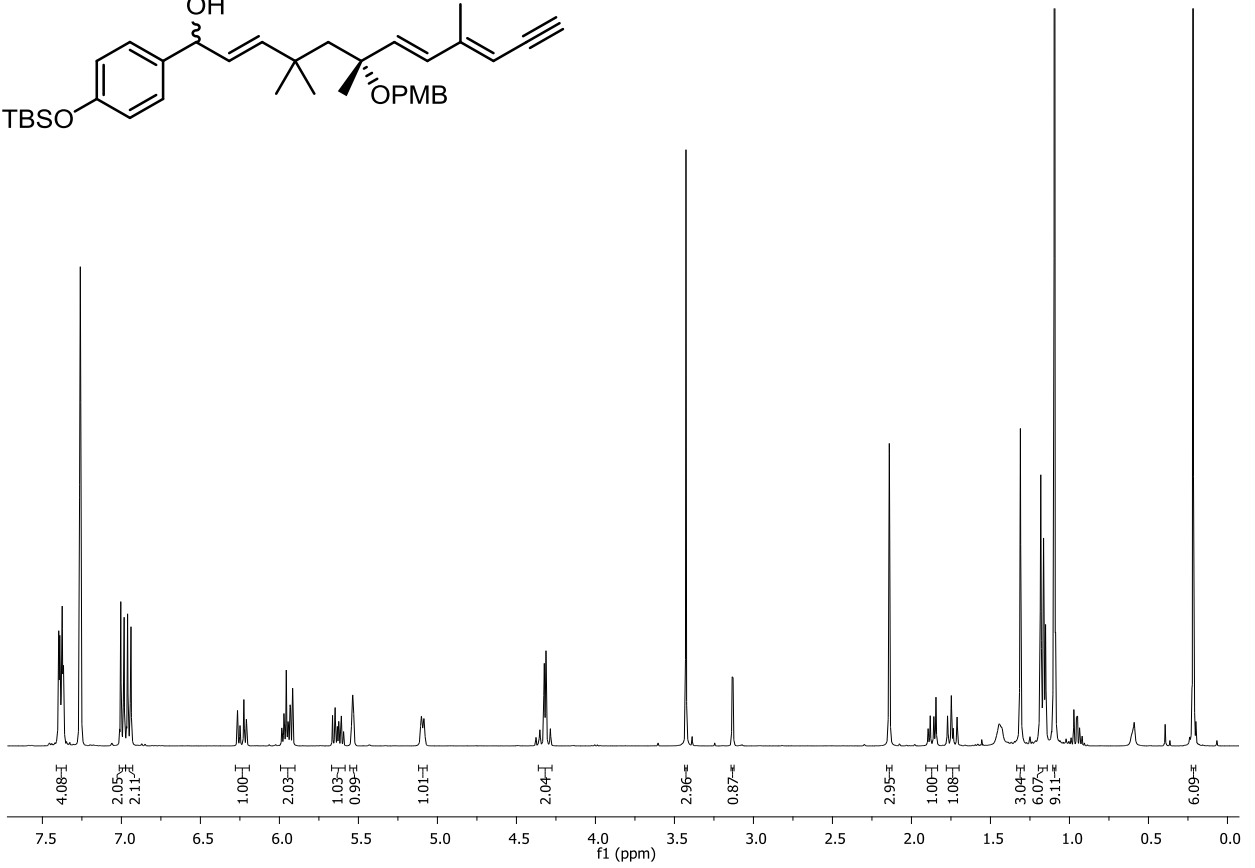
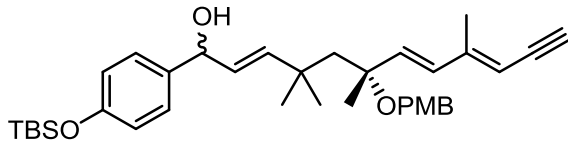


Anhang

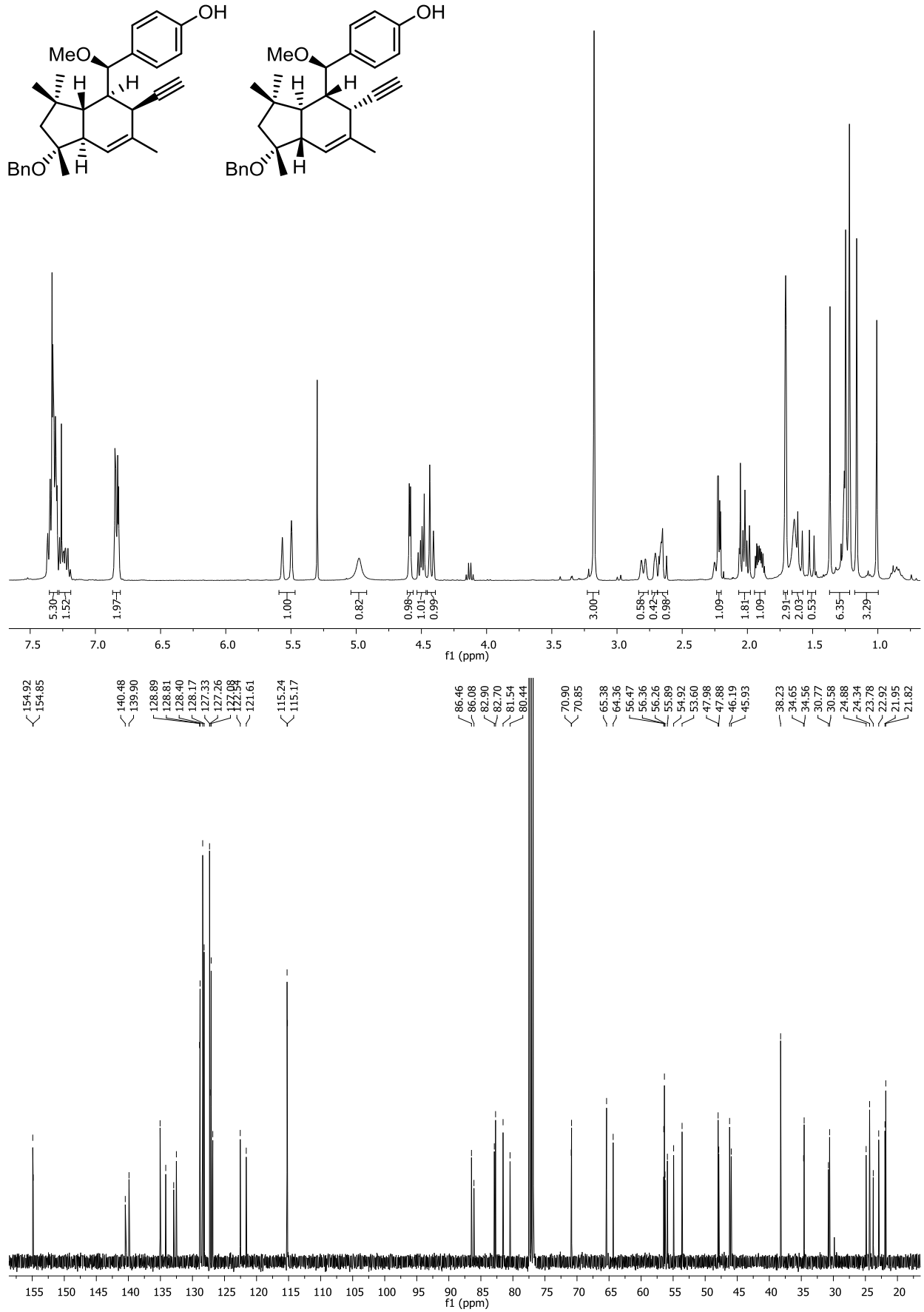




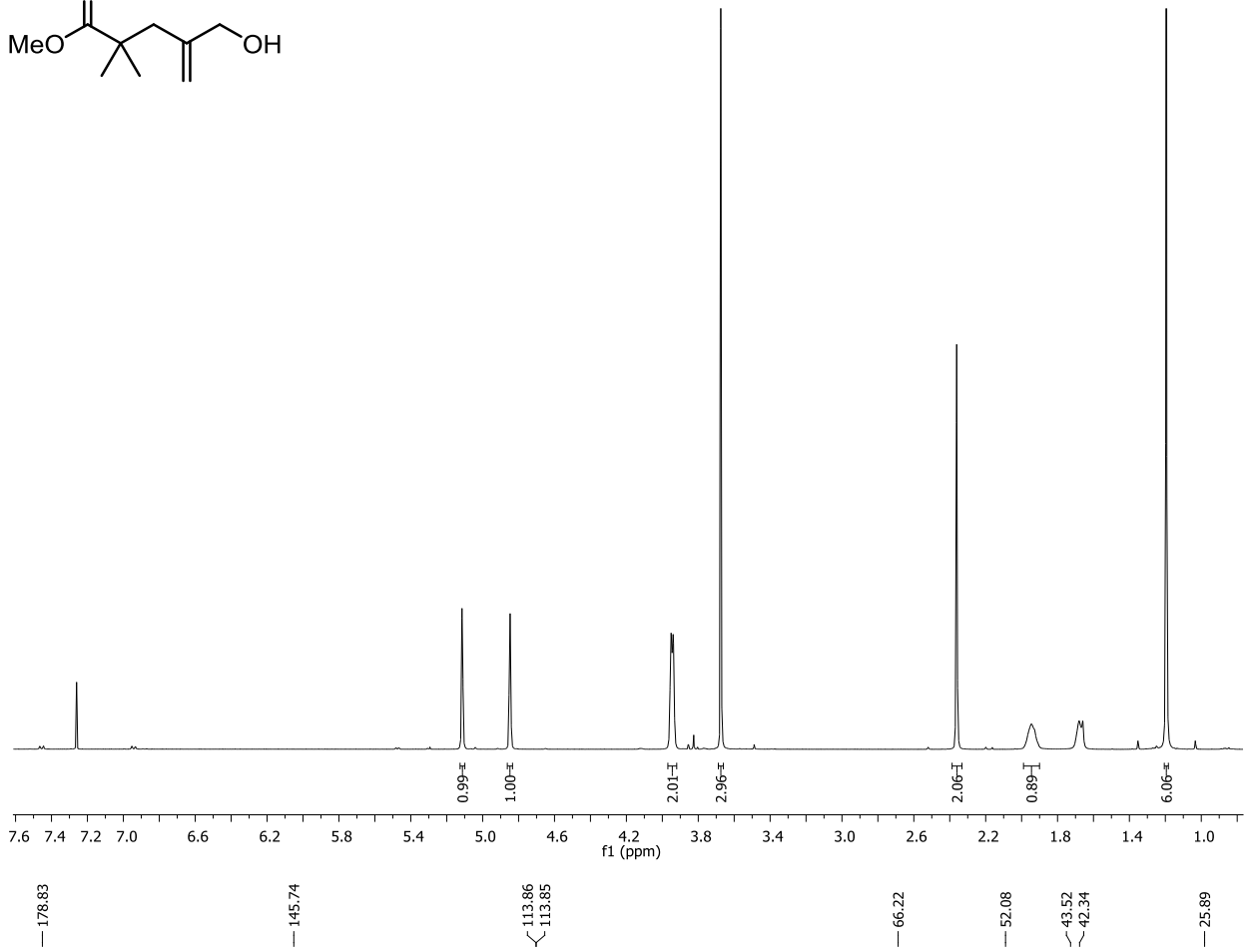
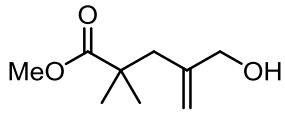
Anhang



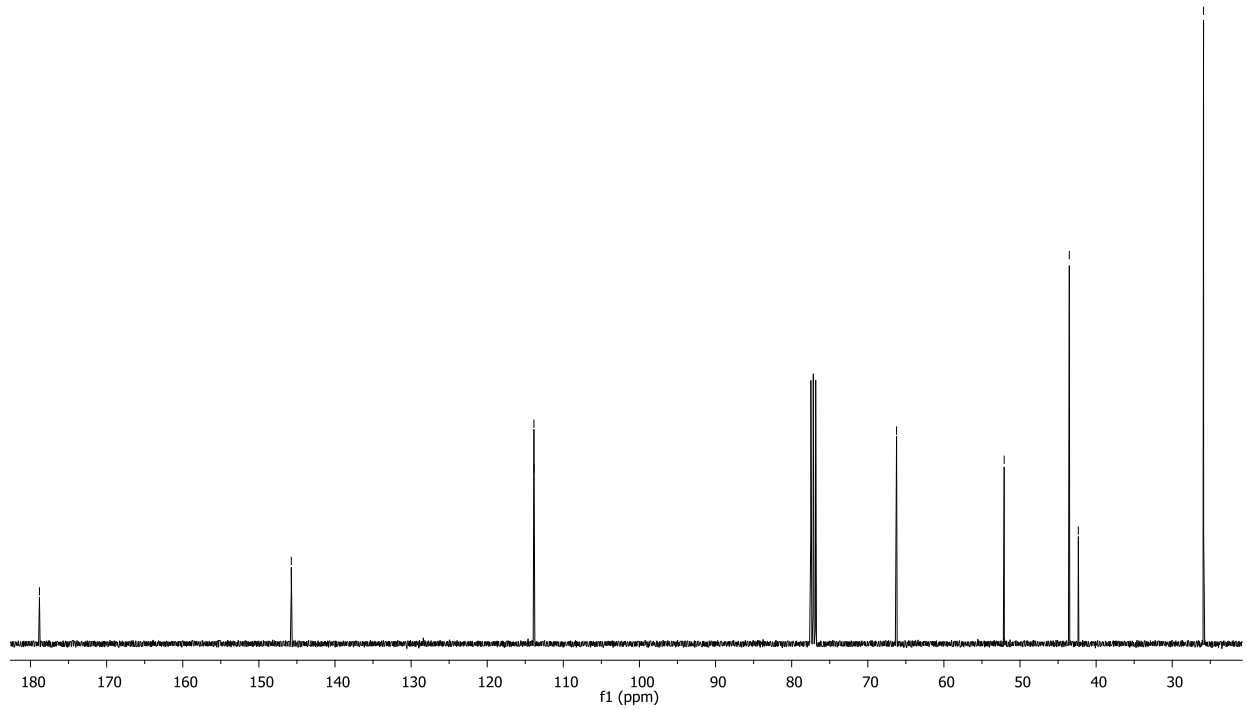
Anhang



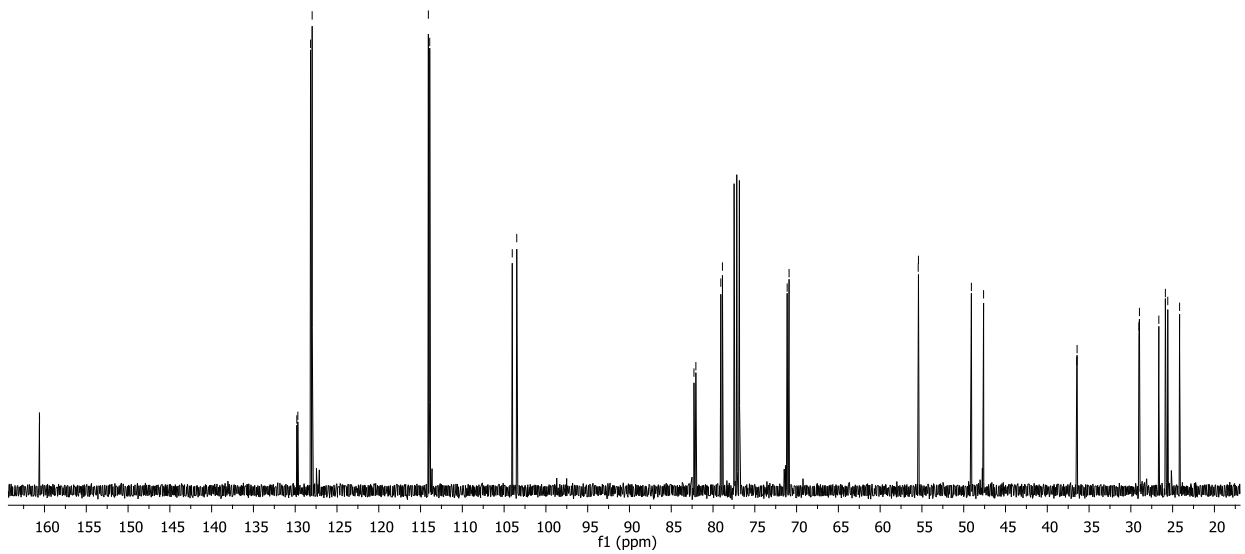
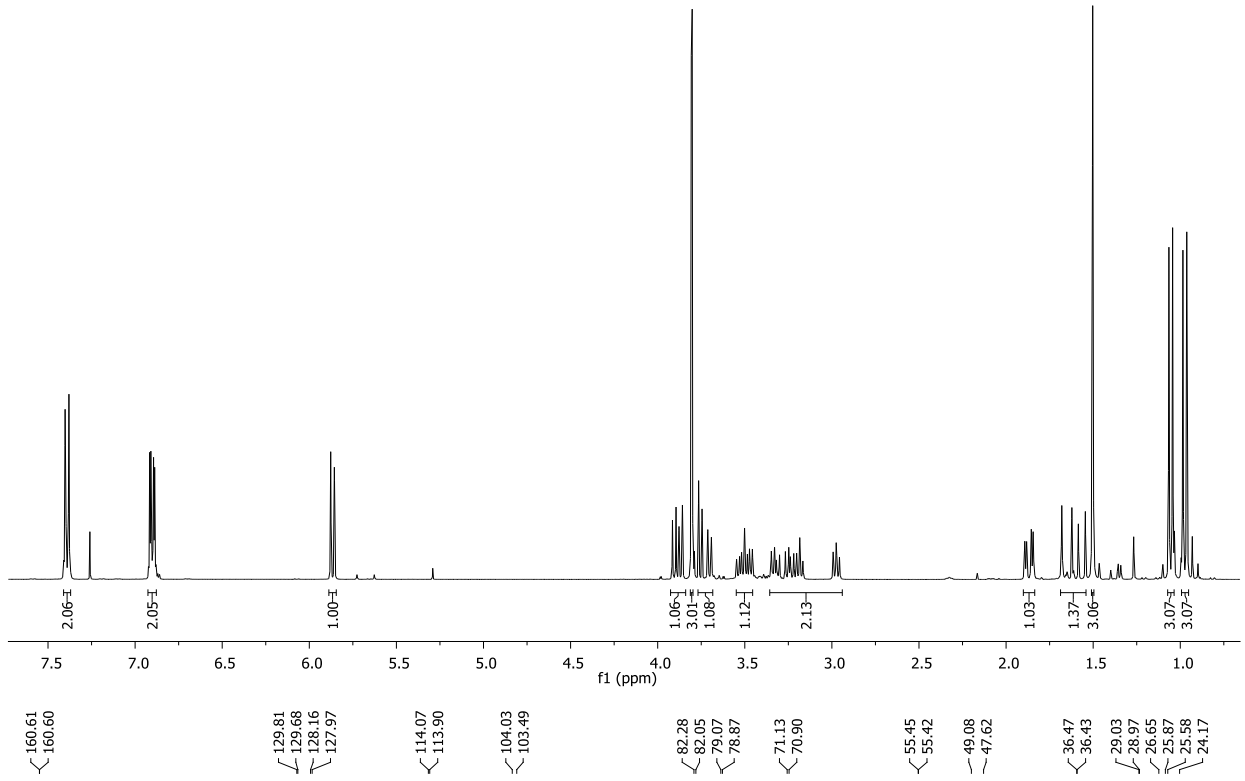
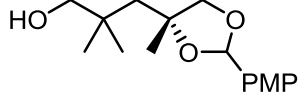
Anhang

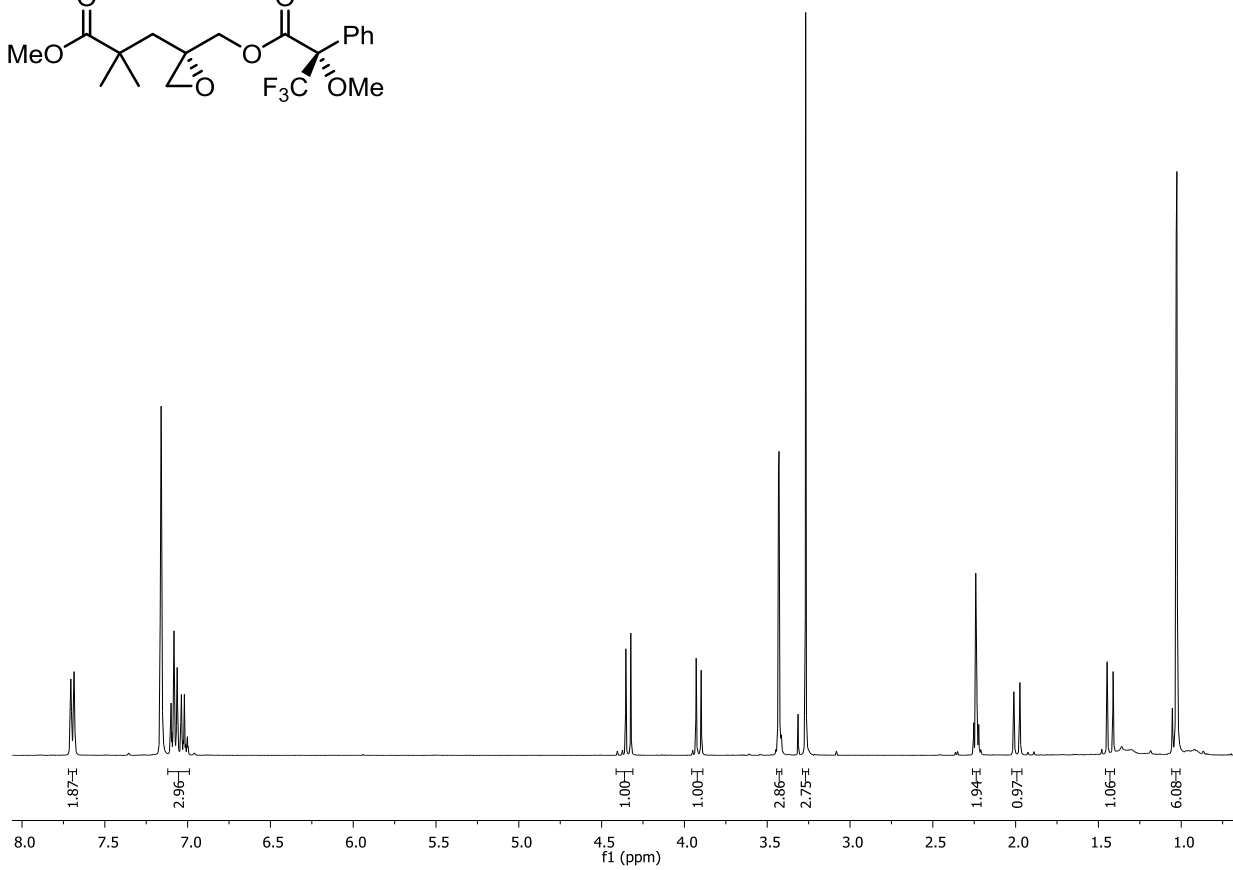
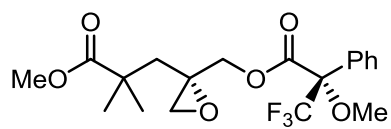


— 178.83
— 145.74
— 113.86
— 113.85
— 66.22
— 52.08
— 43.52
— 42.34
— 25.89

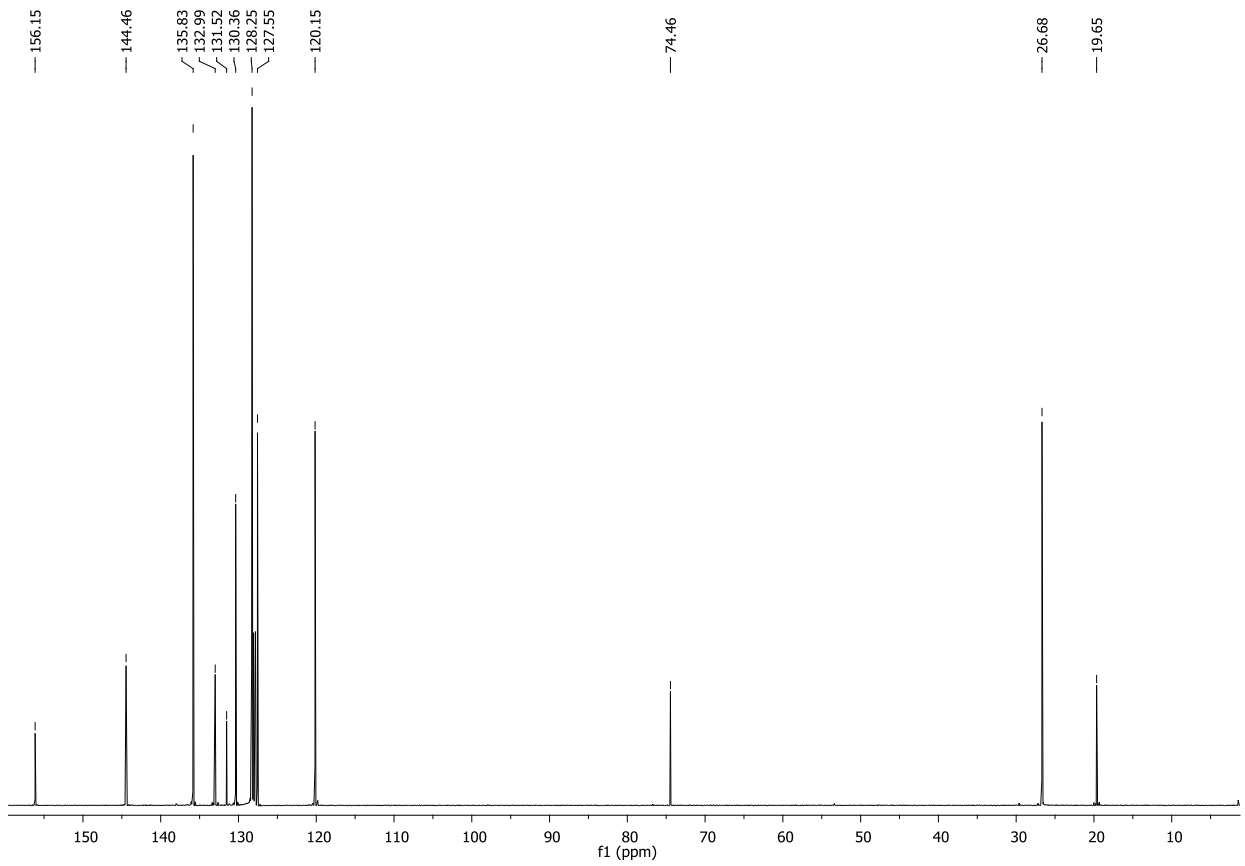
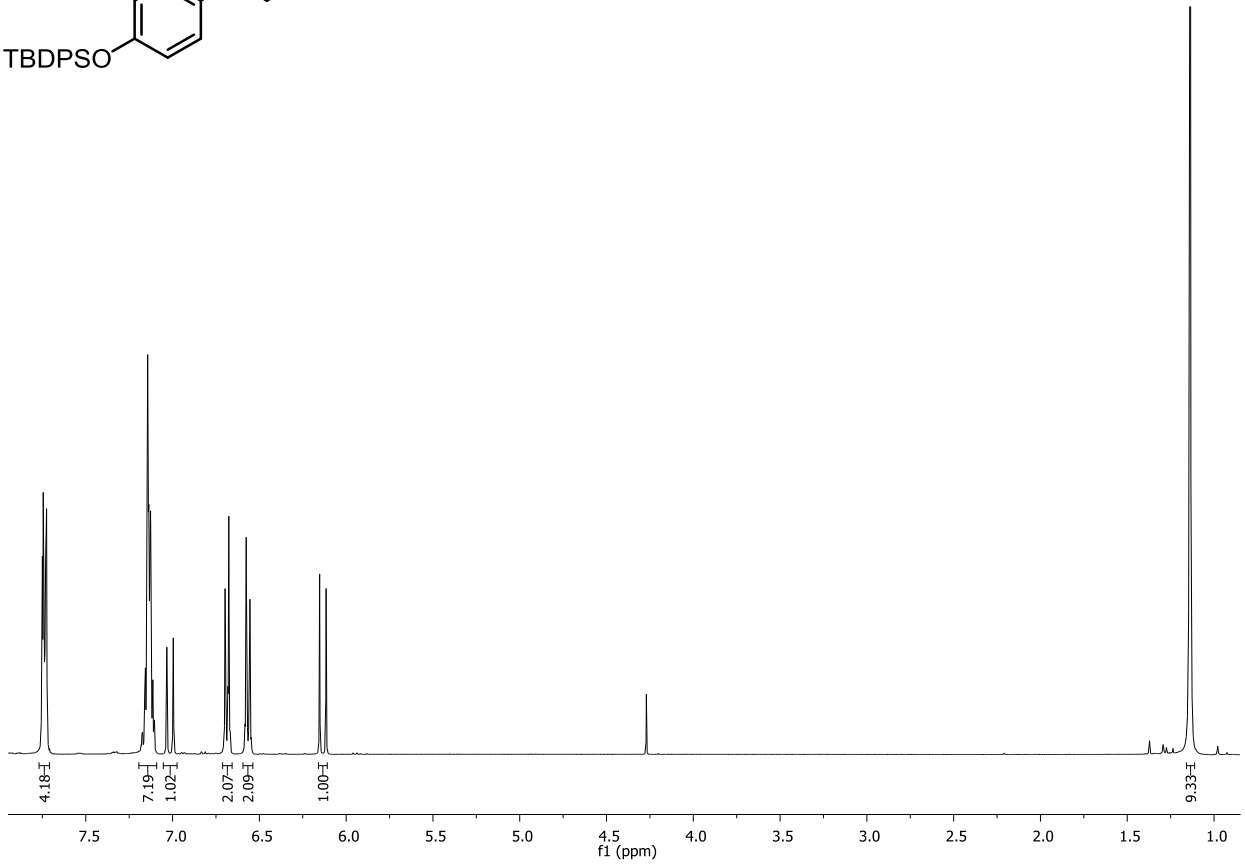
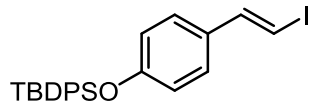


Anhang

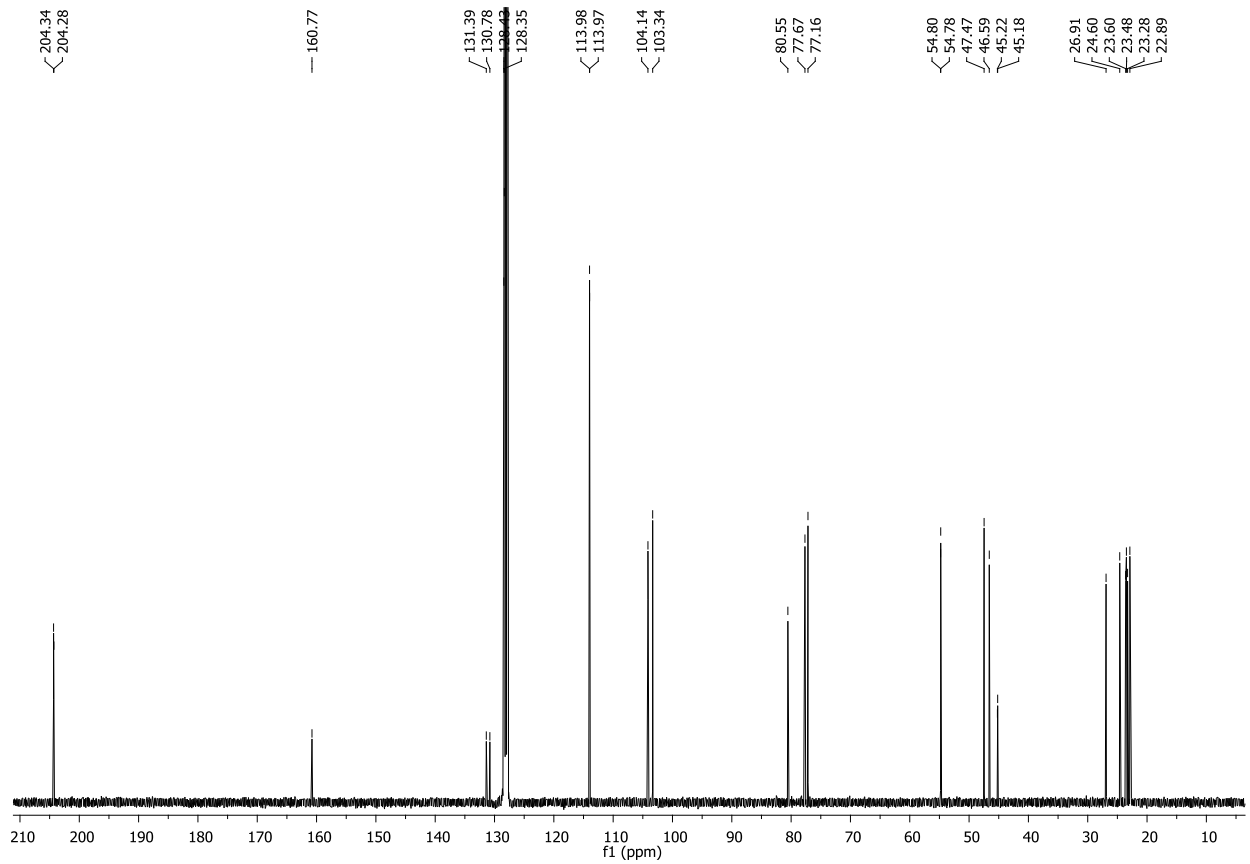
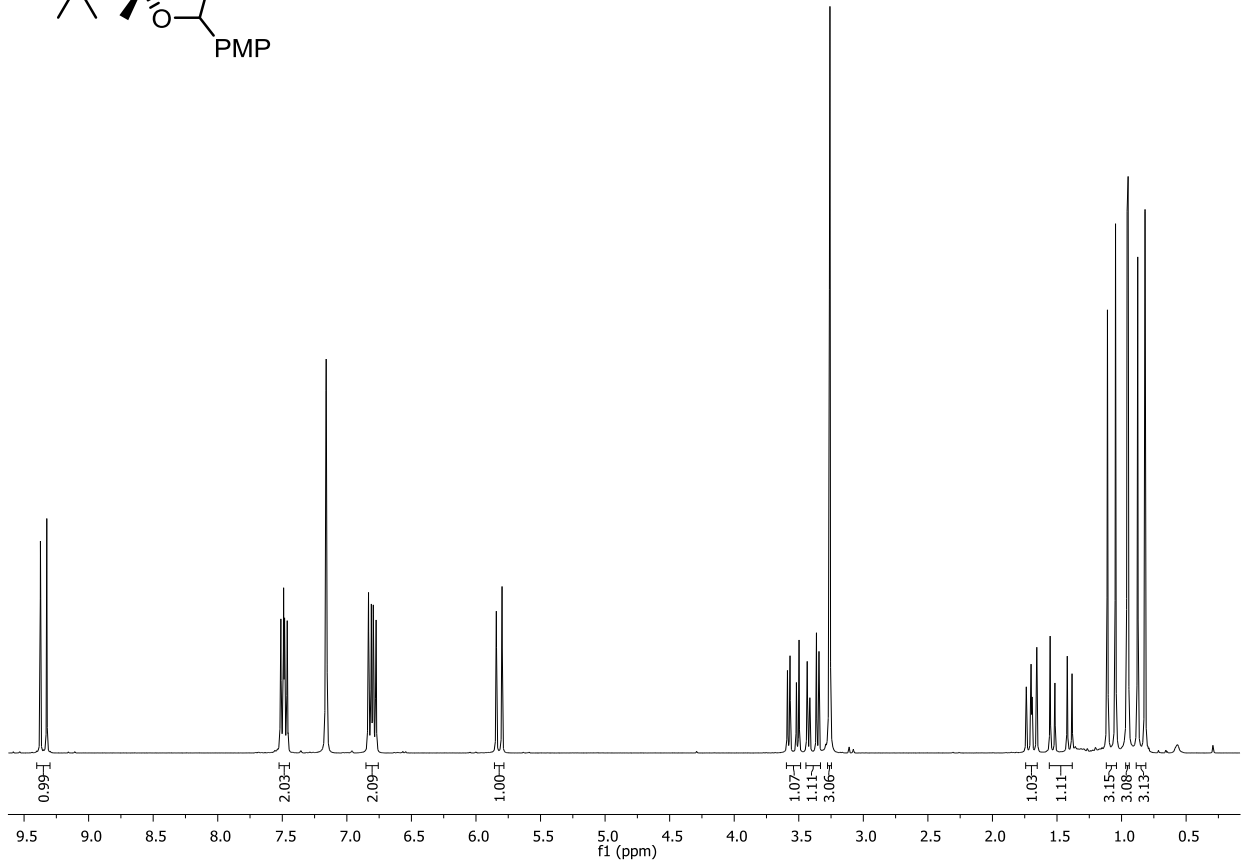
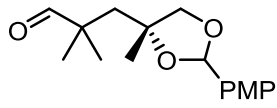




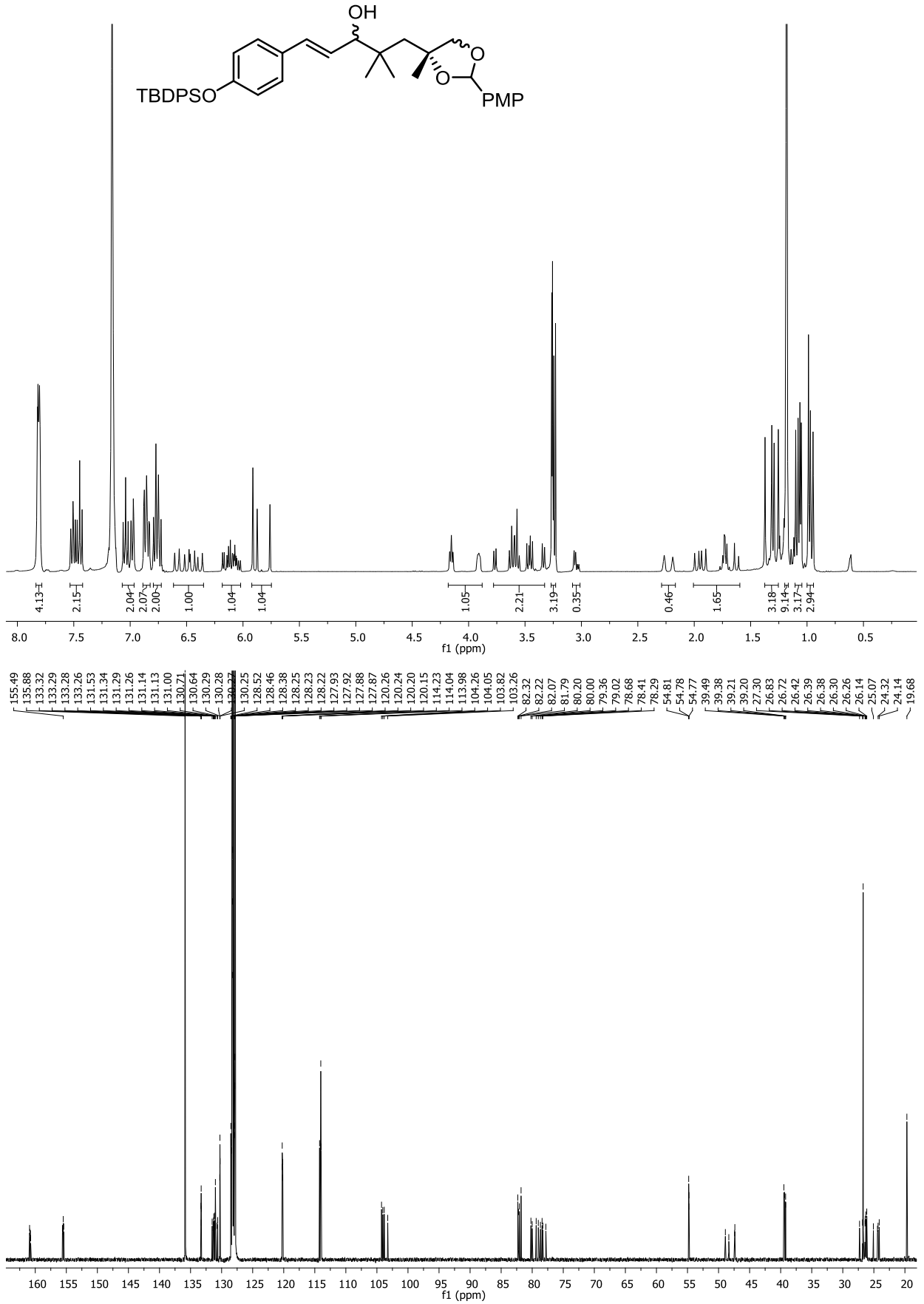
Anhang



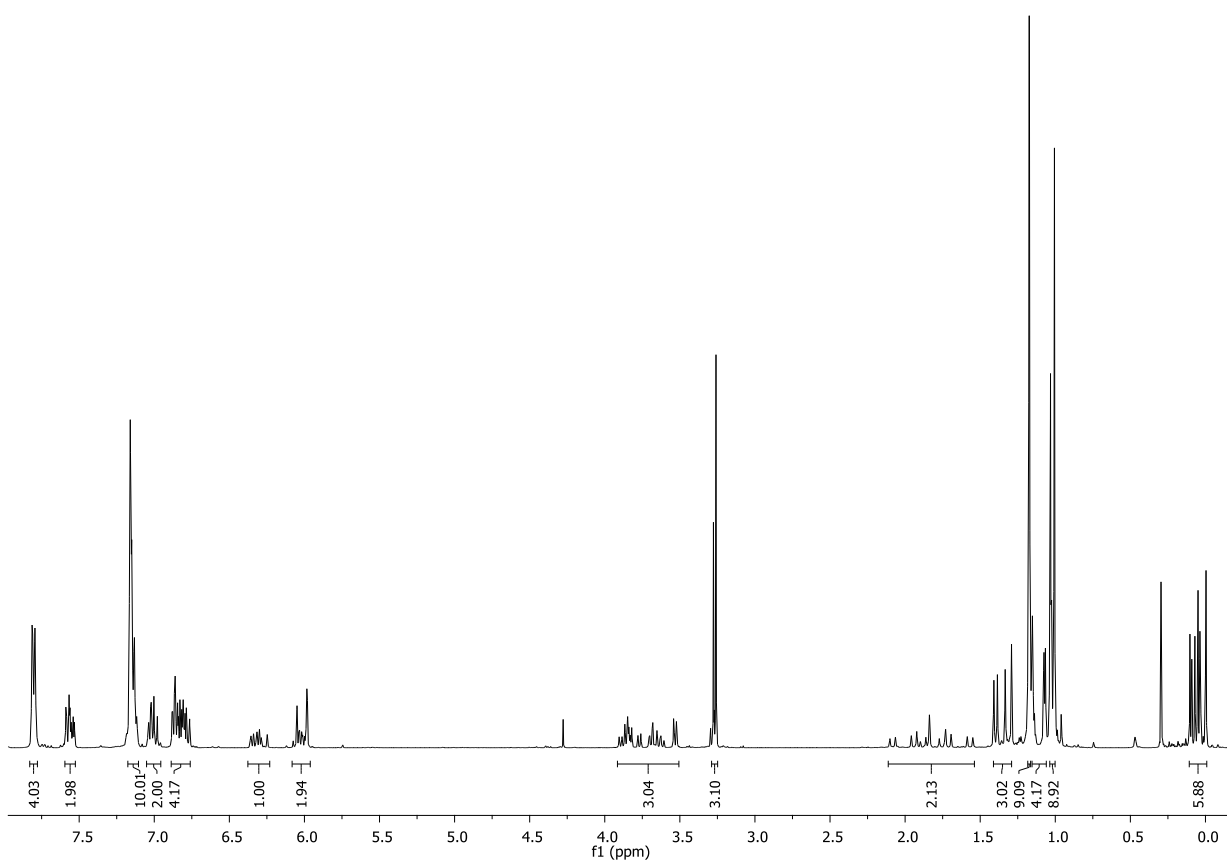
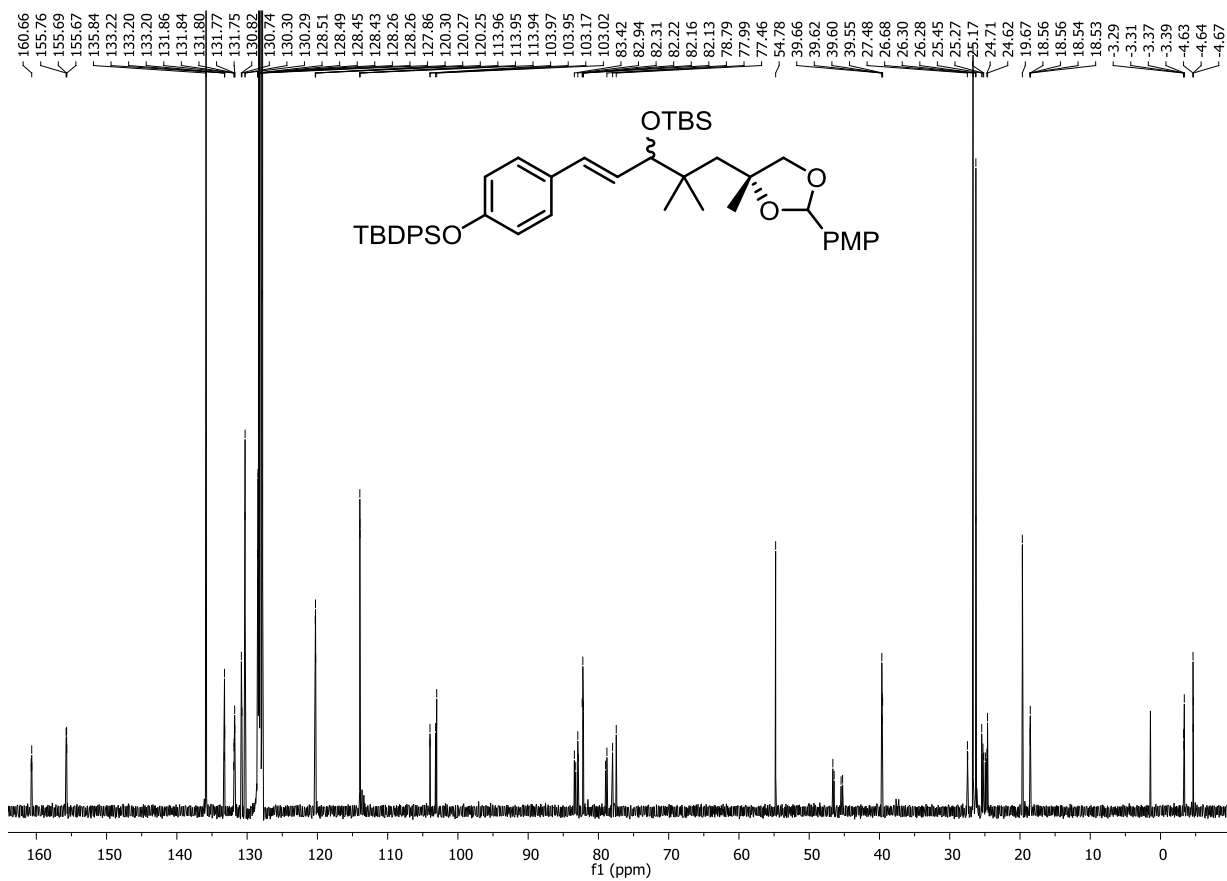
Anhang



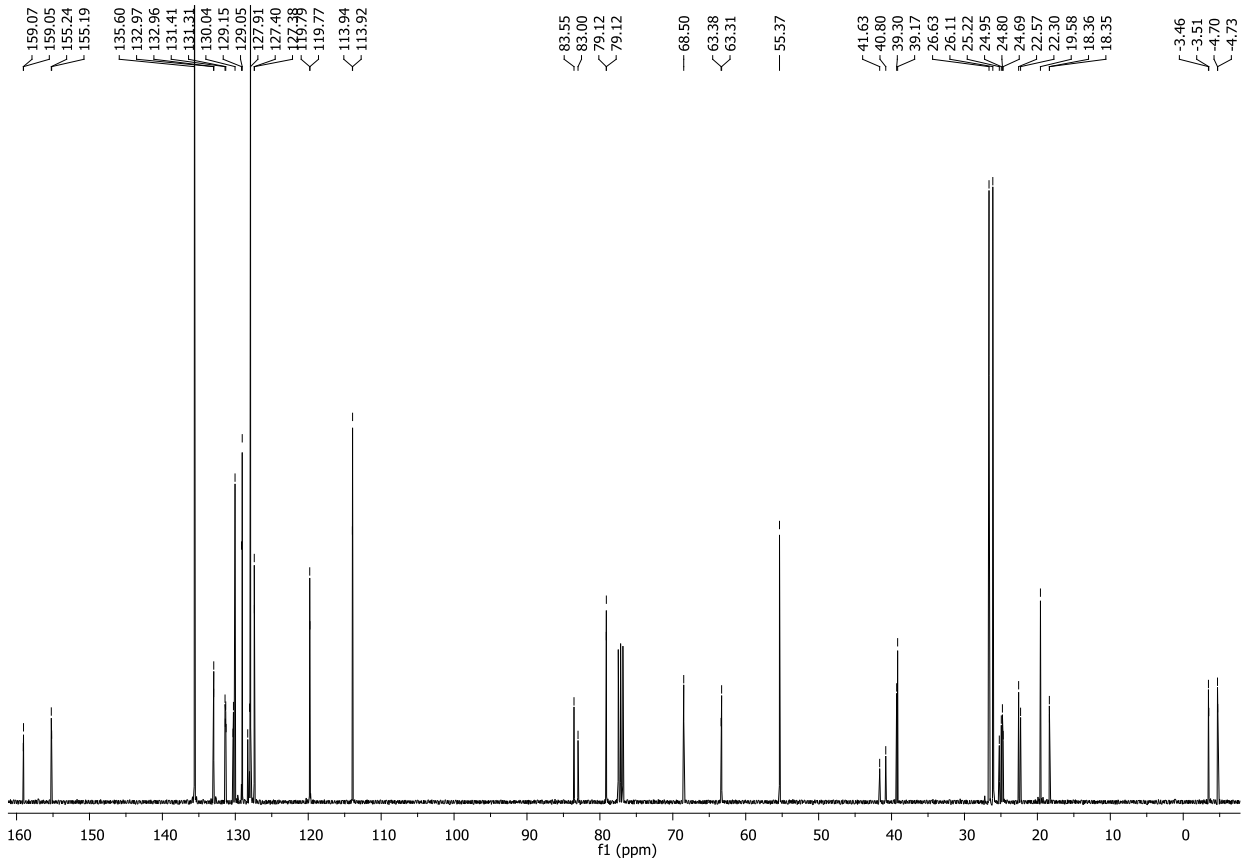
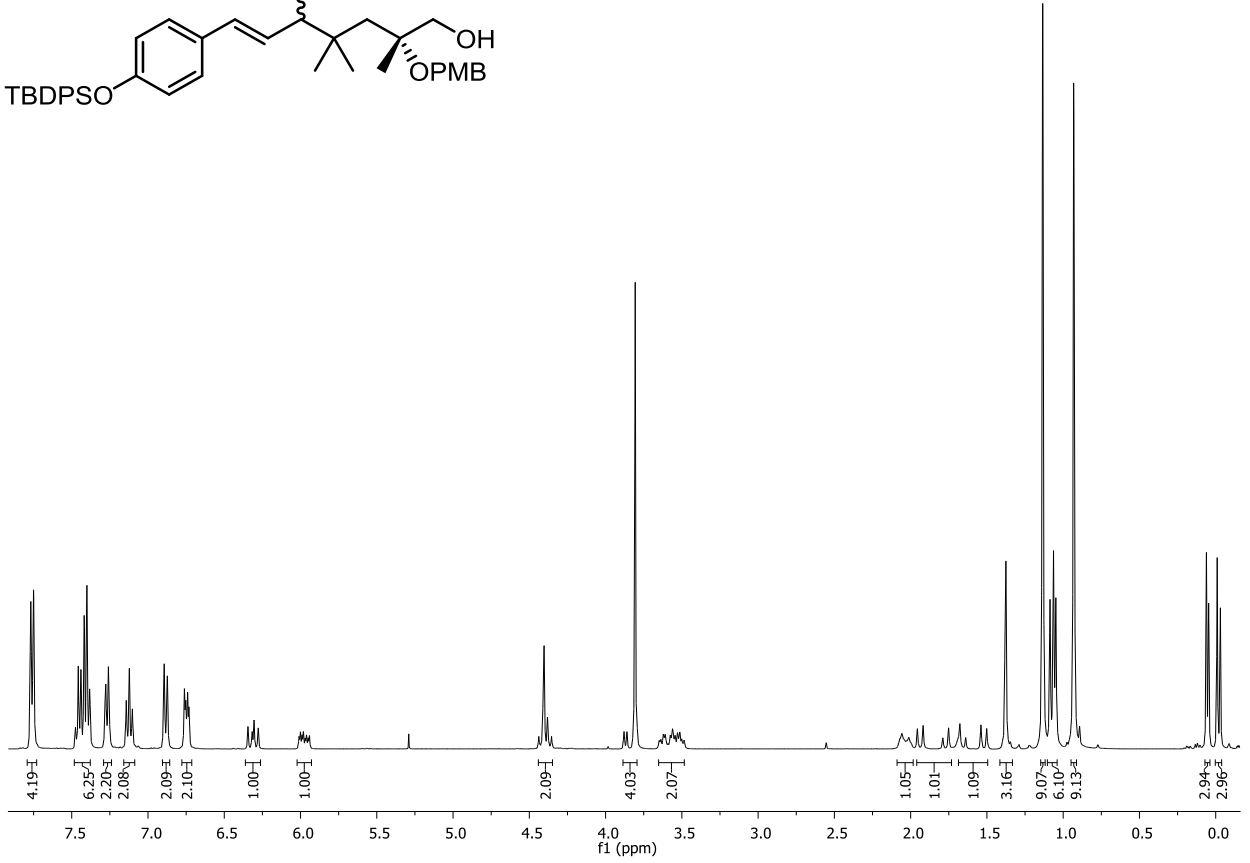
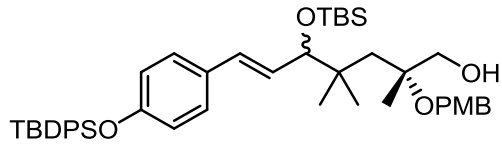
Anhang



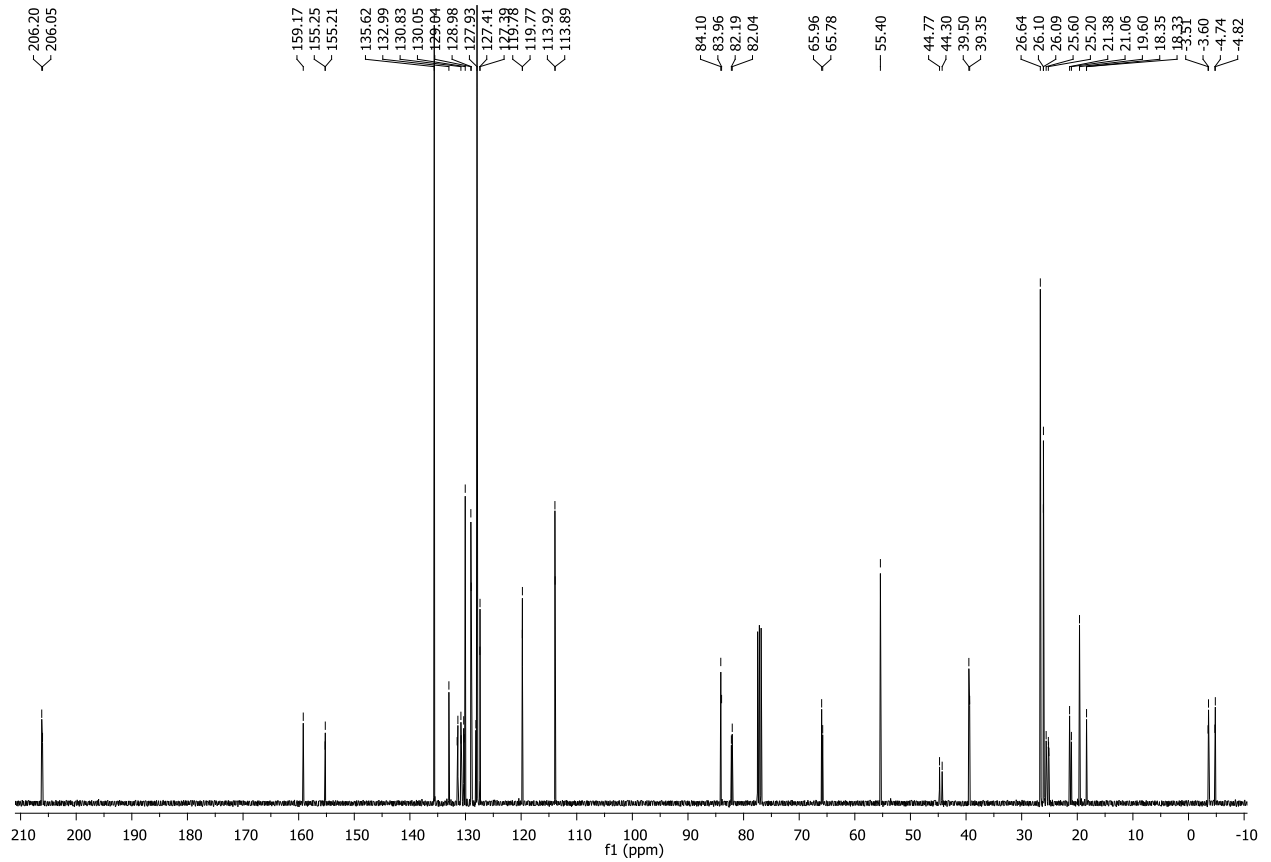
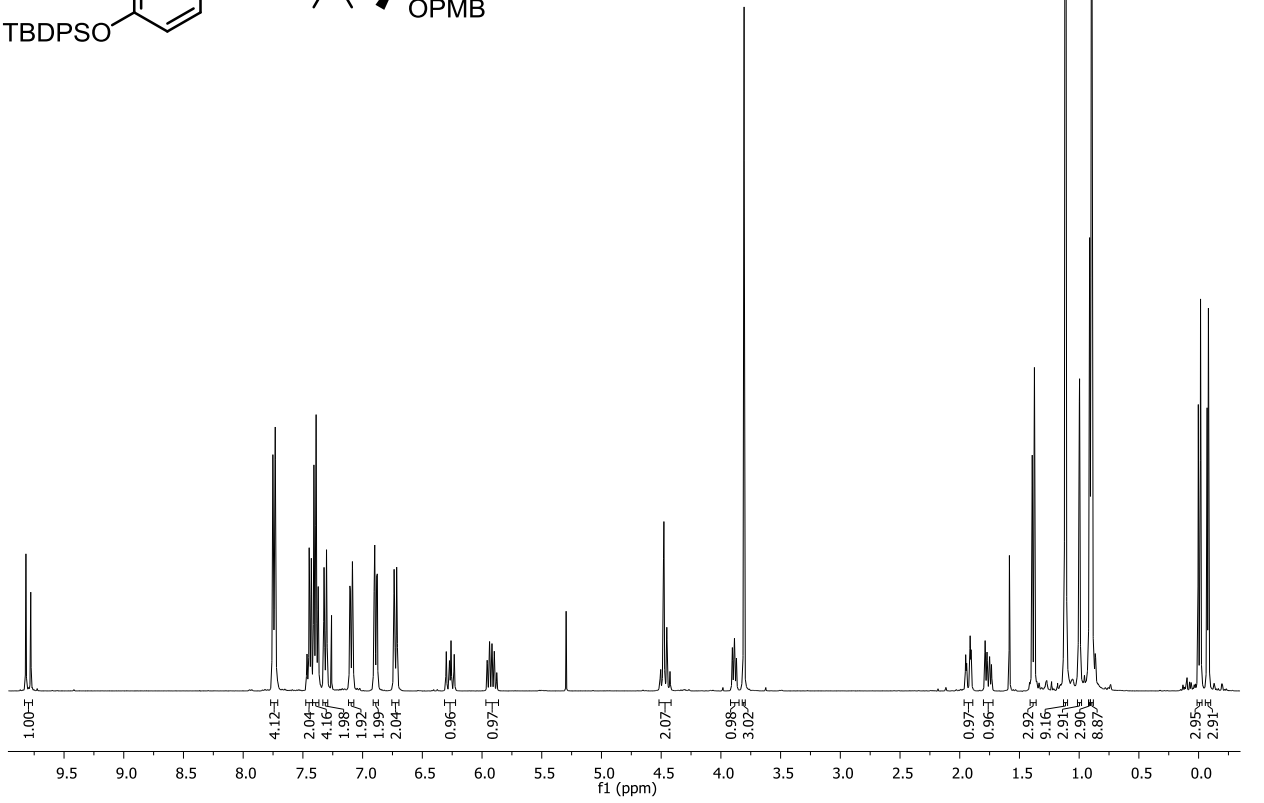
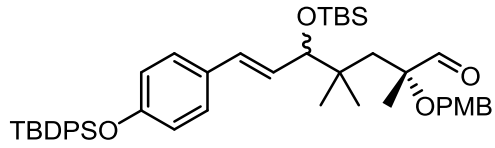
Anhang



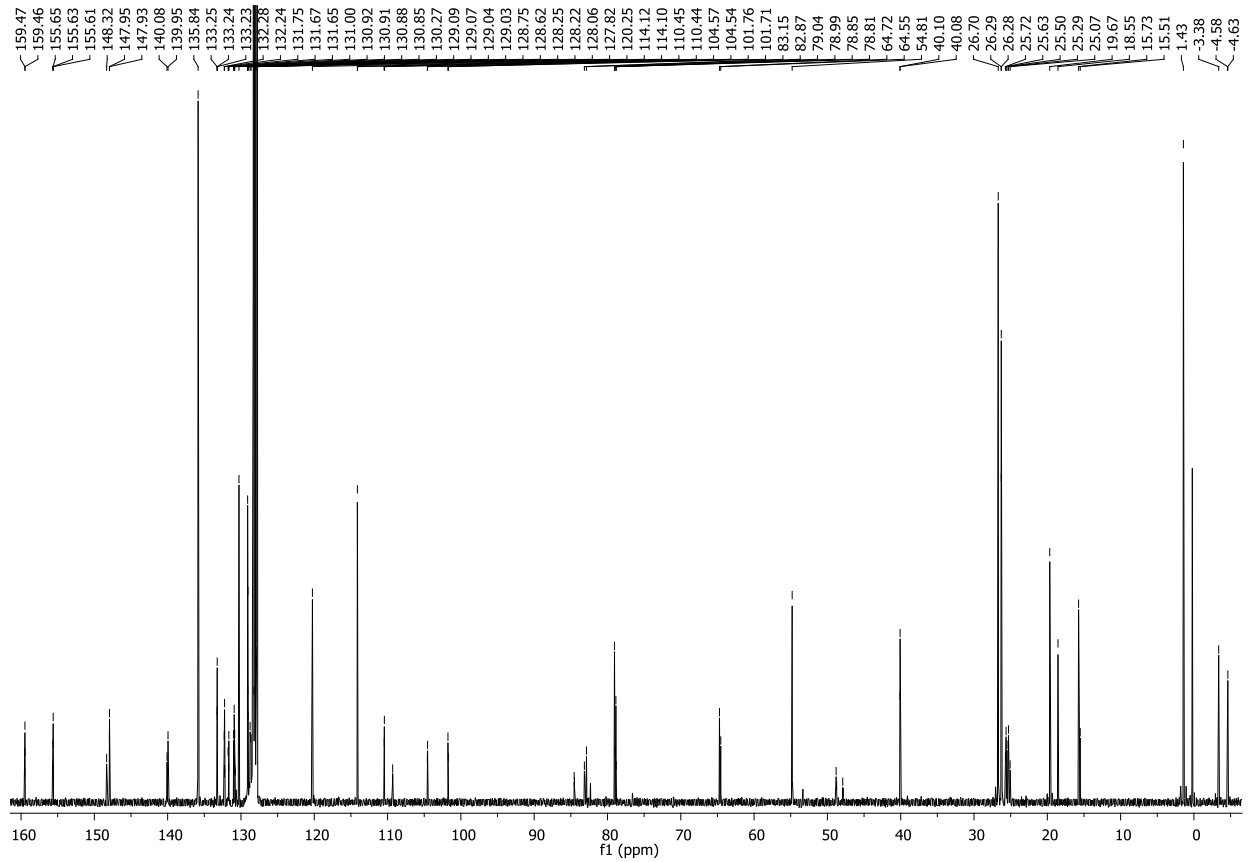
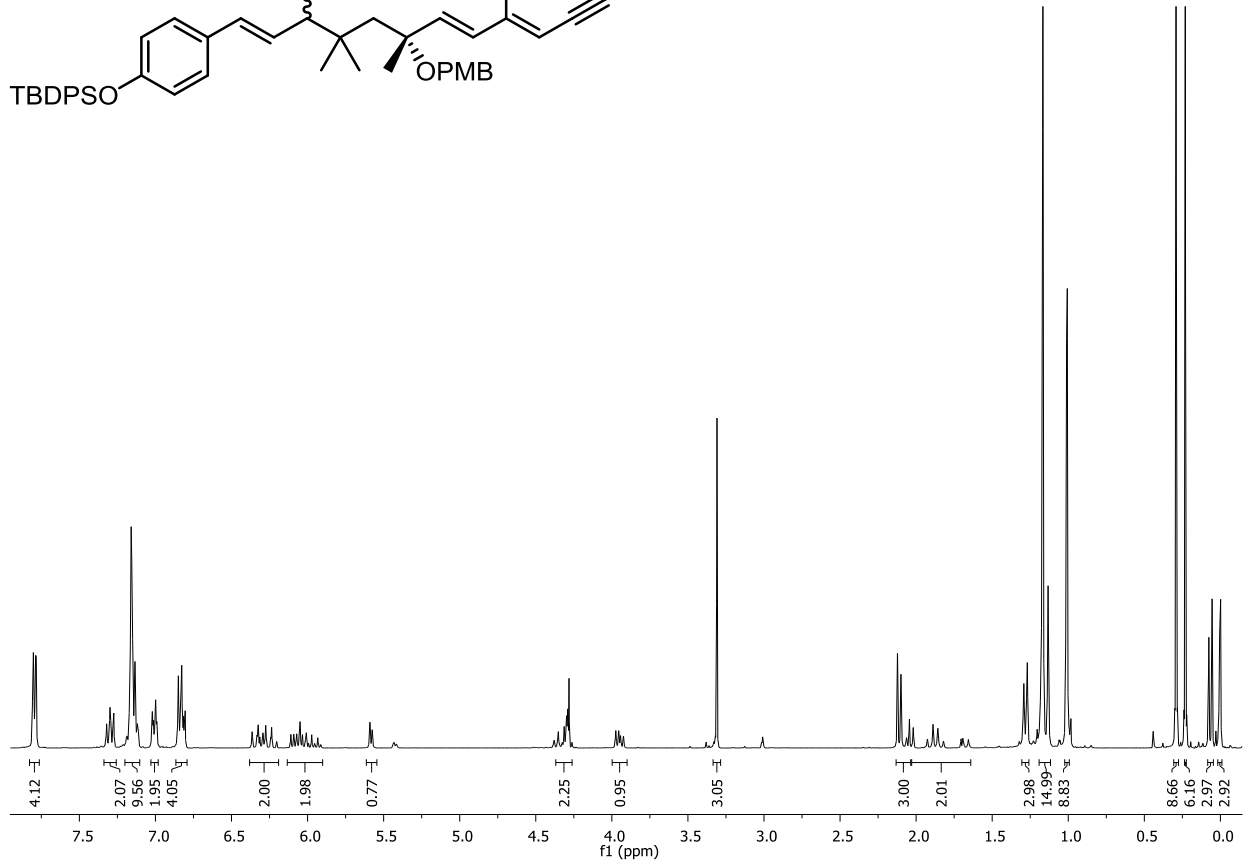
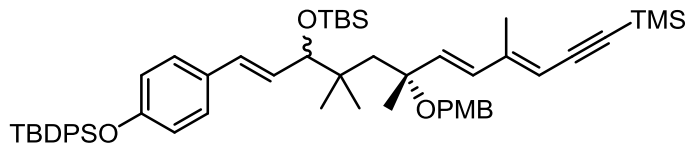
Anhang

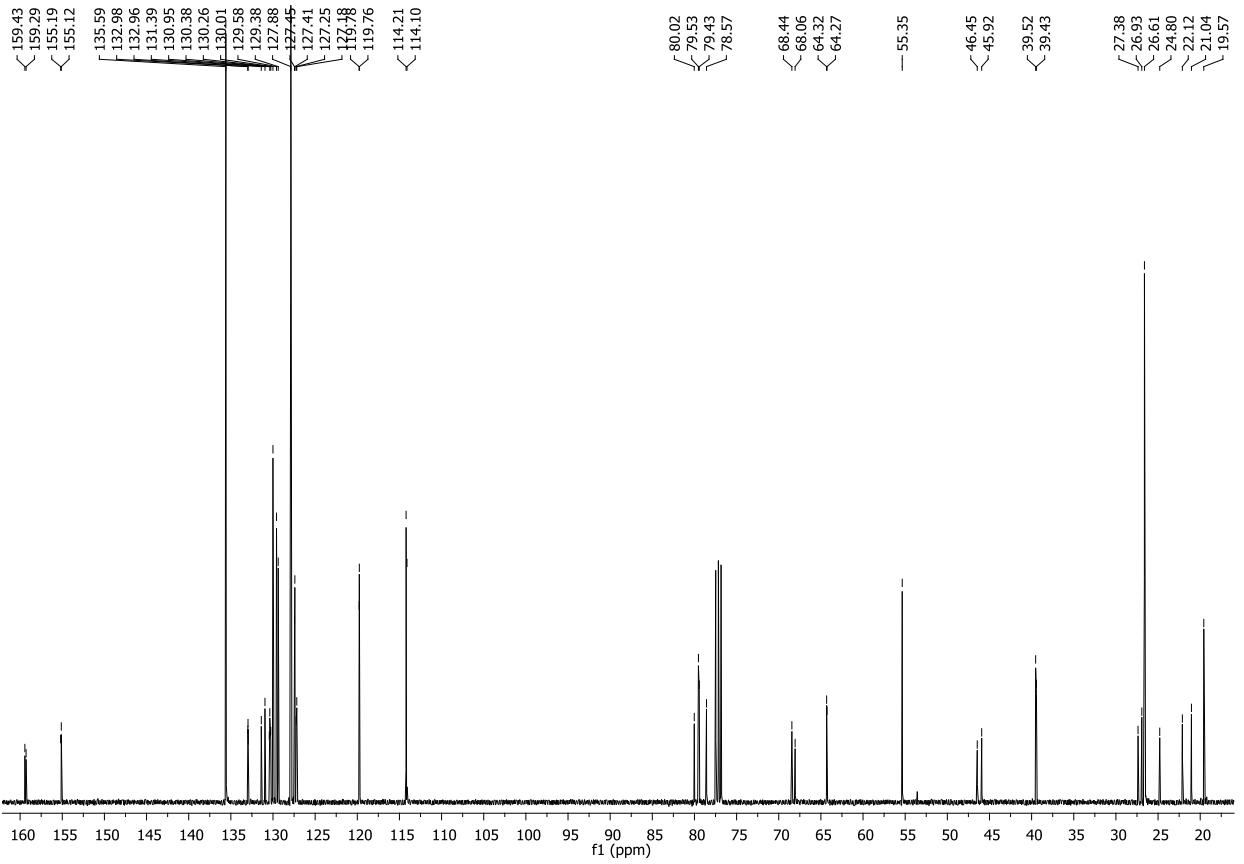
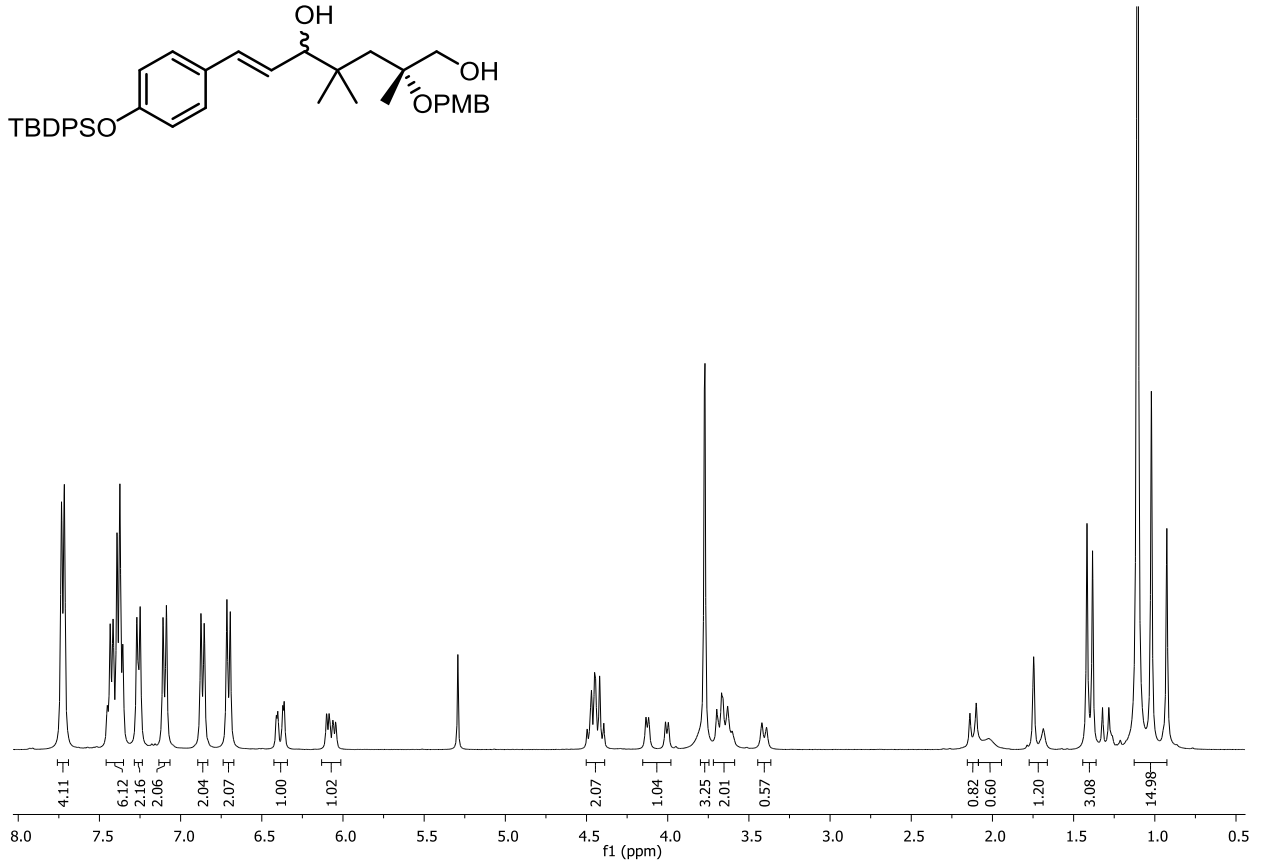
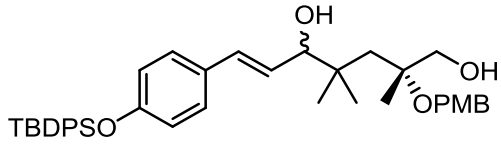


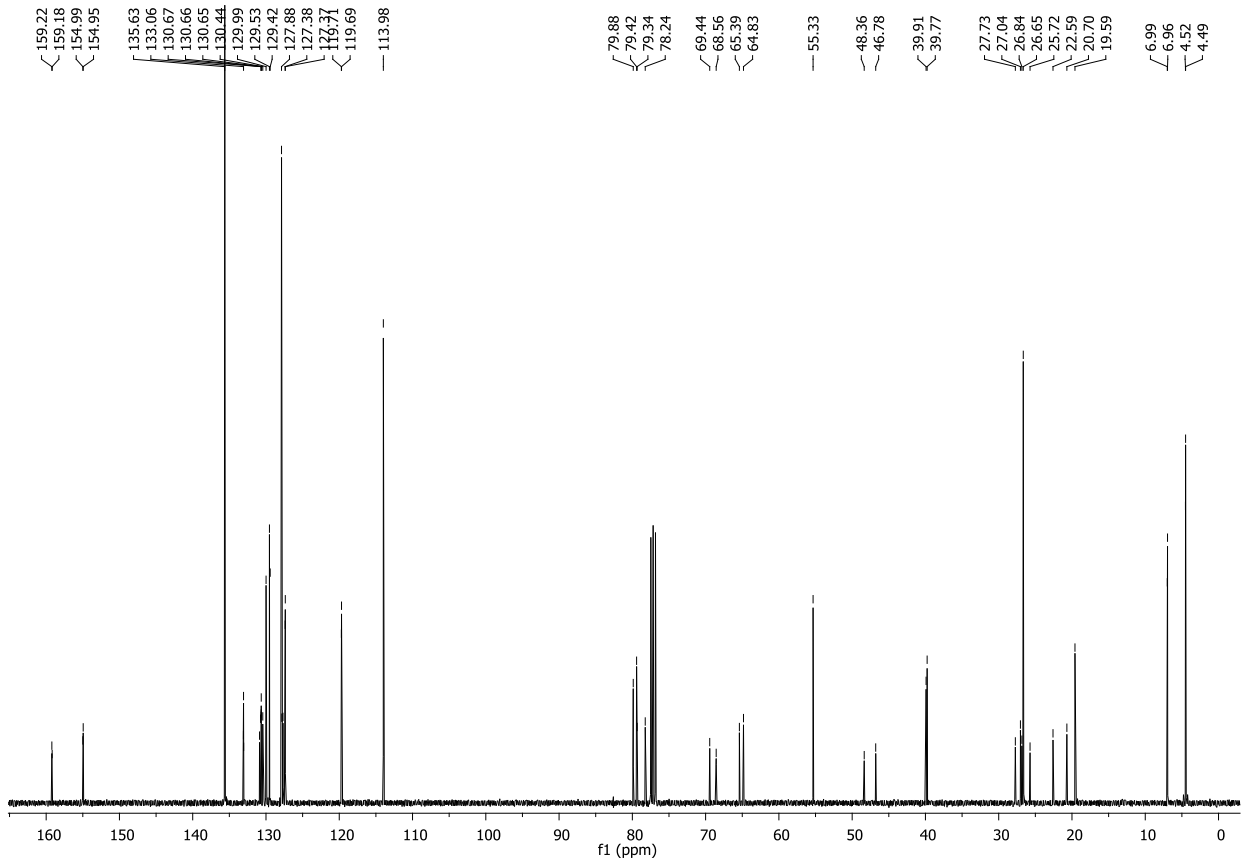
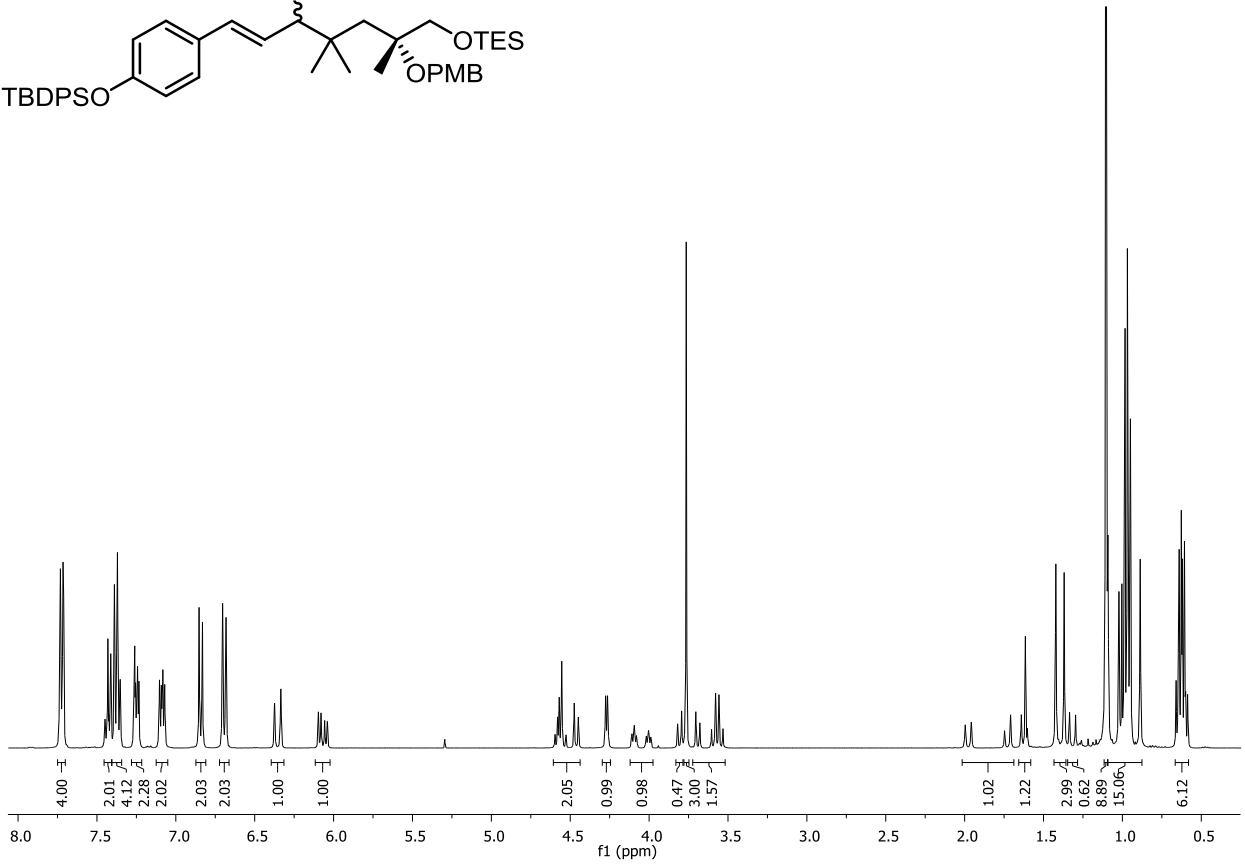
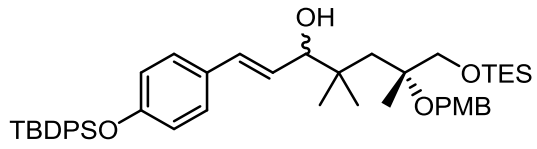
Anhang



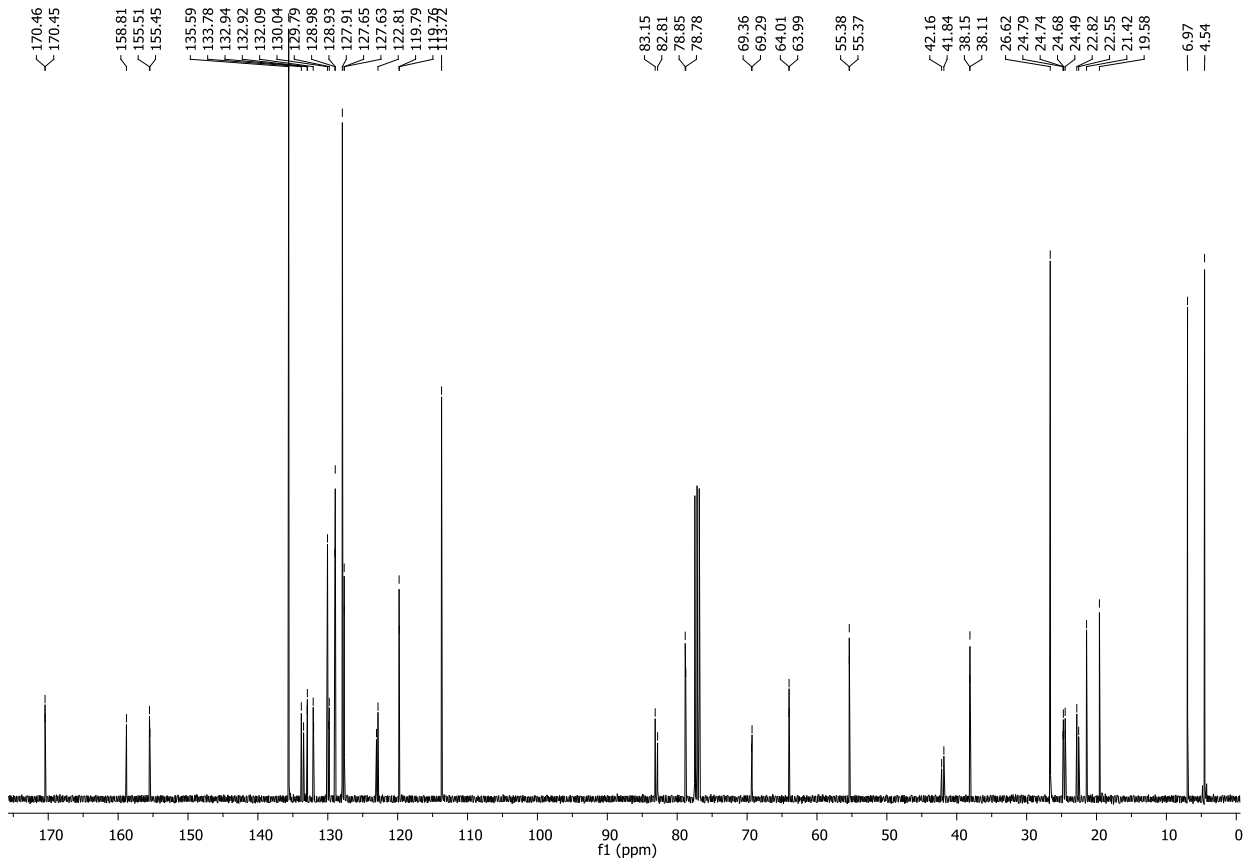
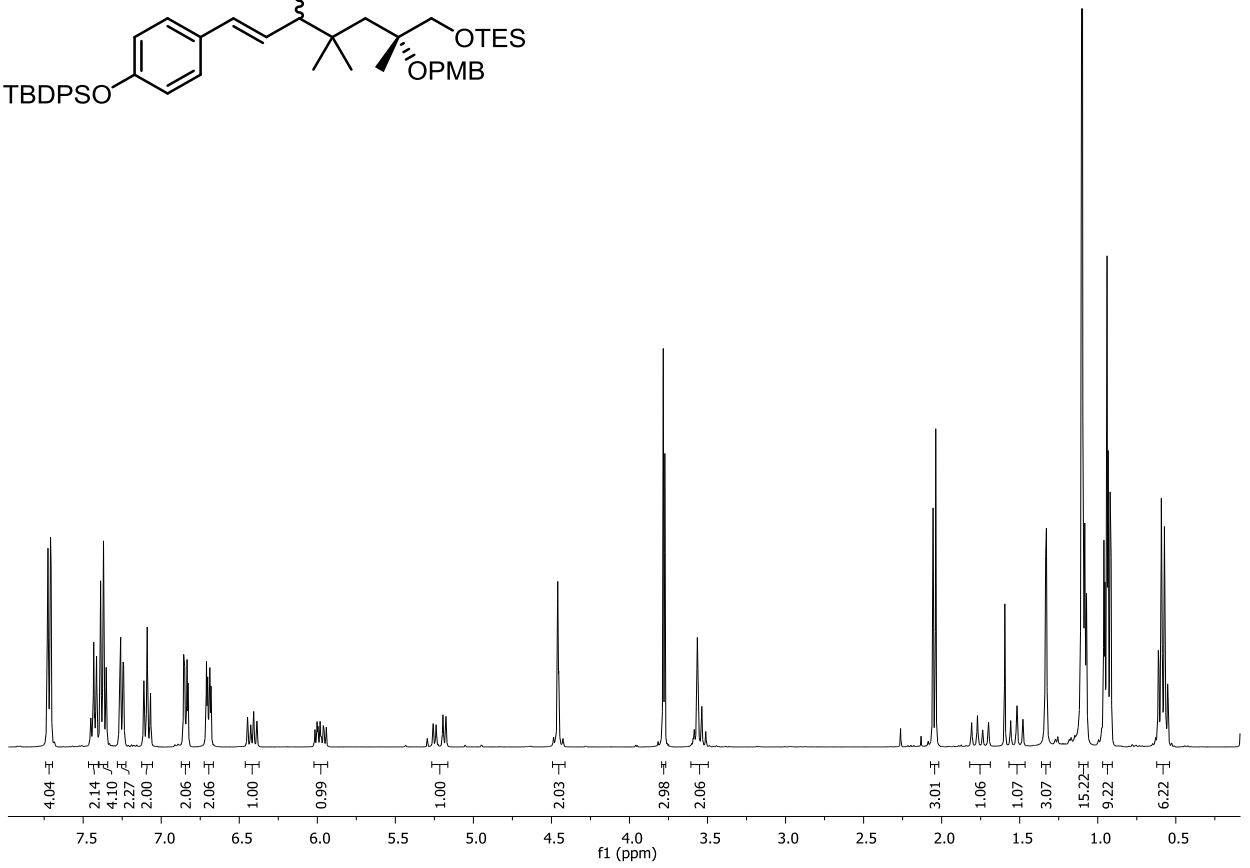
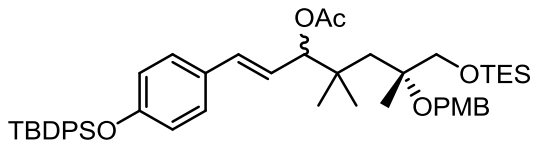
Anhang



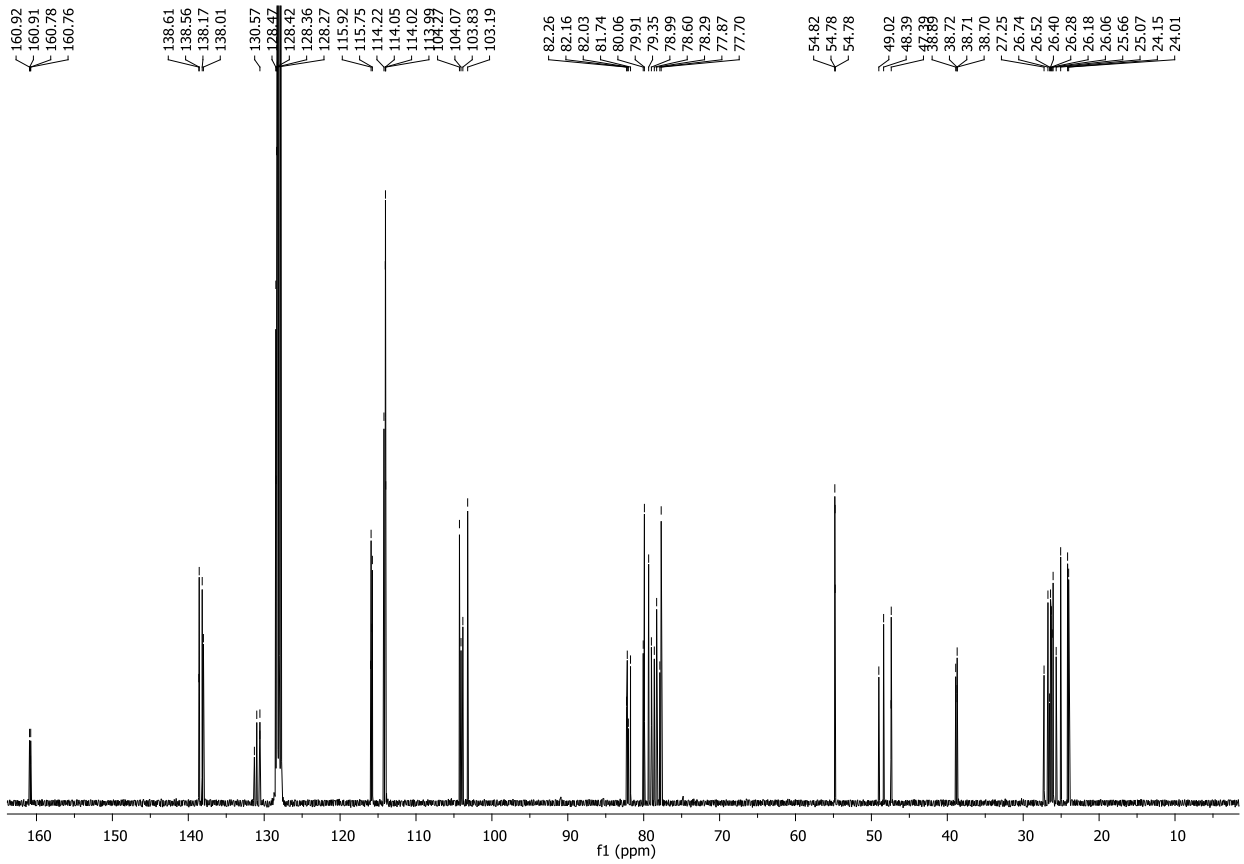
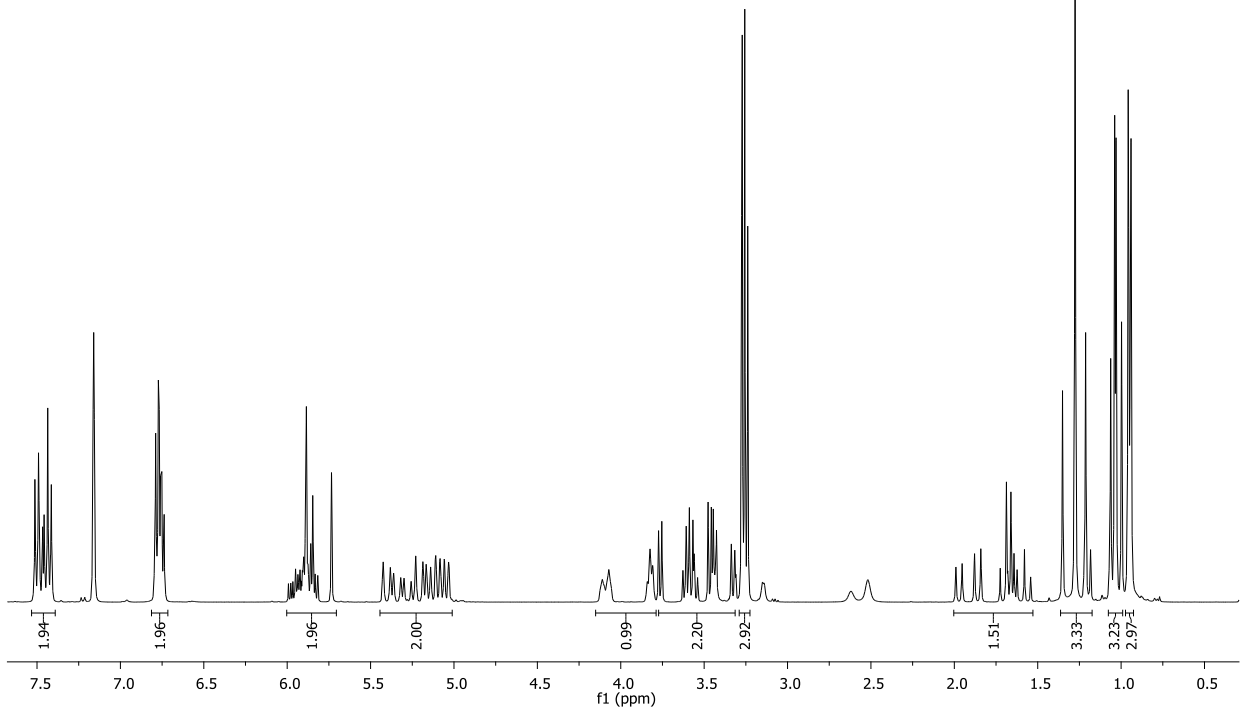
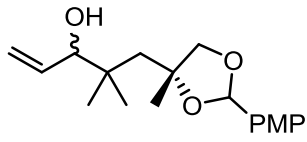




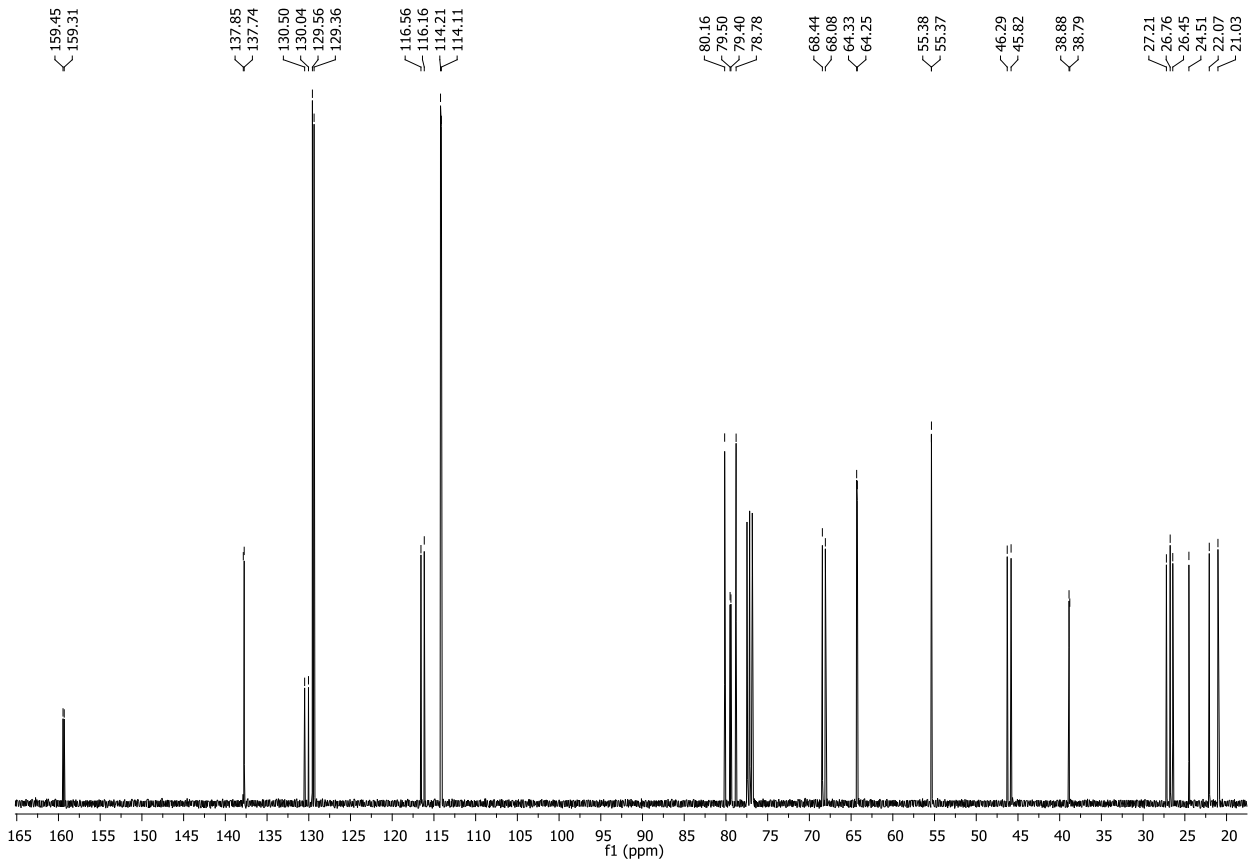
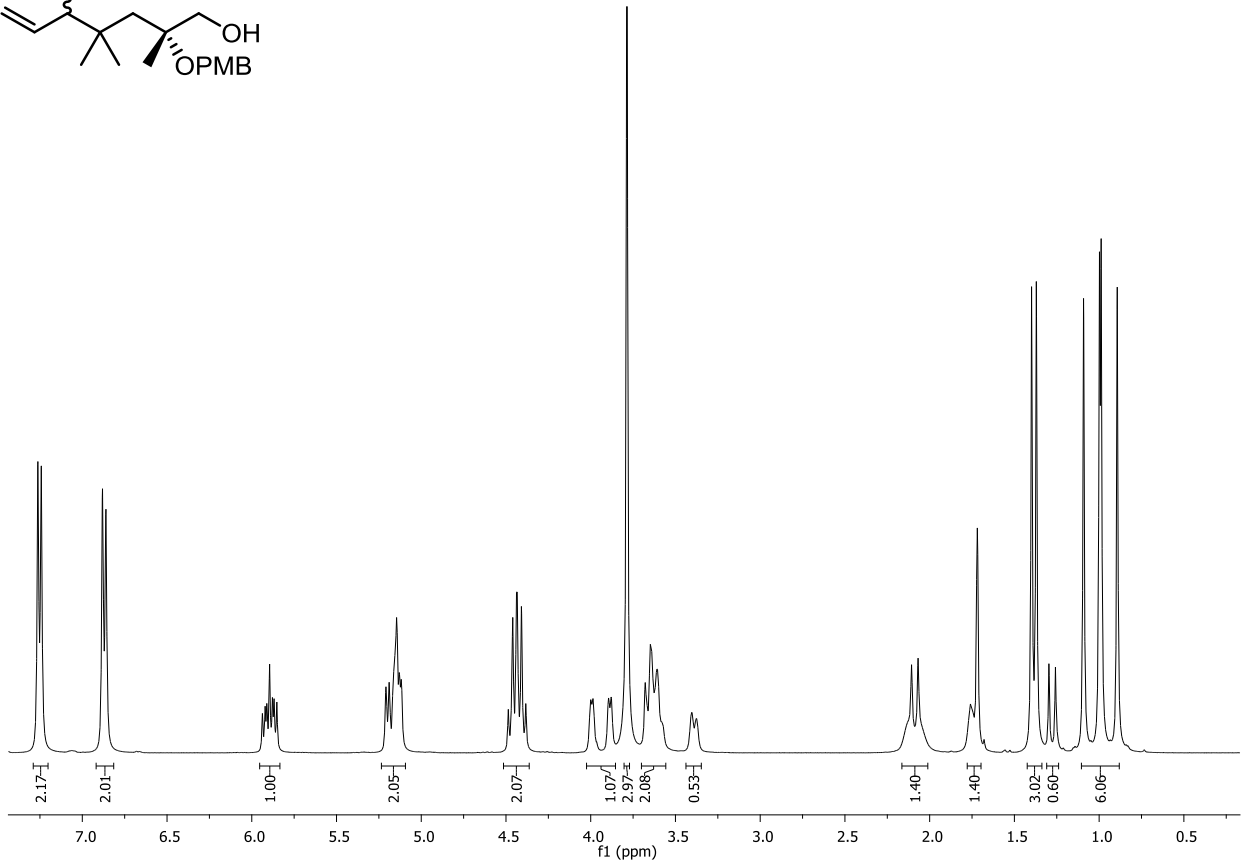
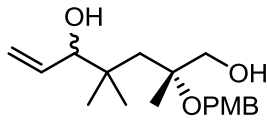
Anhang



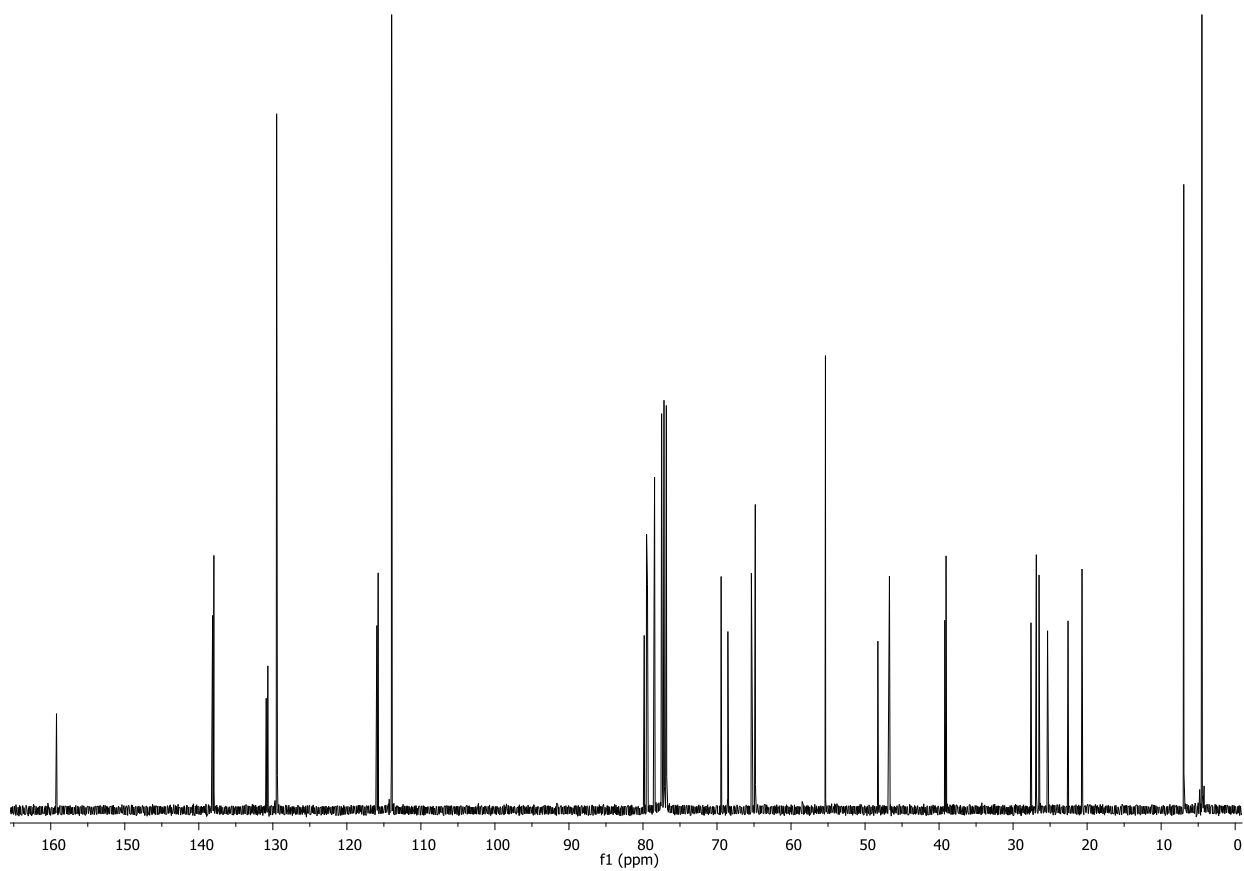
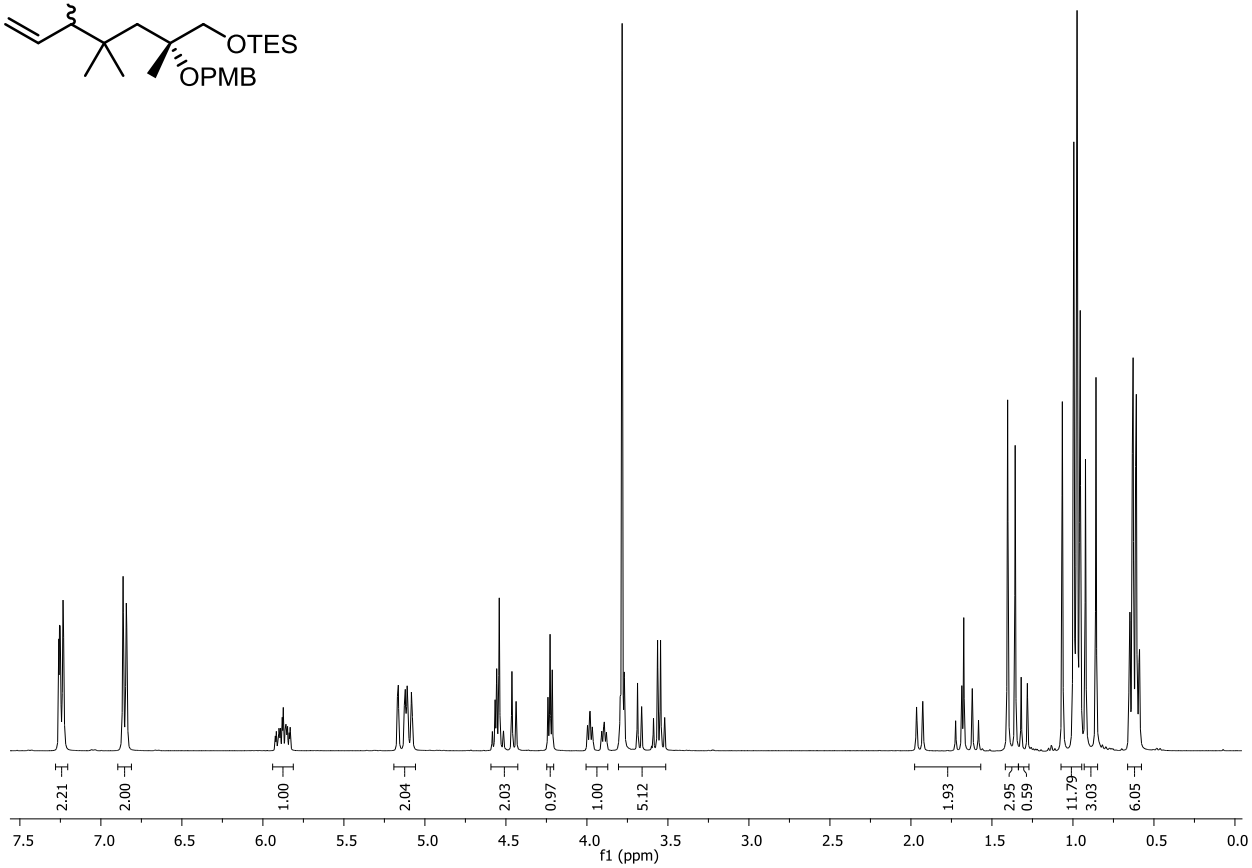
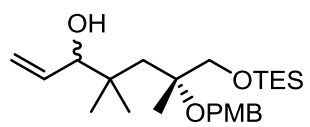
Anhang



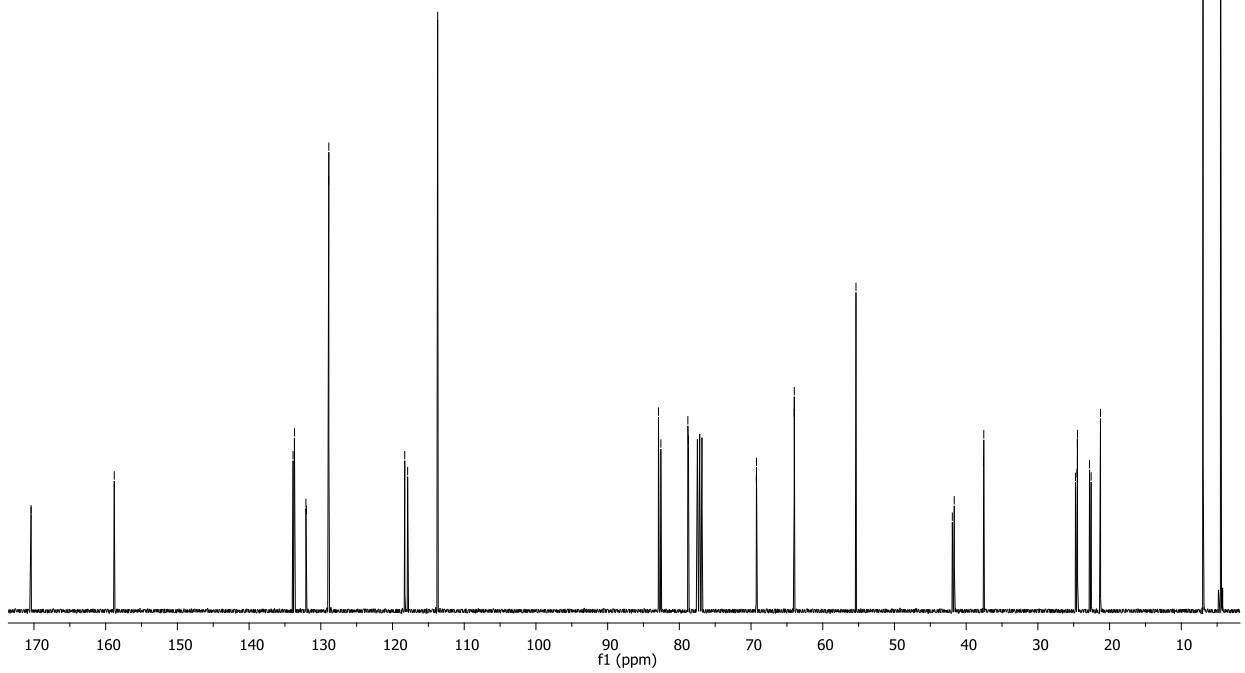
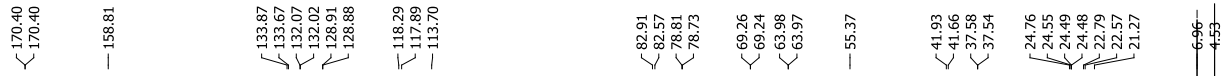
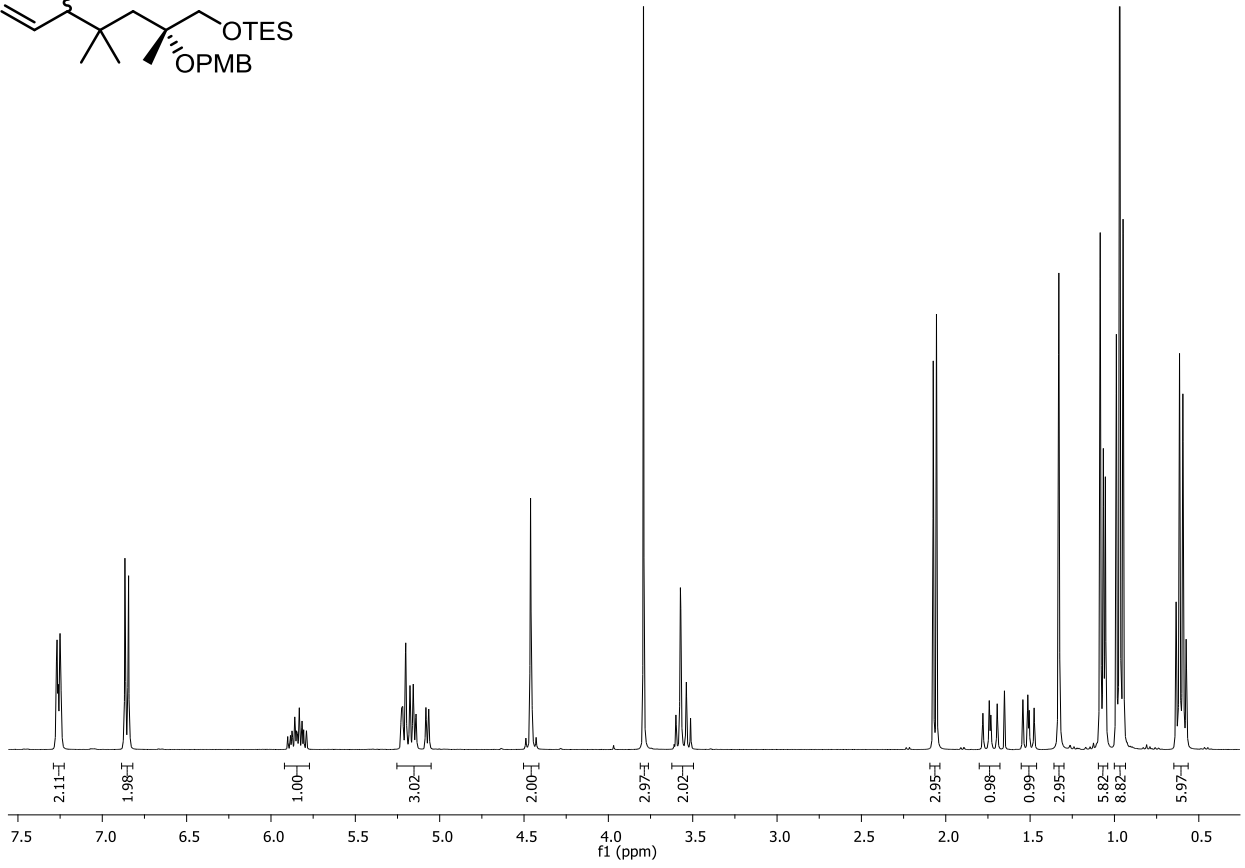
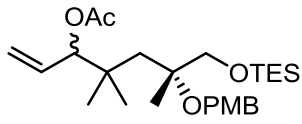
Anhang



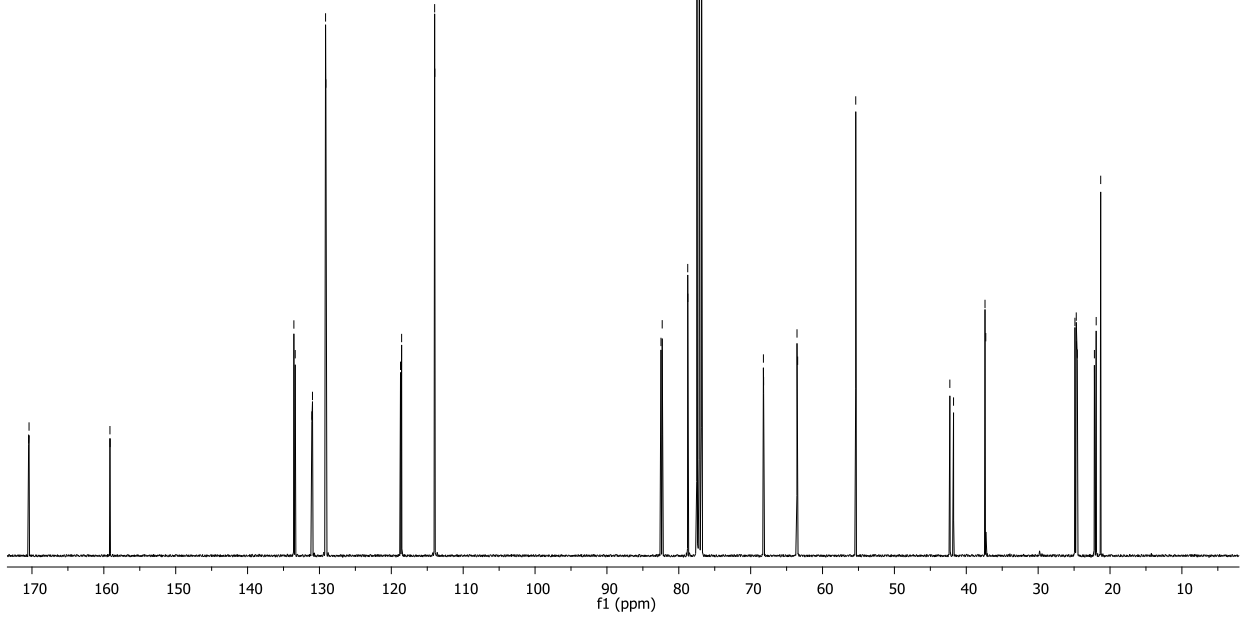
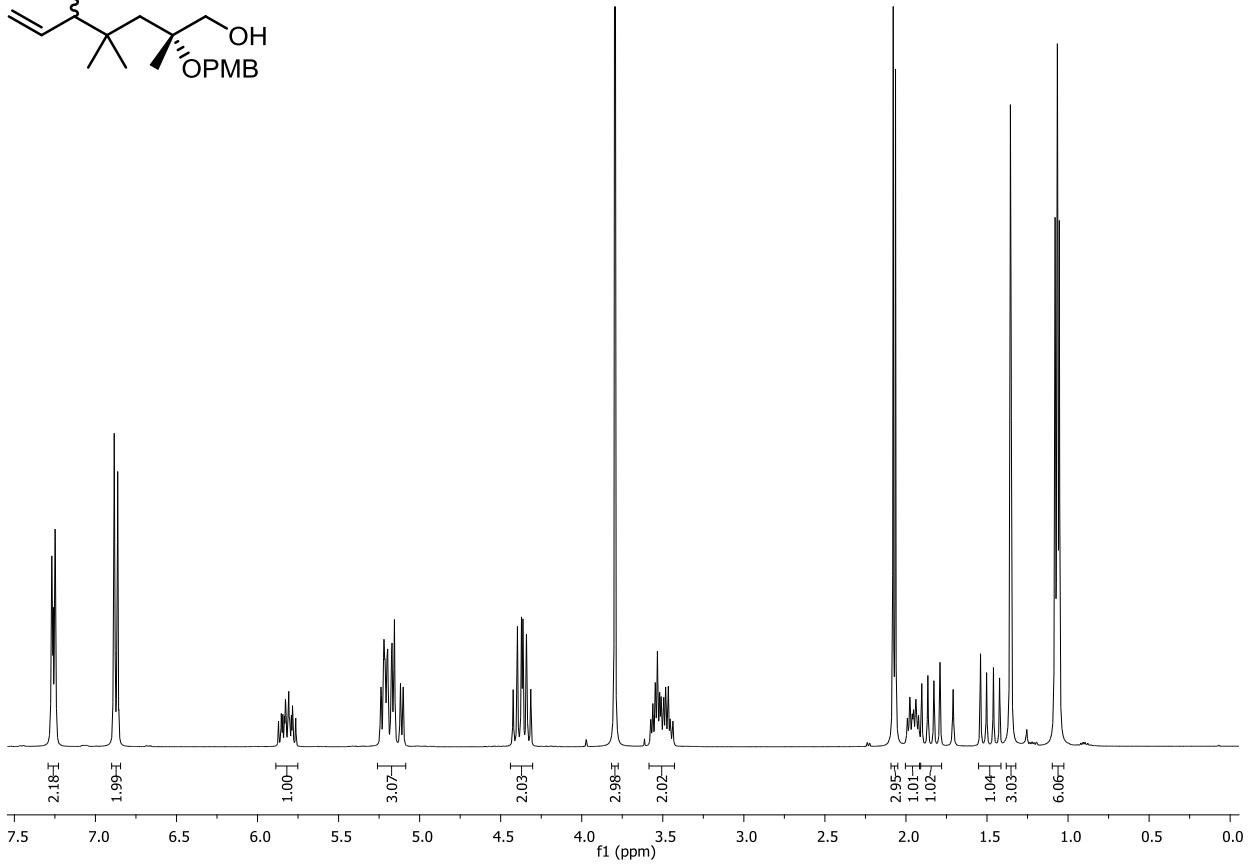
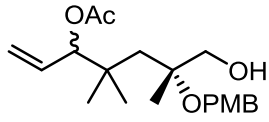
Anhang



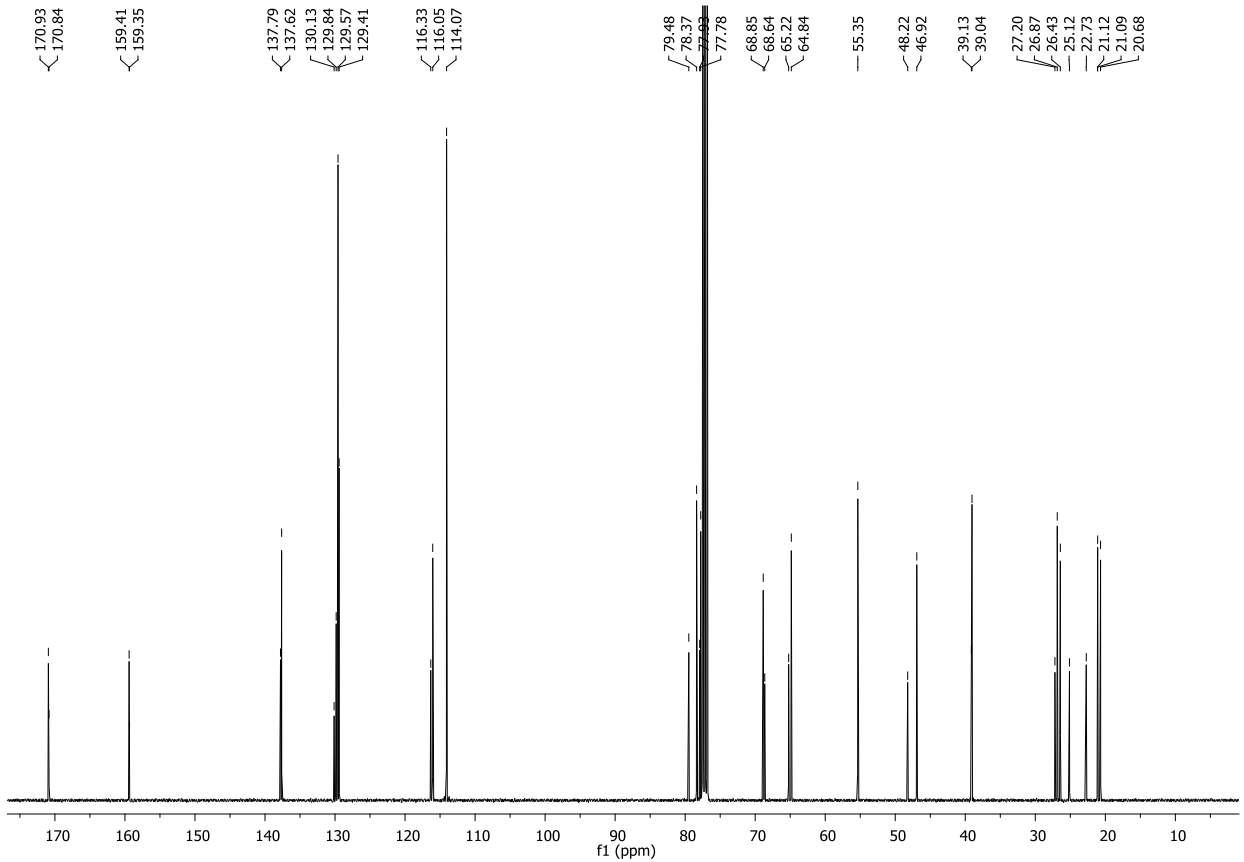
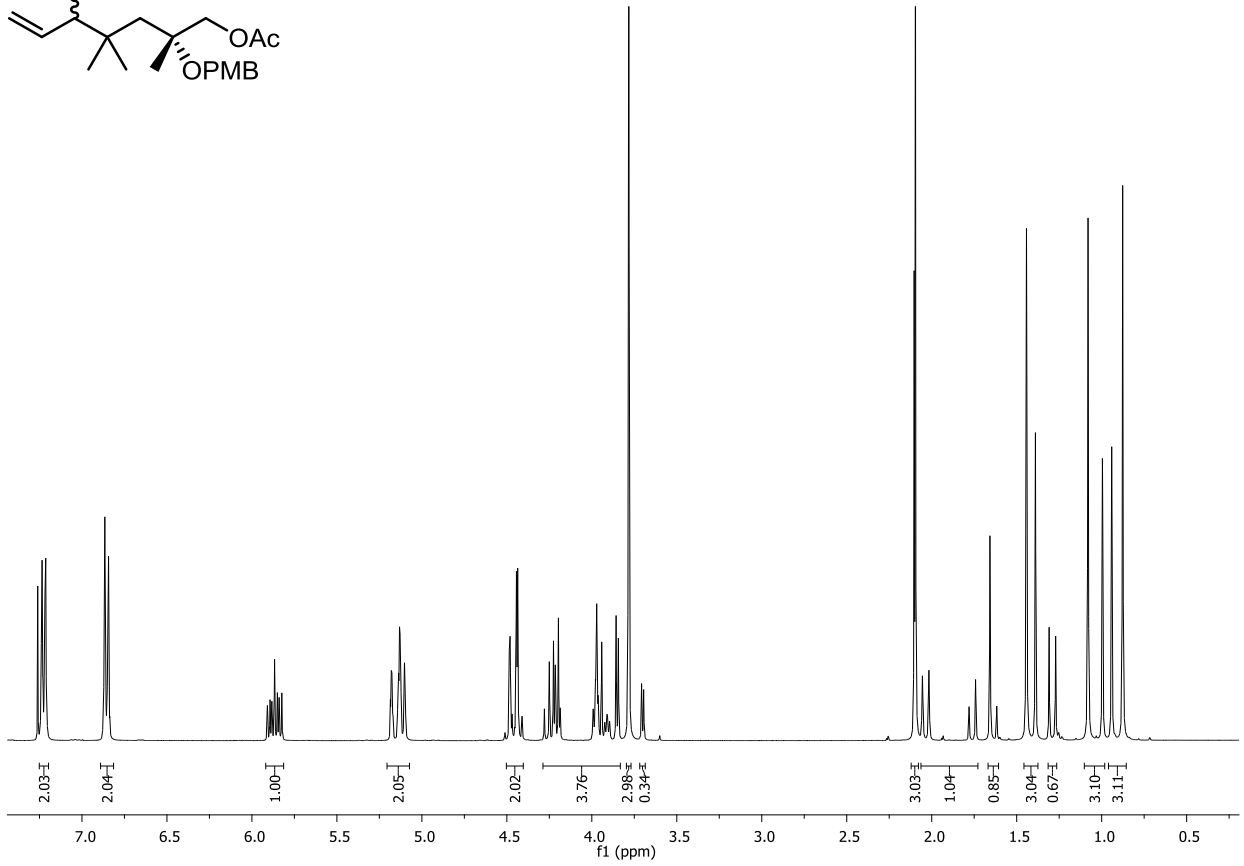
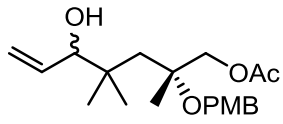
Anhang

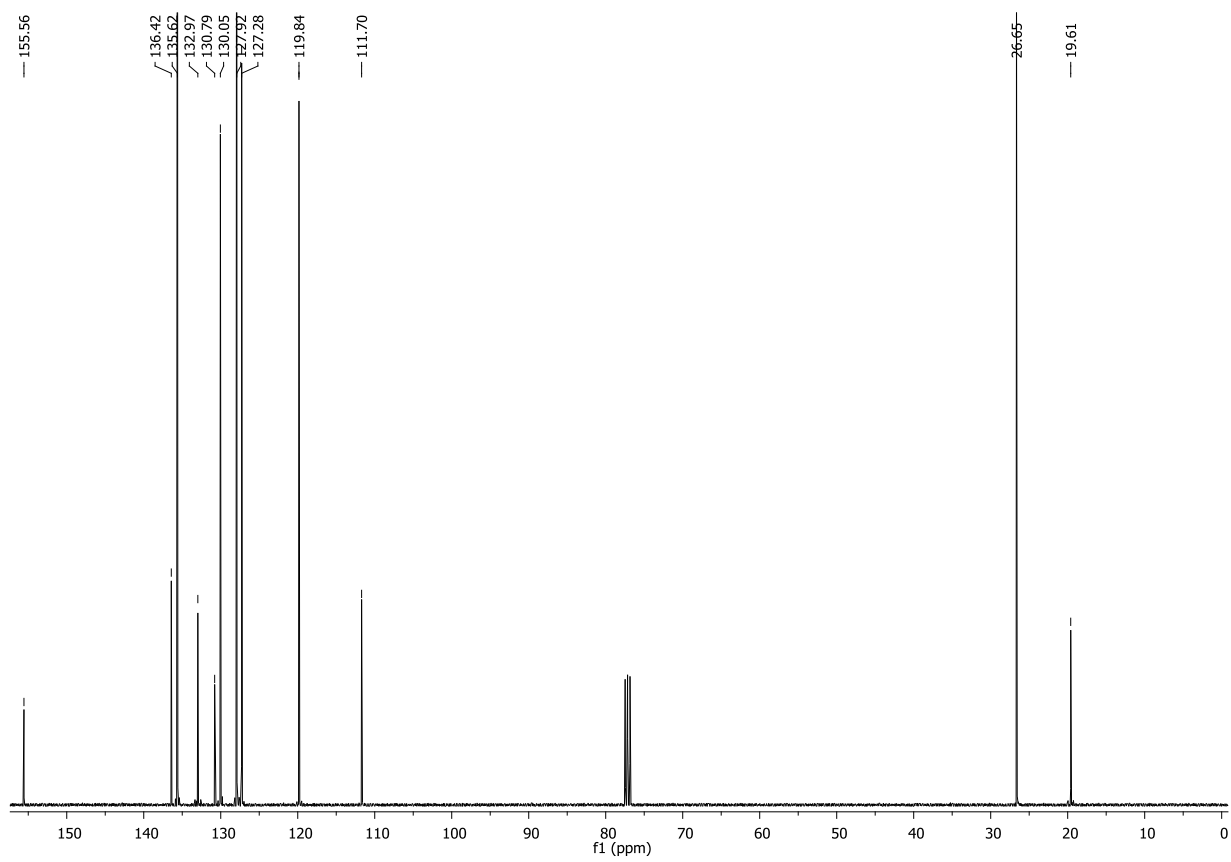
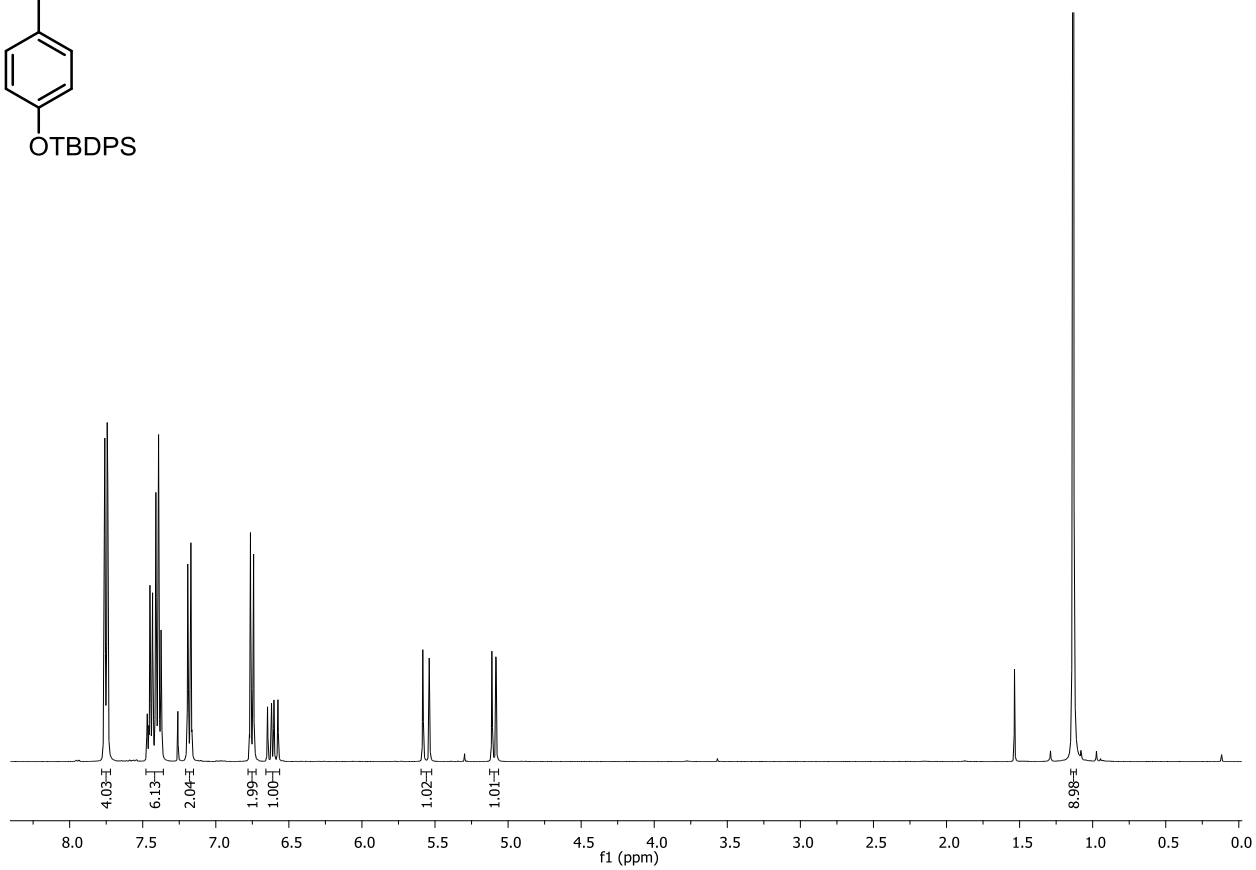
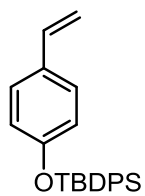


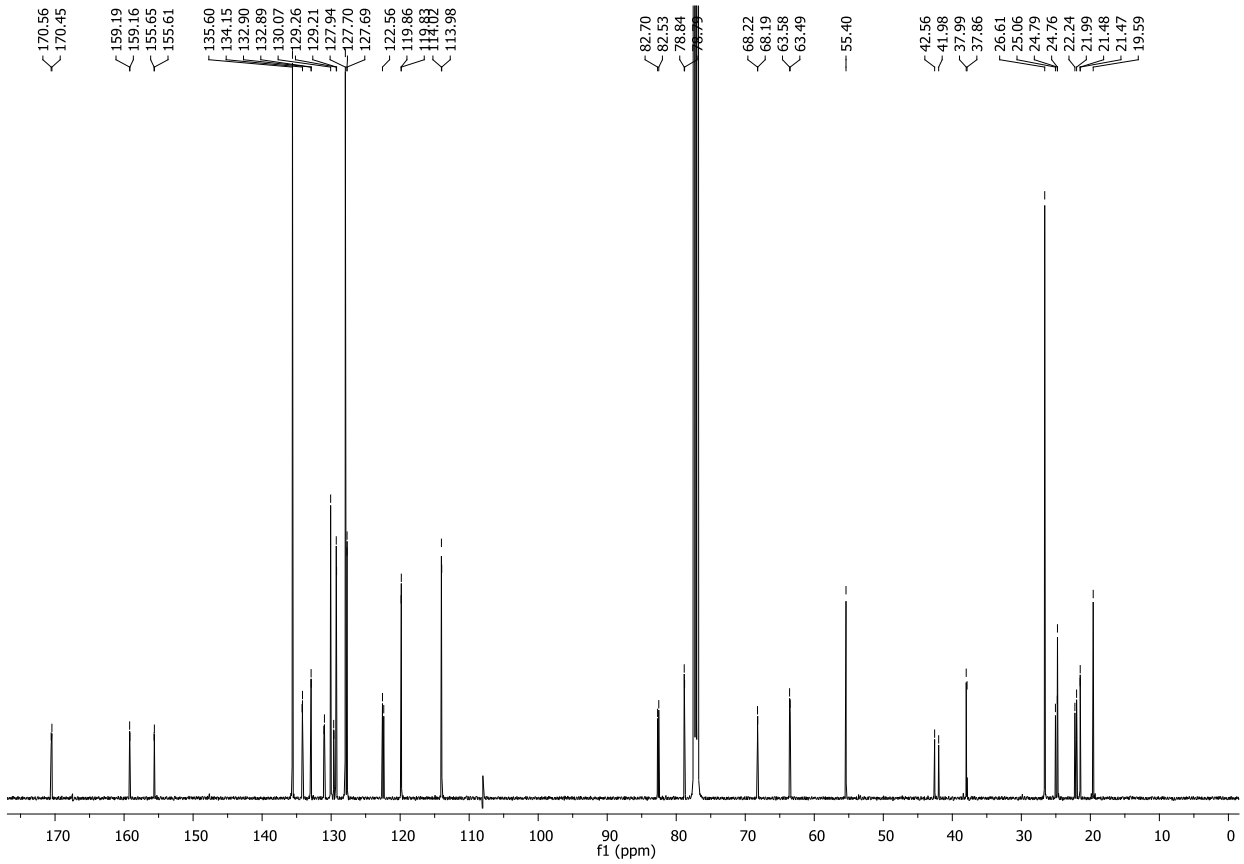
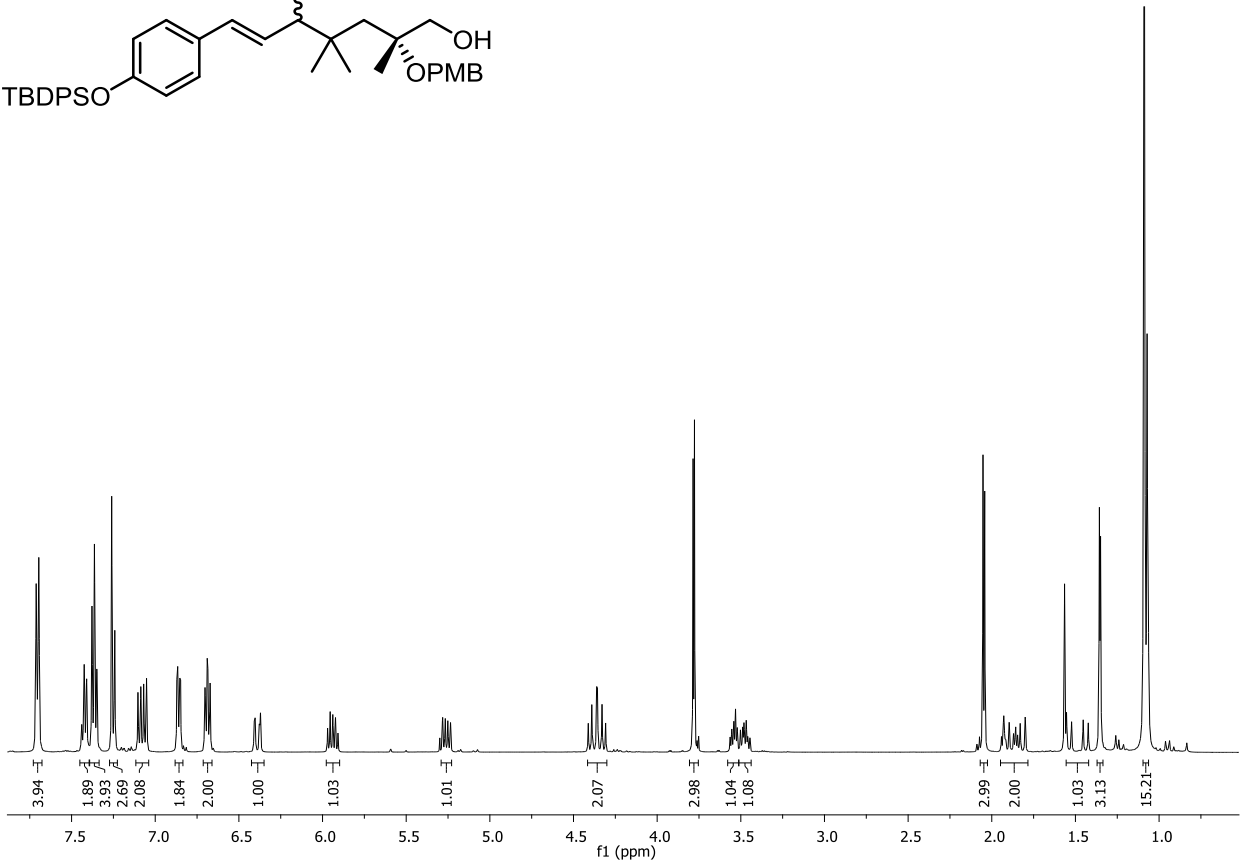
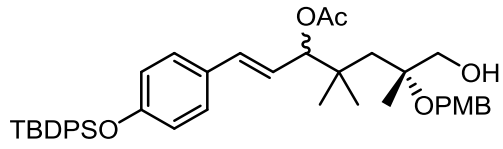
Anhang



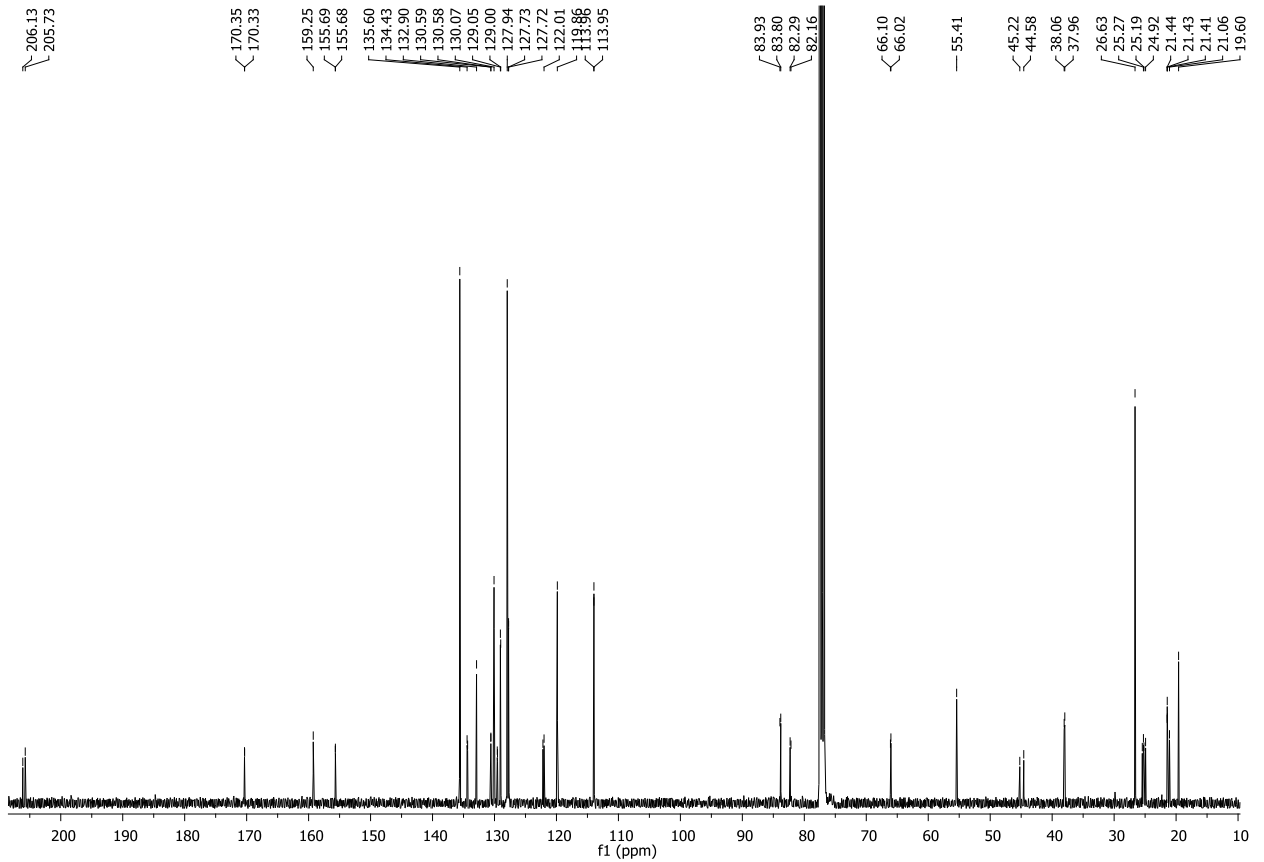
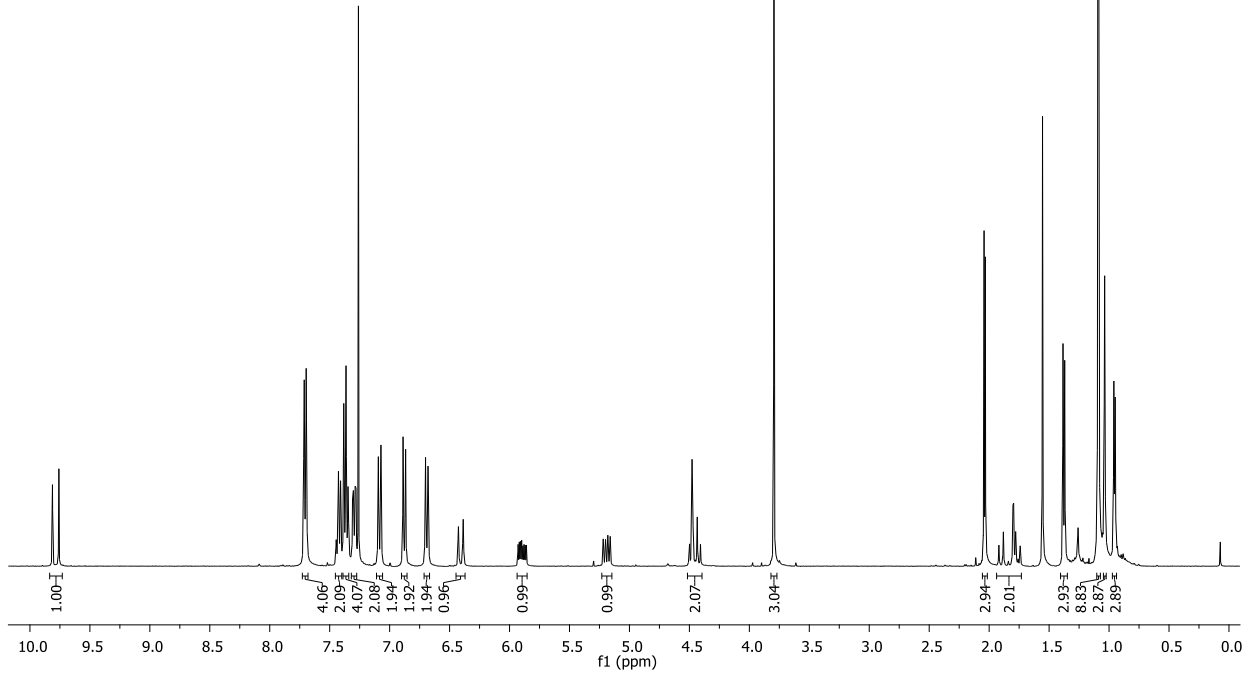
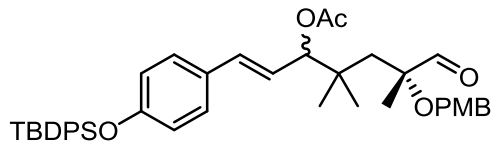
Anhang



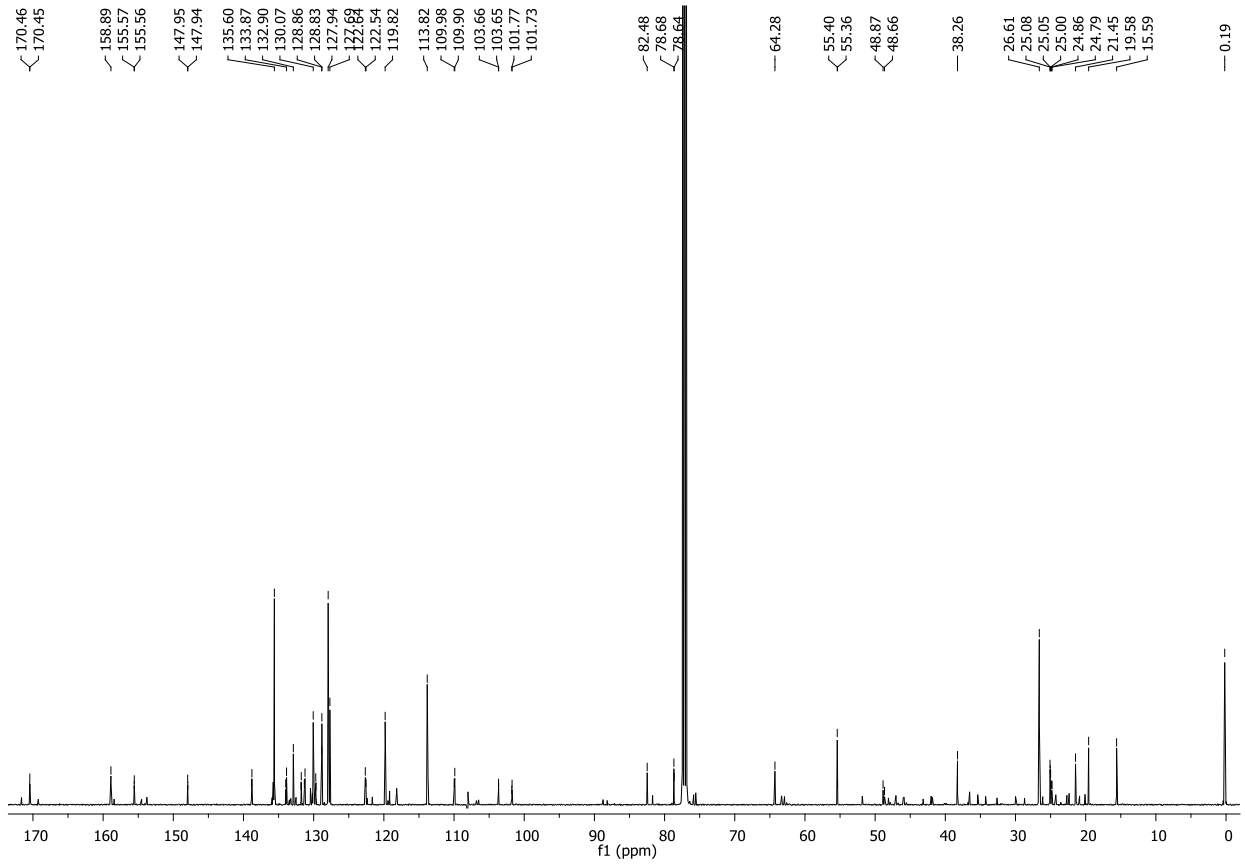
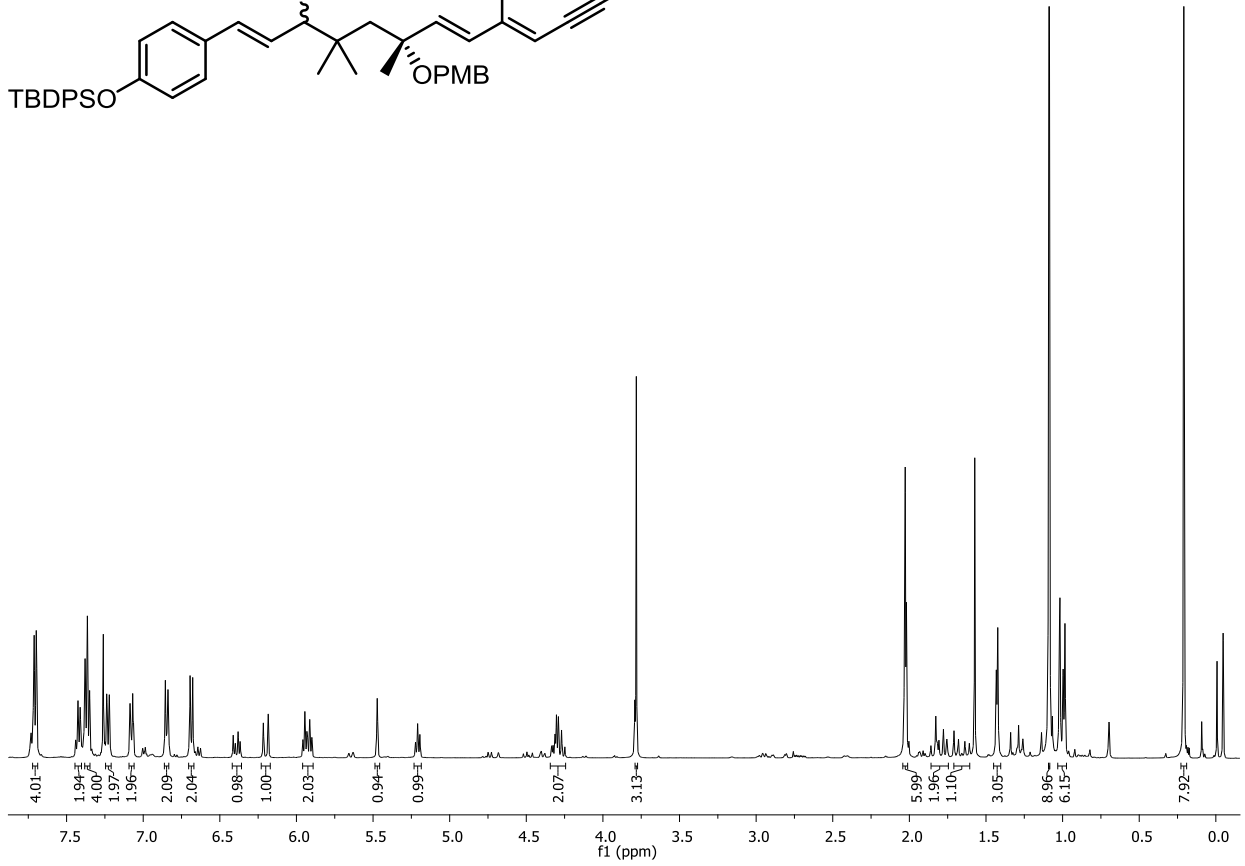
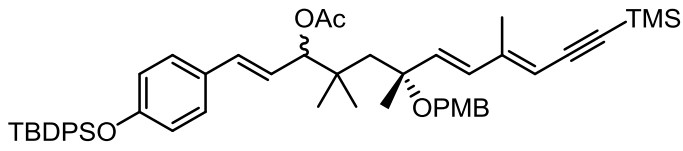




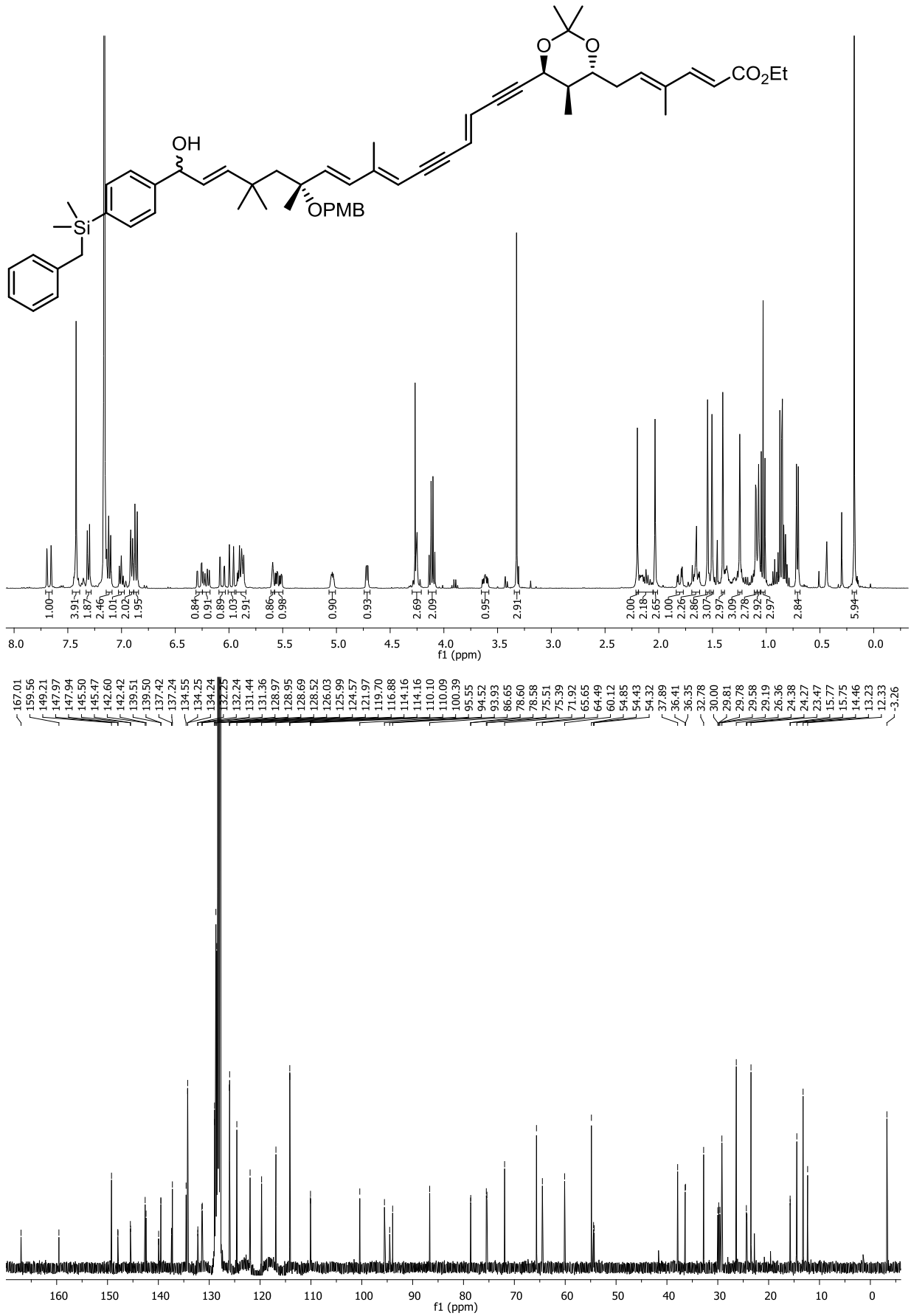
Anhang



Anhang



Anhang



Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, sowie für die Überlassung eines sehr interessanten Themas, das ich mit viel gestalterischer Freiheit bearbeiten durfte. Sie haben es mir zudem ermöglicht an diversen, auch internationalen Tagungen teilzunehmen. Vielen Dank dafür!

Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse danke ich für die Übernahme des Korreferates, sowie für die Fußballspiele in Otze.

Dr. Gerald Dräger danke ich für das Instandhalten diverser Geräte, sowie dafür, dass insbesondere in der „kurzen“ Zeit des Umbaus ein Ansprechpartner da war, der sich gekümmert hat.

Meinen Mitstreitern auf dem Elansolid-Projekt, Richard Dehn und Nadin Schläger, danke ich für die exzellente Vorarbeit, die gute Zusammenarbeit, und auch dafür, dass ihr mir noch genügend Arbeit für die Jahre meine Promotion übrig gelassen habt. Nicht zu vergessen ist Bastian Dieter, der mir meine Arbeit durch das „Nachziehen“ doch sehr erleichtert hat.

Meinen sämtlichen Laborkolleginnen danke ich für die interessante und abwechslungsreiche Zeit im Labor. Jana Franke danke ich auch dafür, dass die Musik im neuen, sofort funktionsbereiten Labor eigentlich immer etwas lauter sein durfte.

Meinen Korrekturlesern Claudia Holec, Franziska Gille, Gerrit Jürjens, Jana Franke und Nadine Kandziora danke ich für das kurzfristige und dennoch gründliche korrigieren meiner Doktorarbeit.

Besonderer Dank geht an Gerrit Jürjens, Thomas Schmidt und Andreas Kipke für hilfreiche Diskussionen, auch chemischer Natur.

Sehr gefallen haben mir die freundschaftliche Atmosphäre im Arbeitskreis und auch die gemeinsamen Aktivitäten, wie das jährliche Paddeln und das ein oder andere Grillen. Das Zusammenkommen beschränkte sich oft nicht nur auf die Arbeitszeit und einige Mitglieder wurden so für mich mehr als nur Kollegen.

Dem Organisator Sascha Ceylan und auch allen anderen Mitspielern danke ich für die Fußball-Freitage.

Der NMR-Abteilung danke ich für das Abarbeiten meiner NMR-Proben. Es waren am Ende ja doch ein paar mehr Protonen.

Den Mitarbeiterinnen des Sekretariats, Monika Griese und Kristina Struckmeier danke ich für das schnelle Bearbeiten diverser Anliegen und auch dafür, dass bei Problemen formeller Art immer jemand da war, der helfen konnte.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung während meines gesamten Studiums, ohne die ein so reibungsloser Verlauf nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Vorname: Arne
Nachname: Weber
Familienstand: ledig
Nationalität: Deutsch
Geburtsdatum: 17.04.1984
Geburtsort: Hannover

AKADEMISCHER WERDEGANG

seit 05 / 2010 **Leibniz Universität Hannover**
Doktorarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Kirschning: „Studien zur *Totalsynthese von Elansolid A*“

03 / 2010 Diplom-Chemiker, Gesamtnote: sehr gut

09 / 2008 – 01 / 2009 **University of Cambridge (UK)**
Forschungsaufenthalt im Arbeitskreis von Prof. Dr. S. Ley, „*Towards a total synthesis of Thuggacin*“

10 / 2004 – 03 / 2010 **Leibniz Universität Hannover**
Studium der Chemie

WEHRERSATZDIENST

10 / 2003 – 07 / 2004 Zivildienst im Jugendzentrum Kleefeld, Hannover

SCHULBILDUNG

1996 – 06 / 2003 **Leibnizschule Hannover**
Abitur

WISSENSCHAFTLICHE PRÄSENTATIONEN

- [1] Posterpräsentation, „*14th Tetrahedron Symposium: Challenges in Organic and Bioorganic Chemistry*“ Wien, Österreich, Juni **2013**.
- [2] Posterpräsentation, „*18. Lecture Conference der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie*“, ORCHEM 2012, Weimar, September **2012**.
- [3] Posterpräsentation, „*13th Belgian Organic Synthesis Symposium*“, Leuven, Belgien, Juli **2012**.
- [4] Posterpräsentation, „*24. Irseer Naturstofftage der DECHEMA e.V.*“, Irsee, Februar **2012**.

[5] Vortrag, „1st Warberg Symposium on Natural Product Chemistry”, NTH Bottom-Up Symposium, Warberg, Oktober **2011**.

[6] Posterpräsentation, „22nd International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry”, Cambridge, UK, Juli **2011**.

VERÖFFENTLICHUNGEN

[1] Richard Dehn, Yohei Katsuyama, Arne Weber, Klaus Gerth, Rolf Jansen, Heinrich Steinmetz, Gerhard Höfle, Rolf Müller, Andreas Kirschning, „*Molecular basis of Elansolid Biosynthesis: Evidence for an Unprecedented Quinone Methide Initiated Intramolecular Diels-Alder Cycloaddition/Macrolactonisation*”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3882-3887.

[2] Arne Weber, Richard Dehn, Nadin Schläger, Bastian Dieter, Andreas Kirschning, „*Total Synthesis of the Antibiotic Elansolid B1*”, *Org. Lett.*, angenommen.