

Synthesestudien auf dem Weg zum Maltepolid E

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Naturwissenschaften

– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Christina Toker

geb. Brünjes

geboren am 19.12.1983

in Cuxhaven

2014

Die vorgelegte Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2010 bis Juni 2014 in der Abteilung Medizinische Chemie unter der Leitung von Prof. Markus Kalesse am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH in Braunschweig angefertigt.

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Marc Stadler

Tag der Promotion: 18.09.14

Kurzfassung

Christina Toker

Synthesestudien auf dem Weg zum Maltepolid E

Schlagworte: Naturstoffe, Totalsynthese, Maltepolid E

Maltepolid E wurde aus dem Myxobakterienstamm *Sorangium cellulosum* So ce1485 isoliert und zeigte eine biologische Aktivität von $3.5 \mu\text{g mL}^{-1}$ auf L929 Mausfibroblasten. Trotz der moderaten biologischen Aktivität stellt das Maltepolid E ein interessantes Forschungsobjekt in der Krebsforschung dar, weil bei sich teilenden, transformierten Krebszelllinien ungewöhnliche morphologische Änderungen beobachtet werden konnten. Diese Testergebnisse lassen darauf schließen, dass Maltepolid E inhibierend auf die Mitose der Krebszellen wirkt und damit ein neues, noch wenig untersuchtes Target adressiert. Um welches es sich dabei handelt, konnte noch nicht festgestellt werden. Für die Targetsuche könnten deshalb Derivate von Maltepolid E eine Unterstützung sein. Eine semisynthetische Möglichkeit wäre, durch Fermentation Maltepolid E zu gewinnen und dieses dann zu derivatisieren. Allerdings wurden schon bei der Isolierung Probleme mit dessen Stabilität beobachtet. Außerdem führen Derivatisierungen von Hydroxyl- oder Carboxylgruppen normalerweise zu wenig biologischen aktiven Substanzen. Eine Totalsynthese von Maltepolid E wäre eine große Hilfe, um Zugang zu verschiedenen Derivaten zu ermöglichen. Aufgrund der Komplexität der anspruchsvollen Verbindung musste die Synthese strategisch gut durchdacht sein, um potentielle Eliminierungsreaktionen, Isomerisierungen und Epoxidöffnungen verhindern zu können. Außerdem sollte bei der Totalsynthese die Verwendung von Schutzgruppen möglichst minimiert werden, um eventuell auftretende Nebenreaktionen bei den Entschützungs- und Schützungsreaktionen zu vermeiden. Darüber hinaus sollten die Stereozentren vorzugsweise mithilfe von katalytischen Reaktionen eingeführt werden, damit die Stereozentren an jeder Position flexibel verändert werden können. So würde verhindert werden, dass die gesamte Syntheseroute geändert werden muss, um die jeweiligen Stereozentren neu aufzubauen.

Summary

Christina Toker

Synthetic studies on the way to maltepolide E

Keywords: Natural products, total synthesis, maltepolide E

Maltepolide E has been isolated from the myxobacterial strain *Sorangium cellulosum* So ce1485 and shown to exhibit biological activity on murine L929 fibroblasts at $3.5 \mu\text{g mL}^{-1}$. In spite of this modest biological activity maltepolide E represents an attractive object of study in cancer research, because it causes an alteration of nuclear morphology in dividing cancer cell lines. These test results suggest that maltepolide E inhibits mitosis in cancer cells by interacting with a hitherto unknown cellular target. The use of maltepolide E derivatives could facilitate the identification of this cellular target. A semisynthetic approach would be to obtain maltepolide E through fermentation, followed by its derivatisation. However, the poor stability of maltepolide E during the isolation has already been described and could hamper this approach. In addition, derivatisation of hydroxyl- or carboxyl groups normally yield compounds with little biological activity. The total synthesis of maltepolide E would therefore be a chief achievement in order to enable generation of its derivatives. Due to the complexity of this challenging substance, a sophisticated strategy of synthesis is mandatory, to prevent the occurrence of elimination reactions, isomerisations and epoxide openings. Furthermore the use of protection groups should be minimised during the total synthesis, to avoid side reactions during the release of such protection groups. The preferred introduction of stereocentres would be by the use of catalytic reactions, in order that stereocentres at each position become conveniently changeable. This approach would circumvent the need to modify major parts of the synthesis in case modification of the stereocentres is desired.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Myxobakterien und ihre Sekundärmetabolite.....	2
1.2	Mitose als Target.....	5
1.3	Isolierung und Strukturaufklärung der Maltepolide A-F.....	6
1.4	Hypothetische Biosynthese.....	8
1.5	Biologie und Wirkmechanismus der Maltepolide	9
2	Aufgabenstellung	10
3	Retrosynthese	12
3.1	Retrosynthese vor Aufklärung der absoluten Konfiguration.....	13
3.2	Retrosynthese nach Aufklärung der absoluten Konfiguration.....	14
4	Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E	15
4.1	Durchgeführte Synthesen vor Aufklärung der absoluten Konfiguration.....	15
4.1.1	Synthese des Nordwest-Fragments.....	15
4.1.2	Synthese des Nordost-Fragments	20
4.1.3	Synthese des Nord-Fragments.....	21
4.1.4	Synthese des Südwest-Fragments.....	23
4.2	Durchgeführte Synthesen nach Aufklärung der absoluten Konfiguration.....	24
4.2.1	Synthese des Nordwest-Fragments.....	24
4.2.2	Synthese des Nordost-Fragments	26
4.2.3	Synthese des Nord-Fragments.....	30
4.2.4	Synthesen des Südost-Fragments für die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung.....	33
4.2.5	Synthese des Südwest-Fragments für die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung	36
4.2.6	Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung	37
4.2.7	Synthese des Südost-Fragments über eine Paterson-Aldol-Reaktion.....	37
4.2.8	Synthese des Südwest-Fragment über eine Paterson-Aldol-Reaktion.....	40
4.2.9	Die Paterson-Aldol-Reaktion	41
4.2.10	Fertigstellung des Süd-Fragments	43
4.2.11	Zusammenschluss von Süd- und Nord-Fragment durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.....	45
5	Zusammenfassung und Ausblick	48
6	Experimenteller Teil	55
6.1	Allgemeine Bedingungen	55
6.1.1	Qualität der verwendeten Chemikalien	55

6.1.2	Analytik und Chromatographie	55
6.2	Versuchsvorschriften	57
7	Literaturverzeichnis	119

Spektrenanhang

Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström (0.1 nm)
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	Azobis(<i>isobutyronitril</i>)
Ag ₂ O	Silber-(I)-oxid
AgOAc	Silberacetat
δ	chemische Verschiebung
Bu ₂ BOTf	Dibutylboryl-trifluormethansulfonat
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
Bu ₃ SnH	Tributylstannan
BT	Benzothiazol-2-yl-sulfon
d	Tag(e)
DBU	1,8-Diatabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
CH ₃ CN	Acetonitril
de	Diastereomerenüberschuss (diastereomeric excess)
DET	Diethyltartrat
dest.	destilliert
DIBAL	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
DIPT	<i>Diisopropyltartrat</i>
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMP	Dess-Martin-Periodan
DNS	Desoxyribonukleinsäure
d.r.	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure

EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Diethylether
eq	Äquivalente (equivalent)
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HAc	Essigsäure
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion
H ₂ WO ₄	Wolframsäure
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
Imid	Imidazol
Ipc	<i>Isopinocampheyl</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
KO <i>t</i> Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
konz.	konzentrierte
LDA	Lithium diisopropylamid
LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid
M	Molar
Me	Methyl
MnO ₂	Manganoxid
MeI	Methyliodid
MeOH	Methanol
Mio.	Millionen
min.	Minute(n)
mL	Milliliter

μL	Mikroliter
mmol	Millimol
μmol	Mikromol
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzolanhydrid
MsCl	Methansulfonsäurechlorid
MS	Massenspektrometrie
NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
NEt ₃	Triethylamin
(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄	Ammoniumheptamolybdat
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance)
org.	organisch
Oxone	Kaliumperoxymonosulfat
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)
PDC	Pyridiniumdichromat
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (Protecting Group)
PPTS	Pyridinium-toluol-4-sulfonat
<i>i</i> -Pr ₂ NH	<i>Diisopropylamin</i>
<i>i</i> -Pr ₂ Net	<i>Diisopropylethylamin</i>
PT	1-Phenyltetrazol-5-yl-sulfon
quant.	quantitativ
R	Rest
RNS	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
SAM	<i>S</i> -Adenosyl- <i>L</i> -methionin
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAHSO ₄	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl

TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TBSOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat
TES	Triethylsilyl
TfO	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄	Titan(IV)- <i>isopropoxid</i>
TMS	Trimethylsilyl
TMSEOH	Trimethylsilylethanol
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
u.a.	unter anderem

1 Einleitung

Seit Jahrhunderten ist die heilende Wirkung von aus der Natur stammender Substanzen bekannt.^[1] Berühmteste Vertreter sind u.a. die Analgetika Morphin^[2] und die Salicylsäure,^[3] sowie das Antibiotikum Penicillin G (1)^[4] oder die Zytostatika Daunorubicin (2),^[5] Paclitaxel (3)^[6] und Vincristin (4) (Abb. 1.1). Mit diesen Substanzen konnte gezeigt werden, dass Stoffe, die aus natürlichen Quellen stammen, großes Potenzial als Pharmazeutika besitzen.^[7]

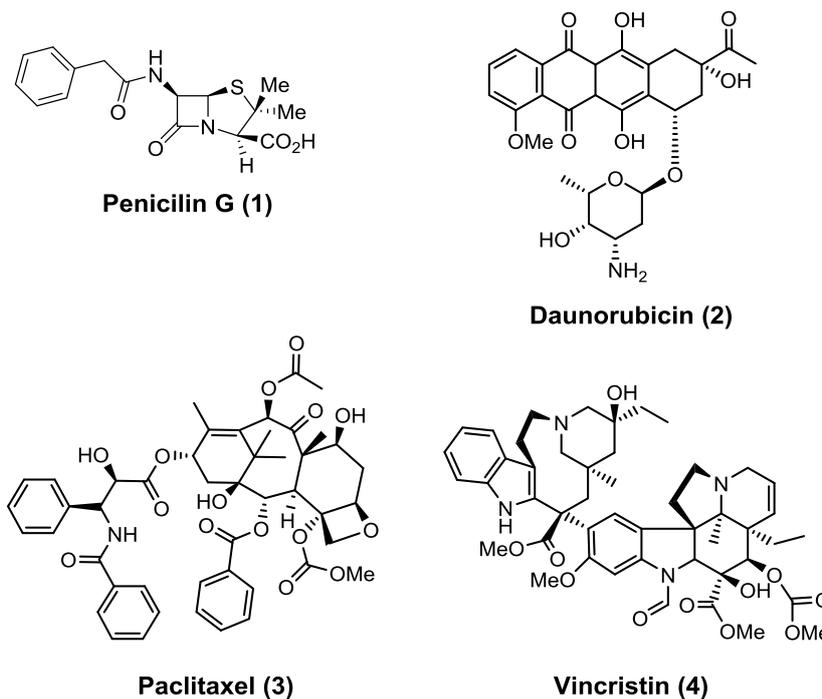


Abb. 1.1: Bioaktive Naturstoffe.

Der Grund für die Bildung von Verbindungen, die für die Naturstoffchemie interessant sind, liegt im distinkten Sekundärstoffwechsel der verschiedenen Organismen, wie Pflanzen, Mikroorganismen und Pilze. Mit Hilfe von biologischen und chemischen Screenings dieser Organismen können viele neue antibiotisch wirksame Substanzen isoliert werden. Die Verbindungen, die dabei besonders hohe biologische Aktivitäten aufweisen, werden näher untersucht.^[7b, 8]

Auch in der Krebsforschung werden Naturstoffe als Medikament eingesetzt. Etwa 60% von den eingesetzten Krebsmedikamenten stammen aus der Natur oder wurden von diesen abgeleitet.^[9] Dabei ist ein häufig eingesetztes Medikament in der Chemotherapie das Chemotherapeutikum (Zytostatikum).^[10] Dieses soll helfen, die Krebszellen zu bekämpfen.^[11] Die diesbezüglich eingesetzten Zytostatika können verschiedene Wirkmechanismen besitzen:^[12] Bedeutende Beispiele stellen Alkylantien^[13] und Antimetabolite^[13] dar. Diese sind

Einleitung

in der Lage die Replikation oder die Transkription zu inhibieren und somit die Apoptose einzuleiten.^[13] Alkylantien, wie Cyclophosphamid, methylieren die Basen der DNS.^[14] Dadurch können sich die Wasserstoffbrücken zwischen vereinzelt DNS-Strängen nicht mehr ausbilden, was letztendlich zur Hemmung der Replikation führt.^[13] Antimetabolite besitzen große strukturelle Ähnlichkeiten zu den Purin- und Pyrimidinbasen der DNS und können daher an deren Stelle in die DNS eingebaut werden.^[13] Weitere Zytostatika, wie Taxol, können die Mitose verhindern, indem der Ab- und Aufbau der Mikrotubuli beeinträchtigt wird.^[15]

Entgegen den genannten anticancerogenen Wirkungen der Zytostatika besitzen sie in der Anwendung große Nachteile. Sie wirken nicht ausschließlich auf Krebszellen und können somit ebenso in den Stoffwechsel oder in Zellteilungsvorgänge gesunder Zellen eingreifen, die sich ähnlich schnell teilen können, wie die Krebszellen. Zu diesen gehören Haarwurzelzellen, blutbildende Zellen im Knochenmark und Schleimhautzellen im Mund.^[12] Des Weiteren konnten - ähnlich zur Antibiotikabehandlung - Resistenzfälle beobachtet werden, die entweder schon vorhanden waren oder erst erworben worden sind.^[16] Verantwortlich für die Resistenzentwicklung sind nach bisherigem Kenntnisstand verschiedene Mechanismen. So können z.B. Tumore die Funktion von Zelltodmechanismen aussetzen oder die Aufnahme des Medikaments in die Zelle verhindern bzw. es aktiv wieder heraus transportieren.^[11] Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten in der bisherigen Anwendung von Zytostatika werden alternative Behandlungsmethoden dringend benötigt.^[17]

1.1 Myxobakterien und ihre Sekundärmetabolite

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig (ehemals GBF) hat sich auf die Fermentation und Isolierung von Naturstoffen aus Myxobakterien spezialisiert. Die Pilze sowie die Aktinomyceten sind 2012 ins Forschungsspektrum mit aufgenommen worden. Bis zum Jahre 2010 konnten die Wissenschaftler am HZI ca. 90 Basisstrukturen und 450 strukturelle Variationen isolieren.^[18]

Die Myxobakterien zählen zu den gram-negativen Prokaryoten und besitzen ein sehr großes Genom mit 9-13 Mio Basenpaaren.^[19] Mit 13 Mio. Basenpaaren ist das Genom von *Sorangium cellulosum* das bisher größte sequenzierte bakterielle Genom.^[20] Ihr Habitat ist der Boden. Dieser ist gekennzeichnet durch ein reichhaltiges Angebot an organischem Material, wie zum Beispiel verrottendem Pflanzenmaterial.^[21] Weiterhin besitzen diese einzelligen Mikroorganismen Eigenschaften, die eigentlich mehrzelligen Lebewesen zuzuschreiben sind. Eine dieser Eigenschaften ist die Fortbewegung durch Gleiten. Sie bilden aus tausenden

Einleitung

Zellen Schwärme, die einen Schleim absondern und ihnen die Fortbewegung ermöglichen. Um solche Schwärme ausbilden zu können, müssen die Bakterien interzelluläre Signale aussenden, was einer Zellkommunikation (Quorum sensing) entspricht.

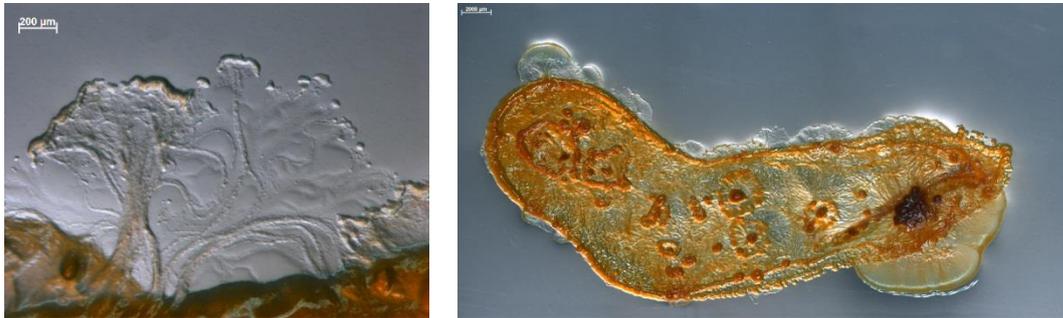
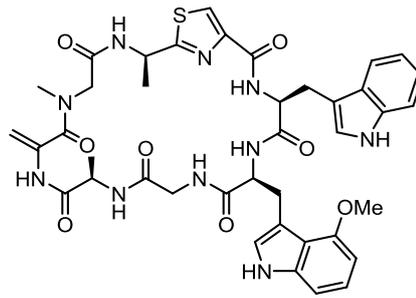


Abb. 1.2: Myxobakterienstamm *Sorangium cellulosum* Stamm So ce1485.

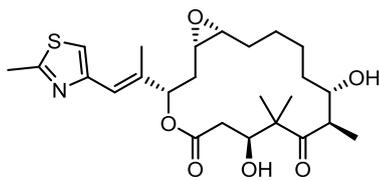
Eine weitere Besonderheit der Myxobakterien ist, dass sie in der Lage sind, unter Nahrungsmangel Fruchtkörper mit Myxosporen auszubilden (**Abb. 1.2**). Diese Morphogenese ist einzigartig. Die Ursache dieser Formwandlung konnte bis zum heutigen Zeitpunkt jedoch noch nicht aufgeklärt werden. Die Myxosporen entwickeln sich aus zu Beginn länglichen, vegetativen Zellkörpern innerhalb des Fruchtkörpers. Nachdem sich um die vegetativen Zellkörper dicke Zellwände ausgebildet haben, entstehen die Myxosporen.^[19, 22]

Etwa 10% der isolierten Sekundärmetabolite aus Myxobakterien interagieren mit dem Cytoskelett eukaryotischer Zellen, was sie zu möglichen Kandidaten der Krebstherapie macht.^[19] Allerdings wirken nicht alle Verbindungen identisch auf das Cytoskelett. Beispielsweise inhibiert Chivosazol (**7**) die Aktin Polymerisation^[23] und Epothilon (**6**) (**Abb. 1.3**) die Polymerisation von Tubulinen.^[24] Beides führt letztendlich zur Apoptose.

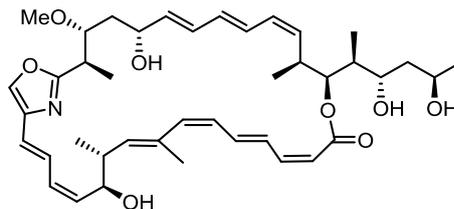
Einleitung



Argyrin A (5)



Epothilon (6)



Chivosazol F (7)

Abb. 1.3: Mikrotubuli Inhibitoren.

Substanzklasse	Anzahl bisher isolierter Metabolite der Familie	Strukturklasse	Biologische Aktivität
Argyrin	8	Peptolid	Zytotoxisch, anti-bakteriell, fungizid, Proteasom Inhibitor, Inhibierung der Antikörperbildung
Chivosazol	7	Makrolakton	Zytotoxisch, Inhibierung der Aktin Polymerisation
Disorazol	29	Makrodilakton	Zytotoxisch, fungizid, Inhibierung der Tubulin Polymerisation
Epothilon	4	Makrolakton	Zytotoxisch, fungizid, Inhibierung der Tubulin Polymerisation

Tab. 1.1: Myxobakterielle Sekundärmetabolite und ihre Aktivitäten.^[18]

1.2 Mitose als Target

Für Stabilität und Transport in der Zelle sind die Mikrotubuli verantwortlich. Diese sind somit ein fester Bestandteil des Cytoskeletts im Zytosol. Außerdem bilden sie den Spindelapparat für die Zellteilung, der für die Trennung der Chromosomen in zwei Tochterzellen verantwortlich ist. Weiterhin handelt es sich bei den Mikrotubuli um polare Strukturen, die ein Plusende und ein Minusende aufweisen und deren Polarität wichtig für die Funktion der Zelle ist (**Abb. 1.4**). Aufgrund des ständigen Auf- und Abbaus der Mikrotubuli sind sie labile Strukturen, was als dynamische Instabilität bezeichnet wird.^[25] An die Mikrotubuli können eine Reihe von Zusatzproteine binden. Zu den sogenannten Mikrotubulus-assoziierten Proteinen gehören die Motorproteine Kinesin und Dynein. Diese bewegen sich in Richtung Plusende (Kinesin) oder Minusende (Dynein) des Mikrotubulus. Beide Proteine werden für den Transport von Zellbestandteilen benötigt.^[12]

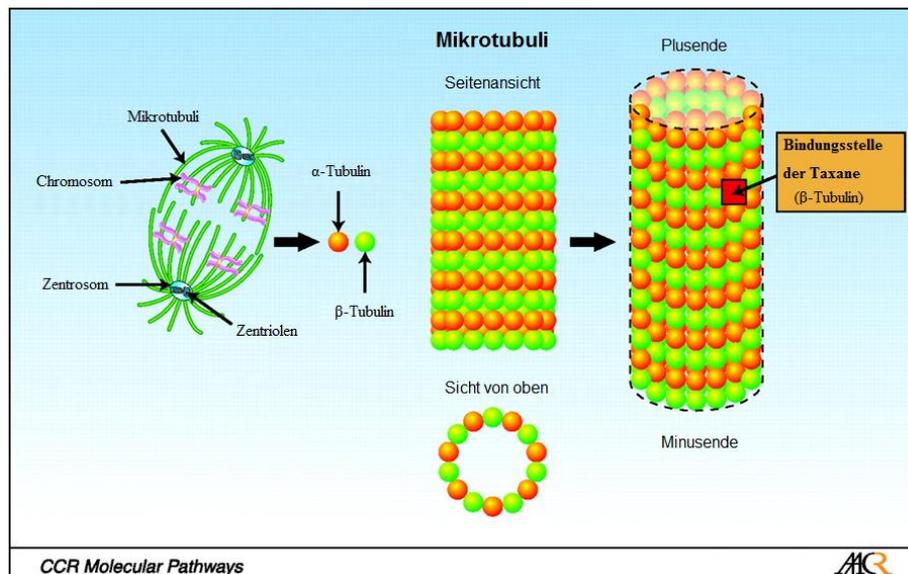


Abb. 1.4: Struktur und Funktion von Mikrotubuli während der Mitose.^[26]

Aufgrund der wichtigen Rolle der Mikrotubuli in der Mitose, stellen sie und deren Mikrotubulus-assoziierte Proteine ein gutes Target für verschiedene Medikamente, z.B. Zytostatika dar. Diese haben unterschiedlichen Einfluss auf Funktionen und Auswirkungen der Mikrotubuli bzw. auf deren assoziierte Proteine. Beispielsweise beeinflussen sie den Spindelapparat und stoppen infolgedessen die Zellteilung schon in der Metaphase. Dadurch wird der Zelltod durch Apoptose verursacht. Bisher sind die wichtigsten Stabilisatoren der Mikrotubuli die Taxane, wie Paclitaxel (**3**) (**Abb. 1.1**) und Docetaxel. Es befinden sich jedoch viele neue Verbindungen in den Entwicklungsphasen.^[26-27] Wirkstoffe, die mit der Mikrotubulistruktur oder beteiligten Mechanismen interagieren, werden in zwei Gruppen

Einleitung

Aufarbeitung von neutral zu leicht basisch verändert (7.5-7.8), werden überwiegend Maltepolid A und B isoliert, während man bei pH 7.2 Maltepolid E erhält. Hinsichtlich dieser Beobachtung wird angenommen, dass Maltepolid E die biosynthetisch hergestellte Hauptstruktur ist und die Maltepolide A und B durch chemische Umlagerungen gebildet werden. Der Alkohol am C17-Atom kann nukleophil die Doppelbindung angreifen, wobei das Epoxid geöffnet wird. Weil der Ring vom C16-Atom zum C14-Atom flexibel ist, kann dieser Angriff entweder oberhalb oder unterhalb der Doppelbindung stattfinden. Maltepolid C und D können während der Aufarbeitungsprozesse durch Öffnen des Epoxids mit H₂O und Methanol entstehen (**Abb. 1.7**).^[28]

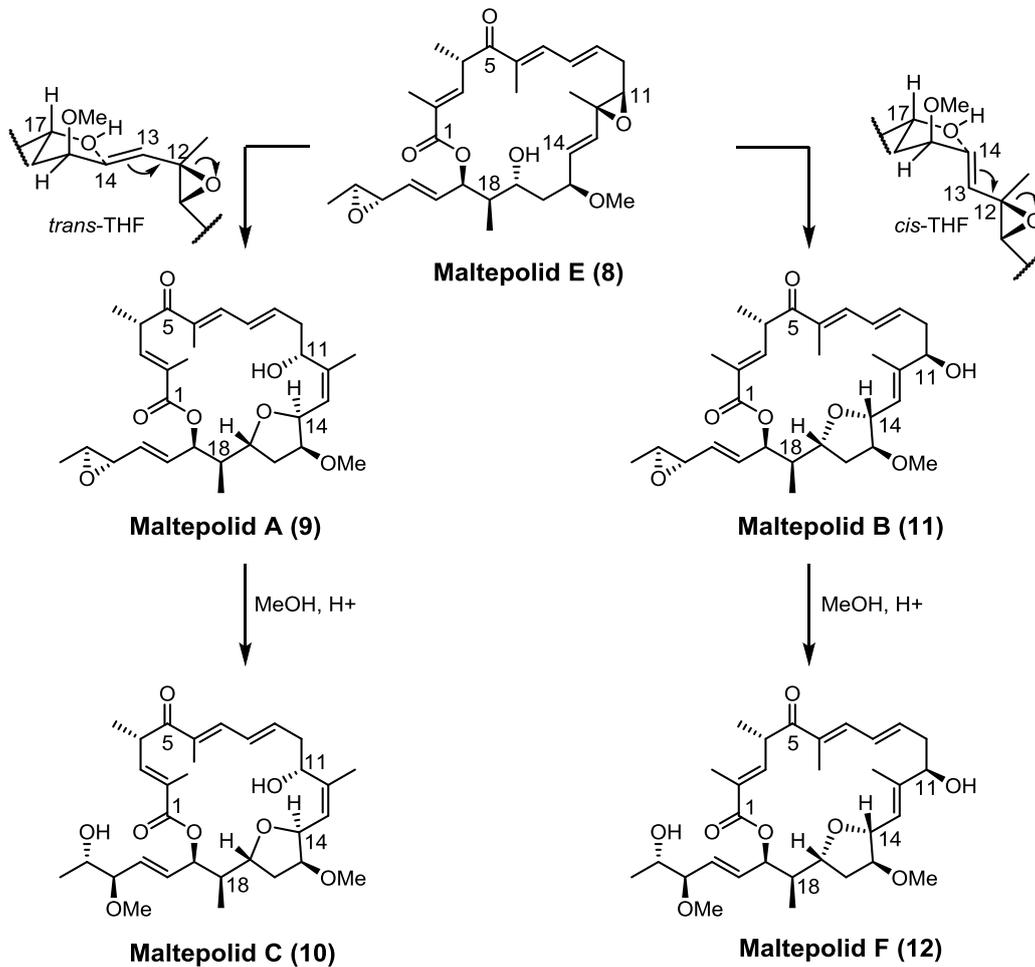


Abb. 1.7: Mögliche Entstehung der Maltepolid-Familie.

1.4 Hypothetische Biosynthese

Durch ^{13}C -markierte Vorläufer konnte die Biosynthese teilweise aufgeklärt werden. Mit Hilfe der Auswertung entsprechender NMR-Spektren konnte festgestellt werden, dass Maltepolid E aus sieben Acetat- (Malonyl-CoA) und fünf Propionateinheiten (Methylmalony-CoA) aufgebaut ist. Die Methoxygruppe am C15-Atom könnte durch *S*-Adenosylmethionin (SAM) eingeführt worden sein. An Position C13-C14 könnte sich vorher anstelle einer Doppelbindung ein Epoxid befunden haben, welches anschließend zum gewünschten Produkt umgelagert wurde. Dies könnte auf zwei Wegen erfolgt sein: Entweder wurde das Epoxid durch SAM methyliert und anschließend durch eine Payne-Umlagerung umgewandelt, oder das Epoxid lagerte sich durch eine Brønsted-Säure katalysierte Umlagerung um, bei welcher die Methylierung des Alkohols im Anschluss erfolgte (**Abb. 1.8**).^[28]

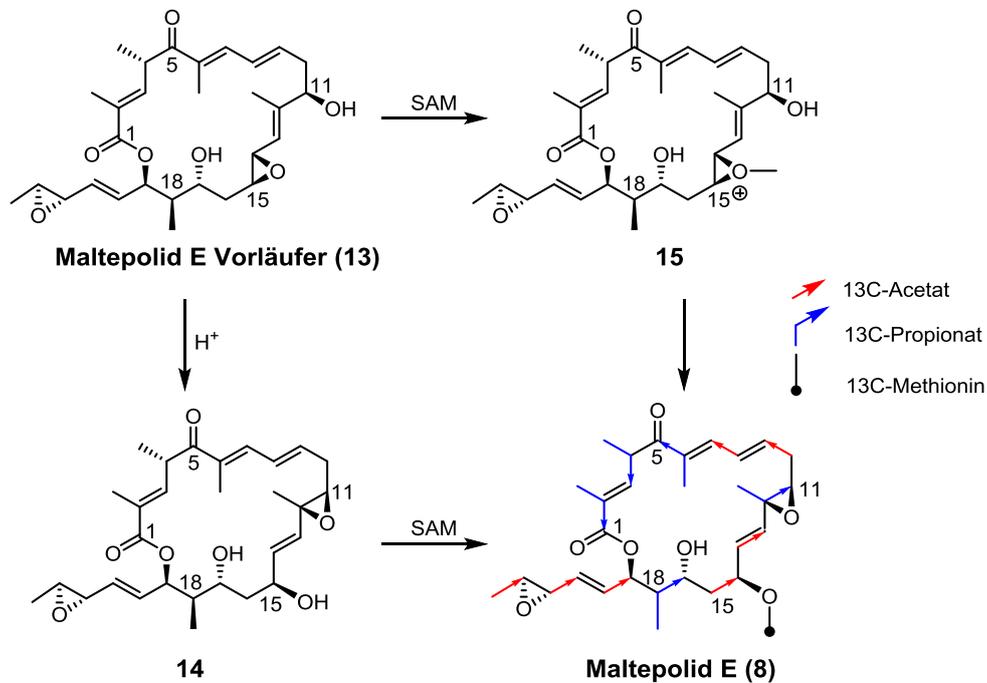


Abb. 1.8: Mögliche Biosynthese.

1.5 Biologie und Wirkmechanismus der Maltepolide

Zwar haben biologische Aktivitätstests gezeigt (Tab. 1.2), dass Maltepolide geringe zytotoxische Wirkungen haben, jedoch wurden auch auffällige morphologische Wechselwirkungen im Zellkern während der Zellteilung von Krebszellen festgestellt (Abb. 1.9).^[28]

Verbindung	IC ₅₀
Maltepolid A	20 µg mL ⁻¹ (39 µM)
Maltepolid B	15 µg mL ⁻¹ (39 µM)
Maltepolid C	2.5 µg mL ⁻¹ (4.6 µM)
Maltepolid E	3.5 µg mL ⁻¹ (6.8 µM)

Tab. 1.2: Zytotoxische Aktivitäten der Maltepolide auf L929 Mausfibroblasten-Zelllinien.

Es wird vermutet, dass das Maltepolid E mit einem Protein oder Enzym in einer frühen Phase der Mitose mit dem Spindelapparat wechselwirkte. Um welches Protein oder Enzym es sich handelt, konnte noch nicht festgestellt werden. Allerdings kann eine direkte Störung der Tubulinpolymerisation ausgeschlossen werden, da entsprechende am HZI durchgeführte *in vitro*-Tests negativ ausgefallen sind.^[29]

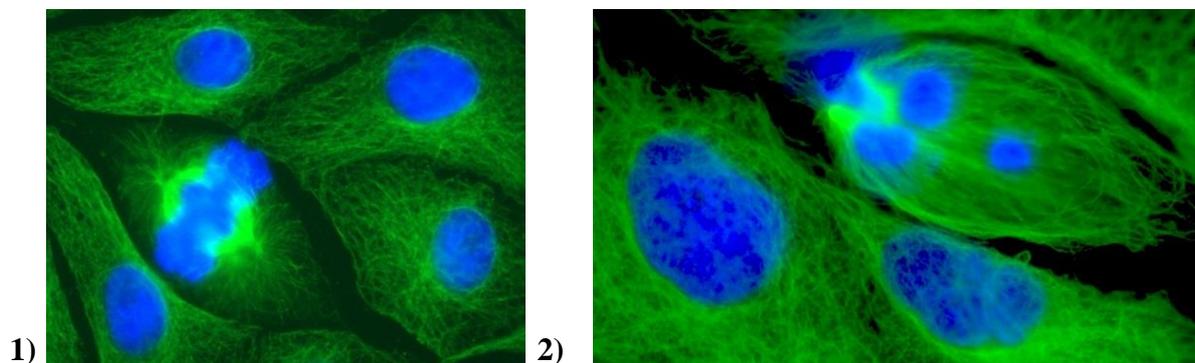


Abb. 1.9: 1) Kontrolle 2) Morphologische Änderung durch Maltepolid A in teilenden PtK₂- Zellen bei einer Konzentration von 20 µg/mL.

2 Aufgabenstellung

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, zeigen die Maltepolide A-F eine ungewöhnliche morphologische Änderung bei sich teilenden, transformierten Zelllinien, wie z.B. der Krebszelllinie PtK₂. Die Maltepolide wirken auf die Mitose und inhibieren dadurch das Krebszellwachstum. Anders als bei den Epothilonen und den Taxanen, welche die Depolymerisation der Mikrotubuli verhindern,^[30] können sich die Mikrotubuli bei Anwesenheit von Maltepoliden nur schwach ausbilden. Ähnliche biologische Aktivitäten wie die von Maltepoliden zeigen die Disorazole und Rhizoxin.^[31] Für die Targetsuche^[32] sind Derivate der Maltepolide notwendig. Eine semisynthetische Möglichkeit wäre durch Fermentation von Maltepolid E zu gewinnen und dieses dann zu derivatisieren, allerdings wurden schon bei der Isolierung Probleme mit dessen Stabilität beobachtet.^[28] Eine Totalsynthese von Maltepolid E, der postulierten Hauptverbindung der Maltepolide, wäre eine große Hilfe, um Zugang zu verschiedenen Derivaten zu ermöglichen. So könnte z.B. durch die Einführung einer Azid-Gruppe, die in der Zelle mit einem Chromophor, wie AlexaFluor 488, reagiert, eventuell sichtbar gemacht werden, wo sich das Maltepolid in der Zelle einlagert.^[33] Anschließend könnte dann entschieden werden, welche chemischen Veränderungen darüber hinaus unternommen werden müssten, um weitere Informationen über die Wirkmechanismen der Maltepolide zu erhalten und um die vorhandene biologische Aktivität zu verbessern. Somit kann das Maltepolid E als potentielle Leitstruktur für neue Zytostatika dienen.

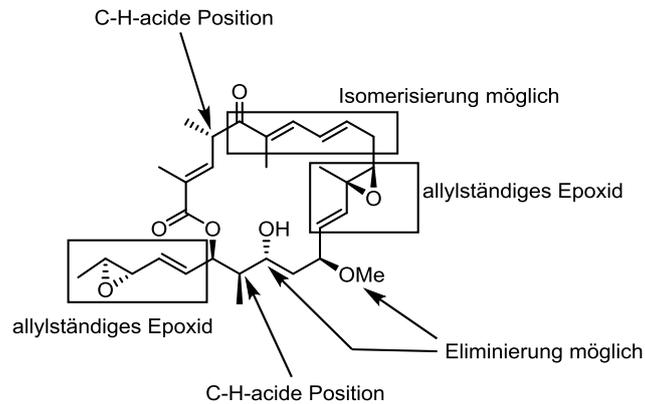
Im Rahmen dieser Dissertation sollte ein effizienter synthetischer Zugang zu Maltepolid E **8** gefunden werden, der auch für die Synthese von Analoga anwendbar sein könnte.

Eine Schwierigkeit der Totalsynthese bestand darin, dass zu Beginn dieser Arbeit die absolute Konfiguration des Maltepolids E noch nicht bekannt war. Deswegen musste die Retrosynthese so entwickelt werden, dass verschiedene Diastereomere schnell erhalten werden konnten. Die Totalsynthese sollte somit auch der Strukturaufklärung dienen. Im Laufe dieser Dissertation wurde in unserer Arbeitsgruppe die absolute Konfiguration der Maltepolide aufgeklärt,^[28] so dass die Totalsynthese dementsprechend angepasst wurde.

Ein weiteres Problem war die Komplexität der anspruchsvollen Verbindung mit zwei allylständigen Epoxiden, einigen C-H-aciden Positionen und zwei potentiellen Eliminierungsstellen. Des Weiteren könnten Basen an der β -Position des Epoxides deprotonieren und durch eine Umlagerung der Doppelbindungen das Epoxid öffnen.

Aufgabenstellung

Deswegen musste die Synthese strategisch gut durchdacht sein, um potentielle Eliminierungsreaktionen, Isomerisierungen und Epoxidöffnungen verhindern zu können.



Maltepolid E (8)

Abb. 2.1: Darzustellende Verbindung.

Außerdem sollten bei der Totalsynthese möglichst wenig Schutzgruppen eingesetzt werden, um unnötige Entschützungs- und Schützungsreaktionen durchführen zu müssen, die eventuell zu Nebenreaktionen führen könnten. Darüber hinaus sollten die Stereozentren mithilfe von katalytischen Reaktionen eingeführt werden, damit die Stereozentren an jeder Position flexibel verändert werden können. So würde vermieden werden, dass die ganze Syntheseroute verändert muss, um die jeweiligen Stereozentren neu aufzubauen.

3 Retrosynthese

Zu Beginn dieser Dissertation war die Stereochemie des Maltepolids E noch nicht aufgeklärt (siehe Kapitel 2). Die retrosynthetischen Analysen wurden daher so vorgenommen, dass alle Konfigurationen der Stereozentren leicht geändert werden können. Die Durchführung dieser Arbeit bestand aus zwei Abschnitten. Der erste Abschnitt dieser Arbeit beinhaltet die Synthese auf Basis unbekannter Stereochemie. Zu einem späteren Zeitpunkt der Arbeit wurde die Synthese in einem zweiten Abschnitt an die von unserer Arbeitsgruppe^[28] veröffentlichte Stereochemie des Maltepolids E angepasst.

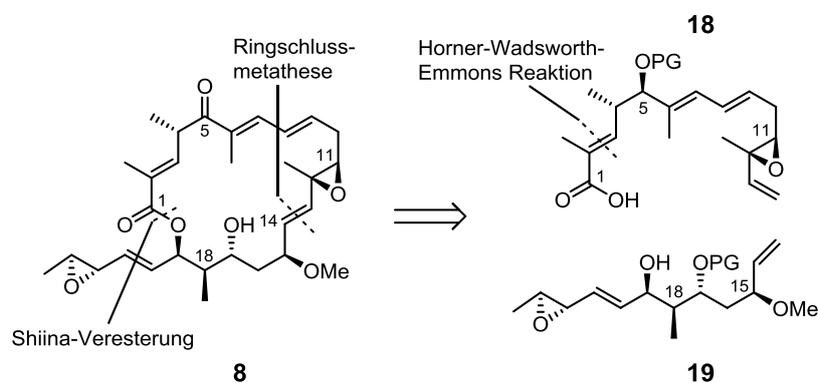


Abb. 3.1: Retrosynthetische Analyse von Maltepolid E.

Aufgrund der komplexen Struktur wurden zwei Retrosynthesewege verfolgt, um mehrere Optionen zum Aufbau der Fragmente zu gewährleisten. Das Maltepolid E wurde in zwei etwa gleich große Hauptfragmente aufgespalten (Abb. 3.1), welche im Folgenden als Nord-Fragment **18** und als Süd-Fragment **19** bezeichnet werden. Die Verknüpfung des Nord-Fragments **18** mit dem Süd-Fragment **19** sollte durch eine Shiina-Veresterung erreicht werden. Alternativ zur Veresterung könnte das Nord-Fragment **18** um eine Methylacrylsäureeinheit verkürzt und mit dem entsprechenden Phosphonat des Süd-Fragments **19** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zusammengefügt werden. Bei beiden retrosynthetischen Ansätzen sollte die Ringschlussmetathese nach Entfernung aller Schutzgruppen als letzter Schritt durchgeführt werden, um die mögliche Umlagerung zu Maltepolid A und B, wie im Kapitel 1.2 erwähnt, zu vermeiden.

3.1 Retrosynthese vor Aufklärung der absoluten Konfiguration

Der Aufbau des Nord-Fragments **18** sollte durch eine Stille-Kreuzkupplung mit dem Stannan **20** und dem Acetat **21** erfolgen (Abb. 3.2). Auch andere Kreuzkupplungen, wie z. B. Suzuki oder Negishi wären hier denkbar. Des Weiteren sollten die beiden *anti*-Stereozentren im Nordwest-Fragment **20** durch eine vinyloge asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Reaktion und die Doppelbindungen im Nordost-Fragment **21** durch eine Wittig-Reaktion eingeführt werden.

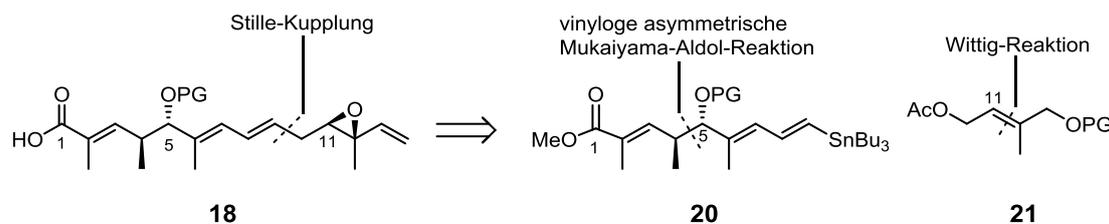


Abb. 3.2: Retrosynthesewege des Nord-Fragments von Maltepolid E vor Aufklärung der absoluten Konfiguration.

Um das Süd-Fragment **19** zu erhalten, wurde eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung mit dem Vinyljodid **22** und dem Aldehyd **23** vorgesehen. Bei dem Südwest-Fragment **22** sollte das Epoxid durch eine Shi-Epoxidierung hergestellt werden. Das Stereozentrum, welches in Südost-Fragment **23** vorzufinden ist, sollte durch eine enzymatische Racematspaltung eingebaut werden, während der Aufbau der *anti*-konfigurierten Stereozentren im Fragment **23** durch eine *anti*-Aldol Reaktion erfolgen sollte (Abb. 3.3).

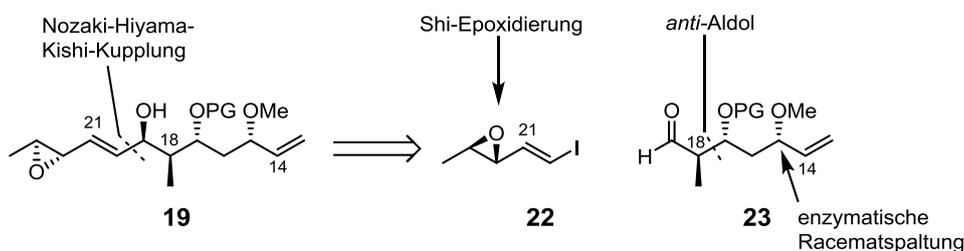


Abb. 3.3: Retrosynthese des Süd-Fragments von Maltepolid E vor Aufklärung der absoluten Konfiguration.

3.2 Retrosynthese nach Aufklärung der absoluten Konfiguration

Alternativ zur Stille-Kupplung könnte das Nord-Fragment **24** mithilfe einer Julia-Kocienski-Olefinierung zwischen dem Aldehyd **25** und dem Sulfon **26** synthetisiert werden. Dabei sollten diesmal die Stereozentren im Nordwest-Fragment **25** durch eine Evans-Aldol-Reaktion und das Epoxid im Nordost-Fragment **26** durch eine Sharpless-Epoxidierung aufgebaut werden (**Abb. 3.4**).

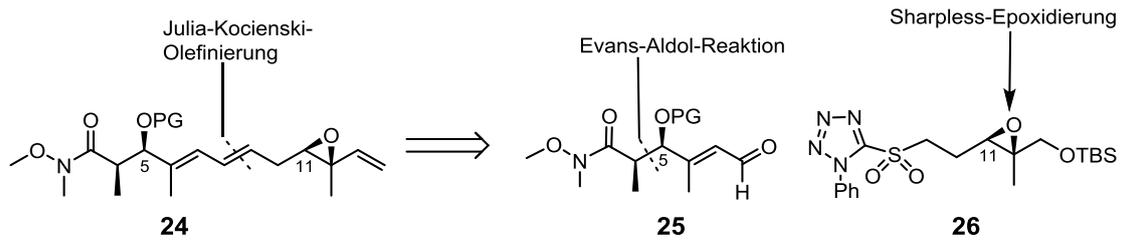


Abb. 3.4: Retrosynthesewege des Nord-Fragments von Maltepolid E nach Aufklärung der Absolutkonfiguration.

Die Synthese des Süd-Fragments sollte diesmal durch eine Paterson-Aldol-Reaktion mit dem Aldehyd **27** und dem Keton **28** durchgeführt werden (**Abb. 3.5**). Auch hier sollte die Einführung des Stereozentrums bei dem Südost-Fragment **28** durch eine enzymatische Racematspaltung geschehen. Durch eine Sharpless-Epoxidierung sollte das Epoxid beim Südwest-Fragment **27** hergestellt werden.

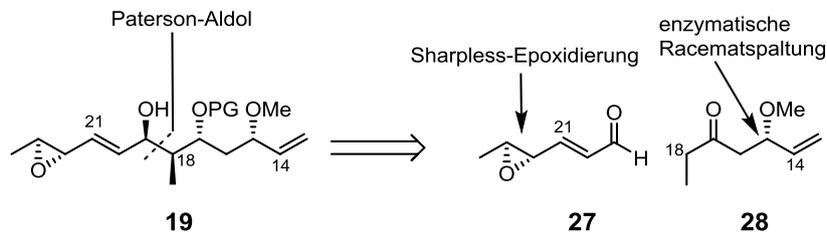


Abb. 3.5: Retrosynthese des Süd-Fragments von Maltepolid E nach Aufklärung der Absolutkonfiguration.

4 Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

4.1 Durchgeführte Synthesen vor Aufklärung der absoluten Konfiguration

4.1.1 Synthese des Nordwest-Fragments

Zunächst wurde der Fokus auf die Synthese des Nord-Fragments gelegt. Das Nord-Fragment enthält nur zwei Stereozentren, während sich im Süd-Fragment fünf Stereozentren befinden. Falls im Laufe der Totalsynthese die absolute Konfiguration aufgeklärt werden würde, wäre es effizienter nochmals das entsprechende Diastereomer des Nord-Fragmentes darzustellen. Die Synthese des Nordwest-Fragments wurde durch eine *cis*-Hydrostannylierung^[34] von Propargylalkohol **30** mit $(\text{Bu}_3\text{Sn})\text{BuCu}(\text{CN})\text{Li}_2$ ^[35] begonnen, wobei das *E*-Stannan **31** erhalten wurde. $(\text{Bu}_3\text{Sn})\text{BuCu}(\text{CN})\text{Li}_2$ ist ein von Lipshutz^[35-36] entwickeltes High-order Cyanocuprat. Dabei handelt es sich um ein Dianion ($[\text{CuR}_2(\text{CN})]^{2-} + 2 \text{Li}^+$) mit drei unterschiedlichen an das Kupferatom gebundenen Resten, einem leicht transferierbaren Rest (hier SnBu_3) und um zwei fest an das Kupferatom gebundene nicht übertragbare „Dummy-Liganden“ (hier Butyl- und Cyanidrest).^[37] Der genaue Mechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt. Es wird aber angenommen, dass das Stannylcuprat *cis*-ständig an die Dreifachbindung addiert und bei der Aufarbeitung das Cuprat hydrolysiert wird. Wird die Reaktion bei einer Temperatur zwischen -40 °C und -10 °C durchgeführt, wird das thermodynamische Produkt **31** erhalten, während bei einer Temperatur von -78 °C das kinetische Produkt **32** gebildet wird. Zudem haben das Zugeben von Methanol und die Struktur des Eduktes Auswirkungen auf die Regioselektivität der Reaktion. Bei der durchgeführten Reaktion werden nach Lipshutz unter thermodynamischen Bedingungen die Produkte **31** und **32** in einem Verhältnis von 80:20 erhalten, wobei sich die Regioselektivität durch die Bildung der stabileren internen Doppelbindung erklären lässt. Unter kinetischen Bedingungen kann die instabilere terminale Doppelbindung isoliert werden (**Abb. 4.1**).^[38]

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

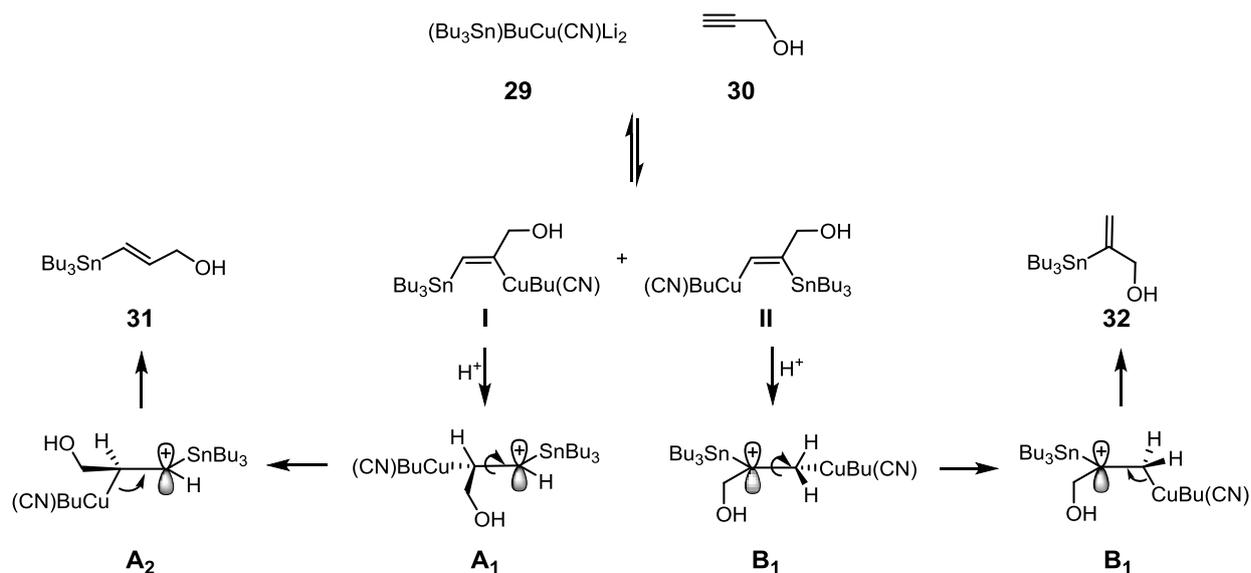


Abb. 4.1: Hydrostannylierung von Propargylalkohol.^[38a]

Nach der *cis*-Hydrostannylierung folgte eine Sequenz aus MnO_2 -Oxidation,^[39] Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion,^[40] DIBAL-Reduktion^[40c] und eine erneute MnO_2 -Oxidation, um den bekannten Aldehyd 36^[41] zu erhalten.

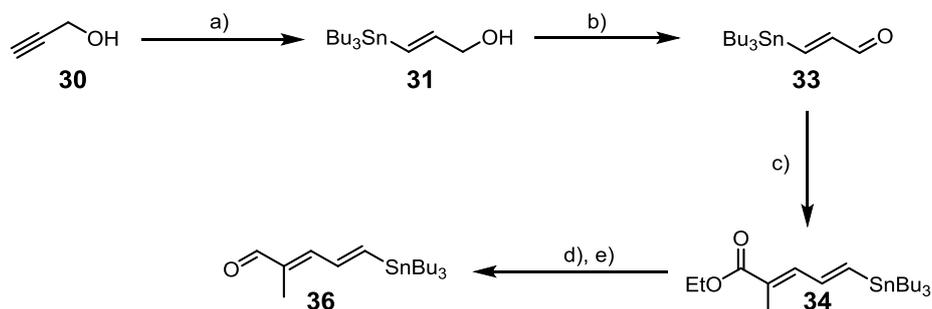


Abb. 4.2: Synthese des Stannans 36. Reaktionsbedingungen: a) CuCN (1.2 eq), *n*-BuLi 2.5 M in Hexan (2.4 eq), Bu_3SnH (2.4 eq), THF, $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 17 h, 73%; b) MnO_2 (20 eq), CH_2Cl_2 , RT, 19 h, 98%; c) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ (1.15 eq), *n*-BuLi 2.5 M in Hexan (1.1 eq), THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ -RT, 15 min, 97%; d) DIBAL 1 M in THF (3 eq), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 94%; e) MnO_2 (20 eq), CH_2Cl_2 , RT, 17 h, 58%.

Die darauf folgende Mukaiyama-Aldol-Reaktion in Gegenwart eines Vinylstannans wurde nach dem Protokoll, das Webb *et al.* bei ihrer Totalsynthese des Inthomycins und dessen Derivaten, publiziert haben,^[39] durchgeführt, wobei ein Evansauxiliar als chirales Hilfsmittel anstelle eines *N*-Ts-L-Valin-Derivats eingesetzt wurde. Allerdings fand die Umsetzung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewisäure von Aldehyd **36** mit dem α, β -ungesättigten Silyl-Keten-*N,O*-Acetat **41** nicht statt. Selbst nach Zugabe von TiCl_4 , konnte keine Reaktion beobachtet werden (**Abb. 4.3**).

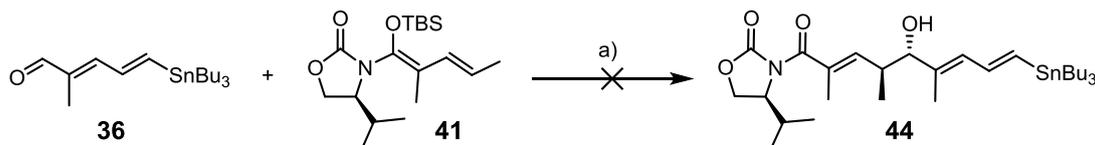


Abb. 4.3: Geplante Durchführung der vinylogen asymmetrischen Mukaiyama-Aldol-Reaktion zu **44**. Reaktionsbedingung: a) **36** (1 eq), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 eq), CH_2Cl_2 , -60°C , 14 h, -40°C , 3 h, 1 M TiCl_4 in CH_2Cl_2 (1 eq), -40°C , 14 h.

Um das *anti*-Produkt **46** dennoch zu erhalten, wurde eine zinnfreie vinyloge asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Reaktion mit (*E*)-3-Iod-2-methylprop-2-enal **45** durchgeführt. Das Vinyljodid **46** wurde als einziges Diastereomer (d.r. nach ^1H NMR > 50:1) isoliert (**Abb. 4.4**).^[42]

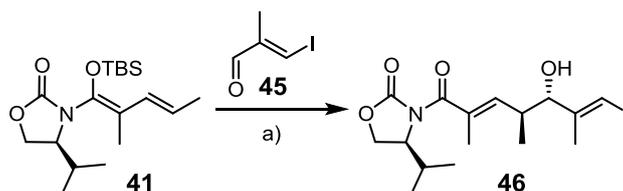


Abb. 4.4: Vinyloge asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Reaktion zu **46**. Reaktionsbedingung: a) (*E*)-3-Iod-2-methylprop-2-enal (2 eq), 1 M TiCl_4 in CH_2Cl_2 (1 eq), CH_2Cl_2 , -50°C , 7 d, 63% (dr > 50:1).

Die Arbeitsgruppe von Kobayashi *et al.* erklärt die hohe Diastereoselektivität dadurch, dass der nukleophile Angriff am ungesättigten Silyl-Keten-*N,O*-Acetat möglicherweise nur von einer Seite (*si*-Seite, **Abb. 4.5**) stattfindet, weil die andere Seite durch die *iso*-Propylgruppe sterisch abgeschirmt ist. Dabei wird für das *anti*-Hauptprodukt der Übergangszustand **III** angenommen. Ein Übergangszustand **IV**, der zum *syn*-Produkt führen würde, wäre aufgrund der sterischen Hinderung zwischen α -Methyl-substituent und der R-Gruppe sowie zwischen δ -Methyl und dem TiCl_4 ungünstig (**Abb. 4.5**).^[42b]

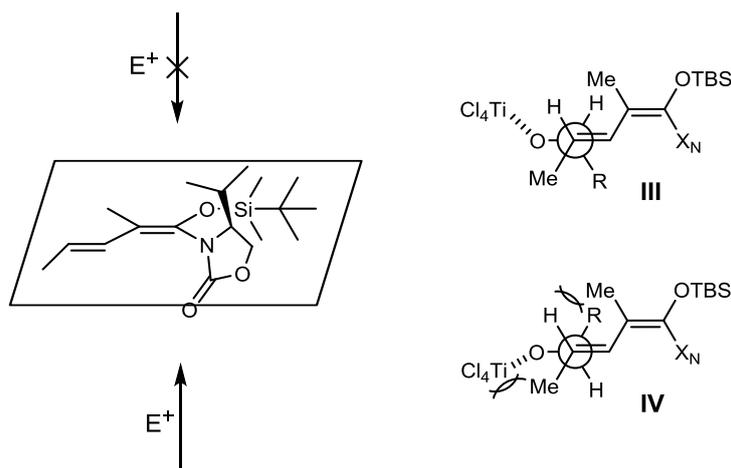


Abb. 4.5: Angenommener Übergangszustand des nukleophilen Angriffs am Silyl-Keten-N,O-Acetat.^[42b]

Nachdem das *anti*-Produkt **46** hergestellt wurde, wurde der sekundäre Alkohol mit TBSOTf geschützt und durch eine Sonogashira-Kupplung^[43] mit TMS-Acetylen^[44] weiter umgesetzt (Abb. 4.6).

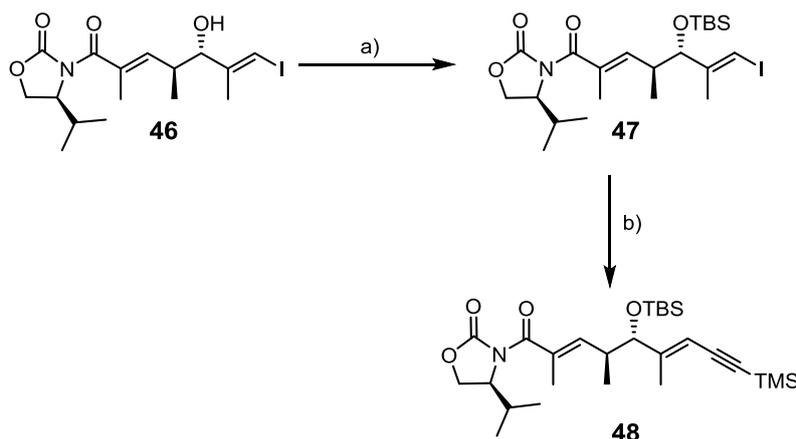


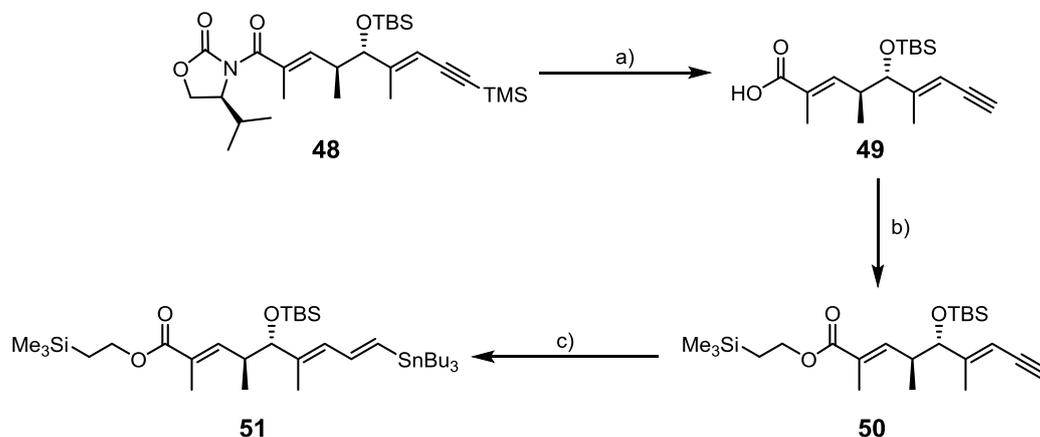
Abb. 4.6: Sonogashira-Kupplung zu **48**. Reaktionsbedingungen: a) TBSOTf (1.2 eq), 2,6-Lutidin (2.4 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 84%; b) Trimethylsilylacetylen (2 eq), CuI (20 mol%), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), *i*-Pr₂NH, RT, 13 h, 96%.

Nach der Sonogashira-Kupplung wurde das Evans-Auxiliar^[45] gemeinsam mit der TMS-Gruppe unter Verwendung von LiOH/H₂O₂^[46] erfolgreich abgespalten. Anschließend wurde Ester **50** unter Steglich-Bedingungen^[47] mit DCC erhalten.

Die im Anschluss folgende Stannylierung wurde mehrmals unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt, um die Methode zu finden, die zu der höchsten *cis*-Selektivität und der besten Ausbeute führt (Abb. 4.7). Neben Temperatur und Reaktionsdauer wurde auch die Darstellungsmethode des Cuprates variiert, die hier als Methoden A bis C gekennzeichnet sind. Der Unterschied zwischen den Methoden A (-78 °C) und B (-30 °C) war die Temperatur der Darstellung des Cuprates, während die Darstellung des Cuprates nach Methode C bei -78 °C unter Zugabe von MeOH erfolgte. In der Tabelle in der Abb. 4.7 sind die

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

Reaktionsbedingungen und die dazugehörigen Beobachtungen zusammengefasst. Das beste Ergebnis wurde mit einer Ausbeute von 69% bei einer Temperatur von $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ und einer Reaktionszeit von 2 h erhalten (**Abb. 4.7**, Reaktion 2). Allerdings konnte die Reaktion trotz mehrerer Versuche unter diesen Bedingungen nicht reproduziert werden. Deswegen musste dieser Syntheseweg leider aufgegeben werden.



Reaktion	Methode	Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	Beobachtung
1	A	-45	20	32	
2	B	-25	2	69	
3	B	-40	0.5	8	
		RT	0.5		
4	B	-25	0.5	--	Zersetzung
5	B	-25	2	--	Isomerisierung
6	B	-25	1.5	--	Isomerisierung
7	B	-40	2	--	Isomerisierung
8	C	-15	2	--	Nebenprodukt

Abb. 4.7: Reaktionen zum Stannan 51. Reaktionsbedingungen: a) LiOH (3 eq), 30% H_2O_2 (3 eq), THF/ H_2O (4:1), RT, 60 h, 93%; b) Trimethylsilylethanol (2 eq), DCC (1.5 eq), DMAP (5 mol%), CH_2Cl_2 , RT, 15 h, 62%; c) Bu_3SnH (2.2 eq), CuCN (1.1 eq), *n*-BuLi 2.5 M in Hexan (2.2 eq), THF, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, 69%. Methode A: CuCN, THF, *n*-BuLi, Bu_3SnH , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.^[35] Methode B: CuCN, THF, *n*-BuLi, Bu_3SnH , $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.^[48] Methode C: CuCN, THF, *n*-BuLi, Bu_3SnH , MeOH, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.^[49]

4.1.2 Synthese des Nordost-Fragments

Die Synthese des C10-C13-Teilstücks, das das Nordost-Fragment repräsentieren soll, begann mit einer Wittig-Reaktion,^[50] in der Hydroxyaceton **54** und Ethyl-(triphenylphosphoranyliden)acetat zum Ester **56** umgesetzt wurden,^[51] gefolgt von einer TBS-Schätzung des primären Alkohols in **56**.^[52] Anschließend wurde der Ester **57** mit LiAlH₄ erfolgreich zum bekannten Allylalkohol **58**^[53] reduziert.

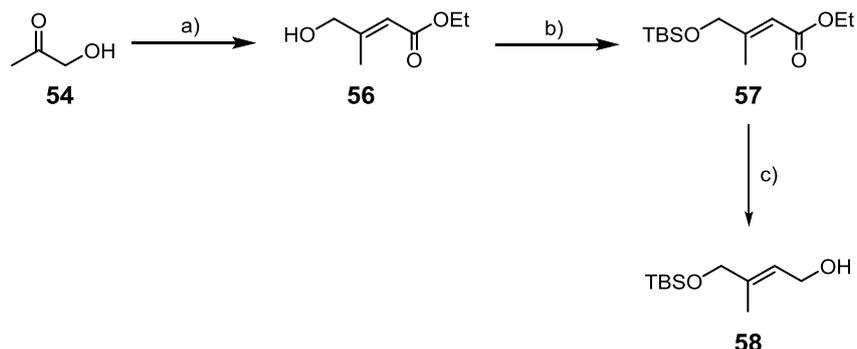


Abb. 4.8: Synthese des TBS geschützten (*E*)-2-Methylbut-2-en-1,4-diol **58.** Reaktionsbedingungen: a) Hydroxyaceton (1 eq), Ph₃P=CHCO₂Et (1.2 eq), Toluol, Rückfluss, 12 h, 78%; b) TBSCl (1.4 eq), Imidazol (2 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 5 min, quant.; c) LiAlH₄ (1 eq), Et₂O, 0 °C, 1 h, 60%.

Die Reihenfolge der Stufen der Synthese war an dieser Stelle von Bedeutung. Der Alkohol wurde erst nach der Durchführung der Wittig-Reaktion geschützt, um potentielle Silylwanderung zu vermeiden (**Abb. 4.9**).^[54]

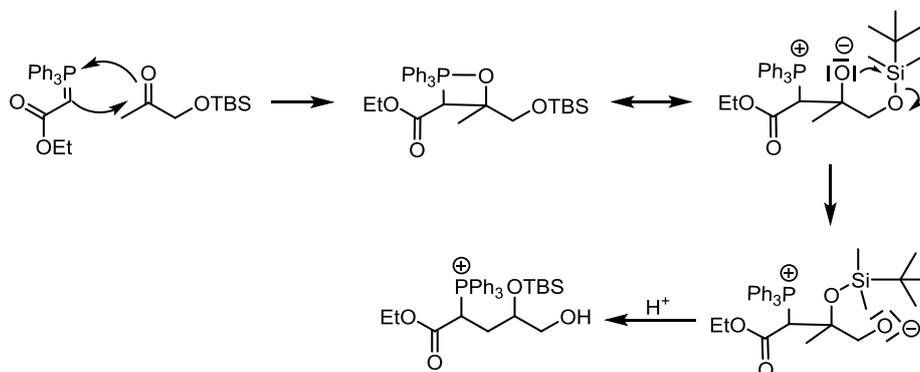


Abb. 4.9: Mechanismus der möglichen Silylwanderung.

Aufgrund der Forschungsergebnisse von Hegedus *et al.*^[55] und Echavarren *et al.*,^[56] die herausfanden, dass die Acetat- und die Carbonatgruppe gute Abgangsgruppen für die Stille-Kupplung^[57] sind, wurde der Allylalkohol^[53] **58** zum bekannten Acetat **21**^[58] und zu Carbonat **59**^[59] weiter umgesetzt (**Abb. 4.10**).

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

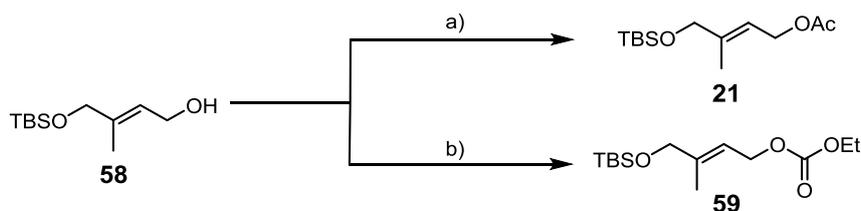


Abb. 4.10: Synthese der nördlichen rechten Fragmente. Reaktionsbedingungen: a) CH_3COCl (1.2 eq), NEt_3 (1.2 eq), DMAP (1.2 eq), CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 28%; b) ClCO_2Et (1.2 eq), Pyridin (20 eq), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min, 68%.

4.1.3 Synthese des Nord-Fragments

Die folgenden Stille-Kupplungen wurden zum einen mit $\text{Pd}_2(\text{dba}_3)$, LiCl , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ und dem Acetat **21**^[60] und zum anderen unter den Bedingungen der Arbeitsgruppe von Echavarren *et al.*^[56] mit dem Carbonat **59** erfolgreich durchgeführt. Beide Methoden lieferten das gewünschte (*E*)-Isomer und ähnliche Ausbeuten. Aufgrund der einfacheren Zugänglichkeit des Carbonats **59**, dessen Stabilität und der kürzeren Reaktionszeit der Stille-Kupplung, ist diese Vorgehensweise für die Synthese des Nord-Fragments am besten geeignet (**Abb. 4.11**). Die Zugabe von LiCl ist für die Kupplung des Acetats von Bedeutung, da es die Transmetallierung vom Zinn zum Palladium katalysiert.^[55] Wie die Arbeitsgruppe Echavarren gezeigt hat, spielt das LiCl bei der Reaktion mit Carbonaten jedoch keine wichtige Rolle.^[56]

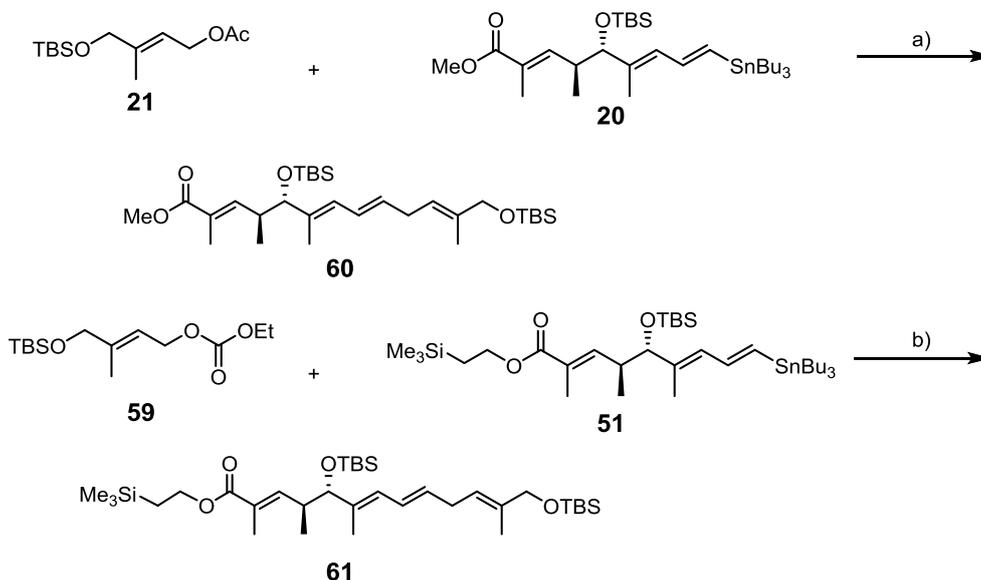


Abb. 4.11: Erfolgreich durchgeführte Stille-Kupplungen. Reaktionsbedingungen: a) **21** (1.25 eq), Pd_2dba_3 (0.25 mol%), LiCl (3.9 eq), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2 eq), NMP, RT, 13 h, 37%; b) **59** (1.6 eq), Pd_2dba_3 (5 mol%), 0.3 M DMF/ H_2O , DMF, RT, 2 h, 36%.

Nach der folgenden Entschützung des Alkohols **61** mit PPTS, konnte das Epoxid **62** mittels Sharpless-Epoxidierung^[61] synthetisiert werden (**Abb. 4.12**).

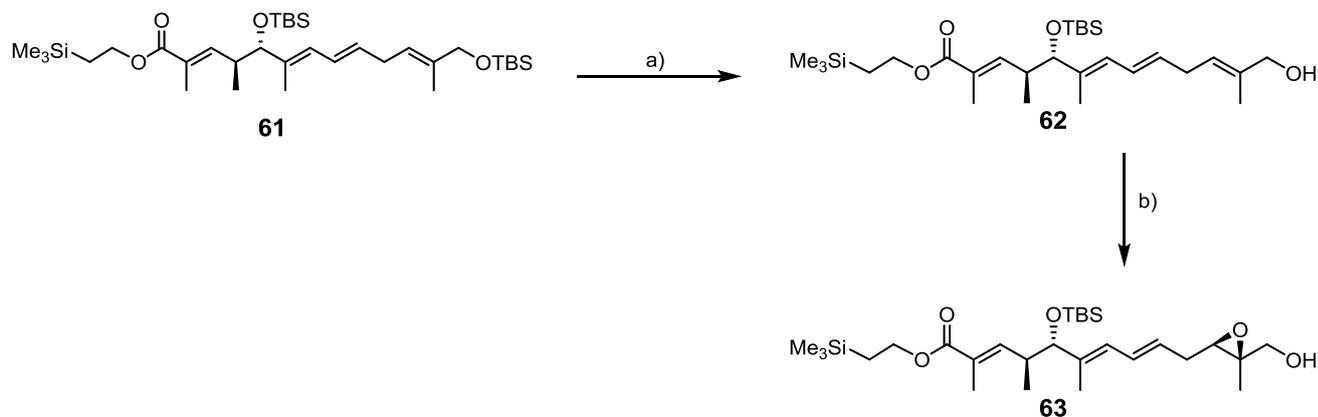


Abb. 4.12: Erfolgreich durchgeführte Sharpless-Epoxidierung. Reaktionsbedingungen: a) 0.04 M PPTS-Lösung in MeOH (0.185 mol%), MeOH, RT, 20 h, 47%; b) L-(+)-DET (1.2 eq), Ti(OiPr)₄ (1 eq), *t*BuOOH 5.5 M in Decan (2 eq), CH₂Cl₂, -20 °C, 48 h, 48%.

Wie oben erwähnt, konnte die Synthese des Stannans **51** nicht reproduziert und diese Syntheseroute somit nicht abgeschlossen werden.

4.1.4 Synthese des Südwest-Fragments

Das Iodid **22** für die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung wurde aus dem bekanntem Alkin **64**,^[62] welches das Grundgerüst C20-C24 vom Südwest-Fragment darstellen soll, durch *trans*-Reduktion mit Red-Al hergestellt. Anschließend wurde der erhaltene Allylalkohol mit PCC oxidiert,^[63] um anschließend in einer Wittig-Reaktion zum *trans*-Dien **67** weiter umgesetzt zu werden.^[63] Die folgende Shi-Epoxidierung^[64] zum bekannten *cis*-Epoxid **69**^[65] verlief nicht vollständig. 69% Edukt konnten reisoliert werden. Nach dem Protokoll von Vilarrasa *et al.*^[66] wurde die Ioddesilylierung des TMS-Alkens **69** mit NIS, AgOAc und 2,6-Lutidin in Hexafluorpropan-2-ol erfolgreich durchgeführt und das Vinyliodid **22** wurde erhalten.

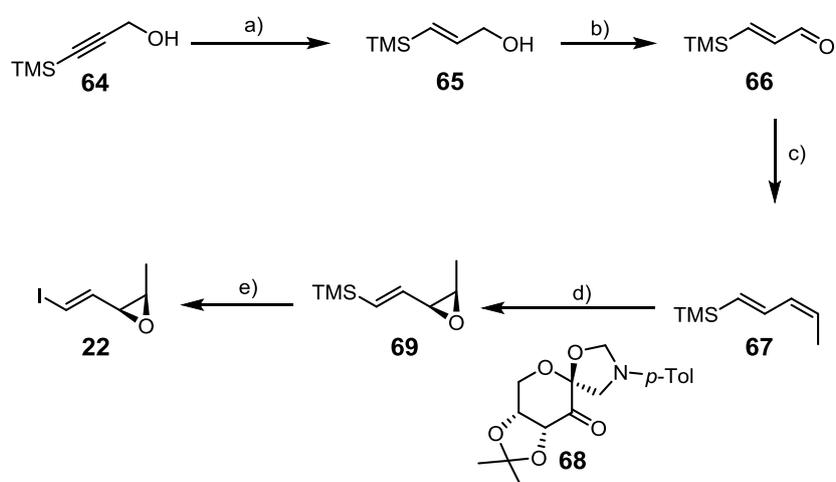


Abb. 4.13: Synthese des Südwest-Fragments 22. Reaktionsbedingungen: a) Red-Al 65% in Toluol (1.6 eq), Et₂O, RT, 1 h, 84%; b) PCC (1.4 eq), CH₂Cl₂, RT, 2 h, 94%, c) EtPPh₃Br (1 eq), *n*-BuLi 2.5 M in Hexan (1 eq), Et₂O, RT, 5 min, 49%, d) Shi-Katalysator (0.25 mol%), TBAHSO₄ (0.025 mol%), DME/DMM (3:1), -10 °C; 48 h, 11%; e) Iodsuccinimid (1.2 eq), 2,6-Lutidin (70 mol%), AgOAc (40 mol%), Hexafluorpropan-2-ol, 0 °C, 5 min, 41%.

4.2 Durchgeführte Synthesen nach Aufklärung der absoluten Konfiguration

4.2.1 Synthese des Nordwest-Fragments

Nachdem die Stereozentren aufgeklärt und veröffentlicht wurden, konnte die Synthese dementsprechend angepasst werden.^[28]

Deswegen wurde die TBS-Gruppe des vorhandenen Carbonats **59** zuerst mit PPTS abgespalten und die freie Hydroxgruppe mit MnO_2 zum Aldehyd **71** oxidiert. Somit dient hier die Carbonatgruppe als Schutzgruppe im Gegensatz zu vorher, als sie als funktionelle Gruppe fungierte. Der Aldehyd **71** wurde in einer Evans-Aldol-Reaktion^[45] weiter umgesetzt (**Abb. 4.14**) und das *syn*-Produkt **73** wurde als einziges Diastereomer ($^1\text{H NMR d.r. >90\%$) erhalten.^[67]

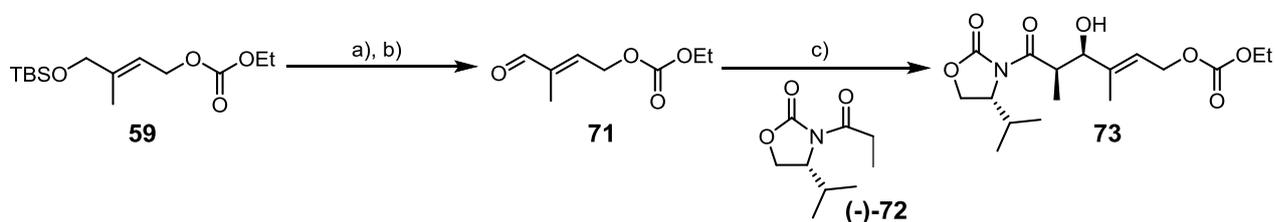


Abb. 4.14: Synthese von Evansprodukt 73. Reaktionsbedingungen: a) PPTS (3 mol%), MeOH, RT, 24 h, quant. b) MnO_2 (20 eq), CH_2Cl_2 , RT, 2 h, quant.; c) (*R*)-(4)-isopropyl-3-propionyl-2-olidin-2-on (1 eq), NEt_3 (1.3 eq), Bu_2BOTf (1.17 eq), **71** (1.1 eq), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2 , 17 h, 76%.

Anschließend wurde das Evans-Auxiliar erfolgreich durch ein Weinrebamid ausgetauscht^[68] und der sekundäre Alkohol mit TBS geschützt. Nach der Abspaltung der Carbonatschutzgruppe mit K_2CO_3 und darauf folgender MnO_2 Oxidation, wurde das Nordwest-Fragment **25** erhalten (**Abb.4.15**).

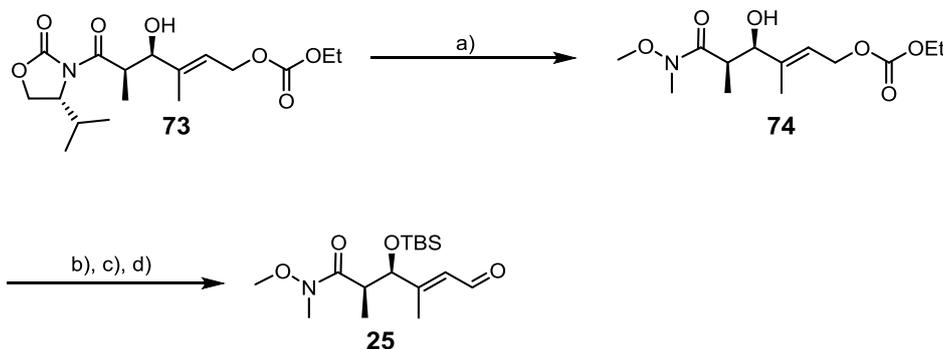


Abb. 4.15: Synthese des Nordwest-Fragments 25. Reaktionsbedingungen: a) AlMe_3 (1.8 eq), $(\text{CH}_3\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ (2 eq), CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h, 81%; b) 2,6-Lutidin (5 eq), TBSOTf (3.5 eq), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 69%; c) K_2CO_3 (20 mol%), MeOH, RT, 3 h, 73%; d) MnO_2 (20 eq), CH_2Cl_2 , RT, 2.5 h, quant.

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

Eine alternative Darstellung des Carbonats, die eine leichtere Zugänglichkeit erreichen sollte, ging von (*Z*)-But-2-en-1,4-diol aus, welches als Dicarbonat **78** geschützt in einer Ozonolyse zum Aldehyd **79** umgesetzt wurde.^[69] Der Aldehyd **79** wurde mit dem Wittig-Reagenz 2-(Triphenylphosphoranyliden)-propionsäureethylester zum Carbonat **80** in 82% Ausbeute umgesetzt (**Abb. 4.16**).^[69c]

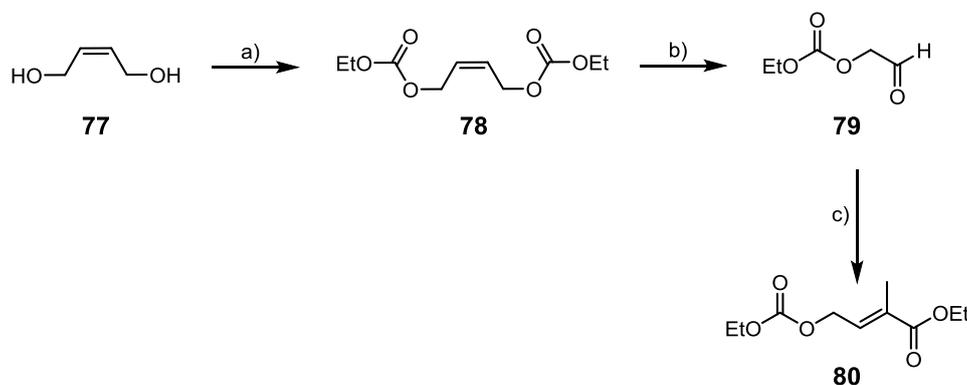


Abb. 4.16: Alternative Synthese von Carbonat 80. Reaktionsbedingungen: a) ClCO_2Et (3 eq), Pyridin (20 eq), CH_2Cl_2 , 0°C -RT, 14 h, quant.; b) O_3 , PPh_3 (4.2 eq), CH_2Cl_2 , -78°C - 0°C , 12 h, quant.; c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ (1 eq), CH_2Cl_2 , RT, 3 d, 82%.

Der Ester **80** sollte dann entweder direkt zum Aldehyd oder zum Alkohol **81** reduziert werden. Allerdings wurden nach der Zugabe von DIBAL oder LiAlH_4 nur Zersetzungsprodukte beobachtet. Offensichtlich ist die Carbonatgruppe gegenüber diesen Reduktionsmitteln zu instabil (**Abb. 4.17**).

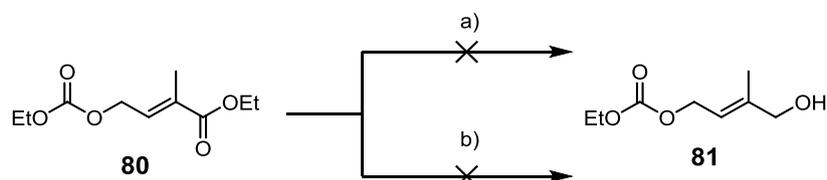


Abb. 4.17: Getestete Reduktion des Carbonats 80. Reaktionsbedingungen: a) DIBAL 1.2 M in Toluol (3 eq), CH_2Cl_2 , -78°C , 1.5 h; b) LiAlH_4 (3 eq), CH_2Cl_2 , 0°C , 2.5 h.

4.2.2 Synthese des Nordost-Fragments

Die Synthese des Nordost-Fragments begann mit einer Michael-Addition.^[70] In dieser wurde der Aldehyd **84** erhalten,^[71] der daraufhin in einer Wittig-Reaktion mit 2-(Triphenylphosphoranylidene)-propionsäureethylester zum Ester **85** umgesetzt wurde. Allerdings lief die Michael-Addition nicht vollständig ab, so dass die Reaktionszeit verlängert werden musste. Dabei wurde festgestellt, dass bei Reaktionszeiten über 24 h Polymerisationsprodukte als Nebenprodukte entstehen. Um die Ausbeute zu erhöhen und um Nebenprodukte zu minimieren, wurden die Michael-Addition und die Wittig-Reaktion in einer Eintopfreaktion durchgeführt, welche auch zu besseren Ausbeuten von 67% über zwei Stufen führte (Abb. 4.18).

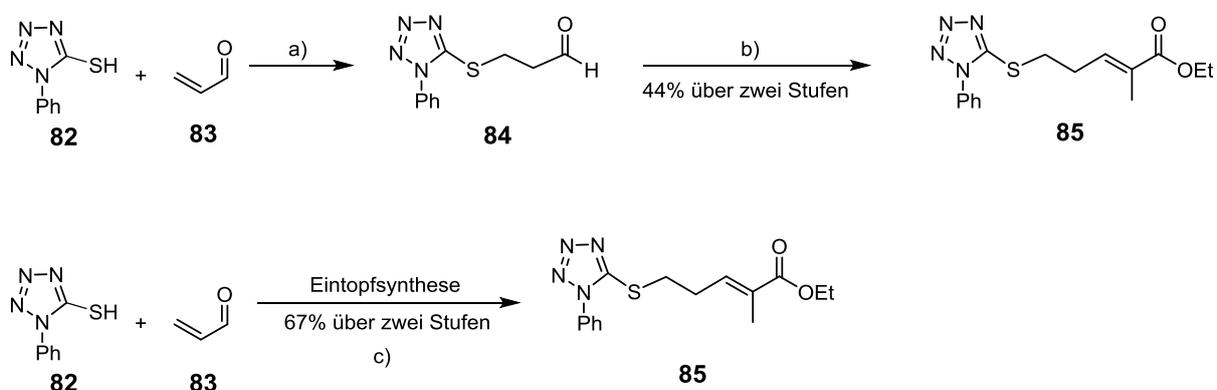


Abb. 4.18: Michael Addition mit nachfolgender Wittigreaktion zu 85. Reaktionsbedingungen: a) Acrolein (1.3 eq), NEt_3 (5 mol%), THF, $-5\text{ }^\circ\text{C}$, 28 h, 60%; b) $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ (1.2 eq), THF, RT, 10 min, 74%; c) (i) Acrolein (1.3 eq), NEt_3 (5 mol%), THF, $-5\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, (ii) $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ (1.2 eq), THF, RT, 10 min, 67%.

Nachdem das Sulfid **85** mit Hexaammoniumheptamolybdattetrahydrat erfolgreich zum Sulfon **86** oxidiert wurde,^[72] wurde der Ester **86** mit DIBAL in THF zum Alkohol reduziert. Bei der Reaktion musste das Lösungsmittel der DIBAL-Lösung beachtet werden, weil der Ester **86** bei der Verwendung von DIBAL in Toluol zersetzt wurde, während man bei DIBAL in THF das Produkt in hohen Ausbeuten von über 90% erhielt. Auch die folgende Sharpless-Epoxidierung^[61, 73] und die TBS-Schätzung liefen zufriedenstellend in Ausbeuten von 96% bzw. 88% ab (Abb. 4.19).

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

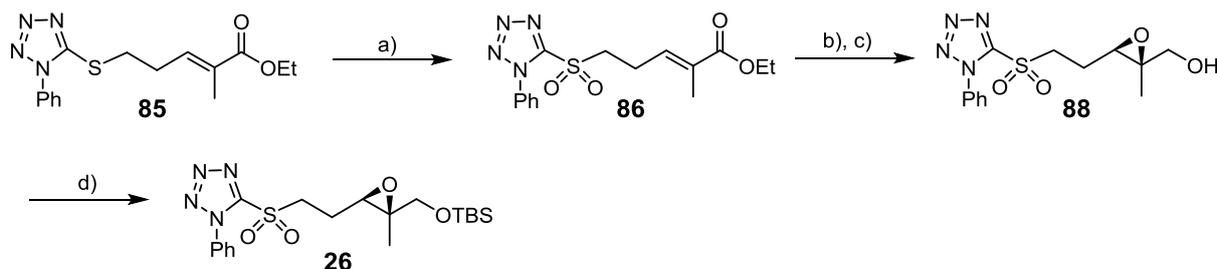


Abb. 4.19: Synthese des Nordost-Fragments 26. Reaktionsbedingungen: a) $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ (10 mol%), 30% H_2O_2 (10 eq), EtOH, RT, 24 h, 95%; b) DIBAL 1 M in THF (3.25 eq), CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h, 95%; c) (*D*)-(-)-DIPT (11,5 mol%), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (8,5 mol%), *t*BuOOH 5.5 M in Decan (2 eq), CH_2Cl_2 , -25°C , 1,5 h, 96%; d) Imidazol (2 eq), TBSCl (1.4 eq), CH_2Cl_2 , RT, 10 min, 88%.

Danach wurde versucht, am Sulfon **88** die terminale Doppelbindung einzuführen, die für die zum Schluss geplante Ringsschlussmetathese erforderlich ist. Dafür wurde zunächst der Alkohol **88** mit Dess-Martin-Periodinan^[74] zum Aldehyd **91** oxidiert,^[75] allerdings stellte sich die nachfolgende Umsetzung zum Alken **93** als problematisch heraus. Sowohl die geplante Wittig-Reaktion mit *n*-BuLi oder mit KHMDS^[73] als Base, als auch die Julia-Kocienski-Olefinierung^[76] führten zur Zersetzung. Der Grund hierfür könnte die hohe Elektrophilie des Tetrazols durch das Sulfon sein, so dass die Reaktion am Tetrazol und nicht an der Carbonylverbindung stattfand.

Interessanterweise konnte bei Testreaktionen mit den Grignardreagenzien Methylmagnesiumbromid^[77] wie auch (Trimethylsilylmethyl)magnesiumbromid^[78] das Produkt hergestellt werden, so dass angenommen werden kann, dass eine nukleophile Addition mit metallorganischen Verbindungen an dem Aldehyd möglich ist. Allerdings wurden auch bei der anschließenden Peterson-Olefinierung^[77, 79] und bei der Eliminierung mit dem Martin-Sulfuran **89**^[80] (Abb. 4.20) nur Zersetzungsprodukte beobachtet.

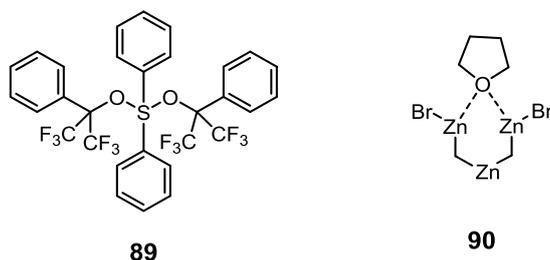
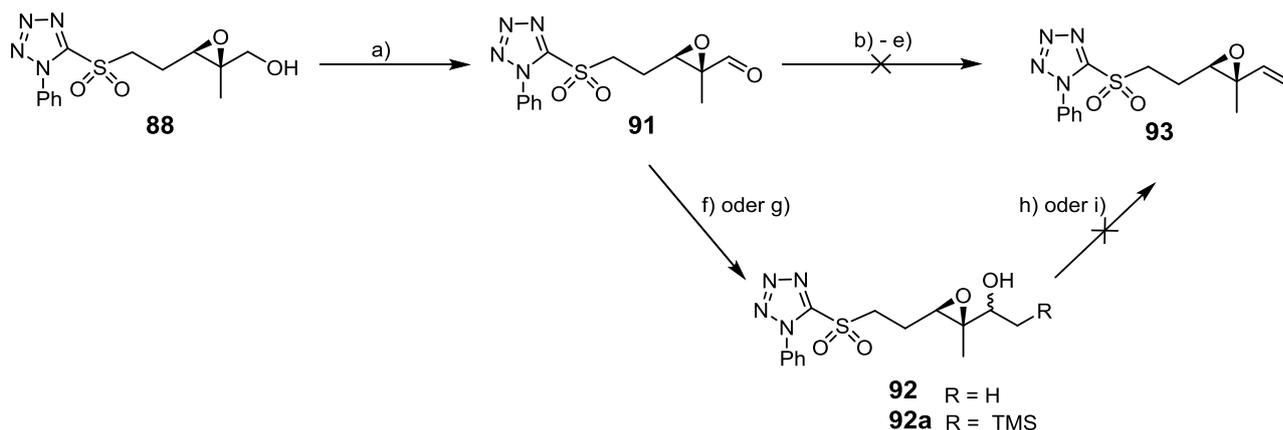


Abb. 4.20: 89) Martin-Sulfuran^[81]; 90) Nysted-Reagenz.^[82]

Für die Einführung der Methylengruppe wurde zusätzlich das Nysted-Reagenz **90**^[83] (Abb. 4.20) getestet, da angenommen wird, dass es mit seinen zwei geminalen Metalleinheiten hohes Potential zur Methylierung von Carbonylverbindungen und Ketonen hat. Doch selbst mit diesem Olefinierungsmittel konnte kein Umsatz beobachtet werden (Abb. 4.21).^[84]

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

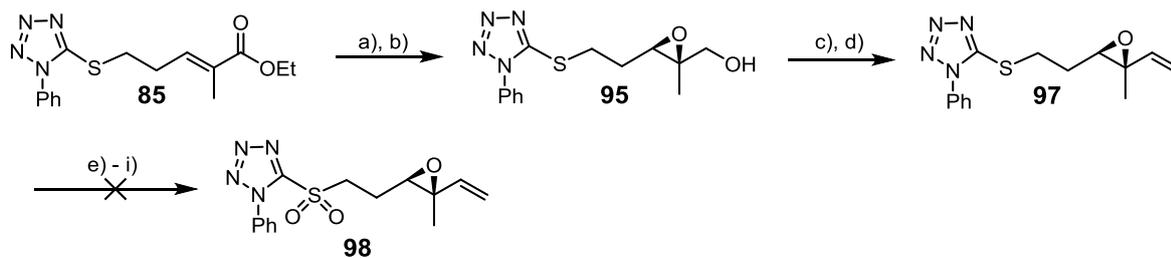


Reaktion	Reaktionsart	Beobachtung
1	Wittig-Reaktion mit KHMDS	Zersetzung
2	Wittig-Reaktion mit <i>n</i> -BuLi	Zersetzung
3	Julia-Kocienski-Olefinierung	Zersetzung
4	Methylenierung mit Nysted-Reagenz	Keine Reaktion
5	Eliminierung mit Martins-Sulfuran	Zersetzung
6	Peterson-Olefinierung	Zersetzung

Abb. 4.21: Versuchte Einführung eines terminalen Alkens am Nordost-Fragment 88. Reaktionsbedingungen: a) 15% DMP-Lösung in CH_2Cl_2 (1.2 eq), CH_2Cl_2 , RT, 1.5 h, quant.; b) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (1.7 eq), KHMDS 0.5 M in Toluol (1.5 eq), THF, 0 °C, 2 h; c) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (3.3 eq), *n*-BuLi 2.5 M in Hexan (3 eq), THF, 0 °C, 5 min, d) PTSO_2CH_3 (1 eq), 2 M NaHMDS in THF (1 eq), THF, -78 °C, 1.5 h; e) 20% Nysted-Reagenz in THF (1 eq), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5 eq), THF, 0 °C, 1 h, RT, 20 h; f) MeMgBr 3 M in Et_2O (1.5 eq), THF, -20 °C, 15 min, 91%; g) TMSMeMgBr 1 M in Et_2O (1.5 eq), THF, -30 °C, 30 min, 34%; h) Martin-Sulfuran (3 eq), CH_2Cl_2 , 0 °C, 1,5 h; i) 20% KHMDS in THF (1.2 eq), THF, 0 °C, 30 min.

Um die Vermutung zu bestätigen, dass ein sulfoniertes Tetrazol elektrophiler ist als ein Tetrazolsulfid und damit die nachfolgende Olefinierungsreaktion verhindert, wurde die Reihenfolge der Synthese des Sulfons **72** geändert. Nach der Wittig-Reaktion wurde statt der Oxidation zum Sulfon **86** der Ester **85** mit DIBAL zum Alkohol reduziert. Bei diesem Schritt konnte keine Veränderung der Reaktivität bemerkt werden; aber bei der folgenden Sharpless Epoxidierung^[61, 73] verlängerte sich die Reaktionszeit bis zum vollständigen Umsatz von 1.5 h zu 83 h drastisch. Offenbar erhöht der elektronenziehende Effekt des Sulfons im Vergleich zum Sulfid die Reaktivität der Doppelbindung, so dass die Reaktionszeit deutlich verkürzt ist. Auch fand die Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid statt, nachdem der Alkohol **95** zum Aldehyd oxidiert wurde. Somit konnte der Einfluss des Sulfons auf die Reaktivität der Olefinierungsreaktionen gezeigt werden (**Abb. 4.22**).

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E



Reaktion	Oxidationsmittel	Beobachtung
1	$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} / 30\% \text{H}_2\text{O}_2$	Zersetzung
2	$\text{H}_2\text{WO}_4 / 30\% \text{H}_2\text{O}_2$	Keine Reaktion
3	<i>m</i> -CPBA	Zersetzung
4	Oxone	Keine Reaktion
5	NMO/ TPAP	Keine Reaktion

Abb. 4.22: Alternative Synthese des Nordost-Fragments 98. Reaktionsbedingungen: a) DIBAL 1 M in THF (3 eq), CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h, 81%; c) (*D*)-(-)-DIPT (30 mol%), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (20 mol%), *t*BuOOH 5.5 M in Decan (2 eq), CH_2Cl_2 , -40°C , 82 h, 56%; c) 15% DMP-Lösung in CH_2Cl_2 (2 eq), CH_2Cl_2 , RT, 1 h, quant.; d) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (3.1 eq), 20% KHMDS in THF (3 eq), THF, RT, 2.5 h, 75%; e) $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ (10 mol%), 30% H_2O_2 (10 eq), EtOH, RT, 48 h; f) H_2WO_4 (2 eq), 30% H_2O_2 (1 eq), EtOH, RT, 5 h; g) *m*-CPBA 70-77% in H_2O (4 eq), CH_2Cl_2 , 0°C , 8 h; h) Oxone (2 eq), $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:1), RT, 1 h; i) NMO (3 eq), TPAP (1 eq), CH_3CN , RT, 24 h.

Allerdings konnte das Sulfid **97**, trotz verschiedenen eingesetzten Oxidationsmitteln, nicht zum Sulfon **98** oxidiert werden. Bei den Oxidationsmitteln $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}/\text{H}_2\text{O}_2$ ^[72] und *m*-CPBA^[85] wurde das Sulfid **97** zersetzt. Bei $\text{H}_2\text{WO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$,^[86] Oxone^[87] und NMO/TPAP^[88] fand keine Reaktion statt. Das allylische Epoxid scheint gegenüber Oxidationsmitteln instabil zu sein.

Da das gewünschte Sulfon **76** nicht hergestellt werden konnte, wurde beschlossen das Alken erst nach der Julia-Kocienski-Olefinierung einzuführen.

4.2.3 Synthese des Nord-Fragments

Die Schlüsselreaktion für die Synthese des Nord-Fragments war die Julia-Kocienski-Olefinierung^[89] in Anwesenheit eines Epoxides. Solche Reaktionen sind bis jetzt nur selten publiziert worden.^[90] Kocienski *et al.* modifizierten die Julia-Olefinierung,^[91] die ursprünglich mit Phenylsulfonverbindungen in zwei Schritten zu den (*E*)-Alkenen führte.

Die Arbeitsgruppe entdeckte, dass Benzothiazol-2-ylsulfone (**BT**) und die 1-Phenyl-tetrazol-5-ylsulfone (**PT**) eine bessere Alternative zu Phenylsulfonen sind (**Abb. 4.23**), da die Reaktion in nur einem Schritt erfolgt und die Selektivität erhöht wird, wobei es diesbezüglich Unterschiede zwischen **BT** und **PT** gab. Sie zeigte in ihren Experimenten, dass **PT** gegenüber **BT** eine höhere (*E*)-Selektivität aufweist.^[89]

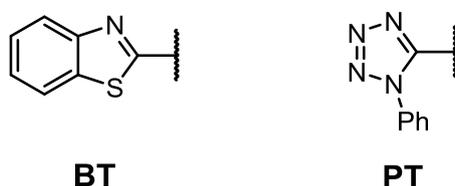
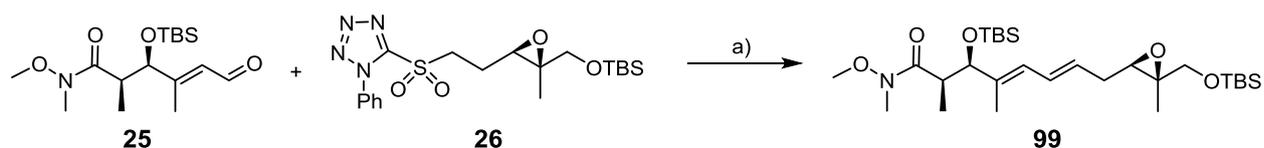


Abb. 4.23: Verschiedene Reste für die Julia-Kocienski-Olefinierung.

Die Julia-Kocienski-Olefinierung mit Aldehyd **25** und Sulfon **26** (**Abb. 4.24**) fand mit schwankenden Ausbeuten ohne Nebenprodukte statt, und es wurde nur das (*E*)-Isomer isoliert.^[92] Allerdings konnten die Edukte nach der Aufarbeitung zurückgewonnen werden, da sie nicht vollständig abreagiert hatten. Um einen vollständigen Umsatz zu erzielen, wurde zum einen KHMDS anstatt NaHMDS eingesetzt und zum anderen die Äquivalente des Aldehyds und des Sulfons variiert. Zusätzlich wurden die Reaktionstemperatur und die Temperatur der Deprotonierung verändert.

Wie in der Tabelle in **Abb. 4.24** zu erkennen ist, führt der Austausch der Base zu KHMDS nur zur Zersetzung des Sulfons **26**. Durch Veränderung der anderen Parameter konnten weder gleich bleibende Ausbeuten, noch vollständiger Umsatz erhalten werden. Nur bei den Bedingungen der Reaktionen 11 und 12 konnten ähnliche Ausbeuten erhalten werden. Hier wurden Aldehyd und Sulfon gemeinsam vorgelegt und anschließend bei -68 °C deprotoniert. Deswegen wurden diese Bedingungen bei Wiederholung der Synthese beibehalten.

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E



Reaktion	Aldehyd [eq]	Sulfon [eq]	Base [eq]	Base	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	1	2	1.9	NaHMDS	-78 → 0	64
2	1.38	1	1.3	KHMDS	-78 → -55	--
3	1.1	1	1.1	NaHMDS	-78 → 0	26
4	1.1	1	1.1	NaHMDS	-78 → 0	46
5	1.1	1	1.1	NaHMDS	-78 → -30	73
6	1	1	1.1	NaHMDS	-78 → -30	67
7	1.1	1	1.1	NaHMDS	-78 → -30 → 0	37
8	1.1	1	1.3	NaHMDS	-78 → -30 → 0	42
9	1.1	1	1.3	NaHMDS	-78 → -30 → 0	10
10	1.1	1	1.3	NaHMDS	-78 → -30 → 0	23
11	1	1	1	NaHMDS	-65 → -10	62
12	1	1	1	NaHMDS	-65 → -10	52

Abb. 4.24: Julia-Kocienski-Olefinierung zu 99. Reaktionsbedingungen: a) NaHMDS 1 M in THF (1.1 eq), **25** (1.1 eq), DME, -30 °C, 15 h, 73%.

Die Selektivität der Julia-Kocienski-Olefinierung wird durch den Übergangszustand erklärt, der sich im postulierten Mechanismus ausbildet. Der erste Schritt der Reaktion ist eine Deprotonierung in α -Position zum Sulfon. Das Carbanion wird vom Sulfon stabilisiert und greift den Aldehyd nukleophil an. Anschließend erfolgt ein nukleophiler Angriff des gebildeten Alkoholats auf den elektronenarmen Heteroaromaten. Es bildet sich dabei das sterisch günstigere Produkt, je nachdem welches Kation verwendet wird. Wird ein nicht-komplexierendes Kation wie Natrium oder Kalium gewählt, wird ein offener Übergangszustand eingenommen, bei dem die Reste R_1 und R_2 *cis* zueinander stehen, da so die sterischen Spannungen beim Angriff des Carbanions minimiert werden.

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

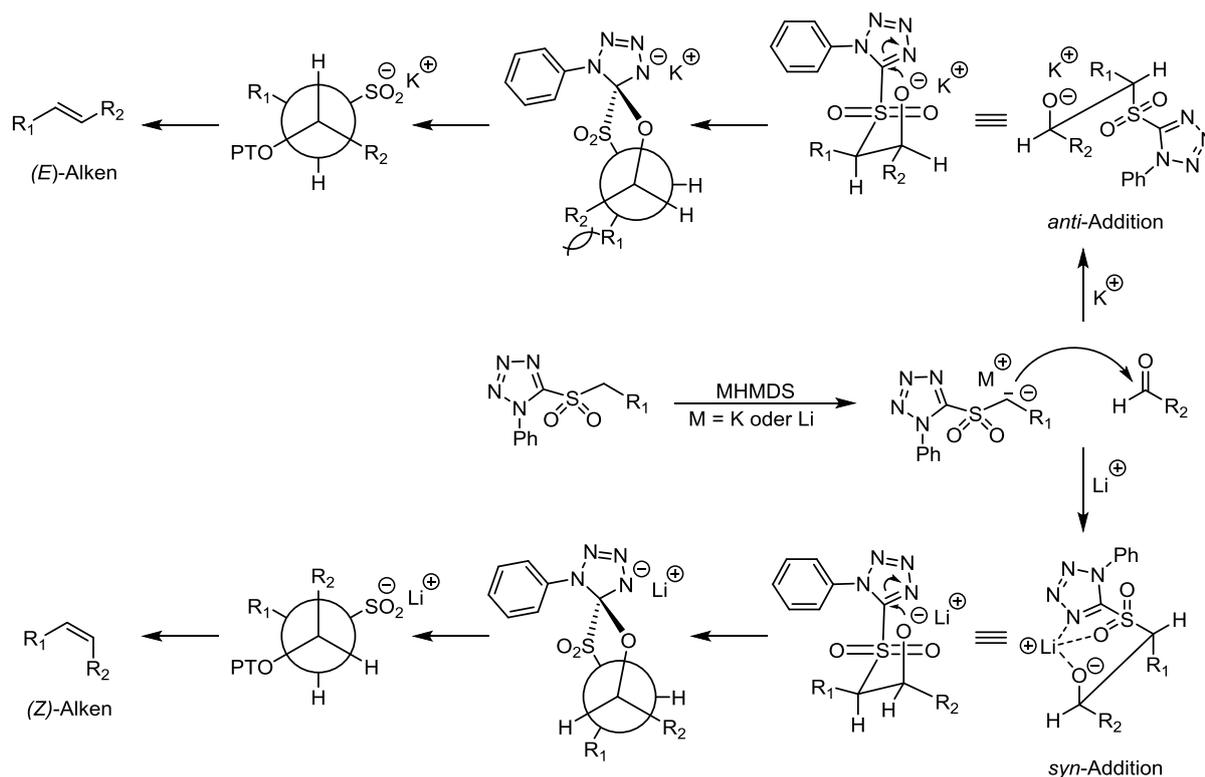


Abb. 4.25: Postulierter Mechanismus der Julia-Kocienski-Olefinierung.^[93]

Das nach einer Smiles-Umlagerung^[94] gebildete Sulfinatsalz zerfällt und es bildet sich das (*E*)-Alken. Bei kleineren Kationen wie Lithium wird ein durch Koordination stabilisierter, geschlossener Übergangszustand eingenommen, bei dem die Reste R₁ und R₂ *trans* zueinanderstehen und das (*Z*)-Alken gebildet wird (Abb. 4.25). Der Übergangszustand wird durch nicht-kordinierende Lösungsmittel begünstigt.^[93, 95]

Um die Synthese des Nord-Fragmentes abzuschließen, wurde die TBS-Gruppe mit TBAF abgespalten. Der erhaltene Alkohol wurde oxidiert und zum einen mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in einer Wittig-Reaktion^[73] und zum anderen mit 5-(Methylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol in einer Julia-Kocienski-Olefinierung^[76] zum terminalen Alken **24** umgesetzt (Abb. 4.26). Auf die Julia-Kocienski-Olefinierung wurde ausgewichen, weil beim Scale-up die Wittig-Reaktion nicht mehr zu dem Produkt **24** führte, sondern zur Zersetzung des Produktes. Mit der Reduktion zum Aldehyd **103** durch DIBAL^[96] wurde die Synthese des Nord-Fragmentes mit einer Gesamtausbeute von 2.5% mit der längsten linearen Sequenz von 15 Stufen beendet.

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

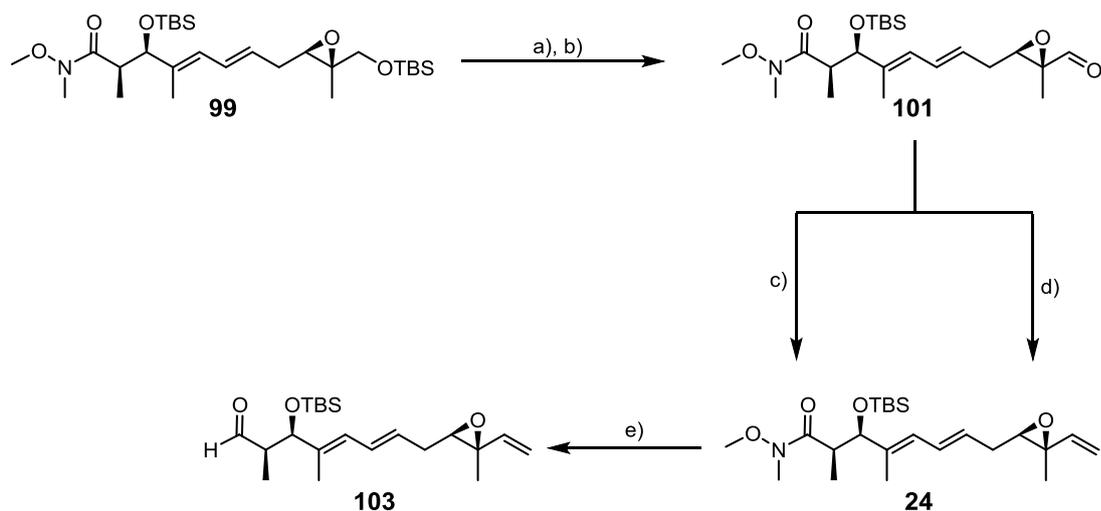


Abb. 4.26: Synthese des Nord-Fragments 103. Reaktionsbedingungen: a) TBAF 1 M in THF (1 eq), THF, RT, 18 h, 80%; b) DMP (2 eq), CH₂Cl₂, RT, 1 h, quant.; c) Ph₃PCH₃Br (3.1 eq), 20% KHMDS in THF (3 eq), THF, RT, 2.5 h, 52%; d) PTSO₂CH₃ (1 eq), 2 M NaHMDS in THF (1 eq), THF, -70 °C, 2 h, 43%; e) DIBAL (1.8 eq), CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 41%.

Der Versuch, eine TES-Schutzgruppe am Aldehyd **25** einzuführen, um die Globalentschützung am Ende der Totalsynthese zu erleichtern, scheiterte bei der selektiven Abspaltung der TBS-Schutzgruppe nach der ersten Julia-Kocienski-Olefinierung. Weder mit TBAF^[97] noch mit AcOH^[98] konnte TBS selektiv abgespalten werden. Es wurden entweder beide Schutzgruppen gleichzeitig oder nur die TES-Schutzgruppe entfernt, so dass ein Austausch der Schutzgruppe als nicht sinnvoll befunden wurde.

4.2.4 Synthesen des Südost-Fragments für die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung

Die Durchführung der Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung stand in den nachfolgenden Reaktionen im Mittelpunkt. Deswegen wurden die Synthesen der Edukte für diese Kupplung nach literaturbekannten Reaktionen durchgeführt und es wurde nicht viel Zeit in der Optimierung der Reaktionsbedingungen investiert.

Die Synthese des Südost-Fragments begann mit der Herstellung des Racemats des *tert*-Butylesters (*rac*)-**105**, welcher nach einem literaturbekannten Verfahren^[99] enzymatisch getrennt wurde (Abb. 4.27).

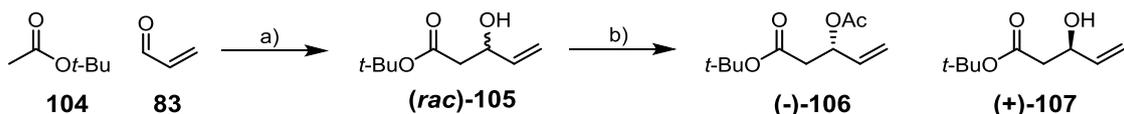


Abb. 4.27: Enzymatische Racematentrennung des *tert*-Butylesters (*rac*)-105. Reaktionsbedingungen: a) Diisopropylamin (1.1 eq), *n*-Buli 2.5 M in Hexan (1.1 eq), *tert*-Butylacetat (1 eq), Acrolein (1 eq), THF, -78 °C, 1 h, 98%; b) Vinylacetat (3 eq), Amano PS, *n*-Pentan, RT, 5 h, 31% (Acetat, 99% ee), 34% (Alkohol).

Nachdem das Acetat durch K_2CO_3 ^[100] abgespalten wurde, wurde der Enantiomerenüberschuss des Alkohols (-)-**107** mit der Mosher-Methode^[101] zu 99% bestimmt. Dieser Alkohol wurde mit MeI ^[102] zum *tert*-Butylester **108** umgesetzt, welcher daraufhin mit DIBAL^[40c] zum Aldehyd **109** reduziert wurde, wodurch das Teilstück C13-C17 des Nordost-Fragments erhalten werden konnte (Abb. 4.28).

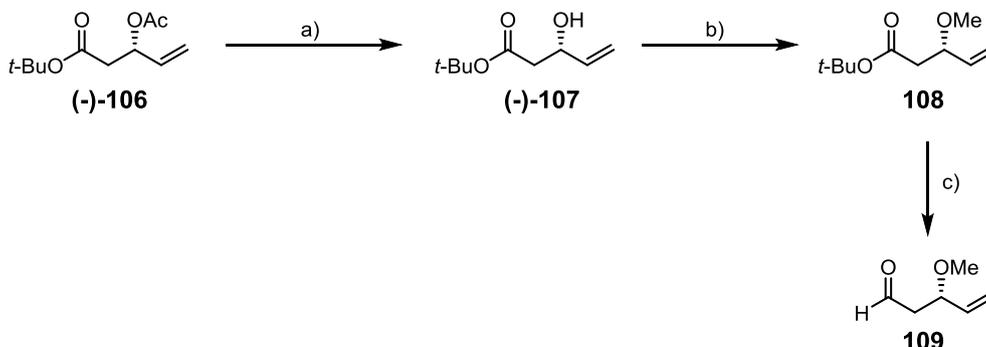


Abb. 4.28: Synthese des Aldehyds 109. Reaktionsbedingungen: a) K_2CO_3 (20 mol%), MeOH, RT, 16 h, 48%; b) MeI (20 eq), Ag_2O (10 eq), CH_2Cl_2 , RT, 17 h, 81%, c) DIBAL 1.2 M in Toluol (1 eq), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 99%.

Die *anti*-ständigen Stereozentren im Süd-Fragment sollten durch eine *anti*-Aldol-Reaktion eingefügt werden. Dafür wurden zwei Ansätze verfolgt. Der erste Ansatz war, dass im Gegensatz zur *syn*-selektiven Aldol-Reaktion, ein weiteres Äquivalent Bu_2BOTf zu der Reaktion gegeben wurde. Die Arbeitsgruppe von Heathcock^[103] konnte zeigen, dass dadurch ein offener Übergangszustand **VI** eingenommen wird, und das *anti*-**111** Produkt bevorzugt gebildet wird (Abb. 4.29).

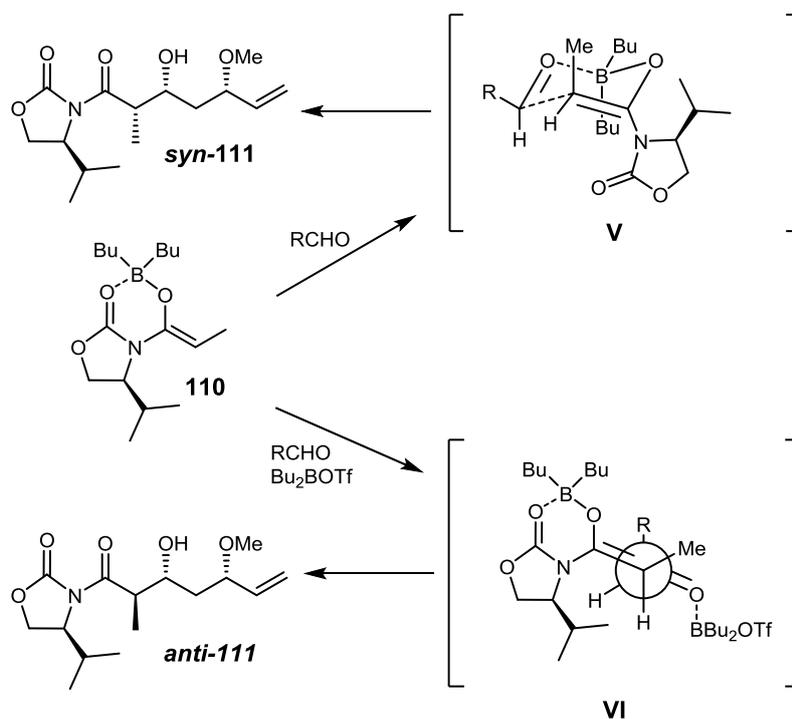


Abb. 4.29: Postulierte Übergangszustände der *syn*- und *anti*-Aldol-Reaktion mit Bu₂BOTf.

Der zweite Ansatz war, zwei unterschiedliche Lewis-Säuren, Bu₂BOTf und Et₂AlCl, anstelle von zwei Äquivalenten Bu₂BOTf zuzugeben. Auch hier hat die Arbeitsgruppe von Heathcock Experimente durchgeführt.^[103] Aus deren Ergebnissen vermuten sie, dass ein offener Übergangszustand (**VII** + **VIII**) eingenommen wird, und dass je nach Größe der eingesetzten Lewis-Säure entweder das nicht-Evans Produkt *syn*-**111** oder das Produkt *anti*-**111** gebildet wird (Abb. 4.30).

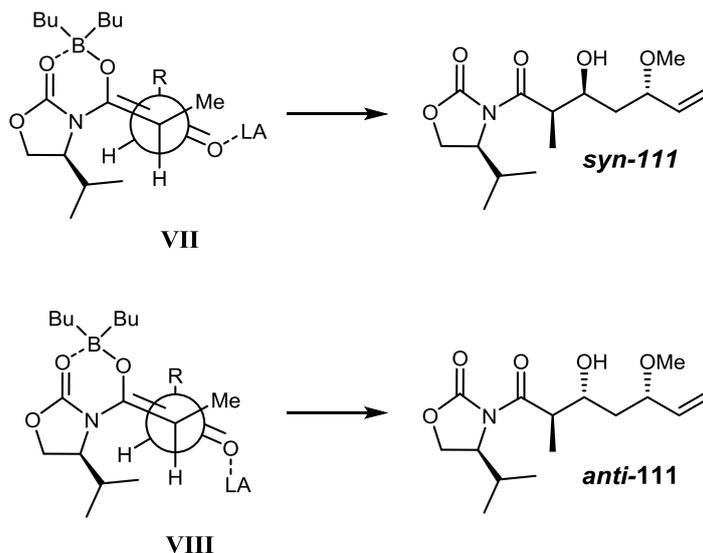


Abb. 4.30: Postulierte Übergangszustände. [LA bei **VII**: kleine Lewisäuren (z. B. TiCl₄); LA bei **VIII**: große Lewisäuren (z. B. Et₂AlCl)]^[104]

Allerdings ergaben beide Ansätze nicht die gewünschten Selektivitäten. Es wurde ein nicht trennbares Diastereomergemisch erhalten. Da zu diesem Zeitpunkt, wie bereits erwähnt, die Synthese des Süd-Fragments durch die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung im Fokus stand, wurde das Diastereomerenverhältnis nicht bestimmt.

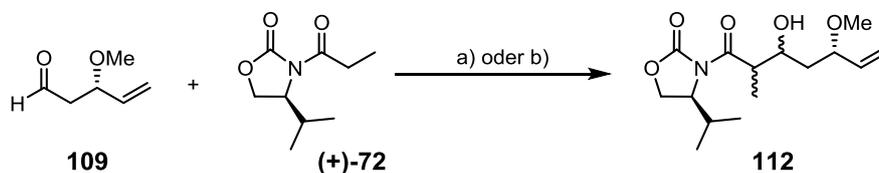


Abb. 4.31: Testreaktion zum *anti*-Produkt **112**. Reaktionsbedingung: a) **109** (1.25 eq), Bu₂BOTf (2 eq), *i*-Pr₂NEt (1.15 eq), Et₂O, -78 °C, 0.5 h, 37%; b) **109** (1.5 eq), Bu₂BOTf (12 eq), *i*-Pr₂NEt (1.15 eq), Et₂AlCl 1 M in Hexan (2 eq), CH₂Cl₂, -78 °C, 0.5 h, 10%.

Das Diastereomergemisch **112** wurde zum Weinrebamid **113** umgesetzt und der Alkohol mit TES geschützt. Zum Schluss musste noch das Weinrebamid **114** mit DIBAL zum Aldehyd **23** reduziert werden^[40c] (Abb. 4.32), um die Synthese des Südost-Fragments für die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung zu vollenden.

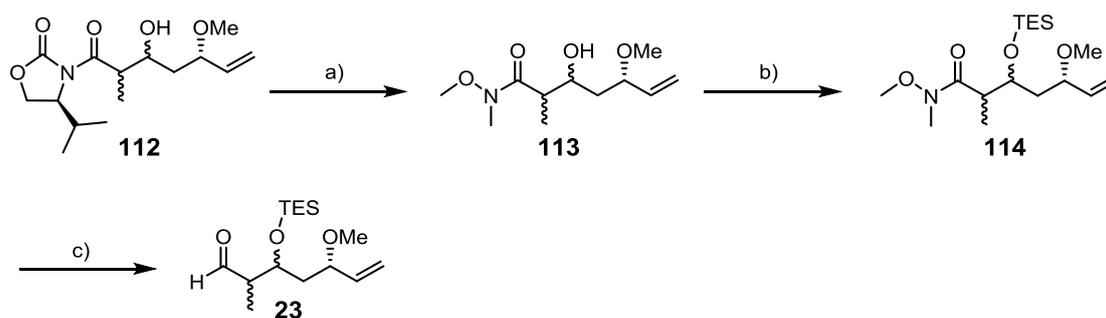


Abb. 4.32: Synthese des Südost-Fragments 23. Reaktionsbedingungen: a) AlMe_3 (2.2 eq), *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (2.12 eq), CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 43%; b) TESOTf (1.6 eq), 2,6-Lutidin (3 eq), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 44%; c) DIBAL 1.2 M in Toluol (4 eq), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 75%.

4.2.5 Synthese des Südwest-Fragments für die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung

Um das Vinyljodid für die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung zu erhalten, wurde aus dem (*E*)-But-2-en-1-ol nach einer Sharpless-Epoxidierung das bekannte *trans*-Epoxid^[61] **115** gewonnen. Bei der Synthese des Epoxides musste auf dessen Flüchtigkeit geachtet werden. Die DMP-Oxidation^[105] und die darauf folgende Wittig-Reaktion^[106] wurde deshalb in einer Eintopfsynthese durchgeführt, um das lichtempfindliche Diiodid **116** zu erhalten. Bei anderen verwendeten Oxidationsmittel, wie PDC,^[107] PCC^[108] sowie bei der Swern-Oxidation,^[109] war die Isolierung des Produkts ein Problem. Bei PCC und PDC musste viel Lösungsmittel verwendet werden, um das Produkt mit geringerem Molekulargewicht aus dem entstandenen Chrom(III)-Salz herauszuwaschen, wobei der Aldehyd beim Entfernen des Lösungsmittels zum großen Teil verdampfte. Deswegen erwies sich die Eintopfsynthese aus Oxidation und der Wittig-Reaktion als geeignet.

Das erhaltende Diiodid **116** wurde mit MeLi umgesetzt und man erhielt das lichtempfindliche *trans*-Vinyljodid **22** (Abb. 4.33).^[106a, 110] Bei der Umsetzung des Diiodids **116** wird selektiv das *cis*-Iodid durch ein Lithium und später bei der wässrigen Aufarbeitung durch ein Proton ausgetauscht. Möglicherweise wird das Lithium durch den Sauerstoff des Epoxids komplexiert und begünstigt somit diesen Austausch.

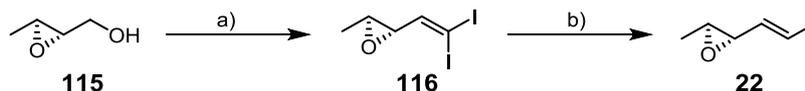


Abb. 4.33: Synthese des Südwest Fragments 22. Reaktionsbedingungen: a) (i) DMP (2 eq), THF, RT, 1 h, (ii) CHI_3 (6.3 eq), Ph_3P (6.6 eq), *t*-BuOK (6 eq), THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 30 %; b) MeLi 1.6 M in Et_2O (1.1 eq), THF, $-105\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, 59%.

4.2.6 Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung

Leider konnte nach der Umsetzung des Vinyliodids **22** mit dem Aldehyd **23** kein Produkt **19** isoliert werden (Abb. 4.34).^[111] Die Edukte wurden vollständig zu Nebenprodukten und Zersetzungsprodukten umgesetzt. Eine Testreaktion mit dem Vinyliodid **22** und *iso*-Butyraldehyd **117** zeigte das gleiche Ergebnis. Somit wurde die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung für die Verknüpfung des Südwest-Fragmentes mit dem Südost-Fragment als nicht geeignet befunden.

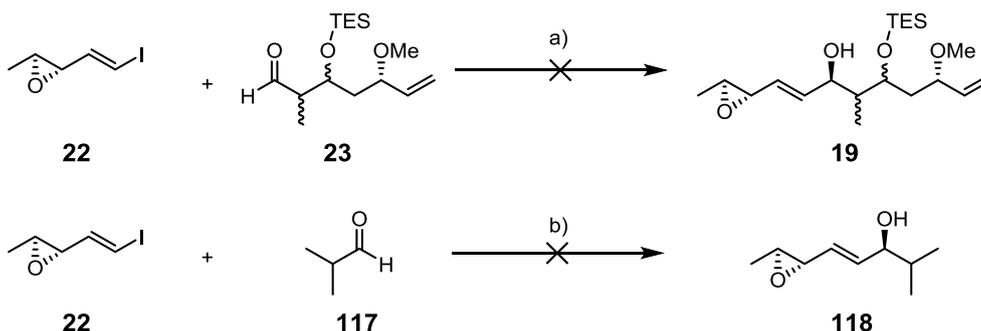


Abb. 4.34: Versuchte Synthese des Süd-Fragments durch die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung und Testreaktion mit dem Südwest-Fragment. Reaktionsbedingungen: a) NiCl₂ (6 mol%), CrCl₂ (7.4 eq), **22** (1.3 eq), THF, RT, 72 h; b) NiCl₂ (6 mol%), CrCl₂ (7.4 eq), **22** (1.3 eq), THF/DMSO (2:1), RT, 3.5 h.

4.2.7 Synthese des Südost-Fragments über eine Paterson-Aldol-Reaktion

Eine Alternative zur Einführung des Stereozentrums am C15-Atom durch eine enzymatische Racemattrennung des bereits bekannten *tert*-Butylesters (*rac*)-**105** ist die enzymatische Racemattrennung des Racemats (*rac*)-**120**. Deswegen wurde *N*-Methoxy-*N*-methylacetamid **119** mit LDA deprotoniert und anschließend mit Acrolein (**83**) umgesetzt.^[112] Die Trennung des Racemats von (*rac*)-**120** sollte, wie erwähnt, enzymatisch durchgeführt werden.^[113] Bis jetzt hat nur die Arbeitsgruppe von Ghosh eine kinetisch enzymatisch kontrollierte Racemattrennung mit Weinrebamiden publiziert.^[112b] Bei der Verwendung der Lipase Amano PS wird aus kinetischen Gründen bevorzugt der (*S*)-Alkohol mit Vinylacetat umgesetzt und durch rechtzeitigen Reaktionsabbruch überwiegend der (*R*)-Alkohol isoliert (Abb. 4.35). Auf diesem Weg sind beide Stereozentren zugänglich, so dass leicht beide Enantiomere hergestellt werden können.

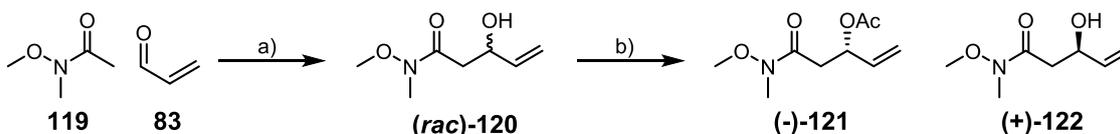


Abb. 4.35: Enzymatische Racemattrennung mit dem Weinrebamid (*rac*) **120**. Reaktionsbedingungen: a) *i*-Pr₂NH (1.06 eq), *n*-BuLi 1.6 M in Hexan (1.06 eq), Acrolein (1 eq), THF, -78 °C, 15 min, 73%; b) Vinylacetat (5 eq), Amano PS, *n*-Pentan, RT, 9 h, 47% (Acetat, 95% de), 46% (Alkohol).

Der Enantiomerenüberschuss wurde bestimmt, indem zum einen der aus der Racematentrennung reisolierte (*R*)-Allylalkohol (+)-**122** und zum anderen der (*rac*)-Alkohol **120** zu den entsprechenden Mosher-Estern^[101] umgesetzt wurde. Wie aus der Gegenüberstellung der beiden NMR-Spektren (Abb. 4.36) von den Mosher-Estern zu erkennen ist, liegt der Enantiomerenüberschuss des (*R*)-Allylalkohols bei ca. 90%.

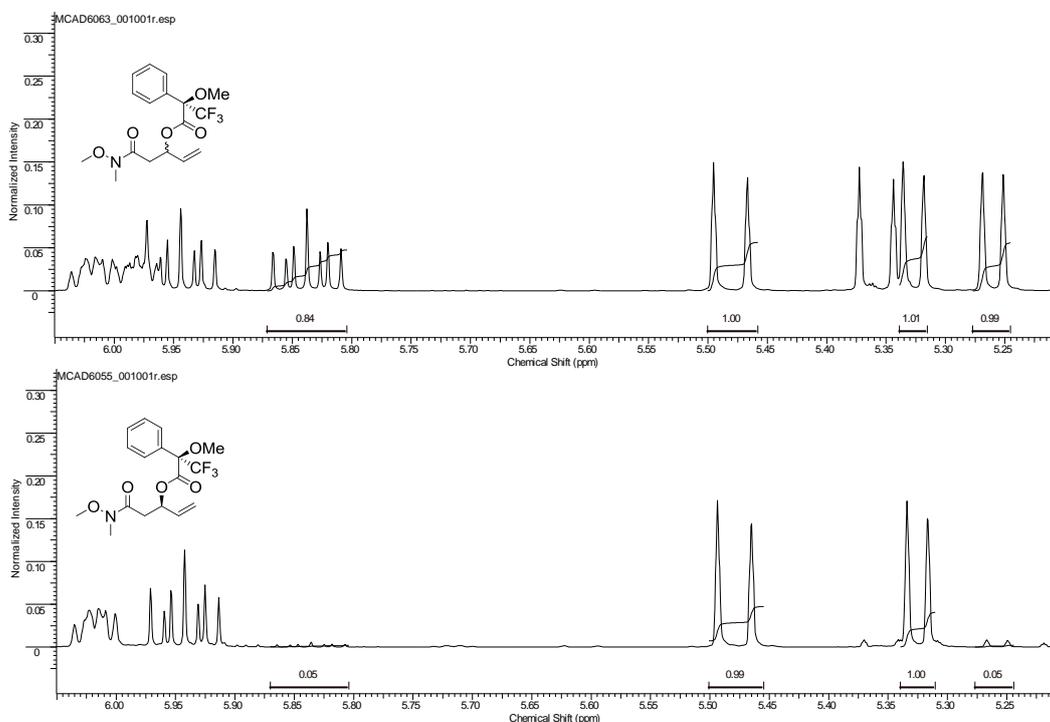


Abb. 4.36: ¹H NMR-Spektrenauszug der Mosher-Ester des Racemats (*rac*)-**120** und des (*R*)-Alkohols (+)-**122**.

Die Abspaltung der Acetatgruppe erfolgte mit Hydrazin^[114] in Dioxan. Bei der Verwendung von K₂CO₃,^[115] LiOH^[116] oder NH₃^[117] wurde neben dem Alkohol auch das Eliminierungsprodukt beobachtet, während bei Hydrazin nur der Alkohol isoliert wurde. Daraufhin wurde der Enantiomerenüberschuss des Alkohols (-)-**122** durch die Mosher Methode bestimmt. Es wurde ein Enantiomerenüberschuss von ca. 98% erhalten. Der freie Alkohol wurde anschließend in einer Grignard-Reaktion^[118] mit EtMgBr weiter zu Keton (-)-**124** umgesetzt. Die im Anschluss folgende Methylierung mit MeI und Ag₂O^[119] führte dann zum Südost-Fragment (-)-**28** (Abb. 4.37).

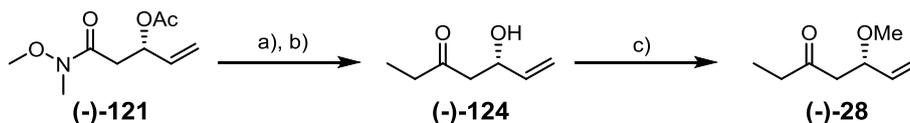


Abb. 4.37: Synthese des Südost-Fragments (-)-**28**. Reaktionsbedingungen: a) Hydrazin-Monohydrat (3 eq), Dioxan, RT, 26 h, 76%; b) EtMgBr 3 M in Et₂O (4 eq), Et₂O, -30 °C, 1 h, 84%; c) MeI (20 eq), Ag₂O (10 eq), CH₂Cl₂, RT, 20 h, 66%.

Auch hier ist die Reihenfolge von Grignard-Reaktion und Methylierung entscheidend. Wurde der Alkohol zuerst methyliert^[119] und anschließend mit dem Grignardreagenz^[118] umgesetzt, wurde überwiegend das Eliminierungsprodukt **126** erhalten. Auch nachdem auf EtLi ausgewichen wurde,^[120] wurde nur das Eliminierungsprodukt **126** beobachtet (**Abb. 4.38**).

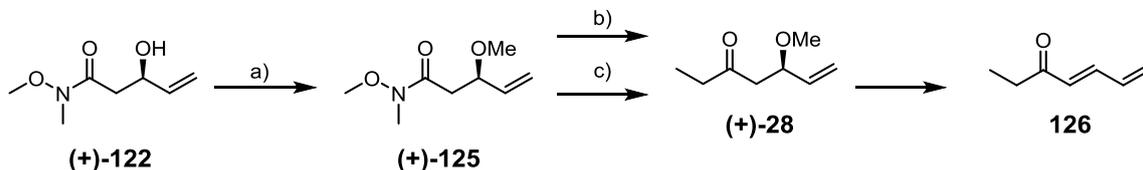


Abb. 4.38: Beobachtete Eliminierung bei der Grignardreaktion. Reaktionsbedingungen: a) MeI (120 eq), Ag₂O (10 eq), CH₂Cl₂, RT, 24 h, 53%; b) EtMgBr 3 M in Et₂O (1 eq), THF, -30 °C, 0.5 h; c) EtLi 0.5 M in Benzol (2 eq), THF, -30 °C, 2 h.

Um den synthetischen Zugang zum Südost-Fragment zu erleichtern, wurde versucht die Synthese von fünf auf zwei Stufen zu reduzieren. Der erste Schritt war eine Aldol-Reaktion von Butanon **127** und Acrolein **83** mit (+)-DIPCl zum Keton (-)-**124**,^[121] gefolgt von einer Methylierung mit MeI (**Abb. 4.40**).^[119] Allerdings ergab die Mosheranalyse, im Einklang mit den publizierten Ergebnissen von Patterson *et al.*,^[121a] ein Enantiomerenverhältnis des Aldoladdukts von 2:1, sodass die Syntheseroute über eine enzymatische Racematspaltung aufgrund der besseren Selektivitäten eher für die Synthese des Südost-Fragment geeignet ist. Offenbar ist der Angriff der *si*-Seite des Aldehyds bei der Aldol-Reaktion aufgrund der Entfernung der sterischen anspruchsvollen (+)-Ipc-Gruppe nur leicht begünstigt (**Abb. 4.39**). Im Gegensatz zu Ethylketonen, die einen sesselförmigen Traxler-Zimmermann-Übergangszustand^[122] favorisieren, gehen Methylketone einen twistförmigen Übergangszustand ein.^[121a]

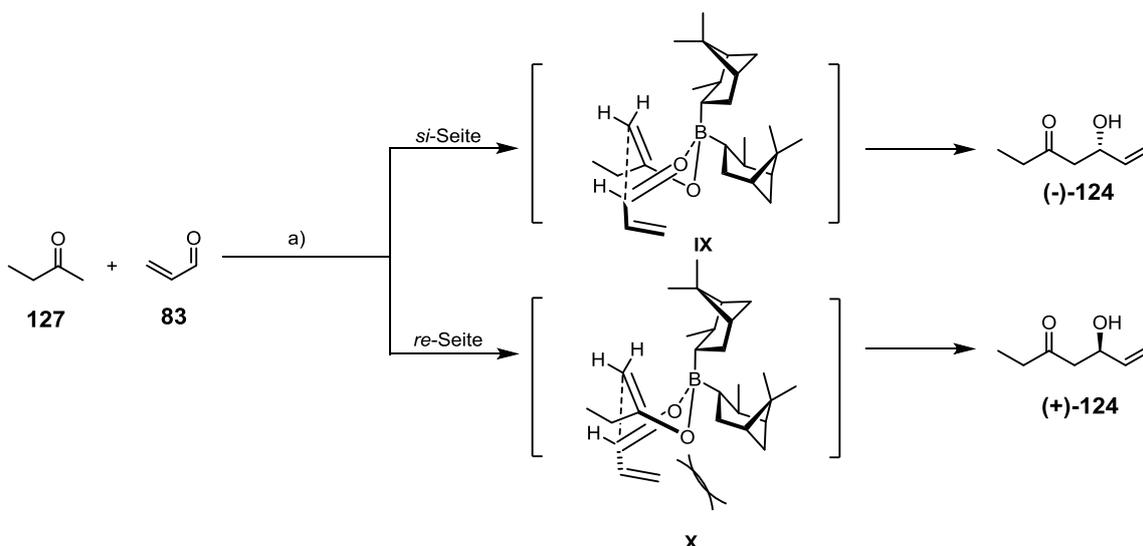


Abb. 4.39: Synthese des Südost-Fragments durch Aldol-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) Butanon (1 eq), Acrolein (1.1 eq), NEt₃ (1.5 eq), (+)-DIPCl (1.3 eq), CH₂Cl₂, -20 °C, 18 h, 90%, e.r. 2:1.

Zudem wurde eine Studie mit selbst hergestelltem (+)-DIPCl durchgeführt, indem α -Pinen mit einem Monochlorboran-Dimethylsulfidkomplex hydroboriert wurde.^[123] In zwei separat durchgeführten Aldol-Reaktionen^[121a, 124] wurde das (+)-DIPCl beim ersten Ansatz aus der Reaktionslösung direkt eingesetzt; beim zweiten Ansatz wurde das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt und das (+)-DIPCl getrocknet. Es konnte gezeigt werden, dass (+)-DIPCl in Lösung (90%) wesentlich bessere Ausbeuten als getrocknetes (+)-DIPCl (19%) liefert.

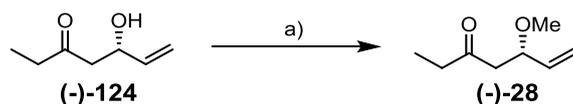


Abb. 4.40: Methylierung zum Südost-Fragment 28. Reaktionsbedingungen: a) MeI (20 eq), Ag₂O (9.2 eq), CH₂Cl₂, RT, 22 h, 52%.

4.2.8 Synthese des Südwest-Fragment über eine Paterson-Aldol-Reaktion

Die Synthese des bekannten Esters **135**,^[125] der das Südwest-Fragment repräsentieren soll, wurde gegenüber der Literatur abgewandelt. Nachdem L-Ethyllactat mit TBS geschützt und mit DIBAL zum Aldehyd **130** reduziert wurde, wurde es mit Ethylpropiolat umgesetzt und das *anti*-Felkin Produkt **132** wurde erhalten (**Abb. 4.41**).^[126]

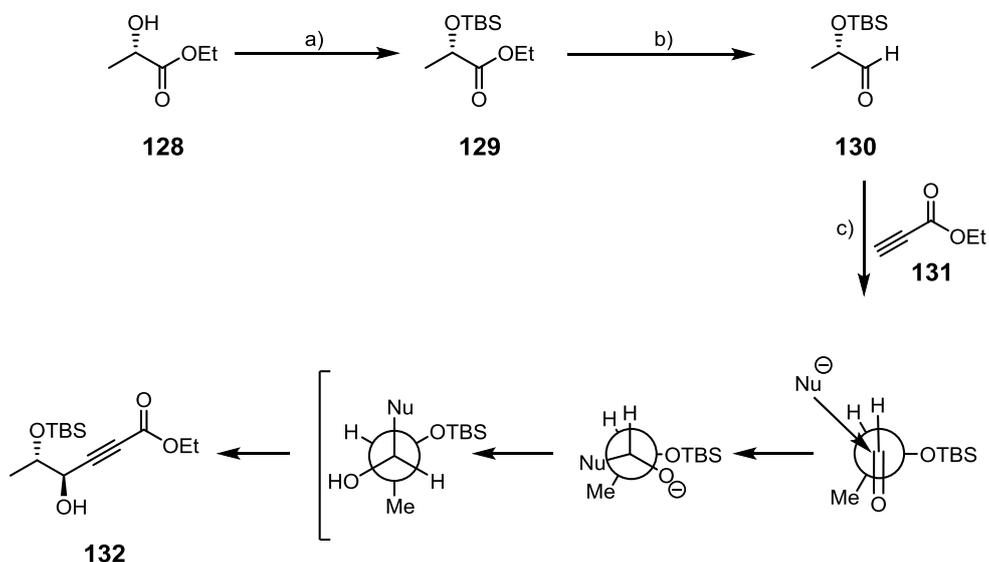


Abb. 4.41: Synthese des Alkins 132. Reaktionsbedingungen: a) TBSCl (1 eq), Imidazol (1.5 eq), DMF, RT, 40 min, 93%; b) DIBAL 1 M in Hexan (1.1 eq), CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, quant; c) *n*-BuLi 2.5 M in Hexan (1 eq), *i*-Pr₂NH (1 eq), Ethylpropiolat (1 eq), THF, -78 °C, 2 h, 77%;

Das Alkin wurde anschließend mit Red-Al zum (*E*)-Alken **133** reduziert.^[127] Damit später eine gute Abgangsgruppe für die Epoxidbildung erzeugt werden kann, wurde die freie OH-Gruppe zu einem Mesylat umgesetzt. Nachdem die TBS-Schutzgruppe mit TBAF abgespalten wurde, konnte das Epoxid **135** erhalten werden.^[128] Zum Schluss wurde der Ester mit DIBAL zum Aldehyd **27**^[129] reduziert und somit das Südwest-Fragment für die Paterson-Aldol-Reaktion erfolgreich synthetisiert (**Abb. 4.42**). Allerdings konnten bei Wiederholungen die Silane weder per Säulenchromatographie noch per Destillation entfernt werden. Selbst nach einem Wechsel zur TES-Schutzgruppe konnten die Silane nicht entfernt werden, so dass die Ausbeuten bei der Reduktion sehr schwankten und gering ausfielen.

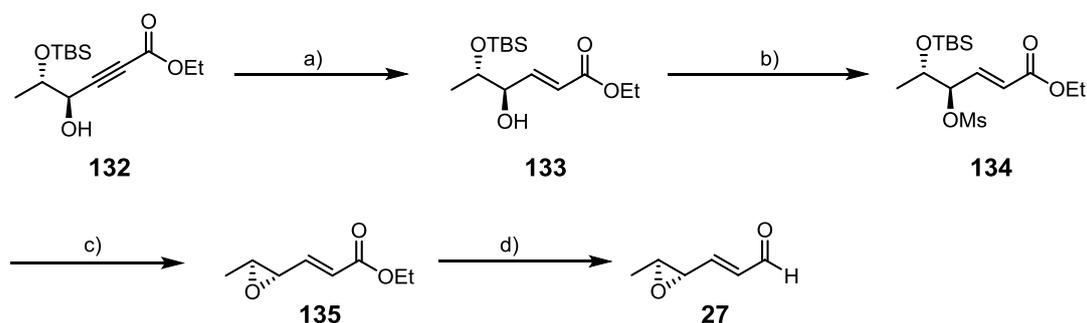
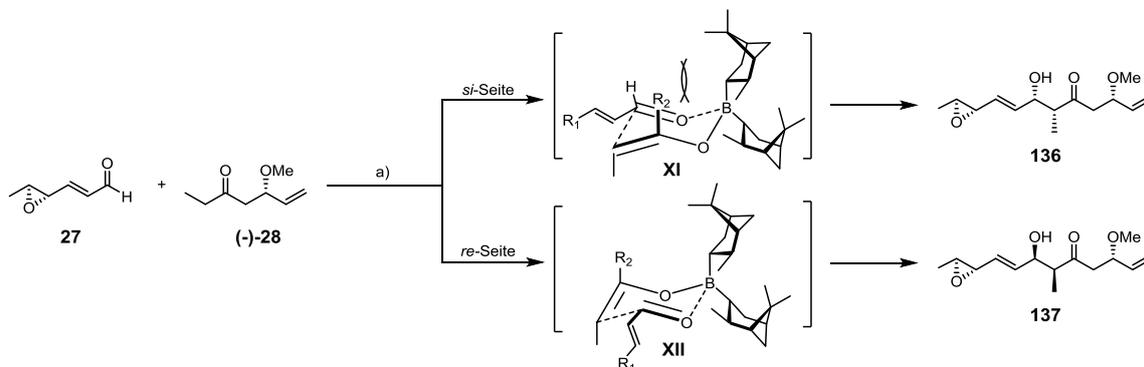


Abb. 4.42: Synthese des Südwest-Fragments 27. Reaktionsbedingungen: a) Red-Al 65% in Toluol (2 eq), THF, -78 °C, 1 h, 54%; b) MsCl (1.1 eq), NEt₃ (1.1 eq), CH₂Cl₂, -10 °C, 30 min, 91%; c) TBAF 1 M in THF (2.8 eq), THF, 0 °C, 15 min, 77%; d) DIBAL 1.2 M in Toluol (1.1 eq), CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, 13% - 84%.

4.2.9 Die Paterson-Aldol-Reaktion

Die Paterson-Aldol-Reaktion ist in der Naturstoffsynthese eine weit verbreitete Reaktion zur Herstellung von β -Hydroxyketonen.^[130] Deswegen sind viele verschiedene Reaktionsbedingungen und Vorgehensweisen in der Literatur beschrieben.^[121a, 130c, 131] So wurde festgestellt, dass das frisch hergestellte (-)-Ipc₂BOTf nicht unbedingt in einer Hexan-Lösung^[121a] verwendet werden muss, sondern dass auch eine CH₂Cl₂-Lösung zu ähnlichen Ausbeuten und Selektivitäten führt (**Abb. 4.43**, Tab. Reaktionen 1 und 2). Zudem sollte bei der Zugabe die Reihenfolge von Base und Keton beachtet werden. Bei Reaktion 3 wurde zuerst das gelöste Keton (-)-**28** gefolgt von NEt₃ zu der Reaktion gegeben und es wurde kein Produkt isoliert.^[131a] Offensichtlich muss zuerst die Base zu der (-)-Ipc₂BOTf-Lösung gegeben werden, um überschüssige Trifluormethansulfonsäure zu neutralisieren, denn sonst wird das Keton (-)-**28** durch die Säure zersetzt. Außerdem wurde festgestellt, dass die Enolisierung des Ketons (-)-**28** bei Raumtemperatur^[121b] erfolgen muss, damit dieses vollständig zum (*Z*)-Enolat umgesetzt wird.^[121a, 132] Zwar ergaben niedrige Temperaturen bessere Selektivitäten^[130b] (Reaktion 4), aber bei Reaktion 5 war die Ausbeute höher als bei Reaktion 4 und die Selektivität war mit einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 akzeptabel.

Nachdem das (*Z*)-Enolat gebildet wurde, wurde diesmal aufgrund der sterischen Hinderung der (-)-Ipc-Gruppen bevorzugt die *re*-Seite des Borenolats von der *si*-Seite des Aldehyds angegriffen, um das gewünschte Produkt **137** zu erhalten (**Abb. 4.43**).



Reaktion	Aldehyd [eq]	Keton [eq]	Base	Temperatur [°C]	d.r. ^a	Ausbeute [%]
1	1.3	1	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	-78 → 0 → -78 → -15	1:1	32
2	1.2	1	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	-78 → 0 → -78 → -20	1:1	26
3	1	1.1	NEt ₃	-78 → 0 → -78	--	--
4	2.5	1	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	-78 → RT → -78 → -20	6:1	26
5	1.2	1	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	RT → 0	3.5:1	45

a: über ¹H NMR (MeOD) bestimmt.

Abb. 4.43: Übergangszustände und Produkte der Paterson-Aldol-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) (-)-Ipc₂BH (1.44 eq), TfOH (1.58 eq), *i*-Pr₂NEt (3 eq), **27** (1.2 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 20 h, 45%, d.r. 4:1.

4.2.10 Fertigstellung des Süd-Fragments

Durch eine Evans-Tishchenko-1,3-*anti*-Reduktion^[133] des Aldoladduktes **137** mit SmI₂ konnte das gewünschte 1,3-*anti* Diol als geschütztes Monopropionat **138** erhalten werden.^[134] Durch die Zugabe von SmI₂ und Propanal wird ein Pinakol gebildet, das vermutlich den in **Abb. 4.44** angegebenen Übergangszustand eingeht.^[133]

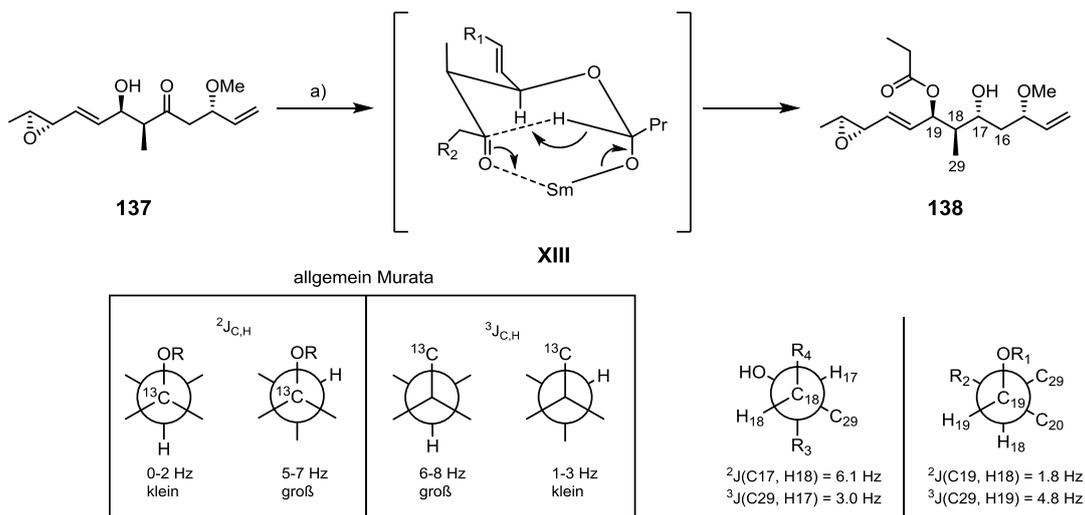


Abb. 4.44: Mechanismus und Produkt 138 der 1,3-*anti*-Reduktion sowie die Berechnung der relativen Konfiguration. Reaktionsbedingungen: Propanal (6 eq), SmI₂ 0.05 M in THF (0.5 eq), THF, -20 °C, 1 h, 31%.

Durch die Murata-Methode,^[135] die die Berechnung der relativen Konfiguration ermöglicht, konnte das gewünschte Produkt **138** mit einer Ausbeute von 31% bestätigt werden. Zwischen dem C19-Atom und dem H18-Atom wurde eine $^2J_{CH}$ -Kopplungskonstante von 1.8 Hz bestimmt, was einer *anti*-Anordnung entspricht. Die $^2J_{CH}$ -Kopplungskonstante zwischen C17 und H18 betrug 6.1 Hz, was wiederum einer *gauche*-Anordnung entspricht. Die Berechnung der $^3J_{CH}$ -Kopplungskonstante zwischen dem C29-Atom und dem H17-Atom ergab 3.0 Hz, was wieder der *gauche*-Anordnung entspräche. Leider ist die $^3J_{CH}$ -Kopplungskonstante von 4.8 Hz zwischen dem C29-Atom und dem H19-Atom weder eindeutig der *anti*- noch der *gauche*-Konformation zuzuordnen. Die ersten drei Kopplungskonstanten würden die vorgeschlagene Konfiguration bestätigen. Damit die absolute Konfiguration eindeutig bestimmt werden kann, müssten die Stereozentren durch die Mosher-Methode analysiert werden.

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

Der Alkohol **138** konnte allerdings unter Standardbedingungen weder mit TES^[134] noch mit TBS^[121b] geschützt werden (Abb 4.45). Stattdessen wurden nur Zersetzungsprodukte beobachtet. Deswegen wurde die Synthese ohne Schutzgruppen weitergeführt.

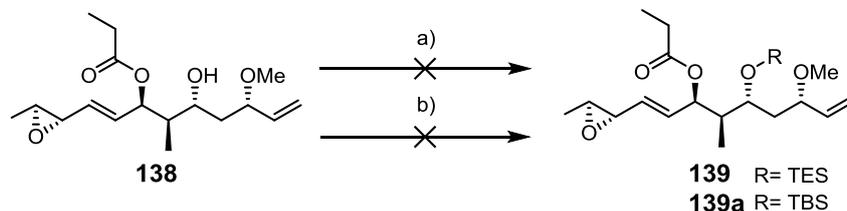


Abb. 4.45: Versuchte Silylschätzung. Reaktionsbedingungen: a) 2,6-Lutidin (4 eq), TBSOTf (3 eq), CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; b) 2,6-Lutidin (2 eq), TBSOTf (1.5 eq), CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h.

Die Phosponatgruppe, die für die geplante HWE-Reaktion später benötigt wird, wurde durch eine Veresterung mit dem entsprechenden Säurechlorid **141** eingeführt.^[136] Allerdings konnte das Keton **142** mit (*S*)-MeO-CBS nicht zum Alkohol **144** reduziert werden.^[137] Stattdessen wurde das Epoxid geöffnet. Möglicherweise schirmt die Phosphatgruppe das Keton sterisch zu sehr ab, so dass eher das Epoxid angegriffen wird und ein Alkohol entsteht.

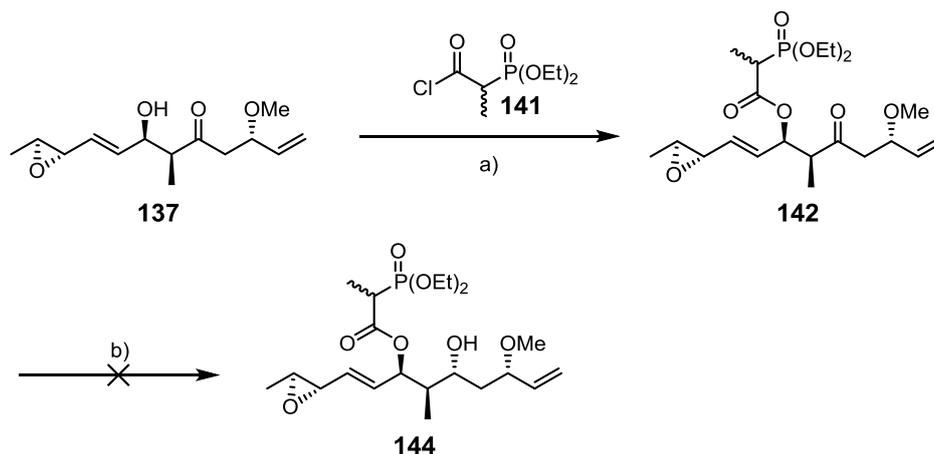


Abb. 4.46: Synthese des Süd-Fragments 144. Reaktionsbedingungen: a) Pyridin (5.1 eq), Diethylphosphonoacetylchlorid 0.4 M in THF (3 eq), THF, RT, 30 min, 88%; b) (*S*)-Diphenylprolinol (0.1 eq), B(OMe)₃ (0.125 eq), BH₃·*N,N*-Diethylaniline (1 eq), THF, -10 °C, 20 h.

In einer Testreaktion wurde das Aldolprodukt **137** mit Tetramethylammonium-triacetoxyhydridborat zum 1,3-Diol **145** umgesetzt, um das Phosphonat **140** doch noch zu erhalten.^[138] Bei der folgenden Steglich-Veresterung mit EDC^[139] konnte jedoch nur eine Mischung aus beiden Monoestern sowie dem Diester isoliert werden.

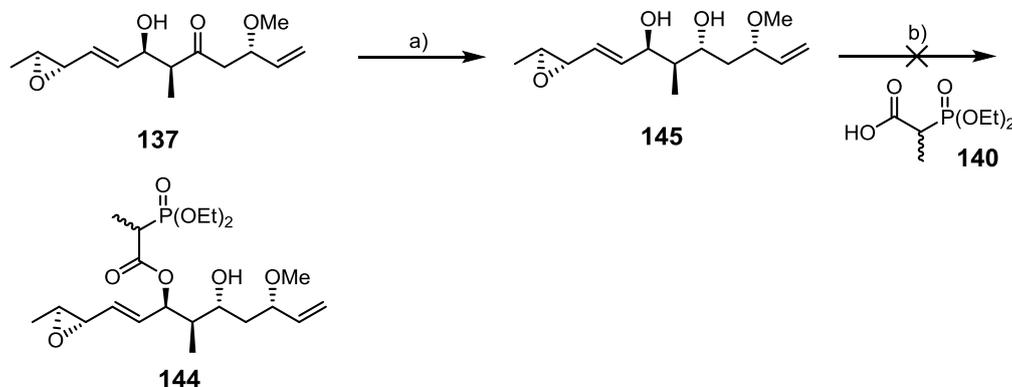


Abb. 4.47: Alternative Synthese des Süd-Fragments 144. Reaktionsbedingungen: a) $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ (5 eq), AcOH (25 eq), MeCN, $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 76%; b) **140** (1.1 eq), EDC 0.33 M in CH_2Cl_2 (2 eq), DMAP 1 M in CH_2Cl_2 (2 eq), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ -RT, 72 h.

4.2.11 Zusammenschluss von Süd- und Nord-Fragment durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.

Der Zusammenschluss des Süd-Fragments mit dem Nord-Fragment sollte durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ erfolgen.^[140] Diese Bedingungen werden, neben den Bedingungen von Masamune-Roush,^[141] für basenlabile Ausgangsverbindungen in der Naturstoffsynthese gerne verwendet. Im vorliegenden Fall führten diese jedoch nicht zum Produkt **148**, sondern zum Eliminierungsprodukt des Süd-Fragments (**Abb. 4.48**). Aus diesem Grund wurde die Reaktion nach Masamune-Roush mit LiCl und DBU als Base durchgeführt.^[136] Auch unter diesen Bedingungen wurde das Eliminierungsprodukt des Süd-Fragments beobachtet. Offensichtlich sind die α -Protonen des Ketons zu acide, so dass schon recht schwache Basen genügen, um dort zu deprotonieren. Daraufhin wurde das Keton **142** mit NaBH_4 zum Alkohol **147** reduziert, welcher anschließend wieder mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in der HWE-Reaktion umgesetzt wurde. Diesmal wurde nicht das Eliminierungsprodukt des Süd-Fragments beobachtet, sondern zum einen die eingesetzten Edukte reisoliert und zum anderen ein nicht näher charakterisiertes Zersetzungsprodukt des Aldehyds erhalten. Die Reaktion unter Einsatz von NaH ^[142] als agierender Base führte zum gleichen Ergebnis.

Synthesestudien zur Totalsynthese von Maltepolid E

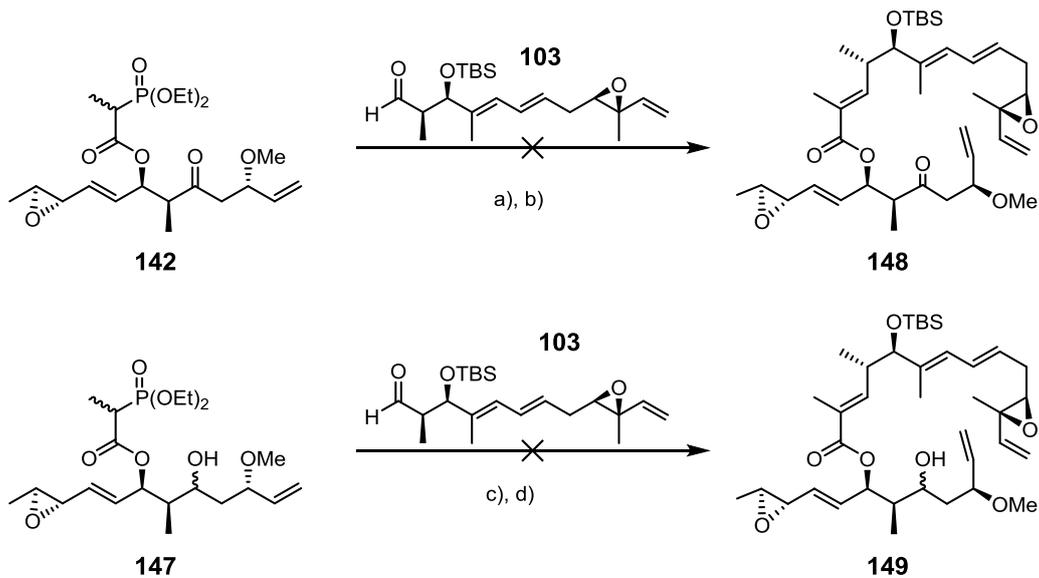


Abb. 4.48: Versuchte Darstellung von **123** und **125** durch die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) **142** (1.9 eq), Ba(OH)₂ (0.8 eq), THF, THF/H₂O (40:1), RT, 12 h; b) **142** (4.2 eq), LiCl (1.2 eq), DBU (1 eq), CH₃CN, RT, 22 h; c) **103** (2.7 eq), Ba(OH)₂ (0.8 eq), THF, THF/H₂O (40:1), RT, 12 h; d) **103** (1 eq), NaH 60% Dispersion in Mineralöl (1.1 eq), THF, 0 °C, 1.5 h, RT, 1.5 h.

Somit ist die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion nicht geeignet, um das Süd-Fragment mit dem Nord-Fragment zu verknüpfen. Eine Alternative zur Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion könnte die Wittig-Reaktion sein. Zwar sind die Bedingungen der Wittig-Reaktion nicht optimal für basenlabile Verbindungen, aber das in der Arbeitsgruppe von Kalesse fertiggestellte Angiolam A^[143] enthält eine ähnliche Teilstruktur wie bei einem Zwischenprodukt des Maltepolids E (**Abb. 4.49**). Diese Bedingungen führten beim Angiolam A zum gewünschten Produkt. Allerdings könnten trotzdem Eliminierungsreaktionen stattfinden.

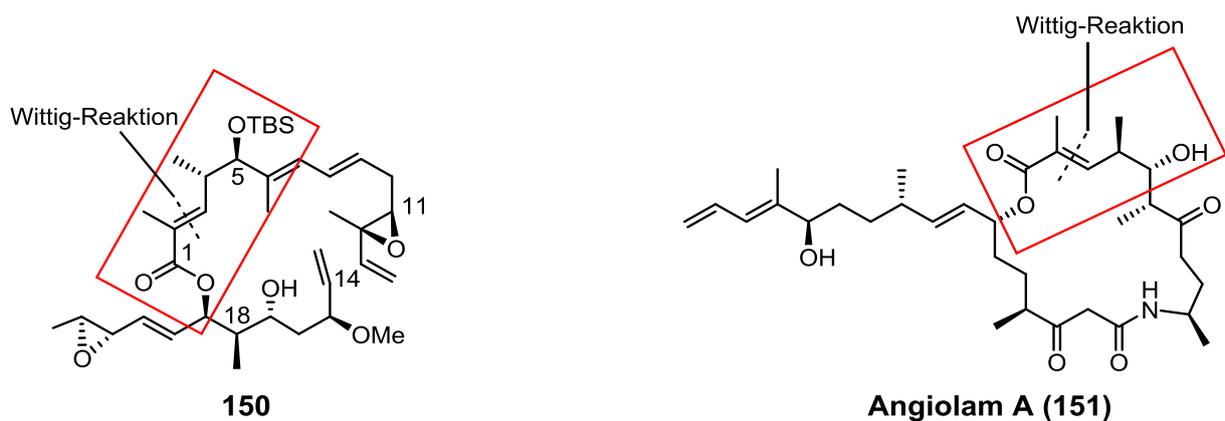


Abb. 4.49: Zwischenprodukt **150** zum Maltepolid E (**8**) und Angiolam A (**151**) im Vergleich.

Zum Ausschluss möglicher Nebenreaktionen wurden Testreaktionen durchgeführt. So wäre z.B. bei der Synthese des Wittigsalzes denkbar, dass die nukleophile Substitution des Tributylphosphins nicht an der C-Br-Bindung stattfindet, sondern stattdessen das Epoxid oder die allyl-ständige Doppelbindung nukleophil angegriffen wird. Diese Nebenreaktionen konnten jedoch durch Testreaktionen ausgeschlossen werden. Es wurde nur das Wittigsalz **156** erhalten. Dabei wurden die Reaktionsbedingungen der ersten durchgeführten Wittig-Testreaktion von der Synthese des Angiolams A^[143] übernommen; darüber hinaus wurde DBU als Base in einer weiteren Testreaktion verwendet (**Abb. 4.50**).

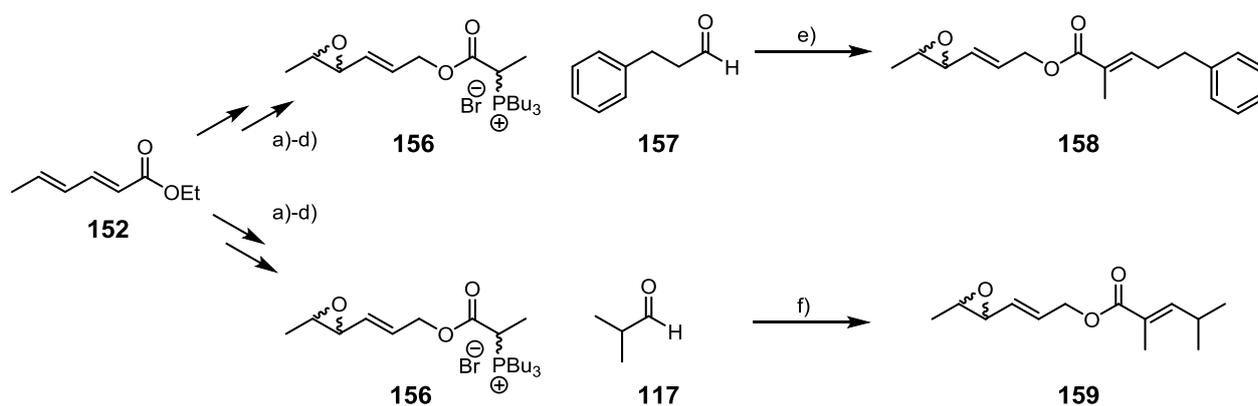


Abb. 4.50: Durchgeführte Testreaktionen zur Wittig-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) *m*-CPBA 70-77% in H₂O (1.25 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 72 h, quant.; b) DIBAL 1 M in THF (4 eq), CH₂Cl₂, -78 °C, 1.5 h, quant.; c) 2-Bromopropionsäure (2.5 eq), EDC (2.5 eq), DMAP (1 eq), CH₂Cl₂, 0 °C-RT, 1.5 h, 44%; d) PBu₃ (1.2 eq), CH₃CN, RT, 7 h, quant.; e) 3-Phenylpropionaldehyd (1.5 eq), KOBu-*t* 1 M in THF (1 eq), 0 °C-RT, 1.5 h, 23%; f) *iso*-Butanaldehyd (3 eq), DBU (1.2 eq), CH₃CN, RT, 28 h, 19%.

Aufgrund der erfolgreich durchgeführten Testreaktionen zu der Wittig-Reaktion, sollte die Syntheseroute dahingehend angepasst und durchgeführt werden. Allerdings konnte dies im Rahmen dieser Dissertation nicht mehr realisiert werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Totalsynthese des Maltepolids E. Es wurde aus dem Myxobakterienstamm *Sorangium cellulosum* So ce1485 isoliert und zeigte eine biologische Aktivität von $3.5 \mu\text{g mL}^{-1}$ auf L929 Mausfibroblasten. Trotz der moderaten biologischen Aktivität stellt das Maltepolid E ein interessantes Forschungsobjekt in der Krebsforschung dar, weil bei sich teilenden, transformierten Krebszelllinien ungewöhnliche morphologische Änderungen beobachtet werden konnten. Diese Testergebnisse lassen darauf schließen, dass Maltepolid E inhibierend auf die Mitose der Krebszellen wirkt und damit ein neues, noch wenig untersuchtes Target besitzt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Ansätze für die Totalsynthese von Maltepolid E untersucht. Dabei stand aufgrund fehlender Stereoinformation die leichte Zugänglichkeit der verschiedenen Stereozentren des Maltepolids E durch katalytische Reaktionen im Vordergrund. Gegen Ende dieser Arbeit konnte die Synthese nach Publikation der absoluten Stereochemie angepasst werden und der Fokus verlagerte sich auf eine leicht reproduzierbare Totalsynthese. Abgesehen von der Ringschlussmetathese und der Shiina-Veresterung konnten die angestrebten Schlüsselreaktionen durchgeführt oder getestet werden und die beiden angestrebten Hälften des Maltepolids E hergestellt werden. Die längste lineare Sequenz bei der Synthese des Nord-Fragments **103** lag bei 15 Stufen und lieferte eine Gesamtausbeute von 2.5%. Bei der Synthese des Süd-Fragments **147** waren es 9 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9% (**Abb. 5.1**).

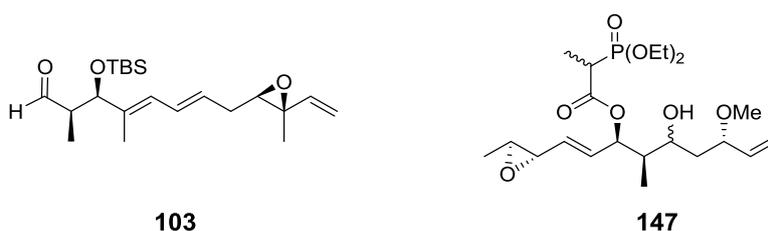


Abb. 5.1: Nord- und Süd-Fragment des Maltepolids E.

Zusammenfassung und Ausblick

Bei der Synthese des Nord-Fragments mit unbekannter Stereochemie wurde die gute Selektivität der asymmetrischen Mukaiyama-Aldol-Reaktion (**46**), wie von Kobayashi publiziert, bestätigt (**Abb. 5.2**).

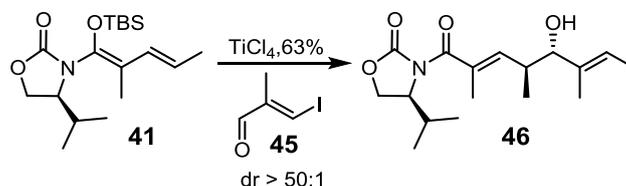


Abb. 5.2: Vinyloge asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Reaktion.

Auch die zwei durchgeführten Stille-Kupplungen lieferten das gewünschte Produkt **60** bzw. **61** in akzeptablen Ausbeuten von 37% bzw. 36%. Dabei hat sich gezeigt, dass das Carbonat als Abgangsgruppe für die Stille-Kupplung gut geeignet ist. Die Synthese des Stannans **51** konnte jedoch nicht reproduziert werden, so dass diese vielversprechende Syntheseroute nicht beendet werden konnte und somit verworfen werden musste (**Abb. 5.3**).

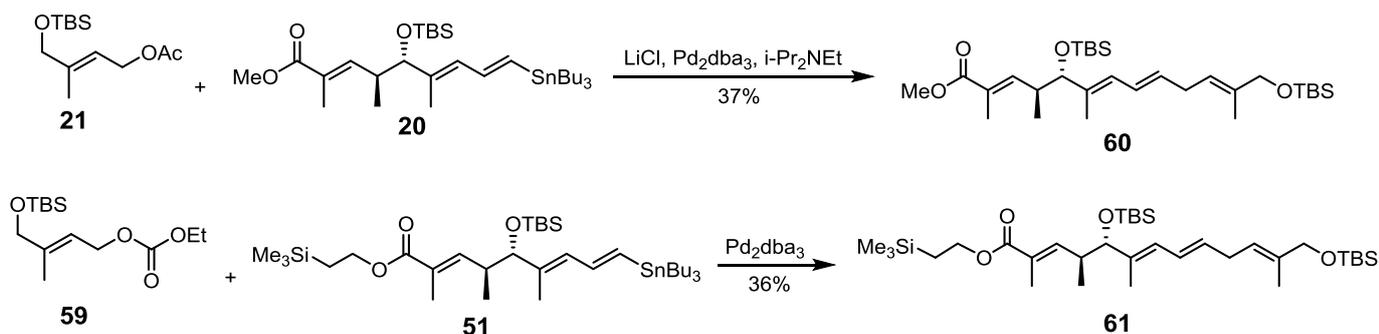


Abb. 5.3: Stille-Kupplungen und nicht reproduzierbares Stannan **51**.

Bei der Synthese des Nord-Fragments mit bekannten Stereozentren stand die Julia-Kocienski-Olefinierung in Gegenwart eines Epoxides im Mittelpunkt. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass diese Reaktion gute (*E*)-Selektivitäten ergibt und ohne Epoxidöffnung durchgeführt werden kann. Außerdem wurde eine Eintopfsynthese des Sulfons **85** entwickelt, bei der in einem Schritt das Grundgerüst des Nordost-Fragments aufgebaut wird und ungewünschte Nebenreaktionen minimiert werden. Zusätzlich konnte der Einfluss des Sulfons auf die Elektrophilie des Tetrazolrings gezeigt werden. Dadurch wurden Reaktionen entweder ganz verhindert oder die Reaktionszeiten verkürzt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Sulfid **96** in Anwesenheit eines allylständigen Epoxids nicht zum Sulfon **97** oxidiert werden kann (**Abb. 5.4**).

Zusammenfassung und Ausblick

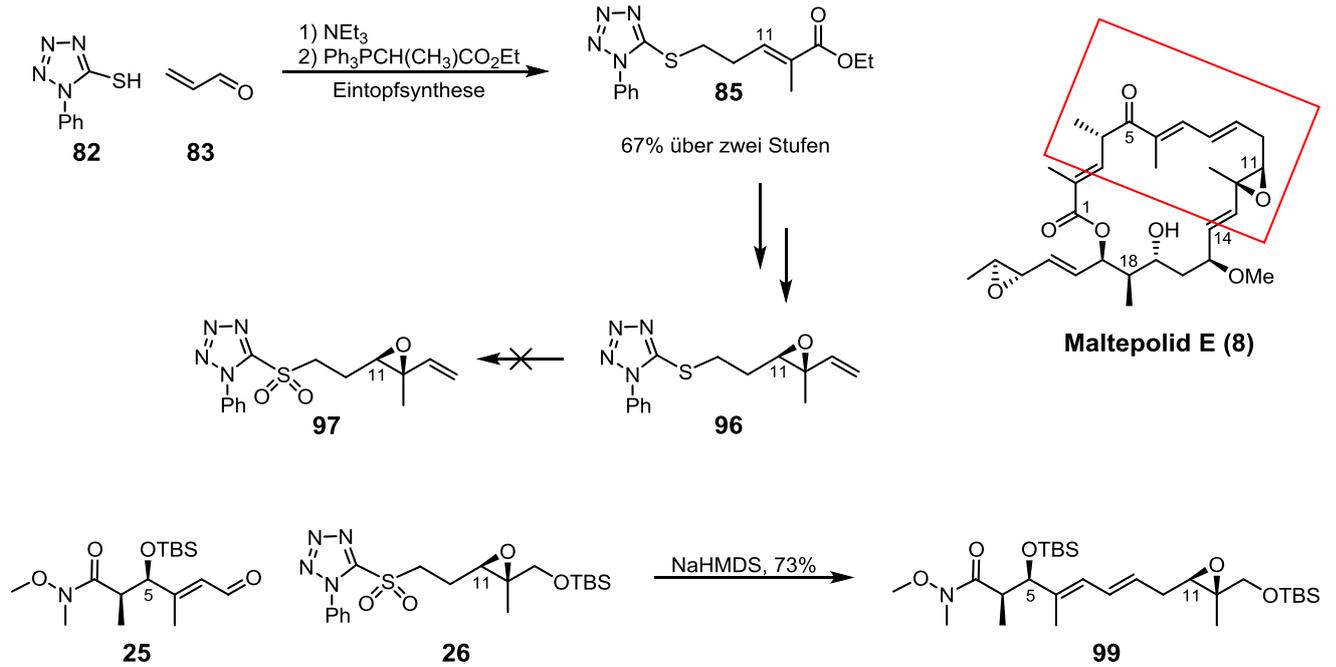


Abb. 5.4: Besonderheiten bei der Synthese des Sulfons **97** und erfolgreich durchgeführte Julia-Kocienski-Olefinierung.

Auch die Eignung des Carbonats als Schutzgruppe für primäre Alkohole konnte dargelegt werden. In den durchgeführten Reaktionen tolerierten diese bis auf Reduktionsmittel alle verwendeten Reaktionsbedingungen und ließen sich leicht mit K_2CO_3 abspalten (**Abb. 5.5**).

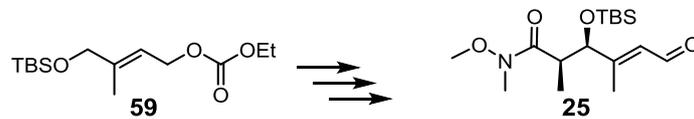


Abb. 5.5: Synthese des Aldehyds **25** mit einem Carbonat als Schutzgruppe.

Zusammenfassung und Ausblick

Bei der Verknüpfungsreaktion des Südwest-Fragments **22** mit dem Südost-Fragment **23** wurde deutlich, dass die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung nicht verwendet werden konnte, da man unter diesen Bedingungen nur Zersetzungsprodukte erhielt. Auch die durchgeführten *anti*-Aldol-Reaktionen lieferten nicht die von Heathcock *et al.* publizierte Selektivität. Bei einer Wiederholung dieser Reaktion empfiehlt es sich weitere Reaktionsbedingungen zu testen. Außerdem sollten alle Produkte vollständig charakterisiert werden, um die Diastereomerenverhältnisse eindeutig bestimmen zu können (**Abb. 5.6**).

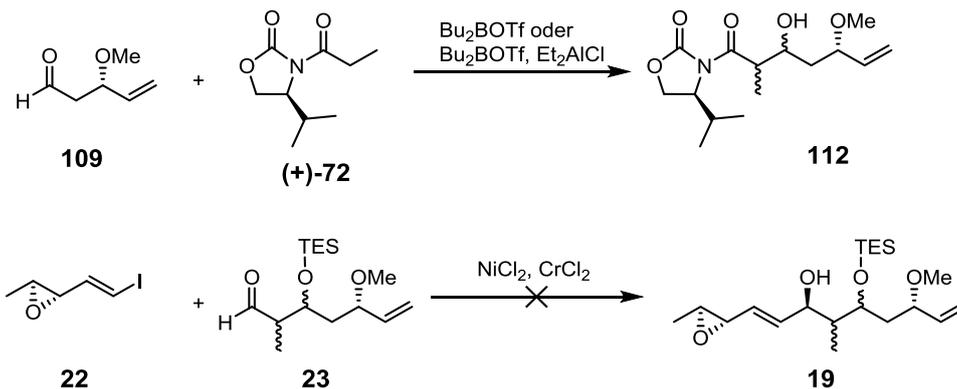


Abb. 5.6: *Anti*-Aldol-Reaktion und versuchte Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung.

Allerdings konnte das Süd-Fragment **137** stattdessen durch eine Paterson-Aldol Reaktion mit einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 und einer Ausbeute von 45% erfolgreich hergestellt werden (**Abb. 5.7**).

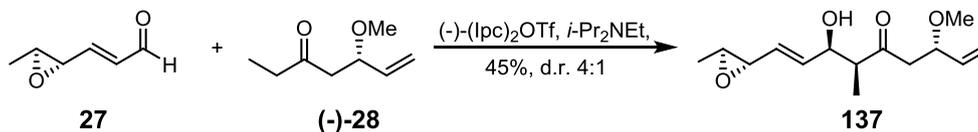


Abb. 5.7: Paterson-Aldol-Reaktion.

Bedauerlicherweise fand bei der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion unter milden Bedingungen ein Zusammenschluss von Nord- und Süd-Fragment nicht statt. Eine Alternative zur Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion könnte die bereits erwähnte Wittig-Reaktion sein (Abb. 5.8).

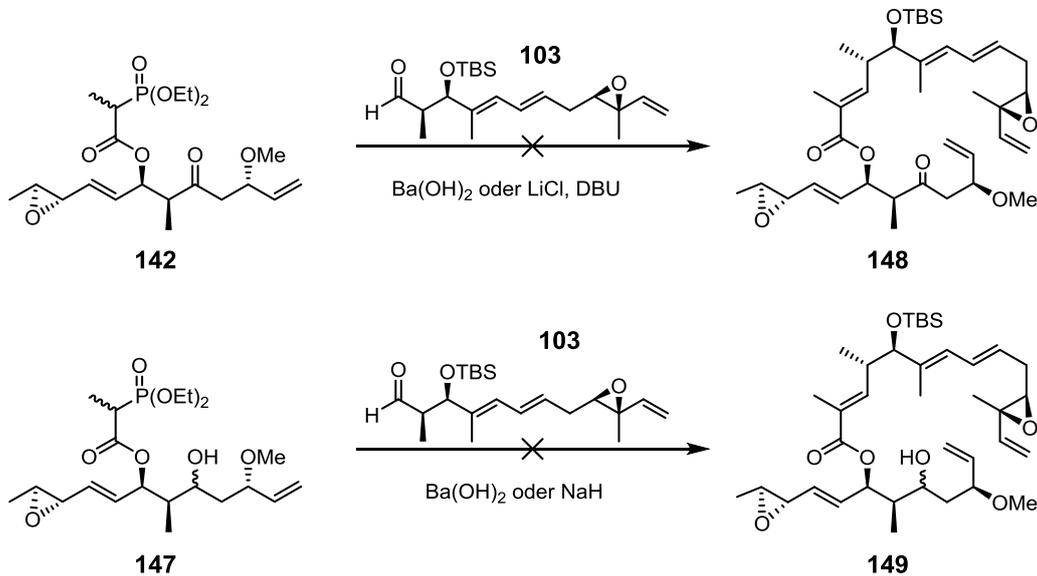


Abb. 5.8: Erfolgreiche Horner Wadsworth Emmons Reaktion.

Hierzu wurden bereits Testreaktionen (siehe Kapitel 4.2.11) durchgeführt, deren Produkte in vergleichbaren Ausbeuten erhalten werden konnten. Bei der erforderlichen Anpassung der Syntheseroute könnte direkt eine *anti*-Reduktion mit SmI_2 und 2-Bromopropanal durchgeführt werden. Somit könnte in einem Schritt sowohl das Keton diastereoselektiv reduziert als auch der benötigte Ester hergestellt werden. Die darauffolgende Umsetzung mit Tributylphosphin zum Wittigsalz und die anschließende Wittig-Reaktion könnten entweder in einer Eintopfsynthese oder in zwei separaten Reaktionen durchgeführt werden. Falls sich das gewünschte Produkt **149** bildet, müsste die TBS-Schutzgruppe abgespalten und der Alkohol zum Keton reduziert werden. Die letzte Stufe wäre eine Ringschlussmetathese, welche zum fertigen Maltepolid E (**8**) führen würde (Abb. 5.9).

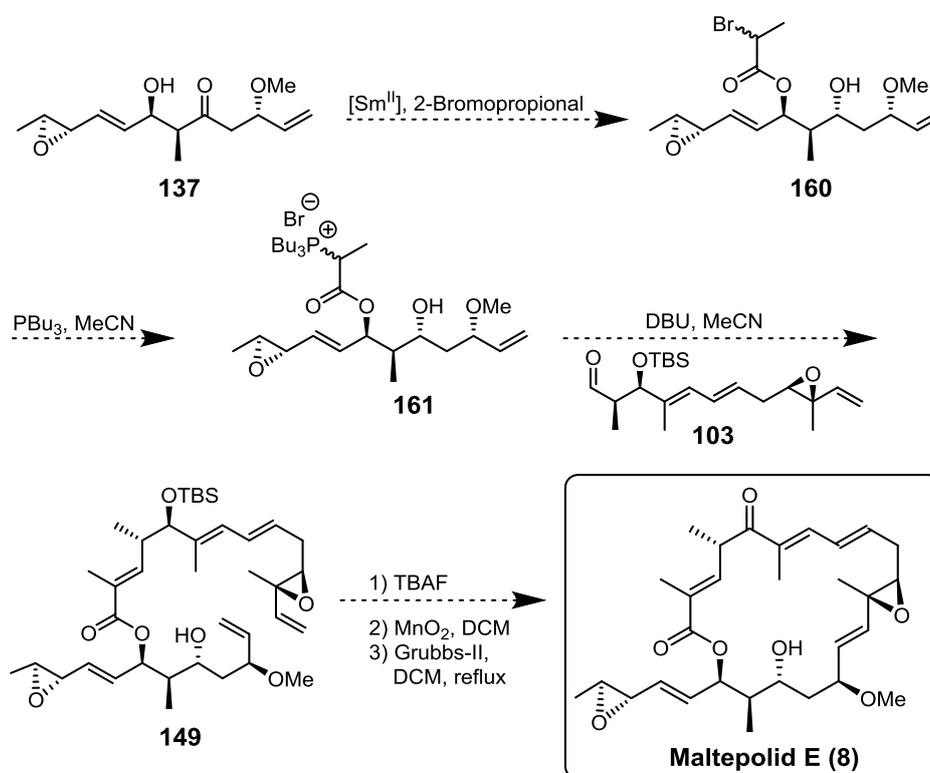


Abb. 5.9: Alternativer Syntheseweg zum Maltepolid E mit der Wittig-Reaktion als Verknüpfungsreaktion.

Alternativ zur Olefinierung als Verknüpfungsreaktion des Nord-Fragments **103** mit dem Süd-Fragment, könnte -wie in Kapitel 3 bereits erwähnt- die Shiina-Veresterung durchgeführt werden. Dafür müsste das Nord-Fragment durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion oder eine Wittig-Reaktion um eine Methylacrylsäureeinheit erweitert werden. Nach erfolgreicher Veresterung und der Reduktion des Ketons würde die Totalsynthese von Maltepolid E, wie oben beschrieben, beendet werden (**Abb. 5.10**).

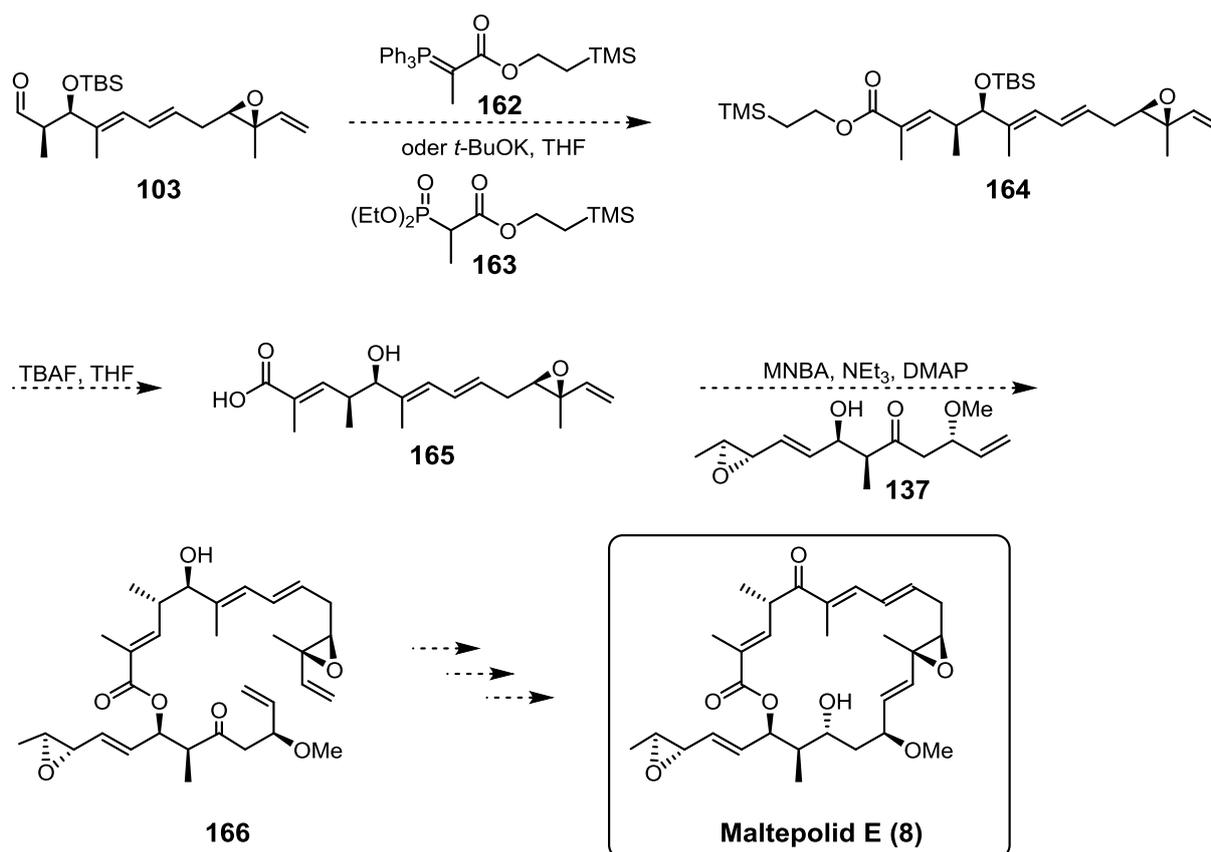


Abb. 5.10: Alternativer Syntheseweg zum Maltepolid E mit der Shiina-Veresterung als Verknüpfungsreaktion.

Im Großen und Ganzen konnte in dieser Arbeit ein sehr guter Überblick darüber verschafft werden, welche synthetischen Ansätze für die Synthese von Maltepolid E sinnvoll sind und weiter verfolgt werden sollten, und welche in diesem Fall ungeeignet sind.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Bedingungen

6.1.1 Qualität der verwendeten Chemikalien

Alle sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasgefäßen unter Schutzgasatmosphäre (Argon) und mit trockenen Lösungsmitteln durchgeführt.

Reagenzien: Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Merck, Aldrich, Acros, ABCR, TCI Europe oder Riedel-de-Häen in der Qualität „zur Synthese“ oder höherer Reinheit bezogen. Sofern Edukte oder Reagenzien einer besonderen Vorbehandlung unterzogen wurden, ist dies in der Versuchsvorschrift erwähnt.

Lösungsmittel: Die verwendeten Lösungsmittel wurden von den Firmen Merck, Aldrich, Acros und ABCR bezogen. Wasserfreie Lösungsmittel bzw. Reagenzien sind im Text mit abs. Lösungsmittel gekennzeichnet.

6.1.2 Analytik und Chromatographie

^1H NMR-Spektren wurden mit den Geräten AMX 700, DMX 600, AMX 500, ARX 400 oder DPX 300 der Firma Bruker aufgenommen. Die chemischen Verschiebung δ ist in [ppm] und relativ zu CDCl_3 ($\delta = 7.26$) und MeOD ($\delta = 3.31$) angegeben, die Kopplungskonstante J in [Hz].

Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplett, ddd = doppeltes Doppeldublett.

^{13}C NMR-Spektren wurden mit den Geräten AMX 700, DMX 600, AMX 500, ARX 400 oder DPX 300 der Firma Bruker aufgenommen. Die chemischen Verschiebung δ ist in [ppm] und relativ zu CDCl_3 ($\delta = 7.26$) und MeOD ($\delta = 3.31$), angegeben.

Drehwerte wurden bei Raumtemperatur mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 241 MC und einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natriumlampe) in einer 1 mL Quarzglaszelle gemessen.

Die Konzentration (c in 10 mg/mL) und das Lösungsmittel der Messsubstanz sind angegeben.

Die hochauflösenden Massenspektren (HRMS) wurden unter Verwendung des Elektronen-Spray-Ionisations-Verfahrens (ESI) mit einem Microman LCT Massenspektrometer der Firma

Experimenteller Teil

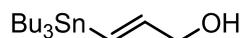
Waters im Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover gemessen. Die Injektion in die ESI erfolgte im LOOP-Modus in einer Alliance2695 HPLC-Anlage der Firma Waters.

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254, 20×20 cm, zurechtgeschnitten auf etwa 2.5×7.5 cm, Schichtdicke 0.2 mm (Fluka) verwendet. Die Flecken wurden durch ein Fluoreszenztestgerät bei einer Wellenlänge von 254 nm oder durch Anfärben mit Tauchreagenzien (Kaliumpermanganat oder Cersulfat) sichtbar gemacht.

Die Säulenchromatographie wurde nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie mit Kieselgel der Firma Merck (Korngröße 40 – 60 μm , 60 Å) bei schwachem Überdruck durchgeführt.

6.2 Versuchsvorschriften

Stannan **31**



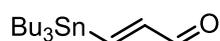
CuCN (492 mg, 5.5 mmol, 1.2 eq) wurde in abs. THF (6 mL) bei -78 °C vorlegt. Es wurde langsam *n*-Buli (4.6 mL, 11 mmol, 2.4 eq, 2.5 M in Hexan) zur Suspension hinzugegeben und die leicht gelbe Lösung zuerst 5 min bei -78 °C und dann 10 min bei -30 °C rühren gelassen. Bei -78 °C wurde langsam zuerst Bu₃SnH (3 mL, 3.24 g, 11 mmol, 2.4 eq) und anschließend Propargylalkohol (270 µl, 257 mg, 4.6 mmol, 1 eq) in abs. THF (2 mL) zur entstandenen gelben Lösung hinzugegeben. Die bräunliche trübe Lösung wurde 17 h bei -30 °C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte bei -30 °C durch Zugabe von 6 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung und 3 mL 25%iger NH₃-Lösung. Nachdem die Lösung sich auf RT erwärmt hatte, wurde die organische Phase 1×10 mL mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der trüben Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE+1% NEt₃, PE/EtOAc 25:1+ 1% NEt₃). Es wurde ein klares Öl mit einer Ausbeute von 1.2 g (3.36 mmol, 73%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.78 - 1.01 (m, 17 H), 1.29 (dq, *J*=14.7, 7.2 Hz, 7 H), 1.41 - 1.61 (m, 8 H), 4.16 (d, *J*=3.0 Hz, 2 H), 6.06 - 6.29 (m, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 9.5, 13.7, 27.3, 29.1, 66.4, 128.3, 147.1.

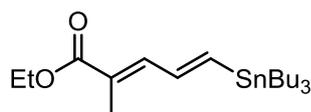
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[38a]

Aldehyd **33**



Zum Alkohol **31** (1.1 g, 3.19 mmol, 1 eq) in abs. CH₂Cl₂ (20 mL) wurde MnO₂ (5.5 g, 63.8 mmol, 20 eq) gegeben und 19 h bei RT gerührt. Der schwarze Niederschlag wurde über Watte und Celite abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 1.1 g (3.14 mmol, 98%) erhalten.^[144] Das Rohprodukt wurde ohne Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

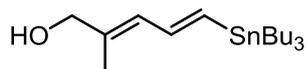
Ester **34**



Siehe Literatur D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton *Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9447.^[40c]

Ausbeute: 1.3 g (3.06 mmol, 97%), gelb-grüne Flüssigkeit.

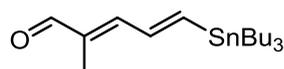
Alkohol **35**



Siehe Literatur M. R. Webb *et al. Tetrahedron* **2008**, *64*, 4789.^[39]

Ausbeute: 1.1 g (2.88 mmol, 94%), trübe Flüssigkeit.

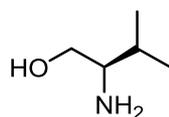
Aldehyd **36**



Siehe Literatur M. R. Webb *et al. Tetrahedron* **2008**, *64*, 4789.^[39]

Ausbeute: 641 mg (1.66 mmol, 58%), gelbe Flüssigkeit.

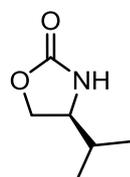
Reduktion von L-Valin **37**



Siehe Literatur C.-D. Lu, A. Zakarian *Org. Synth.* **2008**, *85*, 158.^[145]

Ausbeute: 8.9 g (86.2 mmol, quant.), klare Flüssigkeit.

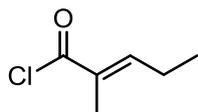
Synthese von (*S*)-4-isopropylloxazolidin-2-on **38**



Siehe Literatur C.-D. Lu, A. Zakarian *Org. Synth.* **2008**, *85*, 158.^[145]

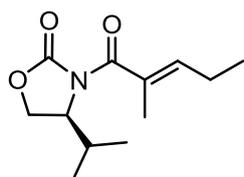
Ausbeute: 10.1 g (78.3 mmol, 91%) bräunlicher Feststoff.

Synthese von (*E*)-2-Methyl-2-pentenoylchlorid **39**



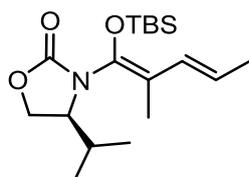
2-Methyl-2-pentenoylsäure (10 g, 88 mmol, 1 eq) wurde in abs. Et₂O (50 mL) gelöst und mit 2 katalytischen Tropfen DMF versetzt. Anschließend wurde Oxalylchlorid (14.8 mL, 175 mmol, 22.2 g, 2 eq) zur Lösung gegeben und so lange bei RT gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr stattgefunden hat. Zur Reinigung wurde die leicht orange Lösung fraktionell destilliert (Dampftemperatur 53 °C, Ölbadtemperatur 90 °C, Druck 15 mbar). Es wurde eine klare Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 10.8 g (81.5 mmol, 93%) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Synthese von (*S*, *E*)-4-isopropyl-3-(2-methylpent-2-enoyl)oxazolidin-2-on **40**



Amid **38** (10.1 g, 78.3 mmol, 1 eq) wurde in abs. THF (500 mL) bei -78 °C vorgelegt. Anschließend wurde *n*-BuLi (32.8 mL, 82.2 mmol, 1.05 eq, 2.5 M in Hexan) langsam zur Lösung gegeben und 5 min bei -78 °C gerührt. Danach wurde zur milchigen Lösung langsam 2-Methyl-2-pentenoylchlorid **39** (10.8 g, 81.5 mmol, 1.04 eq) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 50 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde mit 2×250 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 17.8 g (78.9 mmol, quant.) erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.^[146]

Vinylketen **41**



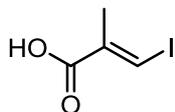
Gemischtes Anhydrid **40** (17.8 g, 78.9 mmol, 1 eq) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in abs. THF (200 mL) vorgelegt. Anschließend wurden NaHMDS (59 mL, 118.3 mmol, 1.5 eq, 2 M in THF) langsam zur Lösung gegeben und 90 min gerührt. Danach wurde TBSCl (35.6 g, 236.7 mmol, 3 eq) zur bräunlichen Lösung gegeben und weitere 30 min gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 20 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde mit 50 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase wurde jeweils mL 50 mit H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das erhaltene braune Öl wurde am HV getrocknet. Es wurde ein braunes Öl mit einer Ausbeute von 25.1 g (74 mmol, 94%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 0.03 - 0.13 (m, 6 H), 0.76 - 0.95 (m, 19 H), 1.63 - 1.75 (m, 6 H), 1.77 - 1.96 (m, 1 H), 3.96 - 4.09 (t, $J=8.6$ Hz, 1 H), 4.16 - 4.32 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H), 5.52 (dq, $J=8.8, 6.6$ Hz, 1 H), 6.12 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -3.7, 12.0, 16.1, 18.5, 25.4, 29.2, 59.1, 64.2, 114.7, 123.8, 128.0, 134.5, 155.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[42b]

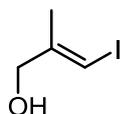
Synthese von (*E*)-3-Iodo-2-methylacrylsäure **42**



Siehe Literatur R. Baker; J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 47-65.^[147]

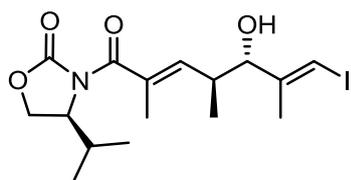
Ausbeute: 9 g (42.3 mmol, 42%), gelbliche Kristalle.

Reduktion zu (*E*)-3-Iodo-2-methylprop-2-en-1-ol **43**



Siehe Literatur R. Baker; J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 47-65.^[147]

Ausbeute: 2.9 g (14.7 mmol, 35%), klare Flüssigkeit.

Mukaiyama-Aldol zu **46**

Zu einer Lösung von (*E*)-3-Iodo-2-methylprop-2-en-1-ol **43** (2.9 g, 14.7 mmol, 1 eq) in abs. CH₂Cl₂ (25 mL) wurde MnO₂ (8.3 g, 98.6 mmol, 6.3 eq) gegeben und 3 d bei RT gerührt. Der schwarze Niederschlag wurde über Watte und Celite abfiltriert und mit 85 mL abs. CH₂Cl₂ gewaschen. Diese Lösung wurde in der nachfolgenden Reaktion ohne Charakterisierung weiter eingesetzt. Der in abs. CH₂Cl₂ gelöster Aldehyd wurde bei -78°C vorgelegt. Danach wurde langsam Titanchlorid (7.35 mL, 7.35 mmol, 1 eq, 1 M in CH₂Cl₂) zur Lösung gegeben. Darauf folgend wurde langsam in abs. CH₂Cl₂ (3 mL) gelöstes Vinylketen **41** (2.49 g, 7.35 mmol, 1 eq) zu der rötlich-trüben Lösung getropft und 18 h bei -50 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 40 mL einer 1:1 Mischung gesättigter K-Na-Tartrat-Lösung/ gesättigter NaHCO₃ Lösung. Es fiel ein weißer Feststoff aus. Es wurde solange bei RT CH₂Cl₂ und H₂O zu Suspension gegeben, bis sich der weiße Niederschlag löste. Die wässrige Phase wurde mit 3×50 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der bräunlichen Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 3:1). Es wurde ein oranges Öl mit einer Ausbeute von 1.9 mg (4.54 mmol, 63%) erhalten.

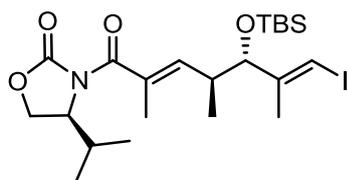
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.5^{\circ}$ (c = 2.54; CH₂Cl₂)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 0.81 - 0.87 (m, 5 H), 0.92 (dd, *J*=6.9, 3.7 Hz, 7 H), 1.86 (d, *J*=0.9 Hz, 3 H), 1.96 (d, *J*=1.3 Hz, 3 H), 2.26 - 2.40 (m, 1 H), 2.65 - 2.80 (m, 1 H), 4.10 (q, *J*=7.1 Hz, 1 H), 4.18 (dd, *J*=9.0, 5.6 Hz, 1 H), 4.34 (t, *J*=8.9 Hz, 1 H), 4.56 (ddd, *J*=8.9, 5.5, 4.5 Hz, 1 H), 5.70 (dd, *J*=10.1, 1.5 Hz, 1 H), 6.24 (s, *J*=0.9 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 14.1, 15.2, 16.0, 17.8, 18.9, 28.4, 38.0, 58.1, 63.5, 80.2, 80.9, 132.4, 140.2, 147.3, 154.6, 171.2.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₆H₂₄NO₄NaI (M+Na⁺): 444.0648, gefunden 444.0649.

Schützung zu **47**



Alkohol **46** (1.8 g, 4.3 mmol, 1 eq) und 2,6-Lutidin (1.2 mL, 1.1 g, 10.3 mmol, 2.4 eq) wurden unter Argon in abs. CH₂Cl₂ (15 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden TBSOTf (1.2 mL, 1.4 g, 5.16 mmol, 1.2 eq) hinzugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 3 mL H₂O. Die organische Phase wurde jeweils 10 mL mit 1 M-HCl-Lösung und 10 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des braunen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 1.9 g (3.6 mol, 84%) erhalten.

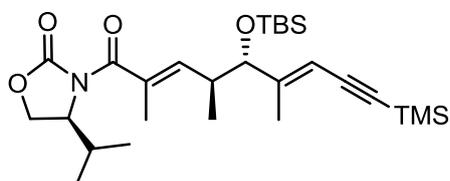
$[\alpha]_D^{25} = -9.1^\circ$ (c = 2.78, CH₂Cl₂)

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: -0.05 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.83 - 0.85 (m, 9 H), 0.87 - 0.91 (m, 9 H), 1.76 - 1.79 (m, 3 H), 1.90 (d, *J*=1.5 Hz, 3 H), 2.31 - 2.41 (m, 1 H), 2.65 (dq_{in}, *J*=9.8, 6.8, Hz, 1 H), 3.97 (d, *J*=6.5 Hz, 1 H), 4.17 (dd, *J*=9.0, 4.8 Hz, 1 H), 4.29 (t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.43 - 4.49 (m, 1 H), 5.82 (dd, *J*=9.8, 1.4 Hz, 1 H), 6.13 - 6.19 (s, 1 H).

¹³C NMR (126 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: -5.1, -4.9, 14.3, 14.9, 16.4, 17.9, 19.8, 25.7, 28.2, 36.5, 58.3, 63.4, 79.0, 81.2, 131.7, 139.9, 149.0, 153.3, 171.6.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₃₈NO₄NaISi (M+Na⁺): 558.1513, gefunden 558.1513.

Sonogashira-Kupplung zu **48**



CuI (100 mg, 0.53 mmol, 20 mol%) und frisch hergestelltes Pd(PPh₃)₄ (305 mg, 0.26 mmol, 10 mol%) wurden in *i*-Pr₂NH (5 mL) bei 0 °C vorgelegt. Danach wurde Vinyljodid **47** (1.4 g, 2.64 mmol, 1 eq) gelöst in *i*-Pr₂NH (5 mL) zuerst zur Lösung getropft und später Trimethylsilylacetylen (0.74 mL, 5.28 mmol, 2 eq). Nachdem die Lösung 13 h bei RT gerührt wurde, wurde die Suspension mit 50 mL Et₂O verdünnt, über Celite filtriert und der schwarz braune Feststoff mit Et₂O gewaschen. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der braun-schwarze Rückstand wurde über

Experimenteller Teil

Säulenchromatographie gereinigt (PE/EtOAc 10:1). Es wurde eine braune Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 1.3 g (2.5 mmol, 96%) erhalten.

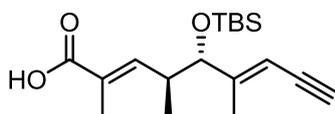
$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18^{\circ} \text{ (c = 1.65, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -0.02 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.19 (s, 9 H), 0.83 - 0.94 (m, 9 H), 1.86 (d, $J=1.1$ Hz, 5 H), 1.92 (d, $J=1.3$ Hz, 6 H), 2.31 - 2.44 (m, 2 H), 2.59 - 2.74 (m, 2 H), 3.83 - 3.88 (m, 2 H), 4.14 - 4.20 (m, 2 H), 4.25 - 4.33 (m, 2 H), 4.42 - 4.50 (m, 2 H), 5.44 - 5.47 (m, 2 H), 5.83 - 5.89 (m, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -5.1, -4.7, 0.07, 14.1, 14.8, 15.0, 16.4, 17.8, 18.0, 25.7, 28.2, 38.0, 58.4, 63.3, 80.4, 98.2, 102.5, 107.1, 131.4, 140.0, 152.6, 171.5.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{NaSi}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 528.2941, gefunden 528.2937.

Säure 49



Alkin **48** (1.2 g, 2.3 mmol, 1 eq) wurde in einer 4:1 THF/H₂O (15 mL) Mischung bei 0 °C vorgelegt. Langsam wurde zuerst 30% H₂O₂ (0.46 mL, 4.6 mmol, 3 eq) und später LiOH (110 mg, 4.6 mmol, 3 eq) zur Lösung gegeben. Nachdem die Lösung 60 h bei RT gerührt wurde, wurde der Reaktionsabbruch durch Zugabe von 1 mL gesättigter Na₂SO₃-Lösung, 1 mL H₂O und 1 mL 1 M-HCl-Lösung herbeigeführt. Die wässrige Phase wurde mit 6×10 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des braunen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/Et₂O 4:1+1% HAc). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 693.3 mg (2.1 mmol, 93%) erhalten.

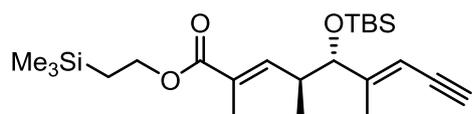
$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +50^{\circ} \text{ (c = 1.54, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 0.00 (d, $J=14.5$ Hz, 6 H), 0.86 (s, 9 H), 0.91 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 2.66 - 2.77 (m, 1 H), 3.10 (s, 1 H), 3.87 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 6.77 (d, $J=10.4$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -4.7, -4.4, 12.6, 15.0, 16.7, 18.3, 25.9, 38.7, 81.0, 81.1, 81.6, 106.5, 127.5, 147.4, 153.8, 173.7.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}-\text{H}^-$): 321.1886, gefunden 321.1887.

Steglich-Veresterung zu **50**



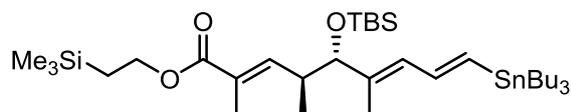
Säure **49** (693.3 mg, 2.1 mmol, 1 eq) und DMAP (12.8 mg, 0.10 mmol, 5 mol%) wurden in abs. CH₂Cl₂ (16 mL) gelöst. Anschließend wurde Trimethylsilylethanol (0.6 mL, 4.2 mmol, 496.6 mg, 2 eq) zur Lösung gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Danach wurden DCC (649.9 mg, 3.15 mmol, 1.5 eq) gelöst in abs. CH₂Cl₂ (2 mL) zur Lösung hinzugegeben. Nachdem die Suspension 17 h bei 0 °C gerührt wurde, wurde bei 0 °C 10 mL Et₂O hinzugegeben. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Die organische Phase wurde jeweils mit 10 mL 1 M-HCl-Lösung, gesättigte NaHCO₃-Lösung und gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des braunen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/Et₂O 10:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 481.6 mg (1.1 mmol, 54%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +69^\circ$ (c = 1.56, CH₂Cl₂)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 0.07 (d, *J*=15.2 Hz, 6 H), 0.89 (d, *J*=6.9 Hz, 9 H), 0.97 - 1.07 (m, 2 H), 1.83 (d, *J*=1.5 Hz, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.62 - 2.75 (m, 1 H), 3.09 (s, 1 H), 3.85 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 4.23 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 5.43 (s, 1 H), 6.59 (d, *J*=10.2 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -5.1, -4.7, -1.4, 12.6, 14.7, 16.6, 17.3, 18.0, 25.6, 38.1, 62.5, 80.7, 81.2, 106.1, 128.1, 144.1, 153.7, 168.3.

Hydrostannylierung zu **51**



CuCN (9.5 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq) wurde in abs. THF (1.5 mL) bei -30 °C vorgelegt. Es wurde langsam *n*-Buli (85 μ l, 0.21 mmol, 2.2 eq, 2.5 M in Hexan) zur Suspension gegeben und 15 min bei RT gerührt. Bei -30 °C wurde langsam Bu₃SnH (57 μ l, 61.9 mg, 0.21 mmol, 2.2 eq) hinzugegeben und die goldgelbe Lösung wurde 30 min bei -30 °C gerührt. Bei -25 °C wurde Alkin **50** (41.1 mg, 97.2 μ mol, 1 eq) in abs. THF (0.5 mL) gelöst zur Lösung gegeben und anschließend 2 h bei -25 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte bei -25 °C durch Zugabe von 2 mL MeOH und 10 mL einer 9:1 gesättigte NH₄Cl Lösung / konz. NH₃ Mischung. Die blaue wässrige Phase wurde mit 10 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase mit 2×10 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄

Experimenteller Teil

getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des gelben Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 50:1+1% NEt_3). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 48 mg (67.2 μmol , 69%) erhalten.

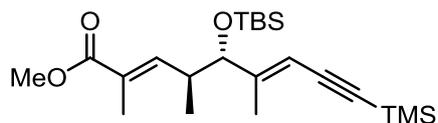
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1^\circ$ ($c = 4.5$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : 0.06 (s, 11 H), 0.78 - 0.87 (m, 15 H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 12 H), 0.99 - 1.07 (m, 4 H), 1.33 (d, $J=7.91$ Hz, 7 H), 1.44 (s, 2 H), 1.51 (d, $J=7.3$ Hz, 5 H), 1.75 (d, $J=1.3$ Hz, 3 H), 1.85 (d, $J=1.5$ Hz, 3 H), 2.61 - 2.76 (m, 1 H), 3.75 - 3.80 (m, 1 H), 4.18 - 4.28 (m, 2 H), 5.91 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 6.19 (d, $J=18.5$ Hz, 1 H), 6.62 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H), 6.69 (dd, $J=10.1, 10.2$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : -5.1, -4.7, -1.4, 9.5, 11.7, 12.7, 13.6, 17.3, 17.5, 18.0, 25.7, 27.2, 28.9, 38.3, 62.4, 82.8, 127.6, 130.5, 133.8, 136.9, 142.3, 145.6, 168.5.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{70}\text{O}_3\text{Si}_2^{119}\text{Sn}$ (M): 713.3897, gefunden 713.3896.

Kupplungsreaktion zu **52**



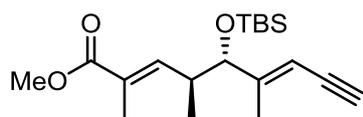
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 mg, 0.2 mmol, 0.05 mol%) und CuI (85.7 mg, 0.45 mmol, 10 mol%) wurden in $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (5 mL) bei 0°C vorgelegt. Anschließend wurden in $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (1 mL) gelöstes Vinylidid^[148] (200 mg, 0.456 mmol, 1 eq) und Trimethylsilylacetylen (0.1 mL, 6.84 mmol, 67.2 mg, 1.5 eq) hinzugegeben und für 1 h bei 0°C gerührt. Es entstand eine schwarze Suspension, die mit 2×10 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen wurde. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert wurde, wurde der gelbe-braune Niederschlag mehrmals mit PE/ Et_2O (20:1) gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wieder ab destilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ Et_2O 20:1). Es wurde ein braunes Öl mit einer Ausbeute von 133.4 mg (0.32 mmol, 70%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : -0.01 (d, $J=15.0$ Hz, 6 H), 0.21 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 0.88 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 2.65 - 2.72 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.82 - 3.84 (m, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 6.59 - 6.62 (m, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (600 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : -4.9, 0.2, 12.9, 14.9, 16.7, 18.2, 25.8, 38.5, 51.8, 81.2, 97.9, 102.4, 107.6, 127.4, 145.1, 152.9, 168.7.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{NaSi}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 431.2414, gefunden 431.2419.

Alkin **53**



Zu einer Lösung von Ester **52** (121.4 mg, 0.3 mmol, 1 eq) in MeOH (1 mL) wurde bei RT K_2CO_3 (4 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq) hinzugegeben. Nachdem die Suspension 2 h bei RT gerührt wurde, wurde zur Lösung 5 ml Et_2O und 10 ml H_2O hinzugegeben und Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit 5 ml Et_2O und die vereinten organische Phase einmal mit 5 ml gesättigte NaCl-Lösung und einmal mit 5 ml H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ $EtOAc$ 20:1). Es wurde ein braunes Öl mit einer Ausbeute von 73.7 mg (0.22 mmol, 73%) erhalten.

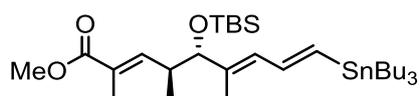
$[\alpha]_D^{25} = -35^\circ$ ($c = 3.06$; CH_2Cl_2)

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -0.02 (d, 6 H), 0.85 (s, 9 H), 0.90 (s, 3 H), 1.84 (d, $J=1.3$ Hz, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.62 - 2.76 (m, 1 H), 3.09 - 3.11 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.83 - 3.87 (m, 1 H), 5.42 - 5.45 (m, 1 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -5.1, 13.1, 15.1, 16.9, 18.4, 26.0, 38.6, 52.0, 76.6, 81.2, 106.5, 128.1, 145.1, 154.0, 168.4.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{19}H_{32}O_3NaSi$ ($M+Na^+$): 359.2018, gefunden 359.2017.

Stannan **20**



$CuCN$ (166 mg, 1.85 mmol, 9.7 eq) wurde in abs. THF (3 mL) bei $-78^\circ C$ vorgelegt. Es wurde langsam $n-BuLi$ (1.48 mL, 3.71 mmol, 19.5 eq, 2.5 M in Hexan) zur Suspension getropft und die schwach gelbe Lösung zuerst 5 min bei $-78^\circ C$ und später 10 min bei $-40^\circ C$ gerührt. Bei $-78^\circ C$ wurden danach Bu_3SnH (0.9 mL, 3.71 mmol, 1.07 g, 19.5 eq) zur Lösung gegeben und 20 min bei $-78^\circ C$ gerührt, wobei sich die Lösung goldgelb färbte. Nachdem die Lösung 10 min bei $-40^\circ C$ gerührt hatte, wurde bei $-78^\circ C$ MeOH (1.65 mL, 1.3 g, 41 mmol, 216 eq) hinzugefügt und die nun tief rote Lösung 10 min bei $-40^\circ C$ gerührt. Als die Lösung wieder zurück auf $-78^\circ C$ abgekühlt wurde, wurde in abs. THF (1 mL) gelöstes Alkin **53** (64.5 mg, 0.19 mmol, 1 eq) hinzugegeben und 15 h bei $-15^\circ C$ rühren gelassen. Der Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe der Reaktionsmischung in einer Mischung von 7.5 mL gesättigte

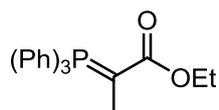
Experimenteller Teil

NH₄Cl-Lösung, 1.5 mL konz. NH₃ und 10 mL EtOAc. Die zwei Phasen wurden 30 min bei RT gerührt, bis sich die wässrige Phase blau färbte. Die organische Phase wurde mit 10 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE+ 1% NEt₃). Es wurde ein klares Öl mit einer Ausbeute von 89.1 mg (0.14 mmol, 75%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.10 (s, 6 H), 0.97 (s, 8 H), 0.98 (s, 4 H), 1.32 - 1.47 (m, 12 H), 1.61 (dd, *J*=7.0, 3.1 Hz, 8 H), 1.80 (d, *J*=1.1 Hz, 3 H), 1.95 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 2.00 (d, *J*=1.3 Hz, 3 H), 2.36 - 2.45 (m, 1 H), 3.47 (s, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 3.76 - 3.81 (m, 1 H), 5.50 - 5.52 (m, 1 H), 6.43 - 6.51 (m, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: -4.3, 10.1, 10.5, 12.8, 13.4, 14.2, 26.2, 26.3, 28.0, 29.8, 38.8, 38.9, 51.5, 83.7, 133.6, 134.6, 135.1, 137.8, 143.2, 146.0, 146.2, 168.5.

Synthese von Methyl 2-(triphenyl-5-phosphinidene)propanoat **55**



Triphenylphosphin (26.2 g, 0.1 mmol, 1 eq) wurde 1 h bei 70 °C mit 2-Brompropionsäureethylester (12 mL, 16.7 g, 0.1 mmol, 1 eq) erhitzt. Anschließend wurde unter Kühlung zu dem starren Feststoff 50 mL Toluol und 50 mL 2 M-NaOH Lösung gegeben und weitere 16 h bei RT gerührt. Der entstandene gelbe Feststoff wurde abfiltriert und mit DE gewaschen. Es wurde ein gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 25.7 g (71 mmol, 71%) erhalten.

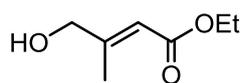
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.85 (d, *J*=13.6 Hz, 3 H), 2.20 (br. s., 1 H), 7.41 - 7.72 (m, 15 H).

¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 13.7, 26.0, 27.3, 29.1, 66.8, 126.9, 129.3, 147.3, 147.9, 174.5, 174.8, 175.1.

Schmelzpunkt: 160 °C (159-160 °C)_{lit.}

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[149]

Wittigreaktion zu **56**



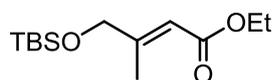
Ethoxycarbonylmethyltriethylphosphonium **55** (17.1 g, 49 mmol, 1.2 eq) wurde in Toluol (200 mL) gelöst und Hydroxyaceton (2.8 mL, 41 mmol, 30.0 g, 1 eq) gelöst in Toluol (5 mL) hinzugegeben. Die Lösung wurde unter Rückfluss 4 h erhitzt. Nachdem das Toluol am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wurde der Rückstand in Et₂O suspendiert. Der weiße Niederschlag wurde entfernt und mit Et₂O gewaschen. Das Filtrat wurde mit 50 mL H₂O und mit 50 mL gesättigter NaCl- Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des orangen Rückstandes erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1). Es wurde eine klare Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 4.6 g (30 mmol, 78%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.29 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H), 2.09 (s, 3 H) 4.11 - 4.22 (m, 4 H), 5.98 (s, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 14.2, 15.5, 59.7, 67.0, 113.7, 157.1, 166.8.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₃O₃ (M+H⁺): 145.0865, gefunden 145.0861.

TBS-Schätzung zu **57**



Der Allylalkohol **56** (4.3 g, 29 mmol, 1 eq) wurde in abs. CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden Imidazol (4.1 g, 59 mmol, 2 eq) und TBSCl (6.3 g, 41 mmol, 1.4 eq) hinzugegeben. Direkt nach der Zugabe fiel ein weißer Feststoff aus. Die Reaktion wurde nach 10 min durch Zugabe von 1 M-HCl-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde mit 25 mL H₂O und mit 25 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab destilliert und die erhaltene klare Flüssigkeit im Vakuum getrocknet. Es wurde eine klare Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 7.8 g (29 mmol, quant.) erhalten

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.07 (d, *J*=3.8 Hz, 10 H), 0.91 (d, *J*=3.5 Hz, 15 H), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 4.15 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 5.97 (s, 1 H).

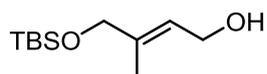
Experimenteller Teil

^{13}C NMR (125 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -5.4, 14.3, 15.4, 18.4, 25.7, 25.9, 25.7, 59.6, 67.1, 113.4, 157.1, 167.1.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 259.1729, gefunden 259.1732.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[51]

Reduktion zu **58**



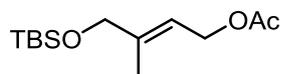
Ester **57** (7.8 g, 30 mmol, 1 eq) wurde in abs. Et_2O (15 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Langsam wurden LiAlH_4 (1.14 g, 30 mmol, 1 eq) hinzugegeben und 1 h bei 0 °C rühren gelassen. Anschließend wurde sehr langsam H_2O und 15% NaOH -Lösung hinzu getropft und 30 min bei 0 °C weiter rühren gelassen. Nach 30 min wurde weiteres H_2O hinzugegeben und eine weitere Stunde bei 0 °C rühren gelassen. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et_2O gewaschen. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des klaren Rückstandes erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1) Es wurde eine klare Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 3.8 g (18 mmol, 60%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 0.08 (s, 4 H), 0.92 (s, 9 H), 1.62 (s, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 4.18 - 4.26 (m, 2 H), 5.65 - 5.73 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -4.9, 13.8, 18.8, 26.3, 59.5, 68.0, 122.9, 138.7.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 239.1443, gefunden 239.1437.

Acetat **21**

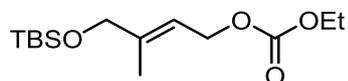


Allylalkohol **58** (216 mg, 1 mmol, 1 eq) und DMAP (147 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq) wurden in abs. CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst. Anschließend wurde NEt_3 (160 μl , 1.2 mmol, 121 mg, 1.2 eq) zur Lösung getropft und auf -30 °C abgekühlt. Langsam wurde Acetylchlorid (100 μl , 94 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq) zur klaren Lösung gegeben und 1 h bei -30 °C rühren gelassen. Nach dem Auftauen der gelben gefrorenen Lösung wurde mit 5 mL CH_2Cl_2 die nun braune Lösung verdünnt und jeweils mit 5 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung, 1 M-HCl-Lösung, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des braunen Öls erfolgte über

Experimenteller Teil

Säulenchromatographie (PE/Et₂O 10:1). Es wurde ein braunes Öl mit einer Ausbeute von 72.8 mg (0.28 mmol, 28%) erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Carbonat **59**



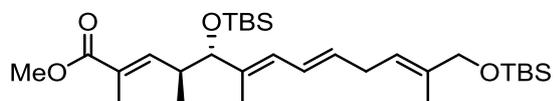
Allylkohol **58** (64.9 mg, 0.3 mmol, 1 eq) wurde mit Pyridin (500 μ l) in abs. CH₂Cl₂ (250 μ l) bei 0 °C vorgelegt. Langsam wurden Ethylchloroformat (34 μ l, 39 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) zur Lösung gegeben und 10 min bei 0 °C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 1 mL CH₂Cl₂ und 1 mL H₂O. Die organische Phase wurde jeweils mit 1 mL 1 M-HCl-Lösung und verdünnter gesättigte NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der klaren Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 15:1). Es wurde eine klare Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 58.7 mg (0.2 mmol, 68%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 0.07 (s, 6 H), 0.91 (s, 9 H), 1.31 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 4.20 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.70 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 5.63 - 5.70 (m, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -5.4, 13.5, 14.2, 18.3, 25.8, 63.9, 67.3, 116.8, 141.4, 155.2.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₄H₂₈O₄NaSi (M+Na⁺): 311.1655, gefunden 311.1660.

Stille-Kupplung zu **60**



Trockenes LiCl (23 mg, 540 μ mol, 3.9 eq) und Pd(dba)₃ (25.6 mg, 0.03 mmol, 5 mol%) wurden vorgelegt. Anschließend wurde in abs. NMP (200 μ l) gelöstes Allylacetat **21** (45.2 mg, 0.18 mmol, 1.25 eq) zum Niederschlag gegeben und 10 min bei RT gerührt. Danach wurde in abs. NMP (200 μ l) gelöstes Stannan **20** (89.1 mg, 140 μ mol, 1 eq) und *i*-Pr₂NEt (50 μ l, 36.1 mg, 280 μ mol, 2 eq) zur Suspension gegeben. Nachdem die schwarz braune Suspension 13 h bei RT gerührt wurde, erfolgte der Reaktionsabbruch per Zugabe von 1 mL H₂O und 1 mL Et₂O. Der schwarze Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Die organische Phase wurde jeweils mit 10 mL H₂O und gesättigte NaCl-Lösung gewaschen und

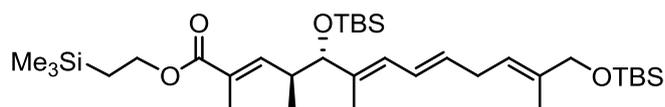
Experimenteller Teil

über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des orangen Rückstandes erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ Et_2O). Es wurde ein klares Öl mit einer Ausbeute von 28.9 mg (52 μmol , 37%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -0.07 - 0.01 (m, 6 H), 0.05 - 0.10 (m, 6 H), 0.80 - 0.94 (m, 18 H), 1.68 (s, 3 H), 1.74 (d, $J=1.3$ Hz, 3 H), 1.86 (dd, $J=2.6, 1.5$ Hz, 4 H), 2.06 (s, 1 H), 2.61 - 2.75 (m, 1 H), 3.73 (d, $J=0.7$ Hz, 4 H), 4.02 - 4.06 (m, 2 H), 5.39 - 5.49 (m, 1 H), 5.59 - 5.74 (m, 1 H), 5.85 - 5.91 (m, 1 H), 6.16 - 6.29 (m, 1 H), 6.60 - 6.65 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -5.4, 12.7, 13.4, 25.6, 25.9, 38.3, 51.5, 68.5, 82.9, 121.7, 127.3, 128.5, 132.5, 136.0, 138.3, 144.1, 146.2, 168.7.

Stille Kupplung zu **61**

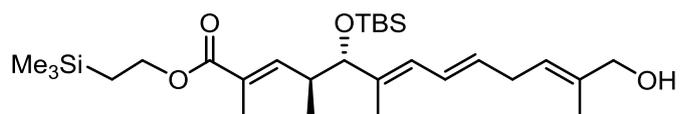


Stannan **51** (42 mg, 58.8 μmol , 1 eq) und Carbonat **59** (28.4 mg, 98.4 μmol , 1.6 eq) wurden in 300 μl einer 0.3 M DMF/ H_2O Mischung bei RT gelöst. Anschließend wurde Pd_2bda_3 (2.7 mg, 2.9 μmol , 5 mol%) gelöst in DMF (100 μl) zur Lösung gegeben und 2 h bei RT gerührt. Nachdem die Lösung mit 2 mL Et_2O verdünnt worden ist, wurde die organische Phase mit 2×2 mL H_2O und mit 2 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des schwarz-braunen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ EtOAc 50:1+1% NEt_3). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 13.2 mg (21.1 μmol , 36%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ -0.06 (s, 2 H), -0.01 (s, 3 H), 0.03 - 0.15 (m, 41 H), 0.83 (s, 11 H), 0.92 (s, 8 H), 0.99 - 1.07 (m, 2 H), 1.62 - 1.65 (m, 2 H), 1.68 - 1.72 (m, 2 H), 1.85 (s, 3 H), 2.61 - 2.73 (m, 1 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 3.74 - 3.79 (m, 1 H), 4.03 - 4.07 (m, 1 H), 4.17 - 4.28 (m, 2 H), 5.42 - 5.50 (m, 1 H), 5.57 - 5.72 (m, 1 H), 5.85 - 5.93 (m, 1 H), 6.16 - 6.30 (m, 1 H), 6.58 - 6.66 (d, $J=10.2$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ -5.6, -5.5, -5.1, -1.8, 0.5, 11.1, 12.2, 13.0, 16.1, 16.9, 17.6, 25.3, 25.5, 30.5, 37.8, 62.0, 68.0, 82.5, 121.3, 125.5, 126.8, 127.0, 132.0, 134.9, 135.6, 145.3, 167.9.

Entschützung zu **62**

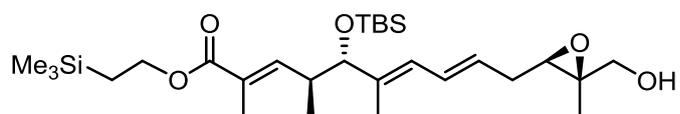


13.2 mg (21.1 μmol) von dem Trien **61** wurden in MeOH (200 μl) bei RT gelöst. Anschließend wurde eine PPTS-Lösung (100 μl , 3.9 μmol , 20 mol%, 39 mM in MeOH) zur Lösung gegeben und 20 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 2 mL Et₂O verdünnt und die organische Phase mit 3 mL gesättigte NaHCO₃ Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 3 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase nochmal mit 3 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des gelblichen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 5 mg (9.8 μmol , 47%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -0.02 - 0.01 (m, 2 H), 0.06 (s, 7 H), 0.39 - 0.41 (m, 1 H), 0.83 (s, 11 H), 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.25 - 1.29 (m, 2 H), 1.49 - 1.60 (m, 4 H), 1.66 - 1.73 (m, 4 H), 1.81 - 1.87 (m, 3 H), 2.60 - 2.75 (m, 1 H), 2.84 - 2.93 (m, 1 H), 3.74 - 3.80 (m, 1 H), 4.01 - 4.08 (m, 1 H), 4.18 - 4.28 (m, 1 H), 5.43 - 5.52 (m, 1 H), 5.55 - 5.68 (m, 1 H), 5.84 - 5.93 (m, 1 H), 6.17 - 6.31 (m, 1 H), 6.58 - 6.64 (m, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -5.1, -4.7, -1.4, -0.4, 11.5, 12.5, 13.6, 16.6, 17.3, 17.9, 25.7, 29.6, 31.0, 38.1, 62.2, 68.6, 82.6, 123.2, 126.1, 126.8, 127.5, 131, 135.7, 136.3, 145.4, 168.3.

Sharpless Epoxidierung zu **63**



2 mg vom gepulverten 3Å-Molekularsieb wurden in abs. CH₂Cl₂ (200 μl) bei -20 °C vorgelegt. Nacheinander wurden L-(+)-Weinsäurediethylester (1.99 μl , 2.2 mg, 9.48 μmol , 1.2 eq), Allylalkohol **62** (4 mg, 7.9 μmol , 1 eq) und Titan(IV)isopropoxid (2.33 μl , 2.24 mg, 7.9 μmol , 1 eq) zur Suspension gegeben. Nachdem die Suspension 20 min bei -20 °C gerührt hatte, wurde *tert*-Butylhydroperoxid (2.8 μl , 15.8 μmol , 2 eq, 5.5 M in Decan) langsam hinzugegeben und 48 h bei -20 °C rühren gelassen. Die Reaktion wurde ohne Aufarbeitung direkt auf die Säule aufgetragen und über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Es wurde ein öliger Rückstand mit einer Ausbeute von 2 mg (3.8 μmol , 48%) erhalten.

Experimenteller Teil

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -0.05 (s, 2 H), 0.00 (s, 2 H), 0.06 (s, 5 H), 0.81 - 0.91 (m, 27 H), 1.33 (ddd, $J=6.5, 3.6, 3.3$ Hz, 12 H), 1.54 (s, 8 H), 1.71 (s, 2 H), 1.84 (d, $J=1.4$ Hz, 2 H), 2.32 - 2.52 (m, 2 H), 2.64 - 2.72 (m, 1 H), 3.10 - 3.13 (m, 1 H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 3.61 - 3.74 (m, 1 H), 3.77 - 3.81 (m, 1 H), 4.20 - 4.27 (m, 1 H), 4.47 - 4.50 (m, 1 H), 5.63 - 5.70 (m, 1 H), 5.88 - 5.94 (m, 1 H), 6.32 - 6.40 (m, 1 H), 6.59 - 6.64 (m, 1 H).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{NaSi}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 547.3251, gefunden 547.3256.

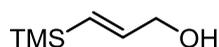
Alkohol **64**



Siehe Literatur S. E. Denmark, T. K. Jones *Org. Synth.* **1986**, *64*, 182.^[150]

Ausbeute: 22,4 g (174,7 mmol, 87%), klare Flüssigkeit.

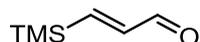
Allylalkohol **65**



Siehe Literatur S. E. Denmark, T. K. Jones *J. Org. Chem.*, **1982**, *47* (23), 4595–4597.^[62]

Ausbeute: 19.2 g (147.6 mmol, 84%), klare Flüssigkeit.

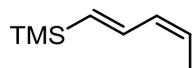
Aldehyd **66**



Siehe Literatur M. E. Jung, Bruce Gaede *Tetrahedron*, **1979**, *35* (5), 621-625.^[63]

Ausbeute: 4.6 g (35.9 mmol, 94%), gelbliche Flüssigkeit.

Wittig-Reaktion zu **67**



Zu einer Suspension von Ethyltriphenylphosphoniumbromid (13.3 g, 35.9 mmol, 1 eq) in abs. Et_2O (100 mL) wurde bei -78°C langsam *n*-Buli (14.5 mL, 35.9 mmol, 1 eq, 2.5 M in Hexan) gegeben. Nachdem die Suspension zuerst 15 min bei -78°C und später 45 min bei RT gerührt wurde, wurde der in abs. Et_2O (10 mL) gelöste Aldehyd **66** (4.6 g, 35.9 mmol, 1 eq) zur Suspension gegeben. Die Suspension wurde für weitere 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde der weiße Niederschlag abfiltriert und der Niederschlag mit Et_2O gewaschen. Die Reinigung erfolgte über fraktionelle Destillation (Produkt: Dampftemperatur $42\text{-}45^\circ\text{C}$, Ölbadtemperatur 80°C , Druck 10 mbar). Es wurde eine klare Flüssigkeit mit einer

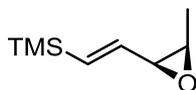
Experimenteller Teil

Ausbeute von 2.5 g (17.5 mmol, 49%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 0.03 (s, 9 H), 1.73 (dd, $J=7.1, 1.7$ Hz, 3 H), 5.45 (dq, $J=10.7, 7.1$ Hz, 1 H), 5.75 (d, $J=18.3$ Hz, 1 H), 5.96 (t, $J=10.6$ Hz, 1 H), 6.79 (dd, $J=9.9$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -1.1, 13.5, 127.0, 132.4, 133.6, 138.8.

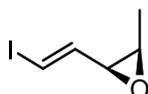
Shi-Epoxidierung zu **69**



Siehe Literatur C. Burke, Y. Shi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4475-4478.^[65]

Ausbeute: 242.5 mg (1.55 mmol, 11%), klare Flüssigkeit.

Vinyliodid **22**

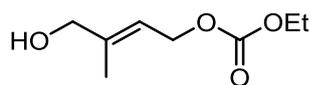


Zu einer Lösung von Vinylsilan **69** (60.6 mg, 387 μmol , 1 eq) in Hexafluoro-2-propanol (1,2 mL) wurden bei 0 °C nacheinander 2,6-Lutidin (31 μl , 29 mg, 270 μmol , 70 mol %), AgOAc (26 mg, 155 μmol , 40 mol %) und Iodsuccinimid (104 mg, 464 μmol , 1.2 eq) im Dunkeln hinzugegeben. Nachdem die entstandene Suspension 5 min bei 0 °C gerührt wurde, wurden 2 mL H₂O und 2 mL CH₂Cl₂ hinzugegeben. Die Lösung wurde mit weiteren 10 mL H₂O verdünnt und die wässrige Phase mit 3×10 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des gelblichen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 5:1). Es wurde eine gelbliche Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 33.6 mg (160 μmol , 41%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.28 (d, $J=5.4$ Hz, 3 H), 3.20 (qd, $J=5.4, 4.3$ Hz, 1 H), 3.38 (dd, $J=6.3, 4.2$ Hz, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 6.39 - 6.47 (m, 1 H), 6.49 - 6.56 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 13.3, 54.3, 58.1, 80.8, 140.2.

Allylkohl **70**



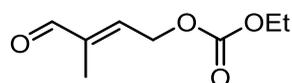
548.2 mg (1.9 mmol, 1 eq) vom Carbonat **59** wurden gemeinsam mit PPTS (14.3 mg, 57 μ mol, 3 mol%) in MeOH (2 mL) gelöst. Nachdem die Lösung 15 min bei RT gerührt wurde, wurden weitere 3 mol% PPTS hinzugegeben und 25 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 4 mL Et₂O verdünnt und mit 3 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2×3 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase nochmal mit 3 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde eine trübe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 336.7 mg (1.9 mmol, quant.) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.31 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 4.06 (br. s., 2 H), 4.20 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.71 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 5.66 (t, *J*=6.3 Hz, 1 H).

¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 13.8, 14.2, 63.9, 67.5, 118.0, 141.5, 155.2.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₁₄O₄Na (M+Na⁺): 197.0790, gefunden 197.0784.

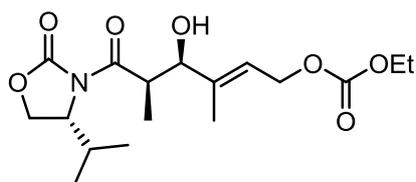
Aldehyd **71**



Allylkohl **70** (324.4 mg, 1.9 mmol, 1 eq) wurde in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und MnO₂ (3.2 g, 37 mmol, 20 eq) zur Lösung gegeben. Nachdem die Suspension 2 h bei RT gerührt wurde, wurde der schwarze Niederschlag abfiltriert und mit abs. CH₂Cl₂ gewaschen. Das Lösungsmittel wurde bis auf 2 mL abrotiert und im nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 4.23 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.95 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H), 6.48 - 6.54 (m, 1 H), 9.45 (s, 1 H).

¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 9.1, 13.8, 63.4, 64.1, 140.3, 144.4, 154.5, 193.5.

Evans-Aldol-Reaktion zu **73**

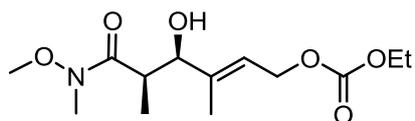
(*R*)-4-isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (1.8 mL, 2 g, 10.8 mmol, 1 eq) wurde in abs. CH₂Cl₂ (80 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden langsam bei 0 °C nacheinander destilliertes Dibutylboryltrifluoromethansulfonat (2.7 mL, 3.5 g, 12.6 mmol, 1.17 eq) und abs. Triethylamin (1.9 mL, 1.4 g, 14 mmol, 1.3 eq) zur Lösung gegeben. Nachdem die Lösung auf -78 °C abgekühlt wurde, wurde der Aldehyd **71** (2 g, 11.9 mmol, 1.1 eq) gelöst in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) zur Lösung getropft und 17 h bei -78 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte bei -78 °C per Zugabe von 13 mL pH 7,2 Phosphatpuffer und 3 mL 30% H₂O₂-Lösung. Diese Lösung wurde zuerst 30 min bei 0 °C und anschließend bei 30 min bei RT gerührt. Die organische Phase wurde mit 50 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel kalt am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der gelblichen Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 20:1, PE/EtOAc 3:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 2.9 g (8.2 mmol, 76%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47^\circ$ (c = 1.7 ; CH₂Cl₂)

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 2.26 - 2.36 (m, 1 H), 3.96 (qd, *J* = 7.0, 3.3 Hz, 1 H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.18 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1 H), 4.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.42 (m, *J* = 8.4, 3.9, 3.0 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 5.69 - 5.77 (m, 1 H).

¹³C NMR (130 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 10.6, 13.7, 14.6, 17.8, 28.3, 39.9, 58.3, 63.3, 63.9, 74.3, 119.6, 140.0, 153.4, 155.1, 177.1.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₂₇NO₇Na (M+Na⁺): 380.1685, gefunden 380.1684.

Weinrebamid **74**

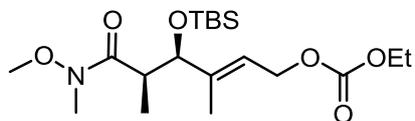
Zu einer Suspension von *N,O*-Dimethylhydroxalamin Hydrochlorid (730 mg, 7.48 mmol, 2 eq) in abs. CH₂Cl₂ (25 mL) wurden bei 0 °C langsam Trimethylaluminium (3.6 mL, 7.2 mmol, 1.8 eq, 2 M in Toluol) hinzuge tropft. Anschließend wurden zu der entstandenen leicht trüben Lösung bei -20 °C Amid **73** (1.4 g, 3.9 mmol, 1 eq) gelöst in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) hinzugegeben und 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte indem die Reaktionslösung langsam zu 100 mL 5 % K₂CO₃-Na-Tartrat-Lösung bei 0 °C gegeben wurde und 1 h bei 0 °C gerührt wurde. Die wässrige Phase wurde mit 3×75 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische vereinten Phasen mit 150 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 905 mg (3.1 mmol, 81%) erhalten.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11^{\circ} \text{ (c = 3.43, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.06 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.29 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 3.00 - 3.12 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 4.17 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.29 (s, 1 H), 4.71 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 5.81 (s, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 9.4, 13.4, 31.4, 35.9, 61.1, 63.4, 63.5, 74.0, 119.1, 139.2, 154.7, 177.2.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₂₃NO₆Na (M+Na⁺): 312.1423, gefunden 312.1429.

Carbonat **75**

Zu einer Lösung von Alkohol **74** (2.7 g, 9.6 mmol, 1 eq) mit 2,6-Lutidin (4.8 mL, 4.4 g, 41.15 mmol, 5 eq) in abs. CH₂Cl₂ (20 mL) wurden bei 0 °C langsam TBSOTf (6.6 mL, 7.6 g, 28.8 mmol, 3.5 eq) hinzugegeben und 1.5 h bei 0 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte bei 0 °C durch Zugabe von 35 mL H₂O. Die wässrige Phase wurde mit 50 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische wurde mit 45 mL 1 M-HCl-Lösung und 1×50 mL mit gesättigte NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der gelblichen Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 3:2) (nicht UV aktiv).

Experimenteller Teil

Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 2.3 g (5.7 mmol, 69 %) erhalten.

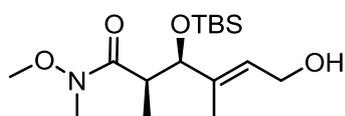
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12^\circ$ ($c = 2.0$; CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : -0.02 (s, 3 H), 0.07 (d, $J=4.3$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 1.17 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 4.17 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.50 - 5.58 (m, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : -5.1, -4.7, 11.8, 14.2, 18.1, 25.7, 31.8, 40.4, 61.4, 63.8, 78.9, 120.4, 142.6, 154.3.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 426.228, gefunden 426.2280.

Allylkohol **76**



Zu einer Lösung von Carbonat **75** (1.2 g, 3.1 mmol, 1 eq) in MeOH (9 mL) wurde K_2CO_3 (86 mg, 0.6 mmol, 20 mol%) hinzugegeben und 3 h bei RT rühren gelassen. Anschließend wurde die Suspension mit 20 mL EtOAc und 20 mL H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit 2×20 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase vereint mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des gelblichen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 3:2) (nicht UV aktiv). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 753.3 mg (2.27 mmol, 73%) erhalten.

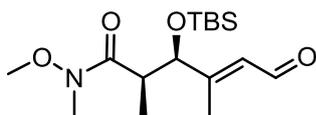
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4^\circ$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : -0.01 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 1.18 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 4.09 - 4.13 (m, 2 H), 4.13 - 4.18 (m, 2 H), 5.52 - 5.57 (m, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : -5.7, 11.2, 14.2, 17.8, 25.4, 31.4, 40.3, 58.5, 61.1, 79.0, 125.6, 138.3, 175.0.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 354.2077, gefunden 354.2080.

Aldehyd **25**



20 mg (60 μmol , 1 eq) von dem Alkohol **76** wurden in abs. CH_2Cl_2 (500 μl) gelöst und MnO_2 (105 mg, 1.20 mmol, 20 eq) zur Lösung gegeben. Nachdem die Suspension 2.5 h bei RT gerührt wurde, wurde der schwarze Niederschlag abfiltriert und mit abs. CH_2Cl_2 gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 21.7 mg (6 μmol , quant.) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung und Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Dicarbonat **78**

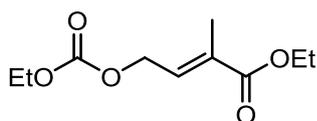


Zu einer Lösung von (*Z*)-2-Buten-1,4-diol (14 mL, 15 g, 0.17 mol, 1 eq) in abs. CH_2Cl_2 (170 mL) werden bei 0 °C Pyridin (275 mL, 68.9 g, 3.4 mol, 20 eq) und Ethylchloroformat (48.7 mL, 55.3 g, 0.51 mol, 3 eq) gegeben. Nachdem die entstandene Suspension 14 h bei 0 °C- RT gerührt wurde, wurde bei 0 °C 280 mL H_2O hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde 1×300 mL mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit 2×600 mL 6 M HCl-Lösung, mit 2×800 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 600 mL H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 39.4 g (0.17 mol, quant.) erhalten. Das Rohprodukt wurde verunreinigt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 6 H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 4 H), 4.69 - 4.76 (m, 4 H), 5.73 - 5.82 (m, 2 H).

^{13}C NMR (130 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 14.2, 62.9, 64.2, 128.0, 154.9.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 255.0845, gefunden 255.0845.

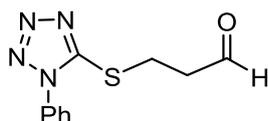
Ester **80**

Zu einer Lösung von Dicarbonat **78** (9.3 g, 40 mmol, 1 eq) in abs. CH₂Cl₂ (250 mL) wurde bei -78 °C Ozon für 1.5 h eingeleitet. Reaktionsabbruch erfolgte bei -78 °C durch Zugabe von Triphenylphosphin (44 g, 168 mmol, 4.2 eq). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Triphenylphosphinoxid in 20 mL PE bei 0 °C auskristallisiert. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit PE gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der weiße Niederschlag wurde in abs. CH₂Cl₂ (150 mL) bei 0 °C vorgelegt und das Wittigsalz **55** hinzugegeben. Nachdem die Suspension 5 min bei 0 °C gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des weißen Feststoff erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 7 g (32.6 mol, 82%) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.20 - 1.34 (m, 9 H), 1.88 (s, 3 H), 4.16 - 4.23 (m, 4 H), 4.16 - 4.23 (m, 4 H), 4.79 (d, *J*=6.3 Hz, 2 H), 6.75 (t, *J*=6.3 Hz, 1 H).

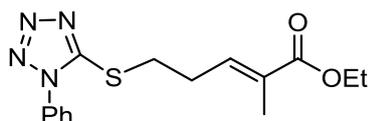
¹³C NMR (130 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 12.9, 14.2, 60.9, 64.1, 64.3, 131.2, 133.9, 155.0, 167.1.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₀H₁₆O₅Na (M+Na⁺): 239.0895, gefunden 239.0901.

Aldehyd **84**

Zu einer Lösung von frisch destilliertem Acrolein (1.6 mL, 1.3 g, 23.4 mmol, 1.3 eq) in abs. THF (25 mL) wurden bei -78 °C langsam in abs. THF (10 mL) gelöstes 5-Mercapto-1-phenyltetrazole (3.2 g, 18 mmol, 1 eq) hinzugegeben, gefolgt von abs. Triethylamin (125 µL, 91 mg, 0.9 mmol, 5 mol%). Nachdem die klare Lösung 28 h bei -5 °C gerührt worden ist, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des klaren Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 2:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 2.5 g (10.7 mmol, 60%) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Wittig-Reaktion zu **85**



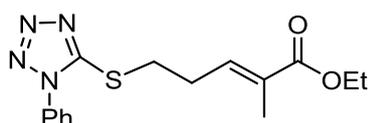
Zu einer gelben Suspension von Wittigreagenz **55** (4.7 g, 12.8 mmol, 1.2 eq) in abs. THF (50 mL) wurde bei 0 °C Aldehyd **84** (2.5 g, 10.7 mmol, 1 eq) gelöst in abs. THF (10 mL) hinzugegeben und die gelbe Lösung 3 d bei RT rühren gelassen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Triphenylphosphinoxid in einer Mischung von PE/Et₂O 1:1 bei 0 °C auskristallisiert. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit PE gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des gelben Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/Et₂O 3:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 2.5 g (7.8 mmol, 74%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 2.74 (q, 2 H), 3.46 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.16 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 6.7 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 5 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 12.5, 14.1, 28.1, 31.8, 60.5, 123.7, 129.7, 130.0, 130.4, 133.4, 137.4, 153.7, 167.5.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₉N₄O₂S (M+H⁺): 319.1229, gefunden 319.1230.

Eintopfreaktion zu **85**



Zu einer Lösung von frisch destilliertem Acrolein (3.5 mL, 2.95 g, 52.8 mmol, 1.3 eq) in abs. THF (80 mL) wurden bei -78 °C langsam in abs. THF (15 mL) gelöstes 5-Mercapto-1-phenyltetrazole (7.3 g, 40.6 mmol, 1 eq) hinzugegeben, gefolgt von abs. Triethylamin (0.28 mL, 0.2 g, 2.0 mmol, 5 mol%). Nachdem die klare Lösung 24 h bei -5 °C gerührt worden ist, wurde portionsweise Wittigsalz **55** (17.7 g, 48.8 mmol, 1.2 eq) hinzugegeben. Zu der Suspension wurden 32 g Kieselgel gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4:1). Es wurde ein gelb trübes Öl mit einer Ausbeute von 8.6 g (27 mmol, 67%) erhalten.

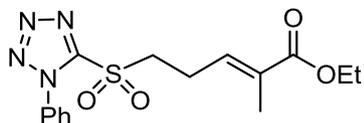
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 2.74 (q, *J*=7.7 Hz, 2 H), 3.46 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.16 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 6.72 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 5 H).

Experimenteller Teil

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 12.5, 14.1, 28.1, 31.8, 60.5, 123.7, 129.7, 130.0, 130.4, 133.4, 137.4, 153.7, 167.5.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 319.1229, gefunden 319.1230.

Sulfon **86**



Zu einer Lösung von Sulfid **85** (2.2 g, 6.9 mmol, 1 eq) in EtOH (40 mL) wurde Hexaammonium-heptamolybdat-tetrahydrat (850 mg, 0.7 mmol, 10 mol %) gelöst in 30% H_2O_2 (6 mL, 6.9 mmol, 1 eq) gegeben und die gelbe Suspension 24 h bei RT rühren gelassen. Anschließend wurde die Lösung mit 60 mL EtOAc und 40 mL H_2O verdünnt und extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5×50 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase wurde 2×100 mL mit H_2O und mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des rötlichen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4:1+ 10% CH_2Cl_2). Es wurde ein weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 2.3 g (6.55 mmol, 95%) erhalten.

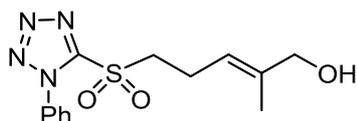
Schmelzpunkt: 67 °C

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 2.88 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H), 3.86 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 6.67 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.74 (m, 5 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 12.6, 14.2, 21.9, 54.5, 60.9, 125.0, 129.7, 131.5, 131.7, 132.7, 134.3, 153.1, 166.9.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{NaS}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 373.0946, gefunden 373.0943.

Allylkohol **87**



Zu einer Lösung von Ester **86** (2.1 g, 5.9 mmol, 1 eq) in abs. CH_2Cl_2 (60 mL) wurde bei -78 °C langsam DIBAL (26 mL, 26 mmol, 4.36 eq, 1 M in THF) hinzugegeben und die klare Lösung 1 h bei -78 °C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte, indem die Reaktionslösung bei 0 °C zu 40 mL einer 0.5 N K,Na-Tartrat-Lösung langsam hinzugegeben

Experimenteller Teil

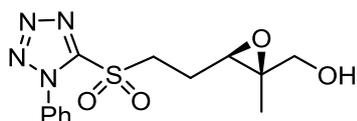
wurde. Die entstandene trübe Lösung wurde 30 min bei RT rühren gelassen. Die wässrige Phase wurde mit 2×50 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit 100 mL H₂O und mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der trüben Flüssigkeit erfolgte per Säulenchromatographie (PE/Et₂O 1:4 + 10% CH₂Cl₂). Es wurde ein klares Öl mit einer Ausbeute von 1.7 g (5.64 mmol, 95%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.67 (s, 3 H), 1.90 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H), 2.71 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.74 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 3.97 (d, *J*=4.3 Hz, 2 H), 5.41 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.55 - 7.71 (m, 5 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 13.2, 20.2, 54.9, 67.1, 118.1, 124.6, 129.2, 131.0, 132.4, 138.7, 152.9.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₁₆N₄O₃NaS (M+Na⁺): 331,0841, gefunden 331,0842.

Sharpless-Epoxidierung zu **88**



9 g vom gepulverten 3Å-Molekularsieb wurden in abs. CH₂Cl₂ (230 mL) bei -35 °C vorgelegt. Nacheinander wurden D-(-)-Weinsäurediisopropylester (0.4 mL, 400 mg, 1.9 mmol, 11.5 mol%), Titan(IV)isopropoxid (0.4 mL, 38 mg, 1.35 mmol, 8.5 mol%) und *tert*-Butylhydroperoxid (5.8 mL, 32 mmol, 2 eq, 5.5 M in Decan) zur Suspension gegeben. Nachdem die Suspension 1 h bei -35 °C gerührt wurde, wurde Allylalkohol **87** (4.9 g, 16 mmol, 1 eq) gelöst in abs. CH₂Cl₂ (20 mL) langsam hinzugegeben und 1.5 h bei -25 °C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte durch -25 °C per Zugabe von 100 mL einer 15%-K₂Na-Tartrat-Lösung. Nachdem die Suspension 3 d bei RT gerührt wurde, wurde das Molekularsieb abfiltriert und der Niederschlag mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 200 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit 200 mL gesättigter Na₂SO₃-Lösung und mit 200 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der trüben Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ Et₂O 1:4+ 10% CH₂Cl₂). Es wurde ein milchiges Öl mit einer Ausbeute von 4.7 g (14.6 mmol, 91%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21^{\circ}$ (c = 2.78, CH₂Cl₂)

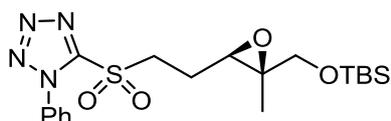
Experimenteller Teil

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.33 (s, 3 H), 2.15 - 2.29 (m, 1 H), 2.30 - 2.44 (m, 1 H), 3.23 (dd, $J=7.6, 4.9$ Hz, 1 H), 3.56 - 3.72 (m, 2 H), 3.94 (ddd, $J=8.7, 6.5, 2.6$ Hz, 2 H), 7.58 - 7.73 (m, 5 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 14.1, 21.9, 53.4, 57.0, 61.8, 64.7, 125.0, 129.7, 131.5, 132.7, 153.2.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{NaS}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 347.0790, gefunden 347.0790.

TBS-Schützung zu **26**



Alkohol **88** (50 mg, 15 mmol, 1 eq) wurde in abs. CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden Imidazol (21 mg, 0.31 mmol, 2 eq) und TBSCl (32 mg, 0.21 mmol, 1.4 eq) hinzugegeben. Direkt nach der Zugabe fiel ein weißer Feststoff aus. Die Reaktion wurde nach 15 min Rühren bei RT durch Zugabe von 0.5 mL 1 M-HCl-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde mit 2 mL H_2O und mit 2 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des trüben gelblichen Öls erfolgte über Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$ 4:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 58.2 mg (1.33 mmol, 88%) erhalten.

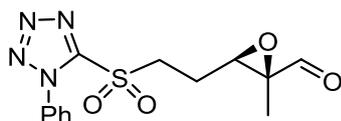
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 12^\circ$ ($c = 1.5, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 0.06 (s, 9 H), 0.90 (s, 6 H), 1.31 (s, 3 H), 2.09 - 2.23 (m, 1 H), 2.29 - 2.42 (m, 1 H), 3.07 (q, $J=4.6$ Hz, 1 H), 3.61 (t, $J=11.7$ Hz, 2 H), 3.91 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.57 - 7.73 (m, 5 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -5.4, 14.1, 18.3, 22.1, 25.8, 53.0, 57.5, 61.9, 66.7, 125.0, 129.7, 131.5, 132.4, 152.9.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 439.1835, gefunden 439.1832.

Aldehyd **92**

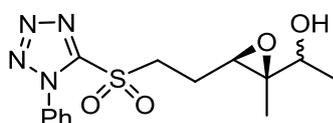


32 mg (99 μmol , 1 eq) von dem Alkohol **88** wurden in 1 mL CH_2Cl_2 bei 0 °C vorgelegt. Zu der klaren Lösung wurden langsam DMP (34 mg, 80 μmol , 1 eq) hinzugegeben und 1 h bei

Experimenteller Teil

RT rühren gelassen. Der Reaktionsabbruch erfolgte bei 0 °C durch Zugabe von 4 mL einer Mischung von 3% NaHCO₃-Lösung und 3% Na₂O₃-Lösung. Nachdem die Mischung 30 min bei RT gerührt wurde, wurde die wässrige Phase mit 3 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit 3×3 mL 5 % NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein klares Öl mit einer Ausbeute von 35.1 mg (108 µmol, quant.) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung und Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Testreaktion zu Alkohol **92**

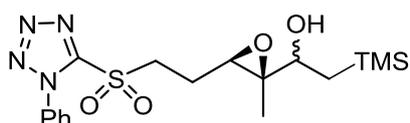


Zu einer Lösung von Aldehyd **92** (31.8 mg, 98.9 µmol, 1 eq) in abs. THF (1 mL) wurde bei -20 °C langsam MeMgBr (50 µl, 148 µmol, 1.5 eq, 3 M in Et₂O) gegeben. Nach 15 min bei -20 °C wurde die Reaktionslösung zu 2 mL pH 7,2 Phosphat-Puffer bei 0 °C gegeben. Die wässrige Phase wurde mit 3 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase mit 3×5 mL H₂O und mit 5 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein milchiges Öl mit einer Ausbeute von 30.3 g (90 µmol, 91%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.30 (s, 4 H), 2.12 - 2.42 (m, 2 H), 3.19 (m, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 2 H), 3.85 - 3.93 (m, 2 H), 7.42 - 7.73 (m, 17 H),

¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 14.0, 18.3, 22.0, 53.5, 55.5, 56.3, 68.6, 124.5, 125.0, 125.1, 129.8, 129.9, 130.3, 131.6.

Testreaktion zu Alkohol **92a**



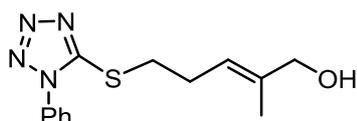
Zu einer Lösung von Aldehyd **91** (29 mg, 90 µmol, 1 eq) in abs. THF (0.5 mL) wurde bei -30 °C langsam TMSCH₂MgBr (150 µl, 150 µmol, 1.6 eq, 1 M in Et₂O) gegeben. Nach 30 min bei -30 °C wurde die Reaktionslösung zu 1 mL pH 7,2 Phosphat-Puffer bei 0 °C gegeben und mit 2 mL EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit 2 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase mit 4×3 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen. Die

Experimenteller Teil

organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 12.4 mg (30 μmol, 34%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.05 (s, 7 H), 0.58 - 0.91 (m, 3 H), 2.07 - 2.42 (m, 2 H), 1.29 (s, 3 H), 3.16 (dd, *J*=7.7, 5.1 Hz, 1 H), 3.63 - 3.73 (m, 1 H), 3.83 - 3.96 (m, 2 H), 7.56 - 7.73 (m, 4 H).

Reduktion zu **94**



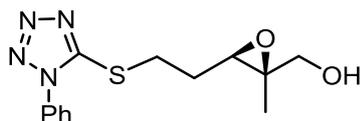
Zu einer Lösung von Ester **85** (4 g, 12.5 mmol, 1 eq) in abs. CH₂Cl₂ (30 mL) bei -78 °C wurde langsam DIBAL (43.6 mL, 43.6 mmol, 3.5 eq, 1 M in THF) hinzugegeben und die klare Lösung wurde 3 h bei -78 °C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte, indem die Reaktionslösung langsam bei 0 °C zu 70 mL einer gesättigten NH₄Cl-Lösung gegeben wurde. Die entstandene trübe Lösung wurde 15 min bei RT rühren gelassen. Die organische Phase mit 100 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der geblichen trüben Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/EtOAc 15:1). Es wurde eine gelb trübe Lösung mit einer Ausbeute von 2.8 g (10.2 mmol, 81%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.66 (s, 3 H), 2.60 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 3.42 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 4.01 (d, *J*=4.5 Hz, 2 H), 5.47 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 5 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 13.8, 27.2, 33.0, 68.1, 121.7, 123.8, 129.7, 130.0, 133.6, 138.0, 154.2.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₁₆N₄ONaS (M+Na⁺): 299.0943, gefunden 299.0941.

Sharpless-Epoxidierung zu **95**



4 g vom gepulverten 4Å-Molekularsieb wurden in abs. CH₂Cl₂ (20 mL) bei -35 °C vorgelegt. Nacheinander wurden D-(-)-Weinsäurediisopropylester (90 μl, 100 mg, 0.44 mmol, 30 mol), Titan(IV)isopropoxid (80 μl, 82.4 mg, 0.29 mmol, 20 mol%) und *tert*-Butylhydroperoxid (0.5 mL, 2.9 mmol, 2 eq, 5.5 M in Decan) zur Suspension gegeben. Nachdem die Suspension

Experimenteller Teil

1 h bei -35 °C gerührt wurde, wurde Allylalkohol **94** (400.8 mg, 1.45 mmol, 1 eq) gelöst in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) langsam hinzugegeben und 38 h bei -40 °C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte bei -40 °C durch Zugabe von 8 mL einer 0.5 N-K₂Na-Tartrat-Lösung. Nachdem die Suspension 30 min bei RT gerührt hatte, wurde das Molekularsieb abfiltriert und der Niederschlag mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 3×70 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des weißen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/EtOAc 3:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 370.6 mg (1.2 mmol, 87%) erhalten.

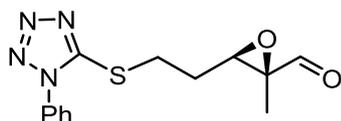
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.3^\circ$ (c = 0.86, CH₂Cl₂)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.31 (s, 3 H), 1.99 - 2.36 (m, 2 H), 3.21 (dd, *J*=7.5, 4.9 Hz, 1 H), 3.55 (dt, *J*=7.2, 3.5 Hz, 3 H), 3.66 (d, *J*=4.5 Hz, 1 H), 7.53 - 7.62 (m, 5 H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 14.3, 28.2, 30.3, 58.3, 61.1, 65.0, 123.8, 129.8, 130.2, 133.4, 153.7.

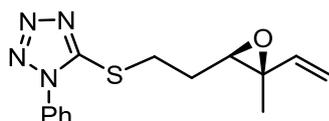
HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₁₇N₄O₂S (M+H⁺): 293.1072, gefunden 293.1072.

Aldehyd **96**



100 mg (0.34 mmol, 1 eq) von dem Alkohol **95** wurden in CH₂Cl₂ (3 mL) bei 0 °C vorgelegt. Zu der klaren Lösung wurden langsam DMP (1.4 mL, 1.9 g, 0.68 mmol, 2 eq, 15% in CH₂Cl₂) hinzugegeben und 1 h bei RT rühren gelassen. Der Reaktionsabbruch erfolgte bei 0 °C durch Zugabe von 7 mL einer Mischung aus 3% NaHCO₃-Lösung und 3% NaS₂O₃-Lösung. Nachdem die Mischung 30 min bei RT gerührt wurde, wurde die wässrige Phase mit 2×6 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit 3×15 mL 5% NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 106.7 mg (0.34 mmol, quant.) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung und Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Wittig Reaktion zu **97**



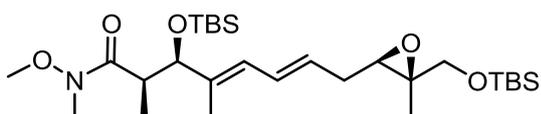
Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (376 mg, 1.05 mmol, 3.1 eq) in abs. THF (2.5 mL) wurde langsam bei 0 °C KHMDS (1.2 mL, 1.0 g, 1.0 mmol, 3 eq, 20% in THF) hinzugegeben und 2.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde bei -78 °C Aldehyd **96** (106.7 mg, 0.36 mmol, 1 eq) gelöst in abs. THF (0.5 mL) zu der braunen Suspension gegeben und 5 min bei RT gerührt. Zu der Suspension wurden 2 g Kieselgel gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 3:1+ 1% NEt₃). Es wurde ein oranges Öl mit einer Ausbeute von 74 mg (2.56 mmol, 75%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.41 (s, 3 H), 1.99 - 2.39 (m, 2 H), 2.96 (dd, *J*=7.3, 4.9 Hz, 1 H), 3.56 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 5.20 (dd, *J*=10.7, 0.9 Hz, 1 H), 5.32 (dd, *J*=17.3, 0.9 Hz, 1 H), 5.60 - 5.70 (dd, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 5 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 15.1, 28.5, 30.2, 59.7, 63.3, 116.3, 123.7, 129.8, 130.1, 133.2, 140.0, 153.7.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₄H₁₇N₄O₂S (M+H⁺): 289.1123, gefunden 289.1131.

Julia-Kocienski Olefinierung zu **99**



In destilliertes DME (20 mL) wurde Sulfon **26** (603.7 mg, 1.37 mmol, 1 eq) bei -78 °C vorgelegt und langsam NaHMDS (1.5 mL, 1.5 mmol, 1.1 eq, 1 M in THF) zur Lösung gegeben. Nach 3 h wurde der in DME (5 mL) gelöste Aldehyd **25** (500 mg, 1.5 mmol, 1.1 eq) zur gelblichen Lösung gegeben und 10 h bei -30 °C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte, indem die Reaktionslösung bei 0 °C zu 20 mL pH 7,2 Phosphatpuffer gegeben wurde. Nachdem die Mischung 5 min bei 0 °C gerührt wurde, wurde die wässrige Phase mit 30 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase mit 2×20 mL 5% NaHCO₃-Lösung und mit 20 mL mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des gelben Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 541.5 mg (1 mmol, 73%) erhalten.

[α]_D²⁵ = +8.4° (c = 1.5, CH₂Cl₂)

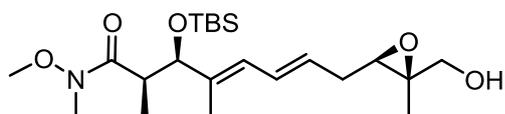
Experimenteller Teil

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -0.03 (s, 6 H), 0.06 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.17 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 2.25 - 2.48 (m, 2 H), 3.09 (s, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 4.14 - 4.20 (m, 1 H), 5.54 - 5.67 (dt, $J=15.3$, 6.8 Hz, 1 H), 5.90 - 5.95 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H), 6.25 - 6.34 (dd, $J=10.8$, 4.3 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -4.3, 12.3, 14.3, 14.7, 18.5, 26.1, 32.5, 40.6, 60.1, 61.2, 68.0, 79.9, 126.6, 128.1, 129.7, 136.9, 175.7.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{55}\text{NO}_5\text{NaSi}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 564.3517, gefunden 564.3516.

TBS-Entschützung zu **100**



In abs. THF (200 μl) wurde 20.7 mg (38.2 μmol , 1 eq) des TBS-geschützten Alkohols **99** bei 0 °C vorgelegt und gemeinsam mit TBAF (382 μl , 38.2 μmol , 1 eq, 0.1 M in THF) 18 h bei 0 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte, indem mit 2 mL EtOAc verdünnt wurde. Die organische Phase wurde mit 2 \times 2 mL H₂O und mit 2 mL gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des gelben Öls erfolgte per Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 13 mg (30 μmol , 80%) erhalten.

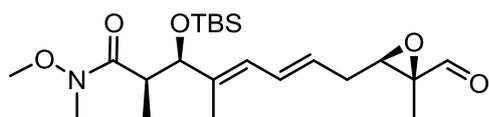
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46.9^\circ$ ($c = 1.31$, CH₂Cl₂)

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -0.03 (s, 6 H), 0.06 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 1.18 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 2.25 - 2.52 (m, 2 H), 3.06 - 3.13 (m, 4 H), 3.64 (s, 3 H), 4.09 - 4.21 (m, 2 H), 5.56 - 5.68 (dt, $J=15.1$, 6.9 Hz, 1 H), 5.89 - 5.96 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H), 6.24 - 6.36 (dd, $J=11.0$, 4.3 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -4.6, -4.2, 12.3, 14.5, 14.8, 18.6, 26.2, 32.4, 41.0, 59.4, 61.2, 61.8, 65.6, 80.0, 26.6, 128.3, 128.9, 129.6, 137.4, 175.8.

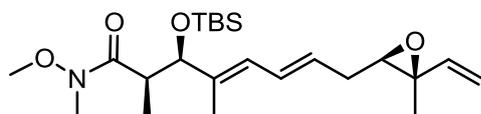
HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 450.2652, gefunden 450.2649.

Dess-Martin-Oxidation zu **101**



25.5 mg (59.6 μmol , 1 eq) von dem Alkohol **100** wurden in CH_2Cl_2 (1 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt. Zu der klaren Lösung wurden langsam DMP (0.24 mL, 337 mg, 119 μmol , 2 eq, 15 % wt in CH_2Cl_2) hinzugegeben und 45 min bei RT rühren gelassen. Der Reaktionsabbruch erfolgte bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durch Zugabe von 3 mL einer Mischung von 3 % NaHCO_3 -Lösung und 3 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung. Nachdem die Mischung 30 min bei RT gerührt wurde, wurde die wässrige Phase mit 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit 3×4 mL 5 % NaHCO_3 -Lösung und mit 4 mL gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein bräunlicher Rückstand mit einer Ausbeute von 28.1 mg (66 μmol , quant.) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung und Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Wittig Reaktion zu **24**



Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (66 mg, 0.184 mmol, 3.1 eq) in abs. THF (1 mL) wurde langsam bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ KHMDs (200 μl , 178 mg, 0.17 mmol, 3 eq, 20 % in THF) hinzugegeben und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ der Aldehyd **101** (28.1 mg, 66 μmol , 1 eq) gelöst in abs. THF (0.5 mL) zu der braunen Suspension gegeben und 5 min bei RT gerührt. Zu der Suspension wurde 1 g Kieselgel gegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4:1+ 1% NEt_3). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 13.2 mg (31 μmol , 52%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.5^\circ$ ($c = 1.7$, CH_2Cl_2)

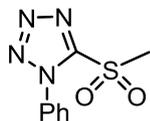
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : -0.02 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 1.19 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 2.29 - 2.51 (m, 2 H), 2.84 - 2.89 (t, $J=6.2$ Hz, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 4.15 - 4.21 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 5.16 - 5.22 (d, $J=10.7$ Hz, 1 H), 5.29 - 5.37 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.58 - 5.73 (m, 1 H), 5.89 - 5.95 (m, 1 H), 6.25 - 6.34 (dd, $J=11.2, 4.3$ Hz, 1 H).

Experimenteller Teil

^{13}C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -5.0, -4.7, 11.9, 14.4, 14.8, 18.2, 25.8, 32.5, 59.3, 61.2, 64.1, 79.3, 115.9, 126.1, 127.9, 128.4, 137.1, 140.6.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 446.2703, gefunden 446.2704.

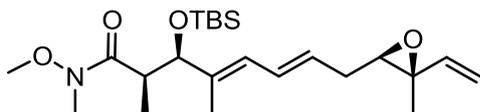
Sulfon **102**



Siehe Literatur M. Lebrun, P. Le Marquand, C. Berthelette *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2009–2013.^[151]

Ausbeute: 4.6 g (20.5 mmol, 73%), weißer Feststoff.

Julia-Kocienski Olefinierung zu **24**



Zu einer Lösung von Sulfon **102** (17.6 mg, 78.7 μmol , 1 eq) und Aldehyd **101** (33.5 mg, 78.7 μmol , 1 eq) in abs. THF (1 mL) wurde NaHMDS (39 μl , 78.7 μmol , 1 eq, 2 M in THF) bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ gegeben. Nachdem die Reaktion 2 h bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurde, wurde zu der gelben Reaktionslösung 1 mL pH 7,2 Phosphat-Puffer gegeben. Nachdem die Mischung 30 min bei RT gerührt wurde, wurde die wässrige Phase mit 7 mL mit Et_2O extrahiert und die organische Phase mit $2 \times 10\text{ mL}$ 5% NaHCO_3 -Lösung und mit 10 mL gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 14.5 mg (34 μmol , 43%) erhalten.

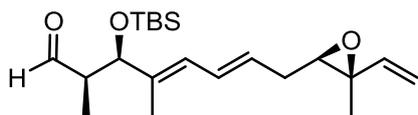
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.5^\circ$ ($c = 1.7$, CH_2Cl_2)

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -0.05 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.87 (s, 10 H), 1.17 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.26 - 2.49 (m, 2 H), 2.84 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.62 (s, 4 H), 4.15 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1 H), 5.17 (d, $J=10.7\text{ Hz}$, 1 H), 5.31 (d, $J=17.4\text{ Hz}$, 1 H), 5.56 - 5.69 (m, 2 H), 5.90 (d, $J=10.8\text{ Hz}$, 1 H), 6.23 - 6.31 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -5.0, -4.6, 12.0, 14.5, 14.9, 18.2, 25.8, 32.5, 43.9, 59.4, 64.0, 79.6, 116.0, 128.4, 129.8, 140.7, 175.8.

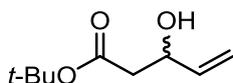
HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 446.2703, gefunden 446.2704.

Nord-Fragment **103**



Zu einer Lösung von Weinrebamid **24** (10 mg, 23 μmol , 1 eq) in abs. CH_2Cl_2 (500 μl) bei -78°C wurde tropfenweise (alle 5 sek.) DIBAL (38 μl , 46 mmol, 2 eq, 1.2 M in Toluol) hinzugegeben und die Lösung 1.5 h bei -78°C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte bei -78°C durch Zugabe von 1 mL gesättigte K, Na-Tartrat-Lösung. Die wässrige Phase wurde mit 3×1 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit 2 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4:1). Es wurde ein Öl mit einer Ausbeute von 3.4 mg (9.3 μmol , 41%) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

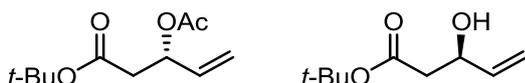
Synthese von (*rac*)-**105**



Siehe Literatur J. Souto, E. Vaz, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4654-4667.^[99b]

Ausbeute: 16.86 g (97.9 mmol; 98%), trübes Öl.

Enzymatische Racematentrennung von (*rac*)-**105**

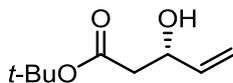


Siehe Literatur T. Seiser, F. Kamena, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6483-6485.^[99a]

Ausbeute Alkohol: 5.7 g (33.2 mmol, 34%), gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute Acetat: 6.5 g (30.2 mmol, 31%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.4^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)), gelbe Flüssigkeit.

Acetatabspaltung zu (-)-**106**



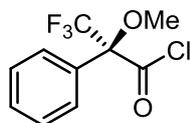
Acetat (-)-**106** (6.5 g, 30.2 mmol, 1 eq) wurde in MeOH (150 mL) gelöst und 16 h bei RT mit K_2CO_3 (834 mg, 6.04 mmol, 20 mol%) gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte bei RT durch Zugabe von 0.5 mL konz. Essigsäure. Anschließend wurden 80 mL gesättigte NaHCO_3 -

Experimenteller Teil

Lösung und 20 mL H₂O zur Lösung gegeben. Die wässrige Phase wurde mit 3×100 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase mit 2×200 mL H₂O und mit 200 mL mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der gelben Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 2.5 g (14.5 mmol, 48%) erhalten.^[99a]

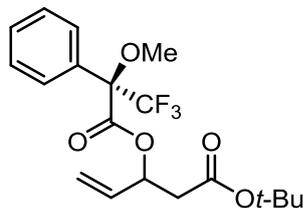
$[\alpha]_D^{25} = -4.2^\circ$ (c = 0.95, CHCl₃)

Darstellung von (R)-MTPA



73 mg (0.31 mmol, 1 eq) von (R)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenyllessigsäure wurden in abs. Hexan (1 mL) suspendiert. Anschließend wurden 2 Tropfen katalytische Menge von abs. DMF und von Oxalsäuredichlorid (79 μ l, 118.7 mg, 93 mmol, 3 eq) hinzugegeben. Nachdem die Suspension 30 min unter Argon bei RT gerührt wurde, wurde diese 3 h unter Argon bei 40 °C erhitzt. Als die Suspension abgekühlt war, wurde die klare Flüssigkeit vom braunen Rückstand abdekantiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das erhaltende braune Öl wurde im Vakuum getrocknet. Es wurde ein klares Öl mit einer Ausbeute von 51.8 mg (0.20 mmol, 66%) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Darstellung des Mosher-Esters von (+)-**107**



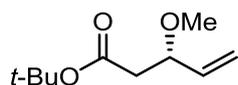
DMAP (14 mg, 0.11 mmol, 1 eq), (R)-MTPA (49 mg, 0.19 mmol, 1.28 eq), Allylalkohol (+)-**107** (20 mg, 0.11 mmol, 1 eq) und abs. Triethylamin (76 μ l, 55.5 mg, 0.55 mmol, 4.7 eq) wurden in CH₂Cl₂ (0.5 mL) gelöst und unter Argon 5 min rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 10 mL CH₂Cl₂ und 3 mL 1 M-HCl-Lösung. Die organische Phase wurde mit 2×2 mL 1 M-HCl-Lösung und mit 2×2 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahieren. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem Na₂SO₄ abfiltriert wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde

Experimenteller Teil

ein braun öliger Rückstand mit einer Ausbeute von 49.9 mg (0.11 mmol, quant.) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.42 (s, 11 H), 2.57 (dd, $J=16.3$, 4.58 Hz, 1 H), 2.70 (dd, $J=16.5$, 8.80 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 5.20 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 5.30 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.72 - 5.87 (m, 2 H), 7.35 - 7.39 (m, 3 H), 7.46 - 7.60 (m, 2 H).

Methylierung zu **108**



Zu einer Suspension von frisch hergestelltem Ag_2O (32 g, 138 mmol, 10 eq) in abs. CH_2Cl_2 (150 mL) wurden 2.44 g (14.1 mmol, 1 eq) vom Alkohol (**-**)-**106** gelöst in abs. CH_2Cl_2 (2 mL) bei RT hinzugegeben. Nachdem Methyljodid (17.6 mL, 40.2 g, 283 mmol, 20 eq) zur Suspension gegeben wurden ist, wurde diese 17 h bei RT gerührt. Das Ag_2O wurde abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab destilliert. Die Reinigung der gelben Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 15:1) Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 2.1 g (11.4 mmol, 81%) erhalten.

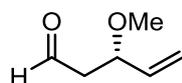
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.6^\circ$ ($c = 4.4$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.44 (s, 9 H), 2.33 (dd, $J=9.0$, 5.8 Hz, 1 H), 2.49 (dd, $J=7.9$, 6.9 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.91 - 4.01 (q, $J=7.5$ Hz, 1 H), 5.18 - 5.31 (m, 2 H), 5.62 - 5.75 (m, 1 H).

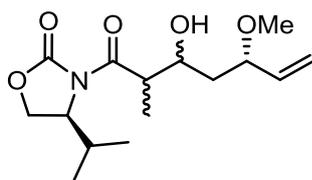
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 28.4, 42.5, 56.8, 79.7, 80.9, 118.0, 137.5, 170.5.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 209.1154, gefunden 209.1158.

Aldehyd **109**



Zu einer Lösung von Ester **108** (558.7 mg, 3 mmol, 1 eq) in abs. CH_2Cl_2 (30 mL) bei -78°C wurde tropfenweise (alle 5 sek.) DIBAL (2.5 mL, 3 mmol, 4.36 eq, 1.2 M in Toluol) hinzugegeben und die Lösung 1.5 h bei -78°C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte bei -78°C durch Zugabe von 6 mL gesättigter K, Na-Tartrat-Lösung. Die Lösung wurde 30 min bei RT rühren gelassen. Die wässrige Phase wurde mit 3×50 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit 100 mL H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde eine leicht gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 303.7 g (2.66 mmol, 89%) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung und Aufarbeitung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Anti-Aldol **112**

Bei 0 °C wurde (*S*)-Oxazolidinon (394 mg, 2.1 mmol, 1 eq) in abs. Et₂O (8 mL) vorgelegt. Anschließend wurde destilliertes Bu₂BOTf (910 µl, 1.16 g, 4.3 mmol, 2 eq) und Diisopropylethylamin (420 µl, 316 mg, 2.44 mmol, 1.15 eq) zu Lösung gegeben und 30 min rühren gelassen. Nachdem die milchige Suspension auf -78 °C abgekühlt wurden ist, wurde der auf -78 °C abgekühlte in abs. Et₂O (1 mL) gelöste Aldehyd **109** hinzugegeben und 30 min rühren gelassen. Anschließend wurden 16 mL Et₂O und 2 g feste Weinsäure dazugegeben und 12 h bei RT rühren gelassen. Nachdem die Suspension mit 10 mL H₂O verdünnt worden ist, wurde die wässrige Phase mit 2×10 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase mit 2×20 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung gewaschen. Daraufhin wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt und die Lösung gemeinsam 12 mL einer MeOH/30% H₂O₂-Lösung (3:1) 30 min bei RT gerührt. Die organische Phase wurde mit 25 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung und mit 100 mL mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der gelben Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 3:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 217.6 g (0.72 mmol, 34%) erhalten.

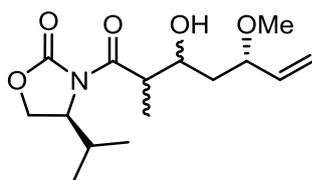
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.87 - 0.95 (m, 12 H), 1.13 - 1.29 (m, 6 H), 1.61 - 1.83 (m, 4 H), 2.29 - 2.47 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.78 - 4.03 (m, 6 H), 4.17 - 4.32 (m, 4 H), 4.42 - 4.51 (m, 2 H), 5.18 - 5.29 (m, 4 H), 5.59 - 5.79 (m, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 11.2, 13.7, 14.5, 14.6, 17.9, 28.2, 28.4, 39.1, 39.6, 42.2, 43.2, 56.0, 56.4, 58.5, 58.6, 63.0, 63.2, 68.9, 73.3, 79.8, 82.7, 117.0, 118.0, 137.7, 137.9, 153.6, 153.8, 176.2, 176.6.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₅NO₅Na (M+Na⁺): 322.1630, gefunden 322.1632.

Experimenteller Teil

Anti-Aldol zu **112** mit Bu₂BOTf/Et₂AlCl

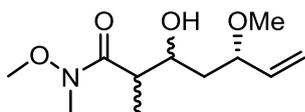


Bei 0 °C wurden (*S*)-Oxazolidinon (223.5 mg, 1.2 mmol, 1 eq) in abs. CH₂Cl₂ (2 mL) vorgelegt. Anschließend wurden destilliertes Bu₂BOTf (310 µl, 394.7 mg, 1.44 mmol, 1.2 eq) und Diisopropylethylamin (240 µl, 178 mg, 1.4 mmol, 1.15 eq) zu Lösung gegeben und 45 min bei dieser Temperatur rühren gelassen. In einem zweiten Kolben wurden zu einer Lösung von Et₂AlCl (2.4 mL, 2.4 mmol, 2 eq, 1 M in Hexan) in abs. CH₂Cl₂ (2 mL) bei -78 °C in abs. CH₂Cl₂ (2 mL) gelöster Aldehyd **109** (206.6 mg, 1.8 mmol, 1.5 eq) zugegeben und 5 min rühren gelassen. Nachdem die milchige Suspension vom Borenolat auf -78 °C abgekühlt worden ist, wurde der auf -78 °C abgekühlte vor-komplexierte Aldehyd **109** hinzugegeben und 30 min rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 6 mL MeOH/ 30% H₂O₂ (5:1). Anschließend wurde die Mischung 10 min bei -78 °C und 30 min bei RT rühren gelassen. Nachdem die Lösung mit 10 mL H₂O verdünnt wurden ist, wurde die wässrige Phase mit 2×10 mL Et₂O extrahiert und die organische wurde mit 2×20 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung und mit 30 mL mit gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der gelben Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 3:1). Es wurde es gelbes Öl mit einer Ausbeute von 35.5 mg (0.12 mmol, 10%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.78 - 0.98 (m, 8 H), 1.15 - 1.20 (m, 2 H), 1.59 - 1.85 (m, 2 H), 2.27 - 2.44 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.65 - 3.83 (m, 1 H), 3.82 - 3.99 (m, 2 H), 4.16 - 4.29 (m, 2 H), 4.39 - 4.49 (m, 1 H), 5.14 - 5.26 (m, 2 H), 5.57 - 5.76 (m, 1 H).

¹³C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 11.2, 14.6, 17.9, 28.5, 39.1, 42.2, 56.4, 58.5, 63.2, 68.9, 79.8, 117.0, 138.0, 153.8.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₅NO₅Na (M+Na⁺): 322.1630, gefunden 322.1632.

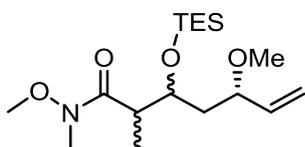
Weinrebamid **113**

Zu einer Suspension von *N,O*-Dimethylhydroxalamin-Hydrochlorid (154.4 mg, 1.6 mmol, 2.2 eq) in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) wurde bei 0 °C langsam Trimethylaluminium (0.7 mL, 1.5 mmol, 2.12 eq, 2 M in Toluol) hinzuge tropft. Nachdem die Suspension 45 min gerührt wurde, wurde bei -20 °C zu der entstandenen klaren Lösung Amid **112** (217.6 mg, 0.72 mmol, 1 eq) gelöst in abs. CH₂Cl₂ (1 mL) hinzugegeben und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte, indem die Reaktionslösung langsam in einer 20 mL 5% N K, Na-Tartrat-Lösung bei 0 °C gegeben worden und 30 min bei RT gerührt wurde. Die wässrige Phase wurde mit 3×15 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit 25 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des gelblichen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 71.6 mg (0.31 mmol, 43%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.18 (d, *J*=6.9 Hz, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 2.81 - 2.96 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.80 - 3.94 (m, 1 H), 4.07 - 4.17 (m, 1 H), 5.15 - 5.29 (m, 2 H), 5.64 - 5.81 (m, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 10.2, 32.1, 38.9, 39.6, 56.0, 57.8, 61.0, 67.7, 79.2, 116.3, 137.9, 177.5.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₂₁NO₄Na (M+Na⁺): 254.1368, gefunden 254.1367.

TES-Schützung zu **114**

Zu einer Lösung von Alkohol **113** (90.7 mg, 0.39 mmol, 1 eq) mit 2,6-Lutidin (140 µl, 125 mg, 1.17 mmol, 3 eq) in abs. CH₂Cl₂ (4 mL) wurden bei 0 °C langsam TESOTf (140 µl, 164 mg, 0.62 mmol, 1.6 eq) hinzugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte bei 0 °C durch Zugabe von 4 mL H₂O. Die wässrige Phase wurde mit 3 mL mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase wurde 1×3 mL 1 M HCl Lösung und mit 3 mL mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer

Experimenteller Teil

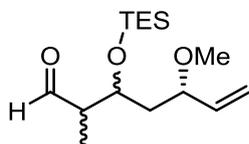
abdestilliert. Die Reinigung des gelblichen Öls erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 59.7 mg (0.17 mmol, 44%) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 0.57 - 0.70 (m, 6 H), 0.99 (t, $J=7.8$ Hz, 9 H), 1.16 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.58 - 1.77 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 3.68 (s, 4 H), 4.11 - 4.17 (m, 1 H), 5.15 - 5.23 (m, 2 H), 5.61 - 5.72 (m, 1 H).

^{13}C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 5.5, 7.3, 14.0, 32.3, 42.3, 42.8, 55.9, 61.5, 71.2, 79.3, 117.2, 139.3.

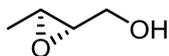
HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 368.2233, gefunden 368.2238.

Aldehyd **23**



Zu einer Lösung von Weinrebamid **114** (10 mg, 23 μmol , 1 eq) in abs. CH_2Cl_2 (500 μl) bei -78 °C wurde tropfenweise (alle 5 sek.) DIBAL (38 μl , 46 mmol, 2 eq, 1.2 M in Toluol) hinzugegeben und die Lösung wurde 1.5 h bei -78 °C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte bei -78 °C durch Zugabe von 1 mL gesättigte K, Na-Tartrat-Lösung. Die wässrige Phase wurde mit 3×1 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit 2 mL mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 4:1). Es wurde ein Öl mit einer Ausbeute von 3.4 mg (9.3 μmol , 41%) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

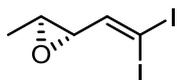
Sharpless-Epoxidierung zu **115**



Siehe Literatur Y. Gao, B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.^[61]

Ausbeute: 6 g (67.5 mmol, 76%), klare Flüssigkeit.

Diiodid 116



DMP (4.8 g, 11.4 mmol, 2 eq) wurde in abs. THF (10 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde der Alkohol **115** (500 mg, 5.67 mmol, 1 eq) gelöst in CH₂Cl₂ (2 mL) zur Lösung gegeben und 1 h bei RT gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und die Lösung, indem sich der gebildete Aldehyd befindet, wurde in der nächsten Reaktion weiter umgesetzt.

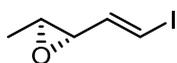
Bei 0 °C wurden Ph₃P (9.8 g, 37.4 mmol, 6 eq), Iodoform (14 g, 35.7 mmol, 6.3 eq) und *t*-BuOK (3.8 g, 34 mmol, 6 eq) in abs. THF (100 mL) gelöst und bei RT 5 min rühren gelassen. Nachdem die braune Suspension wieder auf 0 °C abgekühlt war, wurde der gelöste Aldehyd zur Reaktion gegeben und 30 min bei dieser Temperatur rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 100 mL pH 7,2 Phosphat-Puffer bei 0 °C. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2×150 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase mit 100 mL mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 20:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 607 mg (1.7 mmol, 30%) erhalten

$[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ ($c = 1.15$, CH₂Cl₂)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.36 (d, $J=5.0$ Hz, 3 H), 3.01 (qd, $J=5.1, 2.0$ Hz, 1 H), 3.09 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 7.8, 15.6, 54.1, 62.2, 149.3.

Vinyliodid 22



Zu einer Lösung des Diiodids **116** (300 mg, 0.84 mmol, 1 eq) in abs. THF (10 mL) wurde bei -105 °C langsam MeLi (0.6 mL, 0.93 mmol, 1.6 M in Et₂O) gegeben und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte per Zugabe von 2.5 mL MeOH und 3 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung bei -105 °C. Nachdem die Reaktionslösung 30 min bei RT gerührt wurde, wurden 10 mL Et₂O und 5 mL H₂O zur Suspension gegeben. Die wässrige Phase wurde mit 10 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase wurde mit 10 mL H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde

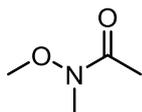
Experimenteller Teil

abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 105.4 mg (0.50 mmol, 59%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.32 (d, $J=5.2$ Hz, 3 H), 2.88 - 3.08 (m, 2 H), 6.29 (dd, $J=14.6, 7.2$ Hz, 1 H), 6.45 - 6.56 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 17.4, 56.2, 60.2, 79.7, 143.3.

Darstellung von Weinrebamid **119**



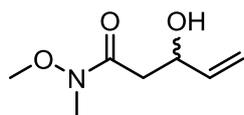
Zu einer Lösung von Methylhydroxylamin (15.5 g, 0.16 mol, 1.06 eq) in CH_2Cl_2 (500 mL) wurde bei 0 °C Acetylchlorid (10.7 mL, 11.8 g, 0.15 mol, 1 eq) hinzugegeben. Anschließend wurde langsam bei 0 °C Pyridin (26.7 mL, 26.1 g, 0.33 mol, 2.2 eq) hinzugegeben. Nachdem die Lösung sich auf 20 °C erwärmt hatte, wurde diese wieder auf 0 °C abgekühlt und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zugabe von 500 mL gesättigter NaCl-Lösung wurde die wässrige Phase mit 2×400 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Reinigung erfolgte durch Destillation (Dampf Temperatur 100-110 °C, Ölbadtemperatur 140 °C, Druck 430 mbar). Es wurde eine klare Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 11.3 g (0.11 mol, 73%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 2.13 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 20.2, 32.4, 61.5.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 104.0712, gefunden 104.0713.

Aldolreaktion zu (*rac*)-**120**



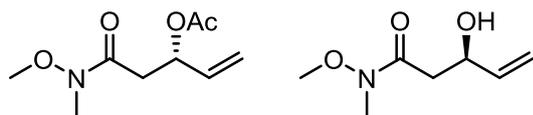
0.7 mL (506 mg, 5 mmol, 1.4 eq) von Diisopropylamin wurden in abs. THF (12 mL) bei -78 °C unter Argon vorgelegt. Danach wurde *n*-BuLi (3 mL, 4.8 mmol, 1.3 eq, 1.6 M in Hexan) langsam zur Lösung zugegeben und 15 min rühren gelassen. Danach wurde in abs. THF gelöstes Weinrebamid **119** (0.38 mL, 369.2 mg, 3.58 mmol, 1 eq) zur Lösung gegeben und 1 h bei -78 °C rühren gelassen. Anschließend wurde in abs. THF gelöstes frisch destilliertes Acrolein (0.24 mL, 200.7 mg, 3.58 mmol, 1 eq) zur Lösung hinzugefügt und weitere 5 min rühren gelassen. Der Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 2 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Nachdem sich die Lösung auf RT erwärmt hatte, wurde die wässrige Phase mit 3×15 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein gelb-braunes Öl mit einer Ausbeute von 519 mg (3.26 mmol, 91%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 2.71 (br. s., 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.57 (br. s., 1 H), 5.16 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 5.34 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H), 5.91 (dd, *J*=11.9, 5.3 Hz, 1 H);

¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 32.1, 38.3, 61.5, 69.1, 77.3, 77.5, 77.6, 115.3, 139.5, 172.9.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₃NO₃Na (M+Na⁺): 182.0793, gefunden 182.0806.

Enzymatische katalysierte Acetylierung zu (-)-**121**



2.4 g (15 mmol, 1 eq) vom Allylalkohol (*rac*)-**120** wurden in Pentan (90 mL) mit einem Molekularsieb vorgelegt. Anschließend wurden Vinylacetat (6.7 mL, 6.45 g, 75 mmol, 5 eq) und 1 g Amano PS 30 hinzugegeben. Nachdem die Suspension 14 h bei 30 °C RT mit dem KPG-Rührer gerührt hatte, wurde die Reaktion durch Filtrieren der Suspension beendet. Der abfiltrierte Rückstand wurde mit Et₂O gewaschen. Daraufhin wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab destilliert und das erhaltene gelbe Öl wurde im Vakuum getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:2, R_f-Wert(Alkohol): 0.3; R_f-Wert (Acetat): 0.5).

Ausbeute vom Alkohol (+)-**122** : 746.8 mg (4.69 mmol, 31%), gelbes Öl.

$[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$ (c = 2.15, CH₂Cl₂)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 2.53 - 2.78 (m, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 4.53 - 4.61 (m, 1 H), 5.16 (dt, *J*=10.4, 1.4 Hz, 1 H), 5.36 (t, *J*=1.5 Hz, 1 H), 5.89 (dd, *J*=10.4, 5.5 Hz, 1 H);

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 31.8, 38.0, 61.2, 68.8, 115.0, 139.1, 173.3.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₃NO₃Na (M+Na⁺): 182.0793, gefunden 182.0779

Ausbeute vom Acetat (-)-**121** : 1.4 g (6.96 mmol, 46%), gelbes Öl.

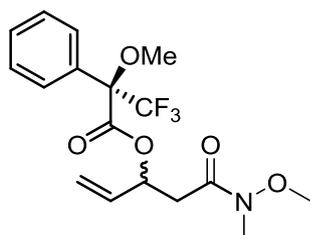
$[\alpha]_D^{25} = +6^\circ$ (c = 1.86, CH₂Cl₂)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 2.06 (s, 3 H), 2.65 - 2.93 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 5.21 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 5.32 (d, *J*=17.1 Hz, 1 H), 5.67 - 5.75 (m, 1 H), 5.84 - 5.97 (m, 1 H);

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 20.6, 31.8, 36.5, 60.8, 70.4, 116.4, 135.2, 169.3.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₉H₁₅NO₄Na (M+Na⁺): 224.0899, gefunden 224.0900.

Darstellung des Mosher-Esters von (*rac*)-**120**

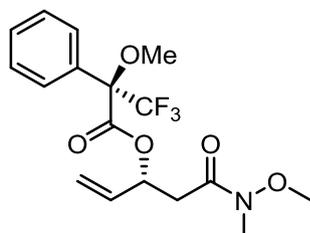


DMAP (18 mg, 0.15 mmol, 1 eq), (*R*)-MTPA (49 mg, 0.19 mmol, 1.28 eq), *rac*-Allylalkohol (*rac*)-**120** (23.8 mg, 0.15 mmol, 1 eq) und abs. Triethylamin (100 μ l, 0.71 mmol, 72.6 mg, 4.7 eq) wurden in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und unter Argon 5 min rühren gelassen. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 10 mL CH_2Cl_2 und 3 mL 1 M-HCl-Lösung. Die organische Phase wurde mit 2 \times 2 mL 1 M-HCl-Lösung und mit 2 \times 2 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem Na_2SO_4 abfiltriert wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der erhaltende braun-gelbe Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurde ein gelb-braunes Öl mit einer Ausbeute von 48 mg (0.12 mmol, 85%) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : 2.45 - 2.55 (m, 4 H), 2.96 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 3.41 (br. s., 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.42 (br. s., 3 H), 3.50 (s, 3 H), 5.14 (d, $J=10.2$ Hz, 1 H), 5.20 (d, $J=10.6$ Hz, 1 H), 5.23 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.36 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.7 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.82 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.85 (s, 2 H), 7.25 - 7.28 (m, 6 H), 7.39 (dd, $J=7.3, 2.5$ Hz, 4 H);

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : 32.1, 32.4, 36.4, 36.8, 55.7, 61.5, 73.8, 119.0, 119.7, 124.9, 125.0, 127.7, 128.5, 129.7, 132.6, 132.8, 134.5, 165.5, 165.6, 165.6 165.7, 169.8, 170.2.

Darstellung des Mosher-Esters von (+)-**122**



DMAP (18 mg, 0.15 mmol, 1 eq), (*R*)-MTPA (48.6 mg, 0.192 mmol, 1.28 eq), (*R*)-Allylalkohol (+)-**122** (23.8 mg, 0.15 mmol, 1 eq) und abs. Triethylamin (100 μ l, 72.6 mg, 0.71 mmol, 4.7 eq) wurden in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und unter Argon 5 min rühren gelassen. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 10 mL

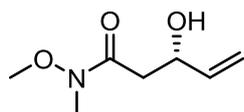
Experimenteller Teil

CH₂Cl₂ und 3 mL 1 M-HCl-Lösung. Die organische Phase wurde mit 2×2 mL 1 M-HCl-Lösung und mit 2×2 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem Na₂SO₄ abfiltriert wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der erhaltende braun-gelbe Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurde ein gelb-braunes Öl mit einer Ausbeute von 42 mg (0.11 mmol, 74%) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 2.48 (dd, *J*=16.1, 4.7 Hz, 1 H), 2.85 - 2.92 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 5.21 (d, *J*=10.2 Hz, 1 H), 5.36 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H), 5.79 - 5.86 (m, 1 H), 5.87 - 5.92 (m, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 3 H), 7.39 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 31.4, 35.8, 55.0, 60.7, 73.1, 118.9, 120.9, 124.7, 127.0, 127.7, 128.9, 132.0, 133.8, 164.8, 169.0.

Acetatabspaltung durch die Verwendung von Hydrazin (-)-122



2.3 g (11.1 mmol, 1 eq) von dem Acetat (-)-121 wurden in 1,4-Dioxan (10 mL) gelöst und mit Hydrazine (1.62 mL, 1.68 g, 33.5 mmol, 3 eq) versetzt. Nachdem die Lösung 26 h bei RT gerührt wurde, wurde Aceton (4.89 mL, 3.7 g, 66.6 mol, 6 eq) hinzugegeben und weitere 20 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des gelblichen Niederschlages erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:2) Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 1.3 g (8.4 mmol, 76%) erhalten.

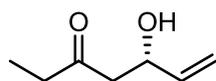
$[\alpha]_D^{25} = -24^\circ$ (*c* = 2.13, CH₂Cl₂)

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 2.50 - 2.70 (m, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 4.51 (br. s., 1 H), 5.09 (dt, *J*=10.5, 1.4 Hz, 1 H), 5.25 - 5.31 (dt, *J*=17.2, 1.4 Hz, 1 H), 5.81 - 5.90 (dd, *J*=5.6, 5.4 Hz, 1 H).

¹³C NMR (130 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 25.0, 38.0, 61.2, 68.7, 114.8, 139.2, 173.0.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₃NO₃Na (M+Na⁺): 182.0793, gefunden 182.0779

Alkohol (-)-124



Zu einer Lösung von Alkohol (-)-122 (100 mg, 0.62 mmol, 1 eq) in abs. THF (10 mL) wurde bei -30 °C EtMgBr (0.82 mL, 2.48 mmol, 4 eq, 3 M in Et₂O) hinzugegeben. Nachdem die Reaktionslösung 0.5 h bei -30 °C gerührt hatte, wurde mit 5 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung die Reaktion abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit 4×20 ml EtOAc extrahiert und die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/Et₂O 3:1). Es wurde eine braune Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 70.4 mg (0.54 mmol, 87%) erhalten.

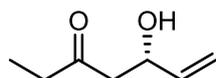
$[\alpha]_D^{25} = +9^\circ$ (c = 0.3, CH₂Cl₂)

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.06 (m, 3 H), 2.47 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.60 - 2.67 (m, 2 H), 4.48 - 4.60 (m, 1 H), 5.11 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 5.28 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H), 5.84 (ddd, *J*=17.2, 10.4, 5.5 Hz, 1 H).

¹³C NMR (130 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 7.4, 36.8, 48.3, 68.6, 114.8, 139.1, 211.6.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₂O₂Na (M+Na⁺): 151.0735, gefunden 151.0734.

Aldol-Reaktion zu (-)-124



Zu einer Lösung von destilliertes (-)- α -Pinen (19 mL, 16.3 g, 120 mmol, 2.1 eq) wurde in abs. CH₂Cl₂ (50 mL) bei 0 °C langsam BH₂ClSMe₂ (6 mL, 6.3 g, 57 mmol, 1 eq) hinzugegeben und bei RT 17 h rühren gelassen. Die Hälfte der Reaktionslösung wurde in einem anderen Kolben überführt, mit CH₂Cl₂ (150 mL) verdünnt und auf -78 °C abgekühlt. Nacheinander wurde bei -78 °C abs. Triethylamin (5.0 mL, 3.65 g, 36.15 mmol, 1.5 eq) und in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöstes destilliertes Butanon (2 mL, 1.6 g, 22 mmol, 1 eq) zur Lösung gegeben. Nachdem die Reaktionslösung 1.5 h bei 0 °C gerührt hatte, wurde bei -78 °C in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) gelöstes destilliertes Acrolein (1.6 mL, 1.35 g, 24.1 mmol, 1.1 eq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend 1.5 h bei -78 °C und 18 h bei -20 °C gerührt. Reaktionsabbruch war bei -20 °C durch Zugabe von 25 mL pH 7,2 Phosphatpuffer, 25 mL MeOH, 30 g Natriumperborat und 30 mL H₂O. Nachdem die Suspension 1.5 h bei RT gerührt hatte, wurde der weiße Niederschlag abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 3×100 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit 400 mL

Experimenteller Teil

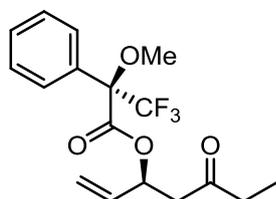
gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/Et₂O 3:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 2.5 g (19.7 mmol, 90%) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.99 - 1.07 (m, 3 H), 2.44 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.59 - 2.64 (m, 2 H), 4.51 - 4.58 (m, 1 H), 5.10 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 5.26 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H), 5.83 (ddd, *J*=17.2, 10.4, 5.5 Hz, 1 H).

¹³C NMR (130 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 7.5, 36.9, 48.3, 68.6, 114.9, 139.1, 211.7.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₂O₂Na (M+Na⁺): 151.0735, gefunden 151.0734.

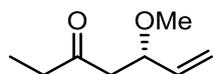
Darstellung des Mosher-Ester von (-)-124



DMAP (24 mg, 0.19 mmol, 1 eq), (*S*)-MTPA (69 mg, 0.27 mmol, 1.28 eq), Allylalkohol (-)-124 (25 mg, 0.2 mmol, 1 eq) und abs. Triethylamin (130 μl, 94 mg, 0.92 mmol, 4.7 eq) wurden in CH₂Cl₂ (0.5 mL) gelöst und unter Argon 5 min rühren gelassen. Reaktionskontrolle erfolge mittels DC. Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von 2 mL CH₂Cl₂. Die organische Phase wurde mit 3×1 mL 1 M-HCl-Lösung und mit 2×1 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert und Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem Na₂SO₄ abfiltriert wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein braun öliger Rückstand mit einer Ausbeute von 59.6 mg (0.19 mmol, quant.) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.92 - 1.08 (m, 7 H), 2.18 - 2.43 (m, 4 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 2.81 - 2.95 (m, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 5.19 - 5.33 (m, 3 H), 5.40 (dd, *J*=17.0, 0.84 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 5.67 - 5.79 (m, 1 H), 5.81 - 5.96 (m, 2 H), 7.30 - 7.40 (m, 7 H), 7.42 - 7.59 (m, 5 H).

Methylierung zu (-)-28



Eine Lösung von Alkohol (-)-124 (219.8 mg, 1.71 mmol, 1 eq) in abs. CH₂Cl₂ (25 mL) wurde gemeinsam mit frisch hergestellten Ag₂O (3.9 g, 17.1 mmol, 10 eq) vorgelegt. Anschließend wurde zu der Suspension Methyljodid (2.1 mL, 4.8 g, 34.3 mmol, 20 eq) gegeben und 48 h

Experimenteller Teil

rühren gelassen. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde das Ag_2O abfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Daraufhin wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ Et_2O 8:1). Es wurde ein gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 161.5 mg (1.13 mmol, 66%) erhalten.

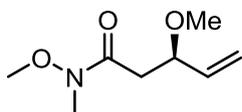
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4^\circ$ (c = 1.2, CH_2Cl_2)

^1H NMR (500 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : 1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.35 - 2.47 (m, 3 H), 2.68 (dd, $J=15.6, 8.3$ Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.99 - 4.05 (m, 1 H), 5.16 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H), 5.22 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.59 - 5.67 (m, 1 H).

^{13}C NMR (130 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : 7.4, 37.1, 46.5, 55.2, 79.6, 116.9, 136.9, 206.6.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 165.0891, gefunden 165.0889.

Methylierung zu (+)-125



Allylalkohol (+)-122 (50 mg, 0.31 mmol, 1 eq) wurde gemeinsam mit frisch hergestelltem Ag_2O (710 mg, 3.1 mmol, 10 eq) vorgelegt. Anschließend wurde eine Mischung aus Methyljodid (2.3 mL, 5.3 mg, 37.2 mmol, 120 eq) und Et_2O (6.9 mL) hinzugegeben und unter Rückfluss 24 h erhitzt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde das Ag_2O abfiltriert und mit 100 mL Et_2O gewaschen. Daraufhin wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und die erhaltene gelbliche Flüssigkeit im Vakuum getrocknet. Die Aufarbeitung des Rohproduktes erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ EtOAc 1:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 28.7 mg (0.16 mmol, 53%) erhalten.

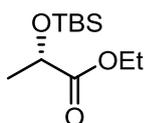
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3^\circ$ (c = 1.81, CH_2Cl_2)

^1H NMR (600 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : 2.43 - 2.49 (m, 1 H), 2.81 - 2.90 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 4.11 - 4.16 (m, 1 H), 5.23 (d, $J=10.2$ Hz, 1 H), 5.30 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.71 - 5.78 (m, 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : 31.8, 37.6, 56.1, 60.8, 78.4, 117.0, 137.1, 171.2.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 196.0950, gefunden 196.054.

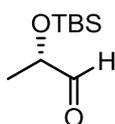
TBS-Schätzung zu **128**



Siehe Literatur C. Nilewski, E. Carreira *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7940-7943.^[126a]

Ausbeute: 9.1 g (39.2 mmol, 93%), klare Flüssigkeit.

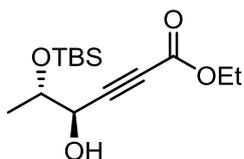
Aldehyd **130**



Siehe Literatur C. Nilewski, E. Carreira *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7940-7943.^[126a]

Ausbeute: 8.5 g (45 mmol, quant.), klare Flüssigkeit.

Alkin **132**



Mit einer Spritzenpumpe (63 mL/h) wurde *n*-BuLi (16.8 mL, 42 mmol, 2.5 M in Hexan,) zu Diisopropylamine (6 mL, 4.24 g, 42 mmol) in THF (42 mL) bei -78 °C gegeben und 40 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung wieder auf -78 °C abgekühlt und es wurde langsam Ethylpropiolat (4.3 mL, 4.12 g, 42 mmol) hinzugegeben. Nachdem die gelbe Lösung 1 h bei -78 °C gerührt wurde, wurde Aldehyd **130** (8.5 g, 45 mmol) gelöst in THF (4 mL) hinzugegeben und 1.5 h bei -78 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte, indem die Reaktionslösung zu 55 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung bei 0 °C gegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit 100 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase mit 150 mL H₂O und mit 150 mL gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der rote-braunen Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 20:1, PE/EtOAc 10:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 9.27 g (32 mmol, 77%) erhalten.

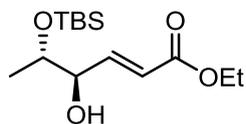
¹H NMR (700 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.08 (s, 7 H), 0.89 (s, 12 H), 1.24 (d, *J*=6.2 Hz, 4 H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 4 H), 3.93 - 3.99 (m, 1 H), 4.21 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 4.32 (d, *J*=4.1 Hz, 1 H).

Experimenteller Teil

^{13}C NMR (175 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : -4.8, -4.3, 14.0, 18.0, 18.7, 25.7, 62.1, 67.0, 70.6, 77.6, 85.1, 153.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[152]

Alken **133**



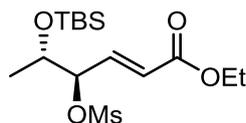
Zu einer Lösung von Red-Al (8 mL, 8.33 g, 26.8 mmol, 2 eq, 65% in Toluol) in abs. THF (100 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam Alkin **132** (3.84 g, 13.4 mmol, 1 eq) in abs. THF (10 mL) hinzugegeben. Nachdem diese gelbe Lösung 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, wurde die Reaktionslösung zu 30 mL 1 M-HCl- Lösung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben. Die organische Phase wurde abdekantiert und der entstandene weiße Feststoff in 200 mL 1 M-HCl-Lösung gelöst. Die wässrige Phase wurde mit 200 mL Et_2O extrahiert und die organische Phase wurde mit 200 mL gesättigte NaHCO_3 -Lösung und mit 200 mL gesättigte NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der gelben Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ Et_2O 3:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 2.1 g (7.3 mmol, 54%) erhalten.

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 0.89 (s, 11 H), 1.08 (dd, $J=14.2, 6.4$ Hz, 3 H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 3.47 (dd, $J=10.9, 3.7$ Hz, 1 H), 3.91 (m, $J=6.3, 4.0$ Hz, 1 H), 4.19 (q, $J=7.2$ Hz, 3 H), 6.09 (dd, $J=15.7, 1.8$ Hz, 1 H), 6.88 (dd, $J=15.8, 4.8$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ -4.8, -4.4, 14.3, 15.3, 17.8, 18.0, 25.8, 60.4, 70.8, 74.9, 121.8, 145.6, 166.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[152]

Mesylierung zu **134**

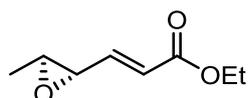


Bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde zu einer Lösung von 2.1 g (7.3 mmol, 1 eq) des Alkohols **133** in abs. CH_2Cl_2 (72 mL) zuerst abs. Triethylamin (1.1 mL, 0.8 g, 8.02 mmol, 1.1 eq), gefolgt von MsCl (0.62 mL, 0.9 g, 8.02 mmol, 1.1 eq) gegeben und 10 min bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte, indem 30 mL H_2O bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktionslösung gegeben worden ist und mit weiteren 50 mL H_2O verdünnt wurde. Die wässrige Phase wurde mit

Experimenteller Teil

50 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase wurde mit 20 mL 1 M-HCl-Lösung, mit 100 mL H₂O und mit 100 mL gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 2.4 g (6.62 mmol, 91%) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung und Aufarbeitung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Ester **135**



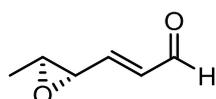
Zu einer Lösung von Mesylat **134** (2.42 g, 6.62 mmol, 1 eq) in THF (100 mL) wurde bei 0 °C TBAF (19.8 mL, 19.8 mmol, 3 eq, 1 M in THF) gegeben und 15 min bei 0 °C gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte bei 0°C indem die Reaktionslösung zu einer Lösung von 150 mL pH 7,2-Phosphat-Puffer gegeben worden ist. Mit weiteren 100 mL Et₂O verdünnen. Die wässrige Phase wurde mit 100 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase mit 100 mL pH 7,2 Phosphatpuffer und mit 100 mL gesättigte NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der orangen Flüssigkeit erfolgte über Säulenchromatographie (PE/Et₂O 4:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 758.6 mg (4.85 mmol, 91%) erhalten.

¹H NMR (700 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.36 (d, *J*=5.2 Hz, 3 H), 2.94 (q, *J*=5.2 Hz, 1 H), 3.15 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 4.17 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 6.09 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 6.64 (dd, *J*=15.4, 6.9, Hz, 1 H).

¹³C NMR (175 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 14.2, 17.5, 25.6, 57.2, 57.4, 60.6, 123.7, 144.6, 165.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[64b]

Aldehyd **27**

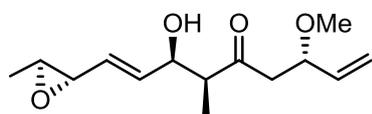


Zu einer Lösung von Ester **135** (758.6 mg, 4.85 mmol, 1 eq) in abs. CH₂Cl₂ (50 mL) bei -78 °C wurde tropfenweise (alle 5 sek.) DIBAL (4.45 mL, 5.33 mmol, 1.1 eq, 1.2 M in Toluol) hinzugegeben und die Lösung wurde 0.5 h bei -78 °C rühren gelassen.

Experimenteller Teil

Reaktionsabbruch erfolgte bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, indem die Reaktionslösung zu 32 mL 1 M HCl-Lösung gegeben worden ist. Die wässrige Phase wurde mit 20 mL mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit 100 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung, mit 100 mL pH 7,2 Phosphatpuffer und 1×100 mL mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte per Säulenchromatographie (PE/ Et_2O 3:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 457.8 mg (4.1 mmol, 84%) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung und Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Paterson-Aldol zu **137**



Zu einer Lösung von frisch hergestellten (-)- Ipc_2BH (650 mg, 2.27 mmol, 1.44 eq) in abs. CH_2Cl_2 (5 mL) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ frisch destilliertes Trifluoromethansulfonsäure (0.22 mL, 374 mg, 2.49 mmol, 1.58 eq) hinzuge tropft und für 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde bei RT zu der roten Reaktionslösung zuerst Diisopropylethylamin (0.82 mL, 612 mg, 4.74 mmol, 3 eq) und später in abs. CH_2Cl_2 (1 mL) gelöstes Keton (-)-**28** (225 mg, 1.58 mmol, 1 eq) hinzugegeben. Die mittlerweile klare Lösung wurde 3 h bei RT gerührt. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde in abs. CH_2Cl_2 (1 mL) gelöstes Aldehyd **27** (218.1 mg, 1.89 mmol, 1.2 eq) zur Reaktionslösung gegeben und 18 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte indem die Reaktionslösung zu einer Lösung von 30 mL pH 7,2 Phosphatpuffer, 10 mL MeOH und 2 mL 30% H_2O_2 bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben worden ist. Daraufhin wurde die Lösung zuerst 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und später für 15 min bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde mit 50 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase wurde mit 2×100 mL H_2O und mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ EtOAc 3:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 181.8 mg (0.71 mmol, 45%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14^{\circ}$ ($c = 0.98$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ : 1.10 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.34 (d, $J=5.1$ Hz, 6 H), 2.66 (dd, $J=11.4, 4.8$ Hz, 1 H), 2.85 (dd, $J=8.2, 8.1$ Hz, 1 H), 2.92 - 2.99 (m, 2 H), 3.12 - 3.18 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 4.09 - 4.17 (m, 2 H), 5.25 (d, $J=10.4$ Hz, 1 H), 5.31 (d, $J=17.3$ Hz,

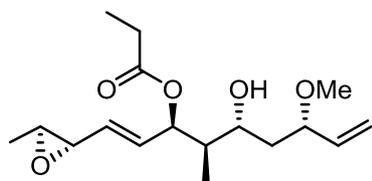
Experimenteller Teil

1 H), 5.47 (dd, $J=7.8, 1.4$ Hz, 2 H), 5.70 - 5.79 (m, 1 H), 5.95 (dd, $J=9.7, 5.8$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (130 MHz, METHANOL- d_4) δ : 11.6, 17.7, 53.4, 56.7, 57.6, 60.1, 73.0, 79.9, 117.8, 129.9, 136.9, 138.7, 212.3.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 277.1416, gefunden 277.1420.

Anti-Reduktion zu **138**



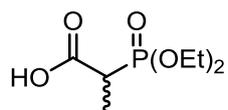
Zu einer Lösung von destilliertem Propanal (0.24 mL, 190 mg, 3.3 mmol, 6 eq) in abs. THF (3 mL) wurden bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ langsam eine Lösung von SmI_2 (5.4 mL, 0.27 mmol, 0.5 eq, 0.05 M in THF) gegeben. Nachdem sich die Farbe des Lösungsmittels von blau zu gelb entfärbt hatte, wurde in abs. THF (1.5 mL) gelöstes Keton **137** (139 mg, 0.54 mmol, 1 eq) bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ hingegeben. Nach 1 h wurde die Reaktionslösung zu 25 mL pH 7,2 Phosphatpuffer bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gegeben. Die Lösung wurde zuerst 10 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und später mit 20 mL Et_2O verdünnt. Die trübe wässrige Phase wurde mit 30 mL Et_2O extrahiert und die organische Phase wurde mit 40 mL H_2O und mit 40 mL gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ EtOAc 3:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 74.6 mg (0.24 mmol, 44%) erhalten.

^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ : 0.92 - 1.00 (m, 3 H), 1.13 - 1.18 (m, 3 H), 1.32 - 1.37 (m, 3 H), 1.63 - 1.73 (m, 1 H), 1.73 - 1.82 (m, 1 H), 2.34 - 2.44 (m, 2 H), 2.91 - 2.98 (m, 1 H), 3.15 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.85 (td, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1 H), 5.38 - 5.45 (m, 1 H), 5.42 (dd, $J=15.6, 7.6$ Hz, 1 H), 5.59 (m, $J=5.9, 4.2, 1.4$ Hz, 1 H), 5.61 - 5.70 (m, 1 H), 5.92 (dd, $J=15.4, 6.2$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (130 MHz, METHANOL- d_4) δ : 9.5, 10.4, 14.5, 17.7, 28.5, 40.3, 44.7, 56.2, 57.6, 59.8, 70.5, 74.6, 82.8, 118.9, 131.2, 133.9, 139.3, 175.2.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 335.1834, gefunden 335.1834.

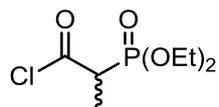
Phosphonsäure **140**



Siehe Literatur D. Menche, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220-7229.^[153]

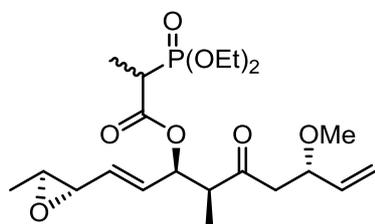
Ausbeute: 1,8 g (8,6 mmol, 100%), klare Flüssigkeit.

Herstellung einer Lösung des Säurechlorid **141**



Zu einer Lösung von Phosphonsäure **140** (100 mg, 0.51 mmol, 1 eq) in abs. CH₂Cl₂ (1.7 mL) wurden bei RT nacheinander Oxalylchlorid (140 µl, 1.53 mmol, 3 eq) und ein Tropfen DMF hinzugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel wurde vom entstandenen Öl abdekantiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der ölige Rückstand mit 3×2 mL Benzol gewaschen. Der gelbliche Rückstand wurde in 1.3 mL abs. THF gelöst.

Phosphonat **142**



Nachdem der Alkohol **137** (37.8 mg, 0.15 mmol, 1 eq) bei 0 °C in abs. THF (2.5 mL) vorgelegt wurde, wurden nacheinander Pyridin (79 µl, 60.1 mg, 0.76 mmol, 5.1 eq) und Diethylphosphonylacetylchlorid **141** (1.1 mL, 0.45 mmol, 3 eq, 0.4 M in THF) zur Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 15 min und 30 min bei RT gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte bei 0 °C, indem die Reaktionslösung zu 20 mL pH 7,2 Phosphat-Puffer gegeben worden ist. Die wässrige Phase wurde mit 2×10 mL Et₂O extrahiert und die organische Phase wurde mit 20 mL H₂O und mit 20 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:3). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 58.8 mg (0.13 mmol, 88%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.5^\circ$ (c = 0.83, CHCl₃)

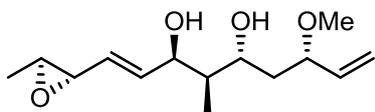
Experimenteller Teil

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 1.13 (dd, $J=12.3, 7.0$ Hz, 3 H), 1.26 - 1.35 (m, 10 H), 1.42 (dd, $J=17.9, 7.2$ Hz, 3 H), 1.51 - 1.61 (m, 1 H), 2.46 - 2.57 (m, 1 H), 2.73 - 2.81 (m, 1 H), 2.82 - 2.88 (m, 2 H), 2.96 - 3.07 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.99 - 4.07 (m, 1 H), 4.08 - 4.17 (m, 4 H), 5.22 (dd, $J=17.1, 12.9$ Hz, 2 H), 5.48 - 5.70 (m, 3 H), 5.76 - 5.84 (m, 1 H).

^{13}C NMR (126 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 11.9, 16.4, 17.5, 39.1, 40.2, 48.0, 50.7, 56.7, 58.4, 62.7, 74.7, 78.5, 117.7, 129.8, 131.8, 137.1, 168.5, 208.2.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_8\text{NaP}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 469.1967 gefunden 469.1964.

Testreaktion zum Diol **145**

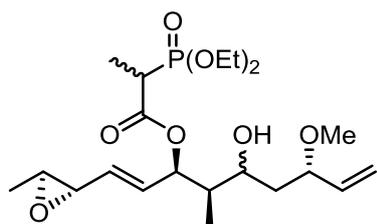


Zu einer Lösung von Trimethylammonium-triacetoxyborohydrid (64.5 mg, 2.45 mmol, 5 eq) in abs. MeCN (70 μl) wurde bei -30°C AcOH (70 μl , 73.5 mg, 12.25 mmol, 25 eq) hinzugegeben und 1 h rühren gelassen. Anschließend wurde in MeCN (70 μl) gelöstes Keton **137** (12,5 mg, 49 μmol , 1 eq) zu der Reaktionslösung bei -30°C gegeben. Nach 1.5 h wurde zu der Reaktionslösung 0.2 mL gesättigte Na,K-Tartrat-Lösung bei -30°C gegeben. Der Rückstand wurde mit 2 mL H_2O und 2 mL EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit 2 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase wurde mit 2 mL H_2O und mit 2 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein oranger Rückstand mit einer Ausbeute von 9.6 mg (37 μmol , 76%) erhalten.

^1H NMR (700 MHz, METHANOL-*d*₄) δ : 0.88 - 0.93 (m, 3 H), 1.34 - 1.38 (m, 4 H), 1.62 - 1.71 (m, 2 H), 1.72 - 1.79 (m, 1 H), 2.94 - 2.99 (m, 1 H), 3.15 - 3.19 (m, 1 H), 3.30 - 3.33 (m, 3 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.86 (m, $J=8.1, 8.1, 5.7$ Hz, 1 H), 4.39 - 4.43 (m, 1 H), 5.29 - 5.34 (m, 2 H), 5.43 - 5.48 (m, 1 H), 5.63 - 5.71 (m, 1 H), 5.96 - 6.01 (m, 1 H).

^{13}C NMR (175 MHz, METHANOL-*d*₄) δ : 10.6, 17.7, 40.7, 45.2, 56.2, 57.6, 60.4, 71.8, 72.9, 83.0, 118.9, 129.2, 138.5, 139.3.

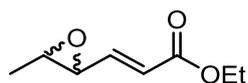
Testreaktion Reduktion zu Alkohol **147**



Zu einer Lösung von Phosphonat **142** (13.1 mg, 29 μmol , 1 eq) in abs. MeOH (300 μl) wurde bei RT portionsweise NaBH_4 (10.8 mg, 292 μmol , 10 eq) gegeben. Nachdem die Reaktionslösung 3 h bei RT gerührt wurde, wurde die Reaktionslösung mit 2 mL H_2O und 2 mL Et_2O verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit 2 mL Et_2O extrahiert und die organische Phase wurde mit 2 mL H_2O und mit 2 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:4, EtOAc). Es wurde ein klarer Rückstand mit einer Ausbeute von 4.8 mg (10.6 μmol , 37%) erhalten.

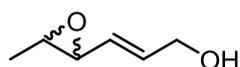
^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ : 0.92 - 1.02 (m, 4 H), 1.27 - 1.48 (m, 16 H), 1.59 - 1.88 (m, 3 H), 2.07 (d, $J=15.7$ Hz, 2 H), 3.15 - 3.36 (m, 10 H), 3.52 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 3.60 - 3.73 (m, 1 H), 4.07 - 4.27 (m, 6 H), 4.07 - 4.27 (m, 6 H), 5.30 (d, $J=1.7$ Hz, 3 H), 5.57 - 5.79 (m, 2 H), 5.88 - 6.02 (m, 1 H).

Epoxidierung zu **153**



Siehe Literatur C. Nilewski, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 15866–15876.^[125c]
Ausbeute: 6.2 g (40 mmol, quant.), gelbliche Flüssigkeit.

Testreaktion zur Darstellung des Allylalkohols **154**

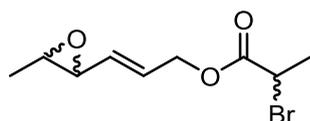


Zu einer Lösung von Ester **153** (200 mg, 1.28 mmol, 1 eq) in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) bei -78 °C wurde tropfenweise DIBAL (5.1 mL, 5.1 mmol, 4 eq, 1 M in THF) hinzugegeben und die Lösung wurde 1.5 h bei -78 °C rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte, indem die Reaktionslösung bei 0 °C zu 100 mL einer gesättigter K₂Na-Tartrat-Lösung langsam gegeben worden ist. Die entstandene trübe Lösung wurde 30 min bei RT rühren gelassen. Die wässrige Phase wurde mit 4×60 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4

Experimenteller Teil

getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein weißes Öl mit einer Ausbeute von 160 mg (1.2 mmol, quant.) erhalten. Das erhaltende Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung und Aufarbeitung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Testreaktion zur Darstellung des Esters **155**

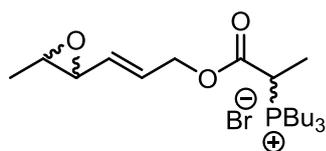


Zu einer Lösung von Alkohol **154** (160 mg, 1.3 mmol, 1 eq) und 2-Bromopropionsäure (0.3 mL, 489 mg, 3.2 mmol, 2.5 eq) in CH_2Cl_2 (20 mL) wurden bei 0 °C nacheinander EDC (613 mg, 3.2 mmol, 2.5 eq) und DMAP (156 mg, 1.3 mmol, 1 eq) gegeben. Nachdem die Reaktionslösung für 10 min bei 0 °C gerührt wurde, wurde die Lösung auf RT aufgewärmt und für 1.5 h rühren gelassen. Reaktionsabbruch erfolgte bei RT durch Zugabe von 20 mL 5% Zitronensäurelösung. Die organische wurde mit 20 mL H_2O und mit 20 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/ Et_2O 4:1). Es wurde ein klarer Rückstand mit einer Ausbeute von 139.1 mg (0.56 mmol, 44%) erhalten.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : 1.35 (d, $J=5.1$ Hz, 3 H), 1.83 (d, $J=1.0$ Hz, 3 H), 2.92 (qd, $J=5.1, 2.1$ Hz, 1 H), 3.09 (dd, $J=7.6, 2.1$ Hz, 1 H), 4.38 (q, $J=7.0$ Hz, 1 H), 4.63 - 4.71 (m, 2 H), 5.58 (dd, $J=1.0$ Hz, 1 H), 5.99 (dt, $J=1.0$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ : 17.4, 21.5, 39.7, 39.8, 56.5, 58.3, 65.0, 65.1, 76.7, 77.2, 127.5, 127.5, 132.4, 169.8.

Darstellung des Wittigsalzes **156**

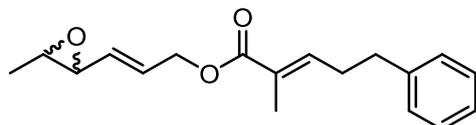


Zu einer Lösung von Ester **155** (64.3 mg, 0.26 mmol, 1 eq) in CH₃CN (5 mL) wurde langsam bei RT Tributylphosphin (75 µl, 63 mg, 0.3 mL, 1.2 eq) hinzugegeben. Nachdem die Reaktionslösung 7 h gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte per Säulenchromatographie (CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ / MeOH 3:1). Es wurde eine gelbliche Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 187 mg (0.26 mmol, quant.) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 0.79 - 0.95 (m, 17 H), 1.24 - 1.39 (m, 9 H), 1.40 - 1.67 (m, 24 H), 2.32 - 2.53 (m, 7 H), 4.57 - 4.66 (m, 2 H), 5.56 (dd, *J*=15.5, 7.4 Hz, 1 H), 5.86 - 5.95 (m, 1 H).

¹³C NMR (125 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 11.5, 13.2, 17.2, 18.3, 23.4, 24.0, 50.0, 56.5, 57.8, 65.9, 66.0, 76.7, 77.2, 126.2, 134.3, 168.2.

Test-Wittig-Reaktion zu **158**



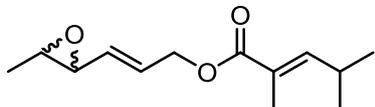
Zu einer Lösung von Wittigsalz **156** (29 mg, 66 µmol, 1 eq) in abs. Toluol (2 mL) wurde bei -78 °C langsam KOBu-*t* (66 µL, 66 µmol, 1 eq, 1 M in THF) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde zuerst für 10 min bei -78 °C und anschließend 20 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurde bei 0 °C in abs. Toluol (2 mL) gelöster 3-Phenylpropionaldehyd (13 µL, 13.3 mg, 99 µmol, 1.5 eq) zur Reaktion getropft und für weitere 30 min bei RT gerührt. Reaktionsabbruch erfolgte bei 0 °C, indem die Reaktionslösung zu 1 mL pH 7,2 Phosphatpuffer gegeben worden ist. Mit weiteren 2 mL H₂O verdünnen. Die wässrige Phase wurde mit 3×4 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische wurde mit 5 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/Et₂O 10:1, PE/Et₂O 5:1). Es wurde ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 4.3 mg (15 µmol, 23%) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.22 - 1.38 (m, 8 H), 1.37 (d, *J*=5.2 Hz, 4 H), 1.80 (s, 3 H), 2.51 (q, *J*=7.5 Hz, 2 H), 2.72 - 2.79 (m, 2 H), 2.93 (qd, *J*=5.1, 2.1 Hz, 1 H), 3.10

Experimenteller Teil

(dd, $J=7.7$, 2.0 Hz, 1 H), 4.65 (d, $J=5.6$ Hz, 2 H), 5.51 (qt, $J=15.6$, 7.7, 1.5, Hz, 1 H), 5.99 - 6.07 (m, 1 H), 6.84 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 4 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H).

Test-Wittig-Reaktion zu **159**



Zu einer Lösung von Wittigsalz **156** (81.2 mg, 0.18 mmol, 1 eq) in abs. CH₃CN (4 mL) wurde bei 0 °C destilliertes DBU (33 µL, 34 mg, 0.22 mmol, 1.2 eq) zur Lösung gegeben. Nachdem die Reaktionslösung für 30 min bei 0 °C gerührt hatte, wurde in CH₃CN (4 mL) gelöstes *iso*-Butanaldehyd (20 µL, 15.8 mg, 0.22 mmol, 1.2 eq) hinzugegeben. Daraufhin wurde die Reaktion zuerst 1 h bei 0 °C und später für 30 min RT gerührt. Es folgte eine weitere Zugabe von *iso*-Butanaldehyd (29 µL, 23.3 mg, 0.32 mmol, 1.8 eq). Nachdem die Reaktionslösung 28 h bei RT gerührt hatte, wurde die Reaktionslösung mit 1 mL H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit 3×5 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase wurde mit 10 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (PE/Et₂O 4:1). Es wurde eine gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 7.6 mg (34 µmol, 19%) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 1.03 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H), 1.35 (d, $J=5.1$ Hz, 3 H), 1.85 (d, $J=1.5$ Hz, 3 H), 2.61 - 2.70 (m, 1 H), 2.94 (qd, $J=5.2$, 2.1 Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J=7.7$, 2.0 Hz, 1 H), 4.65 (dd, $J=5.8$, 1.4 Hz, 2 H), 5.52 (dt, $J=15.5$, 7.7, 1.5, Hz, 1 H), 6.04 (dt, $J=15.7$, 5.8 Hz, 1 H), 6.60 (dq, $J=9.7$, 1.3 Hz, 1 H).

¹³C NMR (125 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 12.3, 17.5, 21.9, 28.0, 56.5, 58.7, 63.9, 129.2, 131.3, 149.5, 168.1.

7 Literaturverzeichnis

- [1] J. Heilmann, *Chem. Uns. Zeit* **2007**, *41*, 376–389.
- [2] G. Lockemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1924**, *37*, 525–532.
- [3] A. Buchner, *Repert. f. d. Pharm.* **1828**, *29*, 405-420.
- [4] R. Bentley, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *36*, 775-786.
- [5] C. Tan, H. Tasaka, K.P. Yu, M. L. Murphy, D. A. Karnofsky, *Cancer* **1967**, *20*, 333–353.
- [6] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
- [7] a) T. Mazzei, E. Mini, A. Novelli, P. Periti, *J. Antimicrob. Chemother.* **1993**, *31*, 1-9;
b) F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Habich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 5072-5129.
- [8] a) J. W.-H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161-165 ; b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
- [9] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 313-331
- [10] J. R. Johnson, G. Williams, R. Pazdur, *J. Clin. Oncol.* **2003**, *21*, 1404-1411.
- [11] C. Holohan, S. Van Schaeybroeck, D. B. Longley, P. G. Johnston, *Nat. Rev. Cancer* **2013**, *13*, 714-726.
- [12] F. Horn, *Biochemie des Menschen*, 4. Auflage ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2009**, 311.
- [13] G. Löffler, *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*, 6. Auflage ed., Springer Medizin Verlag, Heidelberg, **2005**, 713-716.
- [14] R. V. Chari, M. L. Miller, W. C. Widdison, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 3796-3827.
- [15] B. A. Chabner, T. G. Roberts, *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 65-72.
- [16] D. B. Longley, P. G. Johnston, *J. Pathol.* **2005**, *205*, 275-292.
- [17] T. Fojo, S. Bates, *Oncogene* **2003**, *22*, 7512-7523.
- [18] K. J. Weissman, R. Muller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276-1295.
- [19] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149-156.
- [20] S. Schneiker, O. Perlova, O. Kaiser, K. Gerth, R. Müller, *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 1281-1289.
- [21] H. Reichenbach, *Environ. Microbiol.* **1999**, *1*, 15-21.

- [22] a) H. Reichenbach, G. Hofle, *Biotechnol. Adv.* **1993**, *11*, 219-277; b) M. Nett, G. M. König, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1245-1261.
- [23] R. Diestel, H. Irschik, R. Jansen, H. Reichenbach, F. Sasse, *Chembiochem.* **2009**, *10*, 2900-2903.
- [24] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschinger, N. P. King, R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hame, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *109*, 2181–2187.
- [25] F. Horn, *Biochemie des Menschen*, 4. Auflage ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**, 444.
- [26] P. G. Morris, M. N. Fornier, *Clin. Cancer. Res.* **2008**, *14*, 7167-7172.
- [27] M. A. Jordan, L. Wilson, *Nat. Rev. Cancer.* **2004**, *4*, 253-265.
- [28] H. Irschik, P. Washausen, F. Sasse, J. Fohrer, V. Huch, R. Müller, E. V. Prusov, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 5402-5405.
- [29] F. Sasse, A. Raja, unveröffentlichte Daten, **2014**.
- [30] a) H. Reichenbach, G. Hofle, *Drugs R&D* **2008**, *9*, 1-10; b) D. Zhang, R. Yang, S. Wang, Z. Dong, *Drug Des. Devel. Ther.* **2014**, *8*, 279-284.
- [31] a) M. Kopp, H. Irschik, S. Pradella, R. Müller, *Chembiochem.* **2005**, *6*, 1277-1286; b) T. Tsuruo, T. Oh-hara, H. Iida, S. Tsukagoshi, F. Shimizu, K. Sasagawa, *Cancer Res.* **1986**, *46*, 381-385.
- [32] a) B. Lomenick, R. Hao, J. Clardy, C. F. Clarke, J. Huang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 21984-21989; b) Z. E. Perlman, M. D. Slack, Y. Feng, T. J. Mitchison, L. F. Wu, S. J. Altschuler, *Science* **2004**, *306*, 1194-1198; c) K. Solly, X. Wang, X. Xu, B. Strulovici, W. Zheng, *Assay. Drug Dev. Technol.* **2004**, *2*, 363-372.
- [33] S. D. Wiedner, L. N. Anderson, N. C. Sadler, W. B. Chrisler, V. K. Kodali, R. D. Smith, A. T. Wright, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53* 2919–2922.
- [34] J. Burghart, R. Bruckner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 7664-7668.
- [35] B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, S. H. Dimock, D. C. Reuter, *Tetrahydron Lett.* **1989**, *30*, 2065-2068.
- [36] a) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, D. M. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672–7674; b) B. H. Lipshutz, *Synthesis* **1987**, 325-341.
- [37] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *109*, 194-213.
- [38] a) J.-F. Betzer, F. Delalogue, B. Müller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780; b) R. D. Singer, M. W. Hutzinger, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4933–4938.

- [39] M. R. Webb, M. S. Addie, C. M. Crawforth, J. W. Dale, X. Franci, M. Pizzonero, C. Donald, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4778-4791.
- [40] a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505; b) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927; c) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9435-9453.
- [41] B. K. Senapati, L. Gao, S. I. Lee, G.-S. Hwang, D. H. Ryu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5088–5091.
- [42] a) M. Yamaoka, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 287-289; b) S. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604-13605.
- [43] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; b) K. Sonogashira, *J. Organo. Chem.* **2002**, *653*, 46–49.
- [44] P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* 761–768.
- [45] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [46] J. M. Takacs, M. R. Jaber, A. S. Vellekoop, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2742-2748.
- [47] a) B. Jin, Q. Liu, G. A. Sulikowski, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 401-408; b) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [48] V. Fargeas, P. Le Ménez, I. Berque, J. Ardisson, A. Pancrazi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6613-6634.
- [49] D. Zurwerra, J. Gertsch, K.-H. Altmann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2302-2305.
- [50] a) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330; b) G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666; c) P. A. Byrnea, D. G. Gilheany, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6670-6696.
- [51] L. Shi, X. Lei, J. Zhang, G. Lin, *Helv. Chim. Ac.* **2010**, *93*, 555-564.
- [52] S. Roy, C. D. Spilling, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5326-5329.
- [53] I. R. Baldwin, R. J. Whitby, *Chem. Commun.* **2003**, 2786-2787.
- [54] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, E. M. Carreira, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 741–750.
- [55] J. K. S. L. Del Valle, Louis S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019-3023.
- [56] A. M. Castaño, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3587-6590.
- [57] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- [58] J. R. Clark, J. M. French, E. Jecs, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4178–4181.
- [59] M.J. Medeirosa, C. Pintaricb, S. Oliverob, E. Dunach, *Electrochim. Ac.* **2011**, *56*, 4384–4389.

- [60] J. Hoecker, K. Gademann, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 670-673.
- [61] Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
- [62] S. E. Denmark, T. K. Jones, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595-4597.
- [63] M. E. Jung, B. Gaede, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 621-625.
- [64] a) H. Tian, X. She, H. Yu, L. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2435-2446; b) K. Uchida, K. Ishigami, H. Watanabe, T. Kitahara, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1281-1287.
- [65] C. P. Burke, Y. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 4475-4478.
- [66] M. Sidera, A. M. Costa, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4934-4937.
- [67] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83.
- [68] J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *Synthesis* **2005**, *7*, 1183-1199.
- [69] a) A. B. Smith, S. Dong, R. J. Fox, J. B. Breneman, J. A. Vanecko, T. Maegawa, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9809-9828; b) D. Enders, T. Schüßeler, *Synthesis* **2002**, *15*, 2280-2288; c) J. A. Lafontaine, D. P. Provencal, C. Gardelli, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215-4234.
- [70] a) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1894**, *49*, 20-25; b) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349-356.
- [71] G. K. Friestad, G. Sreenilayam, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5016-5019.
- [72] R. M. Kanada, D. Itoh, M. Nagai, J. Nijima, N. Asai, Y. Mizui, S. Abe, Y. Kotake, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 4350-4355.
- [73] M. E. Jung, D. C. D'Amico, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7379-7388.
- [74] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- [75] K. Kuramochia, S. Nagatab, H. Itayab, Y. Matsubarab, T. Sunokib, H. Uchirob, K. Takaob, S. Kobayashia, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9743-9758.
- [76] L. L. Cheung, S. Marumoto, C. D. Anderson, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3101-3104.
- [77] H. Nemoto, H. Kurobe, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5311-5320.
- [78] T. Shioiri, T. Aoyama, S. Mori, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 1.
- [79] a) D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784; b) K. Takao, T. Tsujita, M. Hara, K. Tadano, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6690-6698.
- [80] A. G. Myers, R. Glatthar, M. Hammond, P. M. Harrington, E. Y. Kuo, J. Liang, S. E. Schaus, Y. Wu, J. N. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5380-5401.
- [81] a) J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327-4329;

- b) R. J. Arhart, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4997–5003.
- [82] L. N. Nysted, US-Patent 3865848 (11.02. 1975): Chem. Abstr. 1975, 83, 10406q.
Nysted Reagenz ist kommerziell erhältlich (Aldrich, D-89555 Steinheim).
- [83] S. Matsubara, M. Sugihara, K. Utimoto, *Synlett* **1998**, *9*, 313-315.
- [84] M. Miyano, D. Ito, N. Murai, Patent *WO 2008126918* (11.02.2008), Japan.
- [85] Q. Yao, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 74–75.
- [86] T. Kajikawa, K. Aoki, R. S. Singh, T. Iwashita, T. Kusumoto, H. A. Frank, H. Hashimoto, S. Katsumura, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3723-3733.
- [87] J. R. McCarthy, D. P. Matthews, J. P. Paolini, *Org. Synth.* **1995**, *72*, 209.
- [88] J. R Falck, Y. K. Reddy, D. C. Haines, K. M. Reddy, U. M. Krishna, S. Graham, B. Murry, J. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4131–4133.
- [89] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kociński, A. Morley, *Synlett* **1998**, *1*, 26-28.
- [90] a) A. K. Ghosh, D. Anderson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4730–4733; b) J. García-Fortanet, M. C. J. Murga, R. M. J. A. Marco, J. F. Díaz, I. Barasoain, *Chem. Euro. J.* **2007**, *13*, 5060–5074; c) P. R. Blakemore, P. J. Kocienski, A. Morley, K. Muir, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 955–968; d) I. Paterson, I. Boddy, I. Mason, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5205–5208; e) B. Wang, P.-H. Huang, C.-S. Chen, C. J. Forsyth, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1140–1150.
- [91] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836.
- [92] a) S. Hosokawa, K. Yokota, K. Imamura, Y. Suzuki, M. Kawarasaki, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5415-5418; b) S. Hosokawa, K. Yokota, K. Imamura, Y. Suzuki, M. Kawarasaki, K. Tatsuta, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 1415-1421.
- [93] P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563-2585.
- [94] a) A. A. Levy, H. C. Rains, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269; b) W. E. Truce, W. J. Ray Jr., O. L. Norman, D. B. Eickemeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3625–3629.
- [95] R. Kikuchi, M. Fujii, H. Akita, *Tetrahedron: Asym.* **2009**, *20*, 1975-1983.
- [96] B. R. Kusuma, G. E. Brandt, B. S. Blagg, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6242-6245.
- [97] a) F. E. McDonald, X. Wei, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 593-595; b) D. G. Liu, B. Wang, G. Q. Lin, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9114-9119.
- [98] K. Watanabe, K. Iwasaki, T. Abe, M. Inoue, K. Ohkubo, T. Suzuki, T. Katoh, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3745-3748.
- [99] a) T. Seiser, F. Kamena, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 6483-6485; b) J. A. Souto, E. Vaz, I. Lepore, A. C. Poppler, G. Franci, R. Alvarez, L. Altucci,

Literaturverzeichnis

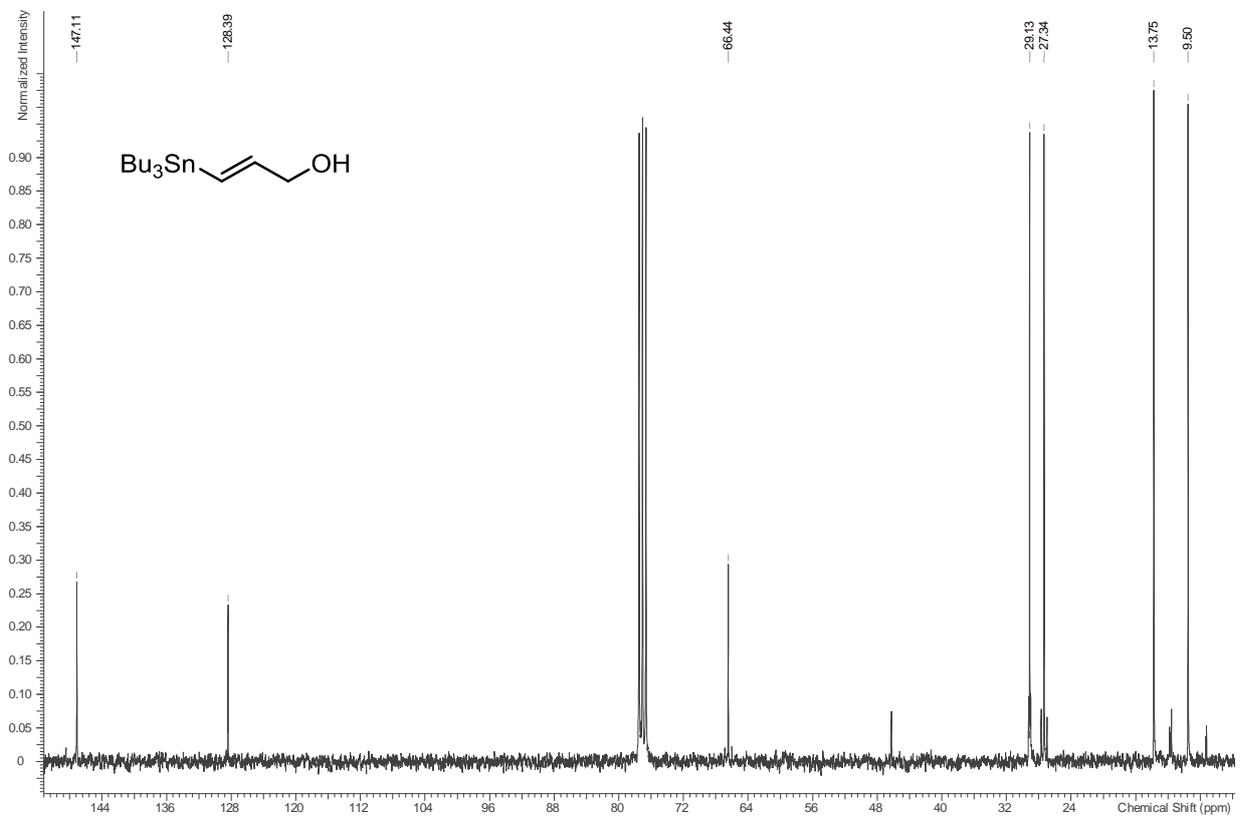
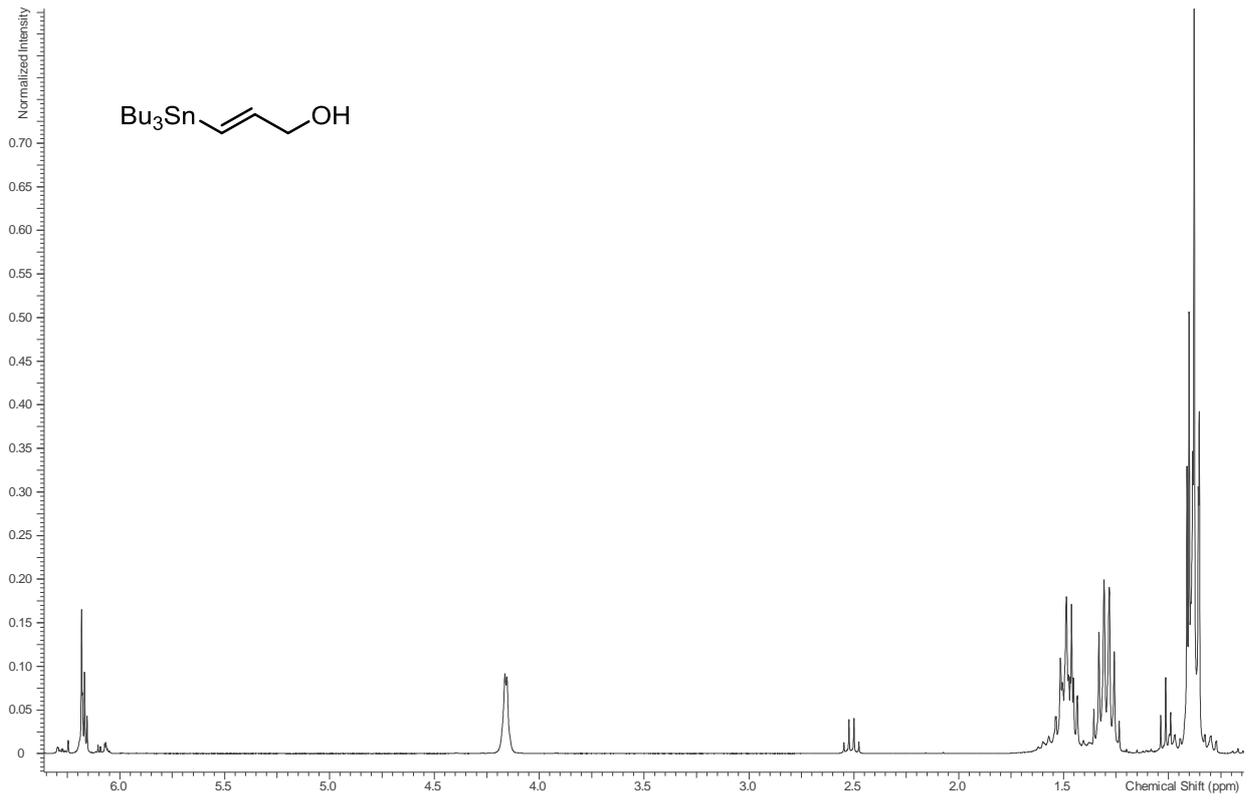
- A. R. d. Lera, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4654-4667; c) C. H. Tan, A. B. Holmes, *Chemistry* **2001**, *7*, 1845-1854.
- [100] E. Kaji, T. Komori, M. Yokoyama, T. Kato, T. Nishino, T. Shirahata, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4089-4100.
- [101] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.
- [102] D. Kashin, A. Meyer, R. Wittenberg, K. Schöning, S. Kamlage, A. Kirschning, *Synthesis* **2007**, *2*, 304-319.
- [103] H. Danda, M. M. Hansen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173-181.
- [104] M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747-5750.
- [105] B. J. Albert, K. Koide, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3655-3658.
- [106] a) I. Hartung, U. Eggert, L. Haustedt, B. Niess, P. Schäfer, H. Hoffmann, *Synthesis* **2003**, *12*, 1844-1850; b) P. Michel, A. Rassat, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8579-8581.
- [107] H. Okamoto, H. Arita, N. Kato, H. Takeshita, *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 2335-2338
- [108] P. Ceccherelli, M. Curini, M.C. Marcotullio, O. Rosati, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3809-3818.
- [109] a) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660; b) A. J. Mancuso, S. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482; c) A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4148-4150; d) H. Urabe, T. Matsuka, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4179-4182.
- [110] D. Grandjean, P. Pale, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 1155-1158.
- [111] H. Sun, J. R. Abbott, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2734-2737.
- [112] a) R. Zibuck, J. M. Streiber, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717-4719; b) A. K. Ghosh, H. Yuan, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1416-1418.
- [113] L. Kvittingen, B. Sjursnes, P. Halling, T. Anthonsen, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5259-5264.
- [114] D. B. Fulse, H. B. Jeon, K. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9963-9972.
- [115] F. Marguet, J.-F. Cavalier, R. Verger, G. Buono, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 1671-1678.
- [116] F. Matsuura, R. Peters, M. Anada, S. S. Harried, J. Hao, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7463-7465.
- [117] J. B. MacMillan, T. F. Molinski, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9944-9945.
- [118] S. Y. Tosaki, Y. Horiuchi, T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Chemistry* **2004**, *10*, 1527-1544.
- [119] I. Paterson, A. Steven, C. A. Luckhurst, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3026-3038.

- [120] C. Roche, O. Labeeuw, M. Haddad, T. Ayad, J.-P. Genet, V. Ratovelomanana-Vidal, P. Phansavath, *Euro. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 3977-3986.
- [121] a) I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663-4684; b) I. Paterson, R. D. Norcross, R. A. Ward, P. Romea, M. A. Lister, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11287-11314.
- [122] a) H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920-1923; b) M. Braun, *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 24-37.
- [123] H. C. Brown, N. N. Joshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4059-4062.
- [124] M. M. Claffey, C. J. Hayes, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8267-8274.
- [125] a) M. Brichacek, L. A. Batory, N. A. McGrath, J. T. Njardarson, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4832-4840; b) T. Hata, R. Bannai, M. Otsuki, H. Urabe, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1012-1014; c) C. Nilewski, R. W. Geisser, M.-O. Ebert, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15866-15876.
- [126] a) C. Nilewski, N. R. Deprez, T. C. Fessard, D. B. Li, R. W. Geisser, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, 50, 7940-7943; b) M. Hirama, T. Shigemoto, S. Ito, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3342-3346; c) M. Hirama, I. Nishizaki, T. Shigemoto, S. Itô, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 393-394
- [127] J.-L. Chen, F. Zheng, Y. Huang, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6525-6533.
- [128] T. Ueki, T. Kinoshita, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2777-2785.
- [129] H. Takamura, H. Wada, N. Lu, O. Ohno, K. Suenaga, I. Kadota, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2443-2454.
- [130] a) C.-M. Wong, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4485-4489; b) G. Symkenberg, M. Kalesse, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 53, 1795-1798; c) I. Paterson, J. G. Cumming, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 441-444.
- [131] a) P. Veeraraghavan Ramachandran, D. Pratihari, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1467-1470; b) A. Bernardi, A. Comotti, C. Gennari, C. T. Hewkin, J. M. Goodman, A. Schlapbach, I. Paterson, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1227-1242.
- [132] I. Paterson, J. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 997-1000.
- [133] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447-6449.
- [134] I. Paterson, R. D. M. Davies, R. Marquez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 603-607.
- [135] a) N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 866-876; b) D. Menche, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 905-918.
- [136] Y. Jiang, J. Hong, S. D. Burke, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1445-1448.
- [137] a) M. T. Crimmins, J. M. Stevens, G. M. Schaaf, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3990-3993;

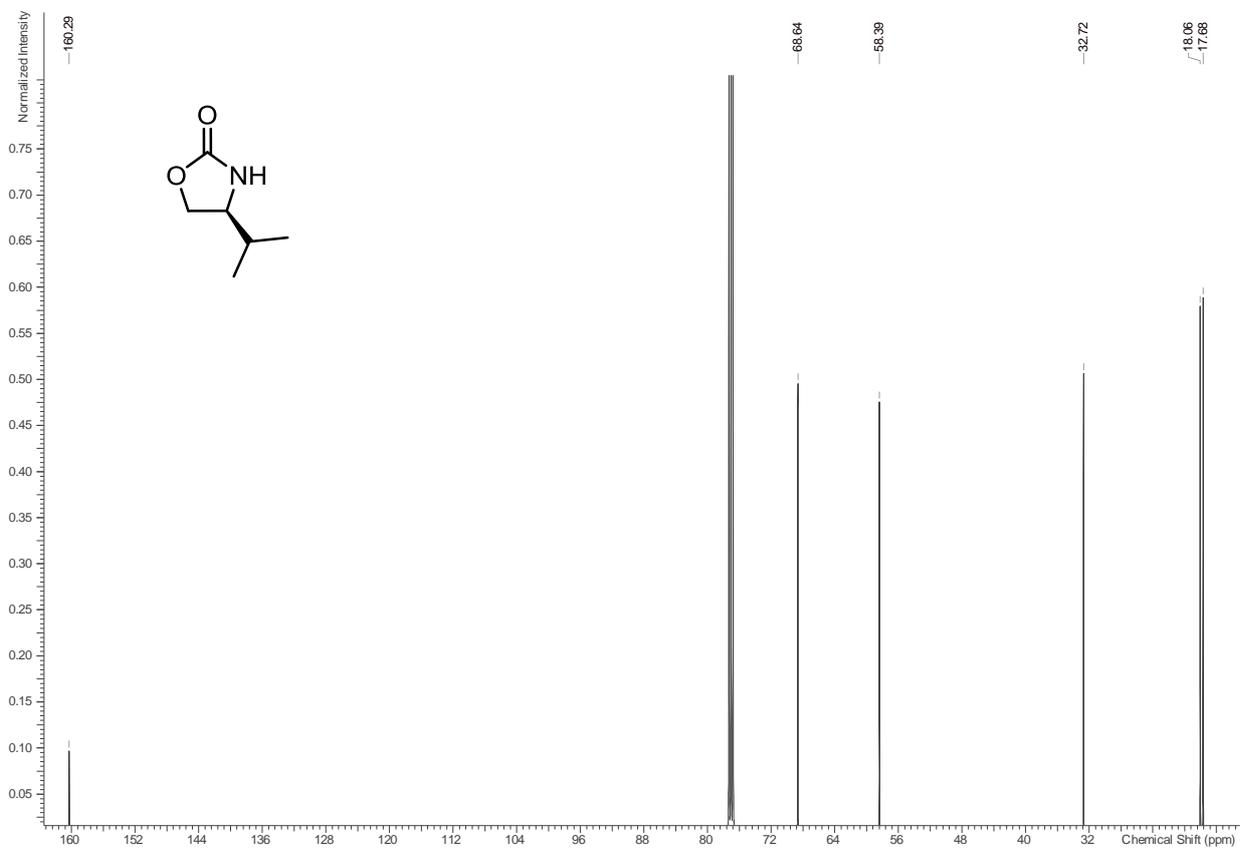
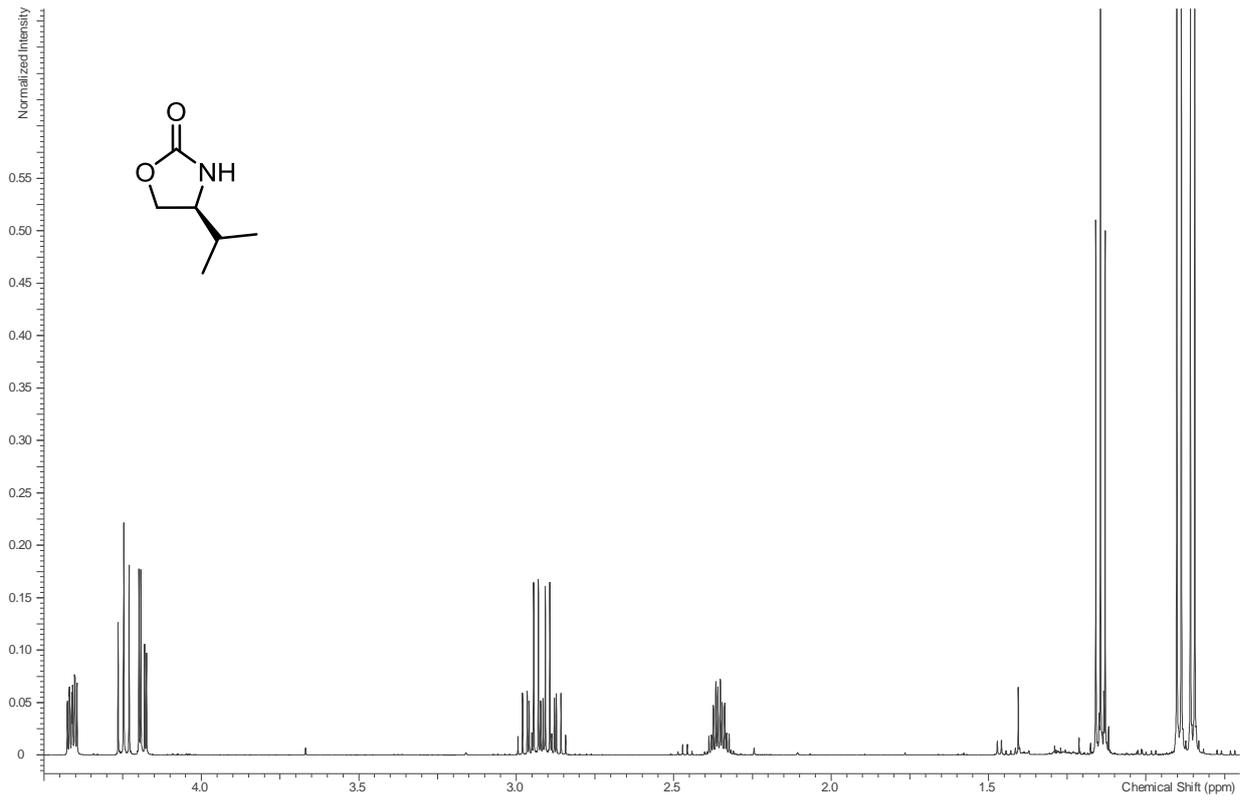
Literaturverzeichnis

- b) N. Holub, J. Neidhöfer, S. Blechert, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1227–1229.
- [138] a) J. S. Clark, G. Yang, A. P. Osnowski, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1460–1463;
b) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [139] a) I. Paterson, H.-G. Lombart, C. Allerton, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19–22; b) S. V. Pronin, A. Martinez, K. Kuznedelov, K. Severinov, H. A. Shuman, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12172–12184.
- [140] I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smail, *Synlett* **1993**, *10*, 774–776.
- [141] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [142] I. Paterson, N. M. Gardner, K. G. Poullennec, A. E. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2443–2447.
- [143] M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 548–551.
- [144] P. A. Wender, S. McN. Sieburth, J. J. Petraitis, S. K. Singh, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3967–3975.
- [145] C.-D. Lu, A. Zakarian, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 158.
- [146] C. Jahns, T. Hoffmann, S. Müller, K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Reichenbach, M. Kalesse, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5239–5243.
- [147] R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 47–65.
- [148] Edukt wurde erhalten von. O. Sowada, Bachelorarbeit, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität (Hannover), **2010**.
- [149] G. Alvernhe, A. Laurent, K. J. Touhami, *Fluor. Chem.* **1985**, *29*, 363–384.
- [150] S. E. Denmark, T. K. Jones, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 182.
- [151] M. Lebrun, P. Le Marquand, C. Berthelette, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2009–2013.
- [152] K. Srinivasa Rao, K. Mukkanti, D. Srinivasa Reddy, Manojit Pal, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2287–2290.
- [153] D. Menche, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220–7229.

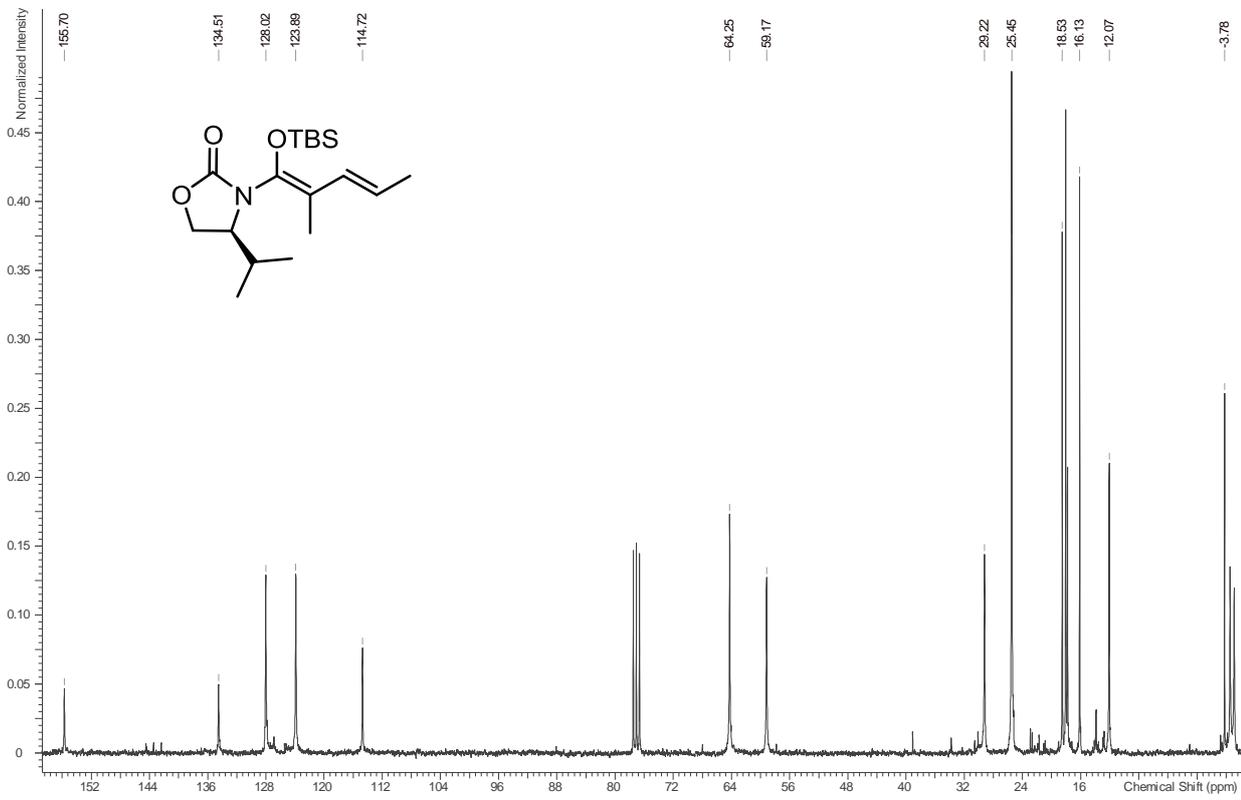
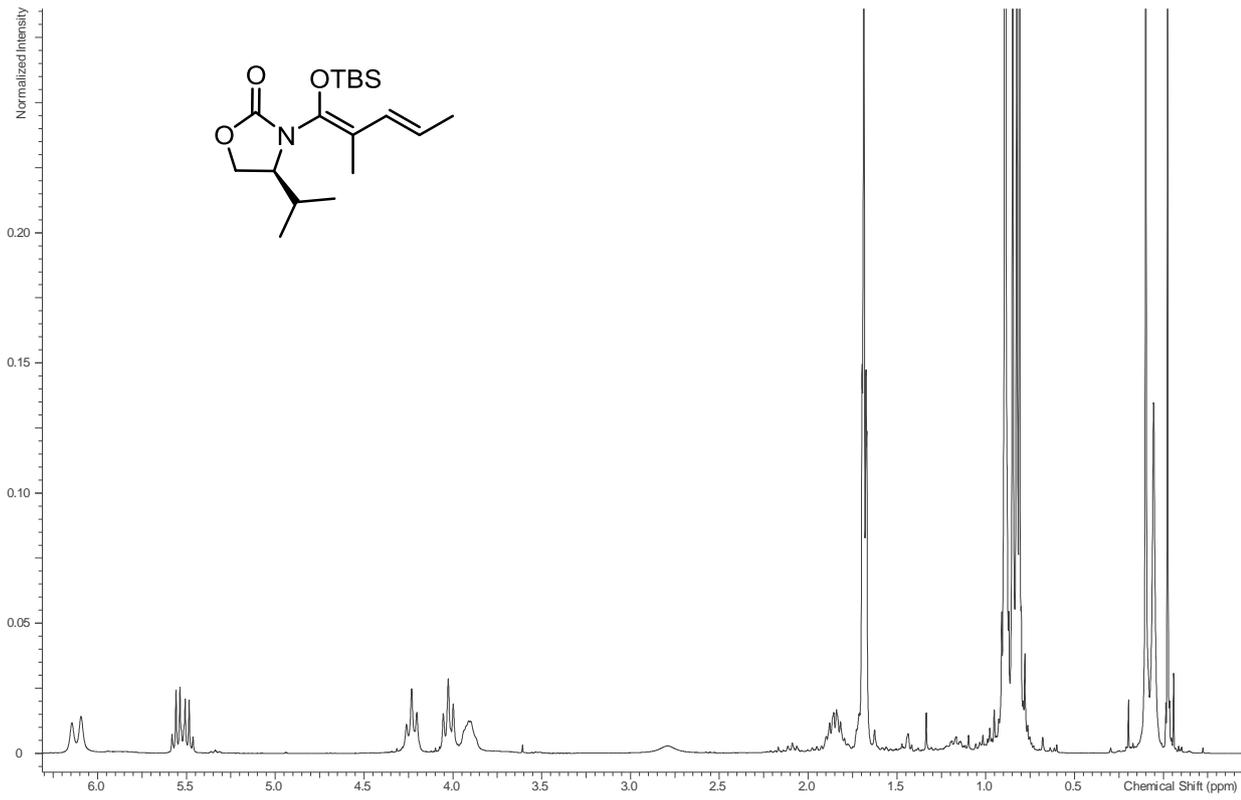
Spektrenanhang



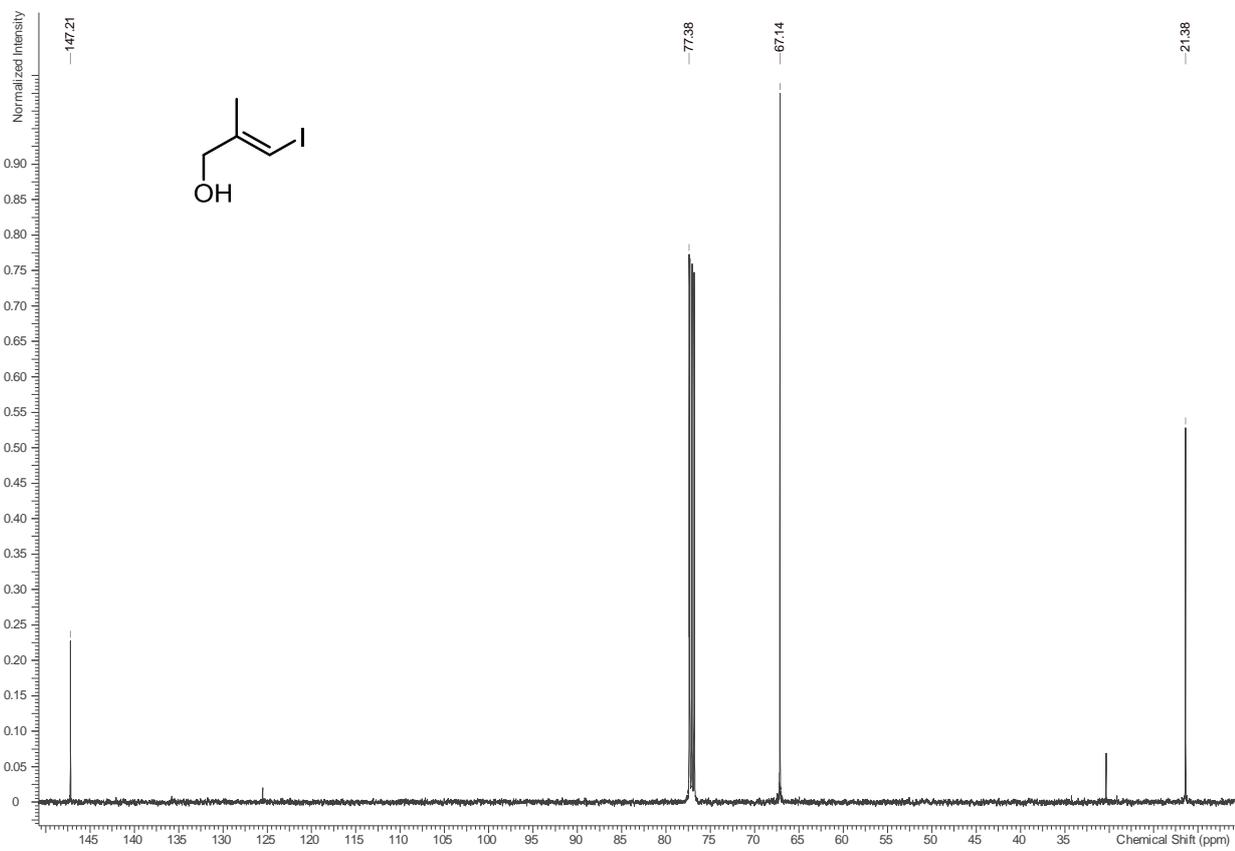
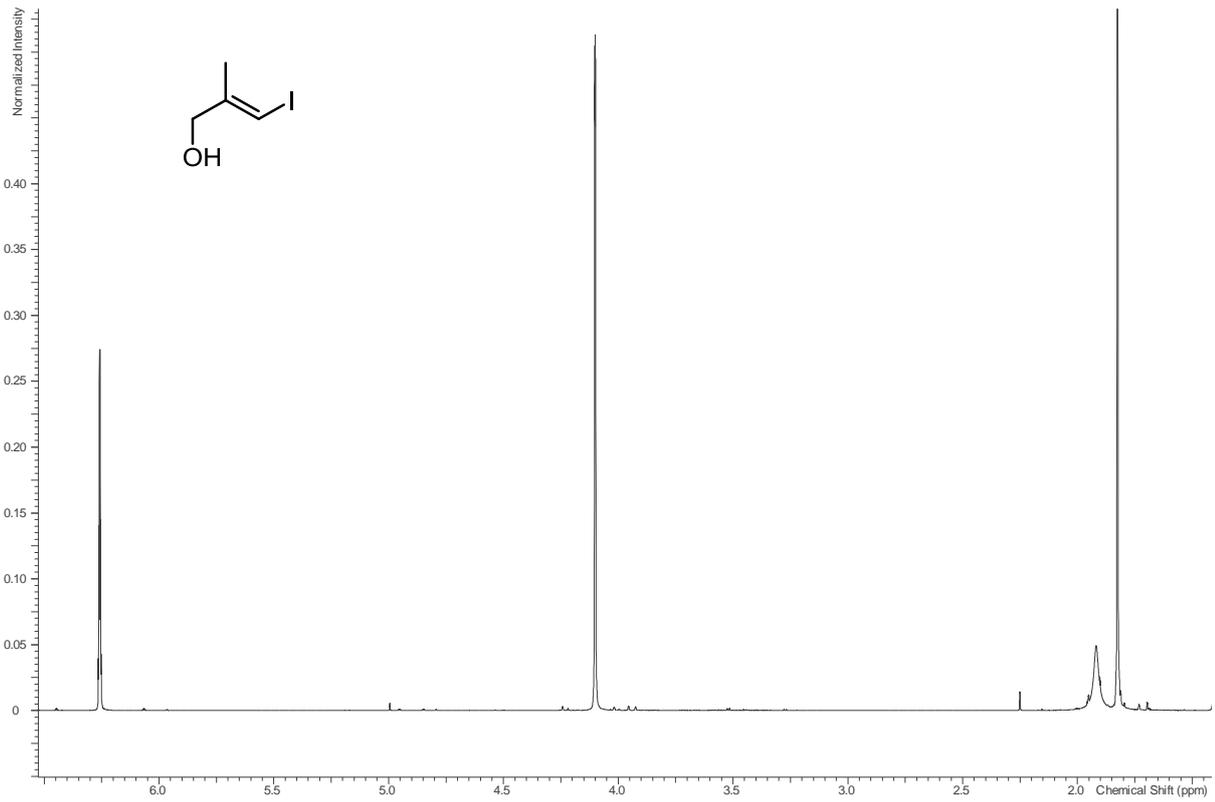
Spektrenanhang



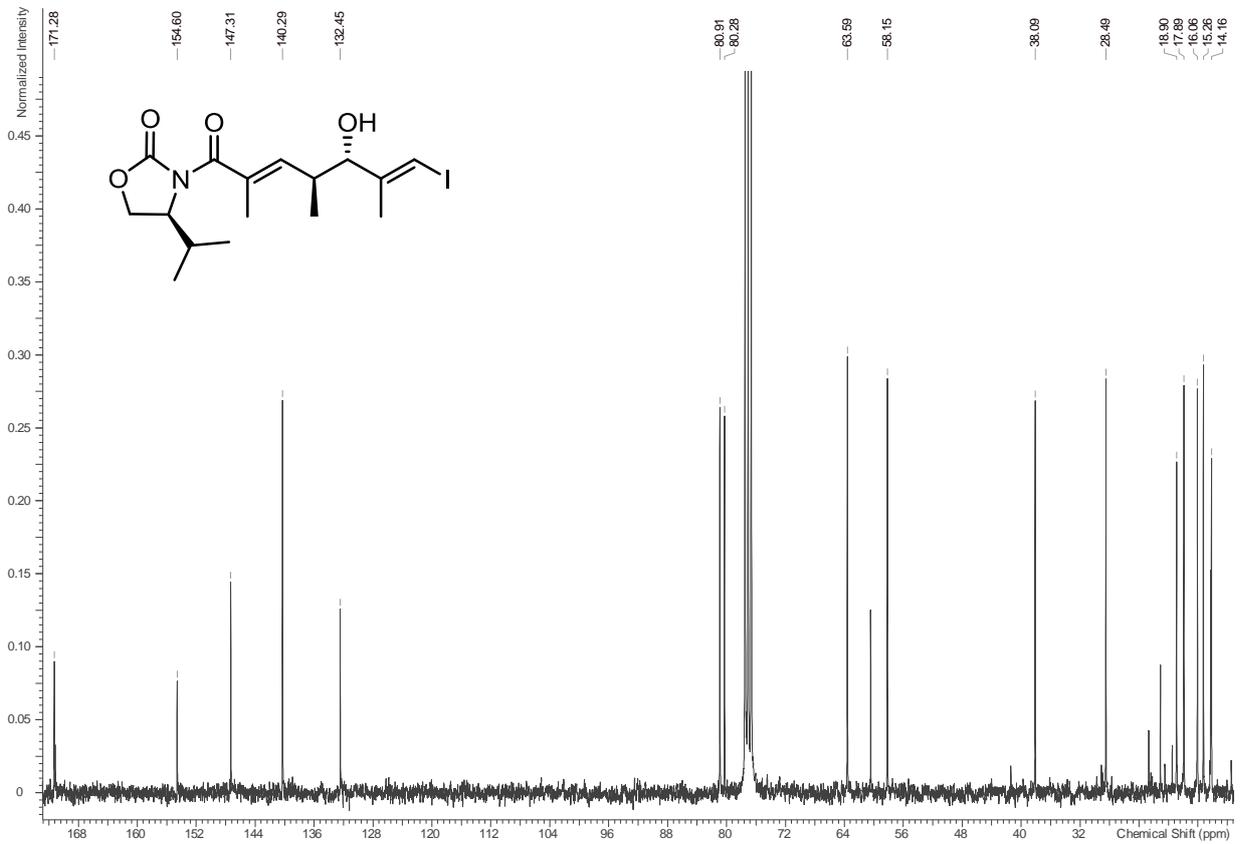
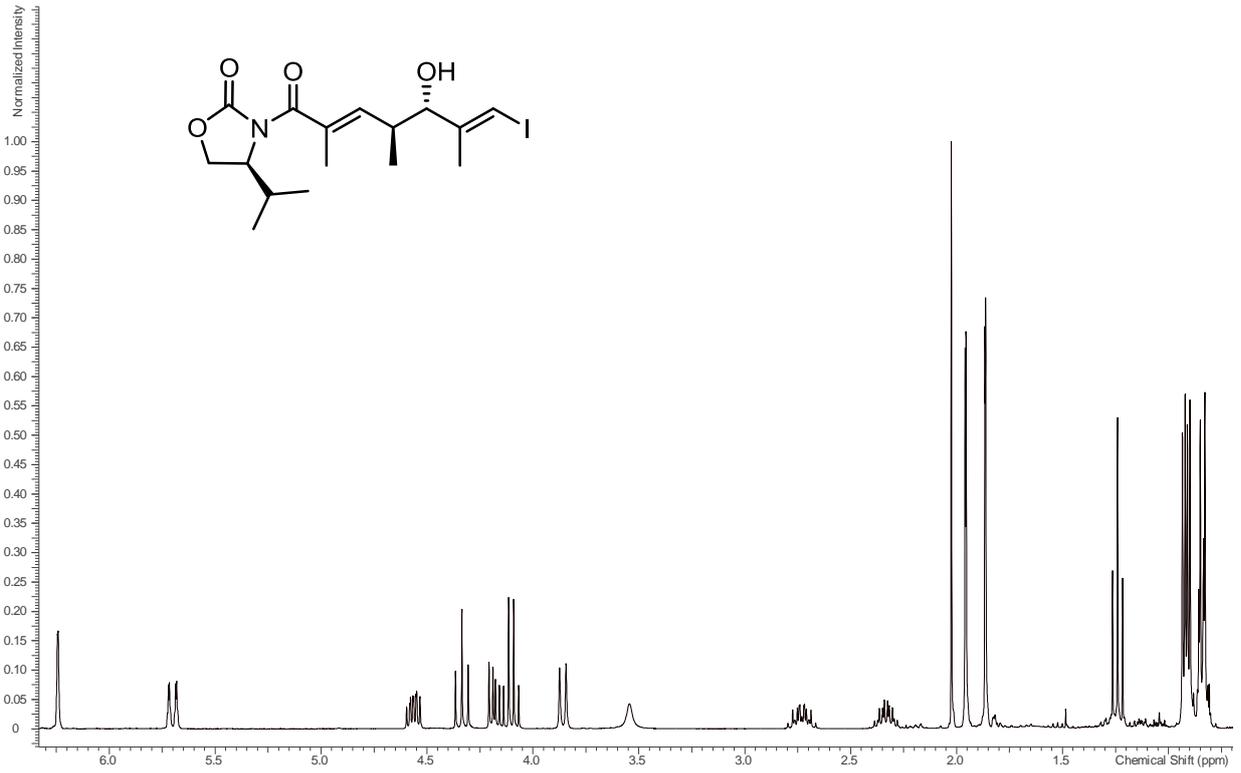
Spektrenanhang



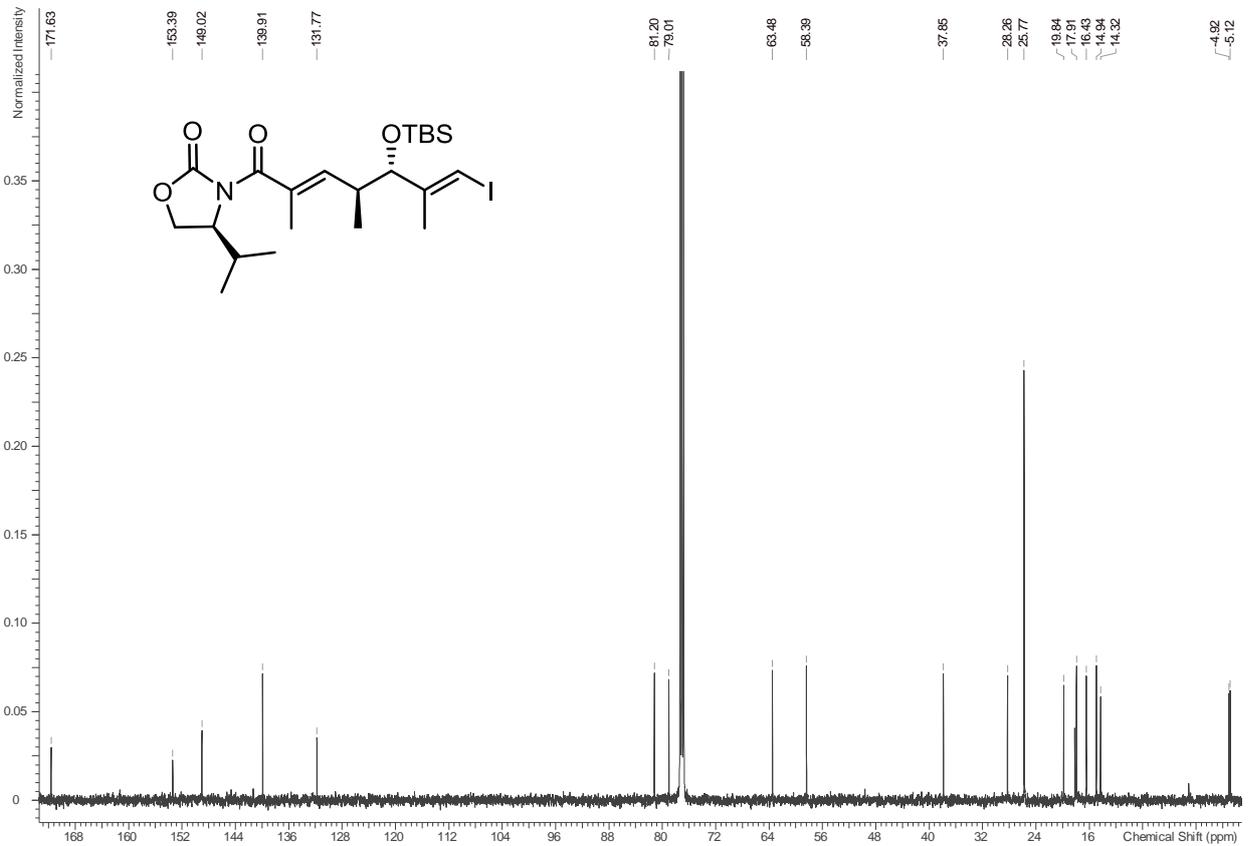
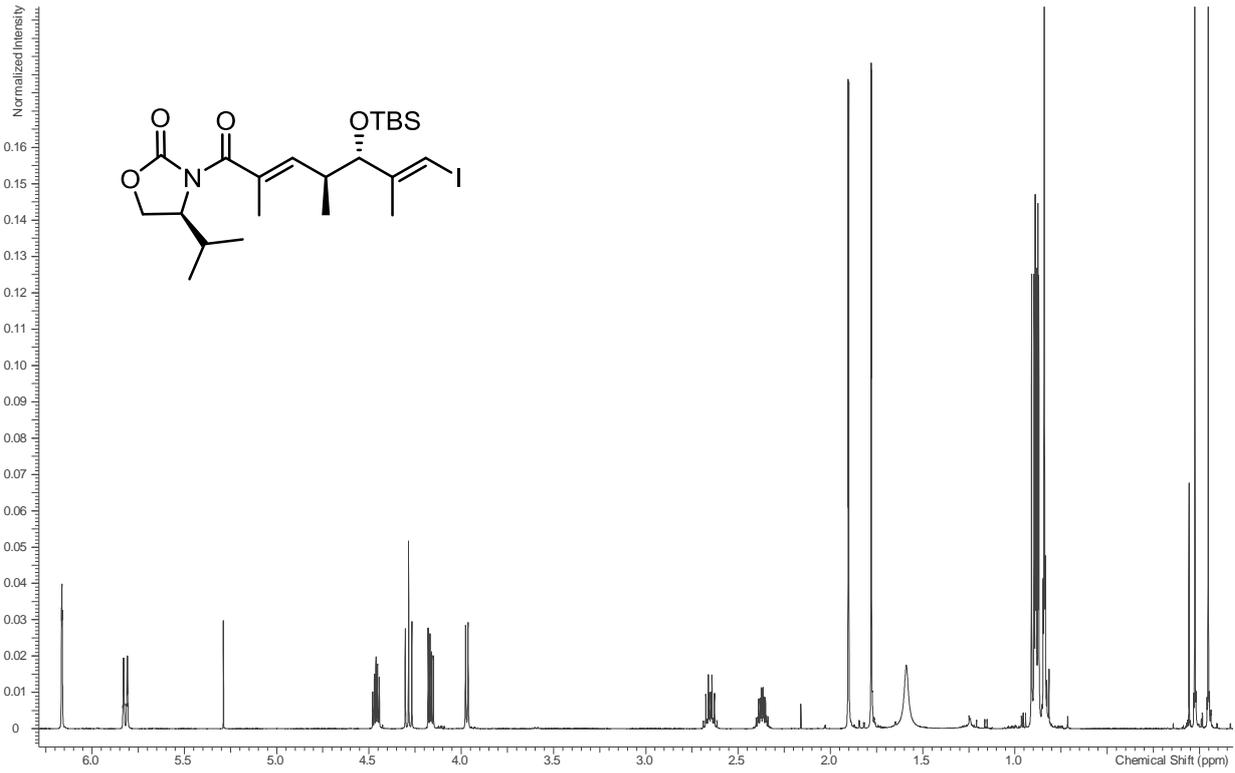
Spektrenanhang



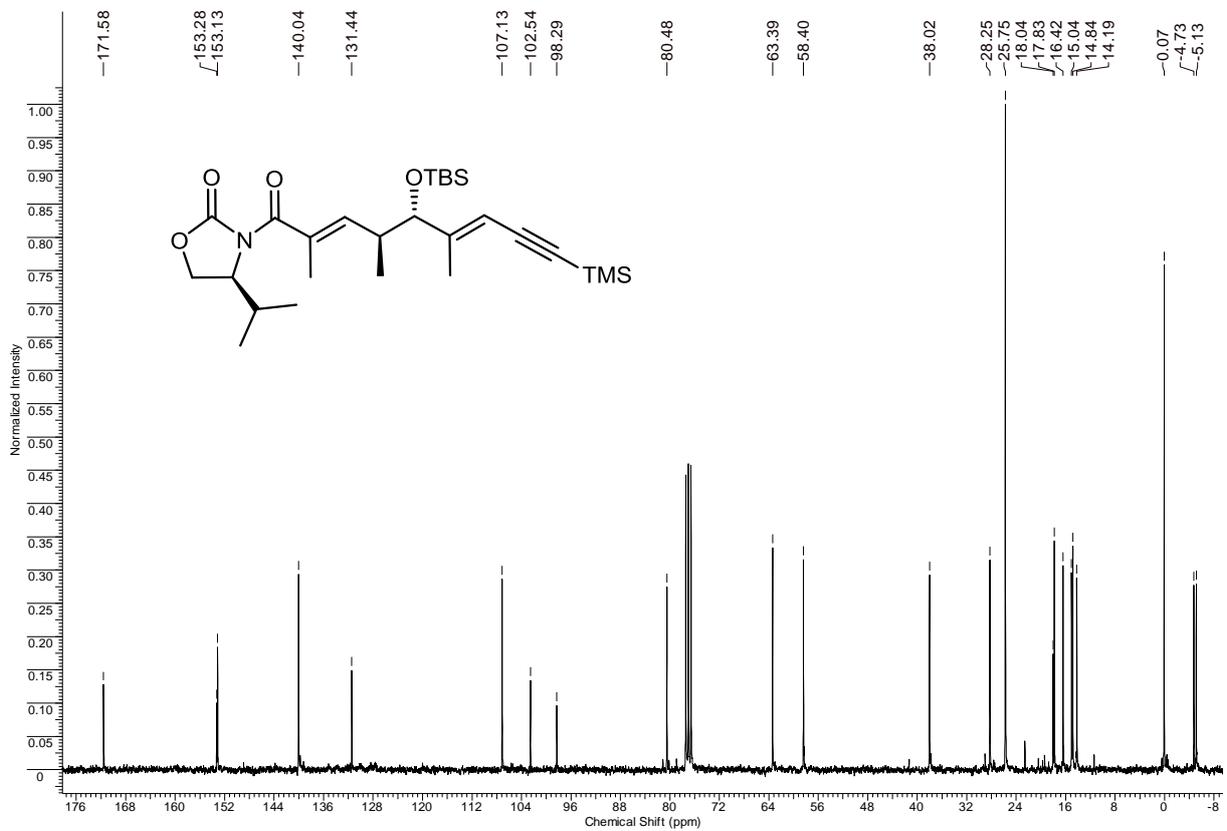
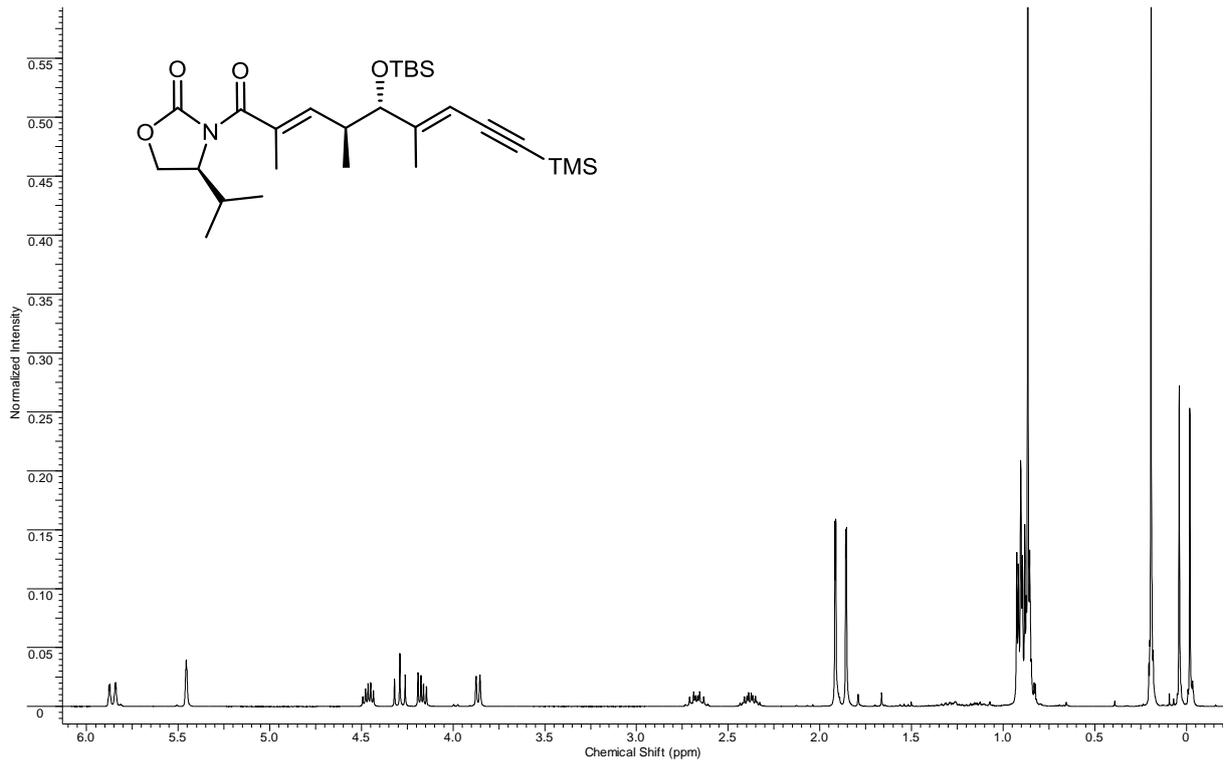
Spektrenanhang



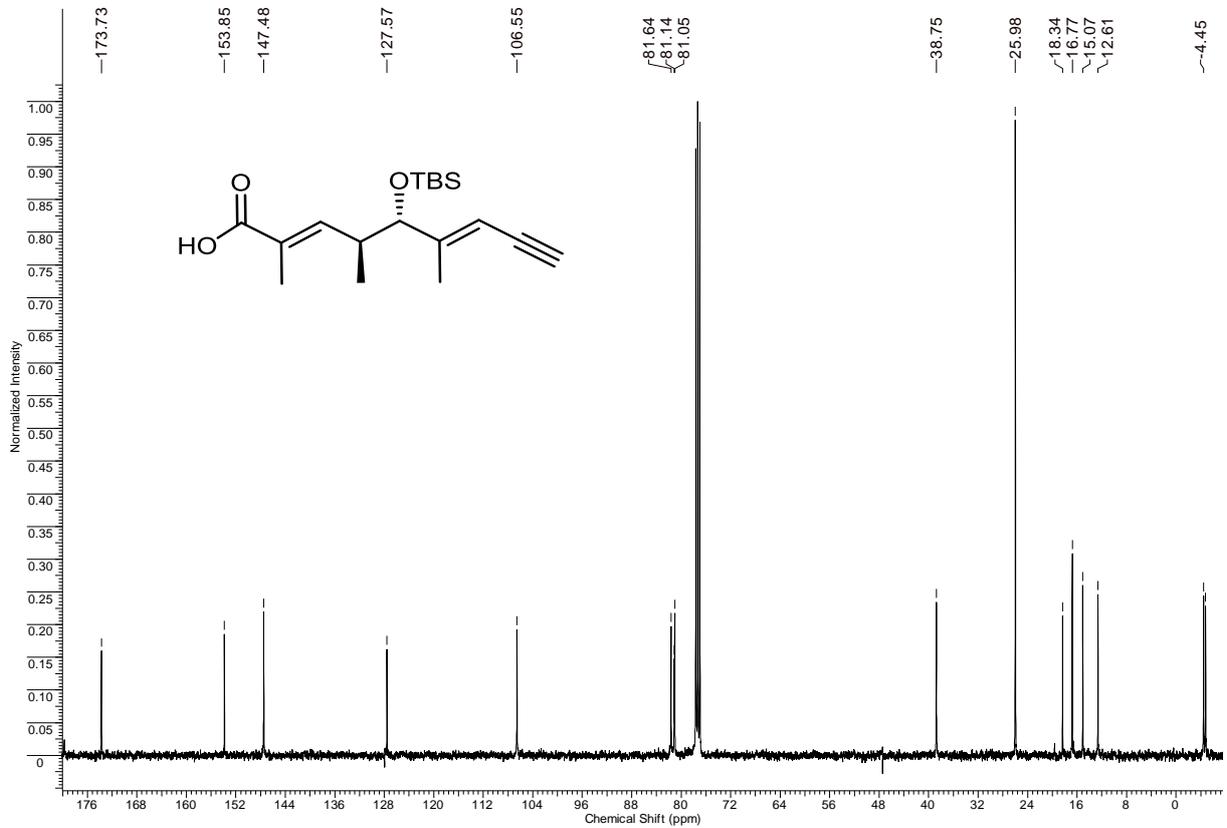
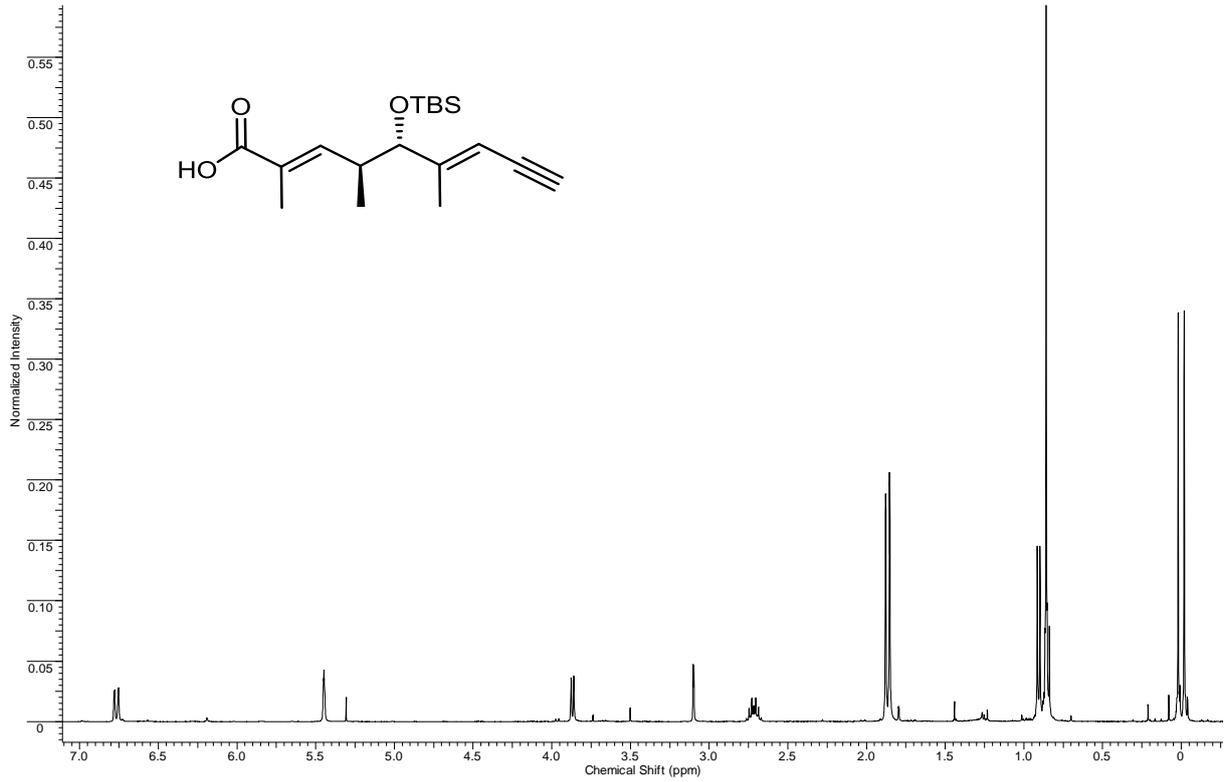
Spektrenanhang



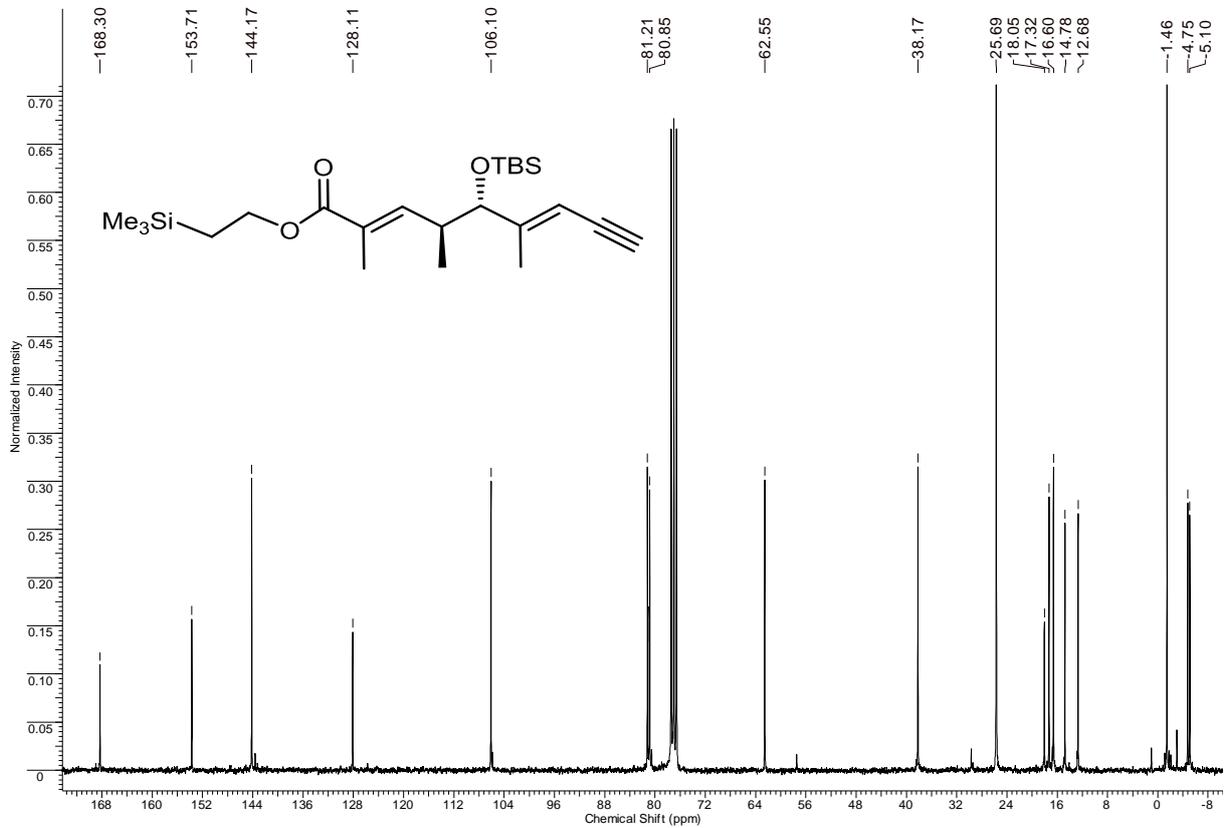
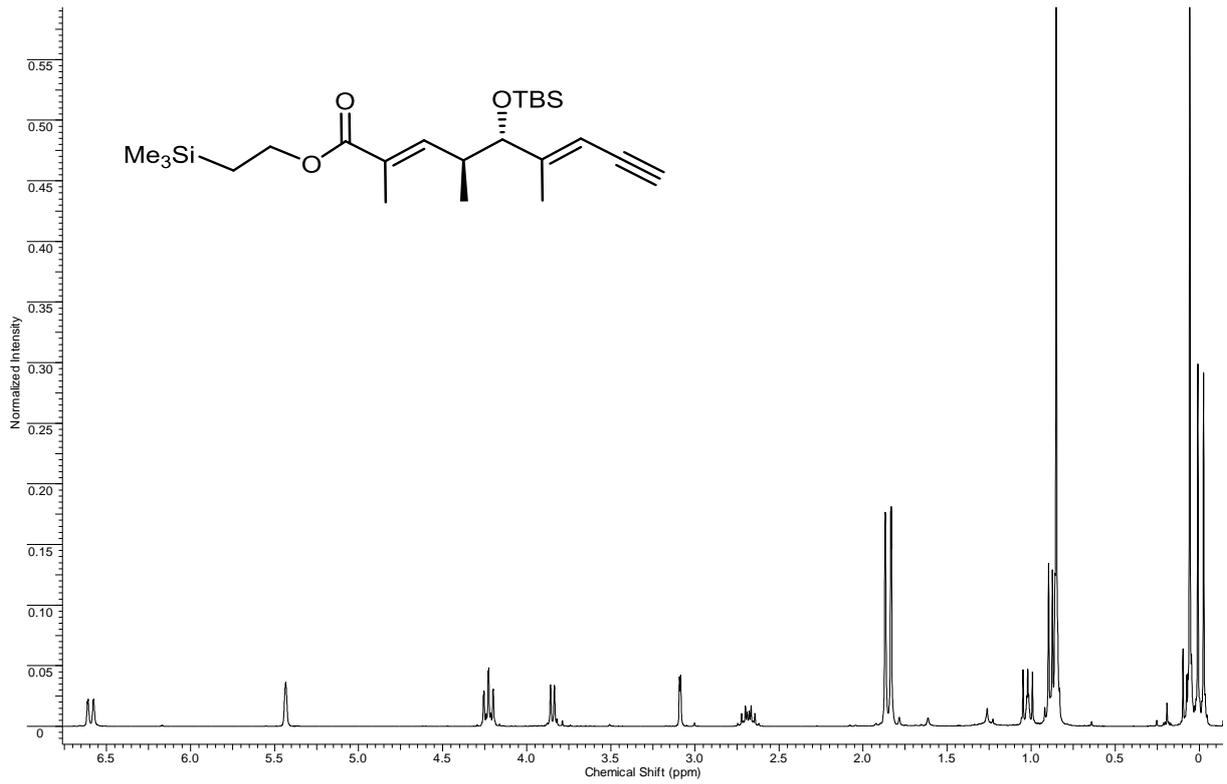
Spektrenanhang



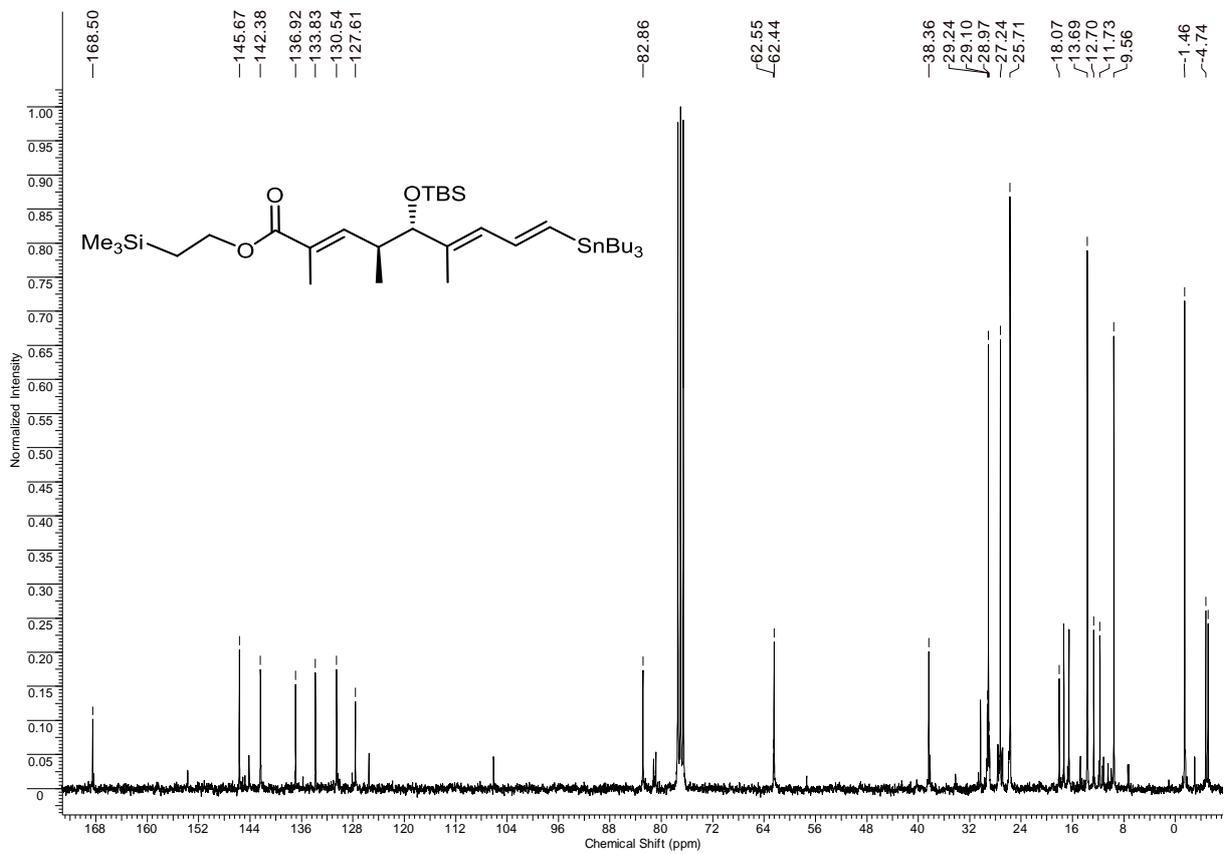
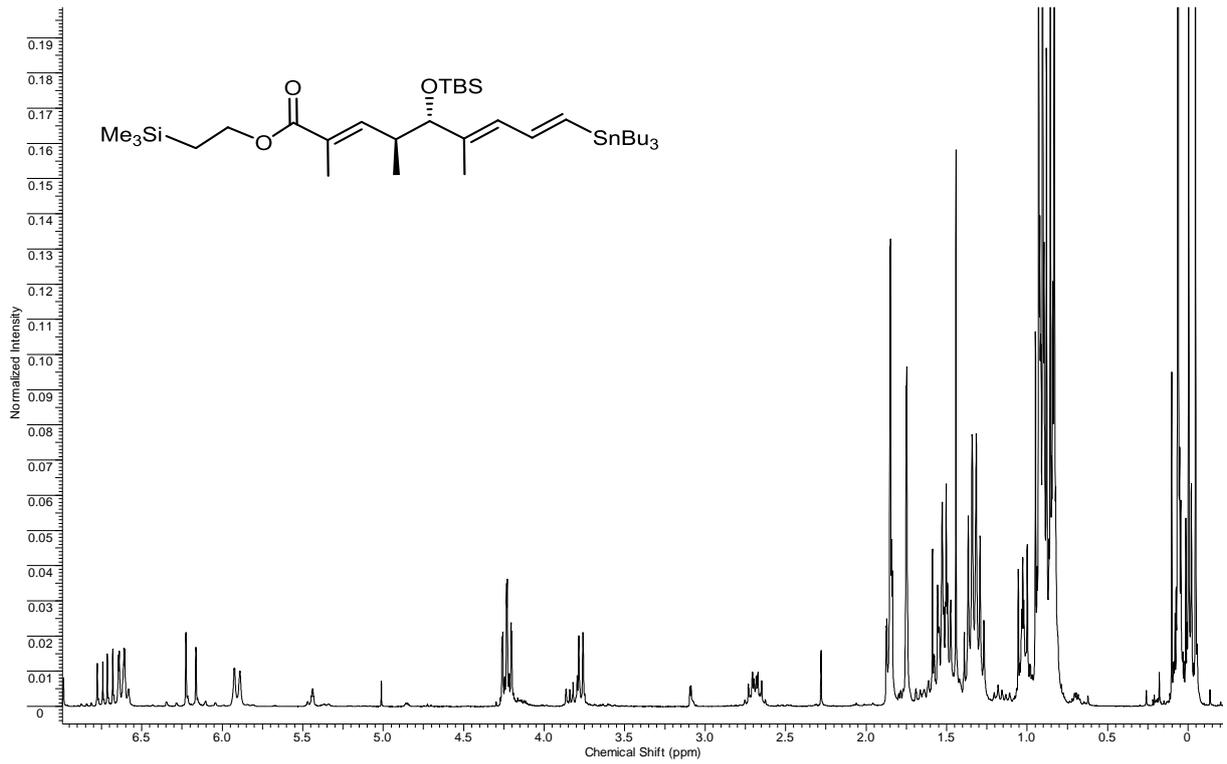
Spektrenanhang



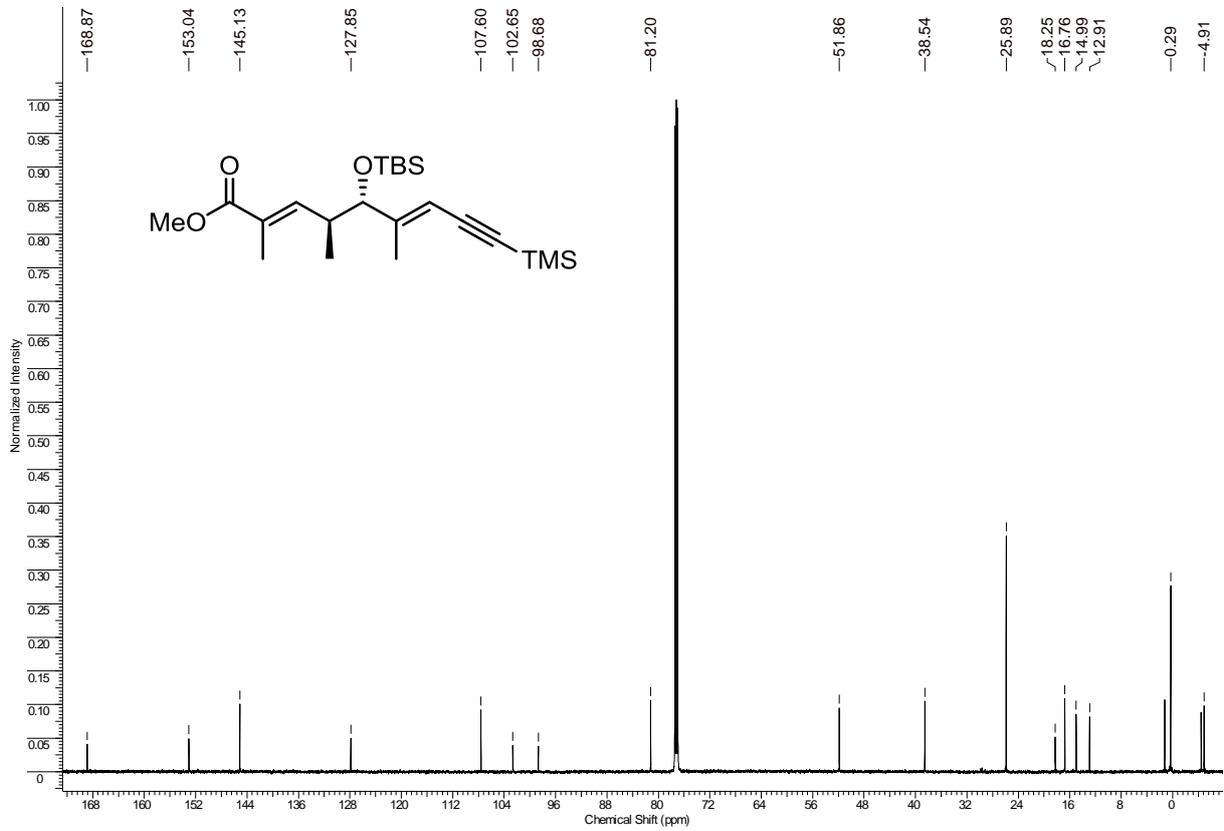
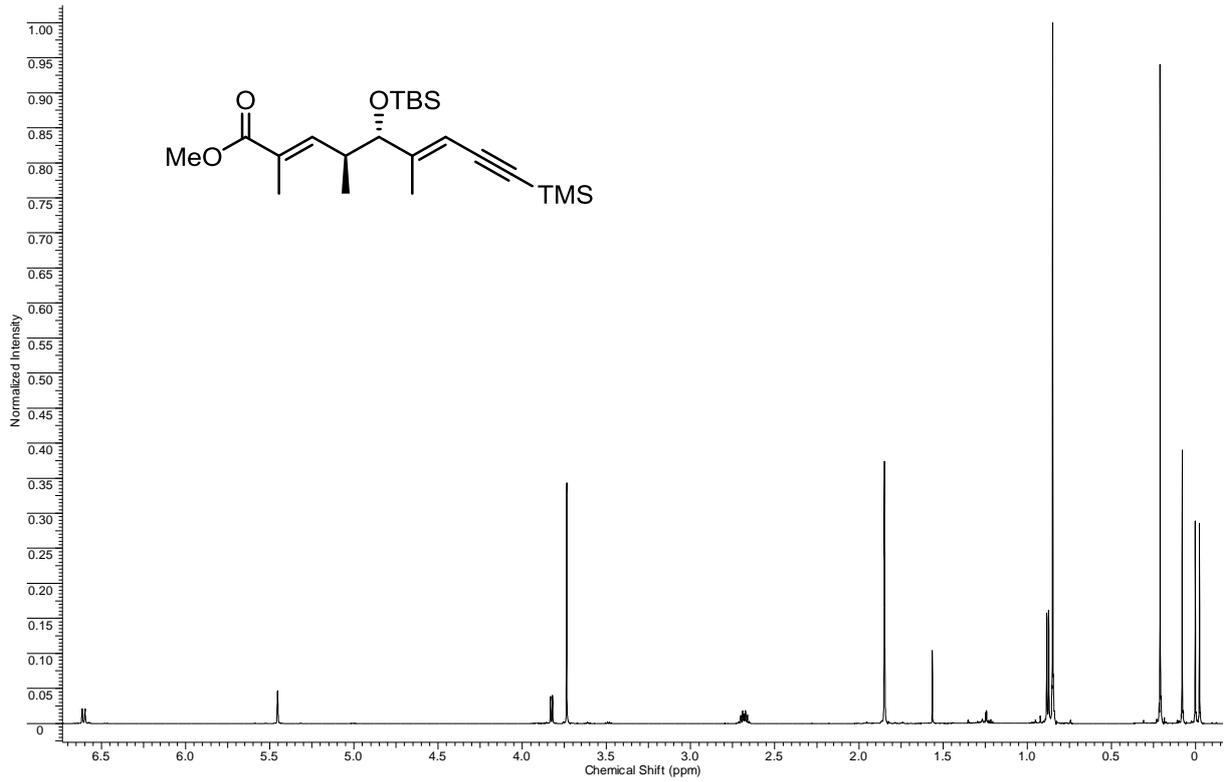
Spektrenanhang



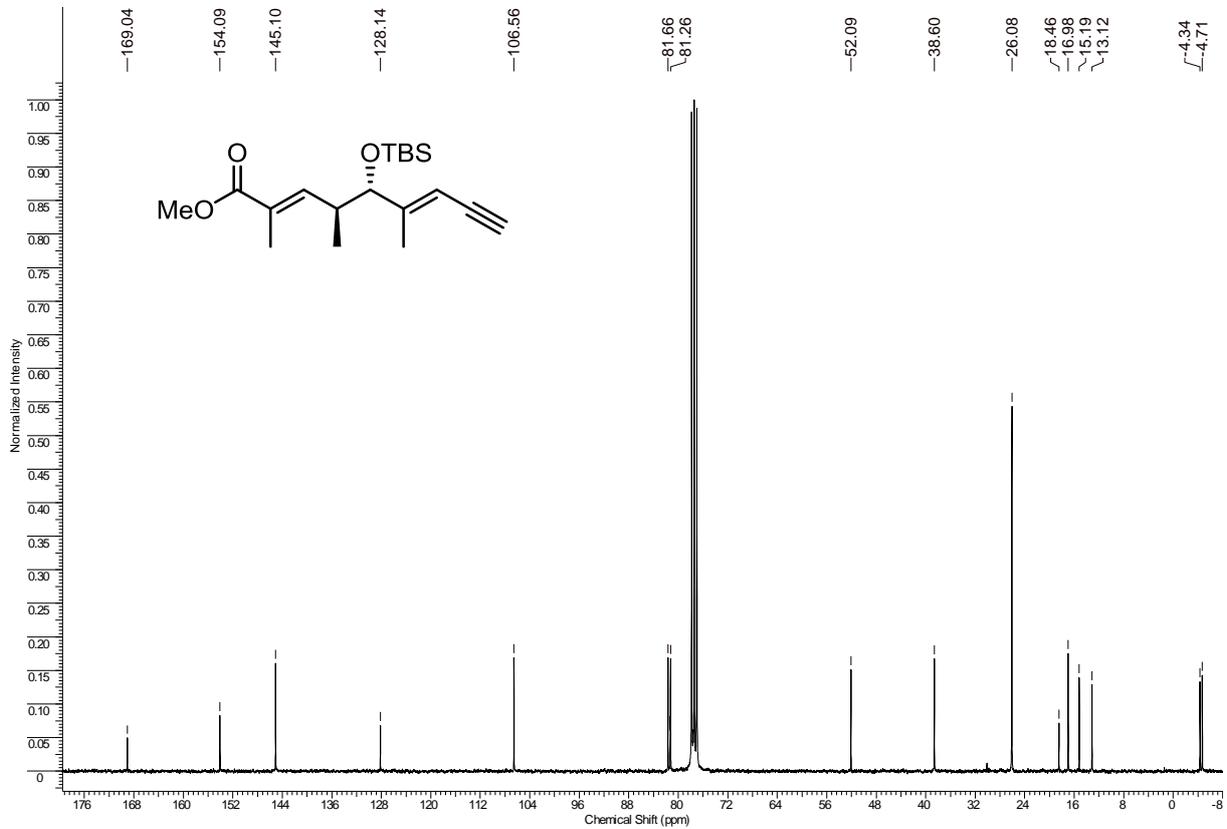
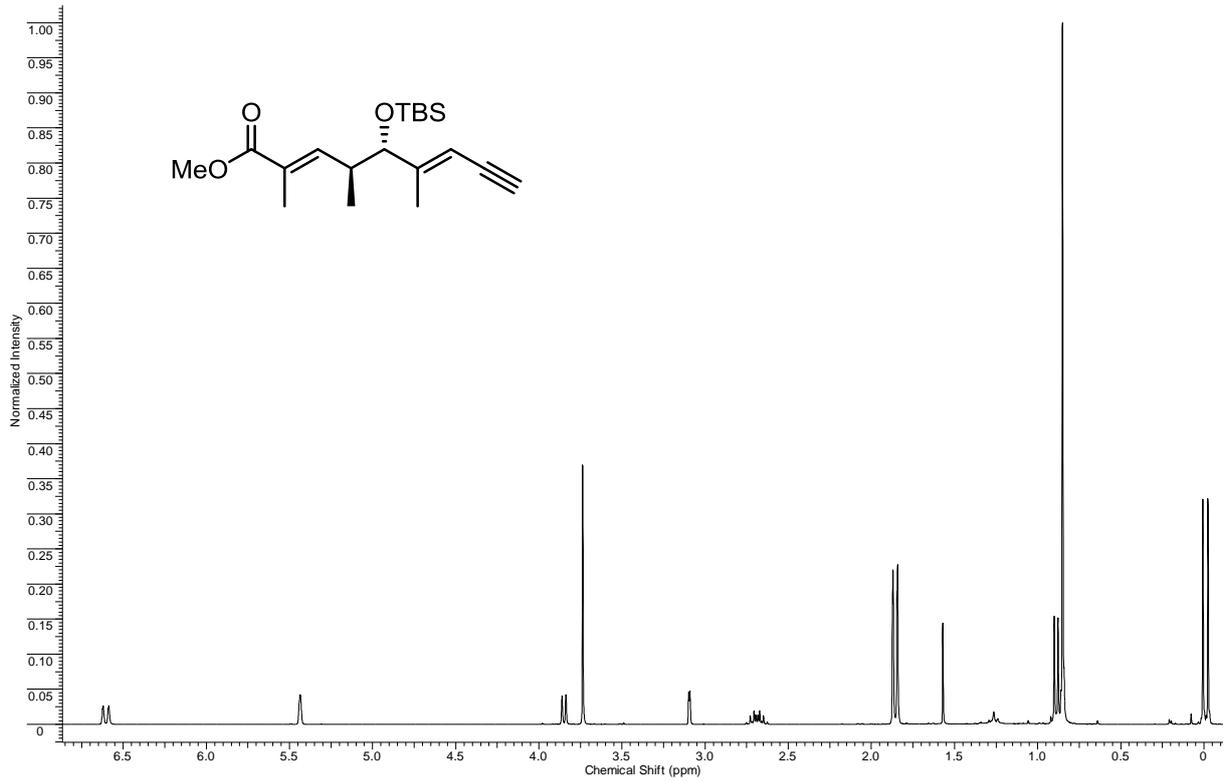
Spektrenanhang



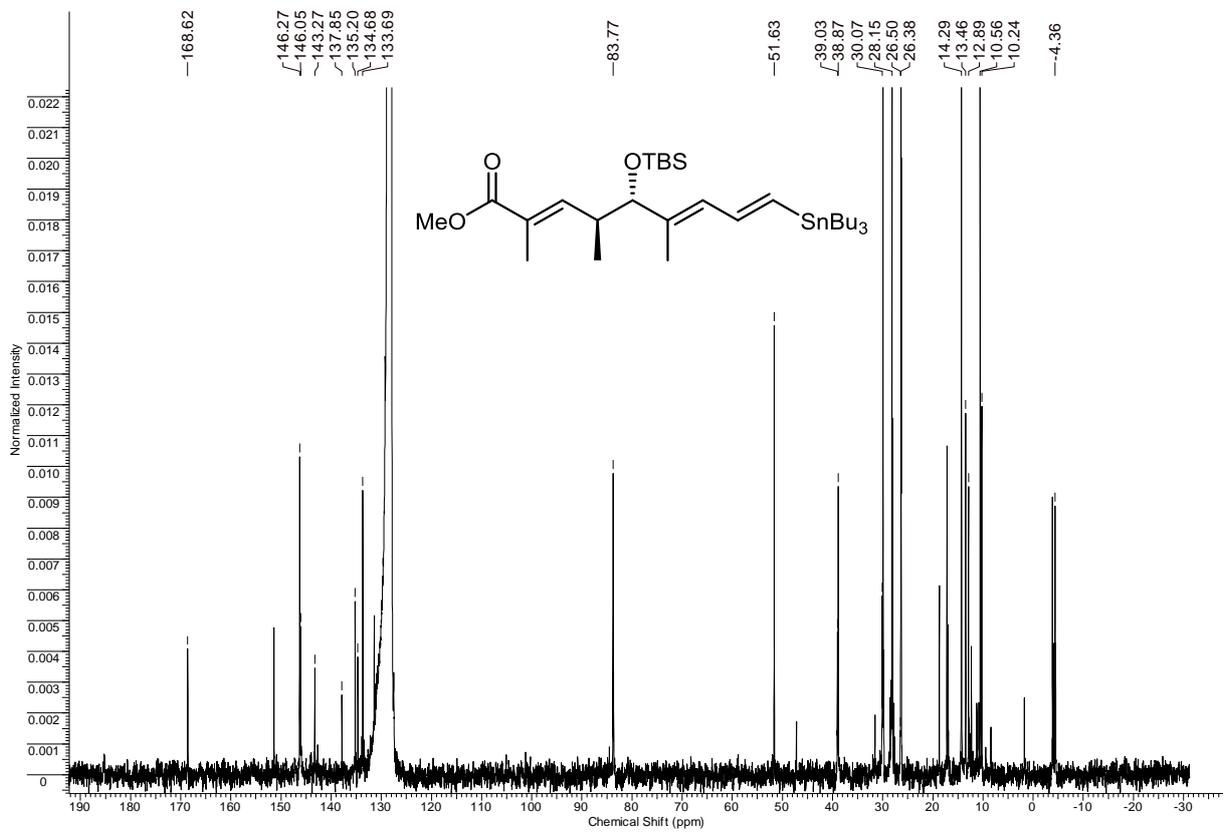
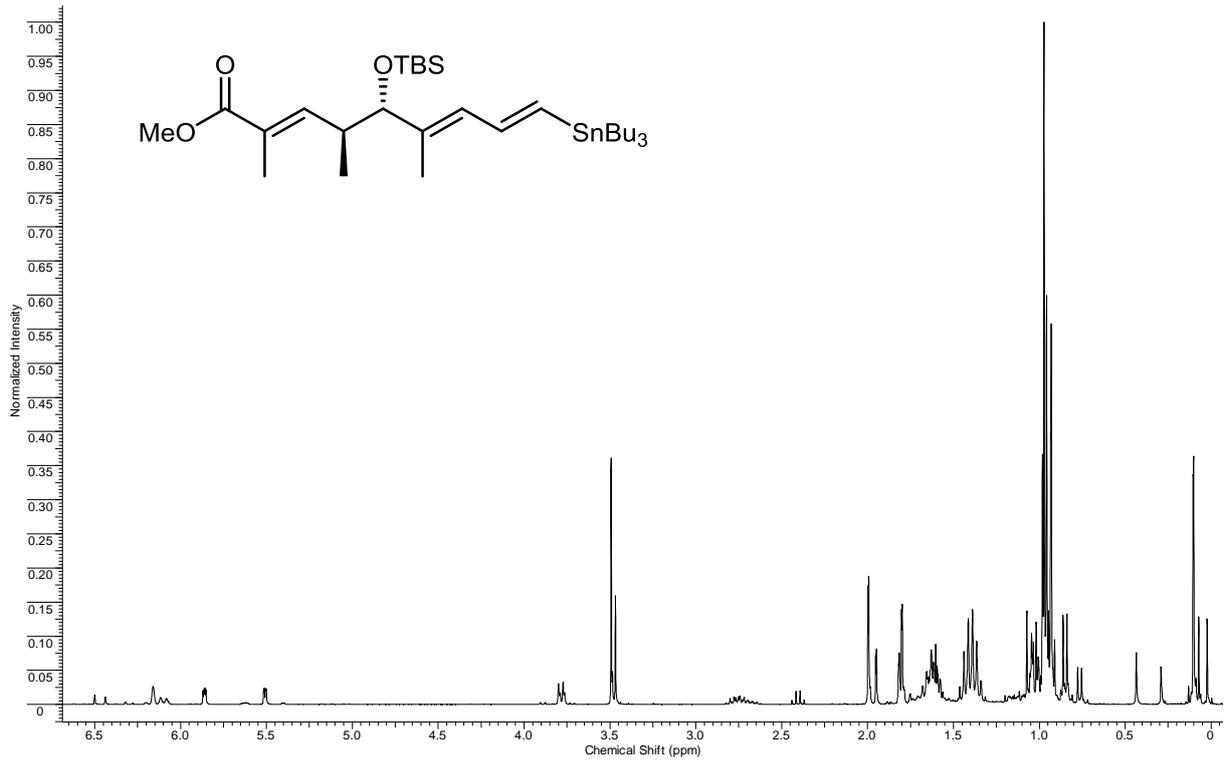
Spektrenanhang



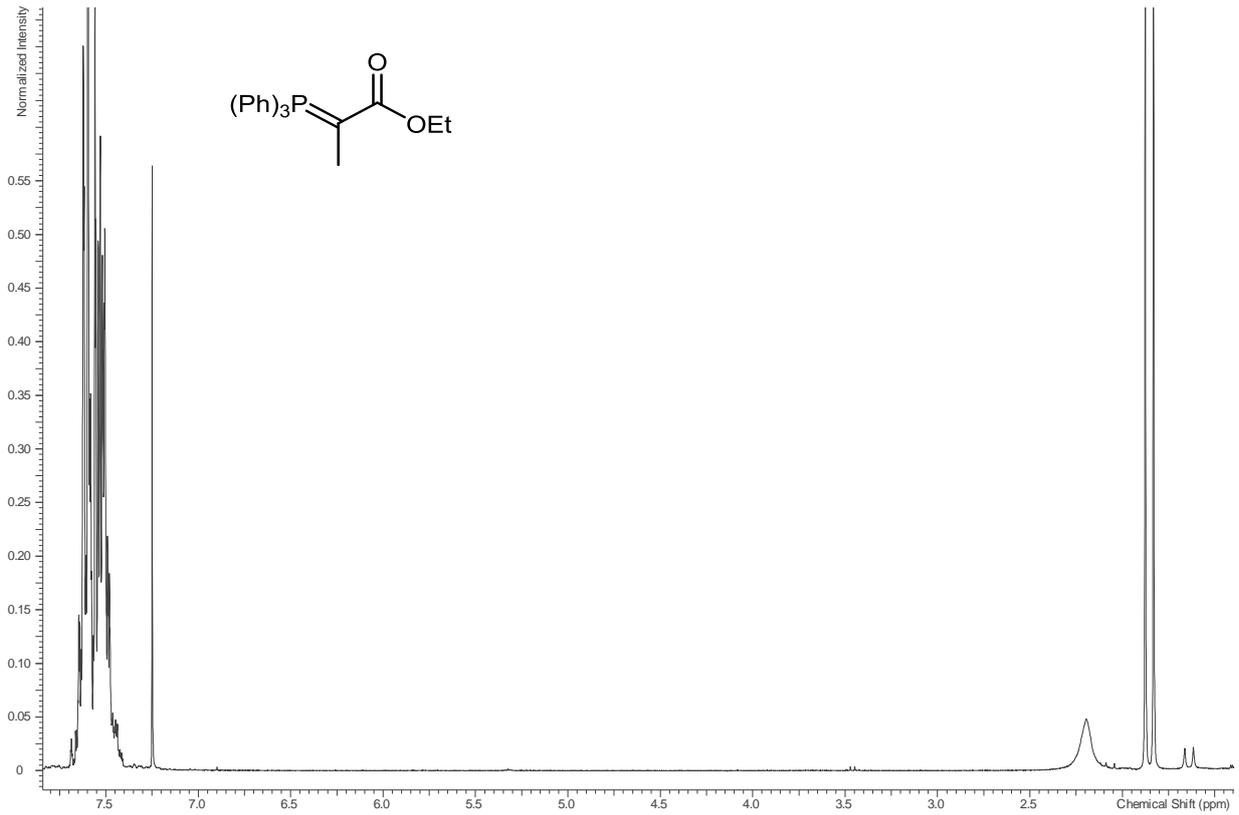
Spektrenanhang



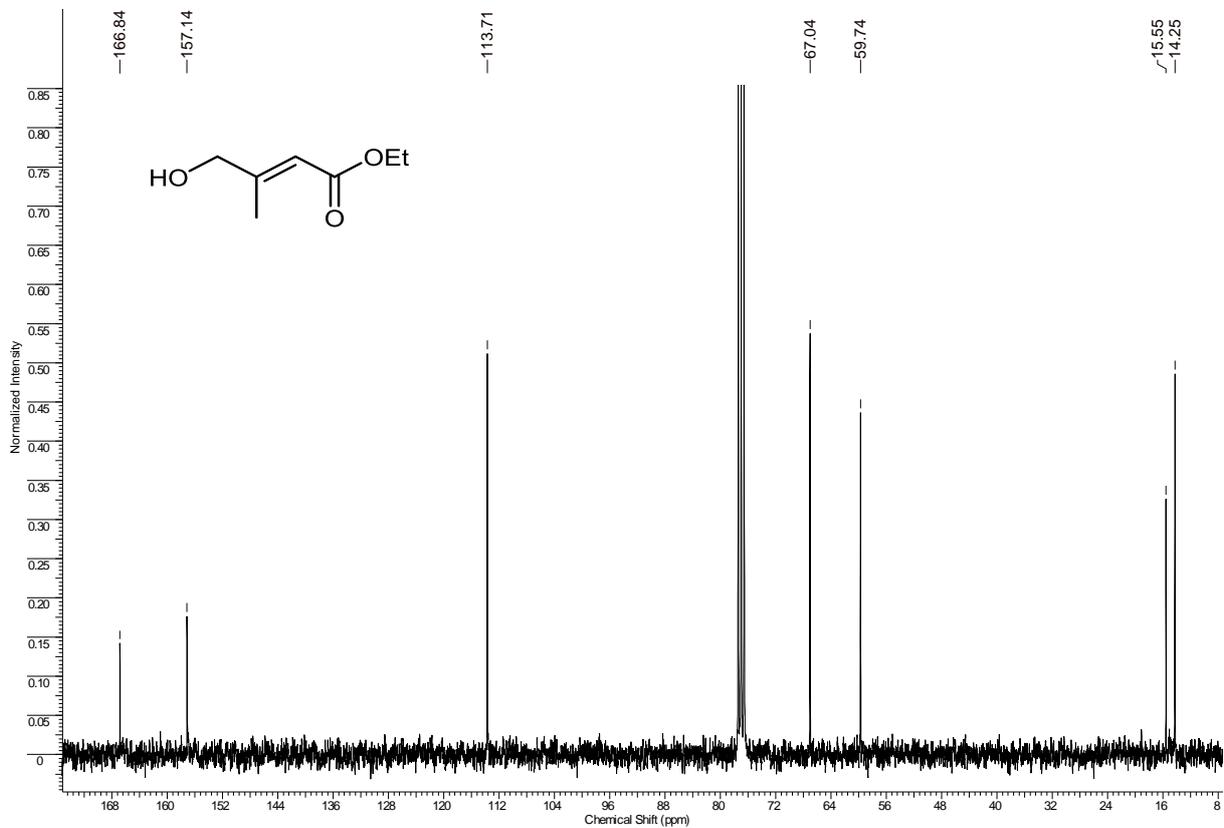
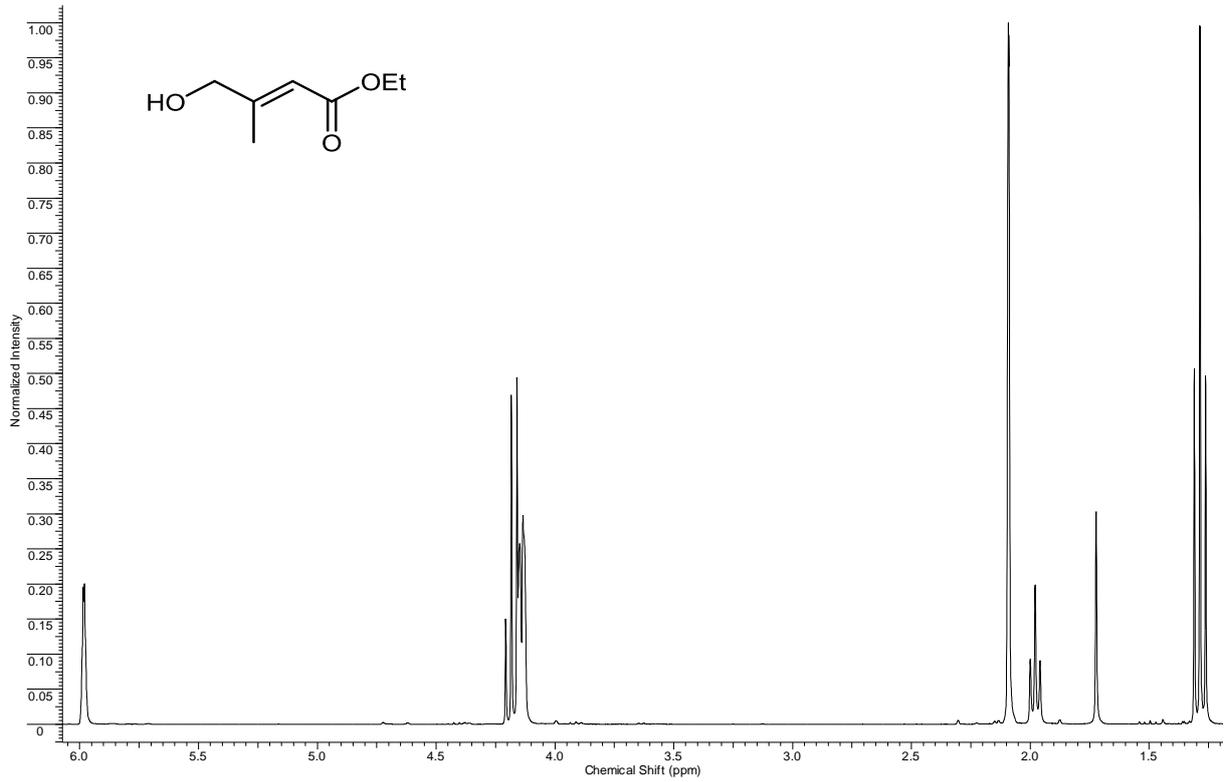
Spektrenanhang



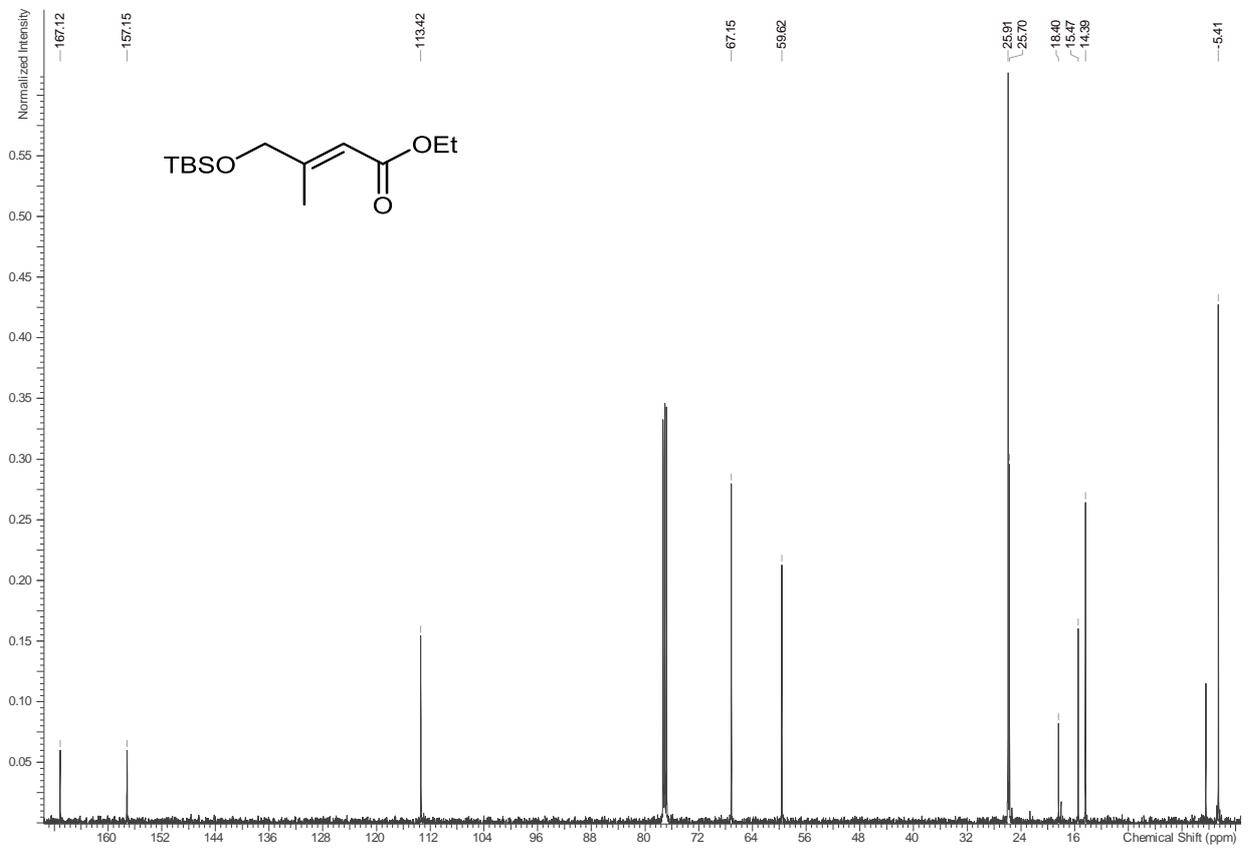
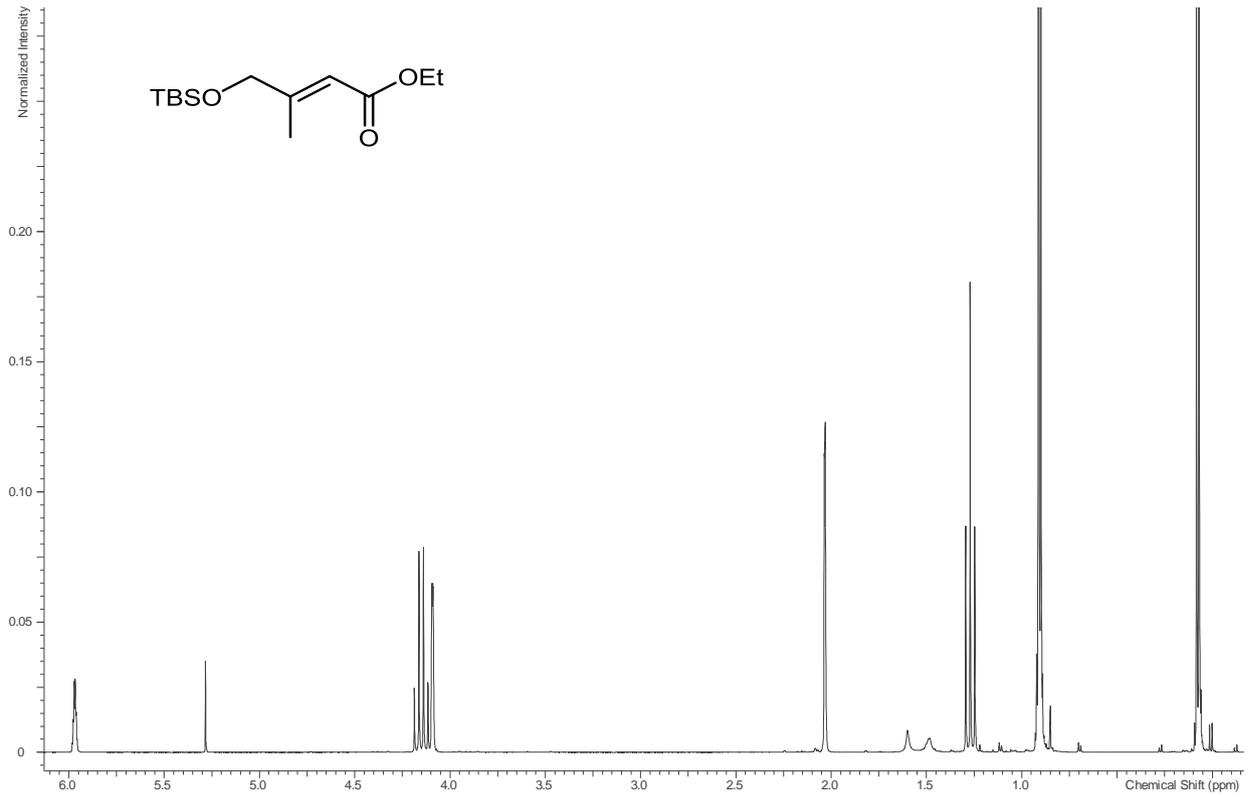
Spektrenanhang



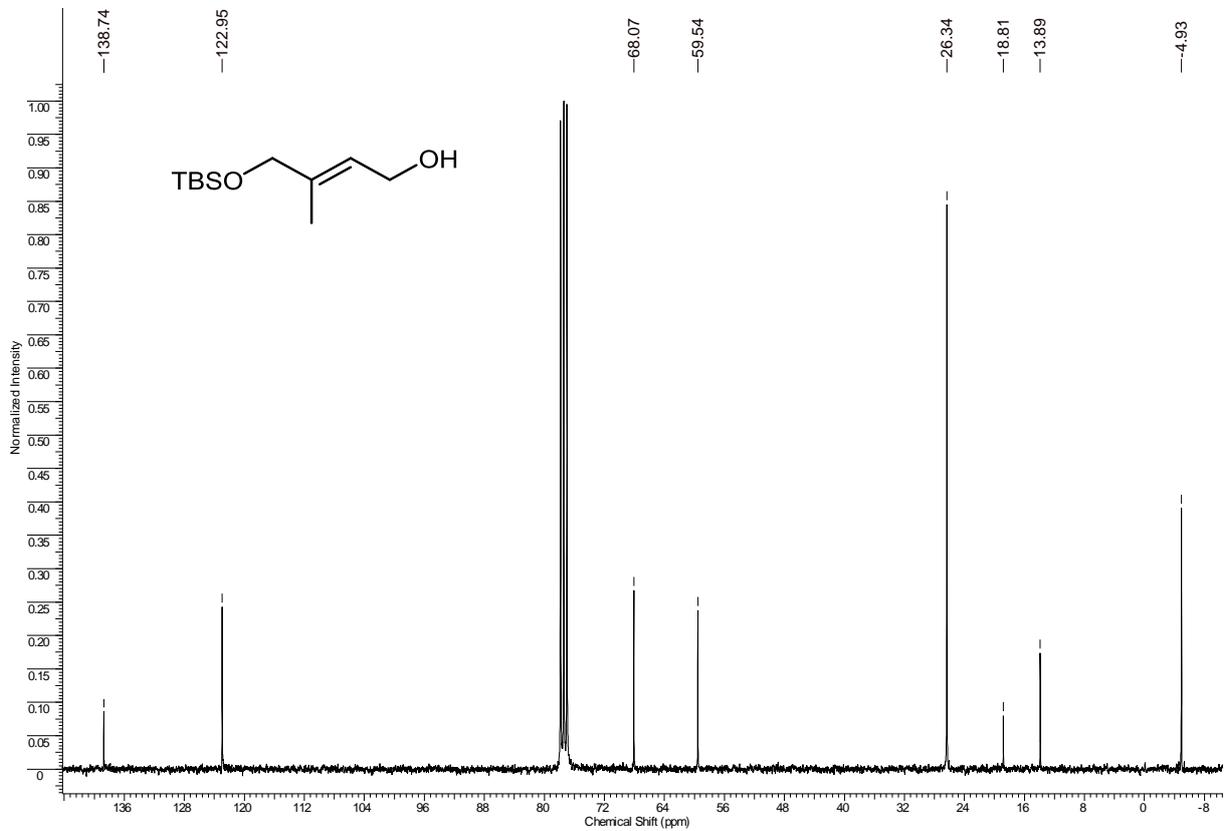
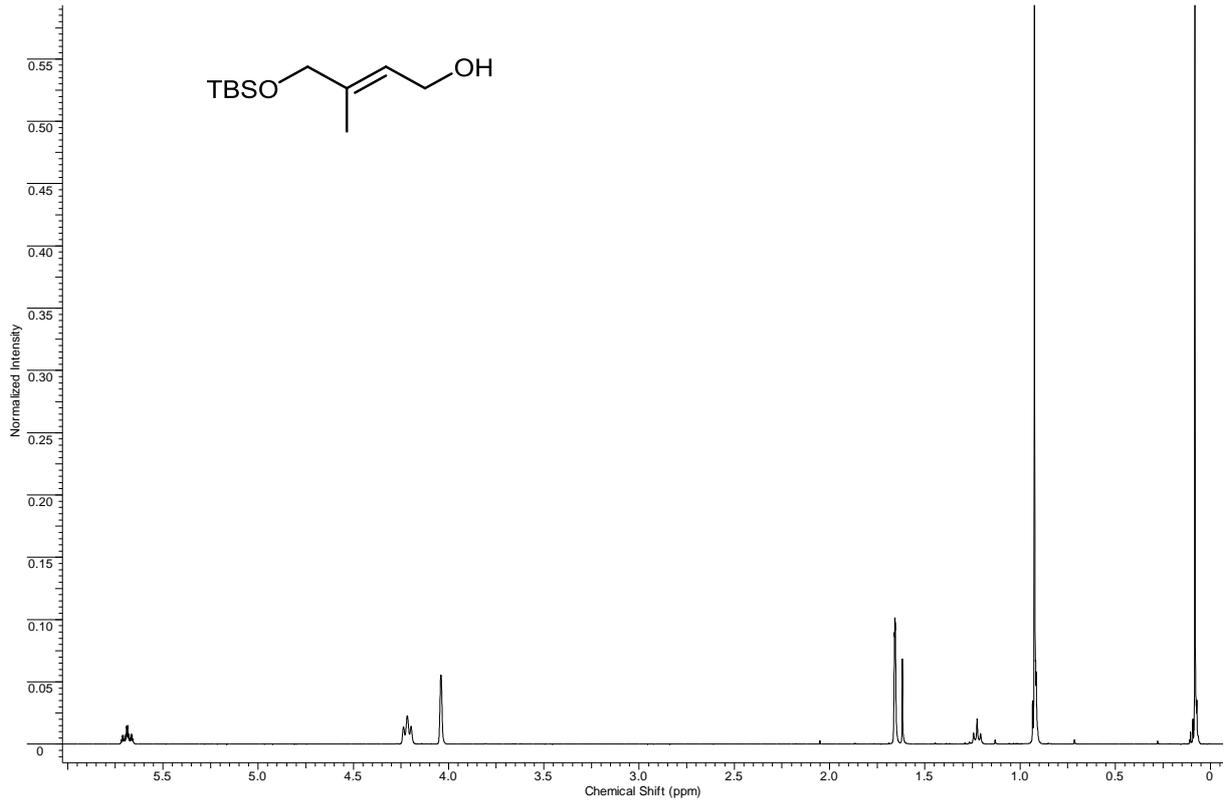
Spektrenanhang



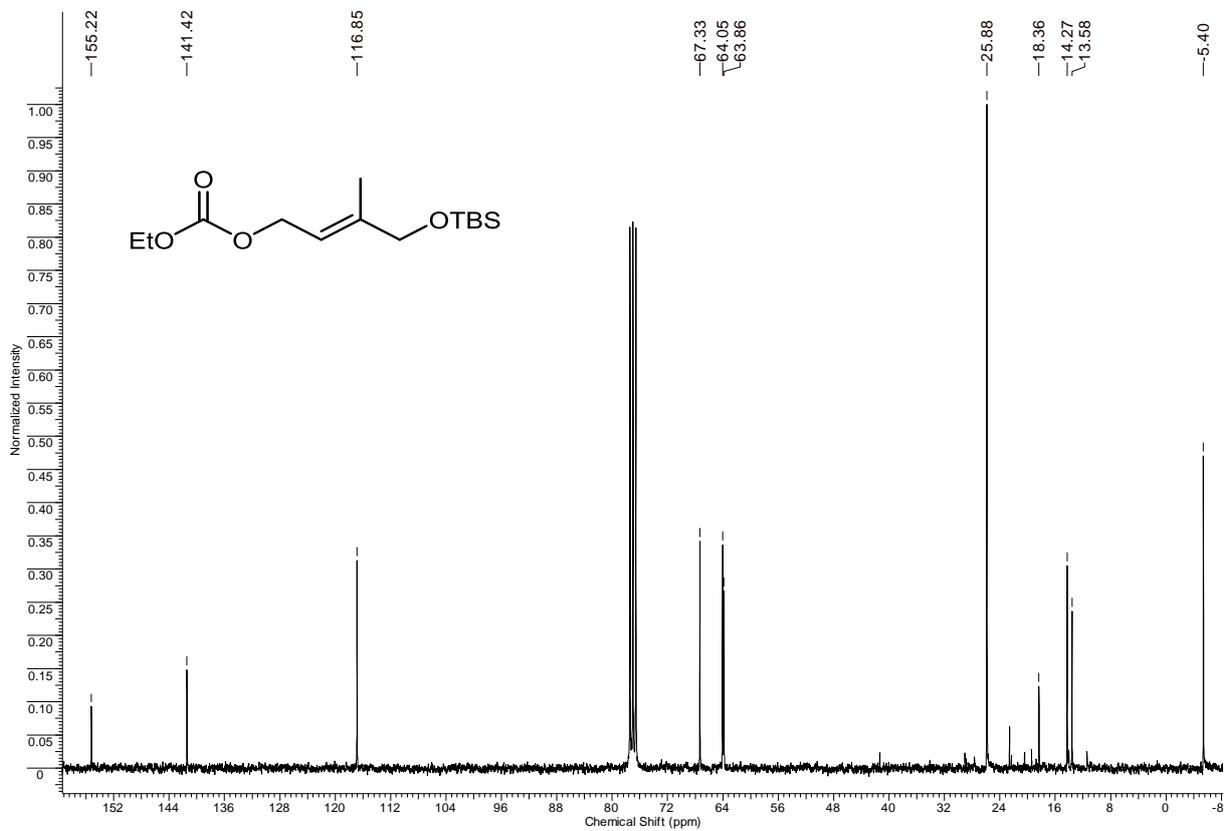
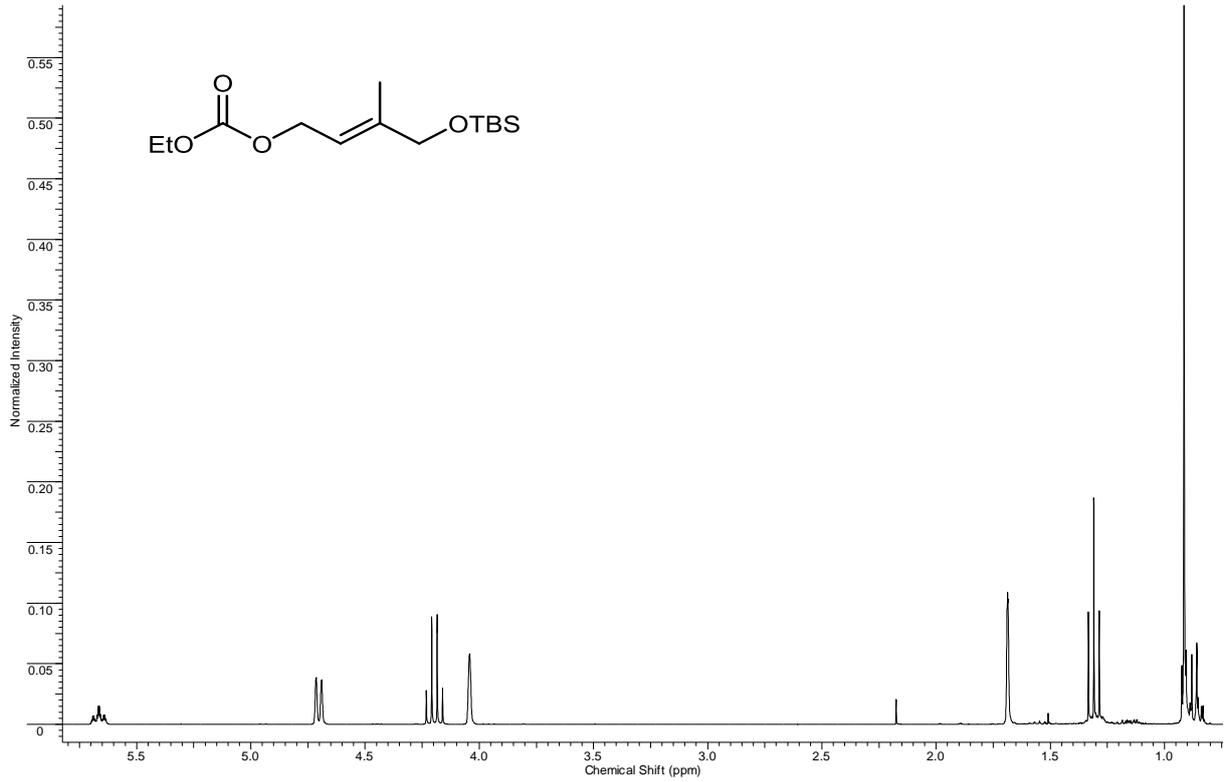
Spektrenanhang



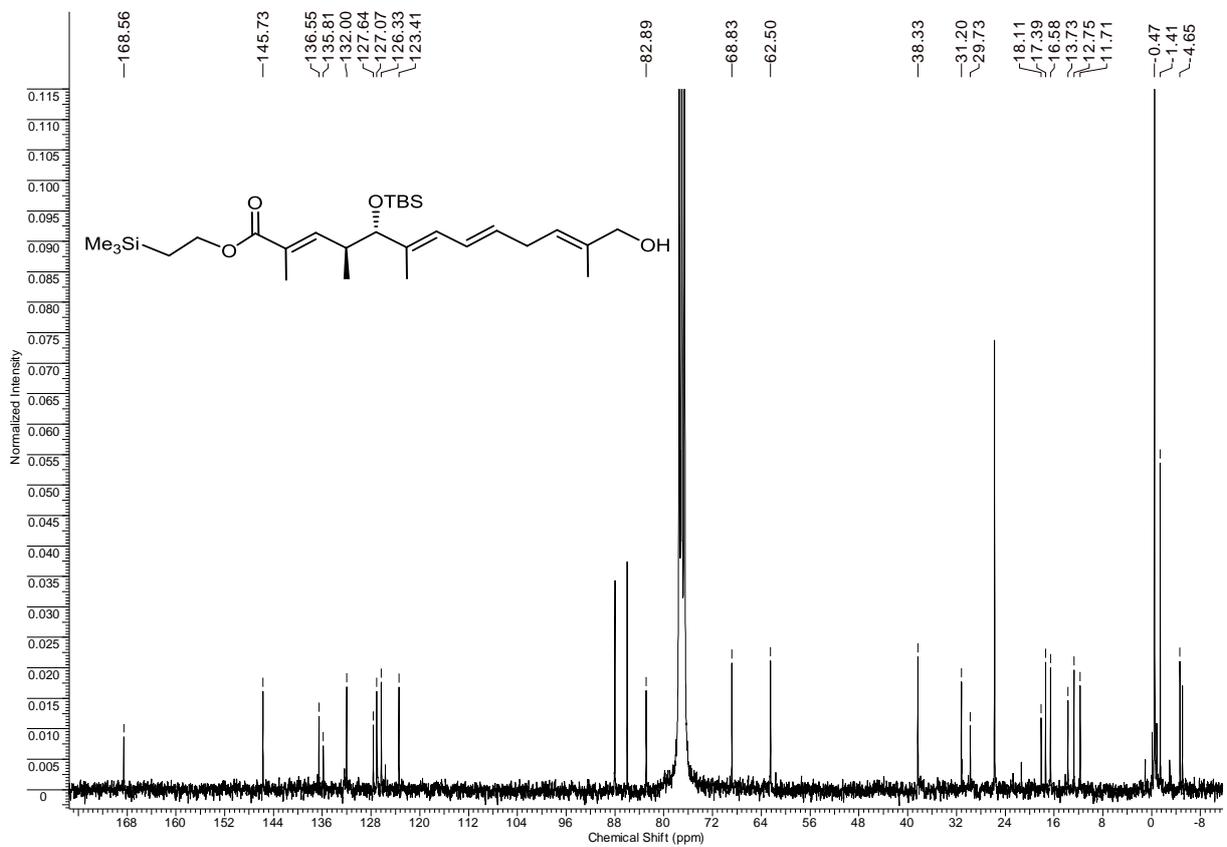
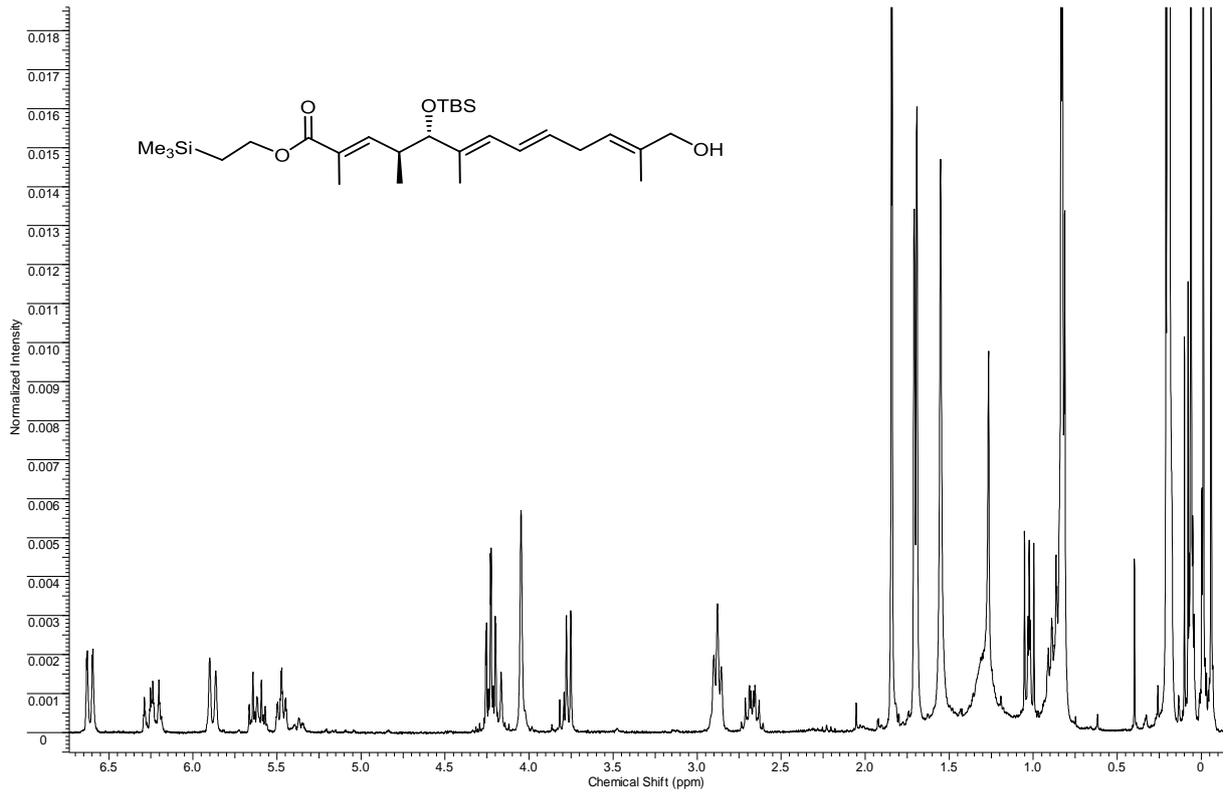
Spektrenanhang



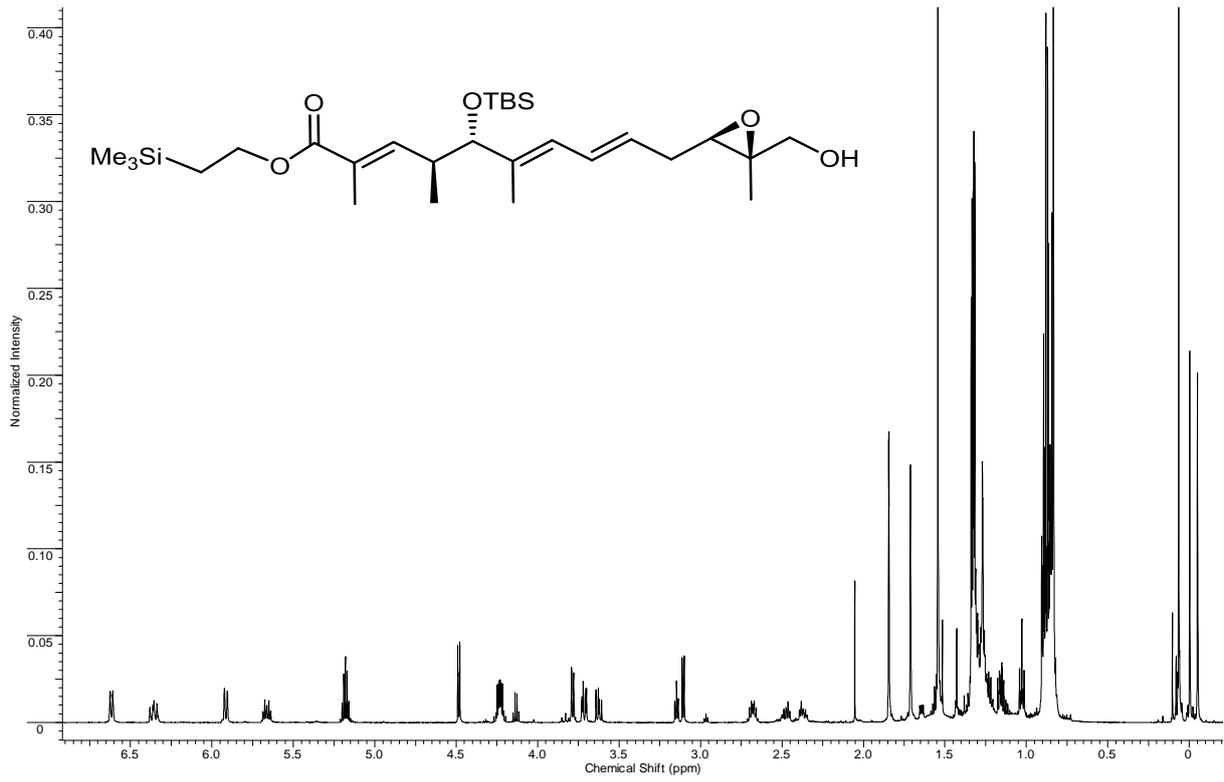
Spektrenanhang



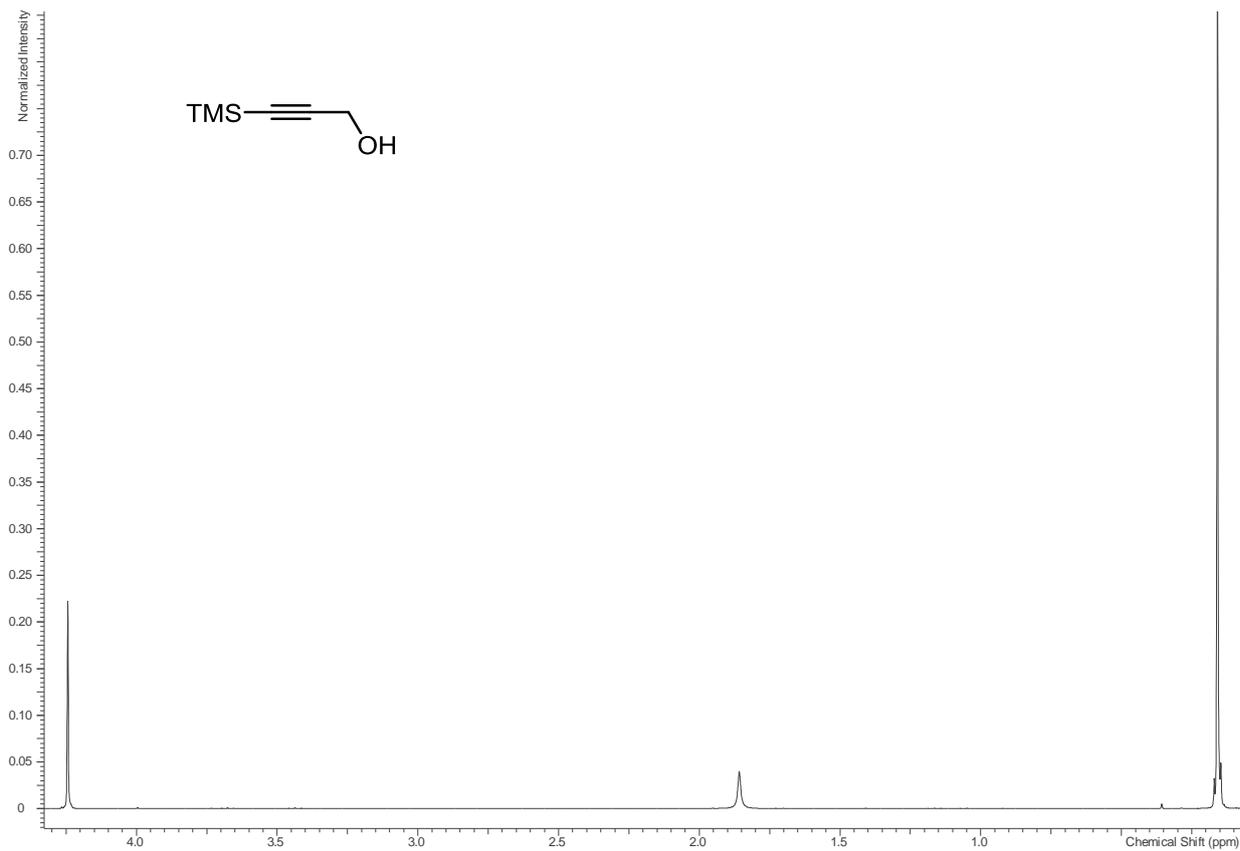
Spektrenanhang



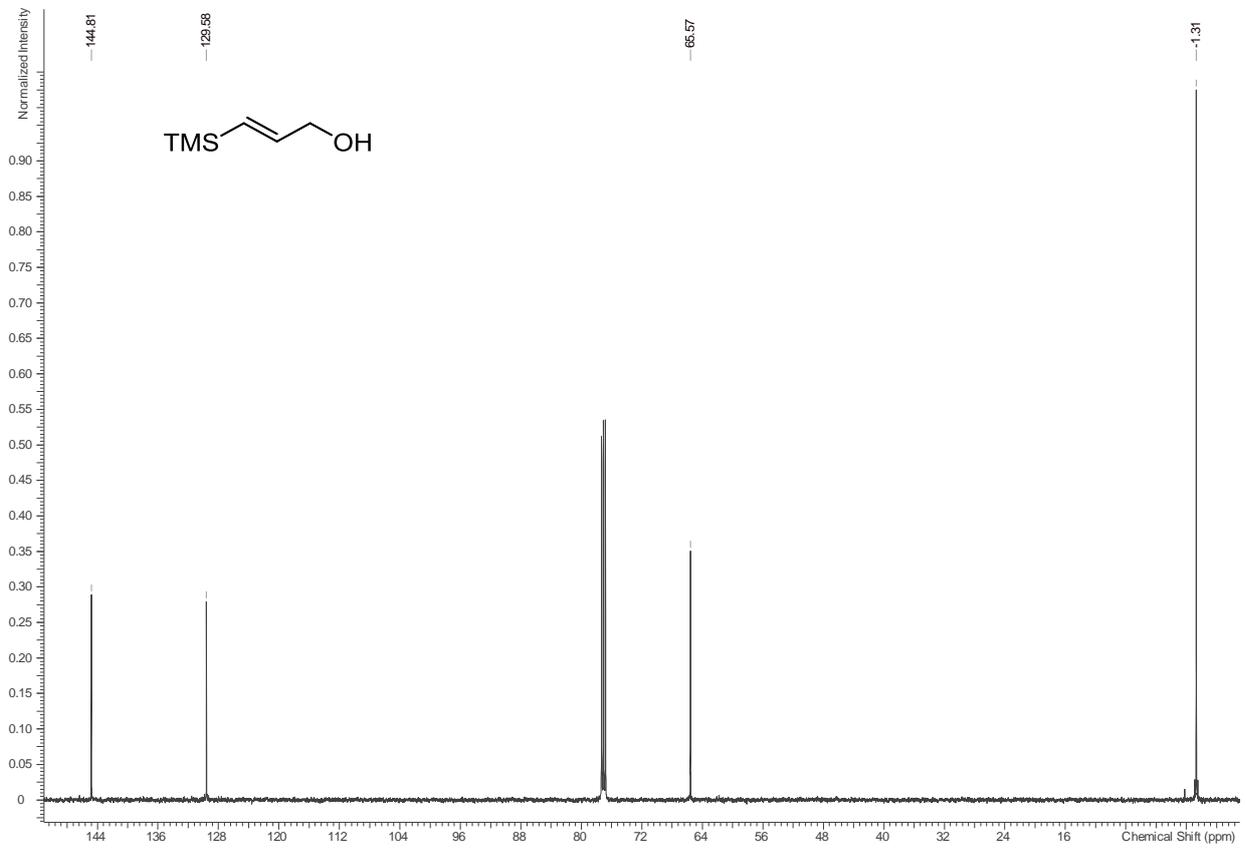
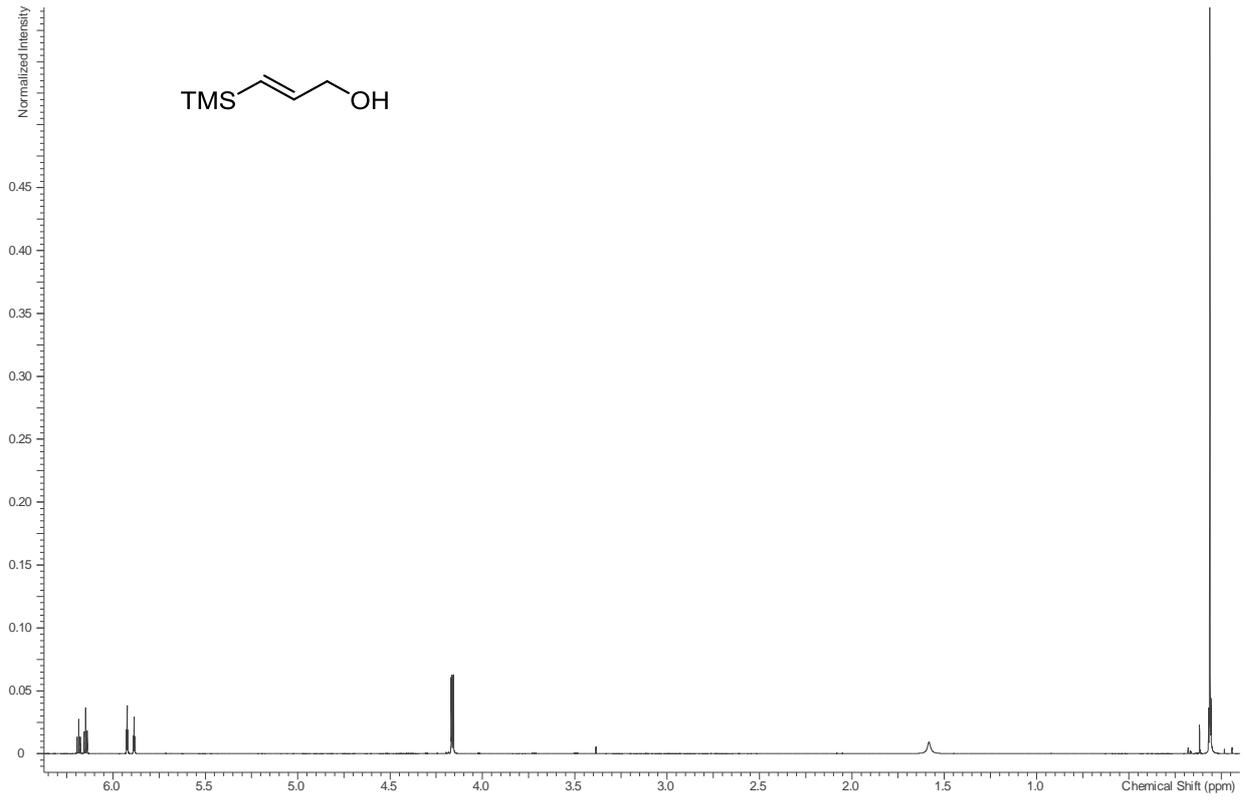
Spektrenanhang



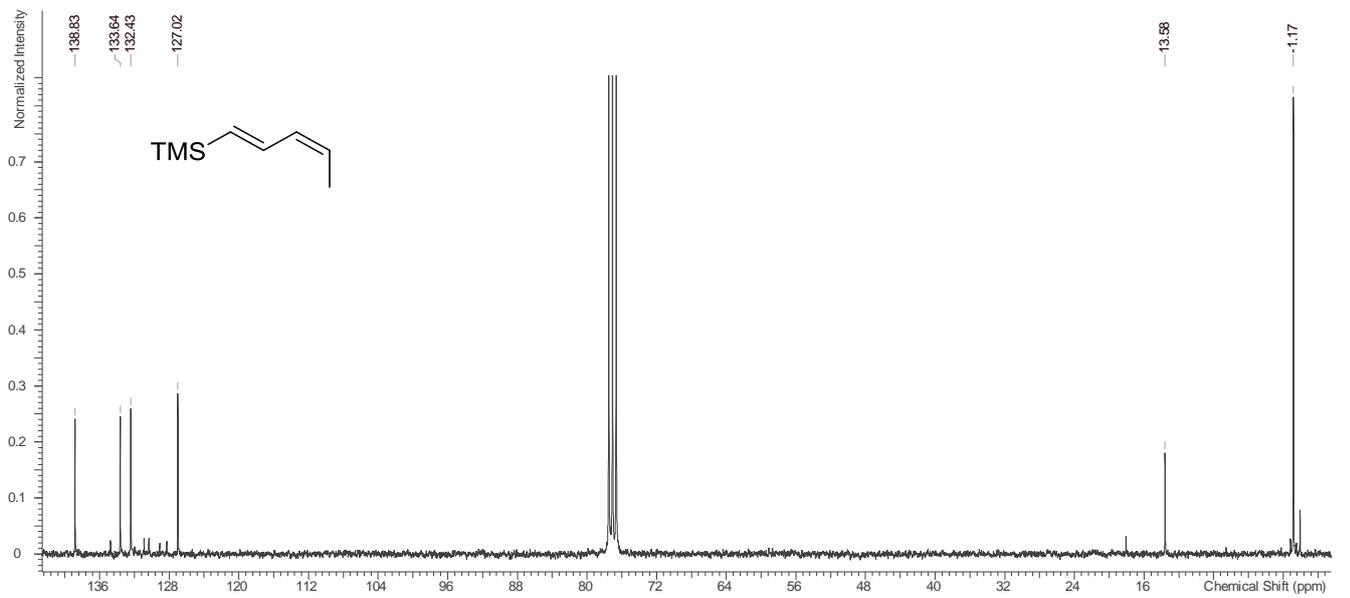
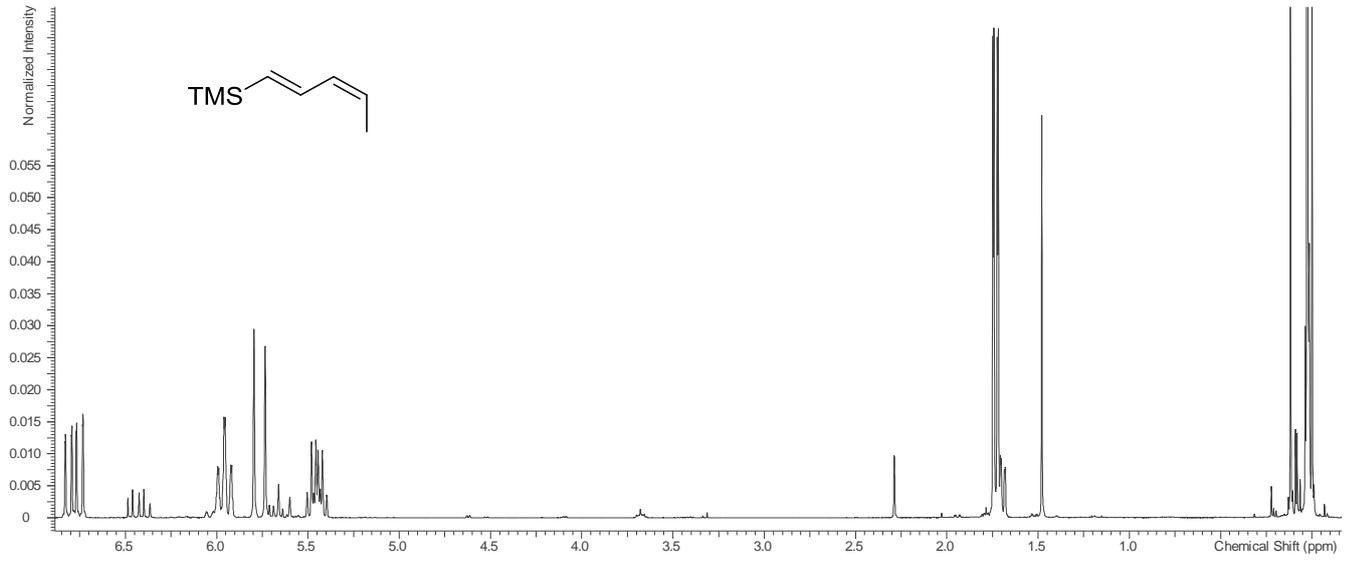
Spektrenanhang



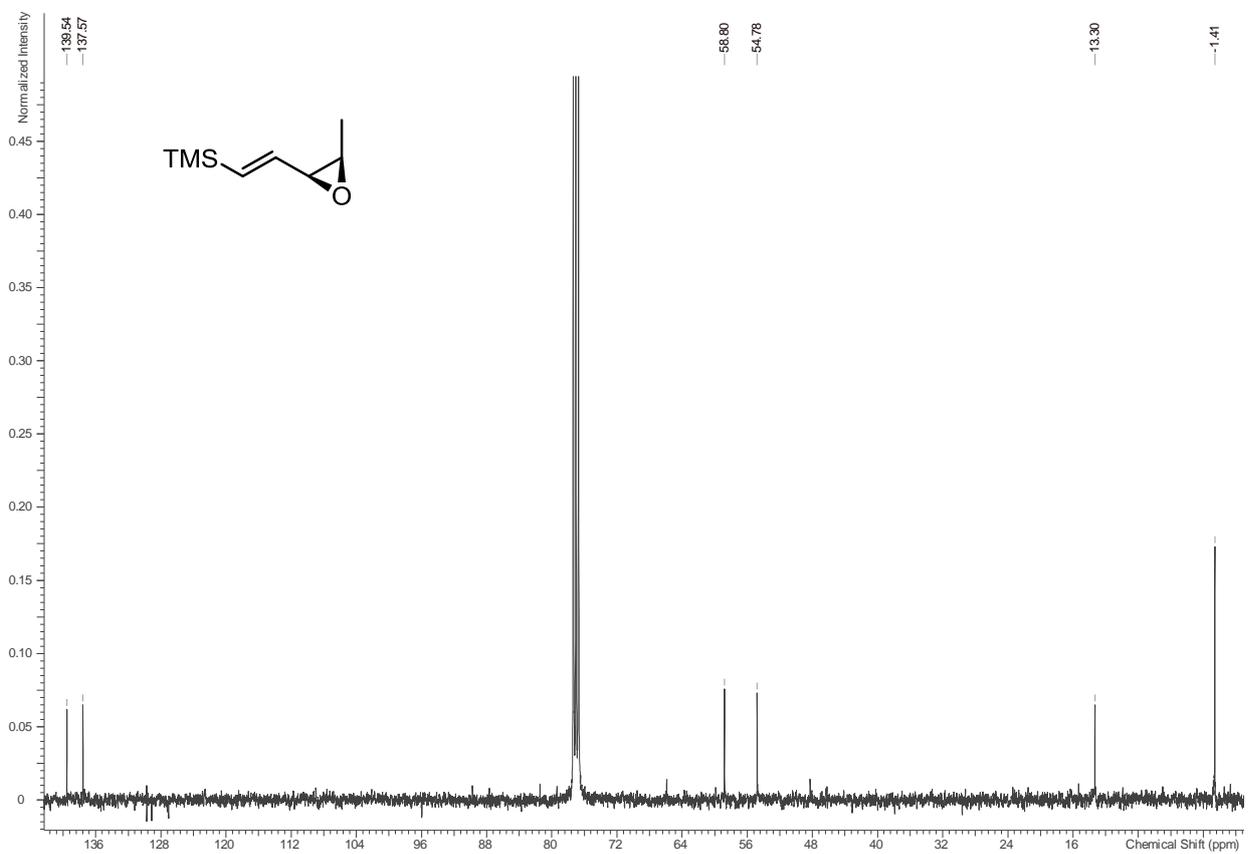
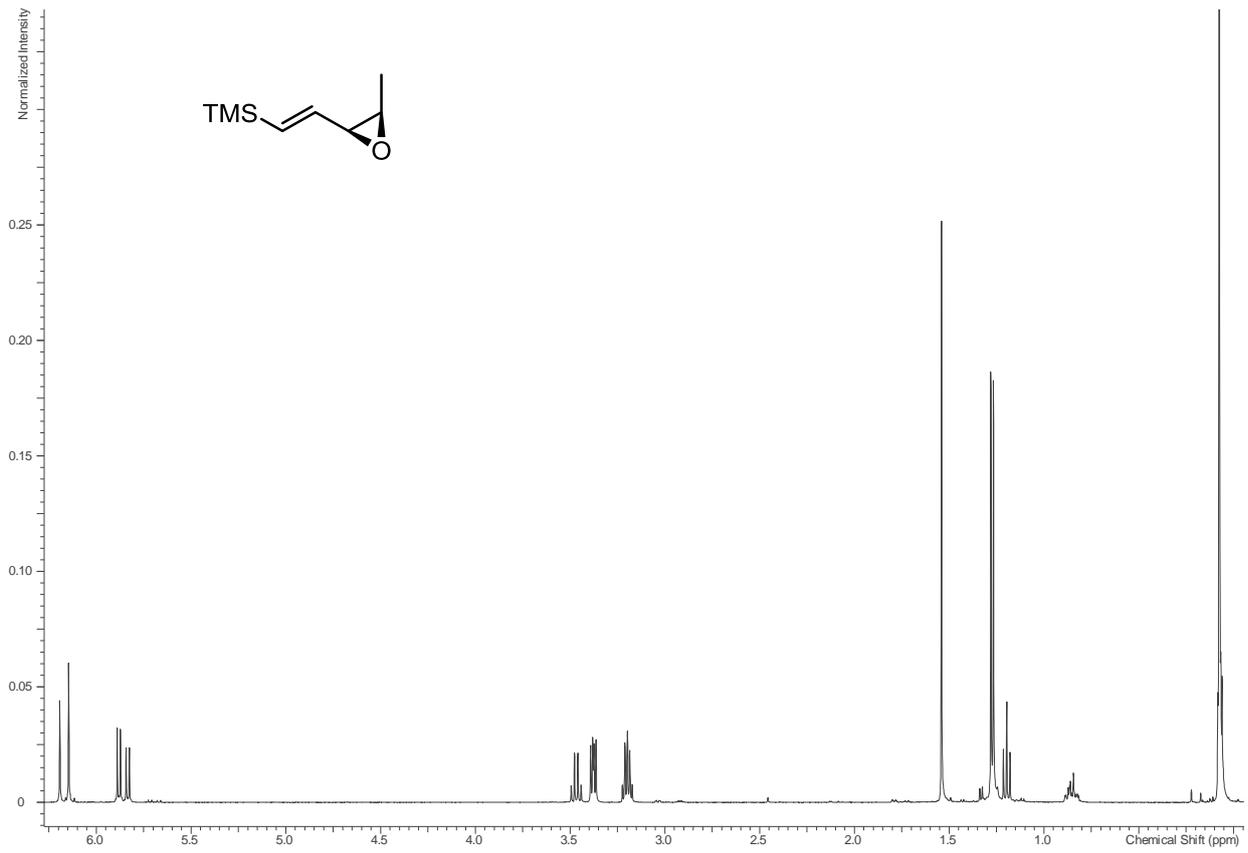
Spektrenanhang



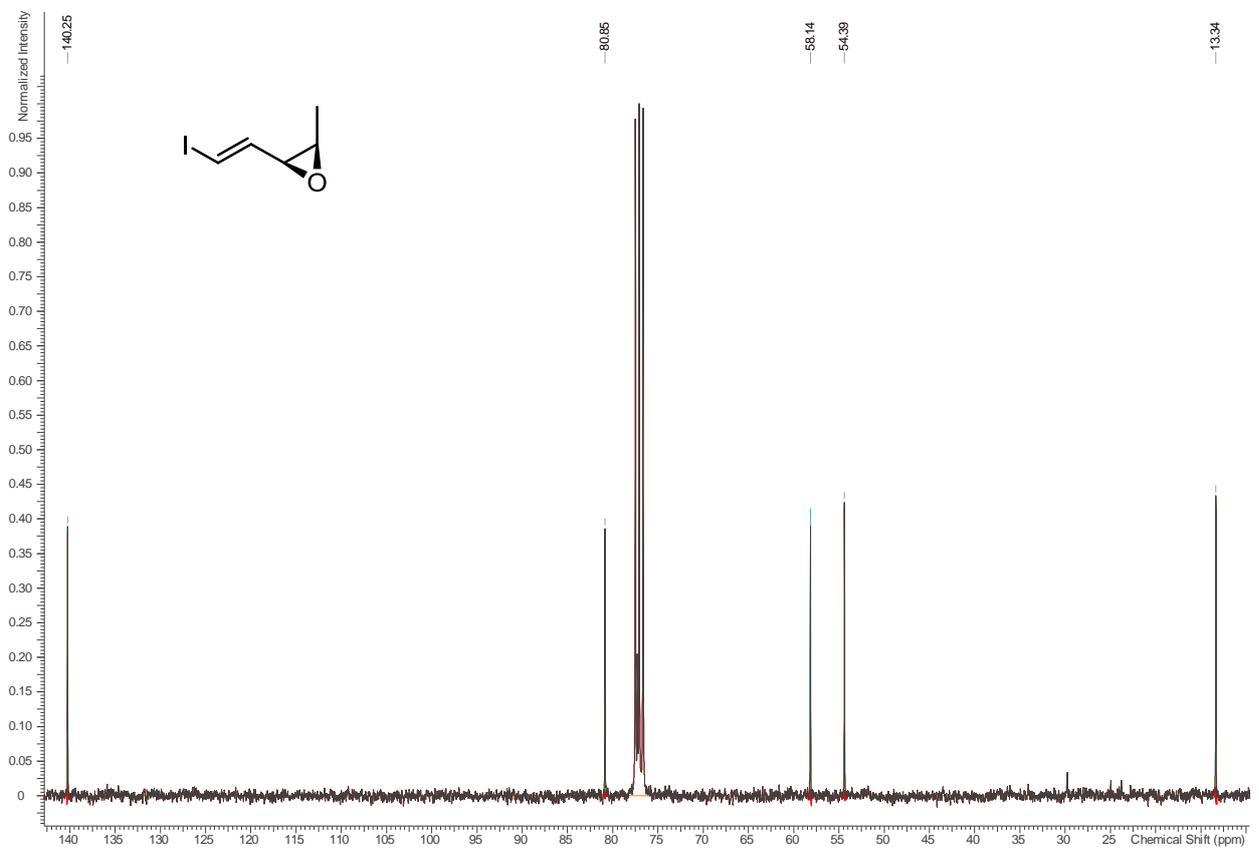
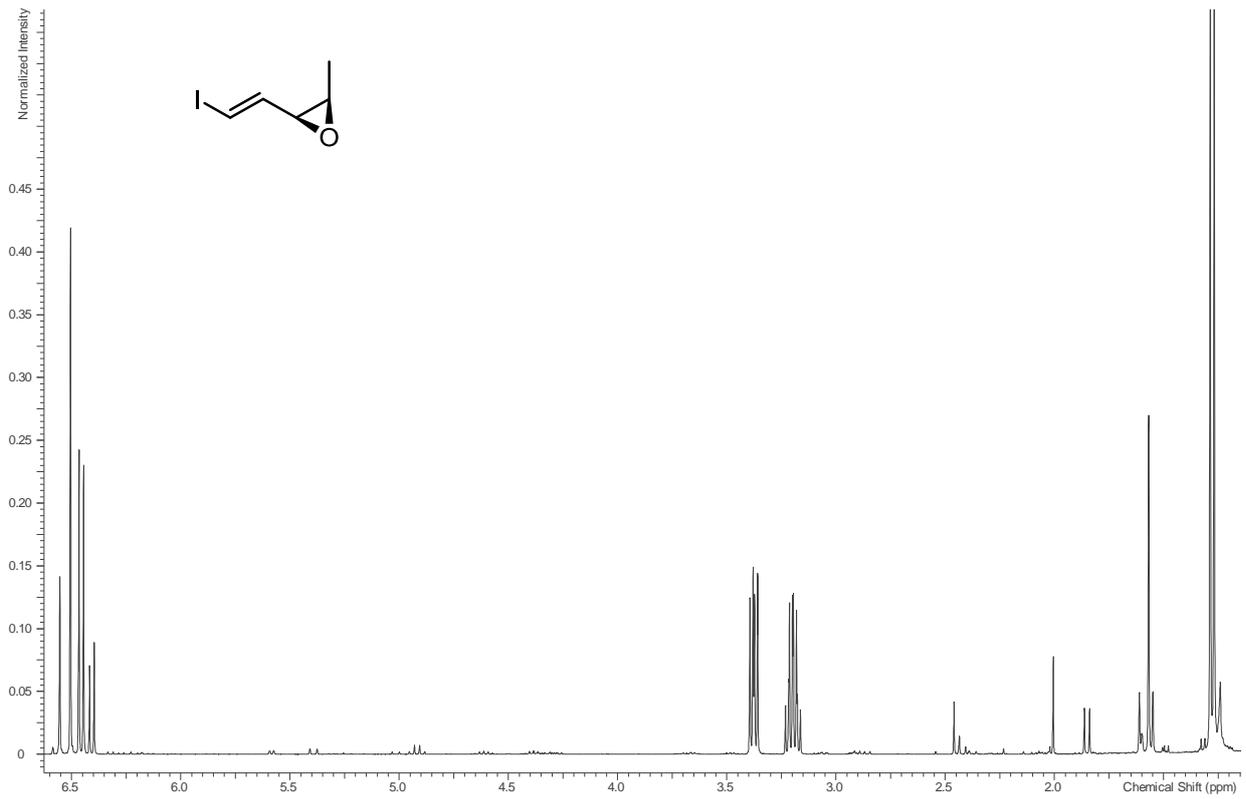
Spektrenanhang



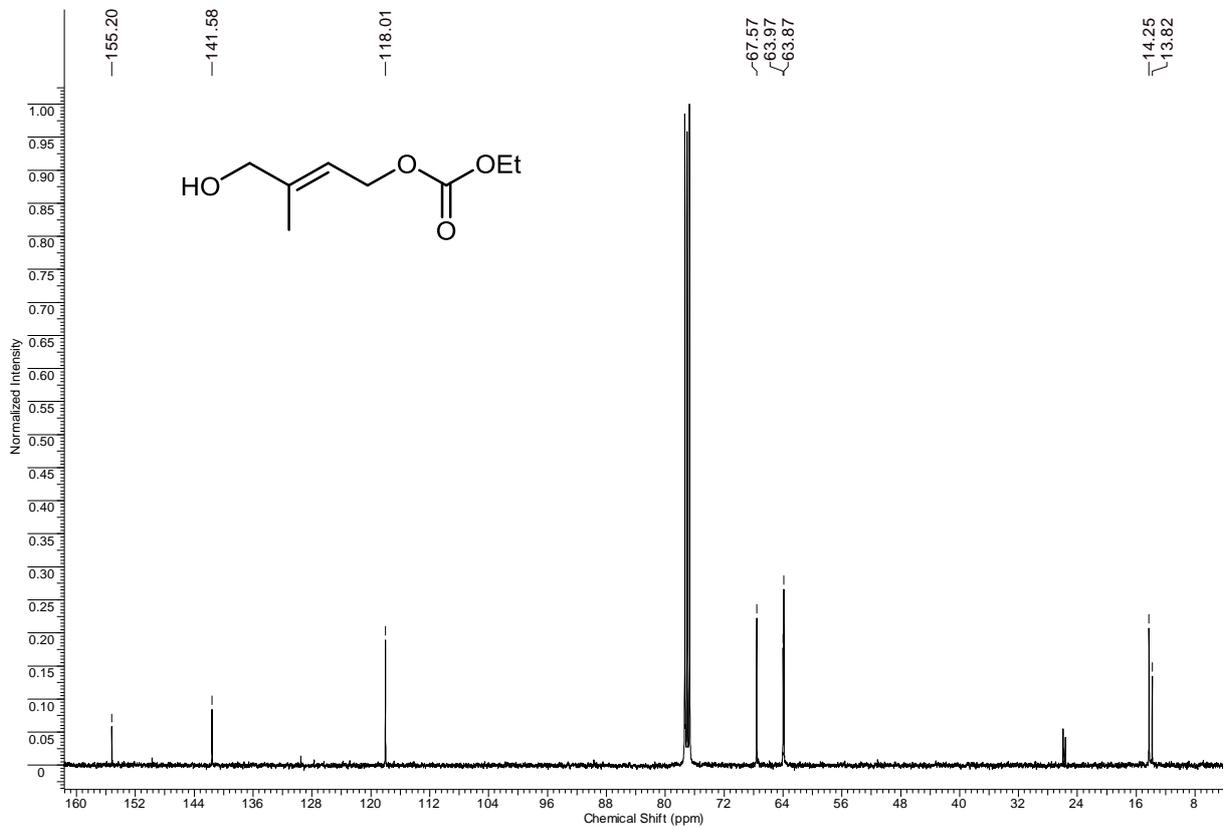
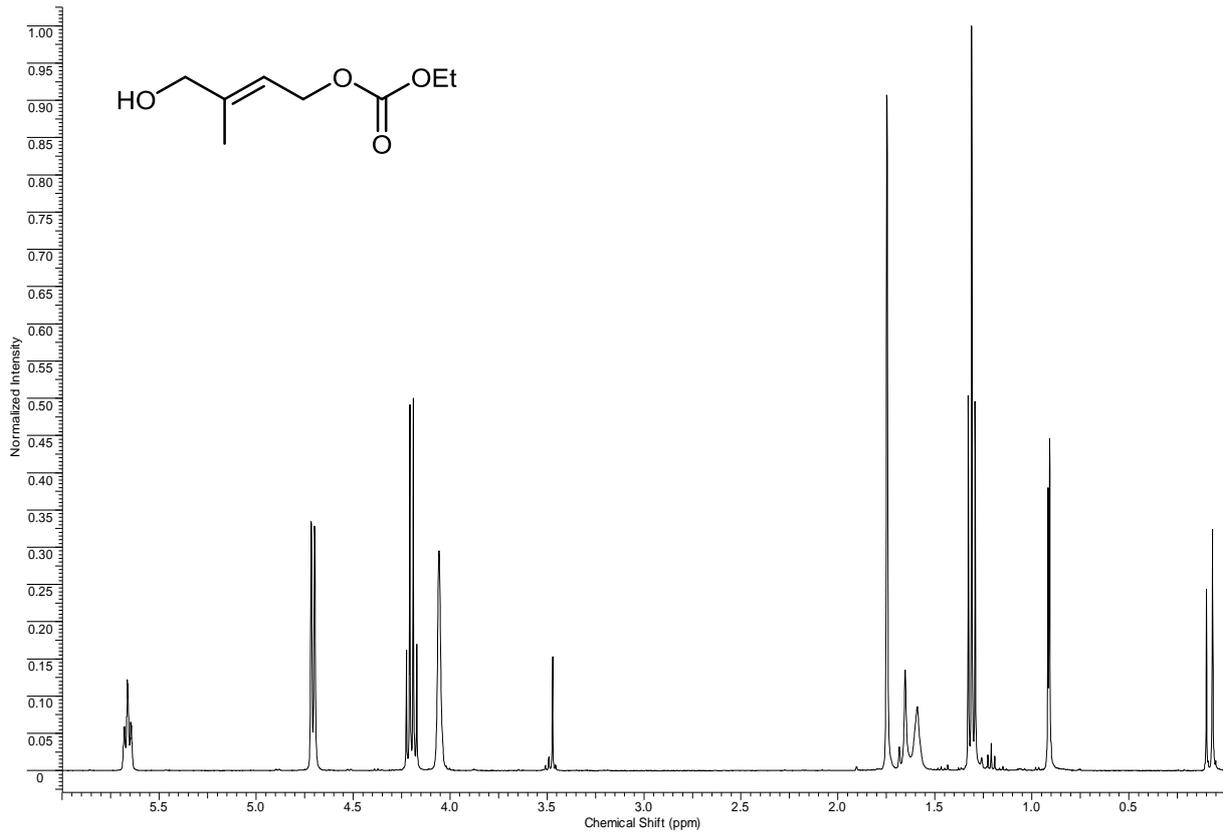
Spektrenanhang



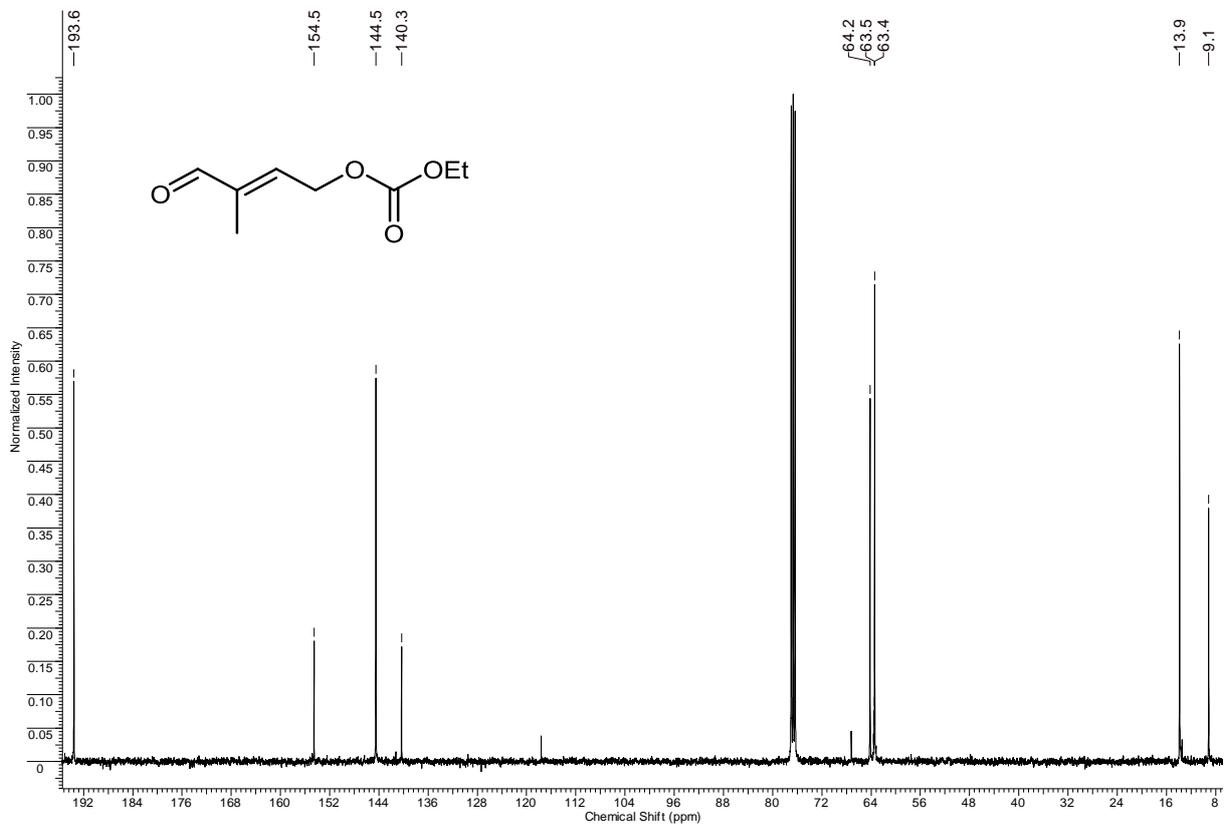
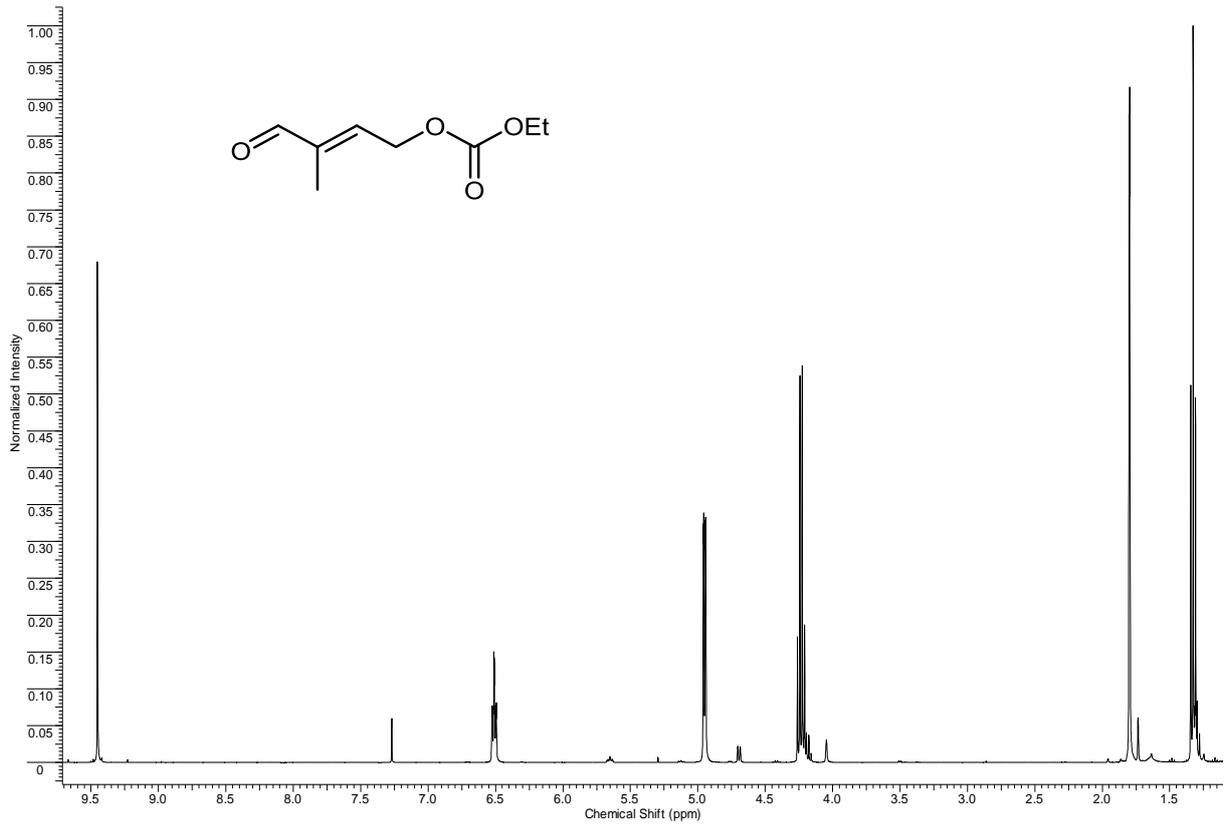
Spektrenanhang



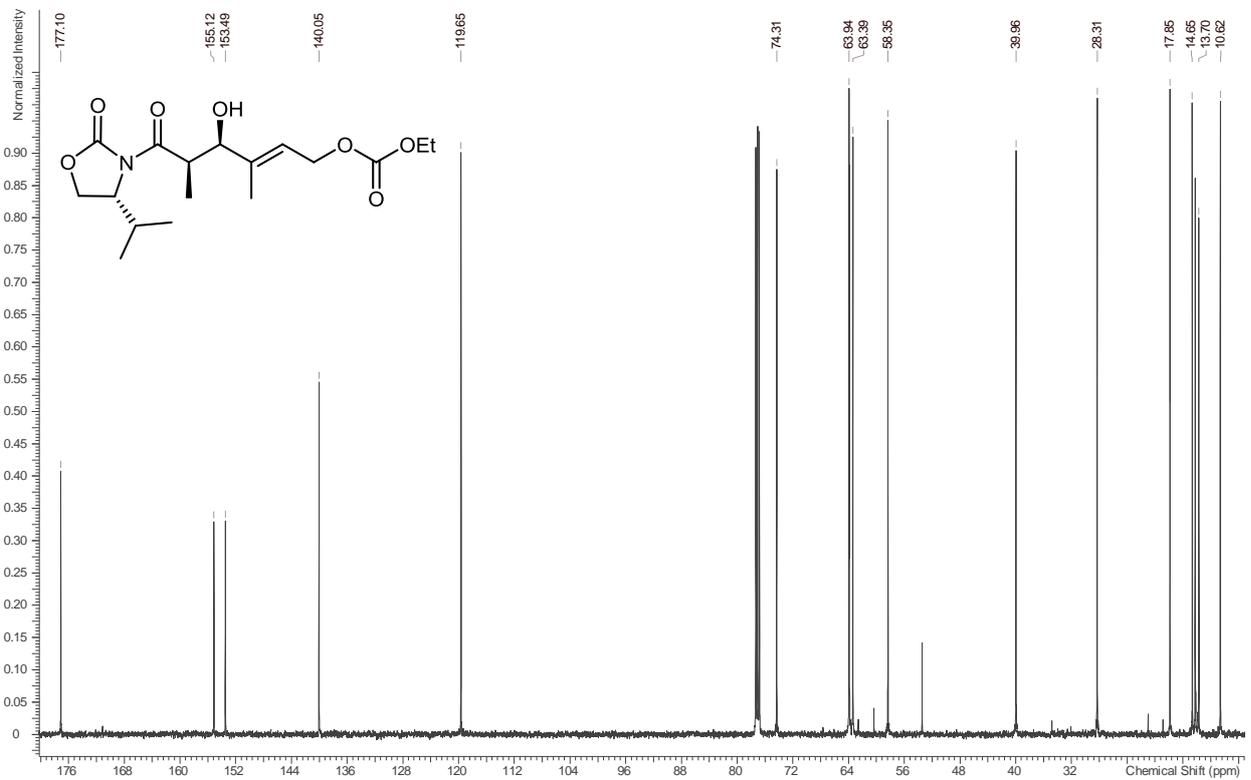
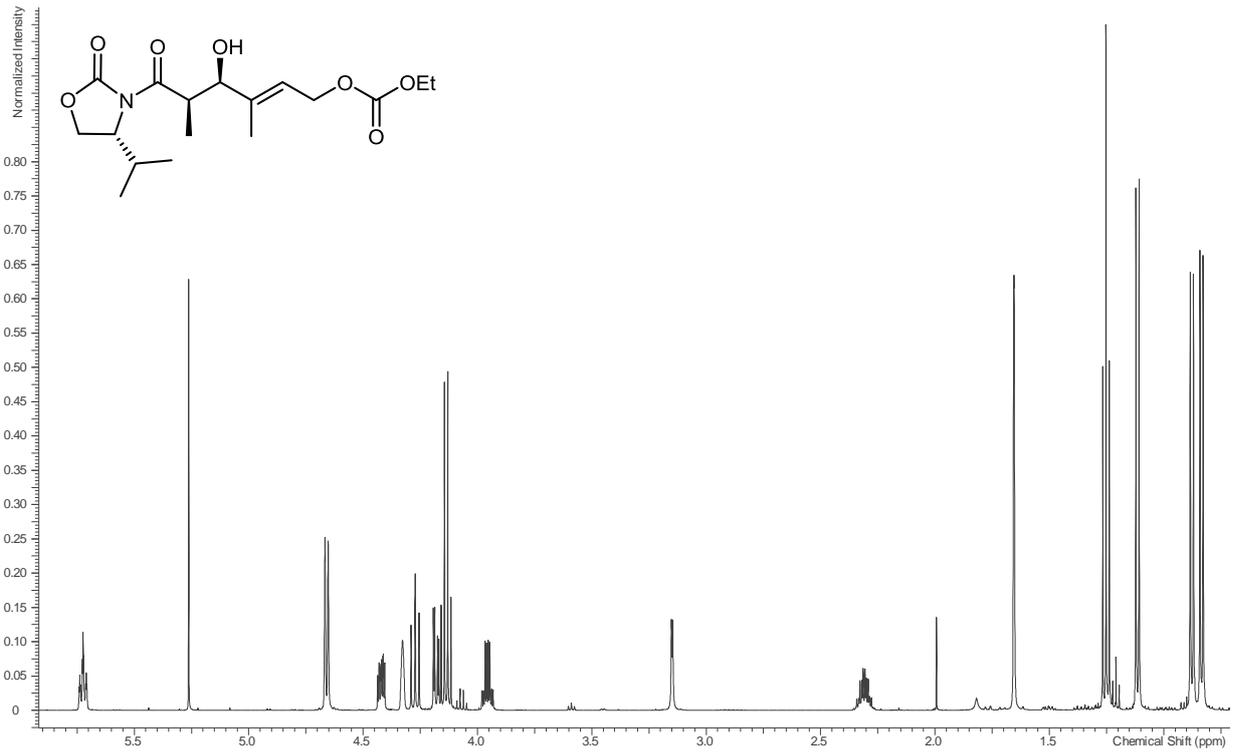
Spektrenanhang



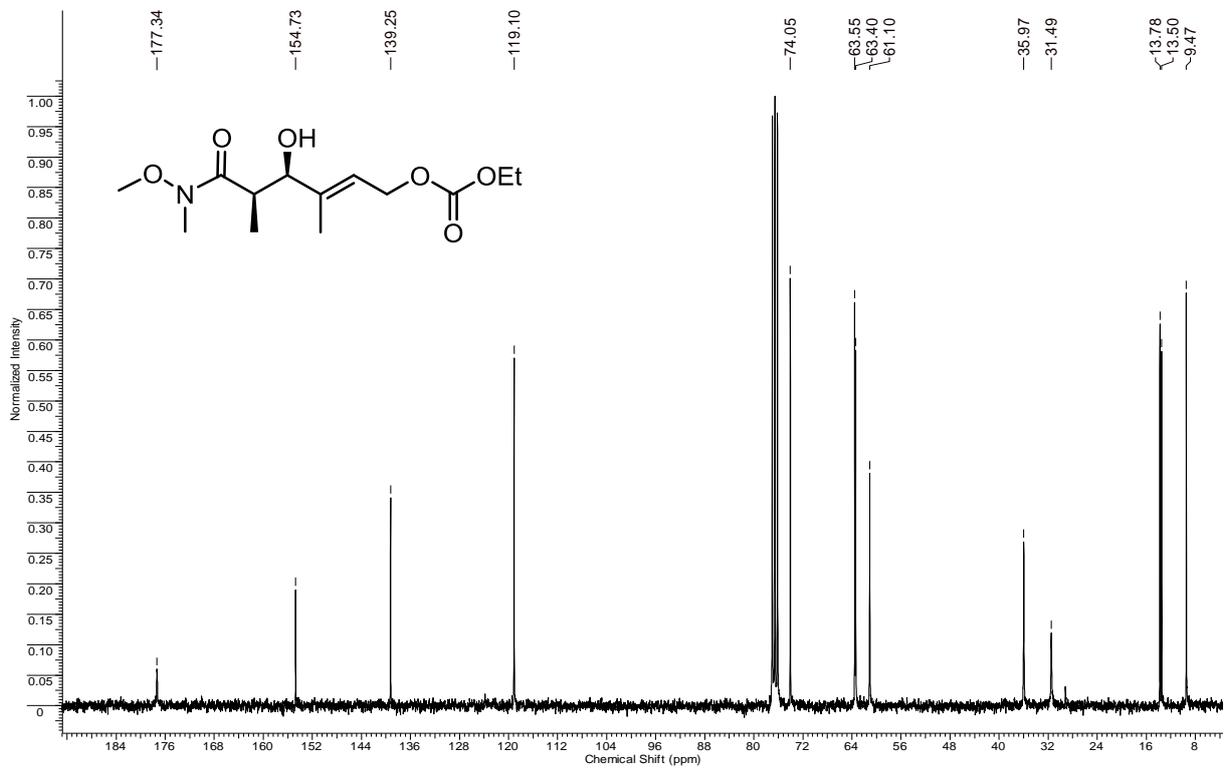
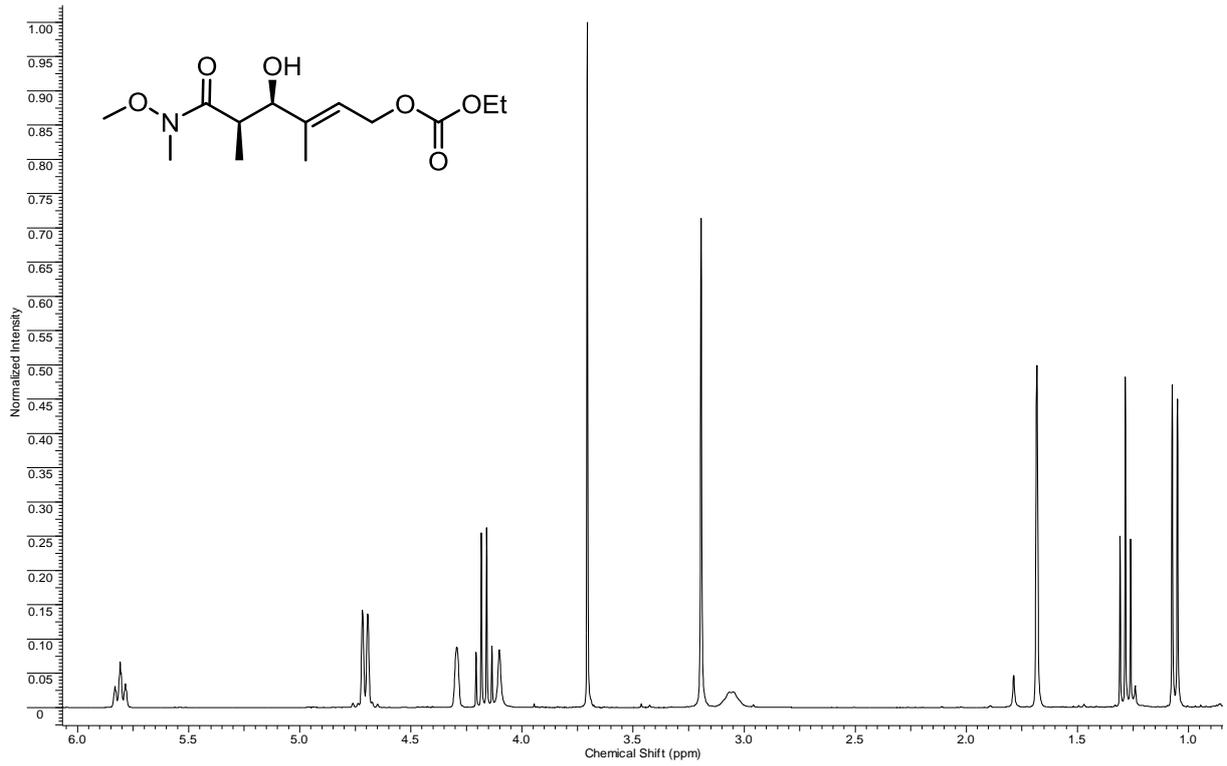
Spektrenanhang



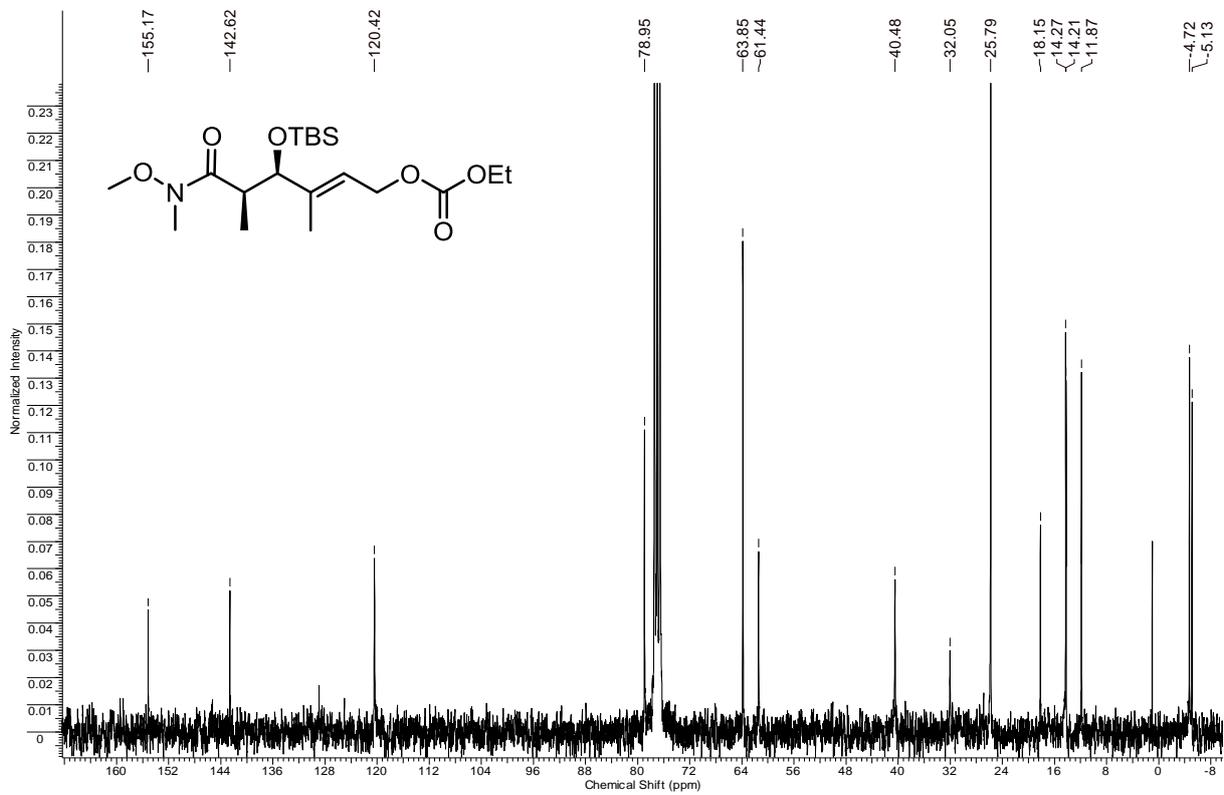
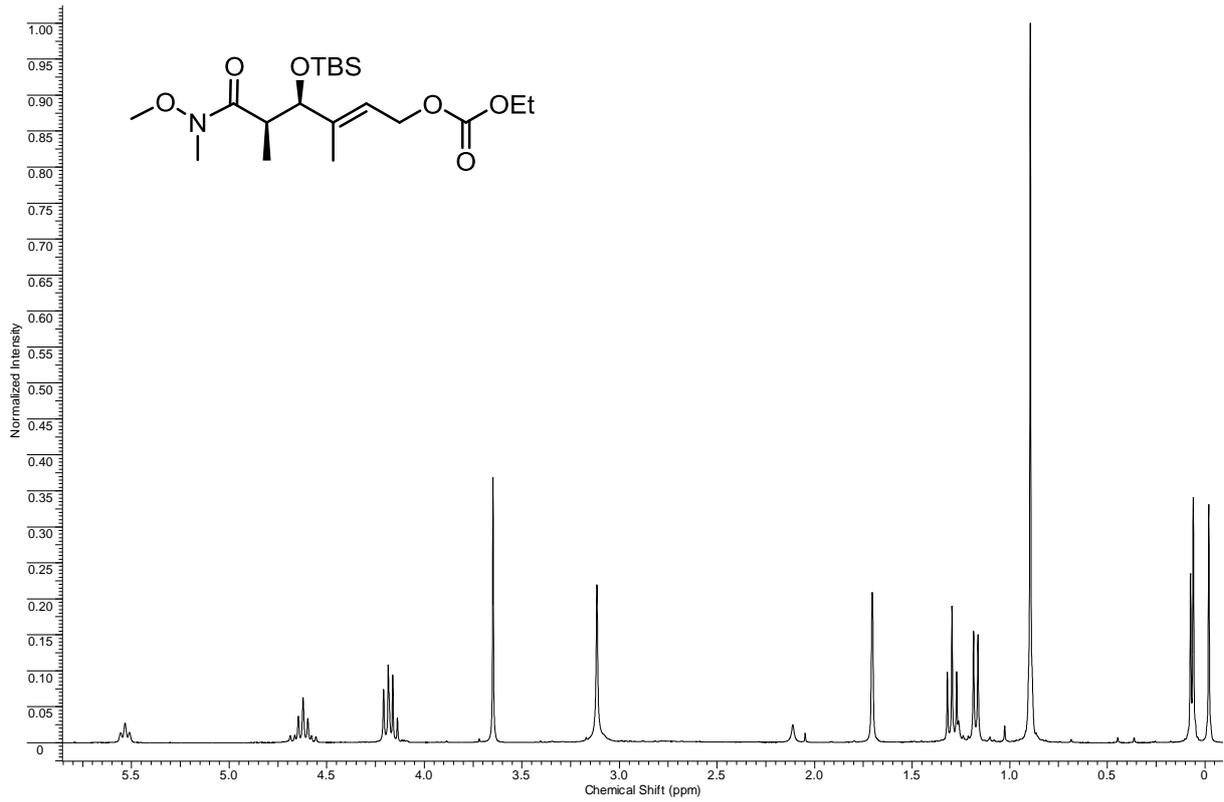
Spektrenanhang



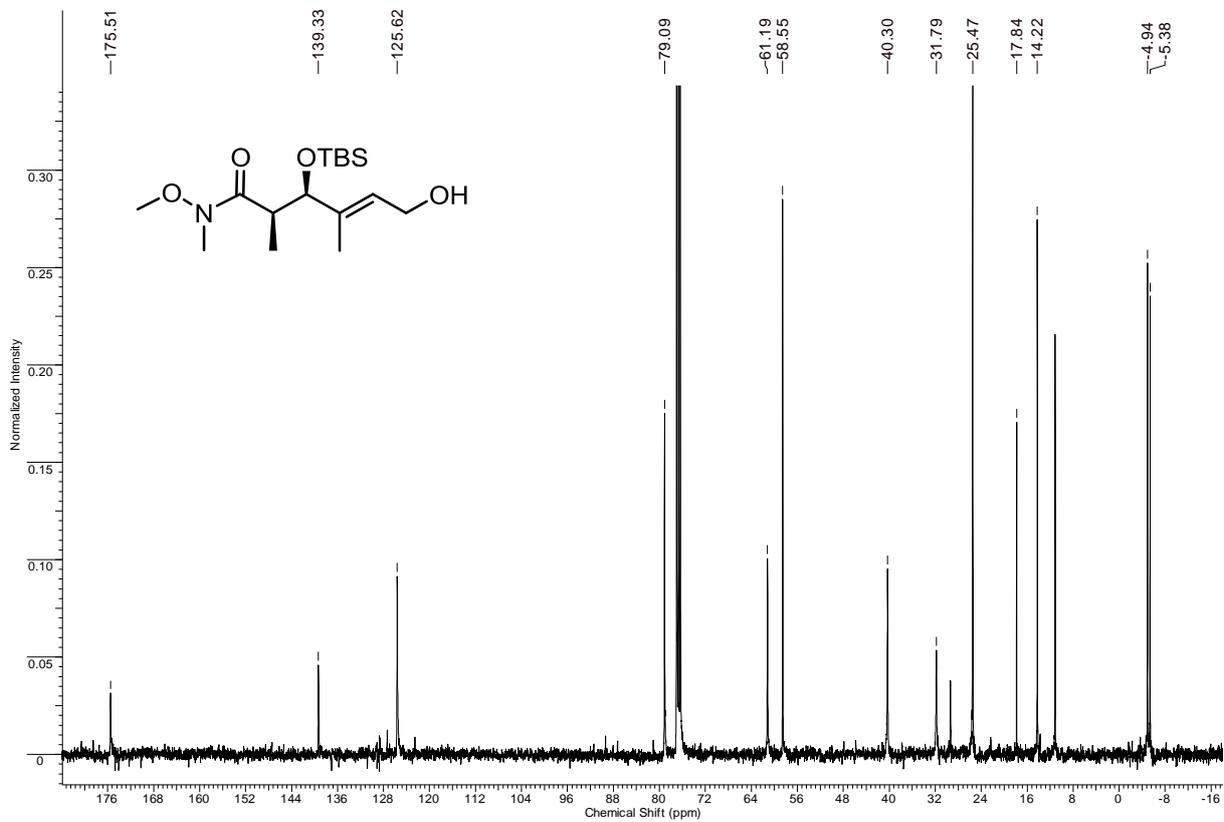
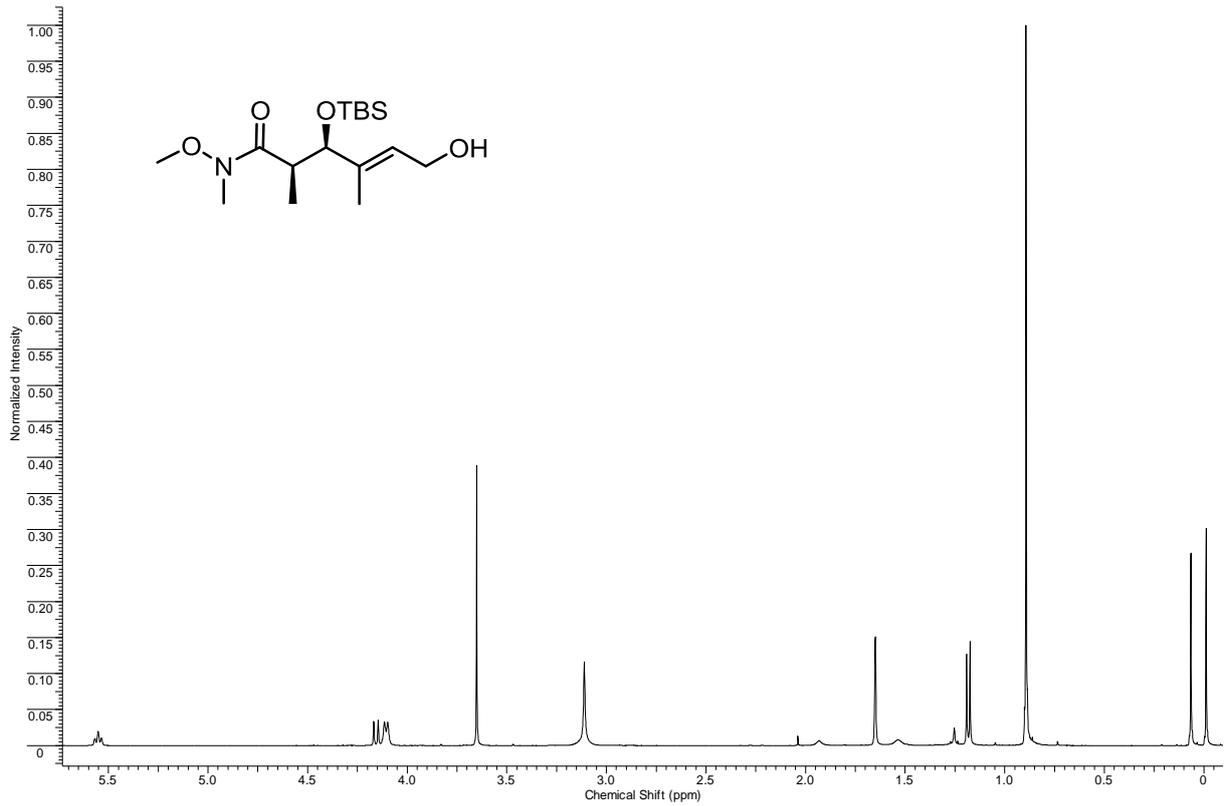
Spektrenanhang



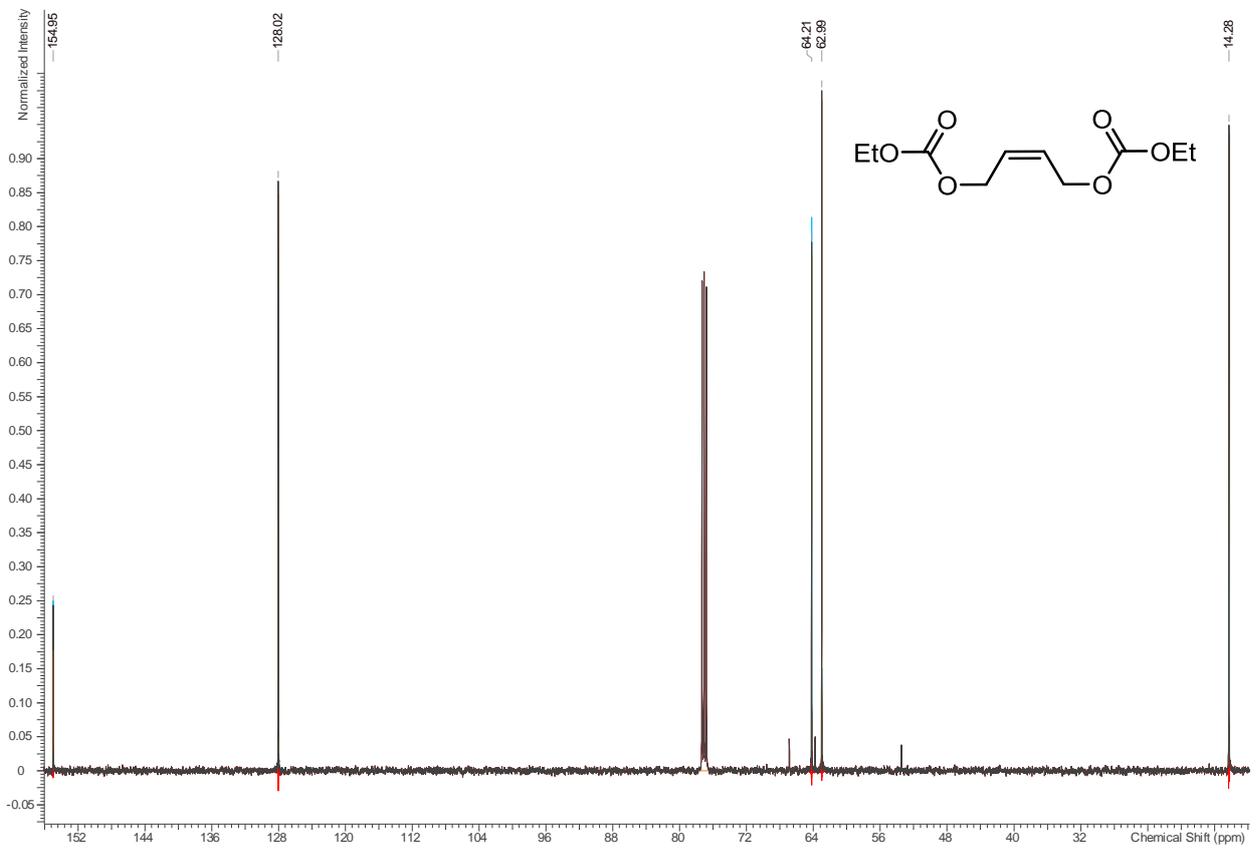
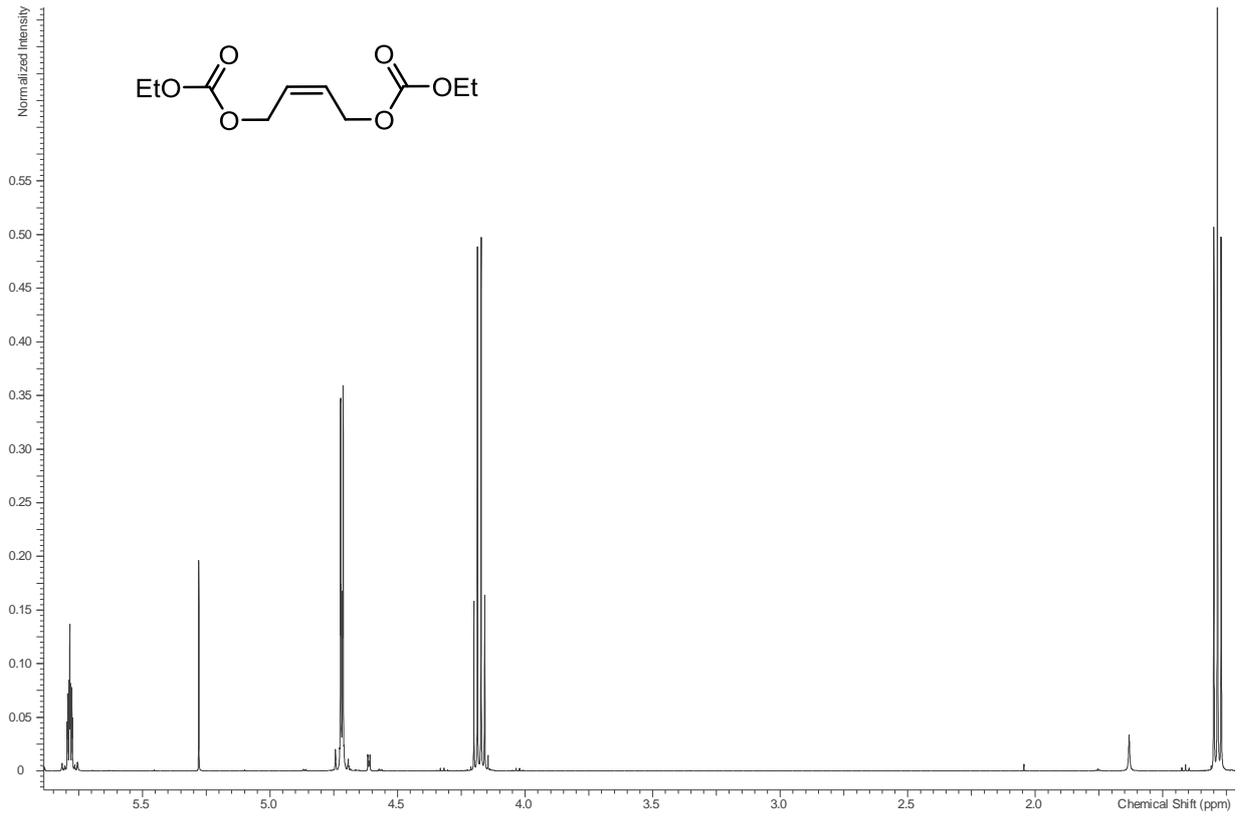
Spektrenanhang



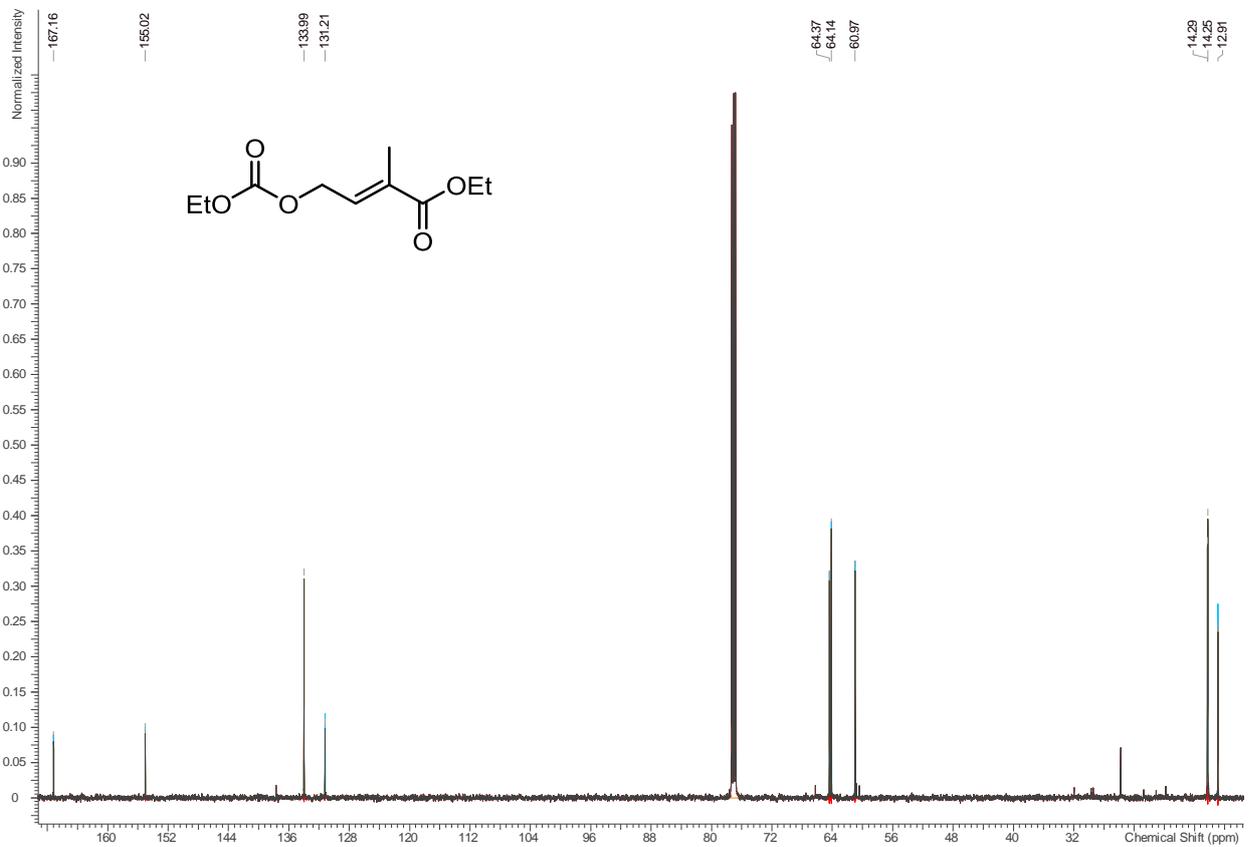
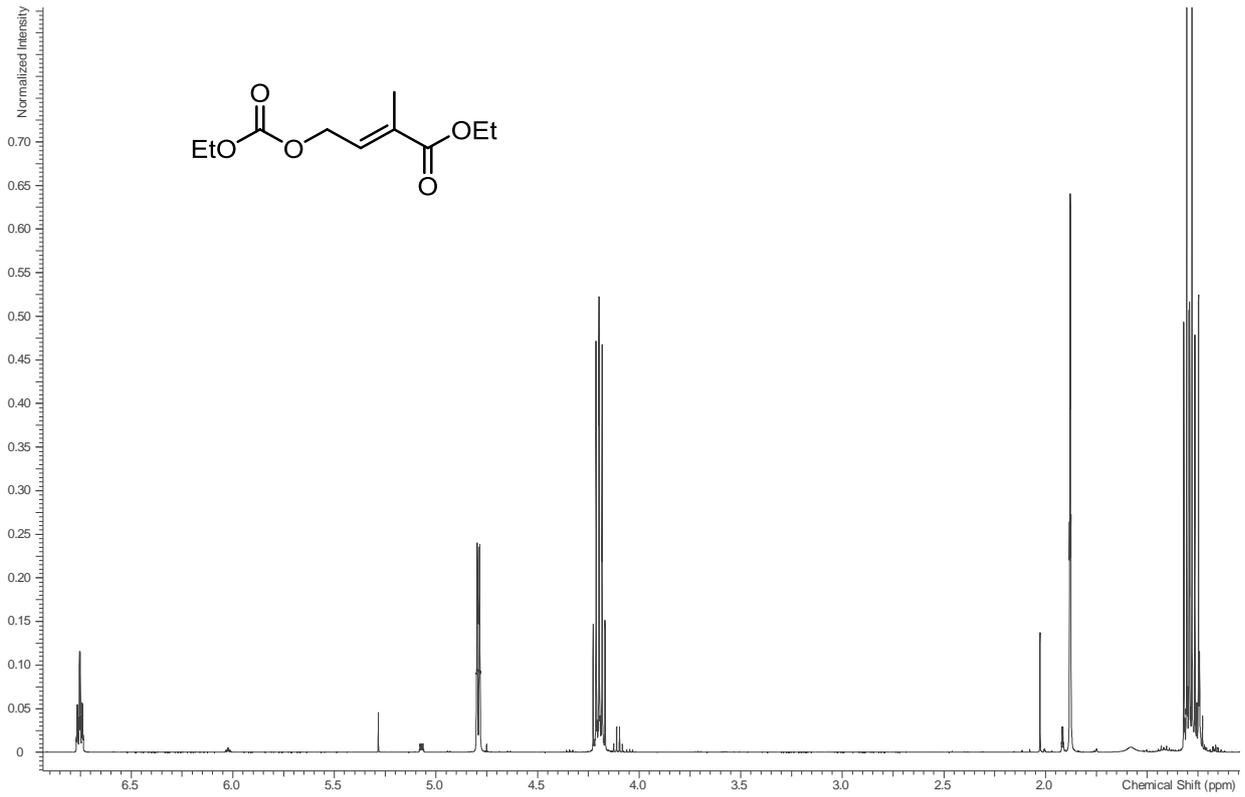
Spektrenanhang



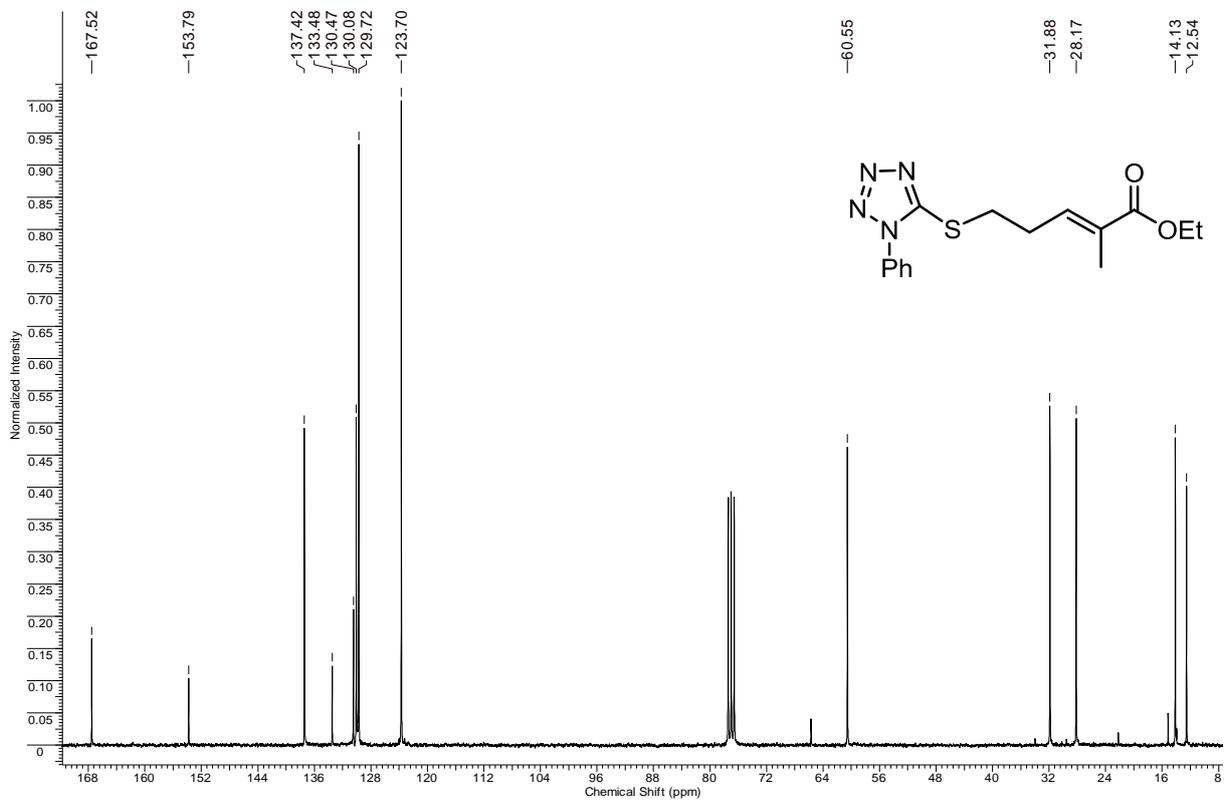
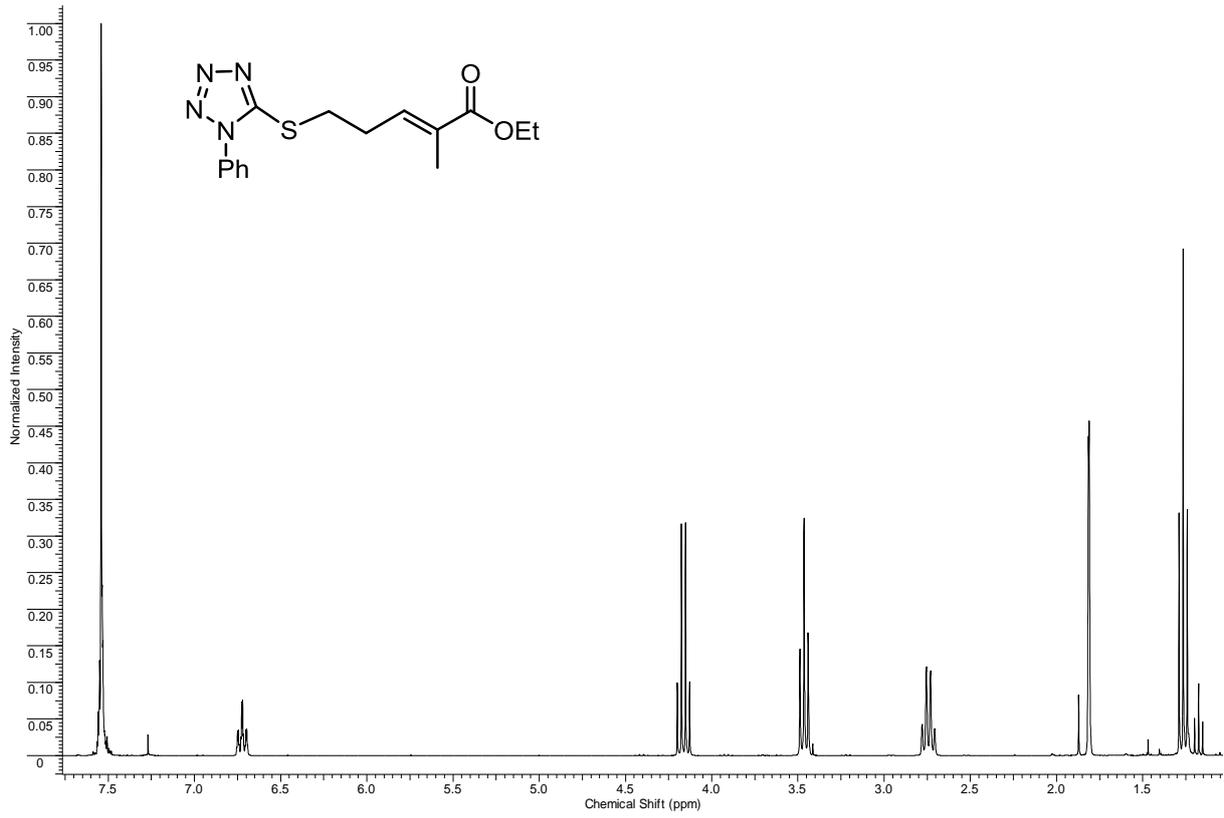
Spektrenanhang



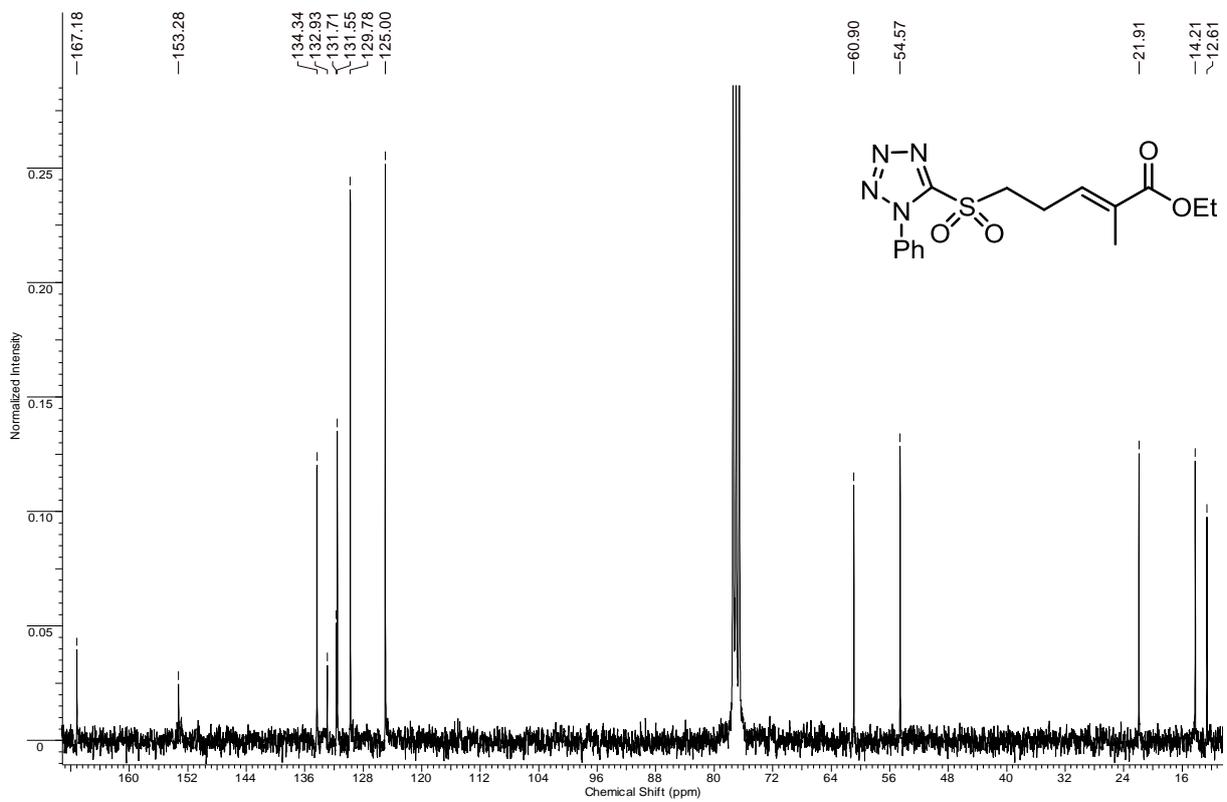
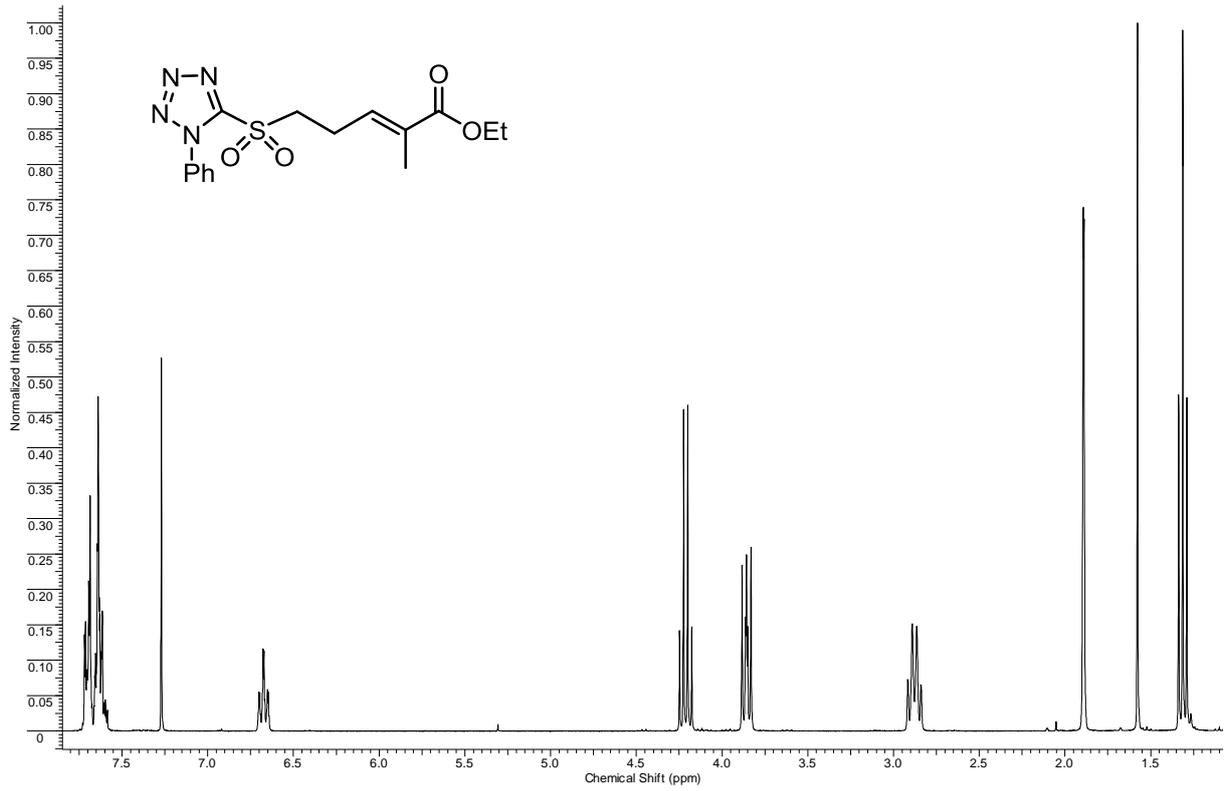
Spektrenanhang



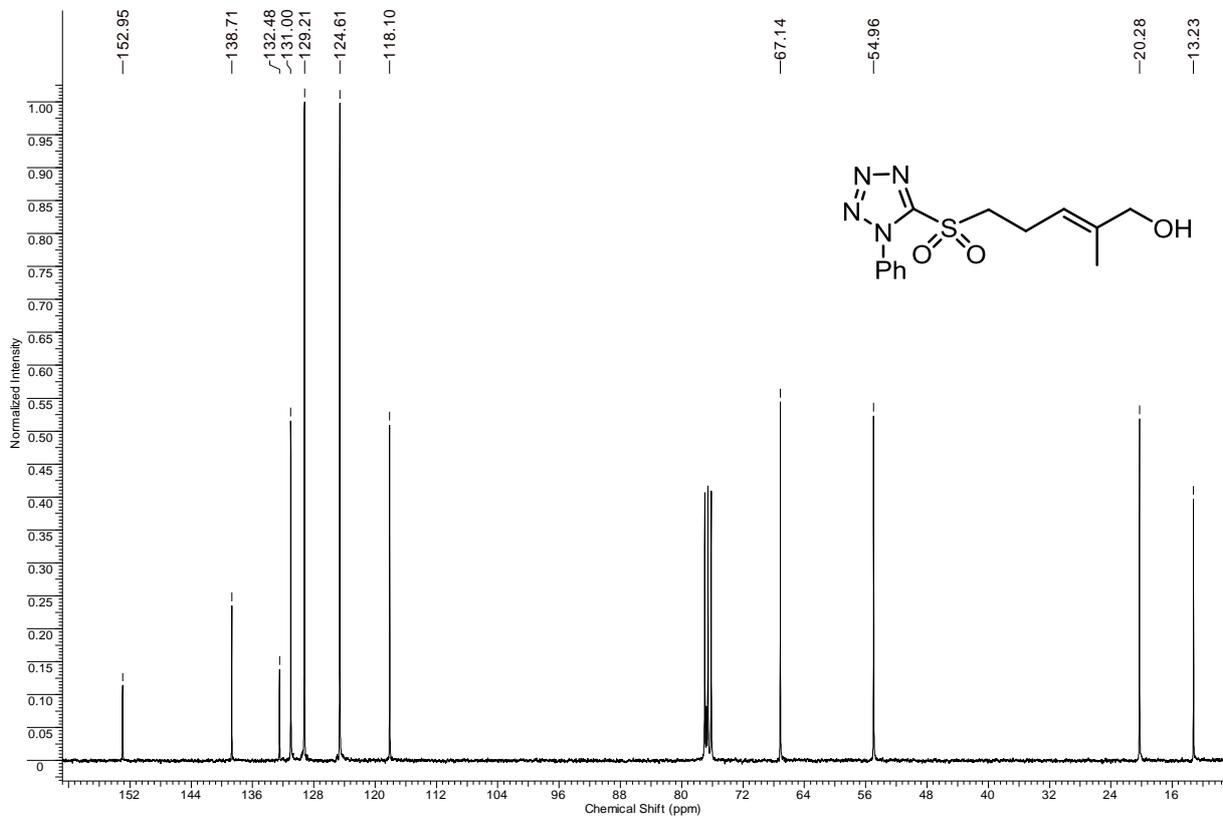
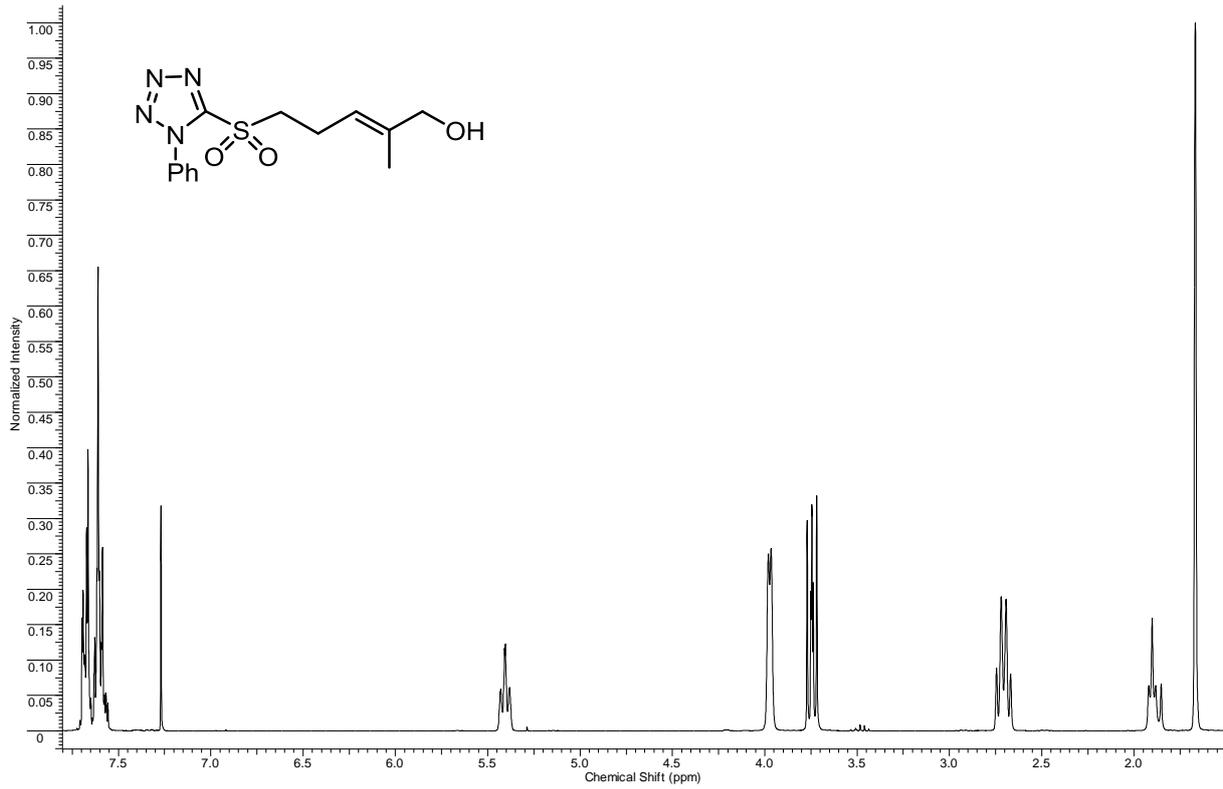
Spektrenanhang



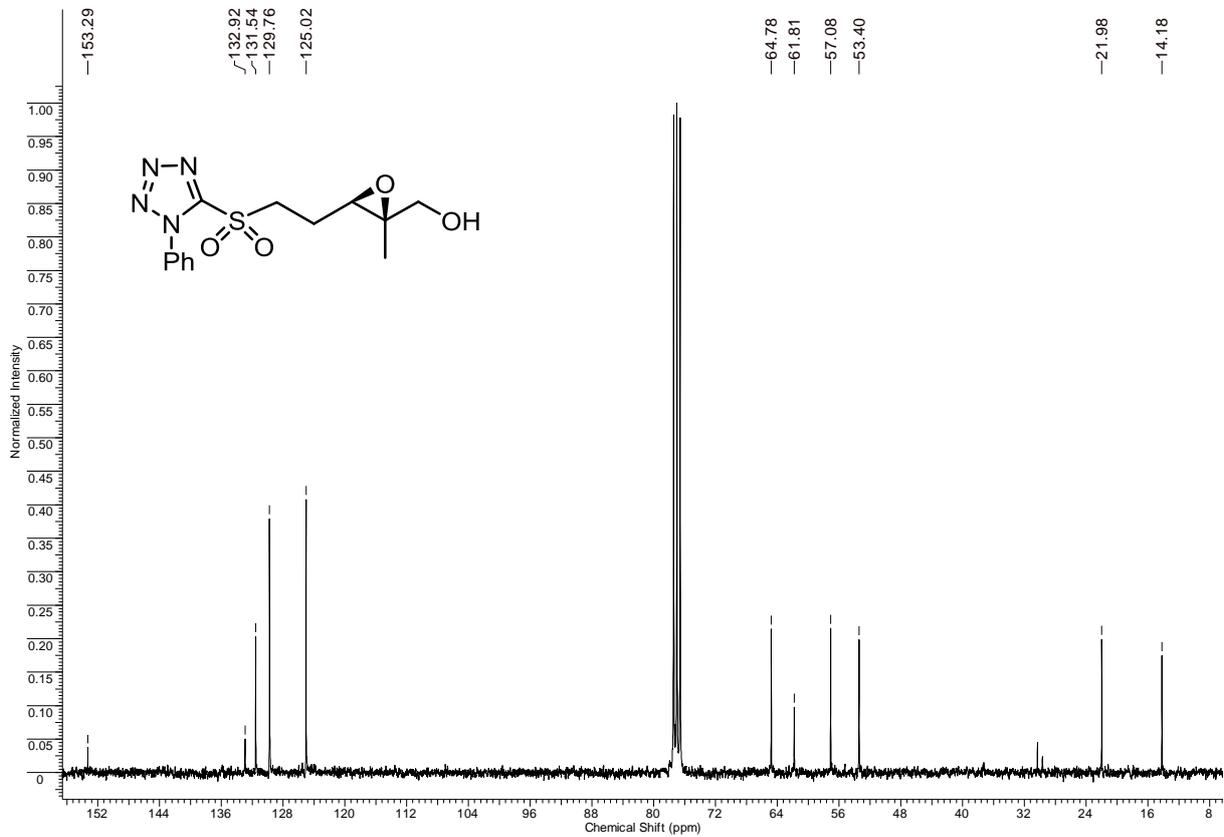
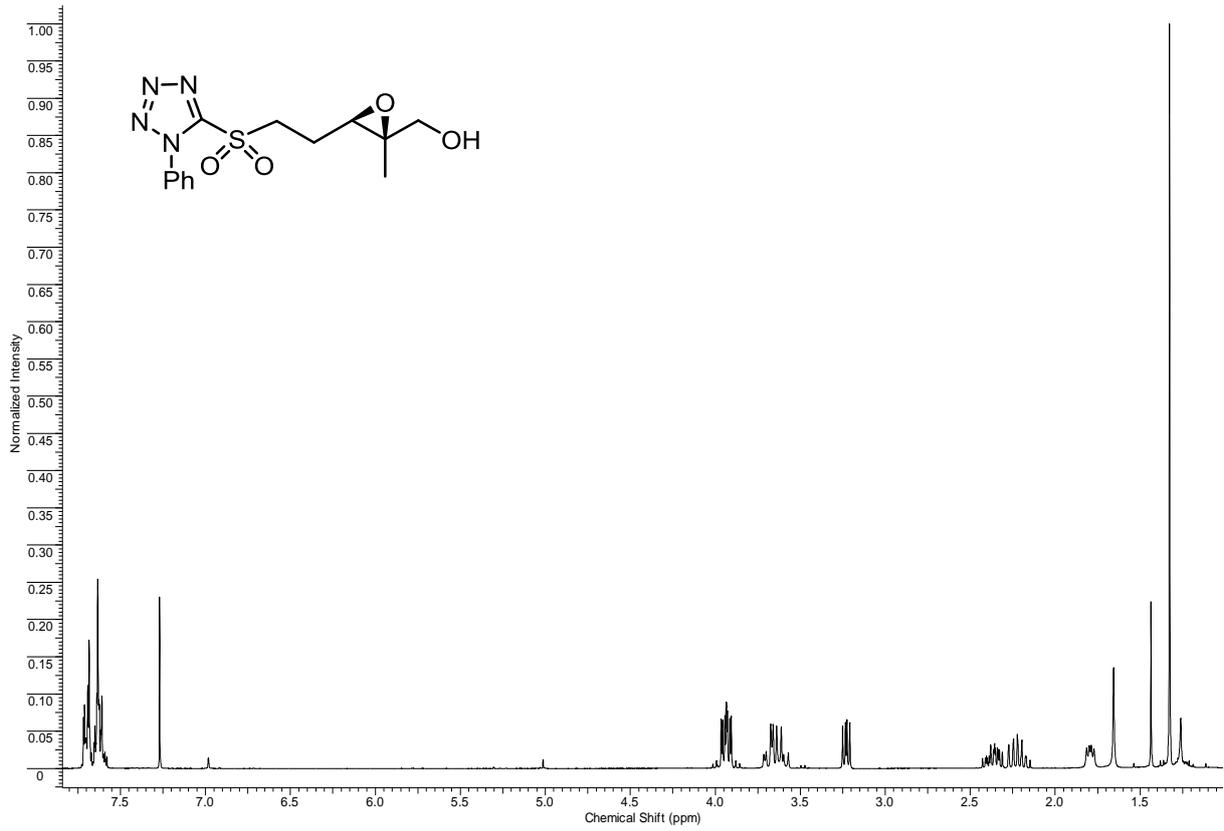
Spektrenanhang



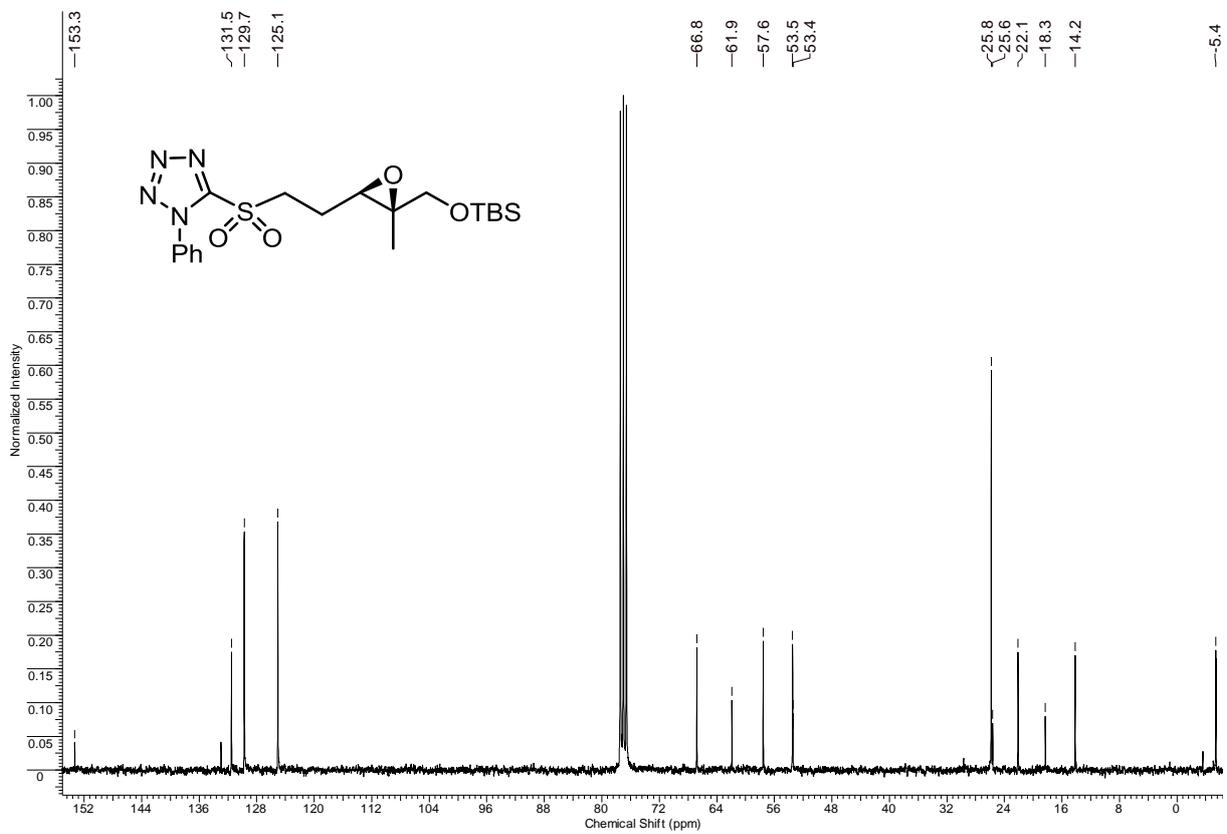
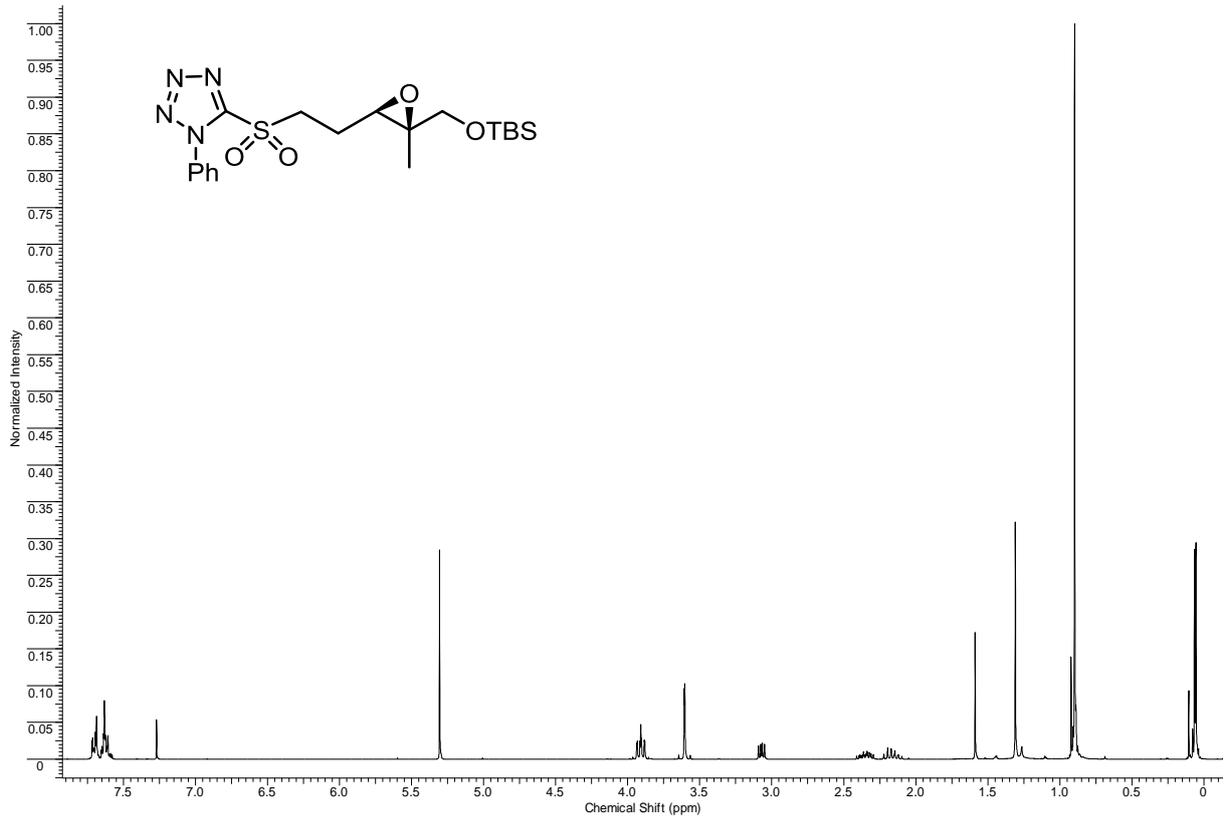
Spektrenanhang



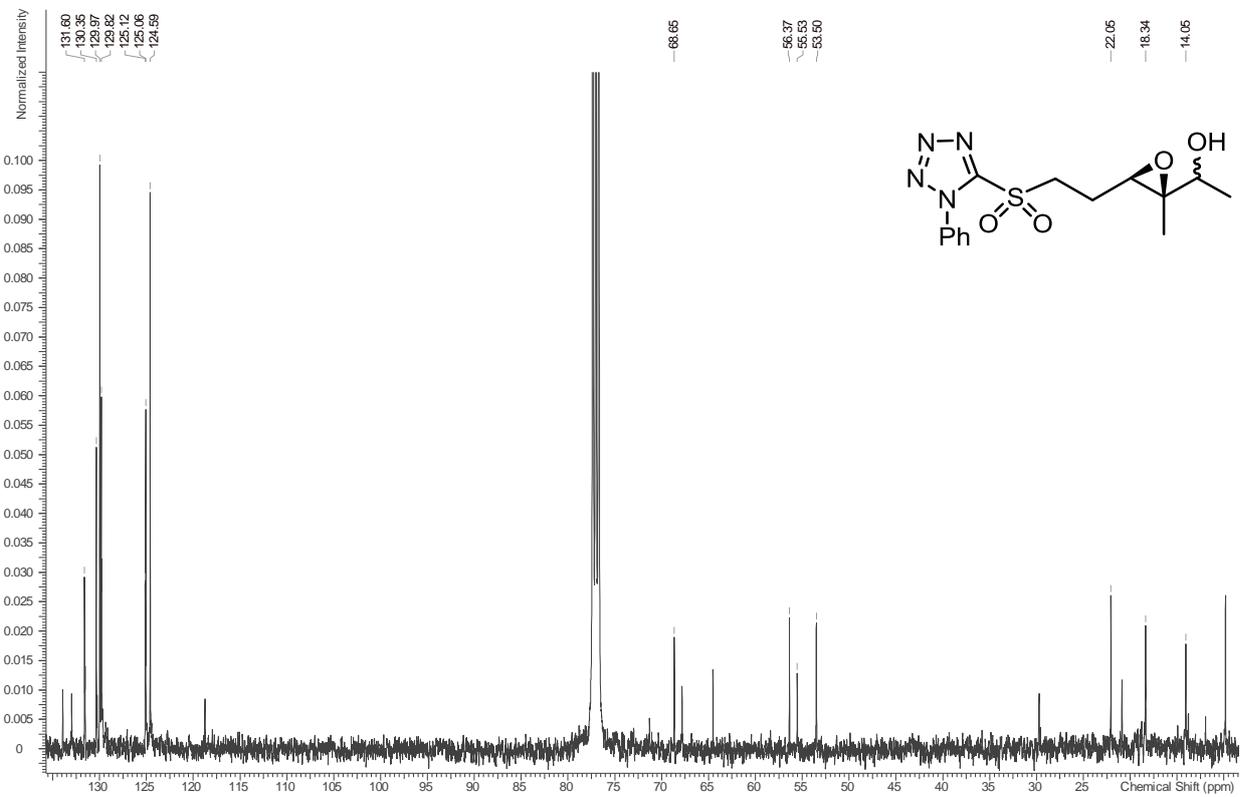
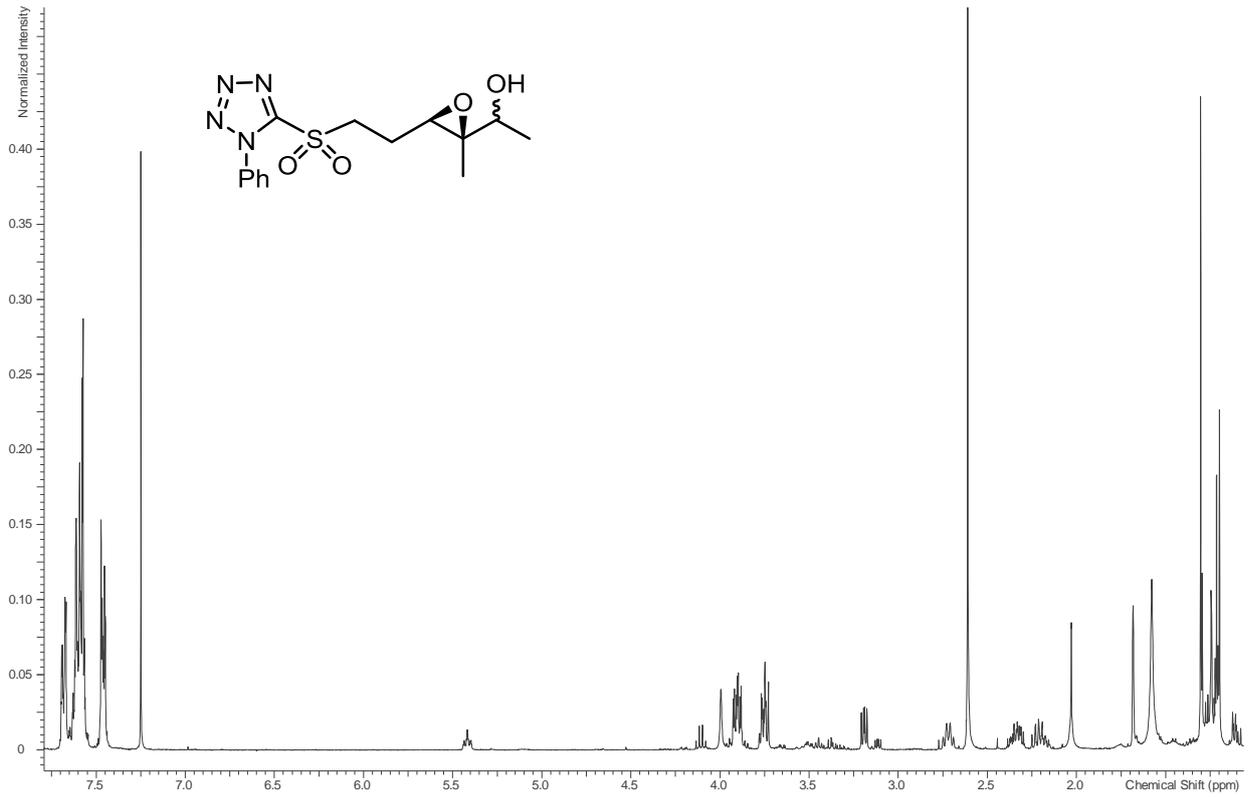
Spektrenanhang



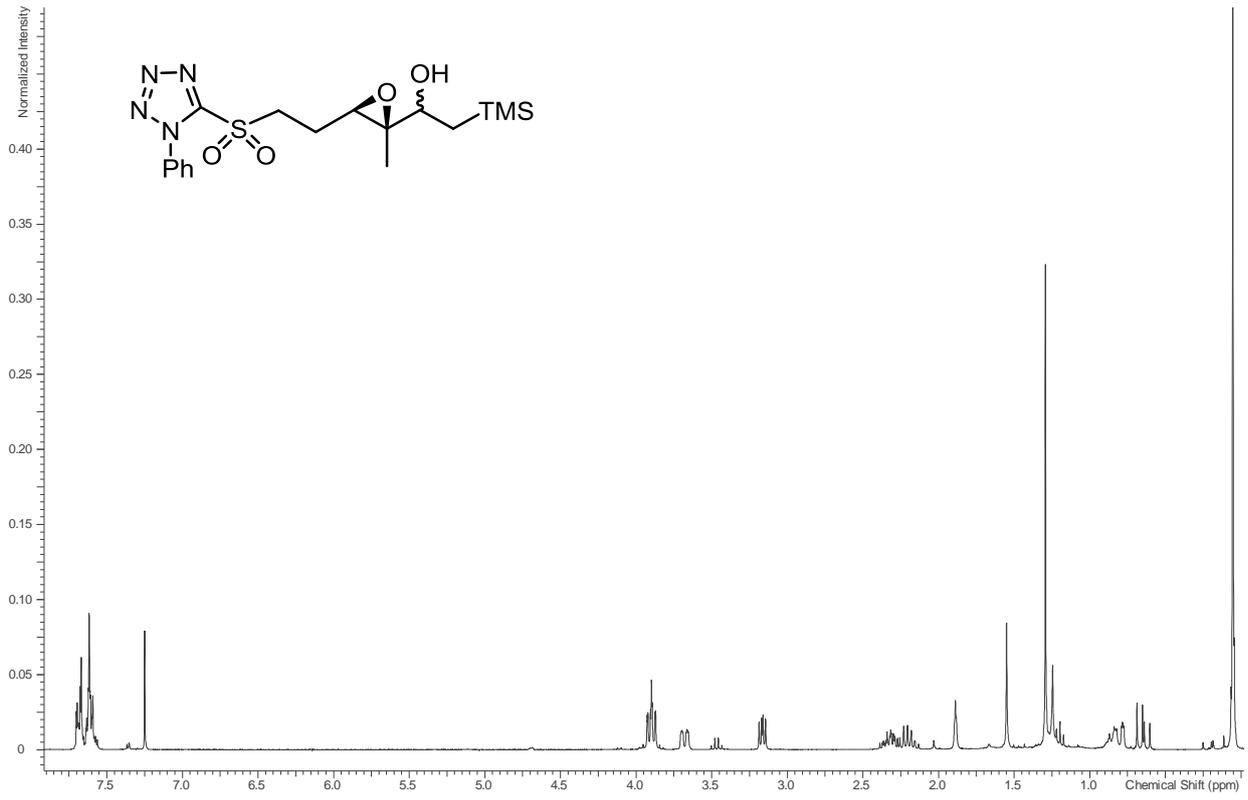
Spektrenanhang



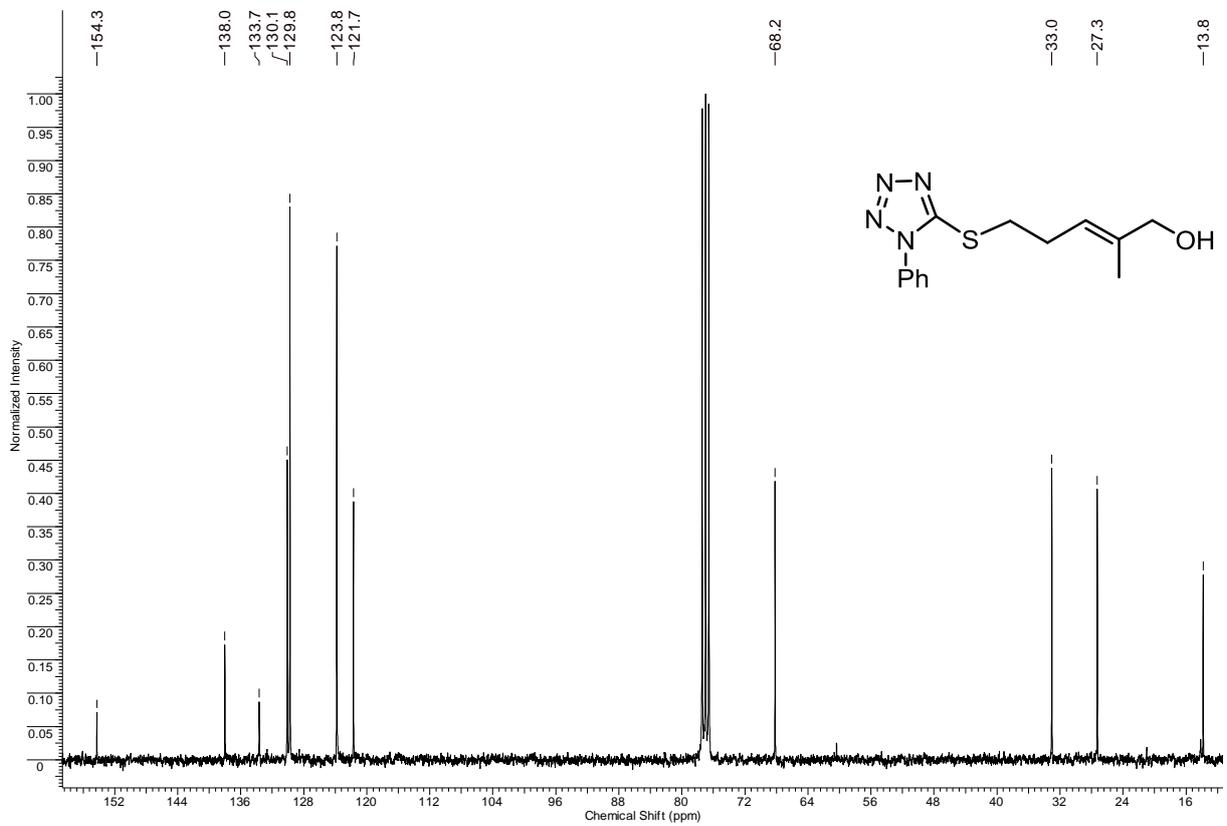
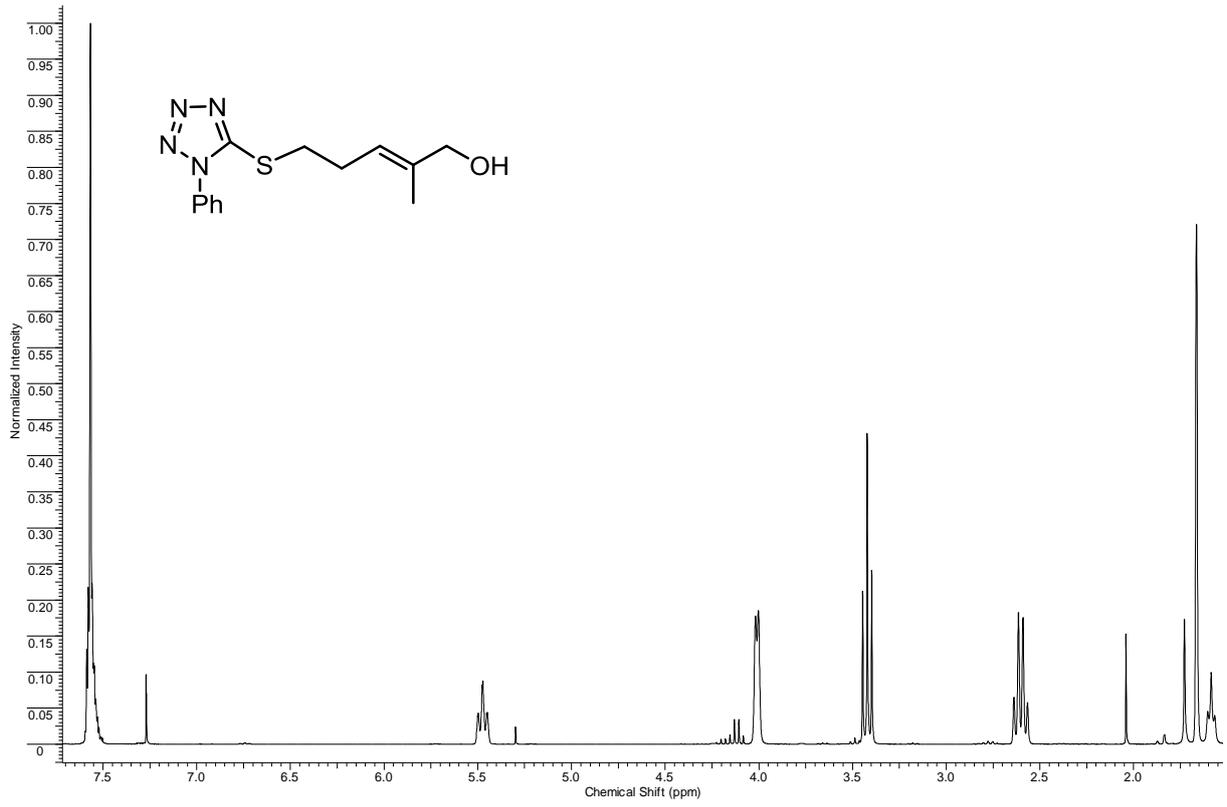
Spektrenanhang



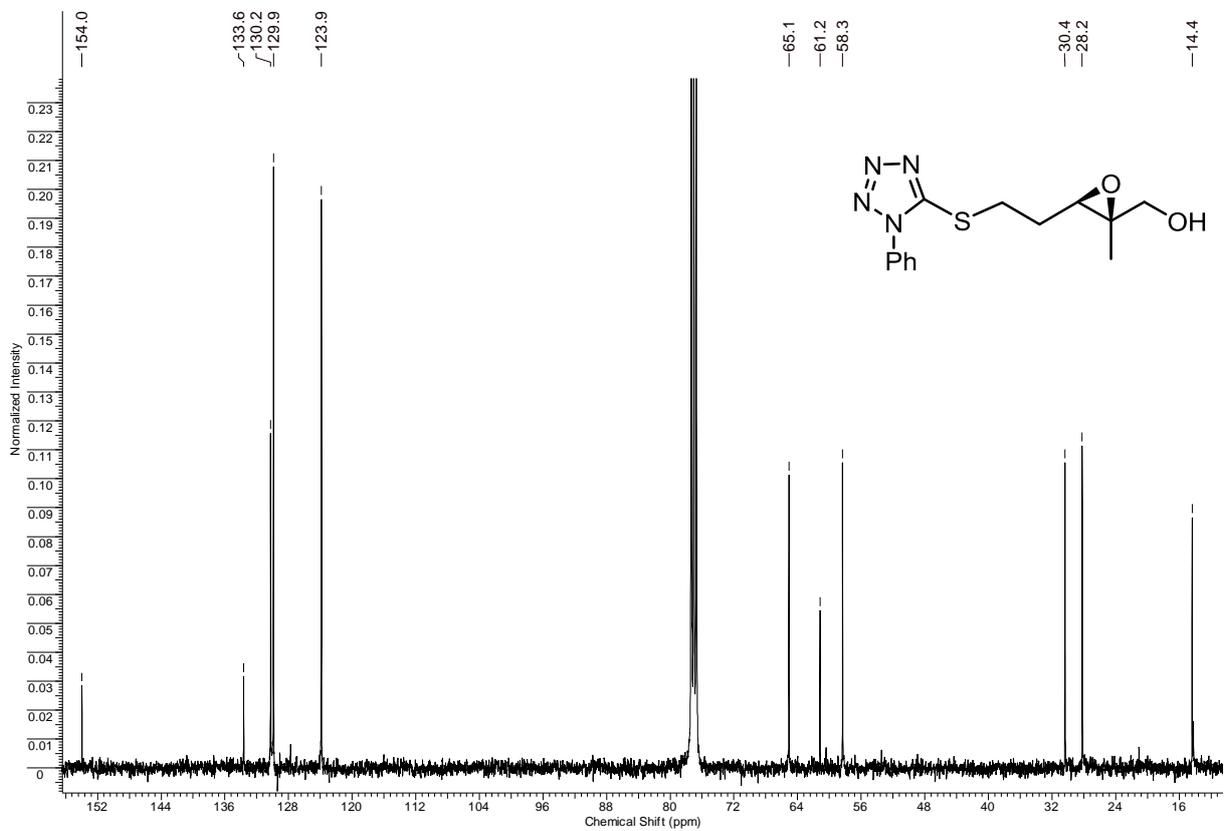
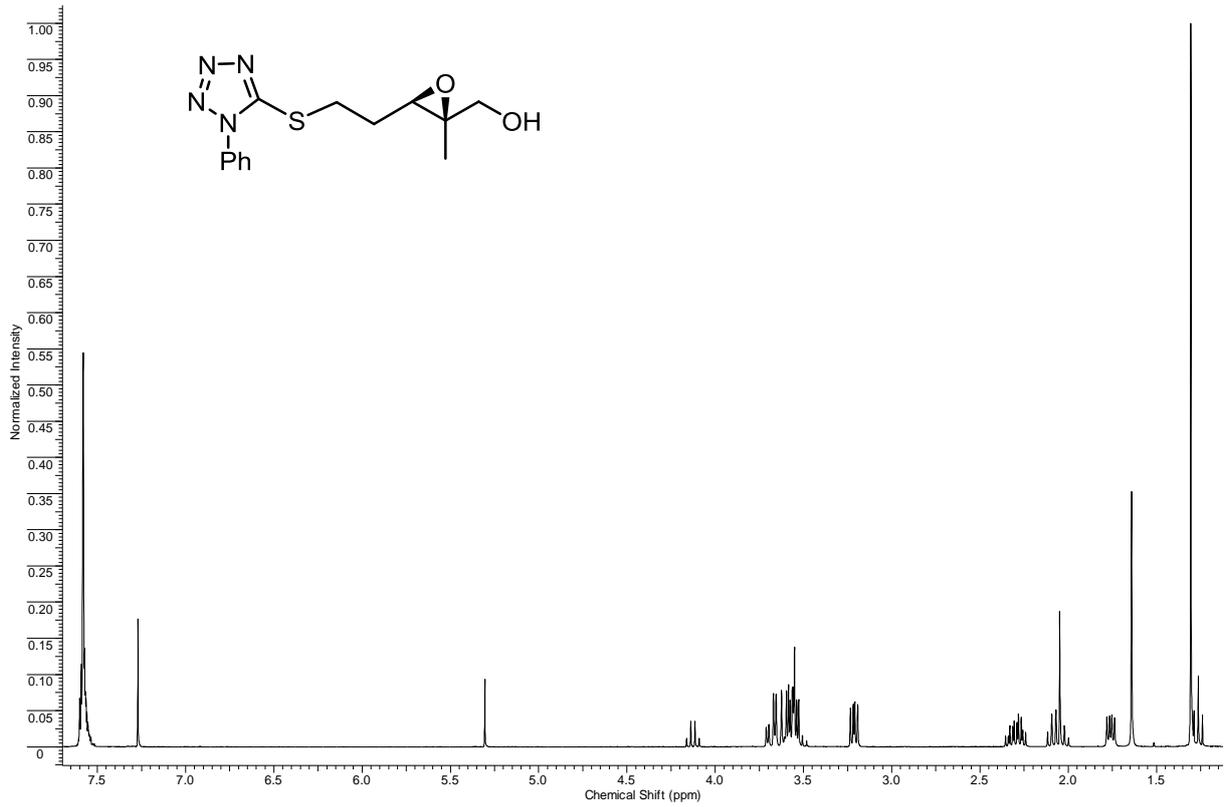
Spektrenanhang



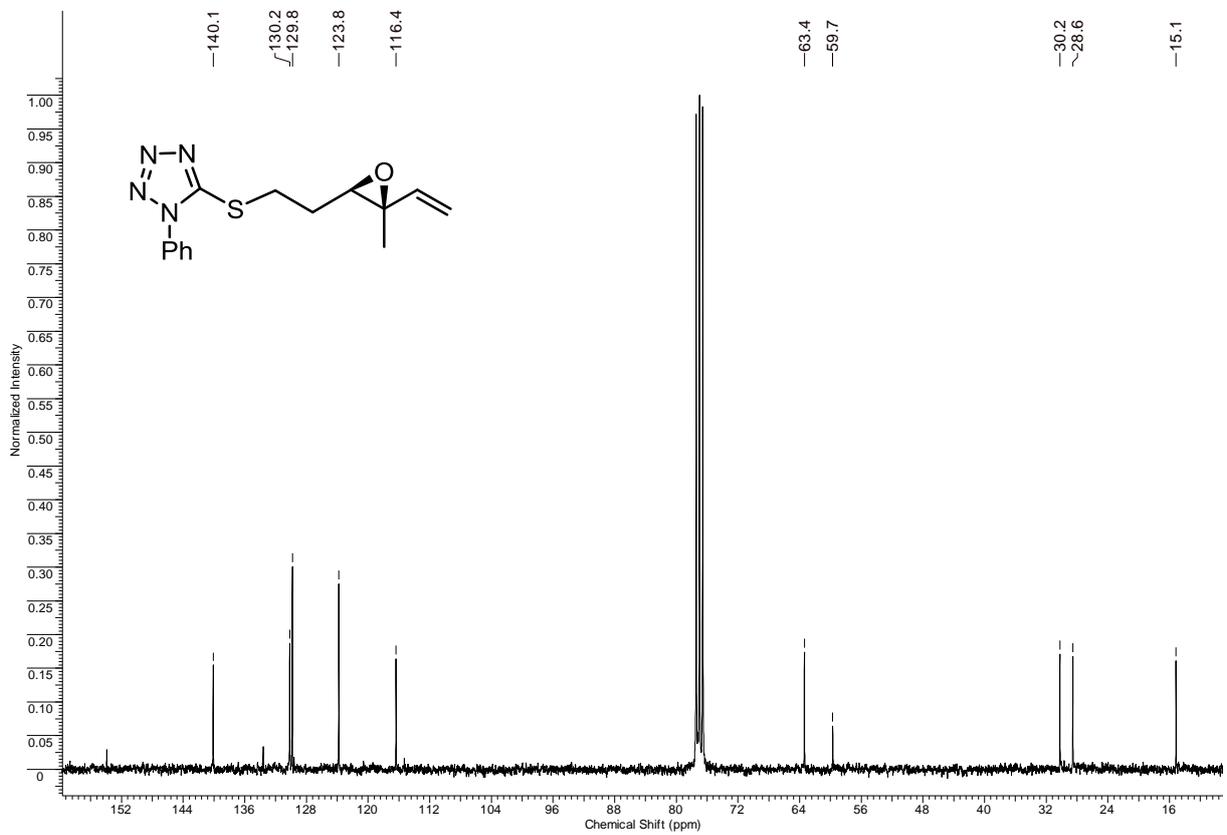
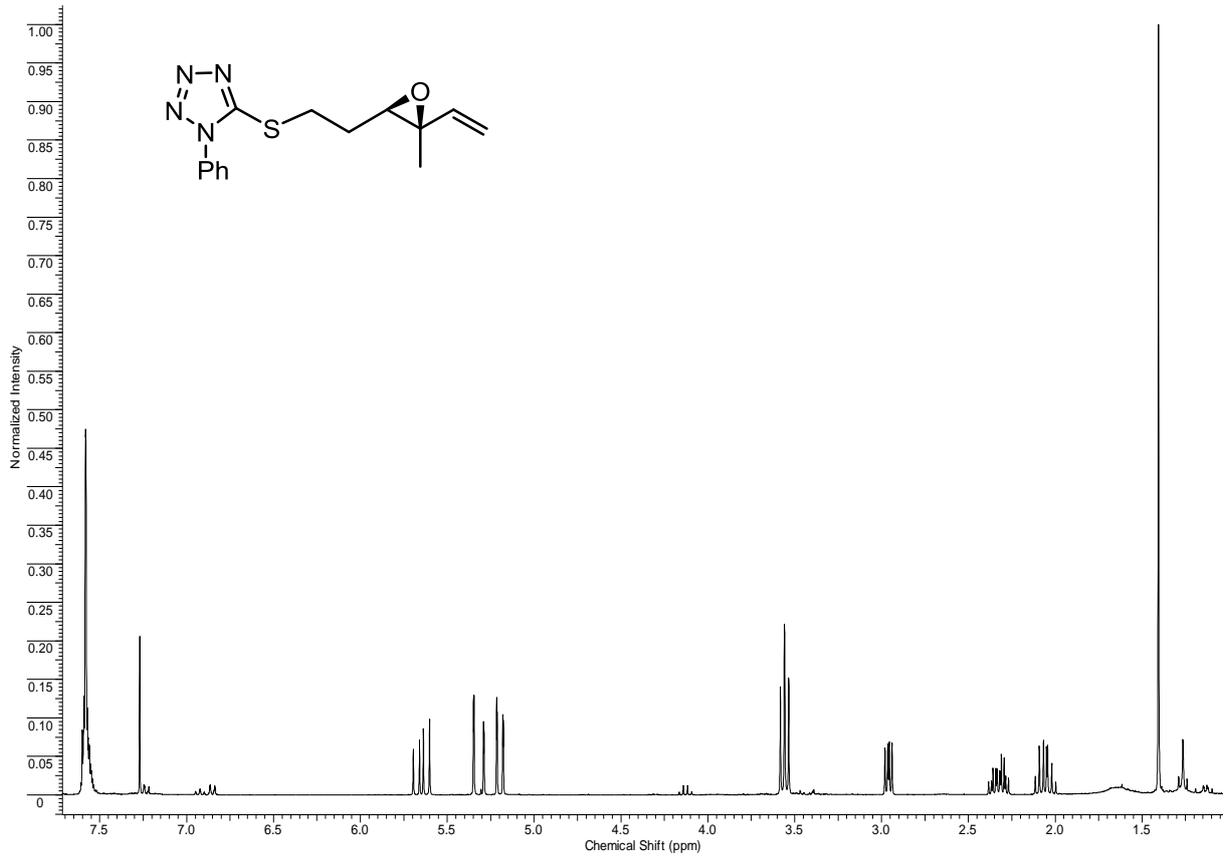
Spektrenanhang



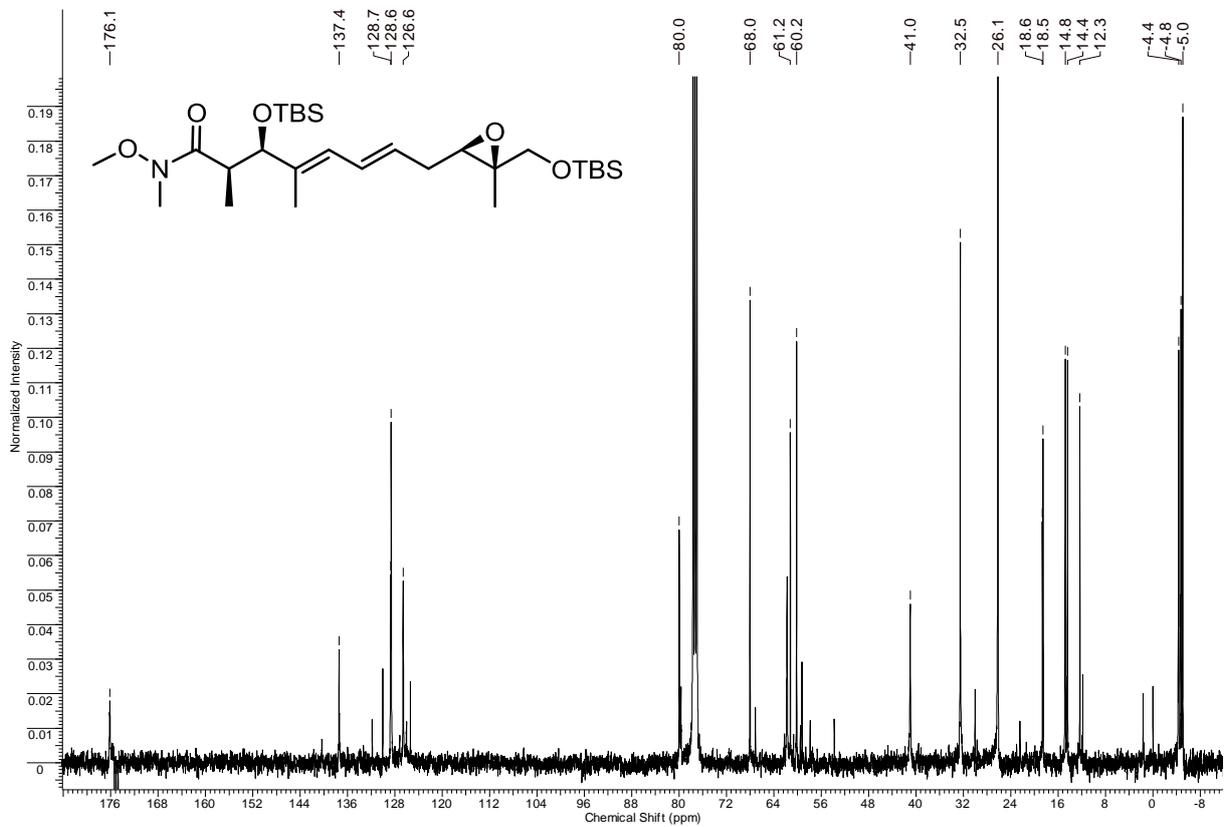
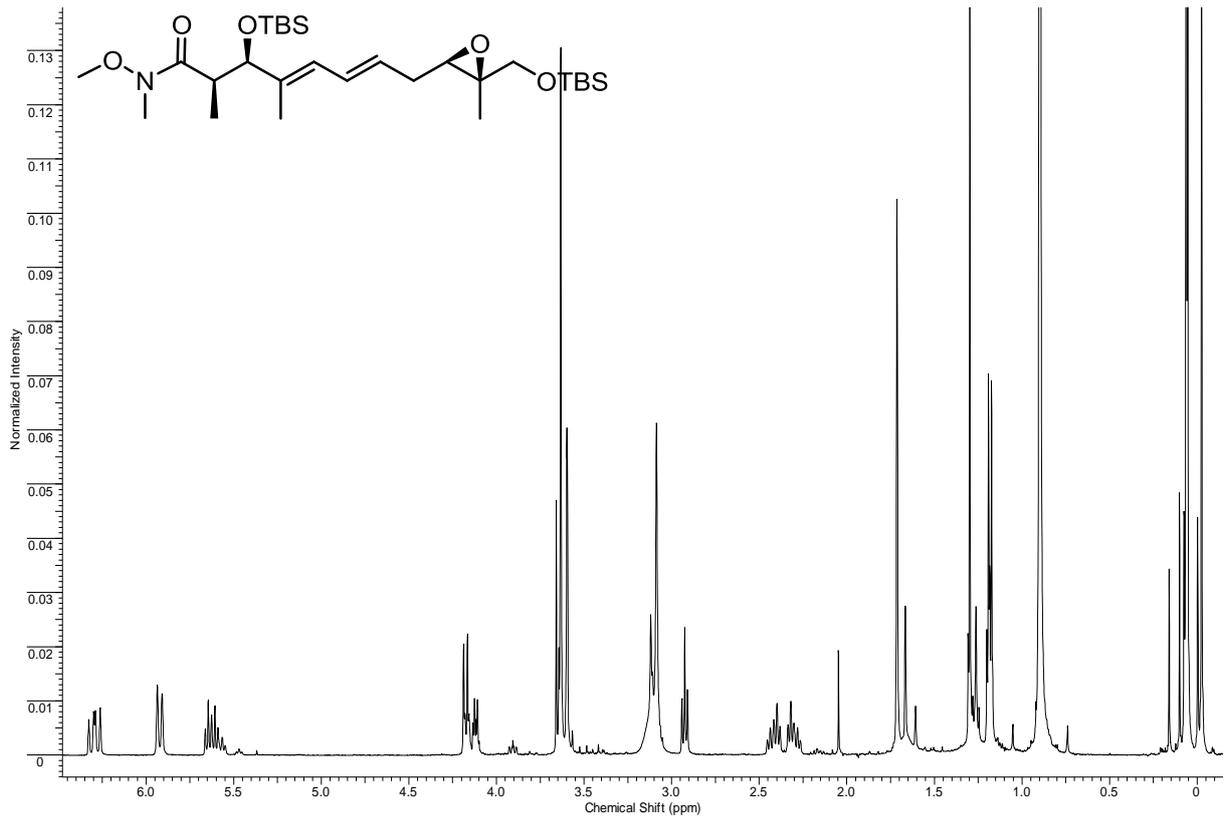
Spektrenanhang



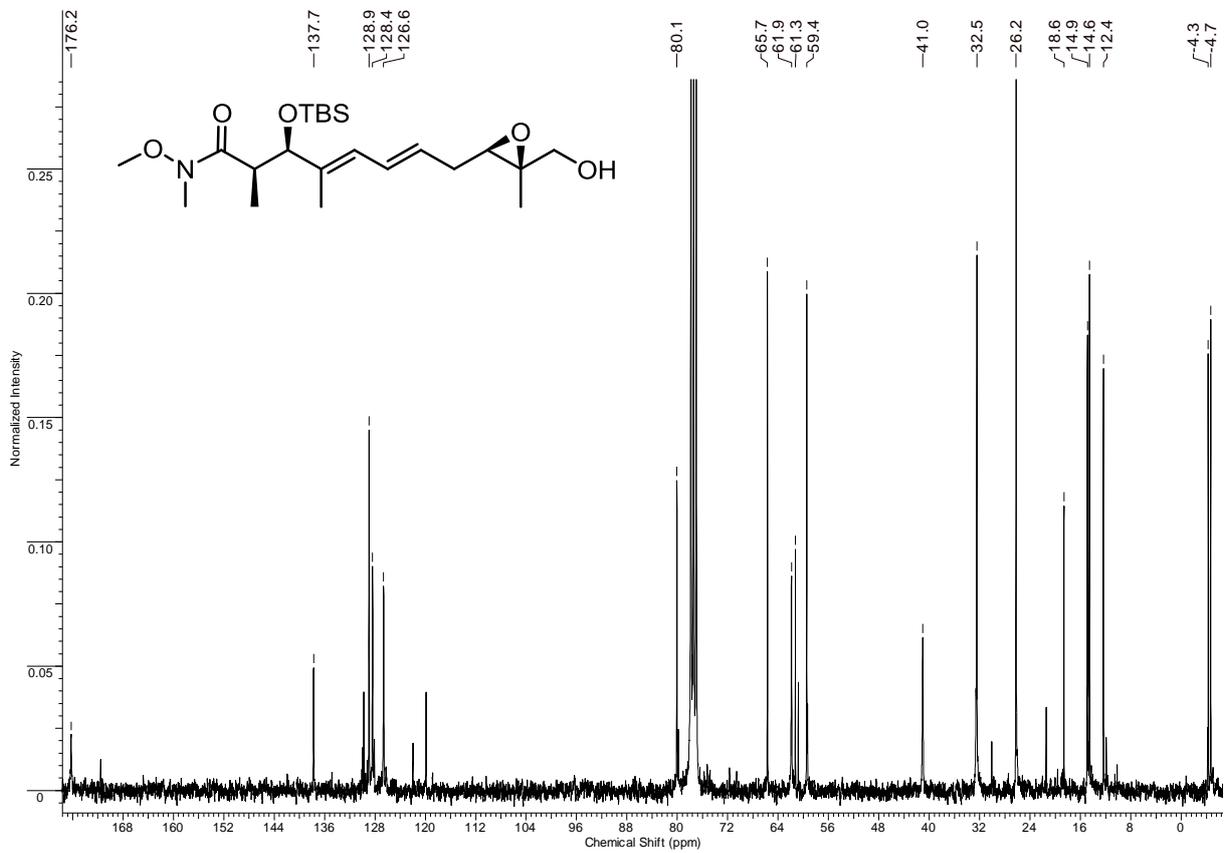
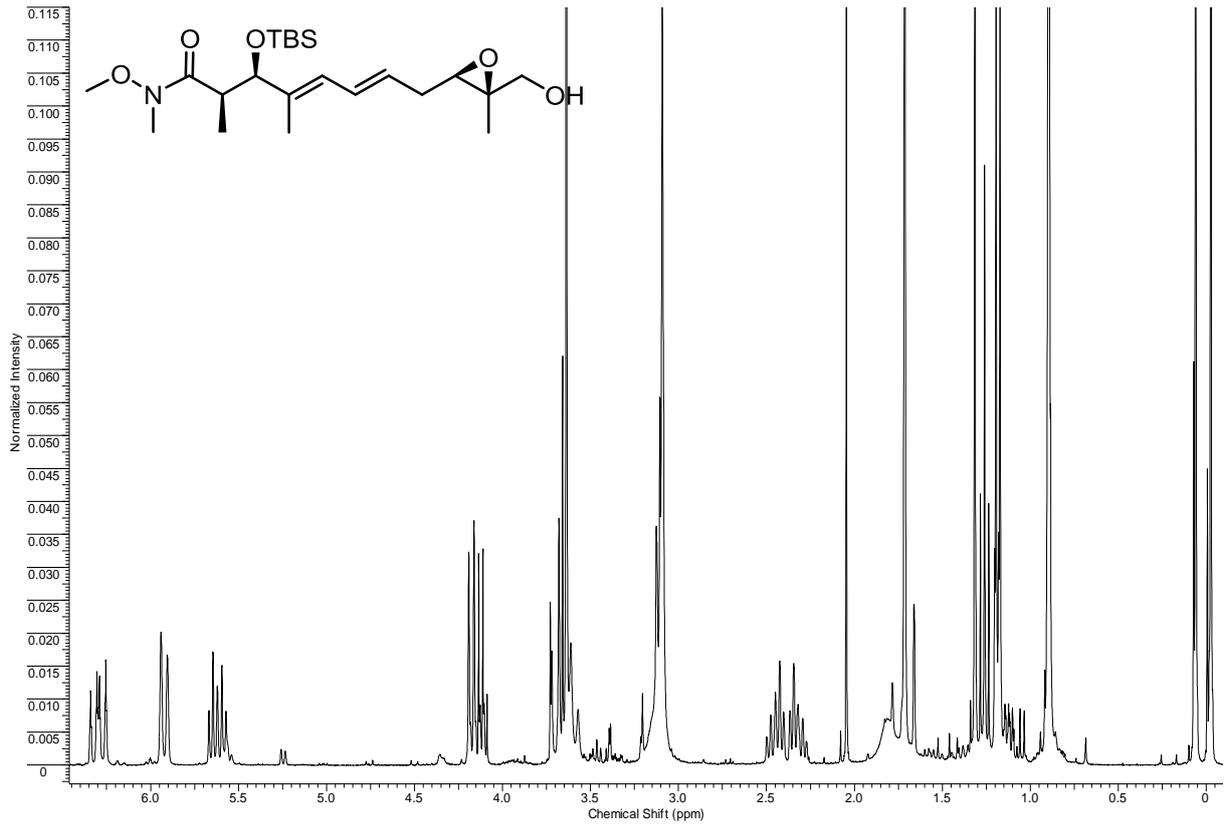
Spektrenanhang



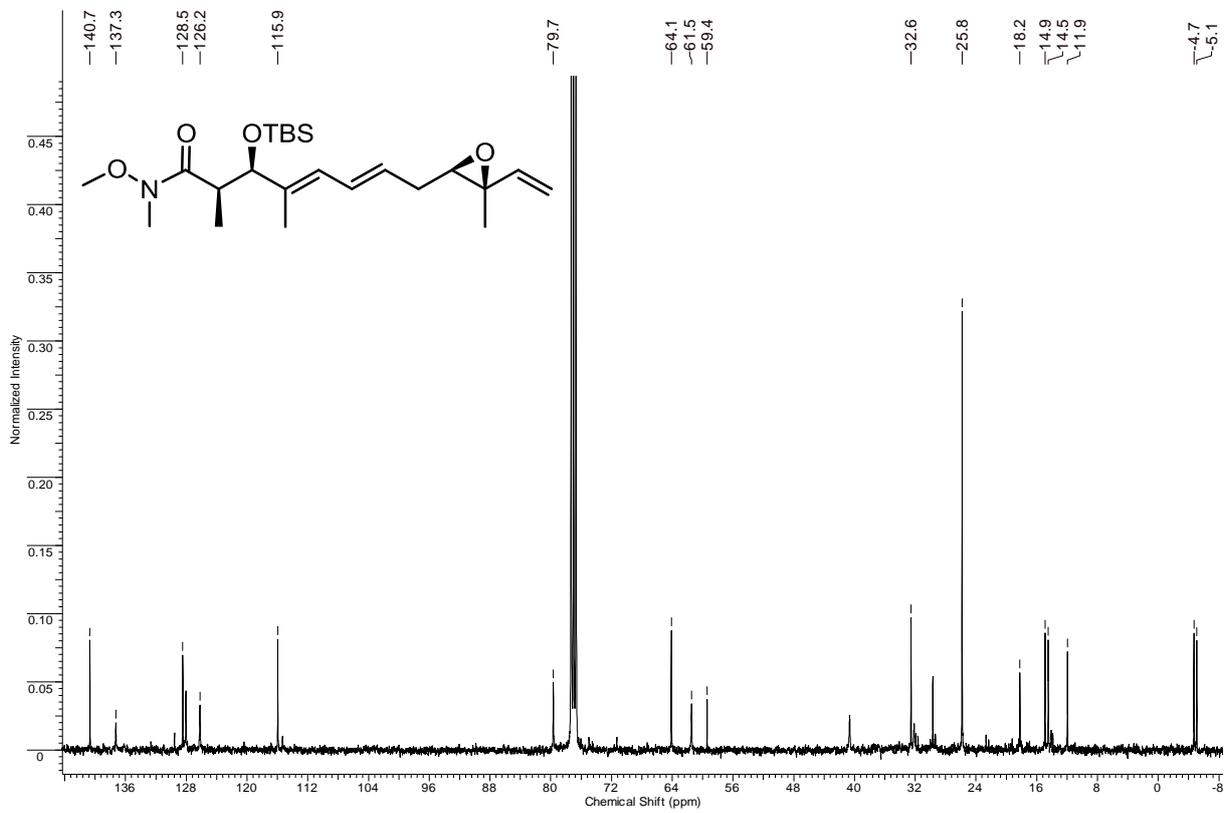
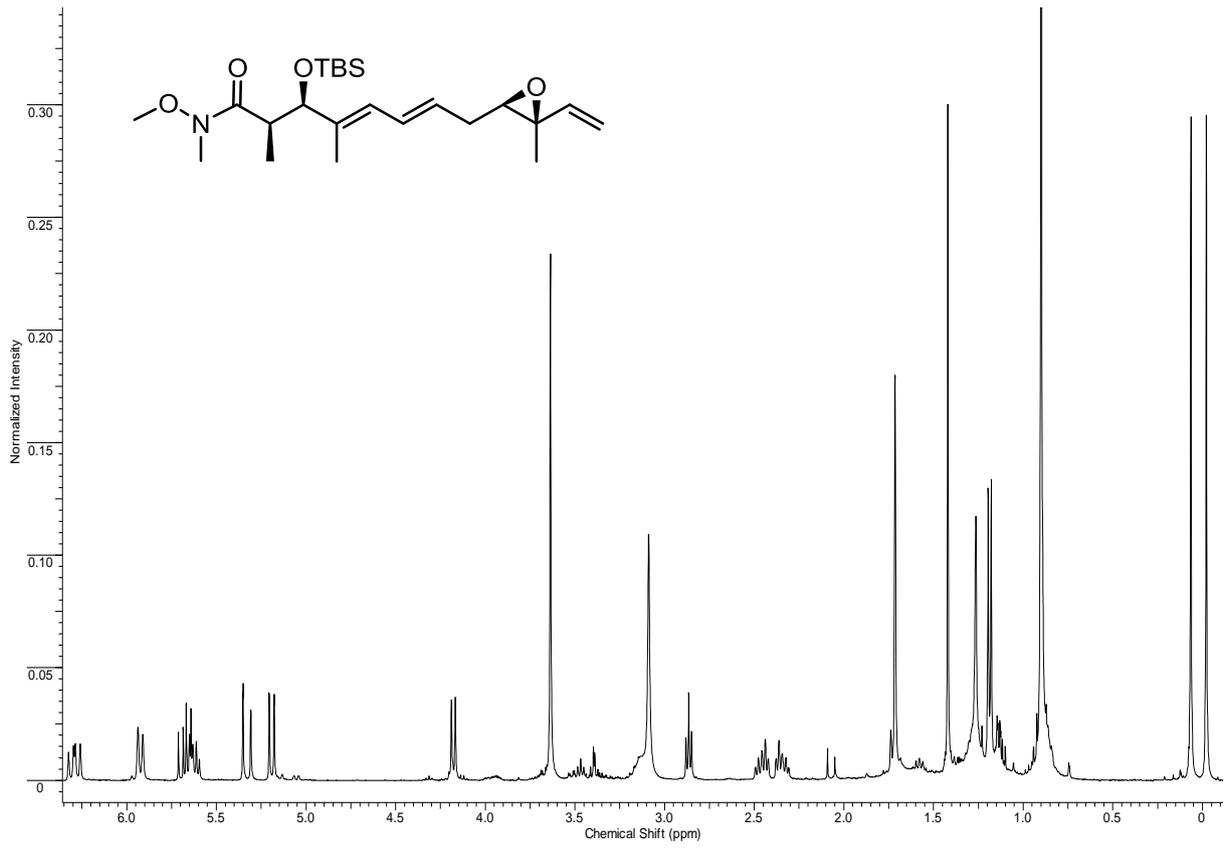
Spektrenanhang



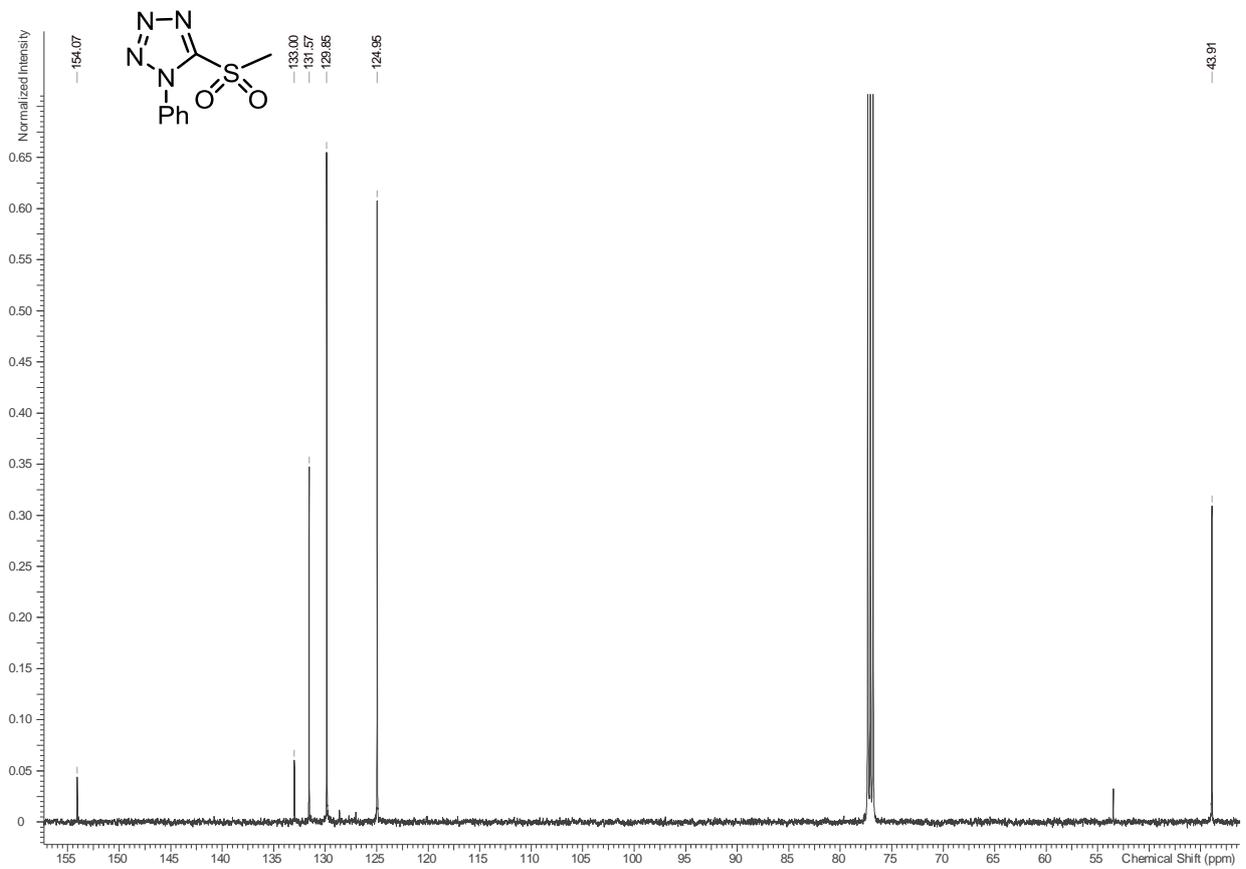
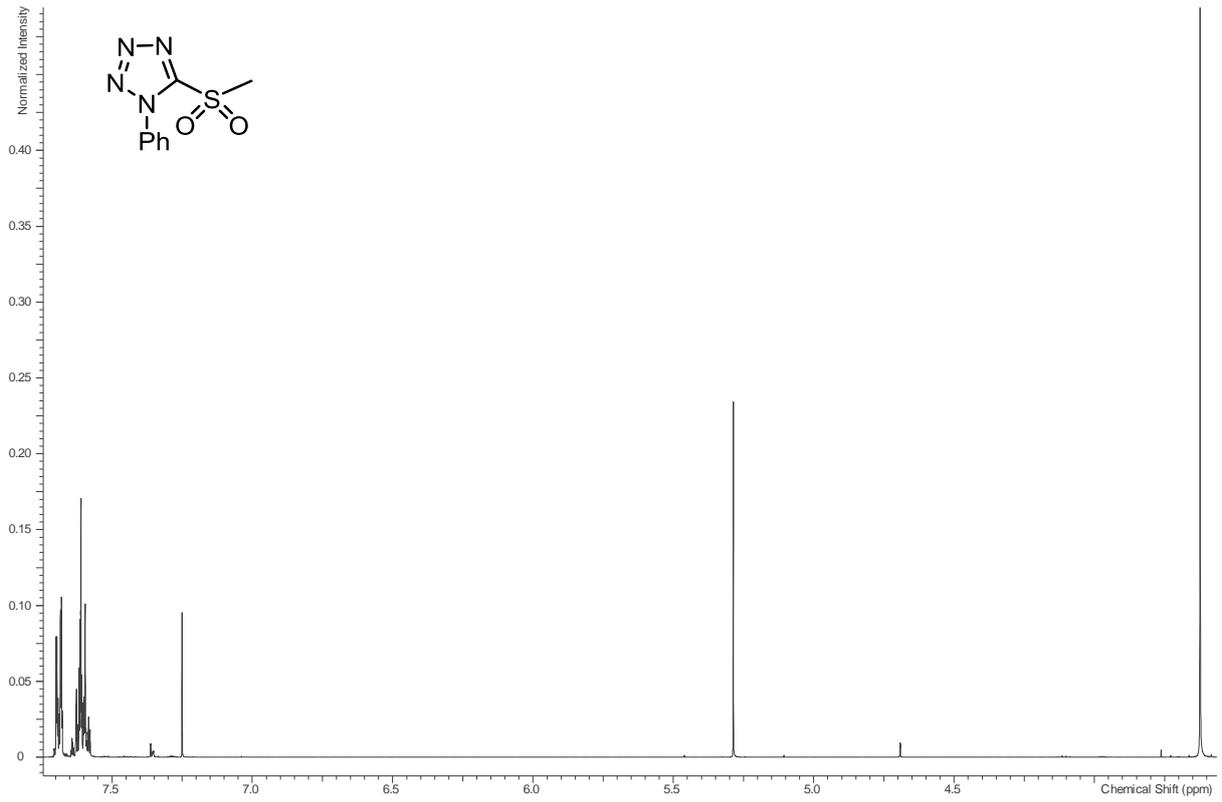
Spektrenanhang



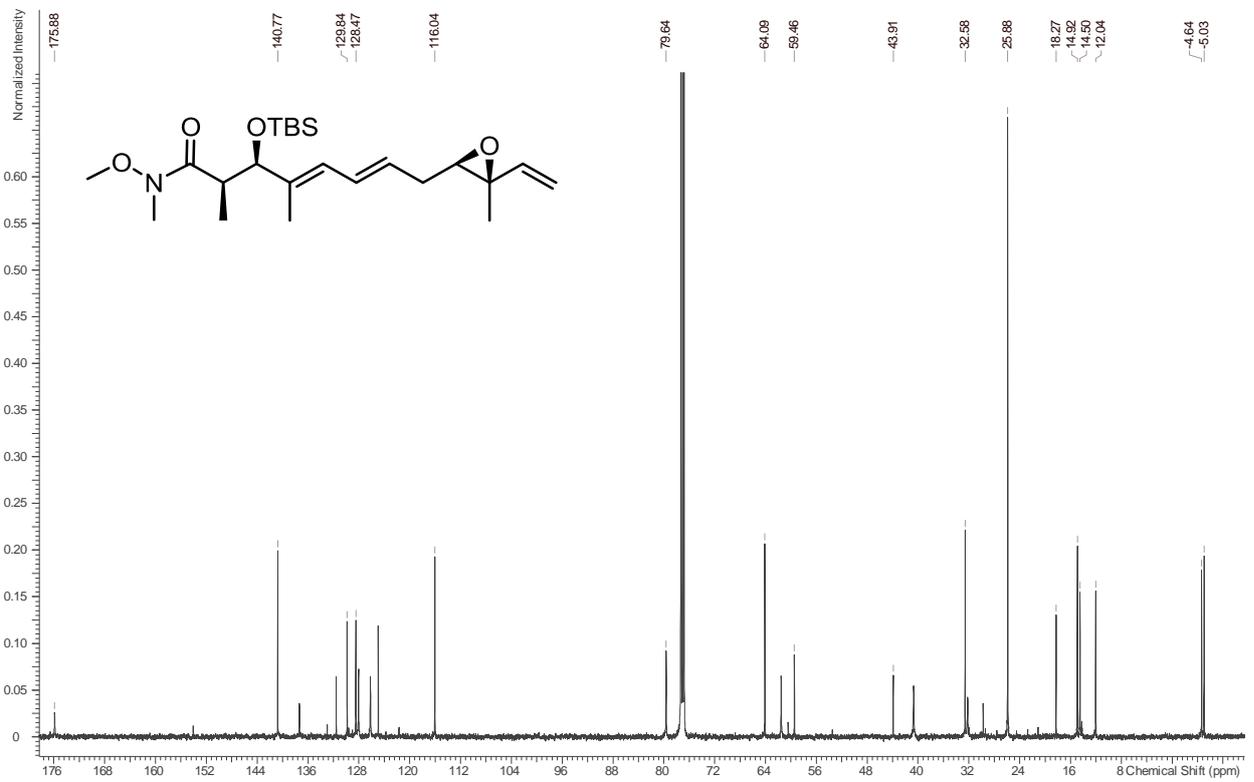
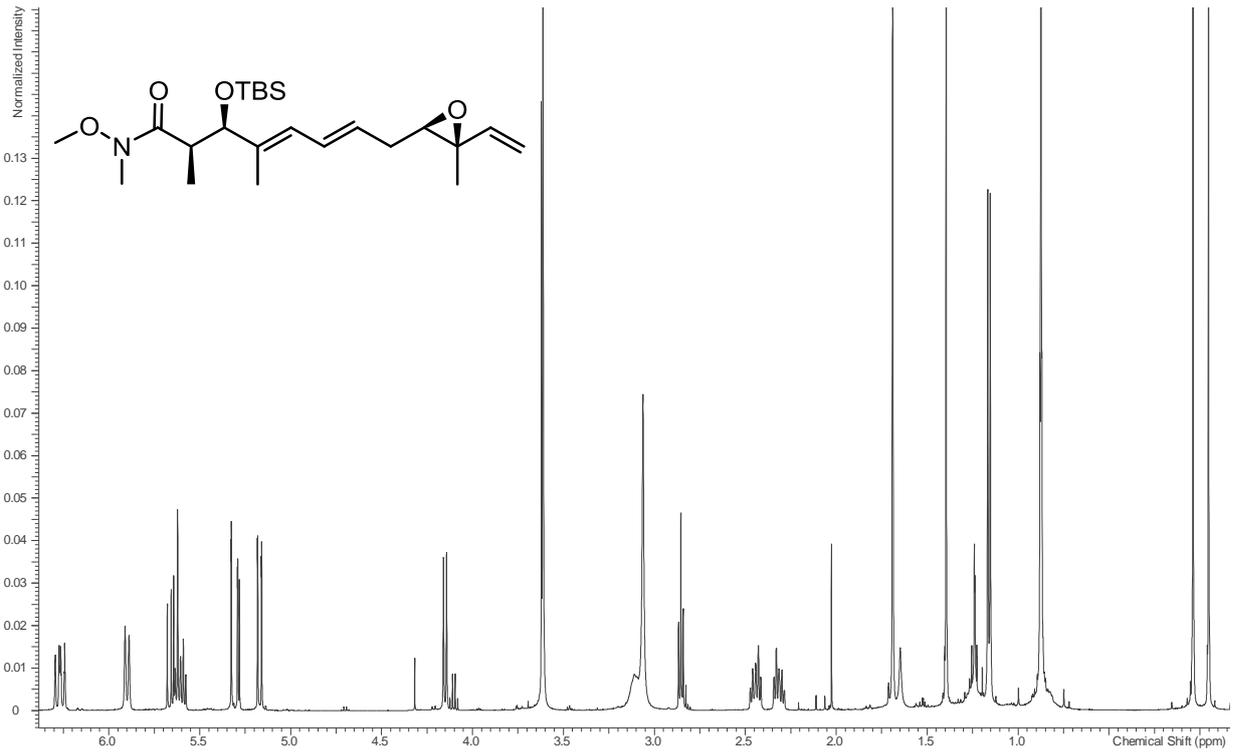
Spektrenanhang



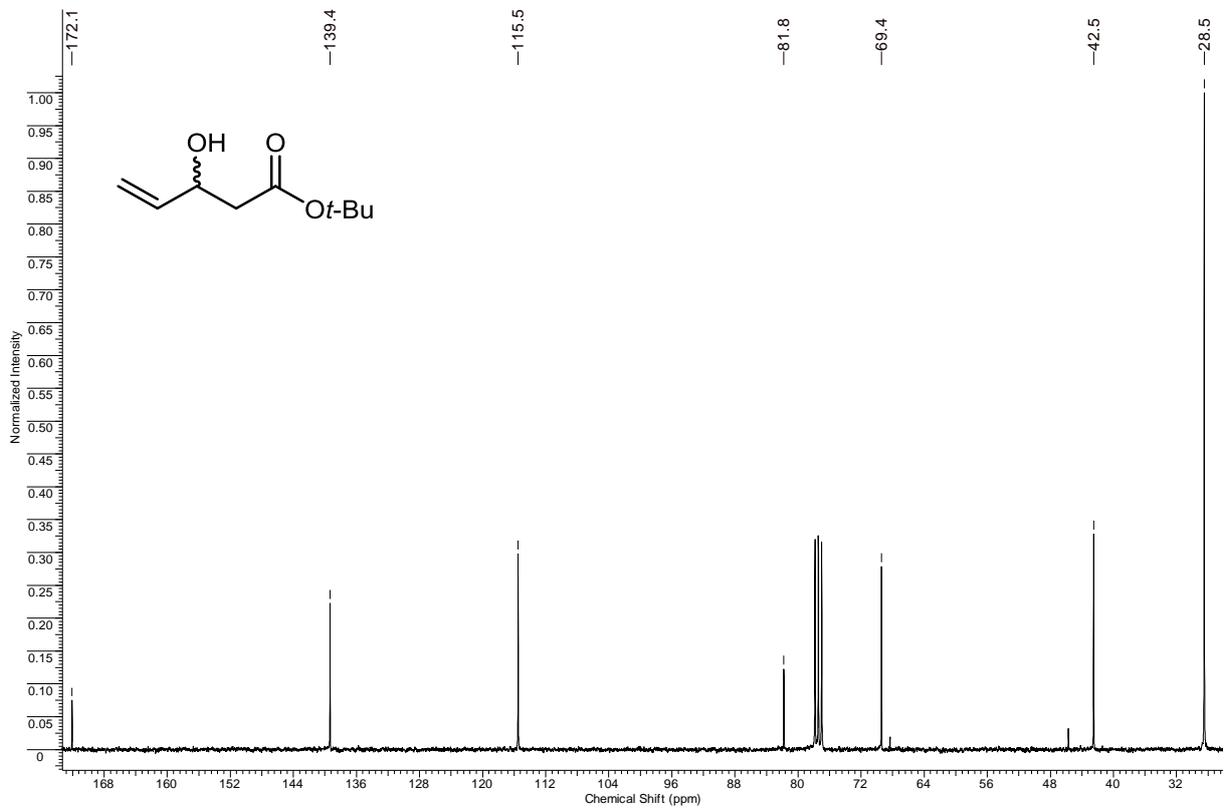
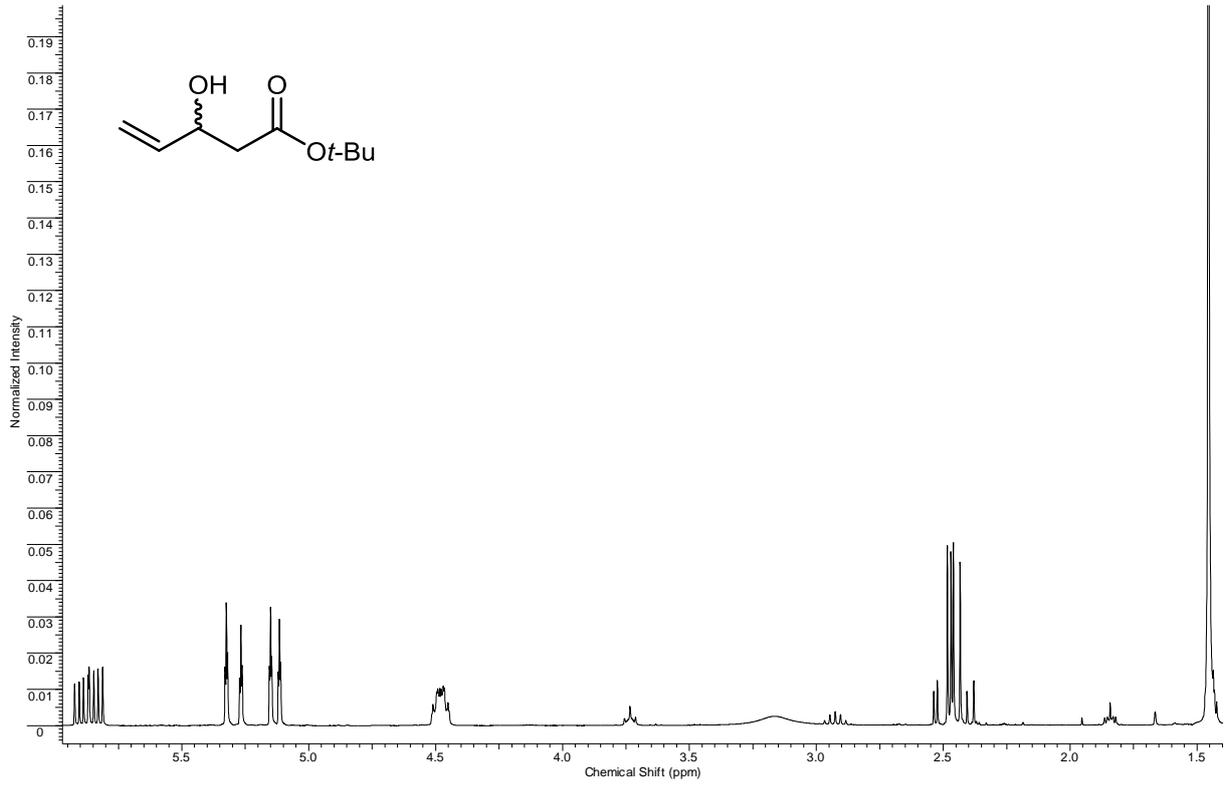
Spektrenanhang



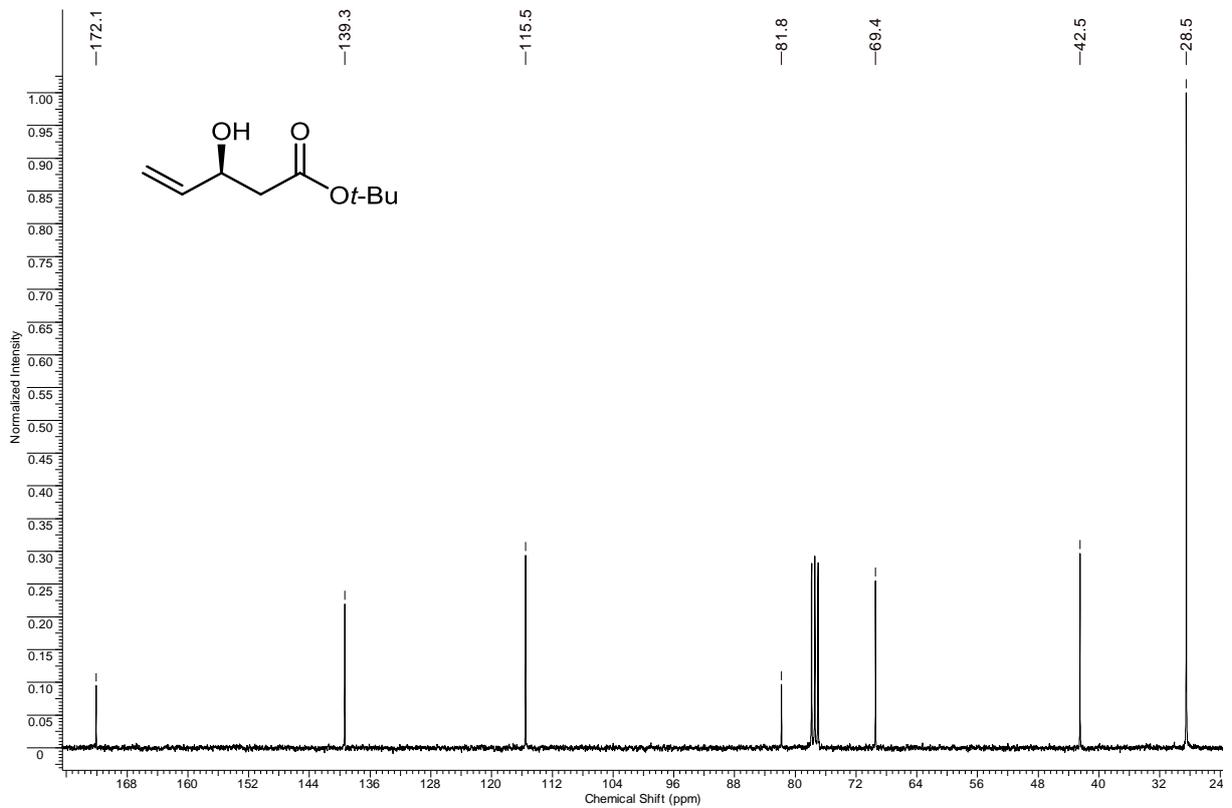
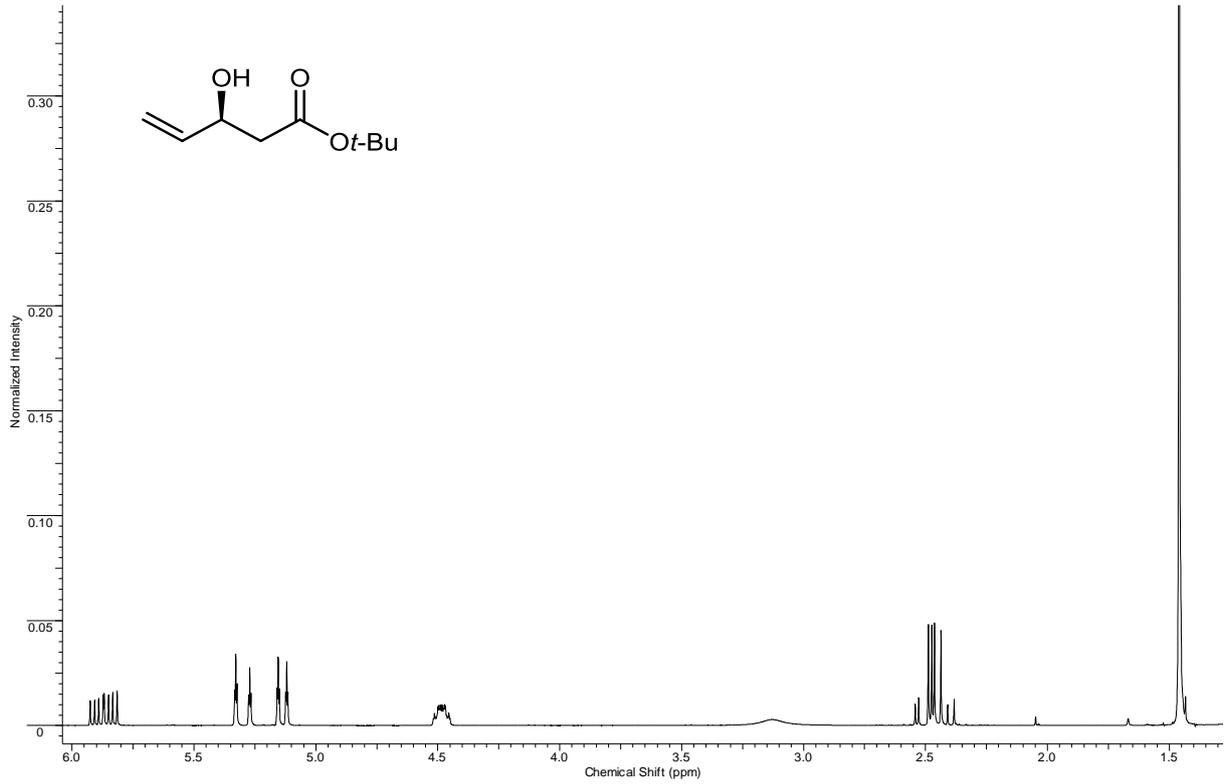
Spektrenanhang



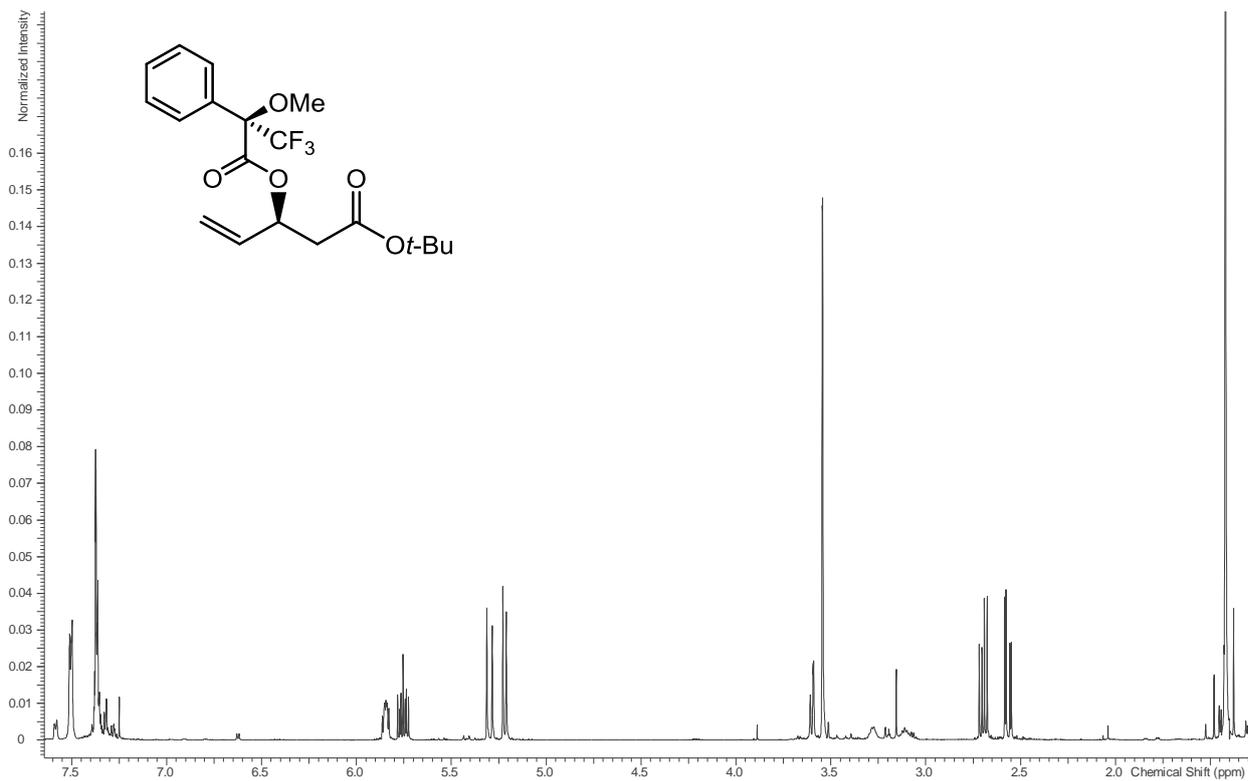
Spektrenanhang



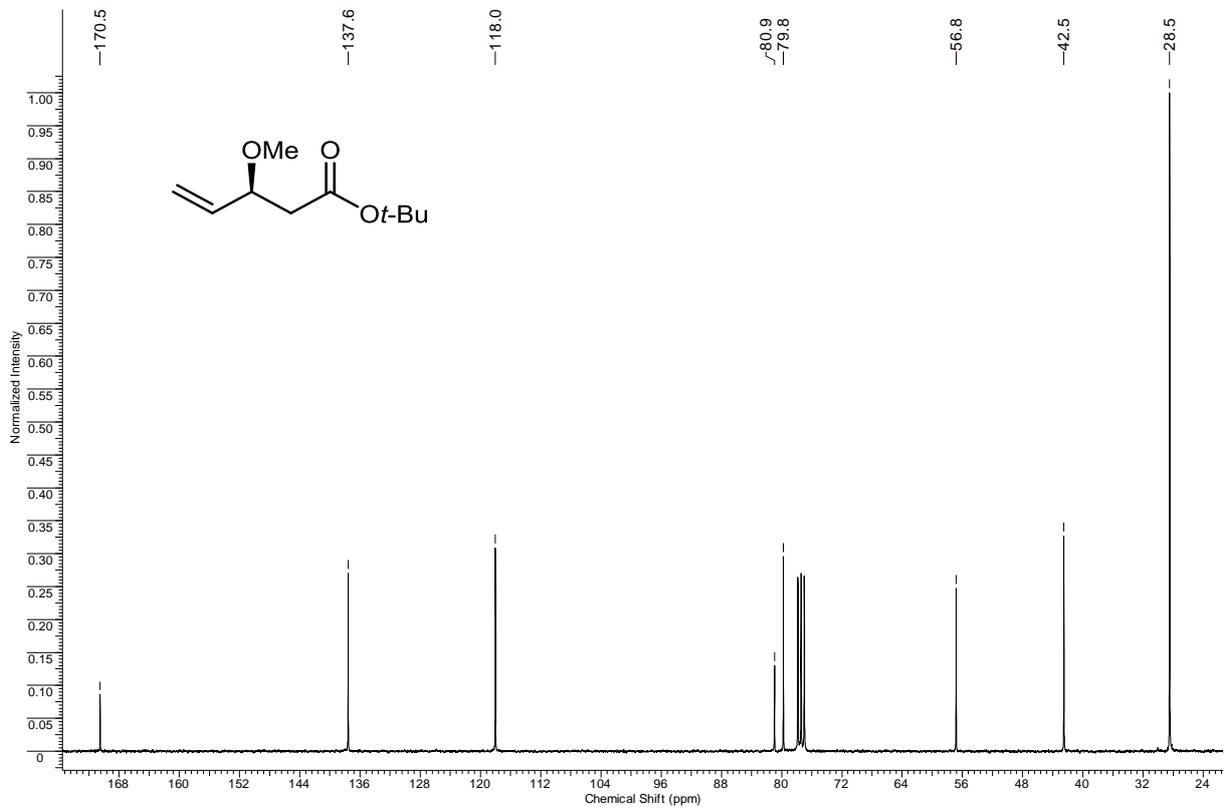
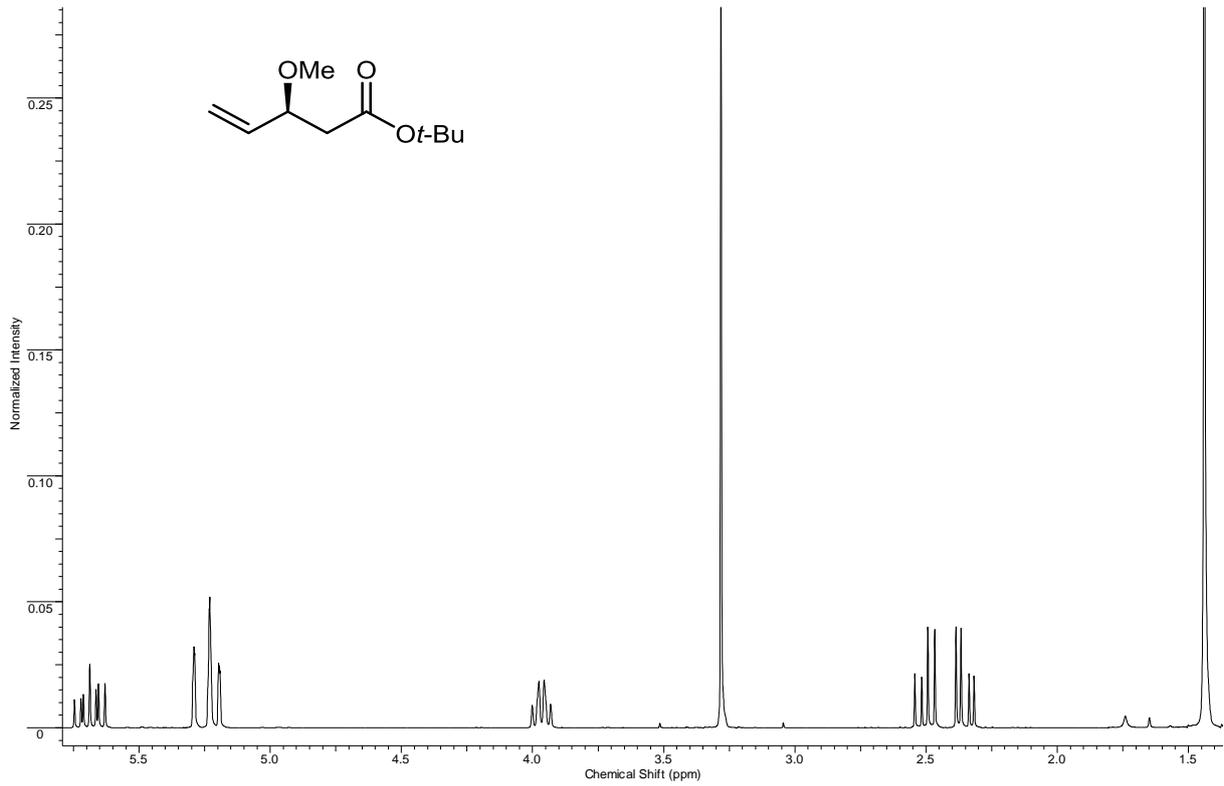
Spektrenanhang



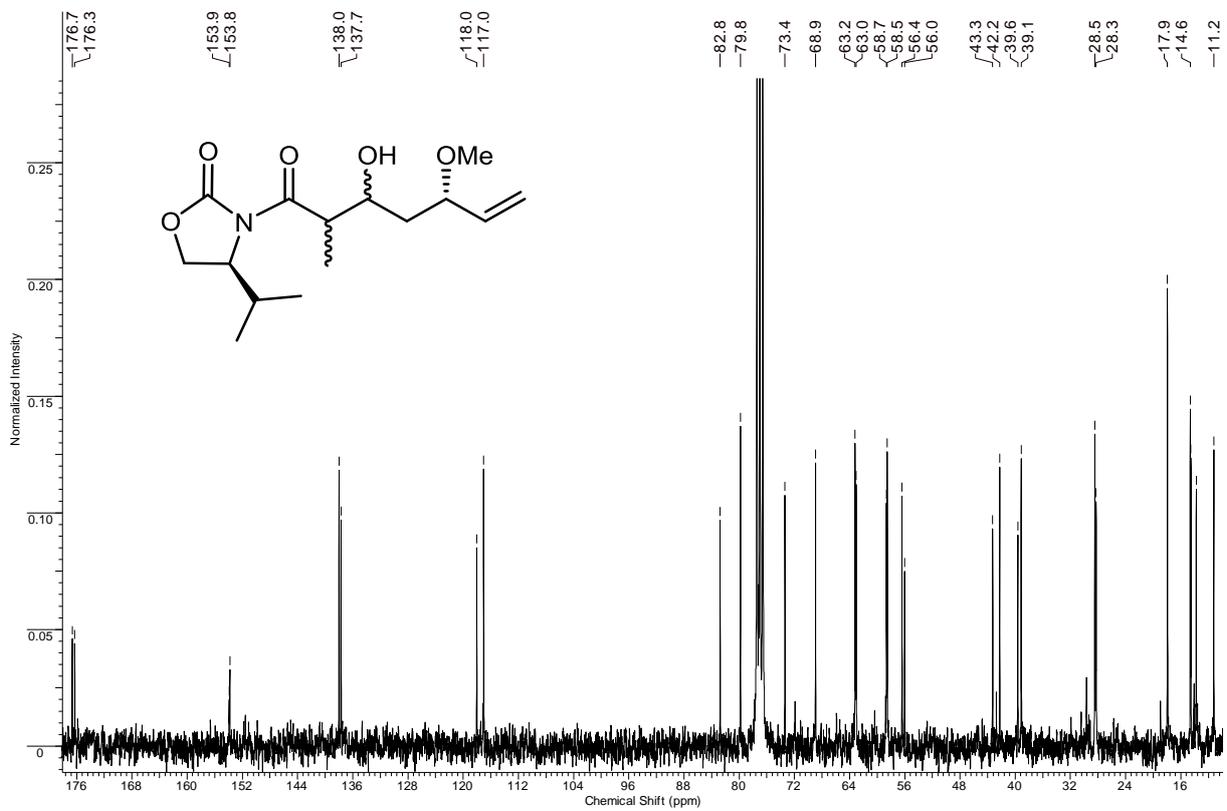
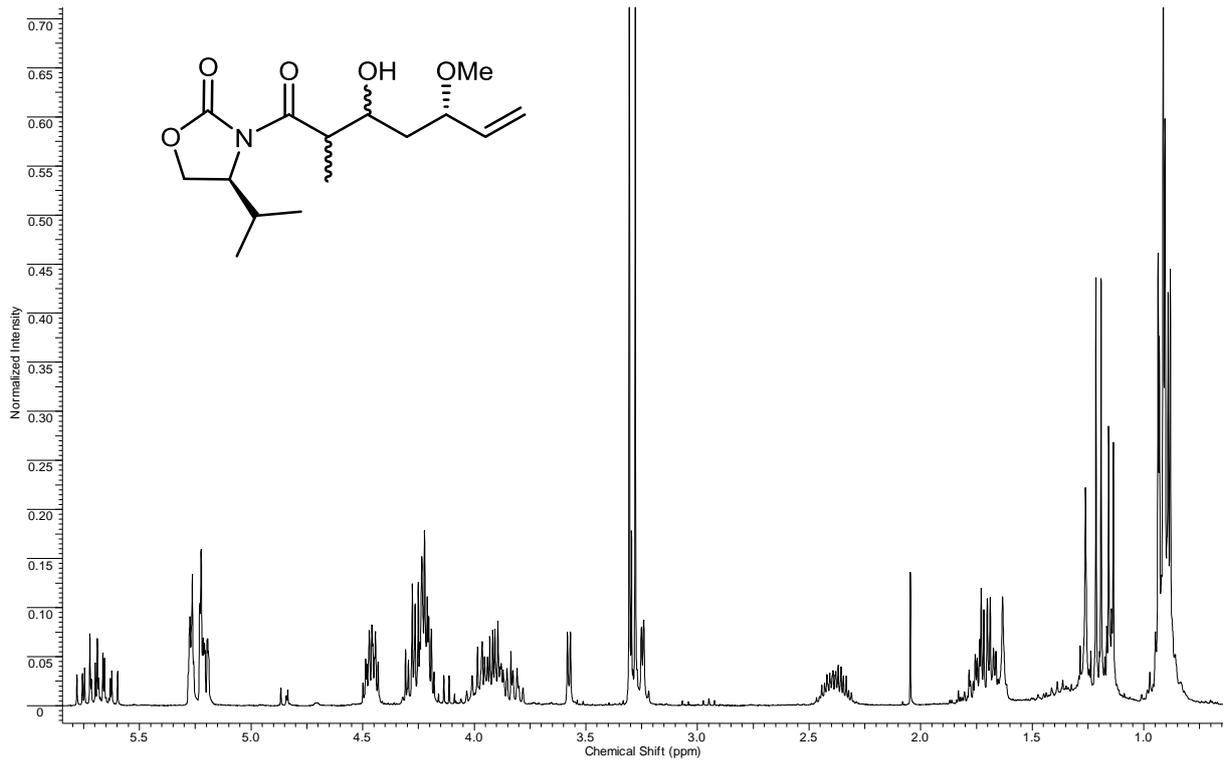
Spektrenanhang



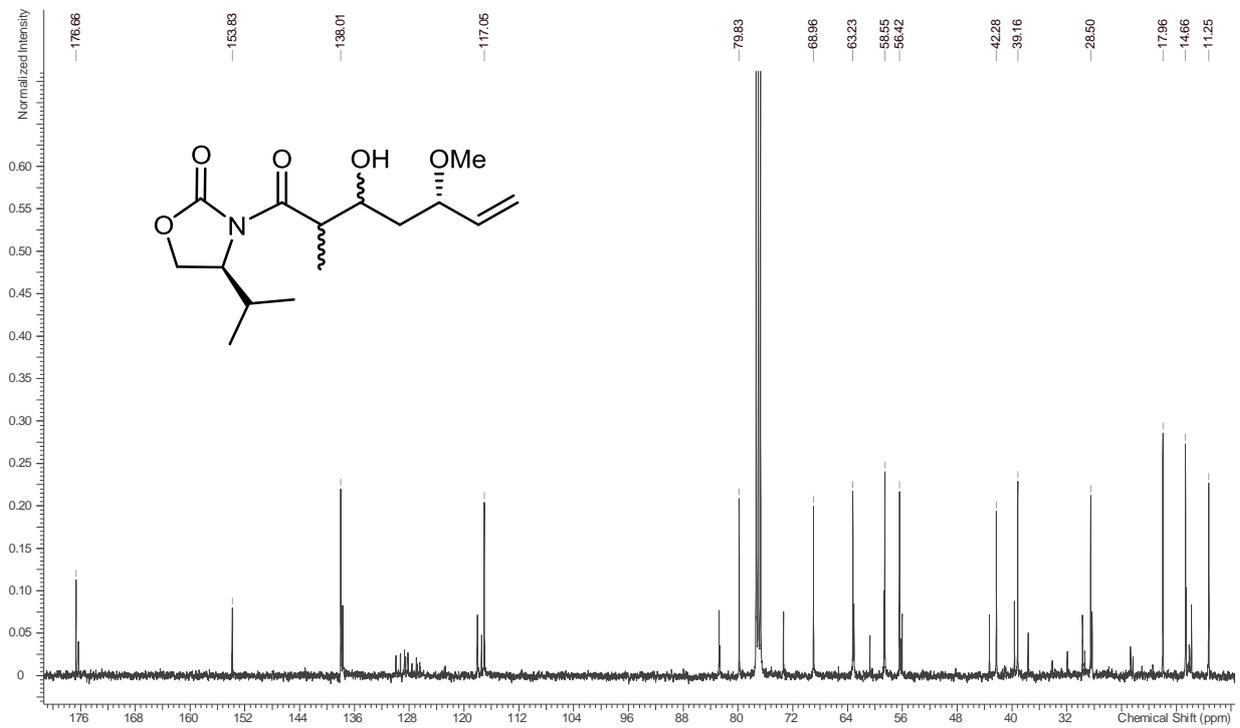
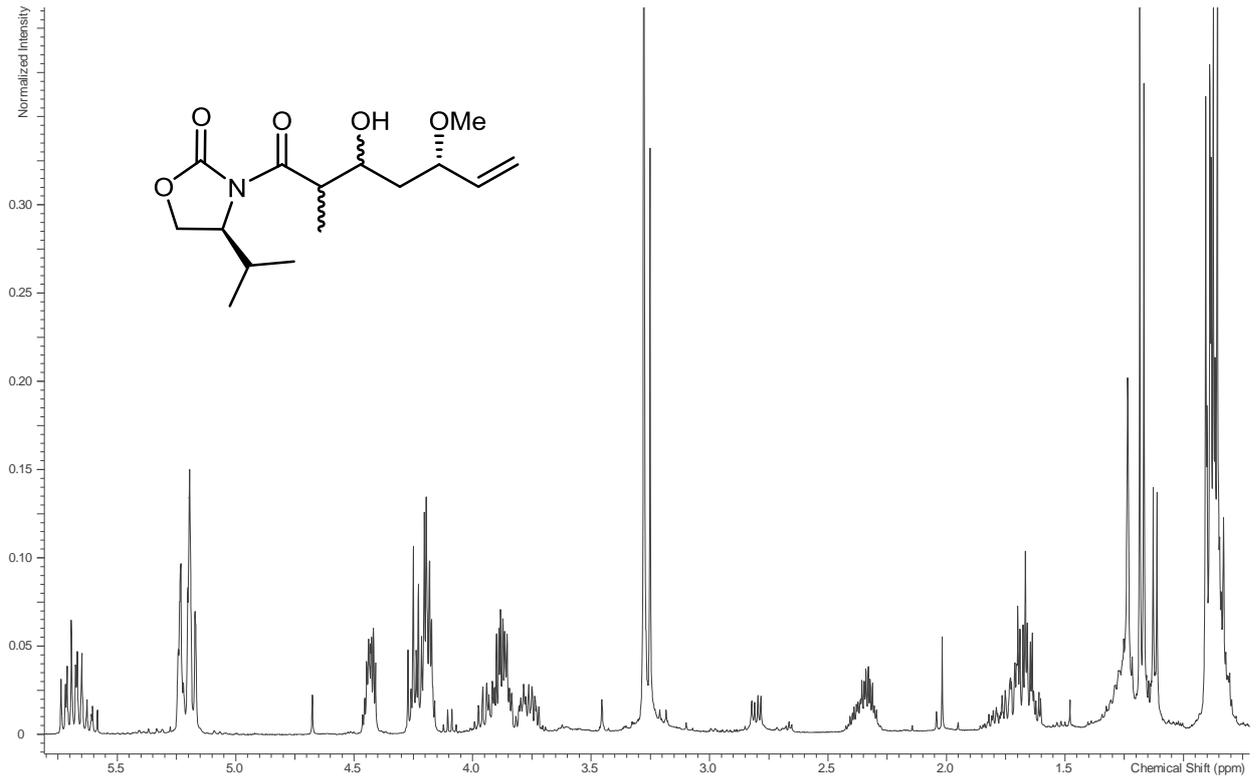
Spektrenanhang



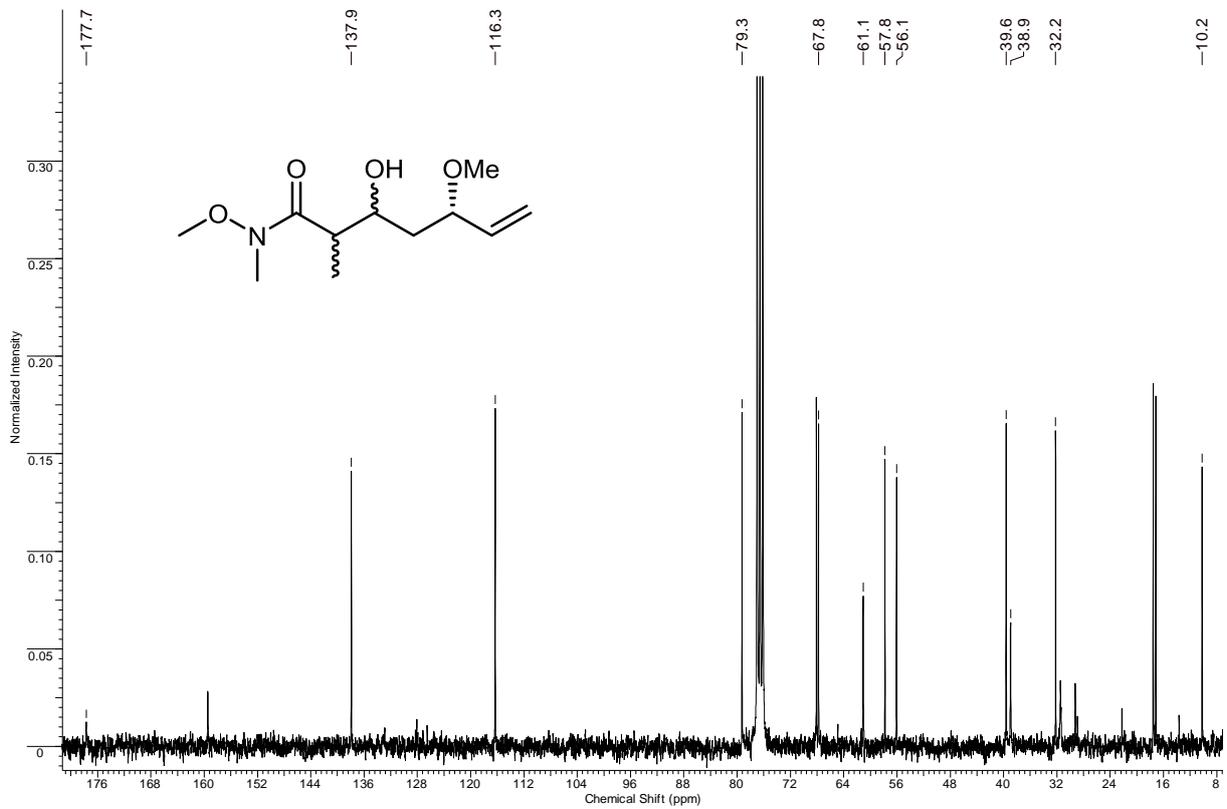
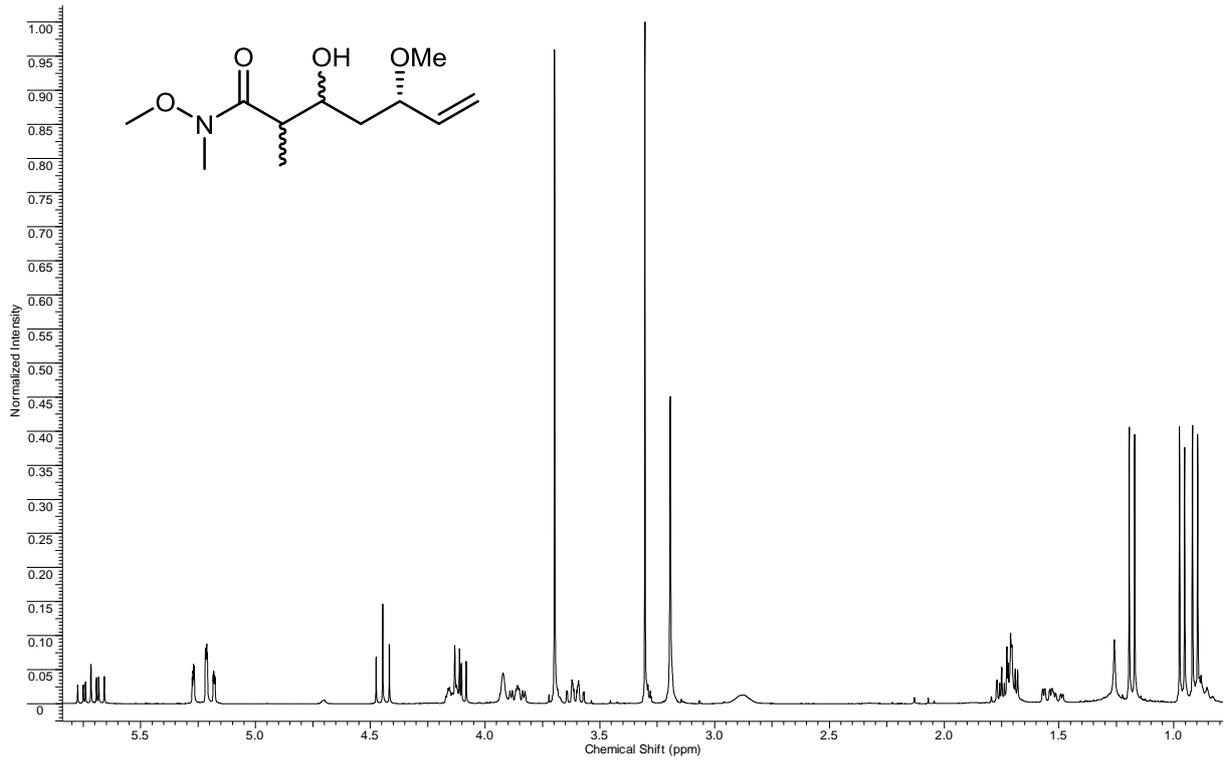
Spektrenanhang



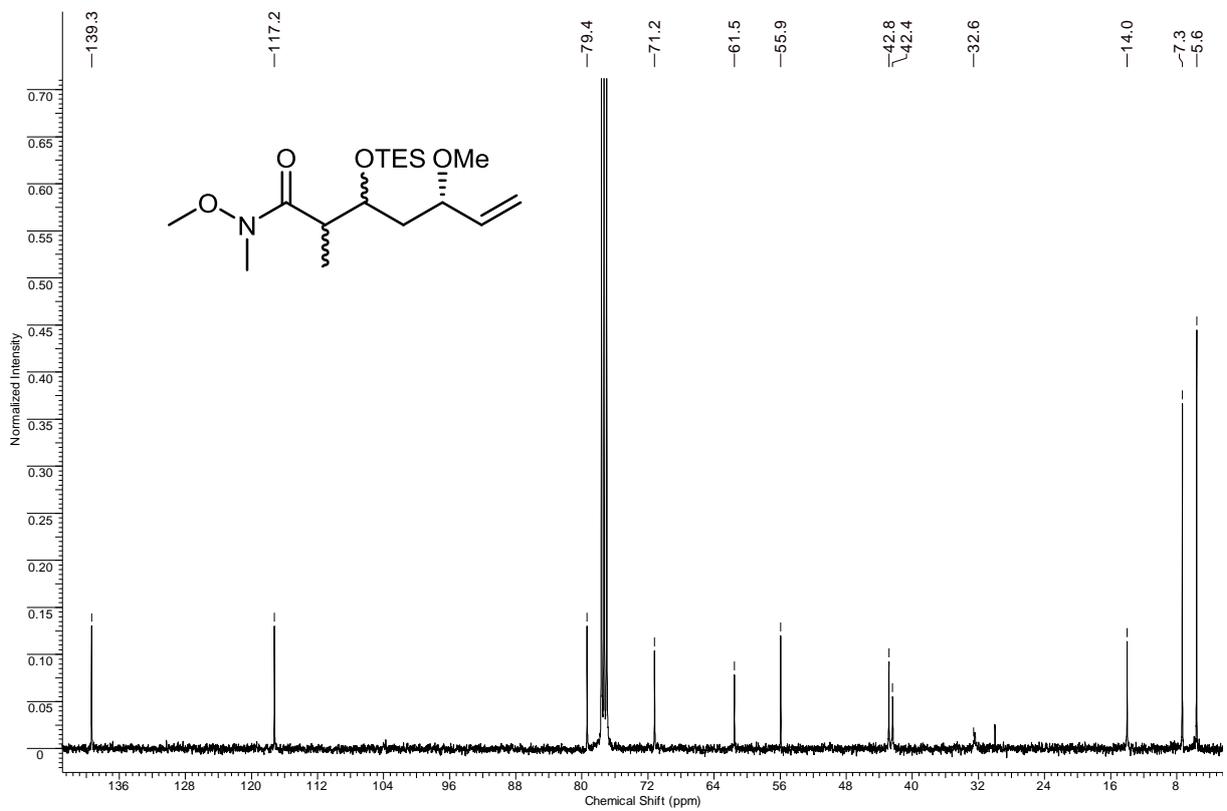
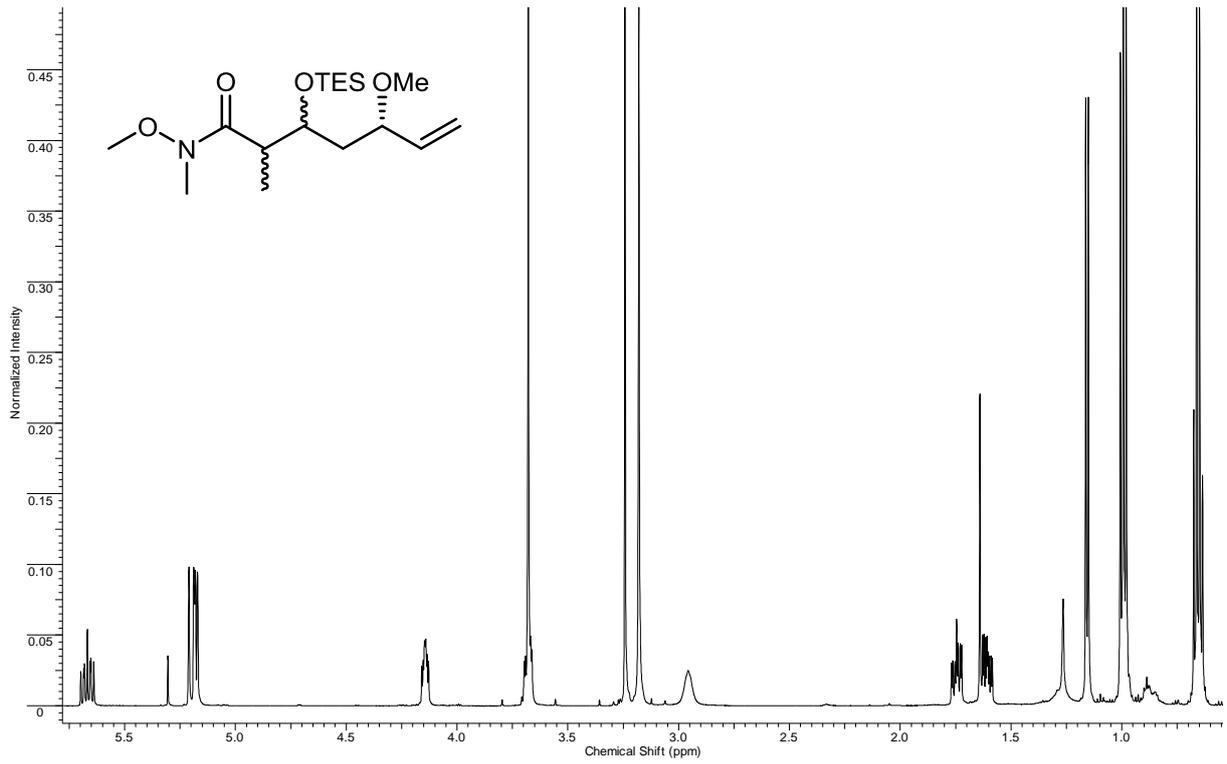
Spektrenanhang



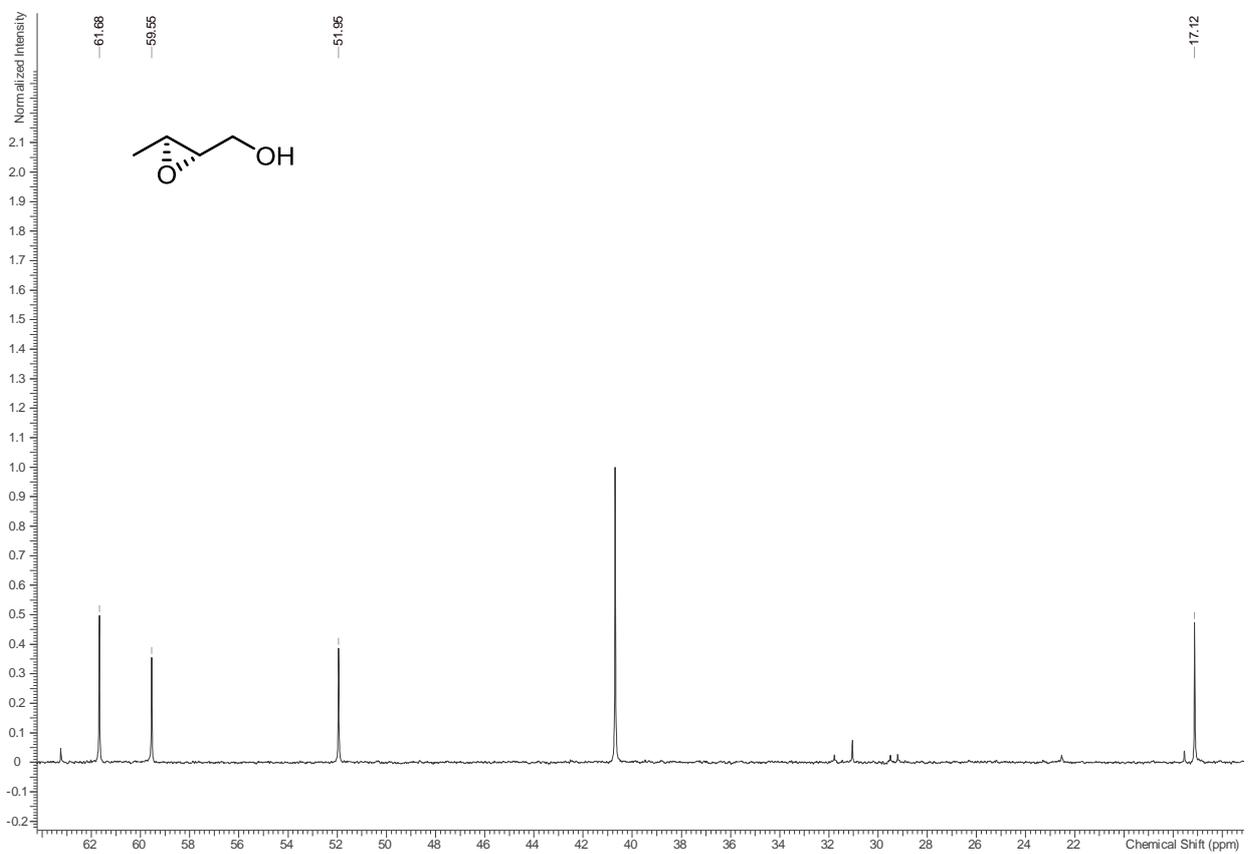
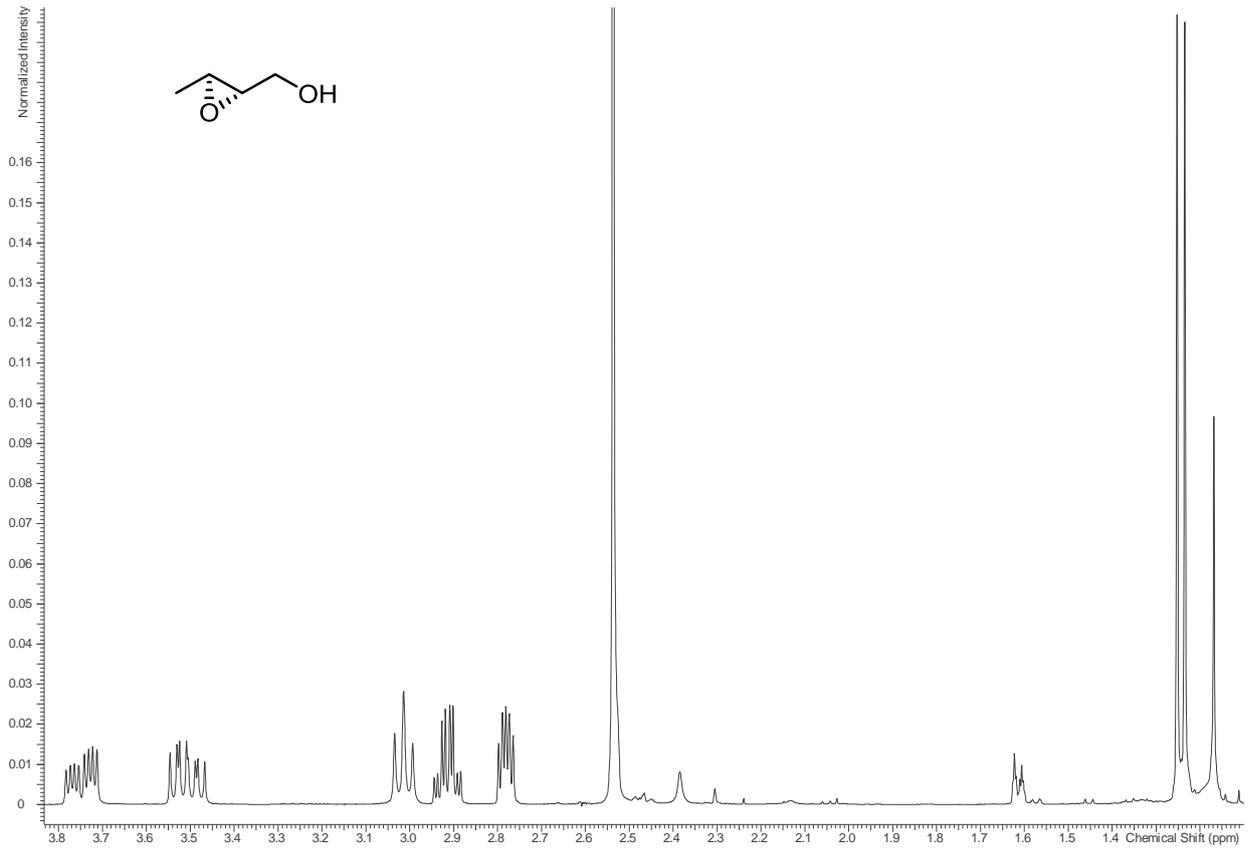
Spektrenanhang



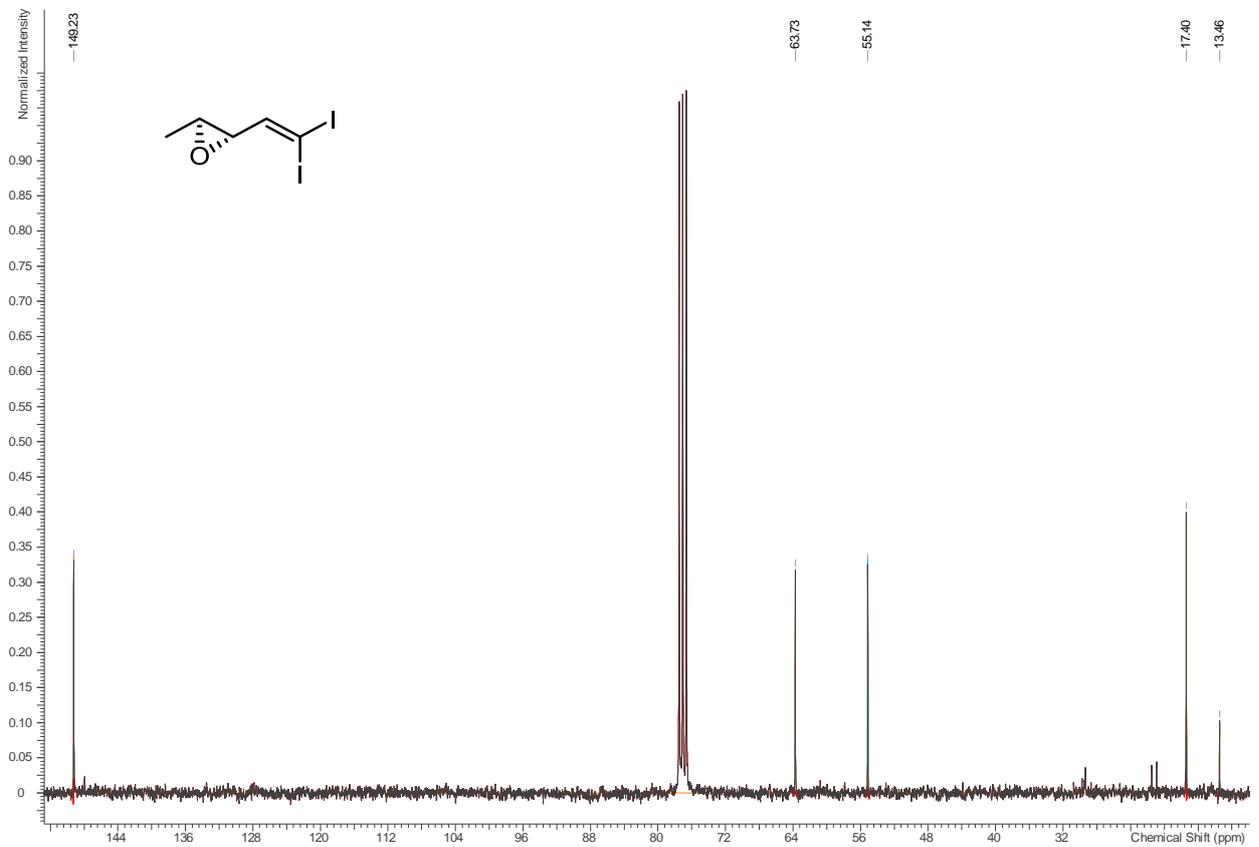
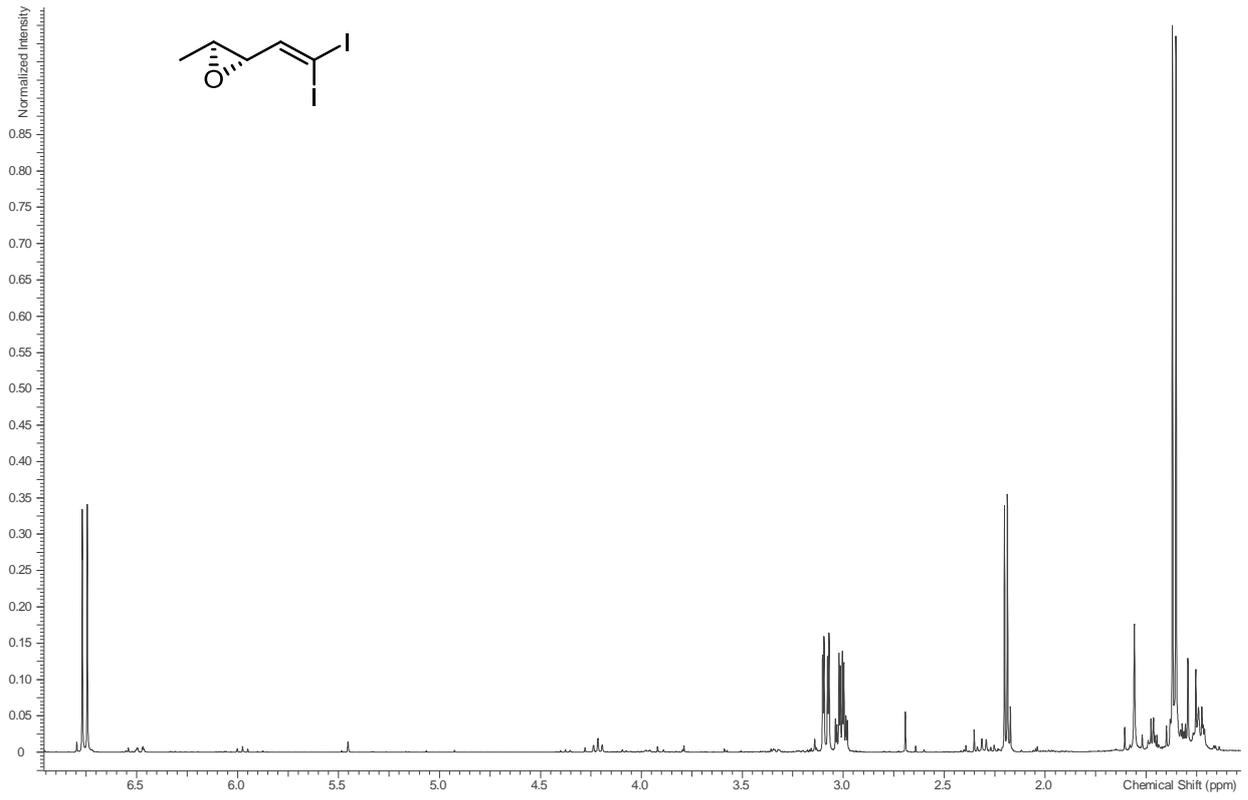
Spektrenanhang



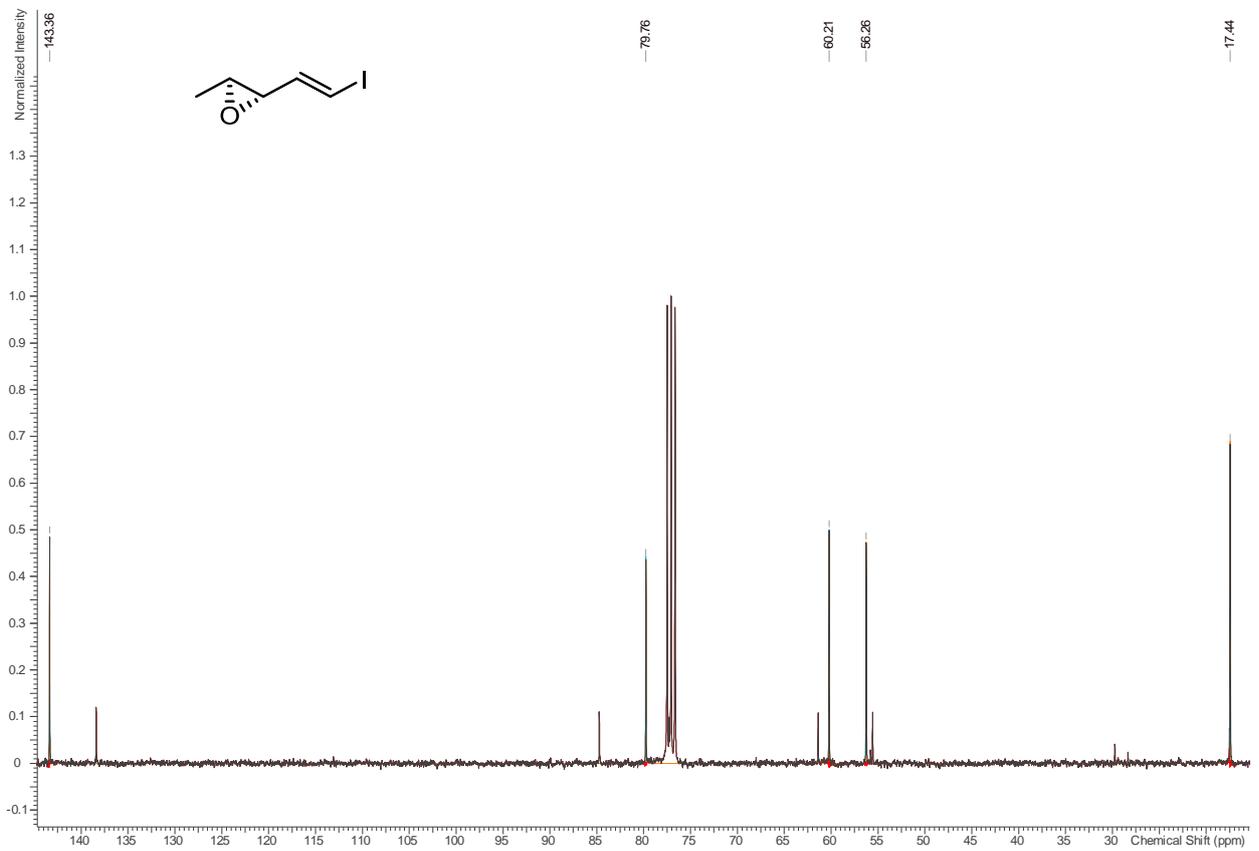
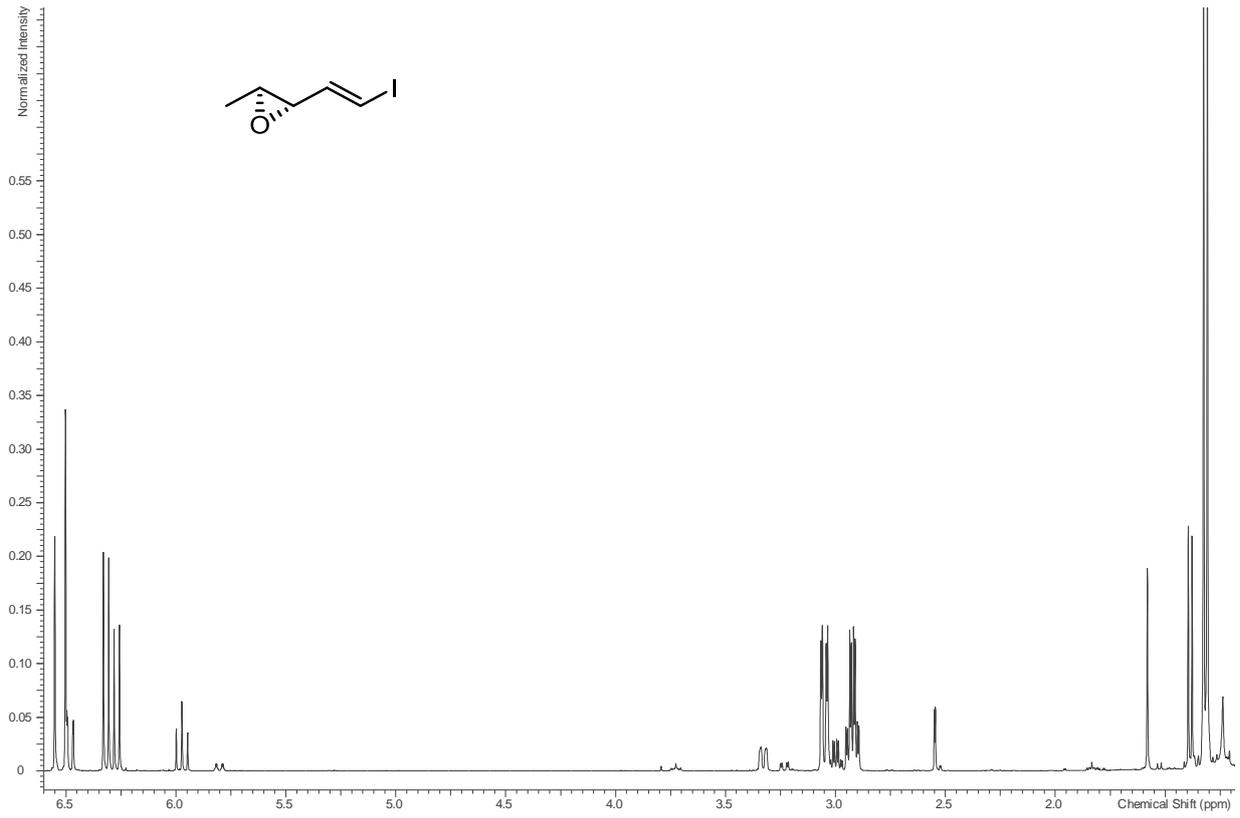
Spektrenanhang



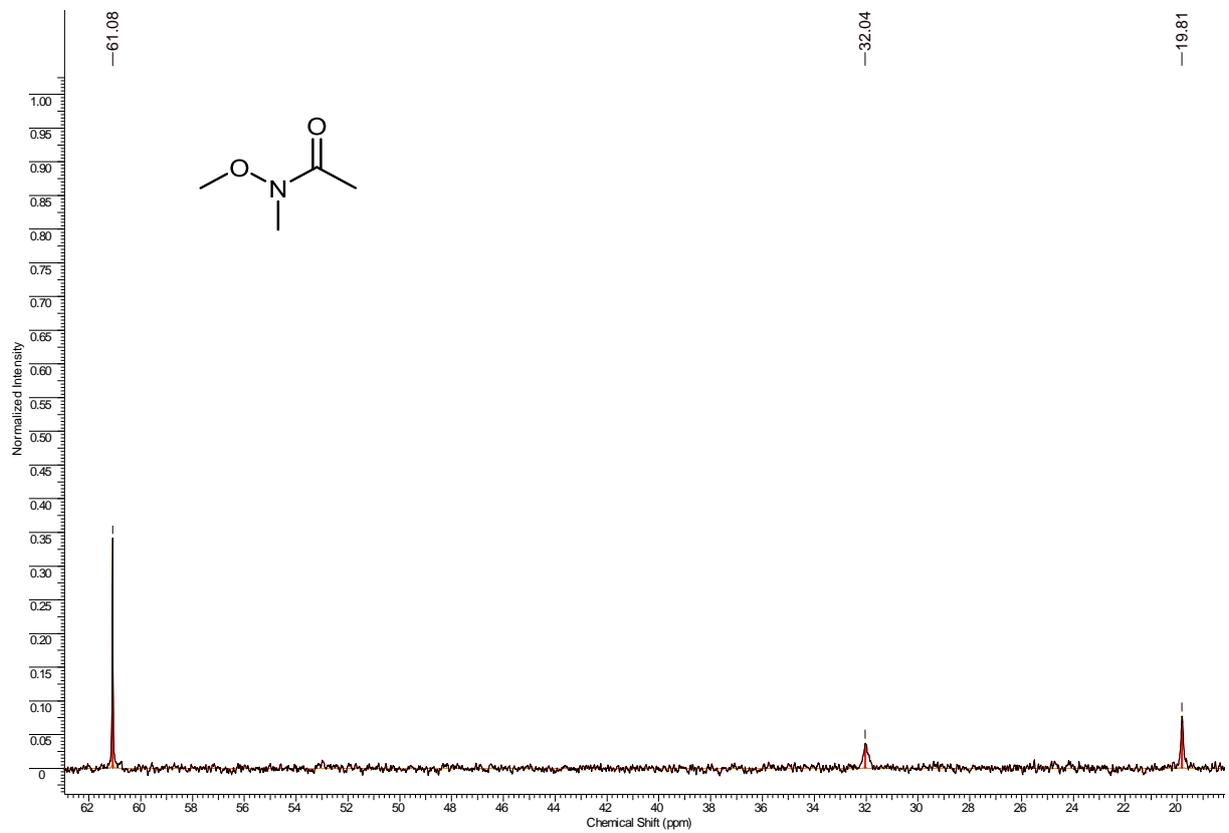
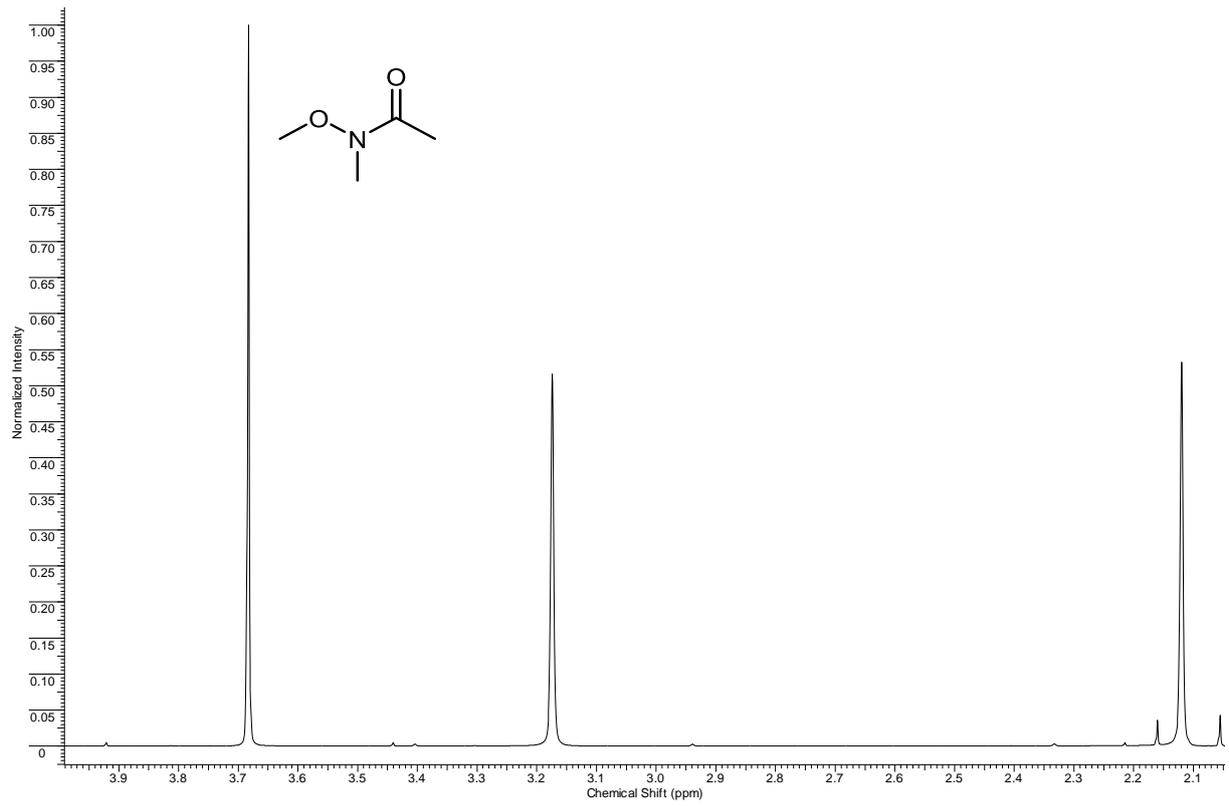
Spektrenanhang



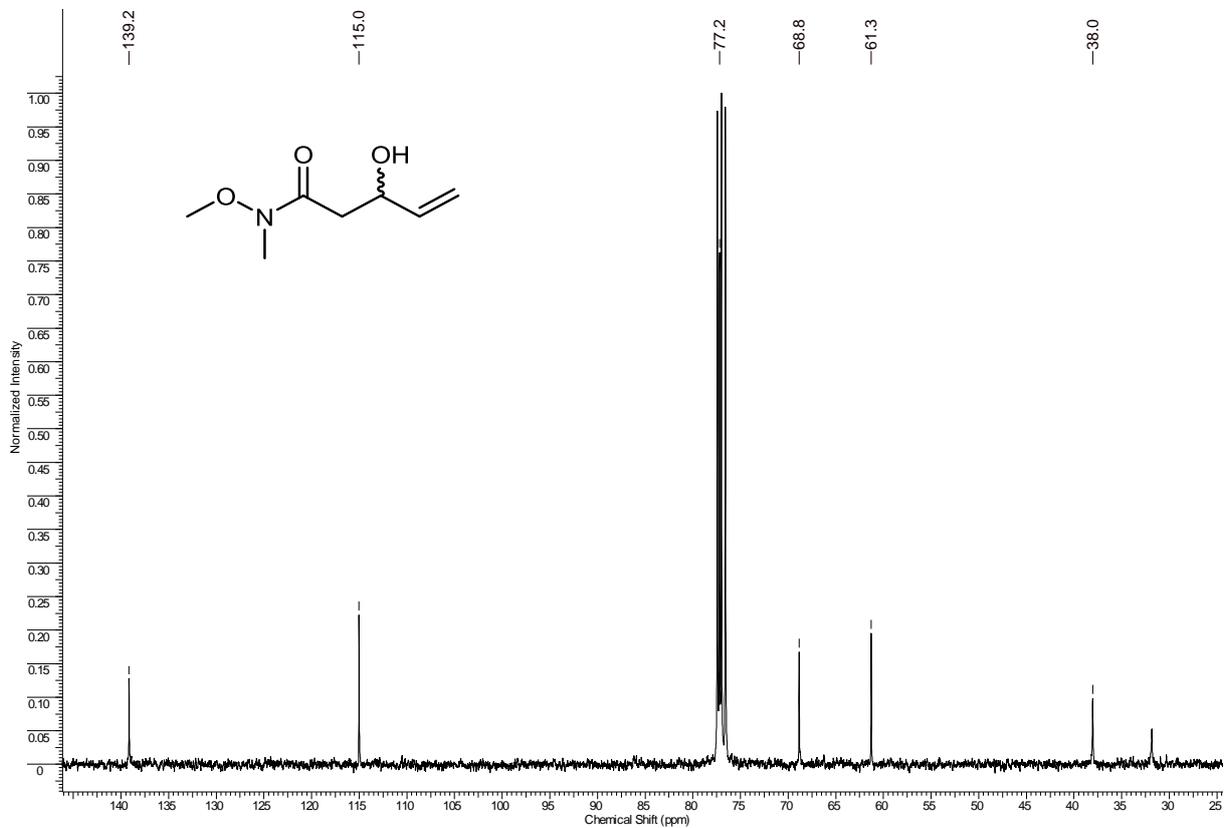
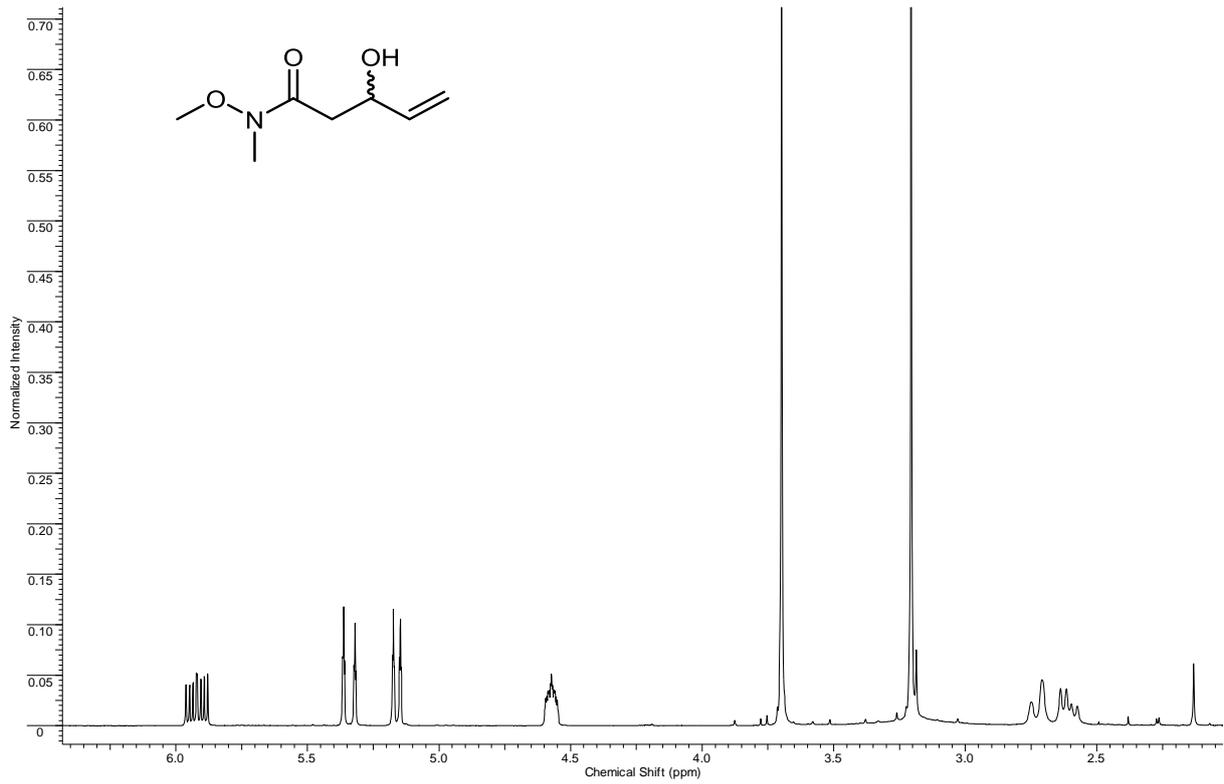
Spektrenanhang



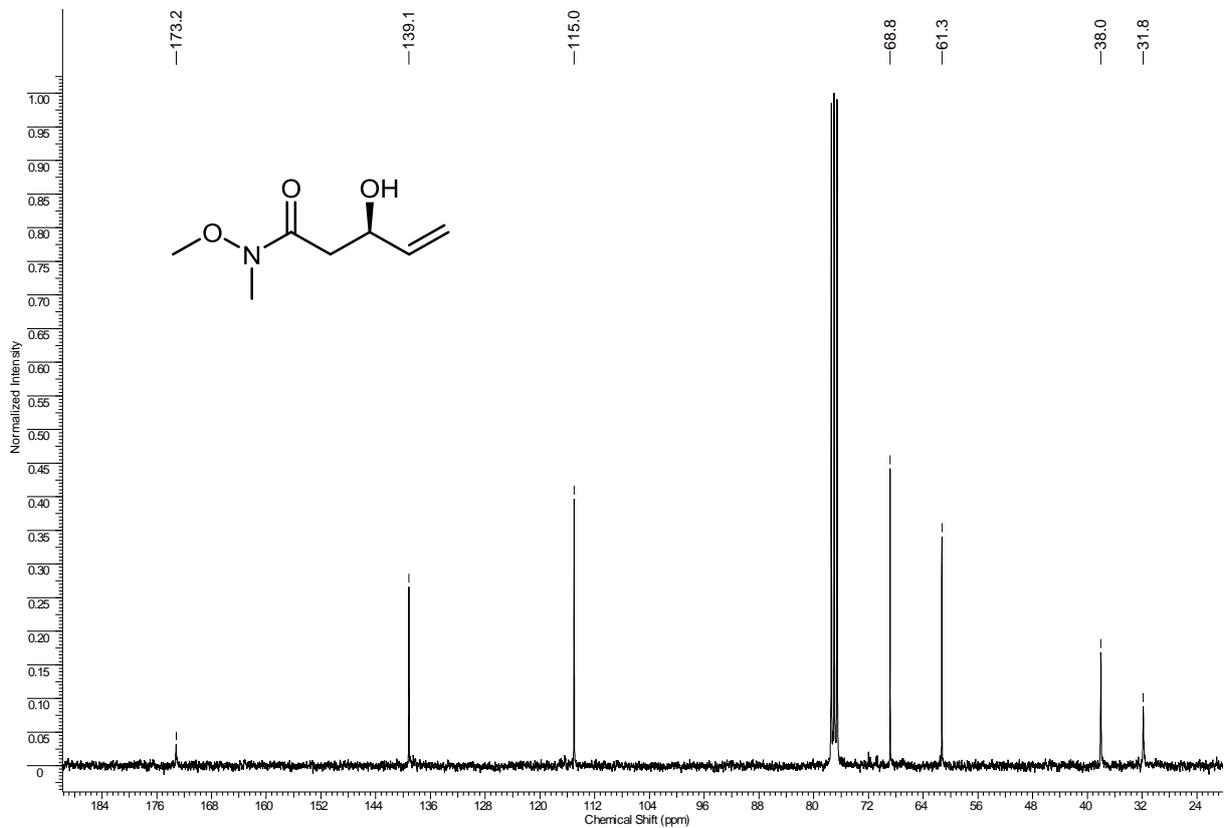
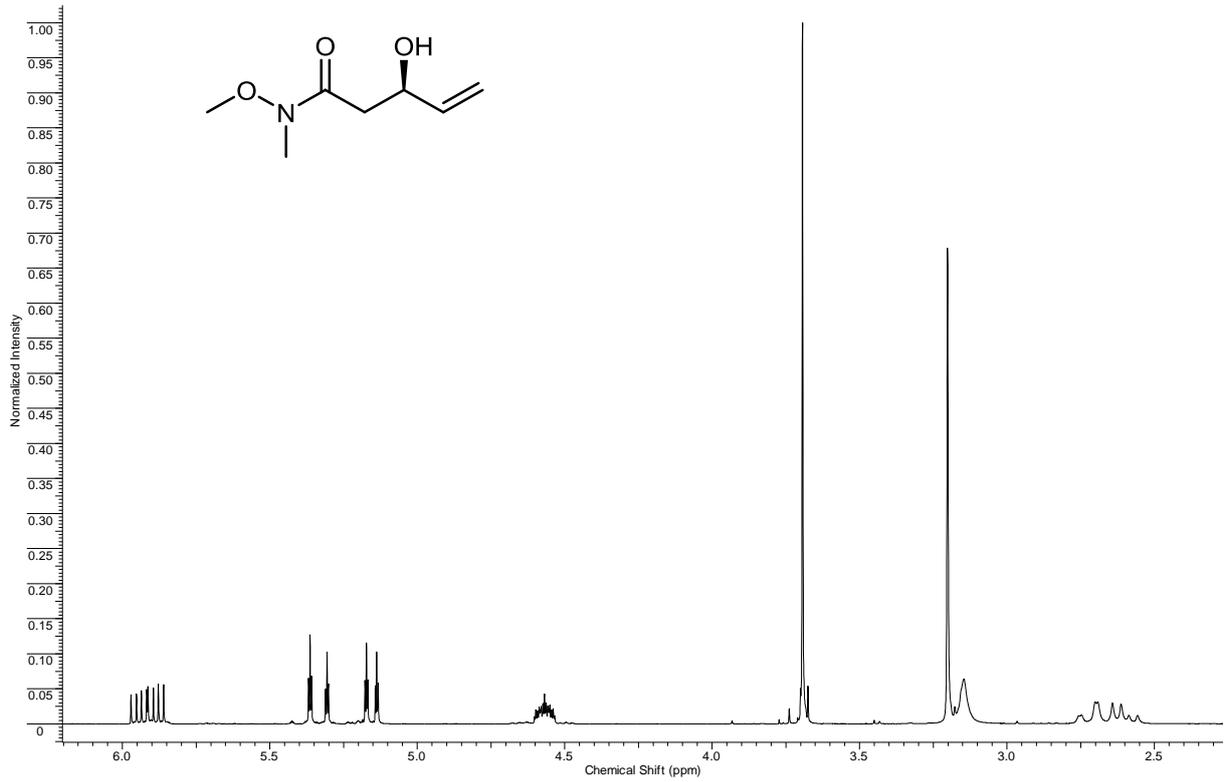
Spektrenanhang



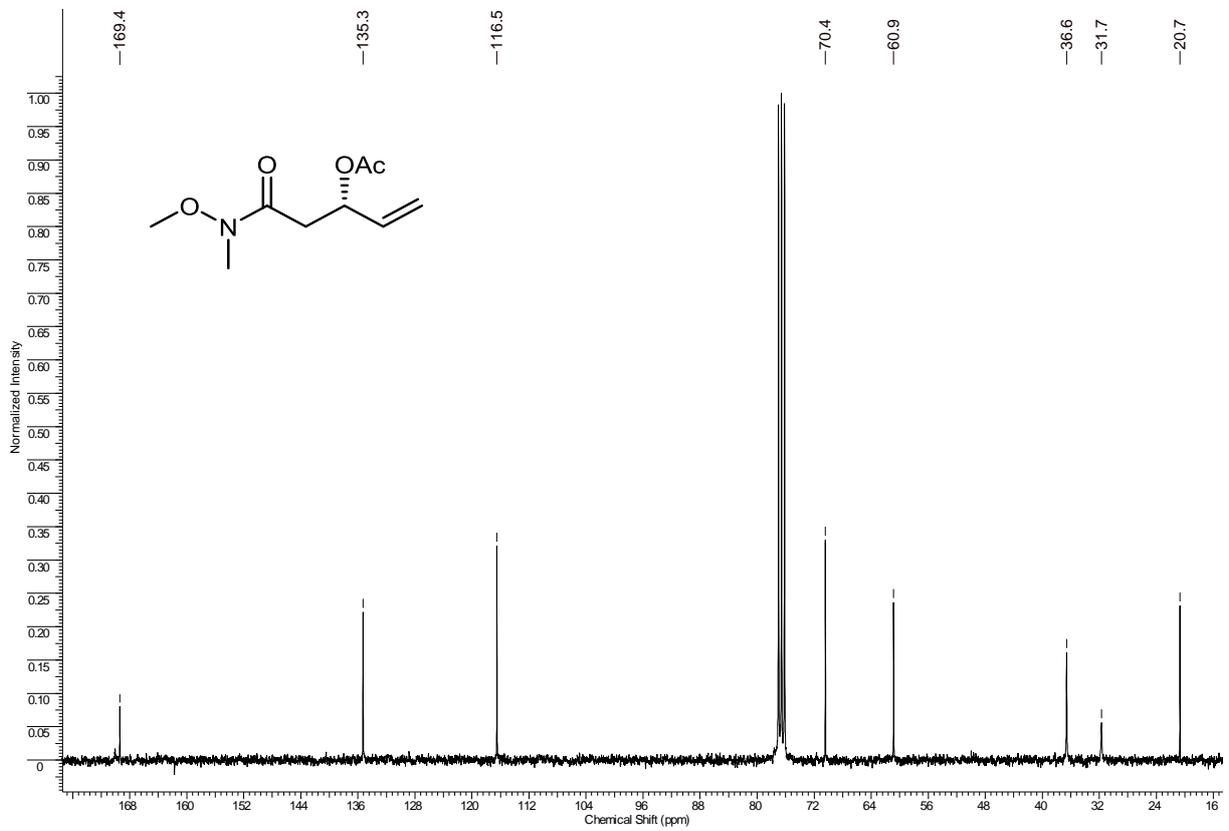
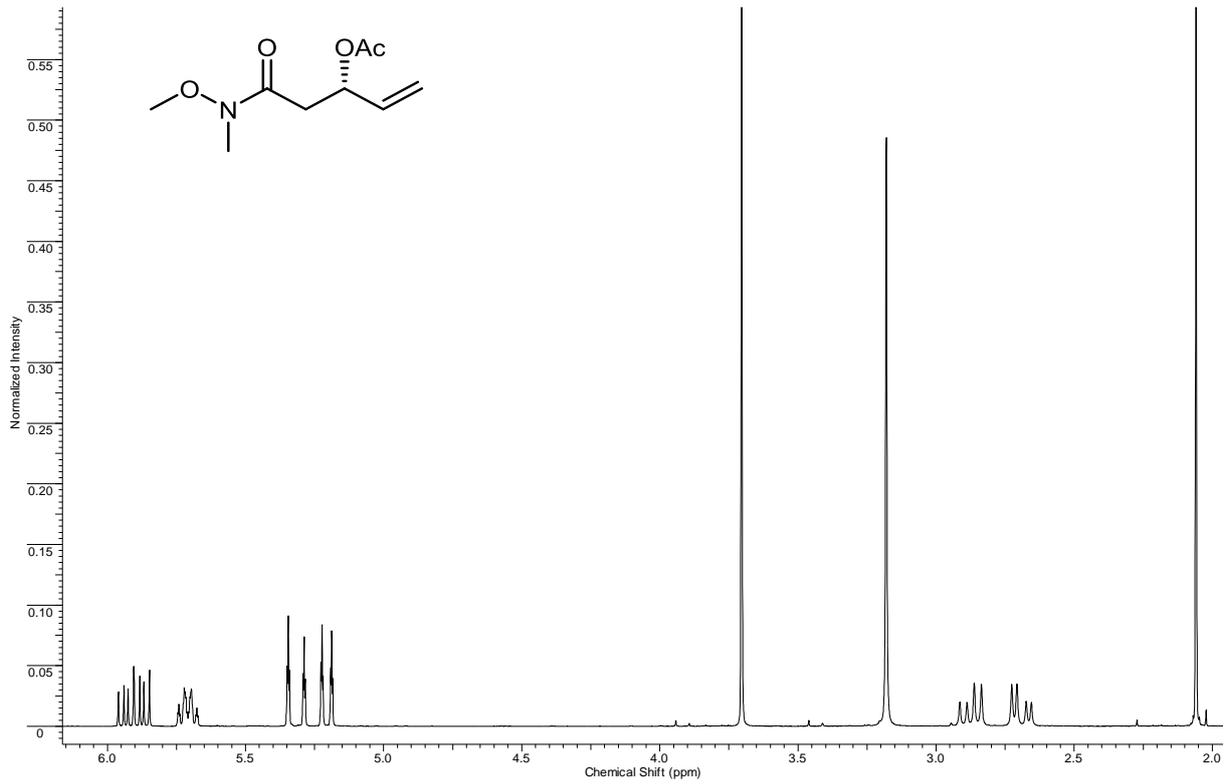
Spektrenanhang



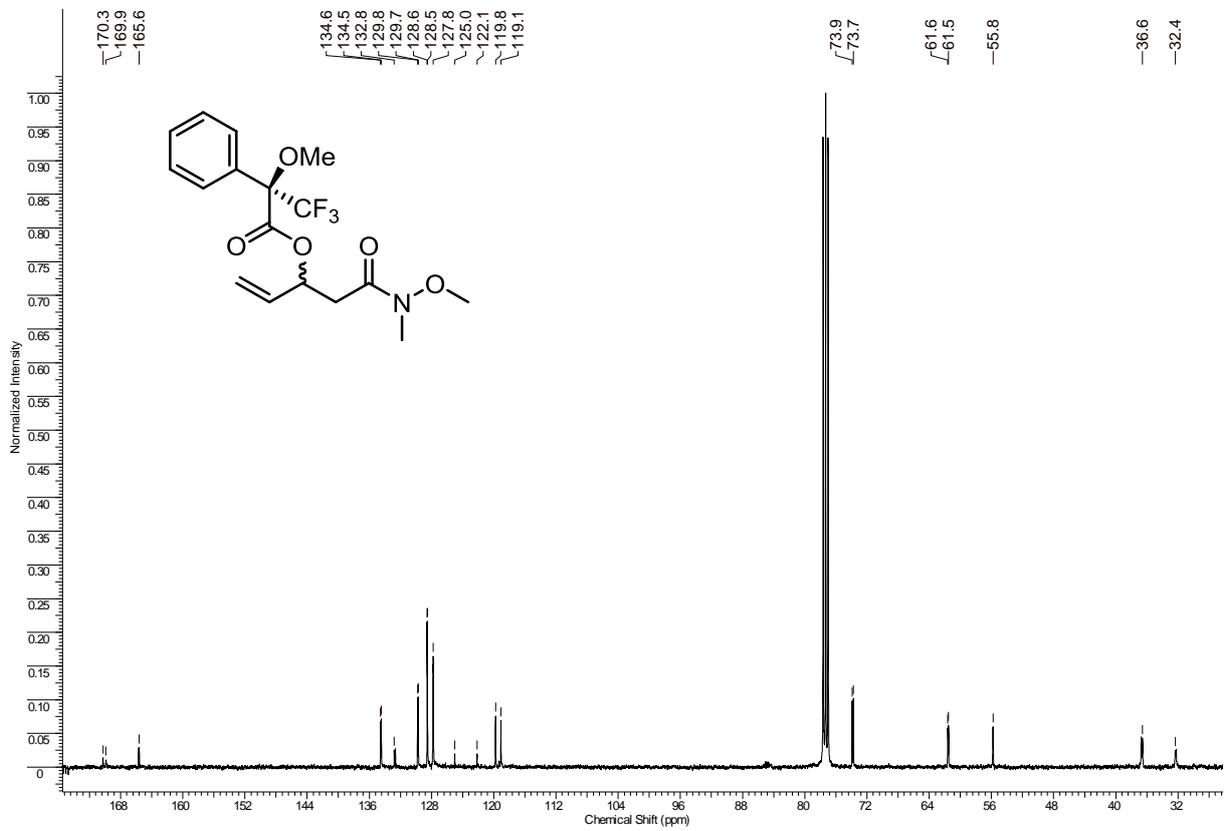
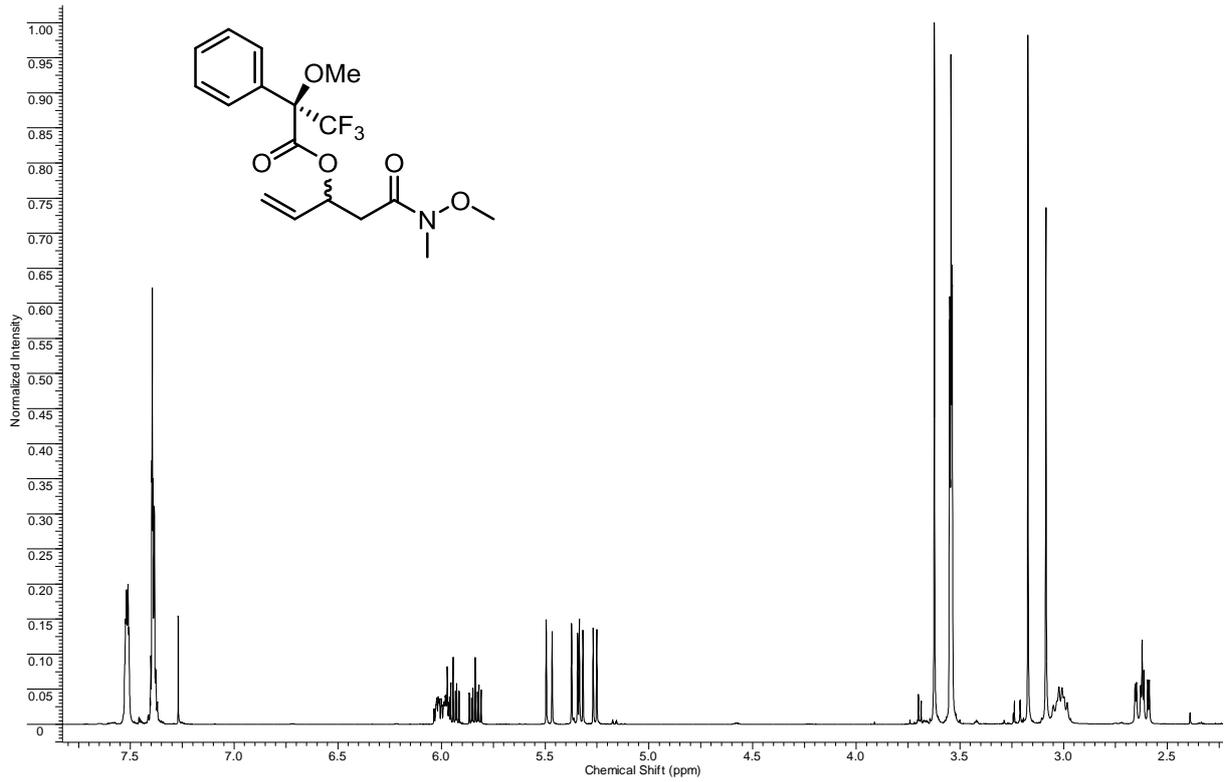
Spektrenanhang



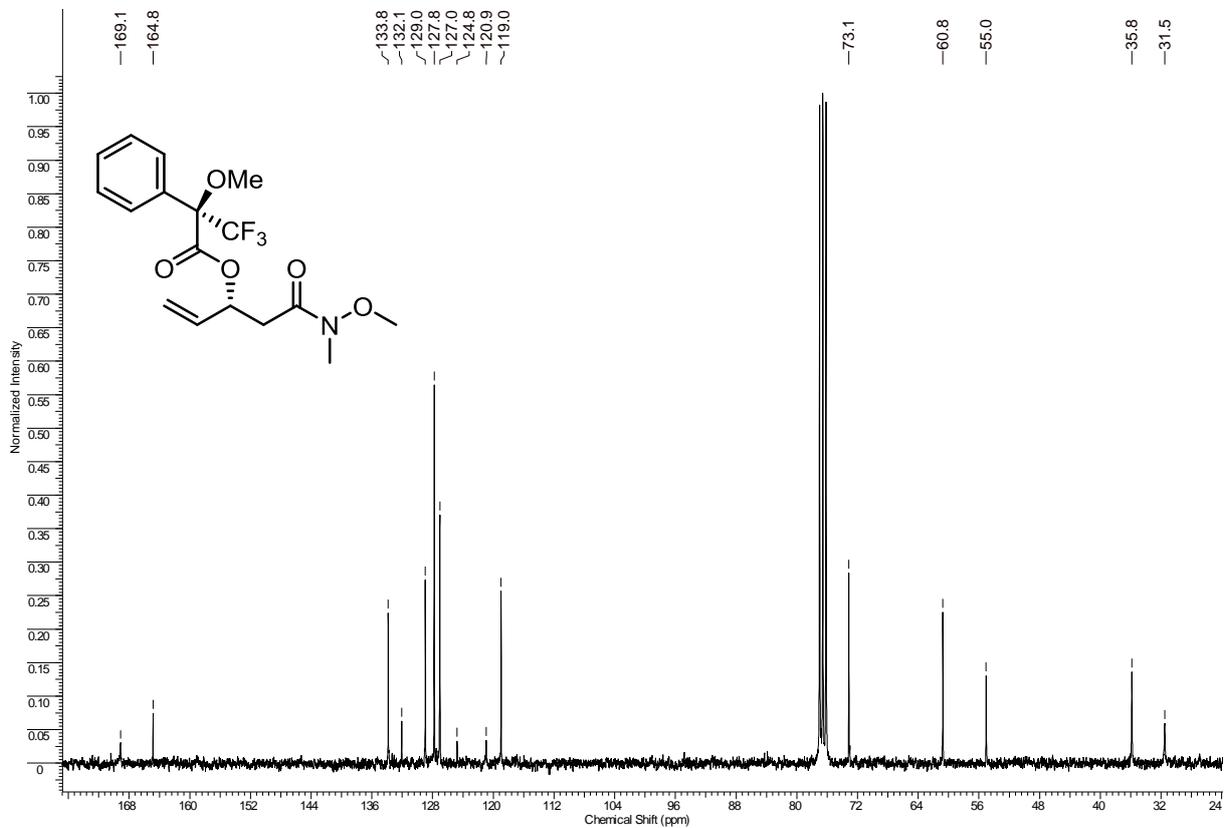
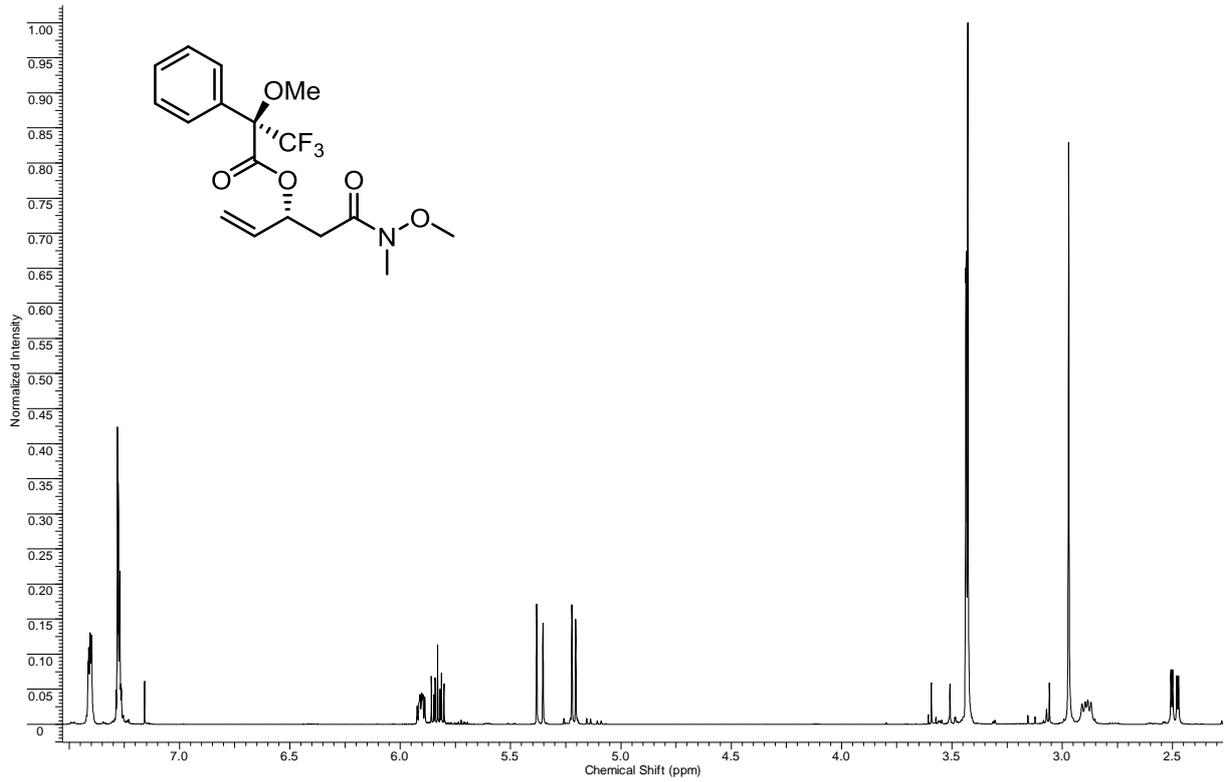
Spektrenanhang



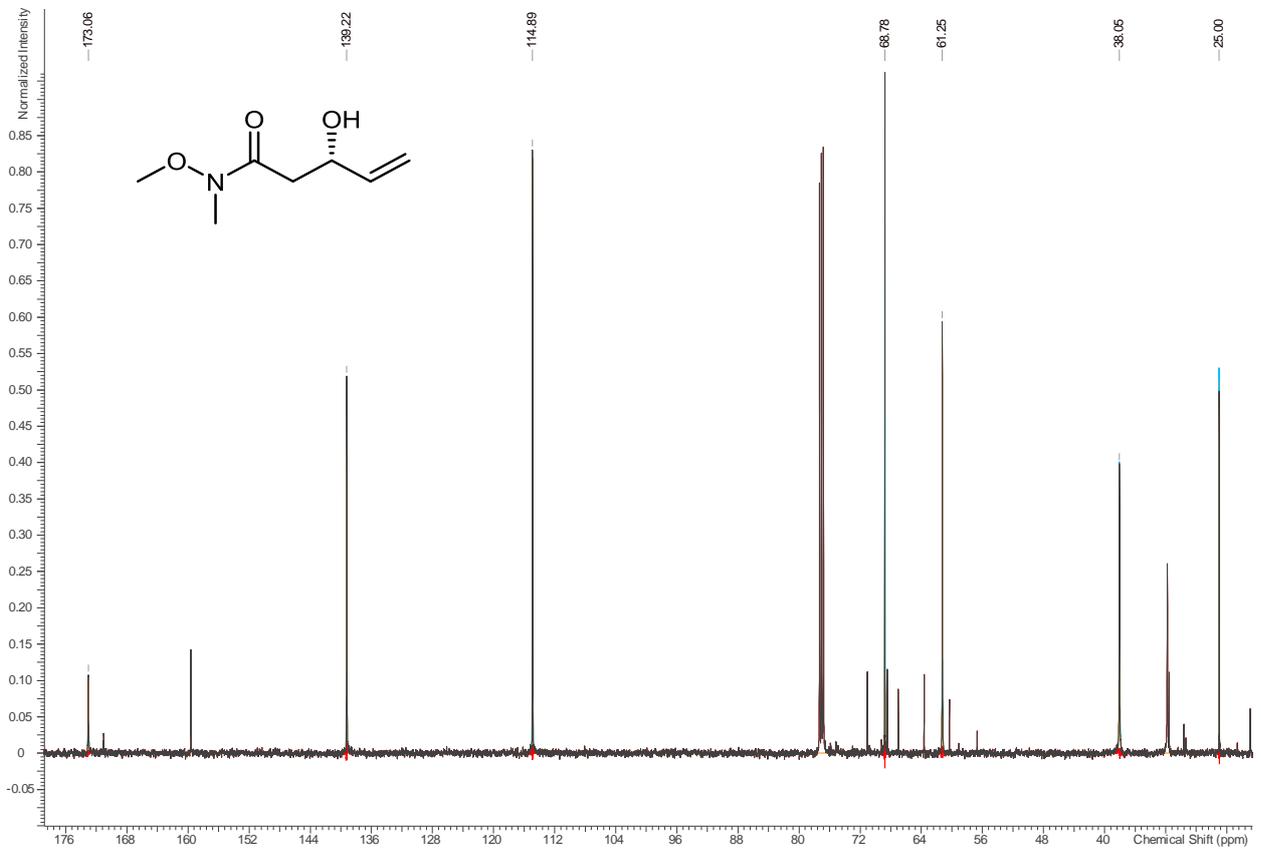
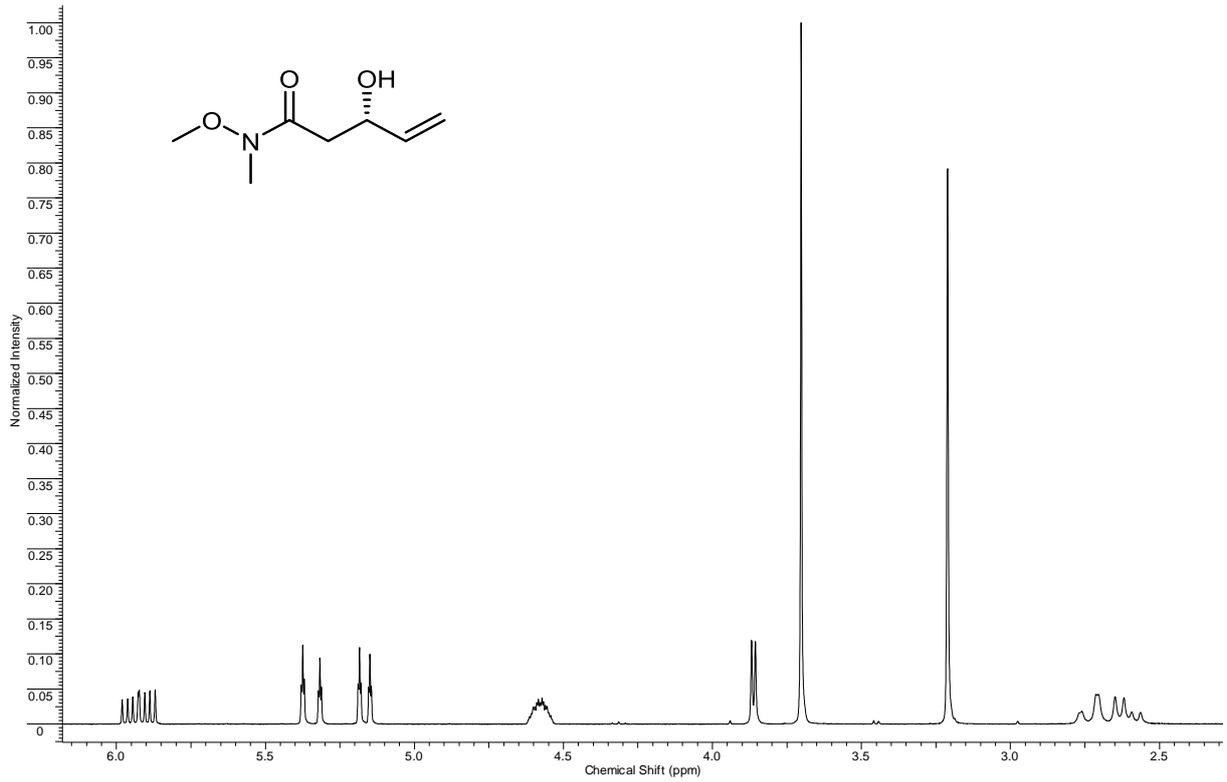
Spektrenanhang



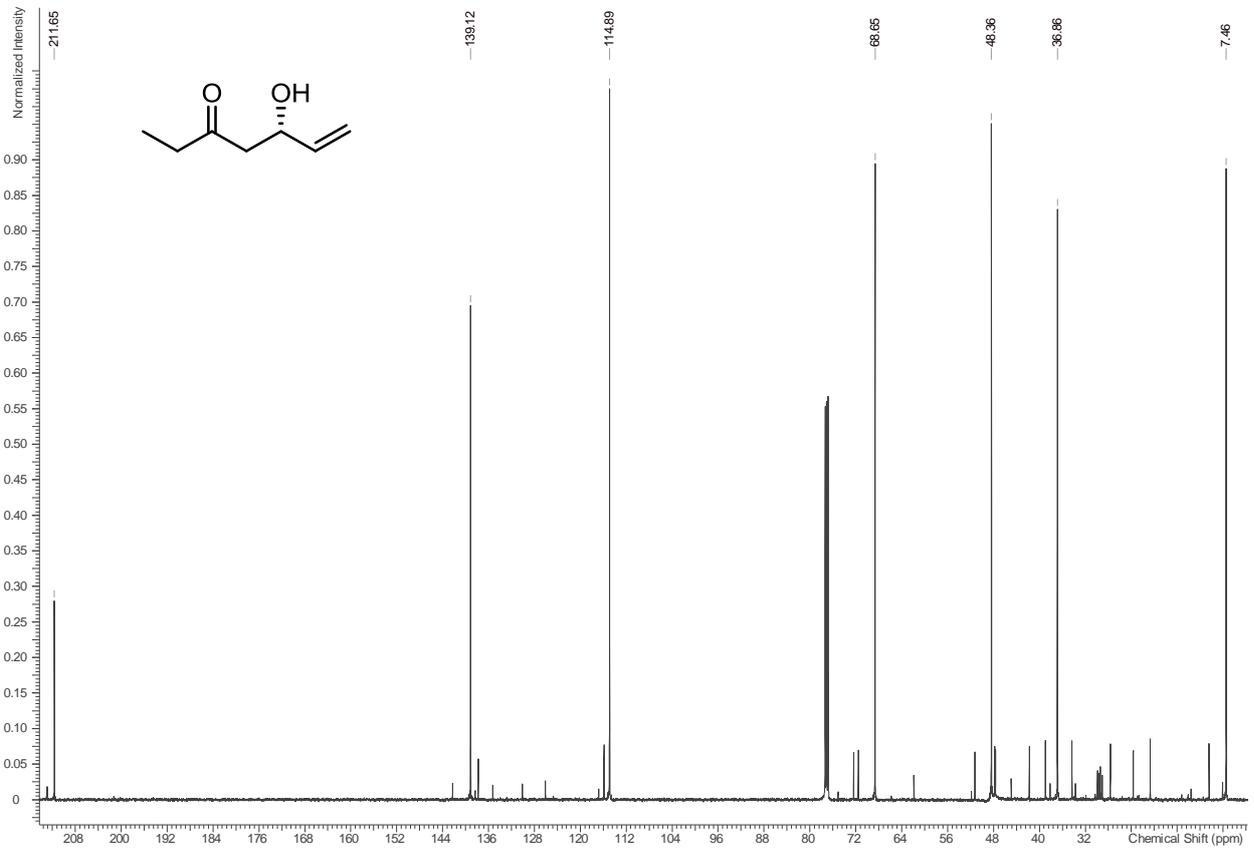
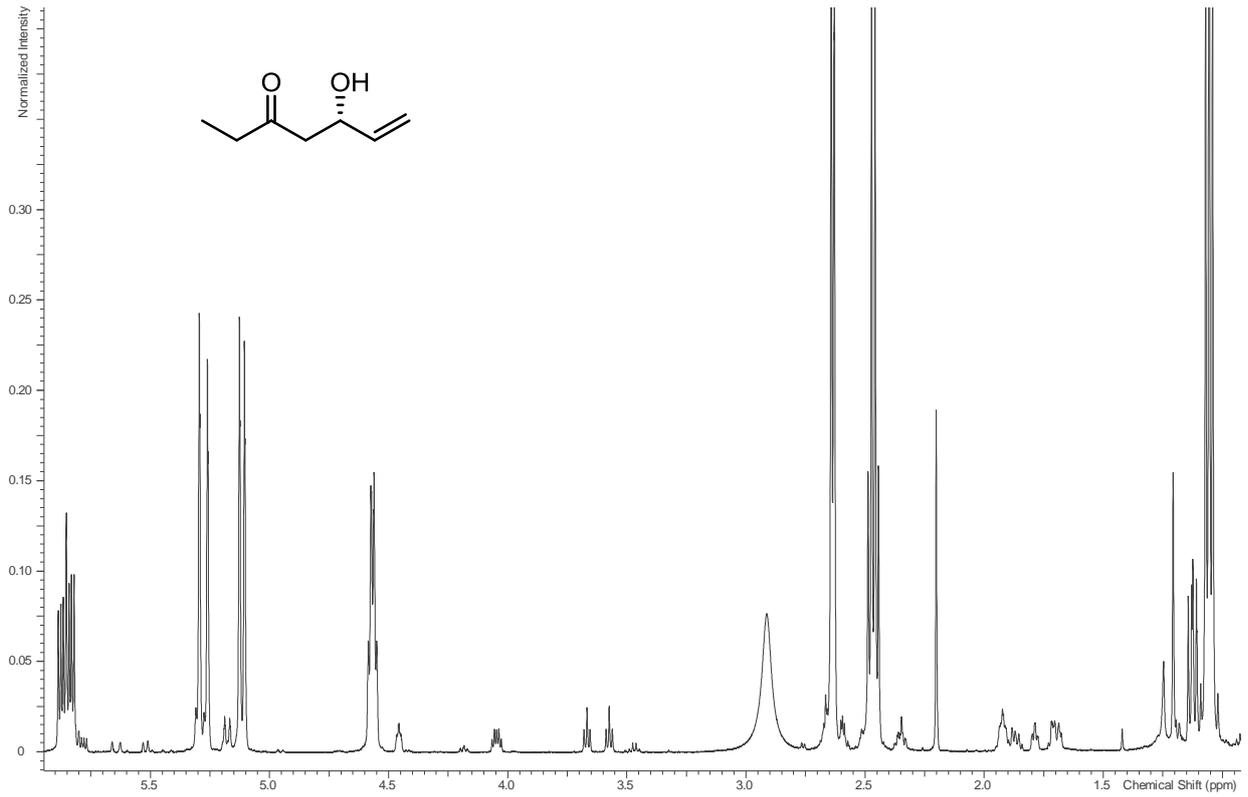
Spektrenanhang



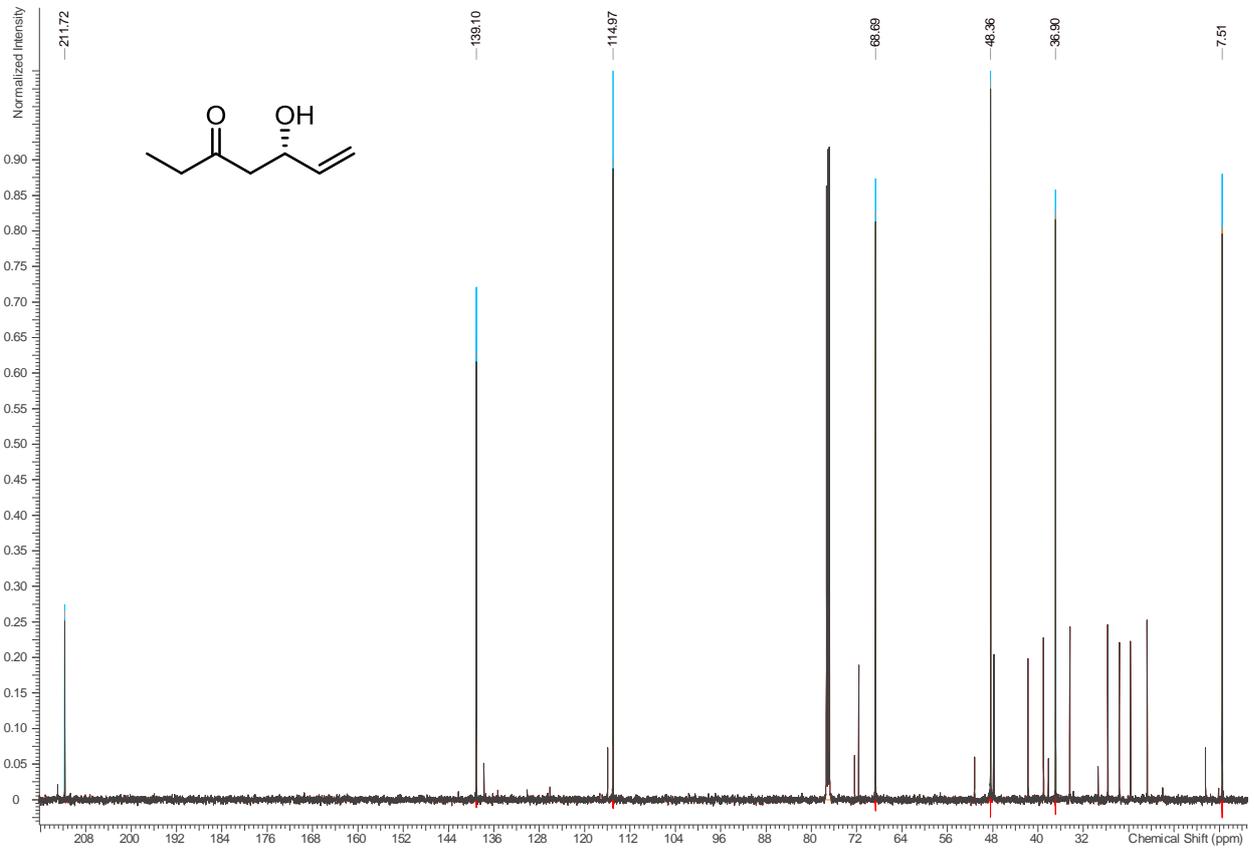
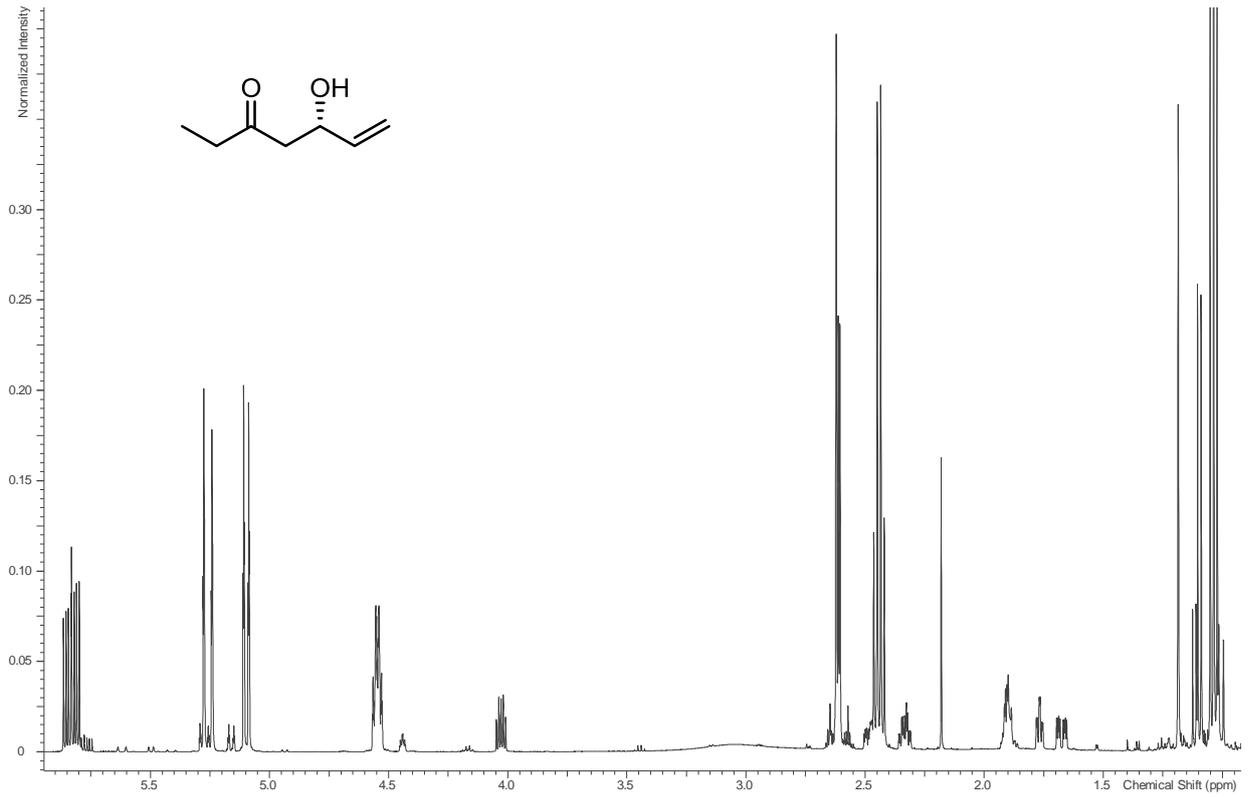
Spektrenanhang



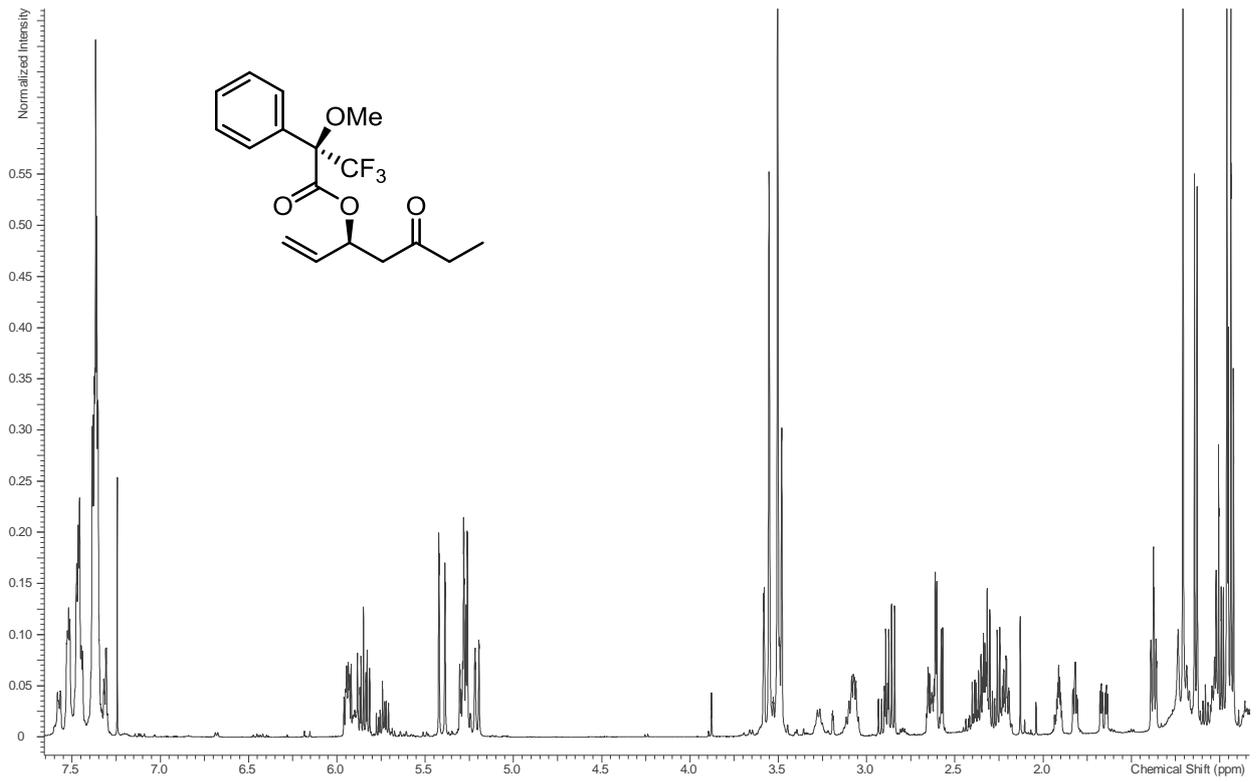
Spektrenanhang



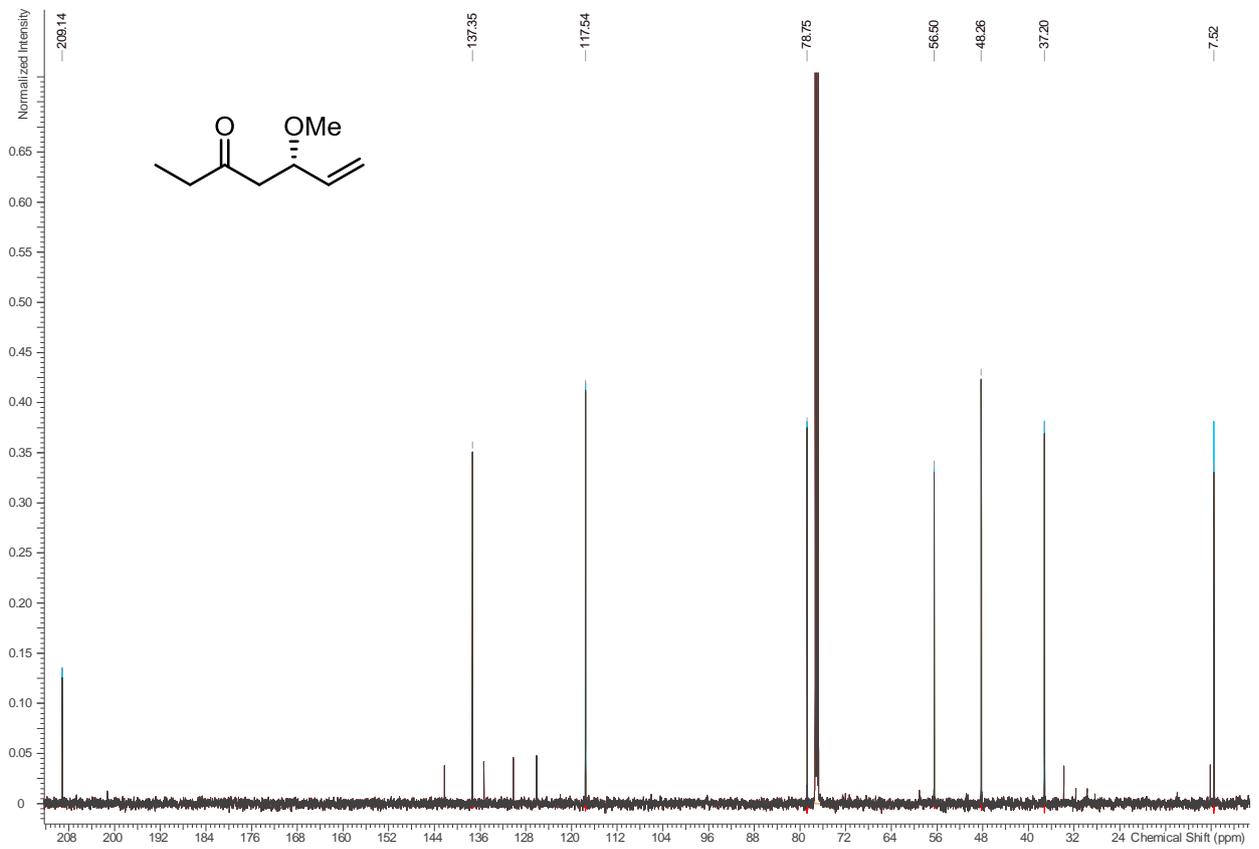
Spektrenanhang



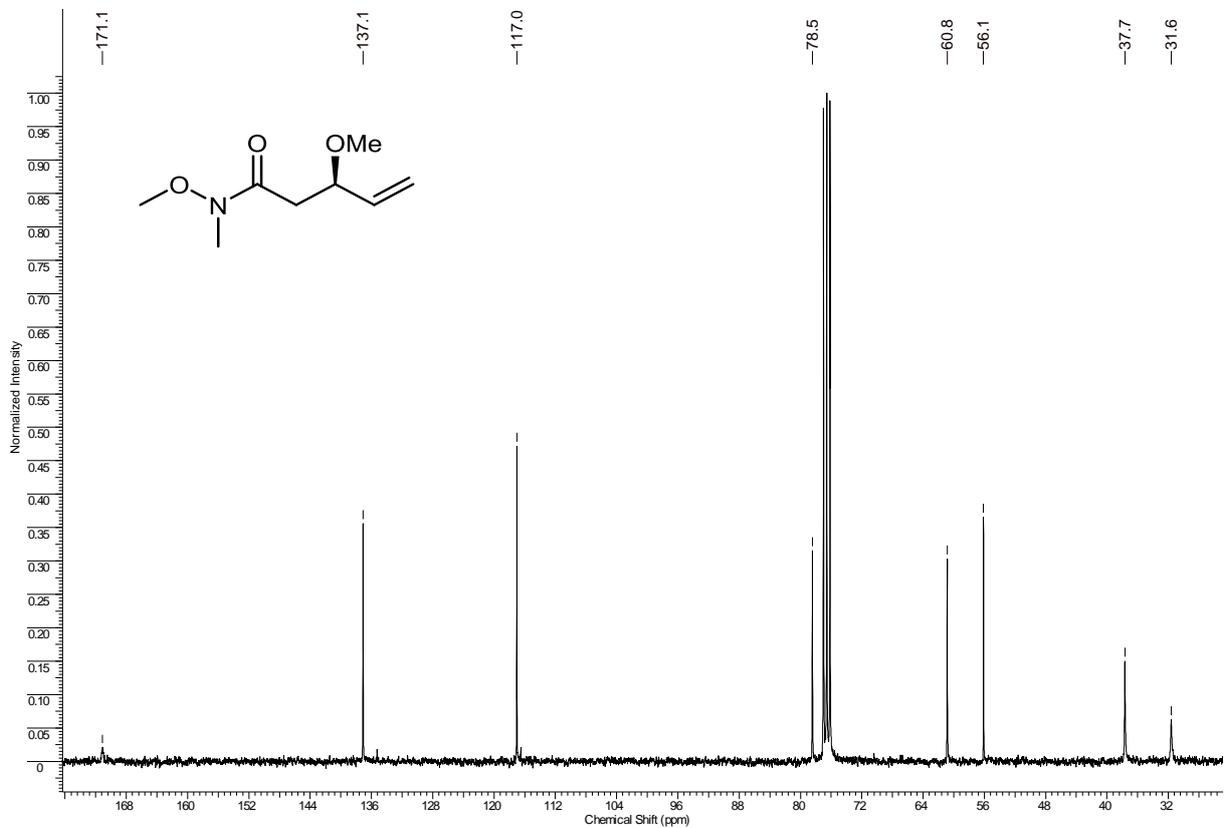
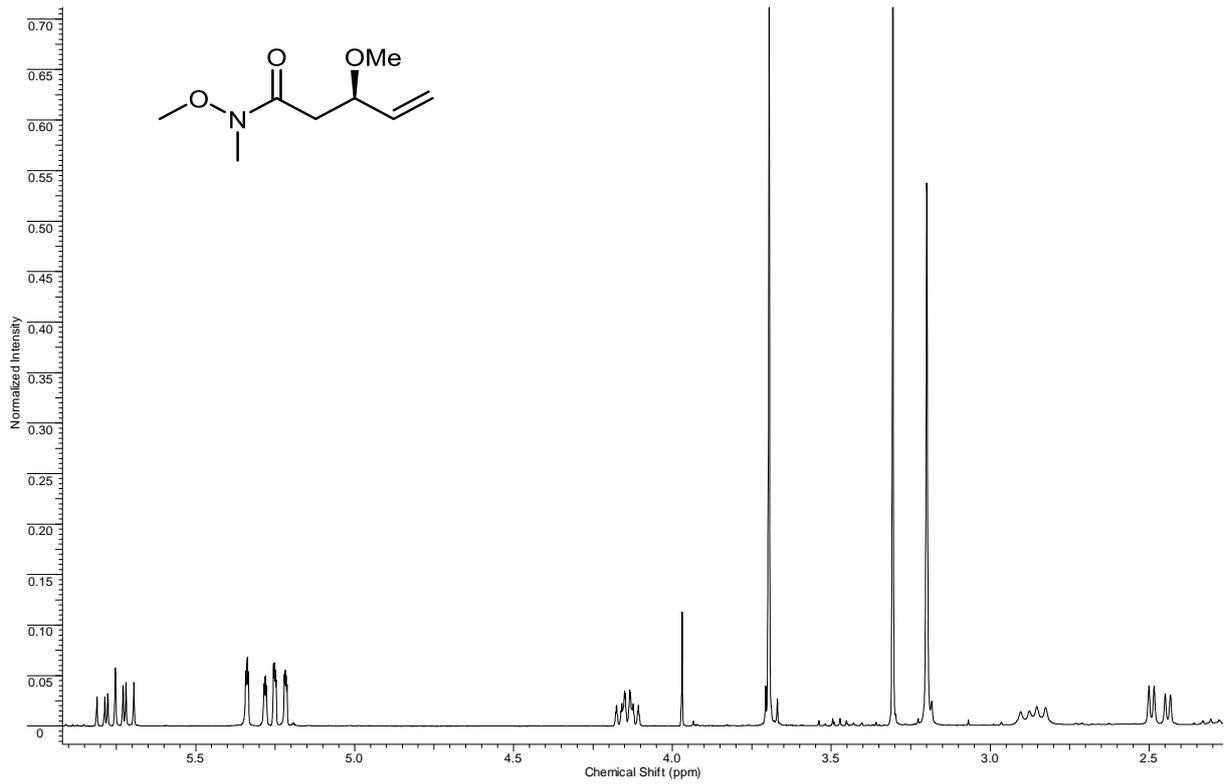
Spektrenanhang



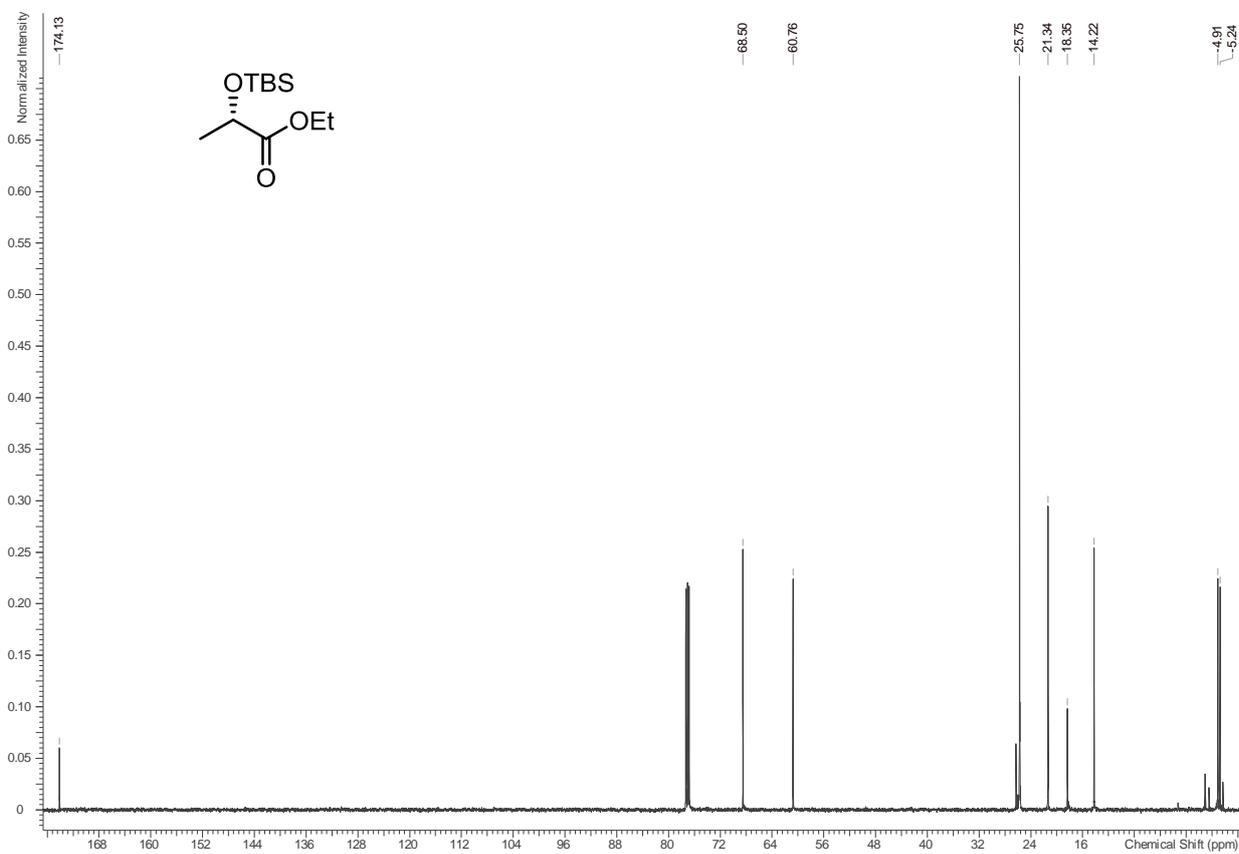
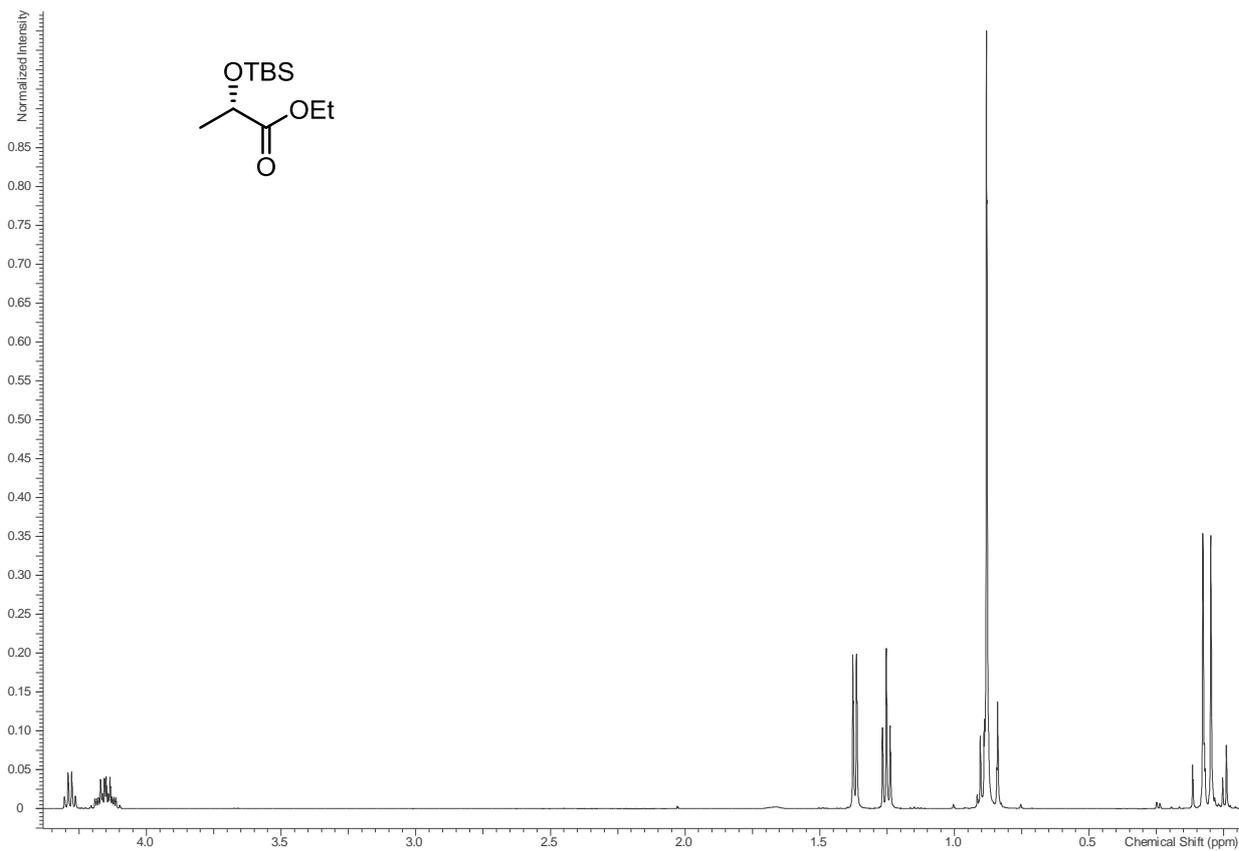
Spektrenanhang



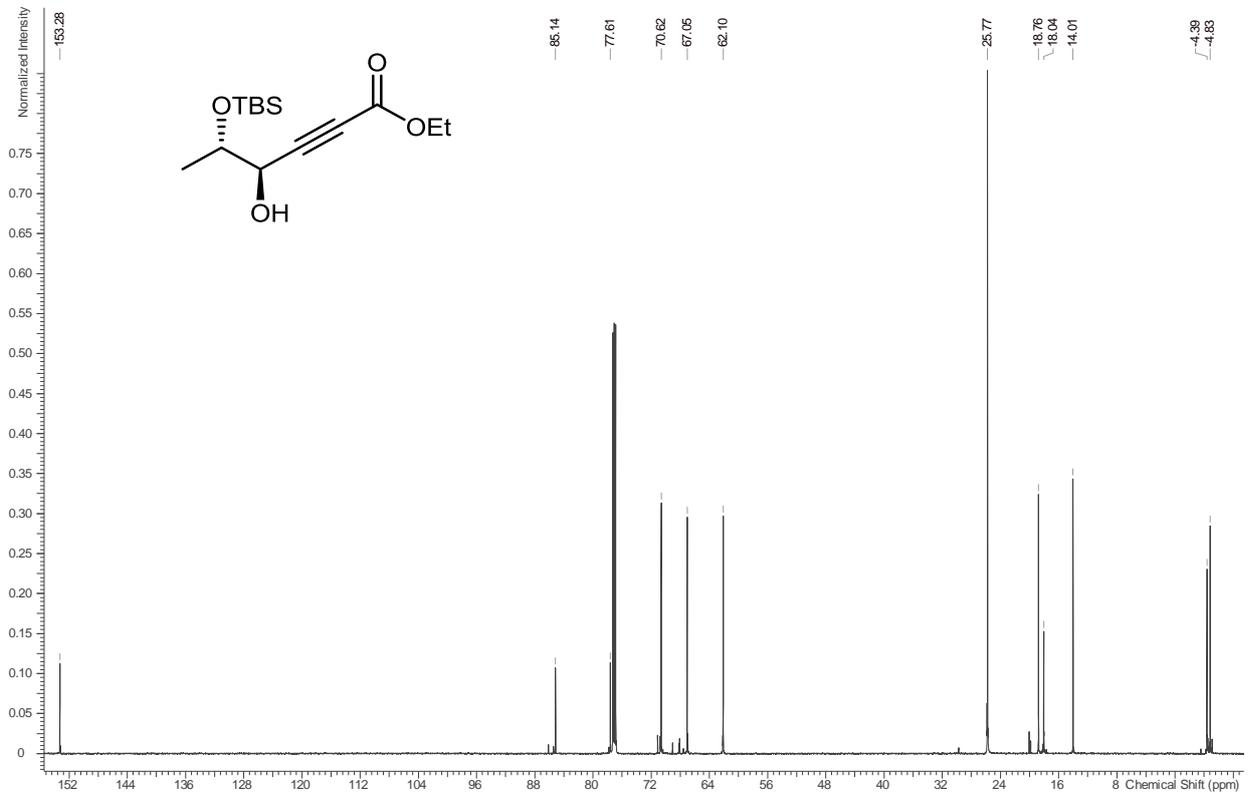
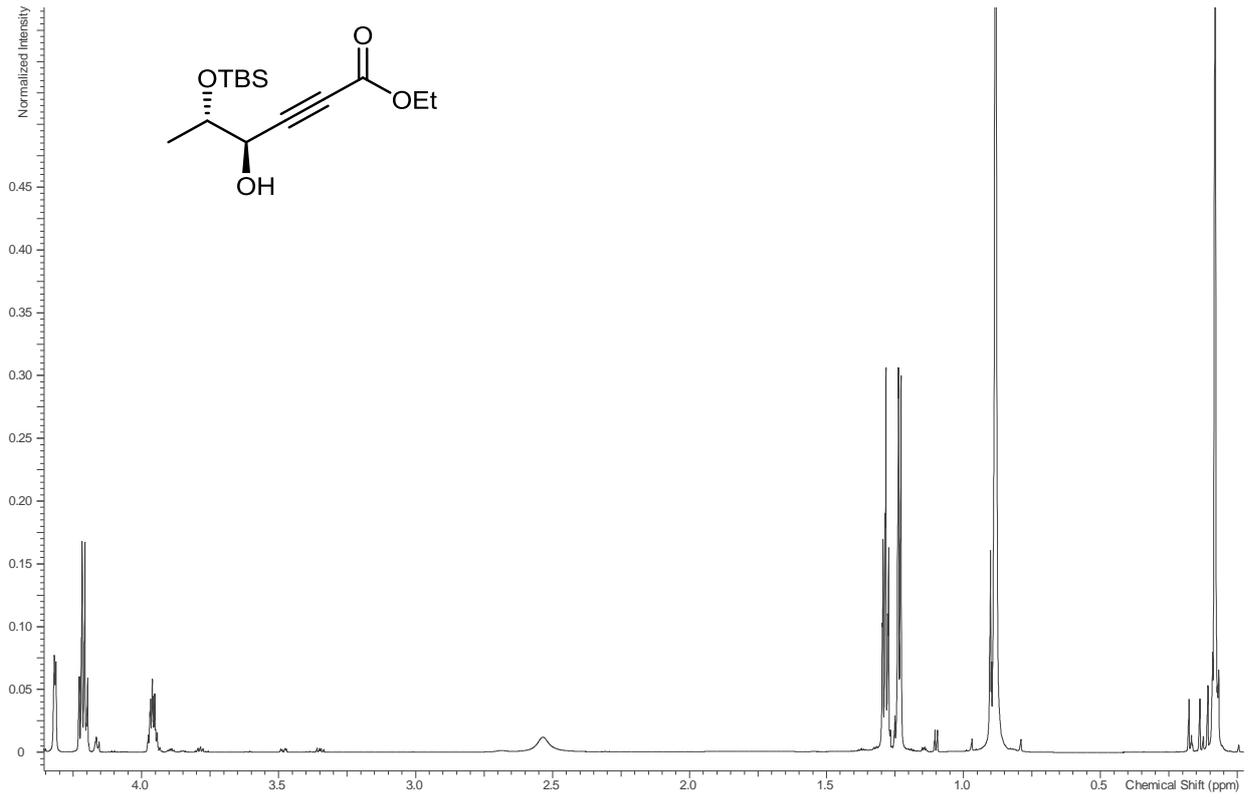
Spektrenanhang



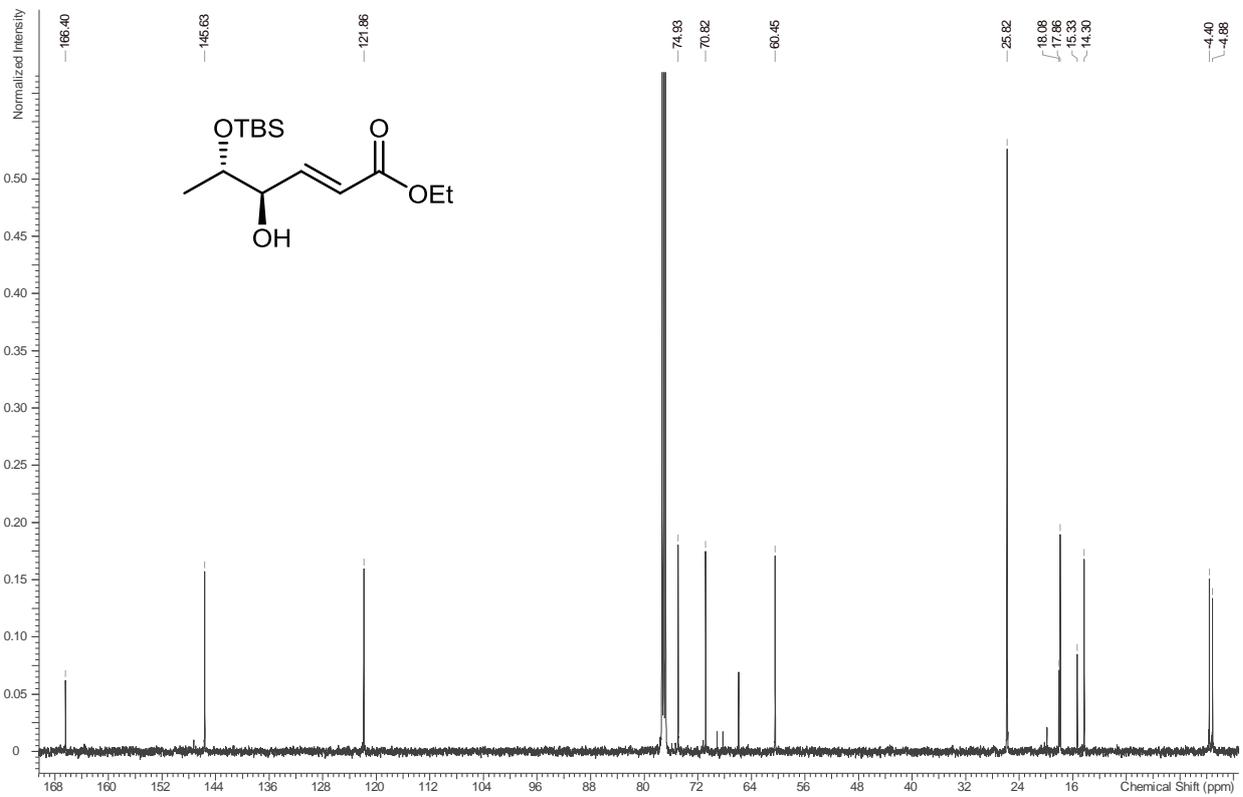
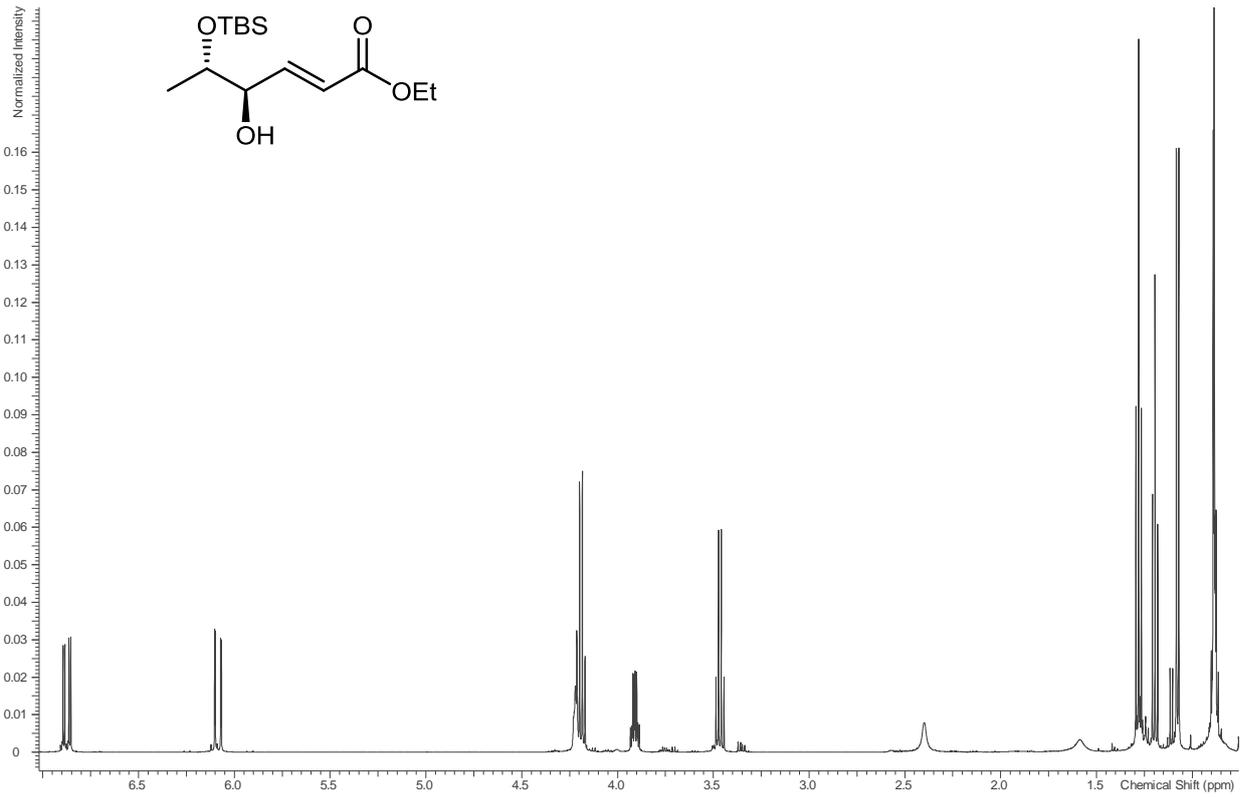
Spektrenanhang



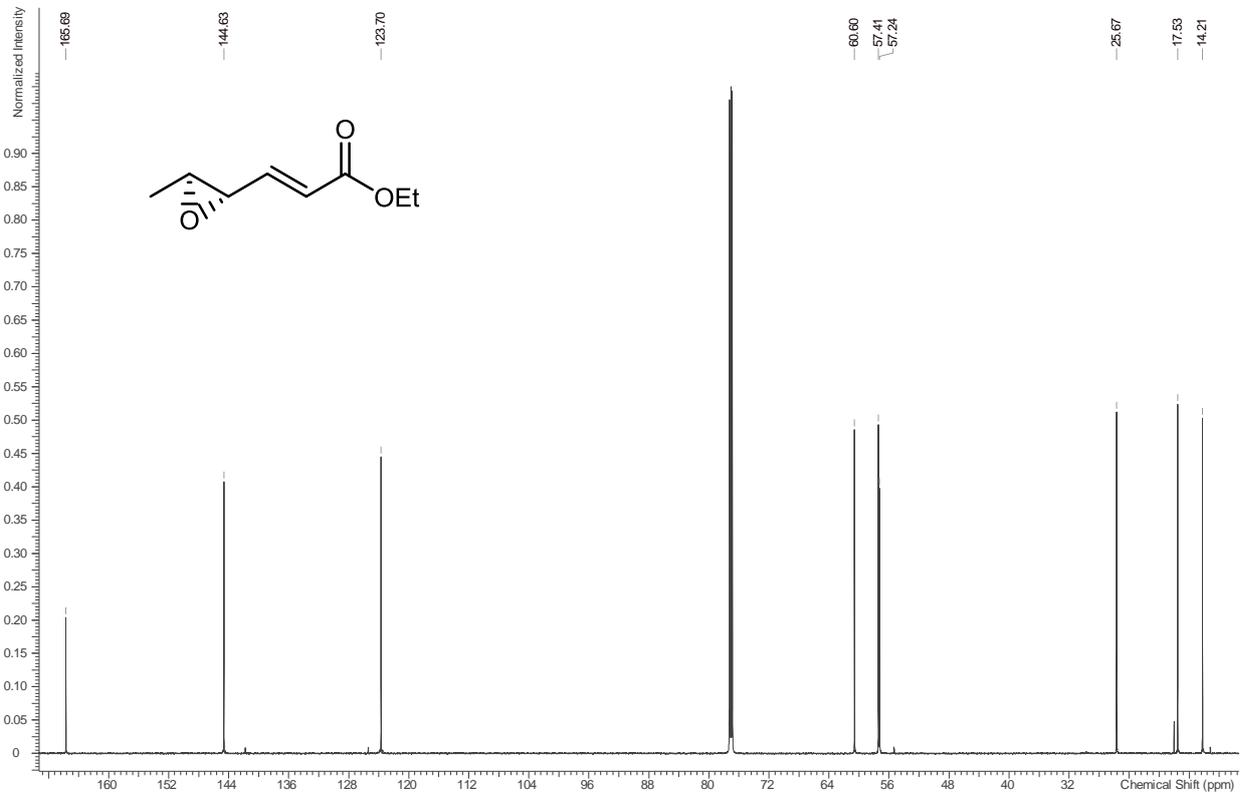
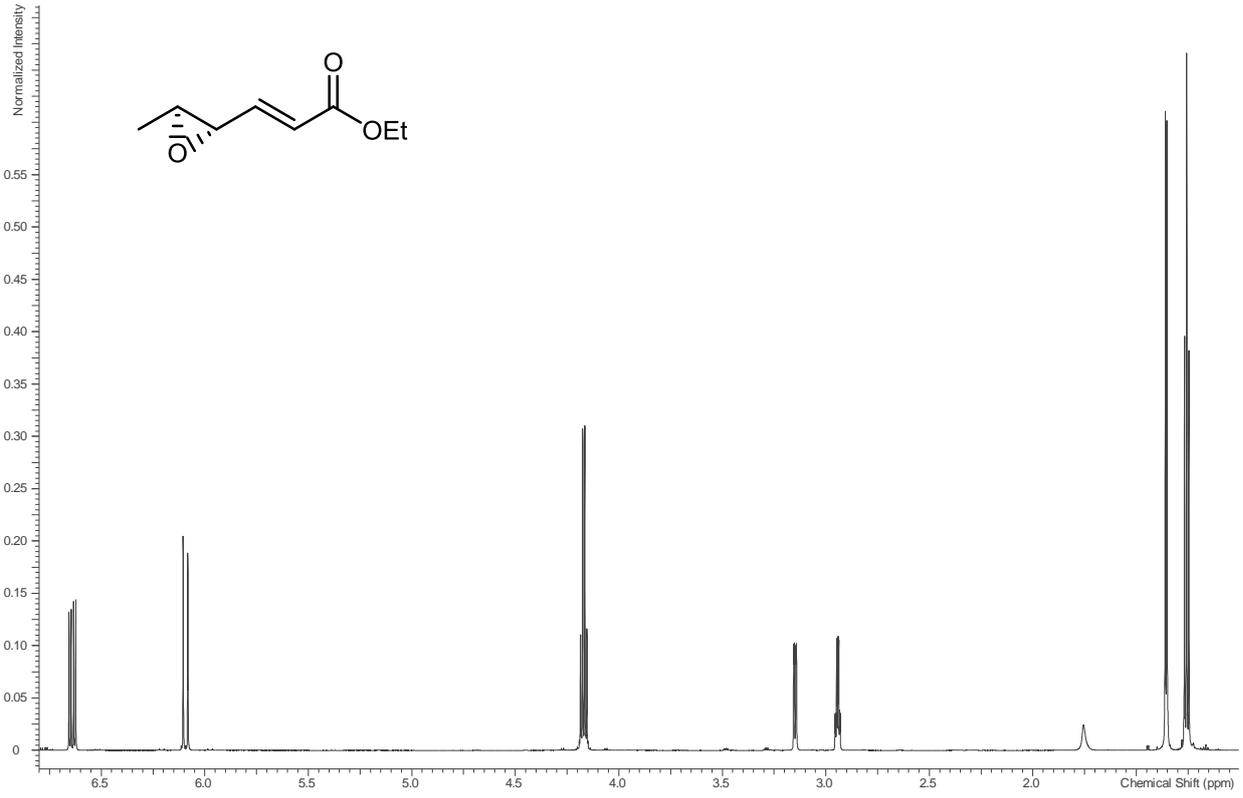
Spektrenanhang



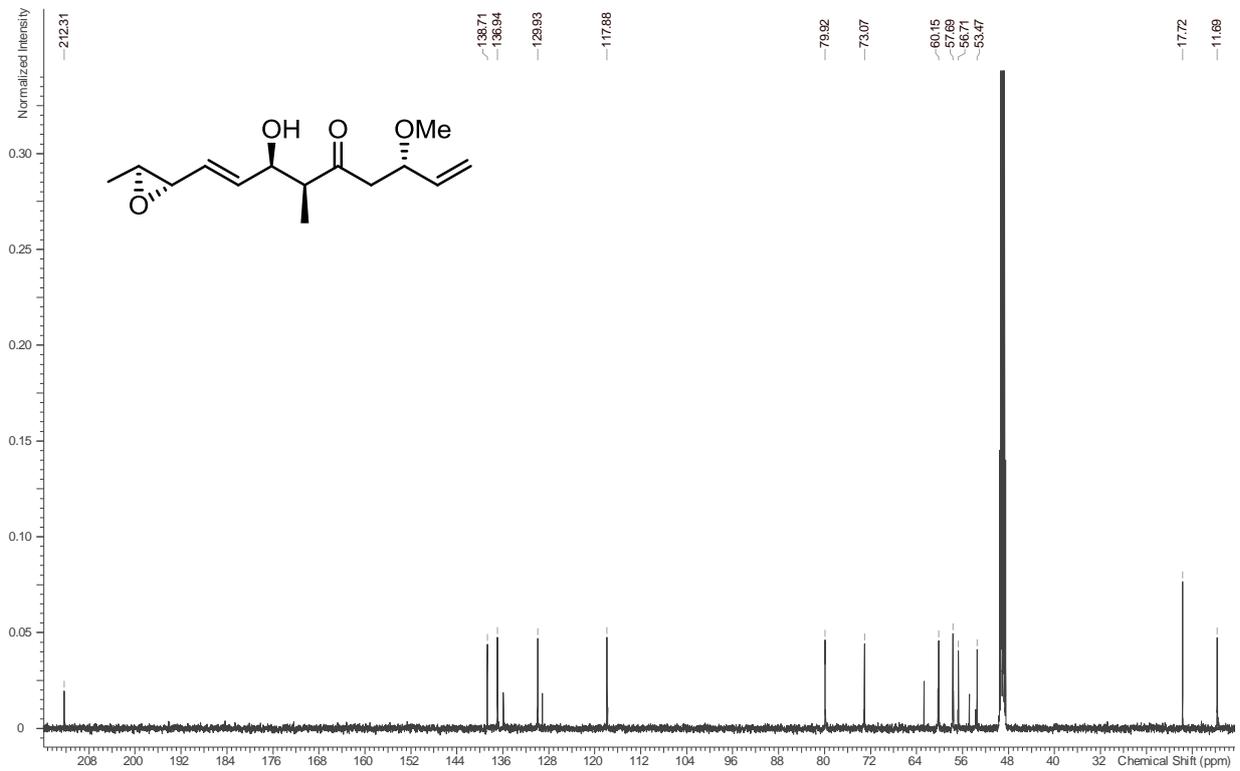
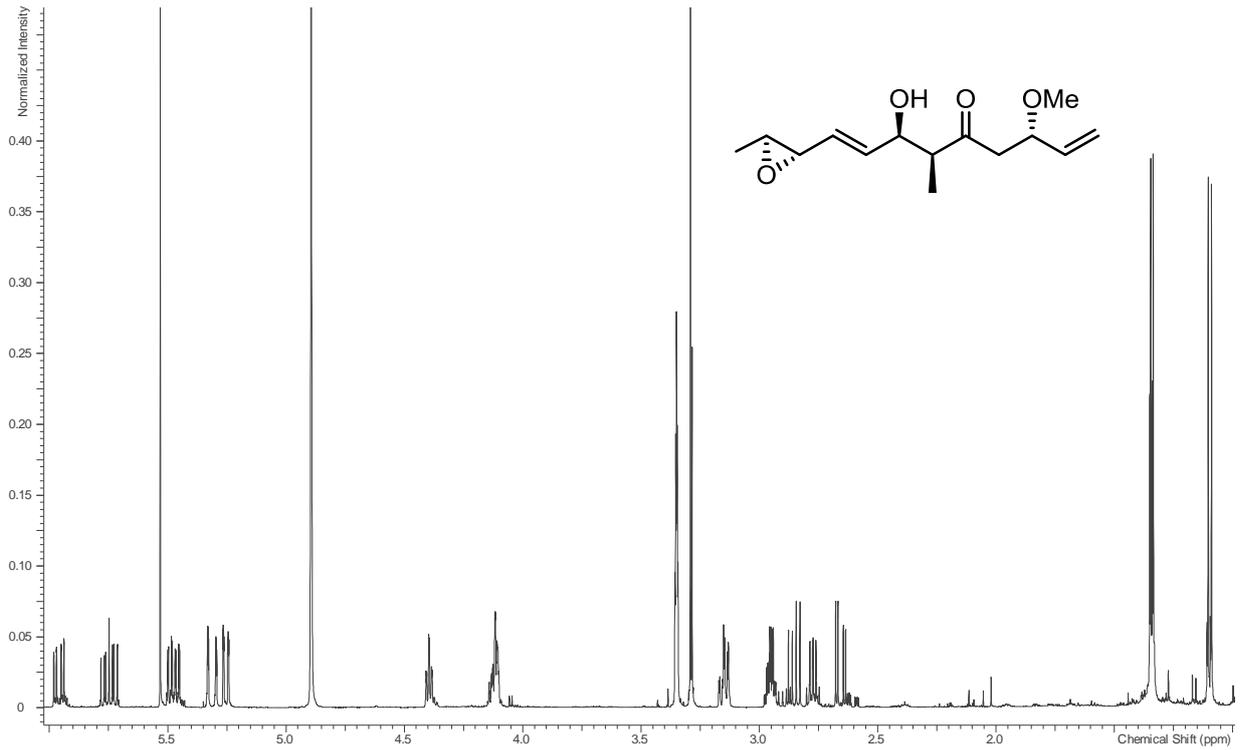
Spektrenanhang



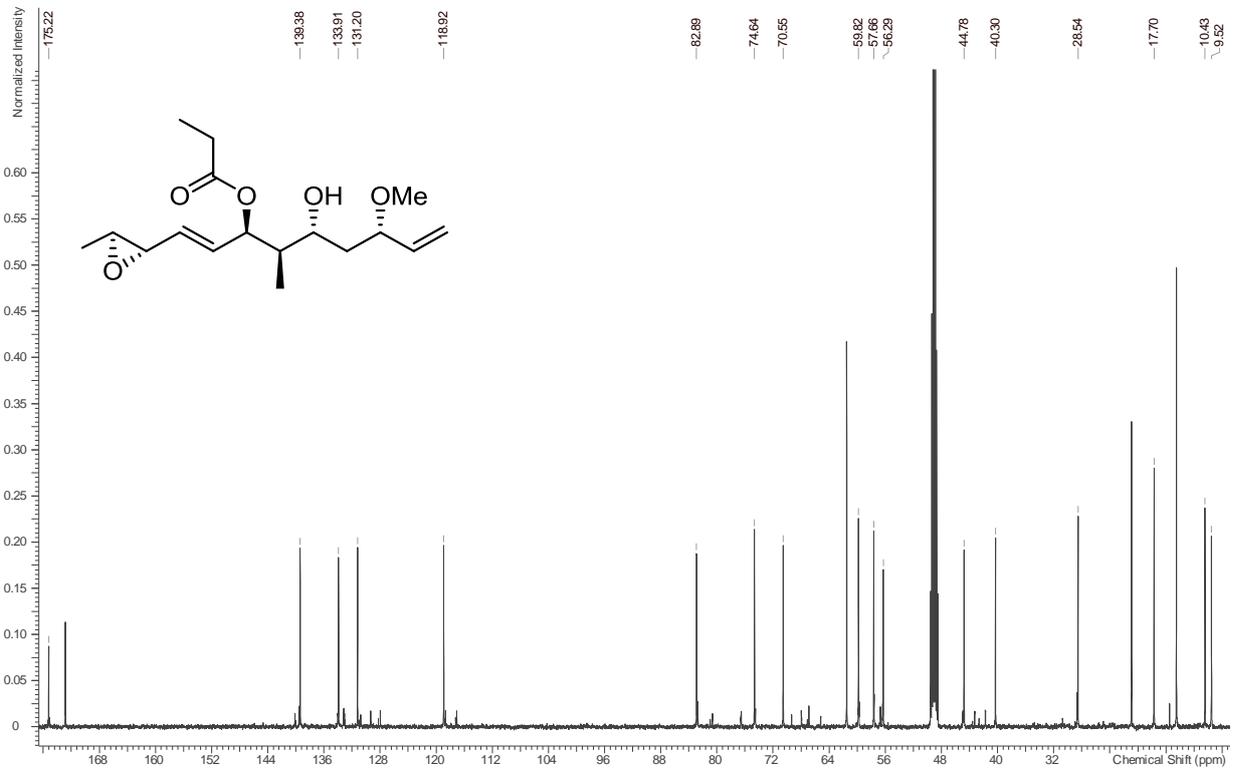
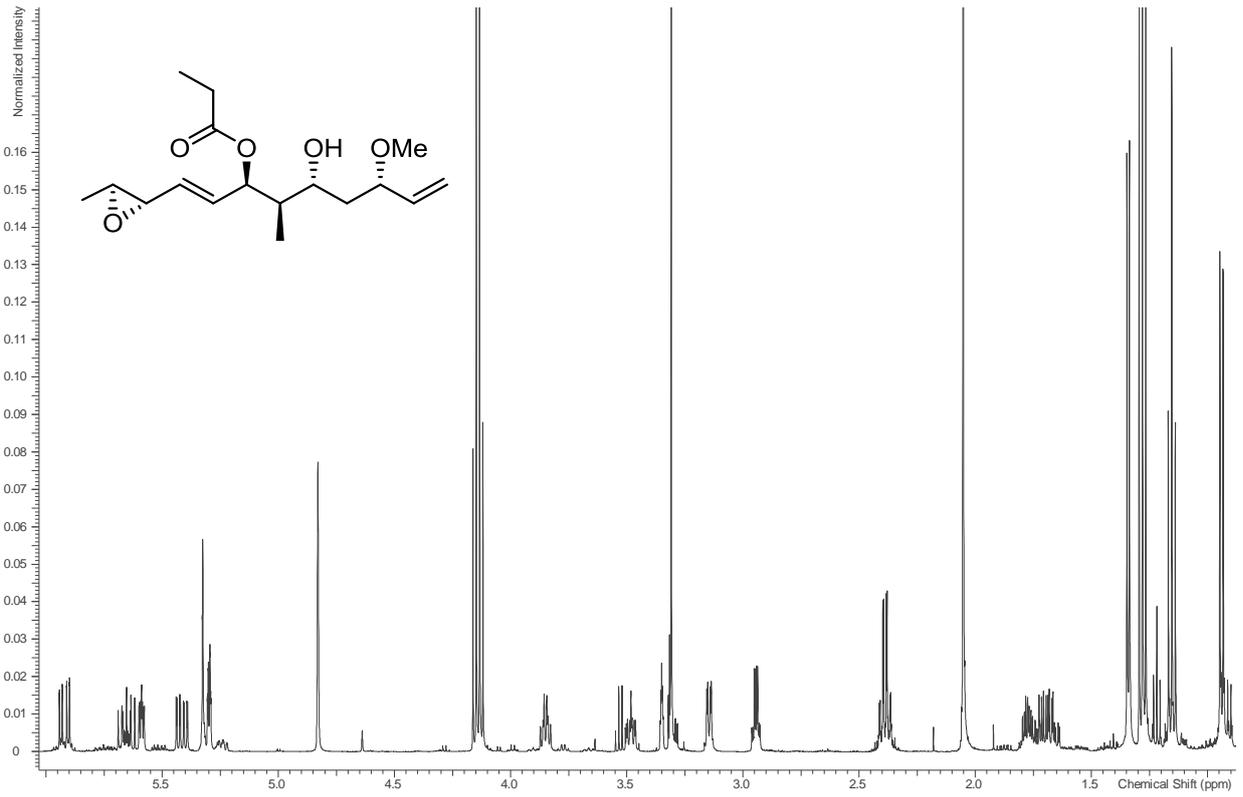
Spektrenanhang



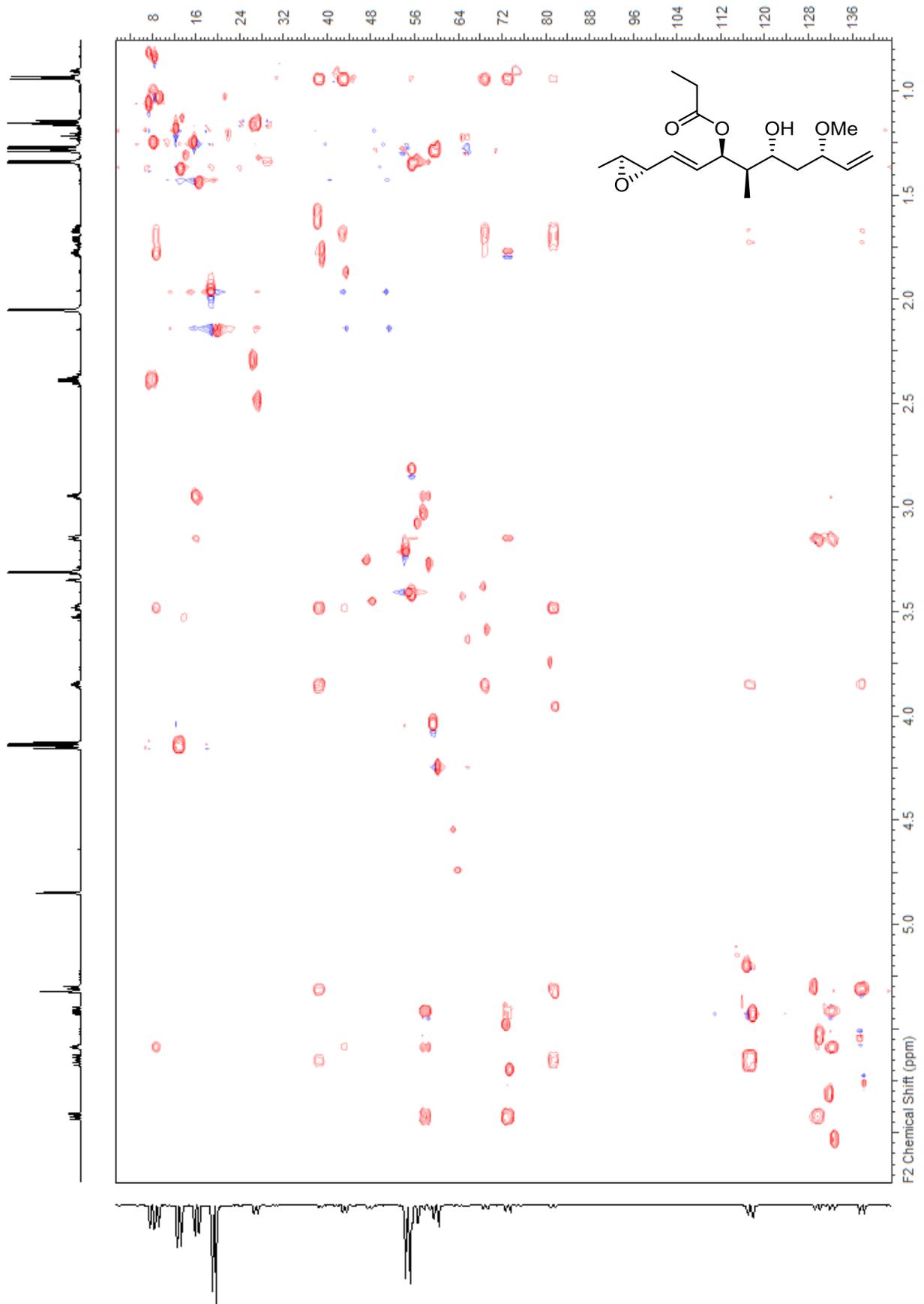
Spektrenanhang



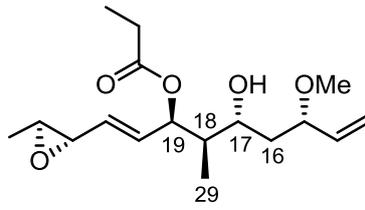
Spektrenanhang



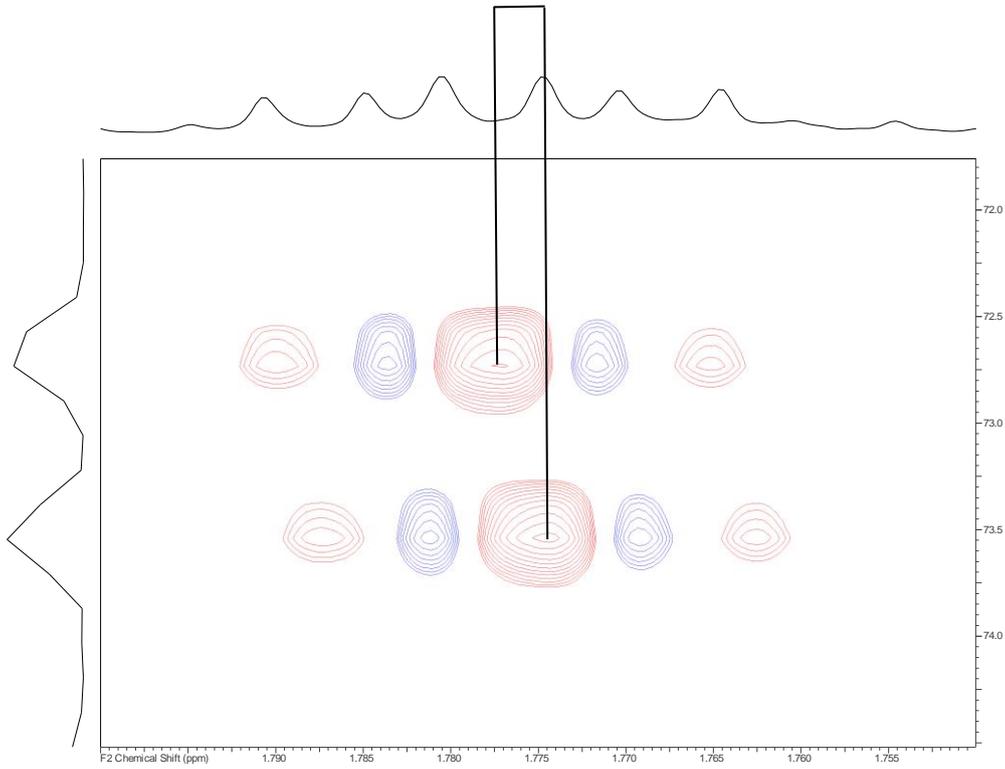
Spektrenanhang



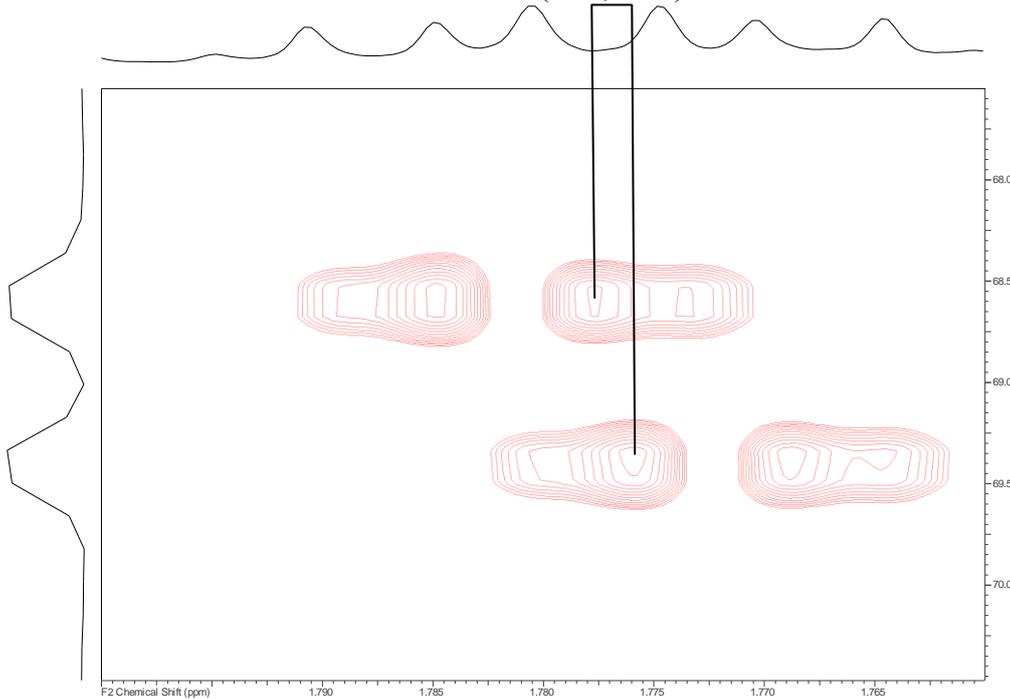
Spektrenanhang



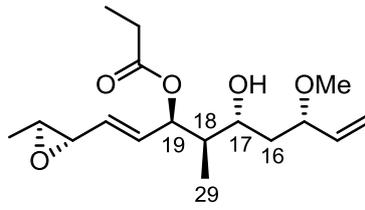
$^2J(\text{C19}, \text{H18})$



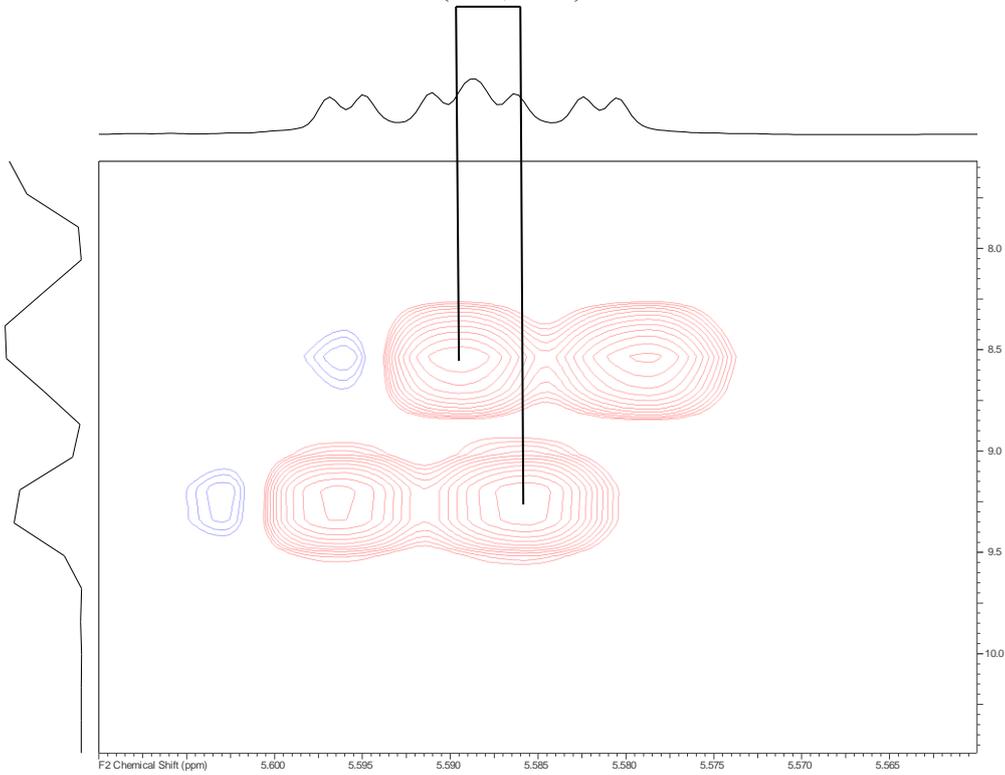
$^2J(\text{C17}, \text{H18})$



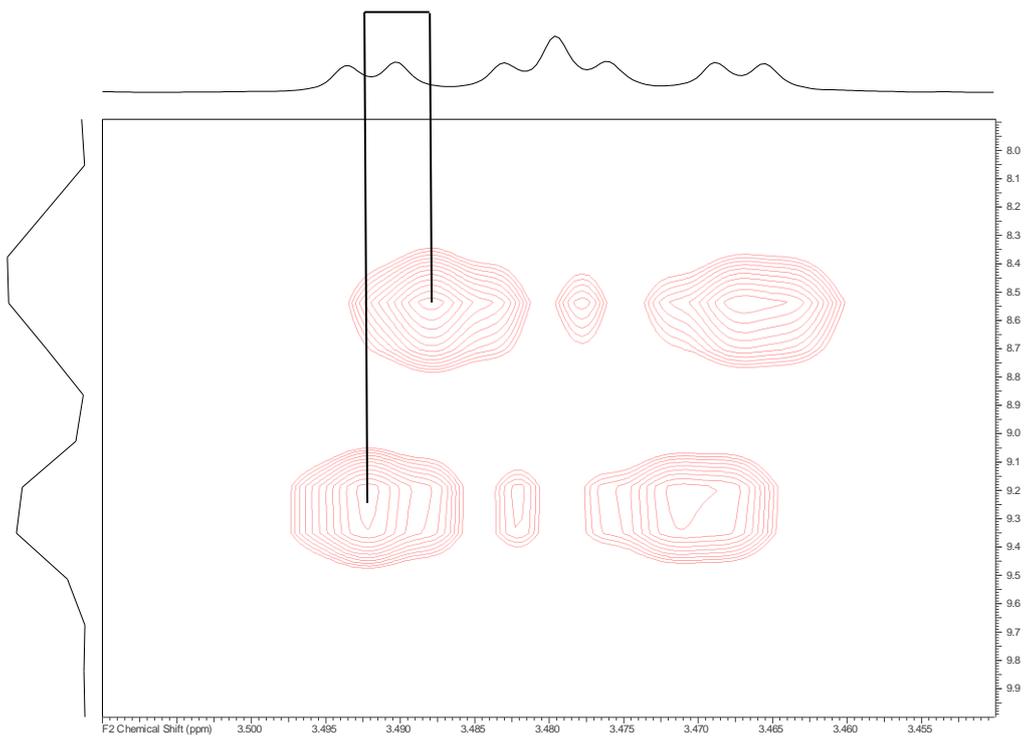
Spektrenanhang



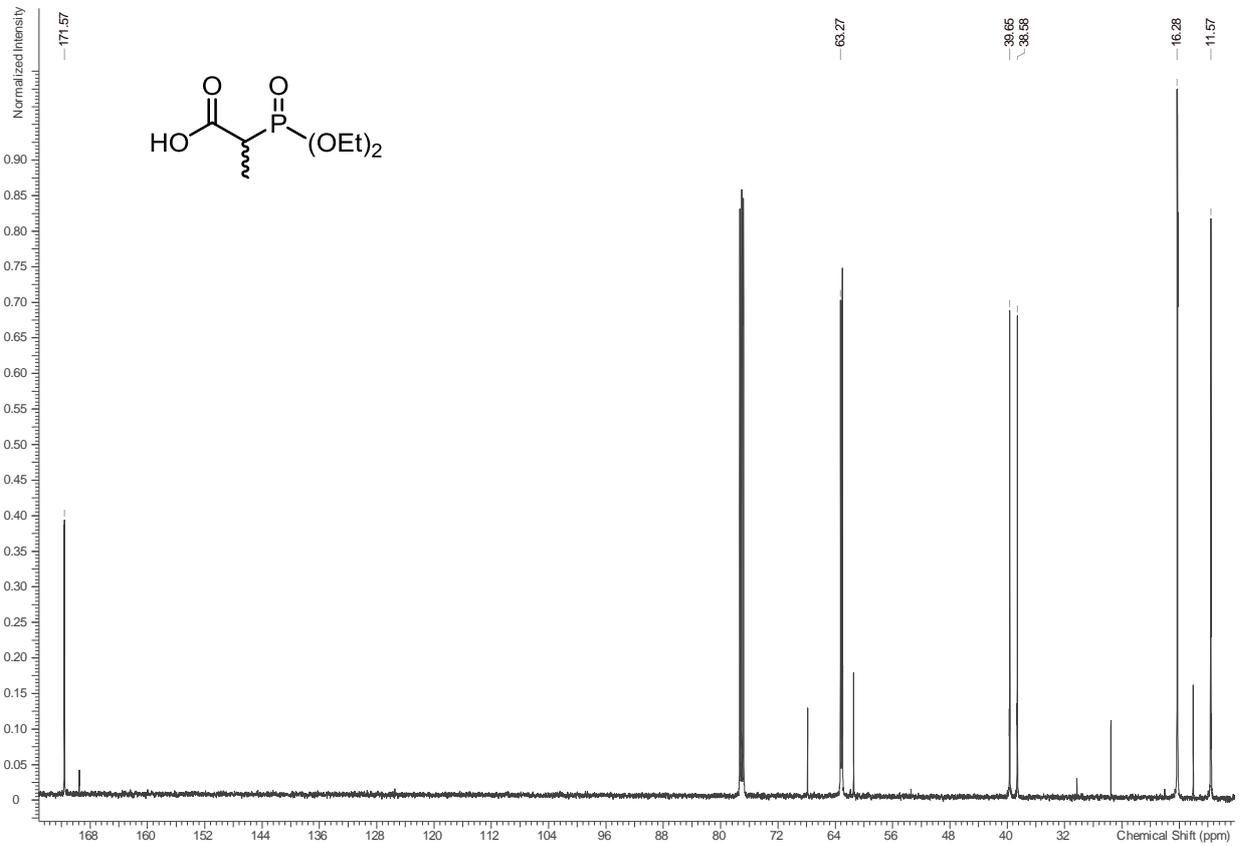
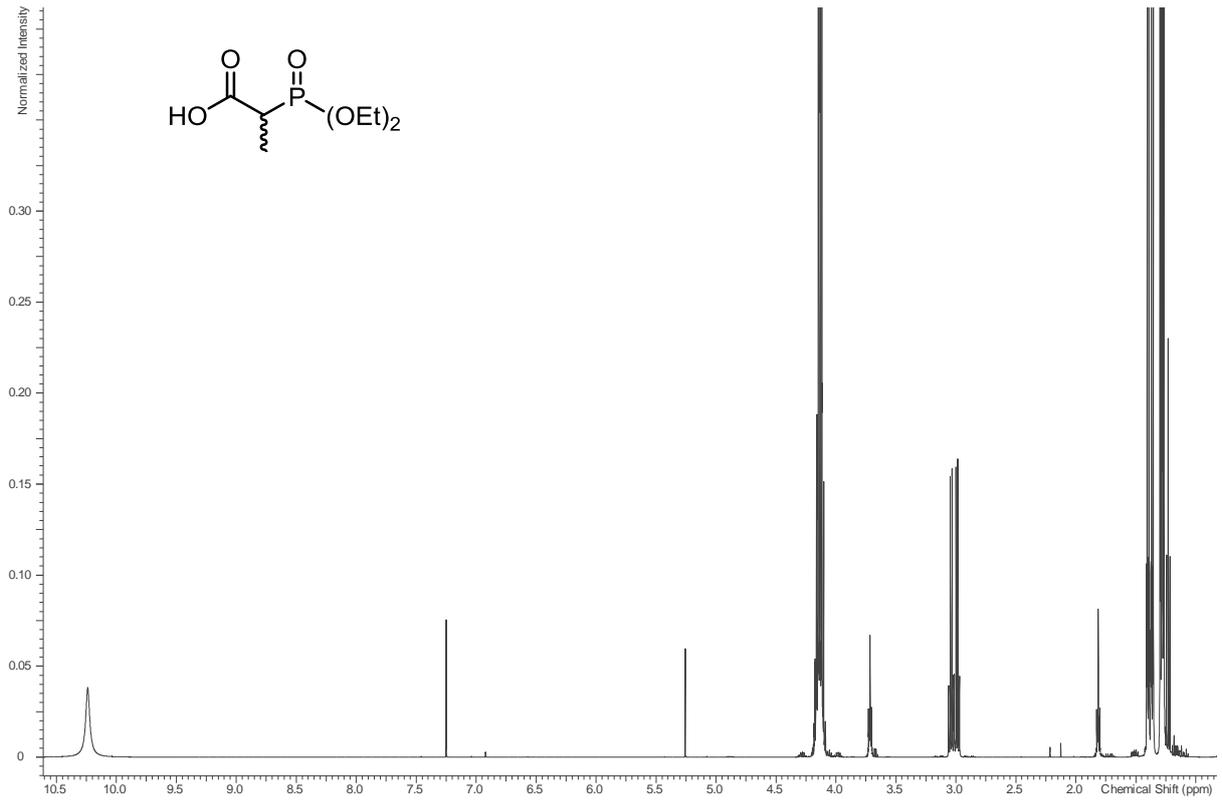
$^3J(\text{C29}, \text{H19})$



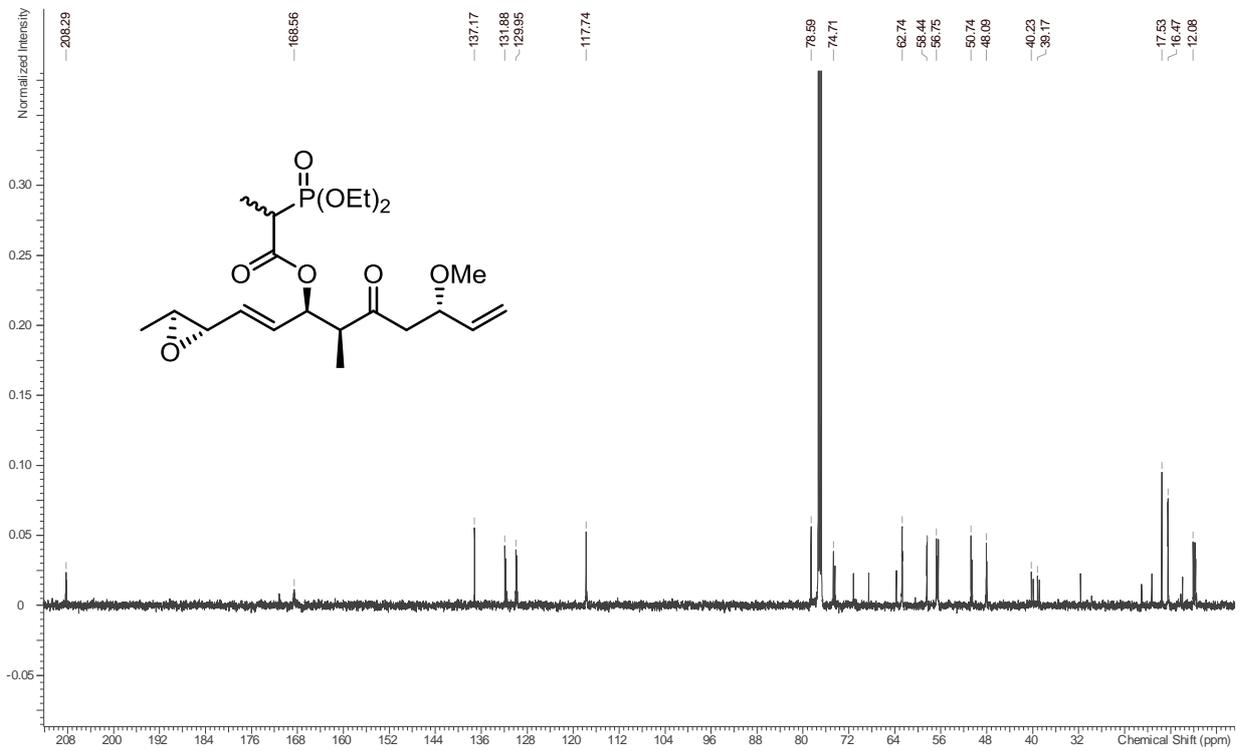
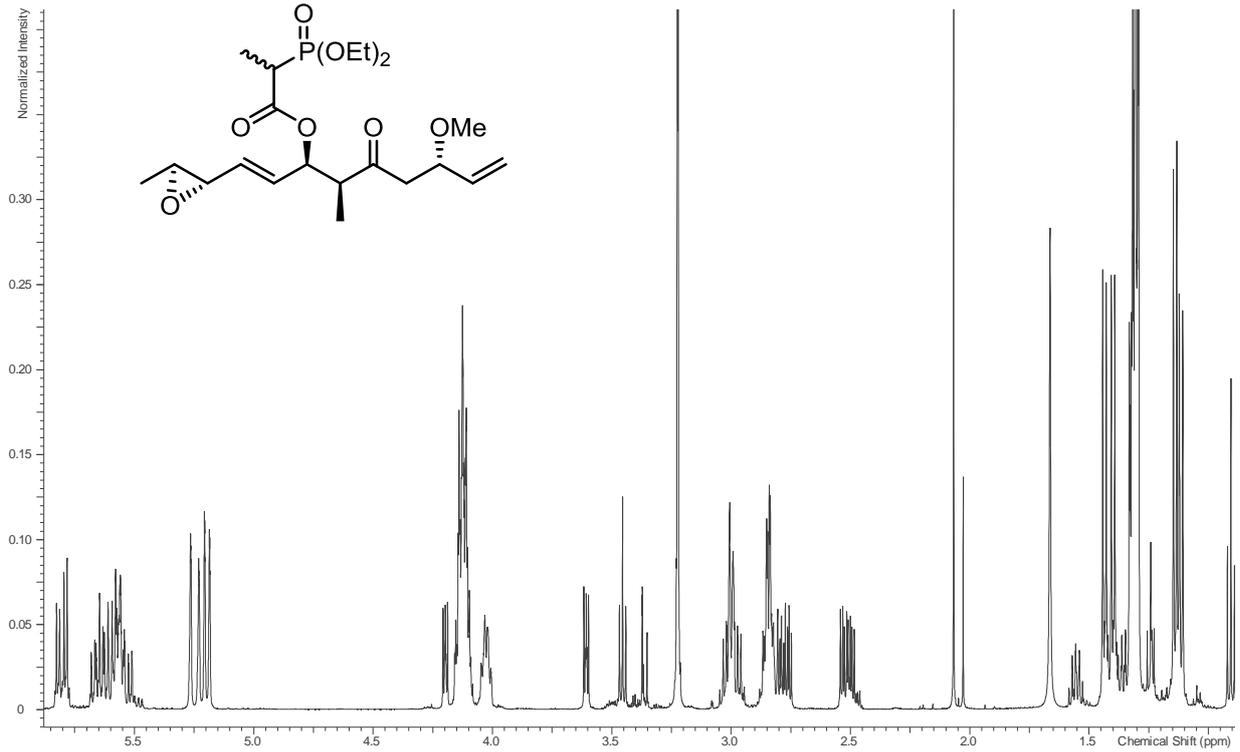
$^3J(\text{C29}, \text{H17})$



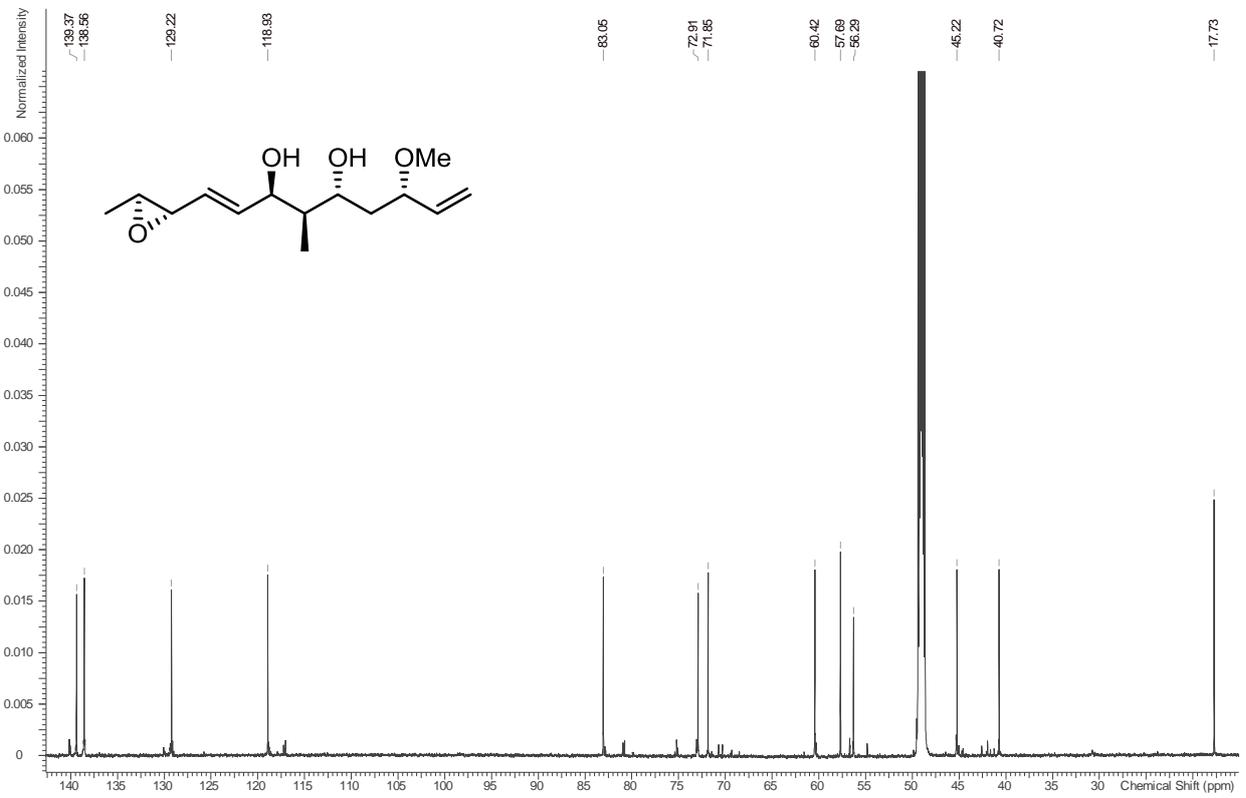
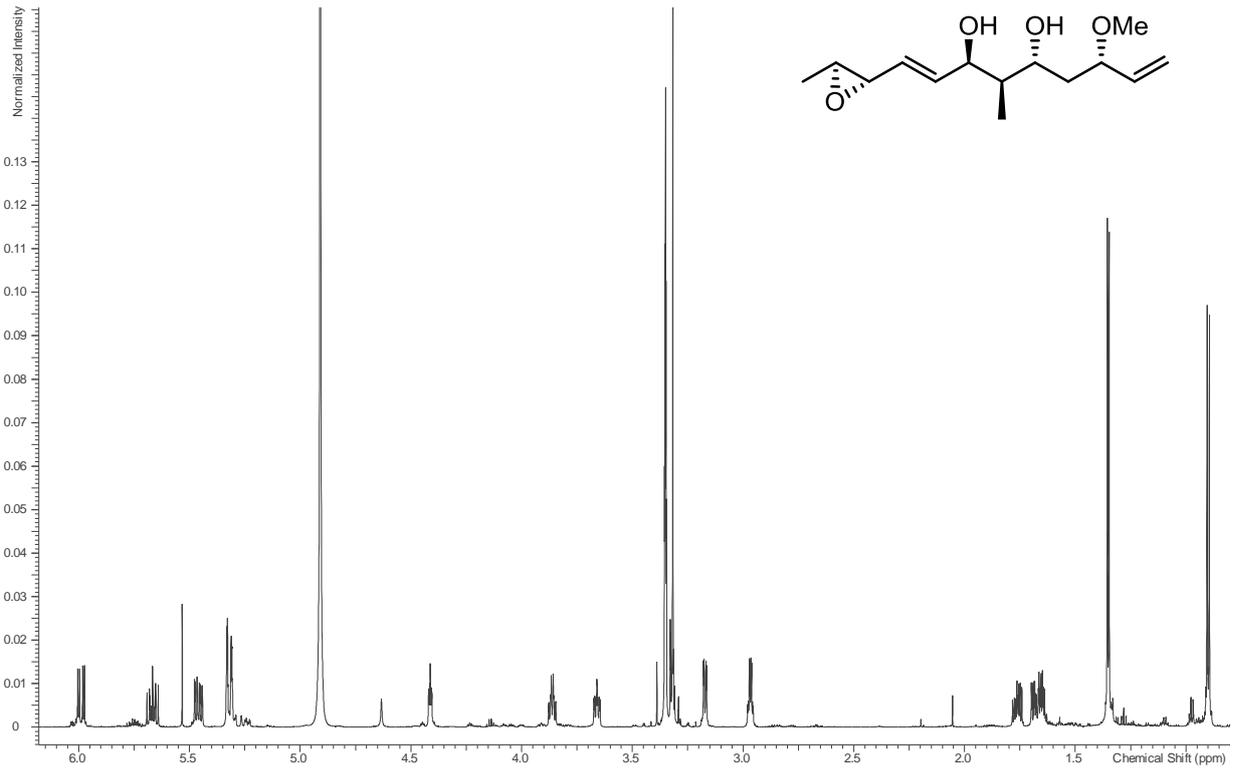
Spektrenanhang



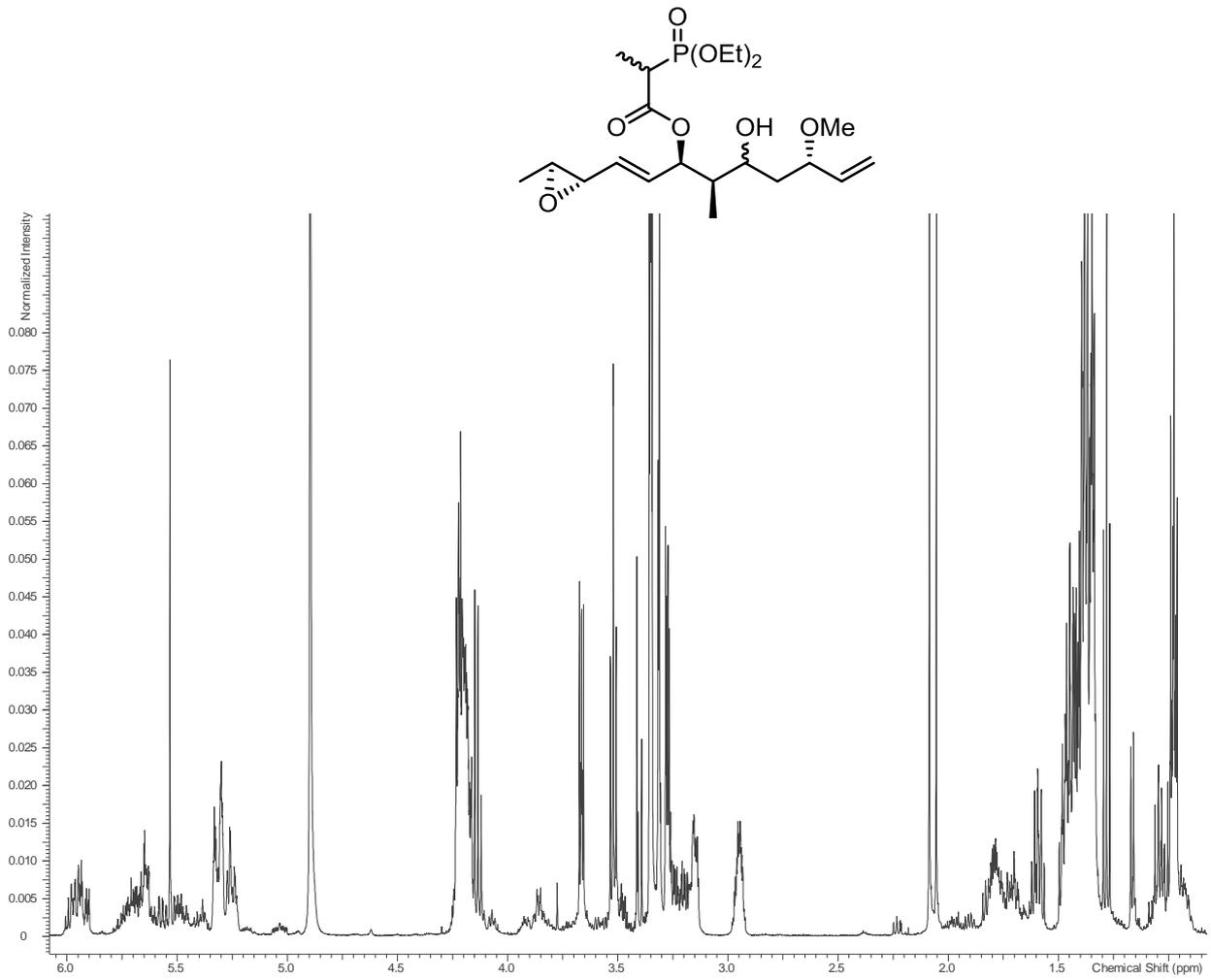
Spektrenanhang



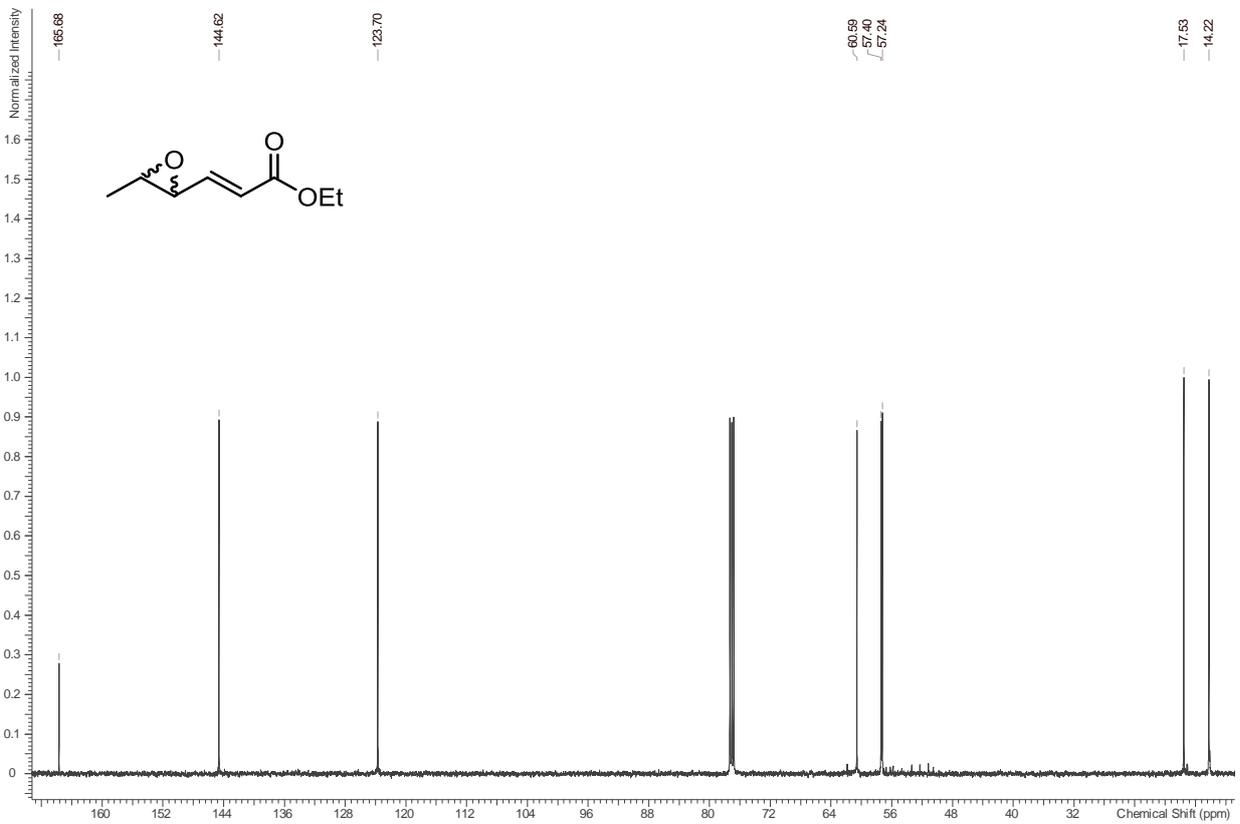
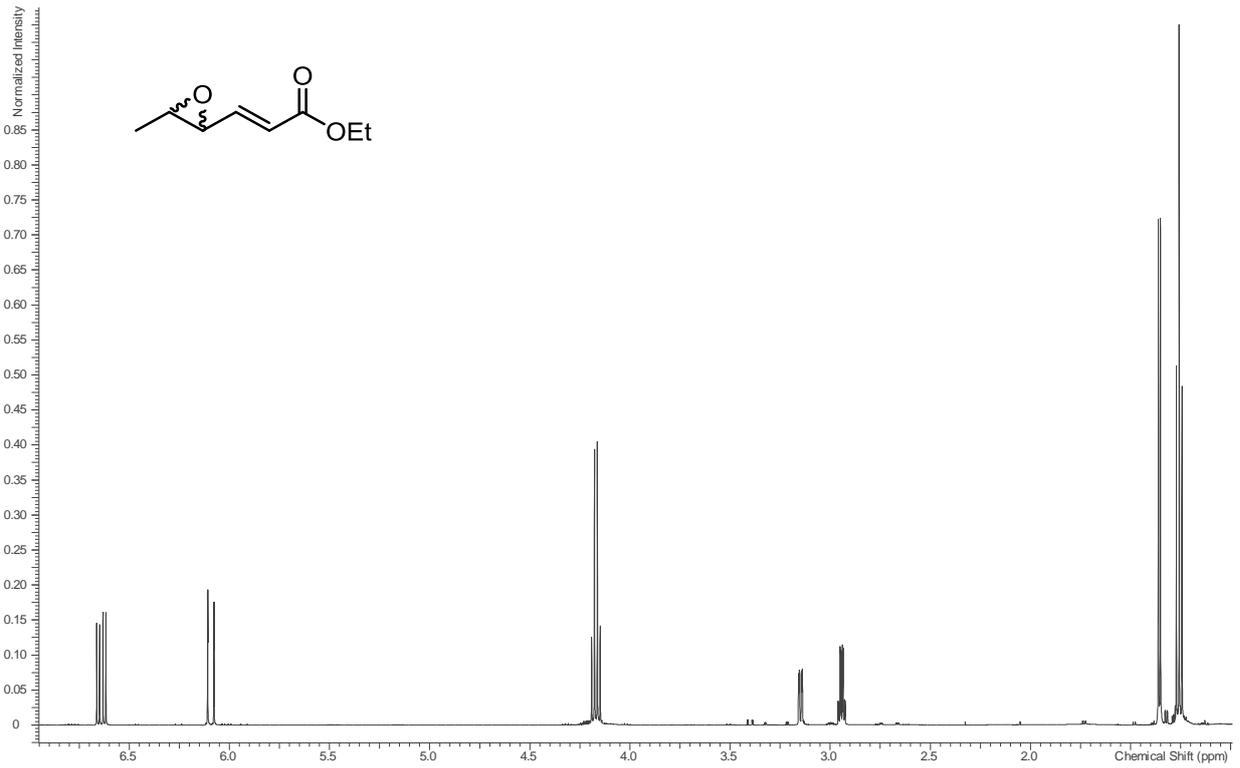
Spektrenanhang



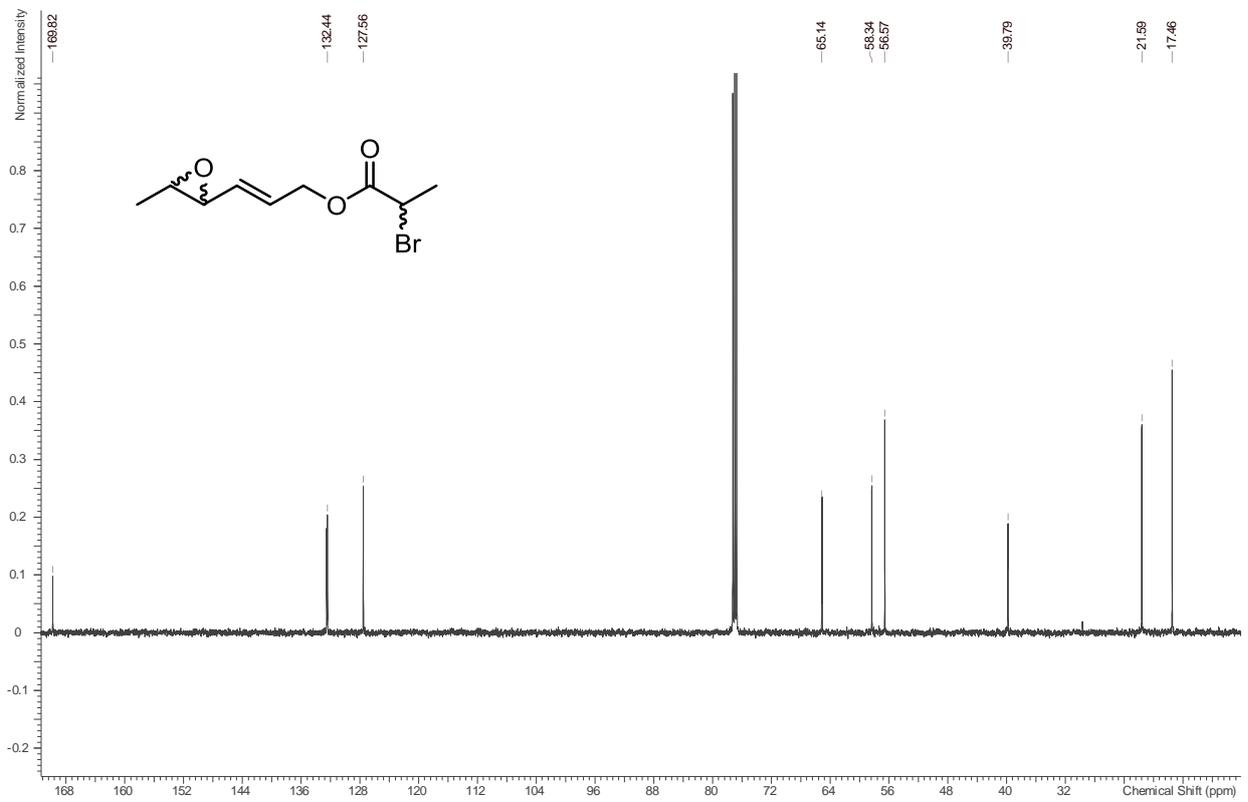
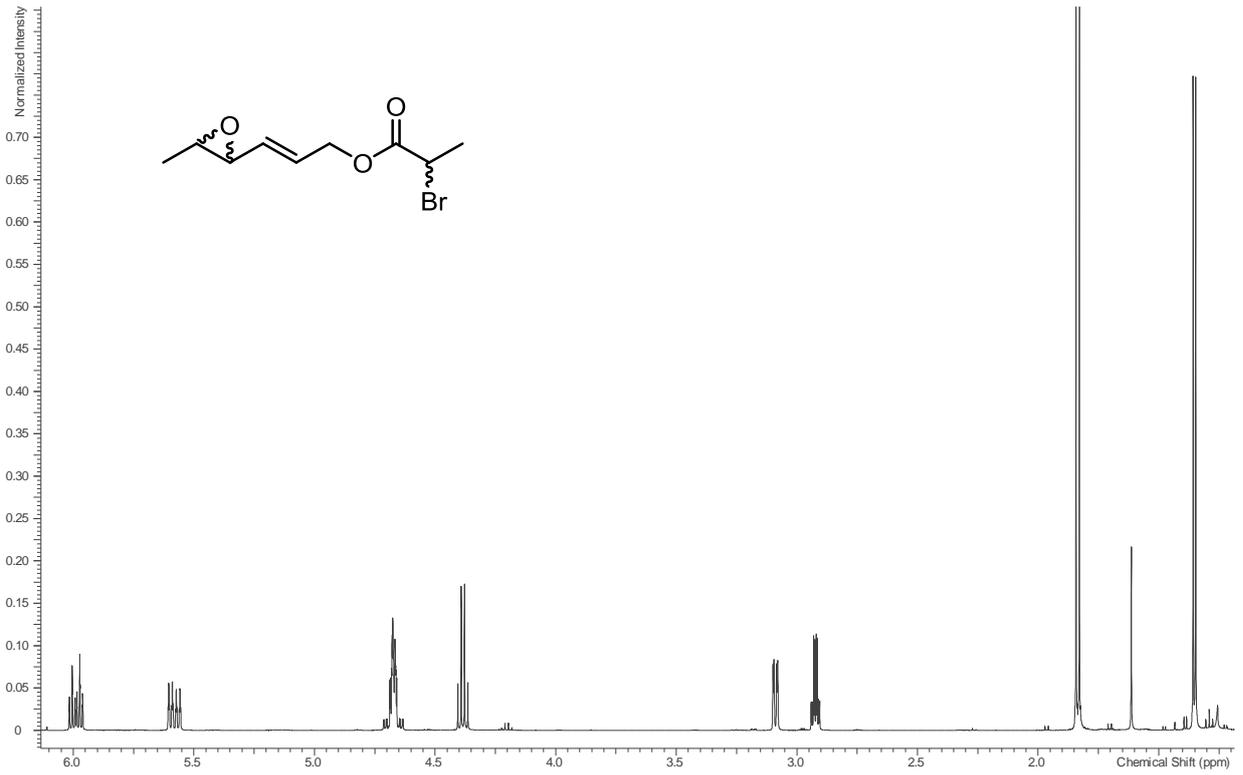
Spektrenanhang



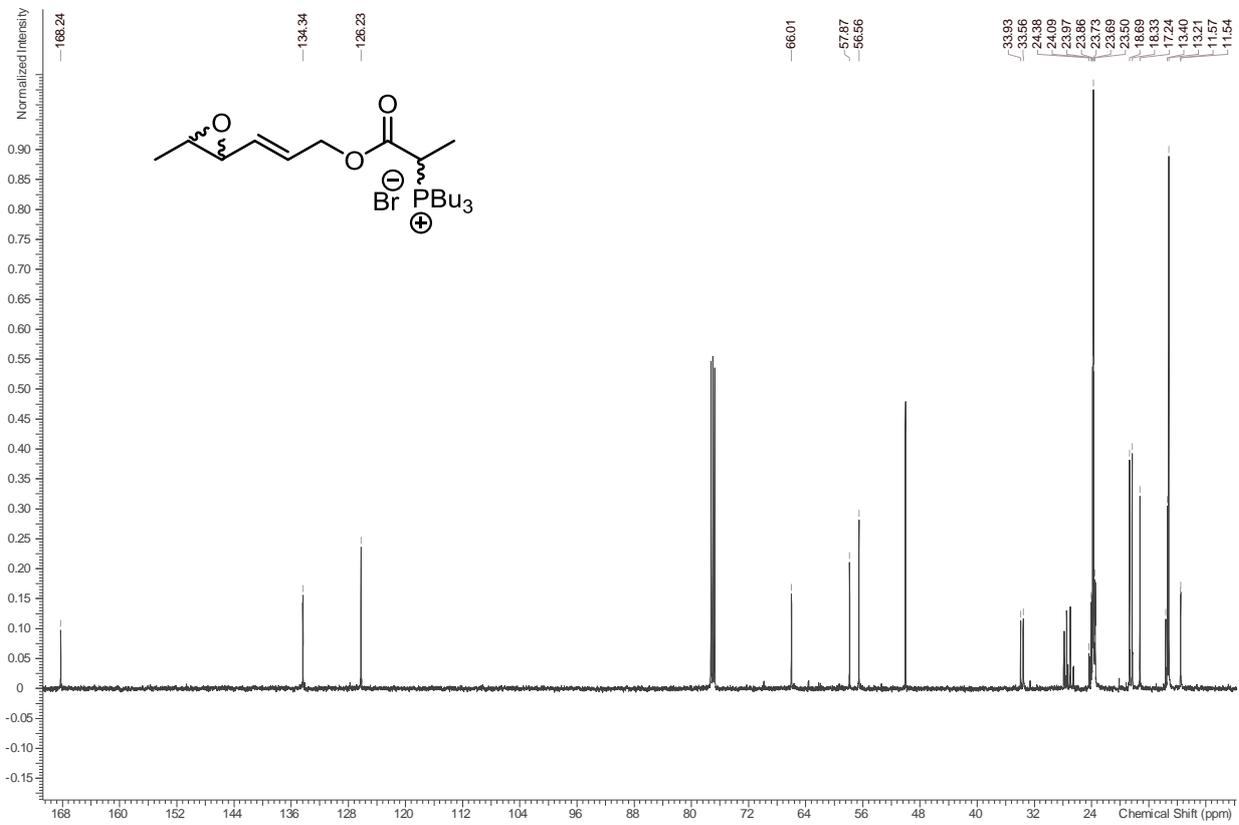
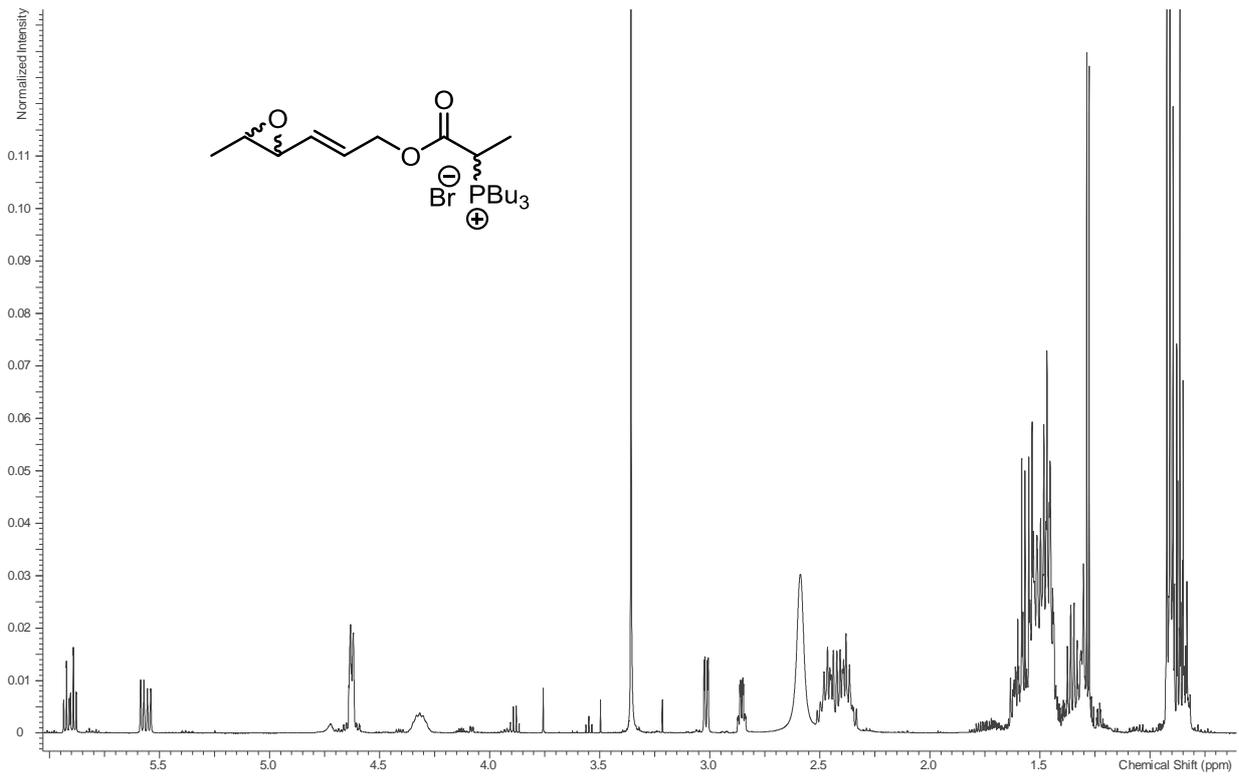
Spektrenanhang



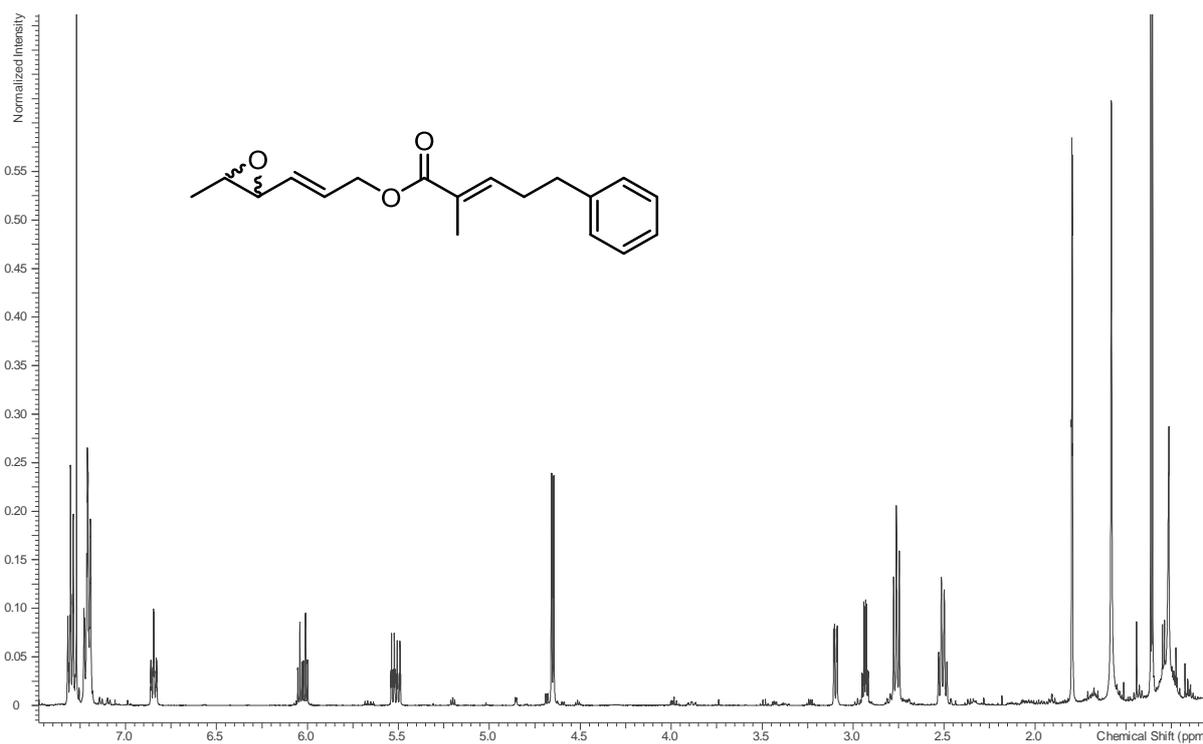
Spektrenanhang



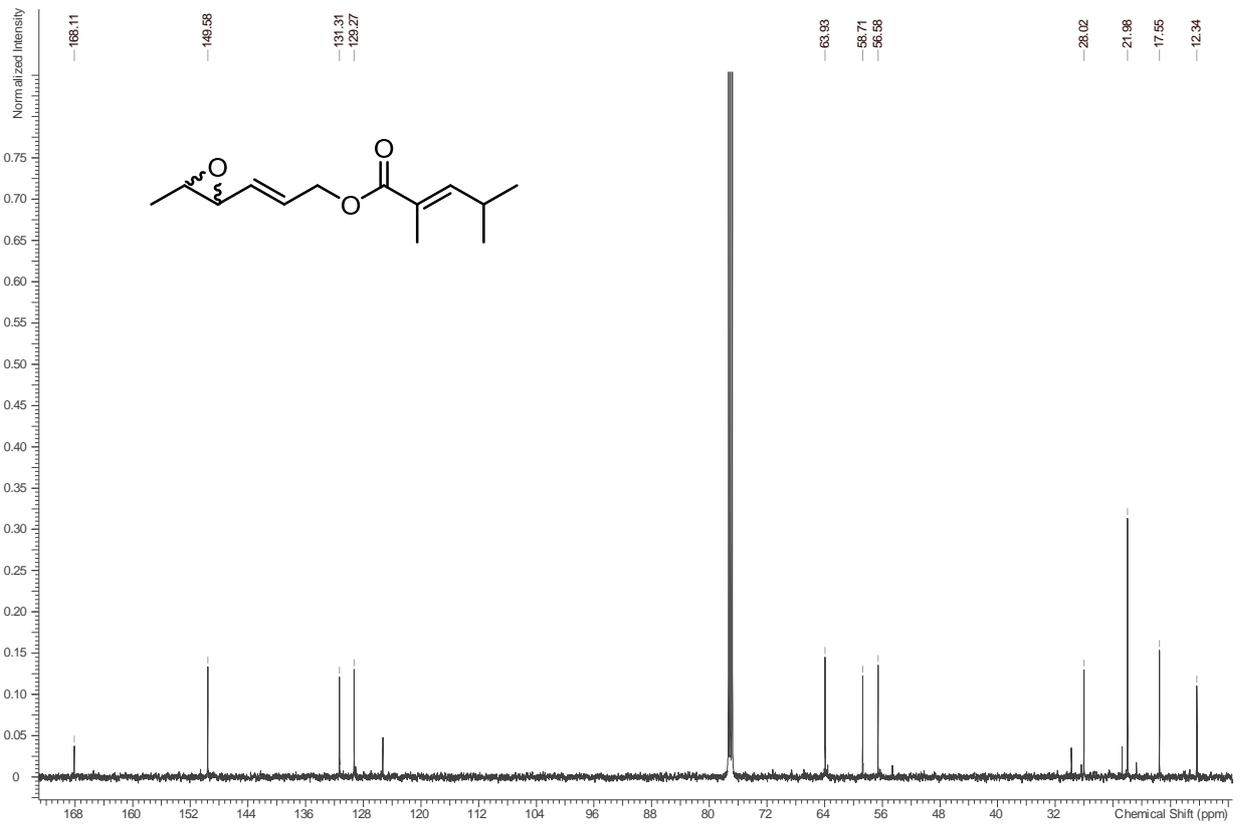
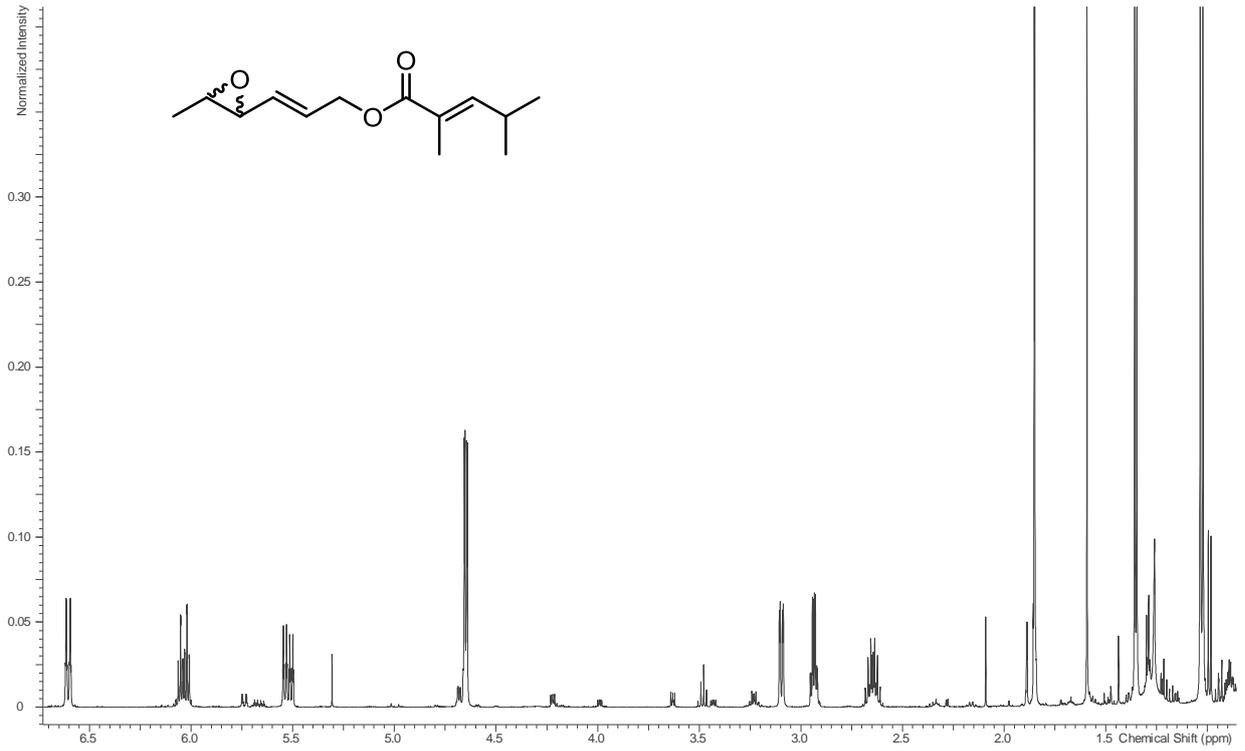
Spektrenanhang



Spektrenanhang



Spektrenanhang



Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse bedanken, dass er mir das interessante Thema überlassen hat und dass er mir ermöglicht hat, diese Arbeit in seiner Arbeitsgruppe anzufertigen. Herrn Prof. Dr. Marc Stadler danke ich für die Übernahme des zweiten Gutachtens.

Zusätzlich möchte ich meinen Arbeitskollegen der Abteilung Medizinische Chemie und der Abteilung Mikrobielle Wirkstoffe für das gute Arbeitsklima und für die unterhaltensamen Mittagspausen, in denen wir hochwissenschaftliche Diskussion geführt hatten, bedanken. Ohne deren viele Kuchen und aufmunternden Worte wäre die Zeit nicht halb so angenehm verlaufen. Christian Richter aus der Arbeitsgruppe MWIS danke ich für die Bereicherung meines wenig ausgeprägten botanischen Horizontes. Speziell meiner Kollegin Anne Wodtke, mit der ich mich in den vergangenen Jahren sehr gut angefreundet habe und recht viel Spaß im Labor hatte, auch wenn die Musik häufig etwas zu laut gewesen sein könnte, möchte ich danken. Meinen Kollegen Johanna Trenner, Nicole Bruns und Jan Geldsetzer danke ich für die Ratschläge und die gemeinsamen Übungsstunden. Dr. Evgeny Prusov danke ich für die Hilfestellung während meiner Promotion.

Bei Christel Kakoschke möchte ich mich für die Messung der NMR-Proben und bei Rosweitha Reichel für das Messen der Massenproben bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und allen meinen Freunden bedanken, die mich während der ganzen Promotion immer unterstützt haben und Verständnis hatten, auch wenn ich wenig Zeit für sie gehabt habe.

Aber mein besonderer Dank gilt Aras, denn ohne seinen Beistand, wäre diese Arbeit wahrscheinlich nie zustande gekommen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christina Toker geb. Brünjes
Geboren: 19.12.1983, Cuxhaven
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet

Akademischer Werdegang

- Seit 05/2010 **Promotionsstudium** an der Leibniz Universität Hannover /
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
Abteilung Medizinische Chemie, Prof. Markus Kalesse
- Thema: *Synthesestudien auf den Weg zum Maltepolid E*
- 06/2009 – 04/2010 **Diplomarbeit** an der Universität Bremen, Institut Organische
Chemie, Prof. Franz-Peter Montforts; Arbeit angefertigt am
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung;
Abteilung Medizinische Chemie, Prof. Markus Kalesse
- Thema: *Synthese neuartiger Inhibitoren der Myxopyronin-Bindetasche in der bakteriellen RNA-Polymerase*
- 04/2004 – 04/2010 **Chemiestudium** an der Universität Bremen
- Diplomprüfung in Biochemie, organischer, anorganischer, und physikalischer Chemie
- 10/2003 – 04/2004 **Chemiestudium** an der Westfälische-Wilhelms Universität
Münster
- 07/2003 Erreichen der **Allgemeinen Hochschulreife** am Gymnasium
Neustadt/Bremen

Präsentationen

- Posterpräsentationen “Chemistry and Biology of Maltepolide”
- ESF-COST Natural Products Conference IV, August 2011, Maratea (Italien)
- Vorträge “Studies Towards the Total Synthesis of Maltepolide E”
- NTH Bottom up Symposium, Oktober 2011, Warberg