

Studien zur Synthese der Naturstoffe

Sorangicin Z und Haprolid

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Bukurije Govori

geboren am 05.11.1984 in Prishtina, Kosovo

2015

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

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

Tag der Promotion: 11.02.2015

Kurzfassung

Bukurije Govori

Studien zur Synthese der Naturstoffe Sorangicin Z und Haprolid

Schlagnworte: Sorangicin, Haprolid, Wacker-Cyclisierung, vinyloge Mukaiyama Reaktion, Naturstoffe

Sorangicin Z wurde 2003 von Höfle *et al.* aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert. Die Sorangicine zeigen eine hohe biologische Aktivität sowohl gegen Gram-positive als auch Gram-negative Spezies auf. Strukturell betrachtet weist Sorangicin Z eine hohe Komplexität mit 15 Stereozentren und zwei Triensystemen auf. Im ersten Teil dieser Arbeit soll ein synthetischer Zugang zu Sorangicin Z untersucht werden. Dabei wird das Molekül in drei Fragmente unterteilt. Die Synthese des C22-C29-Fragments erfolgt über eine diastereoselektive vinyloge Mukaiyama-Reaktion (VMAR) und selektiver Epoxidöffnung. Für die Synthese des C30-C38-Fragments wird eine Palladium-katalysierte Tandem-Wacker-Cyclisierung untersucht. Allerdings konnte nach der Synthese des linearen Vorläufers die Cyclisierung nicht realisiert werden. Für die Synthese des C1-C16-Fragments wird eine Myers-Alkylierung, eine enantioselektive vinyloge Mukaiyama und eine Basen-katalysierte Lactolumlagerung angestrebt. Leider ergab die VMAR geringe Ausbeuten, so dass die Synthese des Fragments und somit von Sorangicin Z nicht vervollständigt werden konnte.

Im zweiten Teil dieser Arbeit soll in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) ein synthetischer Zugang zu Haprolid untersucht werden. Haprolid wurde aus dem Myxobakterium *Byssovorax creunta* isoliert und zeigt antivirale Aktivität gegen Hepatitis C. Strukturell betrachtet enthält Haprolid Polyketid- und Polypeptidelemente. Während am HZI das Polypeptidfragment aufgebaut, soll im Rahmen dieser Arbeit die Synthese des Polyketidteils erfolgen. Die Synthese des C1-C12-Fragments von Haprolid wurde mittels einer substratkontrollierten Aldolreaktion erreicht. Die Bausteine für die Aldolreaktion sind in weniger Stufen aus kommerziell erwerblichen Verbindungen zugänglich.

Abstract

Bukurije Govori

Studies Towards the Synthesis of Sorangicin Z and Haprolid

Keywords: sorangicin, haprolid, Wacker-cyclisation, vinylogous Mukaiyama aldol reaction, natural products

Sorangicin Z (1) was isolated by Höfle *et al.* from the myxobacterium *Sorangium cellulosum* in 2003. It belongs to the family of sorangicins, which are potent myxobacterial antibiotics, exhibiting activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. From a structural perspective, the complex macrolide displays a remarkable range of functionalities with 15 stereocenters and two triene building blocks. In the first part of this thesis a synthetic strategy towards sorangicin Z should be developed. Therefore the complex molecule is divided into subtargets. The C22-C29-subtarget is synthesized using a diastereoselective vinylogous Mukaiyama aldol reaction and a regioselective epoxide opening. For the synthesis of C30-C38 a tandem-Wacker cyclisation should be established. Unfortunately after having the linear precursor in hand, the cyclisation did not take place. The third fragment (C1-C16) is envisioned to be gained using Myers alkylation, an enantioselective VMAR and a lacton rearrangement. The VMAR gave poor yields and the synthesis of sorangicin Z was not possible.

In the second part of this thesis a synthetic route to haprolid has to be designed. Within this thesis the synthesis of the C1-C12-fragments is described. Using readily accessible starting materials the fragment is gained by a substrate controlled aldol reaction.

Inhaltsverzeichnis

0	Abkürzungsverzeichnis	I
1	Einführung	1
1.1	Naturstoffchemie	1
1.2	Myxobakterien - Quelle für Sekundärmetabolite	3
1.3	Sorangicine	5
1.4	Haprolid und Hepatitis C	12
2	Aufgabenstellung und Zielsetzung	17
2.1	Studien zur Synthese von Sorangicin Z.....	17
2.2	Synthese des C1-C12-Fragments von Haprolid	17
3	Studien zur Synthese von Sorangicin Z	18
3.1	Vorarbeiten zur Synthese der Sorangicine	18
3.1.1	Fragmentsynthesen von Schinzer <i>et al.</i>	18
3.1.2	Totalsynthese von Sorangicin A (2) nach Smith <i>et al.</i>	22
3.1.3	Formale Synthese von Sorangicin A (2) von Crimmins <i>et al.</i>	30
3.1.4	Teilsynthesen von Lee <i>et al.</i> und Yadav <i>et al.</i>	34
3.2	Allgemeine Retrosynthese.....	37
3.3	Untersuchungen zum Aufbau des Triensystems.....	38
3.4	Synthese des Fragments 151.....	42
3.5	Synthese des Fragments 171.....	50
3.6	Synthese von Fragment 173	59
4	Synthese des C1-C12-Fragments von Haprolid	64
5	Zusammenfassung und Ausblick	70
5.1	Zusammenfassung und Ausblick zu Sorangicin Z	70
5.2	Zusammenfassung zu C1-C12-Fragment von Haprolid	75
6	Experimenteller Teil	77
6.1	Allgemeine Arbeitshinweise	77
6.2	Palladiumkreuzkupplungen	79
6.2.1	Allg. Arbeitsvorschrift für die Heck-Suzuki-Tandem-Reaktion bei 100 °C.....	79
6.2.2	Allg. Arbeitsvorschrift für die Heck-Kaskade	79
6.2.3	Allg. Arbeitsvorschrift für die Heck-Suzuki-Tandem-Reaktion bei Raumtemperatur	80
6.3	Reagenzien	81

6.3.1	Reagenzien zur Einführung der <i>para</i> -Methoxybenzyl-Schutzgruppe.....	82
6.3.2	Reagenzien zur Synthese des Fragments 151.....	84
6.3.3	Reagenzien zur Synthese des Fragments 171.....	87
6.3.4	Reagenzien zur Synthese des Fragments 173.....	90
6.4	Synthese der Fragmente	92
6.4.1	Fragment 151.....	92
6.4.2	Fragment 171.....	111
6.4.3	Fragment 173	132
6.4.4	C1-C12-Fragment von Haprolid	141
7	Spektrenanhang	154

0 Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
Abb.	Abbildung(en)
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis-(<i>isobutyronitril</i>)
allg.	allgemein
Bn	Benzyl
c	Konzentration
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
CSA	Camphersulfonsäure
DDQ	2.3-Dichlor-4.5-dicyano-1.4-benzochinon
DiBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
eq.	Äquivalente
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	Hertz
IC	Hemm-Konzentration (engl. inhibitory concentration)
J	Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel

KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
L	Liter
M	molar
Me	Methyl
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	Kernspinresonanz (engl. nuclear magnetic resonance)
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NOE	Kern-Overhauser-Effekt (engl. nuclear Overhauser effect)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
z. B.	zum Beispiel

Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen, die dem Aufbau von Sorangicin Z oder Haprolid dienen, orientiert sich an der Nummerierung der Position des Zentrums im Naturstoff und entspricht nicht den IUPAC-Regeln.

1 Einführung

1.1 Naturstoffchemie

Seit Beginn der Evolution bietet die Natur den Menschen Naturstoffe, welche die verschiedensten Gift- oder Heilwirkungen aufweisen. Bereits in der Steinzeit sind Extrakte aus Tollkirschen als Pfeilgifte verwendet worden. Aus dem alten Mesopotamien, Indien und China gibt es detaillierte Berichte von Heilmitteln pflanzlichen, tierischen und vereinzelt auch mineralischen Ursprungs, die bis ins 3. Jahrtausend vor unserer Zeitrechnung hineinreichen. Neben der Anwendung gelangen im 19. Jahrhundert Versuche zur Isolierung bzw. Reindarstellung der Inhaltsstoffe bestimmter Arzneien. 1805 isolierte der Apotheker Sertürner das Morphin (**1**, Abbildung 1) aus Opium.¹ Als Wöhler 1828 Harnstoff (**2**, Abbildung 1) synthetisch herstellte, begann die Ära der synthetischen Chemie und die Suche nach neuen Arzneien aus Quellen der Natur.² Mit Penicillin entdeckte Fleming 1928 das erste Antibiotikum. Antibiotika nehmen unter den pharmazeutisch anwendbaren Naturstoffen zahlenmäßig den größten Teil ein und werden zur Bekämpfung bakterieller Infektionen bei Menschen und Tieren verwendet.³ Sie hindern das Wachstum von Bakterien (bakteriostatisch) oder töten Bakterien ab (bakterizid).

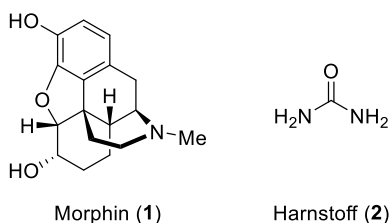


Abbildung 1 Morphin (1) und Harnstoff (2).

Neben ihrem potenziellen Nutzen als Schmerzmittel und Antiinfektiva (Antibiotika, Virostatika und anderen Anwendungen gegen Infektionskrankheiten) werden die neu

¹ H. Ji, X. Li, H. Zhang, *EMBO reports* **2009**, *10*, 194-200.

² K. C. Nicolao, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126.

³ G. G. Habermehl, P. E. Hammamm, H. C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie- Eine Einführung*, Springer-Verlag, Berlin, 3. Auflage, **1992**, 1-4 und 585.

isolierten Naturstoffe vor allem auf ihre Wirkung als mögliche Zytostatika untersucht. Zytostatika hemmen den Zellwachstum oder die Zellteilung und werden vor allem in der Chemotherapie gegen Tumore verwendet. Von den 175 Krebstherapeutika, die seit 1940 eingeführt wurden, sind 49% entweder Naturstoffe oder sind von diesen abgeleitet.⁴

Obwohl seit der Isolierung des Morphins und dessen erster Totalsynthese durch Gates⁵ im Jahre 1952 eine lange Zeit verstrichen ist, ist die Totalsynthese bis heute oft der einzige Zugang zu Naturstoffen, vor allem wenn diese nur in extrem kleinen Mengen aus der jeweiligen Pflanze, Pilz oder Mikroorganismus isoliert werden können. Zudem ermöglicht die Totalsynthese die Gewinnung von möglichen Derivaten. Dies ist von zentraler Bedeutung, da viele Naturstoffe gravierende Nebenwirkungen hervorrufen können oder ihre Aktivität verbessert werden muss. Durch Derivate können außerdem genaue Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufgestellt werden, die den Wirkungsmechanismus potentieller Medikamente im Körper aufzeigen, oder sie liefern Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Medikamente.

⁴ D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311-335.

⁵ M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1109-1110.

1.2 Myxobakterien - Quelle für Sekundärmetabolite

Myxobakterien sind gramnegative Bakterien und verfügen über das größte bekannte bakterielle Genom. Sie sind im Gegensatz zu anderen Bakterien in der Lage, bei Nahrungsmangel Fruchtkörper auszubilden (Abbildung 2). Die in den Fruchtkörpern befindenden Zellen haben einen geringen Stoffwechsel und ermöglichen den Myxobakterien so den Fortbestand.⁶

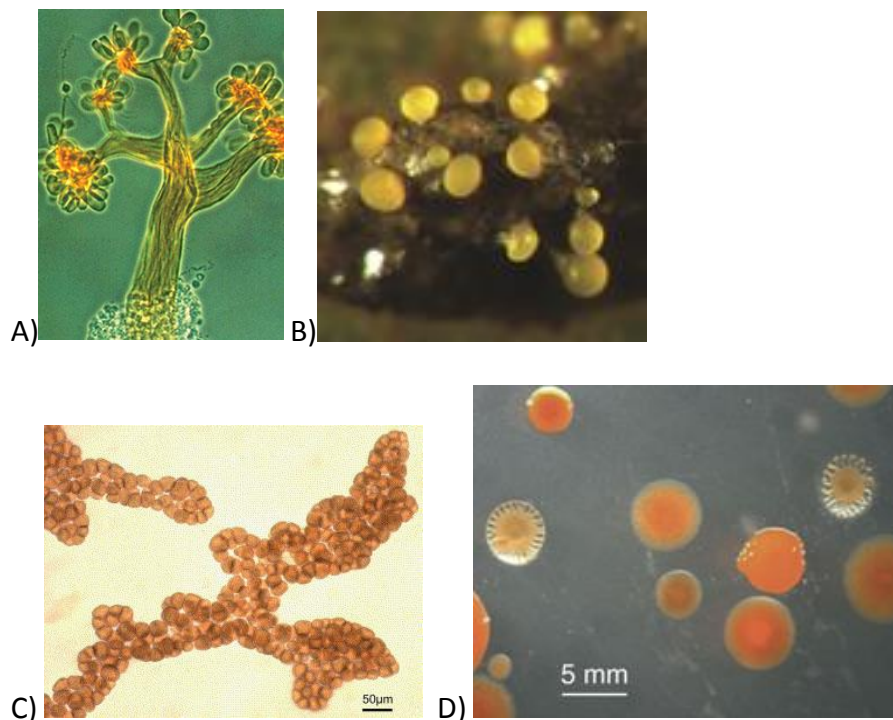


Abbildung 2 Fruchtkörper von A) *Chondromyces crocatus*⁷, B) *Myxococcus xanthus*⁸ C) *S. cellulosum* D) Kolonien von *S. cellulosum*⁹

Myxobakterien werden in zwei Gruppen eingeordnet, Cystobacterineae und Sorangineae. Naturstoffe, die von den Vertretern der einen Untergruppe gebildet werden, kommen nicht in der anderen Untergruppe vor. Ansonsten ist die Produktion bestimmter Naturstoffe unabhängig von der Art oder Gattung der Myxobakterien.

⁶ H. Reichenbach, *J. Indust. Microbiol. Biotech.* **2001**, 27, 149-156.

⁷ J. Diez, J. P. Martinez, J. Mestres, F. Sasse, R. Frank, A. Meyerhans, *Microb Cell Fact.* **2012**, 11, 52-55.

⁸ F. Fiegna, G. J. Velicer, *PLoS Biology* **2005**, 3, 1847-1848.

⁹ S. Schneiker, O. Perlova, O. Kaiser, K. Gerth, A. Alici, M. O. Altmeyer, D. Bartels, T. Bekel, S. Beyer, E. Bode *et al.*, *Nat. Biotechnol.* **2007**, 25, 1281 – 1289.

Allein in den letzten 25 Jahren wurde am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig von Höfle und Reichenbach *et al.* mehr als 500 neue Sekundärmetabolite aus Myxobakterien isoliert. Bei der Isolierung der produzierten Naturstoffe ist es auffällig, dass die Myxobakterien selten eine einzelne Substanz produzieren. Sie neigen eher dazu, ganze Familien verwandter Verbindungen herzustellen.¹⁰ Zu diesen Verbindungen gehören Substanzklassen wie die der Soraphene, Epothilone, Chondramide und Vioprolide (Abbildung 3). Die Mehrzahl der isolierten Sekundärmetabolite wirkt antibakteriell, antifungal und/oder zytotoxisch. Ixabepilon ist ein Analog von Epithilon B (6), welches unter dem Namen Ixempra® seit 2007 als Medikament gegen Brustkrebs eingesetzt wird.

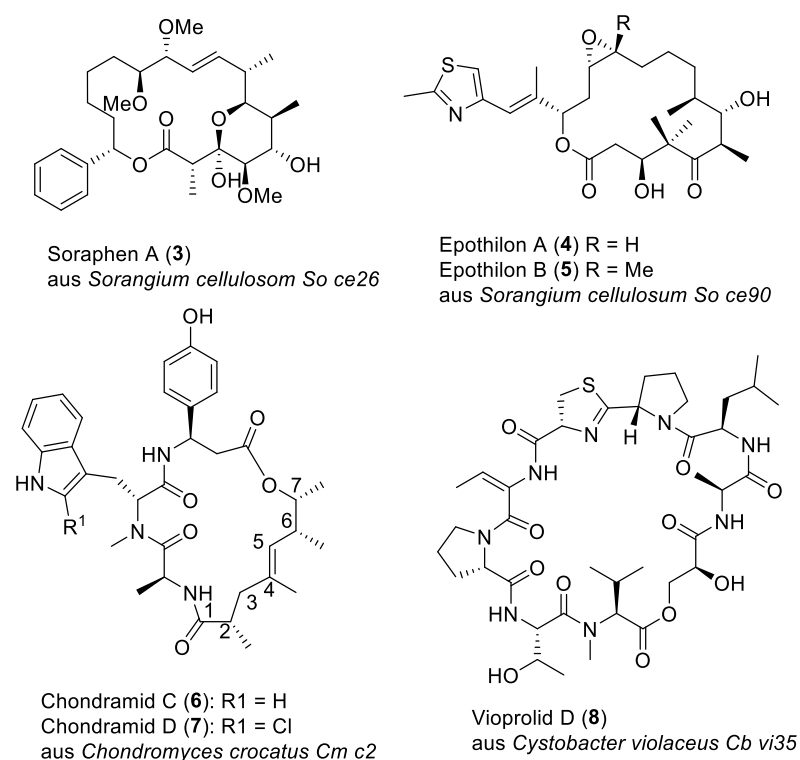


Abbildung 3 Auswahl von Sekundärmetaboliten verschiedener Myxobakterien.

¹⁰ S. Grabley, G. Pohnert, in, *Vorbild Natur – Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*, (Eds.: G. Kreysa, S. Grabley) DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V., Frankfurt am Main, **2007**, 9-13.

1.3 Sorangicine

Die Sorangicine sind eine Familie von Sekundärmetaboliten, die aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert wurden. Der bekannteste Vertreter, Sorangicin A (**10**), wurde bereits 1985 aus dem Stamm So ce12 extrahiert.¹¹ Sorangicin Z (**9**) wurde 2003 von Höfle und Mitarbeitern am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig (früher GBF, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung) aus den Stämmen So ce690 und So ce705 in Konzentrationen von ~10 mg/L gewonnen.¹² Die Struktur von Sorangicin Z (**9**) umfasst einen 31-gliedrigen Makrocyclus, ein Dioxabicyclo[3.2.1]oktan-Skelett benachbart zu einem (Z,Z,E)-Triensystem (C30-C42) sowie ein (E,Z,E)-Triensystem (C15-C20). Im Unterschied zu Sorangicin Z (**9**) besitzt Sorangicin A (**10**) keine Doppelbindung zwischen C17 und C18 und damit kein (E,Z,E)-Triensystem (C15-C20).

Daneben sind noch Sorangicin B (**11**) und C (**12**) sowie 21-O- β -D-Glucoside von Sorangicin A und B und 21-O- β -D-6'-Desoxyglucoside von C bekannt, welche aus den Fermentationsextrakten von *Sorangium cellulosum* isoliert wurden. Sorangicin B (**11**) ist an Position C22 deoxygeniert und daher lipophileres Analogon. Sorangicin C (**12**) weist anstelle des Bicyclus einen Tetrahydrofuranring auf, und das Triensystem ist um eine Carbonylverbindung an C36 ausgedehnt.¹³

Bei der Konfiguration des Stereozentrums an C10 ist es in den Veröffentlichungen von Höfle und Jansen *et al.* zu Übertragungsfehlern gekommen. Die hier aufgeführte Konfiguration wurde von Jansen 2010 bestätigt.¹⁴

¹¹ R. Jansen, V. Wray, H. Irschik, G. Höfle, H. Reichenbach, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6031-6034.

¹² H. B. Bode, H. Irschik, S. Wenzwl, H. Reichenbach, R. Müller, G. Höfle, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1203-1206.

¹³ R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, V. Wray, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 213-222.

¹⁴ A. B. Smith III, S. Dong, J. B. Breneman, R. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12109-12111.

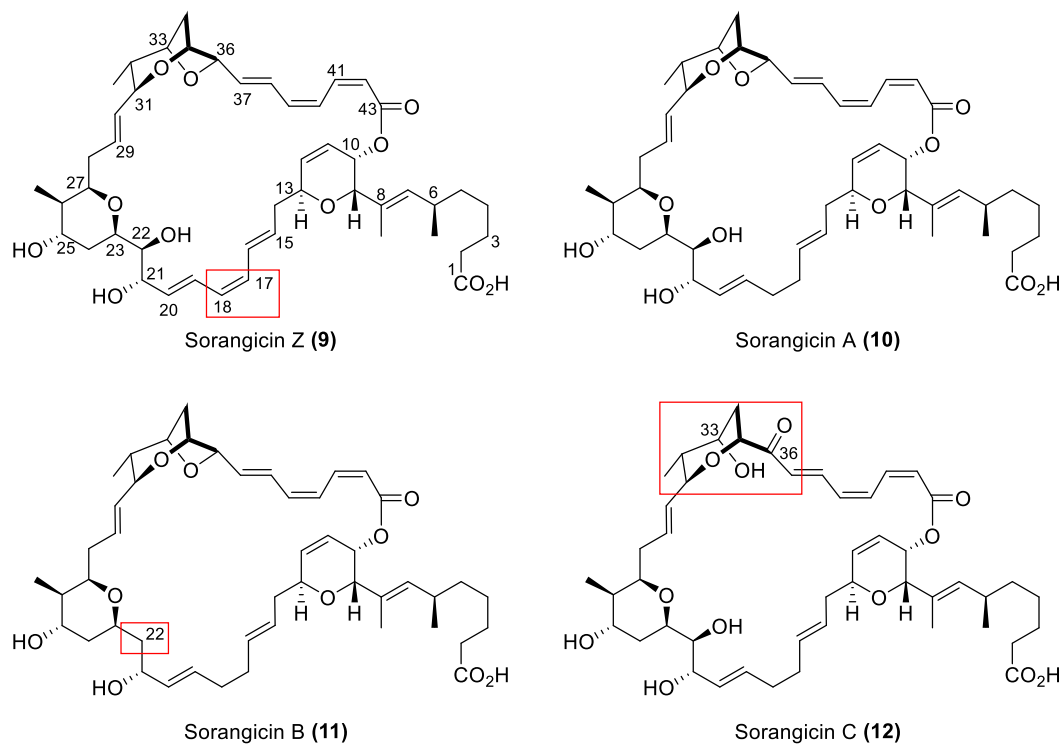


Abbildung 4 Struktur von Sorangicin Z (1) und A(2), B(3) und C(4).

Sorangicin A (10) und B (11) sind biologisch aktive Verbindungen. Sorangicin A (11) zeigt hohe antibakterielle Aktivitäten mit minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) von 3-25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ gegen gramnegative und 0,01-0,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ gegen grampositive Bakterien (Tabelle 1). Eukaryotische Zellen werden nicht angegriffen. Auch einige Myxobakterien sind empfindlich gegenüber Sorangicin A (11), darunter auch *S. cellulosum*. Die entsprechenden Glycoside sind dagegen wenig aktiv Für Sorangicin Z (9) wurden noch keine Tests zur biologischen Aktivität publiziert.

Tabelle 1: Minimale Hemmkonzentrationen von Sorangicin A und B und Sorangiosid A und B (in µg/mL)

Testorganismus	Sorangicin A	Sorangicin B	Sorangiosid A	Sorangiosid B
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.03	0.008	125	6
<i>Bacillus subtilis</i>	0.3	0.06	>125	31
<i>B. megaterium</i>	0.3			
<i>Nocardia corallina</i>	0.01		15	
<i>Mycobacterium phlei</i>	0.08			
<i>Pseudomonas acidovorans</i>	6	3		
<i>P. aeruginosa</i>	35			
<i>Morganella morganii</i>	6	6		
<i>Serratia marcescens</i>	25			
<i>Escherichia coli</i>	12	6		
<i>Myxococcus virescens</i>	0.4			
<i>M. fulvus</i>	0.1			
<i>Sorangium cellulosum</i> So ce14	3			
<i>S. cellulosum</i> So ce12	50			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	>50			

Untersuchungen zum Wirkmechanismus der Sorangicine haben ergeben, dass Sorangicin A (**10**) die bakterielle RNA-Polymerase (RNAP) inhibiert.^{15, 16} Obwohl Sorangicin A (**10**) weder chemisch noch strukturell dem Ansamycin-Antibiotikum Rifampicin ähnelt, welches in der Therapie von Tuberkulose als RNAP-Inhibitor eingesetzt wird, bindet Sorangicin in der gleichen RNAP-Untereinheit wie Rifampicin (Abbildung 5). Beide Antibiotika blockieren die Transkription nach einer Länge von 2-3 Nucleotiden. Kreuzresistenzen zwischen diesen beiden Naturstoffen haben verhindert, dass Sorangicin A (**2**) als Therapeutikum eingesetzt wird, allerdings scheint Sorangicin

¹⁵ H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 7-13.

¹⁶ R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, D. Schomburg, V. Wray, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 111-119.

A (2) aufgrund der größeren konformellen Flexibilität toleranter auf Veränderung der RNAP-Bindungstasche zu reagieren.¹⁷

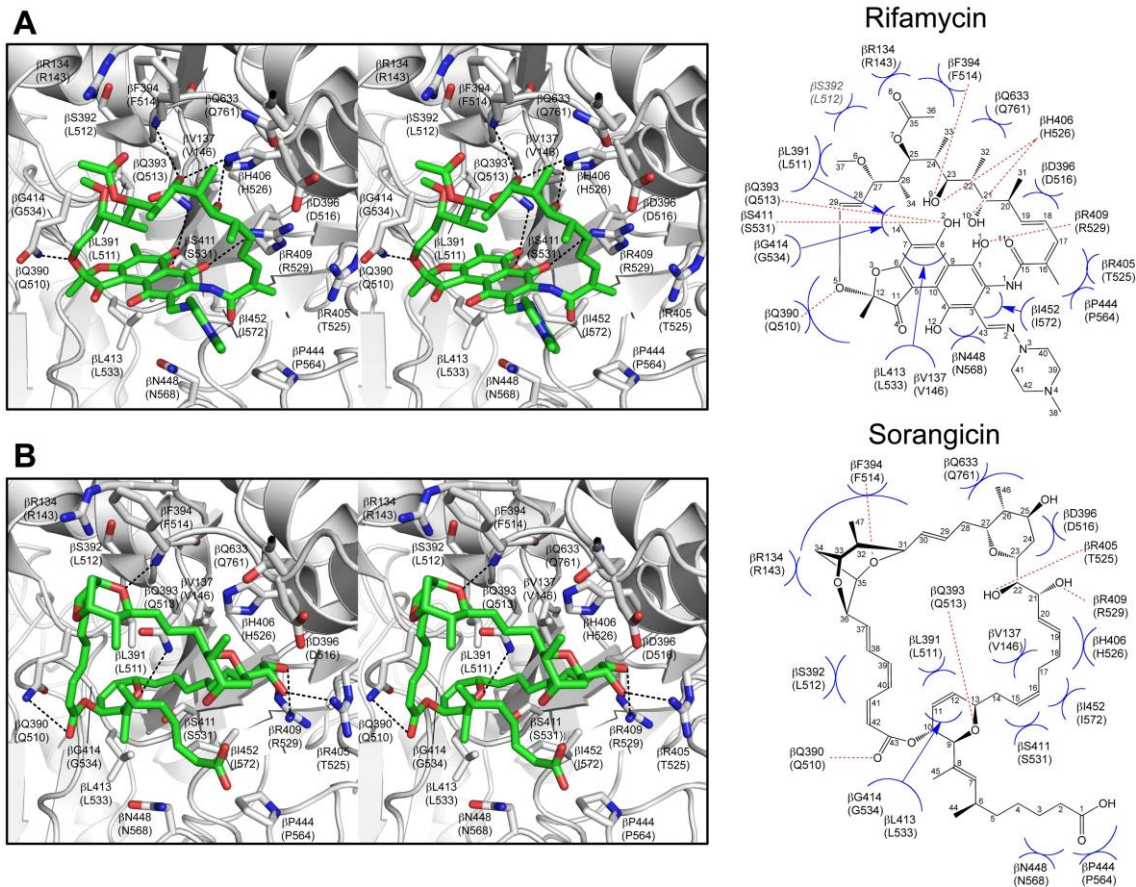


Abbildung 5 Inhibition der Transkription durch Rifamycin und Sorangicin: "Rif/Sor target." (A) Kristallstruktur von *T. aquaticus* RNAP-Rifampicin-Komplex. (B) Kristallstruktur von *T. aquaticus* RNAP-Sorangicin-Komplex.¹⁸

Die Biosynthese von Sorangicin A (10) wurde 1989 von Höfle *et al.* aufgeklärt. Dabei wurden Verfüterungsexperimente mit einfach und doppelt ¹³C-markiertem Acetat sowie ¹³C-Natriumhydrogencarbonat und Methyl-¹³C-methionin durchgeführt.¹⁹ Von den Methylgruppen abgesehen, wurden alle ungeradzahlig bezifferten Kohlenstoffe mit 1-¹³C-Acetat und alle geradzahlig mit 2-¹³C-Acetat markiert. Als Startereinheit wird Malonat vermutet, welches als Baustein in C1-C3 erhalten bleibt. Die vier Methylgruppen werden durch Methionin eingeführt (Abbildung 6).

¹⁷ E. A Campbell, O. Pavlova, N. Zenkin, F. Leon, H. Irschik, R. Jansen, K. Severinov, S. A Darst, *EMBO J* **2005**, *24*, 674-682.

¹⁸ M. X Ho, B. P Hudson, K. Das, E. Arnold, R. H. Ebright, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2009**, *19*, 715-723.

¹⁹ R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, V. Wray, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 309-313.

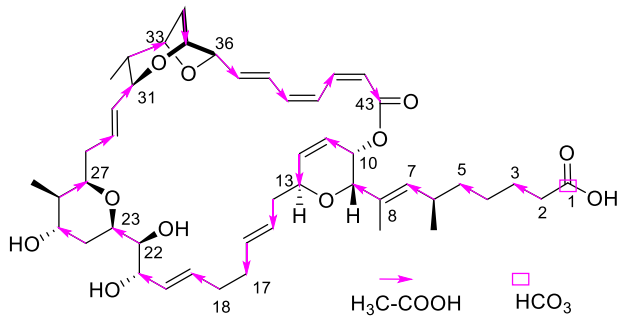


Abbildung 6 Acetateinbau in Sorangicin A (10).

Im Jahr 2005 wurde von R. Müller *et al.* der Sorangicin-Gen-Cluster untersucht.²⁰ Der Cluster hat eine Größe von 120184 bp und enthält sieben große Gene (*sorA-sorI*), die das Multienzym, die Polyketidsynthase (PKS), codieren (Abbildung 7).

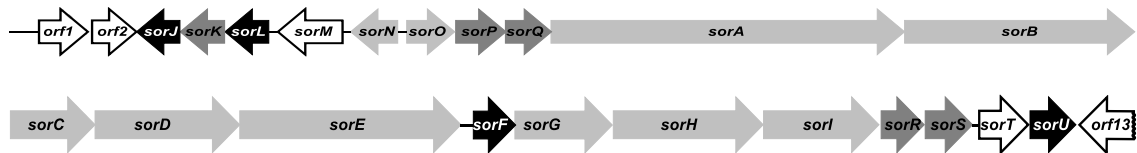
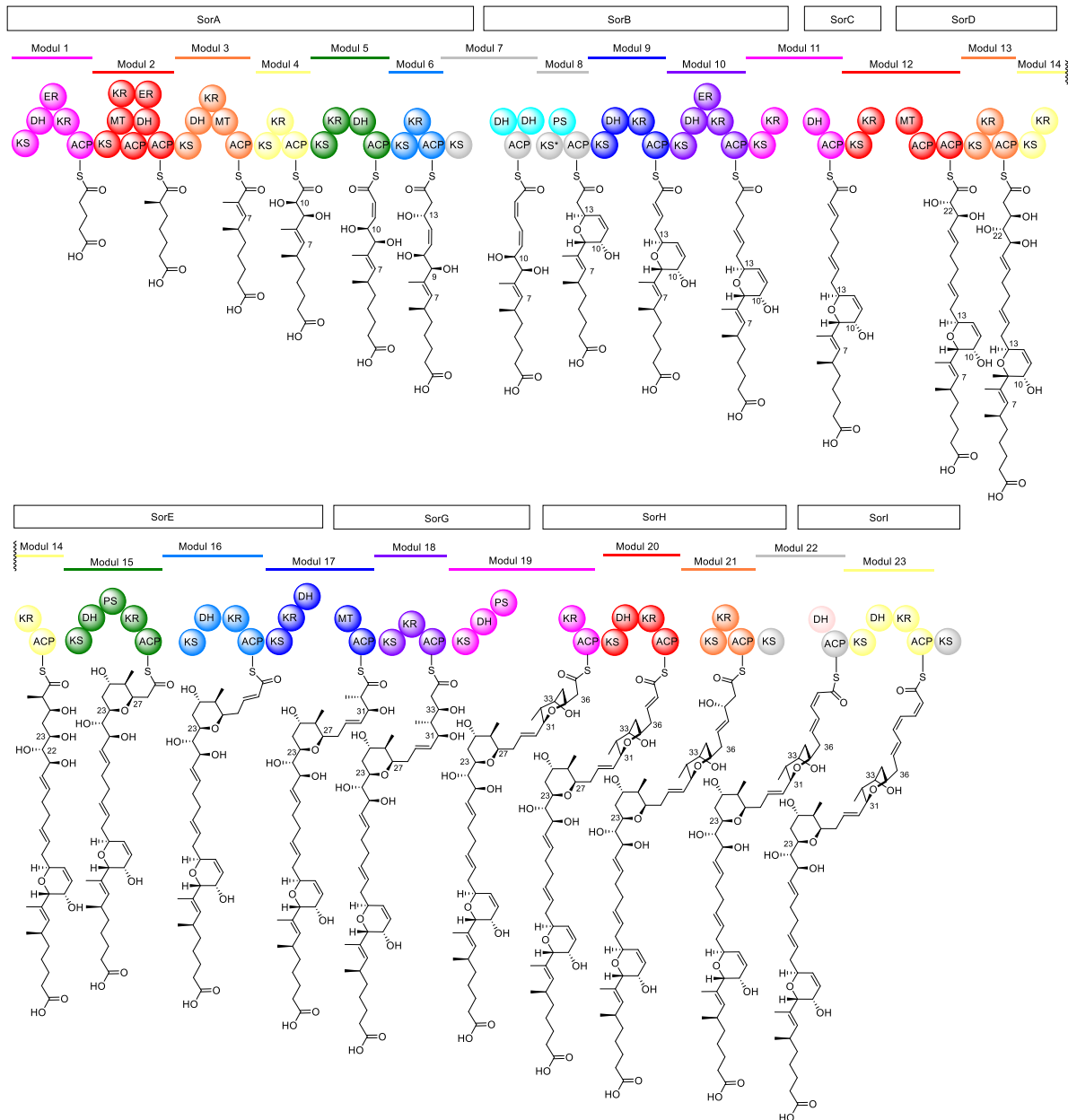


Abbildung 7 Gen-Cluster von Sorangicin.

Eine PKS besteht aus mehreren Modulen, in denen das Polyketid aufgebaut wird. Jedes Modul enthält üblicherweise die Domänen Acyltransferase (AT), Ketosynthase (KS) und Acyl-Carrier-Protein (ACP). Die AT sucht die zugehörigen Bausteine für die Kettenverlängerung (meist Malonat oder Methylmalonat) aus. Die KS katalysiert die C-C-Bindungsbildung durch Claisen-ähnliche Kondensationen und das ACP trägt die wachsende Kette, bevor diese vom nächsten Modul bearbeitet wird. Die Module können noch weitere Domänen wie eine Ketoreduktase (KR), eine Dehydratase (DH) oder eine Enoylreduktase (ER) beinhalten, welche zusammen den Oxidationszustand der β -Keto-Verbindung aufzeigen. Viele PKS sind sogenannte *cis*-AT PKS, bei denen sich die einzelnen AT-Domänen innerhalb des Multienzyms der PKS befinden. *Trans*-AT PKS haben keine in der PKS eingebettete AT, wie es bei *cis*-AT PKS der Fall ist, sondern die Acyltransferase ist hier extern angesiedelt. Demnach ist eine AT iterativ für die PKS verantwortlich. Daher wird nur ein Verlängerungsbaustein angenommen (Malonyl-

²⁰ H. Irschik, M. Kopp, K. J. Weissman, K. Buntin, J. Piel, R. Müller, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1840 – 1849.

CoA) und die Methyl-verzweigungen werden durch Methyltransferasen (MT) eingeführt.



Schema 1 Sorangicin A-Biosynthese mit vermuteten Intermediaten.²¹

Bei der Sorangicin-PKS handelt es sich um eine *trans*-AT PKS mit 23 Modulen, wobei sich zwei ATs (AT_a und AT_b) in einem Protein (SorO) befinden. In Schema 1 ist die Biosynthese von Sorangicin A (**10**) mit den einzelnen Modulen nach Müller *et al.* zusammengefasst. Es fällt auf, dass die Ketosynthasen in Modul 7 und 8 jeweils inaktiv

²¹ Intermediate haben an C10 das als richtig publizierte Stereozentrum, anders in der Veröffentlichung der Biosynthese.

sind. Des Weiteren sind drei Pyransynthesen (PS) in den Modulen 8, 15 und 19 aufzufinden, welche jeweils C9-C13, den C23-C27 und den C31-C35-Ringe aufbauen. Der C33-C36-Ether könnte durch Oxidation an nicht-aktivierten Kohlenstoffen mittels Cytochrom P450 Monooxygenase und anschließender nucleophiler Substitution oder durch einen radikalischen Mechanismus entstehen. Allerdings besitzt der Sorangicin-Cluster keine Gene für die Codierung von Cytochrom-P450 Monooxygenase. Der C33-C36-Ether muss durch ein Gen außerhalb des sorA-sorI-Clusters codiert werden. Ungewöhnlich ist auch die Hydroxyfunktion an C22, da sich eine aktive Methyltransferase (MT) im Modul 12 findet und keine Methylgruppe eingebaut wird. Eine Möglichkeit ist, dass Hydroxymalonat als Erweiterungsbaustein verwendet wird, dazu muss eine der beiden *trans*-ATs auf Hydroxymalonat sensibilisiert sein. Vergleiche zwischen den beiden Sorangicin *trans*-ATs mit bekannten ATs weisen darauf hin, dass AT_b auf Malonat spezialisiert ist. AT_a dagegen weist Ähnlichkeiten mit *cis*-ATs auf, die spezifisch auf Hydroxymalonat reagieren. Alternativ kann die Hydroxyfunktion durch ein Post-PKS Enzym eingefügt werden. Allerdings wird die Hydroxyfunktion nicht vollständig eingeführt, so dass Sorangicin B (**11**) entsteht.

Der Ablauf der Beladung und der Freisetzung der Kette von der PKS ist noch unklar. Der Startbaustein der Biosynthese ist zwar Malonat, allerdings findet sich in der SorA kein Beladungsmodul, so dass in Form des CoA-Thioesters Malonat entweder direkt auf KS₁ geladen wird. Ebenfalls möglich ist, das Malonat zunächst auf ACP₁ übertragen wird und danach zurück auf KS₁. Im Allgemeinen findet sich für das Lösen der Kohlenstoffkette von der PKS als C-terminale Domäne, eine Thioesterase (TE), welche die Abspaltung durch Hydrolyse und z.T. Macrolactonisierung katalysiert. Die PKS von Sorangicin endet aber mit der Domäne KS₂₄, welche inaktiv ist. Es finden sich im Cluster jedoch drei Aminohydrolasen (SorR, SorK und SorS), eine Aspartatsynthase (SorQ) und eine Amidase (SorP). Das Polyketid könnte als C43-Säure mittels SorR, SorK und SorS freigesetzt, durch SorQ in das Amid überführt und durch SorP cyclisiert werden. Alternativ kann auch eine der Aminohydrolasen direkt die Lacton-Bildung katalysieren.

Für die Biosynthese von Sorangicin Z (**9**) muss in Modul 10 die ER inaktiv sein, so dass an dieser Stelle die Doppelbindung erhalten bleibt.

1.4 Haprolid und Hepatitis C

Hepatitis C ist eine Erkrankung, die durch den Hepatitis C Virus (HCV) verursacht wird, der sowohl akute und chronische Infektionen hervorruft. Akute HCV-Infektionen sind gewöhnlich asymptomatisch und haben einen milden Verlauf, wobei 15-45% der Erkrankten die Infektion innerhalb von sechs Monaten ohne Behandlung überwinden. Die restlichen 55-85% entwickeln eine chronische HCV-Infektion, welche bei 15-30% zu einer Leberzirrhose und bei 1-4% zu einem Leberzellkarzinom führt.²² Eine Impfung gegen Hepatitis C ist bisher nicht möglich.

Die Übertragung von Hepatitis C erfolgt über Blutkontakt, dabei stellen Blutkonserven, Piercing, Tätowierung und intravenöser Drogenkonsum eine besondere Gefahr dar. Blutkonserven werden inzwischen besser kontrolliert, was das Risiko mindert. Der Übertragungsweg ist bei etwa 30 % der Patienten nicht bekannt.

Die Inkubationszeit variiert von zwei Wochen bis sechs Monaten. Nach Infektion zeigen 80% der Patienten keine, die Übrigen haben grippeähnliche Symptome (z.B.: Fieber, Erschlaffung und Appetitlosigkeit) oder eine Gelbfärbung der Haut und Augen. Dadurch wird HCV oft erst diagnostiziert, wenn ernsthafte Leberbeschwerden bestehen. Zur Diagnose wird der Patient zuerst auf HCV-Antikörper (anti-HCV) untersucht. Bei positivem Antikörpertest folgt die Suche nach viraler Ribonukleinsäure (HCV-RNA). Falls chronische Hepatitis C festgestellt wird, muss der Zustand der Leber durch eine Leberbiopsie bestimmt werden. Zudem wird der Genotyp der HCV bestimmt. Es gibt sechs verschiedene Genotypen und 30 Subtypen, welche auf die Behandlung jeweils unterschiedlich reagieren. Zudem bilden sich schnell Quasispezies durch Mutation bei der Replikation im Wirt, was zu Immunevasion führt.

Chronische HCV-Infektionen sind ein globales Problem. Rund 170 Millionen Menschen sind weltweit betroffen und jährlich kommen 3-4 Millionen dazu.²³ Stark betroffen sind

²² J. -M Pawlotsky, *HEPATOLOGY* **2006**, 43, 207-220.

²³ J. Gentzsch, B. Hinkelmann, L. Kaderalic, H. Irschik, R. Jansen, F. Sasse, R. Frank, T. Pietschmann, *Antiviral Research* **2011**, 89, 136-148.

die Regionen Zentral- und Ostasien sowie Nordafrika. Die unterschiedlichen Geno- und Subtypen sind örtlich verteilt (Abbildung 8).²⁴

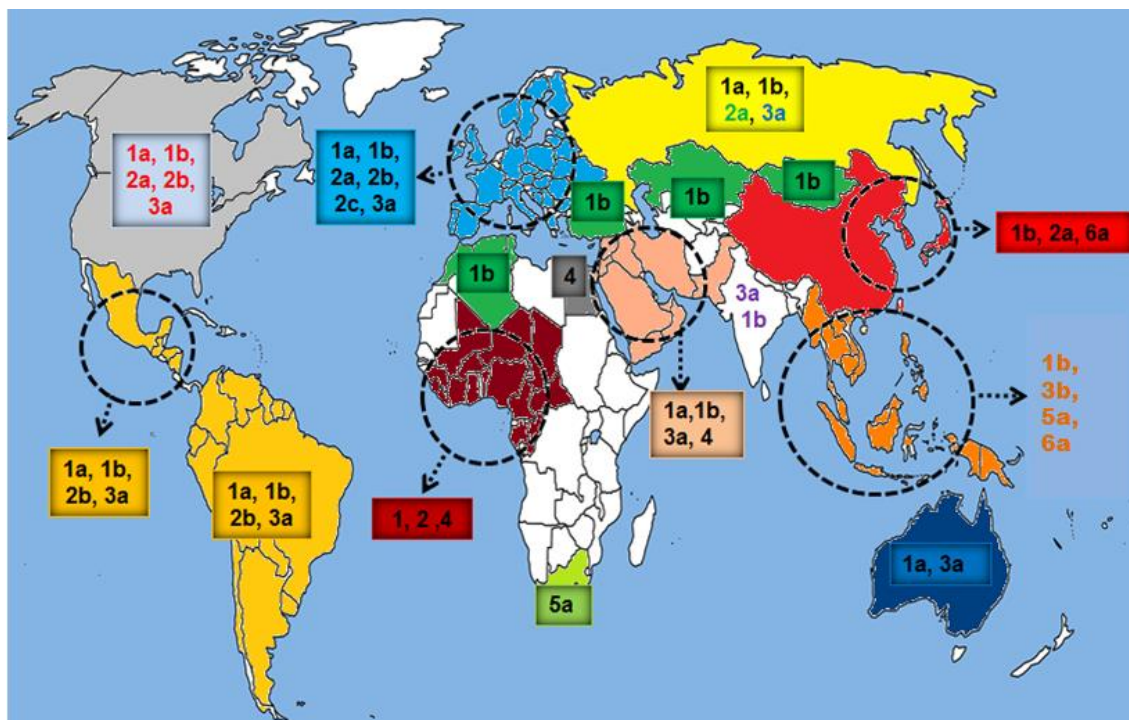


Abbildung 8 Weltweite Verteilung der HCV-Genotypen und Subtypen.

HCV wurde 1989 mit Hilfe gentechnischer Methoden (Klonierung des Genomfragments) erstmals identifiziert, vorher wurde es als Hepatitis non-A-non-B-Virus bezeichnet. Es ist ein behülltes, einzelsträngiges RNA-Virus mit einem Genom von 9,6 Kilobasen von positiver Polarität, welches die Leberzellen (Hepatozyten) befällt. Durch Sequenzvergleich wird HCV in die Familie der Flaviviridae eingeordnet.²⁵ Das Genom hat einen offenen Leserahmen (open reading frame) und codiert ein einziges Polyprotein. Im Replikationszyklus wird das Polyprotein während der Translation der HCV-RNA durch zelluläre und virale Proteasen in drei Struktur- (C, E1, E2), sieben Nicht-Strukturproteinen (xlink, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B, p7) und F-Proteinen, deren Rolle noch unbekannt ist, aufgeteilt (Abbildung 9).²⁶

²⁴ Z. Hussain *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*, InTech, **2013**, 19-56.

²⁵ Q. L. Choo, G. Kuo, A. J. Weiner, L. R. Overby, D. W. Bradley, M. Houghton, *Science* **1989**, *244*, 359-362.

²⁶ F. Poordad, D. Dieterich, *J Viral Hepat* **2012**, *19*, 449-464.

Die virale NS3-Protease ist eine Serinprotease und NS4A ist ein Co-Faktor für die Serinproteaseaktivität von NS3. Zusammen sind sie verantwortlich für den Abbau der anderen NS-Proteine von dem Polyproteins an den NS3/NS4A, NS4B/NS5A und NS5A/NS5B Schnittstellen. Es ist gezeigt worden, dass das HCV-NS3 Protein essentiell für die Virusreplikation ist und daher ein attraktives Target für eine antivirale Chemotherapie darstellt.

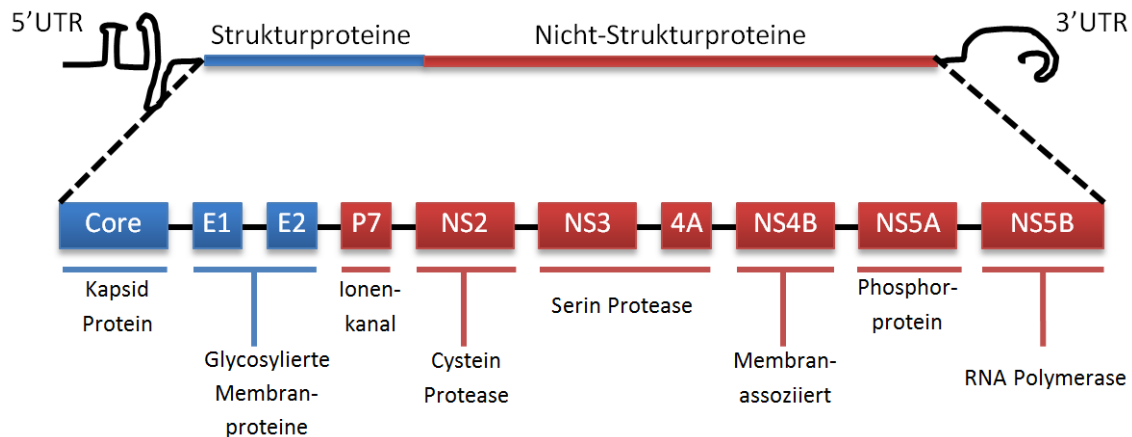


Abbildung 9 Genom und Polyprotein des HCV mit Lage der einzelnen Bestandteile (UTR-untranslatierte Region).

Gegenwärtige Standardbehandlungen gegen Hepatitis C ist eine Kombination aus pegyliertem Interferon α (Peginterferon α -2a bzw. α -2b) und Ribavirin (**13**, Abbildung 10), welche 24 bis 48, selten 72 Wochen eingenommen werden und gegen alle Genotypen aktiv sind. Peginterferon α ist ein Protein aus 166 Aminosäuren, wobei der Wirkstoff Interferon an Polyethylenglycol (PEG) gebunden ist, damit er langsamer freigesetzt wird. Ribavirin (**13**) ist ein Polymerase-Hemmer.

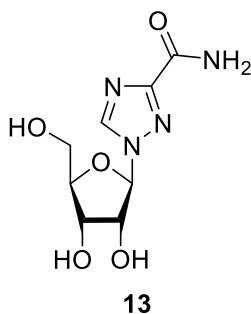


Abbildung 10 Ribavirin (**13**).

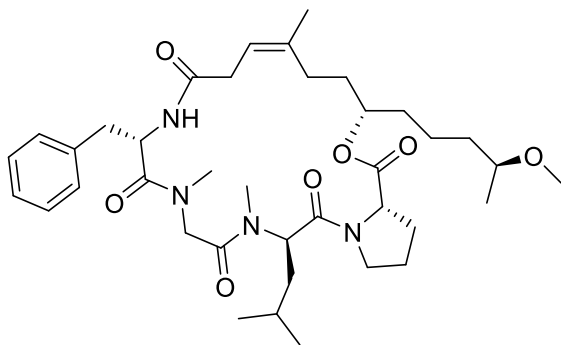
Diese Therapie weist erhebliche Nebenwirkungen auf. Interferon kann grippeähnliche Symptome (Fieber und Ermüdung), Mangel an weißen Blutkörperchen und Blutplättchen, neuropsychiatrische Probleme (Depression, Schlaflosigkeit, Gereiztheit), Gewichtsverlust und autoimmune Funktionsstörungen (Diabetes und Hypothyreose) auslösen. Ribavirin führt häufig zur Verminderung der roten Blutkörperchen (Hämolyse).

Patienten mit Genotyp 2 oder 3 reagieren günstiger auf eine Interferon-basierte Therapie als Patienten mit HCV-Genotyp 1, von denen nur etwa 50% geheilt werden. Daher wird an Protease- und Polymeraseinhibitoren geforscht, die verschiedene Stufen im Virus-Replikationszyklus blockieren, allerdings kann die Entwicklung von Medikamentenresistenz und eine hohe Genotypenspezifität die Wirksamkeit dieser Therapeutika limitieren. Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt aktuell folgende Wirkstoffe (Stand 2014) zur Erst- und Re-Therapie der Hepatitis C:

- PEG-Interferon α : alle HCV Genotypen
- Ribavirin: Als Kombinationstherapie für alle HCV Genotypen
- Simeprevir (SMV): Als Kombinationstherapie für die HCV Genotypen 1 und 4
- Telaprevir (TVR): Als Kombinationstherapie für den HCV Genotyp 1
- Boceprevir (BOC): Als Kombinationstherapie für den HCV Genotyp 1
- Sofosbuvir (SOF): Als Kombinationstherapie für alle HCV Genotypen.²⁷

Der Naturstoff Haprolid (**14**, Abbildung 11) stellt einen neuen potentiellen Wirkstoff gegen HCV dar. Er wurde 2011 von Pietschmann *et al.* am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung aus dem Stamm Har1 des Myxobakteriums *Byssovorax creunta* isoliert. Haprolid ist ein 19-gliedriger Makrocyclus, der Polyketid- und Polypeptidelemente enthält. Im Polyketidteil finden sich zwei Stereozentren. Das Polypeptid bilden die Aminosäuren Phenylalanin, Sarkosin, *N*-Methyllleucin und Prolin.

²⁷ <http://www.dgvs.de/leitlinien/aktuelle-empfehlungen/aktuelle-empfehlung-der-dgvs-zur-therapie-der-chronischen-hepatitis-c/>



14

Abbildung 11 Haprolid (14)

Haprolid zeigt antivirale Aktivität in nanomolaren Konzentrationen ($EC_{50} < 6$ nM), wobei die Toxizität bei niedrigen mikromolekularen Konzentrationen ($TC_{50} = 0.1$ μ M) liegt. Der Angriff erfolgt in der frühen Stufe der HCV-RNA Replikation, welches ein größeres antivirales Spektrum bedeuten könnte.²⁸

²⁸ T. Pietschmann, J. Gentsch, H. Steinmetz, B. Kunze, *European Patent No. EP 2489669A1*, 2012.

2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Studien der Synthese an zwei verschiedenen Naturstoffen. Im ersten Teil soll ein synthetischer Zugang zu Sorangicin Z (**9**) erarbeitet werden. Im zweiten Teil soll die polyketidischen Nordhälfte von Haprolid synthetisiert werden.

2.1 Studien zur Synthese von Sorangicin Z

Die Sorangicine sind biologisch interessante Verbindungen und weisen eine komplexe Struktur auf (s. Kap. 1.3). Neben der Totalsynthese von Smith und der formalen Synthese von Crimmins von Sorangicin A sind noch Fragmentsynthesen der Sorangicine von Schinzer, Lee und Yadav bekannt (s. Kap. 3.1).

Der Hauptteil dieser Arbeit soll sich den Studien der Synthese von Sorangicin Z (**9**) widmen. Dabei sollen vor allem in Bezug auf die konjugierten Doppelbindungen (C15-C20 und C37-C42) Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen verwendet werden.

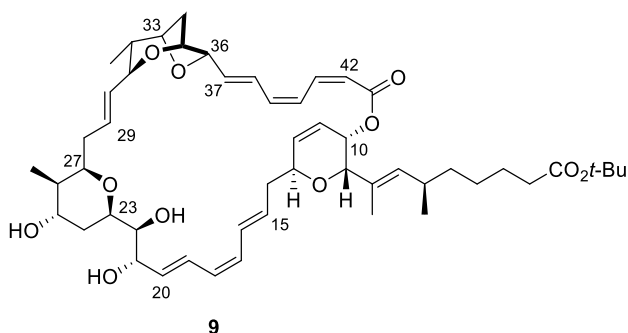


Abbildung 12 Sorangicin Z (**9**).

2.2 Synthese des C1-C12-Fragments von Haprolid

Haprolid (**14**) zeigt Aktivitäten gegen den Hepatitis-Virus. In Zusammenarbeit mit Dr. Jun Li soll ein effizienter Zugang zu der Synthese von Haprolid (**14**) und möglichen Derivaten erarbeitet werden. Hier soll zunächst die Synthese des C1-C12-Fragments, des polyketidische Teils, synthetisiert werden.

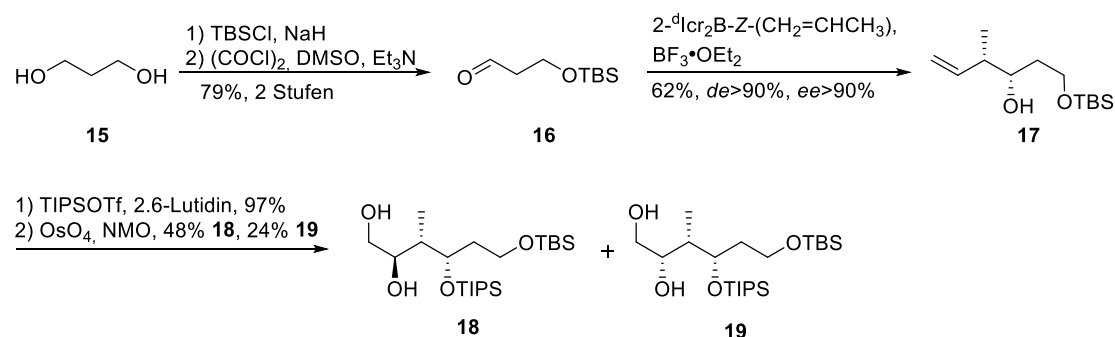
3 Studien zur Synthese von Sorangicin Z

3.1 Vorarbeiten zur Synthese der Sorangicine

Für die Synthese der Sorangicine finden sich Teil- und eine Totalsynthese von Smith *et al.* sowie Teil- und eine formale Synthese von Crimmins *et al.* für Sorangicin A (**10**). Zudem hat die Arbeitsgruppe Schinzer Synthesen der Fragmente C1-C16, C20-28 und C30-37 beschrieben. Des Weiteren sind Fragmentsynthesen von Yadav *et al.* (C20-C29 und C30-C38) und Lee *et al.* (C9-C14) bekannt.

3.1.1 Fragmentsynthesen von Schinzer *et al.*

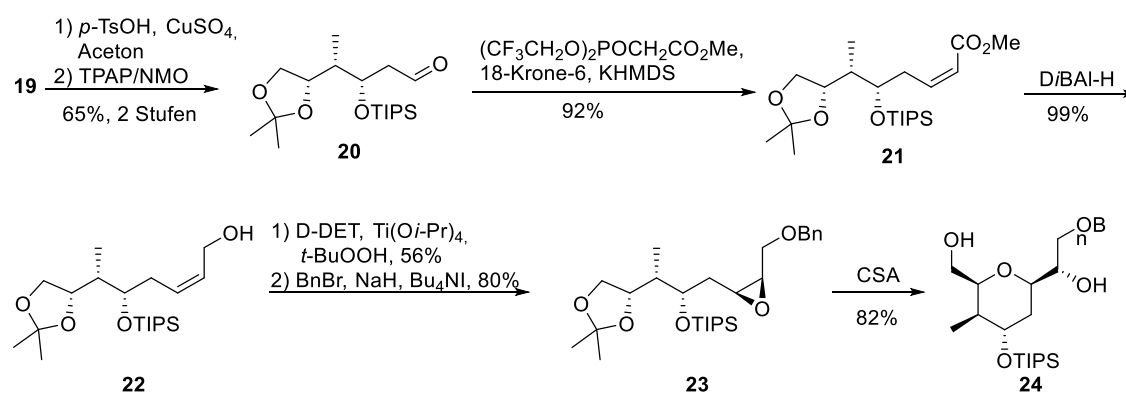
Schinzer *et al.* publizierten 2004 die Synthese der Fragmente der Sorangicine.²⁹ Die Synthese des C20-C28- und des C30-C37-Segments beginnt mit der Monoschutzung von 1,3-Propandiol (**15**) als Silylether und der anschließenden Oxidation der freien Hydroxygruppe unter Swern-Bedingungen zu Aldehyd **16**, welches in einer Brown-Crytolborierung eingesetzt wird, um selektiv die beiden Stereozentren in Verbindung **17** aufzubauen. Dabei wird *Z*-Crotyl-*di*-(2-*isocaranyl*)-boran verwendet, welches die *syn*-ständigen Stereozentren ergibt. Der generierte Alkohol **17** wird als Triisopropylsilylether (TIPS-Ether) geschützt und die terminale Doppelbindung wird mit Osmiumtetroxid dihydroxyliert (Schema 2).



Schema 2 Synthese der Verbindungen **18** und **19**.

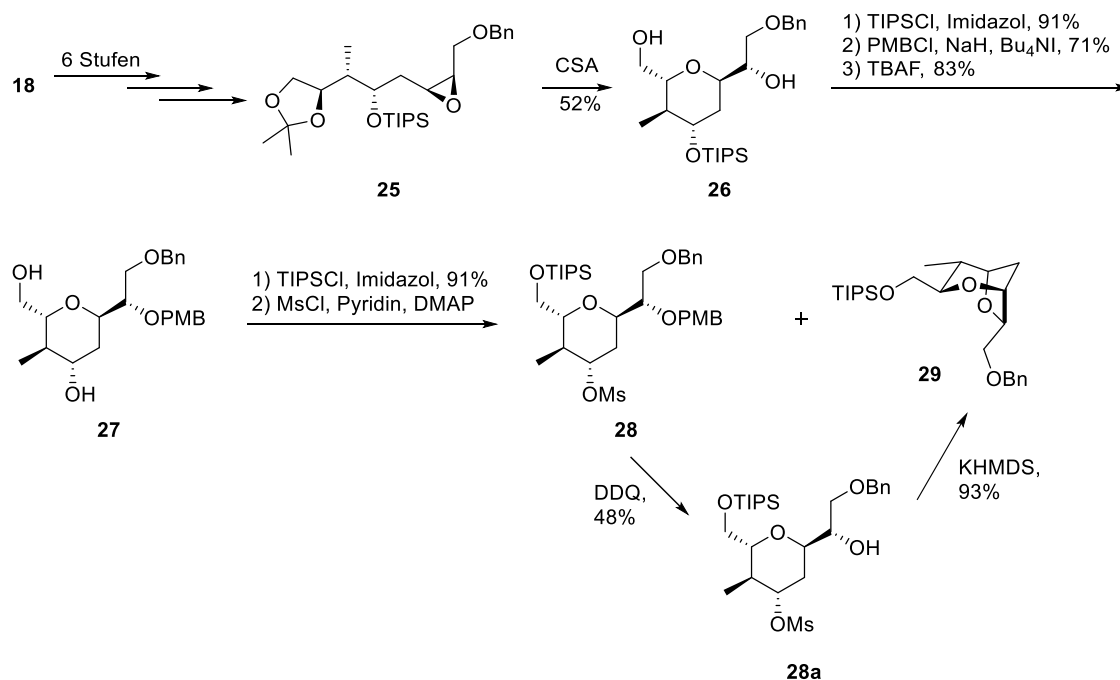
²⁹ D. Schinzer, C. Schulz, O. Krug, *Synlett* **2004**, 2689-2692.

Die diastreomeren Diole sind voneinander trennbar und werden in Ausbeute von 48% für die Verbindung **18** und 24% für Verbindung **19** erhalten. Diol **18** wird für die Synthese des C30-C37-Fragments verwendet, Diol **19** wird für die Synthese des Tetrahydropyrans (C20-C28) weiter umgesetzt. Dazu wird das 1,2-Diol **19** als Acetal geschützt und der primär TBS-geschützte Alkohol direkt mit TPAP/NMO zum Aldehyd **20** oxidiert. Dieser wird in einer selektiven Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) unter Still-Gennari-Bedingungen zu dem Z-ungesättigten ungesättigten Ester **21** umgesetzt. Ester **21** wird mit DiBAL-H zum Allylalkohol **22** reduziert, welcher nach Sharpless Bedingungen epoxiert wird. Nach Schützung des freien Alkohols als Benzylether wird Verbindung **23** mithilfe von Camphersulfonsäure (CSA) zum Tetrahydropyran **24** umgesetzt. In dieser Sequenz wird ausgehend von 1,3-Propandiol (**15**) in 12 Stufen das C20-C28-Fragment erhalten (Schema 3).



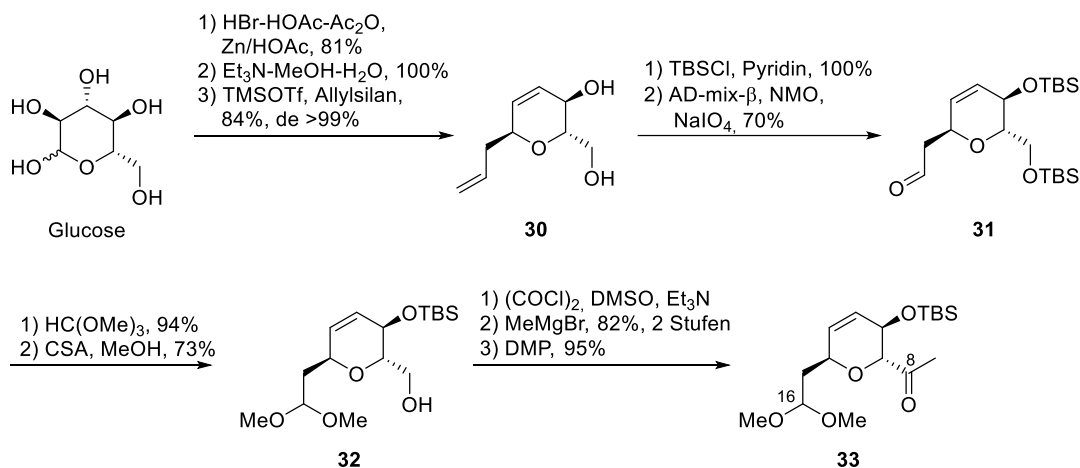
Schema 3 Synthese des Tetrahydropyrans **24**.

Für die Synthese des Bicyclofragments C30-C37 wird, ausgehend von Diol **18**, in der gleichen Synthesesequenz aus Still-Gennari-Olefinierung und Sharpless Epoxidierung Epoxid **25** hergestellt, welches mit CSA in 52% Ausbeute zu Tetrahydropyran **26** umgesetzt wird. Anschließend wird der primäre Alkohol als TIPS-Ether und der sekundäre als PMB-Ether geschützt. Nun werden gleichzeitig beide TIPS-Ether mit Tetrabutylammoniumfluorid entfernt und Diol **27** wird erhalten. Um die Synthese des C30-C37-Fragments zu beenden, wird der primäre Alkohol wieder als TIPS-Ether geschützt und der sekundäre wird in das Mesylat **28** überführt. Dabei wird ein Teil von **27** direkt zu Bicyclus **29** umgesetzt. Das erhaltene Mesylat kann in 93% über 2 Stufen ebenfalls in den Bicyclus **29** überführt werden (Schema 4).



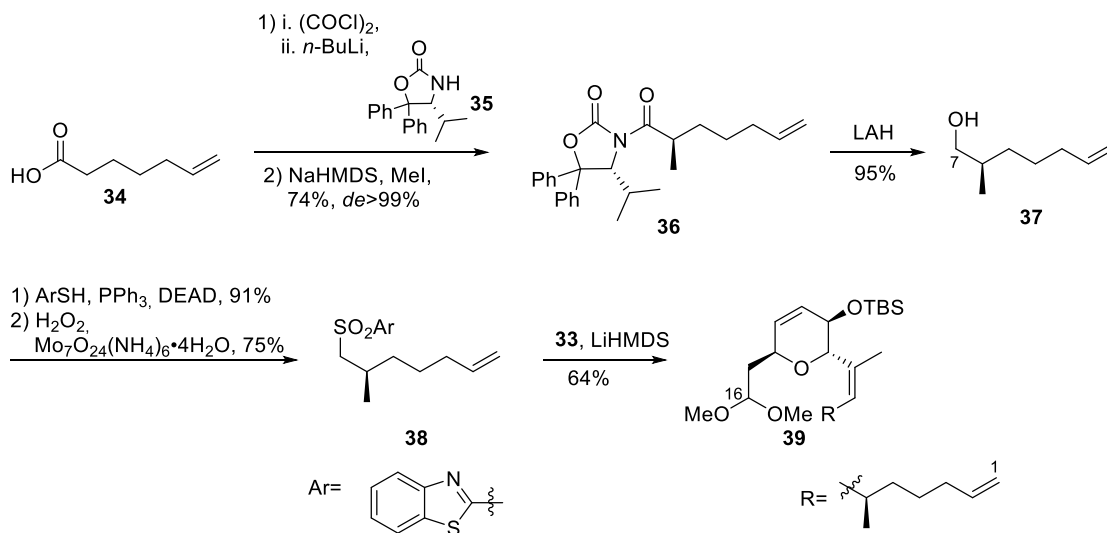
Schema 4 Synthese des Bicyclofragments **29**.

Um das C1-C16-Fragment zu erhalten, werden die Fragmente C1-C7 und C8-C16 synthetisiert, die über Olefinierung gekuppelt werden sollen. Das C8-C16 Fragment wird in 10 Stufen, ausgehend von L-Glucose, hergestellt. Zunächst wird L-Glucose in das Tri-O-Acetyl-L-Glucal reduziert, welches nach Entfernen der Acetylgruppe mit einem Triethylamin-Methanol-Wasser-Gemisch eine Carbo-Ferrier-Umlagerung eingeht. Dabei geht das Glucal in Gegenwart der Lewis-Säure Trimethylsilyltriflat eine S_N2' -Reaktion mit Allylsilan ein und das Dihydropyran **30** erhalten. Die beiden Hydroxygruppen des Dihydropyrans **30** werden mit TBS-Chlorid geschützt und die terminale Doppelbindung durch Dihydroxylierung und Periodatspaltung in den Aldehyd **31** überführt. Anschließend wird Aldehyd **31** als Dimethylacetal geschützt und die primäre TBS-Gruppe mit CAS entfernt. Der Alkohol **32** wird in einer Sequenz aus Oxidation-Addition-Oxidation in drei Stufen in das Methylketon **33** überführt (Schema 5).



Schema 5 Synthese des C8-C16-Fragments.

Die Synthese des C1-C7-Fragments gelingt in drei Stufen aus Heptensäure (**34**). Diese wird mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid überführt und mit Carbamat **35** gekuppelt. Anschließend erfolgt die α -Alkylierung zu Verbindung **36**. Danach folgt eine Reduktion zum Alkohol **37**. Für die Kupplung der beiden Fragmente wird Alkohol **37** in das Sulfon **38** überführt und eine Julia-Kocienski-Olefinierung angestrebt. Dabei wurde nur das Z-Isomer isoliert. Andere Olefinierungen nach Wittig oder Horner-Wadsworth-Emmons waren erfolglos (Schema 6).

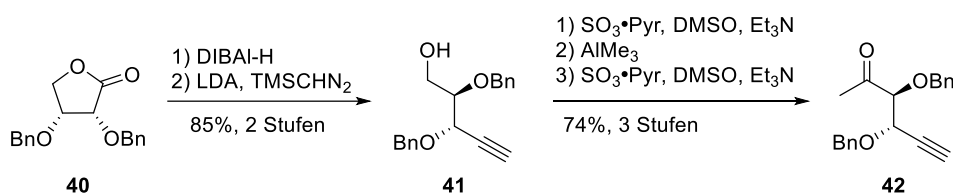


Schema 6 Synthese des C1-C16-Fragments.³⁰

³⁰ O. Krug, Dissertation **2005**, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg „Studien zur Totalsynthese der Sorangicine“

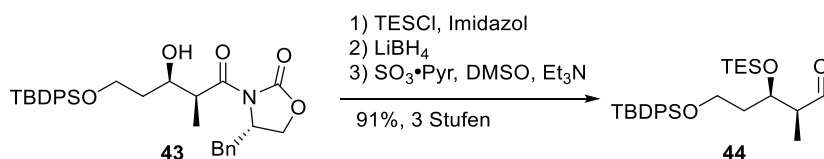
3.1.2 Totalsynthese von Sorangicin A (2) nach Smith *et al.*

Smith *et al.* publizierten 2005 ihre Synthese des C1-C15- und C16-C29-Fragments.³¹ Einer der Schlüsselschritte der Synthese des C16-C29-Fragments ist eine substratkontrollierte Aldolreaktion zwischen Methylketon **42** und Aldehyd **44**. Keton **42** wird in fünf Stufen aus dem literaturbekannten Lacton **40** hergestellt. Dafür wird Lacton **40** zunächst mit DiBAL-H reduziert und mit Trimethylsilyldiazomethan umgesetzt um Alkohol **41** zu erhalten. Anschließend wird dieser in einer Sequenz aus Oxidation, Methyladdition und erneuter Oxidation in Methylketon **34** überführt. Bei beiden Oxidationen handelt es sich um die Parikh-Doering-Variante (Schema 7).



Schema 7 Synthese des Methylketons **42**.

Aldehyd **44** wird in drei Stufen aus dem Evansaldolprodukt **43** erhalten. Nach Schützung der freien Hydroxygruppe als TES-Ether wird zunächst das Evans-Auxiliar mithilfe von Lithiumborhydrid entfernt und der erhaltene primäre Alkohol anschließend zum Aldehyd **15** oxidiert (Schema 8).

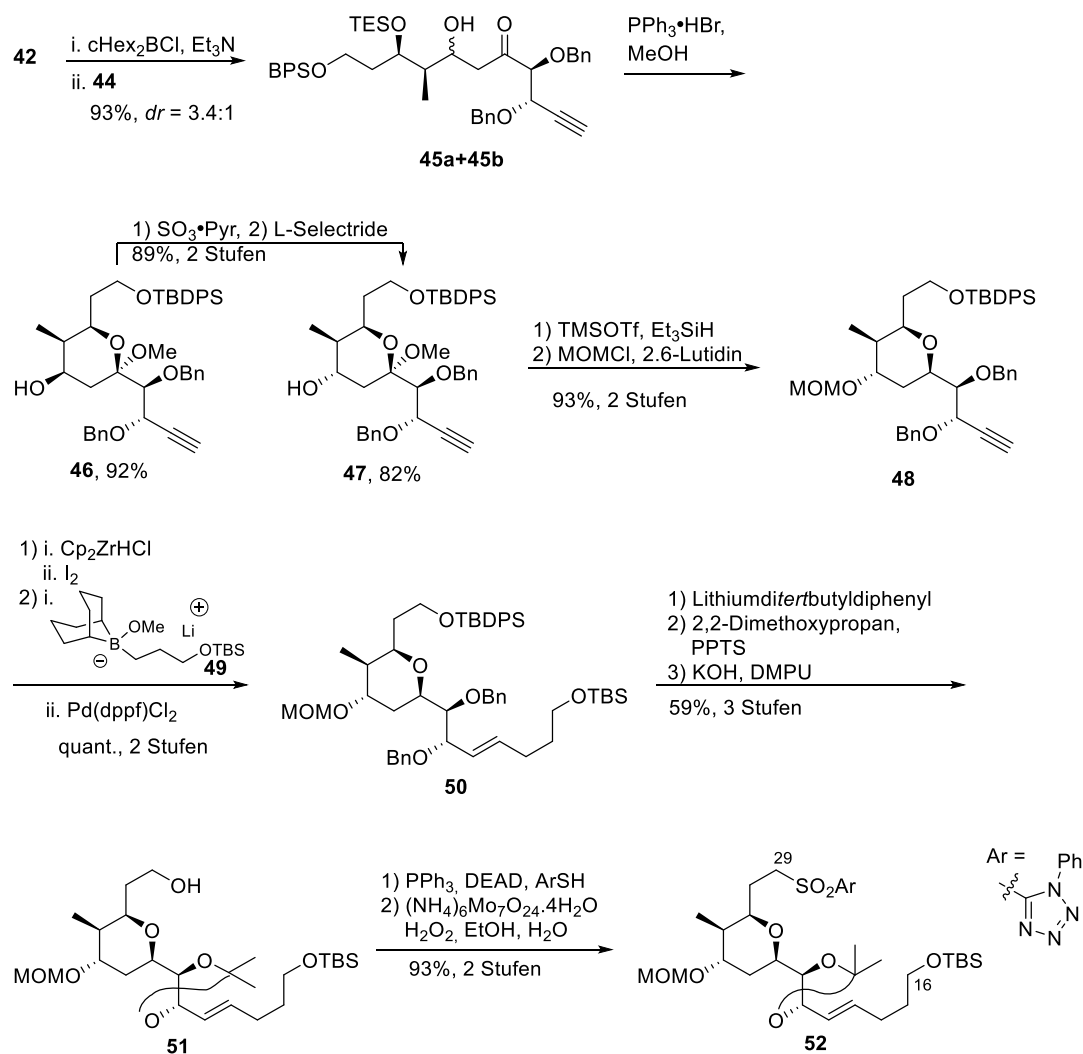


Schema 8 Synthese des Aldehyds **44**.

Die Aldolreaktion zwischen Keton **42** und Aldehyd **44** gelingt mit Dicyclohexylborchlorid in sehr guten Ausbeuten von 93%. Es wird ein Diastereomerenverhältnis von 3.4:1 erhalten, welche voneinander trennbar sind. Beide Diastereomere werden getrennt voneinander anschließend in die Acetale **46** und **47** überführt. Verbindung **46**

³¹ A. B. Smith III, R. J. Fox, J. A. Vanecko *Org. Lett.* **2005**, 7, 3099-3102.

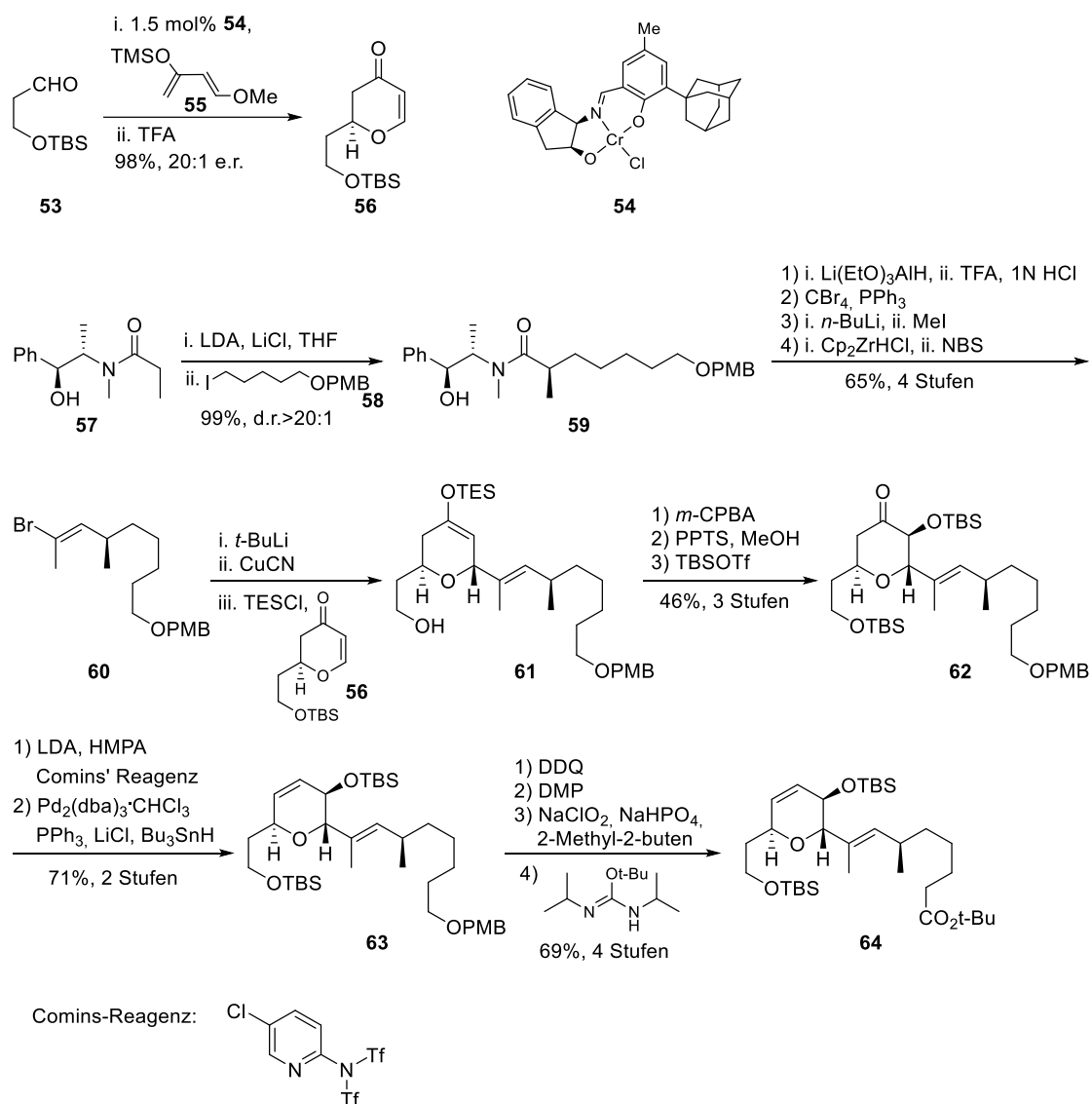
kann in zwei Stufen in Verbindung **47** überführt werden. Danach wird Acetal **47** mit Triethylsilan in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat deoxygeniert und die freie Hydroxygruppe als MOM-Ether geschützt, um Tetrahydroparan **48** als einziges Diastreomer in 93% über zwei Stufen zu erhalten. Anschließend wird die terminale Dreifachbindung mittels Schwartz-Reagenz und Iod in das *E*-konfigurierte Vinyljodid überführt, welches in einer sp^3 - sp^2 -Kupplung mit Boronat **49** verknüpft wird. Von dem fertiggestellten C16-C29-Gerüst **50** werden nun die Benzyl-Schutzgruppen entfernt und das erhaltene Diol als Acetonid geschützt, zudem wird der TBDPS-Ether hydrolysiert. Der freie Alkohol **51** wird anschließend in zwei Stufen in das Sulfon **52** überführt. Damit konnten Smith *et al.* die Synthese des C16-C29-Fragments in 16 bzw. 18 Stufen ausgehend von der bekannten Verbindung **40** abschließen (Schema 9).



Schema 9 Synthese des C16-C29 Fragments von Smith *et al.*

Für die Synthese des C1-C15-Fragments werden Enon **56** und Bromid **60** in einer Cuprat-Addition miteinander verknüpft. Enon **56** wird in einer stereoselektiven Hetero-Diels-Alder-Reaktion aus Aldehyd **53** und Danishefski-Dien **54** in Gegenwart des chiralen Chrom(III)-katalysators in einem Enantiomerenverhältnis von 20:1 in 98% Ausbeute erhalten.

Das Vinylbromid **60** wird in fünf Stufen synthetisiert. Dafür wird zunächst eine Myers-Alkylierung von Amid **57** mit Iodid **58** durchgeführt. Anschließend wird das Alkylierungsprodukt **59** zum Aldehyd reduziert, welcher unter Corey-Fuchs-Bedingungen zum internen Alkin verlängert wird. Dieses wird hydrozirkoniert und nach Metall-Halogen-Austausch von Zirkonium auf Brom wird Vinylbromid **60** in 65% Ausbeute nach vier Stufen erhalten. Anschließend erfolgt nach Lithium-Halogen-Austausch und Transmetallierung von Lithium auf Kupfer die Cuprat-Addition an Enon **56** in Gegenwart von TES-Chlorid in 61% Ausbeute. Der gewonnene Silylenolether **61** wird mittels *meta*-Chlorbenzoesäure oxidiert und der erhaltene α -Hydroxyketon wird als TBS-Ether geschützt. Danach wird das Keton **62** mit dem Comins-Reagenz zum Triflat umgesetzt und mit Tributylzinnhydrid deoxygeniert und somit das Dihydropyran **63** erhalten. Abschließend wird die PMB-Gruppe entfernt und nach Dess-Martin- und Pinnick-Oxidation wird die erhaltene Carbonsäure als *tert*-Butylester geschützt. Fragment C1-C15 wird somit in 19 Stufen (längste lineare Sequenz) erhalten (Schema 10).



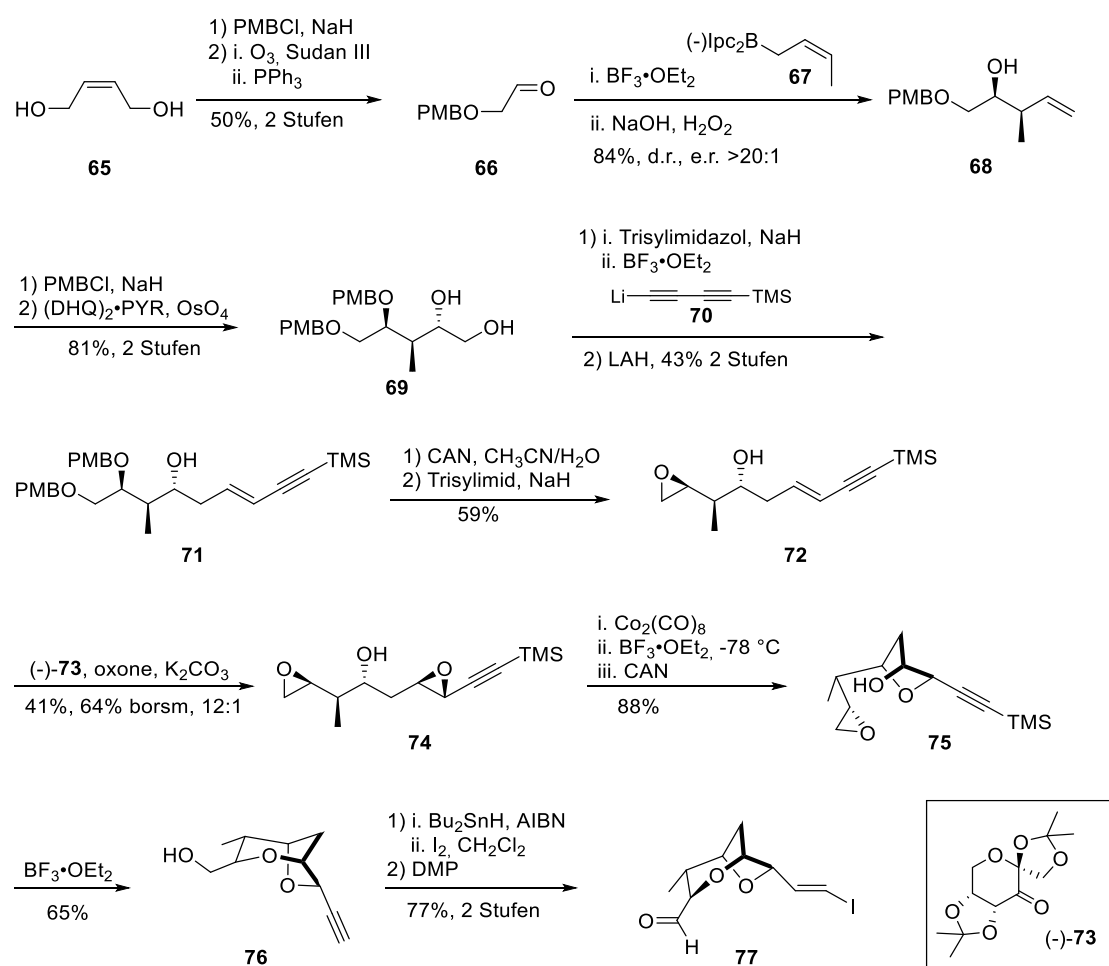
Schema 10 Synthese des C1-C15-Fragments.

Smith *et al.* veröffentlichten zwei Synthesen für das Bicyclofragment (C30-38).^{32,33} In der ersten Synthese wird der Bicyclus durch zwei Epoxidöffnungen als Schlüsselschritte aufgebaut. Die Synthese beginnt mit der Schützung von *cis*-Butendiol (**65**) als *Bis*-PMB-Ether und anschließender ozonylischer Spaltung der Doppelbindung zum Aldehyd **66**, der in einer stereoselektiven Brown-Crotolierung umgesetzt wird. Der generierte Alkohol **68** wird als PMB-Ether geschützt und die Doppelbindung wird unter Sharpless Bedingungen selektiv zum Diol **69** dihydroxyliert. Diol **69** wird in zwei Stufen zum Enin **71** umgesetzt, dazu reagiert es zunächst mit dem lithierten Diin **70** und

³² A. B. Smith III, R. J. Fox, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1477-1480.

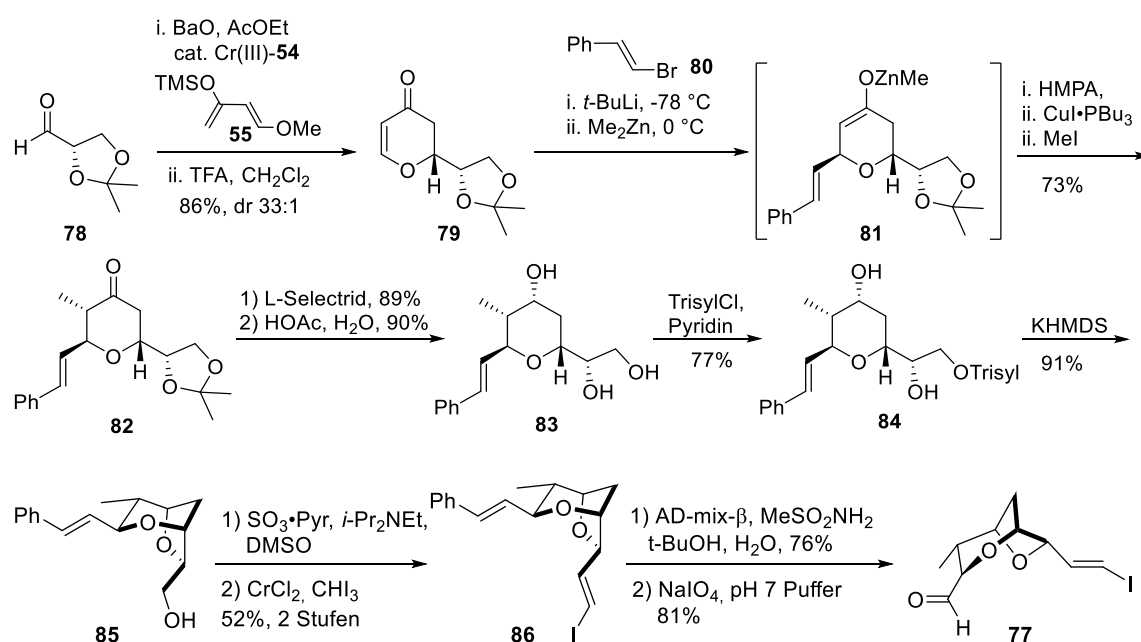
³³ A. B. Smith III, S. Dong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1099-1102.

anschließend wird die interne Dreifachbindung selektiv mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alken reduziert. Ausgehend von Enin **71** wird nach der Entfernung der beiden PMB-Schutzgruppen durch die Reaktion mit Trisylimidazol (Triisopropylphenylimadazol) und Natriumhydrid Epoxid **72** erhalten. Anschließend wird in einer Shi-Epoxidierung Diepoxid **74** in einem Diastreomerenverhältnis von 12:1 und in einer Ausbeute von 41% (64% BORSM) erhalten. Nachdem die Dreifachbindung in **74** als Cobaltkomplex geschützt wird, erfolgt der Aufbau des Tetrahydrofuranrings durch Öffnen des internen Epoxids unter Katalyse durch Bortrifluorid. Nach Entfernen des Cobaltkomplexes wird Epoxid **75** erhalten. Dieses wird mithilfe von Bortrifluorid zum Bicyclus **76** cyclisiert. Abschließend wird die Dreifachbindung durch Tributylzinnhydrid und Iod über einen radikalischen Mechanismus in ein Vinylidiodid überführt und der freie Alkohol zum Aldehyd oxidiert. Damit wird das C30-C38 Fragment **77** gewonnen (Schema 11).



Schema 11 Erste Synthese des C30-C37-Fragments.

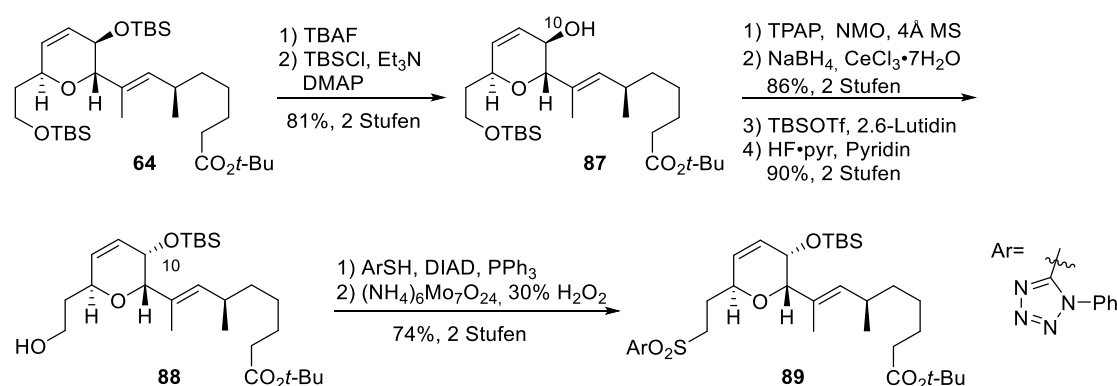
Eine zweite verbesserte Synthese des C30-C37-Fragments beginnt mit einer asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Glyceraldehyd **78** und Dien **55** unter Lewis-Säure-Katalyse zum Dihydropyron **79**. Danach erfolgt durch Lithium-Halogen-Austausch und Transmetallierung von Lithium mit Zink die Michael-Addition von β -Bromstyrol (**80**) an Dihydropyron **79**. Das intermediäre Zinkenolat **81** wird in Gegenwart eines Kupferiodid-Tributylphosphin-Komplexes von Methyliodid abgefangen und somit α -chirales Keton **82** erhalten. Keton **82** wird selektiv mit L-Selectrid zum Alkohol reduziert und nach Entfernung des Acetals wird Triol **83** erhalten. Anschließend wird die primäre Hydroxygruppe mit Triisopropylphenylsulfonylechlorid (TrisylCl) aktiviert und Diol **84** wird in einer Stufe durch die Reaktion mit KHMDS in den Bicyclus **85** überführt. Danach wird Alkohol **85** unter Parikh-Doering-Bedingungen oxidiert und der Aldehyd direkt in einer Takai-Olefinierung in das Iodid **86** überführt. Abschließend wird die benzyliche Doppelbindung nach Sharpless dihydroxyliert und nach Periodatspaltung wird Aldehyd **77** erhalten (Schema 12).



Schema 12 Zweite Synthese des C30-C37-Fragments.

Nach der Synthese der drei Fragmente **52**, **64** und **77** wurde von Jansen die richtige Konfiguration des C10-Stereozentrums bestätigt, so dass vor der Kupplung der Fragmente miteinander das Stereozentrum an C10 invertiert werden musste.³⁴

Dafür werden die beiden TBS-Ether der Verbindung **64** hydrolysiert und der primäre wieder installiert. Das Stereozentrum des freien Alkohols (C10) wird in einer Oxidation-Reduktion-Sequenz invertiert und anschließend wird der sekundäre Alkohol als TBS-Ether geschützt und der primäre Silylether entfernt. Danach wird Alkohol **88** in zwei Stufen in das Sulfon **89** überführt (Schema 13).

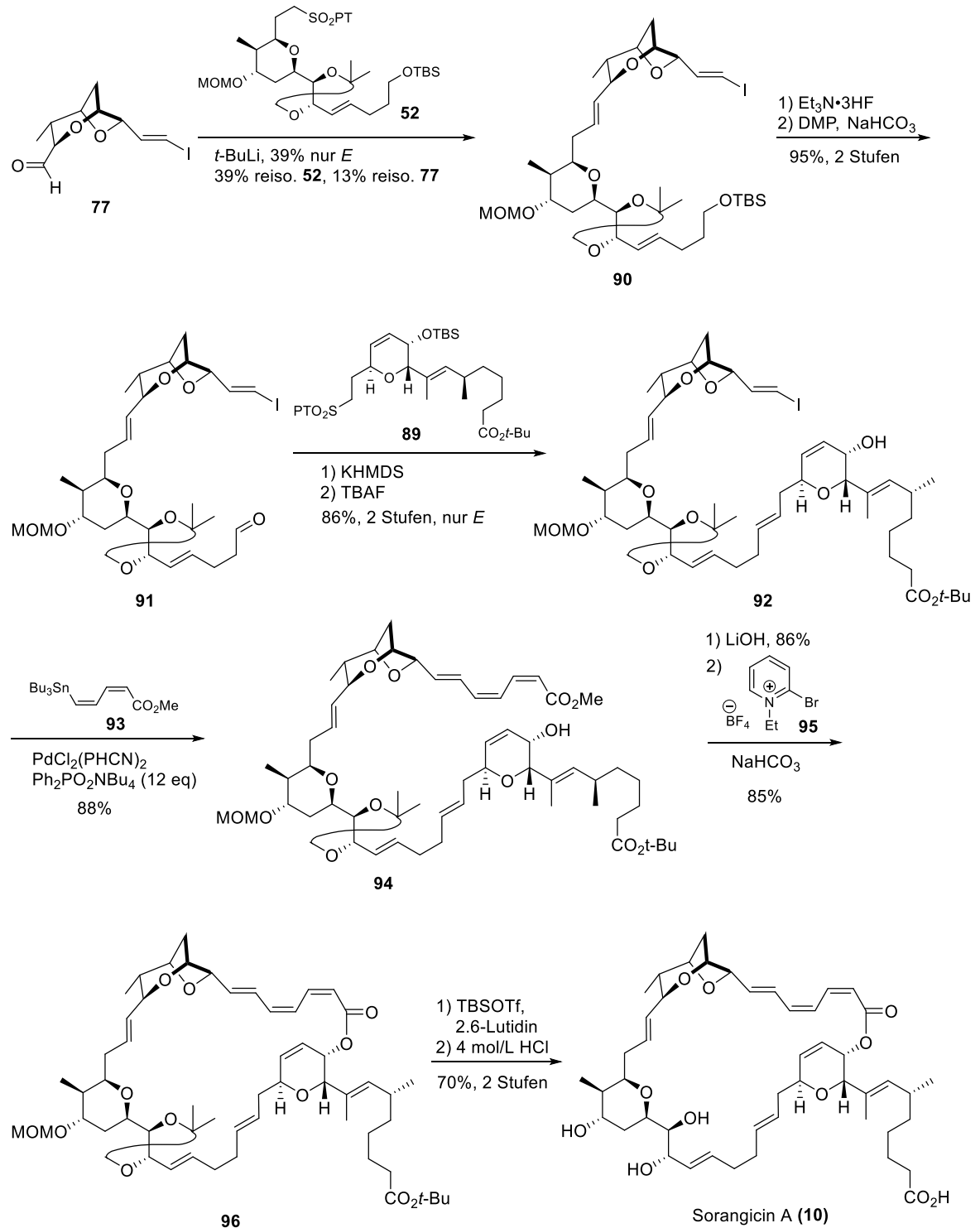


Schema 13 Synthese des C1-C15-Fragments.

Für die Kupplung der Fragmente werden Aldehyd **77** und Sulfon **52** in einer Julia-Kocienski-Olefinierung miteinander verknüpft. Unter der Verwendung von *tert*-Butyllithium als Base wird das *E*-konfiguriertes Olefin **90** in 39% Ausbeute erhalten. Zudem werden die Edukte zum Teil reisolieret (39% **52** und 11% **77**). Anschließend wird der primäre Silylether entfernt und der gewonnene Alkohol zu Aldehyd **91** oxidiert, welcher mit Sulfon **89** in einer weiteren Julia-Kocienski-Reaktion umgesetzt wird. Nach Entschützen des sekundären Silylethers wird in 86% Ausbeute *E*-Olefin **92** isoliert. Danach wird das Vinyljodid **92** mit Stannan **93** in einer Stille-Reaktion gekuppelt und somit das Triensystem generiert. Anschließend wird der Methyl ester in **94** verseift und das Macrolacton geschlossen. Dazu werden modifizierte Mukaiyama-Bedingungen mit Kupplungsreagenz **95** und Natriumhydrogencarbonat verwendet. Zum Schluss wird Lewis-Säure-katalysiert der *tert*-Butylester verseift und mittels

³⁴ A. B. Smith III, S. Dong, J. B. Breneman, R. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12109-12111.

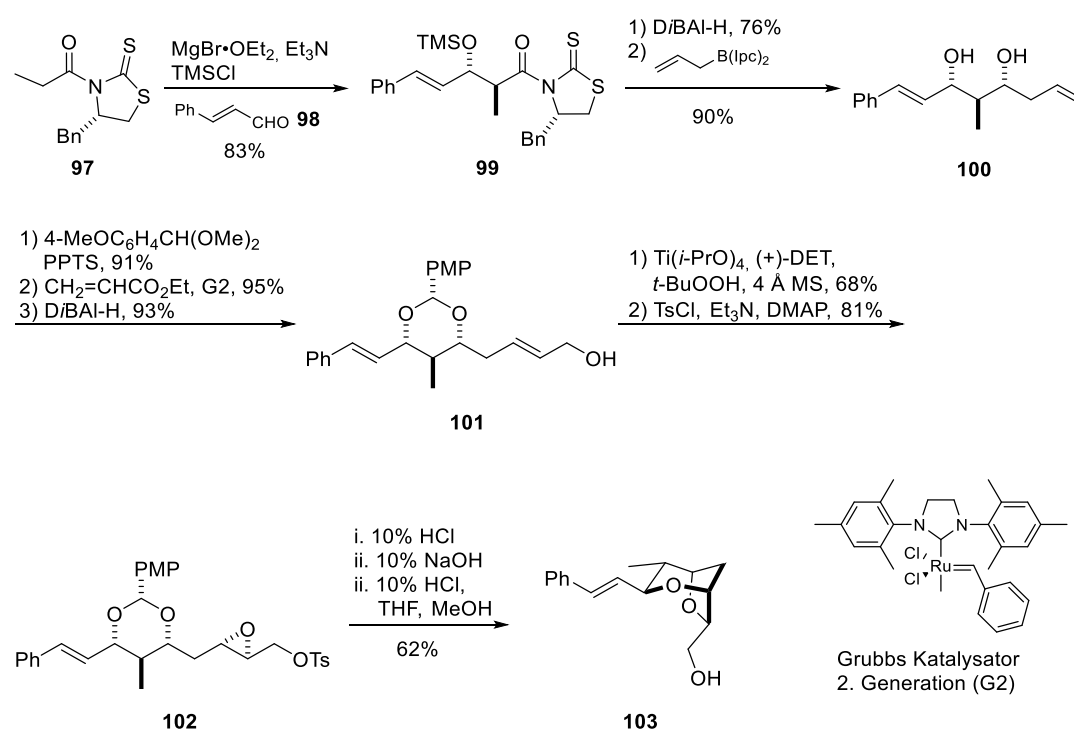
Salzsäure der Methoxymethylether und das Acetonid entfernt. So wird die Totalsynthese von Sorangicin A (**10**) abgeschlossen (Schema 14).



Schema 14 Endgame zu Sorangicin A (**10**).

3.1.3 Formale Synthese von Sorangicin A (2) von Crimmins *et al.*

Crimmins *et al.* publizierten 2006 die Synthese des Bicyclofragments.³⁵ Die Synthese beginnt mit der *anti*-Aldol-Reaktion zwischen Thiazolidinon **97** und Zimtaldehyd (**98**), welche das Addukt **99** liefert. Anschließend wird das Imid mit *D*iBAI-H reduziert und der erhaltene Aldehyd wird in einer Brown-Allylierung zum Diol **100** umgesetzt. Diol **100** wird als PMP-Acetal geschützt und die terminale Doppelbindung wird in einer Kreuzmetathese mit Grubbs-Katalysator zweiter Generation mit Ethylacrolat zum α,β -ungesättigten Ester gekuppelt, welcher anschließend zum Allylalkohol **101** reduziert wird. Dieser wird unter Sharpless Bedingungen epoxidiert und der primäre Alkohol wird in das Tosylat **102** überführt, welches in einem Schritt zu dem Bicyclo **103** reagiert (Schema 15).



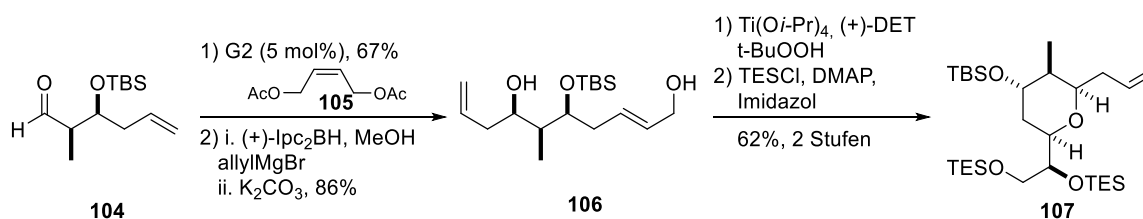
Schema 15 Synthese des Fragments **103**.

Crimmins *et al.* veröffentlichten 2011 eine formale Synthese von Sorangicin A (**2**).³⁶ Für das Tetrahydropyranfragment (C20-C29) wird von dem literaturbekanntem

³⁵ M. T. Crimmins, M. W. Haley, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4223-4225.

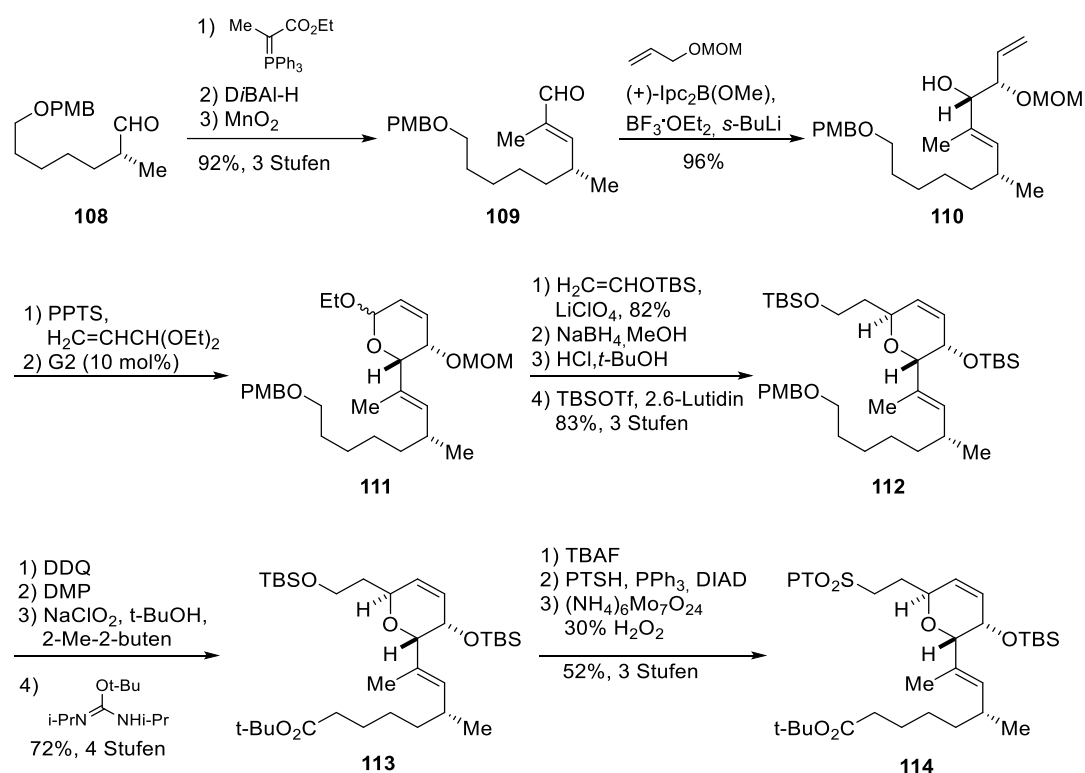
³⁶ M. T. Crimmins, M. W. Haley, E. A. O'Bryan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4712-4715.

Aldoladdukt **104** ausgegangen. Zunächst wird in einer Olefinmetathese mithilfe des Grubbs-Katalysators zweiter Generation die terminale Doppelbindung mit dem Alken **105** gekuppelt. Anschließend wird in einer Brown-Allylborierung das Stereozentrum an C27 aufgebaut. Nach der Entfernung der Acetat-Schutzgruppe wird Allylalkohol **106** in einer asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung eingesetzt. Dabei wird unter Epoxidöffnung direkt der Tetrahydropyranring gebildet. Die beiden freien Alkohole werden jeweils als TES-Ether geschützt und das C20-C29-Fragment **107** wird erhalten (Schema 16).



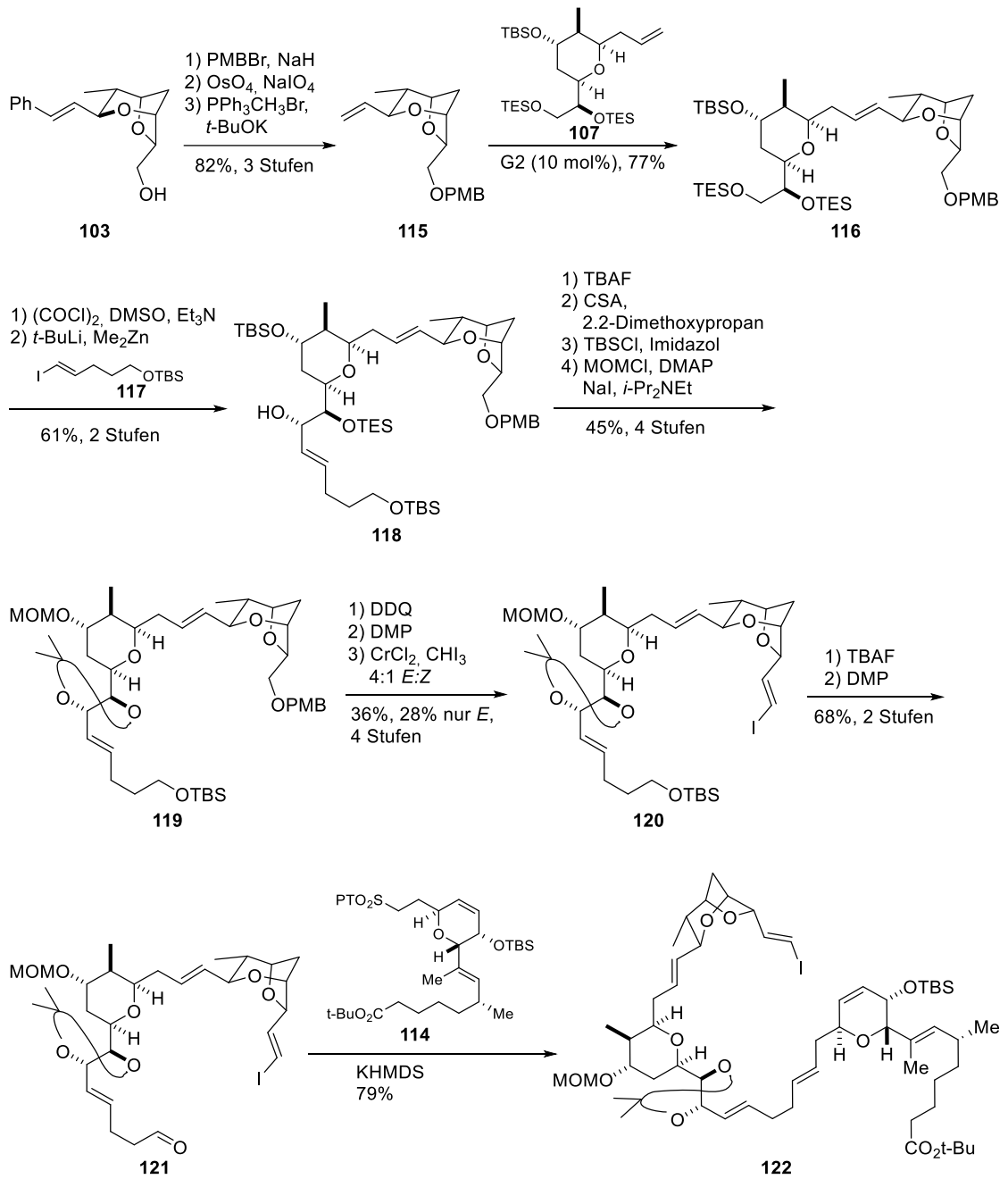
Schema 16 Synthese des Tetrahydropyran-Fragments von Crimmens et al.

Die Synthese des C1-C15-Fragments beginnt mit dem α -chiralen Aldehyd **108**. Nach Wittig-Olefinierung mit dem stabilisierten Ylid, Reduktion mit DiBAL-H und Oxidation mit Braunstein wird der α,β -ungesättigter Aldehyd **109** erhalten, welcher in einer Brown-Alkoxyallylierung eingesetzt wird, um das mono-geschützte *syn*-1,2 Diol **110** zu erhalten. Anschließend wird der freie Alkohol mit Acroleindiethylacetal in das gemischte Acetal überführt und die beiden terminalen Doppelbindungen werden in einer Ringschlussmetathese miteinander geknüpft, so dass Dihydropyran **111** erhalten wird. Danach wird in Anwesenheit von Lithiumperchlorat Acetaldehydsilylether selektiv addiert und der gewonnene Aldehyd reduziert. Nach Entfernen des Methoxymethylethers wird das Diol in den *Bis*-TBS-Ether **112** überführt. Danach wird der PMB-Ether oxidativ gespalten und nach Dess-Martin und Pinnick-Oxidation wird die gewonnene Carbonsäure als *tert*-Butylester geschützt. Die Synthese des C1-C15-Fragments endet mit der Überführung des primären Silylethers in das Sulfon **114** (Schema 17).



Schema 17 Synthese des C1-C15-Fragments.

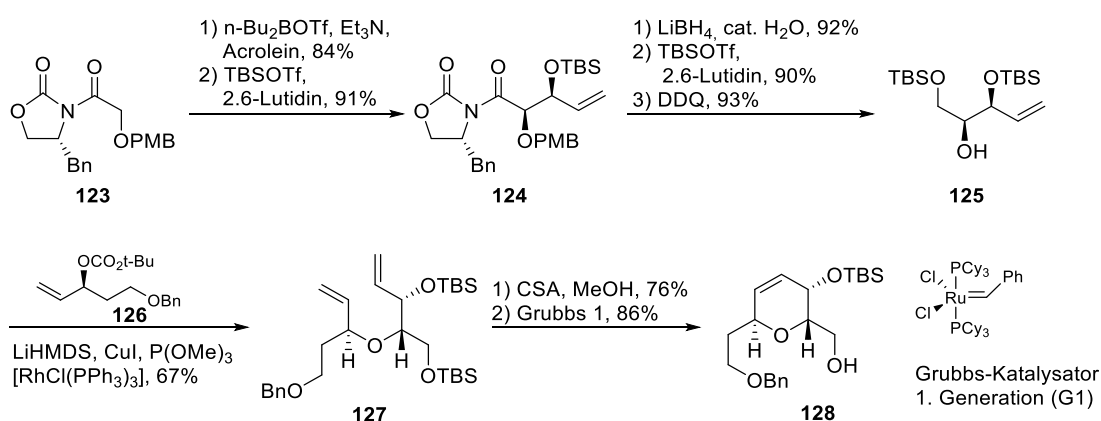
Für die Kupplung der Fragmente **103**, **107** und **114** miteinander wird zunächst Alkohol **103** als PMB-Ether geschützt und die interne Doppelbindung von **103** durch eine Sequenz aus Dihydroxylierung, Periodatspaltung und Wittig-Olefinierung in das vinylierte Derivat **115** überführt. Alken **115** wird dann in einer Kreuzmetathese mit Fragment **107** gekuppelt. Anschließend wird der primäre TES-geschützte Alkohol unter Swern-Bedingungen direkt zum Aldehyd oxidiert und die Vinylzinkspezies des Iodids **117** wird addiert. Danach werden sämtliche Silylether mit TBAF entfernt, die vier freien Alkohole werden nun unterschiedlich geschützt. Das 1,2-Diol wird als Acetonid, der primäre Alkohol als TBS-Ether und der sekundäre als MOM-Ether geschützt, um Verbindung **119** zu erhalten. Anschließend wird der PMB-Ether oxidativ gespalten, und nach Dess-Martin-Oxidation und Takai Olefinierung wird Vinyljodid **120** gewonnen. Abschließend wird Verbindung **120** in zwei Stufen in Aldehyd **121** überführt, welcher mit Sulfon **114** in einer Julia-Kocienski Olefinierung verküpft wird um das C1-C38-Fragment **122** fertigzustellen (Schema 18).



Schema 18 Formale Synthese von Crimmins et al.

3.1.4 Teilsynthesen von Lee *et al.* und Yadav *et al.*

Die Gruppe Lee veröffentlichten 2008 die Synthese des Dihydrofragments **128** (C9-C14) unter Verwendung einer Ringschlussmetathese.³⁷ Die Synthese beginnt mit der Aldoladdition zwischen dem Oxazolidinon **123** und Acrolein. Dabei wird das *syn*-Aldoladdukt erhalten und der generierte Alkohol wird als TBS-Ether geschützt. Nach Entfernung des chiralen Auxiliars, Schützung des primären Alkohols und oxidativer Spaltung des PMB-Ethers wird Alkohol **125** gewonnen. Danach wird in einer Rhodium-katalysierten Etherbildung zwischen Alkohol **125** und Carbonat **126** das Dien **127** synthetisiert. Abschließend wird der primäre TBS-Ether hydrolysiert und die beiden terminalen Doppelbindungen durch Ringschlussmetathese mit Hilfe Grubbs-Katalysators erster Generation (G1) miteinander gekuppelt. Somit wird Dihydropyran **128** in acht Stufen erhalten (Schema 19).



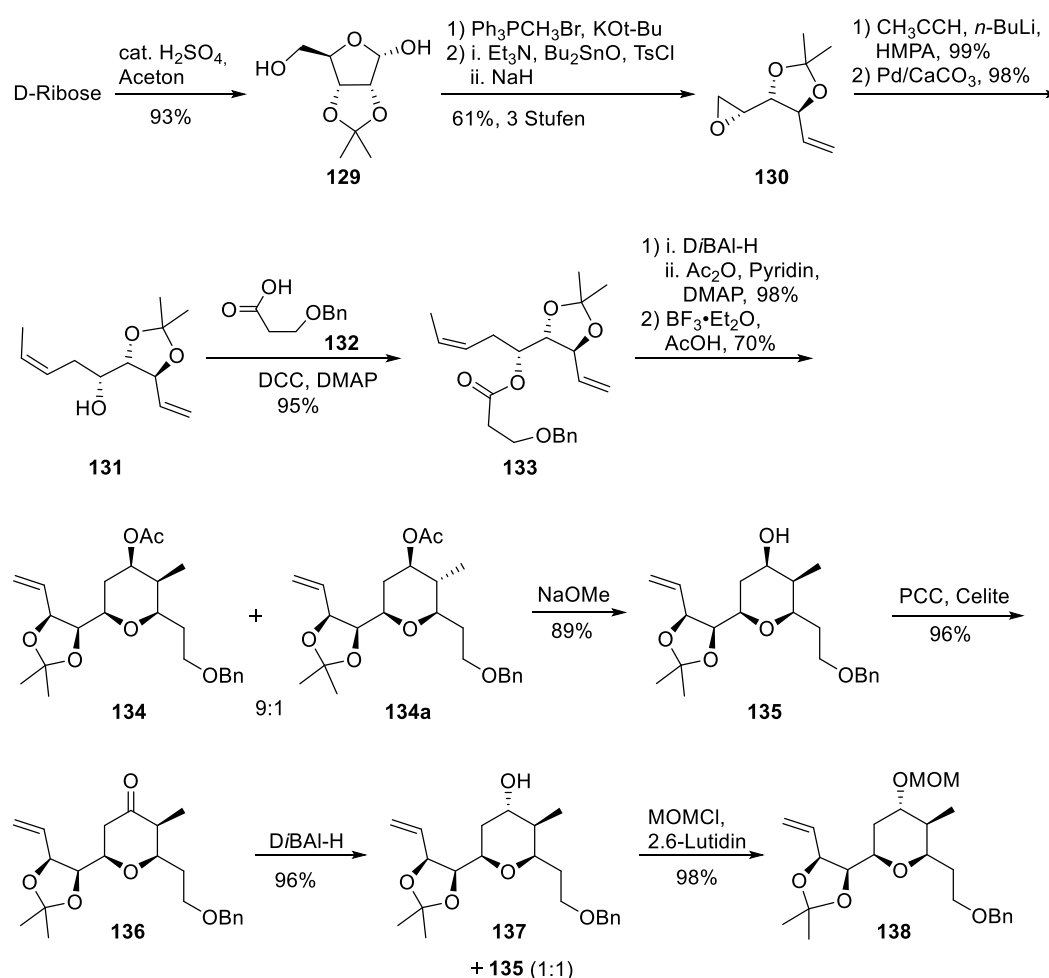
Schema 19 Synthese des C9-C14-Fragments.

Die Arbeitsgruppe Yadav veröffentlichte 2009 eine Synthese des C20-C29-Fragments auf der Basis des Zuckers D-Ribose.³⁸ Zunächst werden die Alkohole an C2 und C3 der Pentose als Isopropylidenacetal geschützt und anschließend wird mittels Wittig-Reaktion an C1 das Tetrahydrofangerüst zum Diol geöffnet, welches in das Epoxid **130** überführt wird. Epoxid **130** wird regioselektiv mit lithiertem Propin geöffnet und danach wird die Dreifachbindung mit Palladium zum *Z*-Olefin **131** reduziert.

³⁷ S. H. Park, H. W. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1661-1662.

³⁸ P. Srihari, B. Kumaraswamy, J.S. Yadav, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6304-6309.

Alkohol **131** wird mit 3-Benzyloxypropansäure (**132**) verestert und der gewonnene Ester **133** zum Halbacetal reduziert, welcher mit Essigsäureanhydrid abgefangen wird, die voneinander trennbaren Tetrahydropyrane **134** und **134a** in einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 zu Gunsten des gewünschten Isomers erhalten. Anschließend wird die Acetylschutzgruppe entfernt und in einer Oxidations-Reduktions-Sequenz wird das Stereozentrum der C25-Hydroxylgruppe invertiert und somit Alkohol **137** gewonnen, der abschließend als MOM-Ether geschützt wird (Schema 20).

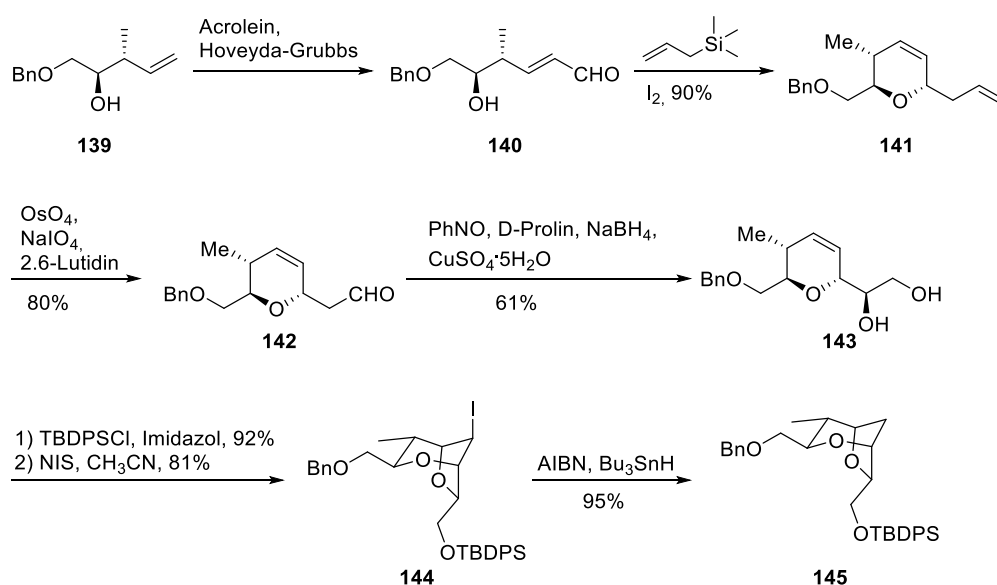


Schema 20 Synthese des C20-C29 Fragments von Yadav *et al.*

Im Jahr 2010 veröffentlichten Yadav *et al.* die Synthese des Bicyclus der Sorangicine durch die Verwendung von zwei Iod-katalysierten Cyclisierungen.³⁹ Beginnend mit dem

³⁹ D. K. Mohapatra, P. P. Das, M. R. Pattanayak, J. S. Yadav, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2072–2078.

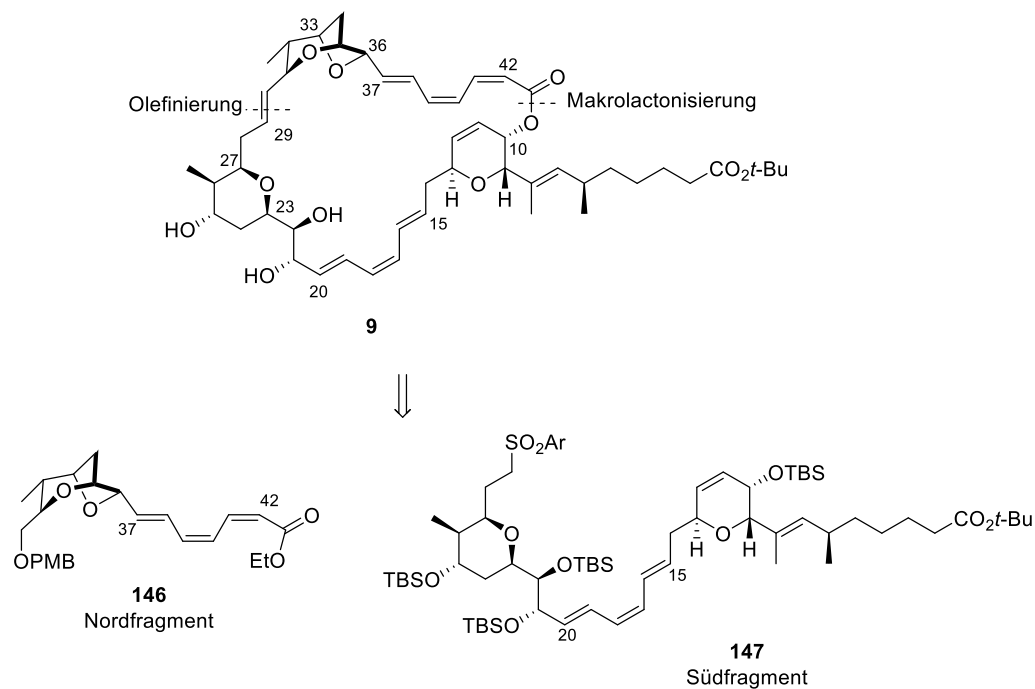
literaturbekannten Homoallylalkohol **139** wird nach Olefinmetathese mit Acrolein der α,β -ungesättigte Aldehyd **140** erhalten. Dieser reagiert mit Iod und Trimethylsilan in 90% Ausbeute zum Dihydropyran **141**. Anschließend wird durch Dihydroxylierung der terminalen Doppelbindung und anschließender Periodatspaltung des Diols Aldehyd **142** erhalten, welcher mit Hilfe der Organokatalyse in das Diol **143** überführt wird. Nach Schützung des primären Alkohols als TBDPS-Ether folgt die zweite Cyclisierung mit NIS um Iodobicyclus **144** zu erhalten. Zum Schluss wird mit Hilfe von Tributylzinnhydrid über einen radikalischen Mechanismus das Iodid entfernt und somit das C30-C38-Fragment gewonnen (Schema 21).



Schema 21 Synthese des C30-C38 Fragments von Yadav et al.

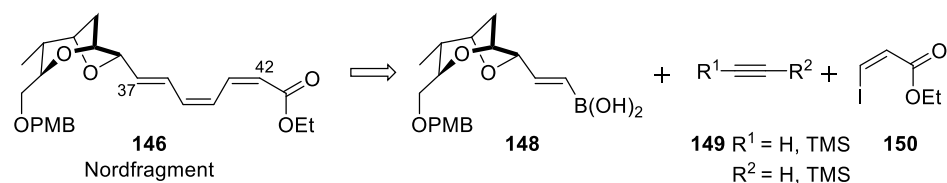
3.2 Allgemeine Retrosynthese

Aufgrund des komplexen Aufbaus und der beeindruckenden biologischen Aktivität stellen die Sorangicine attraktive Syntheseziele dar.



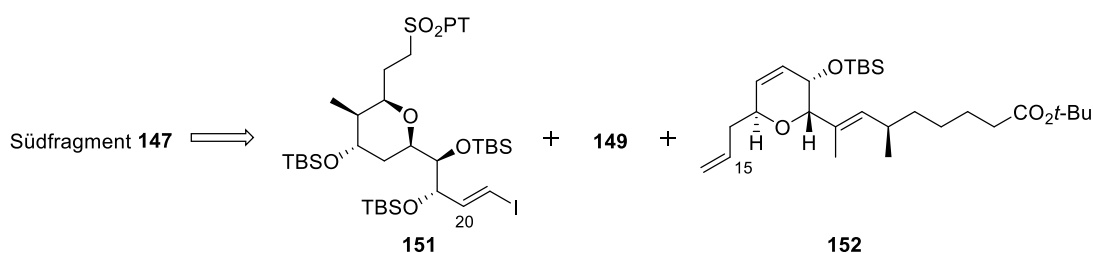
Schema 22 Retrosynthetische Analyse.

Vor allem Sorangicin Z (**9**) mit seinen beiden Triensystemen weist besondere Komplexität auf. Sorangicin Z (**9**) kann retrosynthetisch in ein Nordfragment **146** und ein Südfragment **147** unterteilt werden (Schema 22). Im Nordfragment gibt es ein *E,Z,Z*-System (C37-C42) und im Südfragment ein *E,Z,E*-System (C15-C20). Beide Systeme sollen jeweils durch Palladium-katalysierte Tandemreaktionen aufgebaut werden. Das Nordfragment **146** sollte in einer einstufigen Sequenz aus Heck-Reaktion und Suzuki-Kupplung ausgehend von Verbindung **4** zugänglich sein (Schema 23).



Schema 23 Retrosynthetische Analyse des Nordfragmentes.

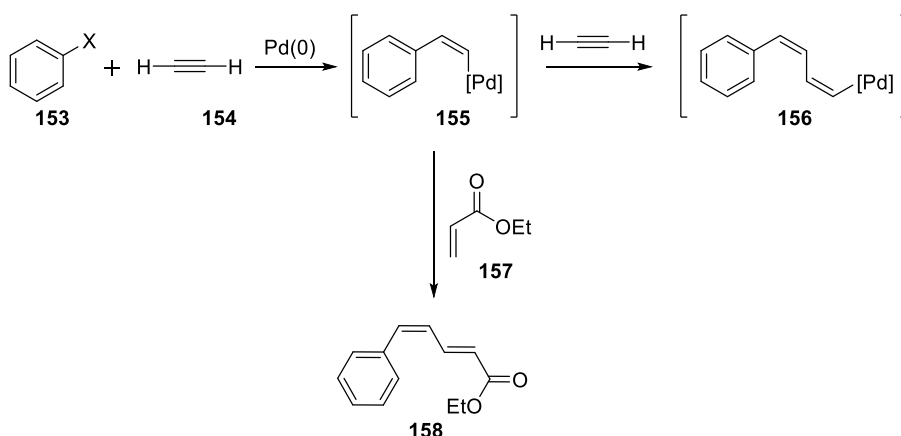
Für die Synthese des Südfragments **147** soll ausgehend von Vinyljodid **151**, Alkin **148** und Alken **152** eine Sequenz aus zwei Heck-Reaktionen als Schlüsselschritt genutzt werden (Schema 24).



Schema 24 Retrosynthetische Analyse zum Südfragment.

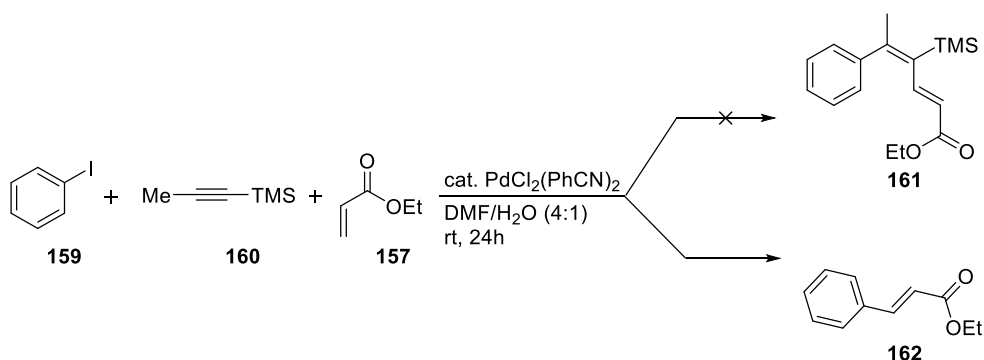
3.3 Untersuchungen zum Aufbau des Triensystems

Um den Aufbau des Triensystems zu realisieren, wird zunächst die Palladium-katalysierte Tantenreaktion an einem einfachen Modellsystem untersucht. Arylhalogenid **153** könnte mittels Palladiumkatalyse an die Dreifachbindung des Alkins **154** addieren. Diese Addition ergibt die intermediäre Metallverbindung **155**, welche durch den Michael-Akzeptor **157** abgefangen werden kann oder es erfolgt eine zweite Addition an das Alkin **154**, so dass ein neues metallverbundenes Intermediat entsteht. Auf diese Weise ist der Aufbau von konjugierten Doppelbindungssystemen effizient möglich (Schema 25).



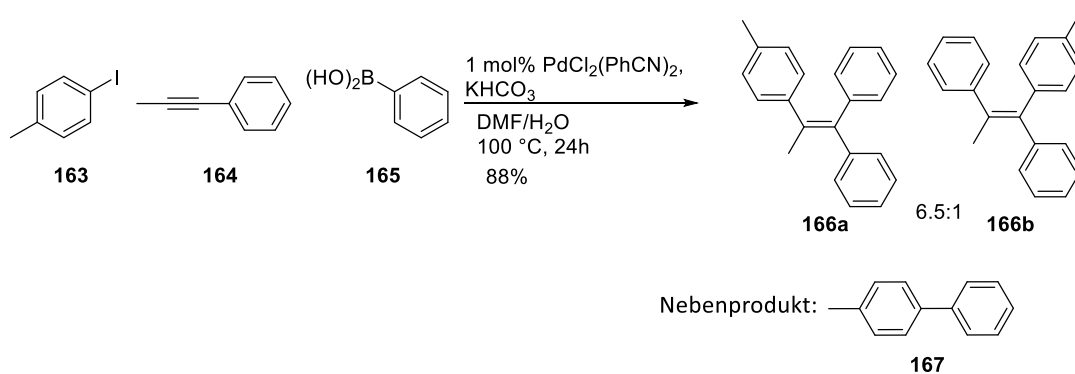
Schema 25 Modell zum Triensystem.

In der Modellstudie wird das Resultat der Reaktion von Iodbenzol (**159**), TMS-propin (**160**) und Ethylpropenat (**157**) unter Palladiumkatalyse untersucht mithilfe von GC-MS (Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung). Dabei wird nur die Bildung der Verbindung **162** beobachtet, die das Produkt einer Heck-Reaktion von Iodbenzol (**159**) und Ethylpropenat (**157**) darstellt. Eine Addition an die Dreifachbindung hat demnach nicht stattgefunden (Schema 26).



Schema 26 Palladium-katalysierte Dreikomponentenreaktion.

Larock *et al.* haben 2003 die Reaktion von 4-Iodtoluol (**163**), Alkin **164** und Phenylboronsäure (**165**) unter Palladiumkatalyse beschrieben, dabei wird erfolgreich das Produkt einer Heck-Suzuki-Tantemreaktion erhalten.⁴⁰ In 88% Ausbeute konnten die tetrasubstituierten Olefine **166a** und **166b** isoliert werden. Die Bildung des Nebenprodukts **167** ist dadurch begründet, dass die Edukte im Verhältnis 3:1:3 (**163:164:165**) eingesetzt werden, so dass die direkte Suzuki-Reaktion stattfinden kann (Schema 27).

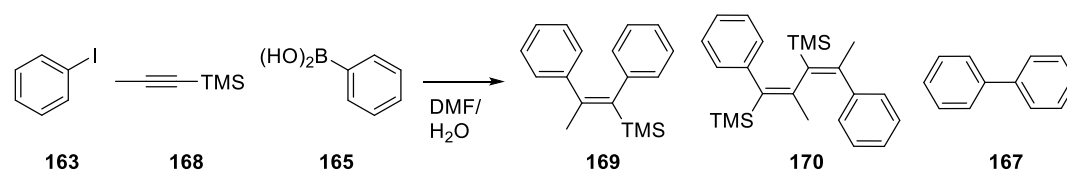


Schema 27 Palladium-katalysierte Dreikomponentenreaktion nach Larock *et al.*

⁴⁰ C. Zhou, D. E. Emrich, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1579-1582.

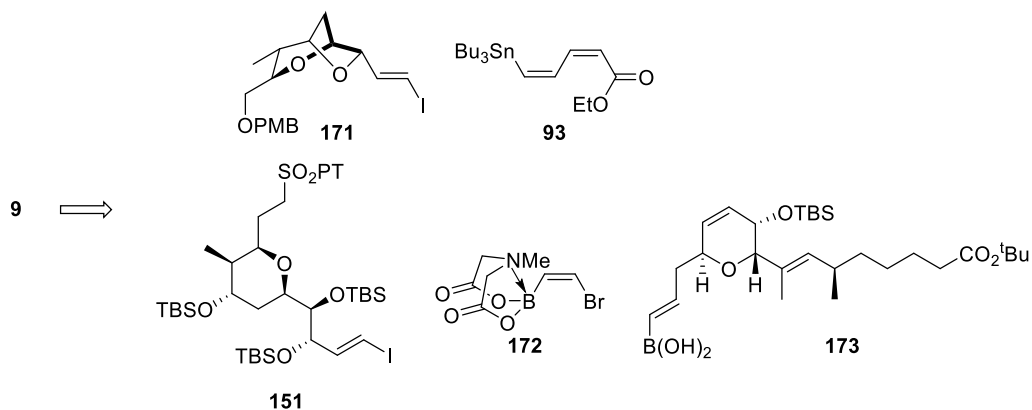
Bei der Untersuchung der Heck-Suzuki-Tandemreaktion zwischen Iodbenzol (**163**), Alkin **168** und Boronsäure **165** wurden zahlreiche Reaktionsprodukte gefunden. Dabei wurde zunächst nur nach den Massen der Produkte gesucht. Eine Isolierung der einzelnen Produkte war nicht möglich. Die Charakterisierung der Produktmischung erfolgte per GC-MS. In allen Fällen wurde die Bildung des gewünschten Produkts **169** beobachtet. Vor allem durch die Verwendung der Base Caesiumcarbonat (Eintrag 2, Tabelle 2) oder Kaliumcarbonat (Eintrag 6) konnte die doppelte Addition an Alkin **168** stark minimiert werden. Die Reaktionstemperatur konnte von 100 °C auf Raumtemperatur bei gleichbleibendem Umsatz gesenkt werden (Eintrag 6).

Tabelle 2 Versuche zu Heck-Suzuki-Tandemreaktion



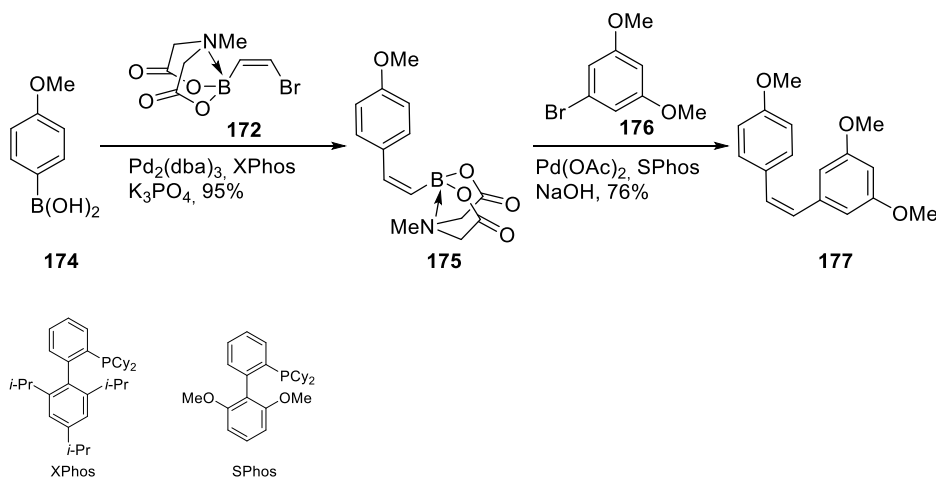
	PdCl ₂ (PhCN) ₂ [mol%]	Temperatur [°C]	Base	Umsatz 159	169 : 170 : 167
1	1-2	100 °C	KHCO ₃	75%	2 : 4 : 1
2	1-2	100 °C	CsCO ₃	70%	1.6 : 0.1 : 1
3	1-2	100 °C	AgOAc	2%	0.67 : 1 : 0
4	10	100 °C	KHCO ₃	68%	1.4 : 4.6 : 1
5	20	100 °C	KHCO ₃	60%	1.4 : 3.9 : 1
6	5	RT	K ₂ CO ₃	70%	1.75 : 0.05 : 1

Da alle Versuche zu Tandemreaktionen nicht trennbare Produktgemische lieferten, wurde hier die Retrosynthese zu Sorangicin Z (**9**) verändert, so dass das *E,Z,Z*-System (C37-C42) analog zur Totalsynthese von Smith *et al.* durch eine Stille-Reaktion zwischen Iodid **171** und Stannan **29** aufgebaut werden sollte. Für den Aufbau des *E,Z,E*-Triens (C15-C20) wurde eine Tandemreaktion unter der Verwendung des MIDA-Boronats **30** angedacht (Schema 28).



Schema 28 Zweite Retrosynthetische Analyse von **9**.

Burke *et al.* beschrieben 2011 die Synthese des MIDA-Boronats **30** und dessen Verwendung in Suzuki-Kreuzkupplungen.⁴¹ Dabei wurde zuerst eine Suzuki-Reaktion mit Boronsäure **32** durchgeführt, welches Verbindung **33** lieferte. Anschließend wurde eine zweite Suzuki-Reaktion initiiert, indem das MIDA-Boranat basisch zur Boronsäure hydrolysiert und mit Bromid **34** gekuppelt wurde (Schema 29).

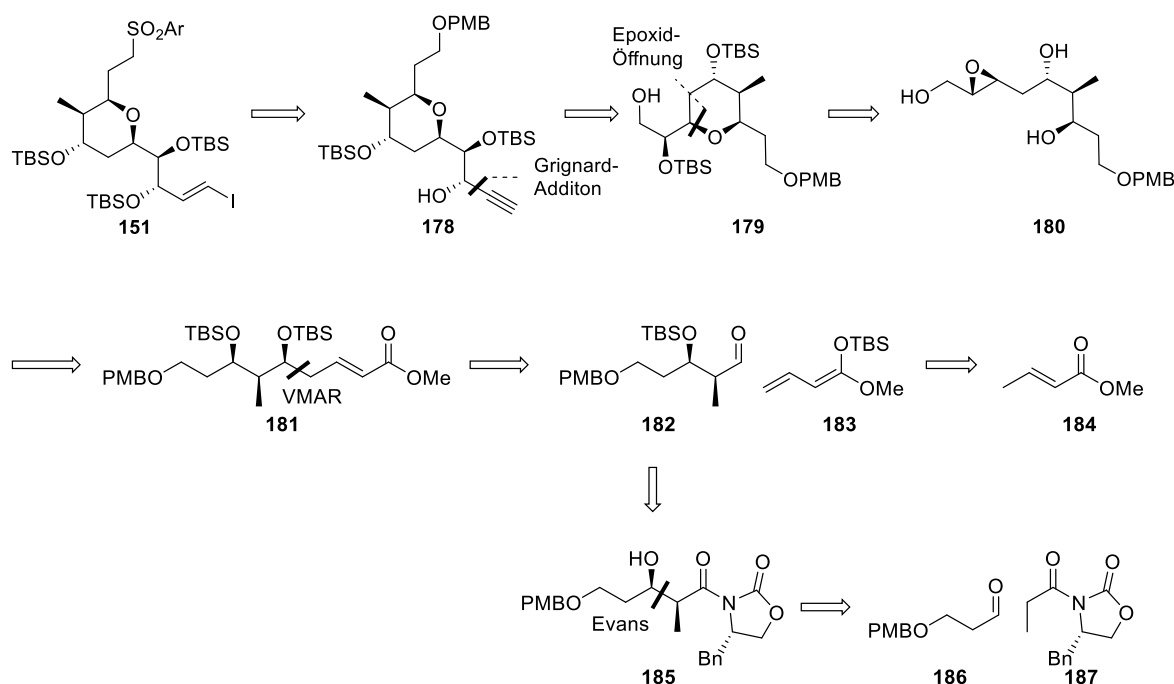


Schema 29 Suzuki-Reaktionen nach Burke *et al.*

⁴¹ E. M. Woerly, J. R. Struble, N. Palyam, S. P. O'Hara, M. D. Burke, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4333-4343.

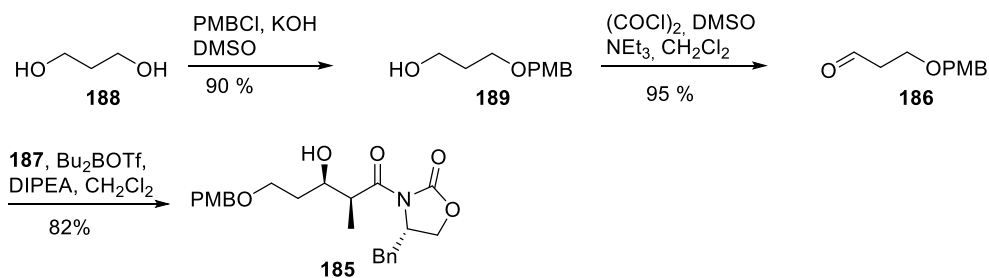
3.4 Synthese des Fragments 151

Bei der retrosynthetischen Analyse des Fragments **151** sollte Alkin **178** als Vorläufer des Vinyljodids **151** dienen. Alkin **178** sollte durch Addition an den aus dem primären Alkohol **37** gewonnenem Aldehyd hergestellt werden. Alkohol **179** könnte aus dem Epoxid **180** synthetisiert werden. Dieser könnte aus dem α,β -ungesättigten Ester **181** erhalten werden, der in einer substratkontrollierten vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion aus dem Ketenacetal **183** und den α -chiralen Aldehyd **182** gewonnen werden sollte. Aldehyd **182** wird aus dem Produkt der Evans-Aldolreaktion zwischen Aldehyd **186** und Imid **187** synthetisiert (Schema 30).



Schema 30 Retrosynthetische Analyse des Fragmentes **151**.

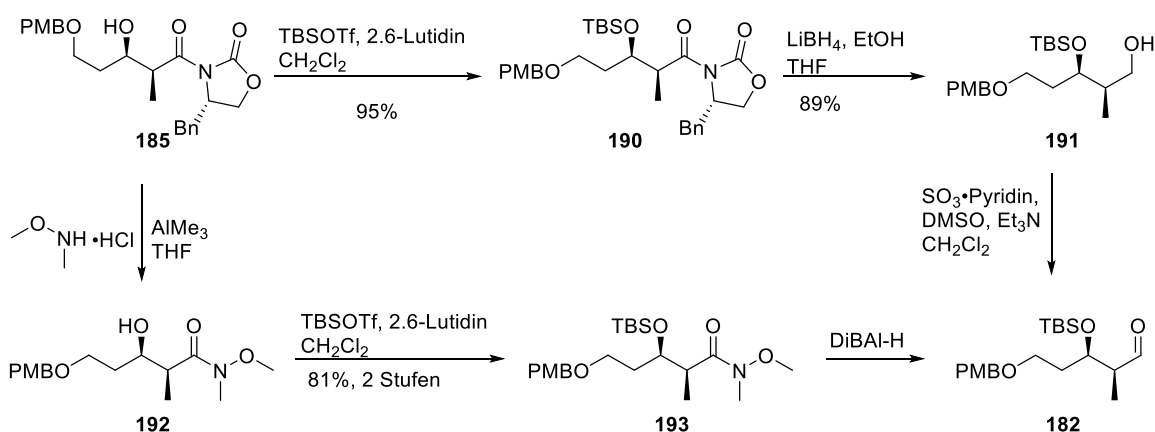
Die Synthese des Fragments **151** begann mit kommerziell erhältlichen 1,3-Propandiol (**188**), welches mit PMBCl monogeschützt und anschließend in einer Swern-Reaktion mit Oxalylchlorid und DMSO oxidiert wurde, was Aldehyd **186** in 80 % Ausbeute über zwei Stufen lieferte. Aldehyd **186** wurde danach in einer Evans-Aldol-Reaktion mit (*S*)-Propionyloxazolidinon (**187**) eingesetzt, was in 82% Ausbeute das *syn*-Produkt hervorbrachte (Schema 31).



Schema 31 Synthese des Evans-Aldolprodukts **185**.

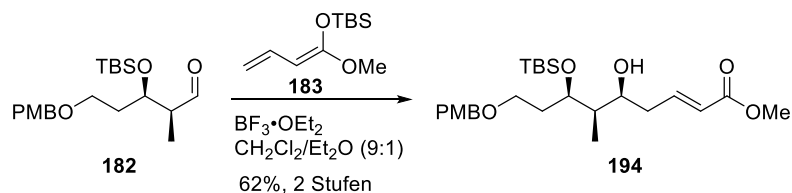
Das Produkt der Evans-Aldolreaktion **185** wurde auf zwei Weisen in den Aldehyd **182** überführt. Zum einen wird **185** zuerst mit TBSOTf in 95% Ausbeute in den Silylether **190** überführt und anschließend wird das Evans-Auxiliar mit Hilfe von Lithiumborhydrid reaktiv entfernt, um den Alkohol **191** mit einer Ausbeute von 89% zu liefern. Alkohol **191** wird dann in einer Parikh-Doering-Reaktion mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zum Aldehyd **182** oxidiert.

Zum anderen wird **185** in Gegenwart von Trimethylaluminium zum Weinrebamid **192** transaminiert und anschließend wird der sekundäre Alkohol mit TBSOTf als Silylether geschützt. Mit einer Ausbeute von 81% über zwei Stufen wird Silylether **193** erhalten, der mit Hilfe von DiBAL-H dann zum Aldehyd **182** reduziert wird (Schema 32). Obwohl der erste Weg leicht bessere Ausbeuten erzielt werden, kann bei der Umsetzung von **185** in das Weinrebamid das Evans-Auxiliar wieder gewonnen werden.



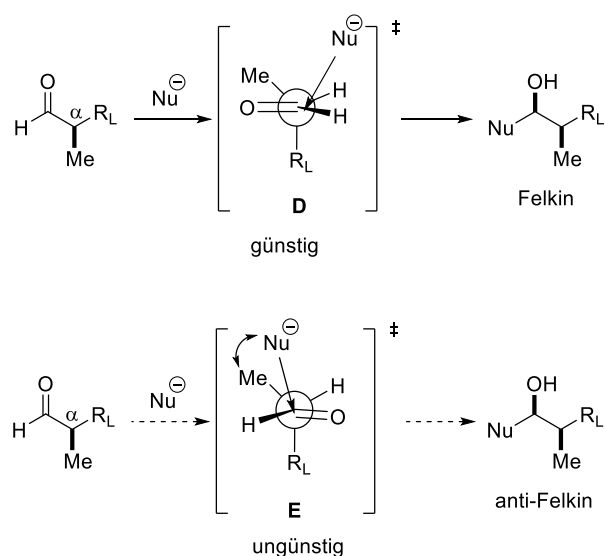
Schema 32 Synthese des Aldehyds **182**

Der α -chirale Aldehyd **182** wird dabei stets direkt in die darauf folgende vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktion (VMAR) mit dem Ketenacetal **183** eingesetzt. Als Lewis-Säure dient bei dieser Reaktion Bortrifluorid-Etherat (Schema 33).



Schema 33 Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion

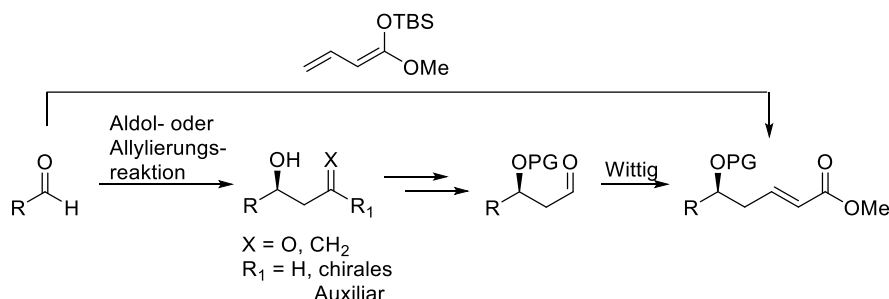
Das all-*syn*-Produkt **194** wird in 62% Ausbeute isoliert. Die Selektivität kann mit einem Felkin-Anh-Übergangszustand begründet werden. Bei nucleophiler Addition an α -chiralen Aldehyden ordnet sich im Übergangszustand der größte Rest (R_L) senkrecht zu der Carbonylfunktion an. Dabei sind zwei Übergangszustände möglich (**D** und **E**). Übergangszustand **D** ist begünstigt, bei Übergangszustand **E** kommt es zu sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Nucleophil und der Methylgruppe, daher ist **E** unbegünstigt (Schema 34).



Schema 34 Übergangszustand nach Felkin-Anh.

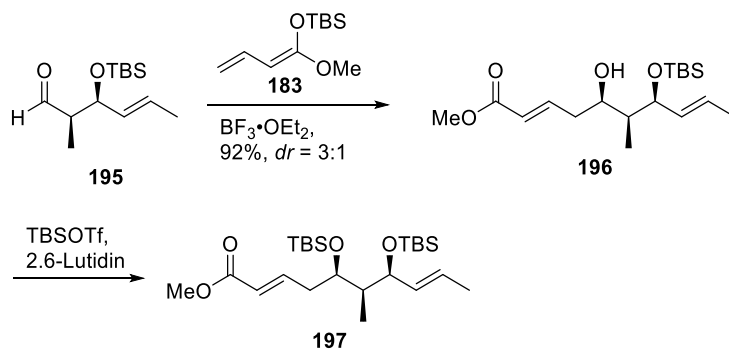
Bei der diastereoselektiven VMAR zwischen Aldehyd **182** und Ketenacetal **183** wird in einem Schritt ein neues Stereozentrum und eine definiert konjugierte Doppelbindung aufgebaut. Es werden δ -hydroxy- α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen erhalten, die

wichtige Intermediate in der Naturstoffsynthese sind. Diese Carbonylverbindungen sind auch durch eine Sequenz aus einer Aldol- oder Allylierungsreaktion und anschließende Wittig-Reaktion zugänglich. Durch die VMAR wird die Synthese dieser Verbindungen allerdings kürzer und eleganter (Schema 35).



Schema 35 Vorteile der VMAR gegenüber schrittweisem Aufbau.

In der Totalsynthese von Ratjadon von Kalesse *et al.* wird ebenfalls eine diastereoselektive VMAR verwendet.⁴² Ausgehend von Aldehyd **195** wird in einer vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion der α,β -ungesättigte Ester **196** erhalten, und der gewonnene freie Alkohol wird anschließend als TBS-Ether geschützt (Schema 36).

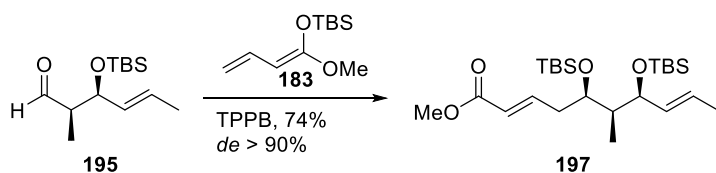


Schema 36 VMAR in der Ratjadon-Synthese.

Die Ausbeute der Reaktion liegt bei 92% mit einem Diastereomerenverhältnis von 3:1, sodass das Felkin-Anh-Produkt mit 67% isoliert werden konnte. Bei der Ratjadon-Synthese konnten die Ausbeuten bzw. die Selektivitäten der VMAR durch die Verwendung der Lewis-Säure Tris(pentafluorphenyl)boran (TPPB) verbessert werden.

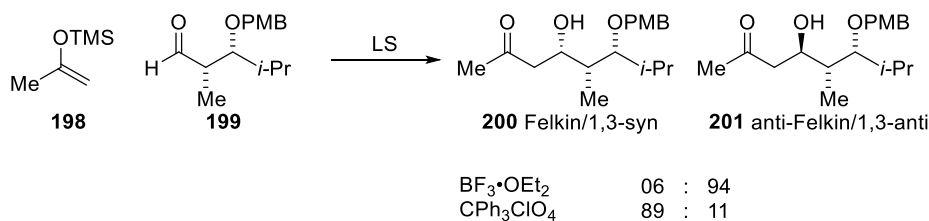
⁴² M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4535-4538.

Hierbei wurde direkt der TBS-geschützte Ether **197** in 74% Ausbeute und Diastereomerenüberschuss von mehr als 90% erhalten (Schema 37).⁴³



Schema 37 VMAR mit TPPB in der Ratjadon-Synthese.

Durch die Verwendung einer sterisch anspruchsvollen Lewis-Säure bei gleich bleibendem Nucleophil konnte ein positiver Effekt auf die Felkin-Anh-Selektivität ausgeübt werden. Ähnliche Wechselwirkungen zwischen der Größe des Nucleophils und der Lewis-Säure zeigten Evans *et al.* bei Untersuchungen zur Diastereoselektivität bei der Mukaiyama-Reaktion zwischen Silylether **56** und Aldehyd **57** (Schema 38).⁴⁴

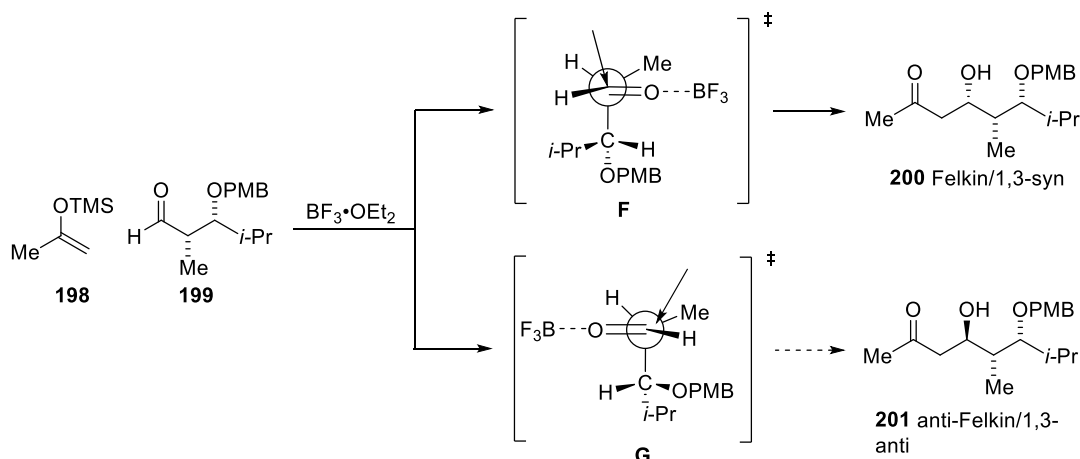


Schema 38 Mukaiyama-Aldolreaktion nach Evans *et al.*

Der Unterschied in den Selektivitäten von Felkin-Anh zum anti-Felkin-Produkt lässt sich dadurch begründen, dass hier sowohl die α - als auch die β -Position des Aldehyds **199** Stereokontrolle ausüben, so dass zwei Effekte zu verschiedenen Produkten dirigieren. Nach Felkin-Kontrolle wird das *syn*-Produkt favorisiert (Übergangszustand **F**), allerdings sind die Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen C=O-Bindung und C-OPMB-Bindung ungünstiger als bei dem Übergangszustand zu dem anti-Felkin-kontrollierten Produkt (Übergangszustand **G**) (Schema 39).

⁴³ M. Christmann, M. Kalesse *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 1269–1271.

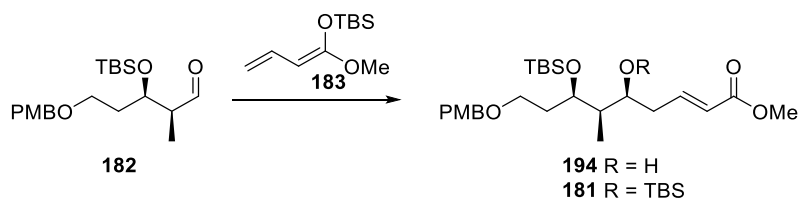
⁴⁴ D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322–4343.



Schema 39 Übergangszustände der Mukaiyama-Aldolreaktion von Aldehyd **199** und Silylenolether **198**.

Die Verwendung von TPPB in der Synthese des Fragments **151** führte zu keiner Verbesserung. Bei Verwendung eines Äquivalents wurde die Zersetzung der Edukte, bei geringeren Mengen TPPB hingegen wurden geringe und nicht reproduzierbare Ausbeuten beobachtet (Eintrag 2, Tabelle 3). Dabei wurde die TBS-geschützte Verbindung **181** isoliert. Auch mit der Lewis-Säure Dicyclohexylborchlorid wurde Zersetzung der Edukte beobachtet (Eintrag 4, Tabelle 3).

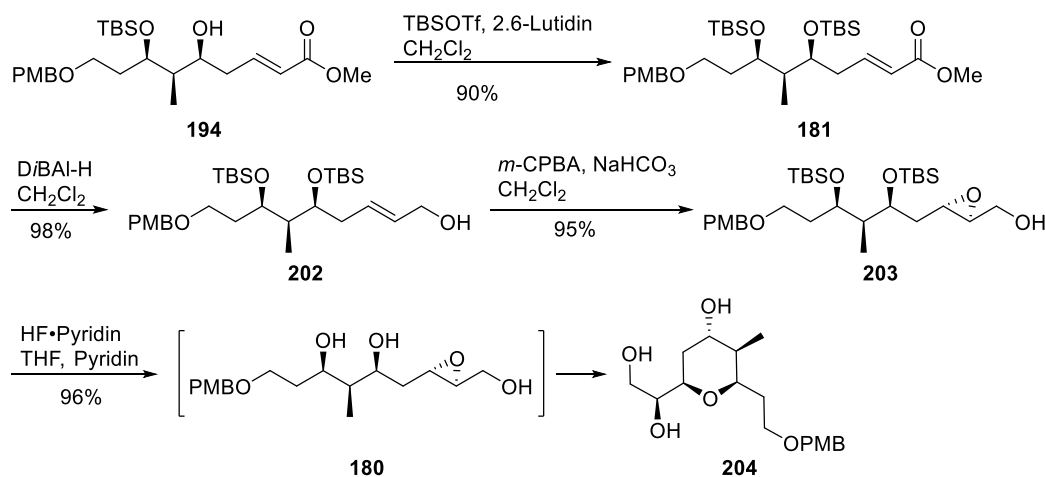
Tabelle 3 Versuche zur diastereoselektiven VMAR



	Lewis-Säure	Ausbeute [%]	Produkt 194 vs. 181
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2 equiv.)	62	194
2	TPPB (1.0 equiv.)	Zersetzung	
3	TPPB (0.2 equiv.)	30	181
4	cHex ₂ BCl (2.5 equiv.)	Zersetzung	

Anschließend wurde der durch die VMAR generierte Alkohol mit TBSOTf geschützt und der Ester reduziert. Der gewonnene Allylalkohol **202** wurde mit *m*-CPBA epoxidiert. Die

Epoxidierung ergab in einer substratkontrollierten Reaktion stereoselektiv das gewünschte *anti*-Epoxid **203**. Danach wurden mithilfe von HF•Pyridin-Komplex die beiden TBS-Ether entschützt und gleichzeitig wurde unter Epoxidöffnung direkt der Tetrahydropyranring geschlossen. Das Triol **204** wurde in sehr guten Ausbeuten als einziges Isomer isoliert (Schema 40).



Schema 40 Synthese des Tetrahydropyranrings **204**.

Die Selektivität der Epoxidierung kann durch sterische Effekte des sterisch anspruchsvollen TBS-Ethers begründet werden. Durch Orientierung des TBS-Ethers oberhalb Doppelbindungsebene erfolgt die Koordination der Persäure durch den Allylalkohol und die folgende Epoxidierung von der sterisch weniger gehinderten Seite, somit wird das *anti*-Epoxid erhalten (Übergangszustand **H**, Abbildung 13).

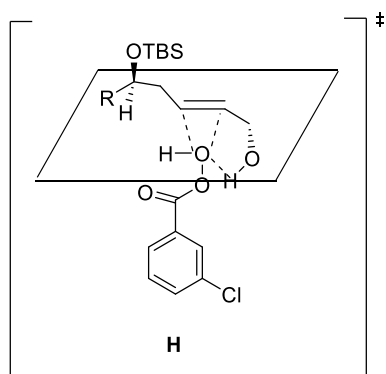
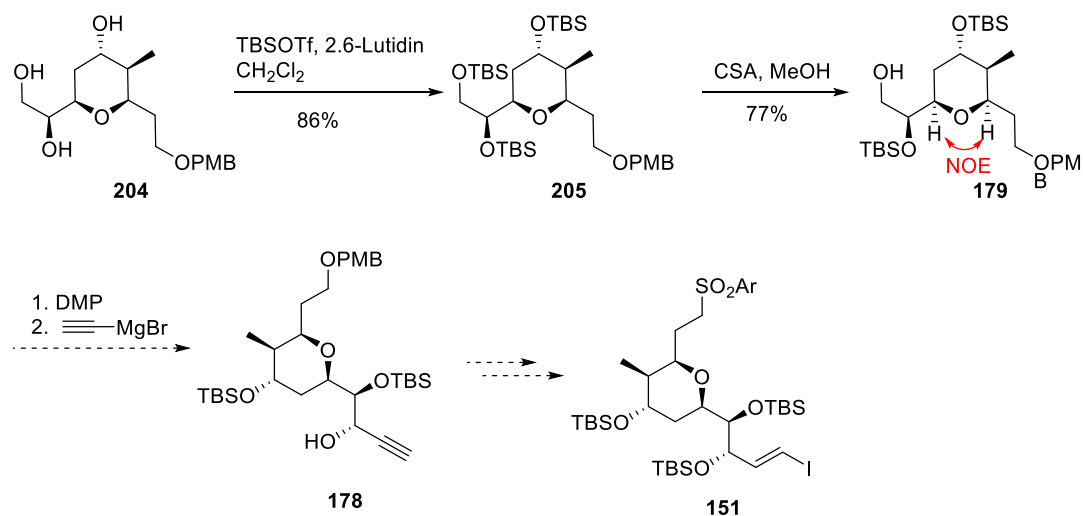


Abbildung 13 Übergangszustand der Epoxidierung von **202**.

Danach wurden sowohl die primäre als auch die beiden sekundären Hydroxyfunktionen des Triols als TBS-Ether geschützt, wobei die primäre allerdings mit Camphersulfonsäure und Methanol wieder freigesetzt wird. Die relative Konfiguration des Tetrahydrofuranrings konnte durch NOE-Experimente an Alkohol **179** bestätigt werden. Die Addition von Ethynylmagnesiumbromid an den aus Alkohol **179** gewonnenem Aldehyd, die Überführung des PMB-Ethers in das Sulfon sowie die Reduktion des Alkins in das Vinyljodid konnte aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchgeführt werden (Schema 41).

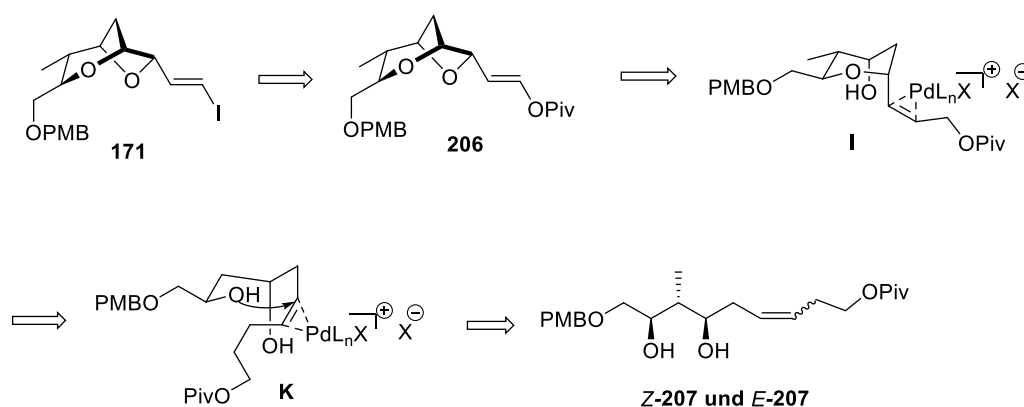


Schema 41 Synthese des Alkohols **179** und geplante Darstellung von Fragment **151**.

Das C22-C29-Fragment (Verbindung **179**) von Soranigin Z wird in zwölf Stufen ausgehend von 1,3-Propanediol (**188**) mit einer Gesamtausbeute von 18% synthetisiert.

3.5 Synthese des Fragments 171

Für den Aufbau der Etherverbrückungen im bicyclischen Fragment **171** ist eine Tandem-Reaktion aus zwei intramolekularen Wacker-Oxidationen bzw. Cyclisierungen geplant.⁴⁵ Verbindung **209** dient als linearer Vorläufer von Fragment **171**. Die Doppelbindung soll durch ein Palladium(II)salz für den nukleophilen Angriff der OH-Gruppe aktiviert werden, wodurch es zur ersten Zyklisierung kommt. Gemäß den Baldwin-Regeln ist dieser *6-exo-trig* Angriff begünstigt.⁴⁶ Nach β -Hydrid-Eliminierung und Regeneration des Katalysators kann eine zweite Palladium-katalysierte Cyclisierung stattfinden. Hierbei handelt es sich um einen *5-exo-trig* Ringschluss, der ebenfalls nach den Baldwin-Regeln favorisiert sein sollte (Schema 42).



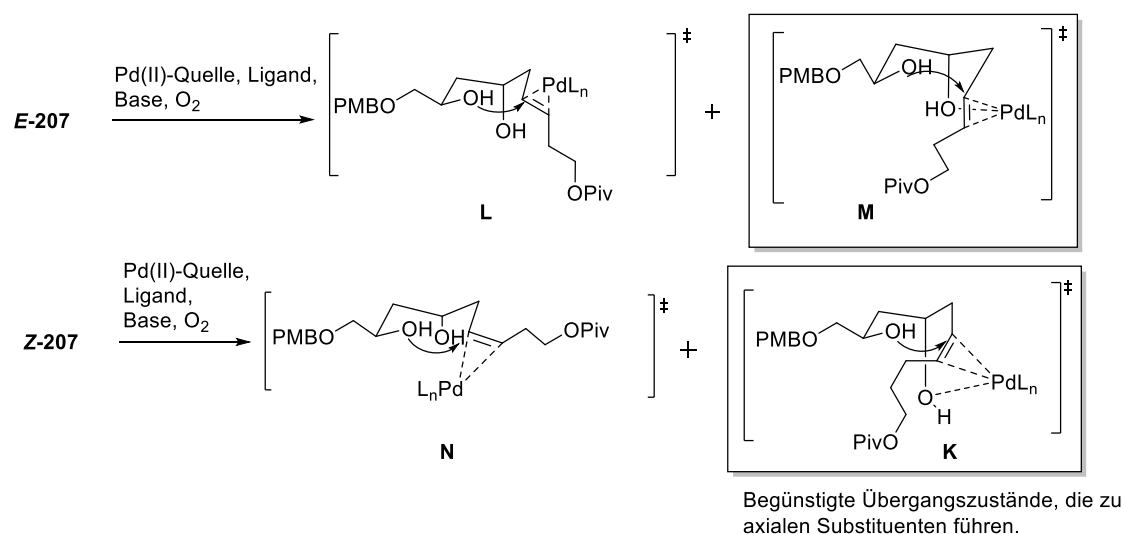
Schema 42 Retrosynthetische Analyse von **171**.

Bei dem Aufbau der Doppelbindungsgeometrie in **207** ist zu beachten, dass in der nachfolgenden Palladium-katalysierten Oxidation pro Doppelbindungsisomer zwei mögliche Übergangszustände durchlaufen werden können. Unabhängig von der Doppelbindungsisomerie können im sechsgliedrigen Übergangszustand die Substituenten in äquatorialer (Übergangszustand **L** und **N**) oder axialer Position (Übergangszustand **M** und **K**) sitzen. Obwohl eine äquatoriale Anordnung der Seitenkette eine geringe sterisch Wechselwirkung bedeutet, kann es bei einer axialen Anordnung (**M** und **K**) zusätzlich zu einer Koordination zwischen der C33-

⁴⁵ J. D. White, C. L. Kranemann, P. Kuntiyong, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4003–4006.

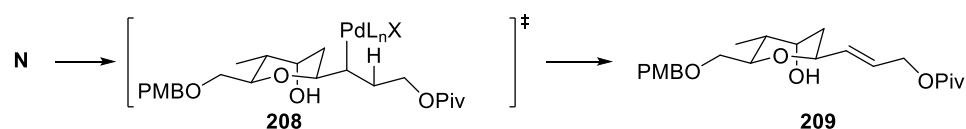
⁴⁶ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.

Hydroxyfunktion und der Palladiumspezies kommen, so dass diese Übergangszustände begünstigt sein könnten (Schema 43).



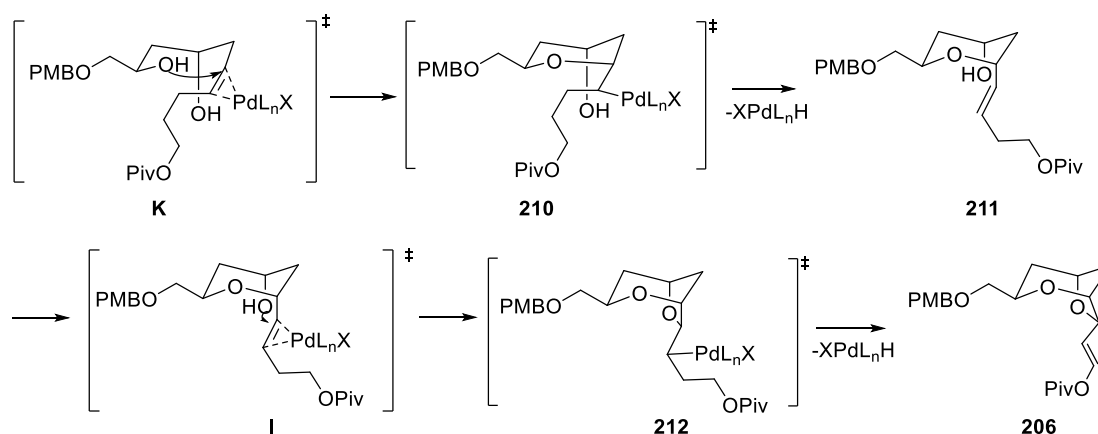
Schema 43 Übergangszustände der ersten Wacker-Oxidation für *E*- und *Z*-Isomere des Alkens **207**.

Verläuft die Reaktion über die Übergangszustände **L** oder **N**, wird die Bildung des Alkens **209** beobachtet. Nach der ersten Wacker-Cyclisierung wird die Palladiumspezies **208** gebildet, welche unter β -Hydrid-Eliminierung Alken **209** (Schema 44). Eine weitere Cyclisierung ist aus räumlichen Gründen nicht möglich.



Schema 44 Bildung des Alkens **209**.

Werden allerdings bei der ersten Cyclisierung die Übergangszustände **M** oder **K** durchlaufen, kann die Bildung des Alkens **206** beobachtet werden. Dabei wird nach der ersten Etherbildung die Palladiumspezies **210** angekommen, welche unter β -Hydrideliminierung zunächst in Alken **211** überführt wird. Nun könnte über den Übergangszustand **I** eine zweite Wacker-Cyclisierung stattfinden. Nach β -Hydrid-Eliminierung entsteht Alken **206** (Schema 45).



Schema 45 Übergangszustand der zweiten Wacker-Oxidation

Die stereochemische Kontrolle des Reaktionsverlaufs könnte zum einem substratkontrolliert durch die axiale OH-Gruppe in **207**, die an das Palladium koordiniert, erfolgen oder durch die Verwendung von chiralen Palladiumkomplexen. Sasai *et al.* nutzten die Liganden (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX (**213**) und (*R,R*)-Bn-BOX (**214**) für ihre enantioselektive Wacker-Oxidation.^{47,48} Bei der stereoselektiven Synthese von Vitamin E nutzte die Arbeitsgruppe Tietze (*S,S*)-*i*-Pr-BOXAX (**216**) als chiralen Liganden.⁴⁹ Aber auch (-)-Sparteine (**215**) oder (*R*)-BINAP (**217**) können verwendet werden (Abbildung 14).

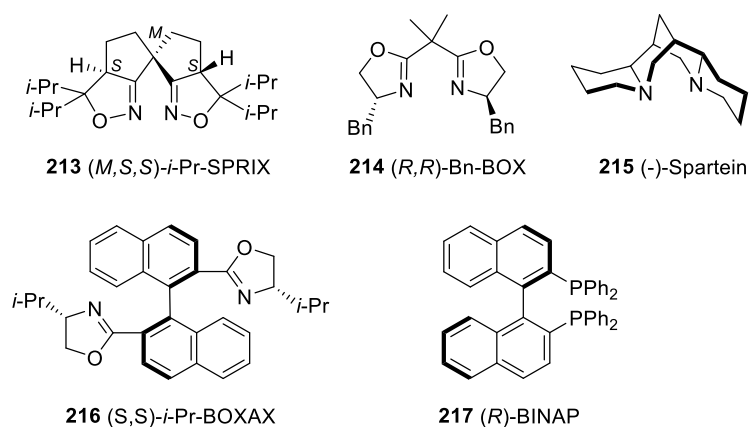


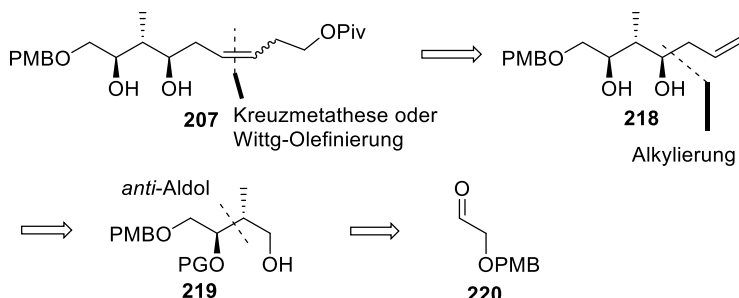
Abbildung 14 Chirale Liganden für die stereoselektive Wacker-Oxidation.

⁴⁷ K. Takenaka, S. C. Mohanta, L. Patil, C.V. L. Rao, S. Takizawa, T. Suzuki, H. Sasai, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3480-3483.

⁴⁸ K. Takenaka, Y. Tanigaki, M. L. Patil, C. V. Laxman Rao, S. Takizawa, T. Suzuki, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 767-770.

⁴⁹ L. F. Tietze, F. Stecker, J. Zinngrebe, K. M. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8770.

Für die Synthese des Zyklisierungsvorläufers **207** wird eine Reaktionsfolge aus *anti*-Aldolreaktion, Alkylierung und Kreuzmetathese vorgesehen, die von Aldehyd **220** ausgeht (Schema 46).

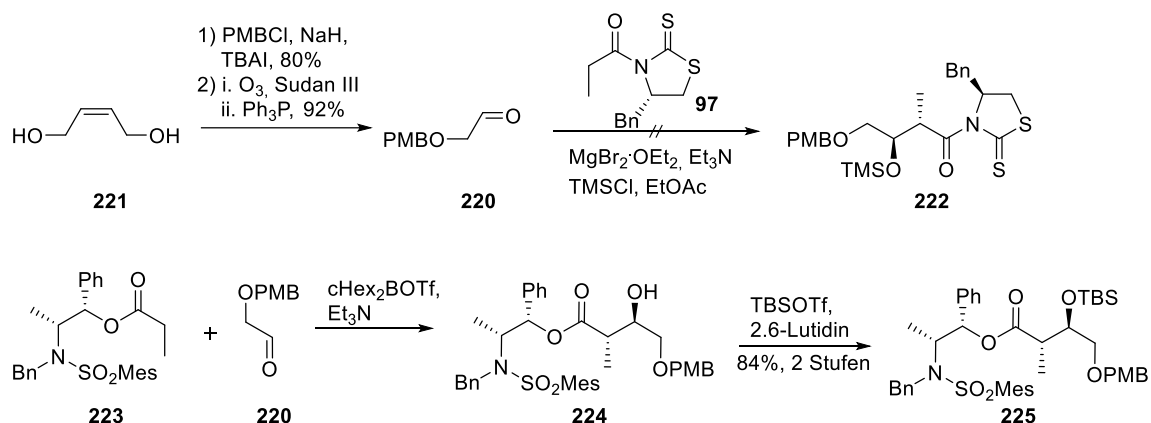


Schema 46 Retrosynthetischer Zugang zum Vorläufer **207**.

Die Synthese beginnt mit der Schützung von *cis*-Buten-1,4-diol (**221**) als Bis-PMB-Ether und anschließender ozonolytischer Spaltung der Doppelbindung. Bei der Ozonolyse wird Sudan III als Farbindikator für den Reaktionsverlauf verwendet, um eine mögliche Abspaltung der PMB-Gruppe zu vermeiden. Aldehyd **220** wird in einer *anti*-Aldolreaktion eingesetzt. Die zuerst getestete Variante nach Crimmins, bei der das Thiazolidinon **97** verwendet wird, und die direkt das TMS-geschützte Aldolprodukt **222** ergeben soll, war nicht erfolgreich.⁵⁰ Die *anti*-Aldolreaktion nach Masamune lieferte dagegen gute Ausbeuten und Selektivitäten.⁵¹ Unter Verwendung des Masamune-Esters **223** und Dicyclohexylbortriflat konnte das Aldolprodukt gewonnen werden, der generierte Alkohol wird danach als TBS-Ether geschützt, welcher in 84% Ausbeute als einziges Isomer erhalten wird (Schema 47).

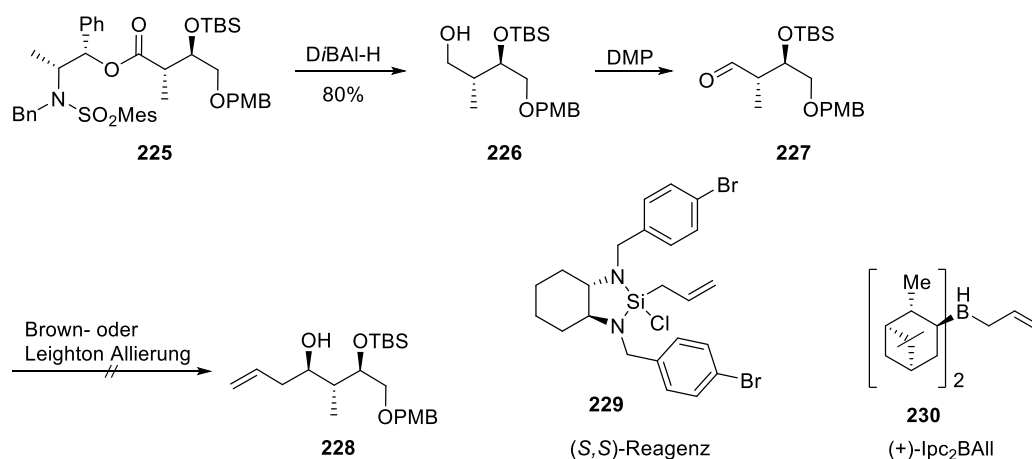
⁵⁰ M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884.

⁵¹ A. Abiko, J.F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.



Schema 47 Anti-Aldolreaktionen nach Crimmins und Masamune.

Anschließend wird Ester **225** zum primären Alkohol **226** reduziert, welcher mit DMP zu Aldehyd **227** oxidiert wird. Der α -chirale Aldehyd **227** wird direkt in eine asymmetrische Allylierung eingesetzt. Leider konnte weder durch die Brown- noch durch die Leighton-Methode das Allylierungsprodukt gewonnen werden.^{52,53} Bei der Brown-Allylierung wird die chirale Information durch Diisopinocampheylboran (**230**) übertragen, bei der Variante nach Leighton wird das chirale Reagenz **229** verwendet (Schema 48).



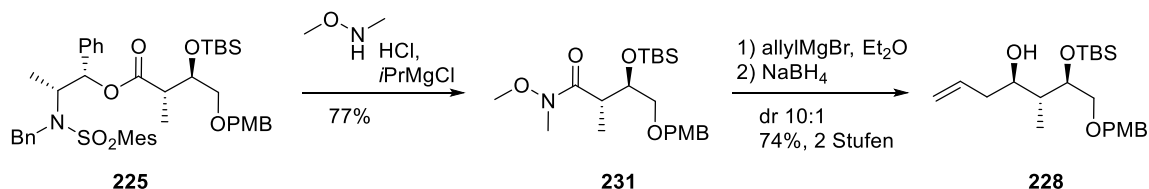
Schema 48 Allylierungsversuche von Aldehyd **227** mit Reagenzen **229** und **230**.

Da die Allylierungsmethoden zum Aufbau von **228** nicht erfolgreich waren, wird für die Synthese des Homoallylalkohols **228** das Aldolprodukt **225** in das Weinrebamid **231**

⁵² H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092–2093.

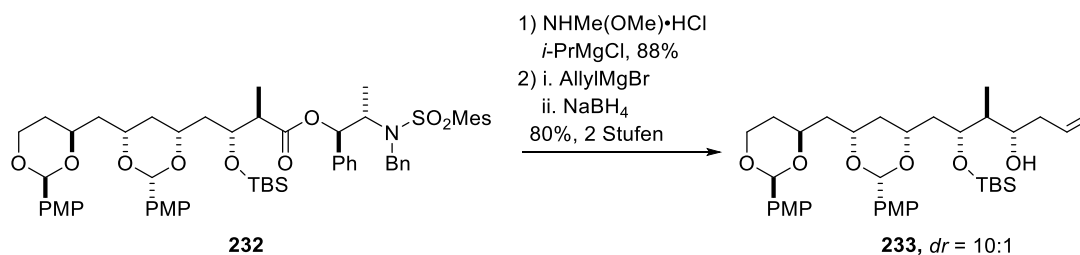
⁵³ H. Kim, S. Ho, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6517–6520.

überführt. Addition von Allylmagnesiumbromid liefert ein Keton, welches durch Reduktion mit Natriumborhydrid in Homoallylalkohol **228** überführt wird. Das Roh-NMR zeigt ein Diastereomerenverhältnis von 10:1 zu Gunsten des gewünschten Isomers, die Isomere sind chromatographisch voneinander trennbar (Schema 49).



Schema 49 Synthese des Homoallylalkohols **228**.

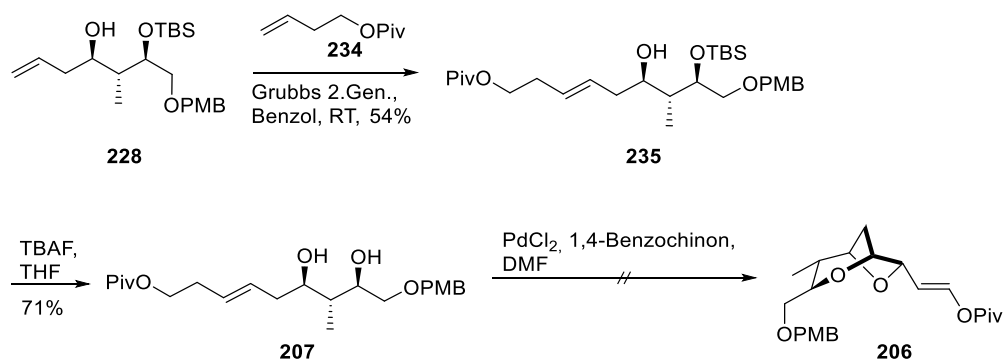
Bei der Totalsynthese von Dermostatin A von Sammakia *et al.* wird eine ähnliche Reaktionsfolge verwendet.⁵⁴ Ausgehend von Aldolprodukt **232** wird das Weinrebamid erhalten, welches mit Allylmagnesiumbromid in das Keton überführt und anschließend mit Natriumborhydrid zu Alkohol **233** reduziert wird (Schema 50).



Schema 50 Natriumborhydridreduktion bei der Synthese von Dermostatin A.

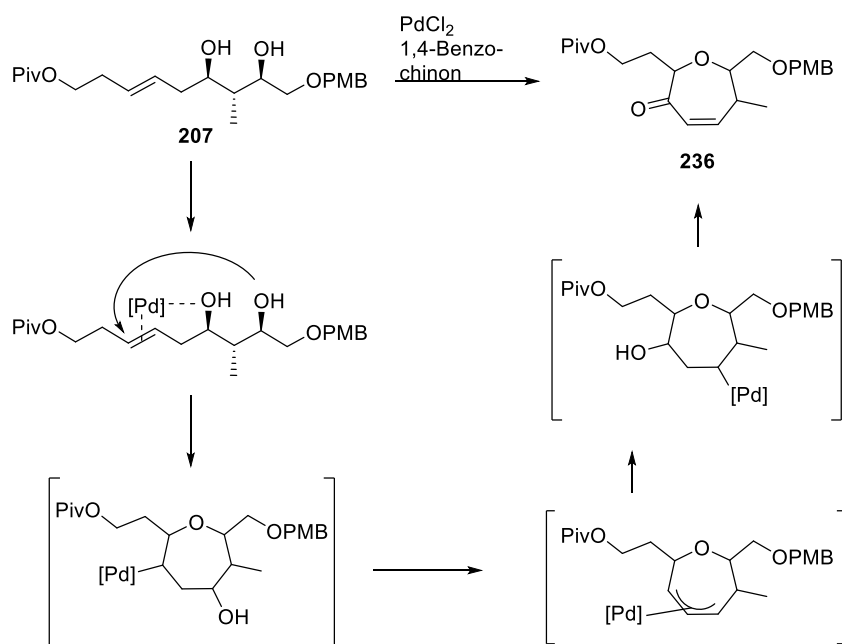
Anschließend wird der Homoallylalkohol **228** mit Hilfe des Grubbs-Katalysators zweiter Generation mit Alken **234** gekuppelt, dabei wird in hohen Selektivitäten die *E*-konfigurierte Doppelbindung (*E*:*Z* > 10:1) gebildet. Danach wird die TBS-Gruppe entfernt, was Diol **207** liefert, das in der Wacker-Cyclisierung eingesetzt wird. Dabei wird allerdings nicht die Bildung des gewünschten Produkts einer doppelten Wacker-Cyclisierung beobachtet (Schema 51).

⁵⁴ Y. Zhang, C. C. Arpin, A. J. Cullen, M. J. Mitton-Fry, T. Sammakia, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7641–7653.



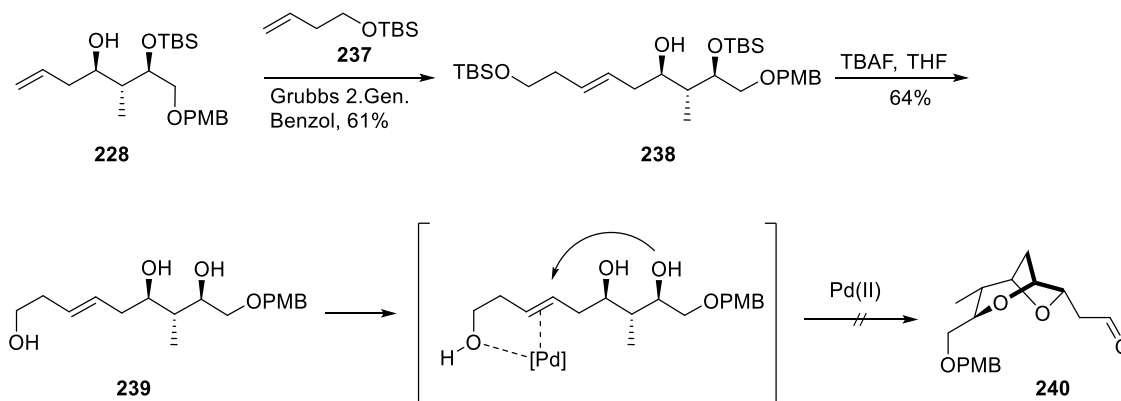
Schema 51 Synthese des Diols **207**.

Bei der Reaktion des Diols **207** mit Palladiumdichlorid wird stattdessen der α,β -ungesättigte Keton **236** erhalten. Keton **236** ist mithilfe von 1D- und 2D-NMR-Experimenten bestimmt worden. Für die Bildung des Esters muss eine die Koordination des Palladiums an die Doppelbindung und die homoallylische Hydroxygruppe stattfinden, die übrige Hydroxygruppe kann dann den Siebenring bildet. Dabei findet eine *7-endo-trig*-Cyclisierung statt, die nach den Baldwin-Regeln nicht begünstigt ist. Durch Benzochinon kann die Oxidation zum α,β -ungesättigten Keton erfolgen (Schema 52).



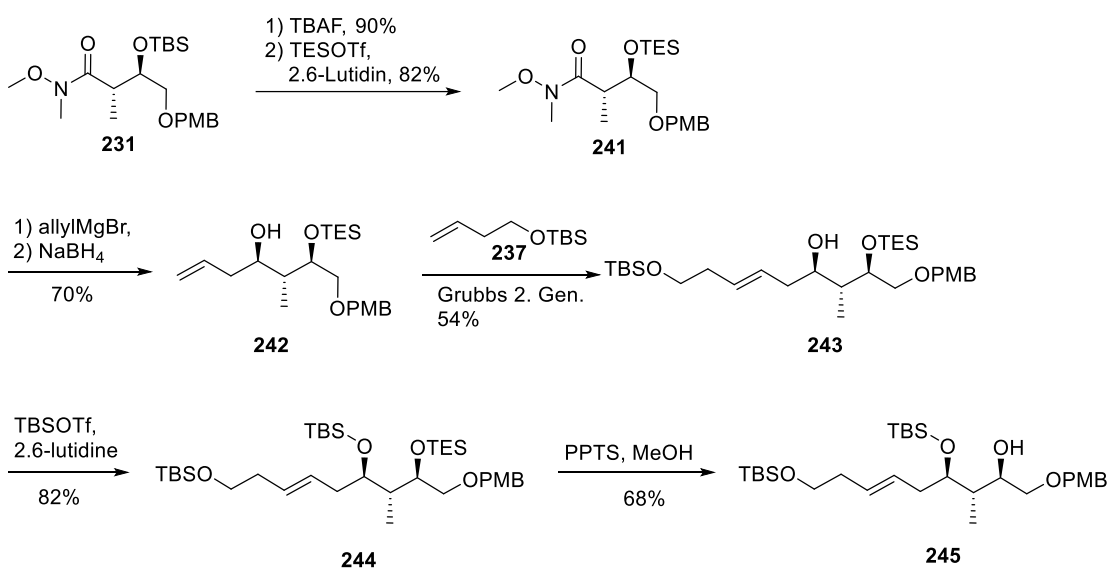
Schema 52 vermutliche Bildung des ungewünschten Ketons.

Um eine mögliche Koordination so zu nutzen, dass der Sechsring gebildet wird, wird Homoallylkohol **228** in zwei Stufen in den Triol **239** überführt. Bei Reaktion des Triols **240** mit Palladiumdichlorid wird allerdings nur Zersetzung der Startsubstanz beobachtet (Schema 53).



Schema 53 Zweiter Ansatz der Wacker-Cyclisierung.

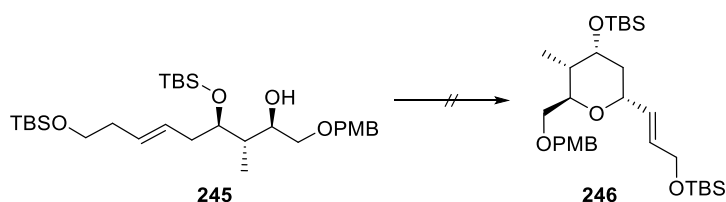
Da die doppelte Wacker-Cyclisierung nicht wie geplant realisiert werden konnte, sollten die Etherbrücken des Fragments **171** durch zwei separate Cyclisierungen aufgebaut werden. Dafür wird ausgehend von Weinrebamid **231** durch Schutzgruppenmanipulation das TES-geschützte Amid **241** erhalten, welches in zwei Stufen in den Homoallylkohol **242** überführt wird. Nach Kupplung mit Alken **237** mittels Olefinmetathese wird Alken **243** erhalten, anschließend wird der freie Alkohol als TBS-Ether geschützt und der TES-Ether entfernt (Schema 54).



Schema 54 Synthese des Alkohols **245**.

Ausgehend von Verbindung **245** sind sowohl verschiedene Palladium- (PdCl_2 und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) und verschiedene Iodidquellen (I_2 und NIS) getestet worden um das Tetrahydropyran **111** zu erhalten. Dabei wird nur Zersetzung (I_2 , PdCl_2) oder keine Reaktion (NIS) beobachtet. Mit Palladiumacetat wird ein nichtdefinierbares Produkt erhalten (Tabelle 4).

Tabelle 4 Versuche zu Tetrahydropyranbildung.

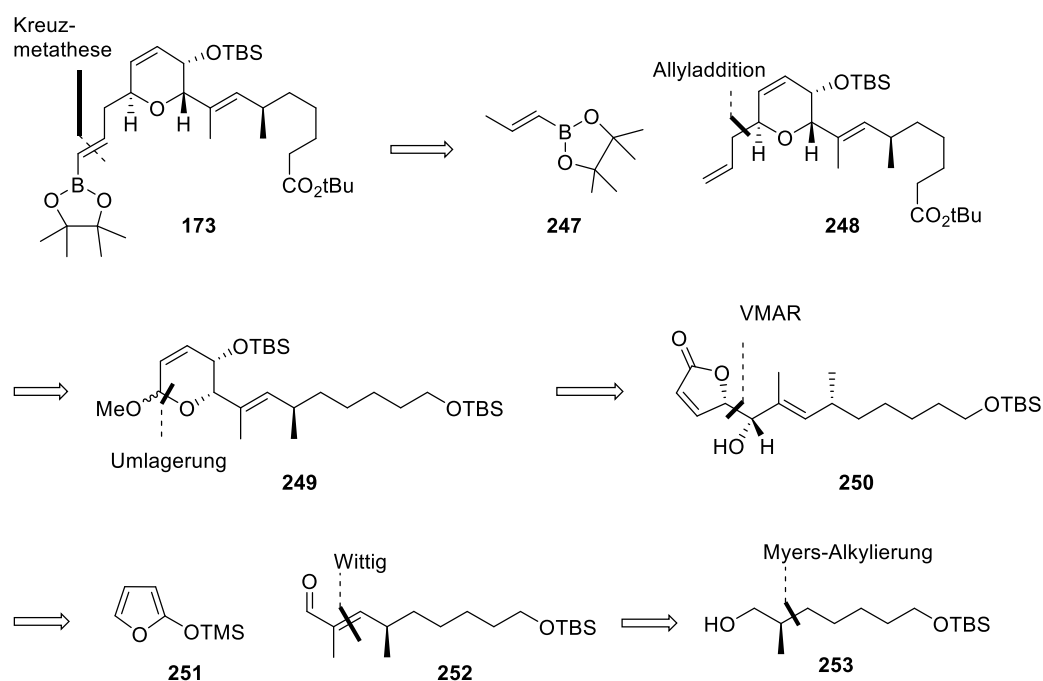


	Reagenzen	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute
1	Palladiumchlorid, DMF, Benzochinon	RT	24	Zersetzung
2	Palladiumchlorid, CH_3CN	RT	12	Zersetzung
3	Iod, THF	Reflux	1	Zersetzung
4	Iod, CH_3CN	Reflux	1	Zersetzung
5	Iod, CH_3CN	RT	12	Zersetzung
6	NIS, THF	RT	16	Keine Reaktion
7	Palladiumacetat, DMF	RT	24	Nicht-definiertes Produkt

An dieser Stelle werden die Studien zur Synthese des Fragments **171** aus zeitlichen Gründen abgebrochen.

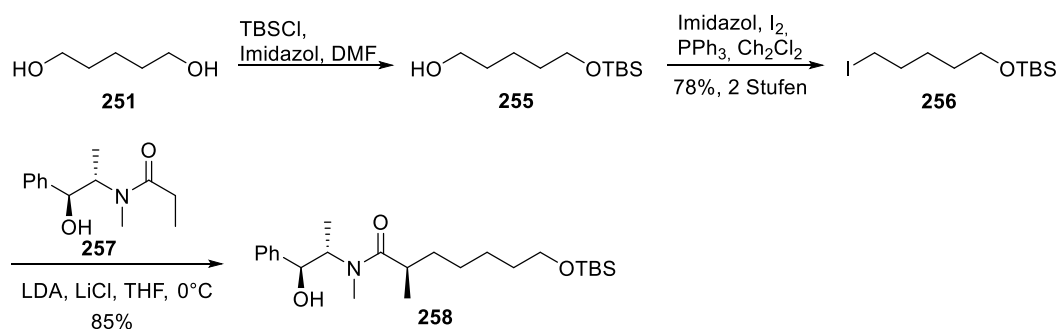
3.6 Synthese von Fragment 173

Bei der Synthese von Fragment **173** soll eine VMAR als Schlüsselschritt dienen. Retrosynthetisch betrachtet, kann Fragment **173** durch Kreuzmetathese des Pinacolborans **247** mit Alken **248** gewonnen werden. Alken **248** soll durch Allylsilanaddition an das Hemiacetal **249** erhalten werden, welches durch Umlagerung des entsprechenden Fünfrings synthetisiert werden soll. Für die Synthese des Fünfrings **250** wird eine asymmetrische VMAR zwischen α,β -ungesättigten Aldehyd **252** und 2-(Trimethylsilyloxy)furan (**251**) angestrebt. Der ungesättigte Aldehyd kann durch Olefinierung des α -chiralen Aldehyds **253** gewonnen werden (Schema 55).



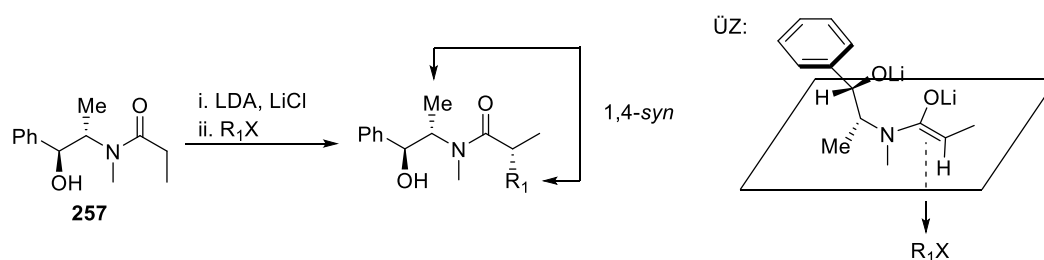
Schema 55 Retrosynthetischer Zugang zu Fragment **173**.

Die Synthese des Fragments **173** beginnt mit der Monoschutzung von 1,5-Pentadiol (**251**) mit TBS-Chlorid und der anschließenden Überführung des freien Alkohols in das Iodid **256**, welches in einer Myers-Alkylierung mit dem Amid **257** eingesetzt wird. Das Alkylierungsprodukt **258** wird in 85% Ausbeuten als einziges Isomer erhalten (Schema 56).



Schema 56 Myers-Alkylierung zu Verbindung **258**.

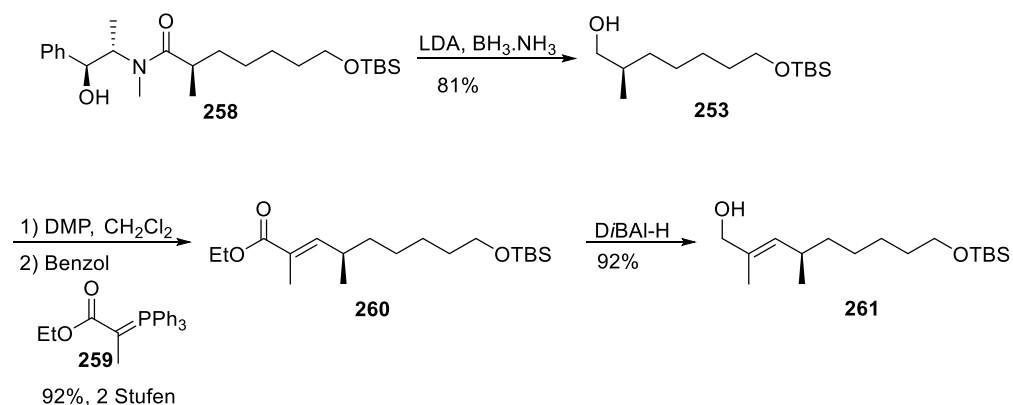
Bei der Myers-Alkylierung wird das 1,4-syn-Produkt (bezogen auf die Methylgruppe des Amids **257** und dem neueingeführtem Rest) erhalten. Im Übergangszustand liegt das generierte Lithiumenolat in der Ebene und der Angriff auf das Alkyljodid erfolgt entgegengesetzt des lithierten Benzylalkohols (Schema 57).⁵⁵



Schema 57 Übergangszustand der Myers-Alkylierung.

Das Alkylierungsprodukt **258** wird anschließend in zwei Stufen in den α -chiralen Aldehyd **253** überführt, dieser reagiert in einer Wittig-Olefinierung mit dem stabilisierten Ylid **259** zu dem α,β -ungesättigten Ester **260**. Anschließend erfolgt die Reduktion des Esters zum Allylalkohol **261** (Schema 58).

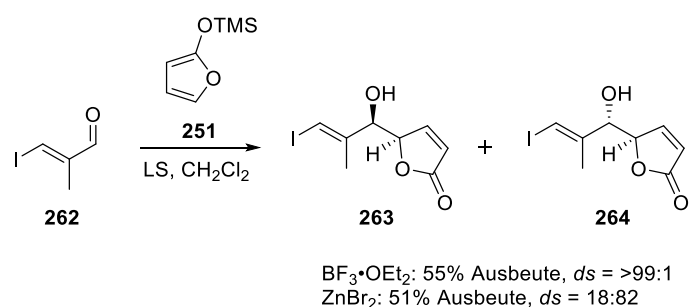
⁵⁵ A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.



Schema 58 Synthese des Allylalkohols **261**.

Für den Aufbau des Dihydropyranrings soll zunächst mit Hilfe VMAR zwischen α,β -ungesättigten Aldehyd **252** und 2-(Trimethylsilyloxy)furan (**251**) ein γ -Butenolid synthetisiert werden.

Brückner *et al.* zeigten, dass bei Reaktion des α,β -ungesättigten Aldehyds **262** mit 2-(Trimethylsilyloxy)furan **251** abhängig von der Lewis-Säure diastereoselektiv die Produkte **263** und **264** gebildet werden. Bei der Verwendung der Lewis-Säure Bortriflourid wird bevorzugt das das syn-Produkt **263** mit einer Diastereoselektivität von >99:1 gebildet, wenngleich die Verwendung von Zinkbromid das anti-Produkt **264** begünstigt (Schema 59).⁵⁶

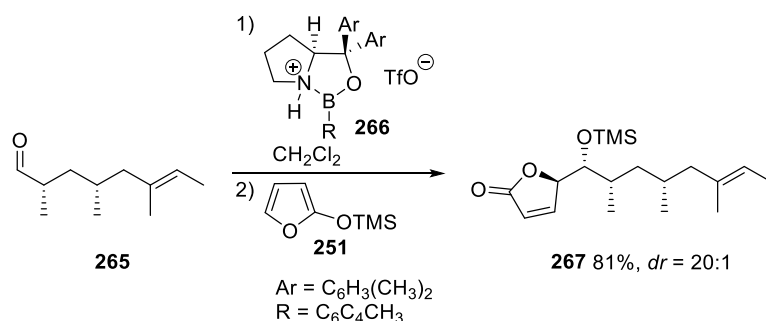


Schema 59 Diastereoselektive VMAR mit **251**.

Zudem könnte durch die Verwendung einer chiralen Lewis-Säure auch der Aufbau der absoluten Konfiguration kontrolliert werden. Boeckmann *et al.* verwendeten bei der

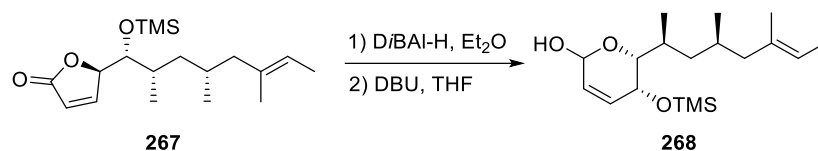
⁵⁶ F. von der Ohe, R. Brückner, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 659-669.

Synthese des (-)-Rasfonin für die Umsetzung des Aldehyds **265** zu γ -Butenolid **267** das Oxaborolidin **266**.⁵⁷ Es wird in hohen Ausbeuten und Selektivitäten das gewünschte Isomer erhalten (Schema 60).



Schema 60 Enantioselektive VMAR mit **251**.

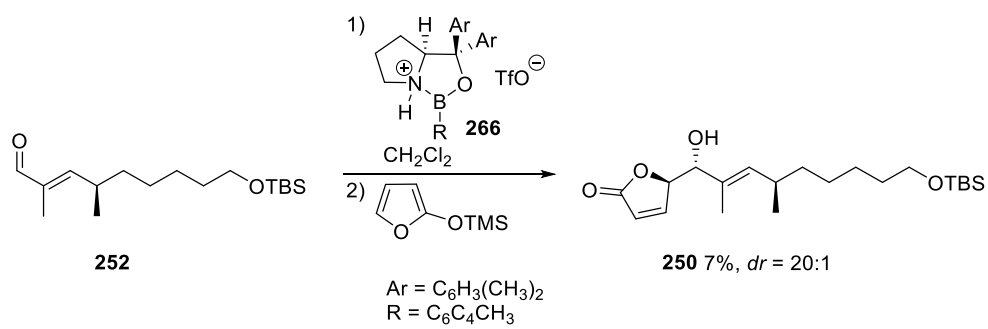
Zusätzlich kann die Synthese von Boeckmann *et al.* auch als Beispiel für die Umlagerung eines Fünfringlactols in den entsprechenden Sechsringlactol dienen. Ausgehend von Verbindung **267** wird in zwei Stufen Verbindung **268** erhalten (Schema 61).



Schema 61 Umlagerung des Fünfringlactons zu Lactol **268**.

Die vinyloge Mukaiyama-Reaktion zwischen Aldehyd **252** und Trimethylsilyloxyfuran **251** mit der chiralen Lewis-Säure **266** ergibt nur eine Ausbeute von 7% und einem Diastereomerenverhältnis von 20:1 (Schema 62). Hauptsächlich wird Zersetzung des Aldehyds **252** beobachtet.

⁵⁷ R. K. Boeckman, Jr., J. E. Pero, D. J. Boehmler, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11032-11033.

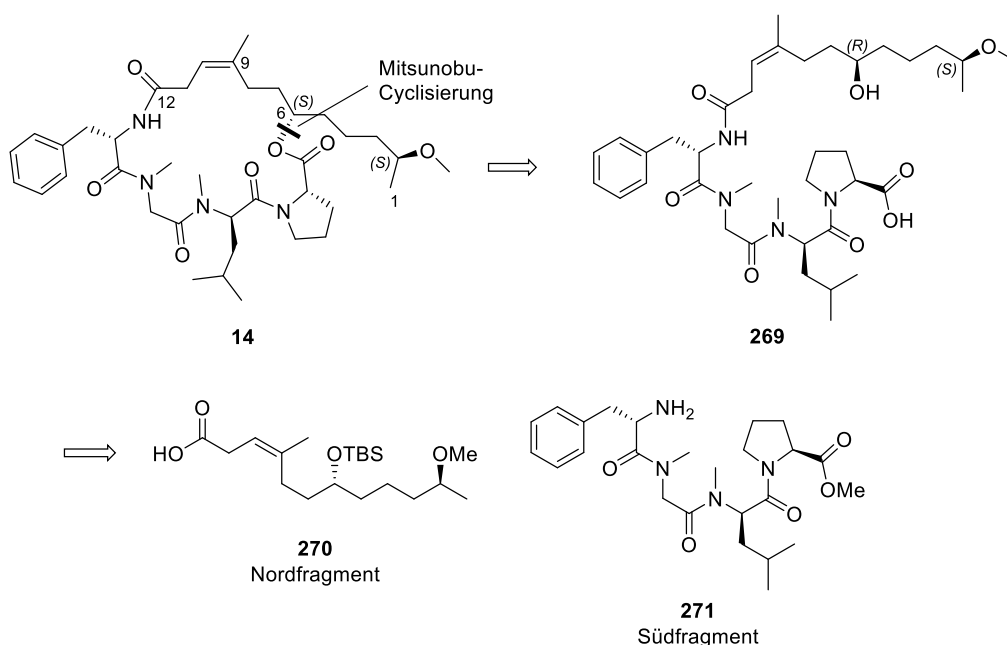


Schema 62 VMAR zu 250.

Wegen der schlechten Ausbeute der VMAR und der mangelnden Zeit ist an diesem Punkt die Synthese des Fragments **173** abgebrochen worden.

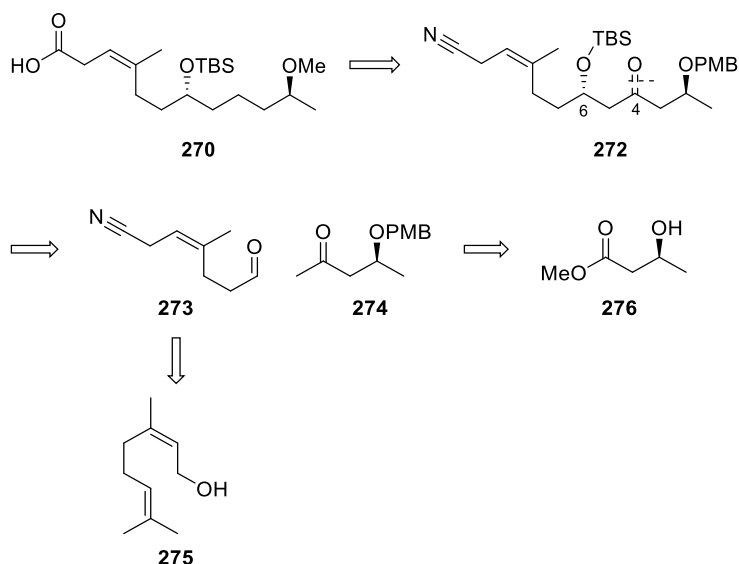
4 Synthese des C1-C12-Fragments von Haprolid

Haprolid (**14**) ist ein 19-gliedriger Makrocyclus. Retrosynthetisch betrachtet, lässt sich der Makrocyclus aus dem lineare Vorläufer **269** durch eine Mitsunobu-Reaktion schließen, dabei würde das Stereozentrum an C6 invertiert. Der lineare Vorläufer kann durch eine Amidkupplung aus den beiden Fragmenten **270** und **271** (Nord- und Südfragment) erhalten werden (Schema 63). Das peptidische Südfragment wird im Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung mithilfe eines Peptidsynthetizers (Festphasensynthese) hergestellt. Zusätzlich synthetisiert Dr. Jun Li das Südfragment im Batchverfahren.



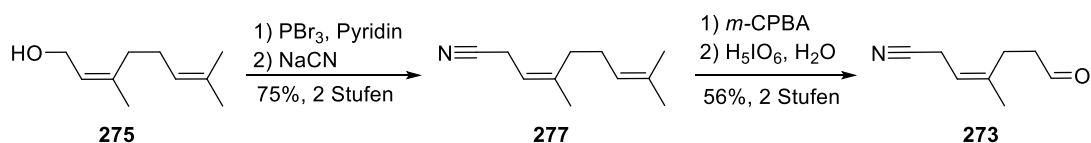
Schema 63 allgemeine Retrosynthese von Haprolid.

Die freie Säure des Nordfragments **270** soll im letzten Schritt aus Nitril **272** durch Hydrolyse gewonnen werden. Nitril **272** wird durch substratkontrollierte Aldolreaktion zwischen Aldehyd **273** und Keton **274** erhalten, welche zunächst ein β -Hydroxyketon liefert. Die Carbonylgruppe muss nach der Aldoladdition entfernt werden. Die beiden Substrate für die Aldolreaktion sind leicht zugänglich. Aldehyd **273** kann aus Nerol (**275**) gewonnen werden und Keton **274** kann aus Methyl-(S)-3-hydroxybutanoat (**276**) synthetisiert werden (Schema 64).



Schema 64 Retrosynthese des Nordfragments **270**.

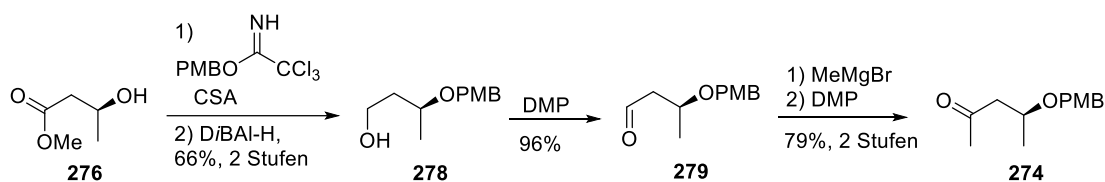
Aldehyd **273** wird in vier Stufen aus dem kommerziell erwerblichen Nerol (**275**) synthetisiert. Dabei wird zunächst der freie Alkohol mittels Phosphortribromid in einer Appel-Reaktion in das Bromid überführt, welches in einer nukleophilen Substitution mit Natriumcyanid zum Nitril **277** umgesetzt wird, das über zwei Stufen mit einer Ausbeute von 75% isoliert wird. Anschließend wird die terminale Doppelbindung selektiv mit *m*-CPBA epoxidiert und das Epoxid wird mit Periodsäure zum Diol geöffnet, welches direkt zu Aldehyd **273** gespalten wird. Die Epoxidierung findet regioselektiv nur an der elektronenreichen Doppelbindung statt. Aldehyd **273** wird in 56% Ausbeute über zwei Stufen erhalten (Schema 65).



Schema 65 Synthese von Aldehyd **273**.

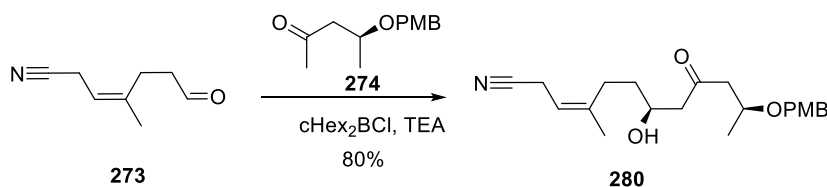
Keton **274** wird in fünf Stufen aus dem kommerziell erwerblichen Methyl-(*S*)-3-hydroxybutanoat (**276**) gewonnen. Die Synthese beginnt mit der Schützung des freien Alkohols als PMB-Ether mithilfe von PMB-Trichloracetimidat und anschließender Reduktion des Esters zum primären Alkohol. Alkohol **278** wird in 66% Ausbeute nach zwei Stufen erhalten und in weiteren drei Stufen in einer Sequenz aus Dess-Martin-

Oxidation zum Aldehyd **279**, Addition von Methylgrignard und erneuter Oxidation in Keton **274** überführt (Schema 66).



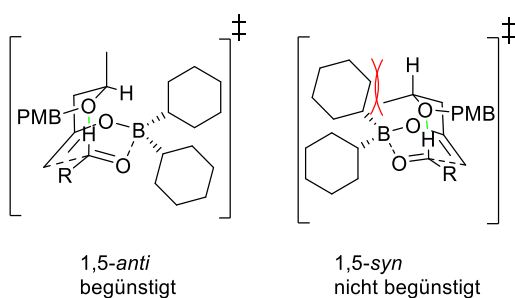
Schema 66 Synthese von Keton **274**.

Anschließend wird durch eine substratkontrollierte Aldolreaktion mit der Lewis-Säure Dicyclohexylborchlorid das 1,5-*anti*-Aldoladdukt **280** als einziges Isomer erhalten (Schema 67).



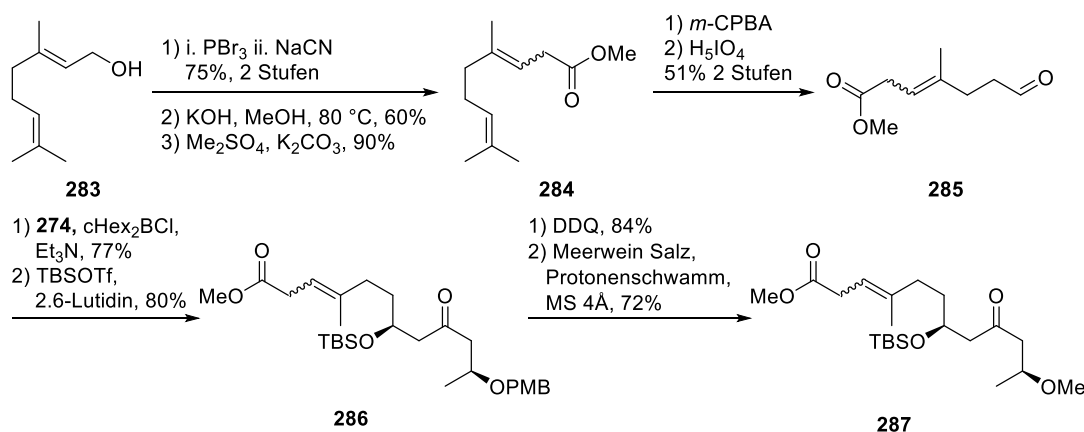
Schema 67 Aldolreaktion mit Dicyclohexylchlorid.

Die hohe Selektivität zugunsten der 1,5-*anti*-Konfiguration mithilfe von Dicyclohexylborchlorid lässt sich über den Übergangszustand erklären. Im sechsgliedrigen Übergangszustand kann es zu einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Sauerstoffatom des PMB-Ethers mit dem Wasserstoffatom des Aldehyds kommen, wenn die Boat-Form vorliegt. In den Übergangszustand zu 1,5-*syn*-Konfiguration findet eine sterische Hinderung zwischen den Liganden am Boratom und der Methylgruppe des Ketons, so dass das 1,5-*anti*-Produkt bevorzugt gebildet wird (Schema 68).



Schema 68 Übergangszustand der Aldolreaktion.

epoxidiert und das gewonnene Epoxid reagiert mit Periodsäure zu Aldehyd **285**, welcher mit Keton **274** in einer Bor-vermittelten Aldolreaktion ein β -Hydroxycarbonylverbindung bildet. Der generierte Alkohol wird als TBS-Ether geschützt und der PMB-Ether in den Methylether überführt (Schema 71). Die Synthese des TBS-Ethers **286** und die Entfernung der PMB-Gruppe ist in einer Bachelorarbeit untersucht worden.⁶¹

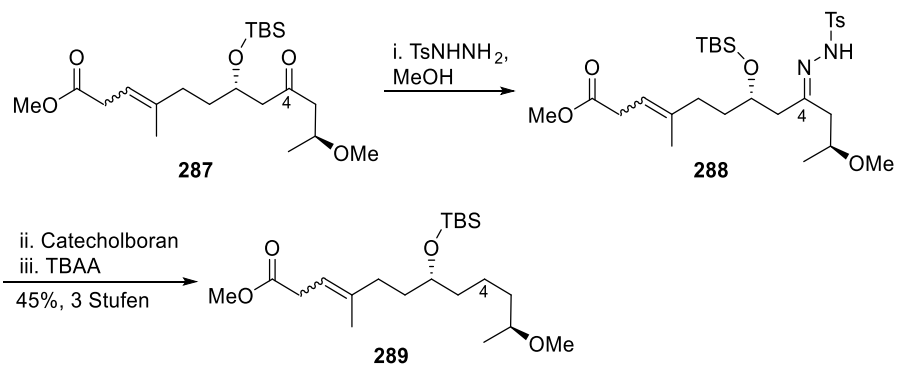


Schema 71 Synthese des Ketons **287**.

Danach muss die C4-Carbonylfunktion entfernt werden. Zuerst wird versucht Keton **287** mit Hilfe 1,3-Propanedithiol in das Dithian zu überführen und dieses danach mit Raney-Nickel-Reduktion zu entfernen. Allerdings konnte das Dithian unter Verwendung der Lewis-Säuren Bortrifluorid, Magnesiumbromid oder Lithiumchlorat nicht erhalten werden.

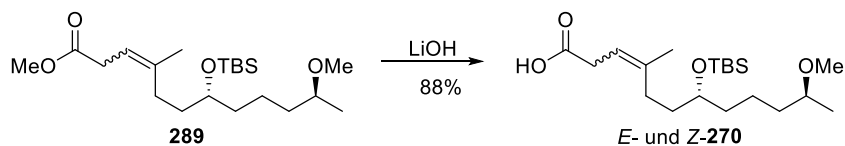
Daher wird zur Reduktion der Ketogruppe eine mildere Variante der Wolff-Kishner-Reaktion versucht. Bei der Kabalka-Reaktion reagiert Keton **297** mit Tosylhydrazon zu Imin **288**, welches mit Hilfe von Catecholboran reduziert wird und durch die Verwendung der Base Tetrabutylammoniumacetat (TBAA) wird die C-N-Bindung gespalten wird. Damit wird das C1-C12-Fragment von Haprolid in einem E:Z-Verhältnis von 3.1 gewonnen (Schem 72).

⁶¹ D. Lücke, Bachelorarbeit, Leibniz Universität Hannover, 2013.



Schema 72 Entfernung der C4-Carbonylfunktion.

Abschließend wird der Methyl ester **289** mit Hilfe von Lithiumhydroxid verseift und die freie Säure **270** wird für Kupplungsversuche mit dem Polypeptid **271** ans HZI und Dr. Jun Li übergeben (Schema 73).



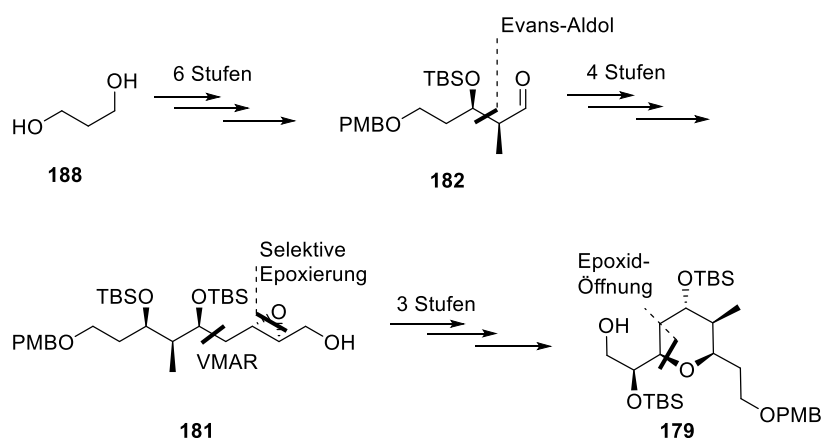
Schema 73 Verseifung des Methyl esters **270**.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung und Ausblick zu Sorangicin Z

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein synthetischer Zugang zu Sorangicin Z etabliert werden, wobei zunächst die Fragmente **151**, **171** und **173** synthetisiert werden mussten. Leider war die Synthese der Fragmente nicht erfolgreich.

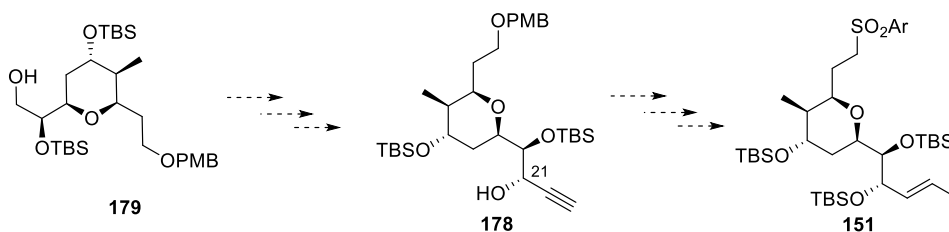
Die Synthese des Fragments **151** musste nach der Darstellung der Verbindung **179** aus zeitlichen Gründen unterbrochen werden. Ausgehend von 1,3-Propandiol (**188**) wird in sechs Stufen der α -chirale Aldehyd **182** erhalten. Die beiden *syn*-ständigen Stereozentren werden über eine Evans-Aldolreaktion aufgebaut. Danach wird in weiteren Stufen Epoxid **181** gewonnen. Der C4-Baustein wird über eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion eingeführt, durch welche auch das nächste Stereozentrum generiert wird. Die Epoxidierung liefert substratkontrolliert ein einziges Diastereomer. Anschließend wird bei der Entfernung der TBS-Schutzgruppen gleichzeitig das Epoxid geöffnet und der Sechsring aufgebaut. Nach Schutzgruppenmanipulation wird Alkohol **179** hergestellt (Schema 74).



Schema 74 Zusammenfassung zu Verbindung **179**.

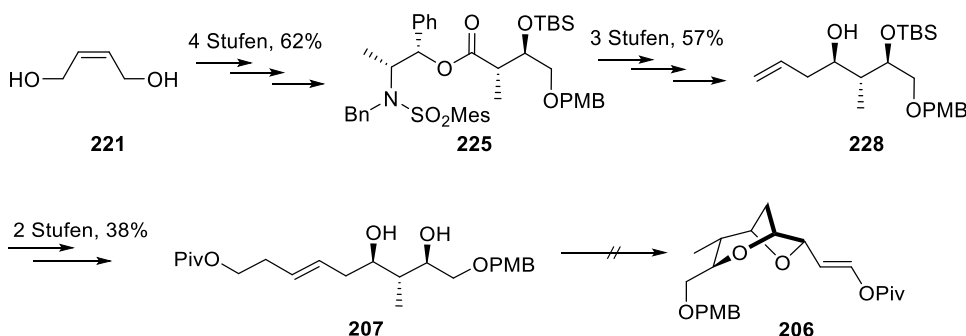
Für das Fertigstellen des Fragments **151** müsste Alkohol **179** zum Aldehyd oxidiert werden und Ethynylmagnesiumbromid addiert werden. Dabei müsste beachtet werden, ob die Addition stereoselektiv erfolgt. Ist die Addition nicht selektiv müsste

eine Sequenz aus Oxidation und stereoselektiver Reduktion, z. B. nach Noyori folgen, um das Stereozentrum an C21 zu erhalten. Anschließend müsste der primäre PMB-Ether in das Sulfon überführt werden und die terminale Dreifachbindung in das Vinyljodid umgesetzt werden (Schema 75).



Schema 75 Ausblick auf Verbindung **151**.

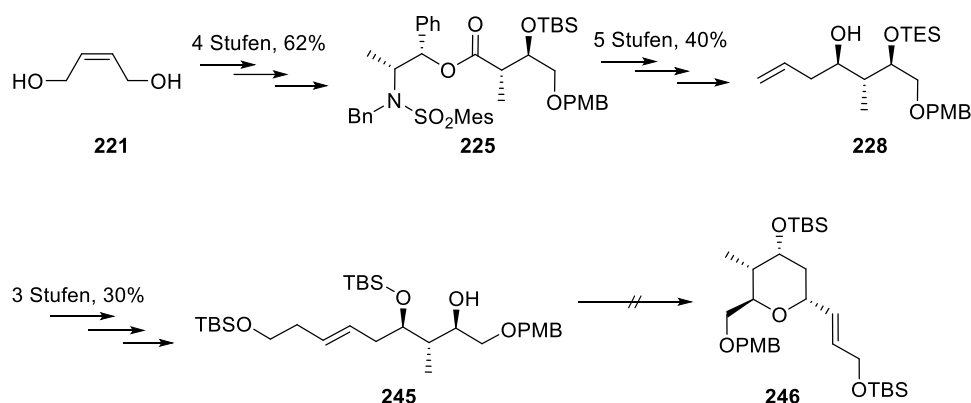
Bei der Synthese des Fragments **171** war die geplante Tandem-Wacker-Cyclisierung für die Bildung der Etherbrücken nicht erfolgreich. Die Synthese des linearen Vorläufers *E*-**207** gelang in neun Stufen ausgehend von *cis*-1,4-Butendiol (**221**) mit einer Gesamtausbeute von 13%. Dabei wurden die Stereozentren durch eine Masamune-Aldolreaktion und eine substratkontrollierten Reduktion generiert. Die Doppelbindung wurde mithilfe des Grubbs-Katalysators zweiter Generation in einer Metathesereaktion aufgebaut (Schema 76).



Schema 76 Synthese des Diols **207**.

Auch der Versuch die beiden Etherbrücken nacheinander aufzubauen war nicht erfolgreich. Ausgehend von Verbindung **245** konnte durch die Verwendung von verschiedenen Palladiumquellen keine Wacker-Cyclisierung realisiert werden. Zudem war auch keine Iod-vermittelte Etherbildung zu beobachten (s. Kapitel 3.5). Verbindung **245** wurde analog zu Diol **207** unter der Verwendung der Masamune-Aldol

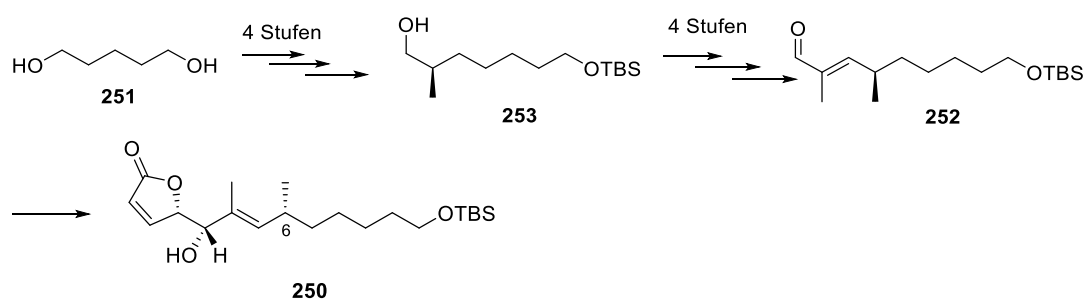
und Metathesereaktion ausgehend von *cis*-1,4-Butendiol (**221**) in 12 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7% synthetisiert (Schema 77).



Schema 77 Synthese des Alkohols **245** und Cyclisierungsversuche

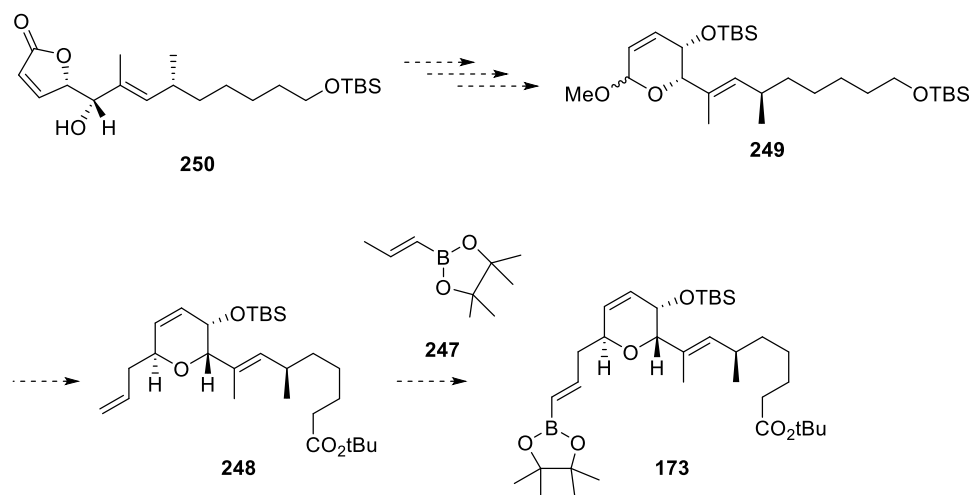
Eine weitere Möglichkeit die Etherbrücken ausgehend von Diol **207** oder Alkohol **245** aufzubauen, wäre die Verwendung von Quecksilberquellen. Zudem müsste untersucht werden, ob durch die Veränderung der Doppelbindungsgeometrie ein anderes Resultat erzielt werden kann.

Bei der Synthese des Fragments **173** ist die Synthese nach der Darstellung des VMAR-Produkts **250** eingestellt worden. Verbindung **250** wird in einem Ausbeuten von 7% erhalten. Lacton **250** wurde ausgehend von 1,5-Pentandiol (**251**) in neun Stufen synthetisiert. Dabei wurde das Stereozentrum an C6 durch eine Myers-Alkylierung aufgebaut. Die dreifach-substituierte Doppelbindung wurde mittels Wittig-Olefinierung verwirklicht (Schema 78).



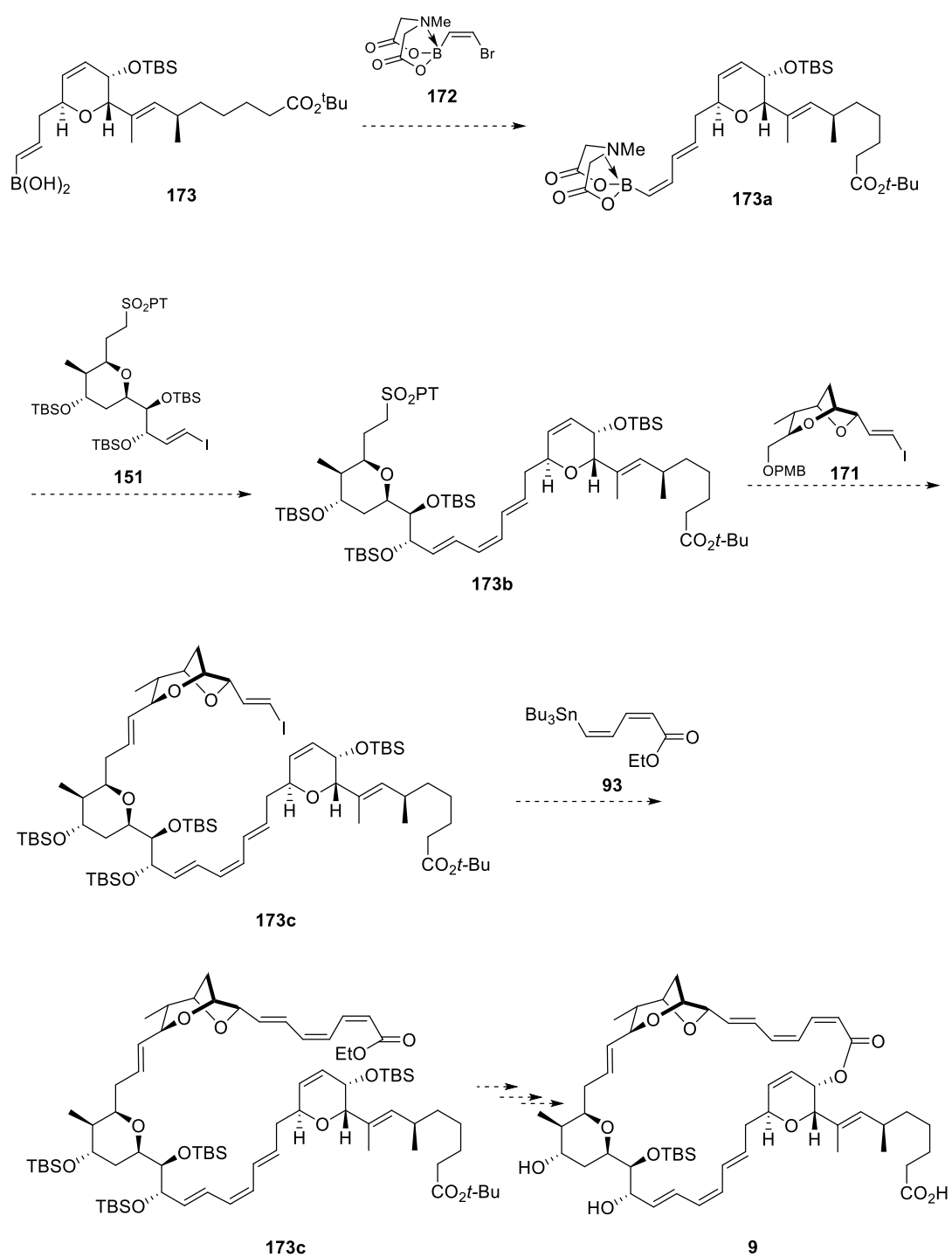
Schema 78 Synthese von **250**.

Um die Synthese von Fragment **173** fertigzustellen, müsste das Lacton zum Lactol reduziert werden und unter Basenkatalyse eine Umlagerung zum Sechsringlactol etabliert werden. Anschließend müsste eine Allylierung erfolgen und zum Schluß müsste unter Metathese-Bedingungen mit Boran **247** gekuppelt werden (Schema 79).



Schema 79 Ausblick für die Synthese von Fragment **173**.

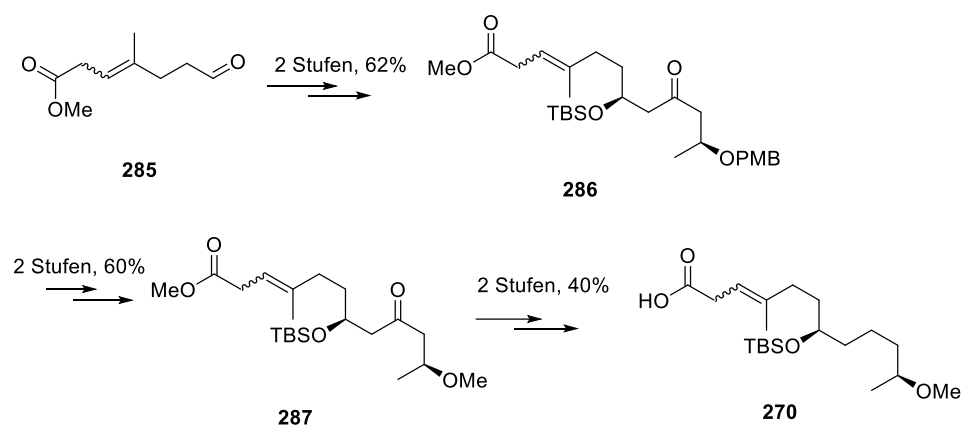
Um die Totalsynthese von Sorangicin Z (**9**) zu vervollständigen, müssten die Fragmente **151**, **171** und **173** zusammen mit den literaturbekannten Fragmenten **93** und **172** miteinander gekuppelt werden. Dabei könnten zuerst die Verbindungen **151**, **172** und **173** über Suzuki-Kreuzkupplungen miteinander verbunden werden. Anschließend könnte Sulfon **173b** mit dem aus dem PMB-Ether **171** gewonnenen Aldehyd olefiniert werden. Danach könnte eine Stille-Kupplung zwischen Iodid **173c** und Stannan **93** erfolgen, die den linearen Vorläufer ergeben würde. Bei diesem müssten dann die TBS-Schutzgruppen entfernt werden und der Ethylester verseift werden, damit der Makrocyclus aufgebaut werden könnte. Abschließend müsste der *tert*-Butylester verseift werden und Sorangicin Z (**9**) könnte erhalten werden (Schema 80).



Schema 80 Mögliches Endgame zu Sorangicin Z (**9**).

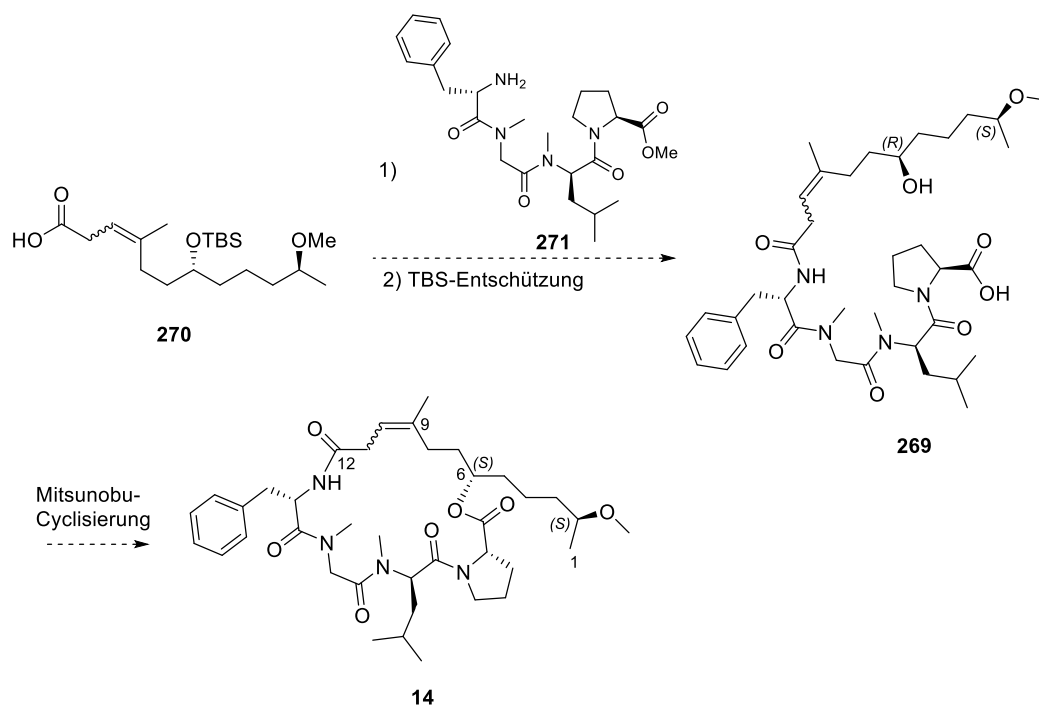
5.2 Zusammenfassung zu C1-C12-Fragment von Haprolid

Das C1-C12-Fragment von Haprolid konnte erfolgreich synthetisiert werden. Dabei liegt das Fragment als Isomerenmisch der Doppelbindung in einem Verhältnis von 3:1 (*E:Z*) vor. Die freie Säure **270** Fragment wurde in 6 Stufen ausgehend von dem literaturbekannten Aldehyd **295** mit einer Gesamtausbeute von 15% hergestellt. Dabei wurde eine substratkontrollierte Aldolreaktion verwendet um Keton **296** zu gewinnen. Anschließend wurde der PMB-Ether in den Methylether überführt. Danach wurde die Ketogruppe mithilfe der Kabalka-Reaktion entfernt. Zum Schluss wurde der Methylester verseift und das Nordfragment **281** von Haprolid wurde erhalten (Schema 81).



Schema 81 Synthese der freien Säure **270**.

Für die Totalsynthese von Haprolid (**14**) muss das Nordfragment **270** mit dem Südfragment **271** durch eine Amidbildung gekuppelt werden. Nach Entfernen der TBS-Schutzgruppe müsste der Makrozyklus mittels Mitsunobu-Reaktion geschlossen werden (Schema 82).



Schema 82 Ausblick für die Totalsynthese von Haprolid (**14**).

Nach einer erfolgreichen Totalsynthese könnte die Trennung der Doppelbindungsisomere erfolgen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Arbeitshinweise

Alle Reaktionen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Bei luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurde zusätzlich in ausgeheizten Glasgefäßen gearbeitet. Spritzen wurden vor dem Gebrauch mit Stickstoff gespült.

Absolute Lösungsmittel wurden wie folgt verwendet:

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

Diethylether, *N,N-Dimethylformamid*, *Methanol* und *Acetonitril* wurden von Acros oder Aldrich kommerziell erworben und wie erhalten eingesetzt.

Triethylamin, *Diisopropylamin* und *Dichlormethan* wurden über Calciumhydrid refluxiert und destilliert.

Tetrahydrofuran wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator refluxiert und destilliert.

Säulenchromatische Reinigungen wurden mit Kieselgel der Firma Merck (Korngröße: 40-63 μm Durchmesser) unter leichtem Überdruck durchgeführt (Flash-Chromatographie). Die verwendeten Lösungsmittel und deren Zusammensetzungen sind angegeben.

Dünnschichtchromatographien wurden mit DC-Alufolien Kieselgel 60 F254 der Firma Merck (Schichtdicke: 0.2 mm) oder DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄ der Firma Margery Nagel durchgeführt. Die Chromatogramme wurden durch Bestrahlen mit UV-Licht (λ 254 nm) sichtbar gemacht. Zum Anfärben wurde in eine Kaliumpermanganat- oder Certauchreagenz eingetaucht und anschließend mit einem Heißluftgebläse erhitzt.

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200 und AV400 der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Deuteriochloroform, Benzol- d_6 oder Methanol- d_4 . Als Kalibrierungsstandard diente das Restprotonensignal der deuterierten Lösungsmittel (CDCl_3 : δ 7.26 ppm, C_6D_6 : δ 7.16, d_6 -Aceton: δ 2.05 ppm). Chemische Verschiebungen δ sind in ppm, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, b = breit.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-400 oder AV400 der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Deuteriochloroform, Benzol- d_6 oder MeOH- d_4 . Als Kalibrierungsstandard diente das Signal des Deuteriochloroforms bei δ 77.16 ppm, des d_6 -Benzol bei 128.06 oder des d_6 -Aceton bei δ 29.84 ppm. Chemische Verschiebungen δ sind in ppm angegeben.

Die Spektren wurden computergestützt mit dem Programm MNOVA der Firma Mestrelab Research S.L. ausgewertet.

Für das Elektronenspray-Verfahren (ESI) wurde das Gerät Micromass LCT der Firma Waters verwendet. Injektionen für die ESI-Messungen erfolgten im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Die Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Es wurde bei 20 °C mit absolutem Chloroform (Uvasol®) der Firma Merck oder absoluten Aceton der Firma Acros bei einer Wellenlänge λ 589.3 nm (Natriumlampe) in einer 1 mL Quarzglaszelle gemessen. Die Drehwerte $[\alpha]$ sind in Grad $[\text{°}\cdot\text{mL} / (\text{g}\cdot\text{dm})]$ und die Konzentration c in $[\text{g} / 100 \text{ mL}]$ angegeben.

6.2 Palladiumkreuzkupplungen

6.2.1 Allg. Arbeitsvorschrift für die Heck-Suzuki-Tandem-Reaktion bei 100 °C

In einem Kolben werden 0.25 mmol Iodid, 0.25 mmol Alkin und 0.25 mmol Boronsäure in dem Lösungsmittelgemisch aus DMF und Wasser (4:1) gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf 100 °C erwärmt und mit 1-2 mol% Palladiumkatalysator, gelöst in 0.1 mL DMF, versetzt. Die Reaktionsmischung wird solange bei 100 °C gerührt bis sie sich schwarz färbt (3-24h). Anschließend wird auf Raumtemperatur abkühlen lassen und die Reaktion wird mit 30 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über Silicagel gefiltert und anschließend mittels Gaschromatographie untersucht.

6.2.2 Allg. Arbeitsvorschrift für die Heck-Kaskade

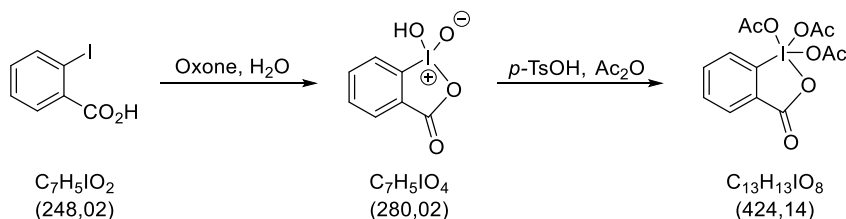
In einem Kolben werden 0.25 mmol Iodid, 0.25 mmol Alkin und 0.25 mmol Ethylacrylat in dem Lösungsmittelgemisch aus DMF und Wasser (8:2) gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf 100 °C erwärmt und mit 1-2 mol% Palladiumkatalysator, gelöst in 0.1 mL DMF, versetzt. Die Reaktionsmischung wird solange bei 100 °C gerührt bis sie sich schwarz färbt (3-24h). Anschließend wird auf Raumtemperatur abkühlen lassen und die Reaktion wird mit 30 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über Silicagel gefiltert und anschließend mittels Gaschromatographie untersucht.

6.2.3 Allg. Arbeitsvorschrift für die Heck-Suzuki-Tandem-Reaktion bei Raumtemperatur

In einem Kolben werden 0.25 mmol Iodid, 0.25 mmol Alkin und 0.25 mmol Boronsäure in dem Lösungsmittelgemisch aus DMF und Wasser (8:2) gelöst. Die Reaktionsmischung wird mit 5 mol% Palladiumkatalysator, gelöst in 0.1 mL DMF, versetzt und 24h gerührt bevor sie mit 30 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequenchet wird. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Silicagel gefiltert und anschließend mittels Gaschromatographie untersucht.

6.3 Reagenzien

Dess-Martin-Periodinan



Zur einer Lösung aus Oxone® (92.2 g, 0.15 mol) in destilliertem Wasser (325 mL) wird Iodbenzoesäure (24.8 g, 0.10 mol) in einer Portion addiert. Nachdem die Reaktion auf 4 Stunden bei 70 °C gerührt wird, wird sie für 90 Minuten auf 5 °C gekühlt. Der Feststoff wird filtriert, mit Aceton gewaschen und an Luft getrocknet. Das erhaltene IBX kann selbst als Oxidationsmittel verwendet werden oder wird weiter umgesetzt.⁶²

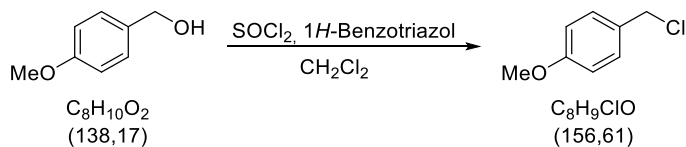
Eine Lösung aus IBX (32.6 g, 0.12 mol) und p-Toluolsulfonsäure (cat.) in absolutem Essigsäureanhydrid (110 mL, 1.17 mol, über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert) wird bei 80 °C für zwei Stunden gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für eine Stunde auf 0 °C gekühlt. Unter Inertgas wird der Feststoff abfiltriert und mit trockenem Diethylether (50 mL) gewaschen. Dess-Martin-Periodinan (33.5 g, 0.08 mol, 66% über zwei Stufen) wird 12 Stunden im Vakuum unter Lichtausschluss getrocknet und bei -20 °C unter Lichtausschluss gelagert.⁶³

⁶² M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

⁶³ D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155-4156.

6.3.1 Reagenzien zur Einführung der *para*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe

para-Methoxybenzylchlorid

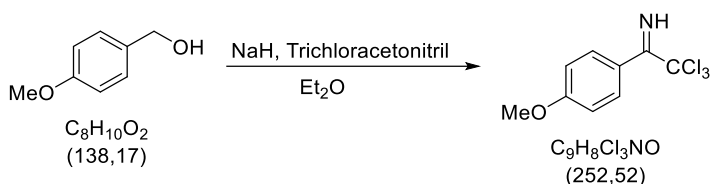


Zu einer Lösung (0 °C) von *para*-Methoxybenzylalkohol (12 mL, 96.40 mmol) in Dichlormethan (300 mL) wird eine 1:1 Mischung (grün-gelb) von Thionylchlorid (8.76 mL, 120.5 mmol) und 1*H*-Benzotriazol (14.35 g, 120.5 mmol) in Dichlormethan (50 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten gerührt, anschließend wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (15.09 g, 96.40 mmol, 100%) wird quantitativ erhalten und kann direkt in folgende Reaktionen eingesetzt oder durch Vakkumdestillation gereinigt werden (Siedepunkt: 78 °C/1 Torr).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.65 (s, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁴

⁶⁴ S. S. Chaudhari, K. G. Akamanchi, *Synlett* **1999**, 11, 1763-1765.

***para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat**

In einem Zweihalskolben wird Natriumhydrid (80%ige Suspension in Mineralöl, 250 mg, 8.5 mmol) in Diethylether (25 mL) gelöst. Eine Lösung aus *para*-Methoxybenzylalkohol (10.6 mL, 84.6 mmol) in Diethylether (25 mL) wird langsam zugetropft und die Reaktionslösung wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie auf 0 °C gekühlt wird. Anschließend wird Trichloroacetonitril (8.5 mL, 84.6 mmol) in Diethylether (25 mL) über 20 Minuten zugegeben. Die leicht gelbliche Lösung wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit *n*-Hexan (50 mL) und Methanol (0.5 mL) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (21.3 g, 84.0 mmol, 99%) wird als gelbliches-bräunliches Öl erhalten.

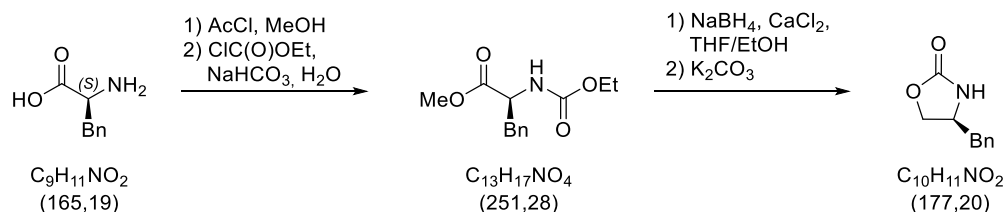
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (br s, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁵

⁶⁵ Hergestellt unter Modifikation einer Vorschrift von R. D. Walkup, J. D. Kahl, R. R. Kane, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113-9116.

6.3.2 Reagenzien zur Synthese des Fragments 151

4-(S)-Benzyl-2-oxazolidinon (Evans-Auxiliar)



Acetylchlorid (27.5 mL, 387.4 mmol) wird bei 0 °C in Methanol (150 mL) getropft und anschließend mit L-Phenylalanin (20.0 g, 121.1 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der entstandene weiße Feststoff wird in Wasser (590 mL) gelöst und langsam mit Natriumhydrogencarbonat (49.8 g, 592.92 mmol) versetzt. Ethylchloroformiat (13.7 mL, 143.8 mmol) wird vorsichtig zugegeben und die Lösung vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung mit Essigsäureethylester (3x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 30.8 g eines farblosen Öls erhalten.

Das erhaltene Öl wird in einem Ethanol/Tetrahydrofuran-Gemisch (300 mL, 2:1) gelöst. Wasserfreies Calciumchlorid (22.5 g, 200.4 mmol) und Natriumborhydrid (16.1 g, 42.54 mol) werden zu der Lösung gegeben und die Suspension für 16 h gerührt. Anschließend wird eine wässrige Citronensäure-Lösung (600 mL, 1 M) zugegeben und die Lösung mit Essigsäureethylester (2x 300 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2x 200 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit Essigsäureethylester über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und nach Lagerung für 16 h bei -20 °C wird ein weißer Feststoff (22.1 g) erhalten.

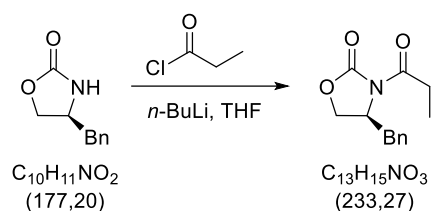
Der erhaltene weiße Feststoff wird mit Kaliumcarbonat (17.7 g, 127.9 mmol) zermörsert und für 4.5 h bei 90 °C und 50 mbar erhitzt. Anschließend wird der Feststoff in einem Essigsäureethylester/Wasser-Gemisch (330 mL, 1:1) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2x 220 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Lagerung für 16 h bei -20 °C wurde der entstandene weiße Feststoff aus Essigsäureethylester/*n*-Hexan (1:1) umkristallisiert. Es werden 15.0 g des Evans-Auxiliars (84.7 mmol, 70% über 4 Stufen) erhalten.⁶⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.00 (br s, 1H), 4.49 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 2.90 (dd, *J* = 13.5, 5.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 13.5, 8.1 Hz, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁷

⁶⁶ N. Lewis, A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 561-568.

⁶⁷ J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77-80.

***N*-Propionyl-4-(*S*)-benzyl-2-oxazolidinon 187**

Das Evans-Auxiliar (15.4 g, 86.9 mmol) wird in Tetrahydrofuran (220 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. *N*-Butyllithium-Lösung (34.7 mL, 64.1 mmol, 2.5 M in *n*-Hexan) wird vorsichtig zu der Lösung getropft und anschließend mit Propionylchlorid (8.3 mL, 95.5 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 30 min gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 40 min gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (85 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 85 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (85 mL, 2 M) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (85 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Lagerung für 16 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ kristallisierte der Feststoff (19.2 g, 82.2 mmol, 95%) aus.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +62.6$ (c 1.0, CHCl_3);

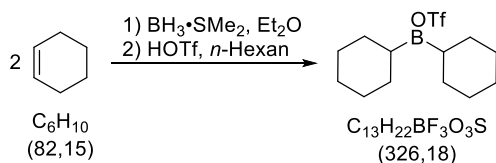
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 4.68 (dddd, $J = 9.9, 6.9, 3.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.02 (dq, $J = 17.9, 7.4$ Hz, 1H), 2.95 (dq, $J = 17.9, 7.3$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁸

⁶⁸ J. R. Falck, A. He, H. Fukui, H. Tsutsui, A. Radha, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4527-4529.

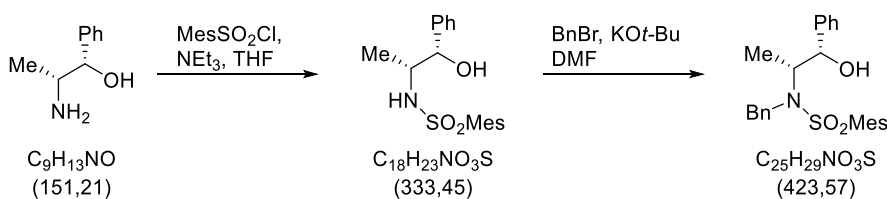
6.3.3 Reagenzien zur Synthese des Fragments 171

Di-cyclo-hexyl-bortriflat



Frisch destilliertes Cyclohexen (33.5 mL, 0.33 mol) wird in Diethylether (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex (15.6 mL, 0.16 mol) versetzt und 3 h gerührt. Nach Absetzen des entstandenen Feststoffs wird der Großteil des Lösungsmittels mit einer Spritze, das restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff (22.8 g, 0.13 mol) wird anschließend in *n*-Hexan (100 mL) suspendiert und über 30 min wird Trifluormethansulfonsäure (11.2 mL, 0.13 mol) vorsichtig zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 60 min gerührt und anschließend 60 min stehen gelassen. Die Lösung wird in einen weiteren ausgeheizten, ausgewogenen Kolben überführt und für 16 h bei -20 °C gelagert. Die organische Phase über den entstandenen, farblosen Kristallen wird zum Großteil mit einer Spritze, das restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 32.8 g des Produkts erhalten (0.10 mol, 63% über 2 Stufen). Die Kristalle wurden anschließend in *n*-Hexan (100 mL) gelöst und bei +4 °C gelagert.⁶⁹

N,N-Mesityl-benzyl-norephedrin



(+)-Norephedrin (10 g, 66.1 mmol) wird in Tetrahydrofuran (200 mL) gelöst und mit Triethylamin (11.2 mL, 79.3 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit Mesitylsulfonylchlorid (14.5 g, 66.1 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird bei

⁶⁹ T. Inoue, J.-F. Liu, D. C. Buske, A. J. Abiko, *Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256.

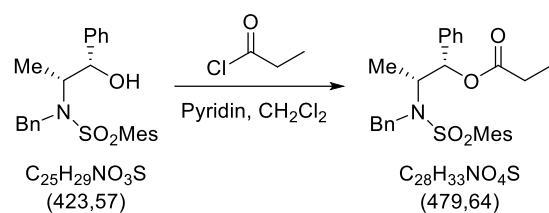
0 °C gerührt und über zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird nacheinander mit Wasser (100 mL), wässriger Salzsäure (100 mL, 1 M), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL), und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 20.9 g (66.1 mmol, 95%) des Mesityl-norephedrins erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Mesityl-norephedrin (20.9 g, 62.6 mmol) wird in Dimethylformamid (300 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden Kalium-*tert*-butoxid (7.02 g, 62.6 mmol) und nach weiteren 20 Minuten Benzylbromid (7.4 mL, 62.6 mmol) zu der Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung in Wasser (500 mL) gegeben und mit Dichlormethan (5x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 26.5 g (62.5 mmol, 99%) *N,N*-Mesityl-benzyl-norephedrin erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 6H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.83 (dq, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (bs, 1H), 1.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁰

⁷⁰ A. Abiko, J. F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.

***N,N*-Mesityl-benzyl-*O*-propionyl-norephedrin 223**

N,N-Mesityl-benzyl-norephedrin (26.5 g, 62.5 mmol) wird in Dichlormethan (400 mL) gelöst und mit Pyridin (6.7 mL, 83.4 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit frisch destilliertem Propionylchlorid (6.5 mL, 75.1 mmol) versetzt. Anschließend wird die Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Methyl-*tert*-butylether (500 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser (200 mL), wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (200 mL, 1 M), Wasser (200 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Feststoff wird aus Essigsäureethylester/*n*-Hexan (1:2) umkristallisiert. Es werden 28.9 g (60.3 mmol, 97%) des Produkts **223** erhalten.

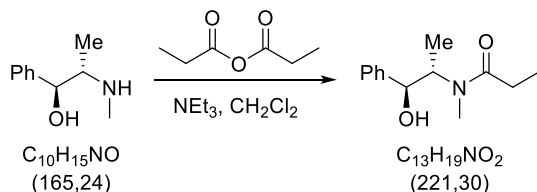
¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.32 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 6H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.84 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.05 (dq, *J* = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (dq, *J* = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 2.13 (dq, *J* = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷¹

⁷¹ A. Abiko, J. F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.

6.3.4 Reagenzien zur Synthese des Fragments 173

(*S,S*)-*N*-(2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylpropionamide 257



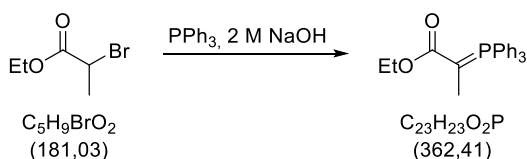
Zu einer Lösung aus (+)-Pseudoephedrin (7.0 g, 42.33 mmol) und Triethylamin (7.1 mL, 50.80 mmol) in Dichlormethan (85 mL) wird unter Wasserbadkühlung (20 °C) langsam Propionylanhydrid (5.8 mL, 45.29 mmol) addiert. Die Reaktion wird für 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch die Zugabe von Wasser (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit halbgesättigter Natriumhydrogenlösung (2 × 20 mL) und verdünnter Salzsäure (1 M, 2 × 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der resultierte Feststoff wird aus Toluol umkristallisiert und Amid **257** wird erhalten (8.95 g, 40.21 mmol, 95%).

Schmelzpunkt: 114°C;

¹H NMR (3:1 Rotamerenverhältnis, Sternchen an den Signalen des geringes Rotamer, 400 MHz, C₆D₆) δ 6.95-7.45 (m, 5H), 4.83 (br, 1H), 4.51 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 4.1 (m, 1H), 3.68* (m, 1H), 2.77* (s, 3H), 2.40* (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.22* (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 0.9-1.1 (m, 6H), 0.53* (d, 3H, *J* = 6.7 Hz);

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷²

⁷² A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.

Wittig-Reagenz 259

Eine Lösung aus Triphenylphosphin (65.5 g, 0.25 mol) und Ethyl-2-brompropionat (45 g, 0.25 mol) in Toluol (125 mL) wird 20 Stunden lang bei 70 °C gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit warmen Wasser (ca. 50 °C) versetzt, wobei sich der ausgefallene Niederschlag wieder auflöst. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (2 x 100 mL) extrahiert. Danach wird zu der wässrigen Phase unter stetigem Rühren sukzessiv Natriumhydroxid gegeben. Hierbei bildet sich eine gelbliche Trübung und Ylid **259** fällt aus. Bis zur vollständigen Fällung von Ylid **259** wird weiterhin Natriumhydroxid zu gesetzt. Im Anschluss wird Ylid **259** mit Wasser (2 x 200 mL) gewaschen. Der Niederschlag wird abfiltriert und 12 Stunden im Vakuum getrocknet. Wittig-Ylid **259** (50 g, 0.14 mol, 55%) wird als gelber Feststoff erhalten.⁷³

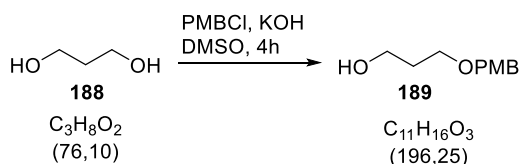
Schmelzpunkt: 159 °C

⁷³ H.-J. Bestmann, H. Hartung, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1198–1207.

6.4 Synthese der Fragmente

6.4.1 Fragment 151

3-(4-Methoxyphenylmehyloxy)-1-propanol (**189**)

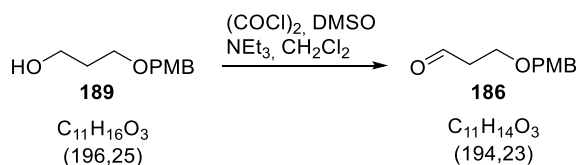


Zu einer Lösung aus 1,3-Propandiol (8.8 mL, 121.4 mmol, 2 eq) in Dimethylsulfoxid (40 mL) wird bei 0 °C portionsweise Kaliumhydroxid (6.81g, 121.4 mmol) gegeben. Die Lösung wird so lange gerührt bis die getrübbte Lösung wieder farblos wird und danach wird para-Methoxybenzylchlorid (PMBCl, 8.2 mL, 60.8 mmol) zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 4 Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz des PMBCl wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit Diethylether (60 mL) verdünnt. Die Reaktion wird vorsichtig verdünnter Salzsäure (5 M, 24 mL) beendet. Anschließend wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt, die Phase getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt um den einfach geschützten Alkohol **189** als gelbes Öl (10.8 g, 54.6 mmol, 90%) zu erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.28 (br. s, 1H), 1.86 (quint, $J = 5.8$ Hz, 2 H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁴

⁷⁴ M. Kretschmer, D. Menche, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 382–385

3-(*p*-Methoxybenzyloxy)propanal (**186**)

Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (3.3 mL, mmol) in Dichlormethan (50 mL) wird bei -78 °C Dimethylsulfoxid (5.4 mL, mmol) zu getropft. Nach 30 Minuten wird Alkohol **187** (5 g, gelöst in 5 mL Dichlormethan) zugegeben und die Lösung wird weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend auf -45 °C erwärmt und für weitere 60 Minuten gerührt. Danach wird langsam Triethylamin (15.6 mL) zu getropft. Nach Zugabe wird die Lösung weitere 30 Minuten gerührt, mit einem Gemisch aus Wasser und Dichlormethan (1:1, je 100 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Celite filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt um Aldehyd **186** als leicht gelbliches Öl (4.7 g, 24.2 mmol, 95%) zu erhalten.

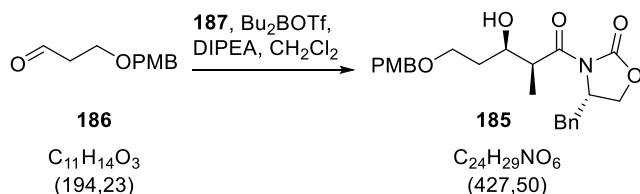
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.74-9.78 (1H, m), 7.19-7.33 (4H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.44 (2H, s), 3.73-3.80 (3H, m), 2.62-2.69 (2H, m);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 201.0, 159.2, 129.9, 129.2, 113.8, 72.8, 63.5, 55.2, 43.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁵

⁷⁵ Y. Hayashi, H. Yamaguchi, M. Toyoshima, K. Okado, T. Toyo, M. Shoji, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10150 – 10159.

(4S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylpentanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one (**185**):



Di-*n*-butylborontriflat (1 M in Dichlormethan, 29.5 mL, 29.5 mmol) wird bei 0 °C zu einer Lösung des (*S*)-Propionyloxazolidino (**187**) (6.3 g, 27 mmol) in Dichlormethan (60 mL) gegeben, anschließend wird tropfenweise Diisopropylethylamin (5.5 mL, 31.9 mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung eine Stunde bei 0 °C gerührt wird, wird die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt und eine Lösung aus 3-(*p*-methoxybenzyloxy)propanal (**186**, 4.8 g, 24.6 mmol) in Dichlormethan (10 mL) tropfenweise addiert. Die resultierende gelbliche Lösung wird für 90 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend für 30 Minuten auf 0 °C erwärmt. Die Reaktion wird beendet, indem zuerst Phosphatpuffer (pH 7, 33 mL) zugegeben wird, gefolgt von Methanol (120 mL) und anschließend über 30 Minuten eine Wasserstoffperoxid/Methanol-Gemisch (MeOH/30% H₂O₂, 2:1, 100 mL). Nachdem das Reaktionsgemisch für 60 Minuten bei 0 °C kräftig gerührt wird, wird es unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzsäure (1 M, 100 mL), wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5%, 100 mL), gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Ethylacetat: 1.5:1) erhält man das Aldoladdukt **20** (9.5 g, 82%) als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20}$: +24.8 (*c* 7.5, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.16 (m, 7H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.66 (ddt, *J* = 10.0, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.25 – 4.08 (m, 3H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 – 3.56 (m, 2H), 3.41 (br s, 1H), 3.22 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J* = 13.4, 9.4 Hz, 2H), 1.93 – 1.66 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

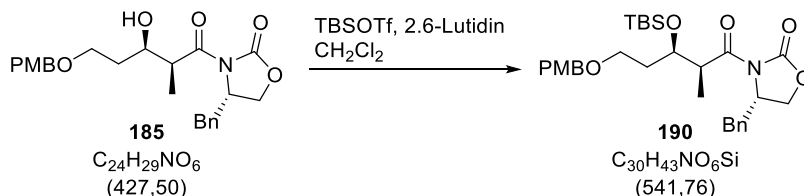
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 159.2, 153.0, 135.1, 130.1, 129.4, 129.3, 128.9, 127.3, 113.8, 72.8, 70.4, 68.0, 66.1, 55.2, 55.2, 42.6, 37.7, 33.7, 11.2;

HRMS (ESI): berechnet für $C_{24}H_{30}NO_6$ $[M+H]^+$: 428.2073, gefunden 428.2068.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁶

⁷⁶ L. C. Dias, L. G. de Oliveira, M. A. de Sousa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 265-268.

(4S)-4-Benzyl-3-[(2S,3R)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpentanoyl]oxazolidin-2-one (**190**)



Zu einer Lösung des Aldolprodukts **185** (6.00 g, 14.0 mmol) in Dichlormethan (80 mL) wird 2.6-Lutidin (3.0 mL, 25.2 mmol) addiert. Die Lösung wird auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und TBS-Triflat (3.6 mL, 15.4 mmol) wird über 30 Minuten tropfenweise zugegeben. Anschließend wird die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verdünnter Salzsäure (1 M, 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingeeengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 20:1) gereinigt um TBS-Ether **190** als farbloses Öl (7.2 g, 13.3 mmol, 95%) zu geben.

$[\alpha]_{589}^{20}$: +38.9 (*c* 1.8, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.17 (m, 7H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 2H), 4.10 (dt, *J* = 6.5, 5.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (dt, *J* = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 3.47 (dt, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 13.3, 9.6 Hz, 1H), 2.04 – 1.74 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H);

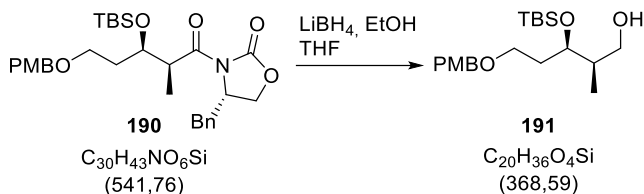
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 159.2, 153.0, 135.6, 130.8, 129.6, 129.4, 129.0, 127.4, 113.8, 72.8, 71.2, 66.1, 66.0, 55.7, 55.4, 43.2, 37.9, 35.2, 26.0, 18.2, 13.8, -4.2, -4.6.

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 542.2938, gefunden: 542.2912.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁷

⁷⁷ J. Lin, X. Yue, P. Huang, D. Cui, F.-L. Qing, *Synthesis* **2010**, 267–275.

(2*R*,3*R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpentan-1-ol
(**191**)



Zu einer Lösung aus TBS-Ether **190** (6.8 g, 12.6 mmol) in Tetrahydrofuran (100 mL) wird bei 0 °C Ethanol (1.5 mL, 25.1 mmol) addiert, gefolgt von Lithiumborhydrid (4 M in Tetrahydrofuran, 3.2 mL). Die Reaktion wird langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, bevor sie durch die Zugabe von Wasser (50 mL) beendet wird. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, getrocknet über Natriumsulfat, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) um Alkohol **191** als farbloses Öl (4.1g, 11.2 mmol, 89%) zu erhalteng.

$[\alpha]_{589}^{20}$: +4.6 (*c* 1.00, CHCl_3);

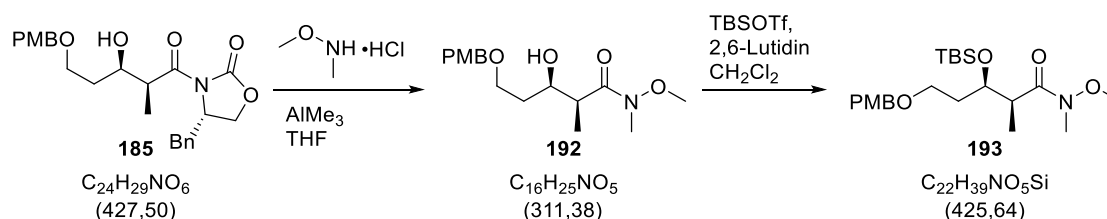
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 4.44 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 4.38 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.94 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (td, *J* = 10.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.51 (m, 3 H), 2.72 (dd, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 1.79 (m, 2H), 0.89 (s, 9 H), 0.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.05 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 130.0, 129.1, 113.9, 72.8, 72.7, 66.9, 65.8, 55.4, 40.1, 25.9, 18.1, 12.5, -4.4, -4.6;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.2461, gefunden: 369.2461.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁸

⁷⁸ J. Lin, X. Yue, P. Huang, D. Cui, F.-L. Qing, *Synthesis* **2010**, 267–275.

Silylether **193**

Zu einer Suspension aus *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.84 g, 18.9 mmol) in Tetrahydrofuran (13.8 mL) wird bei 0 °C vorsichtig Trimethylaluminium (2.0 M in Heptan, 9.2 mL, 18.4 mmol) zugetropft. Die resultierende Lösung für 30 Minuten bei 0 °C und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung auf -20 °C gekühlt und Aldolprodukt **185** (2.02 g, 4.73 mmol, gelöst in 10 mL Tetrahydrofuran) wird zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 90 Minuten auf Raumtemperatur gerührt, bevor sie langsam zu einem kalten (0 °C) Gemisch aus Salzsäure (1 M, 30 mL) und Dichlormethan (30 mL) gegossen wird. Das Zweiphasengemisch wird für 90 Minuten bei 0 °C stark gerührt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2x 30 mL), gesättigter Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in wenig Diethylether aufgenommen und die gleiche Menge an *n*-Hexan wird zugegeben. Die resultierende Lösung wird über Nacht im Gefrierfach (-20 °C) gelagert, dabei kristallisiert das Evans-Auxiliar aus. Das Filtrat wird eingeeengt und das gewonnene Weinrebamid **192** direkt weiter eingesetzt.

Zu einer Lösung des Weinrebamids **192** in Dichlormethan (30 mL) wird bei -10 °C nacheinander 2,6-Lutidin (1.1 mL, 9.46 mmol) und TBS-Triflat (1.74 mL, 7.57 mmol) addiert. Die Reaktionslösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) die Reaktion beendet. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogensulfatlösung (1 M, 50 mL) und wässrige gesättigter Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) wird der Silylether **193** (1.63 g, 3.83 mmol, 81% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +1.0$ (c 2.0, CHCl₃)

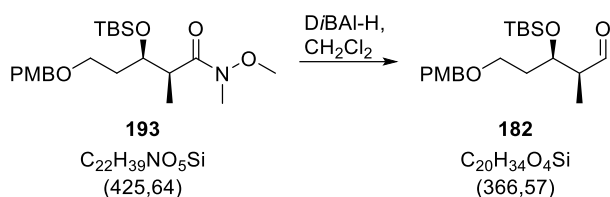
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.07 (m, 2H), 7.00 – 6.66 (m, 2H), 4.47 – 4.29 (m, 2H), 4.01 (dt, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 – 3.42 (m, 5H), 3.12 (s, 3H), 3.02 – 2.85 (m, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.4, 159.2, 130.7, 129.4, 113.8, 72.6, 71.4, 66.3, 61.3, 55.3, 41.3, 35.5, 26.0, 18.2, 14.6, -4.3, -4.4;

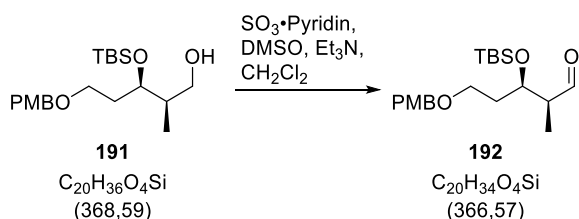
HRMS (ESI): berechnet für C₂₂H₃₉NO₅SiNa [M+Na]⁺: 448.2495, gefunden: 448.2496.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁹

⁷⁹ X. Shen, A. S. Wasmuth, J. Zhao, C. Zhu, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7438-7439.

Aldehyd **182** aus Silylether **193**

Zu einer Lösung aus Silylether **193** (1.10 g, 2.58 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 6 mL, 6.00 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird für weitere drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird Aceton (0.5 mL) zugegeben, um überschüssiges Diisobutylaluminiumhydrid umzusetzen. Die Reaktion wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durch die Zugaben von *n*-Hexan (40 mL) und wässrige gesättigte Rochelle-Salzlösung (40 mL) beendet. Das Reaktionsgemisch wird für 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, danach werden die Phasen getrennt. Die wässrige wird mit *tert*-Butylmethylether (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Diethylether, 20:1) wird Aldehyd **182** erhalten, welcher direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

Aldehyd **182** aus Alkohol **181**

Zu einer Lösung aus Alkohol **191** (2.6 g, 7.0 mmol) in Dichlormethan (50 mL) wird Dimethylsulfoxid (9 mL) addiert. Die Reaktionslösung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und Triethylamin (4.9 mL, 35.0 mmol) über zehn Minuten zugetropft. Anschließend wird Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (2.2 g, 14.0 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für drei Stunden gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen

Phasen werden nacheinander mit Salzsäure (1 M, 80 mL), Wasser (50 mL) und wässrige gesättigte Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Diethylether, 20:1) wird Aldehyd **192** erhalten, welcher direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

$R_f = 0.51$ (Petrolether/Ethylacetat, 5:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.41 – 7.12 (m, 2H), 7.06 – 6.73 (m, 2H), 4.43 (q, $J = 11.5$ Hz, 2H), 4.33 (ddd, $J = 7.3, 5.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 3H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 2H), 1.27 – 1.20 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (s, 12H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 4H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.3, 159.4, 130.5, 129.4, 113.9, 72.8, 69.5, 66.4, 55.4, 51.8, 34.7, 26.1, 25.9, 18.2, 8.0, -4.3, -4.4.

Ketenacetal **183**

Eine Lösung aus Diisopropylamin (7mL, 49.4 mmol) in THF (85 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird langsam *n*-Buthyllithium (2.5 M in Hexan, 19.8 mL, 49.4 mmol) zugetropft. Die Mischung wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor sie auf -78 °C gekühlt wird und Dimethylpropylenharnstoff (8 mL, 66.2 mmol) zugegeben wird. Dabei trübt sich die Lösung. Nach weiteren 30 Minuten bei -78 °C wird Crotonsäuremethylester (4.4 g, 43.8) zugetropft und in einem weiteren Abstand von 30 Minuten wird TBS-Chlorid (10g, 66.2 mmol), gelöst in THF (15 mL), langsam zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 Stunden gerührt. Danach wird zu dem Reaktionsgemisch Pentan (200 mL) zugegeben, wobei ein unlöslicher Feststoff ausfällt. Die Lösung wird in einen Schütteltrichter überführt und mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, über Celite filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird am Hochvakuum destilliert (Sdp: 54-58 °C/ 0.3 mbar). Es werden 8.2 g (38.1 mmol, 82%) TBS-Ketenacetal erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.53 (dt, J= 17.2, 10.4 Hz, 1H), 4.85 (dd, J= 17.1, 2.1 Hz, 1H), 4.60 (dd, J= 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J= 10.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 6H);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.8, 132.4, 106.7, 80.2, 54.8, 25.7, 18.1,-4.3.

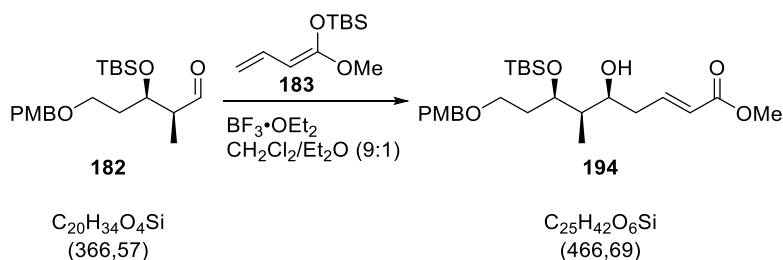
Für den TMS-Ketenacetal gilt die analoge Durchführung: Aus LDA (49.4 mmol, 1.1 equiv.), DMPU (66.2 mmol, 1.2 equiv.), Crotonsäuremethylester (43.8 mmol, 1.0 equiv.) und frisch destilliertem Trimethylsilylchlorid (8.4 mL, 66.2 mmol, 1.1 equiv.) werden 5.3 g (30.7 mmol, 70%) TMS-Ketenacetal erhalten (Sdp: 42-45 °C/ 0.3 mbar).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (dt, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 17.2, 2.1 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 0.22 (d, J = 3.4 Hz, 9H).

Die Daten stimmen mit der Literatur überein.^{80,81}

⁸⁰ S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637-5639.

⁸¹ L. Ratjen, P. Garcia-Garcia, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 754 -758.

VMAR-Produkt **194**

Zu einer Lösung des Aldehyds **182** (689 mg, 1.88 mmol) und des Ketenacetals **183** (806 mg, 3.76 mmol) in Dichlormethan/Diethylether (9:1, 20 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam BF_3 -Etherat (300 μL , 2.82 mmol) gegeben. Die Reaktion wird für 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und dann durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogenlösung (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird mit Dichlormethan (2x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 5:1) wird Hydroxyester **194** (544 mg, 1.17 mmol) erhalten.

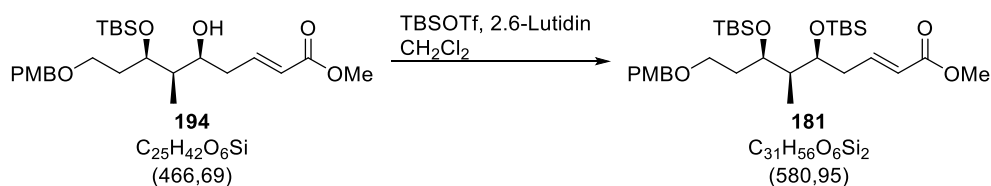
$R_f = 0.13$ (Petrolether/Ethylacetat, 5:1);

$[\alpha]_{589}^{20} = -11.7$ (c 2.0, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.97 (dt, $J = 15.6, 7.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.89 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49 – 3.33 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.53 – 2.19 (m, 2H), 1.82 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.64 – 1.41 (m, 1H), 0.97 – 0.78 (m, 12H), 0.08 (s, 6H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 159.3, 146.4, 130.4, 129.3, 123.0, 113.9, 74.5, 73.1, 72.8, 66.6, 55.4, 51.5, 40.7, 38.5, 34.6, 25.9, 18.1, 6.8, -3.8, -4.4;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.2829, gefunden: 467.2804.

Bis-Silylether **181**

Zu einer Lösung des Aldoladduktes **181** (1.26 g, 2.70 mmol) in Dichlormethan (24 mL) bei 0 °C werden nacheinander 2.6-Lutidin (940 µL, 9.10 mmol) und TBS-Triflat (1.24 mL, 5.40 mmol) getropft. Die Lösung wird für eine Stunde bei 0 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird anschließend durch die Zugabe von Methanol (1 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogenlösung (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit Dichlormethan extrahiert (2x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (1 M), Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (jeweils 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Trennung (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) wird **181** (1.41 g, 2.43 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

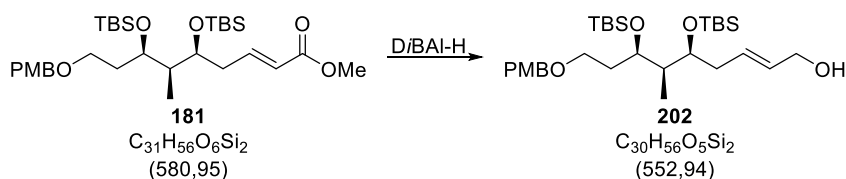
$R_f = 0.60$ (Petrolether/Ethylacetat, 5:1);

$[\alpha]_{589}^{20} = +6.1$ (c 1.5, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.16 (m, 2H), 6.94 (dt, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.92 – 5.71 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (td, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 2H), 2.43 (dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 2H), 1.79 (dt, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 2H), 1.67 – 1.51 (m, 1H), 0.88 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 21H), 0.10 – -0.11 (m, 12H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 159.2, 146.3, 130.7, 129.3, 123.0, 113.8, 72.7, 71.6, 70.4, 66.6, 55.3, 51.4, 42.1, 38.3, 34.8, 26.0, 26.0, 18.2, 18.2, 9.9, -3.9, -4.0, -4.3, -4.3;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{57}\text{O}_6\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 581.3694, gefunden: 581.3696.

Allylkohol **202**

Zu einer Lösung des Esters **181** (737 mg, 1.27 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Diisobutylaluminiumhydrid (5 mL, 5.00 mmol, 1.0 M in Dichlormethan) gegeben. Die Lösung wird für 3 h bei dieser Temperatur gerührt, mit 20 mL Diethylether verdünnt und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach der Zugabe von Wasser (0.2 mL) wird die Mischung stark gerührt bis ein weißes Gel entstanden ist. Zu diesem Gel werden Natronlauge (0.2 mL, 15%ig) und Wasser (0.5 mL) gegeben und die Suspension wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 15 Minuten wird Magnesiumsulfat addiert und für weitere 15 Minuten gerührt. Die Feststoffe werden durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 5:1) gereinigt. Man erhält **202** (687 mg, 1.24 mmol, 98%) als farbloses Öl.

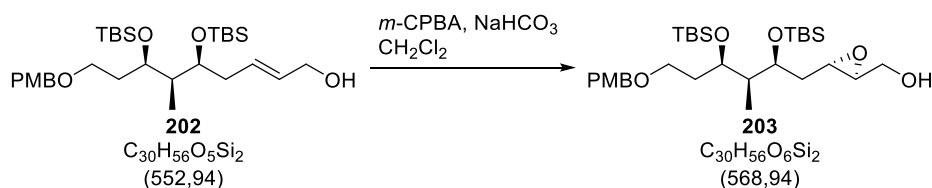
$R_f = 0.28$ (Petrolether/Ethylacetat, 5:1);

$[\alpha]_{589}^{20} = 10.7$ (c 1.1, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.10 (m, 2H), 7.02 – 6.63 (m, 2H), 5.62 (dd, $J = 4.8$, 3.3 Hz, 2H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 4.01 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 5H), 3.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.27 (dd, $J = 6.8$, 2.8 Hz, 2H), 1.80 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.61 (pd, $J = 12.1$, 6.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 1H), 0.92 – 0.82 (m, 21H), 0.07 – -0.01 (m, 12H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 131.6, 130.7, 129.4, 129.3, 113.9, 72.6, 72.2, 70.4, 66.6, 63.9, 55.4, 41.3, 38.3, 34.7, 26.1, 26.1, 18.3, 18.3, 9.72, -3.7, -4.0, -4.2, -4.3;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 575.3564, gefunden 575.3563.

Epoxid **203**

Zu einer Lösung des Allylalkohols **202** (602 mg, 1.08 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wird bei 0 °C Natriumhydrogencarbonat (215 mg, 2.50 mmol) gegeben. Nach der Zugabe von *meta*-Chlorperbenzoesäure (70%, 430 mg, 1.74 mmol) wird die Suspension für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Natronlauge (2 M), Wasser und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (je 10 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösemittel unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) gereinigt. Es wird das Epoxid **203** (580 mg, 1.02 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

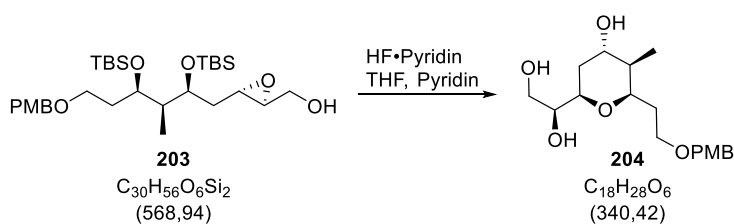
$R_f = 0.22$ (Petrolether/Ethylacetat, 5:1);

$[\alpha]_{589}^{20} = -11.7$ (c 2.0, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.10 (m, 2H), 6.97 – 6.62 (m, 2H), 4.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.89 (ddd, *J* = 12.5, 7.7, 3.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 – 3.40 (m, 4H), 2.96 (td, *J* = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 2.82 (td, *J* = 4.0, 2.3 Hz, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.93 – 1.61 (m, 5H), 0.98 – 0.75 (m, 21H), 0.18 – -0.08 (m, 12H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 130.4, 129.6, 114.0, 72.8, 71.2, 70.0, 66.7, 62.1, 58.9, 55.4, 53.5, 42.6, 37.1, 35.1, 26.1, 26.1, 18.3, 18.2, 10.0, -3.9, -4.1, -4.2, -4.3;

HRMS (ESI): berechnet für C₃₀H₅₇O₆Si₂ [M+Na]⁺: 569.3694, gefunden 569.3702.

Triol **204**

Zu einer Lösung des Epoxids **203** (220 mg, 0.387 mmol) in THF (20 mL) und Pyridin (20 mL) wird bei 0 °C vorsichtig HF·Pyridin (13.5 mL) getropft. Die Lösung wird für 24 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird bei 0 °C mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) beendet. Diese Mischung wird in Ethylacetat (50 mL) und Phosphat-Puffer (pH 7, 50 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Dichlormethan, 16:1) erhält man Triol **204** (126 mg, 0.371 mmol 96%) als farbloses Öl.

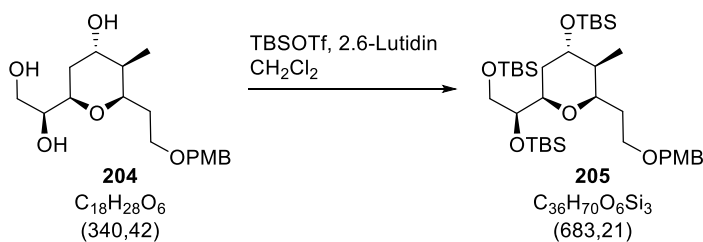
$R_f = 0.13$ (Ethylacetat);

$[\alpha]_{589}^{20} = +28.6$ (c 3.3, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.12 (m, 2H), 6.93 – 6.72 (m, 2H), 4.41 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.92 – 3.73 (m, 5H), 3.71 – 3.35 (m, 9H), 1.84 – 1.39 (m, 5H), 0.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 130.3, 129.6, 113.9, 74.1, 73.1, 72.7, 71.1, 70.2, 67.0, 63.5, 55.4, 38.3, 32.9, 29.9, 11.0;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 363.1784, gefunden 363.1781.

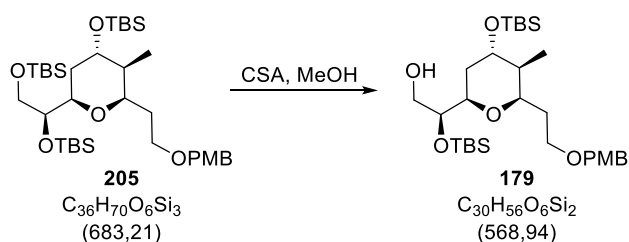
TBS-Ether **205**

Zu einer Lösung des Tetrahydropyran-Triols **204** (46 mg, 0.135 mmol) in Dichlormethan (1.5 mL) werden bei 0 °C nacheinander 2,6-Lutidin (94 µL, 0.810 mmol) und TBS-Triflat (140 µL, 0.608 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Stunden gerührt, bevor die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 mL) beendet wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit 1M wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (3x 5 mL) und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc 40:1) wird der TBS-Ether **205** (79 mg, 0.116 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.89$ (Petrolether/Ethylacetat, 6:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (ddd, $J = 11.6, 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 4H), 1.85 – 1.73 (m, 1H), 1.66 (ddd, $J = 13.9, 11.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.49 – 1.32 (m, 2H), 0.95 – 0.77 (m, 30H), 0.11 – -0.01 (m, 18H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 131.0, 129.3, 113.9, 76.0, 72.8, 72.6, 71.3, 71.1, 67.9, 65.0, 55.4, 39.4, 33.4, 29.0, 26.2, 26.1, 26.0, 18.5, 18.3, 18.2, 11.2, -4.2, -4.4, -4.7, -4.8, -5.2, -5.2;

Alkohol **179**

Zu einer Lösung aus TBS-Ether **205** (30 mg, 43.9 μmol) in Dichlormethan (0.5 mL) und Methanol [0.5 mL] wird bei 0 °C Camphersulfonsäure (10.2 mg, 43.9 μmol) in einer Portion gegeben. Nach zwei Stunden wird die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 4:1) wird der Alkohol **179** (19 mg, 33.8 μmol , 77%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.78$ (Petrolether/Ethylacetat, 2:1);

$[\alpha]_{589}^{20}$: +21.5 (*c* 0.85, CHCl_3)

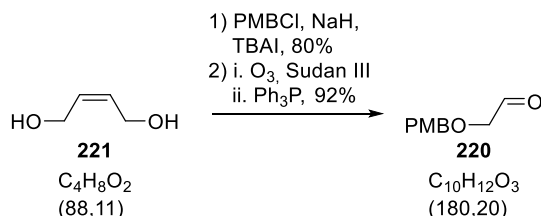
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.97 (dt, $J = 15.6, 7.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.89 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49 – 3.33 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.53 – 2.19 (m, 2H), 1.82 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.64 – 1.41 (m, 1H), 0.97 – 0.78 (m, 12H), 0.08 (s, 6H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 130.8, 129.4, 113.9, 75.6, 74.5, 72.8, 72.0, 70.9, 67.6, 65.8, 55.4, 39.4, 33.4, 31.6, 26.0, 25.9, 18.2, 18.1, 11.2, -4.2, -4.4, -4.7, -4.8;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{57}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 569.3694, gefunden 569.3677.

6.4.2 Fragment 171

Aldehyd 220



Natriumhydrid (1.84 g, 46.0 mmol, 60% wt in Mineralöl) wird mit Hexan gewaschen und am Vakuum getrocknet. Dimethylformid (30 mL) wird zugegeben und zu der Suspension wird vorsichtig eine Lösung aus *cis*-2-Buten-1,4-diol (1.75 g, 20 mmol) in Dimethylformid (10 mL) addiert. Die bräunliche Lösung wird auf 60 °C erwärmt, nach zwei Stunden wird Tetrabutylammoniumiodid (370 mg, 1.00 mmol) und *para*-Methoxybenzylchlorid (4.20 g, 46.0 mmol) vorsichtig zugegeben. Die Reaktion wird 16 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktion auf Raumtemperatur gekühlt und mit Diethylether (50 mL) und Wasser 150 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit Diethylether (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2x 50 mL) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter mindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/ Ethylacetat, 6:1) wird der Bis-PMB-Ether als farbloses Öl (5.25 g, 16 mmol, 80%) erhalten.

$R_f = 0.13$ (Petrolether/Ethylacetat, 6:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 4 H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 4 H), 5.77 (m, 2 H), 4.42 (s, 4 H), 4.04 (d, $J = 3.7$ Hz, 4 H), 3.80 (s, 6 H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.24, 130.27, 129.50, 129.34, 113.80, 71.86, 65.46, 55.24;

HRMS(ESI): berechnet für $C_{20}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 351.1572, gefunden: 351.1584.

Durch eine Lösung aus gewonnenen Alkens (4.54 g, 13.82 mmol) und einer katalytischen Menge von Sudan III in Dichlormethan (150 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Ozon geleitet, solange bis die blaßrosa Lösung sich entfärbt. Anschließend wird Sauerstoff durch die Lösung geleitet und Triphenylphosphin (7.2 g, gelöst in 60 mL Dichlormethan) wird langsam zugegeben. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und nach säulenchromatographischer Rückstand wird Aldehyd **220** (4.58 g, 12.71 mmol, 92%) erhalten.

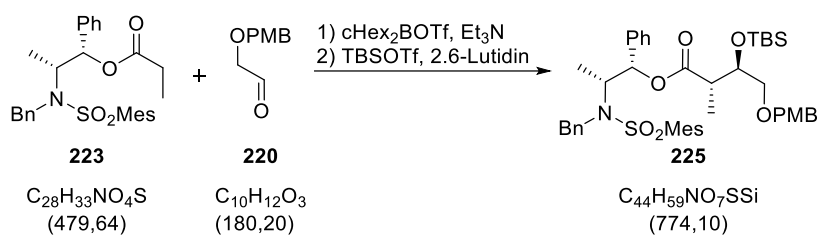
$R_f = 0.375$ (Petrolether/Ethylacetat, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.39 – 7.19 (m, 2H), 7.01 – 6.78 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 200.7, 159.7, 129.9, 129.0, 114.1, 75.1, 73.4, 55.4.

Die Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸²

⁸² A. B. Smith, III., R. J. Fox, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1477–1480.

Anti-Aldol-Produkt **225**

Zu einer Lösung aus dem Masamune-Esters **223** (4.16 g, 8.67 mmol) in Dichlormethan (45 mL) wird bei Raumtemperatur Triethylamin (3 mL, 21.68 mmol) zugetropft. Anschließend wird die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und Dicyclohexylbortriflat (17.4 mL, 17.4 mmol, 1M in Hexan) wird über 30 Minuten zugegeben. Nach drei Stunden wird Aldehyd **220** (2.34g, 13.0 mmol, gelöst in 5 mL Dichlormethan) zugetropft. Die Reaktion wird für 60 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor sie mit pH 7- Pufferlösung (35 mL), Methanol (170 mL) und wässriger Wasserstofflösung (18 mL) beendet wird. Das Reaktionsgemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur stark gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan (50 mL) und Wasser (25 mL) verdünnt. Danach werden die Phasen getrennt und die wässrige wird Dichlormethan (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert und am Hochvakuum für zwei Stunden getrocknet.

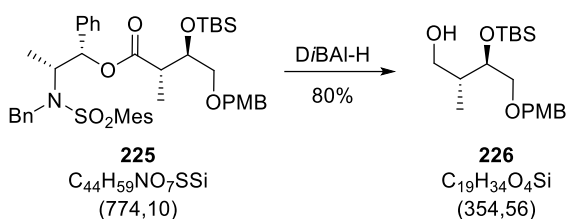
Das Rohprodukt wird in Dichlormethan (25 mL) aufgenommen. Zu dieser Lösung werden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander 2,6-Lutidin (2.0 mL, 17.34 mmol) und TBS-Triflat (4.0 mL, 17.34 mmol) gegeben. Nach drei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung (25 mL) beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan (50 mL) und Wasser (20 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird mit Dichlormethan (4x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung (je 50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereingt und der TBS-Ether **225** (5.63 g, 7.28 mmol, 84% über 2 Stufen) wird erhalten.

$R_f = 0.75$ (Petrolether/Ethylacetat, 4 :1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.06 (m, 10H), 6.93 – 6.70 (m, 6H), 5.71 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 121.7, 16.5 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 4.18 – 3.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (dd, *J* = 5.4, 1.4 Hz, 2H), 2.73 – 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 12H), 0.05 (d, *J* = 1.1 Hz, 6H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 159.3, 142.6, 140.5, 138.8, 138.6, 133.4, 132.3, 130.3, 129.5, 129.3, 128.5, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.3, 126.4, 113.8, 78.2, 73.1, 72.7, 71.7, 56.4, 55.4, 48.3, 44.3, 26.0, 25.9, 25.8, 25.8, 23.0, 21.0, 18.3, 14.3, 12.0, -4.4, -4.8;

HRMS (ESI): berechnet für C₄₄H₅₉NO₇SiSNa [M+Na]⁺: 796.3679, gefunden: 796.3677.

Alkohol **226**

Zu einer Lösung des Esters **225** (1.0 g, 1.29 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wird bei -78 °C Diisobutylaluminiumhydrid (3 mL, 3 mmol, 1 M in Dichlormethan) addiert. Nach 3 Stunden wird die Reaktion mit Diethylether (60 mL) verdünnt und durch die Zugabe von gesättigter Rochelles Salzlösung (30 mL) beendet. Das Reaktionsgemisch wird solange stark gerührt bis sich deutlich ein Zweiphasensystem bildet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird mit Diethylether (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Diethylether, 4:1) wird Alkohol **226** (365 mg, 1.03 mmol, 80%) erhalten.

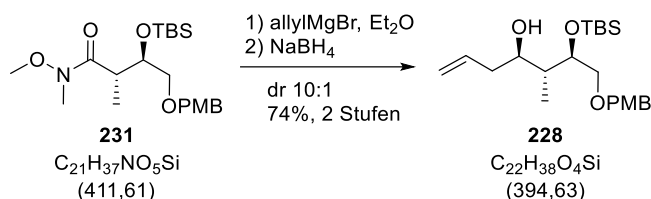
$R_f = 0.675$ (Petrolether/Ethylacetat, 2:1);

$[\alpha]_{589}^{20} +8.5$ (c 1.0, $CHCl_3$);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.15 (m, 2H), 6.93 – 6.77 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.97 – 3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (dd, $J = 11.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.63 – 3.32 (m, 2H), 2.98 (br s, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3, 130.0, 129., 113.8, 75.6, 73.1, 72.6, 64.8, 55.3, 38.0, 25.9, 18.1, 14.3, -4.3, -5.0.

HRMS(ESI): berechnet für $C_{19}H_{34}O_4SiNa$ $[M+Na]^+$: 377.2124, gefunden: 377.2122.

Homoallylalkohol **228**

Zu einer Lösung des Weinrebamids **231** (110 mg, 0.267 mmol) in Tetrahydrofuran (1.4 mL) wird bei 0 °C Allylmagnesiumbromidlösung (0.32 mL, 0.32 mmol, 1 M in Diethylether) über zwei Minuten zugetropft. Nach 50 Minuten wird die Reaktion beendet, indem gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (1 mL) zugegeben wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten Phasen werden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, über Celite filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Das gewonnene Keton wird direkt weiter umgesetzt.

Eine Lösung des Ketons in Methanol (1.4 mL) wird auf -50 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird Natriumborhydrid (60 mg, 1.60 mmol) gegeben. Die Reaktion wird für 16 Stunden bei -50 °C gerührt, bevor sie durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (1 mL) beendet wird. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit Dichlormethan (10 mL) und Wasser (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, über Celite gefiltert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Mit Hilfe einer ¹H-NMR-Aufnahme des Rohprodukts konnte das Diastereomerenverhältnis auf 10:1 bestimmt werden. Alkohol **228** (78 mg, 0.198 mmol, 74% über 2 Stufen) wird nach Säulenchromatographie gewonnen.

$R_f = 0.52$ (Petrolether/Ethylacetat, 4:1);

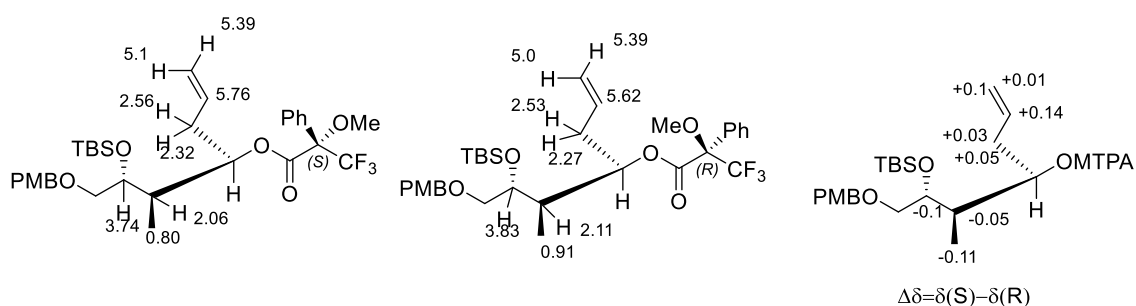
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (dt, $J = 4.9, 2.7$ Hz, 2H), 6.94 – 6.75 (m, 2H), 6.03 – 5.81 (m, 1H), 5.20 – 5.01 (m, 2H), 4.51 – 4.31 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 10.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.46 (ddd, $J = 14.9, 9.7, 5.6$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 3.6$ Hz,

1H), 2.46 – 2.28 (m, 1H), 2.14 (dt, $J = 14.5, 7.9$ Hz, 1H), 1.80 (pd, $J = 7.1, 4.6$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 12H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H);

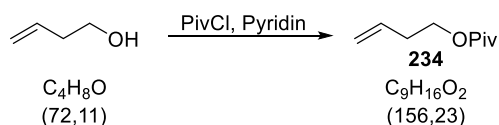
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 135.7, 130.1, 129.5, 117.2, 113.9, 73.6, 73.2, 72.8, 72.6, 55.4, 42.7, 39.4, 26.0, 26.0, 18.2, 12.7, -4.3, -4.8;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 417.2437, gefunden: 417.2433.

Bestimmung der absoluten Konfiguration des Homoallylalkohols 228 mit Hilfe der Mosher-Ester:



Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurden die *S*- und *R*- Mosherester hergestellt. Der Unterschied der chemischen Verschiebung im ^1H -NMR-Spektrum stimmt mit der *R*-Konfiguration des Stereozentrums überein.

Alken **234**

Zu einer Lösung aus 1-Buten-4-ol (4.0 mL, 47.0 mmol) in Pyridin (20 mL) wird bei 0 °C 4-(Dimethylamino)-pyridin (575 mg, 4.7 mmol) und Pivalinsäurechlorid (6.3 mL, 51 mmol) addiert. Nachdem die Reaktion für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird, wird sie durch die Zugabe von Wasser (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige mit Diethylether (2x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (je 20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach saulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Diethylether, 20:1) wird Alken **234** (4.14 g, 26.3 mmol, 56%) erhalten.

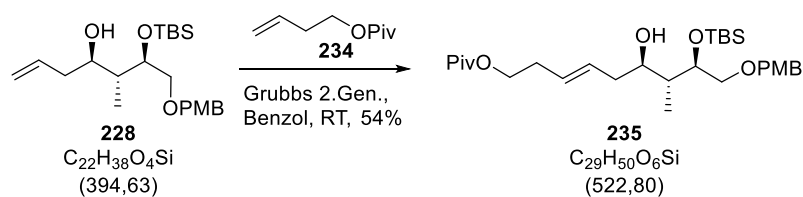
$R_f = 0.5$ (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.8$ Hz, 1H), 5.16 – 4.99 (m, 2H), 4.11 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.38 (qt, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 2H), 1.19 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 134.3, 117.2, 63.4, 38.9, 33.3, 27.3.

Die Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸³

⁸³ J. Ćiraković, T. G. Driver, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9370–9371.

Metathese-Produkt **235**

Zu einer Lösung des Allylalkohols **228** (57.3 mg, 145 μ mol) und Alken **234** (45.4 mg, 0.290 μ mol) in Benzol (1 mL) wird bei Raumtemperatur Grubbs-Katalysator zweiter Generation (6.15 mg, 7.25 μ mol) in einer Portion gegeben. Die Reaktion wird für 24 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alken **235** (41 mg, 78.3 μ mol, 54%) erhalten.

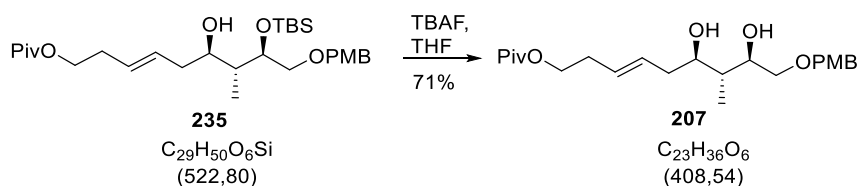
R_f = 0.37 (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)

$[\alpha]_{589}^{20}$: 1.4 (c 0.8, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 5.69 – 5.40 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 – 3.30 (m, 3H), 3.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.45 – 2.23 (m, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.93 – 0.79 (m, 12H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.7, 159.4, 130.1, 129.9, 129.5, 128.3, 113.9, 73.7, 73.2, 73.0, 72.7, 63.9, 55.4, 42.7, 38.9, 38.2, 32.3, 27.4, 26.0, 18.3, 12.7, -4.3, -4.8;

HRMS (ESI): berechnet für C₂₉H₅₀O₆SiNa [M+Na]⁺: 545.3274, gefunden: 545.3272.

Diol **207**

Zu einer Lösung des TBS-Ethers **235** (46 mg, 88.4 μmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) wird bei 0 °C Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 350 μL , 350 μmol) zu getropft. Die Lösung wird für zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (1 mL) beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (5 mL) und Wasser (5 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit Ethylacetat (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) und Diol **207** (25.6 mg, 62.8 μmol , 71%).

$R_f = 0.17$ (Petrolether/Ethylacetat, 2:1)

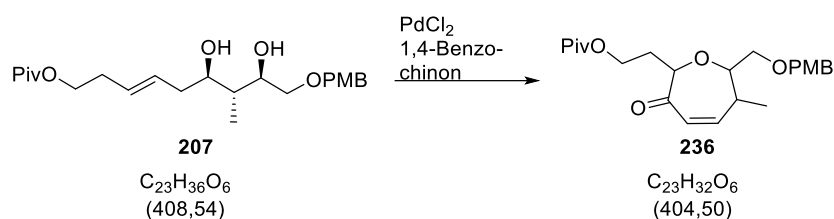
$[\alpha]_{589}^{20}$: -2.0 (c 0.8, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.15 (m, 2H), 6.96 – 6.76 (m, 2H), 5.67 – 5.38 (m, 2H), 4.49 (q, $J = 11.5$ Hz, 2H), 4.08 (qt, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 4H), 3.70 – 3.54 (m, 2H), 3.42 (ddd, $J = 9.5, 7.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.37 (dt, $J = 18.6, 6.3$ Hz, 3H), 2.09 (td, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 159.5, 130.0, 129.6, 129.3, 129.2, 114.0, 74.7, 74.4, 73.2, 72.5, 63.9, 55.4, 40.7, 38.9, 37.8, 32.4, 27.3, 12.4;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 431.2410, gefunden: 431.2407.

Keton 236

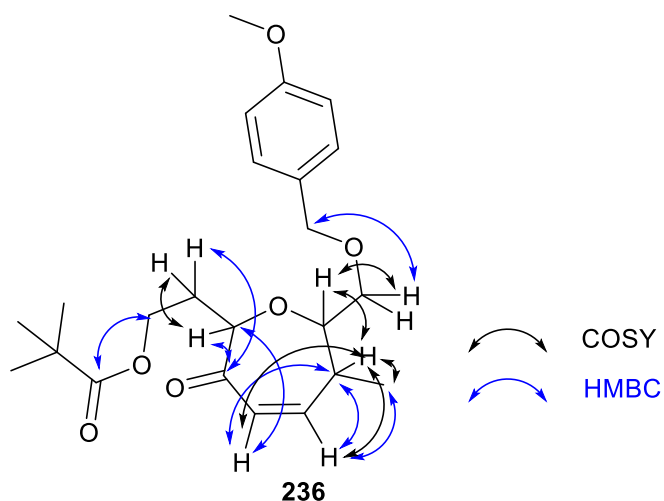


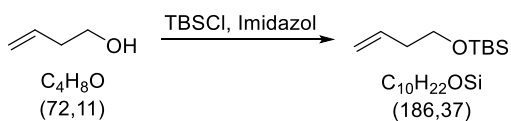
Zu einer Lösung aus Palladiumdichlorid (11.3 mg, 63.4 μmol) und Benzochinon (10.3 mg, 95.1 μmol) in Dimethylformamid (0.5 mL) wird eine Lösung aus Diol **207** (26 mg, 63.4 μmol) in Dimethylformamid (0.5 mL) addiert. Die Reaktionslösung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Petrolether (10 mL) verdünnt und mit Wasser (3x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Verbindung **236** (20.3 μmol , 32%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.81 (dd, $J = 9.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 9.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 3H), 4.26 – 4.09 (m, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.51 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.40 (dd, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 177.8, 159.8, 150.4, 131.1, 130.8, 129.5, 123.5, 114.1, 104.1, 80.3, 73.2, 70.6, 64.0, 54.8, 38.8, 30.7, 27.4, 25.2, 17.4;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 427.2097, gefunden: 427.2090.



Alken **237**

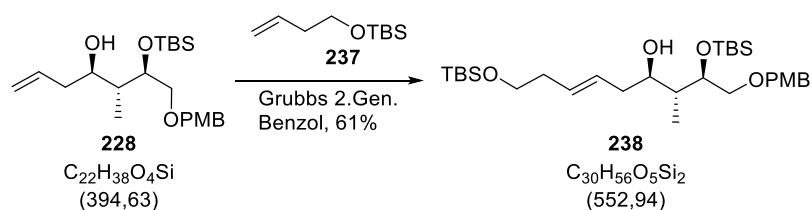
Zu einer Lösung aus TBS-Chlorid (5.29 mL, 30.51 mmol) und Imidazol (2.077g, 30.51mmol) in Dichlormethan (30mL) wird 3-Buten-1-ol (2.41 mL, 27.74 mmol) addiert. Die Reaktionslösung wird für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Diethylether (30 mL) und Wasser (30mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit Diethylether (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, verdünnter Salzsäure und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (je 30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Alken **237** (4.98g, 96%) wird ohne weitere Reinigungsschritte eingesetzt werden.

$R_f = 0.89$ (Petrolether/Ethylacetat, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.82 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.9$ Hz, 1H), 5.11 –4.99 (m, 2H), 3.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.28 (qt, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Die Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁴

⁸⁴ O. Hartmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3064–3067.

Metathese-Produkt **238**

Zu einer Lösung des Allylalkohols **228** (57.3 mg, 145 μmol) und Alken **237** (45.4 mg, 0.290 μmol) in Benzol (1 mL) wird bei Raumtemperatur Grubbs-Katalysator zweiter Generation (6.15 mg, 7.25 μmol) in einer Portion gegeben. Die Reaktion wird für 24 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alken **238** (41 mg, 78.3 μmol , 61%) erhalten.

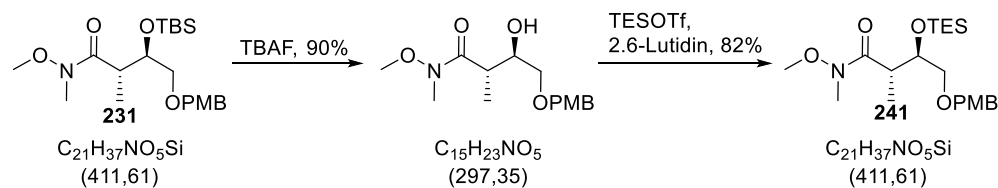
$R_f = 0.54$ (Petrolether/Ethylacetat, 5:1)

$[\alpha]_{589}^{20}$: +2.0 (c 1.2, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.16 (m, 2H), 6.98 – 6.75 (m, 2H), 5.75 – 5.37 (m, 2H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 – 3.47 (m, 4H), 3.38 (ddd, $J = 9.7, 5.4, 1.9$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.39 – 2.15 (m, 3H), 2.15 – 1.97 (m, 1H), 1.92 – 1.66 (m, 1H), 0.95 – 0.78 (m, 21H), 0.32 – -0.18 (m, 12H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 130.2, 129.8, 129.5, 128.9, 113.9, 73.6, 73.1, 72.8, 72.7, 63.3, 55.4, 42.7, 38.3, 36.6, 26.1, 26.0, 18.5, 18.3, 12.5, -4.2, -4.8, -5.1;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 575.3564, gefunden: 575.3567.

Weinrebamid **241**

Zu einer Lösung des TBS-Ethers **235** (46 mg, 88.4 μmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) wird bei 0 °C Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 350 μL , 350 μmol) zu getropft. Die Lösung wird für zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (1 mL) beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (5 mL) und Wasser (5 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit Ethylacetat (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) und Diol **207** (25.6 mg, 62.8 μmol , 71%).

$R_f = 0.18$ (Petrolether/Ethylacetat, 1:1)

$[\alpha]_{589}^{20}$: +24.0 (c 0.8, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.15 (m, 2H), 6.93 – 6.77 (m, 2H), 4.62 – 4.37 (m, 2H), 3.94 – 3.74 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.58 – 3.43 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 159.4, 130.3, 129.5, 113.9, 73.2, 73.1, 72.4, 61.7, 55.4, 36.6, 32.0, 14.8;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 320.1474, gefunden: 320.1473.

Zu einer Lösung des Alkohols **243** (75 mg, 0.136 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wird bei 0 °C nacheinander 2,6-Lutidin (48 μL , 0.408 mmol) und TBS-Triflat (63 μL , 0.272 mmol) addiert. Die Reaktionslösung wird für drei Stunden gerührt, bevor die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (1 mL) beendet wird. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan und Wasser (je 5 mL) aufgenommen und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit

Dichlormethan (2x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (1 M) und Natriumchloridlösung (je 5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 50:1) wird Silylether **244** (60 mg, 0.112 mmol, 82%) direkt weiter eingesetzt.

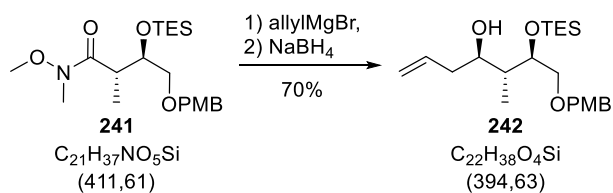
$R_f = 0.32$ (Petrolether/Ethylacetat, 4:1)

$[\alpha]_{589}^{20}$: +19.3 (c 0.7, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H), 6.98 – 6.81 (m, 2H), 4.49 (dd, $J = 44.8, 11.7$ Hz, 2H), 4.07 (ddd, $J = 8.7, 4.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (ddd, $J = 14.9, 10.3, 3.7$ Hz, 2H), 3.35 – 3.23 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 – 0.87 (m, 9H), 0.71 – 0.37 (m, 6H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 159.2, 130.7, 129.4, 113.8, 73.6, 73.2, 72.5, 61.5, 55.4, 39.5, 32.1, 13.6, 7.0, 5.0.

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 434.2339, gefunden: 434.2343.

Homoallylkohol **242**

Zu einer Lösung des Amid **241** (183 mg, 0.445 mmol) in Tetrahydrofuran (4 mL) wird bei 0 °C Allylmagnesiumbromidlösung (0.54 mL, 0.540 mmol, 1 M in Diethylether) über 2 Minuten zu getropft. Nach 30 Minuten wird die Reaktion beendet, indem gesättigte Ammoniumchloridlösung (4 mL) zugegeben wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird mit Dichlormethan (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten Phasen werden gesättigter Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, über Celite filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das gewonnene Keton wird direkt weiter umgesetzt.

Eine Lösung des Ketons in Methanol (4 mL) wird auf -50 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird Natriumborhydrid (102 mg, 2.67 mmol) gegeben. Die Reaktion wird für 16 Stunden bei -50 °C gerührt, bevor sie durch die Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung (5 mL) beendet wird. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit Dichlormethan (20 mL) und Wasser (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, über Celite gefiltert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Mit Hilfe einer ¹H-NMR- Aufnahme des Rohprodukts konnte das Diastereomerenverhältnis auf 10:1 bestimmt werden. Alkohol **242** (123 mg, 0.311 mmol, 70%) wird nach Säulenchromatographie gewonnen.

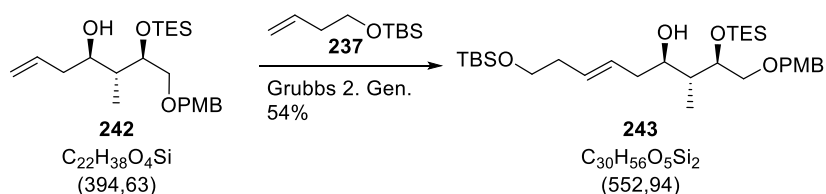
R_f = 0.18 (Petrolether/Ethylacetat, 10:1)

[α]₅₈₉²⁰: +1.6 (c 0.96, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.16 (m, 2H), 6.96 – 6.78 (m, 2H), 6.01 – 5.82 (m, 1H), 5.20 – 5.02 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.05 – 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 – 3.56 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 9.7, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.35 (ddtd, J = 14.1, 4.9, 3.1, 1.4 Hz, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 1H), 0.99 – 0.90 (m, 9H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.59 (ddd, J = 10.0, 9.2, 4.6 Hz, 6H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 135.8, 130.1, 129.6, 117.1, 113.9, 74.0, 73.2, 73.1, 72.7, 55.4, 42.6, 39.4, 12.7, 7.0, 5.1.

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 417.2437, gefunden: 417.2438.

Alkohol **243**

Zu einer Lösung des Allylalkohols **228** (114.6 mg, 290 μmol) und Alken **237** (541 mg, 2.90 mmol) in Benzol (3 mL) wird bei Raumtemperatur Grubbs-Katalysator zweiter Generation (12.3 mg, 14.5 μmol) in einer Portion gegeben. Die Reaktion wird für 24 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) wird Alken **238** (82 mg, 156.6 μmol , 54%) erhalten.

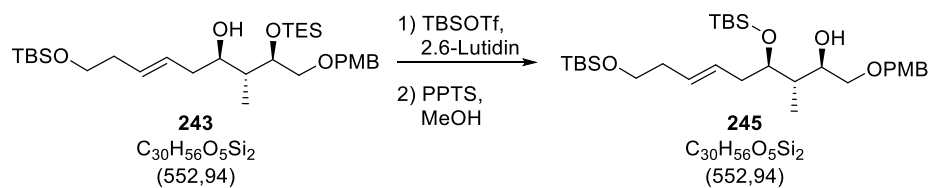
$R_f = 0.2$ (Petrolether/Ethylacetat 2:1)

$[\alpha]_{589}^{20} +3.3$ (c 0.7, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.10 (m, 2H), 6.98 – 6.72 (m, 2H), 5.66 – 5.35 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.10 – 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 – 3.45 (m, 4H), 3.38 (ddd, $J = 9.7, 5.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.44 – 2.17 (m, 3H), 2.17 – 1.99 (m, 1H), 1.86 – 1.70 (m, 1H), 1.03 – 0.79 (m, 21H), 0.59 (ddd, $J = 9.6, 8.2, 4.5$ Hz, 6H), 0.14 – -0.02 (m, 6H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 130.2, 129.6, 129.5, 128.9, 113.9, 73.8, 73.1, 72.8, 63.3, 55.4, 42.6, 38.2, 36.6, 26.1, 18.5, 12.5, 7.0, 5.1, -5.1;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 575.3564, gefunden: 575.3562.

Alkohol **245**

Zu einer Lösung des Alkohols **243** (75 mg, 0.136 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wird bei 0 °C nacheinander 2,6-Lutidin (48 μL , 0.408 mmol) und TBS-Triflat (63 μL , 0.272 mmol) addiert. Die Reaktionslösung wird für drei Stunden gerührt, bevor die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (1 mL) beendet wird. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan und Wasser (je 5 mL) aufgenommen und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (1 M) und Natriumchloridlösung (je 5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 50:1) wird Silylether **244** (74.7 mg, 0.112 mmol, 82%) direkt weiter eingesetzt.

Zu einer Lösung des Silylethers **244** (64.7 mg, 97.0 μmol) in Methanol (1 mL) und Dichlormethan (0.2 mL) wird bei 0°C PPTS zugeben. Die Reaktion wird für 60 Minuten bei 0 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie durch die Zugabe von Wasser (mL) beendet wird. Die Phasen werden getrennt, die wässrige wird mit Ethylacetat (3x mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 10:1) wird Alkohol **245** (36.5 mg, 66.0 μmol , 68%) erhalten.

$R_f = 0.54$ (Petrolether/Ethylacetat 5:1)

$[\alpha]_{589}^{20}$: (c, CHCl_3)

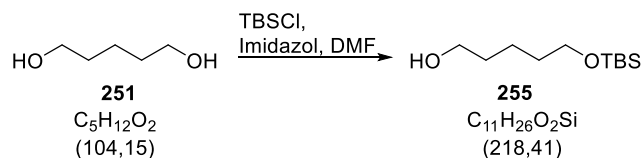
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.13 (m, 2H), 7.04 – 6.80 (m, 2H), 5.62 – 5.34 (m, 2H), 4.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.85 (dt, $J = 6.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (td, $J = 7.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 2H), 3.35 (dd, $J = 9.5, 7.6$ Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 2H), 2.12 (dt, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 0.92 – 0.85 (m, 18H), 0.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.08 – -0.01 (m, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 130.3, 129.5, 129.2, 128.8, 114.0, 74.3, 73.2, 72.7, 72.2, 63.4, 55.4, 41.1, 36.8, 36.6, 26.1, 26.0, 18.5, 18.2, 11.3, -4.1, -4.5, -5.1.

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 575.3564, gefunden: 575.3569.

6.4.3 Fragment 173

Alkohol 255



Zu einer Lösung aus Imidazol (5.3 g, 78.0 mmol) und 1,5-Pentandiol (38 mL, 366.0 mmol) in Dimethylformamid (130 mL) wird bei 0 °C tropfenweise eine Lösung aus TBS-Chlorid (5.5 g, 36.6 mmol) in Dimethylformamid (20 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einem Gemisch aus Diethylether/Eiswasser (500 mL, 1:1) verdünnt. Das Gemisch wird für 30 Minuten kräftig gerührt, bevor die Phasen getrennt werden und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert wird (4 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 9:1) und es werden 6.5 g (29.5 mmol, 81%) monogeschützter TBS-Ether erhalten.

$R_f = 0.25$ (Petrolether/Ethylacetat 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.94-3.26 (m, 4H), 1.64 – 1.48 (m, 5H), 1.45 – 1.33 (m, 2H).

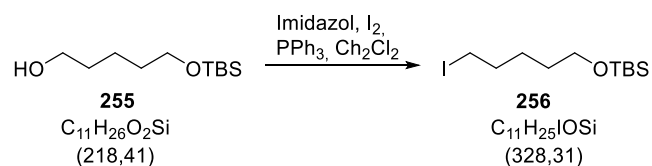
0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 63.3, 63.1, 32.6, 26.1, 25.8, 22.2, 18.5, -3.4 -5.1;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.1780; gefunden: 219.1782.

Die Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁵

⁸⁵ S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, W. Sattler, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15898–15901.

Iodid **256**

Imidazol (3.30 g, 49 mmol) und Iod (11.1 g, 43.7 mmol) werden nacheinander zu einer stark rührenden Lösung aus Triphenylphosphin (10.2 g, 38.9 mmol) in Dichlormethan (100 mL) gegeben. Eine Lösung aus Alkohol **255** (7.10 g, 32.5 mmol) in Dichlormethan (40 mL) wird langsam addiert und die Reaktion wird für 4 Stunden gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 10:1) gereinigt um Iodid **256** als gelbliches Öl (10.36 g, 97%) zu erhalten.

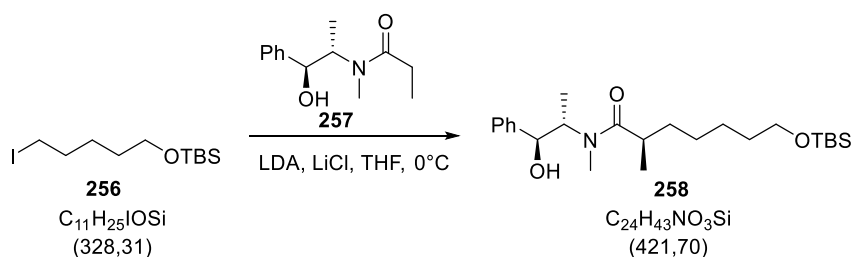
$R_f = 0.88$ (Petrolether/Ethylacetat 6:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.84 (quint, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.62-1.35 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 63.0, 33.5, 31.9, 27.1, 26.1, 18.5, 7.2, -5.1.

Die Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁶

⁸⁶ A. Fürstner, M. Bonnekessel, J.T. Blank, K. Radkowski, G. Seidel, F. Lacombe, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762–8783.

Alkylierungsprodukt **258**

Zu einer Suspension aus Lithiumchlorid (2.54 g, 59.9 mmol) und Diisopropylamin (3.16 mL, 22.5 mmol) in Tetrahydrofuran (12 mL) wird bei -78 °C langsam *n*-Butyllithium (21.0 mmol, 2.5 M in Hexan) addiert. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 10 Minuten wird die Lösung wieder auf -78 °C gekühlt und eine vorgekühlte (0 °C) Lösung des Amids **257** (2.21g, 9.99 mmol) in Tetrahydrofuran (33 mL) wird zugegeben. Nachdem die Reaktion 60 Minuten bei -78 °C und 20 Minuten bei 0 °C gerührt wird, wird eine Lösung des Iodids (4.92 g, 15.0 mmol) in Tetrahydrofuran (63 mL) über 60 Minuten bei 0 °C zu getropft. Die Reaktion wird solange weiter gerührt bis mit Hilfe der DC vollständiger Umsatz signalisiert wird. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung (80 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und Alkylierungsprodukt **258** (3.59 g, 85%) wird als farbloses Öl erhalten.

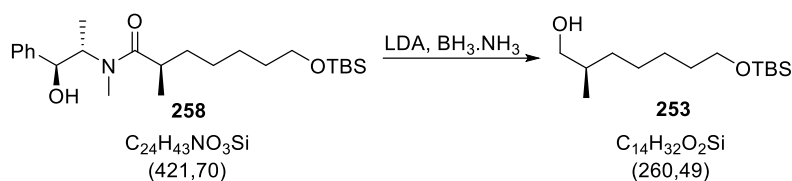
$[\alpha]_{589}^{20}$: +47.9 (c = 1.5, CHCl₃);

R_f = 0.25 (Petrolether/Ethylacetat 4:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer) δ 7.50 – 7.29 (m, 5 H), 4.61 (m, 2H), 4.40 (brs, 1H), 3.59 (t, J= 6.5Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.68 – 2.49 (m, 1H), 1.53 – 1.18 (m, 8H), 1.14 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 ppm (s, 6 H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer) δ 179.4, 142.8, 128.5, 127.7, 126.4, 76.7, 63.3, 36.8, 34.2, 32.9, 27.4, 26.1, 25.8, 18.5, 17.5, 14.7, -5.1;

HRMS (ESI): berechnet für C₂₄H₄₄NO₃Si [M+H]⁺: 422.3090; gefunden: 422.3087.

Alkohol **253**

Zu einer Lösung aus Diisopropylamin (18.5 mL, 132 mmol) in Tetrahydrofuran (130 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-Butyllithium (122 mmol, 2.5 M in Hexan) langsam addiert. Das Gemisch wird 10 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 10 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt bevor Amminboran (4.29 g, 90 %, 125 mmol) zugegeben wird und 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt wird. Anschließend wird das Gemisch wieder auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und eine Lösung des Addukts **258** (13.2 g, 31.3 mmol) in THF (220 mL) wird addiert. Die Reaktion wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach durch die Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung (150 mL) beendet. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten gerührt, und anschließend wird die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 10:1) gereinigt und Alkohol **253** wird als farbloses Öl (6.57 g, 81%) erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = +8.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$R_f = 0.63$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1);

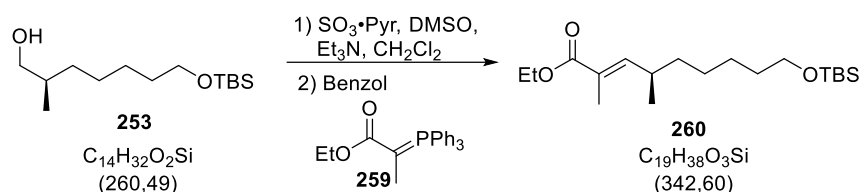
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.46 (ddd, $J = 36.7, 10.5, 6.2$ Hz, 2H), 1.72-1.17 (m, 10H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 68.6, 63.4, 35.9, 33.3, 33.0, 27.0, 26.3, 26.1, 18.5, 16.7, -5.1;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 283.2064; gefunden: 283.2064.

Die Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁷

⁸⁷ A. Fürstner, M. Bonnekessel, J.T. Blank, K. Radkowski, G. Seidel, F. Lacombe, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762–8783.

Ester **260**

Zu einer Lösung aus Alkohol **253** (1.18 g, 4.54 mmol) in Dichlormethan (14 mL) und Dimethylsulfoxid (6.5 mL) wird bei 0 °C Triethylamin (6.3 mL, 45.41 mmol) und Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (2.89 g, 18.17 mmol) nacheinander addiert. Die Reaktionsmischung wird für 30 Minuten bei 0 °C und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand wird mit Pentan (100 mL) aufgenommen. Die Lösung wird mit gesättigter Kupfersulfatlösung (3 x 50 mL) und Wasser (3 x 50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der gewonnene Aldehyd wird direkt weiter eingesetzt.

Zu einer Lösung aus dem rohen Aldehyd in Benzol (17 mL) wird Ylid **18** (1.98 g, 5.45 mmol) addiert. Die Lösung wird über Nacht refluxiert. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und direkt auf die Säule aufgetragen. Nach Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 20:1) wird Ester **260** (1.71 g, 5.01 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

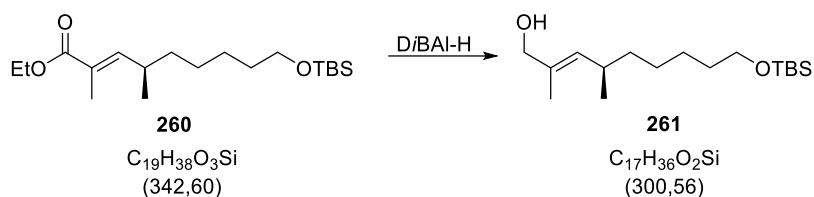
$[\alpha]_{589}^{20}$: -20.0 ($c = 2.4$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.79$ (Petrolether/Ethylacetat 10:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.51 (dd, $J = 10.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.58 – 2.34 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.47 (dd, $J = 14.2, 6.7$ Hz, 2H), 1.41 – 1.16 (m, 10H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.6, 148.1, 126.4, 63.3, 60.5, 37.0, 33.3, 32.9, 27.4, 26.1, 26.1, 20.1, 18.5, 14.4, 12.6, -5.2;

HRMS (ESI): berechnet für $C_{19}H_{39}O_3Si$ $[M+H]^+$: 343.2668, gefunden: 343.2656.

Allylkohol **261**

Zu einer Lösung des Esters **260** (1.50 g, 4.38 mmol) in Dichlormethan (40 mL) wird Diisobutylaluminumhydrid (18 mL, 1 M in Dichlormethan) bei -78 °C langsam addiert. Die Reaktion wird für zwei Stunden gerührt, bevor sie durch die Zugabe von gesättigter Natrium-Kalium-Tartratlösung (25 mL) beendet wird. Das Reaktionsgemisch wird solange stark gerührt, bis eine klare Zweiphasenlösung entsteht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird mit Dichlormethan (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 10:1) wird Allylkohol **261** (1.43 g, 4.76 mmol, 92%) erhalten.

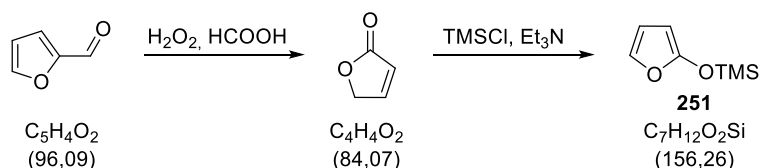
$[\alpha]_{589}^{20}$: -7.2 ($c = 1.0$, CHCl_3);

$R_f = 0.26$ (Petrolether/Ethylacetat 10:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.17 (ddd, $J = 9.5, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.36 (qd, $J = 9.4, 6.1$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.37 - 1.15 (m, 8H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 133.3, 133.1, 69.3, 63.5, 37.7, 33.0, 32.2, 27.4, 26.1, 21.1, 18.5, 14.0, -5.1;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 323.2382, gefunden: 323.2382.

Trimethylsilylfuran (TMSOF) **251**

Zu einer Lösung aus Furfural (48 g, 42 mL, 0.5 mol) in Dichlormethan (200 mL) wird Natriumsulfat (20 g, 0.14 mol) und *N,N*-Dimethylethanolamin (15 g, 17 mL, 0.17 mol) nacheinander addiert. Nach zwei Minuten wird Ameisensäure (46 g, 38.5 mL, 98 wt%, 1.0 mol) portionsweise zugegeben. Anschließend wird vorsichtig Wasserstoffperoxid (10 mL, 0.1 mol, 30 wt%) addiert. Die Reaktionsmischung wird kräftig gerührt und die Reaktion reagiert exotherm. Zu dieser Lösung werden weitere 80 mL (0.8 mol) Wasserstoffperoxid zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, wobei die Lösung auf Raumtemperatur abkühlt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige wird mit Dichlormethan (2 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumdisulfitlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird destilliert und 2-Furanon (21.8 g, 0.26 mol, 52%) wird erhalten.

Siedepunkt: 100-105 °C (30 mbar);

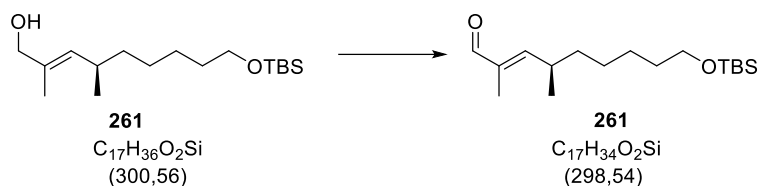
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dt, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.36 – 6.00 (m, 1H), 4.88 (dd, $J = 2.2, 1.7$ Hz, 2H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 153.1, 121.5, 72.2.

Zu einer Lösung aus Furanon (6 g, 71 mmol) wird bei 0 °C Triethylamin (11 mL, 77.3 mmol) und Trimethylsilylchlorid (9.5 g, 74 mmol) addiert. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand destilliert um TMSOF (6.4 g, 41 mmol, 58%) zu erhalten.

Siedepunkt: 46-48 °C (23 mbar).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (dd, $J = 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 3.2, 2.2$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 3.2, 1.1$ Hz, 1H), 0.30 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 132.5, 111.1, 83.4, -0.1.

Aldehyd **261**

Zu einer Lösung des Allylalkohols **261** (280 mg, 0.93 mmol) in Dichlormethan (18 mL) wird bei 0 °C Natriumhydrogencarbonat (234 mg, 2.79 mmol) und Dess-Martin-Periodinan (789 mg, 1.86 mmol) zu gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 90 Minuten bei Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Natriumthiosulfat (470 mg) in wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) beendet. Nachdem das Gemisch für 20 Minuten gerührt wird, werden die Phasen getrennt, die wässrige wird mit Dichlormethan (2x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingeeengt. Nach Säulenchromatographie wird a,b-ungesättigter Aldehyd **261** (247 mg, 0.82 mmol, 89%) erhalten.

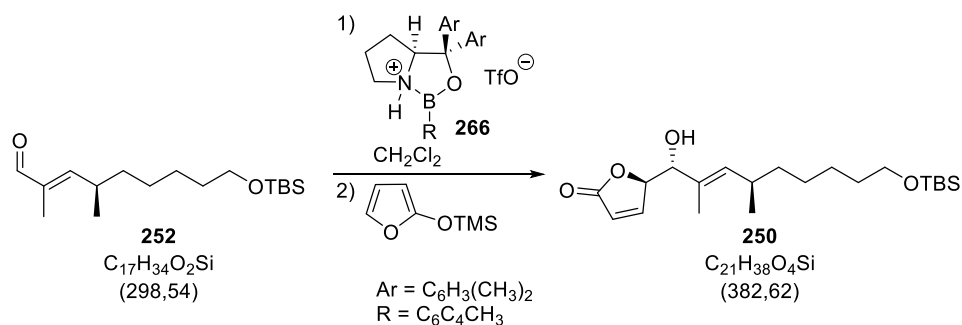
$[\alpha]_{589}^{20}$: -16.5 ($c = 0.4$, CHCl₃);

$R_f = 0.82$ (Petrolether/Ethylacetat 6:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C₆D₆) δ 9.32 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.30 (dt, $J = 11.2, 6.5$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.46 (dd, $J = 14.8, 6.6$ Hz, 2H), 1.39 – 1.20 (m, 3H), 1.13 – 1.04 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 0.9$ Hz, 9H), 0.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.08 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C₆D₆) δ 194.2, 158.7, 138.8, 63.2, 37.0, 33.5, 33.1, 27.5, 26.4, 26.2, 19.8, 18.6, 9.5, -5.1.

HRMS (ESI): berechnet für C₁₇H₃₅O₂Si [M+H]⁺: 299.2406, gefunden: 299.2401.

VMAR-Produkt **250**

Zu einer (*R*)-(+)-*o*-Tolyl-CBS-oxazaborolidin-Lösung (0.5 M in Toluol, 0.44 mL, 0.22 mmol) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Trifluormethansulfonsäure (8.3 μL , 0.093 mmol, gelöst in 465 μL Dichlormethan) zugegeben. Nach 15 Minuten wird Aldehyd **252** (0.465 mmol, gelöst in 1 mL Dichlormethan) und nach weiteren 15 Minuten Silylether **251** (42.6 mg, 0.465 mmol) addiert. Die Reaktionslösung wird für 18 Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend in eine wässrige gesättigte Ammoniumchloridlösung (6 mL) gegossen. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether (10 mL) und Wasser (2 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Säulenchromatographie wird Lacton **250** (12.5 mg, 32.6 μmol , 7%) erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20}$: +38.0 ($c = 0.6$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.25$ (Petrolether/Ethylacetat 2:1);

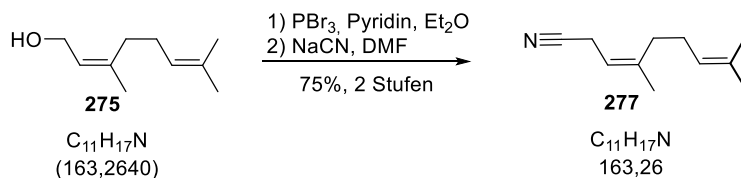
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, $J = 5.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 5.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.08 (dt, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 2.51 – 2.23 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 11H), 0.04 (s, 6H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7, 153.6, 137.3, 130.7, 122.7, 85.7, 78.9, 63.4, 37.3, 33.0, 32.2, 27.4, 26.1, 26.1, 20.9, 18.5, 12.8, -5.1;

HRMS (ESI): berechnet für $C_{17}H_{35}O_2Si$ $[M+H]^+$: 299.2406, gefunden: 299.2401.

6.4.4 C1-C12-Fragment von Haprolid

Nitril (**277**)



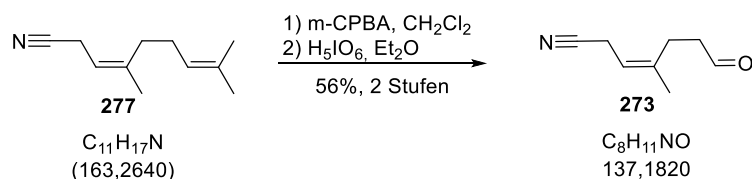
Zur einer Lösung aus Nerol (**286**) (7.90 ml, 45.13 mmol) in Diethylether (60 ml) wird bei 0 °C Pyridin (0.36 mL, 4.51 mmol) und anschließend tropfenweise Phosphortribromid (2.16 mL, 23.02 mmol) zugegeben. Nach zwei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser (40 ml) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (3x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung (je 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das dabei als gelbes Öl erhaltene Halogenid wird in Dimethylformamid (10 ml) gelöst und bei 0 °C zu einer Suspension aus Natriumcyanid (2.43 g, 49.64 mmol) in Dimethylformamid (25 ml) hinzugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 Stunden wird die Reaktionslösung auf Eiswasser (100 ml) gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (2x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und Nitril **288** (5.52 g, 43.85 mmol, 75%).

$R_f = 0.64$ (petrolether/Ethylacetat 6:1)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.21 – 5.14 (m, 1H), 5.08 (dddd, $J = 7.0, 5.6, 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 2H), 2.20 – 1.87 (m, 4H), 1.75 (dd, $J = 2.6, 1.2$ Hz, 3H), 1.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.61 (s, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 142.3, 132.9, 123.2, 118.8, 112.5, 32.1, 26.0, 25.9, 17.8, 16.3;

HRMS(ESI): berechnet für $C_{11}H_{17}NNa[M+Na]^+$: 186.1259, gefunden: 186.1263.

Aldehyd **273**

Nitril **288** (1.68 g, 10.29 mmol) wird in Dichlormethan (40 mL) gelöst und bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ portionsweise mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (70%, 2.13 g, 12.34 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde nach vier Stunden durch Zugabe von Wasser (15 mL) beendet. Der sich gebildete Niederschlag wird filtriert. Nach erfolgter Phasentrennung des Filtrats wird die organische Phase nacheinander mit gesättigter Kaliumcarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (je 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert und über Kieselgel filtriert. Das erhaltene Epoxid wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

$R_f = 0.28$ (Petrolether/Ethylacetat 6:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.29 – 5.11 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 2H), 2.67 (dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.75 (dd, $J = 2.6, 1.2$ Hz, 4H), 1.72 – 1.62 (m, 1H), 1.55 (dt, $J = 14.5, 7.6$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 141.4, 118.6, 113.2, 63.6, 58.8, 28.7, 26.7, 24.9, 23.1, 18.8, 16.1.

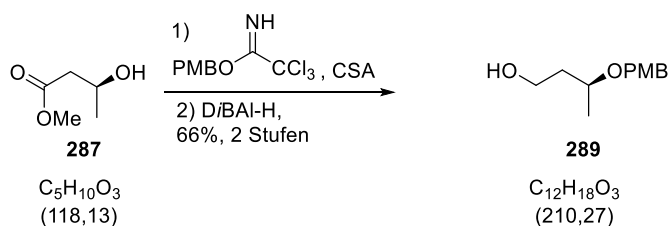
Zu einer Lösung des gewonnenen Epoxids in Diethylether (100 mL) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ Periodsäure (2.65 g, 11.63 mmol) addiert. Nach zwei Stunden wird die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) beendet. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Diethylether (40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (je 30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Diethylether 3:1) wird Aldehyd **284** (790 mg, 5.76 mmol, 56%) als farbloses Öl isoliert.

$R_f = 0.12$ (Petrolether/Ethylacetat 6:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.80 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.22 (ddd, $J = 7.0, 4.7, 1.1$ Hz, 2H), 3.43 (dd, $J = 10.8, 1.9$ Hz, 1H), 3.27 (ddd, $J = 9.0, 8.1, 1.5$ Hz, 5H), 2.61 (dd, $J = 10.9, 4.1$ Hz, 3H), 2.33 (dd, $J = 21.5, 14.3$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.9, 141.6, 140.3, 114.0, 41.5, 24.1, 22.9, 16.2;

HRMS(ESI): berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 138.0919, gefunden: 138.0919.

Alkohol **289**

Zu einer Lösung von (+)-Methyl-(S)-3-hydroxybutyrat (**287**) (1.04 g, 8.82 mmol) in Dichlormethan (25 mL) wird bei 0 °C PMB-Trichloracetimidat (2.2 mL, 10.59 mmol) und D,L-Camphersulfonsäure (342 mg, 1.47 mmol) addiert. Die Reaktionslösung wird für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung anschließend filtriert. Das Filtrat wird mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (20 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend mit Petrolether (30 mL) aufgenommen und erneut filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der gewonnene PMB-Ether wird direkt weiter verwendet.

Zu einer Lösung des erhaltenen Esters in Dichlormethan (100 mL) wird bei -78 °C über 15 Minuten DiBAL-H-Lösung (1M in Dichlormethan, 27 mL, 27.0 mmol) addiert. Die Reaktionslösung wird 30 Minuten bei -78 °C und 90 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird vorsichtig Methanol (5 mL) zugegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird die Reaktionslösung vorsichtig in gesättigte wässrige Rochelle-Salz-Lösung (100 mL) gegossen. Die Lösung wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Dichlormethan (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Petrolether: Ethylacetat 3:1) wird Alkohol **289** (1.22 g, 5.82 mmol, 66% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

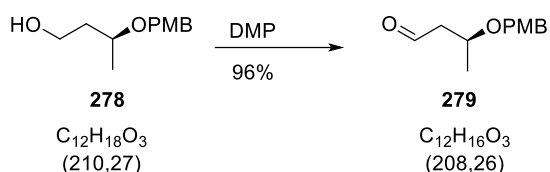
$R_f = 0.18$ (Petrolether/ Ethylacetat 5:1);

$[\alpha]_{589}^{20} = +59.8$ ($c = 6.5$, $CHCl_3$);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.45 (dd, $J = 76.1, 11.2$ Hz, 2H), 3.89 – 3.62 (m, 6H), 2.78 (s, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 130.6, 129.4, 113.9, 74.2, 70.1, 60.8, 55.3, 38.9, 19.5;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 233.1154, gefunden: 233.1150.

Aldehyd **279**

Zu einer Lösung aus Alkohol **278** (610 mg, 2.90 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wird bei 0 °C Dess-Martin-Periodinan (2.46 g, 5.80 mmol) addiert. Das Reaktionsgemisch wird für zehn Minuten bei 0 °C und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch die Zugabe von Natriumthiosulfat (1.44 g, 5.80 mmol) in wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) beendet wird. Die Reaktionslösung wird solange gerührt bis sich ein klares Zweiphasengemisch bildet. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der primäre Aldehyd **279** (549 mg, 2.78 mmol, 96%) erhalten.

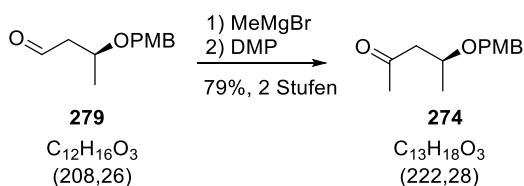
$R_f = 0.5$ (Petrolether: Ethylacetat 5:1);

$[\alpha]_{589}^{20} +25.1$ ($c = 9.0$, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.75 (dd, $J = 2.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.46 (dd, $J = 51.3, 11.2$ Hz, 2H), 4.15 – 3.95 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (ddd, $J = 16.3, 7.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.48 (ddd, $J = 16.3, 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 201.5, 159.3, 130.3, 129.3, 113.9, 70.3, 69.9, 55.3, 50.5, 19.9;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 231.0997, gefunden: 231.1035.

Keton **274**

Zu einer Lösung des Aldehyds **279** (110 mg, 0.52 mmol) in Tetrahydrofuran (3 mL) wird bei 0 °C Methylmagnesiumbromid (3 M in Ether, 0.53 mL, 1.58 mmol) addiert. Nach zwei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (1.5 ml) beendet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, über Celite® filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert.

Der Rückstand wird in Dichlormethan (10 mL) aufgenommen und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden nacheinander Natriumhydrogencarbonat (131 mg, 1.56 mmol) und Dess-Martin-Periodinan (441 mg, 1.04 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird nach 15 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und weitere zwei Stunden gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Natriumthiosulfat (260 mg) in gesättigter wässriger Natriumhydrogenlösung (10 mL) versetzt. Das Zweiphasengemisch wird 20 Minuten gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether:Ethylacetat 3:1) wird Keton **274** (91 mg, 0.41 mmol, 79% über zwei Stufen) als farbloses Öl isoliert.

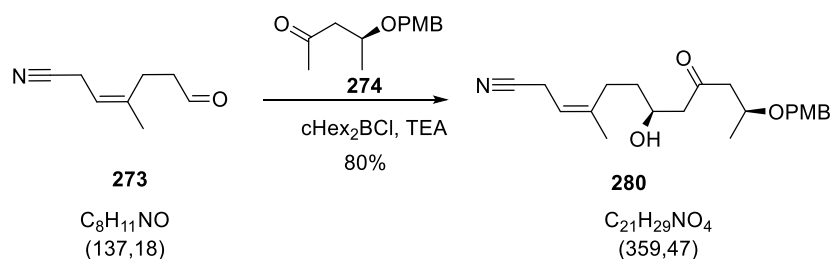
$R_f = 0.5$ (Petrolether:Ethylacetat 3:1);

$[\alpha]_{589}^{20}$: +21.9 (c = 1.03, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.44 (dd, $J = 46.0, 11.1$ Hz, 2H), 4.08 – 3.89 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.77 (dd, $J = 15.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 15.8, 5.3$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 207.6, 159.3, 130.7, 129.4, 113.9, 71.4, 70.7, 55.4, 51.0, 31.2, 20.0;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 245.1154, gefunden: 245.1157.

Aldolprodukt **280**

Keton **274** (182 mg, 0.82 mmol) wird in Dichlormethan (8 ml) gelöst und bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ mit Dicyclohexylborchlorid (1 M in Hexan, 1.64 ml, 1.64 mmol) und Triethylamin (0.3 mL, 2.05 mmol) versetzt. Die Lösung wird 90 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Aldehyd **273** (450 mg, 3.28 mmol) versetzt. Nach sechs Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von pH 7 Puffer-Lösung (2 mL), Methanol (4 mL) und Methanol/Wasserstoffperoxid-Gemisch (4 mL 2:1 MeOH/30% H_2O_2 -Lösung) beendet. Das Reaktionsgemisch wird für eine Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether:Ethylacetat 2:1) wird Aldolprodukt **280** (310 mg, 0.66 mmol, 80 %) als farbloses Öl isoliert.

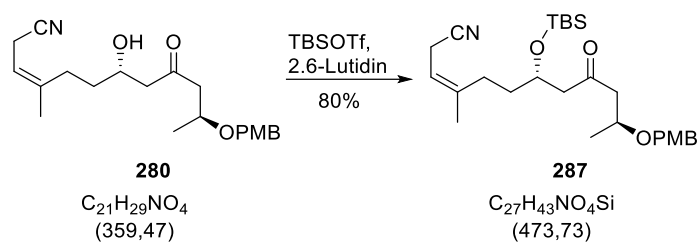
$R_f = 0.06$ (Petrolether/Ethylacetat 6:1);

$[\alpha]_{589}^{20} : +40.1$ ($c = 1.9$, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.91 – 6.77 (m, 2H), 5.26 – 5.12 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 67.0, 11.0$ Hz, 2H), 4.11 – 3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 15.4, 8.2$ Hz, 3H), 2.67 – 2.33 (m, 3H), 2.26 – 2.01 (m, 2H), 1.72 (dd, $J = 2.4, 1.1$ Hz, 3H), 1.49 (qdd, $J = 13.9, 9.0, 5.2$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 210.8, 159.4, 141.7, 130.4, 129.6, 129.5, 119.0, 114.0, 113.2, 71.6, 70.7, 66.7, 55.4, 50.8, 50.6, 33.8, 27.8, 23.1, 19.8, 16.2;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 382.1994, gefunden: 382.1995.

TBS-Ether **291**

Aldolprodukt **280** (103 mg, 0.286 mmol) wird in Dichlormethan (3 mL) gelöst und bei 0 °C mit Lutidin (133 μL , 1.15 mmol) und TBS-Triflat (158 μL , 0.688 mmol) versetzt. Nach weiteren zwei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) beendet. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 5 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether:Ethylacetat 5:1) wird TBS-Ether **281** (%) als gelbes Öl isoliert.

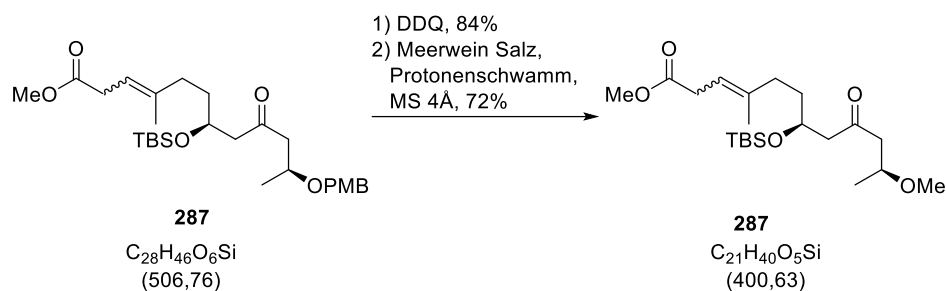
$R_f = 0.47$ (Petrolether/Ethylacetat 6:1);

$[\alpha]_{589}^{20}$: +13.3 ($c = 9.0$, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 1H), 5.12 (ddd, $J = 7.7$, 4.2, 1.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 49.1$, 11.0 Hz, 1H), 4.24 – 4.06 (m, 1H), 4.09 – 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.98 (dd, $J = 7.1$, 0.8 Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 22.2$, 16.1, 6.8 Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 21.2$, 16.1, 5.6 Hz, 1H), 2.14 – 1.91 (m, 1H), 1.70 (dd, $J = 2.5$, 1.2 Hz, 2H), 1.65 – 1.36 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 0.87 (s, 5H), 0.04 (d, $J = 18.4$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 207.9, 159.2, 142.3, 142.3, 130.7, 129.4, 129.3, 118.6, 113.8, 113.8, 112.4, 71.3, 70.6, 68.3, 55.3, 51.5, 51.1, 35.3, 27.5, 25.9, 23.3, 19.9, 18.0, 16.0, -4.5, -4.6;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 496.2859, gefunden: 496.2840.

Keton **287**

PMB-Ether **286** (314 mg, 0.620 mmol) wird in einem Dichlormethan/Wasser-Gemisch (16 mL:1.6 mL) gegeben, welche bei 0 °C mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (98%, 169 mg, 0.74 mmol) umgesetzt und eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (7 mL) beendet. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert.

Der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (Petrolether:Ethylacetat 2:1) filtriert. Anschließend wird der erhaltene Alkohol (201 mg, 0.520 mmol, 84%) in Dichlormethan (25 mL) gelöst. Zu dieser Lösung werden nacheinander Protonenschwamm (415 mg, 1.94 mmol), aktives Molekularsieb (4Å-Porengröße, 615 mg) und Meerwein Salz (239 mg, 1.62 mmol) addiert. Die Reaktion wird zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss gerührt bevor es mit Ethylacetat (~20 mL) verdünnt wird. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat wird mit Wasser (80 mL) und wässrige Kupfersulfatlösung (1 M, 2x 80 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether:Ethylacetat 5:1) und Methylether **287** (150 mg, 0.374 mmol, 72%) als blass gelbes Öl isoliert.

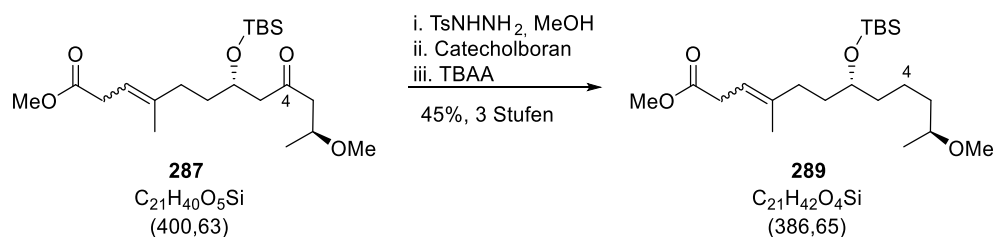
$R_f = 0.5$ (Petrolether/Ethylacetat 6:1);

$[\alpha]_{589}^{20} : +25.8$ (c = 0.6, CHCl₃);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.41 – 5.20 (m, 1H), 4.28 – 4.10 (m, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.67 (s, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.81 – 2.57 (m, 2H), 2.56 – 2.33 (m, 2H), 1.67 – 1.44 (m, 5H), 1.25 – 1.09 (m, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , Hauptisomer): δ 208.2, 172.9, 139.0, 115.9, 73.1, 68.4, 56.4, 51.9, 51.3, 36.0, 35.1, 33.7, 27.7, 26.0, 23.6, 19.4, 18.1, 16.5, -4.4, -4.5;

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 423.2543, gefunden 423.2542.

Ester **289**

Zu einer Lösung aus Keton **287** (85 mg, 0.212 mmol) in Methanol (1.1 mL) wird Tosylhydrazon (80 mg, 0.424 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nicht reagiertes Tosylhydrazon kann zum Teil mittels Säulenchromatographie abgetrennt werden. Das Rohprodukt wird Dichlormethan (1 mL) aufgenommen und auf 0 °C abgekühlt. Catecholboran (45 µL, 0.424 mmol) werden langsam addiert. Die Reaktionslösung für eine Stunde auf Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vorsichtig Methanol (1 mL) zu getropft um überschüssiges Hydrid zu neutralisieren, danach wird Tetrabutylammoniumacetat (192 mg, 0.636 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wird für 16 Stunden gerührt, bevor es eingeeengt wird. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/ Ethylacetat 10:1) wird Verbindung **289** (37 mg, 95.4 µmol, 45%) gewonnen.

$R_f = 0.75$ (Petrolether:Ethylacetat 6:1)

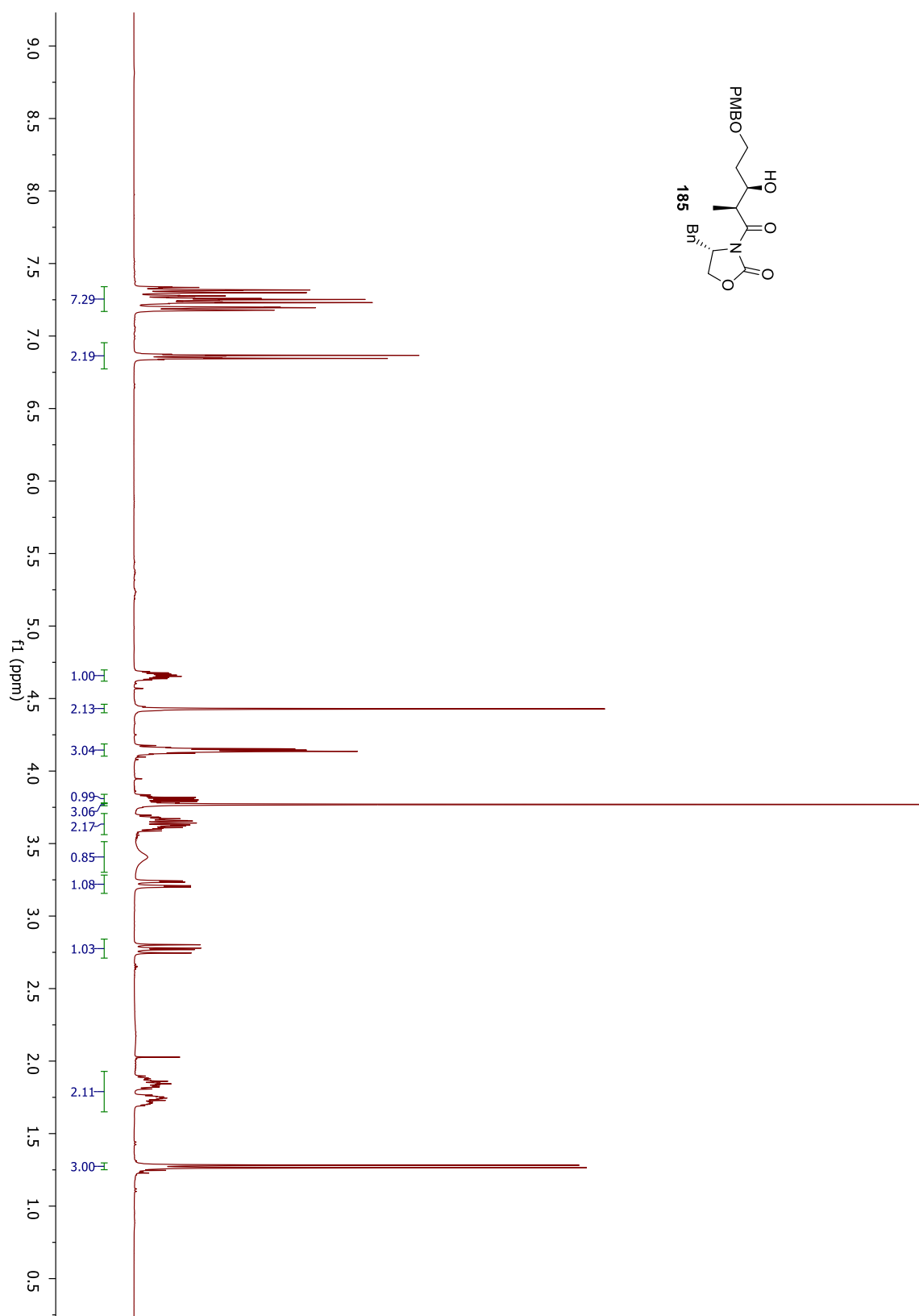
$[\alpha]_{589}^{20}$: -2.22 ($c = 0.9$, $CHCl_3$);

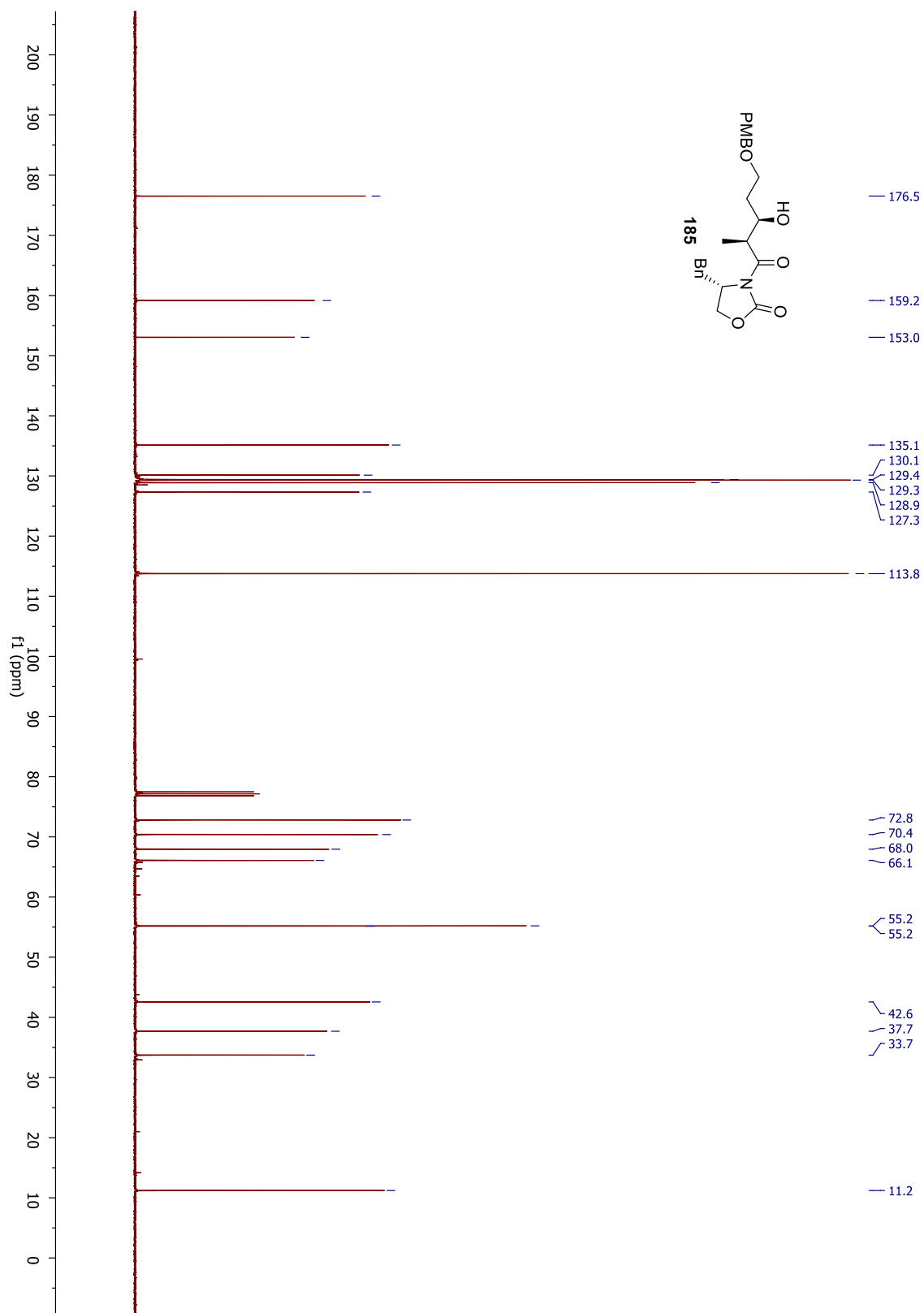
1H NMR (400 MHz, Hauptisomer, $CDCl_3$) δ 5.39 – 5.17 (m, 1H), 3.76 – 3.54 (m, 4H), 3.39 – 3.20 (m, 4H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.37 – 1.91 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.12 (dd, $J = 6.1, 1.1$ Hz, 3H), 0.95 – 0.82 (m, 9H), 0.10 – -0.02 (m, 6H);

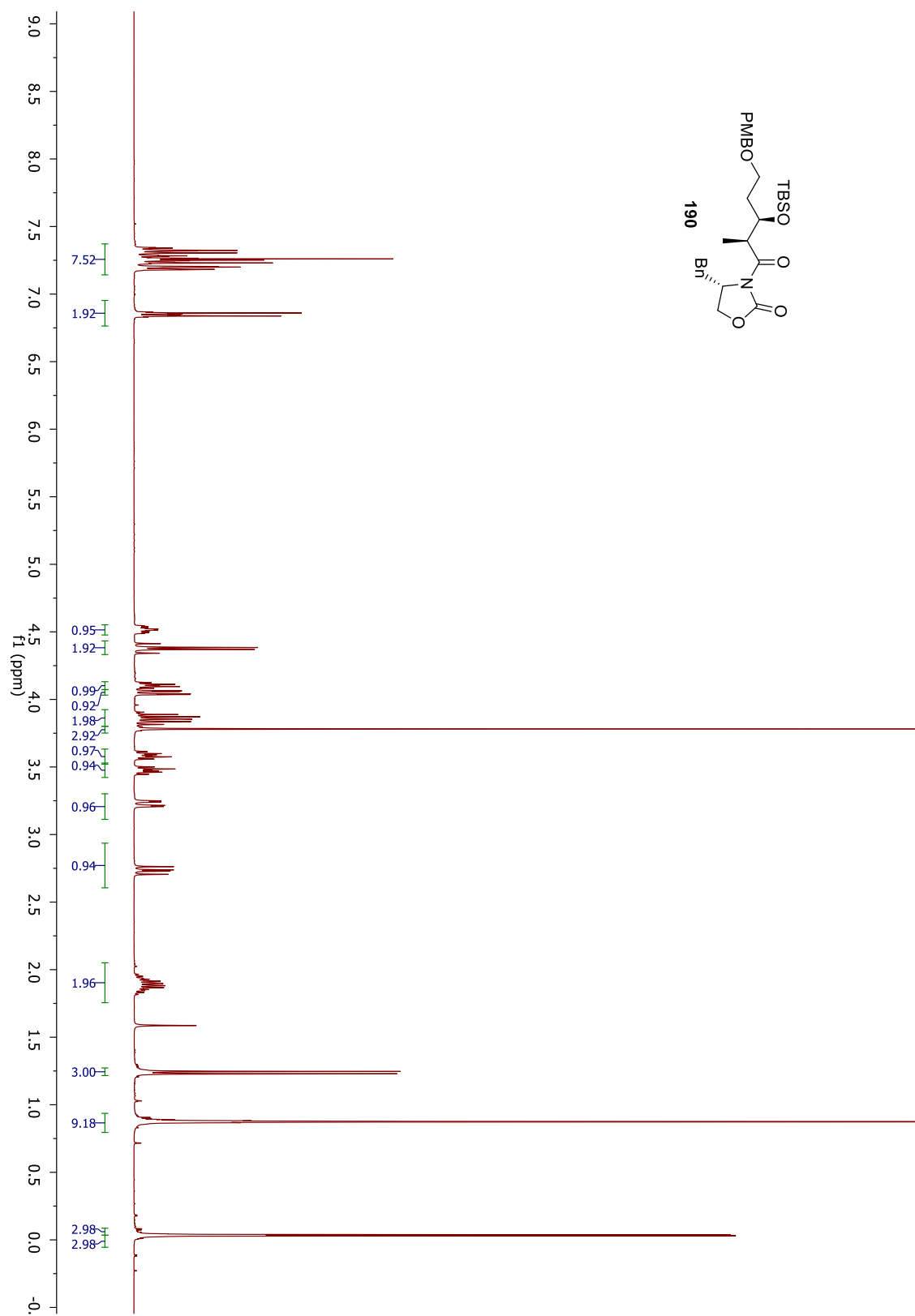
^{13}C NMR (100 MHz, Hauptisomer, $CDCl_3$) δ 173.0, 139.6, 115.5, 72.4, 72.1, 56.1, 52.1, 51.9, 36.7, 35.5, 33.7, 26.1, 23.7, 21.4, 19.2, 18.3, 16.6, -4.2, -4.2;

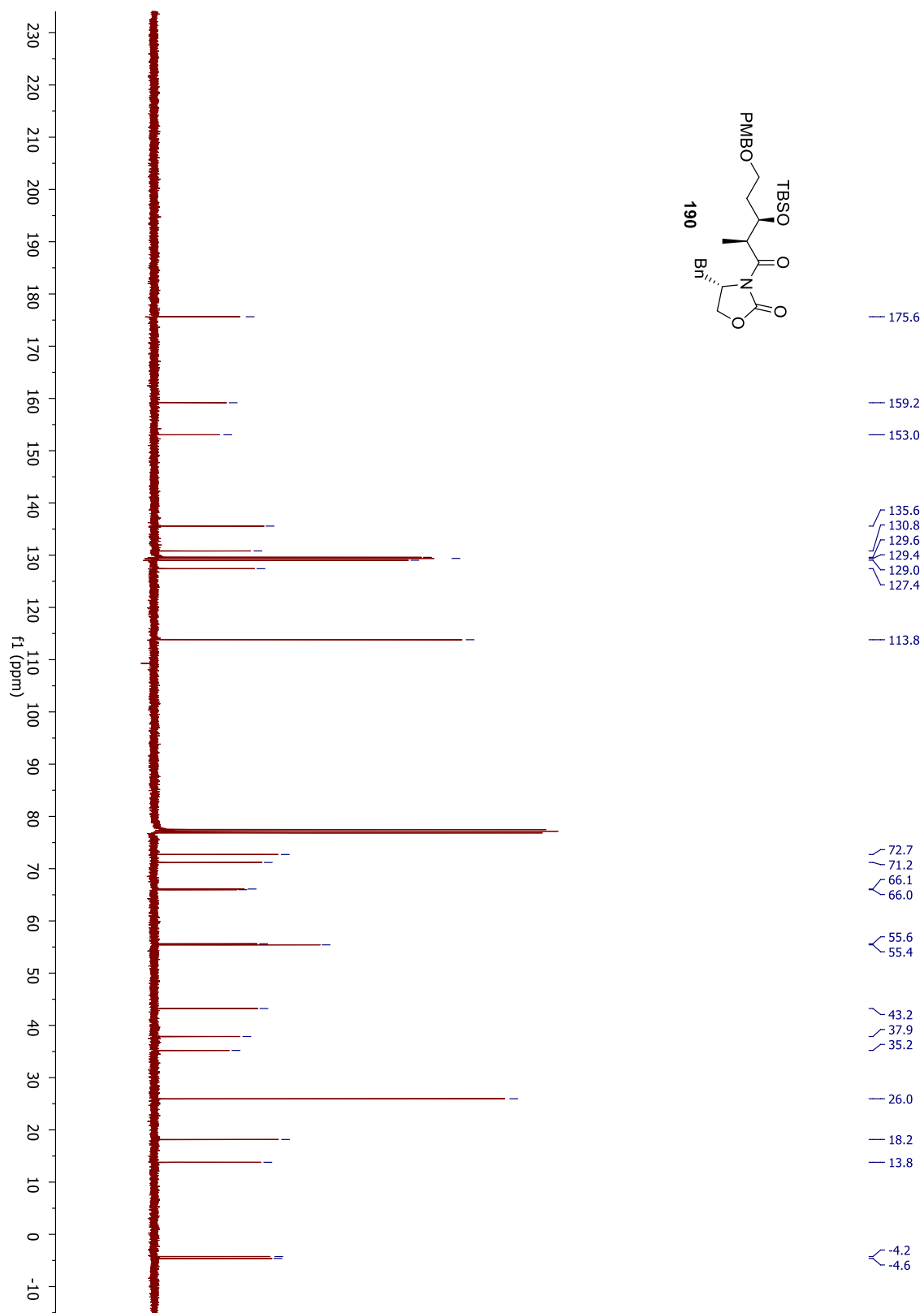
HRMS (ESI): berechnet für $C_{21}H_{42}O_4SiNa$ $[M+Na]^+$: 409.2750, gefunden 409.2747.

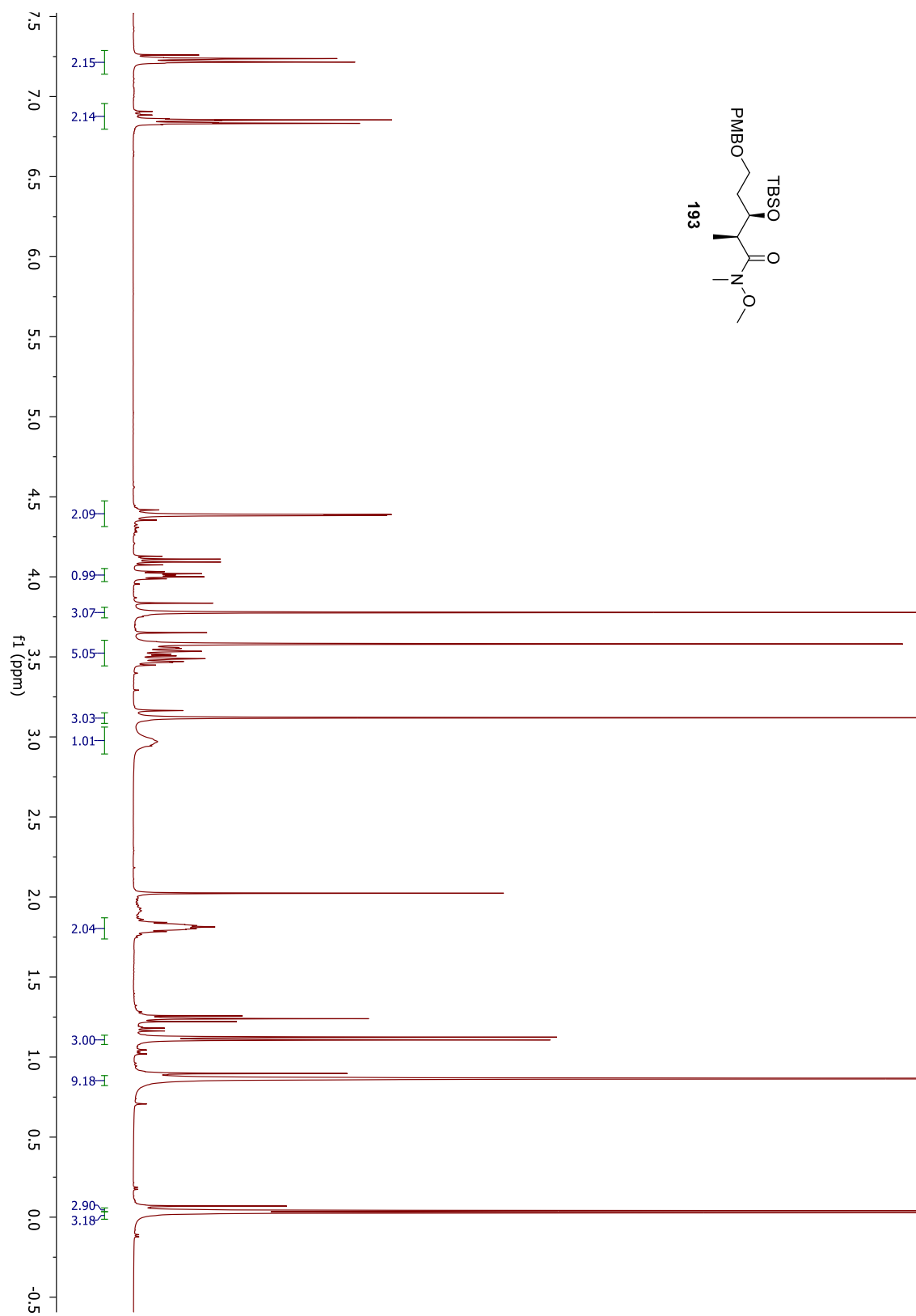
7 Spektrenanhang

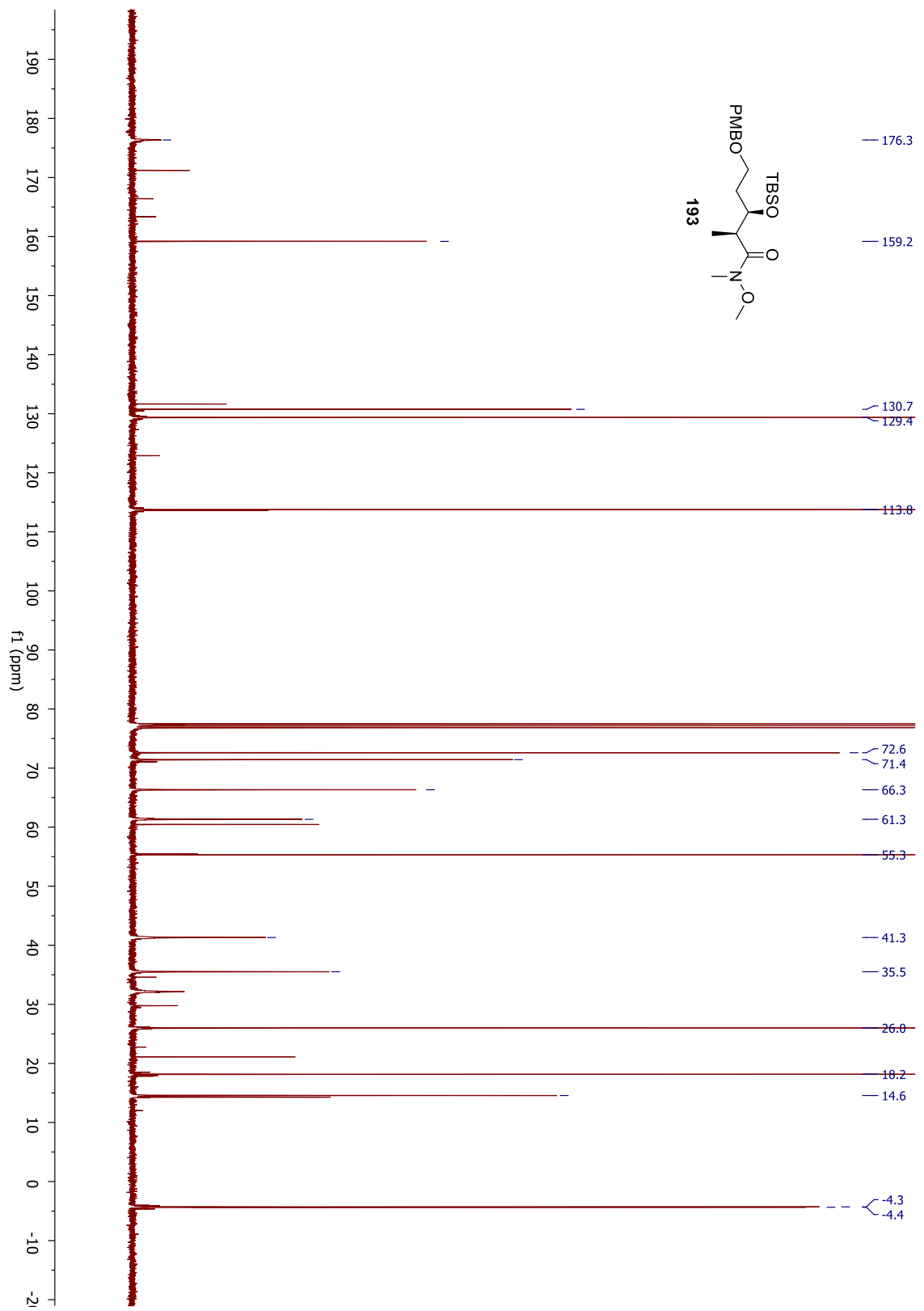


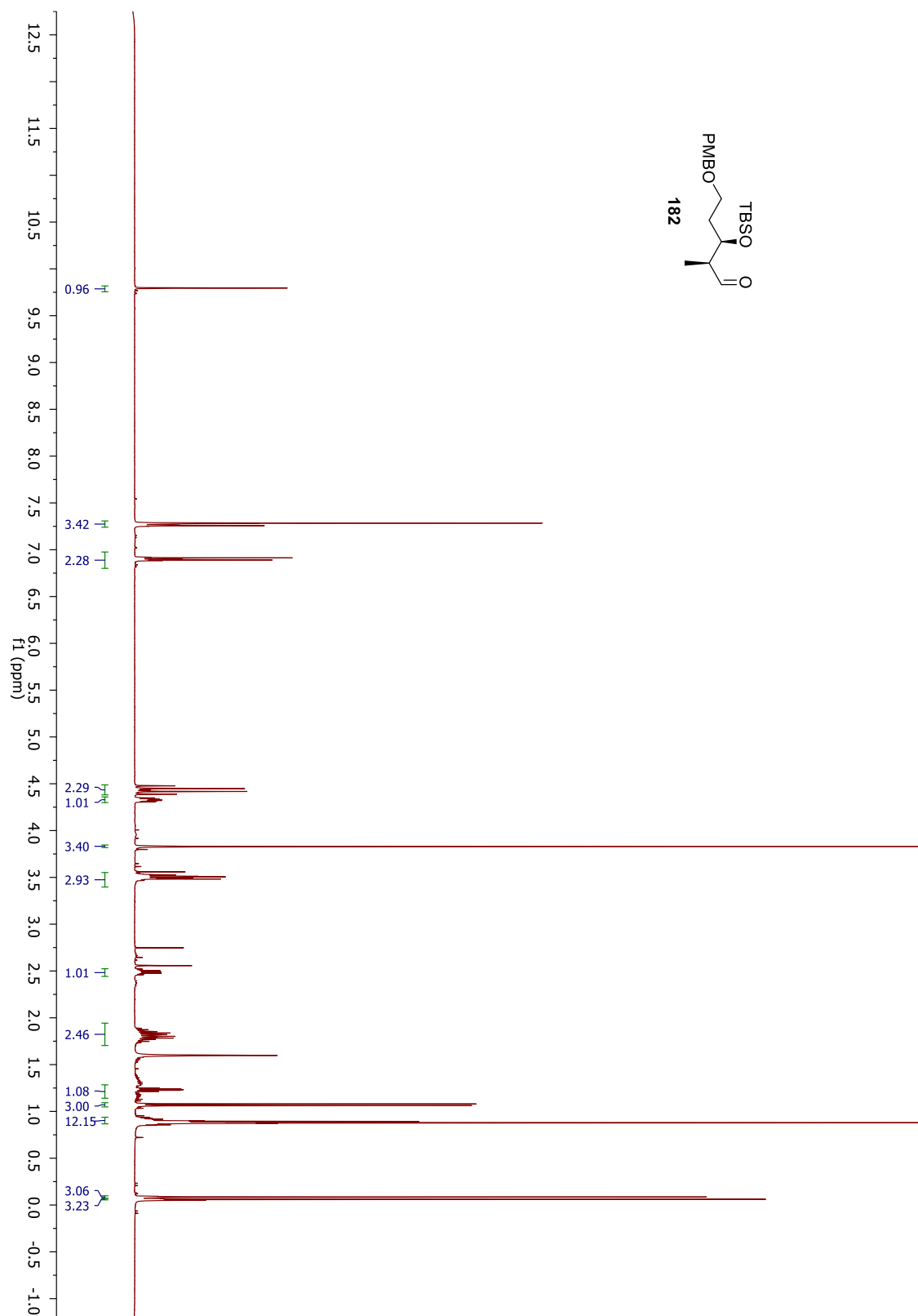


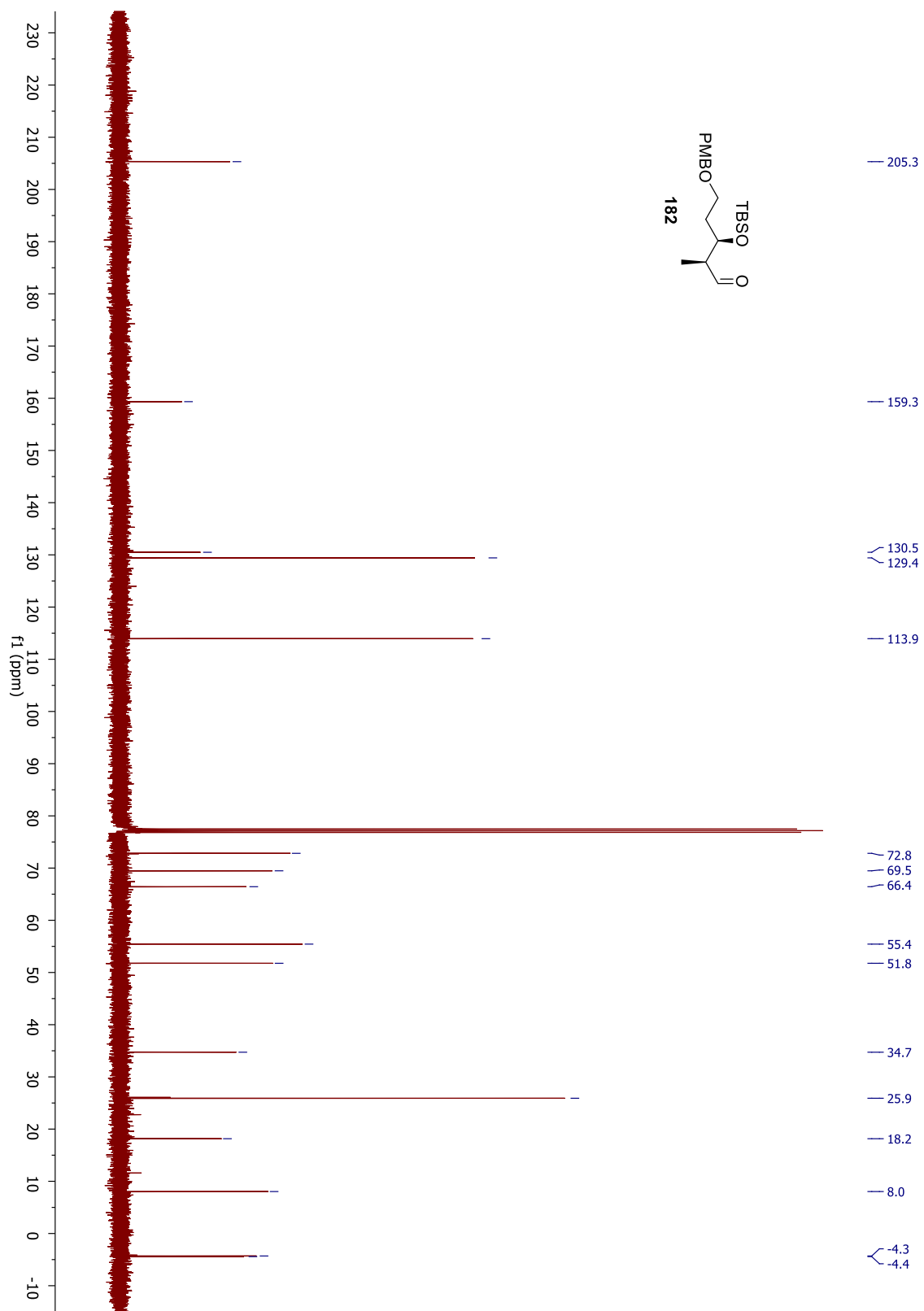


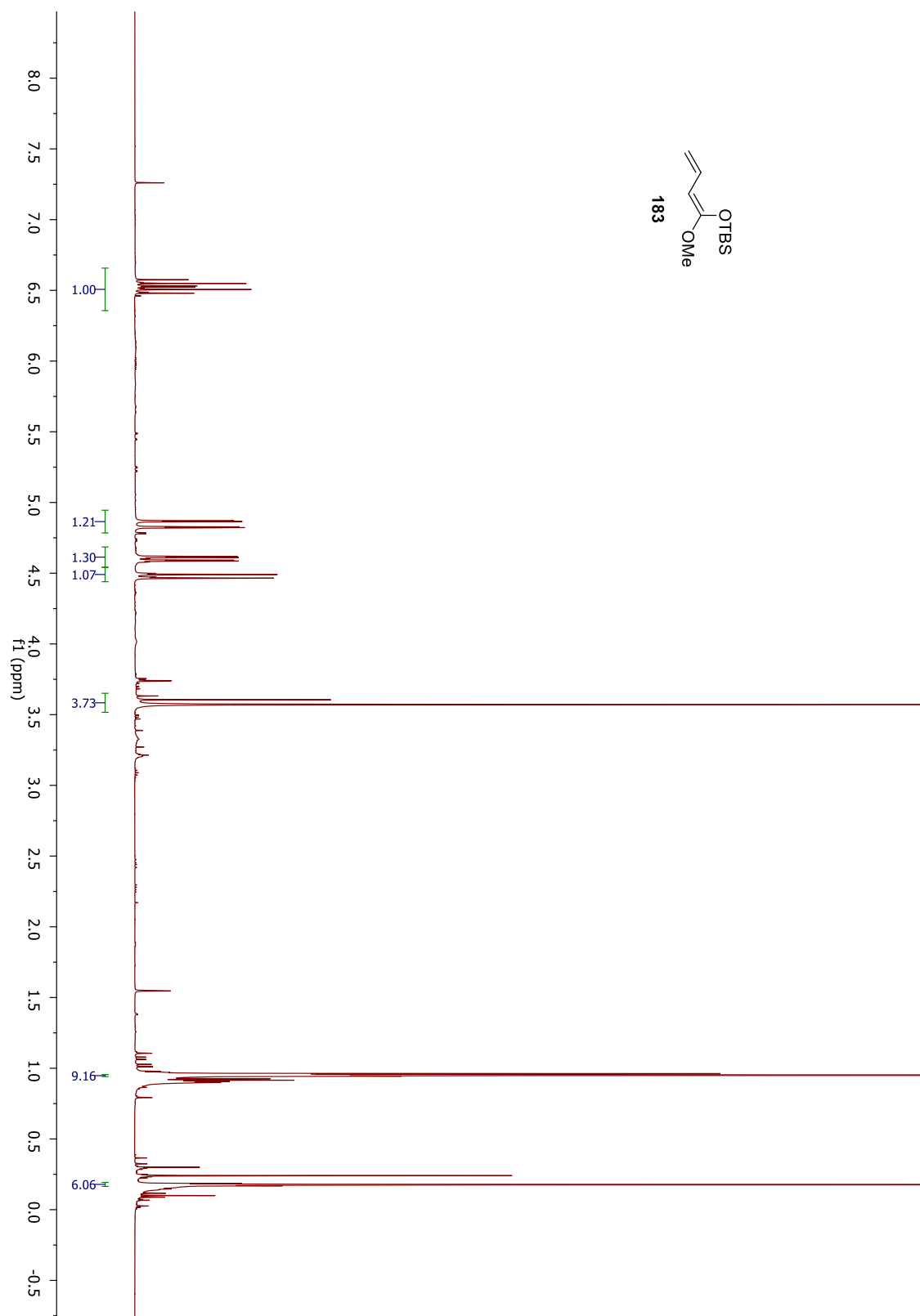


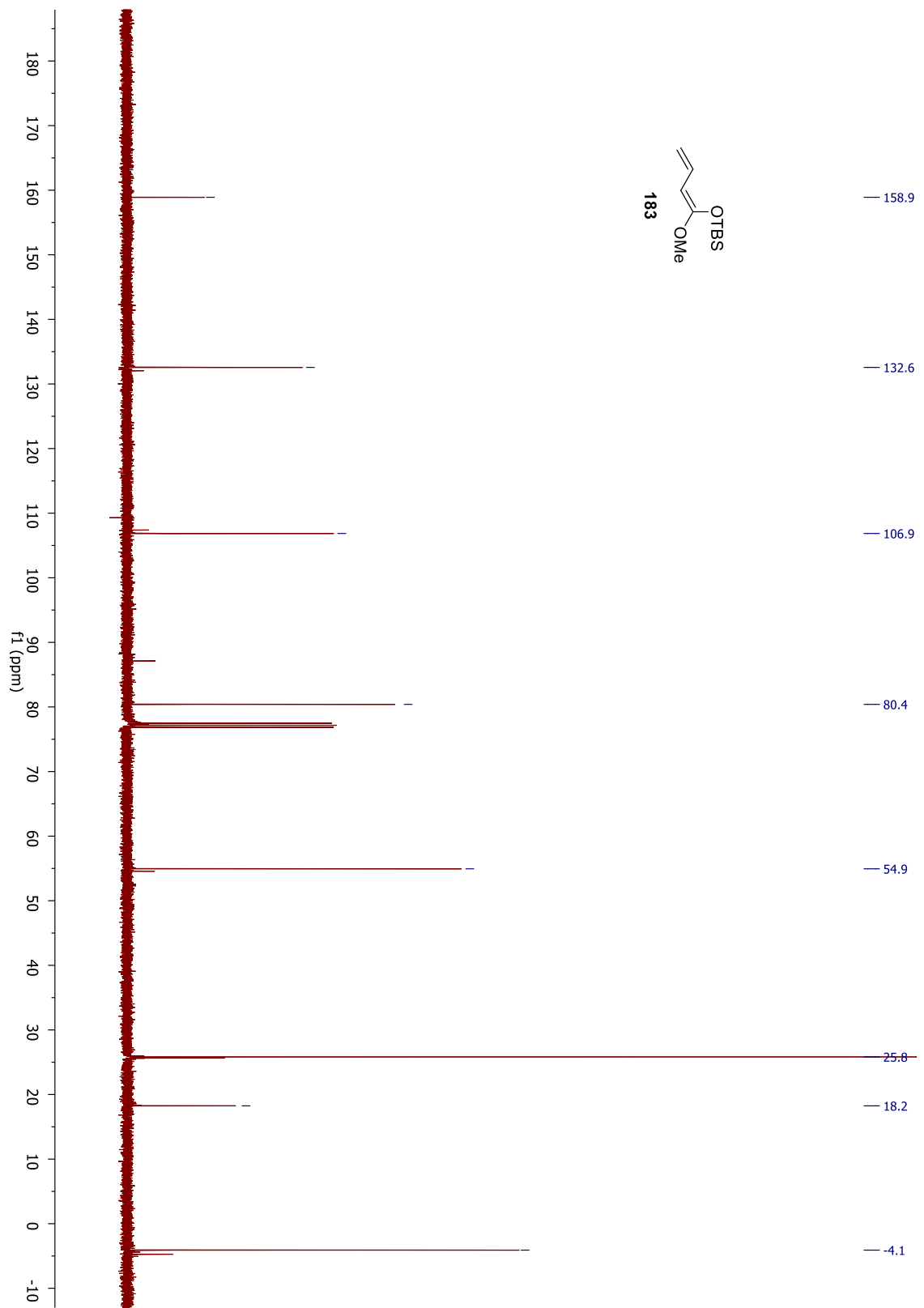


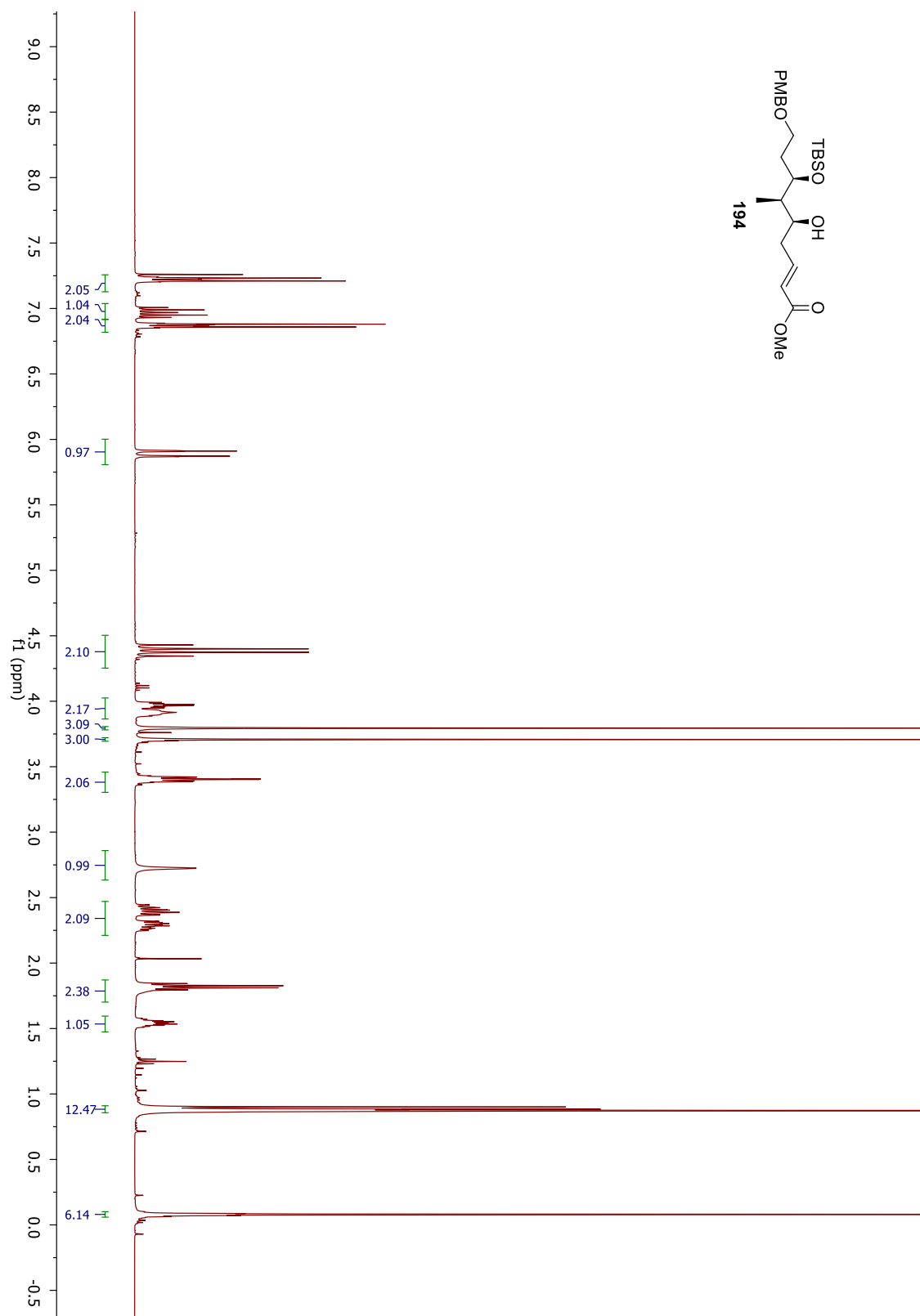


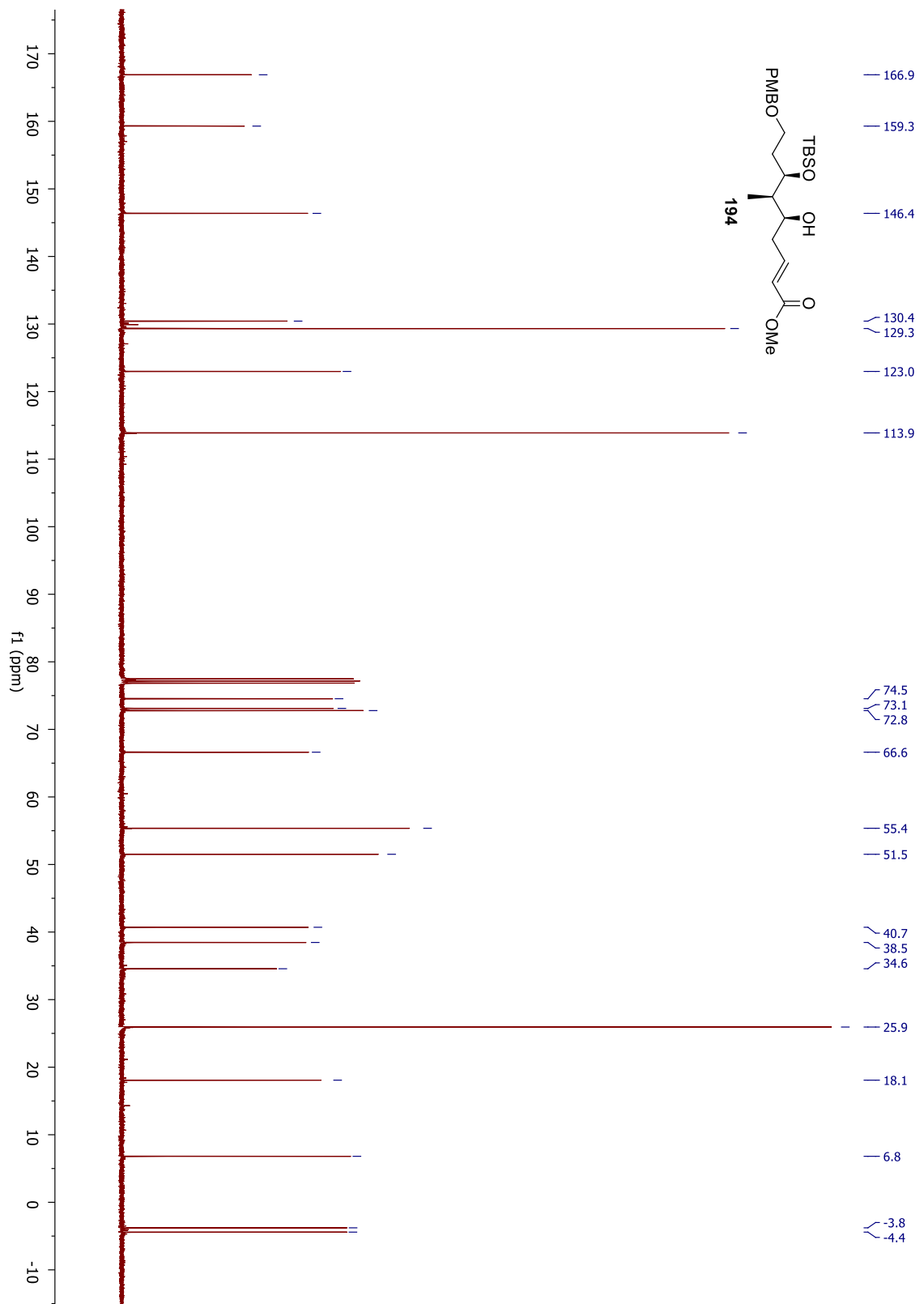


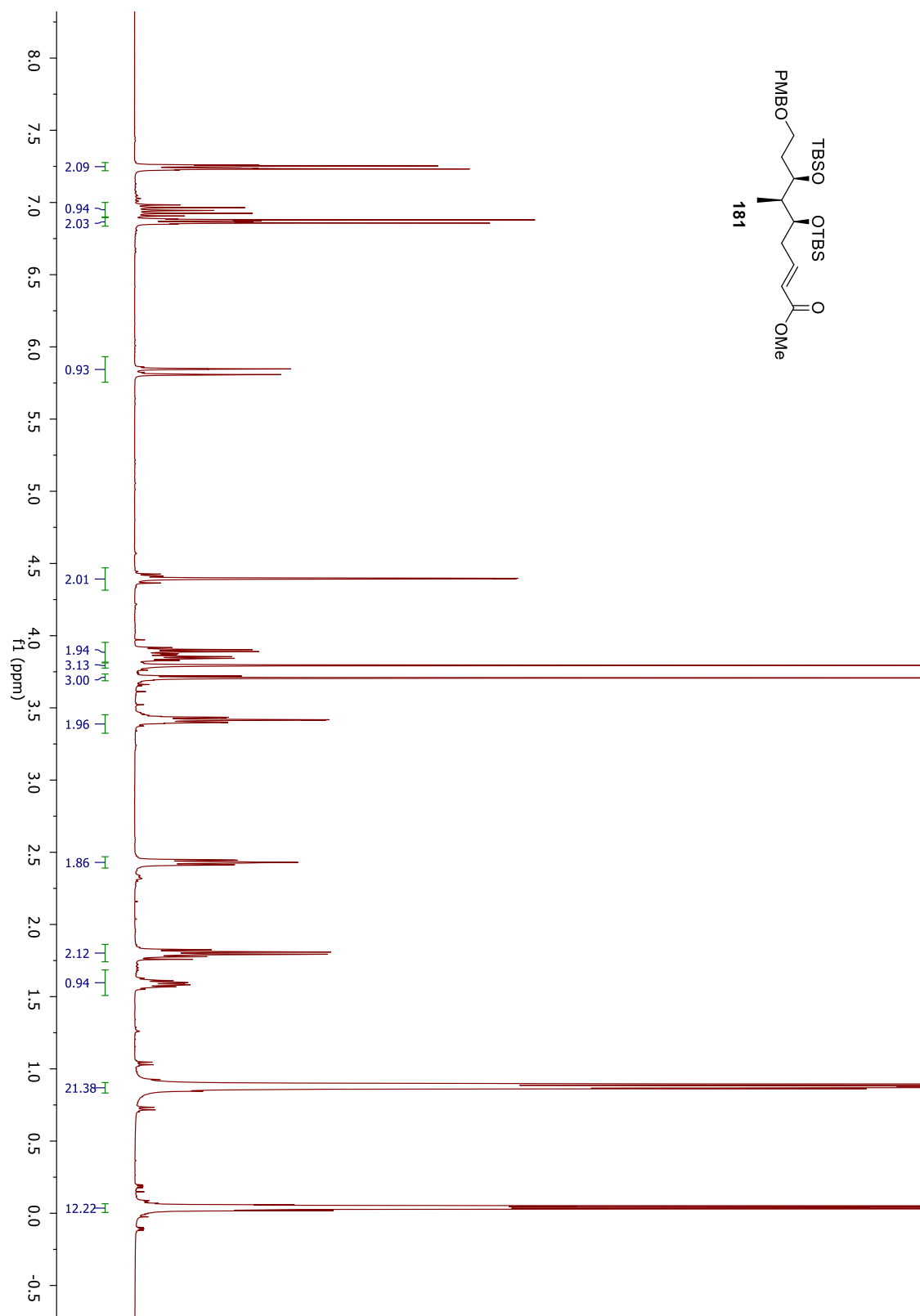


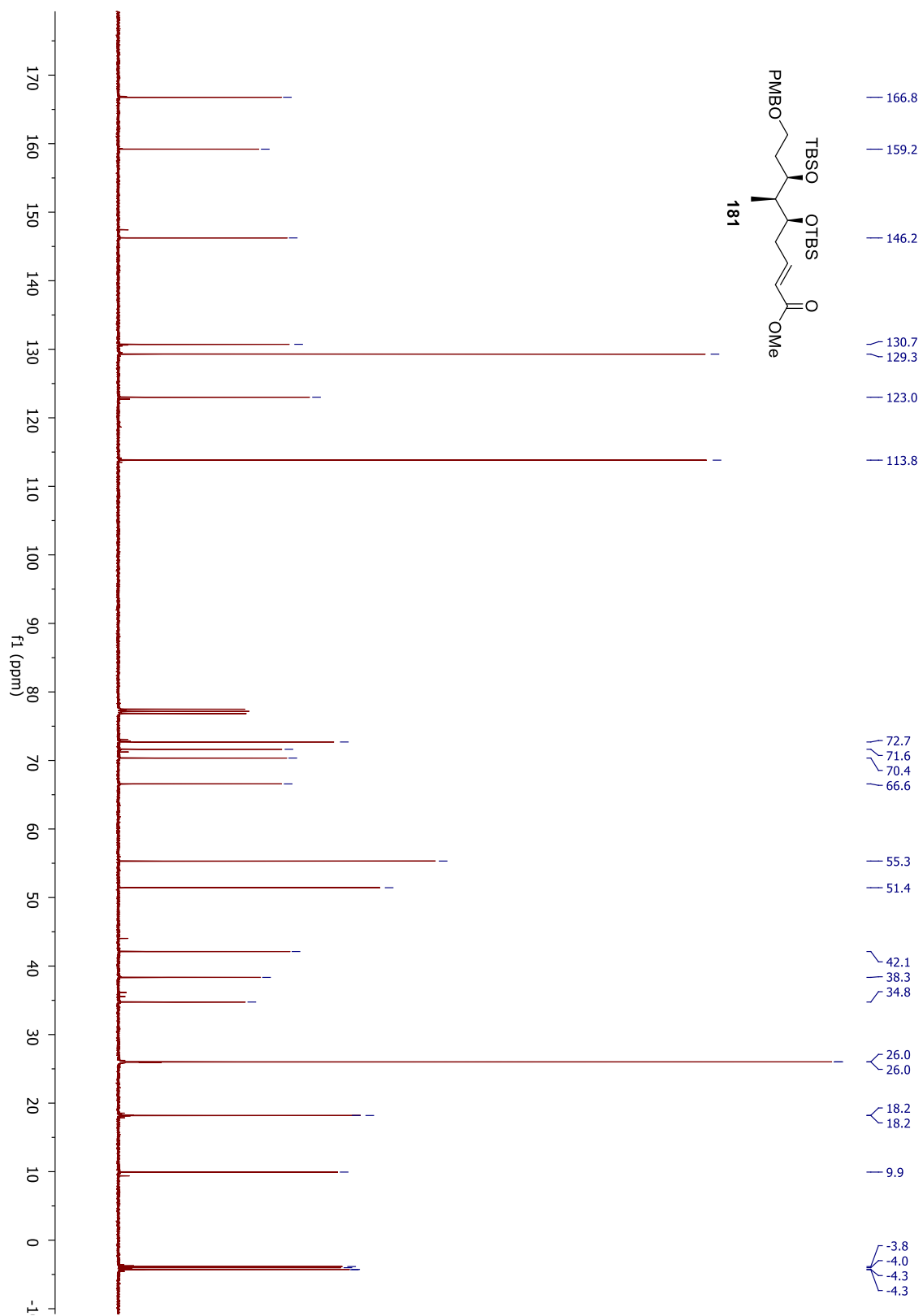


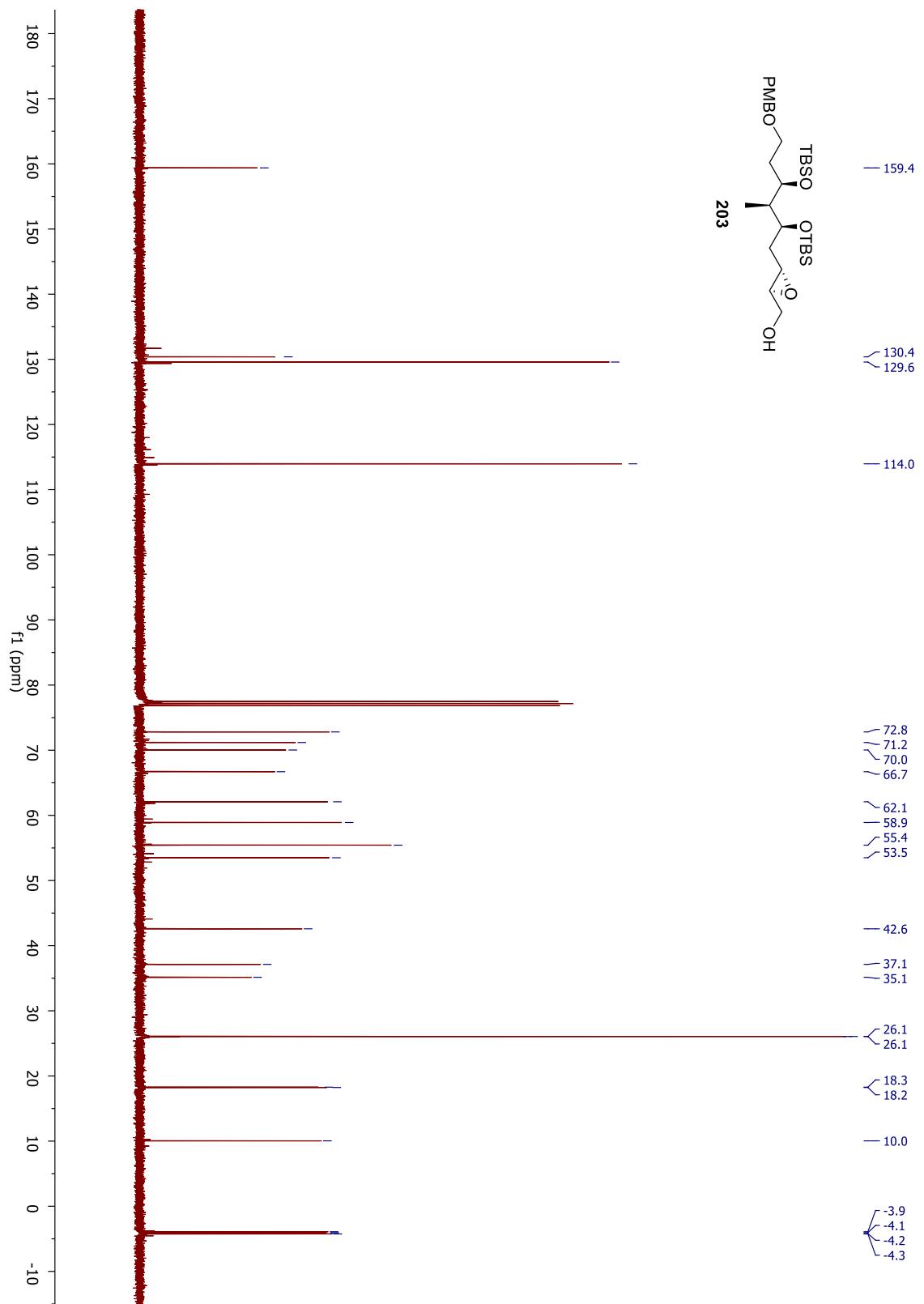


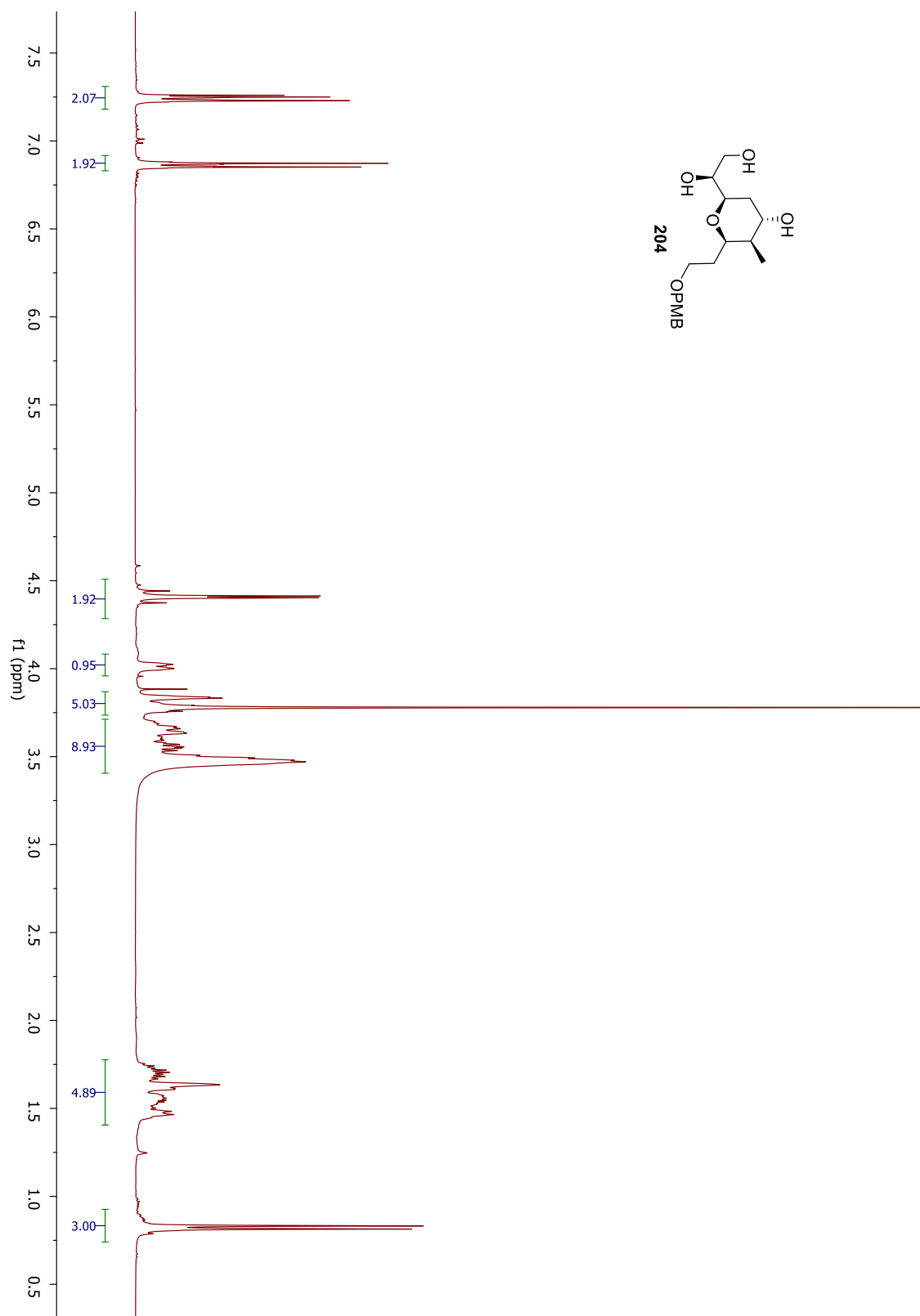


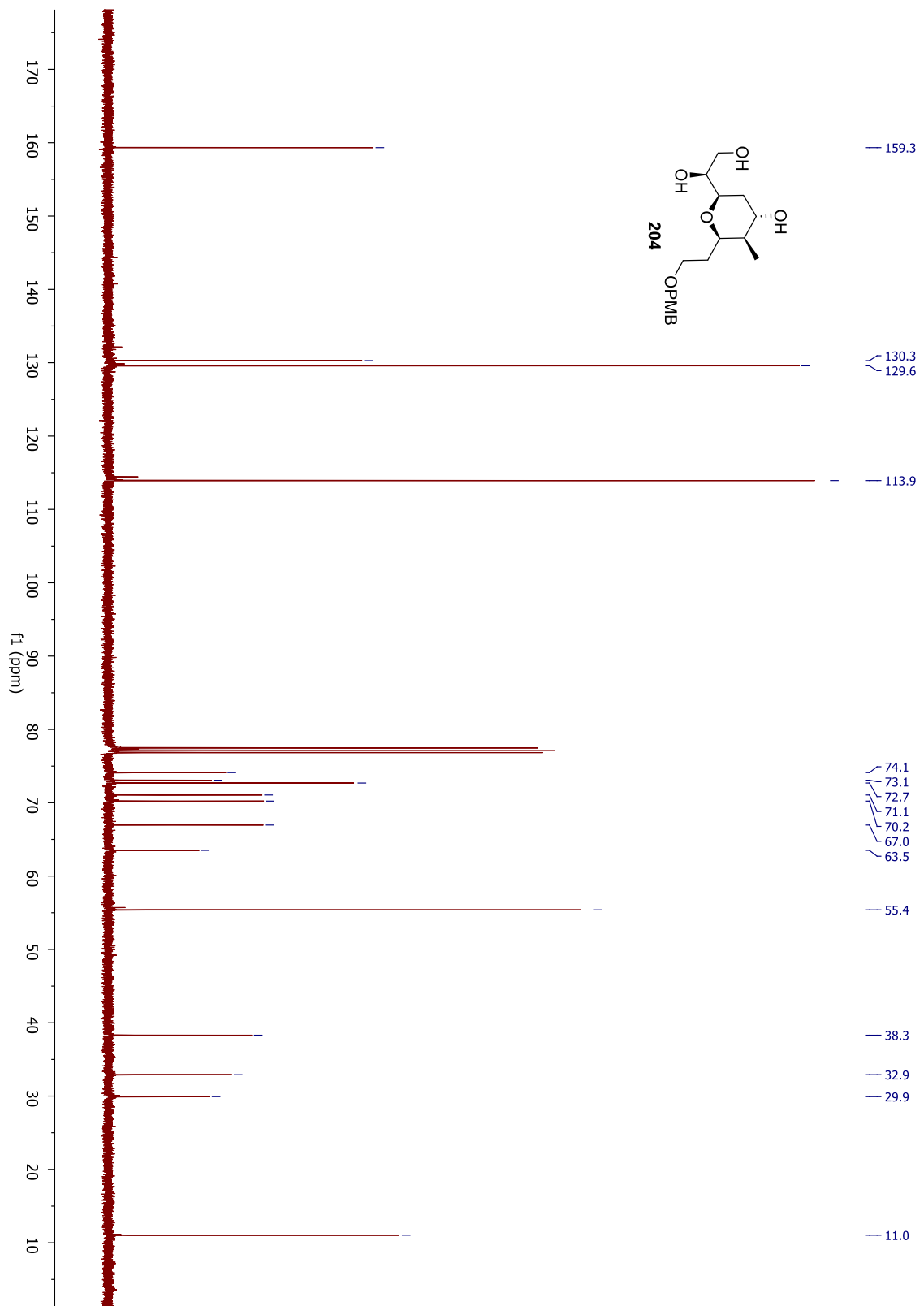


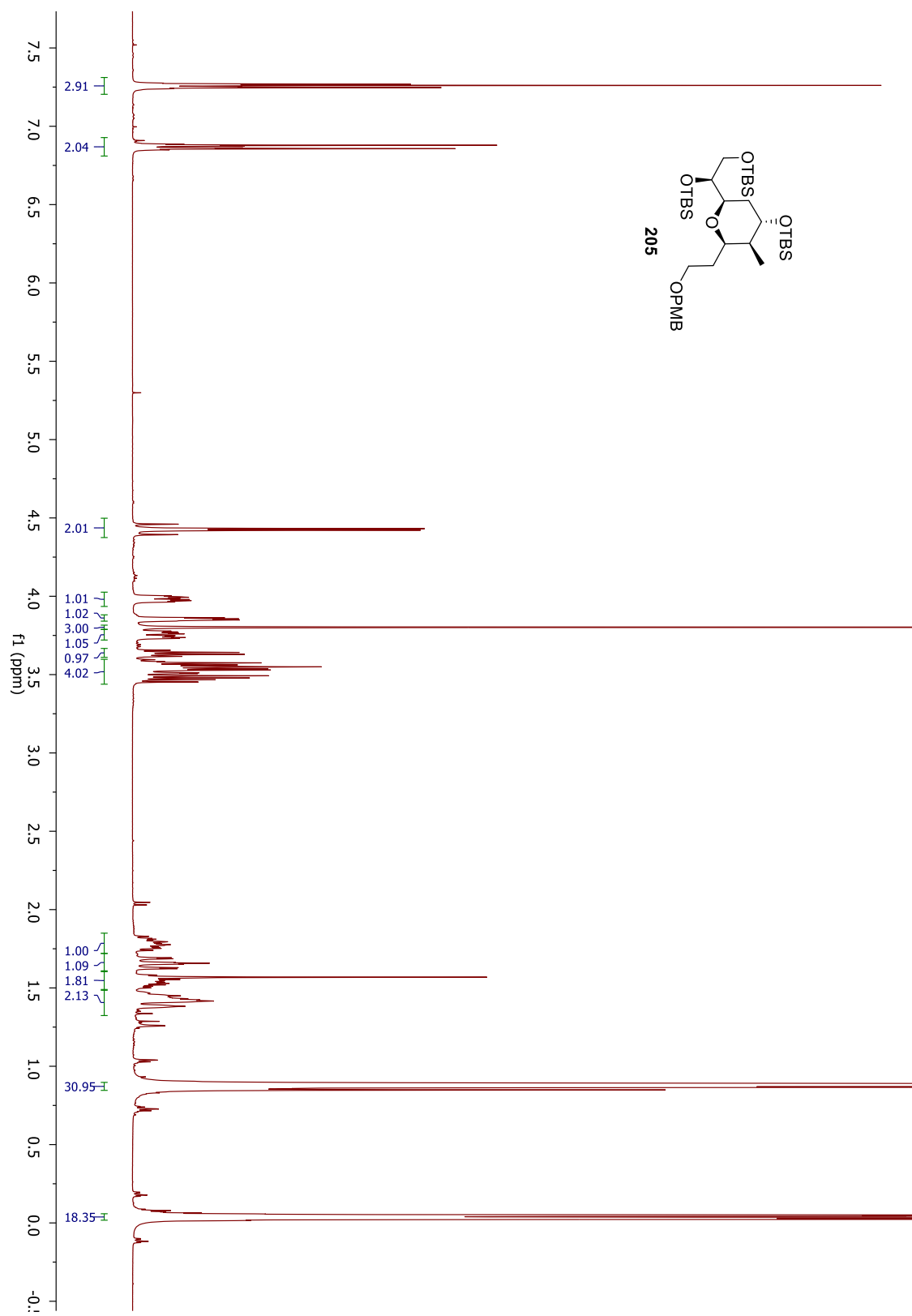


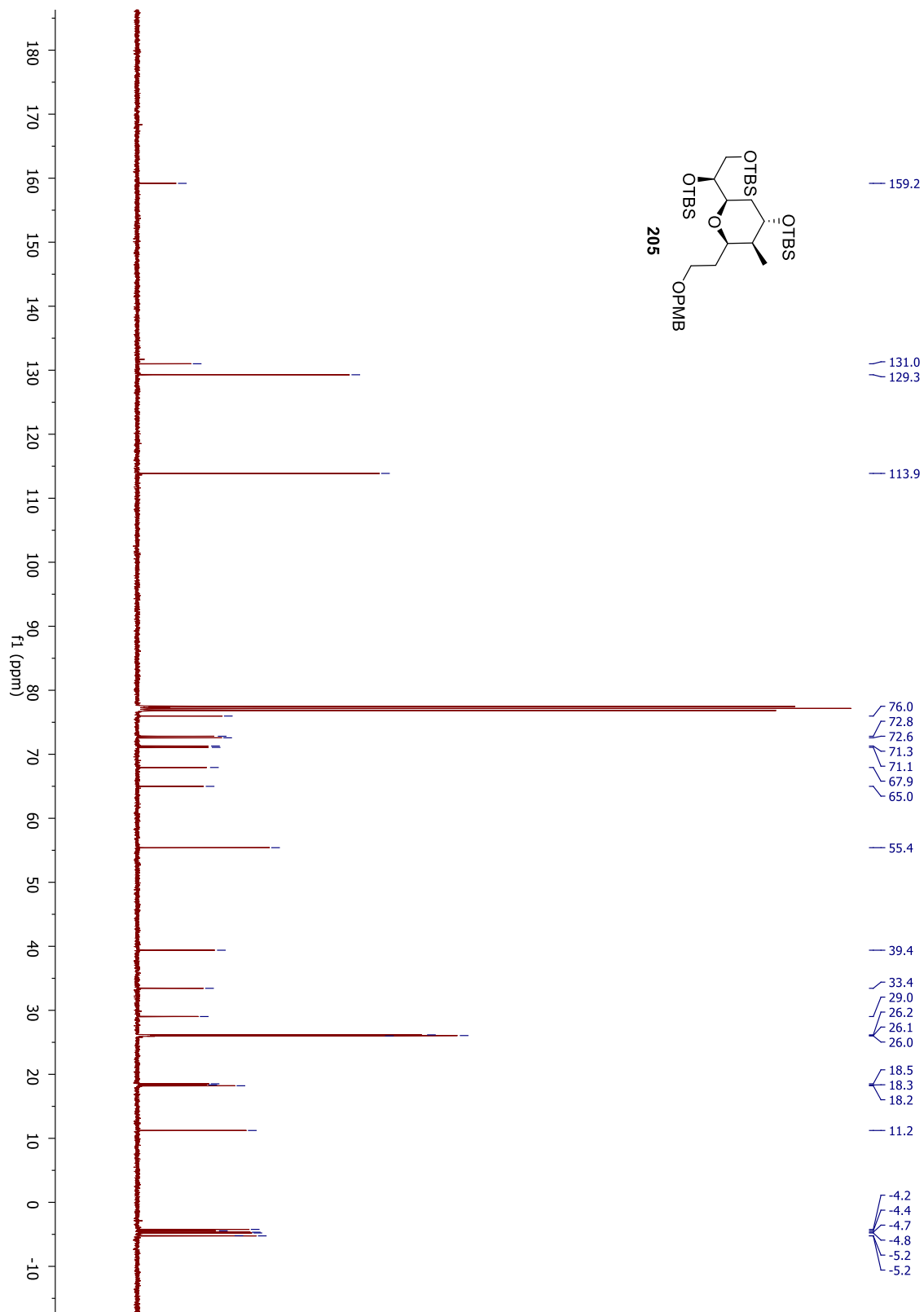


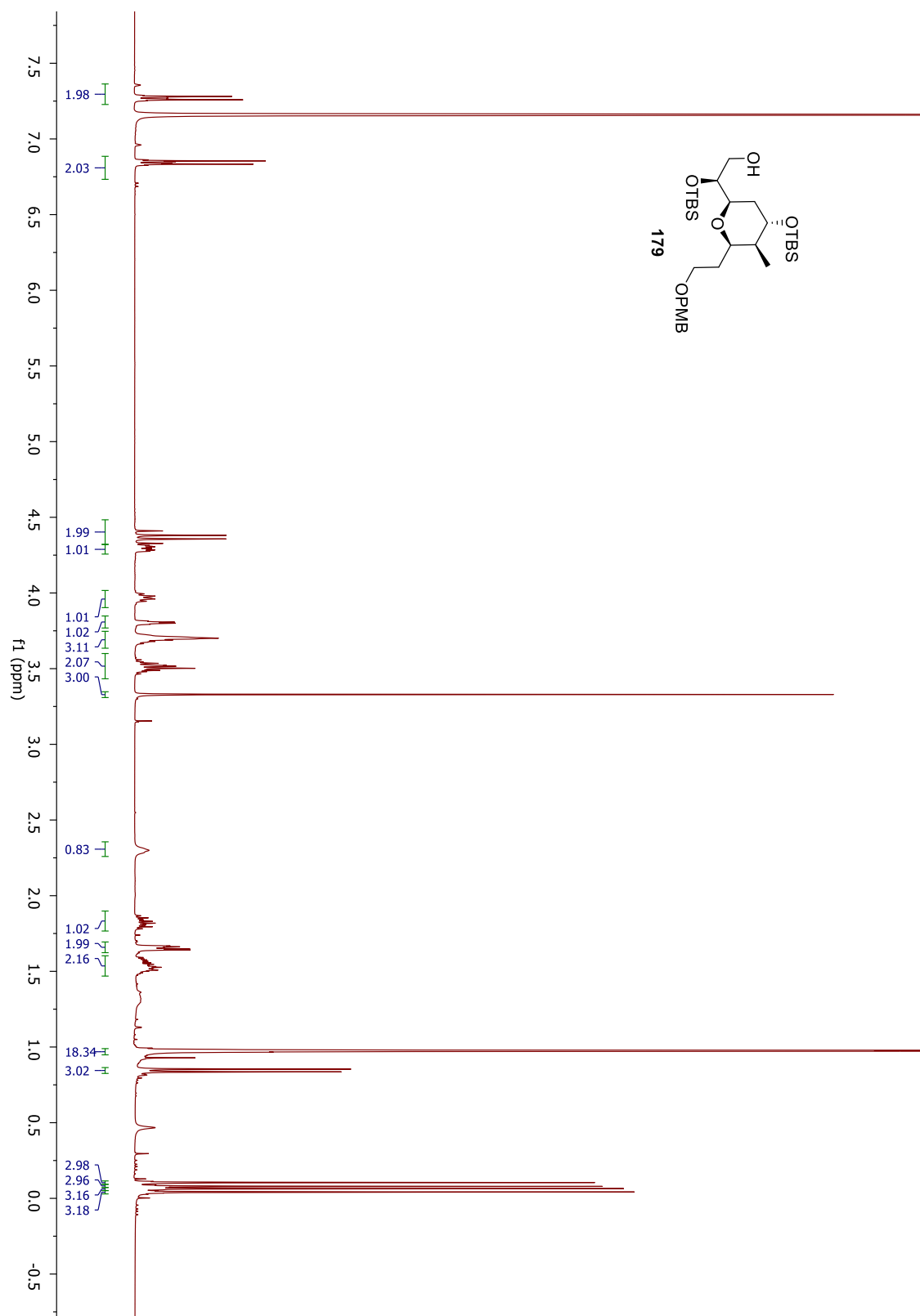


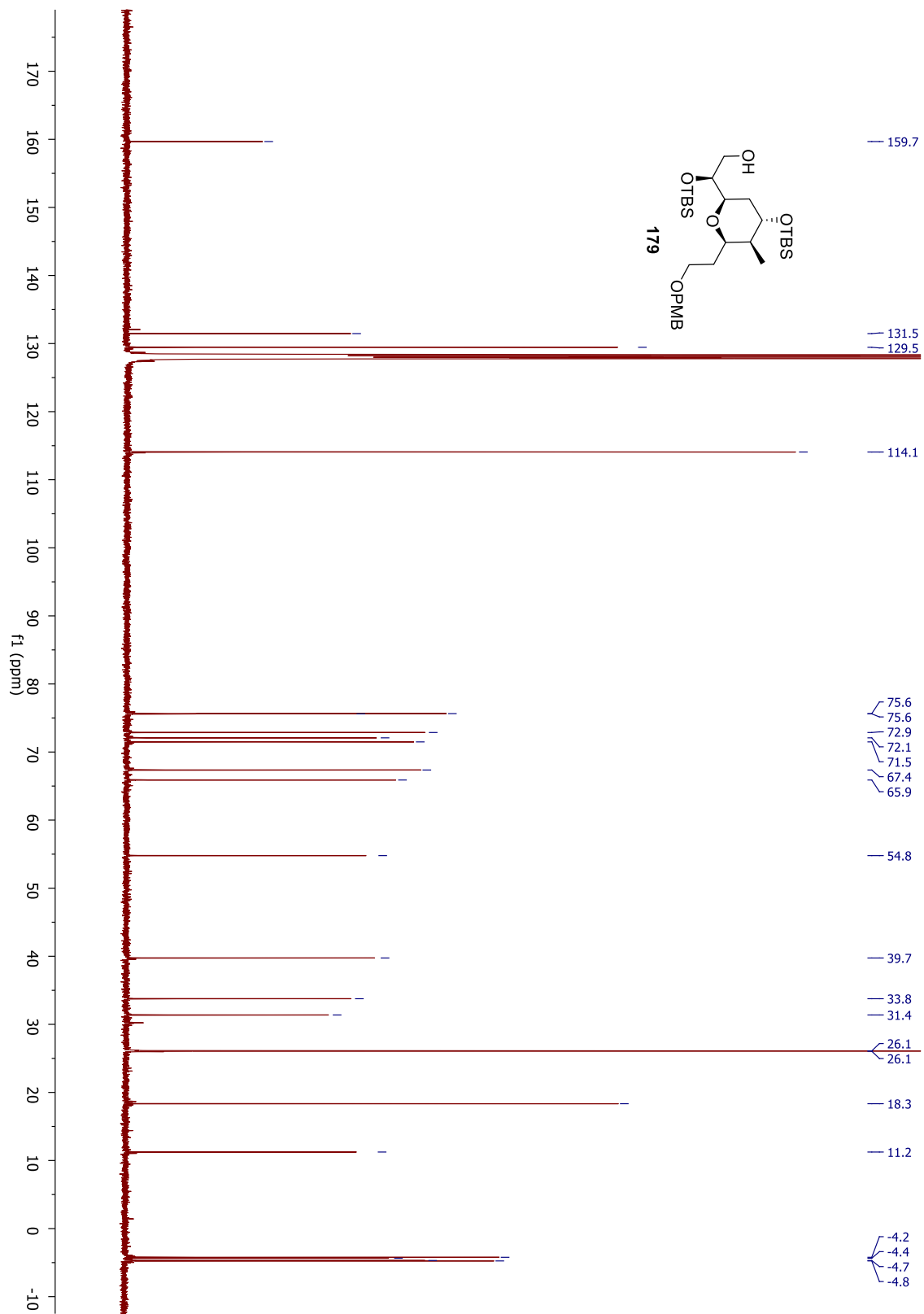


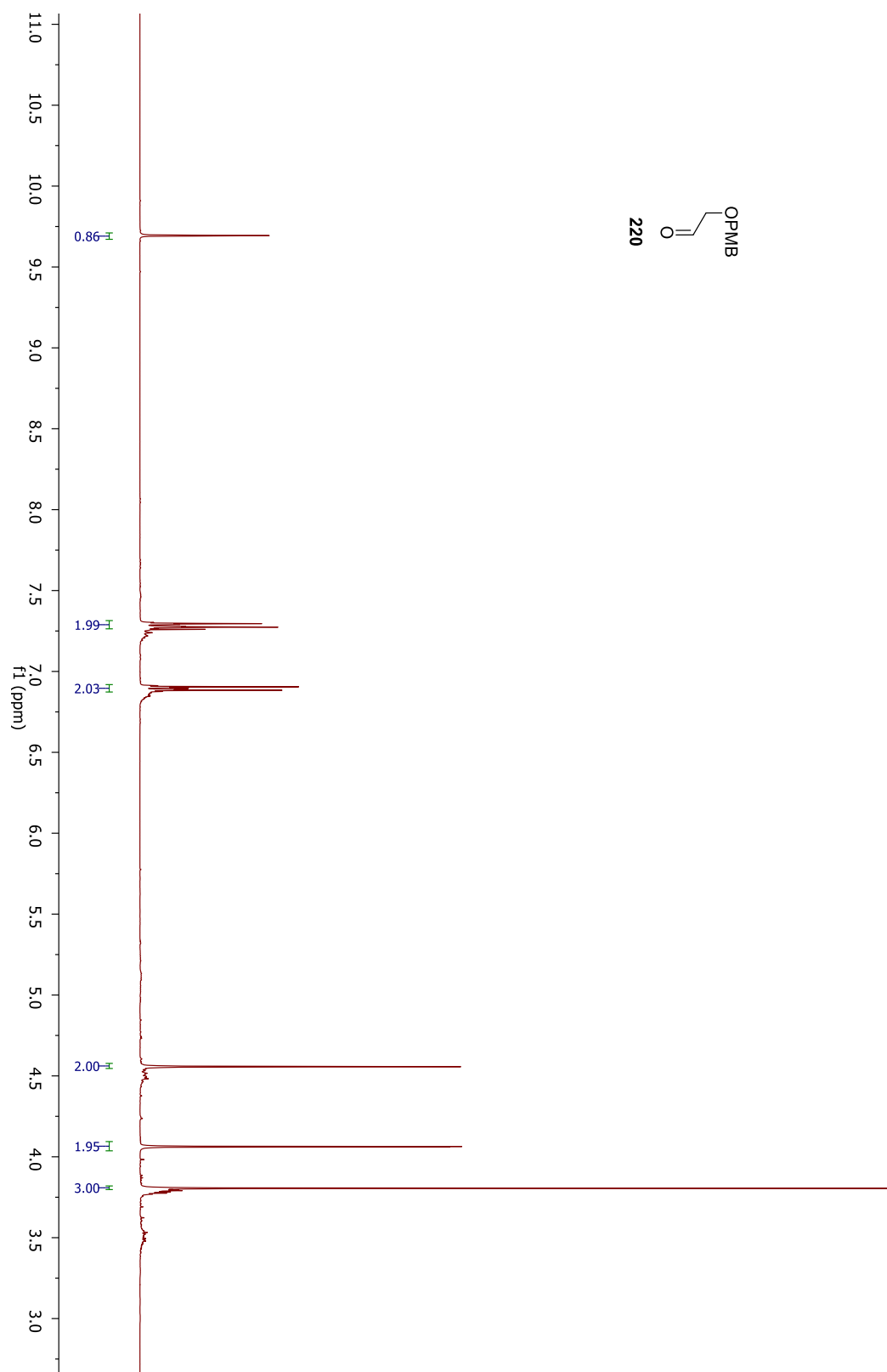


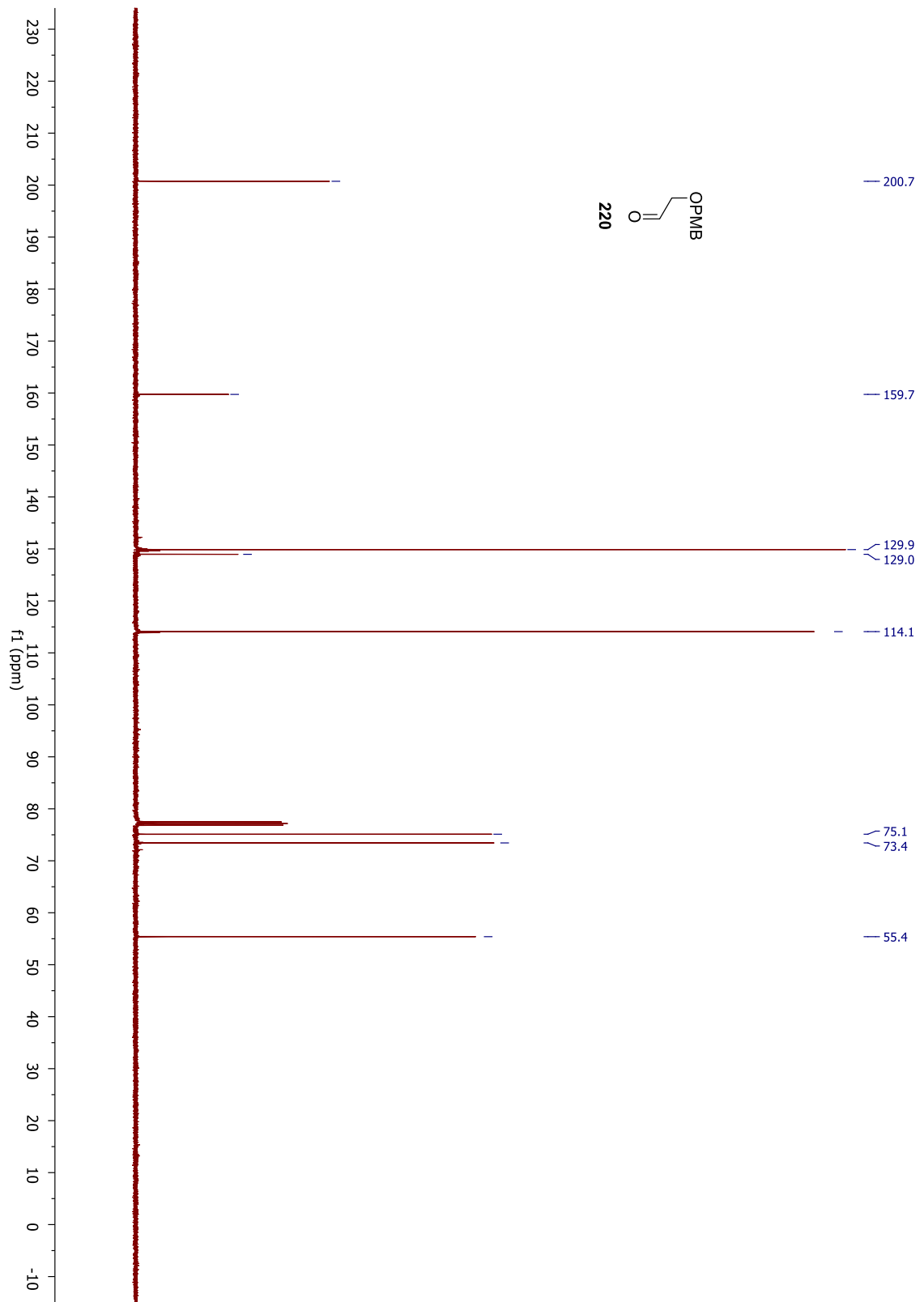


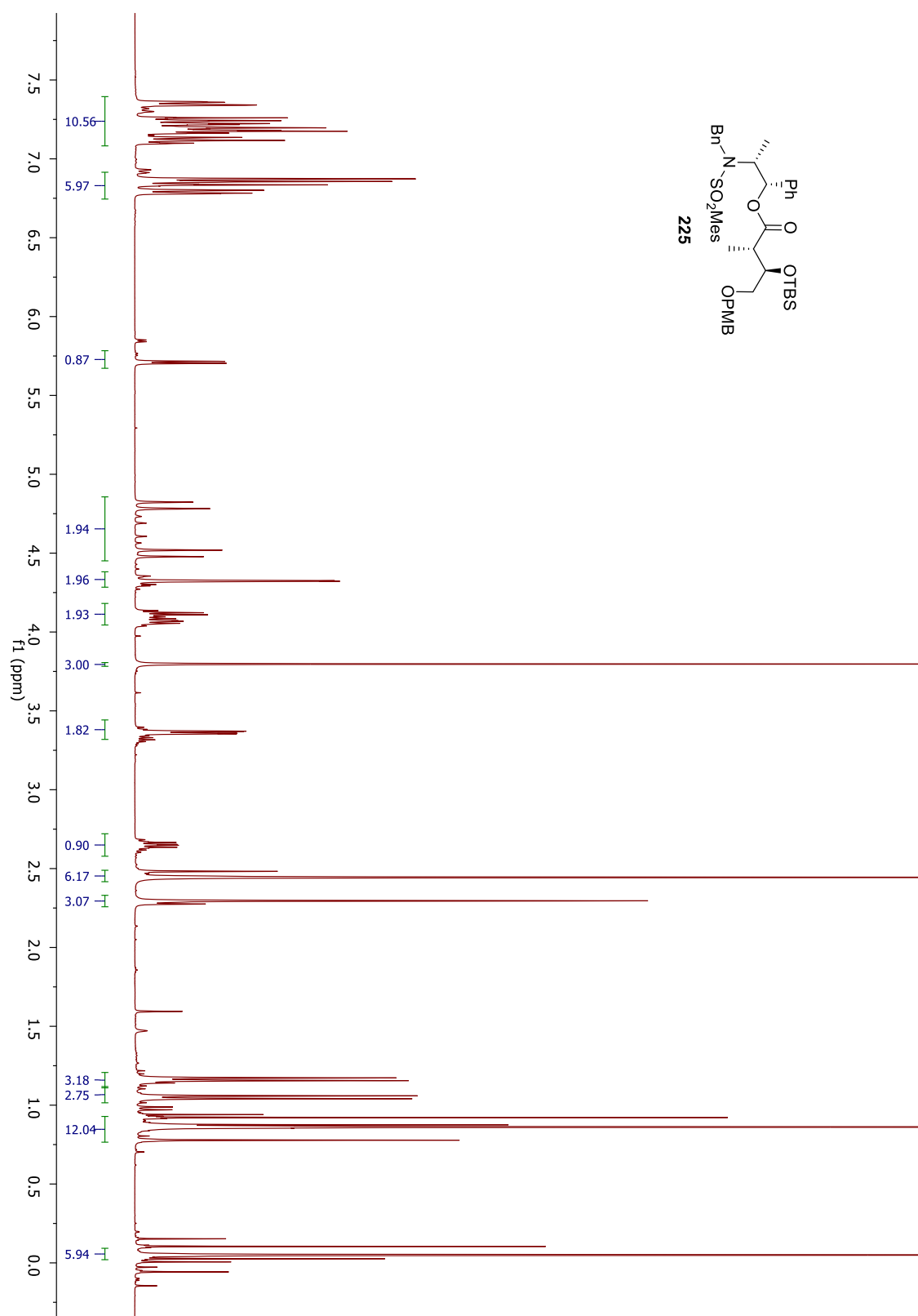


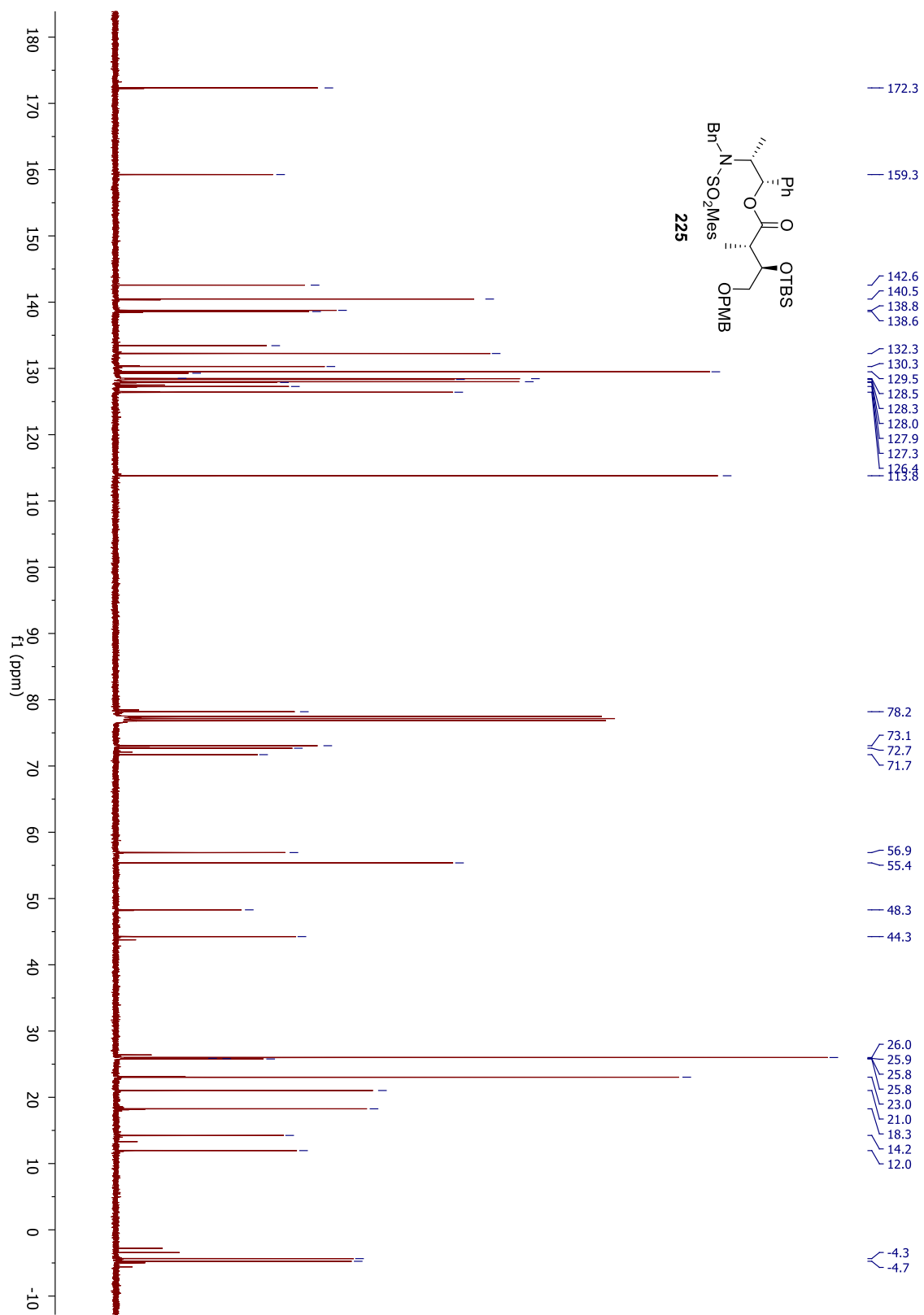


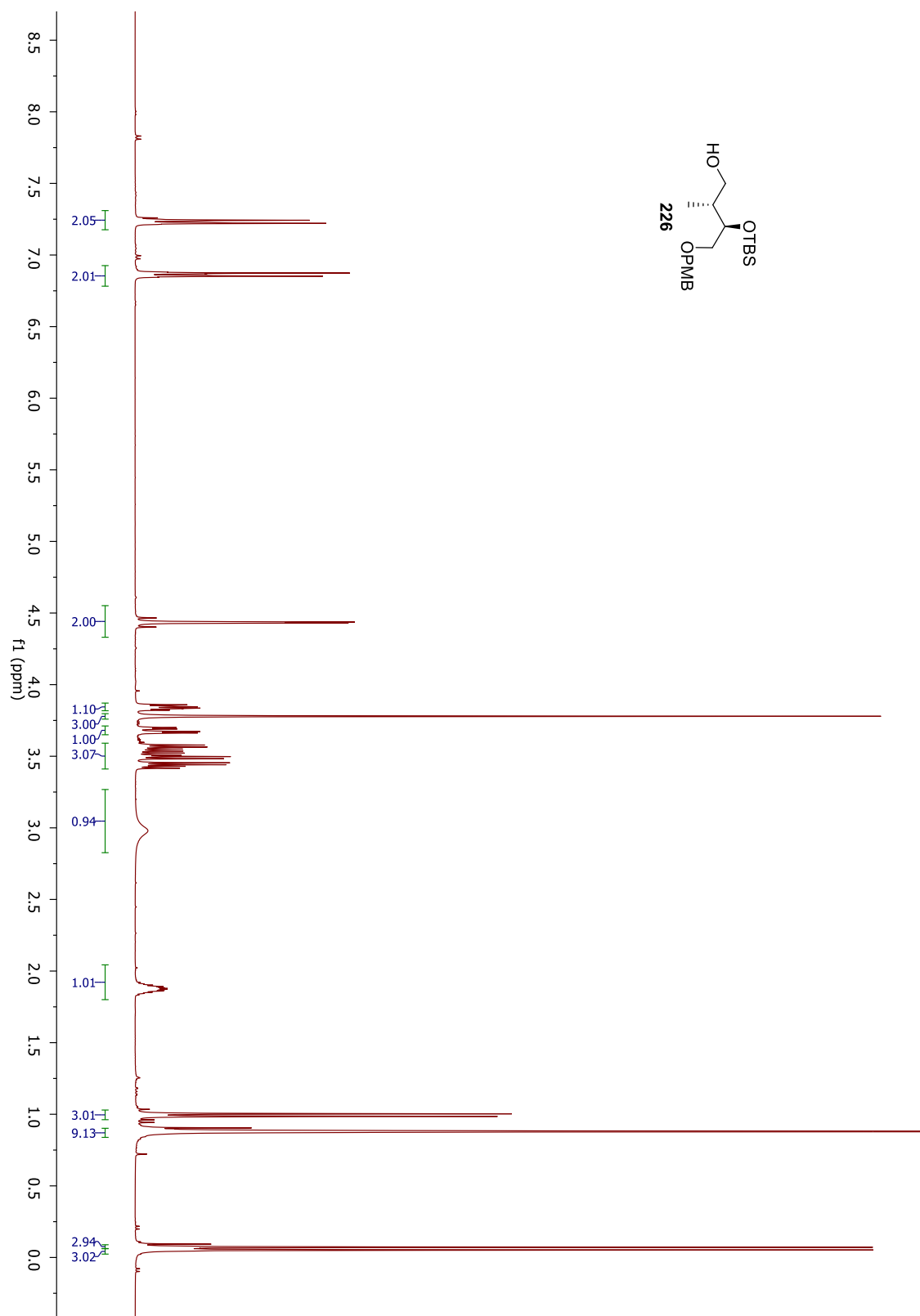


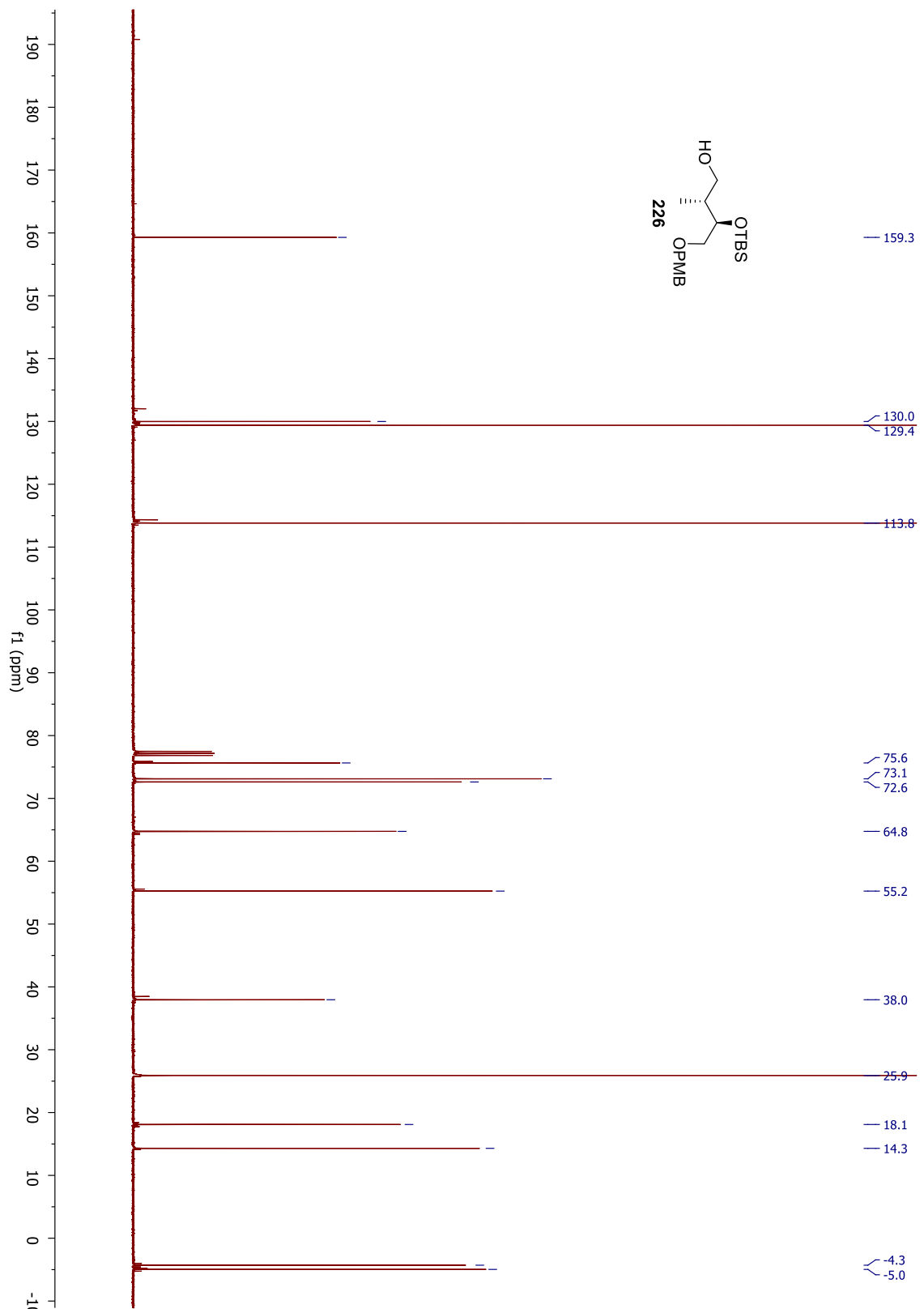


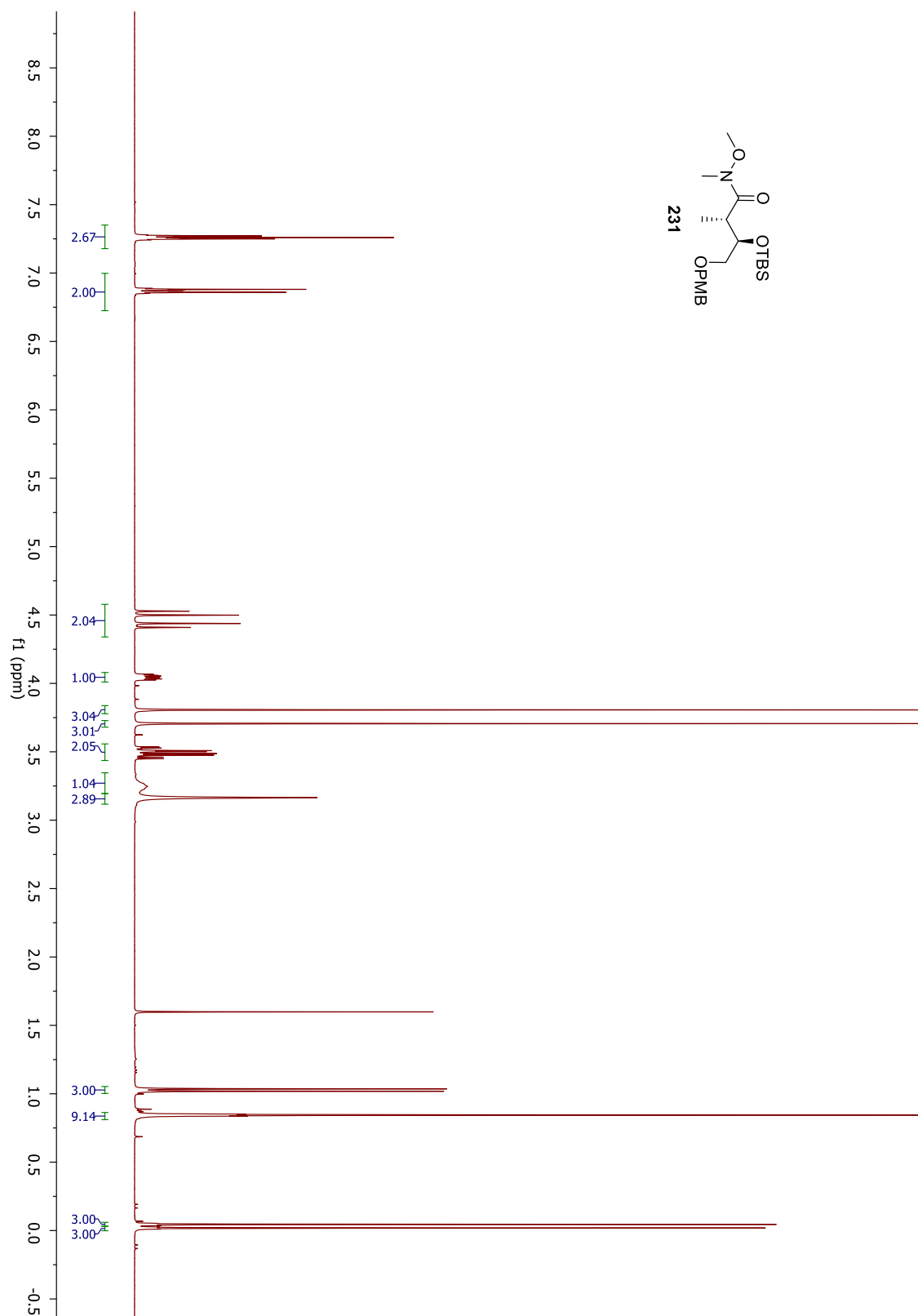


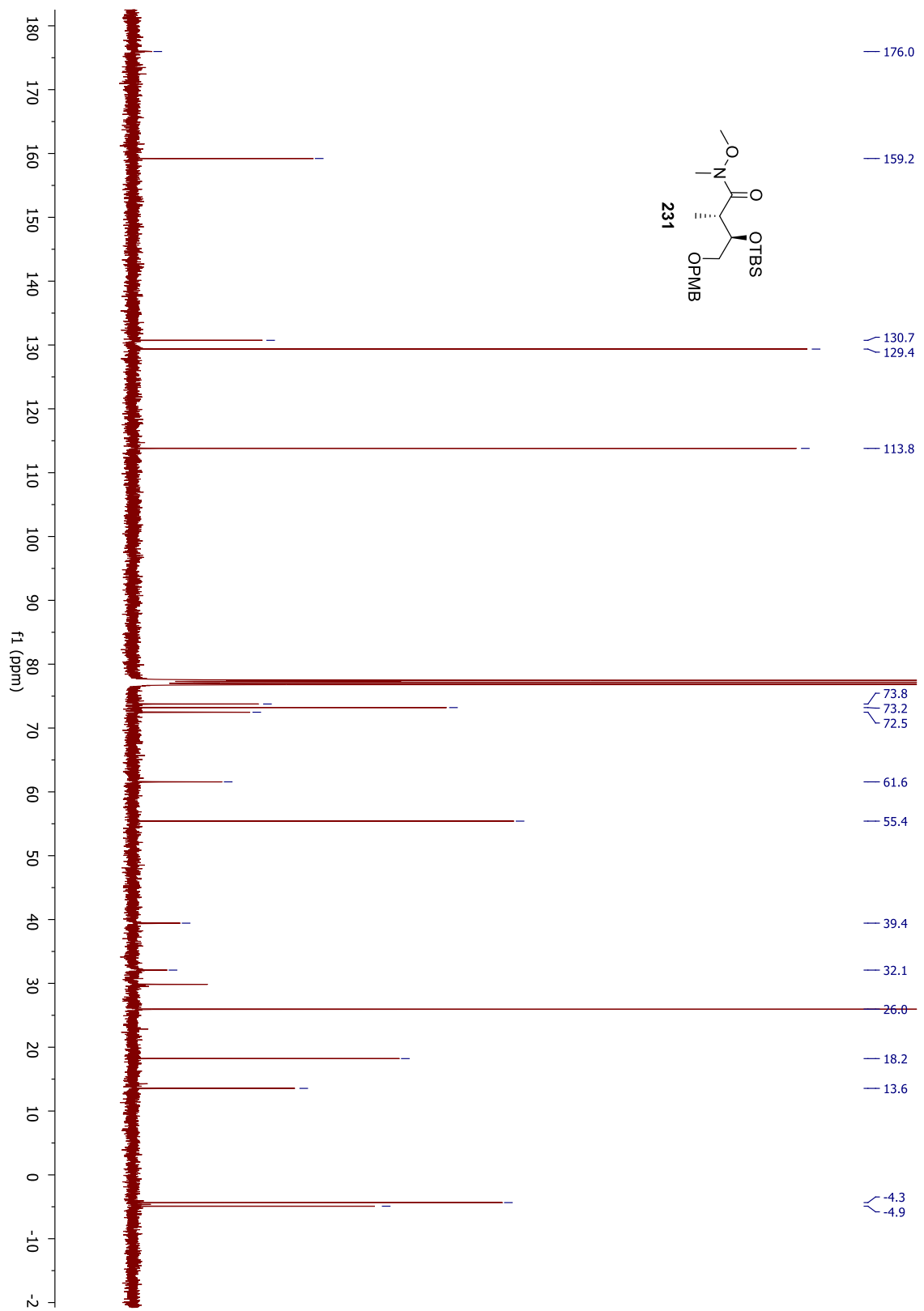


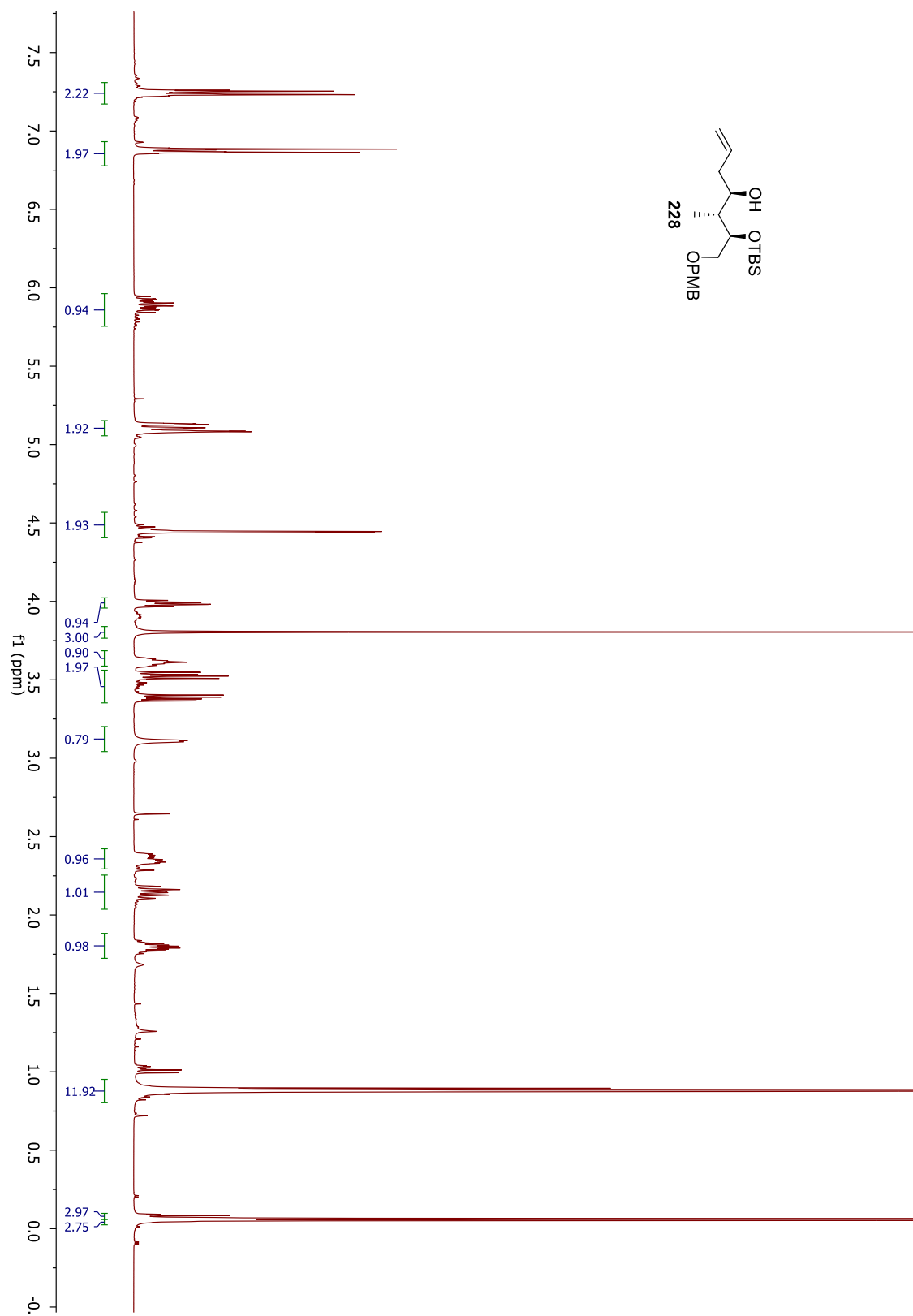


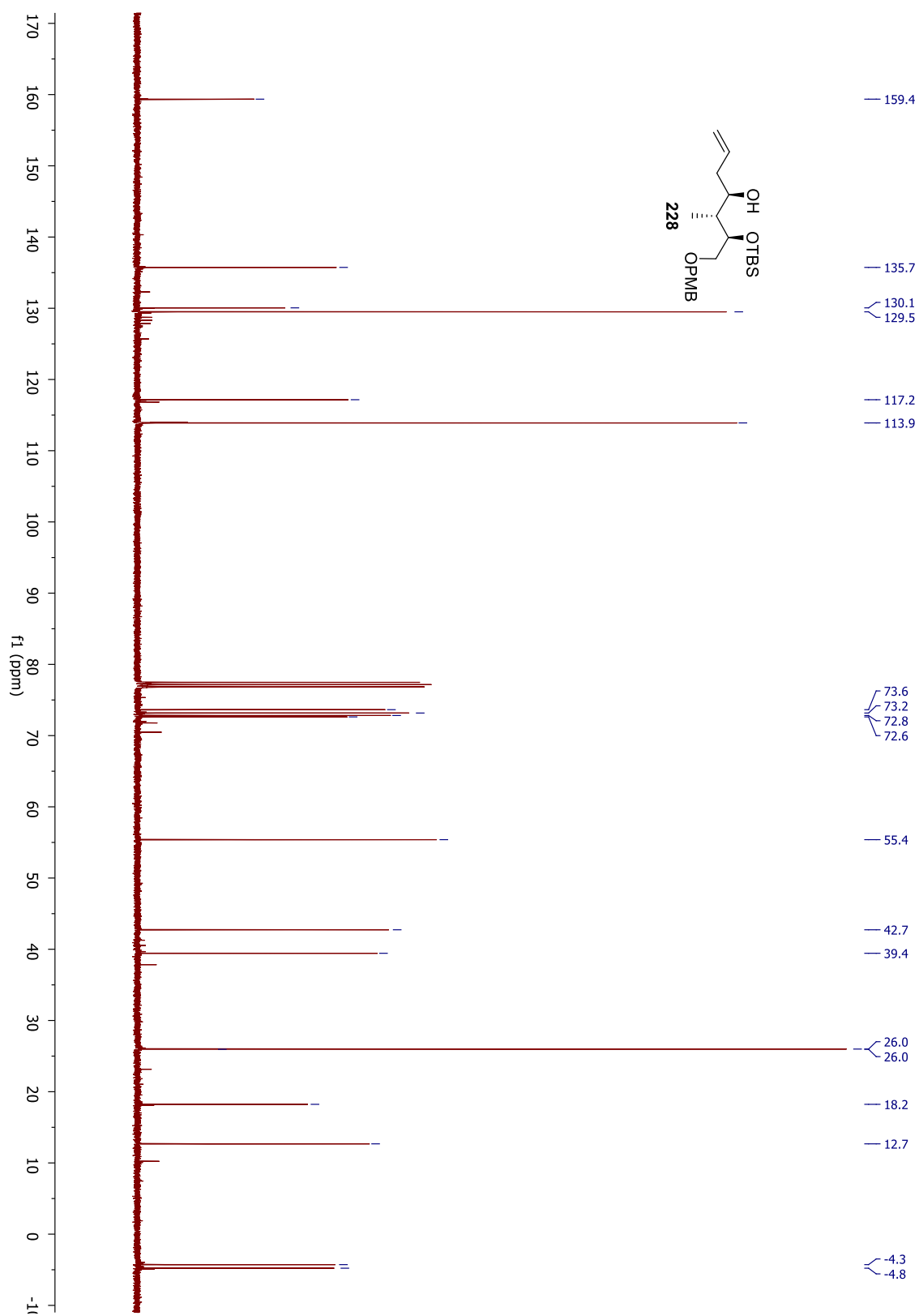


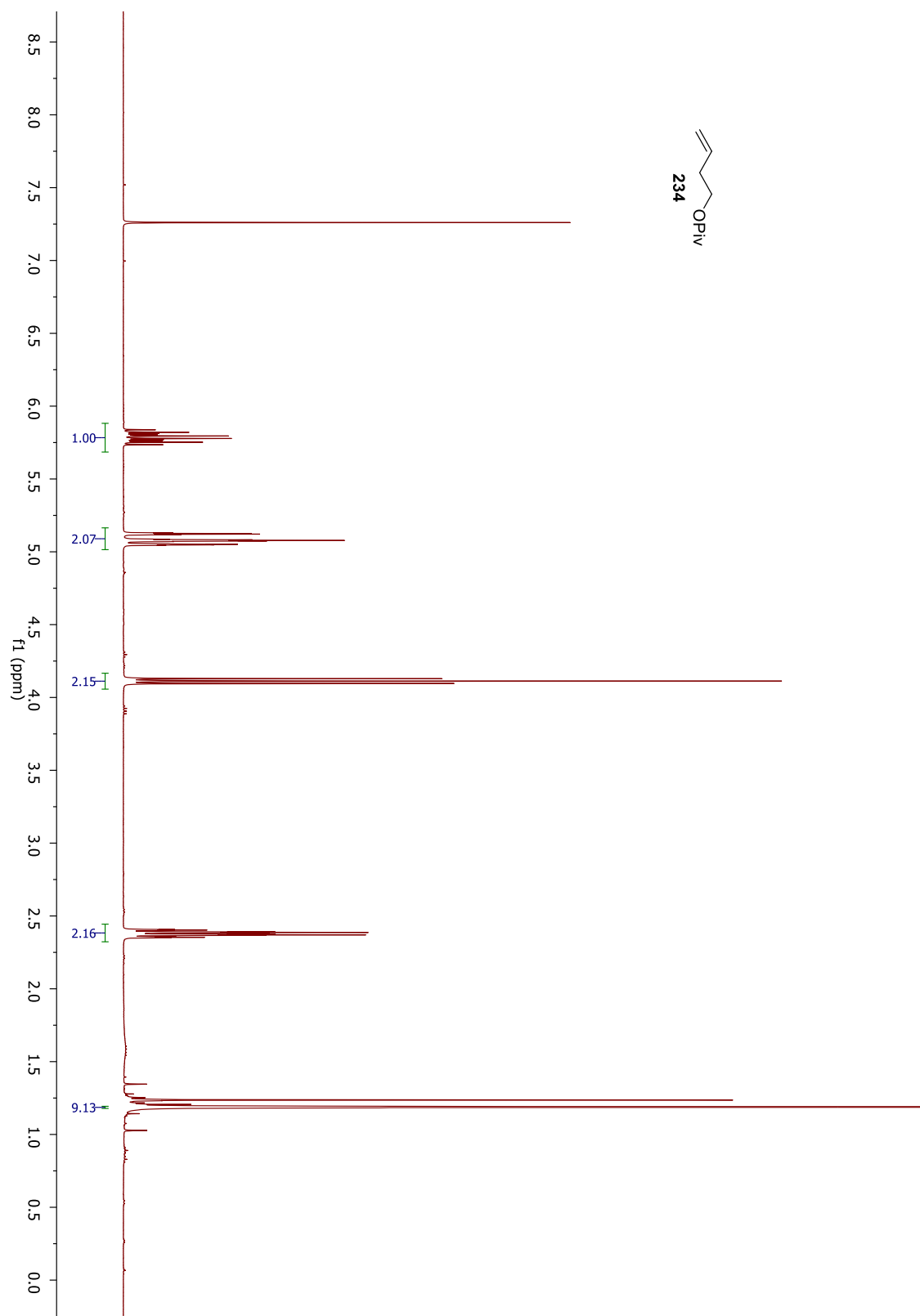


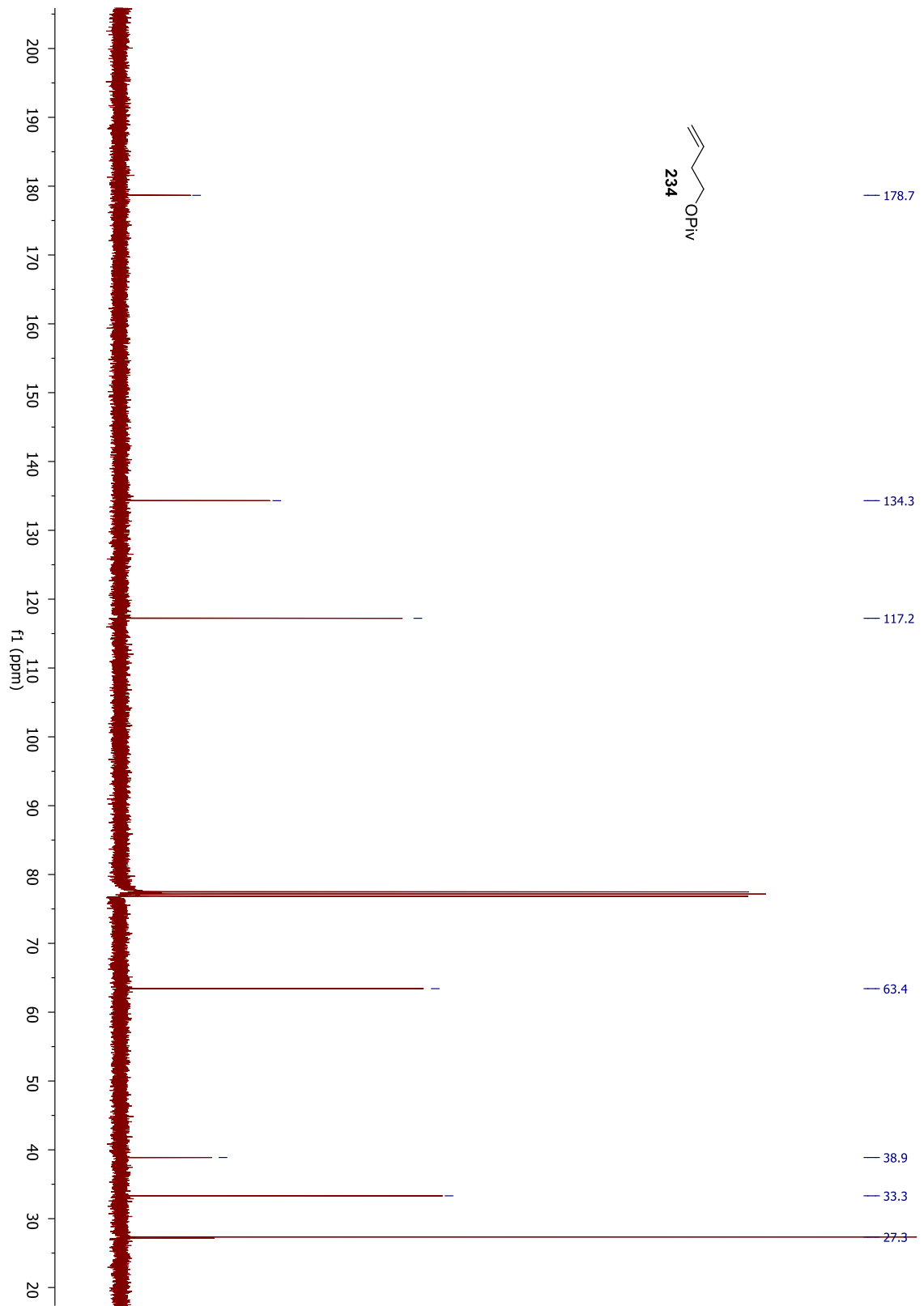


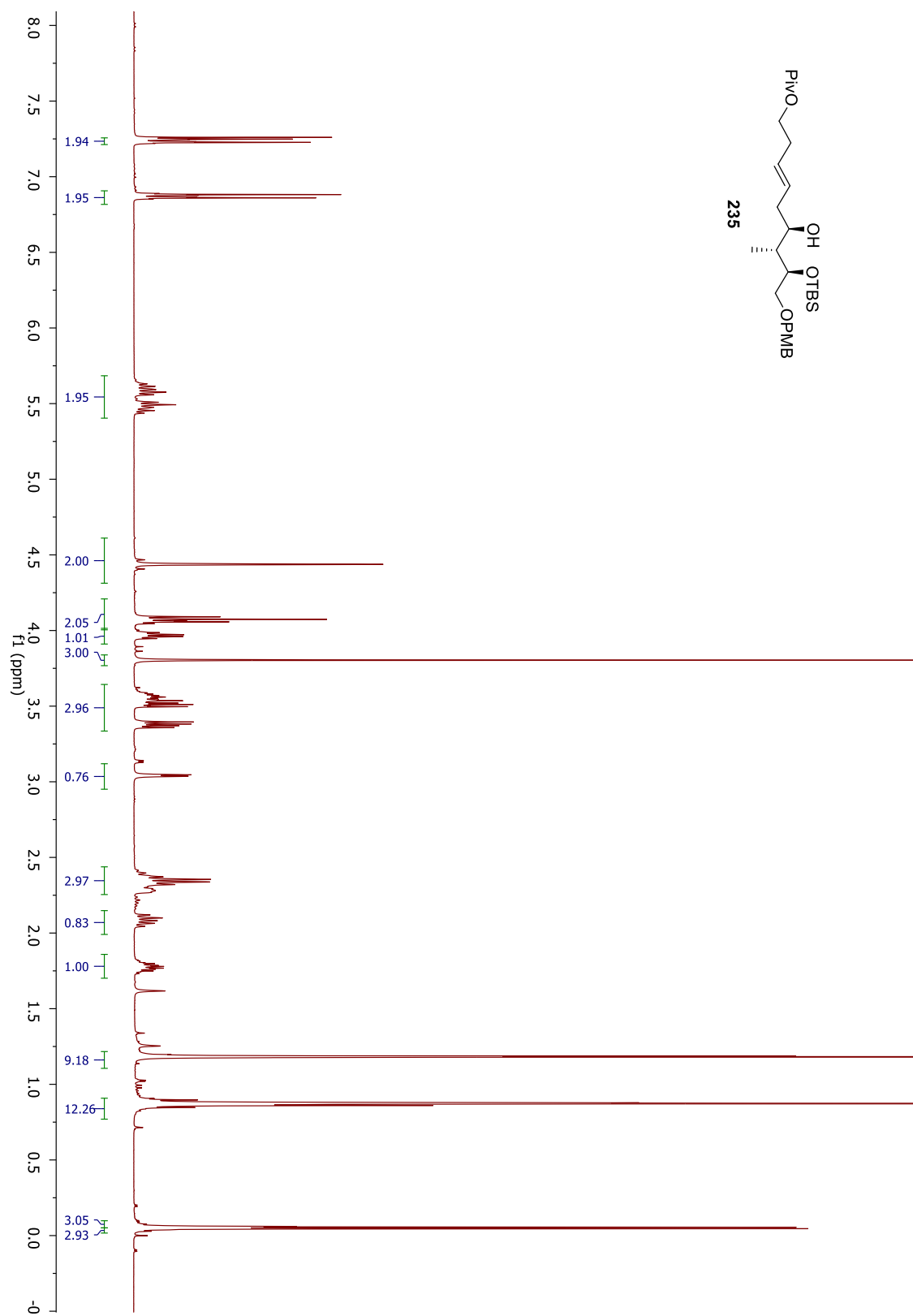


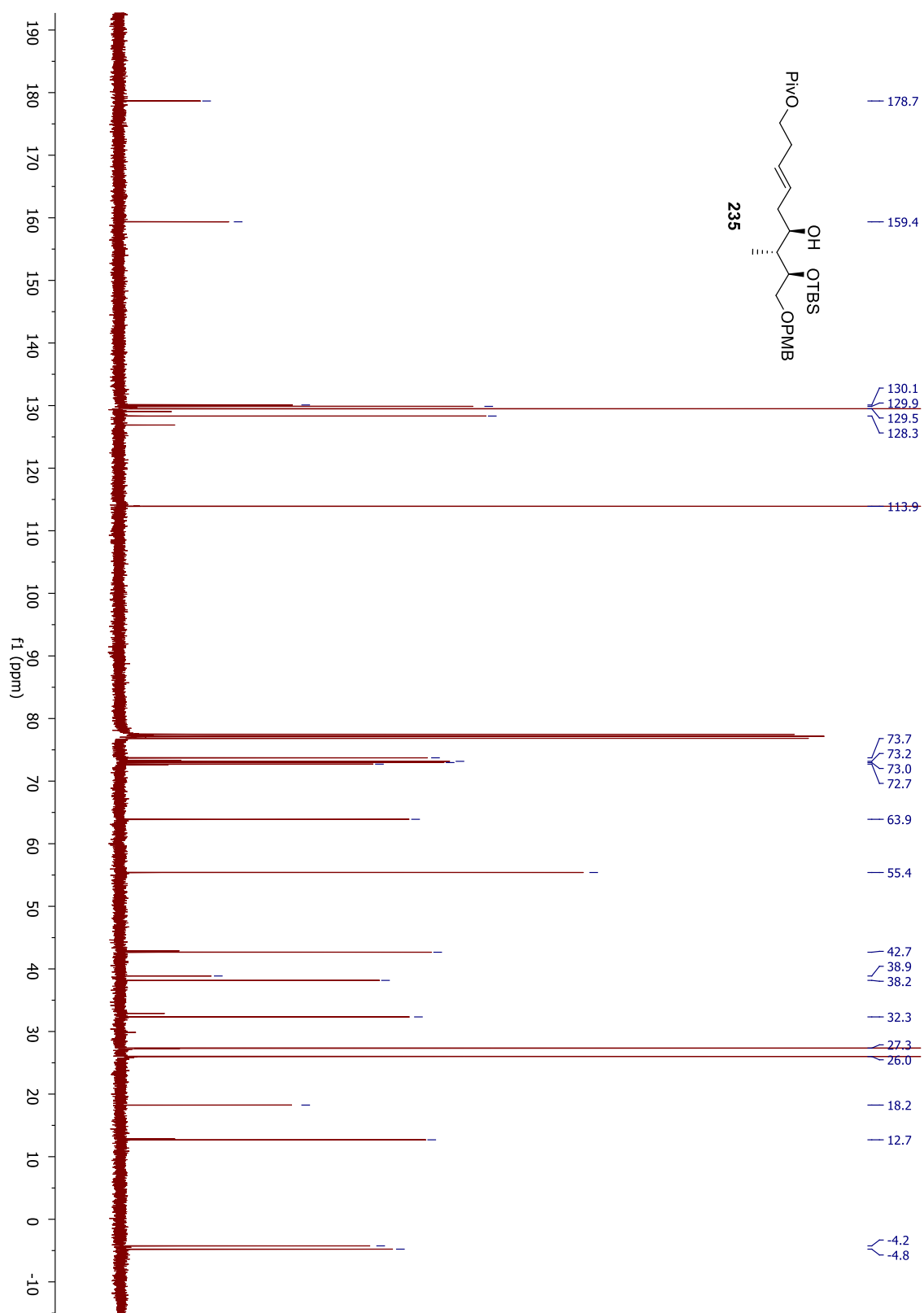


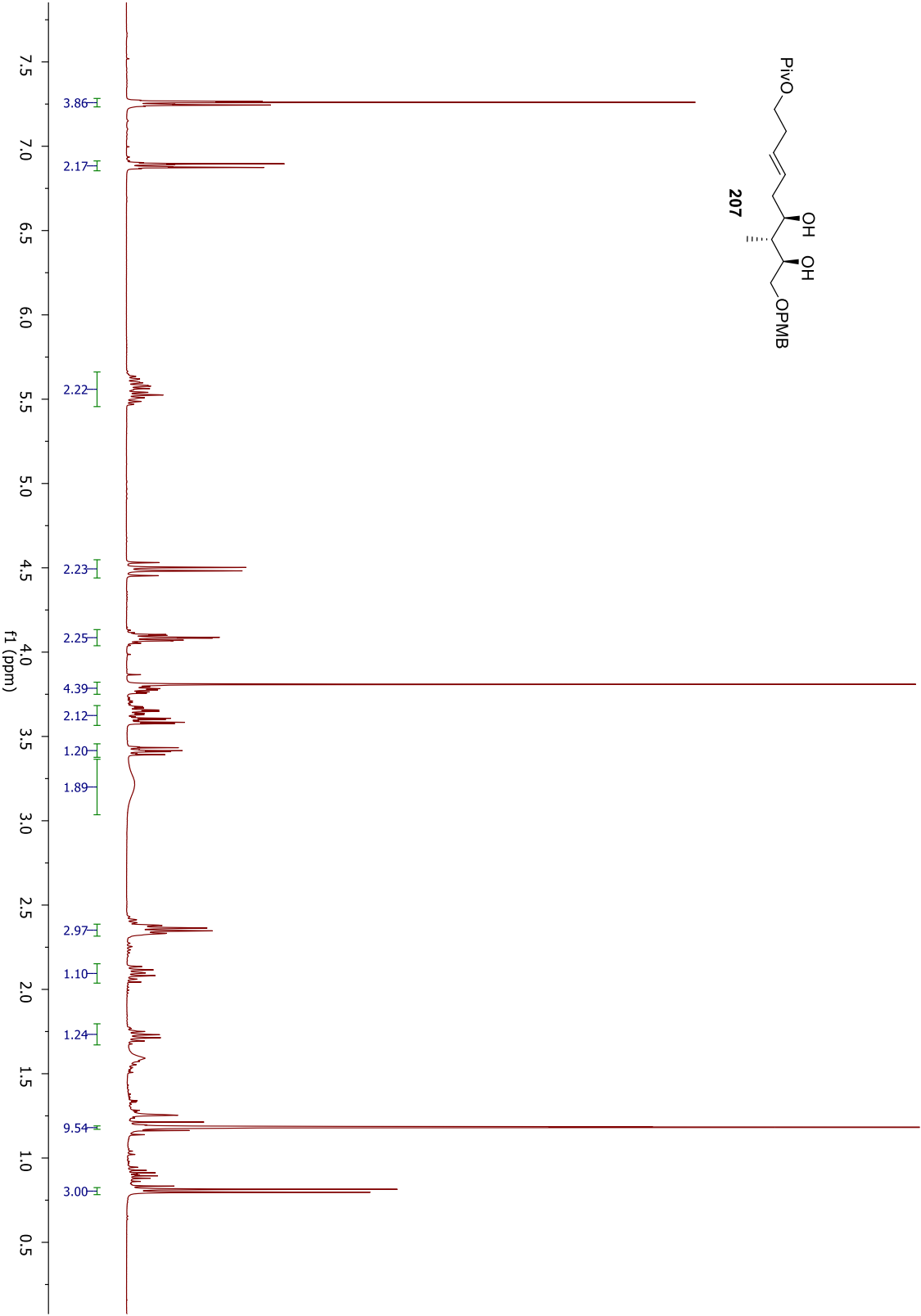


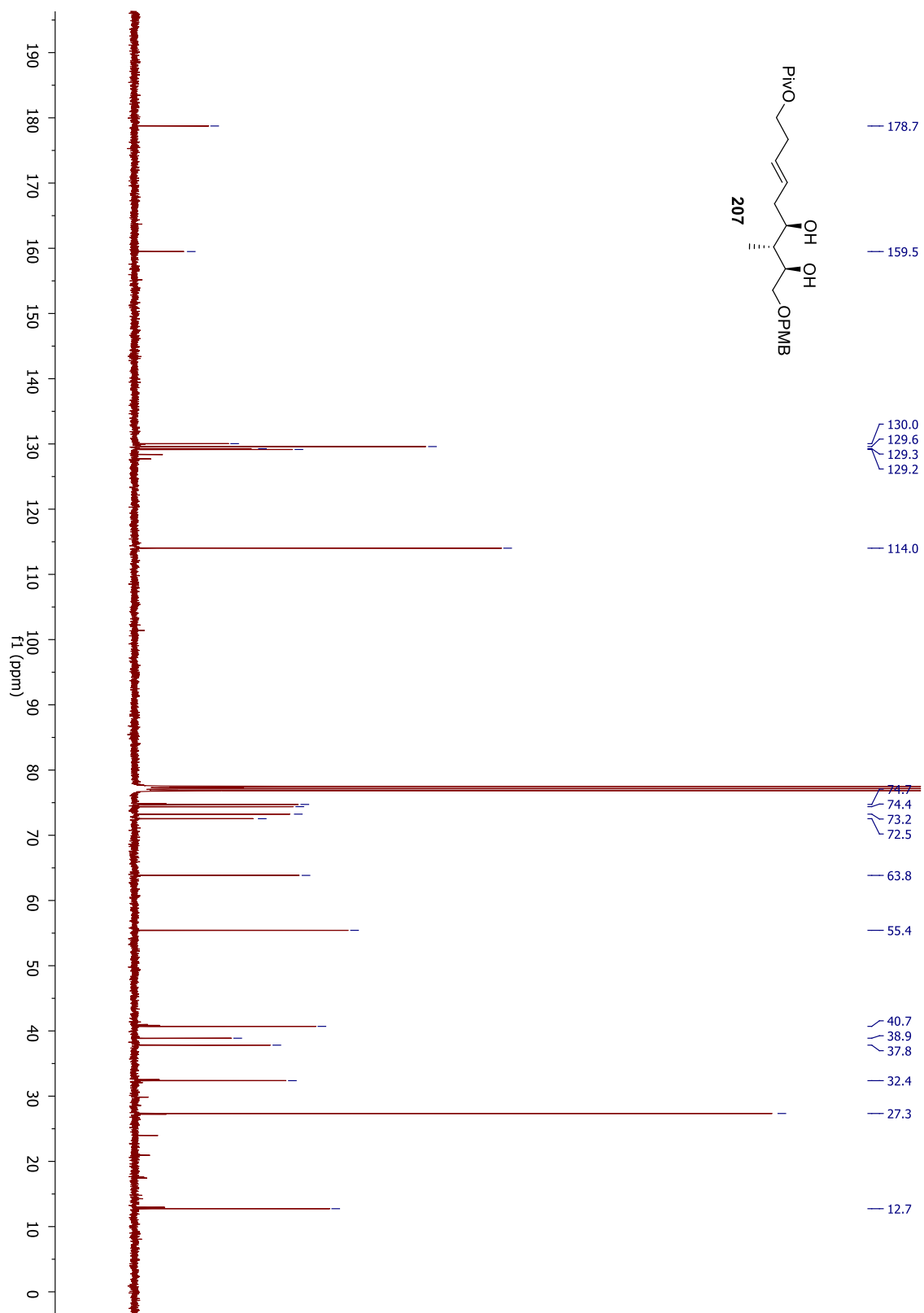


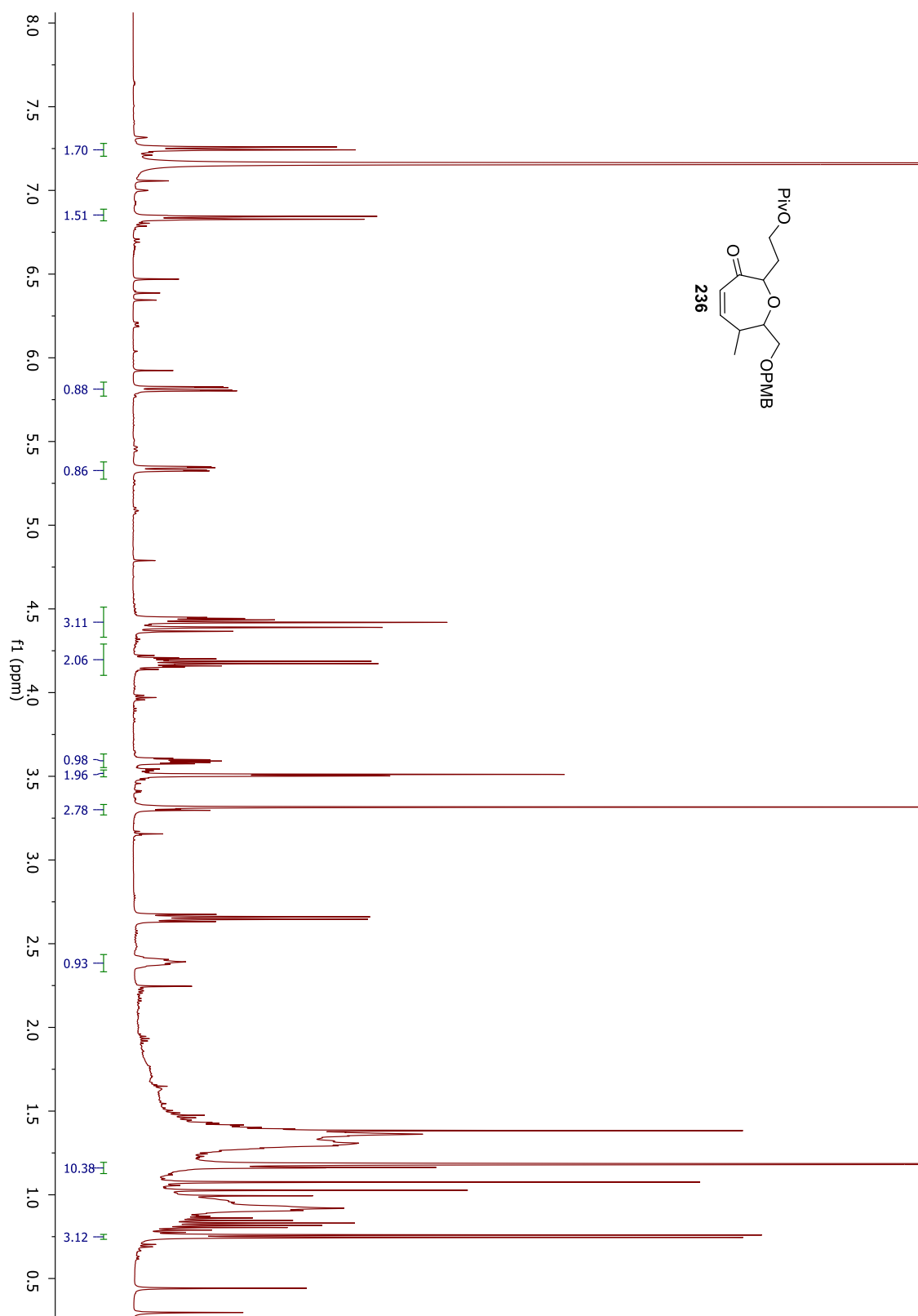


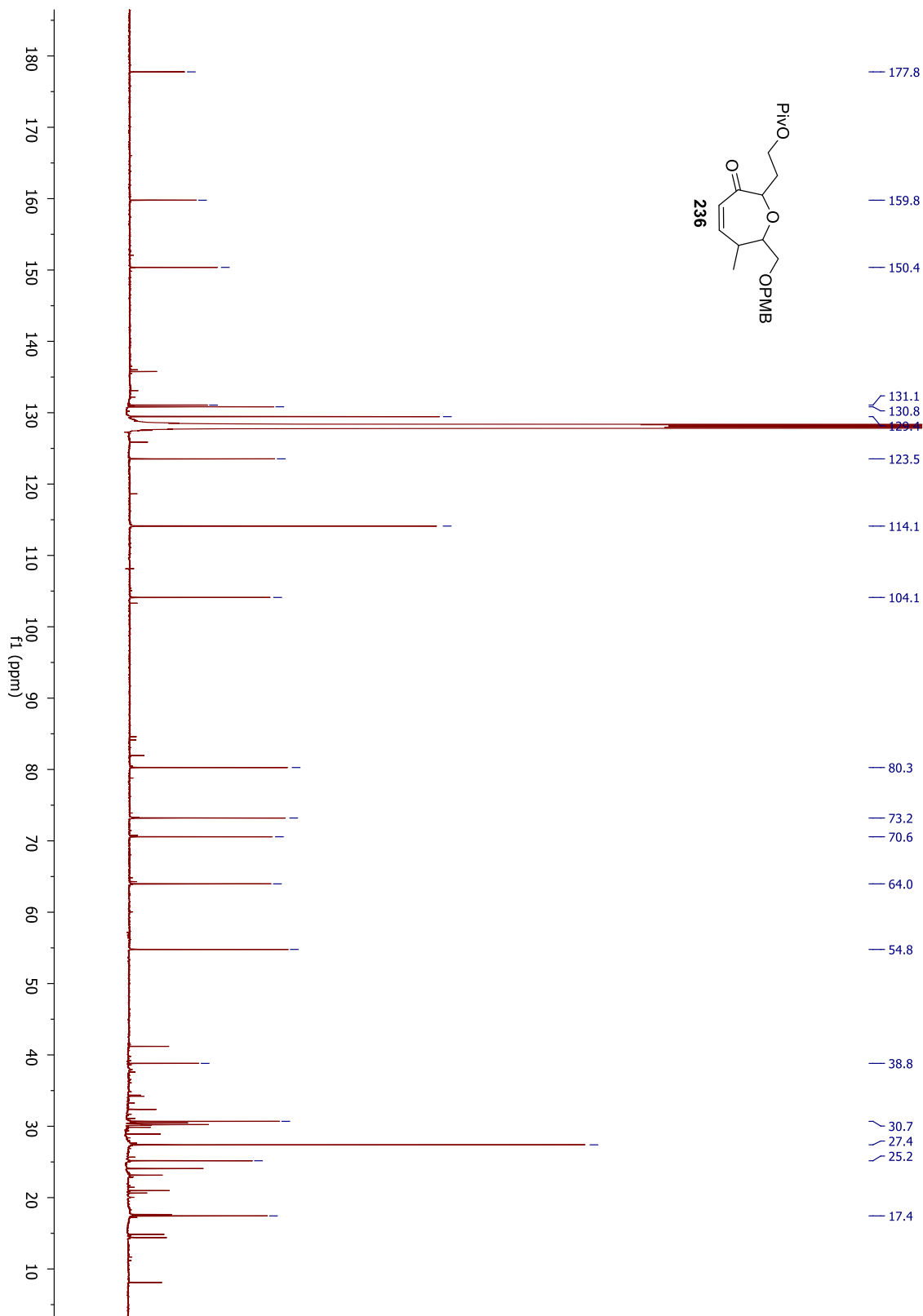


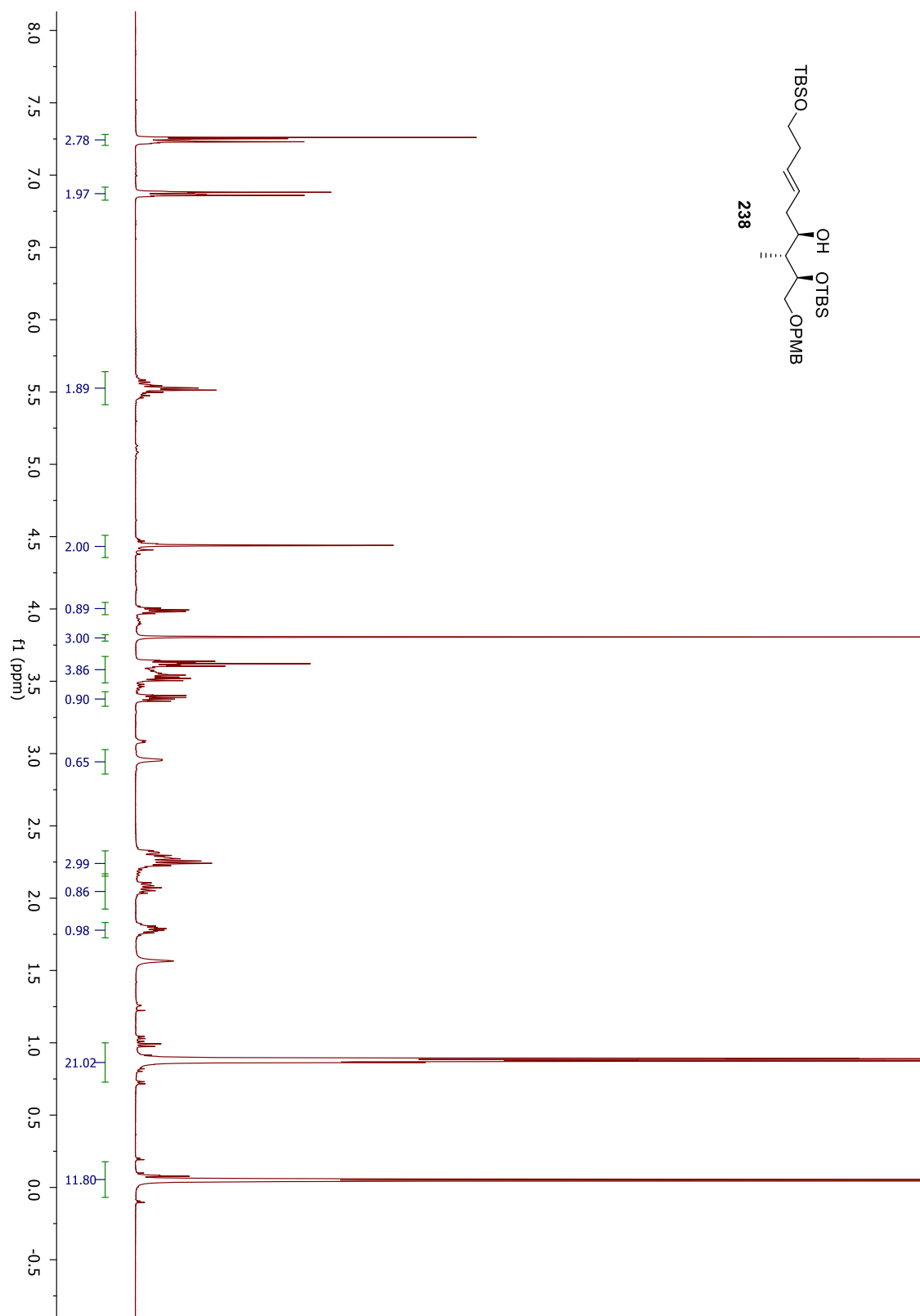


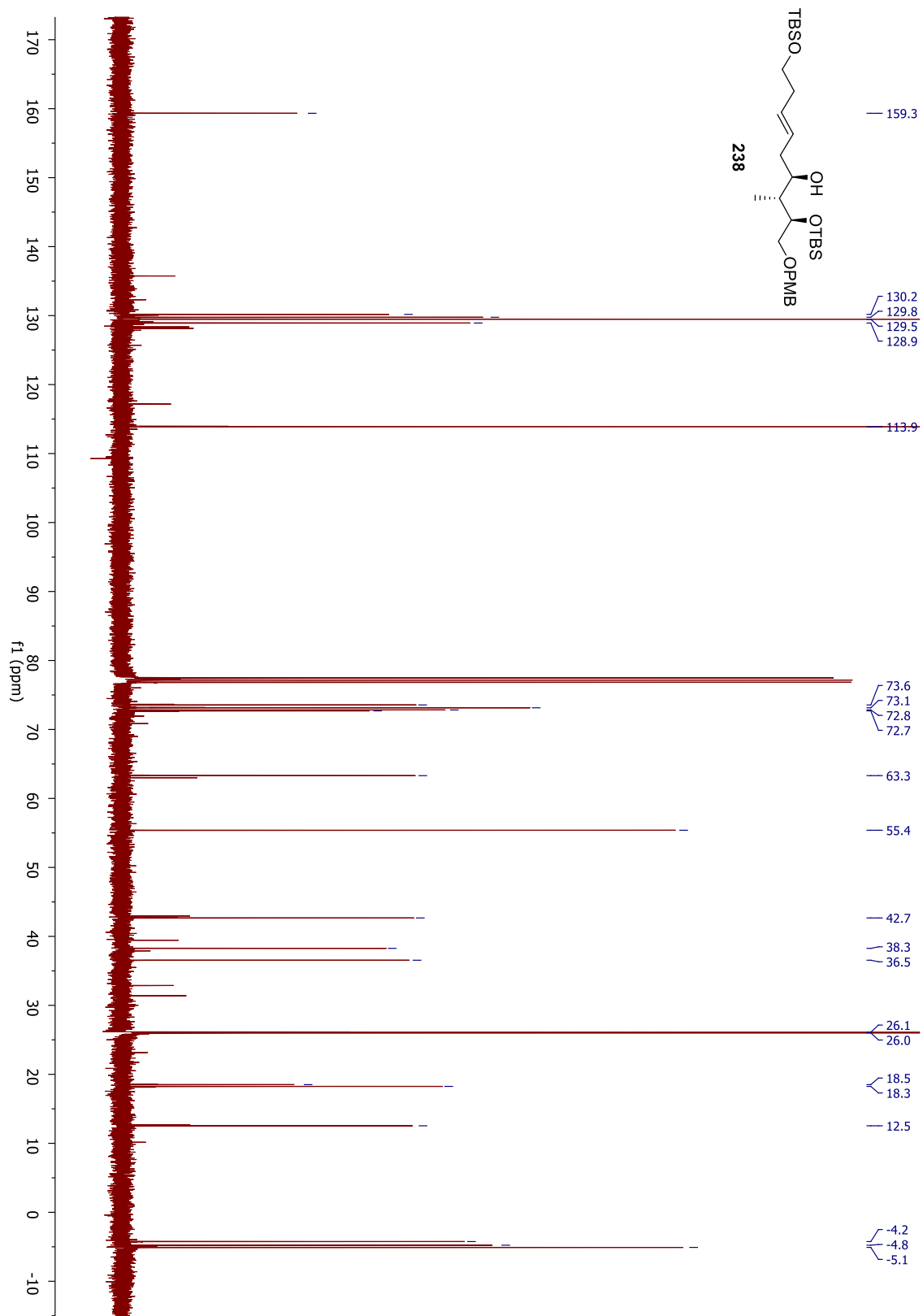


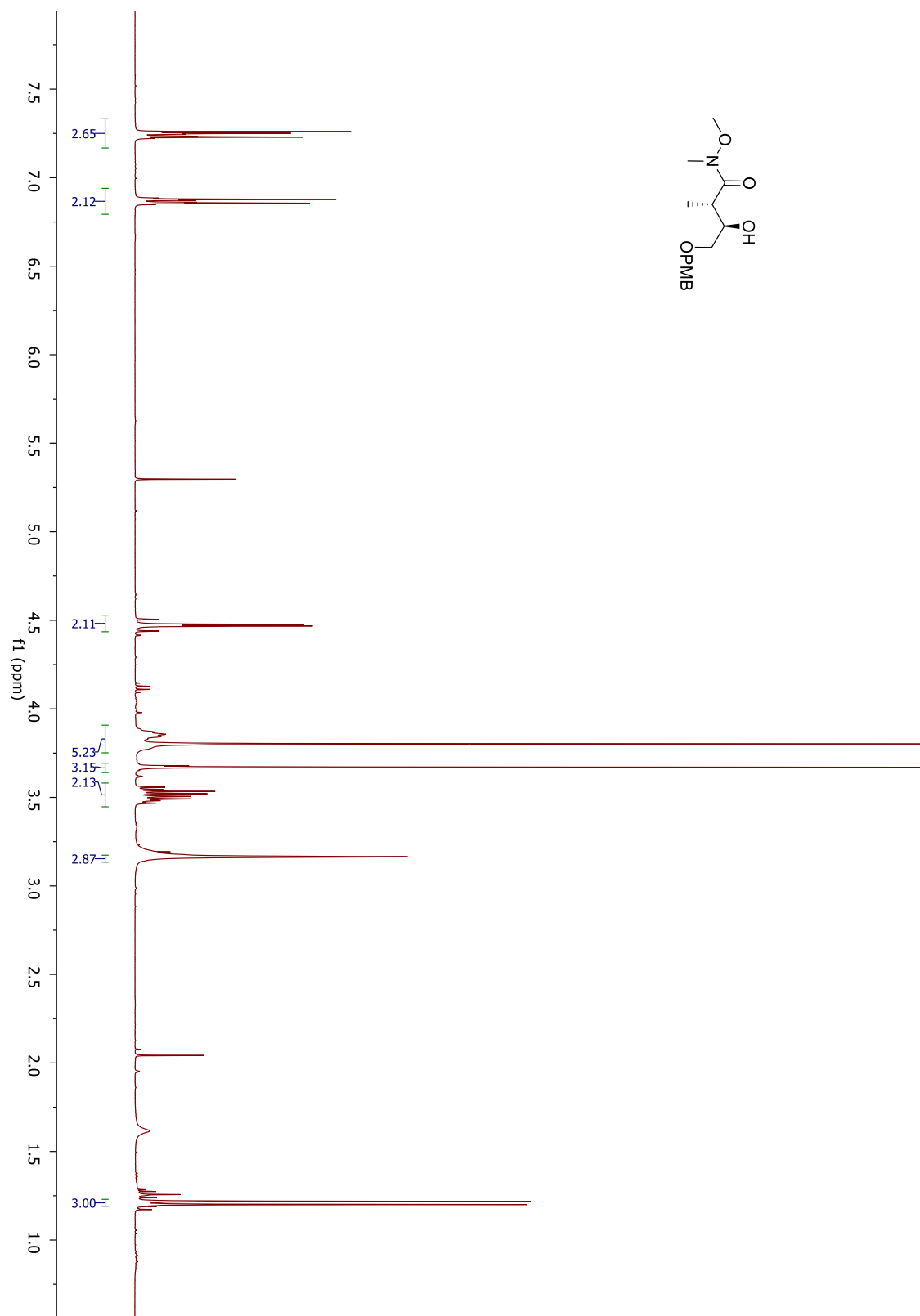


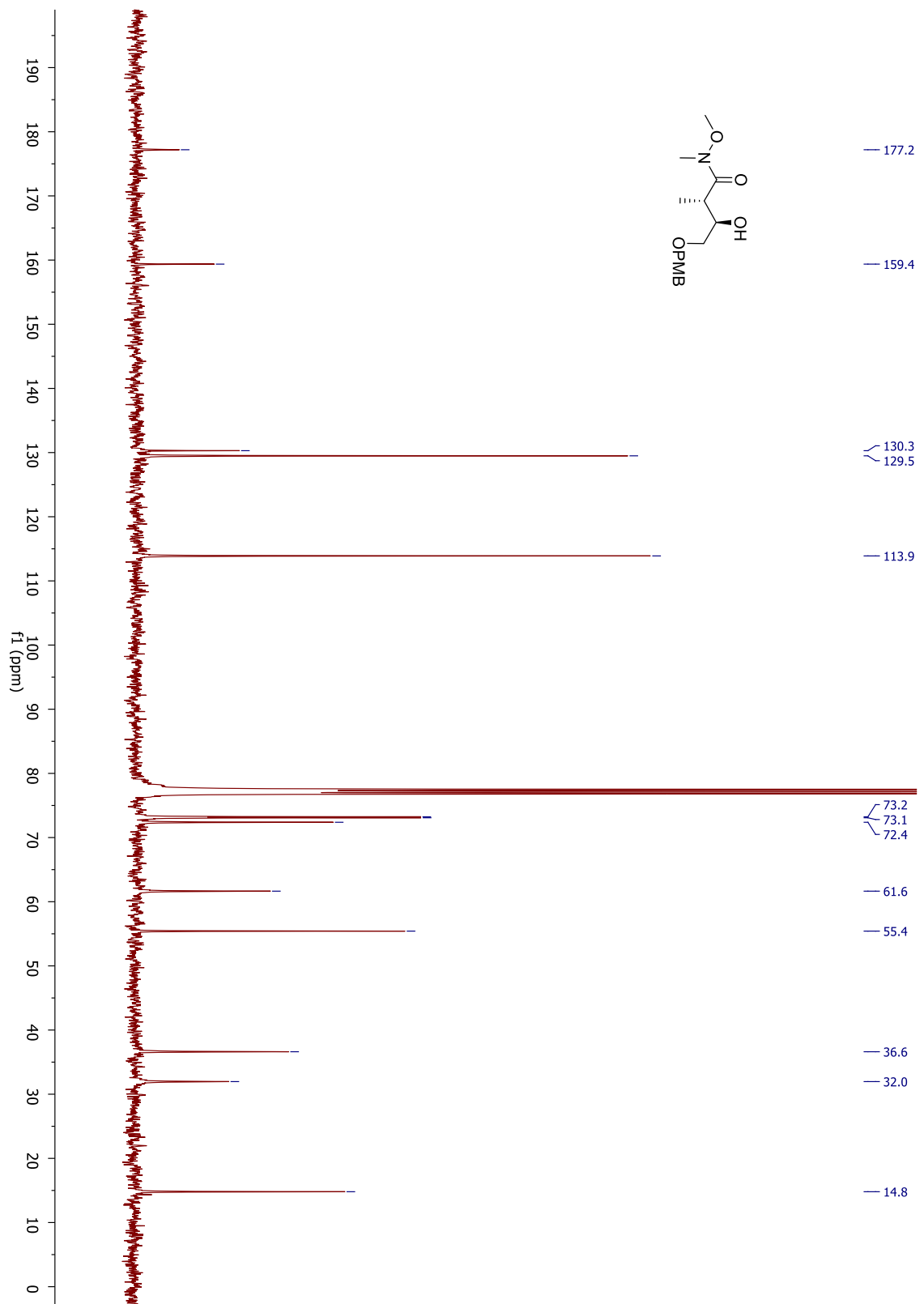


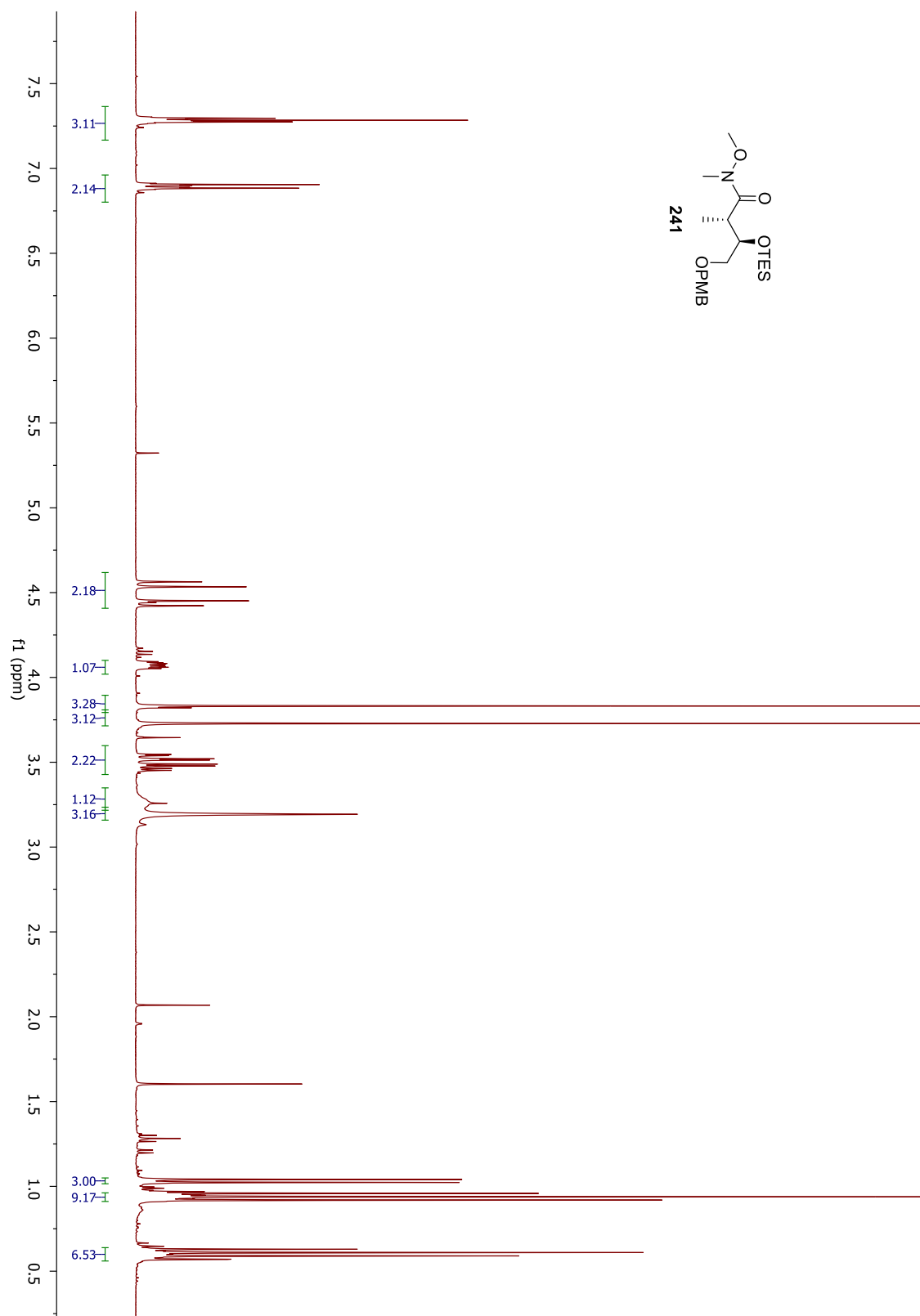


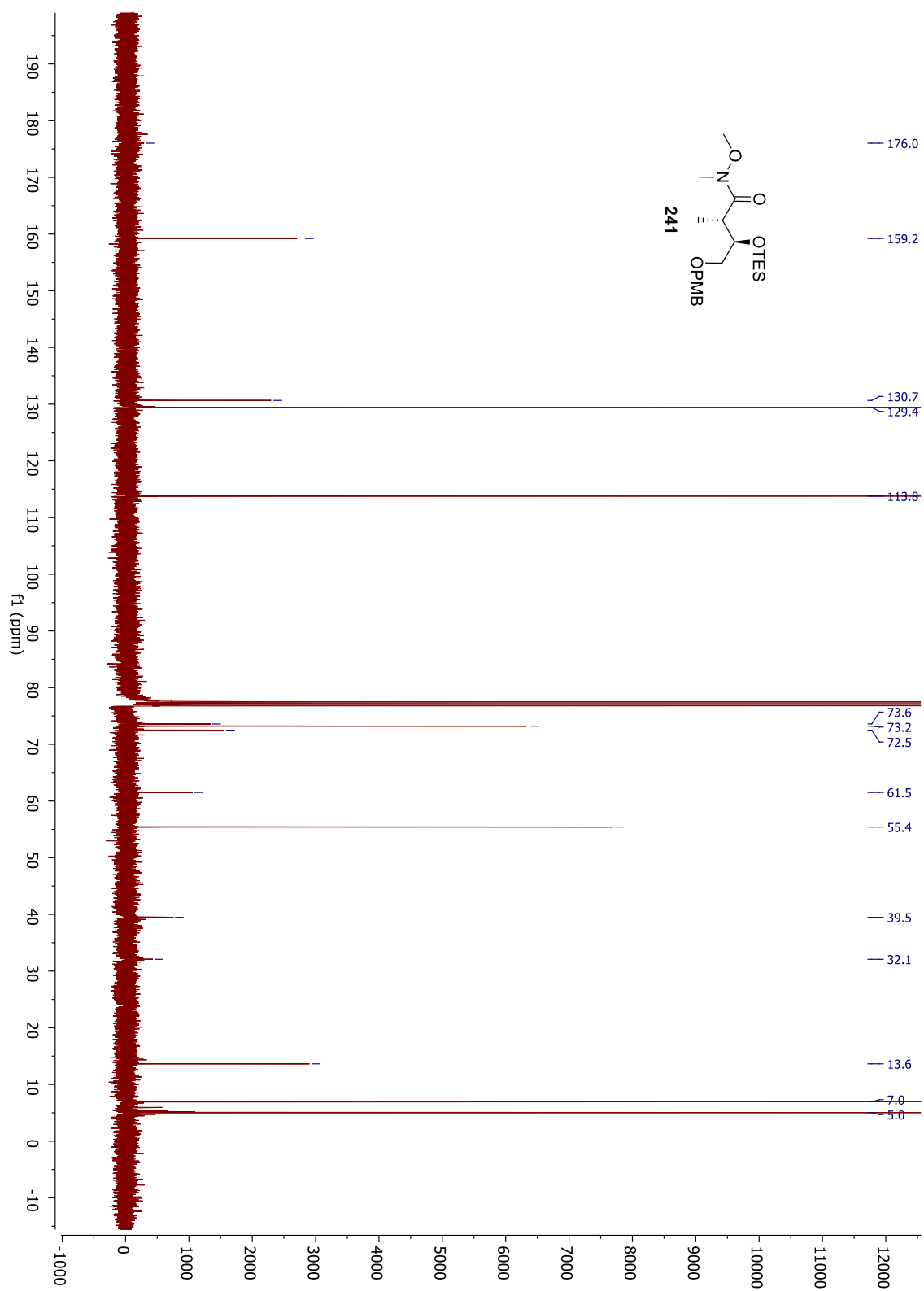


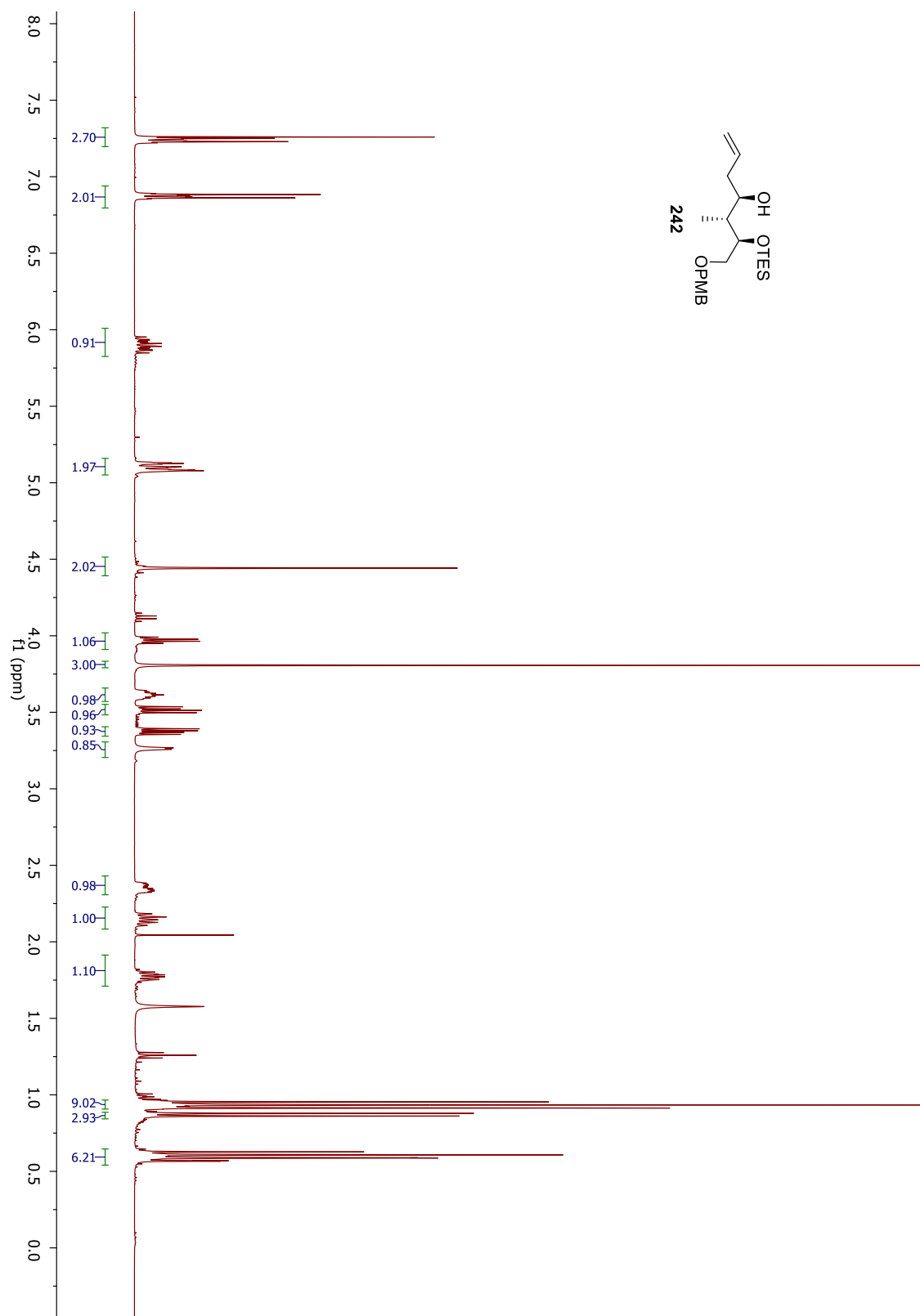


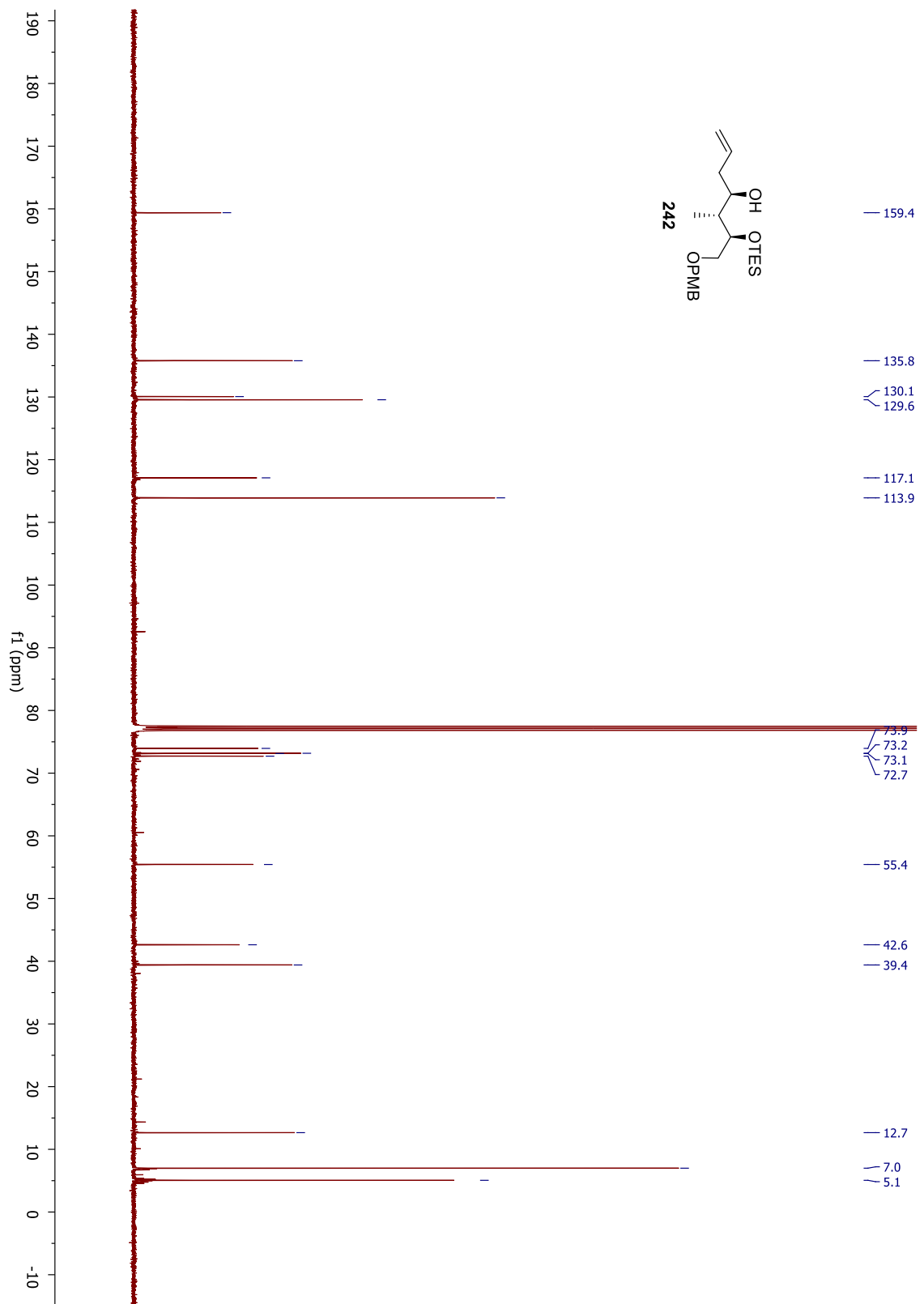


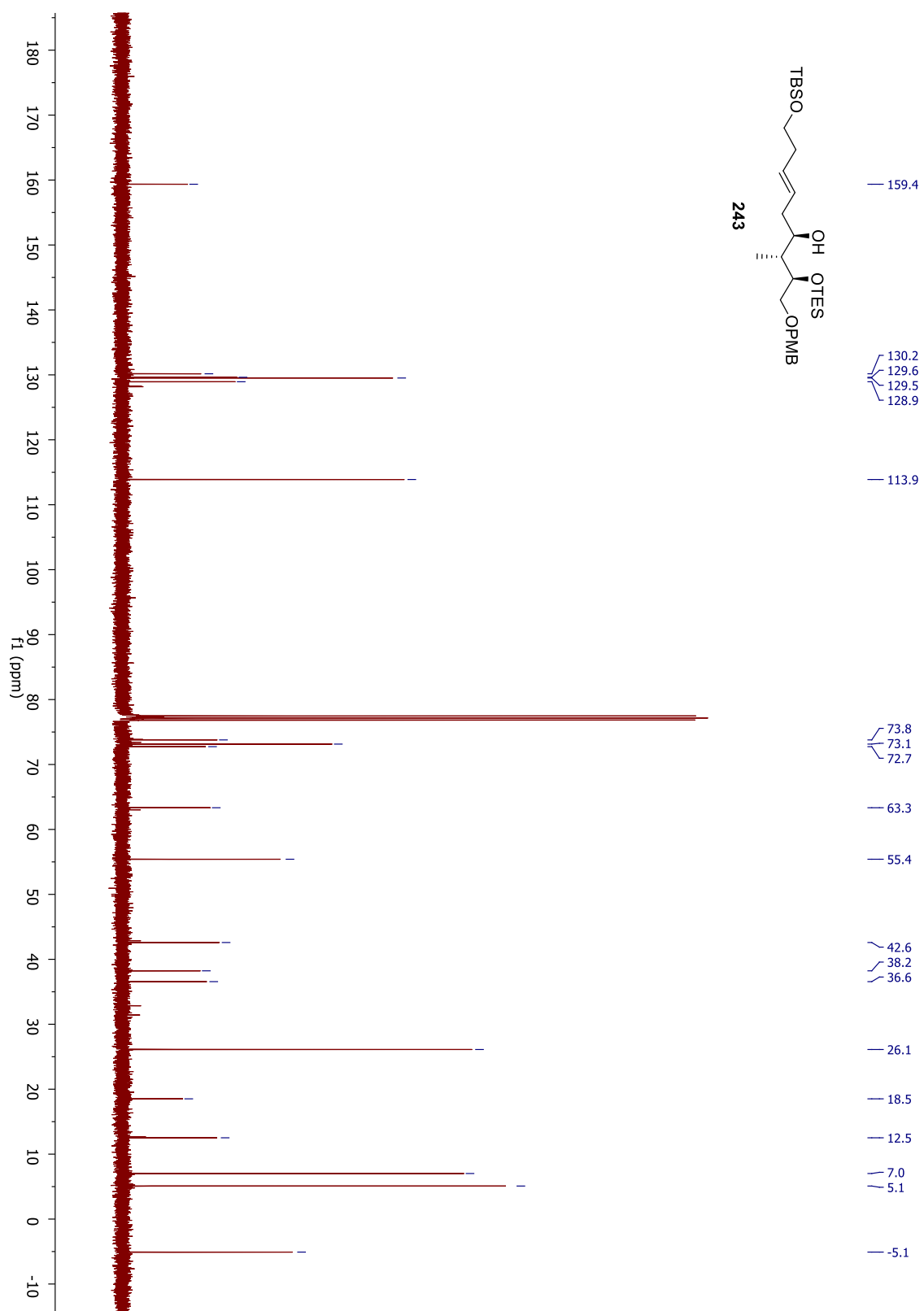


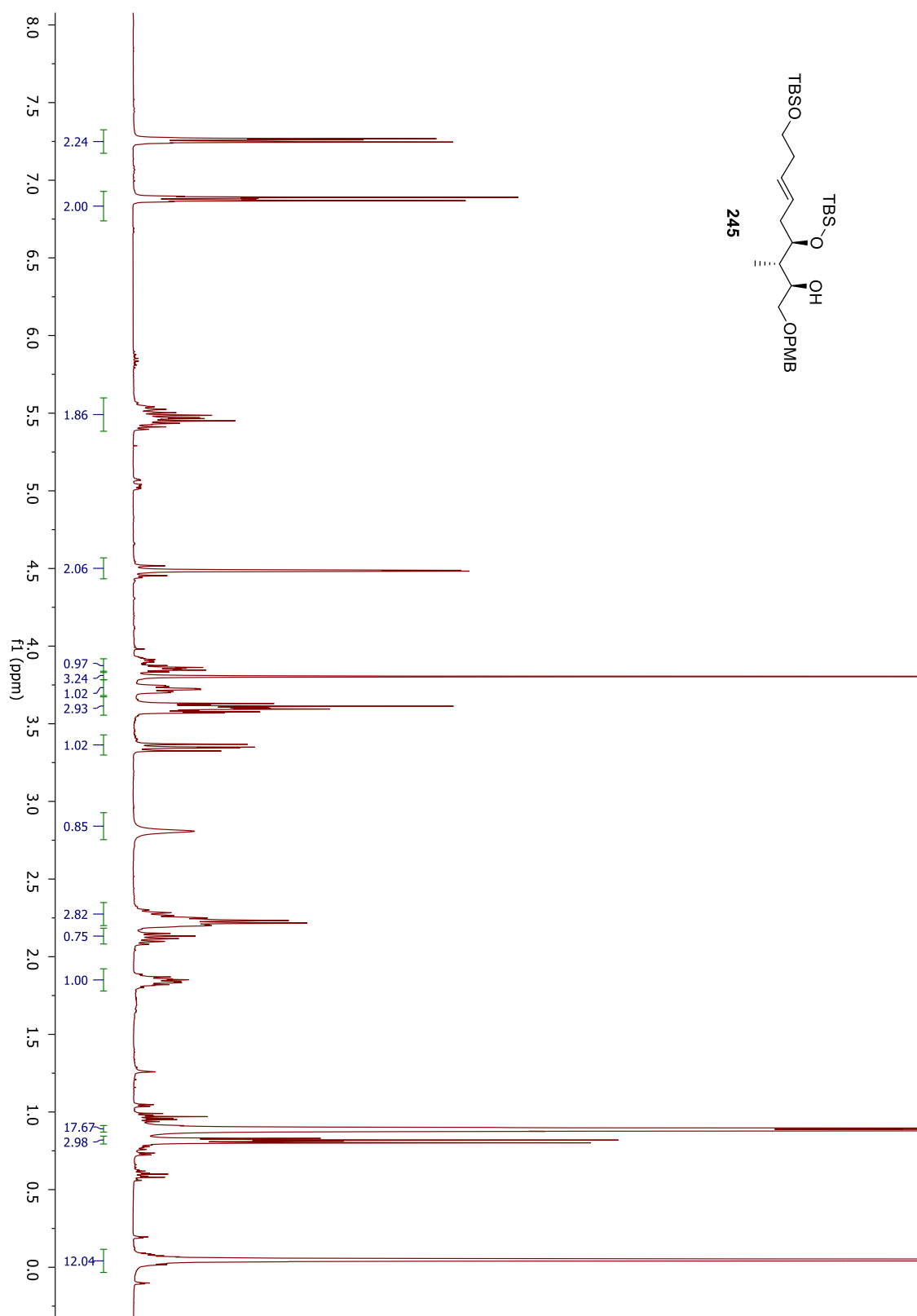


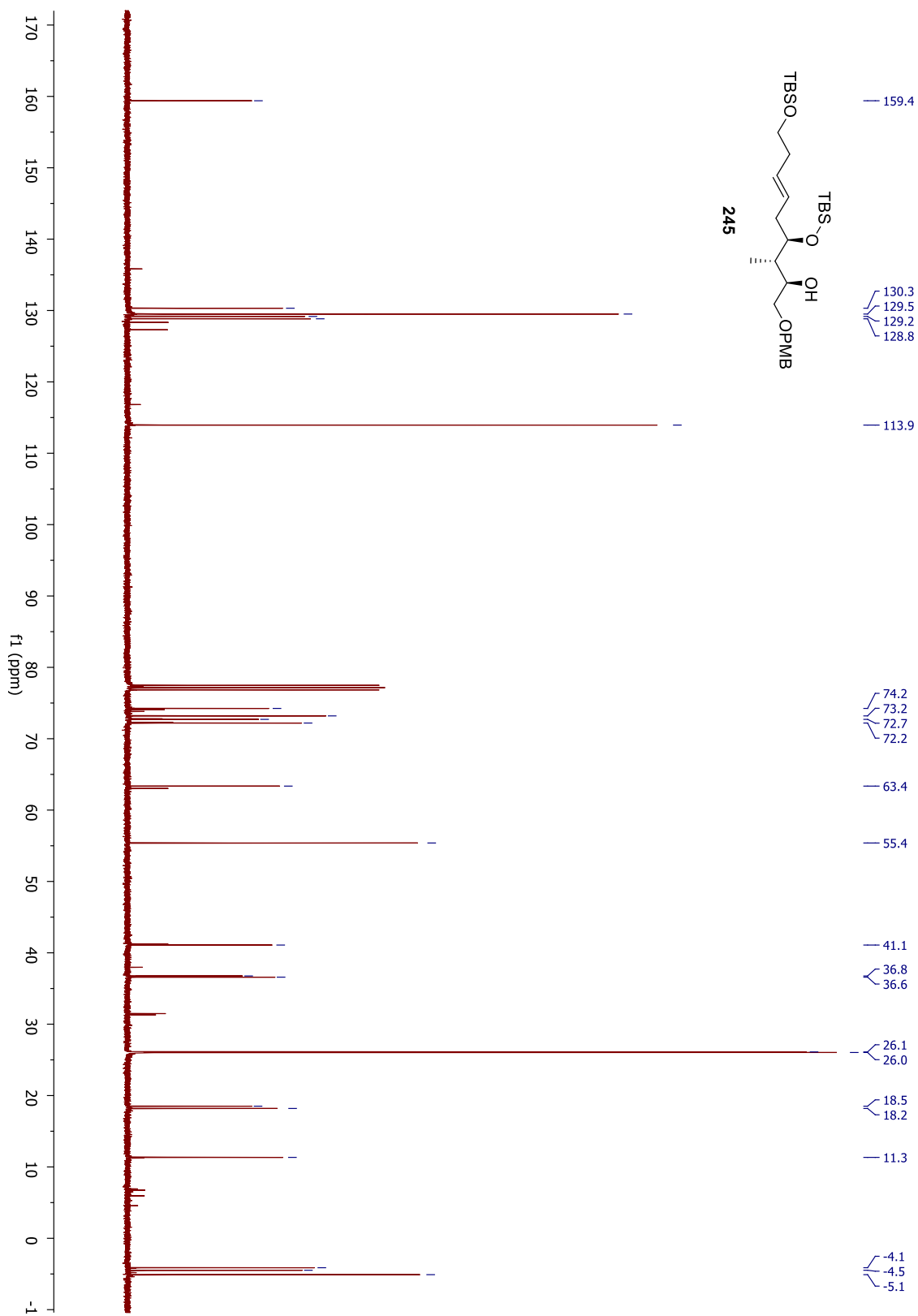


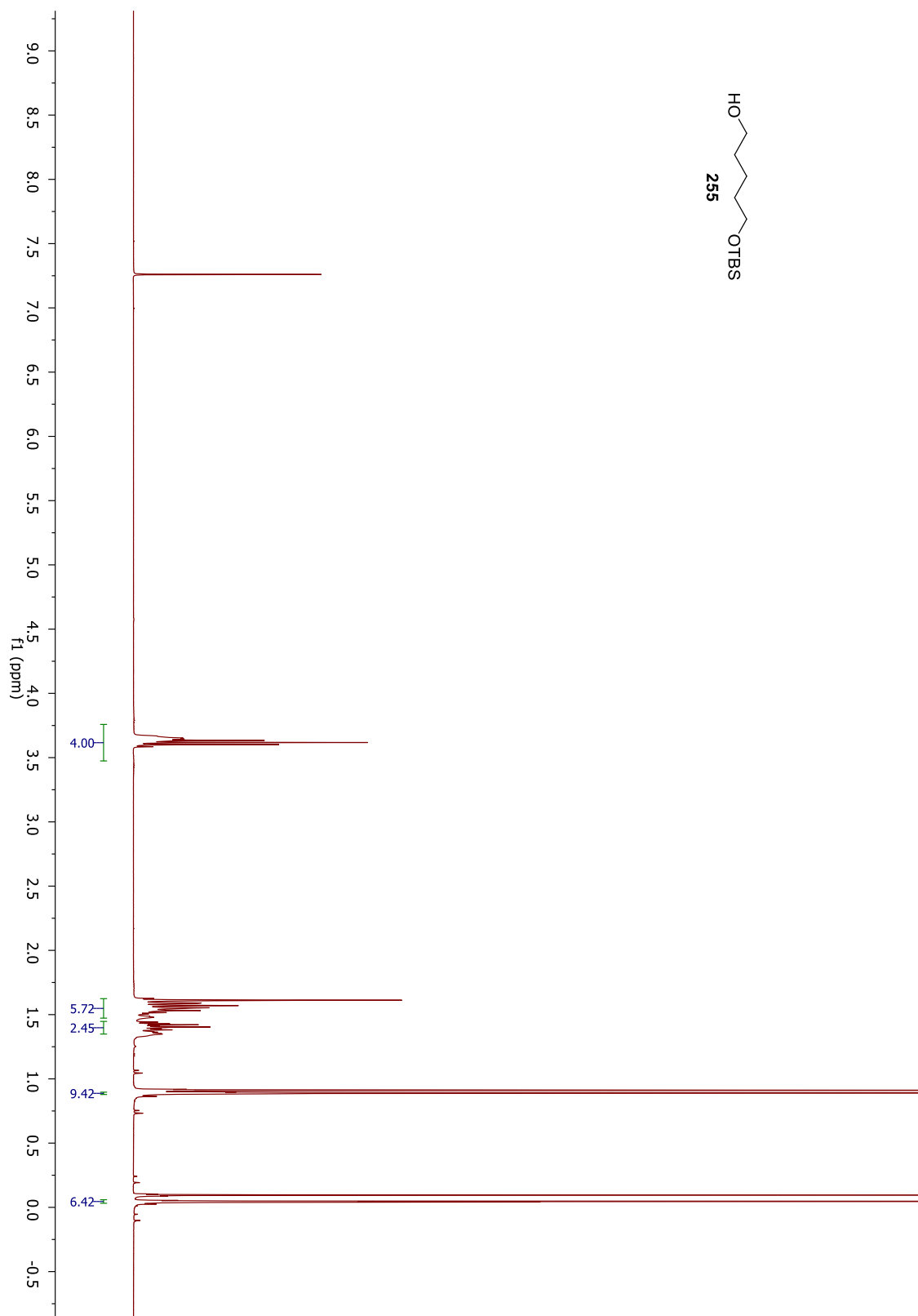


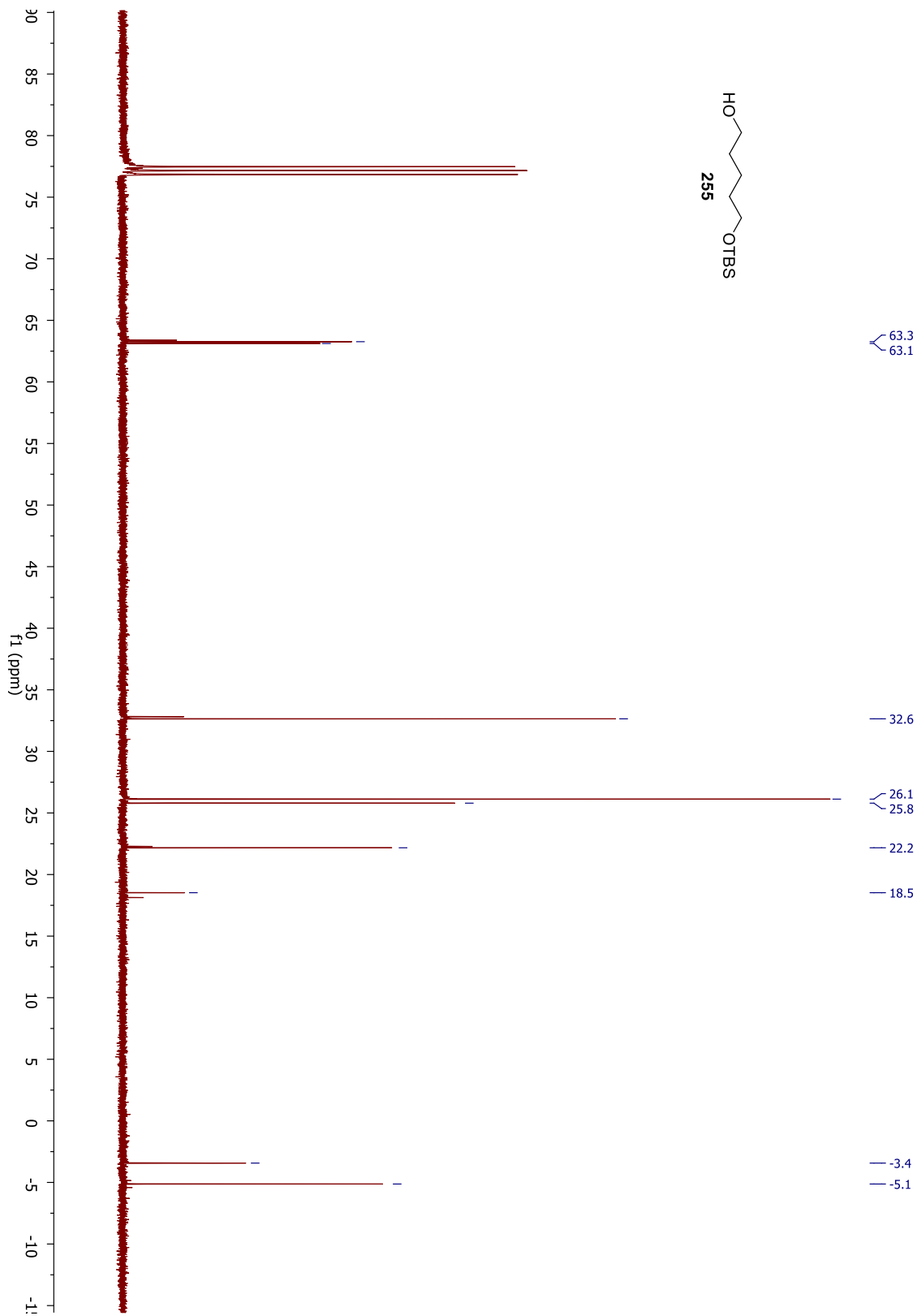


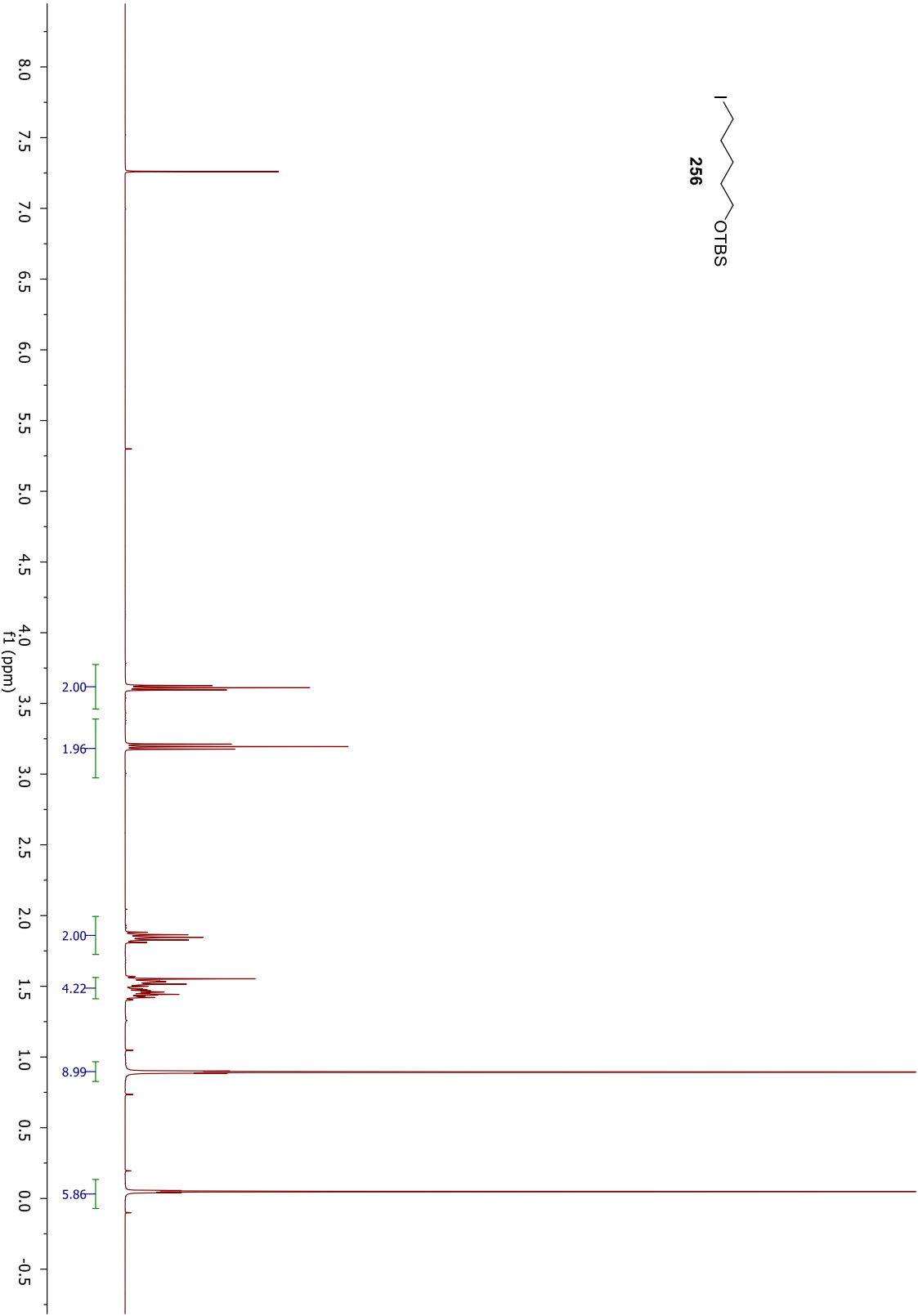


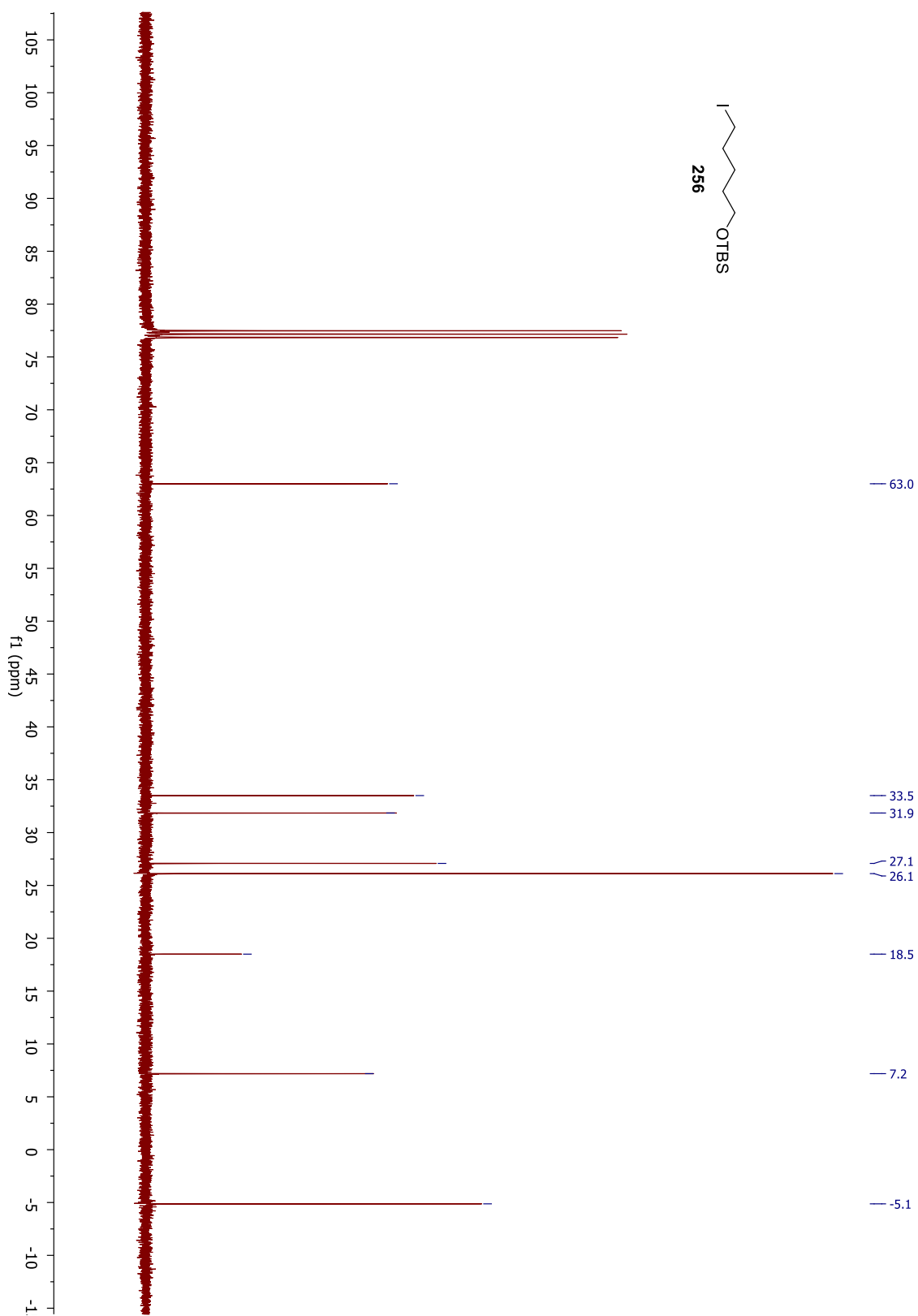


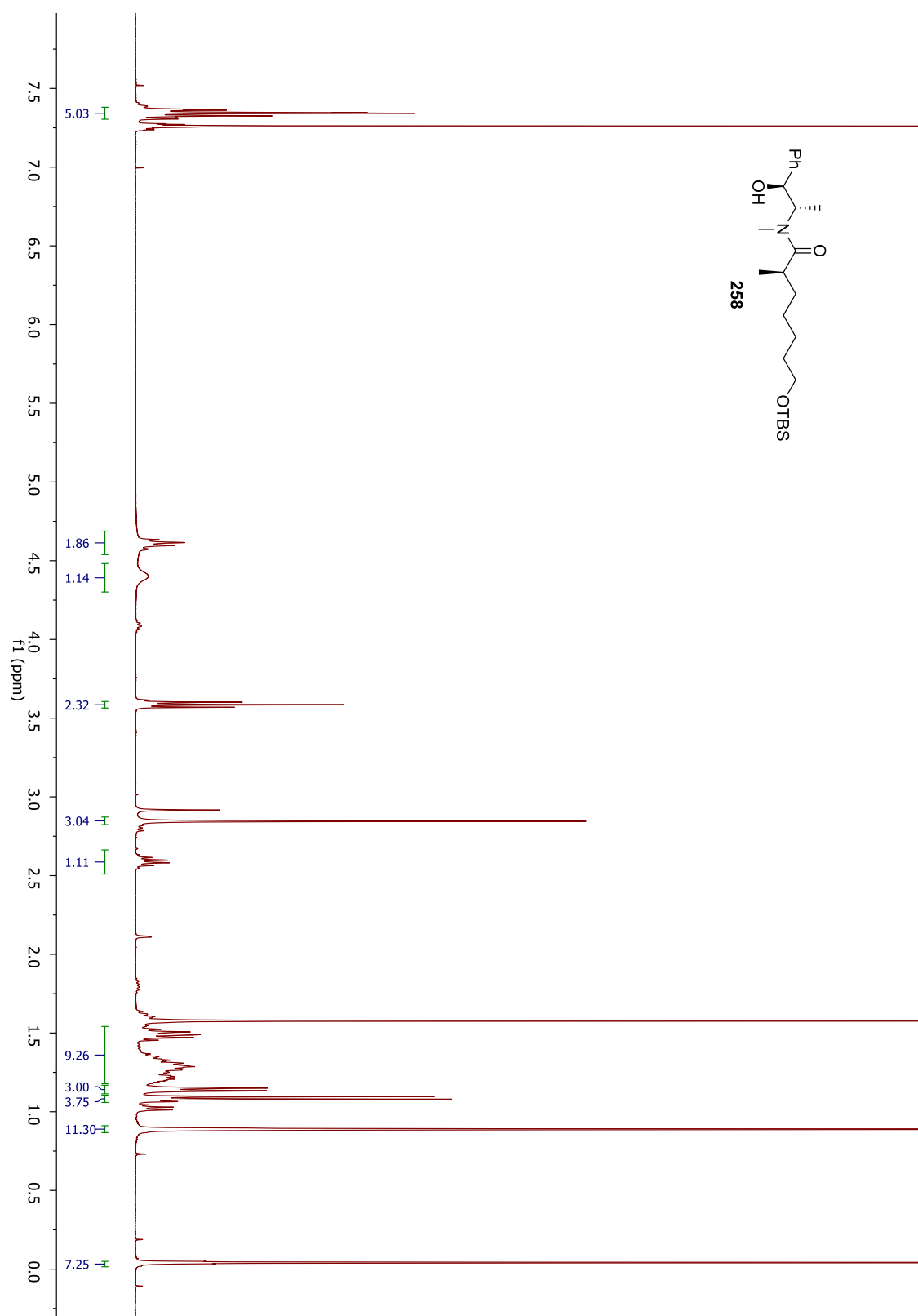


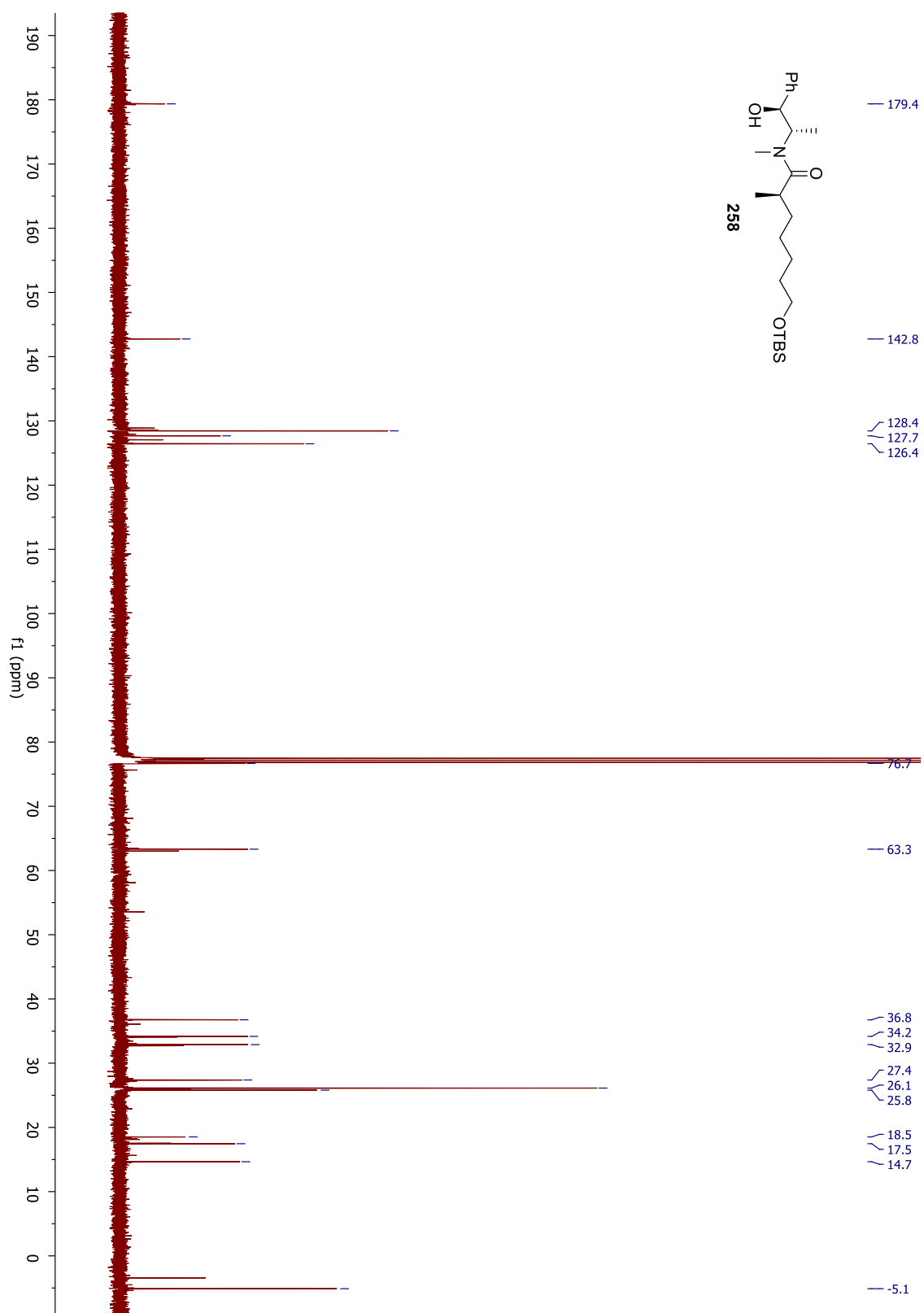


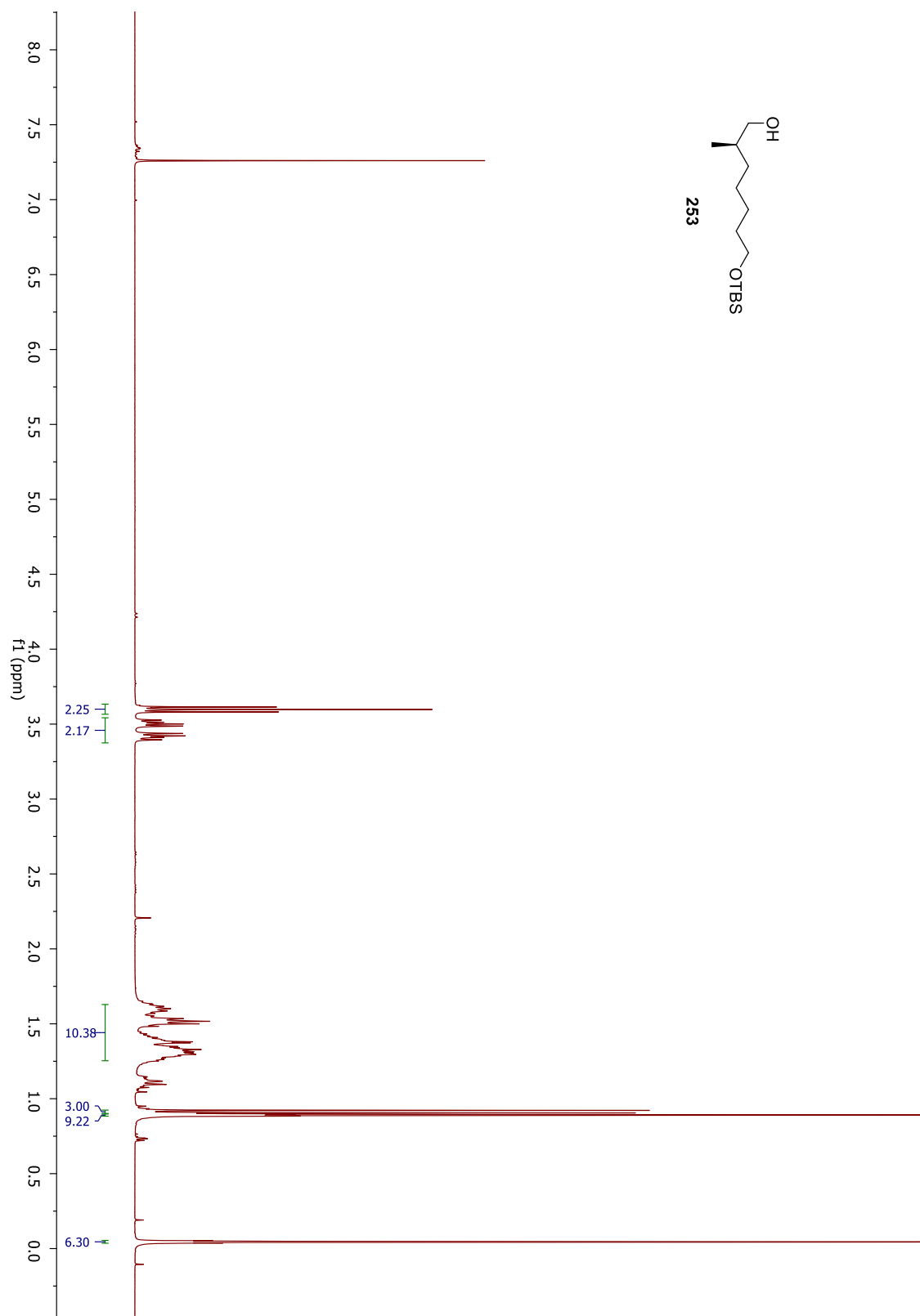


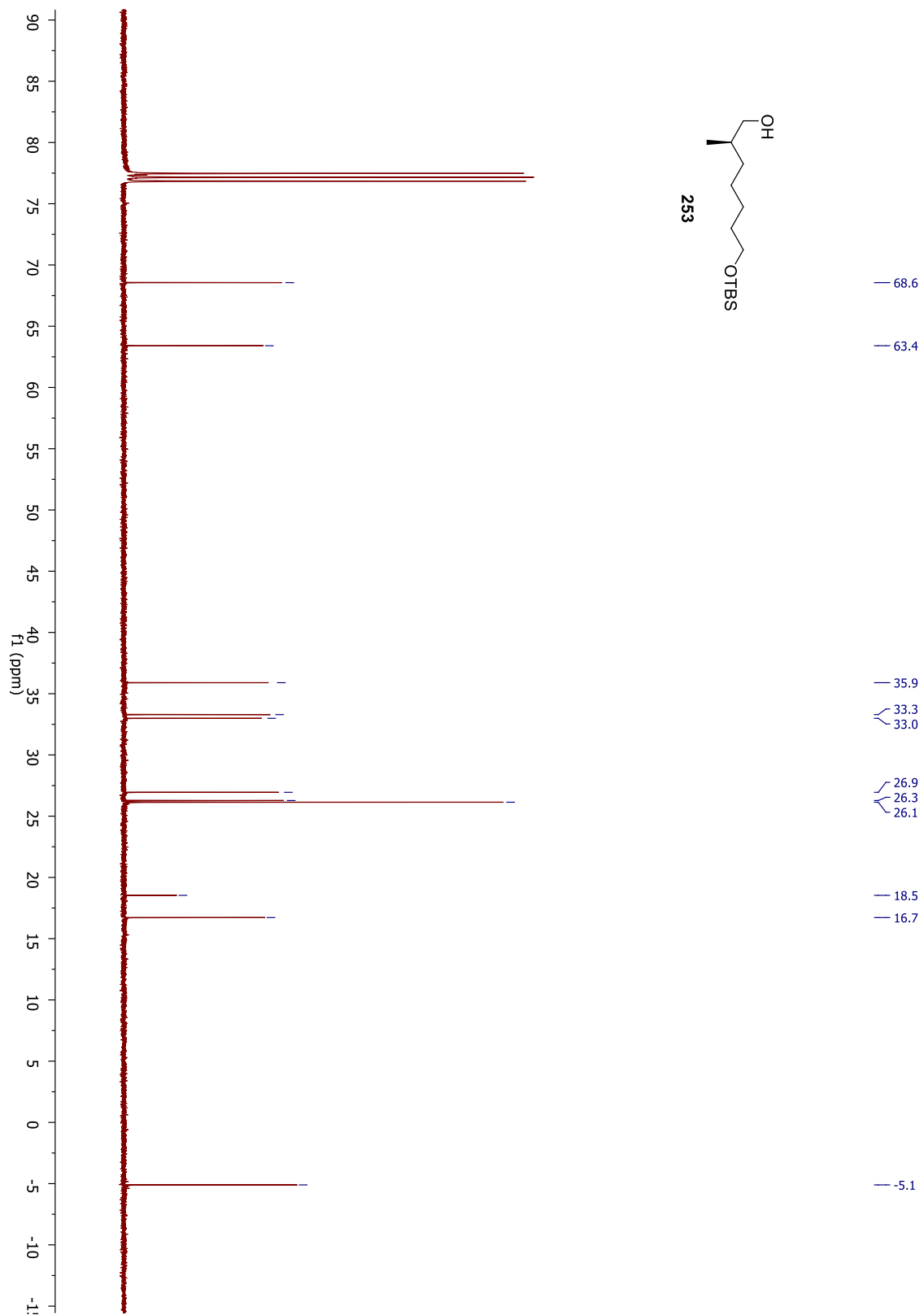


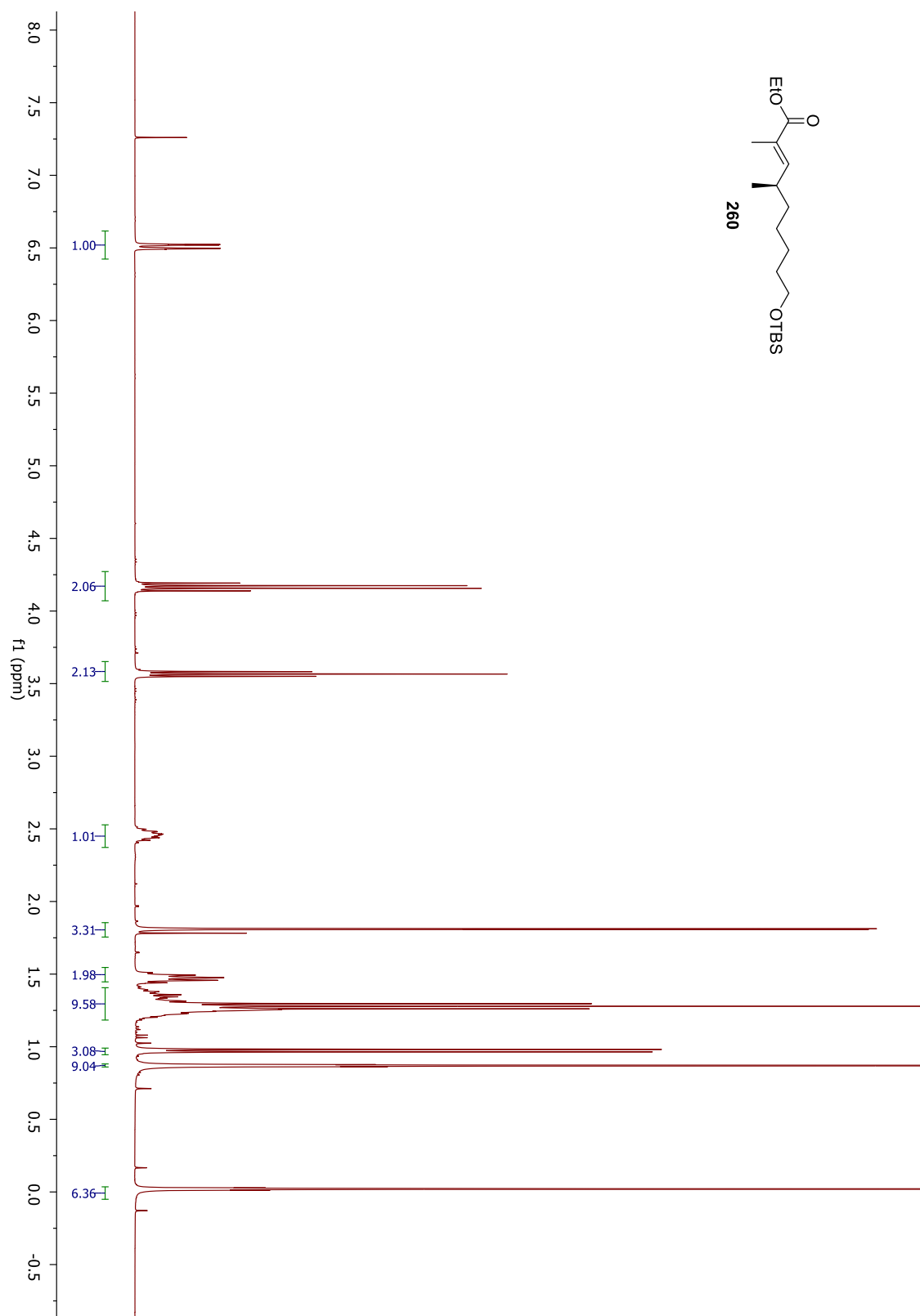


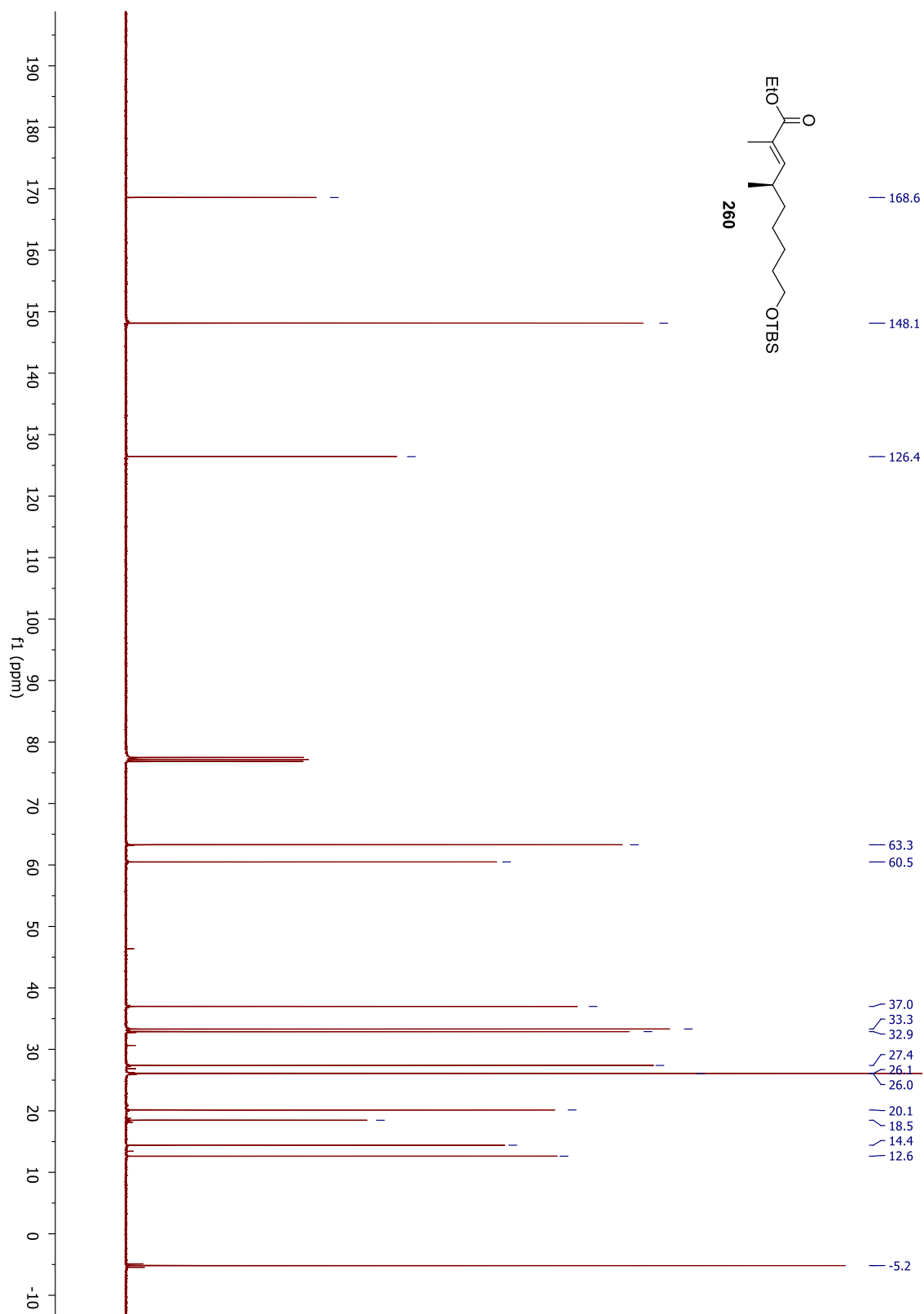


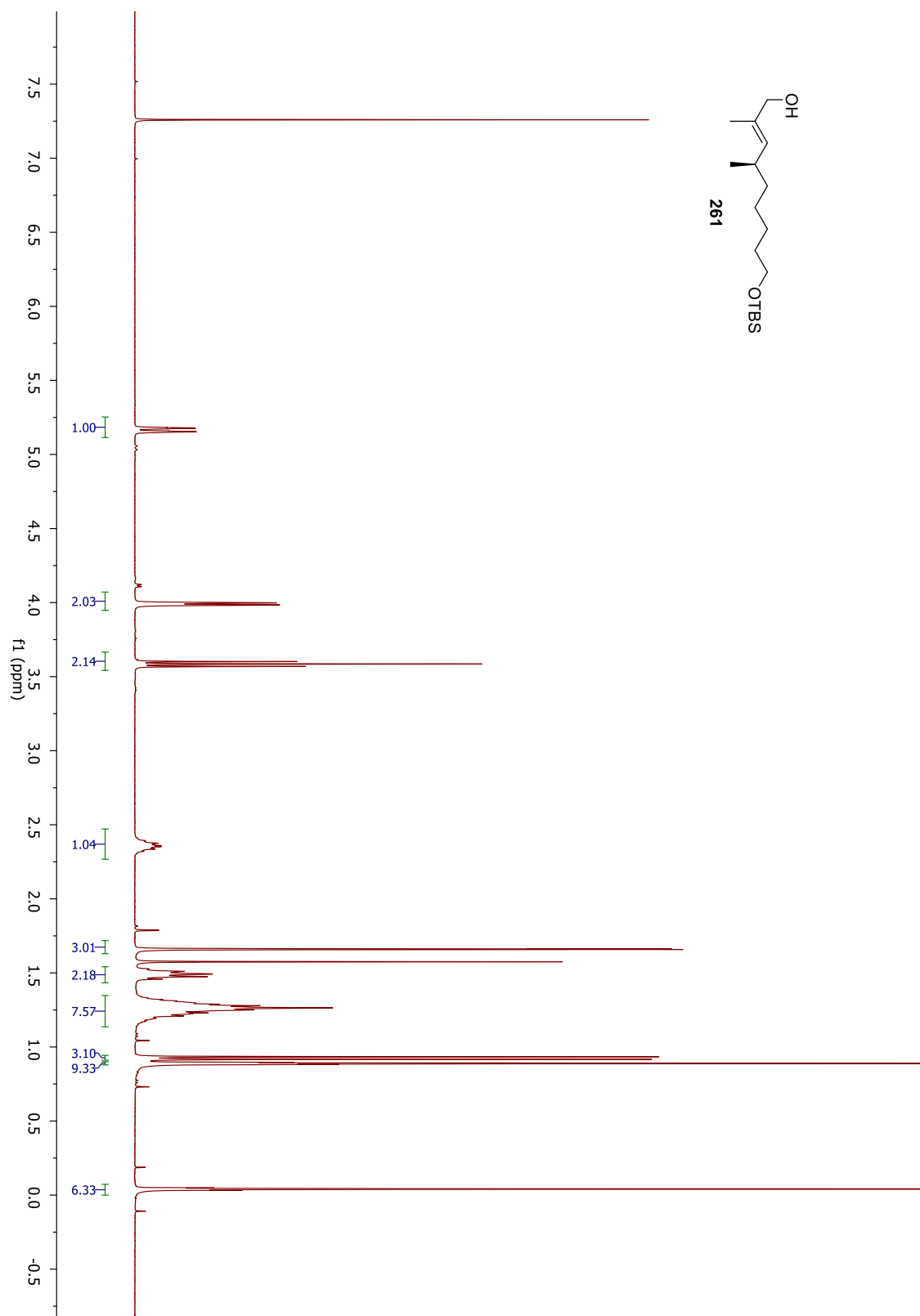


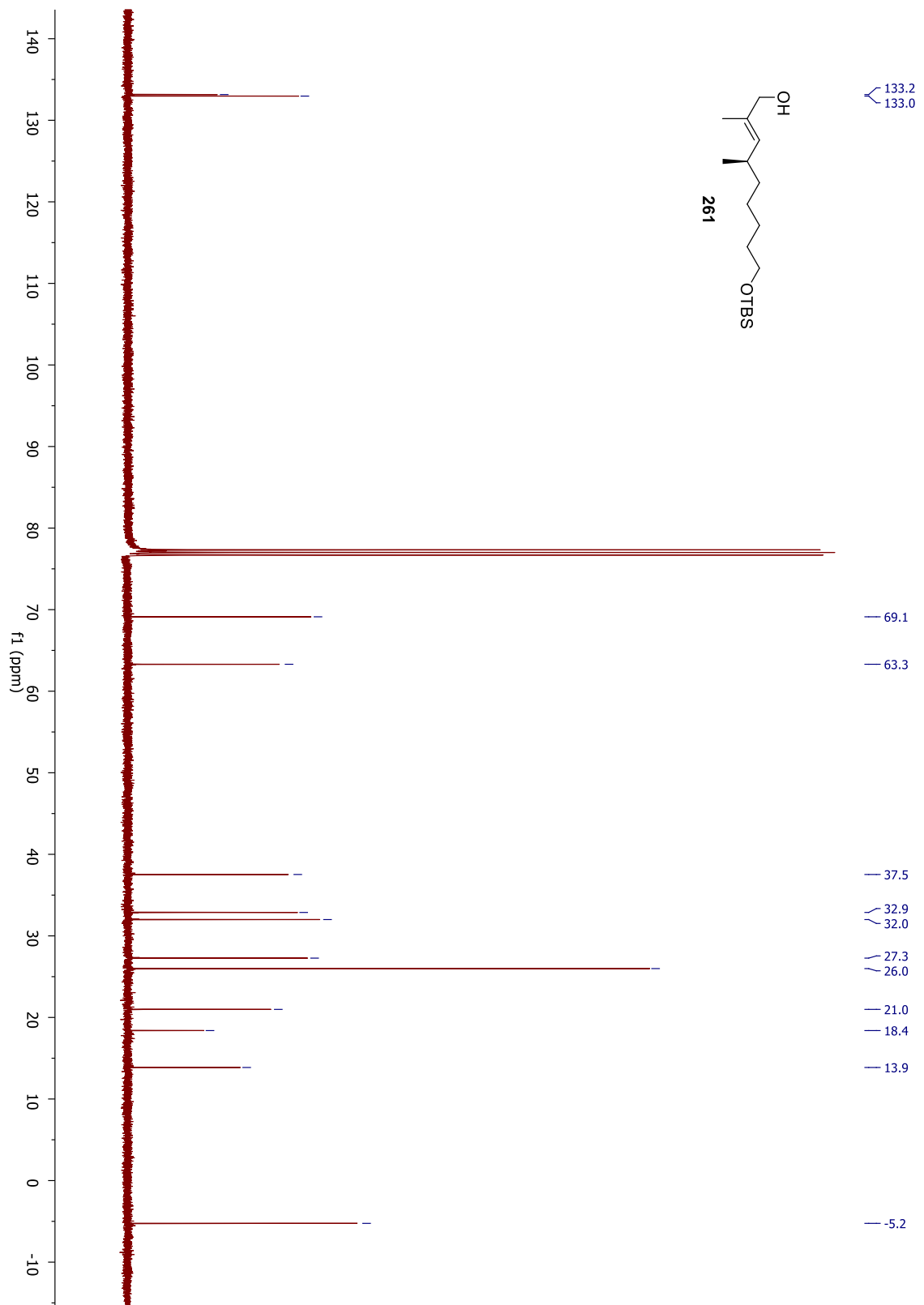


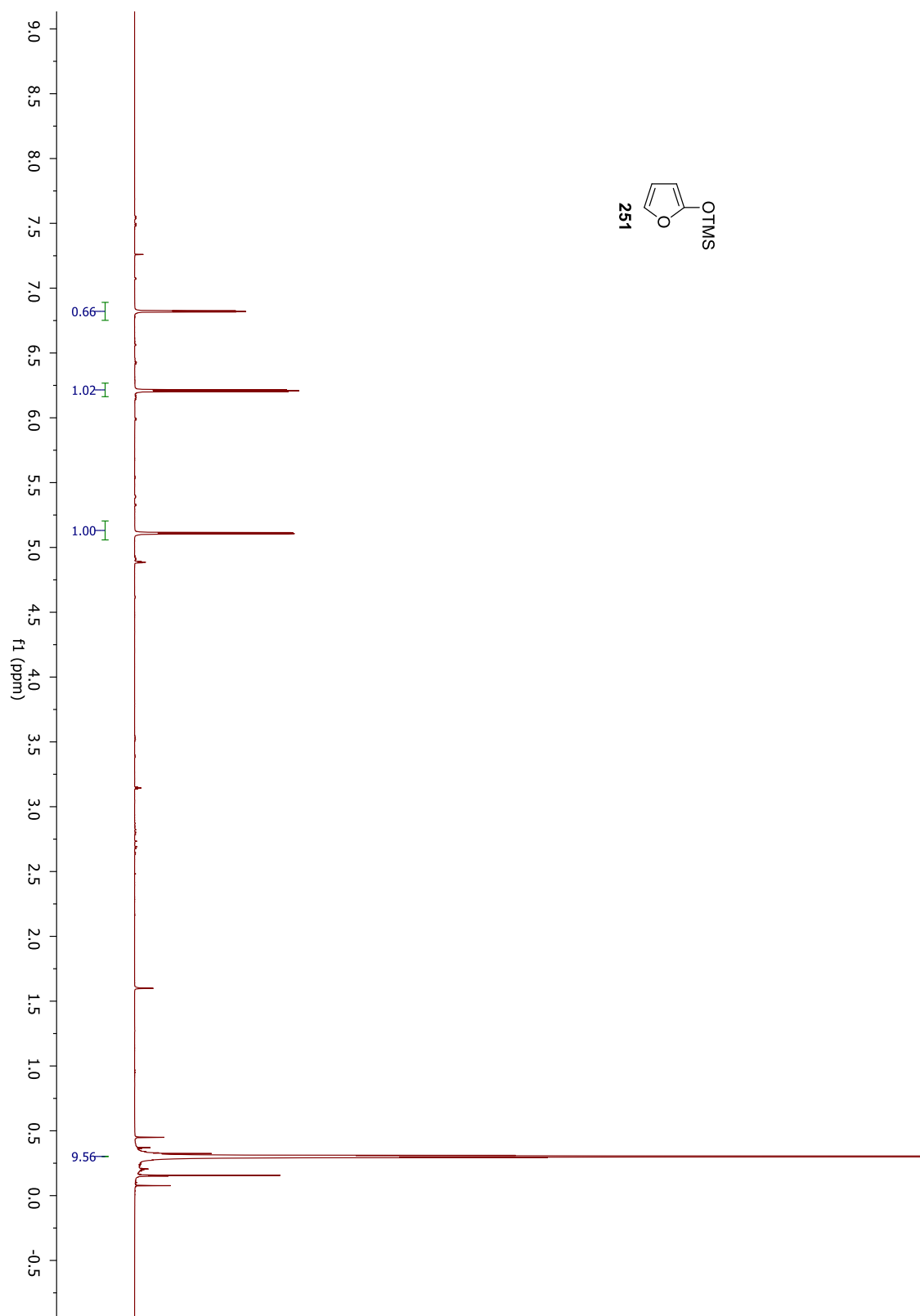


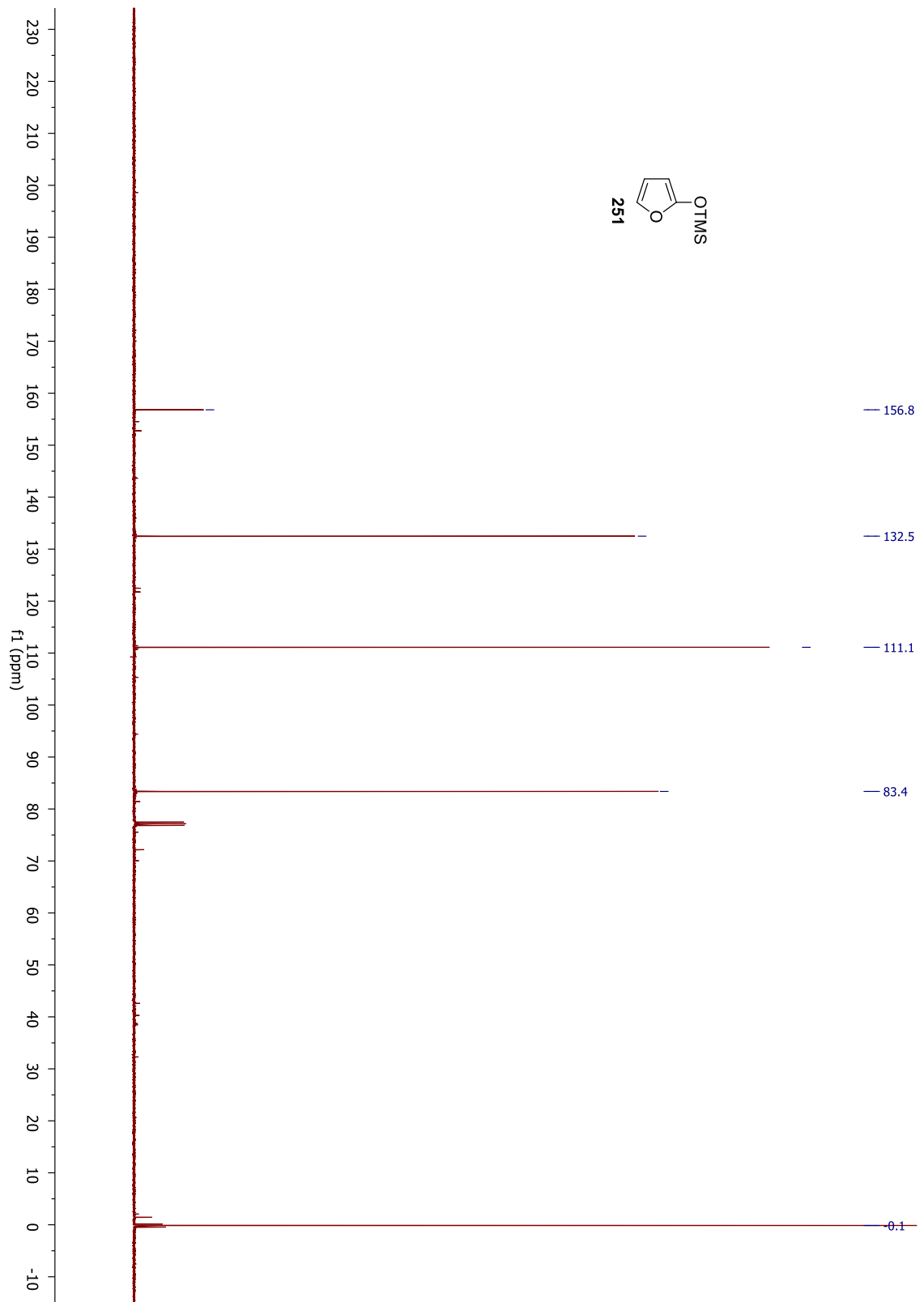


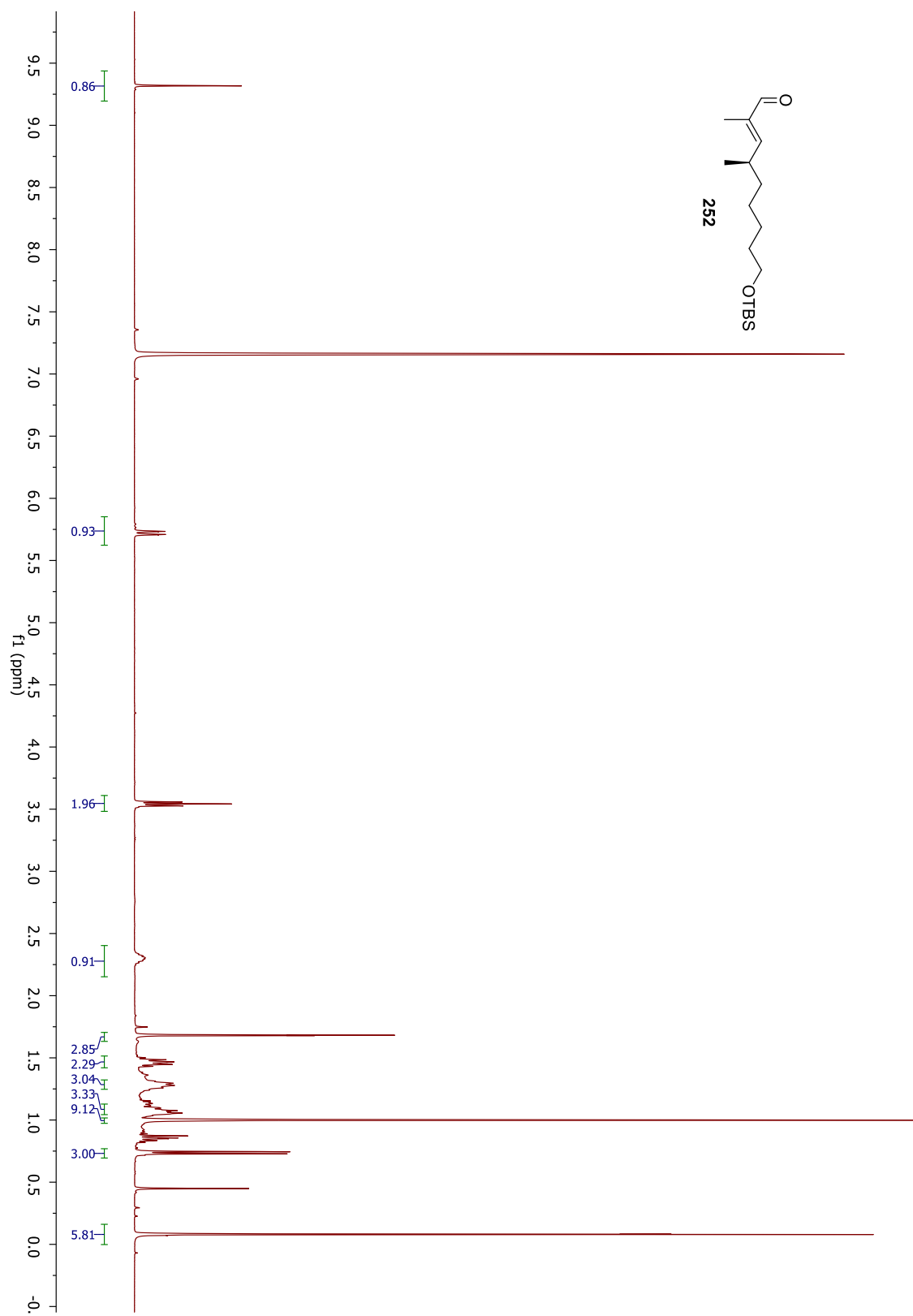


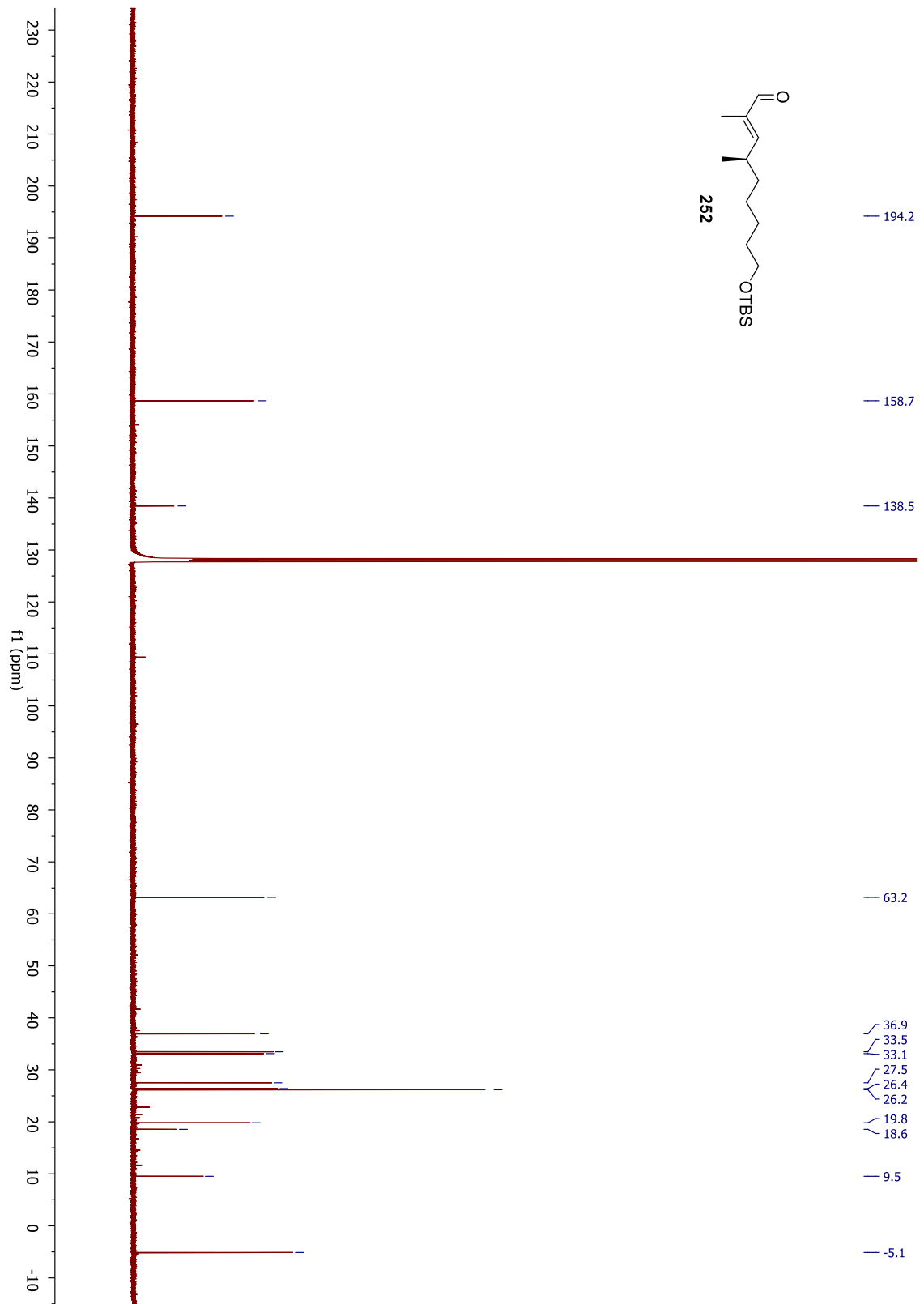


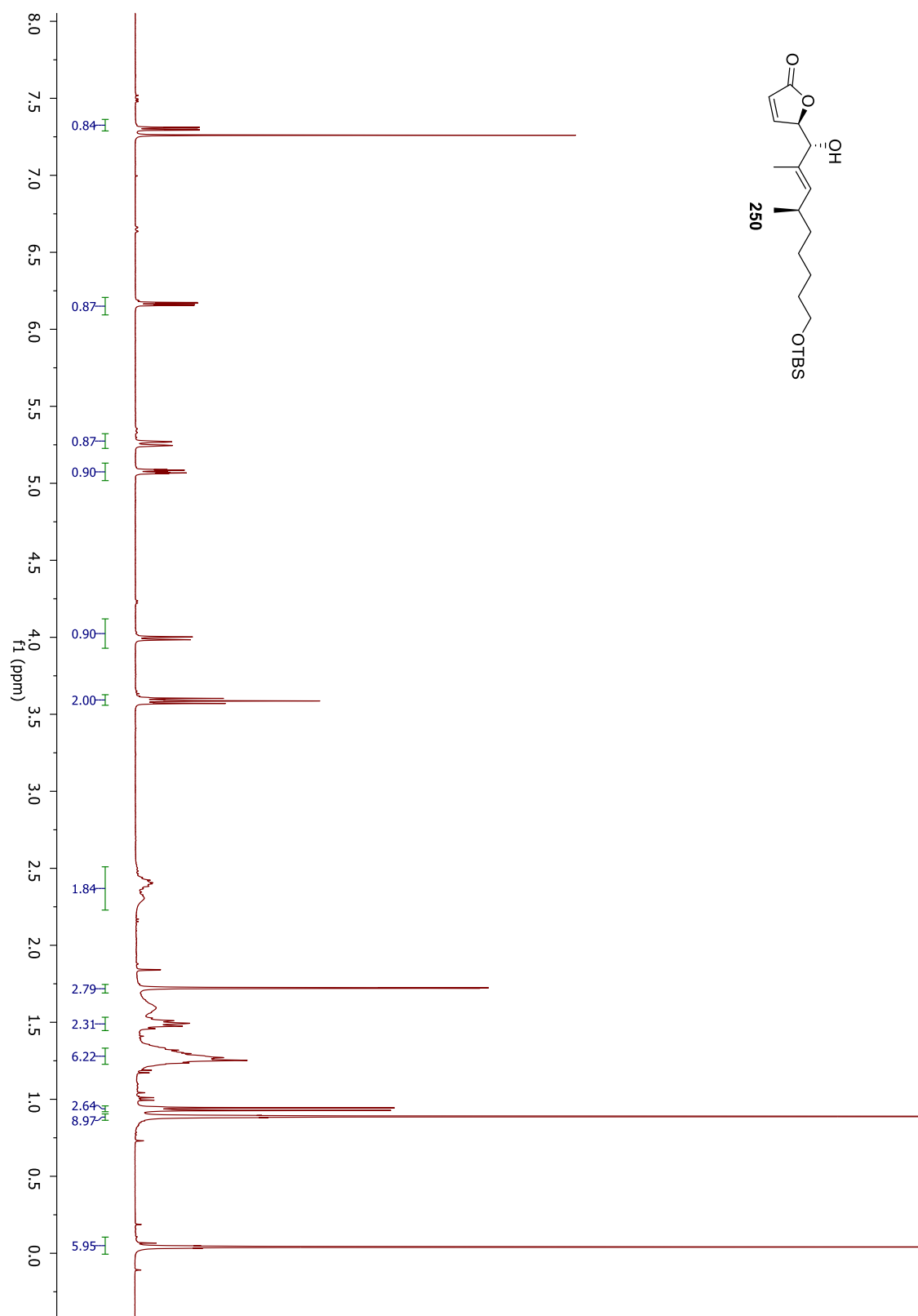


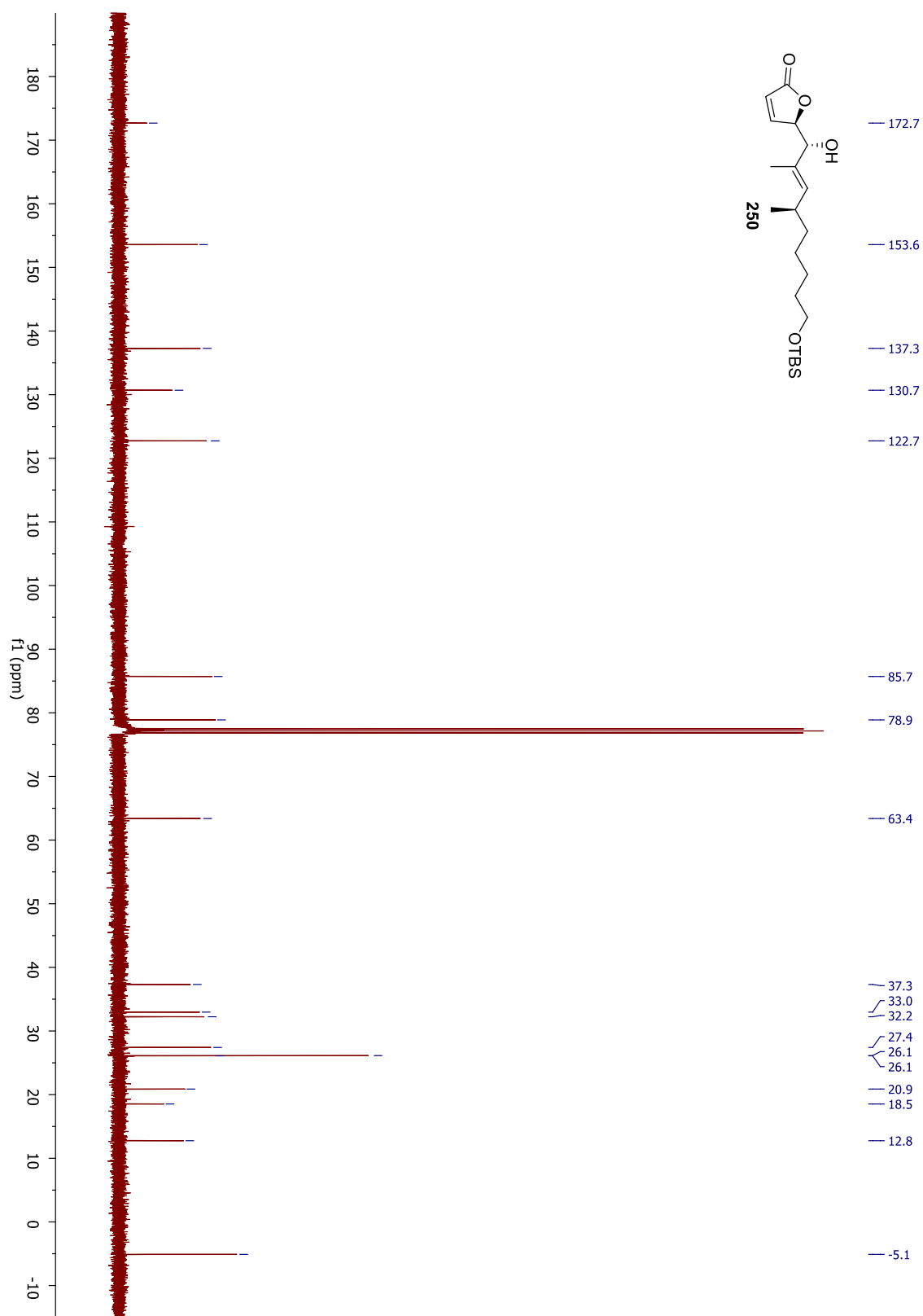


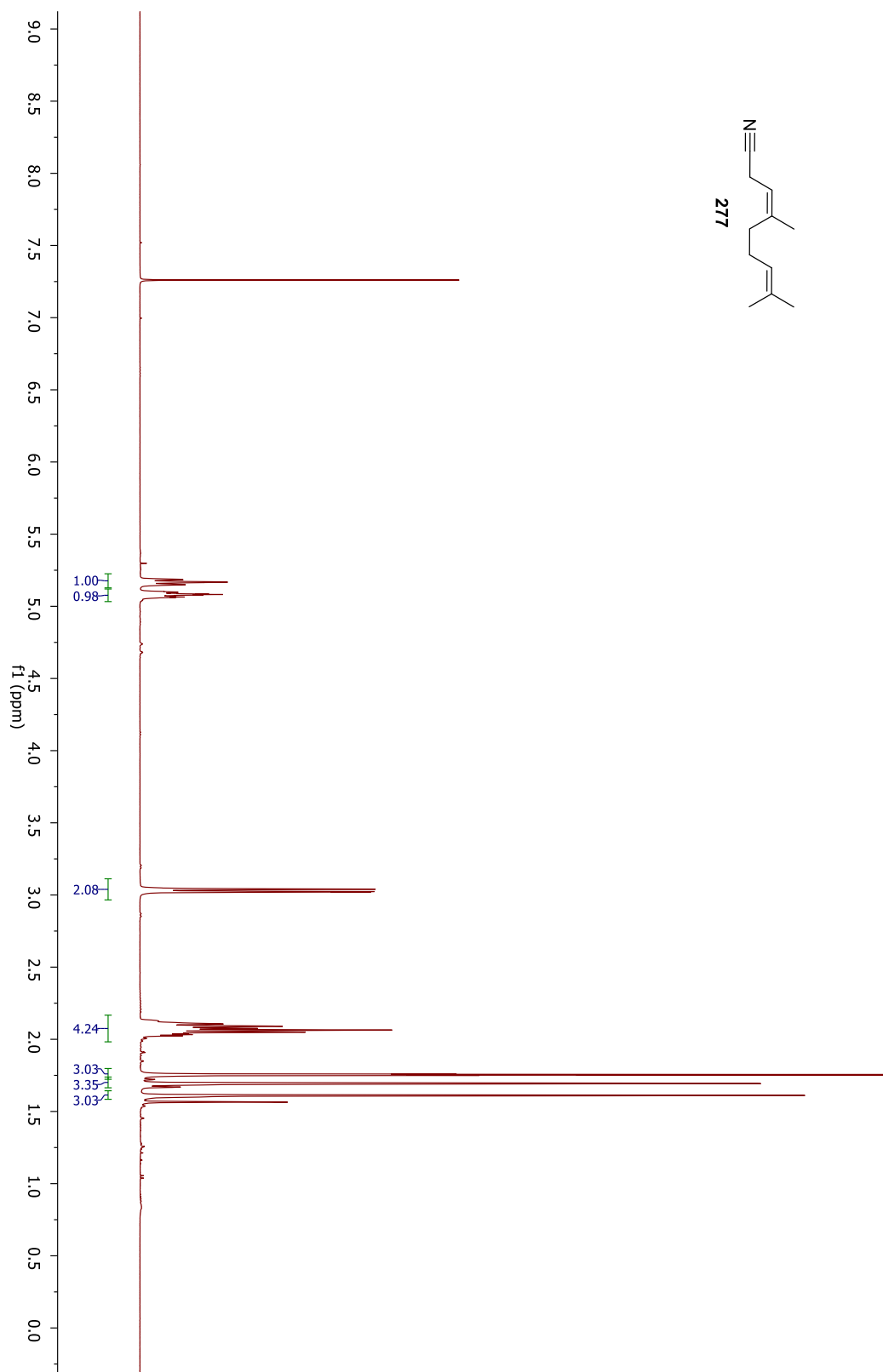
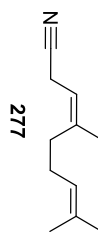


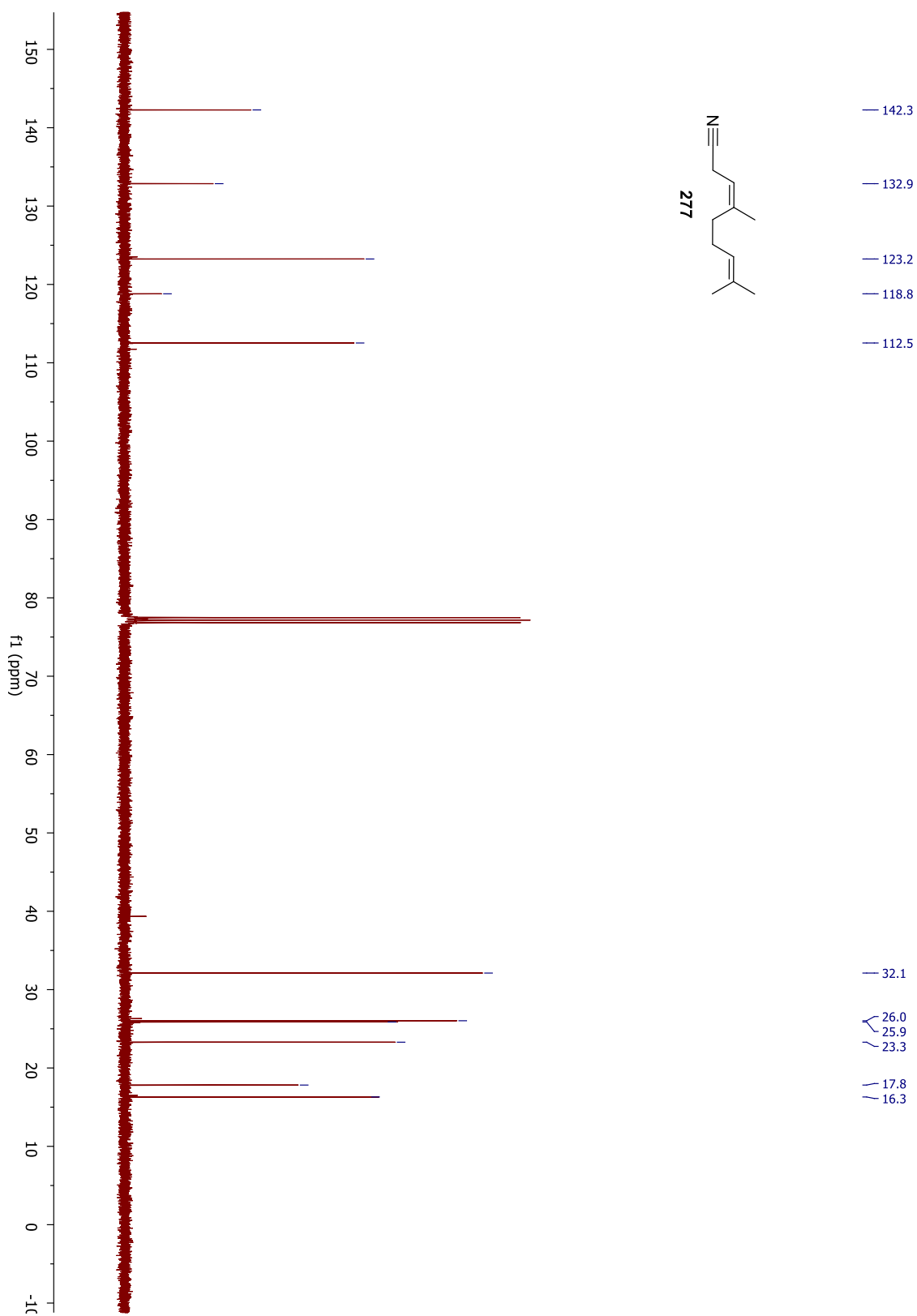


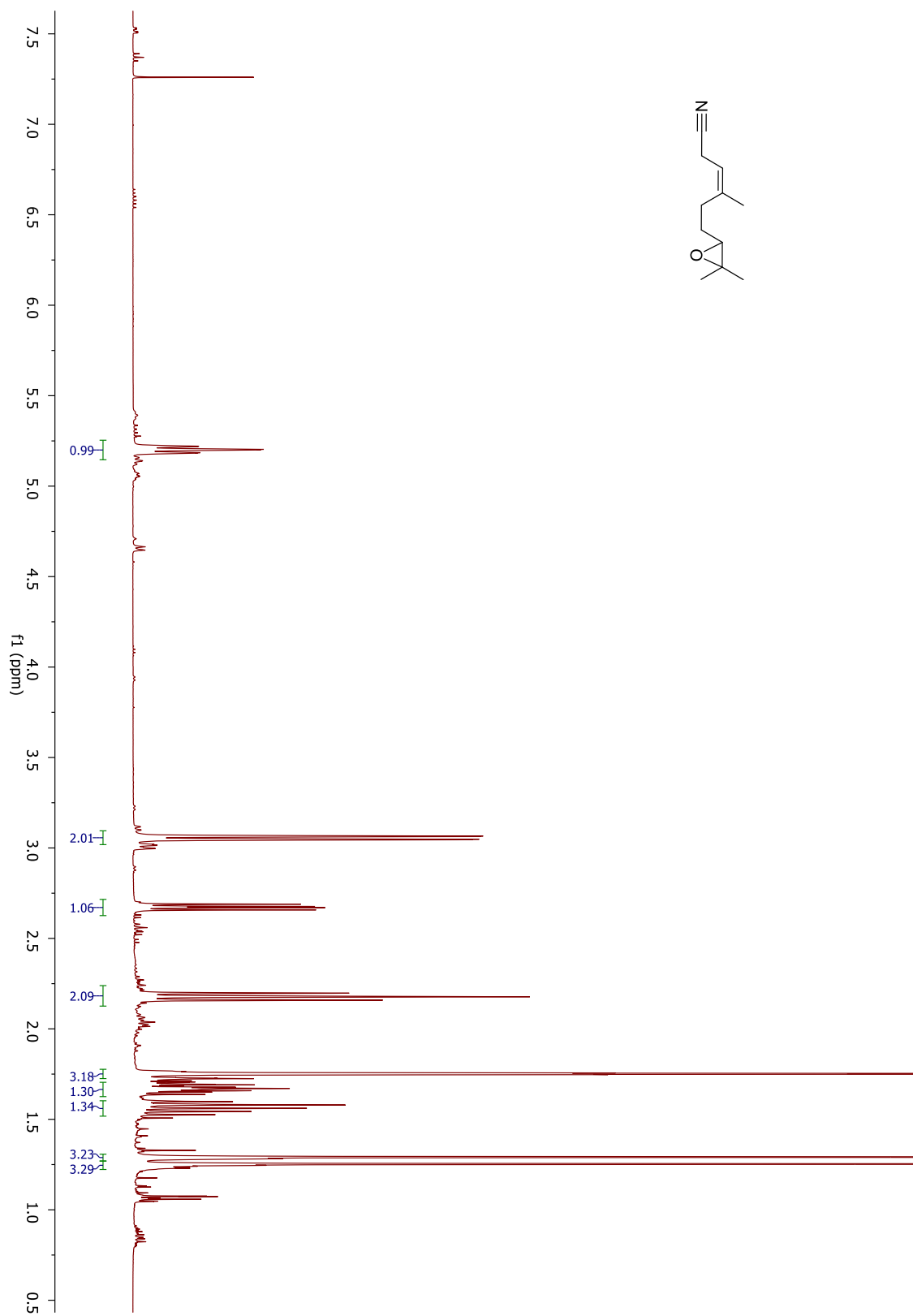


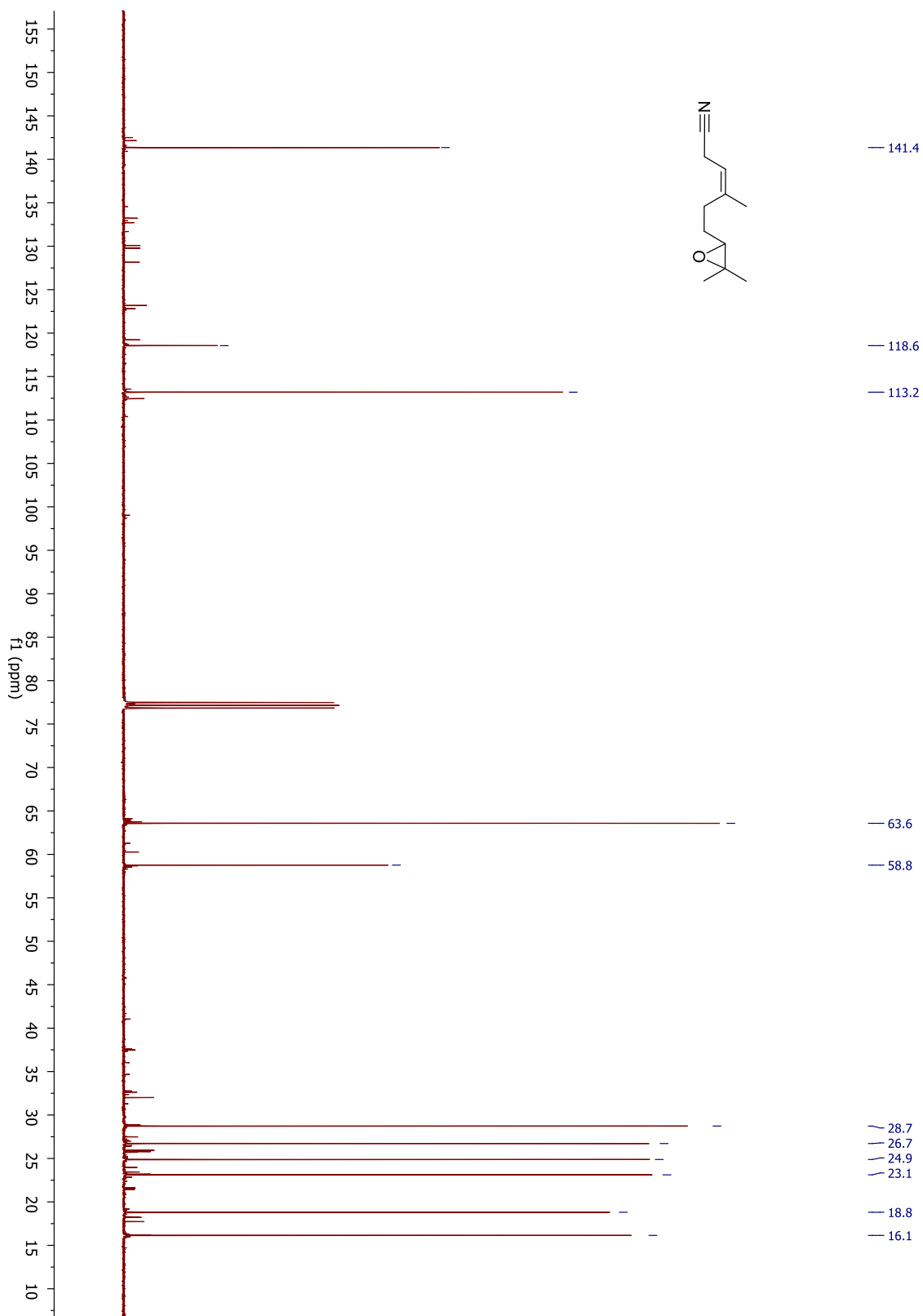


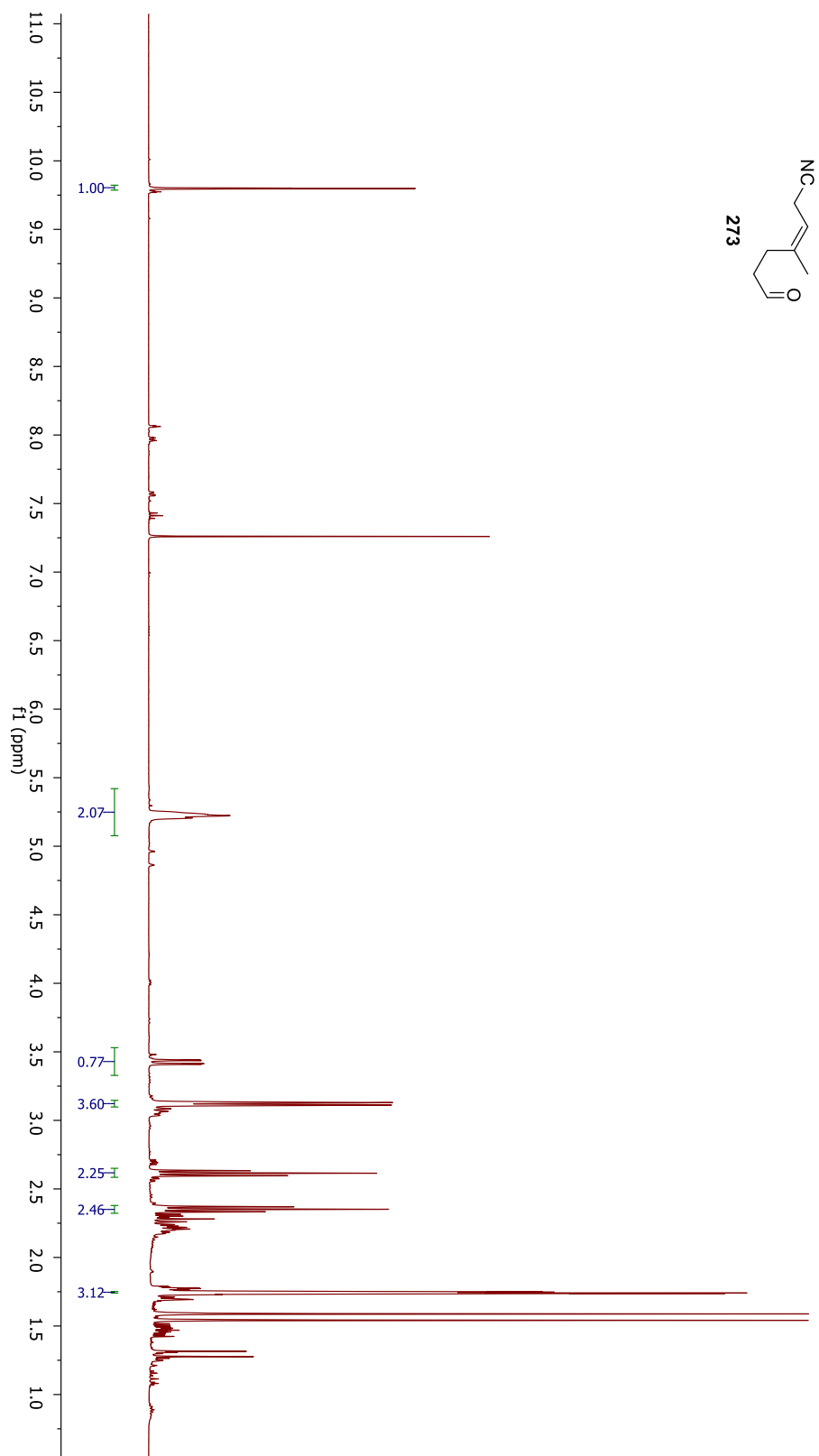


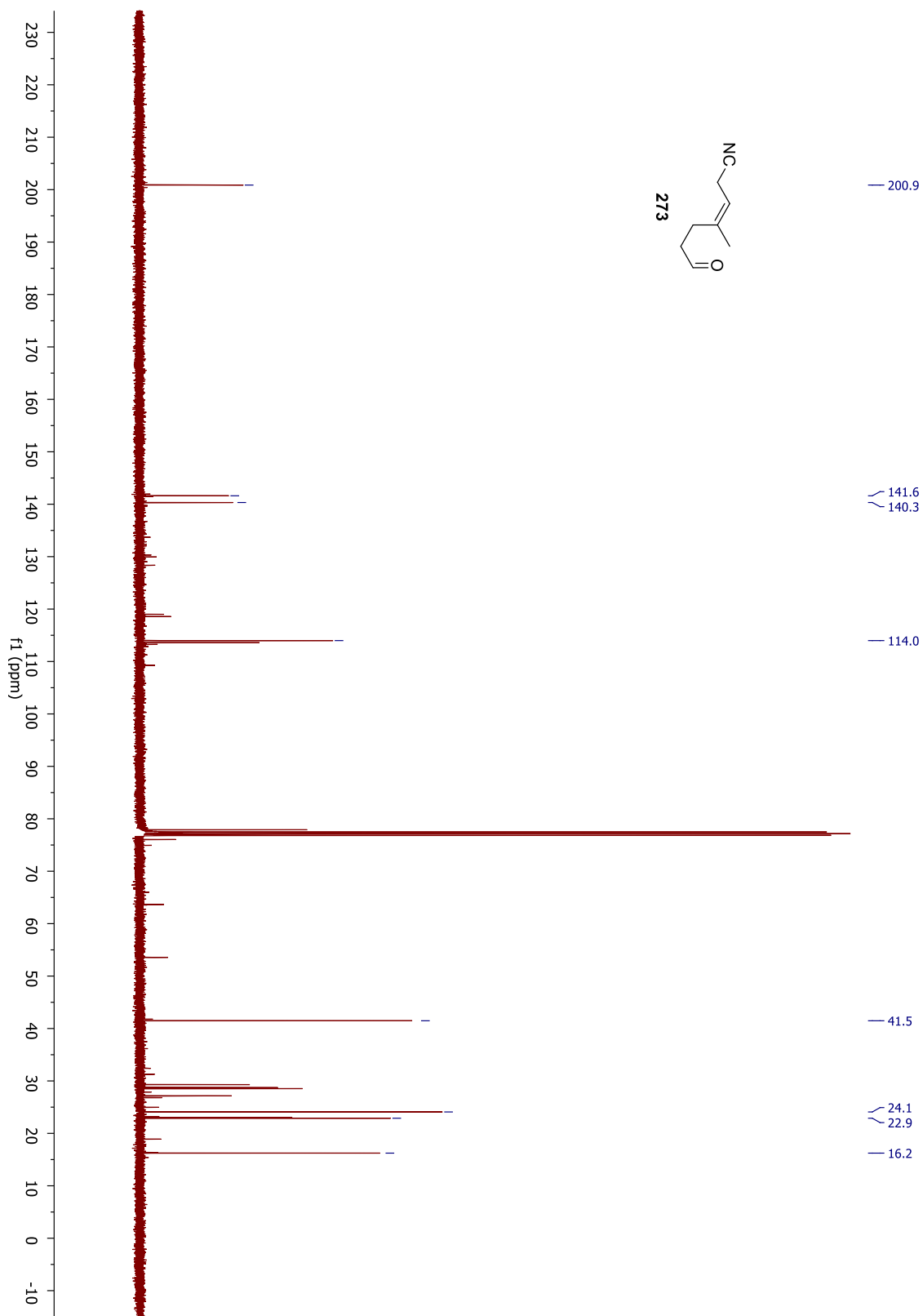


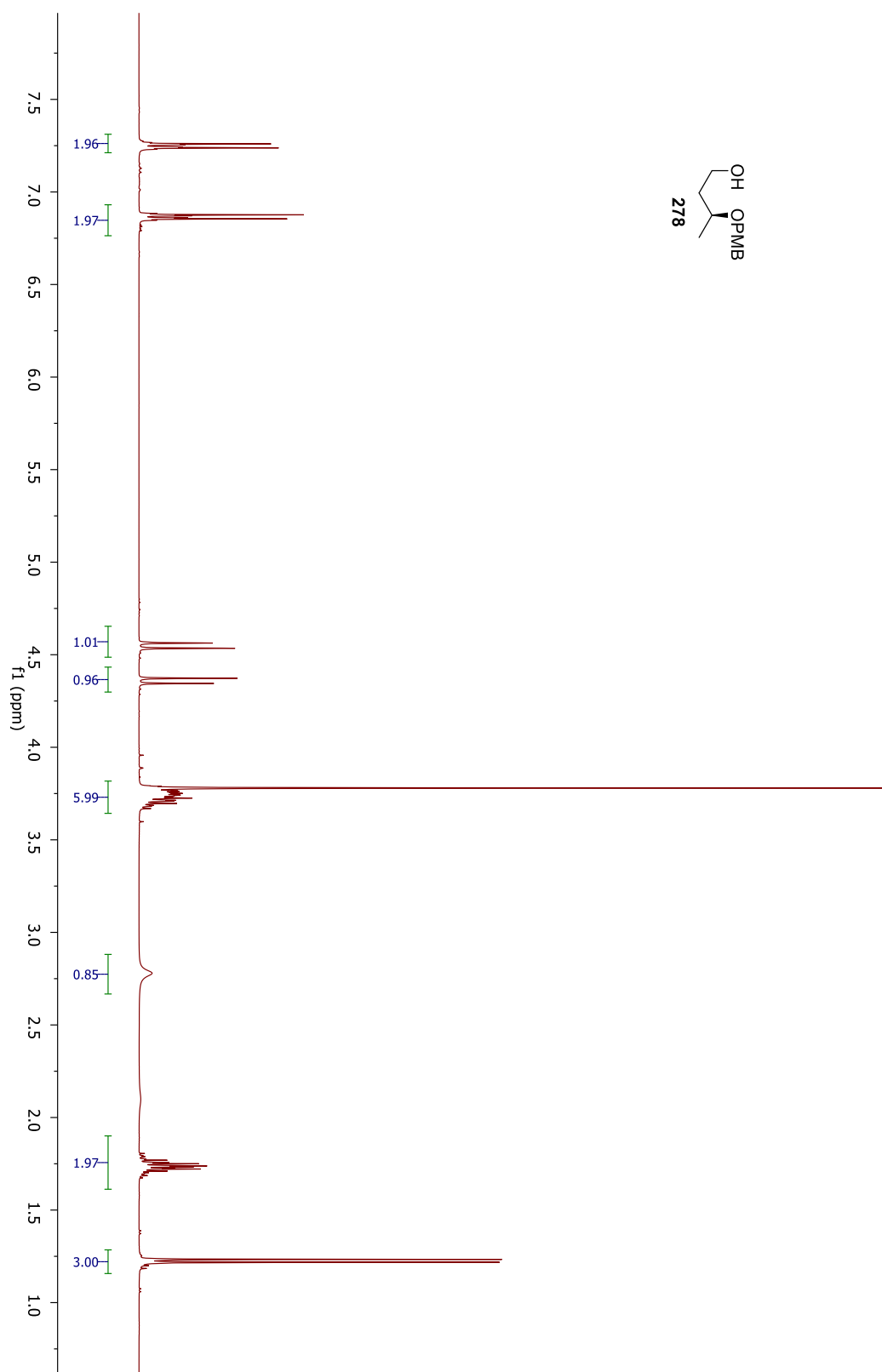


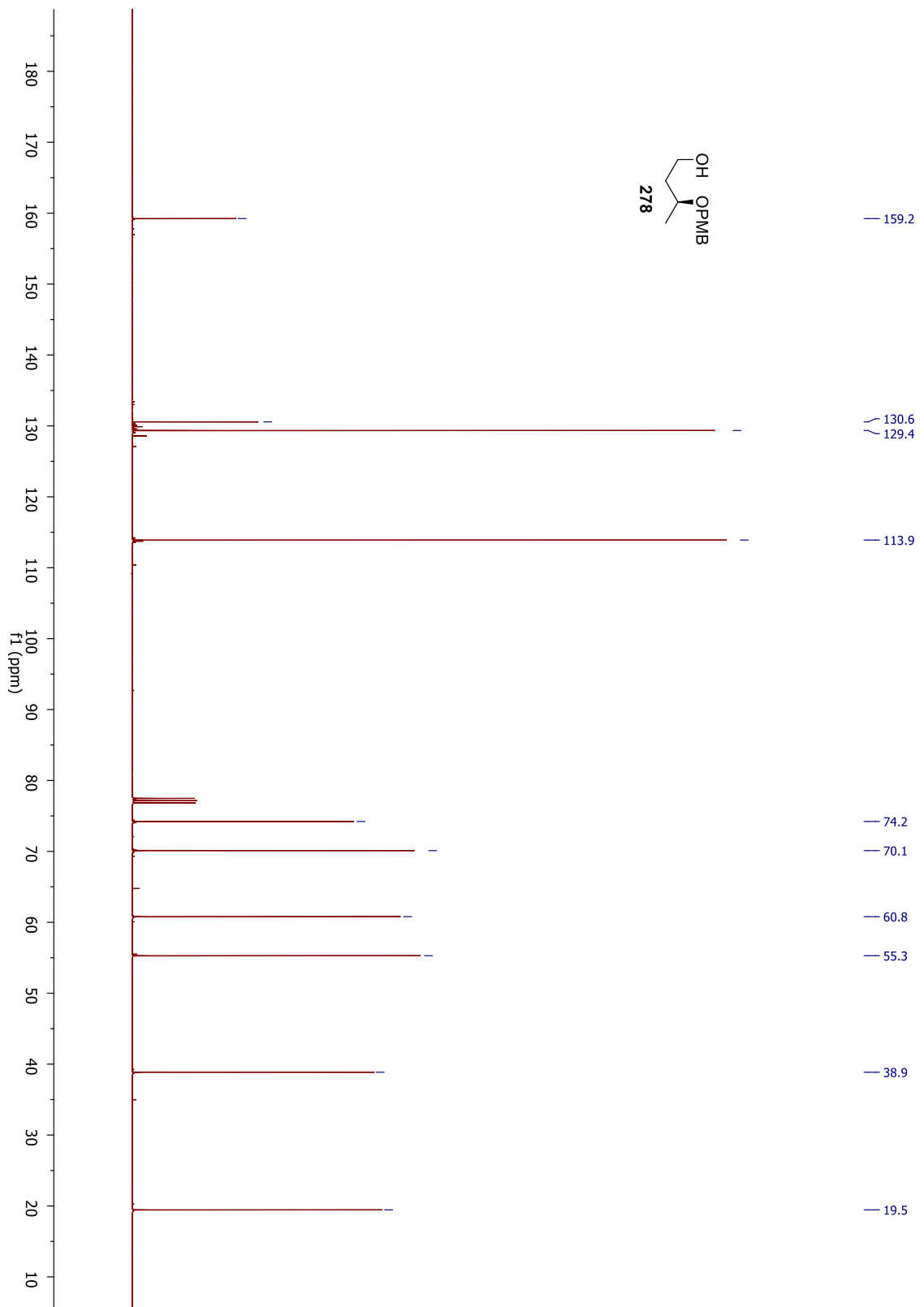


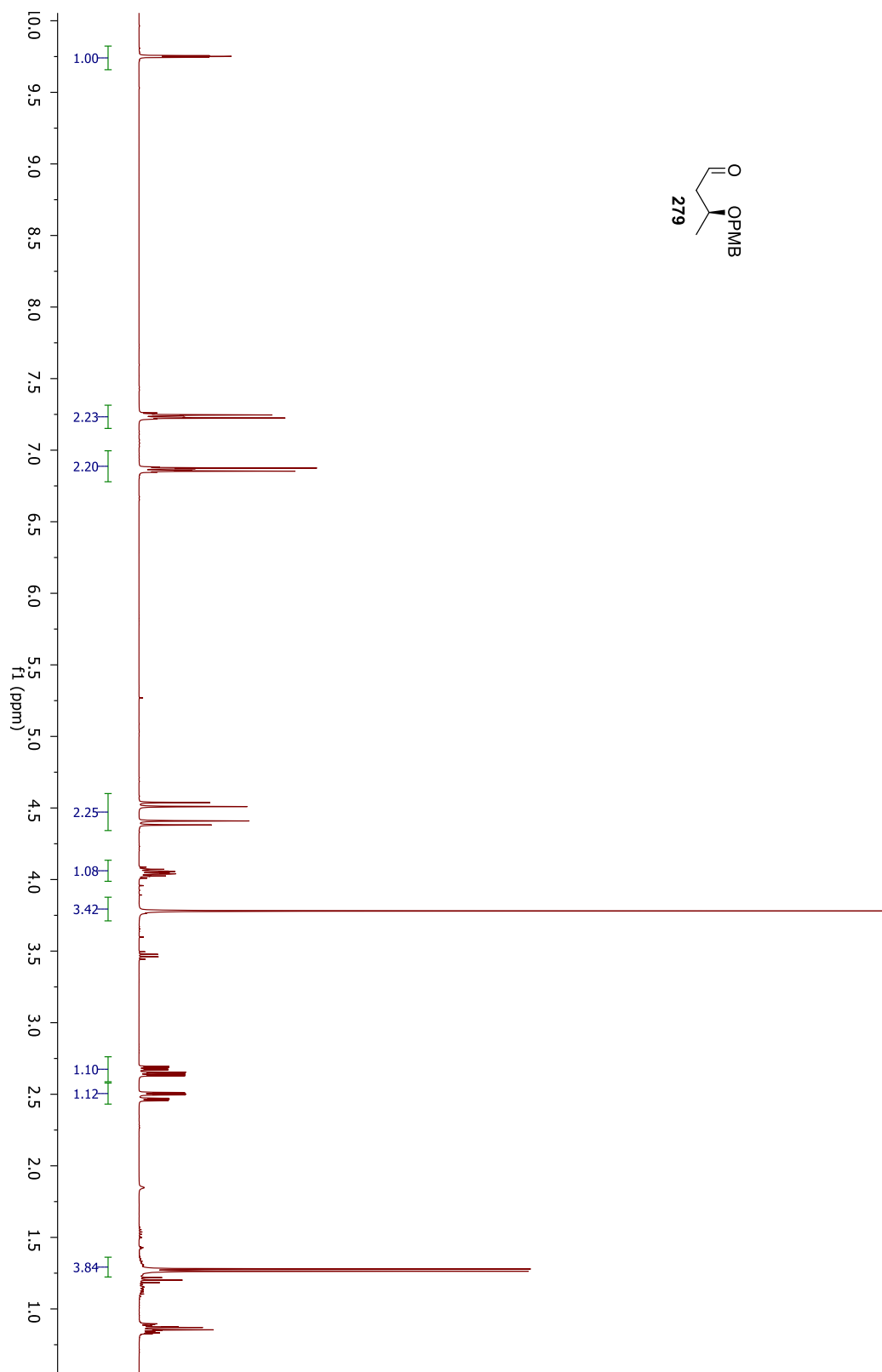


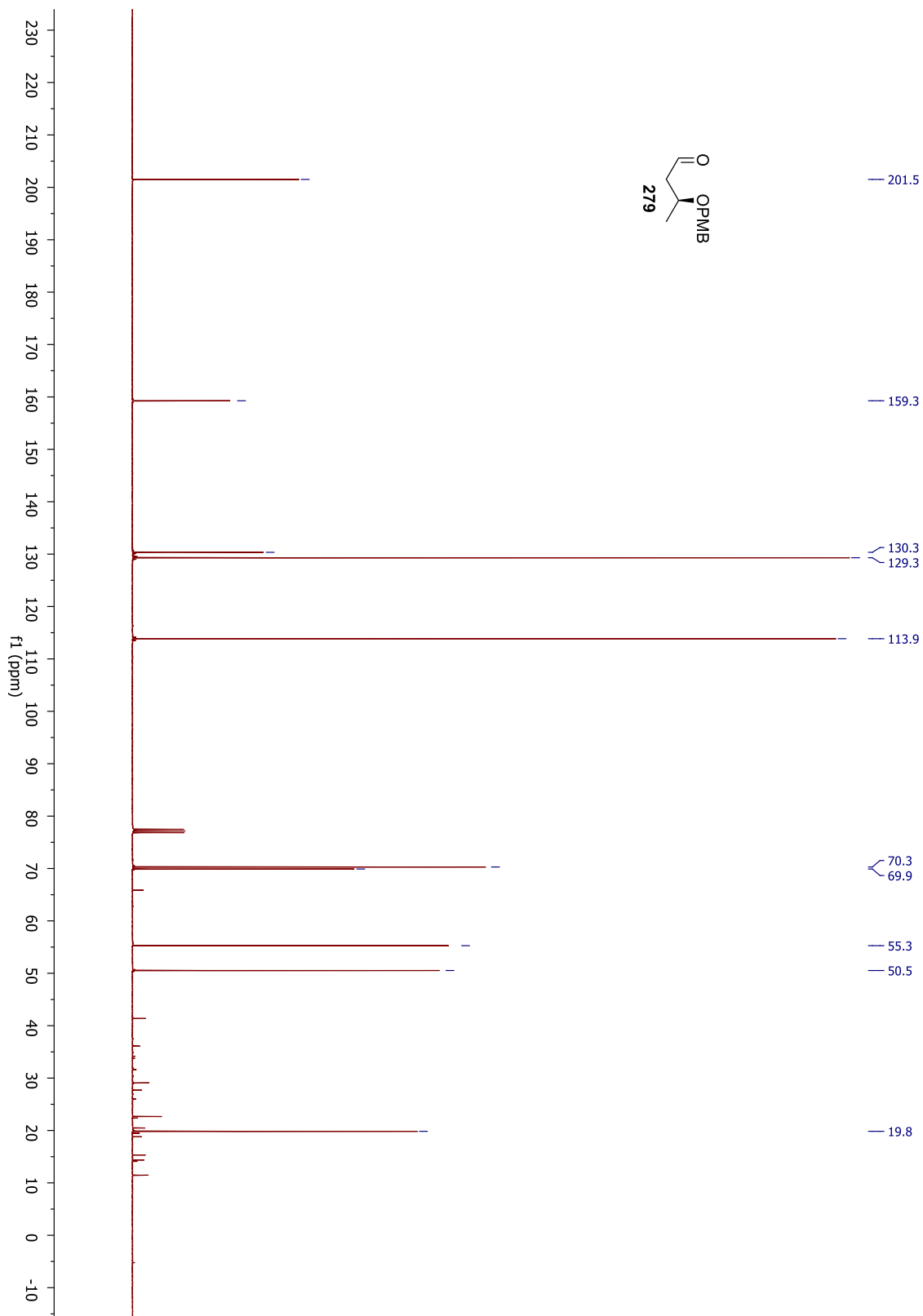


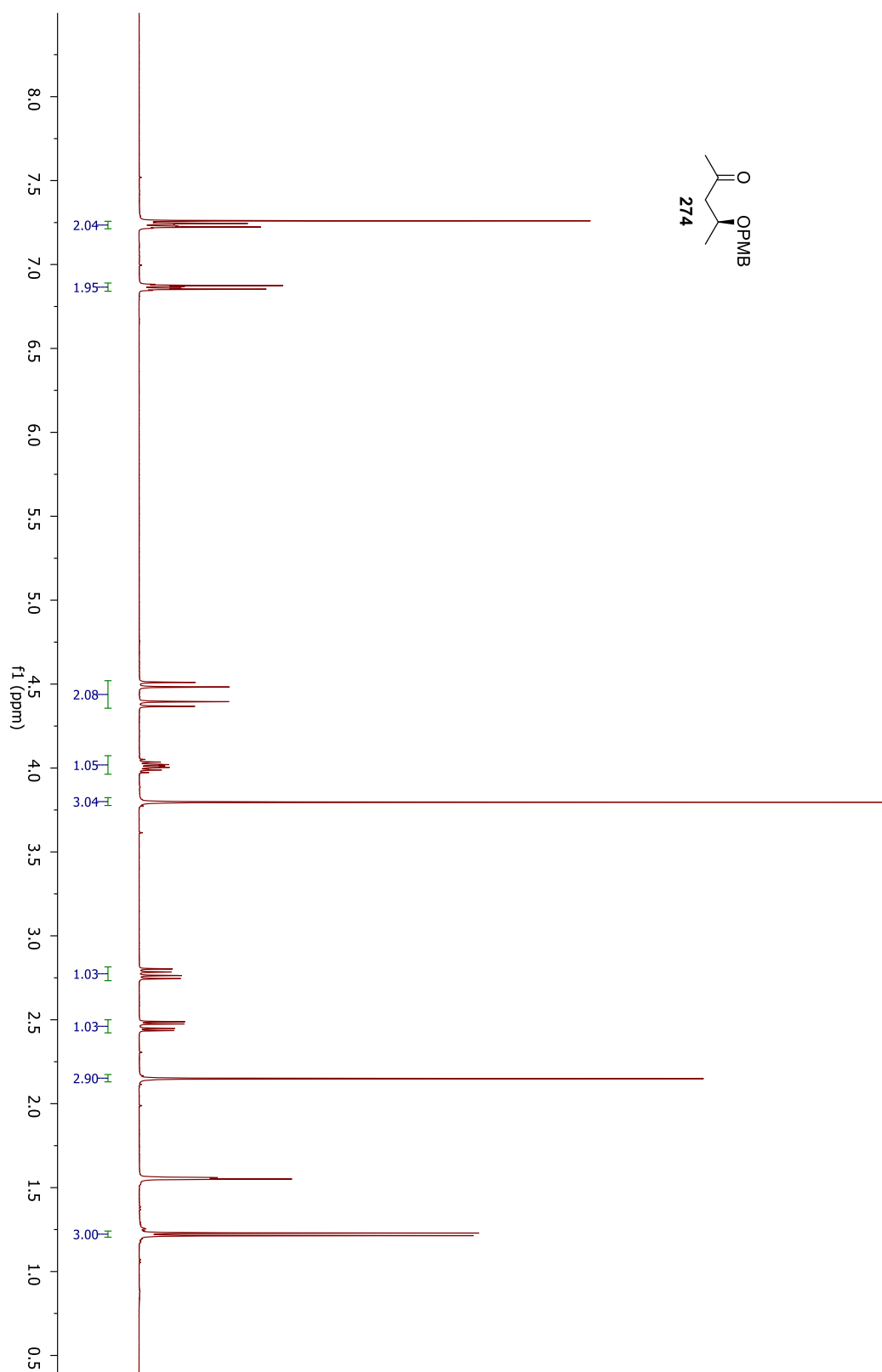


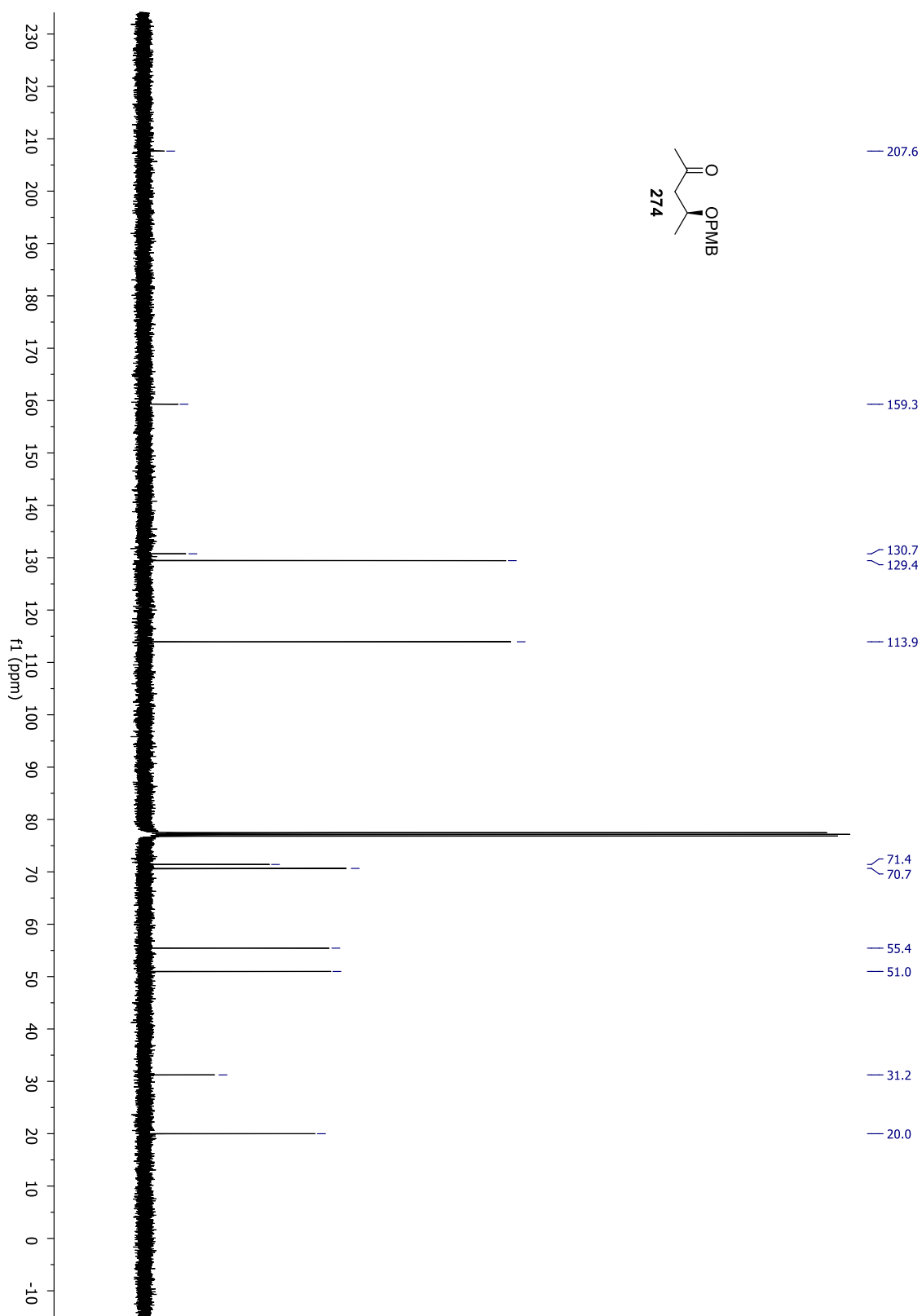


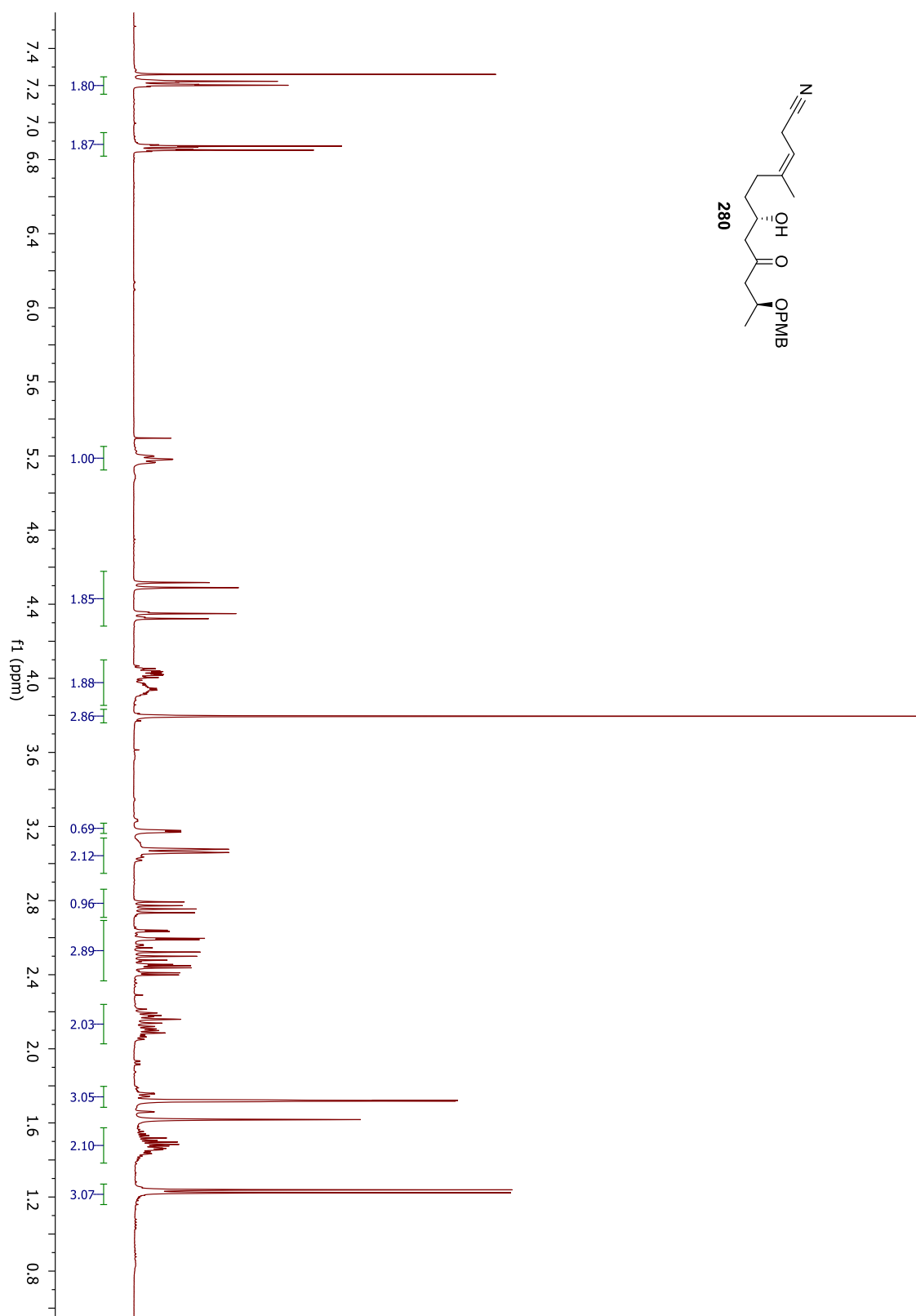


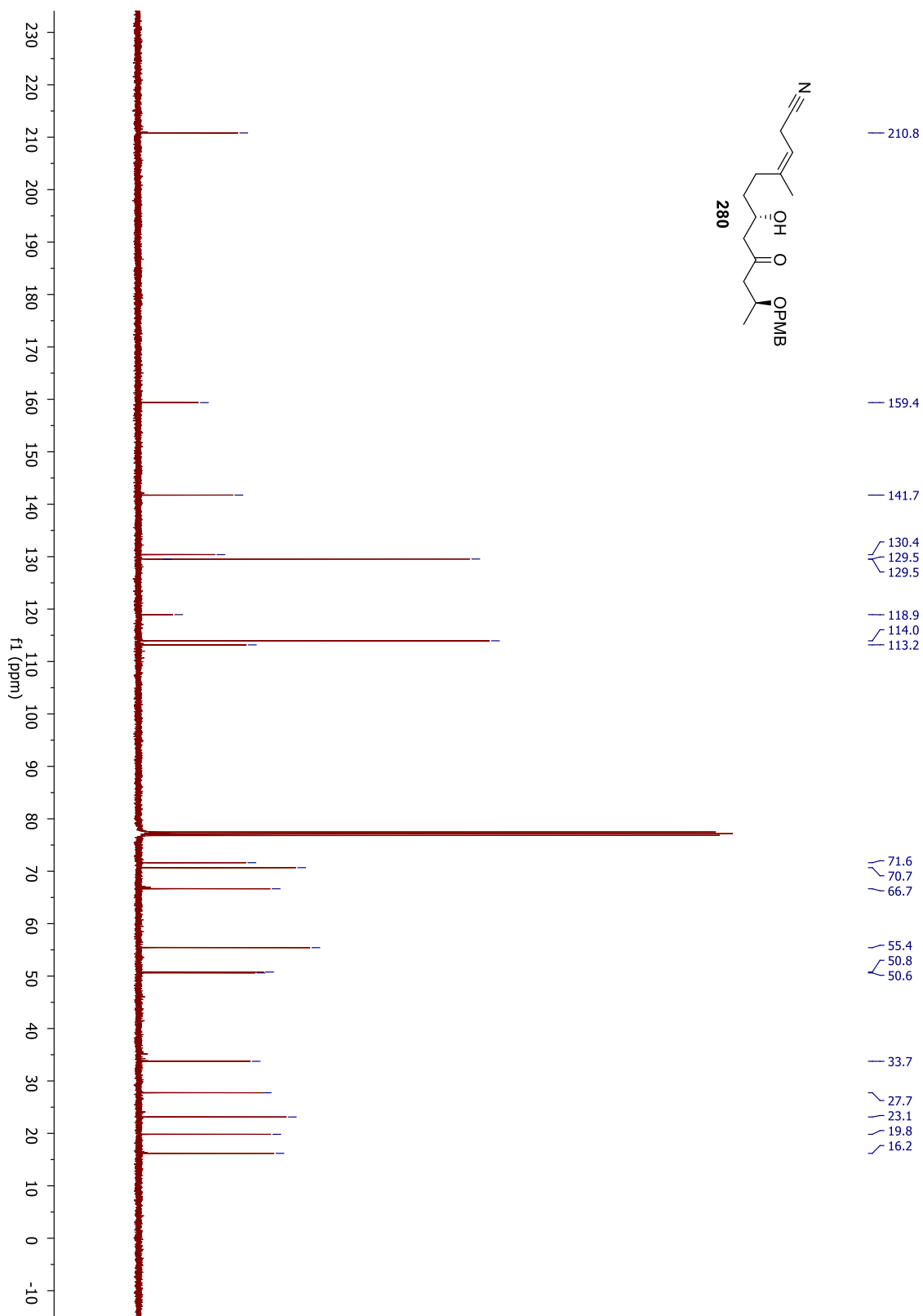


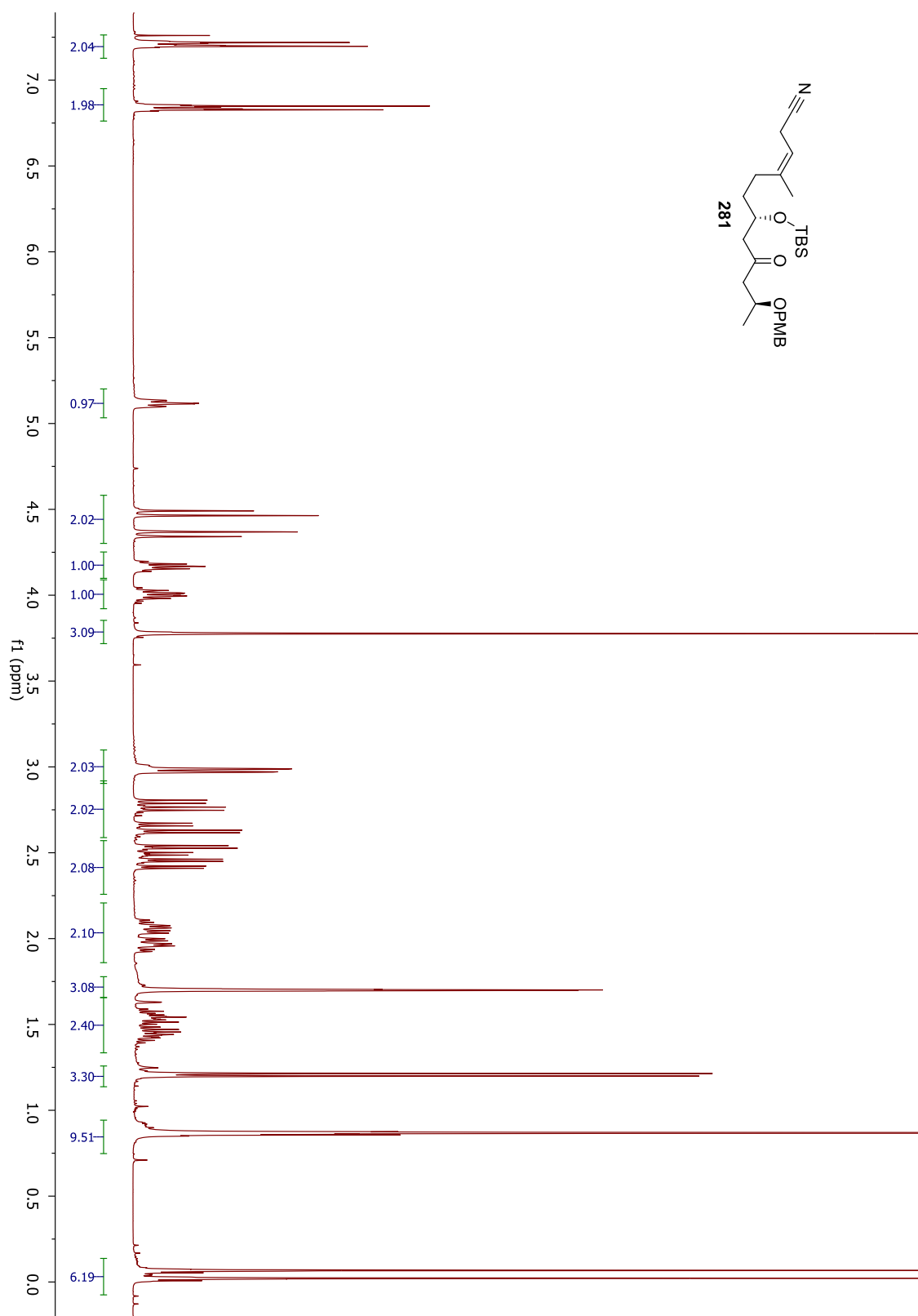


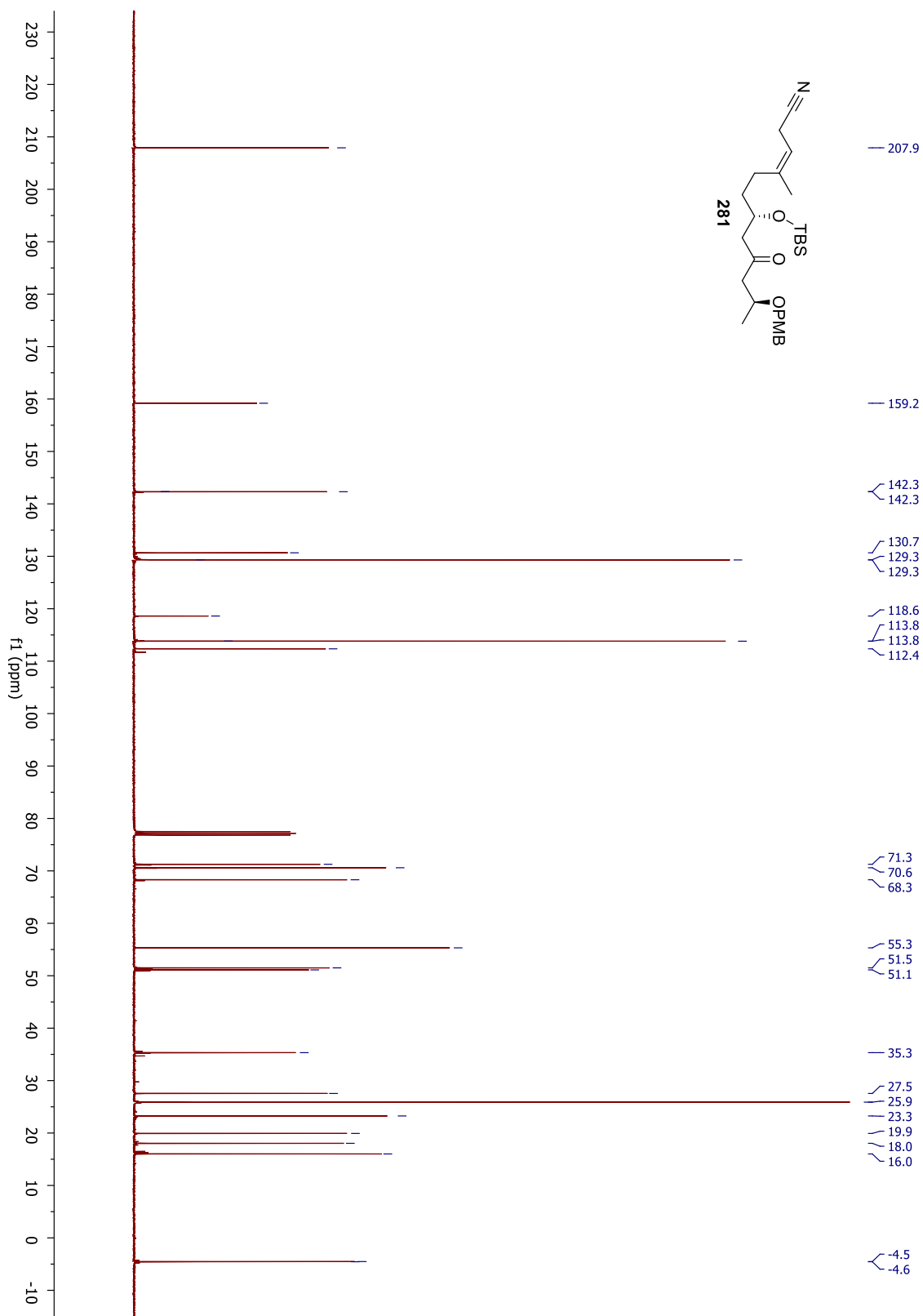


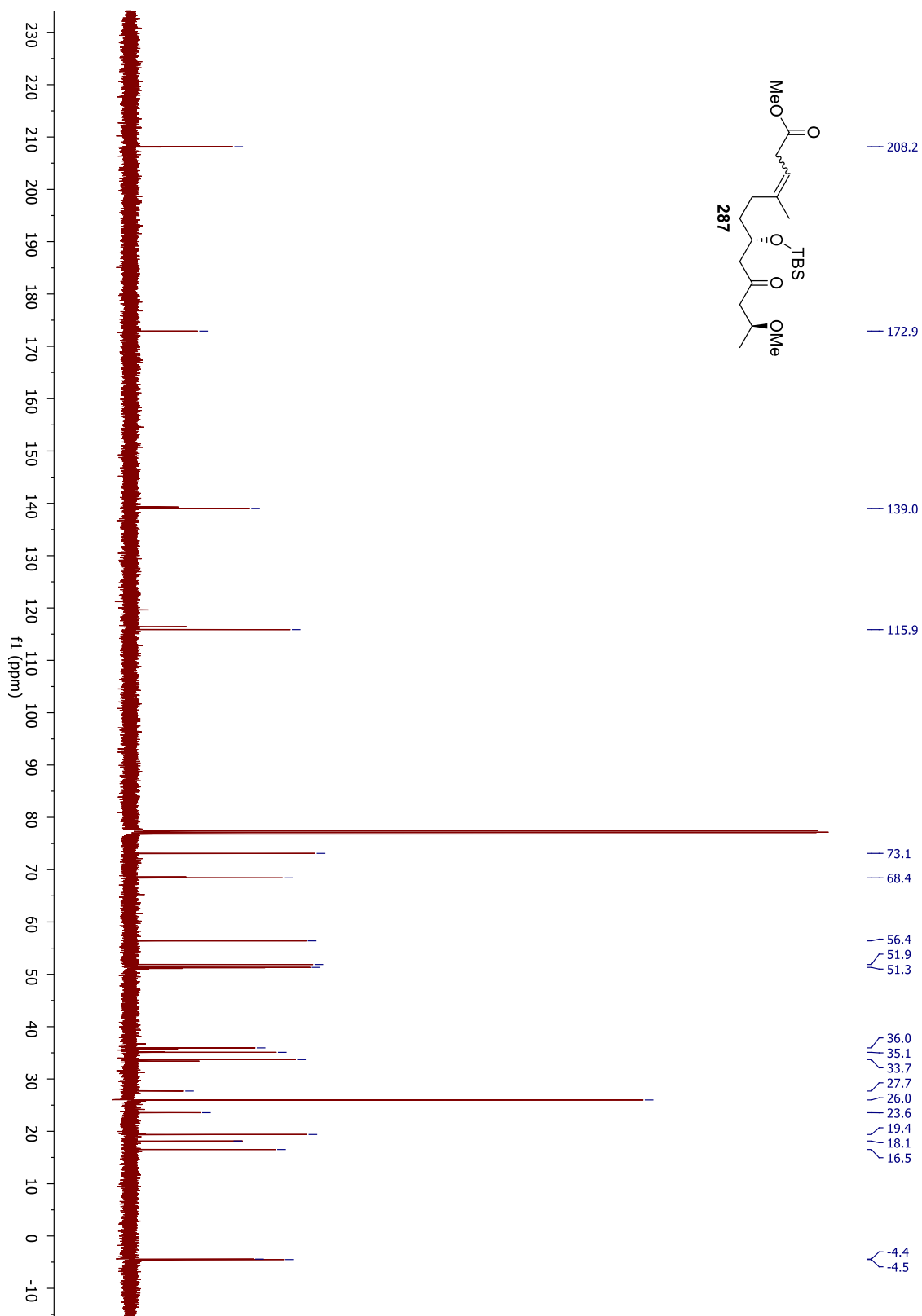


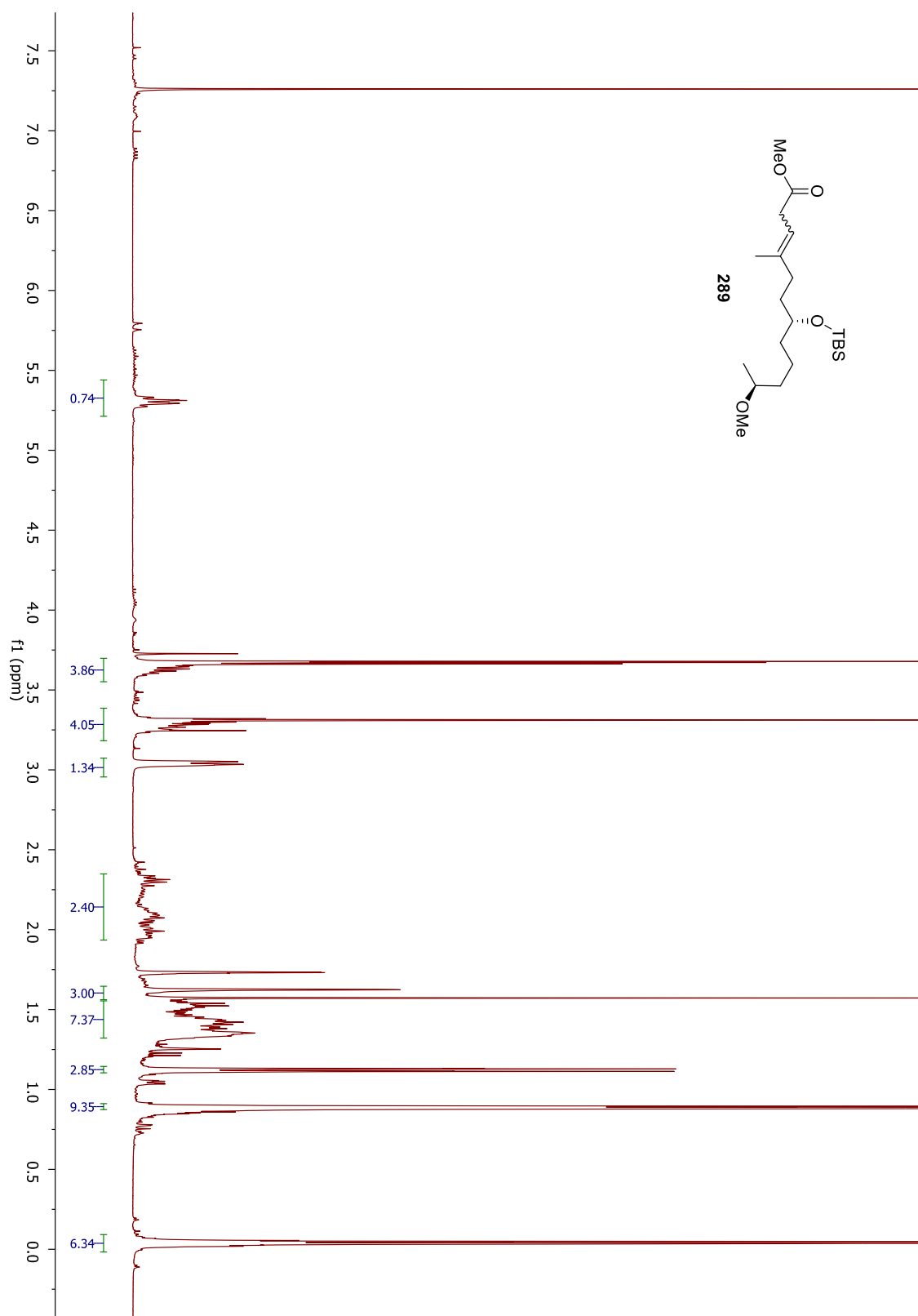


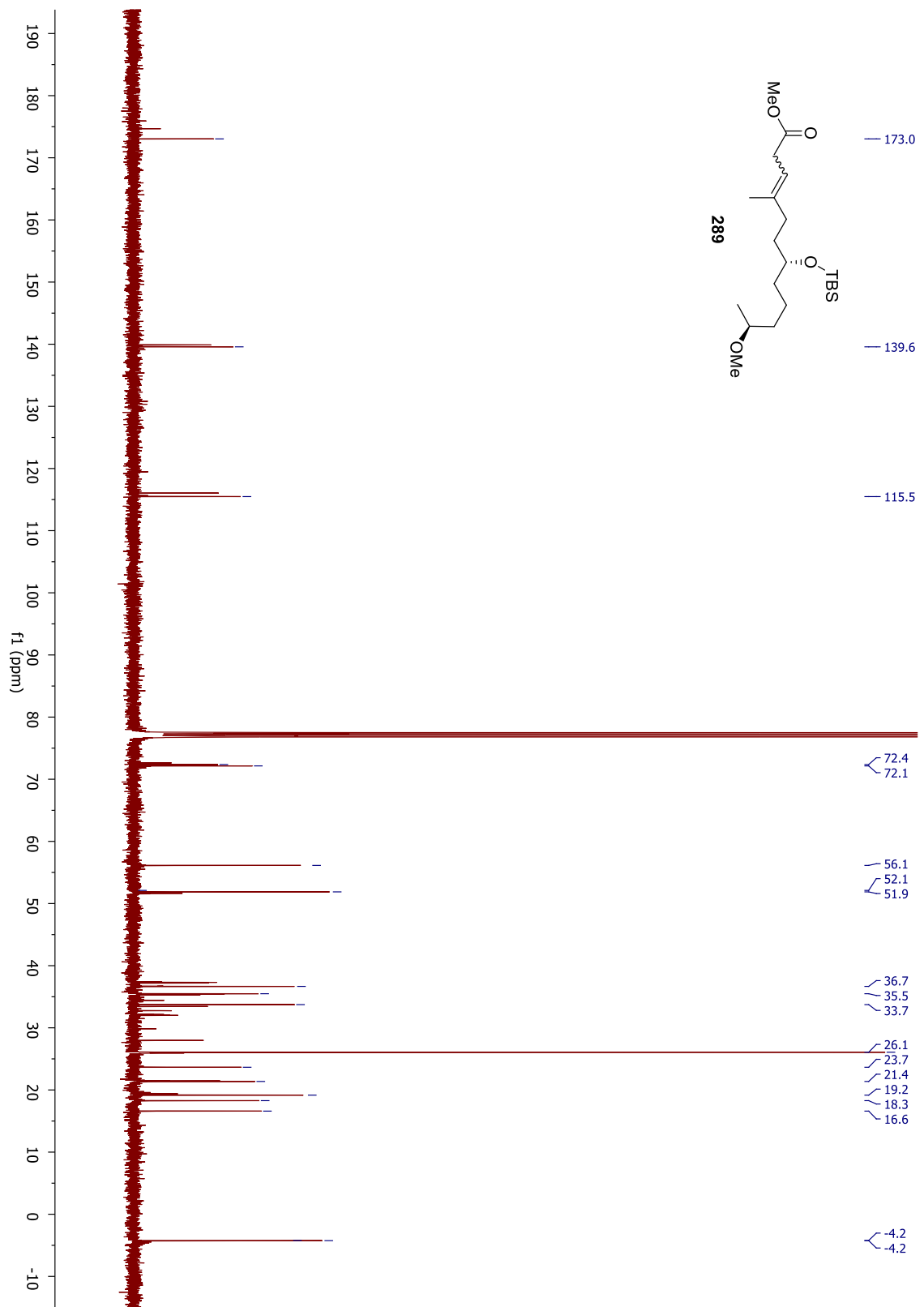


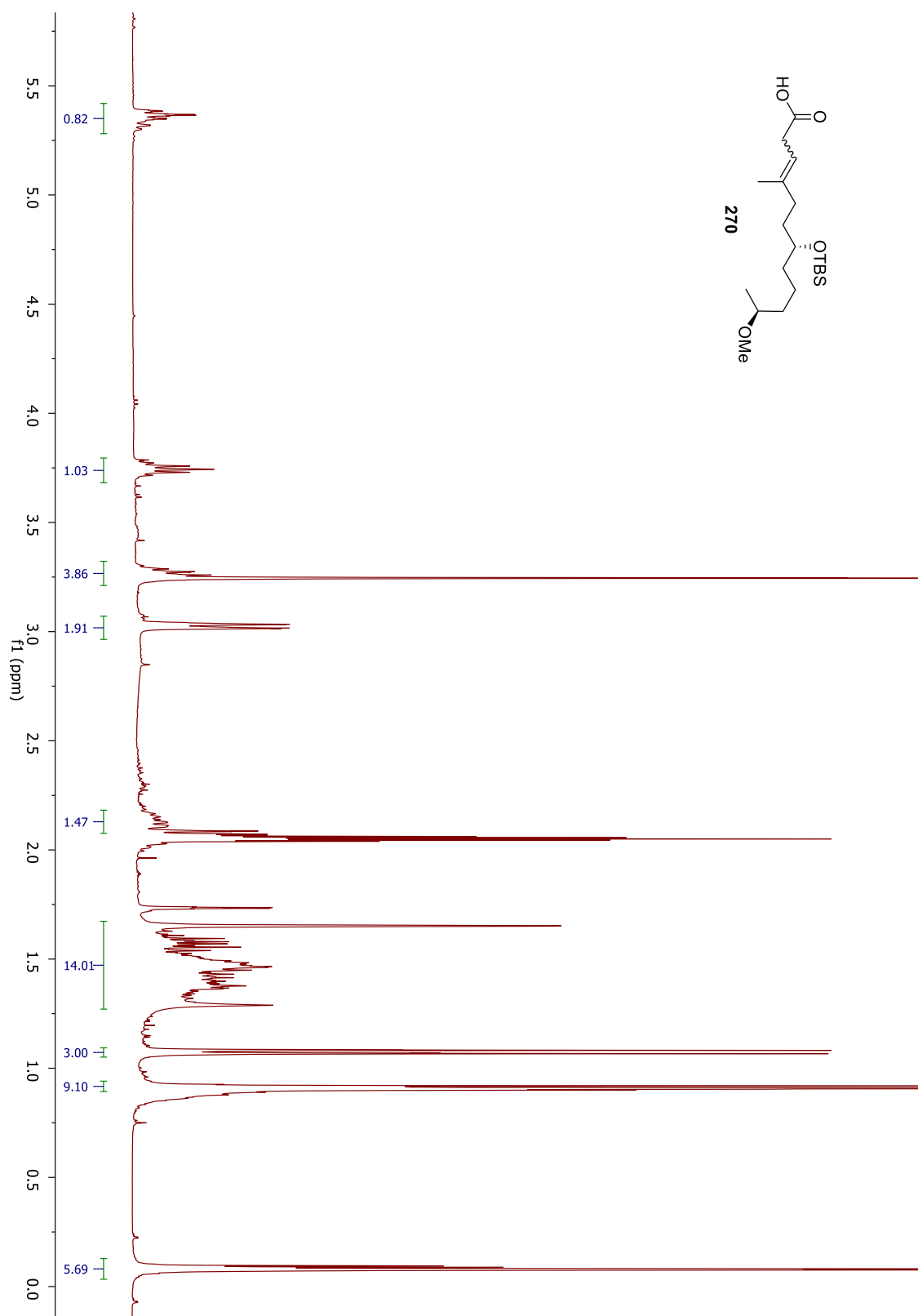


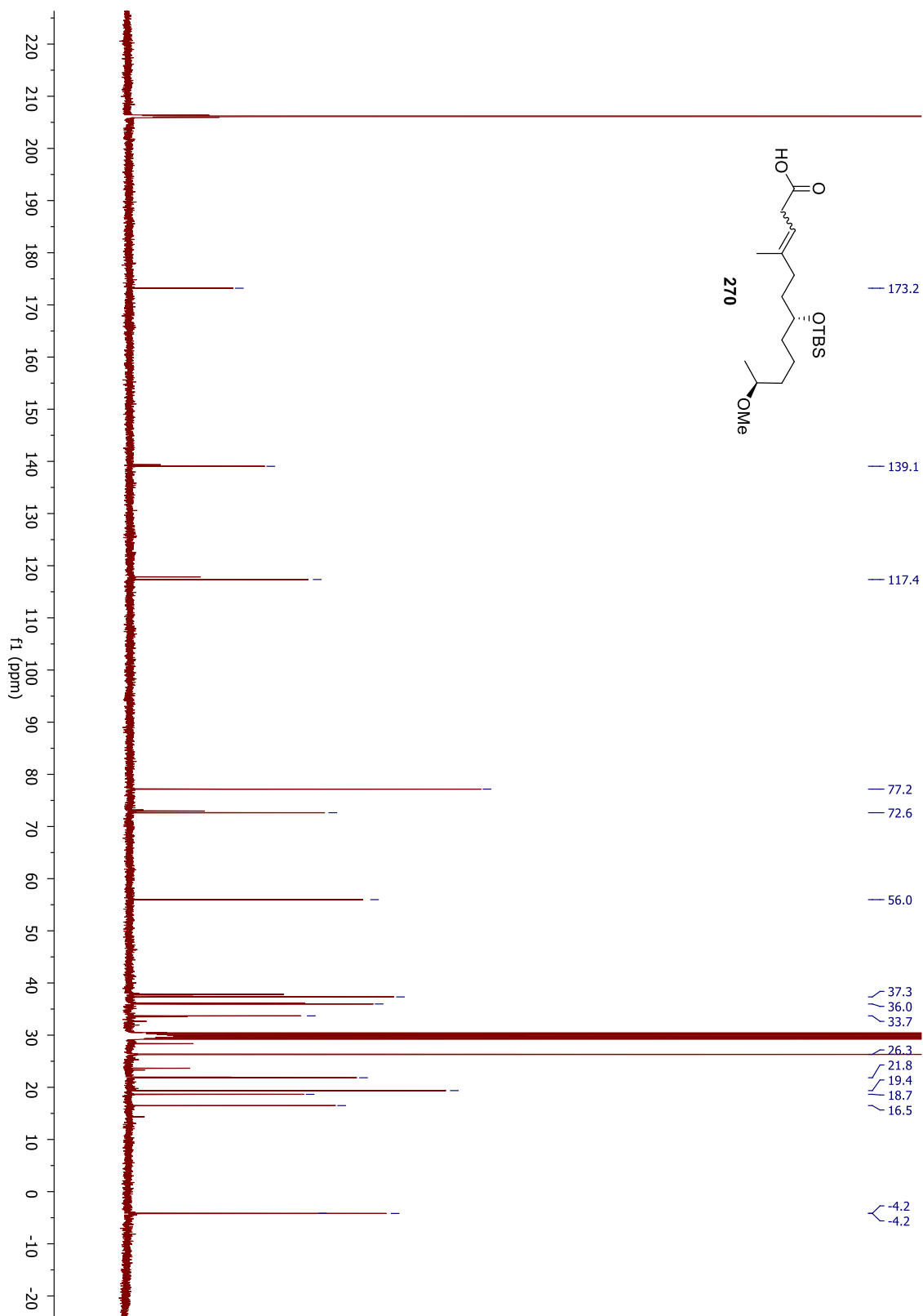












Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse für die Vergabe der interessanten Themen, die Möglichkeit zur selbständigen Arbeit sowie die Unterstützung und Betreuung während der Doktorarbeit. Bei Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning bedanke ich mich für die Übernahme des Korreferats.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Arbeitskreises Kalesse für die gute Atmosphäre während der Laborstunden und auch außerhalb der Kernzeiten.

Auch bei den Arbeitskreisen Kirschning, Boysen, Gaich und Butenschön bedanke ich mich für das gute Arbeitsklima und die Unterstützung auch über Arbeitskreisgrenzen hinaus.

Besonderer Dank gilt meinen ehemaligen und aktuellen Laborkollegen und Laborkolleginnen Dr. Christine Jahns, Arun Naini, Ulrike Eggert, Dr. Gowrisankar Parthasarathy, Dr. Michael Richter, Dominik Göppert, Andi Kipper, Dr. Lynette Smith, Dr. Tobias Brodmann und Dr. Andreas Rentsch für die angenehme und lustige Atmosphäre im Labor.

Ein großer Dank gilt auch den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der NMR-Abteilung und Massenspektrometrie Dr. Gerald Dräger, Dr. Jörg Fohrer, Dr. Edgar Hofer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Roswitha Reichel für das stetige Engagement und die Hilfe, besonders in den letzten Monaten. Für die organisatorische Unterstützung gilt mein Dank Monika Griese, Kristina Struckmeyer und Christine Bartetzko.

Für die Korrekturvorschläge und hilfreichen Anmerkungen zu dieser Arbeit bedanke ich mich bei Dr. Mike Boysen, Dominik Göppert, Lisa Gerstmann und Dr. Daniel Könnig. Bei Dr. Tanja Gaich bedanke ich mich für die vielen guten Ratschläge während der Laborzeit.

Der größte Dank gebührt meinen Freunden und meiner Familie, ohne deren bedingungslose und liebevolle Unterstützung diese Doktorarbeit nie entstanden wäre. Vor allem danke ich meinem Freund Wilken, der mich stets aufmuntert und mir Rückhalt gegeben hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Bukurije Govori
Geboren am: 5. November 1984
Geburtsort: Prishtina, Kosovo
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Akademischer Werdegang

- Seit 10/2010 Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover, Institut für Organische Chemie, Prof. Dr. Markus Kalesse
- Thema der Doktorarbeit:
„Studien zur Synthese der Naturstoffe Sorangicin Z und Haprolid“
- 02/2010 bis 10/2010 Diplomarbeit an der Leibniz Universität Hannover, Institut für Organische Chemie, Prof. Dr. Markus Kalesse
- Thema der Diplomarbeit:
„Untersuchungen zur MARSHALL-Reaktion zur Synthese von Chivosazol“
 - Diplomarbeitenote: sehr gut (1,0)
- 10/2005 bis 10/2010 Chemiestudium an der Leibniz Universität Hannover, Abschluss: Diplom-Chemikerin
- Diplomprüfungen in anorganischer, organischer, physikalischer und technischer Chemie
 - Diplombesamtnote: sehr gut (1,2)
- 06/2004 Allgemeine Hochschulreife am Gymnasium Helene-Lange-Schule Hannover
- Abiturnote: gut (2,0)

Wissenschaftliche Tätigkeiten

- 10/2010 bis 06/2014 Wissenschaftl. Mitarbeit, Leibniz Universität Hannover, Institut für Organische Chemie, Prof. Dr. Markus Kalesse
- Schwerpunkte: Forschung, Betreuung von Studenten und Praktikanten im Rahmen ihrer Ausbildung u.a. als Saalassistent, Übungsleitung zu den Vorlesungen Organische Chemie I und II

- 04/2009 bis 07/2009 Studentische Hilfskraft, Leibniz Universität Hannover,
 Institut für Organische Chemie, Prof. Dr. Mike Boysen
- Schwerpunkt: Praktikumsunterstützung
- 09/2008 bis 03/2009 Auslandssemester in Bangor, Wales (UK)
 Department of Chemistry, Prof. Dr. Martina Lohmann
- Thema: „Synthesis of Pentasaccharides“
- 11/2007 bis 07/2008 Studentische Hilfskraft, Leibniz Universität Hannover,
 Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie,
 Prof. Dr. Jörg Becker
- Schwerpunkt: Keimbildungsprozesse an
 Kristallstrukturen

Wissenschaftliche Publikationen und Präsentationen

A. M. Braun, V. Becker, B. Govori, L. Alpei, T. M. Gesing, J.-C. Buhl, J. A. Becker
 “Wetting of sapphire by a supercooled silicon droplet”
Zeitschrift für Physikalische Chemie **2009**, 223, 329-338.

- Posterpräsentationen “Synthesis of Lewis b pentasaccharide”
- Recent Advances in Synthesis and Chemical Biology VII, Dezember 2008, University College Dublin, Irland
- “Studies towards the Synthesis of Sorangicin Z”
- 22nd International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry, Juli 2011, Churchill College, University of Cambridge, Großbritannien
 - COST Action: CM0804, Natural Products and the Biological Context, Mai 2013, Izmir, Türkei
- Vortrag “Studies towards the Synthesis of Sorangicin Z”
- 1. MINAS Symposium, Juni 2013, Burg Warberg