

STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON CURVICOLLID C

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund

von

Diplom-Chemikerin MARLEEN KÖRNER

geboren am 11.09.1981 in Riesa

2009

1. Gutachter: Prof. Dr. M. Hiersemann
2. Gutachter: Prof. Dr. M. Christmann

Eingereicht am: 16.12.2009

Tag der Verteidigung:

VERSICHERUNG

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. M. Hiersemann im Zeitraum von Januar 2006 bis März 2006 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden und von April 2006 bis Dezember 2009 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

Ich erkenne die Promotionsordnung der Technischen Universität Dortmund für die Fachbereiche Mathematik, Physik und Chemie vom 24.06.1991 an.

Marleen Körner

KURZFASSUNG

Körner, Marleen

Studien zur Totalsynthese von Curvicollid C

Schlagwörter: Totalsynthesen, Naturstoffe, Curvicollid

Die vorliegende Dissertation beschreibt Arbeiten zur enantioselektiven Totalsynthese von Curvicollid C. Der polyketide Naturstoff mit unbekannter Konfiguration wurde erstmals im Jahr 2004 von Gloer *et al.* beschrieben.

Die hier beschriebene längste Synthesesequenz des C1–C20 Fragmentes von Curvicollid C umfasst 24 Syntheseschritte mit einer Gesamtausbeute von 4%. Dabei wurde von einem achiralen Allylvinylether ausgegangen, der in fünf Stufen ausgehend von einem literaturbekannten Allylalkohol mit einer Gesamtausbeute von 69% synthetisiert werden konnte.

Die Schlüsselschritte zum Aufbau des Mittelfragmentes umfassen eine enantioselektive GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung zum α -Ketoester, eine diastereoselektive Reduktion zum α -Hydroxyester, eine diastereoselektive Carbocuprierung und eine diastereoselektive JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung mit dem in zwei Stufen zugänglichen chiralen Sulfon. Diese Route zum Aufbau des C8–C20 Fragmentes stellt den bislang kürzesten publizierten Zugang zu diesem Polyketidbaustein dar (14 Stufen, 28%). Die darauffolgenden linearen 12 Stufen umfassen Redoxsequenzen, eine HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion und eine WITTIG-Reaktion zur Kohlenstoffkettenverlängerung und eine enantioselektive EVANS-Aldoladdition zur Einführung der fehlenden Chiralitätszentren im C1–C20-Fragment.

**ES WÄRE EINE SCHANDE
ANGESICHTS DER VIELFALT DER NATUR,
AUF DIE NEUGIER ZU VERZICHTEN.**

(Verfasser unbekannt)

FÜR MUVACLA & HAUKE

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	<i>Mykoparasitäre Organismen als Produzenten biologisch aktiver Sekundärmetabolite</i>	2
1.2	<i>Wissenschaftlicher Hintergrund</i>	6
1.2.1	Podospora curvicolla	6
1.2.2	Isolierung und Strukturaufklärung von Curvicollid A–C (1a–c)	6
1.2.3	Einordnung der Curvicollide A–C (1a–c) in die Naturstoffklasse der Polyketide	7
1.2.4	Biologische Aktivität der Curvicollide A–C (1a–c)	9
2	Zielstellung	11
3	Retrosynthese	13
3.1	<i>Überblick über die geplante Retrosynthese</i>	13
3.2	<i>Aufbau der C6/C7-Bindung durch Kreuzkupplung</i>	14
3.3	<i>Aufbau der C6/C7-Bindung durch HECK-Reaktion</i>	15
3.4	<i>Aufbau der C12/C13-Bindung durch WITTIG-Reaktion</i>	15
3.5	<i>Aufbau der C13/C14-Bindung durch Kreuzkupplung</i>	16
3.6	<i>Aufbau der C14/C15-Bindung durch JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung</i>	17
3.7	<i>Synthese des α-Hydroxyester 7</i>	18
3.8	<i>Synthese des Westfragmentes C1–C6</i>	19
4	Eigene Ergebnisse	21
4.1	<i>Synthese der Allylvinylother 27–28, 34</i>	21
4.1.1	Literaturbekannte Synthesemöglichkeiten von Allylvinylothern	21
4.1.2	Synthese der Allylvinylother 27–28 durch Aldolkondensation	23
4.1.3	Synthese der Allylvinylother 27–28, 34 durch OH-Insertion und HWE-Reaktion	25
4.2	<i>Die GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung</i>	29
4.2.1	Unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung	29
4.2.2	Katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung	38
4.2.3	Synthese des Cu(II)-Komplexes (<i>S,S</i>)- 15 nach Evans <i>et al.</i>	45
4.3	<i>Synthese der α-Hydroxyester 58–59</i>	46
4.3.1	Diastereoselektive Reduktion der α -Ketoester 44 und 47 mit K-Selectride	46
4.3.2	Nachweis der relativen Konfiguration der α -Hydroxyester 58 und 59	47
4.4	<i>Untersuchungen zum Aufbau von C12/C13 durch WITTIG-Reaktion</i>	51

4.4.1	Synthese der α -Silyloxyketone 67 und 72	51
4.4.2	Synthese eines Phosphorylid-Modellsystems	52
4.4.3	Untersuchungen zur WITTIG-Reaktion	53
4.4.4	Zusammenfassung	54
4.4.5	Untersuchungen zum Aufbau der C13/C14-Bindung durch Kreuzkupplung	55
4.4.6	Synthese des Vinyljodids 81	55
4.4.7	Synthese des Vinylstannans 9a	63
4.4.8	Zusammenfassung und Fazit	65
4.5	<i>Aufbau der C14/C15-Bindung durch JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung</i>	66
4.5.1	Die JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung	66
4.5.2	Synthese der Sulfone (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)- 11	73
4.5.3	Untersuchungen zum Aufbau des Ostfragmentes C15–C20 durch diastereoselektive Alkylierung von Pseudoephedrinamiden	75
4.5.4	Zusammenfassung und Fazit	80
4.6	<i>Untersuchungen zum Aufbau der C6/C7-Bindung durch HECK-Reaktion oder Kreuzkupplung</i>	81
4.6.2	Ausführliche Retrosynthese zum geplanten Aufbau der C6/C7-Bindung durch HECK-Reaktion oder Kreuzkupplung	84
4.6.3	Aufbau der C6/C7-Bindung durch HECK-Reaktion (Synthese des C7–C20-Fragmentes)	86
4.6.4	Synthese des Westfragmentes für die HECK-Reaktion (Aufbau C1–C6-Fragment)	101
4.6.5	Synthese des Westfragmentes für die Kreuzkupplung (Aufbau C1–C6-Fragment)	104
4.6.6	Zusammenfassung und Fazit	106
4.7	<i>Fortschritte in der Totalsynthese von Curvicollid C</i>	109
4.7.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	109
4.7.2	Längste Synthesesequenz in der Totalsynthese von Curvicollid C (1c)	111
4.7.3	Geplanter Abschluss der Totalsynthese von Curvicollid C	120
4.7.4	Synthese des C8–C20-Fragmentes mit TPS-Schutzgruppe	122
5	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	127
5.1	<i>Synthesewegweiser Curvicollid C (1c)</i>	127
5.2	<i>Zusammenfassung</i>	127
5.3	<i>Ausblick</i>	131
5.3.1	Abschluss der Synthese von 1c durch Sequenz von Olefinierungsreaktionen	131
5.3.2	Abschluss der Synthese von 1c durch Variation im Schutzgruppenmuster	132
5.3.3	Abschluss der Synthese von 1c durch reduktive Kreuzkupplung von Alkinen	133
5.3.4	Abschluss der Synthese von 1c durch Kreuzkupplung	134

6	<i>Experimenteller Teil</i>	135
6.1	<i>Allgemeine Angaben</i>	135
6.1.1	Analytik	135
6.1.2	Apparaturen	138
6.2	<i>Chemikalien und Lösemittel</i>	139
6.3	<i>Synthese der Allylvinylether durch Aldolkondensation</i>	142
6.3.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	142
6.3.2	Synthese der Allylalkohole 21–22, 30	142
6.3.3	Synthese der Methylester 23–24	145
6.3.4	Synthese der β -Hydroxyester 25–26	148
6.3.5	Synthese der Allylvinylether 27–28	150
6.4	<i>Synthese der Allylvinylether durch OH-Insertion und HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion</i>	153
6.4.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	153
6.4.2	Synthese Diazaphosonat 29	153
6.4.3	Die Rhodium(II)-katalysierte OH-Insertion	156
6.4.4	Die HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion	159
6.5	<i>Die GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung</i>	162
6.5.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	162
6.5.2	Unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung	163
6.5.3	Katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung	166
6.6	<i>Synthese der α-Hydroxyester</i>	170
6.6.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	170
6.6.2	Diastereoselektive Reduktion der α -Ketoester 44 und 47	170
6.7	<i>Untersuchungen zum Aufbau von C12/C13 durch WITTIG-Reaktion</i>	177
6.7.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	177
6.7.2	Synthese des α -Silyloxyketons 67	178
6.7.3	Synthese des α -Silyloxyketons 72	182
6.8	<i>Aufbau von C8–C20 durch JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung</i>	187
6.8.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	187
6.8.2	Synthese des C8–C20-Fragments 146	188
6.9	<i>Untersuchungen zum Aufbau von C6/C7-Bindung durch HECK-Reaktion oder Kreuzkupplung</i>	204
6.9.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	204
6.9.2	Synthese von C7–C20 mit Benzylschutzgruppe	206

6.9.3	Synthese von C7–C20 mit PMB-Schutzgruppe	218
6.9.4	Synthese von C8–C20 mit TPS-Schutzgruppe	228
6.9.5	Fortschritte in der Synthese mit TES-Schutzgruppe	236
6.10	<i>Fortschritte in der Totalsynthese von C1–C20 von Curvicollid C</i>	238
6.10.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	238
6.11	<i>Synthesewege zum Aufbau des Ostfragmentes</i>	247
6.11.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	247
6.11.2	Untersuchungen zum Aufbau von C12/C13 durch WITTIG-Reaktion	249
6.11.3	Aufbau der C14/C15-Bindung durch JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung: Synthese der chiralen Sulfone (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)- 11	256
6.11.4	Untersuchungen zum Aufbau des Ostfragmentes C15–C20 durch diastereoselektive Alkylierung von Pseudoephedrinamiden	263
6.12	<i>Synthese des Westfragmentes C1–C6</i>	269
6.12.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	269
6.12.1	Synthese des Westfragmentes für die HECK-Reaktion (<i>syn</i> -Aldol-Reaktion)	270
6.12.3	Synthese des Westfragmentes für die HECK-Reaktion (<i>anti</i> -Aldol-Reaktion)	274
6.12.4	Syntheseübersicht C1–C6 Fragment (Kreuzkupplungs-Reaktion)	282
6.13	<i>Synthese des chiralen Katalysators</i>	286
6.13.1	Übersicht der hergestellten Verbindungen	286
6.13.2	Synthese des chiralen Cu(II)-Katalysators (<i>S,S</i>)- 15 nach Evans <i>et al.</i>	286
6.14	<i>Synthese von DESS–MARTIN-Periodinan (253)</i>	290
6.15	<i>Synthese von Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex (254)</i>	291
6.16	<i>Synthese von 2-(4-Methoxybenzyloxy)-3-nitropyridin (168)</i>	291

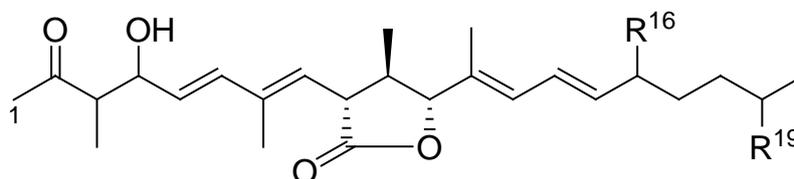
KAPITEL

1

1 Einleitung

Die Synthese neuartiger Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten stellt nach wie vor ein zentrales Element der modernen chemischen Forschung dar. Häufig weisen Naturstoffe durch biologisch interessante Eigenschaften oder Wirkmechanismen den Weg zu Leitstrukturen, die nach Optimierung von Wirkstärke, Pharmakokinetik und Selektivität potentielle Arzneistoff-Kandidaten für die klinische Prüfung darstellen können.¹

Im Jahr 2004 publizierten Gloer *et al.* die Isolierung, Strukturaufklärung und Ergebnisse erster biologischer Untersuchungen der polyketiden Naturstoffe Curvicollid A–C (**1a–c**) aus dem mykoparasitären Organismus *Podospora curvicolla* (Abb. 1).²



	Curvicollid	R ¹⁶	R ¹⁹
1a	A	CH ₂ OH	H
1b	B	CH ₃	OH
1c	C	CH ₃	H

Abb. 1 Curvicollid A–C (**1a–c**), polyketide Naturstoffe isoliert aus *Podospora curvicolla*.

Die vorliegende Dissertation beschreibt Arbeiten zur enantioselektiven Totalsynthese von Curvicollid C (**1c**).

¹ (a) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475–516. (b) Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141–2153. (c) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477. (d) Baker, D. D.; Chu, M.; Oza, U.; Rajgarhia, V. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1225–1244.

² Che, Y.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1249–1252.

Ein besonders auffälliges Strukturelement von Curvicollid C (**1c**) ist das hochmodifizierte γ -Lacton mit all-*trans*-Konfiguration. Insgesamt besitzt Curvicollid C (**1c**) sechs Chiralitätszentren und zwei 1,3-Dien-Einheiten mit (*E*)-Konfiguration (Abb. 1).

Neben der synthetischen Herausforderung sprechen vor allem der Beweis der relativen und absoluten Konfiguration sowie weiterführende biologische Tests für das Synthesziel Curvicollid C (**1c**). Darüber hinaus bietet die Synthese des Moleküls auch den Zugang zu den Curvicolliden A und B (**1a–b**) sowie zu nichtnatürlichen Analoga.

Bisher gibt es nach meinem Wissen keine publizierten Arbeiten zur Synthese dieser einzigartigen Naturstoffe.

1.1 Mykoparasitäre Organismen als Produzenten biologisch aktiver Sekundärmetabolite

Die systematische Suche nach pharmakologisch aktiven Naturstoffen ist nach wie vor eine bedeutende Aufgabe der modernen Naturstoffforschung.¹ Dabei wird prinzipiell zwischen chemischem und wirkungsorientiertem Screening unterschieden.³

Beim chemischen Screening werden Substanzen ausschließlich auf Grund ihrer chromatographischen Eigenschaften detektiert, isoliert und charakterisiert, während beim wirkungsorientierten oder auch biologischen Screening gezielt nach Naturstoffen mit definierter Wirkung gesucht wird.

Anwendung findet diese Methode seit den 90er Jahren. Das industrielle „High-Throughput-Screening“ (HTS) ermöglicht die Testung von mehr als 100000 Proben pro Tag auf ihre pharmakologische Wirkung.⁴

Eine weitere Effizienzsteigerung des biologischen Screenings kann erreicht werden, indem eine gezielte Auswahl an Mikroorganismen aus ökologischen Nischen getroffen wird, bei denen eine hohe chemische Diversität ihres Sekundärmetabolitenspektrums zu erwarten ist. Basierend auf der chemischen Ökologie des Produzenten können dabei Voraussagen zur biologischen Aktivität möglich werden.

So wurde 1979 von Wicklow & Hirschfeld berichtet, dass die koprophilen⁵ Mikroorganismen *Poronia punctata*, *Preussia fleischhakkii* und *Podospora decipiens* Substanzen

³ Grabley, S.; Thiericke, R. *Drug discovery from nature* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1998.

⁴ Vollert, H.; Jordan, B.; Winkler, I. *Transkript Laborwelt* 2000, 1, 5–10.

produzieren, die das Wachstum von konkurrierenden Ascomyceten (Schlauchpilzen) inhibieren.⁶ Mit diesem Wissen konnten 1988 Gloer *et al.* im Rahmen eines gezielten ökologischen Screenings das Sesquiterpen Podosporin A als ersten Sekundärmetaboliten der Art *Podospora decipiens*, einem Viehdung-Kolonisten, isolieren (Abb. 2).⁷

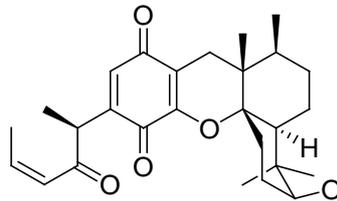


Abb. 2 Podosporin A – erster Sekundärmetabolit der Art *Podospora decipiens*.

Dieses besitzt neben seinen antifungalen auch bemerkenswerte antibakterielle Aktivität gegen den humanpathogenen Erreger der Infektionskrankheit Kandidose (*Candida albicans*) und gegen *Staphylococcus aureus*, einem weit verbreiteten Kolonisationskeim beim Menschen.

Die meisten Pilze gedeihen unter kompetitiven Umweltbedingungen, sodass die Entstehung der von ihnen gebildeten Sekundärmetabolite maßgeblich durch den auf sie wirkenden Selektionsdruck beeinflusst wird.⁸ Die An- oder Abwesenheit bestimmter kohabitierender Arten in einer Mikrobiozönose (Mikrobengesellschaft) kann somit als entscheidender Faktor für die Bildung oder Nichtbildung bestimmter metabolischer Aktivitäten einer anderen Spezies gesehen werden. Die Bildung von Sekundärmetaboliten stellt desweiteren einen entscheidenden evolutionären Vorteil dar, um einen Konkurrenten aus dem eigenem Lebensraum auszuschließen. Dabei wird gleichzeitig eine Toleranz gegen die Hemmstoffe des anderen Organismus gebildet.⁹

Unter dem Aspekt, dass dadurch auch durch andere Mikroben bereits besiedelte Habitate erobert werden können,¹⁰ haben sich u.a. die Arbeitsgruppen von James B. Gloer¹¹ und

⁵ griech. κόπρος, kópros = Dung, Mist, Kot und φιλία, filía = Vorliebe, Freundschaft.

⁶ Wicklow, D. T.; Hirschfeld, B. J. *Mycologia* **1979**, *71*, 47–54.

⁷ Weber, H. A.; Baenziger, N. C.; Gloer, J. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4567–4569.

⁸ Gloer, J. B. *Applications of fungal ecology in the search for new bioactive natural products* **1997**, 249–268. (Kapitel aus Wicklow, D. T.; Sönderström, E. *The Mycota IV - Environmental and microbial relationships* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York **1997**.)

⁹ Gräfe, U. *Biochemie der Antibiotika: Struktur-Biosynthese-Wirkungsmechanismus* Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg Berlin New York, **1992**.

¹⁰ Campbell, R. *Mikrobielle Ökologie* Wissenschaftliche Taschenbücher Biologie, Akademie Verlag Berlin **1981**, Band 272.

¹¹ James B. Gloer, Department of Chemistry, University of Iowa, Iowa City, Iowa 52242, USA.

Murray H. G. Munro¹² auf die Isolation und Charakterisierung von Sekundärmetaboliten aus mykoparasitären Organismen spezialisiert.

Bei mykoparasitären Pilzen handelt es sich um Mikroorganismen, die Hyphen¹³ oder Sklerotien¹⁴ eines anderen Wirtorganismus kolonisieren.¹⁵ Die unter diesem Selektionsdruck in der Mikrobiozönose produzierten Sekundärmetabolite weisen häufig antifungale,^{2,17e,16} antibakterielle,^{17,16b} antiinsektizide,¹⁸ aber auch zytotoxische^{19,17d} Eigenschaften auf. Ein sehr häufig auf Lebensmitteln (v.a. Mais) auftretender Schimmelpilz ist *Aspergillus flavus*. Dieser verursacht im landwirtschaftlichen Bereich große Ertragseinbußen, da die von ihm gebildeten Stoffwechselprodukte, die sogenannten Mykotoxine (z.B. Aflatoxin B1), als hochgradig krebserregend und leberschädigend eingestuft werden (Abb. 3).²⁰



Abb. 3 Die von *Aspergillus flavus* erzeugten Mykotoxine (z.B. Aflatoxin B1) können beim Menschen Krankheiten, sogenannte Aspergillosen, hervorrufen.

¹² Murray H. G. Munro, Department of Chemistry and School of Biological Science, University of Canterbury, Private Bag 4800, Christchurch 8020, NZ.

¹³ Griech. Υφή = Gewebe; Hyphen sind die fadenförmigen Zellen der Pilze, die Gesamtheit der Hyphen eines Pilzes wird als Mycel bezeichnet.

¹⁴ Sklerotien sind Überdauerungsorgane einiger Pilze (z.B. *Aspergillus flavus*, *Claviceps purpurea*, *Ciborinia camelliae*). Sie bestehen aus einer dicht verflochtenen Mycelmasse, die Kälte und Trockenheit widersteht.

¹⁵ (a) Wicklow, D. T.; Joshi, B. K.; Gamble, W. R.; Gloer, J. B.; Dowd, P. F. *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, *64*, 4482–4484. (b) Wicklow, D. T.; Sönderström, E. *The Mycota IV - Environmental and microbial relationships* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York **1997**.

¹⁶ (a) Joshi, B. K.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1734–1737. (b) Wicklow, D. T.; Joshi, B. K.; Gamble, W. R.; Gloer, J. B.; Dowd, P. F. *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, *64*, 4482–4484. (c) Angawi, R. F.; Swenson, D. C.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1259–1262. (d) Angawi, R. F.; Swenson, D. C.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 212–216. (e) Murakami, T.; Morikawa, Y.; Hashimoto, M.; Okuno, T.; Harada, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 157–160.

¹⁷ (a) Che, Y.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 399–402. (b) Angawi, R. F.; Swenson, D. C.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 212–216. (c) Mitova, M. I.; Lang, G.; Blunt, J. W.; Cummings, N. J.; Cole, A. L. J.; Robinson, W. T.; Munro, M. H. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 492–497. (d) Joshi, B. K.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 730–733. (e) Soman, A. G.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 386–388.

¹⁸ (a) Shim, S. H.; Swenson, D. C.; Gloer, J. B.; Dowd, P. F.; Wicklow, D. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1225–1228. (b) Soman, A. G.; Gloer, J. B.; Angawi, R. F.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 189–192. (c) Zhang, Y.; Li, C.; Swenson, D. C.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 773–776. (d) Li, C.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3095–3098.

¹⁹ (a) Mitova, M. I.; Lang, G.; Blunt, J. W.; Cummings, N. J.; Cole, A. L. J.; Robinson, W. T.; Munro, M. H. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 492–497. (b) Feng, Y.; Blunt, J. W.; Cole, A. L. J.; Cannon, J. F.; Robinson, W. T.; Munro, M. H. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2002–2005. (c) Mitova, M. I.; Stuart, B. G.; Cao, G. H.; Blunt, J. W.; Cole, A. L. J.; Munro, M. H. G. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1481–1484.

²⁰ Strasburger, E. *Lehrbuch der Botanik* Spektrum Akademischer Verlag Gustav Fischer **2002**, 35. Auflage, 616–621.

Die von *Aspergillus flavus* ausgebildeten Sklerotien sind bereits auf mykoparasitäre Organismen und deren produzierte Sekundärmetabolite untersucht worden.

So konnten u. a. Fuscoatrosid, Fuscoatramid, Monorden und Monocillin IV aus *Humicola fuscoatra*^{16a,b} isoliert werden. Die von Gloer *et al.* vermutete antifungale Aktivität der von den Mykoparasiten produzierten Sekundärmetaboliten gegen ihren Wirt, den *Aspergillus flavus*, konnte bestätigt werden (Abb. 4).^{16a,b}

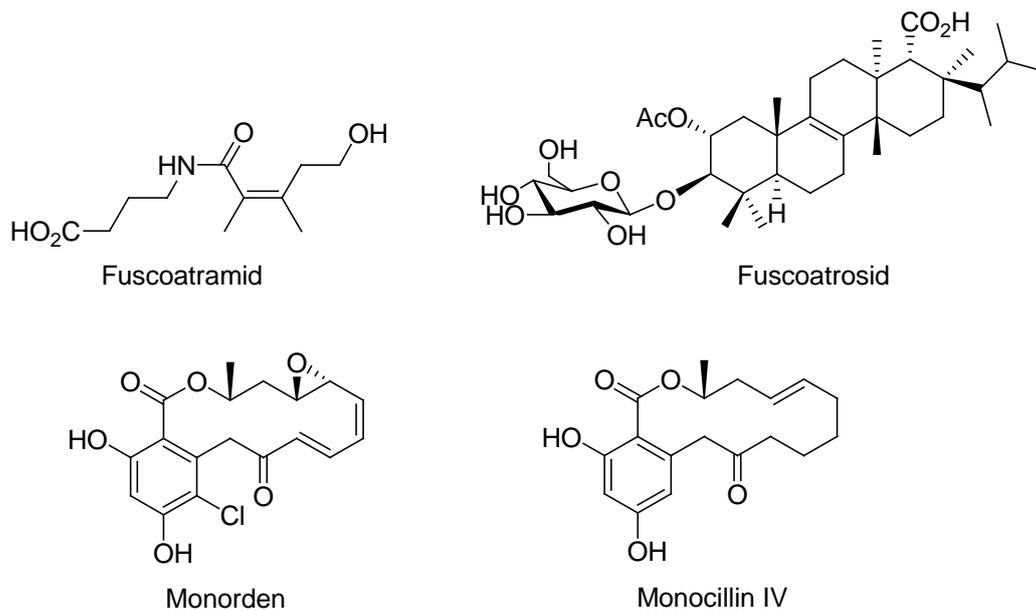


Abb. 4 Vier Sekundärmetabolite eines *Aspergillus flavus*-Kolonisten mit antifungaler Aktivität gegen *Aspergillus flavus*.

1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Polyketide Curvicollid A–C (**1a–c**) wurden 2004 von Gloer *et al.* aus dem Pilz *Podospira curvicolla* isoliert.² Dieser mykoparasitäre Organismus hatte ein im Boden befindliches Sklerotium des Schimmelpilzes *Aspergillus flavus* befallen.

Die isolierten Curvicollide A–C (**1a–c**) sind die ersten bekannten Sekundärmetabolite der Art *Podospira curvicolla*.

1.2.1 *Podospira curvicolla*

Die taxonomische Stellung von *Podospira curvicolla* wird in Abb. 5 beschrieben.

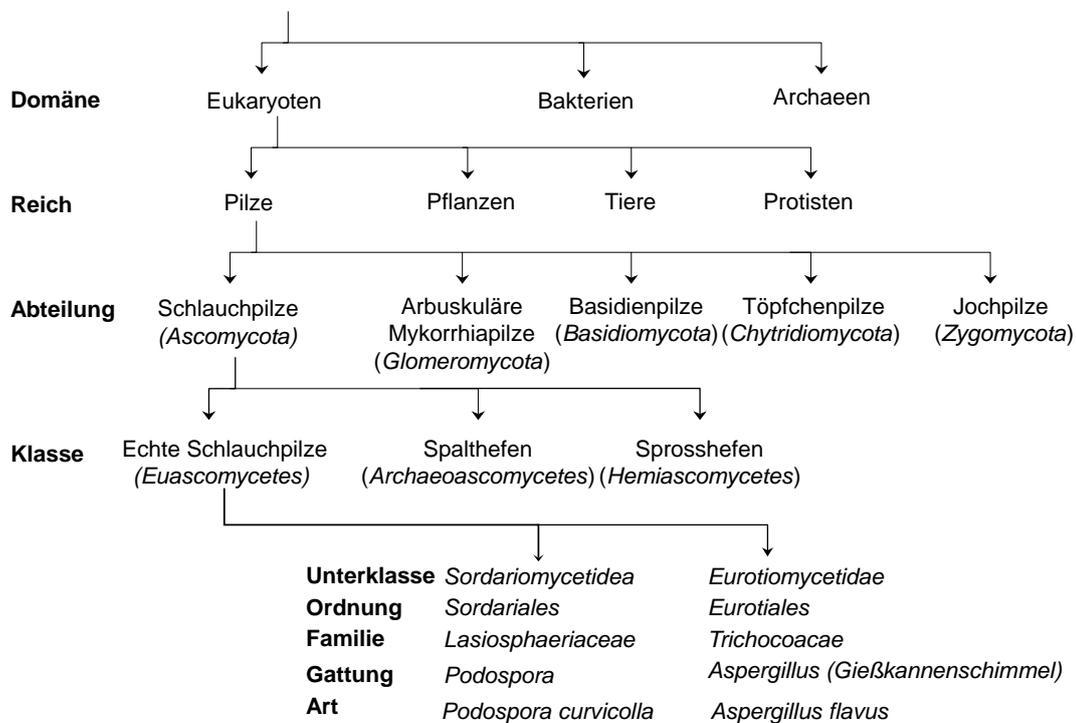


Abb. 5 Taxonomische Stellung von *Podospira Curvicolla* und *Aspergillus flavus*.

1.2.2 Isolierung und Strukturaufklärung von Curvicollid A–C (**1a–c**)

Die Konstitution der Polyketide **1a–c** wurde mit Hilfe von ein- und zweidimensionalen NMR-Methoden und anderen analytischen Methoden (MS, IR, UV) sowie durch Derivatisierung von **1a** bestimmt.²

Basierend auf NOE-NMR-Experimenten wurde die relative Konfiguration im γ -Lacton als all-*trans* angenommen. Die (*E*)-Konfiguration der Doppelbindungen wurde anhand von Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen bestimmt.

Da von Curvicollid B und C (**1b–c**) nicht genügend Testmaterial zur Verfügung stand, wurden die Untersuchungen ausschließlich an Curvicollid A (**1a**) durchgeführt. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit und der vergleichbaren NMR-Daten wird angenommen, dass die Ergebnisse der Konfigurationsaufklärung von **1a** auch auf Curvicollid B und C (**1b–c**) übertragbar wären. Die Konfiguration im nicht-cyclischen Teil des Naturstoffs konnte nicht aufgeklärt werden.²

1.2.3 Einordnung der Curvicollide A–C (**1a–c**) in die Naturstoffklasse der Polyketide

Der Begriff Polyketid wurde 1907 von J. N. Collie²¹ aus der Hypothese abgeleitet, dass in der Natur Substanzen durch Polymerisierung des Ketens $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ entstehen könnten („Polyketid-Hypothese“).

Polyketide werden u.a. aus Bakterien, Pflanzen und Pilzen isoliert. Etwa 1% von ihnen zeigt eine für den Menschen interessante biologische Aktivität.²² Darunter befinden sich Polyketide, die als Antibiotika, Zytostatika, Fungizide, Aromastoffe, Antihypertensiva, Virostatika und Immunsuppressiva angewendet werden. Zu den kommerziell wichtigsten Polyketiden gehören die Antibiotika Erythromycin, Tetracyclin und Rifamycin, die Zytostatika Doxorubicin und Elloramycin, das Immunsuppressivum Rapamycin, der Cholesterinsenker Mevinolin, das Insektizid Spinosyn und das Pestizid Avermectin.²³

Diese Diversität spiegelt sich aber nicht nur in der Wirkung wieder, sondern auch in ihrer strukturellen Vielfalt. So gehören zu den Polyketiden zahlreiche aliphatische, cyclische, acyclische und aromatische Verbindungen.

Die Gemeinsamkeit der verschiedenen Verbindungen besteht in der Biosynthese des Grundgerüsts. Der Aufbau der Polyketidketten erfolgt durch sukzessive Verknüpfung einfacher Carbonsäureketten an Multienzymkomplexen (Polyketid-Synthasen, Abk.: PKS). Das dafür von der Natur genutzte Konzept ist eine lineare Aufeinanderfolge von CLAISEN-Kondensationen (Abb. 6).

²¹ Collie, J. N. *Proc. Chem. Soc.* **1907**, 23, 230–231.

²² Rohr, J. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2967–2969.

²³ Cane, D. E. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2463–2464.

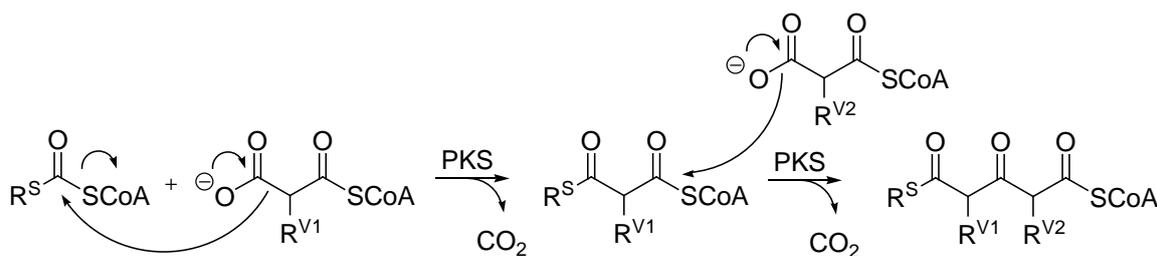


Abb. 6 Das Prinzip der Polyketid-Biosynthese; CoA = Coenzym A; PKS = Polyketidsynthase, V = Verlängerungseinheit; S = Startereinheit.

Die Enol-Komponente der Aldolreaktion bilden Malonyl-CoA ($R^V = H$) und dessen Derivate Methylmalonyl-CoA ($R^V = Me$), Ethylmalonyl-CoA ($R^V = Et$) und Methoxymalonyl-CoA ($R^V = OMe$). Sie werden als „Verlängerungseinheiten“ bezeichnet.

Als „Startereinheiten“ fungieren beispielsweise Acetyl-CoA ($R^S = Me$), Propionyl-CoA ($R^S = Et$), Butyryl-CoA ($R^S = Pr$) oder Cyclohexyl-CoA ($R^S = c\text{-Hex}$).

Die hohe Diversität der verschiedenen Polyketide ergibt sich aus den vielen Variationsmöglichkeiten innerhalb der Biosynthese hinsichtlich von „Startereinheit“, Anzahl und Art von „Verlängerungseinheiten“, Grad der Reduktion der einzelnen Ketofunktionen und der damit eingeführten stereochemischen Information, Faltung der Polyketidkette (z.B. durch intramolekulare Cyclisierung) und „postpolyketidischen“ Modifikationen (Alkylierungen, Hydroxylierungen usw.).

Zur Biosynthese der Curvicollide A–C (**1a–c**) wurden meinem Wissen nach bislang keine Studien durchgeführt. Aufgrund des Oxidations- und Methylierungsschemas von **1a–c** vermuten Gloer *et al.*, dass diese durch Kondensation zweier Polyketid-Einheiten entstanden sind.² Weitere Details zur Biosynthese sind bisher nicht bekannt.

Meinen Überlegungen nach ist die Öffnung des Lactons der erste retrosynthetische Schritt. Die Säuregruppe wäre, entsprechend der allgemeinen Polyketid-Biosynthese, das biosynthetische Ende der Polyketidkette. Die Schwierigkeit der anschließenden retrosynthetischen Zerlegung ist im Strukturelement C9–C11 zu finden, da dieses nicht durch den gewöhnlichen Polyketid-Biosyntheseweg aufgebaut werden kann. Der untypische 1,4-Abstand von Säure- und OH-Funktionalität könnte auf eine Dimerisierung eines Pentaketids mit einem Hexaketid an C9/C10 hinweisen (Abb. 7).

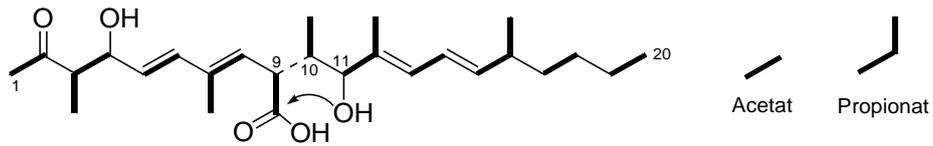


Abb. 7 Mögliches Biogenese-Schema von Curvicolliid C (1c).

1.2.4 Biologische Aktivität der Curvicolliide A–C (1a–c)

Curvicolliid A (1a) zeigt eine fungizide Wirkung gegen *Aspergillus flavus* und *Fusarium verticillioides*. Ausführliche biologische Untersuchungen von 1a–c konnten aufgrund von zu wenig verfügbarem Testmaterial nicht durchgeführt werden.²

2 Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die enantioselektive Synthese von Curvicollid C (**1c**), dem einfachsten Vertreter der 2004 von Gloer *et al.* isolierten Curvicollide A–C (**1a–c**) (Abb. 8).²

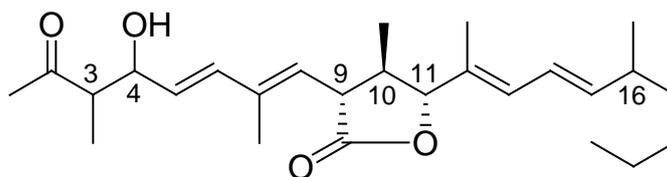


Abb. 8 Curvicollid C (**1c**) - Das Syntheseziel der vorliegenden Arbeit.

Neben der synthetischen Herausforderung sprechen vor allem die Verifizierung der Konstitution, der Relativ- bzw. Absolutkonfiguration sowie weiterführende biologische Tests für das Syntheseziel **1c**.

Eine erfolgreiche Herstellung von Curvicollid C (**1c**) würde den Zugang zu den Curvicolliden A–B (**1a–b**) sowie zu nichtnatürlichen Analoga bieten.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation soll ein enantioselektiver Zugang zum γ -Lacton (C9–C11) mit all-*trans*-Konfiguration entwickelt werden. Dabei soll die in unserem Arbeitskreis entwickelte katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung²⁴ zum diastereo- und enantioselektiven Aufbau der Chiralitätszentren an C9 und C10 hinsichtlich weiterer Anwendung im Bereich der Naturstoffsynthese untersucht werden.²⁵

²⁴ (a) Abraham, L.; Körner, M.; Schwab, P.; Hiersemann, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1281–1294. (b) Abraham, L.; Körner, M.; Hiersemann, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3647–3650. (c) Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4700–4703.

²⁵ (a) Wang, Q.; Millet, A.; Hiersemann, M. *Synlett* **2007**, 1683–1686. (b) Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705–5708.

Die Möglichkeit der diastereoselektiven Reduktion eines α -Ketoesters zum Aufbau des Chiralitätszentrums an C11 ist bereits literaturbekannt (Abb. 9).^{24a}

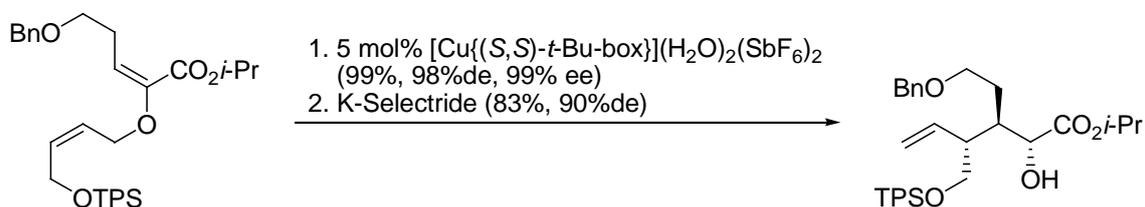


Abb. 9 Die 2004 von Abraham *et al.* beschriebene diastereo- und enantioselective Synthese eines α -Hydroxyesters diente als Ausgangspunkt der Totalsynthese von **1c**.

Desweiteren sollen die Chiralitätszentren an C3, C4 und an C16 aufgebaut werden. Geeignete Methoden zur Verknüpfung der einzelnen Fragmente, die zum Abschluss der Totalsynthese führen, sollen entwickelt werden.

Zusammengefasste Ziele der vorliegenden Dissertation:

- diastereo- und enantioselective Synthese des γ -Lactons mit (9*R*,10*R*,11*R*)- und (9*S*,10*S*,11*S*)-Konfiguration durch eine katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung mit anschließender diastereoselektiver Reduktion des α -Ketoesters.
- Aufbau des Chiralitätszentrums an C16 mit (*R*)- und (*S*)-Konfiguration.
- Aufbau der Chiralitätszentren an C3 und C4 mit (3*S*,4*R*)-, (3*R*,4*S*)-, (3*S*,4*S*)- und (3*R*,4*R*)-Konfiguration.
- geeignete Verknüpfungsmethoden der einzelnen Fragmente finden, die zum
- Abschluss der Totalsynthese von Curvicollid C (**1c**) führen und
- einen allgemeinen Zugang zu **1a–c** sowie nichtnatürlichen Analoga liefern.
- Zuordnung der Relativ- und Absolutkonfiguration an C3 und C4 sowie
- der Absolutkonfiguration an C16 und des γ -Lactons von Curvicollid C (**1c**).

KAPITEL

3

3 Retrosynthese

Das folgende Kapitel beschreibt die Retrosynthese von Curvicollid C (**1c**).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Konfiguration der Chiralitätszentren und Schutzgruppen nicht näher definiert.

3.1 Überblick über die geplante Retrosynthese

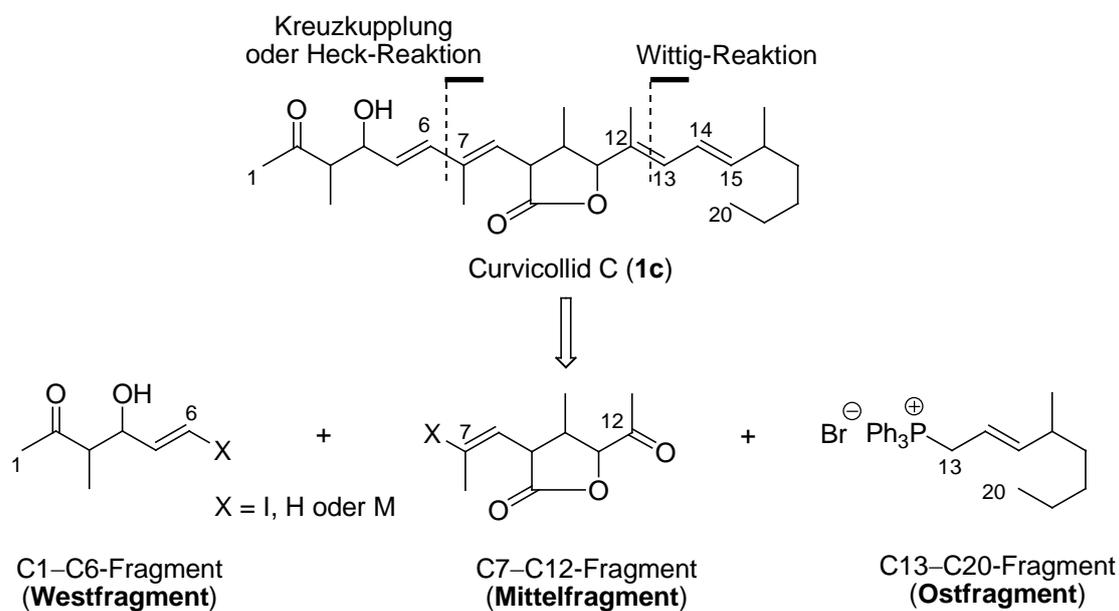


Abb. 10 Überblick über den geplanten Aufbau von Curvicollid C (**1c**).

Retrosynthetisch lässt sich Curvicollid C (**1c**) über eine Kreuzkupplung oder HECK-Reaktion²⁶ sowie eine WITTIG-Reaktion²⁷ in die drei kleineren Fragmente C1–C6, C7–C12 und C13–C20 zerlegen (Abb. 10).

Alternativ könnte die C/C-Verknüpfung von Mittel- und Ostfragment auch durch eine Kreuzkupplung (C13/C14-Verknüpfung) oder durch eine JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung²⁸ (C14/C15-Verknüpfung) erfolgen.

3.2 Aufbau der C6/C7-Bindung durch Kreuzkupplung

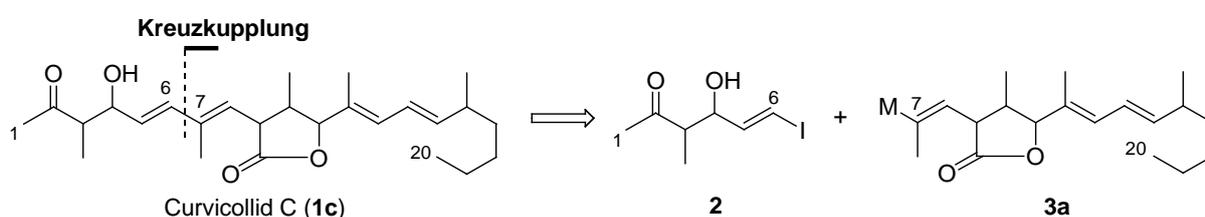


Abb. 11 Betrachtung von **1c** als Kreuzkupplungs-Retron – Zerlegung in zwei Synthone.

Die C6/C7-Bindung von **1c** könnte über eine STILLE- oder über eine SUZUKI–MIYAURA-Kupplung aufgebaut werden (Abb. 11).^{29, 30}

Der Vorteil der SUZUKI–MIYAURA-Kupplung sind die milden Reaktionsbedingungen, wodurch wiederum eine Vielzahl von funktionellen Gruppen toleriert wird. Die dabei auftretenden borhaltigen Nebenprodukte weisen nur eine geringe bis gar keine Toxizität auf.

²⁶ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.

²⁷ Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann.* **1953**, *580*, 44–57.

²⁸ (a) Blakemore, P. R. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585. (b) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26–28.

²⁹ Stille, J. K. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519.

³⁰ (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483. (b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213–222.

3.3 Aufbau der C6/C7-Bindung durch HECK-Reaktion

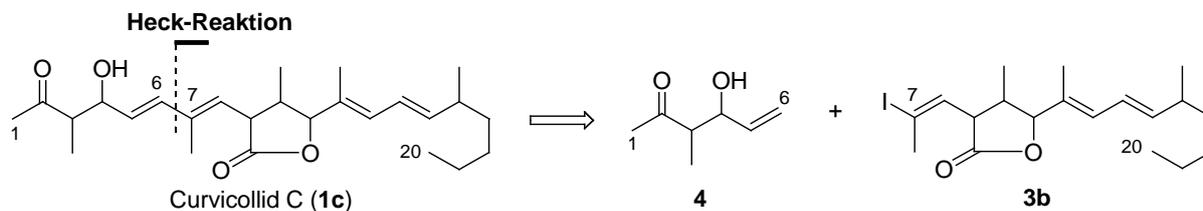


Abb. 12 Betrachtung von **1c** als HECK-Retron – Zerlegung in zwei Synthone.

Als eine weitere Methode zum Aufbau der C6/C7-Bindung wäre die HECK-Reaktion geeignet.²⁶ Dazu muss **1c** in zwei Synthone, Allylalkohol **4** und Vinyljodid **3b**, zerlegt werden (Abb. 12).

Bei der HECK-Reaktion werden üblicherweise Vinyl- oder Arylhalogenide mit Olefinen zum Aufbau von Dienen oder Aromaten umgesetzt.³¹

Im Jahr 1982 veröffentlichten Heck *et al.* einen Artikel über die Synthese von 4-Enalen und 4-Enonen durch eine HECK-Reaktion von Vinylbromiden mit primären oder sekundären Allylalkoholen.³² Um diese (Neben-)Reaktion zu vermeiden, müsste der sekundäre Allylalkohol **4** mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen werden.

Als Anwendungsbeispiel dient die 2004 von Kirschning *et al.* publizierte Synthese von *seco*-Proansamitocin, bei der ein geschützter sekundärer Allylalkohol erfolgreich in einer HECK-Reaktion umgesetzt werden konnte.³³

3.4 Aufbau der C12/C13-Bindung durch WITTIG-Reaktion

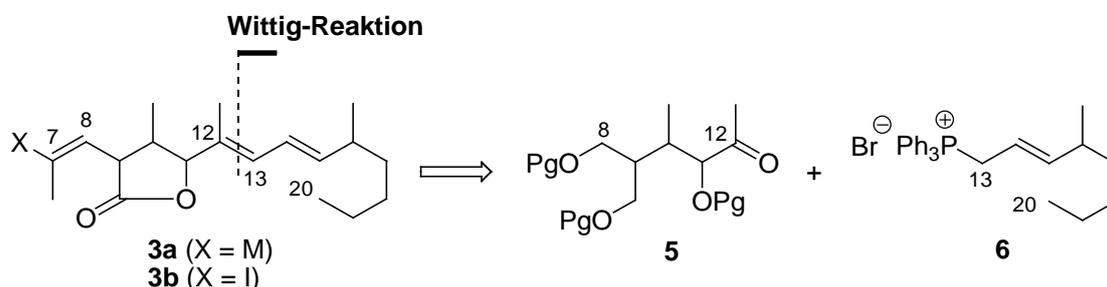


Abb. 13 Retrosynthesekonzept zum Aufbau von **3a/b** über eine WITTIG-Reaktion.

³¹ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.

³² Kao, L. C.; Stakem, F. G.; Patel, B. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1267–1277.

³³ Frenzel, T.; Brunjes, M.; Quitschalle, M.; Kirschning, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 135–138. Ein weiteres Beispiel einer Heck-Reaktion mit einem geschützten sekundären Allylalkohol, siehe: Bhatt, U.; Christmann, M.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885–1893.

Der stereoselektive Aufbau von **3a/b** könnte durch eine klassische WITTIG-Reaktion erfolgen (Abb. 13).²⁷

Dabei werden Phosphorylide mit Carbonylverbindungen zu Alkenen umgesetzt. Ein Nachteil besteht in der mangelnden (*E/Z*)-Selektivität, die aber durch geeignete Reaktionsbedingungen gesteuert werden kann.³⁴

Es ist wenig bekannt über die Reaktivität und Selektivität von **5** in WITTIG-Reaktionen. Im Jahr 1980 veröffentlichten Still *et al.* einen Artikel über die Synthese von (*Z*)-trisubstituierten Allylalkoholen aus α -Alkoxyketonen mit Phosphoryliden in einer SCHLOSSER-Variante³⁵ der WITTIG-Reaktion.³⁶

Das α -Alkoxyketon **5** lässt sich in mehreren FGIs³⁷, bestehend u.a. aus Ozonolyse, Reduktion und Oxidation sowie einer GRIGNARD-Addition auf den α -Hydroxyester **7** zurückführen (Abb. 14).

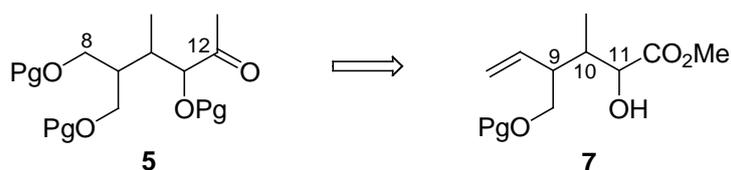


Abb. 14 Das Keton **5** lässt sich retrosynthetisch auf den α -Hydroxyester **7** zurückführen.

3.5 Aufbau der C13/C14-Bindung durch Kreuzkupplung

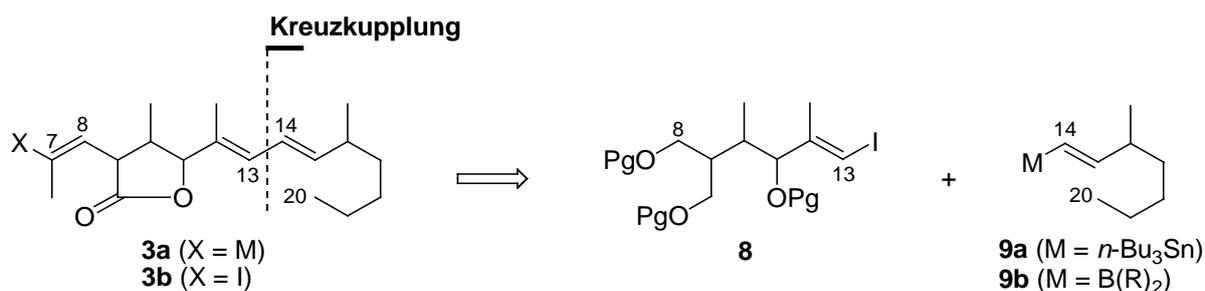


Abb. 15 Retrosynthesekonzept zum Aufbau von **3a/b** über eine Kreuzkupplung.

³⁴ (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927. (b) Tamura, R.; Saegusa, K.; Kakihana, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2723–2728. (c) Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87–99.

³⁵ Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708*, 1–35.

³⁶ Sreekumar, C.; Darst, K. P.; Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4260–4262.

³⁷ engl. = functional group interconversion, Umwandlung einer funktionellen Gruppe.

Desweiteren könnte der Aufbau von **3a/b** durch eine STILLE-Kreuzkupplung erfolgen.²⁹ Als Synthone werden dabei das Vinylstannan **9a** ($M = n\text{-Bu}_3\text{Sn}$) und das Vinyljodid **8** erhalten (Abb. 15). Die C/C-Verknüpfung könnte auch mit einer anderen Kreuzkupplungsreaktion, z.B. einer SUZUKI-MIYAJURA-Kupplung von **8** mit **9b** ($M = \text{BR}_2$), erfolgen.³⁰ Das Vinyljodid **8** lässt sich in einer Sequenz aus u.a. Zirkonium-katalysierter Carboaluminierung³⁸, Ozonolyse und einer FRITSCH-BUTTENBERG-WIECHELL-Umlagerung³⁹ sowie COREY-FUCHS-Reaktion⁴⁰ auf den α -Hydroxyester **7** zurückführen.

3.6 Aufbau der C14/C15-Bindung durch JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung

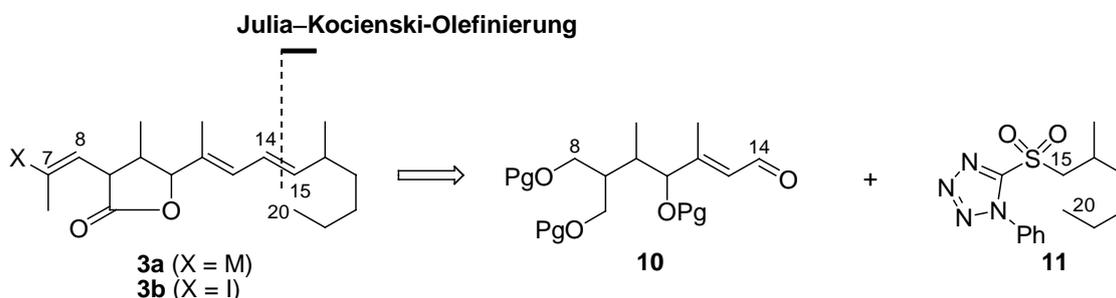


Abb. 16 Retrosynthesekonzept zum Aufbau von **3a/b** über eine JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung.

Der stereoselektive Aufbau von **3a/b** könnte auch durch eine JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung realisiert werden.²⁸

Dazu muss **3a/b** in den α,β -ungesättigten Aldehyd **10** und das β -chirale Sulfon **11** zurückgeführt werden. Die JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung, eine Weiterentwicklung der zwei-stufigen JULIA-Olefinierung⁴¹, verläuft in der Regel mit sehr guten (*E*)-Selektivitäten.²⁸

³⁸ (a) Negishi, E.-i. *Dalton Trans* **2005**, 827–848. (b) Negishi, E.-i.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639–6647. (c) Kondakov, D. Y.; Negishi, E.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1577–1578.

³⁹ Knorr, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3795–3850.

⁴⁰ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.

⁴¹ Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175–1178.

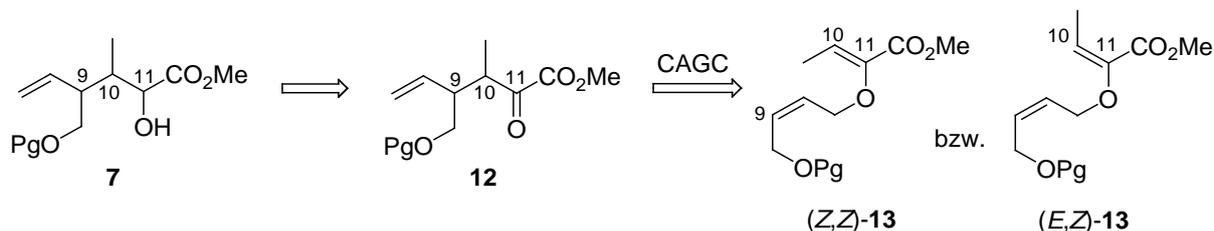
3.7 Synthese des α -Hydroxyester 7

Abb. 17 Eine katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung (CAGC) und die Reduktion des α -Ketoesters **12** stellen weitere wichtige Schlüsselreaktionen in der Synthese von Curvicollid C (**1c**) dar.

Der α -Hydroxyester **7** lässt sich retrosynthetisch auf den Allylvinylother **(E,Z)-13** bzw. **(Z,Z)-13** zurückführen. Dieser müsste über eine Sequenz aus katalytisch-asymmetrischer GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung²⁴ und diastereoselektiver Reduktion des α -Ketoesters **12** an C11 in den entsprechenden α -Hydroxyester **7** überführt werden (Abb. 17).^{24a}

Unter Ausnutzung der in unserem Arbeitskreis etablierten katalytisch-asymmetrischen GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung²⁴ sollen ferner die Chiralitätszentren an C9 und C10 aufgebaut werden. Die relative Konfiguration (*anti/syn*) der neu gebildeten Chiralitätszentren würde sich dabei aus der simplen Diastereoselektivität (*anti/syn*-Selektivität) der Umlagerung ergeben. Diese wird im hoch geordneten Übergangszustand durch die Doppelbindungs-konfiguration des Allylvinylothers **13** bestimmt.

Die absolute Konfiguration der beiden Chiralitätszentren soll durch den chiralen Lewis-Säure-Katalysator **(S,S)-15** induziert werden (Abb. 18).

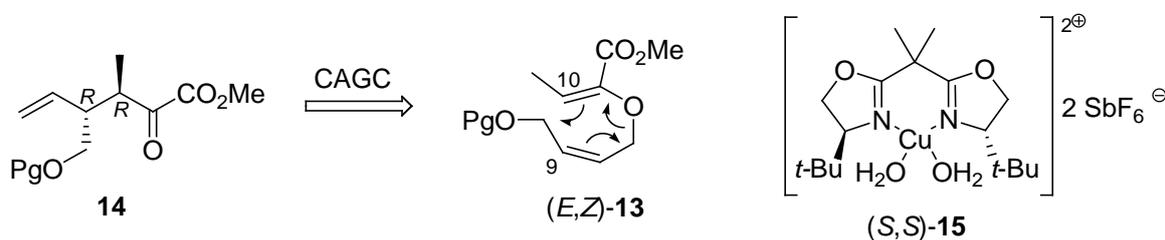


Abb. 18 Katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung – enantioselectiver Aufbau der beiden benachbarten Chiralitätszentren von **14**.

3.8 Synthese des Westfragmentes C1–C6

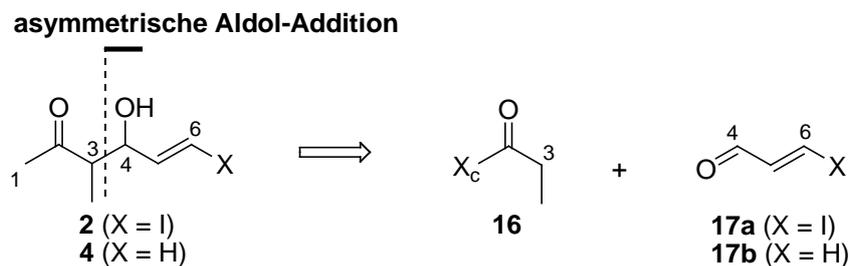


Abb. 19 Retrosynthesekonzept zum geplanten Aufbau des Westfragmentes C1–C6.

Das Westfragment **2** bzw. **4** von Curvicollid C (**1c**) lässt sich retrosynthetisch auf ein acyliertes chirales Auxiliar (X_c) **16** und literaturbekanntes (*E*)-3-Iodacrolein (**17a**) bzw. kommerziell erhältliches Acrolein (**17b**) zurückführen. Dazu müsste **2** in einer asymmetrischen Aldoladdition, einer nucleophilen Auxiliarabspaltung, FGI und einer GRIGNARD-Addition ausgehend von **16** bzw. **17a** synthetisiert werden (Abb. 19).

4 Eigene Ergebnisse

4.1 Synthese der Allylvinylether 27–28, 34

4.1.1 Literaturbekannte Synthesemöglichkeiten von Allylvinylethern

Aliphatische Allylvinylether können über verschiedene Methoden hergestellt werden, u.a. durch die Umsetzung von

- Allylalkoholen mit Alkylvinylethern und katalytischen Mengen Lewis-Säure (Abb. 20),⁴²

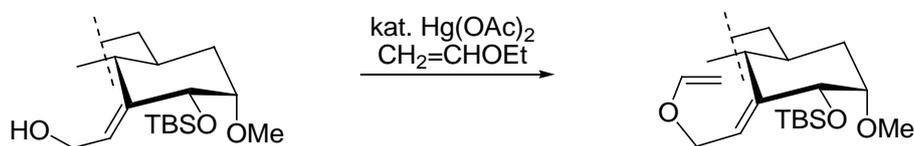


Abb. 20

- Allylalkoholen mit Alkylvinylethern unter Brønsted-Säurekatalyse (Abb. 21),⁴³

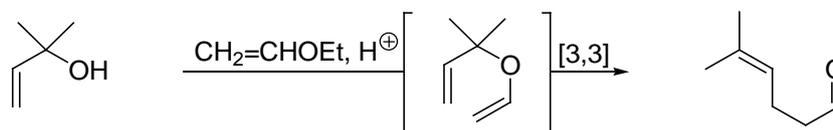


Abb. 21

⁴² Tulshian, D. B.; Tsang, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2347–2355.

⁴³ Eine der ältesten präparativen Methoden zur Synthese von Allylvinylethern ist die säurekatalysierte Umsetzung von Vinylethylether mit 2-Methyl-3-buten-2-ol. Sie liefert intermediär einen Allylvinylether, der in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung zum γ,δ -ungesättigten Aldehyd reagiert. Literatur: (a) Marbet, R.; Saucy, G. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2095–2100. (b) Saucy, G.; Marbet, R. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2091–2095.

- Allyl- bzw. Crotyloxymethyltriphenylphosphoniumchlorid mit Carbonylverbindungen in einer WITTIG-Olefinierung (Abb. 22)⁴⁴ und

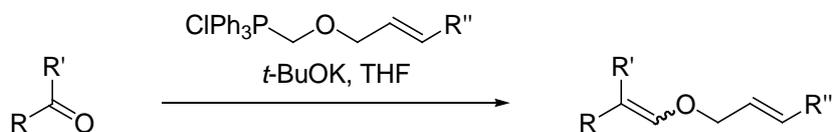


Abb. 22 R = Phenyl, *p*-Tolyl, 4-Nitrophenyl usw.; R' = Methyl, *n*-Butyl, H; R'' = Methyl, H.

- ungesättigten Estern in einer TEBBE-Olefinierung (Abb. 23).⁴⁵



Abb. 23

Schwieriger gestaltet sich dagegen die Synthese der Ester-substituierten Allylvinylether. Meinem Wissen nach sind in der Literatur drei Methoden zur Synthese von α -alkoxy-substituierten α,β -ungesättigten Estern zu finden.

Eine zweistufige, (*Z*)-selektive Methode zur Synthese von Ester-substituierten Allylvinylethern ist von Jacobsen *et al.* entwickelt worden. Dabei werden α -Ketosäuren wie **18** verwendet, die in einer nucleophilen Substitutionsreaktion mit **19** zu α -alkoxysubstituierten α,β -ungesättigten Säuren reagieren. Zur Deprotonierung muss eine Kombination von KHMDS und 18-Krone-6-Ether verwendet werden. Damit soll gewährleistet werden, dass der Sauerstoff der Carbonylgruppe als Nucleophil angreift. In der zweiten Stufe erfolgt eine Veresterung mit Diazomethan zu **20** (Abb. 24).⁴⁶

⁴⁴ Kulkarni, M. K.; Pendharkar, D. S.; Rasne, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1459–1462.

⁴⁵ Pine, S. H.; Zahler, R.; Evans, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3270–3272.

⁴⁶ Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9228–9229.

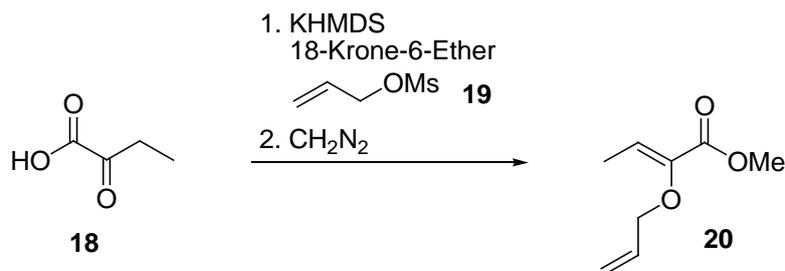


Abb. 24 Die von Jacobsen *et al.* entwickelte Methode liefert bevorzugt die (*Z*)-konfigurierten Allylvinylether **20** in zwei Stufen, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid.

Zwei von Hierseman *et al.* entwickelte Methoden liefern die Allylvinylether in vier (Abb. 29 und Abb. 30)²⁵ bzw. sechs Stufen (Abb. 25 und Abb. 26)⁴⁷.

Die Trennung der Doppelbindungsisomere erfolgt jeweils mit präparativer HPLC. Beide Methoden werden in den folgenden Kapiteln näher vorgestellt.

4.1.2 Synthese der Allylvinylether 27–28 durch Aldolkondensation

Die Veretherung der Allylalkohole **21–22**⁴⁸ erfolgte mit NaH und Bromessigsäure bzw. *n*-BuLi und Iodessigsäure-Natriumsalz. Im Allgemeinen wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der Veresterung eingesetzt.

Der allyloxysubstituierte Essigsäureester **23** (R = Bn) konnte durch säurekatalysierte Veresterung mit sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Aufgrund der Säurelabilität von Silylschutzgruppen⁴⁹ konnte im Fall von R = TPS die Veresterung nicht wie bei **23** durchgeführt werden. Daher erfolgte diese unter leicht basischen Bedingungen mit K₂CO₃ und Iodmethan in DMF.⁵⁰

Nachdem die Synthese der allyloxysubstituierten Essigsäureester **23–24** etabliert war, folgten Arbeiten zur Aldoladdition von **23–24** mit Acetaldehyd. Gemäß der in unserem Arbeitskreis entwickelten Aldolkondensationsstrategie wurde die entsprechenden β-Hydroxyester **25–26** in guten Ausbeuten als Diastereomerenmisch (relative Konfiguration nicht zugeordnet) erhalten (Abb. 25).⁴⁷

⁴⁷ Hierseman, M. *Synthesis* **2000**, 1279–1290.

⁴⁸ Literaturstellen und Synthese der monogeschützten Allylalkohole **21–22**, **30**: siehe Experimenteller Teil.

⁴⁹ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. **1999**, 3. Edition, S. 138.

⁵⁰ Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1373–1379.

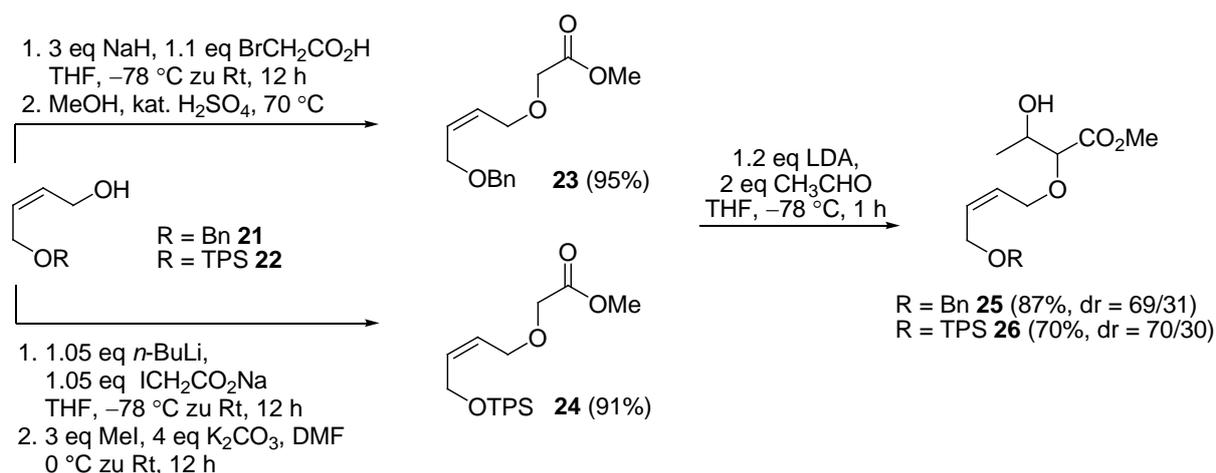


Abb. 25 Synthese der β -Hydroxyester **25–26** durch Aldoladdition.

Durch Mesylierung und anschließende Eliminierung mit DBU⁴⁷ wurden die β -Hydroxyester **25–26** in die Allylvinylother **27–28** überführt. Dabei bildete sich das thermodynamisch stabilere (*Z,Z*)-Isomer im Überschuss.⁵¹

Die Trennung der Doppelbindungsisomere erfolgte mit präparativer HPLC (Abb. 26).⁵²

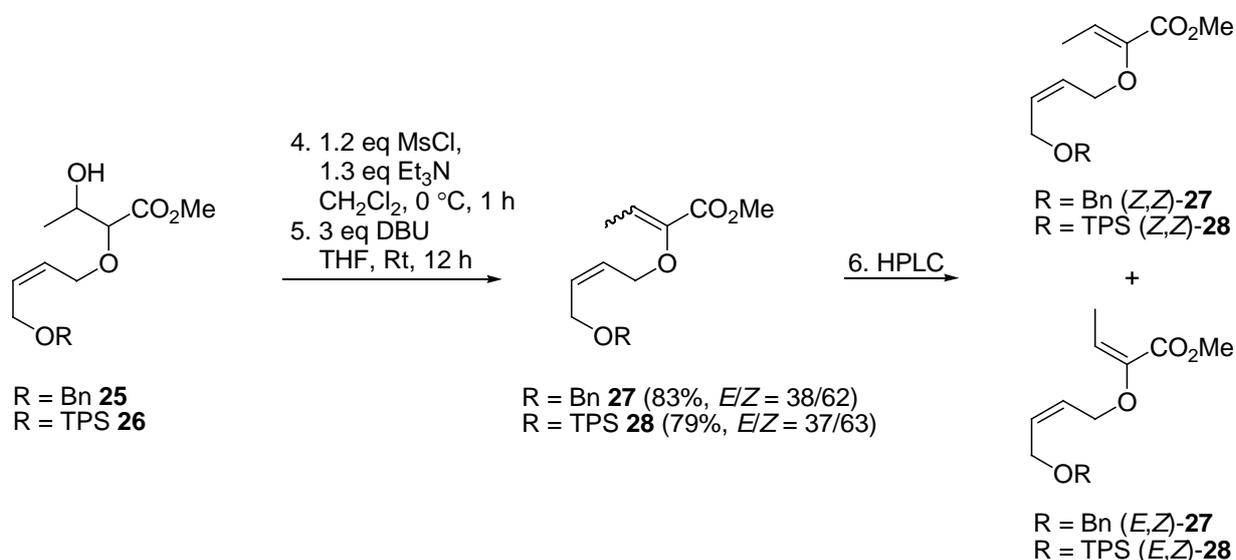


Abb. 26 Abschließende HPLC-Trennung lieferte diastereomerenreine Allylvinylother **27–28** in sechs Stufen.

⁵¹ Berechnung mit Gaussian03 auf dem theoretischen Niveau B3LYP/6-31G*: (*Z,Z*)-Isomer ist um 1.90 kcal/mol (*s-cis*-Konformation) bzw. um 3.63 kcal/mol (*s-trans*-Konformation) stabiler als das (*E,Z*)-Isomer. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit dem experimentellen Befund: (*Z,Z*)/(*E,Z*) = 60/40. Die Berechnungen wurden mit einem zu **27** vergleichbaren (*iso*-Propylester statt Methylester, siehe Abb. 44) Allylvinylother durchgeführt. Literatur: Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1531–1540.

⁵² Säule: Nucleosil 50-7 (32 x 250 mm), Heptan/Ethylacetat 8/1, Fluss 20 ml/min, Injektion 500 μ l; System: Smartline Knauer HPLC (Pumpe K-1800, UV-Detektor 2600 (254 nm), Autosampler 3900, Chromgate Software); Retentionszeiten und weitere Details: siehe Experimenteller Teil.

Die (*E/Z*)-Selektivität der Eliminierung ist entgegen theoretischen Überlegungen („*syn* zu (*Z*)“ und „*anti* zu (*E*)“) unabhängig von der Diastereoselektivität der Aldoladdition und wird mit einer DBU-vermittelten Equilibrierung zwischen den Doppelbindungsisomeren begründet.⁴⁷

Demnach können die beiden Doppelbindungsisomere über einen 1,4-Additions-Eliminierungs-Mechanismus ineinander überführt werden. Dabei bildet sich bei Angriff des nucleophilen DBU an den Vinylether bevorzugt das thermodynamisch stabilere (*Z*)-Isomer der Vinylethereinheit (Abb. 27).

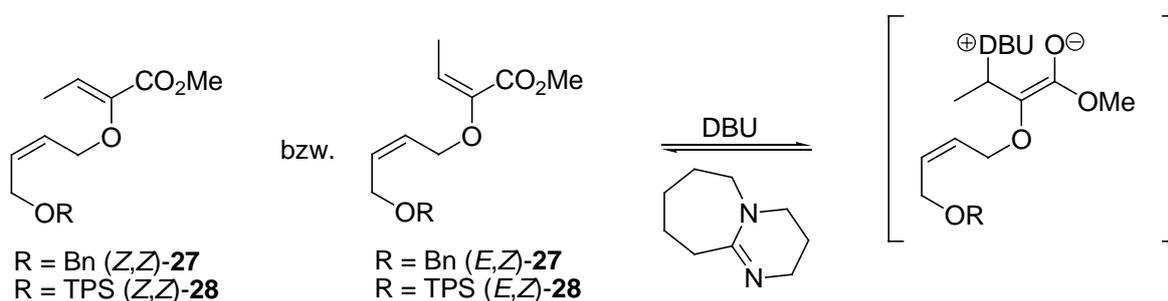


Abb. 27 DBU-vermittelte Equilibrierung zwischen den Doppelbindungsisomeren ist verantwortlich für die beobachtete (*E/Z*)-Selektivität der Eliminierung.

4.1.3 Synthese der Allylvinylether 27–28, 34 durch OH-Insertion und HWE-Reaktion

Die Aldolkondensationsstrategie zeichnet sich als eine robuste und preiswerte Methode zur Herstellung der Allylvinylether im Multigramm-Maßstab aus, aber sie bietet keine Möglichkeit, die Doppelbindungskonfiguration der Vinylethereinheit zu steuern.⁴⁷ Diese ist verantwortlich für die simple Diastereoselektivität (*anti/syn*-Selektivität) der katalytisch-asymmetrischen GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung und erforderte bisher die Trennung der Doppelbindungsisomere mit präparativer HPLC.

Als eine stereoselektive Methode zum Aufbau von Allylvinylethern ist bisher nur die Sequenz aus OH-Insertion und (*E*)-selektiver HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion etabliert.²⁵ Erstmals erwähnt von Sinaÿ *et al.* bei der Synthese von Disacchariden,⁵³ wurde diese Zweistufenreaktion später unabhängig von Ganem und Berchtold weiterentwickelt.⁵⁴

⁵³ Paquet, F.; Sinaÿ, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8313–8315.

⁵⁴ (a) Ganem, B.; Ikota, N.; Muralidharan, V. B.; Wade, W. S.; Young, S. D.; Yukimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6787–6788. (b) Pawlak, J. L.; Berchtold, G. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1765–1771. (c) Lesuisse, D.; Berchtold, G. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4992–4997. (d) Wood, H. B.; Buser, H. P.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 178–184. (e) Mattia, K. M.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 720–728.

Wood *et al.* publizierten 1999 eine Rh(II)-Carbenoid initiierte Tandem OH-Insertion/CLAISEN-Umlagerung, bei der die intermediär gebildeten Allyloxyenole in Abhängigkeit von der Konfiguration der Enoletherdoppelbindung enantioselectiv zu den α -Hydroxyketonen reagieren (Abb. 28).⁵⁵

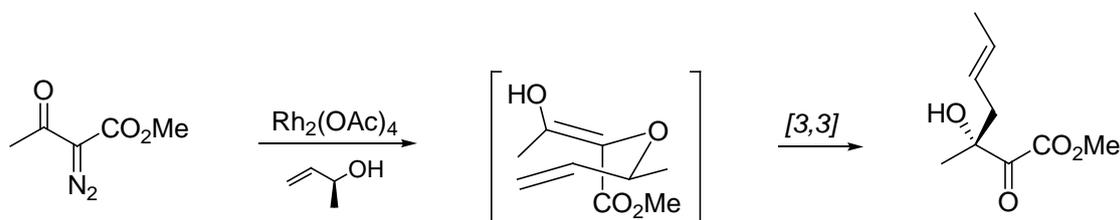


Abb. 28 Die Rh(II)-Carbenoid initiierte Tandem OH-Insertion/CLAISEN-Umlagerung verläuft über einen Allylvinyloxyenol mit (*Z*)-konfigurierter Enoletherdoppelbindung.

4.1.3.1 Synthese der OH-Insertionsprodukte 31–33

Analog zu den bisher publizierten Ergebnissen konnten die Allylalkohole **21–22**, **30**⁴⁸ und das Diazaphosphonat **29**⁵⁶ mit katalytischen Mengen an $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ erfolgreich zu den Phosphonaten **31–33** umgesetzt werden (Abb. 29).^{25,57b}

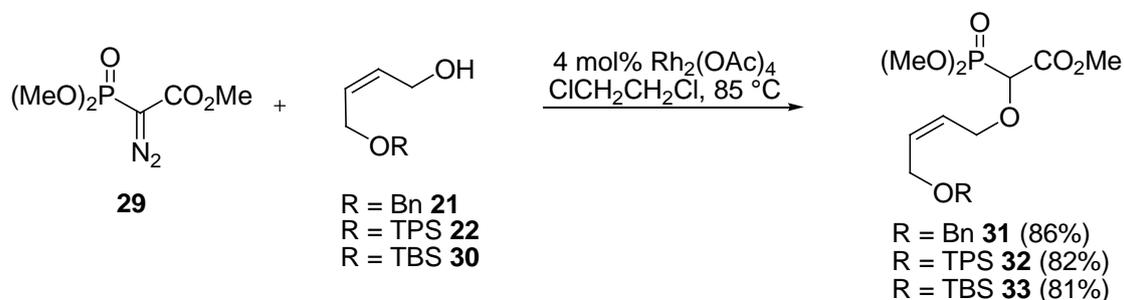


Abb. 29 Die Rh(II)-katalysierte OH-Insertion – Schlüsselschritt zur stereoselektiven Synthese der Allylvinyloxyenole **31–33**.

Umfangreiche Untersuchungen⁵⁷ zur Optimierung der Rh(II)-katalysierten OH-Insertion ergaben, dass die Ausbeuten beginnend mit einer Ansatzgröße von etwa 550 mg Diaza-

⁵⁵ (a) Wood, J. L.; Moniz, G. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 371–374. (b) Wood, J. L.; Moniz, G. A.; Pflum, D. A.; Stoltz, B. M.; Holubec, A. A.; Dietrich, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1748–1749.

⁵⁶ Literaturstellen und Synthese von Diazodimethylphosphonoessigsäuremethylester **29**: siehe Experimenteller Teil.

⁵⁷ (a) Körner, M. *Diplomarbeit*, Technische Universität Dresden, **2005**. (b) Millet, A. *Diplomarbeit*, Technische Universität Dresden, **2005**. (c) Pollex, A. *Dissertation*, Technische Universität Dresden, **2006**.

phosphonat **29** deutlich sinken. Daher wurde die Reaktion stets in mehreren Parallelansätzen durchgeführt und nach vollständigem Umsatz zusammen aufgearbeitet.

Die Reaktionskontrolle zeigte, dass der monogeschützte Allylalkohol **21–22, 30** direkt nach beendeter Zugabe des Diazaphosphonats **29** bereits vollständig umgesetzt war. Bei weiterem Erhitzen färbte sich die Reaktionslösung braun und durch Dünnschichtchromatographie konnte die Bildung eines nicht-identifizierten Nebenproduktes nachgewiesen werden.

Um eine eventuell auftretende Dimerisierung des *in situ* gebildeten Carbens von **29** zu minimieren, wurde das Diazaphosphonat sehr langsam zugetropft, sodass stets ein großer Überschuss an Allylalkohol vorhanden war. Die Abtrennung des Katalysators $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ gelang problemlos durch Säulenchromatographie.

4.1.3.2 HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion⁵⁸

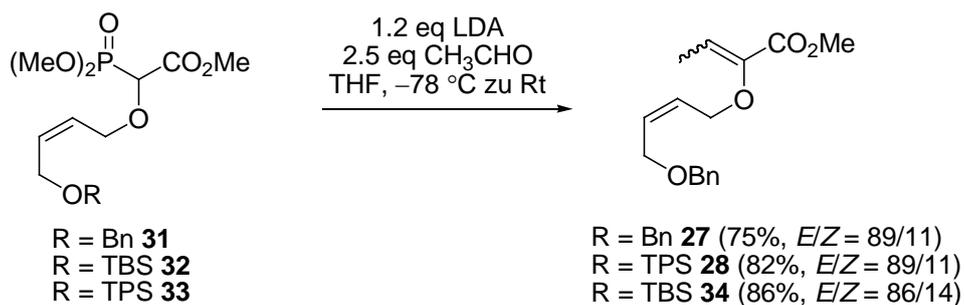


Abb. 30 Eine HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion lieferte bevorzugt die (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylether **27–28, 34**.

Analog zu den bisher publizierten Ergebnissen,²⁵ ergab die HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion von den Phosphonaten **31–33** mit Acetaldehyd bevorzugt die (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylether **27–28, 34** in drei bzw. vier Stufen (mit HPLC-Trennung) (Abb. 30).

Die (*E/Z*)-Selektivität der HWE-Reaktion resultiert aus sterischen Effekten und lässt sich durch die Größe der Substituenten am Phosphonat und Ester beeinflussen.⁵⁹

Umfangreiche Untersuchungen ergaben, dass die Selektivität der (*E*)-konfigurierten Vinyl-ethereinheit in diesem Fall unabhängig von der Größe der Substituenten am Phosphonat **31**

⁵⁸ Horner, L.; Hoffman, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63.

⁵⁹ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815–6821.

war. Als wichtigster Einflussfaktor stellte sich die Art und das Gegenion der eingesetzten Base ($\text{Li} > \text{Na} > \text{K}$) heraus. Die besten (*E/Z*)-Selektivitäten von **27** wurden mit LDA erzielt.^{57a}

Ursache hierfür ist wahrscheinlich die Stärke der Koordination des Metallions an die Sauerstoffatome des Phosphonats. Bei Lithiumbasen erfolgt bevorzugt eine Präkoordination des Metallions mit dem gebildeten Enolat, welches dann über den von Ando⁵⁹ beschriebenen Mechanismus selektiv zu (*E*)-Alkenen führen kann. Erfolgt keine Präkoordination oder ist diese nur schwach ausgebildet ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}$), werden vermutlich bevorzugt (*Z*)-Alkene gebildet. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt bei der STILL-GENNARI-Variante⁶⁰ der HWE-Reaktion. Durch das Abfangen der Metallionen mit 18-Krone-6-Ether sowie der Verwendung fluorierter Phosphonatreste entstehen hauptsächlich (*Z*)-Alkene.⁶¹

⁶⁰ (a) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408. (b) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6725–6728.

⁶¹ Brandt, P.; Norrby, P.-O.; Martin, I.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1280–1289.

4.2 Die GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung⁶²

4.2.1 Unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung

4.2.1.1 Historische Entwicklung der unkatalysierten CLAISEN-Umlagerung

Als CLAISEN-Umlagerung wird die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Allylvinylothern und deren Derivaten zu ungesättigten Carbonylverbindungen bezeichnet.

Sie ist nach Ludwig Claisen benannt, der diese Reaktion erstmalig 1912 bei der Destillation von 3-Allyloxy-but-2-ensäureethylester in Gegenwart von Ammoniumchlorid beobachtete. (Abb. 31).

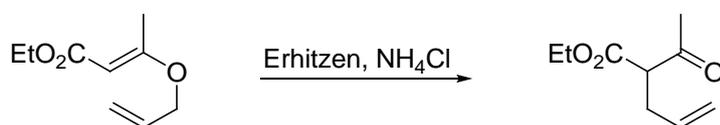


Abb. 31 Destillation von 3-Allyloxy-but-2-ensäureethylester; Ludwig Claisen entdeckte die nach ihm benannte [3,3]-sigmatrope Umlagerung.

Erstmals publiziert wurde die unkatalysierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung zur Synthese von *o*-Allylphenolen aus Allylphenylethern.⁶³ Dabei handelt es sich um eine aromatische CLAISEN-Umlagerung mit Rearomatisierung (Abb. 32).⁶⁴

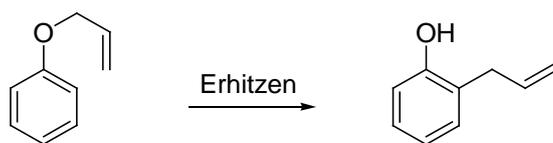


Abb. 32 Synthese von *o*-Allylphenolen durch eine unkatalysierte CLAISEN-Umlagerung.

Heutzutage stellt die CLAISEN-Umlagerung eine wichtige Synthesemethode für den Aufbau von C–C-Bindungen aus einer leichter zugänglichen C–O-Bindung unter gleichzeitiger Generierung von zwei benachbarten Chiralitätszentren dar.

⁶² Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Claisen Rearrangement* M. Hiersemann, U. Nubbemeyer (Eds.), Kapitel 11, 525–557, Wiley-VCH, Weinheim, 2007

⁶³ (a) Claisen, L. *Ber.* **1912**, *45*, 3157–3166. (b) Claisen, L.; Eisleb, O. *Ann.* **1914**, *401*, 21–119.

⁶⁴ Die weiteren Betrachtungen beziehen sich ausschließlich auf aliphatische CLAISEN-Umlagerungen.

Die CLAISEN-Umlagerung tritt oft auch dann ein, wenn der Allylvinylether nur intermediär gebildet wird. Die bedeutendsten Beispiele dafür sind die ARNOLD–CLAISEN-, die CARROLL–CLAISEN-, die ESCHENMOSER–CLAISEN-, und die JOHNSON–CLAISEN-Umlagerung sowie die IRELAND–CLAISEN-Umlagerung.

4.2.1.2 Klassifizierung der aliphatischen CLAISEN-Umlagerung

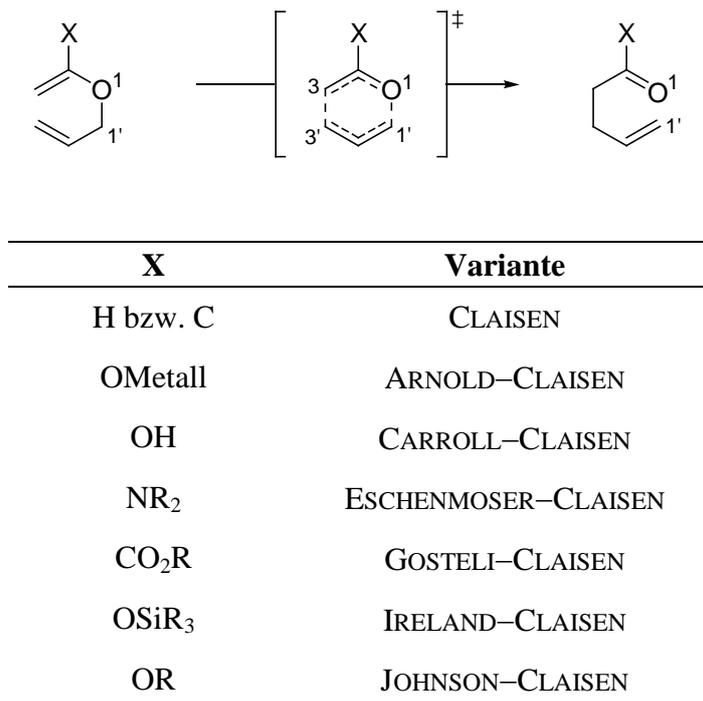


Abb. 33 Klassifizierung der aliphatischen CLAISEN-Umlagerung.

▪ *ARNOLD–CLAISEN-Umlagerung*

Bei der unkatalysierten ARNOLD–CLAISEN-Umlagerung erfolgt zunächst die Deprotonierung eines Allylesters mit einer geeigneten Base R'Metall. In einer [3,3]-Umlagerung des Enolats entstehen die γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren (Abb. 34).⁶⁵

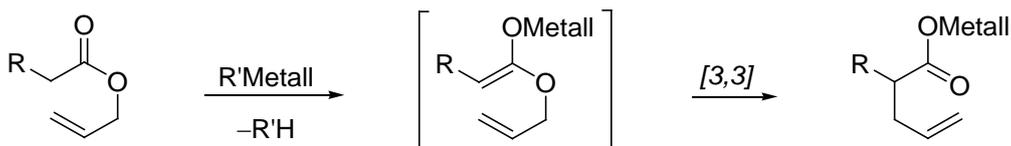


Abb. 34

⁶⁵ Arnold, R. T.; Searles, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1150–1151.

▪ *CARROLL-CLAISEN-Umlagerung*

Die unkatalysierte Umlagerung von β -Ketoestern wurde erstmals 1940 von Carroll publiziert. Die Umlagerungsprodukte decarboxylieren nach erfolgter Umlagerung zu den γ,δ -ungesättigten Ketonen (Abb. 35).⁶⁶

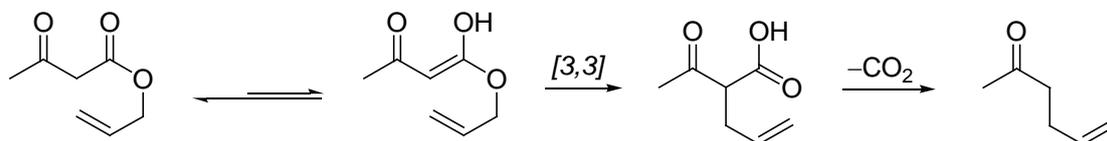


Abb. 35

▪ *ESCHENMOSE-CLAISEN-Umlagerung*

Unter einer ESCHENMOSE-CLAISEN-Umlagerung wird die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von *N,O*-Keten-Acetalen zu γ,δ -ungesättigten Amiden verstanden (Abb. 36).⁶⁷

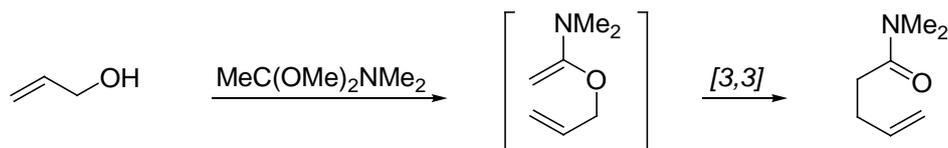


Abb. 36

▪ *GOSTELI-CLAISEN-Umlagerung*

Die unkatalysierte [3,3]-Umlagerung von 2-Alkoxy-carbonyl-substituierten Allylvinylothern wird als GOSTELI-CLAISEN-Umlagerung bezeichnet. Ursprünglich wurde diese Reaktion 1972 von Gosteli bei der Synthese des Antibiotikums Pyrronitrin (**35**) entdeckt (Abb. 37).⁶⁸

⁶⁶ (a) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 704–706. (b) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 1266–1268. (c) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1941**, 507–510.

⁶⁷ (a) Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425–2429. (b) Felix, D.; Gschwend-Steen, K.; Wick, A. E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1030–1042.

⁶⁸ Gosteli, J. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 451–460.

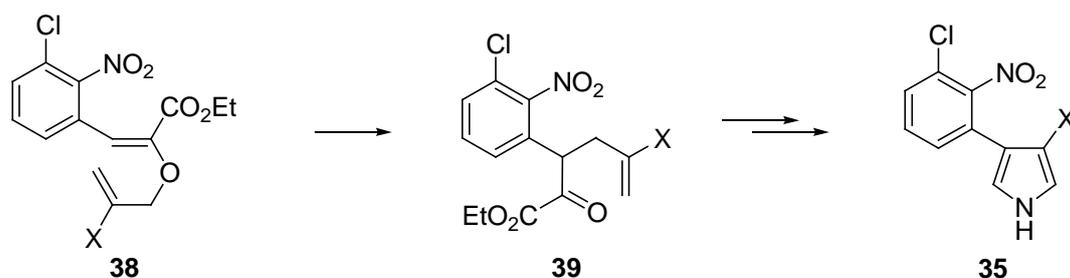


Abb. 37 Die Synthese von Pyrrolnitrin (**35**) verläuft über einen δ,ϵ -ungesättigten α -Ketoester **39**, das Produkt der nach seinem Entdecker benannten GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung von **38**; X = Halogen.

Ausgehend vom Enolat des α -Ketoesters **36** wird dieses in einer nucleophilen C- bzw. O-Alkylierung mit dem Allylhalogenid **37** zu einem Gemisch aus Ester-substituiertem Allylvinylether **38** und δ,ϵ -ungesättigtem α -Ketoester **39** umgesetzt. Gosteli war es daraufhin gelungen, **38** in einer unkatalysierten [3,3]-Umlagerung vollständig in den δ,ϵ -ungesättigten α -Ketoester **39** zu überführen (Abb. 38).

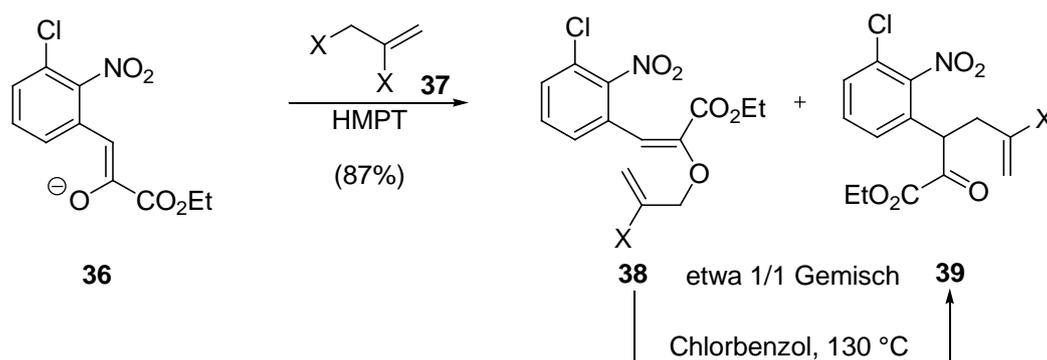


Abb. 38 HMPT = Hexamethylphosphorsäuretriamid; X = Halogen.

Die GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung fand bis Ende der 90er Jahre nur vereinzelt Anwendung in der Synthese.⁶⁹ Erst in den letzten Jahren erschienen methodisch orientierte Publikationen zur Lewis-Säure-katalysierten⁷⁰, Lewis-Säure-katalysiert-enantioselektiven²⁴ und organokatalysierten⁷¹ sowie organokatalysiert-enantioselektiven⁴⁶ Variante der Umlagerung. Seither wurde diese Reaktion in unserem Arbeitskreis erfolgreich in Naturstoffsynthesen angewandt.²⁵

⁶⁹ (a) Hase, T. A.; Ourila, A.; Holmberg, C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3137–3139. (b) Berryhill, S. R.; Price, T.; Rosenblum, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 158–162. (c) Sleeman, M. J.; Meehan, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3345–3348. (d) Shi, G.-q.; Cao, Z.-y.; Cai, W.-l. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5011–5018.

⁷⁰ (a) Hiersemann, M.; Abraham, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 49–52. (b) Hiersemann, M.; Abraham, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1461–1471. (c) Ollevier, T.; Mwene-Mbeja, T. M. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 209–212.

⁷¹ Kirsten, M.; Rehbein, J.; Hiersemann, M.; Strassner, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4001–4011.

▪ *IRELAND–CLAISEN-Umlagerung*

Unter einer IRELAND–CLAISEN-Umlagerung wird die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Trimethylsilylketen-Acetalen **40** zu γ,δ -ungesättigten Silylestern **41** verstanden.⁷²

Die Vorteile der IRELAND–CLAISEN-Umlagerung sind die milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur) sowie die Möglichkeit, die Konfiguration der Vinyletherdoppelbindung durch die Wahl der Deprotonierungsbedingungen zu steuern (Abb. 39).⁷³

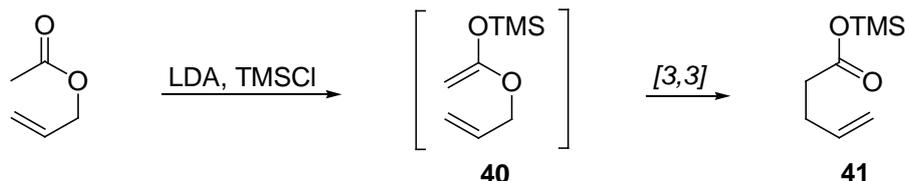


Abb. 39 TMS = Trimethylsilyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

▪ *JOHNSON–CLAISEN-Umlagerung*

Bei der sauerkatalysierten Reaktion von Allylalkoholen mit Orthoacetaten entstehen intermediär Keten-Acetale **42**, die zu γ,δ -ungesättigten Estern **43** umlagern können (Abb. 40).⁷⁴

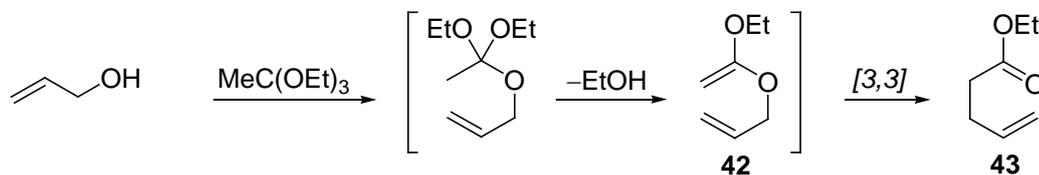


Abb. 40

4.2.1.3 Mechanismus und simple Diastereoselektivität (*syn/anti*-Selektivität)

Als pericyclische Reaktion verläuft die unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung über einen cyclischen, bevorzugt sesselförmigen Übergangszustand mit konzertiertem aber asynchronem Bindungsbruch und -bildung.⁷⁵

⁷² (a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897–5898. (b) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868–2877.

⁷³ Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650–657.

⁷⁴ Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.

⁷⁵ Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1531–1540.

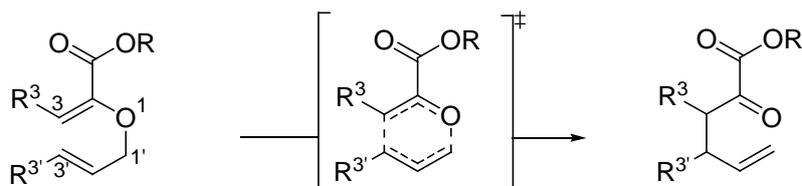


Abb. 41 GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung eines 2-Alkoxy-carbonyl-substituierten Allylvinylethers.

Der in Abb. 41 gezeigte quasi-aromatische Übergangszustand stellt den Idealfall von synchronem Bindungsbruch und -bildung dar. In der Literatur finden sich auch Hinweise auf die Existenz von zwei mechanistischen Grenzfällen.⁷⁶

Demnach lässt sich der Übergangszustand als 1,4-Diyl beschreiben, wenn die C–C-Bindung schneller gebildet als die C–O-Bindung gebrochen wird (Abb. 42, oben). Im umgekehrten Fall verläuft die Umlagerung über einen bisallylischen Übergangszustand (Abb. 42, unten). Wahrscheinlich zeichnet sich der Übergangszustand in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Substituenten durch eine gewisse Flexibilität in Hinsicht auf den zeitlichen Verlauf von Bindungsbruch und Bindungsbildung aus und verändert dabei seinen Charakter innerhalb der Grenzen eines Radikalpaares/Ionenpaares und einer 1,4-Diylstruktur.⁷⁷

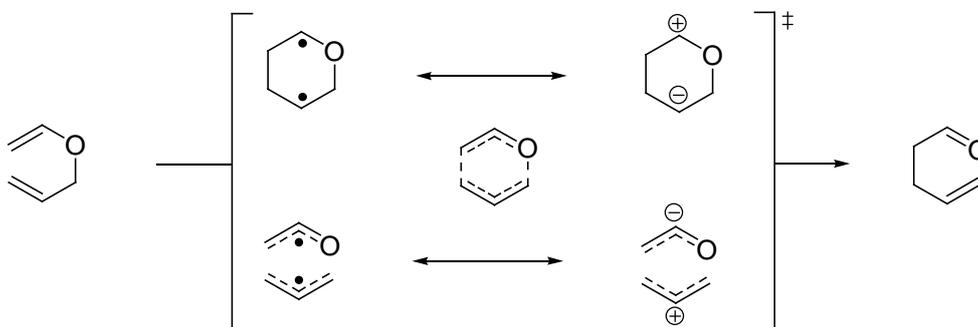


Abb. 42 Zwei mechanistische Grenzfälle können den asynchronen, konzertierten Übergangszustand der CLAISEN-Umlagerung beschreiben.

Ist der Allylvinylether an C3 und C3' substituiert, ergibt sich die relative Konfiguration (*syn/anti*-Selektivität) des Umlagerungsproduktes aus dem bevorzugten sesselförmigen Übergangszustand.⁷⁸

⁷⁶ (a) Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2929–3002. (b) Meyer, M. P.; DelMonte, A. J.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10865–10874. (c) Ganem, B. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1014–1023.

⁷⁷ Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 219–225.

⁷⁸ (a) Gajewski, J. J.; Conrad, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6693–6704. (b) Gajewski, J. J.; Conrad, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2747–2748. (c) Ganem, B. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1014–1023.

(*E,E*)- bzw. (*Z,Z*)-substituierte Allylvinylother reagieren zu den *syn*-konfigurierten Umlagerungsprodukten, während (*E,Z*)- bzw. (*Z,E*)-substituierte Allylvinylother zu den *anti*-konfigurierten Umlagerungsprodukten reagieren. Da jeweils zwei enantiomorphe Übergangszustände mit gleicher Energie existieren, entstehen bei der unkatalysierten Umlagerung die ungesättigten Carbonylverbindungen als Racemate (\pm) (Abb. 43).⁷⁵

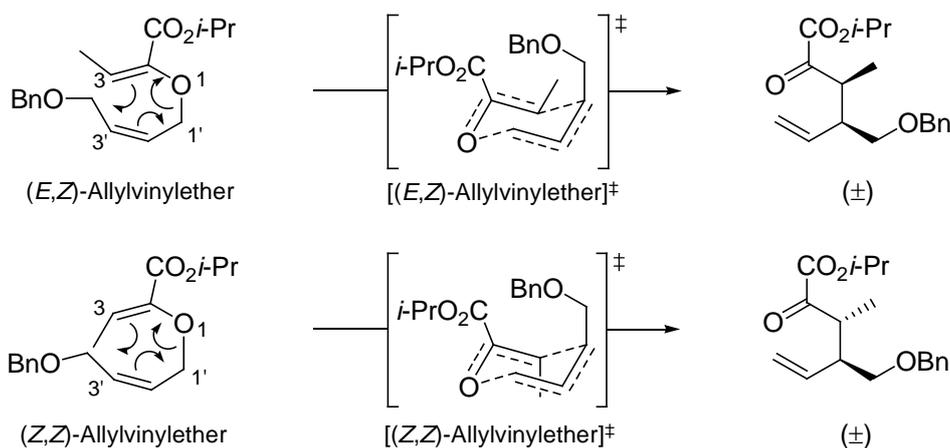


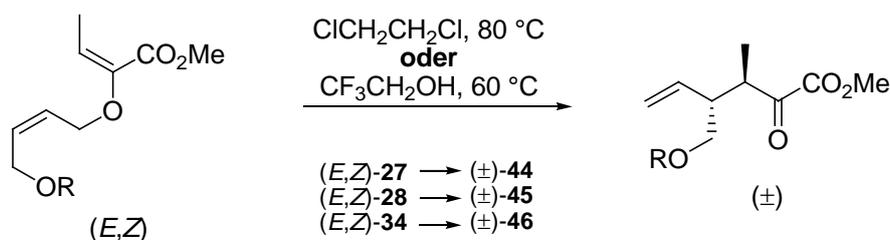
Abb. 43 Übergangszustandsmodell für die GOSTEL–CLAISEN-Umlagerung von (*E,Z*)-Allylvinylother und (*Z,Z*)-Allylvinylother.

Eine Stabilisierung der im Übergangszustand auftretenden Partialladungen durch geeignete Substituenten erhöht die Reaktivität der Allylvinylother. Im Falle eines frühen Bindungsbruches würden Elektronen-ziehende Substituenten an der Vinylotherereinheit (Enolat-Anion) und Elektronen-schiebende Substituenten an der Allyleinheit (Carbokation) die Umlagerung beschleunigen. Eine derartige Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der Umlagerung infolge induktiver und mesomerer Effekte ist in der Literatur ausführlich beschrieben.⁷⁹

⁷⁹ (a) Metcalf, B. W.; Jarvi, E. T.; Burkhart, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2861–2864. (b) Coates, R. M.; Rogers, B. D.; Hobbs, S. J.; Curran, D. P.; Peck, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1160–1170. (c) Gajewski, J. J.; Gee, K. R.; Jurayj, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1813–1822. (d) Desimoni, G.; Faita, G.; Gamba, A.; Paolo Righetti, P.; Tacconi, G.; Toma, L. *Tetrahedron* **1990**, 46, 2165–2178.

4.2.1.4 Eigene Ergebnisse

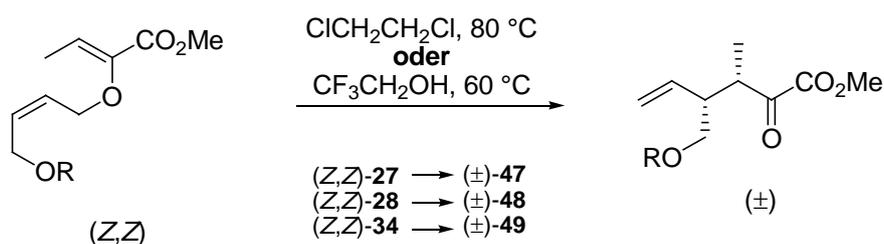
Durch eine unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung der (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylether **27–28, 34** konnten Racemate der *anti*-konfigurierten α -Ketoester (\pm)-**44–46** erhalten werden (Tab. 1). Durchgeführt wurde die Umlagerung entsprechend Tab. 1 bei 80 °C in 1,2-Dichlorethan oder bei 60 °C in 2,2,2-Trifluorethanol.



Eintrag	R	Lösungsmittel	T [°C]	t	Ausbeute	dr
1	Bn	1,2-Dichlorethan	80	2 d	99%	>95/5
2	Bn	Trifluorethanol	60	6 d	90%	>95/5
3	TPS	1,2-Dichlorethan	80	1 d	94%	83/17
4	TPS	Trifluorethanol	60	1 d	87%	90/10
5	TBS	1,2-Dichlorethan	80	3 d	99%	83/17

Tab. 1 Unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung der (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylether **27–28, 34**.

Die *syn*-konfigurierten α -Ketoester (\pm)-**47–49** wurden durch eine unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung der (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylether **27–28, 34** erhalten (Tab. 2).



Eintrag	R	Lösungsmittel	T [°C]	t	Ausbeute	dr
1	Bn	1,2-Dichlorethan	80	3 d	89%	>95/5
2	Bn	Trifluorethanol	60	12 d	91%	>95/5
3	TPS	1,2-Dichlorethan	80	4 d	96%	>95/5
4	TPS	Trifluorethanol	60	5 d	99%	>95/5
5	TBS	1,2-Dichlorethan	80	3 d	99%	>95/5

Tab. 2 Unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung der (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylether **27–28, 34**.

Sowohl sterische als auch elektronische Faktoren haben einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der unkatalysierten GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung.⁷⁵ In dem von mir untersuchtem System existieren folgende Einflussfaktoren:

- Lösungsmittel,
- Reaktionstemperatur,
- Substituenten R
- und die Konfiguration der Vinyletherdoppelbindung.

Werden die Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden Konfigurationsisomere verglichen, ist erkennbar, dass die (*E,Z*)-Allylvinylether **28–28, 34** jeweils schneller umlagern als die entsprechenden (*Z,Z*)-Isomere **28–28, 34** (Tab. 1 bzw. Tab. 2).⁸⁰

Bei Betrachtung des Übergangszustandes der unkatalysierten Umlagerung ist erkennbar, dass im Fall der (*E,Z*)-konfigurierten Isomere eine äquatoriale Anordnung der Methylgruppe im Übergangszustand vorliegt. Dagegen nimmt im Übergangszustand der (*Z,Z*)-Isomere die Methylgruppe eine axiale Position ein und erhöht damit die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen (Abb. 44). Daraus resultiert ein energetisch weniger günstiger Übergangszustand im Vergleich zu den (*E,Z*)-Isomeren. Diese Annahme wird durch die Betrachtung der Bindungslängen der gebrochenen C–O- und gebildeten C–C-Bindung unterstützt.⁸¹

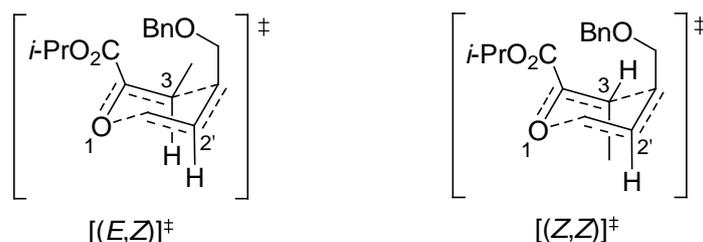


Abb. 44 Geringere 1,3-diaxiale Wechselwirkungen bewirken bei den (*E,Z*)-konfigurierten Isomeren eine stärkere Annäherung von C3 an C2' und resultieren in einem energetisch günstigeren Übergangszustand der unkatalysierten Umlagerung.

⁸⁰ Eine Ausnahme bildet Eintrag 5 aus Tab. 1 bzw. Tab. 2. Der Versuch wurde nicht, wie sonst üblich, mehrmals durchgeführt. Eine kürzere Reaktionszeit für (*E,Z*)-**34** wird angenommen.

⁸¹ Betrachtung der Bindungslängen der gebrochenen und gebildeten Bindung im Übergangszustand: Unabhängig von der *s-cis* bzw. *s-trans* Konformation sind die gebildete C–C-Bindung bzw. die gebrochene C–O-Bindung beim (*E,Z*)-Isomer jeweils kürzer. Dies ist eine Folge der geringeren 1,3-diaxialen Wechselwirkungen im Vergleich zu (*Z,Z*)-Isomer, wodurch eine stärkere Annäherung von C3 an C2' ermöglicht wird (Berechnung mit Gaussian03 auf dem theoretischen Niveau B3LYP/6-31G*). Literatur siehe Fußnote 75

Desweiteren fällt auf, dass die Diastereoselektivität im Fall der (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylether mit $R = \text{SiR}_3$ abhängig von der Reaktionstemperatur ist. Die Reaktion verläuft umso selektiver, je niedriger die Reaktionstemperatur ist, was wiederum zu einer Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit führt.

4.2.2 Katalytisch-asy-mmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung

4.2.2.1 Historische Entwicklung der katalysierten GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung

Bakterien, Pilze und höhere Pflanzen bedienen sich einer Enzym-katalysierten CLAISEN-Umlagerung für die Biosynthese der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin (**52**) und Tyrosin (**53**). Die Transformation von Chorismat (**50**) in Prephenat (**51**) ist nach wie vor aktueller Forschungsgegenstand (Abb. 45).⁸²

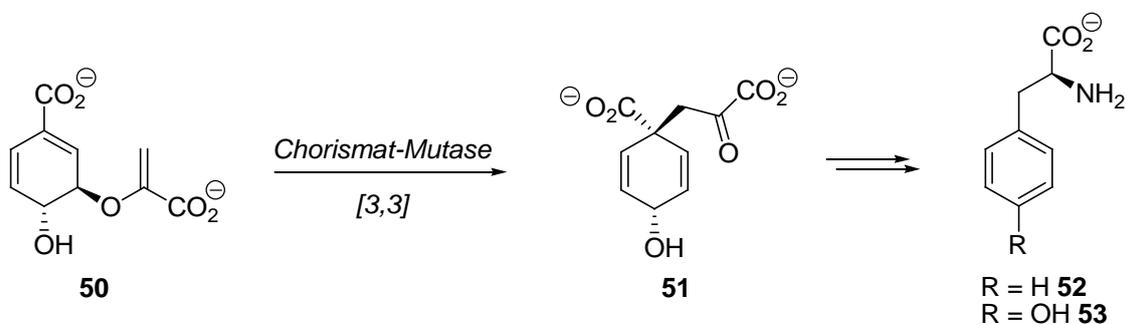


Abb. 45 Eine Enzym-katalysierte CLAISEN-Umlagerung dient Bakterien, Pilzen und höheren Pflanzen der Biosynthese der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin (**52**) und Tyrosin (**53**).

Zusammen mit der Entdeckung der [3,3]-sigmatropen-Umlagerung beschrieb Ludwig Claisen bereits die erste katalysierte Umlagerung. Er stellte fest, dass festes NH_4Cl die Umlagerung von 3-Allyloxy-but-2-ensäureethylester als heterogener Katalysator deutlich beschleunigte. Untersuchungen ergaben die Bildung des 2-Acetyl-pent-4-ensäureethylesters (Abb. 31).⁶³ Einen Meilenstein in der katalysierten CLAISEN-Umlagerung publizierten Trost *et al.* im Jahre 2000 (Abb. 46).

⁸² (a) Lee, A. Y.; Karplus, P. A.; Ganem, B.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3627–3628. (b) Wiest, O.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11628–11639. (c) Khanjin, N. A.; Snyder, J. P.; Menger, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11831–11846. (d) Husain, A.; Galopin, C. C.; Zhang, S.; Pohnert, G.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2647–2648. (e) Marti, S.; Andres, J.; Moliner, V.; Silla, E.; Tunon, I.; Bertran, J.; Field, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1709–1712. (f) Zhang, X.; Zhang, X.; Bruice, T. C. *Biochemistry* **2005**, *44*, 10443–10448.

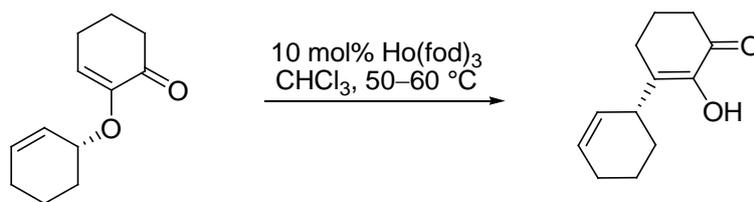


Abb. 46 fod = $[\text{CF}_3(\text{CF}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3]$.

Nachdem sie zeigen konnten, dass die CLAISEN-Umlagerung mit Lanthanoid(fod)-Komplexen⁸³ erfolgreich katalysiert werden konnte, wurden in unserem Arbeitskreis Untersuchungen zur katalysierten GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung von Ester-substituierten Allylvinylethern mit Cu^{II} - und Sc^{III} -Triflaten und verschiedenen Lanthanoiden durchgeführt. Dabei erwiesen sich $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ und $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ als die reaktivsten Katalysatoren.⁷⁰ Die Entdeckung von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ als achiralem Lewis-saurem Katalysator legte den Grundstein für die erste katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung.^{24c}

Unter Einsatz der von Evans *et al.* entwickelten chiralen Kupfer(II)-bis(oxazoline)⁸⁴ konnte die GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung schließlich enantioselektiv durchgeführt werden. Die höchsten Enantiomerenüberschüsse werden bislang mit $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}t\text{-Bu-box}\}](\text{H}_2\text{O})_2(\text{SbF}_6)_2$ ⁸⁵ (*S,S*)-**15** erreicht.^{24a-b} Die Beschleunigung der GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung beschränkte sich bis dahin auf die Verwendung von Metallkatalysatoren.

Erst seit kurzem wird realisiert, dass auch niedermolekulare, rein organische Katalysatoren hoch effizient und selektiv Reaktionen katalysieren können. Erste Untersuchungen auf dem Gebiet der Organokatalyse von GOSTELI–CLAISEN-Umlagerungen wurden von Strassner *et al.* durchgeführt. Der dabei verwendete Thioharnstoff-Katalysator musste allerdings in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden.⁷¹

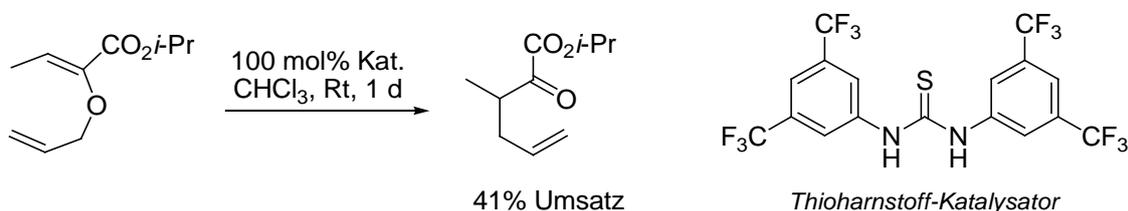


Abb. 47 Thioharnstoff-katalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung; ein Vergleichsexperiment ohne Katalysator lieferte 23% Umsatz.

⁸³ Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3785–3786.

⁸⁴ Desimoni, G.; Faita, G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561–3651.

⁸⁵ Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T.; Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825.

Im Jahr 2008 publizierten Jacobsen *et al.* die erste enantioselektive GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung von Ester-substituierten Allylvinylethern mit einem chiralen Guanidinium-Ionen-Katalysator (Abb. 48).⁴⁶

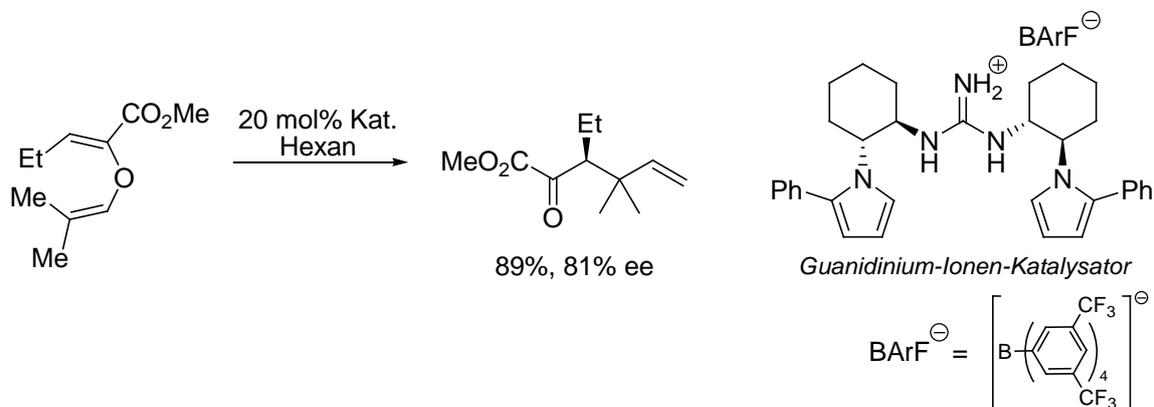


Abb. 48 Der von Jacobsen *et al.* entwickelte Katalysator konnte erfolgreich in einer organokatalytisch-asymmetrischen GOSTELI–CLAISEN-Umlagerungen eingesetzt werden.

4.2.2.2 Eigene Ergebnisse

Die Leistungsfähigkeit der katalytisch-asymmetrischen GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung wird bei der Umsetzung von 4.5 g Allylvinylether (*Z,Z*)-**27** bzw. 4 g Allylvinylether (*E,Z*)-**27** mit katalytischen Mengen von (*S,S*)-**15** deutlich (Tab. 3, Tab. 4).

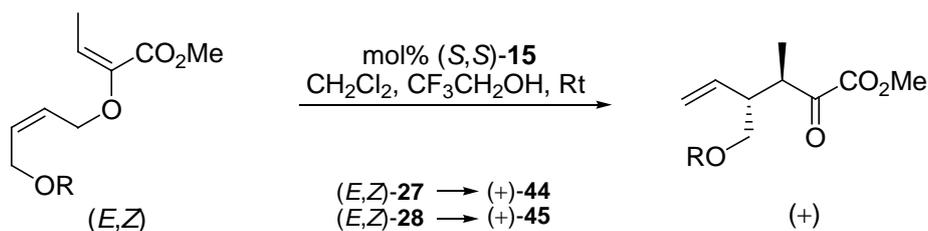
Die α -Ketoester **47** bzw. **44** konnten in enantiomerenreiner Form und fast quantitativer Ausbeute erhalten werden. Auch die Temperatur und die Reaktionszeit konnten gegenüber der unkatalysierten GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung (Tab. 1, Tab. 2) deutlich verringert werden.

Die katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung des Allylvinylethers (*E,Z*)-**28** (Tab. 3, Eintrag 2) verlief mit weniger guter Diastereoselektivität ($dr = 83/17$) und entspricht dem Verhalten der unkatalysierten Umlagerung (Tab. 1, Eintrag 3–4). Desweiteren wurde für den Allylvinylether **28** eine schlechtere Enantioselectivität beobachtet (Tab. 3, Tab. 4, jeweils Eintrag 2) als für den Allylvinylether **27** (Tab. 3, Tab. 4, jeweils Eintrag 1). Die Enantioselectivität ließ sich, wie auch im Fall $R = \text{TBS}$,⁸⁶ nicht eindeutig mit analytischer HPLC

⁸⁶ Testansätze für $R = \text{TBS}$ wurden im 20 mg (0.07 mmol) Ansatz durchgeführt: Die katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung von (*E,Z*)-**34** bzw. (*Z,Z*)-**34** benötigte 25 mol% $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}t\text{-Bu-box}\}](\text{H}_2\text{O})_2(\text{SbF}_6)_2$ (*S,S*)-**15** für einen vollständigen Umsatz (12 h). Die Diastereoselektivität der (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylether (*E,Z*)-**34** betrug nach erfolgter Umlagerung $dr = 80/20$, die der (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylether (*Z,Z*)-**34** betrug $dr > 95/5$. Die Enantioselectivität der Umlagerung wurde in beiden Fällen nicht bestimmt.

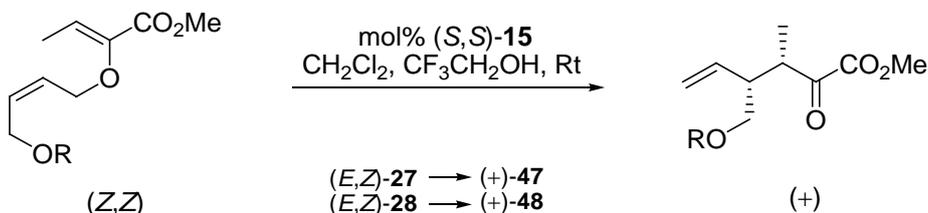
bestimmen, da keine Basislinientrennung der entsprechenden Racemate (\pm)-**45** und (\pm)-**48** erzielt werden konnte.⁸⁷

Aufgrund der aufgeführten Gründe habe ich mich für die weiteren Syntheseschritte in der Totalsynthese von Curvicollid C (**1c**) für R = Bn entschieden. Diese Schutzgruppe ist im Vergleich zu den Silylschutzgruppenreagenzien nicht nur kostengünstig, sondern die Umlagerung erfolgt in fast quantitativen Ausbeuten mit sehr guten und reproduzierbaren Diastereo- und Enantioselektivitäten.



Eintrag	R	mol% (S,S)-15	t	Ausbeute	dr	ee
1	Bn	5	12 h	95%	>95/5	99%
2	TPS	8	24 h	95%	83/17	90%

Tab. 3 Katalytisch-asymmetrische GOSTELI-CLAISEN-Umlagerung der (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylother **27–28**.



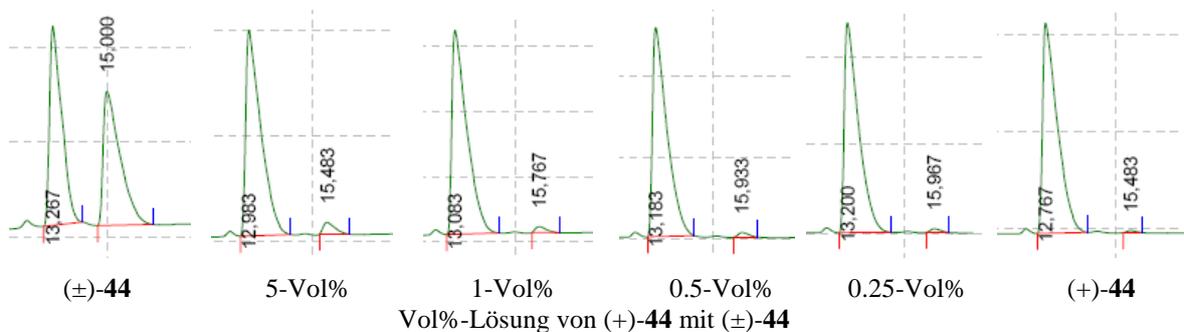
Eintrag	R	mol% (S,S)-15	t	Ausbeute	dr	ee
1	Bn	7.5	12 h	98%	>95/5	99%
2	TPS	8	24 h	96%	>95/5	>90%

Tab. 4 Katalytisch-asymmetrische GOSTELI-CLAISEN-Umlagerung der (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylother **27–28**.

Der Nachweis der Enantioselektivität der katalytisch-asymmetrischen GOSTELI-CLAISEN-Umlagerung von (*E,Z*)-**27** und (*Z,Z*)-**27** erfolgte mit analytischer HPLC.

⁸⁷ Die Bestimmung der Enantioselektivität von (+)-**45** und (+)-**48** erfolgte durch Integration von ¹H-NMR-Spektren der entsprechenden Mosher-Ester; für Experimentelle Details siehe: Stiasni, N.; Hiersemann, M. *Synlett* **2009**, 13, 2133–2136.

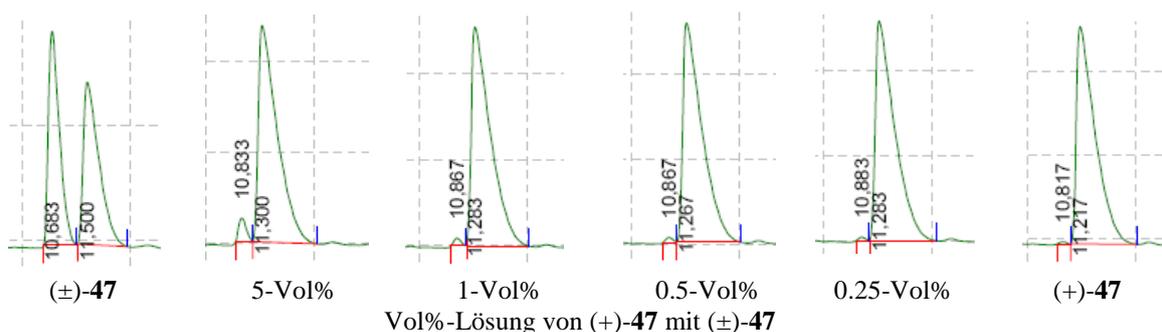
Dazu wurden die Proben aus der unkatalsierten und katalytisch-asymmetrischen Umlagerung von (\pm)-**44** und (+)-**44** gemessen. Anschließend wurden 5-, 1-, 0.5- und 0.25-Vol%-Lösungen des Enantiomers (+)-**44** mit (\pm)-**44** hergestellt. Dabei zeigte sich, dass bereits kleinste Mengen des Enantiomers ($-$)-**44** nachweisbar wären (Abb. 49).



Chirale Säule: Chiralpak IA, Laufmittel: Heptan/Ethylacetat 99/1, Fluss: 1 ml/min, Injektion von jeweils 5 μ l einer 1 g/100 ml Probenlösung, R_t von (+)-**44** = 12.8 min, R_t von (\pm)-**44** = 13.2 min und 15.0 min, System: Smartline Knauer HPLC (Pumpe 1000, UV-Detektor 2600, Autosampler 3900).

Abb. 49 Der Nachweis der Enantioselektivität erfolgte mit Hilfe analytischer HPLC.

Analog wurde die Enantioselektivität bei den Umlagerungsprodukten (+)-**47** der (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylether (*Z,Z*)-**47** bestimmt (Abb. 50).



Chirale Säule: Chiralpak IA, Laufmittel: Heptan/Ethylacetat 99/1, Fluss: 1 ml/min, Injektion von jeweils 5 μ l einer 1 g/100 ml Probenlösung, R_t von (+)-**47** = 11.2 min, R_t von (\pm)-**47** = 10.7 min und 11.5 min, System: Smartline Knauer HPLC (Pumpe 1000, UV-Detektor 2600, Autosampler 3900).

Abb. 50 Der Nachweis der Enantioselektivität erfolgte mit Hilfe analytischer HPLC.

Die asymmetrische Induktion durch den chiralen Katalysator (*S,S*)-**15** soll anhand des in Abb. 51 dargestellten stereochemischen Modells für den Übergangszustand erläutert werden. Die sterischen Wechselwirkungen zwischen der Allyleinheit des Allylvinylethers und der *t*-Bu-Gruppe des Box-Liganden von (*S,S*)-**15** begünstigen die Koordination des (*Si*)-Elektronenpaares des Ethersauerstoffatoms an das Kupfer-Ion. Im Übergangszustand erfolgt dann bevorzugt der (*Si*)-Angriff des Allyldoppelbindung auf die *E*-konfigurierte Vinyl-ethereinheit von (*E,Z*)-**27**. Die Abbildung ist idealisierend dargestellt, insbesondere die gezeichnete quadratisch-planare Geometrie des Katalysators. Der Übersicht halber wurden auch die Gegenionen und Ladungen nicht dargestellt (Abb. 51).

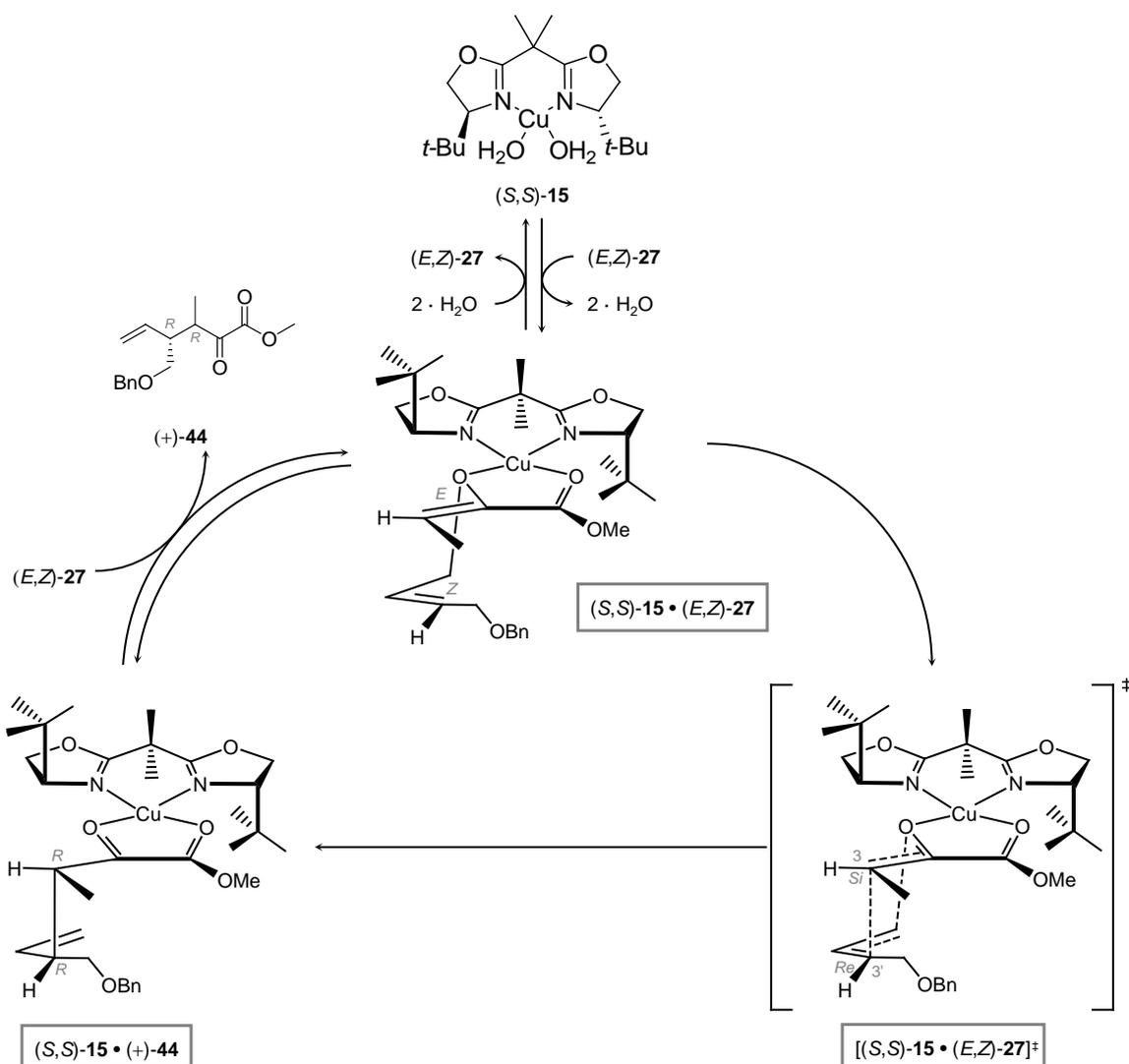


Abb. 51 Schematische Darstellung des Katalysezyklus für die Umlagerung von (*E,Z*)-**27** zu (+)-**44**. Der Übersicht halber wurden Gegenionen und Ladungen nicht dargestellt.

Im Übergangszustand der Umlagerung von (*Z,Z*)-konfigurierten Allylvinylethern (*Z,Z*)-**27** erfolgt dann bevorzugt der (*Re*)-Angriff der Allyldoppelbindung auf die (*Z*)-konfigurierte Vinylethereinheit. Auch diese Abbildung ist idealisierend dargestellt, insbesondere die gezeichnete quadratisch-planare Geometrie des Katalysators (Abb. 52).

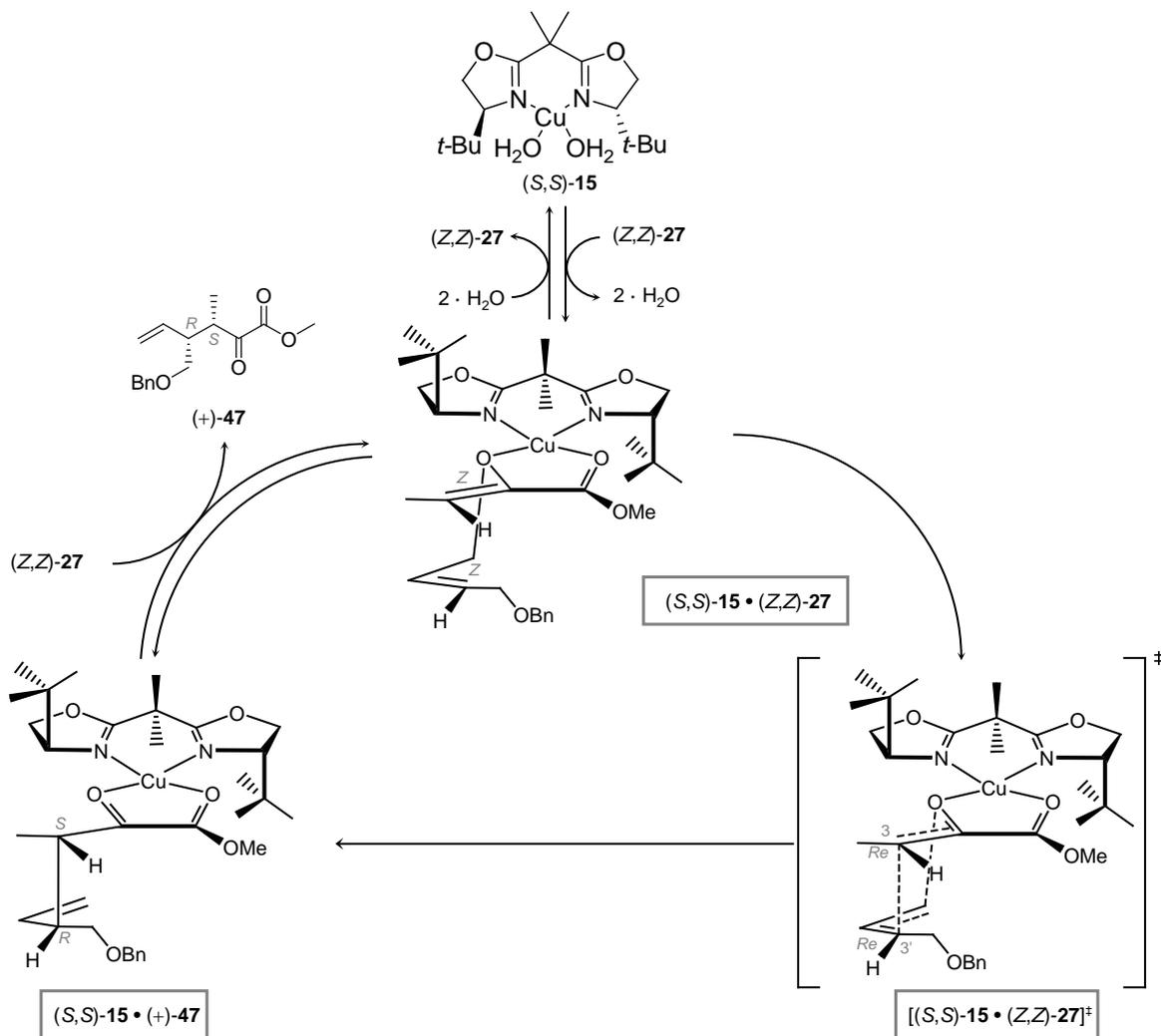


Abb. 52 Schematische Darstellung des Katalysezyklus für die Umlagerung von (*Z,Z*)-**27** zu (+)-**47**. Der Übersicht halber wurden Gegenionen und Ladungen nicht dargestellt.

4.2.3 Synthese des Cu(II)-Komplexes (*S,S*)-**15** nach Evans *et al.*

4.2.3.1 Syntheseübersicht

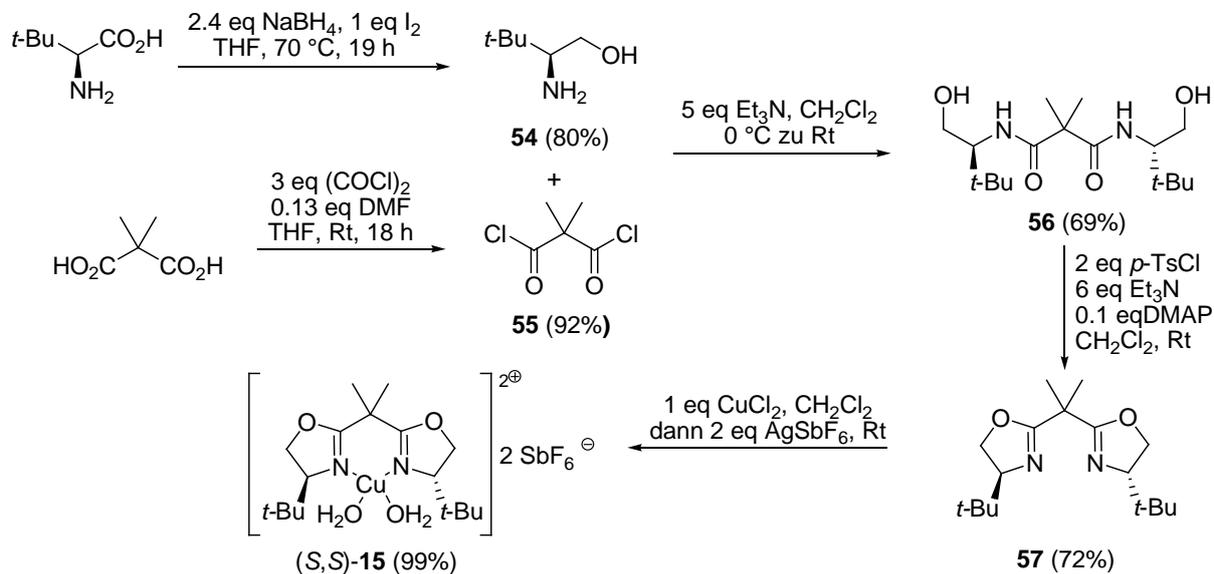


Abb. 53 Syntheseübersicht von (*S,S*)-**15**.

4.2.3.2 Synthese von (*S,S*)-**15** im Multigramm-Maßstab

Der für die katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung benötigte chirale Katalysator (*S,S*)-**15** wurde gemäß literaturbekannter Vorschrift⁸⁵ im Multigramm-Maßstab hergestellt. Das Amid **56** wurde aus den beiden Komponenten (*S*)-*tert*-Leucinol (**54**) und 2,2-Dimethylmalonsäuredichlorid (**55**) aufgebaut. Durch anschließende intramolekulare Cyclisierung von **56** wurde der [(*S,S*)-*tert*-Butyl-box]-Ligand (**57**) in guten Ausbeuten erhalten. Aufgrund bisheriger Erfahrungen bezüglich der Instabilität des Liganden **57** wurde dieser möglichst schnell an den Metallkatalysator koordiniert (Abb. 53). Der Cu(II)-Katalysator (*S,S*)-**15** wurde als türkisblauer Feststoff erhalten (Abb. 54).



Abb. 54 Foto des Cu(II)-Katalysators (*S,S*)-**15**.

4.3 Synthese der α -Hydroxyester 58–59

4.3.1 Diastereoselektive Reduktion der α -Ketoester 44 und 47 mit K-Selectride

Aufbauend auf den Erfahrungen in unserem Arbeitskreis^{24a} erfolgte die Reduktion der aus der katalytisch-asymmetrischen GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung erhaltenen chiralen α -Ketoester **44** und **47** mit K-Selectride (K[(*sec*-Bu)₃BH]).⁸⁸

Die α -Hydroxyester **58–59** konnten mit sehr guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erhalten werden (Abb. 55).⁸⁹

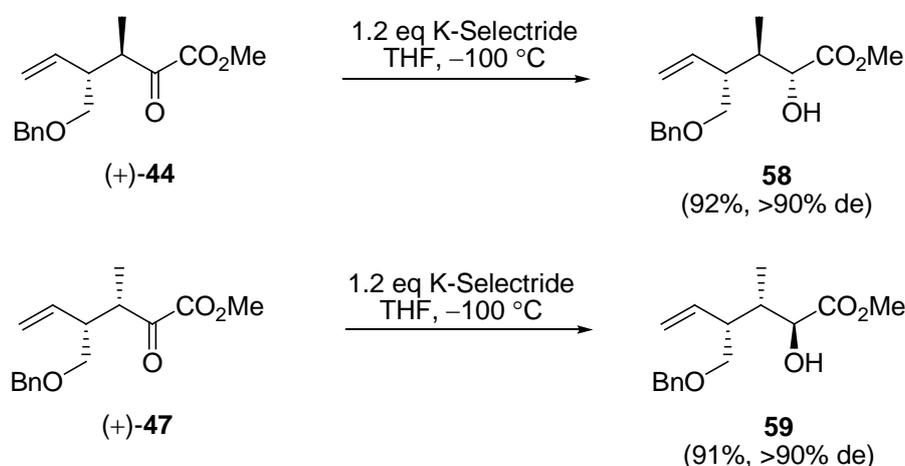


Abb. 55 Diastereoselektive Reduktion der α -Ketoester (+)-**44** und (+)-**47** mit K-Selectride (K[(*sec*-Bu)₃BH]).

Die Zuordnung der relativen Konfiguration der neu generierten Chiralitätszentren erfolgte unter der Annahme, dass die Diastereoselektivität der K-Selectride-Reduktion substrat-induziert ist. Zur Erklärung der 1,2-asymmetrischen Induktion wurde das CRAM–FELKIN–ANH-Modell herangezogen. In den abgebildeten Übergangszuständen ist die nichtbindende Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe und dem auf der BÜRGI–DUNITZ-Trajektorie angreifenden Nucleophil minimiert, sodass vorwiegend das *anti*-Produkt gebildet wird (Abb. 56).

⁸⁸ Fortunato, J. M.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2194–2200. Diastereoselektive Reduktion eines β -chiralen α -Ketoesters mit L-Selectride: (a) Juhl, K.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995–2997. (b) Juhl, K.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3083–3085.

⁸⁹ Die Ausbeute und die Diastereoselektivität verschlechterten sich bei Ansatzgrößen >1.0 g. Daher wurden mehrere Parallelansätze (je 1.0 g) durchgeführt und zusammen aufgearbeitet. Siehe auch Experimenteller Teil.

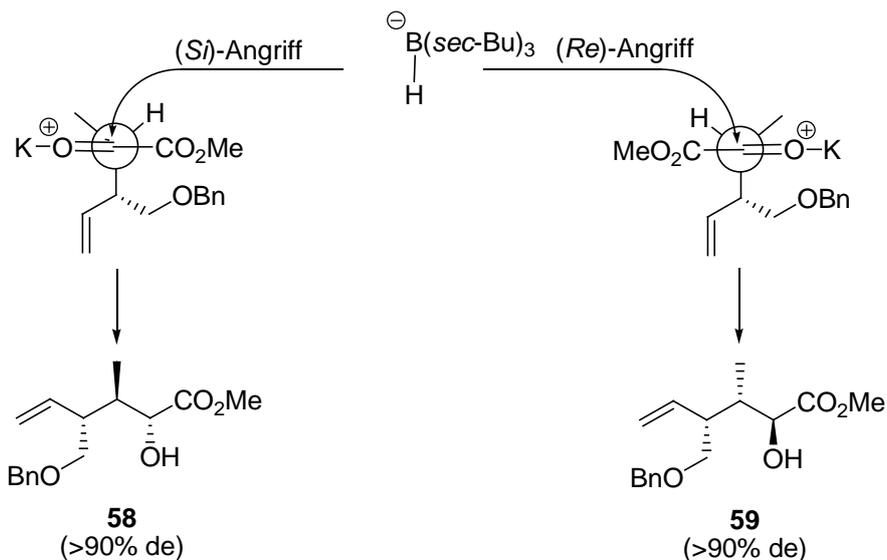


Abb. 56 Erklärung der 1,2-asymmetrischen Induktion anhand des Cram-Felkin-Anh-Modells.

4.3.2 Nachweis der relativen Konfiguration der α -Hydroxyester **58** und **59**

4.3.2.1 Aufklärung der relativen Konfiguration von **58**

Zur Aufklärung der relativen Konfiguration bot es sich an, ausgehend vom α -Hydroxyester **58** die Benzylschutzgruppe mit DDQ und pH 7-Pufferlösung abzuspalten und *in situ* ein δ -Lacton zu bilden. $^1\text{H-NMR}$ - und NOE-Studien könnten dann Hinweise auf die relative Konfiguration der drei benachbarten Chiralitätszentren liefern (Abb. 57).

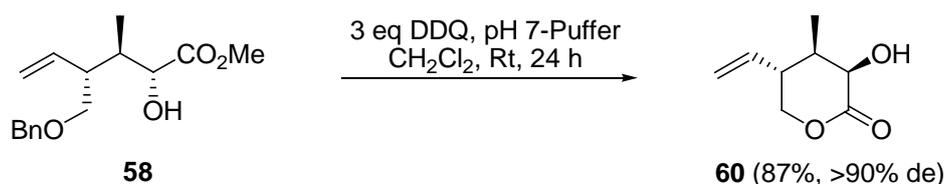
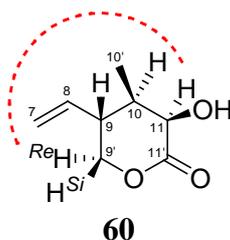


Abb. 57 Abspaltung der Benzylschutzgruppe mit DDQ lieferte das δ -Lacton **60**.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie und das Lacton **60** konnte als weißer Feststoff erhalten werden. Die Aufnahme einer Röntgenkristallstruktur von geeigneten Einkristallen war auch nach mehrmaligem Umkristallisieren nicht möglich. Die Ergebnisse der NOE-Studien ergaben keine eindeutige Aussage über die relative Konfiguration von **58**, da die Signale von 9-*H* und 10-*H* (2.33–2.44 ppm) zusammenfallen. Einzig der schwache NOE zwischen 11-*H* und 9'-*H*^{Re} lässt die Schlussfolgerung zu, dass diese H-Atome *cis* zueinander stehen. (Tab. 5).



Eintrag	NOE	Intensität	Schlußfolgerung
1	9'-H ^{Re} (4.12 ppm)	schwach	9'-H ^{Re} und 11-H sind <i>cis</i>

Tab. 5 NOESY (600 MHz, CDCl₃) von **58**, Einstrahlung bei 11-H (4.49 ppm).

Alternativ wurde die Benzylschutzgruppe unter gleichzeitiger Hydrierung der terminalen Doppelbindung und *in situ* Lactonisierung von **58** abgespalten. Nach Reinigung durch Kugelrohrdestillation konnte das Produkt **61** als weißer Feststoff erhalten werden.

Eine Röntgenkristallstrukturanalyse von **61** konnte auch hier nicht durchgeführt werden, da keine Einkristalle erhalten wurden (Abb. 58).

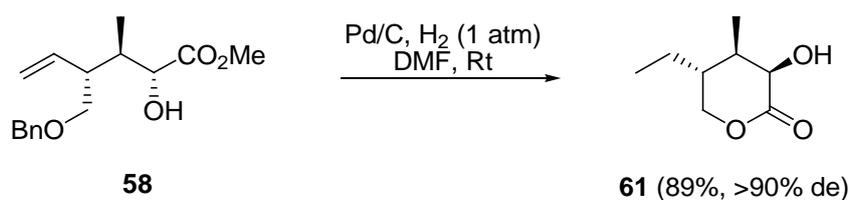
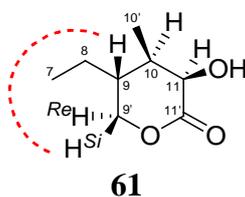


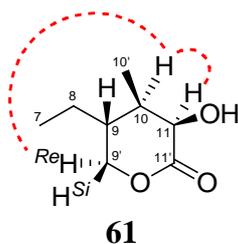
Abb. 58 Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **58** durch katalytische Hydrierung.

Die Ergebnisse der durchgeführten NOE-Studien (Tab. 6–Tab. 8) unterstützen allerdings die angenommene relative Konfiguration für **58**.



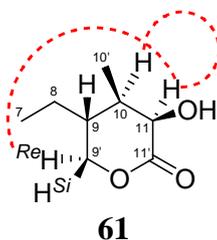
Eintrag	NOE	Intensität	Schlußfolgerung
1	9'-H ^{Si} (4.32 ppm)	mittel	9'-H ^{Si} und 9-H sind <i>cis</i>
2	10'-H ₃ und/oder 7-H ₃ (0.97 ppm)	stark	–

Tab. 6 NOESY (600 MHz, CDCl₃) von **61**, Einstrahlung bei 9-H (1.68 ppm).



Eintrag	NOE	Intensität	Schlußfolgerung
1	11- <i>H</i> (4.45 ppm)	stark	11- <i>H</i> und 10- <i>H</i> sind <i>cis</i>
2	9'- <i>H^{Re}</i> (3.96 ppm)	schwach	9'- <i>H^{Re}</i> und 10- <i>H</i> sind <i>cis</i>
3	8- <i>H</i> ₂ (1.43 ppm)	mittel	–
4	10'- <i>H</i> ₃ und/oder 7- <i>H</i> ₃ (0.97 ppm)	stark	–

Tab. 7 NOESY (600 MHz, CDCl₃) von **61**, Einstrahlung bei 10-*H* (2.20 ppm).



Eintrag	NOE	Intensität	Schlußfolgerung
1	10- <i>H</i> (2.21 ppm)	mittel	10- <i>H</i> und 11- <i>H</i> sind <i>cis</i>
2	9'- <i>H^{Re}</i> (3.96 ppm)	stark	9'- <i>H^{Re}</i> und 11- <i>H</i> sind <i>cis</i>
3	11- <i>OH</i> (3.12 ppm)	schwach	–
4	8- <i>H</i> ₂ (1.43 ppm)	schwach	–
5	10'- <i>H</i> ₃ und/oder 7- <i>H</i> ₃ (0.97 ppm)	mittel	–

Tab. 8 NOESY (600 MHz, CDCl₃) von **61**, Einstrahlung bei 11-*H* (4.45 ppm).

4.3.2.2 Aufklärung der relativen Konfiguration von 59

Die Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **59** mit anschließender spontaner Lactonisierung zum δ -Lacton **62** erfolgte mit DDQ in pH 7-Pufferlösung und Dichlormethan. Nach Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie wurde **62** als weißer Feststoff erhalten (Abb. 59).

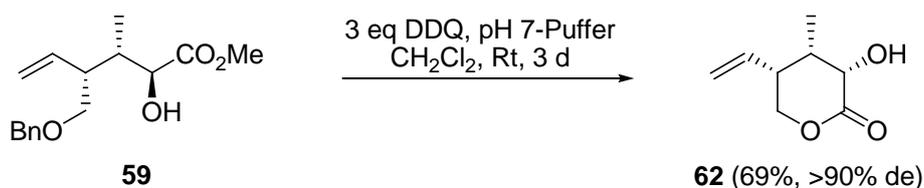


Abb. 59 Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **59** mit katalytischer Hydrierung.

Geeignete Einkristalle konnten über eine Umkristallisation durch Gasdiffusion erzeugt werden (Abb. 60).

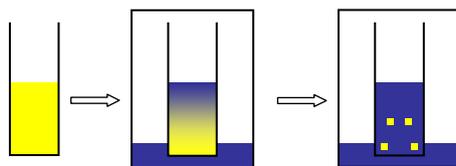


Abb. 60 Erzeugung von Einkristallen für die Röntgenstrukturanalyse durch Gasdiffusion; blau = Lösungsmittel, in dem sich die Kristalle nicht lösen, gelb = Lösung der Kristalle in einem schwerer siedenden Solvens im Vergleich zu „blau“. Durch Gasdiffusion von *iso*-Hexan in eine Lösung von **62** und Ethylacetat wurde zunehmend ein Lösungsmittelsystem erzeugt, in dem sich **62** nicht mehr löste und auskristallisierte.

Die Ergebnisse der Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigen die angenommene relative Konfiguration von **59**. Dabei liegt das δ -Lacton **62** in einer Sesselkonformation vor, in der die Methylgruppe die axiale Position einnimmt (Abb. 61).

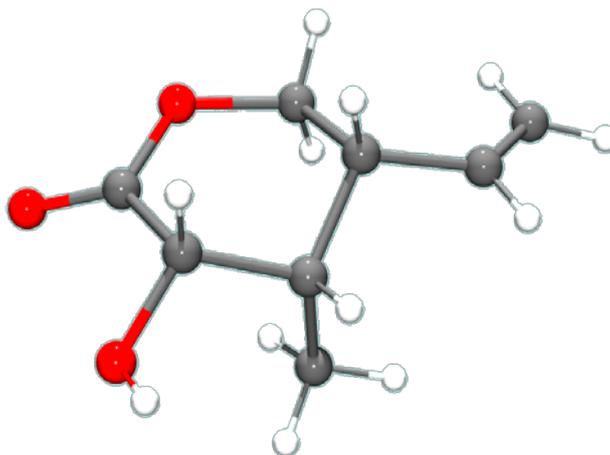


Abb. 61 Röntgenkristallstrukturanalyse von **62**.

4.4 Untersuchungen zum Aufbau von C12/C13 durch WITTIG-Reaktion

4.4.1 Synthese der α -Silyloxyketone **67** und **72**

4.4.1.1 Syntheseübersicht

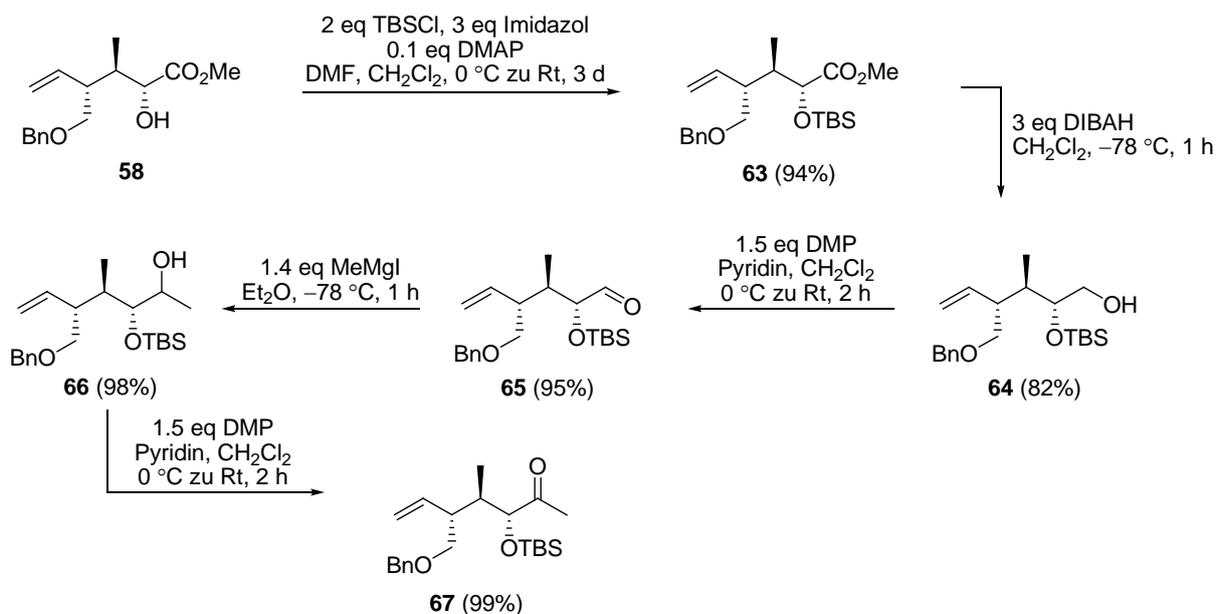


Abb. 62 Syntheseübersicht des α -Silyloxyketons **67**.

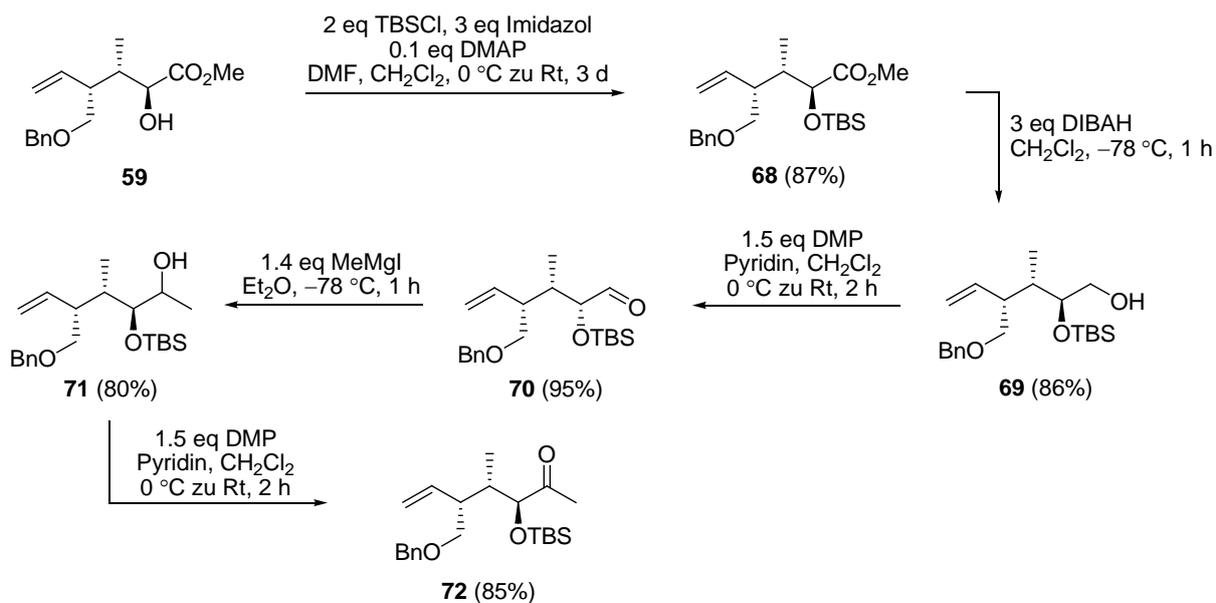


Abb. 63 Syntheseübersicht des α -Silyloxyketons **72**.

4.4.1.2 Eigene Ergebnisse

Die Synthese der beiden diastereomeren α -Silyloxyketone **67** und **72** erfolgte mit identischen Reaktionsschritten und lieferte vergleichbare Ausbeuten, sodass im Folgenden nur auf die Synthese von **72** eingegangen werden soll.

Gemäß Abb. 13 sollte der Kupplungspartner C8–C12 drei geschützte OH-Funktionen besitzen. Da zu dem Zeitpunkt der Synthese von **72** keine Ozonolyse-Apparatur zur oxidativen Spaltung der terminalen Doppelbindung zur Verfügung stand, wurden die Untersuchungen zum Aufbau von C12/C13 durch WITTIG-Reaktion mit dem terminalen Olefin **72** durchgeführt.

Gemäß Abb. 63 wurde der sekundäre Alkohol **59** als TBS-Ether **68** geschützt, um dann in der darauffolgenden Synthesestufe mit DIBAH zum primären Alkohol **69** reduziert zu werden. Die Aufarbeitung bei der DIBAH Reduktion erfolgte mit Na-K-Tartrat-Lösung und pH 7-Pufferlösung. Letztere war nötig, da ansonsten eine Abspaltung der sekundären TBS-Schutzgruppe von **69** beobachtet werden konnte.

Der Alkohol **69** wurde im nächsten Schritt mit DESS–MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **70** und anschließend mit MeMgI bei -78 °C zum sekundären Alkohol **71** umgesetzt. In der letzten Stufe erfolgte die Oxidation mit DESS–MARTIN-Periodinan zum α -Silyloxyketon **72**.⁹⁰

4.4.2 Synthese eines Phosphorylid-Modellsystems

4.4.2.1 Syntheseübersicht

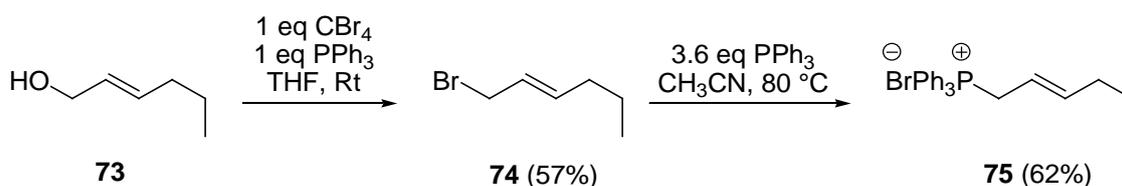
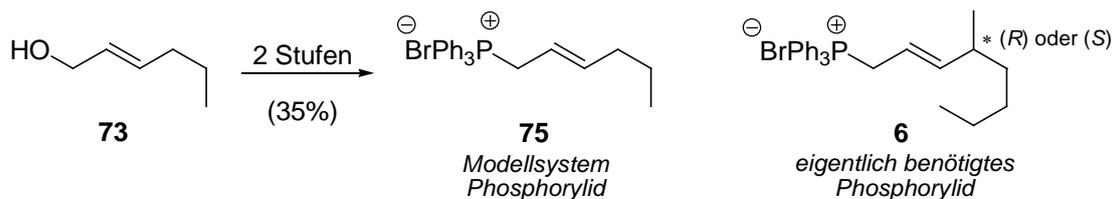
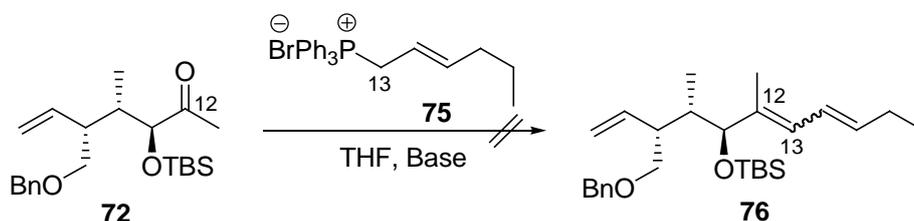


Abb. 64 Syntheseübersicht des Modellsystems Phosphorylid **75**.

⁹⁰ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156–4158.

4.4.2.2 Eigene Ergebnisse

Die Untersuchungen zum Aufbau von C12/C13 durch WITTIG-Reaktion sollten zunächst mit dem in Abb. 64 dargestellten Modellsystem eines Phosphorylids **75** durchgeführt werden. Dieses konnte in zwei Stufen aus kommerziell erhältlichem (*E*)-2-Hexenol (**73**) hergestellt werden. Durch eine MUKAIYAMA-Redoxkondensation⁹¹ und Überführung des Bromids **74** in das WITTIG-Salz konnte **75** in moderaten Ausbeuten erhalten werden (Abb. 65).

4.4.3 Untersuchungen zur WITTIG-Reaktion

Eintrag	Base	Reaktionsbedingungen	eq. Ylid
1	<i>n</i> -BuLi	-78 °C zu Rt, 2 h	1.1
2	LDA	-78 °C zu Rt, 1 d	5
3	KHMDS	-78 °C zu Rt, 1 d	5

Tab. 9 Untersuchungen zum Aufbau von C12/C13 durch WITTIG-Reaktion.

Keine der in Tab. 9 untersuchten WITTIG-Reaktionen führten zum gewünschten Produkt **76**. Das Edukt **72** konnte jeweils in quantitativer Ausbeute reisoliert werden.

⁹¹ (a) Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 94–103. (b) Mukaiyama, T. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 111–120.

4.4.4 Zusammenfassung

Die Synthese der α -Silyloxyketone **67** und **72** erfolgte ausgehend von den α -Hydroxyestern **58** und **59** in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 71% für **67** und 48% für **72**. Als Kupplungspartner wurde zunächst ein einfacheres Modellsystem **75** synthetisiert. Dieses konnte in zwei Stufen in moderater Ausbeute (35%) erhalten werden. Die anschließend untersuchte WITTIG-Reaktion führte nicht zum gewünschten Produkt **76**. Deshalb wurde die WITTIG-Reaktion nicht weiter untersucht.

4.4.5 Untersuchungen zum Aufbau der C13/C14-Bindung durch Kreuzkupplung

4.4.6 Synthese des Vinyljodids 81

4.4.6.1 Syntheseübersicht

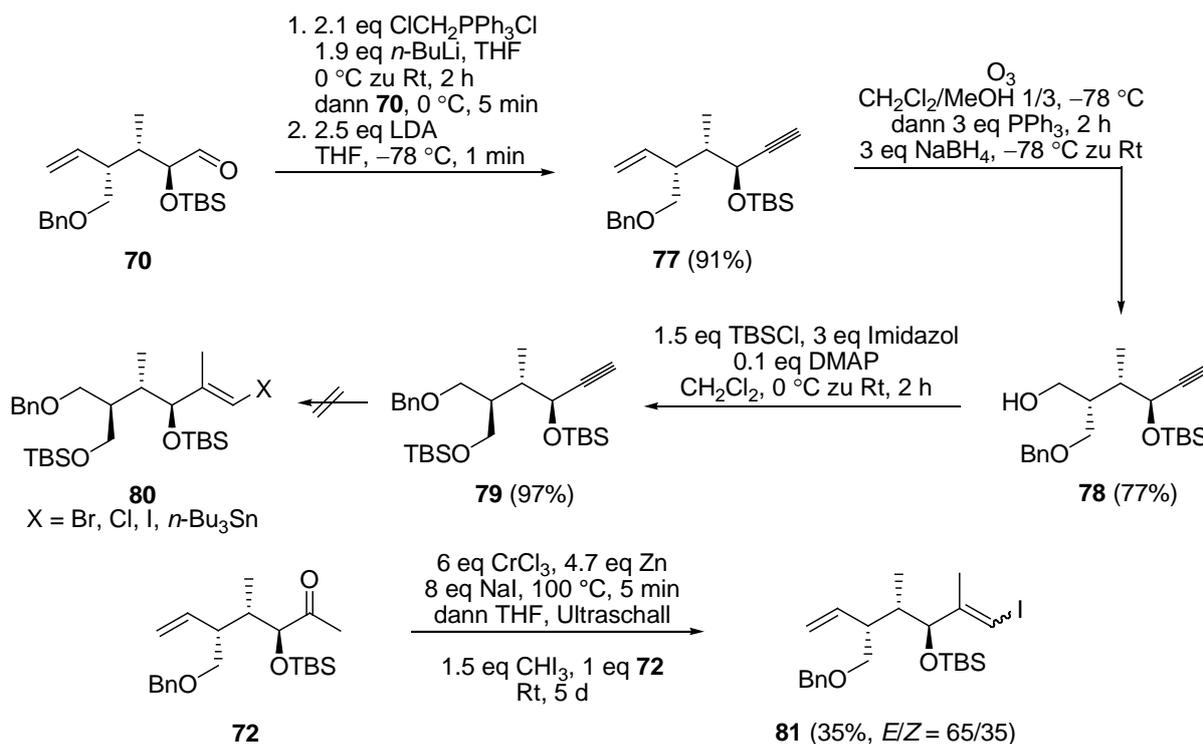


Abb. 66 Syntheseübersicht Vinylhalogenid **81**.

4.4.6.2 Eigene Ergebnisse

Entsprechend des Synthesepfades (Abb. 66) wurde der Aldehyd **70** in einer WITTIG-Reaktion mit dem kommerziell erhältlichen Phosphonium-Salz $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Cl}]\text{Cl}$ in das korrespondierende Vinylchlorid überführt,⁹² welches anschließend in einer Eliminierung mit LDA zum terminalen Alkin **77** umgesetzt wurde. Mit $n\text{-BuLi}$ im zweiten Schritt wurde dagegen ein komplexes Produktgemisch erhalten (Abb. 67).⁹³

⁹² Seyferth, D.; Grim, S. O.; Read, T. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1617–1620.

⁹³ Evans, K. L.; Prince, P.; Huang, E. T.; Boss, K. R.; Gandour, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6753–6756.

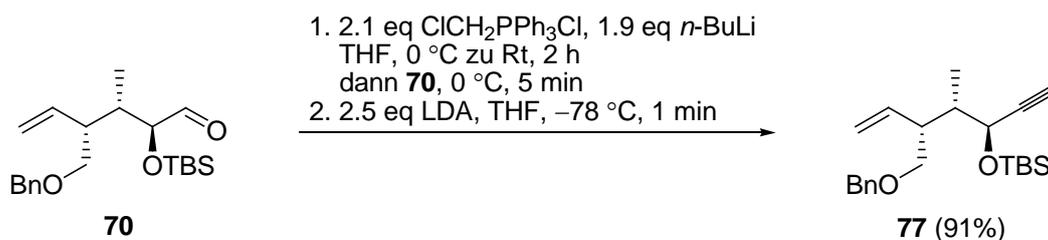


Abb. 67 Ein zweistufiges Verfahren lieferte das terminale Alkin **77** mit sehr guten Ausbeuten.

Eine Umsetzung unter COREY–FUCHS-Bedingungen zum Vinylidibromid **82** führte zur Abspaltung der TBS-Schutzgruppe und Epimerisierung der Ausgangsverbindung **65** an C11 (Abb. 68).⁴⁰

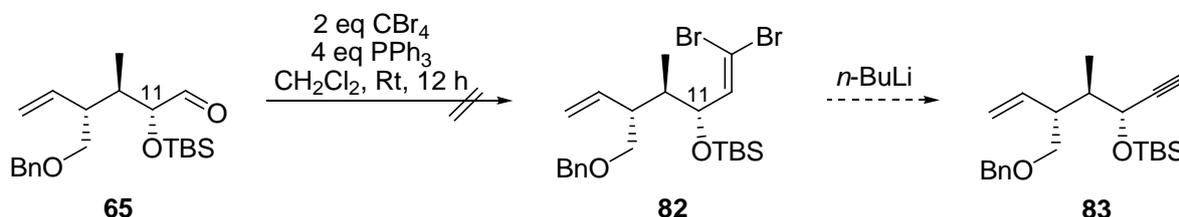


Abb. 68 Eine COREY–FUCHS-Reaktion führte zur Abspaltung der TBS-Schutzgruppe und Epimerisierung an C11 bei **65**.

Bei der einstufigen OHIRA–BESTMANN-Methode für die Aldehyd-Alkin-Transformation erfolgte die Zersetzung der Ausgangsverbindung **70** (Abb. 69).⁹⁴

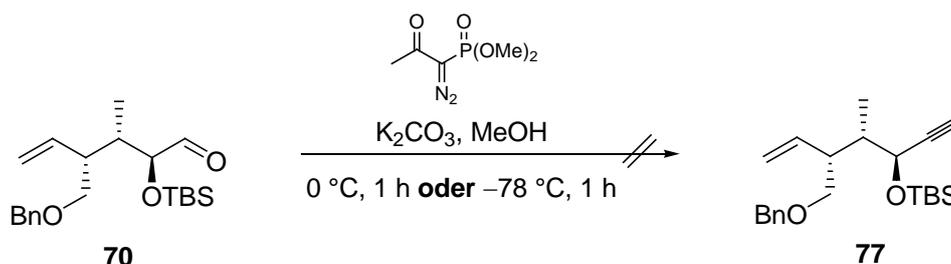


Abb. 69 OHIRA–BESTMANN-Methode führte zur Zersetzung des Edukts **70**.

Nach erfolgreicher Überführung des Aldehyds **70** in das Alkin **77** (Abb. 67) konnte die oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung zum Alkohol **78** erfolgen (Abb. 66).⁹⁵ Um eine Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch überschüssiges Ozon zu vermeiden, wurde

⁹⁴ (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561–564. (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521–522.

⁹⁵ Witkop, B.; Patrick, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3855–3860.

der Diazofarbstoff Sudanrot B⁹⁶ zugesetzt.⁹⁷ Dabei zeigte die Entfärbung der himbeerroten Reaktionslösung die vollständige Oxidation des Alkens **77** an. Die Reduktion des Aldehyds zum primären Alkohol **78** erfolgte nach der oxidativen Aufarbeitung mit PPh₃. Dabei wurde Natriumborhydrid direkt zur Reaktionsmischung hinzugegeben und über Nacht von -78 °C auf Raumtemperatur aufgewärmt (Abb. 66). Unter den in Abb. 66 angegebenen Bedingungen konnte anschließend der Alkohol **78** mit sehr guten Ausbeuten silylgeschützt werden.

Die Überführung des terminalen Alkins **79** in das Vinyljodid **80** sollte anschließend mit einer Zirkonium-katalysierten Carboaluminierung erfolgen.

Erstmals im Jahre 1978 von Negishi *et al.* publiziert,⁹⁸ wird heute für die Methylaluminierung mit Me₃Al und Cp₂ZrCl₂ ein acyclischer, bimettallischer, konzertierter Vierzentren-Übergangszustand angenommen.⁹⁹ Das durch die (*cis*)-Addition entstehende Vinylalan **84** kann u.a. durch Iod als geeignetes Nucleophil in das entsprechende (*E*)-konfigurierte Vinyljodid **85** überführt werden (Abb. 70).

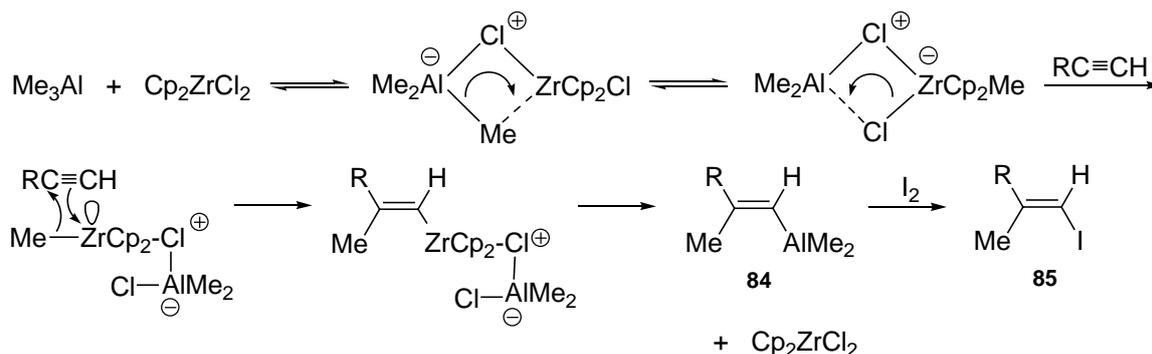
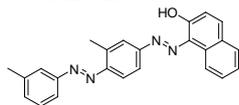


Abb. 70 Mechanismus der (*E*)-selektiven Zirkonium-katalysierten Carboaluminierung.

Als Standardbedingungen für die Carboaluminierung finden sich in der Literatur Angaben bezüglich der Verwendung von Cp₂ZrCl₂ in bis zu stöchiometrischen Mengen und Trimethylaluminium (>1 eq). Die Reaktion verläuft in chlorierten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen -30 °C und 25 °C.¹⁰⁰

⁹⁶ Sudanrot B:



⁹⁷ Veysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K. *Synlett* **1980**, 807–816.

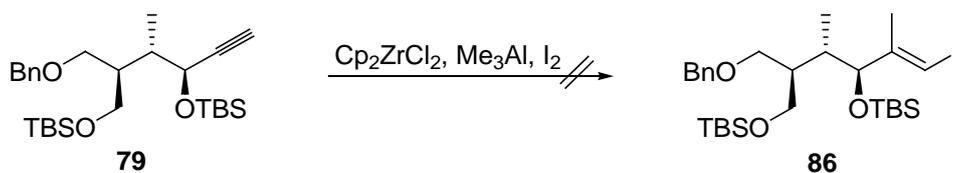
⁹⁸ (a) Van Horn, D. E.; Negishi, E.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252–2254. (b) Negishi, E.-i.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254–2256.

⁹⁹ Wipf, P.; Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12853–12910.

¹⁰⁰ Lipshutz, B. H.; Butler, T.; Lower, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15396–15398.

Der Einsatz von mindestens äquimolaren Mengen Cp_2ZrCl_2 und Trimethylaluminium in Dichlormethan führten zu keiner Umsetzung des Startmaterials **83** (Tab. 10, Eintrag 1–3). Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur (30 °C) lieferten nach Aufarbeitung nur reiso- liertes Startmaterial **83** (Tab. 10, Eintrag 4). Ein Lösungsmittelwechsel zu 1,2-Dichlorethan führte ebenso zu keiner erfolgreichen Umsetzung des terminalen Alkins **83** (Tab. 10, Eintrag 5–8).

Neuere Forschungsergebnisse von Wipf *et al.* zeigen, dass die Reaktivität des $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{Me}_3\text{Al}$ -Systems durch die Zugabe von H_2O oder Methylaluminoxan (MAO)¹⁰¹ ge- steigert und dadurch eine schnellere Carboaluminierung bei tieferen Temperaturen (–78 °C) ermöglicht werden kann. Ein weiter Vorteil besteht in der Reduktion der benötigten Menge an Zirkoniumkatalysator bis auf 5 mol%.¹⁰² Doch auch der Zusatz von H_2O (2 Äquivalente) zum $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{Me}_3\text{Al}$ -System führte zu keiner Umsetzung des Startmaterials **83** (Tab. 10, Eintrag 9–10).



Eintrag	eq. Cp_2ZrCl_2	eq. Me_3Al	eq. Iod	Reaktionsbedingungen
1	1	2	1	CH_2Cl_2 , 0 °C zu Rt, 4 d
2	1	2	2.5	CH_2Cl_2 , 0 °C zu Rt, 2 d
3	2	6	10	CH_2Cl_2 , 0 °C zu Rt, 18 h
4	3	6	2.5	CH_2Cl_2 , 30 °C, 5 d
5	1	3	5	1,2-Dichlorethan, 0 °C zu Rt, 7 d
6	2	6	5	1,2-Dichlorethan, 0 °C zu Rt, 7 d
7	1	6	5	1,2-Dichlorethan, 0 °C zu Rt, 7 d
8	3	6	2.5	1,2-Dichlorethan, 60 °C, 5 d
9	2	6	10	CH_2Cl_2 , 2 eq H_2O , 0 °C zu Rt, 18 h
10	3	6	5	CH_2Cl_2 , 2 eq H_2O , 0 °C zu Rt, 5 d

Tab. 10 Versuche zum Aufbau des Vinylhalogenids **86** durch Zirkonium-katalysierte Carboaluminierung.

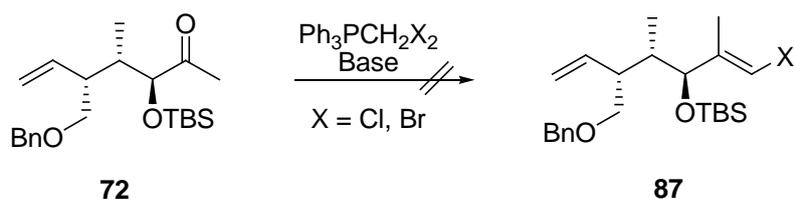
¹⁰¹ MAO entsteht bei der partiellen Hydrolyse von Trimethylaluminium. Es besteht aus einer Mischung von linearen und cyclischen Oligomeren, die exakte Struktur konnte aufgrund ihrer Komplexität allerdings noch nicht aufgeklärt werden.

¹⁰² (a) Wipf, P.; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1068–1071. (b) Rebe, S.; Wipf, P. *Chem. Commun.* **2001**, 299. (c) Wipf, P.; Nunes, R. L.; Rebe, S. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3478.

Desweiteren wurde versucht, ein (*E*)-konfiguriertes Vinylhalogenid **87** durch eine WITTIG-Reaktion mit dem α -Silyloxyketon **72** aufzubauen.

Es wurden Versuche mit den kommerziell erhältlichen Phosphonium-Salzen $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}]\text{Br}$ und $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Cl}]\text{Cl}$, verschiedenen Basen und Reaktionsbedingungen durchgeführt (Tab. 11).

Doch auch die Versuche zur Umsetzung von **72** in einer WITTIG-Reaktion schlugen fehl und Startmaterial wurde reisoliert.



Eintrag	$\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{X}_2$, X =	eq.	Base	eq. Base	Reaktionsbedingungen
1	Br	2.5	LDA	2	THF, Rt, 1 d
2	Br	2.5	KOt-Bu	2	THF, Rt, 1 d
3	Br	2.5	NaH/DMSO	4	DMSO, 80 °C, 3 d
4	Cl	2.5	LDA	2	THF, Rt, 1 d
5	Cl	5	KOtBu	10	THF, Rt, 1 d

Tab. 11 KOt-Bu = Kalium-*tert*-butylat, NaH = Natriumhydrid.

Die Versuche, ein (*E*)-konfiguriertes Vinylstannan **88** über eine Stannylcuprierung herzustellen, scheiterten ebenfalls (Abb. 66).

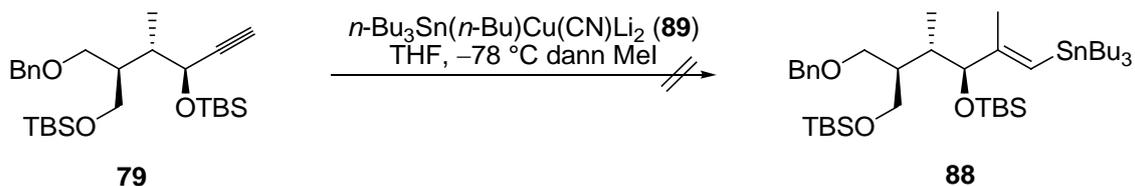


Abb. 71

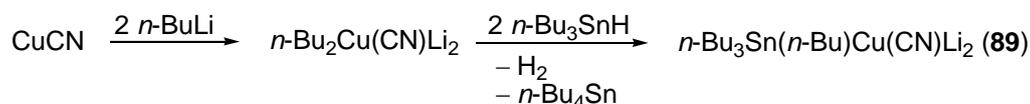
Kontrovers diskutiert wurde, ob ein Lithiumcyanocuprat $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ mit zwei carbanionischen Resten und einem Cyanidanion am Kupfer als stabile Spezies existiert oder nicht. Wie Lipshutz *et al.* berichteten, liefern diese sogenannten „Cuprate höherer Ordnung“ höhere

Ausbeuten als die entsprechenden *Gilman-Cuprate* R_2CuLi („Cuprate niederer Ordnung“).¹⁰³ Anhand von ^{13}C -, 6Li - und ^{15}N -NMR-Daten konnten Bertz *et al.* nachweisen, dass die von Lipshutz *et al.* angenommene Dreifachkoordination $[R_2Cu(CN)]^{2-}$ nicht existiert.¹⁰⁴ Nach vielen Jahren intensiver Forschung herrscht Einigkeit darüber, dass ein dreifach koordiniertes $[R_2Cu(CN)]^{2-}$ in Ether keine stabile Spezies ist.^{104,105,106}

Trotz dieses Ergebnisses hat sich das Lipshutz-Reagenz **89** für viele Synthesen als sehr erfolgreich erwiesen und sollte aufgrund dessen auf das von mir hergestellte Substrat **79** angewandt werden.¹⁰⁷

Das eingesetzte Stannylcuprierungs-Reagenz wurde auf zwei verschiedenen Wegen hergestellt. Die unter Methode A beschriebene Herstellung von **89** entspricht der in den Originalarbeiten von Lipshutz *et al.* beschriebenen Verfahrensweise.¹⁰⁸ Eine weitere Herstellungsmöglichkeit ist unter Methode B aufgezeigt.¹⁰⁹ Bei beiden Methoden zeichnet sich bei korrekter Durchführung die Lösung des Stannylcuprats in THF durch eine kanariengelbe Farbe aus (Abb. 72).

Methode A:



Methode B:

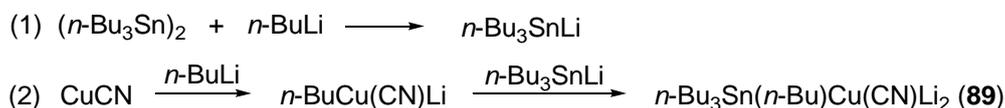


Abb. 72 Die Herstellung von $(n-Bu_3Sn)(n-Bu)Cu(CN)Li_2$ (**89**) in THF erfolgte über zwei Methoden.

¹⁰³ (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Floyd, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672–7674. (b) Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2305–2307. (c) Lipshutz, B. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 127–130. (d) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005–5038. (e) Lipshutz, B. H.; Siegmann, K.; Garcia, E.; Kayser, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276–9282.

¹⁰⁴ (a) Bertz, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4031–4032. (b) Bertz, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5470–5471. (c) Bertz, S. H.; Nilsson, K.; Davidsson, Ö.; Snyder, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 314–317.

¹⁰⁵ (a) Bertz, S. H.; Dabbagh, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1030–1032. (b) Bertz, S. H.; Miao, G.; Eriksson, M. *Chem. Commun.* **1996**, 815–816. (c) Mobley, T. A.; Muller, F.; Berger, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1333–1334.

¹⁰⁶ Schlußfolgernd existiert kein Cuprat höherer oder niederer Ordnung, obwohl diese Begriffe in der Literatur noch häufig zu finden sind.

¹⁰⁷ Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *111*, 79–81.

¹⁰⁸ Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065–2068.

¹⁰⁹ Singer, R. D.; Hutzinger, M. W.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4933–4938.

Zu dem *in situ* hergestellten Lipchutz-Reagenz **89** wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ das Alkin **79** und anschließend MeI zugegeben. Nach Aufarbeitung konnte nur Edukt **79** reisoliert werden (75% bzw. 45%, Tab. 12, Eintrag 1 bzw. 2) oder es kam zur Zersetzung der Ausgangsverbindung **79** (Tab. 12, Eintrag 3).

Eintrag	Methode	eq. CuCN	eq. <i>n</i> -BuLi	eq. <i>n</i> -Bu ₃ SnH	eq. <i>n</i> -Bu ₃ SnLi	eq. MeI
1	A	1.2	2.4	2.4	–	5
2	B	1.5	1.5	–	1.5	5
3	B	2.4	2.4	–	2.5	5

Tab. 12 Alkin **79** wurde mit dem *in situ* hergestellten Stannylcuprat **89** und MeI versetzt.

Im Jahr 1986 veröffentlichten Takai und Utimoto eine weitere milde Variante zur Generierung von (*E*)-Vinylhalogeniden aus den entsprechenden Aldehyden.¹¹⁰ Der genaue Mechanismus der TAKAI–UTIMOTO-Reaktion ist meinem Wissen nach nicht bekannt.

Es wird angenommen, dass die Reaktion zunächst über ein geminales Dichrom-Intermediat **90** verläuft und dieses den Aldehyd nucleophil angreift. Die dabei intermediär gebildete β -oxychrom-substituierte Organometallverbindung **91** kann anschließend in einer antiperiplanaren β -Eliminierung zu dem (*E*)-konfigurierten Vinylhalogenid **92** reagieren (Abb. 73).¹¹¹

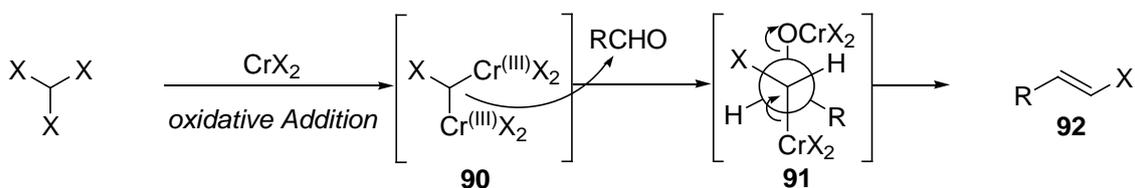


Abb. 73 Möglicher Mechanismus der TAKAI–UTIMOTO-Reaktion; X = Cl, Br, I.

Das dafür benötigte wasserfreie CrCl₂ konnte *in situ* durch Reduktion von CrCl₃¹¹² mit Zink hergestellt werden.¹¹³ Eine resultierende charakteristisch grüne Suspension zeigte das Vorhandensein von wasserfreiem CrCl₂ an. Anschließend wurde diese mit dem Haloform CHX₃

¹¹⁰ (a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410. (b) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951–953.

¹¹¹ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier **2005**, 452–453.

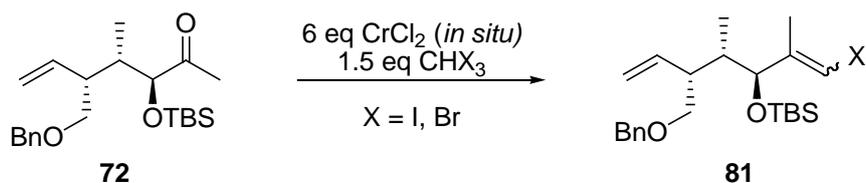
¹¹² Wasserfreies CrCl₂ wurde durch Erhitzen von Chrom(III)-Chlorhexahydrat am Feinvakuum ($5 \cdot 10^{-2}$ mbar) erzeugt. Die violette Farbe ist charakteristisch für CrCl₃.

¹¹³ Augé, J.; Boucard, V.; Gil, R.; Lubin-Germain, N.; Picard, J.; Uziel, J. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3733–3739.

(X = Cl, Br, I) und der Carbonylkomponente versetzt. Dabei ist zu beachten, dass die Reaktivität des Haloforms in der Reihenfolge I > Br > Cl abnimmt, allerdings in umgekehrter Reihenfolge die (*E/Z*)-Selektivität steigt.¹¹⁰

Für gewöhnlich werden in einer TAKAI–UTIMOTO-Reaktion Aldehyde zu den korrespondierenden Vinylhalogeniden umgesetzt und auch mit einer zusätzlichen Ketonfunktionalität im Molekül erfolgt die Umsetzung weitestgehend chemoselektiv.¹¹⁰ Doch schon in ihren Originalarbeiten konnten Takai *et al.* zeigen, dass prinzipiell auch die weniger reaktiven Ketone in TAKAI–UTIMOTO-Reaktionen umgesetzt werden können.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde versucht, Keton **72** (*E*)-selektiv zu dem korrespondierenden Vinylhalogenid **81** umzusetzen. Gemäß der Reaktivitätsreihenfolge der entsprechenden Haloforme konnte kein Umsatz im Fall von X = Br beobachtet werden (Tab. 13, Eintrag 1). Dagegen konnte mit Iodoform ein Umsatz von 35% zu dem entsprechenden (*E/Z*)-Isomer von **81** erzielt werden (Tab. 13, Eintrag 2).



Eintrag	X =	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	<i>E/Z</i>
1	Br	THF, 35 °C, 1 d	–	–
2	I	THF, Rt, 5 d	35%	65/35

Tab. 13 Aufbau des Vinylhalogenids **81** durch TAKAI–UTIMOTO-Reaktion.

Eine Verbesserung der Ausbeute und (*E/Z*)-Selektivität konnte auch durch Variation der Reaktionsbedingungen (Äquivalente Iodoform, Temperatur, Reaktionsdauer) nicht realisiert werden.

4.4.7 Synthese des Vinylstannans 9a

4.4.7.1 Syntheseübersicht

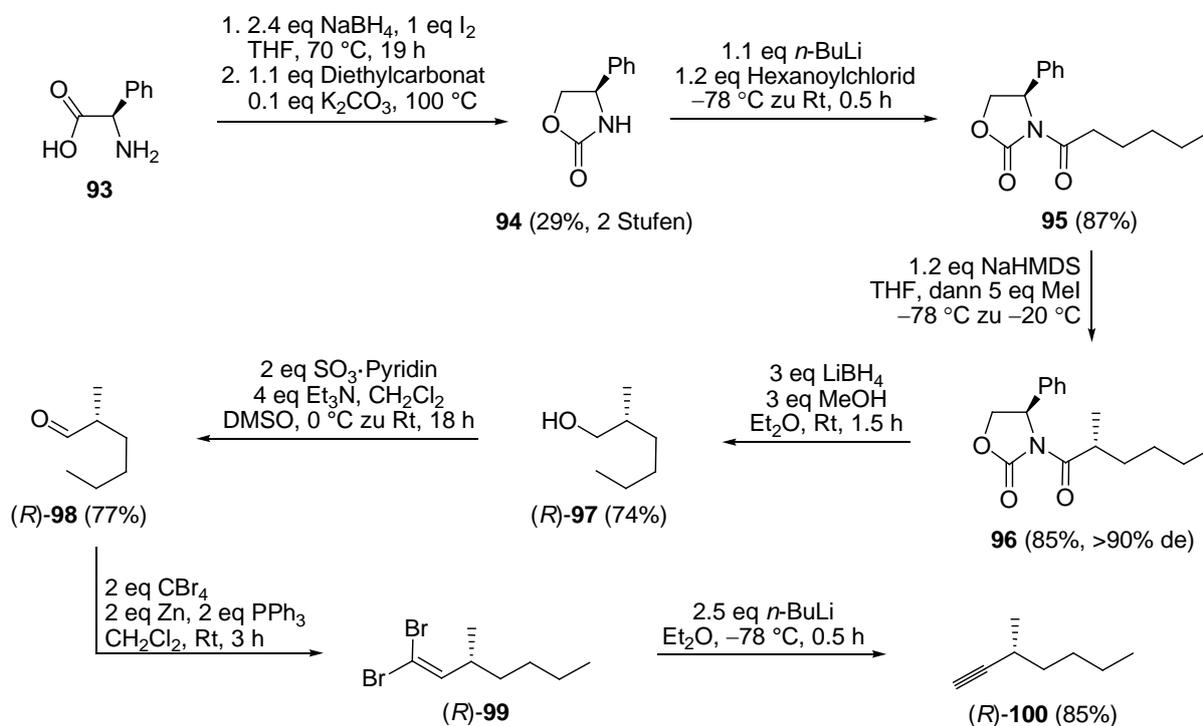


Abb. 74 Syntheseübersicht des C14–C20-Fragments von **1c**.

4.4.7.2 Eigene Ergebnisse

Die Synthese des Evans-Auxiliars **94** erfolgte ausgehend von (*R*)-Phenylglycin (**93**) durch Reduktion mit NaBH₄ und Iod im 20 g-Maßstab und anschließender Cyclisierung zu **94** in einer Suspension aus Diethylcarbonat und K₂CO₃.¹¹⁴

Die chirale Komponente wurde aus dem entsprechenden Oxazolidinon **94** und Hexanoylchlorid hergestellt.¹¹⁵ Anschließend erfolgte der wichtigste Schlüsselschritt dieser Synthesesequenz, die diastereoselektive EVANS-Alkylierung (>90% de) zu **96** mit einer Ausbeute von 85%.¹¹⁶

¹¹⁴ (a) Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964–5965. (b) McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.

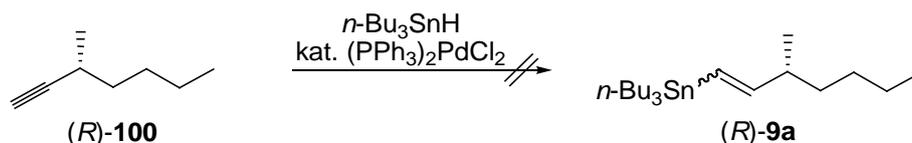
¹¹⁵ Feroci, M.; Orsini, M.; Palombi, L.; Sotgiu, G.; Colapietro, M.; Inesi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 487–494.

¹¹⁶ Alternativ kann die Synthese auch durch diastereoselektive Alkylierung von Pseudoephedrinamiden erfolgen, siehe Kapitel 4.5.3

Nach Abspaltung des Auxiliars **94** konnte der Alkohol (*R*)-**97** in guten Ausbeuten (74%) erhalten werden, während 79% von **94** zurückisoliert werden konnten.¹¹⁷ Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Synthese der entsprechenden Mosher-Ester (Abb. 86).¹¹⁸

Durch SWERN-Oxidation¹¹⁹, COREY-FUCHS-Reaktion⁴⁰ und FRITSCH-BUTTENBERG-WIECHELL-Umlagerung¹²⁰ konnte das enantiomerenreine Alkin (*R*)-**100** in einer dreistufigen Reaktionssequenz erhalten werden.

Eine genaue Bestimmung der Ausbeute der FRITSCH-BUTTENBERG-WIECHELL-Umlagerung war nicht möglich, da die erhaltenen Fraktionen auch nach mehrmaligem Destillieren organische Lösungsmittel enthielten (Abb. 74). Anschließend erfolgten Versuche zur Palladium-katalysierten Hydrostannylierung. Weder eine Erhöhung der Äquivalente an $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, noch eine Verdopplung der Äquivalente an *n*- Bu_3SnH lieferten das gewünschte Vinylstannan **9a** (Tab. 14).



Eintrag	eq. <i>n</i> - Bu_3SnH	mol% $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$	Reaktionsbedingungen
1	1.05	0.25	THF, Rt, 2 h
2	2	10	THF, Rt, 2 h

Tab. 14 Aufbau des Ostfragmentes C14–C20 durch Palladium-katalysierte Hydrostannylierung.

Dagegen lieferte ein TAKAI-UTIMOTO-Reaktion von Aldehyd (*R*)-**98** mit wasserfreiem, *in situ*-hergestelltem CrCl_2 ¹¹³ und Bromoform das Vinylbromid (*R*)-**101** mit einer Ausbeute von 10% und einer (*E/Z*)-Selektivität von 90/10.¹¹⁰ Eine Verbesserung der Ausbeute und (*E/Z*)-Selektivität konnte auch durch Variation der Reaktionsbedingungen (Äquivalente Bromoform, Temperatur, Reaktionsdauer) nicht realisiert werden (Abb. 75).

¹¹⁷ Goldstein, S. W.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1179–1190.

¹¹⁸ Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.

¹¹⁹ Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957–962.

¹²⁰ (a) Knorr, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3795–3850. (b) Fritsch, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 319–324. (c) Buttenberg, W. P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 327–331. (d) Wiechell, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 332–336.

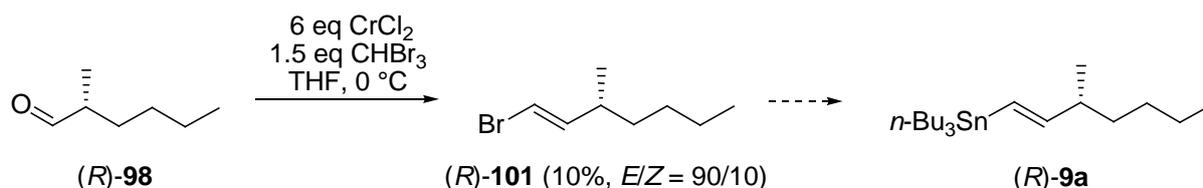


Abb. 75 Eine TAKAI–UTIMOTO-Olefinierung von Aldehyd **(R)-98** lieferte das entsprechende Vinylbromid **(R)-101** nur mit schlechten Ausbeuten.

Aufgrund von zu wenig vorhandenem Startmaterial und der mangelnden (E/Z)-Selektivität von **(R)-101** wurden keine Versuche zum Halogen-Metall-Austausch [-Br gegen $-\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$] zu **(R)-9a** unternommen.

4.4.8 Zusammenfassung und Fazit

Entsprechend des Synthesepfades (Abb. 15) sollte der Aufbau der C6/C7-Bindung durch eine Kreuzkupplung erfolgen. Die Versuche, ein entsprechendes Alkin **79** durch eine Zirkonium-katalysierte Carboaluminierung oder Stannylcuprierung in das korrespondierende Vinyljodid **86** bzw. Vinylstannan **88** zu überführen, scheiterten (Tab. 10 bzw. Abb. 71). Auch die untersuchte WITTIG-Reaktion des α -Silyoxyketons **72** zum Vinylhalogenid **87**, gelang nicht (Tab. 11).

Einzig eine TAKAI–UTIMOTO-Reaktion von **72** lieferte das Vinyljodid **81** mit 35% Ausbeute und einer (E/Z)-Selektivität von 65/35 (Tab. 13). Ausgehend vom α -Hydroxyester **59** konnte das für die Kreuzkupplung benötigte Vinyljodid **81** in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 17% synthetisiert werden.

Die Synthese des enantiomerenreinen Alkohols **(R)-97** erfolgte ausgehend von **(R)-Phenylglycin (93)** in einer fünfstufigen Reaktionssequenz mit einer Gesamtausbeute von 16%. Eine SWERN-Oxidation, COREY–FUCHS-Reaktion mit anschließender FRITSCH–BUTTENBERG–WIECHELL-Umlagerung lieferten Alkin **(R)-100**, mit welchem Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Hydrostannylierung unternommen wurden. Doch auch bei Variation der Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Vinylstannan **9a** nicht erhalten werden.

Dagegen lieferte eine TAKAI–UTIMOTO-Reaktion das Vinylbromid **(R)-101** in geringer Ausbeute (10%) und einer (E/Z)-Selektivität von 90/10. Untersuchungen zum Halogen-Metall-Austausch (-Br gegen $-\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$) wurden aufgrund von zu wenig verfügbarem Startmaterial **(R)-101** nicht durchgeführt.

4.5 Aufbau der C14/C15-Bindung durch JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung

4.5.1 Die JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung

4.5.1.1 Syntheseübersicht

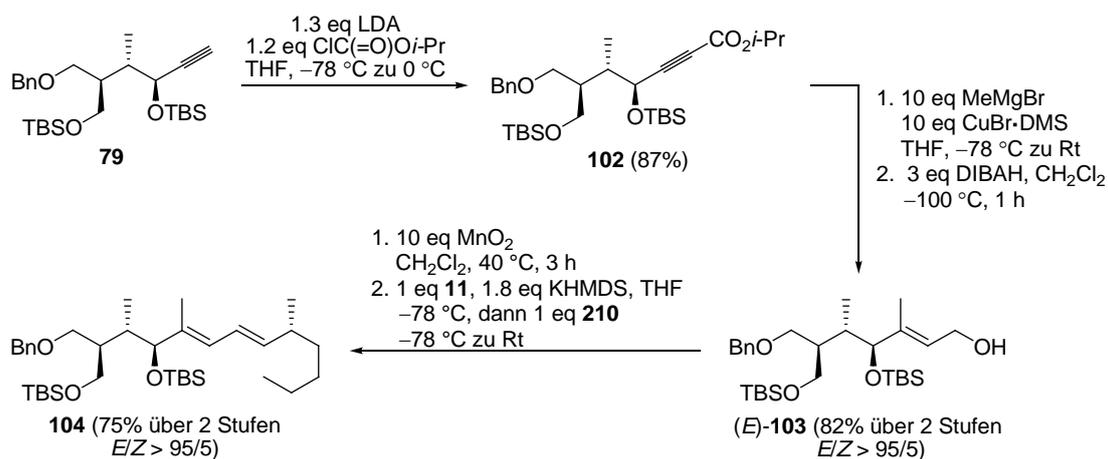


Abb. 76 Syntheseübersicht JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung.

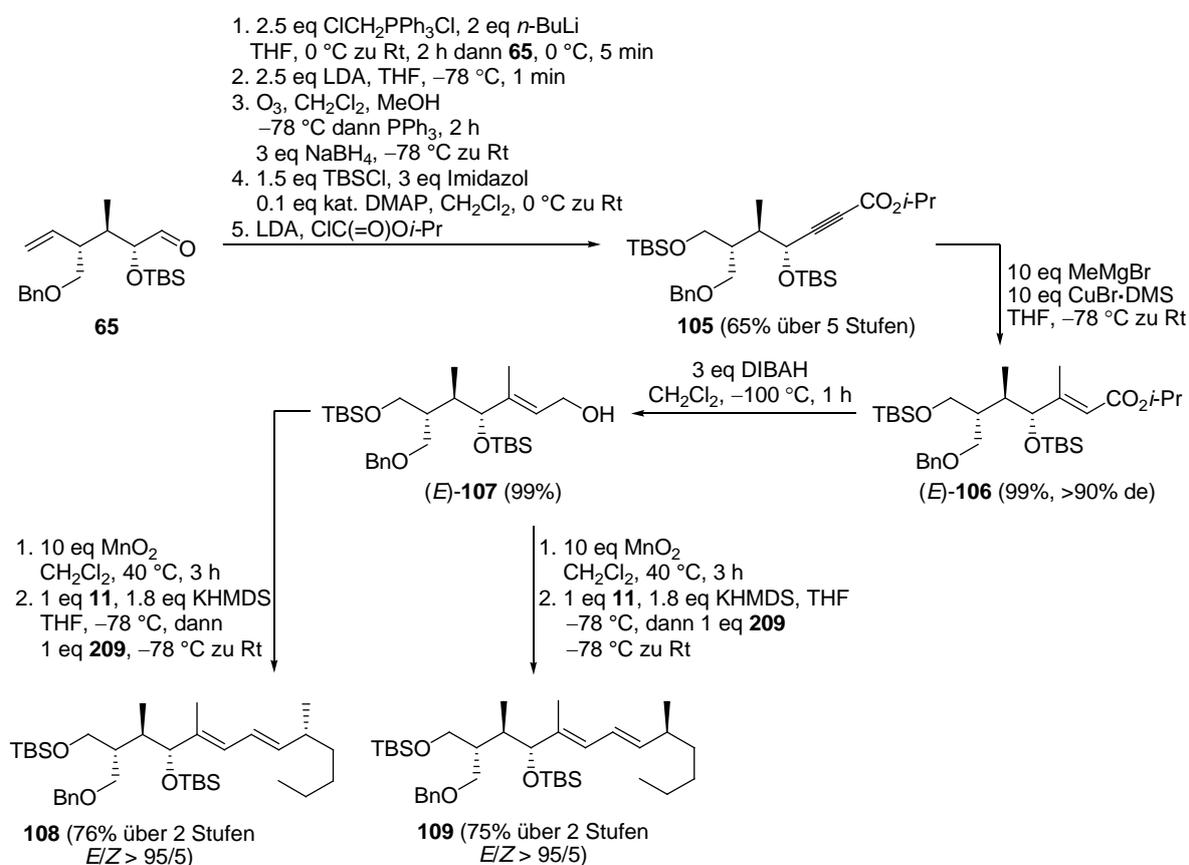


Abb. 77 Syntheseübersicht JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung.

4.5.1.2 Synthese der α,β -ungesättigten Aldehyde 209–210

Der Aldehyd **65** wurde analog zu dem bereits vorgestellten Syntheseweg (Abb. 66) in einer WITTIG-Reaktion mit dem Phosphonium-Salz $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Cl}]\text{Cl}$ in das korrespondierende Vinylchlorid überführt,⁹² welches anschließend in einer Eliminierungs-Reaktion zum terminalen Alkin **211** umgesetzt wurde. Die Spaltung der terminalen Doppelbindung von **211** erfolgte durch Ozonolyse⁹⁷ und Reduktion mit Natriumborhydrid mit einer Ausbeute von 80%. Unter den in Abb. 77 angegebenen Bedingungen erfolgte die Silylschätzung mit quantitativen Ausbeuten.

Die Generierung der Inoate **102** und **105** konnte durch Deprotonierung der Alkinfunktionalität und anschließendem nucleophilen Angriff auf Chlorameisensäure-*iso*-propylester erfolgen (Abb. 77).¹²¹

Diastereoselektive Carbocuprierung

Organokupferverbindungen sind in der Organischen Chemie wichtige Synthesewerkzeuge für die diastereoselektive Carbocuprierung von Acetylenen.¹²² Den Grundstein der Organokupferchemie legten Kharasch und Tawney, die 1941 die 1,4-Addition eines GRIGNARD-Reagenzes an ein α,β -ungesättigtes Keton in Gegenwart von CuCl beschrieben.¹²³

Im Jahre 1952 berichteten Gilman *et al.*, dass die Zugabe von einem Äquivalent MeLi zu einer Suspension von CuI in Ether zur Bildung eines gelben Niederschlags führt, der dann bei Zusatz eines weiteren Äquivalents eine farblose Lösung liefert.¹²⁴

Die Natur der reaktiven Spezies in Lösung und ihre Reaktivität sind bis heute nicht vollständig geklärt. Weitestgehend akzeptiert ist die Formulierung eines achtgliedrigen Dimers $(\text{R}_2\text{CuLi})_2$ **110** als „Ruhezustand“ des Organocuprats **111** (Abb. 78).¹²⁵

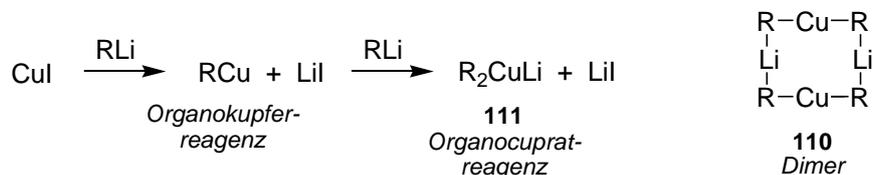


Abb. 78 Herstellung von Organokupferreagenzien.

¹²¹ Die Verwendung von *n*-BuLi zur Deprotonierung der Alkinfunktionalität lieferte zusätzlich nicht-identifizierte Nebenprodukte, die Ausbeute an **102** betrug bei Verwendung von *n*-BuLi 63% über 2 Stufen.

¹²² Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135.

¹²³ (a) Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308–2316. (b) Munch-Peterson, J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 170–176.

¹²⁴ Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630–1634.

¹²⁵ Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902–3924.

Diese Organocuprat(I)-Komplexe R_2CuLi **111** sind in der Lage, harte anionische Nucleophile wie Alkyl-, Vinyl- und Arylanionen auf elektrophile Kohlenstoffzentren zu übertragen.

Die Carbocuprierung mit $Me_2CuLi \cdot LiI$ verlief mit sehr guter (*Z*)-Selektivität und bot einen verlässlichen Zugang zu dem α,β -ungesättigten Ester (*Z*)-**112**. (Abb. 79 und Tab. 15, Eintrag 1).

Durch Variation der Reaktionsbedingungen wurde anfangs versucht, die Diastereoselektivität der Reaktion zugunsten des (*E*)-Isomers von **112** zu verschieben.

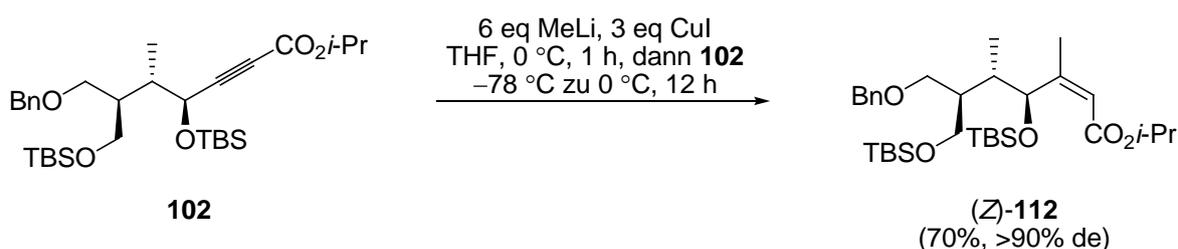


Abb. 79 Die Carbocuprierung mit $Me_2CuLi \cdot LiI$ lieferte mit guter Ausbeute und Diastereoselektivität den (*Z*)-konfigurierten α,β -ungesättigten Ester (*Z*)-**112**.

Bei der nucleophilen Addition von Me_2CuLi -Reagentien an die π -Bindung von Elektronenmangel-Alkinen wurden Komplexe vom DEWAR–CHATT–DUNCANSON-Typ¹²⁶ **113** durch NMR-Spektroskopie identifiziert.¹²⁷

Nach Krause *et al.* verläuft die Carbocuprierung über ein Vinylkupfer-Intermediat (*Z*)-**114**, welches wahrscheinlich in einem Gleichgewicht mit dem Allenolat **115** und dem Vinylkupfer-Intermediat (*E*)-**114** liegt.

Die Lage des Gleichgewichtes ist dabei vom Edukt, der Temperatur, dem Lösungsmittel, der Organokupferverbindung, Additiven und Lithiumsalzen abhängig. Durch Variation der Reaktionsbedingungen kann die Lage des Gleichgewichtes verschoben und somit Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion genommen werden.¹²⁸

Die Carbocuprierung von Inoaten mit Cupraten vom Typ $Me_2CuLi \cdot LiI$ (sogenannte *Gilman-Cuprate*) verläuft in der Regel mit hoher (*Z*)-Selektivität und liefert den α,β -ungesättigten Ester (*Z*)-**117** (Abb. 80).¹²⁵

¹²⁶ (a) Dewar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C79. (b) Chatt, J.; Duncanson, L. A.; Venanzi, L. M. *J. Chem. Soc.* **1955**, 4456–4460.

¹²⁷ Nilsson, K.; Ullenius, C.; Krause, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4194–4195.

¹²⁸ Nilsson, K.; Anderson, T.; Ullenius, C.; Gerold, A.; Krause, N. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2051–2058.

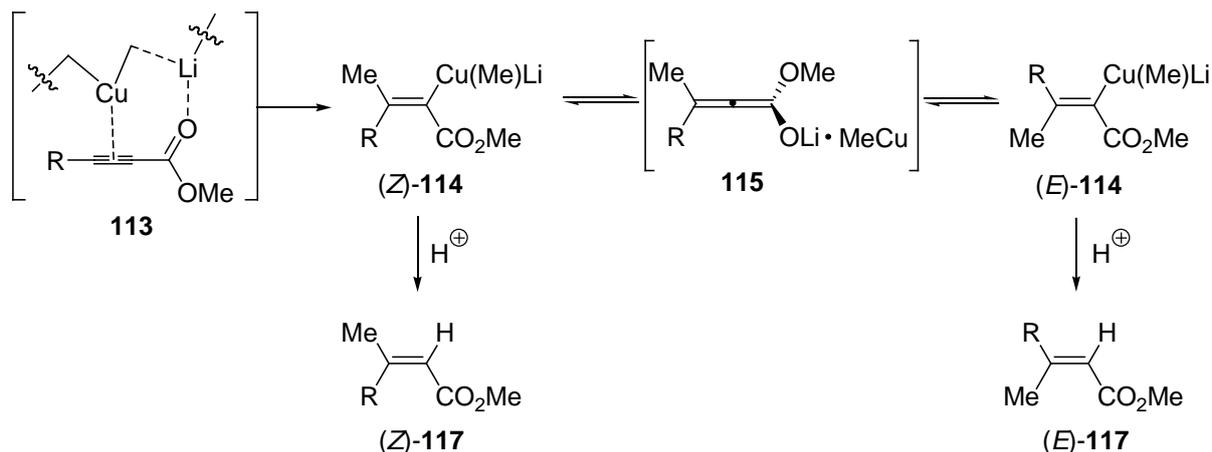
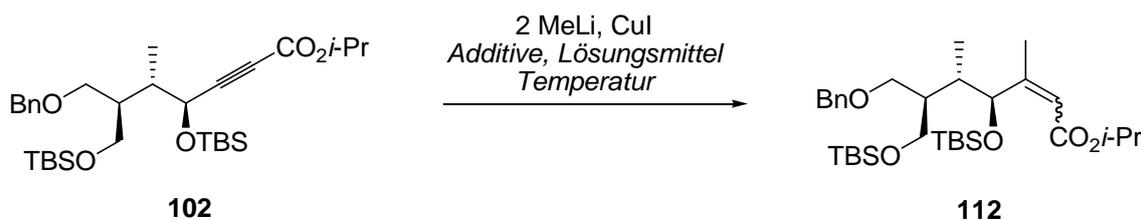


Abb. 80 Die Carbocuprierung von Inoaten mit Cupraten vom Typ $\text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiI}$ verläuft in der Regel mit hoher (Z)-Selektivität; die Lage des Gleichgewichtes kann u.a. durch Variation der Reaktionsbedingungen oder Additive beeinflusst werden; Mechanismus nach Krause *et al.*

Unter den Standardbedingungen einer GILMAN-Cuprierung (Tab. 15, Eintrag 1–2) konnte (Z)-**112** als einziges Diastereomer erhalten werden.

Das Verhältnis der (E,Z)-Selektivität von **112** veränderte sich aber schon beim langsamen Auftauen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur zugunsten des (E)-Isomers (E)-**112** (Tab. 15, Eintrag 4). Wurde zusätzlich ein Additiv wie z.B. Lithiumbromid zur Reaktionsmischung gegeben, entstand auch beim langsamen Auftauen auf Raumtemperatur bevorzugt (Z)-**112** (Tab. 15, Eintrag 3).¹²⁹

¹²⁹ Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu der Vermutung von Krause *et al.*, dass die Isomerisierung zu (E)-**117** umso begünstigter ist, je besser das Allenolat **115** stabilisiert ist (z.B. durch Lithiumsalze).



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	E/Z
1	6 eq MeLi, 3 eq CuI, THF, 0 °C, 1 h dann 102 , -78 °C, 2 h, 0 °C, 0.5 h	85%	<5/95
2	6 eq MeLi, 3 eq CuI, Et ₂ O, 0 °C, 1 h dann 102 , -78 °C, 2 h, 0 °C, 0.5 h	74%	<5/95
3	6 eq MeLi·LiBr, 3 eq CuI, THF, 0 °C, 1 h dann 102 , -78 °C zu Rt	99%	19/81
4	6 eq MeLi, 3 eq CuI, THF, 0 °C, 1 h dann 102 , -78 °C zu Rt	66%	84/16

Tab. 15

Die Verwendung von $\text{RCu}\cdot\text{MgBr}_2$ konnte bereits erfolgreich beim Aufbau eines (*E*)-konfigurierten α,β -ungesättigten Esters **118** in der Totalsynthese von (-)-Stemospironin angewendet werden. Wie Williams *et al.* berichteten, konnte **118** als einziges Diastereomer erhalten werden (Abb. 81).¹³⁰

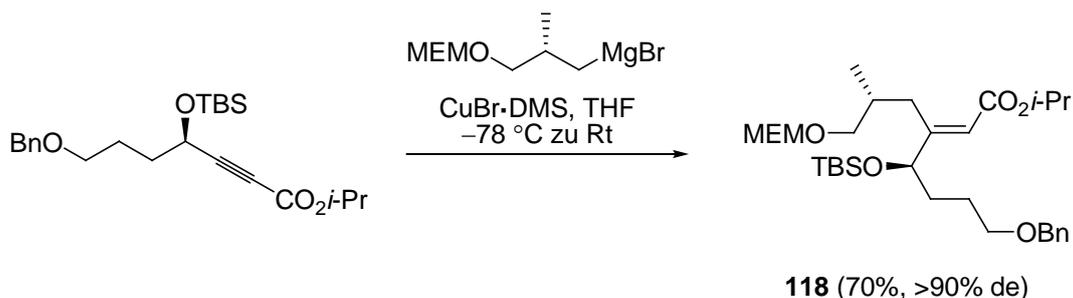


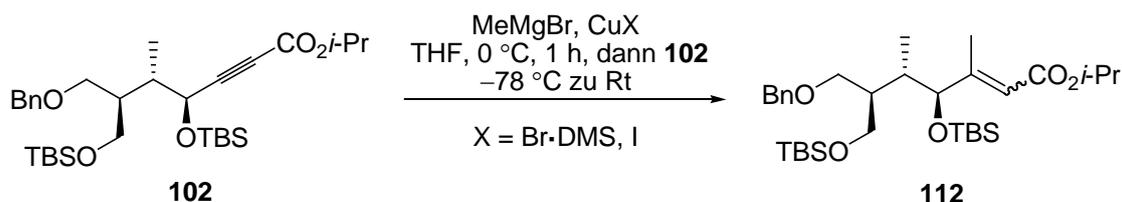
Abb. 81 Synthese des (*E*)-konfigurierten α,β -ungesättigten Ester **118** in der Totalsynthese von (-)-Stemospironin.

Dieses Ergebnis sollte auf die Synthese von (*E*)-**112** übertragen werden. Bei der Verwendung von 3 eq MeMgBr und 4 eq $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$ -Komplex (**253**) konnte allerdings kein vollständiger Umsatz erreicht werden und auch die Diastereoselektivität der Reaktion konnte mit

¹³⁰ Williams, D. R.; Fromhold, M. G.; Earley, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721–2724.

$E/Z = 84/16$ im Vergleich zu $\text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiI}$ (Tab. 15, Eintrag 4) nicht verbessert werden (Tab. 16, Eintrag 1). Dagegen konnte beim Einsatz von jeweils 10 eq MeMgBr und $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$ -Komplex¹³¹ (**253**) vollständiger Umsatz bei einer Diastereoselektivität von $>90\%$ zugunsten von (E)-**112** erreicht werden (Tab. 16, Eintrag 2).

Eine Umsetzung unter ähnlichen Reaktionsbedingungen bei Verwendung von 4 eq MeMgBr und 3 eq CuI lieferte bei unvollständigem Umsatz die beiden Diastereomere fast als 1/1-Gemisch (Tab. 16, Eintrag 3).



Eintrag	Durchführung und Reaktionsbedingungen	Ausbeute	E/Z
1	3 eq MeMgBr , 4 eq $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$ (253)	64% ^{a)}	74/16
2	10 eq MeMgBr , 10 eq $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$ (253)	84%	$>95/5$
3	4 eq MeMgBr , 3 eq CuI	54% ^{b)}	48/52

Tab. 16 a) 26% Edukt reisoliert b) 46% Edukt reisoliert.

Die Reduktion der α,β -ungesättigten Ester (E)-**112**, (E)-**106** und (Z)-**112** erfolgte mit DIBALH in fast quantitativen Ausbeuten (98%, 99% und 87%) bei einer Reaktionstemperatur von $-100\text{ }^\circ\text{C}$.¹³²

Anschließende Oxidation der Allylalkohole (E)-**103**, (E)-**107** und (Z)-**103** in einer Suspension von Mangandioxid in CH_2Cl_2 bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ lieferte die α,β -ungesättigten Aldehyde (E)-**210**, (E)-**209** und (Z)-**210**, die ohne weitere Aufreinigung in einer JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung zu den Olefinen **108–109**, **104** und **119** umgesetzt werden konnten.

¹³¹ Der $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$ -Komplex (**254**) wurde in einer Stufe aus CuBr und DMS hergestellt, siehe Experimenteller Teil.

¹³² Bei einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ konnten nicht-identifizierte Nebenprodukte bei der Dünnschichtchromatographie detektiert werden.

4.5.1.3 Die JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung

Für die JULIA–KOCIENSKI-Olefinierungen wurde standardmäßig KHMDS als Base verwendet, wobei die Reaktionsmischung nach erfolgter Zugabe der Edukte von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur aufgetaut wurde.

Beim Einsatz der (*E*)-konfigurierten α,β -ungesättigten Aldehyde (*E*)-**210** und (*E*)-**209**, konnten die Olefine **104** und **108–109** mit sehr guten Diastereomerenüberschüssen bei Ausbeuten von etwa 75% erhalten werden (Abb. 82 und Abb. 83).

Einzig der Einsatz von (*Z*)-**210** lieferte eine mäßige Ausbeute an (*Z,E*)-konfiguriertem Olefin **119** von 44% bei einer Diastereoselektivität von $E/Z = 93/7$ (Abb. 82, links).

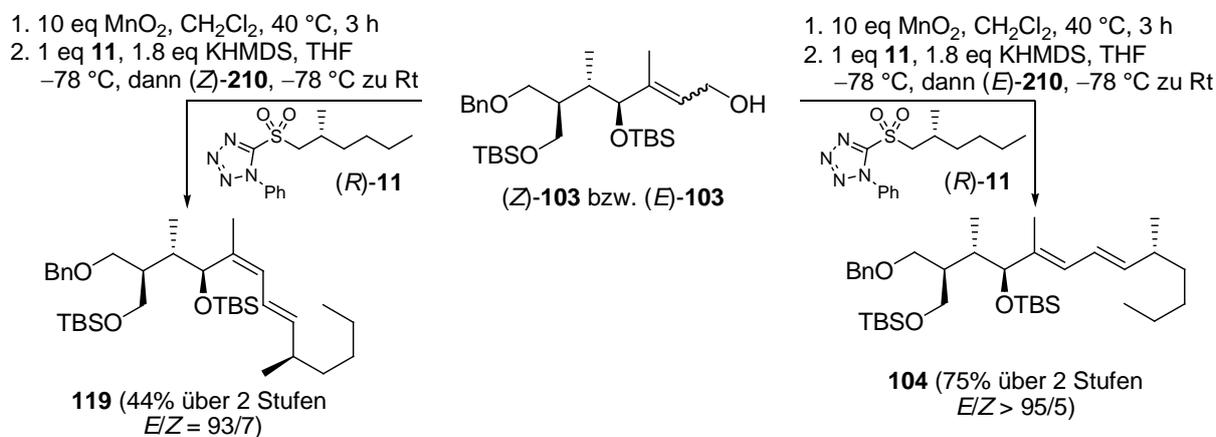


Abb. 82 JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung von (*Z*)-**210** und (*E*)-**210**.

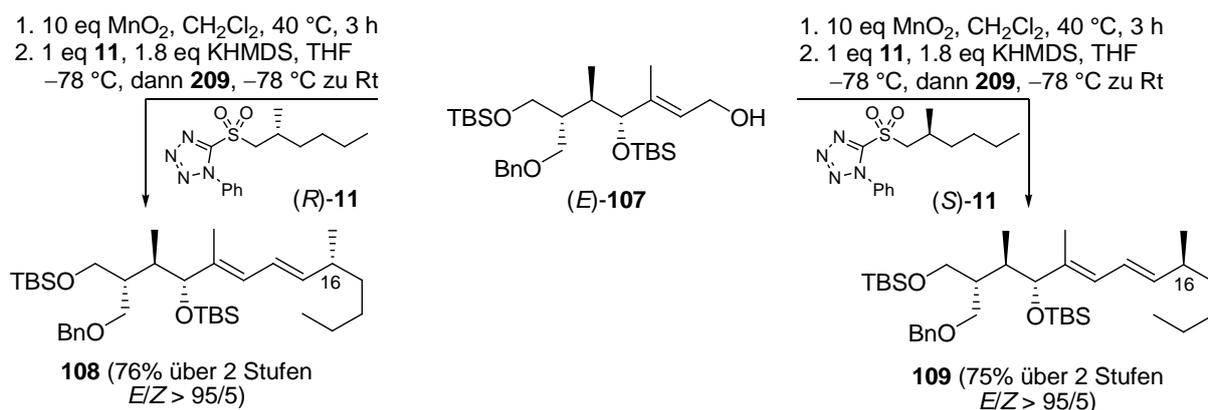


Abb. 83 Der Aufbau des Chiralitätszentrums an C16 erfolgte je nach Verwendung der Sulfone (*R*)-**11** und (*S*)-**11**.

4.5.2 Synthese der Sulfone (*R*)- und (*S*)-11

Die Synthese der Sulfone (*R*)-11 und (*S*)-11 erfolgte durch MITSUNOBU-Reaktion¹³³ und anschließender Oxidation von 120 mit katalytischen Mengen Ammoniummolybdat in H₂O/H₂O₂ (Abb. 84 und Abb. 85).¹³⁴

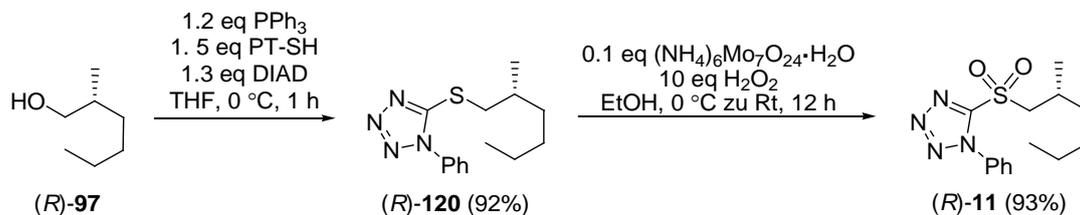


Abb. 84 Synthese des C15–C20-Fragmentes (Ostfragment) (*R*)-11.

Die Synthese des chiralen Alkohols (*R*)-11 wurde bereits in Kapitel 4.4.7 beschrieben (Abb. 74). Die Herstellung des enantiomeren Alkohols (*S*)-11¹³⁵ erfolgte in vergleichbaren Reaktionsschritten, bestehend aus Cyclisierung von (*S*)-Valinol (116),¹³⁶ Acylierung von 122 mit Hexanoylchlorid,¹³⁷ diastereoselektiver Alkylierung und Reduktion von 124 mit Lithiumborhydrid/Methanol (Abb. 85).¹¹⁷

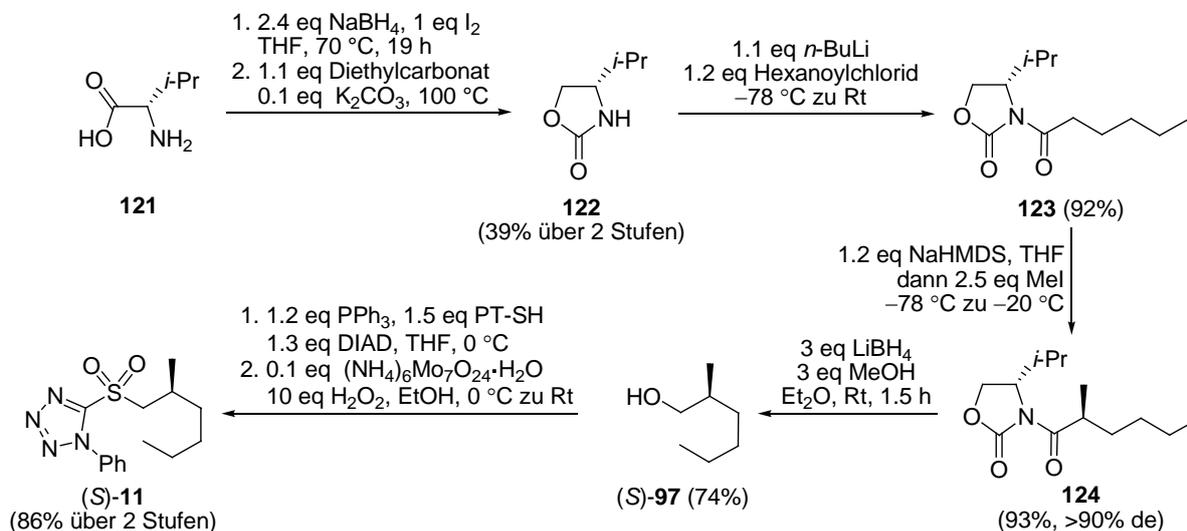


Abb. 85 Synthese des Ostfragments (*S*)-11 nach der EVANS-Methode.

¹³³ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.

¹³⁴ Schultz, H. S.; Freyermuth, H. B.; Buc, S. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1140–1142.

¹³⁵ Fuganti, C.; Grasselli, P.; Servi, S.; Zirotti, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4269–4272.

¹³⁶ (a) Newman, M. S.; Kutner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4199–4204. (b) Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489–2498.

¹³⁷ Ager, D. J.; Babler, S.; Froen, D. E.; Laneman, S. A.; Pantaleone, D. P.; Prakash, I.; Zhi, B. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 369–378.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der beiden chiralen Alkohole (*S*)-**11** und (*R*)-**11** erfolgte durch eine Steglich-Veresterung mit (*R*)-MTPA.¹³⁸

Von den so erhaltenen Estern **125** und **126** konnte durch NMR-Spektroskopie das Diastereomerenverhältnis bestimmt werden, welches wiederum Rückschlüsse auf den Enantiomerenüberschuss der Alkohole (*S*)-**11** und (*R*)-**11** zulässt.

Wie in Abb. 86 zu erkennen ist, beträgt das Diastereomerenverhältnis von **125** und **126** jeweils $dr > 95/5$. Der Enantiomerenüberschuss der Reaktion konnte somit für beide Alkohole (*S*)-**11** und (*R*)-**11** als $ee > 90\%$ angegeben werden.

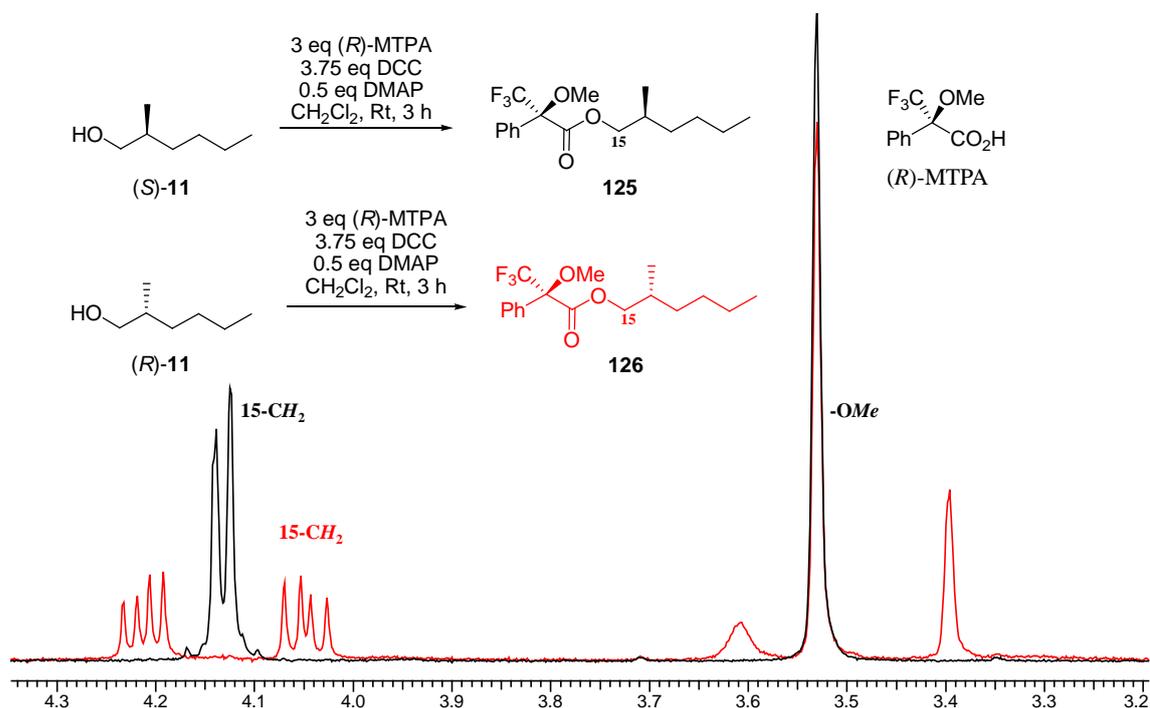


Abb. 86 Bestimmung der Enantioselektivität der synthetisierten Alkohole (*S*)-**11** und (*R*)-**11** mit der Mosher-Ester Methode: Es wurden die beiden literaturbekannten Ester **125** und **126** hergestellt und das Diastereomerenverhältnis bestimmt. Die abgebildeten NMR-Spektren sind Rohspektren (400 MHz).

¹³⁸ Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.

4.5.3 Untersuchungen zum Aufbau des Ostfragmentes C15–C20 durch diastereoselektive Alkylierung von Pseudoephedrinamiden

4.5.3.1 Syntheseübersicht

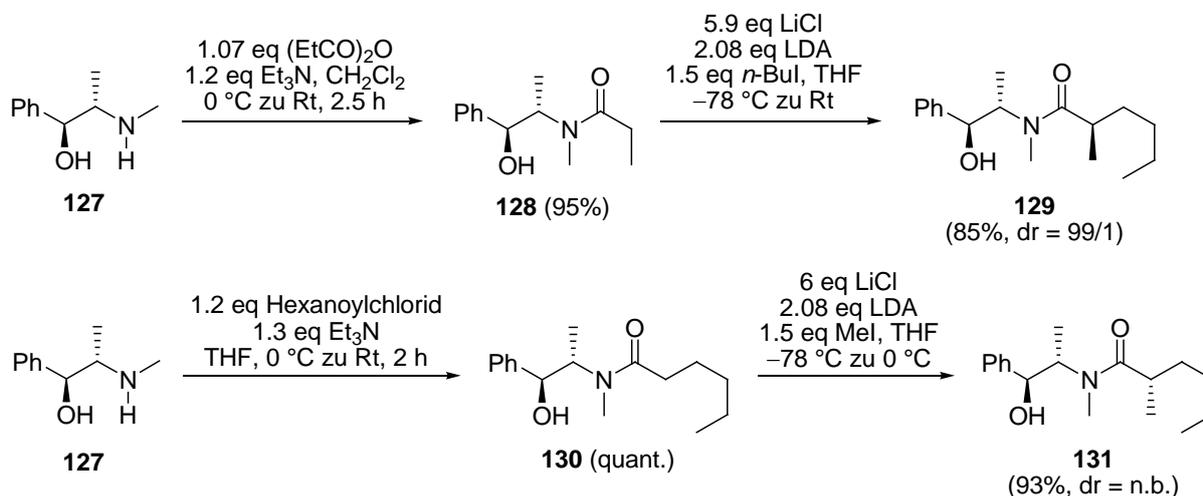


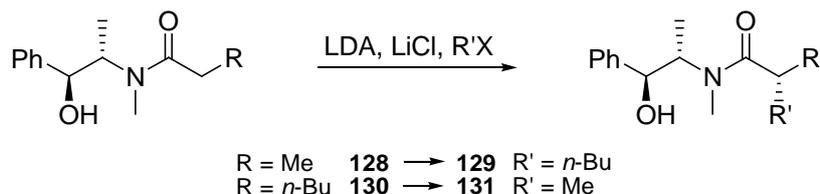
Abb. 87

4.5.3.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Pseudoephedrine sind neben den von Evans *et al.* etablierten Oxazolidinon-basierten chiralen Auxiliaren wichtige Synthesewerkzeuge für asymmetrische Alkylierungsreaktionen. Für das Ostfragment C15–C20 (*R*)- bzw. (*S*)-**11** sollte die Darstellung ausgehend von Pseudoephedrinamiden als alternative Synthesemöglichkeit etabliert werden.

Die dafür benötigten Carbonsäureamide **128** und **88** sind leicht aus (+)-(*S,S*)- bzw. (–)-(*R,R*)-Pseudoephedrin **127** zugänglich und können mit einer Reihe von Alkylhalogeniden $\text{R}'\text{X}$ diastereoselektiv alkyliert werden. Die Produkte sind meistens kristallin und können durch Umkristallisieren auf >90% de angereichert werden (Tab. 17).¹³⁹

¹³⁹ (a) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361–9362. (b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinsty, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.



Eintrag	R	R'X	T	de (%)	Ausbeute
1	Me	<i>n</i> -BuI	0 °C	≥99	80%
2	<i>n</i> -Bu	MeI	0 °C	94	94%
3	<i>n</i> -Bu	MeI	-78 °C	96	89%

Tab. 17 Asymmetrische Alkylierung von Pseudoephedrinamiden **128** und **130** nach Myers *et al.*; die Diastereoselektivität von **131** ist bei -78 °C etwas höher als bei 0 °C, während weniger reaktive Alkylhalogenide wie z.B. *n*-Butyliodid schon bei 0 °C hochdiastereoselektiv zu **129** umgesetzt werden können.

Die Abspaltung des Auxiliars kann auf unterschiedliche Weise erfolgen und liefert je nach eingesetztem Reagenz Carbonsäuren, primäre Alkohole, Aldehyde oder Ketone.^{139a} Bei Verwendung von LAB (LiH_2NBH_3) sind beispielsweise die primären Alkohole **132** erhältlich.¹⁴⁰

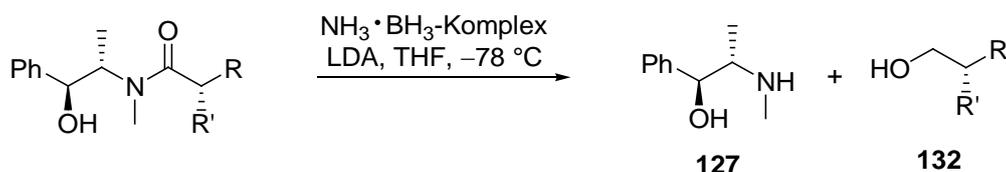


Abb. 88 Die Herstellung von LAB (LiH_2NBH_3) erfolgt *in situ* aus Boran-Ammoniak-Komplex und LDA.

4.5.3.3 Synthese der Ostfragmente C15–C20 (*R*)- bzw. (*S*)-**15**

Die Herstellung der Pseudoephedrinamide **128** und **130** konnte durch die Acylierung von (+)-(*S,S*)-Pseudoephedrin **127** mit Propionsäureanhydrid und durch Reaktion mit Hexanoylchlorid erfolgen.

In Anwesenheit eines leichten Überschusses an Base (z.B. Et_3N) erfolgten diese Reaktionen bei 0 °C schnell und effizient. Monoacylierungen am Sauerstoff statt am Stickstoff wurden nicht beobachtet, weil die intramolekulare *O*→*N*-Acylübertragung sehr schnell ist und die *N*-acylierte Form unter neutralen und basischen Bedingungen bevorzugt ist (Abb. 87).¹³⁹

¹⁴⁰ Myers, A. G.; Yang, B. H.; David, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3623–3626.

Die Erzeugung der Pseudoephedrinamid-Enolate erfolgte mit LDA in Anwesenheit mehrerer Äquivalente von wasserfreiem LiCl, welches anschließend mit den Alkylhalogeniden *n*-Butyl- bzw. Methyljodid zu **129** und **131** bei -78 °C umgesetzt werden konnte (Abb. 87).

Der Einsatz von mehreren Äquivalenten LiCl ist notwendig, da einerseits die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht und andererseits die Alkylierung der Hydroxylfunktion unterdrückt wird. Die Diastereoselektivität der Reaktion wird durch die An- oder Abwesenheit von LiCl jedoch nicht beeinflusst.

Experimentell wurde beobachtet, dass der elektrophile Angriff auf das gebildete (*Z*)-Enolat immer von der Seite der im Auxiliar enthaltenen, an den Kohlenstoff gebundenen Methylgruppe stattfindet (Abb. 89).¹³⁹

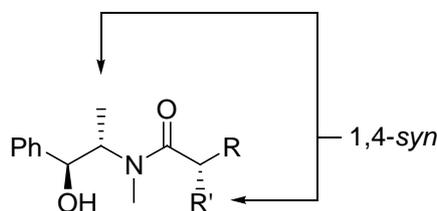


Abb. 89 Die Alkylierung verläuft immer 1,4-*syn* (bei Zick-Zack-Konformation).

Bisher konnte der genaue Mechanismus der Alkylierung noch nicht aufgeklärt werden. Die Versuche, Kristallstrukturen bzw. strukturelle Informationen über die Konformationen von Pseudoephedrinamid-Enolaten durch NMR-Spektroskopie zu erhalten, scheiterten. Die strukturelle Ähnlichkeit von Pseudoephedrinamiden und Prolinolamiden und deren vergleichbare Diastereoselektivitäten bezüglich Alkylhalogeniden, lassen vermuten, dass der Ursprung für die Selektivität beider Systeme ähnlich ist. Die von Myers *et al.* vorgeschlagene Reaktivkonformation ist in Abb. 90 dargestellt.

In der linken Konformation blockieren das Lithiumalkoholat und daran koordinierende Lösungsmittelmoleküle die Oberseite des Moleküls, wodurch die Alkylierung von der (*Si*)-Seite stattfinden muss. Die Pseudoephedrinseitenkette liegt in einer gestaffelten Konformation vor, wobei die C–H-Bindung in α -Position zum Stickstoff in einer Ebene mit dem Enolatsauerstoff liegt, was eine Minimierung der Allylspannung bedeutet.¹⁴¹

¹⁴¹ Myers, A. G.; McKinsty, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2428–2440.

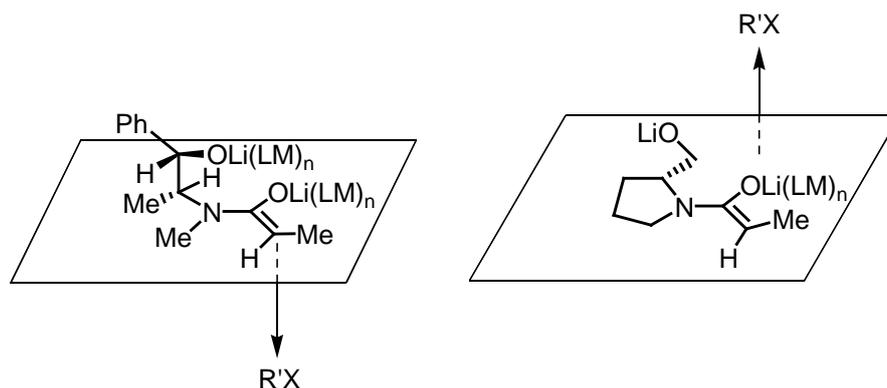


Abb. 90 Reaktivkonformation eines Pseudoephedrinamid-Enolates (links) und Prolinolamid-Enolates nach Myers *et al.*

Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses

Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses von **129** und **131** durch NMR-Spektroskopie war nicht möglich, da die Produkte aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der Amidbindung Rotationsisomerie aufweisen. Die Rotation der C–N-Bindung ist auf der NMR-Zeitskala langsam und die Koaleszenztemperatur kann bis zu 120 °C betragen. In Lösung liegen die Rotationsisomere in Verhältnissen von 2/1 bis 5/1 vor.

Aufgrund dessen wurden die Diastereoselektivitäten der Alkylierung über Gaschromatographie bestimmt, wofür die Hydroxylgruppe als TMS-Ether **133**–**134** geschützt wurde.¹⁴²

Für **134** konnte eine Basislinientrennung des Haupt- und Mindermengendiastereomers erreicht werden. Die Integration der Flächen des GC-Chromatogramms ergab eine Diastereoselektivität von $dr = 99/1$ (Abb. 91, rechtes Chromatogramm). Im Fall von **133** konnte keine Basislinientrennung erreicht werden. Werden jedoch die beiden Chromatogramme verglichen (Abb. 91), so ist erkennbar, dass die Diastereoselektivität der Alkylierung mit Methyljodid zu **131** im Vergleich zu *n*-Butyljodid zu **129** kleiner ausgefallen ist (Abb. 91).

¹⁴² TMS-Schätzung der Hydroxylfunktion von **129** und **131**: 3 eq TMSCl und Et₃N in CH₂Cl₂, 1 h bei Raumtemperatur; Details siehe Experimenteller Teil.

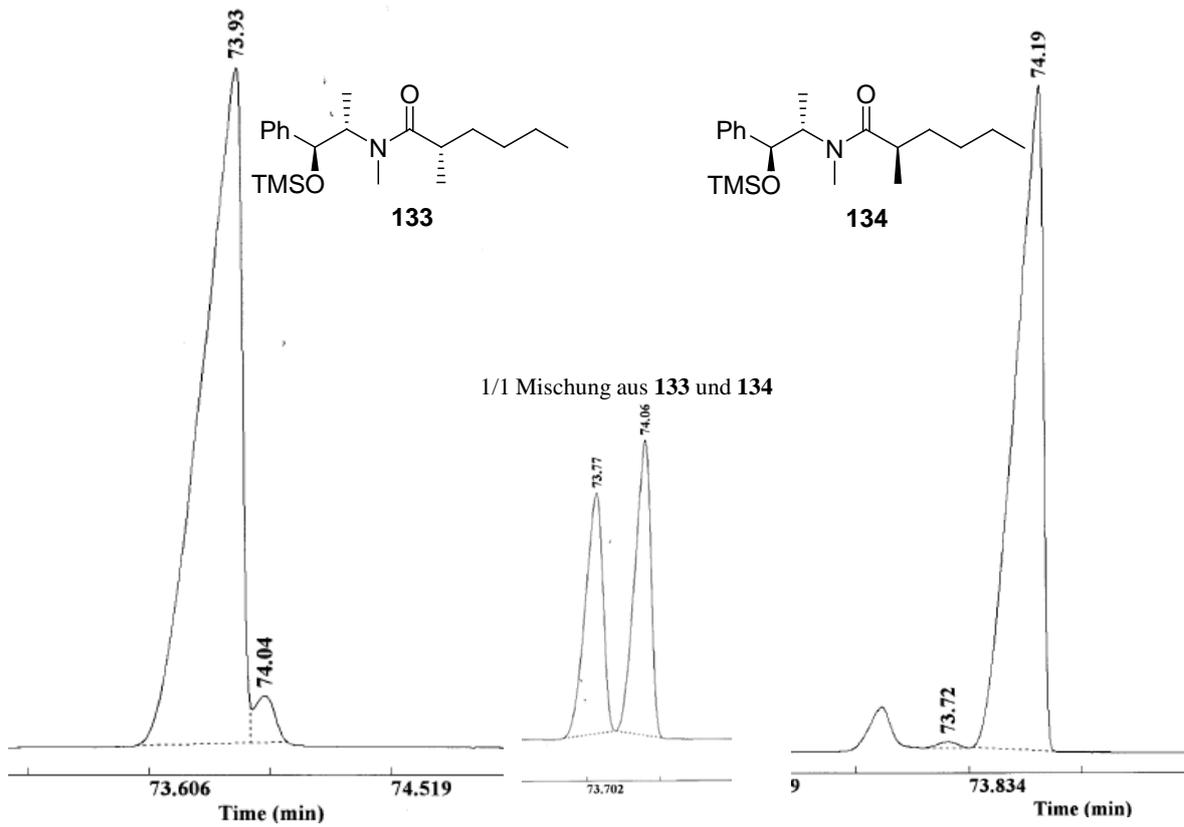


Abb. 91 Bestimmung der Diastereoselektivität der asymmetrischen Alkylierung durch GC: Säule: 30 m, 0.32 mm ID, 25 μm ; Trägergas: He (80 kPa); FID-Detektion; Injektion einer 1%-igen MeOH-Lösung; Heizrate: 3 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ von 60 $^{\circ}\text{C}$ bis 280 $^{\circ}\text{C}$.

4.5.4 Zusammenfassung und Fazit

Entsprechend des Syntheseplans (Abb. 17) sollte der Aufbau der C14/C15-Bindung durch eine JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung erfolgen.

Die Synthese der (*E*)-konfigurierten α,β -ungesättigten Aldehyde **209** und **210** konnte ausgehend von den α -Ketoestern **44** und **47** in 12 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 41% bzw. 31% erfolgen. Eine diastereoselektive Carbocuprierung zur Herstellung der α,β -ungesättigten Ester (*E*)-**106** und (*E*)-**112** stellt den Schlüsselschritt dieser Synthesesequenz dar (Tab. 16).

Die für die Olefinierung benötigten enantiomerenreinen Sulfone (*R*)- und (*S*)-**11** konnten ausgehend von (*R*)-Phenylglycin (**93**) bzw. (*S*)-Valin (**121**) in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 14% bzw. 26% hergestellt werden (Abb. 74, Abb. 84 und Abb. 85). Auf der Stufe der Alkohole (*R*)- und (*S*)-**97** konnte der Enantiomerenüberschuss durch Synthese der Mosher-Ester bestimmt werden (Abb. 86).

Obwohl die von Evans *et al.* etablierten Oxazolidinon-basierten chiralen Auxiliare für die asymmetrische Alkylierung sehr gute Diastereoselektivitäten von >90% lieferten (Abb. 74, Abb. 85), sollte auch die diastereoselektive Alkylierung von Pseudoephedrinamiden etabliert werden.

Die Carbonsäureamide **128** und **130** konnten in guten Ausbeuten mit *n*-Butyl- bzw. Methyljodid alkyliert werden (Abb. 87). Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses durch Integration der entsprechenden Flächen im NMR-Spektrum war aufgrund der charakteristischen Rotationsisomerie der Amide **129** und **131** nicht möglich. Erst die Überführung in die entsprechenden TMS-Ether und Gaschromatographie machten Aussagen zur Diastereoselektivität der Alkylierung möglich (Abb. 91).

Versuche zur Abspaltung von (*S,S*)-Pseudoephedrin mit LiH_2NBH_3 unter Freisetzung der Alkohole (*S*)- bzw. (*R*)-**97** wurden nicht unternommen. Die Synthese des Ostfragmentes C15–C20 erfolgte generell durch asymmetrische Alkylierung nach dem EVANS-Protokoll, welches auch im Multigramm-Maßstab sehr gute Ausbeuten bei hohen Diastereoselektivitäten garantierte (Abb. 74, Abb. 85).

Die JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung verlief mit guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten zugunsten der (*E*)-konfigurierten-Doppelbindungsisomere und lieferte das C8–C20-Fragment von **1c** mit der gewünschten relativen Konfiguration an C9, C10 und C11 sowie mit (*R*)- bzw. (*S*)-Konfiguration an C16 (Abb. 82 und Abb. 83).

4.6 Untersuchungen zum Aufbau der C6/C7-Bindung durch HECK-Reaktion oder Kreuzkupplung

4.6.1.1 Syntheseübersicht

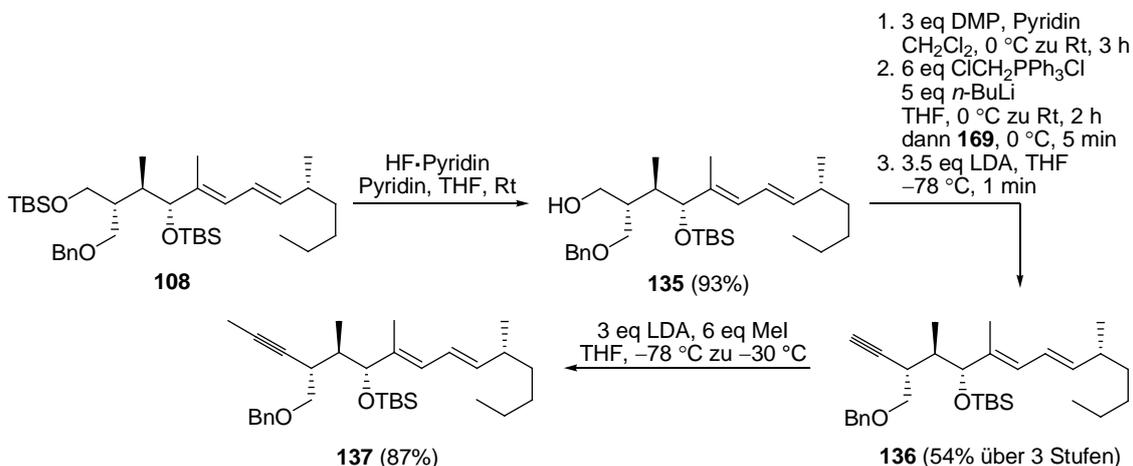
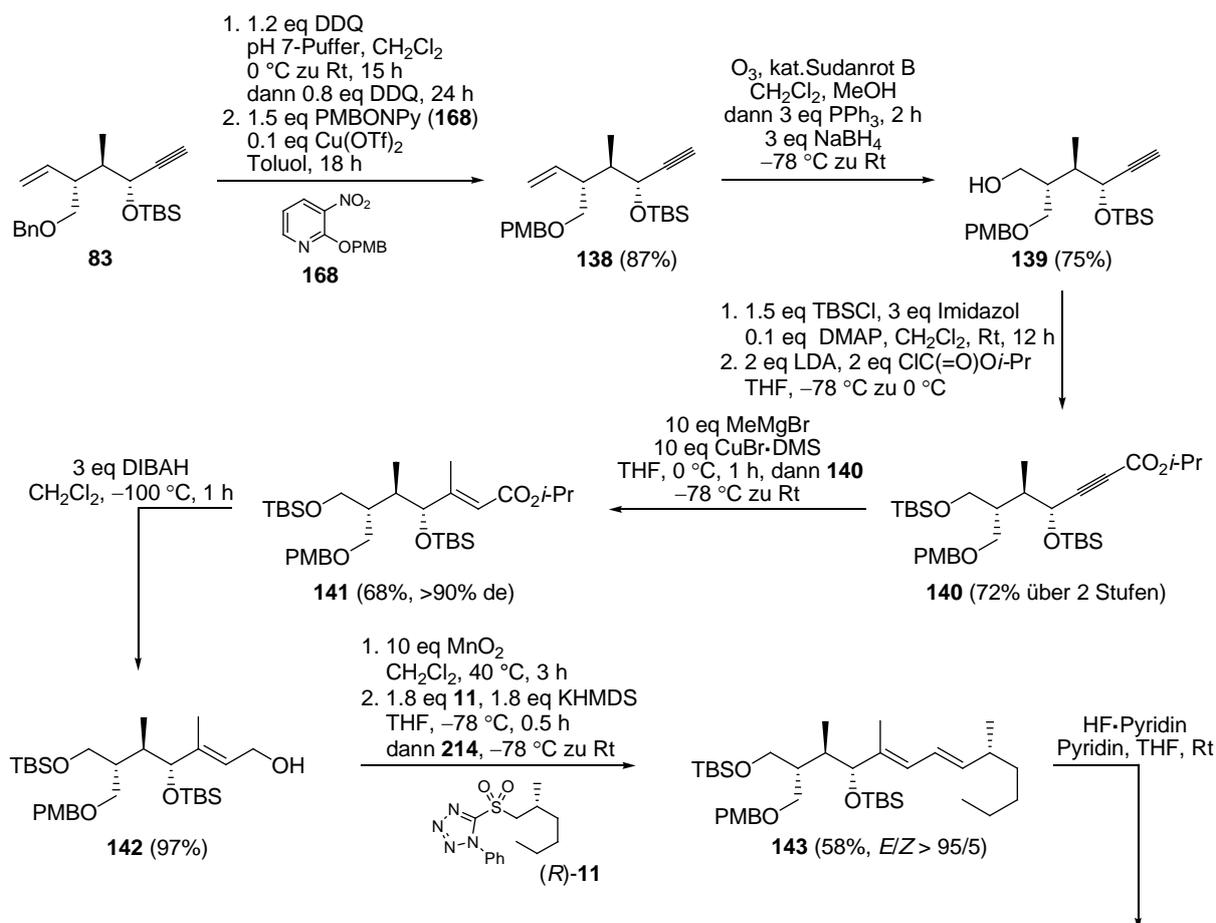


Abb. 92 Synthese des Eduktes **137** für die geplante HECK-Reaktion oder Kreuzkupplung.



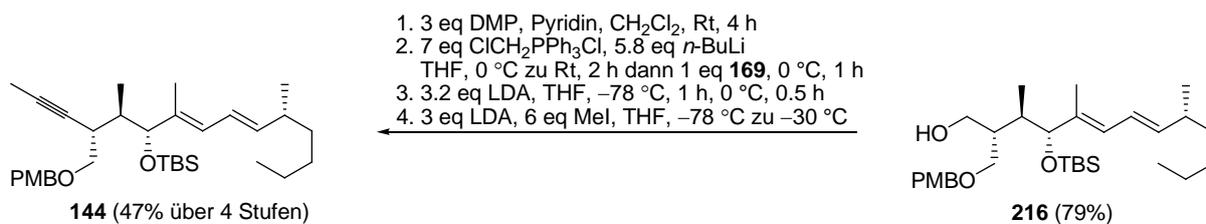


Abb. 93 Synthese des Eduktes **144** für die geplante HECK-Reaktion oder Kreuzkupplung (Austausch der Benzylschutzgruppe gegen eine PMB-Schutzgruppe).

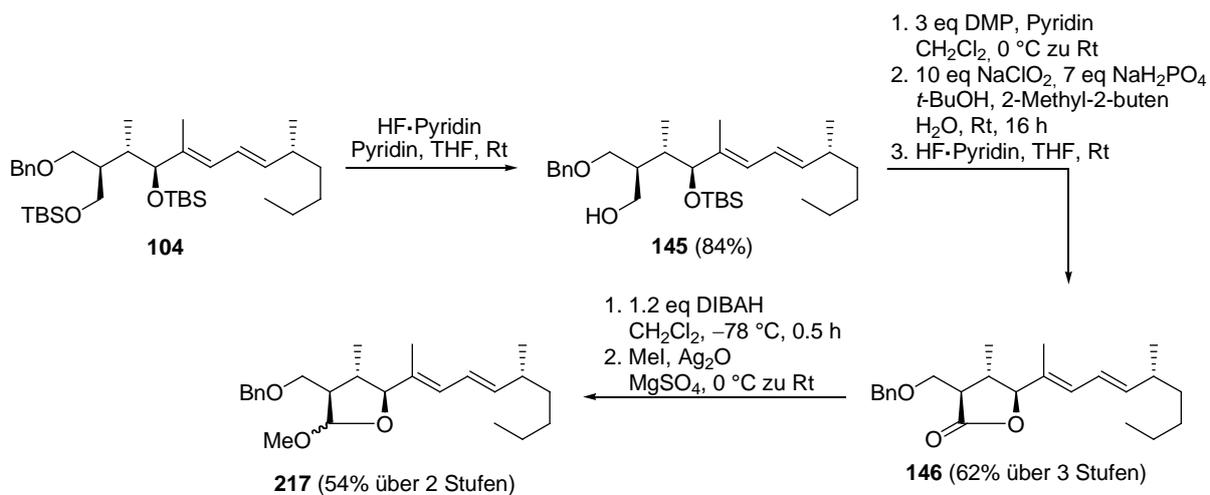


Abb. 94 Syntheseübersicht – Aufbau der Lactoneinheit C9–C11.

4.6.1.2 Syntheseübersicht C1–C6 Fragment (HECK-Reaktion)

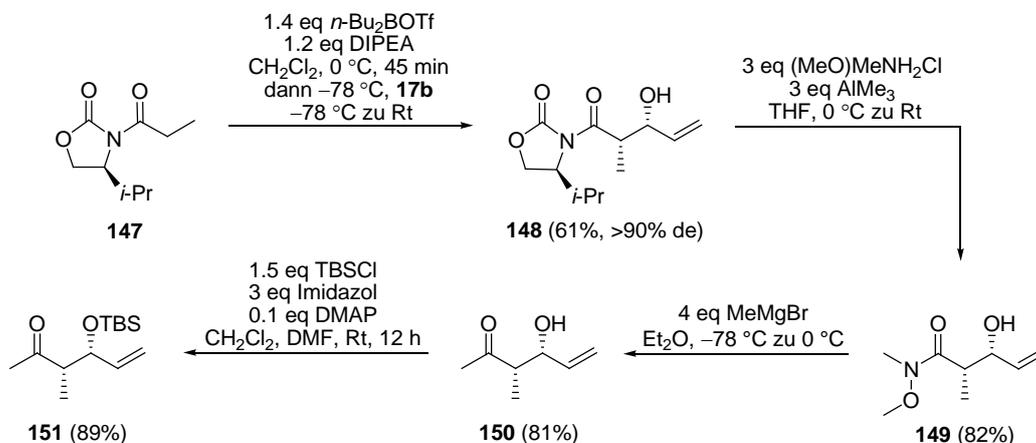


Abb. 95 Syntheseübersicht des Westfragmentes C1–C6 **151** mit (2*S*,3*R*)-Konfiguration.

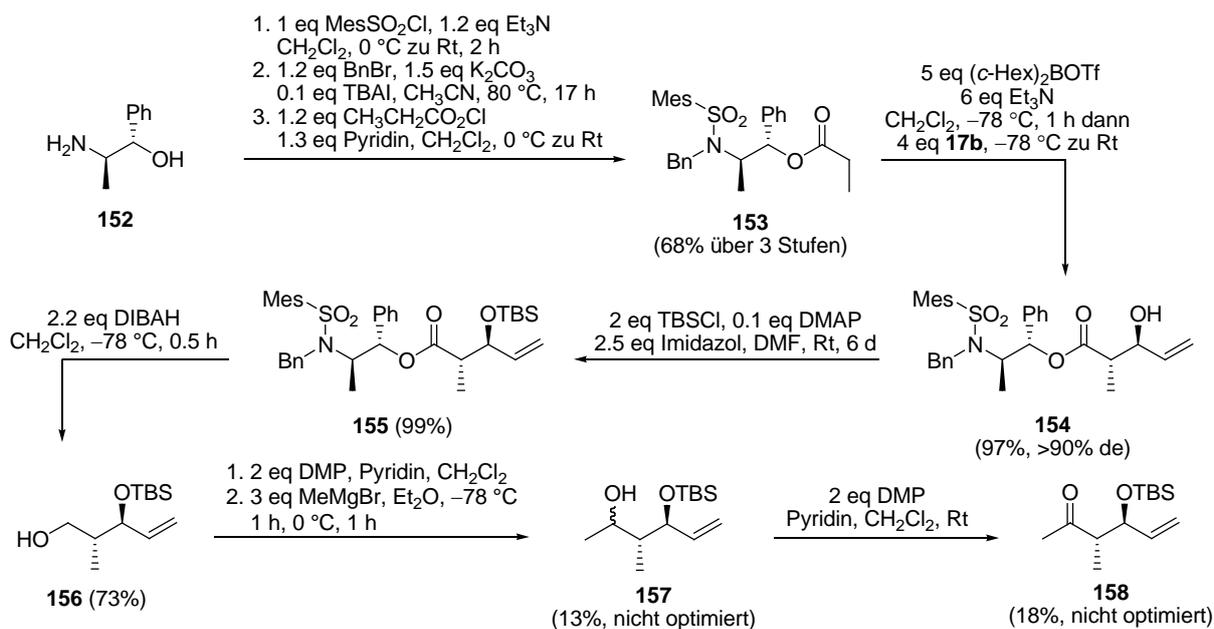


Abb. 96 Syntheseübersicht des Westfragmentes C1–C6 **158** mit (2*S*,3*S*)-Konfiguration.

4.6.1.3 Syntheseübersicht C1–C6 Fragment (Kreuzkupplungs-Reaktion)

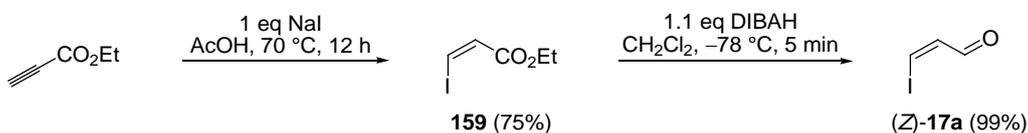


Abb. 97 Synthese von (*Z*)-Iodacrolein (*Z*)-**17a**.

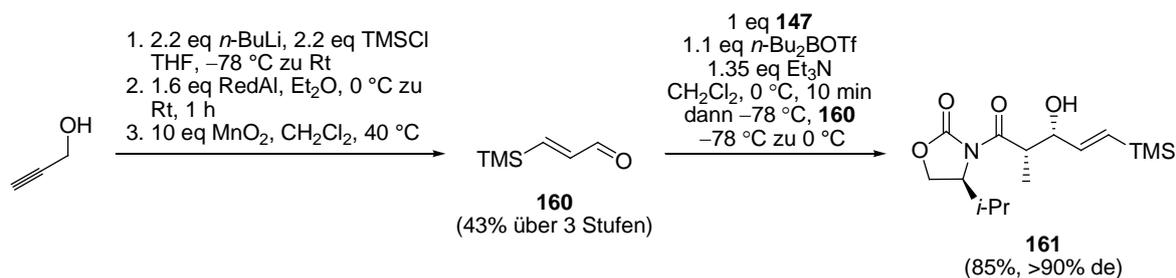


Abb. 98 Synthese des C1–C6-Fragmentes; RedAl = NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂.

4.6.2 Ausführliche Retrosynthese zum geplanten Aufbau der C6/C7-Bindung durch HECK-Reaktion oder Kreuzkupplung

Entsprechend den Abb. 11 und Abb. 12 ließe sich Curvicollid C (**1c**) über eine HECK-Reaktion²⁶ oder eine Kreuzkupplung aufbauen.

Als Synthone würde bei einer HECK-Reaktion das Vinylhalogenid **3b** ($X_2 = \text{I}$) und bei einer Kreuzkupplung die Vinylmetallverbindung **3a** ($X_2 = \text{Metall}$) erhalten werden. Beide Verbindungen lassen sich über eine Hydrozirkonierung ($X_2 = \text{I}$, wenn die intermediär gebildete Vinylzirkonverbindung mit Iod abgefangen würde) oder eine Hydrometallierung ($X_2 = \text{Metall}$) auf **162** zurückführen.¹⁴³ Das methylierte Alkin **162** könnte ausgehend von dem bereits beschriebenen JULIA–KOCIENSKI-Produkt **163** in wenigen Stufen synthetisiert werden (Abb. 99).

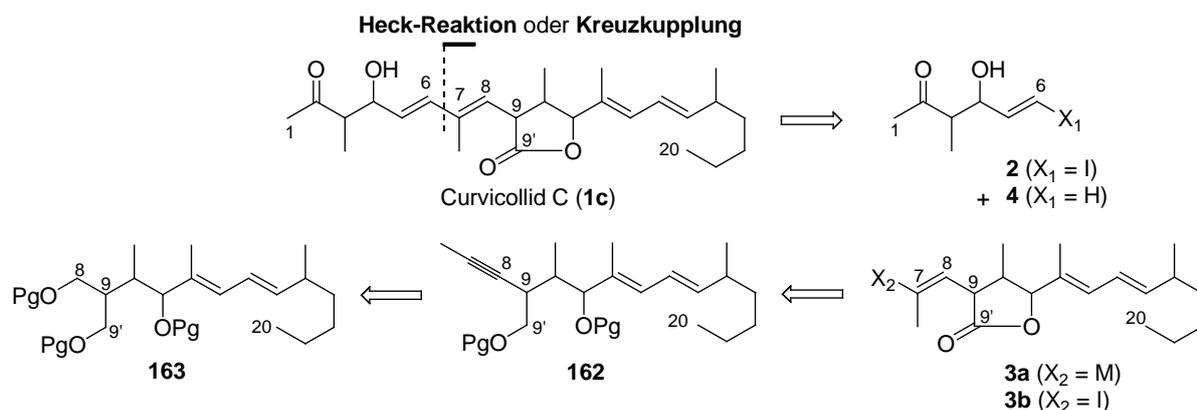


Abb. 99 Für die geplante HECK-Reaktion oder Kreuzkupplung könnte **1c** auf **2** bzw. **4** ($X_1 = \text{I}$, Kreuzkupplung; $X_1 = \text{H}$, HECK-Reaktion) und **3a** bzw. **3b** zurückgeführt werden.

Weder die relative noch die absolute Konfiguration im aliphatischen Teil von Curvicollid C (**1c**) sind aufgeklärt. Zur Verifizierung der Absolutkonfiguration müssten alle vier Konfigurationsisomere des Westfragmentes C1–C6 synthetisiert werden (Abb. 100).



Abb. 100 Bei einer erfolgreichen HECK-Reaktion ($X_1 = \text{H}$) oder Kreuzkupplung ($X_1 = \text{I}$) müssen diese vier Konfigurationsisomere zur Verifizierung der Absolutkonfiguration synthetisch zugänglich sein.

¹⁴³ Für den Fall einer Kreuzkupplungsreaktion zum Aufbau von C6/C7 wäre auch die Kreuzkupplung mit $X_1 = \text{Metall}$ und $X_2 = \text{I}$ möglich. Zur Vereinfachung der Darstellung ist nur eine Möglichkeit angegeben.

Der enantioselektive Aufbau der beiden benachbarten Chiralitätszentren könnte durch asymmetrische Aldol-Reaktionen erfolgen. Die klassische Variante beruht auf der substrat-induzierten Diastereoselektivität im Übergangszustand der Reaktion durch ein chirales Auxiliär. Die *syn*-konfigurierten Aldoladdukte sollten mithilfe von Evans-Oxazolidinonen zugänglich sein,¹⁴⁴ während die auf Norephedrin basierenden Auxiliare von Abiko *et al.* den sichersten Zugang zu den *anti*-konfigurierten Aldoladdukten darstellen würden.¹⁴⁵

In der Literatur lässt sich das *syn*-konfigurierte Aldoladdukt **4** finden ($X_1 = \text{H}$, HECK-Reaktion), welches in einer von Heathcock *et al.* modifizierten Variante der asymmetrischen EVANS-Aldolreaktion zu **148** aus dem acetylierten Oxazolidinon **147** und Acrolein **17b** mit sehr guter Diastereoselektivität ($dr = 98/2$) und Ausbeute (98%) hergestellt wurde.¹⁴⁶

Das entsprechende enantiomere Aldoladdukt zu **4** könnte ausgehend von dem (*R*)-konfigurierten Oxazolidinon **147** synthetisiert werden. Für den Fall einer Kreuzkupplung ($X_1 = \text{I}$) müsste anstatt Acrolein (**17b**) literaturbekanntes 3-(*E*)-Iodacrolein (**17a**) zum Aufbau der C1–C6-Fragmente eingesetzt werden.¹⁴⁷

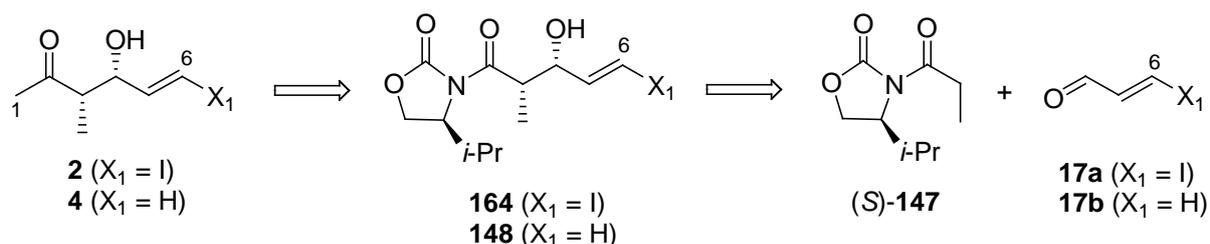


Abb. 101 Die von Heathcock *et al.* modifizierte Variante der asymmetrischen EVANS-Aldol-Reaktion zum Aufbau des *syn*-konfigurierten β -Hydroxyketons **148** ($X_1 = \text{H}$) ist literaturbekannt.¹⁴⁶

¹⁴⁴ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.

¹⁴⁵ (a) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586–2587. (b) Abiko, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387–395.

¹⁴⁶ ¹⁴⁶ (a) Danda, H.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173–181. (b) Heathcock, C. H.; Finkelstein, B. L.; Jarvi, E. T.; Radcl, P. A.; Hadley, C. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1922–1942.

¹⁴⁷ (a) Serra, S.; Fuganti, C.; Moro, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7883–7888. (b) Meyer, C.; Marek, I.; Normant, J. F. *Synlett* **1993**, 386–388.

4.6.3 Aufbau der C6/C7-Bindung durch HECK-Reaktion (Synthese des C7–C20-Fragmentes)

4.6.3.1 Eigene Ergebnisse

Entsprechend des Synthesepfades muss für die geplante HECK-Reaktion²⁶ die Abspaltung der Benzylschutzgruppe erfolgen, um die erforderliche Vinyljodid-Einheit aufzubauen (vgl. Abb. 99). Standardmethoden, wie z.B. die katalytische Hydrierung mit Pd/C oder BIRCH-Reduktion,¹⁴⁸ können aufgrund des konjugierten Doppelbindungssystems nicht angewendet werden. In Tab. 18 sind die Versuche zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **104** zusammengefasst.

Zunächst wurden die Lewisäuren $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$, BCl_3 und FeCl_3 in CH_2Cl_2 getestet (Tab. 18, Eintrag 1–3). Die Abspaltung von Benzylschutzgruppen in Gegenwart von TPS-Schutzgruppen sowie von PMB-Schutzgruppen in Gegenwart von TBS-Schutzgruppen mit $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$ ist literaturbekannt.¹⁴⁹ Ob die Abspaltung einer Benzylschutzgruppe auch in Gegenwart von einer primären und sekundären TBS-Schutzgruppe gelingt, musste untersucht werden. Desweiteren stellte BCl_3 ein vielversprechendes Reagenz dar, um Benzylschutzgruppen in Gegenwart von TBS-Schutzgruppen abzuspalten.¹⁵⁰ Auch FeCl_3 findet Anwendung in der Abspaltung von Benzylschutzgruppen, ist in der Literatur jedoch weniger häufig zu finden.¹⁵¹ Wie in Tab. 18 zu erkennen konnte mit den Lewisäuren $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$, BCl_3 und FeCl_3 jeweils nur eine Abspaltung der primären sowie der sekundären TBS-Schutzgruppe erreicht werden.¹⁵²

Desweiteren wurde DDQ in Gegenwart von pH 7-Puffer untersucht.¹⁵³ Dieses Oxidationsmittel findet große Anwendung in der Abspaltung von PMB-Schutzgruppen, ist aber auch in der Lage, Benzylschutzgruppen abzuspalten.¹⁵⁴

¹⁴⁸ Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430–436.

¹⁴⁹ (a) Paterson, I.; Lyothier, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4933–4936. (b) Izzo, I.; Scioscia, M.; Del Gaudio, P.; De Riccardis, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5421–5424. (c) Panek, J. S.; Jain, N. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4572–4573.

¹⁵⁰ Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465–1469.

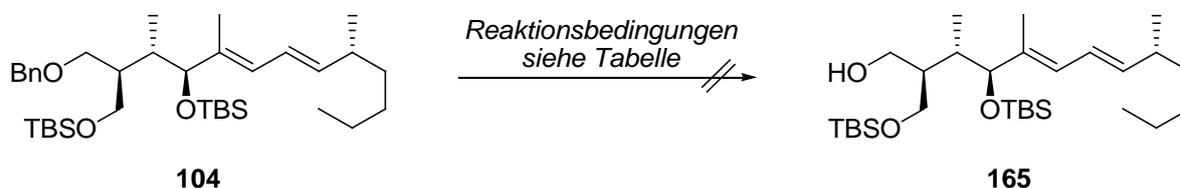
¹⁵¹ (a) Rodebaugh, R.; Debenham, J. S.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5477–5478. (b) Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3823–3824.

¹⁵² Beide TBS-Schutzgruppen scheinen Lewis-basischer zu sein als die Benzylschutzgruppe und demzufolge reaktiver.

¹⁵³ (a) Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Hamada, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3651–3654. (b) Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5397–5400. (c) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885–888.

¹⁵⁴ (a) Sviridov, A. F.; Ermolenko, M. S.; Yashunsky, D. V.; Borodkin, V. S.; Kochetkov, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3839–3842. (b) Vedejs, E.; Buchanan, R. A.; Watanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8430–8438. (c) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524–2536.

Allerdings führte die Anwendung von DDQ unter Standardbedingungen¹⁵⁵ nur zu einer Abspaltung der sekundären TBS-Schutzgruppe.¹⁵⁶



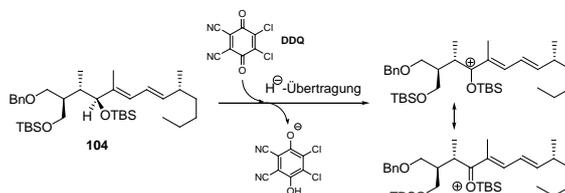
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Durchführung	Ergebnis
1	1 eq BCl ₃ ·SMe ₂	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 10 min	beide TBS-Gruppen abgespalten (92%)
2	1 eq BCl ₃	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 10 min	beide TBS-Gruppen abgespalten ^{a)}
3	1 eq FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1.5 h	beide TBS-Gruppen abgespalten (32%)
4	1.2 eq DDQ	CH ₂ Cl ₂ , pH 7-Puffer, 0 °C, 4 h	Abspaltung sekundärer TBS-Gruppe (54%), 30% Edukt

Tab. 18 Untersuchungen zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **104**; DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-chinon; a) Ausbeute nicht bestimmt.

Desweiteren wurde die Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **104** mit *Freeman-Reagenz* untersucht.¹⁵⁷ Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine reduktive Lithiierung mit Lithium-4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl (LDBB).¹⁵⁸ Vorteile dieser Reaktion sind die milden Reaktionsbedingungen,¹⁵⁹ wobei eine Vielzahl von funktionellen Gruppen akzeptiert wird.¹⁶⁰

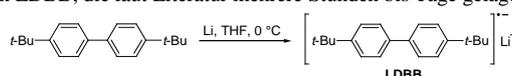
¹⁵⁵ 1.2 eq DDQ, CH₂Cl₂, pH 7-Puffer oder H₂O, bei Rt oder 0 °C rühren.

¹⁵⁶ Die sekundäre TBS-Schutzgruppe ist wahrscheinlich durch ihre allylische Position reaktiver als die benzyliche Position; Mechanismusvorschlag:



¹⁵⁷ (a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924–1930. (b) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4705–4713.

¹⁵⁸ Die Herstellung von LDBB erfolgt mit 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl und elementarem Lithium unter absolutem H₂O- und O₂-Ausschluss, es entsteht eine dunkelgrüne Lösung von LDBB, die laut Literatur mehrere Stunden bis Tage gelagert werden kann.



¹⁵⁹ Die Reaktion verläuft laut Literatur bei -78 °C innerhalb von 5–10 Minuten vollständig.

¹⁶⁰ (a) Smith, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099–3102. (b) Evans, D. A.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899–10905. (c) Smith, A. B.; Safonov, I. G.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102–11113. (d) Crimmins, M. T.; Katz, J. D.; Washburn, D. G.; Allwein, S. P.; McAtee, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5661–5663.

Pyridin gewährleistete dabei die selektive Abspaltung der primären TBS-Schutzgruppe gegenüber der sekundären TBS-Schutzgruppe (Abb. 102).

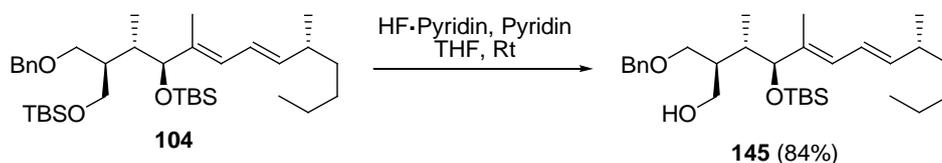


Abb. 102 Selektive Synthese des primären Alkohols **145**.

Anschließend erfolgte eine Oxidation mit DESS–MARTIN-Periodinan, PINNICK-Oxidation und Abspaltung der sekundären TBS-Schutzgruppe mit *in situ* Lactonisierung zu **146** (Abb. 103).^{90,166}

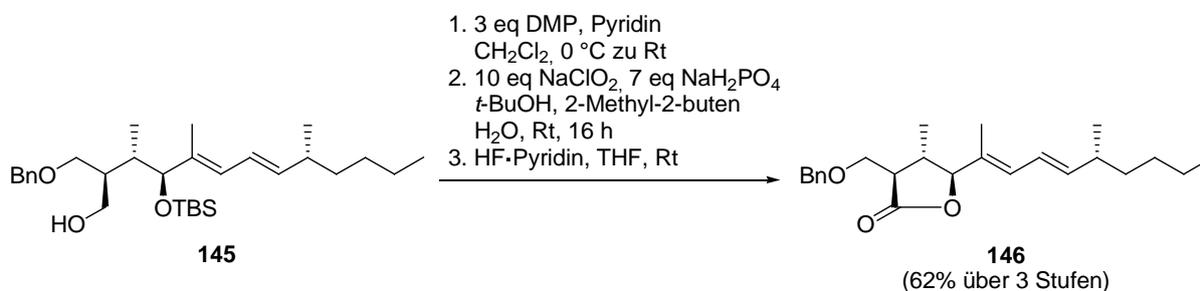
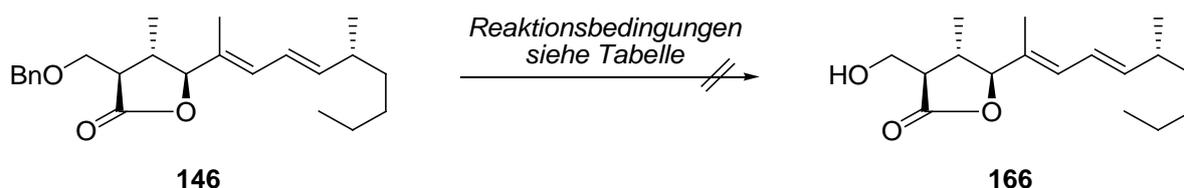


Abb. 103 Synthese des Lactons **146** in vier Stufen.

Anschließend wurden Untersuchungen zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **146** durchgeführt (Tab. 19). Beim Einsatz von DDQ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH 7}$ -Puffer konnte auch nach 17 h kein Umsatz beobachtet werden (Tab. 19, Eintrag 1). Die gleichen Ergebnisse lieferten eine katalytische Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator (Pd/CaCO_3 mit Pb vergiftet), sowie die katalytische Hydrierung mit Pd/C bei einer Reaktionszeit von 5 Minuten (Tab. 19, Eintrag 2–3). Wurde die Reaktionszeit der katalytischen Hydrierung (Pd/C) auf 15 Minuten verlängert, so konnten zwei neue Verbindungen isoliert werden. Die NMR-Auswertung ergab, dass bei beiden Produkten die Benzylschutzgruppe abgespalten war, aber jeweils auch eine der Doppelbindungen hydriert vorlag (Tab. 19, Eintrag 4).

¹⁶⁶ Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Durchführung	Ergebnis
1	1.2/2.4 eq DDQ	CH ₂ Cl ₂ , pH 7-Puffer, Rt, 17 h	Edukt reisoliert
2	10 mol% Pd/CaCO ₃ , Pb (Lindlar), H ₂	DMF, Rt, 5 min	Edukt reisoliert
3	10 mol% Pd/C, H ₂	CH ₂ Cl ₂ , Rt, 5 min	Edukt reisoliert
4	10 mol% Pd/C, H ₂	CH ₂ Cl ₂ , Rt, 15 min	Bn-Gruppe abgespalten und Doppelbindung hydriert

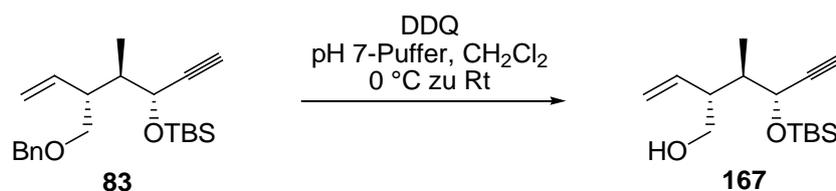
Tab. 19 Untersuchungen zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **146**; DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-chinon.

Aufgrund der bis dahin gemachten Erfahrungen mit der Benzylschutzgruppe sollte anstelle von dieser die strukturell verwandte aber leichter abzuspaltende PMB-Schutzgruppe zum Einsatz kommen.

Verschiedene Totalsynthesen zeigten die Möglichkeit auf, PMB-Schutzgruppen auch in Gegenwart von allylischen TBS-Schutzgruppen abzuspalten (Abb. 121).¹⁶⁷

Ausgehend vom Alkin **83** konnte die Benzylschutzgruppe erfolgreich mit DDQ abgespalten werden.¹⁵³ Umfangreiche Optimierung der eingesetzten Menge pH 7-Puffer, Äquivalente DDQ und Reaktionszeit waren notwendig, um die angegebene Ausbeute von 67% zu erreichen (Tab. 20, Eintrag 6).

¹⁶⁷ (a) Williams, D. R.; Walsh, M. J.; Miller, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038–9045. (b) Das, S.; Abraham, S.; Sinha, S. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2273–2276. (c) Lowe, J. T.; Wrona, I. E.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2006**, *9*, 327–330.



Eintrag	83 (eingesetzt)	CH ₂ Cl ₂	Puffer	eq. DDQ	t	83 reisol.	Ausbeute
1	50 mg	2 ml	0.5 ml	1.2	24 h	n.b.	16%
2	50 mg	2 ml	0.5 ml	1.2	48 h	60%	27%
3	50 mg	2 ml	0.1 ml	1.2	48 h	42%	16%
4	50 mg	2 ml	0.1 ml	2.8	72 h	40%	53%
5	50 mg	2 ml	0.1 ml	5	72 h	20%	53%
6	400 mg	8 + 2 ml	0.8 ml	1.2 + 0.8	15 h + 24 h	–	67%

Tab. 20 Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **83**.

Der primäre Alkohol **167** wurde anschließend unter sehr milden Bedingungen mit PMBONPy (**168**) geschützt.¹⁶⁸ In der Originalliteratur werden PMBONPy (**168**) und katalytische Mengen von Me₃SiOTf verwendet. Wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, kann auch Cu(OTf)₂ als Lewis-Säure-Katalysator verwendet werden (Abb. 104).¹⁶⁹

Die Stufen 2–8 entsprechen im Wesentlichen der Synthese von **108** (Abb. 77). Der Wechsel von der Benzylschutzgruppe zur PMB-Schutzgruppe hatte keine Auswirkungen auf die Ausbeute der Stufen 2–4 und 6 (Abb. 104).¹⁷⁰ Die diastereoselektive Carbocuprierung (Stufe 5, Abb. 104) zu **141** lieferte dagegen eine um 31% schlechtere Ausbeute. Auch die Ausbeute der JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung zu **143** verlief mit 58% Ausbeute um 18% niedriger als die vergleichbare Synthese mit der Benzylschutzgruppe (Abb. 77).

Anschließend erfolgte die Synthese des methylierten Alkins **144** ausgehend vom JULIA–KOCIENSKI-Produkt **143** in fünf Stufen. Dazu wurde zunächst selektiv die primäre TBS-Schutzgruppe abgespalten (vgl. Abb. 103) und mit DESS–MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **169** oxidiert.⁹⁰ In einer zweistufigen Sequenz erfolgte die Überführung des Aldehyds **169** in das terminale Alkin **215** (vgl. Abb. 67).^{171,92,93}

¹⁶⁸ Nakano, M.; Kikuchi, W.; Matsuo, J.-i.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 424–425.

¹⁶⁹ Die Idee entstammt dem Schützen mit *Bundles-Reagenz* unter Lewis-sauren Bedingungen: Rai, A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2267–2269.

¹⁷⁰ Die Ausbeuteunterschiede liegen bei <10%.

¹⁷¹ Die Sequenz COREY–FUCHS-Reaktion mit anschließender FRITSCH–BUTTENBERG–WIECHELL-Umlagerung zur Herstellung des Alkins **215** schlug fehl. Es erfolgte die Zersetzung der Ausgangsverbindung **169**.

Nach Deprotonierung der Alkinfunktionalität mit LDA konnte ein nucleophiler Angriff auf MeI erfolgen und **144** mit 92% Ausbeute isoliert werden (Abb. 104).¹⁷²

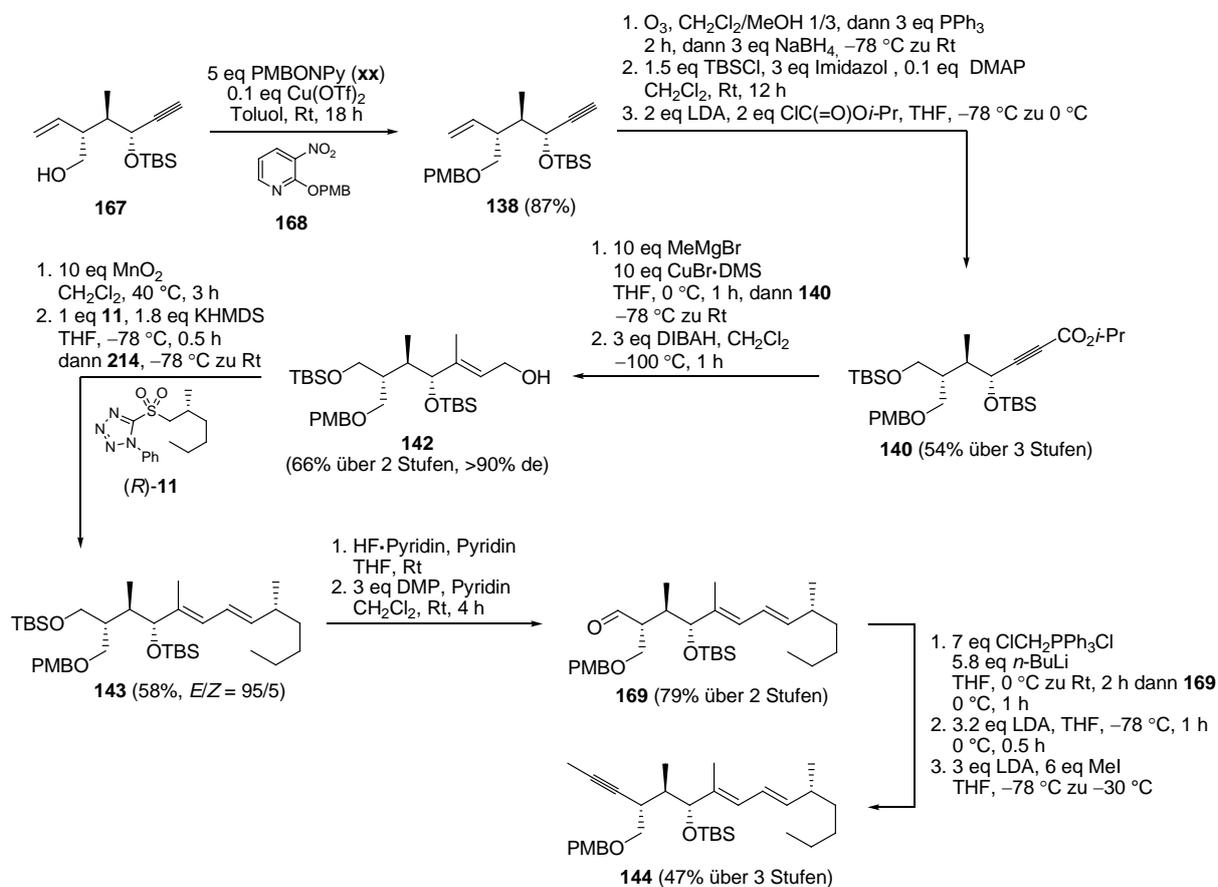


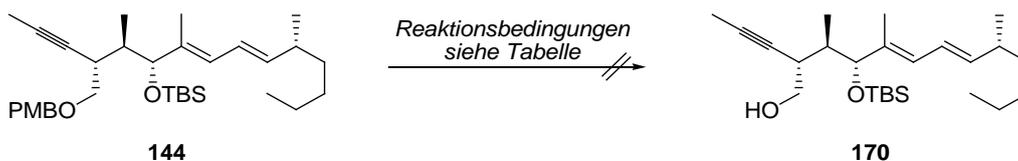
Abb. 104 Synthese des methylierten Alkins **144**.

Nach erfolgreicher Synthese von **144** sollte versucht werden, die PMB-Schutzgruppe abzuspalten, um zunächst die Lactoneinheit (vgl. Abb. 99) aufzubauen.

Doch wie schon bei der strukturell ähnlichen aber elektronisch ärmeren Benzylschutzgruppe konnte mit DDQ nur eine Abspaltung der sekundären TBS-Schutzgruppe beobachtet werden (Tab. 21, Eintrag 1–2).¹⁵⁶ Die Umsetzung von **144** mit CAN führte lediglich zur Zersetzung der Ausgangsverbindung.¹⁷³

¹⁷² Die letzte Stufe in der Synthesesequenz von Abb. 105 war notwendig, eine einstufige Variante (Abfangen mit MeI) auf der vorletzten Stufe führte zu Produktgemischen von **215** und **144**.

¹⁷³ Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8989–8999.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Durchführung	Ergebnis
1	1.2 eq DDQ	CH ₂ Cl ₂ , pH 7-Puffer, 0 °C, 2 h	Spaltung des sekundären TBS-Ethers (25%), 27% Edukt reisoliert
2	1.2 eq DDQ	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, 0 °C, 3 h	Spaltung des sekundären TBS-Ethers (57%), 32% Edukt reisoliert
3	3.7 eq CAN	MeCN, H ₂ O, Rt, 2 h	Zersetzung

Tab. 21 Untersuchungen zur Abspaltung der PMB-Schutzgruppe von **144**.

Nachdem sowohl die Abspaltung der Benzyl- sowie der PMB-Schutzgruppen von **104**, **146** und **144** scheiterten, sollte zunächst der Aufbau der Vinyljodideinheit etabliert werden. Dazu musste ausgehend vom Alkohol **135** das methylierte Alkin **137** hergestellt werden. Die Syntheseschritte entsprechen im Wesentlichen den in Abb. 104 dargestellten Reaktionsbedingungen. Ausgehend vom Alkohol **135** konnte Alkin **137** in vier Schritten mit einer Ausbeute von 47% synthetisiert werden (Abb. 105).

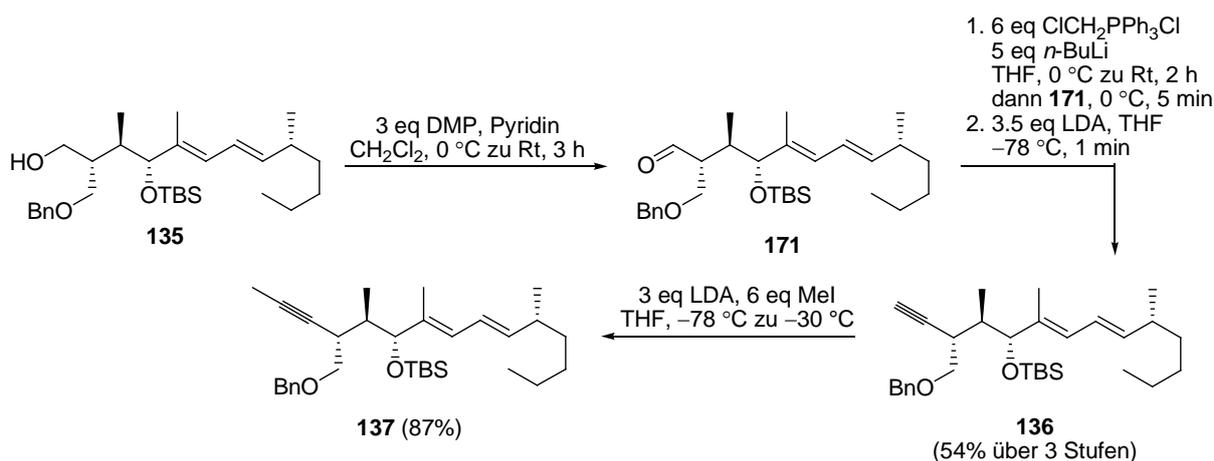


Abb. 105 Synthese des methylierten Alkins **137**.

Eine synthetisch wertvolle Methode zum Aufbau von Vinylhalogeniden ist die Hydrozirkonierung bzw. -halogenierung. Bereits 1974 berichteten Schwartz *et al.* von der Möglich-

keit Olefine mit Cp_2ZrHCl zu hydrozirkonieren.¹⁷⁴ Ein Jahr später entdeckte die gleiche Arbeitsgruppe, dass auch Alkine zu vinylischen Zirkon(IV)-Komplexen hydrozirkoniert werden können, wodurch der chemoselektive Aufbau von trisubstituierten Olefinen möglich wurde.¹⁷⁵ Aufgrund der vielseitigen Einsatzmöglichkeiten wird dieses Reagenz zu Ehren seines Entdeckers *Schwartzsches Reagenz* genannt.

Bei der Hydrozirkonierung handelt es sich um eine *syn*-Addition.¹⁷⁶ Die Insertion der C/C-Dreifachbindung in die Zr–H-Bindung ist dabei der entscheidende Reaktionsschritt bei der Bildung von Organochlorbis-(cyclopentadienyl)-zirkon-(IV)-Komplexen. Die Regioselektivität hängt von der Größe der Substituenten ab, wobei sich im Allgemeinen die Zr–C-Bindung geminal zum sterisch weniger anspruchsvollen Substituenten ausbildet.¹⁷⁷

Die mechanistischen Details der Hydrozirkonierung sind aufgrund des oligomeren Charakters des *Schwartzschen Reagenzes* noch nicht vollständig aufgeklärt. Der in Abb. 106 vereinfachte dargestellte Mechanismus beruht auf quantenmechanischen Berechnungen.¹⁷⁸

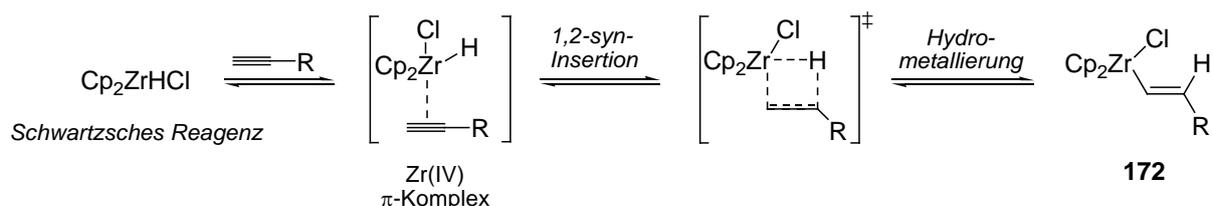


Abb. 106 Mechanismusvorschlag für die Hydrozirkonierung von Alkinen; Lösungsmittelleffekte sind nicht mit dargestellt.

Die elektrophile Halogenierung der Alkenylzirkonium-(IV)-Komplexe **172** ergibt anschließend die entsprechenden (*E*)-Vinylhalogenide.

Ein Nachteil der Reaktion ist, dass das *Schwartzsche Reagenz* auch einen formalen Hydridüberträger darstellt, wodurch die Kompatibilität gegenüber funktionellen Gruppen eingeschränkt ist.¹⁷⁹

¹⁷⁴ Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115–8116.

¹⁷⁵ Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679–680.

¹⁷⁶ Wailes, P. C.; Weigold, H.; Bell, A. P. *J. Organometal. Chem.* **1971**, *27*, 373–378.

¹⁷⁷ (a) Lipshutz, B. H.; Pfeiffer, S. S.; Noson, K.; Tomioka, T. *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* Marek, I. (Eds.) Wiley-VCH Verlag GmbH **2002**, 110–148. (b) Endo, J.; Koga, N.; Morokuma, K. *Organometallics* **1993**, *12*, 2777–2787.

¹⁷⁸ Endo, J.; Koga, N.; Morokuma, K. *Organometallics* **1993**, *12*, 2777–2787.

¹⁷⁹ Epoxide, Aldehyde, Ketone, Nitrile, Isonitrile und Ester werden reduziert. Freie Alkohole und Säuren werden deprotoniert.

Eine mögliche Nebenreaktion in der Synthese von **173** wäre die Reaktion des Alkenylzirkonium-(IV)-Komplexes **172** zu **175**, sowie die Bildung des unerwünschten Regioisomers **174** (Abb. 107).

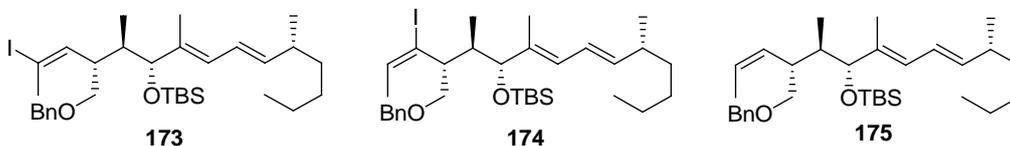
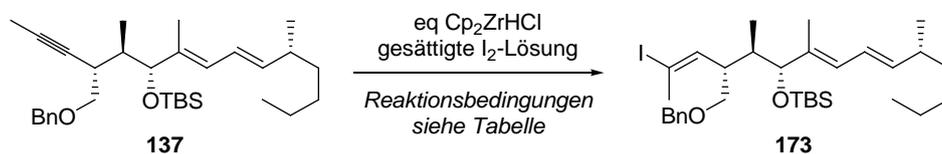


Abb. 107 Mögliche (Neben-)Produkte bei der Hydrozirkonierung von **137**.

Die Versuche zur Hydrozirkonierung sind in Tab. 22 zusammengefasst. Wurde die Ausgangsverbindung **137** mit drei Äquivalenten Cp_2ZrHCl in THF in einem Druckreaktionsrohr zusammengegeben und 4 h bei 40 °C gerührt, konnte kein Umsatz erzielt werden und Edukt **137** wurde quantitativ zurückisoliert (Tab. 22, Eintrag 1).

Doch schon eine Erhöhung der Äquivalente an Cp_2ZrHCl führte zu einem chromatographisch detektierbaren Umsatz der Ausgangsverbindung **137**. Anschließend wurde auf 0 °C gekühlt und solange mit einer gesättigten Iod-Lösung versetzt, bis die violette Farbe bestehen blieb. Nach Aufarbeitung konnten durch DC zwei Verbindungen detektiert werden, die nicht durch säulenchromatographische Methoden getrennt werden konnten (Tab. 22, Eintrag 2). Um die Reaktion milder zu gestalten, wurde ein weiterer Versuch mit 10 Äquivalenten Cp_2ZrHCl bei Raumtemperatur durchgeführt. Dieser musste allerdings für 24 h gerührt werden, bis durch Dünnschichtchromatographie die vollständige Umsetzung der Ausgangsverbindung **137** detektiert werden konnte. Anschließend wurde auf -78 °C gekühlt und eine gesättigte Iod-Lösung zugetropft. Nach Aufarbeitung konnten durch Säulenchromatographie nur ein Gemisch desselben R_f -Wertes isoliert werden (Tab. 22, Eintrag 3).



Eintrag	eq. Cp_2ZrHCl	Reaktionsbedingungen	Ergebniss
1	3	THF, 40 °C, 4 h	Edukt reisoliert
2	10	THF, 40 °C, 2 h dann 0 °C, I_2 in CH_2Cl_2	Gemisch, siehe Abb. 110
3	10	THF, Rt, 24 h dann -78 °C, I_2 in CH_2Cl_2	Gemisch, siehe Abb. 111

Tab. 22 Versuche zur Hydrozirkonierung von **137** mit *Schwartzschem Reagenz*.

In Abb. 108 bis Abb. 111 sind die entsprechenden NMR-Spektren der Versuche aus Tab. 22 (Eintrag 2–3) abgebildet, wobei die roten Signale dem Edukt **137** und die blauen bzw. grünen Signale den jeweils isolierten Produkten entsprechen.

Anhand des charakteristischen Signals der Methylgruppe $7'-H_3$ von **137** ist in Abb. 108 und Abb. 109 zu erkennen, dass es in beiden Versuchen zu einem nahezu vollständigen Umsatz der Ausgangsverbindung **137** gekommen ist. Im Spektrum von Abb. 109 ist noch ein geringer Eduktpeak bei 1.79 ppm zu erkennen.

Wie schon die Dünnschichtchromatographie des Versuchs Tab. 22 (Eintrag 2) vermuten ließ, sind zwei neue Verbindungen in einem ungefähren Verhältnis von 1:1 entstanden. Handelt es sich bei den beiden Signalen wirklich um die Methylgruppen $7'-H_3$, so könnte das Signal bei 2.61 ppm der Verbindung **173** entsprechen.¹⁸⁰ Das Signal bei 2.36 ppm könnte demnach den Nebenprodukten **174** oder **175** entsprechen (Abb. 108).

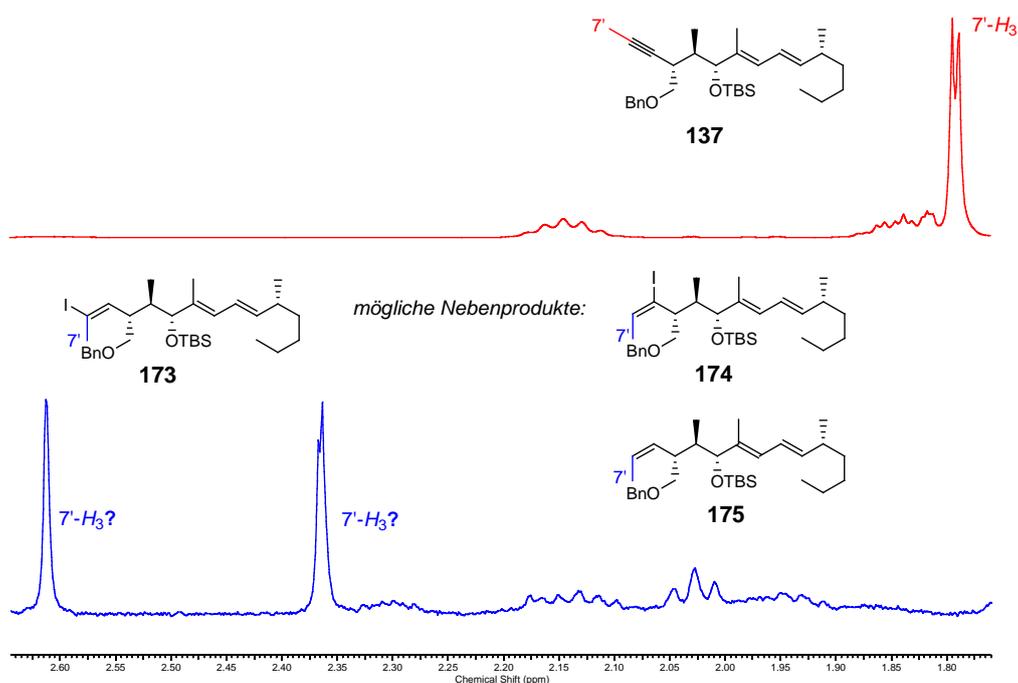


Abb. 108 Ausschnitt des NMR-Spektrums (1.77–2.70 ppm) der Hydrozirkonierung von **137** (Tab. 22, Eintrag 2).

Im Spektrum des Versuchs Tab. 22 (Eintrag 3) sind zwei neue, mögliche Methylgruppen $7'-H_3$ bei 2.02 und 2.36 ppm im Verhältnis 2.5:1 zu erkennen, obwohl durch DC nur eine neue Verbindung detektiert werden konnte. Das Signal bei 2.02 ppm tritt als Singulett auf

¹⁸⁰ Bei dem Signal bei 2.61 ppm handelt es sich um ein Singulett, einzig in Verbindung **173** würde $7'-H_3$ als solches auftreten.

und könnte demnach wieder dem gewünschten Produkt **173** zugeordnet werden (vgl. Fußnote 180). Das Signal bei 2.36 ppm spaltet als Dublett auf und könnte einem der Nebenprodukte **174–175** oder einem anderen nicht-identifiziertem Nebenprodukt entsprechen (Abb. 109).

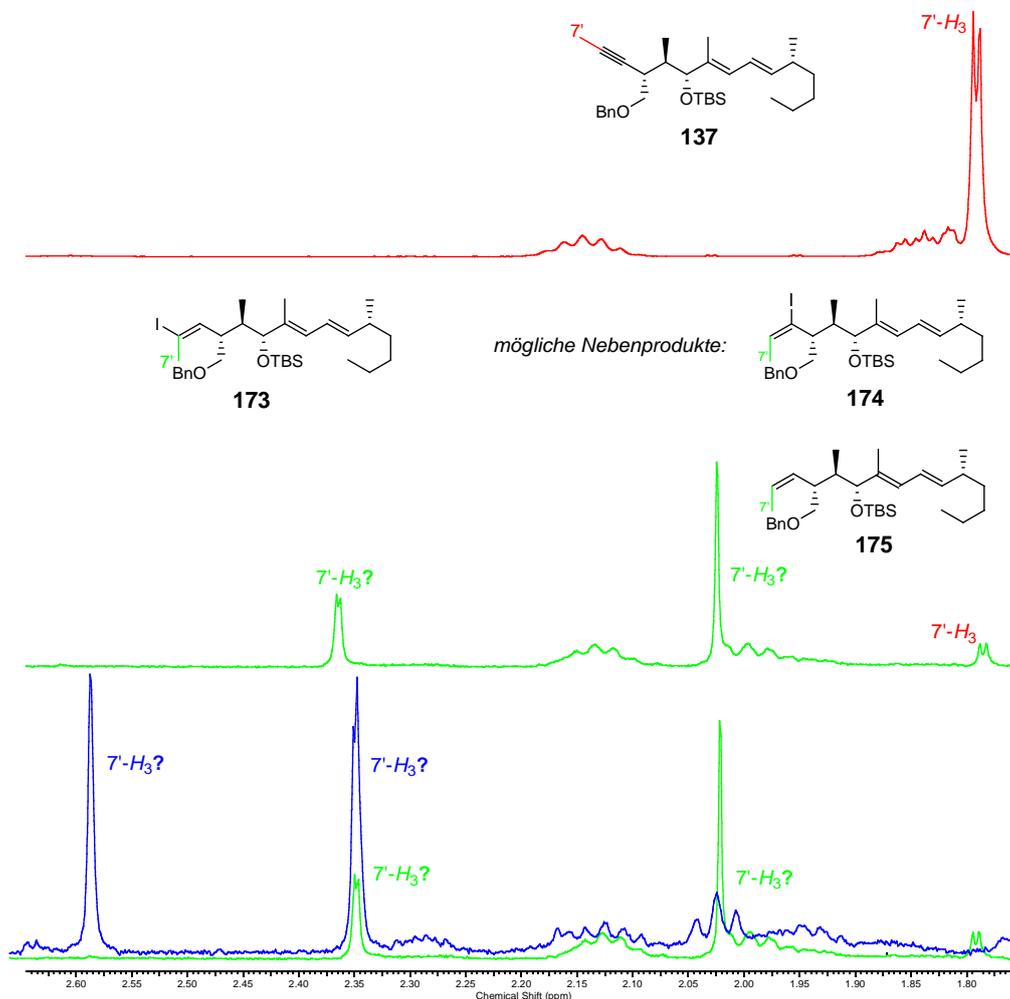


Abb. 109 Ausschnitt des NMR-Spektrums (1.77–2.70 ppm) der Hydrozirkonierung von **137** (Tab. 22, Eintrag 3).

Wird der olefinische Bereich der isolierten Verbindungen von Versuch Tab. 22 (Eintrag 2) betrachtet, so sind drei weitere, zusätzliche olefinische H-Atome zu erkennen. Eine ausführliche Zuordnung der Signale konnte aufgrund von zu wenig vorhandenem Probenmaterial und der leichten Zersetzbarkeit der Verbindung nicht erfolgen (Abb. 110).¹⁸¹

¹⁸¹ Würde allerdings nur von der Anzahl der Signale ausgegangen werden, so könnte ein olefinisches Signal auf das H-Atom 8-H von **173** entfallen, während die beiden anderen Signale die olefinischen H-Atome 7-H und 8-H der Verbindung **175** darstellen würden. Diese Vermutung bleibt ohne weitere analytische Beweise aber rein spekulativ.

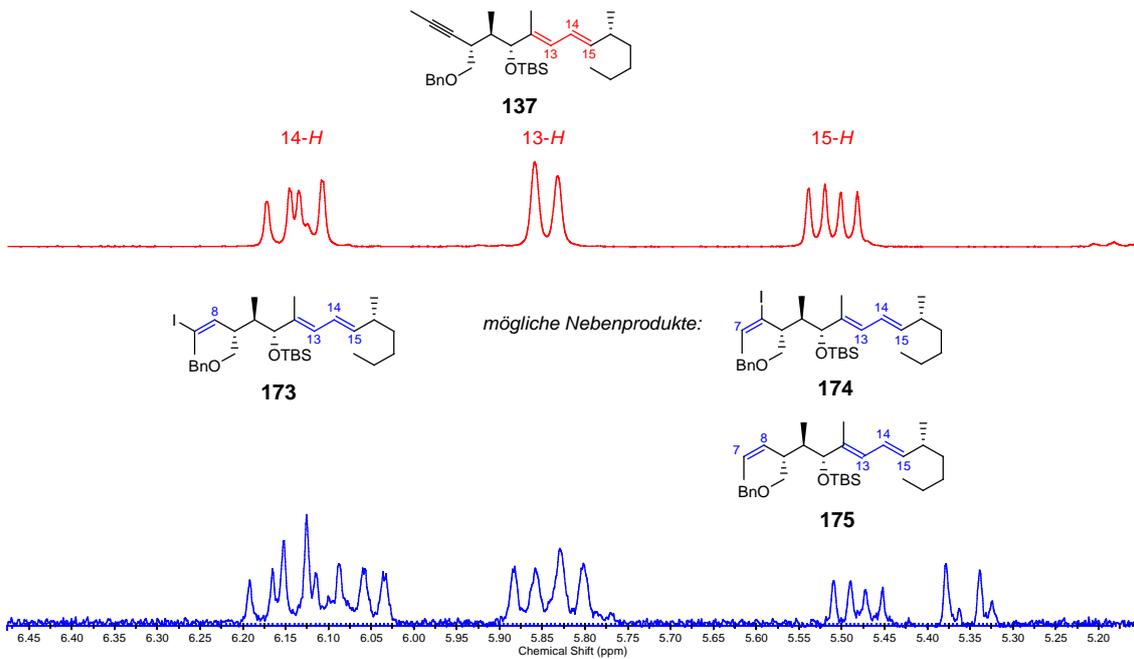


Abb. 110 Ausschnitt des NMR-Spektrums (5.20–6.45 ppm) der Hydrozirkonierung von **137** (Tab. 22, Eintrag 2).

Der Doppelbindungsbereich der isolierten Verbindungen von Versuch Tab. 22 (Eintrag 3) ist in Abb. 111 wiedergegeben. Eine ausführliche Zuordnung der Signale (grüne Kurve) konnte aus bereits oben angeführten Gründen nicht erfolgen (Abb. 111).

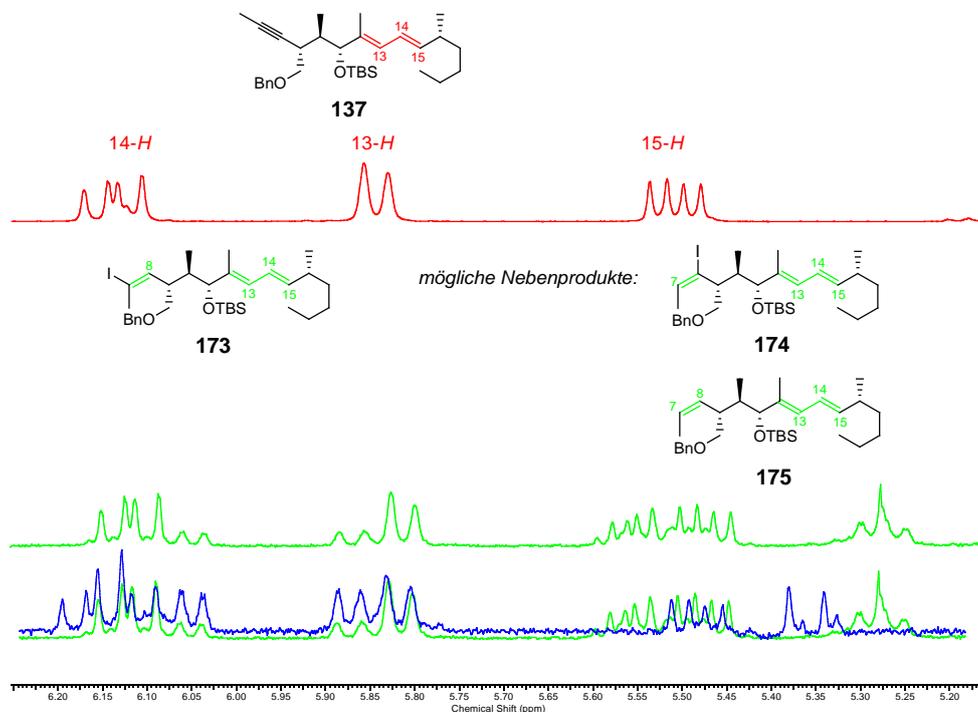


Abb. 111 Ausschnitt des NMR-Spektrums (5.20–6.45 ppm) der Hydrozirkonierung von **137** (Tab. 22, Eintrag 3).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch nach mehrmaligen Wiederholungsansätzen das gewünschte Produkt **173** nicht isoliert werden konnte. Das *Schwartzsche Reagenz* scheint demnach kein geeignetes Reagenz zu sein, um die geforderte Vinylodid-Einheit in **173** aufzubauen. Zum einen wurde ein hoher Überschuss an teurem Cp_2ZrHCl benötigt,¹⁸² und zum anderen schien die Reaktion nicht selektiv genug zu sein. Schon bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C entstanden untrennbare Produktgemische, während die Reaktion bei Raumtemperatur lange Reaktionszeiten erforderte und ebenfalls Produktgemische lieferte.¹⁸³ Als Grund hierfür könnte die Komplexität der Ausgangsverbindung **137** (internes Alkin, konjugiertes Doppelbindungssystem) angeführt werden.¹⁸⁴ Auch die Empfindlichkeit des *Schwartzschen Reagenzes* gegenüber *H-aciden* Verbindungen muss beachtet werden. Die Auswertung der Versuche gestaltete sich zudem schwierig, da schon das Edukt **137** durch das Vorhandensein von drei olefinischen H-Atomen ein komplexes NMR-Spektrum aufwies. Weiterhin war es kompliziert, Aussagen zu NMR-Spektren von Produktgemischen zu treffen, sodass eine konkrete Auswertung nicht erfolgen konnte. Eine genaue Strukturaufklärung der erhaltenen Verbindungen könnte durch weiterführende Untersuchungen verifiziert werden.

Entsprechend Abb. 99 könnte das Alkin **137** auch in eine Vinylmetallverbindung ($\text{X}_2 = \text{Metall}$) **179** überführt werden. Bei erfolgreicher Synthese würde ein Halogen-Metall-Austausch zu **173**, $\text{X}_2 = \text{I}$ (\rightarrow HECK-Reaktion) führen,²⁶ oder es könnte direkt eine entsprechende Kreuzkupplung durchgeführt werden. Geeignet hierfür schien die Palladium-katalysierte Hydrostannylierung ($\text{X}_2 = n\text{-SnBu}_3$, \rightarrow STILLE-Kreuzkupplung²⁹) zu sein, welche sich durch ein hohes Maß an Regio- und Diastereoselektivität auszeichnet.¹⁸⁵ Ein vereinfachter Mechanismus ist in Abb. 112 dargestellt. Zunächst erfolgt eine oxidative Addition des Zinnhydrids an den Pd^0 -Katalysator.¹⁸⁶ Anschließende *cis*-Addition des dabei generierten Pd(II) -hydridostannyl-Komplexes **176** an das Alkin **177** und reduktive

¹⁸² 2006/2007 ACROS: 5 g Cp_2ZrHCl (82.50 €); Möglichkeiten zur *in situ*-Synthese des *Schwartzschen Reagenzes* aus Cp_2ZrCl_2 [2006/2007 ACROS: 5 g (36.40 €)]: (a) Huang, Z.; Negishi, E.-i. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675–3678. (b) Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7257–7260.

¹⁸³ Ob das gewünschte Produkt **173** überhaupt in einem der beiden Ansätze entstanden ist, bleibt ohne weitere spektroskopische Methoden spekulativ. Dazu müsste zunächst die Trennung der Produktgemische erfolgen, sodass der olefinische Bereich genauer untersucht werden kann.

¹⁸⁴ In der Literatur konnten keine Beispiele von Hydrozirkonierungen von internen Alkinen in Gegenwart von konjugierten Doppelbindungssystemen gefunden werden. Und tatsächlich wurde in dem Versuch Tab. 18 (Eintrag 2) als Nebenprodukt eine Verbindung ohne olefinische H-Atome erhalten (Ausbeute ca. 5%).

¹⁸⁵ (a) Ichinose, Y.; Oda, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3468–3470. (b) Kikukawa, K.; Umekawa, H.; Wada, F.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 881–884. (c) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 619–622. (d) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857–1867. (e) Miyake, H.; Yamamura, K. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 981–984. (f) Cochran, J. C.; Bronk, B. S.; Terrence, K. M.; Phillips, H. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6621–6624. (g) Lautens, M.; Smith, N. D.; Ostrovsky, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8970–8971.

¹⁸⁶ Der Pd^0 -Katalysator wird dabei *in situ* aus $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ und Bu_3SnH erzeugt. Siehe Abb. 114.

Eliminierung liefern das (*E*)-Vinylstannan **178**. Durch den sterischen Anspruch der *n*-Bu₃Sn-Gruppe wird eine sehr gute Regioselektivität der Reaktion gewährleistet (Abb. 112).

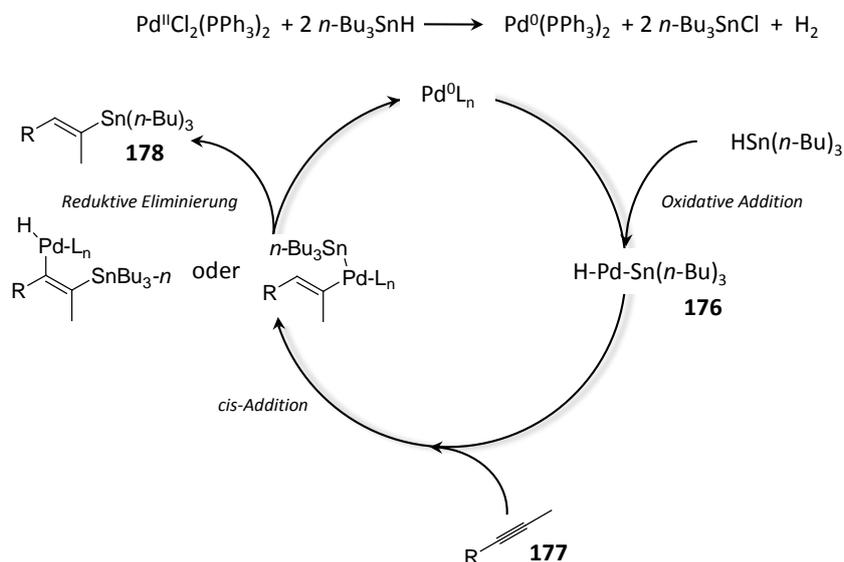
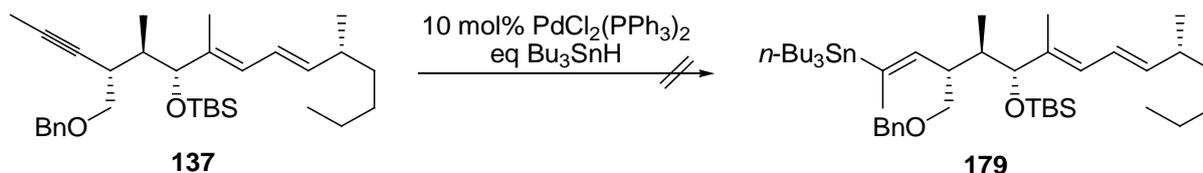


Abb. 112 Vereinfacht dargestellter Mechanismus der Palladium(0)-katalysierten Hydrostannylierung.

Ausgehend vom Alkin **137** wurden Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Hydrostannylierung durchgeführt (Tab. 23). Unter Standardbedingungen konnte nach 18 h Reaktionszeit ausschließlich Edukt quantitativ zurückisoliert werden (Tab. 23, Eintrag 1). Auch ein Lösungsmittelwechsel von THF zu CH_2Cl_2 führte nicht zum gewünschten Produkt (Tab. 23, Eintrag 2). Durch eine Erhöhung der Äquivalente an $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ konnte weder bei Raumtemperatur noch bei 70 °C ein Umsatz der Ausgangsverbindung **137** erreicht werden (Tab. 23, Eintrag 3).¹⁸⁷

¹⁸⁷ Eine Nebenreaktion der Palladium-katalysierten Hydrostannylierung ist die Dimerisierung von $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ zu $(n\text{-Bu}_3\text{Sn})_2$. Zunächst würde eine oxidative Addition von L_nPd^0 in die Sn-H-Bindung erfolgen. Ist die anschließende *cis*-Addition an das interne Alkin durch sterische Hinderung nicht möglich, so könnte theoretisch eine weitere oxidative Addition mit Bu_3SnH erfolgen. Abschließende *cis-trans*-Isomerisierung und reduktive Eliminierung liefern wieder L_nPd^0 , H_2 und $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$.



Eintrag	eq. <i>n</i> -Bu ₃ SnH	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	1.2	THF, Rt, 18 h	Edukt reisoliert
2	1.2	CH ₂ Cl ₂ , Rt, 18 h	Edukt reisoliert
3	10	THF, Rt, 3 h dann 70 °C, 18 h	Edukt reisoliert

Tab. 23 Palladium-katalysierte Hydrostannylierung.

4.6.4 Synthese des Westfragmentes für die HECK-Reaktion (Aufbau C1–C6-Fragment)

4.6.4.1 Eigene Ergebnisse

Entsprechend dem Retrosyntheseplan in Abb. 19 bzw. Abb. 101 soll der Aufbau der beiden Chiralitätszentren durch asymmetrische Aldoladdition erfolgen.

Ausgehend von dem auf (*S*)-Valin (**121**) basierenden Oxazolidinon¹⁴⁴ konnte die EVANS-Aldoladdition zu **148** mit sehr guter Diastereoselektivität durchgeführt werden. Die angegebenen Bedingungen entsprechen den Modifikationen von Heathcock *et al.*¹⁸⁸

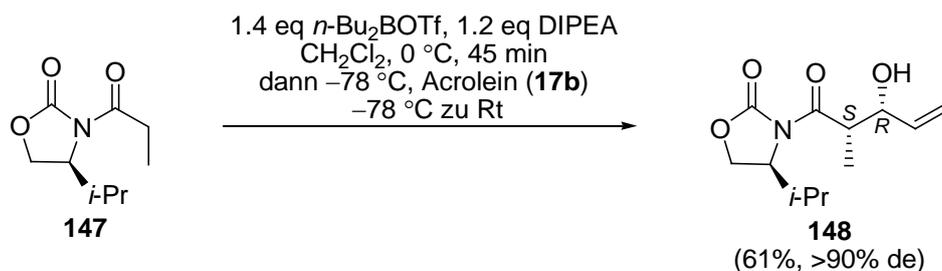


Abb. 113 EVANS-Aldoladdition von literaturbekanntem (*S*)-**147** mit Acrolein (**17b**).

Abb. 113 zeigt die (*S,R*)-Konfiguration im Westfragment **148**. Die (*R,S*)-Konfiguration könnte dagegen mit einem auf (*R*)-Valin (**121**) basierendem Oxazolidinon synthetisiert werden, wurde aber im Rahmen der vorliegenden Dissertation nicht durchgeführt.

¹⁸⁸ Danda, H.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2002**, *55*, 173–181.

Die Abspaltung des Auxiliars erfolgte nach literaturbekannter Vorschrift, wobei **148** in das Weinrebamid **149** mit 82% Ausbeute überführt und (*S*)-4-*iso*-Propyloxazolidinon **122** in quantitativer Ausbeute zurückgewonnen wurde.¹⁸⁹ Eine nachfolgende GRIGNARD-Addition mit Methylmagnesiumbromid diente der Einführung der Methyl-Gruppe an C1 im Zielmolekül **150** und verlief mit guten Ausbeuten (81%).

Eine zweifache Addition an **149** findet nicht statt, da nach einmaliger Addition die Reaktion durch das intermediär gebildete Chelatsystem auf der Stufe des Ketons stehenbleibt, welches erst bei der Aufarbeitung freigesetzt wird. Diese Methode, 1981 von Weinreb und seinen Mitarbeitern entdeckt, ist eine elegante Vorgehensweise, um Ketone ausgehend von *N*-Methoxy-*N*-methylamiden zu synthetisieren.¹⁹⁰

Der sekundäre Alkohol **150** wurde im abschließenden Schritt mit einer Ausbeute von 89% als Silylether **151** geschützt (Abb. 114).

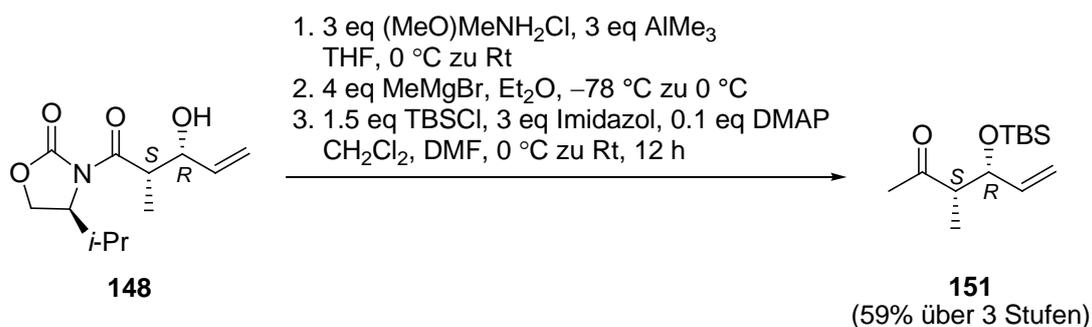


Abb. 114 Synthese des (*S,R*)-konfigurierten Westfragmentes **151**.

Für die Synthese der *anti*-Aldolprodukte wurde die Methode nach Abiko *et al.* verwendet. Bei dieser sehr robusten Synthesestrategie kann ein Propionsäureester, der mit einem auf Norephedrin basierenden chiralen Auxiliar verestert ist, mit einer Vielzahl von Aldehyden zu *anti*- aber auch zu *syn*-Aldolprodukten umgesetzt werden.¹⁴⁵

Ausgehend von (1*S*,2*R*)-(+)-Norephedrin (**152**) konnte der chirale Propionsäureester **153** nach literaturbekannter Vorschrift in drei Stufen in sehr guten Ausbeuten hergestellt werden (Abb. 115).

¹⁸⁹ Funel, J.-A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4555–4558.

¹⁹⁰ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.

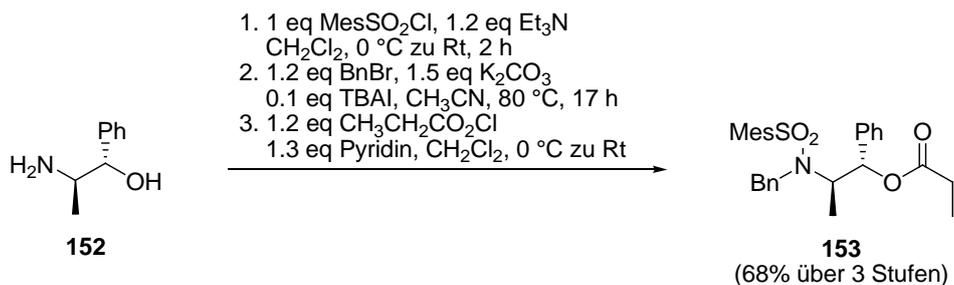


Abb. 115 Synthese des chiralen Propionsäureesters **153**.

Die *anti*-Aldoladdition des chiralen Propionsäureesters **153** mit Acrolein (**17b**) gelang nach Optimierung der Reaktionsbedingungen, insbesondere der Herstellung der (*c*-Hex)₂BOTf-Lösung, problemlos und lieferte **154** in sehr guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten (Abb. 116).

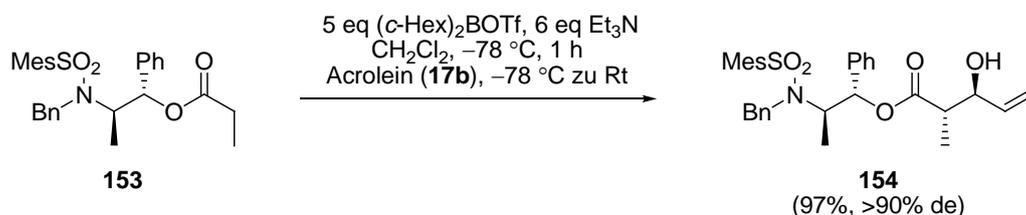


Abb. 116 *anti*-Aldoladdition nach Abiko *et al.*¹⁴⁵

Das Aldoladdukt **154** wurde anschließend in den Silylether **155** überführt, der mit DIBAH zum primären Alkohol **156** mit einer Ausbeute von 73% reduziert werden konnte. Die Synthese des (*S,S*)-konfigurierten Westfragmentes **158** konnte durch DESS–MARTIN-Periodinan-Oxidation,⁹⁰ GRIGNARD-Addition und einer weiteren DESS–MARTIN-Periodinan-Oxidation erfolgreich abgeschlossen werden (Abb. 117).

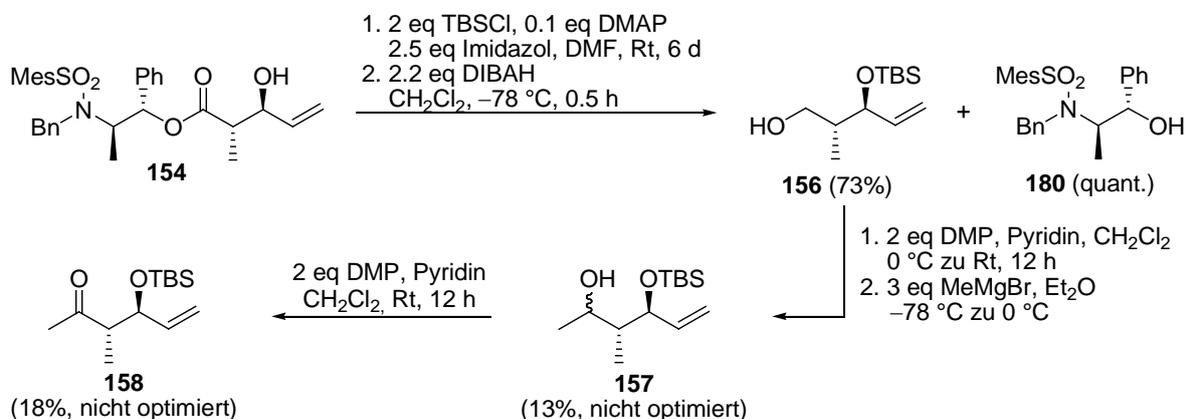


Abb. 117 Synthese von **158**.

4.6.5 Synthese des Westfragmentes für die Kreuzkupplung (Aufbau C1–C6-Fragment)

4.6.5.1 Eigene Ergebnisse

Die Synthese des Westfragmentes C1–C6 für die geplante Kreuzkupplungsreaktion wurde auf zwei verschiedenen Wegen untersucht (Abb. 118 bis Abb. 120).

In der ersten Synthesestrategie stellte literaturbekanntes (*E*)-3-Iodacrolein (**17a**) die Schlüsselverbindung dar,¹⁹¹ welche mit **147** zu den entsprechenden Aldoladdukten **164** (X₁ = I) umgesetzt werden sollte (Abb. 100).

Während die Synthese von (*Z*)-3-Iodacrolein (**17a**) ausgehend von Ethylpropiolat in zwei Stufen problemlos gelang,¹⁹² konnte die nachfolgende Isomerisierung zu (*E*)-3-Iodacrolein (**17a**) mit Bortrifluorid-Etherat nicht realisiert werden.¹⁹³ Einzig eine Zersetzung der Ausgangsverbindung (*Z*)-**17a** wurde beobachtet. Alternativ könnte (*E*)-**17a** auch durch HI-Addition an Propargylaldehyd hergestellt werden, dies wurde aber im Rahmen der vorliegenden Dissertation nicht untersucht (Abb. 118).^{191b}

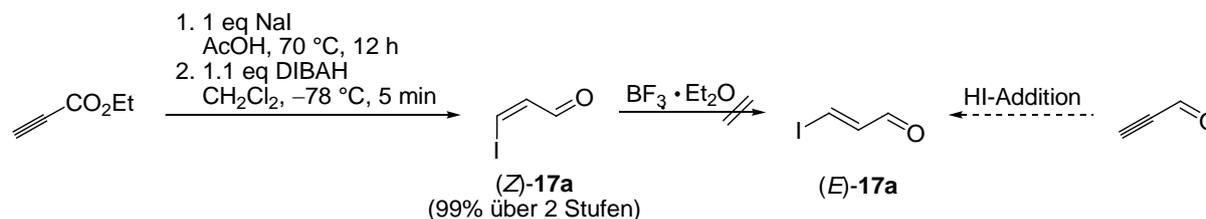


Abb. 118 Die Synthese von (*Z*)-**17a** gelang problemlos, während die Isomerisierung zu (*E*)-**17a** nur eine Zersetzung der Ausgangsverbindung zur Folge hatte.

Die zweite Synthesestrategie beruhte auf der Idee, die Iodgruppe erst im späteren Syntheseverlauf einzuführen. Dafür eignen sich Vinylsilane, die mit *N*-Iodsuccinimid gegen Iod unter Erhalt der Doppelbindungskonfiguration ausgetauscht werden können.¹⁹⁴

¹⁹¹ (a) Marek, I.; Meyer, C.; Normant, J.-F. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 194–199. (b) Berger, D.; Bartlome, A.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 179–191. (c) Meyer, C.; Marek, I.; Normant, J. F. *Synlett* **1993**, 386–388.

¹⁹² Marek, I.; Alexakis, A.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5329–5332.

¹⁹³ Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666–3667.

¹⁹⁴ (a) Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647–8650. Anwendungsbeispiele: (b) Paquette, W. D.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2003**, *6*, 103–106. (c) Durham, T. B.; Blanchard, N.; Savall, B. M.; Powell, N. A.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9307–9317.

Die Synthese startete mit Propargylalkohol, welcher in drei Stufen mit einer Ausbeute von 43% zu dem (*E*)-konfigurierten Vinylsilan **160** umgesetzt werden konnte.¹⁹⁵ Die anschließende asymmetrische EVANS-Aldolreaktion zu **161** verlief mit einer Ausbeute von 85% und sehr guter Diastereoselektivität (Abb. 119).¹⁸⁸

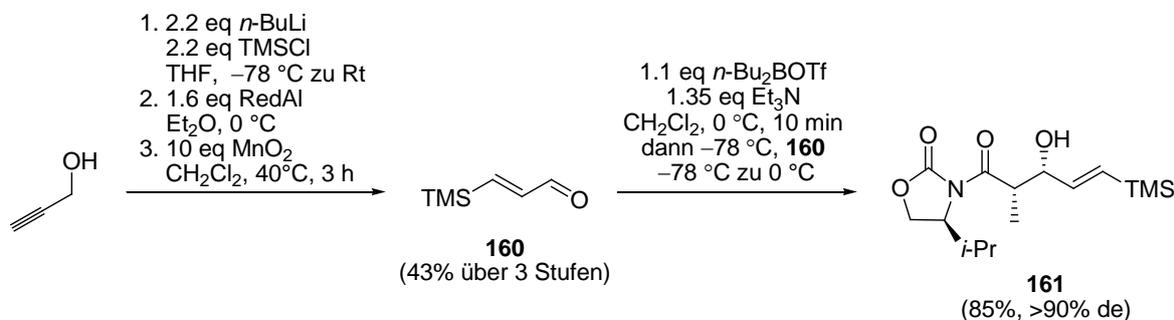


Abb. 119 Synthese des Aldoladduktes **161**.

Im anschließenden Schritt wurde der Austausch der vinylicen TMS-Gruppe gegen Iod untersucht. Besonders die von Kishi *et al.* entwickelte milde Methode unter Verwendung von *N*-Iodsuccinimid schien hierfür geeignet.¹⁹⁴

Doch unter den von Kishi *et al.* angegebenen Bedingungen konnte auch nach 24 h bei Raumtemperatur nur ein geringer Umsatz der Ausgangsverbindung **161** beobachtet werden (Abb. 120).¹⁹⁶

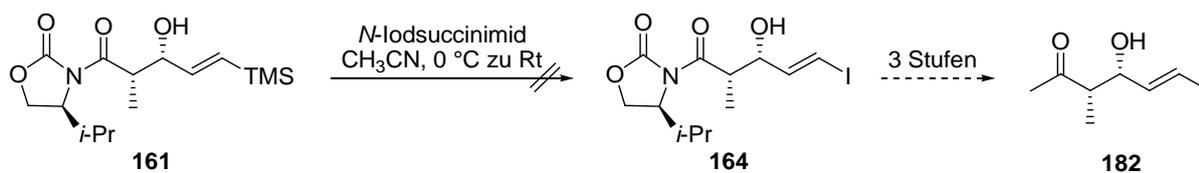


Abb. 120 Der von Kishi *et al.* beschriebene Austausch einer vinylicen TMS-Gruppe gegen Iod zu **164** gelang nicht.¹⁹⁴

¹⁹⁵ (a) Denmark, S. E.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595–4597. (b) Carter, M. J.; Fleming, I.; Percival, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, *9*, 2415–2434.

¹⁹⁶ Die durch DC detektierte, neue Substanz wurde isoliert. Dabei handelte es sich um ein nicht-identifiziertes Nebenprodukt.

4.6.6 Zusammenfassung und Fazit

Entsprechend dem Synthesepfad Abb. 99 sollte der Aufbau der C6/C7-Bindung durch eine HECK-Reaktion²⁶ oder eine Kreuzkupplung erfolgen. Einen wichtigen Schlüsselschritt in der Synthese von Curvicollid C (**1c**) stellte die selektive Abspaltung der primären Benzyl- bzw. PMB-Schutzgruppe in Gegenwart von Silylschutzgruppen sowie eines konjugierten Doppelbindungssystems dar (Tab. 18, Tab. 21). Die Benzylschutzgruppe wurde eingesetzt, um eine hohe Diastereo- und Enantioselektivität bei der katalytisch-asymmetrischen GOSTELI-CLAISEN-Umlagerung zu gewährleisten (Tab. 3, Tab. 4).

Die Abspaltung schien laut Literatur in Gegenwart von Doppelbindungen mit dem *Freeman-Reagenz* möglich zu sein.¹⁶⁰ Literaturbeispiele, bei denen es zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe in Gegenwart eines konjugierten Doppelbindungssystems kommt, existierten allerdings bis zum heutigen Zeitpunkt nicht. Schon die Synthese einer stabilen Lösung des Radikalanions (LDBB) bereitete jedoch Schwierigkeiten, die charakteristisch grüne Farbe blieb nur wenige Minuten anstatt mehreren Tagen bestehen. Trotzdem wurden die Lösungen schon kurz nach ihrer Herstellung eingesetzt und führten entweder zur Zersetzung der Ausgangsverbindung **104** oder zur quantitativen Reisolierung des Eduktes.

Bei Verwendung von Lewis-Säuren (BCl_3 , $\text{BCl}_3 \cdot \text{DMS}$, FeCl_3) kam es zur Abspaltung beider Silylschutzgruppen und CAN führte zur Zersetzung der Ausgangsverbindung (Tab. 18, Eintrag 1–3 und Tab. 21, Eintrag 3).

Eine weitere Möglichkeit, Benzylschutzgruppen in Gegenwart von Doppelbindungen abzuspalten, ist der Einsatz von DDQ. Unter diesen Bedingungen kam es unerwartet zur Abspaltung der sekundären, allylischen Silylschutzgruppe von **104** (Tab. 18, Eintrag 4). Auch nach längerem Rühren konnte keine Abspaltung der Benzylschutzgruppe beobachtet werden. Der Wechsel zur PMB-Schutzgruppe erschien sinnvoll, da laut Literatur die Abspaltung mit DDQ auch in Gegenwart von allylischen Silylschutzgruppen möglich schien (Abb. 121).¹⁶⁷

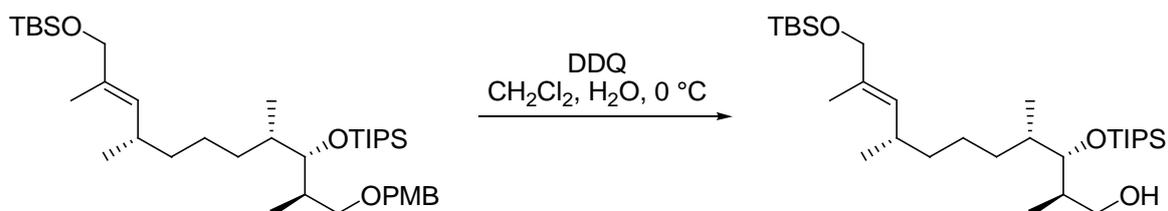


Abb. 121 Laut Literatur ist die Abspaltung von PMB-Schutzgruppen in Gegenwart von allylischen TBS-Schutzgruppen möglich.¹⁶⁷

Doch wiederum konnte nur eine Abspaltung der allylischen Silylschutzgruppe von **144** beobachtet werden und auch eine Verlängerung der Reaktionszeit führte nicht zur Abspaltung der PMB-Schutzgruppe. Der sekundäre Alkohol **183** konnte mit 57% Ausbeute isoliert werden (Tab. 21).

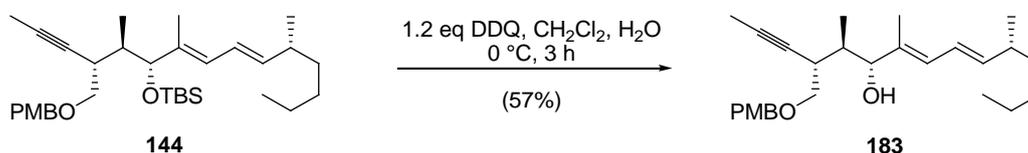


Abb. 122 Ein unerwartetes Ergebnis war die Abspaltung der sekundären, allylischen TBS-Schutzgruppe von **144** mit DDQ.

Um das Problem der nebeneinander konkurrierenden Schutzgruppen zu umgehen, wurde ausgehend vom JULIA–KOCIENSKI-Produkt **104** das Lacton **146** in vier Stufen synthetisiert. Da die Synthese so kurz und elegant wie möglich gestaltet werden sollte, sah der ursprüngliche Retrosyntheseplan (Abb. 99) den direkten Einsatz von **3a** bzw. **3b** in einer Kreuzkupplungs- oder HECK-Reaktion vor. Ein möglicherweise auftretendes Problem könnte dabei die Instabilität von Zwischenverbindungen sein.¹⁶⁵ Doch die dazu zunächst notwendige Abspaltung der Benzylschutzgruppe gelang nicht (Tab. 19).

Für weiterführende Untersuchungen könnte eventuell ein Wechsel zur PMB-Schutzgruppe sinnvoll sein. Aber ob sich diese mit DDQ abspalten lässt, ist fraglich (vgl. Abb. 123).

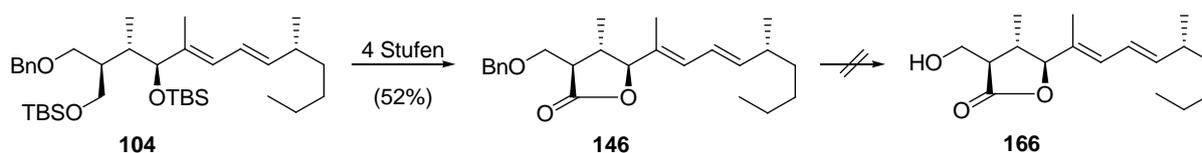


Abb. 123 Die Synthese des Lactons **146** wurde in 4 Stufen durchgeführt, die anschließende Abspaltung der Benzylschutzgruppe gelang nicht.

Nachdem die Abspaltung der PMB- und Benzylschutzgruppen misslang, wurde zunächst der Aufbau der Vinyljodid- bzw. Vinylstannan-Einheit untersucht. Die Synthese des dazu benötigten methylierten Alkins **137** bzw. **144** gelang ausgehend vom JULIA–KOCIENSKI-Produkt **108** bzw. **143** in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 47% bzw. 37% (Abb. 124).

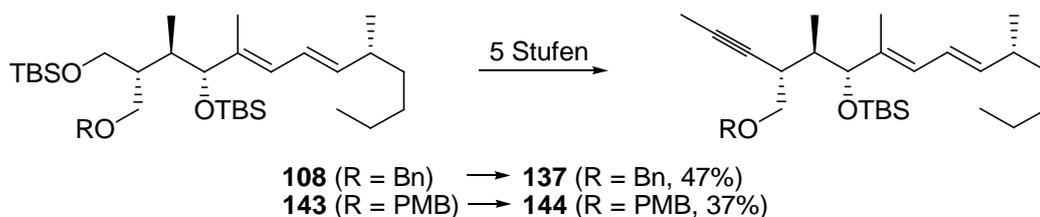


Abb. 124 Die Synthese des methylierten Alkins **137** bzw. **144** gelang in fünf Stufen.

Sowohl die Hydrozirkonierung mit *Schwartzschem Reagenz* als auch die Palladium-katalysierte Hydrostannylierung wurden unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt, jedoch ohne dabei das gewünschte Produkt **173** bzw. **179** zu erhalten (Abb. 125).

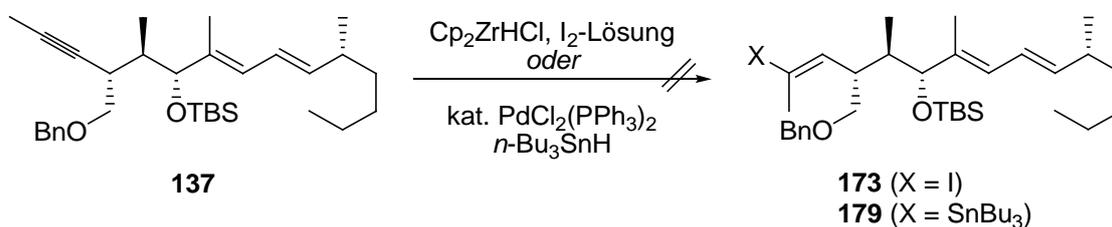


Abb. 125 Weder die Hydrozirkonierung mit *Schwartzschem Reagenz* noch die Palladium-katalysierte Hydrostannylierung führten zur gewünschten Vinyljodid-Verbindung- bzw. Vinylmetall **173** bzw. **179**.

Die Synthese des Westfragmentes C1–C6 für die ursprünglich geplante HECK-Reaktion gelang für die *syn*-Konfiguration ausgehend von **147** in vier Stufen (Abb. 126). Die Synthese der entsprechenden *anti*-Konfiguration war ausgehend von (+)-Norephedrin **152** in neun Stufen möglich (Abb. 96).

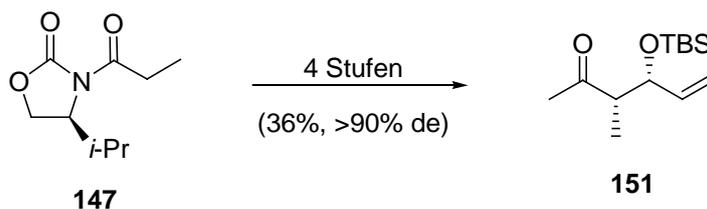


Abb. 126 Asymmetrische Synthese des Westfragmentes **151**.

Die Synthese des Westfragmentes mit der entsprechenden Vinyljodid bzw. Vinylstannan-Einheit **173** bzw. **179** für eine Kreuzkupplung gelang nicht (Abb. 118, Abb. 119, Abb. 120).

4.7 Fortschritte in der Totalsynthese von Curvicollid C

4.7.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

4.7.1.1 Syntheseübersicht C1–C20 Fragment

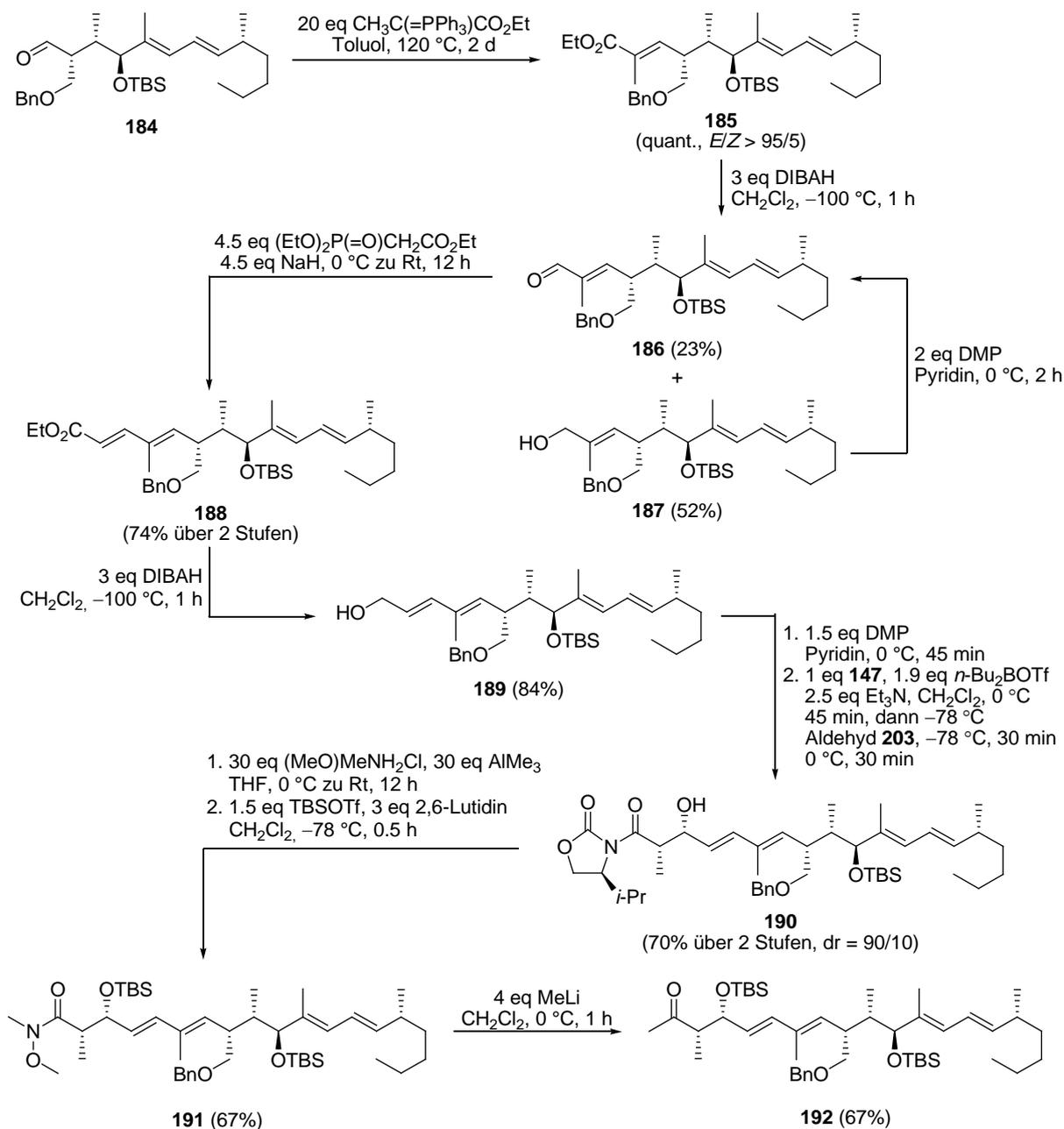


Abb. 127 Synthese des C1–C20 Fragmentes **192**, die bisher längste Synthesesequenz in der Totalsynthese von Curvicollid C (**1e**).

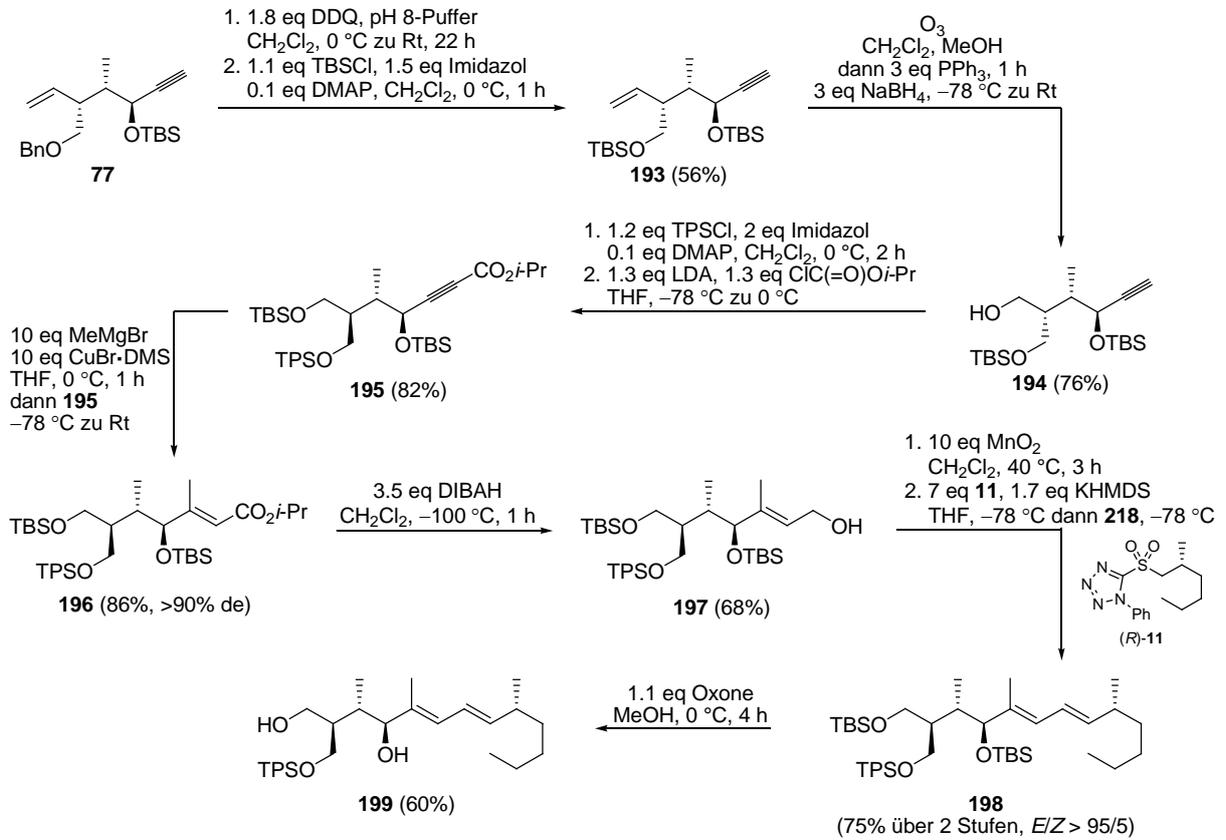
4.7.1.2 Syntheseübersicht des C8–C20 Fragmentes mit TPS-Schutzgruppe

Abb. 128 Synthese des C8–C20 Fragmentes **198** mit TPS-Schutzgruppe.

4.7.2 Längste Synthesesequenz in der Totalsynthese von Curvicolid C (1c)

Nachdem der konvergente Syntheseansatz zur Verknüpfung des Westfragmentes (C1–C6-Fragment) **4** bzw. **2** mit **3b** bzw. **3a** scheiterte (Abb. 99), könnte eine lineare Synthesestrategie die Totalsynthese von Curvicolid C (**1c**) erfolgreich abschließen. Die beiden benachbarten Chiralitätszentren C3 und C4 in **200** würden durch eine asymmetrische Aldol-Reaktion aufgebaut. Dabei ist die Wahl des chiralen Auxiliars X_c **16** verantwortlich für die resultierende *syn*- bzw. *anti*-Selektivität der erhaltenen Aldoladdukte **200**.^{144,145} Das bisher noch nicht aufgebaute konjugierte Doppelbindungssystem C5–C8 in **201** könnte dabei durch eine Sequenz aus Redoxreaktionen und Olefinierungsreaktionen, ausgehend vom Aldehyd **202**, aufgebaut werden (Abb. 129).

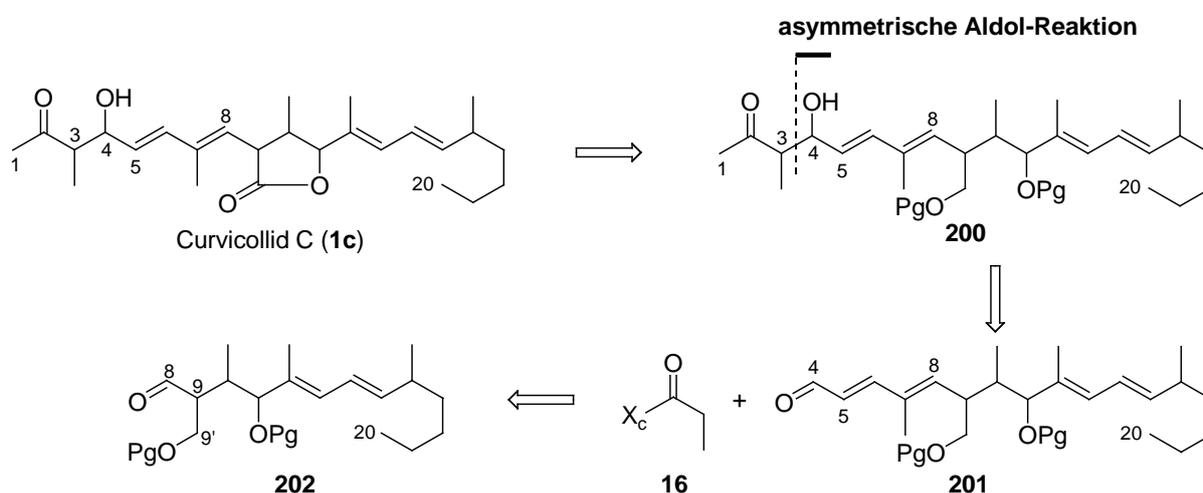
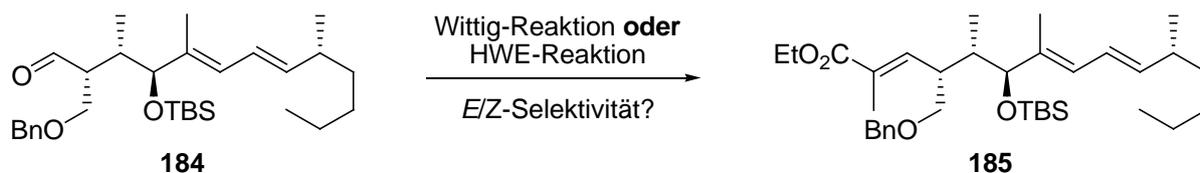


Abb. 129 Eine lineare Retrosynthesestrategie könnte zum erfolgreichen Abschluss der Totalsynthese von Curvicolid C (**1c**) führen.

4.7.2.1 Eigene Ergebnisse

Ausgehend vom Aldehyd **184** wurden zum einen die HORNER–WADSWORTH–EMMONS Reaktion⁵⁸ und zum anderen die WITTIG-Reaktion²⁷ als Olefinierungsreaktion untersucht. Wie sich herausstellte, verlief die HORNER–WADSWORTH–EMMONS Reaktion⁵⁸ sowohl bei 60 °C als auch bei 0 °C mit Selektivitäten von $E/Z = 74/26$. Die Diastereomere ließen sich dabei problemlos durch Säulenchromatographie trennen (Tab. 24, Eintrag 7 und 8). Daraufhin wurde die WITTIG-Reaktion²⁷ mit kommerziell erhältlichem $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ untersucht. Erst bei Verwendung von 10 Äquivalenten an $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ und einer Reaktionstemperatur von 120 °C konnte mit 34 % Ausbeute und einer Selektivität von E/Z

> 95/5 das gewünschte Produkt **185** erhalten werden (Tab. 24, Eintrag 4). Bei Verwendung von 20 Äquivalenten von $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ kam es zum vollständigen Umsatz der Ausgangsverbindung **184** und quantitativer Isolierung von Produkt **185** bei konstant bleibender Diastereoselektivität (Tab. 24, Eintrag 6). Die hohe *E*-Selektivität der WITTIG-Reaktion²⁷ war bei der Verwendung eines stabilen Ylids bzw. Ylens als Reaktionspartner aufgrund der elektronenziehenden Effekte der Estergruppe zu erwarten.¹⁹⁷



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	<i>E/Z</i>
1	5 eq $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, THF, Rt, 2 d	–	–
2	5 eq $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, THF, 80 °C, 2 d	–	–
3	5 eq $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, Toluol, 120 °C, 2 d	–	–
4	10 eq $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, Toluol, 120 °C, 2 d	34%	>95/5
5	15 eq $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, Toluol, 120 °C, 2 d	51%	>95/5
6	20 eq $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, Toluol, 120 °C, 2 d	quant.	>95/5
7	4.5 eq Triethylphosphonopropionat, 4.5 eq NaH THF, 0 °C zu Rt	64%	74/26
8	10 eq Triethylphosphonopropionat, 10 eq NaH THF, 60 °C, 24 h	76%	74/26

Tab. 24 Die Synthese des Ethylesters **185** gelang durch WITTIG-Reaktion in sehr guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten (Eintrag 6).

Der Nachweis der Doppelbindungskonfiguration erfolgte durch 1D-NOE-NMR Experimente. Die Methylgruppe 7'- H_3 (1.93 ppm) des *Z*-Isomers (*Z*)-**185** lieferte bei Einstrahlung auf die Doppelbindung 8- H (5.90 ppm) einen quantitativ größeren NOE-Effekt (Signalerhöhung) als das entsprechende *E*-Isomer (*E*)-**185** (8- H bei 6.82 ppm, 7'- H_3 bei 1.87 ppm).

¹⁹⁷ Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, 1996, S. 313.

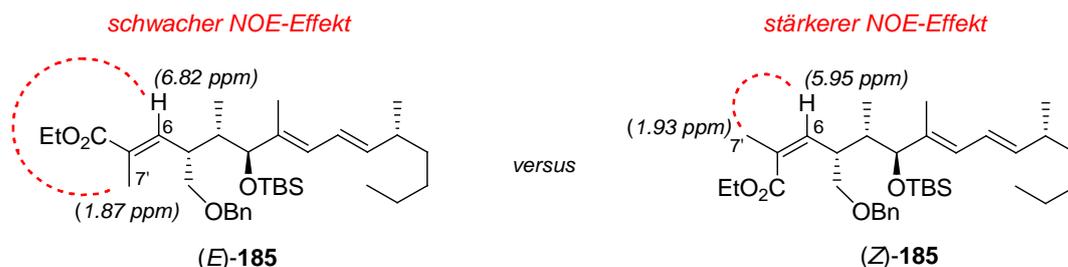


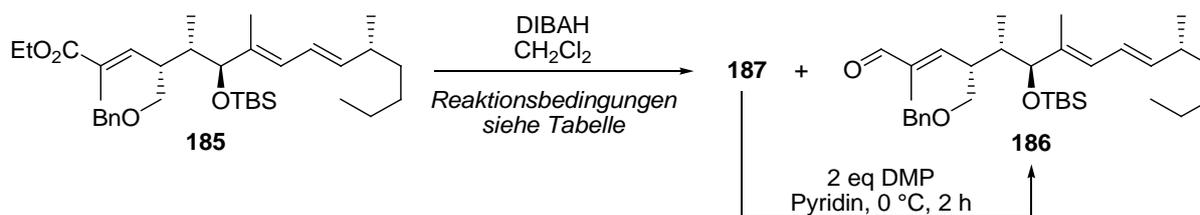
Abb. 130 Quantitativer Vergleich der erhaltenen 1D-NOE-NMR Spektren von (*E*)-**185** und (*Z*)-**185**.

Der erhaltene (*E*)-konfigurierte Ethylester **185** sollte im darauffolgenden Schritt selektiv zu dem α,β -ungesättigten Aldehyd **186** oder dem Allylkohol **187** reduziert werden.

Mit 5.5 Äquivalenten DIBAH und einer Reaktionstemperatur von $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte der Allylkohol **187** mit einer Ausbeute von 60% erhalten werden (Tab. 25, Eintrag 2). Bei Verwendung von 3 Äquivalenten DIBAH konnten, in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$), Gemische von Allylkohol **187** und Aldehyd **186** in Verhältnissen von 56/44 und 30/70 mit guten Ausbeuten erhalten werden (Tab. 25, Eintrag 1 und 2).

Die Verwendung von weniger Äquivalenten DIBAH könnte selektiv zu dem gewünschten α,β -ungesättigten Aldehyd **186** führen, wobei entsprechende Versuche noch ausstehen.

Die erhaltenen Gemische von Aldehyd **186** und Allylkohol **187** wurden problemlos durch Säulenchromatographie getrennt, wobei **186** auch nach eintägiger Lagerung in CDCl_3 sich nicht zersetzte. Der Allylkohol **187** wurde mit DESS–MARTIN-Periodinan vollständig zum Aldehyd **186** oxidiert.⁹⁰



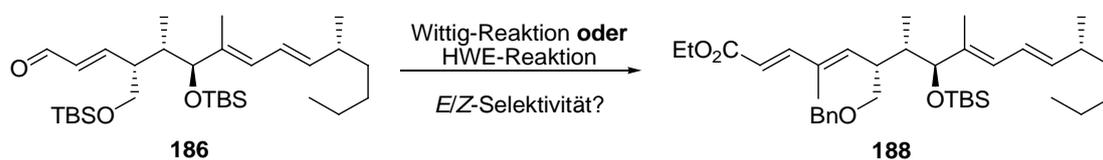
Eintrag	eq. DIBAH	Temp.	t	Ausbeute	187/186
1	3	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	1 h	73%	56/44 ^[a]
2	5.5	$-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$	1 h	60%	ausschließlich 187
3	3	$-100\text{ }^{\circ}\text{C}$	1 h	75%	30/70 ^[a]

Tab. 25 Der α,β -ungesättigte Aldehyd **186** konnte durch Reduktion mit DIBAH nicht selektiv erhalten werden; ^[a] zusätzlich wurden noch etwa 10% Edukt erhalten.

Anschließend erfolgte eine weitere Olefinierungsreaktion zum Aufbau des konjugierten Doppelbindungssystems.

Wiederum wurden die HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion⁵⁸ und die WITTIG-Reaktion²⁷ untersucht. Bei Verwendung von 6 Äquivalenten HC=(PPh₃)CO₂Et in THF bei 60 °C konnte auch nach 12 h kein Umsatz gemäß einer WITTIG-Reaktion²⁷ beobachtet werden (Tab. 26, Eintrag 1). Entsprechende Versuche mit mehr Äquivalenten HC=(PPh₃)CO₂Et und höheren Temperaturen wurden nicht durchgeführt.

Die HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion⁵⁸ lieferte bei Verwendung von 4.5 Äquivalenten Triethylphosphonoacetat [(EtO)₂P(=O)CH₂CO₂Et] und 4.5 Äquivalenten NaH den gewünschten Ester (*E*)-**188** dagegen mit guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten (Tab. 26, Eintrag 3).



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	<i>E/Z</i>
1	6 eq HC=(PPh ₃)CO ₂ Et, THF, 60 °C, 12 h	–	–
2	3 eq (EtO) ₂ P(=O)CH ₂ CO ₂ Et, 3 eq NaH, THF, 0 °C zu Rt, 12 h	45%	n.b.
3	4.5 eq (EtO) ₂ P(=O)CH ₂ CO ₂ Et, 4.5 eq NaH, THF, 0 °C zu Rt, 12 h	74%	>95/5

Tab. 26 Der Aufbau des konjugierten Doppelbindungssystems gelang durch eine HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion mit sehr guten Diastereoselektivitäten.

Im darauffolgenden Schritt lieferte die Sequenz aus DIBAH-Reduktion und DESS–MARTIN-PERIODINAN-Oxidation⁹⁰ den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehyd **203**, welcher sich als säulen-chromatographisch stabil erwies (Abb. 131).⁹⁰ Versuche, die Reaktion durch weniger Äquivalente DIBAH in einer Stufe zum Aldehyd **203** zu reduzieren, wurden bisher noch nicht durchgeführt.

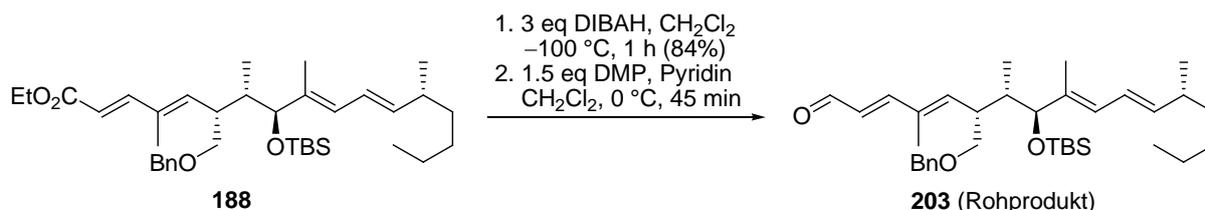


Abb. 131 Die Sequenz aus DIBAH-Reaktion und DMP-Oxidation lieferte den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehyd **203**.

Der enantioselective Aufbau der beiden benachbarten Chiralitätszentren C3 und C4 erfolgte durch asymmetrische Aldoladdition. Ausgehend von dem auf (*S*)-Valin (**121**) basierenden Oxazolidinon¹⁴⁴ **147** konnte **190** in einer EVANS-Aldoladdition mit einer Ausbeute von 70% über zwei Stufen erhalten werden (Abb. 132).

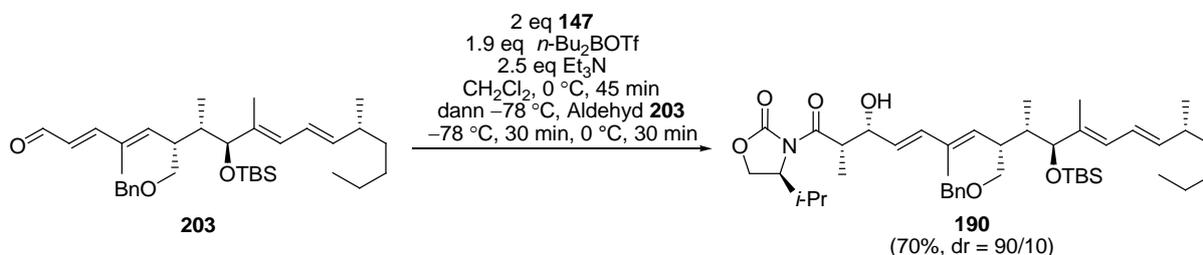


Abb. 132 Asymmetrische *syn*-Aldoladdition.

Die Bestimmung der Diastereoselektivität gestaltete sich aufgrund der Komplexität des ¹H NMR-Spektrums schwierig. Die Signale die zur Bestimmung geeignet wären, wie z.B. die Methylgruppe 3'-H₃ sind von anderen Signalen überdeckt oder die Signale spalten zu weit auf (3-*H*, 4-*H*). Die Bestimmung erfolgte über das Doppelbindungsproton 6-*H* mit dr = 90/10 (Abb. 133).

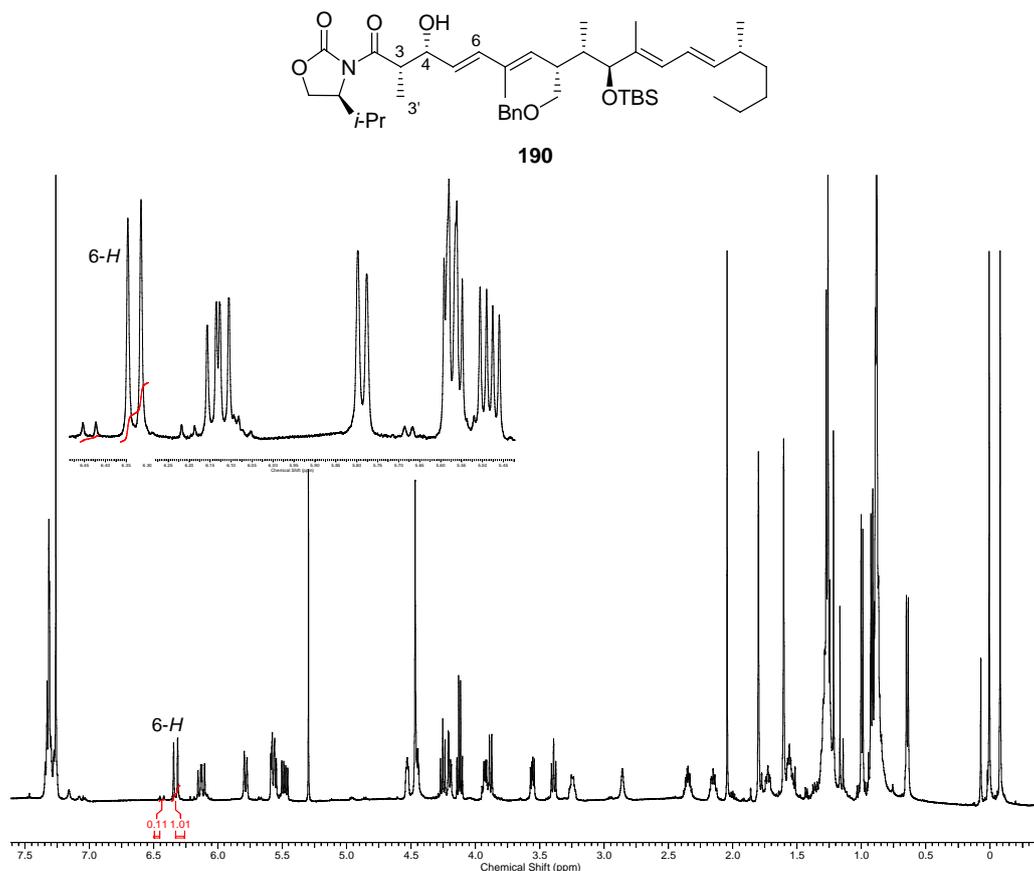
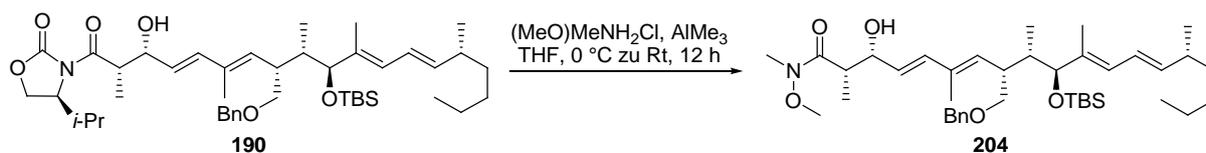


Abb. 133 ¹H NMR-Spektrums von **190**.

Zur Abspaltung des chiralen Auxiliars wurde dieses in das entsprechende Weinrebamid **204** überführt.¹⁹⁰ Erst bei Verwendung von 10 Äquivalenten *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid und Trimethylaluminium konnte ein Umsatz durch Dünnschichtchromatographie beobachtet werden. Nach Aufarbeitung wurden 18% an gewünschtem Produkt **204** isoliert (Tab. 27, Eintrag 2). Eine Erhöhung der jeweils eingesetzten Äquivalente führte zum vollständigen Umsatz der Ausgangsverbindung **190** und Weinrebamid **204** konnte mit einer Ausbeute von 67% isoliert werden (Tab. 27, Eintrag 3).



Eintrag	eq. (MeO)MeNH ₂ Cl	eq. AlMe ₃	Ausbeute
1	3	3	–
2	10	10	18% (+33% 190)
3	30	30	67%

Tab. 27 Abspaltung von **122** und Bildung des Weinrebamids **204**.

Die letzte Stufe in der bisher längsten Synthesesequenz zu Curvicollid C (**1c**) umfasst die Überführung der Weinrebamid-Einheit in die erforderliche Methylketon-Einheit. Wurde das Weinrebamid **204** mit 10 Äquivalenten Methyllithium versetzt, kam es zunächst zu einer Retroaldol-Reaktion, wobei der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Aldehyd **203** mit quantitativer Ausbeute isoliert werden konnte.¹⁹⁸

Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, wurde der Alkohol **204** als Silylether **191** geschützt. Anschließend konnte die Umsetzung des silylgeschützten Weinrebamids **191** mit 4 Äquivalenten Methyllithium realisiert werden. Das Methylketon **192** konnte mit einer Ausbeute von 67% isoliert werden (Abb. 134).

¹⁹⁸ Umsetzung des Weinrebamids **204** mit 2.5–10 eq MeMgBr (1M in THF) in Diethylether führten bei verschiedenen Reaktionstemperaturen (–78 °C, 0 °C, Rt) zu keiner Umsetzung der Ausgangsverbindung.

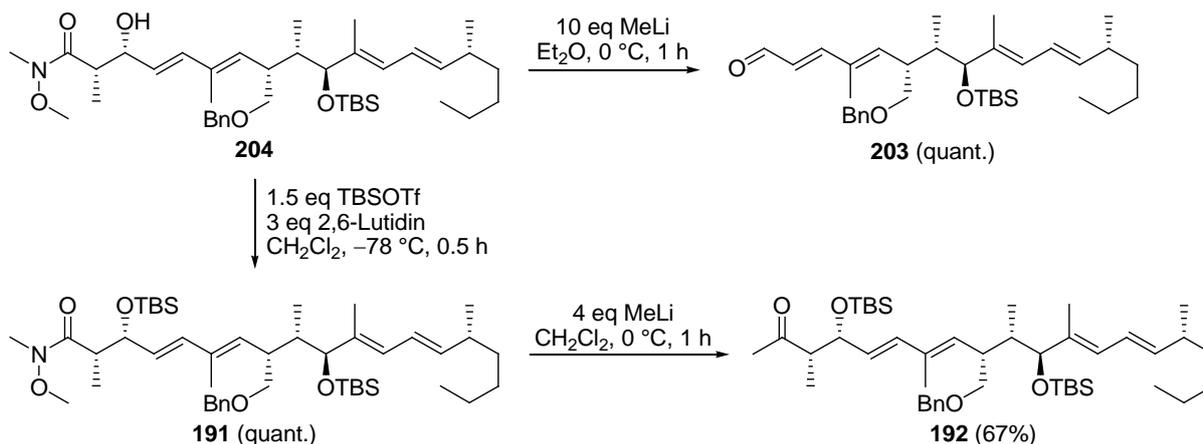


Abb. 134 Eine Zweistufensequenz aus Schutzgruppenoperation und FGI³⁷ überführt Weinrebamid **204** in das Methylketon **192**.

4.7.2.2 Auswertung des ¹H NMR-Spektrums von **192**

Bisher konnte keine vollständige Analytik zur Verbindung **192** durchgeführt werden. Trotz vollständigem Umsatz und Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie wurden keine analysenreinen NMR-Spektren erhalten. Wie in Abb. 135 zu erkennen, sind die charakteristischen Signale der Weinrebamid-Funktionalität im Spektrum von **192** nicht mehr vorhanden. Bei etwa 2.15 ppm findet sich dagegen ein neues Signal, welches der eingeführten Methylketon-Einheit (*H*₃-1) zugeschrieben werden könnte. Die laut Dünnschichtchromatographie isolierte unpolare Substanz ist vermutlich die gewünschte Verbindung **192**, doch ohne vollständige Charakterisierung kann diese Vermutung nicht verifiziert werden (Abb. 135).

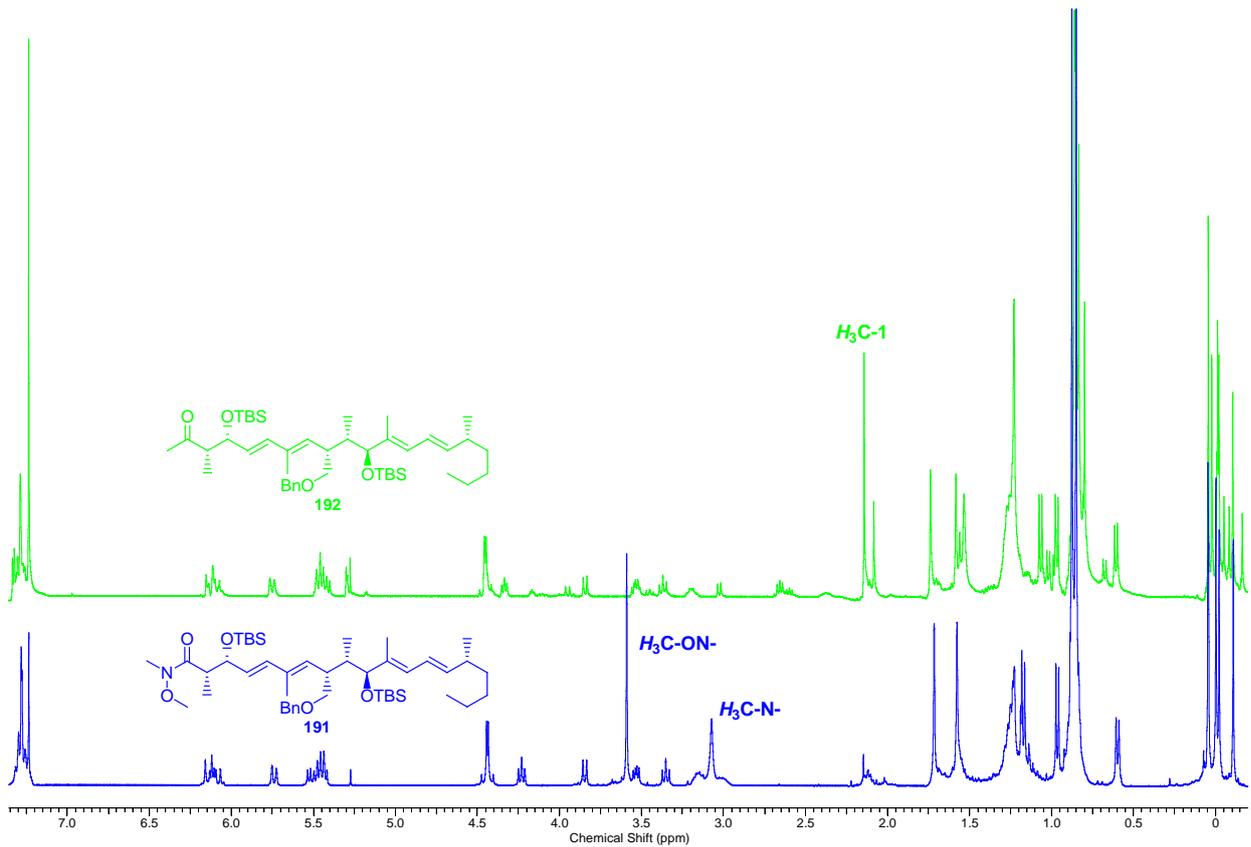


Abb. 135 ^1H NMR-Spektren von Methylketon **192** und Weinrebamid **191**.

Desweiteren fällt im Bereich von 0.50–1.00 ppm auf, dass die Verbindung nicht diastereomerenrein ist. Die Dubletts der Signalaufspaltungen der Methylgruppen $10'$ - H_3 , $16'$ - H_3 und $3'$ - H_3 von **192** erscheinen jeweils als doppelter Signalsatz. Der Diastereomerenüberschuss wurde mit Hilfe des Signales bei 0.60–0.70 ppm bestimmt und beträgt $dr = 68/32$ (Abb. 136).

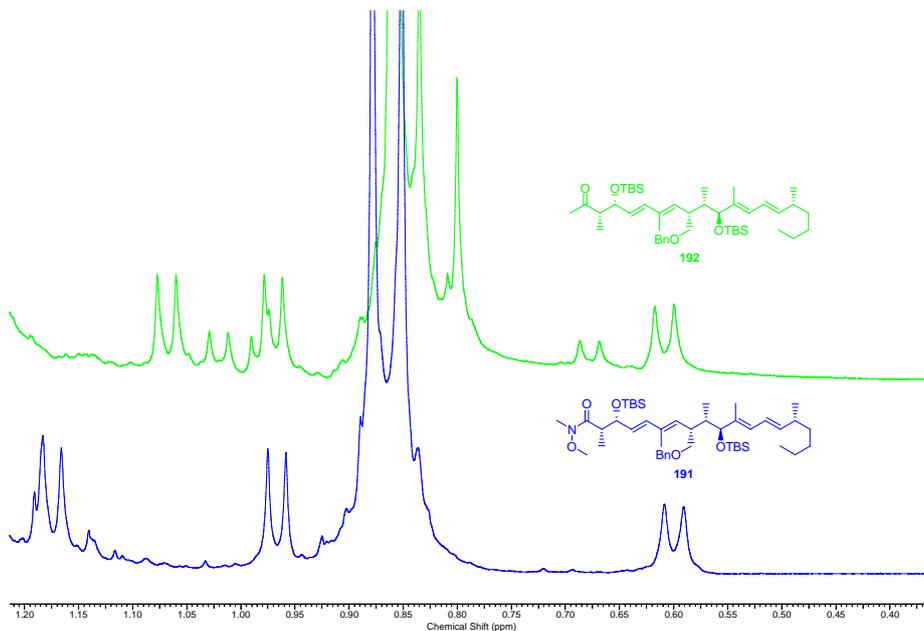


Abb. 136 Ausschnitte der ^1H NMR-Spektren von Methylketon **192** und Weinrebamid **191**.

Als Grund für den Einbruch der bisher hohen Diastereoselektivität könnte eine Deprotonierung in α -Stellung zur Carbonylgruppe angeführt werden, die als Konkurrenzreaktion zum nucleophilen Angriff von Methyllithium auf das Weinrebamid **191** abläuft. Dadurch würde es zu einer Epimerisierung an C3 kommen, wobei diese Vermutung nicht durch Beispiele aus der Literatur belegt werden konnte. Die Überführung von Estern oder Säureamiden in Weinrebamide und anschließend in Methylketone ist eine in der Literatur häufig anzutreffende Methode.¹⁹⁹

Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen z.B. Äquivalente an Methyllithium oder MeMgX, Temperatur und Lösungsmittel, könnte die Reaktion so beeinflusst werden, dass die Methylkomponente ausschließlich als Nucleophil reagiert und die Deprotonierungsreaktion unterdrückt wird (Abb. 137).

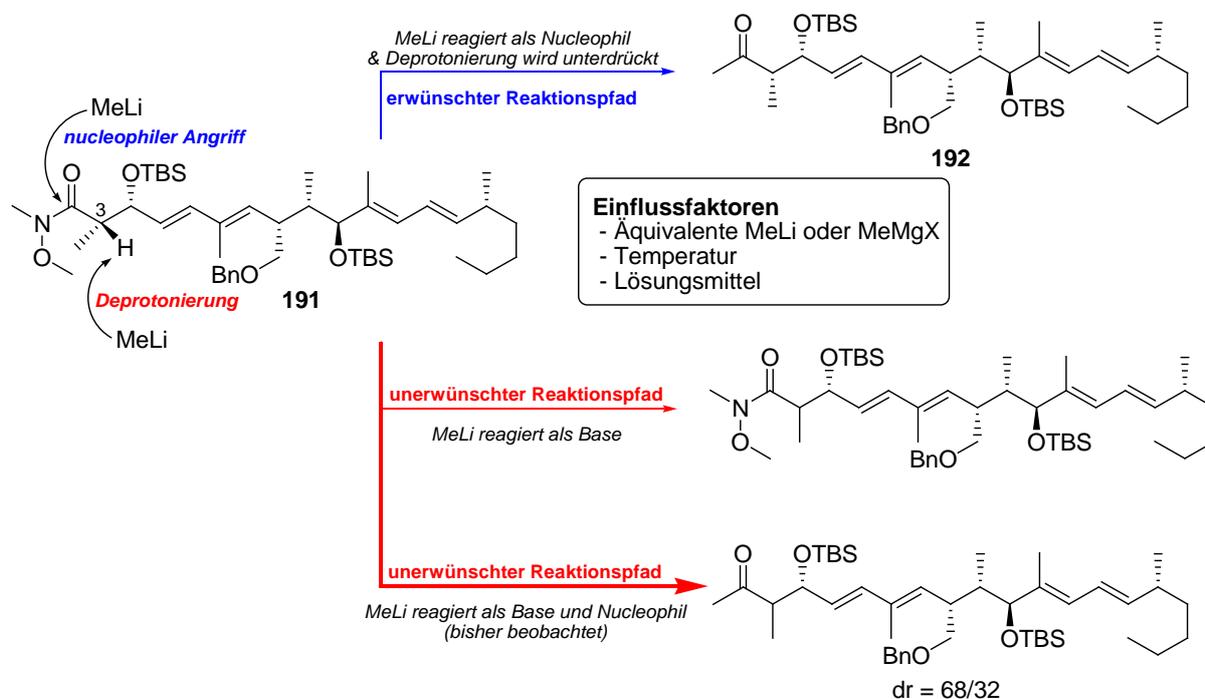


Abb. 137 Mögliche Nebenreaktion von Methyllithium mit **191**: Deprotonierung von H-3 in α -Stellung zur Carbonylgruppe.

¹⁹⁹ (a) Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686–12687. (b) Parsons, P. J.; Pennicott, L.; Eshelby, J.; Goessman, M.; Highton, A.; Hitchcock, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9387–9390. (c) Sabitha, G.; Padmaja, P.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 919–922. (d) Morrison, K. C.; Litz, J. P.; Scherpelz, K. P.; Dossa, P. D.; Vosburg, D. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2217–2218. (e) Nagata, T.; Yoshino, T.; Haginoya, N.; Yoshikawa, K.; Nagamochi, M.; Kobayashi, S.; Komoriya, S.; Yokomizo, A.; Muto, R.; Yamaguchi, M.; Osanai, K.; Suzuki, M.; Kanno, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1193–1206. (f) White, J. D.; Blakemore, P. R.; Green, N. J.; Hauser, E. B.; Holoboski, M. A.; Keown, L. E.; Nylund Kolz, C. S.; Phillips, B. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7750–7760.

4.7.3 Geplanter Abschluss der Totalsynthese eines nichtnatürlichen Analogons von Curvicollid C (**1c**)

Im weiteren Syntheseverlauf müsste die Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **191** erfolgen. Dazu sollte zunächst von der nicht-diastereomerenreinen Verbindung **191** (dr = 68/32) ausgegangen werden, die bei der Umsetzung mit Methylolithium erhalten wurde (Abb. 134). In Analogie zu Abb. 103 könnte die Oxidation des primären Alkohols **205** zur Säure **206** erfolgen und die nachfolgende Abspaltung beider TBS-Schutzgruppen würde Curvicollid C (**1c**) liefern.¹⁶⁶ Wird von der Richtigkeit der von Gloer *et al.* beschriebenen all-*trans* Konfiguration des γ -Lactons von Curvicollid C (**1c**) ausgegangen, würde allerdings ein nicht-natürliches Analogon von Curvicollid C (**1c**) erhalten werden.²

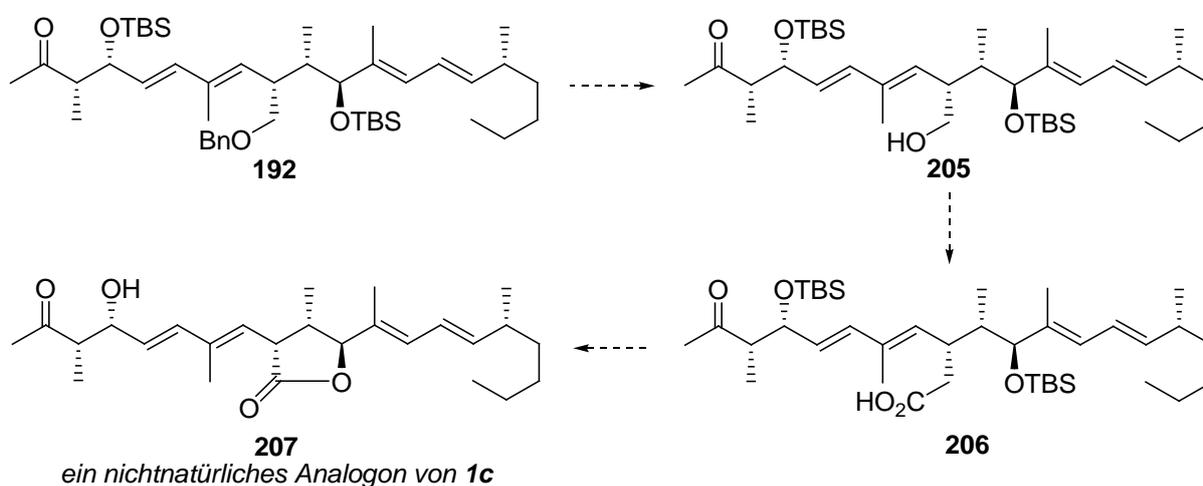
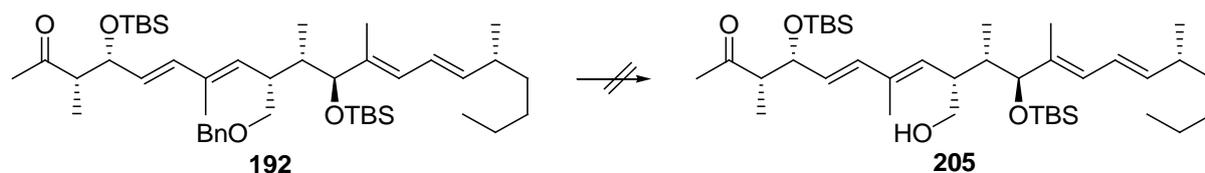


Abb. 138 Geplanter Abschluss der Synthese von (**1c**).

Entsprechend des Synthesepfades (Abb. 138) wurden Untersuchungen zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **192** durchgeführt. Versuche zur katalytischen Transferhydrierung mit Pd/C und Cyclohexadien führten zur Zersetzung der Ausgangsverbindung (Tab. 28, Eintrag 1).²⁰⁰ Desweiteren wurde die Abspaltung der Benzylschutzgruppe mit *Freemans-Reagenz* (Lithium-4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl) untersucht.¹⁵⁷ Durch die bereits in Kapitel 4.6.3.1 beschriebenen Probleme bei der Herstellung des Reagenzes, konnte wiederum kein Umsatz der Ausgangsverbindung erzielt werden (Tab. 28, Eintrag 4).^{161,162}

²⁰⁰ Felix, A. M.; Heimer, E. P.; Lambros, T. J.; Tzougraki, C.; Meienhofer, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194–4196.

Die Umsetzung von **192** in Gegenwart von DDQ und pH 7-Puffer führte bei Reaktion bei Raumtemperatur zur Zersetzung der Ausgangsverbindung **192** (Tab. 28, Eintrag 2).¹⁵³ Wurde die Reaktion entsprechend bei 0 °C durchgeführt, konnte durch Dünnschichtchromatographie eine neue Verbindung (aber auch zunehmende Zersetzung) beobachtet werden. Isolierung der detektierten Substanz zeigte, dass es sich bei dieser nicht um das gewünschte Produkt, sondern um den sekundären Alkohol **208** handelte.^{153,156}



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	Isoliertes Produkt
1	Pd/C, Cyclohexadien, EtOH, Rt, 12 h	Zersetzung	–
2	5 eq DDQ, pH 7-Puffer, CH ₂ Cl ₂ , Rt 3 h	Zersetzung	–
3	2 eq DDQ, pH 7-Puffer, CH ₂ Cl ₂ 0 °C, 2 h	32% + Zersetzungsprodukte	
4	2 eq DBB, 12 eq Li, THF, 0 °C	keine Reaktion	–

Tab. 28 Versuche zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe.

4.7.4 Synthese des C8–C20-Fragmentes mit TPS-Schutzgruppe

Wie bereits mehrfach erwähnt konnte keine selektive Abspaltung der Benzylschutzgruppe (Tab. 18, Tab. 19, Tab. 28) oder einer PMB-Schutzgruppe (Tab. 21) auf einer der letzten Synthesestufen erzielt werden. Einzig auf der Stufe des Alkins **83** oder **77** gelang die Spaltung des Benzylethers (Tab. 20, Abb. 128), so dass es an dieser Stelle möglich wurde, eine Variation im Schutzgruppenmuster vorzunehmen. Während sich Benzyl- und PMB-Schutzgruppen in der Synthese bereits als ungeeignet erwiesen haben (Tab. 18, Tab. 19, Tab. 21), sollten zunächst Silylschutzgruppen zum Einsatz kommen. Dabei könnte die unterschiedliche Labilität gegenüber Säuren, Basen und Fluoridionen ausgenutzt werden. Das Prinzip ist unter dem Begriff der abgestuften Labilität von Schutzgruppen bekannt, wobei unter geeigneten Bedingungen nur die labilsten Schutzgruppen entfernt werden. Bei zu geringen Reaktivitätsunterschieden kommt es allerdings zur unselektiven oder partiellen Abspaltung. Im Gegensatz dazu ist auch das Prinzip der orthogonalen Stabilität bekannt, bei dem die eingesetzten Schutzgruppen unter völlig verschiedenen Bedingungen abgespalten werden. Für multifunktionelle Moleküle existieren allerdings nicht genügend orthogonale Schutzgruppen oder diese sind mit dem Molekül an sich nicht kompatibel.²⁰¹

Ausgehend vom Alkin **83** oder **77** könnte ein jeweils identisch lokalisiertes Schutzgruppenmuster erstellt werden. Um im weiteren Verlauf die Totalsynthese von Curvicollid C (**1c**) erfolgreich abzuschließen, müsste ein adäquates Reagenz gefunden werden, welches unter möglichst milden Bedingungen die Entschützung des R₃Si-Ethers in Gegenwart der beiden verbleibenden Schutzgruppen ermöglicht (Abb. 139).

²⁰¹ Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2056–2083.

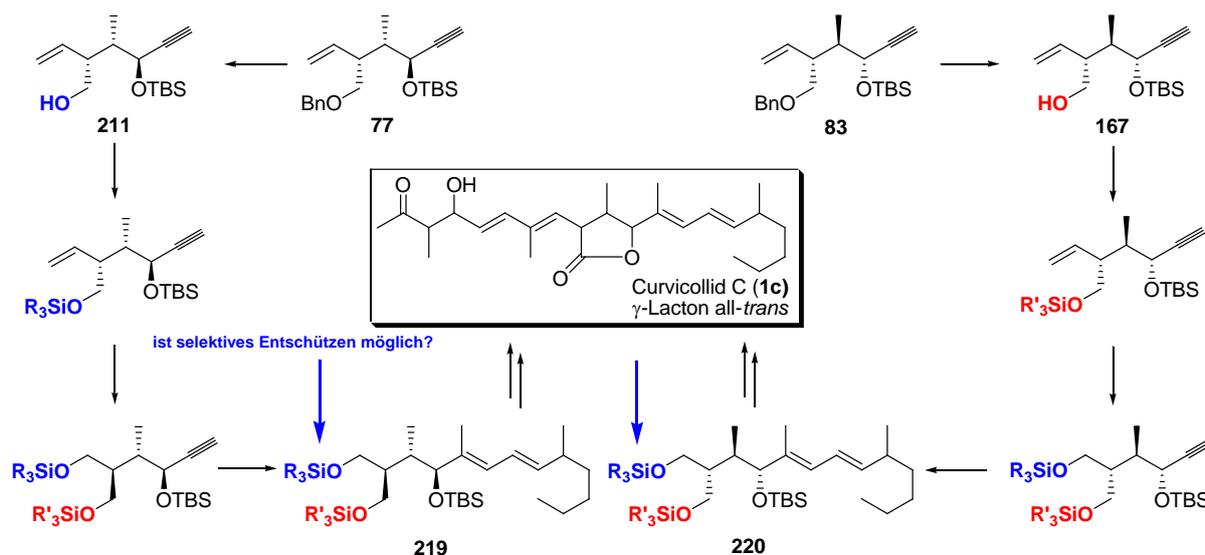


Abb. 139 Geplantes Schutzgruppenmuster in der Synthese von **1c**, dabei soll das Prinzip der abgestuften Labilität von Silylschutzgruppen ausgenutzt werden.

Ausgehend vom Alkin **77** konnte durch Abspaltung der Benzylschutzgruppe mit DDQ und anschließender Einführung der TBS-Schutzgruppe **193** mit einer Ausbeute von 56% über zwei Stufen isoliert werden. Die darauffolgenden sieben Reaktionsschritte zum Produkt der JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung **198** sind bereits beschrieben wurden (Abb. 76, Abb. 77, Abb. 93, Abb. 104). Allerdings wurde der durch Ozonolyse erhältliche primäre Alkohol **194** mit TPSCl silylgeschützt (Abb. 128). Die geplanten darauffolgenden Syntheseschritte zum C1–C20-Fragment **221** würden im Wesentlichen der bereits in Abb. 127 beschriebenen Vorgehensweise entsprechen. Der Abschluss der Synthese von Curvicolid C (**1c**) könnte durch eine Abspaltung der drei Silylschutzgruppen von **198**, selektive Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd²⁰² und eine dadurch induzierte Lactolbildung mit abschließender Oxidation zum Lacton²⁰³ realisiert werden (Abb. 140).

²⁰² Vogler, T.; Studer, A. *Synthesis* **2008**, 13, 1979–1993.

²⁰³ (a) Dengel, A. C.; Hudson, R. A.; Griffith, W. P. *Transition Metal Chemistry* **1985**, 10, 98–99. (b) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.

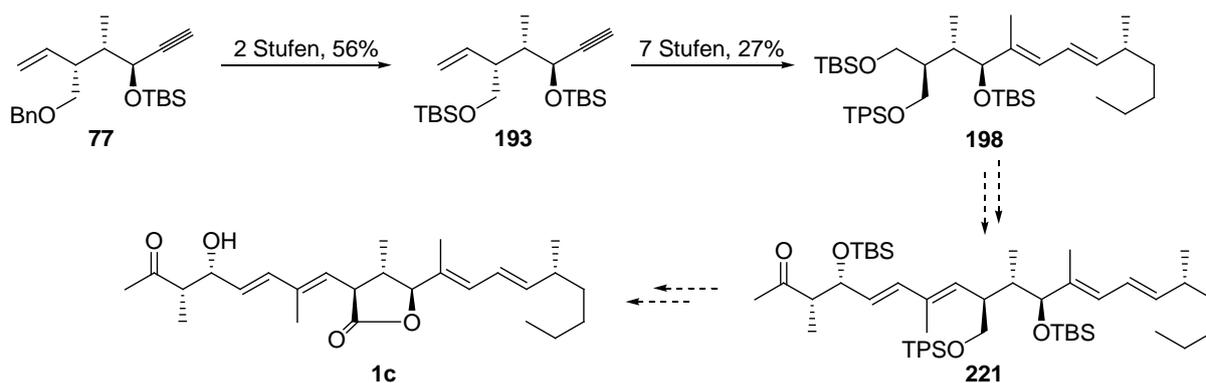


Abb. 140 Die Synthese des Olefinierungsproduktes **198** gelang in 9 Stufen mit einer Ausbeute von 15% ausgehend vom Alkin **77**.

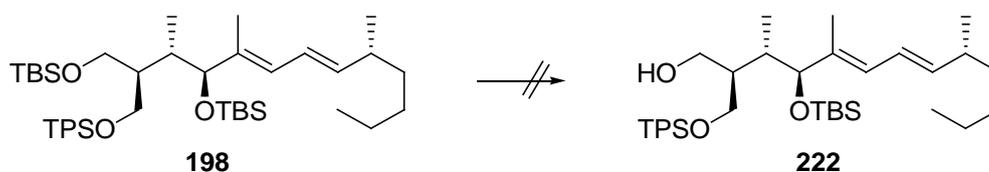
Dazu wurden Untersuchungen zur selektiven Spaltung des primären TBS-Ethers **198** gemäß Syntheschema Abb. 139 und Abb. 140 durchgeführt. Die Verwendung von insgesamt 100 Äquivalenten Ammoniumfluorid führten zu keiner Umsetzung von **198** (Tab. 29, Eintrag 1).²⁰⁴ Der Einsatz von HF · Pyridin bewirkte eine unselektive Abspaltung der drei Silylschutzgruppen und Triol **223** konnte mit 79% Ausbeute isoliert werden (Tab. 29, Eintrag 2). Dagegen konnte mit NaIO₄/pH 7-Puffer,²⁰⁵ TBAF und Oxone²⁰⁶ jeweils eine Spaltung der beiden TBS-Ether erzielt werden, so dass **199** mit 60–72% Ausbeute isoliert werden konnten (Tab. 29, Eintrag 3–5).

Wiederum scheint die sekundäre TBS-Schutzgruppe durch ihre allylische Position im Vergleich zum primären TBS-Ether nur geringe Reaktivitätsunterschiede aufzuweisen, so dass eine selektive Abspaltung gemäß dem Prinzip der abgestuften Labilität von Schutzgruppen unmöglich wird.¹⁵⁶

²⁰⁴ Zhang, W.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1177–1180.

²⁰⁵ Prof. Dr. G. Menche, *Institut für Organische Chemie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg*, Vortrag an der TU Dortmund 19.05.2009.

²⁰⁶ Sabitha, G.; Syamala, M.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1701–1703.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Isolierte Substanz	Ausbeute
1	100 eq NH ₄ F MeOH, Rt, 24 h	Edukt 198	quantitativ
2	HF · Pyridin, Pyridin CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h	 223	79% 223 + 15% Edukt 198
3	1.3 eq NaIO ₄ , pH 7-Puffer THF, 0 °C, 24 h	 199	n.b.
4	1.1 eq TBAF THF, Rt, 16 h	Diol 199	72%
5	1.1 eq Oxone, MeOH, 0 °C, 4 h	Diol 199	60%

Tab. 29 Versuche zur selektiven Spaltung des primären TBS-Ethers **198**.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Synthesewegweiser Curvicollid C (1c)

Ein Synthesewegweiser befindet sich im A3-Format in der Umschlagsinnenseite.

5.2 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation gelang die Synthese des C1–C20-Fragmentes **192** von Curvicollid C (**1c**) in 26 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 4%. Dabei konnte von dem achiralen Allylvinylether (*Z,Z*)-**27** ausgegangen werden (Abb. 141).

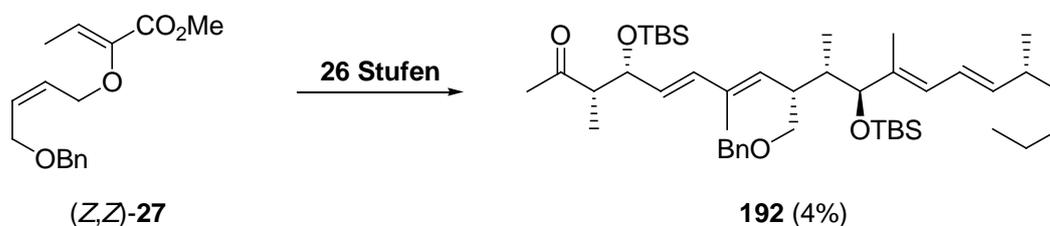


Abb. 141 Synthese eines C1–C20-Fragmentes **192** von **1c**.

Die Synthese des Allylvinylethers **27** gelang mit der Aldolkondensationsstrategie⁴⁷ in fünf Stufen ausgehend von dem literaturbekannten Allylalkohol **21**²⁰⁷ mit einer Gesamtausbeute von 68% (Abb. 142).

²⁰⁷ Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *109*, 5765–5780.

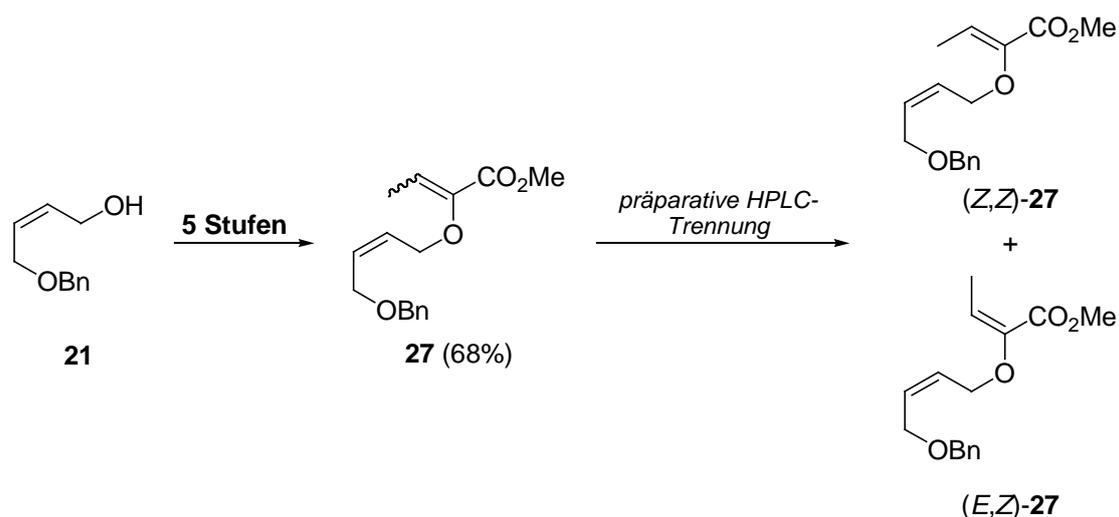


Abb. 142 Die Synthese des Allylvinylethers **27** gelang in fünf Synthesestufen.

Die beiden benachbarten Chiralitätszentren von **47** wurden durch eine katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung⁷⁰ mit sehr hoher Diastereo- und Enantioselectivität aufgebaut (Abb. 143).

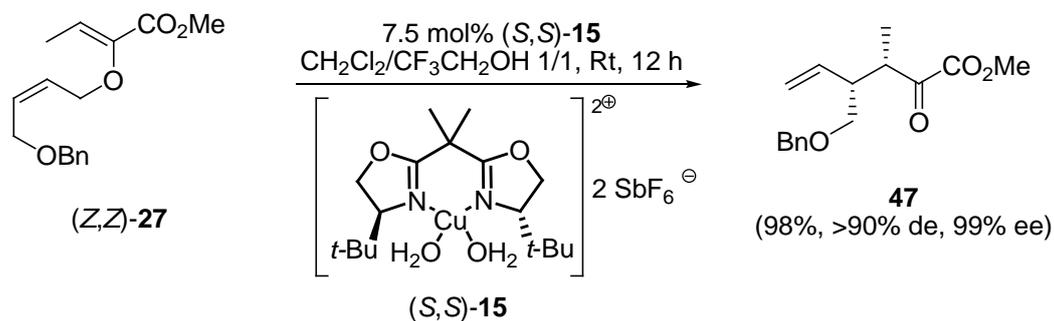


Abb. 143 Die katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung stellt einen wichtigen Schlüsselschritt in der Synthese von **1c** dar.

Anschließend erfolgte die diastereoselektive Reduktion des α -Ketoesters **47** mit K-Selectride (Abb. 144).

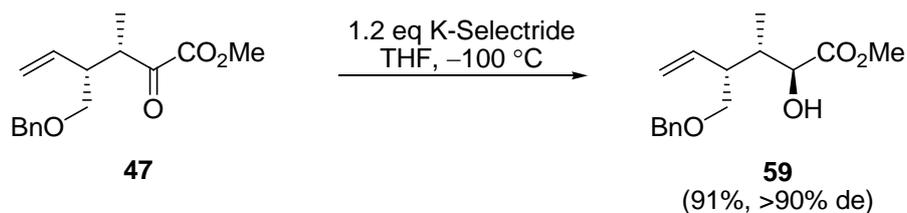


Abb. 144 Diastereoselektive K-Selectride-Reduktion.

Ausgehend von **59** konnte der Allylkohol **103** in 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 32% synthetisiert werden. Ein weiterer wichtiger Schlüsselschritt war die diastereoselektive Synthese des (*E*)-konfigurierten α,β -ungesättigten Esters **102**,¹³⁰ welcher anschließend mit DIBAH zum Allylkohol **103** reduziert wurde (Abb. 145).

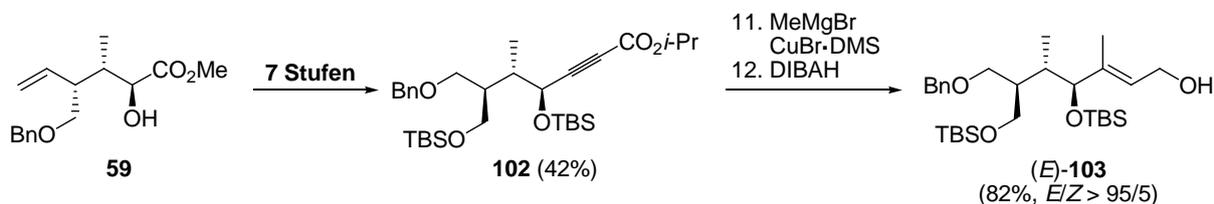


Abb. 145 Die Synthese des enantiomerenreinen Allylkohols **103** gelang in 10 Stufen mit einer Ausbeute von 32%.

Die Verknüpfung der beiden Fragmente, Ostfragment mit Mittelfragment, konnte durch eine diastereoselektive JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung²⁸ realisiert werden (Abb. 146).

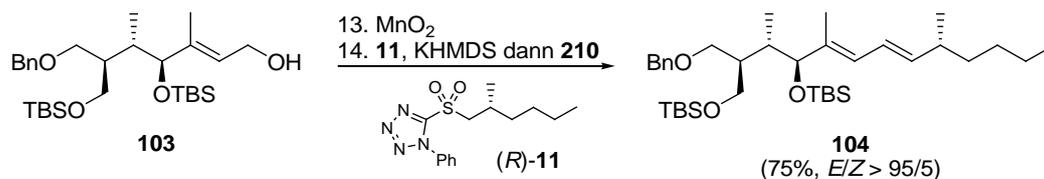


Abb. 146 Eine diastereoselektive JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung diente der Verknüpfung von Ost- mit Mittelfragment.

Das benötigte chirale Sulfon (*R*)-**11** wurde ausgehend von dem literaturbekannten Alkohol (*R*)-**120**¹¹⁷ hergestellt, welcher wiederum über eine *syn*-EVANS-Aldoladdition ausgehend von (*R*)-Phenylglycin (**93**) in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16% aufgebaut werden konnte (Abb. 147).

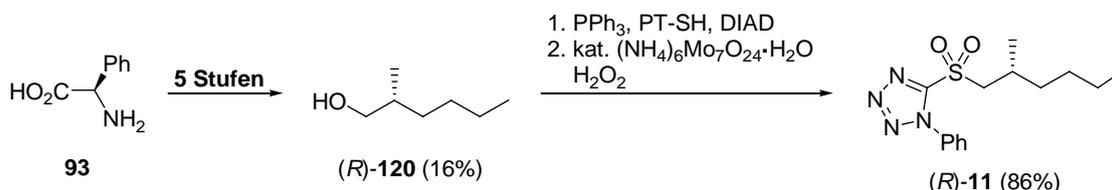


Abb. 147 Das chirale Sulfon (*R*)-**11** konnte in 7 Stufen ausgehend von **93** synthetisiert werden.

Nachdem die Spaltung des primären Benzylethers **104** misslang (Tab. 18) und auch die konvergente Verknüpfung des Westfragmentes mit dem C7–C20-Fragment **173** bzw. **179**

scheiterte (Tab. 22, Tab. 23), wurde zunächst versucht, dass C1–C20-Fragment durch lineare Synthese ausgehend von **104** zu synthetisieren. Dies gelang in 11 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16% (Abb. 148).

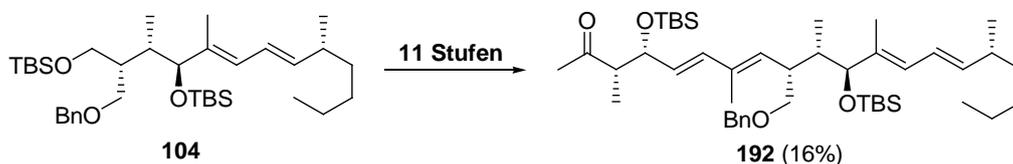


Abb. 148 Überblick über den Abschluss der Synthese des C1–C20-Fragmentes **192**.

Dabei erfolgte die Abspaltung der primären TBS-Schutzgruppe mit HF·Pyridin und eine anschließende Oxidation mit DESS–MARTIN-Periodinan⁹⁰ lieferte den Aldehyd **184** (Abb. 103). Dieser diente als Startmaterial für eine Sequenz, bestehend aus *E*-selektiver WITTIG-Reaktion,²⁷ Redoxreaktion und *E*-selektiver HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion⁵⁸, wobei der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Ester **188** erhalten werden konnte (Abb. 149).

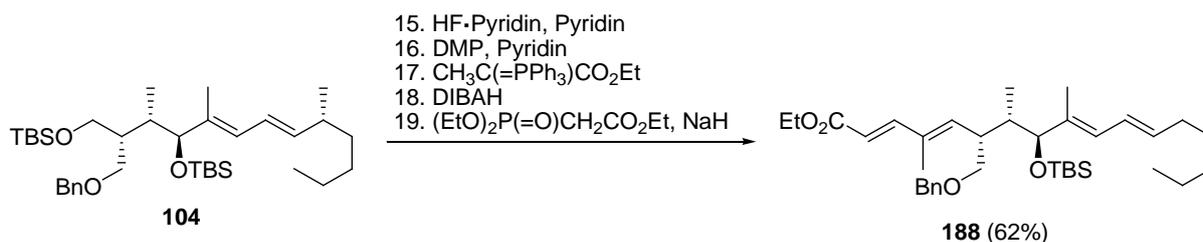


Abb. 149 Zwei diastereoselektive Olefinierungsreaktionen lieferten den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester **188**.

Eine Redoxreaktion mit anschließender *syn*-EVANS-Aldoladdition lieferte das Aldolprodukt mit einer Ausbeute von 59% über 3 Stufen. Die Diastereoselektivität wurde mit $dr = 90/10$ bestimmt (Abb. 150).

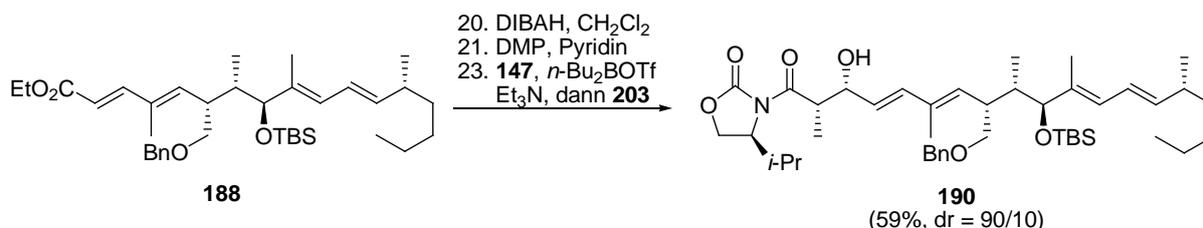


Abb. 150 Mit einer *syn*-selektiven EVANS-Aldoladdition wurden zwei benachbarte Chiralitätszentren aufgebaut.

Der Abschluss der Synthese eines C1–C20-Fragmentes von **1c** gelang durch Überführung des Aldolproduktes in das Weinrebamid **204**. Anschließendes Schützen des sekundären Alkohols als Silylether **191** und Spaltung des Weinrebamids mit Methyllithium lieferten **192** in 45% Ausbeute über 3 Stufen (Abb. 151). Bei der letzten Synthesestufe kam es wahrscheinlich zu einer Epimerisierung an C3 (Abb. 137).

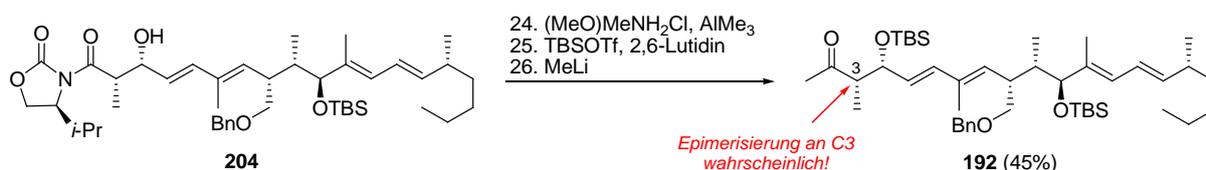


Abb. 151 Die abgebildeten Synthesestufen lieferten das C1–C20-Fragment **192** von **1c**.

5.3 Ausblick

5.3.1 Abschluss der Synthese von **1c** durch Sequenz von Olefinierungsreaktionen

Wie bereits in Abb. 127 dargestellt, könnte der Abschluss der Synthese von **1c** durch eine lineare Sequenz von Redox- und Olefinierungsreaktionen erreicht werden. Dazu muss aber eine Variation im Schutzgruppenmuster vorgenommen werden, in welchem der ungeeignete Benzylether gegen eine geeignetere Schutzgruppe ausgetauscht wird. Dieser Aspekt wird ausführlich in 5.3.2 diskutiert.

Ausgehend vom Produkt der JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung **104** sind bereits 11 Stufen notwendig, um zu dem C1–C20-Fragment **192** zu gelangen (Abb. 127). Die Sequenz könnte durch eine Verminderung der Stufenanzahl weiter optimiert werden. Dabei könnte eine Minimierung der Anzahl der Syntheseschritte für die Sequenz Ester → Aldehyd durch entsprechende Variation der Reaktionsbedingungen ausschlaggebend sein.

Desweiteren muss die wahrscheinlich auftretende Epimerisierung an C3 bei Versetzen des silylgeschützten Weinrebamids **191** mit MeLi weiter untersucht werden (Abb. 136). Zum einen könnten die eingesetzten Äquivalente MeLi und die Reaktionstemperatur variiert werden und zum anderen scheinen auch andere Reagenzien, wie z.B. MeMgX, erfolgsversprechend.¹⁹⁹

5.3.2 Abschluss der Synthese von **1c** durch Variation im Schutzgruppenmuster

Wie in Abb. 139 dargestellt, kann für beide Diastereomere **77** und **83** eine Variation im Schutzgruppenmuster durchgeführt werden. Ließe sich der R_3SiO -Ether in Gegenwart des R'_3SiO -Ethers sowie des sekundären TBS-Ethers spalten, so könnte dies zum erfolgreichen Abschluss der Synthese von **1c** führen.²⁰¹

Bereits beschrieben wurde diese Strategie in Kapitel 4.7.4 für $R_3Si = TBS$ und $R'_3Si = TPS$, wobei es allerdings nicht gelang, den primären TBS-Ether selektiv in Gegenwart des sekundären TBS-Ethers von **198** zu spalten (Tab. 29).

Anstelle eines primären TBS-Ethers könnte der Einsatz eines säure- und basenlabileren TES-Ethers (R_3Si) in Gegenwart von $R'_3Si = TPS$ oder TBS sowie dem sekundären TBS-Ether zum Erfolg führen (Abb. 152).²⁰⁸

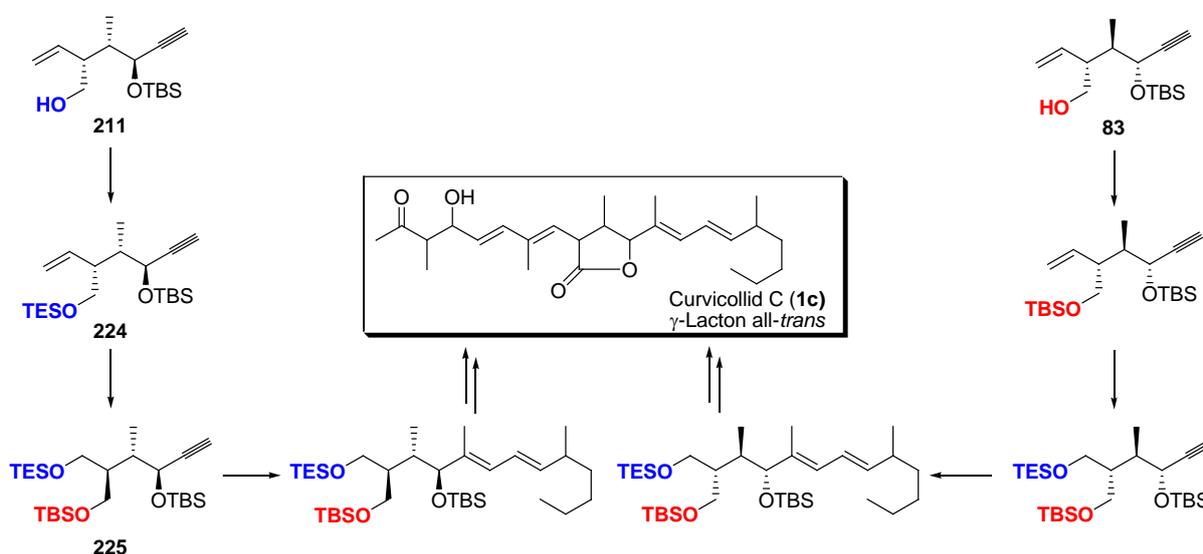


Abb. 152 Eine Variation im Schutzgruppenmuster soll zum erfolgreichen Abschluss der Totalsynthese von **1c** führen; $R_3Si = TES$, $R'_3Si = OTBS$.

In ersten Versuchen konnte bereits der primäre Alkohol **226** hergestellt werden, der im anschließenden Reaktionsschritt als TBS-Ether **225** geschützt würde (Abb. 153).

²⁰⁸ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3. Edition, S. 114.

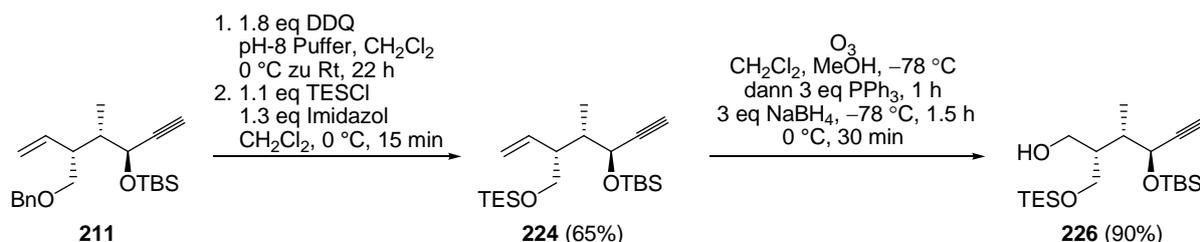


Abb. 153 Erste Versuche lieferten bereits den Alkohol **226**.

5.3.3 Abschluss der Synthese von **1c** durch reduktive Kreuzkupplung von Alkinen

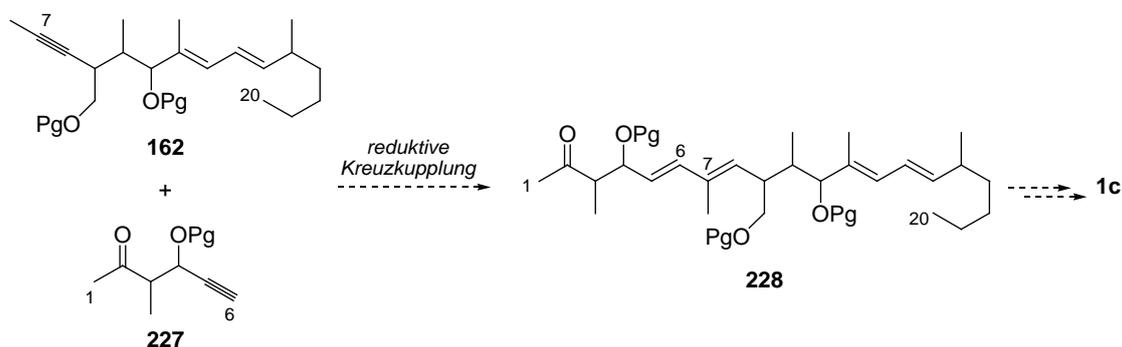


Abb. 154 Aufbau der C6/C7-Bindung durch reduktive Alkin-Kreuzkupplung.

Die C6/C7-Bindung könnte über eine Titanalkoxid-vermittelte reduktive Kreuzkupplung von unsymmetrisch substituierten Alkinen aufgebaut werden. Ein Vorteil dieser Reaktion ist, dass von zwei leicht zugänglichen, nichtstereogenen Alkinen ausgegangen wird, wobei nach erfolgter Reaktion eine neue C–C-Bindung sowie zwei neue *E*-selektive Doppelbindungen (von denen eine trisubstituiert ist) aufgebaut werden. Die Reaktion verläuft üblicherweise mit hoher Diastereoselektivität.

Die von Micalizio *et al.* eingesetzten internen Alkine **233** weisen dabei immer eine geschützte oder ungeschützte Homopropargylalkohol-Funktionalität auf, die das intermediär gebildete Metallacyclopropan **229** und Metallacyclopentadien **230** zusätzlich koordinieren. Dadurch soll gewährleistet werden, dass sich nur das gewünschte Konstitutionsisomer **235** bildet.²⁰⁹

Bisher erfolgreich angewandt wurde die reduktive Alkin-Kreuzkupplung in der Totalsynthese von Callystatin A und Dictyostatin (Abb. 155).²¹⁰

²⁰⁹ Perez, L. J.; Shimp, H. L.; Micalizio, G. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7211–7219.

²¹⁰ (a) Shimp, H. L.; Micalizio, G. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5908–5915. (b) Reichard, H. A.; Rieger, J. C.; Micalizio, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *47*, 7837–7840.

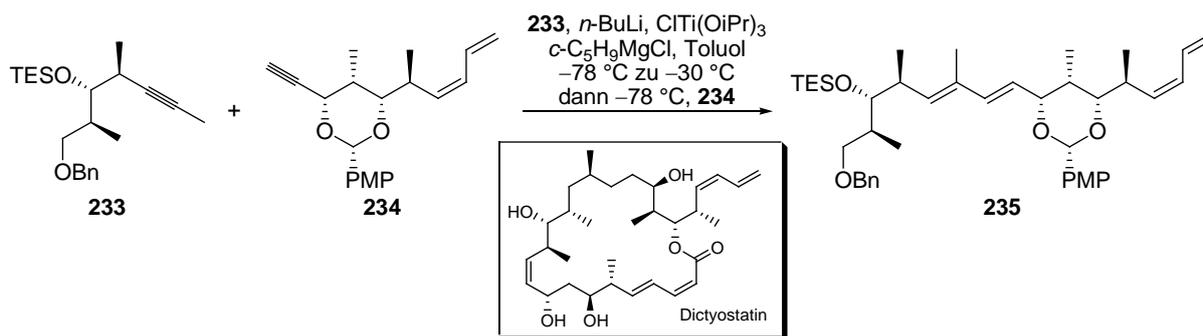


Abb. 155 Die reduktive Alkin-Kreuzkupplung als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Dictyostatin.

5.3.4 Abschluss der Synthese von **1c** durch Kreuzkupplung

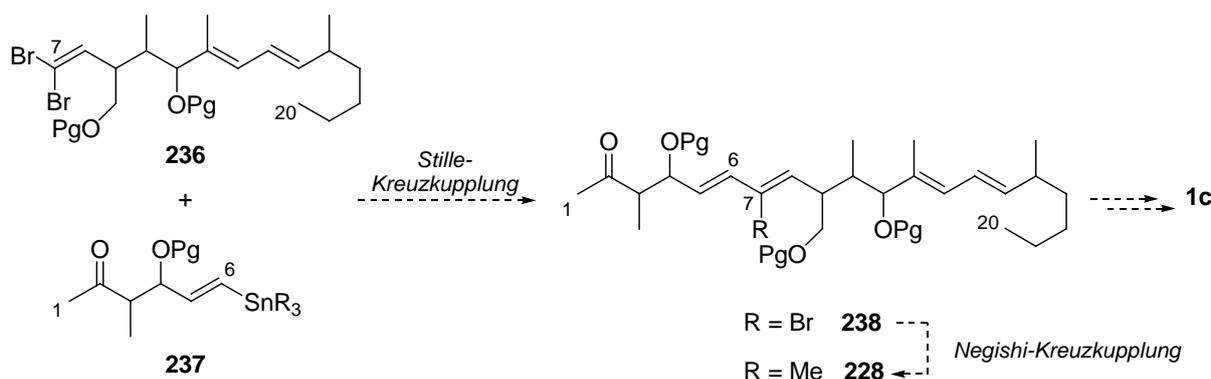


Abb. 156

Die C6/C7-Bindung könnte auch über eine STILLE-Kreuzkupplung des Vinylstannans **237** mit dem Dibromolefin **236** aufgebaut werden.²⁹ Das resultierende Bromdien **238** (R = Br) sollte über eine NEGISHI-Kreuzkupplung mit Me_2Zn und einem geeigneten Katalysator in **228** (R = Me) überführbar sein.²¹¹ Die Abspaltung der noch im Molekül vorhandenen Schutzgruppen und Aufbau der Lactoneinheit gemäß Abb. 103 würde Curvicollid C (**1c**) liefern.

²¹¹ Zeng, X.; Qian, M.; Hu, Q.; Negishi, E.-i. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2259–2263. Synthesebeispiel: Marjanovic, J.; Kozmin, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8854–8857.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

6.1.1 Analytik

Die **BENENNUNG** der dargestellten Verbindungen erfolgte mit Hilfe des Nomenklaturprogramms der Firma Beilstein Informationssysteme GmbH (CS Chem Draw, Version 8.0). Die Kohlenstoffatome der benannten Verbindungen wurden nach IUPAC-Nomenklatur nummeriert. In den Abbildungen erfolgte die Nummerierung der Kohlenstoffatome, so dass es ihrer Position in Curvicollid C (**1c**) entsprach.

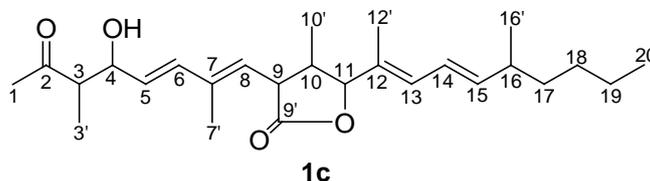


Abb. 157 Grundgerüst von **1c**.

Die Aufnahme der **NMR-SPEKTREN** erfolgte an einem DRX 300, 400 und 500 der Firma Bruker. NOE-NMR-Studien wurden an einem Inova 600 der Firma Varian durchgeführt. Als Lösungsmittel diente Deuteriochloroform (CDCl_3), welches bei den ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren auch als interner Standard (^1H : s, 7.26 ppm; ^{13}C : t, 77.1 ppm) diente.²¹² Die Angaben bezüglich der Aufspaltung der Signale bedeuten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett und m = Multiplet. Breite Signale von OH-Gruppen wurden durch die Abkürzung „br“ kenntlich gemacht. Des Weiteren wurde durch Integration der einzelnen Signale die Anzahl der H-Atome bestimmt. Die Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale erfolgte

²¹² Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512–7515.

zusätzlich durch gemessene APT-Spektren, anhand derer die Anzahl der gebundenen H-Atome (CH oder CH₃ für positive Signale bzw. C = quartäres C-Atom oder CH₂ für negative Signale) bestimmt werden konnte. H^{minder} bezieht sich auf das Protonensignal des Mindermengendiastereomers, H^{haupt} auf das Protonensignal des Hauptmengendiastereomer. Sämtliche aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren wurden mithilfe des NMR-Programms MestReC (Beta Version 4.6.1) und Win-NMR (Version 5.1) ausgewertet.

Die Aufnahme der **FT-IR-SPEKTREN** erfolgte mit einem Nicolet 320 FT-IR-Spektrometer. Die Proben wurden als dünner Film auf einer KBr-Scheibe aufgetragen, wobei vorhandenes Lösungsmittel verdunstete, diese Verfahrensweise ist durch die Formulierung „in Substanz“ deutlich gemacht. Die Bearbeitung der FT-IR-Spektren wurde mit Hilfe des Programms EZ Omic E.S.P. 5.1 durchgeführt. Die Messwerte sind in reziproken Wellenlängen (cm⁻¹) angegeben, wobei die Messung im Bereich 4000 cm⁻¹ bis 400 cm⁻¹ erfolgte.

Die **ELEMENTARANALYSEN** wurden an einem Gerät CHNS-932 der Firma Leco durchgeführt. Eine Elementaranalyse gilt als stimmig, wenn die Abweichung von den theoretischen Gewichtsprozenten nicht grösser als 0.4% ist.

Die Messung der **HRMS-SPEKTREN** erfolgte an einem LTQ-Orbitrap Hochauflösungs-Massenspektrometer der Firma Thermo Electron, welches mit einem HPLC-Gerät von Thermo Electron (Säule: Hypersil Gold) gekoppelt war. Als Eluenten A und B wurden 0.1% Ameisensäure in Wasser und 0.1% Ameisensäure in MeCN verwendet. Es wurden Proben in MeCN (Fisher Scientific: HPLC-Grad) mit einer Konzentration von 1 mg/ml präpariert, das Injektionsvolumen betrug 5 µl. Der Ionisierungsmodus war ESI (Elektrospray Ionisation) mit einer Quellspannung von 3.8 kV. Ein HRMS-Spektrum gilt als stimmig, wenn die Abweichung von dem theoretischen Wert nicht grösser als 5 ppm ist.

Die **DREHWERTE** von chiralen Verbindungen wurden mit einem Polarimeter 341 LC der Firma Perkin Elmer gemessen. Hierzu wurden ca. 20 mg der Verbindung in 2 ml Chloroform (Acros, 99.8%, stabilisiert mit EtOH) gelöst. Anschließend wurde damit eine geeignete Küvette befüllt. Sämtliche Messungen wurden bei einer Wellenlänge von 589 nm durchgeführt. Der spezifische Drehwert errechnete sich geräteintern aus dem ermittelten Drehwinkel gemäß:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{a \cdot 100}{l \cdot c}$$

α = gemessener Drehwinkel in Grad

l = Schichtdicke in dm

c = Konzentration in g/100 ml Lösung

Die Bestimmung der **ENANTIOMERENÜBERSCHÜSSE** erfolgte durch chirale HPLC am System Knauer mit UV-Detektion bei der Wellenlänge 254 nm. Als stationäre Phase diente die Säule Chiralpak IA (0.46 × 25 cm, 10 µm). Der Fluss betrug 1 ml/min und das Laufmittel setzte sich aus *n*-Hexan und *i*-Propanol zusammen.

Die Bestimmung der **SCHMELZPUNKTE** erfolgte als Dreifachmessung an einem Büchi B-540 Schmelzpunktmessgerät.

6.1.2 Apparaturen

Die **REAKTIONEN** wurden, soweit nicht anders angegeben, in Normschliff-Glasapparaturen in absolutierten Lösungsmitteln unter einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Glasapparaturen wurden mit einem Heißluftfön (>600 °C) ausgeheizt, mit Septum verschlossen und unter Argonstrom abgekühlt. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Argonstrom, die von Flüssigkeiten mithilfe von Einwegspritzen und Kanülen.

PROZENTANGABEN beziehen sich auf Gewichtsprozente. Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel sind volumenbezogen.

AUSBEUTEANGABEN beziehen sich auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz, generell wurde die Arbeitsvorschrift für den größten durchgeführten Ansatz detailliert beschrieben.

Für die präparative **FLASH- UND SÄULENCHROMATOGRAPHIE**²¹³ wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-63 µm, Firma Merck) als stationäre Phase verwendet. Es kamen Glassäulen mit Durchmessern von 10–100 mm zum Einsatz. Die verwendeten Eluenten sind in den einzelnen Arbeitsvorschriften angegeben, wobei im Allgemeinen ein Gradient von unpolaren zu polaren Eluentenmischungen verwendet wurde.

Das Entfernen der Lösemittel erfolgte an **ROTATIONSVERDAMPFERN** der Firma Büchi (Modell: Rotavapor R 210) bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C und entsprechendem Unterdruck.

Die verbliebenen flüchtigen Bestandteile wurden am **FEINVAKUUM** (5×10^{-2} mbar) mit einer Pumpe der Firma Pfeiffer (Modell: Duo 5M) entfernt.

Für **KUGELROHRDESTILLATIONEN** wurde ein Ofen der Firma Büchi (Modell: GKR-51) und eine Pumpe der Firma Pfeiffer (Modell: Duo 5M) verwendet. Die Druckeinstellung erfolgte mit einem RVC 300 der Firma Pfeiffer. Beim Destillieren wurden die Vorlagen mit Trockeneis gekühlt.

Für die analytische **DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE** wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 (Firma Merck) mit einer Schichtdicke der Kieselgelphase von 0.2 mm und 4 cm Länge verwendet. Als mobile Phase wurden Gemische von Hexan/Ethylacetat benutzt. Die DC-Platten wurden dann zunächst unter eine UV-Lampe der Firma M&S Laborgeräte bei einer Wellenlänge von $\lambda = 254$ nm analysiert und anschließend mit dem Kägi-Miescher-Reagenz²¹⁴

²¹³ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

²¹⁴ a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 743-752. b) Stahl, E.; Kaltenbach, U. *J. Chromatog.* **1961**, *5*, 351–355.

versetzt:

ZUSAMMENSETZUNG: 2.53 Vol% (23 ml) Anisaldehyd
 0.96 Vol% (8.75 ml) Eisessig
 93.06 Vol% (835 ml) Ethanol
 3.45 Vol% (31.3 ml) konz. H₂SO₄

Die Entwicklung der DC-Platten erfolgte durch vorsichtiges Erwärmen mit einem Heißluftfön bei 220 °C.

Die **PRÄPARATIVE HPLC** erfolgte an einem Gerät der Reihe *Smartline* der Firma Knauer, welches sich aus folgenden Komponenten zusammensetzte: Pumpe K-1800, UV-Detektor 2600 (254 nm), Autosampler 3900, Chromgate Software V3.1.6. Als stationäre Phase diente Nucleosil 50–7 (32 × 250 mm). Als Eluent diente ein Gemisch aus *n*-Heptan (von VWR, HiPerSolv CHROMANORM) und Ethylacetat.

Für die **ANALYTISCHE HPLC** wurde ebenfalls ein Gerät der Reihe *Smartline* der Firma Knauer eingesetzt, welches sich aus folgenden Komponenten zusammensetzte: Pumpe 1000, UV-Detektor 2600 (254 nm), Autosampler 3900, Manager 5000, Chromgate Software V3.1.6. Die verwendeten Säulen sind in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben. Als Eluent diente ein Gemisch aus *n*-Heptan (von VWR, HiPerSolv CHROMANORM) und Ethylacetat (von Acros, für HPLC).

Die **OZONOLYSE-REAKTIONEN** wurden an einem Laborozonisator 301.19 der Firma Erwin Sander Elektroapparatebau durchgeführt. Als Ozonquelle diente Sauerstoff. Die durchschnittliche Stromstärke betrug 0.8–1.0 A. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgefäß für mindestens 5 min mit Argon gespült.

6.2 Chemikalien und Lösemittel

Für die durchgeführten Versuche wurden Chemikalien und Lösungsmittel von folgenden Firmen mit den angegebenen Reinheitsgraden eingesetzt:

ABCR: 1-Iodbutan (>99%), Silber(I)-oxid (99%)

Acros: Boran-Dimethylsulfid-Komplex (1 M in CH₂Cl₂), *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan), Bromoform (99+%), Bromessigsäuremethylester (98%), (Chlormethyl)-triphenylphosphoniumchlorid (99%), Chlortrimethylsilan (98%), Chlortriethylsilan (98%), Chrom(III)-chlorid Hexahydrat (98%), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (98%), Dibutylboryltrifluormethansulfonat (1 M in CH₂Cl₂), 2,3-Dichlor-5,6-dicyanochinon (98%),

Diethylcarbonat (99%), Di-*iso*-propylazodicarboxylat (94%), Di-*iso*-propylethylamin (98+%), 4-Dimethylaminopyridin (99%), *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (98%), Hexanoylchlorid (97%), Imidazol (99%), 2-Iodbenzoesäure (98%), Kaliumbromat (99.5%), Kalium-tri-*sec*-butylborhydrid (1 M in THF), Kupfer(I)-bromid (98%), Kupfer(II)-chlorid (99.99%), Lithiumborhydrid (95%), Lithiumchlorid (99%), Methyllithium (1.6 M in Et₂O), 4-Methoxybenzaldehyd (99+%), (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylacetylchlorid (99%), Natriumazid (>98%), Natriumhydrid (60% in Mineralöl), Oxalylchlorid (98%), Palladium auf Aktivkohle (10% Palladium), 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (99%), Propargylalkohol (99%), Propionsäureanhydrid (97%), (1*S*,2*S*)-(+)-Pseudoephedrin Hydrochlorid (98%), Rhodium(II)-acetat Dimer (~46% Rh), Tetrabromkohlenstoff (99%), *n*-Tetrabutylammoniumiodid (98%), Tetrachlorkohlenstoff (99%), *p*-Toluolsäurechlorid ($\geq 98.0\%$), *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (99%), Triethylphosphonoacetat (97%), Triethylphosphonopropionat (98%), 2,2,2-Trifluorethanol (99.8%), Trifluormethansulfonsäure (99%), Trimethylaluminium (1 M in Heptan), Triphenylphosphin (99%), (*S*)-Valin (99%), Wasserstoffperoxid-Lösung (30% in Wasser)

Fluka: Acetaldehyd (99.5%), Acrolein (>95%), Ammoniummolybdat Tetrahydrat (99.999%), Benzylbromid (>98%), Chlorameisensäure-*iso*-propylester (1 M in Toluol), Dicyclohexylcarbodiimid ($\geq 99.0\%$), Dimethylformamid ($\geq 99.8\%$), Dimethylsulfid ($\geq 95.0\%$), Dimethylsulfoxid ($\geq 99.5\%$), Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex (65-70%), Iodessigsäure Natriumsalz ($\geq 99.5\%$), 2,6-Lutidin ($\geq 96.0\%$), Propionsäurechlorid ($\geq 98.0\%$), Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (SO₃ > 45%), *p*-Toluensulfonylchlorid (>97%), Tris-[2-(2-methoxyethoxy)-ethyl]-amin ($\geq 90\%$)

Grüssing: Iod (>99.5%), Kaliumhydroxid (85%)

Degussa: (*S*)-*t*-Leucin, (*R*)-(-)-Phenylglycin

Merck: Bromessigsäure ($\geq 98\%$), (*Z*)-2-Buten-1,4-diol (~95%), Kaliumcarbonat (99.9%), Natriumiodid (99.99%), Triphenylphosphin ($\geq 99\%$), Zink ($\geq 99.9\%$)

Riedel-de-Haën: Chlorwasserstoff (37%), Essigsäureanhydrid ($\geq 98.0\%$), Iodmethan ($\geq 99.5\%$), Kupfer(I)-iodid (98%), Methyliodid (99%)

Sigma-Aldrich: Chlormethyltriphenylphosphoniumbromid (97%), 2-Chlor-3-nitropyridin (99%), Cyclohexen ($\geq 99.0\%$), Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (1 M in CH₂Cl₂), Dimethylmalonsäure (98%), Kaliumbis(trimethylsilyl)amid (0.5 M in Toluol), Mangan(IV)-oxid (80%), (1*S*,2*R*)-(+)-Norephedrin (98%), Red-Al ($\geq 65\%$ in Toluol)

TCI Europe: *tert*-Butylchlordimethylsilan (>98%)

Die Konzentrationen von *n*-BuLi und MeLi wurden durch Titration mit Diphenylessigsäure²¹⁵ bestimmt. Bei den Grignard-Lösungen und bei der DIBAH-Lösung wurde mit den angegebenen Konzentrationen gearbeitet.

Pyridin wurde durch Destillation über NaH, Triethylamin und Di-*iso*-propylamin wurden durch Destillation über CaH₂ gereinigt und anschließend über Molsieb in einer Argonatmosphäre gelagert. Methanol wurde für 3 h mit Magnesium-Spänen unter Rückfluss gekocht, destilliert und anschließend über Molsieb in einer Argonatmosphäre gelagert.

Die Lösungsmittel wurden von Acros (THF, CH₂Cl₂, Et₂O, MeCN, PhMe) bezogen und durch das Lösemitteltrocknungssystem MB SPS 800 (Solvent Purification System) der Firma M. Braun GmbH absolutiert. Die Entnahme der Lösungsmittel erfolgte im Stickstoffstrom über eine Vorlage, die vorher dreimal evakuiert und mit Stickstoff geflutet wurde. Die Lösungsmittel DMSO (≥99.5%) und DMF (≥99.8%) wurden von Fluka bezogen und über Molsieb in einer Argonatmosphäre gelagert.

Als pH 7-Puffer wurde ein Phosphat-Puffer nach Sörensen²¹⁶ verwendet. Hierzu wurde eine Lösung A aus Na₂HPO₄ (1.42 g in 100 ml Wasser) und eine Lösung B aus NaH₂PO₄ (1.56 g in 100 ml Wasser) hergestellt. Für den Phosphat-Puffer wurden dann 100 ml der Lösung A und 43 ml der Lösung B vermischt.

²¹⁵ Juaristi, E.; Martinez-Richa, A.; Garcia-Rivera, A.; Cruz-Sanchez, J. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2603–2606.

²¹⁶ Romeis, B. *Mikroskopische Technik*; Oldenbourg Verlag, München **1968**, *16. Auflage*, 593.

6.3 Synthese der Allylvinylother durch Aldolkondensation

6.3.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

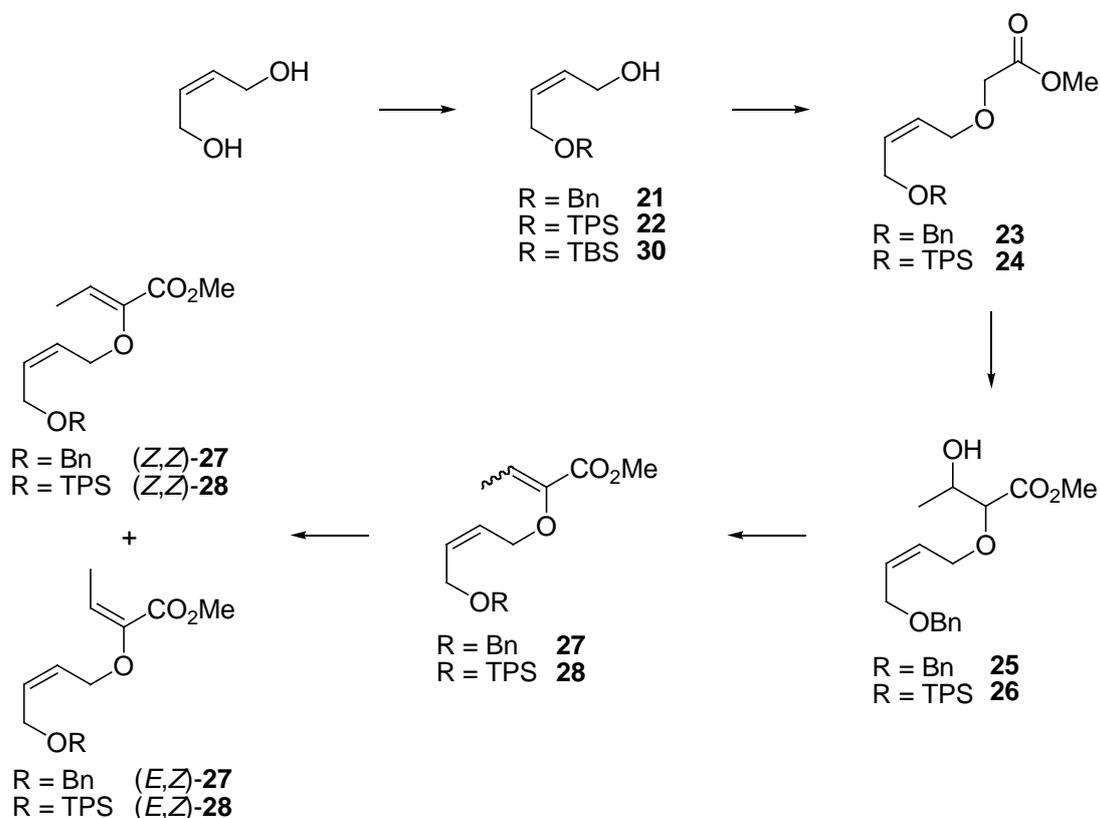
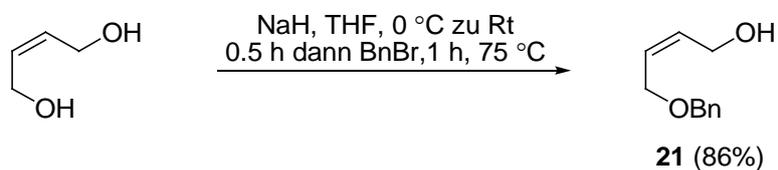


Abb. 158 Synthese der Allylvinylother 27–28.

6.3.2 Synthese der Allylalkohole 21–22, 30



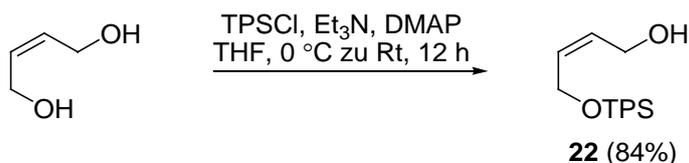
(Z)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-ol (21):²¹⁷

Eine Lösung von (Z)-2-Buten-1,4-diol (50 g, 568 mmol, 3 eq) in THF (230 ml, 0.4 ml/mmol Diol) wurde bei 0 °C portionsweise mit einer 60%igen NaH-Suspension in Mineralöl (7.8 g,

²¹⁷ Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.

200 mmol, 1.05 eq) versetzt. Nach Entfernen des Eisbades wurde weitere 0.5 h gerührt und anschließend Benzylbromid (23 ml, 190 mmol, 1 eq) zugegeben und für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung die Reaktion versetzt und der entstandene weiße Feststoff mit H_2O gelöst, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1) konnte der Allylkohol **21** (29.2 g, 163 mmol, 86%) als gelbes Öl erhalten werden:

R_f 0.44 (Hexan/Ethylacetat 1/1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 4.18 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.74–5.89 (m, 2H), 7.29–7.35 (m, 5H), kein OH-Signal; ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) 58.6 (CH_2), 65.6 (CH_2), 72.5 (CH_2), 127.8 ($\text{CH}=\text{}$), 127.9 ($\text{CH}=\text{}$), 128.1 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.5 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 132.4 ($\text{CH}=\text{}$), 137.9 ($\text{C}=\text{}$); $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$; $M = 178.23$ g/mol.



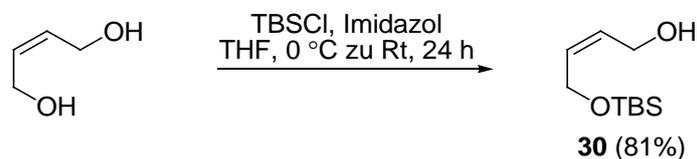
(Z)-4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)but-2-en-1-ol (22):²¹⁸

Zu einer Lösung von (Z)-2-Buten-1,4-diol (20 ml, 218 mmol, 5 eq) in THF (88 ml, 2 ml/mmol TPSCl) wurden bei 0 °C Triethylamin (7.3 ml, 53 mmol, 1.2 eq), DMAP (1.6 g, 13 mmol, 0.3 eq) und TPSCl (12 g, 44 mmol, 1 eq) in THF (44 ml, 1 ml/mmol TPSCl) tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (100 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 3/1) konnte der Allylkohol **22** (12 g, 37 mmol, 84%) als gelbes Öl erhalten werden:

R_f 0.37 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 1.04 (s, 9H), 4.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 5.59–5.75 (m, 2H), 7.37–7.44 (m, 6H), 7.66–7.69 (m, 4H), kein OH-Signal; ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) 9.1 (C), 26.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 58.7

²¹⁸ Sodeoka, M.; Yamada, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4906–4911.

(CH₂), 60.2 (CH₂), 127.7 (4 × CH=), 129.7 (2 × CH=), 129.9 (CH=), 131.0 (CH=), 133.4 (2 × C=), 135.6 (4 × CH=); Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₂₆O₂Si: C, 73.57; H, 8.03; gefunden: C, 73.7; H, 7.8.



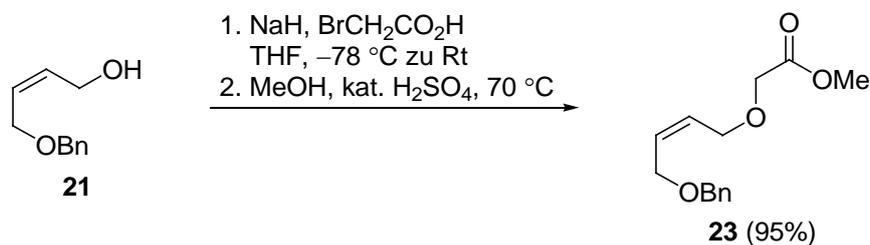
(Z)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-ol (30):²¹⁹

Zu einer Lösung von (Z)-2-Buten-1,4-diol (19.8 g, 225 mmol, 5 eq) und Imidazol (3.1 g, 45 mmol, 3.1 eq) in THF (100 ml, 0.44 ml/mmol Diol) wurde bei 0 °C TBSCl (6.7 g, 45 mmol, 1 eq) in THF (20 ml, 0.44 ml/mmol TBSCl) tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit H₂O (100 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 10/1 zu 3/1) konnte der Allylalkohol **30** (6.4 g, 37 mmol, 81%) als gelbes Öl erhalten werden:

R_f 0.58 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.67 (s_{br}, 1H), 4.11 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 5.58–5.70 (m, 2H); ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃, δ) –5.3 (2 × CH₃), 18.3 (C), 25.3 (3 × CH₃), 58.9 (CH₂), 59.6 (CH₂), 130.0 (CH=), 131.4 (CH=); C₁₀H₂₂O₂Si; M = 202.37 g/mol.

²¹⁹ Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Hwang, C. K.; Duggan, M. E.; Veale, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5321–5330.

6.3.3 Synthese der Methylester 23–24

**(Z)-Methyl-2-(4-(benzyloxy)but-2-enyloxy)acetat (23):**

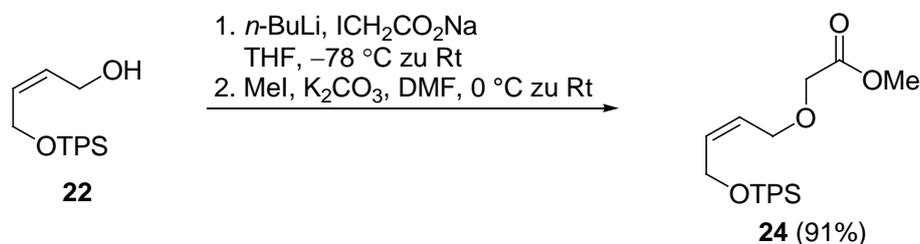
Zu einer Suspension von Bromessigsäure (25 g, 180 mmol, 1.1 eq) in THF (300 ml, 1.8 ml/mmol **21**) bei -78 °C wurde portionsweise eine 60%-ige NaH-Suspension in Mineralöl (19.6 g, 489 mmol, 3 eq) zugegeben und 0.5 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde der Allylalkohol **21** (29.2 g, 163 mmol, 1 eq) in THF (80 ml, 0.5 ml/mmol **21**) langsam zutropft und die milchige Suspension über Nacht aufgetaut. Nach beendeter Reaktionszeit wurde bei 0 °C die Reaktionsmischung vorsichtig mit 1 N KOH-Lösung (200 ml) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase durch tropfenweise Zugabe von konz. H₂SO₄ angesäuert (pH < 4). Anschließend wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säure **239** wurde ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 4.07–4.09 (m, 4H), 4.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.70–5.90 (m, 2H), 7.24–7.41 (m, 5H), kein OH-Signal; ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃, δ) 65.5 (CH₂), 66.8 (CH₂), 67.1 (CH₂), 72.4 (CH₂), 127.8 (3 × CH=), 128.0 (CH=), 128.4 (2 × CH=), 130.8 (CH=), 137.8 (C=), 173.3 (C=O); C₁₃H₁₆O₄; M = 236.26.

Eine Lösung von Säure **239** (163 mmol, 1 eq) wurde in MeOH (100 ml, 0.6 ml/mmol **239**) gelöst und tropfenweise mit konz. H₂SO₄ (3 ml, 56 mmol, 0.3 eq) versetzt. Anschließend wurde für 4 h bei 70 °C gerührt und nach dem Abkühlen H₂O (100 ml) zugegeben, die Phasen separiert und die organische Phase mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit CH₂Cl₂ (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1). Der Methylester **23** (39 g, 155 mmol, 95%) konnte als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 3.74 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.77–5.85 (m, 2H), 7.28–7.37

(m, 5H); ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) 51.8 (CH_3), 65.6 (CH_2), 66.9 (CH_2), 67.2 (CH_2), 72.3 (CH_2), 127.7 ($\text{CH}=\text{}$), 127.8 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.4 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 130.4 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 138.0 ($\text{C}=\text{}$), 170.7 ($\text{C}=\text{O}$); IR (in Substanz): ν 3090–3030, 2950–2850, 1760 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 67.18; H, 7.25; gefunden: C, 67.2; H, 7.3.



(Z)-Methyl-2-(4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-2-enyloxy)acetat (24**):**

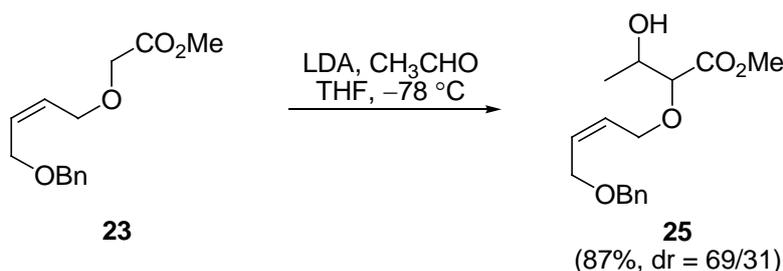
Zu einer Lösung von Allylalkohol **22** (11.5 g, 35.1 mmol, 1 eq) in THF (35 ml, 1 ml/mmol **22**) bei -78°C wurde langsam *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 16 ml, 36.8 mmol, 1.05 eq) zugegeben, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Danach wurde Iodessigsäure-Natriumsalz (7.66 g, 36.8 mmol, 1.05 eq) zugegeben und die resultierende Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit H_2O (20 ml) und 2 M HCl (40 ml) versetzt. Die Extraktion des Rohproduktes erfolgte mit CH_2Cl_2 (3×60 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (60 ml) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säure **240** wurde ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 1.04 (s, 9H), 3.96 (s, 2H), 4.0 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.51–5.59 (m, 1H), 5.79–5.86 (m, 1H), 7.36–7.46 (m, 6H), 7.64–7.72 (m, 4H), kein OH-Signal; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$; $M = 384.54$.

Zu einer Lösung von Säure **240** (34.8 mmol, 1 eq) in DMF (70 ml, 2 ml/mmol **240**) wurde bei Raumtemperatur K_2CO_3 (19.2 g, 139 mmol, 4 eq) zugegeben und 0.5 h gerührt. Die Suspension wurde auf 0°C gekühlt, anschließend MeI (6.6 ml, 104.3 mmol, 3 eq) zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit H_2O (200 ml) versetzt, die Phasen separiert und mit CH_2Cl_2 (3×60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (200 ml), 2 M HCl (150 ml) und wieder mit H_2O (200 ml) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1). Der Methyl ester **24** (12.6 g, 31.6 mmol, 91%) konnte als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.63 (Hexan/Ethylacetat 2/1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 1.05 (s, 9H), 3.71 (s, 3H),

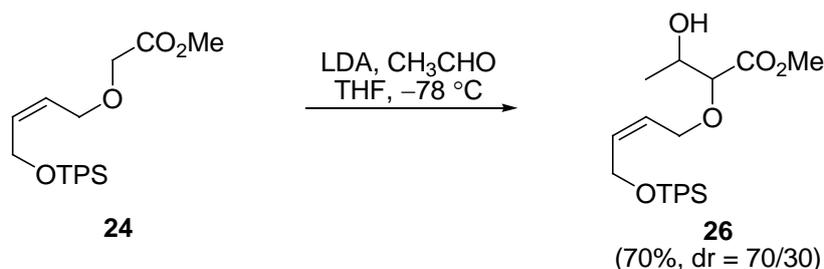
3.97 (s, 2H), 3.98 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.54–5.63 (m, 1H), 5.77–5.85 (m, 1H), 7.35–7.49 (m, 6H), 7.66–7.69 (m, 4H); ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) 19.1 (C), 26.5 (3 \times CH_3), 51.7 (CH_3), 60.2 (CH_2), 67.0 (CH_2), 67.2 (CH_2), 126.1 ($\text{CH}=\text{}$), 127.7 (4 \times $\text{CH}=\text{}$), 129.7 (2 \times $\text{CH}=\text{}$), 133.0 (2 \times $\text{C}=\text{}$), 133.5 ($\text{CH}=\text{}$), 135.5 (4 \times $\text{CH}=\text{}$), 170.6 ($\text{C}=\text{O}$); IR (in Substanz): ν 3070–3000, 2930–2860, 1760 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$: C, 69.31; H, 7.59; gefunden: C, 69.6; H, 7.7.

6.3.4 Synthese der β -Hydroxyester 25–26**(Z)-Methyl-2-(4-(benzyloxy)but-2-enyloxy)-3-hydroxybutanoat (25):**

Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (7.3 ml, 52 mmol, 1.3 eq) und *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 21 ml, 48 mmol, 1.2 eq)] in THF (80 ml, 2 ml/mmol **23**) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$] wurde eine vorgekühlte Lösung ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) des Esters **23** (10 g, 40 mmol, 1 eq) in THF (40 ml, 1 ml/mmol **23**) zugegeben und 15 min gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von destilliertem und vorgekühltem ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) Acetaldehyd (4.5 ml, 80 mmol, 2 eq). Nach 1 h Reaktionszeit bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Mischung mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (100 ml) versetzt und der entstandene weiße Feststoff mit H_2O (100 ml) gelöst. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 5/1 zu 1/1). Der Ester **25** (10.2 g, 34.8 mmol, 87%, dr = 69/31 relative Konfiguration nicht bestimmt) konnte als hellgelbes Öl erhalten werden:

R_f 0.23 (Hexan/Ethylacetat 3/1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) 1.19 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H^{haupt}), 1.21 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, $3\text{H}^{\text{minder}}$), 3.71 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 3.74 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1H^{haupt}), 3.97–4.10 (m, 4H), 4.26–4.29 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 5.70–6.86 (m, 2H), 7.27–7.37 (m, 5H), kein OH-Signal; $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3 , δ)²²⁰ 18.2 (CH_3), 51.9 (CH_3), 65.6 (CH_2), 66.5 (CH_2), 68.3 (CH), 72.4 (CH_2), 81.9 (CH), 127.7 (CH=), 127.8 (CH=), 128.3 (CH=), 128.4 ($2 \times \text{CH=}$), 130.4 (CH=), 130.5 (CH=), 138.0 (C=), 171.1 (C=O); IR (in Substanz): ν 3700–3200, 2870–3200, 1740 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 65.29; H, 7.53; gefunden: C, 65.4; H 7.7.

²²⁰ Angegeben ist das $^{13}\text{C NMR}$ des Hauptdiastereomers.



(Z)-Methyl-2-(4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-2-enyloxy)-3-hydroxybutanoat (26):

Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (1.3 ml, 9.2 mmol, 1.3 eq) und *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 3.9 ml, 8.5 mmol, 1.2 eq)] in THF (15 ml, 2 ml/mmol **24**) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$] wurde eine vorgekühlte Lösung ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) des Esters **24** (2.8 g, 7.1 mmol, 1 eq) in THF (7 ml, 1 ml/mmol **24**) zugegeben und 15 min gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von destilliertem und vorgekühltem ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) Acetaldehyd (0.4 ml, 9.2 mmol, 1.3 eq). Nach 1 h Reaktionszeit bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Mischung mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (15 ml) versetzt und der entstandene weiße Feststoff mit H_2O (5 ml) gelöst. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1). Der Ester **26** (2.1 g, 4.8 mmol, 70%, dr = 70/30 relative Konfiguration nicht bestimmt) konnte als hellgelbes Öl erhalten werden:

R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) 1.04 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H^{haupt}), 1.78 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, $3\text{H}^{\text{minder}}$), 3.62 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 3.68 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1H^{haupt}), 3.87–4.15 (m, 3H), 4.23 (d, $J = 5.8\text{ Hz}$, 2H), 5.54–5.62 (m, 1H), 5.75–5.83 (m, 1H), 7.36–7.45 (m, 6H), 7.65–7.67 (m, 4H), kein OH-Signal; $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3 , δ)²²⁰ 18.8 (C), 19.1 (CH_3), 26.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 51.8 (CH_3), 60.3 (CH_2), 66.7 (CH_2), 68.3 (CH), 81.8 (CH), 125.9 ($\text{CH}=\text{}$), 127.7 ($4 \times \text{CH}=\text{}$), 129.7 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 133.1 ($\text{CH}=\text{}$), 133.5 ($2 \times \text{C}=\text{}$), 135.5 ($4 \times \text{CH}=\text{}$), 171.1 (C=O); IR (in Substanz): ν 3700–3000, 3000–2850, 1740 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$: C, 67.84; H, 7.74; gefunden: C, 67.81; H, 7.80.

6.3.5 Synthese der Allylvinylether 27–28

**(*Z*)-Methyl-2-(4-(benzyloxy)but-2-enyloxy)but-2-enoat (27):**

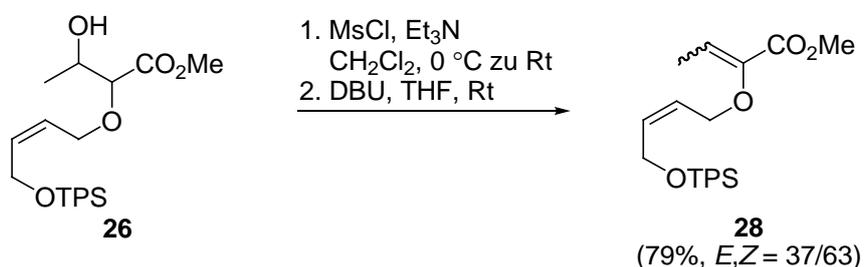
Zu einer Lösung von β -Hydroxyester **25** (30 g, 100 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (300 ml, 3 ml/mmol **25**) wurden bei 0 °C nacheinander Triethylamin (18 ml, 130 mmol, 1.3 eq) und Methansulfonsäurechlorid (9.3 ml, 120 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Nach Entfernen des Eisbades wurde 1 h gerührt und danach mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (100 ml) die Reaktion versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in THF gelöst (300 ml, 3 ml/mmol **25**) und bei 0 °C mit DBU (45 ml, 300 mmol, 3 eq) versetzt und über Nacht gerührt, anschließend H₂O (200 ml) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1) konnte der Allylvinylether **27** (23 g, 83 mmol, 83%) als Gemisch der Doppelbindungsisomere [(*E/Z*)-**27**/(*Z,Z*)-**27** 38/62] erhalten werden:

R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 3/1). Die Trennung der Doppelbindungsisomere von **27** erfolgte mit präparativer HPLC, Säule: 32 × 250 mm, Nucleosil 50–5, 5 μ m, Laufmittel: Heptan/Ethylacetat 7/1, Fluss: 25 ml/min, R_t (*Z,Z*-**27**) ~ 11 min, R_t (*E,Z*-**27**) ~ 13 min, keine Basislinientrennung.

(*E,Z*)-27: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 1.96 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.36 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 5.78–5.81 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃, δ) 12.6 (CH₃), 51.8 (CH₃), 65.0 (CH₂), 65.8 (CH₂), 72.4 (CH₂), 112.9 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (2 × CH=), 128.0 (CH=), 128.4 (2 × CH=), 129.7 (CH=), 138.0 (C=), 144.8 (C=), 164.1 (C=O); IR (in Substanz): ν 3035–3030, 2950–2860, 1725 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₀O₄: C, 69.54; H,

7.30; gefunden: C, 69.21; H, 7.39.

(Z,Z)-27: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) 1.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.76–5.88 (m, 2H), 6.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.27–7.34 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3 , δ) 11.4 (CH_3), 51.7 (CH_3), 65.5 (CH_2), 67.4 (CH_2), 72.2 (CH_2), 124.8 ($\text{CH}=\text{}$), 127.6 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 130.2 ($\text{CH}=\text{}$), 138.0 ($\text{C}=\text{}$), 145.1 ($\text{C}=\text{}$), 164.1 ($\text{C}=\text{O}$); IR (in Substanz): ν 3040–3030, 2950–2850, 1725 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 69.54; H, 7.30; gefunden: C, 69.66; H, 7.42.



(Z)-Methyl-2-(4-(tert-butylphenylsilyloxy)but-2-enyloxy)but-2-enoat (28):

Zu einer Lösung von β -Hydroxyester **26** (2.1 g, 6.6 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (18 ml, 3 ml/mmol **26**) wurden bei 0 °C nacheinander Triethylamin (1.2 ml, 8.6 mmol, 1.3 eq) und Methansulfonsäurechlorid (0.6 ml, 8 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Nach Entfernen des Eisbades wurde 1 h gerührt und danach mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (15 ml) die Reaktion versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in THF gelöst (18 ml, 3 ml/mmol **26**) und bei 0 °C mit DBU (3 ml, 19.9 mmol, 3 eq) versetzt und über Nacht gerührt, anschließend H_2O (15 ml) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte der Allylvinylether **28** (1.6 g, 5.3 mmol, 79%) als Gemisch der Doppelbindungs-isomere [(E/Z)-**28**/(Z,Z)-**28** 37/63] erhalten werden:

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 3/1). Die Trennung der Doppelbindungs-isomere von **28** erfolgte mit präparativer HPLC, Säule: 32×250 mm, Nucleosil 50–5, 5 μm , Laufmittel: Heptan/Ethylacetat 20/1, Fluss: 26 ml/min, R_t (Z,Z -**28**) ~ 21 min, R_t (E,Z -**28**) ~ 24 min, Basislinientrennung.

(E,Z)-28: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) 0.95 (s, 9H), 1.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.65 (s, 3H),

4.08 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.14 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.49–5.57 (m, 1H), 5.64–5.72 (m, 1H), 7.26–7.33 (m, 6H), 7.56–7.58 (m, 4H); ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) 12.5 (CH_3), 19.1 (C), 26.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 51.7 (CH_3), 60.6 (CH_2), 65.0 (CH_2), 112.5 ($\text{CH}=\text{}$), 125.7 ($\text{CH}=\text{}$), 127.7 ($4 \times \text{CH}=\text{}$), 129.7 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 132.2 ($\text{CH}=\text{}$), 133.5 ($2 \times \text{C}=\text{}$), 135.5 ($4 \times \text{CH}=\text{}$), 144.8 ($\text{C}=\text{}$), 164.1 ($\text{C}=\text{O}$); IR (in Substanz): ν 3075–3030, 2950–2850, 1725 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$: C, 70.72; H, 7.60; gefunden: C, 70.89; H, 7.82.

(Z,Z)-28: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 1.09 (s, 9H), 1.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.25 (m, 4H), 5.62–5.70 (m, 1H), 5.74–5.82 (m, 1H), 6.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37–7.42 (m, 6H), 7.64–7.67 (m, 4H); ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) 11.4 (CH_3), 19.1 (C), 26.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 51.7 (CH_3), 60.3 (CH_2), 67.7 (CH_2), 124.7 ($\text{CH}=\text{}$), 126.0 ($\text{CH}=\text{}$), 127.7 ($4 \times \text{CH}=\text{}$), 129.7 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 132.9 ($2 \times \text{C}=\text{}$), 133.6 ($\text{CH}=\text{}$), 135.5 ($4 \times \text{CH}=\text{}$), 145.4 ($\text{C}=\text{}$), 164.3 ($\text{C}=\text{O}$); IR (in Substanz): ν 3070–3030, 2950–2860, 1725 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$: C, 70.72; H, 7.60; gefunden: C, 70.90; H 7.78.

6.4 Synthese der Allylvinylether durch OH-Insertion und HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion

6.4.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

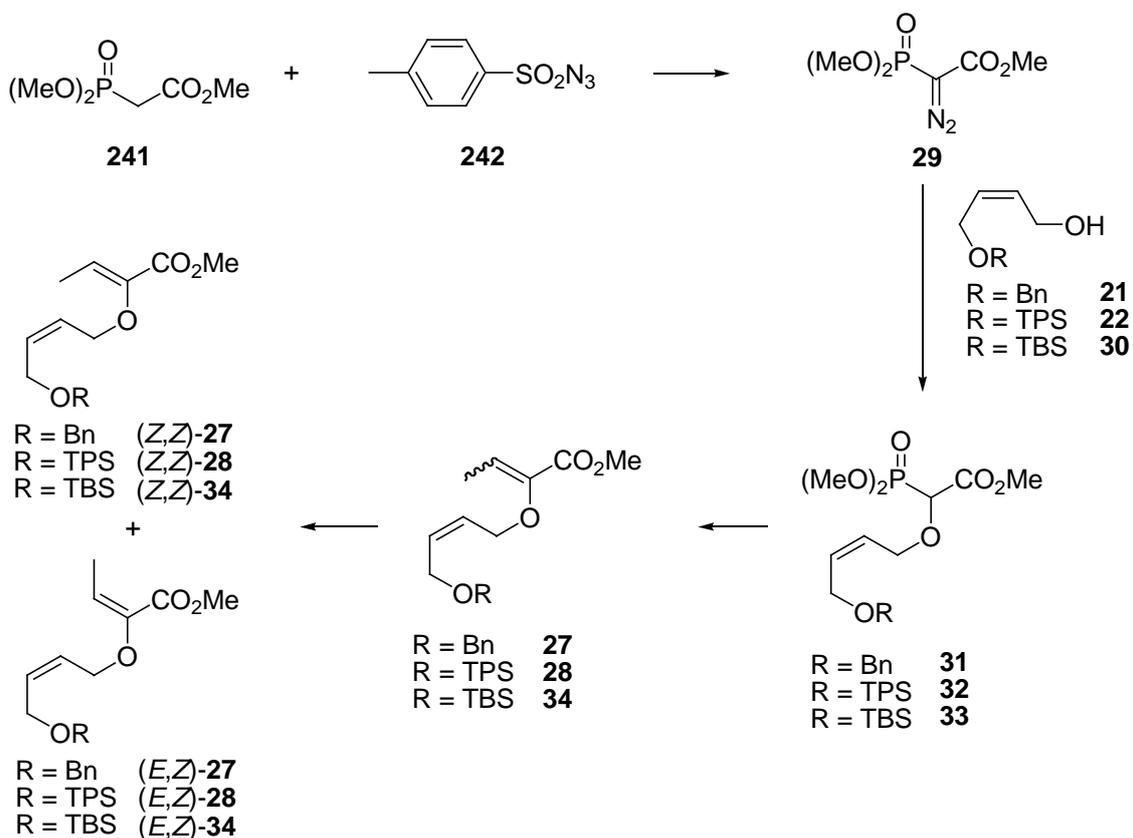
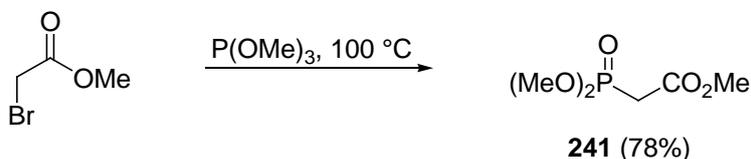


Abb. 159 Synthese der Allylvinylether 27–28, 34.

6.4.2 Synthese Diazaphosonat 29



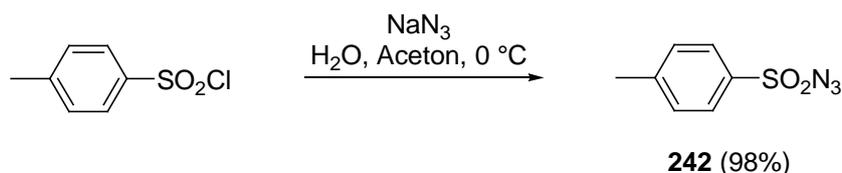
Dimethylphosphonoessigsäuremethylester (241):²²¹

Bromessigsäuremethylester (26.8 g, 175 mmol, 1 eq) und Trimethylphosphit (21.7 g, 175 mmol, 1 eq) wurden in einem 100 ml Einhalsrundkolben einer Destillationsapparatur gefüllt und innerhalb 1 h langsam auf 100 °C erhitzt und anschließend noch 1 h bei dieser

²²¹ Hellwinkel, D.; Kosack, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2, 226–238.

Temperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte destillativ (0.6 mbar, 130 °C) und **241** (31.9 g, 137 mmol, 78%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

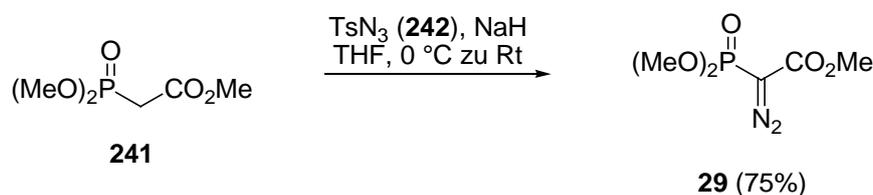
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 2.98 [d, $^2J(\text{H,P}) = 21.6$ Hz, 2H], 3.74 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) 33.0 [CH_2 , $^1J(\text{C,P}) = 135.6$ Hz], 52.3 (CH_3), 52.8 [CH_3 , $^2J(\text{C,P}) = 1.42$ Hz], 52.9 [CH_3 , $^2J(\text{C,P}) = 1.6$ Hz], 165.7 [$\text{C}=\text{O}$, $^2J(\text{C,P}) = 5.6$ Hz]; $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_5\text{P}$; $M = 182.11$ g/mol.



***p*-Toluensulfonylazid (**242**):²²²**

Zu einer Lösung von *p*-Toluensulfonylchlorid (8 g, 42 mmol, 1 eq) in Aceton/Wasser (1/1, 240 ml, 6 ml/mmol *p*-Toluensulfonylchlorid) wurde bei 0 °C Natriumazid (2.7 g, 42 mmol, 1 eq) dazugeben und 2 h gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde Aceton im Vakuum (150 mbar, 30 °C) entfernt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3×70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und Et_2O im Vakuum (20 mbar, 23 °C) entfernt. *p*-Toluensulfonylazid (**242**) (8.2 g, 41 mmol, 98%) konnte als hellgelbes Öl erhalten werden.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 2.48 (s, 3H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) 21.8 (CH_3), 127.5 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 130.3 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 135.6 ($\text{C}=\text{}$), 146.2 ($\text{C}=\text{}$); $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$; $M = 197.21$ g/mol.



Diazodimethylphosphonoessigsäuremethylester (29**):²²³**

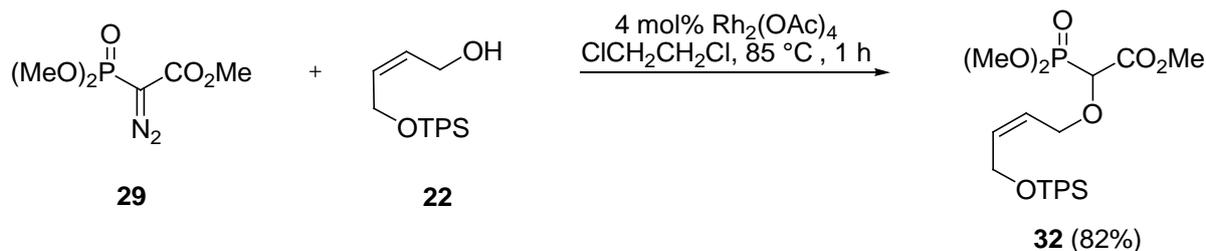
Eine Lösung von *p*-Toluensulfonylazid (**242**) (1.63 g, 8.3 mmol, 1.2 eq) in THF (50 ml, 6 ml/mmol **242**) wurde bei 0 °C portionsweise mit einer 60 %-igen NaH-Suspension in

²²² McElwee-White, L.; Dougherty, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3466–3474.

²²³ Lesuisse, D.; Berchtold, G. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4992–4997.

Mineralöl (0.33 g, 8.3 mmol, 1.2 eq) versetzt. Zu der weiß-rosa Suspension wurde anschließend **241** (1.25 ml, 6.9 mmol, 1 eq) in THF (10 ml, 1.4 ml/mmol **241**) langsam zuge-
tropft, dann 1 h bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit
wurde mit H₂O/Et₂O (1/1, 60 ml, 9 ml/mmol **241**) versetzt, die Phasen separiert und die
wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden
mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte
durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 1/2), wobei **29** (1.1 g, 5.2 mmol, 75%) als
gelbes Öl erhalten werden konnte:

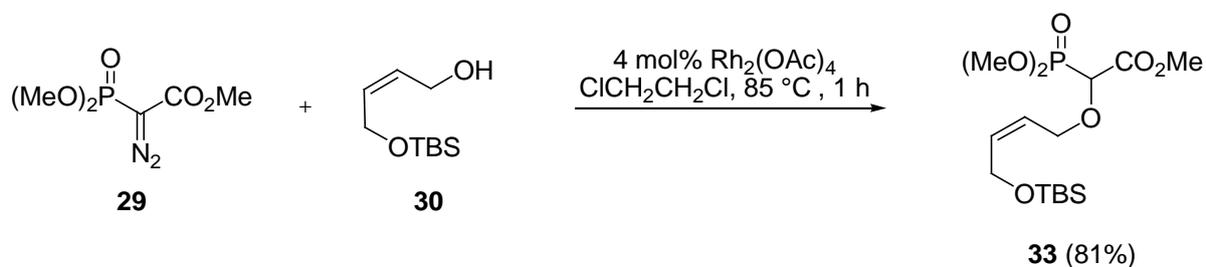
R_f 0.21 (Hexan/Ethylacetat 1/2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 3.80 (s, 6H), 3.85 (s, 3H);
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃, δ) 52.6 (CH₃), 53.8 (CH₃), 53.9 (CH₃), 163.4 (C=), 163.6 (C=);
IR (in Substanz): ν 3010–2855, 2125, 1700 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für
C₅H₉N₂O₃P: C, 28.86; H, 4.36; N, 13.46; gefunden: C, 28.93; H, 4.32; N, 13.27.



(Z)-Methyl-2-(4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-2-enyloxy)-2-(dimethoxyphosphoryl)-

acetat (32): In einem 50 ml Zweihalsrundkolben mit Rückflusskühler wurde der Allylalkohol **22** (0.3 g, 0.92 mmol, 1 eq) mit $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (16.3 mg, 0.037 mmol, 4 mol%) in 1,2-Dichlorethan (22 ml, 24 ml/mmol **22**) unter Rückfluss erhitzt. Die Zugabe von **29** (0.25 g, 1.2 mmol, 1.3 eq) in 1,2-Dichlorethan (7 ml, 8 ml/mmol **29**) erfolgte innerhalb von 0.5 h über einen Tropftrichter. Es wurde bis zum vollständigen Umsatz [DC-Kontrolle, R_f (**32**) < R_f (**22**), Hexan/Ethylacetat 1/2] unter Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand sofort durch Säulenchromatographie gereinigt (Hexan/Ethylacetat 1/1 zu 1/2). Das Insertionsprodukt **32** (0.37 g, 0.75 mmol, 82%) wurde als hellgelbes Öl erhalten:

R_f 0.10 (Hexan/Ethylacetat 1/2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 1.03 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.97–4.18 (m, 2H), 4.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.30 [d, $^2J(\text{H,P}) = 19.1$ Hz, 1H], 5.52–5.60 (m, 1H), 5.78–5.86 (m, 1H), 7.35–7.45 (m, 6H), 7.63–7.67 (m, 4H); ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) 19.1 (C), 26.7 (3 \times CH_3), 52.7 (CH_3), 54.1 [CH_3 , $^2J(\text{C,P}) = 6.2$ Hz], 54.2 [CH_3 , $^2J(\text{C,P}) = 6.2$ Hz], 60.2 (CH_2), 68.1 [CH_2 , $^3J(\text{C,P}) = 12.4$ Hz], 75.1 [CH , $^1J(\text{C,P}) = 158.5$ Hz], 125.2 ($\text{CH}=\text{C}$), 127.7 (4 \times $\text{CH}=\text{C}$), 129.7 (2 \times $\text{CH}=\text{C}$), 133.4 (2 \times $\text{C}=\text{C}$), 134.1 ($\text{CH}=\text{C}$), 135.5 (4 \times $\text{CH}=\text{C}$), 167.7 [$\text{C}=\text{O}$, $^2J(\text{C,P}) = 2.5$ Hz]; IR (in Substanz): ν 3020–3010, 2960–2860, 1750 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_7\text{PSi}$: C, 59.27; H, 6.96; gefunden: C, 59.35; H, 7.11.



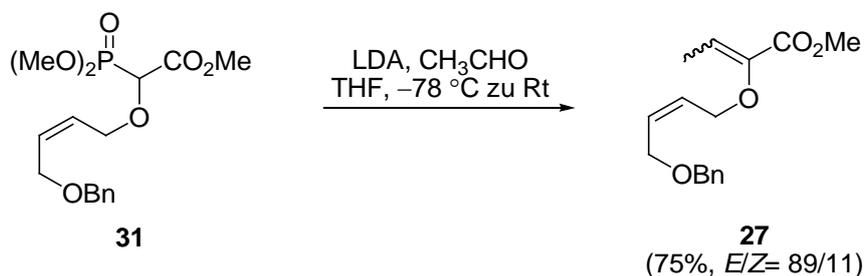
(Z)-Methyl-2-(4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-enyloxy)-2-(dimethoxyphosphoryl)-

acetate (33): In einem 50 ml Zweihalsrundkolben mit Rückflusskühler wurde der Allylalkohol **30** (0.14 g, 0.68 mmol, 1 eq) mit $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (12 mg, 0.027 mmol, 4 mol%) in 1,2-

Dichlorethan (16 ml, 24 ml/mmol **30**) unter Rückfluss erhitzt. Die Zugabe von **29** (0.21 g, 1 mmol, 1.5 eq) in 1,2-Dichlorethan (5 ml, 8 ml/mmol) erfolgte innerhalb von 0.5 h über einen Tropftrichter. Es wurde bis zum vollständigen Umsatz [DC-Kontrolle, R_f (**33**) < R_f (**30**), Hexan/Ethylacetat 1/2] unter Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand sofort durch Säulenchromatographie gereinigt (Hexan/Ethylacetat 1/1 zu 1/2). Das Insertionsprodukt **33** (0.21 g, 0.55 mmol, 81%) wurde als hellgelbes Öl erhalten:

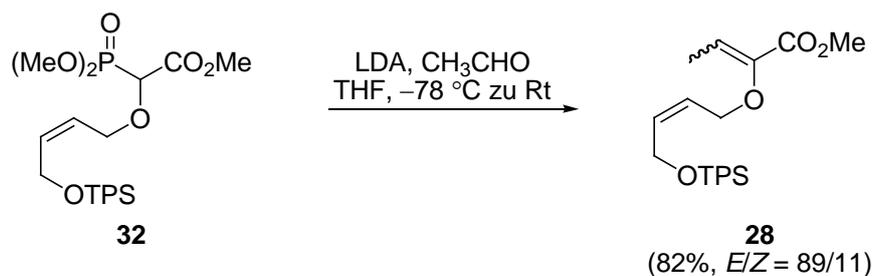
R_f 0.21 (Hexan/Ethylacetat 1/2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 3.76–3.77 (m, 6H), 3.81 [d, $^3J(\text{H,P}) = 2.8$ Hz, 3H], 4.09–4.16 (m, 3H), 4.23–4.29 (m, 1H), 4.35 [d, $^2J(\text{H,P}) = 19.0$ Hz, 1H], 5.48–5.56 (m, 1H), 5.62–5.75 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3 , δ) –5.31 ($2 \times \text{CH}_3$), 18.2 (C), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 52.8 (CH_3), 54.1 ($2 \times \text{CH}_3$), 59.4 (CH_2), 67.9 [CH_2 , $^3J(\text{C,P}) = 12.2$ Hz], 75.0 [CH , $^1J(\text{C,P}) = 159.3$ Hz], 124.8 ($\text{CH}=\text{}$), 134.8 ($\text{CH}=\text{}$), 167.7 [$\text{C}=\text{O}$, $^2J(\text{C,P}) = 2.4$ Hz]; IR (in Substanz): ν 2960–2850, 1750 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{PSi}$: C, 47.11; H, 8.17; gefunden: C, 47.30; H, 8.24.

6.4.4 Die HORNER–WADSWORTH–EMMONS-Reaktion



(Z)-Methyl-2-(4-(benzyloxy)but-2-enyloxy)but-2-enoat (27): Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.5 ml, 3.6 mmol, 1.3 eq) und *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 1.4 ml, 3.3 mmol, 1.2 eq)] in THF (5.4 ml, 2 ml/mmol **31**) wurde bei -78 °C eine auf dieselbe Temperatur gekühlte Lösung des Esters **31** (0.98 g, 2.7 mmol, 1 eq) in THF (2.7 ml, 1 ml/mmol **31**) zugegeben und 0.5 h gerührt. Anschließend erfolgte die rasche Zugabe von destilliertem und vorgekühltem (-78 °C) Acetaldehyd (0.3 g, 6.8 mmol, 2.5 eq). Nach 0.5 h Reaktionszeit wurde auf Raumtemperatur erwärmt, die Reaktion sofort mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 ml) versetzt und H_2O (3 ml) und CH_2Cl_2 (10 ml) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ ml}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 50/1). Der Allylvinylether **27** (0.56 g, 2.1 mmol, 75%) wurde als Gemisch der Doppelbindungsisomere [(*E/Z*)-**27**/(*Z,Z*)-**27** 89/11] erhalten:

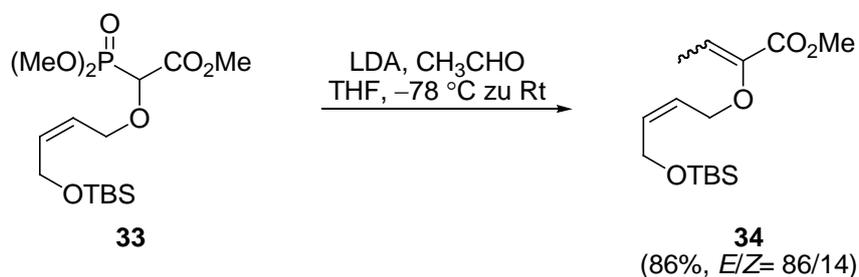
R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 3/1). Die Trennung der Doppelbindungsisomere von **27** erfolgte mit präparativer HPLC, Säule: $32 \times 250\text{ mm}$, Nucleosil 50–5, $5\text{ }\mu\text{m}$, Laufmittel: Heptan/Ethylacetat 7/1, Fluss: 25 ml/min, R_t (*Z,Z*-**27**) $\sim 11\text{ min}$, R_t (*E,Z*-**27**) $\sim 13\text{ min}$, keine Basislinientrennung.



(Z)-Methyl-2-(4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-2-enyloxy)but-2-enoat (28**):**

Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.07 ml, 0.50 mmol, 1.3 eq) und *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 0.2 ml, 0.46 mmol, 1.2 eq)] in THF (1 ml, 2 ml/mmol **32**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine auf dieselbe Temperatur gekühlte Lösung des Esters **32** (0.19 g, 0.39 mmol, 1 eq) in THF (1.5 ml, 4 ml/mmol **32**) zugegeben und 0.5 h gerührt. Anschließend erfolgte die rasche Zugabe von destilliertem und vorgekühlten ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) Acetaldehyd (0.04 g, 0.97 mmol, 2.5 eq). Nach 0.5 h Reaktionszeit wurde auf Raumtemperatur erwärmt, die Reaktion sofort mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1 ml) versetzt und H_2O (0.5 ml) und CH_2Cl_2 (3 ml) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ ml}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 50/1). Der Allylvinylether **28** (0.13 g, 0.31 mmol, 82%) wurde als Gemisch der Doppelbindungsisomere [(*E/Z*)-**28**/(*Z,Z*)-**28** 89/11] erhalten:

R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 3/1). Die Trennung der Doppelbindungsisomere von **28** erfolgte mit präparativer HPLC, Säule: $32 \times 250\text{ mm}$, Nucleosil 50–5, $5\text{ }\mu\text{m}$, Laufmittel: Heptan/Ethylacetat 20/1, Fluss: 26 ml/min, R_t (*Z,Z*-**28**) $\sim 21\text{ min}$, R_t (*E,Z*-**28**) $\sim 24\text{ min}$, Basislinientrennung.



(Z)-Methyl-2-(4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-enyloxy)but-2-enoat (34**):**

Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.4 ml, 2.6 mmol, 1.3 eq) und *n*-BuLi (2.2 M in *n*-Hexan, 1.1 ml, 2.4 mmol, 1.2 eq)] in THF (4 ml, 2 ml/mmol **33**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine auf dieselbe Temperatur gekühlte Lösung des Esters **33** (0.78 g, 2 mmol,

1 eq) in THF (3 ml, 1.5 ml/mmol **33**) zugegeben und 0.5 h gerührt. Anschließend erfolgte die rasche Zugabe von destilliertem und vorgekühltem ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) Acetaldehyd (0.22 g, 5.1 mmol, 2.5 eq). Nach 0.5 h Reaktionszeit wurde auf Raumtemperatur erwärmt, die Reaktion sofort mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 ml) versetzt und H_2O (1 ml) und CH_2Cl_2 (5 ml) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 50/1). Der Allylvinylether **34** (0.55 g, 1.8 mmol, 86%) wurde als Gemisch der Doppelbindungsisomere [(*E/Z*)-**34**/(*Z,Z*)-**34** 86/14] erhalten:

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 3/1). Die Trennung der Doppelbindungsisomere von **34** erfolgte mit präparativer HPLC, Säule: 32×250 mm, Nucleosil 50–5, $5\text{ }\mu\text{m}$, Laufmittel: Heptan/Ethylacetat 9/1, Fluss: 20 ml/min, R_t (*Z,Z*-**34**) ~ 3 min, R_t (*E,Z*-**34**) ~ 4 min, Basislinientrennung.

(*E,Z*)-**34**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.33 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.52–5.68 (m, 2H); ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) -5.3 ($2 \times \text{CH}_3$), 12.5 (CH_3), 18.2 (C), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 51.7 (CH_3), 59.7 (CH_2), 65.0 (CH_2), 112.7 ($\text{CH}=\text{}$), 125.4 ($\text{CH}=\text{}$), 132.8 ($\text{CH}=\text{}$), 144.8 (C=), 164.1 (C=O); IR (in Substanz): ν 2960–2850, 1730 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$: C, 59.96; H, 9.39; gefunden: C, 59.61; H, 9.12.

(*Z,Z*)-**34**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (d, $J = 4.15$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.57–5.70 (m, 2H), 6.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) -5.2 ($2 \times \text{CH}_3$), 11.4 (CH_3), 18.3 (C), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 51.8 (CH_3), 59.4 (CH_2), 67.6 (CH_2), 124.8 ($\text{CH}=\text{}$), 125.7 ($\text{CH}=\text{}$), 133.5 ($\text{CH}=\text{}$), 145.3 (C=), 164.3 (C=O); IR (in Substanz): ν 2960–2860, 1730 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$: C, 59.96; H, 9.39; gefunden: C, 59.78; H 9.06.

6.5 Die GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung

6.5.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

6.5.1.1 Unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung

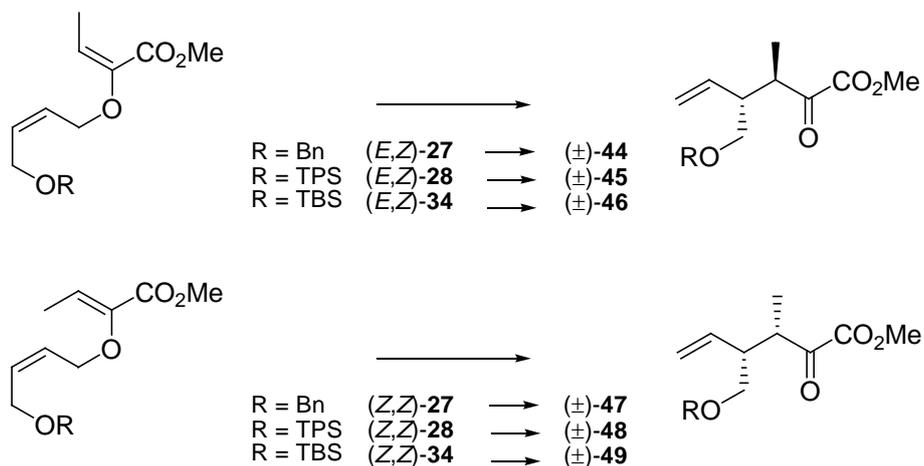


Abb. 160

6.5.1.2 Katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung

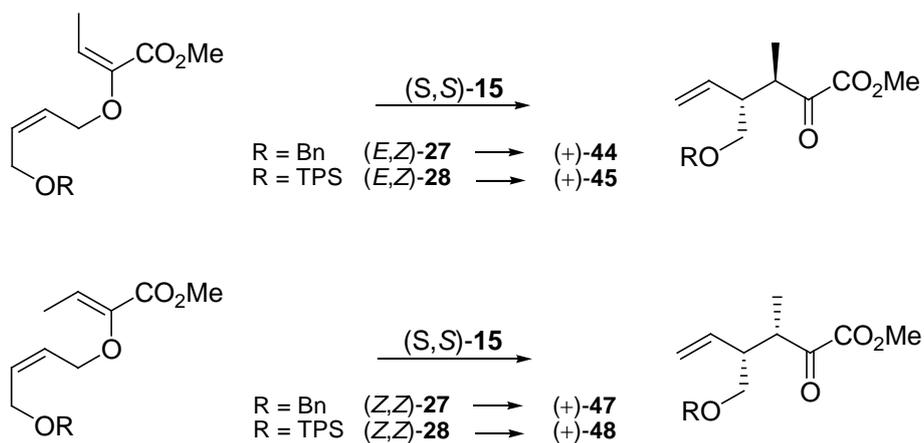
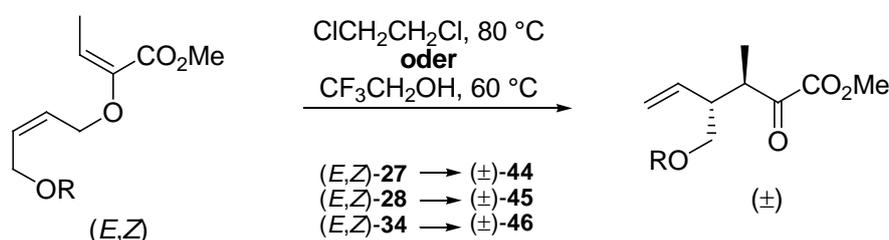


Abb. 161

6.5.2 Unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung

6.5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur unkatalysierten GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung

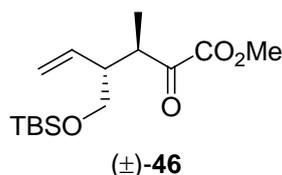
In einem mit Argon ausgeheizten und mit Magnetrührer versehenen Druckreaktionsrohr²²⁴ wurde bei Raumtemperatur der Allylvinylether **27–28**, **34** (100 mg) mit einer Tropfpipette unter Umgebungsatmosphäre abgewogen und mit 1,2-Dichlorethan (2 ml) oder 2,2,2-Trifluorethanol (2 ml) in das Reaktionsgefäß gespült. Das Druckreaktionsrohr wurde fest mit einem Gewindestopfen verschlossen und bis zum vollständigem Umsatz [DC-Kontrolle, R_f (α -Ketoester) > R_f (Allylvinylether), Hexan/Ethylacetat 5/1] auf eine Badtemperatur von 80 °C (1,2-Dichlorethan) oder 60 °C (Trifluorethanol) erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1) oder Filtration durch eine mit Kieselgel gefüllte Glaspipette lieferte farblose Öle. Analytische HPLC: Säule: Chiralpak IA, 0.46 cm × 25 cm, Laufmittel: Heptan/Ethylacetat 99/1, Fluss: 1 ml/min, Injektion: 5 μ l einer 1 g/100 ml Lösung Racemat (\pm)-**44–49**.



Eintrag	Edukt	R	Lösungsmittel	T [°C]	t	Ausbeute	dr
1	(<i>E,Z</i>)- 27	Bn	1,2-Dichlorethan	80 °C	2 d	99%	>95/5
2	(<i>E,Z</i>)- 27	Bn	2,2,2-Trifluorethanol	60 °C	6 d	90%	>95/5
3	(<i>E,Z</i>)- 28	TPS	1,2-Dichlorethan	80 °C	1 d	94%	83/17
4	(<i>E,Z</i>)- 28	TPS	2,2,2-Trifluorethanol	60 °C	1 d	87%	90/10
5	(<i>E,Z</i>)- 34	TBS	1,2-Dichlorethan	80 °C	3 d	99%	83/17

Tab. 30 Unkatalysierte GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung der (*E,Z*)-konfigurierten Allylvinylether **27–28**, **34**.

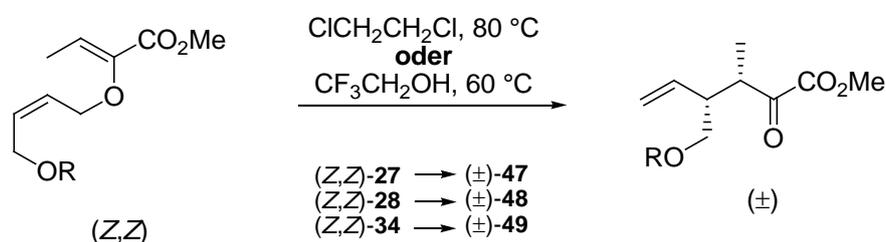
²²⁴ Firma Aldrich; ACE Glass Incorporate; 20 mm Innendurchmesser, 115 mm Länge.



(±)-*anti*-Methyl-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methyl-2-oxohex-5-enoat (**46**):

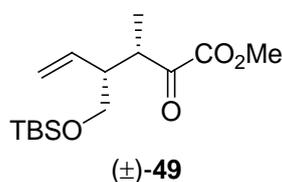
Für (±)-**46** konnte keine Trennung der Racemate durch analytische HPLC erzielt werden.²²⁵

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 3/1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ)²²⁶ 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.62–2.72 (m, 1H), 3.39–3.44 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.08–5.14 (m, 2H), 5.54 (ddd, $J = 16.8, 10.8, 9.3$ Hz, 1H); $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$; $M = 300.47$ g/mol.



Eintrag	Edukt	R	Lösungsmittel	T [°C]	t	Ausbeute	dr
1	(Z,Z)- 27	Bn	1,2-Dichlorethan	80 °C	3 d	89%	>95/5
2	(Z,Z)- 27	Bn	2,2,2-Trifluorethanol	60 °C	12 d	91%	>95/5
3	(Z,Z)- 28	TPS	1,2-Dichlorethan	80 °C	4 d	96%	>95/5
4	(Z,Z)- 28	TPS	2,2,2-Trifluorethanol	60 °C	5 d	99%	>95/5
5	(Z,Z)- 34	TBS	1,2-Dichlorethan	80 °C	3 d	99%	>95/5

Tab. 31 Unkatalysierte GOSTELI-CLAISEN-Umlagerung der (Z,Z)-konfigurierten Allylvinylether **27–28, 34**.



(±)-*syn*-Methyl-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methyl-2-oxohex-5-enoat (**49**):

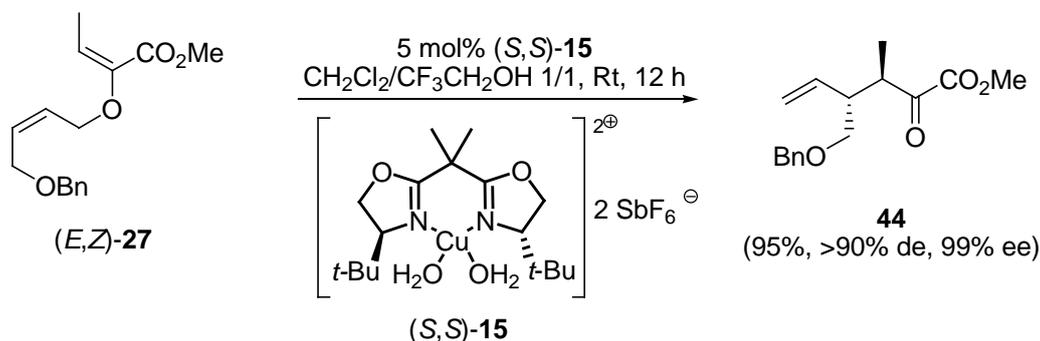
Für (±)-**49** konnte keine Trennung der Racemate durch analytische HPLC erzielt werden.²²⁵

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 3/1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H),

²²⁵ Auch ein Laufmittel -und Säulenwechsel (Chiracel OD) führte zu keiner Antrennung des Racemats.

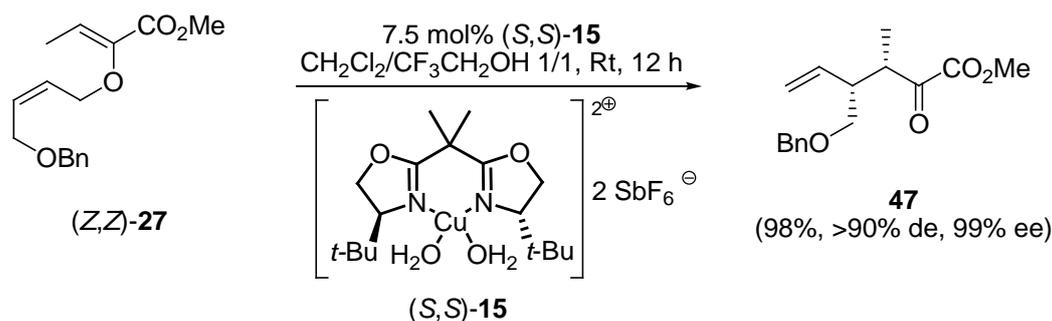
1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.74–2.83 (m, 1H), 3.37–3.47 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 9.9, 7.0$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.07–5.10 (m, 2H), 5.79 (ddd, $J = 17.3, 10.7, 8.5$ Hz, 1H); $C_{15}H_{28}O_4Si$; $M = 300.47$ g/mol.

6.5.3 Katalytisch-asymmetrische GOSTELI–CLAISEN-Umlagerung

**(3*R*,4*R*)-Methyl-4-(benzyloxymethyl)-3-methyl-2-oxohex-5-enoat (44):**

[Cu{(*S,S*)-*tert*-Butyl-box}](H₂O)₂(SbF₆)₂ (*S,S*-**15** (0.63 g, 0.72 mmol, 5 mol%)) wurde unter Umgebungsatmosphäre abgewogen, in Trifluorethanol (15 ml, 1 ml/mmol **27**) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde zu der türkisblauen Lösung der Allylvinylether (*E,Z*-**27** (4 g, 14.5 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (15 ml, 1 ml/mmol **27**) gespült. Nach beendeter Reaktionszeit (DC-Kontrolle, ~12 h) wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in wenig CH₂Cl₂ (5 ml) aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat 50/1). Der α -Ketoester **44** (3.8 g, 13.8 mmol, 95%, >90% de, 99% ee) konnte als farbloses Öl erhalten werden:

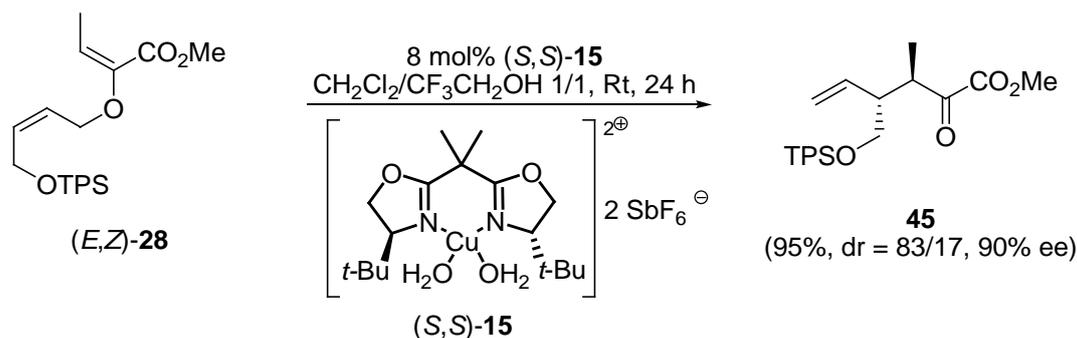
R_f 0.60 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.83 (dddd, $J = 9.4, 9.4, 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.31–3.39 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.12–5.13 (m, 2H), 5.52 (ddd, $J = 17.6, 9.4, 9.4$ Hz, 1H), 7.22–7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃, δ) 14.4 (CH₃), 43.1 (CH), 48.4 (CH), 52.5 (CH₃), 72.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 118.7 (CH₂), 127.6 (3 \times CH=), 128.3 (2 \times CH=), 135.3 (CH=), 137.5 (C=), 161.5 (C=O), 184.2 (C=O); IR (in Substanz): ν 3300–3150, 2950–2870, 1728 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₀O₄: C, 69.54; H, 7.30; gefunden: C, 69.28; H, 7.38; $[\alpha]_D^{25}$: +39.7 (c 0.89, CHCl₃).



(3S,4R)-Methyl-4-(benzyloxymethyl)-3-methyl-2-oxohex-5-enoat (47**):**

[Cu{(S,S)-*tert*-Butyl-box}](H₂O)₂(SbF₆)₂ (S,S)-**15** (1.06 g, 1.22 mmol, 7.5 mol%) wurde unter Umgebungsatmosphäre abgewogen, in 2,2,2-Trifluorethanol (16 ml, 1 ml/mmol **27**) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde zu der türkisblauen Lösung der Allylvinylether (Z,Z)-**27** (4.5 g, 16.3 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (16 ml, 1 ml/mmol **27**) gespült. Nach beendeter Reaktionszeit (DC-Kontrolle, ~ 12 h) wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in wenig CH₂Cl₂ (5 ml) aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat 50/1). Der α -Ketoester **47** (4.4 g, 15.9 mmol, 98%, >90% de, 99% ee) konnte als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.59 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.90–3.00 (m, 1H), 3.35–3.41 (m, 1H), 3.45–3.53 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.04–5.13 (m, 2H), 5.81 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.26–7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 11.5 (CH₃), 42.9 (CH), 46.2 (CH), 52.4 (CH₃), 69.9 (CH₂), 72.9 (CH₂), 117.2 (CH₂=), 127.4 (2 \times CH=), 127.5 (2 \times CH=), 128.1 (CH=), 136.1 (CH=), 137.6 (C=), 161.7 (C=O), 195.4 (C=O); IR (in Substanz): ν 3070–3000, 2950–2860, 1720 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₀O₄: C, 69.54; H, 7.30; gefunden: C, 69.63; H, 7.36; $[\alpha]_D^{25}$: +41.3 (c 0.60, CHCl₃).



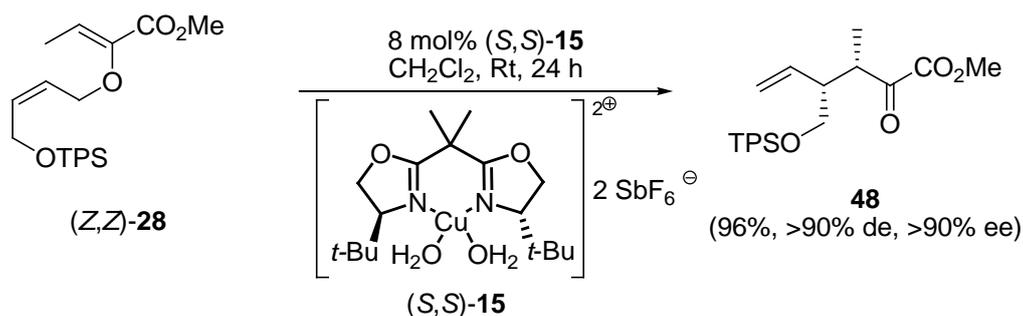
(3*R*,4*R*)-Methyl-4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-3-methyl-2-oxohex-5-

enoat (45):²²⁷ [Cu{(S,S)-*tert*-Butyl-box}](H₂O)₂(SbF₆)₂ (S,S)-**15** (384 mg, 0.44 mmol, 8 mol%) wurde unter Umgebungsatmosphäre abgewogen, in 2,2,2-Trifluorethanol (11 ml, 2 ml/mmol **28**) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde zu der türkisblauen Lösung der Allylvinylether (*E,Z*)-**28** (2.4 g, 5.6 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (17 ml, 3 ml/mmol **28**) gespült. Nach beendeter Reaktionszeit (DC-Kontrolle, ~24 h) wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in wenig CH₂Cl₂ (5 ml) aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat 50/1). Der α-Ketoester **45** (2.24 g, 5.3 mmol, 95%, dr = 83/17, 90% ee²²⁸) konnte als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 1.02–1.05 (m, 12H), 2.75 (m, 1H), 3.55–3.65 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.95–5.08 (m, 2H), 5.51 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 9.3$ Hz, 1H), 7.35–7.44 (m, 6H), 7.60–7.63 (m, 4H); ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃, δ) 12.4 (CH₃), 19.2 (C), 26.8 (3 × CH₃), 42.4 (CH), 47.9 (CH), 52.7 (CH₃), 65.3 (CH₂), 118.4 (CH₂=), 127.7 (4 × CH=), 129.7 (2 × CH=), 133.3 (2 × C=), 135.1 (CH=), 135.6 (4 × CH=), 161.8 (C=O), 196.7 (C=O); IR (in Substanz): ν 3100–3000, 2950–2850, 1730 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₅H₃₂O₄Si: C, 70.72; H, 7.60; gefunden: C, 70.35; H, 7.74; $[\alpha]_D^{25}$: +9.5 (c 0.45, CHCl₃).

²²⁷ Stiasni, N.; Hiersemann, M. *Synlett* **2009**, 13, 2133–2136.

²²⁸ Der ee wurde über Integration von ¹H-NMR-Spektren der entsprechenden Mosher-Ester bestimmt. Für experimentelle Details siehe: Stiasni, N.; Hiersemann, M. *Synlett* **2009**, 13, 2133–2136.



(3*S*,4*R*)-Methyl-4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-3-methyl-2-oxohex-5-

enoat (48):²²⁷ [Cu{(S,S)-*tert*-Butyl-box}](H₂O)₂(SbF₆)₂ (S,S)-15 (81 mg, 0.094 mmol, 8 mol%) wurde unter Umgebungsatmosphäre abgewogen, in CH₂Cl₂ (3 ml, 3 ml/mmol **28**) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde zu der türkisblauen Lösung der Allylvinyloxy (Z,Z)-**28** (0.5 g, 1.18 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (3 ml, 3 ml/mmol **28**) gespült. Nach beendeter Reaktionszeit (DC-Kontrolle, ~ 24 h) wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in wenig CH₂Cl₂ (0.5 ml) aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat 50/1). Der α-Ketoester **48** (0.48 g, 1.13 mmol, 96%, >90% de, >90% ee) konnte als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 1.03 (s, 9H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.98–5.07 (m, 2H), 5.82 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 8.6 Hz, 1H), 7.34–7.45 (m, 6H), 7.61–7.45 (m, 4H); ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃, δ) 12.5 (CH₃), 19.2 (C), 26.8 (3 × CH₃), 42.7 (CH), 48.3 (CH), 52.7 (CH₃), 64.2 (CH₂), 117.5 (CH₂=), 127.7 (4 × CH=), 129.7 (2 × CH=), 133.2 (C=), 133.4 (C=), 135.6 (4 × CH=), 136.8 (CH=), 161.9 (C=O), 196.7 (C=O); IR (in Substanz): ν 3100–3000, 2950–2850, 1730 cm^{−1}; Elementaranalyse berechnet für C₂₅H₃₂O₄Si: C, 70.72; H, 7.60; gefunden: C, 70.97; H, 7.66; [α]_D²⁵: +38.6 (*c* 3.75, CHCl₃).

6.6 Synthese der α -Hydroxyester

6.6.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

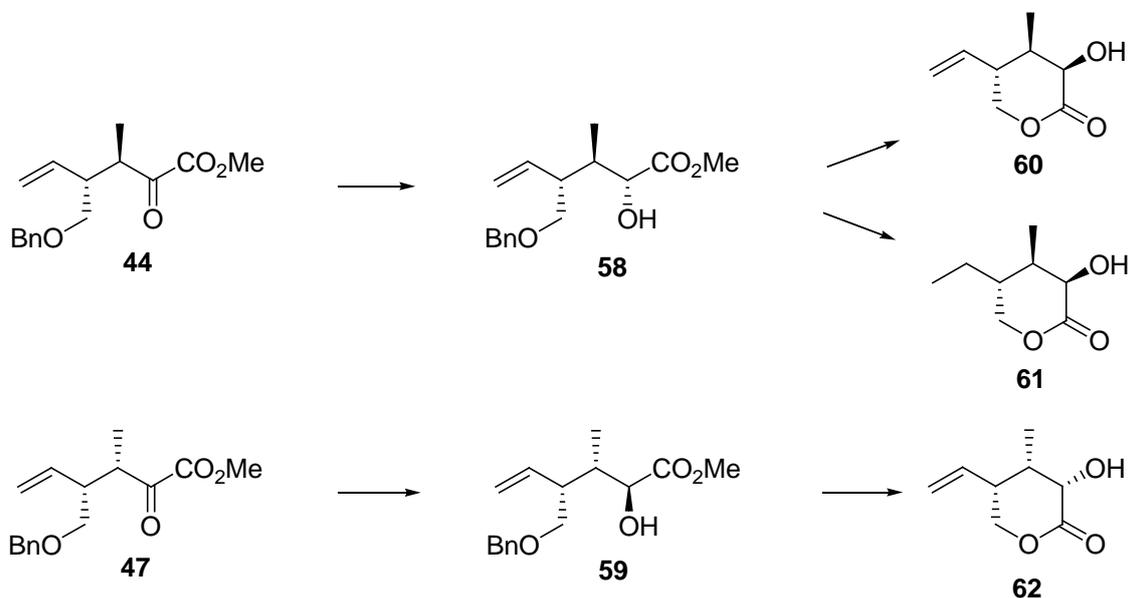
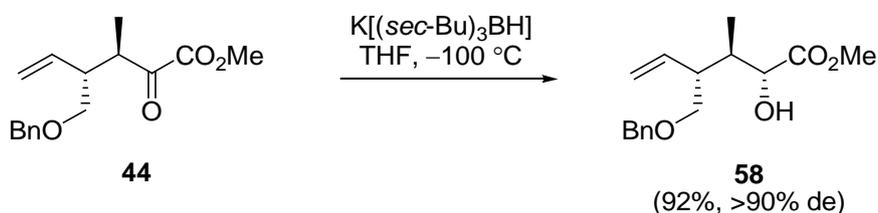


Abb. 162

6.6.2 Diastereoselektive Reduktion der α -Ketoester **44** und **47**



(2*R*,3*R*,4*R*)-Methyl-4-(benzyloxymethyl)-2-hydroxy-3-methylhex-5-enoat (**58**):

Vier 50 ml Einhalskolben wurden ausgeheizt und mit Argon belüftet. Die Reaktion wurde viermal nacheinander durchgeführt, es erfolgte nur eine Aufarbeitung.

Zu einer Lösung von **44** (1 g, 3.6 mmol, 1 eq) in THF (20 ml, 5.6 ml/mmol **44**) wurde bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ $\text{K}[(\text{sec-Bu})_3\text{BH}]$ (K-Selectride, 1 M in THF, 4.3 ml, 4.3 mmol, 1.2 eq) langsam zugegeben. Nach 10 min bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (15 ml) versetzt und aufgetaut. Danach wurde die Reaktion weitere dreimal wiederholt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 50\text{ ml}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie

(Hexan/Ethylacetat 20/1). Der α -Hydroxyester **58** (3.7 g, 13.4 mmol, 92%, >90% de) konnte als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.37 (Hexan/Ethylacetat 3/1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.12–2.23 (m, 1H), 2.61–2.70 (m, 1H), 3.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.11–5.17 (m, 2H), 5.73 (ddd, $J = 17.8, 11.5, 9.4$ Hz, 1H), 7.27–7.36 (m, 5H), kein OH-Signal; $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3 , δ) 12.4 (CH_3), 38.0 (CH), 44.4 (CH), 52.1 (CH_3), 71.5 (CH_2), 72.9 (CH_2), 74.4 (CH), 117.8 ($\text{CH}_2=$), 127.5 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 135.6 ($\text{CH}=\text{}$), 136.7 ($\text{CH}=\text{}$), 138.2 (C=), 175.1 (C=O); IR (in Substanz): ν 3600–3050, 3000–2850, 1735 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 69.04; H, 7.97; gefunden: C, 69.01; H, 8.11; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +14.9 (c 0.40, CHCl_3).

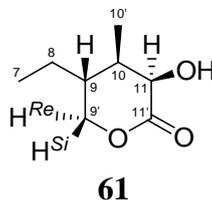
6.6.2.1 Beweis der relativen Konfiguration von **58**



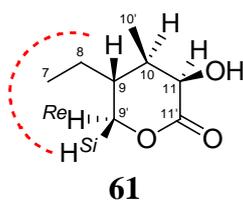
(3R,4R,5R)-5-Ethyl-3-hydroxy-4-methyl-tetrahydropyran-2-on (61): In einem Einhalsrundkolben wurde eine Lösung des α -Hydroxyesters **58** (16 mg, 0.10 mmol, 1 eq) in DMF (1 ml, 10 ml/mmol **58**) mit Pd/C (40.4 mg, 400 mg/mmol **58**, 10% Palladium) versetzt. Der Rundkolben wurde über einen 3-Wege-Hahn mit einem Wasserstoff-Ballon verbunden. Anschließend wurde zweimal das Lösungsmittel entgast, wofür etwa 1 min ein Vakuum (100 mbar) angelegt und anschließend mit Wasserstoff belüftet. Nach beendeter Reaktionszeit [1 h, DC-Kontrolle, R_f (Lacton **61**) < R_f (α -Hydroxyester **58**), Hexan/Ethylacetat 1/1] wurde die Suspension über Celite abgesaugt und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohr-Destillation (70 °C, 1 mbar). Das Lacton **61** (15.8 mg, 0.10 mmol, >90% de, 99%) konnte als weißer, amorpher Feststoff erhalten werden:

R_f 0.54 (Hexan/Ethylacetat 1/1); Smp. 91.2 °C; IR (in Substanz): ν 3700–3100, 3080–2870, 1750 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 159.1056; gefunden: 159.1014; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: –120.9 (c 0.69, CHCl_3).

Der Nachweis der relativen Konfiguration von **61** erfolgte durch 1D-NOE-NMR-Experimente. Die Zuordnung der Signale im ^1H NMR-Spektrum erfolgte durch 2D-COSY-NMR-Experimente ($^1\text{H}, ^1\text{H}$). Mehrere Versuche, geeignete Kristalle für eine Kristallstrukturanalyse zu erhalten, blieben erfolglos.

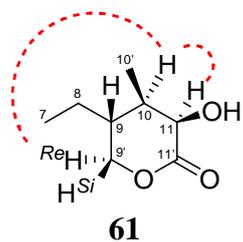


^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , δ) 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, $10'$ - H_3 , 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 7 - H_3 , 3H), 1.43 (m_{sym} , 8 - H_2 , 2H), 1.66–1.72 (m, 9 - H , 1H), 2.21 (m_{sym} , 10 - H , 1H), 3.12 (s_{br} , 11 - OH , 1H), 3.96 (dd, $J = 11.6, 11.6$ Hz, $9'$ - H^{Re} , 1H), 4.32 (dd, $J = 11.6, 6.2$ Hz, $9'$ - H^{Si} , 1H), 4.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 11 - H , 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ) 11.4 (CH_3), 16.5 (CH_3), 25.0 (CH_2), 36.2 (CH), 42.3 (CH), 67.9 (CH), 69.6 (CH_2), 175.9 ($\text{C}=\text{O}$).



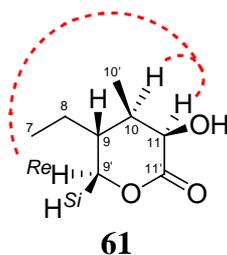
Eintrag	beobachtete NOE	Intensität	Schlußfolgerung
1	$9'$ - H^{Si} (4.32 ppm)	mittel	$9'$ - H^{Si} und 9 - H sind <i>cis</i>
2	$10'$ - H_3 und/oder 7 - H_3 (0.97 ppm)	stark	–

Tab. 32 NOESY (600 MHz, CDCl_3) von **61**, Einstrahlung bei 9 - H (1.68 ppm).



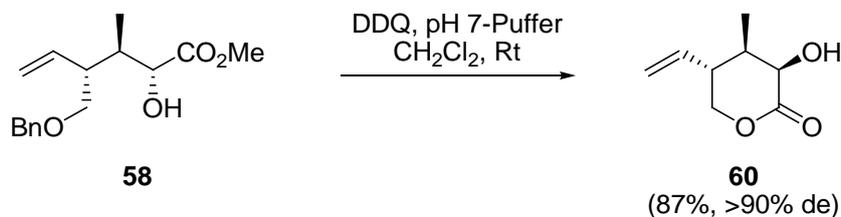
Eintrag	beobachtete NOE	Intensität	Schlußfolgerung
1	11 - H (4.45 ppm)	stark	11 - H und 10 - H sind <i>cis</i>
2	$9'$ - H^{Re} (3.96 ppm)	schwach	$9'$ - H^{Re} und 10 - H sind <i>cis</i>
3	8 - H_2 (1.43 ppm)	mittel	–
4	$10'$ - H_3 und/oder 7 - H_3 (0.97 ppm)	stark	–

Tab. 33 NOESY (600 MHz, CDCl_3) von **61**, Einstrahlung bei 10 - H (2.20 ppm).



Eintrag	beobachtete NOE	Intensität	Schlußfolgerung
1	10- <i>H</i> (2.21 ppm)	mittel	10- <i>H</i> und 11- <i>H</i> sind <i>cis</i>
2	9'- <i>H</i> ^{Re} (3.96 ppm)	stark	9'- <i>H</i> ^{Re} und 11- <i>H</i> sind <i>cis</i>
3	11-OH (3.12 ppm)	schwach	–
4	8- <i>H</i> ₂ (1.43 ppm)	schwach	–
5	10'- <i>H</i> ₃ und/oder 7- <i>H</i> ₃ (0.97 ppm)	mittel	–

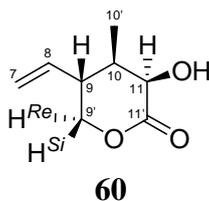
Tab. 34 NOESY (600 MHz, CDCl₃) von **61**, Einstrahlung bei 11-*H* (4.45 ppm).



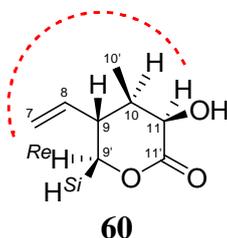
(3*R*,4*R*,5*R*)-3-Hydroxy-4-methyl-5-vinyl-tetrahydropyran-2-on (60): Zu einer Lösung des α -Hydroxyesters **58** (200 mg, 0.72 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (4 ml, 5 ml/mmol **58**) und wässriger pH 7-Pufferlösung (1 ml, 1.25 ml/mmol **58**) wurde DDQ (0.49 g, 2.2 mmol, 3 eq) zugegeben. Anschließend wurde die orangene Suspension für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit über Celite abgesaugt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1). Das Lacton **60** (99 mg, 0.63 mmol, >90% de, 87%) konnte als weißer, amorpher Feststoff erhalten werden:

R_f 0.54 (Hexan/Ethylacetat 1/1); Smp. 94.5 °C; IR (in Substanz): ν 3700–3100, 3000–2900, 1740 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₈H₁₂O₃: C, 61.52; H, 7.74; gefunden: C, 61.6; H, 7.6; $[\alpha]_D^{25}$: -189.0 (*c* 0.64, CHCl₃).

Der Nachweis der relativen Konfiguration von **60** konnte nicht eindeutig durch 1D-NOE-NMR-Experimente erfolgen, da die Signale von 9-*H* und 10-*H* (2.33–2.44 ppm) zusammenfallen. Die Zuordnung der Signale im ¹H NMR-Spektrum erfolgte durch 2D-COSY-NMR-Experimente (¹H, ¹H). Mehrere Versuche, geeignete Kristalle für eine Kristallstrukturanalyse zu erhalten, blieben erfolglos.

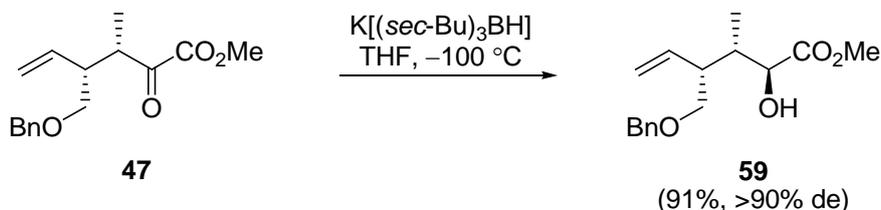


^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , δ) 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, $10'$ - H_3 , 3H), 2.33–2.44 (m, 9- H und 10- H , 2H), 3.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 11-OH, 1H), 4.12 (dd, $J = 11.4$, 11.4 Hz, $9'$ - H^{Re} , 1H), 4.27 (dd, $J = 11.7$, 5.7 Hz, $9'$ - H^{Si} , 1H), 4.49 (dd, $J = 7.5$, 3.8 Hz, 11- H , 1H), 5.15–5.20 (m, 7- H_2 , 2H), 5.70 (ddd, $J = 17.3$, 10.1, 7.3 Hz, 8- H , 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ) 15.2 (CH_3), 36.2 (CH), 45.4 (CH), 67.6 (CH), 68.5 (CH_2), 117.6 ($\text{CH}_2=$), 135.2 ($\text{CH}=\text{O}$), 175.1 ($\text{C}=\text{O}$).



Eintrag	beobachtete NOE	Intensität	Schlußfolgerung
1	$9'$ - H^{Re} (4.12 ppm)	schwach	$9'$ - H^{Re} und 11- H sind <i>cis</i>

Tab. 35 NOESY (600 MHz, CDCl_3) von **60**, Einstrahlung bei 11- H (4.49 ppm).



(2*S*,3*S*,4*R*)-Methyl-4-(benzyloxymethyl)-2-hydroxy-3-methylhex-5-enoat (59**):**

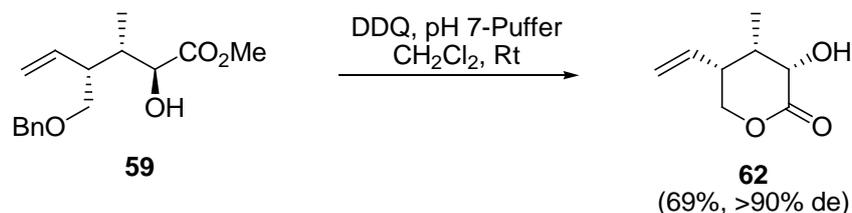
Fünf 50 ml Einhalskolben wurden nacheinander ausgeheizt und mit Argon belüftet. Die Reaktion wurde fünfmal nacheinander durchgeführt, es erfolgte nur eine Aufarbeitung.

Zu einer Lösung von **47** (1 g, 3.6 mmol, 1 eq) in THF (20 ml, 5.6 ml/mmol **47**) wurde bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ $\text{K}[(\text{sec-Bu})_3\text{BH}]$ (K-Selectride, 1 M in THF, 4.3 ml, 4.3 mmol, 1.2 eq) langsam zugegeben. Nach 10 min bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (15 ml) versetzt und aufgetaut. Danach wurde die Reaktion weitere viermal wiederholt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×60 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungs-

mittel entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1). Der α -Hydroxyester **59** (4.6 g, 16.4 mmol, 91%, >90% de) konnte als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.37 (Hexan/Ethylacetat 3/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.15–2.23 (m, 1H), 2.44–2.51 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 9.4, 5.1$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.02–5.07 (m, 2H), 5.72 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.26–7.35 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3 , δ) 12.6 (CH_3), 39.4 (CH), 44.4 (CH), 52.0 (CH_3), 70.4 (CH_2), 73.4 (CH_2), 74.3 (CH), 116.5 ($\text{CH}_2=$), 127.7 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 127.8 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.4 ($\text{CH}=\text{}$), 137.7 (C=), 138.3 ($\text{CH}=\text{}$), 174.9 (C=O); IR (in Substanz): ν 3700–3050, 3000–2880, 1735 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 69.04; H, 7.97; gefunden: C, 69.1; H, 7.9; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +47.8 (c 1.22, CHCl_3).

6.6.2.1 Beweis der relativen Konfiguration von **59**



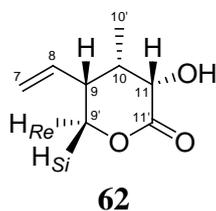
(3*S*,4*S*,5*R*)-3-Hydroxy-4-methyl-5-vinyl-tetrahydropyran-2-on (**62**):²²⁹

Zu einer Lösung des α -Hydroxyesters **59** (200 mg, 0.72 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (4 ml, 5 ml/mmol **59**) und wässriger pH 7-Pufferlösung (1 ml, 1.3 ml/mmol **59**) wurde DDQ (0.49 g, 2.2 mmol, 3 eq) zugegeben. Anschließend wurde die orangene Suspension für 3 d bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit über Celite abgesaugt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1). Das Lacton **62** (78 mg, 0.49 mmol, 69%, >90% de) konnte als weißer, kristalliner Feststoff erhalten werden:

R_f 0.54 (Hexan/Ethylacetat 1/1); Smp. 84.4 °C; IR (in Substanz): ν 3400–3100, 3000–2900, 1740 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 61.52; H, 7.74; gefunden: C, 61.7; H, 7.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +18.1 (c 0.40, CHCl_3).

²²⁹ Körner, M.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hiersemann, M. *Acta Crystallogr.* **2007**, *E63*, o3012.

Die Zuordnung der Signale im ^1H NMR-Spektrum erfolgte durch 2D-COSY-NMR-Experimente ($^1\text{H}, ^1\text{H}$). Der Nachweis der relativen Konfiguration erfolgte durch Kristallstrukturanalyse (siehe Anhang).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, $10'$ - H_3 , 3H), 2.42–2.46 (m, 10 - H , 1H), 2.93–2.95 (m, 9 - H , 1H), 3.28 (s_{br}, 11 -OH, 1H), 4.20–4.35 (m, 11 - H und $9'$ - H_2 , 3H), 5.10–5.21 (m, 7 - H_2 , 2H), 5.68 (ddd, $J = 17.4, 10.5, 6.9$ Hz, 8 - H , 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) 7.4 (CH_3), 36.0 (CH), 40.8 (CH), 69.9 (CH_2), 71.4 (CH), 118.5 ($\text{CH}_2=$), 133.9 (CH=), 174.1 (C=O).

6.7 Untersuchungen zum Aufbau von C12/C13 durch WITTIG-Reaktion

6.7.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

6.7.1.1 Synthese des α -Silyloxyketons 67

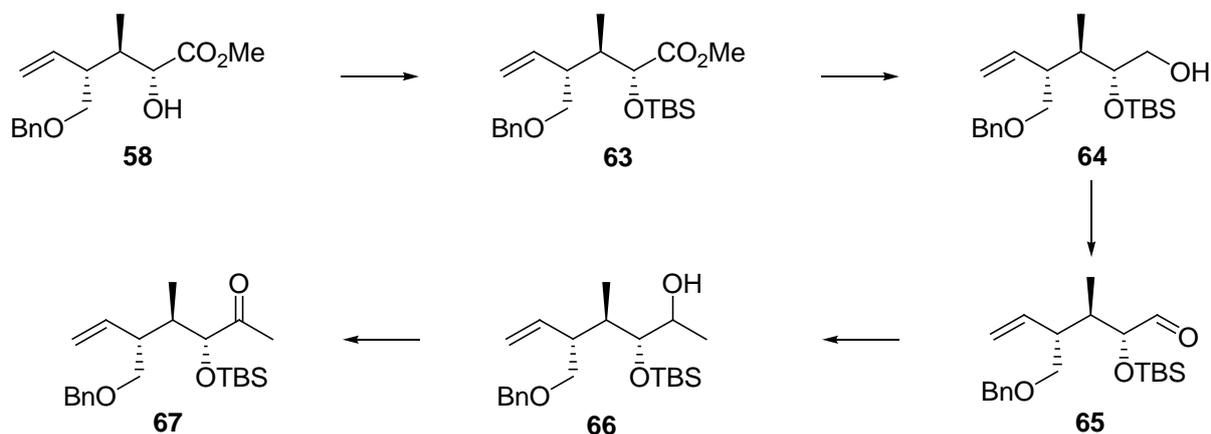


Abb. 163

6.7.1.2 Synthese des α -Silyloxyketons 72

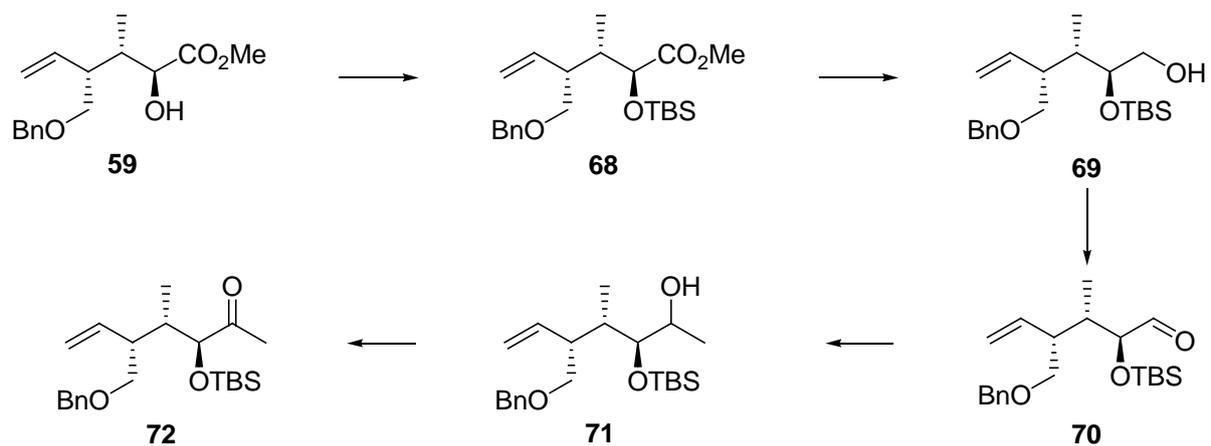
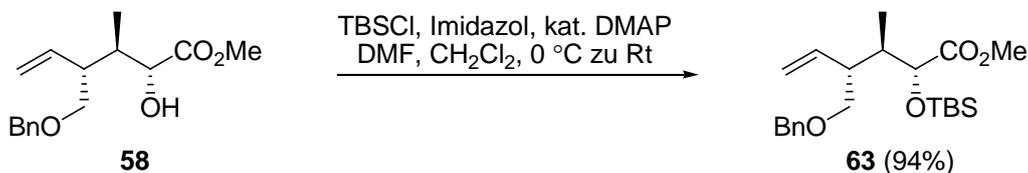
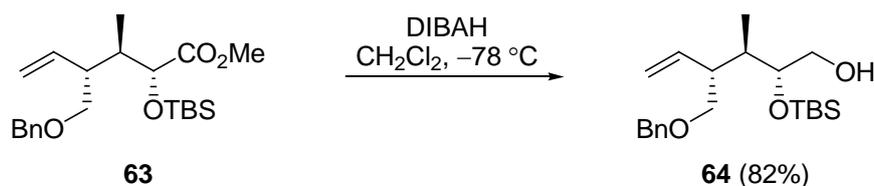


Abb. 164

6.7.2 Synthese des α -Silyoxyketons **67**

(2R,3R,4R)-Methyl-4-(benzyloxymethyl)-2-(tert-butylidimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-enoat (63): Zu einer Lösung von **58** (3.4 g, 12.3 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (3 ml, 0.2 ml/mmol **58**) und DMF (3 ml, 0.2 ml/mmol **58**) wurden bei 0 °C Imidazol (2.5 g, 37.0 mmol, 3 eq), DMAP (0.15 g, 1.23 mmol, 0.1 eq) und TBSCl (3.7 g, 24.6 mmol, 2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **63** (4.6 g, 11.6 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten werden:

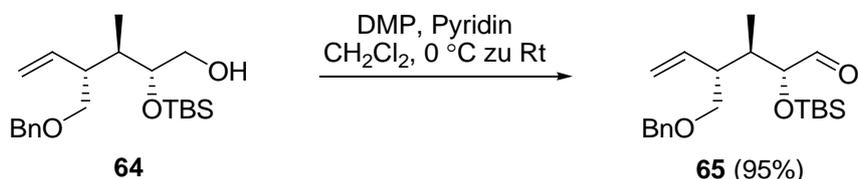
R_f 0.42 (Hexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 2.11–2.17 (m, 1H), 2.69–2.80 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.03–5.14 (m, 2H), 5.70 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.26–7.31 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.4 (CH_3), –5.1 (CH_3), 11.7 (CH_3), 18.1 (C), 25.6 (3 \times CH_3), 37.8 (CH), 43.0 (CH), 51.4 (CH_3), 71.5 (CH_2), 72.5 (CH_2), 75.2 (CH), 117.3 ($\text{CH}_2=$), 127.3 ($\text{CH}=$), 127.4 (2 \times $\text{CH}=$), 128.2 (2 \times $\text{CH}=$), 136.4 ($\text{CH}=$), 138.4 (C=), 173.8 (C=O); IR (in Substanz): ν 3030–2850, 1745 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$: C, 67.30; H, 9.24; gefunden: C, 67.5; H, 9.3; $[\alpha]_D^{25}$: +34.0 (c 2.68, CHCl_3).



(2R,3R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)-2-(tert-butylidimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-en-1-ol (64): Eine Lösung von **63** (4.6 g, 11.6 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (44 ml, 4 ml/mmol **63**)

wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit DIBAH (1 M in CH_2Cl_2 , 35 ml, 35 mmol, 3 eq) versetzt. Nach 1 h wurde vorsichtig wässrige pH 7-Pufferlösung (24 ml, 2 ml/mmol **63**) und Na-K-Tartrat-Lösung (48 ml, 4 ml/mmol **63**) zugegeben und für eine weitere Stunde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1) konnte der Alkohol **64** (3.5 g, 9.5 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 3/1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 6H), 0.75 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.93–2.00 (m, 2H), 2.46–2.55 (m, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.2$, 7.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.2$, 6.2 Hz, 1H), 3.51–3.61 (m, 1H), 3.67–3.71 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H), 4.46 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H), 4.95–5.03 (m, 2H), 5.63 (ddd, $J = 17.0$, 10.6, 8.7 Hz, 1H), 7.18–7.29 (m, 5H), kein OH-Signal; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) -4.5 (CH_3), -4.3 (CH_3), 11.4 (CH_3), 18.1 (C), 25.9 ($3 \times \text{CH}_3$), 36.6 (CH), 44.1 (CH), 63.6 (CH_2), 72.4 (CH_2), 72.9 (CH_2), 75.0 (CH), 116.7 ($\text{CH}_2=$), 127.5 (CH=), 127.6 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 137.5 (CH=), 138.4 (C=O); IR (in Substanz): ν 3650–3200, 3070–2860 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$: C, 69.18; H, 9.97; gefunden: C, 69.22; H, 9.97; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +16.5 (c 0.51, CHCl_3).

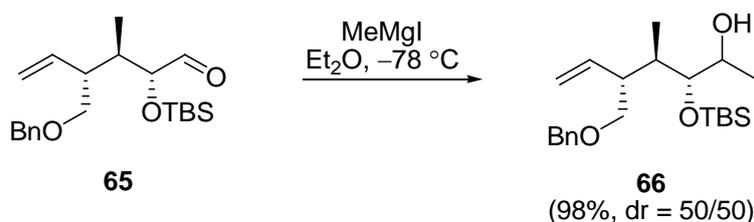


(2R,3R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-enal (65):

Zu einer Lösung von **64** (3.5 g, 9.5 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (20 ml, 2.5 ml/mmol **64**) und Pyridin (10 ml, 1 ml/mmol **64**) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ DESS–MARTIN-Periodinan (**253**)²³⁰ (6 g, 14.3 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (15 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung

²³⁰ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156–4158. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.

(Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte **65** (3.3 g, 9.1 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten werden: R_f 0.78 (Hexan/Ethylacetat 3/1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 2.15 (m, 1H), 2.59 (dddd, $J = 9.0, 5.9, 5.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.99 – 5.08 (m, 2H), 5.68 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 8.9$ Hz, 1H), 7.24 – 7.37 (m, 5H), 9.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3 , δ) -5.0 (CH_3), -4.4 (CH_3), 12.7 (CH_3), 18.2 (C), 25.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 36.1 (CH), 43.7 (CH), 71.6 (CH_2), 72.7 (CH_2), 80.4 (CH), 117.2 ($\text{CH}_2=$), 127.5 ($\text{CH}=$), 127.6 ($2 \times \text{CH}=$), 128.3 ($2 \times \text{CH}=$), 137.1 ($\text{CH}=$), 138.4 (C=), 203.7 (CHO); IR (in Substanz): ν 3070–2850, 1735 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$: C, 69.56; H, 9.45; gefunden: C, 69.53; H, 9.43; $[\alpha]_D^{25}$: $+37.6$ (c 0.36, CHCl_3).



(3R,4R,5R)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhept-6-en-2-

ol (66): Zu einer Lösung von **65** (35 mg, 0.097 mmol, 1 eq) in Et_2O (2 ml, 2 ml/mmol **65**) wurde bei -78°C tropfenweise MeMgI^{231} (0.66 M in Et_2O , 0.21 ml, 0.136 mmol, 1.4 eq) zugegeben. Nach 1 h bei -78°C wurde die Reaktion vorsichtig mit Wasser (1 ml) versetzt und für eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) konnte der Alkohol **66** (36 mg, 0.095 mmol, 98%, dr = 50/50) als farbloses Öl erhalten werden.

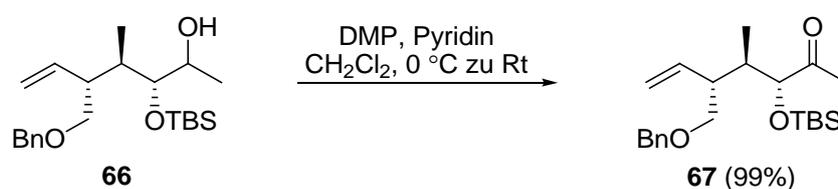
Zu analytischen Zwecken wurde eine Probe der Diastereomere **66** säulenchromatographisch getrennt. $R_f(\text{Diastereomer 1}) > R_f(\text{Diastereomer 2})$.

Diastereomer 1: R_f 0.76 (Hexan/Ethylacetat 3/1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.82 – 0.85 (m, 12H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.33 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.47 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.72 (dq, $J = 6.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.38

²³¹ MeMgI wurde aus Iodmethan und Magnesium in Et_2O hergestellt.

(d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.43(d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.93–5.00 (m, 2H), 5.68 (ddd, $J = 17.0, 10.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.17–7.28 (m, 5H), kein OH-Signal; $C_{22}H_{38}O_3Si$; $M = 378.62$ g/mol.

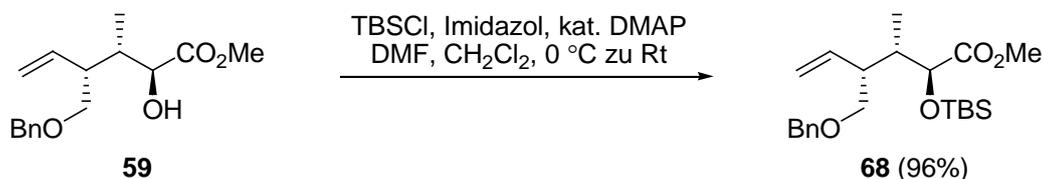
Diastereomer 2: R_f 0.63 (Hexan/Ethylacetat 3/1). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.60 (s_{br}, 1H), 1.77–1.88 (m, 1H), 2.75–2.84 (m, 1H), 3.33–3.42 (m, 2H), 3.52–3.54 (m, 1H), 3.68–3.76 (m_{sym}, 1H), 4.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.95–5.01 (m, 2H), 5.64 (ddd, $J = 16.8, 11.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.24–7.36 (m, 5H); $C_{22}H_{38}O_3Si$; $M = 378.62$ g/mol.



(3*R*,4*R*,5*R*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhept-6-en-2-

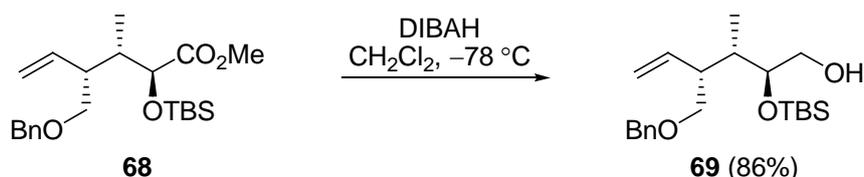
on (67): Zu einer Lösung von **66** (21 mg, 0.055 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (0.6 ml, 10 ml/mmol **66**) und Pyridin (0.06 ml, 1 ml/mmol) wurde bei 0°C DESS–MARTIN-Periodinan (**253**)²³⁰ (28 mg, 0.067 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×3 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte **67** (21 mg, 0.055 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.86 (Hexan/Ethylacetat 3/1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ) 0.00 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 2.03–2.12 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.71–2.79 (m, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.04–5.14 (m, 2H), 5.71 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.29–7.41 (m, 5H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$, δ) –5.0 (CH_3), –4.8 (CH_3), 11.3 (CH_3), 18.1 (C), 25.3 ($3 \times CH_3$), 25.8 (CH_3), 37.0 (CH), 42.8 (CH), 71.6 (CH_2), 72.6 (CH_2), 81.4 (CH), 117.5 ($CH_2=$), 127.5 ($CH=$), 127.6 ($2 \times CH=$), 128.3 ($2 \times CH=$), 136.2 ($CH=$), 138.5 (C=), 211.7 (C=O); IR (in Substanz): ν 3100–3060, 2970–2860, 1715 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{22}H_{36}O_3Si$: C, 70.16; H, 9.63; gefunden: C, 70.30; H, 9.72; $[\alpha]_D^{25}$: +38.3 (c 0.90, $CHCl_3$).

6.7.3 Synthese des α -Silyloxyketons **72****(2S,3S,4R)-Methyl-4-(benzyloxymethyl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-**

enoat (68): Zu einer Lösung von **59** (5.4 g, 19.3 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (4 ml, 0.2 ml/mmol **59**) und DMF (4 ml, 0.2 ml/mmol **59**) wurden bei 0 °C Imidazol (3.9 g, 57.9 mmol, 3 eq), DMAP (0.24 g, 1.93 mmol, 0.1 eq) und TBSCl (5.8 g, 38.6 mmol, 2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **68** (7.3 g, 18.5 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten werden:

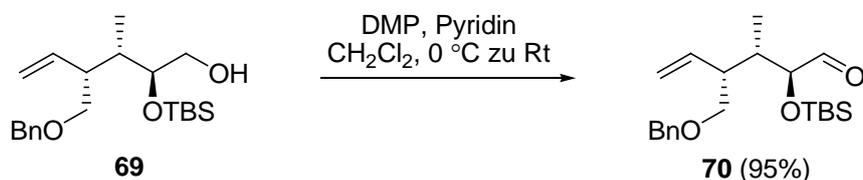
R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 3/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ) 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.90–0.92 (m, 12H), 2.05–2.12 (m, 1H), 2.57–2.63 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.2, 7.1$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.11–5.14 (m, 2H), 5.83 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.26–7.34 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , δ) –7.0 (CH_3), –6.7 (CH_3), 11.1 (CH_3), 16.5 (C), 24.1 (3 \times CH_3), 38.4 (CH), 42.6 (CH), 49.6 (CH_3), 69.4 (CH_2), 71.4 (CH_2), 73.4 (CH), 114.6 ($\text{CH}_2=$), 125.7 ($\text{CH}=\text{}$), 125.9 (2 \times $\text{CH}=\text{}$), 126.6 (2 \times $\text{CH}=\text{}$), 136.9 (C=), 137.6 ($\text{CH}=\text{}$), 171.9 (C=); IR (in Substanz): ν 3070–2860, 1755 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$: C, 67.30; H, 9.24; gefunden: C, 67.3; H, 9.5; $[\alpha]_D^{25}$: –3.5 (c 1.31, CHCl_3).

**(2S,3S,4R)-4-(Benzyloxymethyl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-en-1-**

ol (69): Eine Lösung von **68** (4.4 g, 11.1 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (44 ml, 4 ml/mmol **68**) wurde bei –78 °C tropfenweise mit DIBAH (1 M in CH_2Cl_2 , 33 ml, 33 mmol, 3 eq) versetzt.

Nach 1 h wurde vorsichtig wässrige pH 7-Pufferlösung (22 ml, 2 ml/mmol **68**) und Na-K-Tartrat-Lösung (44 ml, 4 ml/mmol **68**) zugegeben und für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1) konnte der Alkohol **69** (3.5 g, 9.6 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten werden:

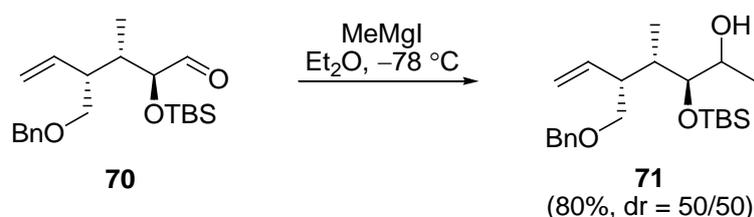
R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.82–0.84 (m, 12H), 1.70 (s_{br}, 1H), 1.75–1.87 (m, 1H), 2.18–2.28 (m, 1H), 3.35–3.53 (m, 4H), 3.75 (dt, $J = 5.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.98–5.06 (m, 2H), 5.73 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.23–7.29 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –4.6 (2 × CH₃), 11.3 (CH₃), 17.9 (C), 25.9 (3 × CH₃), 38.1 (CH), 45.6 (CH), 62.5 (CH₂), 71.4 (CH₂), 73.0 (CH₂), 74.1 (CH), 116.0 (CH₂=), 127.4 (CH=), 128.2 (2 × CH=), 128.3 (2 × CH), 138.4 (C=), 139.6 (CH=); IR (in Substanz): ν 3650–3200, 3070–2855 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₁H₃₆O₃Si: C, 69.22; H, 9.97; gefunden: C, 69.2; H, 10.1; $[\alpha]_D^{25}$: +10.9 (c 0.49, CHCl₃).



(2S,3S,4R)-4-(Benzyloxymethyl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-enal (70):

Zu einer Lösung von **69** (2.9 g, 7.9 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (20 ml, 2.5 ml/mmol **69**) und Pyridin (12 ml, 1.5 ml/mmol **69**) wurde bei 0 °C DESS–MARTIN-Periodinan (**253**)²³⁰ (5 g, 11.9 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (15 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte **70** (2.7 g, 7.5 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten werden: R_f 0.78 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) –0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.42–3.44 (m, 2H), 3.89 (dd, $J = 3.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.07–5.12 (m, 2H), 5.70 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 9.1$ Hz, 1H), 7.23–7.32 (m, 5H), 9.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H); ¹³C

NMR (76 MHz, CDCl₃, δ) -5.0 (CH₃), -4.5 (CH₃), 14.2 (CH₃), 18.1 (C), 25.8 (3 × CH₃), 40.0 (CH), 45.0 (CH), 71.3 (CH₂), 73.1 (CH₂), 80.6 (CH), 117.3 (CH₂=), 127.5 (CH=), 127.6 (2 × CH=), 128.3 (2 × CH=), 138.4 (C=), 140.4 (CH=), 205.2 (C=O); IR (in Substanz): ν 3070–2860, 1730 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₁H₃₄O₃Si: C, 69.56; H, 9.45; gefunden: C, 69.4; H, 9.3; [α]_D²⁵: +2.2 (c 1.13, CHCl₃).



(3*S*,4*S*,5*R*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhept-6-en-2-

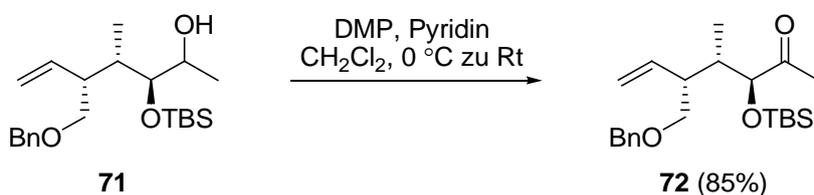
ol (71): Zu einer Lösung von **70** (150 mg, 0.41 mmol, 1 eq) in Et₂O (8 ml, 20 ml/mmol **70**) wurde bei -78 °C tropfenweise MeMgI²³¹ (1 M in Et₂O, 0.58 ml, 0.58 mmol, 1.4 eq) zugegeben. Nach 1 h bei -78 °C wurde die Reaktion vorsichtig mit Wasser (5 ml) versetzt und für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) konnte der Alkohol **71** (125 mg, 0.33 mmol, 80%, dr = 50/50) als farbloses Öl erhalten werden.

Zu analytischen Zwecken wurde eine Probe der Diastereomere **71** säulenchromatographisch getrennt. R_f(Diastereomer 1) > R_f(Diastereomer 2).

Diastereomer 1: R_f 0.76 (Hexan/Ethylacetat 3/1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.50 (s_{br}, 1H), 1.69–1.82 (m, 1H), 2.12–2.23 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 9.1, 6.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 1H), 3.70–3.74 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.92–5.05 (m, 2H), 5.70 (ddd, *J* = 17.0, 10.2, 10.2 Hz, 1H), 7.22–7.28 (m, 5H); ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃, δ) -4.6 (CH₃), -4.2 (CH₃), 11.7 (CH₃), 18.2 (C), 22.4 (CH₃), 25.9 (3 × CH₃), 39.5 (CH), 45.9 (CH), 65.5 (CH), 71.8 (CH₂), 73.0 (CH₂), 76.1 (CH), 116.2 (CH₂=), 127.4 (3 × CH=), 128.3 (2 × CH=), 134.3 (C=), 140.2 (CH=); IR (in Substanz): ν 3700–3070, 3030–2860 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₂H₃₈O₃Si: C, 69.79; H, 10.12; gefunden: C, 69.84; H 10.27; [α]_D²⁵: +24.9 (c 0.95, CHCl₃).

Diastereomer 2: R_f 0.63 (Hexan/Ethylacetat 3/1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 0.00 (s,

3H), 0.01 (s, 3H), 0.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.67–1.76 (m, 1H), 2.62–2.71 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 9.1, 7.6$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 5.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.76 (dq, $J = 6.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.01–5.06 (m, 2H), 5.79 (ddd, $J = 16.3, 11.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.22–7.30 (m, 5H), kein OH-Signal; ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) -4.4 (CH_3), -4.2 (CH_3), 11.7 (CH_3), 18.3 (C), 18.4 (CH_3), 25.0 (CH_3), 39.4 (CH), 44.5 (CH), 69.0 (CH), 70.9 (CH_2), 73.1 (CH_2), 77.8 (CH), 115.6 ($\text{CH}_2=$), 127.4 (CH=), 127.5 ($3 \times \text{CH}=\text{}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 138.5 (C=), 140.7 (CH=); IR (in Substanz): ν 3700–3070, 3030–2860 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +16.6 (c 0.82, CHCl_3); $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$; $M = 378.62$ g/mol.



(3*S*,4*S*,5*R*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhept-6-en-2-

on (72): Zu einer Lösung von **71** (50 mg, 0.132 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (1.3 ml, 10 ml/mmol **71**) und Pyridin (0.13 ml, 1 ml/mmol **71**) wurde bei 0 °C DESS–MARTIN-Periodinan (**253**)²³⁰ (84 mg, 0.198 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×3 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte **72** (42 mg, 0.122 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten werden: R_f 0.86 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 2.03–2.12 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.71–2.79 (m, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.04–5.14 (m, 2H), 5.71 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.29–7.41 (m, 5H); ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3 , δ) -5.0 (CH_3), -4.8 (CH_3), 11.3 (CH_3), 18.1 (C), 25.3 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.8 (CH_3), 37.0 (CH), 42.8 (CH), 71.6 (CH_2), 72.6 (CH_2), 81.4 (CH), 117.5 ($\text{CH}_2=$), 127.5 (CH=), 127.6 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 136.2 (CH=), 138.5 (C=), 211.7 (C=O); IR (in Substanz): ν 3100–3060, 2970–2860, 1715 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$: C, 70.16; H, 9.63;

gefunden: C, 70.30; H, 9.72; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +38.3 (*c* 0.90, CHCl₃).

6.8 Aufbau von C8–C20 durch JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung

6.8.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

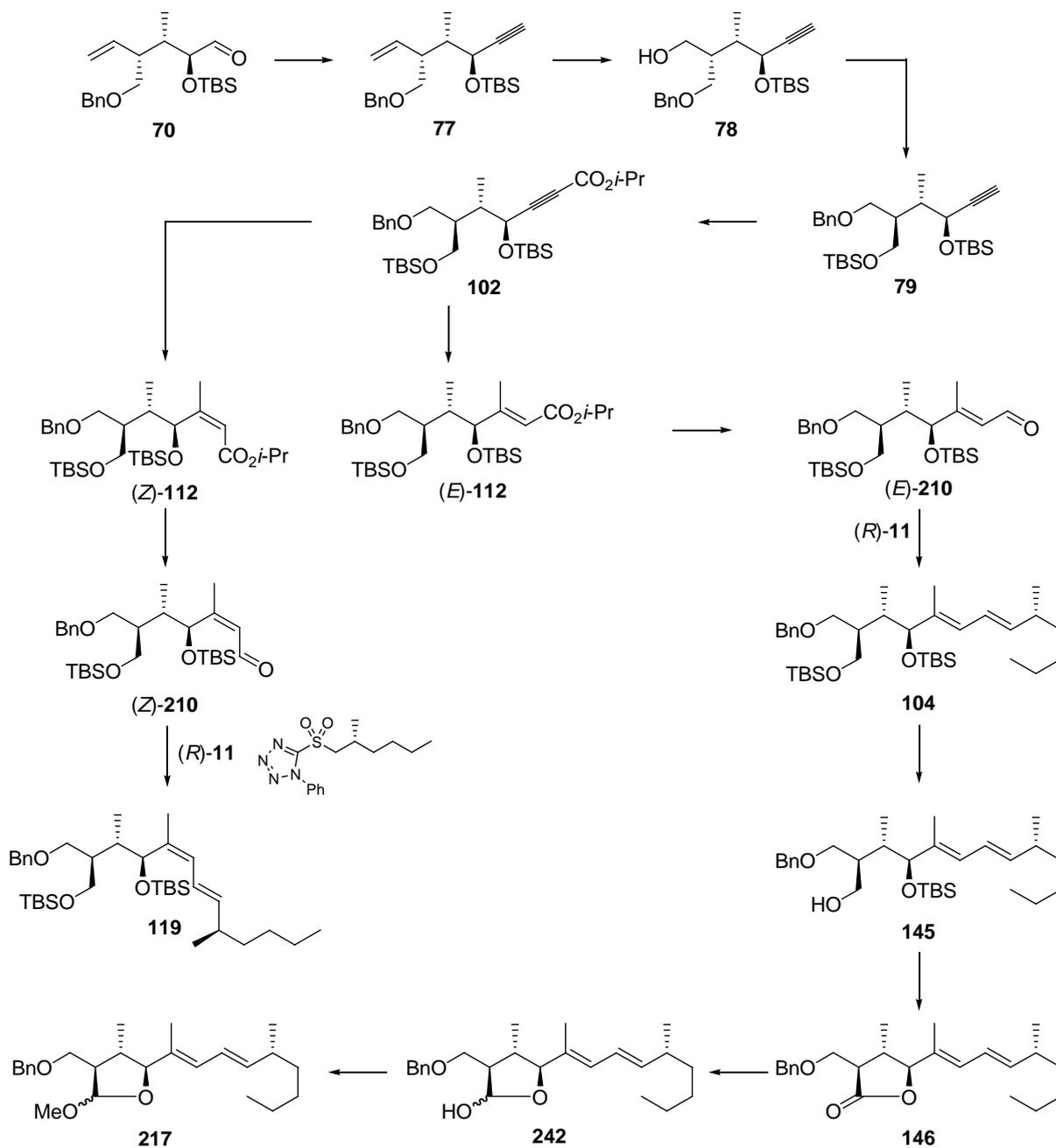
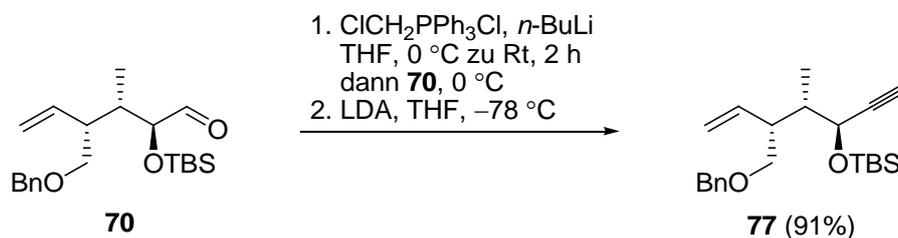


Abb. 165

6.8.2 Synthese des C8–C20-Fragments 146

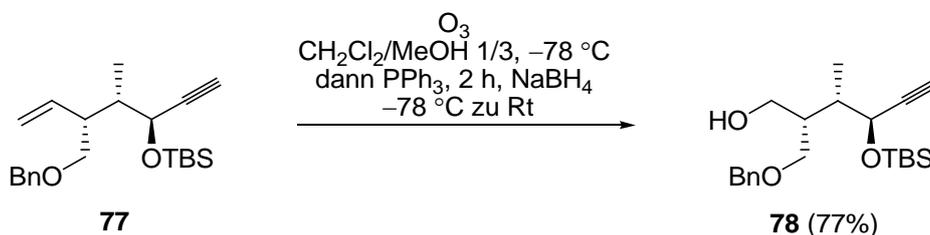


((3*S*,4*S*,5*R*)-5-(Benzyloxymethyl)-4-methylhept-6-en-1-in-3-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (77): Zu einer Suspension von $\text{ClCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ (5.8 g, 15.8 mmol, 2.1 eq) in THF (40 ml, 5 ml/mmol **70**) wurde bei 0 °C *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 6.2 ml, 14.2 mmol, 1.9 eq) zutropft. Das Eisbad wurde entfernt und die rotbraune Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und der Aldehyd **70** (2.72 g, 7.5 mmol, 1 eq) in THF (20 ml, 2.5 ml/mmol **70**) zugegeben und 5 min bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit Pentan (320 ml, 40 ml/mmol **70**) verdünnt und über Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mehrmals mit Pentan gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Eine Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (2.7 ml, 19.5 mmol, 2.6 eq) und *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 8.1 ml, 18.8 mmol, 2.5 eq)] in THF (30 ml, 4 ml/mmol **70**) wurde bei –78 °C zu einer auf dieselbe Temperatur gekühlten Lösung des Rohproduktes in THF (40 ml, 5 ml/mmol **70**) gegeben und 5 min bei –78 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (50 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **77** (2.5 g, 6.9 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.51 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.04 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.75–1.84 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.34–2.40 (m, 1H), 3.47–3.52 (m, 2H), 4.41 (dd, $J = 5.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.08–5.13 (m, 2H), 5.79 (ddd, $J = 17.3, 10.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.24–7.34 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.2 (CH_3), –4.7 (CH_3), 11.2 (CH_3), 18.0 (C), 25.7 (3 × CH_3), 40.8 (CH), 45.9 (CH), 65.3 (CH), 71.4 (CH_2), 73.0 (CH_2), 73.2 (CH), 83.4 (C), 116.3 ($\text{CH}_2=$), 127.4 (CH=), 127.5 (2 × CH=), 128.2 (2 × CH=), 138.4 (C=), 139.2 (CH=); IR (in

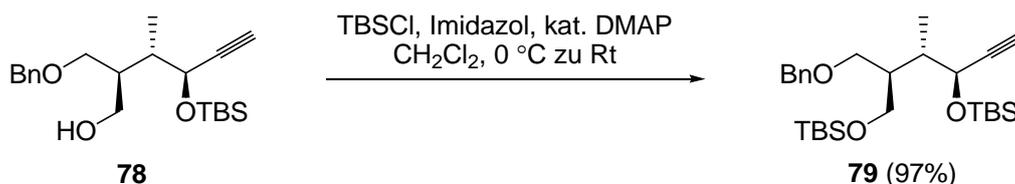
Substanz): ν 3070–2860, 1730 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$: C, 73.69; H, 9.56; gefunden: C, 74.0; H, 9.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +10.2 (c 1.09, CHCl_3).



(2S,3S,4S)-2-(Benzyloxymethyl)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-in-1-

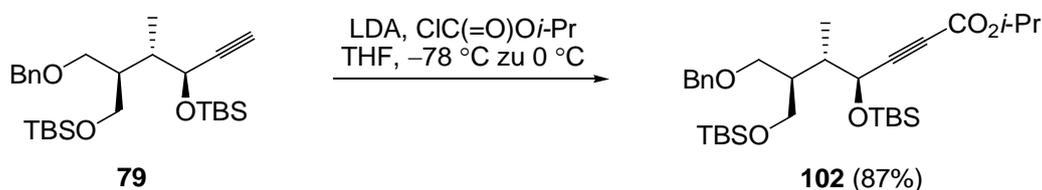
ol (78): Alkin **77** (2.5 g, 6.9 mmol, 1 eq) wurde in einer 1/3 Mischung von CH_2Cl_2 (14 ml, 2 ml/mmol **77**) und MeOH (42 ml, 6 ml/mmol **77**) in einem 2-Halskolben gelöst und ein Kristall Sudanrot B zugegeben. Ozongas wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durch die Lösung geleitet, bis die himbeerfarbene Lösung sich entfärbte, wobei man gleichzeitig den Ozonisator abstellte und Triphenylphosphin (5.5 g, 20.9 mmol, 3 eq) zur Reaktionslösung gab. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor NaBH_4 (0.79 g, 20.9 mmol, 3 eq) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Anschließend wurden die Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) konnte **78** (1.9 g, 5.4 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.37 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.07 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.94–2.34 (m, 2H), 2.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.66 (s_{br}, 1H), 3.60–3.64 (m, 1H), 3.71–3.74 (m, 2H), 3.77–3.82 (m, 1H), 4.42–4.44 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.27–7.35 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.1 (CH_3), -4.7 (CH_3), 12.0 (CH_3), 18.1 (C), 25.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 38.1 (CH), 41.7 (CH), 65.0 (CH), 65.3 (CH), 71.8 (CH_2), 73.3 (CH_2), 73.5 (CH_2), 83.8 (C), 127.5 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 127.7 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.4 ($\text{CH}=\text{}$), 137.8 (C=); IR (in Substanz): ν 3600–3350, 3300, 3000–2800, 1250, 1090 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$: C, 69.56; H, 9.45; gefunden: C, 69.7; H, 9.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -27.7 (c 1.00, CHCl_3).



1-(((2R,3S,4S)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methylhex-5-yn-1-yl)oxy)methyl)benzen (79**):** Zu einer Lösung von **78** (1.9 g, 5.4 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (5 ml, 1 ml/mmol **78**) wurden bei 0 °C Imidazol (1.1 g, 8.1 mmol, 3 eq), DMAP (7 mg, 0.54 mmol, 0.1 eq) und TBSCl (1.2 g, 8.1 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte **79** (2.5 g, 5.2 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten werden:

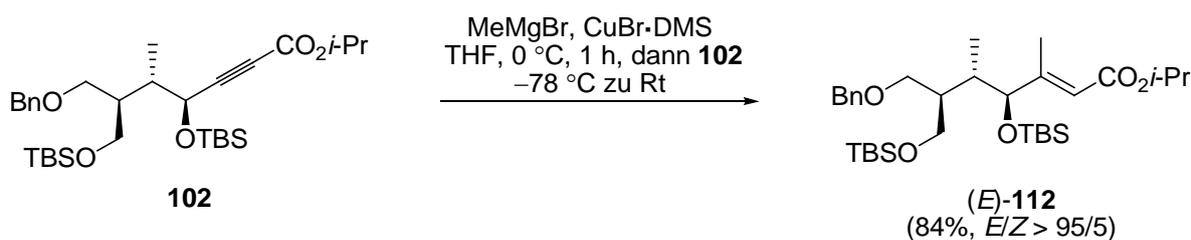
R_f 0.37 (Hexan/Ethylacetat 20/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.01 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.85–1.91 (m, 1H), 1.93–1.99 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.69–3.70 (m, 2H), 4.41–4.50 (m, 3H), 7.20–7.31 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –5.4 (2 × CH₃), –5.1 (CH₃), –4.5 (CH₃), 11.7 (CH₃), 18.2 (C), 18.3 (C), 25.8 (3 × CH₃), 26.0 (3 × CH₃), 38.6 (CH), 42.2 (CH), 62.0 (CH₂), 65.6 (CH), 68.7 (CH₂), 73.1 (CH), 73.2 (CH₂), 84.4 (C), 124.4 (CH=), 127.6 (2 × CH=), 128.3 (2 × CH=), 138.8 (C=); IR (in Substanz): ν 3300, 3000–2800, 1089, 837 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₇H₄₈O₃Si₂: C, 68.01; H, 10.15; gefunden: C, 68.2; H, 10.2; [α]_D²⁵: –17.1 (*c* 0.67, CHCl₃).



(4S,5S,6R)-iso-Propyl-7-(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-methylhept-2-inoat (102**):** Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.65 ml, 4.6 mmol, 1.4 eq) und *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 1.8 ml, 4.3 mmol, 1.3 eq)] in THF (13 ml, 4 ml/mmol **79**) wurde bei –78 °C eine auf dieselbe

Temperatur gekühlte Lösung von **79** (1.58 g, 3.3 mmol, 1 eq) in THF (13 ml, 4 ml/mmol **79**) gegeben und 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde Chlorameisensäure-*iso*-propyl-ester (1 M in Toluol, 4 ml, 4 mmol, 1.2 eq) langsam zugetropft, 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 15 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (20 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **102** (1.6 g, 2.9 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.56 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.03 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 3H), 1.26 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 6H), 1.94–1.99 (m, 2H), 3.43 (dd, $J = 8.9, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J = 8.9, 4.3\text{ Hz}$, 1H), 3.65–3.70 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), 4.47 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 5.04 (sept, $J = 6.3\text{ Hz}$, 1H), 7.24–7.34 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.5 (CH_3) -5.3 (CH_3), -4.7 (CH_3), 11.8 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 21.5 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.6 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 38.6 (CH), 41.9 (CH), 61.9 (CH_2), 65.6 (CH), 68.5 (CH_2), 69.6 (CH), 73.1 (CH_2), 77.5 (C), 87.2 (C), 127.4 ($\text{CH}=\text{}$), 127.5 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 138.4 (C=), 153.0 (C=O); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 2250, 1700, 910, 730 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2$: C, 66.14; H, 9.67; gefunden: C, 66.3; H, 9.8; $[\alpha]_D^{25}$: -13.4 (c 1.19, CHCl_3).



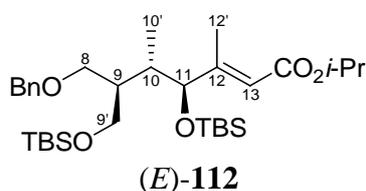
(4*S*,5*S*,6*R*,*E*)-*iso*-Propyl-7-(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3,5-dimethylhept-2-enoat (112**):** Zu einer Suspension von Kupferbromid-Dimethylsulfid Komplex (**254**)²³² (3.7 g, 17.8 mmol, 10 eq) in THF (36 ml, 20 ml/mmol **102**) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ MeMgBr (1 M in THF, 18 ml, 17.8 mmol, 10 eq) zu-

²³² House, H. O.; Chu, C.-Y.; Wilkins, J. M.; Umen, M. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1460–1469.

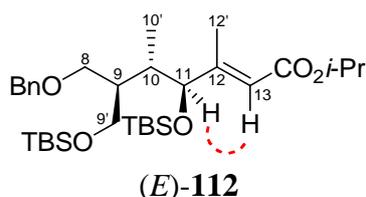
getropft und 1 h gerührt. Anschließend wurde die gelbe Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und eine vorgekühlte ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) Lösung von Alkinoat **102** (1 g, 1.8 mmol, 1 eq) in THF (36 ml, 20 ml/mmol **102**) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde über Nacht aufgetaut und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorsichtig (Gasentwicklung!) mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (20 ml) und Wasser (20 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 40\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **112** (0.86 g, 1.5 mmol, 84%, $E/Z > 95/5$) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.51 (Hexan/Ethylacetat 20/1); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1715, 1385, 1100 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}_2$: C, 66.38; H, 10.10; gefunden: C, 66.6; H, 10.5; $[\alpha]_D^{25}$: -14.3 (c 1.07, CHCl_3).

Der Nachweis der Doppelbindungskonfiguration von (*E*)-**112** erfolgte durch 1D-NOE-NMR-Experimente. Die Zuordnung der Signale im ^1H NMR-Spektrum erfolgte durch 2D-COSY-NMR-Experimente ($^1\text{H}, ^1\text{H}$).

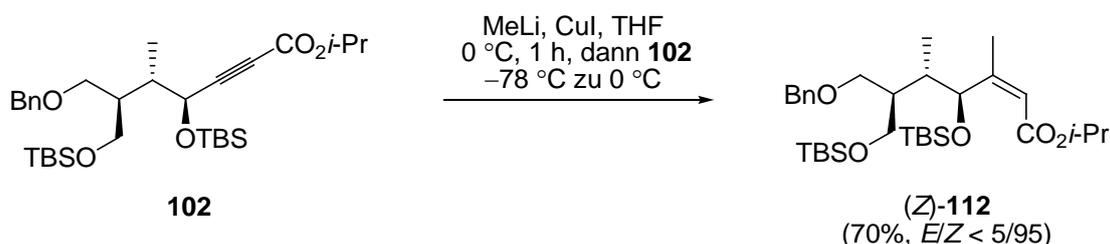


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.09 (s, TBS- CH_3 , 3H), -0.02 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.00 (s, $2 \times$ TBS- CH_3 , 6H), 0.71 (d, $J = 7.3$ Hz, $10'$ - CH_3 , 3H), 0.84 (s, $3 \times$ TBS- CH_3 , 9H), 0.86 (s, $3 \times$ TBS- CH_3 , 9H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, $2 \times$ -*Oi*-Pr- CH_3 , 6H), 1.99–2.01 (m, 10- CH , 1H), 2.03 (s, $12'$ - CH_3 , 3H), 2.19–2.23 (m, 9- CH , 1H), 3.31 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 8- CH_2 oder $9'$ - CH_2 , 1H), 3.50–3.55 (m, 8- CH_2 oder $9'$ - CH_2 , 2H), 3.71 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 8- CH_2 oder $9'$ - CH_2 , 1H), 4.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 11- CH , 1H), 4.42 (s, $8'$ -Ph- CH_2 , 2H), 5.01 (sept, $J = 6.3$ Hz, -*Oi*-Pr- CH , 1H), 5.81 (s, 13- $\text{CH}=\text{}$, 1H), 7.25–7.34 (m, $5 \times$ Ph- CH , 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.4 (CH_3), -5.3 (CH_3), -4.7 (CH_3), 11.9 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 21.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 35.2 (CH), 39.4 (CH), 63.1 (CH_2), 66.7 (CH), 68.2 (CH_2), 73.0 (CH_2), 81.1 (CH), 117.2 ($\text{CH}=\text{}$), 127.3 ($\text{CH}=\text{}$), 127.4 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 138.7 (C=), 159.4 (C=), 166.1 (C=O).



Eintrag	Einstrahlung	Ausgewählte NOE	Schlussfolgerung
1	13-H (5.81 ppm)	11-H (4.00 ppm)	(12E)

Tab. 36 NOESY (600 MHz, CDCl₃) von (E)-112, Einstrahlung bei 13-H (5.81 ppm).

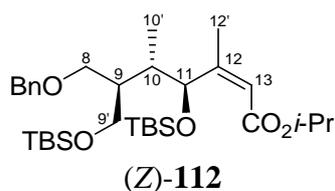


(4S,5S,6R,Z)-iso-Propyl-7-(benzyloxy)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3,5-dimethylhept-2-enoat (112): Zu einer Suspension von CuI (0.31 g, 1.6 mmol, 3 eq) in THF (5 ml, 10 ml/mmol **102**) wurde bei 0 °C MeLi (1.5 M in Et₂O, 2.1 mL, 3.2 mmol, 6 eq) zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wurde die farblose Lösung auf -78 °C gekühlt und eine vorgekühlte (-78 °C) Lösung von Alkinoat **102** (0.3 g, 0.53 mmol, 1 eq) in THF (5 ml, 10 ml/mmol **102**) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde über Nacht aufgetaut und bei 0 °C vorsichtig (Gasentwicklung!) mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 ml) und Wasser (5 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **112** (0.26 g, 0.45 mmol, 85%) als Gemisch der Doppelbindungsisomere (E/Z = 4/96) erhalten werden. Die Trennung erfolgte durch Säulenchromatographie, wobei man (Z)-**112** (0.21 g, 0.37 mmol, 70%, E/Z < 5/95) als farbloses Öl erhielt:

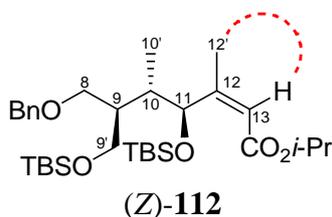
R_f 0.54 (Hexan/Ethylacetat 20/1); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1700, 1385, 910, 735 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₃₂H₅₈O₅Si₂: C, 66.38; H, 10.10; gefunden: C, 66.8; H, 9.9; [α]_D²⁵: -4.5 (c 1.57, CHCl₃).

Der Nachweis der Doppelbindungskonfiguration von (Z)-**112** erfolgte durch 1D-NOE-NMR-Experimente. Die Zuordnung der Signale im ¹H NMR-Spektrum erfolgte durch 2D-COSY-

NMR-Experimente (^1H , ^1H).

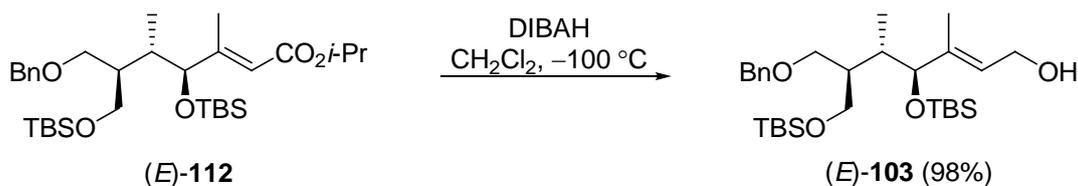


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) -0.04 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.03 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.04 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.06 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.65 (d, $J = 7.5$ Hz, $10'$ - CH_3 , 3H), 0.88 (s, $6 \times$ TBS- CH_3 , 18H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, $2 \times$ - $\text{O}i\text{-Pr-CH}_3$, 6H), 1.88 (s, $12'$ - CH_3 , 3H), 1.97 – 2.03 (m, 10 - CH , 1H), 2.31 – 2.39 (m, 9 - CH , 1H), 3.36 (dd, $J = 9.1, 9.1$ Hz, 8 - CH_2 oder $9'$ - CH_2 , 1H), 3.59 – 3.63 (m, 8 - CH_2 oder $9'$ - CH_2 , 2H), 3.82 (dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 8 - CH_2 oder $9'$ - CH_2 , 1H), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, $8'$ - Ph-CH_2 , 1H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, $8'$ - Ph-CH_2 , 1H), 5.01 (sept, $J = 6.2$ Hz, - $\text{O}i\text{-Pr-CH}$, 1H), 5.51 (d, $J = 9.7$ Hz, 11 - CH , 1H), 5.72 (s, 13 - CH= , 1H), 7.28 – 7.33 (m, $5 \times$ Ph- CH , 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.4 (CH_3), -5.3 (CH_3), -5.0 (CH_3), 10.1 (CH_3), 17.9 (C), 18.1 (C + CH_3), 21.8 ($6 \times$ CH_3), 25.8 ($2 \times$ CH_3), 35.9 (CH), 39.8 (CH), 63.1 (CH_2), 66.8 (CH), 67.7 (CH_2), 70.5 (CH), 73.1 (CH_2), 118.3 (CH=), 127.1 (CH=), 127.4 ($2 \times$ CH=), 128.1 ($2 \times$ CH=), 138.9 (C=), 160.0 (C=), 165.4 (C=O).



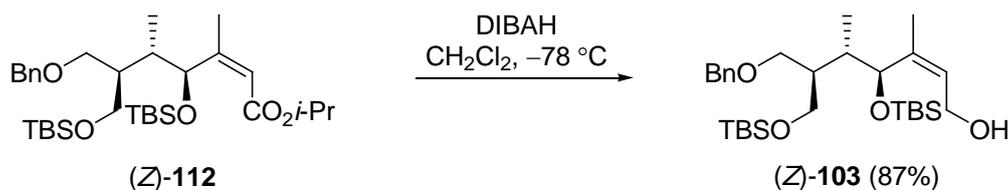
Eintrag	Einstrahlung	Ausgewählte NOE	Schlussfolgerung
1	13- H (5.72 ppm)	$12'$ - CH_3 (1.88 ppm)	(12Z)
2	$12'$ - CH_3 (1.88 ppm)	13- H (5.72 ppm)	(12Z)

Tab. 37 NOESY (600 MHz, CDCl_3) von (Z)-112.



(4S,5S,6R,E)-7-(Benzyloxy)-4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-6-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-3,5-dimethylhept-2-en-1-ol (103): Zu einer Lösung von (E)-112 (0.5 g,

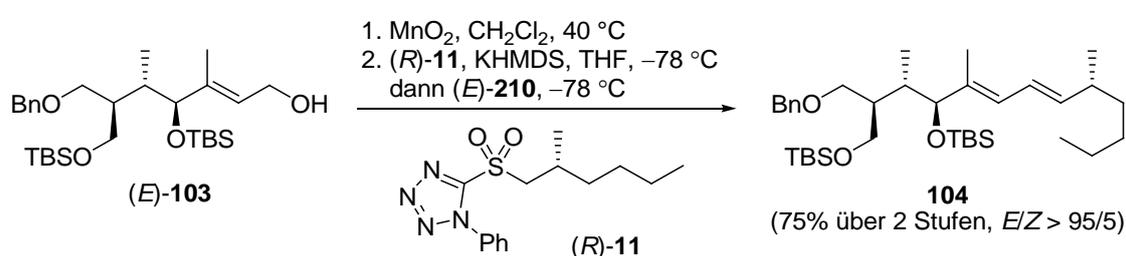
0.86 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (9 ml, 10 ml/mmol **112**) wurde bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise DIBAH (1 M in CH_2Cl_2 , 2.6 ml, 2.6 mmol, 3 eq) zugegeben. Nach 1 h wurde die Reaktion vorsichtig mit wässriger pH 7-Pufferlösung (4.4 ml, 5 ml/mmol **112**) und Na-K-Tartrat-Lösung (9 ml, 10 ml/mmol **112**) versetzt und für eine weitere Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1) konnte der Allylalkohol (*E*)-**103** (0.44 g, 0.84 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten werden: R_f 0.40 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.08 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 6H), 0.65 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 1.61 (*s*_{br}, 1H), 1.91–1.94 (m, 1H), 2.24–2.28 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.49–3.55 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.41 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.26–7.33 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.4 (CH_3), -5.3 (CH_3), -4.5 (CH_3), 11.3 (CH_3), 11.8 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 25.8 ($6 \times \text{CH}_3$), 35.1 (CH), 39.4 (CH), 59.1 (CH_2), 63.3 (CH_2), 68.3 (CH_2), 73.1 (CH_2), 80.9 (CH), 125.7 (CH=), 127.2 ($2 \times \text{CH}=\text{)$, 127.4 (CH=), 128.1 ($2 \times \text{CH}=\text{)$, 138.7 (C=), 140.2 (C=); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1385, 1085, 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}_2$: C, 66.61; H, 10.41; gefunden: C, 66.4; H, 10.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -12.2 (c 1.09, CHCl_3).



(4*S*,5*S*,6*R*,*Z*)-7-(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3,5-dimethylhept-2-en-1-ol (103): Eine Lösung von (*Z*)-**112** (0.2 g, 0.35 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (3 ml, 10 ml/mmol **112**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit DIBAH (1 M in CH_2Cl_2 , 1 ml, 1 mmol, 3 eq) versetzt. Nach 1 h wurde vorsichtig mit wässriger pH 7-Pufferlösung (2 ml, 5 ml/mmol **112**) und Na-K-Tartrat-Lösung (4 ml, 10 ml/mmol **112**) zugegeben und für eine weitere Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1) konnte der Allylalkohol (*Z*)-**103**

(0.16 g, 0.3 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.37 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.05 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.80 – 1.88 (m, 1H), 2.38 – 2.41 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 8.8, 7.3$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.9, 7.4$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.9, 5.9$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.3, 7.6$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.29 – 7.37 (m, 5H); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1385, 1085, 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}_2$: C, 66.61; H, 10.41; gefunden: C, 66.8; H, 10.4; $[\alpha]_D^{25}$: $+1.8$ (c 0.9, CHCl_3).



1-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*E*,7*E*,9*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-methyl)-3,5,9-trimethyltrideca-5,7-dienyloxy)methyl)benzen (104**):**

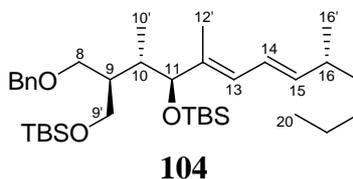
Zu einer Lösung von (E) -**103** (0.41 g, 0.79 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (16 ml, 20 ml/mmol **103**) wurde bei Raumtemperatur Mangandioxid (0.8 g, 7.9 mmol, 10 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 40°C unter Lichtausschluss gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde über Celite abgesaugt, mit CH_2Cl_2 gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd (E) -**210** (0.39 g, 0.74 mmol, 94%) konnte als hellgelbes Öl erhalten werden, welcher ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde:

R_f 0.48 (Hexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.11 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 6H), 0.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 2.02 – 2.07 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.15 – 2.25 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.47 – 3.54 (m, 2H), 3.71 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 – 7.34 (m, 5H), 10.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.4 (CH_3), -5.2 (CH_3), -4.7 (CH_3), 11.8 (CH_3), 12.8 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 25.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 35.1 (CH), 39.5 (CH), 63.0 (CH_2), 68.2 (CH_2), 73.1 (CH_2), 80.7 (CH), 127.3 (CH=), 127.4 ($2 \times \text{CH=}$), 127.5 (CH=), 128.2 ($2 \times \text{CH=}$), 138.5 (C=), 163.9 (C=), 191.3 (C=O); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1673, 1385, 1075, 910, 740 cm^{-1} ; $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}_2$; $M = 520.89$ g/mol.

Zu einer Lösung von (*R*)-**11** (0.436 g, 1.42 mmol, 1.8 eq) in THF (8 ml, 10 ml/mmol **210**) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ KHMDS (0.5 M in Toluol, 2.8 ml, 1.42 mmol, 1.8 eq) zugegeben. Nach 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde der Aldehyd (*E*)-**210** (0.39 g, 0.74 mmol, 1 eq) in THF (16 ml, 20 ml/mmol **210**) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (20 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 100/1). Alken **104** (0.36 g, 0.59 mmol, 80%, *E/Z* > 95/5) wurde als farbloses Öl erhalten:

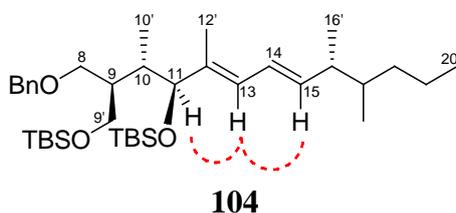
R_f 0.57 (Hexan/Ethylacetat 20/1); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1385, 1255, 1050, 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_3\text{Si}_2$: C, 71.70; H, 11.03; gefunden: C, 71.9; H, 10.7; $[\alpha]_D^{25}$: -3.9 (c 1.49, CHCl_3).

Der Nachweis der Doppelbindungskonfiguration von **104** erfolgte durch 1D-NOE-NMR-Experimente (siehe Tabelle). Die Zuordnung der Signale im ^1H NMR-Spektrum erfolgte durch 2D-COSY-NMR-Experimente ($^1\text{H}, ^1\text{H}$).



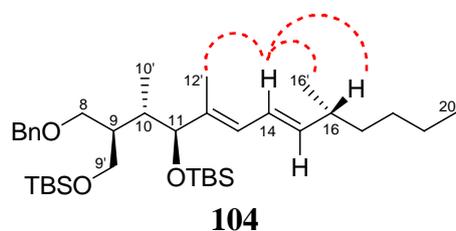
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.11 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.04 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.00 (s, $2 \times$ TBS- CH_3 , 6H), 0.64 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, $10'$ - CH_3 , 3H), 0.81 – 0.86 (m, $6 \times$ TBS- CH_3 und 20 - CH_3 , 21H), 0.97 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, $16'$ - CH_3 , 3H), 1.24 – 1.27 (m, 17-, 18- und 19- CH_2 , 6H), 1.60 (s, $12'$ - CH_3 , 3H), 1.90 – 1.98 (m, 10- CH , 1H), 2.10 – 2.15 (m, 16- CH , 1H), 2.26 – 2.32 (m, 9- CH , 1H), 3.34 (dd, $J = 8.4, 8.4\text{ Hz}$, 8- CH_2 oder $9'$ - CH_2 , 1H), 3.51 (dd, $J = 4.6, 4.6\text{ Hz}$, 8- CH_2 oder $9'$ - CH_2 , 1H), 3.55 (dd, $J = 9.8, 7.8\text{ Hz}$, 8- CH_2 oder $9'$ - CH_2 , 1H), 3.73 (dd, $J = 10.0, 5.3\text{ Hz}$, 8- CH_2 oder $9'$ - CH_2 , 1H), 3.85 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 11- CH , 1H), 4.41 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, $8'$ -Ph- CH_2 , 1H), 4.45 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, $8'$ -Ph- CH_2 , 1H), 5.45 (dd, $J = 14.9, 7.7\text{ Hz}$, 15- $\text{CH}=\text{}$, 1H), 5.85 (d, $J = 10.7\text{ Hz}$, 13- $\text{CH}=\text{}$, 1H), 6.17 (dd, $J = 14.9, 10.7\text{ Hz}$, 14- $\text{CH}=\text{}$, 1H), 7.35 – 7.27 (m, $5 \times$ Ph- CH , 5H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ) -5.1 (CH_3), -4.9 (CH_3), -4.8 (CH_3), -4.2 (CH_3), 12.0 (CH_3), 12.3 (CH_3), 14.5 (CH_3), 18.6 (C), 18.7 (C), 21.0 (CH_3), 23.2 (CH_2), 26.3 ($6 \times$ CH_3), 30.0 (CH_2), 36.1 (CH), 37.3 (CH_2), 37.4 (CH), 40.1 (CH), 63.9 (CH_2), 68.9 (CH_2), 73.5

(CH₂), 81.9 (CH), 124.6 (CH=), 127.6 (CH=), 127.7 (CH=), 127.9 (2 × CH=), 128.6 (2 × CH=), 137.0 (C=), 139.4 (C=), 140.5 (CH=).



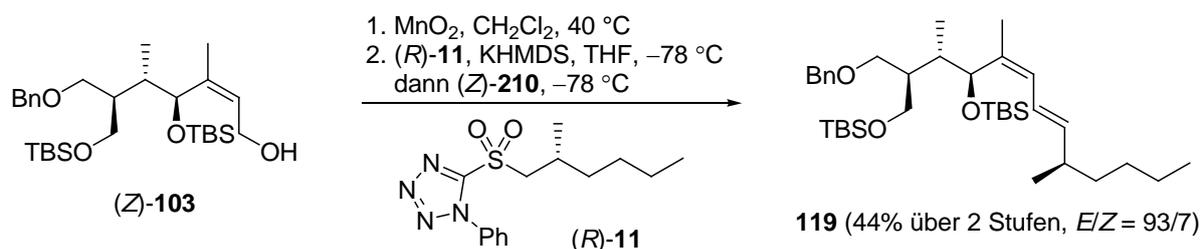
Eintrag	Einstrahlung	Ausgewählte NOE	Schlussfolgerung
1	13- <i>H</i> (5.85 ppm)	15- <i>CH</i> ₃ (4.00 ppm)	(14 <i>E</i>)
2	13- <i>H</i> (5.85 ppm)	11- <i>H</i> (3.85 ppm)	(12 <i>E</i>)

Tab. 38 NOESY (600 MHz, CDCl₃) von **104**, Einstrahlung bei 13-*H* (5.85 ppm).



Eintrag	Einstrahlung	Ausgewählte NOE	Schlussfolgerung
1	14- <i>H</i> (6.17 ppm)	16'- <i>CH</i> ₃ (1.00 ppm)	(14 <i>E</i>)
2	14- <i>H</i> (6.17 ppm)	12'- <i>H</i> (1.62 ppm)	(12 <i>E</i>)
3	14- <i>H</i> (6.17 ppm)	16- <i>H</i> (2.15 ppm)	(14 <i>E</i>)

Tab. 39 NOESY (600 MHz, CDCl₃) von **104**, Einstrahlung bei 14-*H* (6.17 ppm).



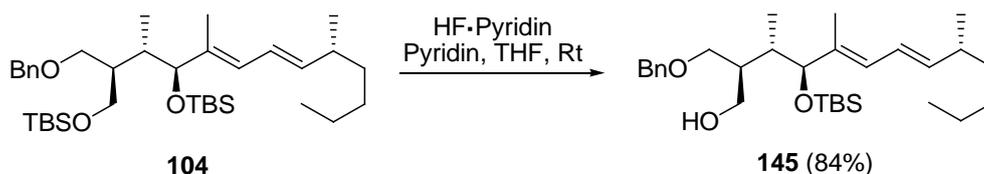
1-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*Z*,7*E*,9*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-methyl)-3,5,9-trimethyltrideca-5,7-dienyloxy)methyl)benzen (119**):** Zu einer Lösung von (*Z*)-**103** (87 mg, 0.17 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (3 ml, 20 ml/mmol **103**) wurde bei Raumtemperatur Mangandioxid (0.17 g, 1.7 mmol, 10 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 40 °C unter Lichtausschluss gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde über Celite abgesaugt, mit CH₂Cl₂ gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Aldehyd (*Z*)-**210** (86 mg, 0.17 mmol, 99%) konnte als hellgelbes Öl erhalten werden, welcher ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde:

R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ) 0.09 (s, 3H), 0.00 (m, 9H), 0.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87–0.88 (m, 18H), 1.89 (s, 3H), 1.92–1.96 (m, 1H), 2.44–2.47 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 9.9, 7.6$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 9.9, 6.0$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30–7.37 (m, 5H), 9.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}_2$; $M = 520.89$ g/mol.

Zu einer Lösung von (*R*)-**11** (110 mg, 0.36 mmol, 1.8 eq) in THF (4 ml, 10 ml/mmol **11**) wurde bei -78 °C KHMDS (0.5 M in Toluol, 0.7 ml, 0.36 mmol, 1.8 eq) zugegeben. Nach 30 min bei -78 °C wurde Aldehyd (*Z*)-**210** (62 mg, 0.12 mmol, 1 eq) in THF (2.5 ml, 20 ml/mmol **210**) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (3 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 100/1). Alken **119** (32 mg, 0.052 mmol, 44%, $E/Z = 93/7$) wurde als farbloses Öl erhalten:

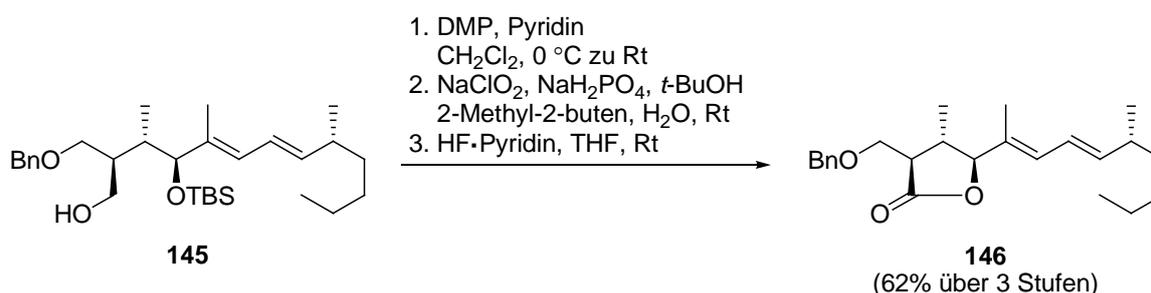
R_f 0.62 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ) -0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88–0.89 (m, 21H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.18–1.26 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.91–1.94 (m, 1H), 2.05–2.08 (m, 1H), 2.42–2.42 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.1, 7.4$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.1, 5.6$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.9, 7.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.9, 5.9$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.17–6.21 (m, 1H), 7.26–7.31 (m, 5H); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1385, 1090, 1065, 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_3\text{Si}_2$: C, 71.70; H, 11.03; gefunden: C, 71.6; H, 10.6; $[\alpha]_D^{25}$: +22.9 (c 1.05, CHCl_3).



(*2S,3S,4S,5E,7E,9R*)-2-(Benzyloxymethyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,5,9-trimethyltrideca-5,7-dien-1-ol (**145**): Das Alken **104** (78 mg, 0.13 mmol, 1 eq) wurde in THF (4 ml,

30 ml/mmol **104**) in einem Polyethylen-Vial gelöst. Man kühlte auf 0 °C und tropfte eine Lösung von Pyridin·Fluorwasserstoff (0.26 ml, 2.0 ml/mmol **104**), Pyridin (0.41 ml, 3.2 ml/mmol **104**) und THF (1 ml, 10 ml/mmol **104**) langsam dazu. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde bei 0 °C vorsichtig mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (3 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) konnte **145** (53 mg, 0.11 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.51 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) -0.09 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.85 (m, 12H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20–1.30 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.77–1.80 (m, 1H), 2.12–2.15 (m, 1H), 2.31–2.37 (m, 1H), 2.72 (s_{br}, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.57–3.60 (m, 1H), 3.67–3.70 (m, 2H), 3.83 (dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 5.47 (dd, $J = 14.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 14.8, 10.8$ Hz, 1H), 7.26–7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) -5.4 (CH₃), -4.7 (CH₃), 11.5 (CH₃), 12.4 (CH₃), 14.0 (CH₃), 18.1 (C), 20.4 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.8 (3 × CH₃), 29.5 (CH₂), 36.6 (CH₂), 36.7 (CH), 36.9 (CH), 39.8 (CH), 67.1 (CH₂), 71.4 (CH₂), 73.5 (CH₂), 81.2 (CH), 123.8 (CH=), 127.5 (2 × CH=), 127.6 (2 × CH=), 128.3 (2 × CH=), 135.6 (C=), 137.9 (C=), 140.6 (CH=); IR (in Substanz): ν 3500–3100, 3000–2850, 1385, 1250, 1050, 835 cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₃₀H₅₂O₃NaSi ([M + Na]⁺): 511.3578; gefunden: 511.3580; $[\alpha]_D^{25}$: -7.5 (c 1.0, CHCl₃).



(3*R*,4*S*,5*S*)-3-(Benzyloxymethyl)-4-methyl-5-((*R*,2*E*,4*E*)-6-methyldeca-2,4-dien-2-yl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (146): Zu einer Lösung von **145** (59 mg, 0.121 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (2.5 ml, 20 ml/mmol **145**) und Pyridin (0.25 ml, 2 ml/mmol **145**) wurde bei 0 °C DESS–MARTIN-Periodinan (**253**)²³⁰ (0.15 g, 0.363 mmol, 3 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter

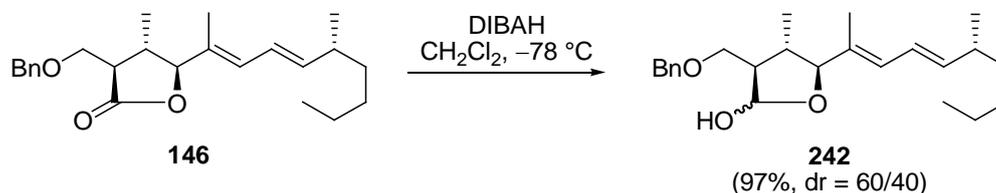
Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Filtration (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte der Aldehyd **184** (58 mg, 0.121 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten werden [R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 5/1)], welcher ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde.

Zu einer Lösung von **184** (58 mg, 0.121 mmol, 1 eq) in *t*-BuOH (1.2 ml, 10 ml/mmol **184**) und 2-Methyl-2-buten (1.2 ml, 10 ml/mmol **184**) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von NaClO_2 (0.14 g, 1.2 mmol, 10 eq) und $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.12 g, 0.85 mmol, 7 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit H_2O (2 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×3 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1) konnte die Säure **243** (45 mg, 0.090 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten werden [R_f 0.28 (Hexan/Ethylacetat 5/1)], welche ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde.

Die Säure **243** (45 mg, 0.090 mmol, 1 eq) wurde in THF (4 ml, 45 ml/mmol **243**) in einem Polyethylen-Vial gelöst. Man kühlte auf 0 °C und tropfte Pyridin-Fluorwasserstoff (0.35 ml, 4.0 ml/mmol **243**) dazu und rührte die Reaktionsmischung 19 h bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktionszeit wurde bei 0 °C vorsichtig mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (3 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1) konnte **146** (28 mg, 0.076 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.45 (Hexane/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ) 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.23–1.33 (m, 6H), 1.73 (s, 3H), 2.16–2.22 (m, 1H), 2.41–2.51 (m, 2H), 3.76 (dd, $J = 9.9$ Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 9.9$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 15.2$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 15.2$ Hz, 10.7 Hz, 1H), 7.28–7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ) 11.3 (CH_3), 14.0 (CH_3), 15.6 (CH_3), 20.4 (CH_3), 22.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.0 (CH), 48.9 (CH), 49.0 (CH), 67.0 (CH_2), 73.4 (CH_2), 90.5 (CH), 123.4 (CH=), 127.4 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 127.6 (CH=), 128.3 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 129.6 (CH=), 130.0 (C=), 138.0 (C=), 143.2 (CH=), 176.3 (C=O); IR (in Substanz): ν

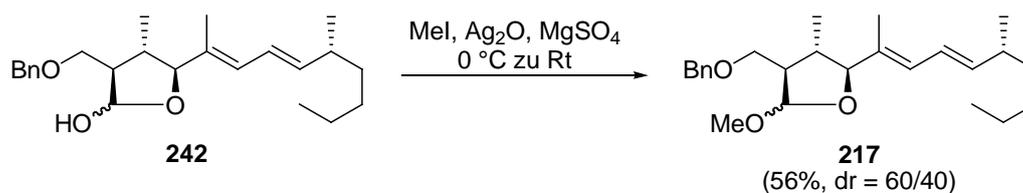
3000–2870, 1775, 1170, 1115, 965 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 77.80; H, 9.25; gefunden: C, 78.0; H, 9.4; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_3$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 371.2581; gefunden: 371.2577; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -8.2 (c 1.0, CHCl_3).



(3*R*,4*S*,5*S*)-3-(Benzyloxymethyl)-4-methyl-5-((*R*,2*E*,4*E*)-6-methyldeca-2,4-dien-2-yl)-

tetrahydrofuran-2-ol (242): Eine Lösung von **146** (72 mg, 0.19 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (4 ml, 20 ml/mmol **146**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit DIBALH (1 M in CH_2Cl_2 , 0.23 ml, 0.23 mmol, 1.2 eq) versetzt. Nach 0.5 h wurde die Reaktion vorsichtig mit wässriger pH 7-Pufferlösung (2 ml, 10 ml/mmol **146**) und Na-K-Tartrat-Lösung (1 ml, 5 ml/mmol **146**) beendet und für eine weitere Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 10/1 zu 5/1) konnte Lactol **242** (70 mg, 0.19 mmol, 97%, dr = 60/40 relative Konfiguration nicht bestimmt) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.43 (Hexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.58 (d, $J = 5.8$ Hz, $3\text{H}^{\text{minder}}$), 0.96–1.00 (m, $3\text{H} + 3\text{H}^{\text{haupt}}$), 1.19–1.30 (m, 6H), 1.68 (s, 3H^{haupt}), 1.75 (s, $3\text{H}^{\text{minder}}$), 1.75–1.81 (m, 1H^{haupt}), 2.00–2.10 (m, $1\text{H} + 1\text{H}^{\text{minder}}$), 2.10–2.16 (m, 1H), 2.50 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H^{haupt}), 3.16 (d, $J = 5.0$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 3.44–3.54 (m, 2H^{haupt}), 3.60–3.70 (m, $2\text{H}^{\text{minder}}$), 3.86 (d, $J = 8.8$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 4.14 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H^{haupt}), 4.48–4.56 (m, 2H), 5.35 (dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz, 1H^{haupt}), 5.42 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 5.54 (ddd, $J = 14.9, 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 11.2, 11.2$ Hz, 1H), 6.15–6.21 (m, 1H), 7.25–7.35 (m, 5H); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1450, 1380, 960 cm^{-1} ; HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (M^+): 372.2659; gefunden: 372.2658.



((3*R*,4*S*,5*S*)-3-(Benzyloxymethyl)-2-methoxy-4-methyl-5-((*R*,2*E*,4*E*)-6-methyldeca-2,4-dien-2-yl)-tetrahydrofuran (217): Zu einer Lösung von **242** (46 mg, 0.124 mmol, 1 eq) in Iodmethan (2 ml, 16 ml/mmol **242**) und einer Spatelspitze MgSO_4 wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ Ag_2O (57 mg, 0.247 mmol, 2 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde über Celite abgesaugt und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 5/1) konnte **217** (27 mg, 0.069 mmol, 56%, dr = 60/40) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20–1.25 (m, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.72–1.76 (m, 1H), 2.00–2.06 (m, 1H), 2.10–2.17 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 15.1, 10.8$ Hz, 1H), 7.26–7.35 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) 11.6 (CH_3), 14.0 (CH_3), 15.8 (CH_3), 20.6 (CH_3), 22.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 36.7 (CH_2), 37.1 (CH), 39.5 (CH), 54.2 (CH oder CH_3), 55.2 (CH oder CH_3), 70.2 (CH_2), 72.9 (CH_2), 89.9 (CH), 107.4 (CH), 123.9 (CH=), 127.4 (2 \times CH=), 127.5 (CH=), 128.3 (2 \times CH=), 128.4 (CH=), 132.1 (C=), 138.2 (C=), 141.6 (CH=); IR (in Substanz): ν 3000–2870, 1635, 1455, 1100 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 409.2713; gefunden: 409.2712; $[\alpha]_D^{25}$: +24.9 (c 1.3, CHCl_3).

6.9 Untersuchungen zum Aufbau von C6/C7-Bindung durch HECK-Reaktion oder Kreuzkupplung

6.9.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

6.9.1.1 Synthese von C7–C20 mit Benzylschutzgruppe

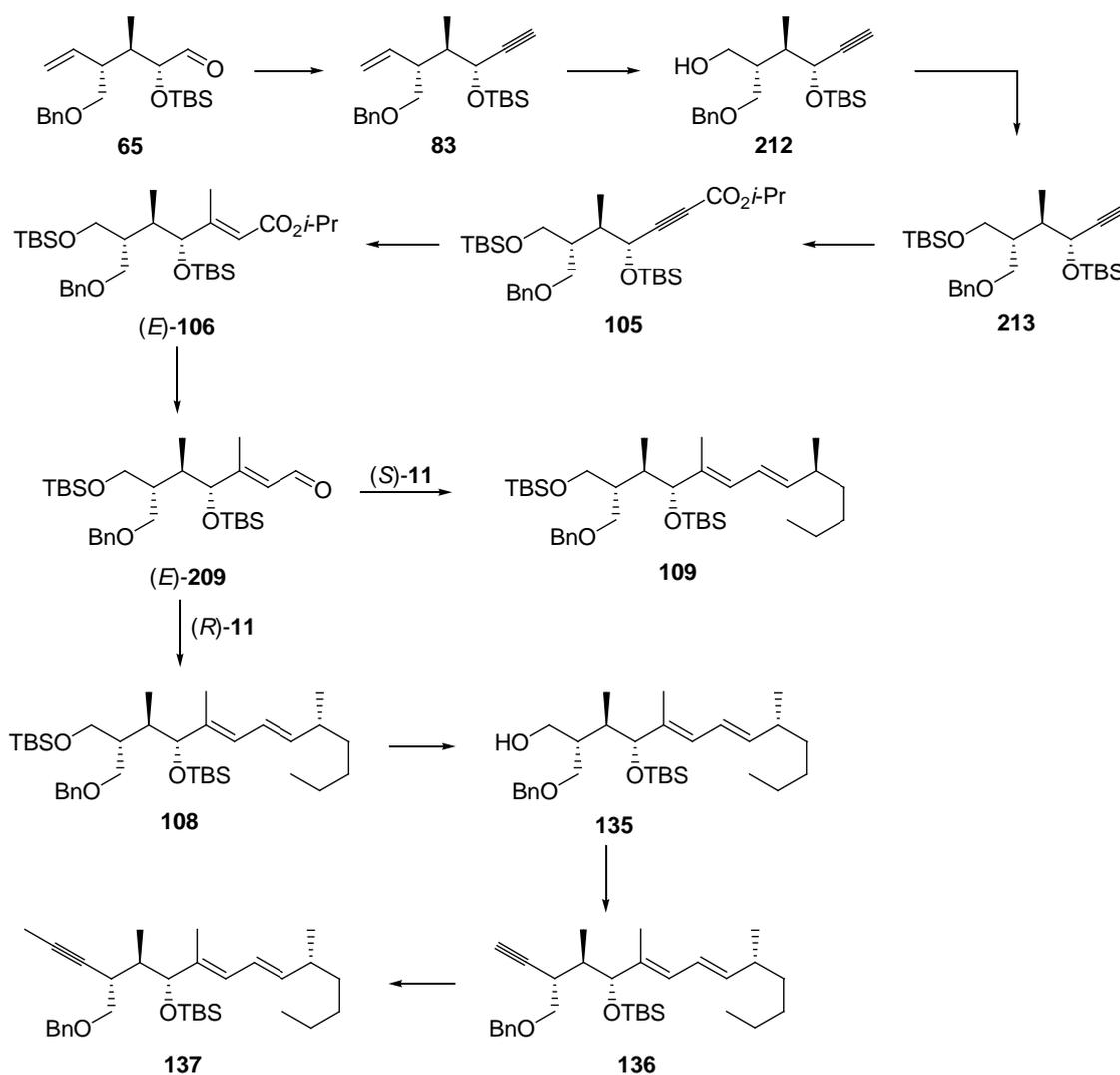


Abb. 166

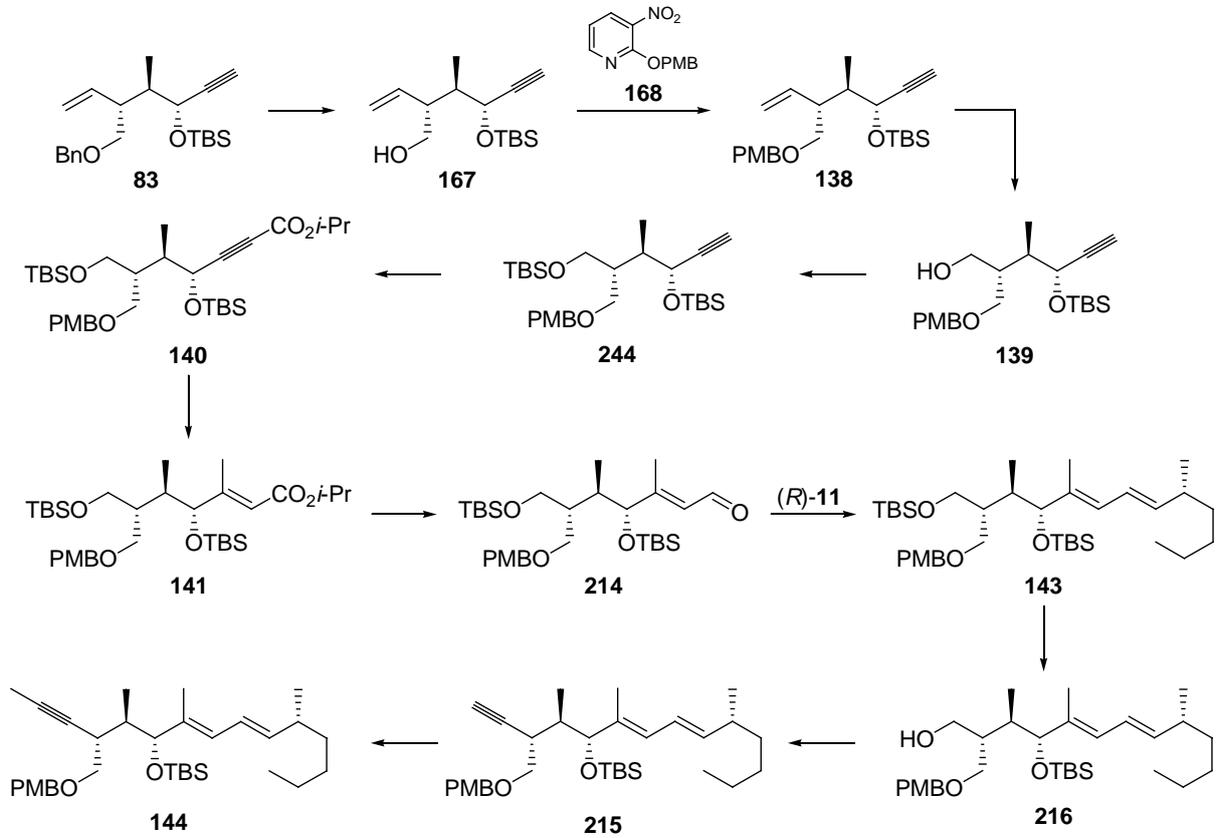
6.9.1.2 Synthese von C7–C20 mit PMB-Schutzgruppe

Abb. 167

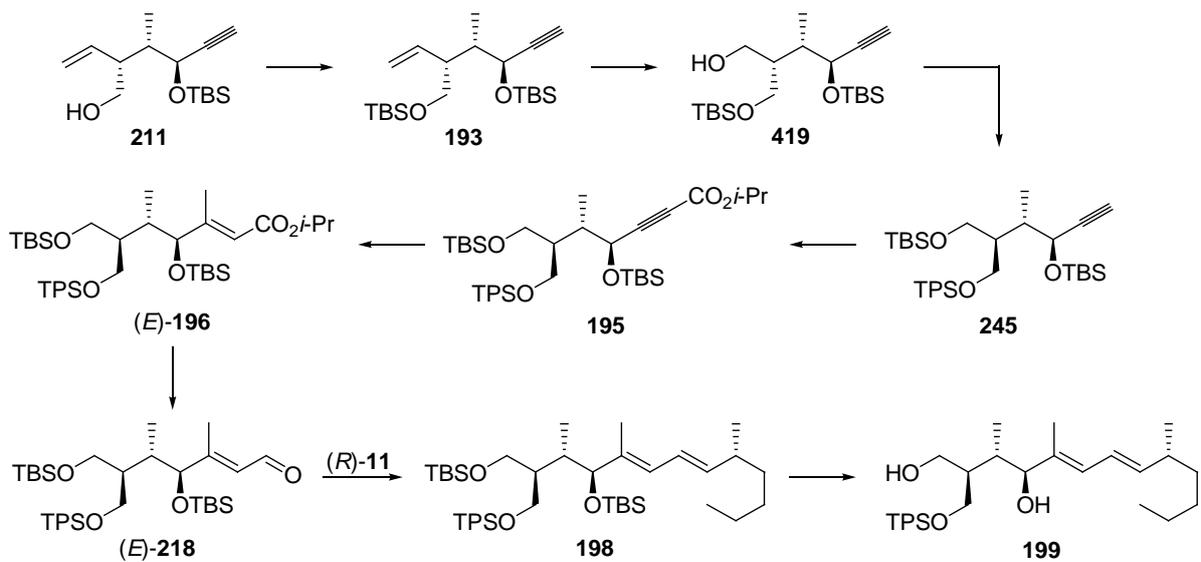
6.9.1.3 Synthese von C8–C20 mit TPS-Schutzgruppe

Abb. 168

6.9.1.4 Fortschritte in der Synthese mit TES-Schutzgruppe

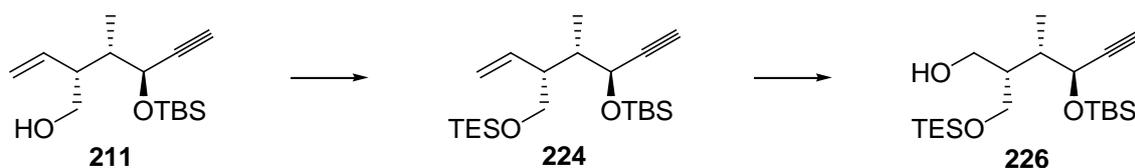
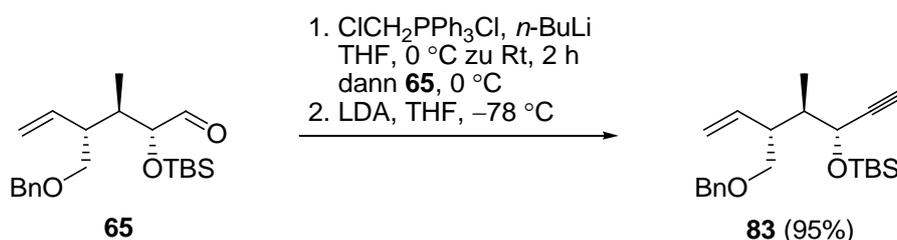


Abb. 169

6.9.2 Synthese von C7–C20 mit Benzylschutzgruppe

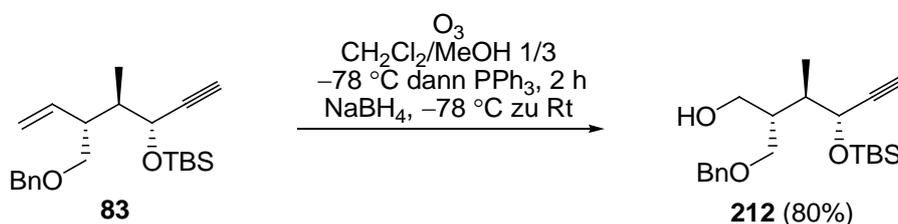


((3*R*,4*R*,5*R*)-5-(Benzyloxymethyl)-4-methylhept-6-en-1-in-3-yloxy)-(tert-butyl)-dimethylsilan (83**):** Zu einer Suspension von $\text{ClCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ (8.7 g, 22.6 mmol, 2.5 eq) in THF (50 ml, 5 ml/mmol **65**) wurde bei 0 °C *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 8.3 ml, 18.1 mmol, 2 eq) zutropft. Das Eisbad wurde entfernt und die rotbraune Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und der Aldehyd **65** (3.3 g, 9.1 mmol, 1 eq) in THF (25 ml, 2.5 ml/mmol **65**) zugegeben und 5 min bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit Pentan (300 ml, 40 ml/mmol **65**) verdünnt und über Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mehrmals mit Pentan gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (3.4 ml, 23.5 mmol, 2.6 eq) und *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 10.3 ml, 22.6 mmol, 2.5 eq)] in THF (36 ml, 4 ml/mmol **65**) wurde bei –78 °C eine auf dieselbe Temperatur gekühlte Lösung des Rohproduktes in THF (45 ml, 5 ml/mmol **65**) zugegeben und 5 min bei –78 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (50 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **83** (2.9 g, 8 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.65 (Hexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.07 (s, 3H), 0.12 (s, 3H),

0.88 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.90–1.93 (m, 1H), 2.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.68–2.74 (m, 1H), 3.47–3.52 (m, 2H), 4.27 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.05–5.10 (m, 2H), 5.70 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.25–7.31 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.1 (CH_3), –4.4 (CH_3), 11.3 (CH_3), 18.1 (C), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 40.1 (CH), 43.8 (CH), 65.2 (CH), 71.8 (CH_2), 72.6 (CH_2), 73.4 (CH), 84.4 (C), 117.1 ($\text{CH}_2=$), 127.4 ($3 \times \text{CH}=\text{}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 136.9 ($\text{CH}=\text{}$), 138.4 (C=); IR (in Substanz): ν 3070–2860, 1080 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$: C, 73.69; H, 9.56; gefunden: C, 73.9; H, 9.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +12.5 (c 1.34, CHCl_3).

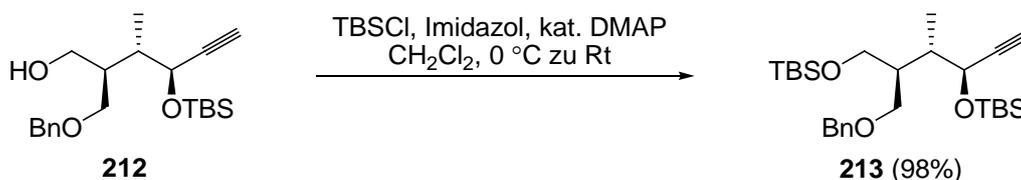


(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-in-1-

ol (212): Alkin **83** (2.9 g, 8 mmol, 1 eq) wurde in einer 1/3 Mischung von CH_2Cl_2 (16 ml, 2 ml/mmol **83**) und MeOH (48 ml, 6 ml/mmol **83**) mit einem Kristall Sudanrot B in einem Zweihalskolben gelöst. Ozongas wurde bei -78°C durch die Lösung geleitet bis die himbeerfarbene Lösung sich entfärbte, wobei man gleichzeitig den Ozonisator abstellte und Triphenylphosphin (6.3 g, 23.9 mmol, 3 eq) zur Reaktionslösung gab. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei -78°C gerührt, bevor NaBH_4 (0.91 g, 23.9 mmol, 3 eq) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Anschließend wurden die Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) konnte **212** (2.3 g, 6.3 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten werden:

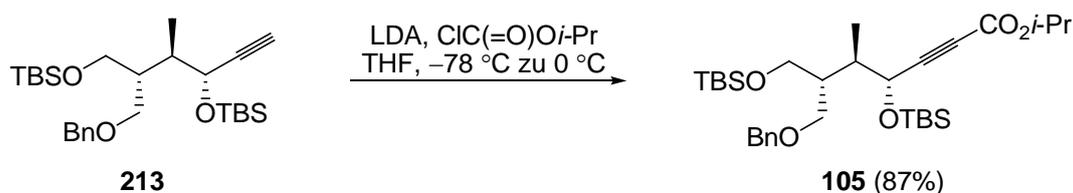
R_f 0.37 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.09 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.97–2.04 (m, 1H), 2.21–2.28 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 7.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.60–3.66 (m, 1H), 3.68–3.74 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.28–7.32 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.3 (CH_3), –4.8 (CH_3), 11.8 (CH_3), 18.1 (C), 25.6 ($3 \times \text{CH}_3$), 38.4 (CH), 41.3 (CH), 62.4 (CH_2), 66.0 (CH), 72.0 (CH_2), 73.1 (CH_2), 73.8 (CH), 83.5 (C), 127.5 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 127.6 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.3 ($\text{CH}=\text{}$), 137.9 (C=); IR (in Substanz): ν 3600–3350, 3300, 3000–2800, 1380, 1080 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$: C, 69.56; H, 9.45;

gefunden: C, 69.2; H, 9.2; $[\alpha]_D^{25}$: +12.9 (*c* 1.18, CHCl₃).



1-(((2*R*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methylhex-5-ynoxy)methyl)benzen (213): Zu einer Lösung von **212** (1.2 g, 3.3 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (3 ml, 1 ml/mmol **212**) wurden bei 0 °C Imidazol (0.66 g, 9.8 mmol, 3 eq), DMAP (4 mg, 0.33 mmol, 0.1 eq) und TBSCl (0.74 g, 4.9 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (2 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte **213** (1.5 g, 3.2 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten werden:

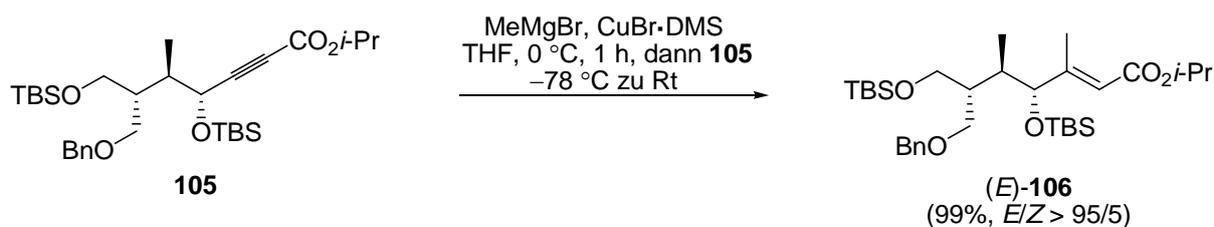
R_f 0.37 (Hexan/Ethylacetat 20/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.02 (s, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.88–1.94 (m, 1H), 1.95–2.00 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.55–3.61 (m, 3H), 3.79 (dd, *J* = 9.9, 4.1 Hz, 1H), 4.43–4.51 (m, 3H), 7.24–7.32 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –5.6 (CH₃), –5.5 (CH₃), –5.3 (CH₃), –4.7 (CH₃), 11.6 (CH₃), 18.0 (C), 18.1 (C), 25.7 (3 × CH₃), 25.8 (3 × CH₃), 38.6 (CH), 41.9 (CH), 60.9 (CH₂), 65.5 (CH), 69.1 (CH₂), 72.8 (CH₂), 73.0 (CH), 84.2 (C), 127.3 (CH=), 127.4 (2 × CH=), 128.2 (2 × CH=), 138.6 (C=); IR (in Substanz): ν 3000–2800, 1085, 835 cm^{–1}; Elementaranalyse berechnet für C₂₇H₄₈O₃Si₂: C, 68.01; H, 10.15; gefunden: C, 67.8; H, 9.9; $[\alpha]_D^{25}$: +14.3 (*c* 1.23, CHCl₃).



(4*R*,5*R*,6*R*)-iso-Propyl-6-(benzyloxymethyl)-4,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methylhept-2-inoat (105): Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.12 ml, 0.92 mmol, 1.3 eq) und *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 0.37 ml, 0.85 mmol, 1.2 eq)] in THF

(1.5 ml, 2 ml/mmol **213**) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine auf dieselbe Temperatur gekühlte Lösung von **213** (0.34 g, 0.7 mmol, 1 eq) in THF (3 ml, 4 ml/mmol **213**) gegeben und 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde Chlorameisensäure-*iso*-propylester (1 M in Toluol, 0.9 ml, 0.92 mmol, 1.3 eq) langsam zugetropft, 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 15 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (4 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **105** (0.35 g, 0.61 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten werden:

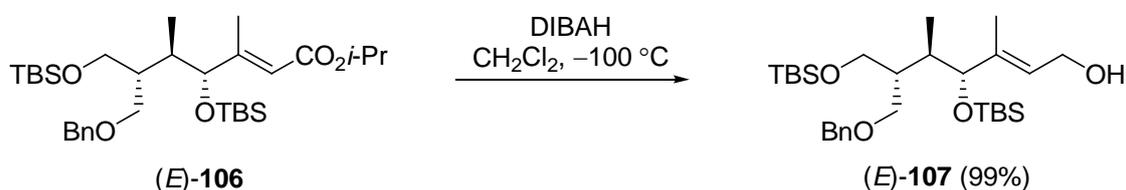
R_f 0.56 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H), 1.24 (s, $J = 6.3\text{ Hz}$, 6H), 1.94–1.97 (m, 2H), 3.54 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.57–3.61 (m, 1H), 3.76 (dd, $J = 9.9, 3.9\text{ Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J = 12.1\text{ Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1H), 5.05 (sept, $J = 6.3\text{ Hz}$, 1H), 7.23–7.31 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.5 (CH_3) -5.3 (CH_3), -4.7 (CH_3), 11.8 (CH_3), 18.0 ($2 \times \text{C}$), 21.5 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.6 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 38.8 (CH), 41.6 (CH), 60.9 (CH_2), 65.6 (CH), 69.1 (CH_2), 69.6 (CH), 72.8 (CH_2), 77.5 (C), 87.2 (C), 127.3 (CH=), 127.5 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.2 (CH=), 138.5 (C=), 153.0 (C=O); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1710, 1630, 1250, 1100, 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2$: C, 66.14; H, 9.67; gefunden: C, 66.3; H, 9.5; $[\alpha]_D^{25}$: +5.5 (c 0.69, CHCl_3).



(4*R*,5*R*,6*R*,*E*)-iso-Propyl-6-(benzyloxymethyl)-4,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethylhept-2-enoat (106**):** Zu einer Suspension von Kupferbromid-Dimethylsulfid Komplex (**254**)²³² (3.1 g, 15.3 mmol, 10 eq) in THF (68 ml, 45 ml/mmol **105**) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ MeMgBr (1 M in THF, 15.3 ml, 15.3 mmol, 10 eq) zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wurde die gelbe Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und eine vorgekühlte ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) Lösung von Alkinoat **105** (0.86 g, 1.5 mmol, 1 eq) in THF (45 ml, 30 ml/mmol **105**) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde über Nacht aufgetaut und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorsichtig (Gasentwicklung!) mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (20 ml) und Wasser (20 ml) versetzt. Die Phasen wurden

getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte (*E*)-**106** (0.88 g, 1.5 mmol, 99%, *E/Z* > 95/5) als farbloses Öl erhalten werden:

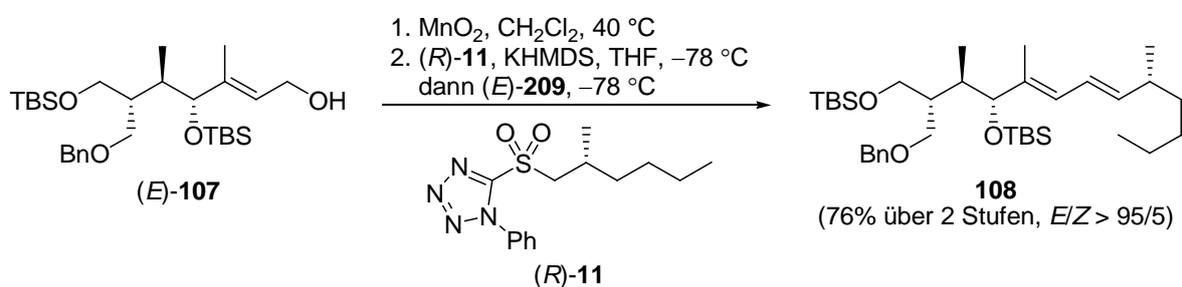
R_f 0.51 (Hexan/Ethylacetat 20/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.98 – 2.01 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.21 – 2.24 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 9.5$, 8.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.8$, 7.8 Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.5$, 5.3 Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.00 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 7.23 – 7.30 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.5 (CH_3), -5.2 (CH_3), -4.6 (CH_3), 12.2 (CH_3), 14.2 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 21.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 35.8 (CH), 38.9 (CH), 60.6 (CH_2), 66.7 (CH), 70.3 (CH_2), 72.5 (CH_2), 81.1 (CH), 117.3 ($\text{CH}=\text{}$), 127.2 ($\text{CH}=\text{}$), 127.4 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.1 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 138.7 ($\text{C}=\text{}$), 159.3 ($\text{C}=\text{}$), 166.1 ($\text{C}=\text{O}$); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1715, 1110, 836 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}_2$: C, 66.38; H, 10.10; gefunden: C, 66.5; H, 10.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: $+14.2$ (c 1.02, CHCl_3).



(4*R*,5*R*,6*R*,*E*)-6-(Benzyloxymethyl)-4,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethylhept-2-en-1-ol (107): Eine Lösung von (*E*)-**106** (0.49 g, 0.84 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (8 ml, 10 ml/mmol **106**) wurde bei -100°C tropfenweise mit DIBALH (1 M in CH_2Cl_2 , 2.5 ml, 2.5 mmol, 3 eq) versetzt. Nach 1 h wurde vorsichtig wässrige pH 7-Pufferlösung (3 ml, 5 ml/mmol **106**) und Na-K-Tartrat-Lösung (8 ml, 10 ml/mmol **106**) zugegeben und für eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1) konnte der Allylalkohol (*E*)-**107** (0.45 g, 0.84 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.40 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.57 (s, 3H),

1.88–1.92 (m, 1H), 2.29–2.32 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 9.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.16–4.17 (m, 2H), 4.41 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.6 (CH_3), –5.5 (CH_3), –5.2 (CH_3), –4.4 (CH_3), 11.3 (CH_3), 12.0 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 25.8 ($6 \times \text{CH}_3$), 35.6 (CH), 38.8 (CH), 59.1 (CH_2), 60.6 (CH_2), 70.6 (CH_2), 72.4 (CH_2), 81.0 (CH), 125.8 ($\text{CH}=\text{}$), 127.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 127.4 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 138.8 (C=), 140.2 (C=); IR (in Substanz): ν 3400–3000, 3000–2850, 1470, 1255, 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}_2$: C, 66.61; H, 10.41; gefunden: C, 66.9; H, 10.2; $[\alpha]_D^{25}$: +12.9 (c 0.99, CHCl_3).



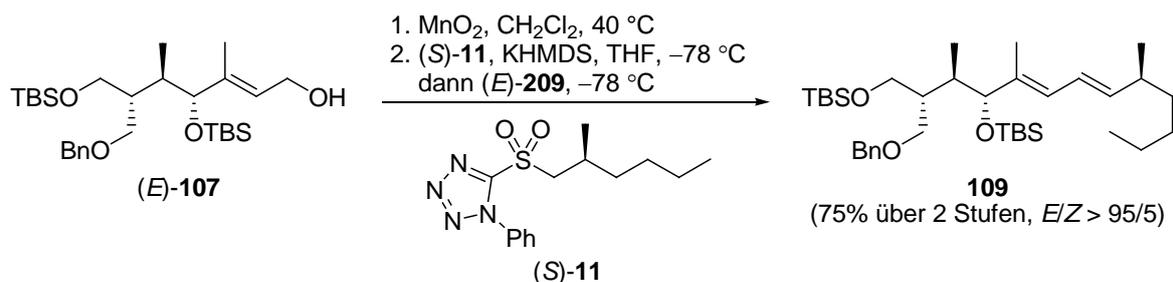
1-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*E*,7*E*,9*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-methyl)-3,5,9-trimethyltrideca-5,7-dienyloxy)methyl)benzen (108**):** Zu einer Lösung von (*E*)-**107** (0.3 g, 0.58 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (12 ml, 20 ml/mmol **107**) wurde bei Raumtemperatur Mangandioxid (0.59 g, 5.8 mmol, 10 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 40°C unter Lichtausschluss gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde über Celite abgesaugt, mit CH_2Cl_2 gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd (*E*)-**209** (0.58 mmol) konnte als hellgelbes Öl erhalten werden, welcher ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde:

R_f 0.51 (Hexan/Ethylacetat 10/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) –0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.00–2.05 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.19–2.22 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.9, 7.7$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 9.5, 5.3$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 5H), 10.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.6 (CH_3), –5.5 (CH_3), –5.2 (CH_3), –4.6 (CH_3), 12.1 (CH_3), 12.9 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 25.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 35.8 (CH), 39.0 (CH), 60.7 (CH_2), 70.3 (CH_2), 72.6 (CH_2), 80.7 (CH), 127.3 ($\text{CH}=\text{}$), 127.4 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 127.5 ($\text{CH}=\text{}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 138.6 (C=), 163.8 (C=), 191.3 (C=O);

$C_{29}H_{54}O_4Si$; $M = 522.91$ g/mol.

Zu einer Lösung von (*R*)-**11** (0.321 g, 1.04 mmol, 1.8 eq) in THF (6 ml, 10 ml/mmol **209**) wurde bei -78 °C KHMDS (0.5 M in Toluol, 2.1 ml, 1.04 mmol, 1.8 eq) zugegeben. Nach 30 min bei -78 °C wurde Aldehyd (*E*)-**209** (0.58 mmol) in THF (12 ml, 20 ml/mmol **209**) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (15 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 100/1). Alken **108** (0.26 g, 0.44 mmol, 76%, *E/Z* > 95/5) wurde als farbloses Öl erhalten:

R_f 0.6 (Hexan/Ethylacetat 20/1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) -0.07 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (m, 12H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.23 – 1.27 (m, 6H), 1.62 (s, 3H), 1.90 – 1.94 (m, 1H), 2.11 – 2.15 (m, 1H), 2.31 – 2.33 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 9.2, 7.9$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 9.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.1, 11.0$ Hz, 1H), 7.26 – 7.31 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ) -5.6 (CH_3), -5.5 (CH_3), -5.3 (CH_3), -4.6 (CH_3), 11.8 (CH_3), 12.0 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 20.4 (CH_3), 22.8 (CH_2), 25.8 ($3 \times CH_3$), 25.9 ($3 \times CH_3$), 29.5 (CH_2), 35.9 (CH), 36.7 (CH_2), 36.8 (CH), 39.0 (CH), 60.6 (CH_2), 70.6 (CH_2), 72.4 (CH_2), 81.4 (CH), 123.9 (CH=), 127.0 (CH=), 127.2 (CH=), 127.4 ($2 \times CH=$), 128.1 ($2 \times CH=$), 136.3 (C=), 138.9 (C=), 140.1 (CH=); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1470, 1255, 1090, 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{36}H_{66}O_3Si_2$: C, 71.70; H, 11.03; gefunden: C, 71.6; H, 10.7; $[\alpha]_D^{25}$: -11.8 (c 1.08, $CHCl_3$).



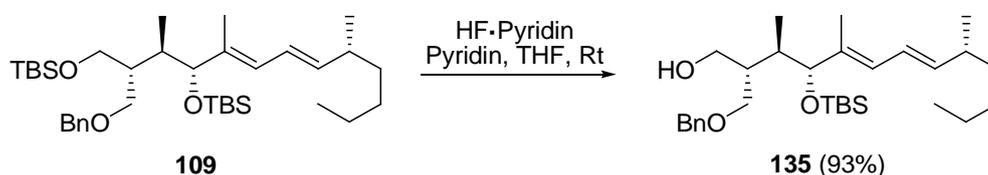
1-(((2R,3R,4R,5E,7E,9S)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-((tert-butyl-dimethylsilyloxy)methyl)-3,5,9-trimethyltrideca-5,7-dienyloxy)methyl)benzen (109): Zu einer Lösung von (E)-**207** (200 mg, 0.38 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (8 ml, 20 ml/mmol **207**) wurde bei Raumtemperatur Mangandioxid (0.39 g, 3.8 mmol, 10 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ unter Lichtausschluss gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde über Celite abgesaugt, mit CH_2Cl_2 gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd (E)-**209** (191 mg, 0.37 mmol, 96%) konnte als hellgelbes Öl erhalten werden, welcher ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde:

R_f 0.51 (Hexan/Ethylacetat 10/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.00 – 2.05 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.19 – 2.22 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.9, 7.7$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 9.5, 5.3$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 – 7.31 (m, 5H), 10.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.5 (CH_3), -5.2 (CH_3), -4.6 (CH_3), 12.1 (CH_3), 12.9 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 25.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 35.8 (CH), 39.0 (CH), 60.7 (CH_2), 70.3 (CH_2), 72.6 (CH_2), 80.7 (CH), 127.3 ($\text{CH}=\text{}$), 127.4 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 127.5 ($\text{CH}=\text{}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 138.6 (C=), 163.8 (C=), 191.3 (C=O); $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}_2$; $M = 520.89$ g/mol.

Zu einer Lösung von (S)-**11** (200 mg, 0.66 mmol, 1.8 eq) in THF (4 ml, 10 ml/mmol **209**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ KHMDS (0.5 M in Toluol, 1.3 ml, 0.66 mmol, 1.8 eq) zugegeben. Nach 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Aldehyd **209** (191 mg, 0.37 mmol, 1 eq) in THF (8 ml, 20 ml/mmol **209**) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (10 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 100/1). Alken **109** (174 mg, 0.29 mmol, 75%, *E/Z* > 95/5) wurde als farbloses Öl

erhalten:

R_f 0.57 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.07 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), $0.84\text{--}0.87$ (m, 12H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), $1.20\text{--}1.30$ (m, 6H), 1.61 (s, 3H), $1.90\text{--}1.96$ (m, 1H), $2.10\text{--}2.15$ (m, 1H), $2.30\text{--}2.33$ (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 8.8, 8.0$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 14.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz, 1H), $7.26\text{--}7.31$ (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.5 (CH_3), -5.3 (CH_3), -4.6 (CH_3), 11.6 (CH_3), 12.0 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 20.5 (CH_3), 22.7 (CH_2), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.9 ($3 \times \text{CH}_3$), 29.5 (CH_2), 35.8 (CH), 36.3 (CH_2), 36.7 (CH), 36.9 (CH), 60.6 (CH_2), 70.5 (CH_2), 72.4 (CH_2), 81.4 (CH), 124.0 ($\text{CH}=\text{}$), 127.0 ($\text{CH}=\text{}$), 127.2 ($\text{CH}=\text{}$), 127.4 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.1 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 136.4 (C=), 138.9 (C=), 140.1 ($\text{CH}=\text{}$); IR (in Substanz): ν $3000\text{--}2850$, 1470 , 1255 , 1090 , 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_3\text{Si}_2$: C, 71.70; H, 11.03; gefunden: C, 71.0; H, 10.6; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_3\text{NaSi}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 625.4443; gefunden: 625.4438; $[\alpha]_D^{25}$: $+8.8$ (c 1.18, CHCl_3).

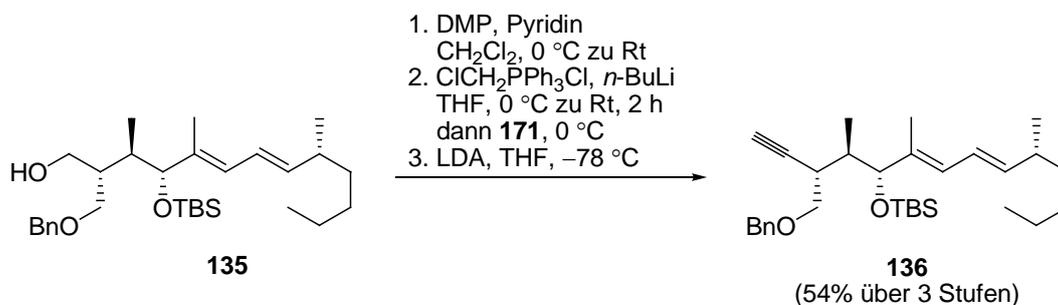


(2*S*,3*R*,4*R*,5*E*,7*E*,9*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,5,9-

trimethyltrideca-5,7-dien-1-ol (135): Das Alken **109** (0.26 g, 0.44 mmol, 1 eq) wurde in THF (9 ml, 30 ml/mmol **109**) in einem Polyethylen-Vial gelöst. Man kühlte auf 0°C und tropfte eine Lösung von Pyridin-Fluorwasserstoff (0.9 ml, 2.0 ml/mmol **109**), Pyridin (1.4 ml, 3.2 ml/mmol **109**) und THF (4 ml, 10 ml/mmol **109**) langsam dazu. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde bei 0°C vorsichtig mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (6 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) konnte **135** (200 mg, 0.41 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.49 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H),

0.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20–1.30 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.86–1.91 (m, 1H), 2.11–2.15 (m, 1H), 2.31–2.35 (m, 1H), 3.38–3.63 (m, 4H), 3.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.1, 10.8$ Hz, 1H), 7.26–7.34 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.3 (CH_3), –4.7 (CH_3), 12.7 (CH_3), 12.8 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.2 (C), 20.4 (CH_3), 22.7 (CH_2), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 29.5 (CH_2), 36.3 (CH), 36.7 (CH_2), 36.9 (CH), 39.2 (CH), 61.8 (CH_2), 72.8 (CH_2), 73.2 (CH_2), 81.1 (CH), 123.6 ($\text{CH}=\text{}$), 127.1 ($\text{CH}=\text{}$), 127.4 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 127.5 ($\text{CH}=\text{}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 134.9 (C=), 138.1 (C=), 140.7 ($\text{CH}=\text{}$); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1455, 1250, 1050, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{NaSi}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 511.3578; gefunden: 511.3571; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: –23.9 (c 0.99, CHCl_3).



((3*S*,4*R*,5*R*,6*E*,8*E*,10*R*)-3-(Benzyloxymethyl)-4,6,10-trimethyltetradeca-6,8-dien-1-in-5-oxo)-(*tert*-butyl)dimethylsilan (136**):** Zu einer Lösung von **135** (0.21 g, 0.44 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (9 ml, 20 ml/mmol **135**) und Pyridin (0.9 ml, 2 ml/mmol **135**) wurde bei 0 °C Dess–MARTIN-Periodinan (**253**)²³⁰ (0.55 g, 1.3 mmol, 3 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (4 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Filtration (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte der Aldehyd **171** als farbloses Öl erhalten werden, welcher ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde:

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) –0.07 (s, 3H), –0.01 (s, 3H), 0.85 (s, 15H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.23–1.31 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 2.10–2.15 (m, 1H), 2.18–2.45 (m, 1H), 2.81–2.92 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 9.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 9.5, 7.8$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 14.9, 7.7$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 14.8, 10.8$ Hz, 1H),

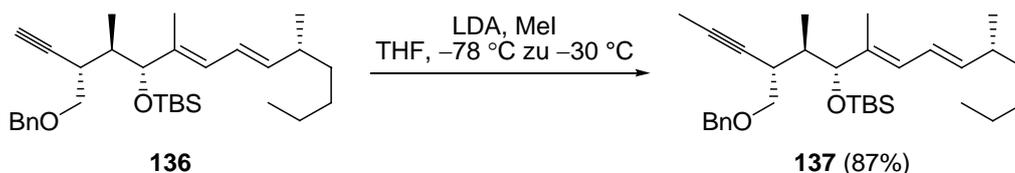
7.25–7.34 (m, 5H), 9.78 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H); $C_{30}H_{50}O_3Si$; $M = 486.80$ g/mol.

Zu einer Suspension von $ClCH_2PPh_3Cl$ (0.91 g, 2.62 mmol, 6 eq) in THF (4 ml, 10 ml/mmol **171**) wurde bei 0 °C n -BuLi (2.2 M in n -Hexan, 1 ml, 2.2 mmol, 5 eq) zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die rotbraune Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und der Aldehyd **171** (0.44 mmol, 1 eq) in THF (4 ml, 10 ml/mmol **171**) zugegeben und 5 min bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit Pentan (18 ml, 40 ml/mmol **171**) verdünnt und über Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mehrmals mit Pentan gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt:

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $C_{31}H_{51}ClO_2Si$; $M = 519.27$ g/mol.

Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.22 ml, 1.59 mmol, 3.6 eq) und n -BuLi (2.2 M in n -Hexan, 0.7 ml, 1.53 mmol, 3.5 eq)] in THF (4 ml, 10 ml/mmol **171**) wurde bei –78 °C eine auf dieselbe Temperatur gekühlte Lösung des Rohproduktes in THF (4 ml, 10 ml/mmol **171**) gegeben, 30 min bei –78 °C und 1 h bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (4 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **136** (119 mg, 0.23 mmol, 54% über 3 Stufen) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.46 (Hexan/Ethylacetat 20/1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) –0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83–0.86 (m, 12H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23–1.27 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.84–1.89 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.10–2.15 (m, 1H), 3.32–3.36 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 15.2, 7.9$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz, 1H), 7.25–7.32 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ) –5.3 (CH₃), –4.8 (CH₃), 10.6 (CH₃), 11.0 (CH₃), 14.0 (CH₃), 18.1 (C), 20.4 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.8 (3 × CH₃), 29.4 (CH₂), 32.2 (CH), 36.1 (CH), 36.7 (CH₂), 36.8 (CH), 70.9 (CH₂), 71.2 (CH), 72.4 (CH₂), 81.3 (CH), 82.8 (C), 123.8 (CH=), 127.5 (CH=), 127.6 (2 × CH=), 128.1 (CH=), 128.3 (2 × CH=), 135.6 (C=), 138.2 (C=), 140.7 (CH=); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1640, 1055, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $C_{31}H_{50}O_2NaSi$ ($[M + Na]^+$): 505.3472; gefunden: 505.3467; $[\alpha]_D^{25}$: –26.9 (c 0.92, $CHCl_3$).



((4*S*,5*R*,6*R*,7*E*,9*E*,11*R*)-4-(Benzyloxymethyl)-5,7,11-trimethylpentadeca-7,9-dien-2-in-6-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (137**):** Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.1 ml, 0.74 mmol, 3.2 eq) und *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 0.3 ml, 0.7 mmol, 3 eq)] in THF (2 ml, 10 ml/mmol **136**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ einer auf dieselbe Temperatur gekühlte Lösung des Alkins **136** (111 mg, 0.23 mmol, 1 eq) in THF (4 ml, 20 ml/mmol **136**) gegeben, 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend tropfenweise mit Iodmethan (0.09 ml, 1.38 mmol, 6 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ aufgetaut, nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (2 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **137** (100 mg, 0.20 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten werden:

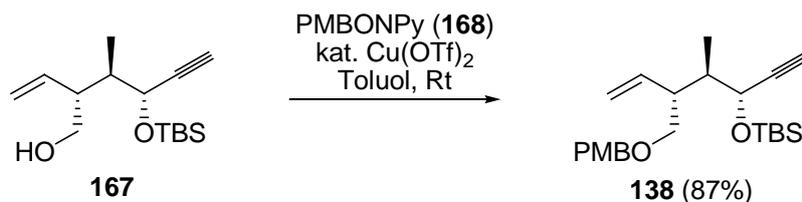
R_f 0.63 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.83 – 0.86 (m, 12H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23 – 1.27 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.80 – 1.86 (m, 1H), 2.10 – 2.17 (m, 1H), 3.25 – 3.30 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 15.2, 7.8$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.2, 10.3$ Hz, 1H), 7.25 – 7.32 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.3 (CH_3), -4.8 (CH_3), 3.5 (CH_3), 10.7 (CH_3), 11.0 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.1 (C), 20.4 (CH_3), 22.8 (CH_2), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 29.4 (CH_2), 32.2 (CH), 36.2 (CH), 36.7 (CH_2), 36.8 (CH), 71.2 (CH_2), 72.3 (CH_2), 78.4 (C), 81.5 (CH), 81.8 (C), 123.9 (CH=), 127.4 (CH=), 127.6 ($2 \times \text{CH=}$), 127.9 (CH=), 128.2 ($2 \times \text{CH=}$), 136.0 (C=), 138.4 (C=), 140.7 (CH=); IR (in Substanz): ν 3000 – 2850 , 1640 , 1055 , 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_2\text{NaSi}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 519.3629; gefunden: 519.3623; $[\alpha]_D^{25}$: -33.6 (c 1.07, CHCl_3).

6.9.3 Synthese von C7–C20 mit PMB-Schutzgruppe

**(2R,3R,4R)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-vinylhex-5-yn-1-ol (167):**

Zu einer Lösung von **83** (0.4 g, 1.12 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (9 ml, 8 ml/mmol **83**) und wässriger pH 7-Pufferlösung (0.8 ml, 0.9 ml/mmol **83**) wurde bei 0°C DDQ (0.3 g, 1.3 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde weiteres DDQ (0.2 g, 0.89 mmol, 0.8 eq) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach weiteren 24 h bei Raumtemperatur wurde mit H_2O (16 ml) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1 zu 20/1) konnte **167** (200 mg, 0.75 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten werden:

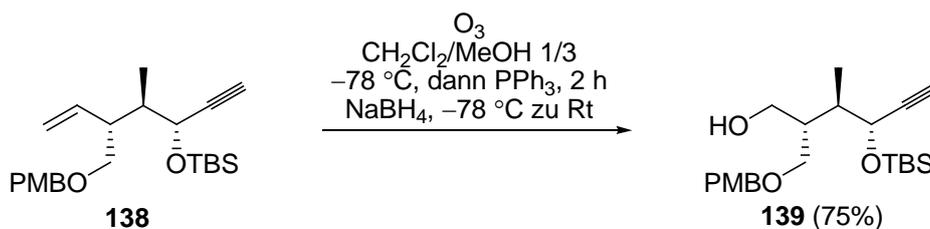
R_f 0.57 (Hexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.08 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.40–1.43 (m, 1H), 1.77–1.86 (m, 1H), 2.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.50–2.57 (m, 1H), 3.55 (ddd, $J = 10.7, 8.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.62 (ddd, $J = 10.6, 8.2, 5.5$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 6.7, 2.3$ Hz, 1H), 5.11–5.21 (m, 2H), 5.65 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 9.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.2 (CH_3), –4.5 (CH_3), 12.0 (CH_3), 18.0 (C), 25.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 40.7 (CH), 47.4 (CH), 63.9 (CH_2), 65.2 (CH), 73.6 (C), 84.1 (CH), 118.6 ($\text{CH}_2=$), 136.7 (CH=); IR (in Substanz): ν 3500–3100, 3000–2860, 1470, 1250, 1080, 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$: C, 67.11; H, 10.51; gefunden: C, 67.2; H, 10.4; $[\alpha]_D^{25}$: +35.9 (c 1.0, CHCl_3).



((3R,4R,5R)-5-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)-4-methylhept-6-en-1-yn-3-yl)tert-butyl dimethylsilyl ether (138): Zu einer Lösung von **167** (0.46 g, 1.7 mmol, 1 eq) in Toluol (17 ml, 10 ml/mmol **167**) wurden bei Raumtemperatur 2-(4-Methoxybenzyloxy)-3-nitropyridin²³³ (**168**) (PMBONPy, 0.67 g, 2.6 mmol, 1.5 eq) und Cu(OTf)₂ (62 mg, 0.17 mmol, 0.1 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (10 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **138** (0.58 g, 1.49 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.07 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.87–0.89 (m, 12H), 1.90–1.95 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.65–2.72 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 9.4, 6.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.26 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.03–5.09 (m, 2H), 5.68 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25–7.21 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –5.1 (CH₃), –4.4 (CH₃), 11.3 (CH₃), 18.1 (C), 25.8 (3 × CH₃), 40.0 (CH), 43.8 (CH), 55.1 (CH₃), 65.2 (CH), 71.5 (CH₂), 72.2 (CH), 73.4 (CH₂), 84.4 (C), 113.6 (2 × CH=), 117.0 (CH₂=), 129.0 (2 × CH=), 130.5 (C=), 136.9 (C=), 158.9 (C=); IR (in Substanz): ν 3070–2860, 1610, 1515, 1250, 1080, 837 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₃H₃₆O₃Si: C, 71.08; H, 9.34; gefunden: C, 71.5; H, 9.0; [α]_D²⁵: +36.5 (*c* 1.05, CHCl₃).

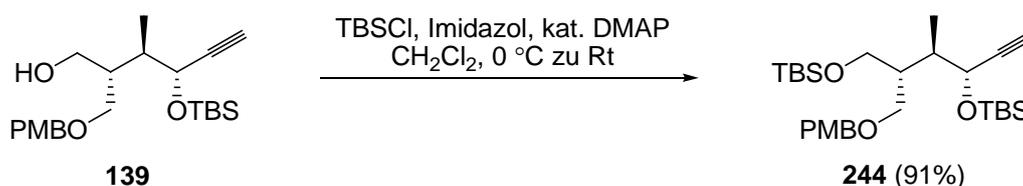
²³³ Nakano, M.; Kikuchi, W.; Matsuo, J.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 424–425.



(2*S*,3*R*,4*R*)-2-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-

5-in-1-ol (139): Alkin **138** (0.7 g, 1.8 mmol, 1 eq) wurde in einer 1/3 Mischung von CH₂Cl₂ (7 ml, 2 ml/mmol **138**) und MeOH (21 ml, 6 ml/mmol **138**) mit einem Kristall Sudanrot B in einem Zweihalskolben gelöst. Ozongas wurde bei –78 °C durch die Lösung geleitet bis die himbeerfarbene Lösung sich entfärbte, wobei man gleichzeitig den Ozonisator abstellte und Triphenylphosphin (1.4 g, 5.4 mmol, 3 eq) zur Reaktionslösung gab. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei –78 °C gerührt, bevor NaBH₄ (0.21 g, 5.4 mmol, 3 eq) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Anschließend wurden die Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) konnte **139** (0.54 g, 1.4 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.33 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.09 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.95–2.03 (m, 1H), 2.18–2.25 (m, 1H), 2.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 7.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.59–3.64 (m, 1H), 3.67–3.72 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.39 (dd, $J = 4.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H). Bisher liegen keine weiteren analytischen Daten vor.

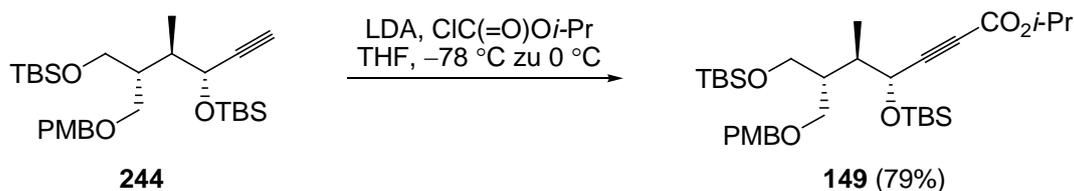


1-(((2*S*,3*S*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-

methylhex-5-inyloxy)methyl)-4-methoxybenzen (244): Zu einer Lösung von **139** (0.5 g, 1.4 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1.4 ml, 1 ml/mmol **139**) wurden bei 0 °C Imidazol (0.28 g, 4.1 mmol, 3 eq), DMAP (17 mg, 0.14 mmol, 0.1 eq) und TBSCl (0.31 g, 2 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 15 ml) extrahiert, die vereinigten

organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **244** (0.63 g, 1.2 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten werden:

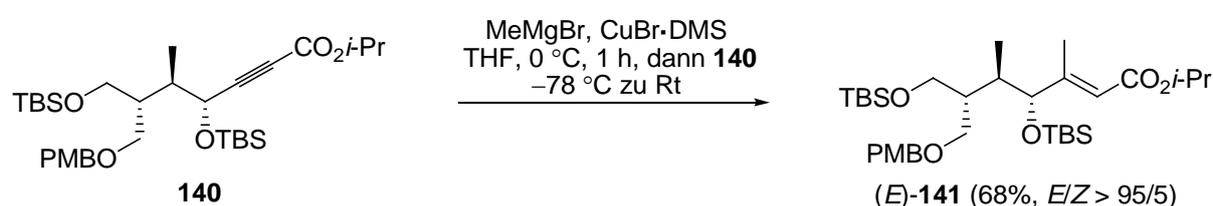
R_f 0.46 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.88–1.92 (m, 1H), 1.92–2.00 (m, 1H), 2.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.50–3.52 (m, 2H), 3.54–3.58 (m, 1H), 3.74–3.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 5.3$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.6 (CH_3), –5.5 (CH_3), –5.3 (CH_3), –4.7 (CH_3), 11.6 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 25.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 38.6 (CH), 41.8 (CH), 55.2 (CH_3), 60.9 (CH_2), 65.5 (CH), 68.8 (CH_2), 72.4 (CH_2), 73.0 (CH), 84.2 (C), 113.5 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 129.1 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 130.8 (C=), 158.0 (C=); IR (in Substanz): ν 3000–2800, 1515, 1250, 1085, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{NaSi}_2$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 529.3140; gefunden: 529.3144; $[\alpha]_D^{25}$: +13.1 (c 1.13, CHCl_3).



(4*R*,5*R*,6*R*)-iso-Propyl-6-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-4,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methylhept-2-inoat (149**):** Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.26 ml, 1.9 mmol, 2.1 eq) und *n*-BuLi (2.1 M in *n*-Hexan, 0.9 ml, 1.8 mmol, 2 eq)] in THF (4 ml, 2 ml/mmol **244**) wurde bei -78 °C eine auf dieselbe Temperatur gekühlte Lösung von **244** (0.46 g, 0.9 mmol, 1 eq) in THF (4 ml, 4 ml/mmol **244**) gegeben und 30 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Chlorameisensäure-*iso*-propylester (1 M in Toluol, 1.8 ml, 1.8 mmol, 2 eq) langsam zugetropft, 30 min bei -78 °C und 2 h bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (4 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **149** (0.42 g, 0.71 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten werden:

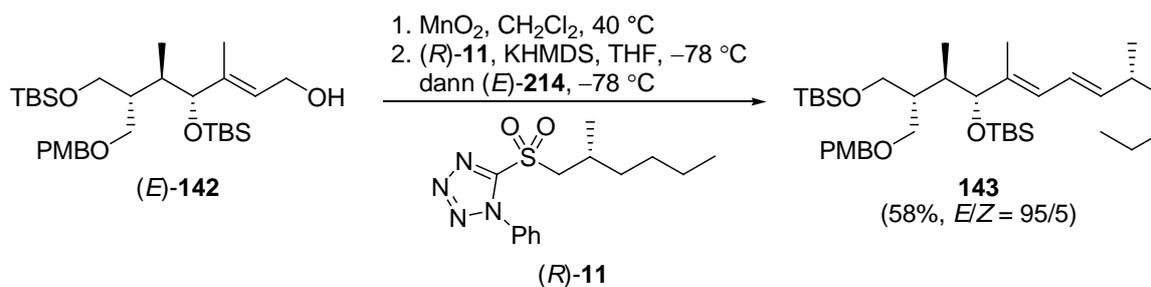
R_f 0.33 (Hexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.25 (s,

$J = 6.3$ Hz, 6H), 1.92–1.97 (m, 2H), 3.49–3.50 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.04 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.6 (CH_3), –5.5 (CH_3) –5.3 (CH_3), –4.7 (CH_3), 11.8 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 21.5 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.6 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 38.8 (CH), 41.5 (CH), 55.1 (CH_3), 61.0 (CH_2), 65.6 (CH), 68.8 (CH_2), 69.6 (CH), 72.5 (CH_2), 77.5 (C), 87.2 (C), 113.6 ($2 \times \text{CH}=\text{C}$), 129.0 ($2 \times \text{CH}=\text{C}$), 130.6 (C=), 153.0 (C=), 158.9 (C=); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1710, 1250, 1090, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{57}\text{O}_6\text{Si}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 593.3688; gefunden: 593.3689.



(4*R*,5*R*,6*R*,*E*)-iso-Propyl-6-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-4,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethylhept-2-enoat (140**):** Zu einer Suspension von Kupferbromid-Dimethylsulfid Komplex (**254**)²³² (1.5 g, 7.1 mmol, 10 eq) in THF (14 ml, 20 ml/mmol **140**) wurde bei 0 °C MeMgBr (1 M in THF, 7 ml, 7.1 mmol, 10 eq) zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wurde die gelbe Lösung auf –78 °C gekühlt und eine vorgekühlte (–78 °C) Lösung von Alkinoat **140** (0.42 g, 0.71 mmol, 1 eq) in THF (14 ml, 20 ml/mmol **140**) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde über Nacht aufgetaut und bei 0 °C vorsichtig (Gasentwicklung!) mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (7 ml) und Wasser (7 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte (*E*)-**141** (0.3 g, 0.5 mmol, 68%, $E/Z > 95/5$) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.56 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) –0.05 (s, 3H), –0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.95–2.00 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.19–2.25 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 9.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.9, 7.7$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.32 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.00 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR



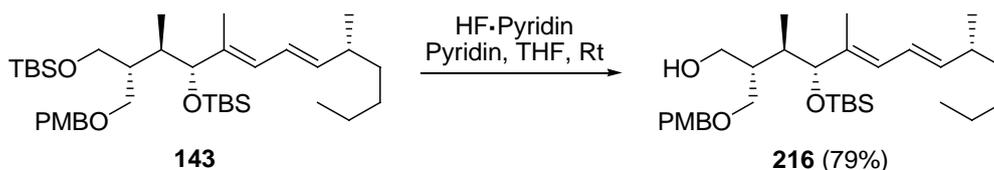
1-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*E*,7*E*,9*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-methyl)-3,5,9-trimethyltrideca-5,7-dienyloxy)methyl)-4-methoxybenzen (143**):**

Zu einer Lösung von (*E*)-**142** (0.26 g, 0.47 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (10 ml, 20 ml/mmol **142**) wurde bei Raumtemperatur Mangandioxid (0.48 g, 4.7 mmol, 10 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ unter Lichtausschluss gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde über Celite abgesaugt, mit CH_2Cl_2 gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd (*E*)-**214** (0.24 g, 0.43 mmol, 90%) konnte als hellgelbes Öl erhalten werden, welcher ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde: R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}$; $M = 555.91\text{ g/mol}$.

Zu einer Lösung von (*R*)-**11** (0.24 g, 0.77 mmol, 1.8 eq) in THF (8 ml, 10 ml/mmol **214**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ KHMDS (0.5 M in Toluol, 1.5 ml, 0.77 mmol, 1.8 eq) zugegeben. Nach 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Aldehyd (*E*)-**214** (0.24 g, 0.43 mmol, 1eq) in THF (4 ml, 10 ml/mmol **214**) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (10 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 100/1). Alken **143** (173 mg, 0.27 mmol, 64%, *E/Z* = 95/5) wurde als farbloses Öl erhalten:

R_f 0.36 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.07 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.65 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H), 0.83 (s, 9H), $0.84\text{--}0.87$ (m, 12H), 0.98 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), $1.24\text{--}1.28$ (m, 6H), 1.61 (s, 3H), $1.89\text{--}1.93$ (m, 1H), $2.10\text{--}2.15$ (m, 1H), $2.28\text{--}2.32$ (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 9.5, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.8, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.7, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.9, 4.6\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 1H), 4.41 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 1H), 5.48 (dd, $J = 15.1, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 5.85 (d, $J = 10.5\text{ Hz}$, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.1, 10.5\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.5 (CH_3), -5.2 (CH_3), -4.5

(CH₃), 11.7 (CH₃), 11.9 (CH₃), 14.0 (CH₃), 18.0 (C), 18.1 (C), 20.4 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.8 (3 × CH₃), 25.9 (3 × CH₃), 29.4 (CH₂), 35.8 (CH), 36.7 (CH₂), 36.8 (CH), 38.8 (CH), 55.1 (CH₃), 60.6 (CH₂), 70.2 (CH₂), 71.9 (CH₂), 81.4 (CH), 113.5 (2 × CH=), 123.9 (CH=), 127.0 (CH=), 129.0 (2 × CH=), 131.0 (C=), 136.3 (C=), 140.1 (CH=), 158.8 (C=); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1515, 1250, 1090, 835 cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₃₇H₆₈O₄NaSi₂ ([M + Na]⁺): 655.4548; gefunden: 655.4544.

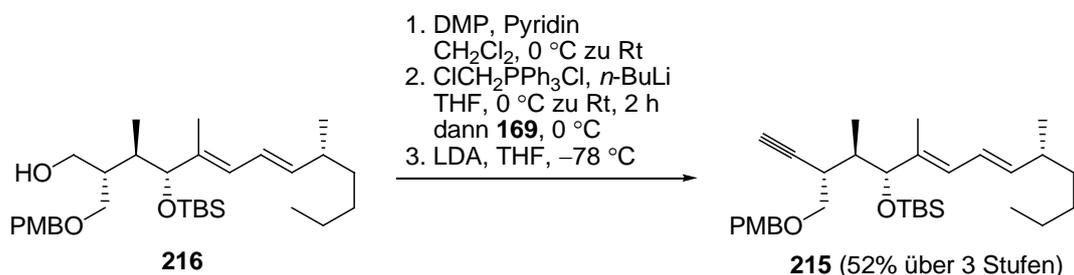


(2*S*,3*R*,4*R*,5*E*,7*E*,9*R*)-2-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-

3,5,9-trimethyltrideca-5,7-dien-1-ol (216): Das Alken **143** (140 mg, 0.22 mmol, 1 eq) wurde in THF (4.5 ml, 20 ml/mmol **143**) in einem Polyethylen-Vial gelöst. Man kühlte auf 0 °C und tropfte eine Lösung von Pyridin · Fluorwasserstoff (0.44 ml, 2.0 ml/mmol **143**), Pyridin (0.7 ml, 3.2 ml/mmol **143**) und THF (4.5 ml, 20 ml/mmol **143**) dazu. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde bei 0 °C vorsichtig mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (6 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1) konnte **216** (91 mg, 0.18 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.43 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) -0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.75 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23–1.27 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.84–1.87 (m, 1H), 2.09–2.16 (m, 1H), 2.29–2.32 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 3.41–3.49 (m, 2H), 3.50–3.54 (m, 1H), 3.56–3.61 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 15.1, 11.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) -5.3 (CH₃), -4.7 (CH₃), 12.7 (CH₃), 12.8 (CH₃), 14.0 (CH₃), 18.2 (C), 20.4 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.7 (3 × CH₃), 29.5 (CH₂), 36.3 (CH), 36.7 (CH₂), 36.9 (CH), 39.1 (CH), 55.2 (CH₃), 61.9 (CH₂), 72.5 (CH₂), 73.0 (CH₂), 81.1 (CH), 113.6 (2 × CH=), 123.6 (CH=), 127.1 (CH=), 129.2 (2 × CH=), 130.1 (C=), 134.8 (C=), 140.7 (CH=), 159.0 (C=); IR (in Substanz): ν

3000–2850, 1513, 1250, 1050, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 541.3684; gefunden: 541.3683; $[\alpha]_D^{25}$: -25.0 (c 1.4, CHCl_3).



((3*S*,4*R*,5*R*,6*E*,8*E*,10*R*)-3-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)-4,6,10-trimethyltetradeca-6,8-dien-1-in-5-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (215**):**

Zu einer L\u00f6sung von **216** (93 mg, 0.18 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (4 ml, 20 ml/mmol **216**) und Pyridin (0.4 ml, 2 ml/mmol **216**) wurde bei 0 °C Dess–MARTIN-Periodinan (**253**)²³⁰ (0.23 g, 0.54 mmol, 3 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung f\u00fcr 4 h bei Raumtemperatur ger\u00fchrt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit ges\u00e4ttigter w\u00e4ssriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -L\u00f6sung (2 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die w\u00e4ssrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die L\u00f6sungsmittel im Vakuum entfernt. Nach s\u00e4ulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte der Aldehyd **215** (80 mg, 0.16 mmol, 86%) als farbloses \u00d6l erhalten werden, welcher ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde:

R_f 0.71 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}$; $M = 516.83$ g/mol.

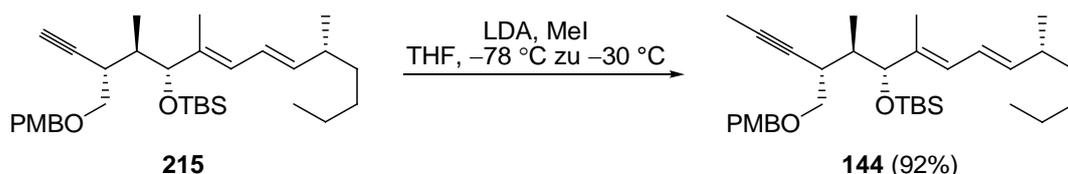
Zu einer Suspension von $\text{ClCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ (0.37 g, 1.07 mmol, 7 eq) in THF (4 ml, 20 ml/mmol **215**) wurde bei 0 °C $n\text{-BuLi}$ (2.3 M in $n\text{-Hexan}$, 0.4 ml, 0.9 mmol, 5.8 eq) zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die rotbraune Reaktionsmischung f\u00fcr 2 h bei Raumtemperatur ger\u00fchrt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gek\u00fchlt und der Aldehyd **215** (80 mg, 0.16 mmol, 1 eq) in THF (4 ml, 20 ml/mmol **215**) zugegeben und 1 h bei 0 °C ger\u00fchrt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit Pentan (8 ml, 50 ml/mmol **215**) verd\u00fcnt und \u00fcber Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mehrmals mit Pentan gewaschen und die L\u00f6sungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt:

R_f 0.41 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{ClO}_3\text{Si}$; $M = 549.30$ g/mol.

Zu einer L\u00f6sung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.07 ml, 0.5 mmol, 3.2 eq) und $n\text{-BuLi}$ (2.2 M in $n\text{-Hexan}$, 0.21 ml, 0.47 mmol, 3 eq)] in THF (1.6 ml, 10 ml/mmol **215**) wurde bei -78°C eine auf dieselbe Temperatur gek\u00fchlte L\u00f6sung des Rohproduktes in THF (1.6 ml,

10 ml/mmol **215**) gegeben, 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (4 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/ Ethylacetat 100/1) konnte **215** (41 mg, 0.08 mmol, 61% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.41 (Hexan/Ethylacetat 20/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.65 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), $0.83\text{--}0.86$ (m, 12H), 0.98 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H), $1.24\text{--}1.28$ (m, 6H), 1.62 (s, 3H), $1.83\text{--}1.88$ (m, 1H), 2.02 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H), $2.10\text{--}2.15$ (m, 1H), $3.31\text{--}3.36$ (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.4, 9.4\text{ Hz}$, 1H), 3.55 (dd, $J = 9.5, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (d, $J = 10.0\text{ Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), 5.51 (dd, $J = 15.2, 7.7\text{ Hz}$, 1H), 5.84 (d, $J = 10.5\text{ Hz}$, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.2, 10.5\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.3 (CH_3), -4.7 (CH_3), 10.6 (CH_3), 11.0 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.1 (C), 20.4 (CH_3), 22.7 (CH_2), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 29.4 (CH_2), 32.1 (CH), 36.0 (CH), 36.7 (CH_2), 36.8 (CH), 55.1 (CH_3), 70.5 (CH_2), 71.2 (CH), 72.0 (CH_2), 81.3 (CH), 82.8 (C), 113.6 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 123.8 ($\text{CH}=\text{}$), 128.1 ($\text{CH}=\text{}$), 129.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 130.2 (C=), 135.6 (C=), 140.6 ($\text{CH}=\text{}$), 159.0 (C=); IR (in Substanz): ν $3000\text{--}2850$, 1615 , 1515 , 1260 , 1055 , 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{NaSi}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 535.3578 ; gefunden: 535.3574 ; $[\alpha]_D^{25}$: -20.5 (c 1.07, CHCl_3).

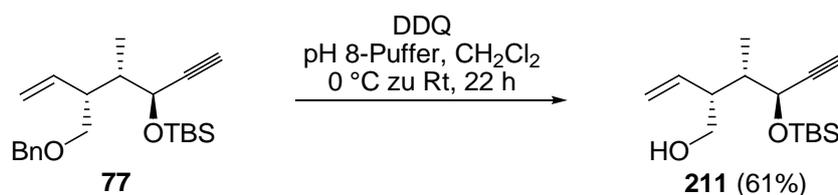


((4*S*,5*R*,6*R*,7*E*,9*E*,11*R*)-4-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)-5,7,11-trimethylpentadeca-7,9-dien-2-in-6-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (215**):** Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.04 ml, 0.26 mmol, 3.2 eq) und *n*-BuLi (2.2 M in *n*-Hexan, 0.1 ml, 0.24 mmol, 3 eq)] in THF (0.8 ml, 10 ml/mmol **215**) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine auf dieselbe Temperatur gekühlte Lösung des Alkins **215** (41 mg, 0.08 mmol, 1 eq) in THF (1.6 ml, 20 ml/mmol **215**) zugegeben, 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend mit Iodmethan (0.03 ml, 0.48 mmol, 6 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut. Nach beendeter Reaktionszeit wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (1 ml) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ ml}$)

extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **144** (38 mg, 0.07 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.53 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83–0.86 (m, 12H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24–1.28 (m, 6H), 1.62 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.80–1.84 (m, 1H), 2.10–2.16 (m, 1H), 3.26–3.28 (m, 1H), 3.38 (dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.1, 11.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.4 (CH_3), -4.8 (CH_3), 3.5 (CH_3), 10.6 (CH_3), 11.1 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.1 (C), 20.4 (CH_3), 22.7 (CH_2), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 29.4 (CH_2), 32.1 (CH), 36.1 (CH), 36.7 (CH_2), 36.8 (CH), 55.1 (CH_3), 70.9 (CH_2), 71.9 (CH_2), 77.1 (C), 78.3 (C), 81.5 (CH), 113.6 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 123.9 ($\text{CH}=\text{}$), 127.9 ($\text{CH}=\text{}$), 129.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 130.4 (C=), 136.0 (C=), 140.3 ($\text{CH}=\text{}$), 159.0 (C=); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1630 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{NaSi}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 549.3734; gefunden: 549.3723; $[\alpha]_D^{25}$: -31.0 (c 0.93, CHCl_3).

6.9.4 Synthese von C8–C20 mit TPS-Schutzgruppe

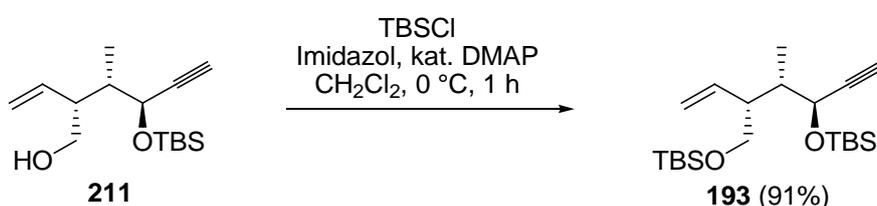


(2*R*,3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-vinylhex-5-in-1-ol (**211**):

Zu einer Lösung von **77** (0.4 g, 1.12 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (9 ml, 8 ml/mmol **77**) und wässriger pH 8-Pufferlösung (0.9 ml, 0.8 ml/mmol **77**) wurde bei 0 °C DDQ (0.46 g, 2 mmol, 1.8 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 22 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit H_2O (16 ml) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/ Ethylacetat 100/1 zu 20/1) konnte **211** (184 mg, 0.69 mmol, 61%) als hellgelbes Öl erhalten werden:

R_f 0.43 (Hexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.10 (s, 3H), 0.14 (s, 3H),

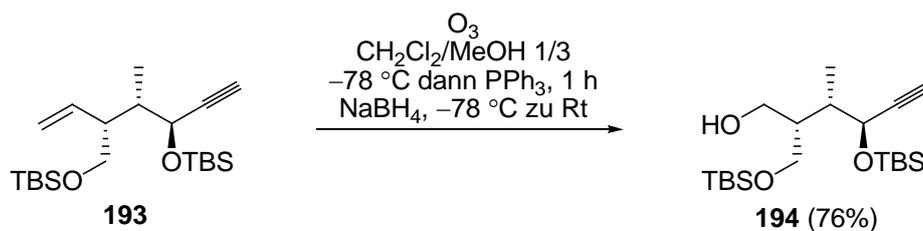
0.90 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.76–1.82 (m, 1H), 2.07 (s_{br}, 1H), 2.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.43–2.49 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.9, 7.5$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.9, 5.6$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 4.6, 1.9$ Hz, 1H), 5.15–5.20 (m, 2H), 5.68 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 9.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) –4.8 (CH_3), –4.2 (CH_3), 11.8 (CH_3), 18.5 (C), 26.1 ($3 \times \text{CH}_3$), 41.6 (CH), 48.6 (CH), 63.1 (CH_2), 66.2 (CH), 74.2 (C), 83.5 (CH), 118.3 ($\text{CH}_2=$), 139.0 (CH=); IR (in Substanz): ν 3500–3100, 3000–2860, 1470, 1250, 1080, 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$: C, 67.11; H, 10.51; gefunden: C, 67.2; H, 10.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +1.5 (c 0.9, CHCl_3).



(3R,4S,5S)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-4-

methylhept-1-en-6-in (193): Zu einer Lösung von **211** (184 mg, 0.68 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (0.7 ml, 1 ml/mmol **211**) wurden bei 0 °C Imidazol (70 mg, 1.03 mmol, 1.5 eq), DMAP (8 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq) und TBSCl (113 mg, 0.75 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×2 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/ Ethylacetat 100/1) konnte **193** (240 mg, 0.63 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten werden:

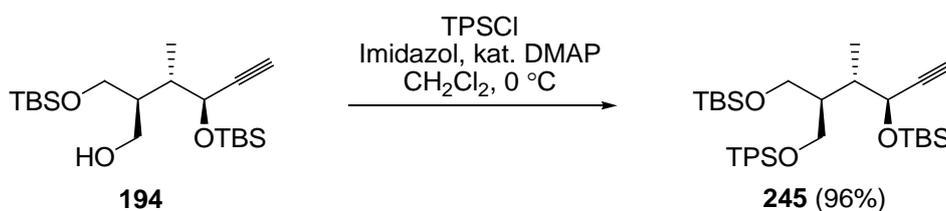
R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 20/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.75–1.84 (m, 1H), 2.08–2.14 (m, 1H), 2.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 4.6, 2.0$ Hz, 1H), 5.03–5.08 (m, 2H), 5.74 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 9.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.5 (CH_3), –5.2 ($2 \times \text{CH}_3$), –4.7 (CH_3), 11.0 (CH_3), 18.2 ($2 \times \text{C}$), 25.7 ($6 \times \text{CH}_3$), 40.0 (CH), 48.3 (CH), 64.0 (CH_2), 65.4 (CH), 73.0 (CH), 83.3 (C), 116.0 ($\text{CH}_2=$), 139.3 (CH=); IR (in Substanz): ν 3000–2860, 1470, 1250, 1090, 835 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2$: C, 65.90; H, 11.06; gefunden: C, 66.0; H, 11.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +24.0 (c 1.1, CHCl_3).



(2*S*,3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-

methylhex-5-in-1-ol (194): Alkin **193** (0.8 g, 2.1 mmol, 1 eq) wurde in einer 1/3 Mischung von CH₂Cl₂ (4 ml, 2 ml/mmol **193**) und MeOH (12 ml, 6 ml/mmol **193**) mit einem Kristall Sudanrot B in einem 2-Halskolben gelöst. Ozongas wurde bei –78 °C durch die Lösung geleitet, bis die himbeerfarbene Lösung sich entfärbte, wobei man gleichzeitig den Ozonisator abstellte und Triphenylphosphin (1.6 g, 6.2 mmol, 3 eq) zur Reaktionslösung gab. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei –78 °C gerührt, bevor NaBH₄ (0.24 g, 6.2 mmol, 3 eq) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Anschließend wurden die Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/ Ethylacetat 50/1 zu 20/1 zu 10/1) konnte **194** (0.61 g, 1.6 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.5 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.79–1.86 (m, 1H), 1.91–1.98 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.71–3.84 (m, 3H), 3.92 (dd, $J = 9.9, 3.6$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 4.9, 2.1$ Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –5.8 (CH₃), –5.7 (CH₃), –5.3 (CH₃), –4.7 (CH₃), 11.9 (CH₃), 18.1 (2 × C), 25.7 (6 × CH₃), 37.7 (CH), 43.2 (CH), 65.2 (CH₂), 65.3 (CH), 65.7 (CH₂), 73.2 (CH), 83.7 (C); IR (in Substanz): ν 3500–3100, 3000–2860, 1470, 1250, 1080, 835 cm^{–1}; Elementaranalyse berechnet für C₂₀H₄₂O₃Si₂: C, 62.12; H, 10.95; gefunden: C, 62.3; H, 10.8; $[\alpha]_D^{25}$: –17.2 (c 1.3, CHCl₃).

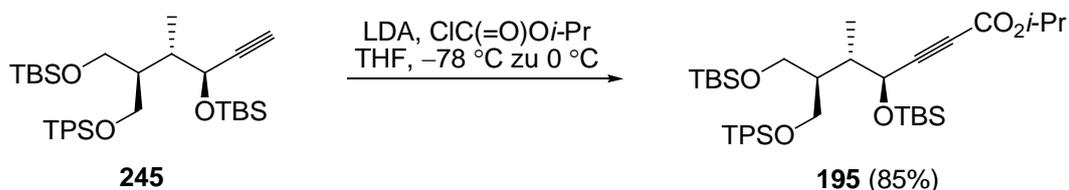


1-(*tert*-butyl((2*R*,3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-

methyl)-3-methylhex-5-inyloxy)(phenyl)silyl)benzen (245): Zu einer Lösung von **194** (0.6 g, 1.56 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1.5 ml, 1 ml/mmol **194**) wurden bei 0 °C Imidazol

(0.21 g, 3.1 mmol, 2 eq), DMAP (19 mg, 0.16 mmol, 0.1 eq) und TPSCl (0.49 ml, 1.88 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 0 °C gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 2 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **245** (0.94 g, 1.5 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten werden:

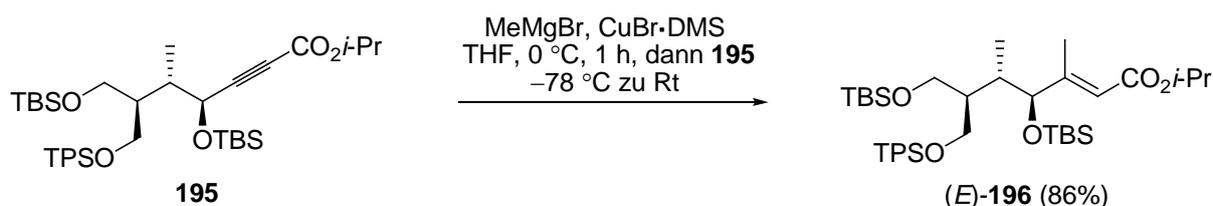
R_f 0.54 (Hexan/Ethylacetat 50/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) -0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.92–1.97 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.8, 6.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 10.0, 3.8 Hz, 1H), 7.32–7.38 (m, 6H), 7.62–7.65 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) -5.6 (CH₃), -5.5 (CH₃), -5.3 (CH₃), -4.6 (CH₃), 11.4 (CH₃), 18.0 (C), 18.1 (C), 19.2 (C), 25.7 (3 × CH₃), 25.8 (3 × CH₃), 26.8 (3 × CH₃), 38.4 (CH), 44.0 (CH), 60.4 (CH₂), 62.8 (CH₂), 65.8 (CH), 73.1 (CH), 84.3 (C), 127.5 (2 × CH=), 129.3 (2 × CH=), 133.8 (C=), 133.9 (C=), 135.4 (3 × CH=), 135.5 (3 × CH=); IR (in Substanz): ν 3000–2860, 1470, 1250, 1080, 837 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₃₆H₆₀O₃Si₃: C, 69.17; H, 9.67; gefunden: C, 69.2; H, 9.5; [α]_D²⁵: -9.7 (*c* 1.1, CHCl₃).



(4*S*,5*S*,6*R*)-iso-Propyl-4,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-methyl)-5-methylhept-2-inoat (195): Zu einer Lösung von LDA [hergestellt *in situ* aus DIPA (0.2 ml, 1.6 mmol, 1.4 eq) und *n*-BuLi (2.2 M in *n*-Hexan, 0.7 ml, 1.5 mmol, 1.3 eq)] in THF (2 ml, 2 ml/mmol **245**) wurde bei -78 °C eine auf dieselbe Temperatur gekühlte Lösung von **245** (0.7 g, 1.1 mmol, 1 eq) in THF (4 ml, 4 ml/mmol **245**) gegeben und 30 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Chlorameisensäure-*iso*-propylester (1 M in Toluol, 1.5 ml, 1.5 mmol, 1.3 eq) langsam zugetropft, 30 min bei -78 °C und 2 h bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (4 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum

entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **195** (0.68 g, 0.95 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten werden:

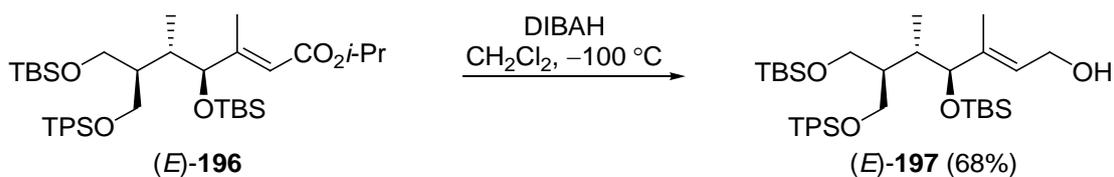
R_f 0.33 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.93 – 1.99 (m, 1H), 2.00 – 2.05 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.0$, 6.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.0$, 6.0 Hz, 1H), 3.73 – 3.81 (m, 2H), 4.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.05 (sept, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.39 (m, 6H), 7.62 – 7.65 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH₃), -5.5 (CH₃), -5.3 (CH₃), -4.6 (CH₃), 11.5 (CH₃), 18.0 (C), 18.1 (C), 19.2 (C), 21.5 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.6 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 26.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 38.7 (CH), 43.7 (CH), 60.6 (CH₂), 63.0 (CH₂), 65.9 (CH), 69.6 (CH), 77.7 (C), 87.3 (C), 127.5 ($3 \times \text{CH}=\text{C}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}=\text{C}$), 133.7 ($2 \times \text{C}=\text{C}$), 135.4 ($2 \times \text{CH}=\text{C}$), 135.5 ($3 \times \text{C}=\text{C}$), 153.0 (C=O); IR (in Substanz): ν 3000–2860, 1710, 1470, 1260, 1100, 840 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{O}_5\text{Si}_3$: C, 67.55; H, 9.35; gefunden: C, 67.8; H, 9.2; $[\alpha]_D^{25}$: -6.1 (c 1.1, CHCl_3).



(4*S*,5*S*,6*R*,*E*)-iso-Propyl-4,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-3,5-dimethylhept-2-enoat (196**):**

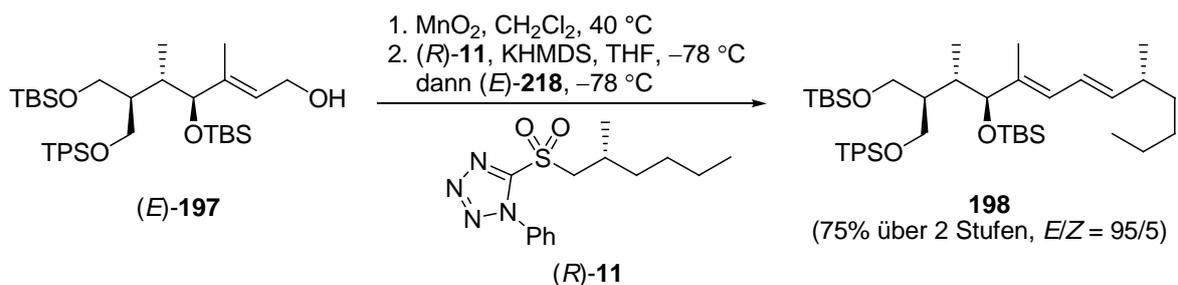
Zu einer Suspension von Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex (**254**)²³² (2 g, 9.8 mmol, 10 eq) in THF (20 ml, 20 ml/mmol **195**) wurde bei 0 °C MeMgBr (1 M in THF, 9.8 ml, 9.8 mmol, 10 eq) zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wurde die gelbe Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und eine vorgekühlte ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) Lösung von Alkinoat **195** (0.7 g, 0.98 mmol, 1 eq) in THF (20 ml, 20 ml/mmol **195**) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde über Nacht aufgetaut und bei 0 °C vorsichtig (Gasentwicklung!) mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (10 ml) und Wasser (10 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte (*E*)-**196** (0.6 g, 0.83 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.57 (Hexan/Ethylacetat 20/1). Weitere analytische Daten konnten aufgrund der Nichttrennbarkeit von Edukt **195** und Produkt (*E*)-**196** nicht erhalten werden.



(4*S*,5*S*,6*R*,*E*)-4,7-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-3,5-dimethylhept-2-en-1-ol (197): Eine Lösung von (*E*)-**196** (86 mg, 0.12 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1.2 ml, 10 ml/mmol **196**) wurde bei -100 °C tropfenweise mit DIBAH (1 M in CH₂Cl₂, 0.42 ml, 0.42 mmol, 3.5 eq) versetzt. Nach 1 h wurde die Reaktion vorsichtig mit wässriger pH 7-Pufferlösung (0.6 ml, 5 ml/mmol **196**) und Na-K-Tartrat-Lösung (1.2 ml, 10 ml/mmol **196**) versetzt und für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 3 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1) konnte der Allylalkohol (*E*)-**197** (54 mg, 0.08 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.33 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) -0.06 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 2.00–2.07 (m, 1H), 2.27–2.30 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 9.9, 7.9$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.8, 8.5$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.15–4.18 (m, 2H), 5.51 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.31–7.40 (m, 6H), 7.62–7.65 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) -5.7 (CH₃), -5.6 (CH₃), -5.2 (CH₃), -4.4 (CH₃), 11.2 (CH₃), 11.6 (CH₃), 18.0 (C), 18.1 (C), 19.2 (C), 25.7 (3 × CH₃), 25.8 (3 × CH₃), 26.7 (3 × CH₃), 34.9 (CH), 41.4 (CH), 59.1 (CH₂), 60.4 (CH₂), 63.8 (CH₂), 80.8 (CH), 125.6 (2 × CH=), 127.4 (2 × CH=), 129.3 (2 × CH=), 133.9 (2 × C=), 135.4 (3 × CH=), 135.5 (2 × C=), 140.4 (C=); IR (in Substanz): ν 3000–2860, 1470, 1260, 1100, 840 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25}$: -5.6 (c 1.0, CHCl₃). Bisher liegt keine stimmige Elementaranalyse vor.



1-(*tert*-Butyl((2*R*,3*S*,4*S*,5*E*,7*E*,9*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3,5,9-trimethyltrideca-5,7-dienyloxy)(phenyl)silyl)benzen (198**):**

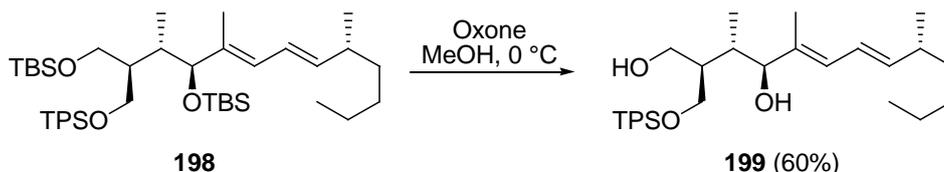
Zu einer Lösung von (*E*)-**197** (0.17 g, 0.25 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (5 ml, 20 ml/mmol **197**) wurde bei Raumtemperatur Mangandioxid (0.25 g, 2.5 mmol, 10 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ unter Lichtausschluss gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde über Celite abgesaugt, mit CH_2Cl_2 gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd (*E*)-**218** (0.17 g, 0.25 mmol, quant.) konnte als hellgelbes Öl erhalten werden, welcher ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde:

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{Si}_3$; $M = 669.17\text{ g/mol}$.

Zu einer Lösung von (*R*)-**11** (0.53 g, 1.7 mmol, 7 eq) in THF (2.5 ml, 10 ml/mmol **197**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ KHMDS (0.5 M in Toluol, 3.5 ml, 1.7 mmol, 7 eq) zugegeben. Nach 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Aldehyd (*E*)-**197** (0.17 g, 0.25 mmol, 1 eq) in THF (2.5 ml, 10 ml/mmol **197**) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 100/1). Alken **198** (139 mg, 0.19 mmol, 75%, *E/Z* = 95/5) wurde als farbloses Öl erhalten:

R_f 0.57 (Hexan/Ethylacetat 20/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.06 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.62 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.18 – 1.27 (m, 6H), 1.63 (s, 3H), 2.06 – 2.12 (m, 1H), 2.13 – 2.17 (m, 1H), 2.29 – 2.34 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.8, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 3.55 (dd, $J = 9.2, 9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.9, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 3.83 (dd, $J = 9.8, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 5.47 (dd, $J = 15.1, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.87 (d, $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H), 6.16 (dd, $J = 15.1, 10.8\text{ Hz}$, 1H), 7.32 – 7.38 (m, 6H), 7.64 – 7.66 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.6 (CH_3), -5.5 (CH_3), -5.3 (CH_3), -4.6 (CH_3), 11.5 (CH_3), 11.6 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.0 (C), 18.1 (C), 19.2

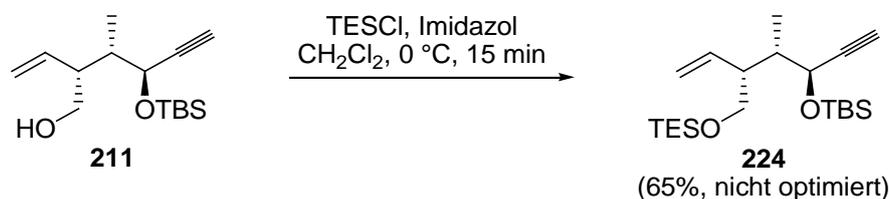
(CH₂), 20.5 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.7 (3 × CH₃), 25.8 (3 × CH₃), 26.8 (3 × CH₃), 29.5 (CH₂), 35.2 (CH), 36.8 (CH₂), 37.0 (CH), 41.6 (CH), 60.4 (CH₂), 63.8 (CH₂), 81.3 (CH), 124.0 (CH=), 126.9 (CH=), 127.4 (2 × CH=), 129.3 (2 × CH=), 134.0 (2 × C=), 134.2 (2 × CH=), 135.5 (4 × CH=), 136.6 (C=), 140.0 (CH=); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1470, 1260, 1110, 910 cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₄₅H₇₈O₃Si₃: C, 71.93; H, 10.46; gefunden: C, 72.0; H, 10.1; $[\alpha]_D^{25}$: -2.2 (*c* 1.1, CHCl₃).



(2*R*,3*S*,4*S*,5*E*,7*E*,9*R*)-2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-3,5,9-trimethyltrideca-5,7-dien-1,4-diol (199**):** Eine Lösung von **198** (80 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in MeOH (2.2 ml, 20 ml/mmol **198**) wurde bei 0 °C mit Oxone (72 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach 4 h bei 0 °C wurde die Reaktion mit wässriger NaHCO₃-Lösung (1 ml) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 3 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte das Diol **199** (33 mg, 0.06 mmol, 60%) als farbloses Öl erhalten werden:

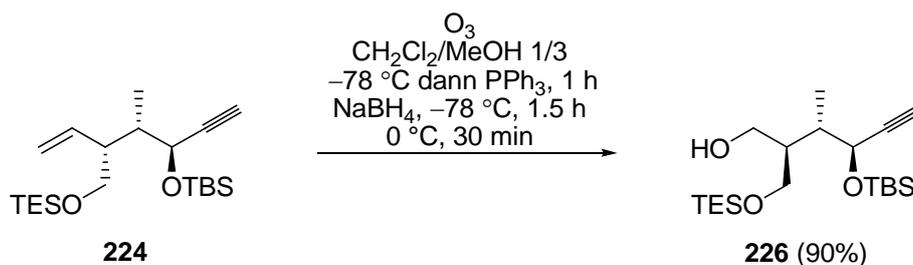
R_f 0.40 (Hexan/Ethylacetat 20/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.87–0.89 (m, 3H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.03–1.04 (m, 12H), 1.24–1.27 (m, 6H), 1.69 (s, 3H), 2.07–2.16 (m, 2H), 2.37–2.45 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.6, 4.9$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 15.1, 10.8$ Hz, 1H), 7.36–7.44 (m, 6H), 7.64–7.69 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 11.7 (CH₃), 12.2 (CH₃), 14.0 (CH₃), 19.1 (CH₂), 20.6 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.6 (3 × CH₃), 29.5 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.0 (CH), 38.7 (CH), 44.5 (CH), 62.9 (CH₂), 70.6 (CH₂), 90.8 (CH), 124.0 (CH=), 126.7 (CH=), 127.6 (3 × CH=), 129.5 (CH=), 129.6 (2 × CH=), 133.5 (C=), 133.6 (C=), 134.4 (C=), 135.4 (CH=), 135.5 (3 × CH=), 140.9 (CH=); C₃₃H₅₀O₃Si; $M = 522.83$ g/mol. Weitere analytische Daten liegen bisher nicht vor.

6.9.5 Fortschritte in der Synthese mit TES-Schutzgruppe

**(3*R*,4*S*,5*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-3-((triethylsilyloxy)methyl)hept-1-**

en-6-in (224): Zu einer Lösung von **211** (252 mg, 0.94 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1.5 ml, 1.5 ml/mmol **211**) wurden bei 0 °C Imidazol (123 mg, 1.22 mmol, 1.3 eq) und TESCl (0.26 ml, 1.53 mmol, 1.6 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 min bei 0 °C gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **224** (234 mg, 0.61 mmol, 65%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden:

R_f 0.57 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.55 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.76–1.82 (m, 1H), 2.10–2.16 (m, 1H), 2.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.64–3.66 (m, 2H), 4.43 (dd, $J = 4.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.04–5.09 (m, 2H), 5.74 (ddd, $J = 16.9, 10.4, 9.3$ Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –5.2 (CH₃), –4.7 (CH₃), 4.3 (3 × CH₂), 6.7 (3 × CH₃), 11.1 (CH₃), 18.1 (C), 25.7 (3 × CH₃), 40.1 (CH), 48.4 (CH), 63.8 (CH₂), 65.5 (CH), 73.0 (CH), 83.4 (C), 116.2 (CH₂=), 139.3 (CH=); IR (in Substanz): ν 3000–2860, 1470, 1250, 1090, 835 cm^{–1}; Elementaranalyse berechnet für C₂₁H₄₂O₂Si₂: C, 65.90; H, 11.06; gefunden: C, 66.0; H, 11.0; $[\alpha]_D^{25}$: +17.9 (c 1.6, CHCl₃).



(2*S*,3*S*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-((triethylsilyloxy)methyl)hex-5-in-1-ol (226): Alkin **224** (381 mg, 1 mmol, 1 eq) wurde in einer 1/3 Mischung von CH₂Cl₂ (3 ml, 2 ml/mmol **224**) und MeOH (9 ml, 6 ml/mmol **224**) mit einem Kristall Sudanrot B in einem Zweihalskolben gelöst. Ozongas wurde bei –78 °C durch die Lösung geleitet, bis die himbeerfarbene Lösung sich entfärbte, wobei man gleichzeitig den Ozonisator abstellte und Triphenylphosphin (0.78 g, 3 mmol, 3 eq) zur Reaktionslösung gab. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei –78 °C gerührt, bevor NaBH₄ (110 mg, 3 mmol, 3 eq) zugegeben und für 1.5 h bei –78 °C und 30 min bei 0 °C gerührt wurde. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **226** (346 mg, 0.9 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.57 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.08 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.59 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.92–0.98 (m, 12H), 1.81–1.87 (m, 1H), 1.91–1.95 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.71–3.84 (m, 3H), 3.93 (dd, $J = 10.0, 3.8$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 4.8, 2.3$ Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –5.3 (CH₃), –4.8 (CH₃), 4.1 (3 × CH₂), 6.6 (3 × CH₃), 11.9 (CH₃), 18.1 (C), 25.6 (3 × CH₃), 37.8 (CH), 43.0 (CH), 65.1 (CH₂), 65.4 (CH), 65.8 (CH₂), 73.2 (CH), 83.7 (C). Bisher liegen keine weiteren analytischen Daten vor.

6.10 Fortschritte in der Totalsynthese von C1–C20 von Curvicollid C

6.10.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

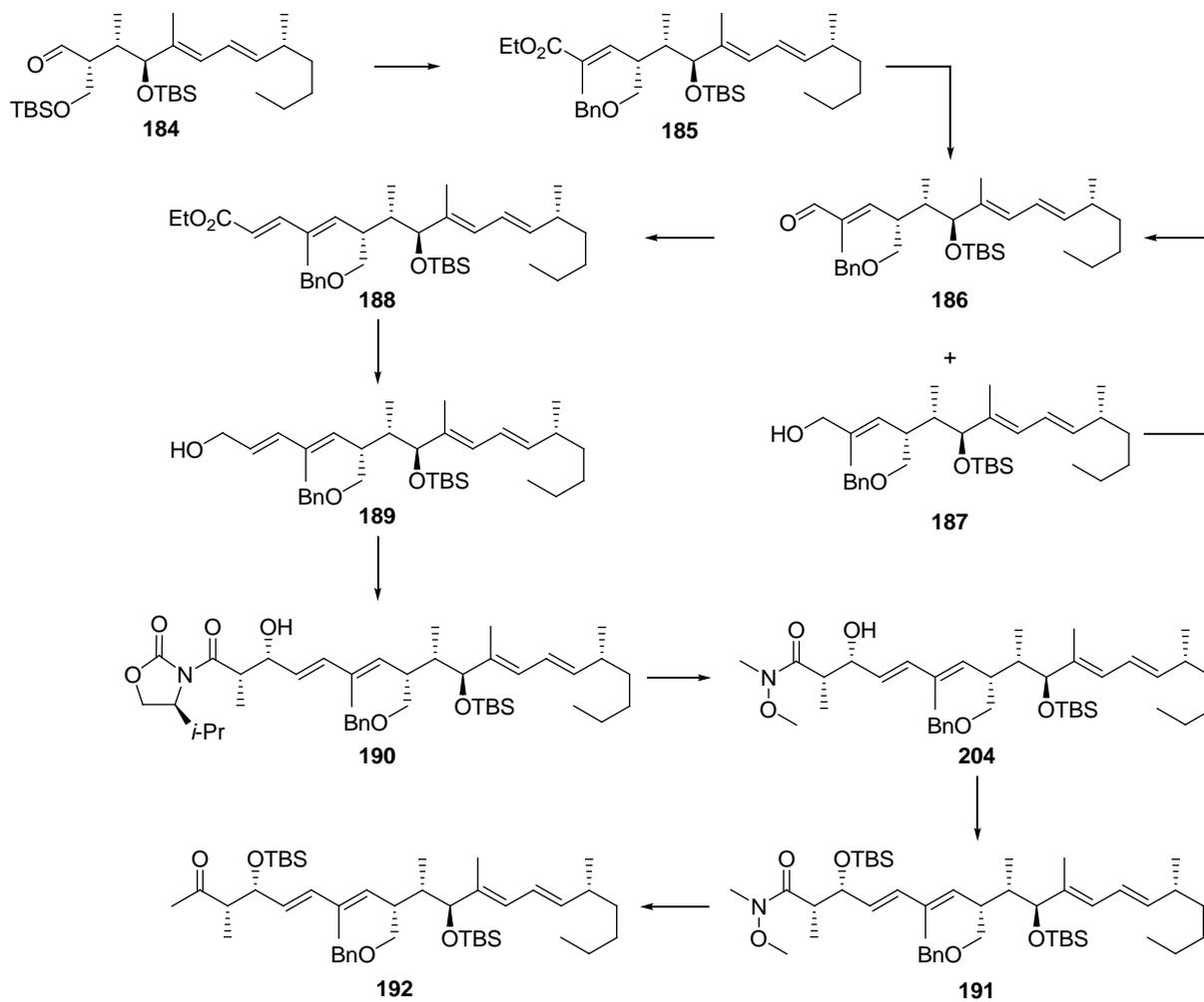
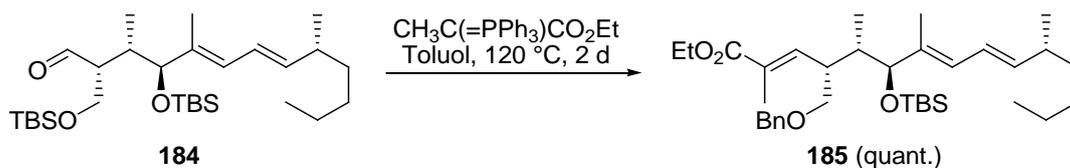


Abb. 170



(2E,4R,5S,6S,7E,9E,11R)-Ethyl-4-(benzyloxymethyl)-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-

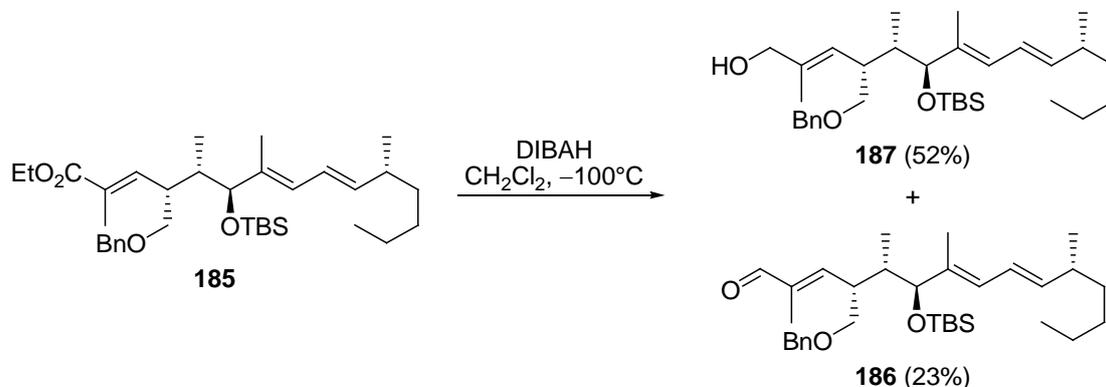
2,5,7,11-tetramethylpentadeca-2,7,9-trienoat (185): Der Aldehyd **184** (202 mg, 0.41 mmol, 1 eq) und $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ (3 g, 8.26 mmol, 20 eq) wurden in Toluol (4 ml, 0.5 ml/mmol **184**) in einem Druckreaktionsrohr²²⁴ gelöst. Man heizte auf 130 °C (Badtemperatur) und ließ die Reaktionslösung für 2 d rühren. Nach beendeter Reaktionszeit wurde abgekühlt und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (Hexan zu Hexan/Ethylacetat 200/1) konnte **185** (234 mg, 0.413 mmol, quant.) als hellgelbes Öl erhalten werden:

R_f 0.43 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.04 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.85 (m, 12H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.23–1.25 (m, 6H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.71–1.77 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 2.11–2.14 (m, 1H), 3.18–3.24 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.46 (dd, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 9.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.25–7.33 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ)²³⁴ -5.3, -4.7, 11.1, 12.4, 12.7, 14.0, 14.1, 14.2, 17.2, 18.1, 20.4, 21.7, 22.7, 25.8, 29.5, 36.7, 36.9, 38.7, 39.9, 60.3, 60.8, 70.3, 73.1, 81.1, 123.8, 127.3, 127.4, 128.2, 128.6, 133.2, 135.6, 138.4, 140.6, 144.3, 168.2, 169.0; IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1720, 1245, 1090, 850 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 593.3990; gefunden: 593.4002. Bisher liegen keine weiteren analytischen Daten vor.

Der Nachweis der Doppelbindungskonfiguration erfolgte durch 1D-NOE-NMR-Experimente. Das entsprechende *Z*-Isomer von **185** konnte durch HORNER–WADSWORTH–EMMONS Reaktion mit Triethylphosphonopropionat als Gemisch der Doppelbindungsisomere ($E/Z = 74/26$) erhalten werden. Bei Einstrahlung auf das neu generierte H-Atom der Doppelbindung (*E*-Isomer: 6.82 ppm, *Z*-Isomer: 5.90 ppm) wurden die Signalintensitäten der

²³⁴ Im ^{13}C NMR sind Spuren von $\text{CH}_3\text{C}(=\text{PPh}_3)\text{CO}_2\text{Et}$ zu erkennen. Eine Zuordnung der Multiplizitäten durch entsprechende DEPT-Spektren lag zum Abgabezeitpunkt noch nicht vor.

olefinischen Methylengruppe miteinander verglichen. Es konnte festgestellt werden, dass das *Z*-Isomer **185** eine quantitativ grössere NOE-Antwort (Signalerhöhung) aufweist, als das entsprechende *E*-Isomer **185**.

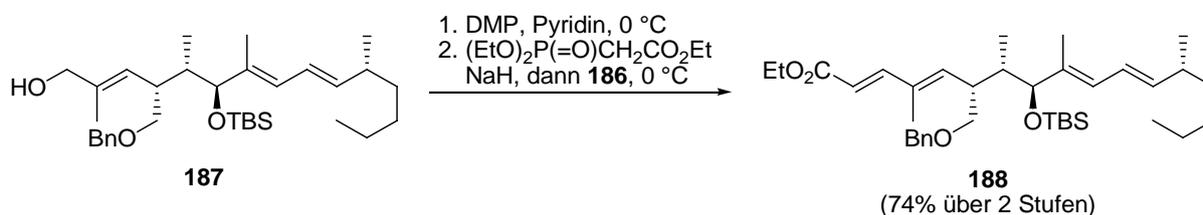


(2*E*,4*R*,5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,11*R*)-4-(Benzyloxymethyl)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,5,7,11-tetramethylpentadeca-2,7,9-trien-1-ol (187**):** Zu einer Lösung von **185** (150 mg, 0.26 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (6 ml, 20 ml/mmol **185**) wurde bei –100 °C tropfenweise mit DIBAH (1 M in CH₂Cl₂, 0.8 ml, 0.79 mmol, 3 eq) zugegeben. Nach 1 h wurde die Reaktion vorsichtig mit wässriger pH 7-Pufferlösung (1 ml, 5 ml/mmol **185**) und Na-K-Tartrat-Lösung (2 ml, 10 ml/mmol **185**) versetzt und für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 3 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1 zu 10/1) konnten der Allylkohol **187** (72 mg, 0.14 mmol, 52%) und der Aldehyd **186** (32 mg, 0.061 mmol, 23%) als farblose Öle erhalten werden:

Allylkohol **187**: *R_f* 0.29 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) –0.10 (s, 3H), –0.02 (s, 3H), 0.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (m, 12H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23–1.26 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.67–1.70 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 2.10–2.16 (m, 1H), 3.12–3.14 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.45 (dd, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 15.3, 11.0 Hz, 1H), 7.23–7.31 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –5.3 (CH₃), –4.7 (CH₃), 11.2 (CH₃), 12.0 (CH₃), 14.0 (CH₃), 14.1 (CH₃), 18.1 (C), 20.4 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.8 (3 × CH₃), 29.5 (CH₂), 36.5 (CH), 36.7 (CH₂), 36.9 (CH), 40.4 (CH), 69.0 (CH₂), 71.0 (CH₂), 73.0 (CH₂), 81.2 (CH), 123.9 (CH=), 127.3 (2 × CH=), 127.5 (CH=), 127.6 (CH=), 128.1 (2 × CH=), 128.2 (CH=), 135.7 (C=), 136.1 (C=), 138.6 (C=),

140.4 (CH=); IR (in Substanz): ν 3000–2860, 1455, 1052, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{NaSi}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 551.3891; gefunden: 551.3881. Bisher liegen keine weiteren analytischen Daten vor.

Aldehyd **186**:²³⁵ R_f 0.53 (Hexan/Ethylacetat 10/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) –0.09 (s, 3H), –0.02 (s, 3H), 0.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.86 (m, 12H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24–1.27 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.78–1.80 (m, 1H), 2.09–2.15 (m, 1H), 3.38–3.44 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.48 (dd, $J = 15.2, 7.9$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 15.1, 10.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 9.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.23–7.31 (m, 5H), 9.4 (s, 1H); $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}$; $M = 526.87$. Bisher liegen keine weiteren analytischen Daten vor.



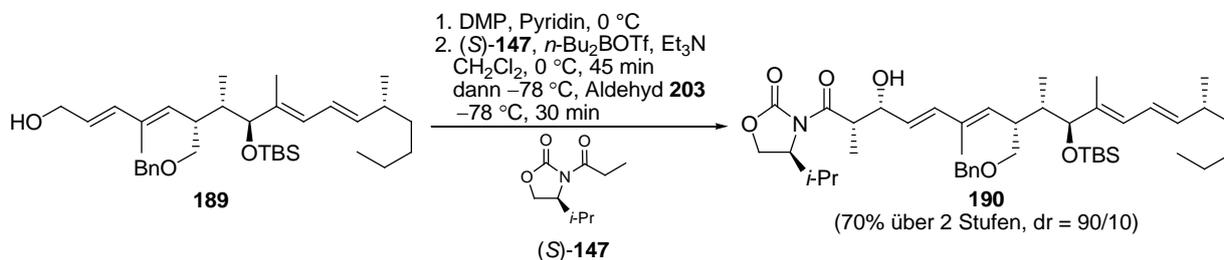
(2E,4E,6R,7S,8S,9E,11E,13R)-Ethyl-6-(benzyloxymethyl)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4,7,9,13-tetramethylheptadeca-2,4,9,11-tetraenoat (188): Zu einer Lösung von **187** (122 mg, 0.23 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (4 ml, 20 ml/mmol **187**) und Pyridin (0.46 ml, 2 ml/mmol **187**) wurde bei 0 °C DESS–MARTIN-Periodinan(**253**)²³⁰ (0.20 g, 0.46 mmol, 2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte der Aldehyd **186** (121 mg, 0.23 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten werden, welcher ohne Zwischenlagerung weiter umgesetzt wurde.

R_f 0.53 (Hexan/Ethylacetat 10/1); $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}$; $M = 526.87$.

Zu einer Lösung von Triethylphosphonoacetat (0.21 ml, 1.04 mmol, 4.5 eq) in THF (4 ml, 20 ml/mmol **186**) wurde bei 0 °C eine 60%-ige Suspension von NaH in Mineralöl (42 mg, 1.04 mmol, 4.5 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die hellgelbe Lösung für

organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) konnte der Allylalkohol **189** (80 mg, 0.14 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.46 (Hexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.11 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (m, 12H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24–1.30 (m, 6H), 1.35 (s_{br}, OH), 1.63 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.02–2.09 (m, 1H), 2.10–2.16 (m, 1H), 2.27–3.31 (m, 2H), 3.35–3.40 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 14.9, 7.7$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 15.5, 6.2$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 15.5, 10.4$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.23–7.31 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) -5.5 (CH_3), -4.5 (CH_3), 11.1 (CH_3), 11.7 (CH_3), 13.4 (CH_3), 14.0 (CH_3), 18.1 (C), 20.4 (CH_3), 22.8 (CH_2), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 29.4 (CH_2), 36.5 (CH_2), 36.6 (CH), 36.7 (CH), 36.8 (CH), 63.9 (CH_2), 71.4 (CH_2), 72.1 (CH_2), 81.4 (CH), 123.8 (CH=), 125.2 (CH=), 127.3 (CH=), 127.4 ($2 \times \text{CH=}$), 127.5 ($2 \times \text{CH=}$), 128.2 (CH=), 130.5 (CH=), 135.0 (C=), 136.1 (C=), 136.9 (CH=), 138.6 (C=), 140.4 (CH=); $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_3\text{Si}$; $M = 554.91$. Bisher liegen keine weiteren analytischen Daten vor.



(S)-3-((2S,3R,4E,6E,8R,9S,10S,11E,13E,15R)-8-(Benzyloxymethyl)-10-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,6,9,11,15-pentamethylnonadeca-4,6,11,13-tetraenoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (190): Zu einer Lösung von **189** (80 mg, 0.14 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (3 ml, 20 ml/mmol **189**) und Pyridin (0.2 ml, 1 ml/mmol **189**) wurde bei 0 °C DESS–MARTIN-Periodinan (**253**)²³⁰ (92 mg, 0.22 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 45 min bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtration durch eine mit Kieselgel gefüllte Glaspipette (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte der Aldehyd **203** (68 mg, 0.23 mmol, quantitative Ausbeute, dr = 90/10) als farbloses Öl erhalten werden, welcher ohne Zwischen-

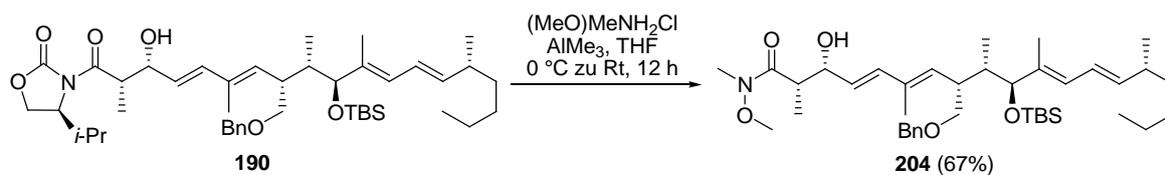
lagerung weiter umgesetzt wurde:

R_f 0.42 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ) -0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.90 (m, 12H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 – 1.30 (m, 6H), 1.62 (s, 3H), 1.76 – 1.80 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 2.14 – 2.17 (m, 1H), 3.30 – 3.35 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 5.50 (dd, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.09 – 6.16 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.28 – 7.35 (m, 5H), 9.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H); $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}$; $M = 552.90$.

Zu einer Lösung von (*S*)-**147** (53 mg, 0.29 mmol, 2 eq) in CH_2Cl_2 (2 ml, 10 ml/mmol **203**) wurden bei 0°C tropfenweise *n*-Bu₂BOTf (1 M in CH_2Cl_2 , 0.27 ml, 0.27 mmol, 1.9 eq) und Triethylamin (0.05 ml, 0.144 mmol, 2.5 eq) zugegeben. Nach 45 min bei 0°C wurde der Aldehyd **203** (68 mg, 0.23 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (2 ml, 10 ml/mmol **203**) bei -78°C langsam zugetropft und für 30 min gerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und bei 0°C für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde bei 0°C durch die Zugabe von pH 7-Puffer-Lösung (1 ml), MeOH (3 ml) und H_2O_2 -Lösung (30% in H_2O , 1 ml) versetzt und für 30 min bei 0°C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1). Das Aldolprodukt **190** (74 mg, 0.10 mmol, 74%) wurde als farbloses Öl erhalten:

R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ) -0.08 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.88 – 0.89 (m, 12H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 – 1.29 (m, 6H), 1.55 – 1.57 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.76 – 1.74 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 2.14 – 2.17 (m, 1H), 2.33 – 2.37 (m, 1H), 2.86 (s_{br}, 1H), 3.23 – 3.27 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.92 (ddd, $J = 14.1, 7.2, 3.9$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.52 – 4.54 (m, 1H), 5.48 (dd, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.54 – 5.59 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 14.7, 11.3$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.28 – 7.33 (m, 5H);²³⁶ $\text{C}_{44}\text{H}_{71}\text{NO}_6\text{Si}$; $M = 738.12$. Bisher liegen keine weiteren analytischen Daten vor.

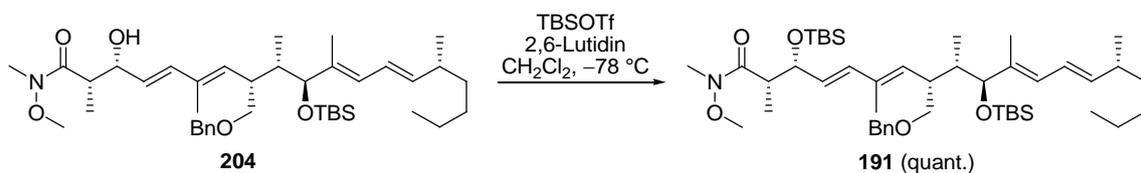
²³⁶ Lösungsmittelsignale von CH_2Cl_2 (5.29 ppm, s) und Ethylacetat (2.04 ppm, s; 1.26 ppm, t; 4.12 ppm, q)



(2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,8*R*,9*S*,10*S*,11*E*,13*E*,15*R*)-8-(Benzyloxymethyl)-10-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2,6,9,11,15-hexamethylnonadeca-4,6,11,13-tetraenamid

(204): Zu einer Lösung von *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (0.29 g, 3 mmol, 30 eq) in THF (3 ml, 1 ml/mmol Hydrochlorid) wurde bei 0 °C Trimethylaluminium (2 M in *n*-Heptan, 1.5 ml, 3 mmol, 30 eq) langsam zugegeben. Nach 30 min bei Raumtemperatur wurde **190** (74 mg, 0.1 mmol, 1 eq) in THF (1 ml, 10 ml/mmol **190**) zugegeben. Anschließend wurde bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch die Zugabe von 0.5 M HCl-Lösung (1 ml) versetzt und für 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 5/1 zu 2/1). Das Weinrebamid **204** (45 mg, 0.07 mmol, 67%) wurde als hellgelbes Öl erhalten:

R_f 0.29 (Hexan/Ethylacetat 2/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) -0.10 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.86 (m, 12H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.23–1.27 (m, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.68–1.70 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 2.09–2.15 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.21–3.23 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 8.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 5.45 (dd, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.51–5.56 (m, 2H), 5.75 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 15.1, 10.8$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.28–7.33 (m, 5H); C₄₀H₆₇NO₅Si; M = 670.05. Bisher liegen keine weiteren analytischen Daten vor.

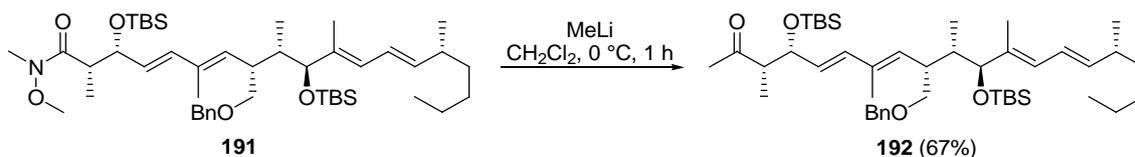


(2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,8*R*,9*S*,10*S*,11*E*,13*E*,15*R*)-8-(Benzyloxymethyl)-3,10-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N*-methoxy-*N*,2,6,9,11,15-hexamethylnonadeca-4,6,11,13-tetraenamid (191):

Zu einer Lösung von **204** (45 mg, 0.067 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (0.7 ml, 10 ml/mmol **204**) wurde bei -78 °C 2,6-Lutidin (0.023 ml, 0.20 mmol, 3 eq) und TBSOTf (0.023 ml, 0.1 mmol,

1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1) konnte **191** (52 mg, 0.067 mmol, quantitative Ausbeute) als farblose Flüssigkeit erhalten werden:

R_f 0.63 (Hexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) -0.11 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85–0.88 (m, 21H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22–1.28 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.10–2.14 (m, 2H), 2.98–3.03 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.12–3.15 (m, 1H), 3.35 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.42–5.54 (m, 3H), 5.74 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.07–6.16 (m, 2H), 7.25–7.30 (m, 5H); $\text{C}_{46}\text{H}_{81}\text{NO}_5\text{Si}_2$; $M = 784.31$. Bisher liegen keine weiteren analytischen Daten vor.



(3*S*,4*R*,5*E*,7*E*,9*R*,10*S*,11*S*,12*E*,14*E*,16*R*)-9-(Benzyloxymethyl)-4,11-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,7,10,12,16-pentamethylcosa-5,7,12,14-tetraen-2-on (192**):**

Zu einer Lösung von **191** (50 mg, 0.063 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (2 ml, 30 ml/mmol **191**) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise MeLi (1.6 M in Et_2O , 0.16 ml, 0.25 mmol, 4 eq) zugegeben und für 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1) konnte **192** (26 mg, 0.042 mmol, 67%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden:

R_f 0.65 (Hexan/Ethylacetat 2/1).

Bisher liegen keine weiteren analytischen Daten vor. Vermutlich tritt Dimerisierung an C3 auf, so dass eine Diastereoselektivität von 68/32 erhalten wurde. Siehe auch Theoretischer Teil.

6.11 Synthesewege zum Aufbau des Ostfragmentes

6.11.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

6.11.1.1 Untersuchungen zum Aufbau von C12/C13 durch WITTIG-Reaktion

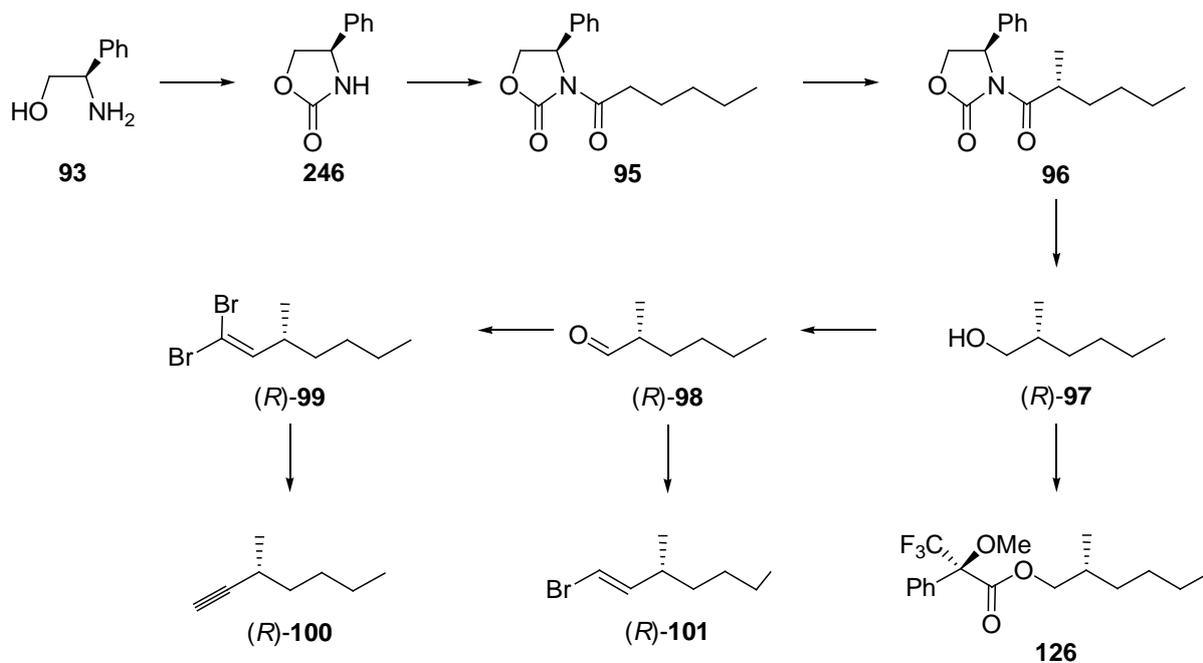


Abb. 171

6.11.1.2 Aufbau der C14/C15-Bindung durch JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung: Synthese von (R)-11

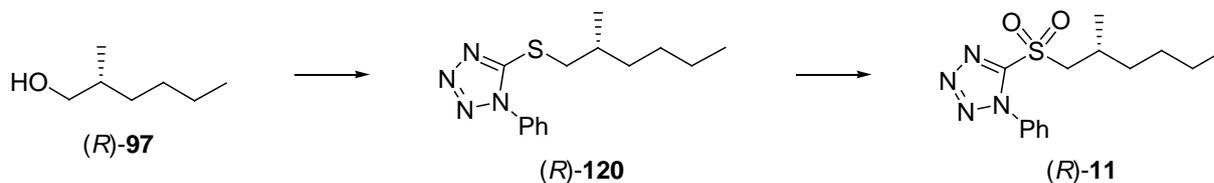


Abb. 172

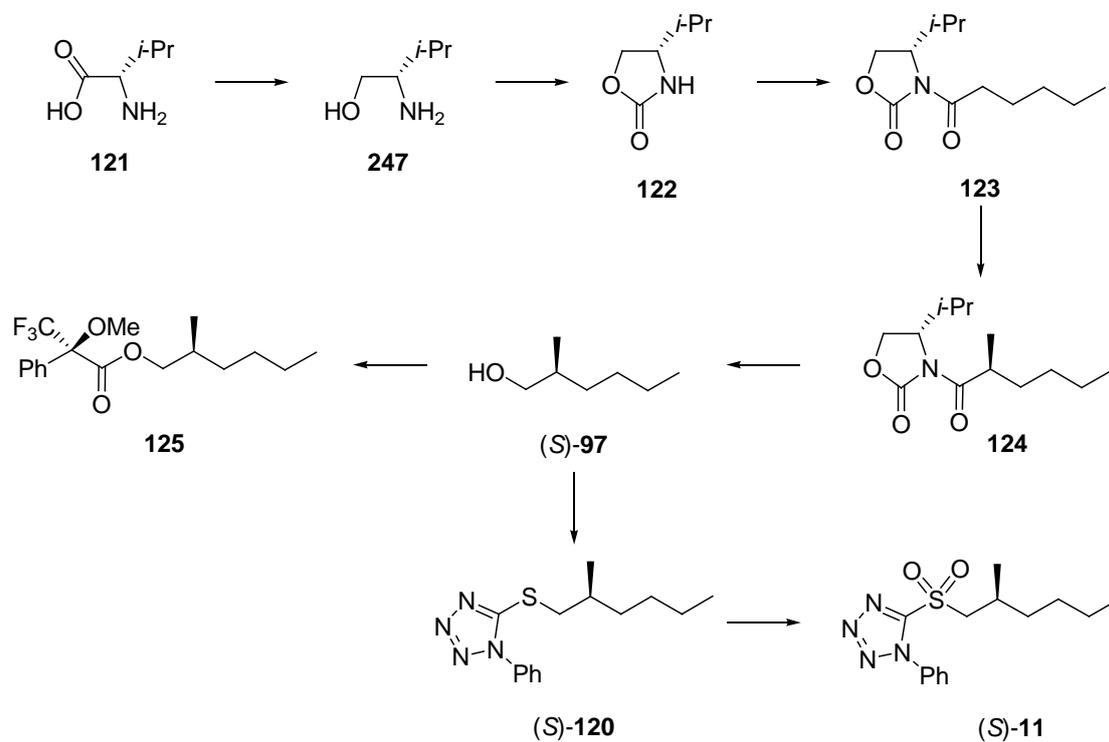
6.11.1.3 Aufbau der C14/C15-Bindung durch JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung: Synthese von(S)-11

Abb. 173

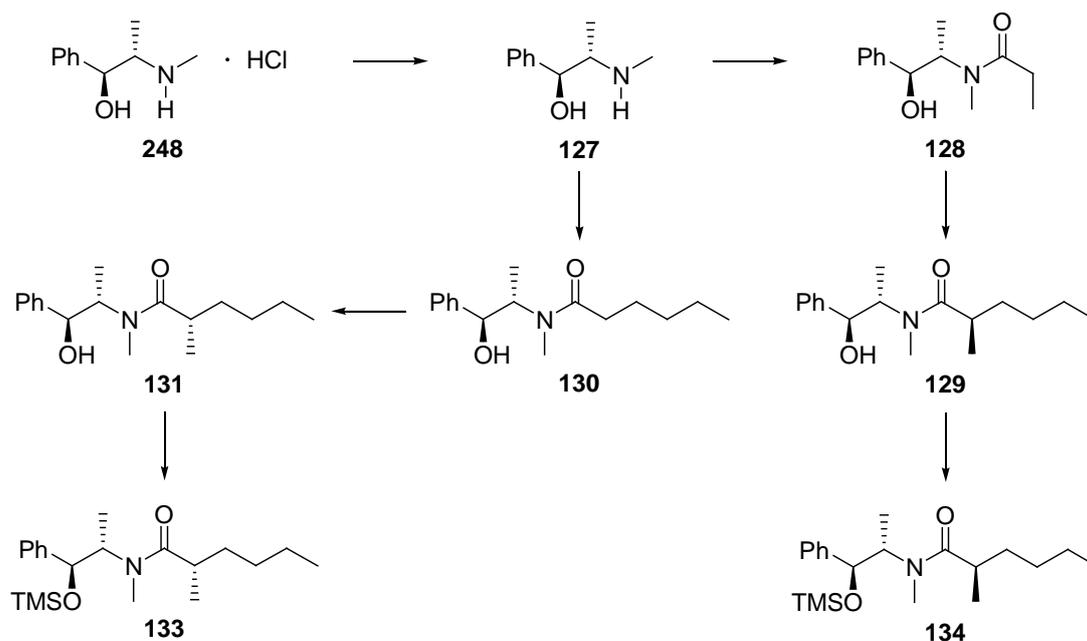
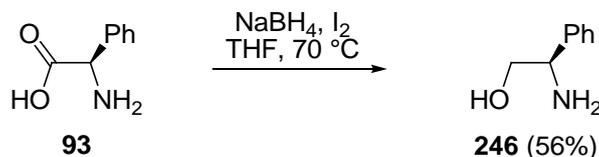
6.11.1.4 Untersuchungen zum Aufbau des Ostfragmentes C15–C20 durch diastereoselektiveAlkylierung von Pseudoephedrinamiden

Abb. 174

6.11.2 Untersuchungen zum Aufbau von C12/C13 durch WITTIG-Reaktion

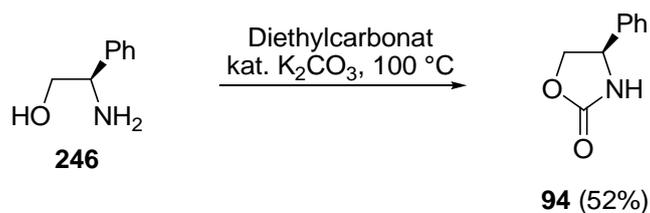


(R)-Phenylglycinol (246):²³⁷ Zu einer Suspension von (*R*)-Phenylglycin (**93**) (20 g, 132 mmol, 1 eq) und NaBH₄ (12 g, 318 mmol, 2.4 eq) in THF (172 ml, 1.3 ml/mmol **93**) wurde bei 0 °C Iod (34 g, 132 mmol, 1 eq) in THF (80 ml, 0.6 ml/mmol **93**) über 1 h zugetropft (starke Gasentwicklung, Rückflusskühler verwenden!). Nach beendeter Zugabe wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann 19 h unter Rückfluss gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und solange unter Eisbadkühlung mit Methanol (80 ml, 0.6 ml/mmol **93**) versetzt, bis eine klare, farblose Lösung resultierte. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, die entstandene weiße Paste mit 20%-wässriger KOH-Lösung (172 ml, 1.3 ml/mmol **93**) gelöst und für weitere 4 h Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (5 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohr-Destillation (150 °C, 1.5 mbar). (*R*)-Phenylglycinol **246** (12.9 g, 74 mmol, 56%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden:

Smp. 77.1 °C (Lit. 76–79 °C)²³⁸; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 1.88 (s_{br}, 3H), 3.53 (dd, *J* = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.6 Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 7.24–7.33 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 57.3 (CH₂), 67.7 (CH₂), 126.5 (2 × CH=), 127.3 (CH=), 128.5 (2 × CH=), 142.4 (C=); C₈H₁₁NO; M = 137.18 g/mol.

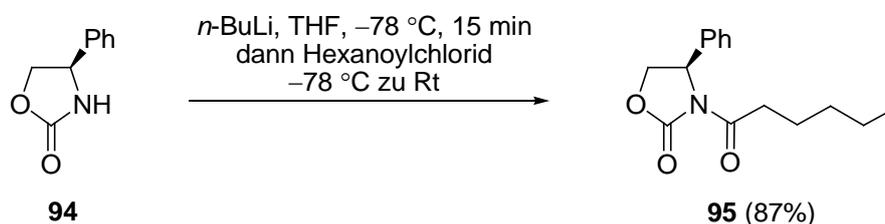
²³⁷ McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. J. *Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.

²³⁸ Janey, J. M.; Iwama, T.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9059–9068.



(R)-4-Phenyloxazolidin-2-on (94):²³⁹ In einer Destillationsapparatur wurde eine Suspension von (*R*)-Phenylglycinol (**246**) (12.9 g, 94 mmol, 1 eq), Diethylcarbonat (10 ml, 103 mmol, 1.1 eq) und K₂CO₃ (1.5 g, 10.9 mmol, 0.1 eq) bei 100 °C und Normaldruck 4 h gerührt. Der Feststoff wurde anschließend über Celite abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt von **94** (6.3 g, 38 mmol, 52%) wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt:

Smp. 134 °C (Lit. 129–131 °C)²³⁸; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 4.18 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 5.37 (s_{br}, 1H), 7.31–7.41 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 56.2 (CH), 72.4 (CH₂), 125.9 (2 × CH=), 128.6 (CH=), 129.1 (2 × CH=), 139.4 (C=), 160.0 (C=O); [α]_D²⁵: –53.9 (*c* 2.0, CHCl₃), Lit. [α]_D²⁵: –58.4 (*c* 1.0, CHCl₃)²³⁸; C₉H₉NO₂; M = 163.2 g/mol.



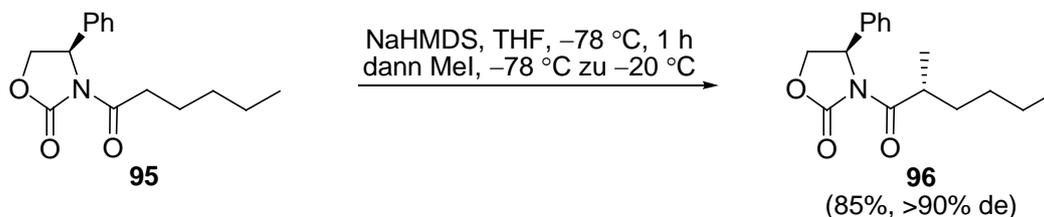
(R)-3-Hexanoyl-4-phenyloxazolidin-2-on (95):²⁴⁰ Zu einer Lösung von rohem **94** (5.6 g, 34.1 mmol, 1 eq) in THF (100 ml, 3 ml/mmol **94**) wurde bei –78 °C *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 16.3 ml, 37.5 mmol, 1.1 eq) gegeben. Nach etwa 15 min bei –78 °C wurde Hexanoylchlorid (5.8 ml, 40.9 mmol, 1.2 eq) zugetropft und 10 min bei –78 °C gerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (50 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die

²³⁹ Eur. Pat. Appl., 232786, 19 Aug 1987

²⁴⁰ Feroci, M.; Orsini, M.; Palombi, L.; Sotgiu, G.; Colapietro, M.; Inesi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 487–494.

Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1). Das Acylierungsprodukt **95** (7.7 g, 29.5 mmol, 87%) wurde als farbloser Feststoff erhalten:

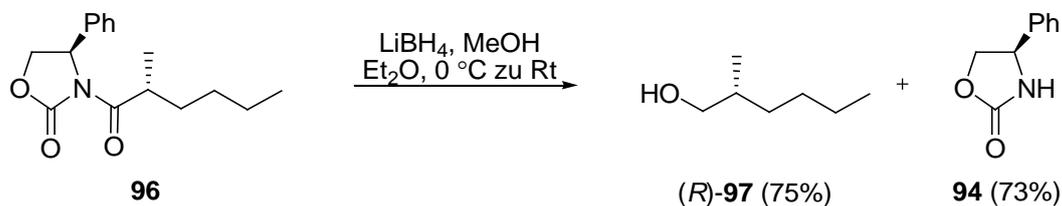
Smp. 55.3 °C; R_f 0.23 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24–1.27 (m, 4H), 1.54–1.61 (m, 2H), 2.86–2.90 (m, 2H), 4.23 (dd, $J = 8.9$, 3.6 Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 8.9$, 3.6 Hz, 1H), 7.25–7.39 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) 13.8 (CH_3), 22.3 (CH_2), 23.7 (CH_2), 31.0 (CH_2), 35.4 (CH_2), 57.4 (CH), 69.8 (CH_2), 125.8 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.6 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 129.1 ($\text{CH}=\text{}$), 139.1 ($\text{C}=\text{}$), 153.7 ($\text{C}=\text{O}$), 172.8 ($\text{C}=\text{O}$); IR (in Substanz): ν 3000–2950, 1780, 1700, 1215, 760 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36; gefunden: C, 69.1; H, 7.6; N, 5.2; $[\alpha]_D^{25}$: -58.7 (c 1.0, CHCl_3).



(R)-3-((R)-2-Methylhexanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-on (96): Zu einer Lösung von **95** (8.6 g, 33 mmol, 1 eq) in THF (70 ml, 2 ml/mmol **95**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ NaHMDS (2 M in Toluol, 20 ml, 40 mmol, 1.2 eq) gegeben. Nach 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Iodmethan (10.3 ml, 165 mmol, 5 eq) zugetropft und 3 h bis $-20\text{ }^\circ\text{C}$ aufgetaut. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (30 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 10/1). Das Alkylierungsprodukt **96** (7.7 g, 27.8 mmol, 85%, >90% de) wurde als farbloser Feststoff erhalten:

Smp. 56 °C; R_f 0.34 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24–1.35 (m, 5H), 1.64–1.68 (m, 1H), 3.66–3.76 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 8.9$, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 8.9$, 3.6 Hz, 1H), 7.24–7.37 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) 13.9 (CH_3), 17.2 (CH_3), 22.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 32.6 (CH_2), 37.7 (CH), 57.6 (CH), 69.6 (CH_2), 125.6 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 128.5 ($\text{CH}=\text{}$), 129.1 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 139.2 ($\text{C}=\text{}$), 153.3 ($\text{C}=\text{O}$), 176.6 ($\text{C}=\text{O}$); IR (in Substanz): ν 3000–2850,

1780, 1700, 1380, 700 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 69.79; H, 7.69; N, 5.09; gefunden: C, 69.9; H, 7.5; N, 5.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -100.2 (c 1.1, CHCl_3).



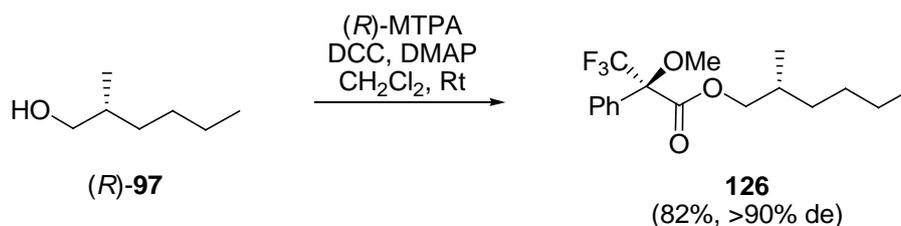
(R)-2-Methylhexan-1-ol (97):²⁴¹ Zu einer Lösung von **96** (2 g, 7.3 mmol, 1 eq) in Et_2O (73 ml, 10 ml/mmol **96**) und MeOH (0.88 ml, 21.8 mmol, 3 eq) wurde bei 0°C LiBH_4 (0.48 g, 21.8 mmol, 3 eq) gegeben. Anschließend wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (30 ml) versetzt und 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (4×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum (40°C , 700 mbar) entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt in 20/1 Pentan/ Et_2O (3×3 ml) gelöst und von festem Oxazolidinon **94** abdekantiert (2x). Die Lösungsmittel wurden vorsichtig im Vakuum (40°C , 700 mbar) entfernt und der Rückstand durch Kugelrohr-Destillation (20 mbar, 100°C) gereinigt. Der Alkohol **(R)-97** (0.64 g, 5.5 mmol, 75%) wurde als farblose Flüssigkeit und **(R)-4-Phenyloxazolidin-2-on 94** (0.87 g, 5.3 mmol, 73%) als farbloser Feststoff erhalten.

(R)-97: R_f 0.31 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04–1.12 (m, 1H), 1.19–1.40 (m, 6H), 1.53–1.62 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 10.5$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 10.5$ Hz, 5.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) 14.0 (CH_3), 16.5 (CH_3), 22.9 (CH_2), 29.1 (CH_2), 32.7 (CH_2), 35.6 (CH), 68.3 (CH_2); IR (in Substanz): ν 3700–3100, 3000–2850, 1465, 1260 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}$: C, 72.35; H, 13.88; gefunden: C, 72.4; H, 13.9; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: $+12.4$ (c 1.0, CHCl_3), Lit. für **(S)-2-Methylhexan-1-ol (97)** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -14.2 (c 0.31, MeOH)²⁴² und $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$: -11.6 (c 7.59, Ether)²⁴³.

²⁴¹ Goldstein, S. W.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1179–1190.

²⁴² Decicco, C. P.; Grover, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3534–3541.

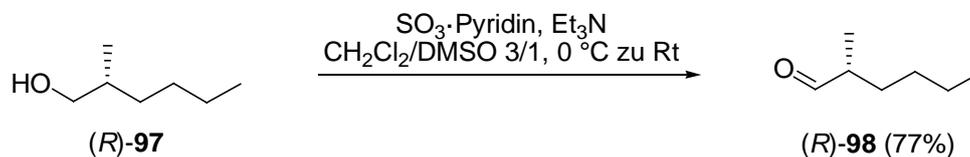
²⁴³ Imai, T.; Mineta, H.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986–4988.



(R)-((R)-2-Methylhexyl)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (126):²⁴⁴

Zu einer Lösung von (*R*)-2-Methylhexan-1-ol (**97**) (20 mg, 0.17 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (3 ml) wurde bei Raumtemperatur (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylacetylchlorid (MTPA, 121 mg, 0.52 mmol, 3 eq), DMAP (10 mg, 0.086 mmol, 0.5 eq) und DCC (133 mg, 0.65 mmol, 3.75 eq) gegeben. Anschließend wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaCl-Lösung (1 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 2 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 200/1 zu 100/1). Der Ester **126** (47 mg, 0.141 mmol, 82%, >90% de) wurde als farbloses Öl erhalten:

R_f 0.6 (Hexan/Ethylacetat 20/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.09–1.35 (m, 6H), 1.78–1.86 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 4.05 (dd, $J = 10.7$ Hz, 6.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 10.7$ Hz, 5.6 Hz, 1H), 7.36–7.39 (m, 3H), 7.48–7.50 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) 13.9 (CH_3), 16.7 (CH_3), 22.7 (CH_2), 28.7 (CH_2), 32.2 (CH), 32.6 (CH_2), 55.3 (CH_3), 71.2 (CH_2), 84.5 [C , $^2J(\text{C},\text{F}) = 28.2$ Hz], 121.8 (C), 124.5 (CH=), 127.2 (CH=), 128.3 (2 \times CH=), 129.5 (CH=), 132.2 (C=), 166.6 (C=O); $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3$; $M = 332.36$ g/mol.

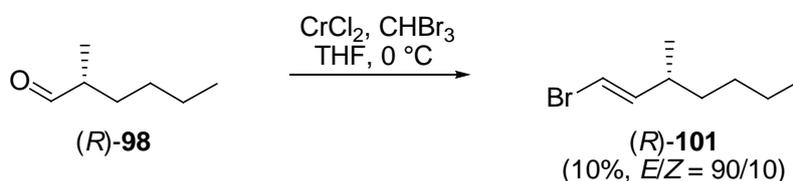


(R)-2-Methylhexanal (98):²⁴¹ Zu einer Lösung von (*R*)-**97** (100 mg, 0.86 mmol, 1 eq) in einer 3/1 Mischung von CH_2Cl_2 (2.5 ml, 3 ml/mmol **97**) und DMSO (0.9 ml, 1 ml/mmol **97**) wurde bei 0 °C Triethylamin (0.5 ml, 3.4 mmol, 4 eq) und SO_3 -Pyridin-Komplex (0.27 g,

²⁴⁴ Einsatz des racemischen Alkohols (\pm)-**97**: Yasuhara, F.; Yamaguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4085–4088.

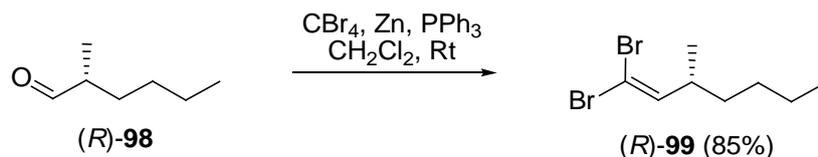
1.72 mmol, 2 eq) zugegeben. Nach 18 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (2 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 50/1). Der Aldehyd (*R*)-**98** (75 mg, 0.66 mmol, 77%) wurde als farblose, flüchtige Flüssigkeit erhalten:

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20–1.31 (m, 5H), 1.66–1.70 (m, 1H), 2.26–2.33 (m, 1H), 9.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H); ¹H-NMR-Spektrum enthält CH₂Cl₂, Pentan und Et₂O; C₇H₁₄O; M = 114.2 g/mol.

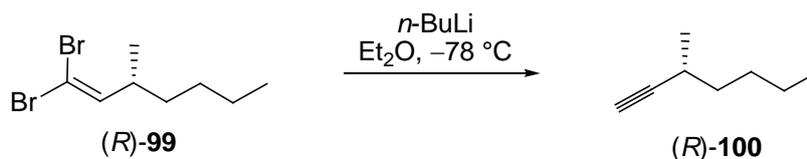


(*R,E*)-1-Brom-3-methylhept-1-en (101): Eine Lösung von CHBr₃ (0.43 g, 1.69 mmol, 1.5 eq) in THF (2 ml, 2 ml/mmol **98**) und **98** (129 mg, 1.13 mmol, 1 eq) wurde bei 0 °C zu einer *in situ* hergestellten Lösung von CrCl₂ (2 M in THF, 3.4 ml, 6.8 mmol, 6 eq) gegeben. Nach 2 h bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (2 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Pentan). Das Alken (*R*)-**101** (22 mg, 0.12 mmol, 10%) wurde als farblose, flüchtige Flüssigkeit erhalten:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.23–1.26 (m, 6H), 2.10–2.17 (m, 1H), 5.91 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 14.3, 8.3 Hz, 1H); C₈H₁₅Br; M = 191.11 g/mol.



(R)-1,1-Dibrom-3-methylhept-1-en (99):²⁴⁵ Zu einer Mischung von CBr_4 (22 g, 47 mmol, 2 eq), Zink (3 g, 65 mmol, 2 eq) und Triphenylphosphin (12.4 g, 262 mmol, 2 eq) in CH_2Cl_2 (24 ml, 1 ml/mmol **98**) wurde bei 0 °C eine Lösung von **(R)-98** (2.7 g, 24 mmol, 1 eq) tropfenweise zugegeben. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von Pentan (40 ml) verdünnt und über Celite abgesaugt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Pentan). Das Alken **(R)-99** (5.5 g, 20 mmol, 85%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten:
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23–1.33 (m, 6H), 2.38–2.45 (m, 1H), 6.14 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H); $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{Br}_2$; $M = 270.00$ g/mol.



(R)-3-Methylhept-1-in (100):²⁴⁵ Zu einer Lösung von **(R)-99** (5.9 g, 22 mmol, 1 eq) in Et_2O (22 ml, 1 ml/mmol **99**) wurde bei -78°C $n\text{-BuLi}$ (2.2 M in $n\text{-Hexan}$, 25 ml, 55 mmol, 2.5 eq) tropfenweise zugegeben. Nach 30 min bei -78°C wurde die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von H_2O (22 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Pentan (3×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes von **(R)-100** erfolgte durch Destillation (105°C , 1 atm).

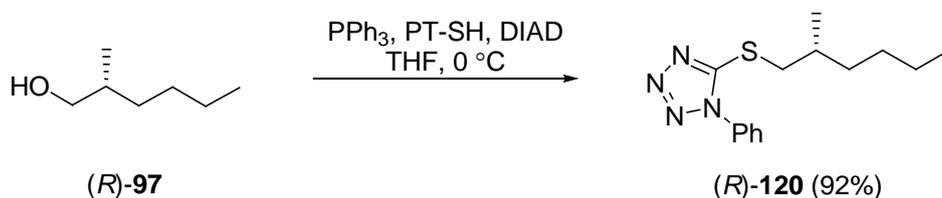
Eine genaue Bestimmung der Ausbeute war nicht möglich, da jede Fraktion von **(R)-100** (auch nach mehrmaliger Wiederholung der Destillation) organische Lösungsmittel enthält.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23–1.34 (m, 6H), 2.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.37–2.71 (m, 1H); C_8H_{14} ; $M = 110.2$ g/mol.

²⁴⁵ Caderas, C.; Lett, R.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H.; Robinson, L. A.; Sharp, M. J.; Zablocki, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9073–9082.

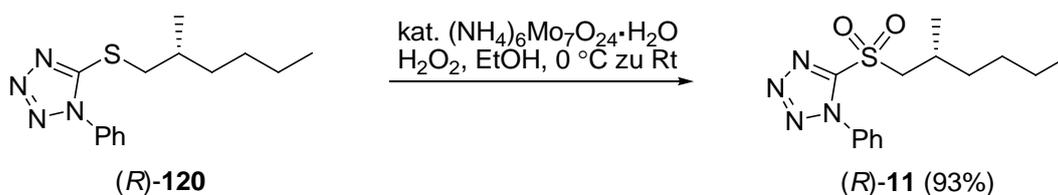
6.11.3 Aufbau der C14/C15-Bindung durch JULIA–KOCIENSKI-Olefinierung: Synthese der chiralen Sulfone (*R*)- und (*S*)-11

6.11.3.1 Synthese von Sulfon (*R*)-11



(*R*)-5-(2-Methylhexylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (120**):** Zu einer Lösung von (*R*)-**97** (0.71 g, 6.1 mmol, 1 eq) in THF (6 ml, 1 ml/mmol **97**) wurden bei 0 °C Triphenylphosphin (1.92 g, 7.3 mmol, 1.2 eq), PT-SH (1.63 g, 9.1 mmol, 1.5 eq) und DIAD (1.6 ml, 7.92 mmol, 1.3 eq) gegeben. Anschließend wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (6 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 50/1). Das Sulfid (*R*)-**120** (1.6 g, 5.6 mmol, 92%) wurde als hellgelbes Öl erhalten:

R_f 0.26 (Hexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23–1.33 (m, 5H), 1.42–1.49 (m, 1H), 1.86–1.95 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 7.50–7.58 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 13.9 (CH₃), 18.9 (CH₃), 22.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 32.7 (CH), 35.4 (CH₂), 40.3 (CH₂), 123.6 (2 × CH=), 129.6 (2 × CH=), 129.9 (CH=), 133.6 (C=), 154.5 (C=N); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1500, 1385 cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₁₄H₂₁N₄S ([M + H]⁺): 277.1482; gefunden: 277.1482; [α]_D²⁵: -2.1 (c 1.75, CHCl₃).

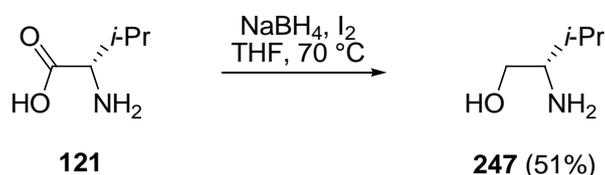


(*R*)-5-(2-Methylhexylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (11**):** Zu einer Lösung von (*R*)-**120** (1 g, 3.6 mmol, 1 eq) in EtOH (36 ml, 10 ml/mmol **120**) wurde bei 0 °C eine Lösung von (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O (45 mg, 0.36 mmol, 0.1 eq) in H₂O₂ (30% in H₂O, 3.5 mL, 36 mmol,

10 eq) zugetropft. Anschließend wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaCl-Lösung (6 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1). Das Sulfon (*R*)-**11** (1 g, 3.4 mmol, 93%) wurde als hellgelbes Öl erhalten:

R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.23–1.38 (m, 5H), 1.47–1.56 (m, 1H), 2.26–2.35 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 14.6, 8.0$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 14.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.55–7.61 (m, 3H), 7.65–7.67 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 13.9 (CH₃), 19.6 (CH₃), 22.4 (CH₂), 28.1 (CH), 28.3 (CH₂), 36.1 (CH₂), 61.7 (CH₂), 125.0 (2 × CH=), 129.6 (2 × CH=), 131.3 (CH=), 132.9 (C=), 154.0 (C=N); IR (in Substanz): ν 3000–2900, 2360–2340, 1500, 1340, 1150, 760 cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₁₄H₂₁N₄SO₂ ([M + H]⁺): 309.1380; gefunden: 309.1380; [α]_D²⁵: +2.1 (c 1.90, CHCl₃).

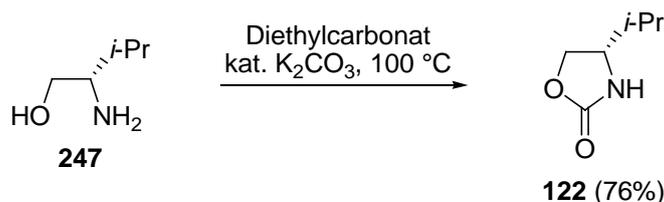
6.11.3.2 Synthese von Sulfon (*S*)-**11**



(*S*)-Valinol (247): Zu einer Suspension aus (*S*)-Valin (**121**) (20 g, 170 mmol, 1 eq) und NaBH₄ (15.5 g, 410 mmol, 2.4 eq) in THF (300 ml, 0.6 ml/mmol **121**) wurde bei 0 °C Iod (43 g, 170 mmol, 1 eq) in THF (140 ml, 0.8 ml/mmol **121**) über 1 h zugetropft (starke Gasentwicklung, Rückflusskühler verwenden!). Nach beendeter Zugabe wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann 19 h unter Rückfluss gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und solange unter Eisbadkühlung mit Methanol (100 ml, 0.6 ml/mmol **121**) versetzt, bis eine farblose Lösung resultierte. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, die entstandene weiße Paste mit 20%-wässriger KOH-Lösung (220 ml, 1.3 ml/mmol **121**) gelöst und für weitere 4 h Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (5 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im

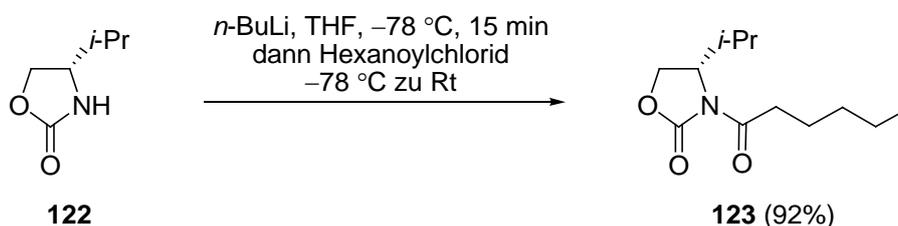
Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohr-Destillation (120 °C, 4 mbar). (*S*)-Valinol (**247**) (8.9 g, 87 mmol, 51%) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.49–1.57 (oct, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.95 (s_{br} , 3H), 2.48–2.57 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 10.5, 8.8$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.5$ Hz, 4.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) 18.5 (CH_3), 19.4 (CH_3), 31.6 (CH), 58.6 (CH), 64.8 (CH_2); $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$; $M = 103.1$ g/mol.



(*S*)-4-*iso*-Propyloxazolidin-2-on (**122**):²⁴⁶ In einer Destillationsapparatur wurde eine Suspension aus (*S*)-Valinol (**247**) (10.2 g, 99 mmol, 1 eq), Diethylcarbonat (13 ml, 109 mmol, 1.1 eq) und K_2CO_3 (1.5 g, 10.9 mmol, 0.1 eq) bei 100 °C und Normaldruck 4 h gerührt. Der Feststoff wurde anschließend über Celite abfiltriert und mit Et_2O gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt von **122** (9.8 g, 76 mmol, 76%) wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt:

Smp. 69 °C, Lit.²⁴⁷ 71–72 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.66–1.74 (m, 1H), 3.55–3.60 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 8.7, 6.4$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 6.34 (s_{br} , 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) 17.5 (CH_3), 17.9 (CH_3), 32.6 (CH), 58.3 (CH), 68.5 (CH_2), 160.3 (C=O); $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$; $M = 129.16$ g/mol.



(*S*)-3-Hexanoyl-4-*iso*-propyloxazolidin-2-on (**123**):²⁴⁸ Zu einer Lösung von rohem **122** (8.5 g, 65.9 mmol, 1 eq) in THF (200 ml, 3 ml/mmol **122**) wurde bei –78 °C *n*-BuLi (2.1 M

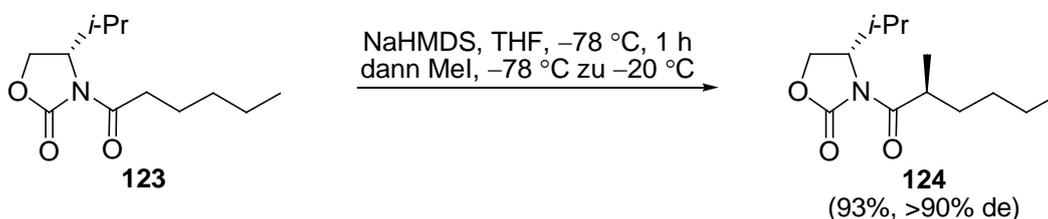
²⁴⁶ Evans, D. A.; Mathre, D. J.; Scott, W. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1830–1835.

²⁴⁷ Gawley, R. E.; Hart, G. C.; Bartolotti, L. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 175–181.

²⁴⁸ Ager, D. J.; Babler, S.; Froen, D. E.; Laneman, S. A.; Pantaleone, D. P.; Prakash, I.; Zhi, B. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 369–378.

in *n*-Hexan, 35 ml, 72.5 mmol, 1.1 eq) gegeben. Nach etwa 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Hexanoylchlorid (11.2 ml, 79.1 mmol, 1.2 eq) zugetropft und 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (50 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1). Das Acylierungsprodukt **123** (13.8 g, 60.6 mmol, 92%) wurde als farbloses Öl erhalten:

R_f 0.33 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.83–0.89 (m, 9H), 1.28–1.32 (m, 4H), 1.58–1.65 (m, 2H), 2.30–2.38 (m, 1H), 2.82 (ddd, $J = 16.3, 8.2, 7.4\text{ Hz}$, 1H), 2.95 (ddd, $J = 16.3, 8.2, 7.0\text{ Hz}$, 1H), 4.17 (dd, $J = 9.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 4.23 (dd, $J = 9.0, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.41 (dt, $J = 8.0, 3.7\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) 13.8 (CH_3), 14.5 (CH_3), 17.9 (CH_3), 22.3 (CH_2), 24.0 (CH_2), 28.2 (CH), 31.2 (CH_2), 35.4 (CH_2), 58.3 (CH), 63.2 (CH_2), 154.0 ($\text{C}=\text{O}$), 173.3 ($\text{C}=\text{O}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +79.7 (c 1.0, CHCl_3), Lit.²⁴⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +69 (c 1.0, CHCl_3); $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$; $M = 227.3\text{ g/mol}$.

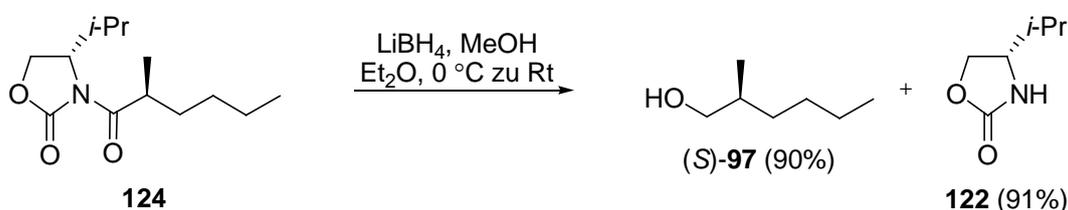


(S)-4-iso-Propyl-3-((S)-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-on (124):²⁴⁸ Zu einer Lösung von **123** (11.6 g, 51 mmol, 1 eq) in THF (100 ml, 2 ml/mmol **123**) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ NaHMDS (2 M in Toluol, 31 ml, 62 mmol, 1.2 eq) gegeben. Nach 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Iodmethan (8 ml, 127 mmol, 2.5 eq) zugetropft und 3 h bis $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (50 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1). Das

²⁴⁹ Nagai, K.; Doi, T.; Sekiguchi, T.; Namatame, I.; Sunazuka, T.; Tomoda, H.; Ômura, S.; Takahashi, T. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 103–109.

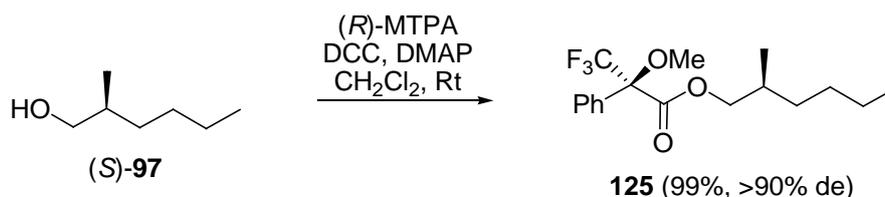
Alkylierungsprodukt **124** (11.4 g, 47.3 mmol, 93%, >90% de) wurde als farbloses Öl erhalten:

R_f 0.50 (Hexan/Ethylacetat 10/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.84–0.90 (m, 9H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20–1.40 (m, 5H), 1.65–1.74 (m, 1H), 2.29–2.37 (m, 1H), 3.66–3.74 (m, 1H), 4.17 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.41–4.45 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) 14.0 (CH_3), 14.7 (CH_3), 17.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 22.7 (CH_2), 28.4 (CH), 29.5 (CH_2), 32.8 (CH_2), 37.7 (CH), 58.4 (CH), 63.2 (CH_2), 153.7 ($\text{C}=\text{O}$), 177.3 ($\text{C}=\text{O}$); IR (in Substanz): ν 3000–2870, 1780, 1700, 1385, 1200 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 64.70; H, 9.61; N, 5.80; gefunden: C, 64.9; H, 9.5; N, 5.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +96.4 (c 1.0, CHCl_3), Lit.²⁴⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +79 (c 1.0, CHCl_3).



(S)-2-Methylhexan-1-ol (97):²⁴¹ Zu einer Lösung von **124** (1.82 g, 7.5 mmol, 1 eq) in Et_2O (75 ml, 10 ml/mmol **124**) und MeOH (0.9 ml, 22.6 mmol, 3 eq) wurde bei 0 °C LiBH_4 (0.49 g, 22.6 mmol, 3 eq) gegeben. Anschließend wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (40 ml) versetzt und 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (4×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum (40 °C, 700 mbar) entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohr-Destillation (20 mbar, 100 °C) gereinigt. Der Alkohol (*S*)-**97** (0.79 g, 6.8 mmol, 90%) wurde als farblose Flüssigkeit und (*S*)-4-iso-Propyloxazolidin-2-on (**122**) (0.89 g, 6.9 mmol, 91%) als Destillationsrückstand erhalten.

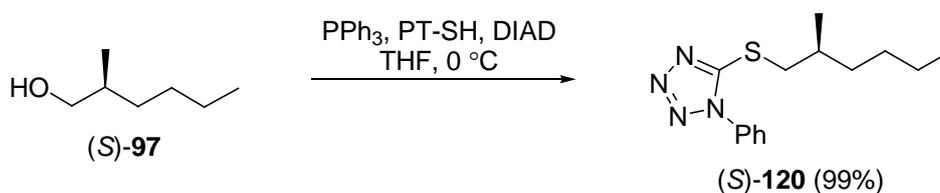
(*S*)-**8**: R_f 0.31 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.04–1.12 (m, 1H), 1.19–1.40 (m, 6H), 1.53–1.62 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 10.5, 5.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) 14.0 (CH_3), 16.5 (CH_3), 22.9 (CH_2), 29.1 (CH_2), 32.7 (CH_2), 35.6 (CH), 68.3 (CH_2); IR (in Substanz): ν 3700–3100, 3000–2850, 1465, 1260 cm^{-1} ; HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}$ (M^+): 116.1196; gefunden: 116.1177; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: –13.1 (c 1.0, CHCl_3), Lit. für (*S*)-2-Methylhexan-1-ol (**97**) $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: –14.2 (c 0.31, MeOH)²⁴² und $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$: –11.6 (c 7.59, Ether)²⁴³.



(R)-((S)-2-Methylhexyl)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoat (125):²⁴⁴

Zu einer Lösung von (*S*)-2-Methylhexan-1-ol (**97**) (20 mg, 0.17 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (3 ml) wurde bei Raumtemperatur (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylacetylchlorid (MTPA, 121 mg, 0.52 mmol, 3 eq), DMAP (10 mg, 0.086 mmol, 0.5 eq) und DCC (133 mg, 0.65 mmol, 3.75 eq) gegeben. Anschließend wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaCl-Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 2 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 200/1 zu 100/1). Der Ester **125** (57 mg, 0.17 mmol, 99%, >90% de) wurde als farbloses Öl erhalten:

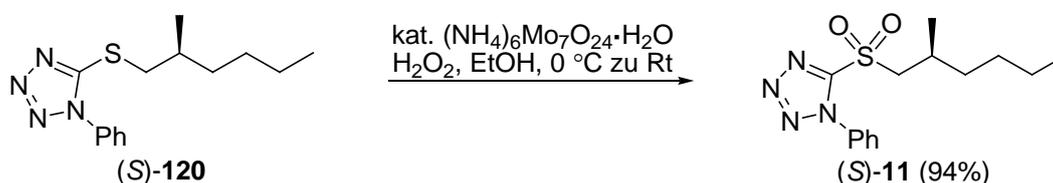
R_f 0.60 (Hexan/Ethylacetat 20/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10–1.31 (m, 6H), 1.79–1.84 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.37–7.39 (m, 3H), 7.48–7.50 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 13.9 (CH₃), 16.7 (CH₃), 22.7 (CH₂), 28.8 (CH₂), 32.3 (CH), 32.6 (CH₂), 55.3 (CH₃), 71.1 (CH₂), 84.7 [C, ² J (C,F) = 28.2 Hz], 121.8 (C), 124.7 (CH=), 127.4 (CH=), 128.3 (2 × CH=), 129.5 (CH=), 132.2 (C=), 166.6 (C=O); C₁₇H₂₃F₃O₃; M = 332.36 g/mol.



(S)-5-(2-Methylhexylthio)-1-phenyl-1H-tetrazol (120): Zu einer Lösung von (*S*)-**97** (1 g, 8.7 mmol, 1 eq) in THF (9 ml, 1 ml/mmol **97**) wurden bei 0 °C Triphenylphosphin (2.73 g, 10.4 mmol, 1.2 eq), PT-SH (2.31 g, 13 mmol, 1.5 eq) und DIAD (2.2 ml, 11.25 mmol, 1.3 eq) gegeben. Anschließend wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Roh-

produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 50/1). Das Sulfid (*S*)-**120** (2.4 g, 8.6 mmol, 99%) wurde als hellgelbes Öl erhalten:

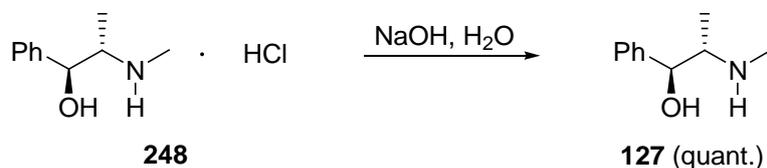
R_f 0.26 (Hexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21–1.33 (m, 5H), 1.42–1.51 (m, 1H), 1.88–1.95 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 12.6, 7.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 12.6, 5.8$ Hz, 1H), 7.51–7.58 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) 13.9 (CH_3), 19.0 (CH_3), 22.7 (CH_2), 28.9 (CH_2), 32.8 (CH), 35.5 (CH_2), 40.4 (CH_2), 123.7 (2 \times CH=), 129.7 (2 \times CH=), 130.0 (CH=), 133.6 (C=), 154.7 (C=N); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1500, 1385 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 277.1482; gefunden: 277.1476; $[\alpha]_D^{25}$: +3.4 (c 1.75, CHCl_3).



(*S*)-5-(2-Methylhexylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (11): Zu einer Lösung von (*S*)-**120** (2.2 g, 7.8 mmol, 1 eq) in EtOH (78 ml, 10 ml/mmol **120**) wurde bei 0 °C eine Lösung von $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (100 mg, 0.78 mmol, 0.1 eq) in H_2O_2 (30% in H_2O , 7.6 ml, 78 mmol, 10 eq) zugetropft. Anschließend wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 100/1 zu 50/1). Das Sulfon (*S*)-**11** (2.3 g, 7.4 mmol, 94%) wurde als hellgelbes Öl erhalten:

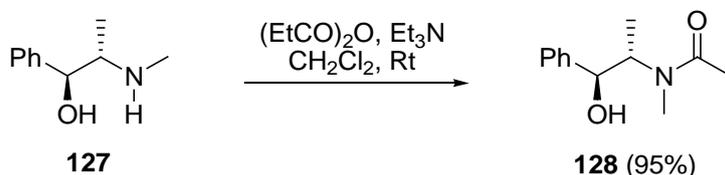
R_f 0.66 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22–1.38 (m, 5H), 1.50–1.56 (m, 1H), 2.27–2.35 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 14.4, 7.9$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 14.4, 4.8$ Hz, 1H), 7.57–7.68 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) 13.9 (CH_3), 19.7 (CH_3), 22.5 (CH_2), 28.2 (CH), 28.4 (CH_2), 36.2 (CH_2), 61.8 (CH_2), 125.1 (2 \times CH=), 129.6 (2 \times CH=), 131.4 (CH=), 133.1 (C=), 154.0 (C=N); IR (in Substanz): ν 3000–2900, 2360–2340, 1500, 1340, 1150, 760 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{SO}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 309.1380; gefunden: 309.1377; $[\alpha]_D^{25}$: –2.1 (c 1.01, CHCl_3).

6.11.4 Untersuchungen zum Aufbau des Ostfragmentes C15–C20 durch diastereoselektive Alkylierung von Pseudoephedrinamiden



(1*S*,2*S*)-(+)-Pseudoephedrin (127):²⁵⁰ Zu einer farblosen Lösung von (1*S*,2*S*)-(+)-Pseudoephedrin Hydrochlorid (**248**) (20.3 g, 100.8 mmol, 1 eq) in H₂O (80 ml) wurde unter Rühren 1 M wässrige NaOH-Lösung (20 ml) zugegeben. Die dabei entstehende weiße Suspension wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, bis eine farblose Lösung resultierte. Die Phasen wurden getrennt und der wässrigen Phase nochmals 1 M NaOH-Lösung zugesetzt, bis sich die Lösung trübte. Anschließend wurde diese erneut extrahiert. Diesen Vorgang wiederholte man, bis sich die Lösung bei Zugabe von NaOH nicht mehr trübte. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. (1*S*,2*S*)-(+)-Pseudoephedrin (**127**) (16.6 g, 100.7 mmol, quantitative Ausbeute) wurde als kristalliner, weißer Feststoff erhalten:

Smp. 116.4 °C (Aldrich-Katalog 116–119 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.55–2.62 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24–7.32 (m, 5H), kein NH- und OH-Signal; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 15.5 (CH₃), 33.4 (CH₃), 61.3 (CH), 77.5 (CH), 126.5 (2 × CH=), 127.5 (CH=), 128.2 (2 × CH=), 142.2 (C=); [α]_D²⁵: +59.2 (*c* 1.14, CHCl₃), Literatur (Acros-Katalog) [α]_D²⁰: +51 (*c* 0.6, EtOH); C₁₀H₁₅NO; M = 165.23 g/mol.



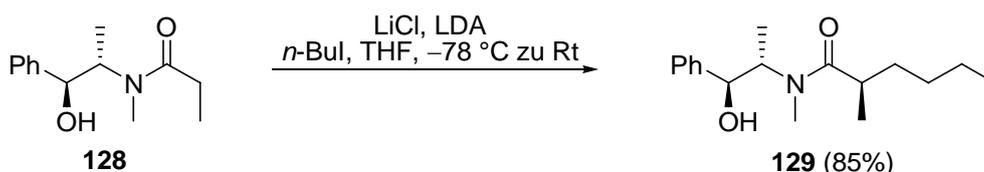
***N*-((1*S*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-*N*-methylpropionamid (128):**²⁵⁰

Zu einer Lösung von (1*S*,2*S*)-(+)-Pseudoephedrin (**127**) (19.4 g, 118 mmol, 1 eq) und Et₃N

²⁵⁰ a) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511. b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361–9362.

(19.5 ml, 141 mmol, 1.2 eq) in CH_2Cl_2 (180 ml, 1.5 ml/mmol **127**) wurde bei Raumtemperatur Propionsäureanhydrid (16.2 ml, 126 mmol, 1.07 eq) zugetropft. Die Reaktion wurde nach 2.5 h bei Raumtemperatur durch Zugabe von H_2O (150 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3×80 ml) extrahiert, dann mit wässriger NaHCO_3 -Lösung und 1 M HCl gewaschen, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Öl wurde mit 10 ml Ethylacetat versetzt, dabei fiel das Amid als kristalliner, weißer Feststoff aus. Nach dem Abtrennen der überstehenden Lösung und Trocknen am Feinvakuum konnte das Amid **128** (24.8 g, 112 mmol, 95%) erhalten werden:

R_f 0.34 (Ethylacetat); Smp. 116.5 °C, Lit.²⁵⁰ 114–115 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , 3/1 Rotamerengemisch, Sternchen kennzeichnen das Mindermengenrotamer) 0.94* (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05–1.14 (m, 6H), 2.21–2.38 (m, 2H), 2.44–2.52* (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.88* (s, 3H), 3.92–4.00* (m, 1H), 4.40–4.44 (m, 1H), 4.51–4.56 (m, 1H), 7.23–7.32 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ Rotamerengemisch, Sternchen kennzeichnen das Mindermengenrotamer) 9.1 (CH_3), 9.5* (CH_3), 14.4 (CH_3), 15.2* (CH_3), 26.6 (CH_2), 26.7* (CH_2), 27.5 (CH_3), 58.1 (CH), 58.4* (CH), 75.3 (CH), 76.5* (CH), 126.3 (CH=), 126.8 (CH=), 127.5 (CH=), 128.2 (CH=), 128.6 (CH=), 142.3 (C=), 174.9* (C=O), 176.1 (C=O); $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$; $M = 221.30$ g/mol.

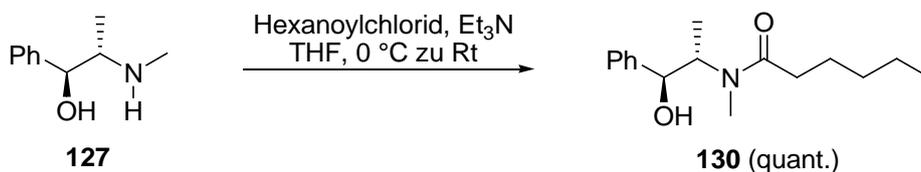


(R)-N-((1S,2S)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,2-dimethylhexanamid (129**):**²⁵⁰

Zu einer Suspension von wasserfreiem LiCl (1.09 g, 26 mmol, 5.9 eq) in THF (6 ml, 1.5 ml/mmol **128**) bei -78 °C wurde DIPA (1.4 ml, 10 mmol, 2.25 eq) und danach $n\text{-BuLi}$ (1.8 M in $n\text{-Hexan}$, 5.1 ml, 9.2 mmol, 2.08 eq) über 10 min zugetropft und anschließend 10 min bei -78 °C gerührt, auf 0 °C aufgetaut und weitere 10 min gerührt. Anschließend wurde wieder auf -78 °C gekühlt und eine vorgekühlte (-78 °C) Lösung von **128** (0.91 g, 4.1 mmol, 1 eq) in THF (41 ml, 10 ml/mmol **128**) über 20 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe ließ man die Lösung 1 h bei -78 °C, 15 min bei 0 °C und 5 min bei Raumtemperatur rühren. Danach wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und $n\text{-BuI}$ (0.75 ml, 6.6 mmol, 1.5 eq)

zugeben. Nach 0.5 h Rühren bei 0 °C und weiteren 10 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (20 ml) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 2/1 zu Ethylacetat). Das Amid **129** (0.8 g, 3.5 mmol, 85%) wurde als viskoses, gelbliches Öl erhalten:

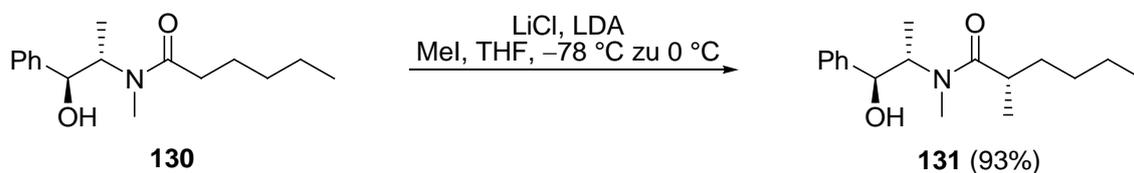
R_f 0.71 (Ethylacetat); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, 5/1 Rotamerengemisch, Sternchen kennzeichnen das Mindermengenrotamer) 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.00* (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.10–1.29 (m, 9H), 1.51–1.60 (m, 1H), 1.72–1.77* (m, 1H), 2.51–2.58 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.88* (s, 3H), 4.37 (s_{br}, 1H), 7.22–7.33 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ Rotamerengemisch, Sternchen kennzeichnen das Mindermengenrotamer) 13.9 (CH₃), 14.4 (CH₃), 14.9* (CH₃), 15.4* (CH₃), 17.2 (CH₃), 17.9* (CH₃), 22.6 (CH₂), 22.8* (CH₂), 26.9 (CH), 29.5 (CH₂), 29.7* (CH₂), 33.6 (CH₂), 35.8* (CH₃), 36.6* (CH₃), 57.8 (CH), 75.3* (CH), 76.3 (CH), 126.2 (CH=), 126.8 (CH=), 127.4 (CH=), 128.2 (CH=), 128.3 (CH=), 128.6 (CH=), 141.1* (C=), 142.5 (C=), 177.8* (C=O), 179.2 (C=O); IR (in Substanz): ν 3500–2900, 1710, 1620, 1380, 1110, 910 cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₁₇H₂₈NO₂ ([M + H]⁺): 278.2115; gefunden: 278.2115.



N-((1*S*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-*N*-methylhexanamid (**130**):²⁵⁰

Zu einer Lösung von (1*S*,2*S*)-(+)-Pseudoephedrin (**127**) (1 g, 6.1 mmol, 1 eq) und Et₃N (1.1 ml, 7.9 mmol, 1.3 eq) in THF (12 ml, 2 ml/mmol **127**) wurde bei 0 °C Hexanoylchlorid (1 ml, 7 mmol, 1.15 eq) in THF (12 ml, 2 ml/mmol **127**) zugetropft. Die Reaktion wurde nach 2 h bei Raumtemperatur durch Zugabe von gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 1/1). Das Amid **130** (1.6 g, 6.1 mmol, quant.) wurde als gelbliches Öl erhalten:

R_f 0.57 (Ethylacetat); Smp. 57.2 °C, Lit.²⁵⁰ 62–63 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , 2/1 Rotamerengemisch, Sternchen kennzeichnen das Mindermengenrotamer) 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91* (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21–1.29 (m, 4H), 1.48–1.56 (m, 2H), 2.20 (td, $J = 14.5, 7.4$ Hz, 2H), 2.30–2.34* (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.83* (s, 3H), 3.88–3.96* (m, 1H), 4.35–4.44 (m, 1H), 4.47–4.51 (m, 1H), 7.19–7.28 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ Rotamerengemisch, Sternchen kennzeichnen das Mindermengenrotamer) 14.0 (CH_3), 14.1* (CH_3), 14.5 (CH_3), 15.5* (CH_3), 22.3 (CH_2), 22.4* (CH_2), 24.5 (CH_2), 24.9* (CH_2), 26.7 (CH_3), 31.4 (CH_2), 31.6* (CH_2), 33.5 (CH_2), 34.2* (CH_2), 58.3 (CH), 75.2* (CH), 76.2 (CH), 126.3 (CH=), 126.7 (CH=), 127.4 (CH=), 128.2 (CH=), 128.4 (CH=), 141.5* (C=), 142.3 (C=), 174.4* (C=O), 174.5 (C=O); $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$; $M = 263.38$ g/mol.



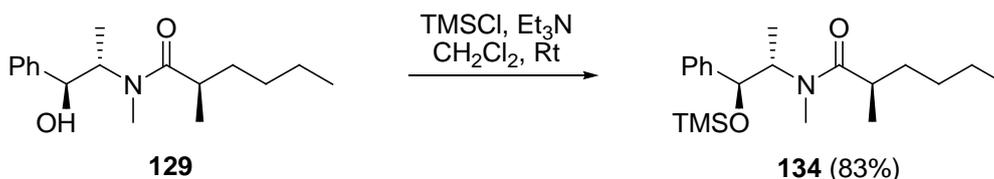
(S)-N-((1S,2S)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,2-dimethylhexanamid (131):²⁵⁰

Zu einer Suspension von wasserfreiem LiCl (1.53 g, 36.4 mmol, 6 eq) in THF (6 ml, 6 ml/mmol **130**) bei -78 °C wurde DIPA (1.9 ml, 13.5 mmol, 2.24 eq) und danach *n*-BuLi (2 M in *n*-Hexan, 6.3 ml, 12.6 mmol, 2.08 eq) über 10 min zugetropft und anschließend 10 min bei -78 °C gerührt, auf 0 °C aufgetaut und weitere 10 min gerührt. Anschließend wurde wieder auf -78 °C gekühlt und eine vorgekühlte (-78 °C) Lösung von **130** (1.59 g, 6.1 mmol, 1 eq) in THF (30 ml, 5 ml/mmol **130**) über 20 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe ließ man die Lösung 1 h bei -78 °C, 15 min bei 0 °C und 5 min bei Raumtemperatur rühren. Danach wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und MeI (0.57 ml, 9.1 mmol, 1.5 eq) zugeben. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (20 ml) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Ethylacetat (3×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 1/1). Das Amid **131** (1.56 g, 5.6 mmol, 93%) wurde als gelbes Öl erhalten:

R_f 0.66 (Ethylacetat); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , 5/1 Rotamerengemisch, Sternchen kennzeichnen das Mindermengenrotamer) 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H),

1.11* (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.20–1.35 (m, 6H), 1.58–1.67 (m, 1H), 2.51–2.56 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.90* (s, 3H), 4.26 (s_{br}, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.15, 7.15$ Hz, 1H), 4.82* (s_{br}, 1H), 7.20–7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ Rotamerengemisch, Sternchen kennzeichnen das Mindermengenrotamer) 13.8* (CH_3), 13.9 (CH_3), 14.4 (CH_3), 15.4* (CH_3), 17.3 (CH_3), 17.6* (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.8 (CH_3), 29.5 (CH_2), 33.5 (CH_2), 34.2* (CH_2), 35.6* (CH), 36.5 (CH), 57.9 (CH), 75.3* (CH), 76.4 (CH), 126.0 (2 \times $\text{CH}=\text{}$), 126.8* ($\text{CH}=\text{}$), 127.3 ($\text{CH}=\text{}$), 128.1 (2 \times $\text{CH}=\text{}$), 128.2* ($\text{CH}=\text{}$), 128.6* ($\text{CH}=\text{}$), 141.4* ($\text{C}=\text{}$), 142.7 ($\text{C}=\text{}$), 178.2* ($\text{C}=\text{O}$), 179.3 ($\text{C}=\text{O}$); IR (in Substanz): ν 3500–2900, 1710, 1620, 1380, 1110 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 278.2115; gefunden: 278.2114.

6.11.4.1 Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses von **131** und **131**

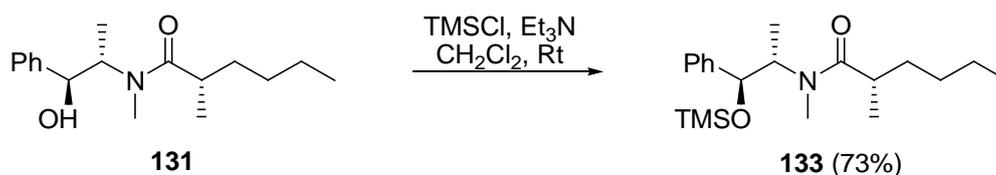


(R)-N,2-Dimethyl-N-((1S,2S)-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)propan-2-yl)-hexan-

amid (134): Zu einer Lösung von **129** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (0.8 ml, 2 ml/mmol **129**) wurden bei Raumtemperatur Et_3N (0.15 ml, 1.08 mmol, 3 eq) und TMSCl (0.14 ml, 1.08 mmol, 3 eq) zugegeben, 1 h gerührt und danach mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte **134** (105 mg, 0.30 mmol, 83%, dr = 99/1) als gelbes Öl erhalten werden:

R_f 0.29 (Hexan/Ethylacetat); HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{Si}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 350.2510; gefunden: 350.2511.

Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgte mit GC, Säule: 30 m, 0.32 mm ID, DFO, 25 μm , Trägergas: He (80 kPa), FID-Detektion, Injektion: 1 μl einer 1%-igen MeOH-Lösung, Heizrate: 3 $^\circ\text{C}/\text{min}$ von 60–280 $^\circ\text{C}$.



(S)-N,2-Dimethyl-N-((1S,2S)-1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)propan-2-yl)hexan-

amid (133): Zu einer Lösung von **131** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (0.8 ml, 2 ml/mmol **131**) wurden bei Raumtemperatur Et_3N (0.15 ml, 1.08 mmol, 3 eq) und TMSCl (0.14 ml, 1.08 mmol, 3 eq) zugegeben, 1 h gerührt und danach mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1) konnte **133** (92 mg, 0.26 mmol, 73%, dr = n.b.²⁵¹) als gelbes Öl erhalten werden:

R_f 0.29 (Hexan/Ethylacetat); HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{Si}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 350.2510; gefunden: 350.2510.

Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses (dr) erfolgte mit GC, Säule: 30 m, 0.32 mm ID, DFO, 25 μm , Trägergas: He (80 kPa), FID-Detektion, Injektion: 1 μl einer 1%-igen MeOH-Lösung, Heizrate: 3 $^\circ\text{C}/\text{min}$ von 60–280 $^\circ\text{C}$.

²⁵¹ Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht bestimmt werden, da durch GC-Analyse keine Basislinientrennung erreicht werden konnte. Siehe Anhang.

6.12 Synthese des Westfragmentes C1–C6

6.12.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

6.12.1.1 Synthese des Westfragmentes für die HECK-Reaktion (*syn*-Aldol-Reaktion)

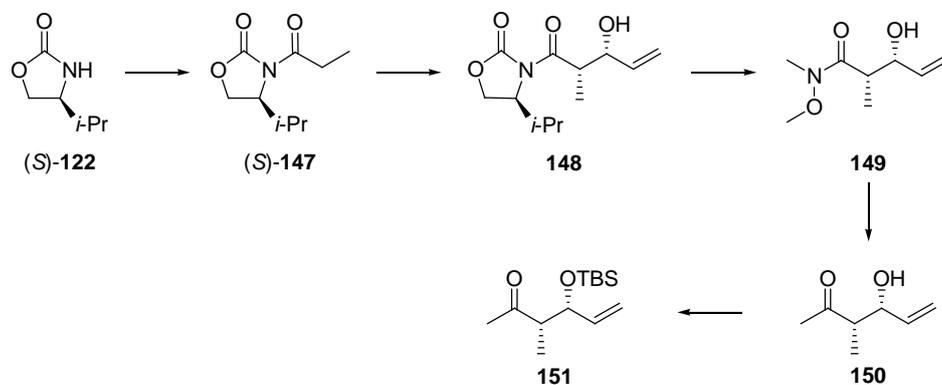


Abb. 175

6.12.1.2 Synthese des Westfragmentes für die HECK-Reaktion (*anti*-Aldol-Reaktion)

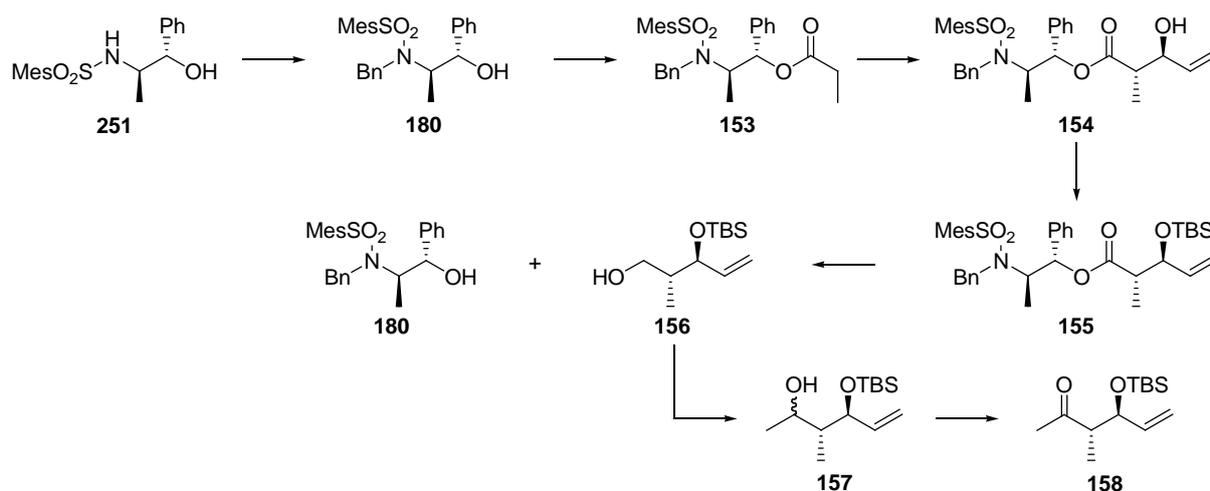


Abb. 176

6.12.1.3 Syntheseübersicht C1–C6 Fragment (Kreuzkupplungs-Reaktion)

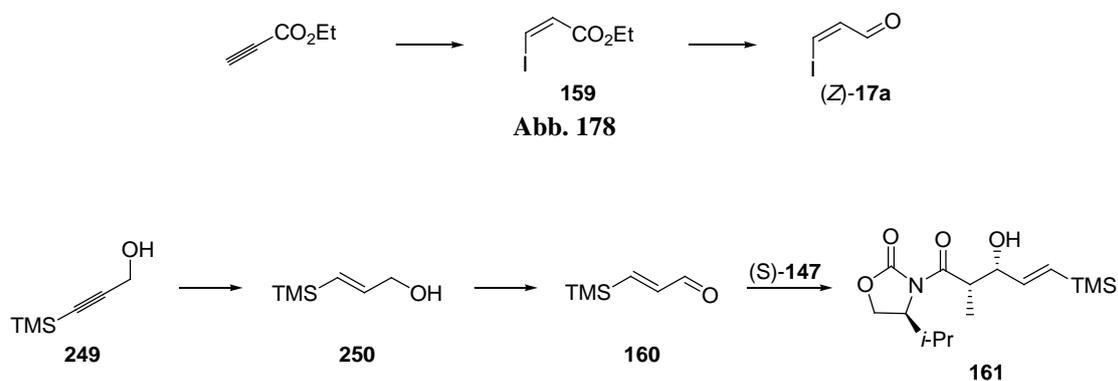
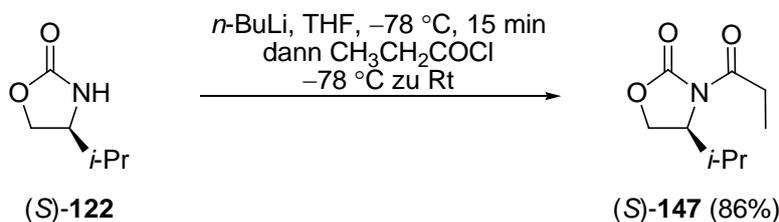


Abb. 177

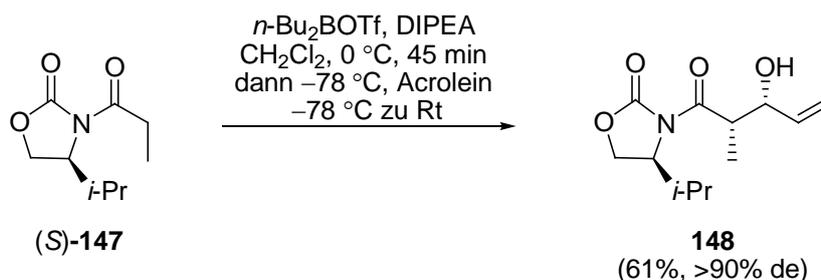
6.12.1 Synthese des Westfragmentes für die HECK-Reaktion (*syn*-Aldol-Reaktion)

(*S*)-4-*iso*-Propyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**147**):²⁵² Zu einer Lösung von rohem (*S*)-**122** (21 g, 163 mmol, 1 eq) in THF (190 ml, 1.5 ml/mmol **122**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 72 ml, 179 mmol, 1.1 eq) gegeben. Nach 15 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Propionsäurechlorid (17.1 ml, 195 mmol, 1.2 eq) zutropft und 10 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (150 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1). Das Acylierungsprodukt (*S*)-**147** (26 g, 140 mmol, 86%) wurde als hellgelbes Öl erhalten:

R_f 0.3 (Hexan/Ethylacetat 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.29–2.42 (m, 1H), 2.82–3.01 (m, 2H), 4.16–4.28 (m, 2H), 4.37–4.43 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) 8.5 (CH_3), 14.7 (CH_3), 18.1 (CH_3), 28.4 (CH), 29.2 (CH_2), 58.5 (CH), 63.5 (CH_2), 154.2 (C=O), 174.2 (C=O); $[\alpha]_D^{25}$: +94 (c 1.75, CHCl_3), Lit.²⁵³ $[\alpha]_D^{25}$: +94 (c 0.02, CH_2Cl_2); $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$; $M = 185.1$ g/mol.

²⁵² Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.

²⁵³ Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489–2498.

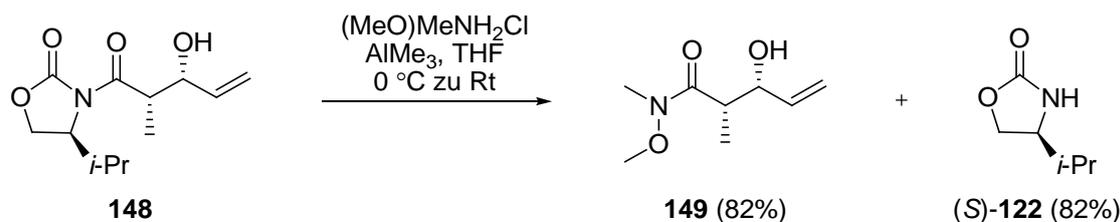


(S)-3-((2S,3R)-3-Hydroxy-2-methylpent-4-enoyl)-4-iso-propyloxazolidin-2-on (148):²⁵⁴

Zu einer Lösung von (S)-**147** (5 g, 27 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (50 ml, 1.85 ml/mmol **147**) wurden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ (1 M in CH_2Cl_2 , 38 ml, 37.8 mmol, 1.4 eq) und DIPEA (5.5 ml, 32.4 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Nach 45 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Acrolein (4.5 ml, 67.5 mmol, 2.5 eq) über 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft. Danach erfolgte bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine rasche Zugabe von weiterem Acrolein (1.5 ml, 21.6 mmol, 0.8 eq). Anschließend wurde das Kältebad entfernt und bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durch die Zugabe von pH 7-Puffer-Lösung (15 ml) und H_2O_2 -Lösung (30% in H_2O , 40 ml) versetzt und für 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 50\text{ ml}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1 zu 3/1). Das Aldolprodukt **148** (4 g, 16.5 mmol, 61%) wurde als gelbes Öl erhalten:

R_f 0.35 (Hexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.86 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 2.28–2.37 (m, 1H), 2.98 (s_{br} , 1H), 3.85 (ddd, $J = 14.0, 7.0, 3.3\text{ Hz}$, 1H), 4.20 (dd, $J = 9.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.0, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.44–4.48 (m, 2H), 5.19 (dd, $J = 10.6, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.33 (dd, $J = 17.3, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.80 (ddd, $J = 17.1, 10.6, 5.2\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) 11.1 (CH_3), 14.6 (CH_3), 17.8 (CH_3), 28.2 (CH), 42.3 (CH), 58.2 (CH), 63.3 (CH_2), 72.1 (CH), 116.1 ($\text{CH}_2=$), 137.1 (CH=), 153.5 (C=O), 179.0 (C=O); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +83.1 (c 1.0, CHCl_3), Lit.²⁵⁴ $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +88.0 (c 1.02, CHCl_3); $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$; $M = 241.3\text{ g/mol}$.

²⁵⁴ Heathcock, C. H.; Finkelstein, B. L.; Jarvi, E. T.; Radel, P. A.; Hadley, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *53*, 1922–1942.



(2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpent-4-enamid (148**):**²⁵⁵ Zu einer Lösung von *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (2.77 g, 28.4 mmol, 3 eq) in THF (56 ml, 2 ml/mmol Hydrochlorid) wurde bei 0 °C Trimethylaluminium (2 M in *n*-Heptan, 14.2 ml, 28.4 mmol, 3 eq) langsam zugegeben. Nach 10 min bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur wurde **148** (2.3 g, 9.5 mmol, 1 eq) in THF (20 ml, 2 ml/mmol **148**) zugegeben. Anschließend wurde bei Raumtemperatur für 3.5 h gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch die Zugabe von 1 M HCl-Lösung (20 ml) versetzt und für 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 20/1 1/2). Das Weinrebamid **149** (1.35 g, 7.8 mmol, 82%) wurde als hellgelbes Öl und (*S*)-4-*iso*-Propyloxazolidin-2-on (**122**) (1 g, 7.8 mmol, 82%) als weißer Feststoff erhalten.

149: R_f 0.62 (Hexan/Ethylacetat 1/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 1.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.93 (s_{br}, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (s_{br}, 1H), 4.40–4.44 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.20 (ddd, $J = 16.9, 10.8, 5.3$ Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 10.6 (CH₃), 31.8 (CH₃), 39.2 (CH), 61.5 (CH₃), 72.3 (CH), 115.6 (CH₂=), 137.7 (CH=), 177.4 (C=O); $[\alpha]_D^{25}$: +35.0 (c 1.0, CHCl₃), Lit.²⁵⁵ $[\alpha]_D^{25}$: +46.3 (c 1.38, CH₂Cl₂); C₈H₁₅NO₃; M = 173.21 g/mol.

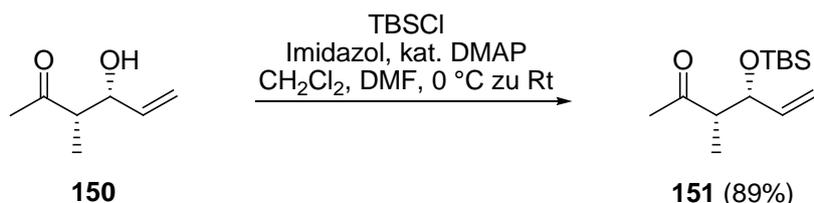


(3*S*,4*R*)-4-Hydroxy-3-methylhex-5-en-2-on (150**):** Zu einer Lösung von **149** (1.35 g, 7.8 mmol, 1 eq) in Et₂O (80 ml, 10 ml/mmol **149**) wurde bei –78 °C Methylmagnesiumbromid (1 M in THF, 31 ml, 31 mmol, 4 eq) tropfenweise zugegeben und über Nacht auf

²⁵⁵ Funel, J.-A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4555–4558.

–10 °C aufgetaut. Danach wurde bei 0 °C vorsichtig mit H₂O (50 ml) versetzt und 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel entfernt (max. 20 mbar bei 40 °C Wasserbadtemperatur). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Et₂O 20/1 zu 10/1) konnte **150** (0.82 g, 6.4 mmol, 81%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden:

R_f 0.43 (Hexan/Ethylacetat 1/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 1.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.61–2.65 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.42–4.48 (m, 1H), 5.16–5.30 (m, 2H), 5.77 (ddd, *J* = 17.0, 10.7, 5.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 10.3 (CH₃), 29.3 (CH₃), 51.0 (CH), 72.2 (CH), 115.9 (CH₂=), 137.5 (CH=), 213.0 (C=O); IR (in Substanz): ν 3750–3000, 2360, 2340, 1700, 1385 cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₇H₁₂O₂Na ([M + Na]⁺): 151.0730; gefunden: 151.0727; [α]_D²⁵: –17.7 (*c* 1.0, CHCl₃).

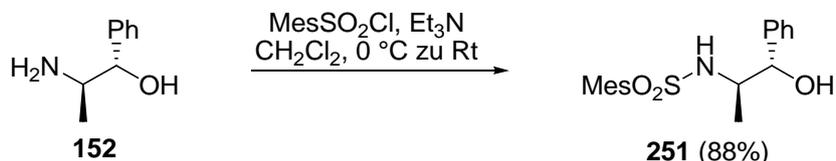


(3*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-en-2-on (151): Zu einer Lösung von **150** (0.4 g, 3.1 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1.5 ml, 0.5 ml/mmol **150**) und DMF (1.5 ml, 0.5 ml/mmol **150**) wurden bei 0 °C Imidazol (0.64 g, 9.4 mmol, 3 eq), DMAP (38 mg, 0.31 mmol, 0.1 eq) und TBSCl (0.71 g, 4.7 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (3 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **151** (0.67 g, 2.8 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden:

R_f 0.42 (Hexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.00 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.61–2.65 (m, 1H), 4.26 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 5.06–5.17 (m, 2H), 5.74 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –5.1 (CH₃), –4.4 (CH₃), 12.0 (CH₃), 18.0 (C), 25.7 (3 × CH₃), 30.6 (CH₃), 53.4 (CH), 75.2 (CH), 115.6 (CH₂=), 138.6 (CH=), 211.1 (C=O); IR (in Substanz): ν 3000–2850,

1715 cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$: C, 64.41; H, 10.81; gefunden: C, 64.6; H, 10.7. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +35.5 (c 2.15, CHCl_3).

6.12.3 Synthese des Westfragmentes für die HECK-Reaktion (*anti*-Aldol-Reaktion)

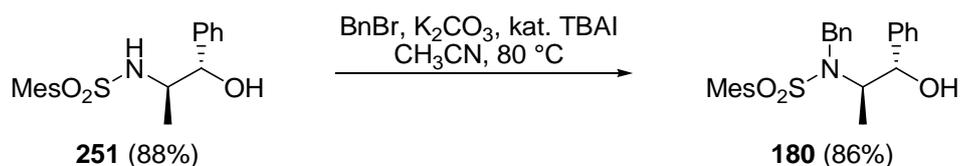


N-((1*S*,2*R*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamid (**251**):²⁵⁶

Zu einer Lösung von (1*S*,2*R*)-(+)-Norephedrin (**152**) (3 g, 20 mmol, 1 eq) und Triethylamin (3.5 ml, 24 mmol, 1.2 eq) in CH_2Cl_2 (40 ml, 2 ml/mmol **152**) wurde bei 0 °C Mesitylensulfonylchlorid (4.38 g, 20 mmol, 1 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit Diethylether (60 ml, 3 ml/mmol **152**) verdünnt. Die Phasen wurden nacheinander mit je 10 ml Wasser, 1 M HCl, Wasser, gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung und gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und solange mit *c*-Hexan versetzt, bis Kristallisation eintrat. Der erhaltene weiße, kristalline Feststoff **251** (5.8 g, 17 mmol, 88%) wurde filtriert und im Vakuum (0.1 mbar, Raumtemperatur, 1 h) getrocknet:

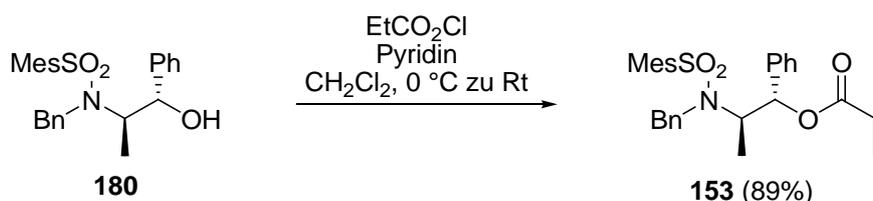
Smp. 120 °C, Lit.²⁵⁶ 120.5–121.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (d_{br}, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.63 (s, 6H), 3.45–3.53 (m, 1H), 4.73 (dd, $J = 3.9, 3.9$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.20–7.32 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) 14.7 (CH_3), 20.8 ($2 \times \text{CH}_3$), 22.9 (CH_3), 54.4 (CH), 75.5 (CH), 125.9 ($2 \times \text{CH}=\text{C}$), 127.6 (CH=), 128.3 ($2 \times \text{CH}=\text{C}$), 131.9 ($2 \times \text{CH}=\text{C}$), 134.2 (C=), 138.8 (C=), 140.1 (C=), 142.2 ($2 \times \text{C}=\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$: +12.9 (c 1.03, CHCl_3), Lit.²⁵⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +12.8 (c 2.12, CHCl_3); $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$; $M = 333.4$ g/mol.

²⁵⁶ a) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586–2587. b) Inoue, T.; Liu, J.-F.; Buske, D. C.; Abiko, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250–5256. c) Abiko, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387–395.



***N*-Benzyl-*N*-((1*S*,2*R*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-2,4,6-trimethylbenzensulfonamid (**180**):**²⁵⁶ Zu einer Lösung von **251** (5.5 g, 16.6 mmol, 1 eq) in Acetonitril (67 ml, 4 ml/mmol **251**) wurde Benzylbromid (2.4 ml, 20 mmol, 1.2 eq), K₂CO₃ (3.44 g, 25 mmol, 1.5 eq) und TBAI (0.61 g, 1.7 mmol, 0.1 eq) gegeben und für 17 h unter Rückfluss (80 °C) erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, mit Diethylether gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 5/1) konnte **180** (6.0 g, 14.2 mmol, 86%) als zäher weißer, schaumartiger Feststoff erhalten werden:

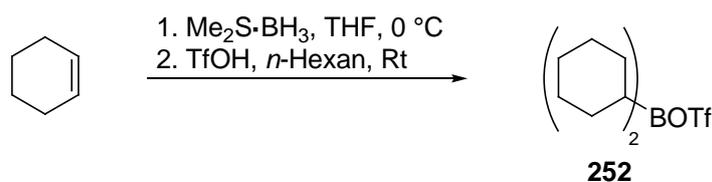
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.14 (d_{br}, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 3.80 (dd, *J* = 12.7, 6.9 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.98 (s_{br}, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.04–7.07 (m, 2H), 7.17–7.34 (m, 8H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 9.8 (CH₃), 20.8 (CH₃), 22.9 (2 × CH₃), 49.1 (CH₂), 59.7 (CH), 76.5 (CH), 125.5 (3 × CH=), 127.2 (CH=), 127.3 (CH=), 127.6 (CH=), 128.1 (2 × CH=), 128.5 (2 × CH=), 132.1 (2 × CH=), 133.3 (C=), 138.5 (C=), 140.1 (2 × C=), 142.1 (C=), 142.6 (C=); [α]_D²⁸: +5.8 (*c* 1.24, CHCl₃), Lit.²⁵⁶ [α]_D²⁵: +6.4 (*c* 2.05, CHCl₃); C₂₅H₂₉NO₃S; M = 423.2 g/mol.



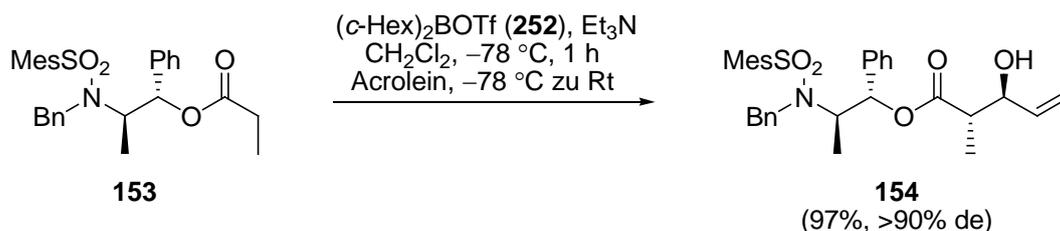
(1*S*,2*R*)-2-(*N*-Benzyl-2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)-1-phenylpropylpropionat (153**):**²⁵⁶ Zu einer Lösung von **180** (6 g, 14.2 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (80 ml, 5.6 ml/mmol **180**) wurde bei 0 °C Pyridin (1.5 ml, 18.5 mmol, 1.3 eq) und tropfenweise Propionsäurechlorid (1.5 ml, 17 mmol, 1.2 eq) gegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (50 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum ent-

fernt. Der Rückstand wurde in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und solange mit *c*-Hexan versetzt, bis Kristallisation eintrat. Der erhaltene weiße, kristalline Feststoff **153** (6 g, 12.6 mmol, 89%) wurde filtriert und im Vakuum (0.1 mbar, Raumtemperatur, 1 h) getrocknet:

Smp. 146 °C, Lit.²⁵⁶ 147–148 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.02–2.19 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.49 (s, 6H), 4.00 (dq, $J = 7.0, 3.8$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.88–6.89 (m, 2H), 7.16–7.31 (m, 8H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) 8.7 (CH_3), 12.5 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.9 ($2 \times \text{CH}_2$), 27.3 (CH_2), 48.0 (CH_2), 56.6 (CH), 77.9 (CH), 125.8 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 126.9 (CH=), 127.0 (CH=), 127.2 ($2 \times \text{CH}=\text{}$), 127.7 (CH=), 128.2 (CH=), 128.3 (CH=), 132.1 (CH=), 133.2 (CH=), 138.5 (CH=), 138.6 ($2 \times \text{C}=\text{}$), 140.1 (C=), 142.1 ($2 \times \text{C}=\text{}$), 145.4 (C=), 172.5 (C=O); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -8.3 (c 1.16, CHCl_3), Lit.²⁵⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -11.2 (c 2.38, CHCl_3); $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$; $M = 479.6$ g/mol.

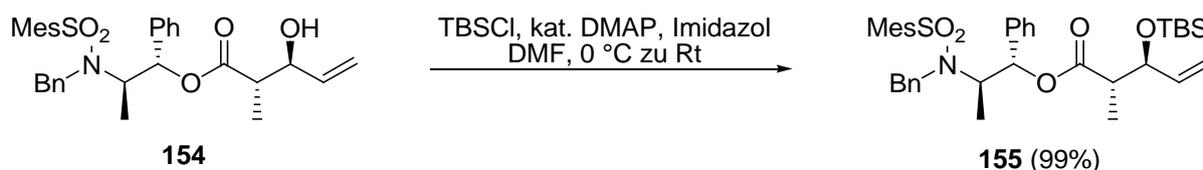


Dicyclohexylboryltrifluormethansulfonat (252):²⁵⁶ Zu einer Lösung von trockenem Cyclohexen (0.96 ml, 9.5 mmol, 2.06 eq) in THF (2.8 ml, 0.3 ml/mmol) wurde bei 0 °C Boran-Dimethylsulfid-Komplex (0.44 ml, 4.6 mmol, 1 eq) tropfenweise zugegeben und für 3 h bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt (mit zwischengeschalteter KOH-Watte-Kugel, mit Argon belüften!). Danach wurde der weiße Feststoff im Argongegenstrom in trockenem *n*-Hexan (5 ml) suspendiert. Unter starkem Rühren erfolgte die vorsichtige Zugabe von Trifluormethansulfonsäure (0.40 ml, 4.6 mmol, 1 eq) mit einer Glasspritze, wobei sich der Feststoff auflöste. Nach erfolgter Zugabe rührte man 1 h bei Raumtemperatur und ließ anschließend 1 h ohne Rühren absetzen. Die obere Phase (gelbliches Öl) wurde mit einer Spritze vorsichtig abgenommen und in einen ausgeheizten, mit Argon belüfteten Kolben überführt. Dieser wurde sorgfältig mit Septum und Parafilm verschlossen, über Nacht im Gefrierschrank ausgefroren und die überstehende Flüssigkeit mit einer Spritze abgenommen. Der zurückbleibende weiße, extrem luftempfindliche Feststoff **252** (1.5 g, 4.6 mmol, 99%) wurde mit 4.6 ml *n*-Hexan verdünnt (1 M Lösung).



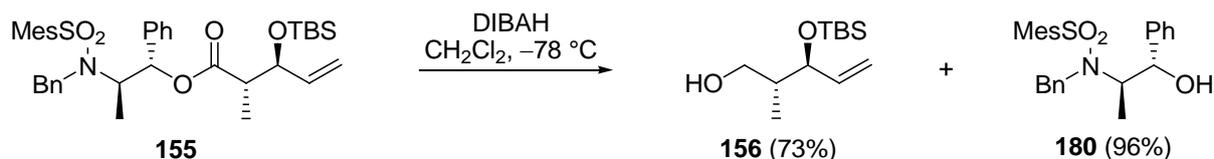
(1S,2R)-2-(N-Benzyl-2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)-1-phenylpropyl-3-hydroxy-2-methylpent-4-enoat (154): Zu einer Lösung von Propionsäureester **153** (0.3 g, 0.63 mmol, 1 eq) und Triethylamin (0.52 ml, 3.8 mmol, 6 eq) in CH_2Cl_2 (3 ml, 5 ml/mmol **153**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Dicyclohexylboryltrifluormethansulfonat (**252**) (1 M in *n*-Hexan, 3.1 ml, 3.1 mmol, 5 eq) zugegeben und 1 h gerührt. Anschließend wurde Acrolein (0.12 ml, 2.5 mmol, 4 eq) zugegeben, 45 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die klare, rosa Lösung vorsichtig mit wässriger pH 7-Pufferlösung (2.5 ml, 4 ml/mmol **153**), Methanol (12.5 ml, 20 ml/mmol **153**) und Wasserstoffperoxid (30% in H_2O , 1.3 ml, 2 ml/mmol **153**) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 5/1) konnte **154** (0.32 g, 0.61 mmol, 97%) als zäher weißer, schaumartiger Feststoff erhalten werden:

R_f 0.23 (Hexan/Ethylacetat 5/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 1.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.48–2.51 (m, 1H), 2.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.04–4.10 (m, 1H), 4.10–4.16 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.74–5.82 (m, 2H), 6.82–6.85 (m, 4H), 7.16–7.23 (m, 6H), 7.27–7.29 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) 13.3 (CH_3), 13.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.8 (2 \times CH_3), 45.2 (CH), 48.2 (CH_2), 56.6 (CH), 74.8 (CH), 78.2 (CH), 117.5 ($\text{CH}_2=$), 125.8 (2 \times $\text{CH}=\text{}$), 127.0 ($\text{CH}=\text{}$), 127.5 (2 \times $\text{CH}=\text{}$), 127.8 ($\text{CH}=\text{}$), 128.2 (2 \times $\text{CH}=\text{}$), 128.3 (2 \times $\text{CH}=\text{}$), 132.0 (2 \times $\text{CH}=\text{}$), 133.3 (C=), 137.8 ($\text{CH}=\text{}$), 138.0 (C=), 138.5 (C=), 140.2 (2 \times C=), 142.5 (C=), 174.0 (C=O); IR (in Substanz): ν 3500–3000, 1740, 1385, 1150 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{NNaS}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 558.2285; gefunden: 558.2274; $[\alpha]_D^{25}$: -21.6 (c 0.85, CHCl_3).



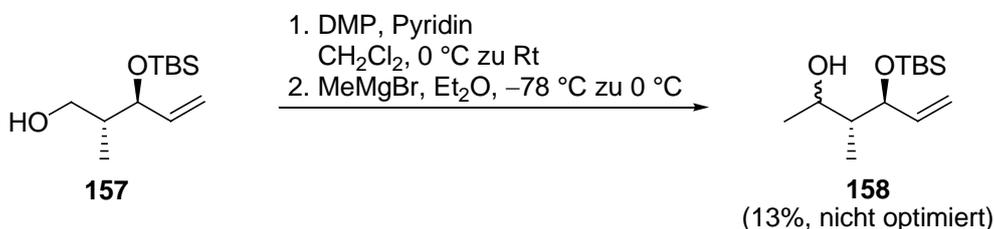
(1*S*,2*R*)-2-(*N*-Benzyl-2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)-1-phenylpropyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-enoat (154**):** Zu einer Lösung von **154** (0.38 g, 0.71 mmol, 1 eq) in DMF (0.75 ml, 1 ml/mmol **154**) wurden bei 0 °C Imidazol (0.12 g, 1.8 mmol, 2.5 eq), DMAP (8.5 mg, 0.071 mmol, 0.1 eq) und TBSCl (0.21 g, 1.4 mmol, 2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 6 d bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **155** (0.46 g, 0.71 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten werden:

R_f 0.46 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.42 (s, 6H), 2.46–2.51 (m, 1H), 4.00–4.07 (m, 1H), 4.28 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.60 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 7.07–7.26 (m, 6H), 7.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) -4.9 (CH₃), -4.5 (CH₃), 12.1 (CH₃), 14.1 (CH₃), 18.0 (C), 20.8 (CH₃), 22.8 (2 × CH₃), 25.8 (3 × CH₃), 46.4 (CH), 48.0 (CH₂), 56.6 (CH), 74.9 (CH), 77.8 (CH), 116.5 (CH₂=), 126.2 (2 × CH=), 127.2 (CH=), 127.7 (CH=), 127.9 (2 × CH=), 128.1 (2 × CH=), 128.3 (2 × CH=), 132.0 (2 × CH=), 133.0 (C=), 137.9 (CH=), 138.1 (C=), 138.4 (C=), 140.2 (2 × C=), 142.3 (C=), 172.6 (C=O); IR (in Substanz): ν 3000–2850, 1740, 1150 cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₃₇H₅₁O₅NNaSSi ([M + Na]⁺): 672.3149; gefunden: 672.3141; [α]_D²⁵: -33.4 (*c* 0.90, CHCl₃).



(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-en-1-ol (156): Eine Lösung von **155** (96 mg, 0.15 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (3 ml, 20 ml/mmol **156**) wurde bei -78 °C tropfenweise mit DIBAH (1 M in CH₂Cl₂, 0.34 ml, 0.34 mmol, 2.2 eq) versetzt. Nach 30 min wurde die Reaktion vorsichtig mit MeOH (3 ml, 20 ml/mmol **156**) und Na-K-Tartrat-Lösung (1.5 ml, 10 ml/mmol **156**) beendet und für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 20/1) konnte der Alkohol **156** (25 mg, 0.11 mmol, 73%) als farbloses Öl und **180** (60 mg, 0.14 mmol, 96%) als weißer Feststoff erhalten werden.

156: R_f 0.34 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.64–1.72 (m, 1H), 2.72 (s_{br}, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.80 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) -5.1 (CH₃), -4.2 (CH₃), 14.0 (CH₃), 17.9 (C), 25.7 (3 × CH₃), 40.5 (CH), 65.8 (CH₂), 79.3 (CH), 115.4 (CH₂=), 140.0 (CH=); IR (in Substanz): ν 3500–3100, 3000–2850, 1250 cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₂₇O₂Si ([M + H]⁺): 231.1775; gefunden: 231.1765; [α]_D²⁵: +3.25 (*c* 1.20, CHCl₃).



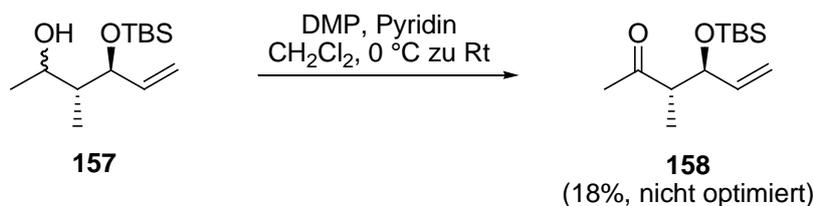
(3*R*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-en-2-ol (158): Zu einer Lösung von **157** (79 mg, 0.34 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1.75 ml, 5 ml/mmol **157**) und Pyridin (0.34 ml, 1 ml/mmol **157**) wurde bei 0 °C Dess–Martin-Periodinan (**253**)²³⁰ (29 mg, 0.69 mmol, 2 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und anschließend mit

gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte der Aldehyd **256** (33 mg, 0.15 mmol, 44%) als farbloses Öl erhalten werden und wurde ohne Lagerung weiter umgesetzt.

R_f 0.48 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.04 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.41–2.48 (m, 1H), 4.31 (dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.83 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.7$ Hz, 1H), 9.75 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

Zu einer Lösung von **256** (26 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in Et_2O (1.1 ml, 10 ml/mmol **256**) wurde bei -78 °C Methylmagnesiumbromid (1 M in THF, 0.33 ml, 0.33 mmol, 3 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei -78 °C, 1 h bei 0 °C gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit Na-K-Tartrat-Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte der Alkohol **158** (8 mg, 0.03 mmol, 29%) erhalten werden:

R_f 0.40 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.05 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.70–1.74 (m, 1H), 2.72 (s_{br}, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 11.0$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, 1H), 5.10–5.16 (m, 1H), 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) –5.0 (CH_3), –4.0 (CH_3), 14.1 (CH_3), 18.1 (C), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 29.7 (CH_3), 40.6 (CH), 65.9 (CH), 79.4 (CH), 115.5 ($\text{CH}_2=$), 140.2 ($\text{CH}=-$); HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 245.1931; gefunden: 245.1932.



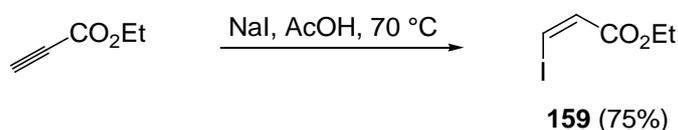
(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-en-2-on (158): Zu einer Lösung von **157** (21 mg, 0.09 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (1 ml, 10 ml/mmol **157**) und Pyridin (0.09 ml, 1 ml/mmol **157**) wurde bei 0 °C Dess–Martin-Periodinan (**253**)²³⁰ (7 mg, 0.17 mmol, 2 eq)

zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 100/1) konnte **158** (4 mg, 0.02 mmol, 18%) erhalten werden:

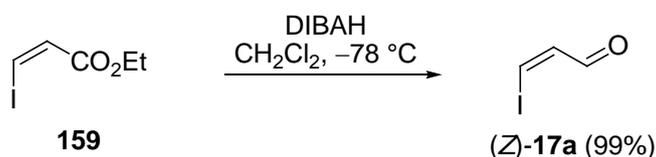
R_f 0.45 (Hexan/Ethylacetat 5/1). Bisher liegen keine analytischen Daten vor.

6.12.4 Syntheseübersicht C1–C6 Fragment (Kreuzkupplungs-Reaktion)

6.12.4.1 Synthese von (Z)-Iodacrolein



(Z)-Ethyl-3-iodacrylat (159):²⁵⁷ Zu einer Lösung von Ethylpropiolat (1 ml, 9.9 mmol, 1 eq) in AcOH (5 ml, 0.5 ml/mmol Ethylpropiolat) wurde Natriumiodid (1.5 g, 9.9 mmol, 1 eq) gegeben und für 12 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser (5 ml) und Diethylether (5 ml) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M KOH gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohr-Destillation (70–80 °C, 0.2 mbar). (Z)-Ethyl-3-iodacrylat (**159**) (1.7 g, 7.5 mmol, 75%) konnten als farblose Kristalle erhalten werden: R_f 0.40 (Hexan/Ethylacetat 20/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) 14.1 (CH₃), 60.7 (CH₂), 94.6 (CH=), 129.8 (CH=), 164.5 (C=O); C₅H₇IO₂; M = 226.01 g/mol.



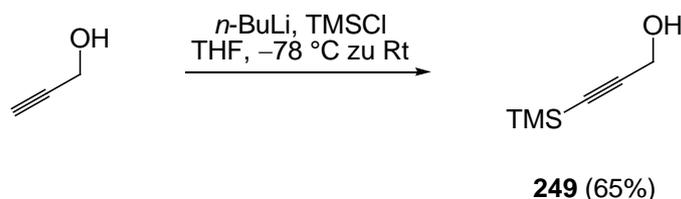
(Z)-3-Iodacrylaldehyd (17a):²⁵⁷ Eine Lösung von **159** (0.2 g, 0.89 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (2 ml, 2 ml/mmol **159**) wurde bei –78 °C tropfenweise mit DIBALH (1 M in CH₂Cl₂, 1 ml, 0.99 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach 5 min wurde die Reaktion vorsichtig mit MeOH (1 ml, 1 ml/mmol **159**) und Na-K-Tartrat-Lösung (1 ml, 1 ml/mmol **159**) beendet und für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Et₂O 100/1) konnte (Z)-Iodacrolein (**17a**) (0.16 g, 0.89 mmol, 99%) als ätzend

²⁵⁷ Marek, I.; Alexakis, A.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5329–5332.

riechende, lichtempfindliche Flüssigkeit erhalten werden:

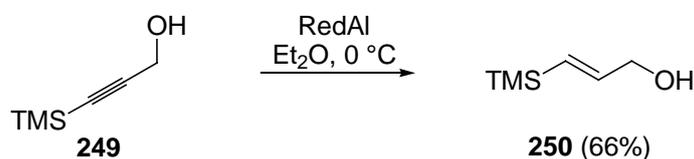
R_f 0.30 (Hexan/Ethylacetat 20/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 6.74 (dd, $J = 8.2, 6.7$ Hz, 1H), 7.7 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) 102.4 (CH=), 136.8 (CH=), 195.2 (C=O); $\text{C}_3\text{H}_3\text{IO}$; $M = 181.96$ g/mol.

6.12.4.2 Synthese von 161



3-(Trimethylsilyl)-prop-2-in-1-ol (249):²⁵⁸ Eine Lösung von Propargylalkohol (5 g, 89 mmol, 1 eq) in THF (200 ml, 2.2 ml/mmol Propargylalkohol) wurde bei -78 °C tropfenweise mit n -BuLi (2.1 M in n -Hexan, 95 ml, 197 mmol, 2.2 eq) versetzt. Nach 30 min wurde zu der Reaktionsmischung Trimethylsilylchlorid (25 ml, 196 mmol, 2.2 eq) zugetropft und anschließend auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Lösung wurde danach mit 2 M HCl (45 ml, etwa 1 eq) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohr-Destillation (10 mbar, 85 – 90 °C).

3-(Trimethylsilyl)-prop-2-in-1-ol (**249**) (7.5 g, 58 mol, 65%) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden: R_f 0.34 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.15 (s, 9H), 4.24 (s, 2H), kein OH-Signal; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ) -0.4 (3 \times CH_3), 50.9 (CH_2), 89.9 (C), 104.0 (C); $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}$; $M = 128.24$ g/mol.



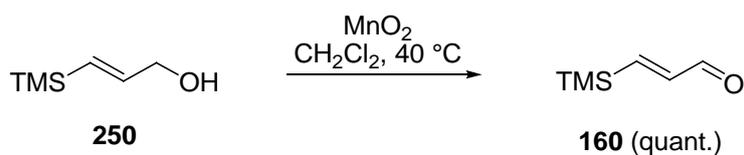
(E)-3-(Trimethylsilyl)-prop-2-en-1-ol (250):²⁵⁹ Zu einer Lösung von RedAl (7.5 ml, 26 mmol, 1.6 eq) in Diethylether (26 ml, 1 ml/mmol RedAl) wurde bei 0 °C **249** (2 g,

²⁵⁸ a) Denmark, S. E.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595–4597. b) Danheiser, R. L.; Carini, D. J.; Fink, D. M.; Basak, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 935–947.

²⁵⁹ Denmark, S. E.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595–4597.

15.6 mmol, 1 eq) in Diethylether (4 ml, 0.25 ml/mmol **249**) zugegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die vorsichtige Zugabe von 1 M H₂SO₄ (10 ml) versetzt (starke Gasentwicklung!), die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohr-Destillation (78–80 °C, 10 mbar). (*E*)-3-(Trimethylsilyl)-prop-2-en-1-ol (**250**) (1.35 g, 10.3 mmol, 66%) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden:

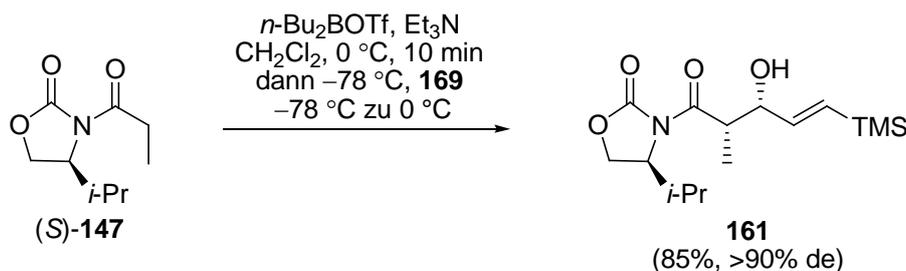
R_f 0.43 (Hexan/Ethylacetat 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.08 (s, 9H), 4.16–4.20 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 6.18 (dt, *J* = 18.7, 4.4 Hz, 1H), kein OH-Signal; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –1.4 (3 × CH₃), 65.5 (CH₂), 129.5 (CH=), 144.7 (CH=); C₆H₁₄OSi; M = 130.26 g/mol.



(*E*)-3-(Trimethylsilyl)-acrylaldehyd (**160**):²⁶⁰ Zu einer Lösung von **250** (0.5 g, 3.8 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (20 ml, 5.3 ml/mmol **250**) wurde unter Lichtausschluss MnO₂ (3.9 g, 38.4 mmol, 10 eq) zugegeben und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde über eine mit Celite gefüllte Fritte abgesaugt, mit CH₂Cl₂ gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt (100 mbar, 40 °C). (*E*)-3-(Trimethylsilyl)prop-2-en-1-on (**160**) (0.49 g, 3.8 mmol, quant.) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden:

R_f 0.49 (Hexan/Ethylacetat 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.18 (s, 9H), 6.51 (dd, *J* = 18.7, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 9.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ) –2.0 (3 × CH₃), 144.1 (CH=), 158.9 (CH=), 194.8 (CHO); C₆H₁₂OSi; M = 128.24 g/mol.

²⁶⁰ Carter, M. J.; Fleming, I.; Percival, A. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 9, 2415–2434.



(S)-3-((2S,3S,E)-3-Hydroxy-2-methyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-enyl)-4-iso-propyloxazolidin-2-on (161):

Zu einer Lösung von (S)-**147** (0.24 g, 1.3 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (2 ml, 1.5 ml/mmol **147**) wurden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ (1 M in CH_2Cl_2 , 1.4 ml, 1.43 mmol, 1.1 eq) und Triethylamin (0.25 ml, 1.75 mmol, 1.35 eq) zugegeben. Nach 10 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde (E)-3-(Trimethylsilyl)-prop-2-en-1-on (**169**) (0.5 g, 3.9 mmol, 3 eq) in CH_2Cl_2 (8 ml, 2 ml/mmol **169**) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und für 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit pH 7-Puffer-Lösung (4 ml, 1 ml/mmol **169**), Methanol (6 ml, 1.5 ml/mmol **169**) und H_2O_2 -Lösung (30% in H_2O , 4 ml, 1 ml/mmol **169**) versetzt und für 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 50/1 zu 2/1). Das Aldolprodukt **161** (0.36 g, 1.15 mmol, 85%) wurde als hellgelbes Öl erhalten:

R_f 0.54 (Hexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ) 0.07 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.31–2.38 (m, 1H), 3.10 (s_{br}, 1H), 3.87 (ddd, $J = 14.2, 7.2, 3.0$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.45–4.48 (m, 2H), 5.93–6.02 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , δ) –1.34 ($3 \times \text{CH}_3$), 14.6 (CH_3), 17.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 28.3 (CH), 42.2 (CH), 58.3 (CH), 63.3 (CH_2), 73.3 (CH), 131.1 ($\text{CH}_2=$), 144.4 ($\text{CH}=\text{}$), 153.5 (C=O), 177.1 (C=O); IR (in Substanz): ν 3500–3100, 3000–2850, 1780, 1700 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Si}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 314.1782; gefunden: 314.1784; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +72.8 (c 0.6, CHCl_3).

6.13 Synthese des chiralen Katalysators

6.13.1 Übersicht der hergestellten Verbindungen

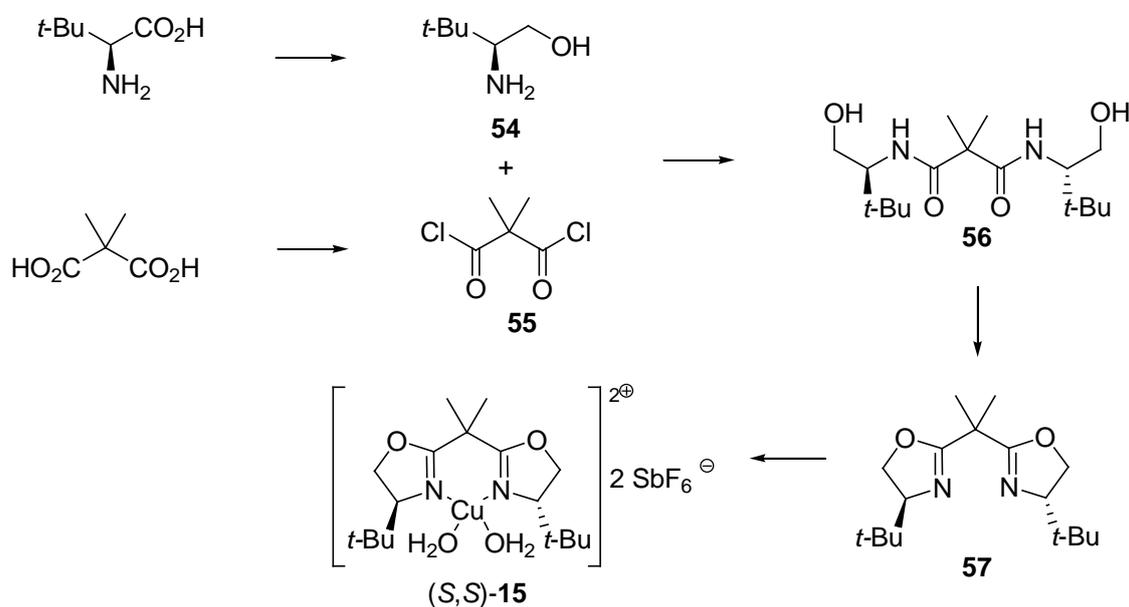
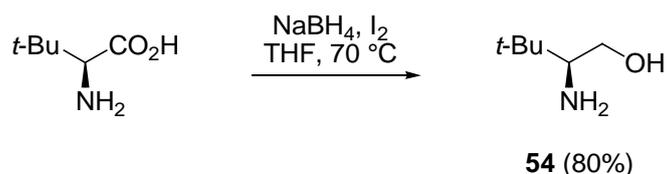


Abb. 178

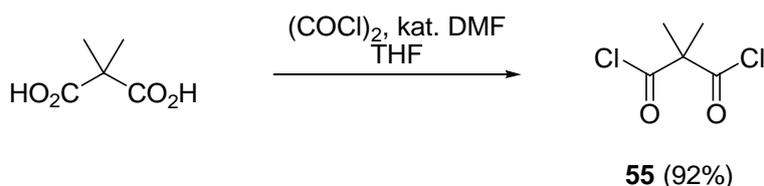
6.13.2 Synthese des chiralen Cu(II)-Katalysators (S,S)-15 nach Evans *et al.*²⁶¹



(S)-tert-Leucinol (54):²⁶¹ Zu einer Suspension von (S)-tert-Leucin (20 g, 153 mmol, 1 eq) und NaBH₄ (14 g, 366 mmol, 2.4 eq) in THF (200 ml, 1.3 ml/mmol Leucin) wurde bei 0 °C Iod (39 g, 153 mmol, 1 eq) in THF (90 ml, 0.6 ml/mmol Leucin) über 1 h zugetropft (starke Gasentwicklung, Rückflusskühler verwenden!). Nach beendeter Zugabe wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann 19 h unter Rückfluss gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und solange unter Eisbadkühlung mit Methanol (100 ml, 0.6 ml/mmol Leucin) ver-

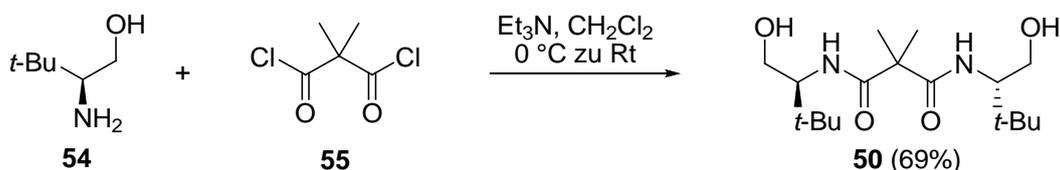
²⁶¹ Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T.; Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825.

setzt, bis eine klare, farblose Lösung resultierte. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, die entstandene weiße Paste mit 20%-iger KOH-Lösung (200 ml, 1.3 ml/mmol Leucin) gelöst und für weitere 4 h Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (7×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohr-Destillation (75 °C, 1 mbar). (*S*)-*tert*-Leucinol (**54**) (14.3 g, 122 mmol, 80%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden: R_f 0.14 (Ethylacetat); Smp. 32 °C, Lit.²³⁷ 30 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.87 (s, 9H), 2.47 (dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz, 1H), kein NH_2 -und OH-Signal; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ) 26.1 ($3 \times \text{CH}_3$), 33.2 (C), 61.7 (CH), 62.2 (CH); $[\alpha]_D^{28}$: $+39.6$ (c 0.75, CHCl_3), Lit.²⁶¹ $[\alpha]_D^{25}$: $+36.5$ (c 1.22, EtOH); $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$; $M = 117.2$ g/mol.



2,2-Dimethylmalonsäuredichlorid (55):²⁶¹ Zu einer Lösung von 2,2-Dimethylmalonsäure (6 g, 45.4 mmol, 1 eq) und DMF (0.5 ml, 5.9 mmol, 0.13 eq) in THF (70 ml, 1.5 ml/mmol Malonsäure) wurde bei 0 °C Oxalylchlorid (11.9 ml, 136 mmol, 3 eq) über 1 h zugetropft (starke Gasentwicklung!). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurden die organischen Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Destillation (80 mbar, 77 °C), wobei **55** (7.1 g, 42.1 mmol, 92%) als farblose, ätzend riechende Flüssigkeit erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 1.66 (s, 6H); $\text{C}_5\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$, $M = 169.01$ g/mol.

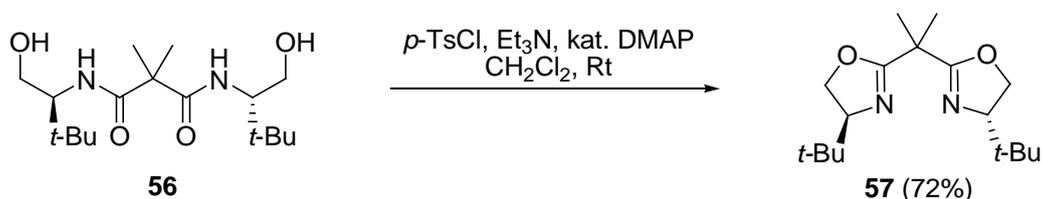


N^1, N^3 -Bis((*S*)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-2,2-dimethylmalonamid (50):²⁶¹

Zu einer Lösung von (*S*)-*tert*-Leucinol (**54**) (12.6 g, 108 mmol, 2.25 eq) und Triethylamin (33.4 ml, 240 mmol, 5 eq) in CH_2Cl_2 (50 ml, 1 ml/mmol **55**) wurde bei 0 °C 2,2-

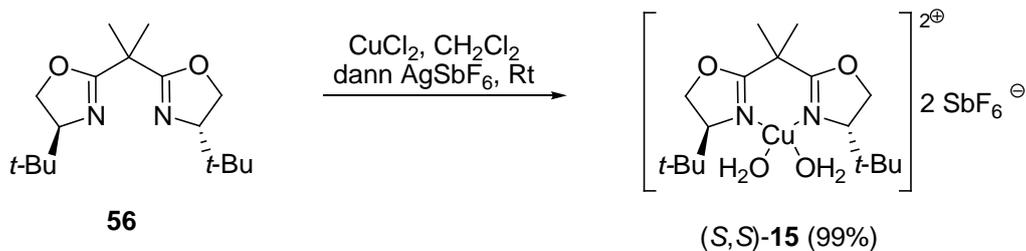
Dimethylmalonsäuredichlorid **55** (8.1 g, 48 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (50 ml, 1 ml/mmol **55**) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend soviel CH₂Cl₂ (400 ml) zugegeben, bis eine farblose Lösung resultierte. Diese wurde zunächst mit 1 M HCl (250 ml) und danach mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (50 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die organischen Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Ethylacetat. Das Amid **50** (10.8 g, 32.8 mmol, 69%) wurde als weißer Feststoff erhalten:

R_f 0.23 (Ethylacetat); Smp. 160 °C, Lit.²⁶¹ 163.3–163.7 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 0.91 (s, 18H), 1.49 (s, 6H), 1.58 (s_{br}, 2H), 3.43 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.80–3.90 (m, 4H), 6.35 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H); C₁₇H₃₄N₂O₄, M = 330.46 g/mol.



(*S,S*)-4-*tert*-Butyl-2-(2-((*S,S*)-4-*tert*-butyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-propan-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (57**):**²⁶¹ Zu einer Lösung von Diamid **56** (5.2 g, 15.7 mmol, 1 eq), DMAP (0.2 g, 1.6 mmol, 0.1 eq) und Triethylamin (13.3 ml, 94. mmol, 6 eq) in CH₂Cl₂ (60 ml, 3.8 ml/mmol **56**) wurde bei 0 °C *p*-TsCl (6 g, 31.6 mmol, 2 eq) in CH₂Cl₂ (20 ml, 1.3 ml/mmol **56**) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die braun verfärbte Reaktionsmischung wurde dann mit CH₂Cl₂ (30 ml, 2 ml/mmol **56**) und gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (50 ml) verdünnt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte zunächst säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 20/1 zu 10/1) und anschließend durch Umkristallisation aus Pentan. Der (*S,S*)-*tert*-butyl-box-Ligand (**57**) (3.3 g, 11.3 mmol, 72%) wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten:

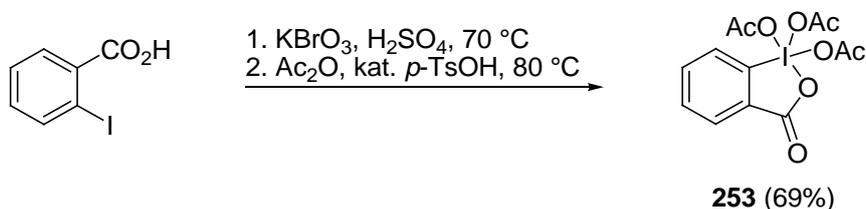
R_f 0.30 (Ethylacetat); Smp. 82 °C, Lit.²⁶¹ 88.9–89.9 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 0.86 (s, 18H), 1.50 (s, 6H), 3.83 (dd, *J* = 10.1, 6.9 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J* = 10.0, 8.7 Hz, 2H); [α]_D²⁸: +93.6 (*c* 1.75, CHCl₃), Lit.²⁶¹ [α]_D²⁵: +113.2 (*c* 1.22, CH₂Cl₂); C₁₇H₃₀N₂O₂; M = 294.43 g/mol.



[Cu{(S,S)-tert-butyl-box}](H₂O)₂(SbF₆)₂ (15):²⁶¹ Zu einer Lösung des (S,S)-tert-Butyl-box-Liganden (**56**) (2.1 g, 7.3 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (29 ml, 4 ml/mmol **56**) wurde bei Raumtemperatur getrocknetes (0.1 mbar, 70 °C, 1 h), wasserfreies CuCl₂ (1 g, 7.3 mmol, 1 eq) zugegeben. Die dabei entstehende grüne Lösung wurde für 3.5 h unter Lichtausschluss gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Lösung durch Watte filtriert. Zu der erhaltenen klaren, dunkelgrünen Lösung wurde anschließend bei 0 °C im Argonstrom portionsweise AgSbF₆ (5 g, 14.6 mmol, 2 eq) gegeben. Danach wurde das Eisbad entfernt und unter Lichtausschluss 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde durch eine mit Celite gefüllte Fritte und anschließend durch einen 2 µm PTFE-Spritzenfilter filtriert. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum langsam entfernt und der erhaltene blau-grüne, kristallin bis pulverige Feststoff (S,S)-**15** (6.2 g, 7.2 mmol, 99%) im Vakuum (0.1 mbar, Raumtemperatur, 1 h) getrocknet.

IR (in Substanz): ν 3455(br, m) (ν O-H, H₂O-Liganden), 2965(m) ($\nu_{\text{as,s}}$ CH, CH₂, CH₃ überlagert), 1655(s) (ν C=N, cyclisches Amin), 1485(m) (δ_{as} CH, CH₃, CH₂ überlagert), 1385(m) (δ_{s} CH, CH₃), 1145(s) (ν C-O, Ether), 665(s) (vermutlich ν Sb-F) cm⁻¹.

6.14 Synthese von DESS–MARTIN-Periodinan (253)



DESS–MARTIN-Periodinan (253):²³⁰ Zu einer Lösung von 2-Iodbenzoesäure (17.2 g, 69 mmol, 1 eq) in 0.73 M H₂SO₄ (170 ml, 1.4 ml/mmol Kaliumbromat) wurde bei 0 °C portionsweise Kaliumbromat (15.2 g, 91 mmol, 1.3 eq) zugegeben und etwa 4 h bei 70 °C gerührt, bis keine Bromdämpfe mehr entstanden. Anschließend wurde die Suspension auf 0 °C gekühlt und 1 h gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde filtriert und der weiße Feststoff mit Wasser (200 ml) und Diethylether (200 ml) gewaschen. Der erhaltene weiße, pulvrige Feststoff (18 g, 64 mmol, 94%) wurde im Vakuum (0.1 mbar, Raumtemperatur, 1 h) getrocknet und danach in destilliertem Ac₂O (25 ml, 256 mmol, 4 eq) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.12 g, 0.64 mmol, 0.01 eq) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde etwa 6 h bei 80 °C gerührt, bis eine klare, gelbe Lösung resultierte. Anschließend wurde diese abgekühlt (0 °C), filtriert und mit Diethylether gewaschen. Der erhaltene weiße, pulvrige Feststoff **253** (20 g, 47 mmol, 73%) wurde im Vakuum (0.1 mbar, Raumtemperatur, 1 h) getrocknet.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 1.91 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 7.98–7.90 (m, 1H), 8.06–8.14 (m, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); C₁₃H₁₃IO₈; M = 424.1 g/mol.

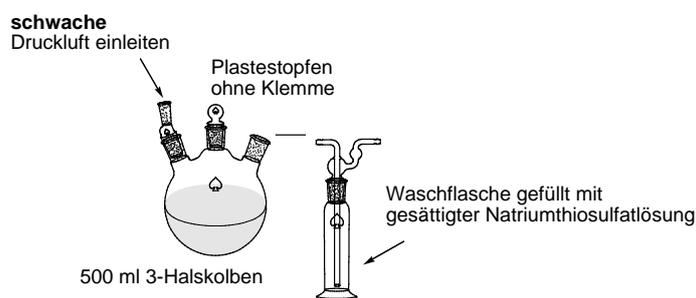
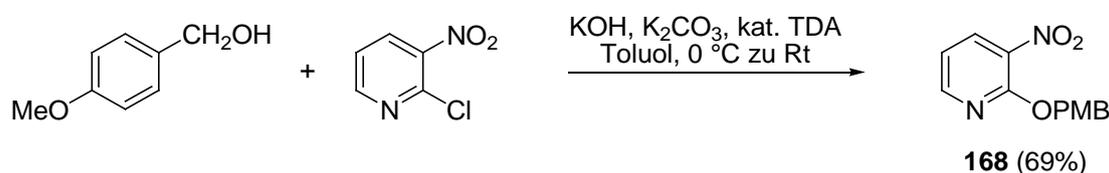


Abb. 179 Versuchsaufbau DESS–MARTIN-Periodinan Herstellung.

6.15 Synthese von Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex (**254**)²³²

Kupfer(I)bromid (2 g, 14 mmol, 1 eq) wurde in Dimethylsulfid (2.5 ml, 34.2 mmol, 2.44 eq) suspendiert und etwa 5 min gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml *i*-Hexan verdünnt, filtriert und der Feststoff mit *i*-Hexan gewaschen. Der erhaltene rostbraune, pulverige Feststoff **254** (2.8 g, 14 mmol, 99%) wurde im Vakuum (0.1 mbar, Raumtemperatur, 1 h) getrocknet. Elementaranalyse berechnet für C₂H₆BrCuS: C, 11.69; H, 2.91; gefunden: C, 11.7; H, 2.9; M = 205.6 g/mol.

6.16 Synthese von 2-(4-Methoxybenzyloxy)-3-nitropyridin (**168**)



2-(4-Methoxybenzyloxy)-3-nitropyridin (168**):**²³³ Zu einer Lösung von (4-Methoxyphenyl)-methanol (PMBOH, 1.31 g, 9.5 mmol, 1.5 eq), K₂CO₃ (0.87 g, 0.31 mmol, 1 eq) und KOH (1.4 g, 25.23 mmol, 4 eq) in Toluol (20 ml, 5.3 ml/mmol) wurde bei 0 °C portionsweise 2-Chlor-3-nitropyridin (1 g, 6.3 mmol, 1 eq) und Tris(3,6-dioxaheptyl)amin (TDA, 0.2 g, 0.63 mmol, 0.1 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde durch die Zugabe von H₂O (20 ml) die Reaktion versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in *c*-Hexan aufgeschlämmt und der rotbraune Feststoff abgesaugt. Nach Trocknung am Feinvakuum (0.05 mbar, 1 h) konnte 2-(4-Methoxybenzyloxy)-3-nitropyridin (**168**) (PMBONPy, 1.1 g, 4.4 mmol, 69%) als rostbrauner Feststoff erhalten werden:

R_f 0.33 (Hexan/Ethylacetat 3/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 3.79 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.24 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H); C₁₃H₁₂N₂O₄, M = 260.25 g/mol.

Dissertation TU Dortmund

2009

COMPOUND CHARACTERIZATION CHECKLIST

Corresponding Author

Marleen Körner

Title

Studien zur Totalsynthese von Curvicollid
C

Compound, structure or table-entry number	IDENTITY													PURITY		COMPUTATIONAL DATA in SI*						
	New compound	Known Compound [citation given]	Boiling point	IR	UV-Vis	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H/ ¹ H COSY	¹ H/ ¹³ C COSY	1D NOE	¹ 1B NMR	¹⁹ F NMR	HRMS	Melting point	Copy of ¹ H/ ¹³ C NMR spectrum in SI	Copy of chromatogram in SI*	Quant. GC, HPLC, or electrophoresis	Elemental analysis	Cartesian coordinates or Z-matrix	# of imaginary frequencies	Total energy	
Alkohol 21	X					X	X							X								
Alkohol 22	X					X	X							X			X					
Alkohol 30	X					X	X							X								
Säure 239	X					X	X							X								
Ester 23	X		X			X	X							X		X						
Säure 240	X					X								X								
Ester 24	X		X			X	X							X		X						
Hydroxyester 25	X		X			X	X							X		X						
Hydroxyester 26	X		X			X	X							X		X						
Allylvinylother E,Z-27	X		X			X	X							X		X						
Allylvinylother Z,Z-27	X		X			X	X							X		X						
Allylvinylother E,Z-28	X		X			X	X							X		X						
Allylvinylother Z,Z-28	X		X			X	X							X		X						
Ester 241	X	X				X	X															
Azid 242	X					X								X								
Diazaphosphona t 29	X		X			X	X							X		X						
Ester 31	X		X			X	X				X			X								
Ester 32	X		X			X	X							X		X						
Ester 33	X		X			X	X							X		X						
Allylvinylother E,Z-34	X		X			X	X							X		X						
Allylvinylother Z,Z-34	X		X			X	X							X		X						
Ketoester 46	X					X								X								
Ketoester 49	X					X								X								
Ketoester 44	X		X			X	X							X	X	X						
Ketoester 47	X		X			X	X							X	X	X						
Ketoester 45	X		X			X	X							X		X						
Ketoester 48	X		X			X	X							X		X						
Hydroxyester 58	X		X			X	X							X		X						
Lacton 61	X		X			X	X	X	X				X	X		X						
Lacton 60	X		X			X	X	X	X				X	X		X						
Hydroxyester 59	X		X			X	X							X		X						
Lacton 62	X		X			X	X	X					X	X		X			X			
Silylother 63	X		X			X	X							X		X						
Alkohol 64	X		X			X	X							X		X						
Aldehyd 65	X		X			X	X							X		X						
Alkohol 66	X					X								X								
Keton 67	X		X			X	X							X		X						

* SI =
Supporting
Information

Silylether 68	X		X	X	X							X		X				
Alkohol 69	X		X	X	X							X		X				
Aldehyd 70	X		X	X	X							X		X				
Alkohol 71	X		X	X	X							X		X				
Keton 72	X		X	X	X							X		X				
Alkin 77	X		X	X	X							X		X				
Alkohol 78	X		X	X	X							X		X				
Alkin 79	X		X	X	X							X		X				
Ester 102	X		X	X	X							X		X				
Olefin E-112	X		X	X	X	X	X					X		X				
Olefin Z-112	X		X	X	X	X	X					X		X				
Alkohol E-103	X		X	X	X							X		X				
Alkohol Z-103	X		X	X	X							X		X				
Aldehyd E-210	X		X	X	X							X						
Olefin 104	X		X	X	X	X	X					X		X				
Aldehyd Z-210	X			X								X						
Olefin 119	X		X	X								X		X				
Alkohol 145	X		X	X	X					X		X						
Lacton 146	X		X	X	X					X		X						
Lactol 242	X			X						X		X						
Acetal 217	X		X	X	X					X		X						
Alkin 83	X		X	X	X							X		X				
Alkohol 212	X		X	X	X							X		X				
Silylether	X		X	X	X							X		X				
Ester 105	X		X	X	X							X		X				
Olefin E-106	X		X	X	X							X		X				
Alkohol E-107	X		X	X	X							X		X				
Aldehyd E-209	X			X	X							X						
Olefin 109	X		X	X	X					X		X		X				
Alkohol 135	X		X	X	X							X		X				
Aldehyd 171	X			X	X							X						
Alkin 136	X		X	X	X					X		X						
Alkin 137	X		X	X	X					X		X						
Alkohol 167	X		X	X	X							X		X				
Alkin 138	X		X	X	X							X		X				
Alkohol 139	X			X	X							X						
Alkin 244	X		X	X	X					X		X						
Ester 149	X		X	X	X					X		X						
Olefin E-141	X		X	X	X					X		X						
Alkohol E-142	X		X	X	X					X		X						
Olefin 143	X		X	X	X					X		X						
Alkohol 216	X		X	X	X					X		X						
Alkin 215	X		X	X	X					X		X						
Alkin 144	X		X	X	X					X		X						
Alkohol 211	X		X	X	X							X		X				
Alkin 193	X		X	X	X							X		X				
Alkohol 194	X		X	X	X							X		X				
Alkin 245	X		X	X	X							X		X				
Ester 195	X		X	X	X							X		X				
Olefin E-196	X			X								X						
Alkohol E-197	X		X	X	X							X						
Olefin 198	X		X	X	X							X		X				
Alkohol 199	X			X	X							X						
Silylether 224	X		X	X	X							X		X				
Alkohol 226	X			X	X							X						
Olefin 185	X		X	X	X					X		X						
Allylalkohol 187	X		X	X	X					X		X						
Aldehyd 186	X			X	X							X						
Ester 188	X		X	X	X					X		X						
Alkohol 189	X			X	X							X						
Aldehyd 203	X			X								X						

Aldolprodukt 190	X				X									X					
Weinrebamid 204	X				X									X					
Weinrebamid 191	X				X									X					
Keton 192	X				X									X					
R-Phenylglycinol 246		X			X	X							X	X					
Oxazolidinon 94		X			X	X							X	X					
Oxazolidinon 95		X		X	X	X							X	X			X		
Alkylierungsprodukt 96	X			X	X	X							X	X			X		
Alkohol R-97		X		X	X	X								X			X		
Mosher-Ester 126		X			X	X								X	X				
Aldehyd R-98		X			X									X					
Bromolefin R-101	X				X									X					
Dibromolefin R-99		X			X									X					
Alkin R-100		X	X		X									X					
Sulfid R-120	X			X	X	X						X		X					
Sulfon R-11	X			X	X	X						X		X					
S-Valinol 247		X			X	X								X					
Oxazolidinon 122		X			X	X							X	X					
Oxazolidinon		X			X	X								X					
Alkylierungsprodukt 124		X		X	X	X								X			X		
Alkohol S-97		X		X	X	X						X		X					
Mosher-Ester 125		X			X	X								X	X				
Sulfid S-120	X			X	X	X						X		X					
Sulfon S-11	X			X	X	X						X		X					
Pseudoephedrin 127		X			X	X							X	X					
Amid 128		X			X	X							X	X					
Amid 129		X		X	X	X						X		X					
Amid 130		X			X	X							X	X					
Amid 131		X		X	X	X						X		X					
Silylether 134	X				X							X		X	X				
Silylether	X				X							X		X	X				
Oxazolidinon S-147		X			X	X								X					
Alkohol 148		X			X	X								X					
Weinrebamid 149		X			X	X								X					
Keton 150	X			X	X	X						X		X					
Silylether 151	X			X	X	X								X			X		
Alkohol 251		X			X	X							X	X					
Alkohol 180		X			X	X								X					
Ester 153		X			X	X							X	X					
Alkohol 154	X			X	X	X						X		X					
Silylether 155	X			X	X	X						X		X					
Alkohol 156	X			X	X	X						X		X					
Aldehyd 256	X				X									X					
Alkohol 157	X				X	X						X		X					
Iodacrylat 159		X	X		X	X								X					
Z-Iodacrolein 17a		X			X	X								X					
Alkin 249		X	X		X	X								X					
Propenol 250		X	X		X	X								X					
Aldehyd 160		X			X	X								X					
Aldolprodukt 161	X			X	X	X						X		X					
Leucinol 54		X			X	X							X						
Dichlorid 55		X	X		X														
Amid 50		X			X									X					
Ligand 57		X			X									X					

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
APT	Attached Proton Test
aq.	wässrig
AVE	Allylvinylether
α	Drehwert
B3LYP	Becke3 Lee Young Parr
Bn	Benzyl
BOX	Bis(oxazolin)
br	breit
Bu	Butyl
c	Konzentration
c-	<i>cyclo</i>
CAGC	katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung
CAN	Cerammoniumnitrat
CoA	Coenzym A
COSY	homonukleare Korrelationsspektroskopie
Cp	Cyclopentadienyl
d	Tage, Duplett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-chinon
de	Diastereomenüberschuss
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N'</i> -4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid

DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
ee	Enantiomerenüberschuss
ESI	Elektronenstoßionisations-Massenspektroskopie
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und Mitarbeiter
eq	stöchiometrisches Äquivalent
FGI	Umwandlung einer funktionellen Gruppe
FID	Flammenionisationsdetektor
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
Hex	Hexyl
HMBC	heteronukleare Korrelationsspektroskopie
HMPT	<i>N,N,N</i> -Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektroskopie
HSQC	heteronukleare Korrelationsspektroskopie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
<i>i-</i>	<i>iso</i>
IR	Infrarotspektroskopie
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
kat.	katalytisch
Kat.	Katalysator
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDDB	Lithium-4,4'- <i>tert</i> -butylbiphenyl
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
m	Multipllett, mittel
M	Metall
Me	Methyl

Mes	Mesitylen
Min	Minuten
ml	Milliliter
Ms	Mesyl
MS	Massenspektrum
MTPA	Methoxy-(trifluormethyl)-phenyllessigsäure
<i>n</i> -	normal
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
n.b.	nicht bestimmt
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
oct	Oktett
Tf	Trifluormethansulfonyl, Triflat
<i>p</i> -	<i>para</i>
Pg	Schutzgruppe
pH	<i>pondus hydrogenii</i>
Ph	Phenyl
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
Pr-	Propyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
PT-SH	1-Phenyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-thiol
Pyr	Pyridin
q	Quartett
quant.	quantitativ
R	beliebiger Rest
R_f	Retentionswert
R_t	Retentionszeit
Rt	Raumtemperatur
s	Singulett, stark
S	Startereinheit
<i>sec</i> -	sekundär
sept	Septett

Smp	Schmelzpunkt
sym	symmetrisch
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TDA	Tris(3,6-dioxaheptyl)amin
TES	Triethylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
<i>t</i> -	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Ts	Tosyl
ÜZ	Übergangszustand
V	Verlängerungseinheit
Vol%	Volumenprozent
w	schwach
X	Halogen
X _c	chirales Auxiliar
6-31G*	Basissatz

DANKSAGUNG

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater und Mentor, Herrn Prof. Martin Hiersemann, für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die vielen lehrreichen und unterstützenden Diskussionen sowie das entgegengebrachte Vertrauen für die gewährte wissenschaftliche Freiheit bei der Durchführung der Doktorarbeit.

Herrn Prof. Mathias Christmann danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferates.

Für die intensive Zusammenarbeit auf dem Weg zu Curvicollid C möchte ich den vielen Praktikanten und vor allem meiner Auszubildenden Susanne Knauf danken, der ich viel Erfolg bei ihrem Berufseinstieg als ausgebildete Chemielaborantin wünsche.

Christoph Schnabel und Julia Zeh möchte ich für das zügige und genaue Korrekturlesen dieser Arbeit danken.

Den Mitarbeitern aller analytischen Abteilungen danke ich für die zuverlässige Durchführung und Auswertung zahlreicher Proben. Besonders möchte ich mich bei Herrn Hüffner für die rasche Messung der Elementaranalysen und bei Frau Nettelbeck und Herrn Kissel für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren bedanken. Herrn Preut möchte ich für die Aufnahme der Röntgenstrukturanalyse danken.

Ein ganz herzliches Dankeschön auch an alle anderen Angestellten der TU Dortmund sowie dem Team vom AHS.

Was wäre der Laboralltag ohne nette Kollegen? Somit danke ich den Dresdner Chemikern Annett Pollex und Hannes Helmboldt und den späteren Dortmunder Kollegen Annika Becker, Björn Nelson, Christoph Schnabel, Julia Zeh, Nikola Stiasni, Sara Hölscher, Florian Quentin, Philip Wojtas und Stefan Nave.

Besonderer Dank gilt Annika Becker für die mentale Unterstützung, sowie für die knapp 4 Jahre unseres gemeinsamen WG-Lebens in der Möllerstrasse. Björn Nelson möchte ich für den Austausch von musikalischen Delikatessen und die Pflege und Wartung meines Notebooks danken. Christoph Schnabel möchte ich für die aufheiternden Gespräche danken, die teilweise in übelsten ;) Lachattacken endeten. Desweiteren möchte ich mich bei Nikola Stiasni & Julia Zeh für die zahlreichen Gespräche über Wirtschaft, Kunst & Literatur jenseits des Laboralltages bedanken. Ich wünsche Euch für Eure eigenen Doktorarbeiten weiterhin viel Erfolg!

Meinen Eltern und Hauke danke ich für das Vertrauen und die immer fortwährende Unterstützung während meiner Promotion.

