

Totalsynthese des RNA-Polymerase Inhibitors

Ripostatin B

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

Philipp Winter, M. Sc. (Chemie)

aus

Recklinghausen

Dortmund

2012

*Für meine Familie und
Nina*

In der Mitte von Schwierigkeiten liegen die Möglichkeiten.

(Albert Einstein)

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Mathias Christmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürstner

Tag der mündlichen Prüfung: 12. November 2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2009 bis Oktober 2012 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann an der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund durchgeführt.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

1. P. Winter, W. Hiller, M. Christmann, Access to Skipped Polyene Macrolides by Ring Closing Metathesis: Synthesis of the RNA Polymerase Inhibitor Ripostatin B, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3396-3400; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3452-3456.
2. P. Winter, J. Swatschek, M. Willot, L. Radtke, T. Olbrisch, A. Schäfer, M. Christmann, Transforming Terpene-Derived Aldehydes into 1,2-Epoxides via Asymmetric α -Chlorination: Subsequent Epoxide Opening with Carbon Nucleophiles, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12200-12202.
3. P. Winter, C. Vaxelaire, C. Heinz, M. Christmann, Transforming terpene feedstock into polyketide architecture, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 394-396.

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann für die hervorragenden Arbeitsbedingungen, sein großes Engagement und das interessante Thema dieser Arbeit danken, das er mir vertrauensvoll zur selbstständigen Bearbeitung überlassen hat.

Für die freundliche Übernahme des Koreferats danke ich Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim a. d. Ruhr.

Herr Dr. Wolf Hiller erteilte mir viele interessante Lektionen in NMR-Spektroskopie und ermöglichte mit seinen Ideen die Bestimmung der Doppelbindungskonfiguration von Ripostatin B. Katja Weber unterstützte mich tatkräftig bei der Synthese einiger Intermediate. Ihnen sei dafür herzlichst gedankt.

Dem gesamten Arbeitskreis Christmann möchte ich für die tolle, kollegiale Zusammenarbeit und die angenehme Arbeitsatmosphäre während der Promotion danken. Für das zügige und gewissenhafte Gegenlesen dieser Arbeit danke ich Dr. Florian Erver, Daniel Könning, Sven Hahn, Stephanie Sauerland und Nina Wiegratz.

Den analytischen Abteilungen der chemischen Fakultät und dem gesamten technischen Personal des Arbeitskreises Christmann, besonders Andrea Bokelmann und Stephanie Sauerland (HPLC/GC) sowie Ben Kissel und Christa Nettelbeck (NMR) danke ich für das Bearbeiten meiner Proben. Vielen Dank auch an Chantale Martin von der HRMS für das Berücksichtigen meiner Sonderwünsche. Silvia Lessing, Heidi Zimmermann und Andreas Hammer haben mich bei allen organisatorischen Angelegenheiten tatkräftig unterstützt.

Dr. Jakub Svenda (AK Waldmann) danke ich für die vielen interessanten fachlichen und außerfachlichen Gespräche während meiner Zeit in Dortmund, Dr. Daniel Gallenkamp (AK Fürstner) für das Überlassen einiger Metathesekatalysatoren.

Der Fonds der Chemischen Industrie e.V. unterstützte diese Arbeit großzügig mit einem Chemiefonds-Stipendium.

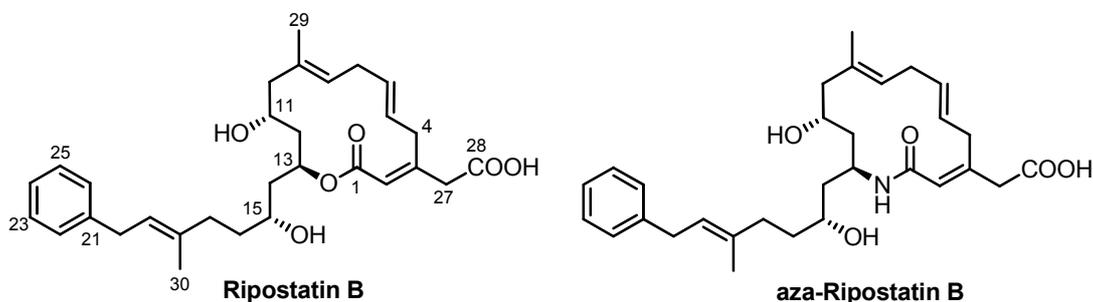
Der wichtigste Dank aber gilt meiner Familie und meiner Freundin Nina für viel Geduld und eure Unterstützung!

Kurzfassung

Schlagworte: Antibiotika, Naturstoffe, Polyketide, Ripostatin B, Metathese, Totalsynthese

Im Rahmen dieser Dissertation wurde ein hoch konvergenter, totalsynthetischer Zugang zu Ripostatin B entwickelt. Der aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isolierte Sekundärmetabolit hemmt selektiv die RNA-Polymerase gram-positiver Bakterien (MIC ~ 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). Im Gegensatz zu etablierten Antibiotika, die ebenfalls diesen Wirkmechanismus besitzen, adressiert Ripostatin B eine andere Bindestelle und weist daher keine Kreuzresistenzen auf.

Als Startmaterial in der Synthese diente leicht verfügbares Geranylacetat, das in wenigen Schritten durch bidirektionale Funktionalisierung in fortgeschrittene Intermediate umgewandelt wurde. Sowohl das C¹¹-, als auch das C¹⁵-Stereozentrum wurden über katalytisch asymmetrische Methoden eingeführt. Weitere Schlüsselschritte zum Aufbau des C⁵-C²⁶-Hauptfragments waren eine Dreikomponenten-Linchpin-Kupplung und eine diastereoselektive Reduktion. Die Ergebnisse zeigten, welche Reaktionen zum Aufbau von 1,4-Dienen geeignet sind, ohne dass eine Isomerisierung stattfindet. Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich eine Ringschlussmetathese zum Aufbau der C⁵-C⁶-Doppelbindung des 14-gliedrigen Makrolactons eignet. Dazu mussten zwei 1,4-Diene isomerisierungsfrei miteinander reagieren. Tatsächlich konnte diese Transformation sowohl mit Varianten des *Grubbs-I*-, als auch des *Grubbs-II*-Katalysators realisiert werden. Für die NMR-spektroskopische Bestimmung der C⁵-C⁶-Doppelbindungskonfiguration wurde ein breit anwendbares Homoentkopplungsexperiment durchgeführt. Die längste lineare Sequenz zur Darstellung von Ripostatin B beinhaltete 14 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5.3% und kam ohne zusätzliche Schutzgruppenoperationen aus.



Im zweiten Teil der Arbeit sollte untersucht werden, ob sich die Synthesesequenz auch zur Darstellung von Derivaten eignet. Es konnte gezeigt werden, wie sich das aza-Ripostatin B über 16 Stufen in einer Gesamtausbeute von 4.7% darstellen lässt.

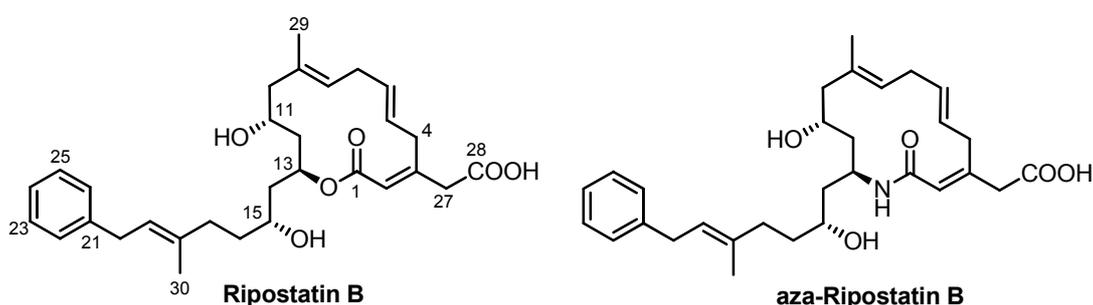
Abstract

Key words: antibiotics, natural products, polyketides, ripostatin B, metathesis, total synthesis

This thesis establishes a highly convergent total synthesis of the complex macrolide antibiotic ripostatin B. The secondary metabolite, isolated from the myxobacterium *Sorangium cellulosum*, is a potent RNA polymerase inhibitor with moderate activity (MIC ~ 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) against strains of *Staphylococcus aureus*. Gratifyingly, there is no cross-resistance between the clinically validated rifamycins and ripostatin B, suggesting a different binding mode.

The simple bulk terpene geranyl acetate was identified as a cheap and versatile starting material for the synthesis. Moreover, geranyl acetate could be converted into advanced intermediates in only 3-4 steps through the concept of bidirectional functionalization. Applying asymmetric metal- and organocatalysis, the C¹¹- and C¹⁵-stereocenters could be established. Key steps for the synthesis of the C⁵-C²⁶-fragment were a three-component-linchpin-coupling and a diastereoselective reduction. The results indicated which reactions are suitable for the synthesis of skipped 1,4-dienes and under which conditions an isomerization occurred. A ring closing metathesis event allowed for the construction of the C⁵-C⁶-double bond within the 14-membered macrocycle. For this challenging task, two skipped 1,4-dienes reacted without isomerization under carefully optimized metathesis conditions. The C⁵-C⁶-double bond configuration was verified using a NMR-homodecoupling experiment.

During this work, a short, concise and productive total synthesis of the RNA polymerase inhibitor ripostatin B was achieved. The synthesis nicely showcases the powerful interplay of modern organocatalytic and transition metal catalyzed transformations and comprises 14 steps in the longest linear sequence with an overall yield of 5.3%.



The second part of the thesis showed the applicability of the developed strategy for the modular synthesis of ripostatin B derivatives. Thereby, the complex, non-natural analog aza-ripostatin B was synthesized in 16 steps with an overall yield of 4.7%.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Antibakterielle Naturstoffe..... | 1 |
| 1.2 Naturstoffsynthese..... | 5 |
| 1.3 Myxobakterien | 6 |
| 1.4 Die Ripostatine - Isolierung und Strukturaufklärung | 7 |
| 1.5 Die Ripostatine - RNA-Polymerase Inhibitoren | 9 |
| 1.6 Problemstellung..... | 11 |
| 1.7 Stand der Forschung..... | 12 |
| | |
| 2 Retrosynthetische Analyse von Ripostatin B..... | 15 |
| | |
| 3 Totalsynthese von Ripostatin B..... | 20 |
| 3.1 Synthesebausteine aus Geranylacetat..... | 20 |
| 3.2 Synthese des Alkohols 17a über eine Hydrosilylierungs-Oxidations-Sequenz | 24 |
| 3.3 Dithian-Strategie zur Synthese des Alkohols 17b | 28 |
| 3.4 Linchpin-Kupplung zur Synthese von 17c | 31 |
| 3.5 Thioketalspaltung und diastereoselektive Reduktion..... | 38 |
| 3.6 Bestimmung der relativen Konfiguration..... | 39 |
| 3.7 Erste Strategie zum Aufbau des Makrolactons über 16c | 40 |
| 3.8 Synthese des Metathesevorläufers 19c über eine Selenoxid-Eliminierung | 44 |
| 3.9 Synthese des Metathesevorläufers 19c über eine Stille-Kupplung | 47 |
| 3.10 Ringschlussmetathese zweier 1,4-Diene | 51 |
| 3.11 Abschluss der Synthese | 57 |
| 3.12 Strukturbestätigung | 62 |
| | |
| 4 Synthese von aza-Ripostatin B | 63 |
| 4.1 Allgemeine Überlegungen..... | 63 |
| 4.2 Synthese der Kupplungspartner: Amin 115 und Carbonsäure 116 | 64 |
| 4.3 Aufbau des Makrolactams 121 | 67 |
| 4.4 Abschluss der Synthese von aza-Ripostatin B (113) | 69 |

| | |
|---|------------|
| 5 Zusammenfassung und Ausblick | 71 |
| 6 Experimenteller Teil..... | 75 |
| 6.1 Geräte und Verfahren | 75 |
| 6.2 Lösungsmittel, Reagenzien und Schutzgasarbeiten | 77 |
| 6.3 Verbindungen zur Totalsynthese von Ripostatin B..... | 77 |
| 6.4 Verbindungen zur Synthese von aza-Ripostatin B..... | 124 |
| 7 Literaturverzeichnis..... | 136 |
| 8 Anhang..... | 147 |

1 Einleitung

1.1 Antibakterielle Naturstoffe

Die Behandlung pathogener Keime mit Antibiotika ist schon vor Ende des 19. Jahrhunderts bekannt gewesen. Bereits vor ungefähr 2000 Jahren ist von den Nubiern im heutigen Sudan Bier gebraut worden, das einen nicht unerheblichen Anteil des heute gängigen Antibiotikums Tetracyclin enthielt. Das belegen Knochenproben aus Mumienfunden, die fluoreszenzmikroskopisch untersucht worden sind. Wahrscheinlich wurden die Bodenbakterien der Gattung *Streptomyces*, die auch heute noch eine Quelle nicht-synthetischer Tetracycline darstellen, gezielt über das Korn für die Malzherstellung in den Brauprozess eingebracht.^[1] Aufgrund des hohen Tetracyclin-Anteils in den Knochen, in Kombination mit einem niedrigen Grad an Infektionskrankheiten der Nubier, kann von einem prophylaktischen Konsum des Antibiotikums ausgegangen werden.^[2]

Artemisinin (*qinghaosu*) aus der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) ist ein weiteres Beispiel aus der „prä-antibiotischen Ära“. Der heute gegen Malariastränge (*Plasmodium falciparum* und *P. vivax*) eingesetzte Wirkstoff wurde zwar erst 1971 aus dem einjährigen Beifuß (*Artemisia annua* L.) isoliert, ist aber schon weit mehr als 2000 Jahre vorher gegen andere Krankheiten angewendet worden.^[3]

Der Eintritt in die moderne „antibiotische Ära“ um die Jahrhundertwende ist eng mit dem Namen *Paul Ehrlich* verknüpft. Inspiriert durch Färbexperimente mit Gewebe und Bakterien, entwickelte er die Idee der „Zauberkegel“. Demnach sollte es nicht nur möglich sein, Mikroben selektiv anzufärben, sondern auch durch Gift abzutöten und dabei den umgebenden Organismus unbeschadet zu lassen. Auf der Suche nach einer wirksamen Verbindung gegen *Treponema pallidum*, Erreger der damals unheilbaren Krankheit Syphilis, initiierte er 1903 eine Versuchsreihe, die sechs Jahre später mit der Entdeckung des „Salvarsans 606“ erfolgreich endete. Mit dieser Entwicklung war der Grundstein für die moderne antimikrobielle Chemotherapie gelegt: Salvarsan stellt das erste, auf systematischen und theoretischen Überlegungen basierende Medikament dar.^[4]

Diese Methode konnte in der Folgezeit auf andere Wirkstoffe übertragen werden. 1932 synthetisierten die Chemiker *Josef Klarer* und *Fritz Mietzsch* Sulfonamide, deren antibakterielle Eigenschaften von *Gerhard Domagk* getestet wurden. Der Azofarbstoff „Prontosil“ zeigte Aktivität gegenüber Bakterien aus den Gattungen der Streptokokken und Staphylokokken, wobei letztere für tödliche Wundinfektionen verantwortlich sein können.^[5]

Während bei der Entwicklung der Sulfonamide rationale Prinzipien Anwendung fanden, beruhte die Entdeckung eines weiteren Antibiotikums im Jahr 1928 auf dem Zufallsprinzip: *Sir Alexander Fleming* beobachtete die wachstumshemmende Wirkung einer Pilzspore, die eine Staphylokokkenkultur befallen hatte. In anschließenden Untersuchungen charakterisierte *Fleming* den Pilz als *Penicillium notatum* und nannte die antibakterielle Substanz Penicillin.^[6] Allerdings standen erst zehn Jahre später ausreichende Mengen für eine effektive Therapie zur Verfügung, da sich die Suche nach geeigneten Schimmelpilzkulturen zur Herstellung von Penicillin als schwierig herausstellte.^[7]

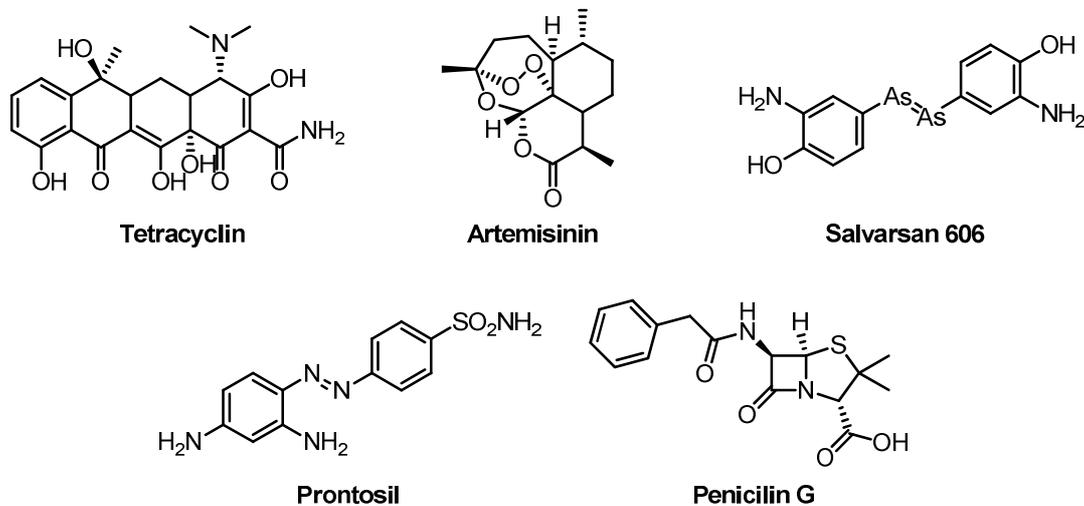


Abbildung 1: Beispiele für Strukturen der im Text genannten Wirkstoffe. Bei Salvarsan handelt es sich um die Darstellungsweise von *Paul Ehrlich*. Erst vor ein paar Jahren wurde die richtige Struktur aufgeklärt.^[8]

Durch die Entwicklung der Sulfonamide und des Penicillins mit seinem breiten, antibakteriellen Spektrum, hatten viele Infektionskrankheiten ihren Schrecken verloren. In den folgenden 20 Jahren (1940-1960), dem „goldenen Zeitalter“, wurde eine große Anzahl neuer Antibiotika zugelassen, von denen viele heute noch im Gebrauch sind (s. Tab. 1).^[9] Die einst hohe, durch bakterielle Infektionen verursachte Mortalitätsrate, sank drastisch.^[10]

Nach diesen Entwicklungen kam es in den folgenden Jahrzehnten zu einem Einbruch der Neuzulassungen. Die Innovationslücke (s. Tab. 1) geht mit der damals öffentlichen Meinung einher, dass der Kampf gegen die Infektionskrankheiten bereits gewonnen sei.^[11] Erst im Jahr 2000 wurde mit den Oxazolidinonen wieder eine neue Strukturklasse wirksamer Antibiotika zugelassen.

Tabelle 1: Antibiotika-Klassen nach Zulassungsjahr.^[9,12]

| Klasse | Zulassung | Abstammung | Wirkmechanismus |
|------------------|-----------|-------------|----------------------------|
| Sulfonamide | 1935 | Synthetisch | Folsäure-Stoffwechsel |
| β-Lactame | 1941 | Naturstoff | bakterielle Zellwand |
| Polypeptide | 1942 | Naturstoff | Zellwand/Zellmembran |
| Aminoglycoside | 1944 | Naturstoff | Proteinsynthese |
| Cephalosporine | 1945 | Naturstoff | bakterielle Zellwand |
| Nitrofuran | 1947 | Synthetisch | Verschiedene |
| Hexamine | 1947 | Synthetisch | Freisetzen von Formaldehyd |
| Chloramphenicol | 1949 | Naturstoff | Proteinsynthese |
| Tetracycline | 1950 | Naturstoff | Proteinsynthese |
| Isoniazid | 1951 | Synthetisch | Fettsäuresynthese |
| Viomycin | 1951 | Naturstoff | Proteinsynthese |
| Makrolide | 1952 | Naturstoff | Proteinsynthese |
| Lincosamide | 1952 | Naturstoff | Proteinsynthese |
| Streptogramin | 1952 | Naturstoff | Proteinsynthese |
| Glycoserine | 1955 | Naturstoff | bakterielle Zellwand |
| Glycopeptide | 1956 | Naturstoff | bakterielle Zellwand |
| Novobiocin | 1956 | Naturstoff | DNA-Synthese |
| Ansamycin | 1957 | Naturstoff | RNA-Synthese |
| Nitroimidazole | 1959 | Synthetisch | DNA-Synthese |
| Ethambutol | 1962 | Synthetisch | bakterielle Zellwand |
| Chinolone | 1962 | Synthetisch | DNA-Synthese |
| Fusidinsäure | 1963 | Naturstoff | Proteinsynthese |
| Diaminopyrimidin | 1968 | Synthetisch | Folsäure-Stoffwechsel |
| Phosphonate | 1969 | Naturstoff | bakterielle Zellwand |
| Pseudomoninsäure | 1985 | Naturstoff | Proteinsynthese |
| Oxazolidinone | 2000 | Synthetisch | Proteinsynthese |
| Lipopeptide | 2003 | Naturstoff | bakterielle Zellmembran |
| Pleuromutilin | 2007 | Naturstoff | Proteinsynthese |

Die stetige Weiter- und Neuentwicklung von antibakteriellen Wirkstoffen ist für jede Gesellschaft überlebenswichtig. Bakterien werden in großem Umfang gegenüber etablierten Antibiotika resistent.^[12,13] 1944 waren noch 94% der isolierten *Staphylococcus aureus* Bakterien sensitiv gegen Penicillin. Bereits 1950 waren es weniger als 50%, heute sind es weniger als 10%.^[14] Alleine der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist für 19000 Todesfälle pro Jahr in den USA verantwortlich und verursacht 3-4 Milliarden Dollar Mehrkosten für das Gesundheitssystem. Außerdem sind neben resistenten Tuberkuloseerregern (MDR-TB

und XDR-TB), die sich in den Industrienationen ausbreiten, bereits eine Vielzahl anderer, resistenter Keime (VRE, VRSA, PRSP) beobachtet worden.^[12]

Bakterien sind mehrere Millionen Jahre alt und konnten unter dem Selektionsdruck der Evolution Resistenzmechanismen entwickeln, die ihr eigenes Überleben sicherten. Jede Antibiotikaaanwendung führt daher langsam zu einer Resistenzbildung.^[15] Falsche Einnahme, mangelnde Hygienebedingungen oder die Verwendung von Antibiotika als Futtermitteladditive bei der Tierzucht sind nur einige Gründe, die schnelle Resistenzen begünstigen.^[10]

Doch trotz der alarmierenden Zahlen haben sich viele Pharmaunternehmen aus der Erforschung antibakterieller Substanzen zurückgezogen.^[16] Die Gründe dafür sind vielfältig: Neben wirtschaftlichen Interessen konnten für andere Indikationsgebiete etablierte Technologien, wie das High-Throughput-Screening (HTS), nicht ohne weiteres übertragen werden.^[10,17]

Eine auf kurzfristigen Erfolg ausgelegte Strategie, die Resistenzen zu brechen und wieder aktivere Antibiotika zu erhalten, ist die Synthese von Derivaten (s. Abb. 2). Dabei wird ein bestehendes Molekülgerüst modifiziert, um seine physikochemischen und damit biologischen Eigenschaften (z. B. Löslichkeit, Stabilität, Bindungsaffinität oder Toxizität) zu verändern. Es ist fraglich, wie lange dieses Konzept noch den erhofften Erfolg liefert, da die neuen Strukturen meist in ihrer chemischen Komplexität zunehmen.^[18]

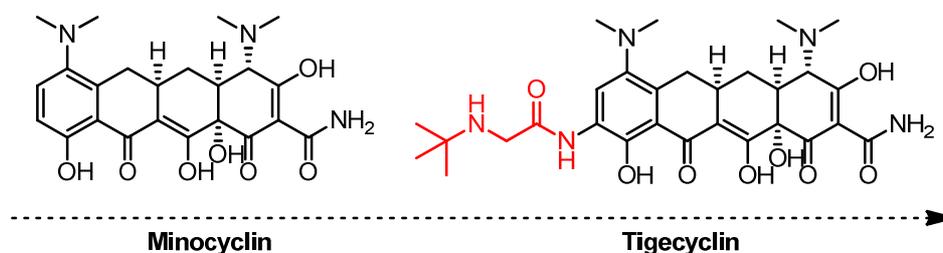


Abbildung 2: Modifikation des ursprünglichen Molekülgerüsts (Tetracyclinderivat) bewirkt eine bessere Bindung an das Ribosom und damit eine geringere Resistenz.^[10]

Woher kommen dann potenziell neue Antibiotika? Während der Evolution waren nicht nur Resistenzmechanismen, sondern auch Abwehrstoffe der Selektion unterworfen und wurden gegenüber ihrem Wirkungsort optimiert. Lieferanten dieser Verbindungen, meist Sekundärmetaboliten, sind Pflanzen, Pilze, Algen oder Bakterien.^[10,19] Die von ihnen produzierten Naturstoffe binden hoch selektiv an bestimmte Proteine oder die DNA und inhibieren wichtige biologische Funktionen (s. Tab. 1). Eine gezielte Planung solcher Verbindungen „am Reißbrett“ ist unmöglich, da sie chemisch sehr komplex sind, ungewöhnliche Ringsysteme oder funktionelle Gruppen tragen können und oft den empirischen Regeln der Medizinalchemie

(Lipinski-Regeln)^[20] widersprechen. Außerdem haben Naturstoffe zum Beispiel oft ein höheres Molekulargewicht, sind viel polarer als rational entwickelte Strukturen oder adressieren mehrere Targets.^[21]

Meistens kann aber ein biologisch aktiver Naturstoff nicht direkt zur Therapie von Krankheiten eingesetzt werden und muss einen chemischen Optimierungsprozess durchlaufen, bei dem seine ursprüngliche Struktur modifiziert wird. Dabei können Parameter wie Stabilität, Löslichkeit oder die Minimierung von Nebenwirkungen eine entscheidende Rolle spielen. Nicht selten werden dabei auch Derivate synthetisiert, die aktiver als der Naturstoff selbst sind.^[22,23]

Mit der Isolierung von Naturstoffen eröffnet sich der Weg, wirklich neuartige Leitstrukturen für Antibiotika zu entdecken. Dass dieses Konzept erfolgversprechend ist, zeigen sowohl die historischen Beispiele (s. S. 1), als auch die Analyse der auf dem Markt befindlichen Antibiotika-Klassen, bei denen 69% von Naturstoffen abstammen (s. Tab. 1). Es wird sich daher auch in Zukunft bei bestimmten Indikationsgebieten lohnen, einen Blick in die Natur zu werfen, besonders wenn ein selektiver Zelltod induziert werden soll.^[12,24]

1.2 Naturstoffsynthese

Ein großes Problem bei Naturstoffen stellt oft die Materialverfügbarkeit dar. Teilweise können aus der natürlichen Quelle oder dem Fermentationsprozess nur Substanzmengen im unteren Milli- oder Mikrogrammbereich isoliert werden. Diese mögen im Hinblick auf erste Aktivitätsmessungen ausreichend sein. Für biologische Studien oder die Herstellung von Derivaten ist jedoch ein Zugang im Gramm-Maßstab nötig.^[10]

Prinzipiell wird zwischen der Semi- und der Totalsynthese unterschieden. Bei einer semisynthetischen Herstellung wird ein fortgeschrittenes Intermediat, das Grundgerüst oder der Naturstoff selbst, erst fermentativ gewonnen und anschließend chemisch modifiziert. Ein Großteil der Antibiotika wird heute auf diesem Weg gewonnen, da sich die Semisynthese durch kurze Syntheserouten, eine gute Materialverfügbarkeit und ihre erwiesene Wirtschaftlichkeit auszeichnet.^[25] Allerdings eignet sich diese Methode nur, wenn auch der zur Fermentation benötigte Organismus verfügbar ist und sich unter den technischen Bedingungen der Sekundärmetabolit bildet. Dazu birgt die Semisynthese einen inhärenten Nachteil: Variationen am Grundgerüst können nur schwer realisiert werden. Im Gegensatz dazu bietet die Totalsynthese die Möglichkeit zur umfassenden Modifikation. Prinzipiell kann auf diesem Weg jedes Atom substituiert, Ringgrößen beliebig verändert oder funktionelle Gruppen entfernt werden. Die

Syntheseroute kann theoretisch durchgeplant und Reaktivitäten durch Schutzgruppen abgeschaltet werden. Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten ist dieser Ansatz kritisch zu beurteilen, weswegen er in der Industrie seltener zur Anwendung kommt.^[10,26] Bei dem vollsynthetischen Epothilon-Derivat ZK-EPO (Sagopilon) (s. Abb. 3) führte er jedoch zum Erfolg.

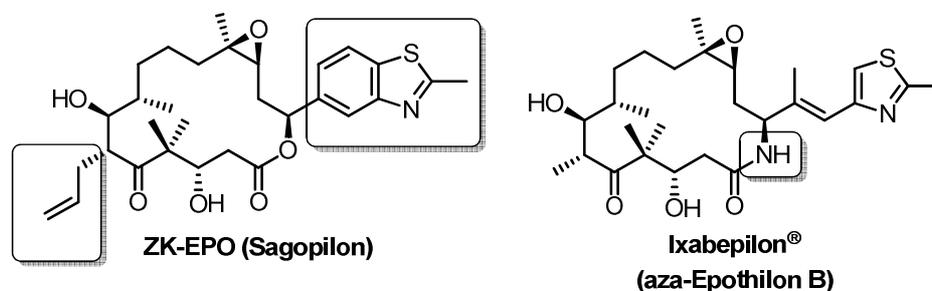


Abbildung 3: Totalsynthetisch hergestelltes ZK-EPO der (ehem.) Schering AG und das aza-Analogon der Firma Bristol-Myers Squibb. Letzters ist in den USA zur Behandlung von Brustkrebs zugelassen. Die markierten Bereiche sind jeweils gegenüber dem Naturstoff abgewandelt.^[27]

Die Totalsynthese eines Naturstoffes dient nicht nur der Materialbereitstellung, sondern ist in letzter Konsequenz auch der Beweis für die richtige Struktur.^[28] Andererseits stimulieren die komplexen Strukturen die Methodenentwicklung der organischen Chemie, loten Grenzen vorhandener Reaktionen aus und inspirieren zu neuen Konzepten.^[29]

1.3 Myxobakterien

Myxobakterien sind prokaryontische Organismen und eine verlässliche Quelle für biologisch aktive Sekundärmetaboliten. Die stäbchenförmigen, streng aeroben Bodenbakterien sind gram-negativ und können sich auf festem Untergrund gleitend fortbewegen (gliding bacteria). Durch diese Art der Bewegung sind sie in der Lage, Aggregate (< 1 mm) auszubilden, die sich in Form, Größe und Farbe unterscheiden. In der Natur sind solche Fruchtkörper (fruiting bodies) auf zerfallenem Pflanzenmaterial oder auf Kotballen von Pflanzenfressern zu finden. Die Fähigkeit, diese Fruchtkörper hervorzubringen, ist unter den Prokaryonten einzigartig und wird getrieben durch Nahrungsangebot und Umwelteinflüsse. Im Inneren der Fruchtkörper wandeln sich die Zellen zu Myxosporen (Ruhezellen) um, verkapseln sich und schützen sich dadurch vor dem Austrocknen, UV-Strahlung, mechanischen Einflüssen und Hitze. Der Organismus kann so auch unter widrigen Umständen eine lange Zeit überleben. Solche Frucht-

körper sind in allen klimatischen Zonen der Erde zu finden, besonders aber in semiariden, subtropischen und tropischen Habitaten.

Myxobakterien können hinsichtlich ihrer Ernährung in bakteriolytische und cellulolytische Arten unterschieden werden, wobei erstere dominieren. Die bakteriolytischen Myxobakterien können mithilfe von Exoenzymen sogar ganze Zellen anderer Bakterien oder Hefen auflösen. Im Gegensatz dazu ist die Gattung *Sorangium* zum Abbau der Cellulose befähigt.^[30]

Im Kampf um Lebensraum produzieren viele Myxobakterien Sekundärmetaboliten. Diese sind nicht essentiell für das Überleben des Organismus, sondern fungieren vielmehr als chemische Waffen und wirken damit potenziell antibiotisch oder zytotoxisch. Seit bereits 40 Jahren werden daher in Braunschweig am HZI (ehem. GBF) Myxobakterien kultiviert, deren Sekundärmetaboliten isoliert und charakterisiert. Das prominenteste Beispiel aus dem Stamm *Sorangium cellulosum* (So ce 90) sind die Epothilone (s. Abb. 3), die es als Zytostatikum in den USA bereits zur Marktreife (BMS, Handelsname: Ixempra[®]) gebracht haben. Insgesamt mehr als 100 Strukturklassen mit über 500 Modifikationen konnten bisher isoliert werden. Dazu zählen Alkaloide, C-Glycoside, Heterocyclen, Peptide, Polyene und Makrolide.^[31]

1.4 Die Ripostatine - Isolierung und Strukturaufklärung

Die Arbeitsgruppen um Höfle und Reichenbach führten im Jahr 1989 ein Screening-Programm zum Auffinden neuer antibiotischer Leitstrukturen durch und nahmen dazu Bodenproben in Kenia. Das darin enthaltene Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (So ce377) lieferte zwei biologisch aktive Sekundärmetaboliten, Ripostatin A (**1**) und B (**2**) (s. Abb. 4) und das biologisch inaktive Ripostatin C (**3**) (s. Abb. 5).^[32,33] Der Name wurde in Anlehnung an ihren Wirkmechanismus gewählt: Die Hemmung der Ribonukleinsäure-Polymerase (RNAP) bei gram-positiven Bakterien.

Zur Strukturaufklärung kamen spektroskopische Methoden (¹H,¹H-COSY-, ¹H,¹³C-COSY-, HMBC-NMR, IR, UV-VIS), Massenspektrometrie und Korrelationssynthese zum Einsatz. Neben einem 14-gliedrigen Lacton, das ein ungewöhnliches, dekonjugiertes 1,4,7-Trien enthält, besitzen die Ripostatine eine exocyclische Carbonsäurefunktion (C²⁸) und eine Phenyl-Alkenyl Seitenkette. Alle Doppelbindungen sind (*E*)-konfiguriert.

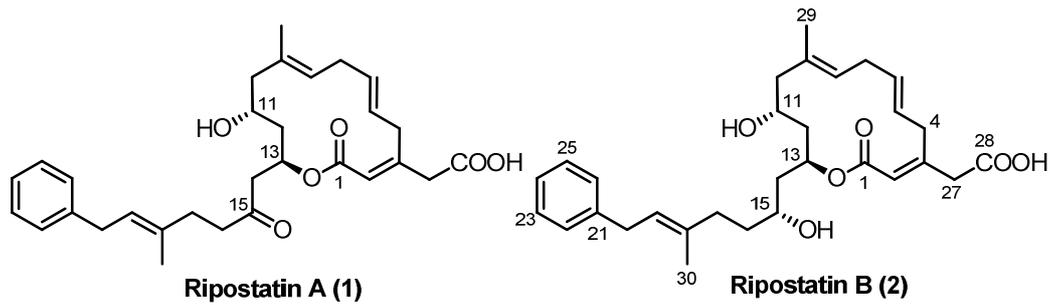


Abbildung 4: Ripostatin A (1) und Ripostatin B (2). Die Nummerierung wurde aus der Veröffentlichung übernommen, in der die Isolierung und Strukturaufklärung berichtet wurde.

Im Gegensatz zu Ripostatin B (2), das drei Chiralitätszentren (11*R*, 13*S*, 15*R*) besitzt, ist Ripostatin A (1) an Position C¹⁵ oxidiert und liegt in deuteriertem Methanol als nahezu äquimolares Gemisch aus offenkettiger Form und Halbacetal vor (s. Abb. 5). Es besitzt daher nur zwei Chiralitätszentren (11*R*, 13*R*). Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde die Methode von *Helmchen* in Kombination mit NOE-Messungen verwendet.

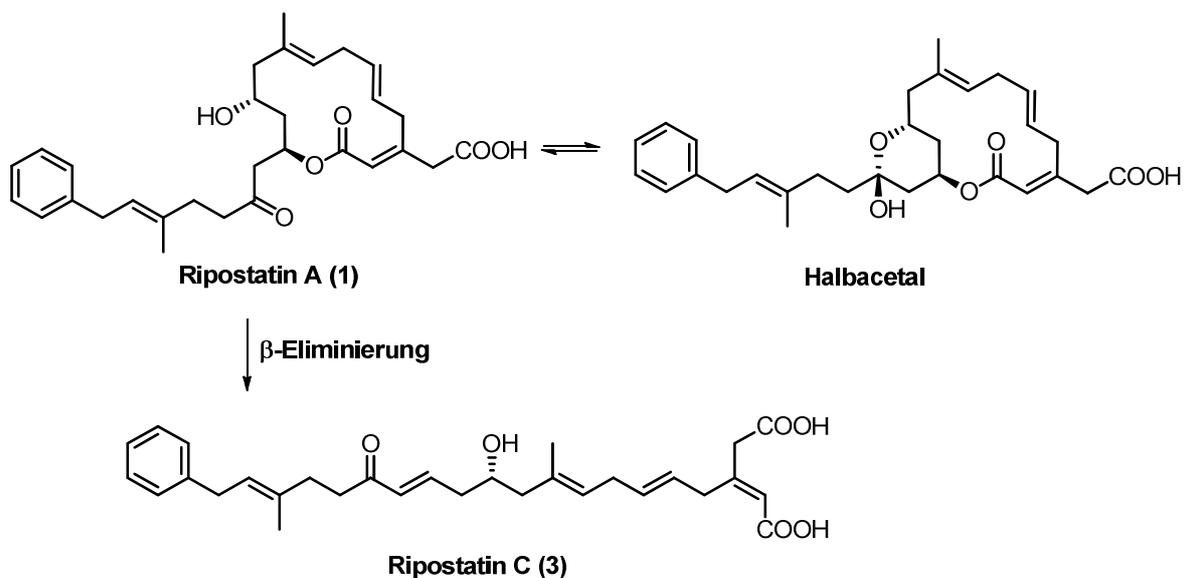


Abbildung 5: Strukturen von Ripostatin A (1), des Halbacetals und Ripostatin C (3).

Wahrscheinlich wird Ripostatin C (3) während der Fermentation oder Isolierung durch eine β -Eliminierung aus dem labilen Ripostatin A (1) gebildet. Diese Eliminierung findet bereits unter sehr milden Bedingungen statt: Nach nur 1 h bei 40 °C in leicht basischem Milieu (pH 8 Puffer) werden 36% von Ripostatin A (1) in C (3) umgewandelt. Eine Hydrolyse des C¹-Esters konnte nicht beobachtet werden. Ripostatin B (2) scheint dagegen stabiler zu sein, da erst unter stark alkalischen Bedingungen (pH 12) das Laktone geöffnet wird. In saurem Methanol findet ausschließlich die Bildung des Methylresters an C²⁸ statt.

Der polyketidische Ursprung konnte durch Fütterungsexperimente mit ^{13}C -markierten Bausteinen bestätigt werden (s. Abb. 6). Es wurden acht Acetat-Einheiten für den Aufbau der Kette verwendet, eine für die exocyclische Carbonsäure (C^{27} - C^{28}) und eine für die Methylgruppe an C^{29} . Die Atome an C^{17} - C^{18} und C^{30} wurden über eine Propionat-Einheit eingebaut. Das aromatische Segment (C^{19} - C^{26}) stammt aus Phenylalanin. Im ganzen Gerüst konnte kein Einbau von Phenylacetat oder Methionin beobachtet werden.

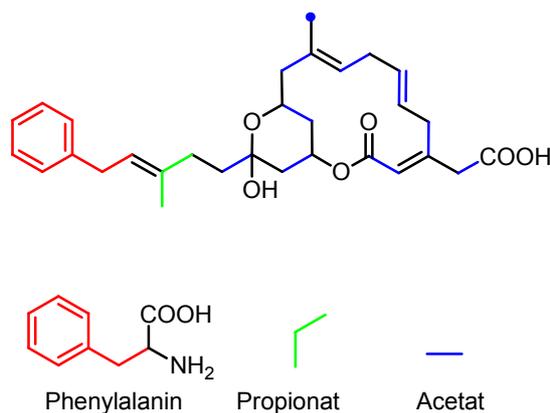


Abbildung 6: Biogenese-Schema von Ripostatin.

1.5 Die Ripostatine - RNA-Polymerase Inhibitoren

Zur Evaluation der biologischen Aktivität wurde von Ripostatin A (**1**) und B (**2**) ein antibiotesches Spektrum aufgenommen.^[33] Dabei zeigten beide Verbindungen eine wachstumsinhibierende Wirkung gegen gram-positive Bakterien, insbesondere *Staphylococcus aureus* (GBF, DSM 799, DSM 20232) mit MIC-Werten um $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Außerdem ist Ripostatin B (**2**) gegen Hefen und Pilze (*Pichia membranaefaciens*, *Nadsonia fulvescens*) aktiv.

Anhand biochemischer Experimente mit *Staphylococcus aureus* konnte der Wirkort aufgeklärt werden. Dazu wurde Ripostatin A (**1**) direkt zum Bakterium gegeben und eine komplette Inhibierung der RNA-Polymerase (RNAP) nach 15 min erreicht. Andere Ziele wie die DNA- oder Protein-Synthese wurden nur in geringerem Maße beeinflusst. Versuche an isolierter RNAP von *E. coli* (EC 2.7.7.6) bestätigten die ersten Ergebnisse: Ripostatin A (**1**) inhibierte das Enzym mit einem IC_{50} -Wert von $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.^[33]

Die RNAP katalysiert die Transkription und somit auch die Genexpression der Zelle. Der Transkriptionsvorgang, bei dem aus DNA schließlich mRNA synthetisiert wird, setzt sich aus

und der Eintritt von doppelsträngiger DNA in das aktive Zentrum verhindert. Trotz geringer Strukturhomologie ließen sich die Erkenntnisse auf die Ripostatine übertragen.^[35]

1.6 Problemstellung

Das vermehrte Auftreten antibiotikaresistenter Humanpathogene verdeutlicht den hohen Innovationsbedarf an neuen Wirkstoffen. Die Ripostatine hemmen selektiv die bakterielle RNAP und könnten damit Kandidaten für eine Leitstrukturoptimierung in der medizinischen Chemie sein. Zusätzlich stellen sie durch ihre reizvolle chemische Struktur mit dem mehrfach dekonjugierten Polyensystem interessante Syntheseziele dar. Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher ein konvergenter, totalsynthetischer Zugang zu Ripostatin B (**2**) erarbeitet werden. Besonderer Fokus sollte auf der Minimierung von C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen und dem Aufbau von 1,4-Dienen liegen.

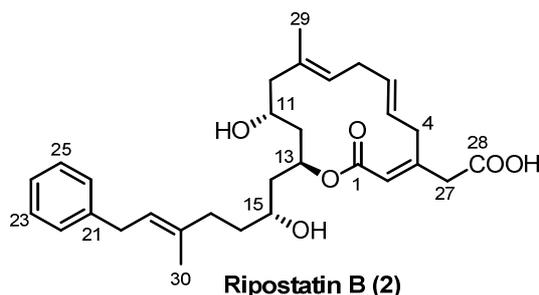


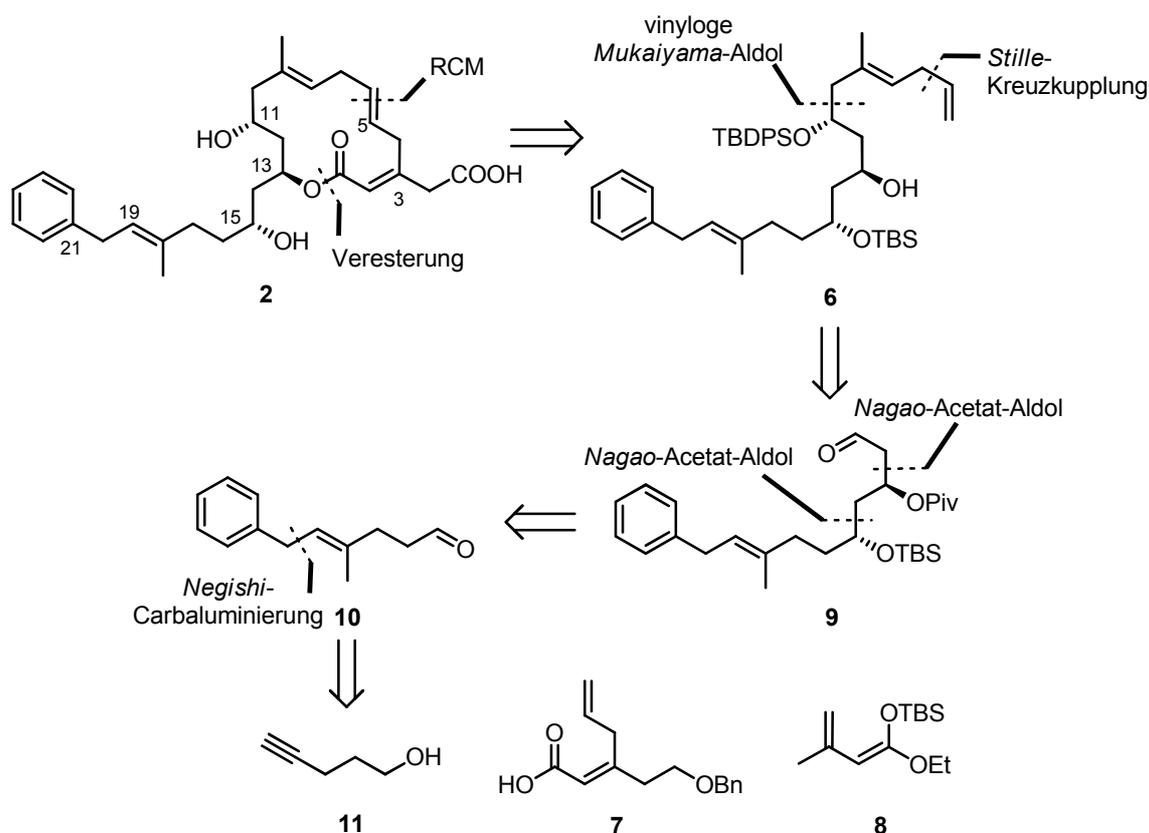
Abbildung 8: Syntheseziel Ripostatin B (2).

Eine erfolgreich abgeschlossene Totalsynthese sollte schließlich den Weg zu Derivaten mit einem breiteren antibiotischen Spektrum oder verbesserter Targetaffinität ebnet. Ripostatin A (**1**) ist bei vergleichbarer Aktivität chemisch instabiler und um das Zehnfache besser fermentativ zugänglich ($\sim 30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ zu $\sim 3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$),^[33] weshalb hier die Synthese von Ripostatin B (**2**) im Vordergrund steht.

1.7 Stand der Forschung

Zu Beginn dieser Arbeit war keine Totalsynthese der Ripostatine bekannt. Im Jahr 2006 publizierten *Kirschning et al.*^[39] die Synthese einiger Fragmente, die auf einer Dissertation von *Kujat* beruhten.^[40]

Das Synthesekonzept zum Aufbau des 14-gliedrigen Lactons sah nach Veresterung des freien Alkohols **6** mit der Carbonsäure **7** eine Ringschlussmetathese vor (s. Schema 1).



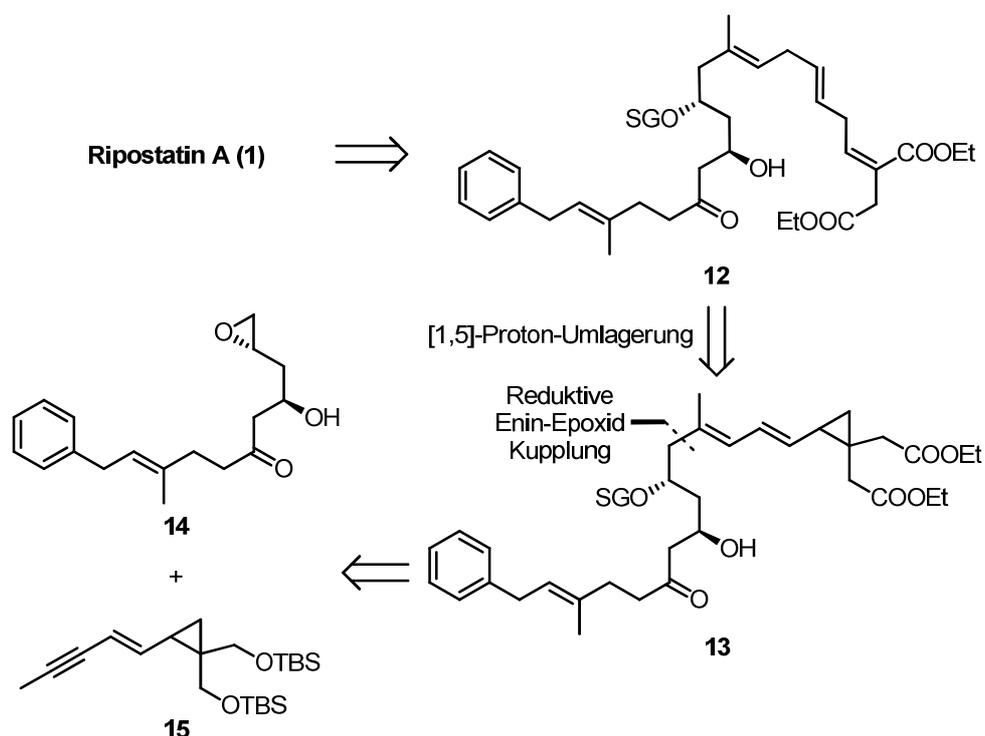
Schema 1: Retrosynthese nach *Kirschning et al.*^[39] am Beispiel von Ripostatin B (**2**).

Der dazu benötigte Alkohol **6** sollte über eine vinyloge *Mukaiyama*-Aldolreaktion aus dem Silylketenacetal **8** und Aldehyd **9** hervorgehen. Zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts mit den beiden chiralen Alkoholen (C¹³ und C¹⁵) wurde eine doppelte *Nagao*-Acetat-Aldolreaktion mit dem Aldehyd **10** geplant, der schließlich aus Pent-4-in-1-ol (**11**) und Benzylbromid über eine *Negishi*-Carbaluminierung/Kreuzkupplung erhalten werden sollte.

Die Synthese des Alkohols **6** konnte zwar auf dem geplanten Weg erfolgreich durchgeführt werden, allerdings gelang danach die Veresterung mit der freien Säure **7** nicht. Die Erprobung der Ringschlussmetathese war nicht möglich. Dennoch lieferte die Dissertation einen wichti-

gen Hinweis: Bei den Versuchen, die Carbonsäure **7** mit Testalkoholen (z.B. Pentan-2-ol) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zu verestern, kam es zur Isomerisierung der α,β -ungesättigten Doppelbindung.^[40]

Im Jahr 2010 promovierte *Schleicher* über die Möglichkeit zur Anwendung Nickel-katalysierter, reduktiver Kupplungen^[41] zur Darstellung des 1,4,7-Triens in Ripostatin A (**1**) (s. Schema 2).^[42] Das dafür benötigte Vinylcyclopropan **13** sollte aus dem Epoxid **14** und Enin **15** zugänglich sein. Eine anschließende [1,5]-Proton-Umlagerung sollte den offenkettigen Vorläufer **12** liefern.



Schema 2: Synthesestrategie nach *Jamison* und *Schleicher*; SG = Schutzgruppe.

Neben einer effizienten Synthese des Enins **15**, wurden verschiedene Zugänge für das Epoxid **14** entwickelt, die aber alle erfolglos blieben. Die reduktive Enin-Epoxid-Kupplung konnte ausschließlich anhand eines Testsystems realisiert werden, allerdings stellte sich die Kontrolle der Regioselektivität als problematisch heraus.

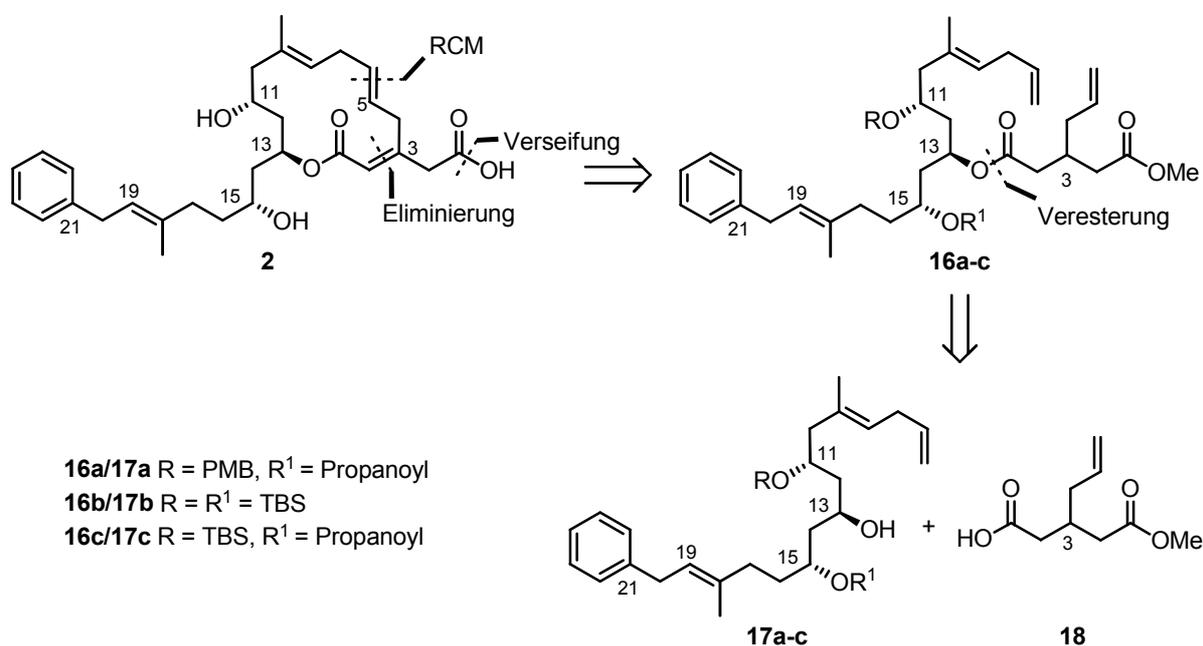
Im selben Jahr publizierte *Micalizio* methodische Arbeiten zur Titan-vermittelten Synthese mehrfach dekonjugierter Polyene aus 1,5-Dien-3-olen^[43] oder Vinylcyclopropanen^[44] und Alkinen, bei denen jeweils die Synthese von Ripostatin A (**1**) als mögliche Anwendung genannt wurde.

Zeitgleich mit der abgeschlossenen Totalsynthese von Ripostatin B (**2**) aus dieser Arbeit, publizierten die Arbeitsgruppen *Altmann* und *Prusov* unabhängig voneinander ebenfalls ihre Er-

gebnisse.^[45,46] Die jeweiligen Strategien und Resultate waren bis zur Veröffentlichung nicht bekannt. Während diese Arbeit verfasst wurde, publizierte *Prusov*^[47] eine Synthese von Ripostatin A (**1**).

2 Retrosynthetische Analyse von Ripostatin B

Konzeptionell wurden bei der Syntheseplanung von Ripostatin B (**2**) mehrere Strategien verfolgt (Schema 3 und 4). Im ersten Fall (Schema 3) sollte der 14-gliedrige Makrocyclus über eine Ringschlussmetathese^[48] zwischen einem 1,4-Dien und einem terminalen Olefin aufgebaut werden. Die C²-C³-Doppelbindung sollte erst danach über eine oxidative Eliminierung^[49,50] und die Carbonsäurefunktion an C²⁹ durch eine Verseifung generiert werden.

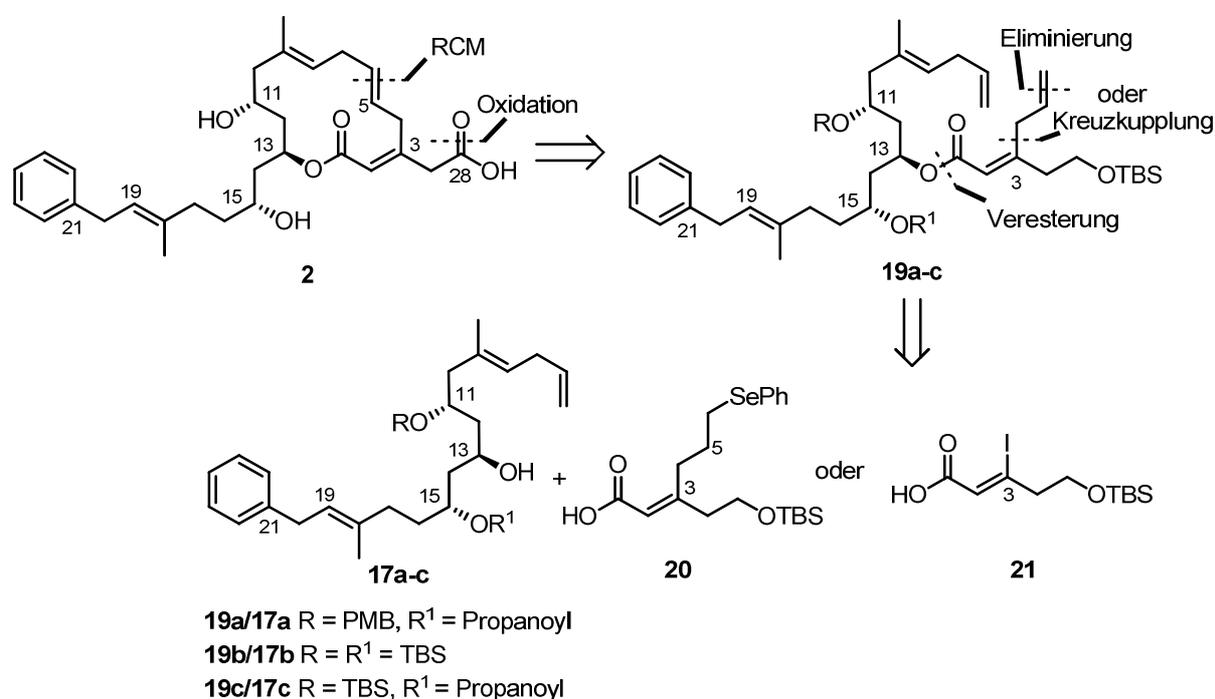


Schema 3: Erste Strategie zum Aufbau des Makrolactons.

Diesen retrosynthetischen Schnitten lagen mehrere Überlegungen zu Grunde: (1) Die C²-C³-Doppelbindung wird erst nach der Veresterung mit Alkohol **17** freigesetzt, wodurch eine Isomerisierung ausgeschlossen ist.^[40] (2) Bei der Metathese von 1,4-Dienen sind Nebenreaktionen in Form von Deallylierungen dokumentiert worden.^[51] Außerdem wäre eine solche Verbindung dazu geeignet, unter dem Einfluss des Ruthenium-Katalysators zu einem 1,3-Dien zu isomerisieren und danach den Ring unter Verlust einer Methyleneinheit zu schließen.^[52] Aufgrund dieser Möglichkeiten sollte zunächst nur mit einer 1,4-Dieneinheit die Stabilität unter Metathesebedingungen getestet werden. (3) Die spätere Einführung von einer der drei Doppelbindungen sollte die konformative Flexibilität des Gerüsts erhöhen, da im Produkt sieben von 14 Kohlenstoffatomen sp²-hybridisiert sind. Dadurch könnte es beim Ring-

schluss zu Problemen mit der inhärenten Ringspannung kommen. Diese Problematik ist vor allem bei 12-gliedrigen Lactonen bekannt.^[49,50,53]

Parallel zu diesem Ansatz sollte auch eine Ringschlussmetathese zweier 1,4-Diene untersucht werden, zu der es noch keine Literaturpräzedenz gab. Es war geplant, die Carbonsäure an C²⁹ durch eine späte Oxidation zu erhalten, während erneut eine Doppelbindung des isomerisierungsempfindlichen 1,4-Diens der C¹-C⁶-Einheit erst nach der Veresterung generiert werden sollte (Schema 4). Dazu war entweder eine Selenoxid-Eliminierung^[54,55] (Carbonsäure **20**) oder eine Kreuzkupplung^[56] zwischen C³-C⁴ mit einem Allylanion-Äquivalent und dem Alkenoyliodid (Carbonsäure **21**) vorgesehen.

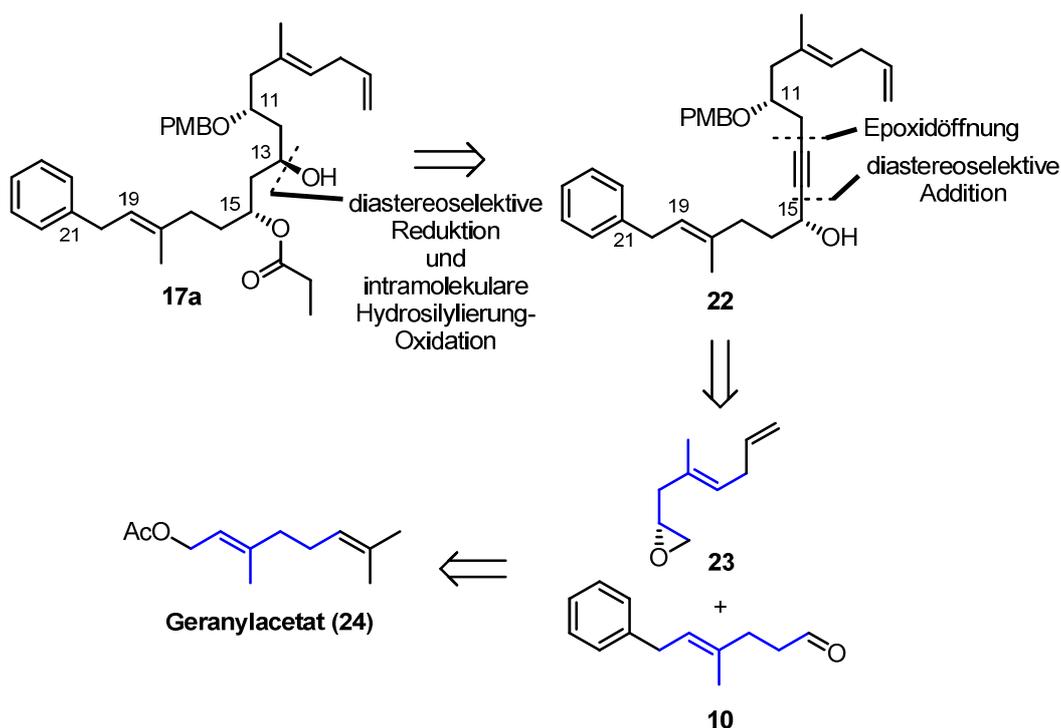


Schema 4: Zweite Strategie zum Aufbau des Makrolactons.

Da der Alkohol **17** in beiden Syntheserouten als gemeinsames Intermediat vorkommt, wurden mehrere Zugänge entwickelt. Diese sollten möglichst auf einem modularen System basieren, bei dem einzelne Intermediate auch für andere Strategien verwendet werden können. Die Wahl der Schutzgruppen für die Alkohole an C¹¹ und C¹⁵ (**17a-c**) lag in den einzelnen Synthesen begründet und war weniger relevant: Es musste nur sichergestellt werden, dass der primäre Alkohol an C²⁸ orthogonal oder in abgestufter Reaktivität zu den beiden sekundären Alkoholen entschützt werden kann.

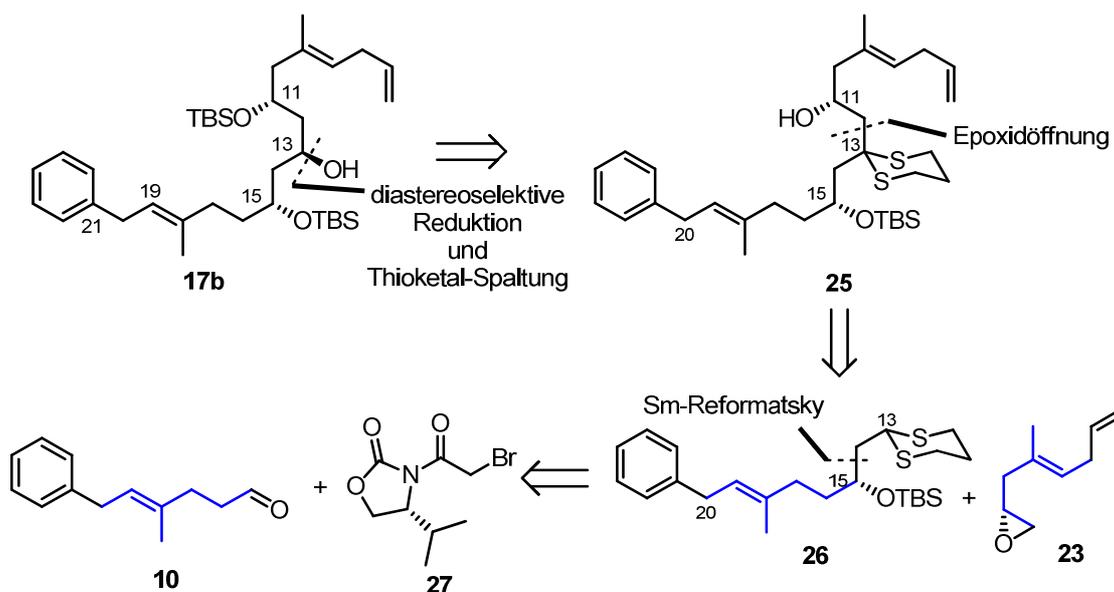
Die erste Route sah vor, den Alkohol an C¹³ über eine intramolekulare Hydrosilylierungs-*Tamao-Fleming*-Oxidations-Sequenz nach *Trost*,^[57,58] gefolgt von einer diastereoselektiven

Reduktion des entstehenden Ketons (C^{13} - C^{15} -*anti*),^[59] einzuführen (Schema 5). Beide Reaktionen wären durch den C^{15} -Alkohol gelenkt. Das interne Alkin **22** sollte nach Epoxidöffnung mit TMS-Acetylen^[60] und diastereoselektiver Alkin-Addition^[61-63] auf das Epoxid **23** und den Aldehyd **10** zurückzuführen sein. Weiterhin war geplant, die beiden Verbindungen aus dem leicht verfügbaren Monoterpen Geranylacetat (**24**) herzustellen. Dadurch könnten neben einem Großteil der Kohlenstoffatome auch die beiden trisubstituierten Doppelbindungen (C^8 - C^9 und C^{18} - C^{19}) eingeführt werden.



Schema 5: Geplante Synthese des Alkohols **17a** über eine Hydrosilylierungs-Additions-Oxidations-Sequenz.

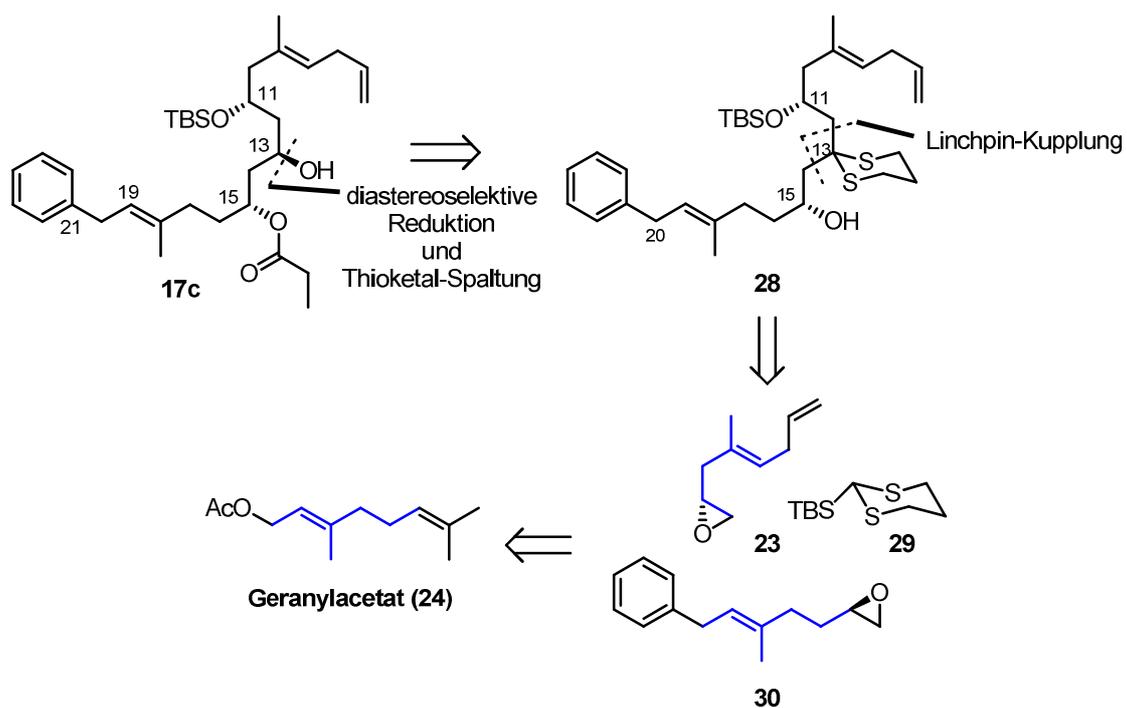
Eine Alternative für den Zugang zu Alkohol **17b** (Schema 6) sollte nach diastereoselektiver Reduktion (C^{11} - C^{13} -*syn*)^[64] und Thioketal-Spaltung^[65] eine Dithian-Reaktion nach *Corey-Seebach* darstellen.^[66] Diese Reaktion, bei der die Reaktivität des C^{13} -Kohlenstoffatoms umgepolt wird, hat sich bereits in vielen Totalsynthesen als verlässliche C-C-Bindungsknüpfung erwiesen.^[67] Epoxid **23** wäre bereits bekannt, während Dithian **26** über eine *Samarium-Reformatsky*-Reaktion^[68] zwischen dem α -Bromoxazolidinon **27** und dem Aldehyd **10** erhalten werden könnte. Ein einfach acetyliertes Oxazolidinon nach *Evans* wäre nicht anwendbar, da schlechte Diastereoselektivitäten zu erwarten sind.^[69]



Scheme 6: Darstellung des Alkohols **17b** über eine Dithian-Addition.

Eine weitere Möglichkeit, die ebenfalls auf der Anwendung eines Dithians basiert, könnte eine Dreikomponenten-Linchpin-Kupplung sein (Schema 7).^[70–72] Dazu sollte Alkohol **17c** nach diastereoselektiver Reduktion (C¹³-C¹⁵-*anti*)^[59] und Thioketal-Spaltung^[65] aus den beiden Epoxiden **23** und **30** und dem 2-TBS-1,3-Dithian **29** zugänglich sein. Letzteres dient bei der Reaktion als formales Formyldianion-Äquivalent. Während der Kupplung könnten zwei C-C-Bindungen geknüpft und ein sekundärer Alkohol geschützt werden. Epoxid **30** wäre nach einer Homologisierung um eine Methyleneinheit leicht aus dem Aldehyd **10** zugänglich, während erneut auf das bekannte Epoxid **23** zurückgegriffen werden könnte (Schema 5).

Die drei Strategien illustrieren die Flexibilität des Ansatzes zum Aufbau des Alkohols **17**. Mit nur geringem synthetischem Aufwand können verschiedene Intermediate aus Geranylacetat (**24**) dargestellt und unterschiedlich verknüpft werden.



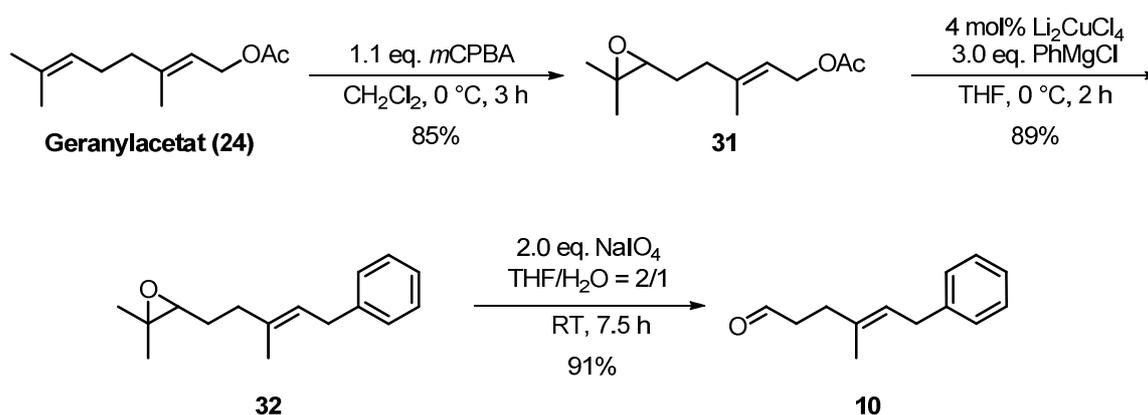
Schema 7: Geplante Synthese des Alkohols **17c** über eine Dreikomponenten-Linchpin-Kupplung.

3 Totalsynthese von Ripostatin B

3.1 Synthesebausteine aus Geranylacetat (24)

Geranylacetat (**24**) war ein zentraler Baustein in der gesamten Synthese und diente als Startmaterial für die Epoxide **23** und **30**, sowie den Aldehyd **10**. Im Folgenden wird zunächst die Synthese der Startmaterialien für die Hydrosilylierungs-Additions-Sequenz zum Aufbau des Alkohols **17a** beschrieben (Kapitel 2, Schema 5).

Nach literaturbekannter Vorschrift^[73] wurde die elektronenreichere Doppelbindung mittels *m*-CPBA chemoselektiv epoxidiert und lieferte Epoxygeranylacetat **31** in 85% Ausbeute (Schema 8). Anschließend wurde das allylische Acetat gegen einen Phenylrest ausgetauscht (89% Ausbeute).^[74] Dazu wurden katalytische Mengen Li_2CuCl_4 und Phenylmagnesiumchlorid verwendet. Wahrscheinlich handelt es sich bei dem verwendeten Kupfersalz um einen Präkatalysator, aus dem eine katalytisch aktive Cu^{I} -Spezies generiert wird. Danach findet ein Wechsel mit der Oxidationsstufe Cu^{III} statt, wobei auch alternative Mechanismen diskutiert werden.^[75] Als Nebenreaktion konnten weder eine Epoxidöffnung, noch eine $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution beobachtet werden. Die konkurrierende 1,2-Addition an das Acetat wurde durch langsame Zugabe des Grignard-Reagenzes unterdrückt.

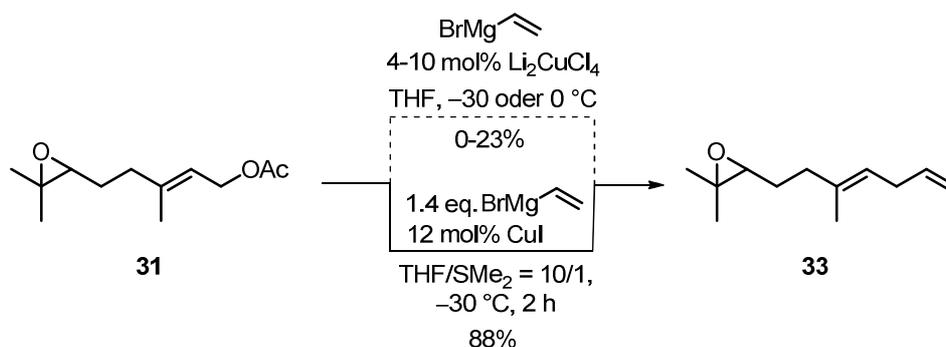


Schema 8: Synthese des Aldehyds **10** aus Geranylacetat (**24**).

Den Abschluss der Sequenz bildete eine wässrige Periodatspaltung des Epoxids **32**, die den gewünschten Aldehyd **10** in hoher Ausbeute (91%) und Reinheit lieferte.^[76]

Bei größeren Ansätzen (~20 g) konnte die gesamte Sequenz ohne säulenchromatographische Reinigung der Intermediate mit einer Gesamtausbeute von ~60% über drei Stufen durchgeführt werden.

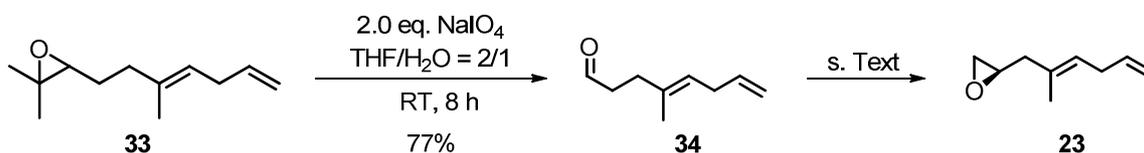
Ausgehend von Epoxygeranylacetat (**31**) sollte bei der Synthese des Epoxids **23** auf ähnliche Methoden zurückgegriffen werden. Leider konnten die exakten Substitutionsbedingungen nicht übertragen werden: Der Versuch, anstatt für Phenylmagnesium- das entsprechende Vinylmagnesiumbromid zu verwenden, scheiterte und lieferte ausschließlich das 1,2-Additionsprodukt (Schema 9, oben).



Schema 9: Darstellung von 1,4-Dienen durch allylische Substitution.

Da für solche Anwendungen nur Vinylstannane unter Palladiumkatalyse etabliert waren, wurde für die kupferkatalysierte, allylische Acetatsubstitution ein optimiertes Protokoll entwickelt, das auf die Verwendung einfacher Grignard-Reagenzien zurückgreift.^[77] Dabei war die langsame Zugabe von Vinylmagnesiumbromid zu der Reaktionslösung bei tiefer Temperatur (-30 °C) notwendig, um vollständigen Umsatz und eine hohe Ausbeute sicherzustellen. Erneut konnte weder eine $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution, noch eine Epoxidöffnung festgestellt werden. Diese Bedingungen ergaben mit 12 mol% CuI das 1,4-Dien **33** in 88% Ausbeute als einziges Doppelbindungsisomer (Schema 9, unten).

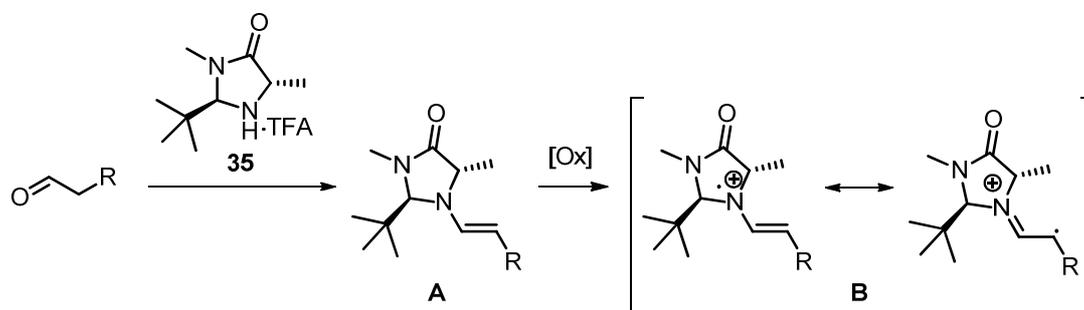
In Analogie zu der oben beschriebenen Route wurde das Epoxid **33** mit wässrigem Natriumperiodat oxidativ gespalten und lieferte den Aldehyd **34** in 77% Ausbeute (Schema 10).



Schema 10: Darstellung des Epoxids **23** aus dem 1,4-Dien **33**.

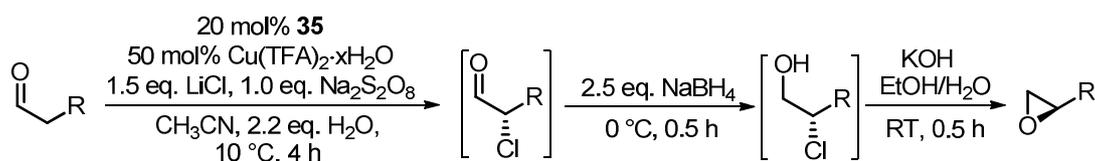
Für die Synthese des Epoxids **23** war geplant, die SOMO-Katalyse als eine neue Aktivierungsmethode nach *MacMillan* anzuwenden^[78] Konzeptionell wird dabei ein Aldehyd mit dem TFA-Salz des Imidazolidinons **35** umgesetzt und das intermediär gebildete Enamin **A** oxidiert. Das SOMO-Intermediat **B** kann jetzt mit verschiedenen SOMO-philien reagieren,

wodurch die α -Position des Aldehyds unter Ausbildung eines neuen Stereozentrums funktionalisiert wird (Schema 11).



Schema 11: Prinzip der SOMO-Katalyse.

Neben C-C-Bindungsknüpfungen publizierten *MacMillan et al.*^[79] eine enantioselektive α -Chlorierung mit einer Reagenzienkombination aus Natriumperoxodisulfat als stöchiometrischem Oxidationsmittel, katalytischen Mengen Kupfer(II)-bis-trifluoacetat und Lithiumchlorid (Schema 12). Der α -chlorierte Aldehyd kann anschließend in einem Eintopfverfahren mit Natriumborhydrid reduziert und der α -Chloralkohol unter basischen Bedingungen in das terminale Epoxid überführt werden. Mit diesem optimierten Protokoll wurden insgesamt gute Ausbeuten ($> 80\%$) und sehr gute Enantioselektivitäten ($> 90\%$) mit vielen Substraten erreicht, so dass diese Methode als geeignet erschien.

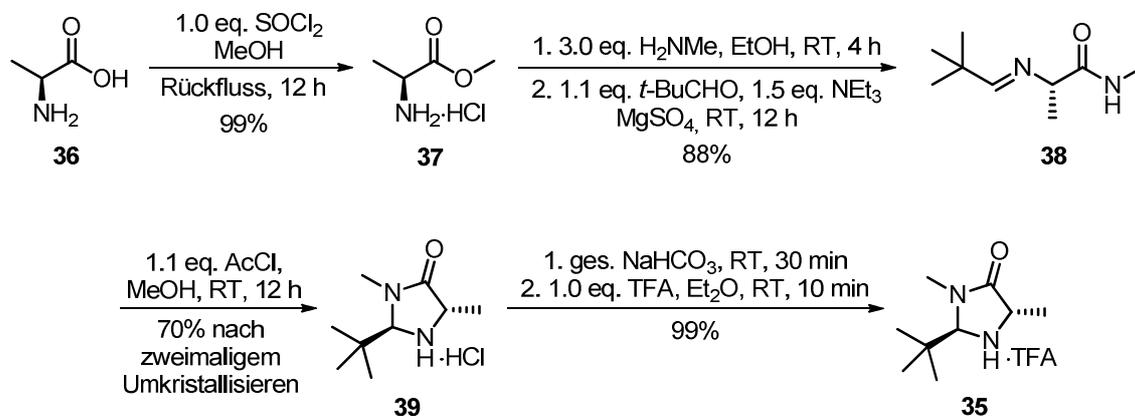


Schema 12: Direkte Umwandlung eines Aldehyds in ein terminales Epoxid nach *MacMillan et al.*^[79]

Für die Umsetzung dieser Sequenz musste zuerst das nicht kommerziell erhältliche TFA-Salz des Katalysators **35** hergestellt werden (Schema 13).^[80] Dazu wurde L-Alanin (**36**) mittels saurem Methanol quantitativ in den Methylester **37** überführt. Die anschließende Synthese des Cyclisierungsvorläufers **38** konnte mit hoher Ausbeute über zwei Stufen (88%) realisiert werden. Alle Intermediate wurden direkt im nächsten Schritt ohne Reinigung eingesetzt.

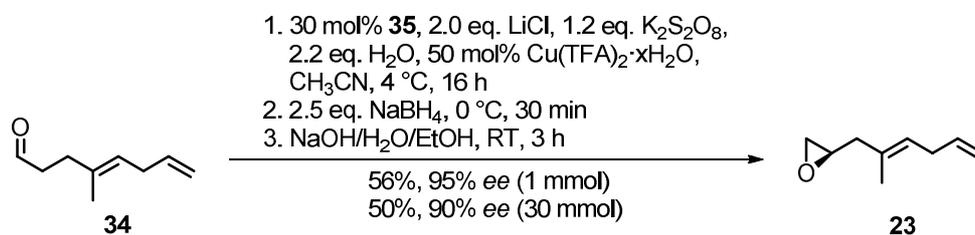
In situ generiertes HCl induzierte den Ringschluss zum Salz **39**, bei dem zunächst auch das *cis*-Isomer in einem $\sim 3:1$ Verhältnis erhalten wurde. Jedoch stellte sich beim Umkristallisieren aus heißem Ethanol nach 20 min ein thermodynamisches Gleichgewicht zugunsten des *trans*-Isomers **39** ein ($\sim 5:1$). Durch diese Vorgehensweise konnten in einem Ansatz über

60 Gramm kristallines *trans*-Isomer **39** gewonnen werden, das dann zum TFA-Salz **35** umgewandelt wurde. Die Enantiomerenreinheit des Katalysators wurde mit Hilfe des Cbz-Derivats von **35** durch chirale HPLC-Analyse zu > 99% bestimmt.



Schema 13: Synthese des Imidazolidinons **35**.

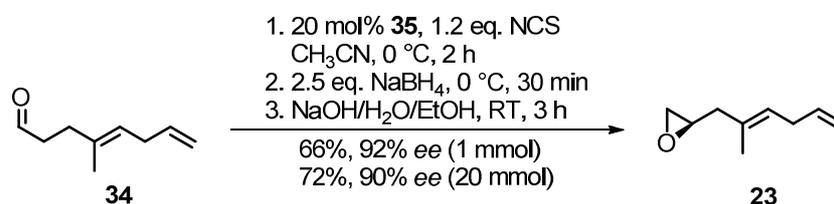
Der Versuch, die Standardbedingungen der Epoxidsynthese nach *MacMillan*^[79] auf den Aldehyd **34** (Schema 10) zu übertragen, lieferte präparativ unbrauchbare Ergebnisse. Zwar war der Enantiomerenüberschuss mit 90-95% extrem hoch, die Ausbeute lag dagegen nur zwischen 20-40%. Eine Erhöhung der Katalysatorbeladung (bis 30 mol%) oder der Menge an Oxidationsmittel (bis 2.0 eq.) unter ansonsten gleichen Bedingungen brachten keinen Erfolg, ebenso wie die portionsweise Zugabe beider Komponenten. Nach intensiver Optimierung stellte sich heraus, dass die Erniedrigung der Temperatur (4 °C anstatt 10 °C) und die Verlängerung der Reaktionszeit (16 h anstatt 4 h) einen größeren Einfluss hatten (Schema 14). Die Ausbeute konnte im kleinen Maßstab auf moderate 56% gesteigert werden, war jedoch bei größeren Ansätzen geringer und schwer reproduzierbar.



Schema 14: Optimierte SOMO-Bedingungen zur Synthese des Epoxids **23**.

Infolge dieser Probleme sollte eine praktikable Reaktionssequenz entwickelt werden, die auf den im großen Maßstab leicht zugänglichen Katalysator **35** und eine günstige Chlorquelle zurückgreift. Schon nach wenigen Versuchen erwies sich NCS in CH₃CN als vielverspre-

chend, während andere, literaturbekannte Systeme niedrigere Ausbeuten und Enantioselektivitäten lieferten.^[81] Die Reaktion konnte ohne Schutzgas in einem offenen Kolben mit einer geringeren Katalysatorbelastung (20 mol%) und kürzerer Reaktionszeit (2 h) durchgeführt werden. Dadurch wurden auch im größeren Maßstab brauchbare und reproduzierbare Ergebnisse erzielt.^[82,83] Wahrscheinlich wird bei der Reaktion ein Enamin gebildet, bei dem der Katalysator effektiv die *Re*-Seite der Doppelbindung abschirmt und sich das elektrophile NCS nur von der *Si*-Seite nähern kann.^[84] Die Kontrolle der Reaktionsdauer war essentiell, da der Enantiomerenüberschuss mit zunehmender Reaktionszeit sinkt. Dieser Befund liegt vermutlich an einer erneuten Enamin-Bildung des α -chlorierten Aldehyds und dem Katalysator **35**, bei der das neu gebildete Chiralitätszentrum partiell racemisiert.

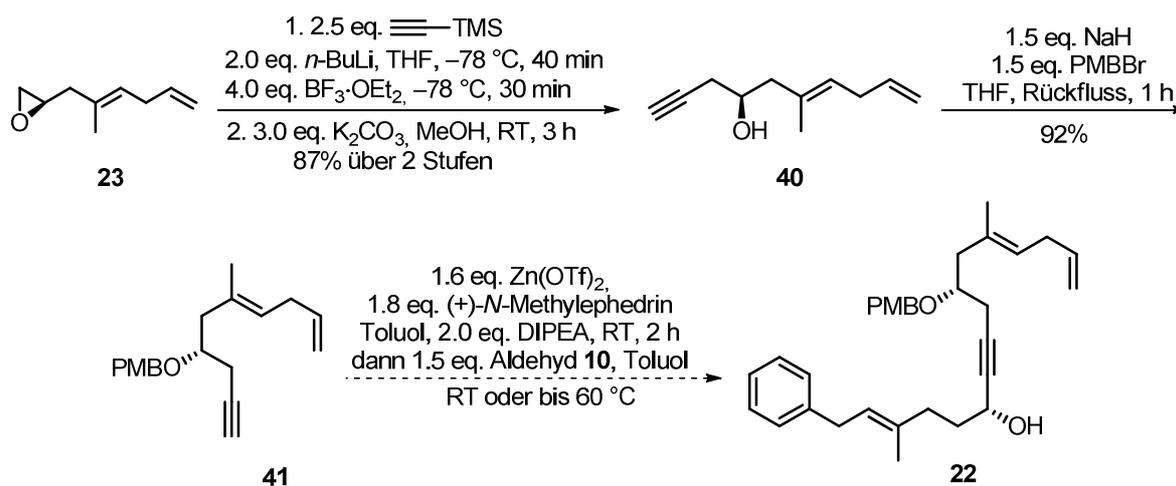


Schema 15: Enamin-Aktivierung zur Synthese des Epoxids **23**.

3.2 Synthese des Alkohols **17a** über eine Hydrosilylierungs-Oxidations-Sequenz

Nachdem der Aldehyd **10** und das Epoxid **23** verfügbar waren, konnten beide gemäß den Überlegungen zur Synthese des Alkohols **17a** (Kapitel 2, Schema 5) verknüpft werden. Folglich wurde das Epoxid **23** bei tiefer Temperatur mit TMS-Acetylen geöffnet (Schema 16) und das Rohprodukt direkt mit K₂CO₃ desilyliert (87% Ausbeute **40**).^[60] In einem zuvor durchgeführten Versuch mit Lithiumacetylid-EDA-Komplex in DMSO bei Raumtemperatur (**23** → **40**) zeigte sich das Isomerisierungsbestreben des 1,4-Diens zu einer konjugierten Einheit: Im Produkt konnte keine terminale Doppelbindung mehr identifiziert werden.

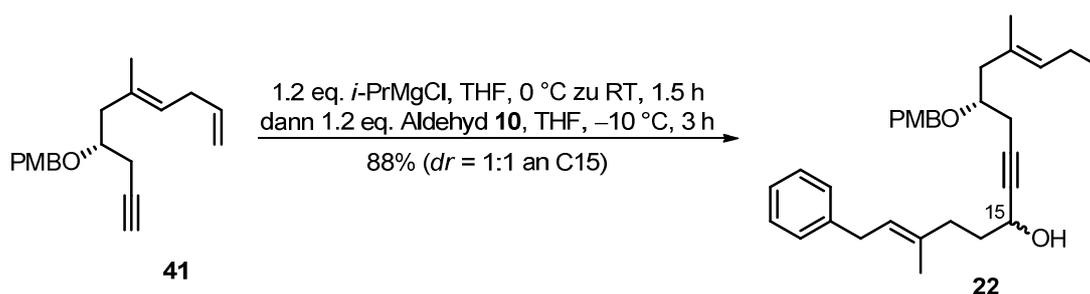
Der sekundäre Alkohol **40** wurde anschließend mit frisch hergestelltem PMBB^[85] als PMB-Ether **41** geschützt. Eine Silylschutzgruppe könnte später unter den Bedingungen der Hydrosilylierungs-Oxidations-Sequenz abgespalten werden, da hier Fluorid-Ionen benötigt werden.^[57]



Schema 16: Reaktionssequenz zur Synthese des Alkins **22**.

Die diastereoselektive Addition des terminalen Alkins **41** an den Aldehyd **10** nach Bedingungen von *Carreira et al.*^[61,62,86] verlief erfolglos, obwohl die Methodik schon für aliphatische Aldehyde und in anderen Totalsynthesen angewendet wurde.^[63] Weder katalytische Mengen des chiralen Liganden (+)-*N*-Methylephedrin und $\text{Zn}(\text{OTf})_2$,^[87] noch die Erhöhung der Temperatur führen zur Produktbildung. Da die Qualität des Zinksalzes entscheidend sein kann, wurden drei verschiedene Chargen getestet. Jedoch konnte auch bei diesen Ansätzen nur Startmaterial reisoliert werden, genau wie bei dem System von *Pu et al.*,^[88] das auf $\text{BINOL-ZnEt}_2\text{-Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ basiert.

Schließlich gelang über eine Grignard-Spezies die unselektive Addition (Schema 17) in 88% Ausbeute, bei der ein 1:1-Diastereomergemisch an C^{15} entstand.^[89]

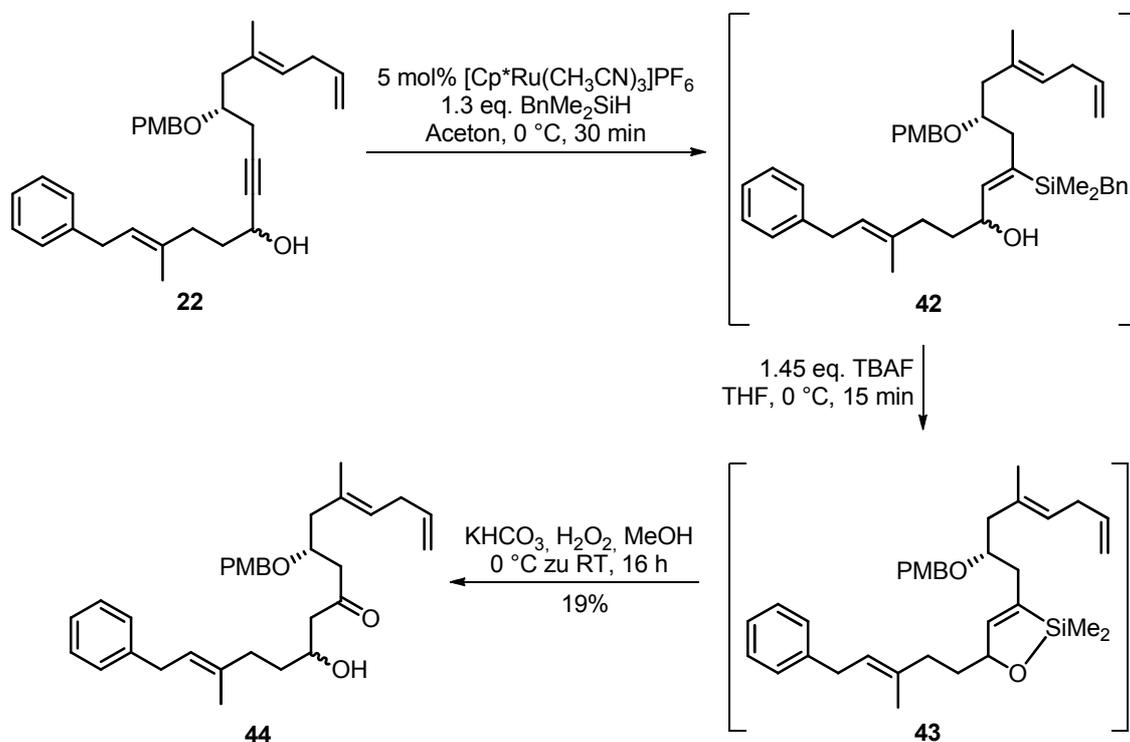


Schema 17: Darstellung des Alkins **22**.

Durch diesen Versuch eröffnete sich die Option, das Chiralitätszentrum an C^{15} durch eine Oxidation des Alkohols und nachfolgender Transferhydrierung nach *Noyori*^[90] aufzubauen. Diese Strategie würde aber zwei zusätzliche Redoxschritte beinhalten. Außerdem war zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt, ob die nächste Stufe funktioniert, weshalb zunächst die Bedin-

gungen der Hydrosilylierungs-Oxidations-Sequenz mit dem nicht diastereomerenreinen Propargylalkohol **22** untersucht wurden.

Die intramolekulare Hydrosilylierung propargylierter Alkohole nach *Trost et al.*^[57,58] verläuft Ruthenium-katalysiert^[91] und stellt nach Oxidation des Vinylsilans zum Keton eine Alternative zur Aldol-Reaktion dar. Unter Standardbedingungen wurde Alkin **22** mit katalytischen Mengen $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (5 mol%) und Benzyldimethylsilan (1.3 eq.) in Aceton behandelt und das Vinylsilan **42** mit ungepuffertem TBAF unter der Abspaltung von Toluol aktiviert (Schema 18). Die *Tamao-Fleming*-Oxidation des cyclischen Silanols **43** mit einem Überschuss von KHCO_3 und H_2O_2 in Methanol ergab das β -Hydroxyketon **44** in 19% Ausbeute, zusammen mit 30% reisoliertem Startmaterial und einigen nicht identifizierbaren Nebenprodukten.



Schema 18: Intramolekulare Hydrosilylierungs-Oxidations-Sequenz zur Darstellung von β -Hydroxyketon **44**.

Um die Achillesferse dieser Mehrstufenreaktion zu identifizieren, wurden einzelne Intermediate isoliert. Dies gelang nur bei dem Vinylsilan **42** glatt in 81% Ausbeute, die durch einen größeren Überschuss des Benzyldimethylsilans (2.5 eq.) noch gesteigert werden konnte. Zur Unterdrückung einer kompetitiven Protodesilylierung bei der Aktivierung, wurden in weiteren Versuchen nur äquimolare Mengen TBAF (1.0 eq.) verwendet.^[57] Trotz dieser Maßnahme kam es zur Bildung von Nebenprodukten, die durch Verwendung von gepuffertem TBAF,

TBAF-Hydrat, zusätzlichem Molekularsieb oder DMF als Lösungsmittel nicht unterdrückt werden konnten. Das Siloxan **43** wurde bei allen Ansätzen mit H₂O₂ oxidiert. Allerdings bildeten sich auch hier weitere Nebenprodukte, sodass die Ausbeute insgesamt nicht über 41% gesteigert werden konnte. Dazu kam eine schlechte Massenbilanz der gesamten Reaktionssequenz.

Die ersten Versuche zeigten eindeutig, dass die Standardbedingungen für den Propargylalkohol **22** ungeeignet waren. Daher wurden modifizierte Protokolle verwendet, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind. Zusätzliches Molekularsieb im Aktivierungsschritt und Verwendung von KF bei der Oxidation (Eintrag 2) führte zu einer leicht erhöhten Ausbeute, jedoch konnte das Produkt nicht sauber isoliert werden. Bei den Verunreinigungen handelte es sich wahrscheinlich um das Protodesilylierungsprodukt von **42**, sowie 1,3-isomerisiertes β -Hydroxyketon **44**, das Signale im ¹H-NMR von > 6 ppm aufwies. Anschließend wurden zwei alternative Oxidationsmittel getestet (Einträge 3 und 4), von denen KHF₂ mit *m*-CPBA^[92] gar kein Produkt lieferte. Dagegen wurde mit dem H₂O₂-Harnstoff-Addukt unter langsamer Zugabe von TBAF zu der Reaktionslösung, um die Konzentration an freien Fluorid-Ionen möglichst gering zu halten,^[57] ein geringer Umsatz des Vinylsilans **42** erreicht.

Tabelle 2: Ausgewählte Versuche der Hydrosilylierungs-Oxidations-Sequenz.

| # | Bedingungen | Resultat |
|---|---|-------------------------------|
| 1 | 10 mol% [Cp*Ru(CH ₃ CN) ₃]PF ₆ , 2.5 eq. BDMS-H, Aceton, RT, 1.5 h 1.0 eq. TBAF, THF, 0 °C, 20 min KHCO ₃ , H ₂ O ₂ , MeOH, 0 °C zu RT | 41% 44 |
| 2 | 10 mol% [Cp*Ru(CH ₃ CN) ₃]PF ₆ , 2.5 eq. BDMS-H, Aceton, RT, 30 min 1.5 eq. TBAF, THF, 4Å Molsieb KF, KHCO ₃ , H ₂ O ₂ , MeOH, 0 °C zu RT | 47% 44 nicht sauber |
| 3 | 10 mol% [Cp*Ru(CH ₃ CN) ₃]PF ₆ , 2.5 eq. BDMS-H, Aceton, RT, 30 min 1.2 eq. TBAF, 4Å Molsieb, THF, 0 °C, 20 min dann filtrieren, 43 roh, 4 Å Molsieb, 2.0 eq. KHF ₂ , 2.5 eq. <i>m</i> -CPBA, DMF, 0 °C | n.b. |
| 4 | 10 mol% [Cp*Ru(CH ₃ CN) ₃]PF ₆ , 2.5 eq. BDMS-H, Aceton, RT, 30 min dann filtrieren, 42 roh, THF, 5.0 eq. H ₂ O ₂ -Harnstoff-Addukt, RT 3.0 eq. TBAF über 4 h per Spritzenpumpe zugeben | geringer Umsatz |
| 5 | 5 mol% [Cp*Ru(CH ₃ CN) ₃]PF ₆ , 1.5 eq. (EtO)Me ₂ SiH, CH ₂ Cl ₂ , RT, 75 min dann filtrieren, 42 roh, 4Å Molsieb, 2.0 eq. KHF ₂ , 1.1 eq. <i>m</i> -CPBA, DMF, 0 °C | n.b. |
| 6 | 10 mol% [Cp*Ru(CH ₃ CN) ₃]PF ₆ , 1.5 eq. (EtO)Me ₂ SiH, CH ₂ Cl ₂ , RT, 75 min dann filtrieren, 42 roh, 4Å Molsieb, 1.5 eq. TBAF 20 mol% HOAc, 1.5 eq. <i>m</i> -CPBA, DMF, 0 °C | 52% 44 nicht sauber |

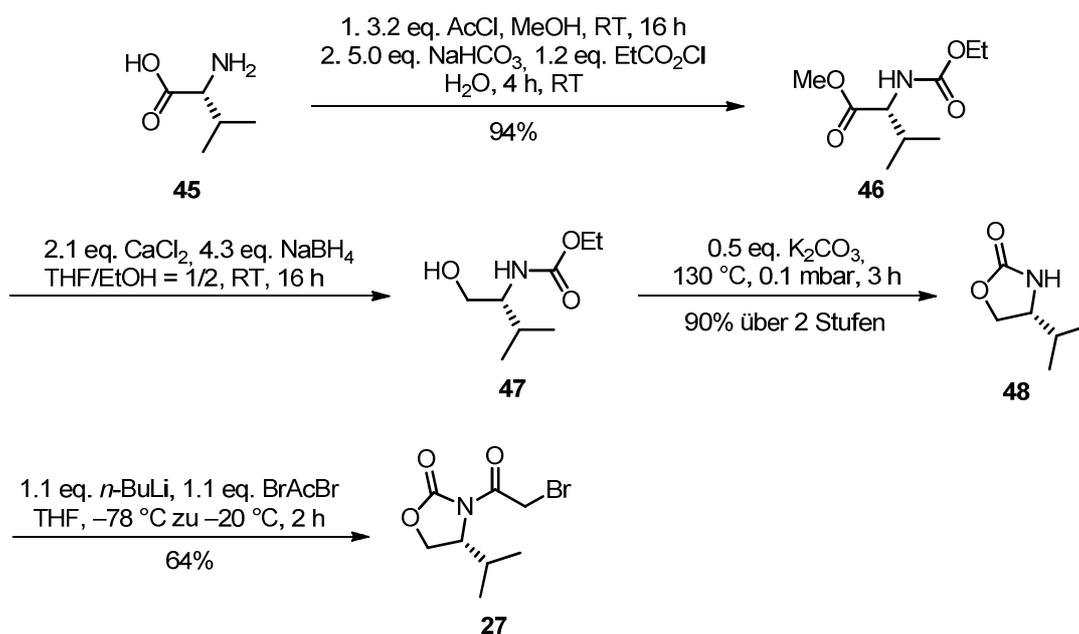
Um die Problematik der Benzylsilan-Aktivierung (**42** → **43**) zu umgehen, wurde Benzyl-dimethylsilan gegen Ethoxydimethylsilan ersetzt. Durch die Fluchtgruppe am Silizium sollte so nach Hydrosilylierung direkt das cyclische Siloxan **43** über den benachbarten Alkohol gebildet werden.^[92,93] Sowohl unter Standardbedingungen (KHCO₃, H₂O₂, MeOH), als auch unter

m-CPBA Oxidation konnte entweder kein Produkt (Eintrag 5) oder nur ein Isomerengemisch (Eintrag 6, s.o.) isoliert werden.

Die Synthese des Alkohols **17b** über eine diastereoselektive Alkin-Addition mit nachfolgender Hydrosilylierungs-Oxidations-Sequenz konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Problematisch war die Verknüpfung der Fragmente **10** und **41** (Schema 16), die nur ein Diastereomerengemisch des Alkins **22** lieferte. Obwohl dieser Nachteil durch zusätzliche Manipulation von Oxidationsstufen hätte umgangen werden können, gelang der Schlüsselschritt, die Hydrosilylierungs-Oxidations-Reaktion, nur in geringen Ausbeuten (um 40%). Damit wäre es schwierig gewesen, an dieser Stelle genügend Material für die nachfolgenden Synthesestufen durchzusetzen. Die Gründe konnten abschließend nicht geklärt werden, liegen aber vermutlich in der labilen 1,4-Dieneinheit und der Oxidationsempfindlichkeit benzylicher- oder allylischer Positionen begründet.

3.3 Dithian-Strategie zur Synthese des Alkohols 17b

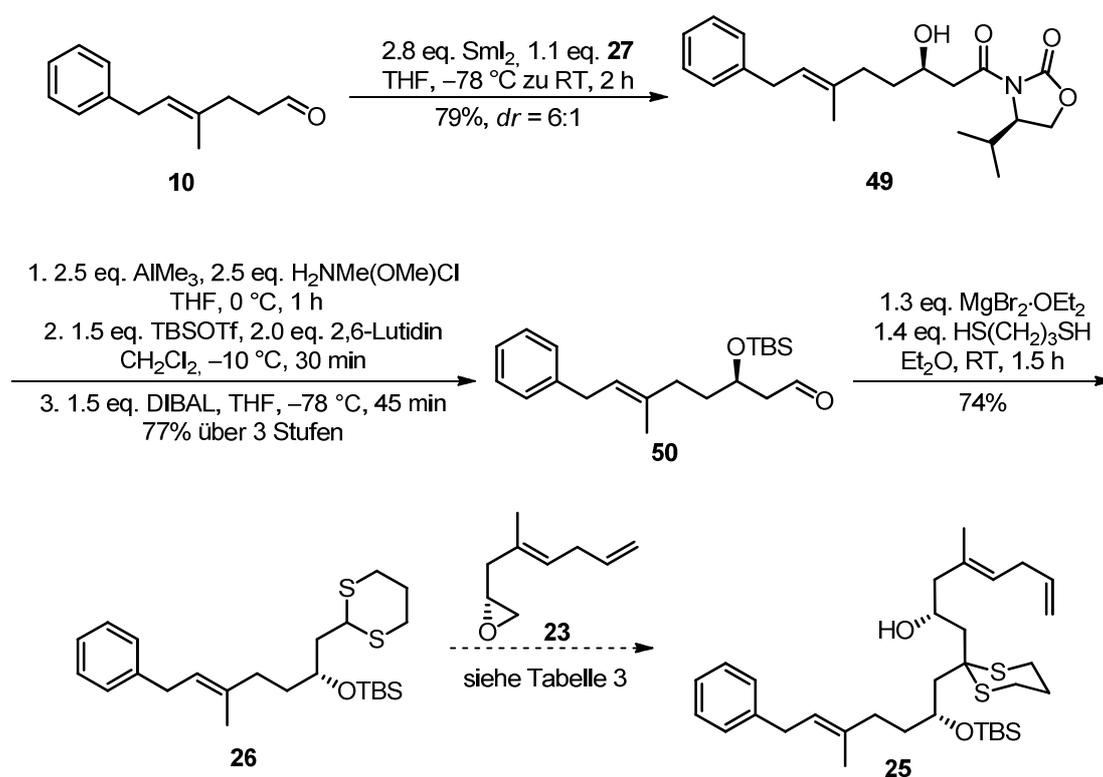
Alternativ sollte der Alkohol **17b** unter Verwendung des Aldehyds **10** und des Epoxids **23** über eine Dithian-Strategie aufgebaut werden (Kapitel 2, Schema 6). Für die geplante Samarium-*Reformatsky*-Reaktion nach *Fukuzawa et al.*^[68,94] wurde zunächst das α -Bromoxazolidinon **27** hergestellt (Schema 19).



Schema 19: Synthese des Bromoxazolidinons **27**.

Als Startmaterial diene D-Valin **45**, das nach literaturbekannter Vorschrift^[95] in das Carbamat **46** überführt und mit *in situ* generiertem $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ reduziert wurde. Der daraus resultierende Alkohol **47** cyclisierte im Feinvakuum unter Verwendung katalytischer Mengen K_2CO_3 zu Oxazolidinon **48**, das ohne weitere Reinigung direkt bromacetyliert wurde (**48** → **27**).

Zur Synthese des Alkohols **49** wurde eine nahezu äquimolare Mischung des Aldehyds **10** und des Auxiliars **27** bei tiefer Temperatur zu einem Überschuss frisch hergestelltem SmI_2 ^[96] getropft (Schema 20). Diese Prozedur lieferte das gewünschte Produkt in guter Ausbeute (79%) und moderater Diastereoselektivität (6:1). Das Minderdiastereomer konnte durch einfache Säulenchromatographie abgetrennt werden. Mechanistisch findet im ersten Schritt wahrscheinlich die Reduktion des α -Bromacetats unter Generierung eines Samarium-Imidenolats statt, das dann den Aldehyd nukleophil angreift. Bei der Reaktion wird ein chelatisierter *Zimmerman-Traxler*-Übergangszustand^[97] durchlaufen, der die beobachtete Diastereoselektivität erklärt.



Schema 20: Synthese des Dithians **26**.

Der Alkohol **49** wurde anschließend in einer dreistufigen Sequenz aus Transamidierung zum Weinreb-Amid, TBS-Schätzung des sekundären Alkohols und kontrollierter DIBAL Reduktion zum Aldehyd **50** umgewandelt.^[98] Dies gelang in 77% Ausbeute über drei Stufen, wobei

die einzelnen Intermediate nach Aufarbeitung nur kurz über Kieselgel filtriert werden mussten. Eine Thioacetalisierung (**50** → **26**) mit Propandithiol und MgBr₂ als milde Lewis-Säure^[99] schloss die Fragmentsynthese ab.

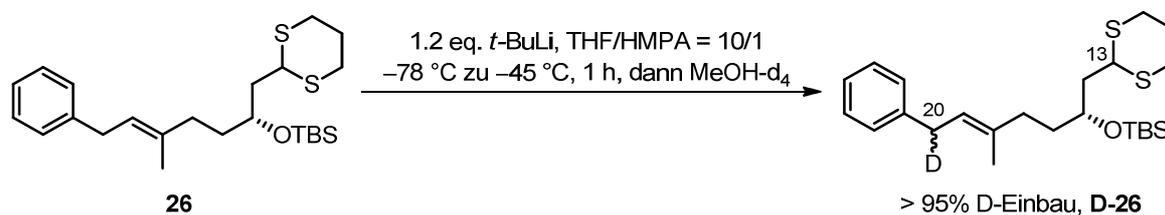
Die Darstellung des Thioketals **25** aus dem Dithian **26** blieb in vielen Versuchen erfolglos (Tabelle 3). Wurde *n*-BuLi als starke Base^[77,100] bei Raumtemperatur oder 0 °C verwendet, fand gar keine Reaktion statt (Einträge 1 und 2). Der Gebrauch von *t*-BuLi^[101,102] bei tiefer Temperatur führte sowohl ohne, als auch mit deaggregierendem DMPU^[103] zur Zersetzung des Epoxids **23** (Einträge 3 und 4). Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit TMEDA^[104] beobachtet (Eintrag 5 und 6). Selbst beim Zusatz von HMPA, ein für diese Deprotonierungen gebräuchliches, aber hoch kanzerogenes Additiv,^[105,106] wurde das gewünschte Produkt nicht gebildet (Eintrag 7). Schließlich führte auch eine Kombination aus *n*-BuLi und *n*-Bu₂Mg^[107] nicht zum Erfolg (Eintrag 8).

Tabelle 3: Ausgewählte Versuche zur Synthese des Thioketals **25** gemäß Schema 20.

| # | Bedingungen | Resultat |
|---|---|--------------------------|
| 1 | 1.1 eq. <i>n</i> -BuLi, THF, RT, 10 min, dann 1.2 eq. 23 , RT | keine Reaktion |
| 2 | 1.5 eq. <i>n</i> -BuLi, THF, 0 °C, 4 min, dann 2.0 eq. 23 , 0 °C | keine Reaktion |
| 3 | 1.5 eq. <i>t</i> -BuLi, THF, -78 °C, 90 min, dann 2.0 eq. 23 , -45 °C | Zersetzung von 23 |
| 4 | 1.5 eq. <i>t</i> -BuLi, THF, -78 °C, 6.0 eq. DMPU, 5 min, dann 2.0 eq. 23 , -45 °C | Zersetzung von 23 |
| 5 | 1.3 eq. 26 , 1.3 eq. <i>n</i> -BuLi, 6.0 eq. TMEDA, THF, -78 °C, 1 h, dann 1.0 eq. 23 | keine Reaktion |
| 6 | 2.0 eq. <i>n</i> -BuLi, 6.0 eq. TMEDA, THF, 0 °C, 1 h, dann 3.0 eq. 23 | Zersetzung |
| 7 | 1.5 eq. <i>t</i> -BuLi, THF/HMPA = 10/1, -78 °C, 5 min, dann 1.2 eq. 23 | keine Reaktion |
| 8 | 1.2 eq. <i>n</i> -BuLi, 0.3 eq. <i>n</i> -Bu ₂ Mg, THF, 1 h, RT, dann 1.2 eq. 23 | Zersetzung |

Aus der Literatur ist bekannt, dass die Eigenschaften des Dithians (Schutzgruppen, Doppelbindungen im Molekül) einen entscheidenden Einfluss auf die Fähigkeit zur Deprotonierung haben und es sich dabei um den kritischen Schritt dieser Kupplung handelt.^[102,108] Um festzustellen, ob eine Deprotonierung mit der sehr starken Base *t*-BuLi stattgefunden hat, wurde die Reaktion durch Zugabe von deuteriertem Methanol beendet (Schema 21). Die ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts zeigte keinen Deuterium-Einbau in der Dithian-Einheit an C¹³, sondern eine vollständige Metallierung der benzyllischen/allyllischen C²⁰-Position. Diese Reaktivität konnte auch durch andere Zusätze (DMPU) oder Basen nicht umgekehrt werden. Bemerkenswerterweise isomerisiert die Doppelbindung nicht in Konjugation zu dem Aromaten,^[40] was im Einklang mit Arbeiten von *Schleicher*^[42] steht. Diese waren aber erst nach den hier

durchgeführten Versuchen verfügbar. Bis dahin sind kompetitive Metallierungen nur bei benzyliischen Alkoholschutzgruppen beschrieben worden.^[102]

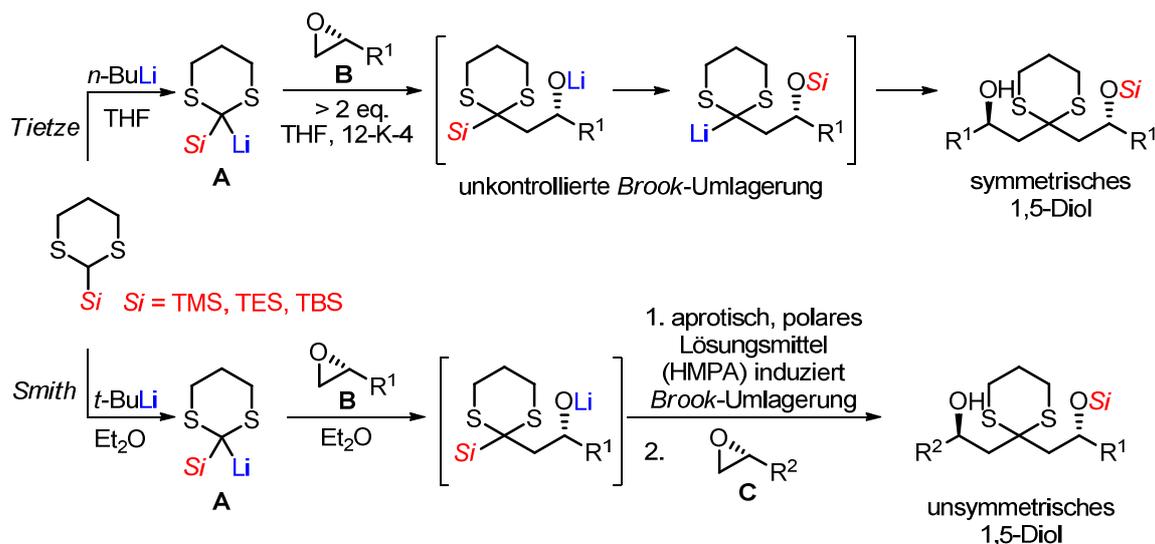


Schema 21: Deprotonierungsstudie mit Dithian **26**.

Obwohl die Synthese der Startmaterialien, Dithian **26** und Epoxid **23**, erfolgreich verlief, konnten die beiden Fragmente nicht zum Thioketal **25** verknüpft werden. Anstatt einer Deprotonierung der Dithian-Einheit an C¹³, wurden die ebenfalls aciden C²⁰-Protonen abstrahiert. Obwohl beide Strukturelemente ähnliche p_{Ks}-Werte (Allylbenzol ~34 (DMSO),^[109] 2-Methyl-1,3-Dithian ~38 (THF)^[110]) aufweisen, konnte nicht direkt auf einen Fehlschlag geschlossen werden, da die Werte stark vom Lösungsmittel und weiteren Substituenten abhängig sind. Die Dithian-Addition ist bei diesem Substrat solange unbrauchbar, bis es gelingt, ein Anion an C¹³ nicht durch direkte Deprotonierung, sondern durch eine Umlagerung zu generieren. Dieser Fall tritt während einer Linchpin-Kupplung ein.

3.4 Linchpin-Kupplung zur Synthese von **17c**

Bei der *Smith-Tietze* Linchpin-Kupplung (*engl.* linchpin: Dreh- und Angelpunkt) handelt es sich um eine Eintopf-Reaktion zwischen zwei Epoxiden und einem 2-Silyl-1,3-Dithian, bei der zwei C-C-Bindungen aufgebaut werden und gleichzeitig ein Alkohol geschützt wird (Schema 22).^[72,111] Vorbereitende Studien gehen auf *Lappert*^[112] und *Schaumann*^[71] zurück, die wiederum auf den Arbeiten von *Corey* und *Seebach*^[66] zur Dithian-Reaktivität basieren. *Tietze* konnte zwar das Prinzip der Reaktion (Schema 22, oben) demonstrieren, allerdings war die synthetische Anwendung auf symmetrische 1,5-Diole beschränkt. Nach Öffnung des Epoxids **B** mit dem lithiierten Dithian **A** findet eine spontane [1,4]-*Brook*-Umlagerung statt, bei der ein neues Nukleophil generiert wird, das nochmal mit dem überschüssigen Epoxid **B** reagiert.



Scheme 22: Prinzip der Linchpin-Kupplung nach *Tietze* und *Smith*; modifiziert entnommen aus.^[113]

Smith etablierte die Synthese unsymmetrischer 1,5-Diole aus zwei unterschiedlichen Epoxiden **B** und **C** und machte die Reaktion damit breiter anwendbar (Schema 22, unten). Dabei findet die Öffnung des ersten Epoxids **B** bei tiefer Temperatur in unpolaren Lösungsmitteln statt, um eine unkontrollierte, vorzeitige *Brook*-Umlagerung zu unterdrücken. Diese wird erst durch Zugabe von HMPA induziert, nachdem die erste Reaktion vollständig abgeschlossen ist.

Vorteilhaft ist die leichte Verfügbarkeit chiraler, terminaler Epoxide, die hohe Regioselektivität der Epoxidöffnung und die Kontrolle der *Brook*-Umlagerung, wodurch Homokupplungsprodukte vermieden werden können. Durch die Reihenfolge der Zugabe kann gesteuert werden, welcher der Alkohole mit der Silylschutzgruppe versehen wird. Die Spaltung des Thioacetals zum Keton und anschließende, diastereoselektive Reduktion eröffnet dann den Zugang zu 1,3,5-Triolen.^[113]

Diese Reaktion schien geeignet, um die Probleme einer kompetitiven Metallierung (Kapitel 3.3) zu umgehen, da nur das 2-Silyl-1,3-Dithian mit einer starken Base behandelt wird, während die sensitiven, baseninkompatiblen Molekülteile in den beiden Epoxiden **23** und **30** (Abbildung 9) vorhanden sind. Außerdem sollte die Silylgruppe durch ihren α -Effekt die Basizität des lithiierten Dithians senken.^[105,114] Konkret wurde hier eine TBS-Gruppe gewählt (**29**), die sich später als Alkoholschutzgruppe mit moderater Stabilität eignen sollte.

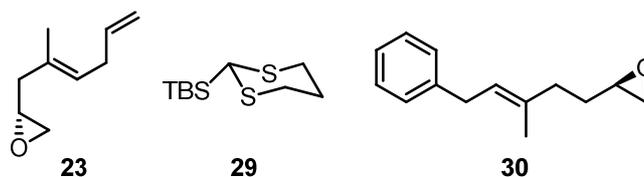
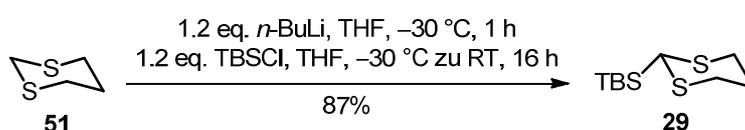


Abbildung 9: Für die Linchpin-Kupplung benötigte Startmaterialien.

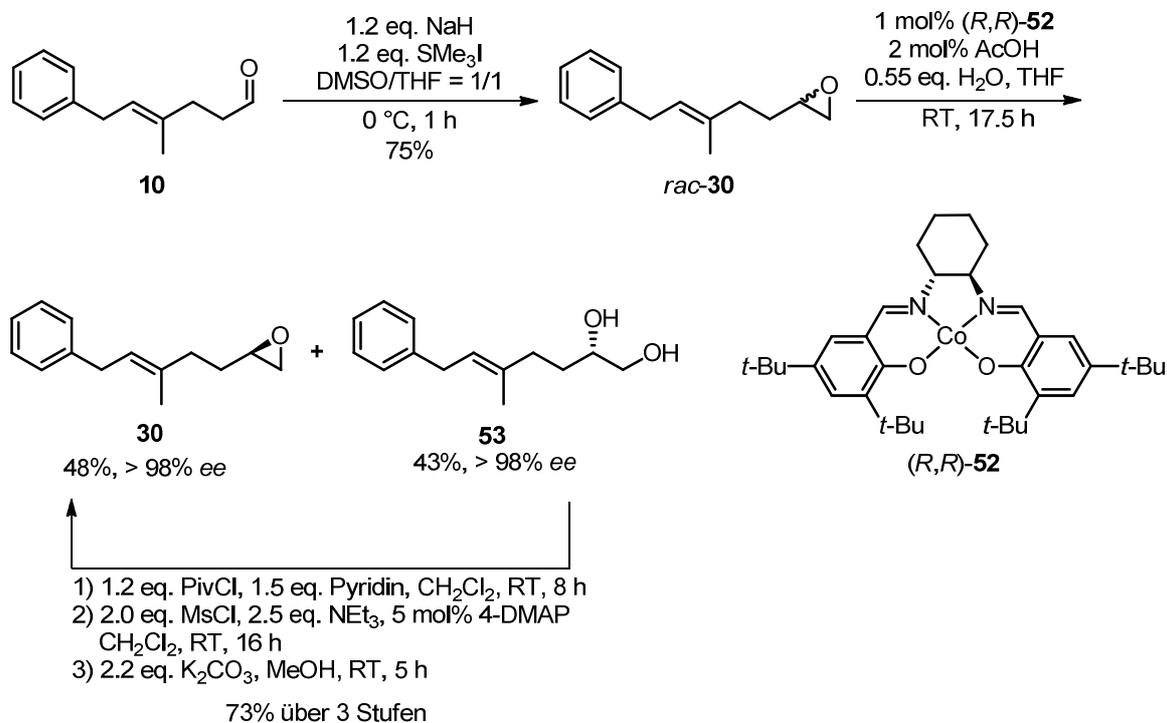
Zur Synthese der benötigten Startmaterialien wurde 1,3-Dithian **51** nach literaturbekannter Vorschrift^[115] und in hoher Ausbeute (87%) zum 2-TBS-1,3-Dithian **29** umgesetzt (Schema 23).



Schema 23: Synthese von 2-TBS-1,3-Dithian **29**.

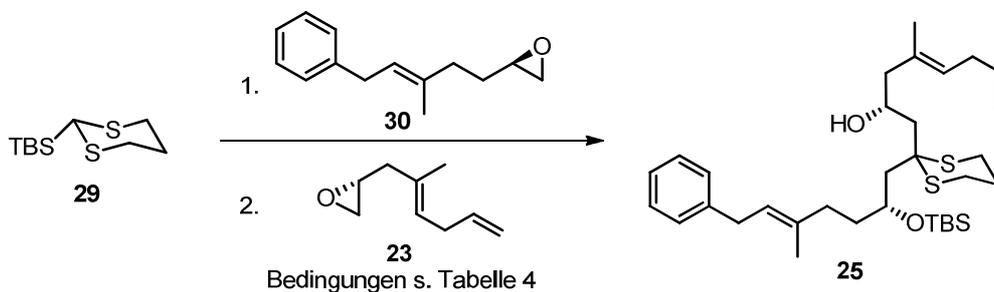
Für die Herstellung des Epoxids **30** war geplant, den Aldehyd **10** durch eine *Corey-Chaykovsky*-Reaktion^[116] zu homologisieren und gleichzeitig das Epoxid zu bilden. Eine kinetische Racematspaltung nach *Jacobsen*^[117,118] sollte das enantiomerenreine Epoxid **30** liefern. Die *Corey-Chaykovsky*-Reaktion erforderte eine intensive Optimierung, da alle Protokolle, bei denen das Sulfonium- oder Sulfoxoniumsalz in Anwesenheit des Aldehyds **10** deprotoniert wurde (Me_3SI , KOH , CH_3CN , H_2O ;^[119] Me_3SOI , $\text{KO}t\text{-Bu}$, DMSO ^[120]) zu maximal 40% Ausbeute führten. Daher war es nötig, das Schwefel-Ylid mittels NaH in DMSO aus SMe_3I vor der Aldehyd-Zugabe zu generieren.^[121] Diese Vorgehensweise lieferte auch im Multigrammaßstab das Epoxid *rac*-**30** in 75% Ausbeute (Schema 24). Ähnliche Ergebnisse wurden mit *in situ* hergestelltem Iodmethylithium^[122] (CH_2I_2 , MeLi , THF , -78°C) erzielt (74% Ausbeute). Das racemische Epoxid *rac*-**30** wurde anschließend einer hydrolytischen, kinetischen Racematspaltung^[117,118] unterworfen, die das enantiomerenreine Epoxid **30** in 48% Ausbeute und das Diol **53** in 43% Ausbeute lieferte. Die Enantiomerenreinheit wurde mittels chiraler HPLC-Analyse zu $> 98\%$ bestimmt. Für diese Umsetzung war nur 1 mol% des $\text{Co}^{\text{II}}(\text{salen})$ -Präkatalysators (*R,R*)-**52**, der durch Ein-Elektronen-Oxidation mit Sauerstoff und HOAc in die katalytisch aktive $\text{Co}^{\text{III}}(\text{salen})\text{OAc}$ -Spezies überführt wurde, erforderlich. Durch eine dreistufige Sequenz,^[123] bestehend aus Pivaloylschätzung des primären Alkohols, Mesylierung des sekundären Alkohols und Entschätzung unter gleichzeitigem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Ringschluss, konnte das Diol **53** mit 73% Ausbeute in das Epoxid **30** überführt werden (Schema 24). Eine säulen-

chromatographische Reinigung der Intermediate war nicht nötig. Die Effizienz der Racematspaltung erhöhte sich damit ausgehend von *rac*-**30** auf 79%.



Schema 24: Synthese des Epoxids **30**.

Nach dieser Synthese waren beide Epoxide **30** und **23**, sowie das 2-TBS-1,3-Dithian **29** verfügbar, sodass explorative Versuche zur Linchpin-Kupplung unternommen werden konnten. Auf den ersten Blick schien es keinen Unterschied zu geben, welches der Epoxide zuerst eingesetzt wird. Aus Gründen der Materialverfügbarkeit wurde Epoxid **30** gewählt (Schema 25, Tabelle 4).



Schema 25: Linchpin-Kupplung der ersten Generation.

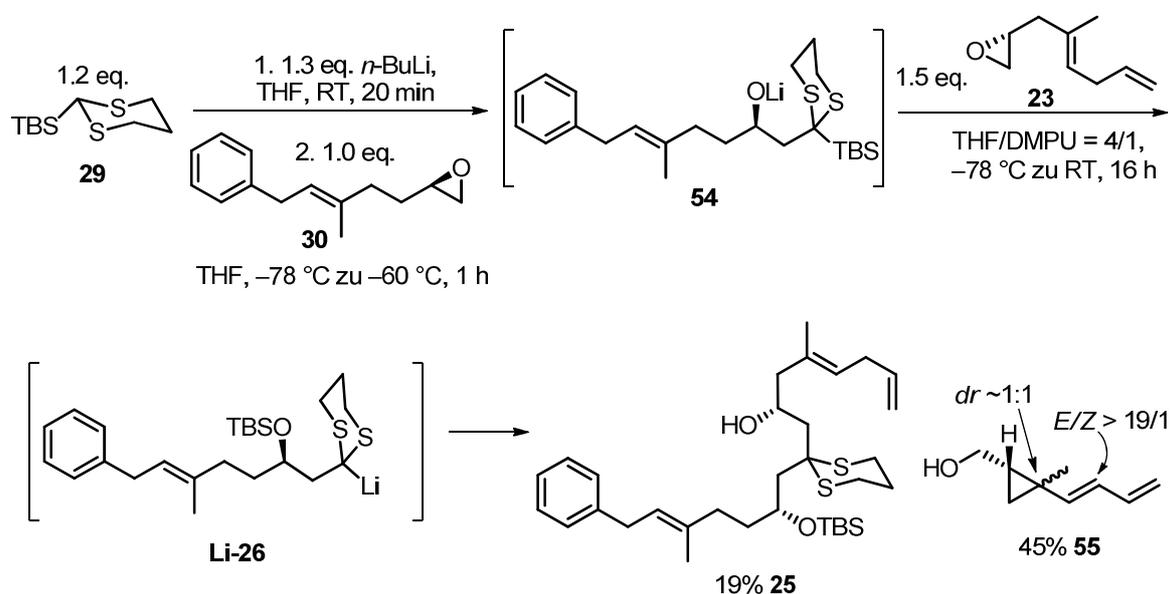
Nach den von *Smith*^[70,105,106,111,124,125] optimierten Bedingungen wurde ein geringer Überschuss des Dithians **29** mit *t*-BuLi bei tiefer Temperatur deprotoniert und mit dem Epoxid **30** in Et₂O versetzt, gefolgt von Epoxid **23** in THF mit HMPA (Eintrag 1). Bei diesem und weite-

ren Versuchen konnten allerdings entweder nur die Startmaterialien reisoliert oder niedrige Ausbeuten beobachtet werden (Einträge 1 und 2). Als Base wurde anstatt *t*-BuLi in Et₂O auch *n*-BuLi in THF mit kürzerer Reaktionszeit verwendet.^[126]

Tabelle 4: Bedingungen zur Linchpin-Kupplung der ersten Generation.

| # | Bedingungen | Resultat |
|---|--|----------------|
| 1 | 1.2 eq. 29 , 1.3 eq. <i>t</i> -BuLi, Et ₂ O, -78 °C zu -45 °C, 1 h dann 1.0 eq. 30 , Et ₂ O, -45 °C, 2 h dann 1.5 eq. 23 , 0.5 eq. HMPA, THF, -45 °C zu 0 °C, 2 h | keine Reaktion |
| 2 | 1.2 eq. 29 , 1.2 eq. <i>n</i> -BuLi, THF, 0 °C, 20 min dann 1.0 eq. 30 , THF, -40 °C, 1 h dann 1.6 eq. 23 , 0.5 eq. HMPA, THF, -50 °C zu RT, 2 h | 11% 25 |
| 3 | 1.4 eq. 29 , 1.4 eq. <i>n</i> -BuLi, THF, 0 °C, 20 min dann 1.0 eq. 30 , THF, -78 °C, 30 min dann 2.0 eq. 23 , THF/DMPU = 10/1, -78 °C zu -30 °C, 16 h | 31% 25 |
| 4 | 1.8 eq. 29 , 1.8 eq. <i>n</i> -BuLi, THF, 0 °C, 20 min dann 1.7 eq. 30 , THF, -78 °C zu -20 °C, 20 min dann 1.0 eq. 23 , THF, 6.0 eq. DMPU, -30 °C zu 0 °C, 1.5 h | 28% 25 |

Nach weiteren Versuchen (Einträge 3-4), bei denen HMPA gegen DMPU ausgetauscht oder die Äquivalente zwischen **29**, **30** und **23** verändert wurden, konnte die Ausbeute nicht über 30% gesteigert werden. Daher folgte eine detaillierte Analyse der einzelnen Reaktionsschritte.

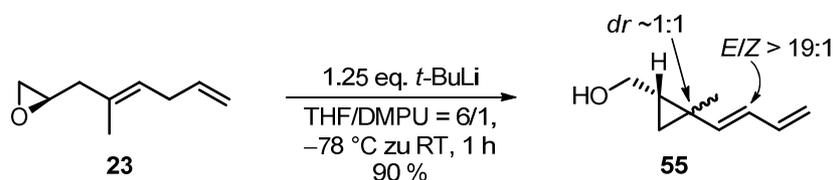


Schema 26: Intermediate der Linchpin-Kupplung erster Generation.

Die Deprotonierung von **29** mit *n*-BuLi gelang problemlos. Nach Beenden der Reaktion an dieser Stelle mit MeOH-d₄ konnte ein Deuterierungsgrad um 85% festgestellt werden. Das protonierte Intermediat **54** konnte ebenfalls mit 72% Ausbeute isoliert werden. Neben dem

Thioketal **25** (19% Ausbeute) bestand das Produktgemisch nach DMPU induzierter *Brook*-Umlagerung aus dem Cyclopropan **55** (45% Ausbeute) und dem protonierten Dithian **Li-26** (~60% Ausbeute), dessen analytische Daten exakt mit dem zuvor synthetisierten Dithian **26** (Abschnitt 3.3) übereinstimmten.

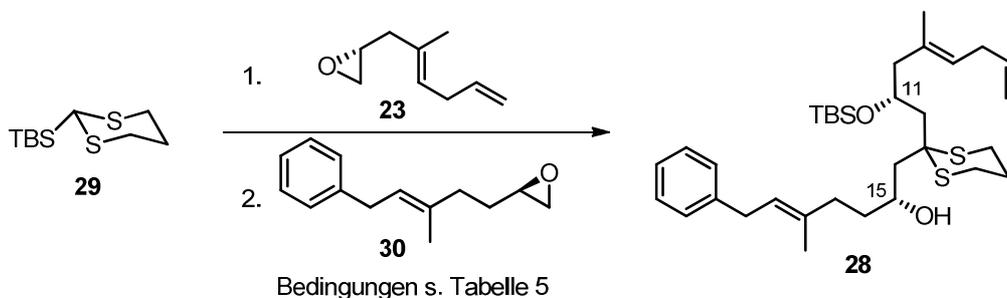
Wahrscheinlich reagiert **Li-26** als starke Base und deprotoniert das Epoxid **23** in der doppelt allylischen Position, worauf nach Isomerisierung zum 1,3-Dien eine intramolekulare S_N2 -Epoxidöffnung stattfindet. Daher sind bei allen Reaktionen auch immer große Mengen des Dithians **26** gefunden worden. Ein Kontrolllexperiment unterstützte diese These: Die Deprotonierung des Epoxids **23** mit *t*-BuLi unter ansonsten ähnlichen Bedingungen lieferte Cyclopropan **55** in 90% Ausbeute (Schema 27) mit nahezu keiner Diastereoselektivität am quartären Stereozentrum. Dagegen verlief die Bildung der neuen Doppelbindung hoch *E*-selektiv.



Schema 27: Kontrolllexperiment zur Deprotonierung von **23**.

Anhand dieser Beobachtungen wurde ein allgemeines Protokoll zur Synthese von Vinylcyclopropanen entwickelt, durch das Verbindungen analog zu Cyclopropan **55** dargestellt werden können. Die Diastereoselektivität am quartären Stereozentrum von **55** konnte auf 10:1 gesteigert werden, wenn das *Z*-Isomer des Epoxids **23** als Startmaterial eingesetzt wurde.^[83]

Aufgrund der oben diskutierten Nebenreaktion wurde die Reihenfolge der Zugabe beider Epoxide **23** und **30** bei der Linchpin-Kupplungssequenz vertauscht (Schema 28). Damit ist die sensitive 1,4-Dieneinheit nur dem weniger basischen 2-TBS-1,3-Dithian **29** ausgesetzt. Als Konsequenz für das Thioketal **28** ergibt sich, dass jetzt der C¹¹-Alkohol TBS-geschützt ist.



Schema 28: Linchpin-Kupplung der zweiten Generation.

Unter Berücksichtigung der Erfahrungen aus der ersten Linchpin-Kupplungsreaktion, wurden weitere Optimierungsversuche unternommen (Tabelle 5). Als Base wurde *n*-BuLi in THF^[126] beibehalten, während sich ein leichter Überschuss des Dithians **29** und des Epoxids **23** bewährte. Schon nach wenigen Versuchen konnte unter leicht modifizierten Bedingungen (Eintrag 1) das Produkt in 53% Ausbeute isoliert werden. Eine weitere Steigerung gelang jedoch nicht unter Verwendung von DMPU und die Durchführung der Reaktion in einem größerer Maßstab (> 1 mmol) führte sogar zu einem Ausbeuteverlust von 10%. Daher wurde nach alternativen Additiven für die *Brook*-Umlagerung gesucht, die als kritischer Reaktionsschritt bekannt war. HMPA erwies sich als ungeeignet und resultierte nur in einer Ausbeute von 18% (Eintrag 3). Schließlich lieferte 1,2-Dimethoxyethan (DME) als Cosolvent das Thioketal **28** in 63% Ausbeute (Eintrag 4).^[127] Diese Bedingungen konnten sogar noch weiter optimiert werden und waren auch im größeren Maßstab (Eintrag 5) verlässlich. Obwohl sich jeder Reaktionsschritt per Dünnschichtchromatographie nachvollziehen ließ, durfte während der Reaktion keinesfalls das Reaktionsgefäß geöffnet werden, da sich die Intermediate als sehr sauerstoffempfindlich herausstellten.^[124]

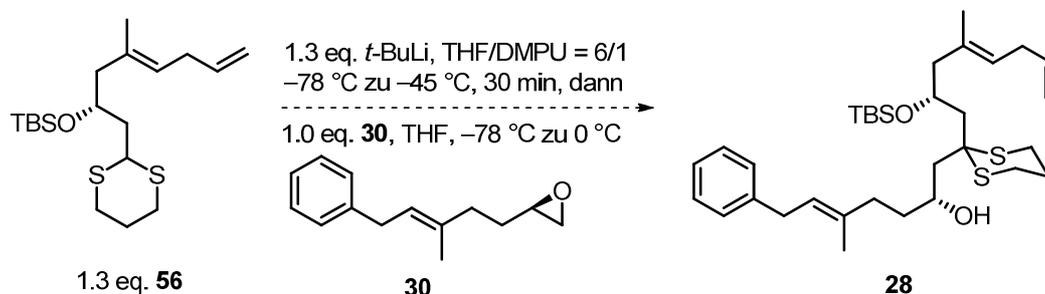
Tabelle 5: Bedingungen zur Linchpin-Kupplung der zweiten Generation.

| # | Bedingungen | Resultat |
|---|---|------------------------------|
| 1 | 1.45 eq. 29 , 1.50 eq. <i>n</i> -BuLi, Et ₂ O/THF = 3/1, 0 °C zu RT, 20 min dann 1.40 eq. 23 , Et ₂ O/THF = 3/1, -70 °C zu 0 °C, 1 h dann 1.00 eq. 30 , THF/DMPU = 6/1, -50 °C zu RT, 16 h | 53% 28 ^[a] |
| 2 | 1.40 eq. 29 , 1.45 eq. <i>n</i> -BuLi, THF, 0 °C zu RT, 20 min dann 1.40 eq. 23 , Et ₂ O, -30 °C, 1 h dann 1.00 eq. 30 , THF/DMPU = 6/1, -78 °C zu RT, 16 h | 51% 28 ^[a] |
| 3 | 1.40 eq. 29 , 1.45 eq. <i>n</i> -BuLi, THF, 0 °C zu RT, 20 min dann 1.40 eq. 23 , Et ₂ O, -30 °C, 1 h dann 1.00 eq. 30 , 2.8 eq. HMPA, THF, -50 °C zu RT, 16 h | 18% 28 |
| 4 | 1.25 eq. 29 , 1.30 eq. <i>n</i> -BuLi, THF, 0 °C zu RT, 20 min dann 1.20 eq. 23 , Et ₂ O, -45 °C, 1 h dann 1.00 eq. 30 , THF/DME = 12/1, -70 °C zu -30 °C, 1 h, 0 °C, 1 h | 63% 28 ^[b] |
| 5 | 1.3 eq. 29 , 1.3 eq. <i>n</i> -BuLi, THF, 0 °C zu RT, 20 min dann 1.2 eq. 23 , Et ₂ O, -45 °C, 1 h dann 1.0 eq. 30 , THF/DME = 12/1, -60 °C zu RT, 16 h | 74% 28 ^[c] |

[a] Die Reaktionen wurden mit 100 mg (0.5 mmol) der Minderkomponente, Epoxid **30**, durchgeführt. Bei > 1 mmol 40% Ausbeute; [b] 0.6 mmol Maßstab von Epoxid **30**; [c] 5.2 mmol Maßstab von Epoxid **30**.

Schließlich konnte mittels der Linchpin-Kupplung ein effizienter Zugang zu Thioketal **28** etabliert werden. Dennoch fielen durch die Reaktionsführung große Mengen von Verbindung **56** an (Schema 29). Diese resultierte aus der Addition des Dithians **29** an das Epoxid **23** mit anschließender [1,4]-*Brook*-Umlagerung. Über eine direkte Deprotonierung von **56**, gefolgt

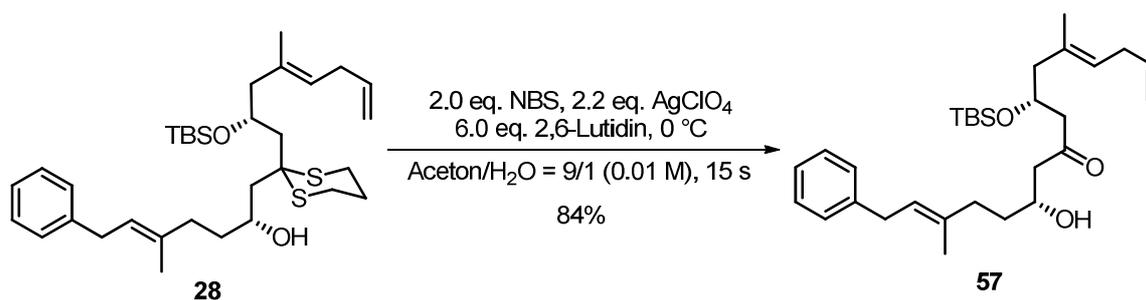
von der Zugabe des Epoxids **30**, hätte das Material wiederverwendet werden können. Allerdings fand auch hier keine Reaktion statt. Bemerkenswerterweise konnten die Startmaterialien aber ohne Verlust durch Isomerisierung zurückgewonnen werden.



Schema 29: Versuchte Darstellung von **28** durch direkte Deprotonierung von **56**.

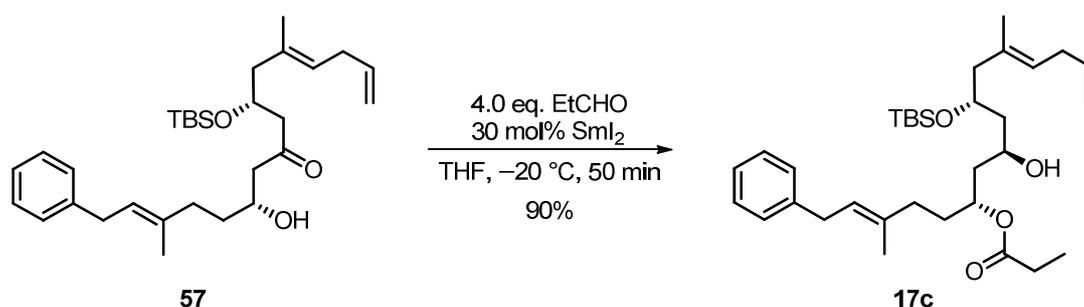
3.5 Thioketalspaltung und diastereoselektive Reduktion

Im Zuge der weiteren Synthese war geplant, nach Oxidation des Thioketals **28** und anschließender diastereoselektiver Reduktion, den Alkohol **17c** aufzubauen (Kapitel 2). Die höchste Ausbeute (84%) und Reproduzierbarkeit bei der Dithianspaltung lieferte eine Methode nach Corey^[65,128] mit NBS als Oxidationsmittel und zusätzlichem Silber(I)-Salz in wässrigem Aceton (Schema 30, **28** → **57**). 2,6-Lutidin diene als Puffer, um den bei der Reaktion schnell abfallenden pH-Wert zu kompensieren.



Schema 30: Spaltung des Thioketals **28**.

Ein etwas schlechteres Resultat, besonders im größeren Maßstab (> 1 mmol), wurde mit PhI(TFA)₂ nach Stork^[129] erreicht (73% Ausbeute). Dagegen lieferten Hg(ClO₄)₂-basierte Methoden^[105,124] nur 40-70% Ausbeute, während sich bei der Verwendung von I₂ als Oxidationsmittel^[130] das Startmaterial zersetzte.



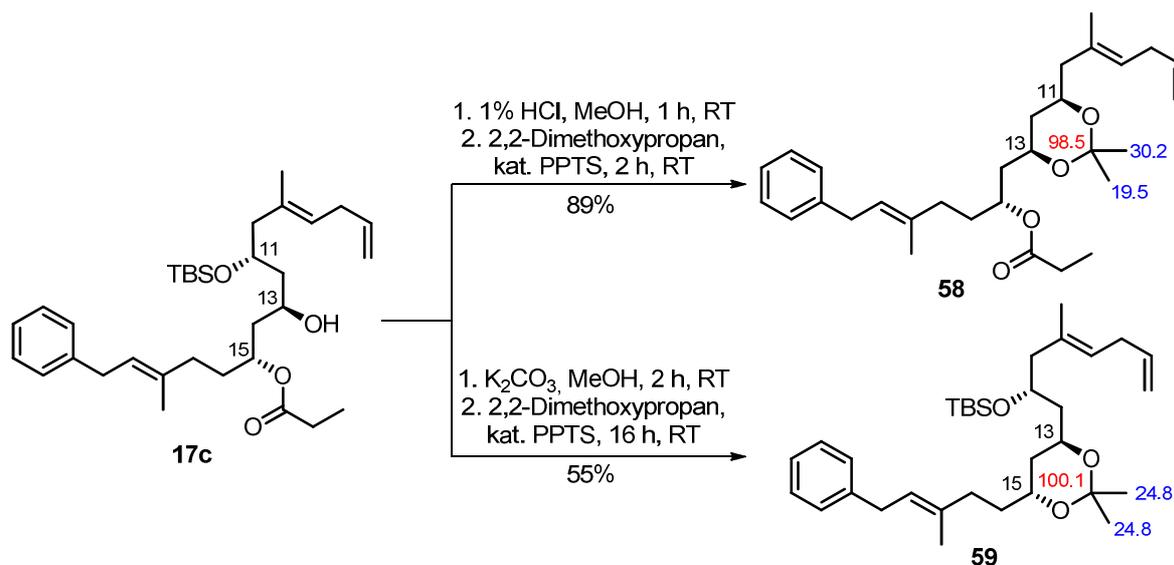
Schema 31: Evans-Tishchenko-Reduktion des Ketons **58**.

Die SmI_2 -katalysierte 1,3-*anti*-Reduktion^[59] zur Darstellung des Alkohols **17c** (Schema 31) gelang in einer sehr guten Ausbeute von 90% und exzellenter Selektivität ($dr > 24:1$). Für reproduzierbare Ergebnisse war es essentiell, den Katalysator immer frisch herzustellen^[96] und die Hydridquelle Propionaldehyd zu destillieren.

Durch die beiden hier diskutierten Stufen konnte ein effizienter Zugang zu Alkohol **17c** aus dem Produkt der Linchpin-Kupplung **28** sichergestellt werden. Da im Alkohol **17c** bereits alle Chiralitätszentren von Ripostatin B (**2**) vorhanden sind, wurde zunächst die relative Konfiguration der Stereozentren zueinander bestimmt.

3.6 Bestimmung der relativen Konfiguration

Die *syn*-Konfiguration zwischen C^{11} - C^{13} und die *anti*-Konfiguration zwischen C^{13} - C^{15} in Alkohol **17c** wurde durch die Acetonid-Methode von Rychnovsky^[131] bestätigt. Diese basiert auf verschiedenen Konformationen des *syn*- (chair) und *anti*- (twist boat) 1,3-Diolacetonids, woraus signifikant unterschiedliche ^{13}C -NMR-Verschiebungen resultieren (Schema 32). Zur Bestimmung der *syn*-Stereochemie wurde der TBS-Ether an C^{11} gespalten und das intermediär gebildete Diol mittels 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in das Acetonid **58** überführt (89% Ausbeute). Im Gegensatz dazu wurde für die *anti*-Stereochemie der Alkohol an C^{15} entschützt und das Diol unter denselben Bedingungen zum Acetonid **59** umgesetzt (55% Ausbeute).



Schema 32: Synthesen des *syn*-Acetonids **58** und des *anti*-Acetonids **59**; Charakteristische ^{13}C -Verschiebungen sind farbig dargestellt; Acetal: rot, Methyl: blau.

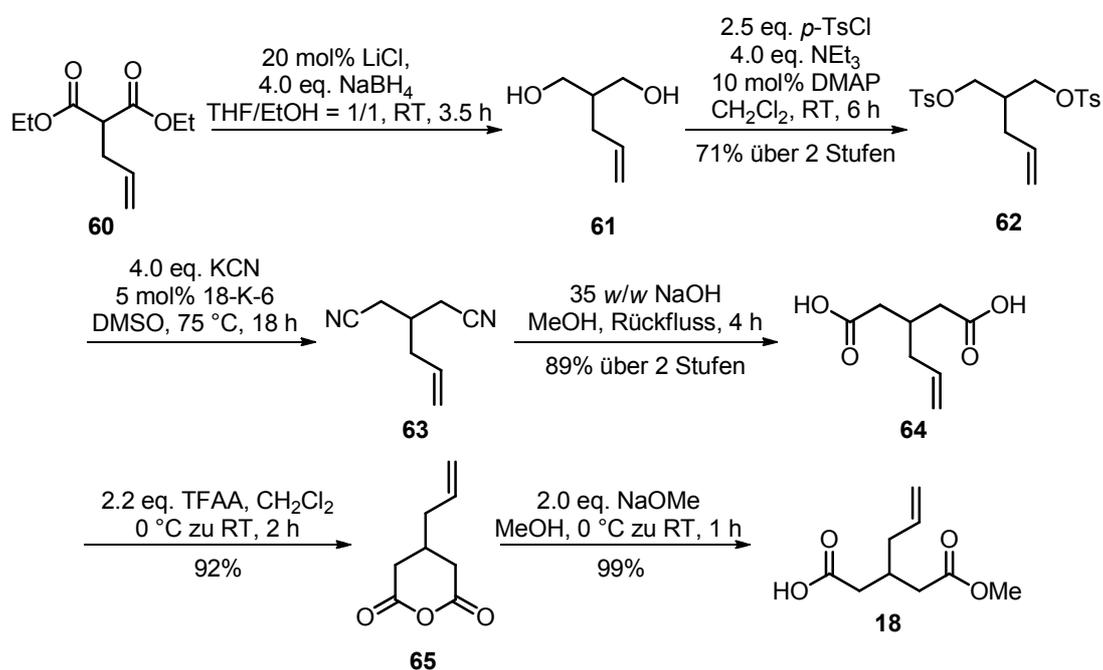
Anhand der charakteristischen ^{13}C -NMR-Verschiebungen (*syn*: 19.5, 30.2, 98.5 ppm; *anti*: 2 x 24.8, 100.1 ppm) wurde die relative Konfiguration zwischen C^{11} - C^{13} und C^{13} - C^{15} zweifelsfrei bestätigt, sodass die geplante Synthese fortgesetzt werden konnte.

3.7 Erste Strategie zum Aufbau des Makrolactons über **16c**

Eine mögliche Strategie für den Aufbau des 14-gliedrigen Makrolactons von Ripostatin B (**2**) bestand aus der Veresterung zwischen Alkohol **17c** und Carbonsäure **18** zum offenkettigen Vorläufer **16c** mit anschließender Ringschlussmetathese (Kapitel 2, Schema 3). Diese Vorgehensweise implizierte die spätere Einführung der C^2 - C^3 -Doppelbindung, womit eine Isomerisierung ausgeschlossen werden sollte.^[40]

Die Synthese des 3-Allylglutarsäuremonomethylesters **18**^[132,133] ging von kommerziell erhältlichem 2-Allylmalonsäurediethylester (**60**) aus, der mit einem Überschuss NaBH_4 und katalytischen Mengen LiCl als aktivierende Lewis-Säure zum Diol **61** reduziert wurde (Schema 33).^[134] Eine Tosylierung der beiden primären Alkohole lieferte das Bistosylat **62** in 71% Ausbeute, das durch eine nukleophile Substitution mit KCN in das Bisnitril **63** überführt wurde. Die basische Hydrolyse von **63** ergab die Glutarsäure **64** in 89% Ausbeute. Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) induzierte unter hoher Verdünnung in CH_2Cl_2 die Cyclisierung zum Tetrahydropyrandion **65** (92% Ausbeute), das schließlich mit NaOMe in MeOH quantitativ geöffnet wurde (**65** \rightarrow **18**). Mit dieser sechsstufigen Sequenz, bei der nur vier Intermediate

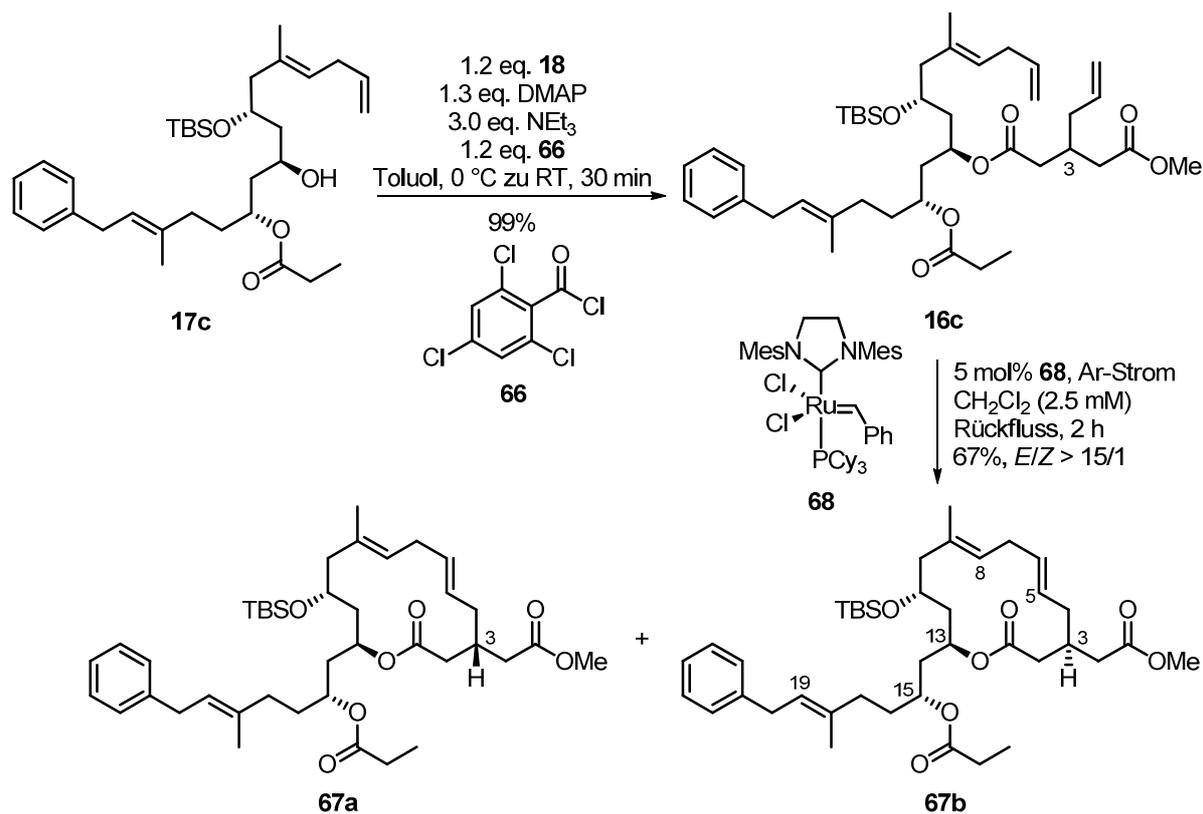
gereinigt werden mussten, konnte eine ausreichende Menge von 3-Allylglutarsäuremonomethylester **18** hergestellt werden.



Schema 33: Synthese der Carbonsäure **18** aus 2-Allylmalonsäurediethylester (**60**).

Nach Vorliegen der Kupplungspartner **17c** und **18** konnten beide über eine *Yamaguchi*-Veresterung^[135,136] verknüpft werden (Schema 34), wobei der Ester **16c** in quantitativer Ausbeute als 1:1-Diastereomergemisch an C³ erhalten wurde. Dieses Stereozentrum würde später bei der Generierung der C²-C³-Doppelbindung durch eine Eliminierung wieder aufgehoben werden. Eine Veresterung zwischen **17c** und der Disäure **64** oder dem cyclischen Anhydrid **65** gelang nicht.

Unter Verwendung von nur 5 mol% des *Grubbs*-II-Katalysators **68**^[137] in siedendem CH₂Cl₂ lieferte die nachfolgende Ringschlussmetathese ein säulenchromatographisch trennbares 1:1-Gemisch der zueinander diastereomeren Verbindungen **67a** und **67b** (Schema 34) in 67% kombinierter Ausbeute als fast reine *E*-Isomere (*E/Z* > 15/1). Für die Reaktionsführung war es vorteilhaft, einen kontinuierlichen Strom von Argon durch die Lösung zu leiten, um überschüssiges Ethen aus dem Gleichgewicht zu entfernen.^[138] Obwohl die gewünschten Produkte nur in moderater Ausbeute gebildet wurden, konnten keine signifikanten Nebenprodukte isoliert werden. Auf weitere Optimierungsversuche der Metathese wurde an dieser Stelle verzichtet, da der Erfolg der nächsten Stufen ungeklärt war.



Schema 34: Yamaguchi-Veresterung zur Darstellung von **16c** mit anschließender Ringschlussmetathese.

Die Bestimmung des *E/Z*-Verhältnisses der neu gebildeten C^5 - C^6 -Doppelbindung in **67a** und **67b** gestaltete sich schwierig und konnte nicht direkt über die Kopplungskonstante im ^1H -NMR-Spektrum bestimmt werden. Es trat eine Signalüberlappung der C^5 - C^6 -, sowie C^8 -, C^{19} - und C^{13} -Protonen im Bereich von 5.39-5.19 ppm auf (Abbildung 10, oben).

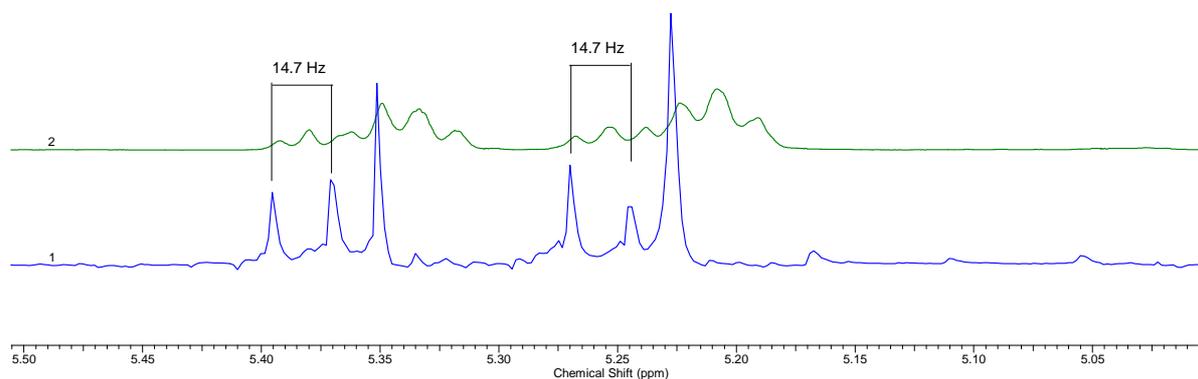


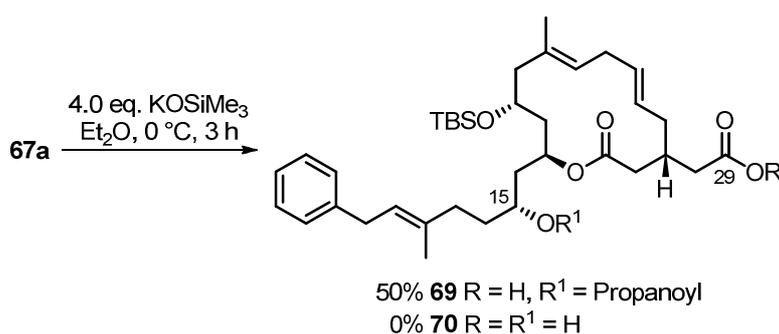
Abbildung 10: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3) der Verbindungen **67a** und **67b** zwischen 5.50-5.00 ppm (oben) und homoentkoppeltes Spektrum im gleichen Bereich (unten).

Aus diesem Grund wurden Homoentkopplungsexperimente durchgeführt,^[139] bei denen alle Spin-Spin-Kopplungen bis ungefähr 4.0 ppm durch eine spezielle Pulsfrequenz ausgeschaltet

wurden. Die olefinischen C⁸- und C¹⁹-Protonen besitzen nur aliphatische Kopplungspartner, woraus zwei scharfe Singulets (Abbildung 10, unten) resultieren. Folglich koppeln jetzt die C⁵-C⁶-Protonen ausschließlich untereinander und ergeben jeweils ein Dublett mit leichtem „Dacheffekt“ und einer vicinalen Kopplungskonstante von ungefähr 14.7 Hz, die auf eine *E*-Konfiguration hindeutet.

Das C⁵-C⁶-*Z*-Isomer konnte bei der Metathese (**16c** → **67a/b**) mit einer vicinalen Kopplungskonstante von ungefähr 10.0 Hz erhalten werden, wenn der *Grubbs*-I-Katalysator^[140] (10 mol%, CH₂Cl₂, 4 h) verwendet wurde. Dieser lieferte ein jeweils nicht trennbares *E/Z*-Gemisch von ~2:1 der beiden Verbindungen **67a** und **67b** in 70% Ausbeute. Obwohl dieses Ergebnis präparativ unbrauchbar war, illustrierte es die Anwendbarkeit der Homoentkopplungsmethodik.

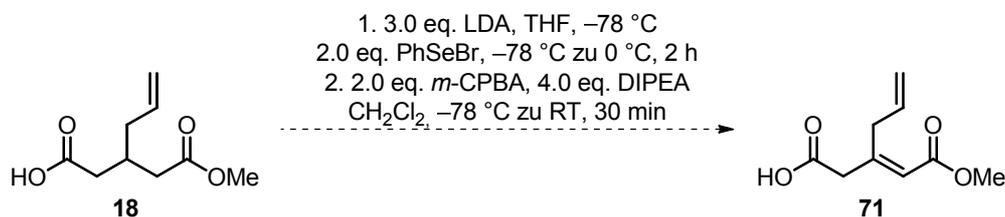
Um Ripostatin B (**2**) aus den Verbindungen **67a** und **67b** zu erhalten, sollte zuerst der Methyl ester an C²⁹ und der Propylester an C¹⁵ in Anwesenheit des Makrolactons hydrolysiert werden (Schema 35). Diese Reaktion konnte einmal mit der milden Base KOSiMe₃ in Et₂O^[141] im Kleinstmengenmaßstab realisiert werden und war danach in vielen Versuchen nicht reproduzierbar. Außerdem blieb der Propylester unter diesen Bedingungen erhalten. Der Wechsel zu K₂CO₃ in MeOH, LiOH, Ba(OH)₂·8 H₂O, LiI in Pyridin, Me₃SnOH in 1,2-DCE, wässrigem Sc(OTf)₃, DIBAL bei tiefer Temperatur oder enzymatische Bedingungen mit Schweineleberesterase^[142] resultierte entweder in der Zersetzung des Startmaterials oder in geringem Umsatz. Eine Differenzierung der Ester war auch bei dem offenkettigen Metathesevorläufer **16c** auf der vorherigen Stufe nicht möglich.



Schema 35: Versuch zur selektiven Esterhydrolyse von **67a**.

Aufgrund der Tatsache, dass die Ester nicht chemoselektiv gespalten werden konnten, war auch die danach geplante Oxidation zum α,β -ungesättigten Makrolacton hinfällig. Ursprünglich sollte das Lithium-Enolat von **70** mit PhSeBr abgefangen werden, gefolgt von einer oxidativen Eliminierung.^[49,50] Eine Testreaktion mit Carbonsäure **18** unter etablierten Bedingungen

lieferte neben einigen nicht identifizierbaren Produkten große Mengen Startmaterial (Schema 36). Das Dien **71** wurde nicht gebildet.



Schema 36: Testreaktion zur Einführung der Doppelbindung an Carbonsäure **18**.

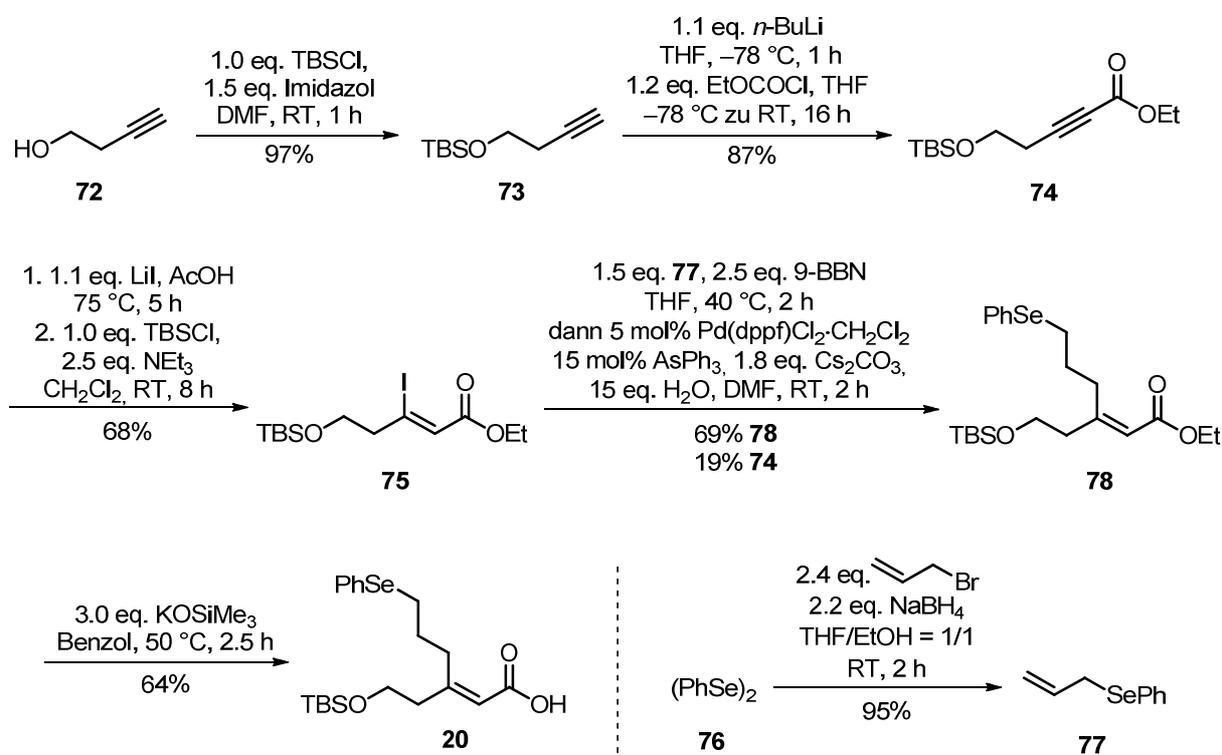
Die Synthese von Ripostatin B (**2**) über die Makrolactone **67a** und **67b** gelang unter den hier gezeigten Bedingungen nicht. Als problematisch stellte sich die chemoselektive Esterhydrolyse heraus, was auf eine ähnliche Reaktivität der C^{29} -, C^{15} und C^1 -Ester schließen lässt. Obwohl angenommen wurde, dass die C^{29} und C^{15} -Ester besser zugänglich seien, könnte eine ungünstige Konformation des Makrocyclus diese Reaktivität erklären. Weiterhin war auch die oxidative Eliminierungssequenz im Nachhinein kritisch zu beurteilen, da selektiv die C^2 -Position enolisiert werden musste und unklar war, ob die beiden Diastereomere **67a** und **67b** bei der Eliminierung dasselbe Produkt liefern. Dennoch konnte in diesem Ansatz sowohl eine Metathese mit dem C^5 - C^9 -Dienfragment erfolgreich durchgeführt, als auch eine Methodik zu Bestimmung der C^5 - C^6 -Doppelbindungskonfiguration etabliert werden.

3.8 Synthese des Metathesevorläufers **19c** über eine Selenoxid-Eliminierung

Konzeptionell unterscheidet sich die weitere Vorgehensweise darin, anstelle der C^2 - C^3 -Doppelbindung (Kapitel 3.7), die C^5 - C^6 -Doppelbindung über eine Eliminierung aufzubauen und anschließend die Ringschlussmetathese zwischen zwei 1,4-Dienen durchzuführen (Kapitel 2, Schema 4). Dazu sollte erneut auf eine Selenoxid-Eliminierung^[54,55] zurückgegriffen werden.

Die Carbonsäure **20** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem 3-Butin-1-ol (**72**) in fünf Stufen hergestellt (Schema 37). Nach TBS-Schützung des primären Alkohols unter Standardbedingungen (**72** \rightarrow **73**),^[143] wurde das terminale Alkin **73** deprotoniert und mit Chlorameisensäureethylester zum Ethylester **74** in 87% Ausbeute verlängert.^[144] Eine formale Hydroiodierung mit einem System aus LiI/HOAc^[145] lieferte das *Z*-Alkenoyliodid **75** in 68% Ausbeute.

te als einziges Diastereomer. Dabei fand eine partielle Spaltung des primären TBS-Ethers statt, die eine nachgeschaltete Behandlung des Rohprodukts mit TBSCl erforderlich machte.



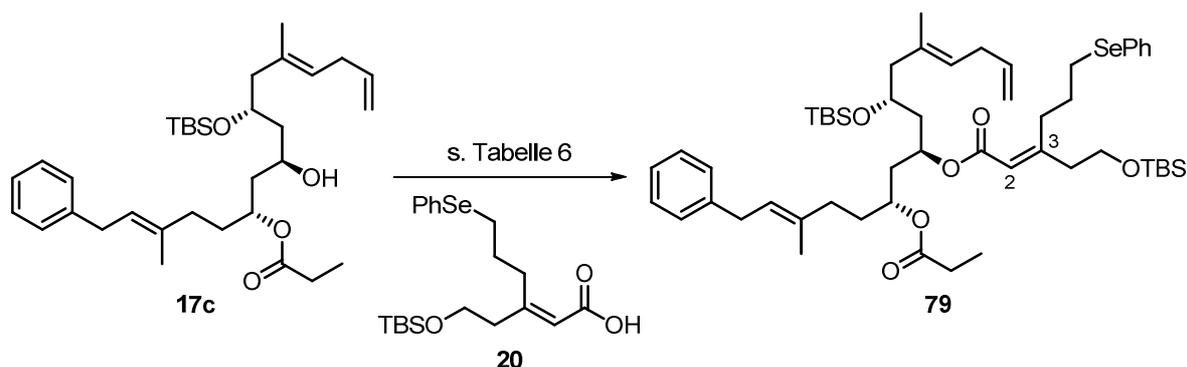
Schema 37: Synthese der α,β -ungesättigten Carbonsäure **20**.

Die zentrale C-C-Bindungsknüpfung in dieser Sequenz wurde mittels einer *B*-Alkyl-*Suzuki*-Kreuzkupplung^[146] erreicht, für die zuvor nach literaturbekannter Vorschrift^[147] das Allylphenylselenid **77** synthetisiert wurde. Dieses ist analog zu *Johnson*^[148] mit 9-BBN hydroboriert und zu einer Lösung aus Pd(dppf)Cl₂, Ph₃As und Cs₂CO₃ in wässrigem, entgastem DMF gegeben worden. Die Reaktion lieferte das Alken **78** in 69% Ausbeute, zusammen mit nicht abtrennbaren 19% des Ethylesters **74**. Wahrscheinlich findet unter den basischen Bedingungen der *B*-Alkyl-*Suzuki*-Kreuzkupplung eine kompetitive HI-Eliminierung aus dem Startmaterial **75** statt. Der Erhalt der gewünschten *E*-Doppelbindungskonfiguration von **78** konnte aus dem Produktgemisch durch 1D-NOE Studien bestätigt werden.

Die Hydrolyse des Ethylesters (**78** → **20**) im letzten Schritt musste intensiv optimiert werden. Standardprotokolle wie wässrige NaOH, KOH oder LiOH in MeOH/THF-Gemischen bei 40 °C lieferten maximal 28% Ausbeute.^[142] Tetrabutylammoniumhydroxid^[149] in THF führte zur Zersetzung, ebenso wie KOSiMe₃ in etherischen Lösungsmitteln. Erst mit dem Wechsel zu heißem Benzol unter Verwendung eines Überschusses KOSiMe₃^[150] wurden akzeptable Ausbeuten von 64% der α,β -ungesättigten Carbonsäure **20** erreicht. Zudem konnte auf dieser

Stufe das Nebenprodukt aus der Kreuzkupplung problemfrei abgetrennt werden. Die geringe Ausbeute einiger Methoden könnte durch die Abspaltung der primären TBS-Gruppe zu erklären sein, wodurch es möglicherweise zu einer Polymerisation gekommen ist.

Nachdem Alkohol **17c** und Carbonsäure **20** verfügbar waren, konnte die Veresterung untersucht werden (Schema 38, Tabelle 6).

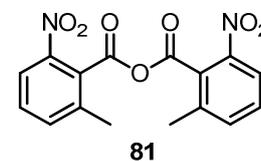
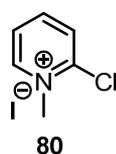
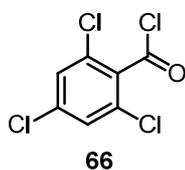


Schema 38: Veresterung zwischen Alkohol **17c** und Carbonsäure **20**.

Bei der vorherigen Strategie sind mit der *Yamaguchi*-Methode^[135,136] gute Ergebnisse erzielt worden. Die Isolierung des Produktes **79** gelang damit in 83% Ausbeute (Eintrag 1), allerdings nur unter partieller Isomerisierung der C²-C³-Doppelbindung in einem ungefähren 4:1-Verhältnis. Folglich wurde eine Reihe von Versuchen durchgeführt, um diese Isomerisierung zu unterdrücken.

Tabelle 6: Ausgewählte Versuche zur Darstellung von **79**.

| # | Bedingungen | Resultat |
|---|--|------------------------------------|
| 1 | 1.4 eq. 20 , 2.0 eq. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid 66 , 1.0 eq. 4-DMAP, 3.0 eq. NEt ₃ , Toluol, RT, 2 h | 83% 79 , nicht isomerenrein |
| 2 | 1.2 eq. 20 , 1.5 eq. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid 66 , 1.0 eq. 4-PPY, 2.5 eq. NEt ₃ , Toluol, RT | n.b. |
| 3 | 1.2 eq. 20 , 1.2 eq. DCC, 30 mol% 4-PPY, CH ₂ Cl ₂ , RT | Kein Umsatz |
| 4 | 1.3 eq. 20 , 2.0 eq. EDC·HCl, 10 mol% 4-PPY, CH ₂ Cl ₂ , RT | Geringer Umsatz |
| 5 | 1.3 eq. 20 , 2.0 eq. 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid 80 , 2.0 eq. DIPEA, CH ₂ Cl ₂ , RT | Kein Umsatz |
| 6 | 1.3 eq. 20 , 10 mol% [RuCl ₂ (<i>p</i> -cymen)] ₂ , 3.0 eq. Ethoxyacetylen, Aceton, RT, 1 h dann 17c , 10 mol% <i>p</i> -TsOH, 1,2-DCE, RT, 4 h | 24% 79 (72% brsm) |
| 7 | 1.4 eq. 20 , 2.0 eq. <i>Shiinas</i> -Reagenz 81 , 2.0 eq. 4-DMAP, 2.5 eq. NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT | n.b. |

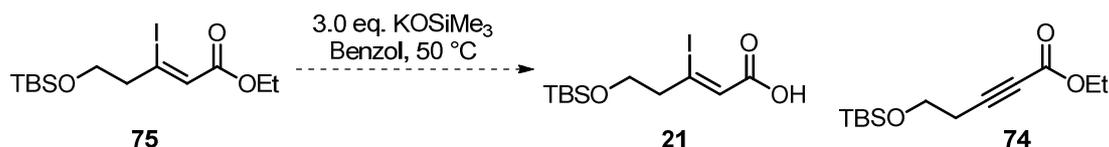


Der Wechsel zu weniger basischem, aber reaktiverem 4-(1-Pyrrolidiny)pyridin (4-PPY)^[151] ergab keine Verbesserung. Die Isomerisierung konnte dabei bereits per Dünnschichtchromatographie beobachtet werden. Peptidkupplungsreagenzien wie DCC oder EDC^[138] erbrachten nur geringen oder gar keinen Umsatz (Einträge 3 und 4), ebenso wie das *Mukaiyama*-Verfahren (Eintrag 5).^[152] Eine zweistufige Aktivierungsmethode nach *Kita*^[153,154] ist bei besonders isomerisierungsempfindlichen Substraten^[155] geeignet. Sie basiert darauf, erst den Ethoxyvinylester der Carbonsäure zu bilden und diesen anschließend säurekatalysiert in ein hochreaktives Acylierungsreagenz umzuwandeln, das vom Alkohol abgefangen wird. Mit dieser Methode gelang die Veresterung in 24% Ausbeute (Eintrag 6), jedoch konnten nicht alle Nebenprodukte und Kupplungsreagenzien abgetrennt werden. Schließlich konnte auch durch Aktivierung mit dem Anhydrid **81** nach *Shiina*^[156] kein isomerenreines Produkt isoliert werden.

Über den Grund der Isomerisierung kann nur spekuliert werden. Bekanntlich ist 4-DMAP in Kombination mit **66** oder **81** in der Lage, bei der Aktivierung α,β -ungesättigter Carbonsäuren die *E/Z*-Isomerisierung zu katalysieren.^[155,157] Mechanistisch wird dabei eine reversible Michael-Addition angenommen. Diese könnte mit demselben Resultat von dem weichen Nukleophil Selen auf einem intramolekularen Weg durchgeführt werden. Es ist hinreichend dokumentiert, dass Selenverbindungen konjugierte Additionen eingehen.^[158] Andererseits ist Carbonsäure **20** β,β -disubstituiert, was diesen Prozess eigentlich verlangsamen sollte. Nach den gescheiterten Veresterungen wurde entschieden, diesen Ansatz zurückzustellen.

3.9 Synthese des Metathesevorläufers 19c über eine Stille-Kupplung

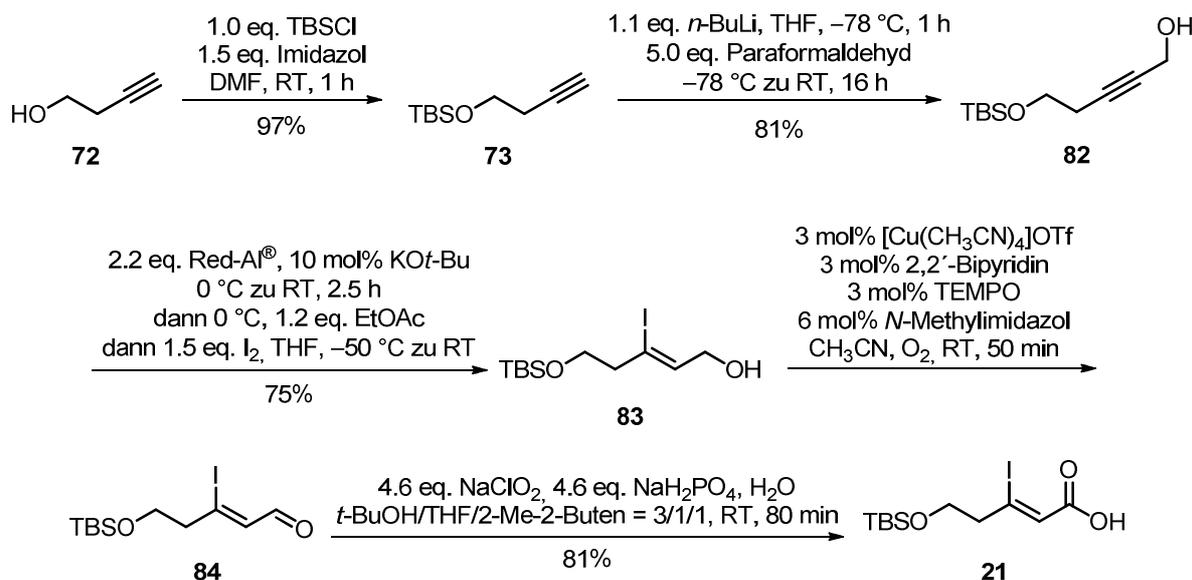
Alternativ zu der Selenoxid-Eliminierung war geplant, Carbonsäure **21** mit Alkohol **17c** zu verestern (Kapitel 2, Schema 4) und das 1,4-Dien (C^2-C^3 , C^5-C^6) anschließend mittels einer Kreuzkupplung aufzubauen. Aus der vorherigen Route ließen sich folgende Schlüsse ziehen: (1) Es musste eine neue Synthese der Carbonsäure **21** ausgearbeitet werden. Eine Verseifung des *Z*-Alkenoyliodid **75** schien ungeeignet, da diese Verbindung bereits unter den basischen Bedingungen der *B*-Alkyl-*Suzuki*-Kreuzkupplung zum Alkin **74** eliminierte (Abschnitt 3.8). Diese These bestätigte sich bei Behandlung von **75** mit KOSiMe_3 in Benzol,^[150] wobei sich das Startmaterial zersetzte (Schema 39).



Schema 39: Zersetzung von **75** bei Esterhydrolyse.

(2) Auch die geplante Veresterung zwischen **17c** und **21** beinhaltet stark basische Komponenten (4-DMAP, NEt_3 , s. Tabelle 6), die eine Eliminierung begünstigen könnten. Eine erneute Evaluation der Bedingungen war daher nötig. (3) Bei der Kreuzkupplung muss eine hohe Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen sichergestellt werden. Vor allem darf das Allylanionäquivalent keine basischen Eigenschaften besitzen, weshalb der Fokus auf einer *Stille*-Kupplung lag.^[159]

Die Synthese der Carbonsäure **21**^[160] ging von 3-Butin-1-ol (**72**) aus, das im ersten Schritt TBS-geschützt,^[143] dann mit *n*-BuLi deprotoniert und mit Paraformaldehyd zum propargylichen Alkohol **82** in guter Ausbeute verlängert wurde (Schema 40)

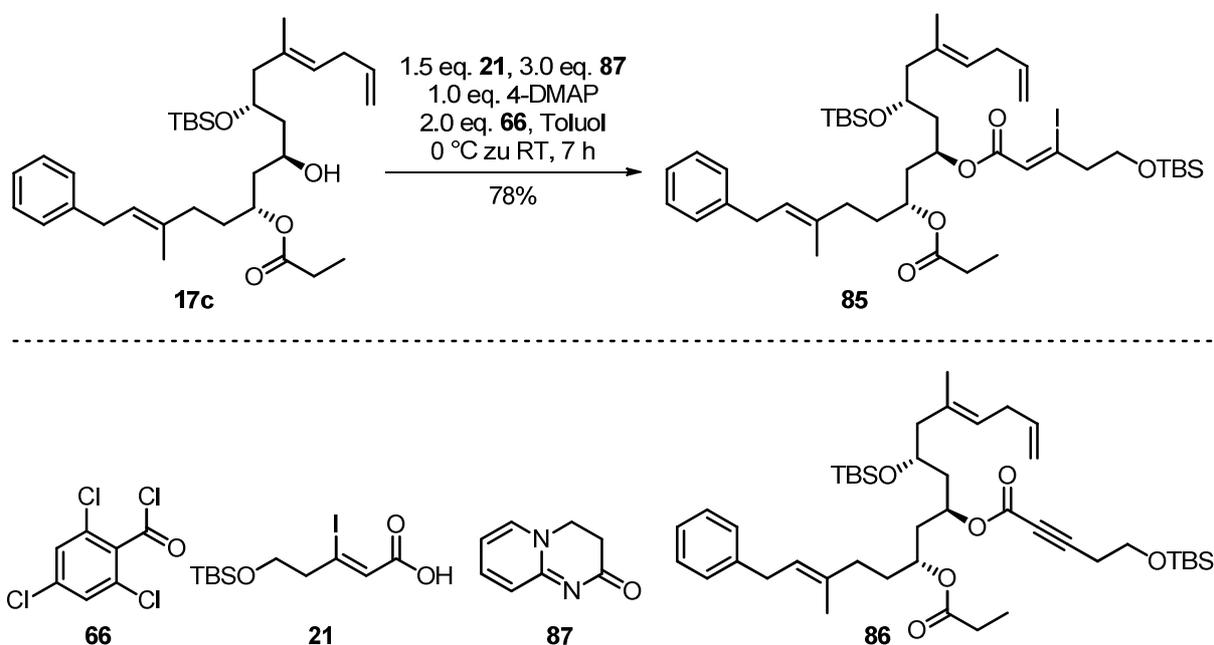


Schema 40: Synthese der Carbonsäure **21**.

Zum Aufbau der dreifachsubstituierten Doppelbindung kam eine Methode von Corey^[161] zum Einsatz, die das Vinyljodid **83** in 75% Ausbeute als einziges Diastereomer lieferte. Anstatt der Oxidation des allylischen Alkohols mit MnO_2 , das dafür bekannt ist chargenabhängige Qualitäten zu liefern und einen großen Überschuss erfordert, wurde ein Cu^{I} /TEMPO-basiertes Verfahren nach Stahl^[162a] erprobt. Dieses erwies sich auch im Grammmaßstab als reproduzierbar und benötigt als sekundäres Oxidationsmittel ausschließlich einen Sauerstoffballon (1 atm),

wodurch die Reaktion bereits nach 50 min abgeschlossen war. In einem optimierten Protokoll nach *Christmann*^[162b] wurden die Moläquivalente der Reagenzien noch weiter gesenkt (1 mol% $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{OTf}$, 1 mol% diMeObpy, 1 mol% TEMPO, 2 mol% 4-DMAP), so dass der Aldehyd **84** in 89% Ausbeute erhalten werden konnte. Nach kurzer Filtration über Kieselgel war es praktikabler, den instabilen Aldehyd **84** direkt einer *Pinnick-Oxidation*^[163] zu unterwerfen. Dadurch konnte die Carbonsäure **21** in 81% Ausbeute über zwei Stufen isoliert werden.

Wie bereits angekommen, zeigte sich bei der darauf folgenden Veresterung (Schema 41) das Eliminierungsbestreben des Alkenoyliodids: Bedingungen nach *Yamaguchi*,^[135,136] bei denen NEt_3 als Base eingesetzt wurde, lieferten maximal 60% des Produktes **85**, zusammen mit ~10% des Alkins **86**. Der Anteil des Eliminierungsproduktes erhöhte sich sogar auf 21%, wenn 4-(1-Pyrrolidinyl)pyridin mit DIPEA verwendet wurde. Diese Beobachtungen waren überraschend, da *Corey*^[164] bei einer ähnlichen Transformation keine Eliminierung mit den beiden Basen NEt_3 oder DIPEA beobachtete. Andere Veresterungsmethoden (vgl. Tabelle 6) nach *Shiina*^[156] mit Anhydrid **81**, *Mukaiyama*^[152] mit 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid **80** oder *Kita*^[153,154] mit Ru^{II} /Ethoxyacetylen als Aktivatoren ergaben entweder keinen oder nur geringen Umsatz.

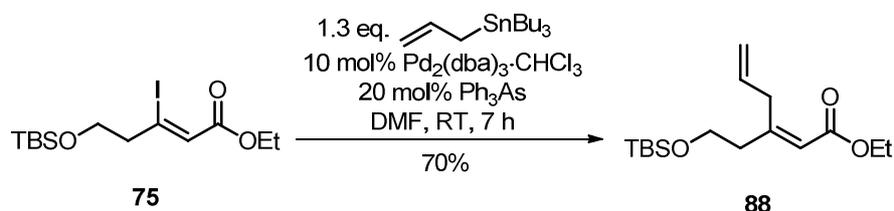


Schema 41: Veresterungsbedingungen zwischen **17c** und **21**.

Da nur die *Yamaguchi*-Veresterung mit 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid **66** brauchbare Ergebnisse lieferte, musste eine Base gefunden werden, die eine kompetitive Eliminierung unterdrückt. Bereits vorher war im Zuge der Veresterungskampagne 3,4-Dihydro-2H-

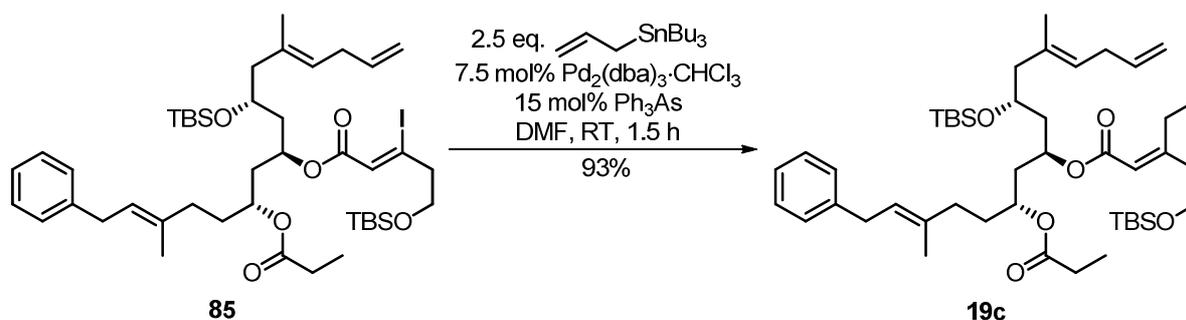
pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-on (**87**) aufgefallen,^[165] das aufgrund seiner schwach basischen Be-tain-Struktur als Protonenfänger bei der *Mukaiyama*-Veresterung verwendet wurde. Unter optimierten Bedingungen (Schema 41) wurde daher NEt_3 gegen **87** ersetzt, wodurch das Alkenoyliodid **85** in 78% Ausbeute isoliert werden konnte.

Erste Versuche, um Bedingungen für die *Stille*-Kreuzkupplung zu etablieren, wurden anhand des Alkenoyliodids **75** durchgeführt (Schema 42). Bereits nach wenigen Ansätzen stellte sich heraus, dass ein Katalysatorsystem aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und AsPh_3 in DMF^[159,166] das Dien **88** mit der höchsten Ausbeute lieferte. Allerdings konnte die säulenchromatographische Abtrennung von zinnorganischen Verbindungen bei der Testreaktion nicht immer erreicht werden. Andere Katalysatoren wie CuTC in NMP,^[167] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PPh}_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuTC}$ in DMF^[168] oder $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ in NMP^[169] ergaben maximal 50% Ausbeute.



Schema 42: Testsystem für die *Stille*-Kreuzkupplung.

Neben einer hohen Ausbeute sollte sichergestellt werden, dass bei der Reaktion keine Isomerisierung stattfindet. Dies war unter allen getesteten Bedingungen der Fall. Übertragen auf das Alkenoyliodid **85** (Schema 43) lieferte die *Stille*-Kreuzkupplung den Metathesevorläufer **19c** in 93% Ausbeute als einzelnes Diastereomer. Wenn die Moläquivalente des Allyltri-*n*-butylstannans annähernd verdoppelt wurden, konnte die Katalysatorbeladung auf 7.5 mol% gesenkt werden. Die Abtrennung der zinnorganischen Reste gelang hier problemfrei durch einfache Säulenchromatographie.

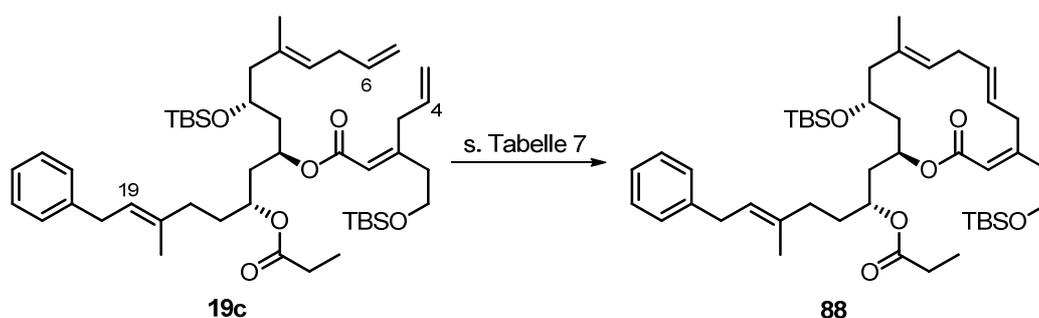


Schema 43: Synthese des Metathesevorläufers **19c**.

Die modifizierte *Yamaguchi*-Veresterung in Kombination mit einer *Stille*-Kreuzkupplung eröffnete einen Zugang zum Metathesevorläufer **19c** in hoher Ausbeute und Reinheit. Durch diese Reaktionsfolge konnte eine Isomerisierung des empfindlichen C²-C⁵-Diens komplett unterdrückt werden. Das nächste Ziel war nun die Ringschlussmetathese.

3.10 Ringschlussmetathese zweier 1,4-Diene

Die Ringschlussmetathese zum Aufbau des 14-gliedrigen Makrolactons war ein Schlüsselschritt in der gesamten Synthese, der vorsichtig optimiert werden musste. Da bei dem vorherigen Ringschluss (Abschnitt 3.7) bereits brauchbare Ergebnisse mit dem *Grubbs*-II-Katalysator **68**^[137] erzielt wurden, sollte auf diesen aufgebaut werden (Schema 44, Tabelle 7):



Schema 44: Ringschlussmetathese zum Aufbau von **88**.

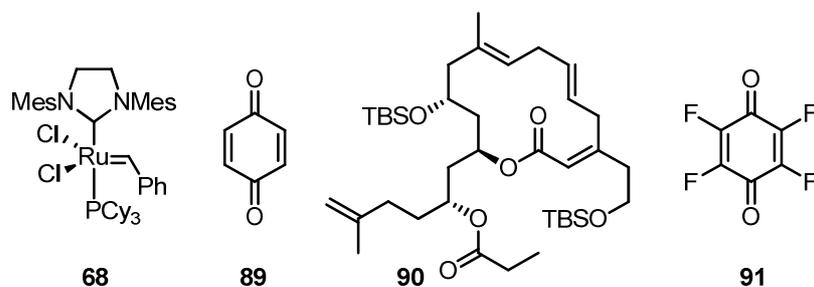
Die Behandlung von **19c** mit 10 mol% **68** in siedendem CH₂Cl₂ lieferte zwar das gewünschte Produkt **88** in 41% Ausbeute, jedoch waren noch mindestens zwei weitere Produkte per Dünnschichtchromatographie sichtbar (Eintrag 1). Zu diesem Zeitpunkt konnte auch die Bildung des *Z*-Isomers nicht ausgeschlossen werden. Bei Raumtemperatur ergab die Reaktion nur geringen Umsatz (Eintrag 2). Durch den Wechsel zu Toluol als Lösungsmittel sollten nicht nur höhere Temperaturen erreicht werden, sondern auch eine gesteigerte Aktivität des *Grubbs*-II-Katalysators **68**.^[138,170] Eine weitere Modifikation war der Zusatz von 1,4-Benzochinon **89** oder dessen perfluoriertem Analogon **91**, die potentielle Rutheniumhydridspezies abfangen sollten, ohne die katalytische Aktivität herabzusetzen.^[171] Diese Maßnahmen führten insgesamt zu keiner Verbesserung. Teilweise bildeten sich signifikante Mengen an Nebenprodukten (Einträge 3 und 5), wobei der schwer abtrennbare, verkürzte Makrocyclus **90** NMR-spektroskopisch identifiziert werden konnte. Wahrscheinlich findet eine Kreuzmetathese des freiwerdenden Ethylens mit der C¹⁸-C¹⁹-Doppelbindung unter Abspal-

tung von Allylbenzol statt. Der kontinuierliche Argon-Strom treibt das Ethylen daher nicht nur zur Verschiebung des Gleichgewichtes aus, sondern auch um diese Nebenreaktion zu unterdrücken (Einträge 3 und 5). Alternativ ist auch ein Relay-Mechanismus denkbar, bei dem der Katalysator direkt zur C¹⁸-C¹⁹-Doppelbindung transferiert wird.^[172]

Tabelle 7: Erste Studien zur Ringschlussmetathese (Schema 44).

| # | Bedingungen ^[a] | Resultat |
|---|---|-------------------------|
| 1 | 10 mol% 68 , CH ₂ Cl ₂ (1 mM), Rückfluss, Ar-Strom, 75 min | 41% 88 |
| 2 | 10 mol% 68 , CH ₂ Cl ₂ (1 mM), RT, 12 h | geringer Umsatz |
| 3 | 20 mol% 68 , 40 mol% 89 , Toluol (1 mM), 90 °C, 1.5 h | ~57% 88:90 (1:1) |
| 4 | 20 mol% 68 , 40 mol% 89 , Toluol (1 mM), 35 °C, 3 h | 31% 88 |
| 5 | 20 mol% 68 , Toluol (1 mM), Ar-Strom, 50 °C, 3 h | ~69% 88:90 (4:1) |
| 6 | 20 mol% 68 , 40 mol% 91 , (CH ₂ Cl) ₂ , 60 °C, Ar-Strom | n.b. |

[a] 10 mg Maßstab von **19c**.



Zur Identifikation weiterer Verunreinigungen wurden die Rohprodukte der Metathese (Einträge 4 und 5) mittels HPLC-HRMS-Analyse untersucht. Dabei wurden neben den Massen der Makrocyclen **88** und **90** noch weitere, dazu isomere Produkte mit unterschiedlichen Retentionszeiten gefunden (Abbildung 11). Der 13-gliedrige Carbocyclus **92** konnte als einzige Verbindung qualitativ isoliert und NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Wahrscheinlich fand auch die Bildung des Carbocyclus **93** statt. Beide Produkte sind auf die metatheseaktive C¹⁸-C¹⁹-Doppelbindung zurückzuführen, die einen Ringschluss unter Abspaltung von Allylbenzol mit der C⁵-C⁶-Doppelbindung eingehen kann, gefolgt von einer möglichen Kreuzmetathese (**92** → **93**). Auf den 12-gliedrigen Carbocyclus **94** gab es zwar keine NMR-spektroskopischen Hinweise, jedoch konnte die Bildung aufgrund der zu **92** gleichen Summenformel nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Eine eingehende Analyse lieferte außerdem Spuren des kontrahierten Makrocyclus **95**, der vermutlich aus einer der Ringschlussmetathese vorgeschalteten 1,4-Dien-Isomerisierung stammt, woraus der Verlust einer Methyleneinheit resultiert. Da keine quantitative Isolierung

möglich war, konnte nicht festgestellt werden, welches der 1,4-Diene (C^4 - C^5 oder C^5 - C^6) isomerisierte.

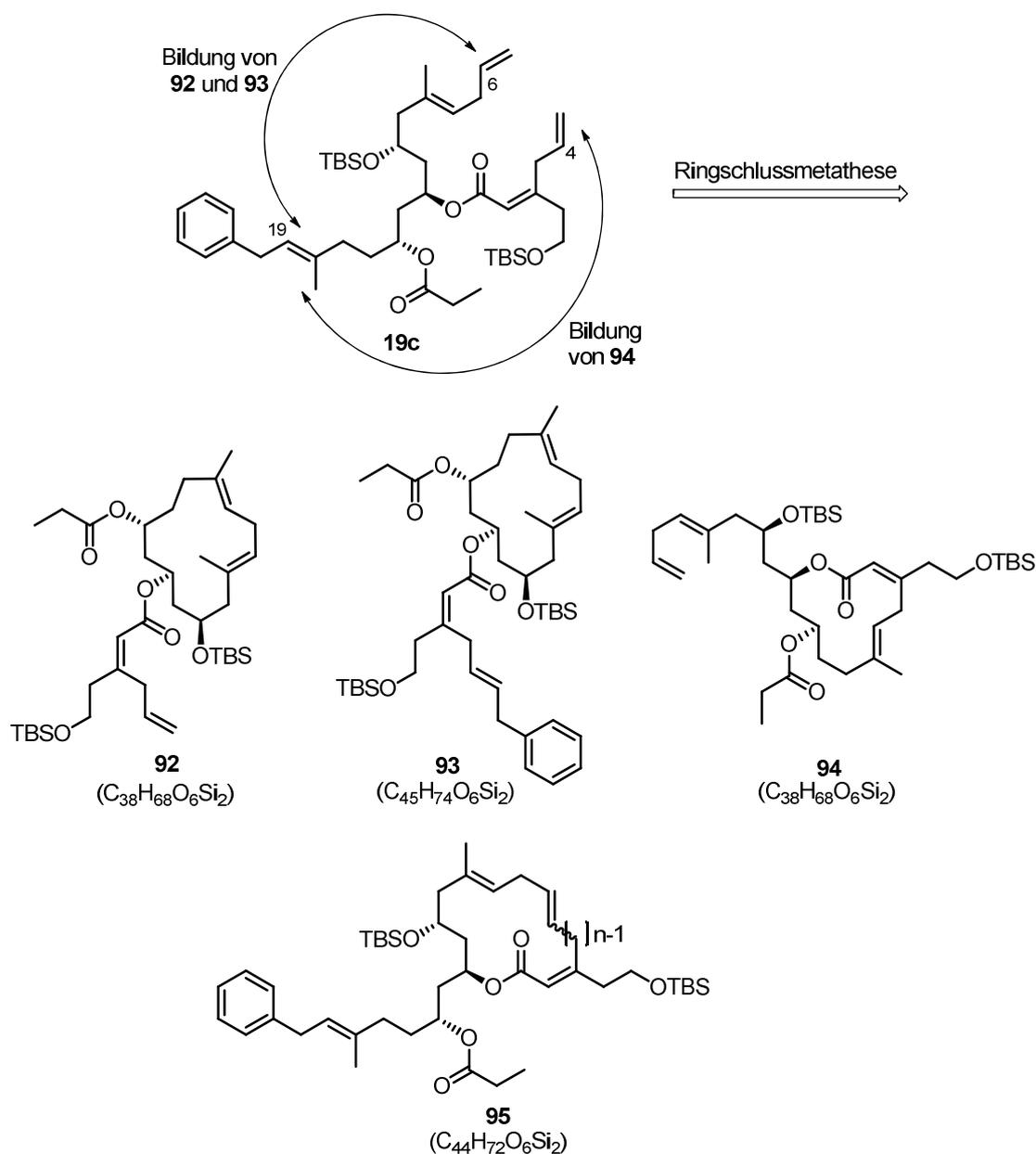


Abbildung 11: Mögliche Nebenprodukte der Ringschlussmetathese und deren Entstehung.

Trotz der niedrigen Ausbeuten konnte genug sauberes Material des Makrolactons **88** gewonnen werden, um die Bestimmung der C^5 - C^6 -*E/Z*-Selektivität nach der Ringschlussmetathese vorzunehmen. Obwohl alle NMR-Daten auf nur ein Diastereomer hindeuteten, erwies sich die genaue Analyse der vicinalen Kopplungskonstante analog zu den Verbindungen **67a** und **67b** (Abschnitt 3.7) als schwierig. Die entscheidenden olefinischen Protonen an C^5 - C^6 überlappten mit denen von C^8 und C^{19} (Abbildung 12, oben). Hier zeigte sich das Potential des zuvor entwickelten Homoentkopplungsexperiments, wodurch zwei Dubletts mit je einer Kopplungs-

konstanten von ungefähr 15.6 Hz identifiziert werden konnten (Abbildung 12, unten). Die anderen Signale mit aliphatischen oder keinem Kopplungspartner traten nur als Singulets auf. Anhand dieser Daten konnte von einer *E*-Konfiguration der C⁵-C⁶-Doppelbindung ausgegangen werden.

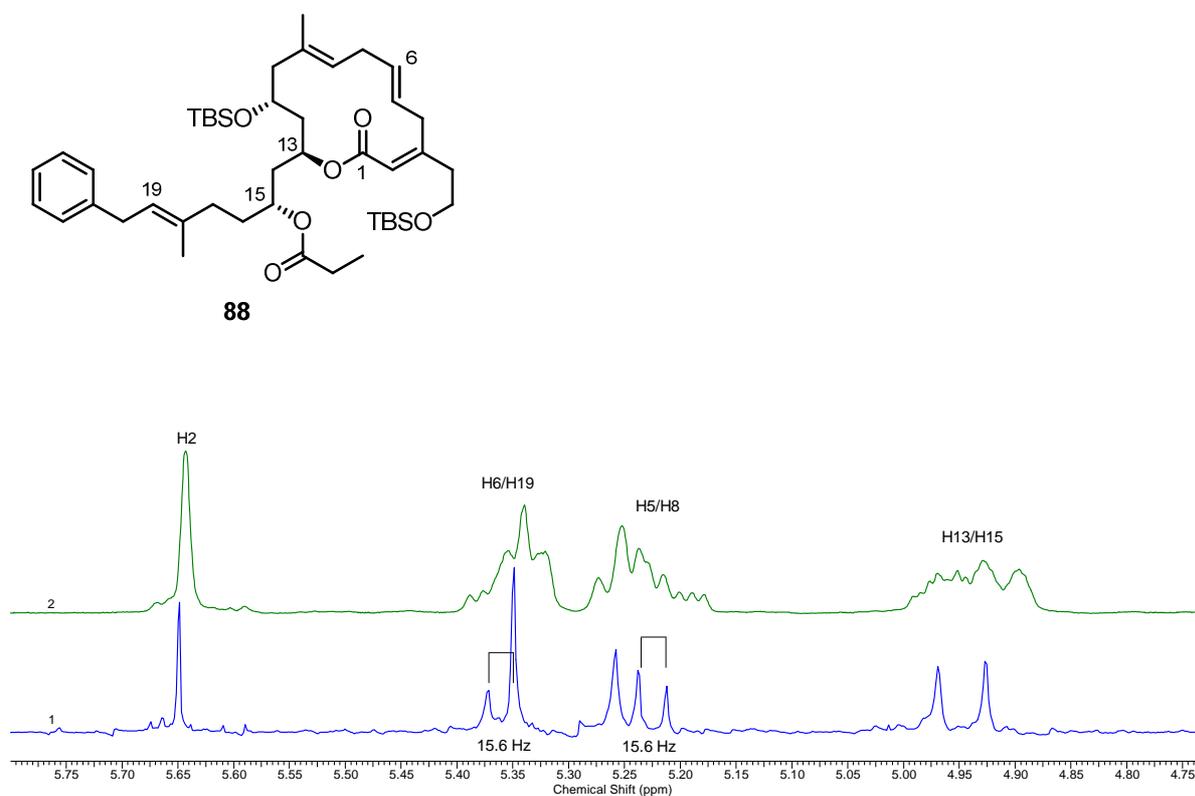


Abbildung 12: ¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃) von **88** zwischen 4.75-5.75 ppm (oben) und homoentkoppeltes Spektrum im gleichen Bereich (unten).

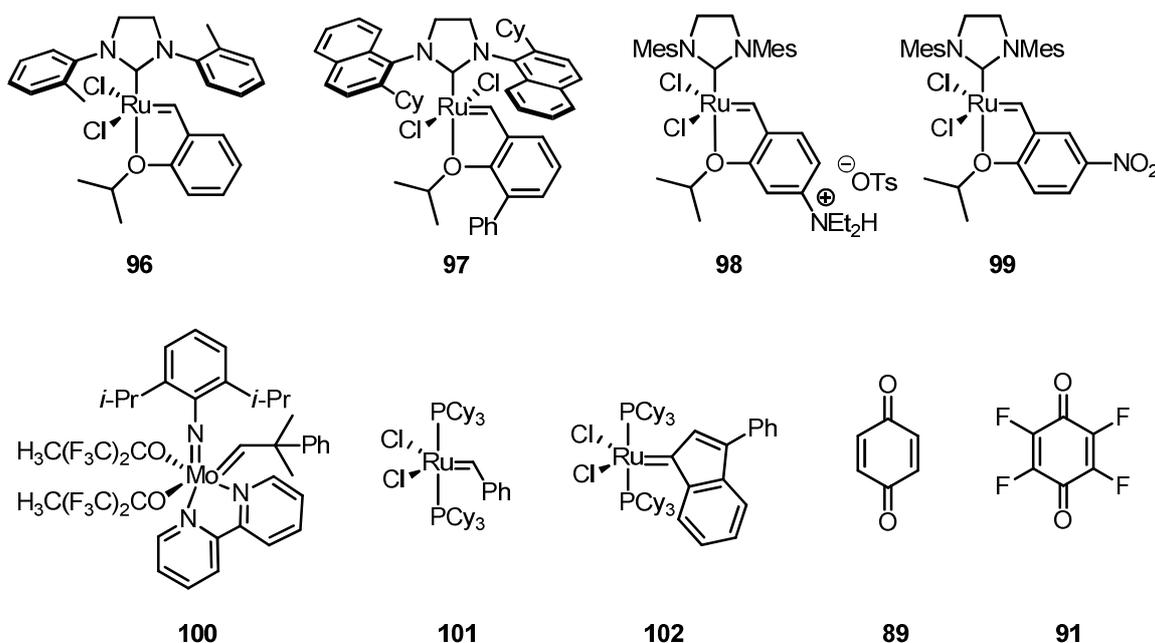
Die Anzahl an Nebenprodukten belegt, dass der *Grubbs*-II-Katalysator **68** für diese Umsetzung wenig geeignet ist. Daher wurde ein breit angelegtes Katalysatorscreening mit dem Ziel durchgeführt, die Ausbeute des Makrolactons **88** zu erhöhen (Tabelle 8). Katalysator **96**,^[174] der durch seine *o*-tolyl-Reste am NHC in der Lage ist, diese vom Reaktionszentrum wegzudrehen, lieferte nur einen geringen Umsatz. Die Ausbeute wurde nicht bestimmt (Eintrag 1). Im Gegensatz dazu wurden bei dem hochreaktiven Katalysator **97**^[175] nur Spuren des Makrolactons **88** beobachtet. Es bildete sich fast ausschließlich (66% Ausbeute) der verkürzte Makrocyclus **90** (Eintrag 2). Mit dem ionischen Katalysator **98**,^[176] der sich durch seine leichte Abtrennbarkeit auszeichnet, wurden erstmals über 50% Ausbeute erreicht (Eintrag 3), die durch den von *Grela*^[177] modifizierten *Hoveyda-Grubbs*-Katalysator **99** noch leicht gesteigert werden konnte (Eintrag 4). Der luftstabile *Schrock*-Katalysator **100** nach *Fürstner*,^[178] der vor

der Reaktion durch die Zugabe von ZnCl_2 oder MnCl_2 unter Generierung des entsprechenden Bipyridin-Komplexes aktiviert wird, ergab keinen Umsatz.

Tabelle 8: Katalysatorscreening und Optimierung der Metathese.

| # | Bedingungen ^[a] | Resultat |
|----|--|------------------------------|
| 1 | 20 mol% 96 , 40 mol% 91 , Toluol (2 mM), 35 °C, 7 h | n.b. |
| 2 | 10 mol% 97 , 20 mol% 91 , Toluol (1 mM), 50 °C, 2 h, kein Ar ^[b] | 66% 90 |
| 3 | 10 mol% 98 , 20 mol% 91 , CH_2Cl_2 (1 mM), 45 °C, 3.5 h ^[c] | 51% 88 |
| 4 | 20 mol% 99 , 20 mol% 89 , Toluol (1 mM), 35 °C, 8 h, kein Ar | 54% 88 |
| 5 | 20 mol% 100 , Toluol (1 mM), RT zu 50 °C, kein Ar ^[d] | n.b. |
| 6 | 20 mol% 99 , 20 mol% Cy_3PO , Toluol (2 mM), 40 °C, 4.5 h ^[b] | 40% 88 |
| 7 | 20 mol% 99 , 40 mol% 91 , Toluol (1 mM), 60 °C, 3 h ^[b,c] | 50% 88 |
| 8 | 20 mol% 99 , 40 mol% 91 , Toluol (1 mM), 40 °C, 4 h ^[b,c] | 56% 88 |
| 9 | 20 mol% 99 , 40 mol% 91 , CH_2Cl_2 (1 mM), Rückfluss, 4 h ^[b,c] + 3 h | 61% 88 |
| 10 | 20 mol% 99 , 40 mol% 91 , CH_2Cl_2 (1 mM), Rückfluss, 8 h ^[b,c] + 2 h | 64% 88 |
| 11 | 20 mol% 99 , 40 mol% 91 , $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$ (1 mM), 60 °C, 2.5 h ^[c] | 64% 88 |
| 12 | 20 mol% 101 , 40 mol% 91 , Toluol (1 mM), 40 °C, 5 h ^[c] | 53% 88 ^[e] |
| 13 | 2 x 5 mol% 102 , CH_2Cl_2 (1.5 mM), RT, 3 h, kein Ar ^[c] | 83% 88 |

[a] Falls nicht anders angegeben, wurden alle Ansätze unter einem kontinuierlichen Ar-Strom durchgeführt. Es ist nur das isolierte Hauptprodukt angegeben. Maßstab **19c**: 10-15 mg; [b] Katalysator wurde per Spritzenpumpe über die Reaktionszeit zugegeben; [c] Aufarbeitung nach *Diver*^[173] mit CNCH_2COOK ; [d] Der Katalysator wurde vorher bei 100 °C mit 20 mol% ZnCl_2 oder MnCl_2 in Toluol aktiviert; [e] NMR-Ausbeute.



An diesem Punkt wurde entschieden, die Bedingungen für *Grelas*-Katalysator **99** weiter zu optimieren (Einträge 6-11). Der Einfluss des Isomerisierungsinhibitors Tetrafluorchinon **91**

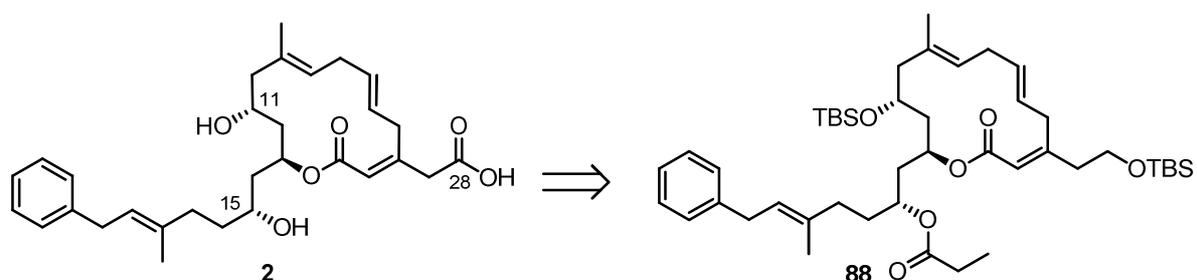
konnte bestätigt werden, da die Ausbeute mit Cy_3PO ^[179] geringer war. Die langsame Zugabe des Katalysators über eine Spritzenpumpe konnte die Ausbeute nicht signifikant erhöhen. Erst eine Kombination dieser Maßnahme mit dem Wechsel zu CH_2Cl_2 steigerte die Ausbeute des Makrocyclus **88** auf über 60%. Unter Umständen nahm dabei die Löslichkeit des freiwerdenden Ethylens ab, wodurch weniger Nebenprodukte gebildet wurden. Da sich unter dem kontinuierlichen Ar-Strom das Lösungsmittel schnell verflüchtigte, wurde CH_2Cl_2 gegen höher siedendes $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ ausgetauscht. Optimale Ergebnisse bis maximal 100 mg Startmaterial **19c** wurden erreicht, wenn alle Komponenten direkt vorgelegt und bei 60 °C gerührt wurden (Eintrag 11). Dadurch konnte der Makrocyclus **88** in 64% Ausbeute erhalten werden, zusammen mit ~6% des verkürzten Makrocyclus **90**. Eine Halbierung der Katalysatormenge unter ansonsten gleichen Bedingungen (10 mol% **99**, 20 mol% **91**) führte zu 52% Ausbeute von **88**. Die saubere Isolierung des Produktes und Abtrennung des Katalysators gelang am einfachsten mittels eines Protokolls von *Diver*.^[173] Dabei dient das Isocyanid CNCH_2COOK nicht nur als sehr polarer Ligand, sondern beendet auch kontrolliert die Metatheseaktivität des Katalysators.

Aufgrund des schlechten *E/Z*-Verhältnisses von ~2:1 bei der ersten Ringschlussmetathese (Abschnitt 3.7) ist der *Grubbs-I*-Katalysator **101**^[140] erst später getestet worden. Nicht optimierte Bedingungen lieferten das Produkt **88** in 53% NMR-Ausbeute und 21% nicht abreagiertes Startmaterial (Eintrag 12). Bemerkenswerterweise wurden weder der verkürzte Makrocyclus **90**, das *Z*-Isomer oder andere Nebenprodukte beobachtet. Der Wechsel zu CH_2Cl_2 und 10 mol% des Indenyliden-Komplexes **102** nach *Fürstner*^[180] ergab schließlich das Makrolacton **88** in 83% Ausbeute als einziges Diastereomer (Eintrag 13).

Die Ringschlussmetathese eröffnete einen effizienten Zugang zu Makrolacton **88** mit bis zu 83% Ausbeute des reinen *E*-Isomers. Obwohl die *Grubbs*-Katalysatoren zweiter Generation das thermodynamische *E*-Isomer bevorzugt bilden, ist die Selektivität schwer vorherzusagen.^[181] Da sich im Fall von Ripostatin B (**2**) selbst mit den *Grubbs*-Katalysatoren der ersten Generation, die im allgemeinen schlechtere *E/Z*-Selektivitäten liefern, nahezu ausschließlich das *E*-Isomer bildete, kann von einer hohen intrinsischen Selektivität für die Bildung des $\text{C}^5\text{-C}^6\text{-E}$ -Makrocyclus ausgegangen werden. Die hohe Chemoselektivität der *Grubbs-I*-Katalysatoren gegenüber den reaktiveren, monosubstituierten Doppelbindungen^[182] erklärt, warum im Gegensatz zu den *Grubbs-II*-Katalysatoren keine Nebenprodukte identifiziert werden konnten. Letztere sind reaktiver und damit in der Lage, auch dreifachsubstituierte Olefine umzusetzen.^[183]

3.11 Abschluss der Synthese

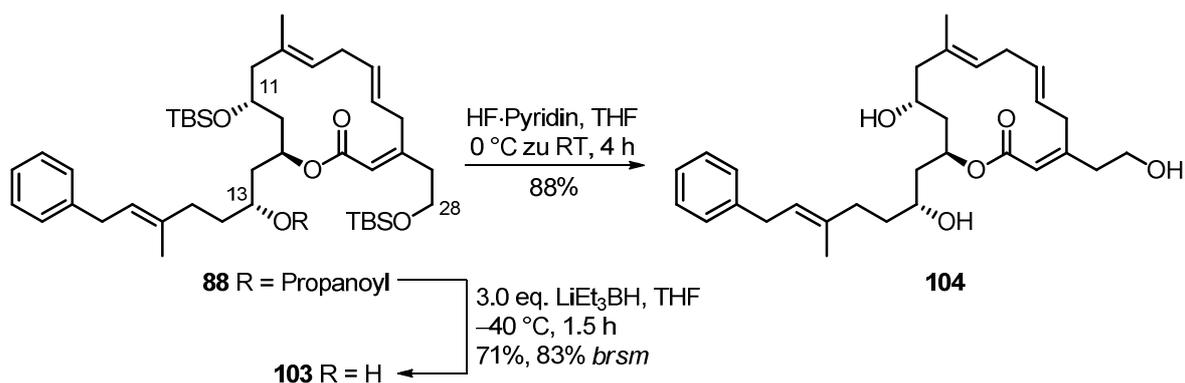
Zum Abschluss der Totalsynthese von Ripostatin B (**2**) waren prinzipiell folgende Schritte notwendig: (1) Entschützen des primären TBS-Ethers an C²⁸, (2) Oxidation des primären Alkohols zur β,γ -ungesättigten Carbonsäure, (3) Entschützen der C¹¹- und C¹⁵-Alkohole (Schema 45).



Schema 45: Überführung des Makrolactons **88** in Ripostatin B (**2**).

Die erste Strategie sah eine andere Reihenfolge vor. Zunächst sollten alle Schutzgruppen abgespalten und schließlich der primäre Alkohol selektiv zur Carbonsäure in einem Ein- oder Zweistufenprotokoll oxidiert werden. Dies sollte aufgrund seiner höheren Reaktivität und Zugänglichkeit möglich sein. Weiterhin konnte anhand des Makrocyclus **88** erprobt werden, ob eine Verseifung oder reduktive Spaltung des C¹⁵-Propylesters in Anwesenheit des α,β -ungesättigten Lactons möglich ist (Schema 46, **88** \rightarrow **103**). Die Hydrolyse mit K₂CO₃ in MeOH lieferte sowohl mit äquimolaren Mengen, als auch mit einem Überschuss der Base bei Temperaturen von bis zu 50 °C meistens geringe Umsätze.^[184] NaOMe in MeOH, Tetrabutylammoniumhydroxid oder LiOH in MeOH ergaben maximal eine Ausbeute von 30%. Die NMR-spektroskopische Analyse der Rohprodukte lieferte zudem Hinweise auf eine Lactonöffnung.

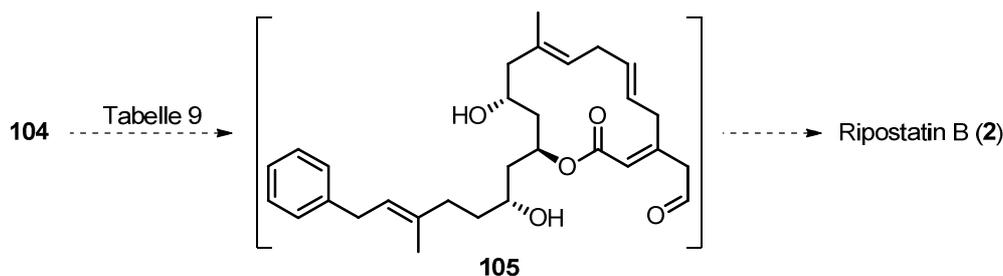
Paterson beschrieb in der Totalsynthese von Concanamycin F^[185] die reduktive Abspaltung eines Benzoessäureesters in Anwesenheit eines α,β -ungesättigten Lactons mit DIBAL. Unter diesen Bedingungen (3.0 eq. DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 min) konnten 58% des Alkohols **103** isoliert werden. Leider stellte sich diese Reaktion als schwer reproduzierbar heraus, sodass weitere Hydridquellen (LiAlH₄, DIBAL in THF, LiEt₃BH) getestet wurden, von denen LiEt₃BH in THF bei -40 °C die besten Ergebnisse (71% Ausbeute **103**) lieferte (Schema 46). Durch die Entschützung des primären und sekundären TBS-Ethers mit ungepuffertem HF·Pyridin konnte schließlich das Triol **104** in 88% Ausbeute erhalten werden.



Schema 46: Synthese des Triols **104**.

Die selektive Oxidation des C²⁸-Alkohols (Schema 47, Tabelle 9) konnte in vielen Versuchen nicht realisiert werden. Bei der *Heyns*-Oxidation^[186] handelt es sich um ein einstufiges Protokoll, das in der Totalsynthese von Ambruticin nach *Jacobsen*^[187] gute Resultate lieferte. Dazu wurde der Katalysator, elementares Pt, aus PtO₂ durch Reduktion unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 5 bar frisch hergestellt (Eintrag 1). Mit dem Triol **104** konnte unter den Oxidationsbedingungen nur Startmaterial zurückgewonnen werden. Ein System aus TEMPO und NaOCl als sekundäres Oxidationsmittel (Eintrag 2) in einem zweiphasigen CH₂Cl₂/H₂O-Gemisch, das ebenfalls direkt die Carbonsäure liefern sollte, führte zur Zersetzung des Startmaterials.^[188]

Als nächstes wurden zweistufige Methoden untersucht, bei denen der Aldehyd **105** entweder isoliert oder direkt weiter oxidiert werden sollte (Einträge 3-5). Bei einer TEMPO-Oxidation^[189] bildete sich ein isolierbares Produkt, das im ¹H-NMR jedoch drei Aldehydsignale aufwies. Entweder wurde zusätzlich ein sekundärer Alkohol oxidiert oder der β,γ-ungesättigte Aldehyd isomerisierte/zersetzte sich.^[45] Ähnliche Ergebnisse ergab auch eine *Dess-Martin*-Oxidation.^[190] Schließlich konnte bei der Methode nach *Ley*^[191] mit TPAP/NMO nur Triol **104** zurückgewonnen werden, während sich unter *Pfitzner-Moffatt*-Bedingungen^[192] das Startmaterial zersetzte.



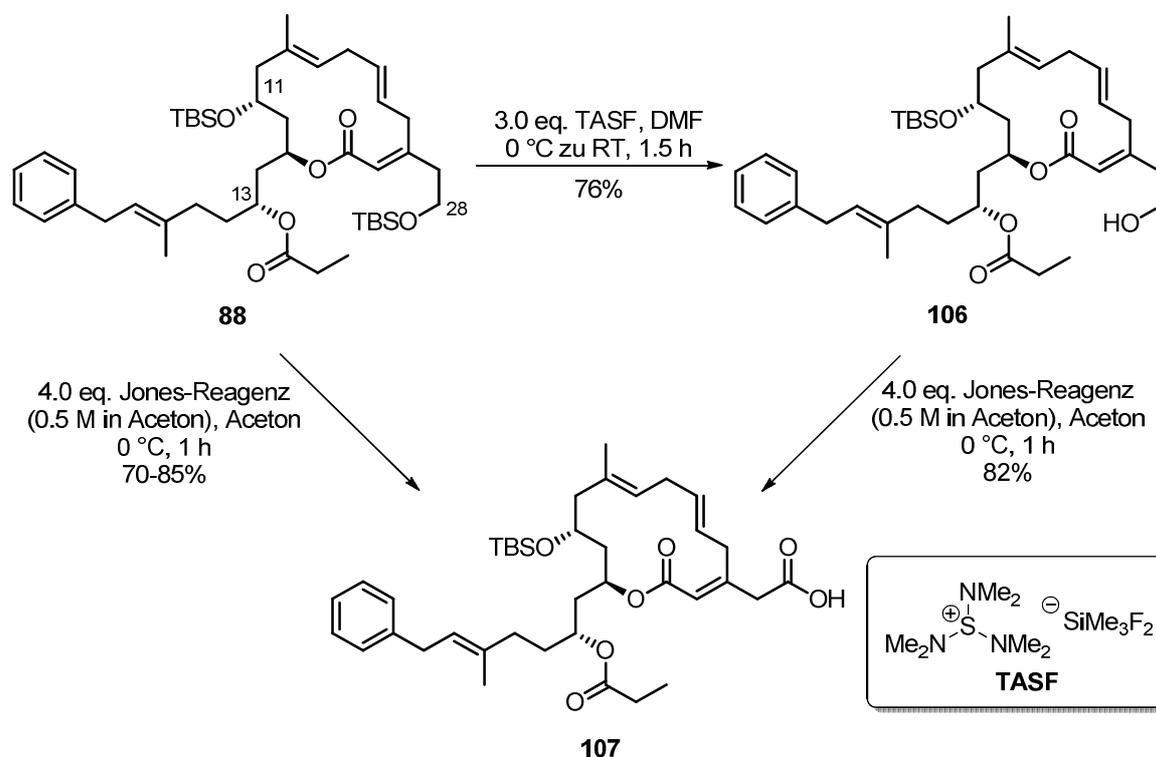
Schema 47: Selektive C²⁸-Oxidation.

Tabelle 9: Versuche zur selektiven Oxidation (**104** → **2**).

| # | Bedingungen | Resultat |
|---|--|-----------------------|
| 1 | Pt, O ₂ , H ₂ O, IPA, Aceton, NaHCO ₃ , 50 °C | 77% 104 |
| 2 | TEMPO/KBr/ <i>n</i> -Bu ₄ NCl/NaOCl/NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, RT | Zersetzung |
| 3 | 10 mol% TEMPO, 1.1 eq. PhI(OAc) ₂ , SiO ₂ , CH ₃ CN, RT | unselektive Oxidation |
| 4 | 10 mol% TPAP, 1.5 eq. NMO, 4 Å Molsieb, CH ₂ Cl ₂ , RT | 80% 104 |
| 5 | 3.0 eq. DCC, 1.0 eq. Pyridin, 0.5 eq. TFA, DMSO/PhH, RT | Zersetzung |

Nach diesen Ergebnissen schien ein schrittweises Vorgehen erfolgversprechender, bei dem zunächst der primäre C²⁸-Alkohol entschützt, oxidiert und anschließend die C¹¹ und C¹⁵-Alkohole freigesetzt werden. Dennoch konnten wichtige Hinweise zur Synthese der exocyclischen Carbonsäure gewonnen werden, wonach ein einstufiger Prozess vorzuziehen ist, da sich der Aldehyd **105** als instabil herausstellte.

Um das Chemoselektivitätsproblem der Oxidation zu umgehen, wurde der C²⁸-TBS-Ether des Makrocyclus **88** mittels gepuffertem HF·Pyridin/Pyridin in THF bei 0 °C oder TASF in DMF^[193] in ähnlicher Ausbeute (76%) gespalten (Schema 48).

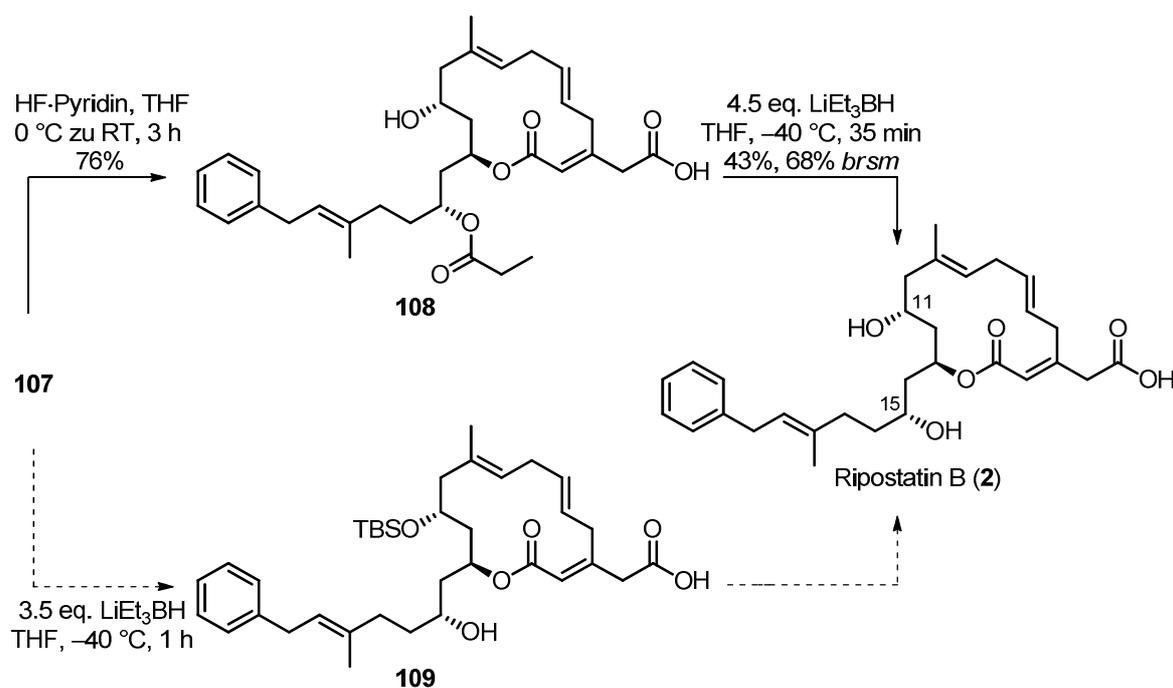
**Schema 48:** Synthese der Carbonsäure **107**.

Der Versuch, die Carbonsäure über wässriges TEMPO/PhI(OAc)₂ in CH₃CN^[194] zu generieren (**106** → **107**), blieb erfolglos, ebenso wie eine Methode von Stark.^[195] Diese greift auf

TPAP/NMO·H₂O zurück, wodurch der intermediär gebildete Aldehyd zum Großteil als Hydrat vorliegt und daher zur Säure oxidiert werden kann. In beiden Fällen konnte kein Produkt isoliert werden. Dagegen lieferte eine Jones-Oxidation (CrO₃, H₂SO₄, H₂O) die Carbonsäure **107** im kleinen Maßstab (14 mg **106**) in 82% Ausbeute, ohne dass unter den schwefelsauren Bedingungen der sekundäre C¹¹-TBS-Ether gespalten wurde oder das Produkt isomerisierte.^[196] Da bekanntlich primäre TBS-Gruppen auch unter sauren Bedingungen abgespalten werden können,^[197] lag es nahe, die Entschützung und Oxidation als Eintopfreaktion durchzuführen. Auf diesem Weg konnte die Carbonsäure **107** direkt aus dem Makrocyclus **88** in Ausbeuten zwischen 70-85% erhalten werden (Schema 48).

Die finale Abspaltung der Schutzgruppen erwies sich jedoch als schwierig. Vor allem war die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle eingeschränkt, da die Carbonsäurefunktionalität die gesamte Polarität der Verbindung **107** bestimmte. Um dieses Problem zu umgehen, hat es sich in der Praxis als vorteilhaft erwiesen, eine *in situ* Funktionalisierung der Intermediate mit TMS-Diazomethan durchzuführen.

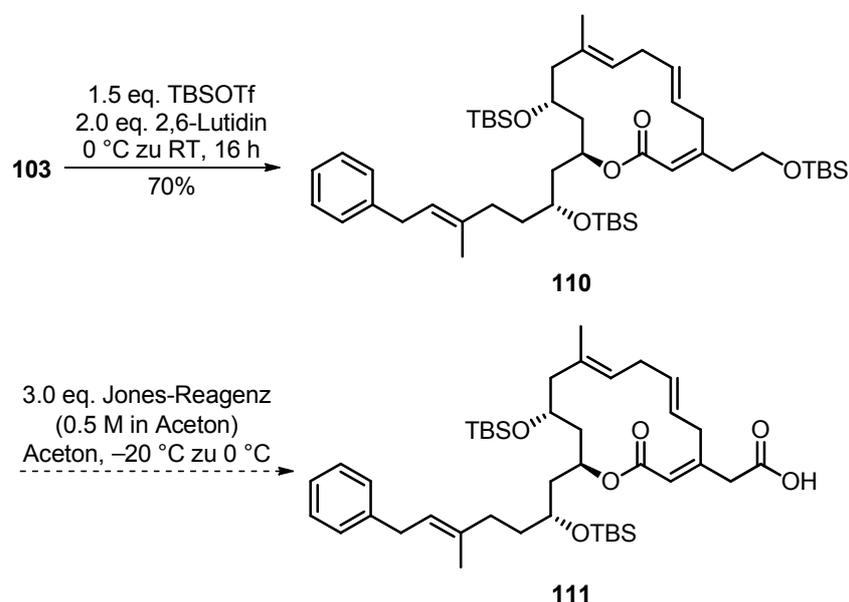
Die besten Ergebnisse zur Synthese von Ripostatin B (**2**) wurden erzielt, wenn zuerst der C¹¹-TBS-Ether mit ungepuffertem HF·Pyridin abgespalten wurde (76% Ausbeute **108**), gefolgt von der reduktiven Spaltung des C¹⁵-Propionats mit einem Überschuss LiEt₃BH bei -40 °C (43% Ausbeute **2**, 68% *brsm*; Schema 49, oben). Eine Reduktion des α,β -ungesättigten Lactons oder der exocyclischen Carbonsäure wurde nicht beobachtet.



Schema 49: Finale Entschützung der Carbonsäure **107**.

Im Gegensatz dazu lieferte eine umgekehrte Reaktionsreihenfolge weniger gute Resultate. Zwar konnte auch das C¹⁵-Propionat zuerst geschützt werden (Schema 49, unten), da aber die Reaktion nicht vollständig verlief, gelang die Abtrennung des Startmaterials **107** vom Produkt **109** nicht sauber. Schließlich sollte die Ausbeute der finalen Propionatentschützung (**108** → **2**) weiter optimiert werden. Allerdings konnte hier mit etablierten Bedingungen wie K₂CO₃ in MeOH, Tetrabutylammoniumhydroxid in THF, DIBAL in CH₂Cl₂ bei -78 °C oder NaOMe in MeOH kein besseres Ergebnis erreicht werden.

Parallel zu der Synthese von Ripostatin B (**2**) gemäß Schema 49 wurde noch ein alternativer Zugang über einen Schutzgruppenwechsel an C¹⁵ untersucht. Ausgehend vom freien Alkohol **103** (Synthese Schema 46) wurde die C¹⁵-Position unter nicht optimierten Bedingungen in 70% Ausbeute TBS-geschützt (Schema 50). Dies sollte am Ende der Synthese eine gleichzeitige Abspaltung beider Schutzgruppen ermöglichen. Leider stellte sich die C¹⁵-Position unter schwefelsauren Jones-Bedingungen als säurelabiler heraus, als die C¹¹-Position innerhalb des Makrocyclus. Es konnte zwar das Produkt **111** in bis zu 90% Ausbeute isoliert werden, allerdings nur als säulenchromatographisch nicht trennbares Gemisch mit dem C¹⁵-Keton und/oder anderer Isomere. Daher wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.



Schema 50: Versuchte Synthese der Carbonsäure **111** nach Änderung der Schutzgruppenstrategie.

Insgesamt gelang die Synthese von Ripostatin B (**2**), ausgehend von Makrolacton **88** in drei Stufen. Obwohl bei der reduktiven Propionatspaltung nur moderate Ausbeuten erreicht wurden, verzichtet diese Sequenz auf zusätzliche Schutzgruppenmanipulationen, die zu einer erhöhten Gesamtstufenzahl geführt hätten.

3.12 Strukturbestätigung

Die analytischen Daten (DC, IR, HRMS, $[\alpha]_D^{20}$) des synthetischen Ripostatins B (**2**) stimmten gut mit den publizierten Werten^[32] des Naturstoffes überein. Lediglich bei der optischen Rotation gab es eine geringe Diskrepanz ($[\alpha]_D^{20} = +35.7$ ($c = 1$, MeOH), gemessen $+26$ ($c = 0.5$, MeOH)) zwischen den absoluten Werten. Der Vergleich zwischen dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des synthetischen Ripostatins B (**2**) und den Daten des Naturstoffes in der Publikation offenbarte geringe Abweichungen von maximal 0.2 ppm, vor allem im Bereich der C^{11} - C^{16} -Protonen. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigte in dieser Region Differenzen bis 2.0 ppm. Die Synthese eines potentiellen Diastereomers konnte aber durch direkten Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren^[198] ausgeschlossen werden (Abbildung 13). Aufgrund der hohen Übereinstimmung wurde gleichzeitig die Integrität der publizierten Struktur bestätigt.

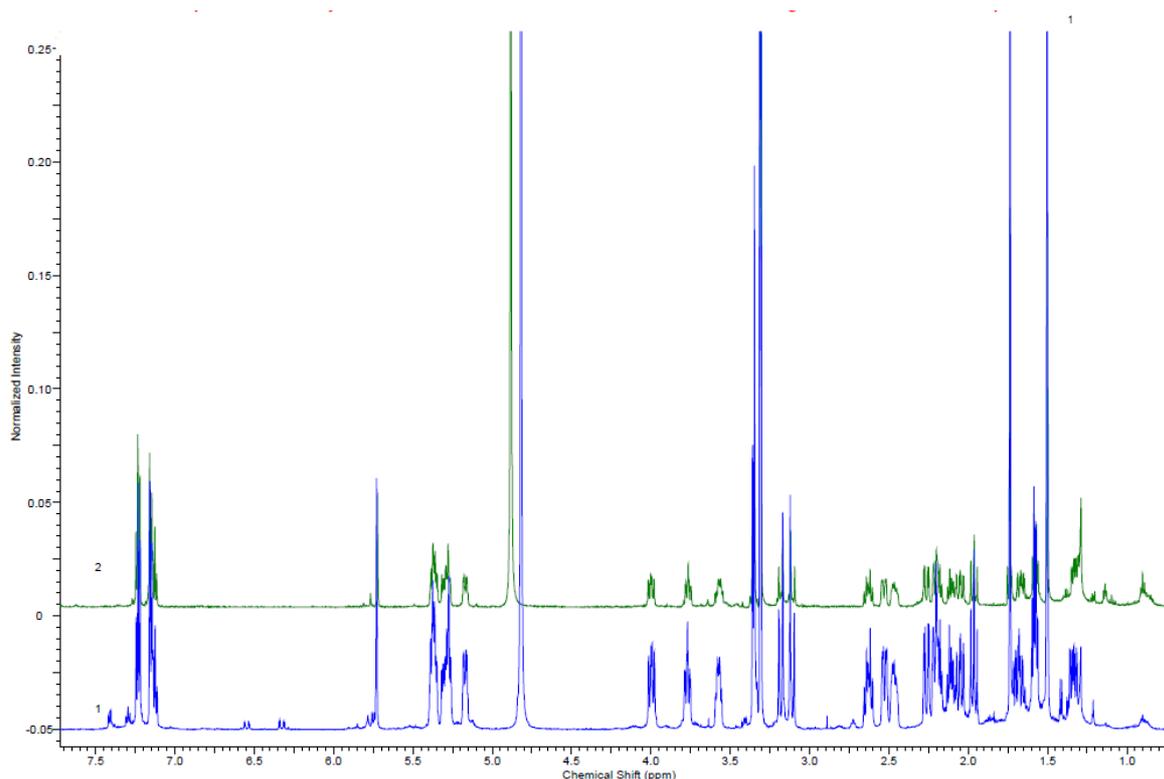


Abbildung 13: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (600 MHz, MeOH-d_4) zwischen synthetischem (oben) und natürlichem Ripostatin B (**2**) (unten).

4 Synthese von aza-Ripostatin B

4.1 Allgemeine Überlegungen

Nach dem erfolgreichen Abschluss der Totalsynthese von Ripostatin B (**2**) sollte ein komplexes Derivat mit erhöhter biologischer Aktivität und einem breiteren Wirkungsspektrum synthetisiert werden (Abschnitt 1.6). Zu diesem Zeitpunkt war aus der Arbeit von *Prusov* bekannt, dass die C¹⁵-OH-Gruppe essentiell für die Inhibierung der RNA-Polymerase ist, da ein entsprechendes C¹⁵-deoxy-Ripostatin A (**112**) biologisch inaktiv war (Abbildung 14).^[46] Weitere Strukturmodifikationen wurden noch nicht vorgenommen.

Inspiziert von früheren Arbeiten zu den Epothilonen sollte das aza-Analogon **113** von Ripostatin B (**2**) synthetisiert werden (Abbildung 14).^[27c] Die Substitution des Lactons durch ein Lactam resultierte bei den Epothilonen in einer erhöhten Stabilität gegenüber der Esterasevermittelten, hydrolytischen Ringöffnung. Diese deaktivierte ansonsten die Verbindung.

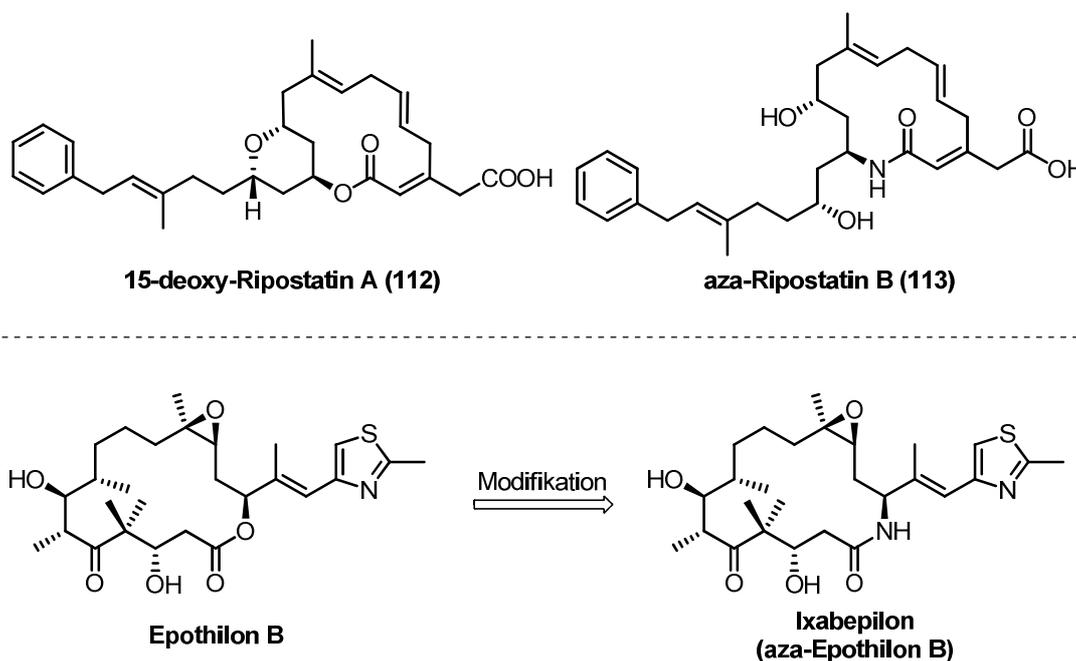
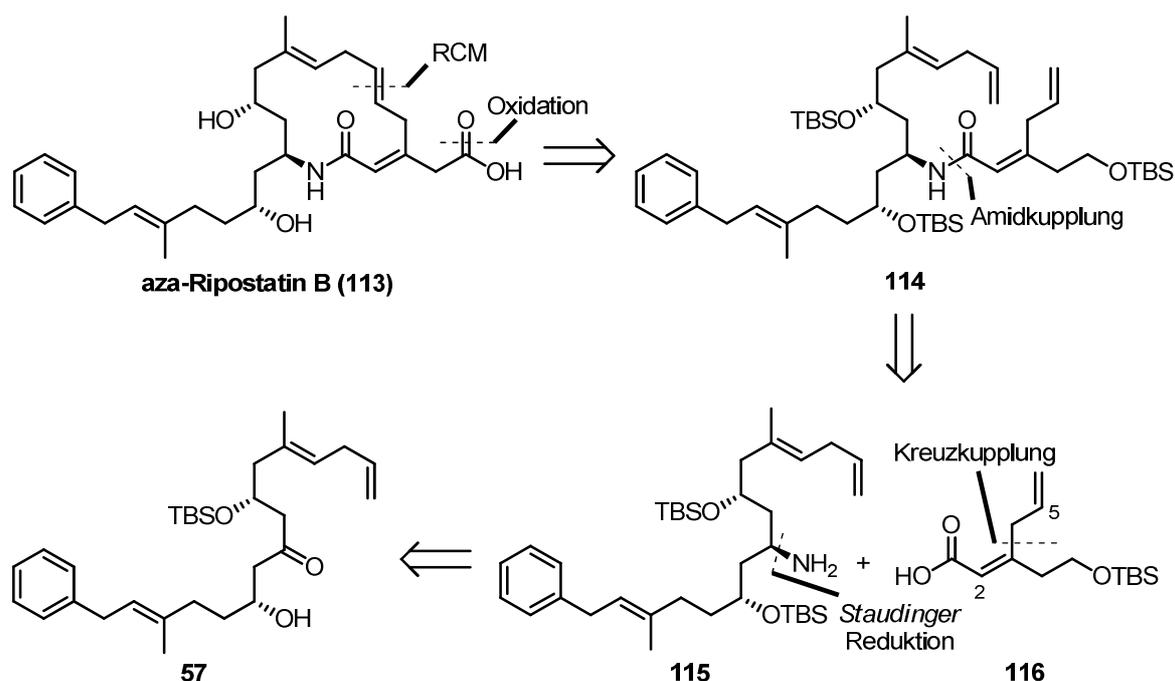


Abbildung 14: Strukturen von 15-deoxy-Ripostatin A (**112**) und aza-Ripostatin B (**113**), sowie die Modifikation von Epothilon B zum entsprechenden aza-Analogon.

Aus chemischer Sicht könnte durch die Darstellung des aza-Ripostatin B (**113**) die Belastbarkeit und Effizienz der Syntheseroute im Hinblick auf die Darstellung von weiteren Analoga evaluiert werden. Außerdem sollte untersucht werden, ob das sensitive C²-C⁵-Dien bereits vor der Amidierung aufgebaut werden könnte (Schema 51). Dies sollte durch die höhere Nukleo-

philie des Amins im Gegensatz zum Alkohol möglich sein. Weiterhin war geplant, das primäre Amin **115** aus dem bereits bekannten Keton **57** über eine *Mitsunobu*-Inversion^[199] mit einer Azidquelle, gefolgt von einer *Staudinger*-Reduktion^[200] aufzubauen. Carbonsäure **116** sollte über eine Kreuzkupplung aus 3-Iodalkenoylsäure **21** (Darstellung: Schema 40) zugänglich sein.

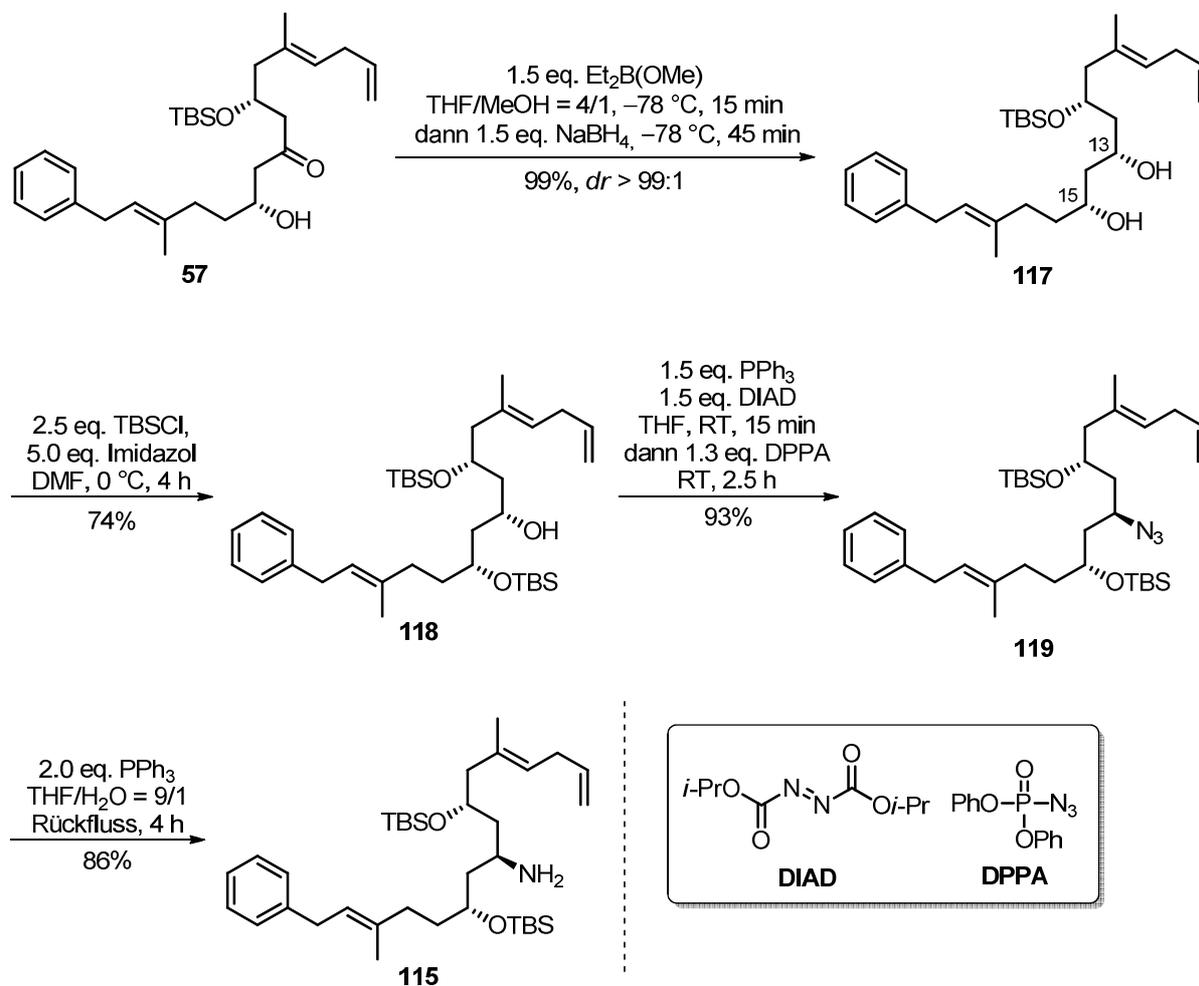


Schema 51: Retrosynthese von aza-Ripostatin B (**113**).

4.2 Synthese der Kupplungspartner: Amin **115** und Carbonsäure **116**

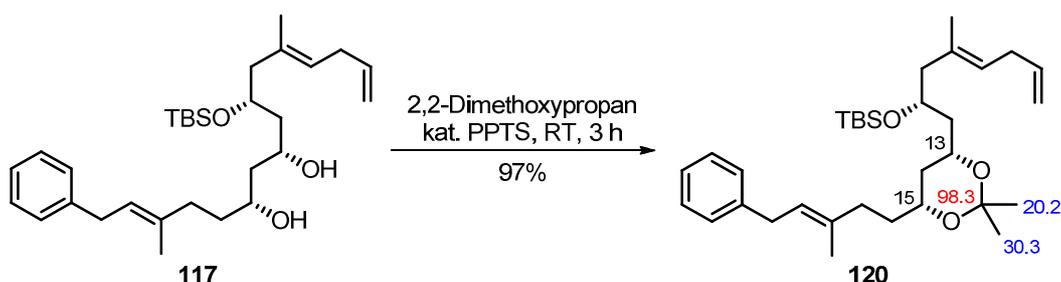
In der ersten Sequenz diente das Keton **57** als Startmaterial und war nach Linchpin-Kupplung (Abschnitt 3.4, Schema 28) und Thioketalspaltung (Abschnitt 3.5, Schema 30) im Grammmaßstab zugänglich. Zuerst lieferte eine *syn*-Reduktion nach *Prasad*^[64] das Diol **117** in exzellenter Ausbeute und Diastereoselektivität (je 99%, **57** → **117**, Schema 52). Der besser zugängliche C¹⁵-Alkohol wurde anschließend selektiv TBS-geschützt (70% Ausbeute **118**).^[201] Optimale Resultate wurden erzielt, wenn TBSCl über 3 h per Spritzenpumpe zu einer Lösung aus Diol **117** und Imidazol bei 0 °C getropft wurde. Mit TBSOTf konnte auch bei -78 °C keine selektive Monoschutzung erzielt werden. Die *Mitsunobu*-Inversion mit Diphenylphosphorsäureazid (**118** → **119**) gelang selektiv in 93% Ausbeute.^[202] Triphenylphosphinoxid und an-

dere Verunreinigungen konnte aufgrund des großen Polaritätsunterschieds leicht per Säulenchromatographie vom Produkt abgetrennt werden. Den Abschluss der Sequenz bildete eine *Staudinger-Reduktion* des Azids **119** mit wässrigem PPh_3 ,^[202] die das primäre Amin **115** in 86% Ausbeute ergab. *n*- Bu_3P lieferte nur Ausbeuten bis maximal 60%.



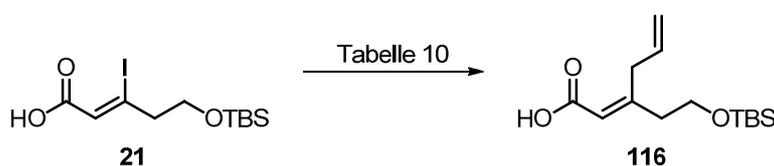
Schema 52: Synthese des Amins **115** aus dem Keton **57**.

Damit die relative Konfiguration der C^{13} - C^{15} -OH-Gruppen bestätigt werden konnte, wurde erneut die Acetonid-Methode von *Rychnovsky*^[131] (Abschnitt 3.5) angewendet (Schema 53). Dazu wurde das Diol **117** mittels 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in das Acetonid **120** überführt (97% Ausbeute). Die charakteristischen ^{13}C -NMR-Verschiebungen (20.2, 30.3 und 98.3 ppm) bestätigten zweifelsfrei eine *syn*-Konfiguration. Da die folgende *Mitsunobu*-Reaktion unter vollständigen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen ablief und kein Diastereomer zu beobachten war, war damit auch die gewünschte C^{13} -Konfiguration im Amin **115** gesichert.



Schema 53: Nachweis der relativen Konfiguration des Diols **117**: Charakteristische ^{13}C -Verschiebungen sind farbig dargestellt; Acetal: rot, Methyl: blau.

Die darauf geplante Synthese der Carbonsäure **116** über eine Kreuzkupplung stellte sich als schwierig heraus (Schema 54, Tabelle 10).



Schema 54: Darstellung der Carbonsäure **116**.

Unter bereits etablierten Bedingungen (Tabelle 10, Eintrag 1) wurde nur geringer Umsatz beobachtet. Eine Erhöhung der Temperatur (Eintrag 2) ergab mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3/\text{Ph}_3\text{As}$ als Katalysatorsystem in Toluol die Carbonsäure **116** isomerenrein in 44% Ausbeute. Aufgrund der Polarität war die Abtrennung von zinnorganischen Resten, wobei es sich wahrscheinlich um $n\text{-Bu}_3\text{SnOH}$ handelte, nicht realisierbar. Ebenfalls schlechte Umsätze lieferte $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in verschiedenen Lösungsmitteln (Einträge 3-5).^[39] Unter *Negishi*-Bedingungen (Eintrag 6)^[203] konnte nur Startmaterial reisoliert werden. Dagegen konnte die Ausbeute deutlich durch den Zusatz von Kupfer(I)thiophencarboxylat (CuTC) gesteigert werden. Dabei wurden sowohl ohne Pd^0 -Quelle (Eintrag 7) nach *Liebeskind*,^[167] als auch mit zusätzlichem Katalysator (Eintrag 8)^[169] moderate Ausbeuten im kleinen Maßstab (~ 0.3 mmol) zwischen 52% und 67% erreicht.

Obwohl die Darstellung der Carbonsäure **116** über eine *Stille*-Kreuzkupplung realisiert werden konnte, gelang die säulenchromatographische Abtrennung zinnhaltiger Verunreinigungen auf dieser Stufe nicht. Die Zugabe von $[n\text{-Bu}_4\text{N}][\text{PO}_2\text{Ph}_2]$ zu der Reaktion (Eintrag 5)^[168] oder eine nachgeschaltete Behandlung des Rohproduktes mit diesem Reagenz^[204] konnte das Problem nicht lösen. Daher wurde entschieden, die Amidkupplung mit der verunreinigten Carbonsäure durchzuführen und die Abtrennung der zinnorganischen Verunreinigungen im Anschluss durchzuführen.

Tabelle 10: Ausgewählte Versuche zur Darstellung der Carbonsäure **116**.

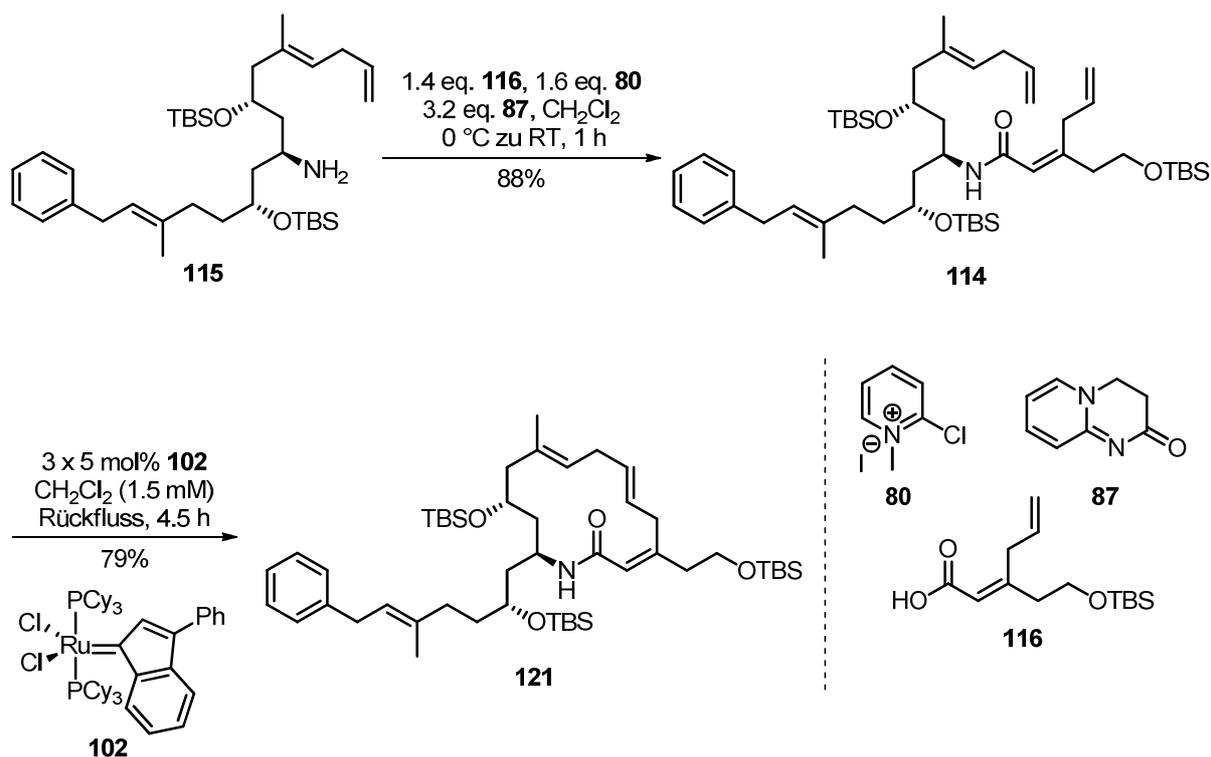
| # | Bedingungen | Resultat |
|---|---|----------------|
| 1 | 5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ , 15 mol% Ph ₃ As, 2.0 eq. <i>n</i> -Bu ₃ Sn(Allyl), DMF, RT | n.b. |
| 2 | 7.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ , 20 mol% Ph ₃ As, 1.5 eq. <i>n</i> -Bu ₃ Sn(Allyl), Toluol, 70 °C, 5 h | 44% 116 |
| 3 | 5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ , 1.5 eq. <i>n</i> -Bu ₃ Sn(Allyl), Toluol, RT, | n.b. |
| 4 | 5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ , 1.1 eq. <i>n</i> -Bu ₃ Sn(Allyl), PhH, 80 °C, 9 h | n.b. |
| 5 | 5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ , 1.1 eq. <i>n</i> -Bu ₃ Sn(Allyl), 1.1 eq. CuTC, 1.5 eq. [<i>n</i> -Bu ₄ N][PO ₂ Ph ₂], DMF, RT | 20% 116 |
| 6 | 5 mol% PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , 3.0 eq. AllylZnBr, DMF/Et ₂ O = 1/2, RT | n.b. |
| 7 | 1.2 eq. CuTC, 1.2 eq. <i>n</i> -Bu ₃ Sn(Allyl), NMP, 30 min, RT | 67% 116 |
| 8 | 5 mol% PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , 1.5 eq. CuTC, 1.2 eq. <i>n</i> -Bu ₃ Sn(Allyl), DMF, 30 min, 0 °C | 52% 116 |

4.3 Aufbau des Makrolactams **121**

Gemäß der retrosynthetischen Überlegungen (Abschnitt 4.1) sollten zunächst das primäre Amin **115** und die Carbonsäure **116** verknüpft und anschließend das Makrolactam mittels einer Ringschlussmetathese aufgebaut werden.

Überraschenderweise gelang die erste Reaktion direkt unter den bereits erprobten *Mukaiyama*-Bedingungen^[152,165] mit einem leichten Überschuss der verunreinigten Carbonsäure **116**, dem Pyridiniumsalz **80** und dem schwach basischen Protonenfänger **87** in 88% Ausbeute (Schema 55). Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte keine Isomerisierung des labilen C²-C⁵-Diens. Zusätzlich konnte das Amid **114** auf dieser Stufe durch einfache Säulenchromatographie von allen zinnorganischen Verunreinigungen befreit werden.

Nach diesem Ergebnis lag der Fokus auf der Ringschlussmetathese. Auch bei dieser Reaktion konnten die guten Resultate, die im Zuge der Totalsynthese von Ripostatin B (**2**) erarbeitet wurden, auf das Amid **114** übertragen werden. Der modifizierte *Grubbs*-I-Katalysator **102**^[180] wurde dazu in drei Portionen zu einer Lösung aus Amid **114** in siedendem CH₂Cl₂ gegeben.^[45] Dadurch konnte das Lactam **121** in 79% Ausbeute isoliert werden (Schema 55). Obwohl auch hier die NMR-spektroskopische Analyse nur auf die Anwesenheit eines Diastereomers hindeutete, sollte diese Vermutung mit der Homoentkopplungsmethodik (Abschnitt 3.7) abgesichert werden.



Schema 55: Synthese des Makrolactams **121**.

Die Analyse der vicinalen Kopplungskonstante ergab einen Wert von 14.7 Hz (Abbildung 15, unten), wodurch auch hier von einer *E*-Konfiguration der C⁵-C⁶-Doppelbindung ausgegangen werden kann. Erneut wurden keine Hinweise auf die Anwesenheit eines *Z*-Isomers gefunden. Im Fall des Lactams **121** konnte die Kopplungskonstante sogar direkt aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt werden, da sich die Verschiebung der C⁵-C⁶-Protonen zu den C⁸/C¹⁹-Protonen stärker unterscheidet (Abbildung 15, oben). Bei dem Aufspaltungsmuster der C⁵-C⁶-Protonen handelt es sich jeweils um ein dreifaches Dublett mit einer großen 14.7 Hz Kopplung und damit exakt demselben Wert, der auch über das Homoentkopplungsexperiment bestimmt wurde. Dadurch wird nochmals die Verlässlichkeit der Methodik illustriert.

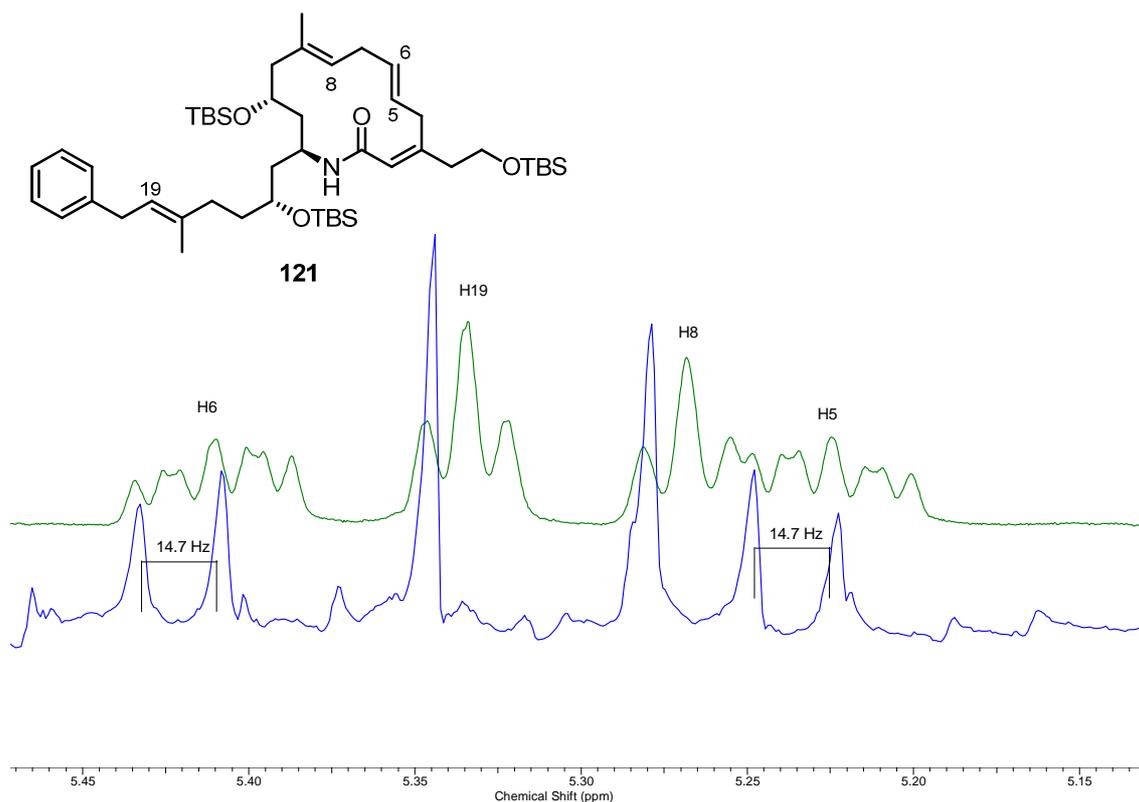


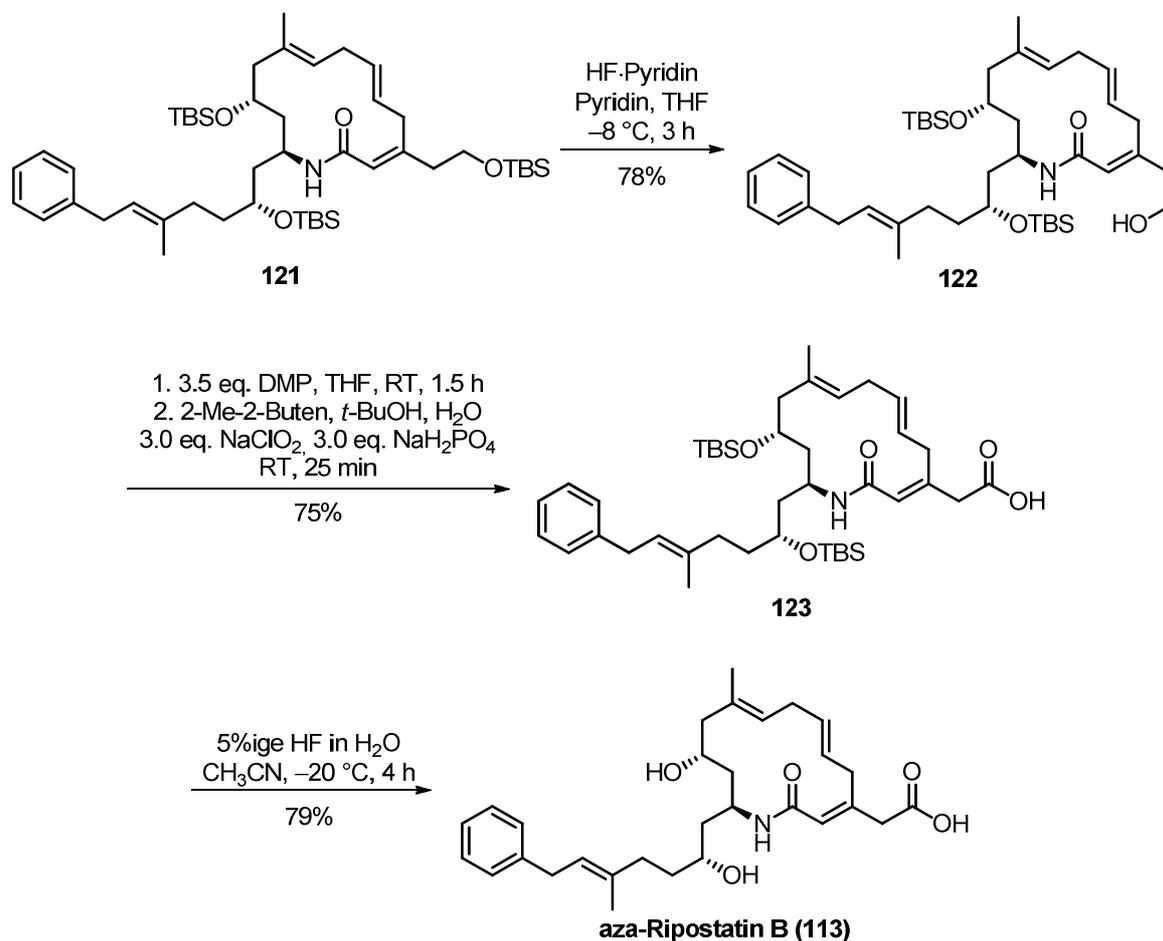
Abbildung 15: ¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃) von **121** zwischen 5.10-5.50 ppm (oben) und homoentkoppeltes Spektrum im gleichen Bereich (unten).

4.4 Abschluss der Synthese von aza-Ripostatin B (113)

Im Gegensatz zu dem Intermediat **88** aus der Ripostatin B-Synthese waren beim Lactam **121** sowohl der C¹¹-, als auch der C¹⁵-Alkohol TBS-geschützt. Daher sollten am Ende beide Alkohole gleichzeitig freigesetzt werden. Weiterhin waren an dieser Stelle der Synthese bereits die Strategien von *Altmann*^[45] und *Prusov*^[46] bekannt, die auch auf TBS-Schutzgruppen beim Ripostatin B (**2**) zurückgriffen. Analog dieser Ergebnisse^[45] wurde der primäre C²⁸-TBS-Ether mit Pyridin-gepuffertem HF·Pyridin bei -8 °C selektiv in 78% Ausbeute gespalten (Schema 56). Der primäre Alkohol **122** wurde anschließend einer *Dess-Martin*-Periodinan-Oxidation unterworfen und der intermediär gebildete Aldehyd direkt unter *Pinnick*-Bedingungen in 75% Ausbeute zur Carbonsäure **123** oxidiert. Die Entschützung der beiden sekundären TBS-Ether gelang bei -20 °C mit wässriger HF in CH₃CN und ergab aza-Ripostatin B (**113**) in 79% Ausbeute.

Andere Oxidationsbedingungen (**122** → **123**) wie TPAP/NMO·H₂O nach *Stark*^[195] oder eine direkte *Jones*-Oxidation (CrO₃, H₂SO₄, Aceton) des Makrolactams **121** führten zur Zerset-

zung des Startmaterials. Diese Ergebnisse sind konsistent mit Beobachtungen aus der Ripostatin B-Synthese (Abschnitt 3.11). Dort führte die direkte *Jones*-Oxidation durch eine vorgeschaltete, saure TBS-Entschützung zu einer partiellen Bildung des C¹⁵-Ketons.



Schema 56: Abschluss der Synthese von aza-Ripostatin B (**113**).

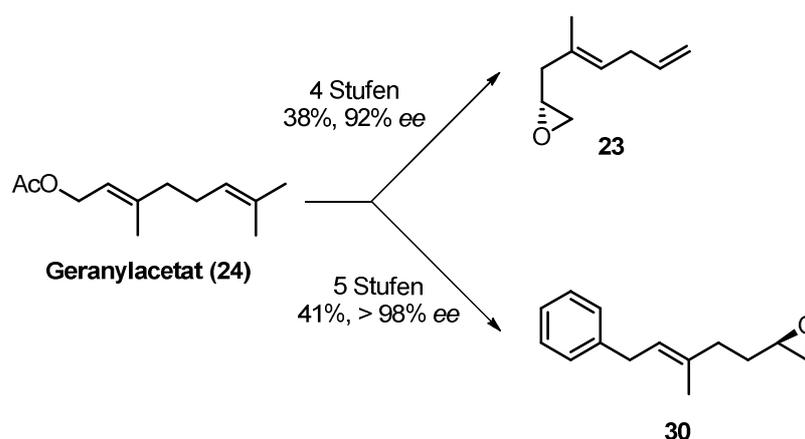
Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass sich die hier vorgestellte Ripostatin B-Synthese auch zur Darstellung von Derivaten eignet. Viele Stufen konnten – teilweise mit nur geringfügigen Änderungen – übernommen werden. Als besonders robust erwies sich die Ringschlussmetathese zum Aufbau des 14-gliedrigen Lactams mit dem Indenyliden-Komplex **102**.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte eine der ersten Totalsynthesen von Ripostatin B (**2**) erfolgreich abgeschlossen werden.^[45,46]

Ripostatin B (**2**) wurde zusammen mit Ripostatin A (**1**) aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (Stamm So ce377) isoliert, das 1995 in einer Bodenprobe in Kenia entdeckt wurde. Neben der interessanten Struktur mit einem doppelt dekonjugierten Trien, zeigten biologische Tests eine selektive Inhibierung der RNA-Polymerase gram-positiver Bakterien. Es traten keine Kreuzresistenzen zu klinisch validierten Rifamycinen mit demselben Wirkmechanismus auf. Dies deutet auf eine andere Bindestelle hin. Obwohl bei Ripostatin B (**2**) nur moderate MIC-Werte um $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ gemessen wurden, sind neue RNA-Polymerase Inhibitoren als Antibiotika von hohem gesellschaftlichen Interesse, da Bakterien in zunehmendem Umfang resistent gegen etablierte Antibiotika werden.

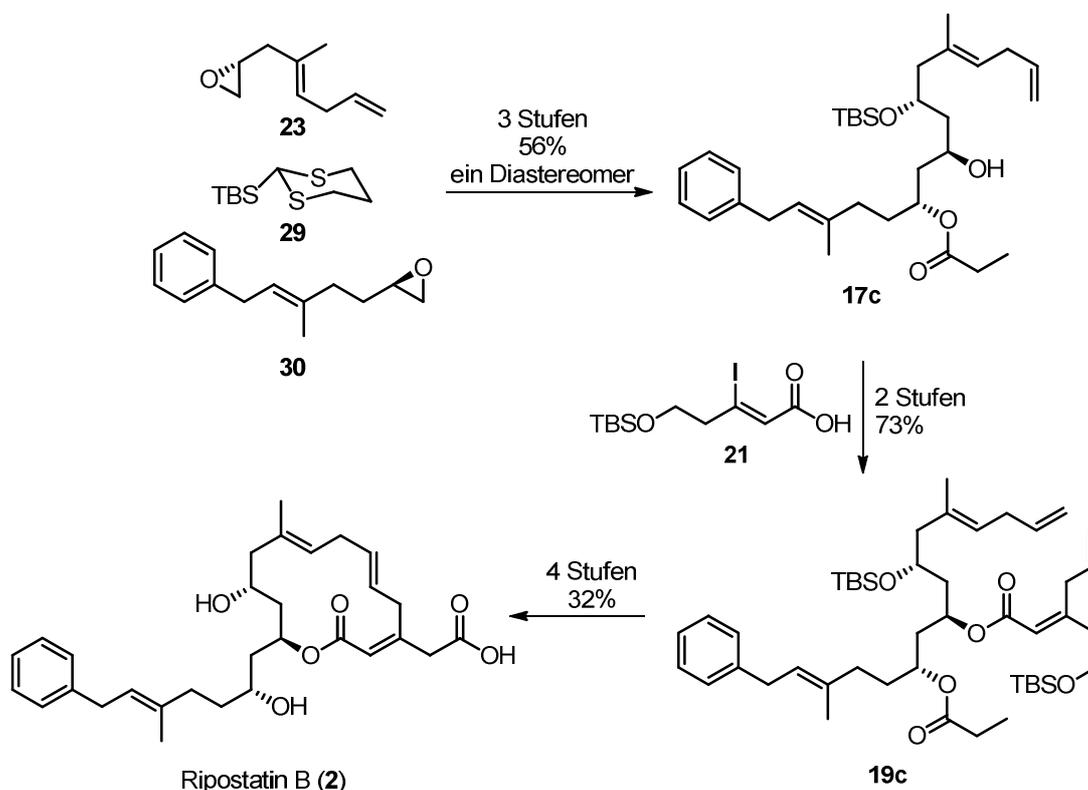
In der hier diskutierten Strategie wurde Geranylacetat (**24**) als Startmaterial identifiziert und in wenigen Stufen in die beiden Epoxide **23** und **30** überführt (Schema 57). Das allylische Acetat diente jeweils als Fluchtgruppe und wurde kupferkatalysiert mit Phenyl- oder Vinylmagnesiumbromid unter Erhalt der Doppelbindungsconfiguration substituiert. Das chirale Epoxid wurde im ersten Fall (Schema 57, oben) mit dem Imidazolidinon-TFA-Salz **35** durch eine enantioselektive α -Chlorierungs-Sequenz aufgebaut, während im zweiten Fall (Schema 57, unten) eine hydrolytische, kinetische Racematspaltung nach *Jacobsen* verwendet wurde.



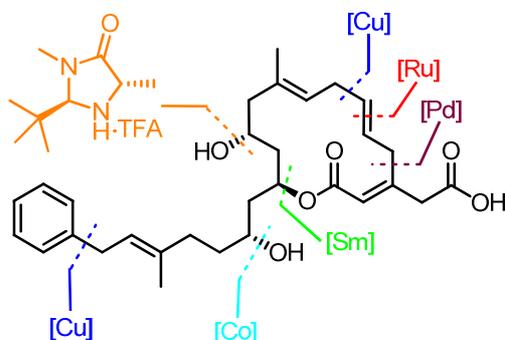
Schema 57: Synthese der Epoxide **23** und **30**.

Eine Dreikomponenten-Linchpin-Kupplung mit dem 2-TBS-1,3-Dithian **29** verknüpfte beide Epoxide (Schema 56) im Eintopfverfahren. Mit dieser Reaktion konnten zwei C-C-Bindungen aufgebaut und ein Alkohol geschützt werden. Allerdings stellte sich die Reihenfolge der Zu-

gabe beider Epoxide als kritisch heraus, da als Nebenreaktion eine baseninduzierte Cyclopropanbildung beobachtet wurde. Das aus der Linchpin-Kupplung resultierende Thioketal wurde gespalten und nach diastereoselektiver Reduktion des Ketons nach *Evans-Tishchenko* der Alkohol **17c** über 3 Stufen als einziges Diastereomer in 56% Ausbeute erhalten.



Eine modifizierte *Yamaguchi*-Veresterung zwischen Alkohol **17c** und Carbonsäure **21**, gefolgt von einer *Stille*-Kreuzkupplung zum Aufbau des C²-C⁵-Diens lieferten den Metathesevorläufer **19c** in 73% Ausbeute über 2 Stufen. Bei der Veresterung war es essentiell, eine schwache Base zu verwenden, die eine HI-Eliminierung aus dem Alkenyliodid unterdrückte.

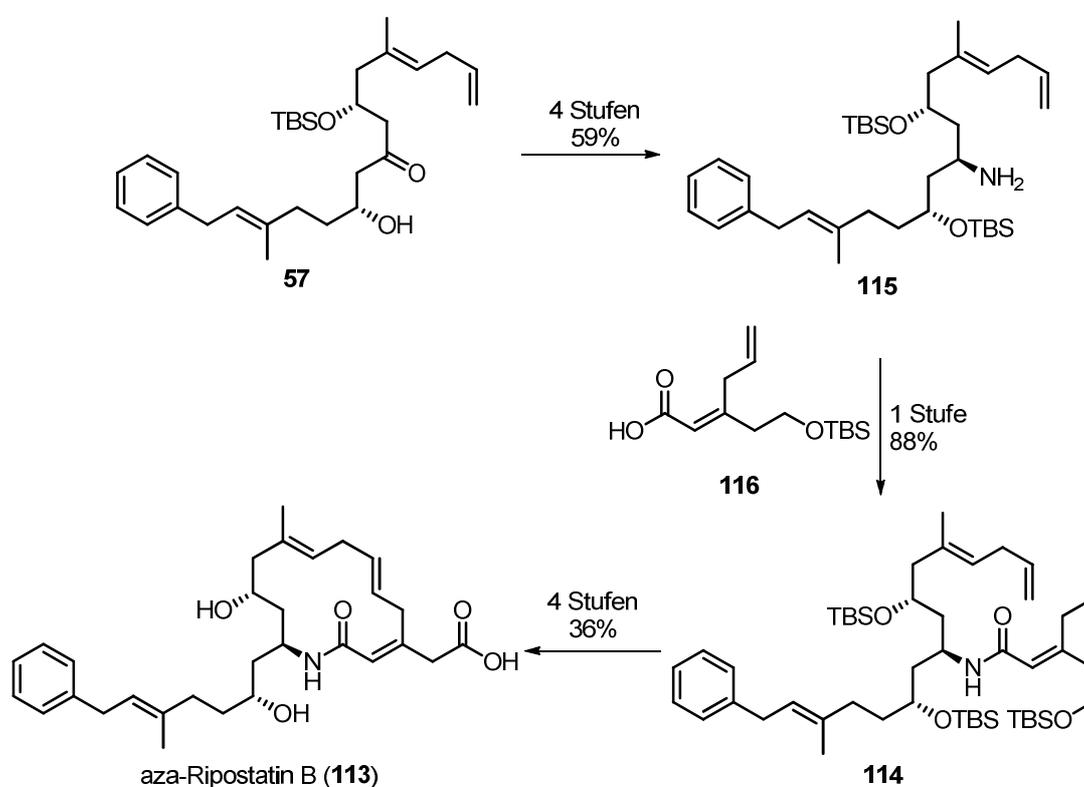


Die hoch *E*-selektive Ringschlussmetathese konnte entweder mit dem *Grela*-Katalysator **99** oder dem Ru-Indenyliden-Komplex **102** in bis zu 83% Ausbeute realisiert werden. Damit gelang der isomerenreine Aufbau des empfindlichen 1,4,7-Triens, wodurch das enorme Potential der Metathese-Reaktion illustriert werden konnte. Die NMR-spektroskopische Bestimmung der Doppelbindungskonfiguration wurde mithilfe eines Homoentkopplungsexperiments erleichtert.

Die NMR-spektroskopische Bestimmung der Doppelbindungskonfiguration wurde mithilfe eines Homoentkopplungsexperiments erleichtert.

Im Folgenden stellte sich eine *Jones*-Oxidation als brauchbare Methode zum Aufbau der β,γ -ungesättigten C^{28} -Carbonsäure heraus. Nach Entschützen der sekundären Alkohole, gelang die Synthese von Ripostatin B (**2**), ausgehend von **19c**, in 4 Stufen und einer Ausbeute von 32%.

Insgesamt zeigte sich während der Synthese die Isomerisierungsempfindlichkeit von 1,4-Dienen. Um dieses Problem zu lösen, mussten organo- (Imidazolidinon **35**) und metallkatalysierte Reaktionen (Cu, Ru, Pd, Sm, Co) teilweise intensiv optimiert werden. Dadurch ergaben sich insgesamt 14 Stufen in der längsten linearen Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 5.3%.



Schema 59: Darstellung von aza-Ripostatin B (**113**).

Nach der erfolgreich abgeschlossenen Synthese konnte die Strategie auf das aza-Analogon von Ripostatin B (**113**) übertragen werden (Schema 59). Dafür wurde zunächst das Keton **57** aus der Linchpin-Kupplung in 4 Stufen und 59% Ausbeute in das primäre Amin **115** umgewandelt. Das C^2 - C^5 -Dien der Carbonsäure **116** konnte in dieser Route bereits vor der Amidkupplung aufgebaut werden und isomerisierte unter den milden *Mukaiyama*-Bedingungen nicht. Der Ringschluss gelang mit dem Ru-Indenyliden-Komplex **102** in hoher Ausbeute und exzellenter Diastereoselektivität. Abschließend lieferte eine Sequenz aus drei weiteren Stufen das aza-Ripostatin B (**113**) in 36% Ausbeute. Dabei wurde die C^{28} -Carbonsäure durch eine Ein-

topf-*Dess-Martin/Pinnick*-Oxidation aufgebaut. Ausgehend von Geranylacetat (**24**) ergaben sich insgesamt 16 Stufen in der längsten linearen Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 4.7%.

Es bleibt abzuwarten, ob dieses Analogon eine verbesserte biologische Aktivität gegenüber Ripostatin B (**2**) aufweist oder gegen andere Bakterienstämme wirksam ist. Es müssten in einem systematischen Vorgehen verschiedene funktionelle Gruppen ausgetauscht (Bioisosterie-Konzept)^[22] und deren Einfluss auf die Aktivität erfasst werden. Mit der hier erarbeiteten Syntheseroute könnten durch die kupferkatalysierte, allylische Substitution verschiedene, aromatische oder heterocyclische Strukturfragmente anstatt des Phenylrestes eingeführt werden (Abbildung 16). Weiterhin denkbar wäre die Modifikation der C¹¹-OH-Gruppe oder der C²⁸-Carbonsäurefunktion. Die Veränderung der C⁵-C⁶-Doppelbindung, entweder durch eine Reduktion oder Darstellung der *Z*-Konfiguration, hat vermutlich großen Einfluss auf die Konformation des Makrocyclus und damit auch auf die biologische Aktivität.

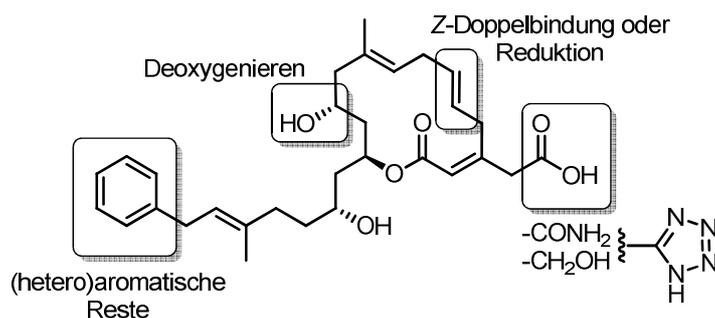


Abbildung 16: Beispiele möglicher Modifikationen von Ripostatin B.

6 Experimenteller Teil

6.1 Geräte und Verfahren

NMR-Spektroskopie: Die Charakterisierung der Verbindungen mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie wurde in deuterierten Lösungsmitteln an FT-Geräten der Fa. *Bruker*, Typen DPX-300 (300 MHz), DRX-400 (400 MHz) und DRX-500 (500 MHz) sowie AS 600 der Fa. *Varian*, bei Raumtemperatur vorgenommen. Dabei dienten die Restprotonen dieser Lösungsmittel (CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.0$ ppm; CD_3OD : $\delta_{\text{H}} = 3.31$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 49.05$ ppm; DMSO-d_6 : $\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 39.5$ ppm) als interner Standard. Die chemische Verschiebung δ der Signalsätze wurde in ppm (parts per million) angegeben, Kopplungskonstanten J in Hz (Hertz). ^{13}C -NMR Spektren wurden ^1H -Breitbandentkoppelt aufgenommen. Zur Prozessierung der Spektren wurde das Programm ACD/SpecManager 12.0 verwendet.

Für die durch Spin-Spin-Kopplung auftretenden Multiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), b (breites Signal), dd (Dublett von Dublett), dt (Dublett von Triplet), ddd (Dublett von Dublett von Dublett), dddd (Dublett von Dublett von Dublett von Dublett), ddt (Dublett von Dublett von Triplet), dq (Dublett von Quartett), tq (Triplet von Quartett), m (Multiplet). Die Zuordnung der Signale wurde mit ^1H , ^1H -COSY-, $g\text{HSQC}$ -, $g\text{HMBC}$ - und H_2BC -Experimenten durchgeführt.

FT-IR-Spektroskopie: FT-IR-Spektren wurden mit einem Gerät der Fa. *Nicolet*, Typ Impact 400 D im Wellenlängenbereich von $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ aufgenommen. Flüssige Substanzen wurden zwischen KBr-Platten, Feststoffe als KBr-Pressling vermessen.

Polarimetrie: Zur Bestimmung der optischen Rotation wurde ein Polarimeter der Fa. *Perkin Elmer* Typ 341 verwendet. Die Proben wurden in einer Küvette (Länge = 20 cm) und einer Wellenlänge von $\lambda = 589\text{ nm}$ (Na-D-Linie) gemessen. Das Lösungsmittel, Temperatur und die Konzentration (mg/mL) der jeweiligen Probe sind angegeben.

Kugelrohrdestillation: Es wurde ein Gerät der Fa. *Aldrich* verwendet. Die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf ein Luftheizbad.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie LC-MS (ESI): Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit einem LTQ Orbitrap gekoppelt mit einem Accella HPLC-System (HPLC Säule Hypersil

GOLD, Länge 50 mm, Innendurchmesser 1 mm, 1.9 μm Partikelgröße) nach Elektronensprayionisation. Die Wellenlängen-Detektion erfolgte in einem Bereich von 200-600 nm, die Detektion der Massen in einem Bereich von 150-2000 m/z .

Hochaufgelöste Massenspektrometrie GC-MS (EI): Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit einer DB-5MS J&W Scientific Kapillarsäule (0.33 μm Beschichtungsdicke, 25 m Länge, 0.3 mm Innendurchmesser) der Fa. *Agilent Technologies* gekoppelt mit einem DFS - High Resolution Magnetic Sector MS. Die Ionisation erfolgte über Elektronenstoßionisation (70 eV).

Dünnschichtchromatographie: Es wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminium-DC-Folien der Fa. *Merck* verwendet. Neben UV-Detektion (254 bzw. 366 nm) wurden die Verbindungen durch Anfärben mit alkoholischer Anisaldehyd- oder KMnO₄-Lösung^[205] und anschließendem Erhitzen sichtbar gemacht.

Säulenchromatographie: Die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte erfolgte in Glassäulen unter leichtem Überdruck. Als stationäre Phase diente Kieselgel 60, 230-400 mesh, Porendurchmesser 40-63 μm der Fa. *Macherey & Nagel*. Die verwendeten Eluentengemische sind jeweils angegeben.

Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC): Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde mit einer Anlage der Fa. *Agilent Technologies*, Typ 1200, mit einem Diodenarray- und Multiwellenlängendetektor vom Typ G1315 bzw. G1365C/D durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden von der Fa. *Fischer Scientific* (HPLC Reinheit) bezogen. Als chirale Säule wurde die MN Nucleocel der Fa. *Macherey & Nagel* verwendet. Die Konzentration, Lösungsmittel und Temperatur sind angegeben.

Gaschromatographie (GC): Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde mit einer Anlage der Fa. *Agilent Technologies*, Typ 6850, mit einem FID-Detektor durchgeführt. Als chirale Säule wurde Hydrodex- β -6TBDM der Fa. *Macherey & Nagel* verwendet. Weitere Details sind angegeben.

6.2 Lösungsmittel, Reagenzien und Schutzgasarbeiten

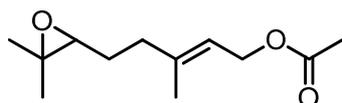
Die verwendeten Lösungsmittel technischer Reinheit wurden durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt. Trockene, absolute Lösungsmittel (Tetrahydrofuran, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Diethylether, Toluol, DMF, Acetonitril) wurden einem Lösungsmitteltrockensystem der Fa. *MBRAUN* des Typs SPS-800 entnommen. Dieses wird mit Argon als Inertgas, aktivierten Aluminiumoxid-Säulen und Lösungsmitteln der Fa. *Fischer Scientific* (HPLC Reinheit) betrieben. 2,6-Lutidin, Pyridin, Triethylamin und DIPEA wurden von festem KOH unter einer Argonatmosphäre destilliert. TMEDA, DMPU und 1,2-Dimethoxyethan wurden vor dem Gebrauch von CaH_2 destilliert und unter Argon gelagert. Trockenes NMP, Aceton, Methanol und Ethanol wurden von der Fa. *Acros* (mind. >99%) in Septumflaschen bezogen. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei NaCl, NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und Na-K-Tartrat um gesättigte, wässrige Lösungen über Bodensatz.

Reaktionen, die unter Ausschluss von Feuchtigkeit durchgeführt werden mussten, wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Zugabe der flüssigen Reaktanden in die mit Septen verschlossenen Reaktionsgefäße erfolgte unter Verwendung von Einmalspritzen oder Doppelnadeln.

Alle weiteren Chemikalien wurden von den Firmen *ABCR*, *Acros*, *Fluka*, *Sigma-Aldrich* oder *Alfa-Aesar* bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Herstellung der folgenden Startmaterialien erfolgte nach literaturbekannter Vorschrift: Imidazolidinon-TFA-Salz **35**,^[80] α -Bromoxazolidinon **27**,^[95] SmI_2 ,^[96] PMBBBr ,^[85] $[\textit{n}\text{-Bu}_4\text{N}][\text{PO}_2\text{Ph}_2]$.^[204]

6.3 Verbindungen zur Totalsynthese von Ripostatin B

(*E*)-5-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3-methylpent-2-enylacetat (**31**)^[73]

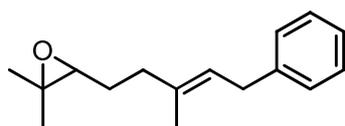


Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus Geranylacetat (**24**) (10.0 g, 51 mmol) in CH_2Cl_2 (300 mL) wird portionsweise *meta*-Chlorperbenzoesäure (13.8 g, 56 mmol, 1.1 eq., 70%ig) gegeben. Nach 3 h bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger NaOH beendet (100 mL, 3 M), wobei die Lösung aufklart. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 30 mL)

extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1 → 5:1) wird Epoxid **31** als farblose Flüssigkeit erhalten (9.12 g, 85%).

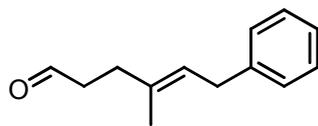
$R_f = 0.44$ (*n*-Pentan/EtOAc = 5:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.38 (tq, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.12-2.26 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.0, 141.2, 118.8, 63.9, 61.2, 58.4, 36.1, 27.0, 24.8, 21.0, 18.7, 16.4; HRMS (ESI): m/z für C₁₂H₂₁O₃ [M+H]⁺, berechnet 213.1485, gefunden 213.1485.

(*E*)-2,2-Dimethyl-3-(3-methyl-5-phenylpent-3-enyl)oxiran (**32**)^[74]

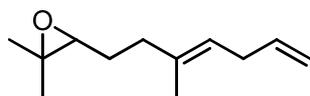


Zu Epoxid **31** (1.00 g, 4.71 mmol) in THF (20 mL) wird bei 0 °C tropfenweise Lithiumtetrachlorocuprat (1.90 mL, 0.19 mmol, 4 mol%, 0.1 M in THF) gegeben und 5 min gerührt. Danach wird über 30 min Phenylmagnesiumbromid (9.40 mL, 9.40 mmol, 2.0 eq., 1 M in THF) zutropft. Nach 1.5 h bei 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe einer ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) beendet und die entstehenden Magnesiumsalze mit etwas Wasser gelöst. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, *c*-Hex/EtOAc = 50:1) gereinigt, wobei der Aromat **32** als farbloses Öl erhalten wird (1.03 g, 95%). Bei größeren Ansätzen kann das Rohprodukt direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

$R_f = 0.26$ (*c*-Hex/EtOAc = 50:1); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 1122, 1377, 1453, 1494, 2923, 2961; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.31 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 5.41 (tq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 141.5, 135.2, 128.3 (4C), 125.7, 132.7, 64.1, 58.4, 36.2, 34.6, 27.4, 24.8, 18.7, 16.2; HRMS (ESI): m/z für C₁₆H₂₃O [M+H]⁺, berechnet 231.1743, gefunden 231.1743.

(E)-4-Methyl-6-phenylhex-4-enal (10)^[39]

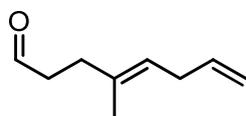
Zu einer Suspension aus Natriumperodat (450 mg, 2.10 mmol, 3.0 eq.) in THF/H₂O (2:1, 5 mL) wird bei RT der Aromat **32** (159 mg, 0.70 mmol), gelöst im selben Lösungsmittel (1 mL), zugetropft und 7.5 h bei RT gerührt. Das weiße Präzipitat wird abfiltriert, mit Et₂O (10 mL) gewaschen und die entstehenden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nochmals mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 50:1 → 25:1) wird der Aldehyd **10** als farbloses Öl (120 mg, 91%) erhalten. $R_f = 0.44$ (*n*-Pentan/Et₂O = 6:1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 1074, 1685, 1724, 2721, 2916, 3027, 3061; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 3H), 5.39 (tq, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.57 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202.4, 141.2, 134.1, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 125.8, 124.1, 42.1, 34.1, 31.8, 16.3; HRMS (ESI): m/z für C₁₃H₁₇O [M+H]⁺, berechnet 189.1274, gefunden 189.1273.

(E)-2,2-Dimethyl-3-(3-methylhepta-3,6-dienyl)oxiran (33)

Zu einer Lösung aus Allylacetat **31** (6.37 g, 33.0 mmol) und CuI (762 mg, 4.0 mmol, 12 mol%) in THF/DMS (20:1, 150 mL) wird bei -30 °C tropfenweise über 2 h Vinylmagnesiumbromid (46 mL, 46 mmol, 1.4 eq., 1 M in THF) zugegeben. Es wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (50 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 50:1 → 25:1 → 15:1) liefert das Epoxid **33** (5.24 g, 88%) als farbloses Öl. Bei größeren Ansätzen kann das Rohprodukt direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

$R_f = 0.85$ (*n*-Pentan/Et₂O = 4:1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 909, 1378, 1638, 2925, 2962, 3444; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.81 (ddt, $J = 16.8, 10.5, 6.2$ Hz, 1H), 5.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.77 (bt, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.08-2.24 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.59-1.71 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.2, 135.5, 122.0, 114.3, 64.2, 58.4, 36.3, 32.3, 27.4, 24.9, 18.7, 16.0; HRMS (ESI): m/z für C₁₂H₂₁O [M+H]⁺, berechnet 181.1587, gefunden 181.1585.

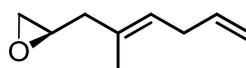
(*E*)-4-Methylocta-4,7-dienal (**34**)



Das Epoxid **33** (133 mg, 0.74 mmol) wird in THF/H₂O (2:1, 1 mL) gelöst und bei RT mit NaIO₄ (471 mg, 2.20 mmol, 3.0 eq.) versetzt. Nach 6 h wird die Reaktion mit H₂O (10 mL) und Et₂O (5 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 50:1) liefert den Aldehyd **34** (79 mg, 77%) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.28$ (*c*-Hex/EtOAc = 9:1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 1087, 1387, 1639, 1723, 2918, 2975, 3426; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.79 (ddt, $J = 16.9, 10.4, 6.2$ Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 4.95-5.03 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.55 (dt, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.64 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202.5, 136.9, 134.4, 122.5, 114.4, 42.1, 32.2, 31.8, 16.1; HRMS (ESI): m/z für C₉H₁₅O [M+H]⁺, berechnet 139.1117, gefunden 139.1115.

(*R,E*)-2-(2-Methylhexa-2,5-dien-1-yl)oxiran (**23**)



SOMO-Bedingungen: Zu einer 0 °C kalten Suspension aus (2*R*,5*S*)-2-*tert*-Butyl-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz **35** (1.30 g, 4.57 mmol, 23 mol%), LiCl (2.58 g, 59.6 mmol, 3.0 eq.), Cu(TFA)₂·*x*H₂O (2.88 g, 9.90 mmol, 50 mol%) und K₂S₂O₈ (6.45 g, 23.9 mmol, 1.2 eq) in CH₃CN (159 mL) und H₂O (0.8 mL, 43.7 mmol, 2.2 eq.) wird Alde-

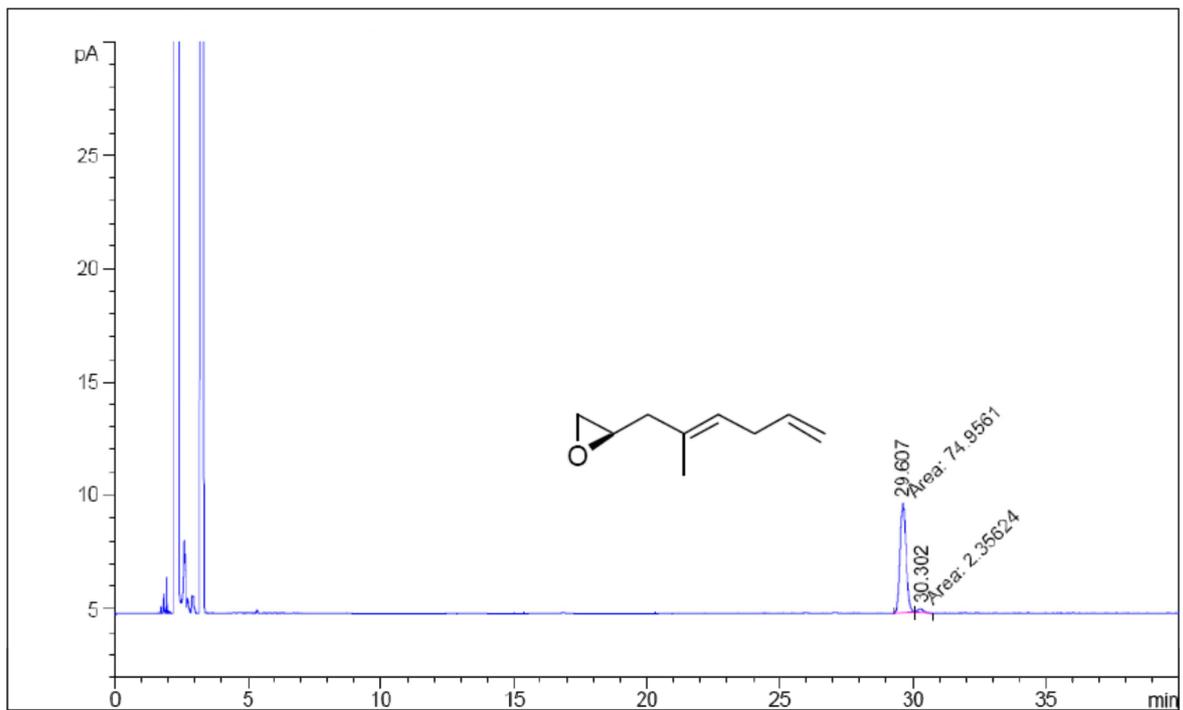
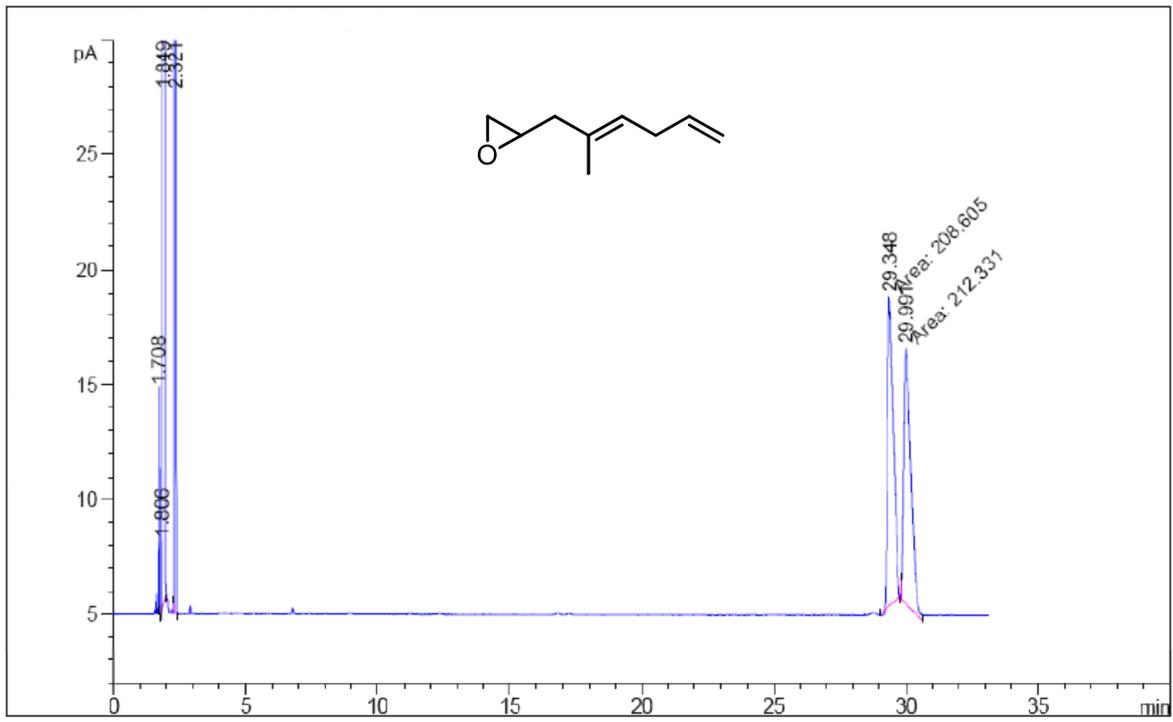
hyd **34** (2.75 g, 19.9 mmol) getropft und für 16 h im Kühlschrank (4 °C) gerührt. Der Kolben wird erneut auf 0 °C gekühlt und NaBH₄ (1.88 g, 49.8 mmol, 2.5 eq.) portionsweise zugegeben. Nach weiteren 30 min bei 0 °C wird eine frisch hergestellte Lösung aus NaOH/EtOH/H₂O (74 mL, hergestellt aus 50 mL H₂O, 24 mL EtOH, 25 g NaOH) zugetropft und für 3 h heftig bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von H₂O (200 mL) beendet und mit Et₂O (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und vorsichtig im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographie des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 25:1) liefert das Epoxid **23** (1.54 g, 56%, 90% *ee*) als farblose Flüssigkeit.

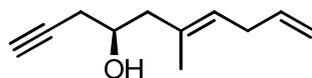
Enamin-Bedingungen: Zu einer sorgfältig auf 0 °C gekühlten Lösung aus (2*R*,5*S*)-2-*tert*-Butyl-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz **35** (54 mg, 0.20 mmol, 20 mol%) und *N*-Chlorsuccinimid (160 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) in Acetonitril (2.0 mL) wird Aldehyd **34** (138 mg, 1.00 mmol) getropft und 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Darauf wird EtOH (0.3 mL) gefolgt von NaBH₄ (76 mg, 2.00 mmol, 2.0 eq.) zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit einer frisch hergestellten NaOH/EtOH/H₂O-Lösung (2 mL, hergestellt aus 12 mL EtOH, 12.5 g NaOH, 25 mL H₂O) verdünnt und heftig für weitere 3 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von H₂O (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographie des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 25:1) liefert das Epoxid **23** (91 mg, 66%, 92% *ee*) als farblose Flüssigkeit. Das Epoxid ist leicht flüchtig und kann daher auch als Ether-Lösung eingesetzt werden.

$R_f = 0.69$ (*n*-Pentan/Et₂O = 6:1); $[\alpha]_D^{20} = +4.1$ (CHCl₃, *c* = 11.4); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2921, 2980; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.82 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.3 Hz, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 5.03 (ddt, *J* = 17.1, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 4.98 (ddt, *J* = 10.0, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 2H), 2.50 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 14.6, 6.0 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 14.6, 5.5 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 16.7, 32.2, 42.5, 46.9, 51.4, 114.5, 123.9, 132.6, 136.9; HRMS (ESI): *m/z* für C₉H₁₅O [M+H]⁺, berechnet 139.1117, gefunden 139.1115.

Chirale GC: Säule MN Hydrodex- β -6TDBM

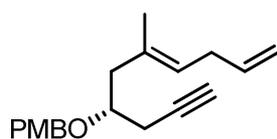
Bedingungen: 0.9 mL/min He, 100:1 split, 80 °C



(*S,E*)-6-Methyldeca-6,9-dien-1-in-4-ol (40)

Trimethylsilylacetylen (1.76 mL, 12.7 mmol, 2.5 eq.) in THF (32 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 40 min mit *n*-BuLi (6.31 mL, 10.1 mmol, 2.0 eq., 1.6 M in *n*-Hexan) deprotoniert. Danach wird $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.56 mL, 20.2 mmol, 4.0 eq.) zugegeben, für weitere 30 min gerührt und dann bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Epoxid **23** (700 mg, 5.06 mmol) in THF (20 mL) zugetropft. Die Reaktion wird nach 1 h mit pH-7-Phosphatpuffer (50 mL) beendet, auf RT aufgetaut und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Zu dem Rohprodukt in MeOH (20 mL) wird K_2CO_3 (2.09 g, 15.2 mmol, 3.0 eq.) gegeben und für 1 h bei RT gerührt. Die Suspension wird über Celite[®] filtriert (mit 60 mL CH_2Cl_2 waschen) und im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 6:1) des Rohproduktes liefert den Alkohol **40** (721 mg, 87% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (*n*-Pentan/ Et_2O = 6:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.2$ (CHCl_3 , $c = 5.6$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3450, 3300, 2975, 2910, 2390, 1638, 1425, 1073, 911, 638; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.81 (ddt, $J = 16.6, 10.1, 6.6$ Hz, 1H), 5.32 (dt, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.03 (ddd, $J = 17.1, 3.5, 1.8$, 1H), 4.98 (ddd, $J = 10.0, 3.5, 1.0$, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.80 (bt, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.35 (dd, $J = 13.6, 4.5$, 1H), 2.21 (dd, $J = 13.1, 8.1$, 1H), 2.07 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.98 (bd, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.67 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136.7, 132.7, 125.8, 114.6, 80.8, 70.7, 67.3, 46.6, 32.3, 26.6, 16.1; HRMS (EI): m/z für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$ $[\text{M}]^+$, berechnet 164.1196, gefunden 164.1194.

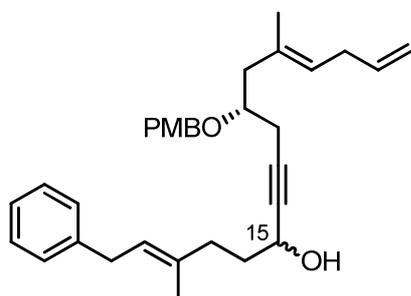
(*S,E*)-1-Methoxy-4-(((6-methyldeca-6,9-dien-1-in-4-yl)oxy)methyl)benzol (41)

Zu einer Lösung des Alkohols **40** (43 mg, 0.26 mmol) in THF (1.0 mL) wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ NaH (16 mg, 0.40 mmol, 1.5 eq., 60%ig in Mineralöl) gegeben und für 30 min gerührt. Anschließend wird frisch hergestelltes PMBBBr (80 mg, 0.4 mmol, 1.5 eq.) zugegeben und bei $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 1 h gerührt. Die Reaktion wird auf RT abgekühlt, durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet und mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographie (SiO_2 , n -Pentan/ Et_2O = 10:1) des Rohproduktes liefert den PMB-geschützten Alkohol **41** (68 mg, 92%) als farbloses Öl.

R_f = 0.75 (n -Pentan/ Et_2O = 6:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -1.4 (CHCl_3 , c = 5.7); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 3299, 2832, 2910, 2190, 1612, 1512, 1247, 1088, 1035, 821; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.79 (ddt, J = 16.1, 10.1, 6.0 Hz, 1H), 5.29 (dt, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 5.01 (ddd, J = 16.7, 3.2, 1.4, 1H), 4.95 (ddd, J = 10.5, 3.4, 1.4, 1H), 4.57 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 2.75 (bt, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.32 (bd, J = 6.2 Hz, 2H), 2.00 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159.1, 137.0, 132.8, 130.5, 129.4 (2C), 124.8, 114.4, 113.7 (2C), 81.4, 75.4, 71.0, 69.9, 55.3, 44.1, 32.4, 23.7, 16.5; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 285.1849, gefunden 285.1849.

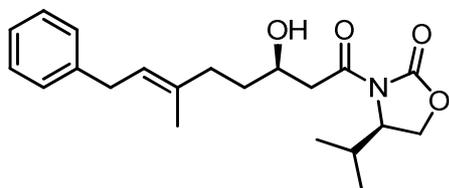
Propargylalkohol **22**



Zu einer Lösung des Alkins **41** (98 mg, 0.34 mmol) in THF (3.0 mL) wird bei 0 °C Isopropylmagnesiumchlorid (0.21 mL, 0.41 mmol, 1.2 eq., 2 M in Et_2O) zugetropft und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird auf -10 °C gekühlt und Aldehyd **10** (77 mg, 0.41 mmol, 1.2 eq.) in THF (0.8 mL) zugegeben. Nach 3 h bei dieser Temperatur wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) beendet und mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographie (SiO_2 , n -Pentan/ Et_2O = 5:1 \rightarrow 2:1) des Rohproduktes liefert das Kupplungsprodukt **22** (142 mg, 88%, 1:1 Diastereomerenmisch an C^{15}) als farbloses Öl. R_f = 0.42 (n -Pentan/ Et_2O = 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.25 (m, 4H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.79 (ddt, J = 16.6, 10.1, 6.3 Hz, 1H), 5.40 (dt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 5.28 (dt, J = 8.0, 0.5 Hz, 1H), 5.02 (ddd, J = 17.1, 3.3, 1.8, 1H), 4.96 (ddd, J = 9.9, 3.8, 1.3, 1H), 4.56 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.79 (s,

3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.76 (bt, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.31 (bd, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.21 (bd, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), OH tauscht aus; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.1, 141.5, 140.8, 137.0, 135.4, 132.8, 130.4, 129.3, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 126.9, 125.7, 124.7, 123.6, 123.4, 114.4, 113.7, 82.8, 82.4, 75.6, 70.9, 65.3, 62.7, 62.3, 55.2, 44.2, 36.3, 35.9, 35.2, 34.2, 32.3, 30.7, 29.1, 23.9, 16.4, 16.2; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 473.3056, gefunden 473.3060.

(R)-3-((R,E)-3-Hydroxy-6-methyl-8-phenyloct-6-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (49)

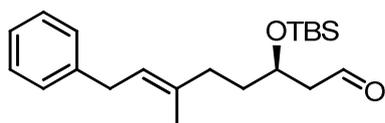


Zu einer Suspension von Samarium-Pulver (1.20 g, 7.89 mmol, 3.0 eq.) in THF (2.0 mL) wird tropfenweise über 1.5 h frisch aktiviertes 1,2-Diodethan (2.10 g, 7.45 mmol, 2.8 eq.) in THF (35 mL) zugegeben, so dass die Lösung RT nicht übersteigt. Die entstandene, tiefblaue Lösung wird auf -78 °C gekühlt und eine Mischung aus Aldehyd **10** (500 mg, 2.66 mmol) und α -Bromacetyloxazolidinon **27** (732 mg, 2.93 mmol, 1.1 eq.) in THF (10 mL) zugetropft. Die Lösung wird für 1 h bei -78 °C gerührt und taut danach auf RT auf. Durch Zugabe von HCl-Lösung (30 mL, 0.5 M) wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen sukzessive mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1 M) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , n -Hexan/EtOAc = 3:1) gereinigt und der Alkohol **49** (760 mg, 79%, $dr = 6:1$) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.86$ (EtOAc); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72.7$ (CHCl_3 , $c = 9.4$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 696, 744, 1023, 1053, 1210, 1382, 1688, 1786, 2929, 2955, 3024, 3536; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.21-7.18 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 3H), 5.33 (bt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.12 (dd, $J = 17.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 17.4, 9.4$ Hz, 1H), 2.76 (bs, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.65-1.53 (m, 2H), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.7, 154.0, 141.6, 135.7, 128.3 (4C),

125.7, 123.5, 67.7, 63.6, 58.4, 42.6, 35.5, 34.8, 34.3, 28.5, 18.0, 16.2, 14.7; HRMS (ESI): m/z für $C_{21}H_{30}NO_4$ $[M+H]^+$, berechnet 360.2169, gefunden 360.2172.

(*R,E*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyl-8-phenyloct-6-enal (50)



N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (461 mg, 4.73 mmol, 2.5 eq.) in THF (8.0 mL) wird bei 0 °C tropfenweise mit Trimethylaluminium (2.36 mL, 4.73 mmol, 2.5 eq., 2 M in *n*-Hexan) versetzt und für 30 min bei 0 °C gerührt. Darauf wird Alkohol **49** (680 mg, 1.89 mmol) in THF (3 mL) langsam zugegeben und für 50 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von HCl-Lösung (3 mL, 1 M) beendet und mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird kurz über Kieselgel filtriert (*n*-Pentan/Et₂O = 1:1 → 1:3) und direkt weiter eingesetzt.

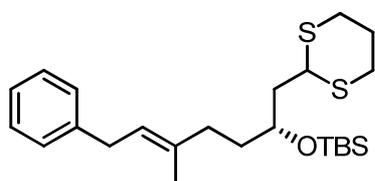
Das Weinreb-Amid wird in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst, auf –10 °C gekühlt und nacheinander 2,6-Lutidin (544 µL, 7.73 mmol, 2.5 eq.) und TBSOTf (651 µL, 2.84 mmol, 1.5 eq.) hinzugegeben. Nach 45 min wird mit MeOH (2.0 mL) und Et₂O (50 mL) verdünnt und die organische Phase mit HCl-Lösung (1 M), ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird kurz über Kieselgel filtriert (*n*-Pentan/Et₂O = 4:1) und direkt weiter eingesetzt.

Zu dem TBS-geschützten Weinreb-Amid (ca. 1 g Rohprodukt) in THF (10 mL) wird bei –78 °C über 15 min DIBAL (2.84 mL, 2.84 mmol, 1.5 eq., 1 M in CH₂Cl₂) zugetropft und für 45 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (0.7 mL) und Na-K-Tartrat-Lösung (10 mL, 1 M) beendet und bis zur vollständigen Phasentrennung gerührt. Danach wird mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) liefert Aldehyd **50** (505 mg, 77% über 3 Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.61$ (*n*-Pentan/Et₂O = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +1.3$ (CHCl₃, $c = 8.5$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 2956, 2928, 2856, 1726, 1361, 1256, 1101, 836; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.80 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 5.36 (dt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.36

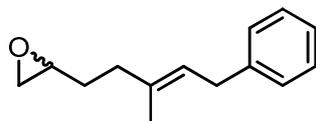
(d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.54 (dd, $J = 5.5, 2.3$ Hz, 2H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 202.2, 141.5, 135.5, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 125.8, 123.5, 67.9, 50.7, 36.1, 35.2, 34.2, 25.8 (3C), 18.0, 16.2, -4.4, -4.7; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 347.2400, gefunden 347.2400.

(*R,E*)-(((1-(1,3-Dithian-2-yl)-5-methyl-7-phenylhept-5-en-2-yl)oxy)tert-butyl)dimethylsilan (26**)**



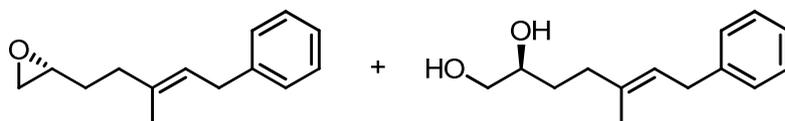
Zu einer Suspension aus $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (127 mg, 0.49 mmol, 1.3 eq.) in Et_2O (1.0 mL) wird langsam 1,3-Propanedithiol (53 μL , 0.53 mmol, 1.4 eq.) zugetropft, gefolgt von Aldehyd **50** (130 mg, 0.38 mmol) in Et_2O (1.0 mL). Die jetzt klare Lösung wird 1.5 h bei RT gerührt, mit H_2O (10 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Et_2O (4 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie des Rohproduktes (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 50:1) liefert Dithian **26** (123 mg, 74%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.78$ (*n*-Pentan/ Et_2O = 10:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.5$ (CHCl_3 , $c = 7.0$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 2928, 2855, 1493, 1423, 1254, 1048, 835, 775; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 5.37 (dt, $J = 7.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.93-2.80 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.94-1.82 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.64-1.58 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 141.6, 136.0, 128.3 (4C), 125.7, 123.1, 68.3, 44.1, 42.5, 35.9, 34.8, 34.2, 30.6, 30.1, 26.0, 25.9 (3C), 18.1, 16.3, -4.1, -4.5; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{OS}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 437.2362, gefunden 437.2359.

(E)-2-(3-Methyl-5-phenylpent-3-en-1-yl)oxiran (*rac*-30**)**

Eine Suspension von Natriumhydrid (130 mg, 3.20 mmol, 1.2 eq., 60%ig in Mineralöl) in DMSO (5 mL) wird bei 70 °C für 20 min gerührt und danach auf 0 °C abgekühlt. Die jetzt klare Lösung wird mit THF (2.5 mL) verdünnt und Trimethylsulfoniumiodid (655 mg, 3.20 mmol, 1.2 eq.) zugegeben, gefolgt von Aldehyd **10** (500 mg, 2.65 mmol) in THF (2.5 mL). Nach 30 min bei 0 °C und weiteren 30 min bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) beendet, mit H₂O verdünnt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (3 x 10 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1) liefert das *rac*-Epoxid **30** (400 mg, 75%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.48$ (*n*-Pentan/Et₂O = 10:1); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3446, 2918, 1494, 1360, 1261, 698; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 5.41 (tq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.75 (dd, $J = 7.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 4.8, 2.9$ Hz, 1H), 2.30-2.14 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.69 (dt, $J = 8.1, 5.9$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 141.5, 135.1, 128.3, 128.3 (3C), 125.8, 123.7, 52.1, 47.2, 35.8, 24.2, 31.0, 16.1; HRMS (ESI): m/z für C₁₄H₁₉O [M+H]⁺, berechnet 203.1430, gefunden 203.1430.

(*R,E*)-2-(3-Methyl-5-phenylpent-3-en-1-yl)oxiran (30**) und (*S,E*)-5-Methyl-7-phenylhept-5-en-1,2-diol (**53**)**

Zu einer Lösung des *rac*-Epoxids **30** (400 mg, 1.98 mmol), (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-Cyclohexandiamino-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)cobalt(II) (**52**) (12 mg, 0.02 mmol, 1 mol%) und AcOH (2.3 μ L, 0.04 mmol, 2 mol%) in) in THF (0.4 mL), wird bei 0 °C H₂O (19.6 μ L, 1.09 mmol, 0.55 eq.) gegeben und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf SiO₂ adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 25:1

→ *n*-Pentan/EtOAc = 1:2), wobei das Epoxid **30** (190 mg, 48%, > 98% *ee*) und das Diol **53** (188 mg, 43%, > 98% *ee*) als farblose Öle erhalten werden.

Epoxid **30**: $R_f = 0.48$ (*n*-Pentan/Et₂O = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +0.6$ (CHCl₃, *c* = 7.9); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3446, 2918, 1494, 1360, 1261, 698; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 5.41 (tq, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.75 (dd, *J* = 7.3, 4.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 4.8, 2.9 Hz, 1H), 2.30-2.14 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.69 (dt, *J* = 8.1, 5.9 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 141.5, 135.1, 128.4, 128.3 (3C), 125.8, 123.7, 52.1, 47.2, 35.8, 24.2, 31.0, 16.1; HRMS (ESI): *m/z* für C₁₄H₁₉O [M+H]⁺, berechnet 203.1430, gefunden 203.1430.

Diol **53**: $R_f = 0.36$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{20} = -4.3$ (CHCl₃, *c* = 8.9); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3383, 3025, 2931, 1602, 1496, 1453, 1072; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.25 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 3H), 5.39 (tq, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.43 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (bs, 1H), 2.23-2.06 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 141.5, 135.7, 128.4, 128.3 (3C), 125.8, 123.7, 72.1, 66.7, 35.6, 34.2, 31.2, 16.1; HRMS (ESI): *m/z* für C₁₄H₂₁O₂ [M+H]⁺, berechnet 221.1536, gefunden 221.1537.

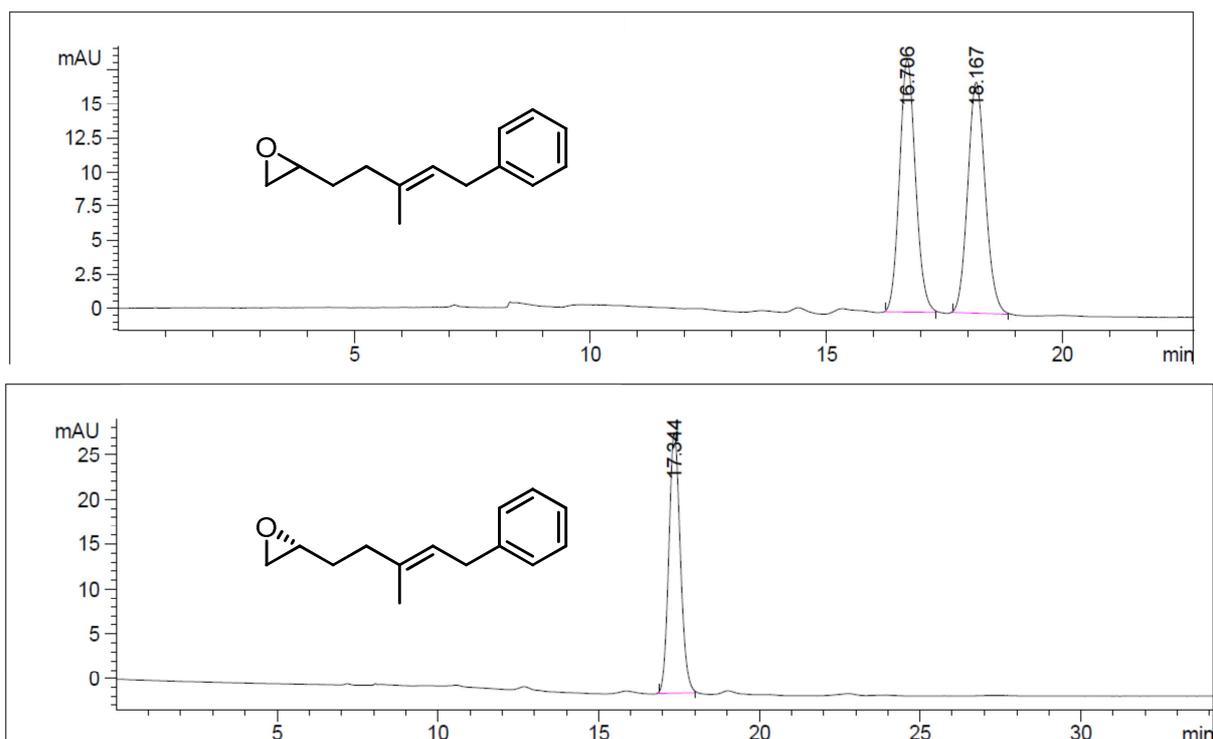
Synthese des Epoxids **30** aus dem Diol **53**:

Zu einer Lösung des Diols **53** (660 mg, 3.00 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) und Pyridin (0.38 mL, 4.65 mmol, 1.5 eq.) wird bei 0 °C Pivaloylchlorid (0.45 mL, 3.66 mmol, 1.2 eq.) zugetropft. Nach 7 h bei RT wird die Reaktionslösung mit Et₂O (60 mL) verdünnt, die organische Phase sukzessive mit 1 N HCl (20 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Danach werden NEt₃ (1.08 mL, 7.50 mmol, 2.5 eq.) und MsCl (0.48 mL, 6.00 mmol, 2.0 eq.) sowie 4-DMAP (18 mg, 0.15 mmol, 5 mol%) zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (15 mL) beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Mesylat wird in MeOH (20 mL) gelöst, mit K₂CO₃ (0.93 g, 6.60 mmol, 2.2 eq.) versetzt und 5 h bei RT gerührt. Daraufhin wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, ges. NaCl-Lösung (20 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂,

n-Pentan/Et₂O = 20:1) gereinigt und liefert das Epoxid **30** (442 mg, 73% über 3 Stufen, > 98% *ee*) als farbloses Öl.

Chirale HPLC: Säule: MN Nucleocel

Bedingungen: 98/2 = *n*-Heptan/*iso*-Propanol, 0.4 mL/min, 20 °C



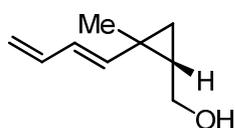
tert-Butyl-(1,3-dithian-2-yl)dimethylsilan (**29**)



n-BuLi (20 mL, 49.9 mmol, 1.2 eq., 2.5 M in *n*-Hexan) wird bei -30 °C tropfenweise zu einer Lösung aus 1,3-Dithian (**51**) (5.00 g, 41.6 mmol) in THF (100 mL) gegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird zu dieser Lösung TBSCl (7.50 g, 49.9 mmol, 1.2 eq.) in THF (25 mL) bei -78 °C zugetropft und langsam über 16 h auf RT aufgewärmt. Alle Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert ($T = 110$ °C, $p = 1.1$ mbar), wobei das TBS-Dithian **29** (8.51 g, 87%) als farbloses Öl anfällt.

IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 2930, 2896, 2856, 1253, 829; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.82 (s, 1H), 2.93 (dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.74 (bt, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.70 (bt, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.15-2.96 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.13 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 32.5, 31.5 (2C), 27.0 (3C), 26.2, 17.7, -7.16 (2C); HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{S}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 235.1005, gefunden 235.1006.

Hauptprodukte der ersten Linchpin-Kupplung: Cyclopropan **55** und protoniertes Dithian **26**

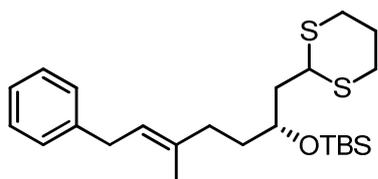


Zu einer Lösung aus 2-TBS-1,3-dithian **29** (104 mg, 0.44 mmol, 1.2 eq.) in THF (1.5 mL) wird bei 0 °C langsam *n*-BuLi (0.30 mL, 0.48 mmol, 1.3 eq., 1.6 M in *n*-Hexan) zugetropft und danach für 20 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird auf -78 °C gekühlt, Epoxid **30** (75 mg, 0.37 mmol) in THF (0.9 mL) zugegeben und für 1 h bei -60 °C gerührt. Darauf wird Epoxid **23** (77 mg, 0.56 mmol, 1.5 eq.) in THF/DMPU (4:1, 1.0 mL) bei -78 °C zuge-
tropft und die Reaktion langsam über 16 h aufgetaut. Durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) wird die Reaktion beendet und anschließend die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, fil-
triert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , *n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1$) gereinigt, wobei Cyclopropan **55** (37 mg, 55%, $\sim 1:1$ Diastere-
omerengemisch an C^3) und das protonierte Dithian **26** (96 mg) als farblose Öle erhalten wer-
den.

$R_f = 0.42$ (*c*-Hex/ $\text{EtOAc} = 2:1$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.4$ (CHCl_3 , $c = 6.9$); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 893, 1003, 1384, 1415, 1448, 1644, 2877, 2955, 3335; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.34 (dt, $J = 16.9, 10.4$ Hz, 1H), 6.29 (dt, $J = 17.1, 10.3$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 15.3, 10.4$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 15.3, 10.3$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 10.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 11.4, 6.2$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 11.5, 8.5$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 11.6, 8.7$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.86 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 0.83 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 0.66 (dd, $J = 5.4, 5.2$ Hz, 1H), 0.53 (dd, $J = 5.8, 4.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 143.4, 137.4,

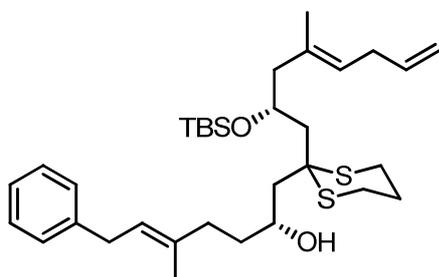
137.2 (2C), 130.3, 126.7, 115.0, 114.6, 63.7, 63.4, 30.3, 28.5, 23.5, 21.9, 19.9, 19.8, 16.0 (2C); HRMS (ESI): m/z für $C_9H_{15}O$ $[M+H]^+$, berechnet 139.1117, gefunden 139.1112.

Protoniertes Dithian 26



Die analytischen Daten des Nebenproduktes stimmen mit denen der oben synthetisierten Verbindung überein.

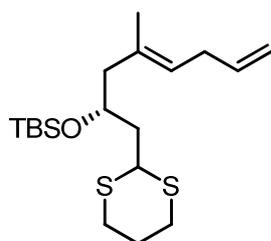
Thioketal 28



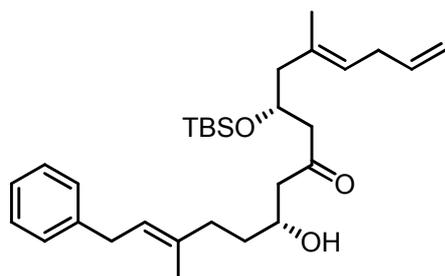
Zu einer Lösung aus TBS-Dithian **29** (1.60 g, 6.80 mmol, 1.3 eq.) in THF (34 mL) wird bei 0 °C tropfenweise *n*-BuLi (4.53 mL, 6.80 mmol, 1.3 eq., 1.5 M in *n*-Hexan) gegeben und 20 min bei RT gerührt. Die Lösung wird auf –50 °C gekühlt, Epoxid **23** (868 mg, 6.28 mmol, 1.2 eq.) in Et₂O (34 mL) tropfenweise zugegeben und dann 1 h bei –45 °C gerührt. Darauf wird die Lösung auf –70 °C gekühlt, Epoxid **30** (1.06 g, 5.23 mmol) in THF/DME (12:1, 28.2 mL) zugegeben und langsam über 16 h auf RT aufgetaut. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (50 mL) beendet, die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und alle Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 20:1 → 10:1), wobei das Thioketal **28** (2.20 g, 74%) als einziges Diastereomer anfällt.

$R_f = 0.38$ (*n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$); $[\alpha]_D^{20} = -4.7$ (CHCl_3 , $c = 8.1$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3455, 2928, 2856, 1637, 1471, 1440, 1256, 1087; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.80 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.4$ Hz, 1H), 5.39 (dt, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.30 (bt, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.04 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.97 (dq, $J = 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.85-2.68 (m, 6H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 6H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.66-1.48 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.19 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 141.7, 136.7, 136.2, 133.0, 128.3 (4C), 125.8, 125.6, 122.8, 114.6, 69.6, 67.2, 51.7, 49.5, 46.3, 42.5, 37.2, 35.4, 34.2, 32.4, 26.3, 26.1 (3C), 25.8, 25.2, 18.1, 16.5, 16.3, -3.0, -4.1; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 575.3407, gefunden 575.3418.

(*R,E*)-((1-(1,3-Dithian-2-yl)-4-methylocta-4,7-dien-2-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (56)



$R_f = 0.64$ (*n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$); $[\alpha]_D^{20} = -22.8$ (CHCl_3 , $c = 6.2$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 2952, 2928, 2896, 2855, 1254, 1095, 836; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.79 (ddt, $J = 16.3, 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 5.31 (bt, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.02 (ddd, $J = 17.1, 3.5, 1.8$, 1H), 4.96 (ddd, $J = 10.0, 3.3, 1.8$, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 2.93-2.78 (m, 4H), 2.75 (bt, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.28 (dd, $J = 13.1, 5.0$, 1H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 137.0, 132.8, 125.0, 114.4, 67.1, 48.5, 44.1, 42.2, 32.3, 30.6, 30.0, 26.1, 25.9 (3C), 18.1, 16.5, -4.3, -4.6; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{OS}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 337.2050, gefunden 337.2057.

β -Hydroxyketon 57

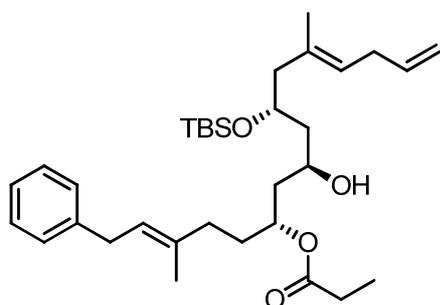
Methode 1: Thioketal **28** (660 mg, 1.15 mmol) in Aceton (11.5 mL, 0.1 M) wird tropfenweise zu einer 0 °C kalten Lösung aus *N*-Bromsuccinimid (409 mg, 2.30 mmol, 2.0 eq.), AgClO₄ (525 mg, 2.53 mmol, 2.2 eq.), 2,6-Lutidin (0.81 mL, 6.90 mmol, 6.0 eq.) und Aceton/H₂O (9:1, 115 mL, 0.01 M) gegeben und sofort danach (~10-15 s) mit ges. NaHCO₃-Lösung (120 mL) verdünnt. Festes AgBr wird über Celite[®] abfiltriert (waschen mit EtOAc) und das Aceton im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit HCl-Lösung (1 M) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 10:1 → 8:1) wird das Keton **57** (468 mg, 84%) als farbloses Öl erhalten.

Methode 2: Zu einer Suspension aus Thioketal **28** (100 mg, 0.17 mmol) und CaCO₃ (85 mg, 0.85 mmol, 5.0 eq.) in MeOH/CH₃CN/H₂O (9:4:1, 2.4 mL) wird PhI(TFA)₂ (110 mg, 0.26 mmol, 1.5 eq.) in einer Portion zugegeben und für 30 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe eines Gemisches aus ges. NaHCO₃/ges. Na₂S₂O₃-Lösung (1:1, 15 mL) beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 10:1 → 6:1) wird das Keton **57** (60 mg, 73%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.40$ (*n*-Pentan/Et₂O = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -39.4$ (CHCl₃, $c = 9.6$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3471, 2929, 2855, 1706, 1087, 835; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 5.78 (ddt, $J = 16.3, 10.0, 6.3$ Hz, 1H), 5.38 (dt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.19 (bt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.04-4.95 (m, 2H), 4.31 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.74 (bt, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.63 (dd, $J = 17.8, 3.0$ Hz, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.46 (dd, $J = 15.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.28-2.05 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 211.5, 141.6, 136.9, 135.7, 132.8, 128.3 (4C), 125.7, 125.3, 123.3,

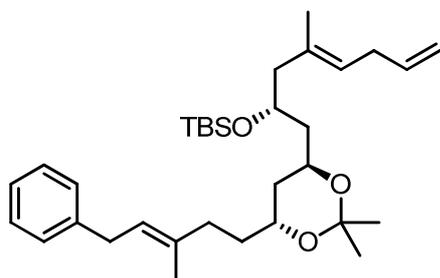
114.5, 67.8, 67.0, 51.0, 50.3, 48.4, 35.4, 34.5, 34.2, 32.3, 25.8 (3C), 18.0, 16.5, 16.2, -4.5, -4.8; HRMS (ESI): m/z für $C_{30}H_{49}O_3Si$ $[M+H]^+$, berechnet 485.3446, gefunden 485.3443.

Hydroxyester **17c**



Zu einer Lösung von frisch destilliertem Propionaldehyd (401 μ L, 5.52 mmol, 4.0 eq.) in THF (10 mL) wird bei 0 °C tropfenweise eine Lösung von frisch hergestelltem SmI_2 (4.1 mL, 0.41 mmol, 30 mol%, ~0.1 M in THF) gegeben und 15 min gerührt. Die gelbe Lösung wird auf -20 °C gekühlt und Keton **57** (680 mg, 1.38 mmol) in THF (20 mL) über 30 min zugegeben. Nach 20 min bei -20 °C wird die Reaktion durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$ -Lösung (20 mL) beendet und auf RT aufgetaut. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Die Reinigung des Rückstandes mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , n -Pentan/ Et_2O = 10:1) liefert den Hydroxyester **17c** (677 mg, 90%) als einziges Diastereomer.

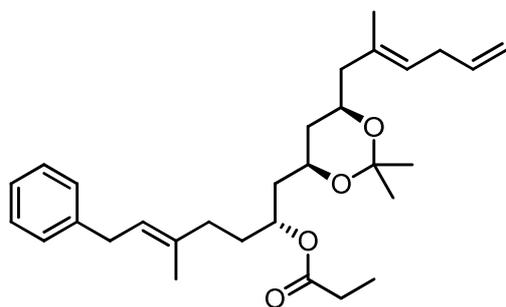
R_f = 0.58 (n -Pentan/ Et_2O = 8:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -17.5 ($CHCl_3$, c = 8.4); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 3477, 2928, 2855, 1716, 1361, 1197, 1082, 836; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 5.79 (ddt, J = 16.8, 10.3, 6.3 Hz, 1H), 5.33 (dt, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 5.19 (bt, J = 7.0 Hz, 1H), 5.11-4.95 (m, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.74 (bt, J = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.24 (dd, J = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.78-1.51 (m, 6H), 1.15 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 175.3, 141.5, 137.0, 135.2, 133.0, 128.3 (4C), 125.7, 124.8, 123.6, 114.4, 71.2, 70.0, 65.5, 48.3, 43.6, 42.9, 35.4, 34.2, 33.3, 32.3, 27.8, 25.8 (3C), 18.0, 16.6, 16.2, 9.3, -4.2, -4.6; HRMS (ESI): m/z für $C_{33}H_{55}O_4Si$ $[M+H]^+$, berechnet 543.3864, gefunden 543.3870.

anti-Acetonid 59

Eine Suspension aus K_2CO_3 (17 mg, 0.12 mmol, 6.0 eq.) und Hydroxyester **17c** (11 mg, 20 μ mol) in MeOH/H₂O (10:1, 0.5 mL) wird für 2 h bei RT gerührt und anschließend mit H₂O (5 mL) verdünnt. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) werden die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird in 2,2-Dimethoxypropan (0.25 mL) gelöst, ein Kristall Pyridinium-*p*-toluolsulfonat zugefügt und 14 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit Et₂O (5 mL) und H₂O (5 mL) verdünnt, die wässrige Phase separiert und mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographie des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 25:1) liefert das *anti*-Acetonid **59** (6.0 mg, 55% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.75$ (*n*-Pentan/Et₂O = 25:1); $[\alpha]_D^{20} = -24.3$ (CHCl₃, $c = 6.0$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3470, 2931, 2856, 1448, 1380, 1091; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.80 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 5.37 (dt, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 5.27 (bt, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.02 (dq, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H), 4.96 (dq, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.75 (bt, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.20-2.12 (m, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 141.7, 137.2, 135.7, 133.2, 128.3 (4C), 125.7, 124.7, 123.3, 114.3, 100.1, 67.8, 66.1, 63.6, 47.8, 43.4, 39.1, 35.4, 34.2 (2C), 32.5, 25.8 (3C), 24.8 (2C), 18.1, 16.6, 16.1, -4.3, -4.5; HRMS (ESI): m/z für C₃₃H₅₅O₃Si [M+H]⁺, berechnet 527.3915, gefunden 527.3903.

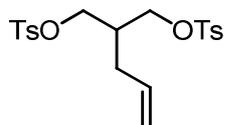
Anhand der charakteristischen ¹³C-Verschiebung (2 x 24.8 und 100.1 ppm) lässt sich eindeutig eine *anti*-Konfiguration des Acetonids ableiten.

***syn*-Acetonid 58**

Eine Lösung von Hydroxyester **17c** (11 mg, 20.3 μmol) in MeOH (50 μL) und 1%iger HCl in MeOH (500 μL) wird 1 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lösung verdünnt (10 mL). Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, filtriert, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wird in 2,2-Dimethoxypropan (0.5 mL) gelöst, ein Kristall Pyridinium-*p*-toluolsulfonat zugefügt und 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit Et_2O (5 mL) und H_2O (5 mL) verdünnt, die wässrige Phase separiert und mit Et_2O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographie des Rohproduktes (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 20:1) liefert das *syn*-Acetonid **58** (10.0 mg, 89% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.33$ (*n*-Pentan/ Et_2O = 20:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.5$ (CHCl_3 , $c = 5.0$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3465, 2986, 2939, 2357, 2340, 1733, 1361, 1197; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.81 (ddt, $J = 16.3, 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 5.33 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.22 (bt, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 5.03 (dq, $J = 17.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.96 (dq, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.76 (bt, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.30 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 141.6, 137.1, 135.5, 132.6, 128.3 (4C), 125.7, 124.2, 123.3, 114.3, 98.5, 70.7, 67.8, 65.8, 46.6, 41.2, 37.0, 35.1, 34.2, 33.4, 32.2, 30.2, 27.9, 19.5, 16.6, 16.2, 9.3; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 469.3312, gefunden 469.3300.

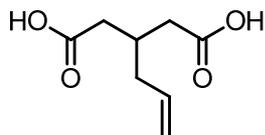
Anhand der charakteristischen ^{13}C -Verschiebung (19.5, 30.2, 98.5 ppm) lässt sich eindeutig eine *syn*-Konfiguration des Acetonids ableiten.

2-Allylpropan-1,3-diyl-bis(4-methylphenylsulfonat) (62)^[133]

2-Allylmalonsäurediethylester (**60**) (5.00 g, 25 mmol) wird bei RT langsam zu einer Suspension aus LiCl (212 mg, 5 mmol, 20 mol%) und NaBH₄ (3.78 g, 100 mmol, 4.0 eq.) in THF/EtOH (1:1, 54 mL) getropft. Nach 3.5 h bei RT wird die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt, langsam konzentrierte, wässrige HCl-Lösung (10.4 g, 100 mmol, 4.0 eq.) zugegeben und für 1 h bei RT gerührt. Die unlöslichen Feststoffe werden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in EtOAc (100 mL) aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 x 20 mL) neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt (2.15 g) wird in CH₂Cl₂ (100 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit NEt₃ (10.3 mL, 74 mmol, 4.0 eq.), 4-DMAP (226 mg, 1.9 mmol, 10 mol%) und *p*-TsCl (8.83 g, 46 mmol, 2.5 eq.) versetzt. Nach 6 h bei RT wird die Reaktionsmischung in ges. NH₄Cl-Lösung gegossen (100 mL) und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit HCl-Lösung (10%ig), NaOH-Lösung (3 M), H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen (je 20 mL), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der braune Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc = 3:1) gereinigt, wobei das Bistosylat **62** (7.64 g, 71% über 2 Stufen) erhalten wird.

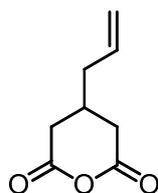
$R_f = 0.35$ (*n*-Pentan/EtOAc = 3:1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3444, 3067, 2958, 2924, 1923, 1734, 1597, 1360, 1176, 810; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 5.55 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 7.0$ Hz, 1H), 5.01-4.92 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 9.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $J = 9.8, 4.5$ Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.09-2.03 (m, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.1, 133.5, 132.4, 130.0, 127.9, 118.5, 68.4, 37.7, 31.4, 21.7; HRMS (ESI): m/z für C₂₀H₂₅O₆S₂ [M+H]⁺, berechnet 425.1087, gefunden 425.1089.

3-Allylpentandisäure (64)^[133]

Eine Lösung des Bistosylates **62** (4.81 g, 11.3 mmol), KCN (2.95 g, 45.3 mmol, 4.0 eq.) und 18-Krone-6 (151 mg, 0.57 mmol, 5 mol%) in DMSO (30 mL) wird für 18 h bei 75 °C gerührt, auf RT abgekühlt und auf Eiswasser/Et₂O (1:2, 180 mL) gegossen. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 120 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Eiswasser (2 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Überschüssiges KCN in der wässrigen Phase wird mit H₂O₂ vernichtet.

Das Rohprodukt (1.27 g) wird in MeOH (60 mL) und einer wässrigen NaOH-Lösung (35% w/w, 25 g) gelöst und für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wird das MeOH im Vakuum entfernt und der Rückstand nochmal 2 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wird mit halbkonzentrierter HCl-Lösung (6 M) auf pH 1-2 eingestellt und mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Eine Säulenfiltration (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) liefert die Disäure **64** (1.47 g, 89% über 2 Stufen) als farblosen Feststoff.

IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3080, 2913, 1712, 1431, 1411, 1299, 916; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 11.7 (bs, 2H), 5.75 (ddt, J = 17.5, 10.5, 7.1 Hz, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 3H), 2.32-2.11 (m, 4H); HRMS (ESI): m/z für C₈H₁₃O₄ [M+H]⁺, berechnet 173.0808, gefunden 173.0806.

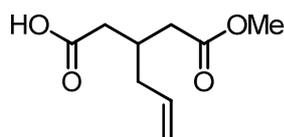
4-Allyldihydro-2H-pyran-2,6-(3H)-dion (65)

Trifluoressigsäureanhydrid (1.34 mL, 9.59 mmol, 2.2 eq.) wird bei 0 °C zu einer Lösung der Disäure **64** (750 mg, 4.36 mmol) in CH₂Cl₂ (43.6 mL) getropft und dann jeweils 1 h bei 0 °C und RT gerührt. Alle Lösungsmittel werden im Vakuum abgezogen, der Rückstand in CH₂Cl₂

(20 mL) aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Kugelrohrdestillation (125-140 °C, 1.6 mbar) liefert das Anhydrid **65** (615 mg, 92%) als farblose Flüssigkeit.

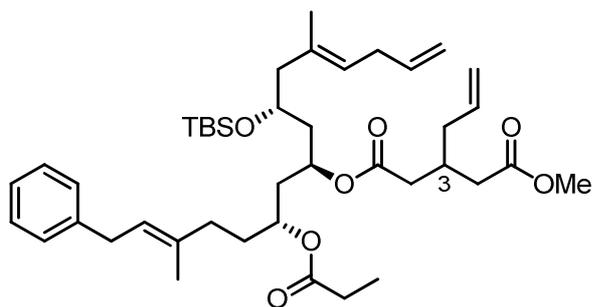
IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3549, 3079, 2978, 2917, 1811, 1765, 1238, 1176, 1074; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.71 (ddt, J = 17.3, 10.3, 7.0 Hz, 1H), 5.21-5.12 (m, 2H), 2.91 (bd, J = 4.3 Hz, 1H), 2.86 (bd, J = 4.3 Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1, 132.8, 119.3, 38.5, 35.6, 28.4; HRMS (ESI): m/z für C₈H₁₁O₃ [M+H]⁺, berechnet 155.0703, gefunden 155.0701.

3-(2-Methoxy-2-oxoethyl)hex-5-ensäure (**18**)



Festes Natrium (60 mg, 2.60 mmol, 2.0 eq.) wird portionsweise zu 0 °C kaltem MeOH (5.0 mL) gegeben. Nachdem sich das Natrium aufgelöst hat, wird Anhydrid **65** (200 mg, 1.30 mmol) in MeOH (2.0 mL) zugetropft und für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit HCl-Lösung (10 mL, 1 M) verdünnt, mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Monomethylester **18** (240 mg, 99%) wird als farbloses Öl erhalten und kann direkt eingesetzt werden.

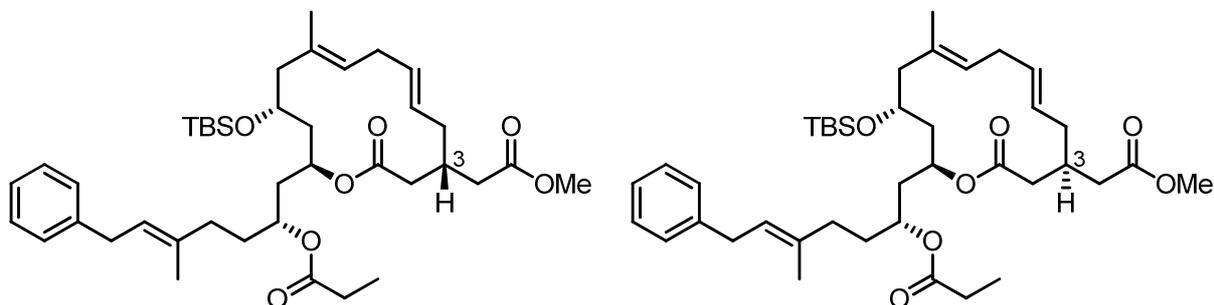
IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3078, 2953, 1738, 1709, 1438, 1233, 1171, 920; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.2 (bs, 1H), 5.75 (ddt, J = 17.8, 10.5, 7.0 Hz, 1H), 5.10-5.06 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.49-2.36 (m, 5H), 2.18-2.15 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.1, 172.8, 135.1, 117.9, 51.6, 38.2, 37.7, 37.6, 31.4; HRMS (ESI): m/z für C₉H₁₅O₄ [M+H]⁺, berechnet 187.0965, gefunden 187.0963.

Metathesevorläufer 16c

Zu einer Lösung von Hydroxyester **17c** (950 mg, 1.75 mmol), Monomethylester **18** (391 mg, 2.10 mmol, 1.20 eq.), 4-DMAP (278 mg, 2.28 mmol, 1.30 eq.) und NEt₃ (681 μ L, 5.25 mmol, 3.00 eq.) in Toluol (24 mL) wird bei 0 °C 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid **66** (342 μ L, 2.19 mmol, 1.25 eq.) zugegeben. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von pH-7-Puffer (30 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit Et₂O (2 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 10:1) gereinigt, wobei das gewünschte Produkt **16c** (1.24 g, 99%, 1:1 Diastereomerenmischung an C³) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.45$ (*n*-Pentan/Et₂O = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -7.7$ (CHCl₃, $c = 7.5$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3467, 2928, 2855, 1736, 1360, 1185, 1083; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.84-5.69 (m, 2H), 5.34 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.20 (bt, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.12-4.89 (m, 6H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.67/3.66 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.45-2.23 (m, 7H), 2.20-2.12 (m, 4H), 2.03 (bt, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.8, 172.9 (2C), 171.6, 171.5, 137.1, 135.5, 135.3, 132.9, 128.3 (4C), 125.7, 125.0, 123.3, 117.5 (2C), 114.3, 69.5 (2C), 67.9, 67.6, 51.4, 47.4, 42.4, 38.8, 38.0, 37.9 (3C), 37.6 (2C), 35.1, 34.2, 33.3, 32.4, 31.4, 27.7, 25.9 (3C), 18.0, 16.6, 16.2, 9.1 (2C), -4.4, -4.6; HRMS (ESI): m/z für C₄₂H₆₇OSi [M+H]⁺, berechnet 711.4651, gefunden 711.4669.

Makrocyclen **67a** und **67b**



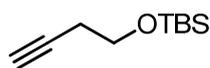
Der Metathesevorläufers **16c** (60 mg, 84 μmol) in CH_2Cl_2 (33 mL) wird zum Rückfluss erhitzt, während ein kontinuierlicher Strom von Argon durch die Lösung geleitet wird. Danach wird *Grubbs*-II-Katalysator **68** (3.5 mg, 4.1 μmol , 5 mol%) zugegeben, für 2 h erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie des Rückstandes (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 10:1) liefert zwei Diastereomere **67a** und **67b** (je 19 mg, 67%, *E:Z* > 15:1) als leicht gelbliche Öle.

Unpolares Diastereomer: R_f = 0.46 (*n*-Pentan/ Et_2O = 4:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -11.9 (CHCl_3 , c = 9.5); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 2928, 2855, 1736, 1255, 1177, 1100, 836; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.37-5.29 (m, 2H), 5.25-5.16 (m, 3H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.72-2.42 (m, 4H), 2.36-2.17 (m, 6H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.51 (ddd, J = 15.3, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 173.4, 170.7, 141.5, 135.5, 132.5, 130.8, 128.3 (4C), 126.7, 126.0, 125.7, 123.2, 69.6., 67.4, 66.7, 51.5, 48.0, 39.2, 38.1, 38.7, 36.1, 35.7, 35.1, 34.1, 33.4, 30.8, 30.6, 27.7, 25.9 (3C), 18.0, 16.2, 16.1, 9.1, -3.4 , -4.3 ; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 705.4157, gefunden 705.4146.

Polares Diastereomer: R_f = 0.29 (*n*-Pentan/ Et_2O = 4:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = $+2.0$ (CHCl_3 , c = 9.5); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 2928, 2855, 1736, 1256, 1186, 1087, 835; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.40-5.31 (m, 2H), 5.27-5.19 (m, 3H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.56-2.49 (m 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 6H), 2.13-1.80 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 172.6, 171.2, 141.5, 135.5, 132.2, 130.0, 128.3 (4C), 126.6, 126.0, 125.7, 123.2, 70.0, 68.0, 67.3, 51.6, 47.4, 40.6, 39.3, 38.8, 38.3, 37.7, 35.1, 34.1, 33.3,

31.0, 30.3, 27.8, 25.9 (3C), 18.0, 16.5, 16.1, 9.2, -3.8, -4.3; HRMS (ESI): m/z für $C_{40}H_{62}O_7NaSi$ $[M+Na]^+$, berechnet 705.4157, gefunden 705.4155.

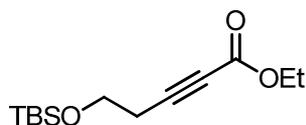
(But-3-in-1-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (73)^[143]



But-3-in-1-ol (**72**) (2.00 g, 28.5 mmol) wird in DMF (10 mL) gelöst und nacheinander mit Imidazol (2.90 g, 42.8 mmol, 1.5 eq.) und TBSCl (4.28 g, 28.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Nach 1 h bei RT werden Et₂O (50 mL) und H₂O (50 mL) zugeben und die wässrige Phase abtrennt. Nach Extraktion mit Et₂O (3 x 25 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2 x 20 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 50:1) liefert den geschützten Alkohol **73** (5.09 g, 97%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.90$ (*c*-Hex); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3313, 2931, 2858, 1469, 1388, 1255, 1107; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (dt, $J = 7.2, 2.8$ Hz, 2H), 1.97 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 81.5, 69.3, 61.7, 25.9 (3C), 22.8, 18.3, -5.3 (2C).

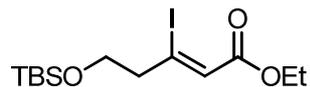
5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-ensäureethylester (74)^[144]



Zu einer Lösung aus Alkin **73** (2.00 g, 10.8 mmol) in THF (30 mL) wird bei -78 °C *n*-BuLi (7.44 mL, 11.9 mmol, 1.6 M in *n*-Hexan, 1.1 eq.) getropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird Chlorameisensäureethylester (1.23 mL, 13.0 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und die Lösung langsam über Nacht aufgetaut. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung beendet (25 mL) und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc = 19:1) gereinigt und liefert den Ethylester **74** (2.38 g, 86%) als farbloses Öl.

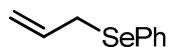
$R_f = 0.34$ (*n*-Pentan/EtOAc = 19:1); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 2956, 2930, 2241, 1751, 1471, 1251, 1112; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.22 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 6.9$, 2H), 2.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

(Z)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-iodpent-2-ensäureethylester (75)



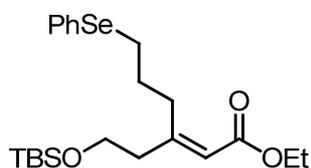
LiI (193 mg, 1.44 mmol, 1.1 eq.) wird in drei Portionen (jede 30 min) zu einer Lösung von Alkin **74** (337 mg, 1.31 mmol) in AcOH (1.30 mL) bei 75 °C gegeben. Nach insgesamt 5 h Reaktionszeit wird auf RT abgekühlt, mit EtOAc (50 mL) verdünnt und mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 x 25 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 werden alle Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 (10 mL) aufgenommen. Zu dieser Lösung wird NEt_3 (0.43 mL, 3.28 mmol, 2.5 eq.), TBSCl (197 mg, 1.31 mmol, 1.0 eq.) und 4-DMAP (16 mg, 0.13 mmol, 10 mol%) gegeben und 8 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit Et_2O (150 mL) verdünnt, mit ges. NH_4Cl (2 x 20 mL) gewaschen, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie des Rohproduktes (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 20:1) liefert Alkenoyliodid **75** (343 mg, 68%) als schwach gelbes Öl.

$R_f = 0.64$ (*n*-Pentan/ Et_2O = 10:1); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 2954, 2930, 2857, 1728, 1624, 1468, 1253, 1173, 777; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.40 (s, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.91 (dt, $J = 6.0, 0.8$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 164.4, 126.9, 116.4, 61.3, 60.5, 50.9, 25.9 (3C), 18.2, 14.2, -5.3 (2C); HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{ISi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 385.0690, gefunden 385.0693.

Allyl(phenyl)selenid (77)^[147]

(PhSe)₂ (**76**) (780 mg, 2.5 mmol) wird bei RT in THF/EtOH (1:1, 10 mL) gelöst und portionsweise mit NaBH₄ (208 mg, 5.5 mmol, 2.2 eq.) behandelt. Nach 30 min wird Allylbromid (519 µL, 6.0 mmol, 2.4 eq.) zugegeben und für weitere 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung verdünnt, mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 100:1) gereinigt, wobei das Produkt **77** (940 mg, 95%) als gelbe Flüssigkeit erhalten wird.

$R_f = 0.68$ (*n*-Pentan/Et₂O = 100:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.51 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H), 6.02-5.92 (m, 1H), 5.02-4.95 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 134.3, 133.2, 129.9, 128.9, 127.1, 116.8, 30.9.

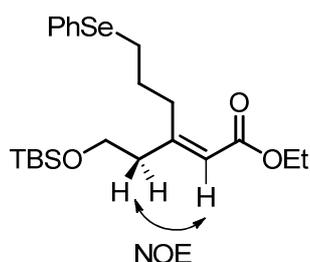
(E)-3-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-6-(phenylselanyl)hex-2-ensäureethylester (78)

Zu einer Lösung aus Allyl(phenyl)selenid (**77**) (982 mg, 4.98 mmol, 1.5 eq.) in THF (5.0 mL) wird 9-BBN (16.6 mL, 8.3 mmol, 2.5 eq. 0.5 M in THF) zugetropft und die Reaktion bei 40 °C für 2 h gerührt. In einem Schlenk-Gefäß werden Cs₂CO₃ (1.95 g, 5.98 mmol, 1.8 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (139 mg, 0.17 mmol, 5 mol%), AsPh₃ (153 mg, 0.5 mmol, 15 mol%) vorgelegt, im Hochvakuum getrocknet und dann in entgastem DMF (12 mL) und H₂O (0.9 mL, 0.17 mmol, 15 eq.) suspendiert. Zu dieser Suspension wird bei RT die Lösung des Borans getropft, gefolgt von Alkenoyliodid **75** (1.28 g, 3.32 mmol) in THF (3.0 mL) und für weitere 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird in H₂O (100 mL) gegossen, mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen sukzessive mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phasen über MgSO₄, werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 50:1 → 20:1) gereinigt, wobei das Produkt **78** (1.05 g, 69%) und das Elimi-

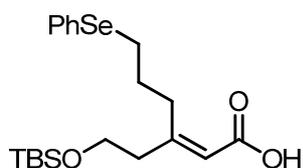
nierungsprodukt Ethylester **74** (0.14 g, 19%) als ein auf dieser Stufe nicht trennbares Gemisch erhalten werden.

$R_f = 0.21$ (*n*-Pentan/Et₂O = 6:1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2953, 2930, 2856, 1714, 1644, 1467, 1254, 1152, 1097, 836; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.49 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.31 (dt, $J = 6.7, 0.8$ Hz, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 166.4, 159.6, 132.4 (2C), 130.4, 130.0 (2C), 126.7, 117.7, 61.5, 59.6, 41.4, 32.6, 29.1, 27.6, 25.9 (3C), 18.3, 14.3, -5.4 (2C); HRMS (ESI): m/z für C₂₂H₃₇O₃SeSi [M+H]⁺, berechnet 457.1666, gefunden 457.1672.

Die Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung konnte durch 1D-NOE Experimente bestätigt werden.



(*E*)-3-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-6-(phenylselanyl)hex-2-ensäure (20**)**

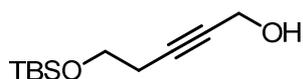


Eine Mischung aus den Ethylestern **78** und **74** (296 mg, ca. 0.65 mmol) und Kaliumtrimethylsilanolat (263 mg, 1.95 mmol, 3.0 eq.) wird in Benzol (1.8 mL) für 2 h bei 50 °C gerührt, auf RT abgekühlt und mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) und CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 10:1 → 6:1) des Rohproduktes liefert Carbonsäure **20** (154 mg, 64%) als leicht gelbliches Öl.

$R_f = 0.30$ (*n*-Pentan/Et₂O = 6:1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2953, 2929, 2857, 1689, 1637, 1255, 1097, 836; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 3.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.35 (dt, $J = 6.8, 0.8$ Hz,

2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 163.1, 132.4 (2C), 130.3, 129.0 (2C), 126.7, 116.9, 61.3, 41.6, 32.8, 29.0, 27.5, 25.9 (3C), 18.3, -5.4 (2C); HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{SeSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 429.1359, gefunden 429.1354.

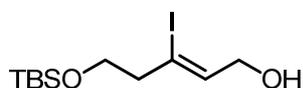
5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-in-1-ol (**82**)



Zu einer Lösung aus Alkin **73** (1.00 g, 5.42 mmol) in THF (15 mL) wird bei -78 °C *n*-BuLi (3.72 mL, 5.96 mmol, 1.1 eq., 1.6 M in *n*-Hexan) getropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird Paraformaldehyd (0.81 g, 27.1 mmol, 5.0 eq.) in einer Portion zugegeben und die Lösung langsam über Nacht aufgetaut. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung beendet (10 mL) und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographie des Rückstandes (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 4:1) liefert den Alkohol **82** (0.94 g, 81%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.41$ (*n*-Pentan/ Et_2O = 2:1); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.26-4.24 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 7.2$, 2H), 2.45 (tt, $J = 7.2$, 2.2 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 83.5, 79.5, 61.8, 51.4, 25.9 (3C), 23.1, 18.3, -5.3 (2C); HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 215.1462, gefunden 215.1463.

(*Z*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-iodpent-2-en-1-ol (**83**)

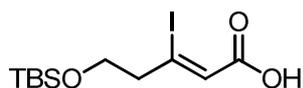


Alkohol **82** (1.20 g, 5.6 mmol) in Et_2O (25 mL) wird tropfenweise bei 0 °C zu einer Lösung aus Red-Al[®] (3.7 mL, 12.3 mmol, 2.2 eq., 65%ig in Toluol), *t*-BuOK (63 mg, 0.56 mmol, 10 mol%) und Et_2O (25 mL) gegeben. Nach 2.5 h bei RT wird erneut auf 0 °C abgekühlt und EtOAc (0.63 mL, 6.38 mmol, 1.2 eq.) zugetropft. Darauf wird bei -50 °C I_2 (2.13 g, 8.40 mmol, 1.5 eq.) in THF (5 mL) zugegeben, langsam und RT aufgetaut und weitere 5 h gerührt. Durch Zugabe von ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) wird die Reaktion beendet. Nach Entfärbung wird über Celite[®] filtriert, mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten or-

ganischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 4:1 → 2:1) gereinigt, wobei das Vinyljodid **83** (1.44 g, 75%) als leicht gelbliches Öl erhalten wird.

$R_f = 0.39$ (*n*-Pentan/Et₂O = 2:1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3350, 2953, 2929, 1468, 1255, 1106, 835; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.91 (tt, $J = 5.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.72 (dt, $J = 6.2, 1.1$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 136.1, 105.5, 67.4, 61.8, 48.4, 26.0 (3C), 18.4, -5.3 (2C); HRMS (ESI): m/z für C₁₁H₂₄O₂ISi [M+H]⁺, berechnet 343.0584, gefunden 343.0585.

(Z)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-iodpent-2-ensäure (**21**)

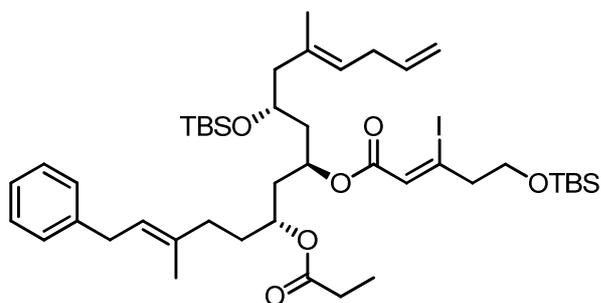


Eine Lösung aus Allylalkohol **83** (4.50 g, 13.1 mmol), [Cu(CH₃CN)₄]OTf (147 mg, 0.39 mmol, 3 mol%), 2,2'-Bipyridin (61 mg, 0.39 mmol, 3 mol%), TEMPO (61 mg, 0.30 mmol, 3 mol%) und *N*-Methylimidazol (63 μ L, 0.79 mmol, 6 mol%) in CH₃CN (53 mL, 0.25 M) wird unter eine O₂-Atmosphäre (1 atm) gesetzt (3 x Vakuum/O₂) und unter dieser 50 min bei RT gerührt. Ein Farbumschlag nach grün zeigt meist vollständigen Umsatz an. Die Lösung wird mit H₂O (200 mL) verdünnt, mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen anschließend mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (2 x 20 mL), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ungesättigte Aldehyd **84** ($R_f = 0.72$ (*n*-Pentan/Et₂O = 4:1)) wird direkt eingesetzt und in *t*-BuOH/THF/2-Methyl-2-buten (3:1:1, 121 mL) gelöst. Dazu wird eine Lösung aus NaClO₂ (6.08 g, 60.5 mmol, 4.6 eq.) und NaH₂PO₄ (7.26 g, 60.5 mmol, 4.6 eq.) in H₂O (121 mL) getropft und 80 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit HCl-Lösung (44 mL, 3 M, ca. 10 eq.) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc = 10:1 → 2:1) gereinigt, wobei die Carbonsäure **21** (3.78 g, 81%) als farbloses Öl erhalten wird, das im Eisschrank fest wird.

$R_f = 0.15$ (*n*-Pentan/EtOAc = 4:1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2928, 2856, 1693, 1620, 1238, 1113, 833, 776; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.49 (s, 1H), 3.81 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 5.9$ Hz,

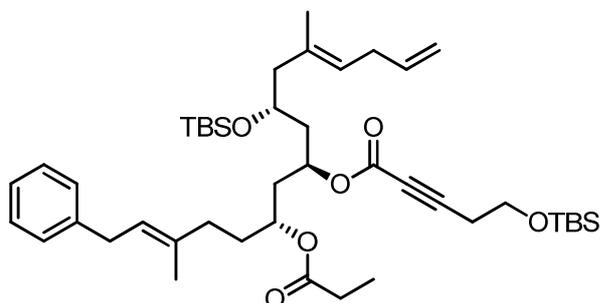
2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.0, 126.1, 120.2, 61.1, 51.3, 25.8 (3C), 18.2, -5.3 (2C); HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{ISi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 357.0377, gefunden 357.0378.

3-Iodalkenoyl ester **85**

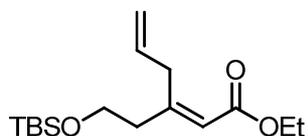


Zu einer Lösung von Hydroxyester **17c** (110 mg, 0.88 mmol), Carbonsäure **21** (470 mg, 1.32 mmol, 1.5 eq.), 4-DMAP (108 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq.) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-on (**87**) (391 mg, 2.64 mmol, 3.0 eq.) in Toluol (10 mL) wird bei 0 °C 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (**66**) (277 μL , 1.76 mmol, 2.0 eq.) zugegeben. Die Reaktion taut langsam über 7 h auf RT auf und wird durch die Zugabe von pH-7-Puffer (20 mL) beendet. Die wässrige Phase wird separiert, mit Et_2O (4 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 20:1) gereinigt, wobei das Vinyljodid **85** (606 mg, 78%) als farbloses Öl erhalten wird.

R_f = 0.76 (*n*-Pentan/ Et_2O = 6:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -9.9 (CHCl_3 , c = 13.0); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 2953, 2929, 2856, 1732, 1621, 1466, 1254, 1168, 1107, 836; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.80 (ddt, J = 16.4, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.34 (dt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.22-5.15 (m, 2H), 5.01 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 3H), 2.17 (dd, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.03 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 163.5, 141.5, 137.2, 135.4, 133.0, 128.3 (4C), 127.0, 125.7, 125.0, 123.4, 116.0, 114.3, 69.8, 68.3, 67.9, 61.5, 50.9, 47.3, 42.3, 38.8, 35.1, 34.2, 33.1, 32.5, 27.7, 25.9 (6C), 18.3, 18.0, 16.7, 16.2, 9.2, -4.4, -4.5, -5.3 (2C); HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{44}\text{H}_{74}\text{O}_6\text{ISi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 881.4063, gefunden 881.4068.

Eliminierungsprodukt 86

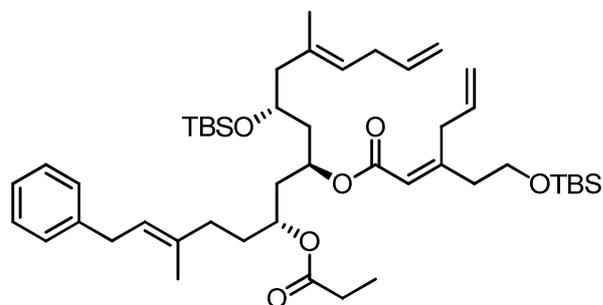
$R_f = 0.70$ (*n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 6:1$); $[\alpha]_D^{20} = -7.5$ (CHCl_3 , $c = 13.0$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 2953, 2928, 2856, 2240 1738, 1712, 1250, 1181, 1110, 836; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 5.79 (ddt, $J = 16.4, 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 5.34 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.22-5.16 (m, 2H), 5.02 (dq, $J = 17.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 3H), 3.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.18 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.03 (bt, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 152.9, 141.5, 137.1, 135.3, 132.8, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 125.7, 125.1, 123.4, 114.3, 86.3, 74.1, 69.7 (2C), 67.8, 60.7, 47.5, 42.1, 38.6, 35.1, 34.2, 33.1, 32.4, 27.7, 25.8 (6C), 23.1, 18.3, 18.0, 16.6, 16.2, 9.1, -4.4, -4.6, -5.4 (2C); HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{44}\text{H}_{73}\text{O}_6\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 753.4940, gefunden 753.4948.

(*E*)-3-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)hexa-2,5-dienylester (88)

Zu einer Lösung aus Vinylidid **75** (38.4 mg, 0.10 mmol) und Allyl-tri-*n*-butylstannan (40 μL , 0.13 mmol, 1.3 eq.) in DMF (0.6 mL) werden sukzessive AsPh_3 (6.0 mg, 0.02 mmol, 20 mol%) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (10 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) zugegeben und für 6 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit H_2O (10 mL) verdünnt, mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Säulenchromatographie des Rückstandes (SiO_2 , *n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 50:1$) liefert Dien **88** (21 mg, 70%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.71$ (*n*-Pentan/Et₂O = 10:1); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3079, 2954, 2930, 2858, 1717, 1468, 1253, 1185, 1098; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.81 (ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 6.5$ Hz), 2.37 (dt, $J = 6.8, 0.8$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.2, 157.6, 134.0, 117.7, 116.5, 61.4, 59.6, 40.9, 36.9, 25.9 (3C), 18.3, 14.3, -5.4 (2C); HRMS (ESI): m/z für C₁₆H₃₁O₃Si [M+H]⁺, berechnet 299.2037, gefunden 299.2039.

Metathesevorläufer **19c**

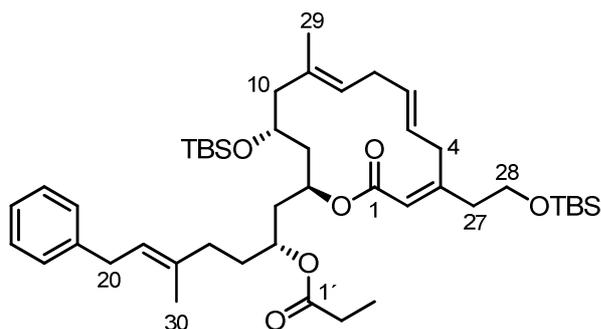


3-Iodalkenylester **85** (110 mg, 0.12 mmol) und Allyl-tri-*n*-butylstannan (93 μL , 0.30 mmol, 2.5 eq.) werden in DMF (1.2 mL) gelöst und sukzessive AsPh₃ (5.5 mg, 0.02 mmol, 15 mol%) und Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (9.3 mg, 0.009 mmol, 7.5 mol%) zugegeben. Nach 1.5 h bei RT wird die Lösung mit H₂O (15 mL) verdünnt, mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Säulenchromatographie des Rückstandes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 50:1 → 30:1) liefert Titelverbindung **19c** (88 mg, 93%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.58$ (*n*-Pentan/Et₂O = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -9.6$ (CHCl₃, $c = 14.7$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 775, 836, 1098, 1187, 1254, 1716, 1739, 2856, 2928; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.85-5.76 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.34 (dt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.16-5.08 (m, 2H), 5.06-5.00 (m, 2H), 4.95 (dq, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.40 (bt, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.24 (dd, $J = 13.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.03 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.8, 165.2, 157.8, 141.5, 137.2, 135.4, 135.1, 133.1, 128.3 (4C), 125.7, 124.9, 123.3, 117.4,

116.4, 114.3, 69.9, 68.0, 66.8, 61.5, 47.3, 42.7, 40.9, 39.1, 36.9, 35.1, 34.2, 33.1, 32.4, 27.7, 25.9 (6C), 18.3, 18.0, 16.6, 16.2, 9.1, -4.5 (2C), -5.3, -5.4; HRMS (ESI): m/z für $C_{47}H_{79}O_6Si_2$ $[M+H]^+$, berechnet 795.5410, gefunden 795.5417.

Lacton **88**



Methode 1: In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum werden Metathesevorläufer **19c** (98 mg, 0.12 mmol) und Tetrafluoro-1,4-benzochinon (**91**) (9.4 mg, 0.048 mmol, 40 mol%) in trockenem $(CH_2Cl)_2$ (120 mL) gelöst und auf 60 °C erhitzt. Danach wird *Grelas* Katalysator **99** (16 mg, 0.024 mmol, 20 mol%) zugegeben, während ein kontinuierlicher Strom von Argon durch die Lösung geleitet wird. Nach 3 h wird die Lösung auf RT abgekühlt, Kalium-2-isocyanoacetat (32 mg, 0.26 mmol) in MeOH (1.0 mL) zugegeben und für weitere 2 h bei RT gerührt. Nach Filtration der Reaktion über eine Schicht Kieselgel (waschen mit Et_2O) werden alle Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , n -Pentan/ Et_2O = 30:1 → 20:1) gereinigt, wobei das Lacton **88** (61 mg, 64%, nur *E*-Isomer) als schwach gelbes Öl erhalten wird.

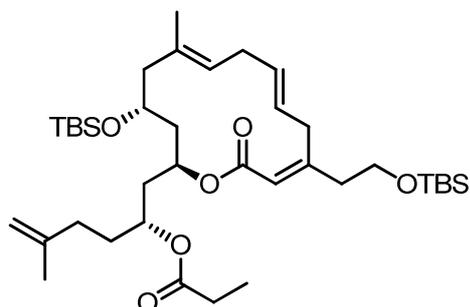
Methode 2: Zu Metathesevorläufer **19c** (15 mg, 19 μ mol) in CH_2Cl_2 (12 mL) wird bei RT Katalysator Umicore M1 **102** (0.87 mg, 0.95 μ mol, 5 mol%) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) getropft. Nach 80 min wird dieselbe Menge des Katalysators nochmal zugegeben und für weitere 80 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , n -Pentan/ Et_2O = 20:1 → 10:1) gereinigt, wobei Lacton **88** (12 mg, 83%, nur *E*-Isomer) als leicht gelbliches Öl erhalten wird.

R_f = 0.35 (n -Pentan/ Et_2O = 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +3.5 ($CHCl_3$, c = 13.0); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 774, 835, 1098, 1180, 1361, 1719, 1738, 2855, 2927; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ s. Tabelle 11; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ s. Tabelle 11; HRMS (ESI): m/z für $C_{45}H_{75}O_6Si_2$ $[M+H]^+$, berechnet 767.5097, gefunden 767.5104.

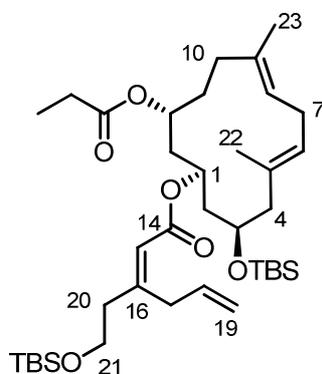
Tabelle 11: Zuordnung der NMR-Signale des Lactons **88**.

| Nummer | ¹ H-Verschiebung δ | ¹³ C-Verschiebung δ |
|--------|--|---------------------------------------|
| 1 | -- | 165.7 |
| 2 | 5.64 (s, 1H) | 117.9 |
| 3 | -- | 157.7 |
| 4 | 3.97 (dd, $J = 13.1, 9.3$ Hz, 1H); 2.42 (dd, $J = 13.6, 9.3$ Hz, 1H) | 34.8 |
| 5 | 5.18-5.27 (m, 1H, $J = 15.6$ Hz*) | 125.7 |
| 6 | 5.33-5.39 (m, 1H, $J = 15.6$ Hz*) | 128.7 |
| 7 | 2.47-2.52 (m, 1H); 2.55-2.62 (m, 1H) | 31.0 |
| 8 | 5.21 (m, 1H) | 125.8 |
| 9 | -- | 133.9 |
| 10 | 1.92 (dd, $J = 12.1, 11.5$ Hz, 1H); 2.25-2.29 (m, 1H) | 49.4 |
| 11 | 3.89 (m, 1H) | 67.1 |
| 12 | 1.40 (ddd, $J = 15.5, 8.3, 2.5$ Hz, 1H); 2.19 (dd, $J = 15.3, 4.0$ Hz) | 38.7 |
| 13 | 4.90-4.99 (m, 1H) | 70.5 |
| 14 | 1.82 (ddd, $J = 14.9, 10.3, 1.5$ Hz, 1H); 2.08 (dd, $J = 11.3, 2.8$, 1H) | 37.6 |
| 15 | 4.90-4.99 (m, 1H) | 68.2 |
| 16 | 1.65-1.73 (m, 2H) | 33.3 |
| 17 | 2.03-2.07 (m, 2H) | 35.1 |
| 18 | -- | 135.5 |
| 19 | 5.34 (m, 1H) | 123.2 |
| 20 | 3.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H) | 34.1 |
| 21 | -- | 141.5 |
| 22 | 7.26-7.30 (m, 1H) | 128.3 |
| 23 | 7.16-7.20 (m, 1H) | 128.3 |
| 24 | 7.16-7.20 (m, 1H) | 125.6 |
| 25 | 7.16-7.20 (m, 1H) | 128.3 |
| 26 | 7.26-7.30 (m, 1H) | 128.3 |
| 27 | 2.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) | 43.3 |
| 28 | 3.76 (m, 2H) | 61.1 |
| 29 | 1.49 (s, 3H) | 16.7 |
| 30 | 1.70 (s, 3H) | 16.2 |
| 1' | -- | 173.9 |
| 2' | 2.28 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H) | 27.7 |
| 3' | 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) | 9.3 |
| TBS | 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H) | -3.0, -4.0, 25.9, 17.9 |
| TBS | 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) | -5.3 (2x), 26.0, 18.3 |

*Die Kopplungskonstanten wurden durch Homoentkopplungsexperimente bestimmt.

Makrocyclus (Nebenprodukt) 90

$R_f = 0.39$ (*n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$); $[\alpha]_D^{20} = +2.8$ (CHCl_3 , $c = 10.7$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 774, 836, 1099, 1181, 1256, 1361, 1720, 1738, 2856, 2928, 2954; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.66 (s, 1H), 5.39-5.32 (m, 1H), 5.27-5.18 (m, 2H), 5.00-4.89 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.97 (dd, $J = 12.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.33-2.25 (m, 3H), 2.19 (dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.92 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.82 (ddd, $J = 15.1, 10.3, 1.8$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 1H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 173.9, 165.7, 157.7, 145.1, 133.9, 125.8, 125.7, 125.6, 117.9, 110.0, 70.4, 68.2, 67.1, 61.1, 49.4, 43.3, 38.7, 34.8, 33.2, 32.9, 31.0, 29.7, 27.7, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 22.5, 18.3, 17.9, 16.7, 9.3, -2.9, -4.0, -5.3 (2C); HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{38}\text{H}_{68}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 699.4452, gefunden 669.4451.

Carbocyclus (Nebenprodukt) 92

$[\alpha]_D^{20} = +72.9$ (CHCl_3 , $c = 6.2$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 2933, 2856, 2360, 1911, 1733, 1385, 1255, 835, 776; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ s. Tabelle 12; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ s.

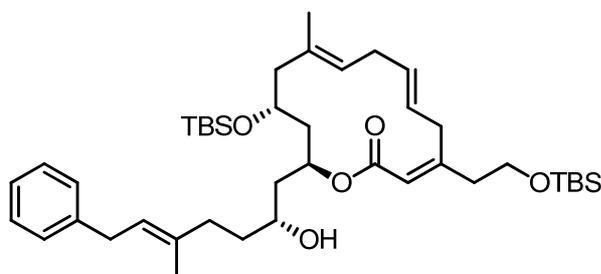
Tabelle 12; HRMS (ESI): m/z für $C_{38}H_{68}O_6Si_2Na$ $[M+Na]^+$, berechnet 699.4452, gefunden 669.4451.

Tabelle 12: Zuordnung der NMR-Signale des Carbocyclus **92**.

| Nummer | 1H -Verschiebung δ | ^{13}C -Verschiebung δ |
|--------|--|---------------------------------|
| 1 | 4.75 (m, 1H) | 69.2 |
| 2 | 1.74 (m, 1H); 1.66 (m, 1H) | 40.1 |
| 3 | 3.71 (m, 1H) | 68.4 |
| 4 | 2.31 (m, 1H); 2.11 (m, 1H) | 50.1 |
| 5 | -- | 130.6 |
| 6 | 5.32 (t, 7.9, 1H) | 125.9 |
| 7 | 2.78 (m, 12.9, 8.6, 1H); 2.64 (m, 12.9, 7.9, 1H) | 26.9 |
| 8 | 5.32 (t, 7.9, 1H) | 124.8 |
| 9 | -- | 132.9 |
| 10 | 2.10 (m, 1H); 1.88 (m, 1H) | 34.4 |
| 11 | 1.73 (m, 2H) | 32.3 |
| 12 | 4.58 (m, 1H) | 69.8 |
| 13 | 2.09 (m, 1H); 1.70 (m, 1H) | 42.1 |
| 14 | -- | 165.7 |
| 15 | 5.66 (s, 1H) | 117.7 |
| 16 | -- | 157.7 |
| 17 | 3.39 (m, 1H); 3.48 (m, 1H) | 36.8 |
| 18 | 5.80 (dddd, 16.8, 13.4, 10.1, 6.7, 1H) | 135.0 |
| 19 | 5.06 (dd, 9.9, 1.5, 1H); 5.11 (ddd, 17.0, 3.2, 1.7, 1H) | 116.6 |
| 20 | 2.37 (t, 7.0, 2H) | 40.9 |
| 21 | 3.73 (t, 6.9, 2H) | 61.6 |
| 22 | 1.68 (s, 3H) | 16.6 |
| 23 | 1.71 (s, 3H) | 16.4 |
| 1' | -- | 174.0 |
| 2' | 2.28 (q, 7.6, 2H) | 27.9 |
| 3' | 1.14 (t, 7.6, 3H) | 9.1 |
| 1. TBS | 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.90 (s, 9H) | -5.3 (2C), 18.0, 25.9 (3C) |
| 2. TBS | 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.88 (s, 9H) | -4.5, -4.7, 18.3, 25.9 (3C) |

Reihenfolge in den Klammern: Multiplizität, Kopplungskonstante(n) in Hz, Anzahl der Protonen.

Alkohol 103

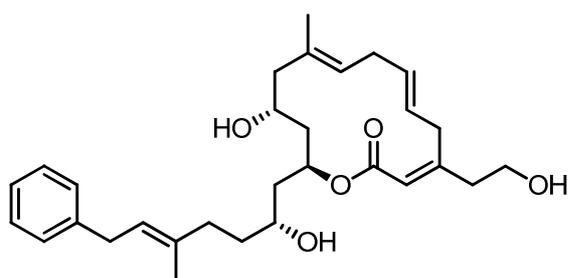


LiBEt₃H (144 μ L, 144 μ mol, 3.0 eq., 1 M in THF) wird bei -40 °C langsam zu Ester **88** (37 mg, 48 μ mol) in THF (1.3 mL) getropft und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird nochmal LiBEt₃H (48 μ L, 48 μ mol, 1.0 eq., 1 M in THF) zugegeben und für weite-

re 25 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (100 μL) beendet und mit EtOAc (5.0 mL) und ges. NH_4Cl -Lösung (5.0 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 10:1 \rightarrow 4:1) gereinigt, wobei der Alkohol **103** (24 mg, 71%, 83% *brsm*) als farbloses Öl erhalten wird.

R_f = 0.48 (*n*-Pentan/ Et_2O = 3:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.5$ (CHCl_3 , $c = 3.9$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 2953, 2928, 2855, 1715, 1644, 1253, 1098, 835; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.40-5.33 (m, 2H), 5.28-5.15 (m, 3H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 13.6, 8.5$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.56 (bs, 1H), 3.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 3H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 0.90 (s, 18 H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 166.5, 157.1, 141.6, 136.3, 132.7, 129.0, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 126.2, 125.7, 125.5, 123.0, 118.2, 69.3, 67.9, 67.6, 60.8, 48.5, 43.6, 41.8, 39.2, 36.0, 34.8, 34.1, 31.0, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 18.2, 18.0, 16.4, 16.2, $-3.7, -4.1, -5.3$ (2C); HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{42}\text{H}_{71}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 711.4835, gefunden 711.4841.

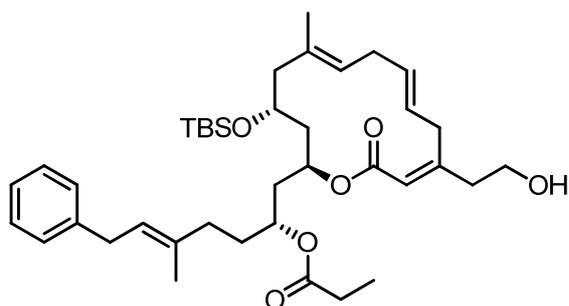
Triol 104



Alkohol **103** (50 mg, 70 μmol) wird in einem Plastikreagenzglas in THF (0.7 mL) gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit HF \cdot Pyridin (140 μL , 70% HF, 30% Pyridin) behandelt. Nach 4 h bei RT wird die Reaktion mit EtOAc verdünnt und in eiskalte ges. NaHCO_3 -Lösung (15 mL) eingetragen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , *n*-Pentan/ EtOAc = 1:1) gereinigt, wobei das freie Triol **104** (30 mg, 88%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.34$ (*n*-Pentan/EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +52.2$ (CHCl₃, *c* = 3.9); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3437, 2924, 2853, 1713, 1642, 1448, 1225, 1046, 755; ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.25-7.22 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.40-5.34 (m, 2H), 5.30-5.23 (m, 2H), 5.18-5.13 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 12.8, 8.8 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.68 (dt, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 2H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.39 (dt, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 2H), 2.29-1.94 (m, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.36-1.29 (m, 1H), OH tauschen aus; ¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄): δ 167.5, 159.7, 143.1, 137.2, 135.6, 130.0, 129.5 (2C), 129.4 (2C), 127.1, 126.8, 126.4, 124.7, 119.2, 71.1, 68.9, 66.5, 60.7, 51.2, 44.0, 41.3, 38.6, 38.0, 36.9, 35.4, 35.2, 32.1, 17.0, 16.5; HRMS (ESI): *m/z* für C₃₀H₄₃O₅ [M+H]⁺, berechnet 483.3105, gefunden 483.3103.

Alkohol 106

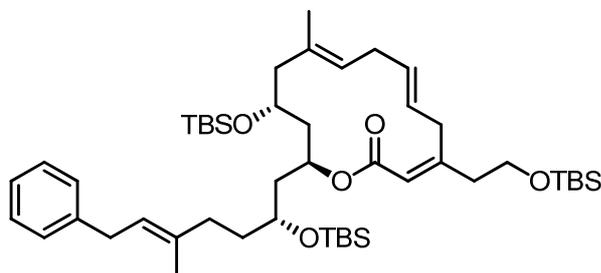


Makrocyclus **88** (40 mg, 52 μ mol) wird in DMF (0.7 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird TASF (48 mg, 174 μ mol, 3.3 eq.) in einer Portion zugegeben und die violette Lösung für 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von H₂O (10 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et₂O (4 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 2:1 → 1:1) gereinigt, wobei der Alkohol **106** (26 mg, 76%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.61$ (*n*-Pentan/Et₂O = 1:2); $[\alpha]_D^{20} = +4.2$ (CHCl₃, *c* = 8.1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2931, 2856, 1719, 1645, 1456, 1379, 1183, 1081, 836; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 5.70 (s, 1H), 5.41-5.33 (m, 2H), 5.23-5.18 (m, 2H), 5.01-4.91 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 13.5, 8.8 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 4H), 2.28 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (dd, *J* = 15.6, 4.3 Hz, 1H), 2.07-2.03 (m, 3H), 1.94 (bt, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.82 (ddd, *J* = 12.6, 10.5, 1.8 Hz, 1H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.42 (ddd, *J* = 15.3, 8.5, 2.5, 1H), 1.11 (t, *J*

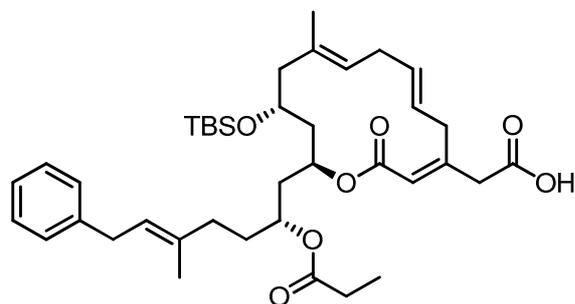
= 7.5 Hz, 3H), 0.89 (s, 9 H), 0.12 (s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 165.5, 156.5, 141.5, 135.5, 134.1, 128.9, 128.3 (4C), 125.7, 125.6, 125.5, 123.2, 118.9, 70.4, 68.4, 67.0, 59.9, 49.4, 43.2, 38.7, 37.6, 35.1, 34.4, 34.1, 33.4, 30.9, 27.7, 26.0 (3C), 17.9, 16.6, 16.2, 9.3, -2.9, -4.0; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 653.4232, gefunden 653.4245.

Verbindung 110



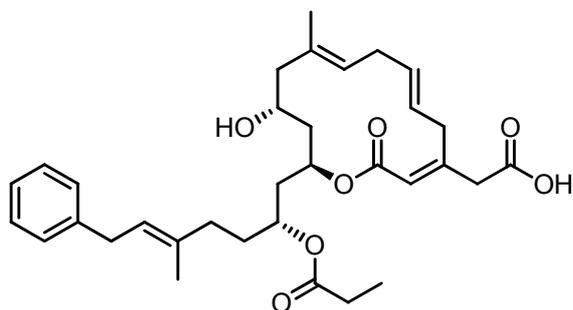
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus Alkohol **103** (24 mg, 34 μmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL) wird 2,6-Lutidin (8 μL , 68 μmol , 2.0 eq.), gefolgt von TBSOTf (12 μL , 51 μmol , 1.5 eq.), gegeben und langsam auf RT über 16 h aufgewärmt. Die Lösung wird mit MeOH (100 μL) verdünnt und alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , n -Pentan/ Et_2O = 50:1) gereinigt, wobei Verbindung **110** (19 mg, 70%) als farbloses Öl erhalten wird.

R_f = 0.51 (n -Pentan/ Et_2O = 30:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +2.0 (CHCl_3 , c = 3.8); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 2953, 2928, 2855, 1717, 1253, 1100, 834; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.64 (s, 1H), 5.44-5.34 (m, 2H), 5.29-5.18 (m, 2H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.62-2.36 (m, 5H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.75-1.57 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (ddd, J = 15.1, 7.8, 2.0, 1H), 0.90 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 165.6, 158.2, 141.7, 136.5, 134.1, 128.9, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 125.6, 125.5, 125.4, 122.6, 118.0, 69.7, 68.8, 67.1, 61.0, 49.7, 43.3, 40.2, 38.9, 36.8, 34.7, 34.4, 34.1, 31.0, 26.1 (3C), 26.0 (3C), 25.9 (3C), 18.3, 18.0 (2C), 16.7, 16.3, -3.0, -3.8, -4.2 -4.7, -5.3, -5.4; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{48}\text{H}_{85}\text{O}_5\text{Si}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 825.5699, gefunden 825.5702.

Carbonsäure **107**

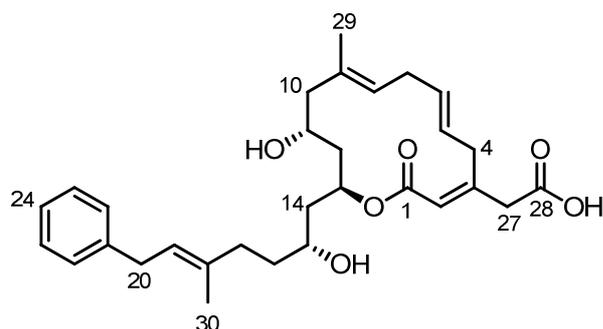
Zu einer Lösung des Lactons **88** (85 mg, 85 μmol) in Aceton (3.7 mL) wird bei 0 °C tropfenweise Jones-Reagenz (678 μL , 339 μmol , 4.0 eq., 0.5 M in Aceton, Stammlösung wurde hergestellt aus: 493 mg CrO_3 , 0.42 mL H_2SO_4 und 1.83 mL H_2O , von dieser Lösung 1.87 mL mit Aceton auf ein Gesamtvolumen von 10 mL auffüllen) zugegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von *iso*-Propanol (0.5 mL) beendet und mit ges. NH_4Cl -Lösung (5.0 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie des Rückstandes (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 3:1 \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 30:1) liefert Carbonsäure **107** (41 mg, 73%) als gelbliches Öl.

R_f = 0.59 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -5.5 (CHCl_3 , c = 5.2); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 836, 1080, 1182, 1646, 1724, 2856, 2929; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.32-5.40 (m, 2H), 5.20-5.27 (m, 2H), 4.92-4.99 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 13.8, 9.3 Hz, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.36 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.45-2.63 (m, 3H), 2.25-2.31 (m, 3H), 2.19 (dd, J = 15.3, 4.5 Hz, 1H), 2.03-2.07 (m, 2H), 1.93 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.82 (ddd, J = 15.1, 10.8, 1.8 Hz, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.37-1.45 (m, 1H), 1.26-1.35 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); COOH tauscht aus; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 171.2, 165.0, 151.1, 141.5, 135.4, 134.0, 129.2, 128.3 (4C), 125.7, 125.5, 125.1, 123.2, 121.1, 70.3, 68.7, 67.0, 49.4, 44.6, 38.7, 37.6, 35.1, 34.4, 34.1, 33.3, 31.0, 27.7, 26.0 (3C), 17.9, 16.6, 16.2, 9.3, -3.0, -4.9; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{O}_7\text{Si}$ $[\text{M-H}]^-$, berechnet 665.3879, gefunden 665.3868.

Alkohol 108

Carbonsäure **107** (5.6 mg, 8.4 μmol) in THF (200 μL) wird bei 0 °C in einem Plastikreagenzglas mit HF-Pyridin (50 μL , 70% HF, 30% Pyridin) versetzt und anschließend 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (8 mL) verdünnt und tropfenweise zu einer 0 °C kalten ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , n -Pentan/ Et_2O = 5:1 \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 30:1) des Rückstandes liefert Verbindung **108** (3.5 mg, 76%) als einen farblosen Sirup.

R_f = 0.44 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +11.0 (MeOH, c = 6.8); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 618, 698, 1106, 1439, 1644, 2541, 3447; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): δ 7.26-7.22 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 5.70 (s, 1H), 5.38-5.24 (m, 4H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.36 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 15.3, 1.3 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.08 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 14.8, 10.3, 1.8 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.33-1.25 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H), COOH tauscht aus; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH-d_4): δ 174.9, 172.6, 166.0, 153.6, 141.8, 135.3, 134.5, 129.1, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 125.8, 125.7, 125.3, 124.1, 120.1, 70.6, 68.8, 65.3, 50.0, 44.7, 37.3, 37.2, 35.4, 34.3, 34.1, 33.2, 30.9, 27.6, 15.8, 15.1, 8.6; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_7$ $[\text{M-H}]^-$, berechnet 551.3009, gefunden 551.3015.

Ripostatin B (2)

LiEt₃BH (73.4 μL, 73.4 μmol, 4.5 eq., 1 M in THF) wird bei –40 °C zu einer Lösung aus Propylester **108** (9.0 mg, 16.3 μmol) in THF (0.5 mL) getropft. Die Reaktion wird nach 35 min durch Zugabe von MeOH (100 μL) beendet, auf RT erwärmt, mit H₂O (5 mL) verdünnt und durch HCl-Lösung (0.5 M, 10 Tropfen) auf pH 5 angesäuert. Nach Extraktion mit EtOAc (3 x 10 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie des Rohproduktes (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 → 10:1) liefert Startmaterial (3.0 mg) und Ripostatin B (**2**) (3.5 mg, 43%, 68% *brsm*) als amorphen Feststoff.

R_f = 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1); [α]_D²⁰ = +26.0 (MeOH, c = 5.2, publiziert +35.7, MeOH, c = 1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 1102, 1154, 1229, 1377, 1445, 1609, 1647, 1716, 2360, 2853, 2920, 3386; HRMS (ESI): *m/z* für C₃₀H₃₉O₇ [M-H]⁻, berechnet 495.2747, gefunden 495.2759.

Die Tabellen 13 und 14 zeigen den Vergleich der ¹H-NMR und ¹³C-NMR Daten zwischen Naturstoff und synthetischem Material. Die Daten stammen aus der Veröffentlichung, in der die Isolierung beschrieben wurde.^[32] In Tabelle 15 erfolgt eine Zuordnung aller Signale.

Tabelle 13: Vergleich der ^1H -NMR Daten zwischen Naturstoff und synthetischem Material.

| Nummer | ^1H -Verschiebung δ (Naturstoff) | ^1H -Verschiebung δ (synthetisches Material) |
|--------|---|---|
| 1 | -- | -- |
| 2 | 5.74 (s) | 5.72 (s) |
| 3 | -- | -- |
| 4 | 2.50 (m, 13.2) 4.01 (dd, 13.2, 8.8) | 2.53 (dd, 13.0, 4.4) 4.00 (dd, 13.0, 8.8) |
| 5 | 5.23 (m, 15.0, 8.8) | 5.26-5.32 (m) |
| 6 | 5.37 (m, 15.0) | 5.35-5.39 (m) |
| 7 | 2.47 (m, 14.2, 8.0) 2.59 (m, 14.2, 8.0) | 2.47 (m) 2.63 (m, 14.0, 8.6) |
| 8 | 5.26 (t, 8.0) | 5.26-5.32 (m, incl. app. t, 5.28) |
| 9 | -- | -- |
| 10 | 2.01 (dd, 11.0, 12.0) 2.20 (dd, 12.0, 4.4) | 2.08-2.13 (m) 2.26 (dd, 15.6, 3.9) |
| 11 | 3.86 (m, 11.0, 8.7, 4.4) | 3.76 (m, 11.5, 8.6, 2.4) |
| 12 | 1.50 (ddd, 15.4, 8.7, 2.5) 2.16 (m, 15.4) | 1.33 (ddd, 15.6, 8.8, 2.4) 2.17-2.22 (m) |
| 13 | 5.14 m (7.2, 2.5) | 5.17 (m, 7.2, 3.2) |
| 14 | 1.88 (dt, 14.2, 7.2) 2.07 (m, 14.2) | 1.67 (ddd, 2.9, 10.3, 14.7) 2.05 (ddd, 2.4, 11.0, 14.9) |
| 15 | 3.80 (m, 6.8) | 3.57 (m) |
| 16 | 1.61 (dt, 8.2, 6.8) | 1.56-1.60 (m, 7.6, 6.6) |
| 17 | 2.08 (m, 14.5, 8.2) 2.15 (m, 14.5, 8.2) | 1.96 (t, 11.7) 2.17-2.22 (m) |
| 18 | -- | -- |
| 19 | 5.37 (t, 7.2) | 5.35-5.39 (m) |
| 20 | 3.33 (d, 7.2) | 3.35 (d, 7.3) |
| 21 | -- | -- |
| 22 | 7.15 (d, 7.8) | 7.11-7.16 (m) |
| 23 | 7.26 (t, 7.5) | 7.23 (app. t, 7.3) |
| 24 | 7.16 (t, 7.5) | 7.11-7.16 (m) |
| 25 | 7.26 (t, 7.5) | 7.23 (app. t, 7.3) |
| 26 | 7.15 (d, 7.8) | 7.11-7.16 (m) |
| 27 | 3.12 (d, 15.1) 3.18 (d, 15.1) | 3.11 (d, 15.1) 3.18 (d, 14.9) |
| 28 | -- | -- |
| 29 | 1.48 (s) | 1.50 (s) |
| 30 | 1.70 (s) | 1.74 (s) |

Die Spektren wurden in MeOH-d_4 (600 MHz) aufgenommen. Nach der chemischen Verschiebung ist Multiplizität und die Kopplungskonstante in Hz angegeben.

Tabelle 14: Vergleich der ^{13}C -NMR Daten zwischen Naturstoff und synthetischem Material.

| Nummer | ^{13}C -Verschiebung δ (Naturstoff) | ^{13}C -Verschiebung δ (synthetisches Material) | $\Delta\delta$ |
|--------|--|--|----------------|
| 1 | 166.8 | 167.2 | 0.4 |
| 2 | 121.0 | 121.0 | 0.0 |
| 3 | 154.9 | 155.6 | 0.7 |
| 4 | 35.0 | 35.3 | 0.3 |
| 5 | 126.1 | 126.4 | 0.3 |
| 6 | 129.2 | 129.4 | 0.2 |
| 7 | 31.8 | 32.1 | 0.7 |
| 8 | 126.6 | 126.8 | 0.2 |
| 9 | 135.5 | 135.7 | 0.2 |
| 10 | 51.1 | 51.2 | 0.1 |
| 11 | 66.2 | 66.5 | 0.3 |
| 12 | 37.1 | 36.9 | 0.2 |
| 13 | 71.6 | 71.3 | 0.3 |
| 14 | 40.5 | 41.3 | 0.8 |
| 15 | 69.3 | 68.8 | 0.5 |
| 16 | 36.6 | 38.6 | 2.0 |
| 17 | 36.6 | 38.0 | 1.4 |
| 18 | 137.0 | 137.1 | 0.1 |
| 19 | 124.4 | 124.8 | 0.4 |
| 20 | 35.0 | 35.6 | 0.6 |
| 21 | 142.9 | 143.1 | 0.2 |
| 22/26 | 130.3 | 130.3 | 0.0 |
| 23/25 | 129.2 | 129.5 | 0.3 |
| 24 | 126.6 | 126.9 | 0.3 |
| 27 | 45.7 | 46.3 | 0.6 |
| 28 | 173.5 | 174.4 | 0.9 |
| 29 | 16.7 | 16.9 | 0.2 |
| 30 | 16.2 | 16.5 | 0.3 |

Das Spektrum des Naturstoffs wurde in MeOH-d_4 (150 MHz) aufgenommen, das des synthetischen Materials in MeOH-d_4 (100 MHz).

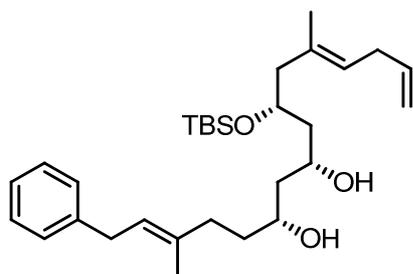
Tabelle 15: Zuordnung der ^1H - bzw. ^{13}C -Signale von Ripostatin B.

| Nummer | ^{13}C -Verschiebung δ | ^1H -Verschiebung δ |
|--------|--|--|
| 1 | 167.1 | -- |
| 2 | 121.0 | 5.72 (s) |
| 3 | 155.6 | -- |
| 4 | 35.6 | 4.00 (dd, 12.9, 9.0); 2.53 (dd, 12.9, 4.4) |
| 5 | 126.8 | 5.31 (m) |
| 6 | 130.3 | 5.35 (m) |
| 7 | 32.1 | 2.63 (app. dt, 13.9, 8.6); 2.47 (m) |
| 8 | 126.4 | 5.28 (m) |
| 9 | 135.7 | -- |
| 10 | 51.2 | 1.96 (app. t, 11.7); 2.20 (m) |
| 11 | 66.5 | 3.77 (m) |
| 12 | 38.6 | 2.26 (dd, 15.6, 3.9); 1.33 (ddd, 15.6, 8.8, 2.4) |
| 13 | 71.3 | 5.17 (m) |
| 14 | 41.3 | 2.05 (ddd, 14.9, 11.0, 2.4); 1.67 (ddd, 14.7, 10.3, 2.3) |
| 15 | 68.8 | 3.57 (m) |
| 16 | 37.9 | 1.58 (m) |
| 17 | 36.9 | 2.10 (m); 2.17 (m) |
| 18 | 137.1 | -- |
| 19 | 124.7 | 5.36 (m) |
| 20 | 35.2 | 3.35 (d, 7.3) |
| 21 | 143.1 | -- |
| 22/26 | 129.5 | 7.23 (app. t, 7.8) |
| 23/25 | 129.4 | 7.14 (m) |
| 24 | 126.8 | 7.14 (m) |
| 27 | 46.3 | 3.11 (d, 15.1); 3.18 (d, 14.9) |
| 28 | 174.5 | -- |
| 29 | 16.9 | 1.50 (s) |
| 30 | 16.4 | 1.74 (s) |

Die Spektren wurden in MeOH-d_4 (^1H :600 MHz, ^{13}C :100 MHz) aufgenommen. Nach der chemischen Verschiebung sind Multiplizität und die Kopplungskonstante in Hz angegeben. Bei Multipletts ist die Mitte des Signals angegeben.

6.4 Verbindungen zur Synthese von aza-Ripostatin B

syn-Diol 117

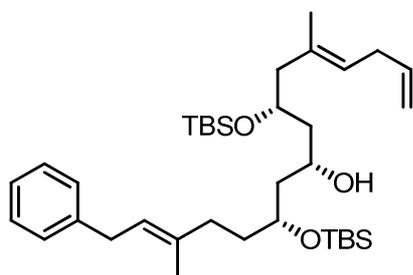


Zu einer Lösung aus β -Hydroxyketon **57** (488 mg, 1.01 mmol) in THF/MeOH (4:1, 10.1 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Diethylmethoxyboran (0.38 mL, 1.52 mmol, 1.5 eq., 4 M in THF) getropft.

Nach 15 min wird festes NaBH₄ (57 mg, 1.52 mmol, 1.5 eq.) zugegeben und für 45 min weitergerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (2.0 mL, 3 M) beendet, bei 0 °C mit wässriger H₂O₂-Lösung (35%ig, 0.8 mL) versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (10 mL) wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen sukzessive mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen (je 10 mL), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 4:1 → 2:1) liefert das Diol **117** (488 mg, 99%, *dr* > 99:1) als farbloses Öl.

$R_f = 0.20$ (*n*-Pentan/Et₂O = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +3.8$ (CHCl₃, *c* = 11.1); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3439, 2931, 2856, 1434, 1254, 1085, 836; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.78 (ddt, *J* = 16.5, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.38 (dt, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 5.21 (bt, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.02-4.95 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.11 (bs, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.68 (bs, 1H), 3.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.35 (dd, *J* = 13.3, 5.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.3, 8.8 Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.58-1.43 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 141.7, 136.8, 136.3, 132.7, 128.3 (4C), 125.7, 125.2, 123.0, 114.5, 72.1, 70.3, 69.6, 46.6, 43.7, 41.3, 36.1, 35.5, 34.2, 32.3, 25.8 (3C), 17.9, 16.4, 16.2, -4.6, -4.8; HRMS (ESI): *m/z* für C₃₀H₅₁O₃Si [M+H]⁺, berechnet 487.3602, gefunden 487.3601.

Alkohol 118

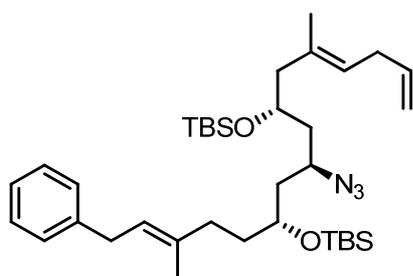


Zu einer Lösung des Diols **117** (610 mg, 1.25 mmol) und Imidazol (533 mg, 6.25 mmol, 5.0 eq.) in DMF (2.0 mL) wird über eine Spritzenpumpe TBSCl (475 mg, 3.13 mmol, 2.5 eq.) in DMF (4.0 mL) bei 0 °C über 3 h zugegeben. Die Reaktion wird für 1 h bei 0 °C weitergerührt, mit H₂O (20 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung ge-

waschen (je 10 mL), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 40:1 → 20:1) gereinigt, wodurch das monogeschützte Diol **118** (553 mg, 74%) und Startmaterial (20 mg) erhalten werden.

$R_f = 0.67$ (*n*-Pentan/Et₂O = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -18.6$ (CHCl₃, *c* = 9.5); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3524, 2931, 2856, 1467, 1254, 1084, 835, 776; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 5.79 (ddt, *J* = 16.4, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.36 (dt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.20 (bt, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.01 (ddd, *J* = 17.2, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 4.96 (ddd, *J* = 9.9, 3.5, 1.4 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.43 (bs, 1H), 3.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (bt, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (dd, *J* = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 13.4, 8.0 Hz, 1H), 2.07 (bt, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.42 (ddd, *J* = 9.6, 7.3, 2.3 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (bs, 6H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 141.7, 137.0, 136.2, 133.1, 128.3 (4C), 125.7, 124.8, 123.0, 114.4, 71.7, 68.8, 66.6, 47.9, 44.4, 43.4, 35.9, 34.9, 34.3, 32.2, 26.0 (6C), 18.1, 18.0, 16.5, 16.3, -4.1, -4.4 (2C), -4.7; HRMS (ESI): *m/z* für C₃₆H₆₅O₃Si₂ [M+H]⁺, berechnet 601.4467, gefunden 601.4474; *m/z* für C₃₆H₆₄O₃NaSi₂ [M+Na]⁺, berechnet 623.4286, gefunden 623.4283.

Azid **119**

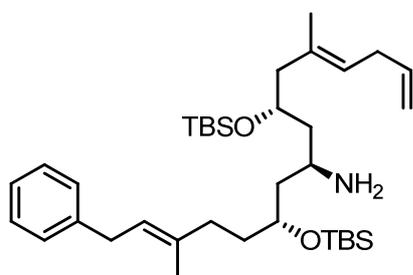


Eine Lösung aus Alkohol **118** (550 mg, 0.92 mmol) in THF (6.0 mL) wird bei 0 °C mit PPh₃ (362 mg, 1.38 mmol, 1.5 eq.) und Diisopropylazodicarboxylat (289 μ L, 1.38 mmol, 1.5 eq.) versetzt und für 15 min bei RT gerührt. Es wird auf 0 °C gekühlt, Diphenylphosphorsäureazid (266 μ L, 1.20 mmol, 1.3 eq.) zugegeben und für 2.5 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographie des Rückstandes (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O = 100:1 → 40:1) liefert Azid **119** (536 mg, 93%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.50$ (*n*-Pentan/Et₂O = 40:1); $[\alpha]_D^{20} = -17.0$ (CHCl₃, *c* = 11.2); IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2954, 2958, 2856, 2099, 1360, 1255, 1095, 835, 774; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 3H), 5.80 (ddt, *J* = 16.5, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.36 (dt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H),

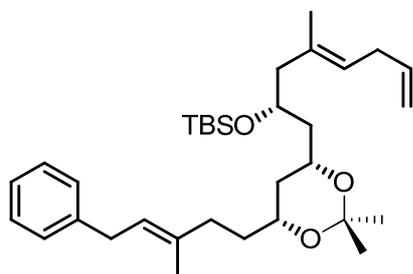
5.23 (dt, $J = 7.2$, 1.0 Hz, 1H), 5.03 (ddd, $J = 17.0$, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (ddd, $J = 10.1$, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68-1.49 (m, 5H), 1.65 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (bs, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 141.6, 137.1, 135.9, 132.9, 128.3 (4C), 125.7, 125.1, 123.2, 114.4, 68.7, 68.3, 56.1, 47.2, 42.2, 41.7, 36.5, 34.7, 34.2, 32.4, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 18.1, 18.0, 16.7, 16.2, -4.2, -4.5 (2C), -4.6; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_2\text{N}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 626.4532, gefunden 626.4531.

Amin 115



Eine Suspension aus Azid **119** (103 mg, 0.16 mmol) und PPh_3 (84 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq.) in $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1, 1.6 mL) wird zum Rückfluss erhitzt und für 4 h gerührt. Die Lösung wird auf RT abgekühlt, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert (Filterkuchen mit 50 mL CH_2Cl_2 waschen) und im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographie des Rückstandes (SiO_2 , n -Pentan/ $\text{EtOAc} = 5:1$) liefert Amin **115** (83 mg, 86%) als leicht gelbliches Öl.

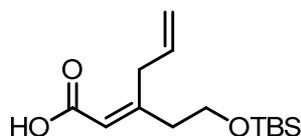
$R_f = 0.13$ (n -Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.6$ (CHCl_3 , $c = 9.3$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3392, 2930, 2856, 1637, 1467, 1384, 1253, 1105, 834, 774; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 3H), 5.79 (ddt, $J = 16.3$, 10.0, 6.3 Hz, 1H), 5.35 (dt, $J = 7.3$, 1.0 Hz, 1H), 5.20 (dt, $J = 7.3$, 0.8 Hz, 1H), 5.01 (ddd, $J = 16.8$, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 4.95 (ddd, $J = 10.0$, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.75 (bt, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.33-2.12 (m, 4H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.44-1.32 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (bs, 6H), 0.06 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 141.6, 137.1, 136.1, 133.2, 128.3 (4C), 125.7, 124.7, 123.0, 114.3, 70.0, 69.6, 48.2, 45.5 (2C), 45.0, 36.1, 35.2, 34.2, 32.4, 25.9 (6C), 18.1, 18.0, 16.7, 16.3, -4.2 (2C), -4.3, -4.4; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_2\text{NSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 600.4627, gefunden 600.4611.

syn-Acetonid 120

Zu einer Lösung aus Diol **117** (9.0 mg, 18.5 μmol) in 2,2-Dimethoxypropan (200 μL) wird ein Kristall Pyridinium-*p*-toluolsulfonat gegeben und 3 h bei RT gerührt. Danach wird mit H_2O (10 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen (10 mL), über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 50:1 \rightarrow 20:1) liefert das Acetal **120** (9.4 mg, 97%) als farbloses Öl.

R_f = 0.84 (*n*-Pentan/ Et_2O = 20:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -16.0 (CHCl_3 , c = 7.4); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 2928, 2855, 1456, 1380, 1253, 1196, 1096, 833; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.80 (ddt, J = 16.2, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.36 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.18 (bt, J = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (ddd, J = 17.1, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J = 10.1, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 4.34-3.99 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (bt, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 2.15-2.07 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.67-1.44 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 141.7, 137.2, 135.8, 133.4, 128.3 (4C), 125.7, 124.4, 123.3, 114.3, 98.3, 68.2, 67.2, 65.5, 48.8, 44.2, 37.8, 34.9, 34.7, 34.2, 32.3, 30.3, 26.0 (3C), 20.2, 18.1, 16.6, 16.2, -3.9 , -4.5 ; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 527.3915, gefunden 527.3912.

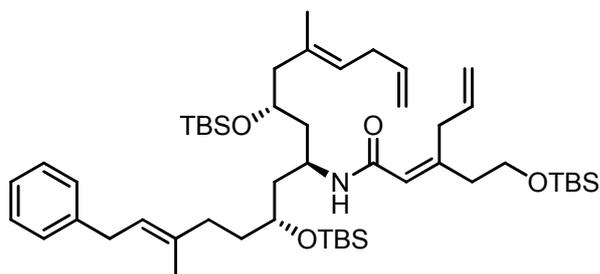
Anhand der charakteristischen ^{13}C -Verschiebung (20.2, 30.3, 98.3 ppm) lässt sich eindeutig eine *syn*-Konfiguration des Acetonids ableiten.

Carbonsäure 116

Variante 1: Das Vinylidid **21** (92 mg, 0.26 mmol) und CuTC (59 mg, 0.31 mmol, 1.2 eq.) werden im Hochvakuum getrocknet und anschließend in NMP (1.0 mL) gelöst. Zu dieser Suspension wird Tri-*n*-butylallylstannan (95 μ L, 0.31 mmol, 1.2 eq.) getropft und für 30 min bei RT gerührt. Danach wird mit Et₂O (10 mL) verdünnt, die Reaktionsmischung mit Celite[®] (ca. 2.0 g) versetzt, für 5 min gerührt und dann filtriert (waschen mit 30 mL Et₂O). Die organische Phase wird sukzessiv mit HCl-Lösung (10 mL, 0.5 M) und ges. NaCl-Lösung (4 x 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Säulenchromatographie des Rückstandes (SiO₂, CH₂Cl₂ \rightarrow CH₂Cl₂/MeOH = 100:1 \rightarrow CH₂Cl₂/MeOH = 40:1) liefert ein farbloses Öl (90 mg), das neben der Carbonsäure **116** (47 mg, 67%) noch zinnorganische Reste enthält, die auf dieser Stufe nicht abtrennbar sind.

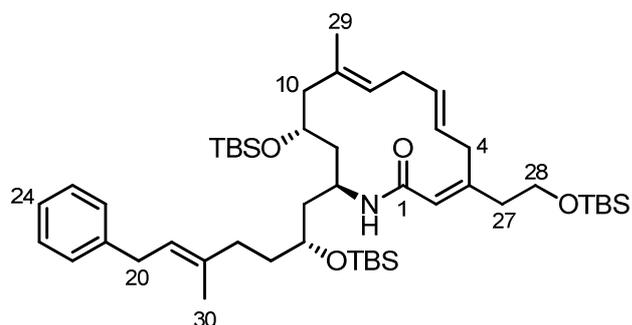
Variante 2: Tri-*n*-butylallylstannan (141 μ L, 0.46 mmol, 1.2 eq.) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Suspension aus Vinylidid **21** (135 mg, 0.38 mmol), CuTC (109 mg, 0.57 mmol, 1.5 eq.) und PdCl₂(CH₃CN)₂ (4.9 mg, 0.019 mmol, 5 mol%) in DMF (1.9 mL) gegeben. Die Reaktion wird für 30 min bei 0 °C gerührt, mit H₂O (20 mL) verdünnt und mit Et₂O (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (20 mL), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, CH₂Cl₂ \rightarrow CH₂Cl₂/MeOH = 100:1 \rightarrow CH₂Cl₂/MeOH = 40:1) gereinigt und die Carbonsäure **116** (53 mg, 52%) als nicht trennbare Mischung mit zinnorganischen Verunreinigungen erhalten (103 mg Gesamtgewicht).

$R_f = 0.53$ (*n*-Pentan/EtOAc = 10:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.80 (ddt, $J = 16.8, 9.9, 6.8$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.11 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), COOH tauscht aus; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 170.2, 160.9, 134.7, 116.7 (2C), 61.3, 41.1, 37.0, 25.9 (3C), 18.3, -5.4 (2C); HRMS (ESI): m/z für C₁₄H₂₇O₃Si₂ [M+H]⁺, berechnet 271.1724, gefunden 271.1724.

Amid **114**

Zu einer Lösung aus Amin **115** (34 mg, 56 μmol) und verunreinigter Carbonsäure **116** (21 mg, 78 μmol , 1.4 eq., Stoffmenge per NMR kalkuliert) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) werden bei 0°C 3,4-Dihydro[1,2-*a*]pyrimidin-2-on (**87**) (27 mg, 180 μmol , 3.2 eq.) und 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (**80**) (23 mg, 90 μmol , 1.6 eq.) gegeben und die Reaktion für 1 h bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wird mit Et_2O (5.0 mL) verdünnt, über Celite[®] filtriert (waschen mit 25 mL Et_2O) und im Vakuum eingeeengt. Die Säulenchromatographie des Rückstandes (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O = 50:1 \rightarrow 20:1) liefert Amid **114** (42 mg, 88%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.53$ (*n*-Pentan/ Et_2O = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -3.3$ (CHCl_3 , $c = 7.6$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3427, 2953, 2930, 2858, 1669, 1639, 1497, 1467, 1254, 1098, 835, 776; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.88-5.74 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 5.34 (dt, $J = 7.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J = 7.3, 0.5$ Hz, 1H), 5.08 (ddd, $J = 17.1, 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.04-4.98 (m, 2H), 4.94 (ddd, $J = 9.8, 3.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.33-2.88 (m, 3H), 2.17 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.75-1.57 (m, 7H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.5, 150.9, 141.6, 140.1, 137.3, 135.9, 133.5, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 125.7, 124.7, 123.1, 120.8, 116.1, 114.1, 70.0, 68.9, 61.7, 47.1, 44.3, 43.5, 41.5, 40.6, 36.4, 35.7, 35.1, 34.2, 32.5, 26.0 (3C), 25.9 (6C), 18.0 (3C), 16.7, 16.2, -4.2 (2C), -4.4 (2C), -5.3 (2C); HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{50}\text{H}_{90}\text{O}_4\text{NSi}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 852.6172, gefunden 852.6179.

Makrolactam 121

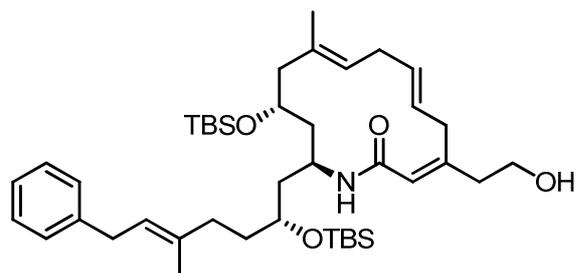
Amid **114** (44 mg, 52 μmol) wird in CH_2Cl_2 (35 mL) gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Danach wird Katalysator Umicore M1 **102** (7.2 mg, 7.8 μmol , 15 mol%) in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und in drei Portionen (jede halbe Stunde 1.0 mL) zu dem Startmaterial gegeben. Die Reaktion wird für weitere 3 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , n -Pentan/ Et_2O = 20:1 \rightarrow 10:1) des Rohproduktes liefert Lactam **121** (34 mg, 79%, nur *E*-Isomer) als farbloses Öl.

R_f = 0.20 (n -Pentan/ Et_2O = 10:1); $[\alpha]_D^{22}$ = -11.1 (CHCl_3 , c = 10.2); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 3399, 2953, 2929, 2856, 1667, 1493, 1468, 1253, 1099, 836, 775; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) und $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): siehe Tabelle 16; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{48}\text{H}_{86}\text{O}_4\text{NSi}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 824.5859, gefunden 824.5856.

Tabelle 16: Zuordnung der NMR-Signale des Makrolactams **121**.

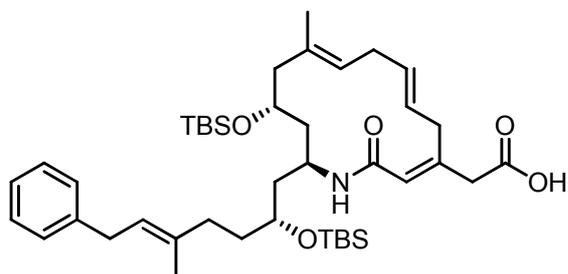
| Nummer | ¹ H-Verschiebung δ | ¹³ C-Verschiebung δ |
|--------|--|---------------------------------------|
| 1 | --- | 165.8 |
| 2 | 5.52 (s, 1H) | 120.5 |
| 3 | --- | 152.7 |
| 4 | 4.05 (dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H) 2.40 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H) | 34.6 |
| 5 | 5.22 (ddd, $J = 14.7, 9.3, 3.2$ Hz, 1H) | 125.8 |
| 6 | 5.41 (ddd, $J = 14.7, 8.3, 5.1$ Hz, 1H) | 128.5 |
| 7 | 2.60-2.50 (m, 2H) | 30.9 |
| 8 | 5.28-5.25 (m, 1H) | 125.5 |
| 9 | --- | 133.4 |
| 10 | 2.30-2.28 (m, 1H) 1.96 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 1H) | 49.3 |
| 11 | 3.79-3.74 (m, 1H) | 68.4 |
| 12 | 2.18 (dd, $J = 14.7, 3.9$ Hz, 1H) 1.37 (ddd, $J = 11.7, 8.1, 2.7$ Hz, 1H) | 39.6 |
| 13 | 4.18-4.14 (m, 1H) | 45.0 |
| 14 | 1.79-1.71 (m, 2H) | 39.4 |
| 15 | 3.79-3.74 (m, 1H) | 70.1 |
| 16 | 1.65-1.56 (m, 2H) | 35.0 |
| 17 | 2.07-2.00 (m, 2H) | 35.4 |
| 18 | --- | 136.1 |
| 19 | 5.35-5.32 (m, 1H) | 123.1 |
| 20 | 3.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H) | 34.2 |
| 21 | --- | 141.6 |
| 22 | 7.27-7.29 (m, 1H) | 128.3 |
| 23 | 7.19-7.16 (m, 1H) | 128.3 |
| 24 | 7.19-7.16 (m, 1H) | 125.7 |
| 25 | 7.19-7.16 (m, 1H) | 128.3 |
| 26 | 7.27-7.29 (m, 1H) | 128.3 |
| 27 | 2.33-2.28 (m, 2H) | 43.8 |
| 28 | 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) | 61.1 |
| 29 | 1.51 (s, 3H) | 17.0 |
| 30 | 1.70 (s, 3H) | 16.2 |
| NH | 5.56 (bd, $J = 6.8$ Hz, 1H) | -- |
| TBS | 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) | 25.9, 18.3, -5.29 (2C) |
| TBS | 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) | 26.0, 18.0, -5.3, -4.6 |
| TBS | 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) | 26.1, 18.0, -2.9, -4.4 |

Alkohol 122



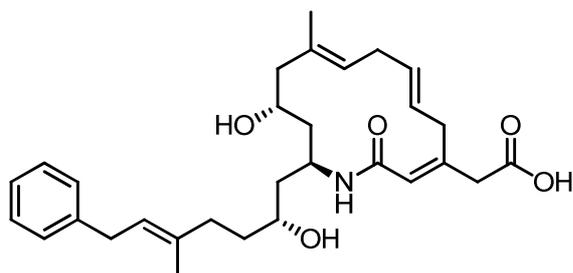
HF·Pyridin (0.7 mL) wird zu einer sorgfältig auf $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung aus Makrolactam **121** (63 mg, 77 μmol), THF (4.5 mL) und Pyridin (1.4 mL) getropft. Nach 2 h bei dieser Temperatur werden nochmals Pyridin (0.4 mL) und HF·Pyridin (0.2 mL) zugegeben und für 1 h gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung mit EtOAc (5 mL) verdünnt und in eine auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL) eingetragen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NH_4Cl -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen (je 10 mL), mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc = 5:1 \rightarrow 3:1) gereinigt und liefert den freien Alkohol **122** (43 mg, 78%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.40$ (*n*-Pentan/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -8.9$ (CHCl_3 , $c = 7.6$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3334, 2827, 1695, 1471, 1361, 1099, 835; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.66 (bd, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 5.34 (dt, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.29-5.21 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 4H), 3.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.42 (dd, $J = 13.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.37-2.28 (m, 3H), 2.16 (dd, $J = 14.8, 3.5$ Hz, 1H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.9, 151.7, 141.6, 136.0, 133.7, 128.6, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 125.7 (2C), 125.2, 123.1, 121.4, 70.0, 68.3, 59.8, 49.3, 45.0, 43.4, 39.7, 39.4, 35.3, 35.1, 34.2, 34.1, 30.7, 26.0 (6C), 18.0 (2C), 16.8, 16.2, -2.9 , -3.8 , -4.3 , -4.7 ; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{O}_4\text{NSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 710.4994, gefunden 710.5002.

Carbonsäure **123**

Zu einer Lösung des Alkohols **122** (35 mg, 49 μmol) in THF (1.0 mL) wird *Dess-Martin*-Periodinan (575 μL , 173 μmol , 0.3 M in CH_2Cl_2 , 3.5 eq.) zugetropft und für 1.5 h bei RT gerührt. Danach wird die Lösung mit 2-Methyl-2-buten (150 μL) und *t*-BuOH (1.0 mL) verdünnt und nacheinander mit Natriumdihydrogenphosphat (18 mg, 158 μmol , 3.0 eq.) in H_2O (0.5 mL) und Natriumchlorit (17 mg, 148 μmol , 3.0 eq.) in H_2O (0.5 mL) versetzt. Nach weiteren 25 min bei RT wird die Suspension mit H_2O (10 mL) verdünnt, mit wässriger HCl (0.5 M) auf pH 3 angesäuert und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc = 5:1 \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20:1) des Rohproduktes liefert Carbonsäure **123** (27 mg, 75%) als farbloses Öl.

R_f = 0.39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10:1); $[\alpha]_D^{22}$ = -11.1 (CHCl_3 , c = 7.6); IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}) = 3364, 2953, 2929, 2855, 1718, 1659, 1529, 1466, 1382, 1253, 1098, 835; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.70 (bd, J = 9.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 5.33 (bt, J = 6.8, Hz, 1H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.13 (bd, J = 15.3 Hz, 1H), 3.06 (bd, J = 15.1 Hz, 1H), 2.61-2.48 (m, 3H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 14.6, 5.0 Hz, 1H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.82-1.57 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), COOH tauscht aus; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.2, 154.4, 141.6, 136.0, 133.5, 128.3 (3C), 128.2 (2C), 125.7 (2C), 125.1, 123.1, 120.5, 69.9, 68.3, 50.0, 47.5, 45.1, 39.6 (2C), 35.3, 35.1, 34.2 (2C), 30.7, 26.0 (6C), 18.0 (2C), 16.8, 16.2, -2.9, -3.8, -4.3, -4.7; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{NSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 724.4787, gefunden 724.4793.

aza-Ripostatin B (113)

Der TBS-Ether **123** (12 mg, 16.6 μmol) wird bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer ebenfalls auf diese Temperatur vorgekühlten, wässrigen HF-Lösung (0.5 mL, 5%ig, Stammlösung wird aus 250 μL 48-51% HF in H_2O und 2.2 mL CH_3CN hergestellt) behandelt und 4 h bei dieser Temperatur gerührt, wobei nach 1 h und 3 h nochmals HF-Lösung (5%ig, je 100 μL) zugeben werden. Die Reaktionslösung wird in eine $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalte Mischung aus ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und EtOAc (5 mL) eingetragen und die wässrige Phase anschließend mit EtOAc (6 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 10:1 + 0.5\% \text{ AcOH}$) des Rohproduktes liefert aza-Ripostatin B (**113**) (6.5 mg, 79%) als weißes Pulver.

$R_f = 0.21$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1 + 0.5\% \text{ AcOH}$); $[\alpha]_D^{22} = +20.3$ (MeOH, $c = 6.0$); IR ($\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$) = 3446, 2922, 1626, 1097, 522; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4): δ 7.25-7.22 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.38-5.24 (m, 4H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 13.4, 7.7$ Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.09 (bd, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.02 (bd, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.99 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 1H), 2 x OH, NH und COOH tauschen aus; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH- d_4): δ 176.3, 168.7, 150.2, 143.1, 137.3, 135.4, 130.5, 129.5 (2C), 129.4 (2C), 127.3, 126.8, 126.2, 124.6, 123.3, 69.6, 67.5, 51.1, 47.6, 46.4, 41.6, 39.7, 38.0, 37.0, 35.5, 35.3, 31.9, 17.1, 16.5; HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet 496.3058, gefunden 496.3054.

7 Literaturverzeichnis

- [1] a) E. Bassett, M. Keith, G. Armelagos, D. Martin, A. Villanueva, *Science* **1980**, 209, 1532-1534; b) M. L. Nelson, A. Dinardo, J. Hochberg, G. J. Armelagos, *Am. J. Phys. Anthropol.* **2010**, 143, 151-154.
- [2] G. J. Armelagos, *Science* **1969**, 163, 255-259.
- [3] Y. Tu, *Nat. Med.* **2011**, 17, 1217-1220.
- [4] A. C. Hüntelmann, *Paul Ehrlich. Leben, Forschung, Ökonomien, Netzwerke*, Wallstein, Göttingen, **2011**.
- [5] G. Domagk, *Dtsch. med. Wochenschr.* **1935**, 61, 250-253.
- [6] A. Fleming, *Brit. J. Exp. Path.* **1929**, 10, 226-236.
- [7] P. I. Lerner, *N. Engl. J. Med.* **2004**, 351, 524.
- [8] N. C. Lloyd, H. W. Morgan, B. K. Nicholson, R. S. Ronimus, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 963-966; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 941-944.
- [9] M. S. Butler, A. D. Buss, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 71, 919-929.
- [10] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5194-5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5072-5132.
- [11] M. Leeb, *Nature* **2004**, 431, 892-893.
- [12] M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Science* **2009**, 325, 1089-1093.
- [13] a) G. D. Wright, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4055-4061; b) C. T. Walsh, G. D. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 391-394; c) L. L. Silver, *Clin. Microbiol. Rev.* **2011**, 24, 71-109.
- [14] D. M. Livermore, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, 16, 3-10.
- [15] V. M. D'Costa, C. E. King, L. Kalan, M. Morar, W. W. L. Sung, C. Schwarz, D. Froese, G. Zazula, F. Calmels, R. Debruyne et al., *Nature* **2011**, 477, 457-461.
- [16] S. J. Projan, *Curr. Opin. Microbiol.* **2003**, 6, 427-430.
- [17] D. J. Payne, M. N. Gwynn, D. J. Holmes, D. L. Pompliano, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, 6, 29-40.
- [18] P. Fernandes, *Nat. Biotechnol.* **2006**, 24, 1497-1503.
- [19] S. Sasso, G. Pohnert, M. Lohr, M. Mittag, C. Hertweck, *FEMS Microbiol. Rev.* **2011**, 36, 765-781.
- [20] C. Lipinski, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 3-25.
- [21] R. O'Shea, H. E. Moser, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2871-2871.

- [22] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign. Der Weg zum Arzneimittel*, Spektrum Akad. Verl., Heidelberg [u.a.], **2002**.
- [23] L. Radtke, M. Willot, H. Sun, S. Ziegler, S. Sauerland, C. Strohmam, R. Fröhlich, P. Habenberger, H. Waldmann, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4084-4088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3998-4002.
- [24] a) A. Harvey, *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 894-901; b) J. W.-H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161-165; c) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.
- [25] H.-D. Arndt, C. Hackenberger, D. Schwarzer, *Chem. Unserer Zeit* **2010**, *44*, 130-137.
- [26] J. Kennedy, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 25-34.
- [27] a) U. Klar, B. Buchmann, W. Schwede, W. Skuballa, J. Hoffmann, R. B. Lichtner, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8110-8116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086-6101; b) S. McMeekin, R. Patel, C. Verschraegen, P. Celano, J. Burke, S. Plaxe, P. Ghatage, M. Giurescu, C. Stredder, Y. Wang et al., *Br. J. Cancer* **2011**, *106*, 70-76; c) R. M. Borzilleri, X. Zheng, R. J. Schmidt, J. A. Johnson, S.-H. Kim, J. D. DiMarco, C. R. Fairchild, J. Z. Gougoutas, F. Y. F. Lee, B. H. Long, G. D. Vite, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8890-8897.
- [28] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036-1069, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044.
- [29] a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363-1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320-1367; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122; c) N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2896-2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854-2868.
- [30] a) H. G. Schlegel, *Allgemeine Mikrobiologie*, Thieme, Stuttgart [u.a.], **1992**; b) H. Reichenbach, G. Höfle, *Biotech. Adv.* **1993**, *11*, 219-277.
- [31] a) D. R. Williams, J. J. Li, R. H. Hutchings, *Org. Prep. Proc. Int.* **2000**, *32*, 409-451; b) S. C. Wenzel, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1211-1224; c) M. Nett, G. M. König, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1245-1261; d) K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276-1295.
- [32] H. Augustiniak, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *Liebigs Ann.* **1996**, 1657-1663.
- [33] H. Irschik, H. Augustiniak, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 787-792.

- [34] D. Haebich, F. von Nussbaum, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3447-3451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3397-3400.
- [35] J. Mukhopadhyay, K. Das, S. Ismail, D. Koppstein, M. Jang, B. Hudson, S. Sarafianos, S. Tuske, J. Patel, R. Jansen et al., *Cell* **2008**, *135*, 295-307.
- [36] A. Chakraborty, D. Wang, Y. W. Ebright, Y. Korlann, E. Kortkhonjia, T. Kim, S. Chowdhury, S. Wigneshweraraj, H. Irschik, R. Jansen et al., *Science* **2012**, *337*, 591-595.
- [37] A. Srivastava, M. Talaue, S. Liu, D. Degen, R. Y. Ebright, E. Sineva, A. Chakraborty, S. Y. Druzhinin, S. Chatterjee, J. Mukhopadhyay et al., *Curr. Opin. Microbiol.* **2011**, *14*, 532-543.
- [38] H. G. Floss, T.-W. Yu, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 621-632.
- [39] C. Kujat, M. Bock, A. Kirschning, *Synlett* **2006**, 419-422.
- [40] C. Kujat, Dissertation, Universität Hannover, **2007**.
- [41] C. Molinaro, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8076-8077.
- [42] K. D. Schleicher, Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, **2010**.
- [43] P. S. Diez, G. C. Micalizio, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9576-9578.
- [44] T. K. Macklin, G. C. Micalizio, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 638-643.
- [45] F. Glaus, K.-H. Altmann, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3461-3465; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3405-3409.
- [46] W. Tang, E. V. Prusov, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3457-3460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3401-3404.
- [47] W. Tang, E. V. Prusov, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4690-4693.
- [48] a) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232-6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086-6101; b) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243-251; c) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.
- [49] I. J. Krauss, M. Mandal, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5672-5675; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5576-5579.
- [50] K. Micoine, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14064-14066.
- [51] M. S. Dowling, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6908-6922.
- [52] a) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207; b) D. Gallenkamp, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9232-9235; c) B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865-1880.
- [53] T. Gaich, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1311-1313.

- [54] G. Majetich, P. A. Grieco, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2327-2329.
- [55] K. B. Sharpless, M. W. Young, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947-949.
- [56] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
- [57] B. M. Trost, Z. T. Ball, K. M. Laemmerhold, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10028-10038.
- [58] B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3537-3540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3415-3418.
- [59] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449.
- [60] L. A. Paquette, J. Chang, Z. Liu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6441-6448.
- [61] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807.
- [62] D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606.
- [63] F. Kleinbeck, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 586-589; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 578-581.
- [64] K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155-158.
- [65] E. J. Corey, B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *36*, 3552-3560.
- [66] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1134-1135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1075-1077.
- [67] M. Yus, C. Nájera, F. Foubelo, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6147-6212.
- [68] S. Fukuzawa, H. Matsuzawa, S. Yoshimitsu, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1702-1706.
- [69] M. Braun, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 24-37; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 24-37.
- [70] A. B. Smith, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J. Gaunt, C. Sfougataki, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435-14445.
- [71] M.-R. Fischer, A. Kirschning, T. Michel, E. Schaumann, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 220-221; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 217-218.
- [72] L. F. Tietze, H. Geissler, J. A. Gewert, U. Jakobi, *Synlett* **1994**, 511-512.
- [73] M. Uyanik, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5649-5652.
- [74] A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, B. Rinker, *Synlett* **2005**, 1954-1956.
- [75] a) A. S. E. Karlström, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1981-1989; b) A. J. Hickman, M. S. Sanford, *Nature* **2012**, *484*, 177-185.
- [76] C. M. Binder, D. D. Dixon, E. Almaraz, M. A. Tius, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2764-2767.

- [77] P. Winter, C. Vaxelaire, C. Heinz, M. Christmann, *Chem. Commun.* **2010**, 47, 394-396.
- [78] T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, 316, 582-585.
- [79] M. Amatore, T. D. Beeson, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5223-5226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5121-5124.
- [80] T. H. Graham, B. D. Horning, D. W. C. MacMillan, *Org. Synth.* **2011**, 88, 42-53.
- [81] a) N. Halland, M. Alstrup Lie, A. Kjærsgaard, M. Marigo, B. Schiøtt, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7083-7090; b) N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4790-4791; c) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4108-4109.
- [82] A. Schäfer, Bericht zum Forschungspraktikum Organische Chemie, TU Dortmund, **2011**.
- [83] P. Winter, J. Swatschek, M. Willot, L. Radtke, T. Olbrisch, A. Schäfer, M. Christmann, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12200-12202.
- [84] M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2010**, 47, 632-649.
- [85] D. T. Hung, J. B. Nerenberg, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11054-11080.
- [86] B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 963-983.
- [87] N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9687-9688.
- [88] Y. Du, M. Turlington, X. Zhou, L. Pu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5024-5027.
- [89] M. J. Gaunt, D. F. Hook, H. R. Tanner, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4815-4818.
- [90] K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738-8739.
- [91] L. W. Chung, Y.-D. Wu, B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11578-11582.
- [92] B. M. Trost, V. S. Chan, D. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5186-5192.
- [93] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17644-17655.
- [94] R. M. Kanada, D. Itoh, M. Nagai, J. Nijima, N. Asai, Y. Mizui, S. Abe, Y. Kotake, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4428-4433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4350-4355.
- [95] N. Lewis, A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 561-568.
- [96] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693-2698.

- [97] M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489-2498.
- [98] D. A. Evans, P. Nagorny, K. J. McRae, D. J. Reynolds, L.-S. Sonntag, F. Vounatsos, R. Xu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 543-546; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 537-540.
- [99] J. H. Park, S. Kim, *Chem. Lett.* **1989**, 629-632.
- [100] H. Watanabe, H. Watanabe, M. Bando, M. Kido, T. Kitahara, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9755-9776.
- [101] a) A. B. Smith, C. M. Adams, S. A. Lodise Barbosa, A. P. Degnan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 350-351; b) A. B. Smith, G. K. Friestad, J. Barbosa, E. Bertounesque, K. G. Hull, M. Iwashima, Y. Qiu, B. A. Salvatore, P. G. Spoons, J. J.-W. Duan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10468-10477.
- [102] A. B. Smith, C. M. Adams, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 365-377.
- [103] J. Mulzer, M. Berger, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 891-898.
- [104] S. M. Kühnert, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 643-646.
- [105] A. B. Smith, M. A. Foley, S. Dong, A. Orbin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5987-6001.
- [106] A. B. Smith, J. M. Cox, N. Furuichi, C. S. Kenesky, J. Zheng, O. Atasoylu, W. M. Wuest, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5501-5504.
- [107] M. Ide, M. Nakata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2491-2499.
- [108] A. B. Smith, M. Xian, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 66-67.
- [109] K. Bowden, R. S. Cook, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 1407-1411.
- [110] H. J. Reich, J. P. Borst, R. R. Dykstra, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5869-5880.
- [111] A. B. Smith, A. M. Boldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925-6926.
- [112] P. F. Jones, M. F. Lappert, A. C. Szary, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2272-2277.
- [113] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis. Background and detailed mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston, **2005**.
- [114] A. Streitwieser, L. Xie, P. Wang, S. M. Bachrach, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1778-1784.
- [115] M. E. Scheller, B. Frei, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1734-1747.
- [116] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868.
- [117] M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936-938.
- [118] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
- [119] A. Ahmed, E. K. Hoegenauer, V. S. Enev, M. Hanbauer, H. Kaehlig, E. Öhler, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3026-3042.

- [120] J. S. Ng, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1193-1202.
- [121] Y. Peng, J.-H. Yang, W.-D. Z. Li, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1209-1215.
- [122] J. M. Concellón, H. Cuervo, R. Fernández-Fano, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8983-8987.
- [123] A. B. Smith, D.-S. Kim, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1493-1495.
- [124] A. B. Smith, V. A. Doughty, C. Sfougataki, C. S. Bennett, J. Koyanagi, M. Takeuchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 783-786.
- [125] A. B. Smith, Q. Lin, V. A. Doughty, L. Zhuang, M. D. McBriar, J. K. Kerns, A. M. Boldi, N. Murase, W. H. Moser, C. S. Brook et al., *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6470-6488.
- [126] L. Dong, H. Schill, R. L. Grange, A. Porzelle, J. P. Johns, P. G. Parsons, V. A. Gordon, P. W. Reddell, C. M. Williams, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11307-11318.
- [127] A. B. Smith, D.-S. Kim, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3247-3250.
- [128] K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847-868.
- [129] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287-290.
- [130] M. J. Gaunt, A. S. Jessiman, P. Orsini, H. R. Tanner, D. F. Hook, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4819-4822.
- [131] S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948.
- [132] a) J. Poldy, R. Peakall, R. A. Barrow, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2446-2449; b) E. Samu, P. Huszthy, L. Somogyi, M. Hollósi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2775-2795.
- [133] M. Amat, O. Bassas, M. Cantó, N. Llor, M. M. Santos, J. Bosch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7693-7702.
- [134] T. Harabe, T. Matsumoto, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4044-4052.
- [135] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [136] M. Hikota, Y. Sakurai, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6367-6370.
- [137] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- [138] J. Gagnepain, E. Moulin, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6964-6972.
- [139] Die NMR-Experimente sind von Herrn Dr. W. Hiller, TU Dortmund, ausgearbeitet und durchgeführt worden.
- [140] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
- [141] E. Laganis, B. Chenard, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831-5834.

- [142] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience, Hoboken, N.J, **2007**.
- [143] H. F. Sneddon, M. J. Gaunt, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1147-1150.
- [144] M. E. Krafft, Y. Y. Cheung, K. A. Abboud, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7443-7448.
- [145] a) S. Ma, X. Lu, Z. Li, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 709-713; b) R. K. Dieter, K. Lu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 847-855; c) Y. Zhang, Y. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4744-4752.
- [146] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676-4701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568.
- [147] W. M. Xu, E. Tang, X. Huang, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 501-506.
- [148] C. R. Johnson, M. P. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014-11015.
- [149] A. F. Abdel-Magid, J. H. Cohen, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, F. J. Villani, F. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3391-3394.
- [150] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, M. B. Mitchell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1332-1335.
- [151] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602-615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *30*, 569-583.
- [152] K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1863-1866.
- [153] Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2999-3005.
- [154] Y. Ohba, M. Takatsuji, K. Nakahara, H. Fujioka, Y. Kita, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3526-3537.
- [155] B. M. Trost, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420-12421.
- [156] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830.
- [157] a) B. M. Trost, J. D. Chisholm, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3743-3745; b) P. A. Roethle, I. T. Chen, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960-8961; c) W. R. Roush, A. P. Spada, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3693-3696.
- [158] a) C. Silveira, R. Guerra, J. Comasseto, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5121-5124; b) D. J. Procter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 335-354.
- [159] P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808-4839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.
- [160] M. Kanematsu, M. Shindo, M. Yoshida, K. Shishido, *Synthesis* **2009**, 2893-2904.

- [161] a) E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4245-4247; b) T. Abe, T. Haga, S. Negi, Y. Morita, K. Takayanagi, K. Hamamura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2701-2710.
- [162] a) J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901-16910; b) D. Köning, W. Hiller, M. Christmann, *Org. Lett.* **2012**, DOI: 10.1021/ol302420k.
- [163] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.
- [164] E. J. Corey, P. Da Silva Jardine, T. Mohri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6409-6412.
- [165] T. Mukaiyama, H. Toda, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1976**, 13-14.
- [166] a) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595; b) A. Rivkin, J. T. Njardarson, K. Biswas, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7737-7740.
- [167] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748-2749.
- [168] A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873-2875.
- [169] A. B. Smith, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3935-3948.
- [170] A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253.
- [171] S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.
- [172] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211.
- [173] B. R. Galan, K. P. Kalbarczyk, S. Szczepankiewicz, J. B. Keister, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1203-1206.
- [174] I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.
- [175] M. Gatti, L. Vieille-Petit, X. Luan, R. Mariz, E. Drinkel, A. Linden, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9498-9499.
- [176] A. Michrowska, K. Mennecke, U. Kunz, A. Kirschning, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13261-13267.
- [177] A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325.
- [178] J. Heppekausen, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7975-7978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7829-7832.

- [179] D. Bourgeois, A. Pancrazi, S. P. Nolan, J. Prunet, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643-644, 247-252.
- [180] A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4811-4820.
- [181] A. Fürstner, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6505-6511.
- [182] a) R. E. Maleczka, L. R. Terrell, F. Geng, J. S. Ward, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2841-2844; b) T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7310-7318.
- [183] A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, Y. S. Cho, T.-C. Chou, H. Dong, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10913-10922.
- [184] L. A. Paquette, I. Collado, M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2553-2562.
- [185] I. Paterson, V. A. Doughty, M. D. McLeod, T. Trieselmann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1364-1368; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1308-1312.
- [186] K. Heynes, W.-P. Trautwein, H. Paulsen, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 3195-3199.
- [187] P. Liu, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10772-10773.
- [188] a) P. Lucio Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559-2562; b) A. B. Smith, V. Simov, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3315-3318.
- [189] A. de Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974-6977.
- [190] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287.
- [191] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.
- [192] K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3027-3028.
- [193] K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6436-6437.
- [194] I. Paterson, L. J. Gibson, S. B. J. Kan, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5530-5533.
- [195] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4164-4167.
- [196] a) I. Paterson, D. D. Laffan, D. J. Rawson, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1461-1464; b) J.-G. Boiteau, P. van de Weghe, J. Eustache, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2737-2740.
- [197] D. R. Crouch, *Tetrahedron* **2004**, 60, 5833-5871.
- [198] Das ¹H-NMR-Spektrum des Naturstoffes wurde von Herrn Dr. Rolf Jansen und Herrn Dr. Herbert Irschik (Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung) bereitgestellt.
- [199] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [200] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635-646.
- [201] P. Li, J. Li, F. Arian, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11678-11679.

- [202] J. Cossy, C. Willis, V. Bellosta, S. BouzBouz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982-1992.
- [203] M. Abarbri, J. Thibonnet, J.-L. Parrain, A. Duchêne, *Synthesis* **2002**, 543-551.
- [204] J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376-12377.
- [205] W. L. F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier Science & Technology Books, **2012**.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|--|
| Ac | Acetyl- |
| aq. | wässrig |
| BDMS-H | Benzyl dimethylsilan |
| Cp* | Pentamethylcyclopentadienyl- |
| <i>c</i> -Hex | Cyclohexan |
| Cy | Cyclohexyl- |
| CuTC | Kupfer(I)thiophencarboxylat |
| <i>dr</i> | Diastereomerenverhältnis |
| dba | Dibenzylidenaceton |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCE | 1,2-Dichlorethan |
| DIBAL | Diisobutylaluminiumhydrid |
| DIPEA | Diisopropylethylamin |
| 4-DMAP | 4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin |
| DME | 1,2-Dimethoxyethan |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMP | <i>Dess-Martin</i> -Periodinan |
| DMPU | 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon |
| DMS | Dimethylsulfid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| EDA | Ethylendiamin |
| <i>ee</i> | Enantiomerenüberschuss |
| EI | Electron Impact |
| eq. | Äquivalente |
| ESI | Electron-Spray-Ionisation |
| Et ₂ O | Diethylether |
| EtOAc | Ethylacetat |
| GBF | Gesellschaft für Biotechnologische Forschung |
| ges. | gesättigt |
| GC-MS | Gaschromatographie-Massenspektrometrie |
| HMPA | Hexamethylphosphorsäuretriimid |
| IC ₅₀ | mittlere, inhibitorische Konzentration |

| | |
|----------------|--|
| konz. | konzentriert |
| LC-MS | Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie |
| LDA | Lithiumdiisopropylamin |
| <i>m</i> -CPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure |
| MDR-TB | multi-drug-resistant tuberculosis |
| MIC | minimum inhibitory concentration |
| Ms | Methansulfonyl- |
| NCS | <i>N</i> -Chlorsuccinimid |
| NOE | Nuclear Overhauser Effect |
| NMP | <i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon |
| Ph | Phenyl- |
| Piv | Pivaloyl- |
| PMB | <i>p</i> -Methoxybenzyl- |
| 4-PPY | 4-(1-Pyrrolidinyl)pyridin |
| PRSP | Penicillin-resistenter <i>streptococcus pneumoniae</i> |
| RCM | ring closing metathesis, Ringschlussmetathese |
| Red-Al | Natrium <i>bis</i> (2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid |
| R _f | Retentionsfaktor |
| RT | Raumtemperatur |
| R _t | Retentionszeit |
| SOMO | singly occupied molecular orbital |
| SEM | 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl- |
| TBDPS | <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl- |
| TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl- |
| TES | Triethylsilyl- |
| TFAA | Trifluoressigsäureanhydrid |
| TFA | Trifluoracetat |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMEDA | <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin |
| TMS | Trimethylsilyl- |
| Ts | <i>p</i> -Toluolsulfonyl- |
| VRE | Vancomycin-resistente Enterokokken |
| VRSA | Vancomycin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> |
| XDR-TB | extensively drug-resistant tuberculosis |

InChIKey-Verzeichnis wichtiger Verbindungen

| # | InChIKey | # | InChIKey |
|-----|------------------------------|-----|------------------------------|
| 1 | FZTZYQPMLRRZMO-NRTLNBBSA-N | 67a | MNMLORSOVFJKRU-VYXAIFSNSA-N |
| 2 | FFFWIYTVZAPFFC-TTXNTIIMSA-N | 67b | MNMLORSOVFJKRU-LPSHKERISA-N |
| 3 | DLWDWAOHZVEUQO-LAUMHEIDSA-N | 71 | WPEMDPSJQOOFDH-VOTSOKGWSA-N |
| 5 | UQFNCSLGZUJVQP-JNZIYJEQSA-N | 78 | JDGIYDQFPRNZQF-VHEBQXMUSA-N |
| 24 | HIGQPQRQIQDZMP-DHZHZOJOSA-N | 20 | RDCNOOVDSMCJQZ-WUKNDPDISA-N |
| 31 | ICJOOVLSDYCSCJ-VQHVLOKHSAN | 77 | HGVAUOKQFBXKDV-UHFFFAOYSA-N |
| 32 | UQTBLGLUYDFKLV-UKTHLTGXSA-N | 21 | HRPQUEFXYFSSMR-HJWRWDBZSA-N |
| 10 | QCBVSJAGGZNEBD-FMIVXFBMSA-N | 85 | MWYCOBBRPUDTKE-HRSGXTSNSA-N |
| 33 | PJLJQVZGYPMPSW-JXMROGBWSA-N | 86 | LMYOKXGUMVMQRC-ZYJCAQPSA-N |
| 34 | LMNOFCNYSARMCZ-RMKNXTFCSA-N | 88 | CZUDVQPTVWAZSQ-BUHFOSPRSA-N |
| 23 | DFACNARCWBUYSL-WHXYTISESA-N | 75 | YGEBVJWXHOOMNV-KHPPLWFESA-N |
| 35 | MVEIZVYBCWRUDK-POYBYMJQSA-N | 19c | GBHHWEHYMJSYRH-ZXUFLCFSSA-N |
| 40 | FLFUHOOHLBRQJP-UQSGXBNBSA-N | 88 | SIGRAXNELCIJLJ-LWNNCCQPSA-N |
| 41 | MFQAZBMHXLUQSR-CXUHLZMHSAN | 90 | XSDCWBIRCBUAHF-OLUXQREXSA-N |
| 42 | PQPZOHFTLJOLGH-RBIVUOHQSA-N | 92 | PUCWAHLJJDYCV-QJTXJQSISA-N |
| 44 | WXLPLUJYXJSLAV-ZENLHXAYSA-N | 102 | UZAFZWUWHHFVOK-UHFFFAOYSA-L |
| 27 | OBCDZJOBILYTMH-LURJTMIESA-N | 99 | CCFROYSWIXXTGP-UHFFFAOYSA-L |
| 49 | GHGCEIOERQJLAJ-CDMDHGLLSA-N | 104 | ZMGBDRMFQBLISQ-OFXMLPRVSA-N |
| 50 | JDDBARNAMAHBEZ-LDADJPATSA-N | 106 | FBQSLCAZKXZUMM-PUZVJKCGSA-N |
| 26 | XONAAWGYWWSPQE-DEDYPNTBSA-N | 107 | OPEKKGKXMXKTJM-OJHRASEASA-N |
| 25 | XUBXFNWMWVULAT-JBGACEMISA-N | 108 | WTAIXONCTNVCJI-PGRHXPSNSA-N |
| 29 | JISLIURJHXAPTN-UHFFFAOYSA-N | 110 | VJOVDWXEISYZOO-KONUTUIBSA-N |
| 30 | CMWTZYFYERSOE-KPKJPENVSA-N | 113 | PMTLBOGNHAGKEO-QIFXECHSA-N |
| 53 | ZGFFTJOZMYPREB-GMMCINKNSA-N | 117 | PUGIASCPXQWBQG-IDRPAWFBSA-N |
| 55 | KSGMUWNFUPMBBS-ILYPZQQVSA-N | 118 | IETRZSVUSKKWGZ-ZVYKRHIJSA-N |
| 28 | VMMNCNWPVAVKVN-XJBGACEMISA-N | 119 | UEPFYOPTQGVBOM-RODMGXKBSA-N |
| 56 | IXOKUHDFAKNVLR-LFIBNONCSA-N | 115 | QTPGVZVBZONCPRF-MBPWYKFKSA-N |
| 57 | UOWYJVSTAPRKSQ-XQSZQLLPSA-N | 120 | AABWAKGFIWCORU-VKPHFPCPSA-N |
| 17c | KCGAPMOWBGRMQ-NPUSCDIRSA-N | 116 | COIZZNTUOBCDAS-VAWYXSNFSA-N |
| 58 | DBNODFBRIVCGSO-GFFBZMLKSA-N | 114 | KXSYRORIRFYGQA-HCLYWWAGSA-N |
| 59 | AABWAKGFIWCORU-AZIOLDSGSA-N | 121 | BOZVTXFUXPBAFU-IHOJVAFWSA-N |
| 65 | HKCMLMYRSWHPNF-UHFFFAOYSA-N | 122 | CDOFFBGIPGMEEO-ORTMJTDCSA-N |
| 18 | LZSGRTVJXAHEFP-UHFFFAOYSA-N | 123 | IIRDQSGCGOEBKV-MHHLMEGFSA-N |
| 16c | FWZJVJUMJFKZBJ-QBJYDLEPSA-N | 109 | CBWMJTOBEYMNDE-KTRKWACJSA-N |

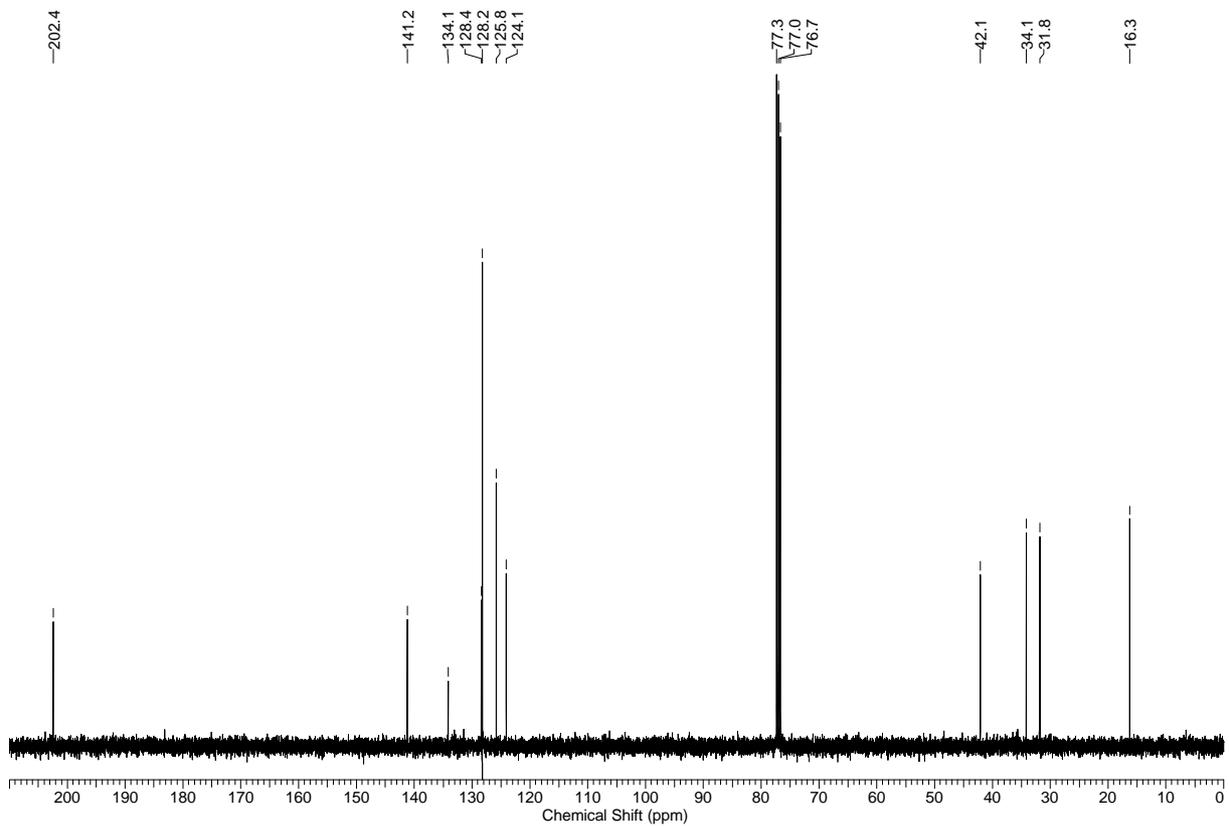
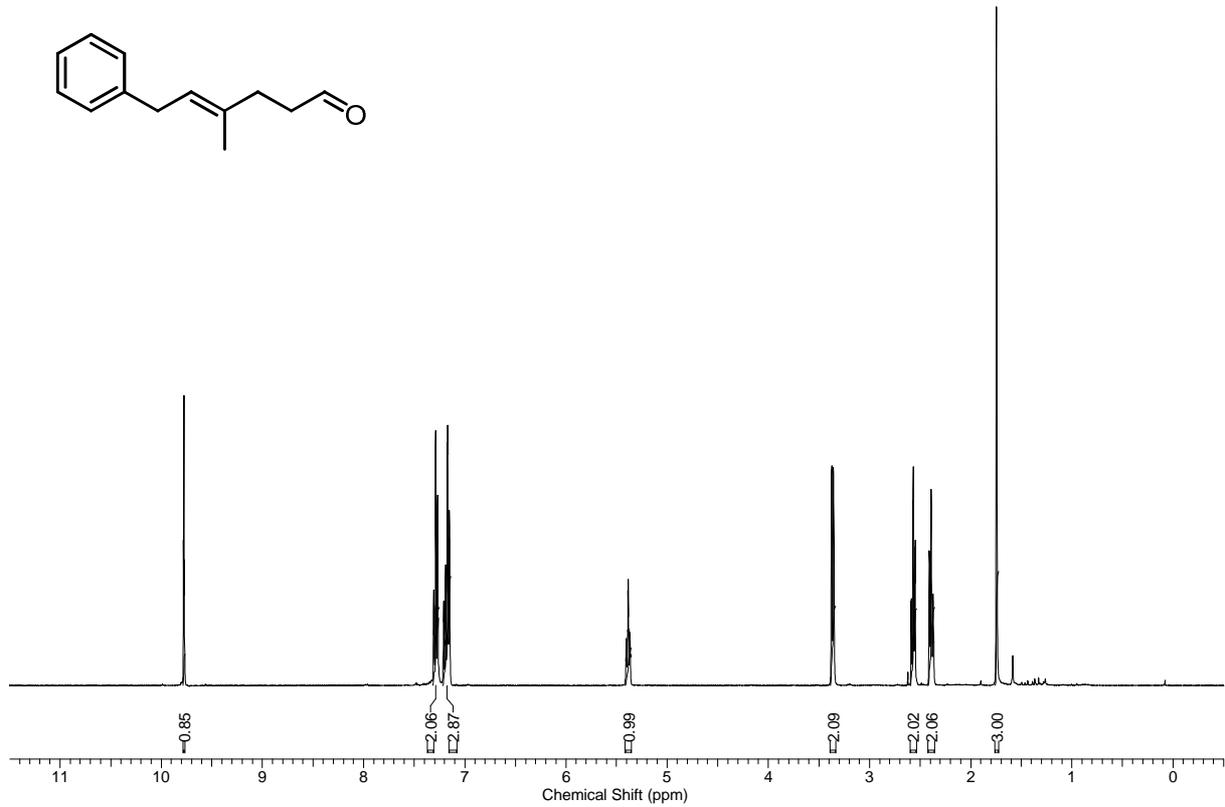
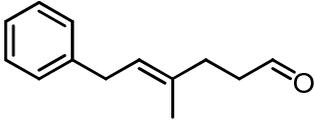
Versicherung

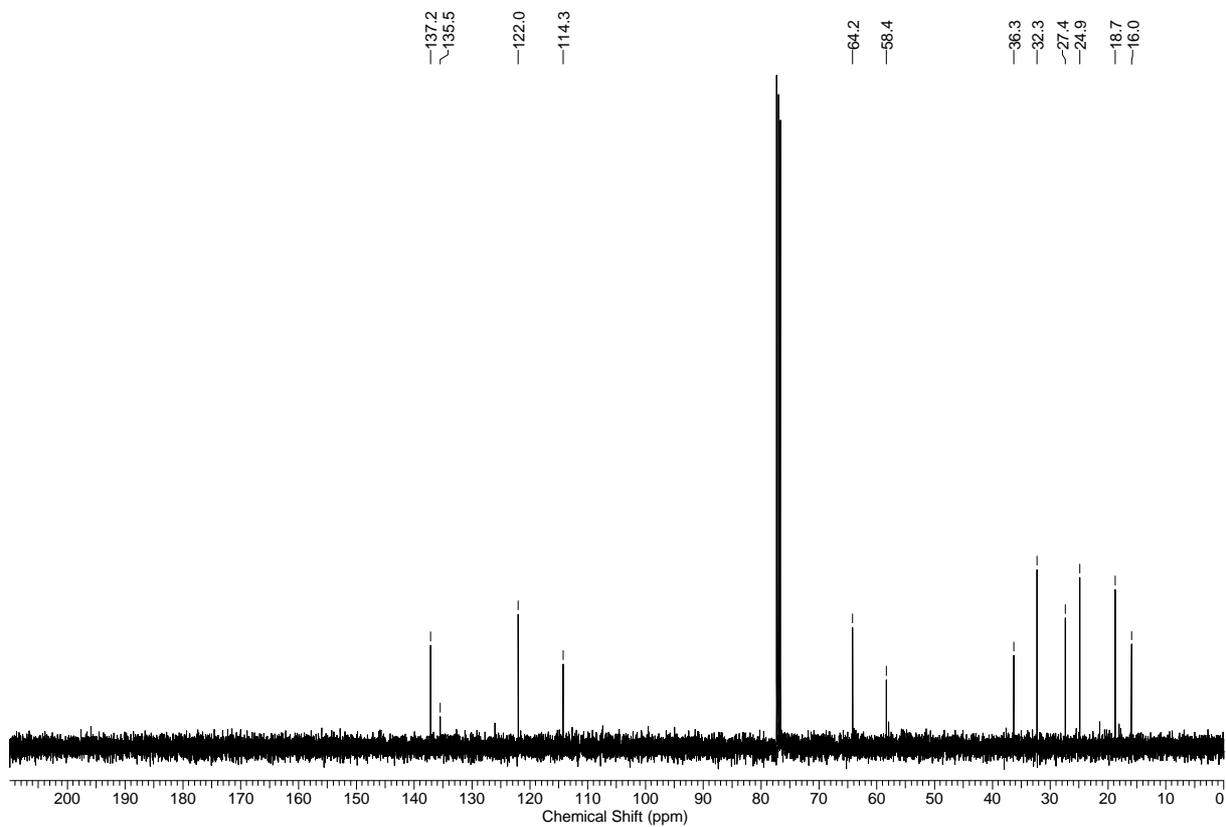
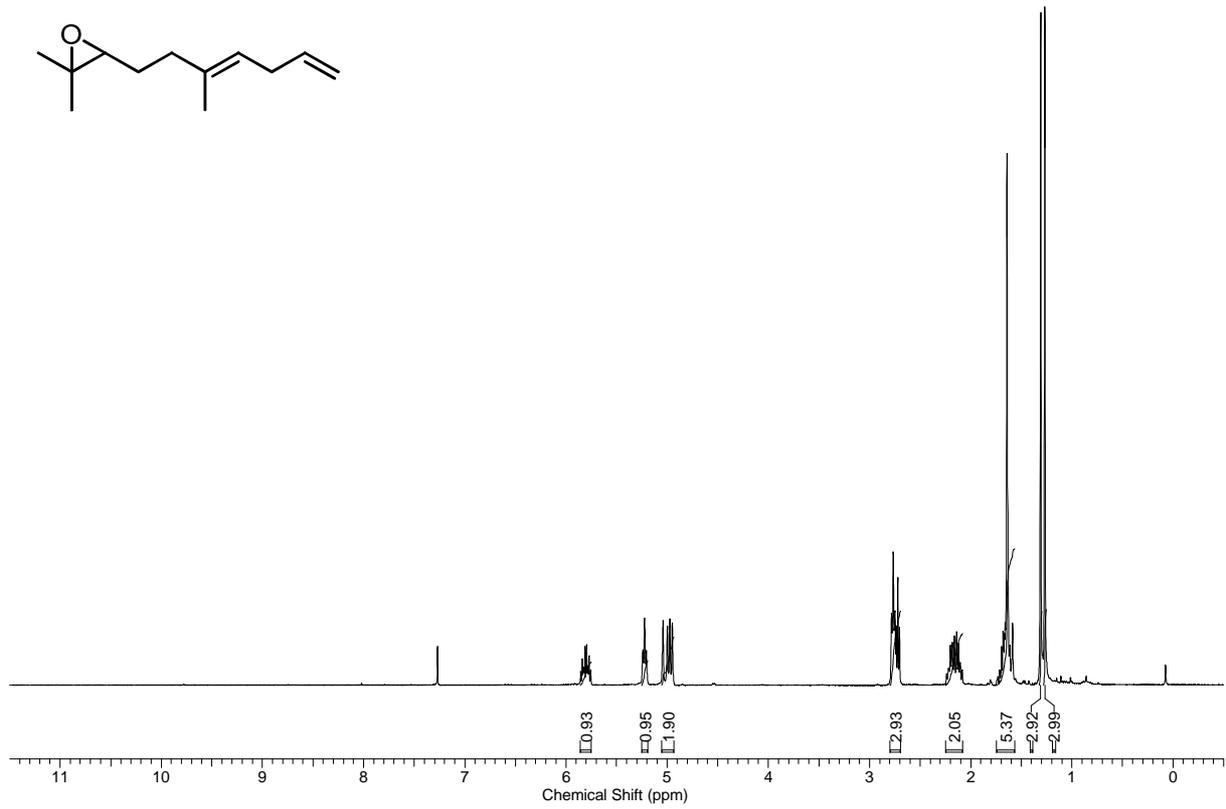
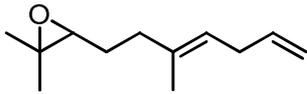
Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und alle verwendeten Quellen aufgeführt habe. Die Arbeit ist bisher in dieser oder ähnlicher Form keiner Prüfungsbehörde vorgelegt worden. Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

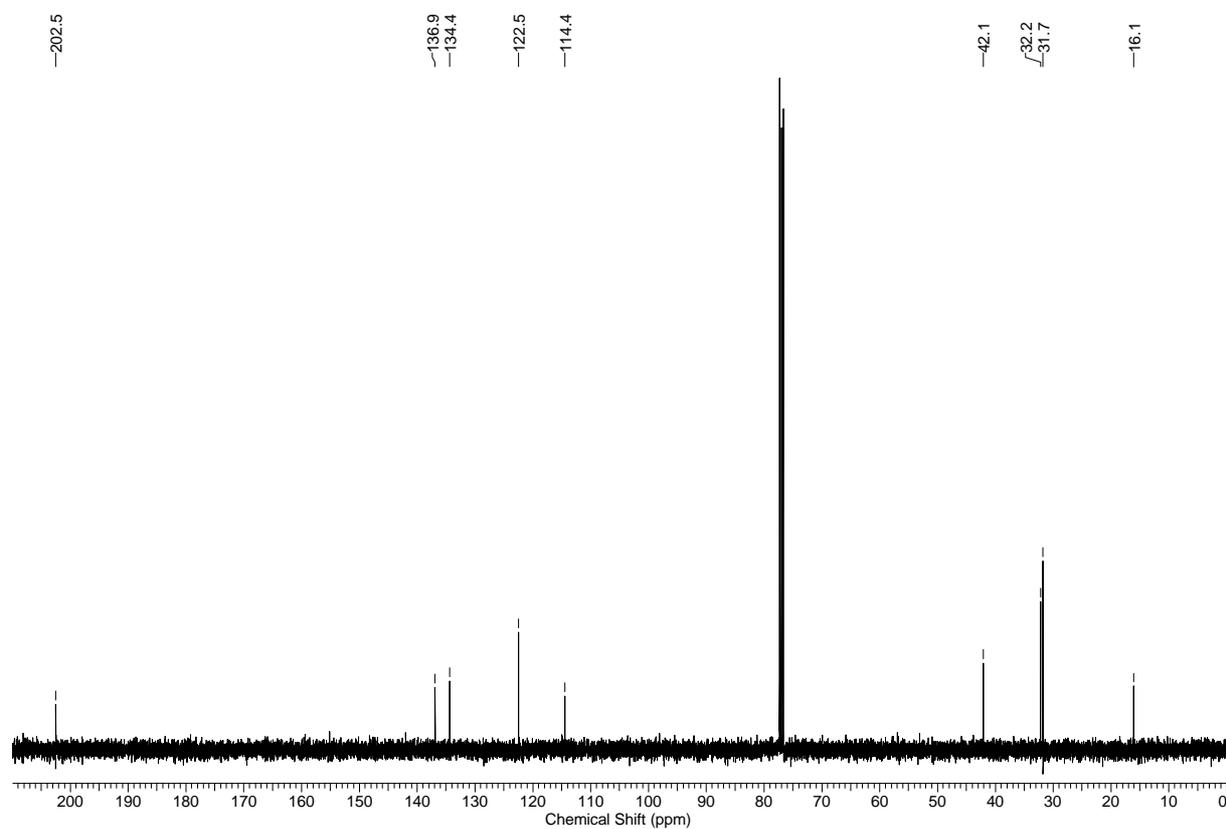
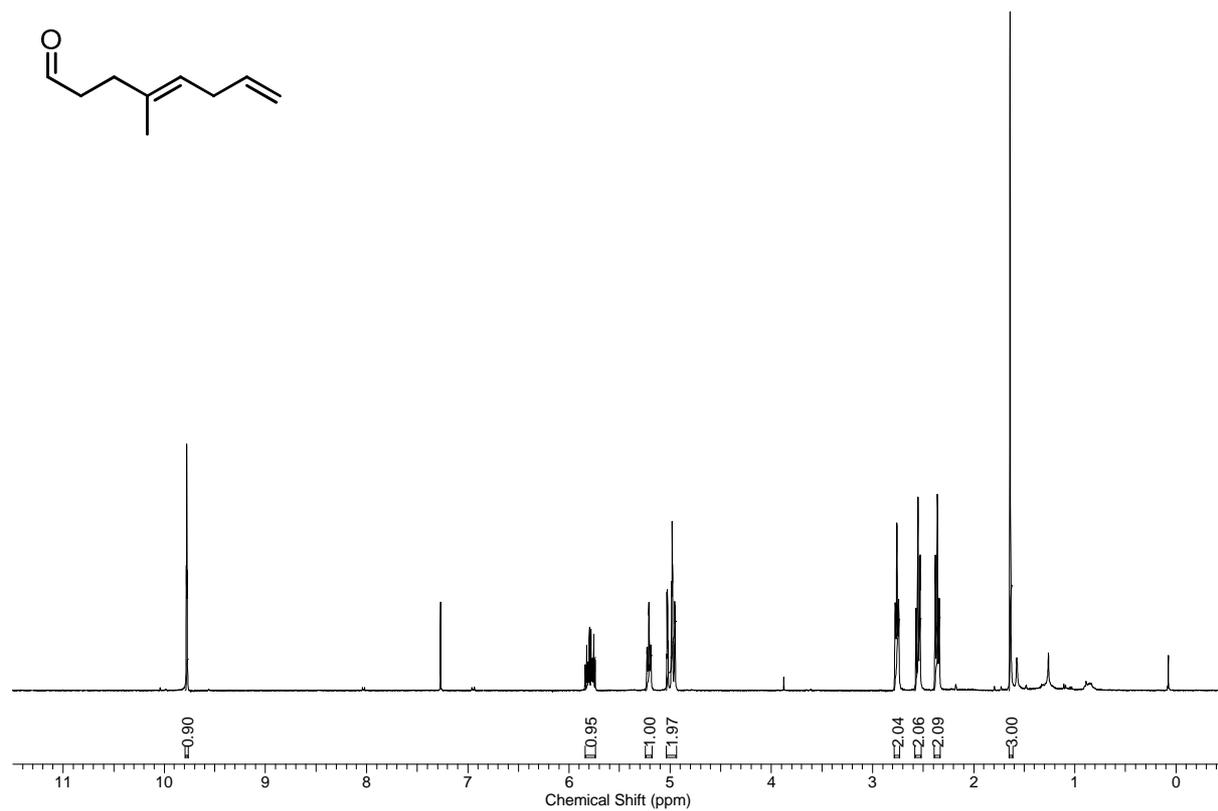
Dortmund, 09.10.2012

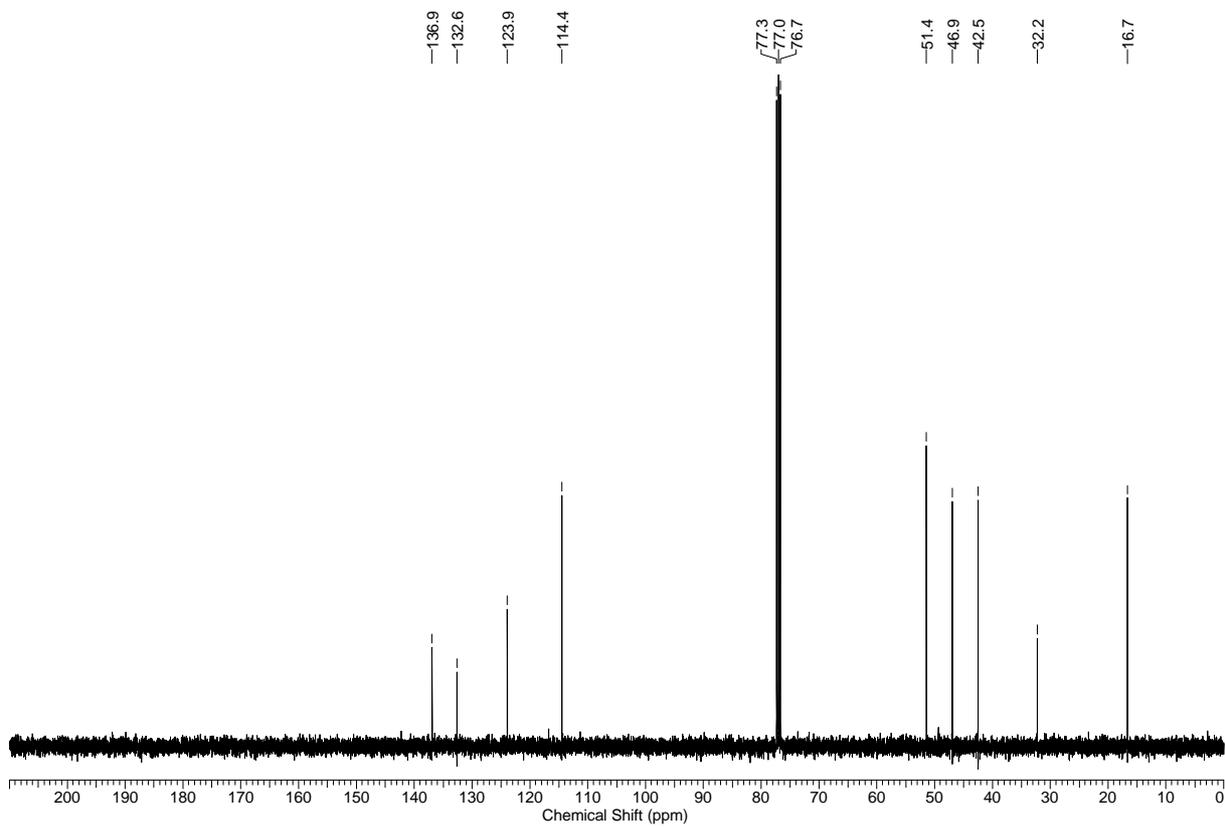
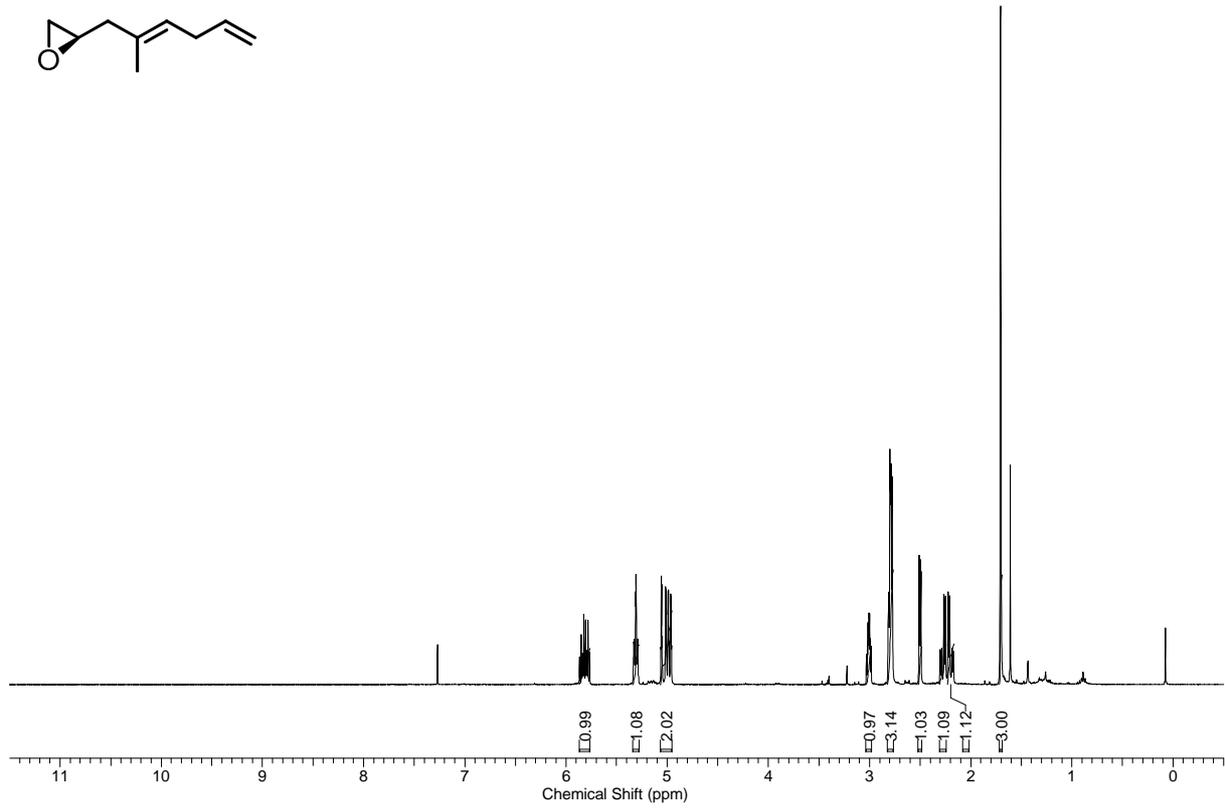
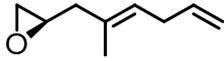
Philipp Winter

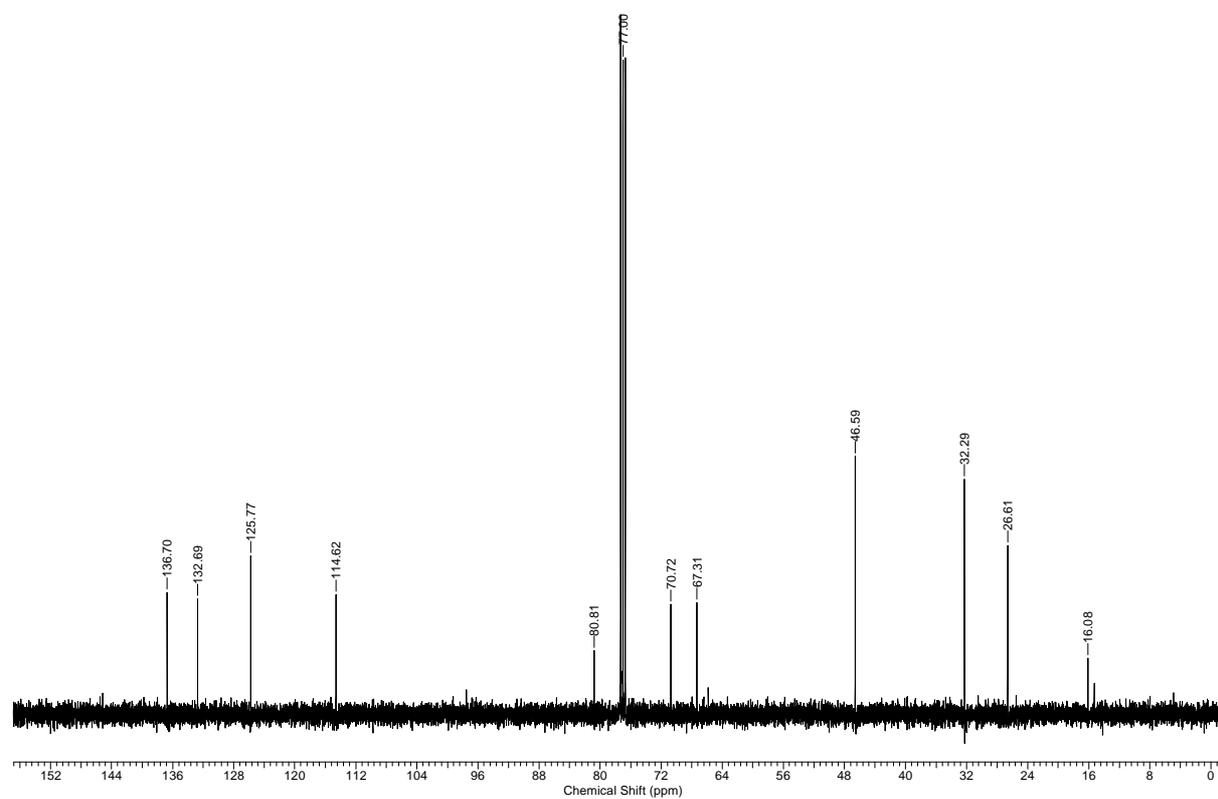
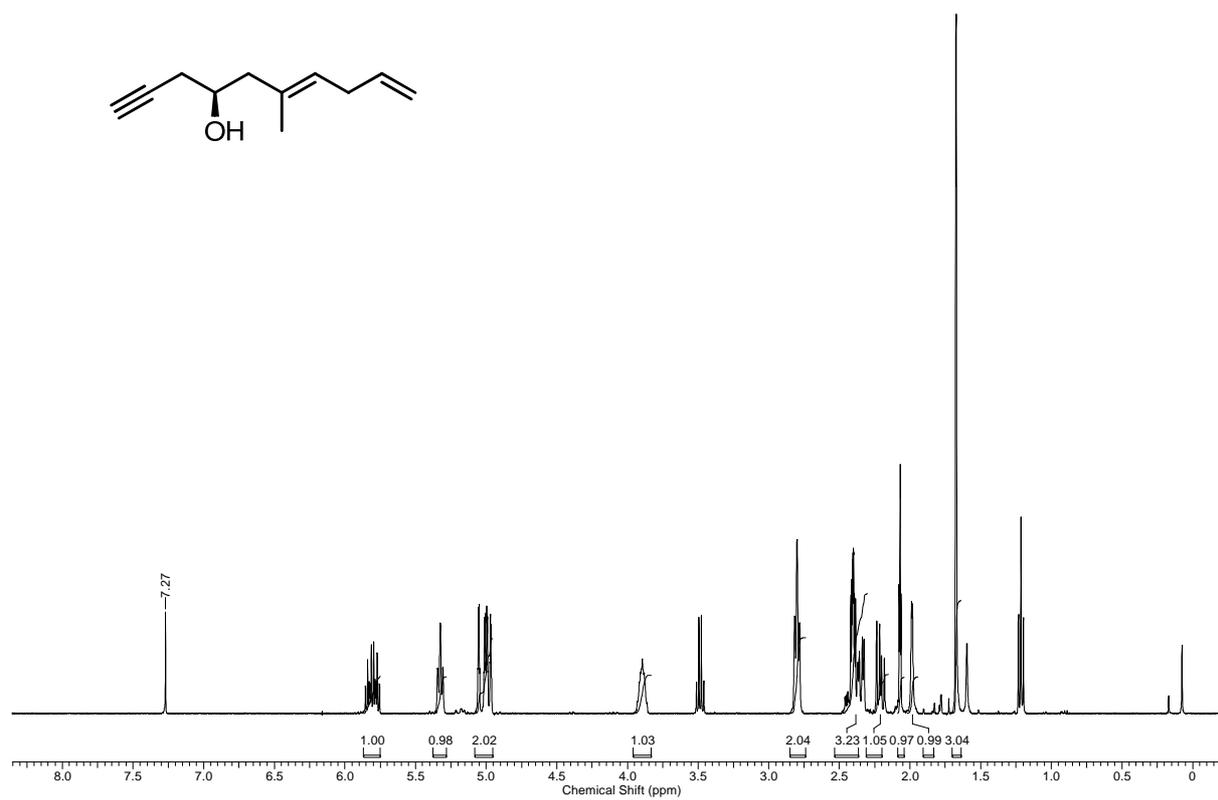
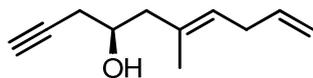
NMR-Spektren neuer und wichtiger Verbindungen

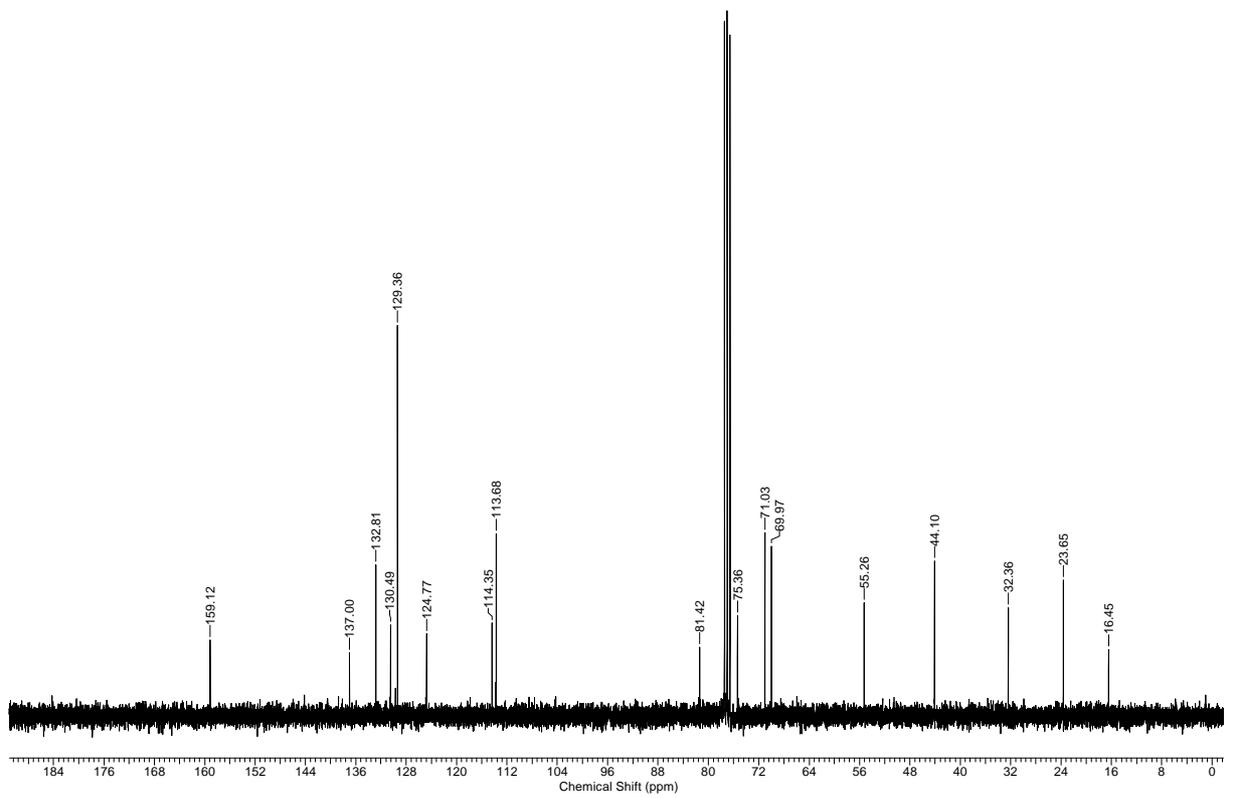
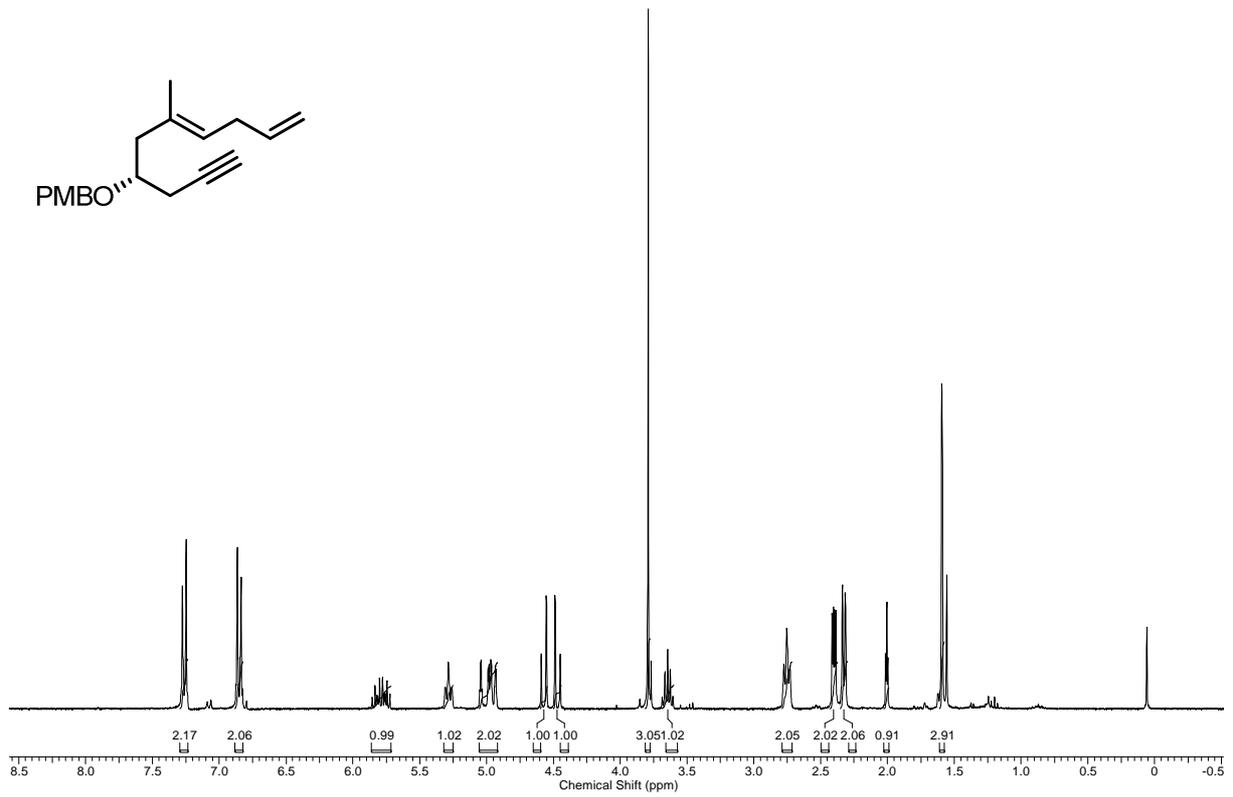


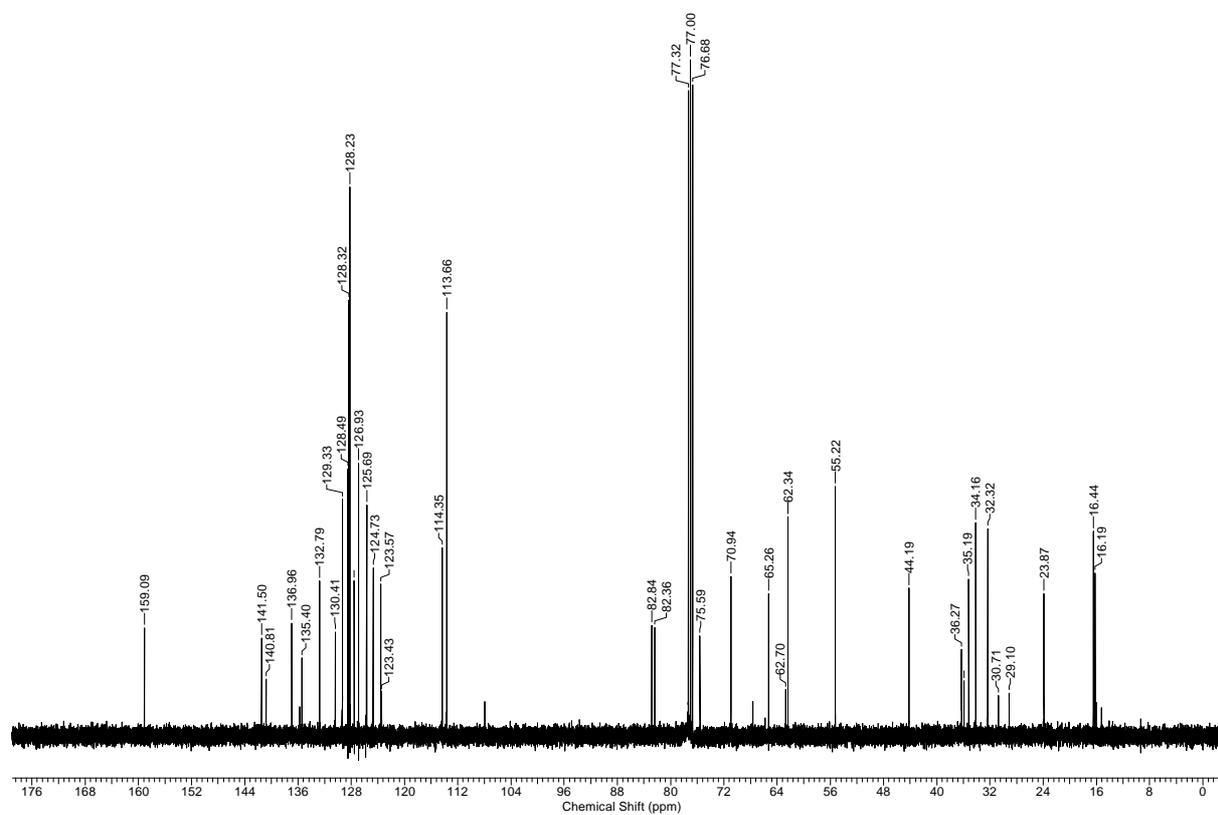
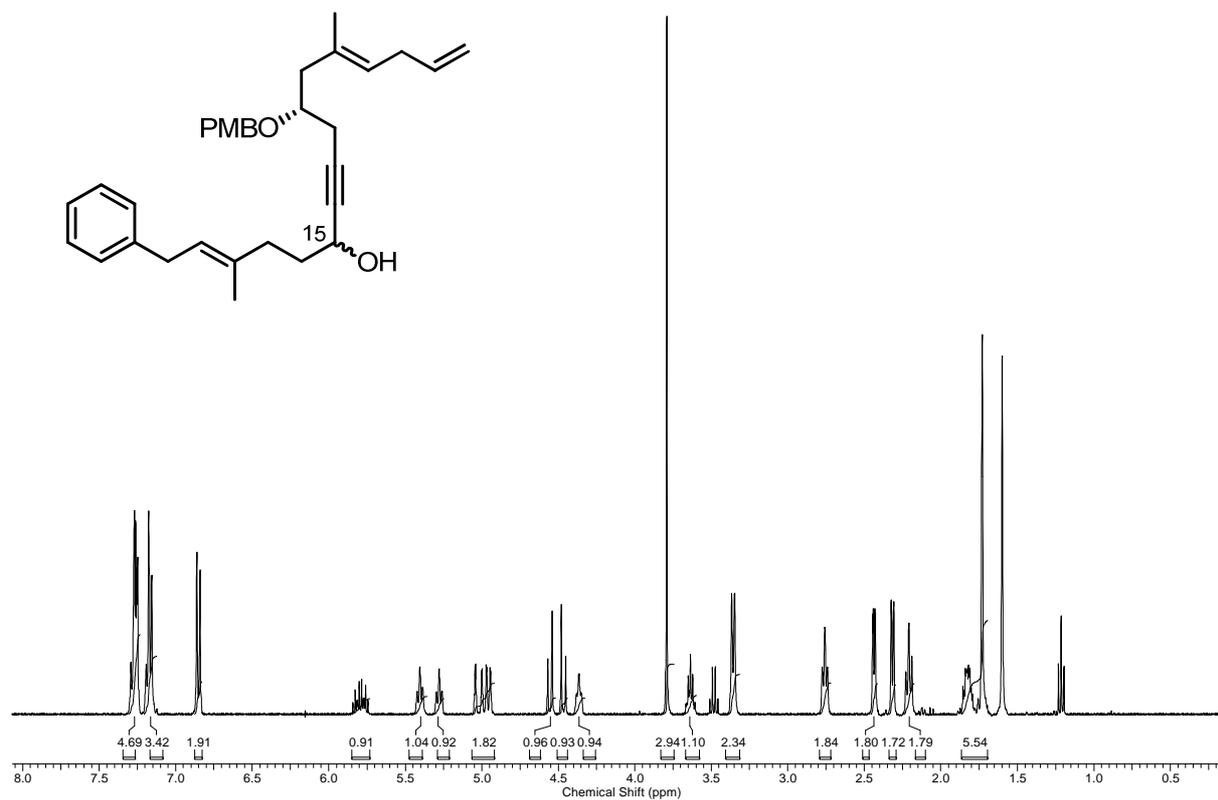


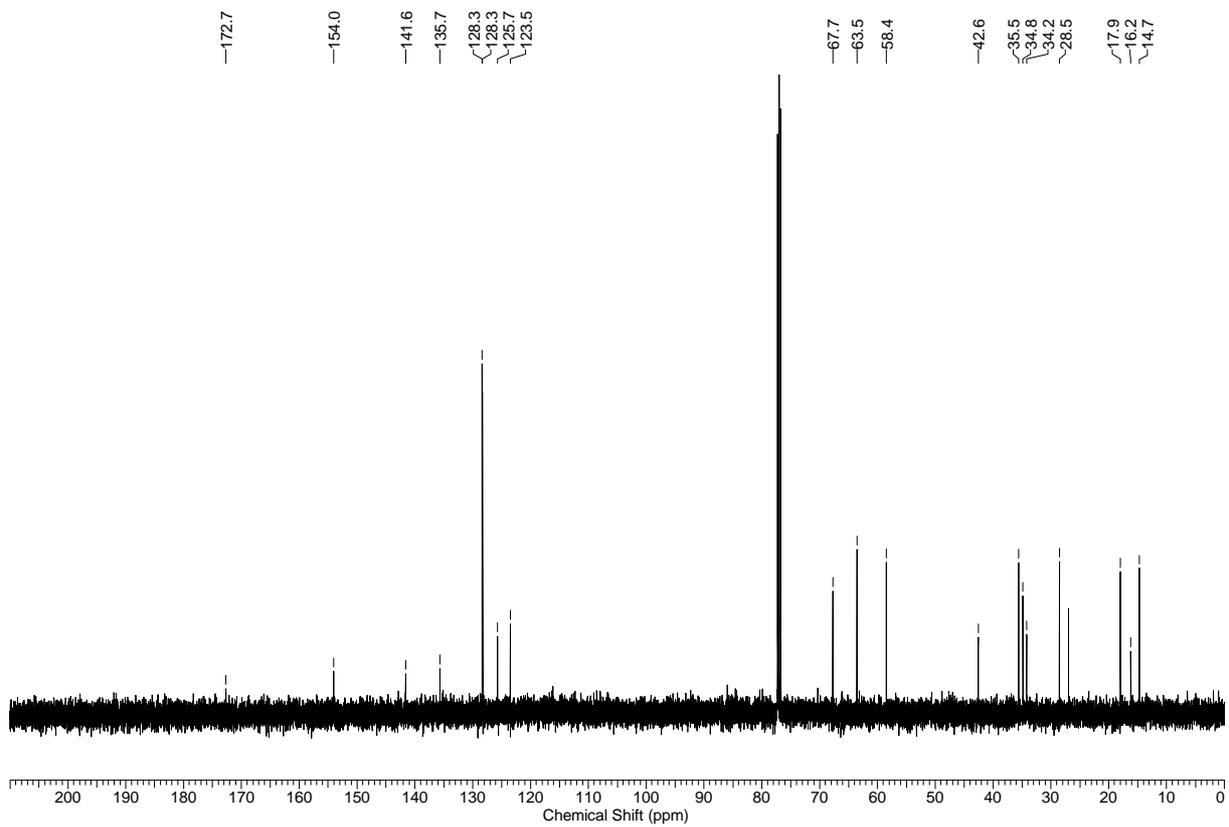
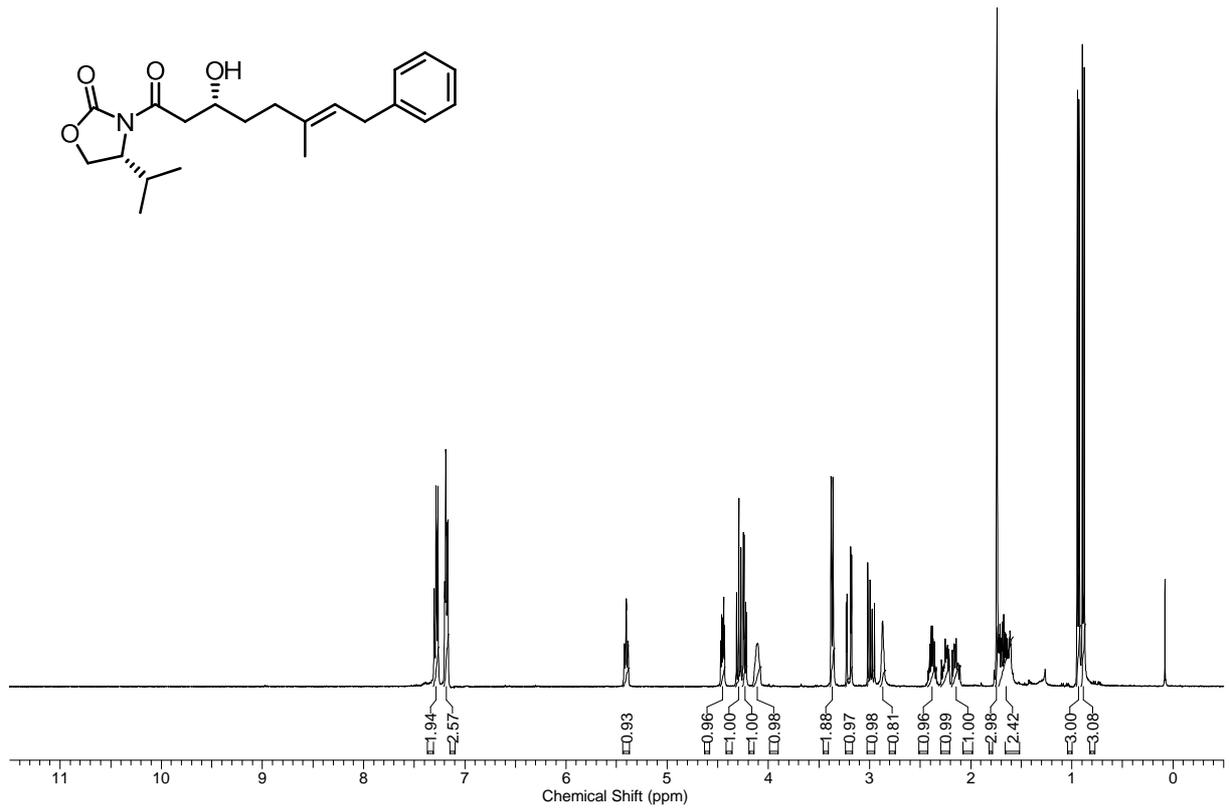


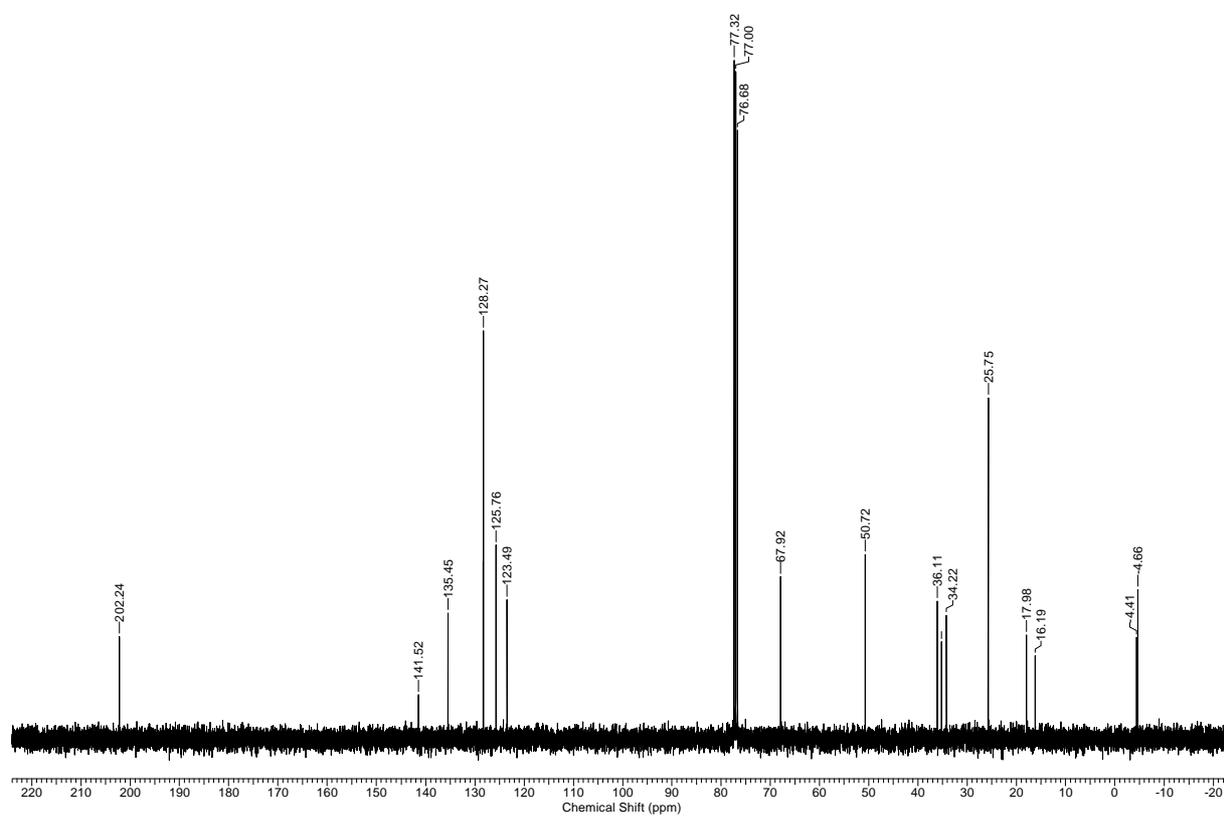
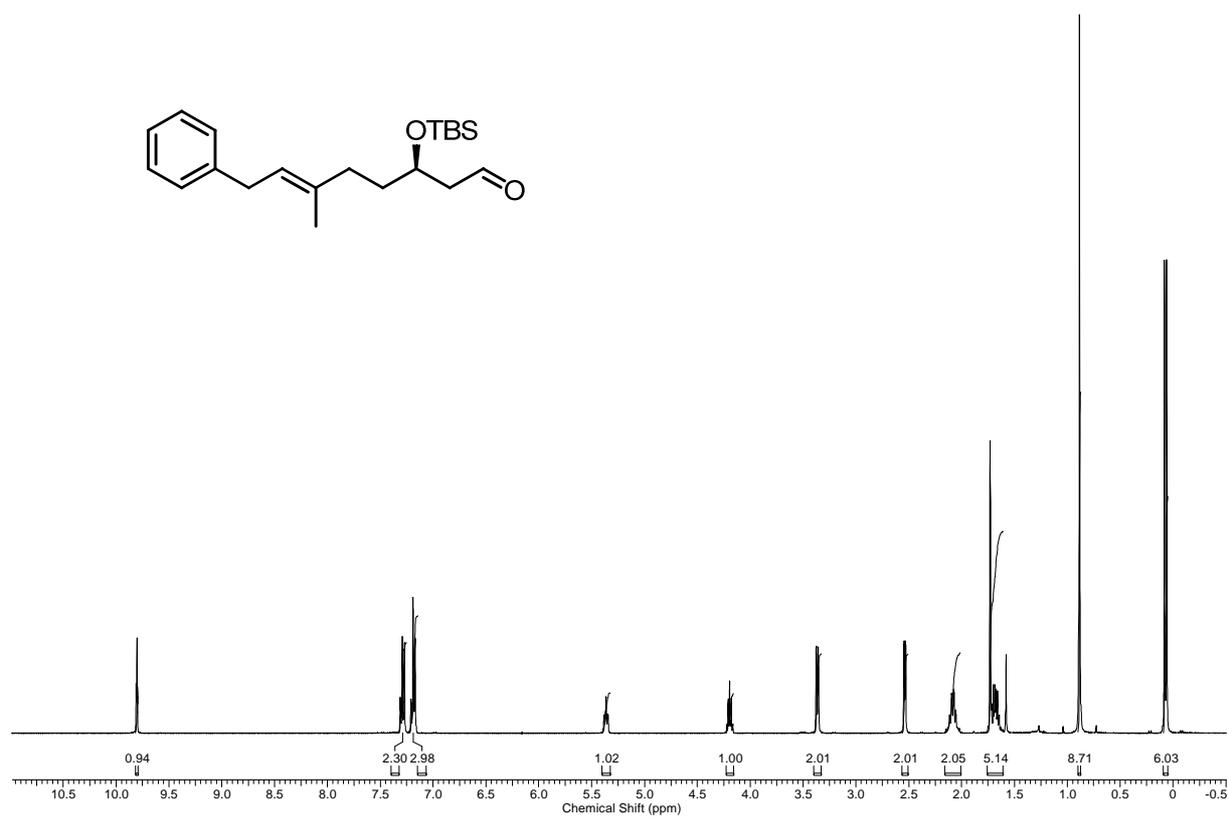


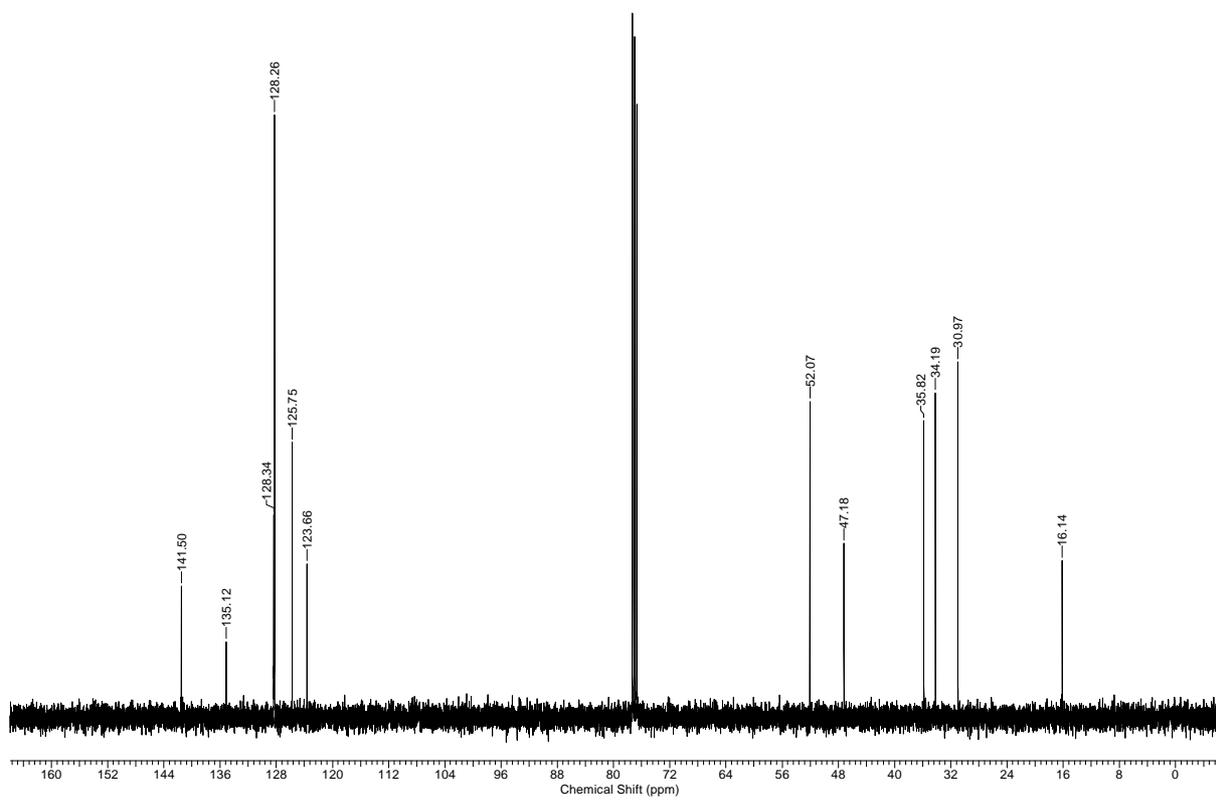
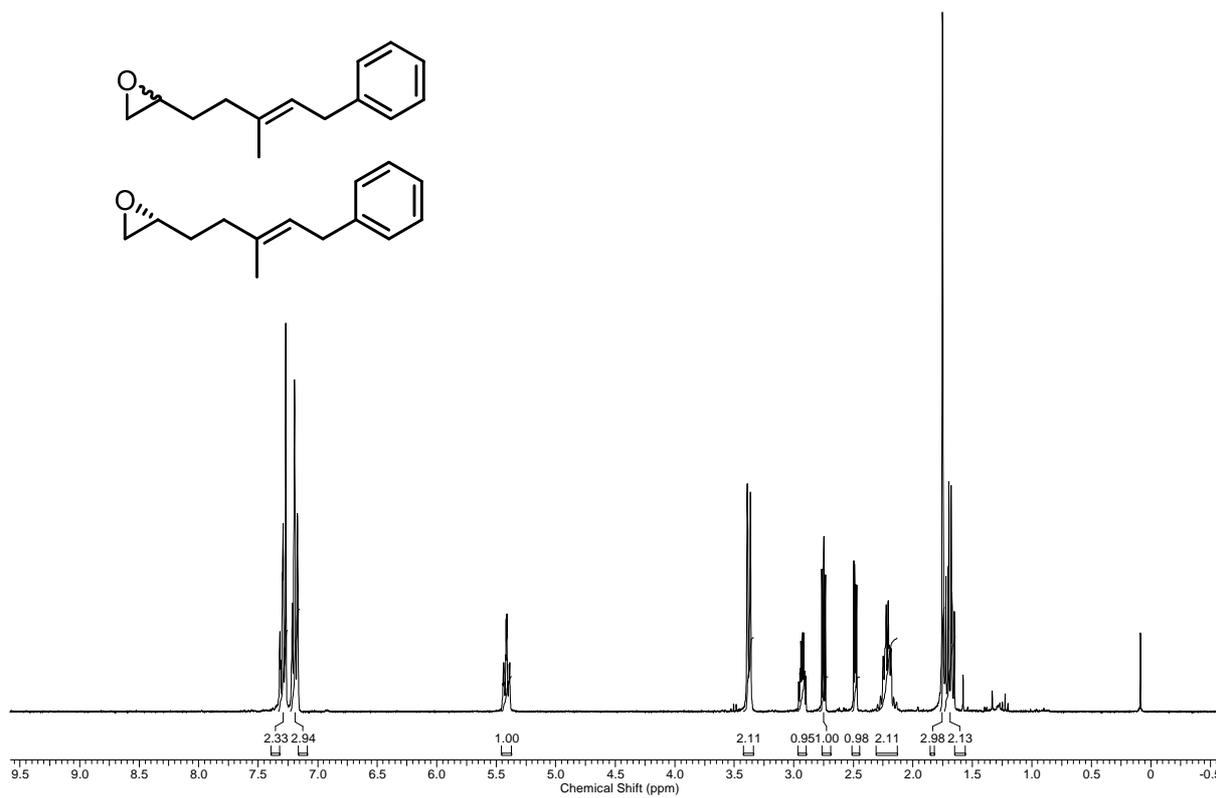


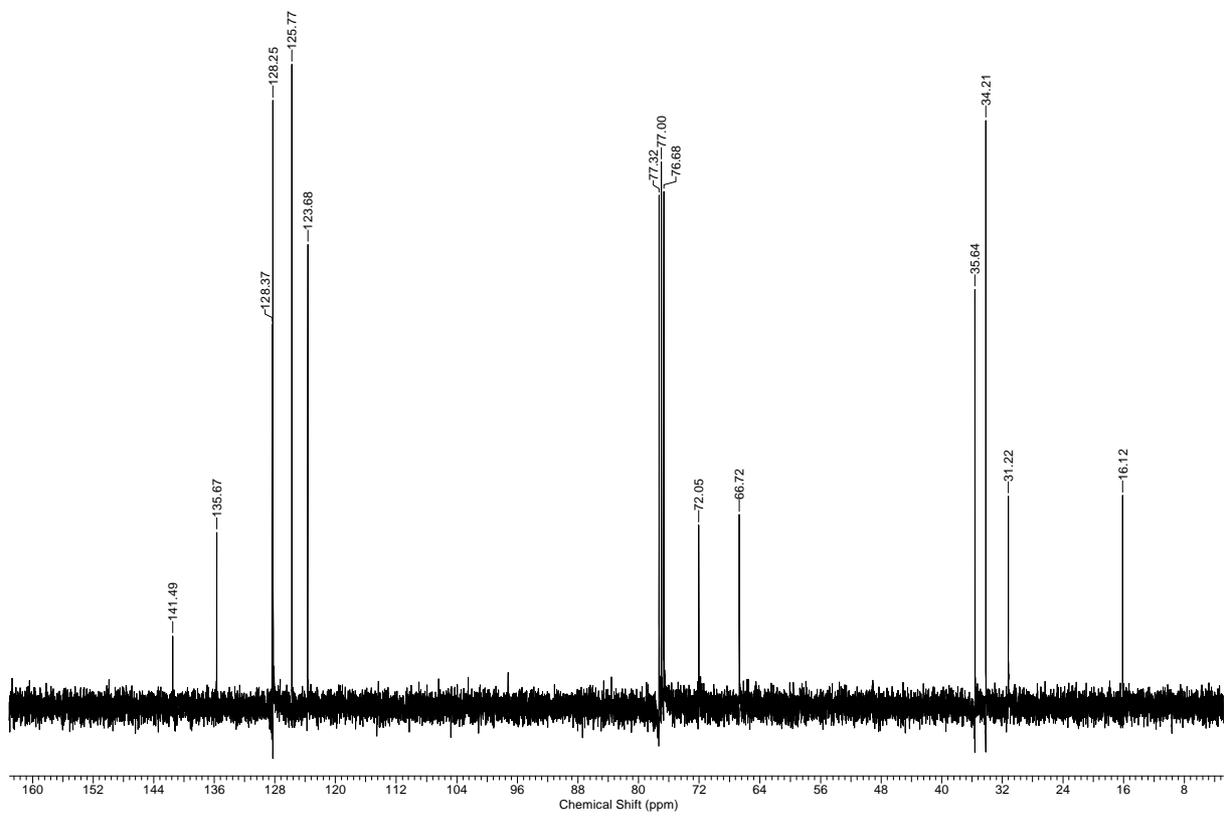
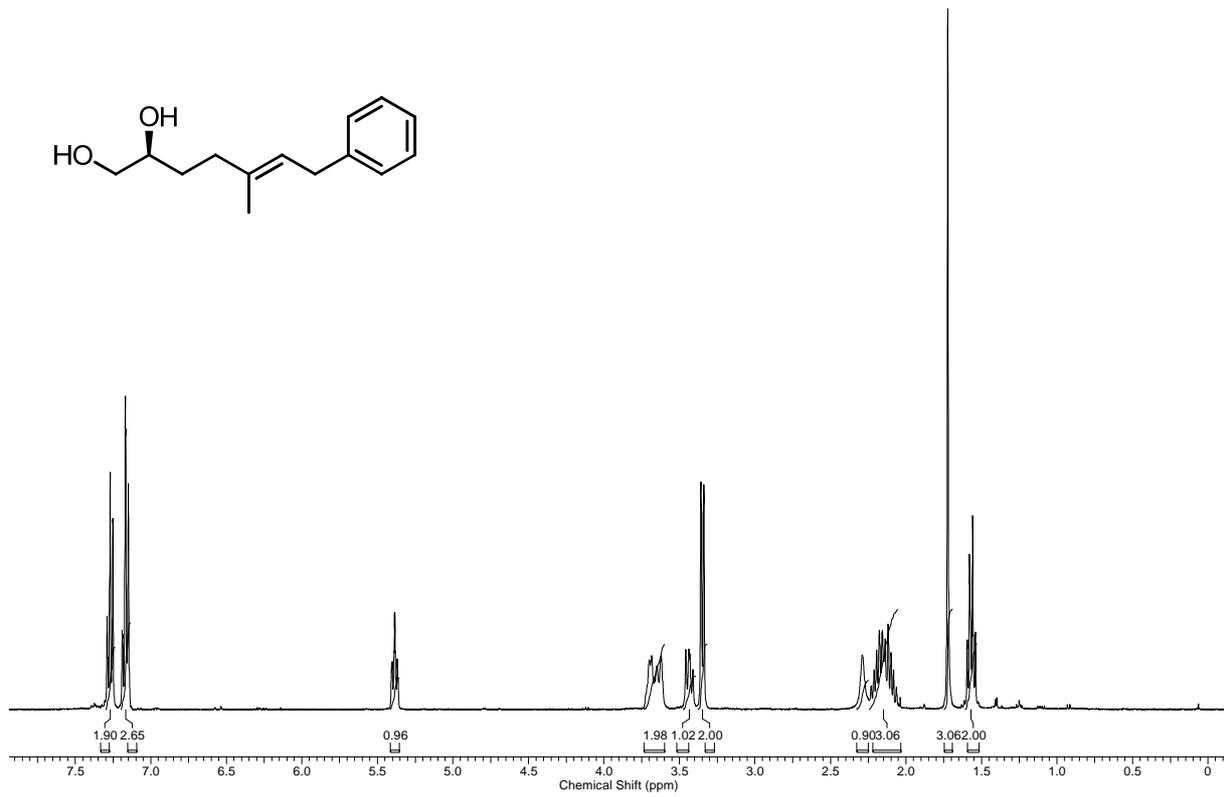


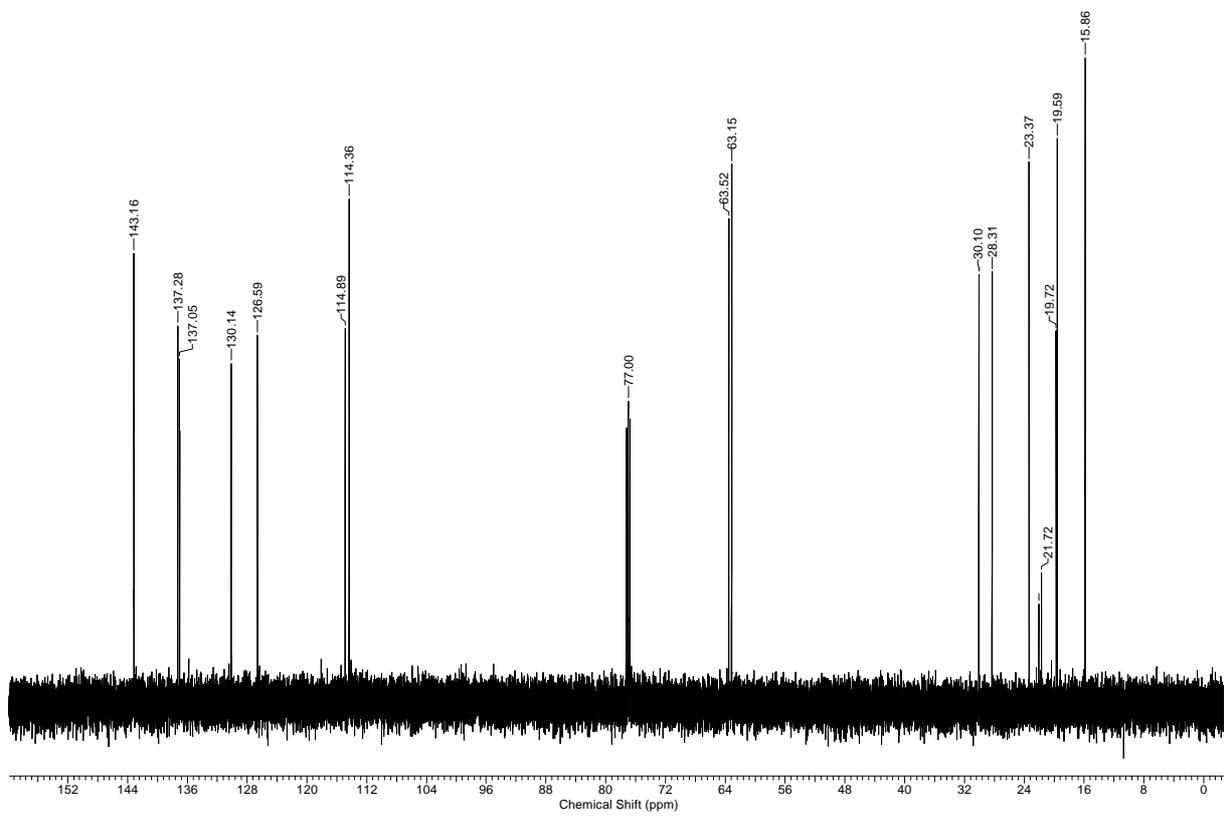
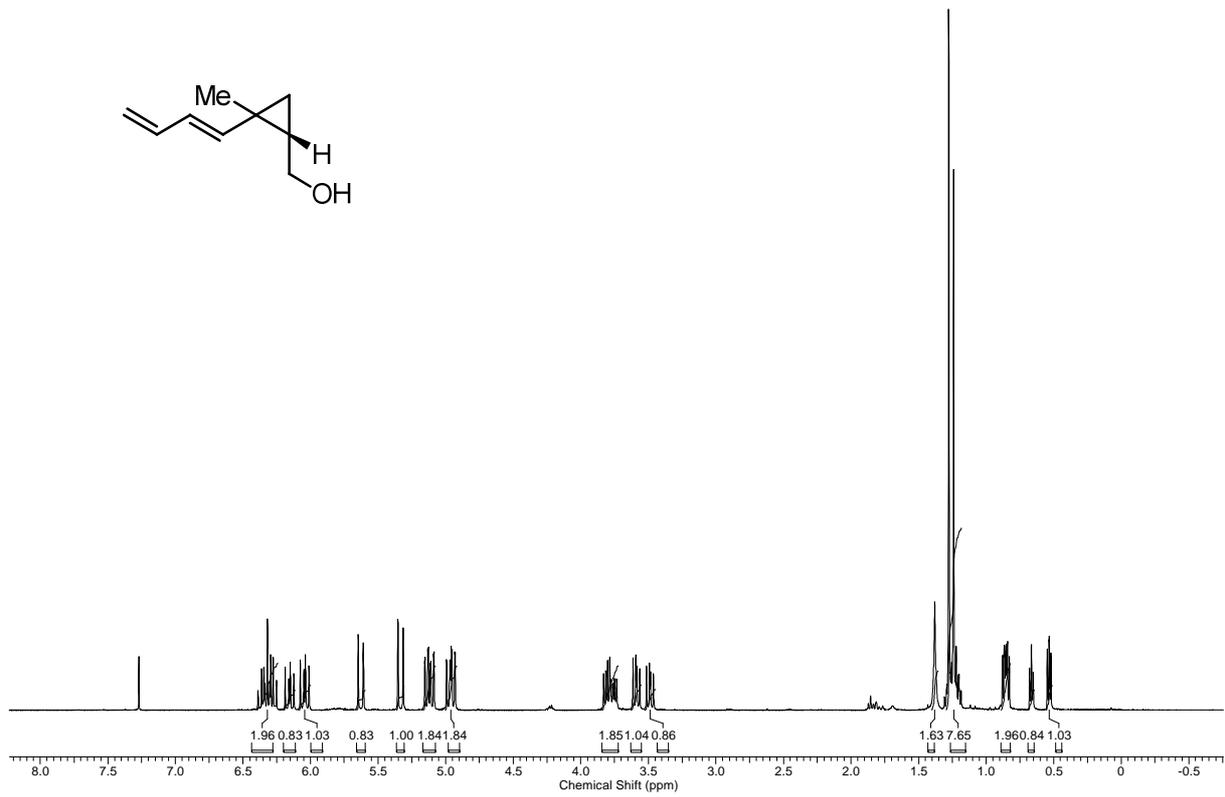


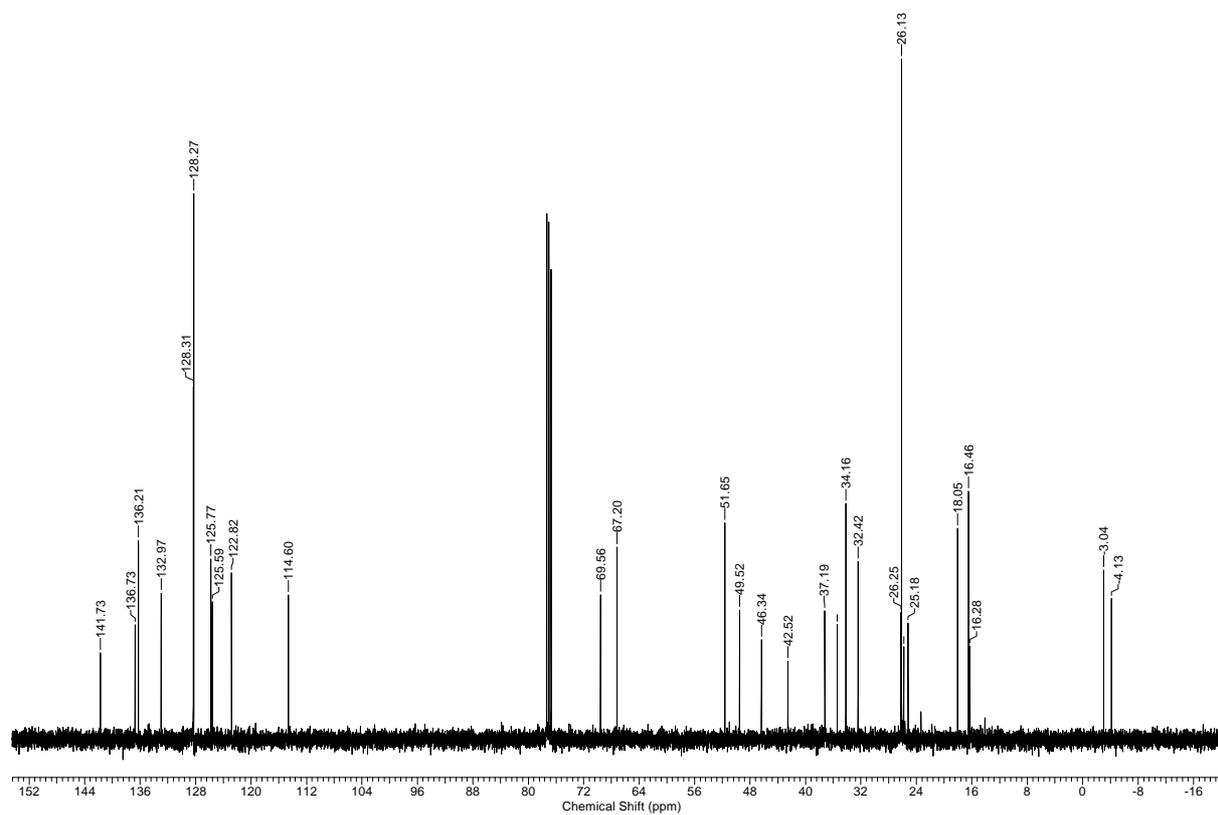
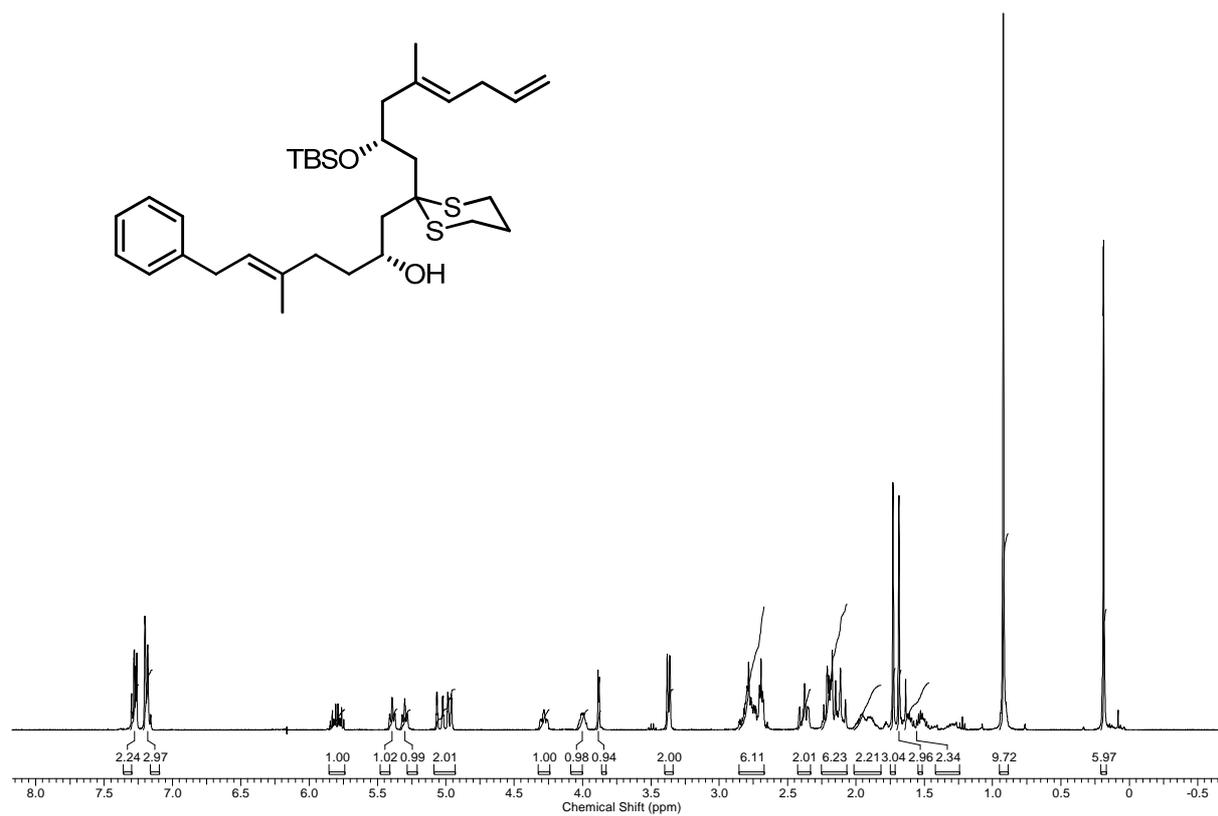


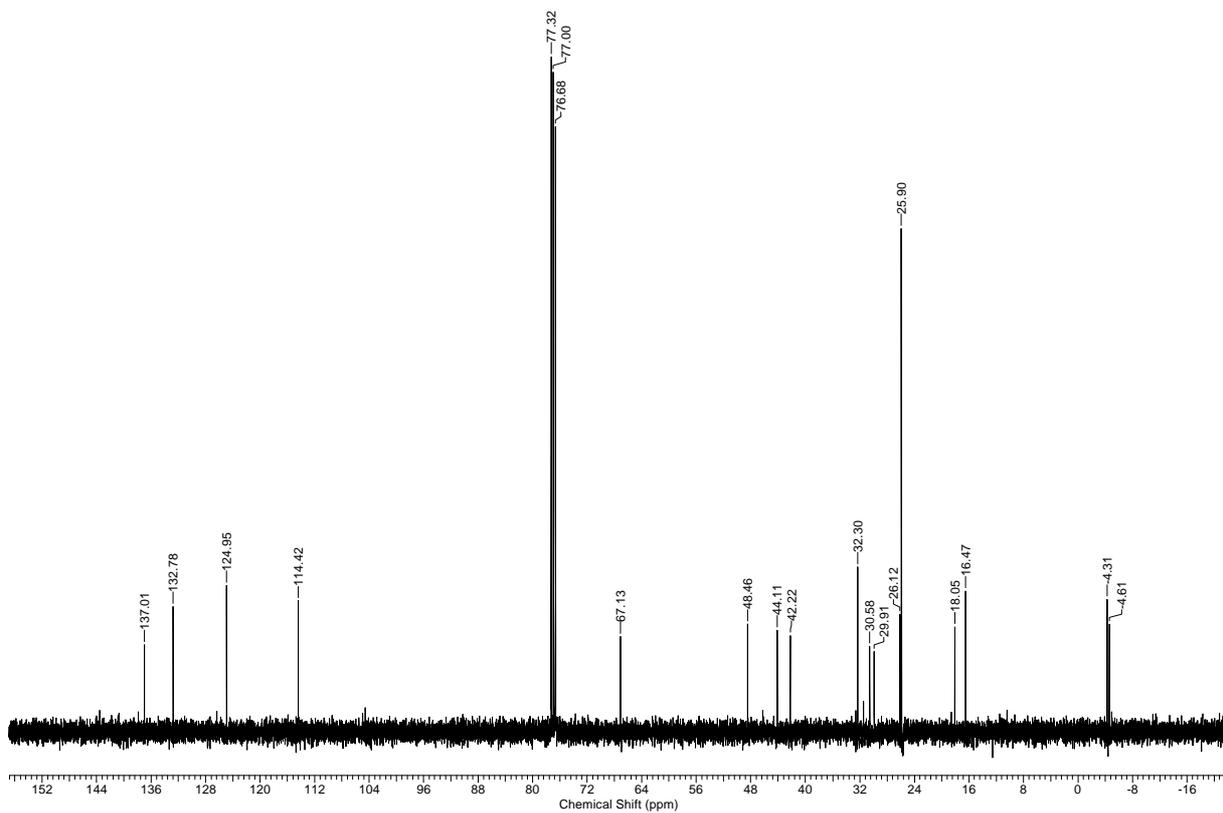
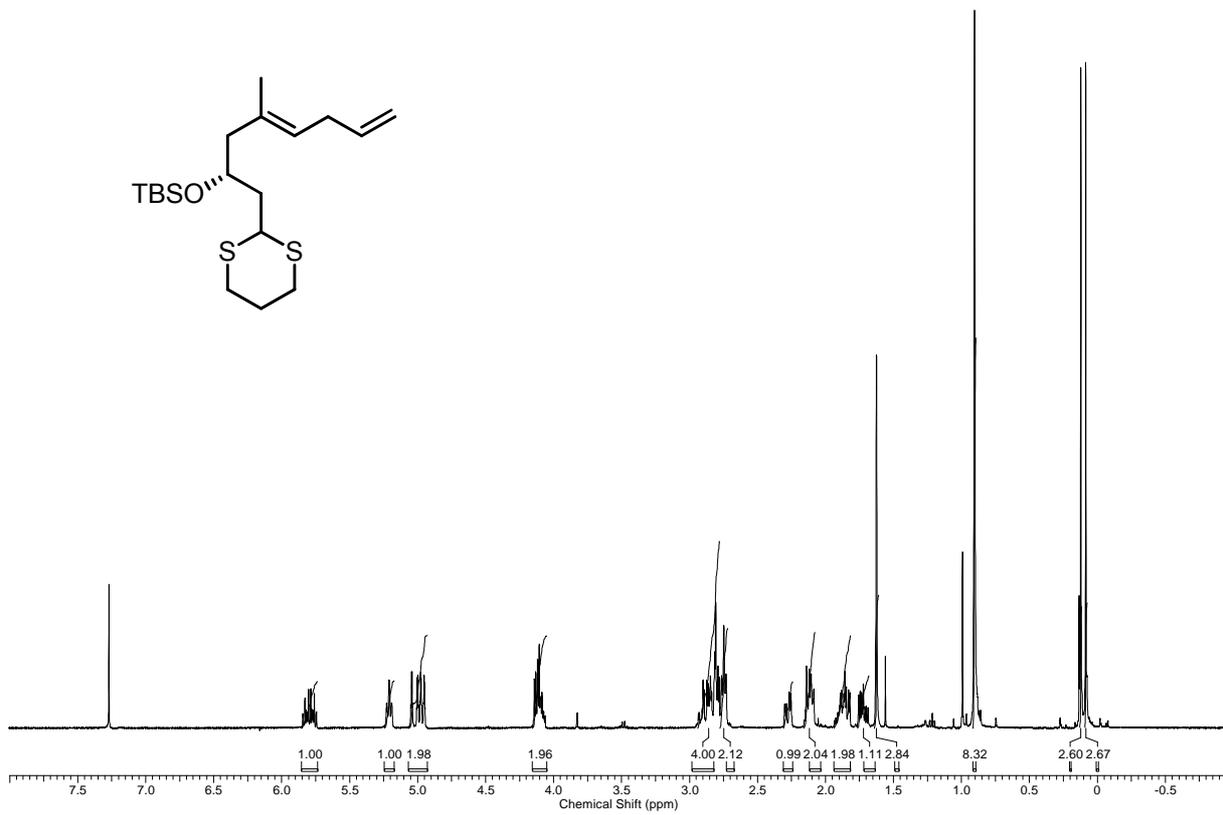


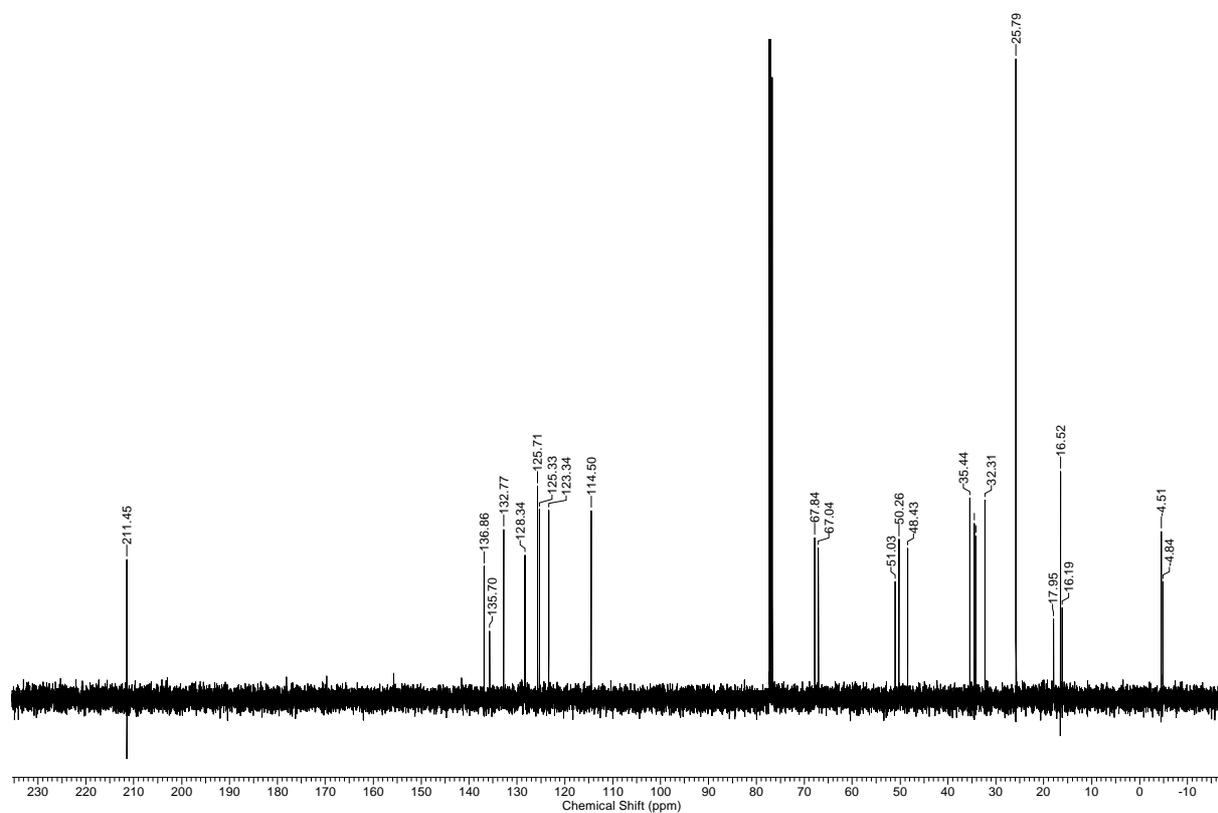
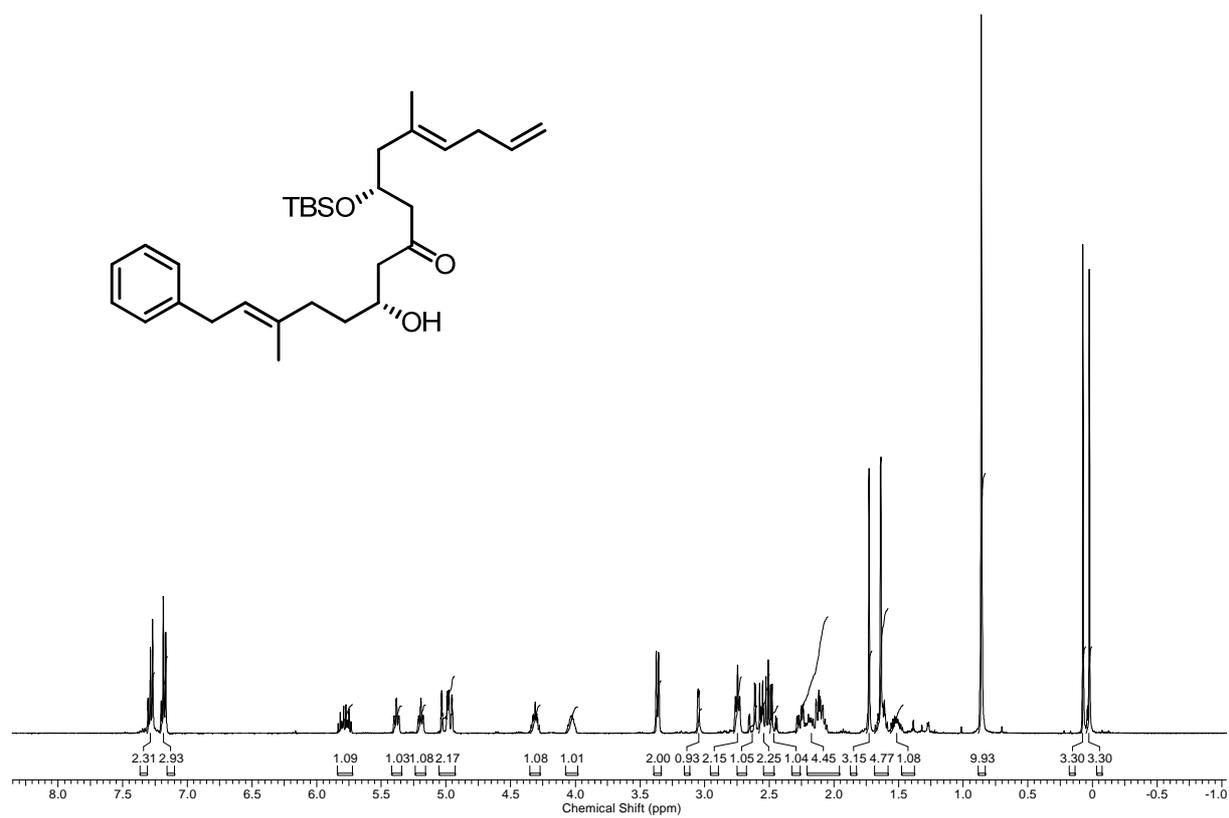


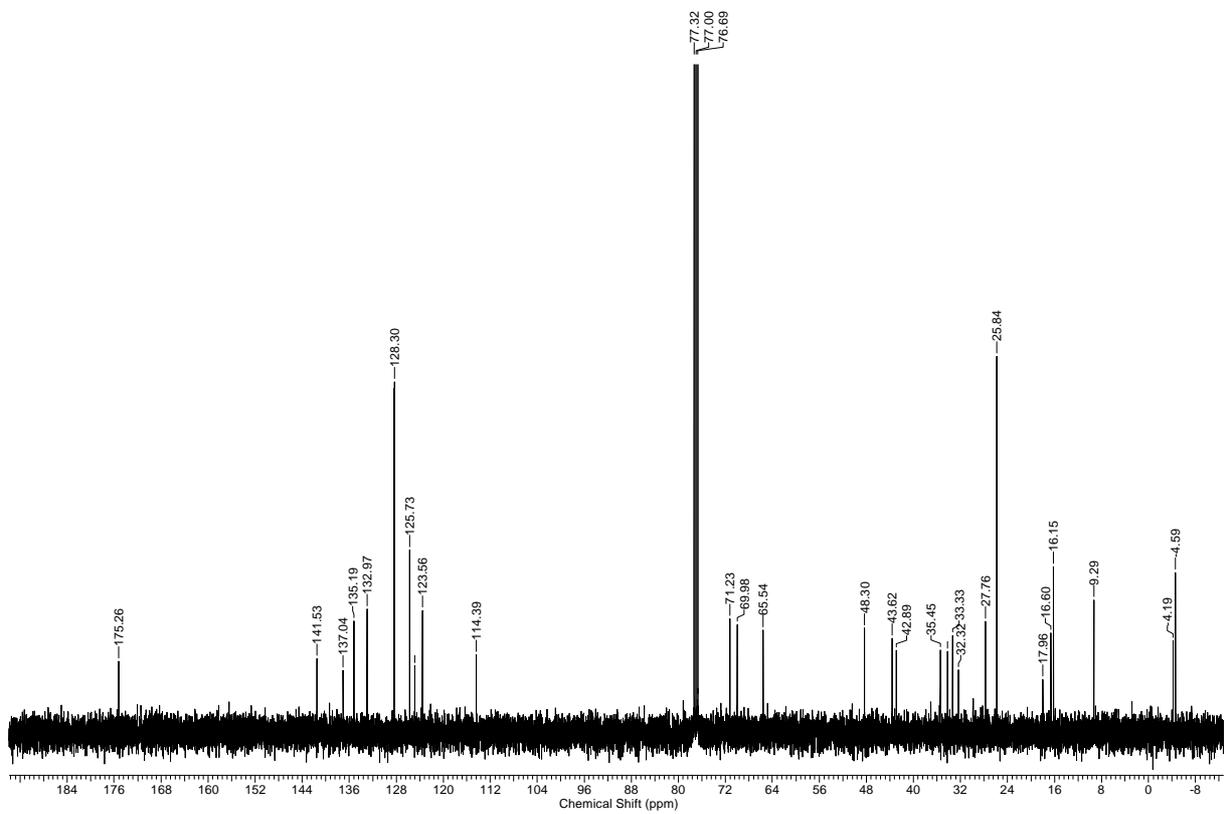
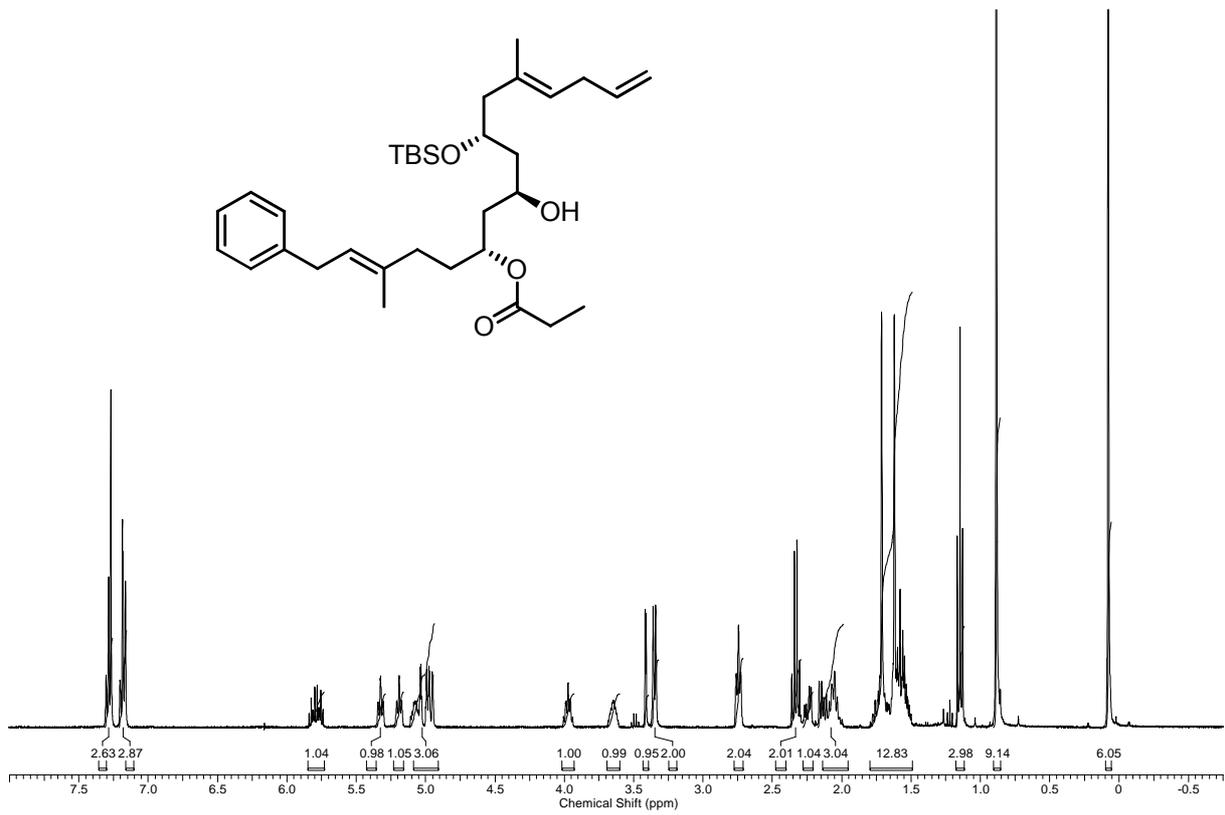


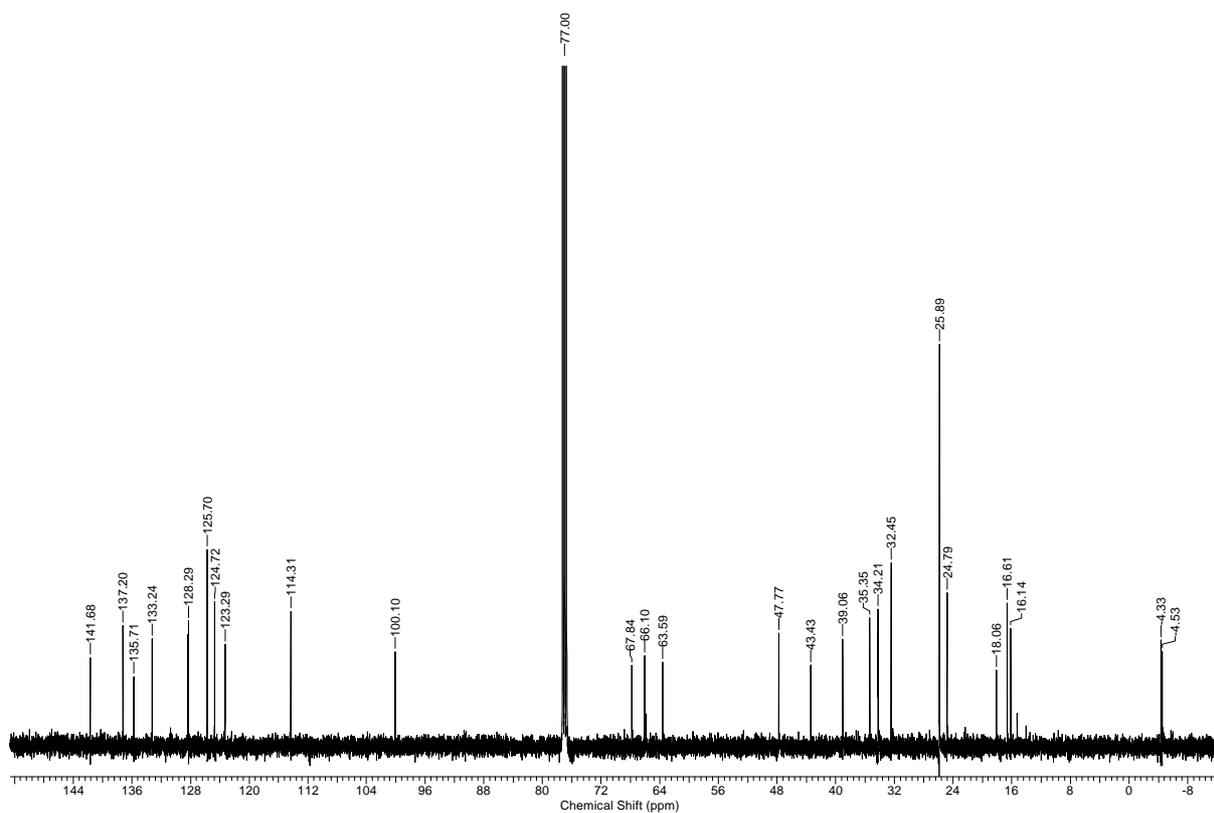
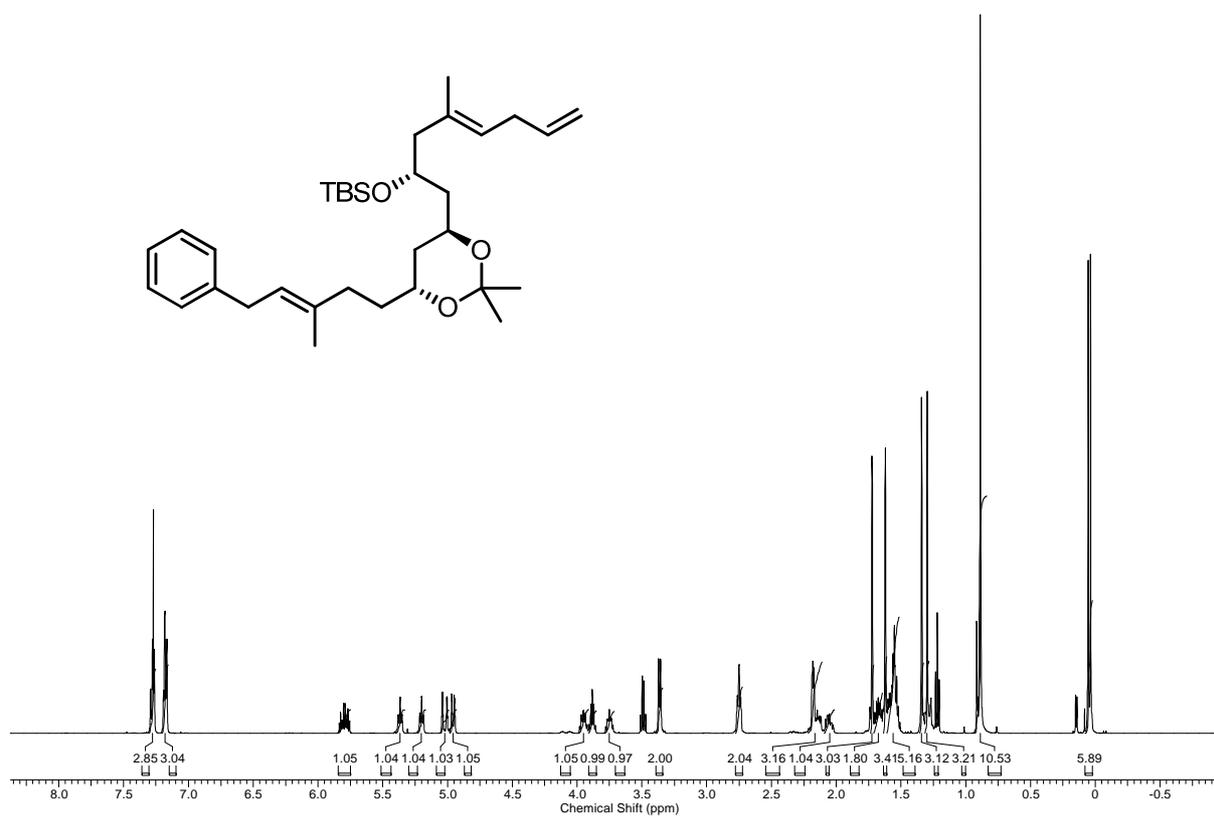


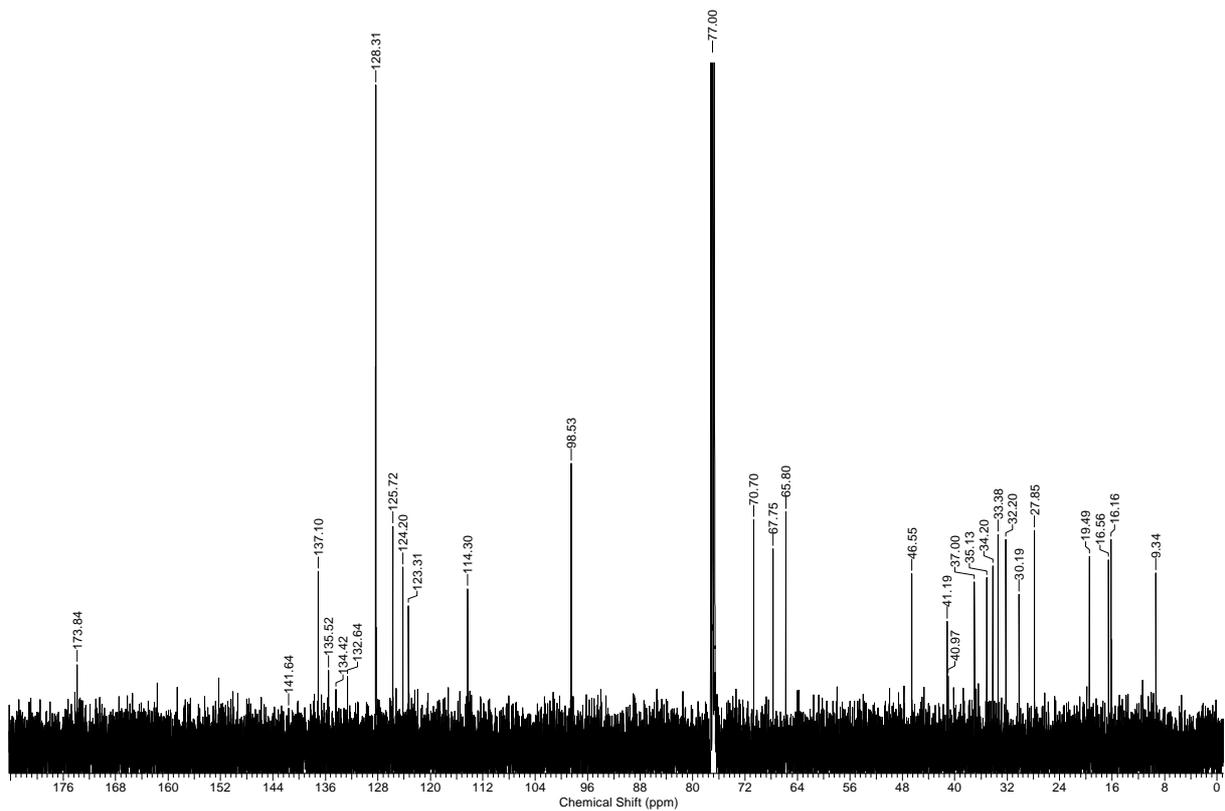
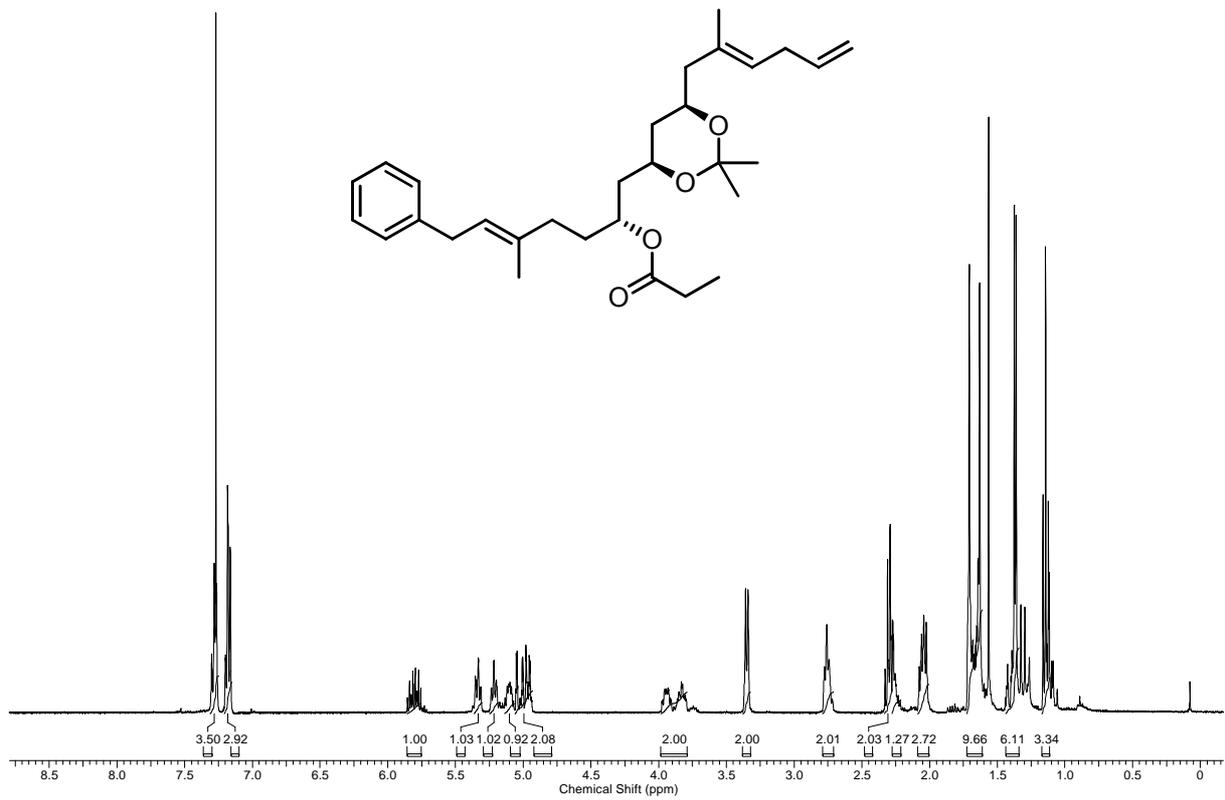


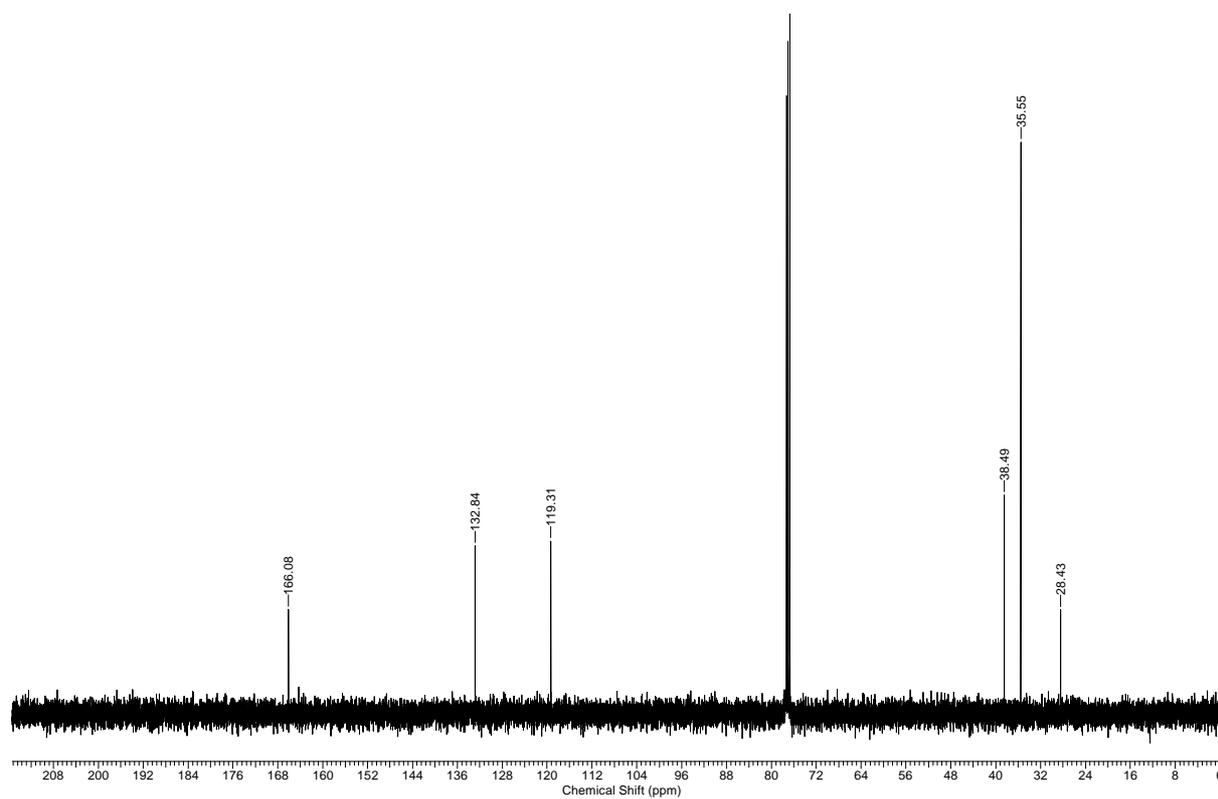
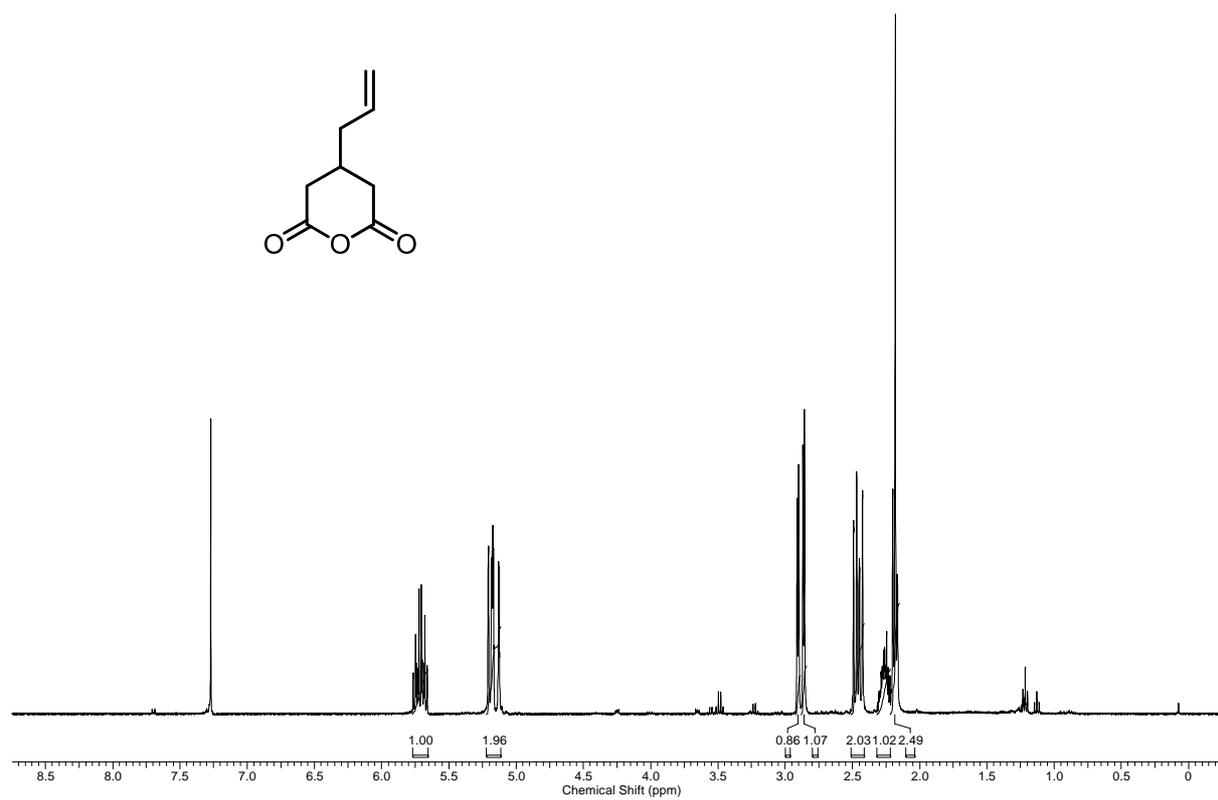


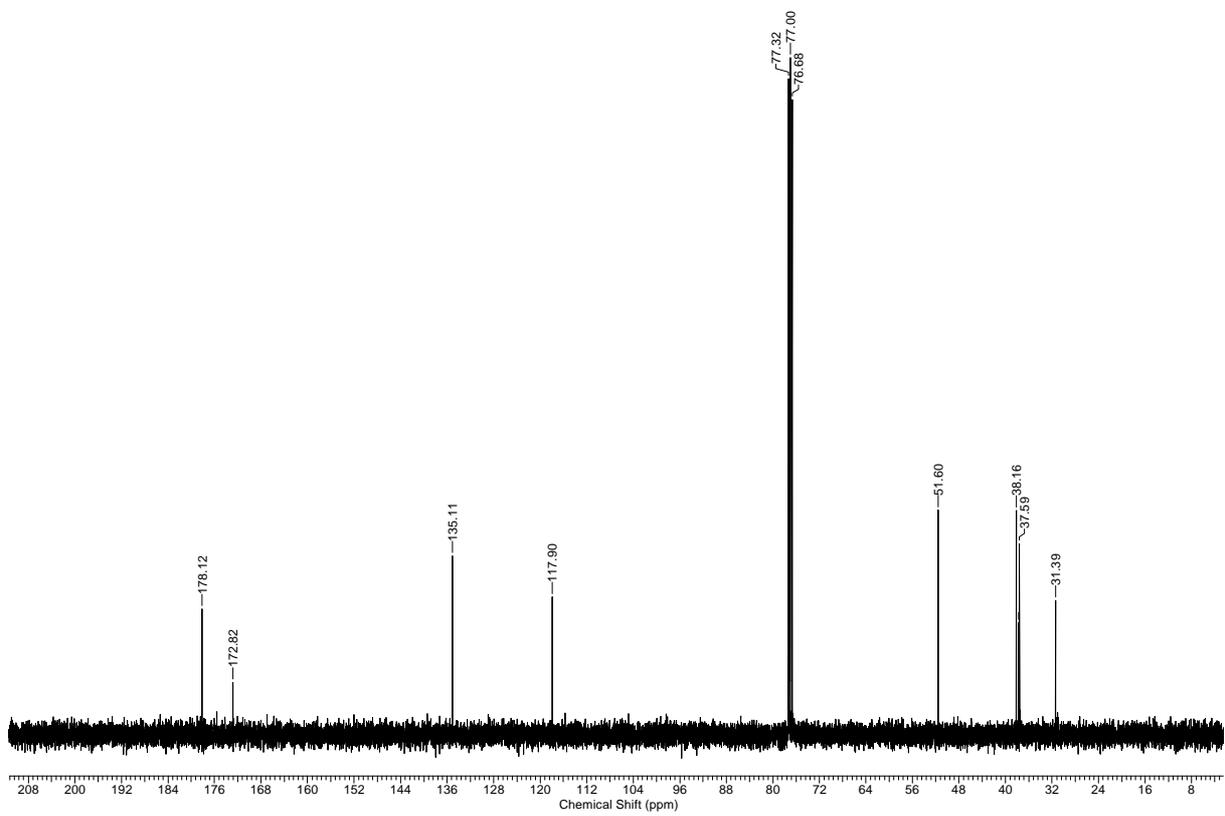
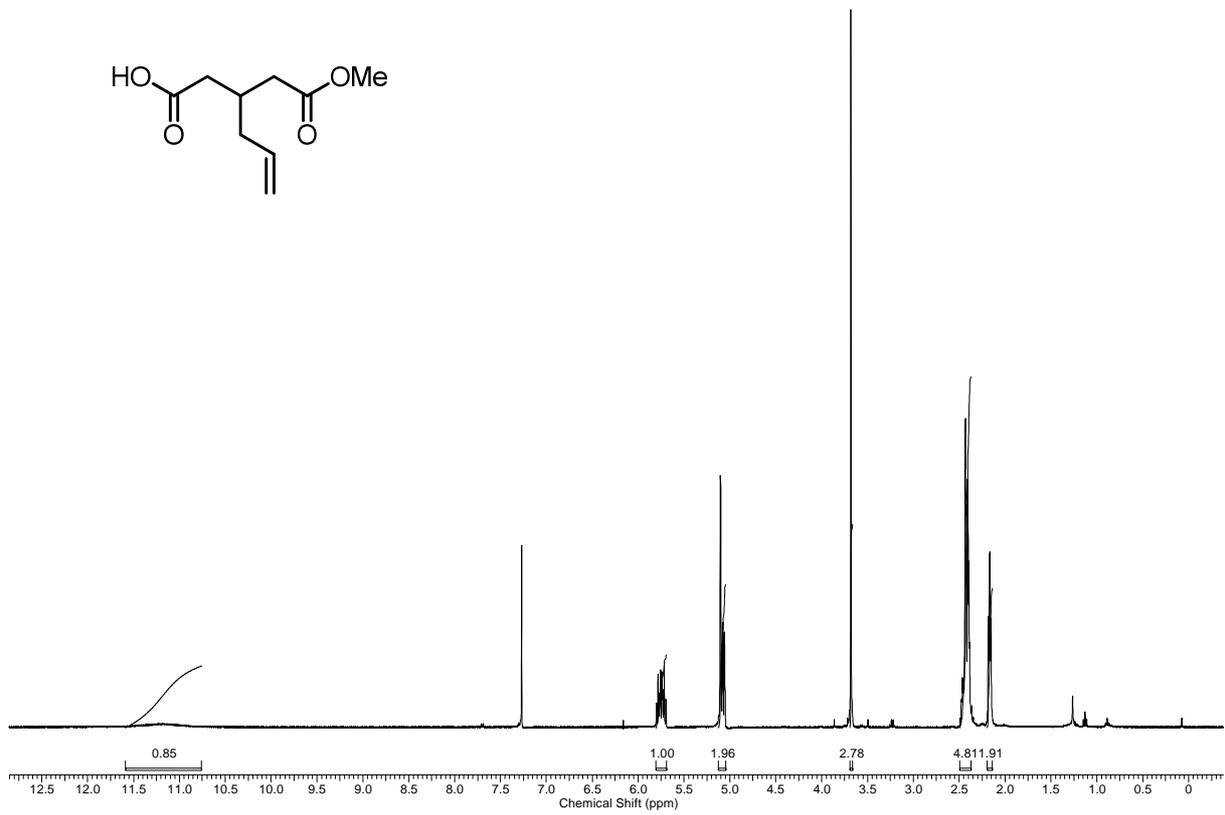


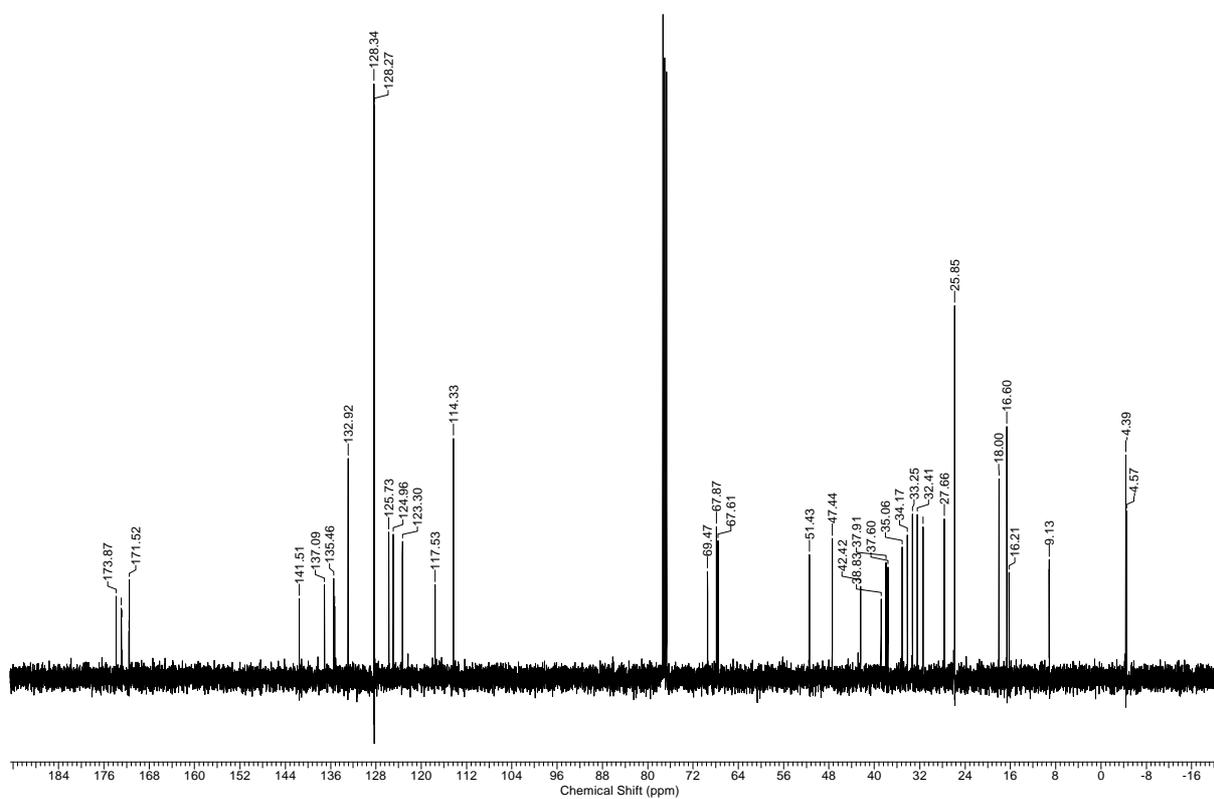
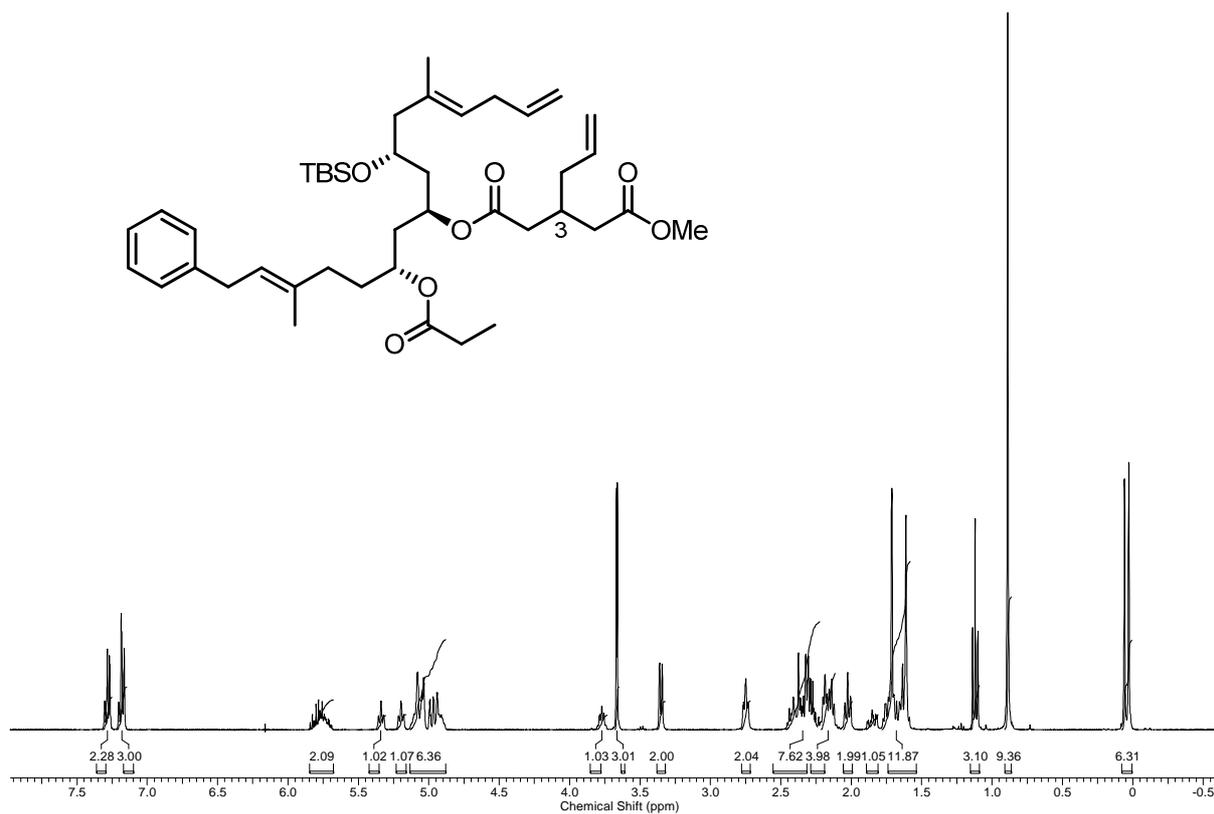


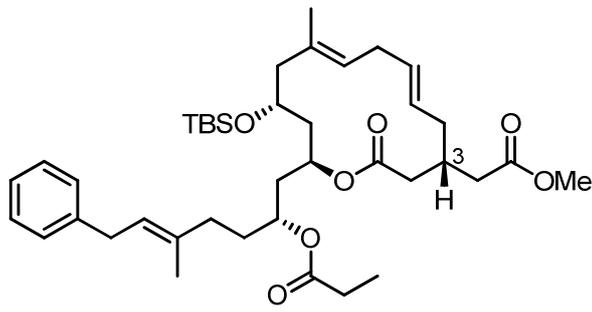












polares Diastereomer

