

Studien zur Totalsynthese des Chondrochlorens

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

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

genehmigte Dissertation

von

Jan Geldsetzer, M. Sc.

[2017]

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Markus Kalesse
Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Mark Brönstrup
Tag der Promotion: 18. Mai 2017

Kurzfassung

Jan Geldsetzer

Studien zur Totalsynthese des Chondrochlorens

Schlagworte: Naturstoffe, Totalsynthese, Chondrochloren, Buchwald-Hartwig-Kupplung, Murata-Methode, Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Chondrochloren ist ein antibiotisch wirkender Naturstoff, der im Jahr 2003 von Jansen *et al.* aus dem Myxobakterium *Chondromyces crocatus* Stamm Cmc5 isoliert wurde.^[1] Es handelt sich um ein chloriertes, aromatisches (*Z*)-Enamid eines hochfunktionalisierten Polyketids. Im polyketidischen Teil findet sich sowohl eine *syn-anti*- als auch eine *anti-anti*-konfigurierte Stereotriade.

In den vorliegenden Studien wurde das Zielmolekül retrosynthetisch in drei Fragmente geteilt, wobei die polyketidische C5=C6-Doppelbindung und die N–C(=R)-Enamidbindung als Schnittstellen gewählt wurden. Zur Verknüpfung der Fragmente **A** und **B** wurde sowohl eine Aldolkondensation als auch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion untersucht. Zur Verknüpfung der Fragmente **B** und **C** wurden mehrere Methoden untersucht, wobei sich eine CuI-katalysierte Buchwald-Hartwig-Kupplung als erfolgreich herausstellte.

Der Schlüsselschritt in der Synthese des Fragments **A** ist stets eine Paterson-artige Aldolreaktion, wobei der in einer Myers-Alkylierung hergestellte α -chirale Aldehyd 2-Methylhexanal mit dem (*E*)-Enolat des Pentan-3-ons (Aldolkondensations-Route) oder des Propansäureethylesters (Horner-Wadsworth-Emmons-Route) verknüpft wurde. NMR-Analysen nach der Murata-Methode konnten zeigen, dass hierbei überwiegend das gewünschte, *syn-anti*-konfigurierte Felkin-Produkt erhalten wurde.

Die stereochemische Triade im Fragment **B** ist identisch zu jener der *D*-Ribose, weswegen die Synthese des Fragments von jenem natürlichen Isomer der Ribose ausging. Selektive Schützung der 3- und 5-Positionen der zum Lacton oxidierten Ribose mit der zweizähligen TIPDS-Gruppe ermöglichte die Alkylierung der 2- und 4-Positionen, wobei diese durch geschickte Wahl der Alkylierungsmittel selektiv vonstattenging.

Die Synthese des Fragments **C** gelang in wenigen Schritten aus dem strukturell verwandten, kommerziell erhältlichen 3-Chlor-4-hydroxybenzaldehyd, wobei eine katalytische, (*Z*)-selektive partielle Defunktionalisierung eines 1,1-Dibromalkens den Schlüsselschritt darstellte.

Trotz erfolgreicher Vorversuche gelang es nicht, die Synthese des Grundgerüsts zu vollenden – weder eine Aldoladdition noch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion vermochten die Fragmente **A** und **B** miteinander zu verknüpfen.

Abstract

Jan Geldsetzer

Studies Towards the Total Synthesis of Chondrochloren

Keywords: natural products, total synthesis, chondrochloren, Buchwald-Hartwig coupling, Murata method, Horner-Wadsworth-Emmons reaction

Chondrochloren is an antibioticly active natural product that was isolated in 2003 by Jansen *et al.* in extracts of the myxobacterium *Chondromyces crocatus* strain Cmc5.^[1] Structurally, it is a chlorinated, aromatic (*Z*)-enamide of a highly functionalised polyketide. The polyketide fragment features both a *syn-anti* and an *anti-anti* stereochemical triad.

The work's retrosynthetic analysis separated chondrochloren into three fragments, choosing the C5=C6 double bond and the N–C(=R) enamide bond as splitting points. To connect fragments **A** and **B**, both aldol condensations and a Horner-Wadsworth-Emmons reaction were considered. For the connection of fragments **B** and **C**, multiple methods were examined whencefrom a Buchwald-Hartwig coupling proved to be successful.

A Paterson aldol addition was chosen as the key step of the synthesis of fragment **A** in which the required α -chiral aldehyde (*R*)-2-methylhexanal, accessed *via* Myers alkylation, was coupled with pentan-3-one (aldol condensation route) or ethyl propanoate (Horner-Wadsworth-Emmons route). NMR analyses using the Murata method showed that the desired *syn-anti* diastereomer corresponding to the Felkin-product was the major product.

Careful analysis of fragment **B** revealed that its stereochemistry is identical to that of natural D-ribose. Thus, the synthetic route originated from ribose employing the bidentate TIPDS protecting group to selectively protect the 3 and 5-positions, allowing for selective alkylation of the 2 and 4-hydroxy groups. The synthesis can be performed divergently to access both chondrochloren **A** and **B** by careful selection of the alkylation reactions.

The synthesis of fragment **C** succeeded in three steps from the structurally related, commercially available 3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde. The synthesis' key step was a palladium-catalysed, (*Z*)-selective partial defunctionalisation of a 1,1-dibromoalkene.

In spite of successful test reactions, it was not possible to complete the synthesis of chondrochloren's carbon skeleton: neither an aldol addition nor a Horner-Wadsworth-Emmons reaction was able to connect the fragments **A** and **B**.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Schlaglichter auf die Geschichte von Infektionskrankheiten und Chemotherapie	1
1.2 Schlaglichter auf die Geschichte von Naturheilmitteln und therapeutischen Naturstoffen	3
1.3 Das Goldene Zeitalter und die Jahrzehnte danach	5
1.4 Myxobakterien – eine ergiebige Quelle von Naturstoffen	7
1.5 Die Chondrochlorone – Isolierung und Biosynthese	11
1.6 Bereits durchgeführte Vorarbeiten zur Totalsynthese des Chondrochlorons A .	14
2. Aufgabenstellung	17
3. Ergebnisse und Diskussion	18
3.1 Retrosynthetische Analyse	18
3.2 Synthese des Fragments B	20
3.2.1 Einführung der <i>O</i> -Methylgruppen	21
3.2.2 Fertigstellung des Fragments	25
3.3 Synthese des Fragments A	29
3.3.1 Synthese des Modellsubstrats	29
3.3.2 Synthese des Originalfragments	33
3.3.3 Über Aldoladditionen	34
3.3.4 Verifizierung der Stereochemie – Murata-Analyse	38
3.4 Synthese des Fragments C und Etablierung einer Kupplung zwischen den Fragmenten B und C	41
3.4.1 Grubbs-Metathesen-Strategie	41
3.4.2 Inamid-Strategie	42
3.4.3 Amid-Alkin-Additions-Strategie	43
3.4.4 Buchwald-Hartwig-Kupplungs-Strategie	50
3.5 Kupplung der Fragmente A und B	54
3.5.1 Über eine Aldolkondensation	54
3.5.2 Sequenzieller Aufbau des Fragments A an BC	57
3.5.3 Über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion	62
4. Zusammenfassung und Ausblick	64

5. Experimenteller Teil	71
5.1 Allgemeine Arbeitstechniken	71
5.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien	71
5.1.2 Arbeiten unter Schlenkbedingungen	71
5.1.3 Säulenchromatographie	71
5.1.4 Dünnschichtchromatographie	72
5.2 Charakterisierung der Verbindungen	72
5.2.1 Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)	72
5.2.2 Massenspektrometrie (MS)	72
5.2.3 Drehwertmessungen	73
5.3 Synthese des Fragments A für die konvergente HWE-Strategie	73
5.3.1 (<i>R</i>)-2-Methylhexan-1-ol 101	73
5.3.2 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-Hydroxy-2,4-dimethyloctansäureethylester 111	74
5.3.3 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]-2,4-dimethyloctansäureethylester 96	75
5.3.4 {(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]-4,6-dimethyl-3-oxodecan-2-yl}phosphonsäurediethylester 98	76
5.4 Synthese des Fragments A für die Aldolstrategie	77
5.4.1 (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-Hydroxy-4,6-dimethyldecan-3-on 105	77
5.4.2 (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]-4,6-dimethyldecan-3-on 106	79
5.5 Synthese des Fragments B	80
5.5.1 <i>D</i> -Ribono- γ -lacton 56	80
5.5.2 (6 <i>aR</i> ,9 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-9-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-8 <i>H</i> -furo[3,2- <i>f</i>][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-on 57	80
5.5.3 (2 <i>R</i>)-Hydroxy[(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl]essigsäuremethylester 62	81
5.5.4 (2 <i>R</i>)-Hydroxy[(6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-2,2,4,4-tetraisopropyl-7-methoxy-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl]essigsäuremethylester 63	82
5.5.5 (2 <i>R</i>)-Methoxy[(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2,2,4,4-tetraisopropyl-7-methoxy-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl]essigsäuremethylester 64 aus 63	83
5.5.6 2,4-Di- <i>O</i> -methylribonsäuremethylester 68	84
5.5.7 3,5-Bis- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-2,4-di- <i>O</i> -methylribonsäuremethylester 74	85
5.5.8 3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)-2,4-di- <i>O</i> -methylribonsäuremethylester 76 86	
5.5.9 3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)-5-dehydro-2,4-di- <i>O</i> -methylribonsäuremethylester 77	87
5.5.10 3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)-2,4-di- <i>O</i> -methylribonsäureamid 78	87
5.5.11 (6 <i>aR</i> ,9 <i>R</i> ,9 <i>aR</i>)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-9-methoxytetrahydro-8 <i>H</i> -furo[3,2- <i>f</i>][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-on 65	88
5.5.12 (2 <i>R</i>)-[(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl](methoxy)essigsäuremethylester 66 aus 65	89

5.6	Synthese des Fragments C für die Buchwald-Hartwig-Kupplung	90
5.6.1	4-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]-3-chlorbenzaldehyd 193	90
5.6.2	<i>tert</i> -Butyl[2-chlor-4-(2,2-dibromvinyl)phenoxy]dimethylsilan 143	91
5.6.3	(<i>Z</i>)-[4-(2-Bromvinyl)-2-chlorphenoxy](<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan 144	92
5.7	Synthese des Fragments C für die Amid-Alkin-Addition	93
5.7.1	Essigsäure-2-chlor-4-[(trimethylsilyl)ethinyl]phenylester 127	93
5.7.2	Essigsäure-2-chlor-4-ethinylphenylester 128	94
5.8	Verbindung der Fragmente	95
5.8.1	3- <i>O</i> -(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)- <i>N</i> -{(<i>Z</i>)-4-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-oxy]-3-chlorstyryl}-2,4-di- <i>O</i> -methylribonamid 151	95
5.8.2	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]- <i>N</i> -{(<i>Z</i>)-4-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-3-chlorstyryl}-2,4-dimethoxy-5-oxopentanamid 160	97
5.8.3	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> , <i>E</i>)-3-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]- <i>N</i> -{(<i>Z</i>)-4-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-3-chlorstyryl}-2,4-dimethoxy-6-methyl-7-oxonon-5-enamid 173	98
5.9	Synthese der Reagenzien	99
5.9.1	(<i>R</i>)-2-Methoxy-2-Phenyllessigsäureamid 123	99
5.9.2	<i>N</i> -(Prop-1-en-1-yl)benzamid 113	100
5.9.3	2-Brompentan-3-on 195	101
5.9.4	Wittig-Salz 194 aus 2-Brompentan-3-on	101
5.9.5	Wittig-Ylid 170 aus 2-Brompentan-3-on	102
5.9.6	(3-Oxopentan-2-yl)phosphonsäurediethyldiester; Horner-Wadsworth-Emmons-Phosphonat 171	102
5.10	Synthese des mittleren Fragments für Chondrochloren B	103
5.10.1	(2 <i>R</i>)-Ethoxy[(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2,2,4,4-tetraisopropyl-7-methoxy-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl]essigsäuremethylester 67	103
5.10.2	2- <i>O</i> -Ethyl-4- <i>O</i> -methylribonsäuremethylester 196	104
5.10.3	3,5-Bis- <i>O</i> -(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-2- <i>O</i> -ethyl-4- <i>O</i> -methylribonsäuremethylester 75	105
5.11	Synthese der Testfragmente	106
5.11.1	4,5- <i>anti</i> -5-Hydroxy-4,6-dimethylheptan-3-on 79	106
5.11.2	4,5- <i>anti</i> -4,6-Dimethyl-5-[(triethylsilyl)oxy]heptan-3-on 81	107
5.11.3	4,5- <i>anti</i> -4,6-Dimethyl-5-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]heptan-3-on 82	107
5.11.4	4,5- <i>anti</i> -2-Brom-4,6-dimethyl-5-[(triethylsilyl)oxy]heptan-3-on 83	108
5.11.5	2,3- <i>anti</i> -3-Hydroxy-2,4-dimethylpentansäureethylester 92	110
5.11.6	(2,3- <i>anti</i>)-3-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]-2,4-dimethylpentansäureethylester 95	111
5.11.7	{(4,5- <i>anti</i>)-5-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]-4,6-dimethyl-3-oxoheptan-2-yl}phosphonsäurediethylester 97	112
5.12	Testkupplungen	113
5.12.1	Tributyl(1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)phosphoniumbromid 185	113

5.12.2	(<i>E</i>)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-methylacrylsäuremethylester 198	114
5.12.3	3,4- <i>syn</i> -6,7- <i>anti</i> -3,7-Dihydroxy-4,6,8-trimethyl-1-phenylnonan-5-on 165	115
5.12.4	3,4- <i>syn</i> -6,7- <i>anti</i> -7-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy- 4,6,8-trimethyl-1-phenylnonan-5-on 167	116
5.12.5	(3 <i>E</i>)-6,7- <i>anti</i> -7-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]-4,6,8-trimethyl- 1-phenylnon-3-en-5-on 168 aus 167	117
5.12.6	(<i>E</i>)-4-Methyl-7-phenylhept-4-en-3-on 181	118
5.12.7	6,7- <i>anti</i> -(<i>E</i>)-7-Hydroxy-4,6,8-trimethyl-1-phenylnon-3-en-5-on 182 .	119
5.12.8	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> , <i>Z</i>)-3-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]- <i>N</i> -{(<i>Z</i>)-4-[(<i>tert</i> - butyldimethylsilyl)oxy]-3-chlorstyryl}-2,4-dimethoxy-6-methyl- 7-oxonon-5-enamid 172	120

Danksagungen

Zunächst und vor allem geht mein Dank an Herrn Professor Dr. Markus Kalesse, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit in seinem Arbeitskreis anzufertigen, an die Mitglieder meines Thesenkomitees – Herrn Professor Dr. Mark Brönstrup, Herrn PD Dr. Evgeny Prusov sowie Herrn Dr. Frank Surup –, an Herrn Professor Dr. Behrens, den Vorsitzenden meines Prüfungsausschusses sowie an das Minas-Programm (*Mikrobielle Naturstoffe*), federführend geleitet von Herrn Professor Dr. Stefan Schulz, dem ich die Finanzierung verdanke. Ohne Ihre Unterstützung gäbe es diese Arbeit nicht.

Ich danke meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen der Arbeitsgruppe Medizinische Chemie – Christina Toker, Anne Pietzner, Nicole Bruns, Wufeng Tang, Hao Luo, Johanna Trenner, Thomas Rosin und Bukurije Govori – sowie denjenigen der Arbeitsgruppen Mikrobielle Wirkstoffe und Mikrobiologische Stammsammlung – ohne Anspruch auf Vollständigkeit und ohne besondere Reihenfolge Eric Kuhnert, Christian Richter, Wiebke Landwehr, Amelie Beckmann, Kathrin Wittstein, Stephan Hüttler, Sandra Halecker, Sabrina Karwehl, Aileen Gollasch, Lucile Wendt, Birte Förster, Lucky Mulwa, Clara Chepkirui, Zeljka Rupcic, sowie den vielen internationalen Gästen – für viele kurzweilige Abende, die die Mühen der vorangegangenen Tage vergessen machten. Besonderer Dank geht an dieser Stelle an Bukurije für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Neben der Arbeit sollte man das Vergnügen nicht vergessen. Daher danke ich meinen grünen Parteikollegen, vor allem den Verkehrspolitikern, für anregende Diskussionen und dem Modellbahnclub Pfaffenwinkel für besondere Abwechslung. Aus Letzterem möchte ich insbesondere Matthias Meeh hervorheben, dank dem ich eine unvergessliche Schlafwagenfahrt durch Russland unternehmen durfte.

Ich danke all denjenigen, die mich vor dem völligen Verrücktwerden bewahrt haben – oder es vielleicht katalysiert haben, die Gedanken mögen das abschließende Urteil fällen. Darunter fallen zum einen die Speedgamer, die ich auf Crystals for Life in Kanada treffen durfte (Poxnor, Puwexil, Essentia und ihr Mann und alle anderen), sowie jene der jährlichen ESA-Veranstaltungen in Schweden (Edenal, Svenne, Bangerra, Flicky, Tompa, Tingle, Gio, Adam, RoboSparkle, Planks, CursedDolls, Neviutz, und viele mehr, die hier nicht einzeln genannt werden können).

Zum zweiten darf hier auf keinen Fall die Manga- und Anime-Connection Kempten (MACK) fehlen, insbesondere Mika, Wölfchen, Mikan, Chi, Yuu, Tata und Tine. Dazu passend danke ich auch Ju, Franci und Hel, die zwar keine Mackerer sind, aber doch von vergleichbarem Charakter, und den Mitgliedern der Yama (Yliopiston Anime ja Manga) in Helsinki, vor allem Anni, Santtu und Tia.

Meine Familie soll nicht ungedankt verweilen müssen. Danke Oma Renate, Onkel Lutz und Ute-Eva, Antje, Lara, Jule, Rolf, Kerstin, Markus, Annika, Horst, Gudrun, Uli, Flo, Tina und Marianne – obwohl du streng genommen nicht zur Familie gehörst, zähle ich dich hier dazu. Danke, dass es euch gibt.

Langsam erreichen wir das Ende der Fahnenstange. Ich danke den Laborgeistern dafür, dass sie nicht alle meine Synthesen inhibiert haben. Ich danke Tarja Turunen dafür, dass ihre Musik und ihre engelsgleiche Stimme mich in den schwereren wie leichteren Stunden der Arbeit und des Lebens begleitet haben, sowie für ihre unvergesslichen Konzerte in Hannover, Magdeburg, München und Dinkelsbühl.

Den größten Dank möchte ich allerdings meinen Eltern, Klaus und Jutta, zukommen lassen. Ihr seid mir ein sicherer Hafen und eine feste Burg; ohne das Wissen um eure Unterstützung hätte ich diese Arbeit nicht beenden können. An dieser Stelle muss ich kurz Wölfchen und Mika nochmal erwähnen. Ihr wisst, warum. Danke auch Célia, für die schöne Zeit, die du mit uns verbracht hast, ehe der Herr dich zu sich gerufen hat.

Allmächtiger und barmherziger Gott, ich danke Dir, dass Du mich auf Deinen unergründlichen Wegen leitest und mich vor Unheil und Versuchung bewahrst.

In tiefer Dankbarkeit
meiner Großmutter

Ursula Breidenbach

(geb. Schaetzer)

* 2. Januar 1926

† 3. April 2017

1. Einleitung

1.1 Schlaglichter auf die Geschichte von Infektionskrankheiten und Chemotherapie

Infektionskrankheiten, üblicherweise ausgelöst durch pathogene Mikroorganismen, sind fast so alt wie das Leben selbst. In allen Epochen und Weltregionen lassen sich Belege für Infektionen sowie für die erfolgreichen oder weniger erfolgreichen Versuche, jene zu behandeln, finden. Beispielsweise ließ sich in der Mumie des um 1323 vor Christus gestorbenen Pharaonen Tutanchamun *Plasmodium falciparum*, der Erreger der *Malaria tropica*, nachweisen.^[2] Oft beeinflussten Infektionskrankheiten auch den Verlauf der Geschichte: Der überwiegende Teil von Napoleons *Grande Armée* erlag 1812 bei dessen Russlandfeldzug nicht Kriegsverletzungen, sondern dem Typhus, welcher vom Bakterium *Salmonella typhi* ausgelöst wird.^[3] Das Ende der napoleonischen Herrschaft wurde also in erster Linie von einem pathogenen Bakterium verursacht.

Lange Zeit war der Menschheit die Ursache für Infektionskrankheiten unbekannt. So wurde zum Beispiel von manchen Gelehrten eine Syphilisepidemie des späten 15. Jahrhunderts auf eine ungünstige Planetenkonstellation zurückgeführt.^[4] Andere Zeitgenossen sahen in der Krankheit in erster Linie eine göttliche Strafe für das sündige Leben, woraus sich auch die Etymologie des Wortes *Syphilis* erklärt, das sich auf das griechische Σύφιλος (*Sýphilos*), *Schweine liebend*, zurückführen lässt und in einem Gedicht des veronesischen Arztes Fracastoro im Jahr 1536 als Begriff erstmals verwendet wurde.^[5] Dies stand durchaus in christlich-abendländischer Tradition, denn schon das Alte Testament erwähnt Krankheiten wie die Lepra* oder die Pest als göttliche Strafe für Fehlverhalten.^[6,7] Ebenfalls beliebt im 16. Jahrhundert war die *Vier-Säfte-Lehre*, aus der folgt, dass Krankheiten aufgrund eines Ungleichgewichts der vier körpereigenen Säfte entstünden – im Fall der Syphilis wurde ein Überschuss an schwarzer Galle postuliert.^[8]

Entsprechend krude aus heutiger Sicht waren die vorgeschlagenen Heilmethoden. Da bereits die Bibel berichtet, dass eine Pestepidemie[†] durch Reue und die Rückkehr zu einem gottgefälligen Leben eingedämmt werden konnte – in diesem Fall durch Rückgabe der entwendeten, heiligen Bundeslade^[7] –, wurde ein keuscher, sittlicher Lebensstil als Gegenmittel gegen die Syphilis vorgeschlagen. Andererseits bot die Vier-Säfte-Lehre die naheliegende Behandlungsmethode, die körpereigenen Säfte wieder ins Gleichgewicht zu bringen: Der persische

*Im Hebräischen Urtext findet sich der Ausdruck צרעת (*Zaraat*), welcher eine nicht näher definierte Hauterkrankung beschreibt, deren beschriebene Charakteristiken jedoch die klassische Lepraerkrankung ausschließen.

[†]es handelte sich vermutlich um Tularämie, nicht um die später Europa heimsuchende Beulenpest.^[9]

Arzt Avicenna empfahl dazu in seinem Kanon der Medizin die Behandlung mit Quecksilber, welche durch erhöhten Speichelfluss die pathogenen Gifte aus dem Körper »herausspülen« sollte.^[10] Obwohl Quecksilber – ein toxisches Schwermetall – zweifelsohne auch gegen den Syphilerreger effektiv war, führten die Behandlungen oft zu gravierenden Nebenwirkungen, da die *dosis curativa* (heilsame Dosis) und die *dosis tolerata* (tolerierbare Dosis) zu nah beieinanderlagen, das heißt die therapeutische Breite zu gering war.^[8]

Es dauerte bis zum Jahr 1835, bis erstmals eine Infektionskrankheit auf ein pathogenes Lebewesen durch Bassi zurückgeführt werden konnte: Er entdeckte, dass die im Französischen als *Muscardine* bezeichnete Krankheit der Seidenraupen von einem Mikroorganismus, dem Pilz *Beauveria bassiana*, ausgelöst wird.^[11] Im Jahr 1863 gelang es Davaine, im Blut an Milzbrand verendeter Schafe und Kaninchen ein Bakterium – später als *Bacillus anthracis* bezeichnet – zu isolieren. Andere Kaninchen, die mit diesem Bakterium infiziert wurden, erkrankten ebenfalls an Milzbrand, womit das Bakterium als Erreger des Milzbrandes identifiziert wurde.^[12–14] Pasteur und Joubert lieferten zusätzliche Belege, indem sie den identifizierten Erreger zunächst über mehrere Wochen in immer weiter verdünnten Medien wachsen ließen, ehe die Reinfektion erfolgte: Aufgrund der hohen Verdünnung der Originalprobe konnte nur ein lebender und sich fortpflanzender Organismus noch der Auslöser der Milzbrandinfektion sein.^[15] Nach diesen ersten Belegen für spezifische Mikroorganismen als Krankheitsauslöser folgten weitere und gipfelten schließlich in den erstmals von Loeffler 1884 formulierten drei Henle-Koch-Postulaten, welche zur Belegung der Erreger-Krankheit-Kausalität verwendet werden.^[16,17]

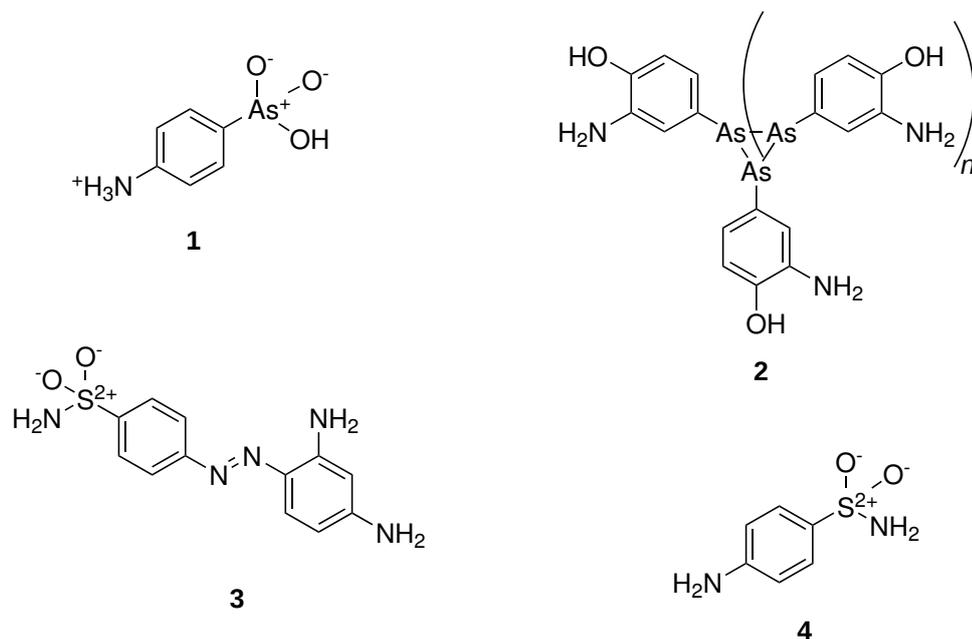


Abbildung 1: Die erwähnten synthetischen, arsen- und schwefelhaltigen Wirkstoffe Atoxyl (1), Salvarsan (2), Prontosil (3) und Sulfanilamid (4). Salvarsan liegt als Gemisch verschiedener Ringgrößen vor, wobei die Triarsiran- ($n = 1$) und Pentaarsolanringe ($n = 3$) überwiegen.^[18]

Eine neue Wendung brachte das frühe 20. Jahrhundert. Bereits im 19. Jahrhundert etablierte Davaine den Tierversuch als wissenschaftliche Methodik um Infektionen nachzuweisen.^[13] 1905 wurde erstmals die 1862 von Béchamp entdeckte Substanz *Atoxyl*,^[20] deren Struktur Ehrlich und Bertheim 1907 als *para*-Aminophenylarsonsäure (**1**, siehe Abbildung 1) identifizieren konnten,^[21] von Thomas gegen die Schlafkrankheit eingesetzt.^[19] Diese Erkenntnisse nutzend synthetisierten Ehrlich und Bertheim eine Bibliothek aus Arsenverbindungen, welche sie gegen die Syphilis einsetzen wollten.^[22] Obwohl sie in Tierversuchen zunächst keine Effektivität feststellen konnten, gelang es Hato und Ehrlich später nachzuweisen, dass eine ihrer Substanzen eine durchschlagende Wirkung gegen den Syphiliserreger *Treponema pallidum* aufwies.^[23] Diese Arsenverbindung, bekannt unter ihrem Handelsnamen *Salvarsan* (**2**, siehe Abbildung 1) löste nicht nur Quecksilber als Mittel der Wahl gegen Syphilis ab, sie war auch das erste Beispiel einer chemisch optimierten Leitstruktur eines antibiotischen Wirkstoffs und ist damit ein Meilenstein der Medizingeschichte.^[24] Die immer noch vorhandene Giftigkeit des Arsens wurde in Kauf genommen, da es das wesentlich giftigere Quecksilber ablöste. Ein besonderer Vorteil des *Salvarsans* war die Behandlungsdauer: Während eine Quecksilberbehandlung ein bis zwei Jahre dauerte,^[8] konnte die Krankheit mit nur einigen wenigen *Salvarsan*-Injektionen erfolgreich bekämpft werden.^[25] In diesem Rahmen wurde auch der Begriff *Chemotherapie* geprägt; zu jener Zeit bedeutete er die selektive Bekämpfung eines pathogenen Mikroorganismus mit synthetischen Chemikalien.^[22]

Ungefähr zur gleichen Zeit, im Jahre 1908, wurde Sulfanilamid (**4**) erstmalig hergestellt. 1932 folgte das zur selben Substanzklasse der Sulfonamide gehörende Sulfamidochrysoidin (**3**),^[26] dessen antibiotische Wirksamkeit 1935 festgestellt wurde und das damit zum ersten Antibiotikum werden konnte (siehe ebenfalls Abbildung 1).^[27] Weitere Sulfonamide folgten in den späten Dreißiger- und frühen Vierzigerjahren des 20. Jahrhunderts. Mit diesen Stoffen gelang erstmals erfolgreich die Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Die wichtigste Eigenschaft der Antibiotika besteht darin, dass sie zwar für das zu bekämpfende Bakterium tödlich oder wachstumshemmend sind, dem menschlichen oder tierischen Organismus, der infiziert wurde, jedoch nicht schaden. Für solche Substanzen verwendete Ehrlich den Begriff der *Zauberkegel*; auf Englisch wird dies mit *Magic Bullet* übersetzt.^[28]

1.2 Schlaglichter auf die Geschichte von Naturheilmitteln und therapeutischen Naturstoffen

Schon in prähistorischer Zeit nutzte die Menschheit Naturpräparate und extrahierte daraus Naturstoffe: Indigo (**5**, siehe Abbildung 2), ein blaues Farbpigment, das aus Pflanzen der Gattung *Indigofera* extrahiert werden kann, konnte in Textilienfunden aus dem 6. vorchristlichen Jahrtausend nachgewiesen werden. Extrakte und Zubereitungen erfüllten aber nicht nur dekorative Zwecke sondern wurden auch als Heilmittel eingesetzt. So wurde zum Beispiel in Lateinamerika das Guajakholz entdeckt, dessen Abkochungen zur Behandlung der Syphilis verwendet wurden^[29] – was ihm den Beinamen *Guaiacum sanctum*, das heilige Guajak, eintrug. Auch von Pflanzen der Gattung *Smilax* wurden Erfolge gegen die Syphilis berichtet.^[30]

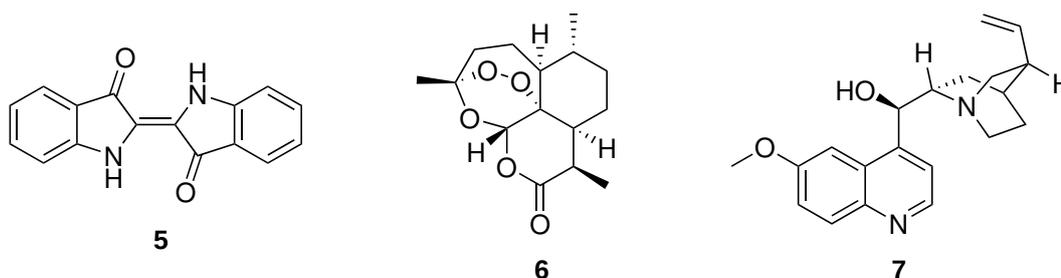


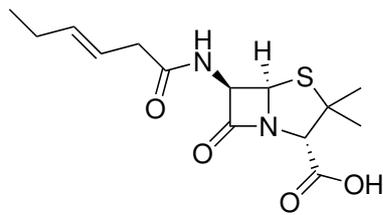
Abbildung 2: Das Farbpigment Indigo (5) – seit prähistorischer Zeit zum Färben verwendet^[31] – und die Wirkstoffe Artemisinin (6) aus *Artemisia annua* und Chinin (7) aus der Chinarinde – einer der ersten isolierten antimikrobiotischen Naturstoffe.^[32]

Gegen die Malaria wurden in China Extrakte des einjährigen Beifußes *Artemisia annua* verwendet.^[33] In Europa gelang eine Behandlung dieser erst ab dem 17. Jahrhundert, als aus Südamerika pulverisierte Chinarindenbäume (*Cinchona*) eingeführt wurden.^[34] Aus diesen wurde im Jahr 1820 von Pelletier und Caventou erstmalig Chinin (7, siehe Abbildung 2) isoliert,^[32] welches als pharmakologisch aktiver Bestandteil der Chinarinde erkannt wurde.^[35] Damit gebührt Chinin neben dem 1817 isolierten antiemetischen Emetine^[36,37] die Rolle eines der ersten isolierten und therapeutisch verwendeten antimikrobiellen Naturstoffe.[‡] Noch bis vor wenigen Jahren wurde Malaria hauptsächlich mit Chinin behandelt, ehe Artemisinin (6, siehe Abbildung 2) gegen Ende des 20. Jahrhunderts aus *A. annua* isoliert wurde und dazustieß.^[39,40]

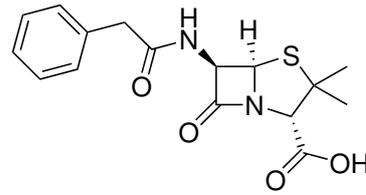
Erste Hinweise auf die noch viel umfassenderen Fähigkeiten von Naturstoffen lieferte Tiberio erstmals 1895, als er beobachtete, dass Extrakte verschiedener Schimmelpilze sowohl *in vitro* als auch *in vivo* antibakteriell wirkten.^[41] Diese Entdeckung geriet jedoch in Vergessenheit^[42] – ein Schicksal, das auch die vergleichbaren Arbeiten von Duchesne^[43] sowie Gratia und Dath^[44,45] ereilte. Die antibiotisch wirksame Substanz, die der Stamm Duchesnes produzierte, wurde 1942 von Chain *et al.* isoliert, und stellt damit vermutlich das erste bekannte natürliche Antibiotikum dar.^[43,46]

Die durchschlagendsten Folgen hatte jedoch der Durchbruch Flemings, der wie schon seine eben erwähnten Vorgänger beobachtete, dass ein Schimmelpilz in der Lage war, eine Substanz in sein Nährmedium abzugeben, das anschließend zur Abtötung von Bakterien verwendet werden konnte.^[47] 1940 konnte von Chain *et al.* gezeigt werden, dass dieses Nährmedium auch *in vivo* antibiotisch wirksam war.^[48] Von britischer und amerikanischer Seite wurde schnell erkannt, dass eine isolierte, aktive Substanz, das *Penicillin*, kriegsentscheidend sein könnte – der Zweite Weltkrieg war ausgebrochen –, weswegen die weitere Isolierung, Strukturaufklärung, Semisynthese und Erprobung des Penicillins unter strengster Geheimhaltung durchgeführt wurde.^[49] Im Rahmen dieses Projekts wurden Penicillin F oder Pent-2-enylpenicillin (8) und Penicillin G oder Benzylpenicillin (9) isoliert (siehe Abbildung 3), deren Strukturen 1945 mittels Kristallstruktur schlussendlich bestätigt wurden.^[49,50] Die Penicilline,

[‡]Morphin wurde zwar 1811 von Sertürner entdeckt und bereits 1818 eingesetzt, wirkt aber nicht antimikrobiell.^[37,38]



Penicillin F **8**



Penicillin G **9**

Abbildung 3: Die im Rahmen des geheimen militärischen Projekts strukturaufgeklärten Penicilline F (**8**) und G (**9**) aus *Penicillium rubens*.^[52]

die zur Gruppe der β -Lactam-Antibiotika gehören, stellen die ersten antibiotisch wirksamen und therapeutisch eingesetzten Naturstoffe dar, und lösten nach nur wenigen Jahrzehnten auch das ehemals so gefeierte Salvarsan (**2**) in der Syphilisbehandlung ab.^[51]

Viele Entdeckungen, die im Laufe dieser Abschnitte vorgestellt wurden oder in engem Zusammenhang mit hier vorgestellten Entwicklungen stehen, wurden mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin geehrt:

1927: Julius Wagner-Jauregg für die Behandlung von progressiver Paralyse (Neuroloues) mittels Malaria-Infektion^{§[53]}

1939: Gerhard Domagk für die Entdeckung und Anwendung des Antibiotikums Prontosil^[54]

1945: Alexander Fleming, Ernst Boris Chain und Howard Walter Florey für die Entdeckung und Anwendung des Antibiotikums Penicillin^[54]

1952: Selman Abraham Waksman für die Entdeckung des Streptomycins und dessen Anwendung gegen Tuberkulose^[54]

2015: Tu Youyou die Hälfte des Preises für ihre Entdeckung des Artemisinins (**6**) und die darauf beruhende neuartige Malariatherapie.^[55]

1.3 Das Goldene Zeitalter und die Jahrzehnte danach

Nach den Sulfonamiden und Penicillin in den Dreißiger- und Vierzigerjahren wurden insbesondere in den anderthalb Nachkriegsjahrzehnten dank systematischer Untersuchungen viele neue Antibiotika entdeckt und auf den Markt gebracht. Dieser Zeitraum wird deswegen als das *Goldene Zeitalter der Antibiotika* bezeichnet.^[56] Fast alle heutzutage klinisch verwendeten Antibiotika feierten in dieser Zeit ihre Markteinführung; stellvertretend seien Streptomycin (**10**),^[57] Chloramphenicol (**11**),^[58] die Tetracycline, zu denen Oxytetracyclin (**12**) gehört,^[59]

[§]Diese, auch als *Neurosyphilis* bezeichnete Krankheit entsteht nach unbehandelter oder nicht ausgeheilte Syphilis; streng genommen ist sie lediglich eine Spätfolge der Syphilis. Der Syphiliserreger übersteht das mit Malaria einhergehende hohe Fieber nicht; Malaria war dank Chinin gut behandelbar.

und Erythromycin A (**13**)^[60] genannt (siehe Abbildung 4). Da es nun möglich war, bakterielle Infektionen effektiv und einfach zu bekämpfen, sank die Sterblichkeit in den entwickelten Ländern erheblich, was unter anderem auch einen der Gründe des sogenannten *Babybooms* darstellt.^[61] Die Erfolge, gepaart mit einem dem Zeitalter inhärenten Fortschrittsglauben, führten dazu, dass angenommen wurde, der Kampf der Menschheit gegen Infektionskrankheiten sei gewonnen. Beispielhaft sei an dieser Stelle der Nobelpreisgewinner in Physiologie oder Medizin des Jahres 1960,^[62] Frank M. Burnet, zitiert, der 1951 behauptete:^[63]

»But if one looks around the medical scene in North America or Australia, the most important current change he sees is the rapidly diminishing importance of infectious disease, the fever hospitals are vanishing or being turned to other uses. With full use of the knowledge we already possess, the effective control of every important infectious disease, with the one outstanding exception of poliomyelitis is possible.«

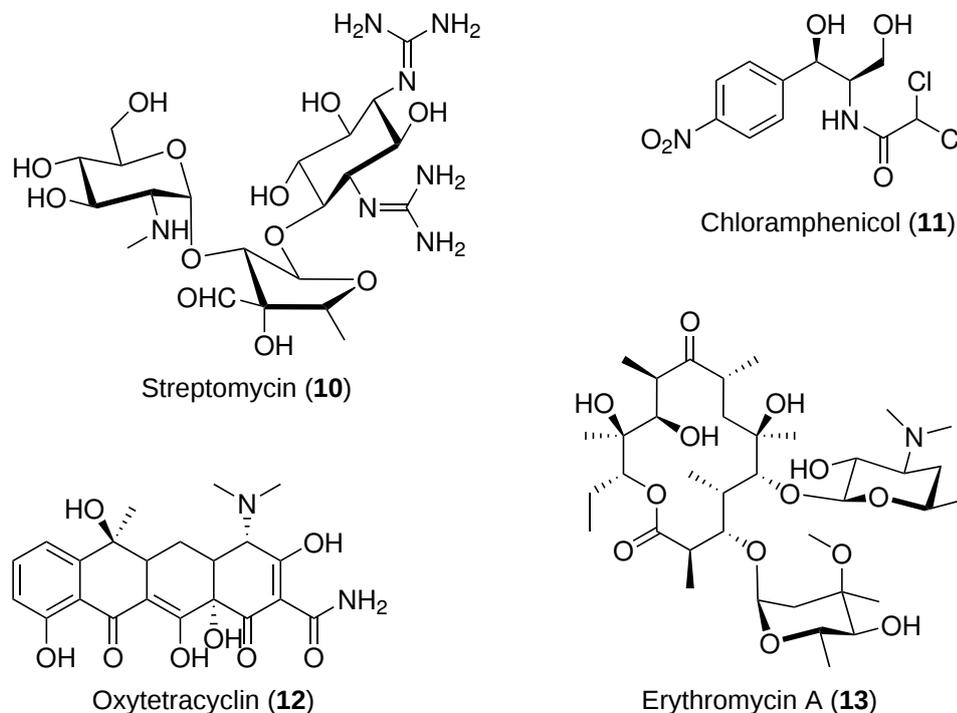


Abbildung 4: Einige Antibiotika, deren Entdeckungen in das *Goldene Zeitalter* fallen.

In den folgenden Jahrzehnten erwies sich dieser Glaube als Trugschluss. Noch während der Vierzigerjahre wurde ein gegen die Sulfonamide resistenter Organismus entdeckt.^[64] Resistenzen gegen alle weiteren bekannten Antibiotika folgten, bis in den Achtzigerjahren das erste Mal ein Bakterium entdeckt wurde, das gegen Vancomycin resistent war^[65] – damit lagen Resistenzen gegen alle Antibiotika des Goldenen Zeitalters vor.^[66]

Evolutionär betrachtet sind Antibiotikaresistenzen keine bakterielle Innovation des 20. Jahrhunderts:^[67,68] In Permafrostbodenproben wurden Resistenzgene gegen β -Lactam-Antibiotika

(β -Lactamasen), Tetracycline und Vancomycin nachgewiesen, deren Alter auf 30.000 Jahre datiert wurde.^[69] Genomanalysen legen sogar nahe, dass β -Lactamasen evolutionär zwei Milliarden Jahre alt sind.^[70] Dennoch stellt das vermehrte Aufkommen von Resistenzen aufgrund des pharmazeutisch induzierten bakteriellen Selektionsdrucks ein medizinisches Problem dar, welches dadurch potenziert wurde, dass fast alle namhaften pharmazeutischen Unternehmen aus der Antibiotikaforschung ausgestiegen sind.^[71,72] Um die Jahrtausendwende wurden mit Linezolid (**14**) und Daptomycin (**15**) (siehe Abbildung 5) zwar zwei neue Antibiotika auf den Markt gebracht,^[73–76] doch schon wenige Jahre später wurden auch Bakterien beobachtet, die gegen diese neu zugelassenen Stoffe resistent waren.^[77–79] Insbesondere im Fall des Linezolid (**14**) ist das bemerkenswert, denn es handelt sich dabei um ein synthetisches Antibiotikum ohne bekannte natürlich vorkommende Leitstruktur.^[80]

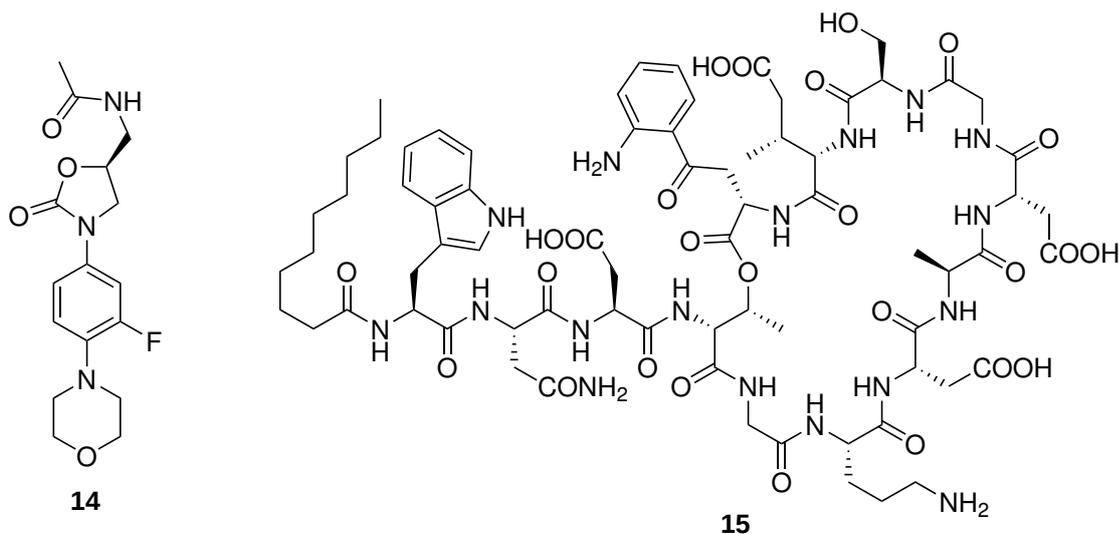


Abbildung 5: Die um die Jahrtausendwende entdeckten Antibiotika Linezolid (**14**) und Daptomycin (**15**)

Es bleibt folglich auch zukünftig unerlässlich, weiterhin Antibiotikaforschung zu betreiben, und stets auf der Suche nach neuen Leitstrukturen und Behandlungsmöglichkeiten zu sein.

1.4 Myxobakterien – eine ergiebige Quelle von Naturstoffen

Der Erdboden, insbesondere die in gemäßigten Breiten ausgeprägte Humusschicht, müsste eigentlich für pathogene Bakterien eine ähnlich gute Nährstoffgrundlage wie für Pflanzen und Pilze bieten. Dennoch ist Erde, obwohl darin regelmäßig ihrer Erkrankung erlegene Menschen und Tiere begraben werden, gemeinhin nicht als krankheitserregend bekannt, was schon Bakteriologen in den 1880er Jahren verwunderte. Augenscheinlich wird die Ausbreitung pathogener Bakterien im Erdboden von anderen Mikroorganismen verhindert.^[81] Diese Gedanken,

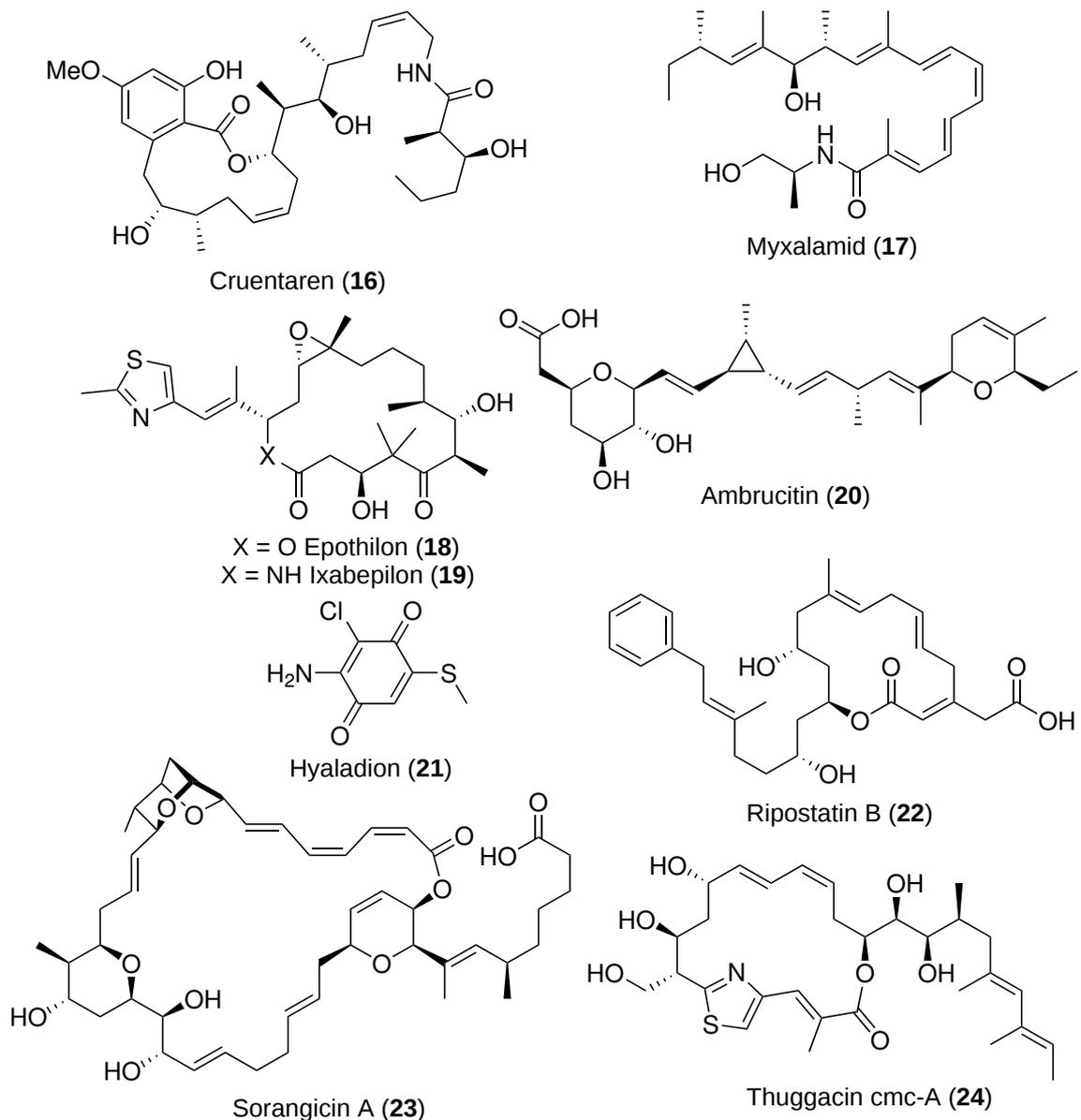


Abbildung 6: Ausgewählte, von Myxobakterien produzierte Naturstoffe. Darunter findet sich Epothilon (18, X = O) und Ixabepilon (19, X = NH), welches in den Vereinigten Staaten als Brustkrebsmedikament zugelassen ist.^[82]

1940 von Waksman und Woodruff formuliert, veranlassten die Arbeitsgruppe um Waksman, auf der Suche nach neuen antibiotischen Wirkstoffen sich insbesondere Bodenbewohnern zuzuwenden^[81] – wodurch sie 1944 Streptomycin entdeckten^[57] und wofür sie 1952 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin^[54] belohnt wurden. Unter den bodenbewohnenden Mikroorganismen sticht besonders die Ordnung der Myxobakterien (Myxococcales) hervor.

Bei Myxobakterien handelt es sich um gleitfähige,^[83] räuberische^[84] Bodenbakterien, die auf allen Kontinenten heimisch sind.^[85] Erstmals beschrieben wurden sie 1857 von Berke-

ley.^[86] Besonders interessant ist ihr Lebenszyklus: Ist ausreichend Nahrung vorhanden, verhalten sie sich wie andere prokaryotische Einzeller. Tritt jedoch Nahrungsknappheit ein, schwärmen sie zu quasimultizellulären Fruchtkörpern zusammen, die sich zu sogenannten Myxosporen weiterentwickeln. In diesen multizellulären Sporen können längere Knappheitsphasen überdauert werden, bis sich die Nahrungsverhältnisse wieder verbessern.^[87,88] Je nach Gattung sind diese Fruchtkörper, wie in Abbildung 7 zu sehen, mehr oder weniger komplex; die Gattung *Chondromyces* bildet beispielsweise die in Abbildung 7 unten rechts zu sehenden, bäumchenartigen Fruchtkörper aus.^[89] Die räuberische Lebensweise, die Gleitfähigkeit sowie die Tendenz, Fruchtkörper zu bilden, lassen sich in Kombination gut einsetzen, um Myxobakterien selektiv zu isolieren. Dazu werden auf Wasseragar neben einer Erdprobe lebende *E. coli* aufgetragen. Nur räuberische Bakterien können auf diesem Medium überleben, und das nur, wenn sie sich zu ihrer Beute bewegen können; die Myxobakterien sind also unter diesen Bedingungen bevorzugt. Nachdem diese Nahrungsgrundlage aufgebraucht ist und folglich Knappheit herrscht, bilden die Myxobakterien ihre charakteristischen Fruchtkörper aus, die sich unter dem Mikroskop leicht identifizieren, charakterisieren und isolieren lassen.^[85] Abbildung 7 oben links zeigt die Anwendung dieses Prinzips.

Myxobakterien besitzen für Prokaryoten außergewöhnlich große Genome^[90] und produzieren eine reichhaltige Auswahl an Sekundärmetaboliten.^[91,92] Schon 1947 wurde ein erster antibiotisch wirksamer Naturstoff aus dem Myxobakterium *Myxococcus virescens* isoliert.^[93] 1973 folgte mit ω -verzweigten Fettsäuren die erste Strukturaufklärung eines Antibiotikums aus *Myxococcus xanthus*.^[94] 1977 schließlich folgte mit Ambrucitin (**20**) – damals noch als W-7783 bezeichnet – die erste Strukturaufklärung eines Sekundärmetabolits des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum*.^[95,96]

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig, an welchem auch diese Arbeit entstanden ist, kann auf eine besonders reichhaltige Tradition des Kultivierens von Myxobakterien sowie der Isolierung und Strukturaufklärung ihrer Sekundärmetaboliten zurückblicken. Im Jahr 1975 begann die Arbeitsgruppe von Reichenbach und Höfle an diesem Institut, das damals noch *Gesellschaft für biotechnologische Forschung* (GBF) hieß, systematisch, die in der institutseigenen Stammsammlung vorhandenen Myxobakterien auf antimikrobielle Sekundärmetabolite zu untersuchen.^[100] Diese Arbeiten werden heute von den Arbeitsgruppen von Stadler, Müller und Wink fortgesetzt. Im Laufe der Jahre kam dabei eine Vielzahl an Naturstoffen zusammen, deren Vielfalt aufzulisten den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Exemplarisch sei hier lediglich auf einige wenige verwiesen: Die antifungalen Naturstoffe Cruentaren A (**16**, aus *B. cruenta*; Abbildung 6)^[98] und Hyaladion (**21**, von *H. minutum*; Abbildung 6),^[97] die antibakteriell wirksamen Sorangicin A (**23**)^[101] und Ripostatin B (**22**, beide aus *Sorangium cellulosum*; Letzteres in diesem Arbeitskreis synthetisiert),^[102,103] der Atmungsketteninhibitor Myxalamid A (**17**, unter anderem von *C. velatus* produziert),^[99,104–106] sowie das Mikrotubuli inhibierende Epothilon (**18**),^[107,108] dessen Derivat Ixabepilon (**19**) in den Vereinigten Staaten 2007 als Brustkrebsmedikament auf den Markt gebracht wurde.^[82]

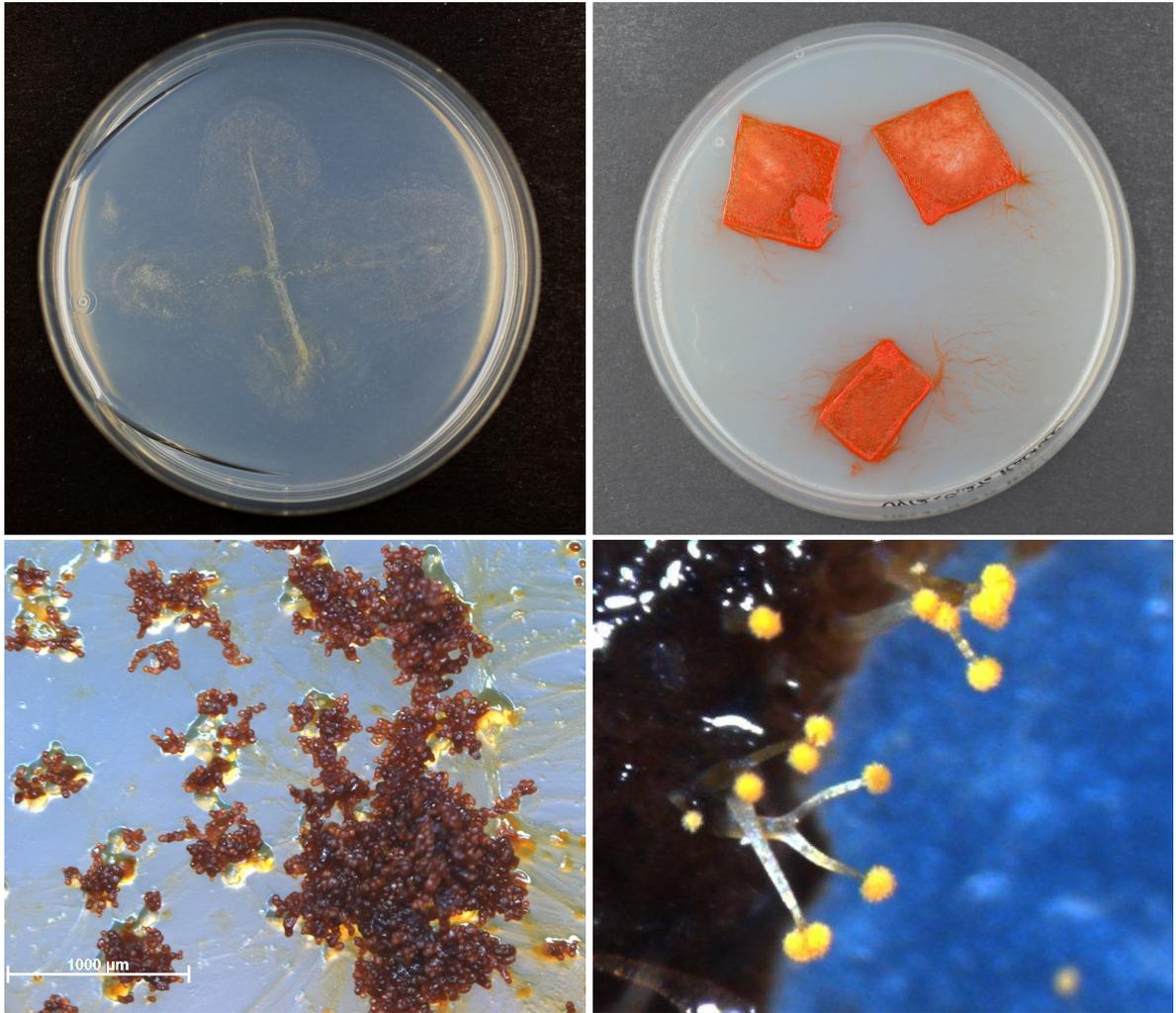


Abbildung 7: Aufnahmen verschiedener Myxobakterien. Von oben links im Uhrzeigersinn: Isolierung von Myxobakterien mittels lebender *E. coli* auf Wasseragar am Beispiel von *Hyalangium minutum*, Stamm NOCB-2, dem Produzenten des Hyaladions (**21**);^[97] *Byssovorax cruenta*, Stamm Byc2, das in der Lage ist, Cellulose zu zersetzen und Cruentaren (**16**) produziert;^[98] Fruchtkörper-Bäumchen von *Chondromyces crocatus*, Stamm Cmc5; Fruchtkörper von *Cystobacter velatus*, Stamm Cbv34, das neben anderen Myxalamid (**17**) herstellt.^[99] *C. crocatus* mit freundlicher Genehmigung von S. Karwehl und R. Jansen, alle anderen Bilder mit freundlicher Genehmigung von B. Trunkwalter und J. Wink.

1.5 Die Chondrochlorene – Isolierung und Biosynthese

Chondromyces crocatus ist wie alle Myxobakterien ein Produzent einer Vielzahl diverser Naturstoffe^[109] wie zum Beispiel der Chondramide (25),^[110] der Crocaine (26),^[111] der Ajudazole (27)^[112] sowie einer Thuggacin-Variante, des Thuggacins cmc-A (24)^[113] (siehe Abbildungen 8 und 6). Darüber hinaus wurden im Jahr 2003 von Reichenbach und Höfle aus dem Stamm Cmc5 die in Abbildung 9 dargestellten Chondrochlorene A (28) und B (29) isoliert.^[1] Beide erwiesen sich in Agardiffusionsexperimenten als schwach antibiotisch: *Micrococcus luteus* bildete um eine 20 µg Probe von Chondrochloren A einen 13 mm großen Hemmhof,^[1] eine 30 µg Probe Chondrochloren B erzeugte einen 17 mm großen Hemmhof.^[114] Mit 28 konnte auch *Schizosaccharomyces pombe* (10 mm Hemmhof), mit 29 auch *Bacillus subtilis* (14 mm Hemmhof) gehemmt werden.

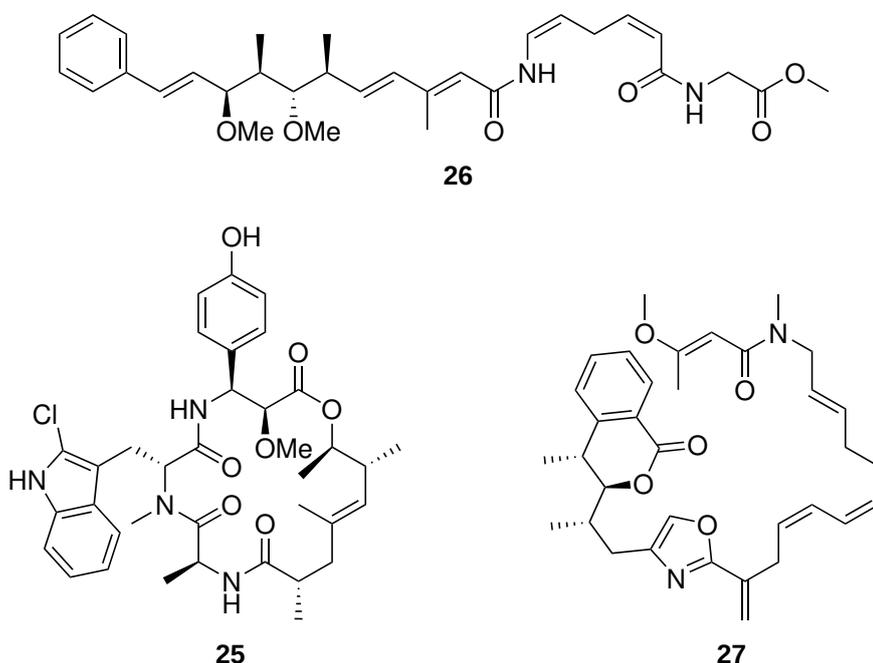


Abbildung 8: Die aus *Chondromyces crocatus* isolierten Naturstoffe Crocain A (26), Chondramid B (25) und Ajudazol A (27).

Strukturell gleichen sich beide Chondrochlorene mit der Ausnahme der Alkoxygruppe an C2: Chondrochloren A besitzt dort eine Methoxygruppe, Chondrochloren B eine Ethoxygruppe. Bemerkenswert sind insbesondere das (*Z*)-konfigurierte Enamid sowie die Chlorphenylgruppe.^[1]

Die Biosynthese der Chondrochlorene wurde 2009 von Rachid *et al.* aufgeklärt.^[115] Wie die Struktur vermuten lässt, leitet sich das aromatische Stickstofffragment von 3-Chlortyrosin ab, während sich der Säurerest, der typische Polyketidmerkmale aufweist, auf eine Polyketidsynthese zurückführen lässt.^[115] Wie in Abbildung 10 dargestellt, wird das Acyl-Carrier-Pro-

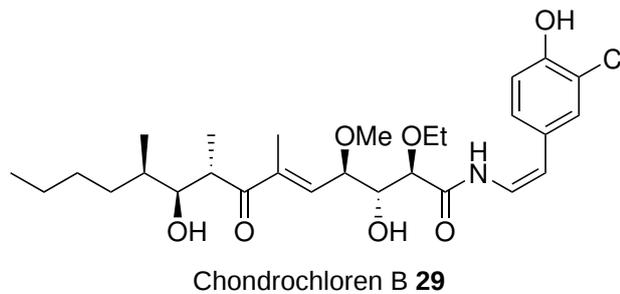
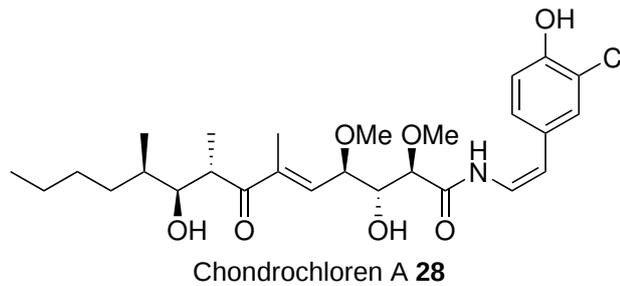


Abbildung 9: Die Chondrochlorene A (**28**) und B (**29**), welche aus dem Stamm Cmc5 des Myxobakteriums *Chondromyces crocatus* isoliert wurden und synthetisches Ziel dieser Arbeit darstellen.

tein (ACP) zunächst mit Butyryl-CoA beladen, anschließend von drei Methylmalonyl-CoA-Einheiten gefolgt von zwei Hydroxymalonyl-CoA-Einheiten verlängert.^[115] Im Rahmen der Synthese des Polyketids erfolgt bei der ersten Kettenverlängerung eine komplette Reduktion (KR, DH und ER vorhanden), während in der zweiten Verlängerung eine Enoyl-Reduktase fehlt und die Dehydratase durch Mutationen inaktiv erscheint.^[115] Das dritte Modul weist zwar eine funktionell erscheinende Dehydratase auf, es fehlt jedoch die Ketoreduktase, wodurch der dort eingebaute Kohlenstoff im höchsten Oxidationszustand verbleibt.^[115] Ein viertes Modul baut, wie die vorhandenen Funktionalitäten KR und DH nahelegen, die C5=C6-Doppelbindung ein. Die anschließend eingebauten zwei Hydroxymalonyl-CoA-Einheiten (die erste mit Ketoreduktase, die zweite verbleibt als Thioester am Carrierprotein) werden methyliert, wofür jedoch nur eine Methyltransferase-Einheit zur Verfügung steht; der dahinterliegende Mechanismus wurde noch nicht aufgeklärt.^[115]

Nach Abschluss der Polyketidsynthese folgen die Enzyme CndH und CndF, deren Aufgabe es ist, das soeben synthetisierte Polyketid mit 3-Chlortyrosin in einer Peptidkupplung zu verknüpfen. Hierbei fungiert CndH als FADH₂-abhängige Tyrosinchlorinase, welche zunächst ein Chloridanion zu Hypochlorit oxidiert, das anschließend in einer elektrophilen aromatischen Substitution regioselektiv Tyrosin unter Wasserabspaltung chloriert.^[116] Dies geschieht wahrscheinlich an oder in der Nähe der Adenylierungs-Domäne der nichtribosomalen Peptidsynthase CndF, welche anschließend mithilfe der Kondensations-Domäne die Peptidbindung knüpft.^[115] Das Enzym CndH weist auffallende strukturelle und mechanistische Ähnlichkeiten zur Halogenase cmdE aus der Chondramidbiosynthese auf.^[117] Nach Einbau des Chlortyrosins

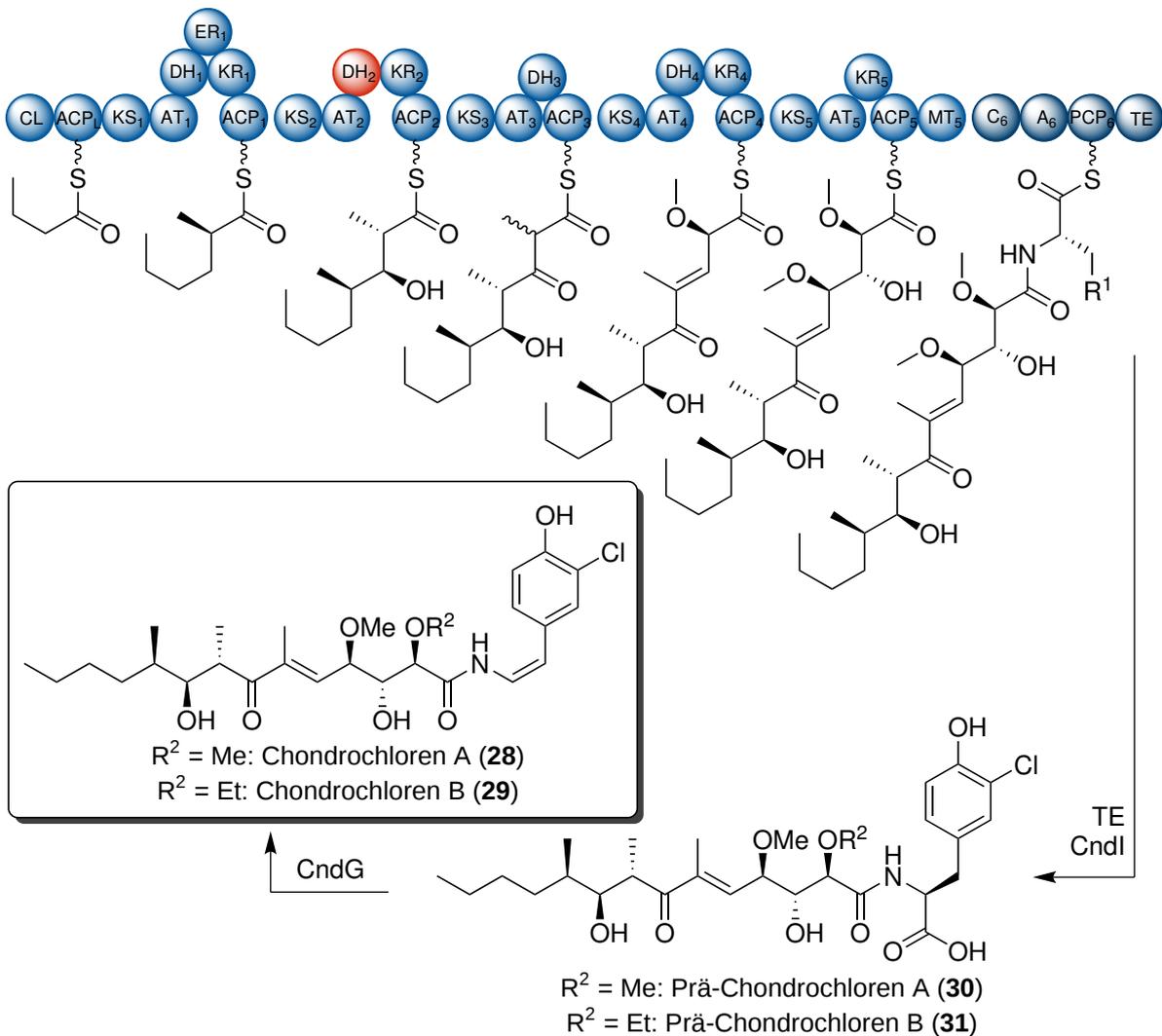


Abbildung 10: Die von Rachid *et al.* aufgeklärte Biosynthese der Chondrochlorene. R^1 ist 3-Chlor-4-hydroxyphenyl. R^2 ist Methyl (Chondrochloren A) oder Ethyl (Chondrochloren B). Blau eingefärbt sind die Polyketidsynthese-Domänen, wobei die rot eingefärbte DH_2 -Domäne inaktiv scheint. Dunkelblau eingefärbt ist die nichtribosomale Peptidsynthese. Methyltransfer durch die Methyltransferase CndI ist fakultativ. CndG ist eine oxidative Decarboxylase. Verwendete Abkürzungen: CL: CoA-Ligase; ACP: Acyl-Carrier-Protein; KS: Ketosynthase; AT: Acyltransferase; DH: Dehydratase; ER: Enoyl-Reduktase; KR: Keto-Reduktase; MT: Methyltransferase; C: Kondensations-Domäne; A: Adenylierungs-Domäne; PCP: Peptid-Carrier-Protein; TE: Thioesterase.

wird die Thioesterbindung zum Carrierprotein von einer Thioesterase hydrolysiert, wobei Prä-Chondrochloren A (**30**) entsteht.^[115]

Das Prä-Chondrochloren A kann an dieser Stelle von der Methyltransferase CndI zum Prä-Chondrochloren B (**31**) erneut methyliert werden, wobei ein SAM-abhängiger, radikalischer Mechanismus zugrunde liegt.^[115] Zuletzt entfernt das Enzym CndH oxidativ die Carboxylgruppe des Tyrosins, wodurch aus den Vorläufern **30** und **31** die Chondrochlorene A (**28**) und B (**29**) gebildet werden.^[114]

1.6 Bereits durchgeführte Vorarbeiten zur Totalsynthese des Chondrochlorens A

Im Rahmen seiner Masterarbeit hat Augner 2009 bereits einige Vorarbeiten zur Synthese der Chondrochlorene durchgeführt.^[118] Seine retrosynthetische Analyse teilte das Chondrochloren in drei Fragmente: **A**, **B** und **C**. Zur Verbindung der Fragmente **A** und **B** schlug er eine Aldolkondensation vor, während **B** und **C** in einer Buchwald-Hartwig-Kupplung verknüpft werden sollten.

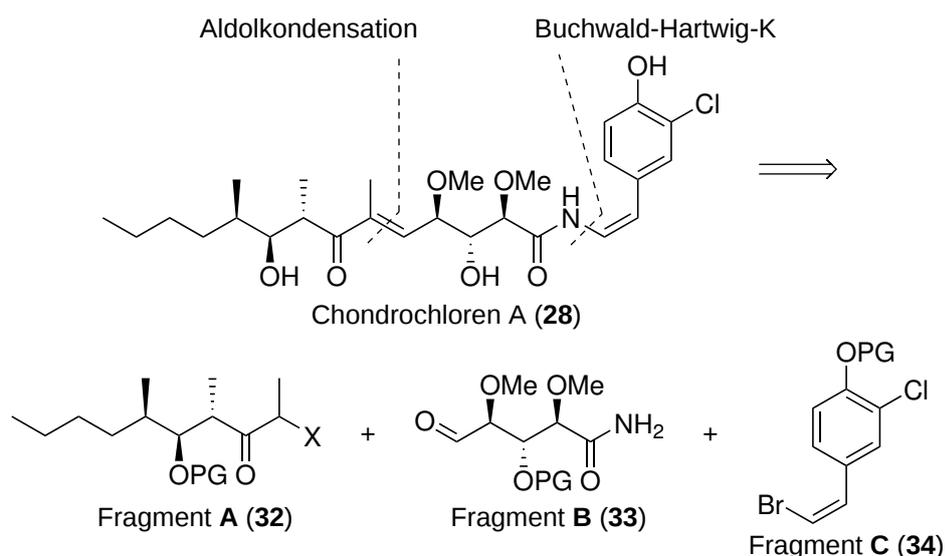


Abbildung 11: Retrosynthetische Analyse des Chondrochlorens A nach Augner. X ist OBz.

Fragment **A** wurde in seiner Arbeit durch eine Paterson-Aldolreaktion aufgebaut, wobei er sowohl das dazu benötigte Keton **41** als auch den Aldehyd *ent*-**38** aus Milchsäure (**35**) herstellte. Zur Synthese der korrekten Stereochemie des Naturstoffs wird *D*-Milchsäure benötigt; da diese das unnatürliche Isomer darstellt, wurde die Synthese jedoch zunächst mit dem natürlichen Enantiomer, der *L*-Milchsäure etabliert. Der Aldehyd *ent*-**38** wird in einer Breit-Kreuzkupplung aus dem entsprechenden Triflat **36** und *n*-Butylmagnesiumchlorid, gefolgt von einer Sequenz aus Reduktion und Oxidation hergestellt. Zur Synthese des Ketons **41** wird der

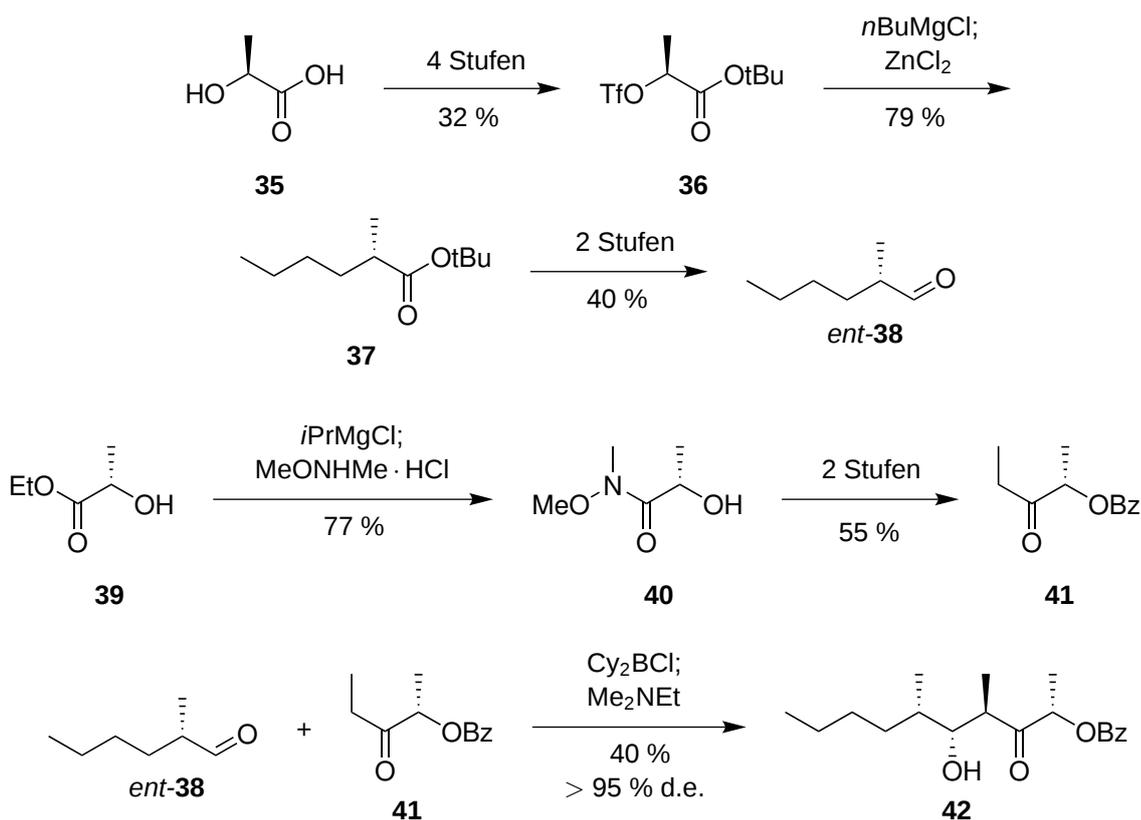


Abbildung 12: Von Augner durchgeführte Synthese des Fragments **ent-A** aus L-Milchsäure.

Milchsäureester **39** zunächst in das Weinreb-Amid **40** überführt, welches anschließend mit Ethylmagnesiumbromid und Benzoesäureanhydrid zum Keton **41** umgesetzt wird. Die zusätzlich vorhandene Benzoylgruppe am Keton führt zu einer höheren Stereoselektivität der folgenden, Dicyclohexylborchlorid-unterstützten Paterson-Aldoladdition. Fragment **A** mit einer zusätzlichen Benzoyloxygruppe an C2 konnte in 4 % Gesamtausbeute hergestellt werden. Die Synthese ist in Abbildung 12 dargestellt.

Zur Synthese des Fragments **B** geht Augner zunächst vom TBDPS-geschützten 2-Hydroxyethanal (**43**) aus, welches er in einer MacMillan-Aldoladdition unter D-Prolin-Katalyse zum *anti*-Aldolprodukt **44** umsetzt. Da eine direkte Umsetzung des Aldehyds **44** zum entsprechenden Cyanhydrin mit TMSCN nicht gelang, wurde er zunächst mit lithiiertem Furan zum substituierten Furan **45** umgesetzt. Nach Methylierung der beiden Hydroxygruppen wurde der Furanring ozonolytisch zur Säure **46** gespalten, welche in einer HOBt-katalysierten Steglich-Amidierung mit Ammoniak zum Amid **47** umgesetzt wird. Die Gesamtausbeute betrug 4 %. Die Synthese ist in Abbildung 13 dargestellt.

Das Fragment **C** wurde, wie in Abbildung 14 dargestellt, in drei Schritten aus Benzaldehyd **48** in 73 % Gesamtausbeute hergestellt. Hierbei wurde die Phenolfunktion zunächst mit MOM geschützt, anschließend der Aldehyd dem ersten Schritt einer Corey-Fuchs-Reaktion unterzogen und zuletzt palladiumkatalysiert in einer Quasi-Stille-Kreuzkupplung mit Tributylstannan

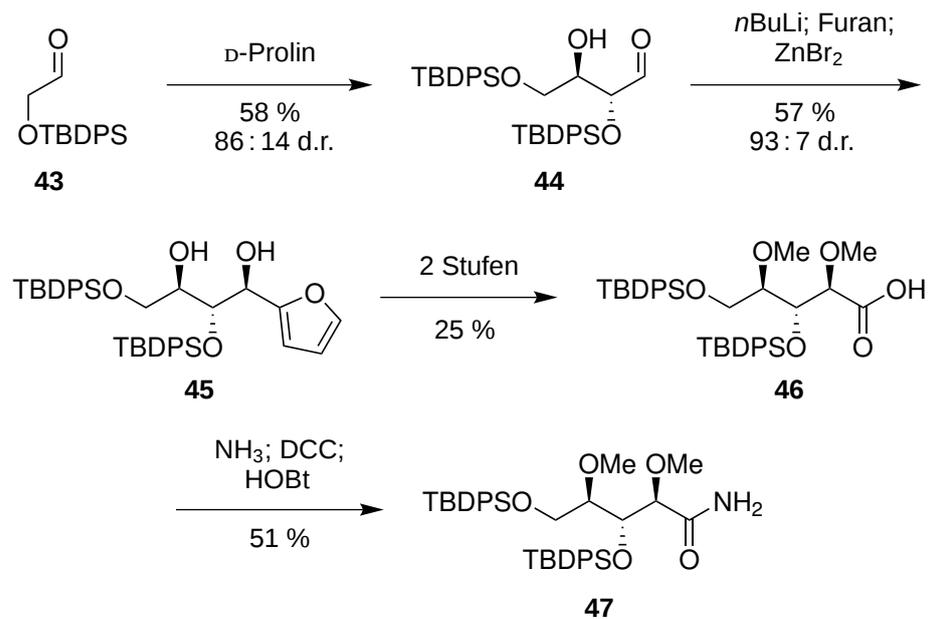


Abbildung 13: Von Augner durchgeführte Synthese des Fragments **B** aus einem geschützten 2-Hydroxyethanal.

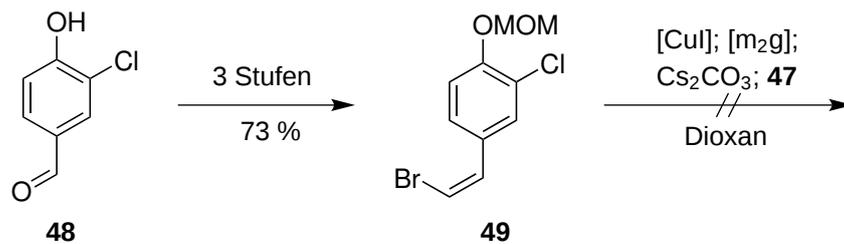


Abbildung 14: Von Augner durchgeführte Synthese des Fragments **C** aus dem entsprechenden Chlorhydroxybenzaldehyd, sowie die versuchte Verknüpfung desselben mit Amid **47**.

zum (*Z*)-Bromstyrol **49** umgesetzt. Das entsprechende (*E*)-Bromstyrol konnte hierbei nicht nachgewiesen werden.

Zuletzt unternahm Augner noch einige Versuche, Amid **47** und Vinylbromid **49** in einer Buchwald-Hartwig-Kupplung zum entsprechenden Enamid **50** umzusetzen. Hierbei verwendete er ein katalytisches System aus CuI, Cs₂CO₃ und m₂g in Dioxan. Er konnte jedoch kein Produkt isolieren.^[118]

2. Aufgabenstellung

Wie bereits erwähnt, haben die Chondrochlorene eine komplexe Struktur und sind als antibiotisch wirksame Verbindungen potenzielle Leitstrukturen für Antibiotika (siehe Abschnitt 1.5). Aufbauend auf den in Kapitel 1.6 vorgestellten Vorstudien von Augner^[118] soll im Rahmen dieser Arbeit die Synthese der Bausteine verbessert und weitere mögliche Verknüpfungsreaktionen untersucht werden.

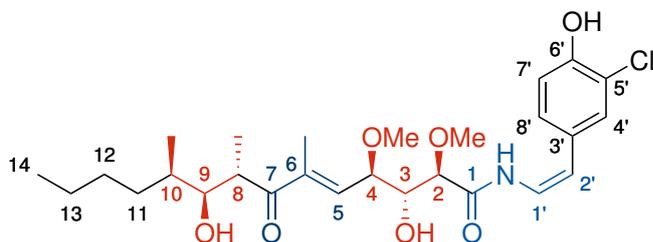


Abbildung 15: Chondrochloren A (**28**), die darzustellende Verbindung. Hervorgehoben sind in Rot die beiden stereochemischen Triaden; in Blau die beiden Doppelbindungssysteme, das (*E*)-Enon und das (*Z*)-Enamid.

Ein Fokus dieser Arbeit soll der Aufbau des (*Z*)-Enamids darstellen. Dafür sollen vor allem übergangsmetallkatalysierte Reaktionen untersucht werden.

Ein weiterer Schlüsselschritt ist der Aufbau der C5–C6-Doppelbindung. Auch hier sollen verschiedene Reaktionstypen und Bedingungen untersucht werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Retrosynthetische Analyse

Die Chondrochlorene können, wie in Abbildung 16 am Beispiel des Chondrochlorens A dargestellt, in drei Fragmente unterteilt werden, die im Folgenden als Fragment A (32), Fragment B (33) und Fragment C (34) bezeichnet werden. Das Fragment C enthält das aromatische 2-Chlorphenol-Motiv, die Fragmente A und B bilden gemeinsam das Polyketidmotiv, wobei Fragment B aus der höher oxidierten stereochemischen Triade und dem Amid besteht und Fragment A die niedrig oxidierte Triade enthält.

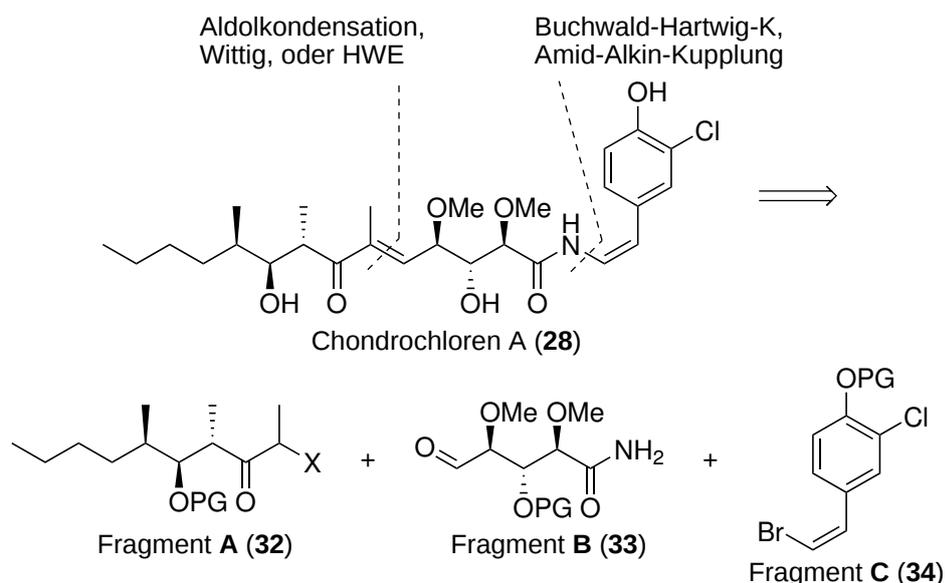


Abbildung 16: Retrosynthetische Analyse des Chondrochlorens A und die daraus erhaltenen drei Fragmente unter Verwendung einer Buchwald-Hartwig-Kupplung^[119-121]

Als Schnittstelle zwischen den Fragmenten A und B wurde die C5=C6-Doppelbindung gewählt. Um diese Doppelbindung aufzubauen, wurden sowohl direkte Methoden – wie eine Wittig-Reaktion^[122-124] oder eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion^[125,126] – als auch zweistufige Methoden – eine Sequenz aus Aldoladdition und Eliminierung – untersucht. Beide Methoden verlangen eine Aldehydfunktion am Fragment B, während das Fragment A unterschiedliche Funktionalisierungen aufweisen muss.

Zur Verknüpfung der Fragmente **B** und **C** wurden zwei Strategien verfolgt. Zum einen die in Abbildung 16 dargestellte Schnittstelle durch die C–N-Bindung, zum anderen die in Abbildung 17 dargestellte Schnittstelle durch die C1' = C2'-Doppelbindung. Für die erste Verknüpfung bieten sich diverse übergangsmetallkatalysierte Reaktionen an, auf die in den folgenden Kapiteln eingegangen wird. Diese benötigen unterschiedliche Funktionalisierungen am Fragment **C**, auf die ebenfalls weiter unten eingegangen wird. Das Fragment **B** wird in jedem Fall als freies Amid eingesetzt. Die zweite Verknüpfung wurde insbesondere mittels einer Grubbs-Olefinmetathese untersucht.^[127–130]

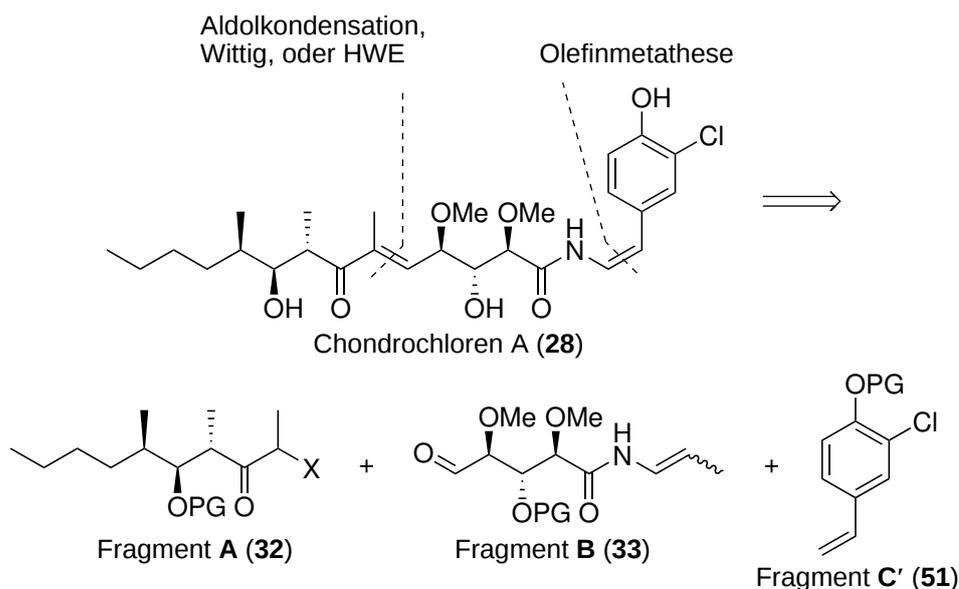


Abbildung 17: Retrosynthetische Analyse der Chondrochlorene unter Verwendung einer Grubbs-Olefinmetathese

Das Fragment **A** kann an der C8–C9-Bindung in den literaturbekannten chiralen Aldehyd **38** und das kommerziell erhältliche Keton **52** zerlegt werden, die mithilfe einer Paterson-Aldolreaktion^[131,132] verknüpft werden können (Abbildung 18). Auf die Herstellung der modifizierten Fragmente **A** für eine Wittig- oder eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion wird unten im Abschnitt 3.3.1 eingegangen.

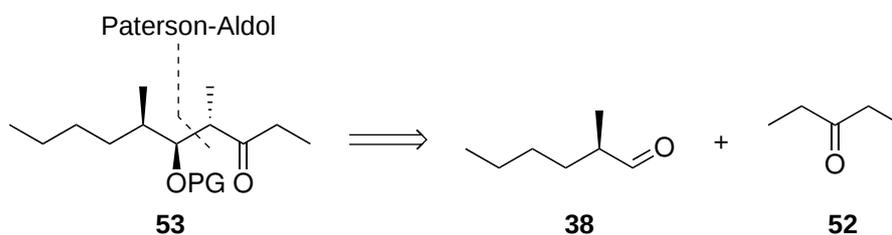


Abbildung 18: Retrosynthetische Analyse des Fragments **A** (X = H)

Es wurde erkannt, dass das Fragment **B** die gleiche stereochemische Konfiguration wie die natürlich vorkommende D-Ribose aufweist (siehe Abbildung 19). Diese wurde daher als Ausgangssubstrat zur Synthese verwendet.

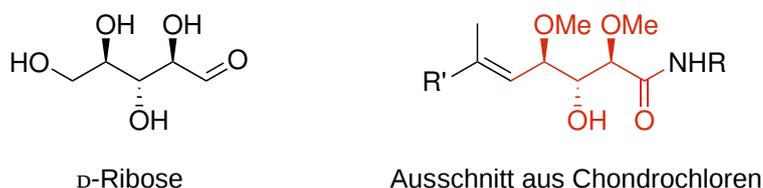


Abbildung 19: Vergleich der Stereochemie des Fragments **B** (rot im Ausschnitt von Chondrochloren eingefärbt) und D-Ribose (**54**)

Das Fragment **C** wurde je nach Kupplungsmethode auf ein entsprechendes an Position 4 funktionalisiertes 2-Chlorphenol zurückgeführt. Alle Varianten konnten entweder auf 4-Brom-2-chlorphenol (**55**) oder auf 3-Chlor-4-hydroxybenzaldehyd (**48**) zurückgeführt werden. Vereinfacht sind in Abbildung 20 nur zwei stellvertretende Rückführungen dargestellt.

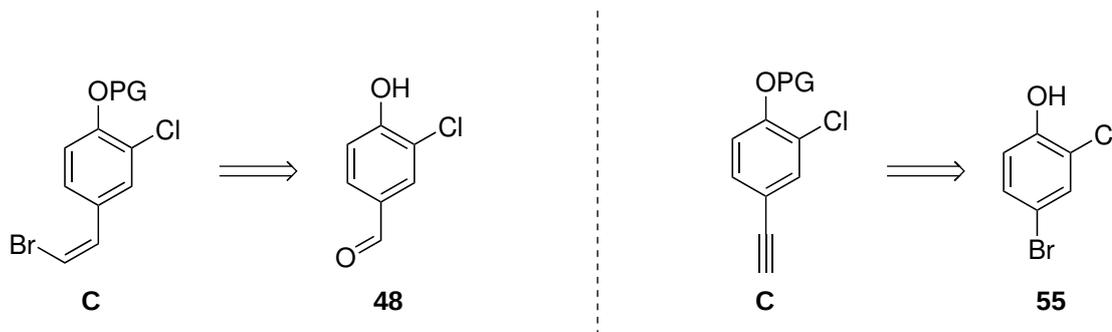


Abbildung 20: Retrosynthese der verschiedenen Fragmente **C** für eine Buchwald-Hartwig-Kupplung (links) beziehungsweise eine Amid-Alkin-Addition^[133,134] (rechts)

3.2 Synthese des Fragments B

Zunächst wird auf die Synthese des Fragments **B** eingegangen, da sie unabhängig von den zu verwendenden Kupplungsreaktionen ist.

Aus der bioorganischen Chemie, insbesondere der Synthese von DNS-Bausteinen ist die Teraisopropylidisiloxanylidenschutzgruppe (TIPDS) bekannt, die zur selektiven Schützung der 3- und 5-Hydroxygruppen an Ribose verwendet wird.^[135–137] Daher wurde erwogen, sie wie Cen und Sauve auch zur Schützung der 3- und 5-Hydroxygruppen des Ribonolactons einzusetzen.^[137] Die Oxidation der D-Ribose zum entsprechenden Lacton **56** erfolgte nach der von Williams *et al.* etablierten Methode mit Brom in 68 % Ausbeute.^[138] Bei der anschließenden Schützung mit der TIPDS-Schutzgruppe konnte keine exakte Ausbeute bestimmt werden, da

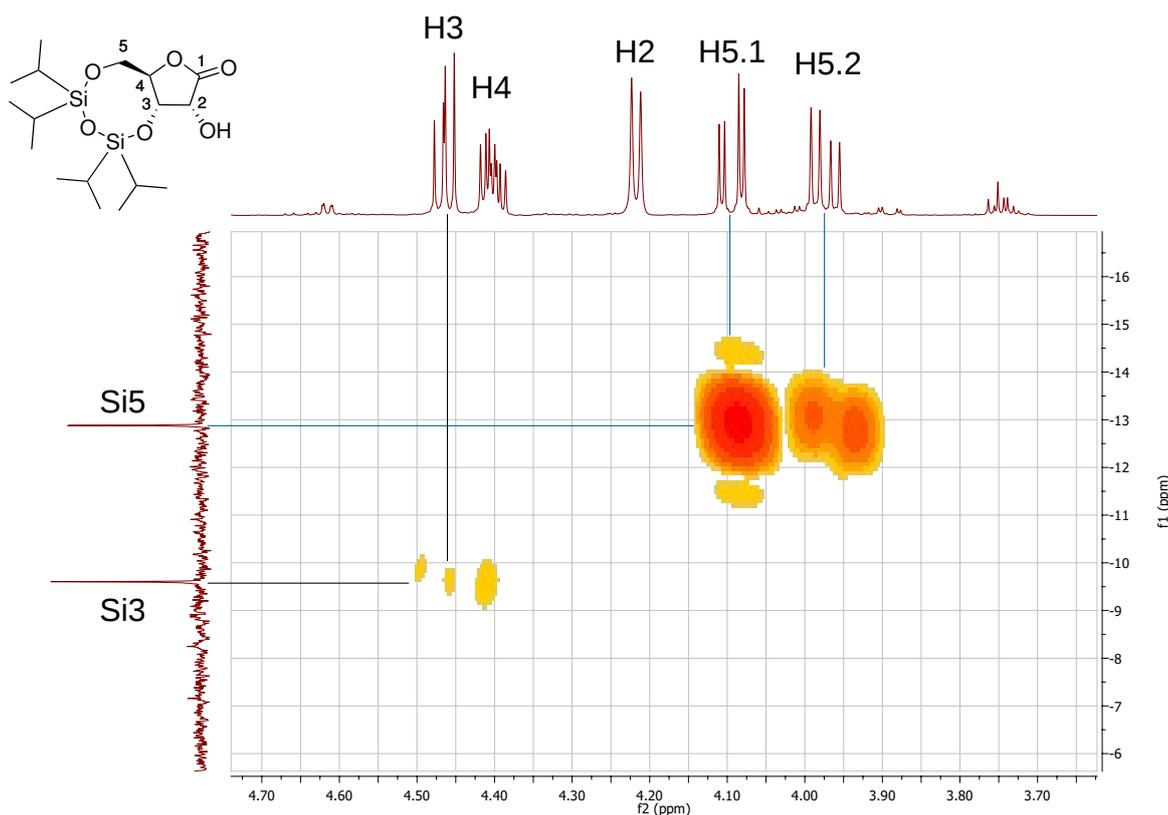


Abbildung 21: Ausschnitt aus dem ^{29}Si -HMBC-Spektrum von **57**. Zu erkennen sind Kopplungen von Siliciumatomen zu den Protonen H3 und H5.

sich Reste der hydrolysierten Schutzgruppe (vermutlich $\text{TIPDS}(\text{OH})_2$) nur sehr schwer chromatographisch vom Produkt **57** abtrennen ließen. Für den letztendlich eingeschlagenen Hauptsyntheseweg wurde daher stets eine Ausbeute über zwei Stufen (Schützung und folgende Lactonöffnung) beschrieben.

Neben dem gewünschten 3,5-geschützten Lacton konnten in verschiedenen Versuchen drei weitere Isomere isoliert werden. Um diese voneinander zu unterscheiden, wurde auf ^{29}Si -HMBC-Analytik zurückgegriffen. Nur bei einem dieser Isomere wurden, wie in Abbildung 21 zu sehen, exakt zwei Siliciumsignale detektiert, welche mit den Protonen an C3 beziehungsweise C5 koppelten. Ein weiteres Isomer erwies sich als das 2,3-bisgeschützte Lacton, die beiden anderen waren an allen drei Sauerstoffatomen mit Silylen verethert.

3.2.1 Einführung der O-Methylgruppen

Bei der Einführung der O-Methylgruppen können zwei entgegengesetzte Philosophien verfolgt werden: Zum einen wäre es im Sinne der Reaktionsökonomie vorteilhaft, beide Methylgruppen in einer einzigen Methylierungsreaktion einzuführen; zum anderen böte eine selektive, sequenzielle Methylierung die Möglichkeit einer divergenten Synthese, da Chondrochloren B an

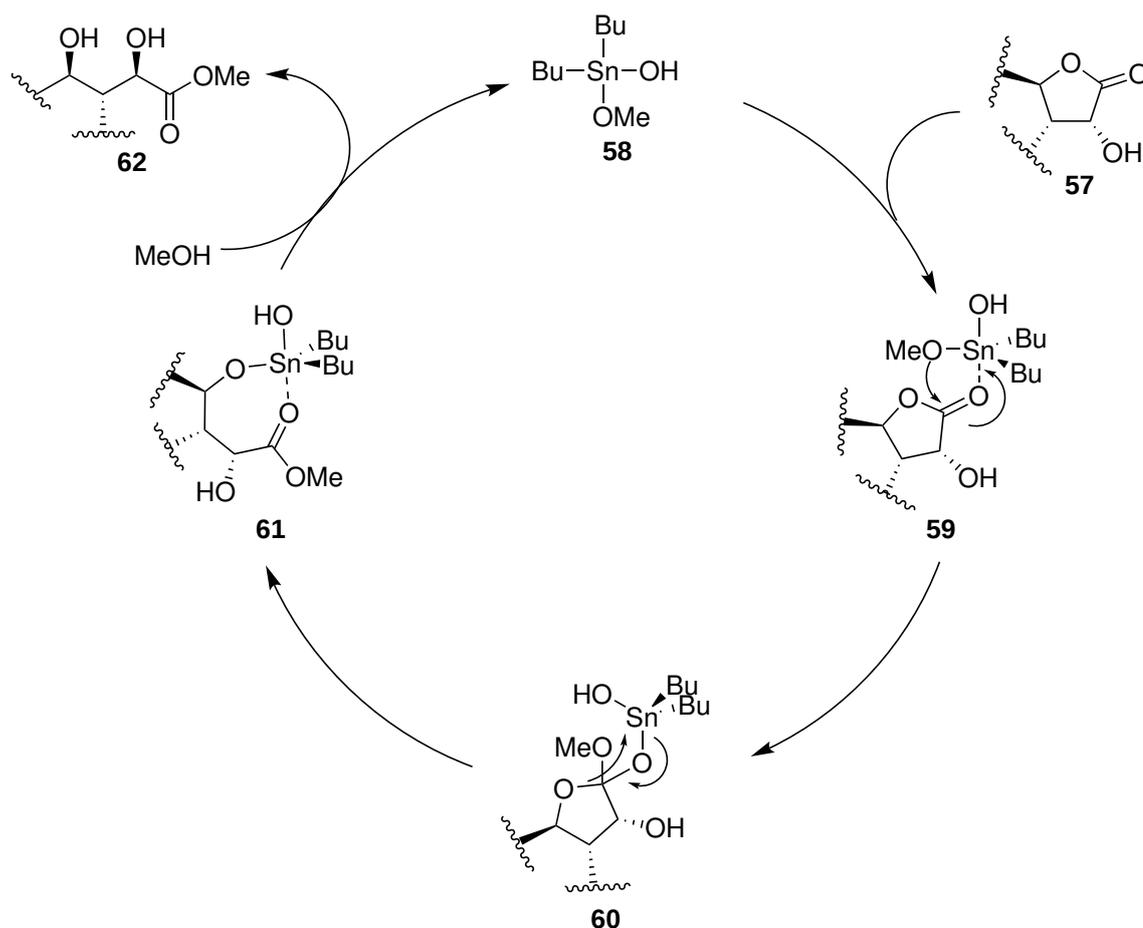


Abbildung 22: Mechanismus der Zinn(IV)-katalysierten Lactonöffnung.

C2 eine Ethoxygruppe anstelle einer Methoxygruppe aufweist. Im Einklang mit dem Ziel der Reaktionsökonomie wäre es außerdem vorteilhaft, Lacton **57** direkt zu einem Amid zu öffnen, ehe die Methylgruppen eingeführt werden, um beide Sauerstoffe in einem Schritt zu methylieren. Um die Identifikation der Reaktionsprodukte zu vereinfachen, wurde jedoch stattdessen die sequenzielle Strategie verfolgt. Das Lacton **57** wurde unter Dibutylzinn(IV)-oxidkatalyse zu einem Methyl ester geöffnet, um mögliche konkurrierende *N*-Methylierungen zu verhindern.^[139–141] Dies gelang in 26 % über zwei Stufen aus *D*-Ribonolacton. Die Verwendung von Natriummethanolat zur Umgehung der hochgiftigen Dialkylzinn(IV)-Verbindung lieferte ein Gemisch aus zwei Diastereomeren.^[142,143]

Der Mechanismus der Lactonöffnung unter Dibutylzinn(IV)-oxidkatalyse ist nicht explizit untersucht worden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass er analog zum Mechanismus einer Bu_2SnO -katalysierten Lactonöffnungs-Polymerisation wie in Abbildung 22 verläuft.^[144,145] Hierbei wird zunächst aus dem $(\text{Bu}_2\text{SnO})_n$ -Polymer durch Solvolyse die aktive, monomere Zinn(IV)-Spezies **58** erzeugt. Diese wird vom Carbonylsauerstoff des Lactons **57** koordiniert. In einer [1,3]-Umlagerung wandert die Methoxygruppe zum Carbonylsauerstoff unter Bildung des tetraedratischen Intermediats **60**. Bei dessen Zerfall zum Zinnaddukt **61** wandert die 4-Hy-

droxygruppe der Ribonsäure in einer analogen [1,3]-Umlagerung an das Zinnzentrum. Zuletzt wird mittels Umprotonierung, Dissoziation des Produkts **62** und Regenerierung des Katalysators **58** durch Methanolangriff der Katalysezyklus geschlossen.

Da in diesem Mechanismus keine stark basische Spezies gebildet wird, ist eine Deprotonierung an C2 mit folgender Epimerisierung ausgeschlossen. Aufgrund des Überschusses an Methanol wird das Gleichgewicht der dem Grunde nach reversiblen Reaktion nach dem Prinzip von Le Chatelier zugunsten des Produkts verschoben.^[146] Welche Spezies direkt für die Katalyse zuständig ist – ob $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OH})(\text{OMe})$ oder $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$ –, ist für den Reaktionsverlauf nicht wesentlich.

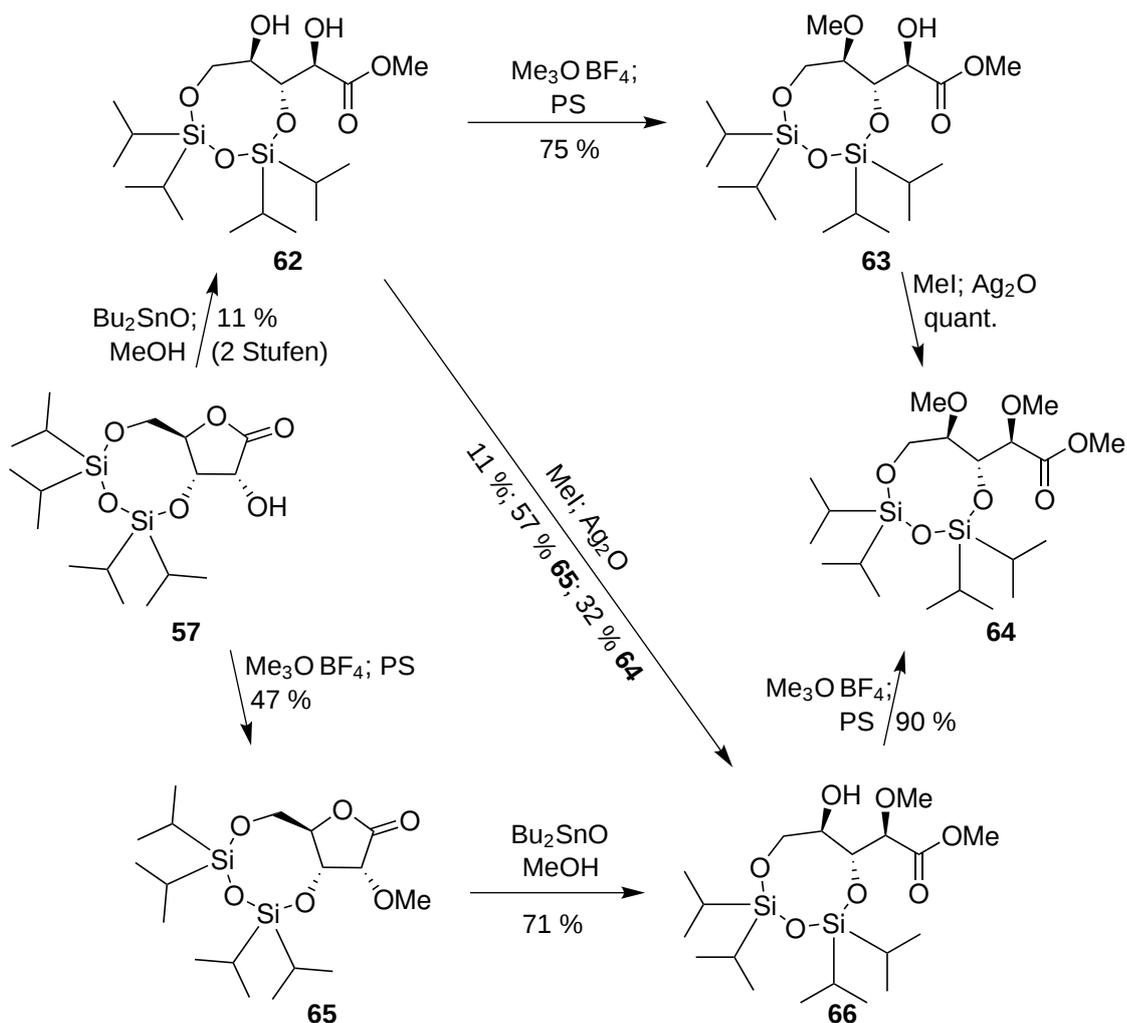


Abbildung 23: Zusammenfassung der verschiedenen Methylierungsversuche ausgehend vom Lacton **57**.

Die Methylierung des offenkettigen Diols **62** wurde sowohl mit Meerweinsalz und Protonenschwamm^[147,148] wie auch mit Silber(I)-oxid und Iodmethan^[149,150] durchgeführt. Die Verwendung von Meerweinsalz lieferte zwei Produkte, die später als der 3,5-bisgeschützte 4-O-Methylribonsäureester **63** (75%) sowie der entsprechend vollständig methylierte 2,4-bis-

O-Methylribonsäureester **64** (25 %) identifiziert wurden. Die Methylierung mit Silber(I)-oxid und Iodmethan lieferte hingegen ein Gemisch aus drei Verbindungen, wobei der vollständig methylierte Ester **64** nur mit 32 % Ausbeute erhalten wurde. Die beiden anderen Produkte konnten als der 2-O-Methylester **66** (11 %) sowie das O-methylierte Lacton **65** (57 %) identifiziert werden (Abbildung 23). Wurden der 2-O-Methylribonsäureester erneut mit Iodmethan und Ag₂O umgesetzt oder der 4-O-Methylester mit Meerweinsalz und Protonenschwamm, ergaben sich jeweils nur geringe Ausbeuten des vollständig methylierten Produkts **64**.

Diese Reaktivität lässt sich erklären, indem angenommen wird, dass Meerweinsalz überwiegend unter kinetischer Kontrolle reagiert, während die Reaktion mit Iodmethan und Ag₂O überwiegend thermodynamisch kontrolliert wird. »Kinetische Kontrolle« würde in diesem Fall bedeuten, dass der nucleophile Angriff des Sauerstoffs der geschwindigkeitsbestimmte Schritt ist. Es darf angenommen werden, dass das 2-Hydroxycarbonyl-Motiv eine intramolekulare, zyklische Wasserstoffbrücke eingeht, wie in Abbildung 24 dargestellt. Dies würde die C2-Hydroxygruppe im Vergleich zur C4-Hydroxygruppe deutlich stärker konfigurationell fixieren und ihre Möglichkeiten zu nucleophilen Angriffen einschränken.

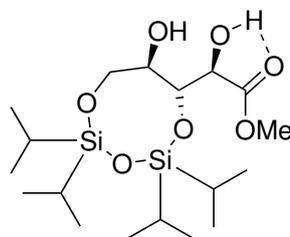


Abbildung 24: Darstellung der möglichen intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der C2-Hydroxygruppe und der Esterfunktion des Ribonsäureesters **62**.

Dieselbe Überlegung führt zu der Feststellung, dass sich die 2-Hydroxygruppe deutlich leichter deprotonieren lassen müsste, denn mit der benachbarten Carbonylfunktion steht eine (schwache) Brønsted-Base zur Verfügung. Dadurch ließe sich ein erleichterter Angriff der 2-Hydroxygruppe an Iodmethan in der Gegenwart von Silber(I)-oxid erklären. In den entsprechenden umgekehrten Fällen wäre eine geringere Reaktivität zu erwarten, weswegen Meerweinsalz kaum in der Lage ist, die 2-Hydroxygruppe zu methylieren, während Iodmethan und Ag₂O kaum mit der 4-Hydroxygruppe reagieren.

Die Identität des methylierten Lactons **65** wurde bestätigt, indem das freie Lacton **57** mit Meerweinsalz und Protonenschwamm zum identischen Produkt methyliert wurde (47 %). Methylierung des Lactons mit Iodmethan und Silber(I)-oxid war nicht möglich; es konnte nur Edukt reisoliert werden. Durch Öffnung des Lactons **65** mit Dibutylzinn(IV)-oxid in Methanol zum Ester **66** (71 %) konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Zuordnung der beiden monomethylierten offenkettigen Ester korrekt war. Die überraschend geringe Reaktivität des 2-Hydroxylactons **57** wurde in ähnlicher Form von Boeckman *et al.* in ihrer Synthese des Tetronolids beschrieben.^[151] Sie lässt vermuten, dass die Hydroxygruppe näherungsweise orthogonal zur C=O-Bindung ausgerichtet ist, wodurch eine Überlappung des σ_{C-O}^* - und des

$\pi_{C=O}$ -Orbitale, wie in Abbildung 25 dargestellt, die C–O-Bindung schwächt und die Nucleophilie des Sauerstoffatoms verringert.

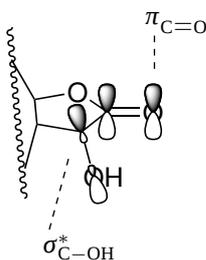


Abbildung 25: Räumliche Darstellung der Orbitale an **57**, die durch Überlappung die Nucleophilie der Hydroxygruppe verringern.

Dieses methylierte Lacton **65** ist dennoch, wie erwähnt, ausgehend vom Diol **62** durch Methylierung mit Iodmethan und Silber(I)-oxid zugänglich. Diese Reaktivität kann durch die leicht basischen Reaktionsbedingungen erklärt werden, welche einen langsamen Angriff der 4-Hydroxygruppe an die Esterfunktion mit anschließender Umesterung zum Lacton erlauben. Dass weder das Lacton **65** (durch Lactonisierung gefolgt von Methylierung) noch das Lacton **57** (durch Lactonisierung ohne anschließende Methylierung) bei der Umsetzung mit Meerweinsalz beobachtet werden kann, spricht dafür, dass die Methylierung der 4-Hydroxygruppe signifikant schneller als eine mögliche Lactonisierung verläuft. Auch im Falle der Umsetzung mit Iodmethan ist davon auszugehen, dass zunächst die 2-Hydroxyfunktion methyliert wird, ehe das Lacton geschlossen wird, denn das unmethylierte Lacton **57** wird nicht beobachtet.

Aufgrund dieser Versuche, die in Abbildung 23 zusammengefasst sind, wurde beschlossen, das geschützte Lacton **57** zunächst zum offenkettigen Dihydroxyester **62** umzusetzen. Die erste Methylierung erfolgte mit Meerweinsalz und Protonenschwamm, wobei ein Teil des Edukts lediglich zur 4-O-Monomethylstufe **63** umgesetzt wurde. Dieser Teil konnte anschließend mit Silber(I)-oxid und Iodmethan zum Vorläufer **64** für Chondrochloren A (quant.) sowie durch Verwendung von Iodethan zum Vorläufer für Chondrochloren B **67** (58 %) umgesetzt werden. Die endgültige, divergente Synthesesequenz ist in Abbildung 26 dargestellt. Die verwendete Reaktionsreihenfolge verspricht sowohl die größten Ausbeuten wie auch die geringsten Nebenreaktionen. Durch Verringerung der eingesetzten Meerweinsalzäquivalente ließe sich der Anteil des 2,4-bis-O-Methylesters **64** senken und beide Hydroxygruppen vollständig selektiv mit verschiedenen Resten alkylieren.

3.2.2 Fertigstellung des Fragments

Um Fragment **B** an Fragment **A** zu koppeln, ist in allen in dieser Arbeit untersuchten Varianten eine Aldehydfunktion an C5 vonnöten. Eine selektive Entschützung der zyklischen TIPDS-Schutzgruppe zu einem primären Monoalkohol stellte sich aber als schwierig heraus. Daher sollte zunächst die TIPDS-Gruppe vollständig entfernt und einzähnige Silylgruppen an ihrer Stelle eingeführt werden.

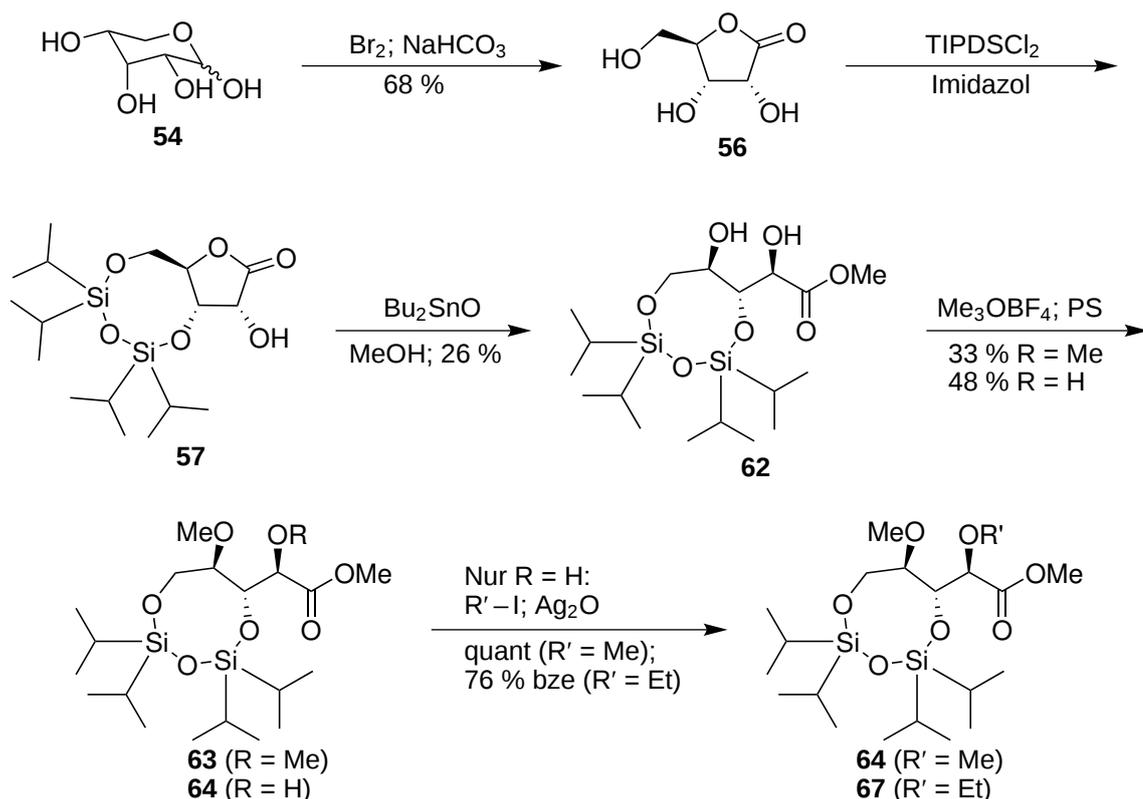


Abbildung 26: Endgültiger Syntheseweg zur Einführung der beiden O-Alkylgruppen an C2 und C4. Dargestellt ist die divergente Synthese, die für beide Chondrochlorene als Vorläufer dienen kann.

Zur Entschützung wurden verschiedene Fluoridquellen untersucht; die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Sowohl TBAF^[152] wie auch Essigsäure-gepuffertes TBAF^[153] führten zur vollständigen Zersetzung des Edukts. Andere Fluoridquellen^[154,155] führten zunächst zu keinem erkennbaren Umsatz. Eine längere Reaktionsdauer mit Et₃N · 3 HF^[156] ergab jedoch schließlich den entschützten Ribonsäureester **68** in 48 % Ausbeute über zwei Schritte mit anschließender TES-Schützung. Durch weitere Optimierung konnte die Ausbeute des Esters **68** auf bis zu 59 % (74 % bezogen auf zurückgewonnenes Edukt) erhöht werden.

Die vollständige Zersetzung bei Verwendung von TBAF erklärt sich durch die stark basischen Bedingungen. Nach Entfernung der Silylgruppe entsteht intermediär ein Alkoholat-Anion, welches eine Retro-Aldolreaktion eingehen kann, wie in Abbildung 27 dargestellt. Die dabei entstehenden Produkte sind deutlich flüchtiger und lassen sich nur schwer isolieren.

Im Gegensatz dazu sind die milderen Desilylierungsreagenzien HF · Py und HF · CH₃CN nicht in der Lage, die Silylgruppe von **64** zu entfernen. Lediglich Et₃N · 3 HF bietet ausreichend Reaktivität, während die verwendeten Bedingungen nicht basisch genug sind, um zur direkten Zersetzung zu führen.

In einigen Experimenten wurde versucht, direkt im Anschluss an die Entschützung nach dem Reaktionsabbruch mit Silicagel eine andere Silylschutzgruppe einzuführen. Diese Reaktionen

Tabelle 1: Übersicht über die verwendeten Fluoridquellen zur Entschützung von **64** zu **68** sowie die Ergebnisse der Versuche.

Eintrag	Fluoridquelle	Puffer	Dauer	Ausbeute	Bemerkung
1	TBAF		30 min	0 %	vollständige Zersetzung
2	TBAF	HOAc	2 h	0 %	vollständige Zersetzung
3	Et ₃ N · 3 HF	NEt ₃	1 h	0 %	Edukt reisoliert
4	HF · Py	Py	1 h	0 %	Edukt vollständig reisoliert
5	HF · CH ₃ CN		46 h	0 %	Edukt reisoliert
6	Et ₃ N · 3 HF	NEt ₃	75 h	48 % ^[a]	
7	HF · Py	Py	75 h	0 %	kein Umsatz nachgewiesen ^[b]
8	Et ₃ N · 3 HF	NEt ₃	2 h	74 % ^[c]	Optimierung der Aufarbeitung

^[a] Ausbeute über zwei Stufen nach anschließender Silylschützung.

^[b] Direkt in Silylschützung eingesetzt; kein silyliertes Produkt nachgewiesen.

^[c] Bezogen auf zurückgewonnenes Edukt **64**

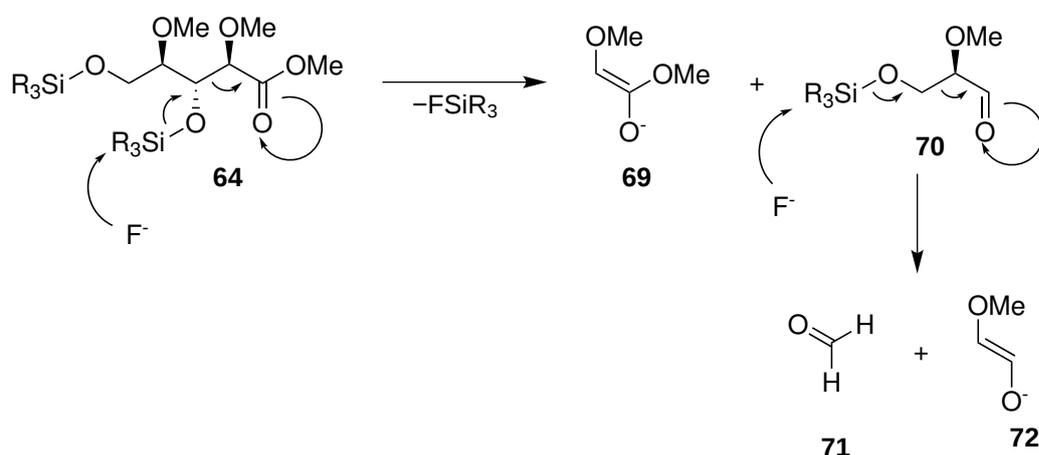


Abbildung 27: Mögliche Retro-Aldolreaktion bei der Umsetzung von **64** mit TBAF aufgrund der stark basischen Bedingungen.

fürten nicht zum Erfolg. Dies kann an einer zu hohen Restfluoridkonzentration gelegen sein, welche eine Weiterreaktion verhindert hätte, oder an einem zu hohen Feuchtigkeitsgehalt des eingesetzten Silicagels, welches das eingesetzte Silylchlorid sofort hydrolysiert haben könnte. Es erwies sich als vorteilhaft, den freien Ribonsäureester zunächst säulenchromatographisch zu isolieren und anschließend zum Silylether umzusetzen.

Die freien Hydroxygruppen des Diols **68** wurden mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol erneut geschützt.^[136,157] Bei kürzeren Reaktionszeiten (24 h) konnte sowohl ein mono- als auch ein disilyliertes Produkt isoliert werden. Durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 72 h konnte die Bildung des monosilylierten Produkts **73** (siehe Abbildung 28) unterdrückt werden und ausschließlich das disilylierte Produkt **74** wurde in 78 % erhalten.

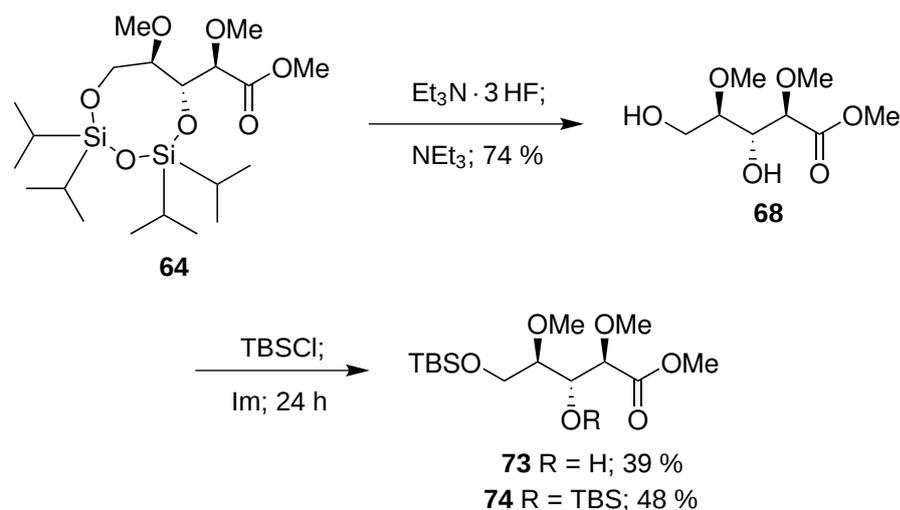


Abbildung 28: Entschützung des Bissilylethers **64** sowie anschließende Einführung der TBS-Gruppen. Bei kurzen Reaktionszeiten entsteht, wie hier dargestellt, auch das monosilylierte Produkt **73**.

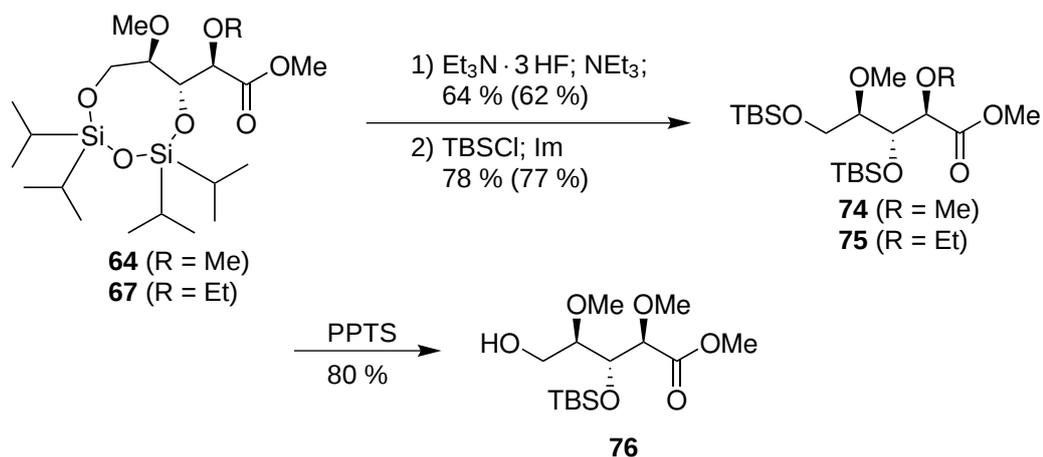


Abbildung 29: Fertigstellung der Synthese des Fragments **B** ausgehend vom vollständig alkylierten, bisgeschützten Ribonsäureester **64** zum letzten gemeinsamen Intermediat **76**. In Klammern angegebene Ausbeuten beziehen sich auf Reaktionen mit R = Et, Ausbeuten ohne Klammern auf solche mit R = Me.

Der Bis-Silylether **74** wurde mit PPTS umgesetzt, um den freien primären Alkohol **76** in 80 % Ausbeute zu erhalten.^[158,159] Die spektroskopischen Daten des so erhaltenen Silylethers **76** unterschieden sich von denjenigen des in der vorigen Reaktion durch Silylierung von **68** hergestellten. Daraus wurde geschlossen, dass das Monosilylierungsprodukt der vorigen Reaktion der unerwünschte, an C5 geschützte sekundäre Alkohol **73** war. Versuche, die sekundäre Hydroxygruppe ebenfalls mit TBS zu schützen, führten weder mit TBSCl noch mit TBSOTf zum Erfolg. Die endgültige Synthese des primären Alkohols **76** ist in Abbildung 29 dargestellt.

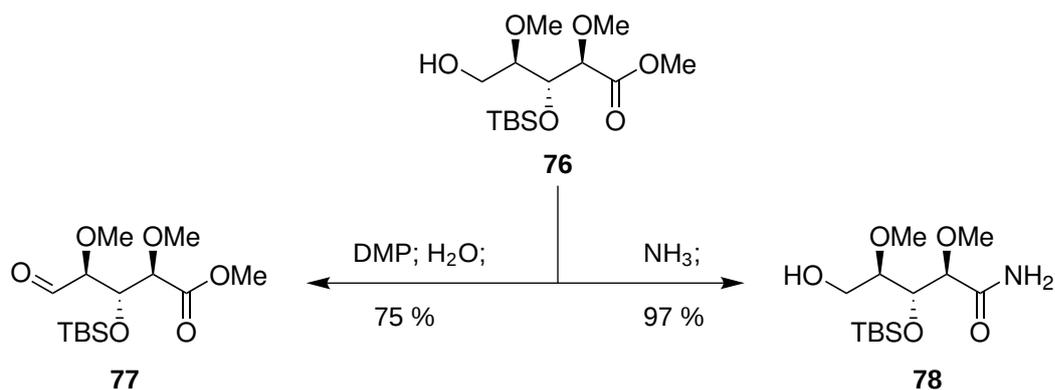


Abbildung 30: Synthese des zur Kupplung mit Fragment **A** nötigen Aldehyds **77** sowie des zur Kupplung mit Fragment **C** nötigen Amids **78** aus dem letzten gemeinsamen Intermediat **76**.

Der an C3 geschützte 2,4-Bis-*O*-methylriboseester **76** bildete den Ausgangspunkt zur Verknüpfung mit den anderen Fragmenten. Der für die Verknüpfung mit Fragment **A** notwendige Aldehyd **77** konnte mittels Dess-Martin-Oxidation (75 %) hergestellt werden.^[160–162] Das für die Verknüpfung mit Fragment **C** nötige Amid **78** konnte durch Esteraminolyse mit Ammoniak in Methanol (97 %) hergestellt werden.^[163–165] Damit konnte eine Synthese des Fragments **B** in neun Stufen und 14 % (Aldehyd **77**) beziehungsweise 19 % (Amid **78**) Gesamtausbeute ausgehend von *D*-Ribose etabliert werden. Ausgehend vom ebenfalls kommerziell erhältlichen *D*-Ribono- γ -lacton verbessern sich die Ausbeuten zu 16 % beziehungsweise 21 %. Die divergenten Schritte sind in Abbildung 30 dargestellt.

Bei der Methylierung von **62** mit Ag_2O und Iodmethan wurde die Bildung des entsprechenden γ -Lactons aufgrund der vorherrschenden basischen Bedingungen beobachtet. Bei der Umsetzung des Esters **76** zum Amid **78** wurde trotz der ebenfalls basischen (ammoniakalischen) Bedingungen kein entsprechendes δ -Lacton gebildet. Während die Bildung des γ -Lactons kinetisch leicht begünstigt ist, ist die Bildung eines δ -Lactons lediglich thermodynamisch günstig; kinetisch aber ungünstig. Die Reaktion wird zwar unter thermodynamischer Kontrolle durchgeführt; ein nucleophiler Angriff an eine Amidfunktion ist jedoch deutlich langsamer als ein vergleichbarer an eine Esterfunktion. Deswegen reagiert das Lacton rasch zum Amid zurück, während das Amid seinerseits nur sehr langsam zum Lacton reagieren kann.

3.3 Synthese des Fragments **A**

3.3.1 Synthese des Modellsubstrats

Um verschiedene mögliche Kupplungsreaktionen der Fragmente **A** und **B** zunächst auf ihre Verwendbarkeit zu untersuchen und um die Syntheseschritte vorläufig zu optimieren, wurde ein um drei C-Atome verkürztes Modellsubstrat **79** hergestellt. Durch Umsetzen von Pentan-3-on (**52**) mit 2-Methylpropanal (**80**) und Dicyclohexylborchlorid wurde das entsprechende

anti-Aldolprodukt **79** in 57 % Ausbeute hergestellt. Dieses wurde sowohl mit TESCl (quant.) als auch mit TBSCl (71 %) zum entsprechenden Silylether umgesetzt, um verschiedene Schutzgruppen in einer Aldolkondensation untersuchen zu können.^[136]

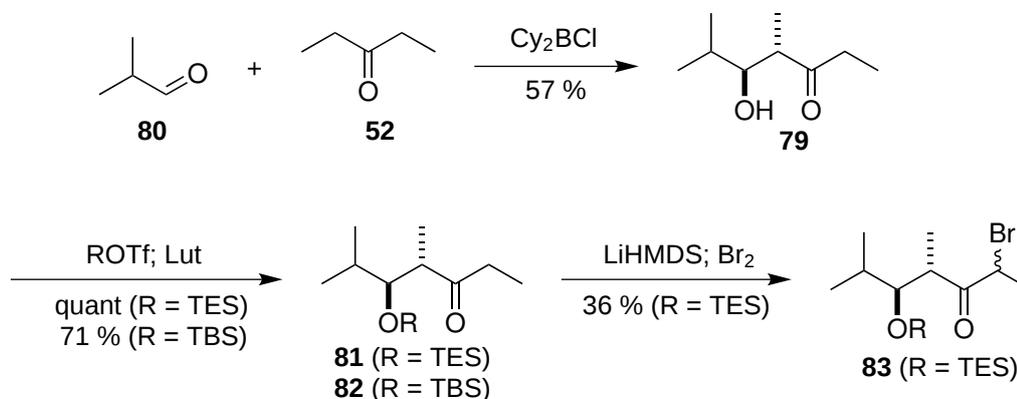


Abbildung 31: Synthese der Testsubstrate für eine Aldolkondensation (**81** und **82**) und eine Wittig- oder Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (**83**; R ist hier ausschließlich TES) zur Untersuchung der Verknüpfungsmöglichkeiten zwischen den Fragmenten **A** und **B**.

Das TES-geschützte Aldoladdukt **81** wurde außerdem mit LiHMDS und Brom zum entsprechenden α -Bromketon (36 %; 45 % bezogen auf reisoliertes Edukt; Diastereomengemisch) umgesetzt.^[166] Das Diastereomengemisch konnte chromatographisch durch Verwendung eines Isohexan-Toluol-Gemischs getrennt werden; die relative Konfiguration der bromierten Kohlenstoffe wurde mit Hilfe von NOESY-Experimenten bestimmt.

Um eine Wittig-Reaktion zur Verknüpfung der Fragmente **A** und **B** durchzuführen, muss **83** in ein entsprechendes Wittig-Ylid überführt werden. Zunächst wurde dies mit Triphenylphosphan versucht.^[167] Anstelle des Wittig-Salzes konnte jedoch ausschließlich das debromierte Aldoladdukt **81** sowie ein Eliminierungsprodukt desselben (**84**) isoliert werden (s. Abb. 32). Bei der Verwendung von Tri-*n*-butylphosphan konnte nach der Aufarbeitung kein Umsatz festgestellt werden.^[168] Da vermutet wurde, dass sich das entsprechende Wittig-Salz **85** durch Feuchtigkeit oder Sauerstoff während der Aufarbeitung zersetzt haben könnte, wurden weitere Versuche durchgeführt, in denen unter striktem Sauerstoff- und Wasserausschluss das Lösungsmittel sowie überschüssiges Phosphan an der Hochvakuumanlage entfernt und anschließend direkt DBU und ein entsprechender Aldehyd für eine Wittig-Reaktion zugegeben wurden. Auch hierbei konnten keine Spuren eines Wittig-Produkts oder eines gebildeten Wittig-Salzes entdeckt werden. Stattdessen wurde erneut eine Defunktionalisierung des Bromketons **83** zum Ethylketon **81** beobachtet.

Eine vergleichbare Debromierung wurde von Borowitz und Grossman an 2-Bromcyclohexanon beobachtet. Die Autoren führen die für sie unerwartete Reaktivität auf den sterischen Anspruch des Phosphans zurück, weswegen das Bromatom anstelle des Kohlenstoffs unter Bildung eines entsprechenden Enolats nucleophil angegriffen wird.^[169]

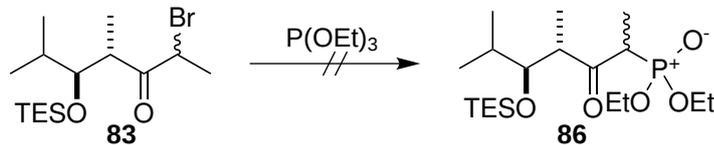
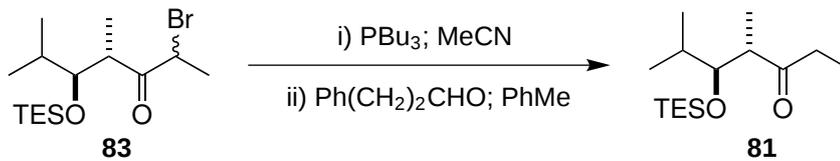
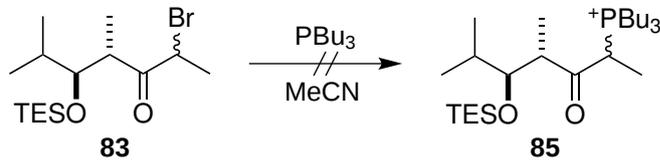
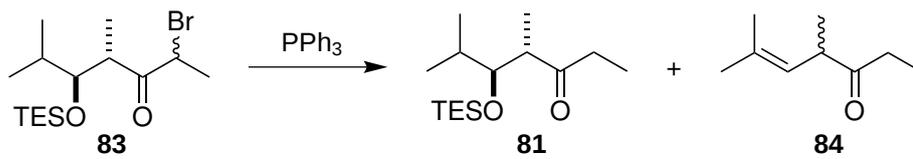


Abbildung 32: Übersicht über die durchgeführten Versuche, ein Wittig-Salz oder -Ylid oder ein Horner-Wadsworth-Emmons-Phosphonat aus **83** herzustellen.

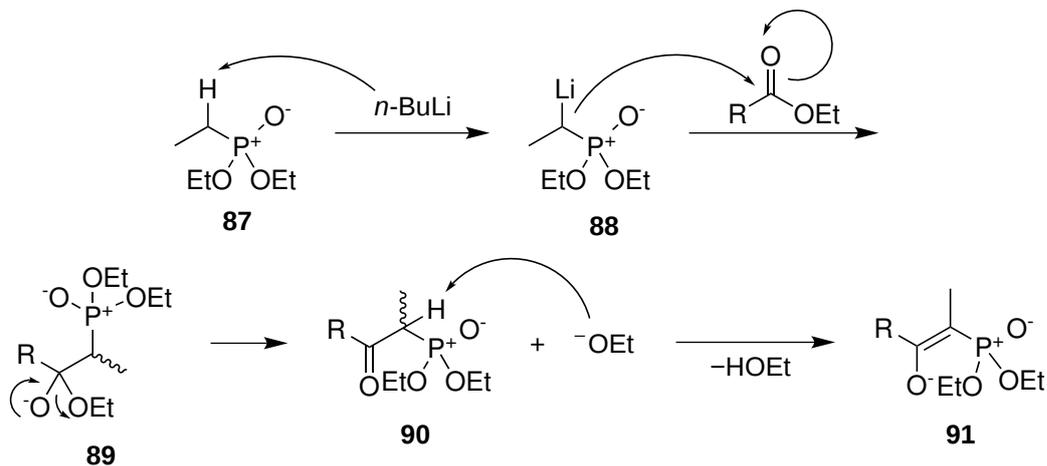


Abbildung 33: Mechanismus der Phosphono-Claisen-Kondensation zwischen dem Ethylphosphonsäurediethylester (**87**) und einem Carbonsäureester.

Zusätzlich wurde versucht, ein Phosphonat **86** für eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion aus dem Bromketon **83** in einer Michaelis-Arbuzow-Reaktion herzustellen.^[170,171] Nach 50 h bei 70 °C in Phosphorigsäuretriethylester konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden (s. a. Abb. 32). Alternativ kann ein solches Phosphonat auch in einer Phosphono-Claisen-Kondensation wie in Abbildung 33 gezeigt hergestellt werden.^[172,173] Hierfür muss zunächst ein entsprechender β -Hydroxyester **92** in einer *anti*-selektiven Aldoladdition synthetisiert werden.

Tabelle 2: Optimierung der Ester-Aldolreaktion zwischen Ester **93** und Aldehyd **80**

Eintrag	Enolisierungsmittel	Bedingungen	Ausbeute	Selektivität
1	Cy ₂ BCl	2 h; 0 °C; Pentan	< 3 %	ausschließlich <i>syn</i>
2	LDA	30 min; -78 °C; THF	37 %	1 : 1
3	LDA	40 min; -78 °C; Pentan	33 %	25 % d.e. <i>syn</i>
4	Cy ₂ BOTf	1 h; -95 °C; DCM	43 %	> 90 % d.e. <i>anti</i>

Ogleich solche Ester-Aldolreaktionen seit 1971 bekannt sind,^[174] gelang es erst Abiko *et al.* mit leicht zugänglichen Borreagenzien stereoselektiv Esterenolate herzustellen^[175] – auf die Gründe wird weiter unten eingegangen. Folgeuntersuchungen von Inoue *et al.* konnten zeigen, dass die Enolatgeometrie vom verwendeten Borreagenz, der Base, der Temperatur und in geringerem Maße vom Alkoholrest des Esters abhängt.^[176] Die in Tabelle 2 zusammengestellten Versuche bestätigen diese Beobachtung: Eine sehr tiefe Temperatur von -95 °C muss während der Enolisierung strikt eingehalten werden, um das gewünschte *anti*-Aldolprodukt selektiv zu erhalten.

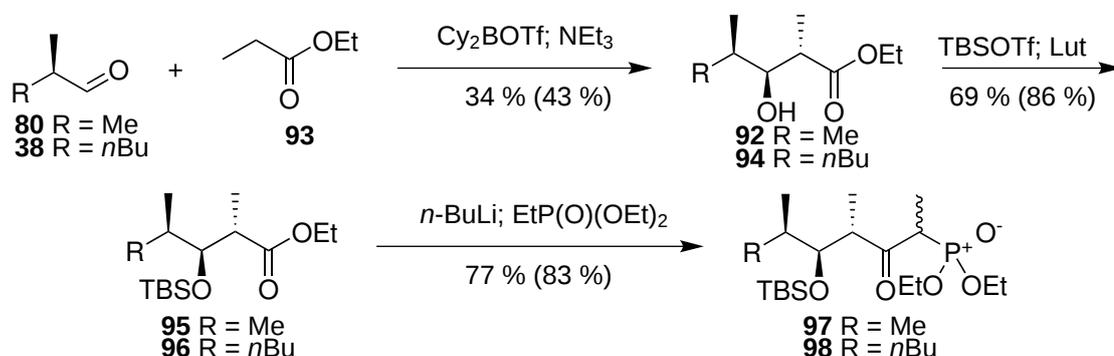


Abbildung 34: Synthese der Phosphonate **97** und **98** aus den entsprechenden Aldehyden **80** beziehungsweise **38**. In Klammern angegebene Ausbeuten beziehen sich auf R = CH₃, außerhalb der Klammern stehende auf R = (CH₂)₃CH₃.

Das *anti*-Aldolprodukt **92** konnte mit TBSOTf und Lutidin (86 %) zum TBS-Ether geschützt werden und in 83 % mit *n*-Butyllithium und dem Ethylphosphonat **87** zum entsprechenden Phosphonat **97** umgesetzt werden.^[172] Trotz des großen Überschusses an Base findet während

der Claisen-Kondensation keine Überreaktion statt: Das nach Eliminierung von Ethanolat aus dem tetraedrischen Intermediat **89** gebildete α -Ketophosphonat **90** ist deutlich saurer als der Phosphonester **87**, weswegen sich das Säure-Base-Gleichgewicht zugunsten des protonierten Phosphons **87** und dem Enolat des Ketophosphonates **99** einstellt.

3.3.2 Synthese des Originalfragments

Während zur Darstellung des um drei CH_2 -Einheiten verkürzten Testfragments **79** auf den kommerziell erhältlichen, achiralen Aldehyd **80** zurückgegriffen werden kann, besitzt Chondrochloren an der entsprechenden Position ein Stereozentrum. Um dieses aufzubauen, können verschiedene Methoden wie zum Beispiel eine Evans-^[177] oder eine Myers-Alkylierung^[178,179] eingesetzt werden (vergleiche Abbildung 35).^[180] Da beide Enantiomere des für eine Myers-Alkylierung benötigten Pseudoephedrinpropionamids **100** kommerziell erhältlich sind, während ein entsprechendes Substrat für eine Evans-Alkylierung in einer weiteren Stufe synthetisiert werden müsste, wurde die erstere Variante gewählt. Die Synthese des α -chiralen Alkohols **101** gelang gemäß der Vorschrift von Myers *et al.* in 77 % Ausbeute.

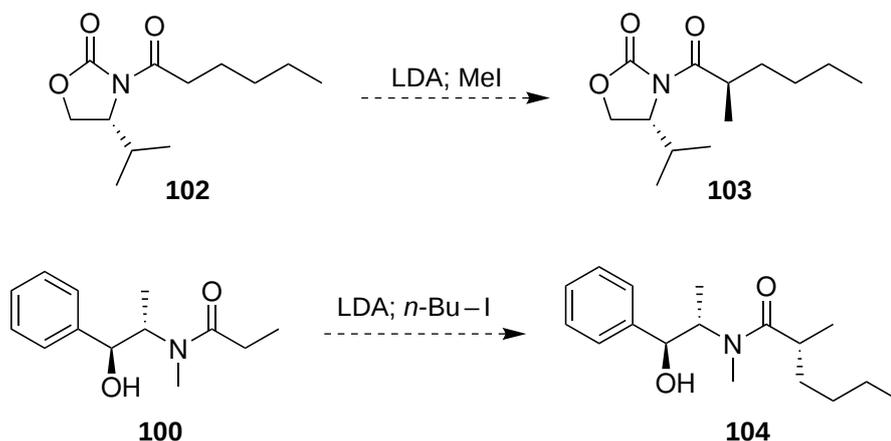


Abbildung 35: Zwei mögliche Alkylierungsmethoden, um einen Vorläufer des α -chiralen Alkohols **101** zu synthetisieren. Die obere Reaktion beschreibt eine Evans-Alkylierung,^[177] die untere eine Myers-Alkylierung.^[179]

Für die anschließenden Paterson- beziehungsweise Masamune-Aldoladditionen war es nötig, diesen Alkohol zum entsprechenden leicht flüchtigen^[187] Aldehyd **38** zu oxidieren. Hierfür wurden verschiedene Methoden untersucht, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind. Um die Verluste am Rotationsverdampfer zu minimieren, musste die Aufarbeitung in Diethylether und die chromatographische Reinigung in Pentan/Ether-Gemischen erfolgen. Die Paterson-Aldoladdition wurde nach dem Protokoll von Ganesan und Brown durchgeführt und lieferte das Aldoladdukt **105** in 66 % Ausbeute aus dem Alkohol **101** als 3 : 1-Gemisch zweier Diastereomere (Abbildung 36).^[188] Die Masamune-Aldoladdition lieferte ein 8 : 5-Gemisch aus zwei Diastereomeren in 25 % Ausbeute aus selbigem Alkohol (Abbildung 34).^[175] Beide Alkohole

Tabelle 3: Übersicht über die verwendeten Oxidationsmethoden zur Synthese des Aldehyds **38** aus dem α -chiralen Alkohol **101**.

Eintrag	Oxidationsmittel	Ausbeute	Bemerkungen
1	TEMPO/NaOCl ^[181–183]	8,1 % ^[a]	Extraktion mit DCM
2	DMP	19 % ^[a]	Nur Lösungsmittel entfernt
3	IBX ^[162,184]	21 % ^[a]	Extraktion mit DCM
4	DMP	48 %	Chromatographisch isoliert
5	(COCl) ₂ /DMSO ^[185,186]	quant.	Chromatographisch isoliert ^[b]
6	DMP/H ₂ O	0 %	Chromatographisch isoliert ^[c]
7	DMP/H ₂ O	95 %	Chromatographisch isoliert ^[d]

^[a] über zwei Stufen mit anschließender Aldolreaktion zu **105**

^[b] nicht abtrennbares Me₂S störte die anschließende Aldolreaktion.

^[c] Ansatzgröße 10 mg

^[d] Ansatzgröße 100 mg

wurden anschließend mit TBS geschützt; das Ester-Aldoladdukt zusätzlich zum entsprechenden Phosphonat **98** umgesetzt.

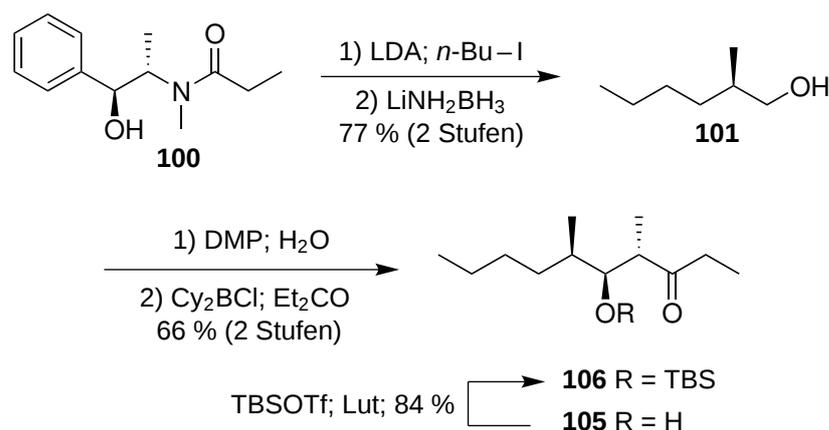


Abbildung 36: Synthese des Fragments **A** ausgehend vom kommerziell erhältlichen (*S,S*)-Pseudoephedrinpropanamid (**100**).

Die Gesamtausbeute des Ketons **106** aus (*S,S*)-Pseudoephedrinpropanamid (**100**) betrug 43 % über fünf Stufen; das Phosphonat **98** konnte in 9,4 % Gesamtausbeute in sechs Stufen hergestellt werden.

3.3.3 Über Aldoladditionen

Die Aldoladdition als Schlüsselschritt der Synthese des Fragments **A** sowie als mögliche Kuppelungsmethode desselben an das Fragment **B** (siehe Abschnitt 3.5.1) verdient eine tiefergehende

de Betrachtung. In ihr werden zwei neue Stereozentren aufgebaut, es sind also bis zu vier verschiedene Diastereomere – zwei *syn*- und zwei *anti*-Diastereomere – möglich. Zur Vorhersage der relativen Stereochemie bei als bekannt vorausgesetzter Enolatgeometrie existiert das Zimmermann-Traxler-Modell, das einen sechsgliedrigen Übergangszustand postuliert. Wie in Abbildung 37 dargestellt, sagt das Modell voraus, dass (*E*)-Enolate zu einem *anti*-Aldolprodukt reagieren, während (*Z*)-Enolate *syn*-Aldolprodukte ergeben.^[189]

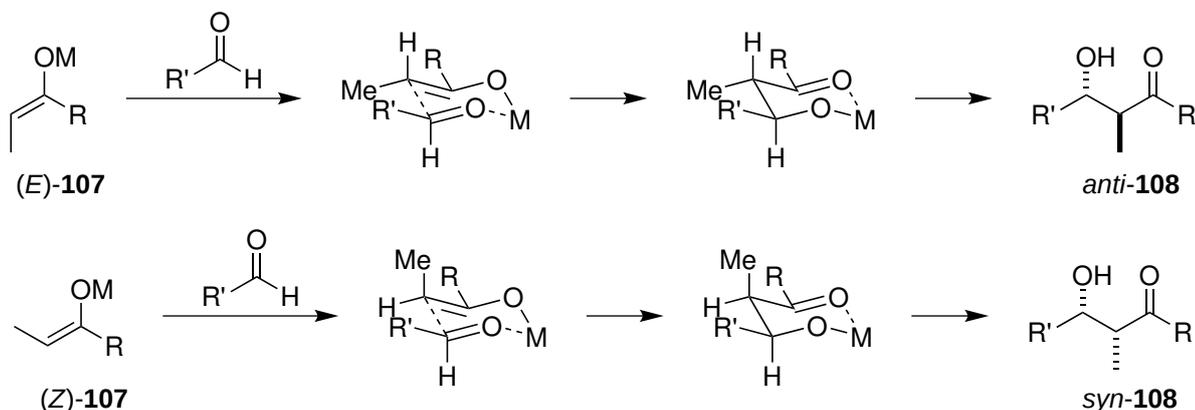


Abbildung 37: (*E*)- und (*Z*)-Enolate **107** und die aus ihnen folgenden Zimmerman-Traxler-Übergangszustände sowie die *anti*- beziehungsweise *syn*-Aldolprodukte **108**.

Darüber hinaus existieren verschiedene Möglichkeiten der Stereoiduktion, wobei bereits vorhandene Chiralität in einem der beiden Substrate die absolute Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren beeinflussen kann. Für einen α -chiralen Aldehyd wie **38** wird in der Regel das Felkin-Anh-Modell verwendet.^[190,191] Es lässt sich auf alle nucleophilen Angriffe auf Aldehyde anwenden und besagt, dass sich die Reste nach ihrer Größe (in der Abbildung R_S , R_M und R_L für den kleinsten, mittleren beziehungsweise größten Rest beschriftet) anordnen, um dem Nucleophil den optimalen Bürgi-Dunitz-Angriffswinkel (107°)^[192] zu ermöglichen, wobei ein elektronegativer Substituent grundsätzlich die Position des größten Rests R_L einnimmt. Die daraus folgende Stereoselektivität ist in Abbildung 38 dargestellt.

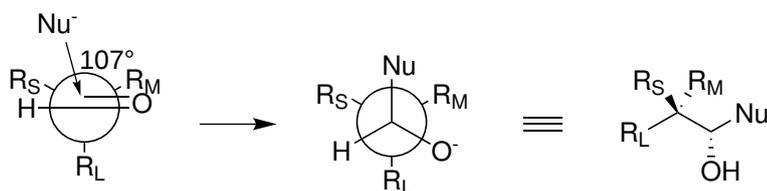


Abbildung 38: Felkin-Anh-Modell des Angriffs eines Nucleophils an eine Aldehydfunktion. R_S , R_M und R_L bezeichnen den kleinsten, mittleren beziehungsweise größten Rest am α -Kohlenstoffatom.

In Chondrochloren – und somit auch im eingesetzten Aldehyd **38** – ist mit der Methylgruppe an C10 eine Chiralitätsinduzierende Funktion vorhanden. Das Felkin-Anh-Modell sagt für nucleophile Angriffe, wie im Rahmen einer Aldolreaktion, eine *syn*-Beziehung zwischen der Methylgruppe an C10 und der Hydroxygruppe an C9 voraus – die korrekte Stereochemie des Naturstoffs. Die in der Aldolreaktion aufgebauten Stereozentren, 9-OH und 8-Me, stehen *anti* zueinander, es wird also eine *anti*-selektive Aldolreaktion – die über ein (*E*)-Enolat verläuft – benötigt, um diese Zentren korrekt aufzubauen. Unter den in der Literatur beschriebenen Aldolmethoden sticht hierfür besonders die Paterson-Aldol hervor, bei der durch Wahl von Lösungsmittel, Base und Enolisierungstemperatur die Geometrie des Enolates gut beeinflusst werden kann.^[188] Daher wurde in dieser Arbeit in Anlehnung an die Ergebnisse von Ganesan und Brown Pentan als Lösungsmittel und Triethylamin als Base verwendet und die Enolisierung bei 0 °C durchgeführt.

Neben dem Einsatz eines chiralen Aldehyds zur Stereoinduktion kann auch das Keton Stereoinformation in eine Aldolreaktion einbringen. Evans *et al.* beobachteten während ihrer Arbeiten zur TiCl₄-vermittelten Aldoladdition, dass ein α -Stereozentrum am Keton zu einer 1,3-*syn*-Beziehung im Produkt führt. Diese Beobachtung wird auf einen entsprechenden Zimmerman-Traxler-Übergangszustand zurückgeführt, in welchem sowohl der große Rest R_L aus sterischen Gründen *anti*-periplanar zum Sechsring steht, als auch der kleinste Substituent – das Wasserstoffatom – die sterisch anspruchsvollste Position besetzt. Der daraus folgende bevorzugte Übergangszustand sowie der nicht-bevorzugte sind in Abbildung 39 dargestellt.^[193]



Abbildung 39: Bevorzugter (links) und nichtbevorzugter (rechts) Zimmerman-Traxler-Übergangszustand einer Aldolreaktion, bei der das Keton ein α -Stereozentrum aufweist.

Im Falle der unten in Abschnitt 3.5.1 besprochenen Titan(IV)-vermittelten Aldoladdition liegen nun beide eben angesprochenen Stereoinduktionen vor: Es besitzt sowohl das Keton ein α -Stereozentrum wie auch der Aldehyd. Den ersten solchen Fall an einer Aldoladdition publizierten Heathcock und White anhand einer lithiumvermittelten Aldolreaktion 1979.^[194] In solchen Fällen gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder beide Stereoinduktionen bevorzugen dasselbe Produkt oder sie bevorzugen verschiedene Produkte; diese Fälle werden mit den englischen Begriffen *matched*- beziehungsweise *mismatched*-Fall bezeichnet. Ein *matched*-Fall führt in der Regel zu einer Stereoselektivität, wie sie dem Produkt der isolierten Selektivitäten entspricht, während ein *mismatched*-Fall zu einer dem Quotienten der isolierten Stereoselektivitäten entsprechenden Selektivität führt.^[195]

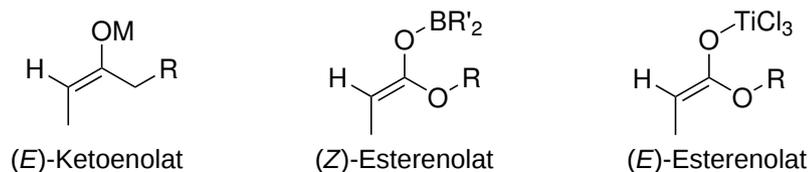


Abbildung 40: Zum Vergleich ein Keto-Enolat sowie zwei Ester-Enolate inklusive ihrer nach den CIP-Regeln bestimmten Stereochemie; man beachte die unterschiedliche formale Stereochemie in Abhängigkeit des Gegenions des Esterenolats. Wie im Text erläutert werden im Rahmen dieser Arbeit alle Esterenolate dieses Typs als (*E*)-Enolate bezeichnet.^[196]

Wird anstelle eines Ketons ein Ester in eine Aldolreaktion eingesetzt, muss bei der formal korrekten Benennung nach dem von der IUPAC empfohlenen CIP-Prioritätensystem auf das Gegenion geachtet werden (vergleiche Abbildung 40). Hat das Gegenion eine geringere Priorität als Kohlenstoff, würde sich die Prioritätenreihenfolge vertauschen, ein Enolat, dessen Geometrie einem (*E*)-Ketoenolat entspricht, müsste als (*Z*)-Enolat bezeichnet werden. Um dieses Problem zu umgehen und weiterhin auf die gewohnten Merkgeln zurückgreifen zu können, schlug Evans vor, bei Carboxylverbindungen grundsätzlich dem Carbonyl-Sauerstoff eine höhere Priorität zuzuweisen.^[196] Dies wird auch im Rahmen dieser Arbeit so gehandhabt, ein nach IUPAC als (*Z*)-konfiguriert zu bestimmendes Bor-Esterenolat wird in Analogie zur entsprechenden Ketonspezies als (*E*)-konfiguriert bezeichnet, womit unabhängig von den vorhandenen Resten und Metallen ein (*E*)-Enolat stets zum *anti*-Aldolprodukt reagiert.

Beim Übergang von einer Ketonspezies zu einer analogen Esterspezies erhöht sich der pK_s -Wert des α -Wasserstoffs um ca. 5 logarithmische Einheiten^[197,198] – die Deprotonierung wird durch die Esterresonanz erschwert, wobei gleichzeitig die Reprotonierung begünstigt wird. Da die Enolisierung mit Borspezies zu den mildereren Methoden gehört, wurde in der Literatur angenommen, dass diese sich unter den Bedingungen einer Bor-Aldolreaktion nicht enolisieren lassen, wie von Evans *et al.* 1981 behauptet.^[199] Zwar wurden von Ganesan und Brown^[200] und Corey und Kim^[201] sehr reaktive Systeme beschrieben, doch erst 1996 konnten Abiko *et al.* zeigen, dass auch Ester mit Bortriflaten zu Enolaten reagieren können.^[175]

Bei Estern beeinflusst zusätzlich zur oben angesprochenen Wahl des Borreagenzes, der Base, des Lösungsmittels und der Temperatur auch der Alkylrest des Esters die Enolatgeometrie. Die größte Selektivität zugunsten des (*E*)-Enolats beobachteten Inoue *et al.* bei der Verwendung von Dicyclohexylbortriflat, Triethylamin, sehr tiefen Enolisierungstemperaturen und sterisch anspruchsvollen Alkylresten.^[175,176] Durch die Verwendung chiraler Alkylreste wie Menthyl^[175] oder des vom Norephedrin abgeleiteten Masamune-Auxilliar^[202] lässt sich die Reaktion auch in Abwesenheit von chiralen Substraten enantioselektiv durchführen. Insbesondere erlaubt das Masamune-Auxilliar – im Gegensatz zum *syn*-selektiven Evans-Auxilliar – *anti*-selektive, enantioselektive Aldolreaktionen.^[203] Auch im Rahmen dieser Arbeit konnte (siehe Tabelle 2) die Notwendigkeit der Temperaturkontrolle sowie der Verwendung eines reaktiveren Borreagenzes bestätigt werden. Beide Befunde deuten auf eine hohe Reversibilität der Enolisierung hin: Das im Vergleich zu Triflat deutlich nucleophilere Chloridanion kann durch

Angriff des Borzentrums eine Redissoziation des Enolats auslösen, und bei erhöhter Temperatur geht ein höherer Protonierungsgrad des Enolats mit einer Isomerisierung der Doppelbindung von (*E*) nach (*Z*) einher. Abgesehen davon verläuft eine Ester-Aldoladdition analog zu entsprechenden Keto-Aldoladditionen.

3.3.4 Verifizierung der Stereochemie – Murata-Analyse

Die Murata-Methode ist eine NMR-basierte Methode, welche die Aufklärung der relativen Stereochemie – und somit bei definierten Stereozentren auch die absolute Stereochemie – von Verbindungen ermöglicht.^[204] Sie eignet sich besonders für die Umgebung von Hydroxygruppen und für miteinander verbundene tertiäre Kohlenstoffe. Die Methode beruht auf der numerischen Bestimmung von $^2J_{\text{CH}}$, $^3J_{\text{CH}}$ und $^3J_{\text{HH}}$ Kopplungskonstanten und der daraus möglichen Bestimmung von Diederwinkeln.^[204] Die zugrunde liegenden Annahmen sowie die daraus abgeleitete relative Stereochemie sind in Abbildung 41 zusammengefasst, die gemessenen Kopplungskonstanten in Tabelle 4.

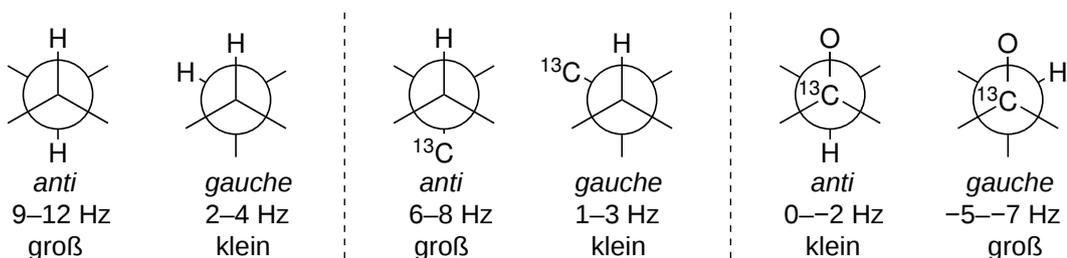


Abbildung 41: Verwendete Beziehungen zwischen Kopplungskonstanten und den daraus folgenden Diederwinkeln in der Murata-Methode. Adaptiert nach Matsumori *et al.*^[204]

Da angenommen wurde, dass die absolute Konfiguration am in die Reaktion eingebrachten Stereozentrum C6 sich nicht veränderte, konnte dessen (*R*)-Konfiguration als Startpunkt zur Bestimmung aller weiterer Diederwinkel verwendet werden. Eindeutig bestimmen anhand der Murata-Daten ließ sich nur die C6–C5-Konformation des Hauptprodukts **105** sowie des dazugehörigen TBS-Silylethers. Beide Murata-Datensätze deuten auf die in Abbildung 42 dargestellte *syn*-Konformation hin – dies entspricht einem Felkin-Produkt. Die Konformation der C5–C4-Bindung lässt sich aufgrund des 180° H–C–C–H-Diederwinkels nicht zuordnen.^[204] Daraus ergeben sich für das Hauptprodukt die beiden in Abbildung 42 dargestellten möglichen Stereoisomere: entweder *syn-syn* oder *syn-anti*. Im *syn-syn*-Fall wäre, wie in der Abbildung eingezeichnet, eine NOESY-Korrelation zwischen der TBS-Gruppe und der Methylgruppe an C4 zu erwarten. Eine solche konnte jedoch experimentell *nicht* gefunden werden, weswegen das Hauptprodukt als das gewünschte *syn-anti*-Produkt identifiziert wurde.

Das Nebenprodukt ist aufgrund der vielen Kopplungen, die sich nicht eindeutig als *groß* oder *klein* zuordnen lassen, schwieriger zu charakterisieren. Entlang der C5–C6-Bindung kann eine NOESY-Korrelation zwischen der Methylgruppe 6-Me und der TBS-Gruppe beobachtet werden, was Konfiguration **1** ausschließt. Bei der Betrachtung der C4–C5-Bindung wurden

Tabelle 4: Gemessene Kopplungskonstanten^[a] der Aldoladdukte **105** und **109** und deren TBS-Silylether **106** und **110** sowie die Einstufung in groß, mittel oder klein nach Murata.

Molekül	C4–C5-System			C5–C6-System		
	$^3J_{\text{HH}}$	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{HH}}$	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{C6'H5}}$
105	8,1 Hz groß	-4,5 Hz mittel	1,3 Hz klein	3,2 Hz klein	-1,8 Hz klein	5,5 Hz groß
106	8,2 Hz groß	-5,7 Hz groß	-/- ^[b] -/- ^[b]	2,3 Hz klein	-1,9 Hz klein	3,7 Hz ^[c] mittel
109	6,1 Hz mittel	-2,8 Hz mittel	2,4 Hz klein	-/- ^[d] klein ^[e]	-3,3 Hz mittel	1,9 Hz klein
110	7,6 Hz mittel	-5,6 Hz groß	2,9 Hz klein	3,2 Hz klein	-4,3 Hz mittel	4,2 Hz mittel

^[a] Zwischen H4 und C6 sowie zwischen H6 und C4 war in keinem Fall eine Kopplung nachweis- oder messbar.

^[b] Durch Zusammenfallen der Signale von C4' und C6' nicht bestimmbar.

^[c] Kopplung $^3J_{\text{C7H5}}$; siehe auch Anmerkung [b].

^[d] Kopplung von H4 zu H5 über das Signal von H4 messbar. An H5 fällt das erwartete Dublett aus Dubletts zu einem scheinbaren Triplet mit $J = 4,8$ Hz zusammen.

^[e] Wegen der Kopplung $^3J_{\text{H4H5}}$, die mit 6,1 Hz oberhalb der scheinbaren Triplettkopplungskonstante von 4,8 Hz liegt, muss die Kopplung $^3J_{\text{H5H6}}$ deutlich darunter bei ca. 3 Hz liegen.

folglich nur jene Konfigurationen berücksichtigt, die mit einer *anti*-Konfiguration der C5–C6-Bindung vereinbar sind (siehe Abbildung 43).

Neben der üblichen Betrachtungsweise bei fixierter Konfiguration beschreiben Matsumori *et al.* jedoch auch Modelle, die auf zwei interkonvertierenden Konfigurationen beruhen; hierbei bleibt die Dimension von Kopplungskonstanten, die in beiden Konfigurationen entweder groß oder klein sind, erhalten, während die Dimension jener Kopplungskonstanten, die zwischen groß und klein wechseln, aufgrund der langen Messdauer eines NMR-Experimentes als *mittelgroß* erscheinen.^[204] Betrachtet man die Ergebnisse in Tabelle 4 unter diesem Aspekt, bietet sich die Konfiguration **A2** als die wahrscheinlichere an (siehe Abbildung 44), denn die Kopplungskonstanten des Alkohols **109** lassen sich als Überlagerung der Konfigurationen **A2** und **A'2** verstehen.

Zur weiteren Analyse möge man beachten, dass die identischen Bedingungen unter Verwendung von 2-Methylpropanal anstelle des α -chiralen Aldehyds **38** ausschließlich das *anti*-Diastereomer ergaben. Das lässt den Schluss nahe, dass auch im elaborierten Fall ausschließlich *anti*-Aldolprodukte beobachtet wurden, wobei das Hauptprodukt aus einem Felkin-Angriff und das Nebenprodukt aus einem Anti-Felkin-Angriff entstand. Demnach wären die beiden Pro-

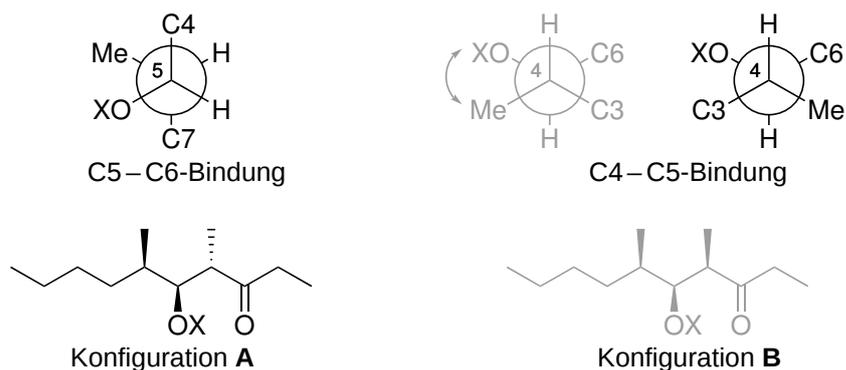


Abbildung 42: Darstellung der mittels Murata-Analyse bestimmten Konformationen des Hauptprodukts **105** der Aldolreaktion sowie des entsprechenden Silylethers **38**. Links die C6–C5-Bindung, rechts die C5–C4-Bindung. Unten die beiden möglichen daraus ableitbaren Strukturen. Der Doppelpfeil kennzeichnet eine mögliche NOESY-Korrelation des TBS-Ethers, die zur Unterscheidung herangezogen werden kann. Da eine solche Korrelation nicht beobachtet wurde, ist diese Konfiguration **B** grau dargestellt, und es darf auf das Vorliegen der gewünschten *syn-anti*-Konfiguration **A** geschlossen werden.

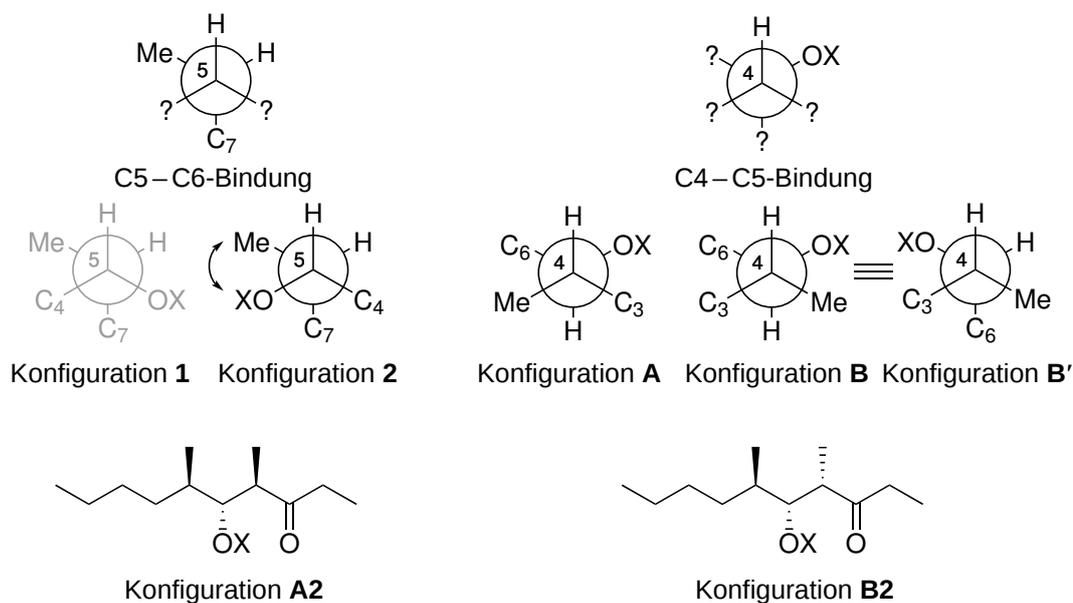


Abbildung 43: Darstellung der mittels Murata-Analyse bestimmten Konformationen (1. Zeile) sowie der sich daraus ergebenden Varianten (2. Zeile) des Nebenprodukts **109**. Aufgrund der beobachteten NOESY-Korrelation (Doppelpfeil) wurde Konfiguration **1** ausgeschlossen.

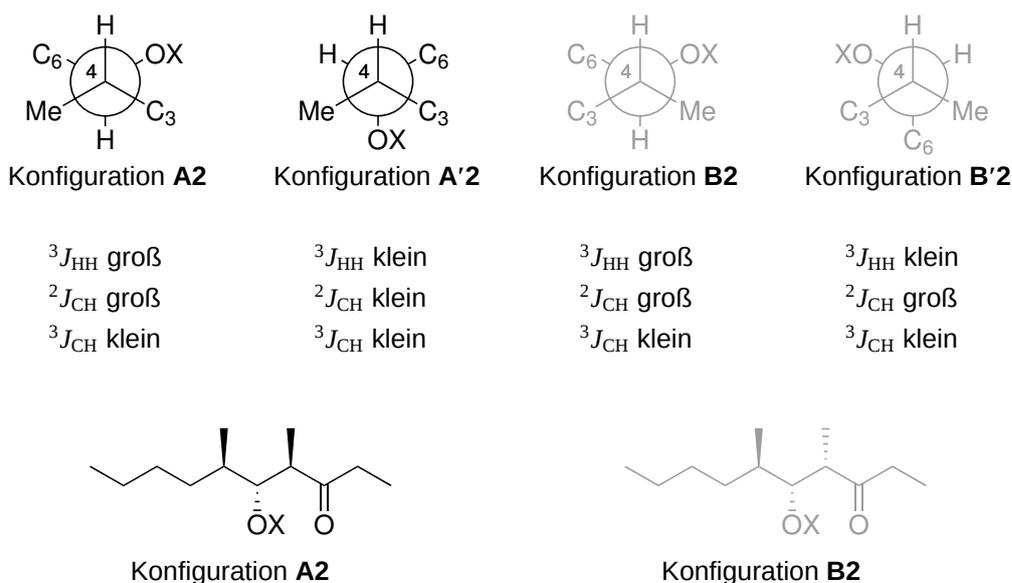


Abbildung 44: Darstellung der Konfigurationen **A2** und **A'2** des Nebenprodukts. Angegeben ist ferner, ob eine gewisse Kopplung in einer der beiden Konfigurationen groß oder klein ist und was daraus als insgesamt beobachtbare Größenordnung resultiert (vergleiche Tabelle 4). Zum Vergleich sind auch die in Abbildung 43 dargestellten Konfigurationen **B2** und **B'2** dargestellt, die Rotamere voneinander sind.

dukte als das *syn-anti*- und das *anti-anti*-Produkt zu klassifizieren. Zusätzlich unterstützt wird diese Vermutung dadurch, dass die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten dieser Triade im Hauptprodukt denjenigen des isolierten Chondrochlorens gut entsprechen.^[1]

Die Stereochemie des Ester-Aldoladdukts **111** wurde nicht separat bestimmt. Da sich die Wasserstoff-Kopplungskonstanten ähnelten, und da die Reaktion des achiralen 2-Methylpropanals **80** nur ein Diastereomer ergab, wurde ohne weitere Untersuchungen angenommen, dass es sich auch hierbei um das Felkin-Hauptprodukt und das Anti-Felkin-Nebenprodukt einer *anti*-Aldoladdition handelte.

3.4 Synthese des Fragments C und Etablierung einer Kupplung zwischen den Fragmenten B und C

3.4.1 Grubbs-Metathesen-Strategie

Wie in Abschnitt 3.1 erläutert wurde eine (*Z*)-selektive Grubbs-Metathese mit dem von Keitz *et al.* etablierten Metathesekatalysator **112** (siehe Abbildung 46) untersucht.^[130,205] Das für die Testreaktionen verwendete Enamid **113** wurde in zwei Schritten (DIBAL-H und Propanal, anschließend Mesylchlorid und DBU) aus Benzamid hergestellt. Hierbei wurde zunächst mit DIBAL das Amid deprotoniert, welches anschließend mit Propanal ein formales *N,O*-Hemi-

acetal bildete; die Weiterreaktion wurde durch den Aluminiumkomplex **114** unterbunden. In einem zweiten Schritt wurde die Hydroxygruppe mesyliert und durch Basenzugabe zur Doppelbindung in einem E2-Mechanismus eliminiert; je nach Rotamer kommt es dabei zur (*E*)- oder (*Z*)-Doppelbindung. Der Mechanismus ist in Abbildung 45 dargestellt.

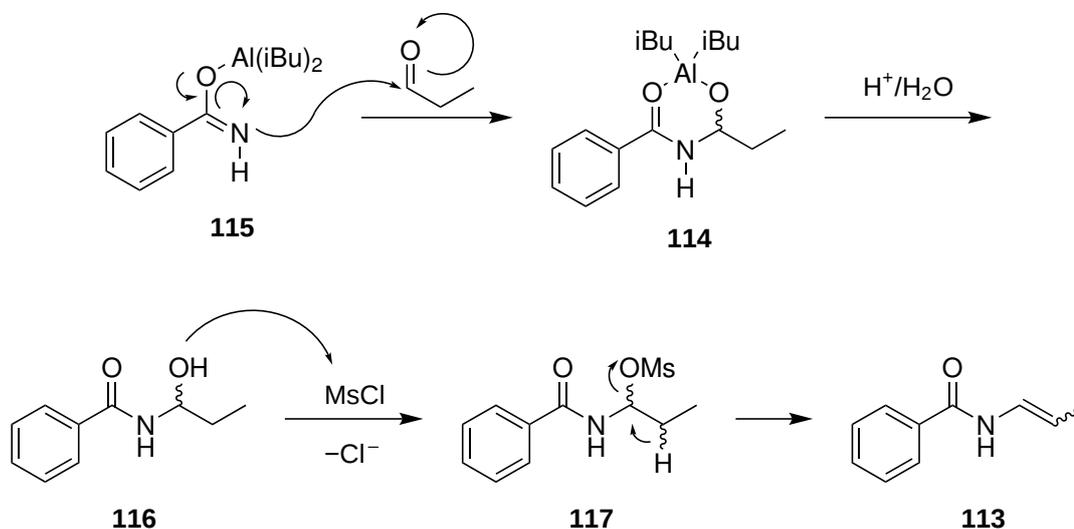


Abbildung 45: Mechanismus der Herstellung des Enamids **113** aus Benzamid und Propanal.

Als Styrolderivate wurden sowohl Styrol wie auch 4-Vinylnisol (**118**) untersucht. Mit Styrol konnte keine Reaktion beobachtet werden, 35 % des Enamids **113** konnten reisoliert werden. Bei Verwendung von **118** konnte das Enamid quantitativ reisoliert werden; zusätzlich konnten 12 % des Homokupplungsprodukts des Styrols isoliert werden (vgl. Abbildung 46). Aufgrund dieser wenig versprechenden Vorversuche wurde die Grubbs-Metathese nicht weiterverfolgt.

Während bekannt ist, dass Grubbs-Metathesen eine Vielzahl an funktionellen Gruppen tolerieren,^[130] gibt es in der Literatur nur wenige Beispiele für Grubbs-Metathesen, bei denen elektronegative Heteroatome direkt an die in die Metathese eingesetzte Doppelbindung gebunden sind. Meistens handelt es sich um Ringschlussmetathesen mit entsprechenden Enolethern.^[206–208] Beispiele mit Vinylestern, Enaminen oder Enamiden als Edukt oder Produkt gibt es, soweit mir bekannt ist, in der Literatur keine.

Dass als Produkt ein (*Z*)-konfiguriertes 4,4'-Dimethoxystilben isoliert werden konnte, beweist, dass der Metathesekatalysator aktiv war. Zugleich konnte stets das Enamid-Edukt reisoliert werden. Die wahrscheinlichste Schlussfolgerung lautet, dass die Enamid-Doppelbindung aufgrund der benachbarten Amidgruppe nicht mit dem eingesetzten Metathesekatalysator interagiert.

3.4.2 Inamid-Strategie

Eine weitere Möglichkeit zur Einführung des (*Z*)-Enamids wäre die Synthese eines Inamids mit anschließender stereoselektiver Reduktion mit Wasserstoff und Lindlar-Katalysator.^[209]

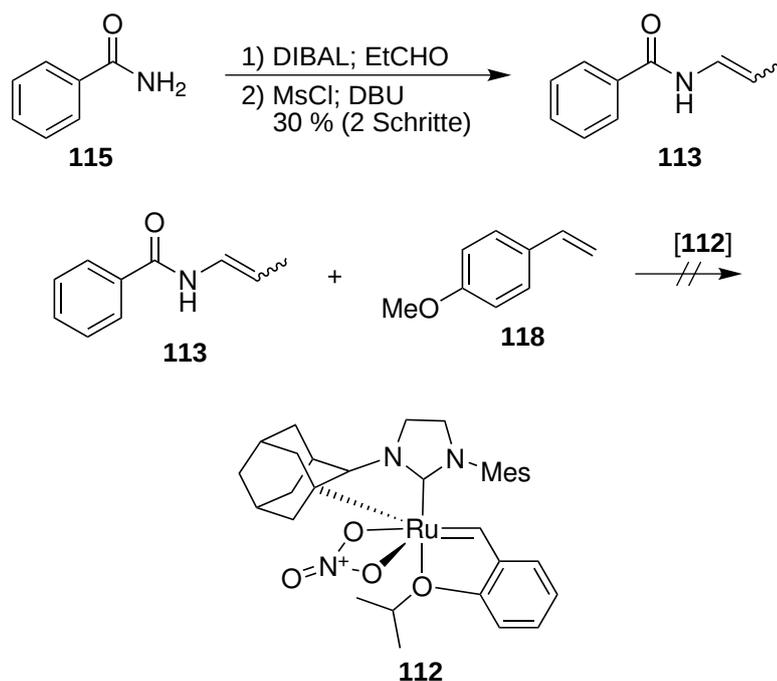


Abbildung 46: Synthese der Edukte für eine (Z)-selektive Grubbs-Metathese sowie die durchgeführte Reaktion. Der verwendete Katalysator **112** ist ebenfalls dargestellt.

Zur Synthese von Inamidien existieren in der Literatur verschiedene Methoden,^[210] wobei im Rahmen dieser Arbeit vor allem übergangsmetallkatalysierte Reaktionen untersucht worden. Besonders interessant war die von Hamada *et al.* beschriebene Methode, welche von einem terminalen Alkin ausgeht und Kupfer(II)-Katalyse unter atmosphärischen Bedingungen verwendet.^[211] Die Autoren beschreiben die Methode jedoch ausschließlich für Lactame und *N*-Methylsulfonamide und nicht für primäre Carboxylamide, wie bei Chondrocloren benötigt. In Versuchen mit Benzamid und Phenylacetylen gelang es nicht, die Methodik auf diese Substratklasse zu erweitern (siehe Abbildung 47).

Weitere Methoden, wie zum Beispiel die Eisen(III)-katalysierte Variante von Yao *et al.*^[212] oder die ebenfalls Kupfer(II)-katalysierte Variante von Zhang *et al.*,^[213] gehen von einem Bromalkin – wie das hier exemplarisch verwendete (Bromethinyl)benzol (**121**) – aus, das im Rahmen dieser Arbeit nach der von Hofmeister *et al.* etablierten Methode unter Silber(I)-Katalyse hergestellt wurde.^[214] Auch die für Bromalkine beschriebenen Methoden sind ausschließlich für Lactame (und Derivate) sowie *N*-Alkylsulfonamide beschrieben. Eine Erweiterung der Methodik auf primäre Carboxylamide gelang nicht (siehe Abbildung 47). Daher wurde auch diese Variante nicht mehr weiterverfolgt.

3.4.3 Amid-Alkin-Additions-Strategie

1995 wurde von Kondo *et al.* eine rutheniumkatalysierte Amid-Alkin-Kupplung für sekundäre Amide beschrieben, die später von Gooßen *et al.* auf primäre Amide erweitert wurde.^[133,215]

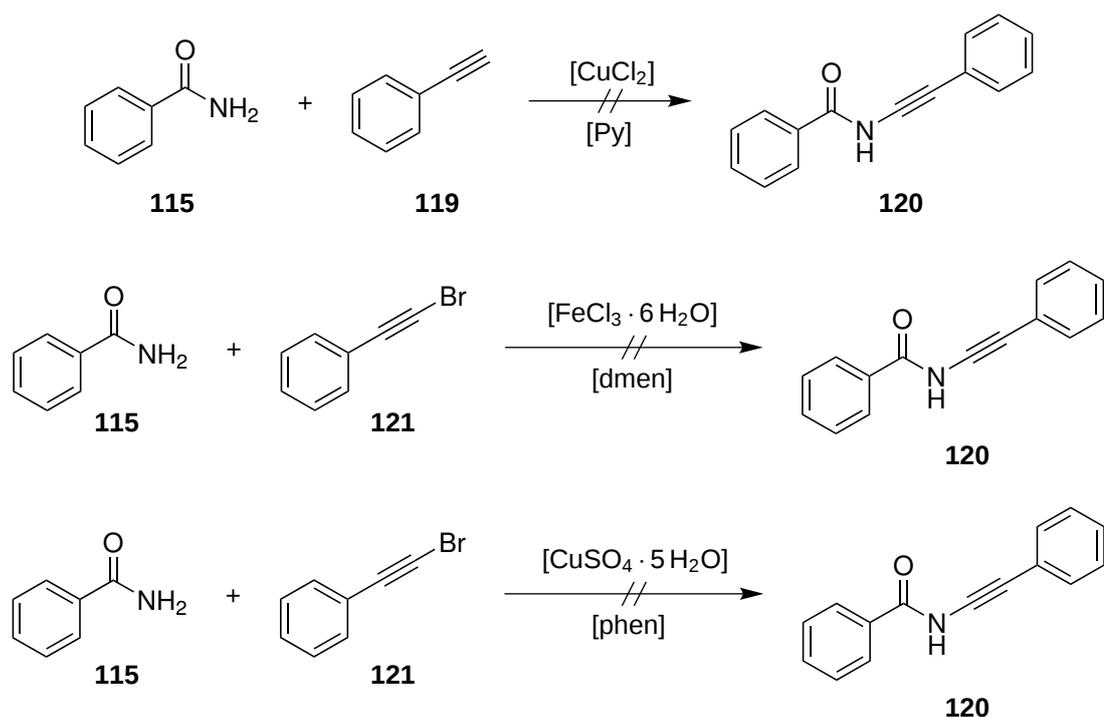


Abbildung 47: Übersicht über die verwendeten Reaktionen zur Synthese eines Inamids aus Phenylacetylen (119) und Benzamid (115.)

Vorversuche an Benzamid und Oct-1-in (122), wie in Abbildung 48 dargestellt, waren erfolgreich, ebenso wie die Verwendung des aliphatischen (*R*)-*O*-Methylmandelamids (123) auf Amidseite. Daher wurde diese Methode eingehender untersucht.

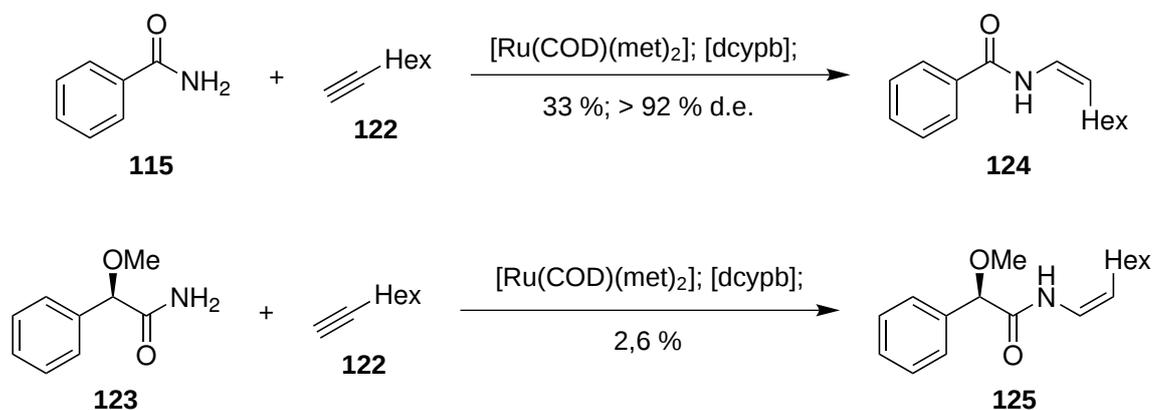


Abbildung 48: Vorversuche zur Amid-Alkin-Kupplung an bekannten Substraten.

Das Substrat 4-Brom-2-chlorphenol (55) konnte in einer Sonogashira-Reaktion nach der Vorschrift von Fan *et al.* in guten Ausbeuten zum entsprechenden TMS-geschützten Alkin 126 umgesetzt werden (Abbildung 49).^[216–218]

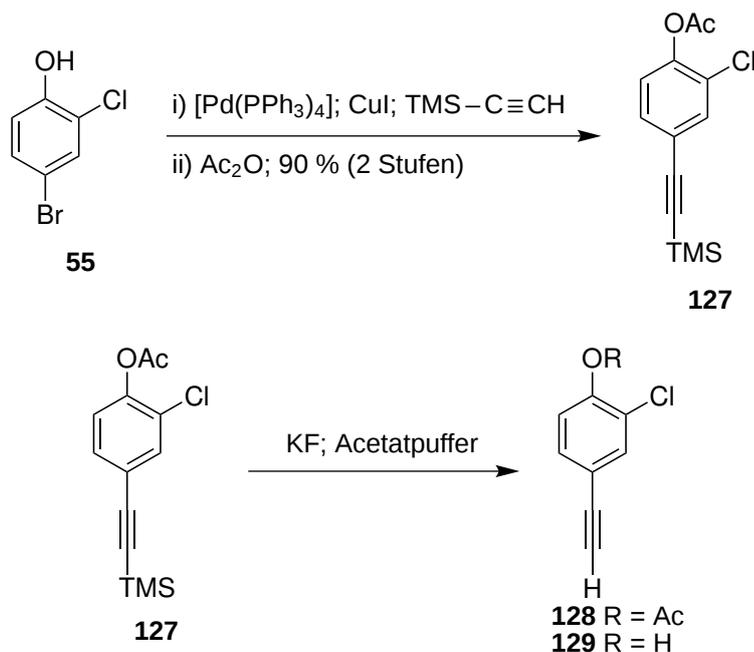


Abbildung 49: Synthese des Fragments **C** für eine Amid-Alkin-Addition. Sowohl das Acetatgeschützte Produkt **128** wie auch das deacetylierte Phenol **129** wurden anschließend in Kupplungsreaktionen verwendet.

Da sich in mehreren Versuchen herausstellte, dass das Sonogashira-Addukt **126** als freies Phenol nicht stabil war, wurde das Rohprodukt direkt mit Essigsäureanhydrid zum entsprechenden Acetat **127** in 90 % über zwei Stufen umgesetzt. Die Entfernung der TMS-Gruppe wurde mit KF in Methanol durchgeführt. Dabei konnte im ersten Versuch ein Gemisch aus mehreren Produkten erhalten werden, die sich als das vollständig geschützte Edukt **127**, beide einfach geschützten Produkte – das Acetat **128** sowie das Silan **126** – das doppelt entschützte Produkt **129** sowie dessen Hydrolyseprodukt **130** herausstellten. Die Reaktion wurde, wie in Tabelle 5 dargestellt, weiter optimiert, indem unter anderem der pH-Wert mithilfe von Essigsäure und Natriumacetat gepuffert wurde. Die endgültigen Bedingungen lieferten das Acetat **128** in 70 % Ausbeute sowie das freie Phenol **129** in 11 % Ausbeute (siehe Abbildung 49).

Der Grund der oben erwähnten geringen Stabilität der freien Phenole **126** und **129** ist das elektronenreiche π -System, das am terminalen Ende der Dreifachbindung leicht protoniert werden kann. Das entstehende Hemichinon kann durch ein Wasser- oder Alkoholmolekül nucleophil angegriffen werden, wobei ein Enol entsteht, das zum beobachteten Keton **130** tautomerisieren kann. Diese Solvolyse ist in Abbildung 50 dargestellt. Wird die Hydroxygruppe, die einen starken $+M$ -Effekt aufweist, durch eine elektronenziehende Gruppe wie zum Beispiel Acetat ($-I$ -Effekt; kein nennenswerter M -Effekt) ersetzt, kann die terminale Position nicht mehr protoniert werden, was die deutlich bessere Stabilität der Acetate **127** und **128** erklärt.

Die anschließende Desilylierung mit KF verbraucht ein Proton. Daher war es nötig, mindestens ein Äquivalent Essigsäure zuzusetzen: Muss Methanol, das Lösungsmittel, jenes Proton zur Verfügung stellen, wird es zu Methanolat und kann die Acetatgruppe leicht abspalten, wo-

Tabelle 5: Optimierung der Desilylierung von **127**. Lösungsmittel war Methanol, wo nicht anders angegeben.

Eintrag	Reagenz	Puffer	Ausbeute 128	Ausbeute 129	Sonstiges
1	KF		31 %	5,2 %	13 % 126
2	KF	HOAc ^[a]	10 %	0 %	
3	KF	HOAc ^[a,b]			keine Reaktion
4	KF	NaOAc/HOAc ^[a]	70 %	11 %	

^[a] HOAc war mit Ac₂O versetzt, um Wasserreste zu entfernen.

^[b] Reaktion in THF durchgeführt.

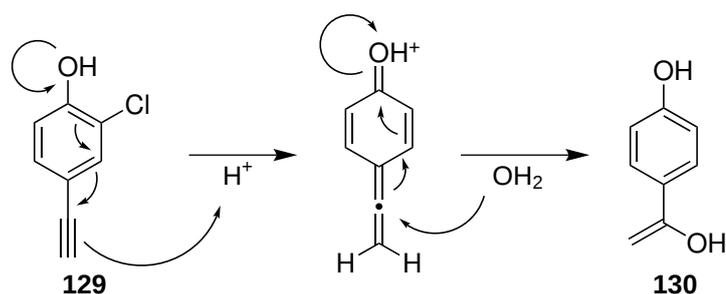


Abbildung 50: Solvolyse der Dreifachbindung bei elektronenreichen Systemen wie **129**. Diesem Mechanismus kann durch Acetylierung, wie ebenfalls gezeigt, begegnet werden.

durch die Problematik der Protonierung der Dreifachbindung wieder auftaucht. Gleichzeitig kann ein zu niedriger pH-Wert die Estersolvolyse wiederum sauer katalysieren. Deswegen muss auf ein Puffersystem aus Acetat und Essigsäure für die Desilylierung zurückgegriffen werden, wie bei den in Tabelle 5 zusammengestellten Experimenten festgestellt wurde.

Bei der Reaktion des Alkins **128** mit dem Amid **123** konnte kein Produkt beobachtet werden. Stattdessen wurden Hinweise auf Dimerisierungsprodukte des Alkins zu *cis*- und *trans*-**131** (siehe Abbildung 53) beobachtet, und es konnte das Amid isoliert werden. Wurde statt des Acetats **128** das freie Phenol **129** verwendet, konnte ausschließlich das Hydrolyseprodukt **130** beobachtet werden, wie in Abbildung 51 zu sehen.

Wegen dieser ernüchternden Ergebnisse wurde die Reaktion in Kooperation mit der Gruppe von Lukas Gooßen (TU Kaiserslautern) eingehender untersucht. In einer ersten Versuchsreihe (siehe Tabelle 6) wurden die beiden Alkine **128** und **129** jeweils mit Benzamid (**115**) zur Reaktion gebracht. Während die ebenfalls durchgeführte Standardreaktion (Benzamid (**115**) und Phenylacetylen (**119**)) mit über 90 % Ausbeute und überwiegend *Z*-selektiv ablief, konnten im Falle des Acetats **128** in der Hauptsache nur die Dimerisierungsprodukte **131** und im Falle des Phenols **129** überwiegend das Hydrolyseprodukt **130** beobachtet werden. In beiden Fällen wurden lediglich Spuren der entsprechenden gewünschten Enamide beobachtet.

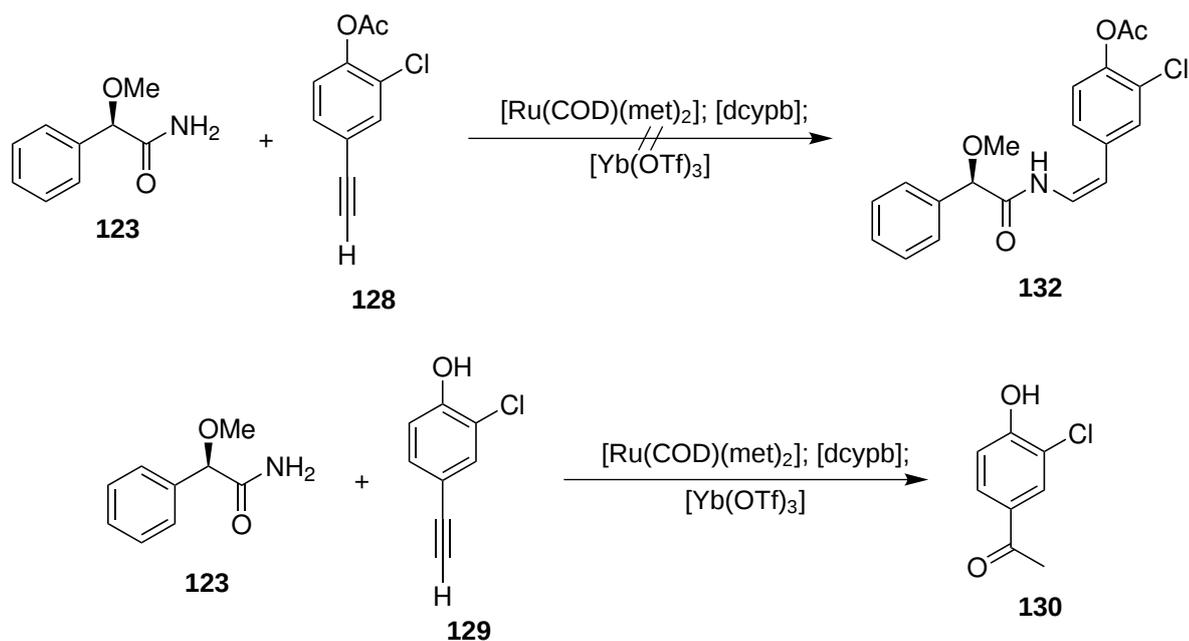


Abbildung 51: Versuche der rutheniumkatalysierten Amid-Alkin-Additionen des Amids **123** mit den Alkinen **128** und **129**.

Tabelle 6: Untersuchungen zur rutheniumkatalysierten Amid-Alkin-Addition – in Kooperation mit Matthias Grünberg und Lukas Goßen durchgeführte Experimente. Diastereomerenverhältnisse sind stets *Z* : *E*.

Eintrag	Amid	Alkin	Ausbeute ^[a]	d.r.	Nebenprodukte
1.1 ^[b]	115	119	> 90 %	> 10 : 1	
1.2	115	129	< 10 %		130 detektiert
1.3	115	128	< 10 %		131 detektiert
2.1 ^[b]	115	119	> 90 %	> 10 : 1	
2.2	123	119	> 90 %	> 10 : 1	
2.3	115	133	< 10 %		

^[a] Angegebene Ausbeuten sind stets relative Intensitäten der GC-Analyse. Auf eine genaue Bestimmung der Retentionsfaktoren wurde verzichtet. Die Produkte wurden durch GC-MS-Analyse identifiziert.

^[b] Bei jeder Versuchsserie als Standard parallel durchgeführt.

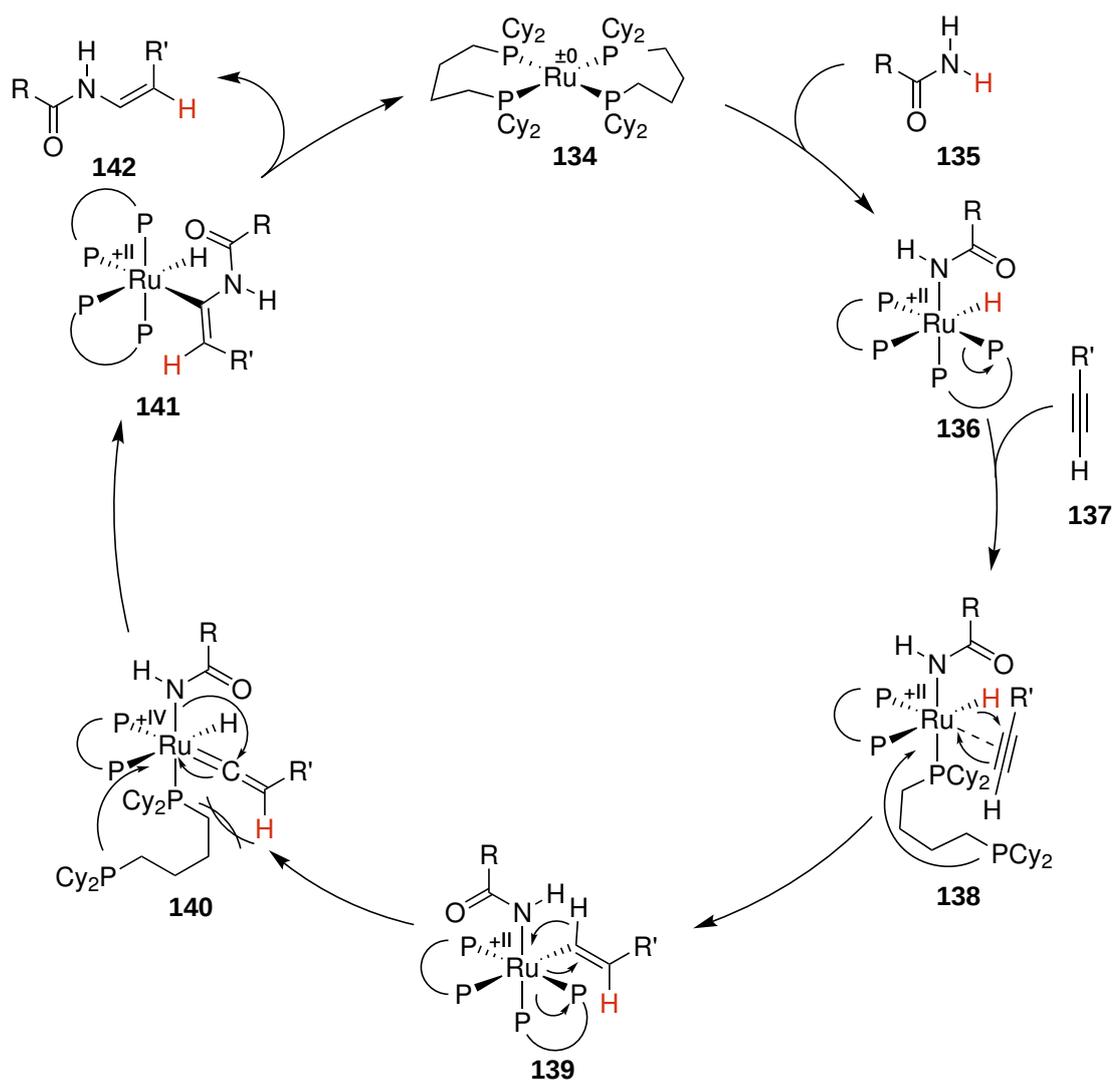


Abbildung 52: Mechanismus der Amid-Alkin-Addition.^[219]

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das Chloratom die Reaktion behindert. Um diese Vermutung zu bestätigen, wurde eine zweite Versuchsreihe durchgeführt, in welcher das (*R*)-*O*-Methylmandelamid (**123**) mit Phenylacetylen (**119**) sowie Benzamid (**115**) mit 1-Chlor-3-ethynylbenzol (**133**) umgesetzt wurden. Die Reaktion mit Mandelamid **123** lieferte wie der Standard überwiegend das (*Z*)-Enamid, während im Fall des *meta*-Chlorphenylacetylen (**133**) kaum Produkt beobachtet werden konnte.

Der Mechanismus der Amid-Alkin-Addition wurde von Arndt *et al.* aufgeklärt und ist in Abbildung 52 dargestellt.^[219] Zunächst insertiert sich Ruthenium unter Bildung des Amidato-Komplexes **136** oxidativ in die N–H-Bindung des Amids **135**. Nach Annäherung eines Alkins **137** (Komplex **138**) insertiert sich selbiges in die Ru–H-Bindung. Dieser Vinylkomplex **139** lagert zu einem Ruthenium-Vinyliden-Komplex **140** um. Das vinylidenische Kohlenstoffatom wird nun vom Amidanion angegriffen, wobei der sterische Anspruch des anderen Ruthenium-

liganden dcybp dazu führt, dass diese Addition (*Z*)-selektiv verläuft und Komplex **141** entsteht. Schließlich eliminiert sich Ruthenium reaktiv unter Abspaltung des Produkts. Die ebenfalls zugesetzte Lewis-Säure Yb(OTf)₃ dient wahrscheinlich zur Erleichterung der oxidativen Insertion im ersten Schritt; in keiner nachgewiesenen Zwischenstufe konnte ein Ytterbium(III)-Addukt nachgewiesen werden.

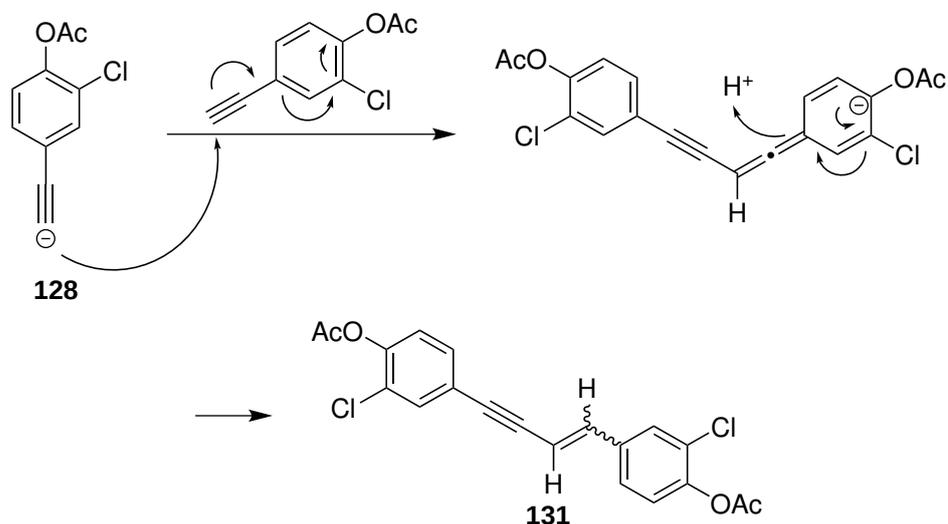


Abbildung 53: Dimerisierung des acetatgeschützten Phenols **128** unter den Amid-Alkin-Additionsbedingungen. Es wird sowohl das *cis*- als auch das *trans*-Produkt beobachtet.

Problematisch ist, wie der Vergleich von Phenylacetylen (**119**) mit 3-Chlorphenylacetylen (**133**) zeigt, das Vorhandensein einer aromatischen C–Cl-Bindung. Es ist zu vermuten, dass sich Ruthenium bevorzugt in diese Bindung insertiert, wodurch der Mechanismus zum Erliegen kommt. Da der Reaktionsmischung 6 Äquivalente Wasser zugesetzt werden, ist es nicht verwunderlich, dass das Phenol **129** zum Hydrolyseprodukt **130** umgesetzt wird. Dass das entsprechende Keton anstelle eines Aldehyds entsteht – letzterer ist das übliche Produkt einer rutheniumkatalysierten Alkinhydrolyse –, erhärtet den Verdacht, dass der Katalysator von arylischen C–Cl-Bindungen deaktiviert wird und nicht mit der Dreifachbindung reagiert. Diese Beobachtung überrascht insofern, als Buba *et al.* Chlorbenzol als dasjenige Lösungsmittel beschreiben, in welchem die höchste (*Z*)-Selektivität beobachtet wird.^[220] Es lässt sich allerdings einwenden, dass die zusätzliche Dreifachbindung die Elektronik des Phenylrings deutlich verändert und demnach wahrscheinlich die Rutheniuminsertion in die C–Cl-Bindung erleichtert.

Das acetylierte Alkin **128** kann wiederum unter den Reaktionsbedingungen terminal deprotoniert werden und anschließend ein weiteres Alkin am positiv polarisierten terminalen Kohlenstoff angreifen, wodurch sich die Bildung des Dimers erklärt (vergleiche Abbildung 53). Die erhöhte Acidität ist auf den *-I*-Effekt des Acetylats zurückzuführen, der sich auch mittels Resonanzstrukturen verdeutlichen lässt. Im Gegensatz dazu ist die Elektronendichte am termi-

nen Kohlenstoff des freien Phenols **129** aufgrund des +M-Effekt der Hydroxygruppe erhöht, was Deprotonierung erschwert.

Es existieren in der Literatur alternative Methoden unter Verwendung eines Rheniumkatalysators^[221] sowie Caesiumcarbonat-vermittelt,^[222] welche allerdings nur für sekundäre Amide beschrieben sind. Darüber hinaus beschreiben Panda und Mothkuri ein Palladiumkatalysesystem, mit welchem primäre Amide mit hohen (Z)-Selektivitäten mit Alkinen zu Enamiden umgesetzt werden können.^[223] Da jedoch die alternative Verknüpfungsmethode einer Buchwald-Hartwig-Kupplung zum Erfolg führte, wurde dieses System im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

3.4.4 Buchwald-Hartwig-Kupplungs-Strategie

Schon in den Vorstudien von Augner wurde eine Buchwald-Hartwig-Kupplung zur Verknüpfung der Fragmente **B** und **C** untersucht; unter den verwendeten Bedingungen konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.^[118,224] Dennoch wurde diese Reaktion im Rahmen dieser Arbeit erneut untersucht.

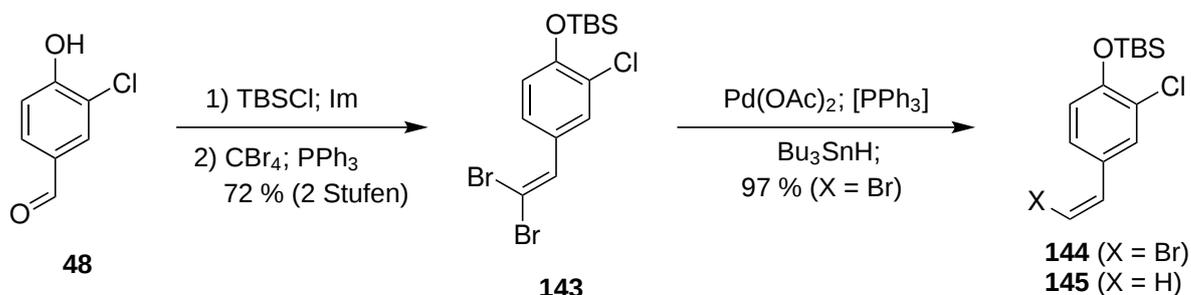


Abbildung 54: Synthese des (Z)-Bromalkens **144** als Fragment **C** für eine Buchwald-Hartwig-Kupplung.

Da sich bereits in der Synthese des Fragments **B** die TBS-Gruppe als vielversprechend erwiesen hatte (siehe Abschnitt 3.2), wurde sie auch in diesem Fragment anstelle der von Augner verwendeten MOM-Gruppe verwendet. Die Corey-Fuchs-Reaktion ergab das Dibromalken **143** in 72 % Ausbeute.^[225–227] Die anschließende palladiumkatalysierte, stereoselektive Defunktionalisierung nach Uenishi *et al.* – der Schlüsselschritt der Fragmentsynthese – lieferte das gewünschte (Z)-Bromstyrol **144** als ausschließliches Diastereomer.^[228] Hierbei musste die Reaktion gut überwacht und zum richtigen Zeitpunkt abgebrochen werden. Zu frühes Abbrechen führte zu Überresten des Dibromalkens **143**, während zu spätes Abbrechen eine Überreaktion hin zum Styrol **145** zur Folge hatte. Mittels HPLC ließen sich jedoch alle Produkte gut voneinander trennen und auch mittels konventioneller Säulenchromatographie konnte **144** in zufriedenstellender Reinheit isoliert werden. Die Synthese basiert auf den Vorarbeiten von Augner, verwendet jedoch eine andere Schutzgruppe.^[118]

Die Stereoselektivität ist im Schritt der oxidativen Addition begründet: Aufgrund des großen sterischen Anspruchs des Palladiumkomplexes insertiert sich dieser bevorzugt in *E*-Konfiguration zum Arylrest. Die anschließende Hydridübertragung und reduktive Eliminierung finden

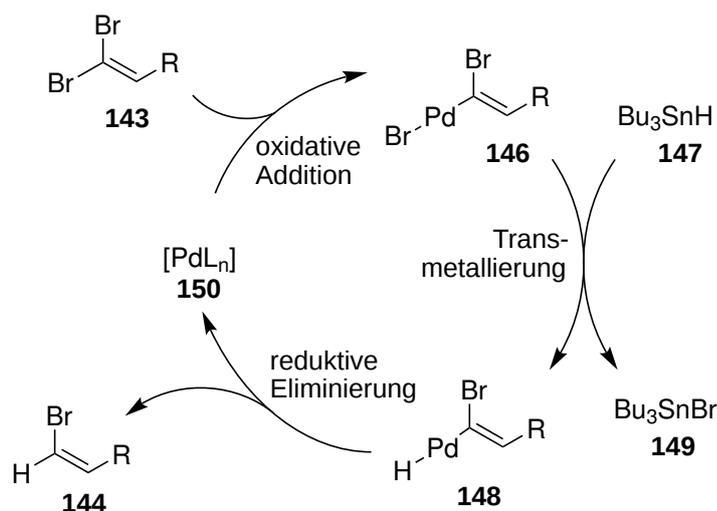


Abbildung 55: Katalysezyklus der palladiumkatalysierten Defunktionalisierung des Dibromids **143** zum (Z)-Bromid **144** mit Tributylstannan.^[228]

Tabelle 7: Verwendete Bedingungen in verschiedenen Buchwald-Hartwig-Kupplungen. Angegeben ist die Konzentration des Bromids **144**.

Eintrag	$c(\mathbf{144})$ [10^{-3} M]	Ausbeute 151	Ausbeute 152	Reisoliertes 78
1	21	33 % (48 %) ^[a]	–/– ^[b]	31 %
2	140	17 %	27 %	–/– ^[b]
3	60	42 %	11 %	–/– ^[b]
4	65	13 % (14 %) ^[a]	9,1 % (10 %) ^[a]	12 % ^[c]
5	65	29 % (61 %) ^[a]	3,3 % ^[d] (7,0 %) ^[a,d]	52 %
6	130	5,4 % (13 %) ^[a]	–/– ^[b]	60 %
7	136	3,2 %	11 %	2 %

^[a] Bezogen auf zurückgewonnenes Edukt **78**

^[b] Nicht isoliert

^[c] Nicht vollständig isoliert.

^[d] Gemisch aus (*E*) und (*Z*)

unter Retention statt, wodurch selektiv zunächst das (Z)-Bromid **144** entsteht. Jedoch muss diese Reaktion rechtzeitig abgebrochen werden, da nach quantitativer Defunktionalisierung des (*E*)-Bromatoms auch das (Z)-ständige Brom katalytisch defunktionalisiert wird, wie in Abbildung 54 dargestellt.

In der anschließenden kupferkatalysierten Buchwald-Hartwig-Kupplung zur Verknüpfung der Fragmente verwendete Augner *N,N*-Dimethylglycin (*m*₂*g*) als Liganden und Dioxan als Lösungsmittel. Jiang *et al.* untersuchten mehrere Bedingungen und identifizierten *N,N'*-Dimethylethylendiamin (*dmen*) als effektivsten Liganden, welcher folglich im Rahmen dieser

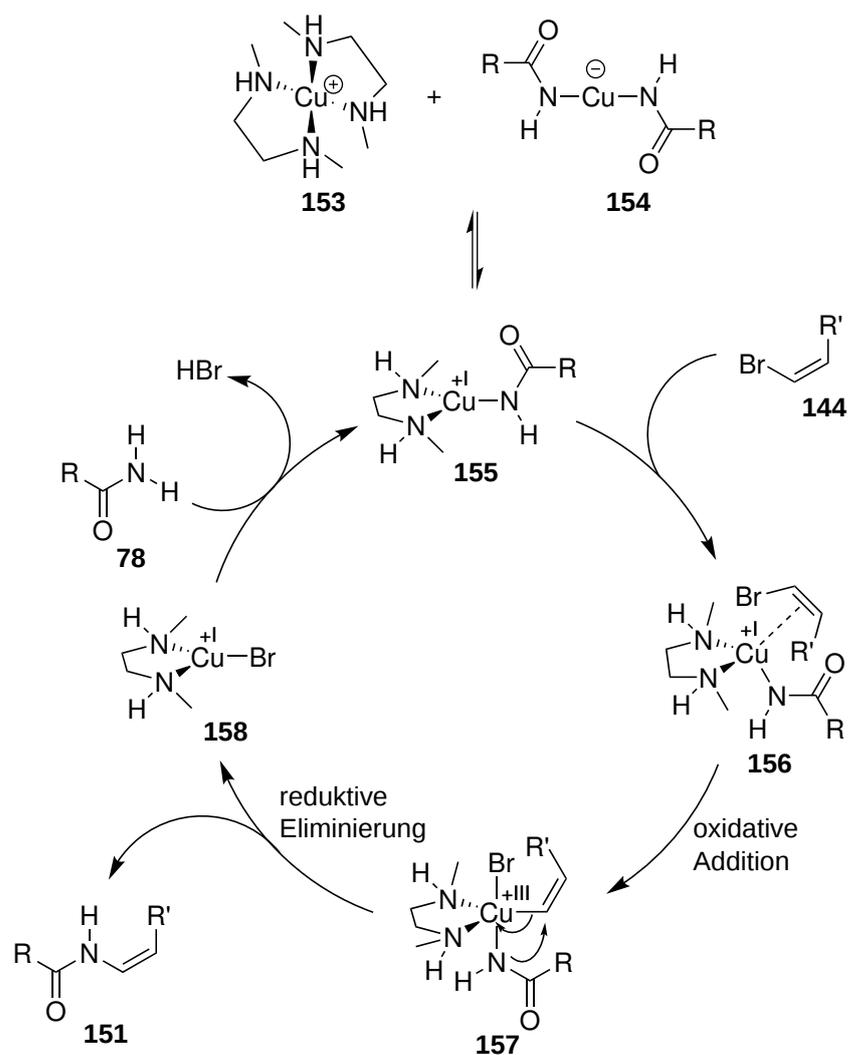


Abbildung 56: Mechanismus der kupferkatalysierten Buchwald-Hartwig-Kupplung.

Arbeit untersucht wurde.^[229] Martín *et al.* etablierten darüber hinaus Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, was auch in Vorversuchen im Rahmen dieser Arbeit mit nahezu quantitativen Gesamtausbeuten und Diastereomerenüberschüssen von 60 % zugunsten des (*Z*)-Enamids als optimales Lösungsmittel identifiziert wurde.^[230] Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Konzentration der Reagenzien entscheidenden Einfluss auf die Ausbeute und den Anteil an desilyliertem Phenol hatte, wie in Tabelle 7 dargestellt. Zwar lieferte eine geringere Konzentration eine deutlich schlechtere Ausbeute, dafür war die TBS-Gruppe unter diesen Bedingungen stabiler und das unreaktierte Amid **78** konnte zu großen Teilen zurückgewonnen werden. 65 mm bezogen auf das Amid **78** erwiesen sich als optimale Reaktionskonzentration.

Der Mechanismus der Kupfer(I)-katalysierten Buchwald-Hartwig-Kupplung unterscheidet sich von demjenigen einer üblichen Palladium(0)-katalysierten Kreuzkupplung (vergleiche hierfür zum Beispiel die Stille-artige Reaktion in Abbildung 55). Während Palladium(0) im

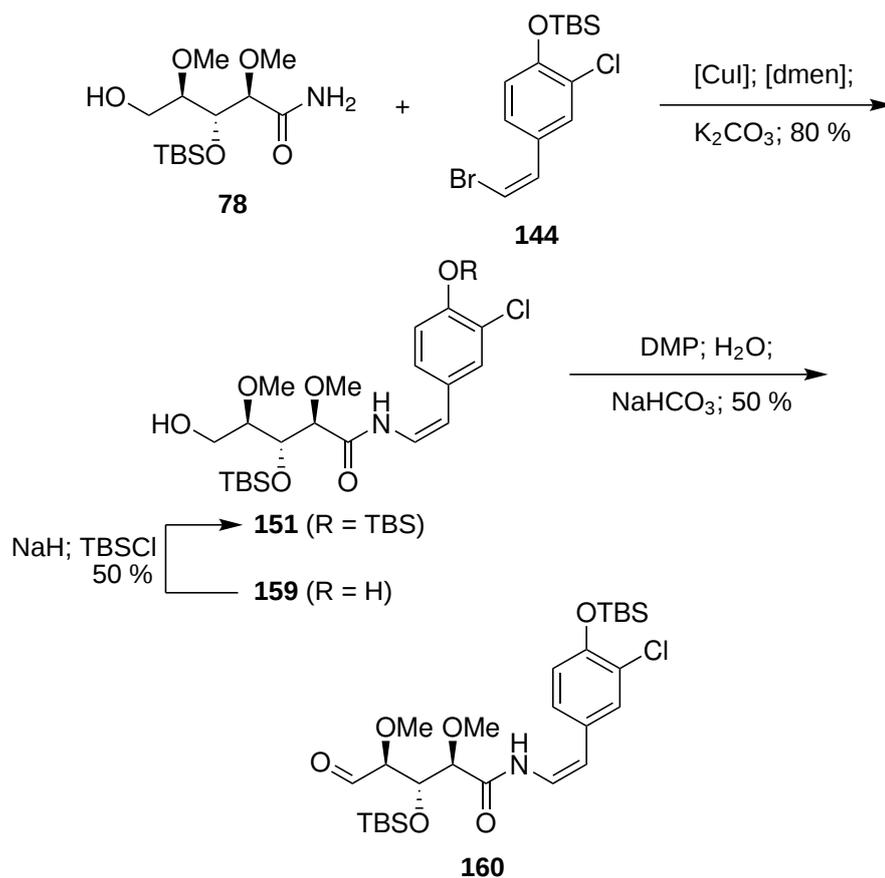


Abbildung 57: Kupplung des Amids **78** mit dem Bromalken **144** unter CuI-Katalyse und anschließende Umsetzung zum Aldehyd **160**.

ersten Schritt eine thermodynamisch begünstigte oxidative Addition zur stabilen +II-Oxidationsstufe eingeht, ist die korrespondierende, isolobale Kupferoxidationsstufe +III weniger stabil und wird nur in deutlich weniger Verbindungen beobachtet.^[231] Aufgrund ihrer kationischen Natur bevorzugt die katalytisch aktive Kupfer(I)-Spezies jedoch die Bindung an Anionen, weswegen der erste Schritt des in Abbildung 56 dargestellten Katalysezyklus die Koordination und Deprotonierung des eingesetzten Amids ist.^[232] Die neutrale Monoamidato-dimethylethylendiamin-kupfer(0)-Spezies **155** steht im Gleichgewicht mit dem anionischen Bisamidatocuprat(I) **154** sowie dem kationischen Bis(dimethylethylendiamin)kupfer(I)-Komplex (**153**).^[233] Der neutrale Amidatokomplex **155** wird anschließend von einem Vinylbromid koordiniert (**156**), addiert oxidativ in die C–Br-Bindung zum Kupfer(III)-Intermediat **157** und eliminiert anschließend rasch reduktiv das Enamid-Produkt.^[234] Durch Ligandenaustausch und formale HBr-Abspaltung wird aus dem Bromidokomplex **158** der Ausgangskomplex **155** und das eingangs erwähnte Gleichgewicht wiederhergestellt. Die oxidative Addition, die hochgradig reversibel ist, wird damit im Gegensatz zum Palladiummechanismus zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt und ist nur produktiv, wenn das Amid sich bereits in der Koordinationssphäre des Kupfers befindet.^[231]

Zur anschließenden Verbindung des Fragments **BC** an Fragment **A** wurde eine Aldehydfunktion an C5 benötigt. Wie in Abbildung 57 gezeigt, gelang die Oxidation des TBS-geschützten Phenols **151** mit carbonatgepuffertem Dess-Martin-Periodinan in 50 % Ausbeute. Die Reaktionsbedingungen ließen sich jedoch nicht auf das desilylierte freie Phenol **152** übertragen (Abbildung 58); unter diesen Bedingungen zersetzte es sich. Die Literatur legt nahe, dass hierbei ein *ortho*-Chinon entsteht, das sich anschließend im vorliegenden Fall vollständig zersetzt.

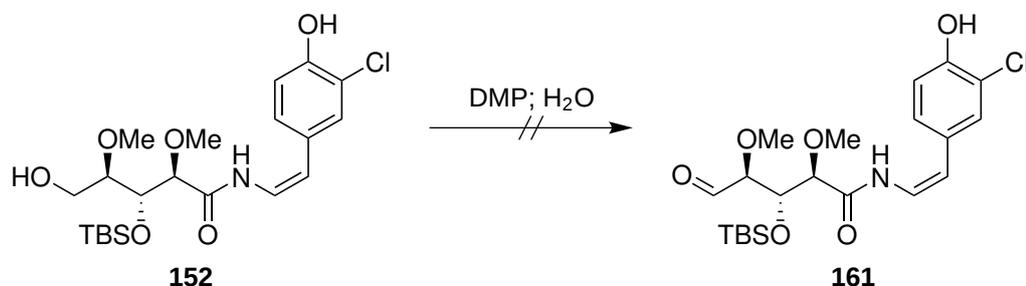


Abbildung 58: Eine Oxidation des Phenols **152** zum entsprechenden Aldehyd **161** ist nicht möglich; stattdessen zersetzt sich das Edukt.

Die TBS-Gruppe konnte jedoch mit NaH und TBSCl selektiv wiedereingeführt werden (41 %; 82 % bezogen auf zurückgewonnenes Edukt).^[235] Unter den üblicherweise verwendeten Bedingungen (TBSCl und Imidazol) würde die freie primäre, aliphatische Hydroxygruppe zuerst silyliert.^[236] Die Selektivität der hier verwendeten Bedingungen wird dadurch erreicht, dass zunächst mit NaH die phenolische Hydroxygruppe ($pK_s \approx 8$) vollständig gegenüber der aliphatischen ($pK_s \approx 15$) deprotoniert wird. Das Phenolat anion kann anschließend TBSCl nucleophil unter Bildung von NaCl angreifen; die Hydroxygruppe des primären Alkohols reagiert deutlich langsamer, da sie ungeladen ist.

3.5 Kupplung der Fragmente A und B

3.5.1 Über eine Aldolkondensation

Um die Fragmente **A** und **B** miteinander zu verknüpfen, muss die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung C5=C6 aufgebaut werden. In einer formalen Aldolkondensation muss dabei sowohl die Stereoselektivität der Aldoladdition wie auch jene der anschließenden Eliminierung beachtet werden. Aldoladditionen wurden ausführlich in Abschnitt 3.3.3 behandelt, weswegen hier auf eine Wiederholung verzichtet wird.

Die Stereoselektivität einer Eliminierung ergibt sich zwingend aus dem ihr zugrunde liegenden Mechanismus. Dieser ist entweder *syn*-selektiv, meistens wenn ein zyklischer Übergangszustand vorliegt, oder *anti*-selektiv, in der Regel aufgrund eines E2-Mechanismus.^[237] *Syn*-selektive Eliminierungen verlangen in der Regel eine mindestens zweistufige Reaktionssequenz, während *anti*-Eliminierungen mit Mesylchlorid und DBU auch einstufig durchgeführt werden können.^[238] In Abbildung 59 ist dargestellt, welche Kombinationen aus Aldoladdition und

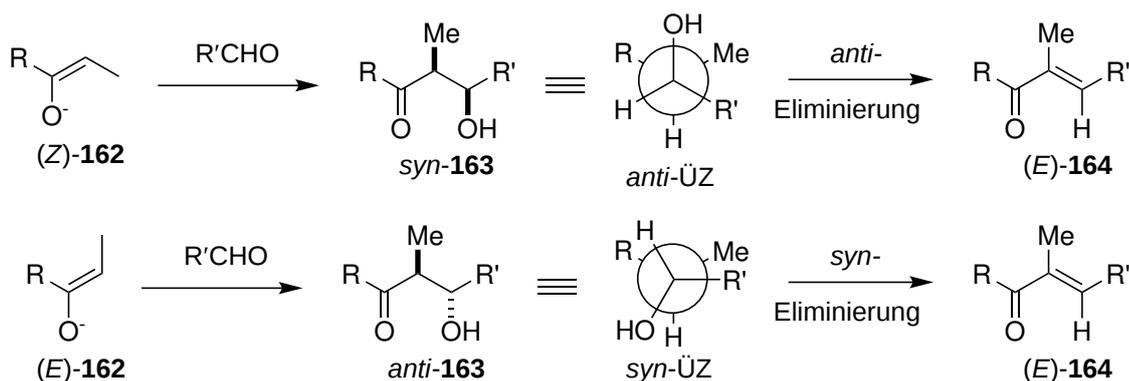


Abbildung 59: Vorhergesagte Übergangszustände von *syn*- und *anti*-selektiven Eliminierungen und die für eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung nötige Aldolselektivität.

Eliminierung zu welcher Doppelbindungsgeometrie führen. Wird eine *anti*-Eliminierung verwendet, wird also eine *syn*-selektive Aldoladdition benötigt, weswegen ausschließlich *syn*-selektive Aldolmethodiken in diesem Abschnitt verfolgt wurden. Die untersuchten Bedingungen sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Untersuchte Bedingungen für eine Aldolreaktion zwischen Keton **81** und 3-Phenylpropanal (**166**). Die Reaktionsbedingungen entsprechen jeweils denen in der Quelle angegebenen.

Eintrag	Reagenz	Ausbeute	Reisoliertes 81	Bemerkung
1	LiHMDS	0 %	59 %	
2	LDA	0 %	36 %	
3	TiCl ₄ /NEt ₃	0 %	16 %	44 % 165
4	Sn(OTf) ₂ /NEt ₃	0 %	20 %	kommerzielles Sn(OTf) ₂
5	Sn(OTf) ₂ /NEt ₃	0 %	14 %	selbst hergestelltes Sn(OTf) ₂
6	NaHMDS	0 %	88 %	
7	TiCl ₄ /NEt ₃	42 %	58 %	TBS-geschütztes Keton 82

Außer mit TiCl₄ konnte in keinem Fall eine Aldolreaktion beobachtet werden; bei TiCl₄ kam es jedoch zum Verlust der TES-Gruppe und das Diol **165** wurde erhalten. Daher wurde die unter basischen Bedingungen stabilere TBS-Schutzgruppe ebenfalls untersucht (Keton **82**). Diese Reaktion lieferte das *syn*-Aldoladdukt **167** in 42 % Ausbeute, wobei 58 % des Ketons zurückgewonnen werden konnten. Auch die anschließende Eliminierung mit Mesylchlorid und DBU zum ungesättigten Keton **168** gelang in 56 % Ausbeute (94 % bezogen auf zurückgewonnenes Edukt **167**), wie in Abbildung 60 dargestellt. Das olefinische β-Proton des Enons **168** (in Abbildung 60 rot dargestellt) hat eine chemische Verschiebung von 6,71 ppm; in Abschnitt 3.5.2 wird dargelegt, dass es sich bei dieser Verschiebung um das (*E*)-Enon handeln muss.

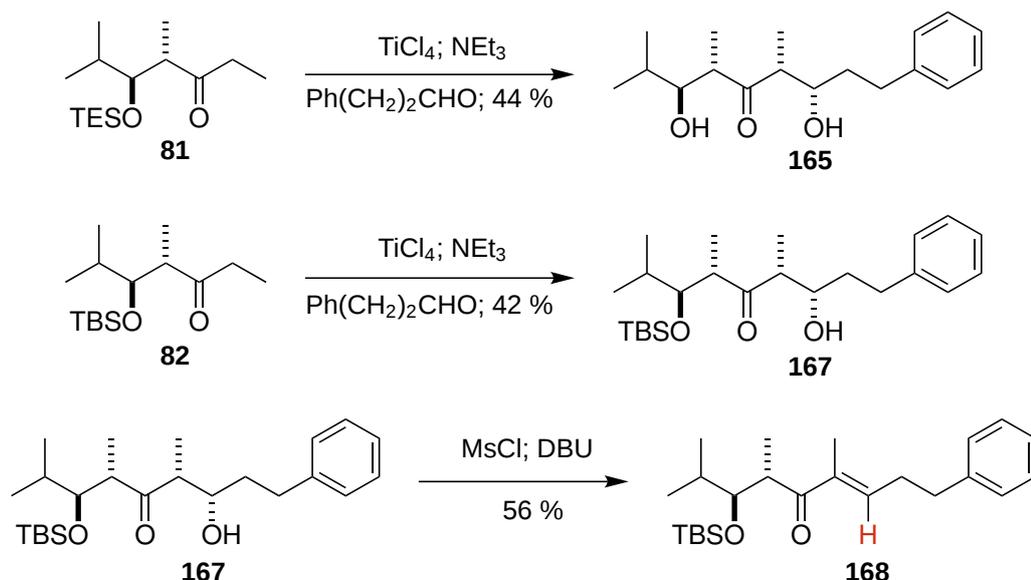


Abbildung 60: Erfolgreich durchgeführte Aldolkondensation am Testreagenz **82**. Die chemische Verschiebung des rot eingefärbten Protons kann zur Bestimmung der Doppelbindungsgeometrie verwendet werden.

Dass außer TiCl_4 kein verwendetes Reagenz in der Lage war, eine Aldoladdition zu vermitteln, überrascht umso mehr, wenn man bedenkt, dass im Abschnitt 3.3.1 die Bromierung des Edukts **81** mit LiHMDS zum Bromid **83** gelang. Mechanistisch lässt sich das erklären, indem angenommen wird, dass im Falle der Aldoladditionen die Reaktion im Grundsatz reversibel ist, während die Bromierung – eine formale Br^+ -Übertragung – irreversibel verläuft. Das hieße, dass zwar Enolisierung und Aldoladdition stattfänden, das Produkt letzterer aber vor dem Abfangen der Anionen mit NH_4Cl zurück zu den Edukten reagiert.

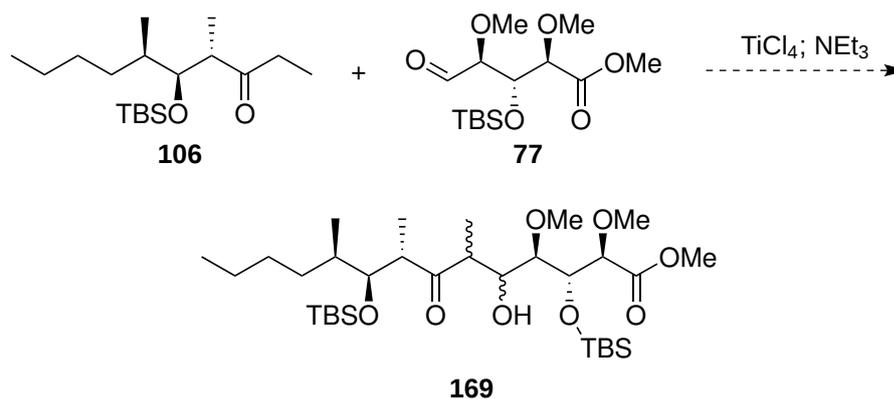


Abbildung 61: Versuchte Titan(IV)-vermittelte Aldoladdition zwischen dem Keton **106** und dem Aldehyd **77**. Das gewünschte Produkt konnte in Spuren mittels HPLC-MS detektiert, aber nicht isoliert werden.

Die einzige erfolgreiche Aldoladdition war die TiCl_4 -vermittelte. Bei Titan(IV) handelt es sich um eine sehr kleine, sehr harte Lewis-Säure, die sehr stabile Bindungen zu beiden Fragmenten aufbaut. Wahrscheinlich wurde deswegen die Rückreaktion unterdrückt, und das gewünschte Produkt konnte isoliert werden. Dass die TES-Gruppe abgespalten wurde, lässt sich ebenfalls auf diese stark Lewis-aciden Bedingungen zurückführen. Brimble *et al.* gelang es sogar, in Gegenwart von TBS eine TES-Gruppe selektiv unter Einsatz von $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ zu entschützen.^[239] Auch aus diesem Grund wurde daher die säurestabilere TBS-Gruppe eingesetzt, welche wie erwartet nicht entfernt wurde.

In den Testreaktionen wurde nur ein einziges Diastereomer aus der Titan(IV)-vermittelten Aldoladdition isoliert. Wie im Abschnitt 3.3.3 dargestellt, lässt sich dies mit der Stereoinduktion des Ketons **82** erklären, und eine 1,3-*syn*-Beziehung erwarten. Überträgt man diese Überlegungen auf die Reaktion des Ketons **106** mit dem Aldehyd **77**, wird sogar ein *matched*-Fall erwartet, indem sowohl das Keton als auch der Aldehyd – letzterer im polaren Felkin-Anh-Modell – eine 1,3-*syn*-Beziehung der beiden Methylgruppen voraussagen.^[195] Es wurde jedoch nicht untersucht, ob diese Vermutung zutrifft.

Nach den erfolgreichen Vorarbeiten wurde das TBS-geschützte Fragment **A 106** mit dem Fragment **B** – Aldehyd **77** – und TiCl_4 umgesetzt (siehe Abbildung 61). Das gewünschte Aldoladdukt **169** konnte jedoch in mehreren Versuchen nicht isoliert werden; es wurde lediglich in Spuren mittels HPLC-MS nachgewiesen. Da das Keton **106** dem erfolgreich verwendeten Testreagenz **82** strukturell sehr ähnlich ist, muss die Ursache der mangelnden Reaktivität beim Aldehyd **77** zu suchen sein.

3.5.2 Sequenzieller Aufbau des Fragments A an BC

Eine weitere Möglichkeit, das Chondrochloren-Grundgerüst aufzubauen, wäre der sequenzielle Aufbau des Fragments **A** am fertigen Fragment **BC**. Hierzu müsste der Aldehyd **160** zunächst um eine C_5 -Einheit verlängert werden, damit anschließend wie in der Synthese des Fragments **A** eine Paterson-Aldoladdition eingesetzt werden kann. Es wurde sowohl eine Wittig-Reaktion mit dem Wittig-Ylid **170** als auch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem Phosphonat **171** durchgeführt.^[167,240] Die Wittig-Reaktion lieferte 52 % eines untrennbaren Gemischs der beiden Diastereomere, wobei das unerwünschte (*Z*)-Enon **172** mit 20 % Diastereomerenüberschuss überwog. Die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion lieferte, wie in Abbildung 62 zu sehen, ausschließlich das gewünschte (*E*)-Diastereomer in 45 % Ausbeute.

Beide Reaktionsmechanismen verlaufen – wie in Abbildung 63 dargestellt – über ein stabilisiertes Carbanion, wobei im Falle der Wittig-Reaktion diese Stabilisierung üblicherweise durch die benachbarte, formal positiv geladene Triaryl- oder Trialkylphosphoniumgruppe und im Falle der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion durch den starken $-I$ -Effekt der Phosphonsäure und den $-M$ -Effekt der Carbonylgruppe erreicht wird.^[241,242] Dieses Carbanion greift nucleophil einen Aldehyd an, und das intermediär entstehende Betain **174** beziehungsweise **175** verbindet sich zu einem Oxaphosphetanring (**176** beziehungsweise **177**). In einer folgenden Cycloreversion bildet sich das gewünschte Alken **178**, wobei der Sauerstoff des ehemaligen Aldehyds am Phosphor unter Bildung eines Phosphanoxids (bei einer Wittig-Reakti-

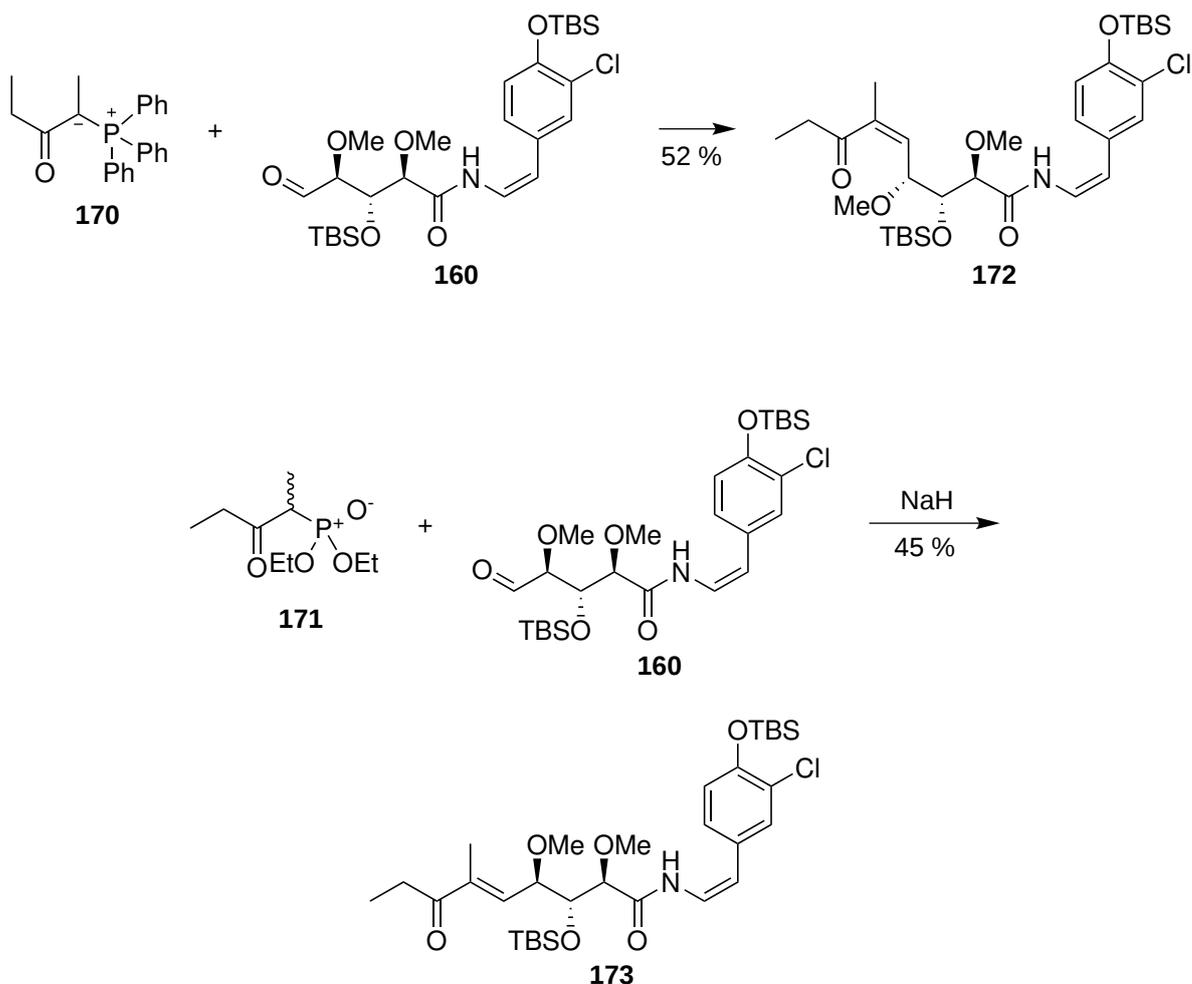


Abbildung 62: Synthese der ungesättigten Ketone **173** und **172** aus Aldehyd **160**.

on) oder eines Phosphorsäurediesters (bei einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion) verbleibt.^[241,242]

Eine unter Standardbedingungen durchgeführte Wittig-Reaktion führt bei unstabilierten Substraten zu einer hohen (*Z*)-Diastereoselektivität, während bei stabilisierten Carbanionen ein deutlich höherer Anteil des (*E*)-Produkts erwartet wird.^[124] Dies wird durch eine Kombination aus sterischen und elektronischen Einflüssen erklärt. Bei stabilisierten Yliden sind alle Reaktionsschritte außer der finalen Cycloreversion reversibel, wodurch sich das stabilere *anti*-Oxaphosphetan *anti*-**176** bilden kann, während unstabilierte Ylide unter kinetischer Kontrolle irreversibel das sterisch weniger anspruchsvolle *anti*-Betain *anti*-**174** bilden, das zum *syn*-Oxaphosphetan *syn*-**176** und mithin zur (*Z*)-Doppelbindung führt. Die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion entspricht mechanistisch eher der stabilisierten Wittig-Reaktion, wodurch auch hier hauptsächlich das (*E*)-Alken erwartet wird.

Im vorliegenden System lieferte die Wittig-Reaktion jedoch nur eine moderate und unerwartete Diastereoselektivität von 2,6 : 1 zugunsten der (*Z*)-Doppelbindung. Die Horner-Wads-

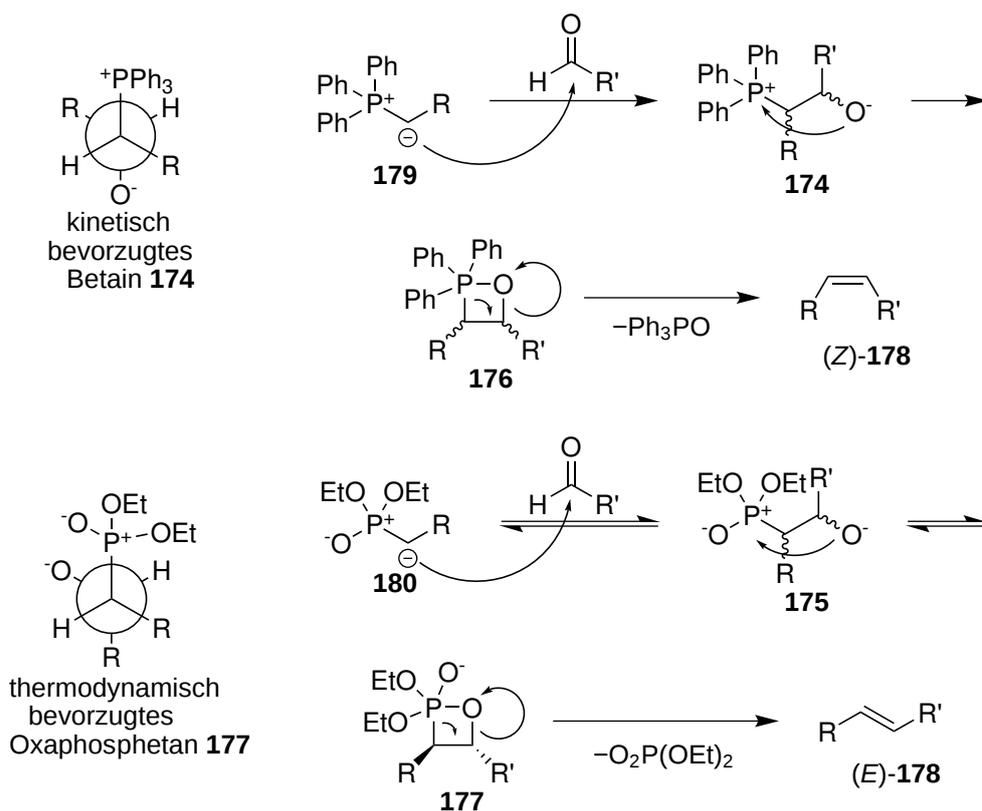


Abbildung 63: Darstellung der Mechanismen der Wittig- und Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen. Das Wittig-Ylid wird in der Regel separat erzeugt während das Carbanion einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion in der Regel *in situ* durch eine entsprechende Base erzeugt wird.

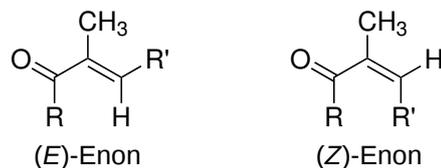


Abbildung 64: Bevorzugte *s-trans*-Konfiguration von α,β -ungesättigten α -Methylketonen.^[243]

worth-Emmons-Reaktion lieferte ausschließlich das (E)-Produkt **173**. Es gelang nicht, mithilfe von DABCO oder PPh_3 die Doppelbindung zu isomerisieren – es konnte nicht festgestellt werden, ob das gefundene Verhältnis der Wittig-Reaktion das thermodynamische Gleichgewicht darstellt, oder ob unter diesen Bedingungen keine Doppelbindungsisomerisierung stattfindet.

Da die neu aufgebaute Doppelbindung dreifach substituiert ist, kann nicht auf die reguläre Methode zur Geometriebestimmung (Bestimmung der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten) zurückgegriffen werden, weswegen auf andere NMR-basierte Methoden ausgewichen werden musste.

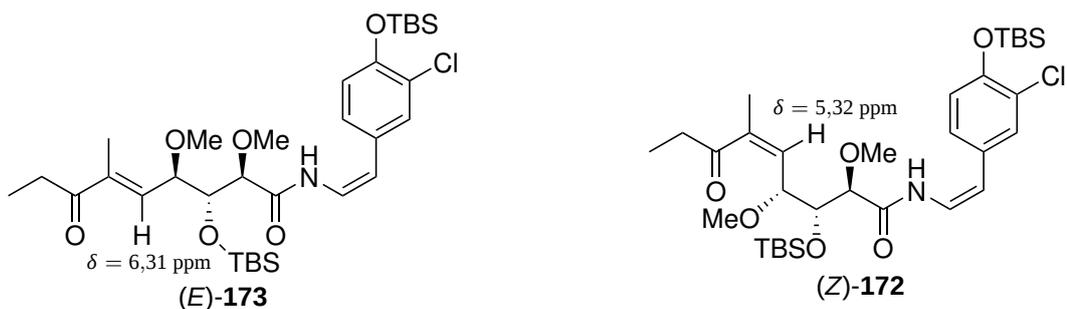


Abbildung 65: Das (*E*)-konfigurierte Enon **173** und sein (*Z*)-konfiguriertes Gegenstück **172** sowie die entsprechenden Verschiebungen der vinyllischen Protonen am Enonsystem.

Noack und Jones konnten zeigen, dass dieses Strukturmotiv in der Regel nicht so vorliegt, wie es im Rahmen dieser Arbeit gezeichnet wurde, sondern sehr stark die *s-trans*-Konfiguration bevorzugt, die in Abbildung 64 dargestellt ist. Die (*E*)- und (*Z*)-Doppelbindungen unterscheiden sich vor allem darin, wie stark das vinyllische Proton vom Carbonyl- π -System entschirmt wird. Es existieren in der Literatur leider keine direkten Vergleichsmöglichkeiten, in welchen ein identisch substituiertes (*E*)- und ein (*Z*)-Enon im selben Lösungsmittel gemessen worden wären, doch deutet vieles darauf hin, dass (*E*)-konfigurierte Doppelbindungen eine um ca. 1 ppm stärkere Entschirmung am vinyllischen Proton bewirken. Im vorliegenden Fall ist die entsprechende Verschiebung am (*E*)-Produkt 6,31 ppm, während jene im (*Z*)-Produkt zu 5,32 ppm bestimmt wurde, woraus auf die hier verwendete Zuordnung geschlossen wurde (vergleiche Abbildung 65). Das entsprechende Proton im natürlichen Chondrochloren hat in Chloroform eine Verschiebung von 6,43 ppm, was ebenfalls auf ein (*E*)-Enon hindeutet.

Im Anschluss daran wurde eine Dicyclohexylborchlorid-vermittelte Aldoladdition am ungesättigten Keton **173** versucht.^[244] Vorversuche mit den Modellsubstanzen **181** und 2-Methylpropanal **80** lieferten das gewünschte *anti*-Aldoladdukt **182** in bis zu 11 % Ausbeute (siehe Tabelle 9). Eine Erweiterung auf das Enon **173** scheiterte jedoch, wie in Abbildung 66 zu sehen.

Bei dieser Aldolreaktion mit einem α,β -ungesättigten Keton muss beachtet werden, dass die Enolisierung zum vinylogenen Enolat thermodynamisch bevorzugt ist – insbesondere im vorliegenden Fall, in welchem eine höher substituierte Doppelbindung entstehen würde. Gleichzeitig wird für eine *anti*-selektive Aldolreaktion ein (*E*)-Enolat benötigt, wie in Abschnitt 3.3.3 erläutert, welches üblicherweise unter eher thermodynamischen Bedingungen (höhere Temperaturen, längere Reaktionszeit, schwächere Base) generiert wird. Eine Enolisierung zum vinylogenen Enolat muss unbedingt verhindert werden, da dadurch die Stereoinformation an C4 verloren ginge. Die α -Methylgruppe erschwert die Reaktion zusätzlich, da der sterische Anspruch des Ketons erhöht und dadurch dessen Reaktivität gesenkt wird.

In der Literatur existieren nur wenige Beispiele für *anti*-selektive Aldolreaktionen an ungesättigten Ketonen. Reiter *et al.* berichten von unmethylierten Enonen, die sie mittels Di-

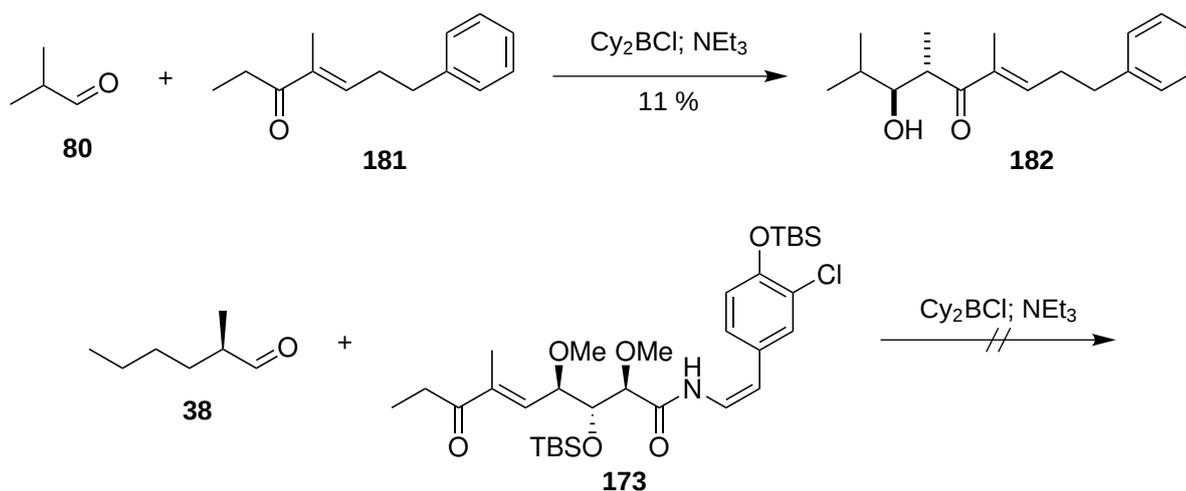


Abbildung 66: Paterson-Aldol an ungesättigten Ketonen. Testreaktion mit **181** und 2-Methylpropanal sowie nicht erfolgreiche Reaktion zwischen **173** und **38**.

cyclohexylborchlorid und Ethyldimethylamin in (*E*)-Enolate überführen und in Aldoladditionen einsetzen konnten.^[244] In einer späteren Arbeit von Reiter *et al.* heißt es lediglich:

»The remaining β -hydroxyenones were synthesised according to adapted versions of our previously reported aldol procedures.«^[245]

Dieses Zitat bezieht sich unter Anderem auch auf α -Methylenone wie **173** oder **181**.

Tabelle 9: Aldoltestreaktionen am ungesättigten Keton **181** mit 2-Methylpropanal **80** als Aldehyd

Eintrag	Enolisierung		Aldol		Ausbeute	Reisolirtes 181
	Temperatur	Dauer	Temperatur	Dauer		
1	0 °C	2 h	-78 °C	2 h	11 %	50 %
2	0 °C	3–5 h	-78 °C	2 h	0 %	–/–
3	rt	2 h	-78 °C	4 h	0 %	quant.
4	rt	3,5 h	-78 °C	2,5 h	0 %	quant.
5	0 °C	0,5 h	-78 °C	2 h	0 %	80 %

In Tabelle 9 sind die untersuchten Bedingungen aufgeführt, unter denen die Aldolreaktion durchgeführt wurde. Diese scheinen darauf hinzudeuten, dass eine höhere Temperatur die Reaktion vollständig unterdrückt. Wahrscheinlich wurde bei Raumtemperatur ein vinyloges Enolat gebildet, welches nicht mehr an einer Aldolreaktion teilnahm. Gleichzeitig darf die Enolisierung bei 0 °C nicht zu kurz durchgeführt werden, wie die Einträge 1 und 5 im Vergleich zeigen. Möglicherweise ergäbe eine noch tiefere Temperatur – zum Beispiel -78 °C –

in Verbindung mit einer längeren Enolisierungsdauer eine erfolgreiche Aldolreaktion, was im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht werden konnte.

3.5.3 Über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Nachdem gezeigt werden konnte, dass der Aldehyd **160** mit Phosphonat **171** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ausschließlich das gewünschte (*E*)-Diastereomer ergibt, wurde versucht, diese Reaktion auch auf das Phosphonat des Fragments **A** (**98**) oder dessen Modellsubstanz **97** zu übertragen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Bei beiden Systemen wurden sowohl die starke Base NaH als auch die als sehr mild bekannten Masamune-Roush-^[246] (LiCl und DBU) und Paterson-Bedingungen^[247] (Ba(OH)₂) untersucht.

Tabelle 10: Übersicht über die durchgeführten Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen zur Verknüpfung der Fragmente **A** und **BC** sowie die dazugehörigen Testreaktionen. Das Phosphonat **97** wurde mit Phenylpropanal **166** umgesetzt, das Phosphonat **98** ausschließlich mit **160**.

Eintrag	Edukt	Base	Reaktionsdauer	Ausbeute	Bemerkung
1	97	NaH	2 h	82 %	
2	97	DBU/LiCl	6 h	40 %	
3	97	Ba(OH) ₂	42,5 h	quant.	
4	98	NaH	5 h	0 %	HPLC-Isolation
5	98	DBU/LiCl	22 h	0 %	Dimer von 98 detektiert
6	98	Ba(OH) ₂	45 h	0 %	

Während die Reaktionen mit dem verkürzten Phosphonat **97** gute bis quantitative Ausbeuten und ausschließlich das (*E*)-Produkt lieferten, konnte bei Verwendung des Phosphonats **98** und des Aldehyds **160** keine Reaktion beobachtet werden. Aus welchen Gründen die Reaktionen nicht gelangen, konnte leider nicht mehr untersucht werden. Der Gedanke liegt jedoch nahe, dass die Ursache nicht in mangelnder Reaktivität des Phosphonats **98** zu suchen ist. Zum einen ist es dem als reaktiv erwiesenen Phosphonat **97** strukturell sehr ähnlich und unterscheidet sich nur durch drei distale CH₂-Gruppen. Zum anderen konnte unter Verwendung der Masamune-Roush-Bedingungen eine Dimerisierung beobachtet werden. Zwar konnte die Struktur nicht vollständig aufgeklärt, die Kombination aus ¹H-NMR und LR-MS legen jedoch nahe, dass ein vinyloges Ketophosphonat **183** aus zwei Monomeren in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion gebildet wurde, wie in Abbildung 67 dargestellt. Darüber hinaus weist die Beobachtung des unreaktiven Aldehyds **160** Parallelen zum in Abschnitt 3.5.1 beschriebenen Fall des unreaktiven, strukturell sehr ähnlichen Aldehyds **77** auf. Möglicherweise sind beide Aldehyde aus den gleichen – sterischen oder elektronischen – Gründen unreaktiv im Hinblick auf nucleophile Angriffe.

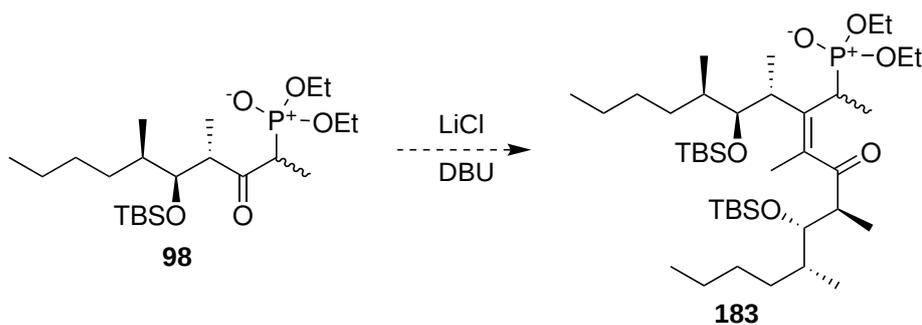


Abbildung 67: Mögliche Dimerisierung des Phosphonats **98** zum vinylogenen Ketophosphonat **183** unter Masamune-Roush-Bedingungen.

Gegebenenfalls muss auch auf andere Reaktionsbedingungen umgestiegen werden. So berichten Menche *et al.* in ihrer Synthese des Archazolids ebenfalls von unerwarteten Schwierigkeiten bei einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion. Ihnen gelang die Umsetzung weder mit den Masamune-Roush-Bedingungen, noch mit Paterson-Bedingungen, K_2CO_3 oder KHMDS als Basen. Erfolgreich war lediglich die Verwendung von NaH im Beisein von 4 Å Molsieb, welches die beobachteten Eliminierungen unterdrückte.^[248] Möglicherweise könnte es aber auch von Erfolg gekrönt sein, die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem kleineren und sterisch weniger anspruchsvollen Aldehyd **77** durchzuführen, anschließend die Esterfunktion in ein Amid zu überführen und die Buchwald-Hartwig-Kupplung als letzten Schritt durchzuführen, wenngleich sich auch **77** in der oben beschriebenen Aldoladdition als unreaktiv erwiesen hat.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Verknüpfungsmethoden zur Totalsynthese des Chondrochlorens untersucht. Der Naturstoff wurde dabei wie in Abbildung 68 dargestellt in drei Fragmente – **A**, **B** und **C** – zerteilt. Das Fragment **C** besteht aus dem Chlorstyrylfragment, welches biosynthetisch aus Tyrosin aufgebaut wird. Die hoch oxidierten Kohlenstoffe C1 mit C5 bilden das Fragment **B**, welches die gleiche Konfiguration wie die natürlich vorkommende *D*-Ribose besitzt. Das aliphatische Ende des Naturstoffs, welches typische Polyketidmerkmale aufweist, bildet das Fragment **A**.

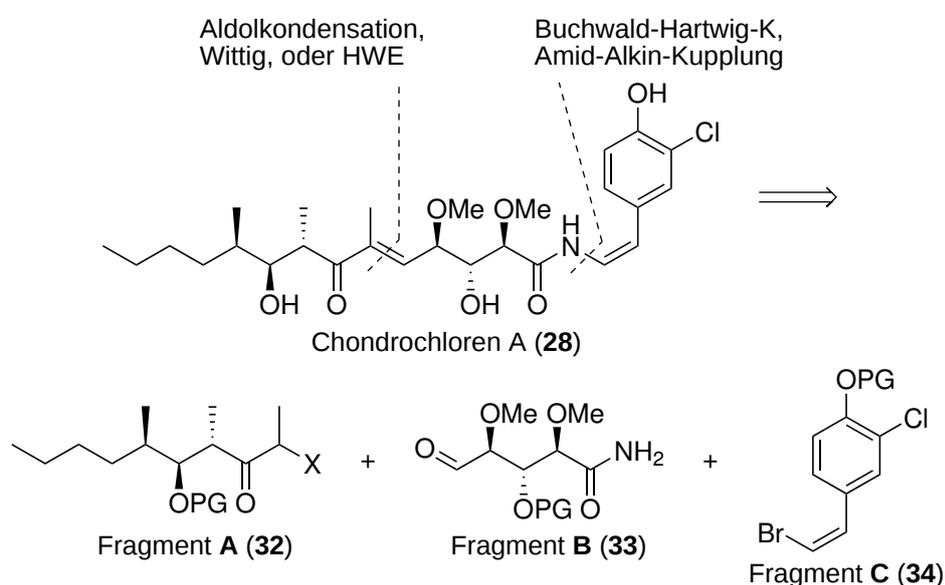


Abbildung 68: Struktur des Naturstoffs Chondrochloren A sowie die daraus abgeleiteten Fragmente **A**, **B** und **C**.

Das Fragment **A** wird, je nach Verknüpfungsreaktion, entweder in Form eines Ethylketons **106** ($X = H$) oder eines Horner-Wadsworth-Emmons-Phosponats **98** ($X = P(O)(OEt)_2$) benötigt. Ausgehend von (*S,S*)-Pseudoephedrinpropanamid **100** gelang die Synthese des Ethylketons **106** in fünf Schritten, die des Phosponats **98** in sechs. Schlüsselschritte beider Syntheserouten war dabei eine Myers-Alkylierung, um die Methylgruppe an C6 einzuführen, und eine *anti*-selektive Aldolreaktion nach dem Paterson-^[188] beziehungsweise Masamune-Protokoll.^[175] Beide Reaktionen lieferten ausreichende Diastereoselektivitäten; in der Paterson-Aldolreaktion betrug sie 3 : 1, die Masamune-Aldolreaktion lieferte ein Produktverhältnis von

8 : 5. Die Synthese ist in Abbildung 69 zusammengefasst. Das Keton **105** konnte in 43 % Gesamtausbeute aus (*S,S*)-Pseudoephedrinpropanamid **100**, das Phosphonat **98** in 9,4 % aus dem α -chiralen Alkohol **101** hergestellt werden.

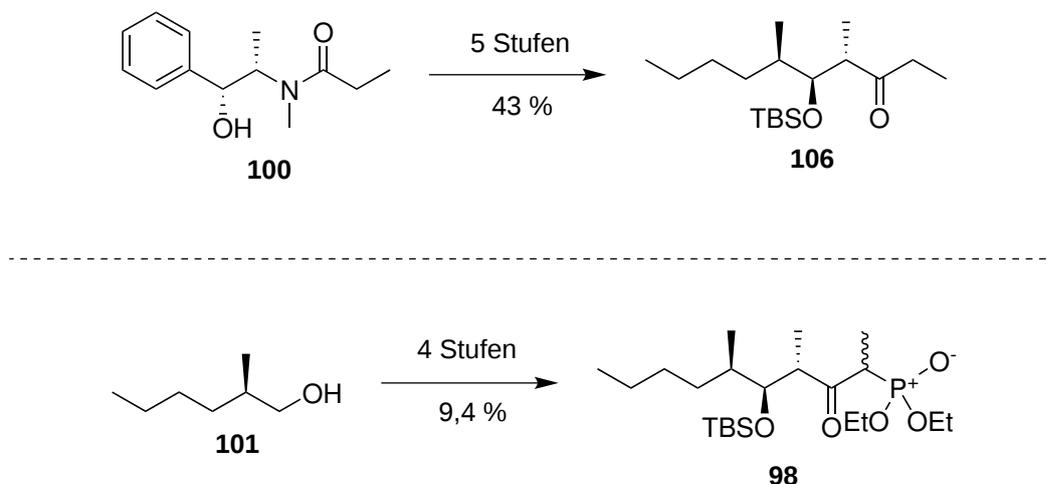


Abbildung 69: Schematische Darstellung der Synthese des Fragments **A**.

Wie bereits erwähnt wurde das Fragment **B** auf die natürlich vorkommende *D*-Ribose zurückgeführt. Diese wurde zunächst zum γ -Lacton oxidiert; anschließend wurden selektiv die 3- und 5-Positionen mit der zweizähligen TIPDS-Gruppe geschützt. Nach Öffnung des Lactons mit Bu_2SnO wurden die beiden Methylgruppen selektiv mit Meerwein-Salz (4-*O*-Methyl) und Iodmethan (2-*O*-Methyl) eingeführt. Durch diese Schrittreihenfolge werden nicht nur die höchsten Ausbeuten erzielt, sondern es kann auch das zweite natürlich vorkommende Chondrochloren **B**, welches eine 2-*O*-Ethylgruppe trägt, in einer divergenten Synthesestrategie erreicht werden. Je nach vorgesehener Kupplungsstrategie kann das fertige Amidfragment **78** zur Verknüpfung mit Fragment **C** in 19 % Gesamtausbeute und das Aldehydfragment **77** in 14 % Gesamtausbeute – beide in neun Stufen – hergestellt werden (siehe Abbildung 70).

Für das aromatische Fragment **C** konnte auf die kommerziell erhältlichen Phenole **48** und **55** zurückgegriffen werden, welche in drei Schritten beziehungsweise einem Schritt und 72 % beziehungsweise 70 % dargestellt werden konnten. Hierbei wurden verschiedene Synthesewege verwendet, um auch verschiedene Kupplungsstrategien zur Verknüpfung mit **B** untersuchen zu können. Die Synthesen sind in Abbildung 71 zusammengefasst.

Es konnte gezeigt werden, dass eine rutheniumkatalysierte Amid-Alkin-Addition nach Gooßen für die Verknüpfung der Fragmente **B** und **C** nicht verwendbar ist.^[215] In Zusammenarbeit mit Grünberg und Gooßen konnte gezeigt werden, dass ein 1-Chlor-3-ethinylbenzol unter den etablierten Bedingungen nicht an Amide addiert. Stattdessen konnte jedoch eine Buchwald-Hartwig-Kupplung zur Verknüpfung der Fragmente wie in Abbildung 72 dargestellt etabliert werden.

Zur Verknüpfung der Fragmente **A** und **B** wurden ebenfalls mehrere Strategien ausprobiert. Eine Titan(IV)-vermittelte Aldoladdition des Aldehyds **77** und des Ketons **106** ergab nur Spuren des Kupplungsprodukts. Verschiedene erfolgreiche Vorversuche zu einer Horner-Wads-

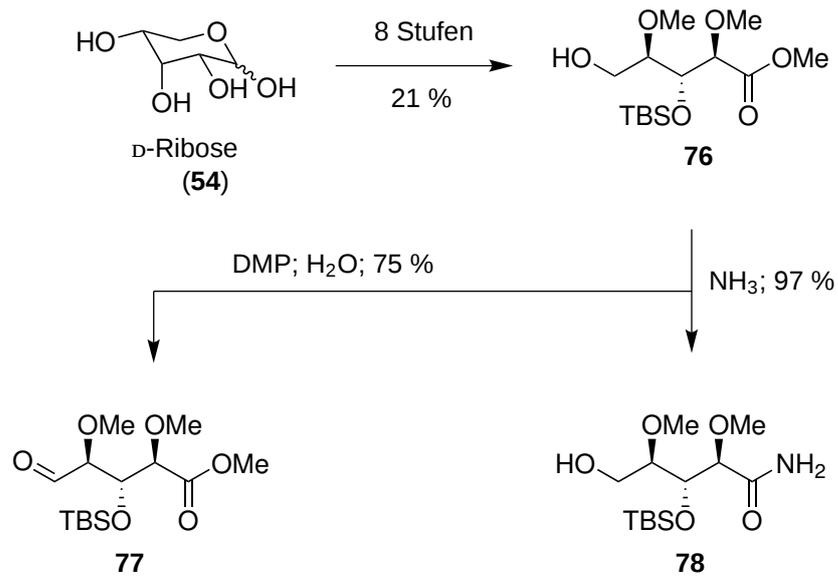


Abbildung 70: Synthese des Zuckerfragments **B** ausgehend von D-Ribose.

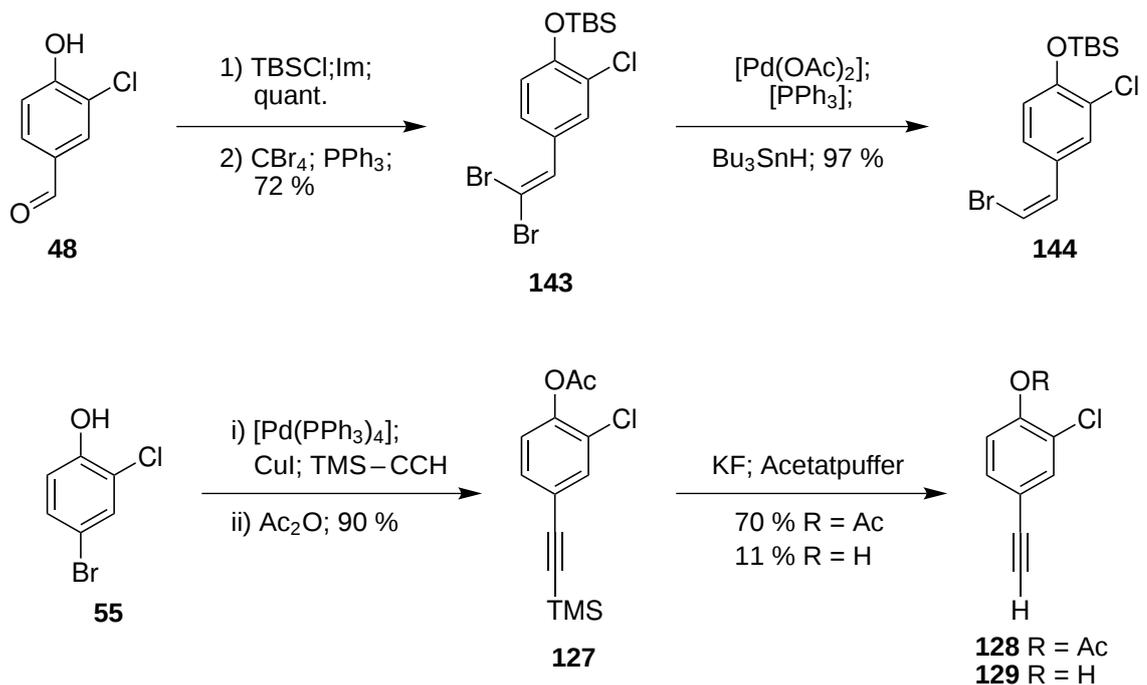


Abbildung 71: Synthesen der Fragmente **C**. Das oben dargestellte Bromalken **144** wurde in einer Buchwald-Hartwig-Kupplung eingesetzt, das unten dargestellte Alkin **128** in einer Amid-Alkin-Addition nach Goßen.

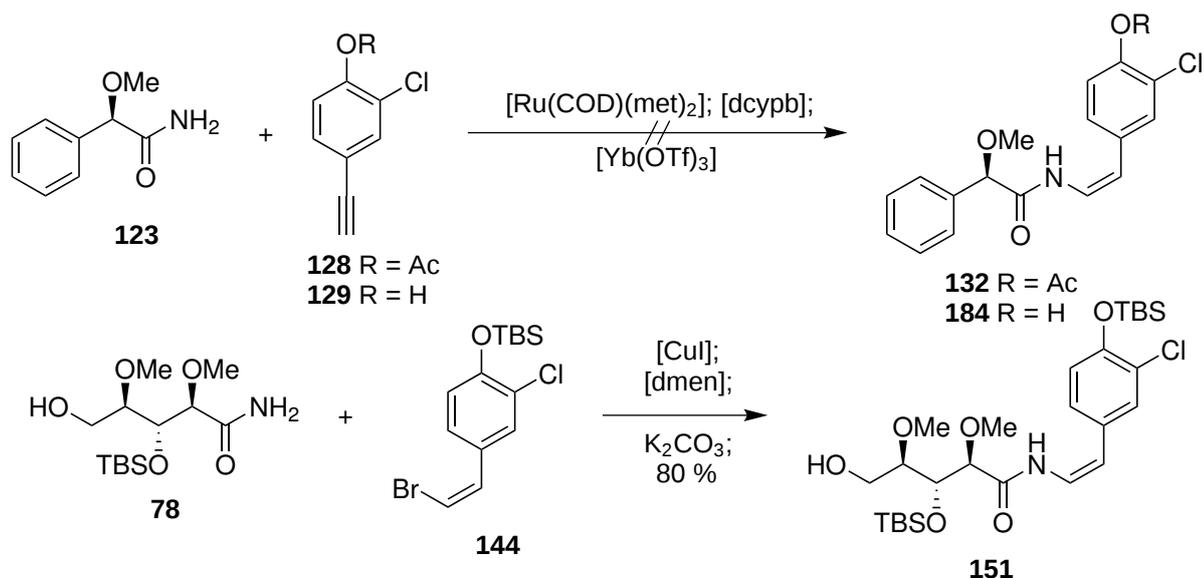


Abbildung 72: Zwei untersuchte Kupplungsmethodiken, um die Fragmente **B** und **C** miteinander zu verbinden. Die obige Amid-Alkin-Addition führte nicht zum Erfolg, während die unten dargestellte Buchwald-Hartwig-Kupplung zur Verknüpfung etabliert werden konnte.

worth-Emmons-Reaktion wurden durchgeführt: Das Modellphosphonat **97** konnte erfolgreich und in quantitativer Ausbeute mit Aldehyd **166** verknüpft werden, und der Aldehyd **160** konnte erfolgreich mit Diethylketonphosphonat **171** zum α,β -ungesättigten Keton **173** umgesetzt werden. Unter denselben Bedingungen konnten jedoch das Phosphonatfragment **98** mit **160** nicht zur Reaktion gebracht werden. Zuletzt wurde versucht, am ungesättigten Keton **173** mittels einer Paterson-Aldoladdition mit Aldehyd **38** das Grundgerüst des Naturstoffs aufzubauen, doch auch diese Verknüpfung konnte nicht etabliert werden. Ein synthetischer Zugang zu den Chondrochloren konnte im Rahmen dieser Arbeit also nicht geschaffen werden. Alle versuchten Verknüpfungsreaktionen sind in Abbildung 73 dargestellt.

Da eine Kupplung der Fragmente **B** und **C** im Rahmen dieser Arbeit etabliert werden konnte, müsste, um die Synthese des Naturstoffs zu vervollständigen, lediglich eine Verknüpfung der Fragmente **A** und **B** etabliert werden. Zum einen böte sich hierfür an, weitere Basen in der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von Aldehyd **160** und Phosphonat **98** zu untersuchen; Menche *et al.* beschreiben hierfür zum Beispiel die Verwendung von NaH im Beisein von 4 Å Molsieb.^[248]

Eine weitere Strategie wäre die Umkehrung der Verknüpfungsschritte. So könnte versucht werden, Aldehyd **77** zunächst mit Phosphonat **98** zu einem Fragment **AB** (**189**) zu verbinden. Dieser Ester müsste in der Folge zum Amid umgesetzt werden, ehe er mit Vinylbromid **144** in einer Buchwald-Hartwig-Kupplung zum Chondrochloren-Grundgerüst umgesetzt werden kann. In der Buchwald-Hartwig-Kupplung wurde teilweise der Verlust der phenolischen TBS-Gruppe beobachten; Vorteil dieser Strategie wäre, dass deren Verlust irrelevant wäre, da als folgender und letzter Schritt eine globale Entschützung anstünde.

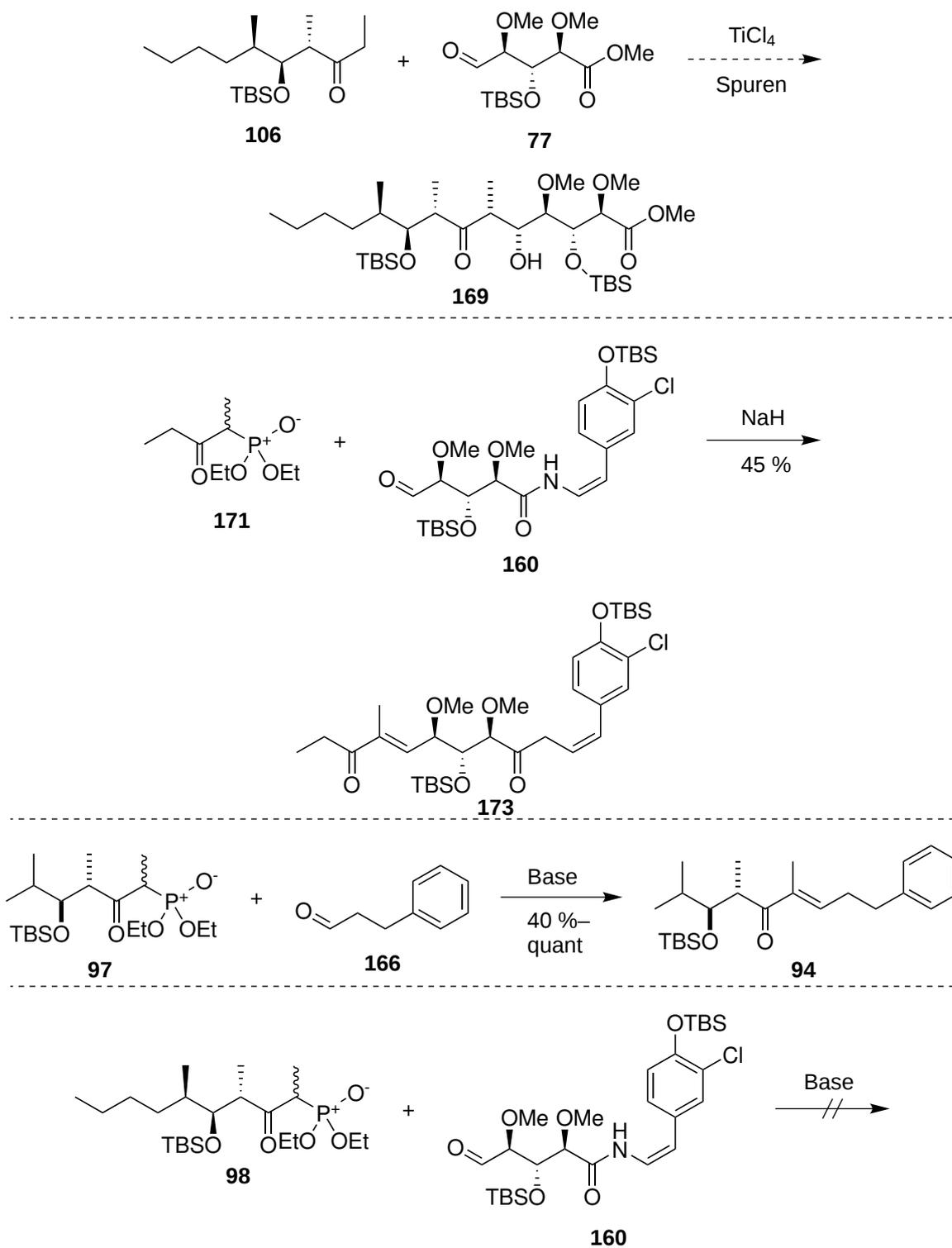


Abbildung 73: Verschiedene versuchte Strategien, um die Fragmente **A** und **B** miteinander zu verknüpfen. Von oben nach unten: Titan(IV)-vermittelte Aldoladdition, erfolgreiche Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion des Aldehyds **160**, erfolgreiche Horner-Wadsworth-Emmons-Testreaktion des Phosphonats **97**, nicht erfolgreiche Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion des Phosphonats **98** mit dem Aldehyd **160**.

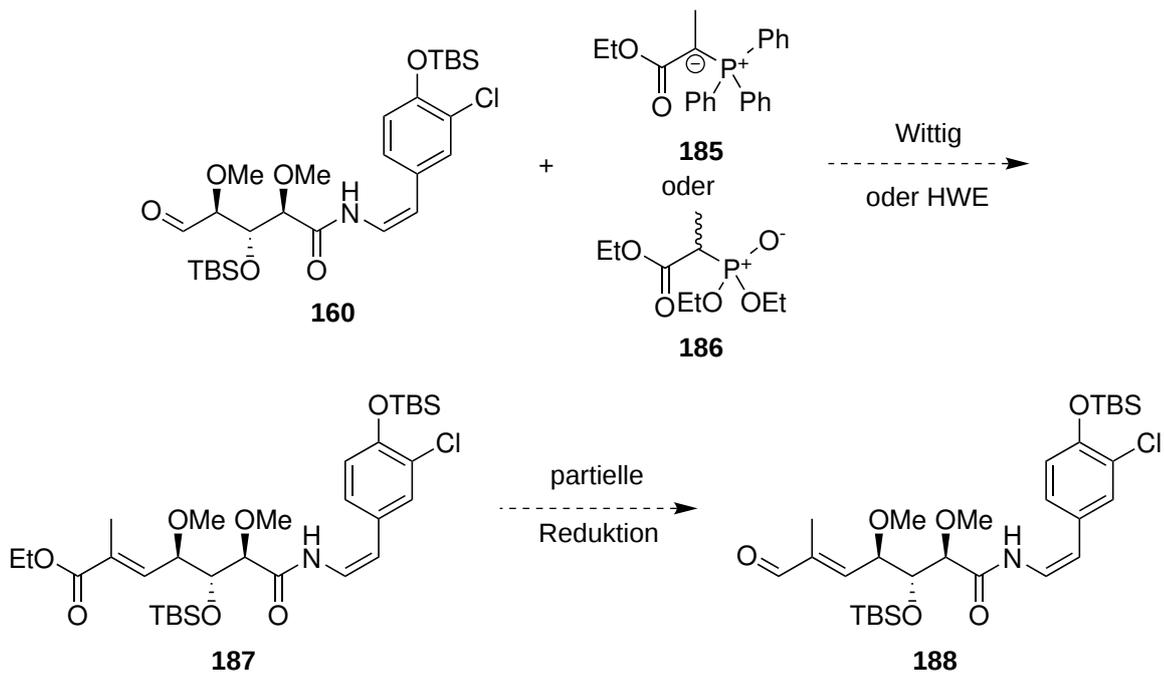


Abbildung 74: Mögliche Synthese des für die in Abbildung 75 dargestellten Aldolreaktionen nötigen Aldehyds **188**.

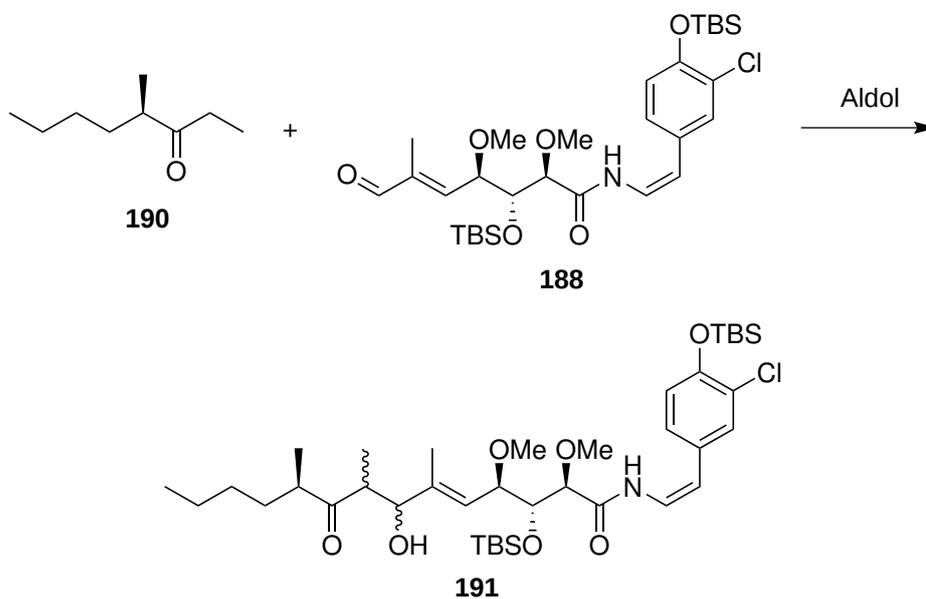


Abbildung 75: Alternative Strategie zum Aufbau des Fragments **A** bestehend aus einer im Vergleich zu dieser Arbeit inversen Aldolreaktion. Dieser Weg wird derzeit von Sarah Wolf an der Universität Hannover eingeschlagen.

Zuletzt wäre es möglich, die Synthese des Fragments **A** erneut zu modifizieren. Zum Beispiel könnte statt des Ketophosphonats **94** ein Esterphosphonat **186** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion – oder ein Wittig-Salz wie **185** in einer analogen Wittig-Reaktion – eingesetzt werden, um den Ester **187** zu erhalten (Abbildung 74). Nach partieller Reduktion zum Aldehyd **188** könnte zusammen mit dem Keton **190** eine Aldoladdition zum Aldoladdukt **191** durchgeführt werden, welches bereits das Chondrochloren-Grundgerüst darstellt, und nur eines Oxidations- und eines Reduktionsschritts sowie der finalen Entschützung bedarf, um den Naturstoff zu erhalten. Diese Strategie ist in Abbildung 75 dargestellt und wird derzeit im Rahmen einer anderen Arbeit an der Leibniz-Universität Hannover verfolgt.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken

5.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien

Trockene Lösungsmittel wurden von den Firmen *ABCR*, *Acros* und *Sigma-Aldrich* mit einem Wassergehalt geringer als 50 ppm bezogen. Lösungsmittel, die nicht als trocken gekennzeichnet wurden, sowie Chemikalien wurden von den Firmen *Fluka*, *ABCR*, *Aldrich*, *Sigma*, *TCI*, oder *Merck* in den kommerziell erhältlichen Qualitäten *puriss.*, *p. a.* oder *purum* bezogen, und wo nicht anders erwähnt ohne weitere Reinigung eingesetzt. Nicht als trocken gekennzeichnetes Methanol und Acetonitril wurden von *Baker* in HPLC-Qualität bezogen. Isohexan und Ethylacetat waren von technischer Qualität. Ethylacetat wurde vor Gebrauch mittels Destillation an einem Rotationsverdampfer *Re121 Rotavapor* der Firma *Büchi* gereinigt.

Kupferiodid wurde in einer Soxlet-Apparatur mit Tetrahydrofuran extrahiert und anschließend unter Argon aufbewahrt.

Wo von Wasser die Rede ist, ist stets vollentsalztes Wasser gemeint.

5.1.2 Arbeiten unter Schlenkbedingungen

Für alle Reaktionen, die unter Argonatmosphäre durchgeführt wurden, wurde die Schlenktechnik verwandt. Es wurde, wo nicht anders beschrieben, eine Apparatur bestehend aus Schlenkolben und Gummiseptum aufgebaut. Feststoffe wurden, wo nicht anders angegeben, vorgelegt, daraufhin die Apparatur dreimal unter Hochvakuum evakuiert und mit Argon geflutet. Flüssigkeiten wurden anschließend über eine Kanüle durch das Septum zugegeben. Später hinzugegebene Feststoffe wurden im schwachen Argon-Gegenstrom ohne Septum zugegeben.

5.1.3 Säulenchromatographie

Chromatographiesäulen wurden nach der *Flash*-Methode von Still *et al.* durchgeführt.^[249] Es wurde *Kieselgel 60* der Firma *Macherey-Nagel* (Korngröße: 0,040–0,063 mm) verwandt; die Menge richtete sich nach den von Still *et al.* ausgearbeiteten Parametern. Das Kieselgel wurde vor Einfüllung mit dem Laufmittelgemisch aufgeschlämmt und unter Stickstoffüberdruck gepackt. Flüssige und ölige Proben wurden in wenig Laufmittelgemisch angelöst und mit einer Pasteurpipette vorsichtig auf die Silicaschicht aufgetragen. Feststoffe, die sich nicht in wenig Laufmittelgemisch lösen ließen, wurden in einem passenden Lösungsmittel gelöst, mit Kieselgel versetzt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und schließlich das Kiesel-

gel-Substanzgemisch auf die Säule gegeben. Die Elution erfolgte unter Stickstoffüberdruck. Angegebene Laufmittelverhältnisse sind stets Volumenverhältnisse.

5.1.4 Dünnschichtchromatographie

Es wurden Aluminium-Fertigplatten *Kieselgel 60 F254* der Größe 20 cm · 20 cm der Firma *Merck* verwandt. Zur Visualisierung der Substanzen wurde sowohl UV-Licht der Wellenlängen 254 und 366 nm, Hydroxylamin-Eisen-Sprühreagenz wie auch Vanillin-, Anisaldehyd-, Kaliumpermanganat- und Cer-Ammoniummolybdat-Tauchreagenz verwendet.

5.2 Charakterisierung der Verbindungen

5.2.1 Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

Kernspinresonanzspektren wurden an einem *Avance III spectrometer* der Firma *Bruker* aufgenommen. Alle Spektren wurden bei 20 °C gemessen. Es stand ein Gerät mit 500 MHz sowie eines mit 700 MHz Messfrequenz zur Verfügung.

Die chemische Verschiebung δ ist stets in ppm relativ zu Tetramethylsilan (D_2O : relativ zu Natrium-3-trimethylsilylpropansulfonat) angegeben. Proben in D_2O wurde ein Tropfen Methanol zugegeben, und die Signale des Methanols wurden als interne Referenzen verwendet. ^{29}Si -Messungen wurde ein Tropfen Tetramethylsilan zugegeben, welcher für alle gemessenen Kerne als Referenz diente. Bei allen anderen Messungen wurde das Signal des nichtdeuterierten Lösungsmittels als interner Standard verwandt. Signalmultiplizitäten sind mit den Buchstaben *s* (Singulett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *q* (Quartett), *qnt* (Quintet), *spt* (Septett) oder *m* (Multipllett) sowie deren Kombinationen angegeben. Breite Signale werden mit der vorangestellten Buchstabenkombination *br* gekennzeichnet.

5.2.2 Massenspektrometrie (MS)

Niedrigaufgelöste Massenspektrometrie (LC-MS) zur Reaktionsfortschrittsbestimmung wurde an einem *Agilent LC/MSD SL* mit vorgeschalteter HPLC (Gerät: *Agilent 1100 Series*; Säule *EC 125/2 Nucleodur C18 Pyramid 5 μm*), oder an einem Ionenfallen-Massenspektrometer *Amazon* der Firma *Bruker* ebenfalls mit vorgeschalteter HPLC (Gerät: *Agilent 1200 Series*) durchgeführt.

Hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) wurden an einem *Maxis ESI-TOF-MS* der Firma *Bruker* aufgenommen, welches ebenfalls mit vorgeschalteter HPLC (Gerät: *Agilent 1200 Series*) betrieben wurde.

In sämtlichen Geräten diente Elektronen-Spray-Ionisation (ESI) als Ionisationsmethode.

5.2.3 Drehwertmessungen

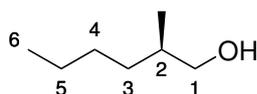
Drehwerte wurden an einem *Perkin-Elmer* 241 MC Polarimeter gemessen. Es wurde eine 1 dm lange Küvette mit 1 ml Fassungsvermögen eingesetzt. Zunächst wurde die Küvette mit dem Messlösungsmittel befüllt, um einen Referenzwert zu erhalten. Anschließend wurde die bereits gelöste Probe in der angegebenen Konzentration in die Küvette befüllt.

Es wurden jeweils 20 Messwerte aufgezeichnet, wobei jeder Messwert über 20 s integriert war. Zeigte das Gerät während der 20 s durch das Aufleuchten der Kontroll-LED einen Fehler an, wurde der fehlerbehaftete Messwert ignoriert. Aus den 20 Messwerten wurde der Mittelwert gebildet.

Angegeben ist jeweils, gemäß der vorherrschenden Konvention, ein dimensionsloser spezifischer Drehwert sowie die Messkonzentration c als dimensionslose Vielfache der Standardkonzentration 1 g/100 ml.

5.3 Synthese des Fragments A für die konvergente HWE-Strategie

5.3.1 (*R*)-2-Methylhexan-1-ol **101**



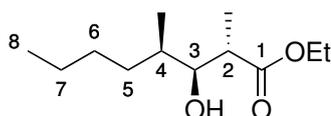
Der α -chirale Alkohol **101** wurde in zwei Stufen gemäß der Vorschrift von Myers *et al.* aus (*S,S*)-Pseudoephedrinpropanamid **100** und 1-Iodbutan **192** in 62 % Ausbeute hergestellt.^[179] Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[250]

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ = 3,47 (dd; ² J_{HH} = 10,5 Hz; ² J_{HH} = 5,7 Hz; 1 H; H1.1); 3,38 (dd; ² J_{HH} = 10,5 Hz; ³ J_{HH} = 6,6 Hz; 1 H; H1.2); 1,85 (br s; 1 H; CH₂OH); 1,58 (sptdt; ³ J_{HH} = 6,7; 5,6 Hz; ⁴ J_{HH} = 1,1 Hz; 1 H; H2); 1,42–1,17 (m; 5 H; H3.1, 2 H4, 2 H5); 1,14–1,01 (m; 1 H; H3.2); 0,89 (d; ³ J_{HH} = 6,7 Hz; 3 H; 2-Me); 0,87 (t; ³ J_{HH} = 7,1 Hz; 3 H; H6).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ = 68,44 (C1); 35,84 (C2); 32,97 (C3); 29,31 (C4); 23,09 (C5); 16,68 (2-Me); 14,17 (C6).

R_f-Wert: 0,36 (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1)

5.3.2 (2S,3S,4R)-3-Hydroxy-2,4-dimethyloctansäureethylester 111



100 mg (*R*)-2-Methylhexanol (860 μmol) wurden in 3 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 365 mg Dess-Martin-Periodinan (860 μmol ; 1 eq) wurden in einer Portion zugegeben, anschließend wurden 15 μl Wasser (15 mg; 1 eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 h bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von ca. 1 ml gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und ca. 2 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung abgebrochen wurde.

Das Gemisch wurde in Diethylether aufgenommen, die wässrige Phase abgeschieden und die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei darauf geachtet wurde, dass der Druck nicht geringer als 600 mbar war und das flüchtige Produkt nur so kurz wie möglich dem Unterdruck ausgesetzt war. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Pentan : Diethylether 20 : 1), wobei 59 mg eines farblosen Öls (517 μmol ; 59 %) gewonnen werden konnten. Zur Bestimmung der Restanteile von Pentan und Diethylether wurde eine kleine Probe (ca. 5 mg) abgenommen, von der ein NMR-Spektrum erstellt wurde. Die chemischen Verschiebungen entsprachen den in der Literatur beschriebenen.^[251]

87,9 mg Propansäureethylester (860 μmol ; 1 eq bezogen auf (*R*)-2-Methylhexanol) und 179 μl Triethylamin (131 mg; 1,29 mmol; 1,5 eq) wurden in 4 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf -95 °C gekühlt. 1,12 ml einer 1 M Lösung von Dicyclohexylbortriflat in Hexan (1,12 mmol; 1,3 eq) wurden langsam zugetropft und das Gemisch 1 h gerührt, wobei die Temperatur keinesfalls -95 °C übersteigen durfte.

Anschließend wurde der frisch hergestellte α -chirale Aldehyd in wenig Dichlormethan gelöst und langsam zugetropft. Dieses Gemisch wurde eine weitere Stunde bei -95 °C und anschließend eine Stunde bei 0 °C gerührt. Danach wurden 3 ml Phosphatpuffer (pH 7,2) und 2 ml Methanol gefolgt von 2 ml 30 % Wasserstoffperoxidlösung zugegeben und das Gemisch weitere zwei Stunden gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt, wobei zunächst 10 Fraktionen mit Isohexan : Ethylacetat 10 : 1 und anschließend 10 weitere Fraktionen mit Isohexan : Ethylacetat 6 : 1 eluiert wurden. Es konnten 47 mg (217 μmol ; 34 % aus dem Aldehyd, 25 % aus dem Alkohol) als 2,5 : 1-Gemisch der *syn-anti*- und *anti-anti*-Isomere isoliert werden.

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl_3) δ = 4,21–4,12 (m; 4 H; $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, beide Isomere); 3,58 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 7,7$; 3,9 Hz; 1 H; H3); 3,38 (t; $^3J_{\text{HH}} = 5,7$ Hz; 1 H; *anti*-H3); 2,69 (qd; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$; 5,7 Hz; 1 H; *anti*-H2); 2,62 (qnt; $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz; 1 H; H2); 1,60–1,50 (m; 3 H; H4, *anti*-H4 und *anti*-H5.1); 1,46–1,25 (m; 11 H; H5, H6, H7, *anti*-H5.2, *anti*-H6, *anti*-H7); 1,28 (t; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz; 6 H; $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, beide Isomere); 1,23 (d; $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz; 3 H; *anti*-2-Me); 1,16 (d; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz; 3 H; 2-Me); 0,92 (d;

$^3J_{\text{HH}} = 6,9 \text{ Hz}$; 3 H; *anti*-4-Me); 0,90 (t; $^3J_{\text{HH}} = 7,0 \text{ Hz}$; 3 H; *anti*-H8); 0,89 (t;
 $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$; 3 H; H8); 0,88 (d; $^3J_{\text{HH}} = 6,7 \text{ Hz}$; 3 H; 4-Me).

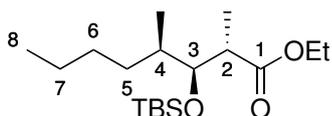
$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) $\delta = 176,76$ (*anti*-C1); 176,75 (C1); 78,26 (*anti*-C3); 76,19 (C3); 60,75 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 60,71 (*anti*- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 43,14 (C2); 42,12 (*anti*-C2); 36,68 (*anti*-C4); 35,26 (C4); 33,74 (C5); 30,75 (*anti*-C5); 29,61 (C6); 29,49 (*anti*-C6); 23,17 (*anti*-C7); 23,04 (C7); 16,58 (*anti*-4-Me); 15,28 (*anti*-2-Me); 14,64 (2-Me); 14,33 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 14,32 (*anti*- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 14,27 (*anti*-C8); 14,24 (C8); 13,06 (4-Me).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 217,1798 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 239,1618 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 199,1693 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.
Gefunden: 217,1794 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 239,1615 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 199,1693 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +6,6 (DCM, $c = 1$)

R_f -Wert: 0,38 (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1)

5.3.3 (2S,3S,4R)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,4-dimethyloctansäureethylester **96**



34 mg des Aldoladdukts **111** (157 μmol) wurden in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst. 22 μl 2,6-Lutidin (20,2 mg; 189 μmol ; 1,2 eq) und 40 μl TBS-Triflat (45,7 mg; 173 μmol ; 1,1 eq) wurden zugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 2 h Reaktionsdauer wurde das Gemisch in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet, wobei das Produkt mit einem Lösungsmittelverhältnis von 100 : 1 Isohexan : Ethylacetat eluiert wurde, das Edukt mit 10 : 1.

Es konnten 36 mg des silylgeschützten Aldoladdukts **96** (108 μmol ; 69 %; 76 % bezogen auf zurückgewonnenes **111**) als 1 : 0,8-Gemisch der Diastereomere, sowie 3 mg des Edukts **111** (13,9 μmol ; 8,8 %) als reines *syn-anti*-Diastereomer isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) $\delta = 4,17$ – $4,05$ (m; 4 H; 2 OCH_2CH_3); 3,88 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 7,5$; 2,9 Hz; 1 H; H3 (1)); 3,82 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 6,5$; 4,5 Hz; 1 H; H3 (2)); 2,65 (qnt; $^3J_{\text{HH}} = 7,0 \text{ Hz}$; 1 H; H2 (2)); 2,61 (qnt; $^3J_{\text{HH}} = 7,3 \text{ Hz}$; 1 H; H2 (1)); 1,64–1,11 (m; 14 H; 2 H4 bis H7); 1,25 (t; $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$; 6 H; 2 OCH_2CH_3); 1,09 (d; $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$; 3 H; 2-Me (2)); 1,07 (d; $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$; 3 H; 2-Me (1)); 0,92–0,82 (m; 12 H; 2 H8 und 2 4-Me); 0,87 (s; 3 H; $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ (2)); 0,86 (s; 9 H; $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ (1)); 0,06 (s; 3 H; CH_3Si (2.1)); 0,05 (s; 3 H; CH_3Si (1.1)); 0,01 (s; 3 H; CH_3Si (2.2)); –0,01 (s; 3 H; CH_3Si (1.2)).

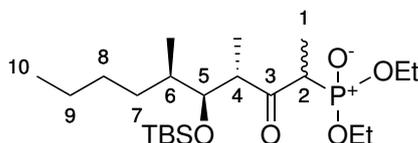
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 175,86 (C1 (1)); 175,55 (C1 (2)); 78,21 (C3 (2)); 76,98 (C3 (1)); 60,30 (OCH₂CH₃ (1)); 60,27 (OCH₂CH₃ (2)); 45,53 (C2 (1)); 44,98 (C2 (2)); 36,78 (C4 (2)); 35,84 (C4 (1)); 33,92 (C5 (1)); 31,43 (C5 (2)); 30,02 (C6 (1)); 29,93 (C6 (2)); 26,20 ((CH₃)₃CSi (1)); 26,12 ((CH₃)₃CSi (2)); 23,14 (C7 (2)); 23,04 (C7 (1)); 18,52 ((CH₃)₃CSi (1)); 18,39 ((CH₃)₃CSi (2)); 16,10 (4-Me (2)); 14,26 (2 2-Me, 2 OCH₂CH₃); 13,96 (4-Me (1)); 13,88 (C8 (1)); 13,32 (C8 (2)); -4,05 (CH₃Si (1.1)); -4,14 (CH₃Si (2.1)); -4,28 (CH₃Si (1.2)); -4,38 (CH₃Si (2.2)).

ESI-MS: Berechnet für C₁₈H₃₈O₃Si: 331,2663 [M+H]⁺; 353,2482 [M+Na]⁺.
Gefunden: 331,2666 [M+H]⁺; 353,2482 [M+Na]⁺.

[α]_D²⁰: +4,6 (DCM, c = 1)

R_f-Wert: 0,71 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

5.3.4 {(4*S*,5*S*,6*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4,6-dimethyl-3-oxodecan-2-yl}phosphonsäurediethylester **98**



21,1 mg Ethanphosphonsäurediethylester (181 μmol; 3 eq) wurden in 125 μl trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C gekühlt. 73 μl einer 2,5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (181 μmol; 3 eq) wurden langsam zugegeben.

Nach 30 min wurden 20 mg des geschützten Esters **96** (60,5 μmol), gelöst in 125 μl Tetrahydrofuran, langsam zugetropft. Das Gemisch wurde weitere 3,5 h gerührt, ehe die Reaktion durch Zugabe von 1 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen wurde. Das Gemisch wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographische Aufarbeitung (mit Isohexan : Ethylacetat 3 : 1) lieferte 5 mg des Phosphonats **98** (11,1 μmol; 18 %) als Gemisch mehrerer Diastereomere. Die Identität der Diastereomere wurde nicht aufgeklärt.

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 4,18–4,05 (m; 16 H; OCH₂CH₃); 3,87 (dd; ³J_{HH} = 7,5; 2,6 Hz; 1 H); 3,85 (dd; ³J_{HH} = 6,6; 4,0 Hz; 1 H); 3,75 (dd; ³J_{HH} = 7,6; 2,4 Hz; 1 H); 3,71 (dd; ³J_{HH} = 7,4; 3,4 Hz; 1 H; 4 H5); 3,43–3,27 (m; 4 H; 2 H2 und 2 H4); 3,27–3,05 (m; 4 H; 2 H2 und 2 H4); 1,67–1,09 (m; 40 H; 4 H1 und 4 H6 bis H9); 1,31 (t; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 24 H; OCH₂CH₃); 1,12 (d; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 3 H); 1,09 (d; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 3 H); 1,03 (d; ³J_{HH} = 6,7 Hz; 6 H; 4 4-Me); 0,94 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H); 0,90 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H; 2 6-Me); 0,89 (t; ³J_{HH} = 7,3 Hz; 12 H; 4 H10); 0,86 (d; ³J_{HH} = 4,6 Hz; 6 H; 2 6-Me); 0,85 (s; 18 H); 0,84 (s; 18 H; 4 (CH₃)₃CSi); 0,06 (s; 6 H);

0,03 (s; 6 H); -0,01 (s; 3 H); -0,03 (s; 3 H; -0,05); -0,05 (s; 3 H); -0,06 (s; 3 H; alle (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 209,42 (d; ²J_{PC} = 4,5 Hz; 2 C3); 208,53 (d; ²J_{PC} = 2,7 Hz; C3); 208,48 (d; ²J_{PC} = 2,7 Hz; C3); 79,82; 79,00; 78,52; 77,63 (4 C5); 67,72–62,43 (m; 8 OCH₂CH₃); 50,34; 49,28; 48,83; 48,69 (4 C4); 48,20 (d; ¹J_{PC} = 125,3 Hz); 48,16 (d; ¹J_{PC} = 125,3 Hz); 46,31 (d; ¹J_{PC} = 128,1 Hz); 45,84 (d; ¹J_{PC} = 128,1 Hz; 4 C2); 39,30; 37,93; 37,69; 36,53 (4 C6); 33,92; 32,99; 32,86; 32,03 (4 C7); 30,37; 30,19; 30,18; 30,10 (4 C8); 26,41; 26,29; 26,19; 26,11 (4 (CH₃)₃CSi); 23,11; 23,09; 23,08; 23,07 (4 C9); 18,66; 18,50; 18,43; 18,32 (4 (CH₃)₃CSi); 16,58–16,46 (m; 8 OCH₂CH₃); 15,07–13,96 (m; 4 4-Me, 4 6-Me und 4 C10); 11,73 (d; ²J_{PC} = 6,4 Hz); 11,46 (d; ²J_{PC} = 6,4 Hz); 10,60 (d; ²J_{PC} = 6,4 Hz; 10,59); 10,59 (d; ²J_{PC} = 6,4 Hz; 4 C1); -3,63; -3,80; -3,86; -3,97; -4,15; -4,39; -4,59; -4,60 (8 (CH₃)₂Si).

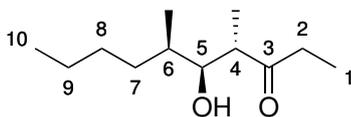
ESI-MS: Berechnet für C₂₂H₄₇O₅PSi: 451,3003 [M+H]⁺; 473,2823 [M+Na]⁺; 468,3269 [M+NH₄]⁺; 489,2562 [M+K]⁺; 923,5753 [2M+Na]⁺.
Gefunden: 451,3002 [M+H]⁺; 473,2822 [M+Na]⁺; 468,3268 [M+NH₄]⁺; 489,2562 [M+K]⁺; 923,5754 [2M+Na]⁺.

[α]_D²⁰: + 8,0 (MeOH, c = 2,1)

R_f-Wert: 0,18 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

5.4 Synthese des Fragments A für die Aldolstrategie

5.4.1 (4S,5S,6R)-5-Hydroxy-4,6-dimethyldecan-3-on 105



100 mg (*R*)-2-Methylhexanol (860 μmol) wurden in 3 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 365 mg Dess-Martin-Periodinan (860 μmol; 1 eq) wurden in einer Portion zugegeben, anschließend wurden 15 μl Wasser (15 mg; 1 eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 h bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von ca. 1 ml gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung und ca. 2 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung abgebrochen wurde.

Das Gemisch wurde in Diethylether aufgenommen, die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei darauf geachtet wurde, dass der Druck nicht geringer als 600 mbar war und das flüchtige Produkt nur so kurz wie möglich dem Unterdruck ausgesetzt war. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Pentan : Diethylether 20 : 1), wobei 59 mg eines farblosen Öls (517 μmol; 59 %) gewonnen werden konnten. Zur Bestimmung der Restanteile von Pentan

und Diethylether wurde eine kleine Probe (ca. 5 mg) abgenommen, von der ein NMR gemessen wurde. Die chemischen Verschiebungen entsprachen den in der Literatur beschriebenen.^[251]

207 mg Dicyclohexylborchlorid (972 μmol ; 1,13 eq) wurden in 5 ml trockenem Pentan gelöst und 135 μl Triethylamin (98,4 mg; 972 μmol ; 1,13 eq) wurden bei 0 °C zugetropft. 112 μl 3-Pentanon (91,1 mg; 946 μmol ; 1,1 eq) wurden langsam zugetropft, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Die Suspension wurde 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt.

Das Oxidationsprodukt wurde in wenig trockenem Pentan aufgenommen und zu der gekühlten Enolatlösung langsam zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei -78 °C gerührt. Zum Reaktionsabbruch wurden zunächst ein Gemisch aus 850 μl Phosphatpuffer (pH 7,2) und 850 μl Methanol zugegeben und das Kältebad entfernt. Daraufhin wurde ein Gemisch aus 850 μl 30 % H_2O_2 -Lösung und 850 μl Methanol zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Gemisch wurde in Ethylacetat aufgenommen, die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Trennung (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1) lieferte 37 mg der Aldoladdukte als 3 : 1-Gemisch des gewünschten *syn-anti*-Isomers **105** (185 μmol ; 59 % bezogen auf (*R*)-2-Methylhexanal) mit dem unerwünschten *anti-anti*-Isomer **109** als farbloses Öl.

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl_3) δ = 3,66 (dd; $^3J_{\text{HH}}$ = 8,1; 3,2 Hz; 1 H; H5); 3,44 (t; $^3J_{\text{HH}}$ = 4,8 Hz; 1 H; *anti*-H5); 2,82 (qd; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,3; 6,1 Hz; 1 H; *anti*-H4); 2,75 (dq; $^3J_{\text{HH}}$ = 8,0; 7,2 Hz; 1 H; H4); 2,65 (br s; 1 H; *anti*-5-OH); 2,59 (dq; $^2J_{\text{HH}}$ = 18,2 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,3 Hz; 1 H; *anti*-H2.1); 2,58 (dq; $^2J_{\text{HH}}$ = 18,2 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,3 Hz; 1 H; H2.1); 2,48 (dq; $^2J_{\text{HH}}$ = 18,0 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz; 1 H; H2.2); 2,47 (dq; $^2J_{\text{HH}}$ = 18,2 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz; 1 H; *anti*-H2.2); 2,28 (br s; 1 H; 5-OH); 1,59–1,47 (m; 2 H; H6 und *anti*-H6); 1,43–1,20 (m; 12 H; H7–9 und *anti*-H7–9); 1,13 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz; 3 H; *anti*-4-Me); 1,06 (t; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz; 3 H; H1); 1,05 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz; 3 H; 4-Me); 1,04 (t; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz; 3 H; *anti*-H1); 0,91 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 5,5 Hz; 3 H; *anti*-6-Me); 0,89 (t; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,7 Hz; 6 H; H10 und *anti*-H10); 0,86 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,7 Hz; 3 H; 6-Me).

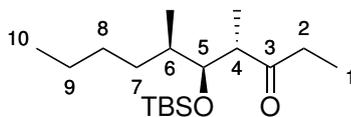
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl_3) δ = 217,53 (*anti*-C3); 216,96 (C3); 78,79 (*anti*-C5); 76,28 (C5); 48,75 (C4); 47,61 (*anti*-C4); 36,32 (*anti*-C2); 36,15 (*anti*-C6); 36,13 (C2); 34,92 (C6); 33,93 (C7); 30,36 (*anti*-C7); 29,66 (C8); 29,60 (*anti*-C8); 23,17 (*anti*-C9); 23,05 (C9); 16,94 (*anti*-6-Me); 15,00 (*anti*-4-Me); 14,28 (C10 und *anti*-C10); 14,23 (4-Me); 12,87 (6-Me); 7,69 (C1); 7,63 (*anti*-C1).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$: 201,1849 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 223,1669 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 183,1743 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 165,1638 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.
Gefunden: 201,1847 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 223,1666 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 183,1744 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$; 165,1637 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +9 (MeOH, c = 0,5)

R_{f} -Wert: 0,40 (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1)

5.4.2 (4*S*,5*S*,6*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4,6-dimethyldecan-3-on **106**



121 mg der 3 : 1-Mischung der Aldoladdukte **105** und **109** (604 μmol) wurden in 5 ml trockenem Dichlormethan bei Raumtemperatur gelöst. 84 μl 2,6-Lutidin (77,7 mg; 725 μmol ; 1,2 eq) und 154 μl TBS-Triflat (176 mg; 664 μmol ; 1,1 eq) wurden nacheinander zugetropft und das Gemisch 6 h gerührt. Nach 4 h wurden weitere 50 mg Lutidin (467 μmol ; 0,77 eq) und 90 mg TBS-Triflat (340 μmol ; 0,56 eq) zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt, mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten 160 mg des silylierten Produkts **106** (509 μmol ; 84 %) isoliert werden. Die *syn-anti*- und *anti-anti*-Isomere waren nicht voneinander trennbar.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 3,87 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 8,2$; 2,3 Hz; 1 H; H5); 3,81 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 7,6$; 3,2 Hz; 1 H; *anti*-H5); 2,78 (dq; $^3J_{\text{HH}} = 7,8$; 7,0 Hz; 1 H; *anti*-H4); 2,77 (dq; $^3J_{\text{HH}} = 8,2$; 7,1 Hz; 1 H; H4); 2,55 (dq; $^2J_{\text{HH}} = 18,5$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz; 1 H; H2.1); 2,54 (dq; $^2J_{\text{HH}} = 18,6$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz; 1 H; *anti*-H2.1); 2,46 (dq; $^2J_{\text{HH}} = 18,6$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz; 1 H; *anti*-H2.2); 2,44 (dq; $^2J_{\text{HH}} = 18,6$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz; 1 H; H2.2); 1,58–1,46 (m; 2 H; H6 und *anti*-H6); 1,44–1,10 (m; 12 H; H7–9 und *anti*-H7–9); 1,02 (t; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz; 3 H; H1); 1,01 (t; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz; 3 H; *anti*-H1); 0,97 (d; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz; 3 H; *anti*-4-Me); 0,94 (d; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz; 3 H; 4-Me); 0,91–0,87 (m; 9 H; H10, *anti*-H10 und *anti*-6-Me); 0,86 (d; $^3J_{\text{HH}} = 4,0$ Hz; 3 H; 6-Me); 0,85 (s; 18 H; $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 0,04 (s; 6 H; CH_3Si); –0,06 (s; 3 H; *anti*- CH_3Si); –0,08 (s; 3 H; CH_3Si).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 214,64 (C3); 214,57 (*anti*-C3); 78,60 (*anti*-C5); 77,42 (C5); 50,23 (C4); 49,71 (*anti*-C4); 37,64 (*anti*-C6); 37,19 (C2); 36,95 (*anti*-C2); 36,38 (C6); 33,67 (C7); 31,44 (*anti*-C7); 30,25 (*anti*-C8); 30,18 (C8); 26,31 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 26,20 (*anti*- $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 23,13 (*anti*-C9); 23,07 (C9); 18,58 (Me_3CSi); 18,43 (*anti*- Me_3CSi); 15,96 (*anti*-6-Me); 14,36 (C10); 14,28 (*anti*-C10); 14,27 (4-Me); 14,17 (*anti*-4-Me); 13,69 (6-Me); 7,52 (*anti*-C1); 7,48 (C1); –4,03 (CH_3SiMe); –4,24 (MeSiCH_3); –4,31 (*anti*- Me_3SiCH_3).

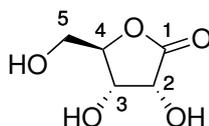
ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$: 315,2714 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 337,2533 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
Gefunden: 315,2712 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 337,2532 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +16,72 (MeOH, $c = 1,08$)

R_f -Wert: 0,71 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

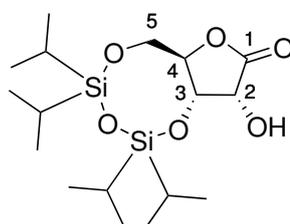
5.5 Synthese des Fragments B

5.5.1 D-Ribono- γ -lacton 56



γ -Ribonolacton wurde in 68 % Ausbeute aus D-Ribose nach der Vorschrift von Williams *et al.* hergestellt.^[138] Im Gegensatz zur Literatur wurde das Produkt säulenchromatographisch (Ethylacetat : Methanol 8 : 1) aufgereinigt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[138]

5.5.2 (6aR,9R,9aS)-9-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyltetrahydro-8H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-on 57



1,85 g D-Ribono- γ -lacton 56 (12,5 mmol) und 4,13 g Imidazol (60,6 mmol; 4,85 eq) sowie fünf bis zehn Kugeln Molsieb (4 Å) wurden in 125 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und auf 0 °C gekühlt. 4,56 g 1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetraisopropyl-1,3-disiloxan (14,4 mmol; 1,15 eq) wurden langsam zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min im Eisbad gerührt und anschließend in Ethylacetat aufgenommen. Es wurde über Kieselgur filtriert, um das Molsieb abzutrennen, danach mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1) wurden 2,20 g eines leicht gelblichen Öls erhalten, das allerdings mit hydrolysierte Schutzgruppe verunreinigt war.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ = 4,46 (dd; ³J_{HH} = 7,0; 5,6 Hz; 1 H; H3); 4,44 (ddd; ³J_{HH} = 7,0; 5,7; 3,6 Hz; 1 H; H4); 4,22 (d; ³J_{HH} = 5,8 Hz; 1 H; H2); 4,09 (dd; ²J_{HH} = 12,7 Hz; ³J_{HH} = 3,5 Hz; 1 H; H5.1); 3,97 (dd; ²J_{HH} = 12,7 Hz; ³J_{HH} = 5,7 Hz; 1 H; H5.2); 3,31 (br s; 1 H; 2-OH); 1,10–0,90 (m; 28 H; Isopropyl-H).^[137]

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ = 172,23 (C1); 82,70 (C4); 69,77 (C); 68,61 (C); 61,40 (C5); 17,40; 17,26; 17,23; 17,07; 16,93; 16,89; 16,81 (CH₃CH(Si)CH₃); 13,30; 13,12; 12,84; 12,57 (Me₂CHSi).

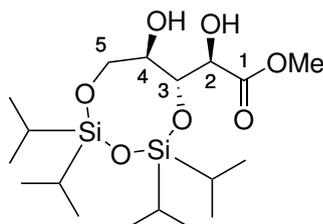
²⁹Si-NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ = -9,61 (OSi an C3); -12,88 (OSi an C5).

ESI-MS: Berechnet für $C_{17}H_{34}O_6Si_2$: 391,1967 $[M+H]^+$; 413,1786 $[M+Na]^+$.
Gefunden: 391,1964 $[M+H]^+$; 413,1777 $[M+Na]^+$.

$[\alpha]_D^{20}$: +3,9 (THF, $c = 0,1$)

R_f -Wert: 0,44 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

5.5.3 (2R)-Hydroxy[(6R,7R)-7-hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl]essigsäuremethylester **62**



2,20 g (358 μmol) des mit hydrolysiertes Schutzgruppe verunreinigten 3,5-geschützten Ribonolactons **57** wurden mit 140 mg Dibutylzinnoxid (564 μmol ; 0,1 eq) in 55 ml Methanol gelöst und 3,5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Isohexan : Ethylacetat 3 : 1) wurden 741 mg des Esters **62** (1,75 mmol; 14 % über zwei Stufen) als gelbes Öl erhalten. Außerdem konnten 1,29 g der hydrolysierten Schutzgruppe als farblose, sternförmige Kristalle isoliert werden. Die genaue Zusammensetzung der hydrolysierten Schutzgruppe wurde nicht bestimmt.

1H -NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4,53$ (dd; $^3J_{HH} = 5,0$; 1,6 Hz; 1 H; H2); 4,11 (dd; $^2J_{HH} = 11,7$ Hz; $^3J_{HH} = 1,1$ Hz; 1 H, H5.1); 4,06 (dd; $^3J_{HH} = 9,6$; 1,5 Hz; 1 H; H3); 3,87 (t; $^3J_{HH} = 9,0$ Hz; 1 H; H4); 3,81 (dd; $^2J_{HH} = 11,7$ Hz; $^3J_{HH} = 2,3$ Hz; 1 H; H5.2); 3,78 (s; 3 H; OCH_3); 3,14 (d; $^3J_{HH} = 5$ Hz; 1 H; 2-OH); 2,14 (d; $^3H_{HH} = 9,8$ Hz; 1 H; 4-OH); 1,12–0,94 (m; Isopropyl-H).

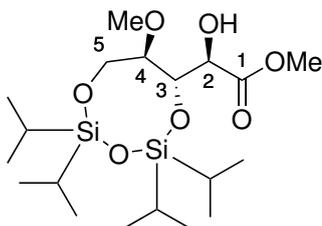
^{13}C -NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 173,17$ (C1); 73,78 (C3); 73,04 (C2); 70,59 (C4); 62,45 (C5); 52,60 (OCH_3); 17,54; 17,42; 17,38; 17,36; 17,35; 17,31 ($CH_3CH(Si)CH_3$); 13,49; 12,70; 12,66 (Me_2CHSi).

ESI-MS: Berechnet für $C_{18}H_{38}O_7Si_2$: 423,2229 $[M+H]^+$; 445,2047 $[M+Na]^+$.
Gefunden: 423,2225 $[M+H]^+$; 445,2042 $[M+Na]^+$.

$[\alpha]_D^{20}$: -34 (MeOH, $c = 0,1$)

R_f -Wert: 0,17 (Isohexan : Ethylacetat 3 : 1)

5.5.4 (2R)-Hydroxy[(6S,7R)-2,2,4,4-tetraisopropyl-7-methoxy-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl]essigsäuremethylester **63**



40 mg des Diols **62** (95 μmol) wurden mit 406 mg Protonenschwamm (1,89 mmol; 20 eq) in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 135 mg Trimethyloxoniumtetrafluoridoborat (946 μmol ; 10 eq) wurden zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 ml 2 M HCl abgebrochen, die Dichlormethanlösung in einem Überschuss Ethylacetat aufgenommen und weitere Male mit 2 M HCl gewaschen, bis die wässrige Phase nicht mehr die charakteristische Protonenschwamm-Färbung zeigte. Anschließend wurde die organische Phase mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1) wurden 31 mg des 4-Methoxy- **63** (71 μmol ; 75 %) sowie 11 mg des 2,4-Dimethoxyprodukts **64** (24 μmol ; 25 %) jeweils als gelbliche Öle isoliert.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 4,40 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 4,1; 1,8$ Hz; 1 H; H2); 4,34 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 9,5; 1,8$ Hz; 1 H; H3); 4,01 (dd; $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz; 1 H; H5.1); 3,90 (dd; $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz; 1 H; H5.1); 3,75 (s; 3 H; COOCH_3); 3,36 (dt; $^3J_{\text{HH}} = 9,6; 1,5$ Hz; 1 H; H4); 3,29 (s; 3 H; 4- OCH_3); 3,03 (d; $^3J_{\text{HH}} = 4,1$ Hz; 1 H; 2-OH); 1,13–0,97 (m; 28 H; Isopropyl-H).

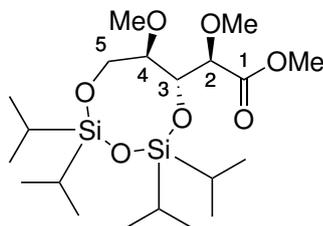
$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 172,95 (C1); 79,92 (C4); 72,99 (C2); 71,37 (C3); 58,63 (C5); 57,56 (4- OCH_3); 52,51 (COOCH_3); 17,63; 17,49; 17,45; 17,37; 17,28; 17,20 ($\text{CH}_3\text{CHSiCH}_3$); 13,49; 13,47; 12,58; 12,51 (Me_2CHSi).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Si}_2$: 437,2385 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 459,2205 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
Gefunden: 437,2383 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 459,2196 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -50,1 (DCM; $c = 1$)

R_f -Wert: 0,35 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

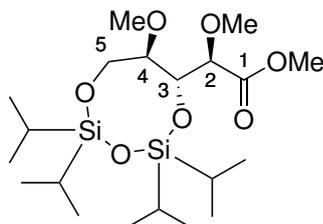
5.5.5 (2R)-Methoxy[(6R,7R)-2,2,4,4-tetraisopropyl-7-methoxy-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl]essigsäuremethylester **64** aus **63**



97 mg des an C4 monomethylierten Ribonsäureesters **63** (222 μmol) wurden zusammen mit 910 mg Ag_2O (2,22 mmol; 10 eq) in 4 ml trockenem Dichlormethan gelöst. 227 μl Iodmethan (630 mg; 4,44 mmol; 20 eq) wurden zugetropft, der Kolben versiegelt und das Gemisch 110 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Gemisch wurde anschließend durch Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Trennung mit Isohexan : Ethylacetat 6 : 1 lieferte 102 mg des Produkts (222 μmol ; quant.) als gelbliches Öl.

(2R)-Methoxy[(6R,7R)-2,2,4,4-tetraisopropyl-7-methoxy-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl]essigsäuremethylester **64** aus **66**



44 mg des an C2 monomethylierten Ribonsäureesters **66** (100 μmol) und 216 mg Protonenschwamm (1,0 mmol; 10 eq) wurden in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst. 101 mg Methylmerweinsalz (700 μmol ; 7 eq) wurden in einer Portion zugegeben und das Gemisch 2 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach säulenchromatographischer Trennung mit dem gleichen Laufmittel wie oben wurden 41 mg des dimethylierten Produkts **64** (90 μmol ; 90 %) als gelbliches Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 4,36 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 9,7$; 1,6 Hz; 1 H; H3); 4,00 (d; $^3J_{\text{HH}} = 1,7$ Hz; 1 H; H2); 3,99 (dd; $^2J_{\text{HH}} = 12,4$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 1,4$ Hz; 1 H; H5.1); 3,90 (dd; $^2J_{\text{HH}} = 12,4$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 1,4$ Hz; 1 H; H5.2); 3,70 (s; 3 H; COOCH_3); 3,52 (s; 3 H; 2- OCH_3); 3,35 (dt; $^3J_{\text{HH}} = 9,6$; 1,4 Hz; 1 H; H4); 3,33 (s; 3 H; 4- OCH_3); 1,15–0,94 (m; 28 H; Isopropyl-H).

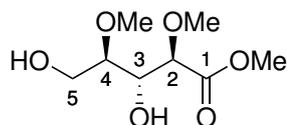
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 170,44 (C1); 82,71 (C2); 80,19 (C3); 71,29 (C4); 59,77 (2-OCH₃); 58,79 (C5); 57,73 (4-OCH₃); 51,66 (COOCH₃); 17,60; 17,52; 17,48; 17,44; 17,30; 17,22 (CH₃CH(Si)CH₃); 13,48; 13,46; 12,75; 12,53 (Me₂CHSi).

ESI-MS: Berechnet für C₂₀H₄₂O₇Si₂: 451,2542 [M+H]⁺; 473,2383 [M+Na]⁺.
Gefunden: 451,2534 [M+H]⁺; 473,2357 [M+Na]⁺.

[α]_D²⁰: -37,6 (MeOH, c = 1)

R_f-Wert: 0,59 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

5.5.6 2,4-Di-O-methylribonsäuremethylester 68



102 mg des bis-silylgeschützten Ribonsäurederivats **64** (226 μmol) wurden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Es wurden 565 μl Triethylamin (412 mg; 4,07 mmol; 18 eq) und anschließend 1,26 μl Et₃N · 3 HF (1,28 mg; 7,92 mmol; 35 eq) zugegeben und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

Dem Reaktionsgemisch wurden 1,3 g Silicagel zugegeben, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das auf dem Silicagel immobilisierte Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. Hierbei wurde ein Gradient eingesetzt, indem die ersten ca. 10 Fraktionen mit einem 1 : 2 Isohexan : Ethylacetat-Gemisch und die weiteren Fraktionen mit Isohexan : Ethylacetat 1 : 5 eluiert wurden.

Es konnten 30 mg (144 μmol; 64 %) des gewünschten Produkts **68** als gelbes Öl isoliert werden.

¹H-NMR: (700 MHz; CD₃OD) δ = 3,99 (dd; ³J_{HH} = 8,6; 3,2 Hz; 1 H; H3); 3,95 (d; ³J_{HH} = 3,4 Hz; 1 H; H2); 3,84 (dd; ²J_{HH} = 11,9 Hz; ³J_{HH} = 2,9 Hz; 1 H; H5.1); 3,71 (s; 3 H; COOCH₃); 3,62 (dd; ²J_{HH} = 12,0 Hz; ³J_{HH} = 4,3 Hz; 1 H; H5.2); 3,45 (s; 3 H; 2-OCH₃); 3,33 (s; 3 H; 4-OCH₃); 3,32–3,31 (m; 1 H; H4).

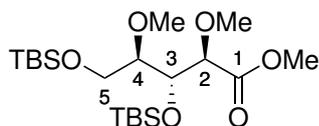
¹³C-NMR: (175 MHz; CD₃OD) δ = 172,63 (C1); 83,51 (C2); 81,74 (C4); 72,35 (C3); 61,21 (C5); 59,59 (2-OCH₃); 58,26 (4-OCH₃); 52,08 (COOCH₃).

ESI-MS: Berechnet für C₈H₁₆O₆: 209,1020 [M+H]⁺; 231,0839 [M+Na]⁺; 253,0659 [M+2Na-H]⁺; 439,1786 [2M+Na]⁺.
Gefunden: 209,1016 [M+H]⁺; 231,0838 [M+Na]⁺; 253,0655 [M+2Na-H]⁺; 439,1786 [2M+Na]⁺.

[α]_D²⁰: +15,7 (MeOH; c = 1)

R_f-Wert: 0,15 (Isohexan : Ethylacetat 1 : 5)

5.5.7 3,5-Bis-O-(tert-butylidimethylsilyl)- 2,4-di-O-methylribonsäuremethylester **74**



58 mg des dimethylierten Ribonsäureesters (279 μmol) und 379 mg Imidazol (5,57 mmol; 20 eq) wurden in 25 ml trockenem DMF gelöst. 420 mg TBS-Chlorid (2,79 mmol; 10 eq) wurden in einer Portion zugegeben. Nach 15 h wurden weitere 440 mg (2,91 mmol; 10,5 eq) TBS-Chlorid zugegeben. Nach insgesamt 18 h wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen, in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1; nach 10 Fraktionen erhöht auf 4 : 1) wurden 58 mg des 3,5-geschützten Esters **74** (133 μmol ; 48 %) als gelbes Öl erhalten. Außerdem konnten 11 mg des nur an C5 geschützten Esters **73** (34,1 μmol ; 12 %) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 4,07 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 7,0; 3,8$ Hz; 1 H; H3); 3,91 (d; $^3J_{\text{HH}} = 4,0$ Hz; 1 H; H2); 3,85 (dd; $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 3,2$ Hz; 1 H; H5.1); 3,71 (s; 3 H; COOCH_3); 3,63 (dd; $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz; 1 H; H5.2); 3,44 (s; 3 H; 2-OMe); 3,38 (s; 3 H; 4-OMe); 3,37 (ddd; $^3J_{\text{HH}} = 7,3; 5,5; 3,1$ Hz; 1 H; H4); 0,90 (s; 9 H); 0,87 (s; 9 H; $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 0,09 (s; 3 H); 0,08 (s; 3 H); 0,05 (s; 3 H); 0,04 (s; 3 H; $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

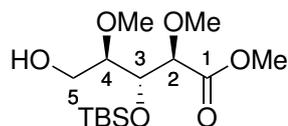
$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 170,98 (C1); 82,45 (C2); 81,68 (C4); 73,10 (C3); 62,75 (C5); 59,09 (2-OMe); 58,69 (4-OMe); 51,66 (COOCH_3); 26,07; 25,93 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 18,50; 18,13 (Me_3CSi); -4,65 (2 C); -5,15; -5,27 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}_2$: 437,2749 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 459,2569 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
Gefunden: 437,2751 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 459,2566 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 5,2 (MeOH, $c = 1$)

R_f -Wert: 0,41 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

5.5.8 3-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)- 2,4-di-O-methylribonsäuremethylester **76**



251 mg des 3,5-digeschützten Ribonsäureesters **74** (575 μmol) und 188 mg Pyridiniumtosylat (747 μmol ; 1,3 eq) wurden in 5 ml trockenem Methanol gelöst und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographische Aufreinigung (Isohexan : Ethylacetat 3 : 1) lieferte 148 mg des primären Alkohols **76** (459 μmol ; 80 %) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 4,14 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 7,1; 3,6$ Hz; 1 H; H3); 3,89 (d; $^3J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz; 1 H; H2); 3,78 (dd; $^2J_{\text{HH}} = 11,7$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 3,8$ Hz; 1 H; H5.1); 3,74 (s; 3 H; COOCH_3); 3,66 (dd; $^2J_{\text{HH}} = 11,7$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 3,7$ Hz; 1 H; H5.2); 3,46 (s; 3 H; 2-OMe); 3,44 (dt; $^3J_{\text{HH}} = 7,0; 3,8$ Hz; 1 H; H4); 3,37 (s; 3 H; 4-OMe); 1,90 (br s; 1 H; 5-OH); 0,89 (s; 9 H; $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 0,13 (s; 3 H); 0,12 (s; 3 H; $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

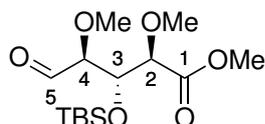
$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 170,82 (C1); 82,55 (C2); 80,62 (C4); 72,95 (C3); 60,01 (C5); 59,31 (2-OMe); 57,91 (4-OMe); 51,85 (COOCH_3); 25,90 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 18,13 (Me_3CSi); -4,64; -4,75 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Si}$: 323,1884 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 345,1704 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 305,1778 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.
Gefunden: 323,1880 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 345,1703 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 305,1779 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +4,9 (MeOH, $c = 0,23$)

R_f -Wert: 0,21 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

5.5.9 3-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-5-dehydro-2,4-di-O-methylribonsäuremethylester **77**



4 mg des terminalen Alkohols **76** (12,4 μmol) wurden in 250 μl trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 5,3 mg Dess-Martin-Periodinan (12,4 μmol ; 1 eq) sowie 0,2 μl Wasser (0,2 mg; 12,4 μmol ; 1 eq) wurden zugegeben und das Gemisch 72 h gerührt, wobei die Temperatur langsam auf Raumtemperatur erhöht wurde.

Die Reaktion wurde durch Zugabe einer 1 : 1-Mischung aus gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und gesättigter NaHCO_3 -Lösung abgebrochen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1) lieferte 3 mg des Aldehyds **77** (9,36 μmol ; 75 %) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 9,57 (d; $^3J_{\text{HH}} = 1,4$ Hz; 1 H; H5); 4,25 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$; 3,8 Hz; 1 H; H3); 3,93 (d; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz; 1 H; H2); 3,76 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 3,8$; 1,4 Hz; 1 H; H4); 3,75 (s; 3 H; COOMe); 3,50 (s; 3 H; 4-OMe); 3,39 (s; 3 H; 2-OMe); 0,85 (s; 9 H; $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 0,10 (s; 3 H); 0,06 (s; 3 H; $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

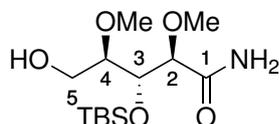
$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 201,21 (C5); 170,97 (C1); 86,64 (C4); 80,89 (C2); 74,58 (C3); 59,50 (4-OMe); 58,84 (2-OMe); 52,08 (COOCH₃); 25,71 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 18,01 (Me_3CSi); -4,53; -5,05 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Si}$: 321,1728 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 343,1547 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
Gefunden: 321,1725 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 343,1546 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +1,6 (MeOH, $c = 1$)

R_f -Wert: 0,56 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

5.5.10 3-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2,4-di-O-methylribonsäureamid **78**



148 mg des geschützten Ribonsäureesters **76** (459 μmol) wurden in 18 ml ammoniakalischer Methanollösung ($c \approx 7$ M) gelöst und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Isohexan : Ethylacetat 1 : 6 auf 1 : 10) lieferte 137 mg des freien Amids **78** (445 μmol ; 97 %) als weißen, kristallinen Feststoff.

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 6,48 (br s; 1 H; NH.1); 5,39 (br s; 1 H; NH.2); 4,27 (dd; ³J_{HH} = 7,3; 2,0 Hz; 1 H; H3); 3,85 (d; ³J_{HH} = 2,1 Hz; 1 H; H2); 3,83 (dd; ²J_{HH} = 11,9 Hz; ³J_{HH} = 3,7 Hz; 1 H; H5.1); 3,66 (dd; ²J_{HH} = 11,7 Hz; ³J_{HH} = 3,4 Hz; 1 H; H5.2); 3,54 (s; 3 H; 4-OMe); 3,43 (dt; ³J_{HH} = 7,3; 3,6 Hz; 1 H; H4); 3,39 (s; 3 H; 2-OMe); 2,03 (br s; 1 H; 5-OH); 0,90 (s; 9 H; (CH₃)₃CSi); 0,14 (s; 3 H); 0,13 (s; 3 H; (CH₃)₂Si).

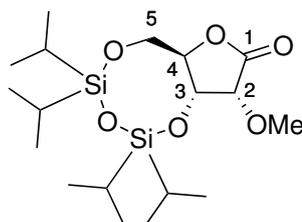
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 172,86 (C1); 84,37 (C2); 80,82 (C4); 72,51 (C3); 59,94 (4-OMe); 59,62 (C5); 57,48 (2-OMe); 26,01 ((CH₃)₃CSi); 18,19 (Me₃CSi); -4,17; -5,03 ((CH₃)₂Si).

ESI-MS: Berechnet für C₁₃H₂₉NO₅Si: 308,1888 [M+H]⁺; 330,1707 [M+Na]⁺; 637,3522 [2M+Na]⁺.
Gefunden: 308,1889 [M+H]⁺; 330,1704 [M+Na]⁺; 637,3518 [2M+Na]⁺.

[α]_D²⁰: +12,7 (MeOH, c = 0,65)

R_f-Wert: 0,15 (Isohexan : Ethylacetat 1 : 6)

5.5.11 (6a*R*,9*R*,9a*R*)-2,2,4,4-Tetraisopropyl-9-methoxytetrahydro-8*H*-furo[3,2-*f*][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-on 65



39 mg des Lactons **57** (100 μmol) und 107 mg Protonenschwamm (500 μmol; 5 eq) wurden in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 57,1 mg Methylmeerweinsalz (400 μmol; 4 eq) wurden in einer Portion zugegeben. Nach 5 h wurden weitere 10,2 mg (71 μmol; 0,7 eq) Methylmeerweinsalz in einer Portion zugegeben. Nach insgesamt 21,5 h wurde die Reaktionsmischung in 4 : 1 Isohexan : Ethylacetat aufgenommen, durch Kieselgur filtriert, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit 10 : 1 Isohexan : Ethylacetat gereinigt, wobei 19 mg (46,9 μmol; 47 %) des Produkts als leicht gelbliches Öl isoliert wurden.

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 4,45 (dt; ³J_{HH} = 8,5; 2,4 Hz; 1 H; H4); 4,40 (dd; ³J_{HH} = 8,7; 4,9 Hz; 1 H; H3); 4,15 (dd; ²J_{HH} = 13,6 Hz; ³J_{HH} = 2,1 Hz; 1 H; H5.1); 4,04 (dd; ²J_{HH} = 13,6 Hz; ³J_{HH} = 2,6 Hz; 1 H; H5.2); 3,81 (d; ³J_{HH} = 4,9 Hz; 1 H; H2); 3,62 (s; 3 H; 2-OCH₃); 1,13–0,98 (m; 28 H; Isopropyl-H).

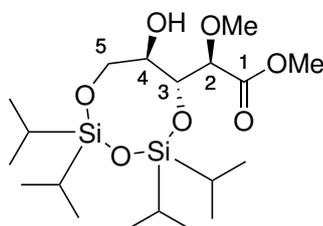
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 170,80 (C1); 82,32 (C4); 77,85 (C2); 69,44 (C3); 59,39 (C5); 59,30 (2-OCH₃); 17,50; 17,37; 17,34; 17,26; 17,18; 17,09; 16,93 (CH₃CH(Si)CH₃); 13,54; 13,10; 12,90; 12,61 (Me₂CHSi).

ESI-MS: Berechnet für C₁₈H₃₆O₆Si₂: 405,2123 [M+H]⁺; 437,2385 [M+MeOH+H]⁺.
Gefunden: 405,2116 [M+H]⁺; 437,2382 [M+MeOH+H]⁺.

[α]_D²⁰: + 38,78 (MeOH, c = 1)

R_f-Wert: 0,60 (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1)

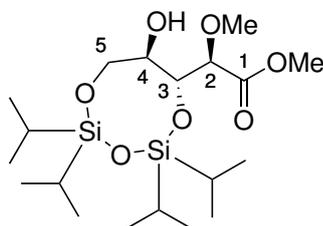
5.5.12 (2R)-[(6R,7R)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl](methoxy)essigsäuremethylester 66 aus 65



110 mg des methylierten Ribonolactons **65** (271 μmol) wurden mit 6,8 mg Dibutylzinnoxid (27,1 μmol; 0,1 eq) in 2,5 ml Methanol gelöst und 2:20 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Isohexan : Ethylacetat 6 : 1 lieferte 84 mg des offenkettigen Esters (192 μmol; 71 %) als farbloses Öl.

(2R)-[(6R,7R)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetraisopropyl-1,3,5,2,4-trioxadisilocan-6-yl](methoxy)essigsäuremethylester 66 aus 62



48 mg des 2,4-Diols **62** (114 μmol) und 465 mg Silber(I)-oxid (1,14 mmol; 10 eq) wurden in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zur Suspension wurden 142 μl Iodmethan (322 mg;

2,27 mmol; 20 eq) zugetropft. Anschließend wurde der Schlenkkolben versiegelt und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach 70 h wurden weitere 142 µl Iodmethan, nach 120 h weitere 142 µl Iodmethan sowie 465 mg Ag₂O zugegeben.

Nach 138 h wurde die Suspension durch Kieselgur filtriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit Isohexan : Ethylacetat 6 : 1 aufgereinigt. Es wurden 26 mg des methylierten Lactons **65** (64,7 µmol; 57 %), 16 mg des Dimethylierten Esters **64** (36,3 µmol; 32 %) sowie 5,5 mg des 2-Methoxyribonsäuremethylesters **66** (12,5 µmol; 11 %), jeweils als farblose Öle erhalten.

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 4,13–4,06 (m; 3 H; H2, H3 und H5.1); 3,84 (t; ³J_{HH} = 9,7 Hz; 1 H; H4); 3,8 (dd; ²J_{HH} = 11,7 Hz; ³J_{HH} = 2,1 Hz; 1 H; H5.2); 3,72 (s; COOCH₃); 3,48 (s; 2-OCH₃); 2,17 (d; ³J_{HH} = 9,6 Hz; 1 H; 4-OH); 1,12–0,91 (m; 28 H; Isopropyl-H).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 170,77 (C1); 83,00 (C2); 73,07 (C3); 70,88 (C4); 62,50 (C5); 59,26 (2-OCH₃); 51,79 (COOCH₃); 17,49; 17,41; 17,36; 17,28; 17,23 (CH₃CH(Si)CH₃); 13,46; 12,74; 12,63 (Me₂CHSi).

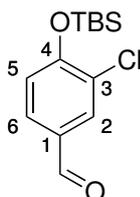
ESI-MS: Berechnet für C₁₉H₄₀O₇Si₂: 437,2385 [M+H]⁺; 459,2205 [M+Na]⁺.
Gefunden: 437,2383 [M+H]⁺; 459,2200 [M+Na]⁺.

[α]_D²⁰: -18,05 (MeOH, c = 1)

R_f-Wert: 0,34 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

5.6 Synthese des Fragments C für die Buchwald-Hartwig-Kupplung

5.6.1 4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-chlorbenzaldehyd **193**



1,0 g 3-Chlor-4-hydroxybenzaldehyd (6,39 mmol) und 565 mg Imidazol (8,30 mmol; 1,3 eq) wurden in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Es wurden 1,16 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (7,66 mmol; 1,2 eq) zugetropft und das Gemisch 3 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Die Suspension wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt – 1,8 g eines farblosen Öls (6,4 mmol; quant.) – erwies sich als ausreichend sauber, um den folgenden Schritt durchzuführen.

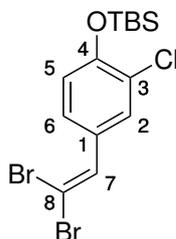
¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 9,83 (s; 1 H; CHO); 7,88 (d; ⁴J_{HH} = 2,0 Hz; 1 H; H2); 7,66 (dd; ³J_{HH} = 8,3 Hz; ⁴J_{HH} = 2,1 Hz; 1 H; H6); 6,98 (d; ³J_{HH} = 8,2 Hz; 1 H; H5); 1,03 (s; 9 H; (CH₃)₃CSi); 0,27 (s; 6 H; CH₃Si).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 189,83 (CHO); 157,21 (C4); 131,93 (C2); 131,03 (C1); 129,75 (C6); 126,96 (C3); 120,67 (C5); 25,62 ((CH₃)₃CSi); 18,46 (Me₃CSi); -4,21 ((CH₃)₂Si).

ESI-MS: Berechnet für C₁₃H₁₉ClO₂Si: 271,0916 [M+H]⁺.
Gefunden: 271,0912 [M+H]⁺.

R_f-Wert: 0,73 (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1)

5.6.2 *tert*-Butyl[2-chlor-4-(2,2-dibromvinyl)phenoxy]dimethylsilan 143



2,45 g Tetrabrommethan (7,38 mmol; 2 eq) wurden in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 3,87 g Triphenylphosphan (14,8 mmol; 4 eq) wurden in weiteren 10 ml Dichlormethan gelöst und langsam zugetropft, wodurch sich die ursprünglich farblose Lösung gelb färbte. Die beiden Reagenzien wurden zehn Minuten bei 0 °C gerührt, bevor 1,0 g des geschützten Benzaldehyds **193** (3,69 mmol), gelöst in 15 ml Dichlormethan, zugetropft wurden. Die Lösung wurde 1,5 h bei 0 °C gerührt, bevor sie mit ca. 20 ml Wasser abgebrochen wurde.

Die organische Phase wurde ein weiteres Mal mit Wasser sowie mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine 5 cm hohe Silicagelschicht mit Isohexan : Ethylacetat 10 : 1 filtriert. Es wurden 1,12 g des Dibromstyrols **143** (2,64 mmol; 72 %) als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

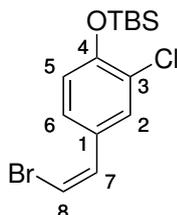
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,6 (dd; ⁴J_{HH} = 2,2; 0,5 Hz; 1 H; H2); 7,34 (br t, ⁴J_{HH} = 0,7 Hz; 1 H; H7); 7,33 (ddd; ³J_{HH} = 8,5 Hz; ⁴J_{HH} = 2,3; 0,6 Hz; 1 H; H6); 6,86 (d; ³J_{HH} = 8,4 Hz; 1 H; H5); 1,04 (s, 9 H; (CH₃)₃CSi); 0,25 (s; 6 H; (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 151,94 (C4); 135,32 (C7); 130,33 (C2); 129,38 (C1); 128,02 (C6); 125,78 (C3); 120,48 (C5); 89,00 (C8); 25,78 ((CH₃)₃CSi); 18,49 (Me₃CSi); -4,18 ((CH₃)₂Si).

ESI-MS: Berechnet für C₁₂H₁₉Br₂ClOSi: 424,9333 [M+H]⁺.
Nicht gefunden.

R_f-Wert: 0,61 (Isohexan)

5.6.3 (Z)-[4-(2-Bromvinyl)-2-chlorphenoxy](tert-butyl)dimethylsilan **144**



21,6 mg Palladium(II)-acetat (96,3 μmol ; 4 mol-%) und 101 mg Triphenylphosphan (385 μmol ; 16 mol-%) wurden in 15 ml trockenem Toluol gelöst und 15 min gerührt, um den Katalysator *in situ* zu erzeugen.

1,02 g des Dibromstyrols **143** (2,41 mmol) wurden in 10 ml trockenem Toluol gelöst zugegeben und 841 mg Tributylstannan (2,89 mmol; 1,2 eq) langsam zugetropft. Die Lösung wurde 1:20 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde mit Isohexan säulenchromatographisch gereinigt, wobei 808 mg des *cis*-Bromstyrols **144** (2,32 mmol; 97 %) als farbloses Öl erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,75 (d; $^4J_{\text{HH}} = 2,3$ Hz; 1 H; H2); 7,5 (ddd; $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz; $^4J_{\text{HH}} = 2,1$; 0,3 Hz; 1 H; H6); 6,93 (d; $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz; 1 H; H7); 6,88 (d; $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz; 1 H; H5); 6,36 (d; $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz; 1 H; H8); 1,05 (s; 9 H; $(\text{CH}_3)\text{CSi}$); 0,25 (s; 6 H; $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

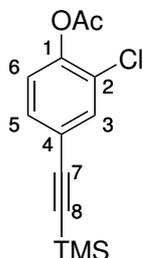
$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 151,70 (C4); 130,96 (C2); 130,81 (C5); 129,20 (C1); 128,55 (C6); 125,54 (C3); 120,37 (C8); 105,78 (C7); 25,78 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 18,47 (Me_3CSi); -4,20 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrClOSi}$: 347,0228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Gefunden: 347,0224 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f -Wert: 0,57 (Isohexan)

5.7 Synthese des Fragments C für die Amid-Alkin-Addition

5.7.1 Essigsäure-2-chlor-4-[(trimethylsilyl)ethinyl]phenylester 127



Zur Herstellung des Palladiumkatalysators Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) wurden 70 mg Palladium(II)-chlorid (395 μmol) und 517 mg Triphenylphosphan (1,97 mmol; 5 eq) in 6 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst und 30 min bei 150 °C gerührt, wobei sich eine gelborangefarbene Lösung bildete. In der Hitze wurden 77 μl Hydrazinhydrat ($\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 79 mg; 1,58 mmol; 4 eq) zugetropft, wobei ein kanarienvogelgelber Feststoff ausfiel. Das Gemisch wurde unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt und der Feststoff im Hochvakuum abfiltriert, mit trockenem Ethanol und mit trockenem Ether gewaschen. Unter Argonatmosphäre wurde der pulverige Feststoff zurück in einen Schlenkkolben überführt, dessen Leermasse bereits notiert war. 317 mg (274 μmol ; 70 %) des Katalysators konnten isoliert werden. Auf Analytik wurde verzichtet.

Zum Palladiumkatalysator (5 mol-%) wurden 52 mg CuI (274 μmol ; 5 mol-%), und 1,14 g 4-Brom-2-chlorphenol (5,49 mmol) gegeben und in 50 ml trockenem Triethylamin gelöst. 647 mg Trimethylsilylethin (6,58 mmol; 1,2 eq) wurden langsam zugetropft, wobei sich die Lösung von tiefgrün nach rot verfärbte. Das Gemisch wurde bei 60 °C gerührt.

Nach 18 h wurde die Lösung mit Ethylacetat versetzt und durch Kieselgur filtriert und das Filtrat mit 5,2 ml Essigsäureanhydrid (5,6 g; 54,9 mmol; 10 eq) versetzt und bei Raumtemperatur 2,5 h gerührt, bis die ehemals rote Lösung vollständig gelb gefärbt war. Sie wurde mit 2 M HCl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Isohexan : Ethylacetat 20 : 1) und 1,37 g des Produkts (4,96 mmol; 90 %) konnten als gelbliche Flüssigkeit isoliert werden.

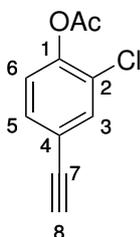
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 7,55 (d; $^4J_{\text{HH}} = 1,8$ Hz; 1 H; H3); 7,36 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz; $^4J_{\text{HH}} = 1,9$ Hz; 1 H; H5); 7,07 (d; $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz; 1 H; H6); 2,34 (s; 3 H; 1-OOCCH₃); 0,24 (s; 9 H; (CH₃)₃Si).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 168,35 (2-OOCCH₃); 147,22 (C1); 133,72 (C3); 131,45 (C5); 126,98 (C2); 123,72 (C6); 122,54 (C4); 102,83 (C7); 95,97 (C8); 20,76 (1-OOCCH₃); -0,03 ((CH₃)₃Si).

ESI-MS: Berechnet für $C_{13}H_{15}ClO_2Si$: 267,0603 $[M+H]^+$.
Nicht gefunden.

R_f -Wert: 0,76 (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1)

5.7.2 Essigsäure-2-chlor-4-ethinylphenylester **128**



Natriumacetat und Kaliumfluorid (beide in kristallwasserfreier Form) wurden in ihrem jeweils eigenen Kolben mehrmals und über mehrere Stunden unter Hochvakuum gesetzt und anschließend mit Argon geflutet, um Wasserreste zu entfernen.

130 ml trockenes Methanol wurden in einem Kolben vorgelegt. Dazu wurden 1,37 g des silylierten Edukts **127** (4,70 mmol), 771 mg Natriumacetat (9,39 mmol; 2 eq), sowie 970 μ l eines Gemischs aus 1,42 ml Essigsäure und 33 μ l Essigsäureanhydrid (entsprechend 949 μ l; 987 mg; 16,4 mmol; 3,5 eq Essigsäure und 22 μ l; 24 mg; 235 μ mol; 5 mol-% Essigsäureanhydrid) und zuletzt 1,36 g Kaliumfluorid (23,5 mmol; 5 eq) zugegeben.

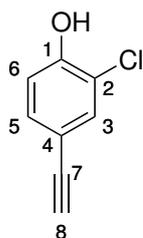
Nach 14 h wurde das Gemisch in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 584 mg des freien Alkins **128** (3,0 mmol; 64 % über zwei Schritte) konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Isohexan : Ethylacetat 20 : 1) isoliert werden.

1H -NMR: (500 MHz; $CDCl_3$) δ = 7,57 (d; $^4J_{HH}$ = 2,0 Hz; 1 H; H3); 7,40 (dd; $^3J_{HH}$ = 8,3 Hz; $^4J_{HH}$ = 1,9 Hz; 1 H; H5); 7,10 (d; $^3J_{HH}$ = 8,4 Hz; 1 H; H6); 3,10 (s; 1 H; H8); 2,35 (s; 3 H; 1-OOCCH₃).

^{13}C -NMR: (125 MHz; $CDCl_3$) δ = 168,36 (1-OOCCH₃); 147,56 (C1); 133,93 (C3); 131,70 (C5); 127,16 (C2); 123,88 (C6); 121,48 (C4); 81,63 (C7); 78,62 (C8); 20,76 (1-OOCCH₃).

ESI-MS: Berechnet für $C_{10}H_7ClO_2$: 195,0207 $[M+H]^+$; 217,0028 $[M+Na]^+$.
Gefunden: 195,0224 $[M+H]^+$; 217,0045 $[M+Na]^+$.

R_f -Wert: 0,38 (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1)



Das deacetylierte Produkt **129** konnte ebenfalls beobachtet werden. Aus mehreren Chargen zur Darstellung von **127** ergab sich ausreichend **129** für einige Kupplungsversuche.

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 7,47 (d; ⁴J_{HH} = 1,8 Hz; 1 H; H3); 7,32 (dd; ³J_{HH} = 4,0 Hz; ⁴J_{HH} = 1,8 Hz; 1 H; C5); 6,96 (d; ³J_{HH} = 8,5 Hz; 1 H; H6); 5,71 (br s; 1 H; OH); 3,01 (s; 1 H; H8).

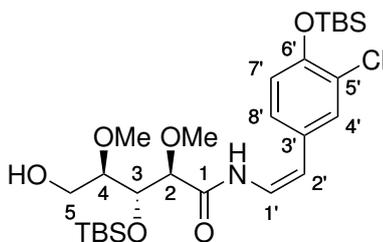
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 152,13 (C1); 132,80 (C5); 132,65 (C3); 119,85 (C2); 116,38 (C6); 115,50 (C4); 82,26 (C7); 76,86 (C8).

ESI-MS: Berechnet für C₈H₅ClO: 305,0131 [2M+H]⁺.
Gefunden: 305,0127 [2M+H]⁺.

R_f-Wert: 0,23 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

5.8 Verbindung der Fragmente

5.8.1 3-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-*N*-{(Z)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-chlorstyryl}-2,4-di-O-methylribonamid **151**



37 mg des Ribonsäureamids **78** (120 μ mol), 6,9 mg Kupfer(I)-iodid (36 μ mol; 30 mol-%) und 21,6 mg Kaliumcarbonat (156 μ mol; 1,3 eq) wurden unter Argonatmosphäre in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. 8,1 μ l dmen (6,35 mg; 72 μ mol; 60 mol-%) wurden zugegeben, wobei das Kupfer einen tiefblauen Komplex in Lösung bildete. Anschließend wurden 41,7 mg des (*Z*)-Bromstyrols **144** (120 μ mol; 1 eq) zugegeben und das Gemisch 16 h unter Rückfluss erhitzt.

Danach wurde das Reaktionsgemisch in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels HPLC getrennt. Dabei konnten 29 mg des gewünschten Produkts **151** (50 μ mol; 42 %) sowie 6 mg des phenolisch desilylierten Produkts **152** (13 μ mol; 11 %) isoliert werden.

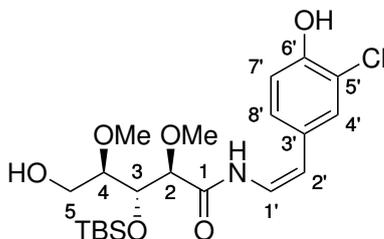
¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 8,78 (d; ³J_{HH} = 11,7 Hz; 1 H; CONH); 7,32 (d; ⁴J_{HH} = 1,8 Hz; 1 H; H4'); 7,01 (dd; ³J_{HH} = 8,4 Hz; ⁴J_{HH} = 2,0 Hz; 1 H; H8'); 6,89 (d; ³J_{HH} = 8,4 Hz; 1 H; H7'); 6,88 (dd; ³J_{HH} = 12,1; 9,1 Hz; 1 H; H1'); 5,66 (d; ³J_{HH} = 9,5 Hz; 1 H; H2'); 4,23 (dd; ³J_{HH} = 8,3; 1,3 Hz; 1 H; H3); 3,95 (d; ³J_{HH} = 1,4 Hz; 1 H; H2); 3,82 (dd; ²J_{HH} = 11,8 Hz; ³J_{HH} = 3,1 Hz; 1 H; H5.1); 3,62 (ddd; ²J_{HH} = 11,8 Hz; ³J_{HH} = 9,2; 2,7 Hz; 1 H; H5.2); 3,57 (s; 3 H; 2-OMe); 3,41 (dt; ³J_{HH} = 8,3; 2,9 Hz; 1 H; H4); 3,33 (s; 3 H; 4-OMe); 1,88 (br s; 1 H; 5-OH); 1,04 (s; 9 H; (CH₃)₃CSiOPh); 0,81 (s; 9 H; (CH₃)₃CSiOCHR₂); 0,24 (s; 6 H; (CH₃)₂SiOPh); 0,10 (s; 3 H; 0,04 (s; 3 H; (CH₃)₂SiOCHR₂).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 167,92 (C1); 150,49 (C6'); 130,04 (C3'); 129,51 (C4'); 127,39 (C8'); 126,21 (C5'); 121,37 (C7'); 120,99 (C1'); 109,27 (C2'); 84,08 (C2); 80,40 (C4); 72,43 (C3); 60,00 (2-OMe); 58,99 (C5); 57,39 (4-OMe); 25,89 ((CH₃)₃CSiOCHR₂); 25,80 ((CH₃)₃CSiOPh); 18,50 ((CH₃)₃CSiOPh); 18,06 ((CH₃)₃CSiOCHR₂); -4,20 ((CH₃)₂SiOPh und CH₃SiOCHR₂); -5,14 (CH₃SiOCHR₂).

ESI-MS: Berechnet für C₂₇H₄₈ClNO₆Si₂: 574,2781 [M+H]⁺; 596,2601 [M+Na]⁺; 1171,5310 [2M+Na]⁺.
Gefunden: 574,2787 [M+H]⁺; 596,2602 [M+Na]⁺; 1171,5309 [2M+Na]⁺.

$[\alpha]_D^{20}$: +17,7 (DCM, c = 1,7)

R_f-Wert: 0,47 (Isohexan : Ethylacetat 2 : 1)



¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 8,75 (d; ³J_{HH} = 11,6 Hz; 1 H; NH); 7,28 (d; ⁴J_{HH} = 2,1 Hz; 1 H; H4'); 7,09 (dd; ³J_{HH} = 8,4 Hz; ⁴J_{HH} = 2,1 Hz; 1 H; H8'); 7,03 (d; ³J_{HH} = 8,2 Hz; 1 H; H7'); 6,88 (dd; ³J_{HH} = 11,7; 9,5 Hz; 1 H; H1'); 5,79 (br s; 1 H; Ph-OH); 5,66 (d; ³J_{HH} = 9,5 Hz; 1 H; H2'); 4,25 (dd; ³J_{HH} = 8,3; 1,8 Hz; 1 H; H3); 3,95 (d; ³J_{HH} = 1,8 Hz; 1 H; H2); 3,82 (dd; ²J_{HH} = 11,9 Hz; ³J_{HH} = 3,1 Hz; 1 H; H5.1); 3,62 (dd; ²J_{HH} = 11,8 Hz; ³J_{HH} = 2,7 Hz; 1 H; H5.2); 3,57 (s; 3 H; 2-OMe); 3,41 (ddd; ³J_{HH} = 8,3; 5,7; 2,6 Hz; 1 H; H4); 3,33 (s; 3 H; 4-OMe); 1,91 (br d; ³J_{HH} = 5,8 Hz; 1 H; 5-OH); 0,82 (s; 9 H; (CH₃)₃CSi); 0,11 (s; 3 H); 0,05 (s; 3 H; (CH₃)₂Si).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 167,97 (C1); 150,35 (C6'); 129,40 (C3'); 128,33 (C4'); 128,19 (C8'); 121,03 (C1'); 120,48 (C5'); 116,93 (C7'); 109,18 (C2'); 84,09 (C2); 80,42 (C4); 72,43 (C3); 60,05 (2-OMe); 58,99 (C5); 57,39 (4-OMe); 25,90 ((CH₃)₃CSi); 18,07 ((CH₃)₃CSi); -4,25; -5,13 ((CH₃)₂Si).

ESI-MS: Berechnet für C₂₁H₃₄ClNO₆Si: 460,1917 [M+H]⁺; 482,1736 [M+Na]⁺; 941,3580 [2M+Na]⁺.
Gefunden: 460,1916 [M+H]⁺; 482,1734 [M+Na]⁺; 941,3579 [2M+Na]⁺.

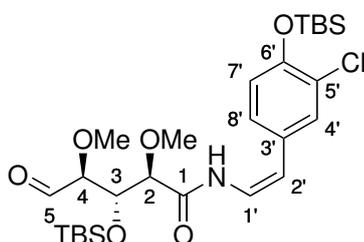
[α]_D²⁰: + 11,8 (DCM, c = 1,2)

R_f-Wert: 0,2 (Isohexan : Ethylacetat 2 : 1)

3-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-*N*-{(Z)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-chlorstyryl}-2,4-di-*O*-methylribonamid **151** durch Schützung von **152**

35,5 mg des desilylierten Phenols **152** (77,1 μmol) wurden in 400 μl trockenem Tetrahydrofuran gelöst. 3,1 mg NaH (60 % in Mineralöl; 77,1 mmol; 1 eq) wurden in einer Portion zugegeben und das Gemisch 30 min gerührt, wobei die Farbe der Lösung von farblos nach gelb wechselte. 11,6 mg TBS-Chlorid (77,1 μmol; 1 eq) wurden ebenfalls in einer Portion zugegeben und das Gemisch weitere 5 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen, in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Produkte wurden mittels HPLC voneinander getrennt. Es konnten 18,8 mg des geschützten Produkts **151** (31,3 μmol; 41 %; 82 % bezogen auf zurückgewonnenes Edukt) sowie 18 mg des freien Phenols (39,1 μmol; 50 %) isoliert werden.

5.8.2 (2*R*,3*R*,4*S*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-*N*-{(Z)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-chlorstyryl}-2,4-dimethoxy-5-oxopentanamid **160**



35 mg des primären Alkohols **151** (60,9 μmol) und 39 mg NaHCO₃ (609 μmol; 10 eq) wurden in 2,5 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 78 mg Dess-Martin-Periodinan (183 μmol; 3 eq) wurden in einer Portion zugegeben, gefolgt von 1,7 μl Wasser (1,65 mg; 91,4 μmol; 1,5 eq). Die Lösung wurde 6,5 h bei 0 °C gerührt, bevor sie durch Zugabe von

ca. 1,5 ml gesättigter Na₂SO₃-Lösung und 1,5 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung abgebrochen wurde.

Das Gemisch wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufarbeitung mit Isohexan : Ethylacetat 6 : 1 lieferte 25 mg des Aldehyds **160** (43,7 µmol; 72 %).

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 9,63 (d; ³J_{HH} = 2,4 Hz; 1 H; H5); 8,65 (br d; ³J_{HH} = 11,3 Hz; 1 H; NH); 7,31 (d; ⁴J_{HH} = 2,1 Hz; 1 H; H4'); 7,01 (dd; ³J_{HH} = 8,4 Hz; ⁴J_{HH} = 2,1 Hz; 1 H; H8'); 6,89 (d; ³J_{HH} = 8,4 Hz; 1 H; H7'); 6,88 (dd; ³J_{HH} = 11,4; 9,5 Hz; 1 H; H1'); 5,69 (d; ³J_{HH} = 9,5 Hz; 1 H; H2'); 4,29 (dd; ³J_{HH} = 6,9; 3,1 Hz; 1 H; H3); 3,93 (d; ³J_{HH} = 3,1 Hz; 1 H; H2); 3,83 (dd; ³J_{HH} = 6,9; 2,4 Hz; 1 H; H4); 3,55 (s; 3 H; 4-OMe); 3,38 (s; 3 H; 2-OMe); 1,04 (s; 9 H); 0,80 (s; 9 H; (CH₃)₃CSi); 0,24 (s; 6 H; PhOSi(CH₃)₂); 0,03 (s; 3 H); 0,02 (s; 3 H; R₂CHOSi(CH₃)₂).

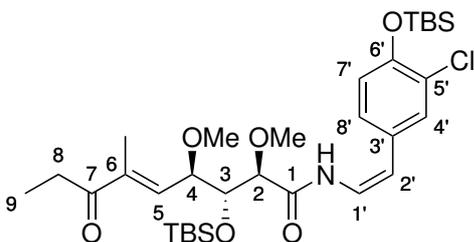
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 201,02 (C5); 167,25 (C1); 150,61 (C6'); 129,83 (C3'); 129,58 (C4'); 127,35 (C8'); 126,28 (C5'); 121,39 (C7'); 120,85 (C1'); 109,76 (C2'); 85,01 (C4); 83,23 (C2); 74,00 (C3); 59,94 (4-OMe); 58,79 (2-OMe); 25,80; 25,76 ((CH₃)₃CSi); 18,51; 18,00 ((CH₃)₃CSi); -4,19 (PhOSi(CH₃)₂); -4,37; -4,94 (R₂CHOSi(CH₃)₂).

ESI-MS: Berechnet für C₂₇H₄₆ClNO₆Si₂: 572,2625 [M+H]⁺; 594,2444 [M+Na]⁺.
Gefunden: 572,2627 [M+H]⁺; 594,2446 [M+Na]⁺.

[α]_D²⁰: -14,8 (DCM, c = 1)

R_f-Wert: 0,38 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

5.8.3 (2R,3R,4R,E)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-N-{(Z)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-chlorstyryl}-2,4-dimethoxy-6-methyl-7-oxonon-5-enamid **173**



3,0 mg des Aldehyds **160** (5,24 µmol) sowie 1,28 mg des Phosphonats **171** (5,77 µmol; 1,1 eq) wurden in 250 µl trockenem Tetrahydrofuran gelöst. 0,25 mg Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl; 6,29 µmol; 1,2 eq) wurden zugegeben und das Gemisch 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei färbte sich die ursprünglich klare Lösung zunächst gelb, später orange.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen, das Gemisch in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1) lieferte 1,5 mg des α,β -ungesättigten Ketons **173** (2,34 μ mol; 45 %).

Es wurde nicht genug Substanz zur Bestimmung eines Drehwertes synthetisiert.

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 8,74 (d; ³J_{HH} = 11,7 Hz; 1 H; NH); 7,32 (d; ⁴J_{HH} = 2,1 Hz; 1 H; H4'); 7,01 (dd; ³J_{HH} = 8,4 Hz; ⁴J_{HH} = 2,1 Hz; 1 H; H8'); 6,89 (dd; ³J_{HH} = 11,6; 9,5 Hz; 1 H; H1'); 6,88 (d; ³J_{HH} = 8,4 Hz; 1 H; H7'); 6,31 (dq; ³J_{HH} = 9,4 Hz; ⁴J_{HH} = 1,2 Hz; 1 H; H5); 5,66 (d; ³J_{HH} = 9,5 Hz; 1 H; H2'); 4,36 (t; ³J_{HH} = 9,0 Hz; 1 H; H4); 4,11 (dd; ³J_{HH} = 8,5; 1,8 Hz; 1 H; H3); 3,96 (d; ³J_{HH} = 1,8 Hz; 1 H; H2); 3,58 (s; 3 H; 4-OMe); 3,18 (s; 3 H; 2-OMe); 2,73 (dq; ²J_{HH} = 17,2 Hz; ³J_{HH} = 7,3 Hz; 1 H; H8.1); 2,63 (dq; ²J_{HH} = 17,2 Hz; ³J_{HH} = 7,3 Hz; 1 H; H8.2); 1,86 (d; ⁴J_{HH} = 1,2 Hz; 3 H; 6-Me); 1,10 (t; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 3 H; H9); 1,04 (s; 9 H; PhOSi(CH₃)₃); 0,73 (s; 9 H; (CH₃)₃CSiOCHR₂); 0,24 (s; 6 H; PhOSi(CH₃)₂); 0,01 (s; 3 H); -0,05 (s; 3 H; (CH₃)₂SiOCHR₂).

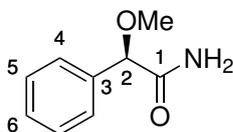
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 202,30 (C7); 167,84 (C1); 150,47 (C6'); 141,70 (C6); 138,46 (C5); 130,09 (C3'); 129,51 (C4'); 127,37 (C8'); 126,21 (C5'); 121,36 (C7'); 121,08 (C1'); 109,17 (C2'); 83,90 (C2); 76,99 (C4); 75,64 (C3); 60,01 (4-OMe); 56,76 (2-OMe); 30,69 (C8); 25,81; 25,74 ((CH₃)₃CSi); 18,51; 17,90 ((CH₃)₃CSi); 12,56 (6-Me); 8,70 (C9); -4,20 (PhOSi(CH₃)₂); -4,25; -4,50 ((CH₃)₂SiOCHR₂).

ESI-MS: Berechnet für C₃₂H₅₄ClNO₆Si₂: 640,3251 [M+H]⁺; 662,3070 [M+Na]⁺.
Gefunden: 640,3257 [M+H]⁺; 662,3077 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0,44 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

5.9 Synthese der Reagenzien

5.9.1 (R)-2-Methoxy-2-Phenyllessigsäureamid **123**



Das α -chirale Amid **123** wurde nach der Methode von Khalafi-Nezhad *et al.* in 78 % Ausbeute aus (R)-O-Methylmandelsäure hergestellt.^[252]

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 7,45–7,29 (m; 5 H; H4–H6); 6,68 (br s; 1 H; NH1); 6,09 (br s; 1 H; NH2); 4,60 (s; 1 H; H2); 3,37 (s; 3 H; 2-OMe).

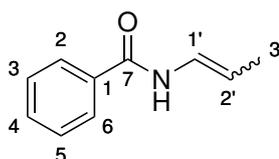
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 173,71 (C1); 136,83 (C3); 128,73 (C4); 128,69 (C6); 127,22 (C5); 83,90 (C2); 57,32 (2-OMe).

ESI-MS: Berechnet für C₉H₁₁NO₂: 166,0863 [M+H]⁺; 188,0682 [M+Na]⁺.
Gefunden: 166,0862 [M+H]⁺; 188,0678 [M+Na]⁺.

[α]_D²⁰: -98,2 (MeOH, c = 1,0)

R_f-Wert: 0,09 (Dichlormethan : Methanol 20 : 1)

5.9.2 N-(Prop-1-en-1-yl)benzamid 113



500 mg Benzamid (4,12 mmol) wurden in 16,5 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. 4,74 ml einer DIBAL-H-Lösung (1 M in Hexan; 589 mg; 4,74 mmol; 1,15 eq) wurden langsam zugegeben und das Gemisch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 359 mg Propanal (6,19 mmol; 1,5 eq) langsam zugetropft und das Gemisch weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von 40 ml Wasser abgebrochen. Die organische Phase wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

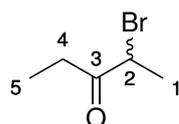
Die so erhaltenen 670 mg Rohprodukt wurden mit 670 µl DBU (685 mg; 4,48 mmol; 1,2 eq) in 35 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach 10 min wurden 320 µl Mesylchlorid (471 mg; 4,11 mmol; 1,1 eq) zugegeben. Nach weiteren 15 min wurden erneut 670 µl DBU (685 mg; 4,48 mmol; 1,2 eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über die nächsten 17,5 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt, anschließend wurde die organische Phase mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1) lieferten 200 mg des Produkts **113** als 2 : 1-Gemisch der (*E*)- beziehungsweise (*Z*)-Isomere (1,24 mmol; 30 % über zwei Stufen). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[253,254]

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 8,22 (br d; ³J_{HH} = 8,7 Hz; 1 H; (*E*)-NH); 7,80–7,76 (m; 6 H; H3 und H5); 7,75 (br d; ³J_{HH} = 6,7 Hz; 2 H; (*Z*)-NH); 7,53–7,34 (m; 9 H; H2, H4 und H6); 6,93 (ddq; ³J_{HH} = 14,8; 10,2 Hz; ⁴J_{HH} = 1,7 Hz; 1 H; (*E*)-H1'); 6,90 (ddq; ³J_{HH} = 10,7; 8,9 Hz; ⁴J_{HH} = 1,7 Hz; 2 H; (*Z*)-H1'); 5,34 (dq; ³J_{HH} = 14,0; 6,8 Hz; 1 H; (*E*)-H2'); 4,92 (dq; ³J_{HH} = 8,9; 7,2 Hz; 2 H; (*Z*)-H2'); 1,70 (dd; ³J_{HH} = 7,0 Hz; ⁴J_{HH} = 1,7 Hz; 6 H; (*Z*)-H3'); 1,69 (dd; ³J_{HH} = 7,0 Hz; ⁴J_{HH} = 1,5 Hz; 3 H; (*E*)-H3').

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 164,59 ((Z)-C7); 164,45 ((E)-C7); 133,99 ((Z)-C1); 133,95 ((E)-C1); 131,94 ((Z)-C4); 131,67 ((E)-C4); 128,75 ((Z)-C3 und C5); 128,56 ((E)-C3 und C5); 127,19 ((E)-C2 und C6); 127,12 ((Z)-C2 und C6); 123,82 ((E)-C1'); 122,30 ((Z)-C1'); 108,98 ((E)-C2'); 106,48 ((Z)-C2'); 15,07 ((E)-C3'); 11,07 ((Z)-C3').

R_f-Wert: 0,69 (Isohexan : Ethylacetat 3 : 2)

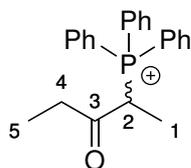
5.9.3 2-Brompentan-3-on 195



2-Brompentan-3-on wurde aus Pentan-3-on und Brom nach der Vorschrift von Lou und Fu hergestellt. Das Produkt wurde mittels Destillation isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[255-257]

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 4,37 (q; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 1 H; H2); 2,80 (dq; ²J_{HH} = 17,9 Hz; ³J_{HH} = 7,3 Hz; 1 H; H4.1); 2,54 (dq; ²J_{HH} = 18,0 Hz; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 1 H; H4.2); 1,67 (d; ³J_{HH} = 6,7 Hz; 3 H; H1); 1,05 (t; ³J_{HH} = 7,3 Hz; 3 H; H5).

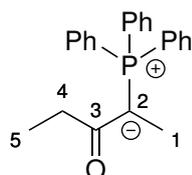
5.9.4 Wittig-Salz 194 aus 2-Brompentan-3-on



Das Wittigsalz **194** wurde nach der Vorschrift von Bestmann *et al.* aus 2-Brompentan-3-on **195** und Triphenylphosphan in Toluol hergestellt. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[167]

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 209,25 (d; ²J_{PC} = 5,4 Hz; C3); 134,59 (d; ⁴J_{PC} = 2,7 Hz; *para*-Ph); 134,33 (d; ²J_{PC} = 10,0 Hz; *ortho*-Ph); 130,26 (d; ³J_{PC} = 12,7 Hz; *meta*-Ph); 118,66 (d; ¹J_{PC} = 86,3 Hz; *ipso*-Ph); 43,04 (d; ¹J_{PC} = 53,6 Hz; C2); 36,20 (d; ²J_{PC} = 4,5 Hz; C1); 13,68 (d; ³J_{PC} = 2,7 Hz; C4); 7,31 (d; ⁴J_{PC} = 1,8 Hz; C5).

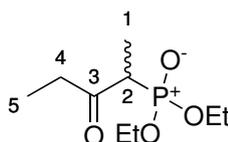
5.9.5 Wittig-Ylid 170 aus 2-Brompentan-3-on



Das Ylid **170** wurde ebenfalls nach der Vorschrift von Bestmann *et al.* aus dem Wittigsalz **194** und NaOH in Wasser hergestellt. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[167]

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 192,02 (d; ²J_{PC} = 4,0 Hz; C3); 133,58 (d; ²J_{PC} = 9,0 Hz; *ortho*-Ph); 131,35 (d; ⁴J_{PC} = 3,0 Hz; *para*-Ph); 128,60 (d; ³J_{PC} = 12,0 Hz; *meta*-Ph); 128,16 (d; ¹J_{PC} = 90,3 Hz; *ipso*-Ph); 55,54 (d; ¹J_{PC} = 106,4 Hz; C2); 30,33 (d; ²J_{PC} = 11,0 Hz; C1); 13,57 (d; ³J_{PC} = 14,1 Hz; C4); 10,71 (d; ⁴J_{PC} = 1,0 Hz; C5).

5.9.6 (3-Oxopentan-2-yl)phosphonsäurediethylester; Horner-Wadsworth-Emmons-Phosponat 171



2,44 g Ethanphosphonsäurediethylester (14,7 mmol; 3 eq) wurden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C gekühlt. 5,87 ml einer 2,5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (14,7 mmol; 3 eq) wurden langsam zugetropft und das Gemisch 30 min bei der Temperatur gerührt. Anschließend wurden 500 mg Propansäureethylester (4,89 mmol) in weiteren 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, langsam zugetropft und die Lösung bei konstanter Temperatur weitere 3 h gerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von ca. 5 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen, in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Isohexan : Ethylacetat 1 : 5), wodurch 672 mg des gewünschten Phosponats **171** (3,02 mmol; 62 %) isoliert werden konnten. Das ¹H-NMR stimmt mit der Literatur überein.^[258]

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 4,02–3,90 (m; 4 H; (OCH₂CH₃)₂); 3,08 (dd; ²J_{PH} = 24,9 Hz; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 1 H; H2); 2,69 (dq; ²J_{HH} = 18,4 Hz; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 1 H; H4.1); 2,37 (dq; ²J_{HH} = 18,3 Hz; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 1 H; H4.2); 1,19 (dd; ³J_{PH} = 18,1; ³J_{HH} = 7,1 Hz; 3 H; H1); 1,17 (tdd; ³J_{HH} = 7,0; ⁴J_{PH} = 3,2 Hz; ³J_{HH} = 0,3 Hz; 6 H; (OCH₂CH₃)₂); 0,90 (t; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 3 H; H5).

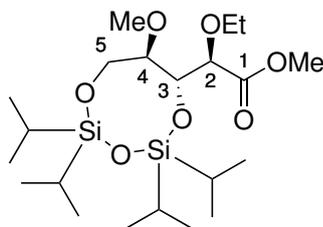
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 206,37 (d; ²J_{PC} = 4,0 Hz; C3); 62,43 (d; ²J_{PC} = 6,0 Hz); 62,25 (d; ²J_{PC} = 7,0 Hz; (OCH₂CH₃)₂); 46,20 (d; ¹J_{PC} = 126,5 Hz; C2); 36,22 (s; C4); 16,21 (s); 16,16 (s; (OCH₂CH₃)₂); 10,85 (d; ²J_{PC} = 7,0 Hz; C1); 7,50 (s; C5).

ESI-MS: Berechnet für C₉H₁₉O₄P: 223,1094 [M+H]⁺; 245,0913 [M+Na]⁺; 261,0653 [M+K]⁺ 267,1934 [2M+Na]⁺; 195,0781 [M-C₂H₄+H]⁺; 167,0468 [M-2 C₂H₄+H]⁺.
Gefunden: 223,1093 [M+H]⁺; 245,0910 [M+Na]⁺; 261,0650 [M+K]⁺; 467,1932 [2M+Na]⁺; 195,0781 [M-C₂H₄+H]⁺; 167,0469 [M-2 C₂H₄+H]⁺.

R_f-Wert: 0,29 (Isohexan : Ethylacetat 1 : 5)

5.10 Synthese des mittleren Fragments für Chondrochloren B

5.10.1 (2R)-Ethoxy[(6R,7R)-2,2,4,4-tetraisopropyl-7-methoxy-1,3,5,2,4-trioxadisilolan-6-yl]essigsäuremethylester 67



330 mg der 3,5-bisgeschützten 2-Hydroxy-4-methoxyribonsäure **63** (756 μmol) und 3,10 g Silber(I)-oxid (7,56 mmol; 10 eq) wurden in 15 ml trockenem Dichlormethan gelöst. 1,21 ml Iodethan (2,36 g; 15,1 mmol; 20 eq) wurden hinzugegeben, das Septum durch einen Glasstopfen ersetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach 64 h wurden weitere 2,43 g Iodethan (15,6 mmol; 20,6 eq) zugegeben. Nach insgesamt 112 h wurde das Reaktionsgemisch durch Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographische Reinigung (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1) lieferte 202,5 mg des Produkts (436 μmol; 58 %; 76 % bezogen auf zurückgewonnenes **63**) als gelbes Öl. Zusätzlich konnten 80 mg (24 %) des Edukts reisoliert werden.

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 4,31 (dd; ³J_{HH} = 9,6; 0,9 Hz; 1 H; H3); 4,11 (d; ³J_{HH} = 0,9 Hz; 1 H; H2); 3,98 (dd; ²J_{HH} = 12,2 Hz; ³J_{HH} = 1,2 Hz; 1 H; H5.1); 3,90 (dd; ²J_{HH} = 12,4 Hz; ³J_{HH} = 0,9 Hz; 1 H; H5.2); 3,74 (dq; ²J_{HH} = 9,2 Hz; ³J_{HH} = 7,1 Hz; 1 H; 2-OCH₂CH₃ (1)); 3,69 (s; 3 H; COOCH₃); 3,55 (dq; ²J_{HH} = 9,3 Hz; ³J_{HH} = 7,3 Hz; 1 H; 2-OCH₂CH₃ (2)); 3,36 (dt; ³J_{HH} = 8,5; 1,2 Hz; 1 H; H4); 3,34 (s; 3 H; 4-OMe); 1,22 (t; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 3 H; 2-OCH₂CH₃); 1,15–0,90 (m; 28 H; Isopropyl-H).

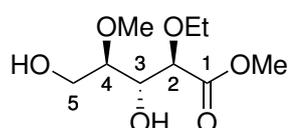
¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 170,96 (C1); 80,63 (C2); 80,31 (C4); 71,50 (C3); 67,02 (2-OCH₂CH₃); 58,79 (C5); 57,71 (4-OMe); 51,54 (COOCH₃); 17,62; 17,51; 17,50; 17,49; 17,46; 17,41; 17,29; 17,22 ((CH₃)₂CHSi); 15,31 (2-OCH₂CH₃); 13,47; 13,45; 12,82; 12,56 ((CH₃)₂CHSi).

ESI-MS: Berechnet für C₂₁H₄₄O₇Si₂: 465,2698 [M+H]⁺; 487,2518 [M+Na]⁺.
Gefunden: 465,2700 [M+H]⁺; 487,2516 [M+Na]⁺.

[α]_D²⁰: -23,5 (MeOH, c = 1,1)

R_f-Wert: 0,63 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

5.10.2 2-O-Ethyl-4-O-methylribonsäuremethylester 196



203 mg des 3,5-geschützten Ribonsäureesters **67** (436 μmol) wurden in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit 1,09 ml Triethylamin (794 mg; 7,84 mmol; 18 eq) und anschließend mit 2,43 ml Et₃N · 3 HF (2,46 g; 15,2 mmol; 35 eq) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 100 min wurden 1,5 g Silicagel hinzugegeben, einige Minuten weitergerührt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Der feste Rückstand wurde mit Ethylacetat erneut aufgeschlämmt und das Lösungsmittel entfernt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch eluiert, wobei zunächst zehn Fraktionen mit Isohexan : Ethylacetat 1 : 2 und anschließend zehn Fraktionen mit 1 : 5 eluiert wurden.

60 mg des freien Ribonsäureesters (272 μmol; 63 %) konnten als farblose Flüssigkeit isoliert werden.

¹H-NMR: (500 MHz; CD₃OD) δ = 4,05 (d; ³J_{HH} = 3,7 Hz; 1 H; H2); 3,98 (dd; ³J_{HH} = 8,2; 3,6 Hz; 1 H; H3); 3,83 (dd; ²J_{HH} = 11,9 Hz; ³J_{HH} = 3,1 Hz; 1 H; H5.1); 3,71 (dq; ²J_{HH} = 9,2 Hz; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 1 H; 2-OCH₂HMe); 3,70 (s; 3 H; COOCH₃); 3,63 (dd; ²J_{HH} = 11,9 Hz; ³J_{HH} = 4,6 Hz; 1 H; H5.2); 3,49 (dq; ²J_{HH} = 9,1 Hz; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 1 H; 2-OCH₂HMe); 3,36 (s; 3 H; 4-OMe); 3,34 (ddd; ³J_{HH} = 8,2; 4,4; 3,1 Hz; 1 H; H4); 1,23 (t; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 3 H; 2-OCH₂CH₃).

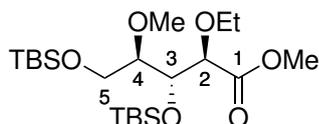
¹³C-NMR: (125 MHz; CD₃OD) δ = 173,04 (C1); 82,00 (C4); 81,62 (C2); 72,49 (C3); 67,94 (2-OCH₂CH₃); 61,38 (C5); 58,36 (4-CH₃); 52,06 (COOCH₃); 15,38 (2-OCH₂CH₃).

ESI-MS: Berechnet für C₉H₁₈O₆: 223,1176 [M+H]⁺; 245,0996 [M+Na]⁺.
Gefunden: 223,1173 [M+H]⁺; 245,0994 [M+Na]⁺.

[α]_D²⁰: +16,4 (MeOH, c = 2)

R_f-Wert: 0,24 (Isohexan : Ethylacetat 1 : 5)

5.10.3 3,5-Bis-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-O-ethyl-4-O-methylribonsäuremethylester **75**



60 mg des Diols **196** (270 μmol) wurden mit 408 mg Imidazol (5,99 mmol; 20 eq) in 30 ml trockenem Dimethylformamid gelöst. 452 mg *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (3,00 mmol; 10 eq) wurden in einer Portion zugegeben. Nach 66,5 h wurde die Reaktion mit gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen, in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (zunächst zehn Fraktionen Isohexan : Ethylacetat 10 : 1, anschließend 4 : 1) konnten 93 mg des 3,5-bisgeschützten Produkts **75** (207 μmol ; 77 %) als farbloses Öl isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 4,04 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 6,1; 4,6$ Hz; 1 H; H3); 4,02 (d; $^3J_{\text{HH}} = 4,6$ Hz; 1 H; H2); 3,84 (dd; $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 3,4$ Hz; 1 H; H5.1); 3,70 (s; 3 H; COOCH_3); 3,65 (dq; $^2J_{\text{HH}} = 9,2$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz; 1 H; 2-OCHHCH $_3$); 3,63 (dd; $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 5,8$ Hz; 1 H; H5.2); 3,46 (dq; $^2J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz; 1 H; 2-OCHHCH $_3$); 3,40 (s; 3 H; 4-OCH $_3$); 3,39 (ddd; $^3J_{\text{HH}} = 6,1; 5,8; 3,4$ Hz; 1 H; H4); 1,21 (t; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz; 3 H; 2-OCH $_2$ CH $_3$); 0,90 (s; 9 H); 0,86 (s; 9 H; $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); 0,08 (d; $^4J_{\text{HH}} = 0,9$ Hz; 6 H); 0,05 (d; $^4J_{\text{HH}} = 1,8$ Hz; 6 H; $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 171,56 (C1); 82,15 (C4); 80,56 (C2); 73,30 (C3); 66,68 (2-OCH $_2$ CH $_3$); 62,94 (C5); 58,80 (4-OCH $_3$); 51,59 (COOCH_3); 26,09; 25,93 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 18,51; 18,14 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 15,36 (2-OCH $_2$ CH $_3$); -4,56; -4,70; -5,14; -5,24 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

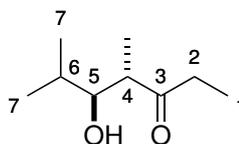
ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}_2$: 451,2906 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 473,2725 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
Gefunden: 451,2907 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 473,2723 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 5,6 (MeOH, $c = 1$)

R_f -Wert: 0,54 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

5.11 Synthese der Testfragmente

5.11.1 4,5-*anti*-5-Hydroxy-4,6-dimethylheptan-3-on 79



207 mg Dicyclohexylborchlorid (972 μmol ; 1,13 eq) wurden bei 0 °C in 20 ml gelöst und 135 μl Triethylamin (984 mg; 972 μmol ; 1,13 eq) hinzugegeben. Anschließend wurden 112 μl Pentan-3-on (91,1 mg; 946 μmol ; 1,1 eq) langsam hinzutropft und die Reaktionsmischung bei 0 °C gerührt.

Nach zwei Stunden wurde die Lösung auf -78 °C gekühlt und 89,4 μl 2-Methylpropanal (70,7 mg; 860 μmol ; 1 eq) langsam zutropft. Das Gemisch wurde weitere 2 h bei -78 °C gerührt.

Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 1,5 ml Methanol und 3 ml Phosphatpuffer (pH 7,2) abgebrochen, auf 0 °C erwärmt, mit 1 ml 30 % H_2O_2 versetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1) getrennt, wobei 88 mg des Produkts (493 μmol ; 57 %) als farbloses Öl erhalten wurden. Es konnte nur ein Diastereomer nachgewiesen werden, welches anhand der publizierten $^1\text{H-NMR}$ -Daten als das 4,5-*anti*-Isomer identifiziert wurde.^[259]

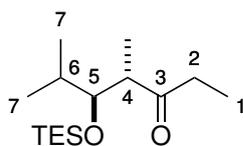
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 3,42 (dd; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,9; 4,7 Hz; 1 H; H5); 2,75 (qnt; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,1 Hz; 1 H; H4); 2,57 (dq; $^2J_{\text{HH}}$ = 18,2 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz; 1 H; H2.1); 2,46 (dq; $^2J_{\text{HH}}$ = 18,2 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz; 1 H; H2.2); 1,71 (sptd; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,9; 4,9 Hz; 1 H; H6); 1,09 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz; 3 H; 4-Me); 1,03 (t; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz; 3 H; H1); 0,93 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,9 Hz; 3 H; H7.1); 0,88 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,7 Hz; 3 H; H7).^[259]

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3) δ = 217,23 (C3); 78,53 (C5); 48,23 (C4); 36,23 (C2); 30,68 (C6); 20,08 (C7.1); 16,07 (C7.2); 14,64 (4-Me); 7,59 (C1).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$: 181,1199 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
Gefunden: 181,1195 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0,43 (Isohexan : Ethylacetat 4 : 1)

5.11.2 4,5-*anti*-4,6-Dimethyl-5-[(triethylsilyl)oxy]heptan-3-on 81



1,8 g des Aldoladdukts **79** (10,1 mmol) wurden zusammen mit 963 mg Imidazol (14,1 mmol; 1,4 eq) in 15 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 1,82 g Triethylsilylchlorid (12,1 mmol; 1,2 eq) wurden langsam zugetropft und das Gemisch 20 min gerührt.

Die Suspension wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 2,8 g (*quant.*) des silylierten Aldoladdukts wurden als farblose Flüssigkeit erhalten. Das Produkt war für die folgenden Schritte von ausreichender Reinheit.

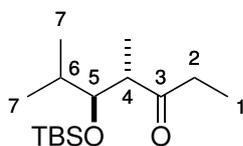
¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 3,80 (dd; ³J_{HH} = 8,2; 3,0 Hz; 1 H; H5); 2,73 (dq; ³J_{HH} = 8,2; 7,1 Hz; 1 H; H4); 2,54 (dq; ²J_{HH} = 18,5 Hz; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 1 H; H2.1); 2,45 (dq; ²J_{HH} = 18,5 Hz; ³J_{HH} = 7,3 Hz; 1 H; H2.2); 1,73 (sptd; ³J_{HH} = 6,9; 3,4 Hz; 1 H; H6); 1,03 (t; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 3 H; H1); 0,95 (d; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 3 H; 4-Me); 0,93 (t; ³J_{HH} = 7,9 Hz; 9 H; CH₃CH₂Si); 0,92 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H; H7.1); 0,85 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H; H7.2); 0,56 (q; ³J_{HH} = 8,1 Hz; 6 H; CH₃CH₂Si).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 214,67 (C3); 78,72 (C5); 50,30 (C4); 36,92 (C2); 30,84 (C6); 20,09 (C7.1); 15,90 (C7.2); 14,01 (4-Me); 7,51 (C1); 7,18 (CH₃CH₂Si); 5,43 (CH₃CH₂Si).

ESI-MS: Berechnet für C₁₅H₃₂O₂Si: 273,2244 [M+H]⁺; 295,2064 [M+Na]⁺.
Gefunden: 273,2240 [M+H]⁺; 295,2059 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0,32 (Isohexan : Ethylacetat 40 : 1)

5.11.3 4,5-*anti*-4,6-Dimethyl-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]heptan-3-on 82



260 mg (1,45 mmol) des Hydroxyketons **79** und 203 μ l 2,6-Lutidin (187 mg; 1,75 mmol; 1,2 eq) wurden in 12 ml Dichlormethan gelöst. 371 μ l *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (424 mg; 1,60 mmol; 1,1 eq) wurden bei Raumtemperatur langsam dazugegeben. Nach einer Stunde wurde die Reaktionslösung in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographische Aufreinigung (Isohexan : Ethylacetat 100 : 1) lieferte 281 mg des silylierten Produkts (1,03 mmol; 71 %) als farbloses Öl.

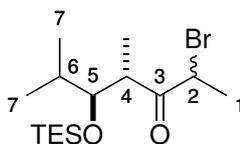
¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 3,77 (dd; ³J_{HH} = 7,6; 3,2 Hz; 1 H; H5); 2,73 (dq; ³J_{HH} = 7,8; 7,0 Hz; 1 H; H4); 2,54 (dq; ²J_{HH} = 18,5 Hz; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 1 H; H2.1); 2,45 (dq; ²J_{HH} = 18,6 Hz; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 1 H; H2.2); 1,74 (sptd; ³J_{HH} = 7,0; 3,1 Hz; 1 H; H6); 1,00 (t; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 3 H; H1); 0,95 (d; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 3 H; 4-Me); 0,89 (d; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 3 H; H7.1); 0,86 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H; H7.2); 0,85 (s; 9 H; (CH₃)₃CSi); 0,03 (s; 3 H; CH₃Si); -0,08 (s; 3 H; CH₃Si).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 214,37 (C3); 78,42 (C5); 50,37 (C4); 36,94 (C2); 31,34 (C6); 26,25 (CH₃CSi); 19,81 (C7.1); 18,51 (Me₃CSi); 16,48 (C7.2); 13,92 (4-Me); 7,49 (C1); -4,05; -4,29 (beide CH₃Si).

ESI-MS: Berechnet für C₁₅H₃₂O₂Si: 273,2244 [M+H]⁺; 295,2064 [M+Na]⁺.
Gefunden: 273,2240 [M+H]⁺; 295,2058 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0,63 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

5.11.4 4,5-*anti*-2-Brom-4,6-dimethyl-5-[(triethylsilyl)oxy]heptan-3-on **83**

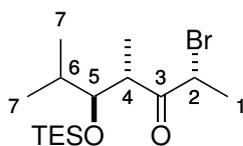


1,0 g des silylierten Aldolprodukts **81** (3,67 mmol) wurden in 9 ml trockenem THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. 3,67 ml einer 1 M Lösung von LiHMDS in THF (3,67 mmol; 1 eq) langsam (ca. 1 ml/min) zugetropft und 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung wieder auf -78 °C abgekühlt und 188 µl Brom (586 mg; 3,67 mmol; 1 eq) wurden langsam zugetropft.

Das Gemisch wurde 10 min gerührt, bevor es mit einer Lösung aus NaHCO₃ und Na₂S₂O₃ in Wasser versetzt wurde, um die Reaktion abubrechen. Es wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Isohexan : Ethylacetat 100 : 1) aufgetrennt, wobei 467 mg des Produkts (1,33 mmol; 36 %; 45 % bezogen auf zurückgewonnenem Edukt) als Gemisch aus zwei Diastereomeren, 120 mg des dibromierten Nebenprodukts **197** (279 µmol; 7,6 %; 9,4 % bezogen auf zurückgewonnenem Edukt) sowie 196 mg (720 µmol; 20 %) des Edukts **81** erhalten wurden.

In späteren Auftrennungen mit dem verbesserten Laufmittelgemisch Isohexan : Toluol 10 : 1 konnten die beiden Diastereomere des Produkts getrennt werden.

Analytische Daten von (*R*)-83



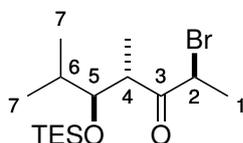
¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 4,50 (q; ³J_{HH} = 6,7 Hz; 1 H; H2); 3,68 (dd; ³J_{HH} = 8,3; 2,8 Hz; 1 H; H5); 3,25 (dq; ³J_{HH} = 8,2; 6,8 Hz; 1 H; H4); 1,82 (sptd; ³J_{HH} = 7,0; 2,7 Hz; 1 H; H6); 1,70 (d; ³J_{HH} = 6,7 Hz; 3 H; H1); 1,11 (d; ³J_{HH} = 6,7 Hz; 3 H; 4-Me); 0,97 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H; H7.1); 0,92 (t; ³J_{HH} = 8,0 Hz; 9 H; CH₃CH₂Si); 0,90 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H; H7.2); 0,53 (q; ³J_{HH} = 7,9 Hz; 6 H; CH₃CH₂Si).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ = 206,99 (C3); 80,96 (C5); 49,82 (C2); 46,65 (C4); 32,27 (C6); 19,30 (C1); 18,92 (C7); 16,77 (C7); 15,70 (4-Me); 7,06 (CH₃CH₂Si); 5,34 (CH₃CH₂Si).

ESI-MS: Berechnet für C₁₅H₃₁⁷⁹BrO₂Si: 351,1349 [M+H]⁺; 373,1169 [M+Na]⁺;
Berechnet für C₁₅H₃₁⁸¹BrO₂Si: 353,1330 [M+H]⁺; 375,1150 [M+Na]⁺
Gefunden für ⁷⁹Br: 351,1348 [M+H]⁺; 373,1168 [M+Na]⁺;
Gefunden für ⁸¹Br: 353,1328 [M+H]⁺; 375,1148 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0,56 (Isohexan : Toluol 5 : 1)

Analytische Daten von (*S*)-83

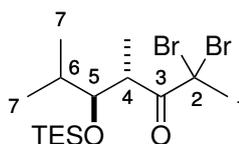


¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 4,54 (q; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 1 H; H2); 3,80 (dd; ³J_{HH} = 7,8; 3,2 Hz; 1 H; H5); 3,14 (qnt; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 1 H; H4); 1,77 (d; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 3 H; H1); 1,79–1,69 (m; 1 H; H6); 1,11 (d; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 3 H; 4-Me); 0,95 (t; ³J_{HH} = 7,9 Hz; 9 H; CH₃CH₂Si); 0,94 (d; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 3 H; H7.1); 0,89 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H; H7.2); 0,60 (q; ³J_{HH} = 7,8 Hz; 6 H; CH₃CH₂Si).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ = 206,75 (C3); 79,01 (C5); 48,41 (C2); 46,81 (C4); 31,32 (C6); 20,75 (C1); 19,95 (C7); 16,53 (C7); 15,50 (4-Me); 7,20 (CH₃CH₂Si); 5,42 (CH₃CH₂Si).

R_f-Wert: 0,39 (Isohexan : Toluol 5 : 1)

Analytische Daten des Dibromprodukts 197



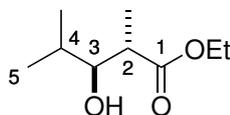
¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 3,83 (dd; ³J_{HH} = 9,0; 1,7 Hz; 1 H; H5); 3,73 (dq; ³J_{HH} = 9,0; 6,7 Hz; 1 H; H4); 2,55 (s; 3 H; H1); 1,87 (sptd; ³J_{HH} = 7,0; 1,7 Hz; 1 H; H6); 1,31 (d; ³J_{HH} = 6,7 Hz; 3 H; 4-Me); 1,00 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H; H7.1); 0,95 (d; ³J_{HH} = 7,6 Hz; 3 H; H7.2); 0,94 (t; ³J_{HH} = 7,8 Hz; 12 H; CH₃CH₂Si); 0,58 (q; ³J_{HH} = 7,8 Hz; 6 H; CH₃CH₂Si).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 200,27 (C3); 79,94 (C5); 64,85 (C2); 44,35 (C4); 35,56 (C1); 31,10 (C6); 20,63 (C7); 19,18 (4-Me); 16,03 (C7); 7,17 (CH₃CH₂Si); 5,35 (CH₃CH₂Si).

ESI-MS: Berechnet für C₁₅H₃₀ ⁷⁹Br⁸¹BrO₂Si: 431,0435 [M+H]⁺; 453,0254 [M+Na]⁺.
Gefunden: 431,9433 [M+H]⁺; 453,0254 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0,79 (Isohexan : Toluol 5 : 1)

5.11.5 2,3-*anti*-3-Hydroxy-2,4-dimethylpentansäureethylester 92



250 mg Propansäureethylester (2,45 mmol) wurden in 15 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt und auf -95 °C gekühlt. 509 μ l trockenes Triethylamin (372 mg; 3,67 mmol; 1,5 eq) wurden zugegeben, anschließend wurden 3,18 ml einer 1 M Lösung von Dicyclohexylbortriflat in trockenem Hexan (3,18 mmol; 1,3 eq) langsam zugetropft. Das Gemisch wurde 1 h gerührt, wobei stets darauf geachtet wurde, dass die Temperatur des Kältebades -95 °C nicht übersteigt.

Nach 1 h wurden 212 mg 2-Methylpropanal (2,94 mmol; 1,2 eq) langsam zugetropft. Die Reaktion wurde eine weitere Stunde bei -95 °C gerührt, anschließend wurde das Kältebad entfernt. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden 10 ml Phosphatpuffer (pH 7,2) und 5 ml Methanol zugegeben, gefolgt von 5 ml 30 % H₂O₂-Lösung.

Nach 1,5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch in Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung entfernt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung, wobei zunächst für zehn Fraktionen ein Isohexan : Ethylacetat-Verhältnis von 10 : 1, anschließend für weitere zehn Fraktionen 6 : 1 verwendet wurde, konnten 183 mg des Aldoladduktes **92** (1,05 mmol; 43 %) in 94 % d.e. isoliert werden.

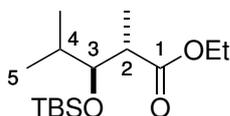
¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 4,16 (dq; ²J_{HH} = 10,8 Hz; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 1 H); 4,14 (dq; ²J_{HH} = 10,8 Hz; ³J_{HH} = 7,1 Hz; 1 H; COOCH₂CH₃); 3,35 (dd; ³J_{HH} = 6,7; 5,6 Hz; 1 H; H3); 2,62 (qd; ³J_{HH} = 7,1; 6,3 Hz; 1 H; H2); 1,70 (sptd; ³J_{HH} = 6,7; 5,5 Hz; 1 H; H4); 1,26 (t; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 3 H; COOCH₂CH₃); 1,19 (d; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 3 H; 2-Me); 0,94 (d; ³J_{HH} = 6,7 Hz; 3 H; H5.1); 0,91 (d; ³J_{HH} = 6,7 Hz; 3 H; H5.2).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 176,62 (C1); 78,34 (C3); 60,68 (COOCH₂CH₃); 42,67 (C2); 31,21 (C4); 19,87 (C5.1); 16,58 (C5.2); 14,94 (2-Me); 14,28 (COOCH₂CH₃).

ESI-MS: Berechnet für C₉H₁₈O₃: 175,1329 [M+H]⁺; 197,1148 [M+Na]⁺; 157,1223 [M-H₂O+H]⁺.
Gefunden: 175,1326 [M+H]⁺; 197,1144 [M+Na]⁺; 157,1220 [M-H₂O+H]⁺.

R_f-Wert: 0,22 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

5.11.6 (2,3-*anti*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,4-dimethylpentansäureethylester **95**



140 mg des Aldoladdukts **92** (803 μmol) wurden in 9 ml trockenem Dichlormethan gelöst. 112 μl 2,6-Lutidin (103 mg; 964 μmol; 1,2 eq) und anschließend 204 μl *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (234 mg; 884 μmol; 1,1 eq) wurden zugegeben und das Gemisch 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde es in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Isohexan : Ethylacetat 100 : 1) lieferte 200 mg des silylgeschützten Produkts (693 μmol; 86 %; 97 % bezogen auf zurückgewonnenes Edukt) sowie 15 mg des Alkohols **92** (86,1 μmol; 11 %).

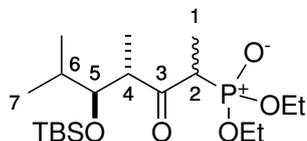
¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 4,13 (dq; ²J_{HH} = 10,8 Hz; ³J_{HH} = 7,1 Hz; 1 H); 4,09 (dq; ²J_{HH} = 10,7 Hz; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 1 H; COOCH₂CH₃); 3,78 (dd; ³J_{HH} = 6,5; 4,5 Hz; 1 H; H3); 2,60 (qnt; ³J_{HH} = 7,0 Hz; 1 H; H2); 1,77 (sptd; ³J_{HH} = 6,9; 4,4 Hz; 1 H; H4); 1,25 (t; ³J_{HH} = 7,1 Hz; 3 H; COOCH₂CH₃); 1,09 (d; ³J_{HH} = 7,2 Hz; 3 H; 2-Me); 0,88 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H; H5.1); 0,88 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 3 H; H5.1); 0,87 (d; ³J_{HH} = 7,3 Hz; 3 H; H5.2); 0,06 (s; 3 H); 0,01 (s; 3 H; CH₃Si).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 175,51 (C1); 78,35 (C3); 60,30 (COOCH₂CH₃); 45,42 (C2); 30,95 (C4); 26,17 ((CH₃)₃CSi); 19,90 (C5.1); 18,45 ((CH₃)₃CSi); 17,28 (C5.2); 14,25 (COOCH₂CH₃); 13,03 (2-Me); -4,13; -4,29 ((CH₃)₂Si).

ESI-MS: Berechnet für C₁₅H₃₂O₃Si: 289,2193 [M+H]⁺; 311,2013 [M+Na]⁺.
Gefunden: 289,2191 [M+H]⁺; 311,2010 [M+Na]⁺.

R_f -Wert: 0,72 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

5.11.7 {(4,5-*anti*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4,6-dimethyl-3-oxoheptan-2-yl}phosphonsäurediethylester **97**



346 mg Ethanphosphonsäurediethylester (2,08 mmol; 3 eq) wurden in 1,5 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. 832 μl *n*-Butyllithiumlösung (2,5 M in Hexan; 2,08 mmol; 3 eq) wurden langsam zugetropft und das Gemisch 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 200 mg des Esters **95** (683 μmol) in 1,5 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam zugetropft.

Nach weiteren 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung abgebrochen, in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Isohexan : Ethylacetat 3 : 1) lieferte 236 mg des Phosphonats **97** (577 μmol ; 83 %) als Gemisch zweier Diastereomere.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 4,17–4,05 (m; 8 H; OCH_2CH_3 (beide Isomere)); 3,80 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 6,6$; 4,0 Hz; 1 H; Neben-H5); 3,66 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 7,1$; 3,6 Hz; 1 H; H5); 3,35 (dq; $^2J_{\text{PH}} = 26,2$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz; 1 H; H2); 3,34 (qnt; $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz; 1 H; H4); 3,27 (dq; $^2J_{\text{PH}} = 24,3$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz; 1 H; Neben-H2); 3,04 (qnt; $^3J_{\text{HH}} = 6,9$ Hz; 1 H; Neben-H4); 1,80–1,70 (m; 1 H; Neben-H6); 1,79 (sptd; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$; 3,5 Hz; 1 H; H6); 1,43 (dd; $^3J_{\text{PH}} = 18,5$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz; 3 H; Neben-H1); 1,31 (t; $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz; 12 H; OCH_2CH_3 (beide Isomere)); 1,31 (dd; $^3J_{\text{PH}} = 17,4$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz; 3 H; H1); 0,92 (d; $^3J_{\text{HH}} = 6,9$ Hz; 3 H; H7.1); 0,91 (d; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz; 3 H; H7.2); 0,89 (d; $^3J_{\text{HH}} = 6,9$ Hz; 3 H; Neben-H7.1); 0,87 (s; 9 H; Neben- $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 0,87 (s; 9 H; Neben- $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 0,86 (s; 9 H; $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 0,06 (s; 3 H; Neben- CH_3Si (1)); 0,04 (s; 3 H; CH_3Si (1)); $-0,01$ (s; 3 H; Neben- CH_3Si (2)); $-0,04$ (s; 3 H; CH_3Si (2)).

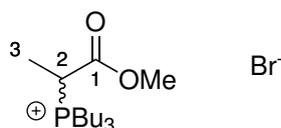
$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 209,30 (d; $^2J_{\text{PC}} = 5,0$ Hz; Neben-C3); 208,25 (d; $^2J_{\text{PC}} = 3,0$ Hz; C3); 79,79 (C5); 78,36 (Neben-C5); 62,58 (d; $^2J_{\text{PC}} = 6,0$ Hz; OCH_2CH_3); 62,54 (d; $^2J_{\text{PC}} = 7,0$ Hz; Neben- OCH_2CH_3); 50,20 (C4); 49,52 (Neben-C4); 47,90 (d; $^1J_{\text{PC}} = 125,5$ Hz; C2); 45,69 (d; $^1J_{\text{PC}} = 127,5$ Hz; Neben-C2); 32,81 (C6); 31,49 (Neben-C6); 26,34 (Neben- $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 26,15 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 20,17 (Neben-C7.1); 18,97 (C7.1); 18,56 (Neben- $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 18,40 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 17,99 (C7.2); 17,53 (Neben-C7.2); 16,52 (d; $^3J_{\text{PC}} = 6,0$ Hz; Neben- OCH_2CH_3); 16,49 (d; $^4J_{\text{PC}} = 6,0$ Hz; OCH_2CH_3); 13,84 (4-Me); 13,67 (Neben-4-Me); 11,68 (d; $^2J_{\text{PC}} = 6,0$ Hz; Neben-C1); 10,69 (d; $^2J_{\text{PC}} = 6,0$ Hz; C1); $-3,71$ (Neben- CH_3Si (1)); $-3,81$ (CH_3Si (1)); $-4,29$ (CH_3Si (2)); $-4,55$ (Neben- CH_3Si (2)).

ESI-MS: Berechnet für $C_{19}H_{41}O_5PSi$: 409,2534 $[M+H]^+$; 431,2353 $[M+Na]^+$; 426,2799 $[M+NH_4]^+$; 447,2092 $[M+K]^+$; 839,4814 $[2M+Na]^+$.
 Gefunden: 409,2537 $[M+H]^+$; 431,2350 $[M+Na]^+$; 426,2794 $[M+NH_4]^+$; 447,2088 $[M+K]^+$; 839,4813 $[2M+Na]^+$.

R_f -Wert: 0,21 (Isohexan : Ethylacetat 3 : 1)

5.12 Testkupplungen

5.12.1 Tributyl(1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)phosphoniumbromid 185



Das Wittigsalz **185** wurde in 59 % Ausbeute als farblose Flüssigkeit nach der Vorschrift von Gieseler und Kalesse synthetisiert.^[168]

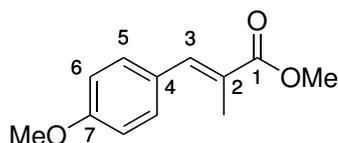
1H -NMR: (500 MHz; $CDCl_3$) δ = 4,44 (dq; $^2J_{PH} = 15,7$ Hz; $^3J_{HH} = 7,4$ Hz; 1 H; H2); 3,70 (s; 3 H; $COOCH_3$); 2,55–2,32 (m; 6 H; $P(CH_2(CH_2)_2CH_3)$); 1,55–1,36 (m; 12 H; $P(CH_2(CH_2)_2CH_3)_3$); 1,51 (dd; $^3J_{PH} = 16,2$ Hz; $^3J_{HH} = 7,3$ Hz; 3 H; H3); 0,86 (t; $^3J_{HH} = 7,2$ Hz; 9 H; $P(CH_2(CH_2)_2CH_3)_3$).

^{13}C -NMR: (125 MHz; $CDCl_3$) δ = 169,09 (d; $^2J_{PC} = 1,8$ Hz; C1); 53,42 ($COOCH_3$); 33,74 (d; $^1J_{PC} = 47,2$ Hz; C2); 23,84 (d; $^2J_{PC} = 15,4$ Hz; $P(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$); 23,78 (d; $^3J_{PC} = 4,5$ Hz; $P((CH_2)_2CH_2CH_3)_3$); 18,62 (d; $^1J_{PC} = 45,4$ Hz; $P(CH_2(CH_2)_2CH_3)_3$); 13,27 ($P((CH_2)_3CH_3)_3$); 11,71 (d; $^2J_{PC} = 2,7$ Hz; C3).

ESI-MS: Berechnet für $C_{16}H_{34}O_2P^+$: 289,2291 $[M]^+$.
 Gefunden: 289,2287 $[M]^+$.

R_f -Wert: 0,03 (Dichlormethan : Methanol 20 : 1)

5.12.2 (E)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-methylacrylsäuremethylester 198



50 mg des Wittigsalzes (135 μmol) wurden in 6 ml trockenem Toluol gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. 129 μl einer 1 M Kalium-*tert*-butanolat-Lösung wurden langsam hinzugegeben und das Gemisch 10 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Daraufhin wurde die Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und weitere 20 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor 24,6 μl Anisaldehyd (27,6 mg; 203 μmol ; 1,5 eq) in weiteren 6 ml Toluol gelöst langsam zugetropft wurden. Schließlich wurde das Kältebad entfernt, und die Reaktion weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser, und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1) konnten 17 mg des Produkts **198** (82 μmol ; 61 %) isoliert werden.

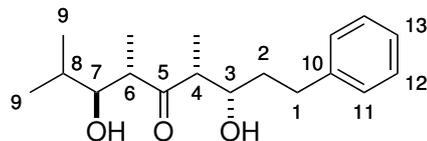
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,65 (br s; 1 H; H3); 7,38 (dt; $^3J_{\text{HH}} = 8,7\text{ Hz}$; $^4J_{\text{HH}} = 2,3\text{ Hz}$; 2 H; H5); 6,92 (dt; $^3J_{\text{HH}} = 8,9\text{ Hz}$; $^4J_{\text{HH}} = 2,3\text{ Hz}$; 2 H; H6); 3,84 (s; 3 H; Ph- OCH_3); 3,81 (s; 3 H; COOCH_3); 2,13 (d; $^4J_{\text{HH}} = 1,5\text{ Hz}$; 3 H; 2-Me).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 169,55 (C1); 159,82 (C7); 138,79 (C3); 131,56 (C5); 128,58 (C2); 126,19 (C4); 113,99 (C6); 55,43 (Ph- OCH_3); 52,13 (COOCH_3); 14,23 (2-Me).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 229,0835 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 175,0754 $[\text{M}-\text{HOMe}+\text{H}]^+$; 147,0804 $[\text{M}-\text{HOMe}-\text{CO}+\text{H}]^+$.
Gefunden: 229,0832 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 175,0752 $[\text{M}-\text{HOMe}+\text{H}]^+$; 147,0803 $[\text{M}-\text{HOMe}-\text{CO}+\text{H}]^+$.

R_f -Wert: 0,36 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

5.12.3 3,4-*syn*-6,7-*anti*-3,7-Dihydroxy-4,6,8-trimethyl-1-phenylnonan-5-on 165



100 mg der silylgeschützten Modellsubstanz **81** (367 μmol) wurden in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. 44 μl Titanatetrachlorid (76,5 mg; 404 μmol ; 1,1 eq) wurden langsam zugetropft. Nach zwei Minuten wurden 61 μl Triethylamin (44,6 mg; 440 μmol ; 1,2 eq) ebenfalls langsam zugetropft, wobei sich die zunächst gelbe Lösung tiefrot verfärbte.

Nach 1,5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurden 58 μl 3-Phenylpropanal (59,1 mg; 440 μmol ; 1,2 eq) zugegeben und weitere 3,5 h gerührt. Das Gemisch wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aus dem Rohprodukt konnten säulenchromatographisch (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1) 47 mg des entschützten, diastereomerenreinen Produkts (161 μmol ; 44 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Anhand der von Evans *et al.* vorgestellten Ergebnisse und den dazugehörigen Übergangszuständen wurde ohne weitere Bestätigungsexperimente angenommen, dass es sich um das 4,6-*syn*-Produkt handelt.^[193]

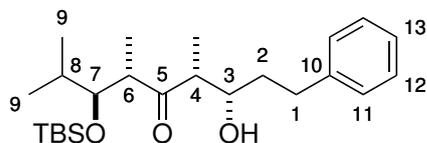
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 7,30–7,26 (m; 2 H; H12); 7,22–7,16 (m; 3 H; H11 und H13); 4,10 (ddd; $^3J_{\text{HH}}$ = 9,2; 3,8; 2,7 Hz; 1 H; H3); 3,64 (dd; $^3J_{\text{HH}}$ = 9,0; 3,1 Hz; 1 H; H7); 2,95 (dq; $^3J_{\text{HH}}$ = 8,9; 7,0 Hz; 1 H; H6); 2,84 (ddd; $^2J_{\text{HH}}$ = 14,5 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 9,9; 5,3 Hz; 1 H; H1.1); 2,72 (qd; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,0; 2,6 Hz; 1 H; H4); 2,66 (ddd; $^2J_{\text{HH}}$ = 13,7 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 9,5; 6,7 Hz; 1 H; H1.2); 1,87 (dtd; $^2J_{\text{HH}}$ = 13,8 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 9,4; 5,5 Hz; 1 H; H2.1); 1,78 (sptd; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,7; 3,5 Hz; 1 H; H8); 1,66 (dddd; $^2J_{\text{HH}}$ = 13,6 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 10,1; 6,7; 4,1 Hz; 1 H; H2.2); 1,09 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,0 Hz; 1 H; 4- CH_3); 0,97 (t; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,0 Hz; 6 H; 6- CH_3 und H9.1); 0,86 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,9 Hz; 3 H; H9.2).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 219,38 (C5); 142,05 (C10); 128,62 (C11); 128,50 (C12); 125,97 (C13); 78,48 (C7); 69,87 (C3); 51,89 (C4); 47,43 (C6); 35,58 (C2); 32,61 (C1); 29,53 (C8); 20,00 (C9.1); 14,46 (C9.2); 14,24 (6- CH_3); 8,71 (4- CH_3).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 293,2111 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 315,1931 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
Gefunden: 293,2106 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 315,1926 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0,11 (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1)

5.12.4 3,4-syn-6,7-anti-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4,6,8-trimethyl-1-phenylnonan-5-on 167



100 mg der silylgeschützten Modellsubstanz **82** (367 μmol) wurden in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. 44 μl Titan-tetrachlorid (76,5 mg; 404 μmol ; 1,1 eq) wurden langsam zugetropft. Nach zwei Minuten wurden 61 μl Triethylamin (44,6 mg; 440 μmol ; 1,2 eq) ebenfalls langsam zugetropft, wobei sich die zunächst gelbe Lösung tiefrot verfärbte.

Nach 1,5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurden 58 μl 3-Phenylpropanal (59,1 mg; 440 μmol ; 1,2 eq) zugegeben und weitere 1,5 h gerührt. Das Gemisch wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aus dem Rohprodukt konnten säulenchromatographisch (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1) 62 mg des diastereomerenreinen *syn-anti*-Produkts (153 μmol ; 42 %; 99 % bezogen auf 58 mg zurückgewonnenes **82**) isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 7,35–7,27 (m; 2 H; H12); 7,24–7,15 (m; 3 H; H11 und H13); 4,08 (ddd; $^3J_{\text{HH}}$ = 9,6; 3,5; 1,4 Hz; 1 H; H3); 3,72 (dd; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,5; 3,4 Hz; 1 H; H7); 3,15 (br s; 1 H; 3-OH); 2,96 (dq; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,5; 6,9 Hz; 1 H; H6); 2,85 (ddd; $^2J_{\text{HH}}$ = 14,3 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 9,8; 5,0 Hz; 1 H; H1.1); 2,64 (ddd; $^2J_{\text{HH}}$ = 13,7 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 9,5; 7,1 Hz; 1 H; H1.2); 2,58 (qd; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,4; 1,7 Hz; 1 H; H4); 1,88 (dtd; $^2J_{\text{HH}}$ = 13,9 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 9,6; 5,2 Hz; 1 H; H2.1); 1,78 (sptd; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,9; 3,4 Hz; 1 H; H8); 1,50 (dtd; $^2J_{\text{HH}}$ = 13,4 Hz; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,7; 3,4 Hz; 1 H; H2.2); 1,17 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 7,3 Hz; 3 H; 4- CH_3); 1,00 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,9 Hz; 3 H; 6- CH_3); 0,90 (d; $^3J_{\text{HH}}$ = 6,9 Hz; 3 H; H9); 0,83 (s; 9 H; $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 0,03 (s; 3 H); $-0,11$ (s; 3 H; $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

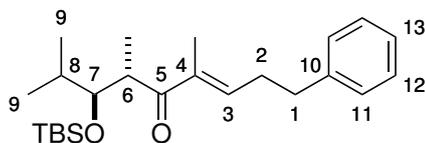
$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) δ = 219,32 (C5); 142,17 (C10); 128,64 (C12); 128,52 (C11); 125,95 (C13); 79,18 (C7); 69,18 (C3); 51,06 (C4); 48,30 (C6); 35,59 (C2); 32,49 (C1); 32,28 (C8); 26,15 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 19,11 (C9.1); 18,41 (Me_3CSi); 17,60 (C9.2); 14,08 (6- CH_3); 9,07 (4- CH_3); $-3,88$; $-4,17$ ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$: 407,2976 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 429,2795 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Gefunden: 407,2968 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 429,2789 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f -Wert: 0,36 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

5.12.5 (3E)-6,7-anti-7-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-4,6,8-trimethyl-1-phenylnon-3-en-5-on **168** aus **167**



33,5 mg des Aldoladdukts **167** (82,4 μmol) wurden in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. 33 μl DBU (34 mg; 225 μmol ; 5,5 eq) wurden zugetropft. Nach zehn Minuten wurden 16 μl Mesylchlorid (23,6 mg; 206 μmol ; 2,5 eq) zugetropft. Nach weiteren fünfzehn Minuten wurden weitere 33 μl DBU (34 mg; 225 μmol ; 5,5 eq) zugetropft. Über Nacht wurde die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen, mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (zehn Fraktionen Isohexan : Ethylacetat 100 : 1, anschließend 10 : 1) lieferte 18 mg des Eliminierungsprodukts **168** (46,3 μmol ; 56 %; 94 % bezogen auf 3 mg zurückgewonnenem Edukt). Es wurde ausschließlich das (*E*)-Isomer isoliert.

Durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion aus **97**

46,3 mg Bariumhydroxid-octahydrat (147 μmol ; 1,2 eq) wurden über Nacht bei 120 °C im Hochvakuum getrocknet. 50 mg des Phosphonats **97** (122 μmol) wurden in 1,2 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst zugegeben. Diese beiden Substrate wurden eine halbe Stunde gerührt, wobei sich eine trübe Suspension ergab. Anschließend wurden 24,6 mg 3-Phenylpropanal (184 μmol ; 1,5 eq) zugegeben, die in 1,2 ml eines 40 : 1-Gemischs aus trockenem Tetrahydrofuran und Wasser gelöst waren.

Nach 43 h Reaktionsdauer wurde das Reaktionsgemisch in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt, wobei jeweils zehn Fraktionen mit 100 : 1, 10 : 1, 4 : 1 und 2 : 1 Isohexan : Ethylacetat eluiert wurden. 47 mg des Enons **168** (121 μmol ; quant.) sowie 1 mg des Edukts **97** (2,44 μmol ; 2 %) konnten isoliert werden.

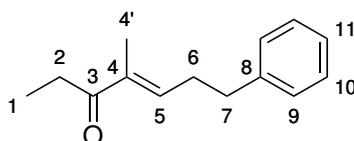
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz; CDCl_3) δ = 7,32–7,28 (m; 2 H; H12); 7,23–7,19 (m; 3 H; H11 und H13); 6,71 (tq; $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz; $^4J_{\text{HH}} = 1,2$ Hz; 1 H; H3); 3,87 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 8,9$; 1,8 Hz; 1 H; H7); 3,40 (dq; $^3J_{\text{HH}} = 8,7$; 7,0 Hz; 1 H; H6); 2,78 (t; $^3J_{\text{HH}} = 7,9$ Hz; 2 H; H1); 2,56 (q; $^3J_{\text{HH}} = 7,4$ Hz; 2 H; H2); 1,79 (sptd; $^3J_{\text{HH}} = 6,9$; 2,0 Hz; 1 H; H8); 1,75 (d; $^4J_{\text{HH}} = 0,6$ Hz; 3 H; 4-Me); 0,94 (d; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz; 3 H; H9.1); 0,89 (d; $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz; 3 H; H9.2); 0,88 (d; $^3J_{\text{HH}} = 6,9$ Hz; 3 H; 6-Me); 0,81 (s; 9 H; $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 0,02 (s; 3 H); -0,20 (s; 3 H; $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 205,48 (C5); 141,68 (C3); 141,30 (C4); 138,15 (C10); 128,64 (C12); 128,52 (C11); 126,31 (C13); 78,24 (C7); 43,60 (C6); 34,92 (C1); 31,22 (C2); 30,41 (C8); 26,34 ((CH₃)₃CSi); 20,70 (C9.1); 18,61 ((CH₃)₃CSi); 15,28 (C9.2); 15,18 (6-Me); 11,85 (4-Me); -3,95; -4,28 ((CH₃)₂Si).

ESI-MS: Berechnet für C₂₄H₄₀O₂Si: 389,2870 [M+H]⁺; 411,2690 [M+Na]⁺; 257,1900 [M-HOTBS+H]⁺.
Gefunden: 389,2869 [M+H]⁺; 411,2688 [M+Na]⁺; 257,1898 [M-HOTBS+H]⁺.

R_f-Wert: 0,81 (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1)

5.12.6 (E)-4-Methyl-7-phenylhept-4-en-3-on 181



50 mg des Wittig-Salzes **170** (144 μmol; 1,1 eq) wurden in 1 ml trockenem Toluol gelöst und 17,4 μl 3-Phenylpropanal (17,6 mg; 131 μmol; 1 eq) zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 105 min bei Raumtemperatur und anschließend 20 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in Isohexan aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Isohexan : Ethylacetat 15 : 1) konnten 9 mg des α,β-ungesättigten Ketons **181** (44,5 μmol; 34 %) als farbloses Öl isoliert werden.

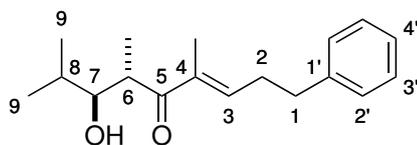
¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 7,33–7,27 (m; 2 H; H10); 7,24–7,17 (m; 3 H; H9 und H11); 6,64 (tq; ³J_{HH} = 7,2 Hz; ⁴J_{HH} = 1,4 Hz; 1 H; H5); 2,78 (t; ³J_{HH} = 7,5 Hz; 2 H; H7); 2,65 (q; ³J_{HH} = 7,3 Hz; 2 H; H2); 2,56 (q; ³J_{HH} = 7,5 Hz; 2 H; H6); 1,74 (d; ⁴J_{HH} = 1,4 Hz; 3 H; 4-Me); 1,08 (t; ³J_{HH} = 7,3 Hz; 3 H; H1).

¹³C-NMR: (125 MHz; CDCl₃) δ = 202,65 (C3); 141,20 (C8); 140,78 (C5); 137,58 (C4); 128,63; 128,48 (C9 und C10); 126,32 (C11); 34,92 (C7); 30,90 (C2); 30,51 (C6); 11,54 (4-Me); 8,96 (C1).

ESI-MS: Berechnet für C₁₄H₁₈O: 203,1430 [M+H]⁺; 225,1250 [M+Na]⁺.
Gefunden: 203,1429 [M+H]⁺; 225,1246 [M+Na]⁺.

R_f-Wert: 0,38 (Isohexan : Ethylacetat 15 : 1)

5.12.7 6,7-*anti*-(*E*)-7-Hydroxy-4,6,8-trimethyl-1-phenylnon-3-en-5-on **182**



Durch Aldolreaktion aus **181**

9,74 mg Dicyclohexylborchlorid (45,8 μmol ; 1,03 eq) wurde in 500 μl trockenem Pentan gelöst und mit 6,5 μl Triethylamin (4,64 mg; 45,8 μmol ; 1,03 eq) versetzt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und 9 mg des α,β -ungesättigten Ketons **181** (44,5 μmol) in 500 μl trockenem Pentan gelöst hinzugegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C abgekühlt.

Daraufhin wurden 4,6 μl Isobutyraldehyd (3,7 mg; 44,5 μmol ; 1 eq) zugegeben und das Gemisch 2 h bei -78 °C gerührt. Zum Reaktionsabbruch wurden 100 μl Methanol und 200 μl Phosphat-Puffer (pH 7,2) und anschließend 75 μl H₂O₂ (30 %) zugegeben und das Trockenisbad entfernt. Nach weiteren 90 min wurde das Reaktionsgemisch in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung, wobei zunächst zehn Fraktionen mit Isohexan : Ethylacetat 15 : 1 und anschließend zehn Fraktionen mit Isohexan : Ethylacetat 10 : 1 eluiert wurden, lieferte 1,4 mg des gewünschten Produkts **182** (4,92 μmol ; 11 %; 23 % bezogen auf 4,6 mg zurückgewonnenes Ausgangsmaterial) als ein einziges Diastereomer.

Da Spuren des NMR-identischen Produkts durch Desilylierung von **168** erzeugt werden konnten, muss die Aldol-Reaktion *anti*-selektiv abgelaufen sein.

Durch Entschützung von **168**

5 mg des silylgeschützten Eliminierungsprodukts **168** (12,9 μmol) wurden in 250 μl trockenem Tetrahydrofuran gelöst. 32 μl trockenes Triethylamin (23,4 mg; 231 μmol ; 18 eq) und 72 μl Et₃N · 3 HF (73 mg; 450 μmol ; 35 eq) wurden zugegeben und das Gemisch 26 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Isohexan : Ethylacetat 10 : 1) konnten Spuren des Produkts **182** sowie 3 mg des Edukts isoliert werden.

¹H-NMR: (500 MHz; CDCl₃) δ = 7,29 (t; ³J_{HH} = 7,7 Hz; 2 H; H3'); 7,21 (t; ³J_{HH} = 7,4 Hz; 1 H; H4'); 7,19 (d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 2 H; H2'); 6,67 (tq; ³J_{HH} = 7,2 Hz; ⁴J_{HH} = 1,2 Hz; 1 H; H3); 3,41–3,35 (m; 2 H; H6 und H7); 3,07 (br d; ³J_{HH} = 6,9 Hz; 1 H; 7-OH); 2,81

(t; $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz; 2 H; H1); 2,60 (q; $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz; 2 H; H2); 1,72 (d; $^4J_{\text{HH}} = 0,9$ Hz; 3 H; 4-Me); 1,69–1,60 (m; 1 H; H8); 1,14 (d; $^3J_{\text{HH}} = 6,9$ Hz; 3 H; 6-Me); 0,93 (d; $^3J_{\text{HH}} = 6,7$ Hz; 3 H; H9.1); 0,87 (d; $^3J_{\text{HH}} = 6,7$ Hz; 3 H; H9.2).

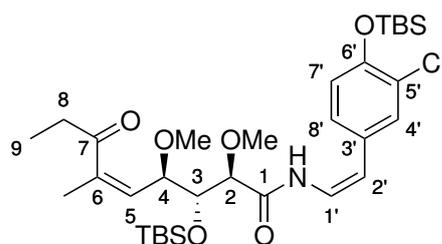
$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz; CDCl_3) $\delta = 208,14$ (C5); 142,47 (C3); 140,97 (C4); 137,81 (C1'); 128,69 (C3'); 128,53 (C2'); 126,43 (C4'); 79,90 (C7); 40,61 (C6); 34,83 (C1); 31,87 (C8); 31,11 (C2); 20,06 (C9.1); 17,62 (C9.2); 16,88 (6-Me); 11,44 (4-Me).

ESI-MS: Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 275,2006 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 297,1825 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 571,3758 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; 257,1900 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

Gefunden: 275,2001 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 297,1823 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 571,3758 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; 257,1899 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

R_f -Wert: 0,05 (Isohexan : Ethylacetat 15 : 1)

5.12.8 (2R,3R,4R,Z)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-N-{(Z)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-chlorstyryl}-2,4-dimethoxy-6-methyl-7-oxonon-5-enamid **172**



3,0 mg des Aldehyds **160** (5,24 μmol) sowie 2,7 mg des frisch hergestellten Wittig-Ylids **170** (7,86 μmol ; 1,5 eq) wurden in 250 μl trockenem Toluol gelöst und 19,5 h bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1) wobei 2,7 mg des Produkts (4,22 μmol ; 80 %) als nicht trennbares Gemisch aus (*Z*)- und (*E*)-Enon im Verhältnis 2,6 : 1 isoliert werden konnten.

Durch das Auffangen einer sehr frühen Fraktion konnte das (*Z*)-Enon **172** diastereomerenrein, jedoch mit großen Mengen Triphenylphosphanoxid verunreinigt, gewonnen werden. Für die Bestimmung einer optischen Aktivität wurde nicht ausreichend Material hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$: (700 MHz; CDCl_3) $\delta = 8,69$ (d; $^3J_{\text{HH}} = 11,4$ Hz; 1 H; NH); 7,31 (d; $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz; 1 H; H4'); 7,02 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz; $^4J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz; 1 H; H8'); 6,88 (d; $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz; 1 H; H7'); 6,87 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 11,6$; 9,5 Hz; 1 H; H1'); 5,62 (d; $^3J_{\text{HH}} = 9,5$ Hz; 1 H; H2'); 5,32 (dq; $^3J_{\text{HH}} = 9,5$ Hz; $^4J_{\text{HH}} = 1,4$ Hz; 1 H; H5); 4,22 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 9,4$; 8,5 Hz; 1 H; H4); 4,01 (dd; $^3J_{\text{HH}} = 8,4$; 1,9 Hz; 1 H; H3); 3,88 (d; $^3J_{\text{HH}} = 1,9$ Hz; 1 H; H2); 3,55 (s; 3 H; 4-OMe); 3,15 (s; 3 H; 2-OMe); 2,60–2,50 (m; 2 H; H8); 1,93 (d; $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz; 3 H; 6-Me); 1,08 (t; $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz; 3 H; H9); 1,04 (s;

9 H; PhOSiC(CH₃)₃); 0,79 (s; 9 H; (CH₃)₃CSiOCHR₂); 0,24 (s; 6 H; PhOSi(CH₃)₂); 0,04 (s; 3 H); 0,03 (s; 3 H; (CH₃)₂SiOCHR₂).

¹³C-NMR: (175 MHz; CDCl₃) δ = 207,46 (C7); 167,95 (C1); 150,41 (C6'); 142,08 (C6); 131,19 (C5); 130,16 (C3'); 129,61 (C4'); 127,25 (C8'); 126,20 (C5'); 121,31 (C7'); 121,18 (C1'); 108,95 (C2'); 83,95 (C2); 76,76 (C4); 76,26 (C3); 59,84 (4-OMe); 56,68 (2-OMe); 32,09 (C8); 25,82 ((CH₃)₃CSi); 18,51; 18,03 ((CH₃)₃CSi); 14,27 (6-Me); 9,42 (C9); -4,19 (PhOSi(CH₃)₂); -4,35; -4,45 ((CH₃)₂SiOCHR₂).

ESI-MS: Berechnet für C₃₂H₅₄ClNO₆Si₂: 640,3251 [M+H]⁺; 662,3070 [M+Na]⁺; 678,2810 [M+K]⁺; 1298,6693 [2M+NH₄]⁺; 1303,6274 [2M+Na]⁺; 1319,5986 [2M+K]⁺.
Gefunden: 640,3256 [M+H]⁺; 662,3066 [M+Na]⁺; 678,2808 [M+K]⁺; 1298,6682 [2M+NH₄]⁺; 1303,6237 [2M+Na]⁺; 1319,5979 [2M+K]⁺.

R_f-Wert: 0,25 (Isohexan : Ethylacetat 6 : 1)

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

- A** Adenylierungs-Domäne; in nichtribosomalen Peptidsynthetasen ein Modul, welches die einzubauende Aminosäure durch Kondensation mit AMP aktiviert – analog zur Funktion des CoA-Thioesters bei Polyketidsynthetasen.
- Abb.** Abbildung
- Ac** Acetyl; CH_3CO
- ACP** Acyl-Carrier-Protein; in Polyketidsynthetasen ein Protein, dessen Aufgabe es ist, das in der Synthese befindliche Polyketid zu binden und bereitzuhalten.
- AMP** Adenosin-Monophosphat
- AT** Acyl-Transferase; in Polyketidsynthetasen katalysiert dieses Modul den Transfer der Polyketid-Acylgruppe von einem ACP zum nächsten.
- Bt** Benzotriazol; $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3$
- Bu** Butyl; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$
- Bz** Benzoyl; PhCO
- bze** *bezogen auf zurückgewonnenes Edukt* in Abbildungen
- C** Kondensations-Domäne; in nichtribosomalen Peptidsynthetasen ein Modul, welches die neue Peptidbindung knüpft.
- CIP** Cahn-Ingold-Prelog-System zur Prioritätenvergabe um Stereochemie anzugeben
- CL** CoA-Ligase; katalysiert hier die Verknüpfung einer Buttersäure-Einheit mit Coenzym A, wodurch Butyryl-CoA für die Polyketidsynthase zur Verfügung steht.
- cmc** *Chondromyces crocatus*; dient sowohl als Kürzel in Stammbezeichnungen wie auch um Varianten von Naturstoffen zu unterscheiden.
- cmdE** Halogenase aus der Chondramid-Biosynthese; cmd als Abkürzung für Chondramid.
- CndA bis CndI** Kürzel für Enzyme, die Teil der Chondrochloren-Biosynthese sind; Cnd als Abkürzung für Chondrochloren.

CoA Coenzym A

COD Cycloocta-1,5-dien

Cy Cyclohexyl; C₆H₁₁

d.e. Diastereomerenüberschuss (diastereomeric excess)

d.r. Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)

DABCO 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan

DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DCC Dicyclohexylcarbodiimid; ein Carbonsäure-Aktivator.

DCM Dichlormethan; CH₂Cl₂

dcypb 1,4-(Dicyclohexylphosphanyl)butan; Cy₂P–(CH₂)₄–PCy₂

DH Dehydratase; in Polyketidsynthesen ein Modul, das eine aus einer Keto-Reduktase stammende Hydroxygruppe zusammen mit einem benachbarten Proton zu einer Doppelbindung eliminiert.

DIBAL-H Di-*iso*-butylaluminiumhydrid; ((CH₃)₂CHCH₂)₂Al–H

dmen *N,N'*-Dimethylethylendiamin; CH₃–NH–(CH₂)₂–NH–CH₃

DMP Dess-Martin-Periodinan; 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(*1H*)-on

DMSO Dimethylsulfoxid; (CH₃)₂SO

DNS Desoxyribonucleinsäure; der Träger der genetischen Information

E. coli *Escherichia coli*

ent Das Enantiomer einer bestimmten Verbindung

eq Äquivalente

ER Enoyl-Reduktase; in Polyketidsynthesen ein Modul, das eine von einer Dehydratase synthetisierte Doppelbindung mithilfe von FADH₂ zur Einfachbindung reduziert.

ESI Elektronen-Spray-Ionisation

Et Ethyl; CH₃CH₂

et al *et alii*, und weitere

- FAD** Flavin-Adenin-Dinucleotid; in der reduzierten Form FADH₂. Das Dihydrid dient als Reduktionsäquivalent, das oxidierte FAD⁺ als Oxidationsäquivalent für bestimmte zelluläre Prozesse.
- GBF** Gesellschaft für biotechnologische Forschung; ein ehemaliger Name des HZIs
- GC** Gaschromatographie
- GC-MS** Gaschromatographie mit angeschlossener Massenspektrometrie
- Hex** Hexyl; CH₃(CH₂)₅
- HMBC** Heteronuclear multiple bond coupling; eine NMR-Methode zur Untersuchung von ²J_{CH}- und ³J_{CH}-Kupplungen. Auch mit anderen Kernen möglich, zum Beispiel als Si-HMBC.
- HMDS** 1,1,1,3,3,3-Hexamethyl-1,3-disilazyl; ((CH₃)₃Si)₂N
- HPLC** Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie von englisch *high pressure liquid chromatography*
- HPLC-MS** Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit angeschlossener Massenspektrometrie
- HR-MS** Hochaufgelöste Massenspektrometrie von englisch *high resolution*; hierbei werden *m/z*-Werte auf mindestens vier Kommastellen genau aufgelöst.
- HWE** Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (als Abkürzung in Abbildungen)
- HZI** Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
- iBu** *iso*-Butyl; (CH₃)₂CHCH₂
- IBX** 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3-on-1-oxid; nach dem alternativen Namen 2-Iodoxybenzoesäure
- Im** Imidazol
- iPr** *iso*-Propyl; (CH₃)₂CH
- Isohexan** Isomerengemisch aus verschiedenen gesättigten kurzkettigen Alkanen und substituierten Cycloalkanen
- IUPAC** *International Union of Pure and Applied Chemistry*
- J** Kopplungskonstante
- K** Kupplung (als Abkürzung in Abbildungen)

KR Keto-Reduktase; in Polyketidsynthesen ein Modul, das eine Ketogruppe stereoselektiv zu einem entsprechenden sekundären Alkohol reduziert.

KS Keto-Synthase; in Polyketidsynthesen ein Modul, das ein in der Synthese befindliches Polyketid um eine Malonyl- oder Methylmalonyl-Einheit verlängert. Dabei wird eine Dieckmann-Kondensation zweier Thioester durchgeführt.

L Ligand (in Abbildungen)

LDA Lithium-Di-*iso*-propylamid; $\text{Li}^+ (\text{iPr})_2\text{N}^-$

LR-MS Niedrigaufgelöste Massenspektrometrie von englisch *low resolution*; die Masse wird hierbei lediglich auf ganzzahlige m/z -Werte genau aufgelöst

Lut 2,6-Lutidin

M Metall (in Abbildungen)

m₂g *N,N*-Dimethylglycin; $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Me Methyl; CH_3

Mes Mesityl; 2,4,6-Trimethylphenyl

met 2-Methylprop-2-en-1-ylanion; auch methallyl;
 $^-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2 \longleftrightarrow \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2^-$

MOM Methoxymethyl; CH_3OCH_2

MT Methyl-Transferase; in der Chondrochloren-Biosynthese ein Enzym das Hydroxygruppen zu Methoxygruppen umsetzt.

NMR Kernspinresonanzspektroskopie von englisch *nuclear magnetic resonance*

NOESY *Nuclear Overhauser-effect spectroscopy*; eine zweidimensionale NMR-Methode, bei der die Magnetisierung räumlich statt entlang Bindungen übertragen wird.

Nu Ein Nucleophil (in Abbildungen)

PCP *Peptid-Carrier-Protein*; in nichtribosomalen Peptidsynthetasen wird an dieses Modul die wachsende Polypeptidkette gebunden.

PG Schutzgruppe von englisch *protecting group*

Ph Phenyl; C_6H_5

phen 1,10-Phenanthrolin

ppm *Parts per million* also Teile pro Millionen Teile

PPTS Pyridinium *para*-Toluylsulfonat

PS Protonenschwamm; 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin

Py Pyridin

quant quantitativ

R Organischer Rest

rf Rückfluss; entspricht der Siedetemperatur des Lösungsmittels

rt Raumtemperatur; ca. 22 °C

s. a. Siehe auch

SAM *S*-Adenosyl-Methionin; Kondensationsprodukt aus der Aminosäure Methionin und Adenosin. Dient als zellulärer Methylgruppenüberträger.

TBAF Tetra-*n*-butylammoniumfluorid

TBDPS *tert*-Butyldiphenylsilyl; (tBu)(Ph)₂Si; eine einzähnige Silylschutzgruppe

TBS *tert*-Butyldimethylsilyl; ((CH₃)₃C)(CH₃)₂Si; eine einzähnige Silylschutzgruppe

tBu *tert*-Butyl; (CH₃)₃C

TE Thioesterase; ein Modul in Polyketidsynthasen und nichtribosomalen Peptidsynthetasen welches das fertige Produkt durch Thioesterspaltung vom Enzym löst.

TEMPO 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxylradikal

TES Triethylsilyl; (CH₃CH₂)₃Si; eine einzähnige Silylschutzgruppe

Tf Triflyl; F₃C–SO₂

THF Tetrahydrofuran; C₄H₈O

TIPDS 1,1,3,3-Tetra-*iso*-propyl-1,3-disiloxy-1,3-yl; eine zweizähnige Silylschutzgruppe

TMS Trimethylsilyl; Me₃Si; eine einzähnige Silylschutzgruppe

UV Ultraviolett; Licht mit Wellenlängen < 400 nm

X In Strukturformeln: Platzhalter für eine elektronenziehende Gruppe wie Sauerstoff, Säurereste, Halogenide

ü2S über zwei Stufen (in Abbildungen) – entsprechend auch mit höheren Ziffern

ÜZ Übergangszustand (in Abbildungen)

Literaturverzeichnis

- [1] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2684–2689.
- [2] K. Hussein, E. Matin, A. G. Nerlich, *Virchows Arch.* **2013**, 463, 475–479.
- [3] R. K. D. Peterson, *Am. Entomol.* **1995**, 41, 147–161.
- [4] W.-D. Müller-Jahncke, *Ber. Wiss.* **1981**, 4, 41–50.
- [5] G. Fracastoro, *Hieronymi Fracastorii Syphilis sive morbus gallicus*, Bebel, **1536**.
- [6] 2. Chroniken 26:16–21.
- [7] 1. Samuel 4–7.
- [8] J. J. Abraham, *Br. J. Vener. Dis.* **1948**, 24, 153–160.
- [9] S. I. Trevisanato, *Med. Hypotheses* **2007**, 69, 1144–1146.
- [10] Avicenna, *Flores Avicenne collecti super quinque canonibus quos edidit in medicina necnon super decem & novem libris de animalibus cum Canticis ejusdem ad longum positis.*, Villiers, Gilbert de, Lyon, **1514**.
- [11] A. Bassi, *Del Mal del segno calcinaccio o moscardino, Malattia che afflige i bachi da seta, e sul modo di liberarne le bigattaje anche le più infestate*, Tipografia Orcesi, **1835**.
- [12] C. Davaine, *C. R. Acad. Sci.* **1863**, 75, 220–223.
- [13] C. Davaine, *C. R. Acad. Sci.* **1863**, 75, 351–353.
- [14] C. Davaine, *C. R. Acad. Sci.* **1863**, 75, 386–387.
- [15] L. Pasteur, J. F. Joubert, *C. R. Acad. Sci.* **1877**, 84, 900–906.
- [16] F. Loeffler, *Mitth. Kaiserl. Gesundheitsa.* **1884**, 2, 421–499.
- [17] W. Kolle, *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1913**, 39, 2446–2448.
- [18] N. C. Lloyd, H. W. Morgan, B. K. Nicholson, R. S. Ronimus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 941–944.
- [19] H. W. Thomas, *Br. Med. J.* **1905**, 1, 1140–1143.
- [20] M. A. Béchamp, *C. R. Acad. Sci.* **1862**, 56, 1172–1175.
- [21] P. Ehrlich, A. Bertheim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 3292–3297.
- [22] P. Ehrlich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 17–47.

- [23] P. Ehrlich, B. A., *Verfahren zur Darstellung von Aminoderivaten der Oxyarylarsinsäuren und deren Reduktionsprodukten*, **1909**, DRP224953.
- [24] K. Strebhardt, A. Ullrich, *Nat. Rev. Cancer* **2008**, 8, 473–480.
- [25] K. Williams, *J. R. Soc. Med.* **2009**, 102, 343–348.
- [26] F. Mietzsch, J. Klarer, *Verfahren zur Herstellung von Azoverbindungen*, **1932**, DRP607537.
- [27] G. Domagk, *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1935**, 61, 250–253.
- [28] R. S. Schwartz, *N. Engl. J. Med.* **2004**, 350, 1079–1080.
- [29] G. Falloppio, G. Bonacci, A. Fracanzani, L. Bertelli, C. Griffio, *De morbo Gallico liber absolutissimus*, apud Lucam Bertellum, & socios, **1564**.
- [30] L. Parker, *The Modern treatment of syphilitic diseases*, John Churchill, London, 4th Ausg., **1860**.
- [31] J. C. Splitstoser, T. D. Dillehay, J. Wouters, A. Claro, *Sci. Adv.* **2016**, 2, e1501623.
- [32] P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1820**, 15, 337–365.
- [33] S.-Z. Li, *Bencao Gangmu (Compendium of Materia Medica)*, **1592**.
- [34] P. Reiter, *Emerg. Infect. Dis.* **2000**, 6, 1–11.
- [35] J. F. Peebles, *Am. J. Med. Sci.* **1840**, 52, 322–329.
- [36] F. Magendie, P. J. Pelletier, *J. Chir. Pharm.* **1817**, 59, 223–231.
- [37] F. Magendie, *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments*, Méquignon-Marvis, Paris, **1821**.
- [38] F. Sertürner, *J. Pharm.* **1811**, 20, 99–103.
- [39] Y. Tu, *Nat. Med.* **2011**, 17, 1217–1220.
- [40] D. Klayman, *Science* **1985**, 228, 1049–1055.
- [41] V. Tiberio, *Ann. d'Igiene Sper.* **1895**, 5, 91–103.
- [42] R. Bucci, P. Gallí, *Ital. J. Public Health* **2011**, 8, 404–406.
- [43] S. Duckett, *Lancet* **1999**, 354, 2068–2071.
- [44] A. Gratia, S. Dath, *C. R. Soc. Biol.* **1924**, 91, 1442–1443.
- [45] A. Gratia, S. Dath, *C. R. Soc. Biol.* **1925**, 92, 461–462.

- [46] E. Chain, H. W. Florey, M. A. Jennings, *Br. J. Exp. Pathol.* **1942**, 23, 202–205.
- [47] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226–236.
- [48] E. Chain, H. Florey, A. Gardner, N. Heatley, M. Jennings, J. Orr-Ewing, A. Sanders, *Lancet* **1940**, 236, 226–228.
- [49] A. H. Cook, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1948**, 2, 203–259.
- [50] R. Curtis, J. Jones, *J. Pept. Sci.* **2007**, 13, 769–775.
- [51] M. E. Kent, F. Romanelli, *Ann. Pharmacother.* **2008**, 42, 226–236.
- [52] J. Houbraken, J. C. Frisvad, R. A. Samson, *IMA Fungus* **2011**, 2, 87–95.
- [53] M. Whitrow, *Med. Hist.* **1990**, 34, 294–310.
- [54] *Nat. Rev. Microbiol.* **2010**, 8, 755.
- [55] C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14622–14624.
- [56] J. Davies, *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* **2006**, 17, 287–290.
- [57] A. Schatz, E. Bugle, S. A. Waksman, *Exp. Biol. Med.* **1944**, 55, 66–69.
- [58] J. Ehrlich, Q. R. Bartz, R. M. Smith, D. A. Joslyn, P. R. Burkholder, *Science* **1947**, 106, 417.
- [59] B. M. Duggar, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1948**, 51, 177–181.
- [60] R. L. Bunch, J. M. McGuire, *Erythromycin, Its Salts, And Method Of Preparation*, **1953**, US2653899.
- [61] D. Bloom, D. Canning, *J. Hum. Dev.* **2003**, 4, 47–71.
- [62] A. C. Steere, *Clin. Infect. Dis.* **2008**, 47, 1112–1113.
- [63] F. M. Burnet, *Sci. Am.* **1951**, 184, 43–51.
- [64] R. H. A. Swain, *Br. Med. J.* **1940**, 1, 722–725.
- [65] A. Uttley, C. Collins, J. Naidoo, R. George, *Lancet* **1988**, 331, 57–58.
- [66] A. E. Clatworthy, E. Pierson, D. T. Hung, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 541–548.
- [67] G. D. Wright, *Nat. Rev. Microbiol.* **2007**, 5, 175–186.
- [68] H. K. Allen, J. Donato, H. H. Wang, K. A. Cloud-Hansen, J. Davies, J. Handelsman, *Nat. Rev. Microbiol.* **2010**, 8, 251–259.

- [69] 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, G. B. Golding, H. N. Poinar, G. D. Wright, *Nature* **2011**, *477*, 457–461.
- [70] B. G. Hall, M. Barlow, *Drug Resist. Updat.* **2004**, *7*, 111–123.
- [71] M. A. Cooper, D. Shlaes, *Nature* **2011**, *472*, 32.
- [72] S. J. Projan, *Curr. Opin. Microbiol.* **2003**, *6*, 427–430.
- [73] M. R. Barbachyn, S. J. Brickner, D. K. Hutchinson, *Substituted oxazine and thiazine oxazolidinone antimicrobials*, **1997**, US5688792.
- [74] S. J. Brickner, D. K. Hutchinson, M. R. Barbachyn, P. R. Manninen, D. A. Ulanowicz, S. A. Garmon, K. C. Grega, S. K. Hendges, D. S. Toops, C. W. Ford, G. E. Zurenko, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 673–679.
- [75] H. Hachler, B. Berger-Bachi, F. H. Kayser, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1039–1045.
- [76] R. D. Arbeit, D. Maki, F. P. Tally, E. Campanaro, B. I. Eisenstein, *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 1673–1681.
- [77] R. D. Gonzales, P. C. Schreckenberger, M. B. Graham, S. Kelkar, K. DenBesten, J. P. Quinn, *Lancet* **2001**, *357*, 1179.
- [78] S. Tsiodras, H. S. Gold, G. Sakoulas, G. M. Eliopoulos, C. Wennersten, L. Venkataraman, R. C. Moellering, M. J. Ferraro, *Lancet* **2001**, *358*, 207–208.
- [79] A. Mangili, I. Bica, D. R. Snyderman, D. H. Hamer, *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *40*, 1058–1060.
- [80] J. S. Daly, G. M. Eliopoulos, S. Willey, R. C. Moellering, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 1341–1346.
- [81] S. A. Waksman, H. B. Woodruff, *J. Bacteriol.* **1940**, *40*, 581–600.
- [82] A. Conlin, M. Fournier, C. Hudis, S. Kar, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 953–954.
- [83] B. Nan, D. R. Zusman, *Annu. Rev. Genet.* **2011**, *45*, 21–39.
- [84] J. E. Berleman, J. R. Kirby, *FEMS Microbiol. Rev.* **2009**, *33*, 942–957.
- [85] W. Dawid, *FEMS Microbiol. Rev.* **2000**, *24*, 403–427.
- [86] M. J. Berkeley, *Introduction to Cryptogamic Botany*, H. Bailliere, London, **1857**.
- [87] P. Cao, A. Dey, C. N. Vassallo, D. Wall, *J. Mol. Biol.* **2015**, *427*, 3709–3721.

- [88] D. Kaiser, C. Manoil, M. Dworkin, *Annu. Rev. Microbiol.* **1979**, *33*, 595–639.
- [89] H. D. McCurdy, *Arch. Mikrobiol.* **1969**, *65*, 380–390.
- [90] B. S. Goldman, W. C. Nierman, D. Kaiser, S. C. Slater, A. S. Durkin, J. A. Eisen, C. M. Ronning, W. B. Barbazuk, M. Blanchard, C. Field, C. Halling, G. Hinkle, O. Iartchuk, H. S. Kim, C. Mackenzie, R. Madupu, N. Miller, A. Shvartsbeyn, S. A. Sullivan, M. Vaudin, R. Wiegand, H. B. Kaplan, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 15200–15205.
- [91] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156.
- [92] S. C. Wenzel, R. Müller, *Mol. Biosyst.* **2009**, *5*, 567.
- [93] A. E. Oxford, *J. Bacteriol.* **1947**, *53*, 129–138.
- [94] B. Norén, G. Odham, *Lipids* **1973**, *8*, 573–583.
- [95] D. T. Connor, R. C. Greenough, M. Von Strandtmann, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3664–3669.
- [96] S. M. Ringel, R. C. Greenough, S. Roemer, D. Connor, A. L. Gutt, B. Blair, G. Kanter, M. von Strandtmann, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1977**, *30*, 371–375.
- [97] P. W. Okanya, K. I. Mohr, K. Gerth, H. Steinmetz, V. Huch, R. Jansen, R. Müller, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 768–770.
- [98] L. Jundt, H. Steinmetz, P. Luger, M. Weber, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5036–5044.
- [99] H. Reichenbach, G. Höfle in *Myxobacteria II* (Hrsg: M. Dworkin, D. Kaiser), American Society for Microbiology, **1993**, S. 358.
- [100] H. Reichenbach, *Trends Biotechnol.* **1988**, *6*, 115–121.
- [101] H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1987**, *40*, 7–13.
- [102] H. Augustiniak, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *Liebigs Ann.* **1996**, 1657–1663.
- [103] W. Tang, E. V. Prusov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3401–3404.
- [104] R. Jansen, G. Reifenstahl, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1081–1095.
- [105] K. Gerth, R. Jansen, G. Reifenstahl, G. Höfle, H. Irschick, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Thierbach, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1983**, *36*, 1150–1156.
- [106] N. Risch, H. Brockmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 578–583.

- [107] G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach, *Epothilone, deren Herstellungsverfahren sowie diese Verbindungen enthaltende Mittel*, **1993**, DE4138042.
- [108] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567–1569.
- [109] S. C. Wenzel, R. Müller, *BIOspektrum* **2011**, *17*, 580–582.
- [110] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1995**, *48*, 1262–1266.
- [111] B. Kunze, R. Jansen, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1994**, *47*, 881–886.
- [112] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 917–921.
- [113] H. Steinmetz, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5822–5832.
- [114] S. Rachid, O. Revermann, C. Dauth, U. Kazmaier, R. Müller, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 12482–12489.
- [115] S. Rachid, M. Scharfe, H. Blöcker, K. J. Weissman, R. Müller, *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 70–81.
- [116] S. Buedenbender, S. Rachid, R. Müller, G. E. Schulz, *J. Mol. Biol.* **2009**, *385*, 520–530.
- [117] S. Rachid, D. Krug, B. Kunze, I. Kochems, M. Scharfe, T. M. Zabriskie, H. Blöcker, R. Müller, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 667–681.
- [118] D. Augner, Masterarbeit, Leibniz-Universität Hannover, **2009**.
- [119] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348–1350.
- [120] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609–3612.
- [121] A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131–209.
- [122] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [123] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.
- [124] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- [125] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [126] J. A. Bisceglia, L. R. Orelli, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2206–2230.

- [127] N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327–3329.
- [128] A. J. Jiang, Y. Zhao, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16630–16631.
- [129] K. Endo, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8525–8527.
- [130] M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5018–5024.
- [131] R. Kane, *J. Prakt. Chemie* **1838**, *15*, 129–155.
- [132] *Modern aldol reactions*, (Hrsg: R. Mahrwald), Wiley-VCH, **2004**.
- [133] T. Kondo, A. Tanaka, S. Kotachi, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 413–414.
- [134] M. T. Pirnot, Y.-M. Wang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 48–57.
- [135] W. Markiewicz, M. Wiewiorowski, *Nucleic Acids Res.* **1978**, *1*, s185–s190.
- [136] M. Lalonde, T. H. Chan, *Synthesis* **1985**, 817–845.
- [137] Y. Cen, A. a. Sauve, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12286–12298.
- [138] J. D. Williams, V. P. Kamath, P. E. Morris, L. B. Townsend, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 75–79.
- [139] P. Baumhof, R. Mazitschek, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3672–3674.
- [140] J. Otera, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449–1470.
- [141] J. R. Caldwell, *Preparation of linear polyurethanes from alkyl diurethanes of aromatic diamines*, **1957**, US2801231.
- [142] H.-W. Fehlhaber, G. Snatzke, I. Vlahov, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 637–638.
- [143] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 646–650.
- [144] H. R. Kricheldorf, M. Berl, N. Scharnagl, *Macromolecules* **1988**, *21*, 286–293.
- [145] H. R. Kricheldorf, M. V. Sumbel, I. Kreiser-Saunders, *Macromolecules* **1991**, *24*, 1944–1949.
- [146] H. L. Le Chatelier, *C. R. Acad. Sci.* **1884**, *99*, 786–789.
- [147] B. M. Trost, D. J. Michaelis, S. Malhotra, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5274–5277.
- [148] H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, *J. Prakt. Chemie* **1937**, *147*, 257–285.

- [149] K. Lu, M. Huang, Z. Xiang, Y. Liu, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1193–1196.
- [150] T. Purdie, W. Pitkeathly, *J. Chem. Soc. Trans.* **1899**, *75*, 153–161.
- [151] R. K. Boeckman, P. Shao, S. T. Wroblewski, D. J. Boehmler, G. R. Heintzelman, A. J. Barbosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10572–10588.
- [152] C. M. König, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4777–4779.
- [153] S. Higashibayashi, K. Shinko, T. Ishizu, K. Hashimoto, H. Shirahama, M. Nakata, *Synlett* **2000**, 1306–1308.
- [154] M. F. Chellat, N. Proust, M. G. Lauer, J. P. Stambuli, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3246–3249.
- [155] L. Venkatraman, C. C. Aldrich, D. H. Sherman, R. A. Fecik, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7267–7272.
- [156] R. Tawarada, K. Seio, M. Sekine, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 383–390.
- [157] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [158] S. Isoe, S. Katsumura, T. Okada, K. Yamamoto, T. Takemoto, H. Inaba, Q. Han, K. Nakatani, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5865–5868.
- [159] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, 1031–1069.
- [160] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [161] S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549–7552.
- [162] H. Tohma, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111–124.
- [163] W. Schmid, E. Zbiral, R. Christian, G. Schulz, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 2104–2111.
- [164] E. Bartow, D. F. McFarland, *Kansas Univ. Quart.* **1901**, *10*, 79–85.
- [165] W. C. Fernelius, G. B. Bowman, *Chem. Rev.* **1940**, *26*, 3–48.
- [166] S. Lou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5010–5011.
- [167] H. J. Bestmann, A. B. Attygalle, J. Glasbrenner, R. Riemer, O. Vostrowsky, M. G. Constantino, G. Melikian, E. D. Morgan, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 55–60.
- [168] M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 548–551.
- [169] I. Borowitz, L. Grossman, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 471–474.
- [170] A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055.
- [171] A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415–430.

- [172] J. G. Hubert, D. P. Furkert, M. a. Brimble, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2231–2239.
- [173] E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654–5656.
- [174] C. G. Kratchanov, N. A. Kirtchev, B. J. Kurtev, *Synthesis* **1971**, 317–319.
- [175] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590–2591.
- [176] T. Inoue, J.-F. Liu, D. C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250–5256.
- [177] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [178] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361–9362.
- [179] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- [180] D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–876.
- [181] T. Inokuchi, S. Matsumoto, T. Nishiyama, S. Torii, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 462–466.
- [182] P. Lucio, F. Montanari, S. Quici, *Org. Synth.* **1990**, *69*, 212–215.
- [183] R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 245–251.
- [184] T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812–2814.
- [185] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [186] T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857–870.
- [187] H. Adkins, G. Krsek, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3051–3055.
- [188] K. Ganesan, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7162–7169.
- [189] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
- [190] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199–2204.
- [191] T. A. Nguyễn, O. Eisenstein, J. M. Lefour, M. E. Tran Huu Dau, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146–6147.
- [192] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067.
- [193] D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047–1049.
- [194] C. H. Heathcock, C. T. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7076–7077.

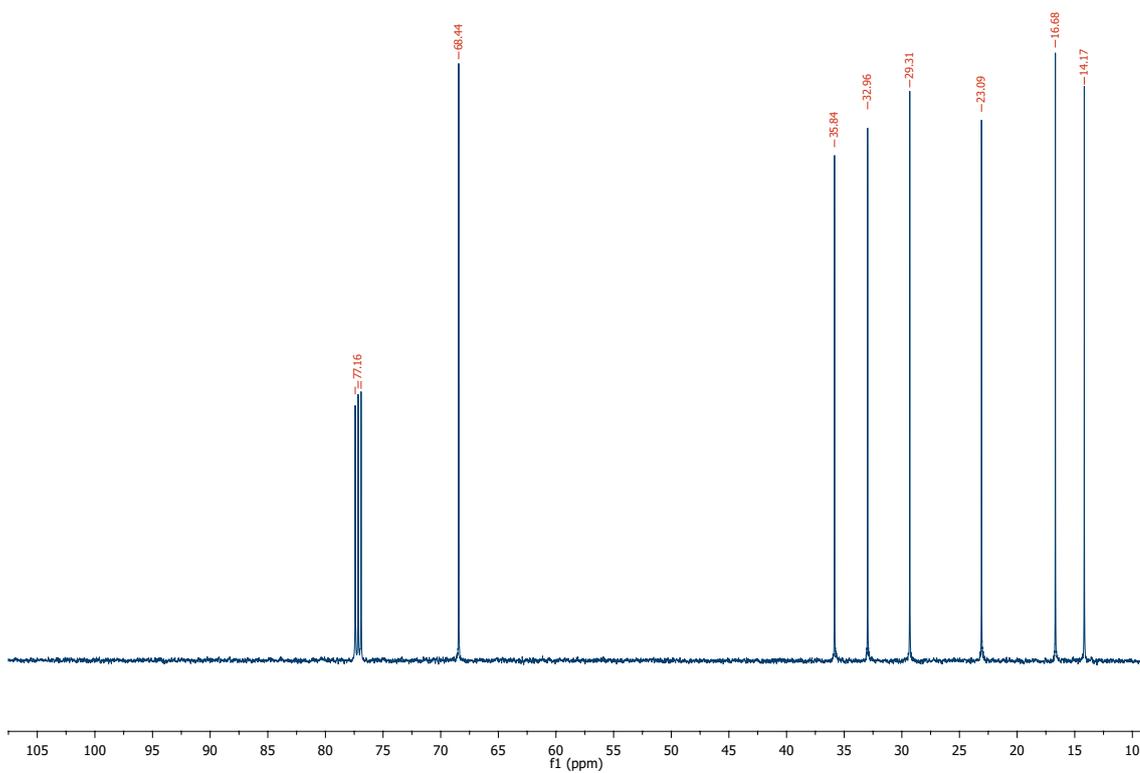
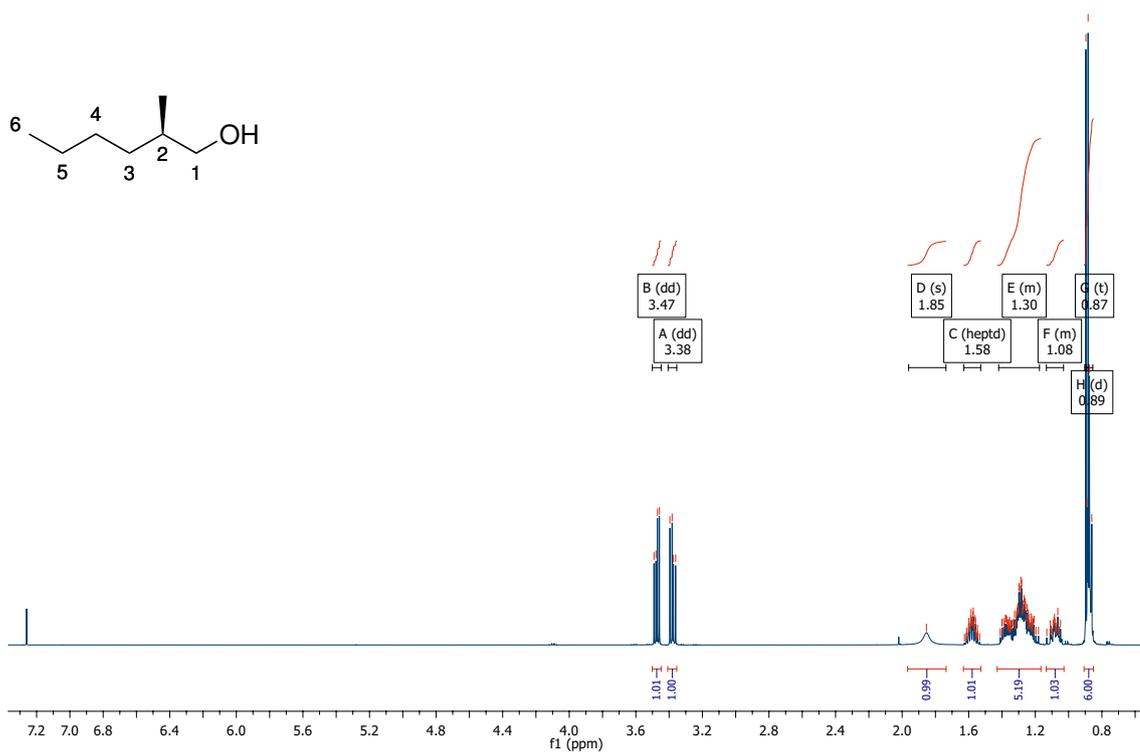
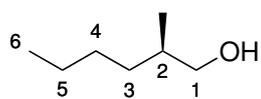
- [195] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1–30.
- [196] D. A. Evans in *Asymmetric Synth.*, Bd. 3 (Hrsg: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, Kapitel 1.
- [197] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [198] X. M. Zhang, F. G. Bordwell, M. Van Der Puy, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3060–3066.
- [199] D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111.
- [200] K. Ganesan, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2336–2340.
- [201] E. J. Corey, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976–4977.
- [202] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586–2587.
- [203] A. Abiko, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387–395.
- [204] N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866–876.
- [205] B. K. Keitz, K. Endo, P. R. Patel, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 693–699.
- [206] O. Fujimura, G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029–4031.
- [207] J. Stephen Clark, J. G. Kettle, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8231–8248.
- [208] E. Alonso, H. Fuwa, C. Vale, Y. Suga, T. Goto, Y. Konno, M. Sasaki, F. M. LaFerla, M. R. Vieytes, L. Giménez-Llort, L. M. Botana, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7467–7479.
- [209] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.
- [210] K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106.
- [211] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835.
- [212] B. Yao, Z. Liang, T. Niu, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630–4633.
- [213] Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154.

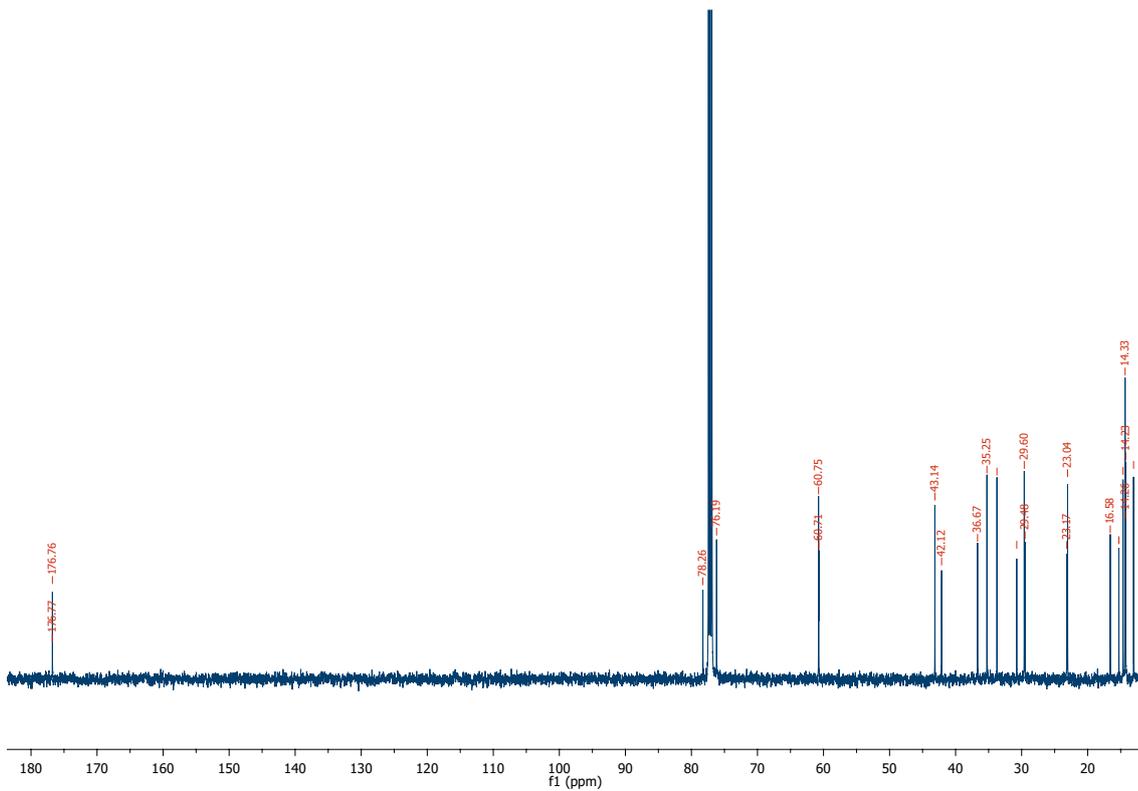
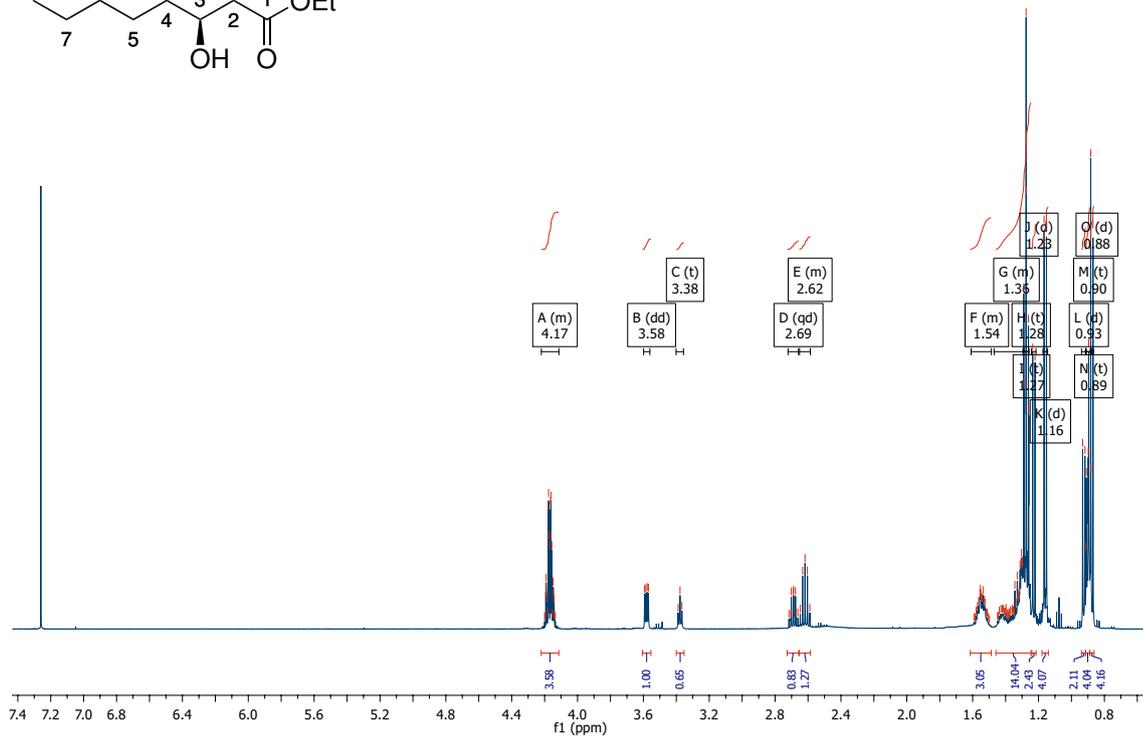
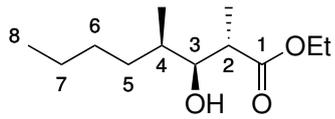
- [214] H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 727–729.
- [215] L. J. Gooßen, K. S. M. Salih, M. Blanchot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8492–8495.
- [216] Y. Fan, Y.-M. Zhu, F.-R. Dai, L.-Y. Zhang, Z.-N. Chen, *Dalton Trans.* **2007**, 3885–3892.
- [217] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [218] R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1566–1568.
- [219] M. Arndt, K. S. M. Salih, A. Fromm, L. J. Goossen, F. Menges, G. Niedner-Schatteburg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7428–7449.
- [220] A. E. Buba, M. Arndt, L. J. Gooßen, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 170–178.
- [221] S. Yudha S, Y. Kuninobu, K. Takai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5609–5611.
- [222] M. T. Herrero, J. D. de Sarralde, R. SanMartin, L. Bravo, E. Domínguez, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3054–3064.
- [223] N. Panda, R. Mothkuri, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9407–9412.
- [224] X. Pan, Q. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809–1812.
- [225] N. B. Desai, N. McKelvie, F. Ramirez, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745–1747.
- [226] N. Mes, *Org. Synth.* **2005**, *81*, 1–12.
- [227] S. Trippett, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1963**, *17*, 406–440.
- [228] J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965–8975.
- [229] L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667–3669.
- [230] R. Martín, A. Cuenca, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5521–5524.
- [231] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Organometallics* **2012**, *31*, 7753–7808.
- [232] R. A. Altman, A. M. Hyde, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9613–9620.
- [233] E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4120–4121.
- [234] J. W. Tye, Z. Weng, A. M. Johns, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9971–9983.

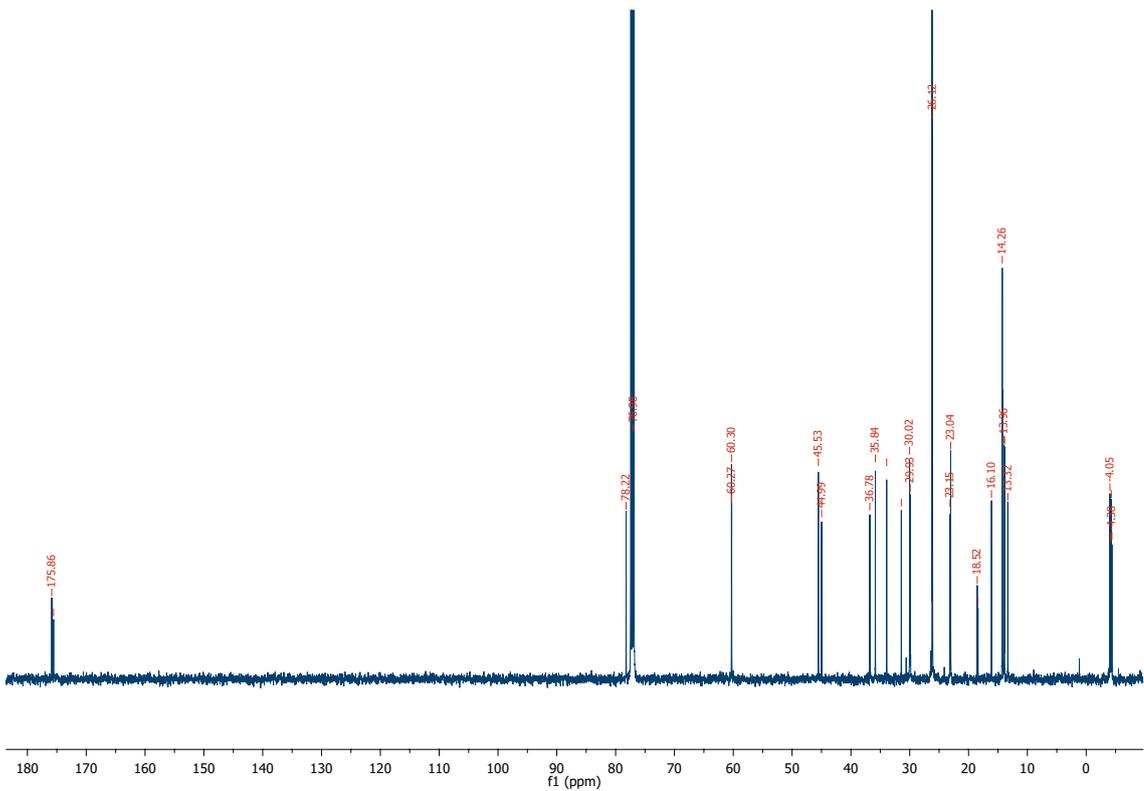
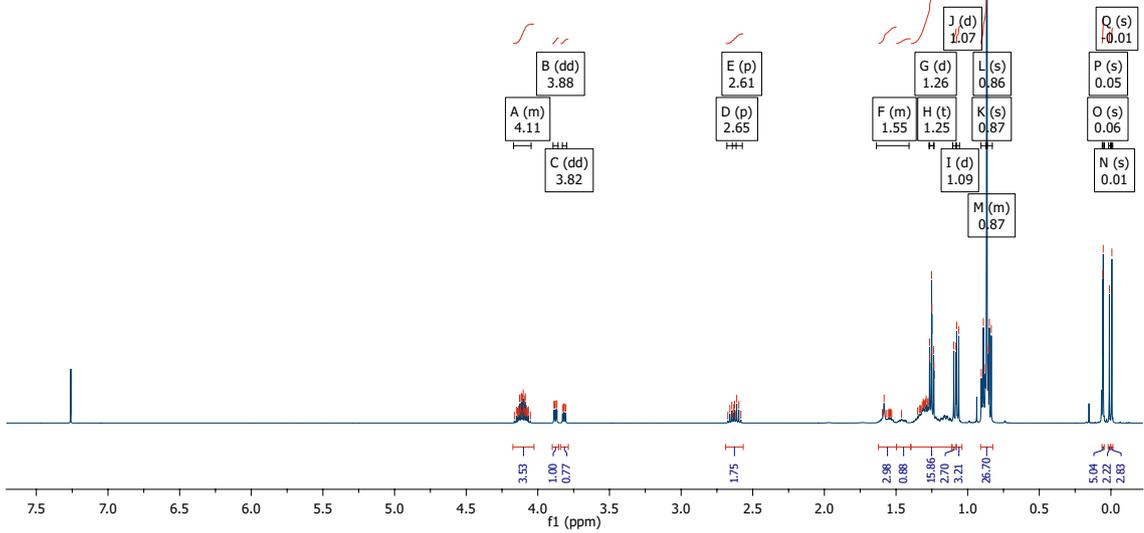
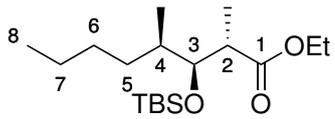
- [235] M. Braun, T. Dittrich, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 4–7.
- [236] J. Alvarado, J. Fournier, A. Zakarian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11625–11628.
- [237] A. Fry, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 163.
- [238] I. Paterson, K. Ashton, R. Britton, H. Knust, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1963–1966.
- [239] M. A. Brimble, M. R. Nairn, J. Park, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1459–1462.
- [240] D. R. Williams, A. A. Kiryanov, U. Emde, M. P. Clark, M. A. Berliner, J. T. Reeves, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 12058–12063.
- [241] W. E. McEwen, B. D. Beaver, J. V. Cooney, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1985**, *25*, 255–271.
- [242] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- [243] K. Noack, R. N. Jones, *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 2225–2235.
- [244] M. Reiter, H. Turner, R. Mills-Webb, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8478–8485.
- [245] M. Reiter, H. Turner, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7190–7203.
- [246] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [247] I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 774–776.
- [248] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220–7229.
- [249] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [250] A. G. Jamieson, A. Sutherland, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 735–736.
- [251] D. M. Hodgson, C. D. Bray, N. D. Kindon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6870–6871.
- [252] A. Khalafi-Nezhad, A. Parhami, M. N. Soltani Rad, A. Zarea, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6879–6882.
- [253] R. M. J. Liskamp, H. J. Blom, R. J. F. Nivard, H. C. J. Ottenheijm, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2733–2736.
- [254] S. Lin, Z.-Q. Yang, B. H. B. Kwok, M. Koldobskiy, C. M. Crews, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6347–6355.
- [255] S. Lou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1264–1266.

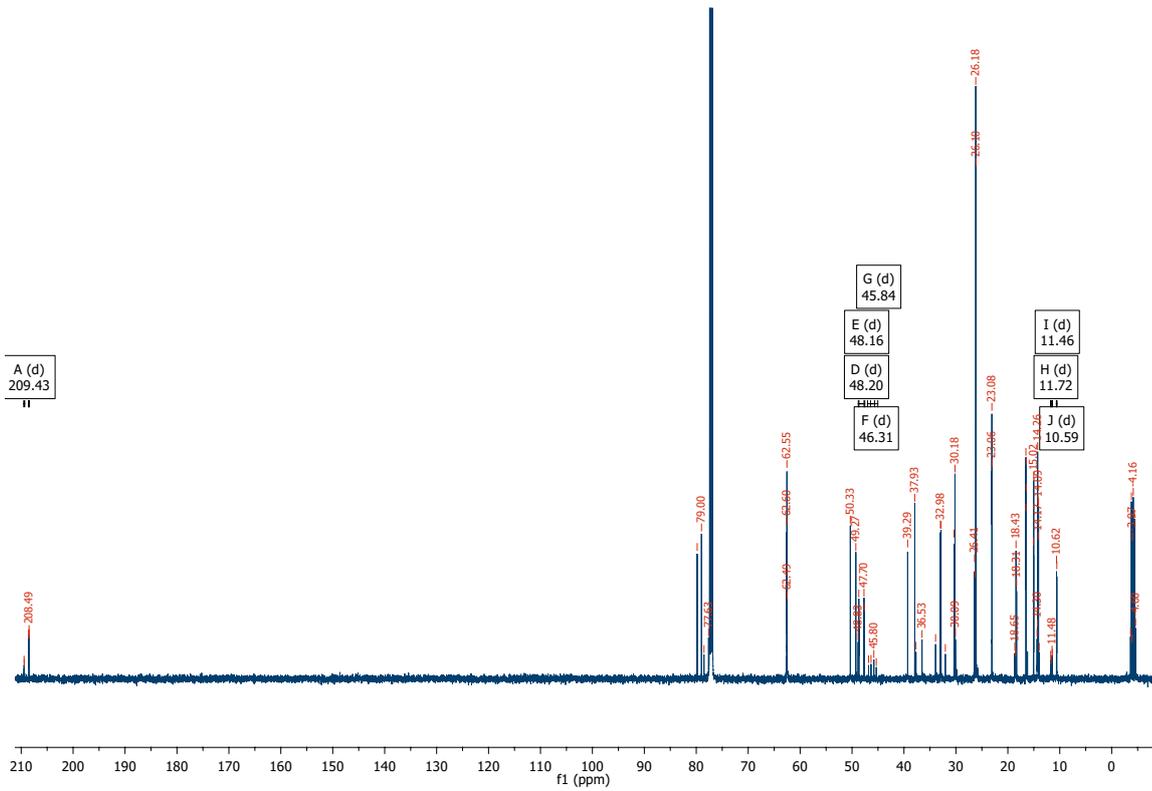
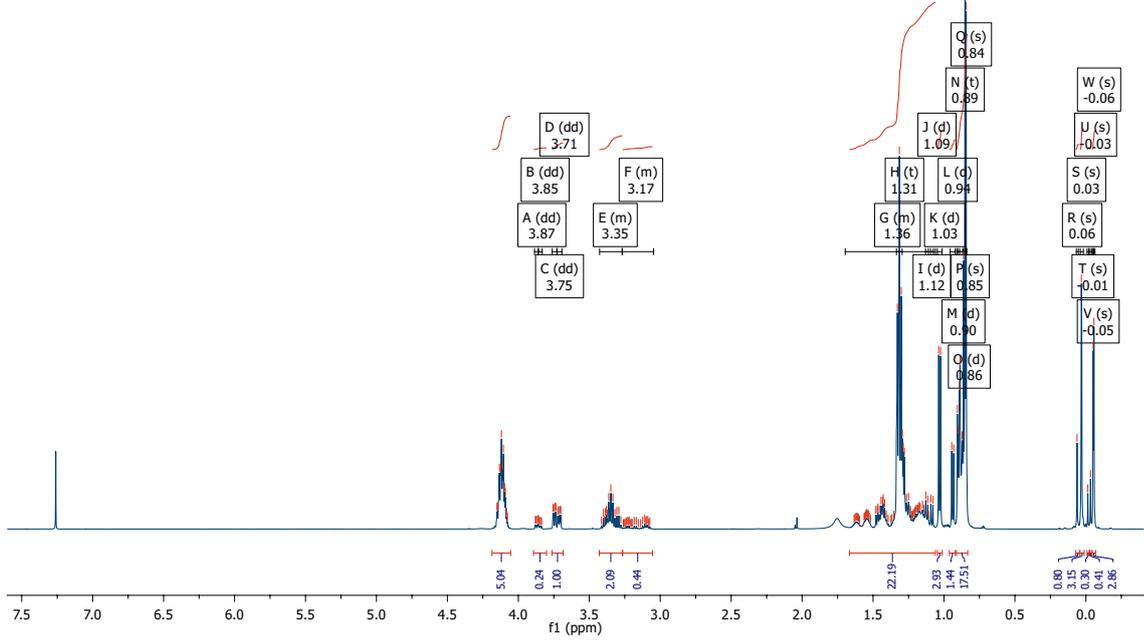
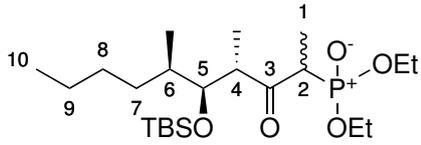
- [256] U. Berens, H.-D. Scharf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5127–5134.
- [257] G. I. Nikishin, L. L. Sokova, N. I. Kapustina, *Russ. Chem. Bull.* **2010**, *59*, 391–395.
- [258] P. Coutrot, A. Ghribi, *Synthesis* **1986**, 661–664.
- [259] P. A. McCarthy, M. Kageyama, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4681–4686.

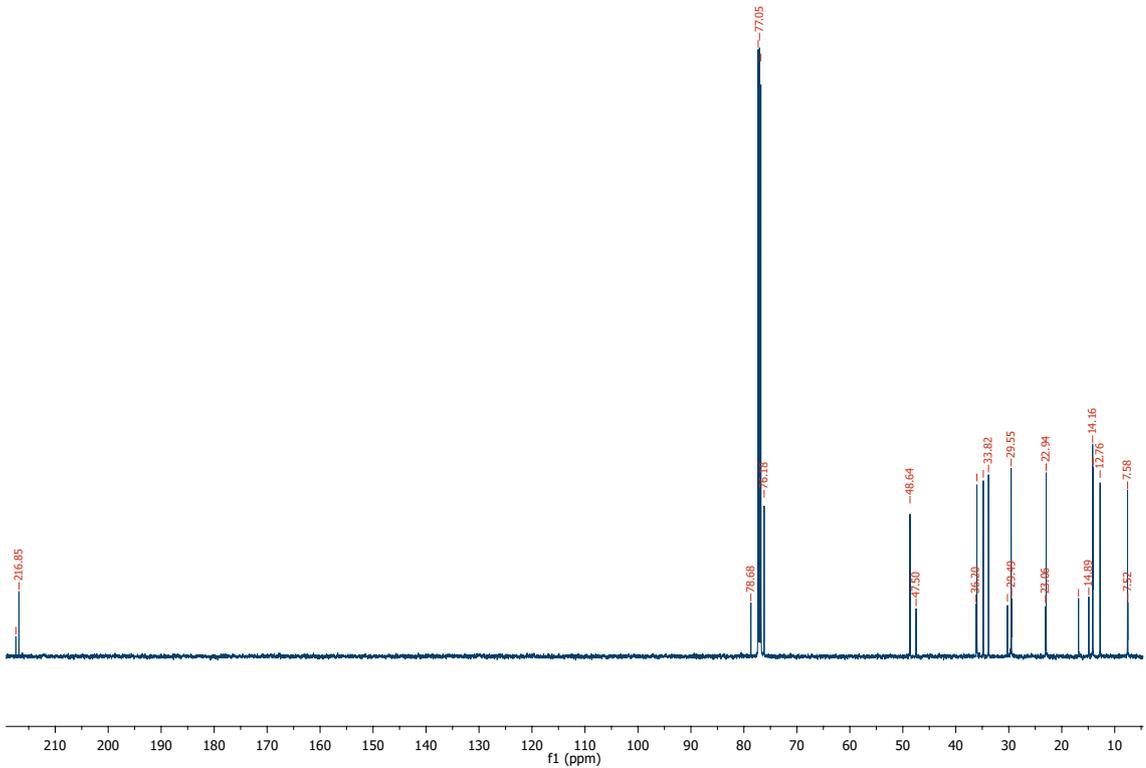
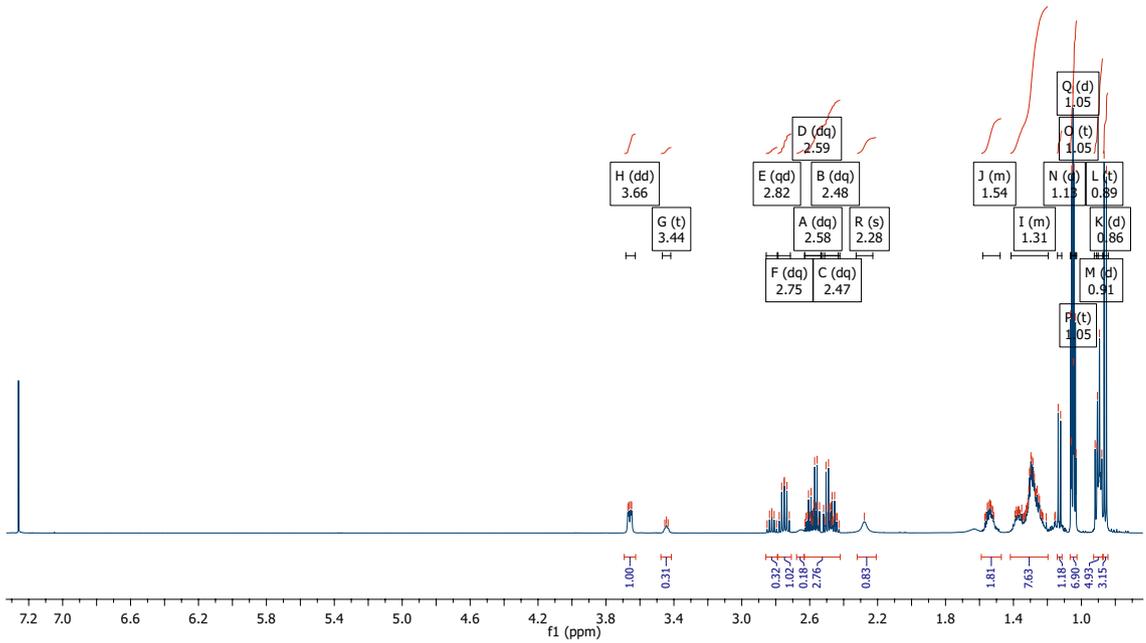
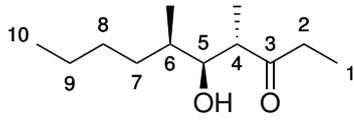
Spektrenanhang

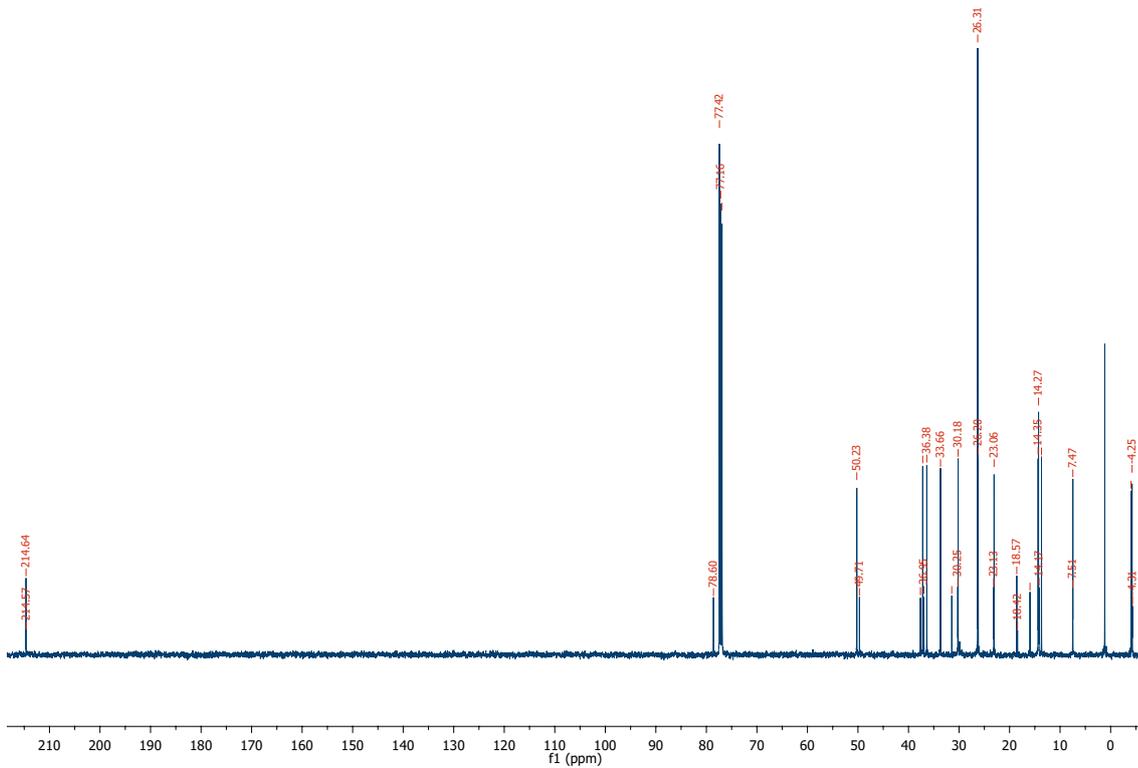
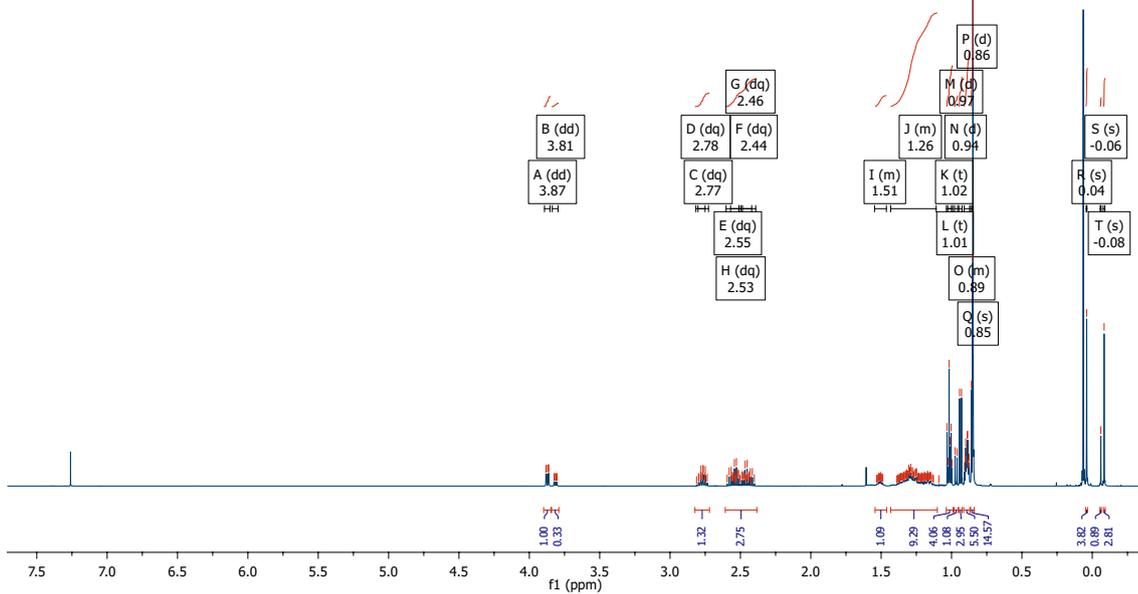
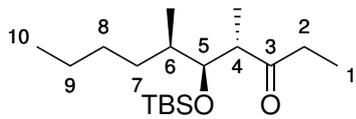


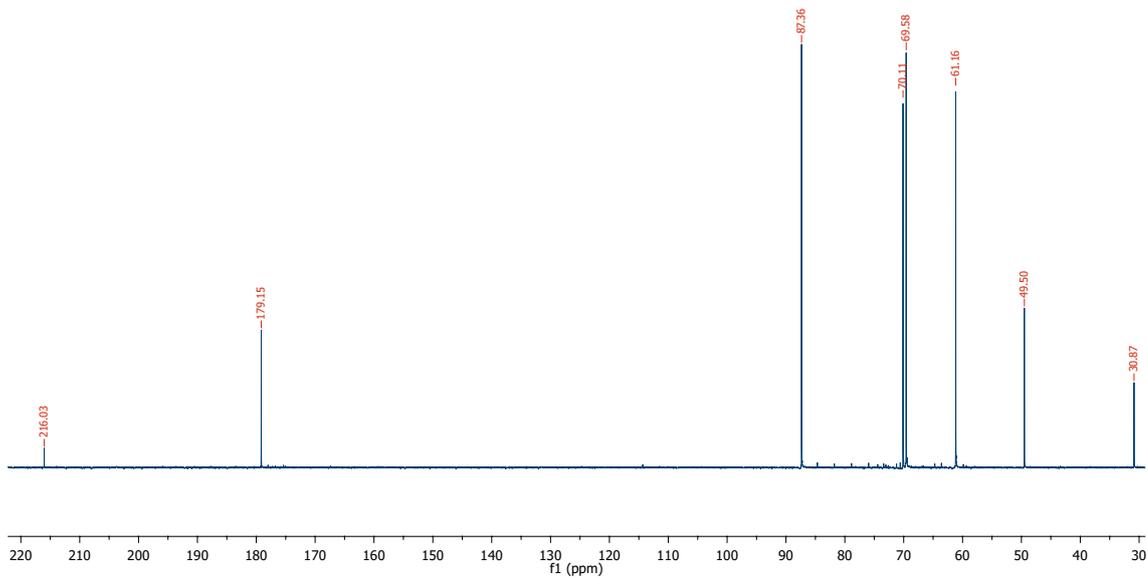
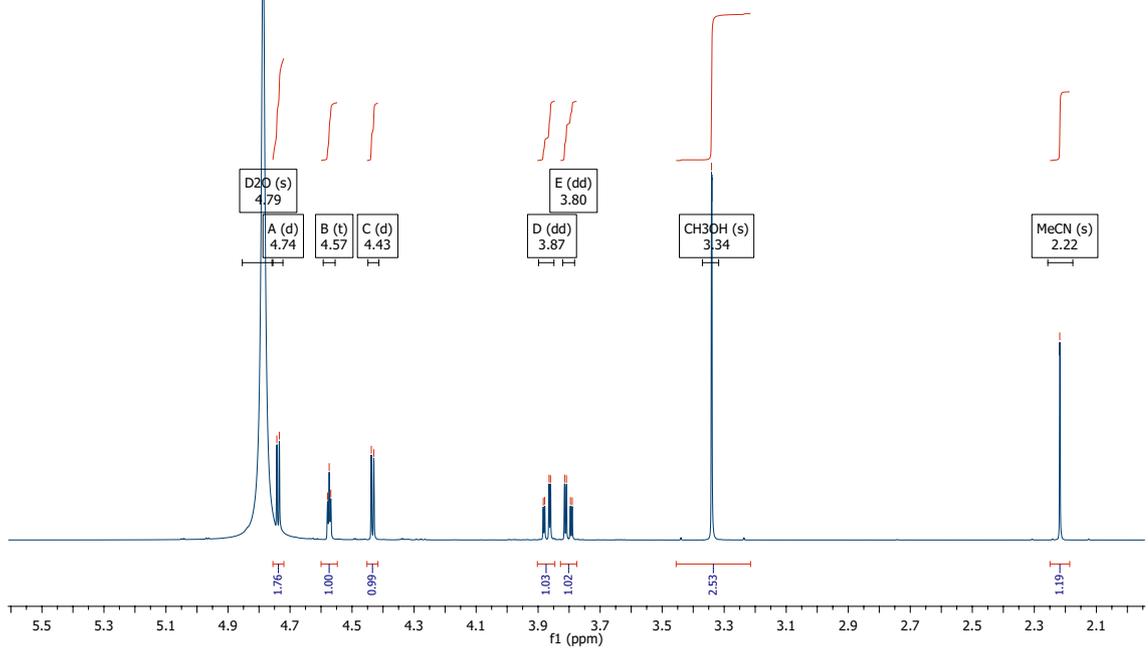
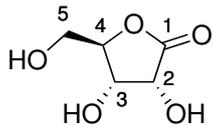


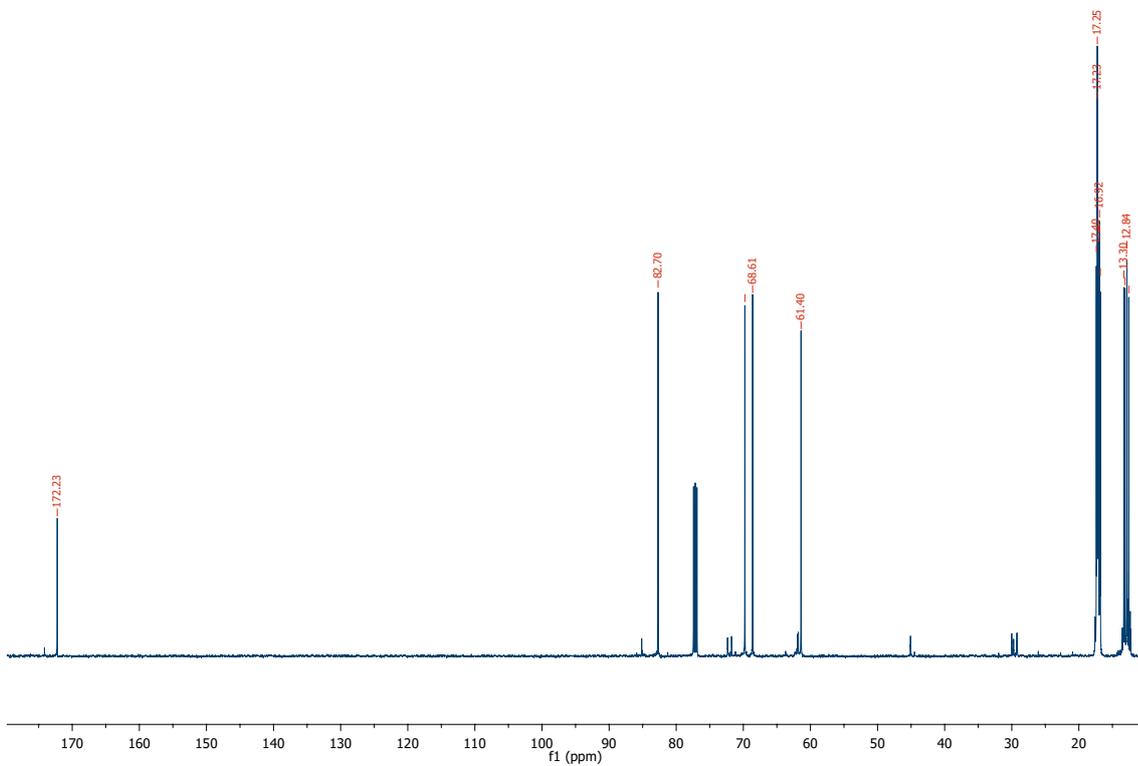
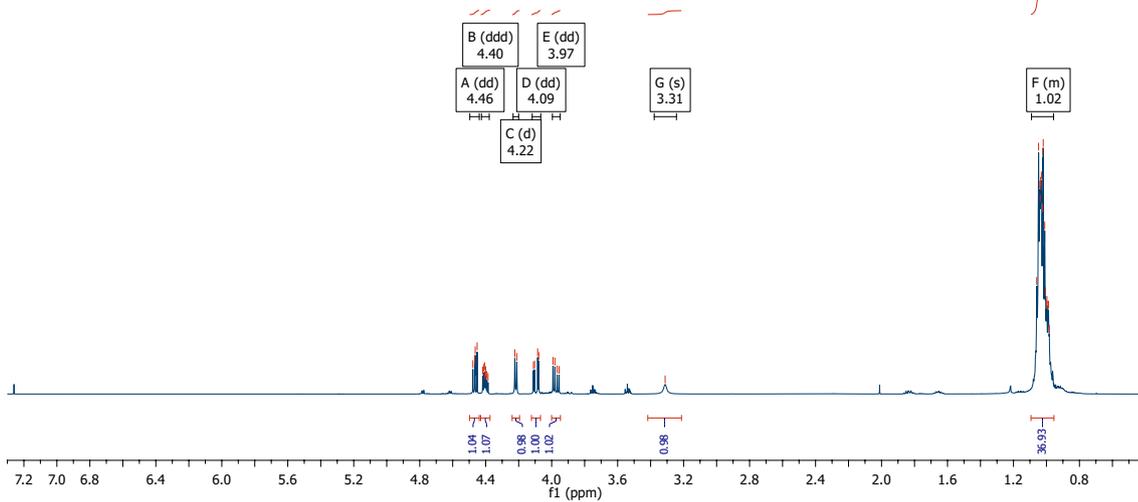
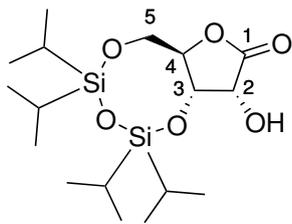


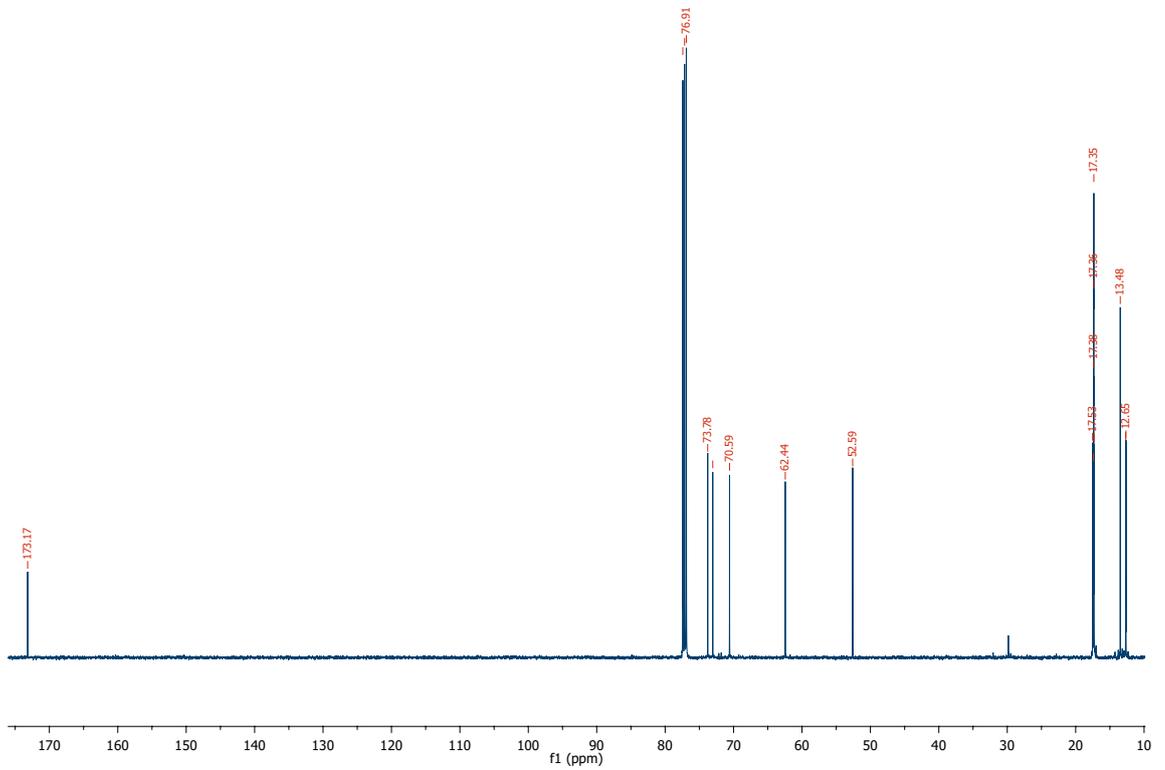
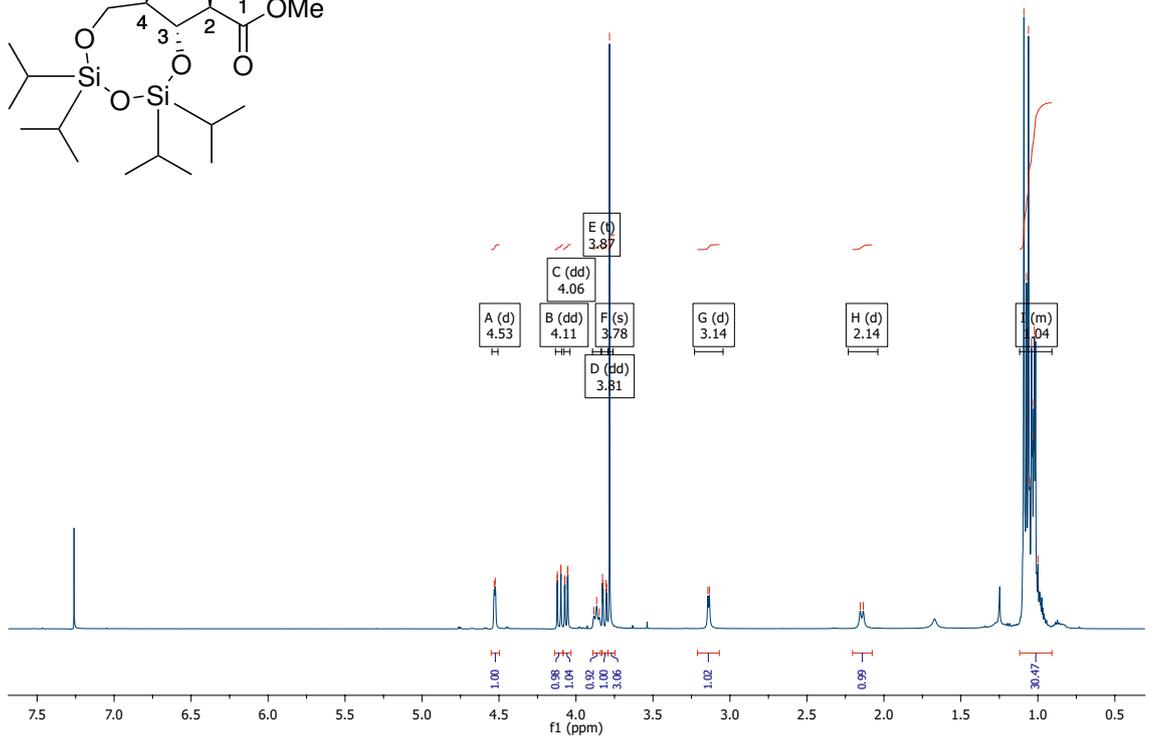
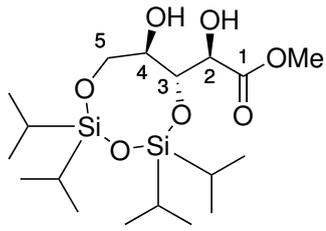


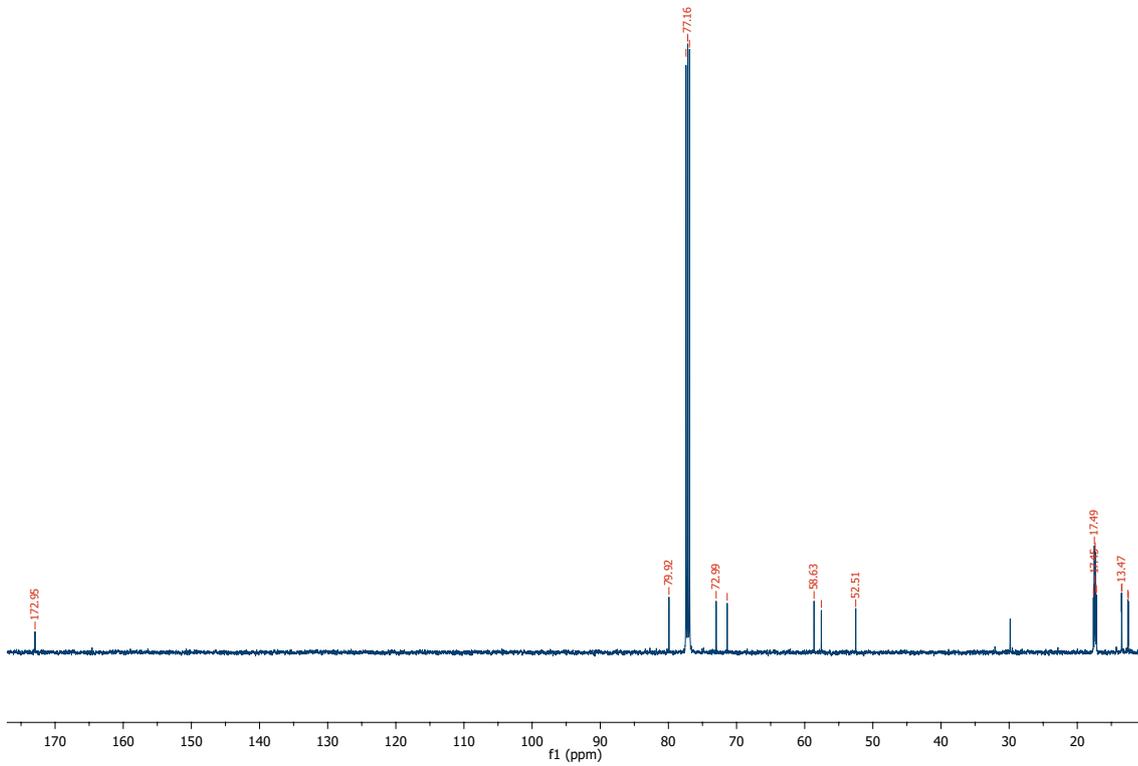
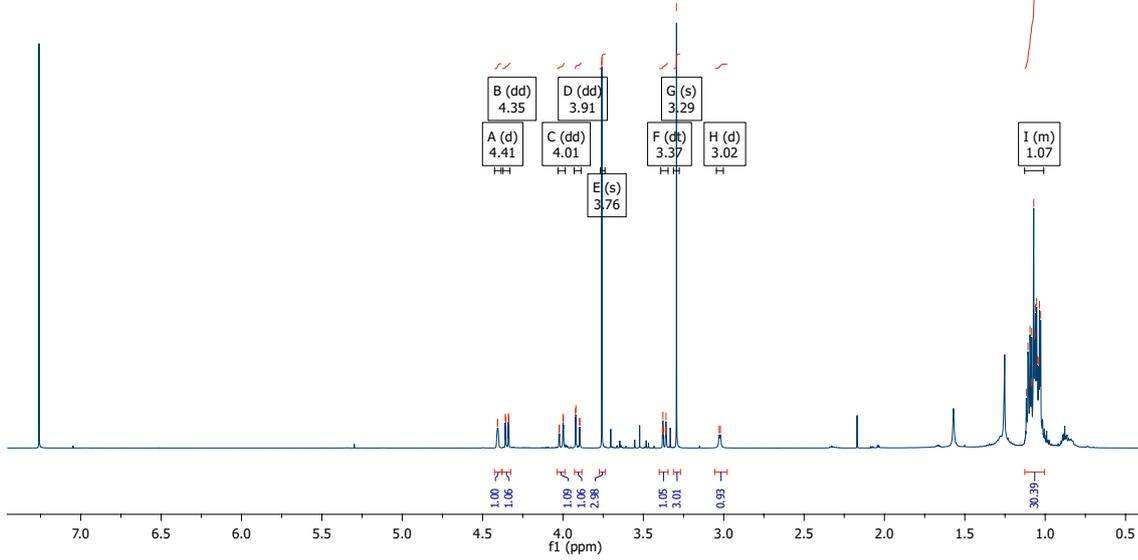
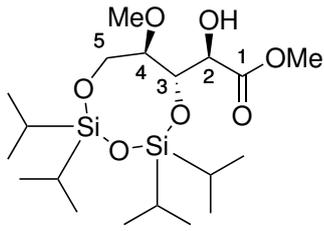


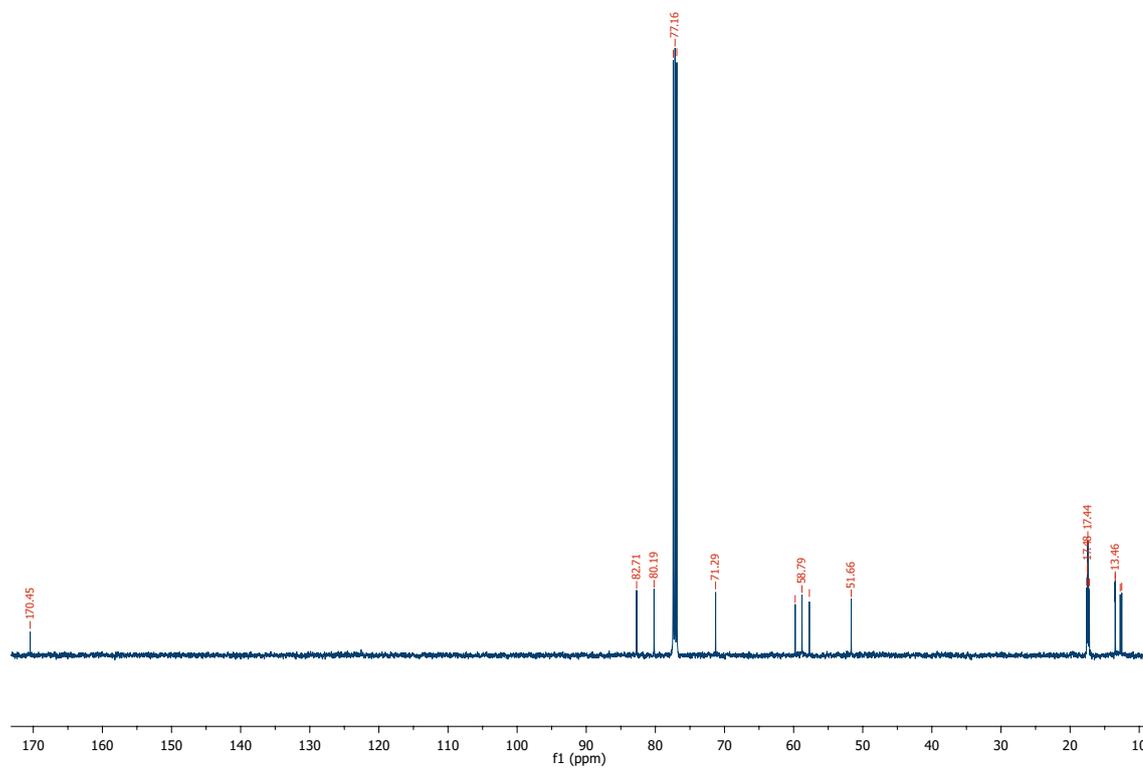
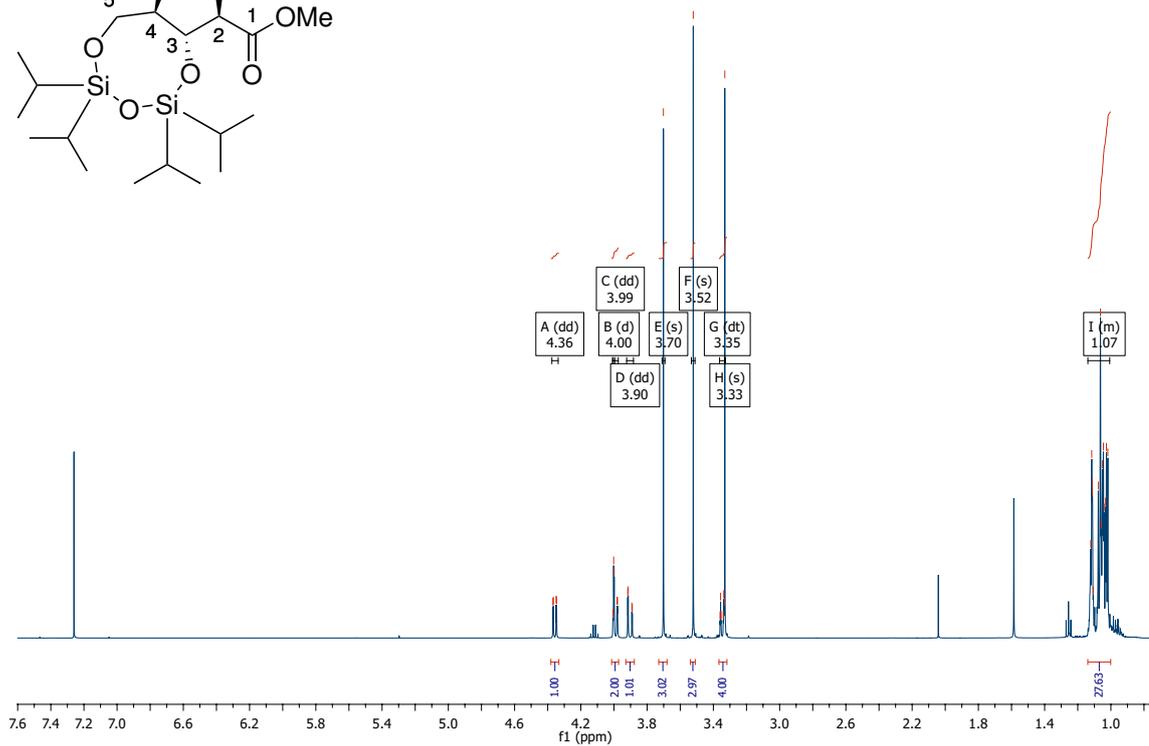
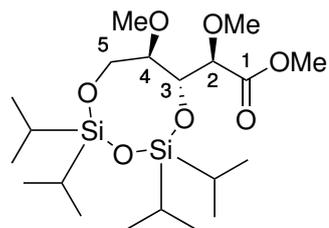


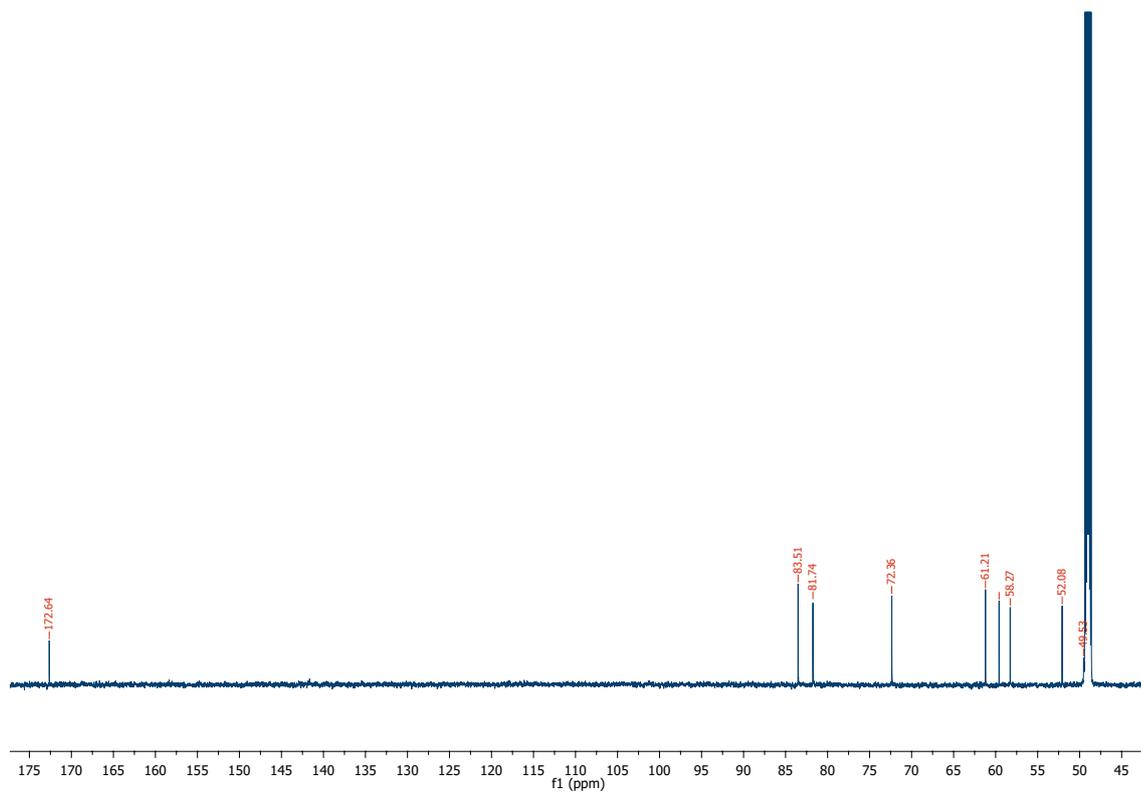
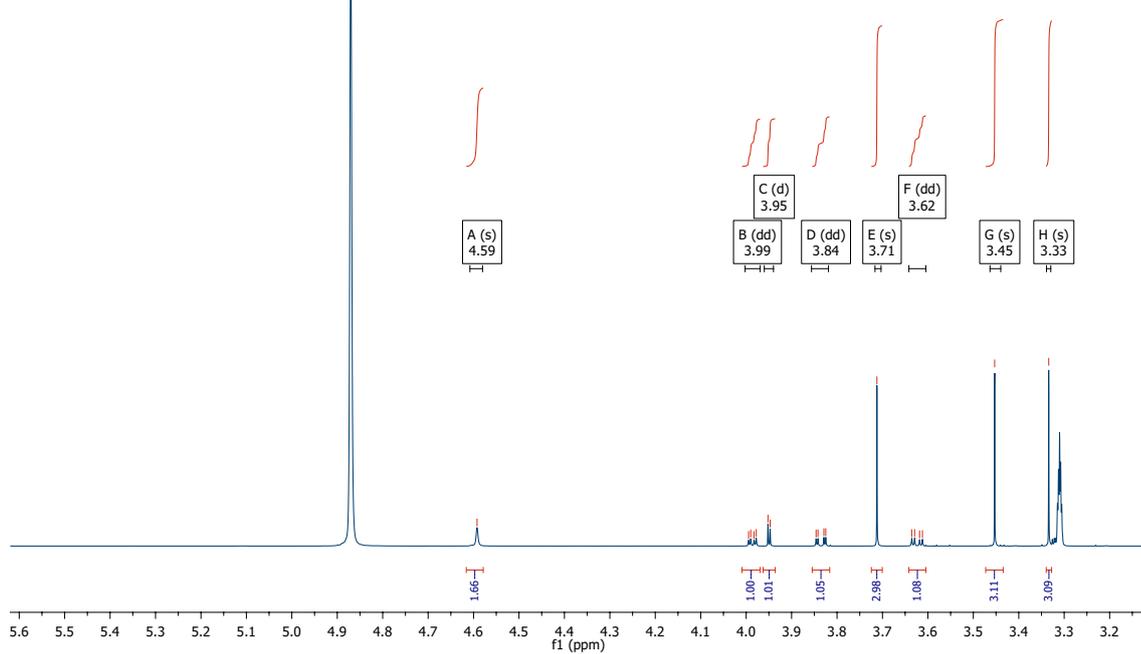
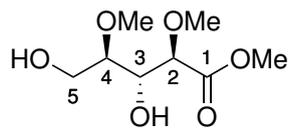


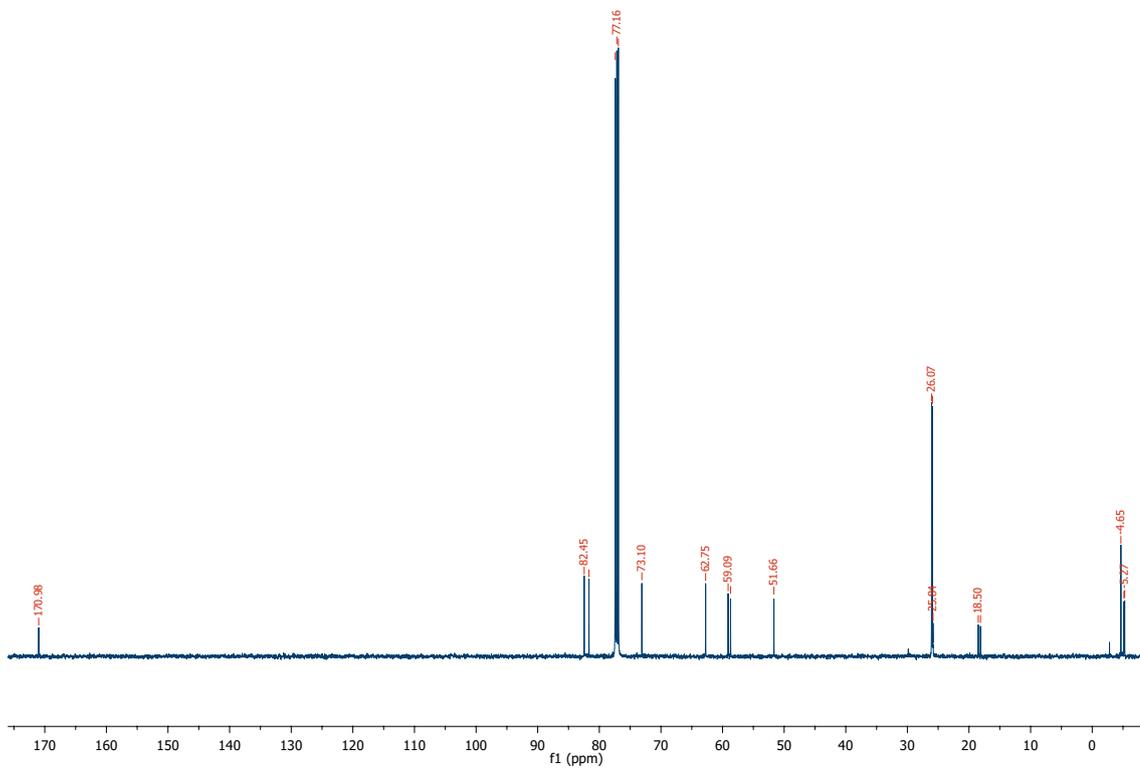
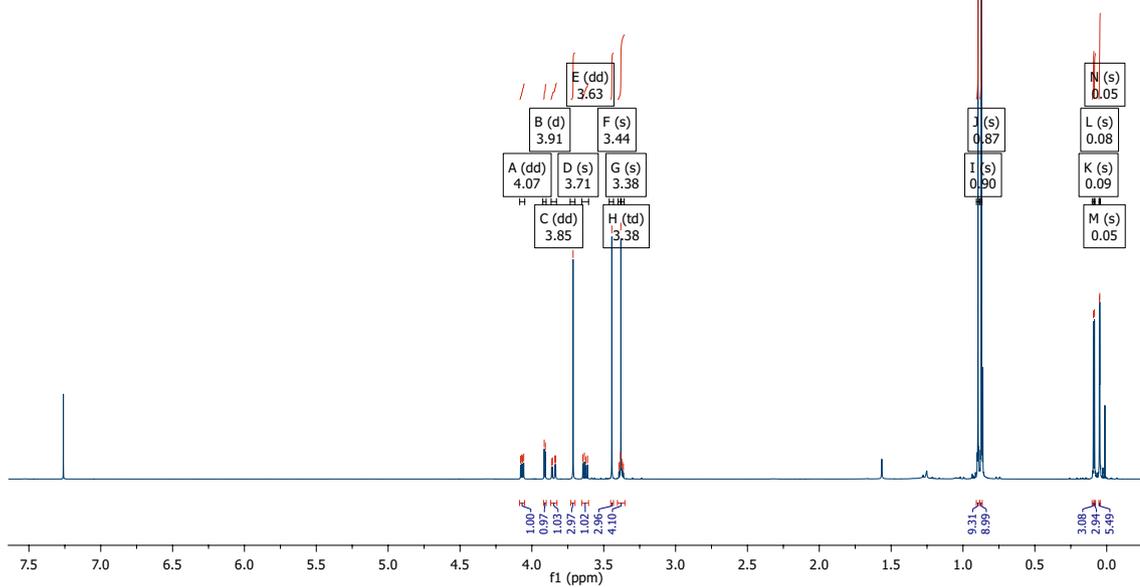
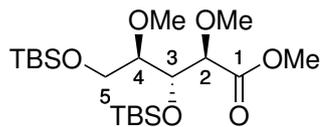


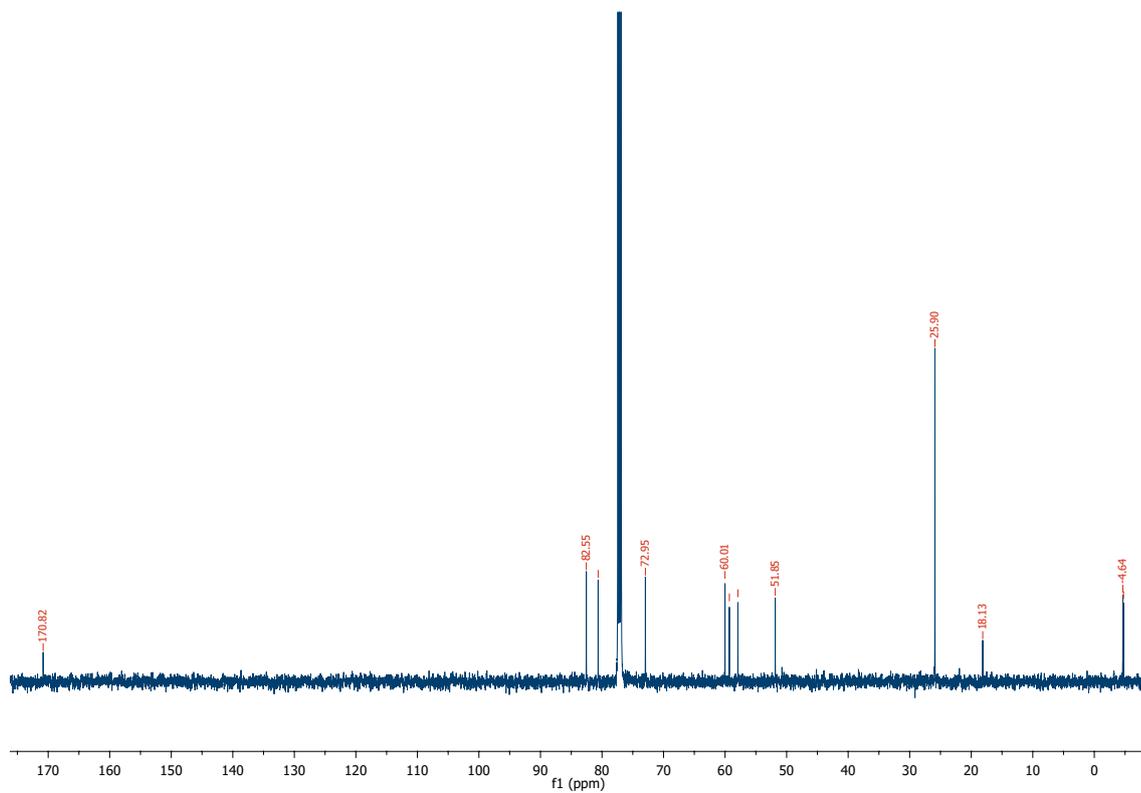
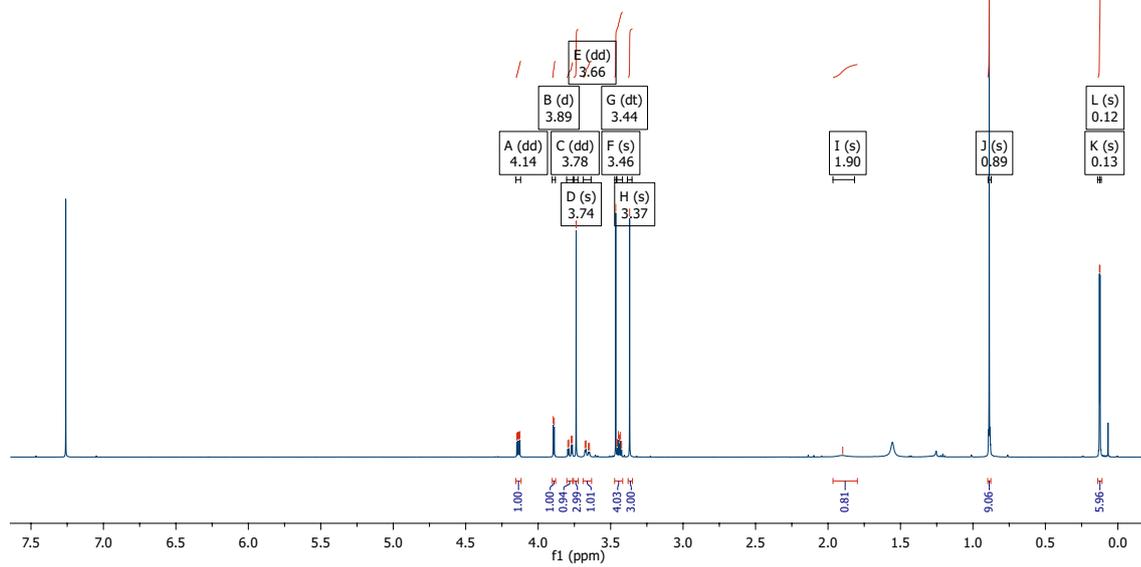
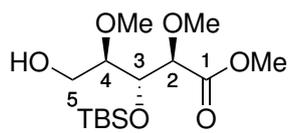


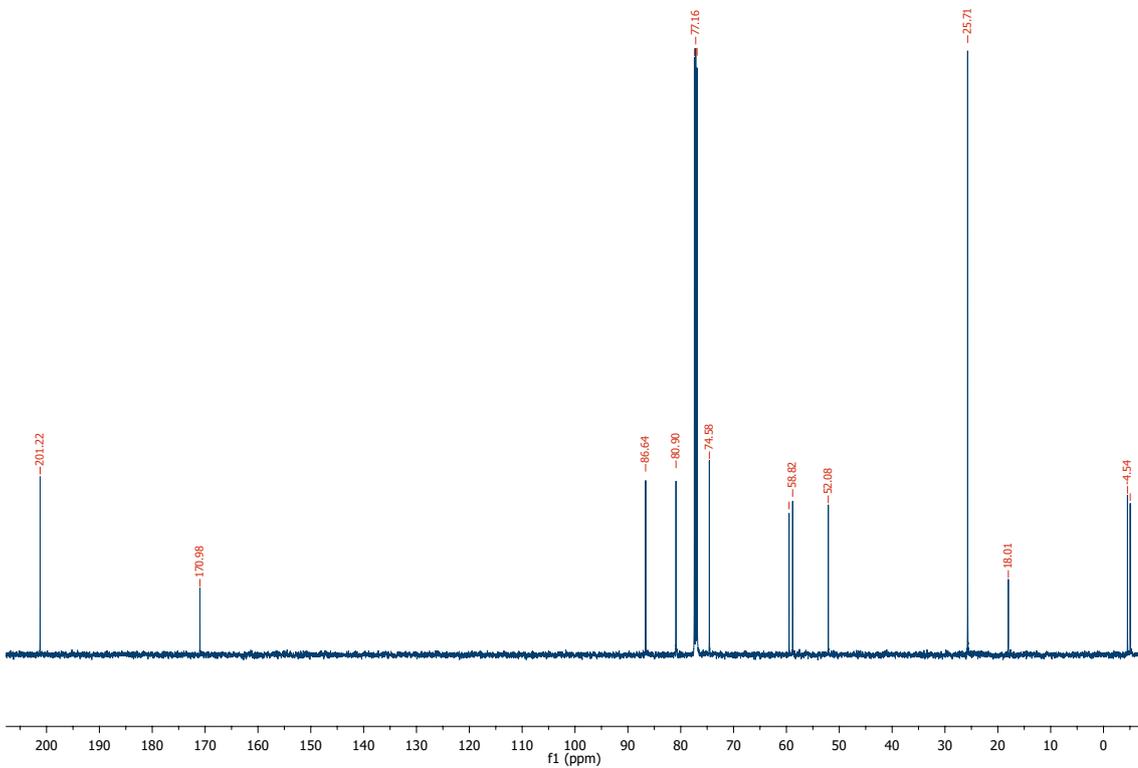
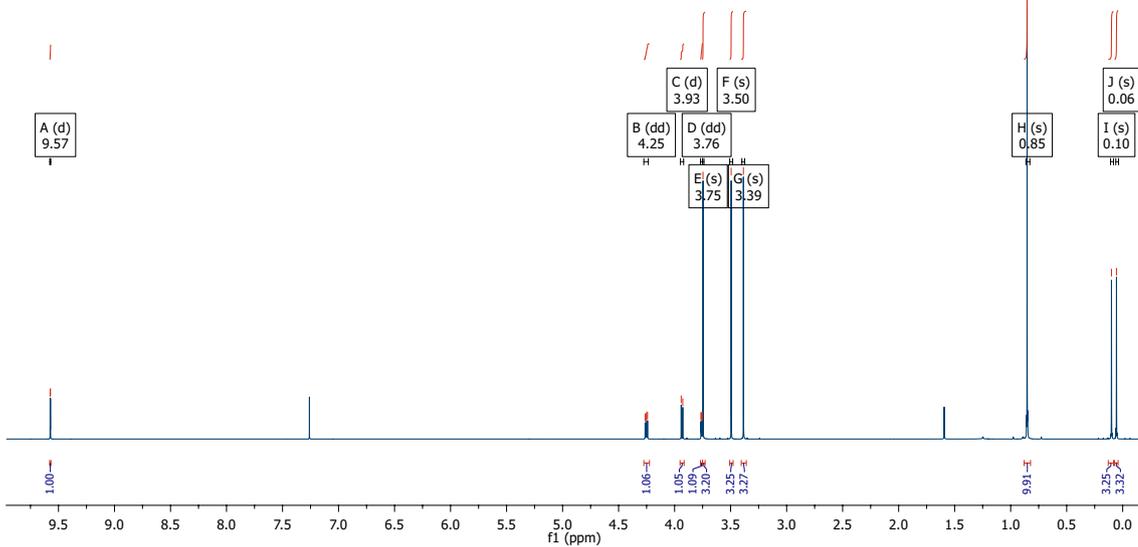
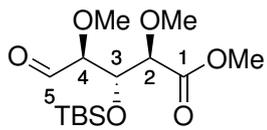


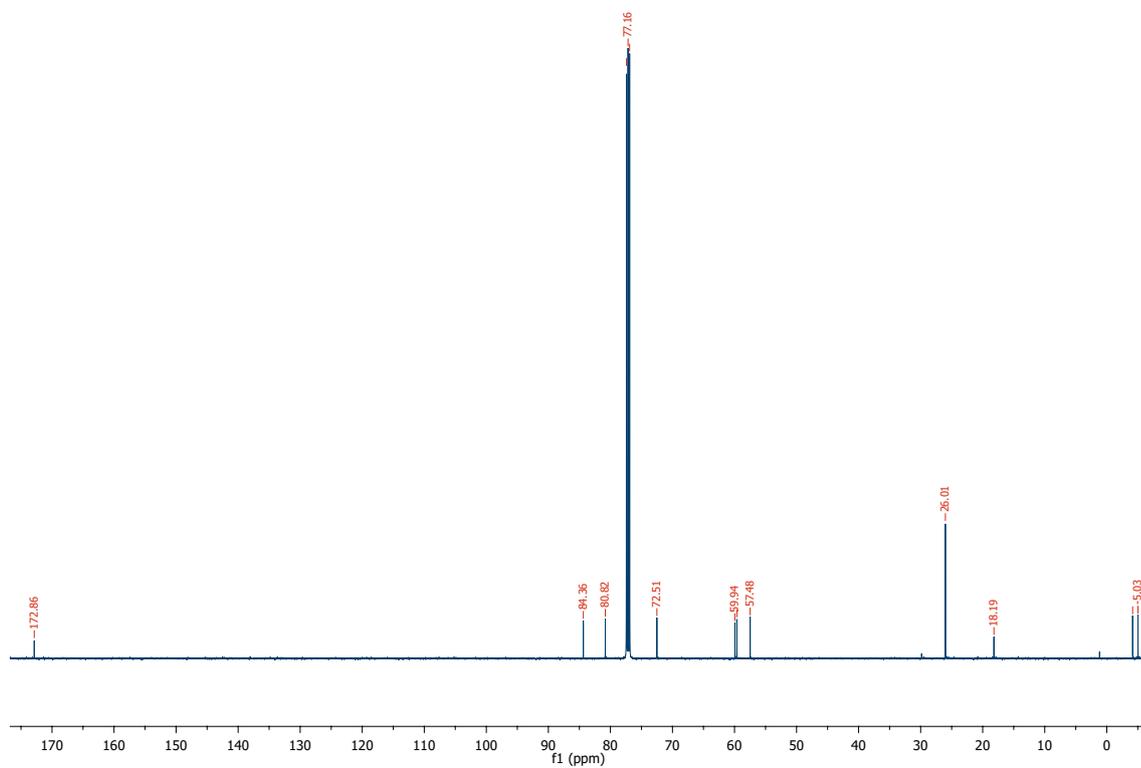
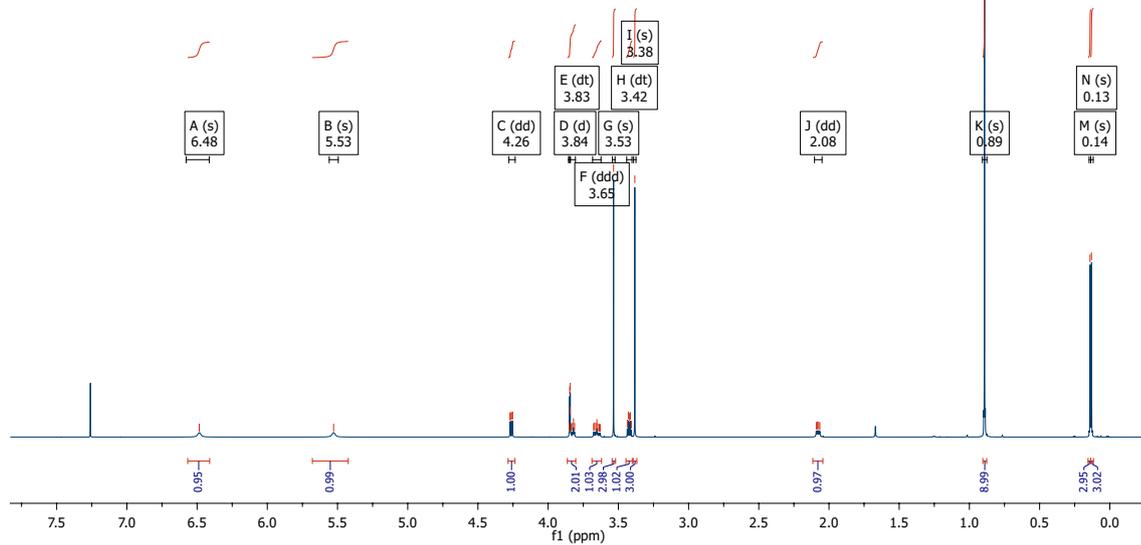
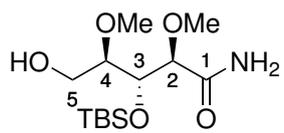


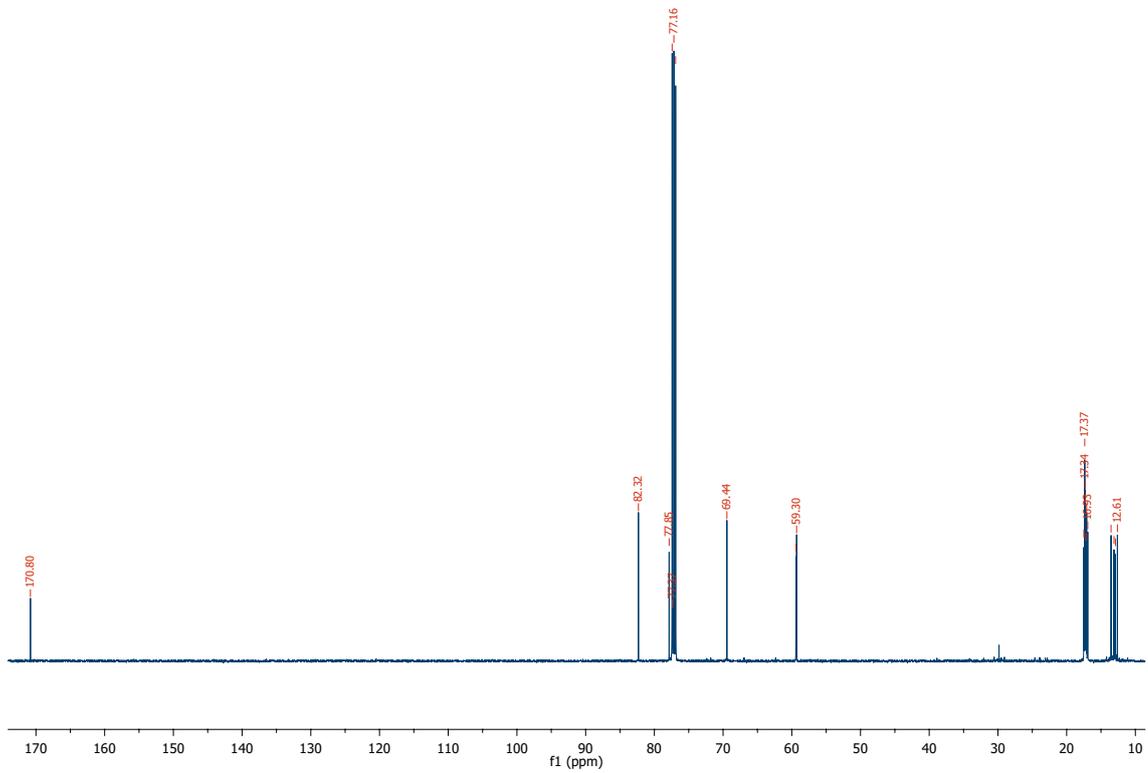
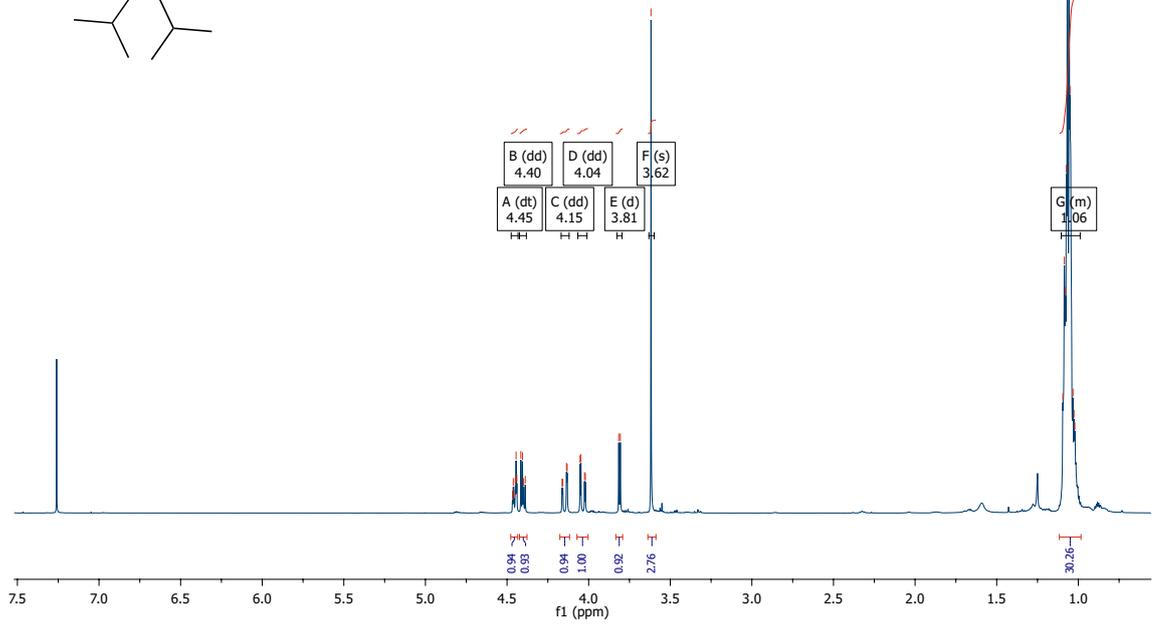
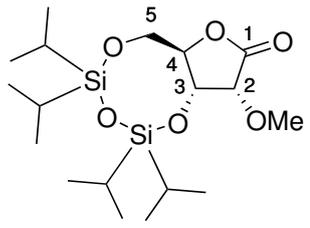


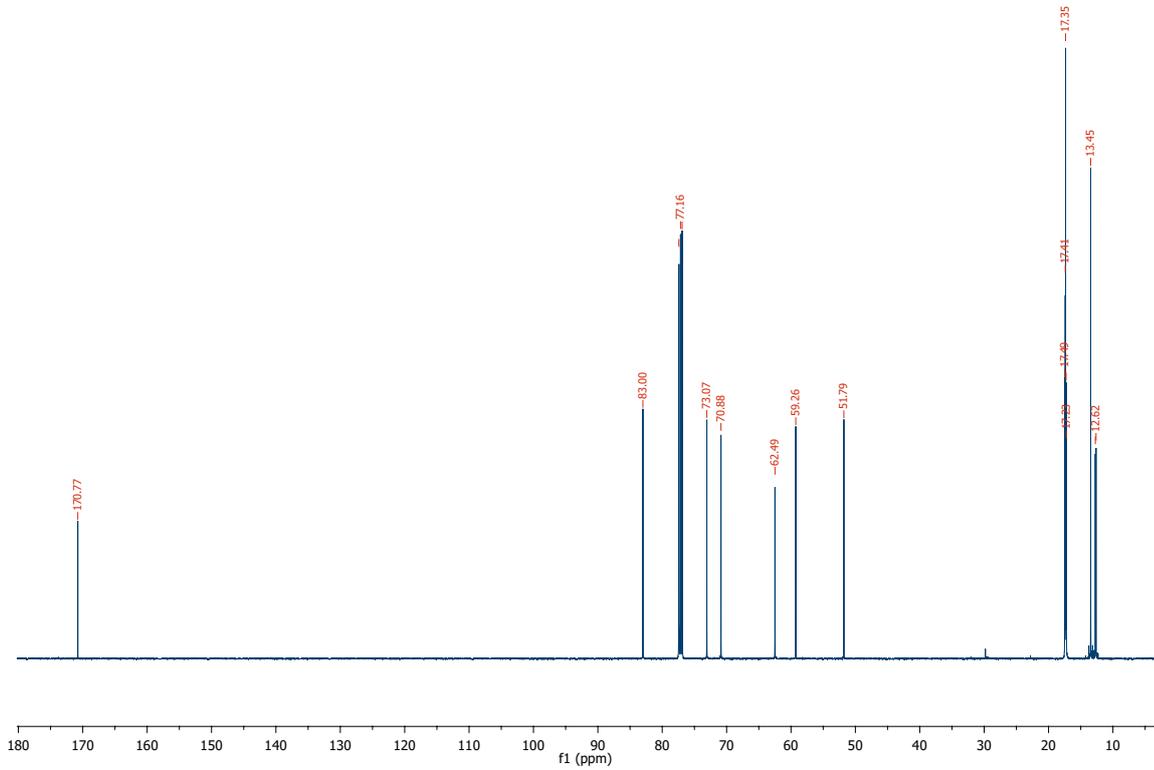
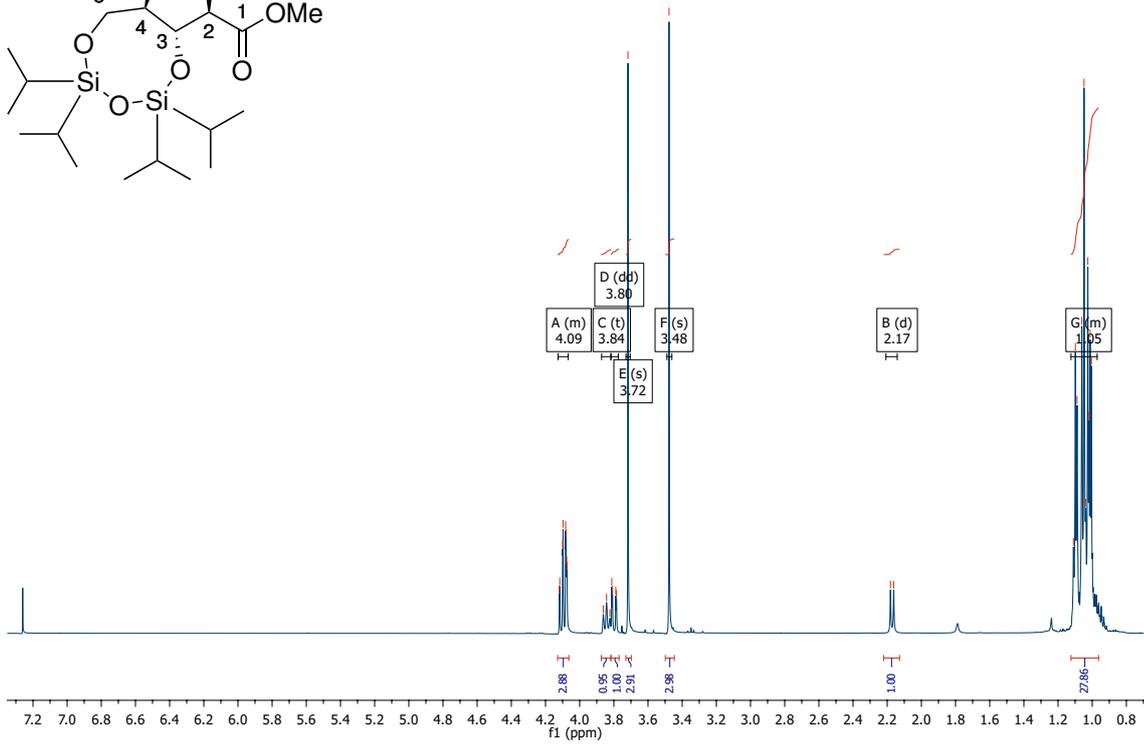
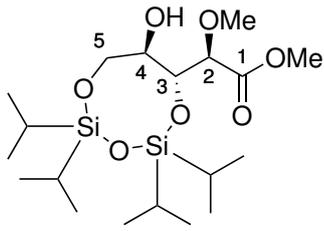


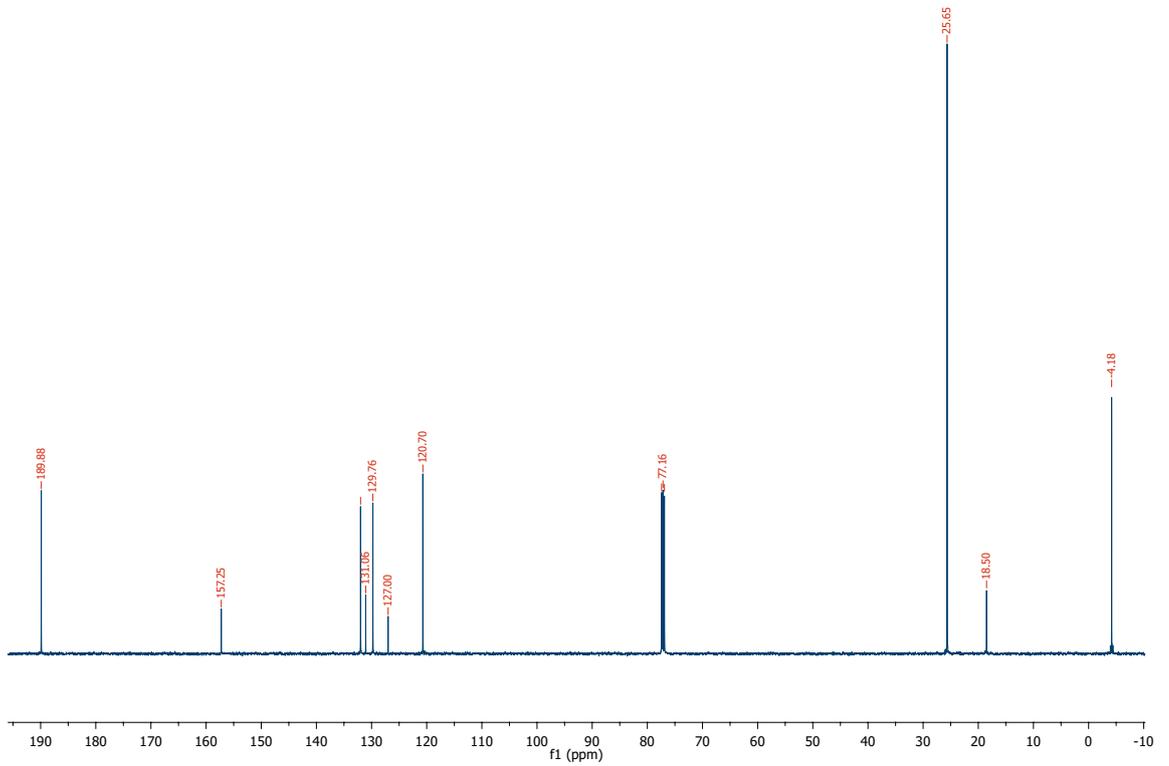
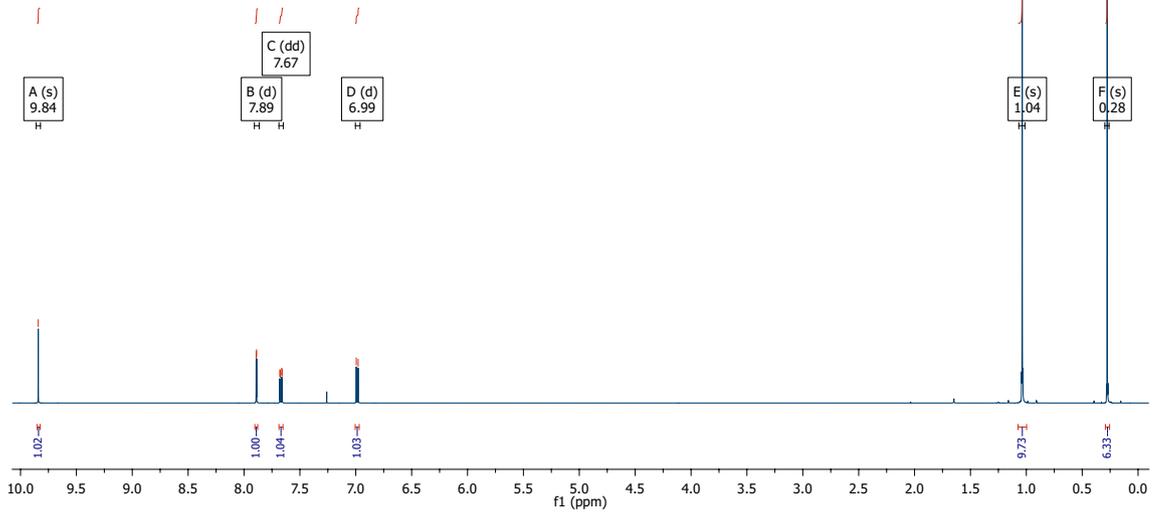
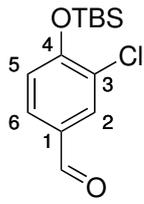


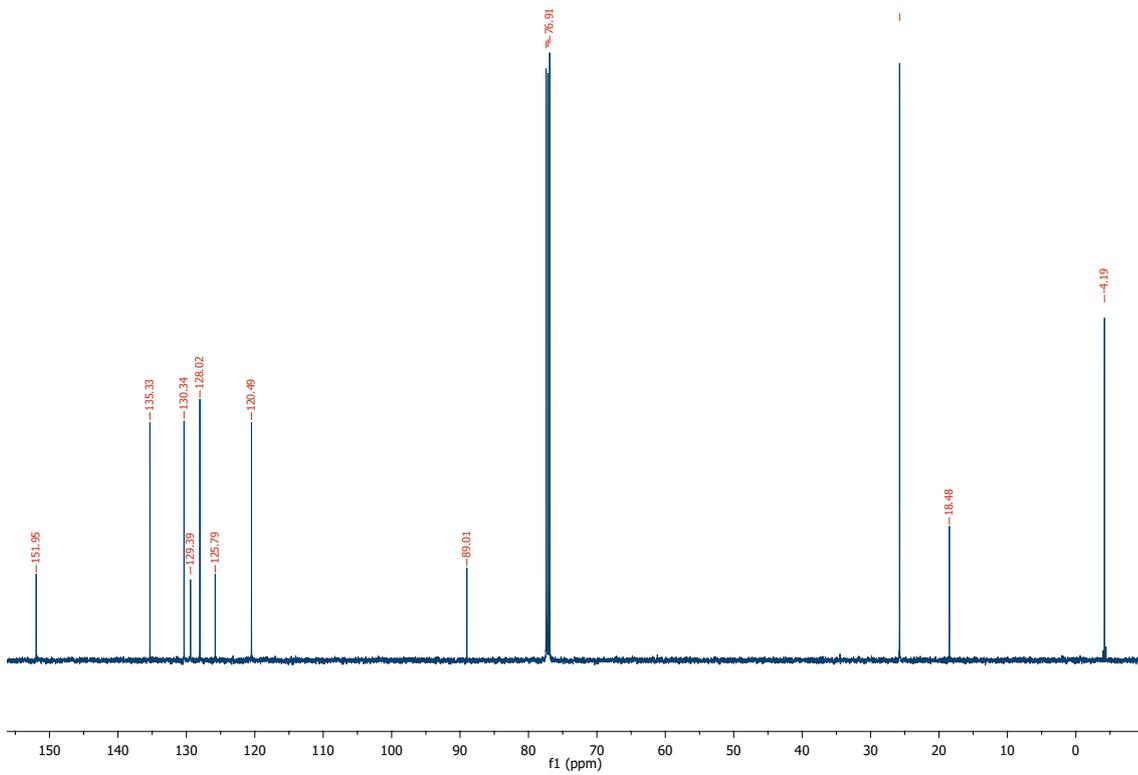
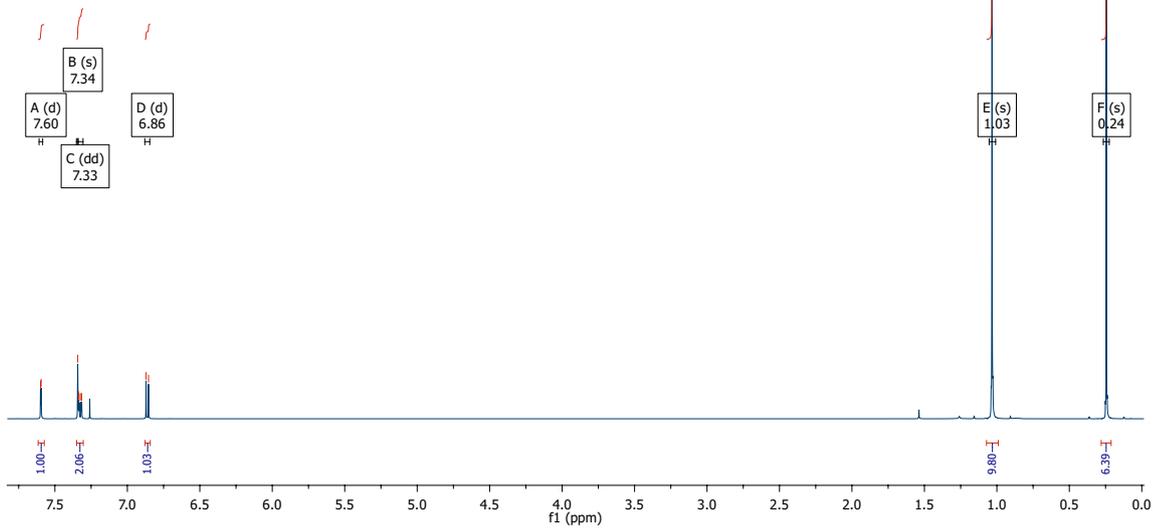
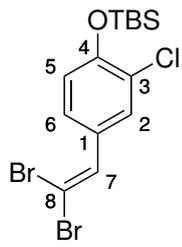


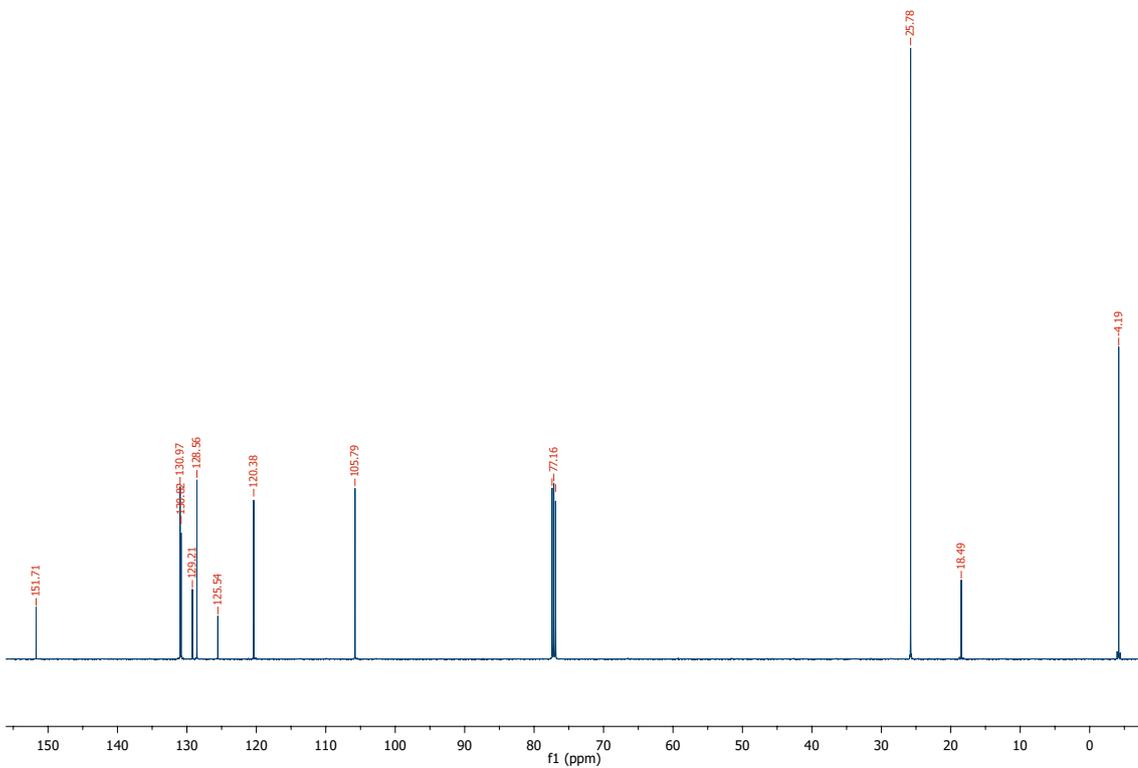
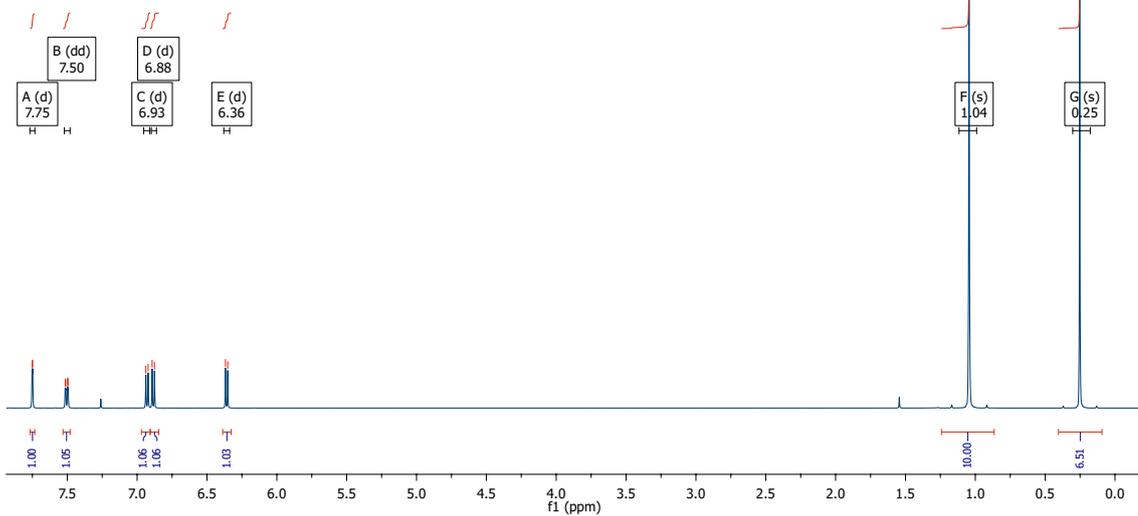
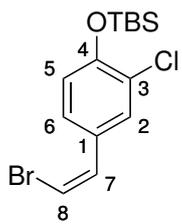


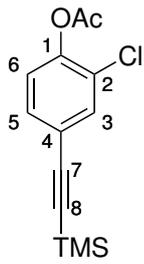




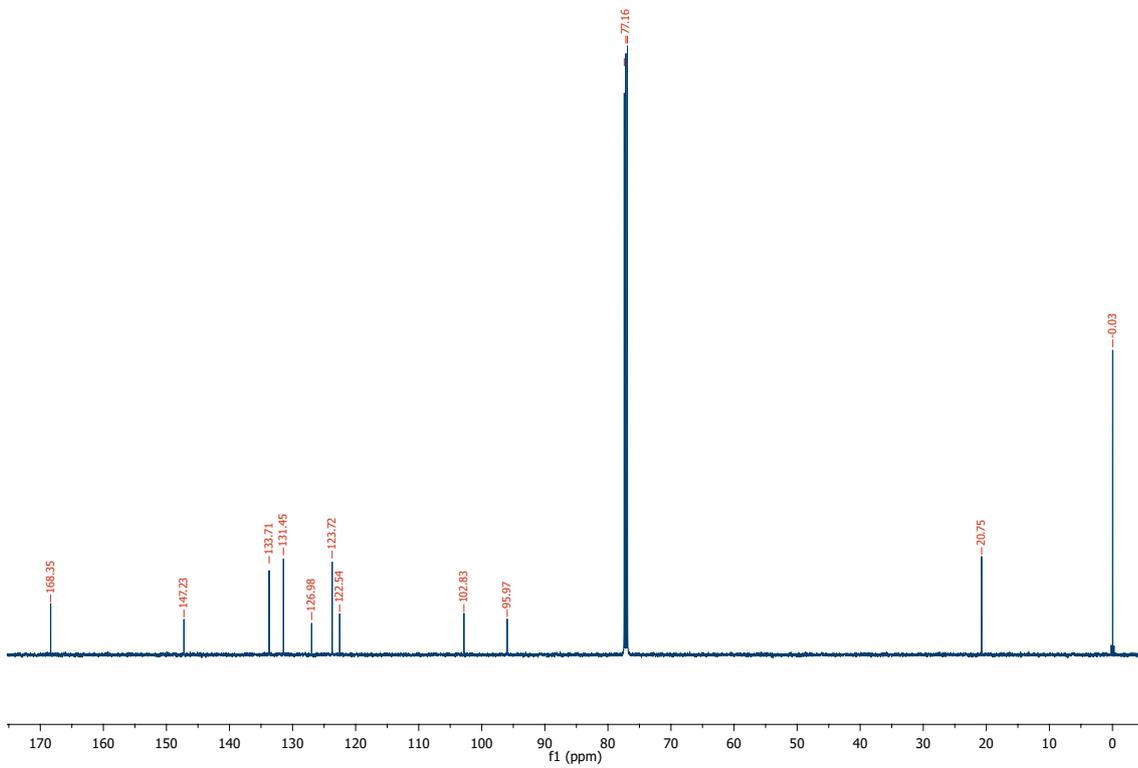
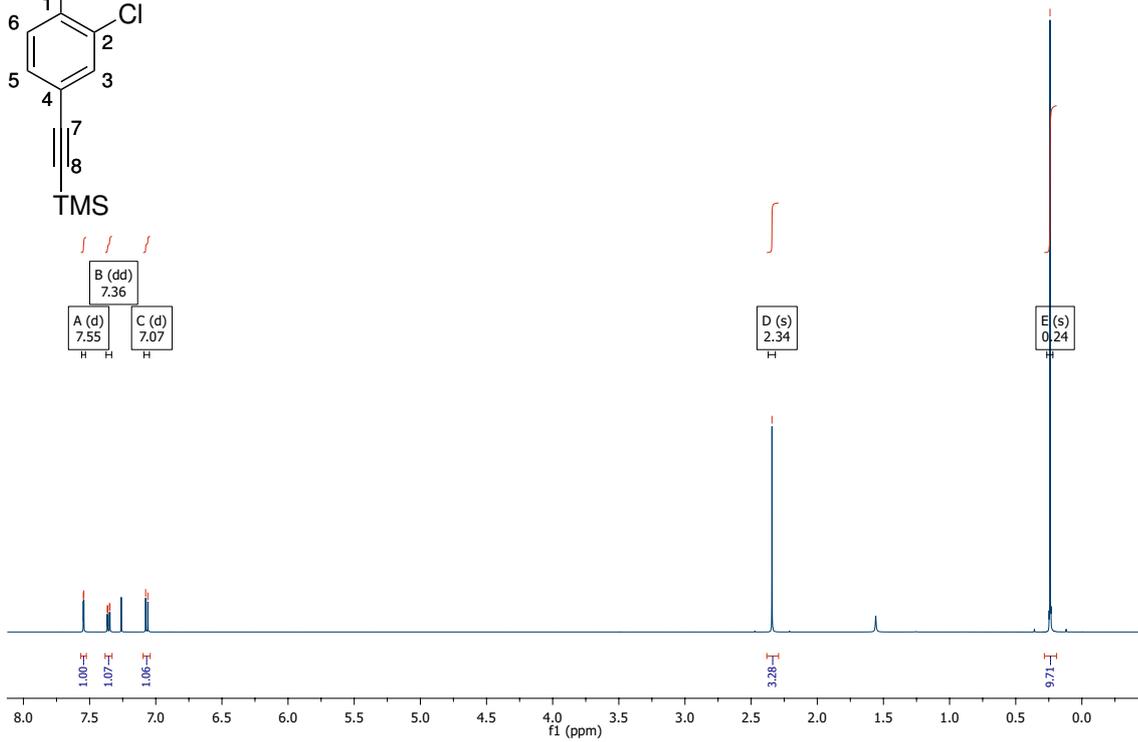


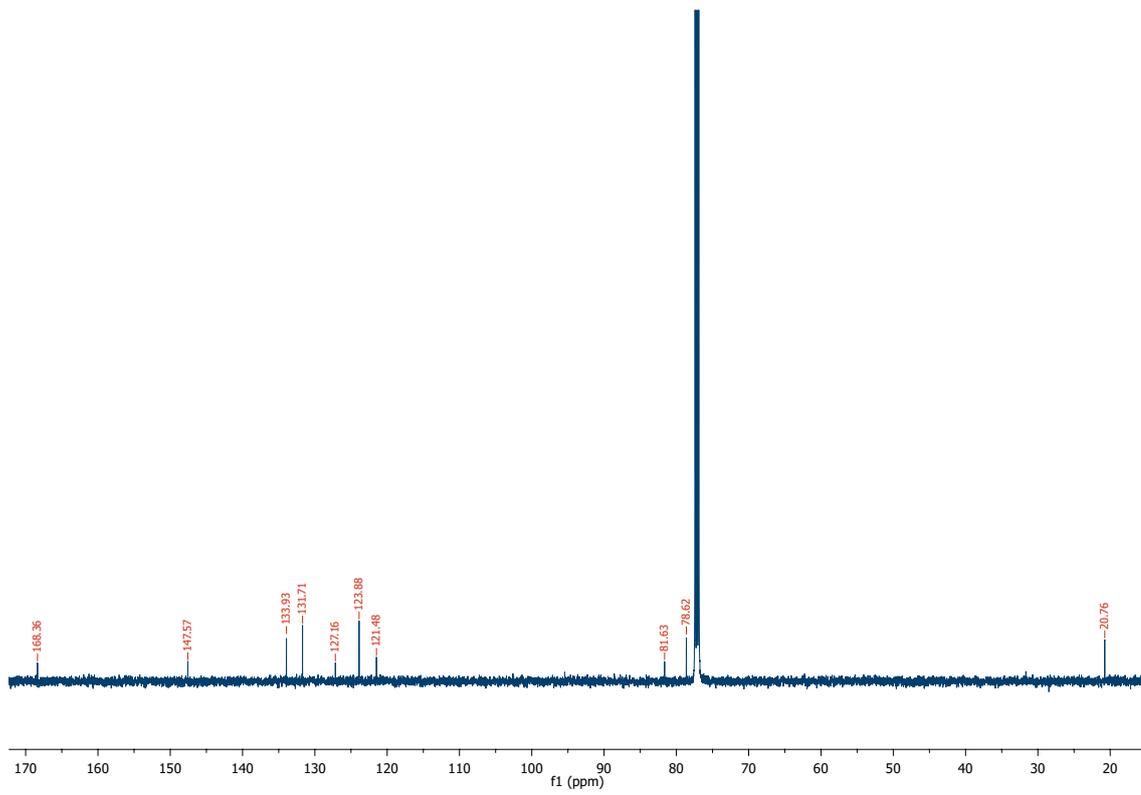
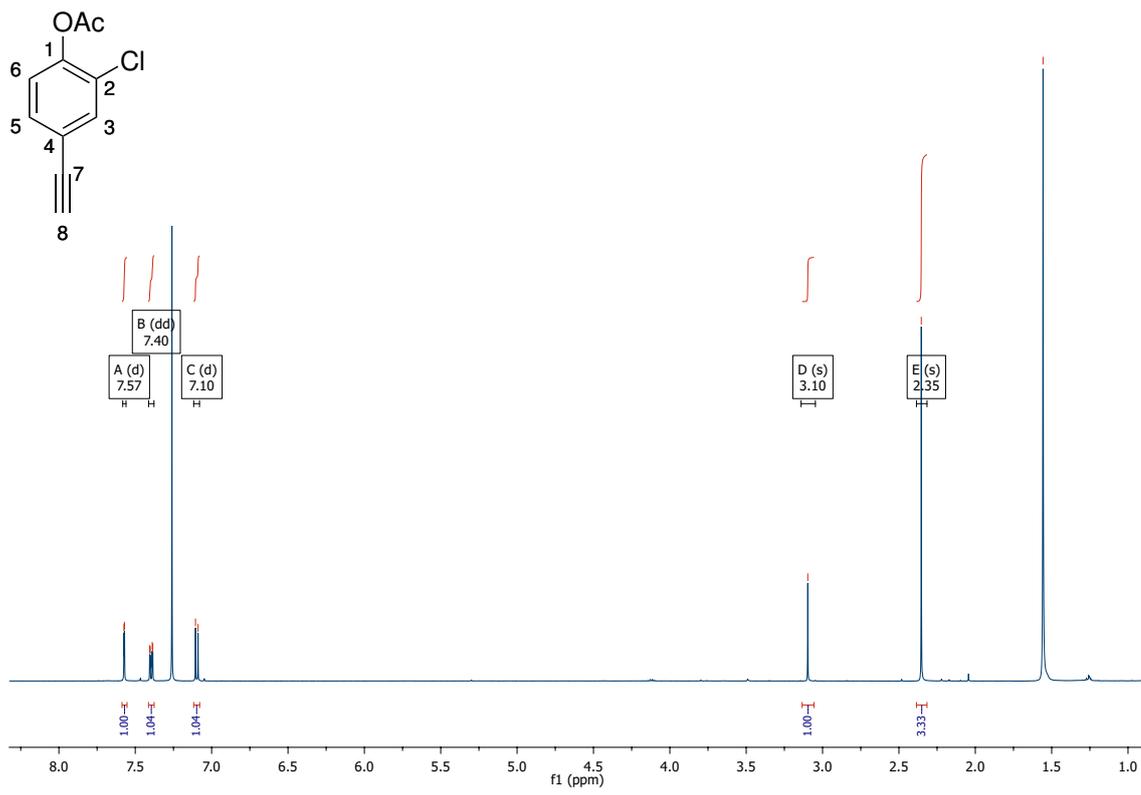


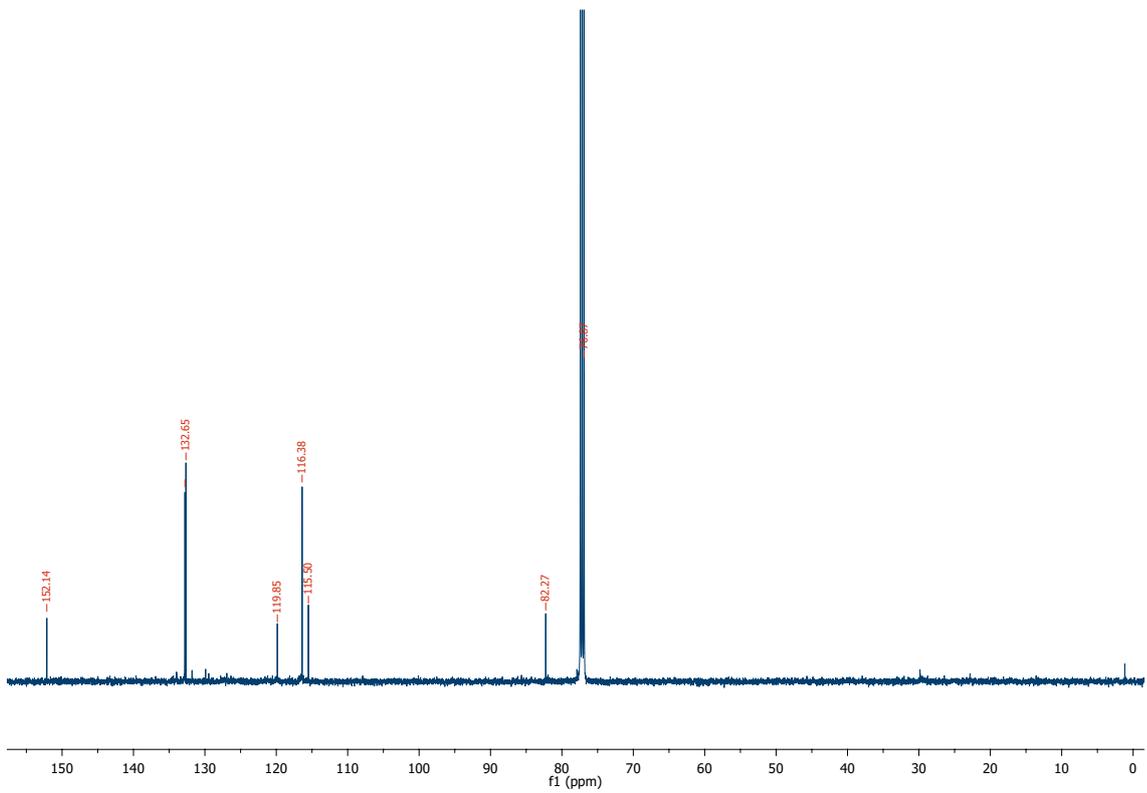
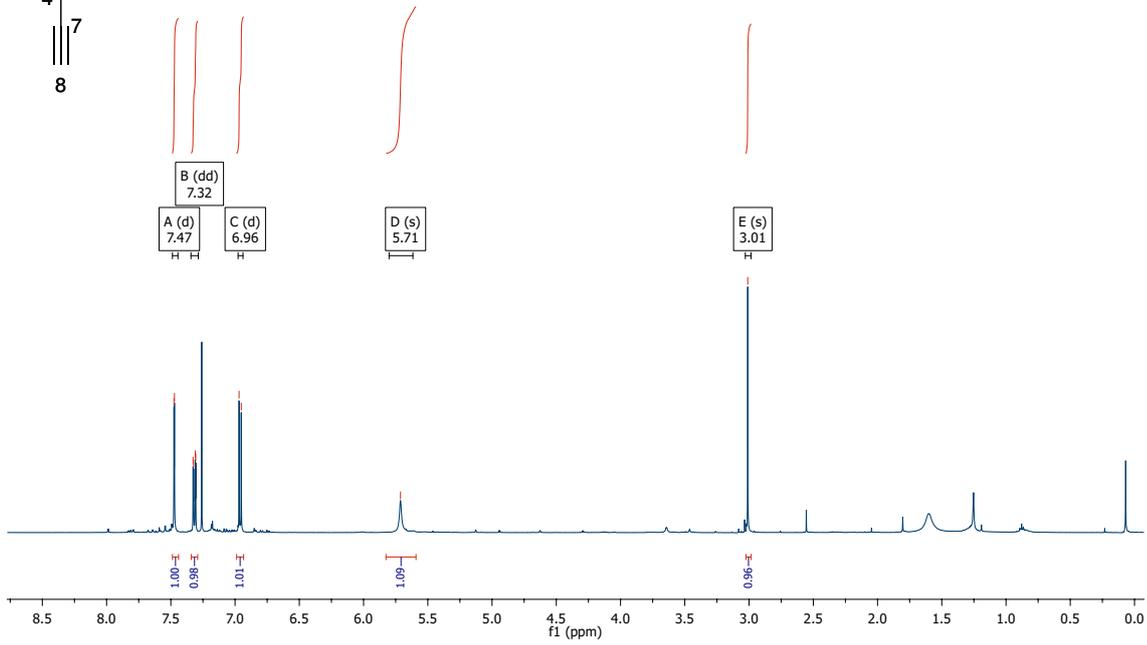
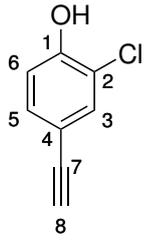


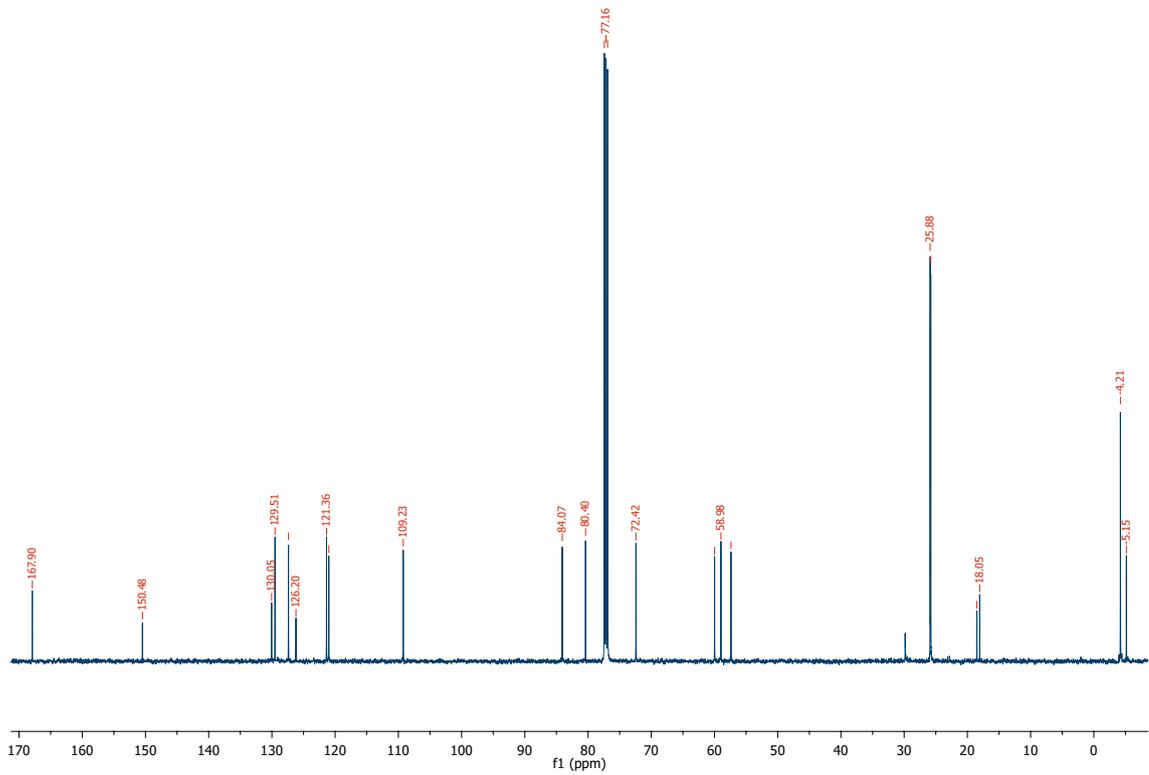
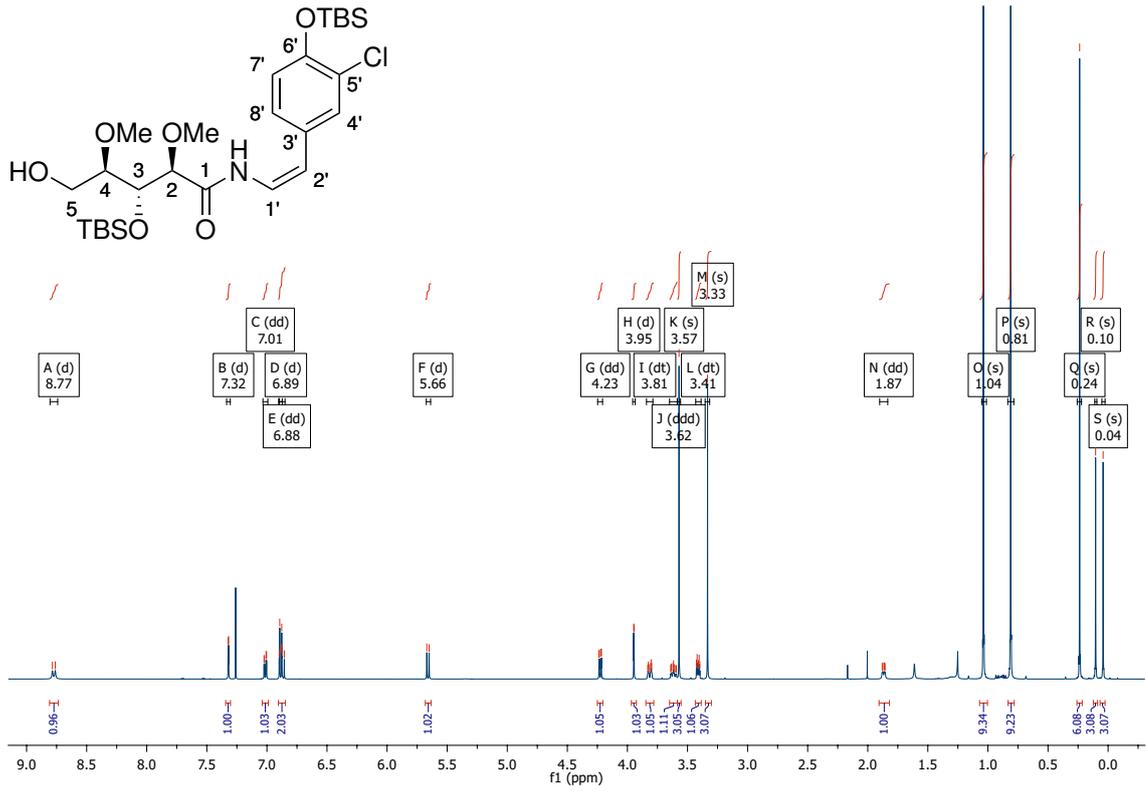


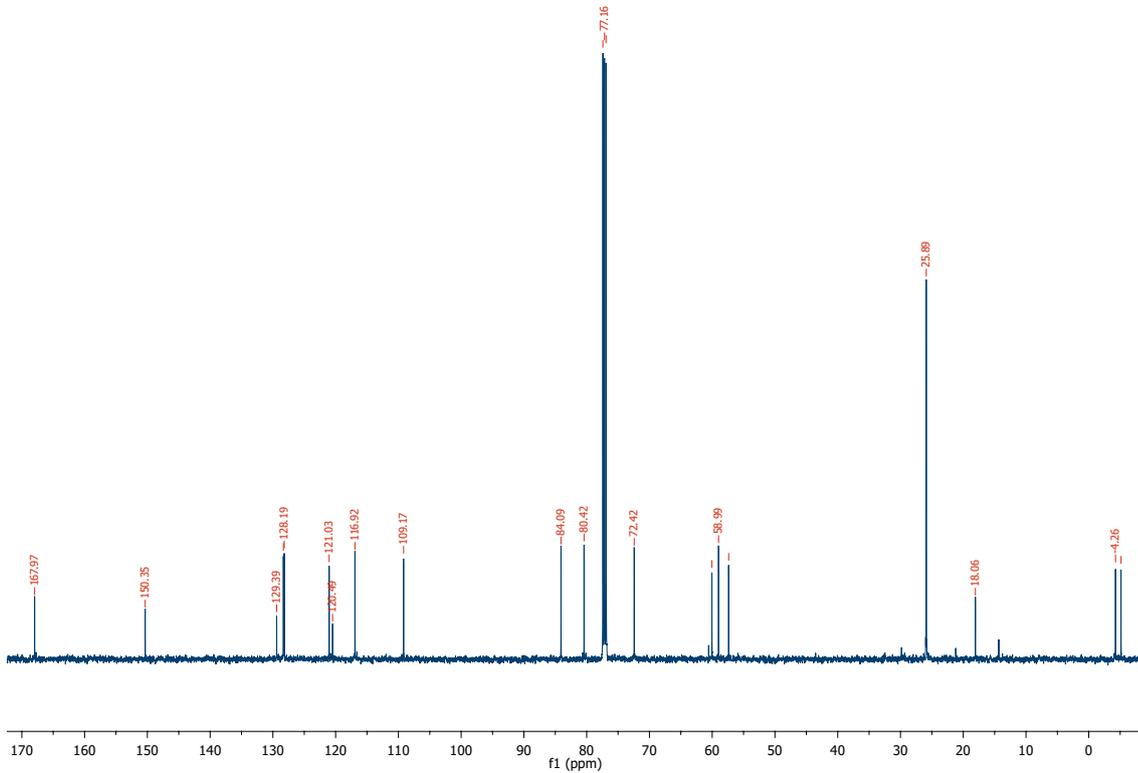
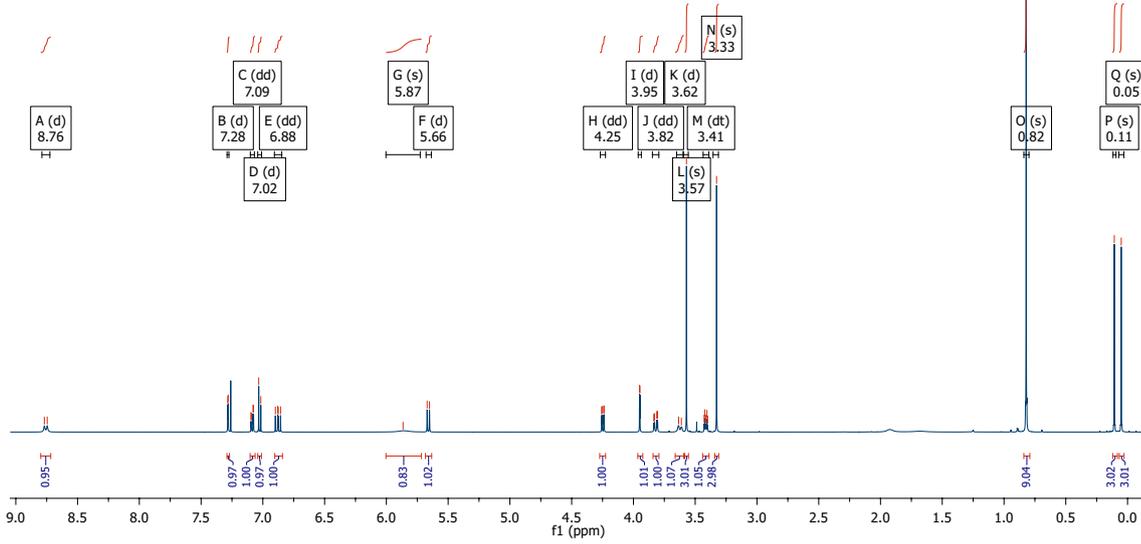
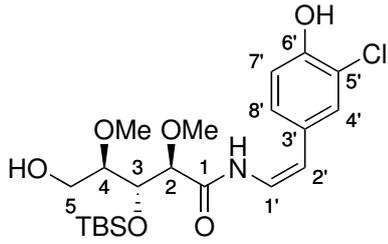
B (dd)	
7.36	
A (d)	C (d)
7.55	7.07
H	H

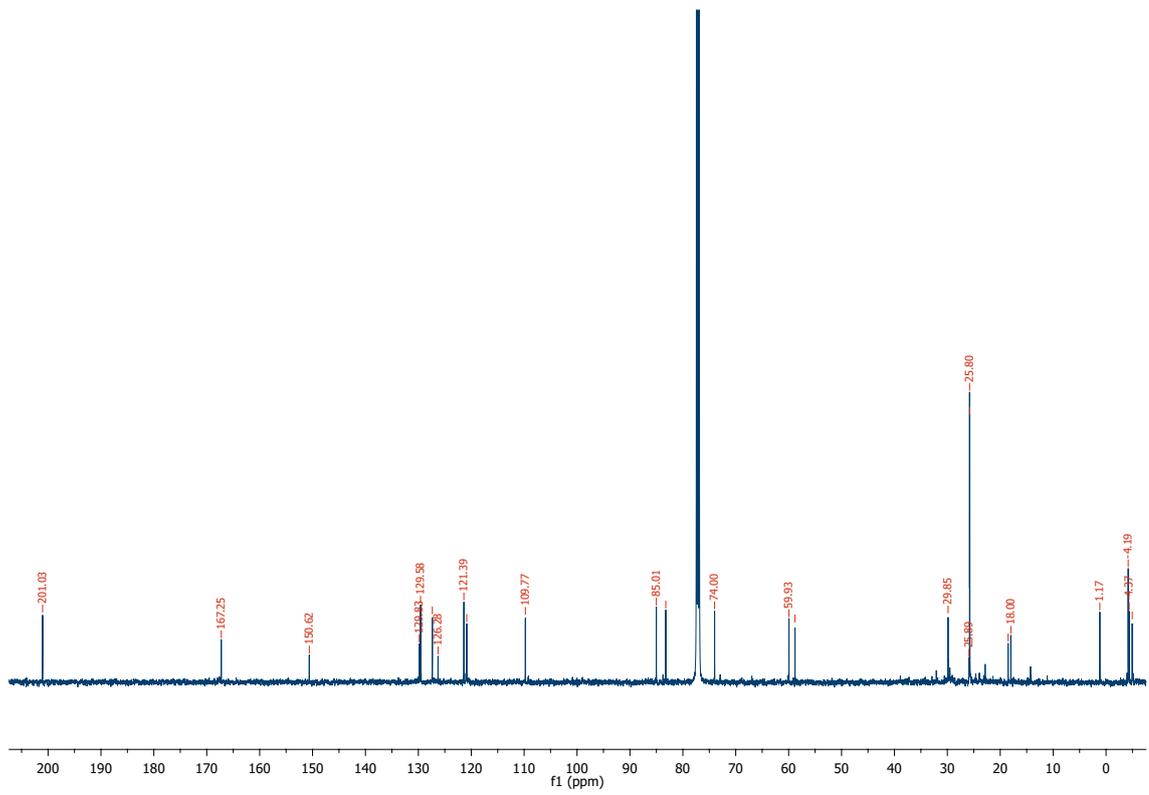
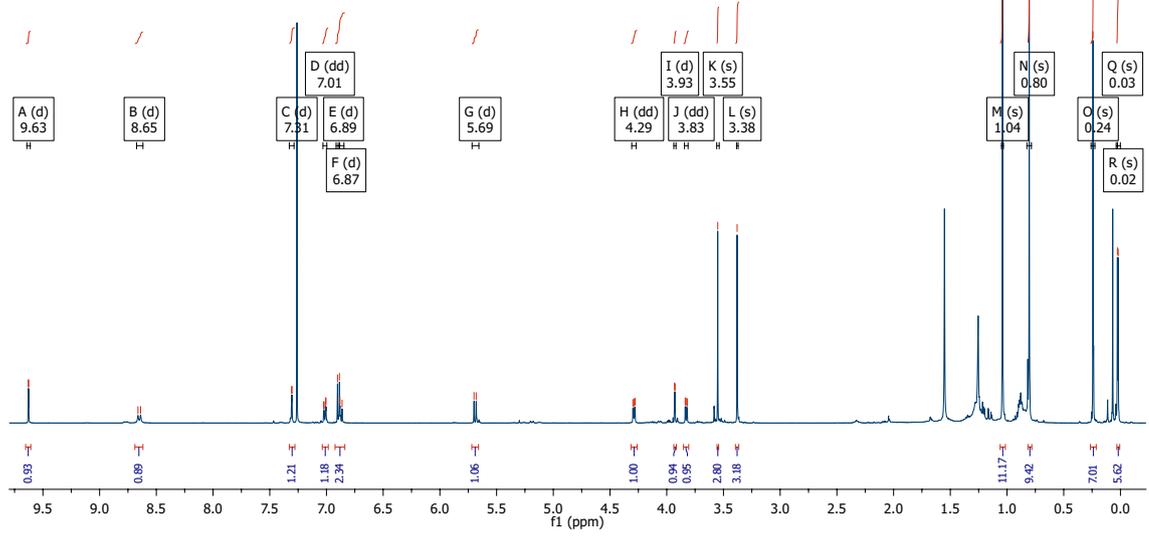
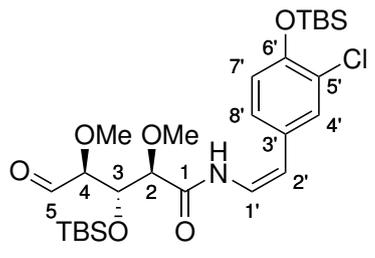


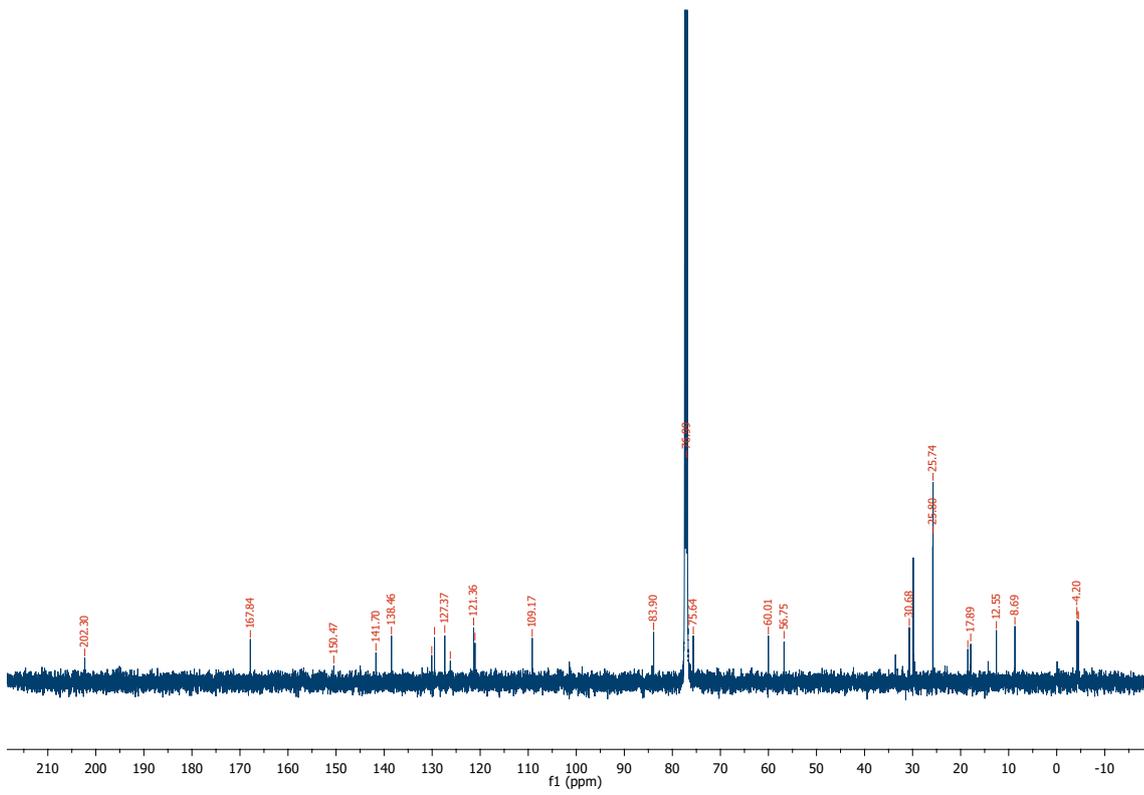
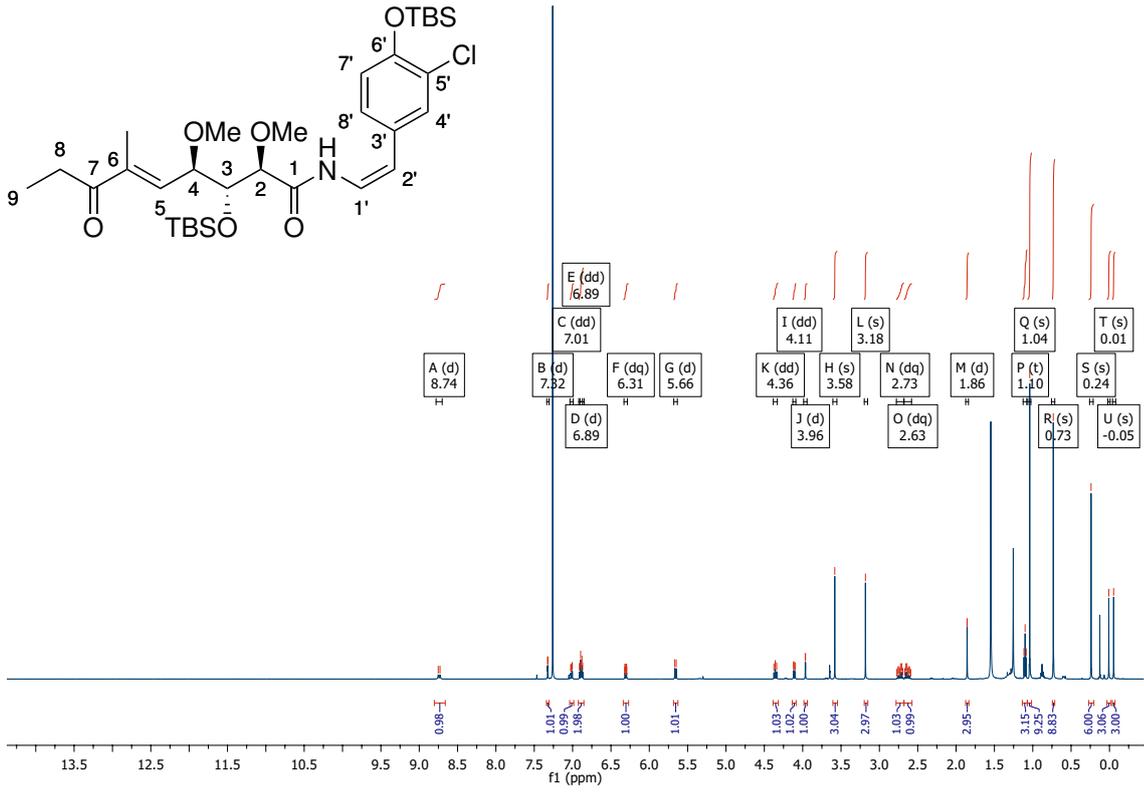


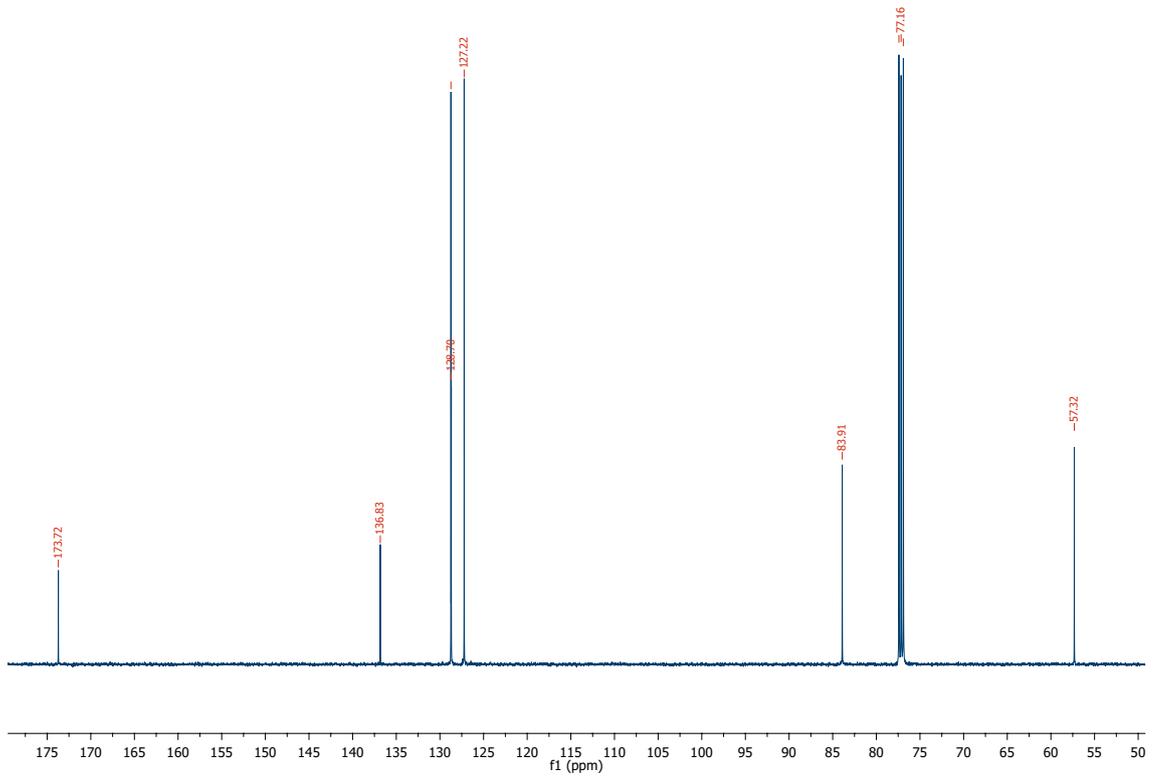
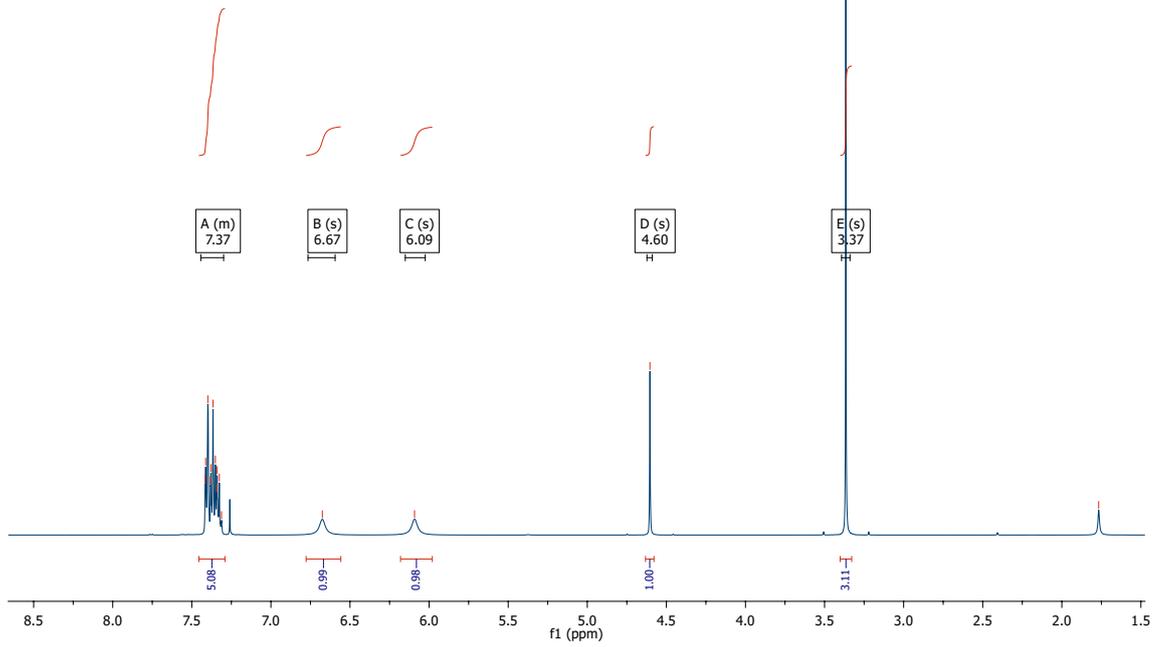
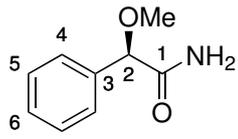


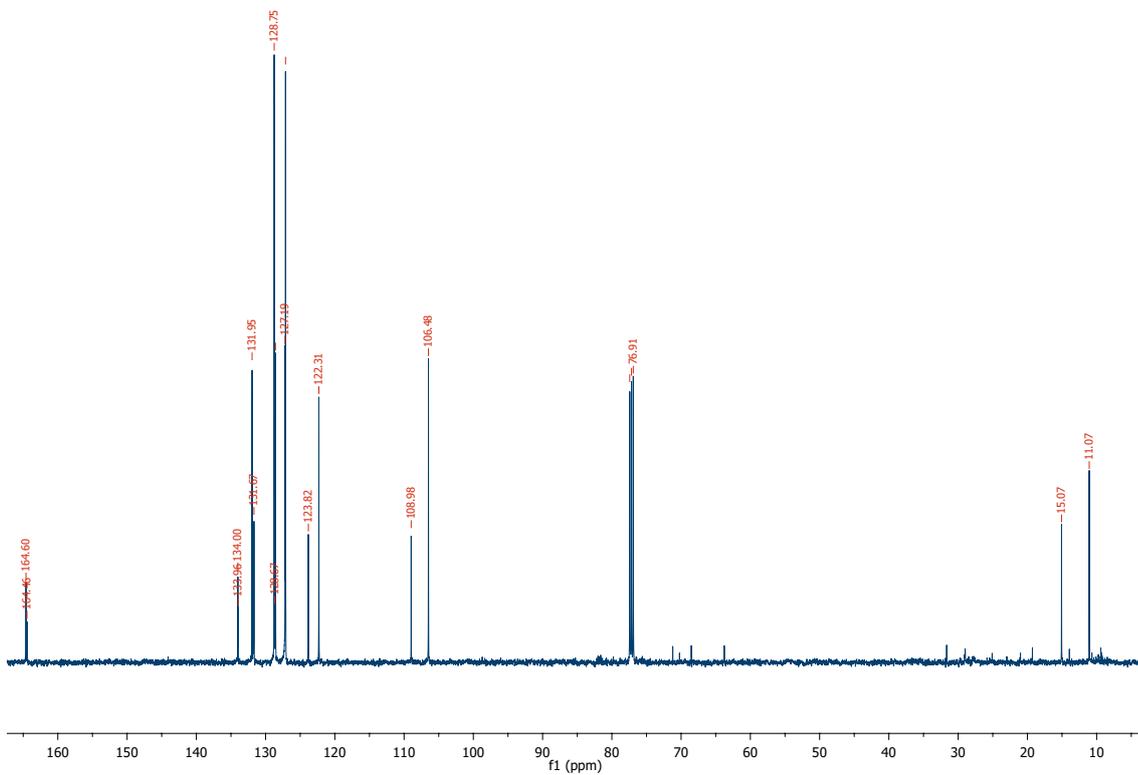
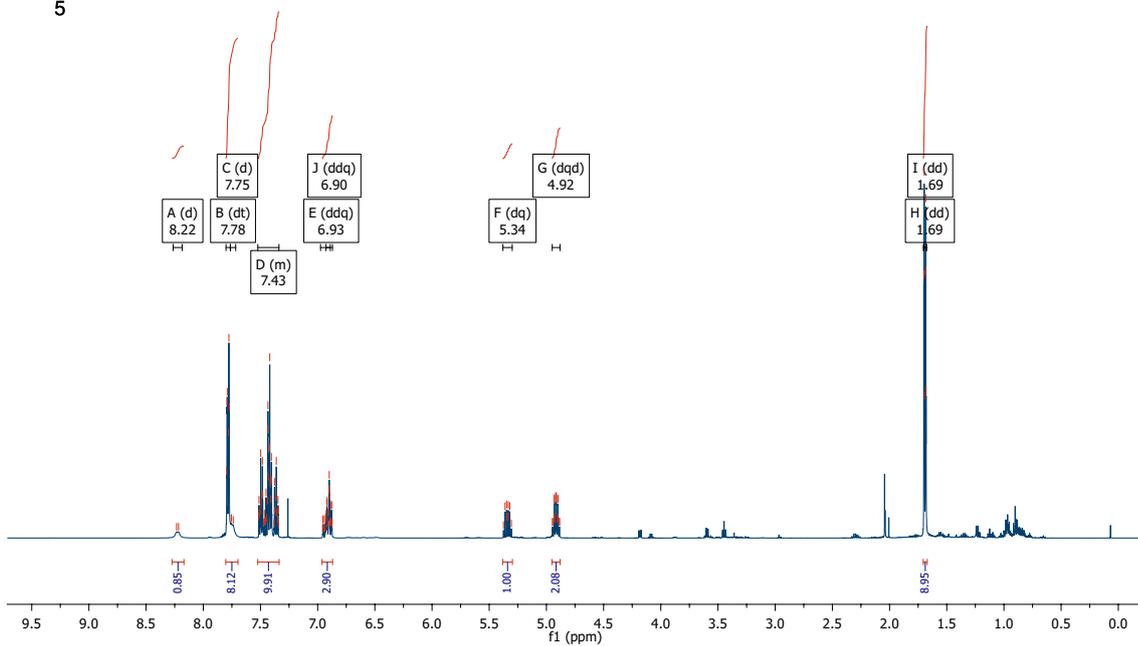
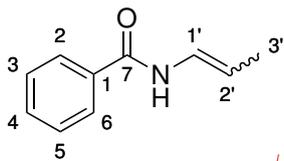


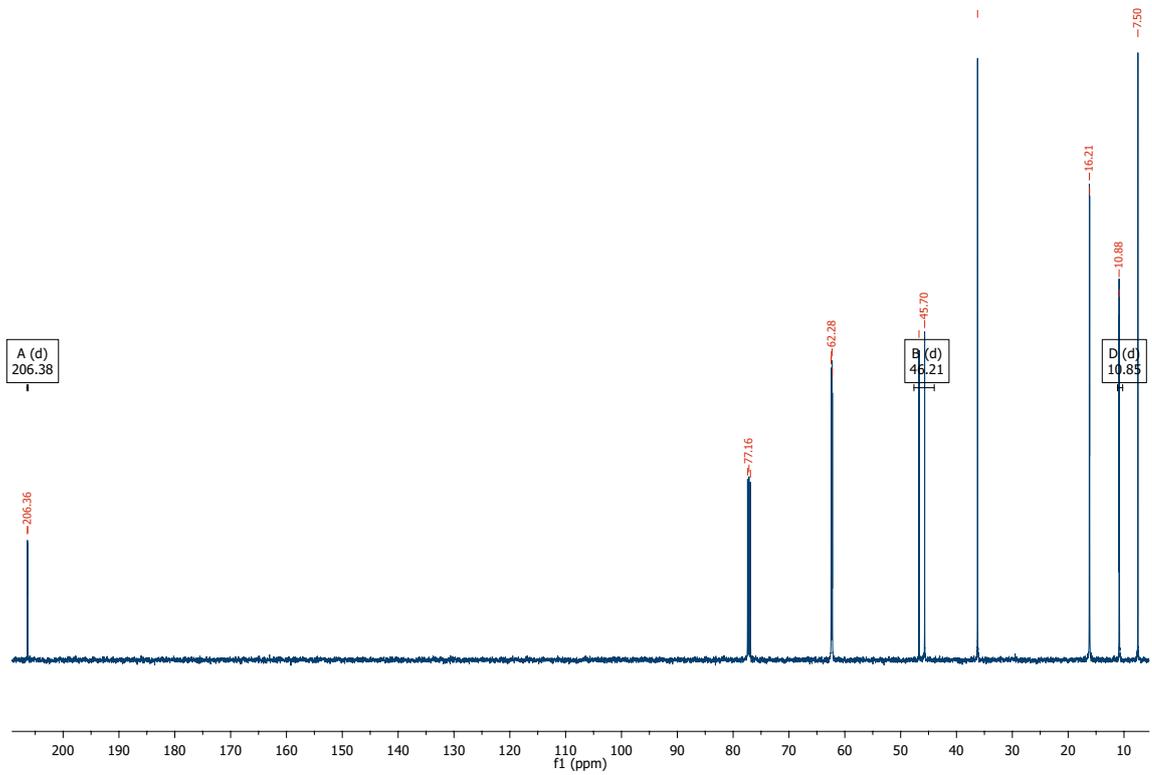
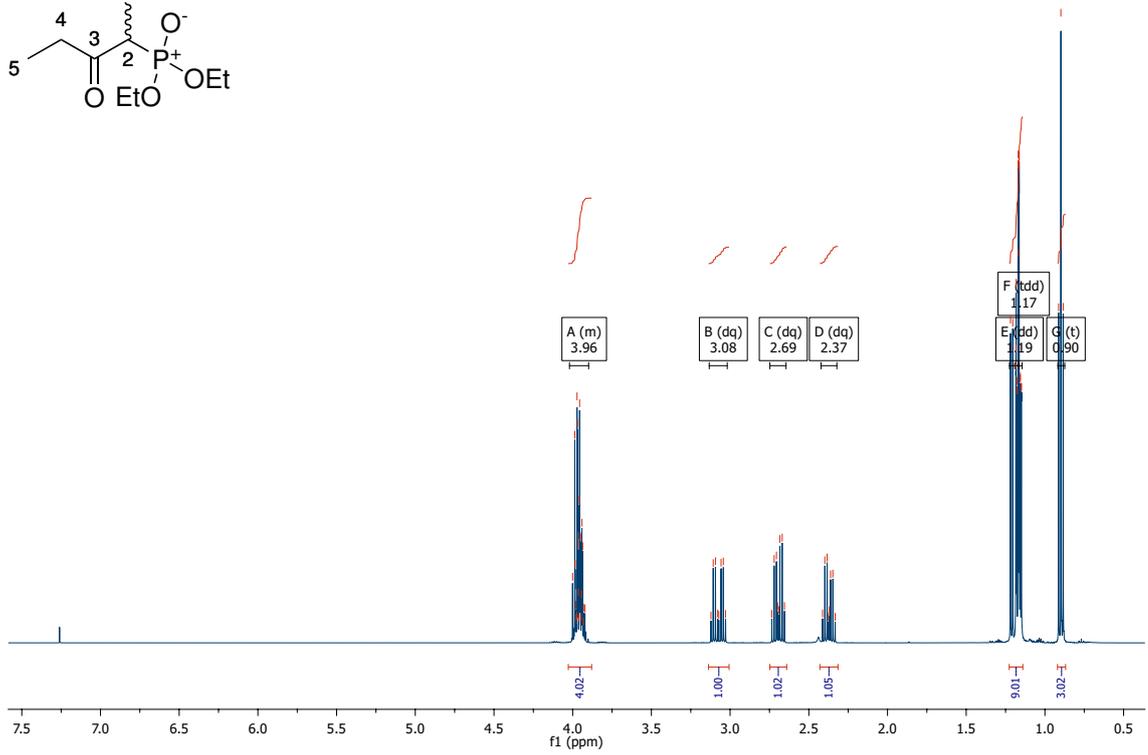
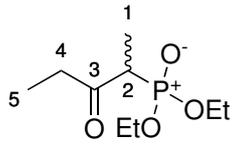


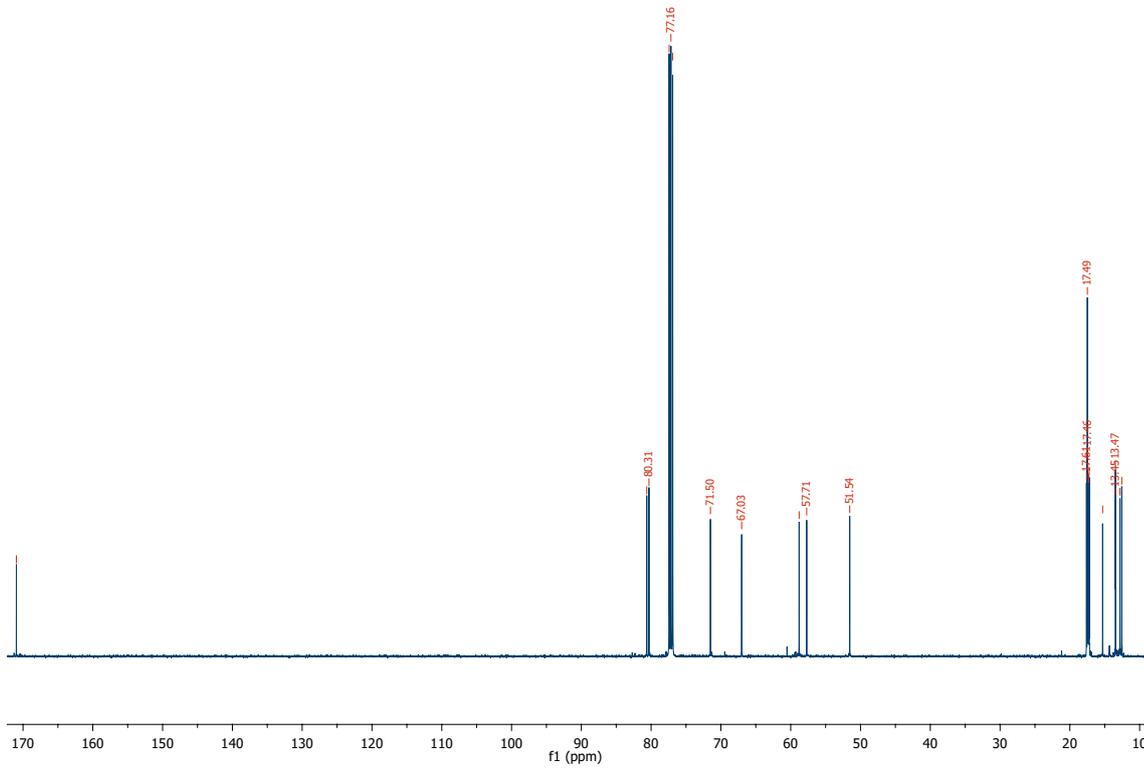
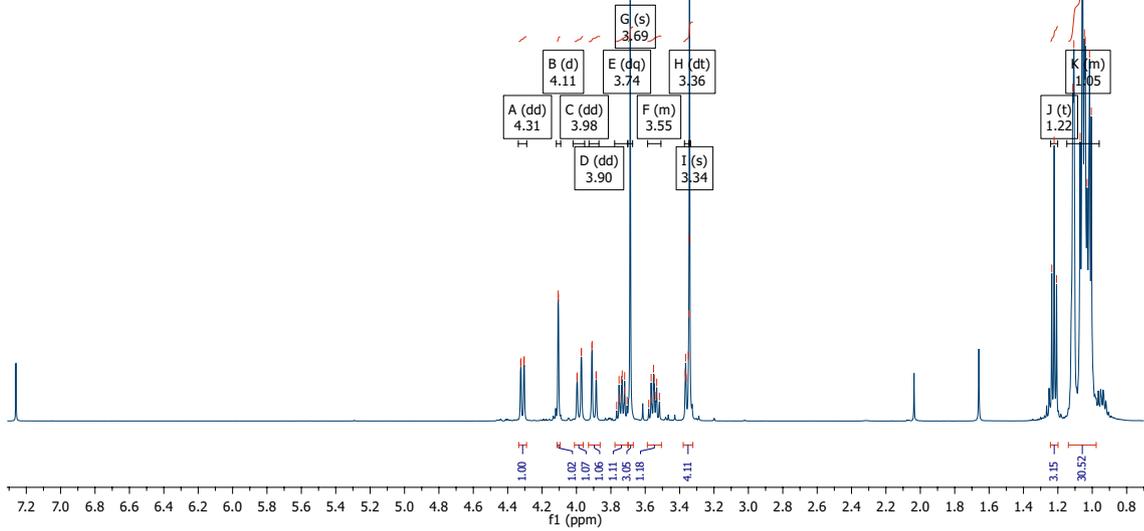
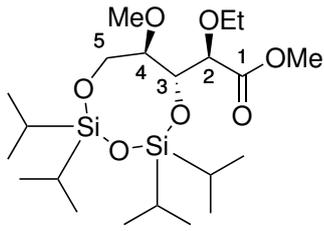


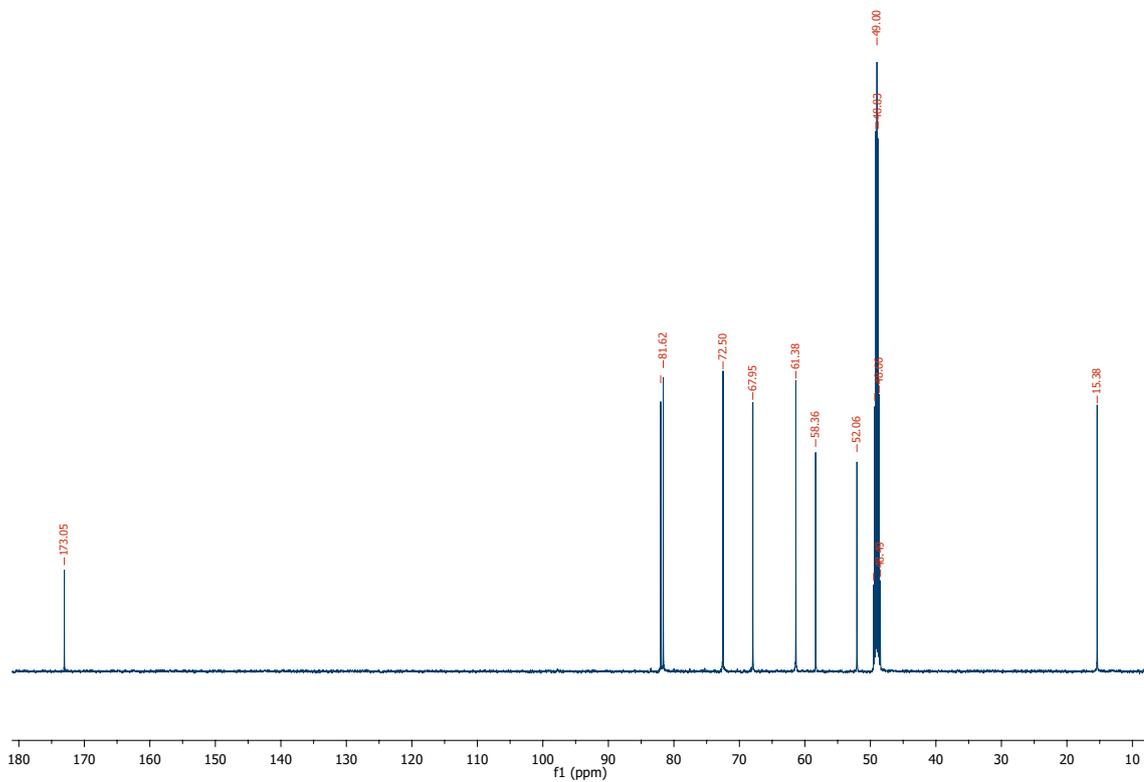
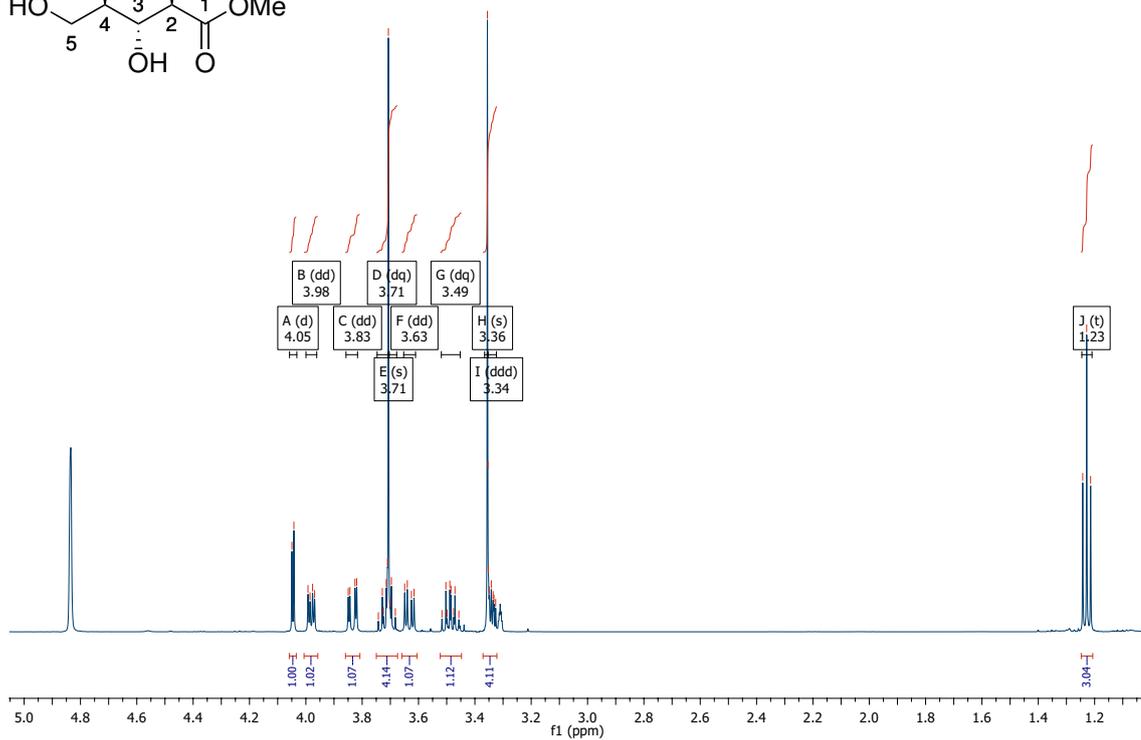
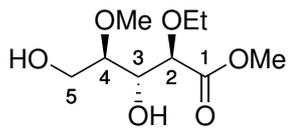


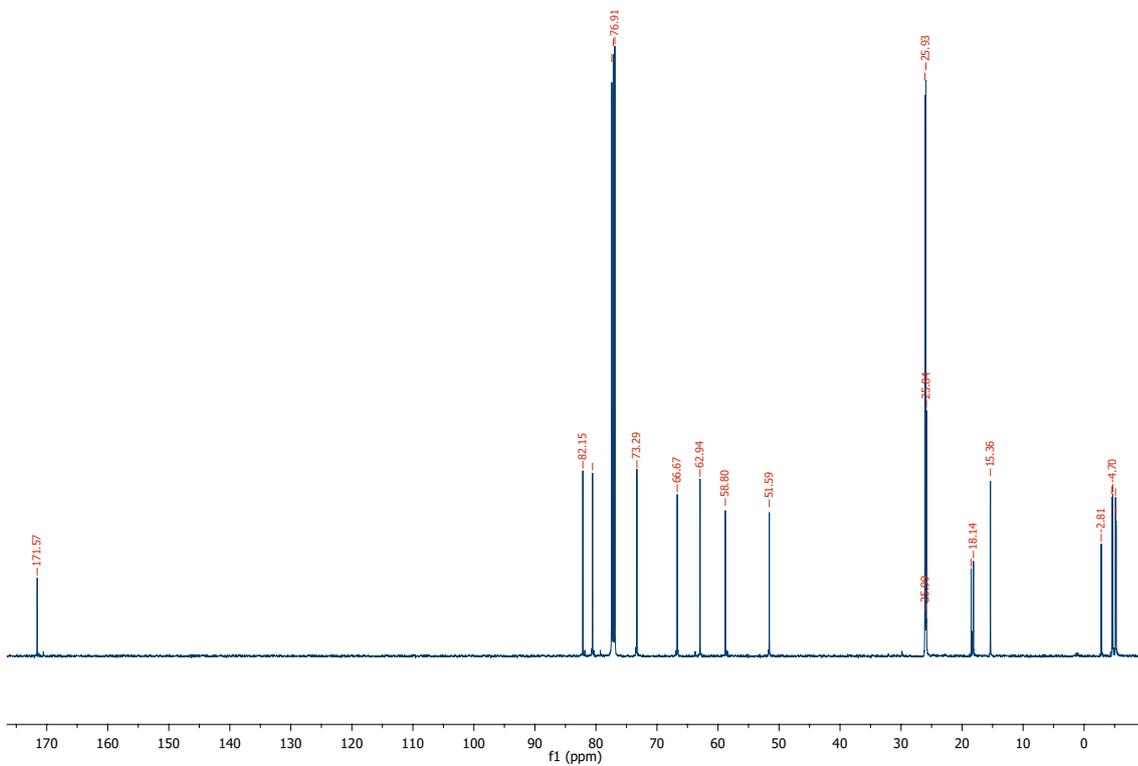
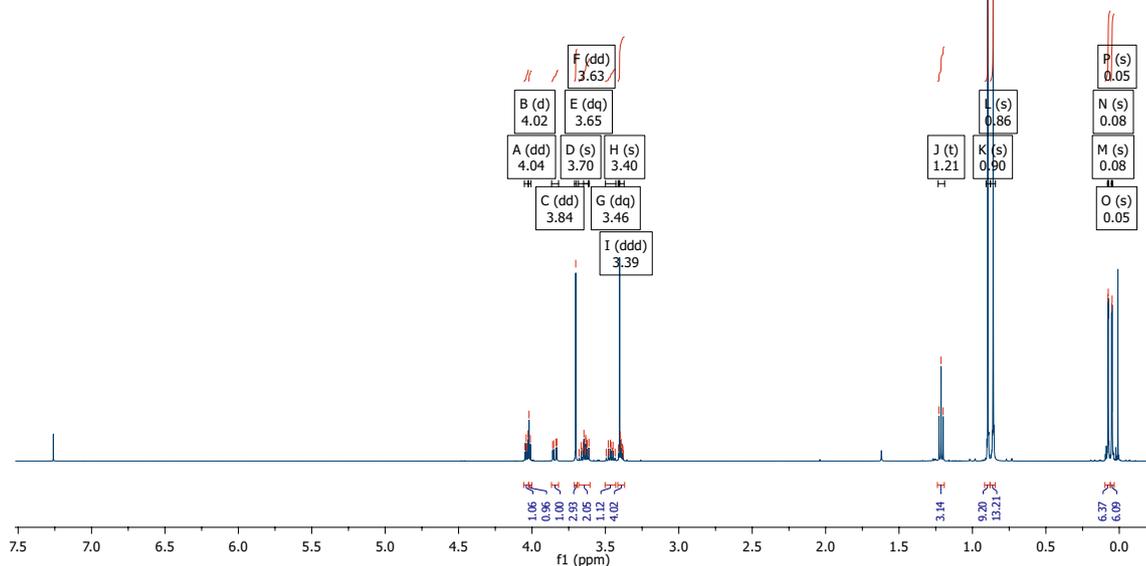
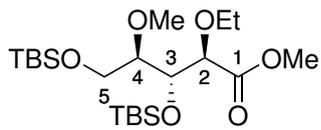


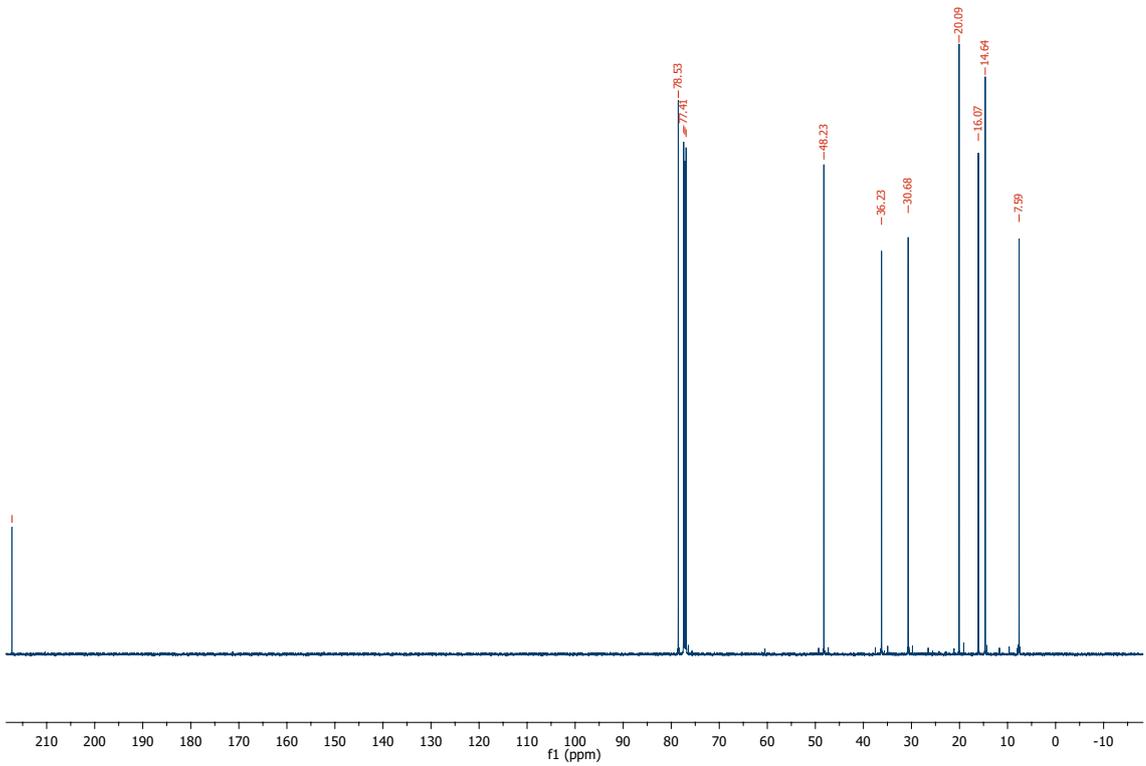
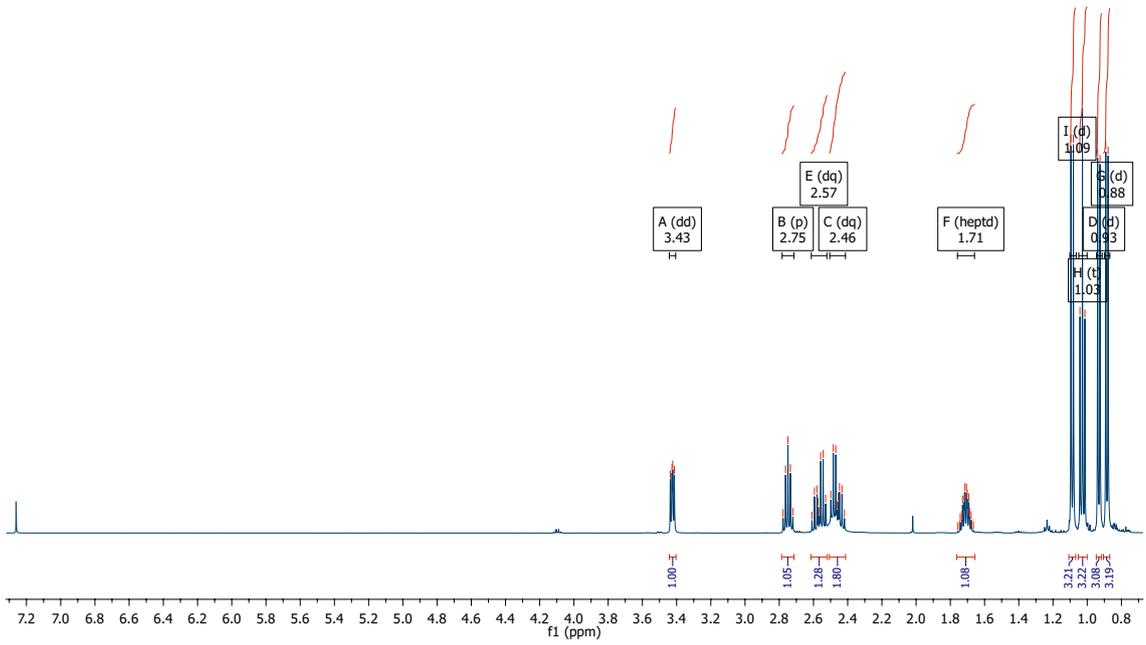
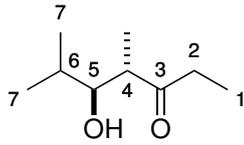


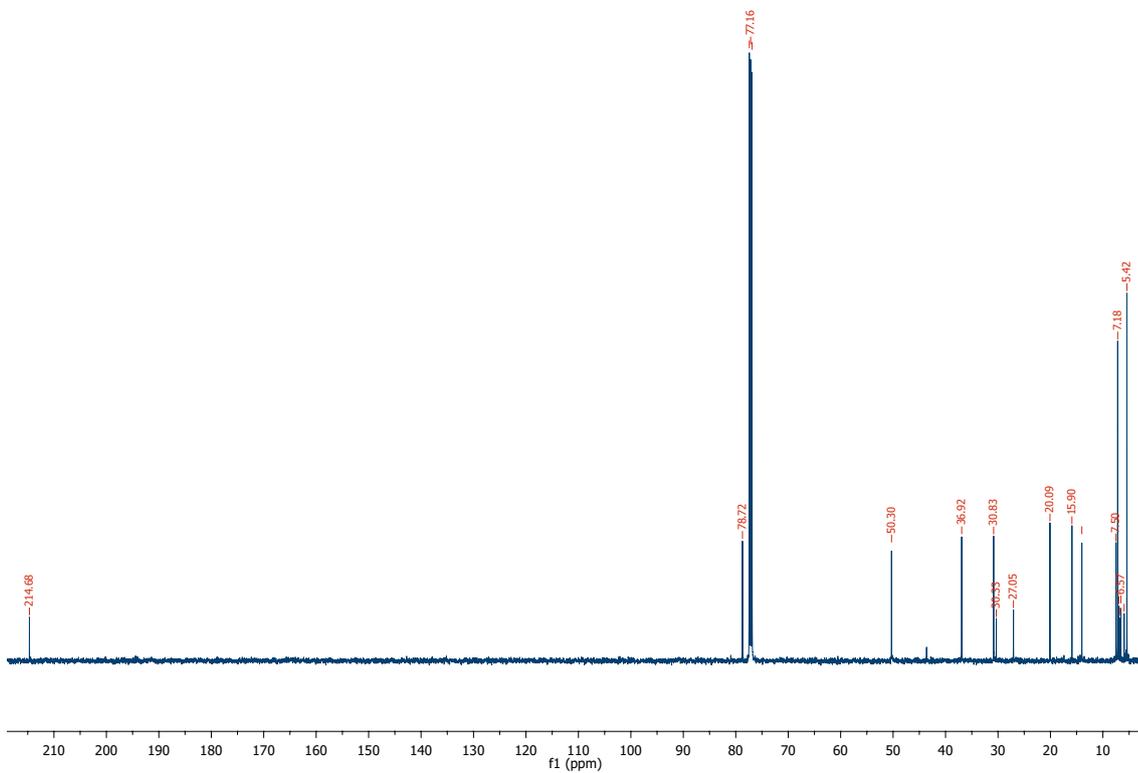
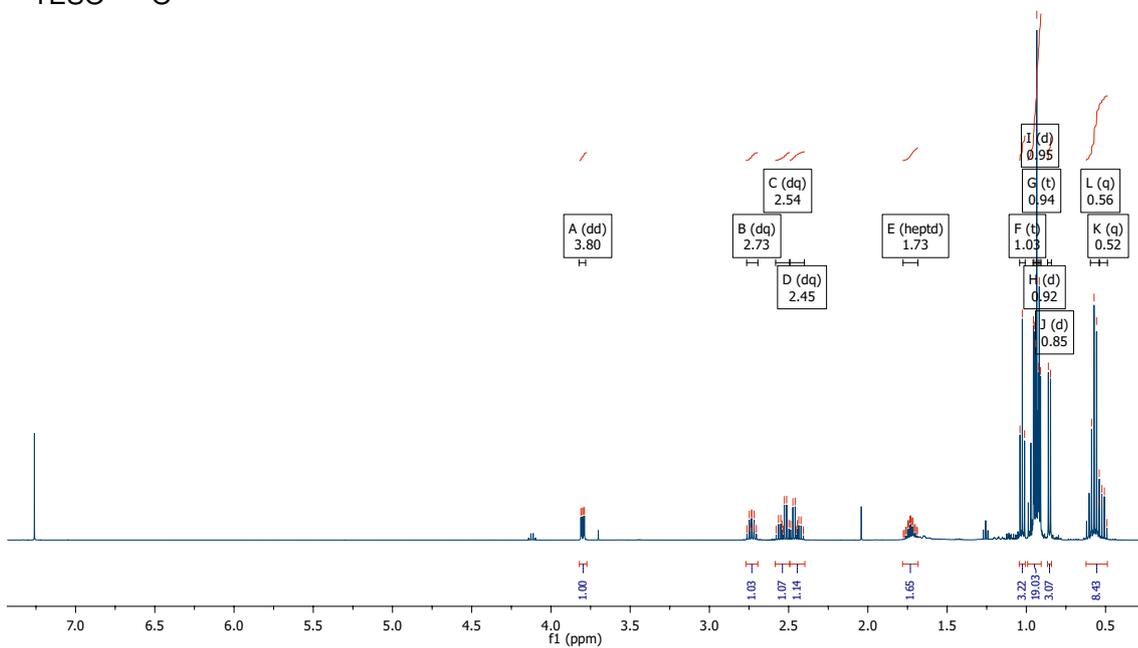
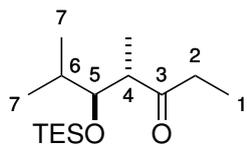


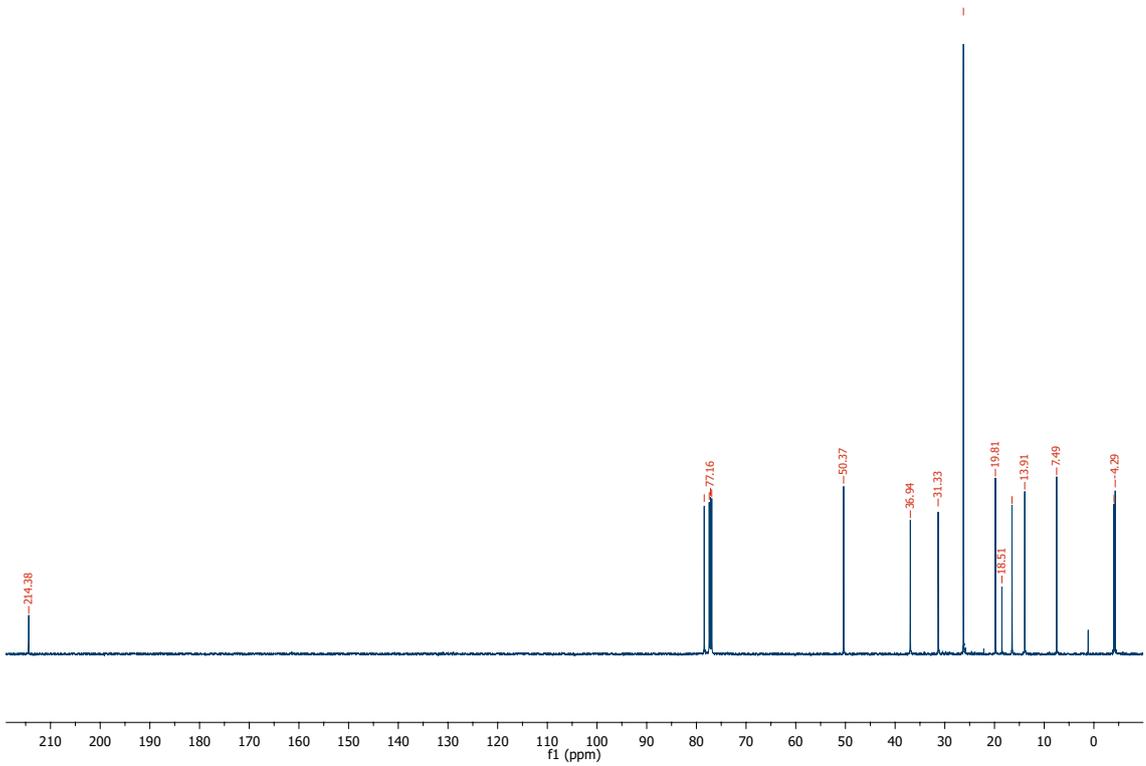
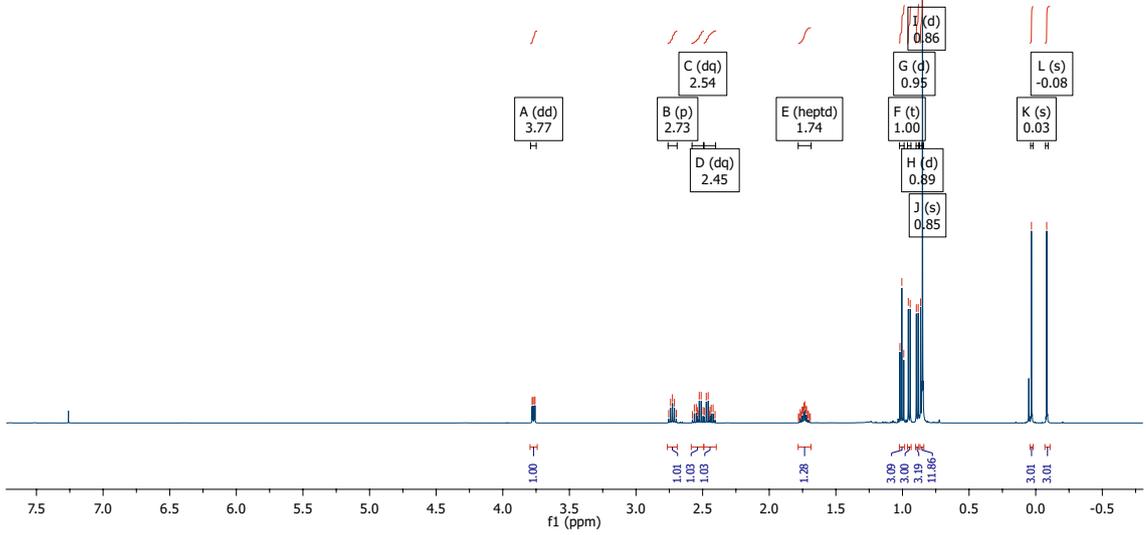
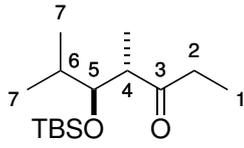


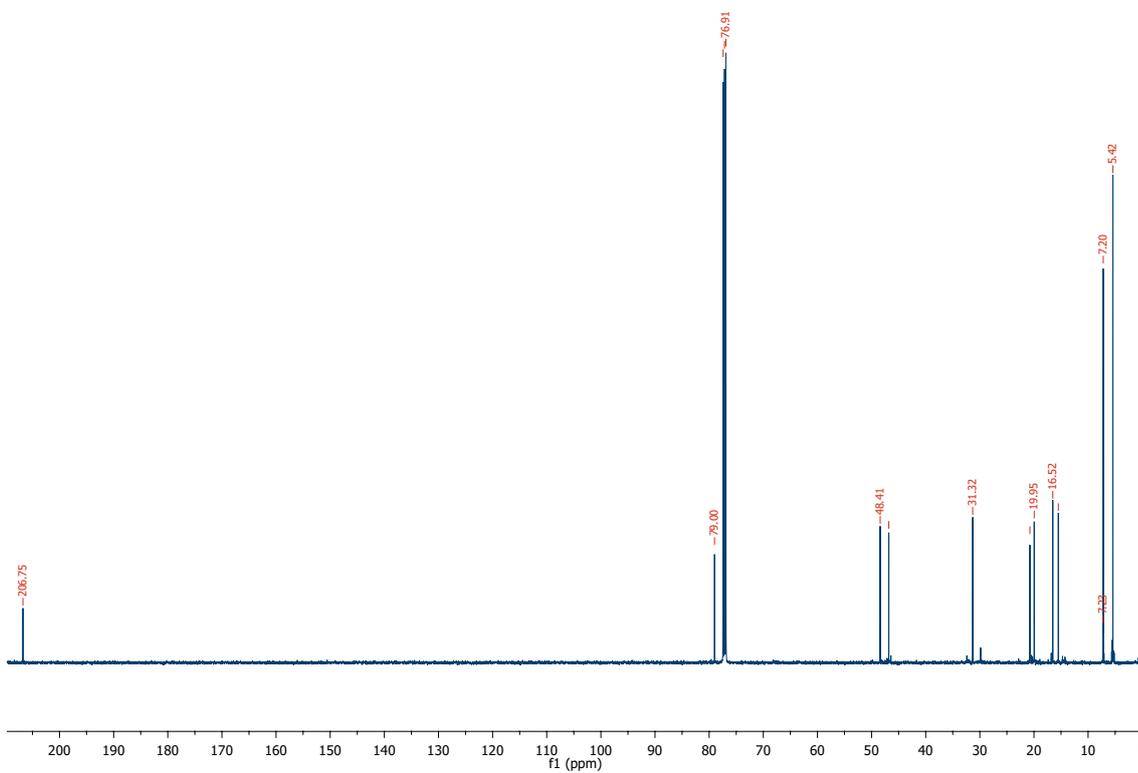
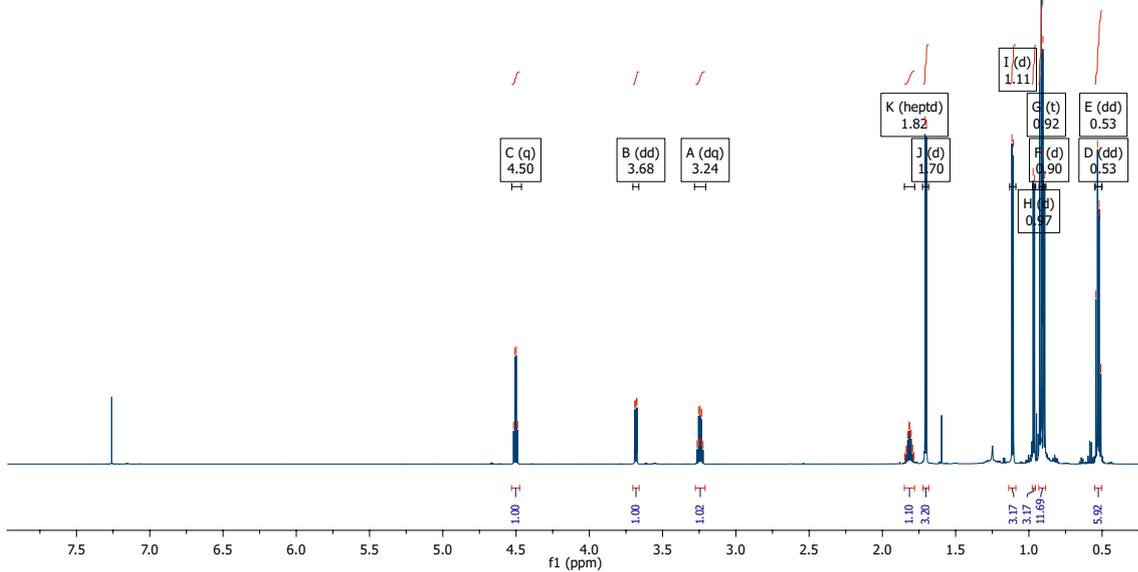
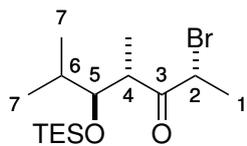


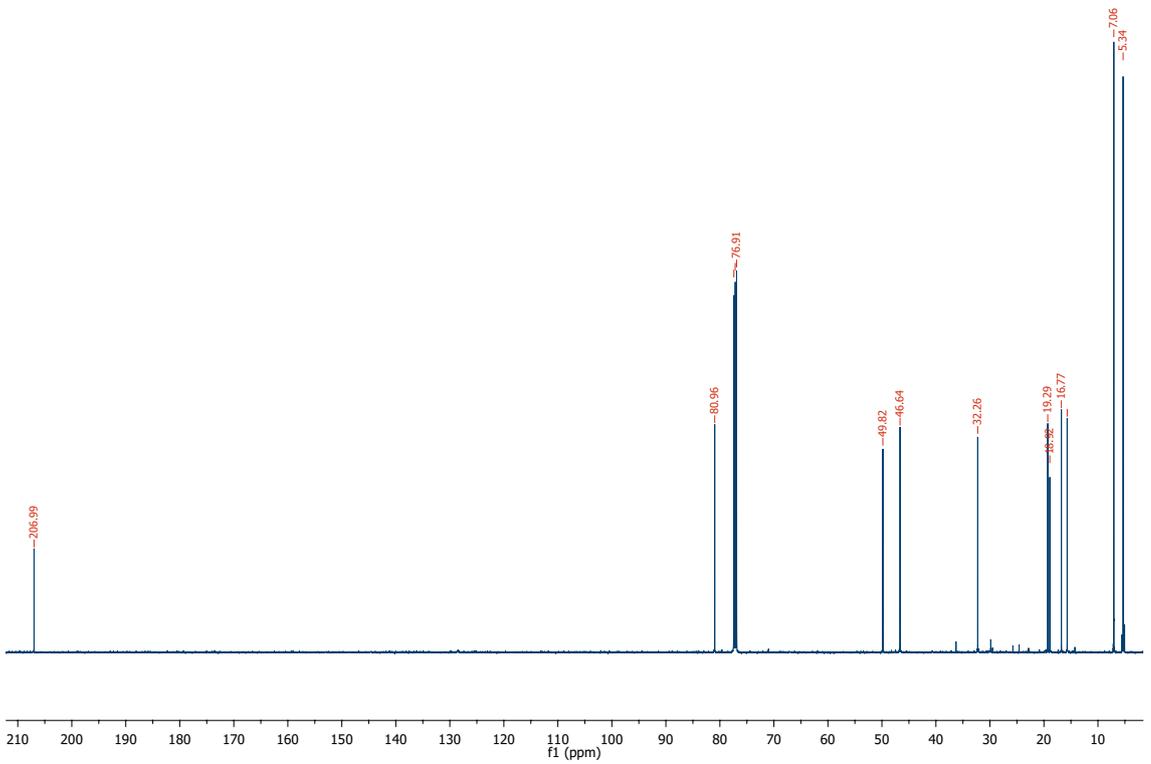
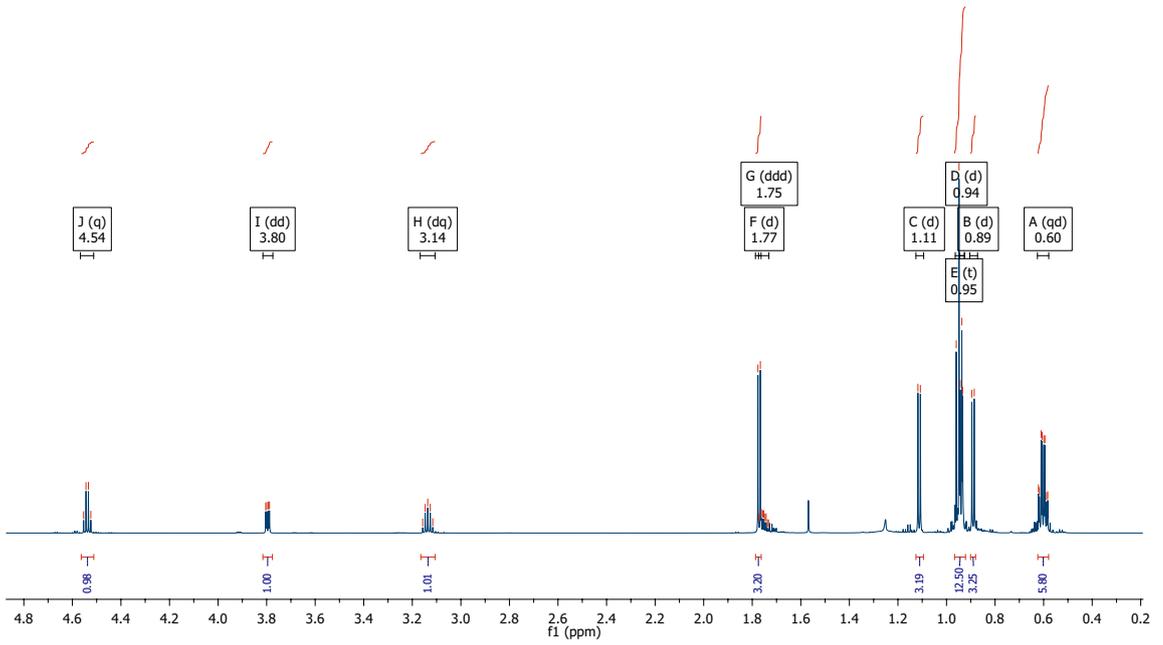
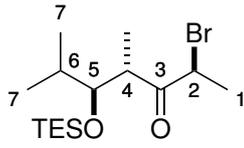


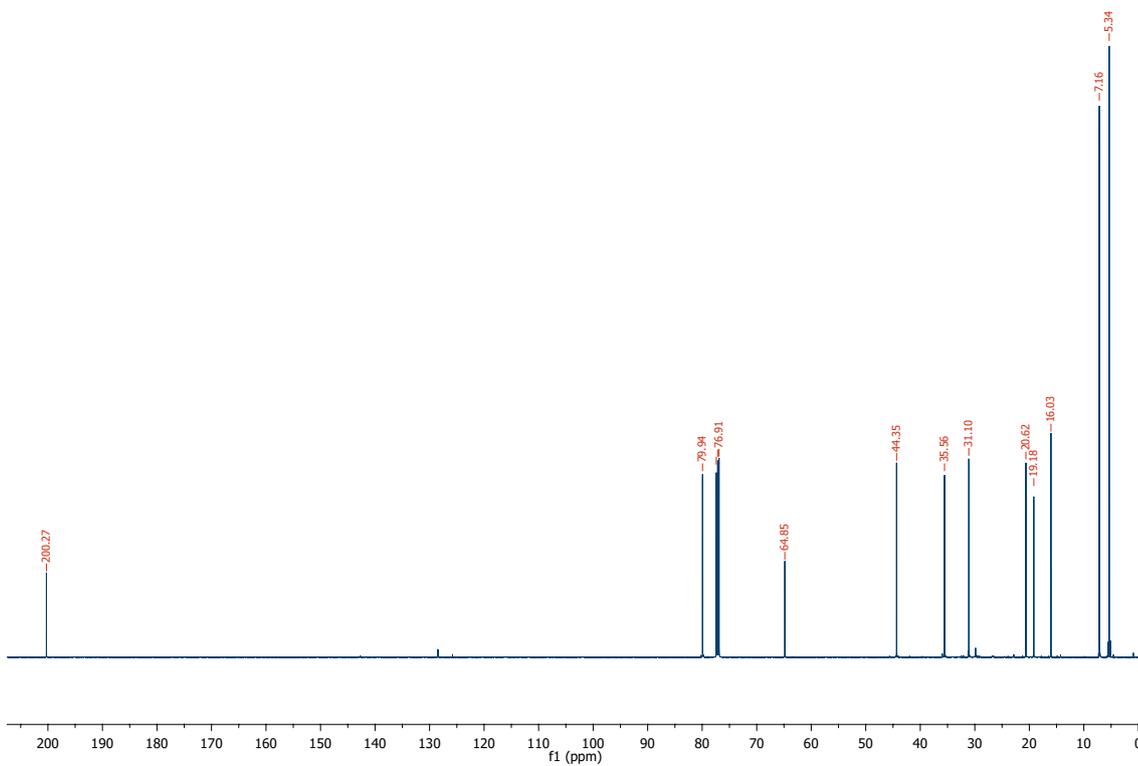
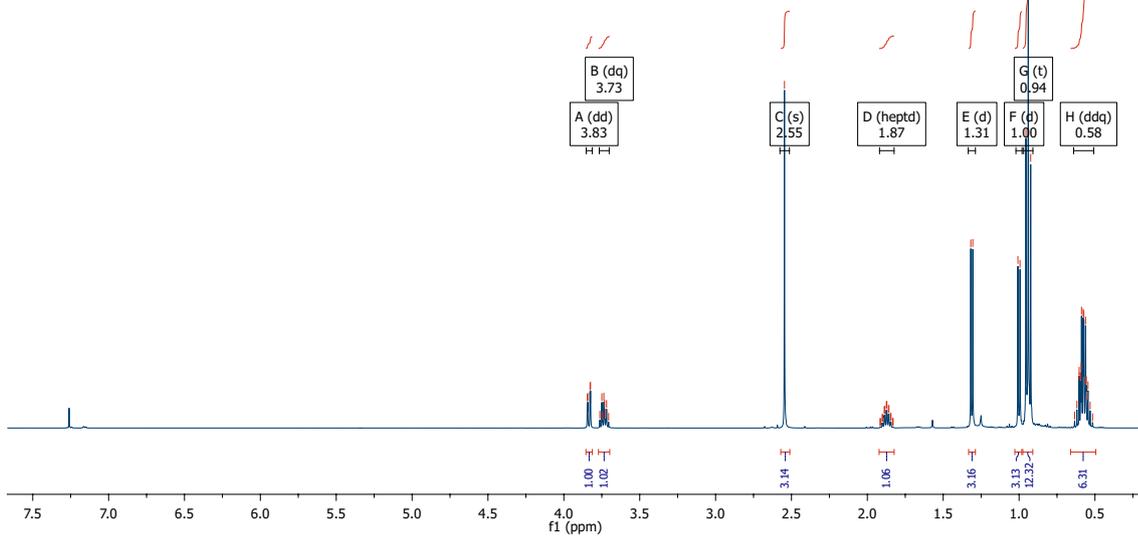
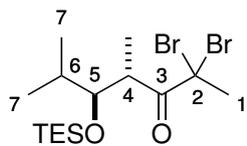


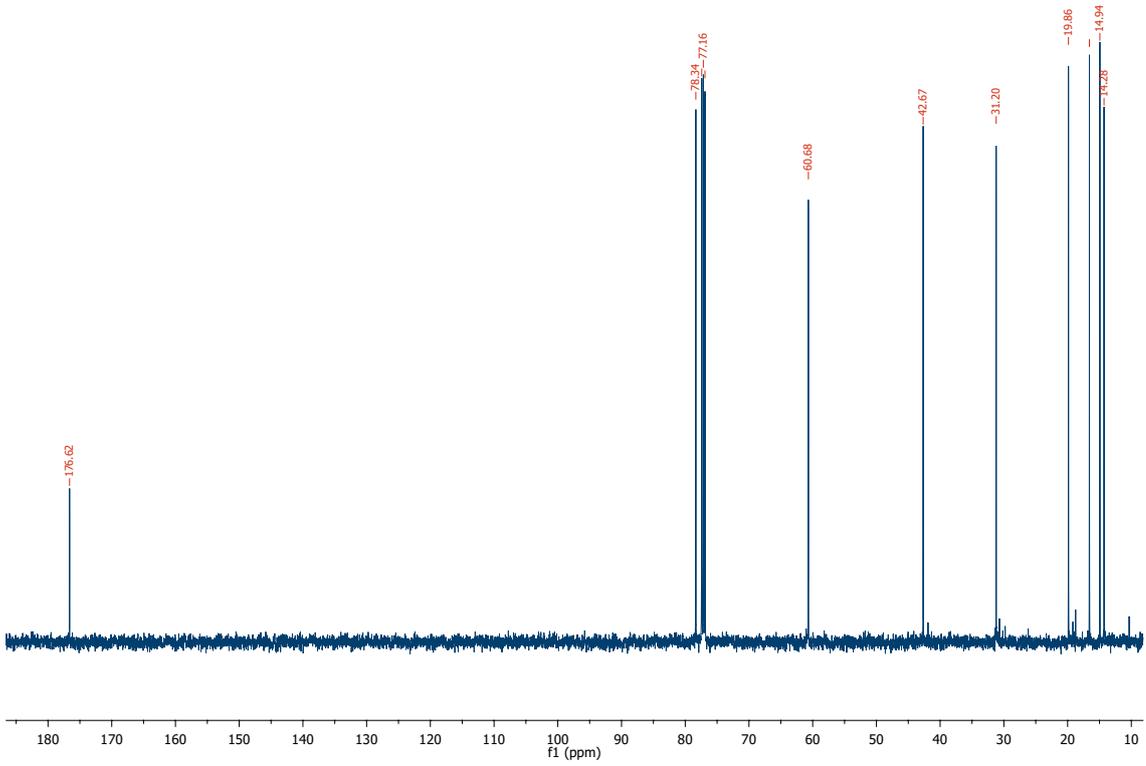
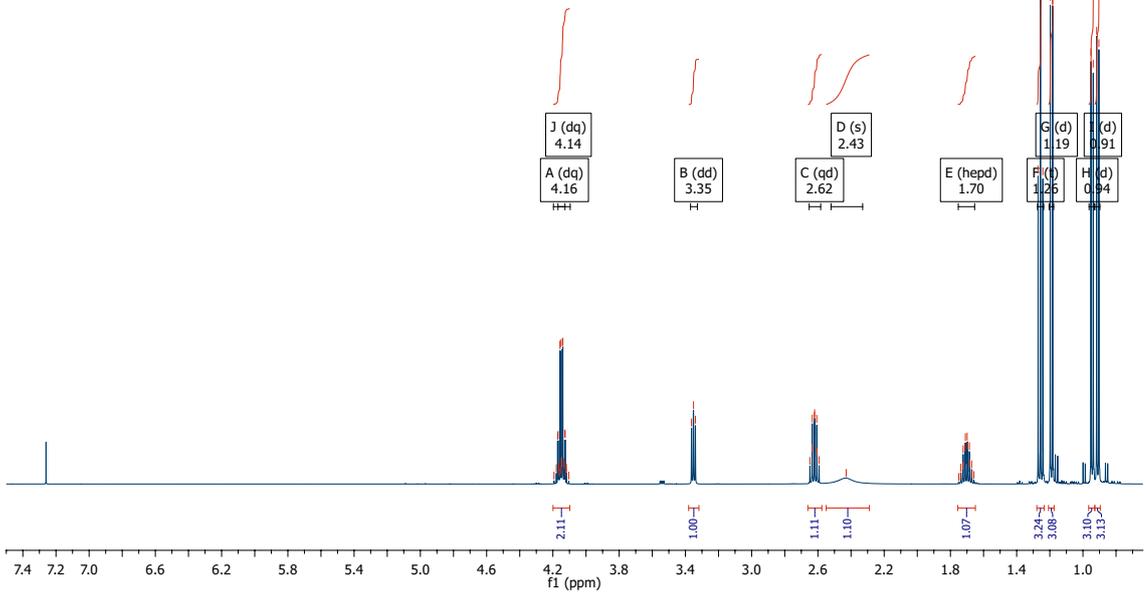
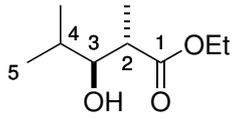


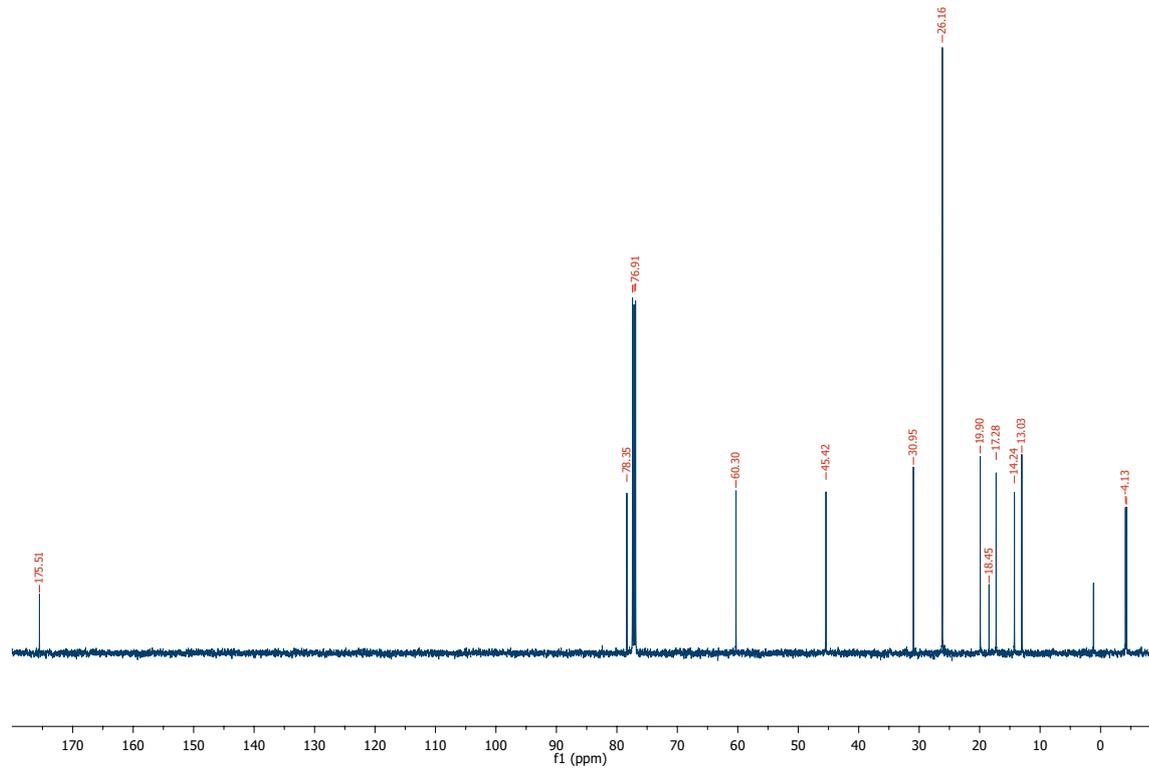
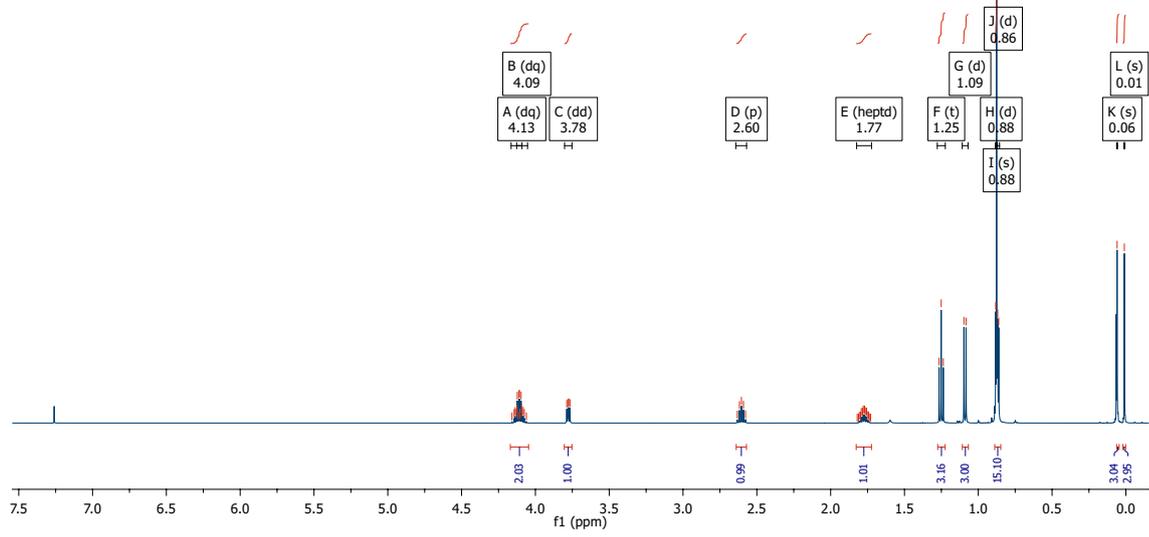
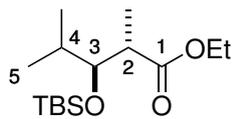


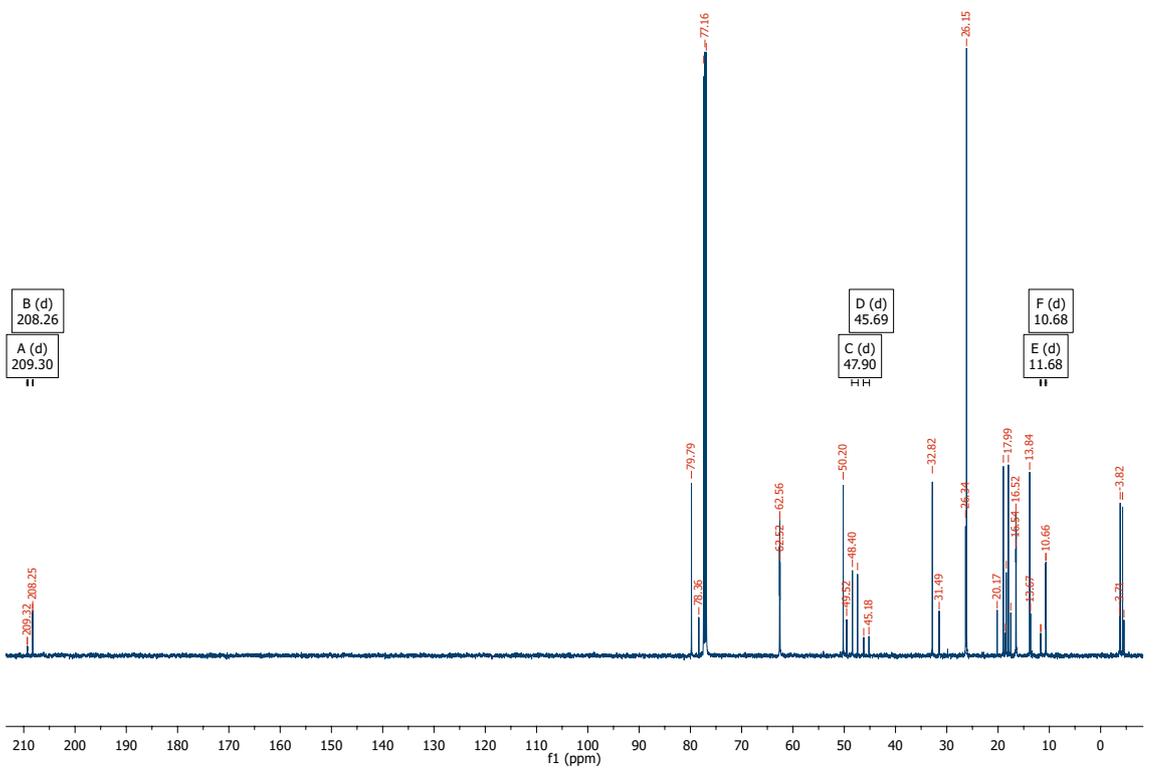
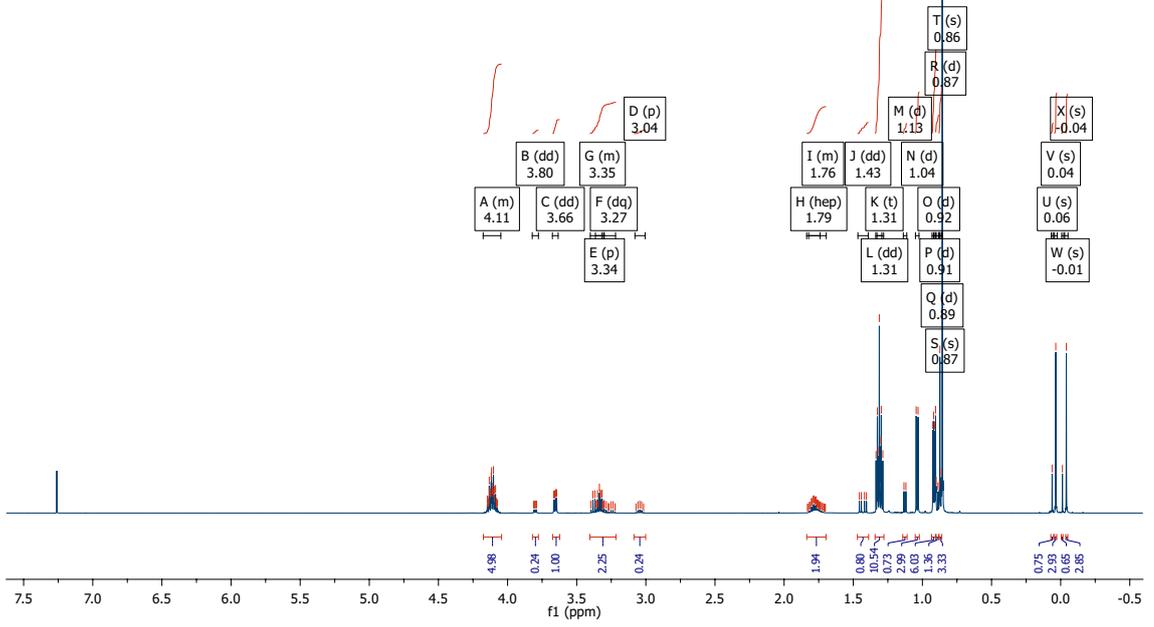
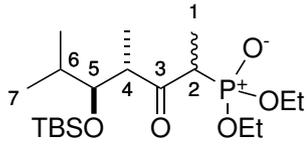


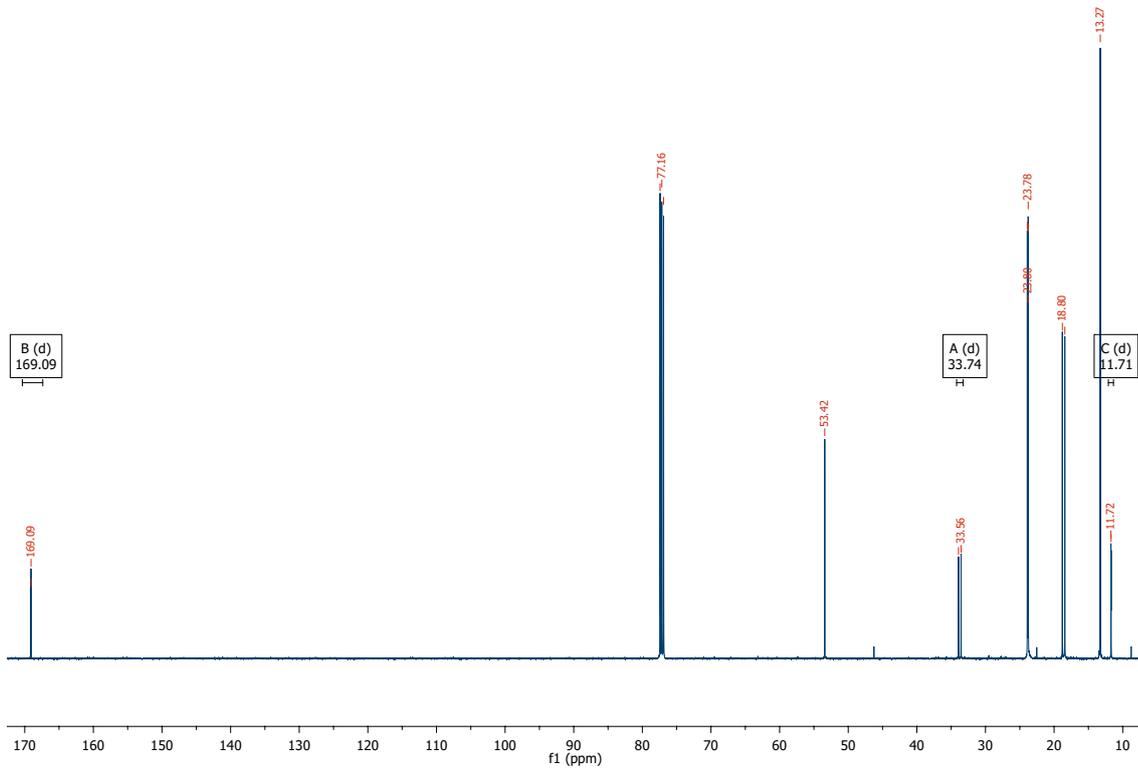
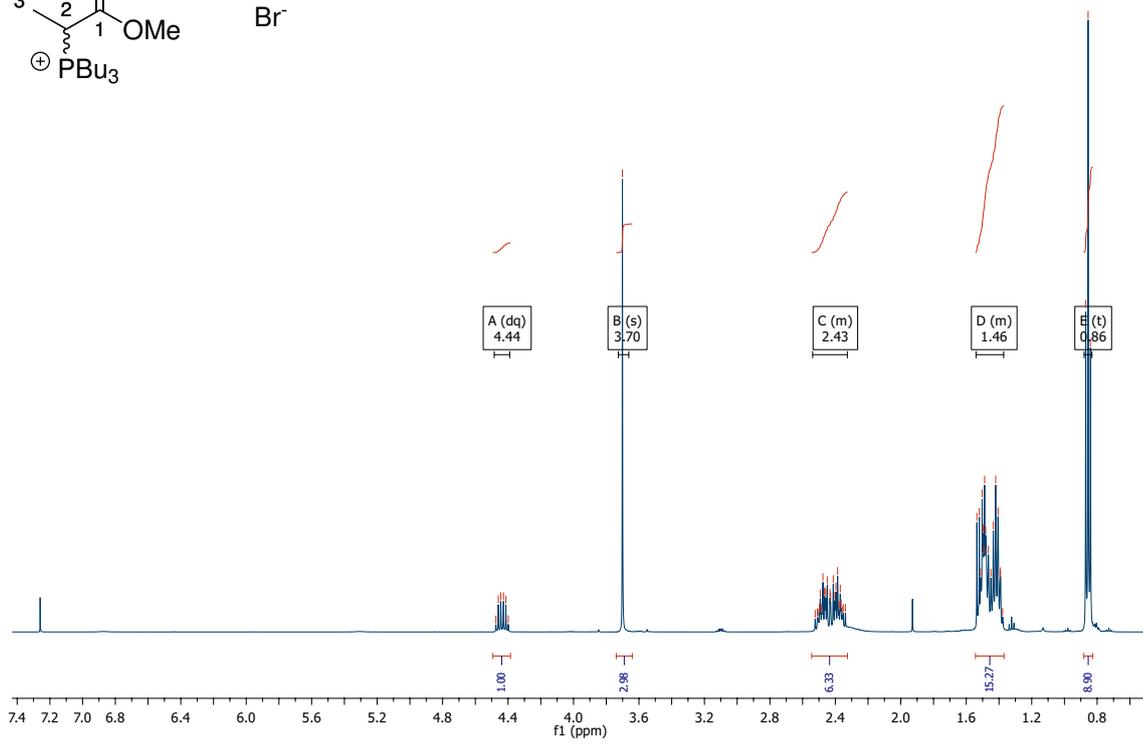
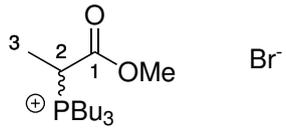


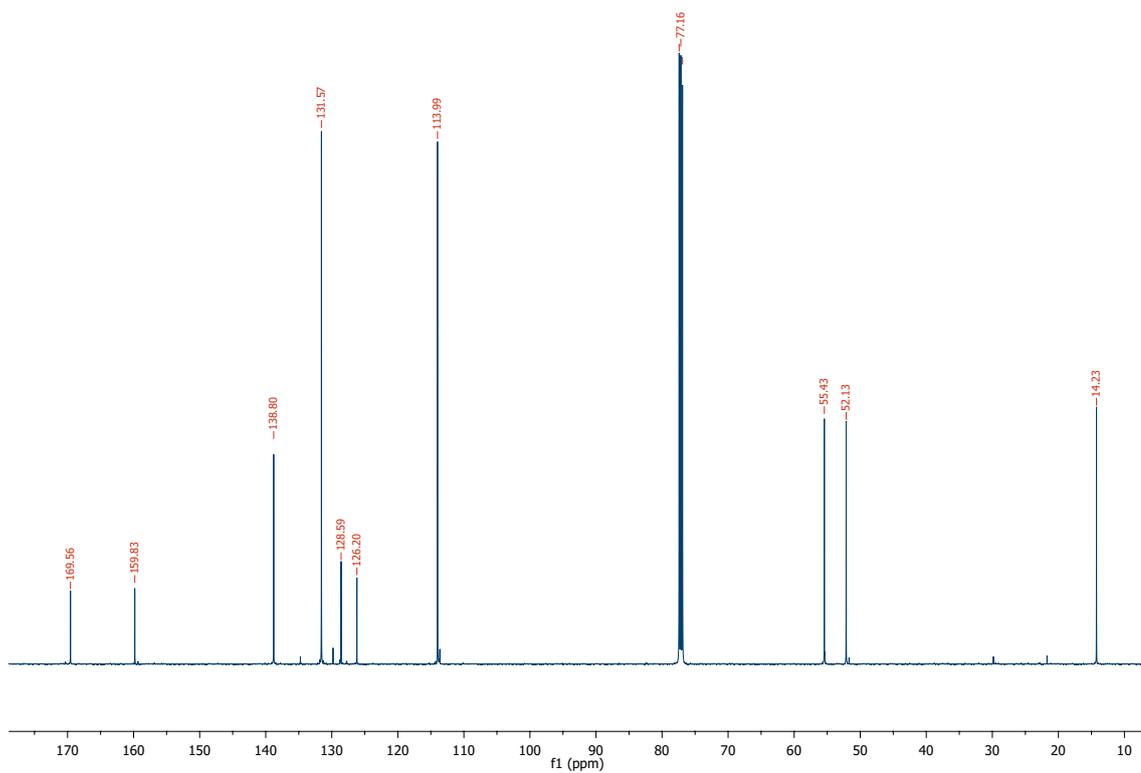
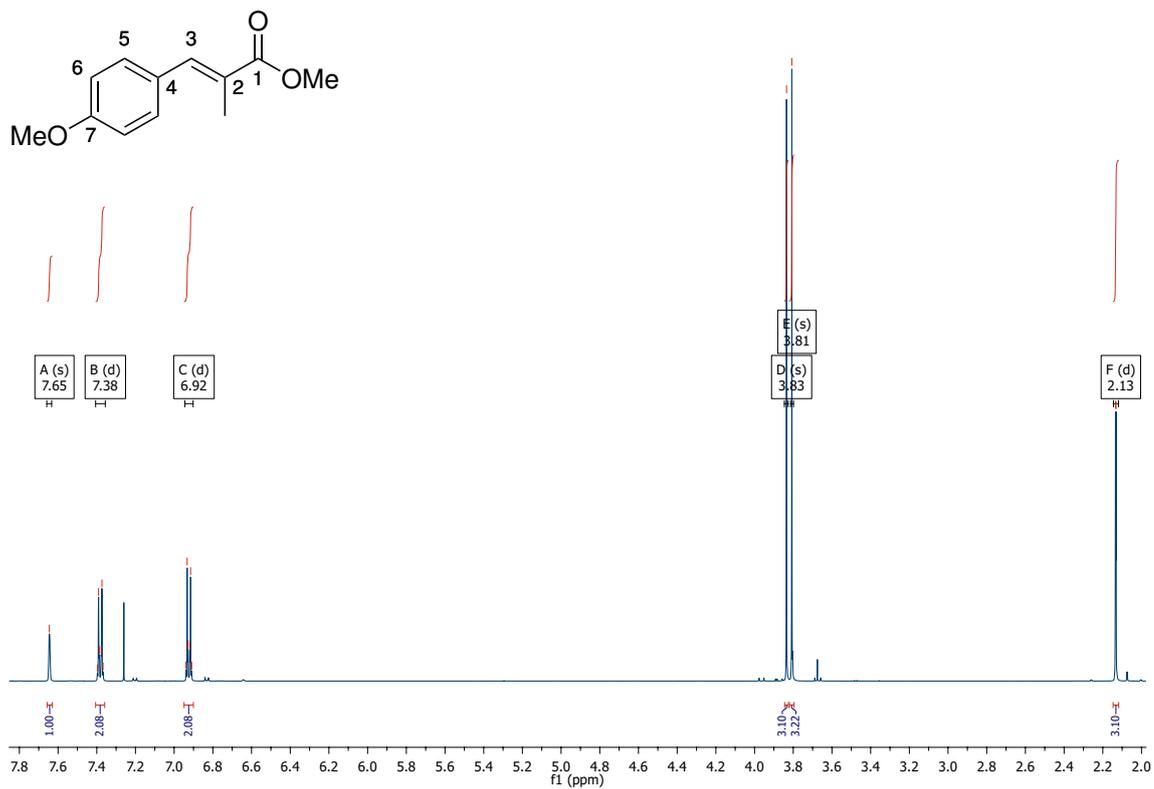


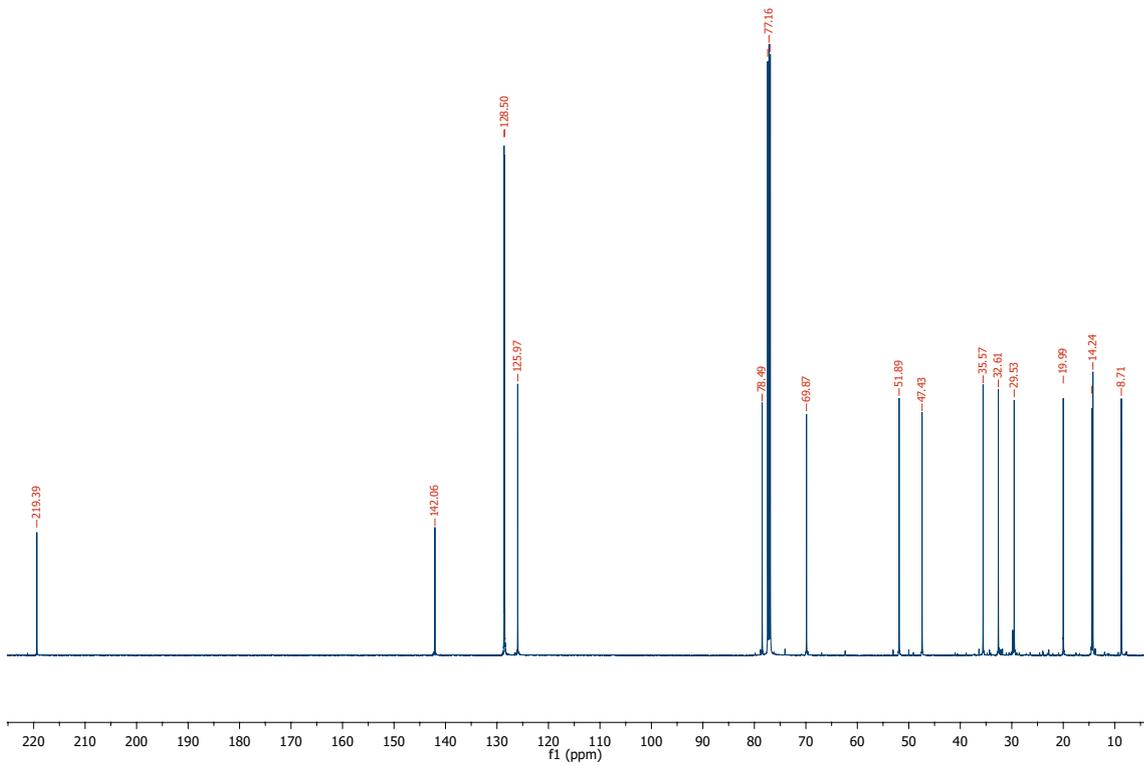
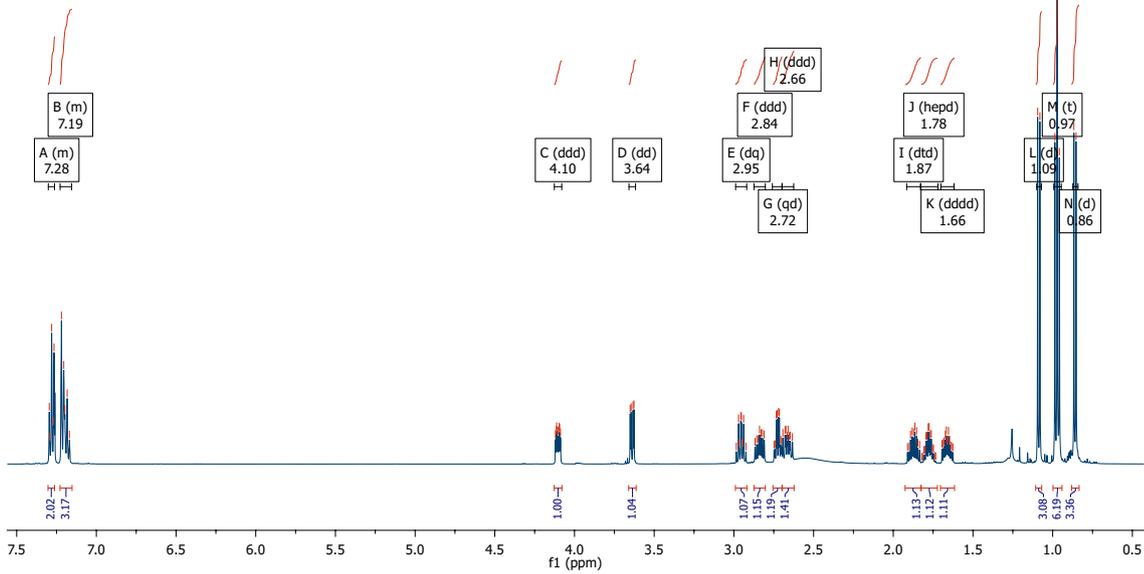
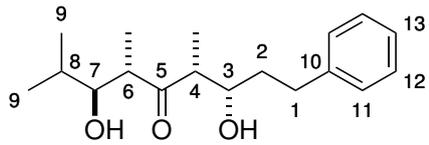


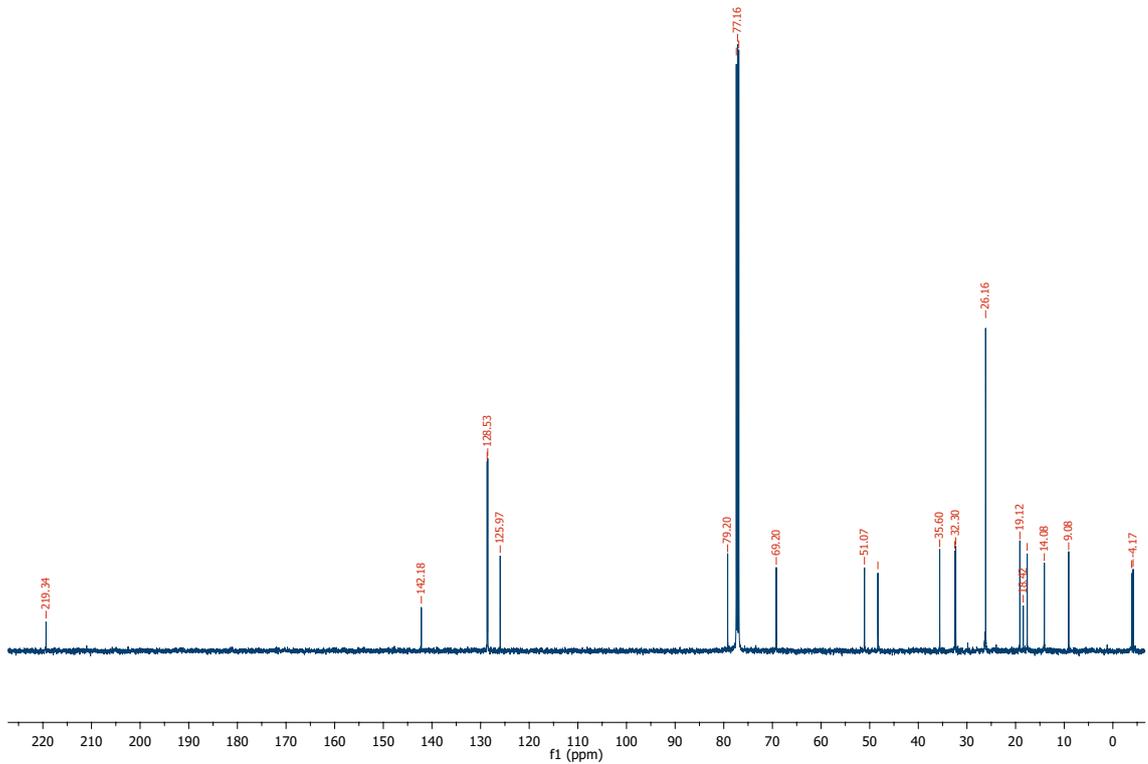
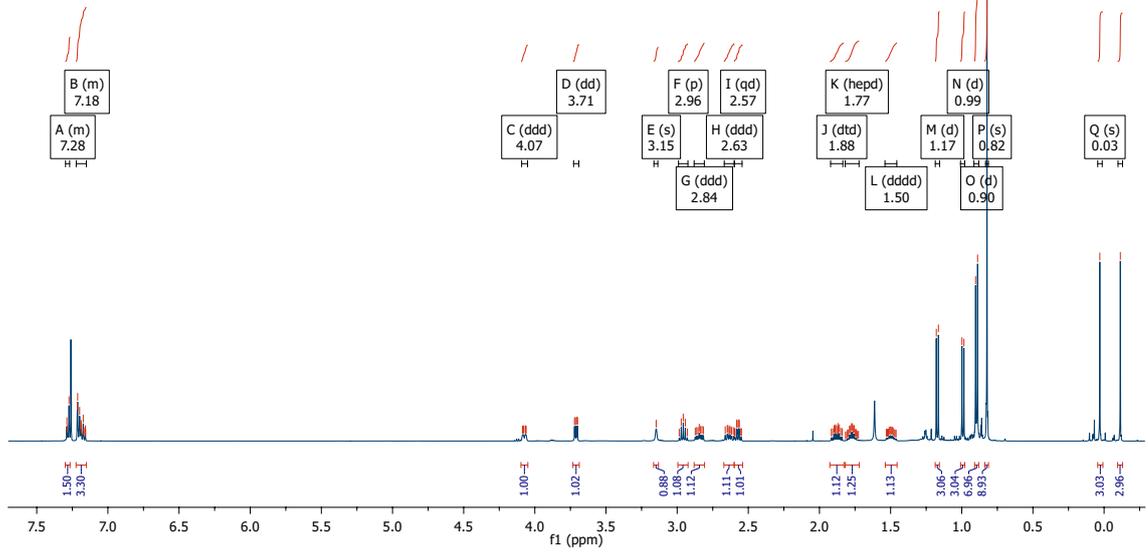
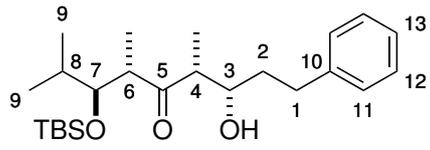


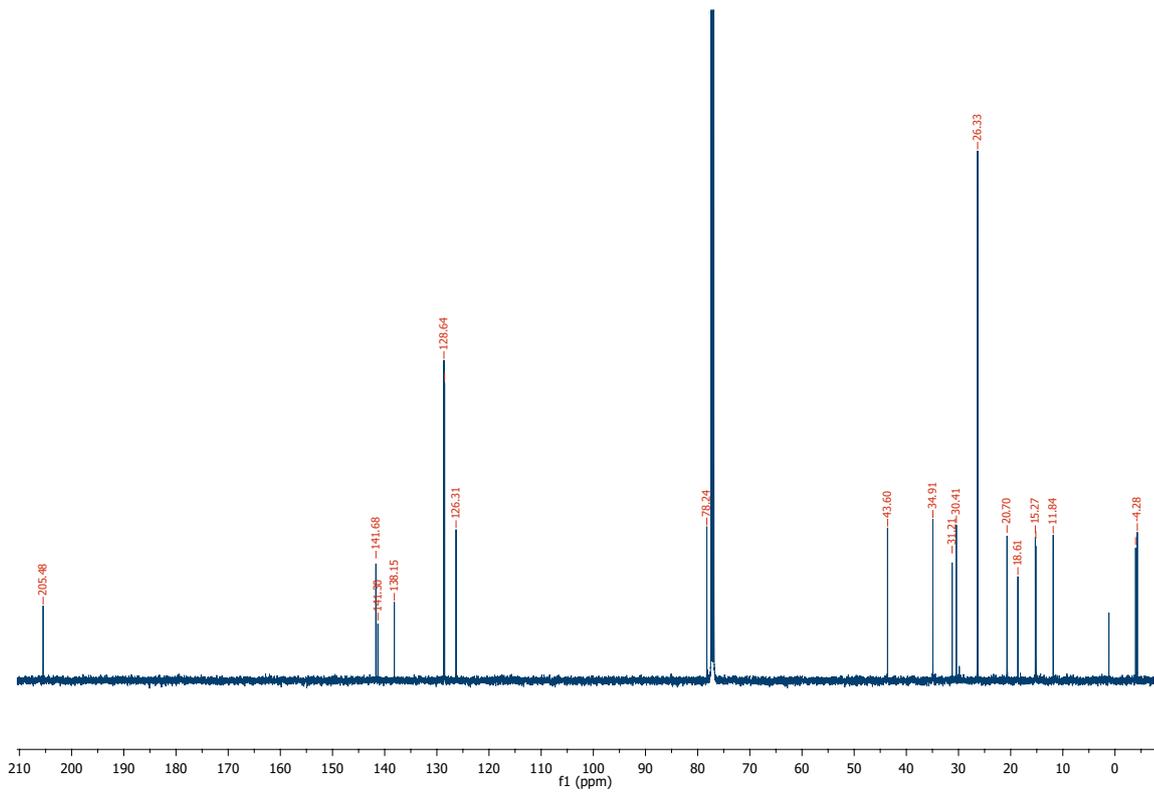
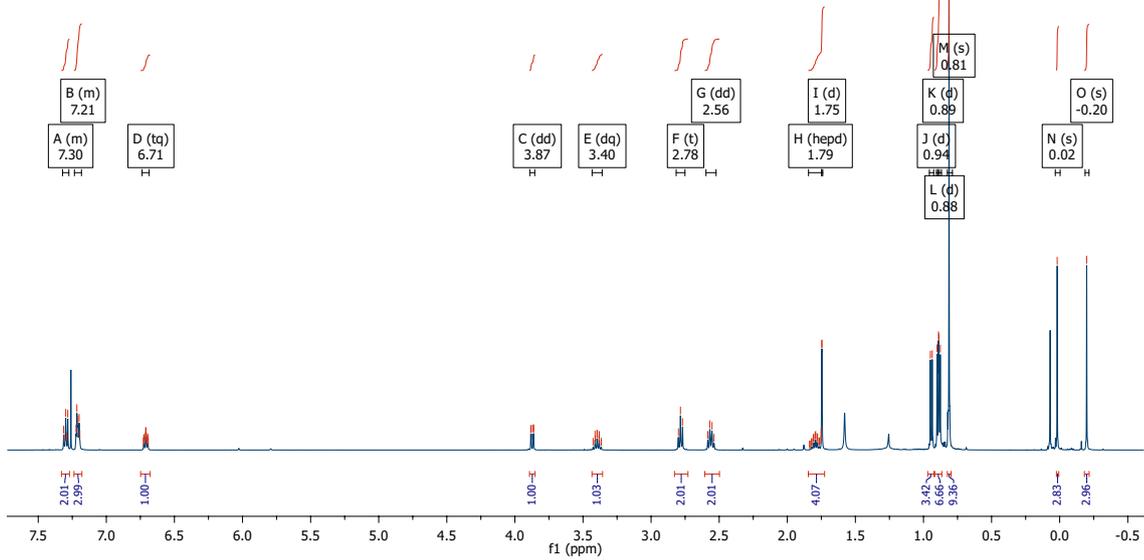
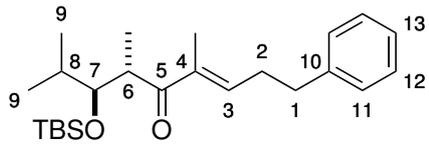


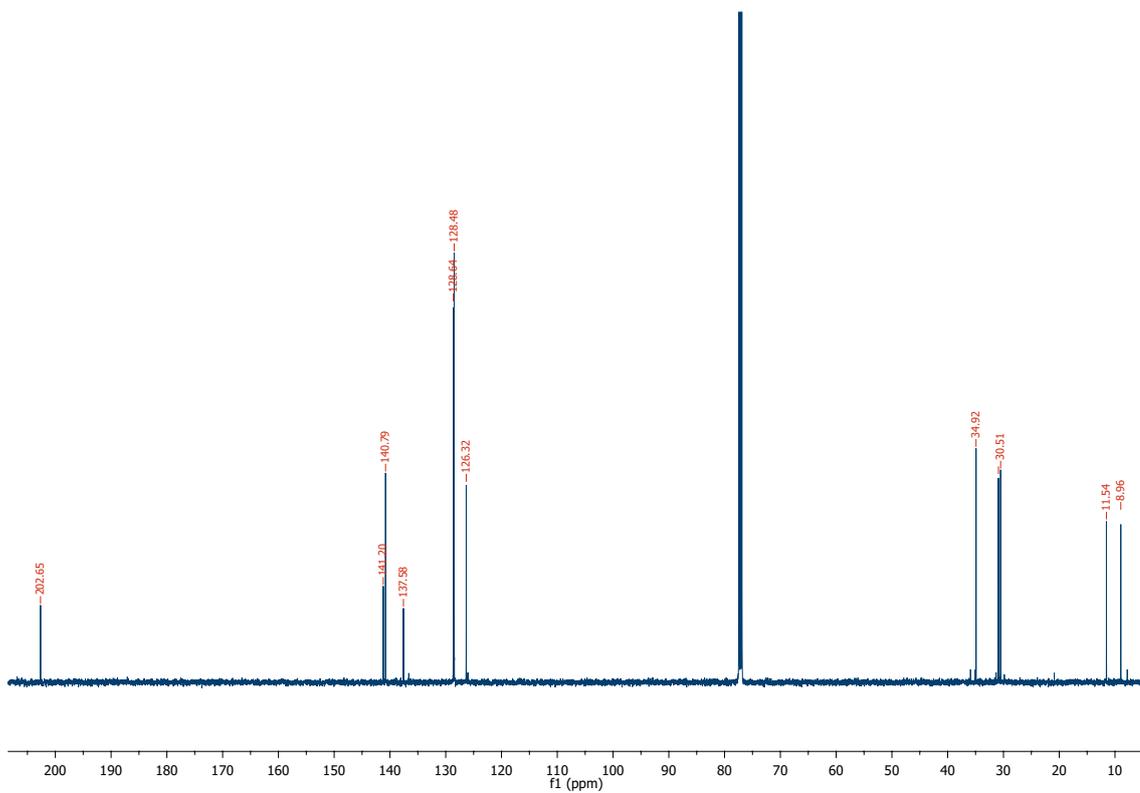
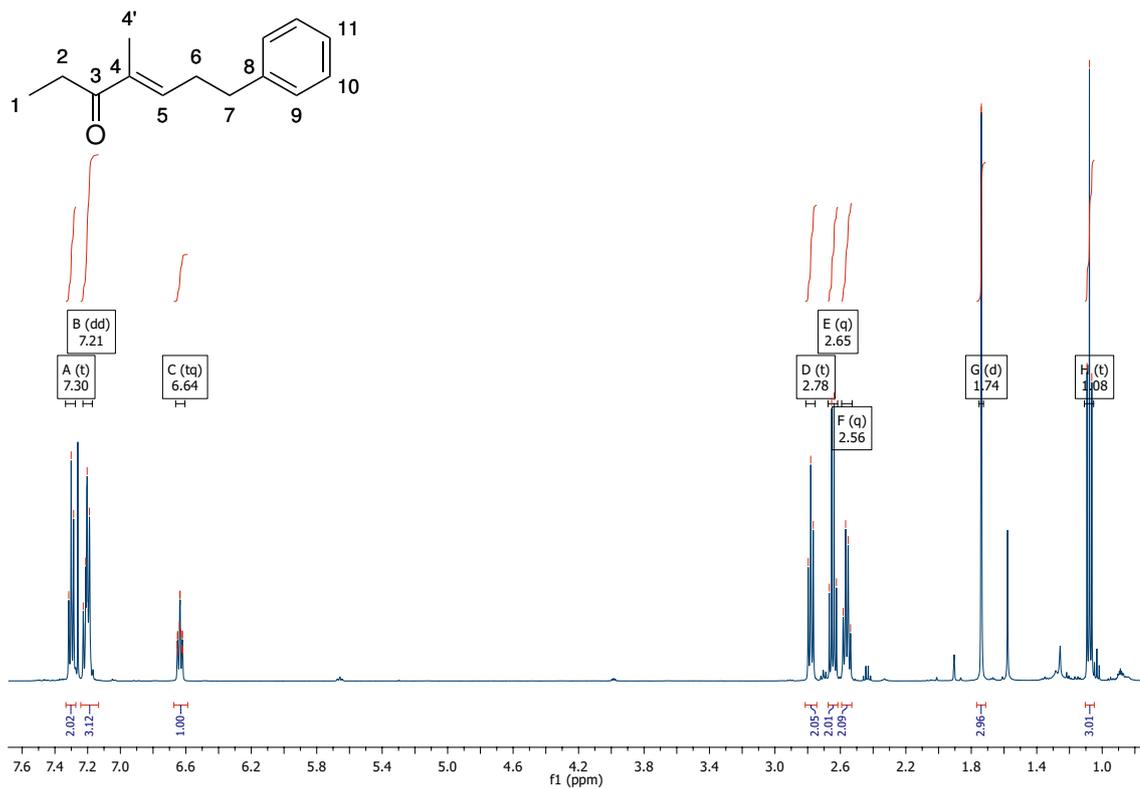


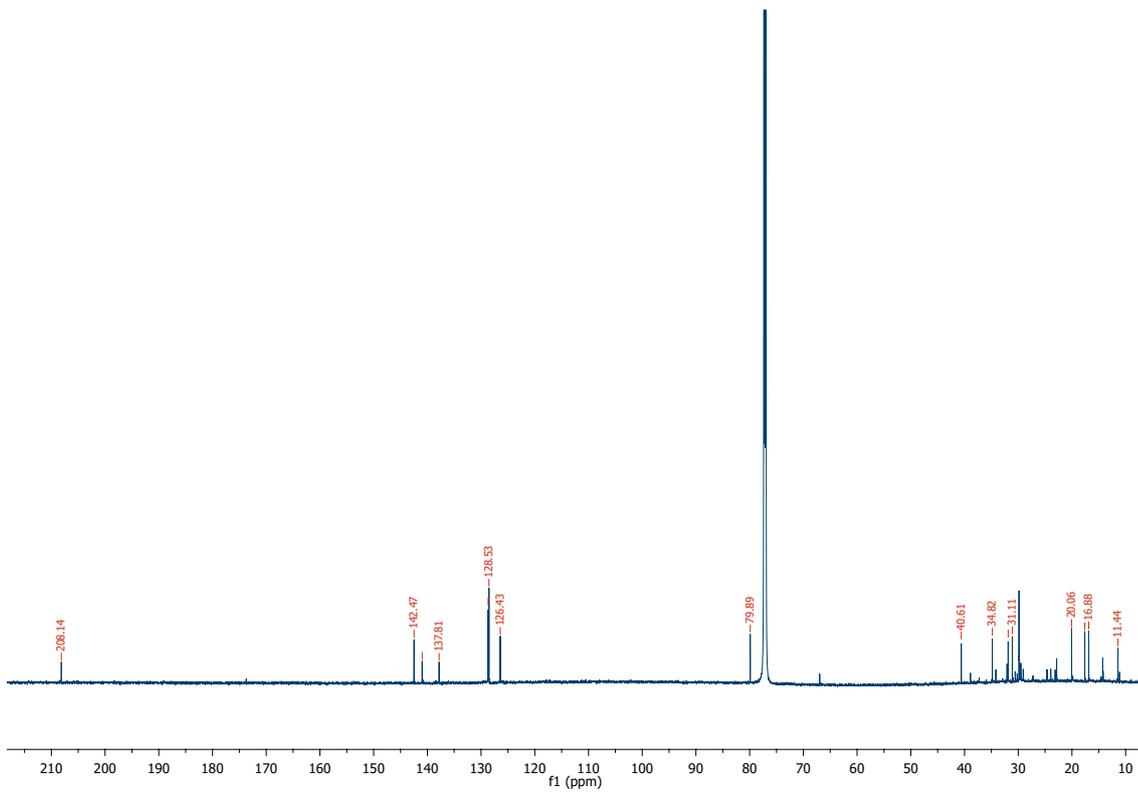
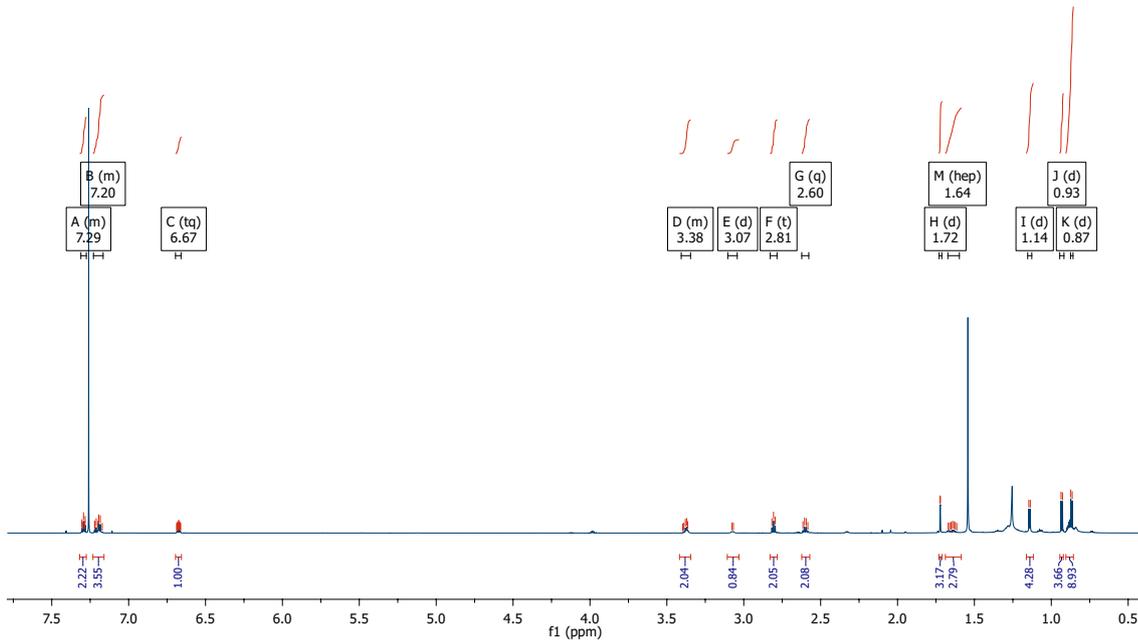
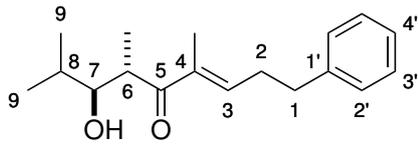


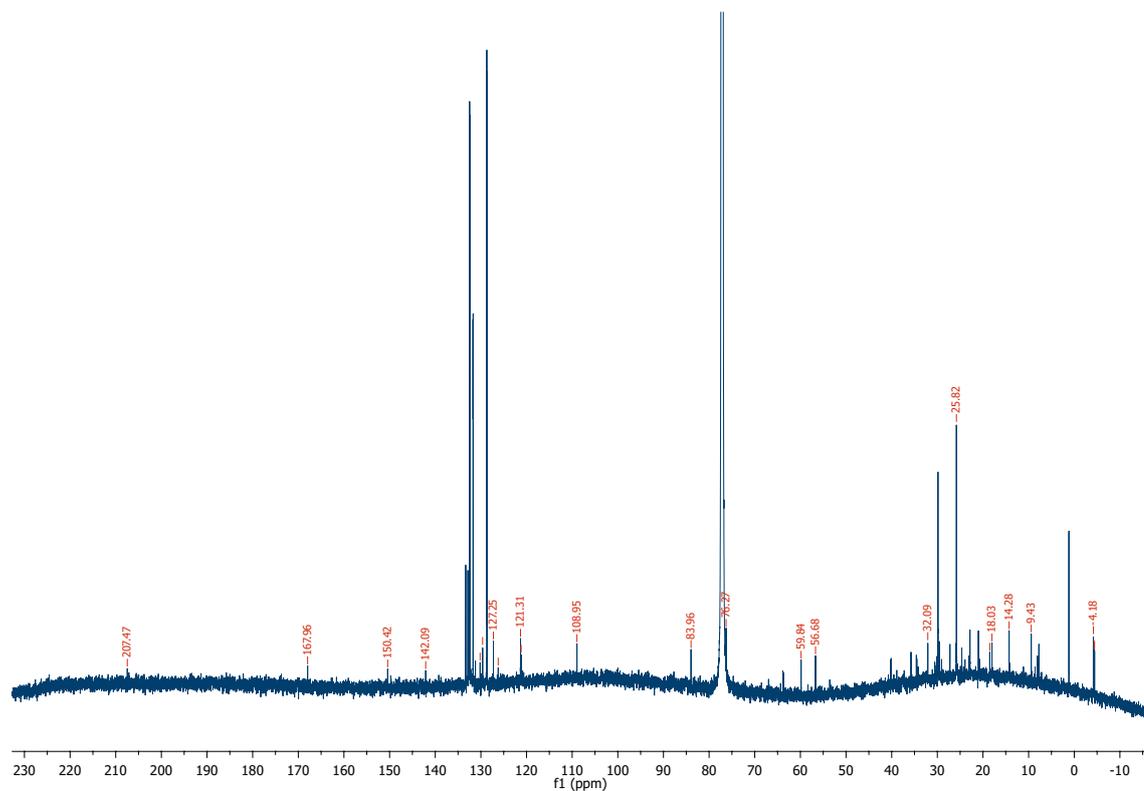
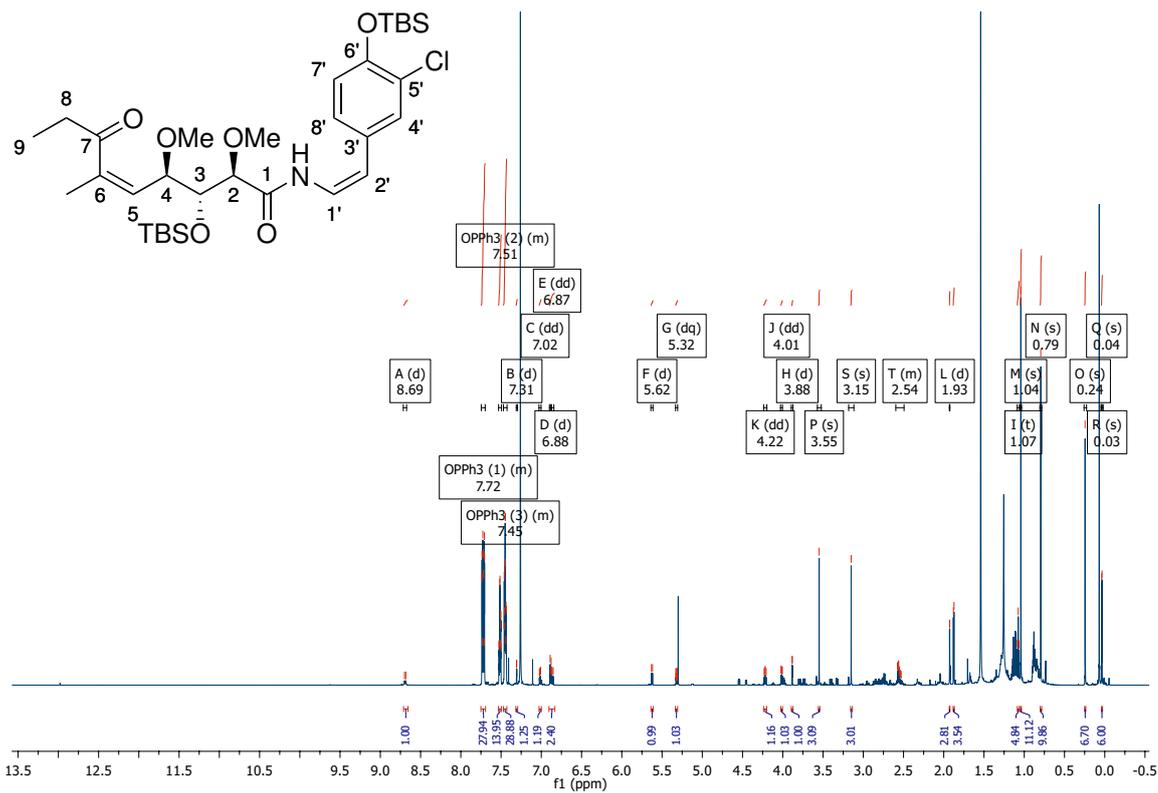












Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Geldsetzer, Jan
Geburtstag 22. April 1988
Geburtsort Berlin
Familienstand ledig
Nationalität deutsch

Akademischer Werdegang

Seit 01/2013 **Doktorand**, *Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung*, Braunschweig.
Betreut von Prof. Dr. Markus Kalesse, Arbeitsgruppe Medizinische Chemie
Thema der Arbeit Studien zur Totalsynthese von Chondrochloren

02/2012–08/2012 **Masterarbeit**, *Ludwig-Maximilians-Universität*, München.
Betreut von Dr. Henry Dube und Prof. Dr. Thomas Carell
Thema der Arbeit Synthese und Charakterisierung eines selbsterkennenden und
-replizierenden Porphyrinsystems

04/2010–08/2012 **Masterstudium Chemie**, *Ludwig-Maximilians-Universität*, München,
Gesamtnote: sehr gut (1,47).
Hauptfächer: Organische und anorganische Chemie.
Nebenfach: Strukturbiologie

08/2010–01/2011 **Austauschsemester**, *Helsingin Yliopisto*, Helsinki, Finnland.
Forschungspraktikum bei Prof. Dr. Mikko Oivanen

11/2009–03/2010 **Bachelorarbeit**, *Ludwig-Maximilians-Universität*, München.
Betreut von Prof. Dr. Thomas Carell
Thema der Arbeit Design einer Styrolschutzgruppe für die 1,3-dipolare Cycloaddition an
modifizierter DNA

10/2006–03/2010 **Bachelorstudium Chemie & Biochemie**, *Ludwig-Maximilians-Universität*, München, Gesamtnote: gut (1,81).
Wahlfach: Theoretische Chemie auf Rechnern

06/2006 **Abitur**, *Gymnasium Weilheim in Oberbayern*, Weilheim i. OB,
Abiturnote: sehr gut (1,5).

Wissenschaftliche Tätigkeiten

11/2011–02/2012 **Wissenschaftliche Hilfskraft**, *Tutorium zur Vorlesung Organische Chemie 2 – Namensreaktionen und Mechanismen*.

10/2009–02/2012 **Studentische und Wissenschaftliche Hilfskraft**, *Laborassistent im chemischen Grundpraktikum.*

Wissenschaftliche Präsentationen

7. Towards the Total Synthesis of Chondrochloren
Posterpräsentation auf der Orchem, Weimar, 2016
6. Towards the Total Synthesis of Chondrochloren
Vortrag auf dem 6. Minas-Symposium, Burg Warberg, 2016
5. Towards the Total Synthesis of Chondrochloren
Vortrag auf dem 5. Minas-Symposium, Hannover, 2016
4. Studies Towards the Total Synthesis of Chondrochloren
Vortrag auf dem 4. Minas-Symposium, Burg Warberg, 2016
3. Studies Towards the Total Synthesis of Chondrochloren
Vortrag auf dem 3. Minas-Symposium, Burg Warberg, 2016
2. Towards the Synthesis of Chondrochloren
Vortrag auf dem 2. Minas-Symposium, Hannover, 2016
1. Synthesis of Chondrochloren
Vortrag auf dem 1. Minas-Symposium, Burg Warberg, 2016