

**Totalsynthese und Strukturaufklärung von
Fusaequisin A und Studien zur Synthese der
Ostseitenkette von Curvicollid B**

DISSERTATION

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

Fakultät für Chemie und Chemische Biologie
Technische Universität Dortmund

vorgelegt von
M. Sc. Ann-Christin Schmidt
geboren am 06.12.1991
in Lennestadt-Altenhundem

2021

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Prof. Dr. Martin Hiersemann in der Zeit von Juni 2017 bis Mai 2021 im Lehrbereich Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund erstellt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Martin Hiersemann

2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Schmidt, Ann-Christin

Name, Vorname
(Surname, first name)

150368

Matrikel-Nr.
(Enrolment number)

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

Official notification:

Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.

The submission of a false affidavit is punishable.

Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.

I have taken note of the above official notification.

Dortmund,

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Titel der Dissertation:
(Title of the thesis):

Totalsynthese und Strukturaufklärung von Fusaequisin A und Studien zur Synthese

der Ostseitenkette von Curvicollid B

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.

The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.*

*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version.

Dortmund,

Ort, Datum
(Place, date)

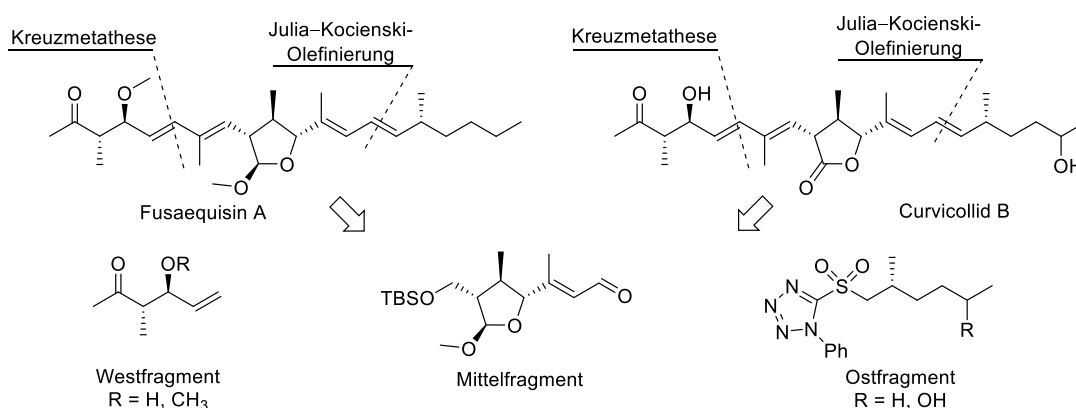
Unterschrift
(Signature)

Übersicht

Schmidt, Ann-Christin – Totalsynthese und Strukturaufklärung von Fusaequisin A und Studien zur Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B

Schlagwörter: Naturstoffsynthese, Totalsynthese, Strukturaufklärung, Konfigurationsaufklärung, NMR-Daten-Vergleich, Curvicollid B, Fusaequisin A, Polyketide, Polyketidsynthese

Der polyketide Naturstoff Fusaequisin A wurde 2013 von Shiono *et al.* aus dem endophytischen Pilz *Fusarium equiseti* isoliert, der in einem Vorort von Yaunde in Kamerun entdeckt wurde. Fusaequisin A weist hohe strukturelle Ähnlichkeiten zu den Curvicolliden auf, die 2004 von Gloer *et al.* aus dem mykoparasitären Organismus *Podospora curvicolla* isoliert werden konnten. Der Pilz hatte die Oberfläche eines auf einem Kornfeld in Illinois, USA, vergrabenen Sklerotiums von *Aspergillus flavus* befallen. Die Naturstoffproduzenten wurden in verschiedenen Ökosystemen auf unterschiedlichen Kontinenten gesammelt und unterscheiden sich nicht nur in ihrer phylogenetischen Klassifizierung, sondern auch hinsichtlich ihrer morphologischen Eigenschaften. Auf dieser Basis stellt sich die Frage, wie es zu der hohen strukturellen Ähnlichkeit der Naturstoffe kommt. Den Isolierern gelang es nicht, die absolute Konfiguration der Naturstoffe aufzuklären und auch die relative Konfiguration konnte nur für den zentralen Heterozyklus ermittelt werden (all-trans).



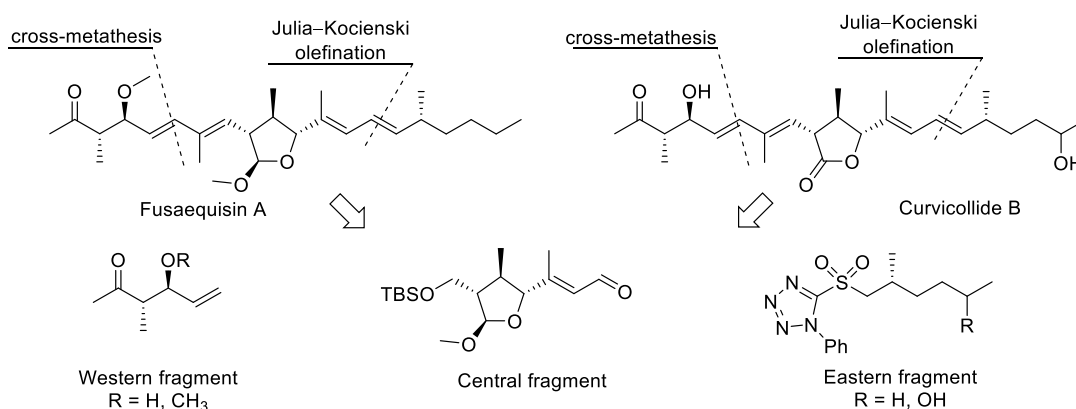
Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Totalsynthese und Strukturaufklärung von Fusaequisin A im Hinblick auf Konstitution und Konfiguration und ersten Studien zur Synthese von Curvicollid B. Die Naturstoffe sollen mittels zweier zentraler Verknüpfungsschritte (Kreuzmetathese und Julia-Kocienski-Olefinierung) aufgebaut werden. Die drei retrosynthetischen Bausteine, West-, Mittel- und Ostfragment, ermöglichen eine konvergente Synthese und sollen auf einer möglichst späten Stufe der Synthese verknüpft werden. Die Totalsynthese von Fusaequisin A ermöglichte den Vergleich der analytischen Daten mit denen des isolierten Naturstoffes. Dadurch konnte nicht nur die absolute Konfiguration aufgeklärt, sondern auch die konstitutionelle Strukturaufklärung korrigiert werden.

Abstract

Schmidt, Ann-Christin – Total Synthesis and Structural Elucidation of Fusaequisin A and Studies towards the Synthesis of the Eastern Side Chain of Curvicollide B

Keywords: natural product synthesis, total synthesis, structural elucidation, NMR data comparison, curvicollide B, fusaequisin A, polyketides, polyketide synthesis

The polyketide fusaequisin A was isolated in 2013 by Shiono *et al.* from the endophytic fungus *Fusarium equiseti*. The fungus was discovered in a suburb of Yaounde, Cameroon. Fusaequisin A has a high structural similarity to the Curvicollides. These polyketides were isolated from the mycoparasitic organism *Podospora curvicolla* by Gloer *et al.* in 2004. The fungus had infected the surface of an *Aspergillus flavus* sclerotium buried in a cornfield in Illinois, USA. The natural product producers were collected in different ecosystems on different continents and differ not only in their phylogenetic classification but also in their morphological characteristics. This raises the question of how the high structural similarity of the natural products occurs. The isolators were not able to elucidate the absolute configuration of the natural products and the relative configuration could only be assigned for the central heterocycle (all-*trans*).



The present dissertation deals with the total synthesis and structural elucidation, in terms of constitution and configuration, of fusaequisin A and initial studies on the synthesis of curvicollide B. The natural products are to be built up by two key linkage steps (cross-metathesis and Julia-Kocienski olefination). The three retrosynthetic fragments, the Western, the Central, and the Eastern fragment, allow a convergent synthesis and should be linked at the latest possible stage of synthesis. Total synthesis of fusaequisin A allowed comparison of the analytical data with those of the isolated natural product. This allowed not only the absolute configuration to be elucidated, but also the constitutional structure elucidation to be corrected.

Abkürzungsverzeichnis

ABNO	9-Azabicyclo[3.3.1]nonan- <i>N</i> -oxyl	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
Ac	Acetyl	HMDS	Hexamethyldisilazan
ACP	Acyl-Carrier-Protein	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
APCI	Atmospheric-Pressure Chemical Ionization	FAB	Fast-Atom Bombardment
AT	Acyl-Transferase-Domäne	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
BGC	Biosynthese-Gen-Cluster	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
2,2'-bipy	2,2'-Bipyridin	HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
Bn	Benzyl	Hz	Hertz
br.	breit	<i>i</i>	<i>iso</i>
Bu	Butyl	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
BuLi	Butyllithium	IR	Infrarot
Bz	Benzoyl	<i>J</i>	Kopplungskonstante
bzw.	beziehungsweise	Konz.	Konzentration
c	Konzentration	KR	Ketoreduktase
<i>c</i>	<i>cyclo</i>	KS	Ketoacyl-Synthase-Domäne
°C	Grad Celsius	L	Liter
COSY	Correlation Spectroscopy	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
d	Tag(e) oder Dublett	LDA	Lithiumdiisopropylamid
D	Natrium-D-Linie (589 nm)	LTMP	Lithiumtetramethylpiperidid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	m	Multipllett
DC	Dünnschicht-Chromatographie	M	Molar
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	Me	Methyl
DCE	1,2-Dichlorethan	Mes	Mesityl
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzochinon	MHz	Megahertz
DH	Dehydratase	Min	Minute(n)
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	MOM	Methoxymethyl
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	<i>m/m</i>	Gewichtsprozent
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	Ms	Methansulfonyl
DIPA	Diisopropylamin	MS	Molsieb
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin	MT	Methyltransferase
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
DMP	Dess–Martin-Periodinan	NMI	<i>N</i> -Methylimidazol
DMSO	Dimethylsulfoxid	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
DNA	Desoxyribonukleinsäure	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
DNMT	DNA-Methyltransferasen	NOE	Nuclear Overhauser Effect
dr	Diastereomerenverhältnis	NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
EC	effektive Konzentration	<i>p</i>	<i>para</i>
ee	Enantiomerenüberschuss	pH	Pondus Hydrogenii
equiv	Äquivalente	Ph	Phenyl
ER	Enoylreduktase	PKS	Polyketidsynthasen
ESI	Elektrospray-Ionisation	Ppant	Phosphopantethein
Et	Ethyl	ppm	Parts per million
Hex	Hexyl	PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
HF	Flusssäure	Pr	Propyl

PTSH	1-Phenyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-thiol
py	Pyridin
q	Quartett
quin	Quintett
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
r _t	Retentionszeit
R _t	Raumtemperatur
s	Singulett oder stark
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
<i>t</i>	<i>tertiär</i>
T	Temperatur
TBABr	Tetrabutylammoniumbromid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TE	Thioesterase
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
<i>tert</i>	<i>tertiär</i>
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
THP	2-Tetrahydropyranyl
TIPS	Tri <i>isopropyl</i> silyl
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toloyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
UV	ultraviolett
v/v	Volumenverhältnis
VIS	visible
w	schwach
wässr.	wässrig
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Naturstoffsynthese – damals und heute	1
1.2	Curvicollid A–C und Fusaequisin A	2
1.3	Untersuchung der biologischen Aktivität von Curvicollid A und Fusaequisin A	4
1.4	Einordnung der Naturstoffproduzenten <i>Podospora curvicolla</i> und <i>Fusarium equiseti</i> ins Reich der Pilze	5
1.5	Sekundärstoffwechselwege von Pilzen – Manipulation und Aktivierung unter Laborbedingungen	10
1.6	Überlegungen zur Biosynthese der Curvicollide A–C.....	12
2	Stand der Forschung.....	15
2.1	Forschungsergebnisse von Marleen Körner	15
2.2	Forschungsergebnisse von Florian Quentin	20
2.3	Forschungsergebnisse von Valeska von Kiedrowski	25
3	Zielstellung und Retrosynthese.....	34
4	Eigene Ergebnisse	37
4.1	Synthese der Allylvinylother (<i>E,Z</i>)- 6 und (<i>Z,Z</i>)- 6a	37
4.2	Synthese des Kupferkatalysators (<i>S,S</i>)- 33 und anschließende Umlagerung	38
4.3	Synthese des Triols (–)- 110 und Oxidationsansätze.....	41
4.4	Einführung einer Schutzgruppe und Überprüfung der Auswirkung auf die Oxidationsansätze ..	50
4.5	Entwicklung einer Strategie zur Synthese eines neuen Mittelfragmentes.....	55
4.6	Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung zwischen C7 und C8	61
4.7	Untersuchungen zur Kreuzmetathese an einem früheren Punkt der Synthese.....	67
4.8	Umdenken bei der Schutzgruppenstrategie zur Kettenverlängerung des Aldehyds (+)- 35	70
4.9	Synthese von Tetraenen als Substrate zur Kreuzmetathese.....	73
4.10	Synthese der Westfragmente.....	75
4.11	Synthese von Fusaequisin A ((–)- 4a)	77
4.12	Erste Einblicke in die Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (2).....	78
5	Strukturaufklärung von Fusaequisin A (4) und Korrektur der postulierten Struktur	81
6	Zusammenfassung.....	89
7	Ausblick	96
8	Experimentalteil.....	98
8.1	Methoden und Apparaturen	98
8.2	Chemikalien und Lösemittel	99
8.3	Analytik.....	100
8.4	Syntheseübersichten und -vorschriften	102
8.4.1	Übersicht über die Synthese der Allylvinylother (<i>E,Z</i>)- 6 und (<i>Z,Z</i>)- 6a	102
8.4.2	Übersicht über die Synthese des Kupferkatalysators (<i>S,S</i>)- 33	106
8.4.3	Übersicht über die Synthese von Mittelfragment (–)- 109	110
8.4.4	Übersicht über die Synthese von (–)-Fusaequisin A ((–)- 4a).....	120

8.4.5	Übersicht über die Synthese von Tetraen (–)- 97b	126
8.4.6	Übersicht über die Synthese des Triols (–)- 110 und Oxidationsversuche.....	130
8.4.7	Übersicht über die Synthese des Lactolmethylethers (–)- 109 und der oxidativen Doppelbindungsspaltung.....	136
8.4.8	Übersicht über die Synthese der Vinylbromide 36 und 54	144
8.4.9	Übersicht über die Synthese der Ostseitenketten (<i>R</i>)- 19 und (<i>S</i>)- 19	147
8.4.10	Übersicht über die Synthese der Westfragmente I.....	155
8.4.11	Übersicht über die Synthese der Westfragmente II.....	162
8.4.12	Übersicht über die alternative Strategie zur Synthese eines neuen Mittelfragmentes.....	167
8.4.13	Übersicht über die Synthese der Fragmente (<i>R</i>)- 103 und (<i>S</i>)- 212 zur Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (2).....	172
8.4.14	Versuchsdurchführung und Charakterisierung: Schutzgruppenoperationen an (–)- 126 und (–)- 39	178
8.4.15	Versuchsdurchführung und Charakterisierung: Benzyletherspaltung.....	181
8.4.16	Versuchsdurchführung und Charakterisierung: Ruthenium-katalysierte Ansätze.....	183
8.4.17	Übersicht über die Synthese eines Testsystems für die Kreuzmetathese und die Synthese von Kreuzmetathesepartnern.....	188
8.4.18	Nebenprodukte und ihre analytischen Daten.....	193
8.5	Charakterisierungsübersicht.....	193
9	Anhang.....	197

Kapitel 1

1. Einleitung

1.1 Naturstoffsynthese – damals und heute

Während es heute zahlreiche Möglichkeiten gibt, die (exakte) Struktur von Naturstoffen unmittelbar nach ihrer Isolierung aufzuklären, sah das vor mehr als 190 Jahren noch gänzlich anders aus. Als Friedrich Wöhler im Jahr 1828 aus anorganischem Ammoniumcyanat Urea synthetisierte, wurde nicht nur der Grundstein für die organische Chemie gelegt, sondern auch zum ersten Mal eine Verbindung eines lebenden Organismus *in vitro* im Labor synthetisiert, was bis dato unmöglich erschien (Abbildung 1).¹

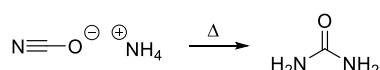


Abbildung 1: Wöhlersche Harnstoffsynthese.¹

In den Anfängen der Naturstoffsynthese beruhte die Strukturaufklärung von Naturstoffen fast ausschließlich auf der chemischen Synthese dieser Verbindungen. Die Aufstellung einer Strukturhypothese war sowohl zeit- als auch materialintensiv und stützte sich auf die Derivatisierung und Degradation des Naturstoffs bis hin zu Abbauprodukten, deren chemische Struktur bereits bekannt war.² Diese primären Targets wurden anschließend so modifiziert, dass schrittweise kleine Veränderungen an der Struktur vorgenommen wurden, bis letztlich mithilfe einer limitierten Anzahl an bekannten Reaktionen der Naturstoff synthetisiert worden war. Eine Zuordnung der relativen oder absoluten Konfiguration wurde dabei

nicht getroffen, da das mit den damaligen Kenntnissen unmöglich war. Bei der Synthese mussten die Rohprodukte jeder Reaktion aufwendig mittels Destillation oder Kristallisation aufgereinigt werden. Während es heute möglich und erwünscht ist, eine Synthese möglichst diastereo- und enantioselektiv durchzuführen, mussten früher bei der Bildung neuer Chiralitätszentren die entstehenden Diastereomere Gemische aufwändig durch fraktionale Kristallisation voneinander getrennt werden. Alles in allem beruhten Erfolg oder Misserfolg einer solchen Synthese damals größtenteils auf dem intuitiv als Startmaterial angenommenen synthetischem Target. Sie konnte nur unter den Voraussetzungen durchgeführt werden, dass mehrere Gramm der zu untersuchenden Substanz vorlagen und dass die chemischen Reaktionen so abliefen, wie es geplant war.³ Nicht selten führte dies zu Fehlern bei der Strukturaufklärung. Durch die Einführung spektroskopischer Methoden wie UV/Vis-, IR- oder NMR-Spektroskopie, aber auch durch die Massenspektrometrie und durch die Aufnahme von Kristallstrukturen vereinfachte sich die Strukturaufklärung.⁴ Mithilfe der genannten Methoden ist es möglich, die Struktur eines Naturstoffes anhand weniger Milligramm nicht immer vollständig, aber zumindest größtenteils aufzuklären. Retrosynthetische Analysen und das stetig gewachsene Repertoire an chemischen Synthesemethoden sowie das Wissen über solche ermöglichen die gezielte und selektive Synthese eines Naturstoffes im kleinen Maßstab und weitestgehend ohne unerwünschte Nebenprodukte.⁵ Aufgrund dessen verschob sich die Hauptintention der Naturstoffsynthese von der Strukturaufklärung

¹ Wöhler, F. Über künstliche Bildung des Harnstoffs. *Ann. Phys.* **1828**, *88*, 253–256.

² Hoffmann, R. W. Natural Product Synthesis: Changes over Time. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 123–130.

³ Beispiel für damalige Totalsynthese: Litvan, F.; Robinson, R. Experiments on the Synthesis of Substances related to the Sterols. Part XXIII. Formation of Oestrone from a Dicarboxylic

Acid obtained by Degradation of Oestrone Methyl Ether. *J. Chem. Soc.* **1938**, *0*, 1997–2001.

⁴ Eschenmoser, A. Organische Naturstoffsynthese heute Vitamin B₁₂ als Beispiel. *Naturwissenschaften* **1974**, *61*, 513–525.

⁵ Corey, E. J. Retrosynthetic Thinking—Essentials and Examples. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111–133.

Richtung Entwicklung und Entdeckung neuer präparativer Synthesemethoden vor allem in Bezug auf Chemo-, Regio- und Stereoselektivität.⁶ Dies hatte zur Folge, dass deutlich komplexere Naturstoffe synthetisiert werden konnten. Zudem rückte die Untersuchung der biologischen und pharmakologischen Aktivität von Naturstoffen in den Fokus. Während heutzutage circa 45% aller Leitstrukturen von Medikamenten auf Naturstoffen oder ihren Derivaten beruhen, ist der Anteil von unmodifizierten Naturstoffen, die dabei zum Einsatz kommen, relativ gering.⁷ Vor der Totalsynthese von Naturstoffen wurden potentere Scaffolds für Medikamente durch die Modifikation der isolierten Naturstoffe erhalten. Diese Modifikationen sind jedoch nur begrenzt möglich und liefern dementsprechend auch nur eine eingeschränkte Auswahl möglicher Verbindungen. Die Naturstoffsynthese dagegen ermöglicht die gezielte Synthese, sodass der Zugang zu einer Vielfalt möglicher modifizierter Produkte gewährleistet wird. So können Intermediate der Synthese bereits die charakteristischen Strukturmerkmale besitzen, die auch in dem jeweiligen Naturstoff vorkommen, ohne die Komplexität des Naturstoffs aufzuweisen. Dadurch können die minimalen Pharmakophore ermittelt werden, die als Startpunkte für eine „*Diverted Total Synthesis*“ dienen können.^{8,9} Die Naturstoffsynthese ist aber auch in der heutigen Zeit noch von enormer Wichtigkeit, zum Beispiel wenn es um die Strukturaufklärung geht. Sie kann unter anderem fehlende stereochemische Informationen liefern, wie

es zum Beispiel bei der Totalsynthese von Curvicollid C der Fall war.¹⁰ Abgesehen davon haben auch die modernen Analysemethoden ihre Grenzen und Schwächen und können zu Fehlern in der Strukturaufklärung führen. Nicolaou und Snyder verdeutlichten 2005 in ihrem Review „Die Jagd auf Moleküle, die nie existiert haben: Falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und die Rolle der chemischen Synthese in der modernen Strukturaufklärung“, dass trotz der modernen, aber doch limitierten Methoden zur Strukturaufklärung Fehler häufiger vorkommen können, als es angenommen wird.¹¹ Durch die Naturstoffsynthese können diese Fehler nicht nur aufgedeckt, sondern zum Teil auch korrigiert und die Struktur eines Naturstoffes aktualisiert werden.¹² Die Gründe, Naturstoffsynthese zu betreiben, mögen sich im Allgemeinen über die Jahre hin zur synthetischen Herausforderung und Entdeckung potenzieller neuer Medikamente verschoben haben, dennoch bleibt die Strukturaufklärung auch weiterhin eine starke und wichtige Motivation.

1.2 Curvicollid A–C und Fusaequisin A

Im Jahr 2004 beschrieben Gloer *et al.* im Zusammenhang mit ihren gezielten Untersuchungen von mycoparasitären Pilzen zur Entdeckung neuer *Aspergillus*-Fungizide die Isolierung und konstitutionelle Strukturaufklärung sowie die teilweise Konfigurationsbestimmung der Curvicollide A–C (**1–3**) (Abbildung 2).¹³

⁶ Bartmann, W.; Trost, B. M. *Selectivity—A Goal for Synthetic Efficiency*, Verlag Chemie, Weinheim, **1984**.

⁷ Lalouh, M. The Success of Natural Products in Drug Discovery *Pharmacology & Pharmacy* **2013**, *4*, 17–31.

⁸ Wach, J.-Y.; Gademann, K. Reduce to the Maximum: Truncated Natural Products as Powerful Modulators of Biological Processes. *Synlett* **2012**, *2*, 163–170.

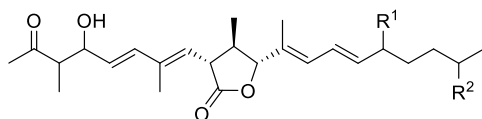
⁹ Fürstner, A. From Total Synthesis to Diverted Total Synthesis: Case Studies in the Amphidinolide Series. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 329–345.

¹⁰ von Kiedrowski, V.; Quentin, F.; Hiersemann, M. Total Synthesis and Structural Assignment of Curvicollide C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4391–4394.

¹¹ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. Die Jagd auf Moleküle, die nie existiert haben: Falsch zugeordnete Naturstoffstrukturen und die Rolle der chemischen Synthese in der modernen Strukturaufklärung. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036–1069.

¹² Usami, Y. Recent Synthetic Studies Leading to Structural Revisions of Marine Natural Products. *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 314–330.

¹³ Che, Y.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. Curvicollides A–C: New Polyketide-Derived Lactones from a Sclerotium-Colonizing Isolate of *Podospira curvicolla* (NRRL 25778). *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1249–1252.



Curvicollid	R ¹	R ²
A (1)	CH ₂ OH	H
B (2)	CH ₃	OH
C (3)	CH ₃	H

Abbildung 2: Übersicht über die Struktur der Curvicollide A–C (1, 2 und 3).¹³

Die Curvicollide gehören zur Naturstoffklasse der Polyketide und wurden aus dem mykoparasitären Organismus *Podospira curvicolla* isoliert. Der Schlauchpilz wurde auf einem Kornfeld in Illinois, USA, entdeckt, wo er die Oberfläche eines im Boden vergrabenen Sklerotiums von *Aspergillus flavus* befallen hatte. Organische Extrakte des Isolates wiesen eine signifikante antifungale Aktivität auf. Die Bioassay-gesteuerte Fraktionierung kombiniert mit chromatographischen Trennungs- und Aufreinigungstechniken führten zur Isolierung drei neuartiger Sekundärmetaboliten, Curvicollid A (1) (6.5 mg), B (2) (2.1 mg) und C (3) (3.0 mg).¹⁴

In einem anderen Zusammenhang, nämlich der andauernden Suche nach biologisch aktiven Metaboliten in Pilzen zur Anwendung in der Volksmedizin in Kamerun und im Kongo, berichteten Shiono *et al.* 2013 über die Isolierung, die konstitutionelle Strukturaufklärung und teilweise Konfigurationsbestimmung von Fusaequisin A (4) (Abbildung 3).¹⁵

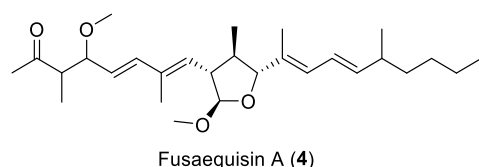


Abbildung 3: Struktur von Fusaequisin A (4).¹⁵

Bei Fusaequisin A (4) handelt es sich ebenfalls um ein Polyketid, isoliert aus dem endophy-

tischen Pilz *Fusarium equiseti* SF3-17, der in die Pflanze *Ageratum conyzoides* L. gewachsen war. Das Kraut wurde 2009 in Kamerun in einem Vorort von Yaunde gesammelt. Das Rohextrakt von *Fusarium equiseti* zeigte eine antifungale Aktivität gegen *Aspergillus clavatus* sowie antibakterielle Aktivitäten gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Die Bioassay-gesteuerte Fraktionierung durch exzessive säulenchromatographische Aufreinigung des Methanol-Extraktes der Pilzkultur führte zur Isolierung von Fusaequisin A (4) (12.0 mg). Außerdem konnten zusätzlich die antifungalen Verbindungen Desoxyneofusapyron und Neofusapyron isoliert werden.¹⁴

Sowohl die Curvicollide (1–3) als auch Fusaequisin A (4) wurden anhand der gebräuchlichen Methoden, IR-, UV/Vis- und ein- bzw. zweidimensionaler NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie, charakterisiert. Massenspektrometrie (HRMS) lieferte die Summenformel der jeweiligen Naturstoffe, während charakteristische funktionelle Gruppen anhand von IR-Spektroskopie ermittelt werden konnten. Die Konstitution wurde durch die Auswertung gängiger NMR-Methoden (¹H, ¹³C, DEPT, ¹H¹H COSY, ¹H¹³C HSQC, ¹H¹³C HMBC) abgeleitet. Alle vier Stoffe weisen eine sehr hohe strukturelle Ähnlichkeit auf: Durch COSY-Experimente wurden drei isolierte Protonen-Spinsysteme identifiziert, die durch die Auswertung von HMBC-Experimenten miteinander verbunden werden konnten. In den linearen Seitenketten wurden zwei 1,3-Dien-Einheiten nachgewiesen, deren Doppelbondskonfiguration (*E*) anhand der Auswertungen von ¹H NMR-Kopplungskonstanten bestimmt wurde. Das Vorhandensein des γ -Lactons der Curvicollide wurde durch die Auswertung der IR-Spektren vermutet, jedoch war es mit den angewandten Methoden

¹⁴ Weller, M. G. A Unifying Review of Bioassay-Guided Fractionation, Effect-Directed Analysis and Related Techniques. *Sensors* **2012**, *12*, 9181–9209.

¹⁵ Shiono, Y.; Shibuya, F.; Murayama, T.; Koseki, T.; Poumale, H. M. P.; Ngadjui, B. T. A Polyketide Metabolite from an Endophytic *Fusarium equiseti* in a Medicinal Plant. *Z. Naturforsch.* **2013**, *68*, 289–292.

nicht möglich, einen weiteren Beweis für dessen Konnektivität zu erbringen. Die Umsetzung von Curvicollid A (1) mit Essigsäureanhydrid und die Auswertung der NMR-Daten des neu gebildeten Diacetats bestätigten letztlich die Vermutung und das Vorliegen des γ -Lactons. Im Falle von Fusaequisin A (4) konnte der 2-Methoxytetrahydrofuran-Rest (Lactolmethylether) durch die Auswertung von HMBC-Experimenten verifiziert werden. Die relative Konfiguration der jeweiligen Heterozyklen wurde durch die Auswertung von $^1\text{H}^1\text{H}$ NOESY-NMR-Daten in Zusammenhang mit den ^1H NMR-Daten als all-*trans* angenommen. Während die absolute Konfiguration im Gesamten nicht aufgeklärt werden konnte, war es jedoch möglich, die relative Konfiguration im zyklischen Teil der Moleküle erfolgreich zu bestimmen. In den linearen Seitenketten war dies nicht möglich. Im Falle der Curvicollide war eine vollständige Analyse aufgrund begrenzter Substanzmengen nur für Curvicollid A (1) möglich. Die nahezu identischen ^1H und ^{13}C NMR-Daten von Curvicollid A (1) zu B (2) und von Curvicollid B (2) zu C (3) führten zu der Zuordnung der relativ ähnlichen Strukturen.

1.3 Untersuchung der biologischen Aktivität von Curvicollid A und Fusaequisin A

Curvicollid A (1) und Fusaequisin A (4) wurden in Hemmhoftests, einem Agardiffusionstest, hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht.¹⁶ Bei diesem Test wird zunächst die Substanz, gegen die eine biologische Aktivität ermittelt werden soll, gleichmäßig auf Agarplatten mit geeigneten Nährmedien aufgetragen. Anschließend wird ein Filterplättchen aufgelegt, auf das die zu

analysierende Probe, in diesem Fall der Naturstoff, in bestimmten Konzentrationen aufgetragen wird. Die Substanz diffundiert aus dem Filterplättchen und verhindert, sofern eine biologische Aktivität vorhanden ist, das Wachstum des Keimes. Es entsteht ein Hemmhof. Anhand der Größe des Hemmhofes lässt sich eine Aussage über die Empfindlichkeit des Keimes gegenüber den Naturstoffen treffen (Abbildung 4).

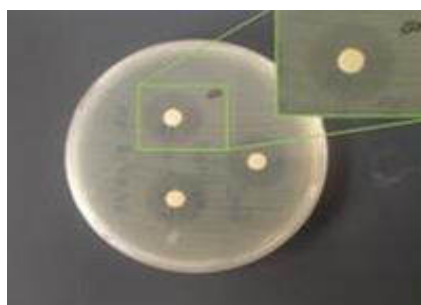


Abbildung 4: Beispiel für einen Agardiffusionstest.¹⁷

Im Falle von Curvicollid A (1) konnte eine biologische Aktivität gegenüber *Aspergillus flavus* (NRRL 6541) und *Fusarium verticillioides* (NRRL 25457) nachgewiesen werden. Mit 200 μg Curvicollid A (1) pro Filterplättchen wurden bei beiden Tests Hemmhöfe mit einem Durchmesser von 24 mm ausgemacht. Bei *Aspergillus flavus* handelt es sich um einen Schimmelpilz, der fett- und stärkehaltige Pflanzen befällt und der für den Menschen cancerogene Aflatoxine produziert.¹⁸ Auch bei *Fusarium verticillioides* handelt es sich um einen Schimmelpilz, der auf Getreide die Ährenkrankheit verursacht und Mykotoxine produziert.¹⁹ Als Referenz zu den Untersuchungen von Curvicollid A (1) wurden die Agardiffusionstests mit Nystatin, einem kommerziell erhältlichen Medikament zur Behandlung von Pilzinfektionen,

¹⁶ Bauer, A. W.; Kirby, W. M. M.; Sherris, J. C.; Turck, M. Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method. *Am. J. Clin. Pathol.* **1966**, *45*, 493–496.

¹⁷ Foto: Praktikum *Environmental Microbiology*, TU Dortmund, Wintersemester 2015/2016.

¹⁸ Diener, U. L.; Cole, R. J.; Sanders, T. H.; Payne, G. A.; Lee, L. S.; Klich, M. A. Epidemiology of Aflatoxin Formation

by *Aspergillus flavus*. *Annu. Rev. Phytopathol.* **1987**, *25*, 249–270.

¹⁹ Hascheck, W. M.; Voss, K. A.; Beasley, V. R. *Handbook of Toxicologic Pathology: Selected Mycotoxins Affecting Animal and Human Health*, 2. Auflage, Academic Press, **2002**, S. 654–699.

durchgeführt.²⁰ Diese lieferten vergleichbare Ergebnisse, jedoch mit einer achtfach geringeren Dosierung von 25 µg pro Filterblättchen. Die Curvicollide B (2) und C (3) wurden aufgrund zu geringer Mengen nicht untersucht.

Bei Untersuchungen zur Aktivität von Fusaequisin A (4) gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien, Hefe und Pilzstämmen konnte eine moderate mikrobielle Aktivität gegen die Krankenhauskeime *Staphylococcus aureus* NBRC 13276 (Gram-positiv) und *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 (Gram-negativ) nachgewiesen werden. Dabei lieferte eine Dosierung von 200 µg pro Filterblättchen Hemmhöfe im Durchmesser von 13 respektive 12 mm. Hemmhoftests mit *Aspergillus clavatus* F 318a, *Pyricularia oryzae* NBRC 31178 und *Candida albicans* ATCC 2019 (jeweils > 200 µg Fusaequisin A (4) pro Filterblättchen) zeigten keine Aktivität des Naturstoffes. Im starken Kontrast zu den Curvicolliden scheint Fusaequisin A (4) keine antifungale Aktivität zu besitzen. Die Isolierer vermuten, dass das γ -Lacton eine Voraussetzung für die fungizide Wirkung ist oder diese durch die Polarität von Curvicollid A (1) bestimmt ist.¹³

In neusten Studien wurde nachgewiesen, dass die Curvicollide neben ihrer antifungalen Aktivität noch eine weitere, interessante biologische Aktivität aufweisen: Auf der Suche nach Molekülen, die eine biologische Aktivität gegen die Afrikanische Trypanosomiasis, auch Schlafkrankheit genannt, aufweisen, wurden 2000 mikrobielle Extrakte in einem *High-Throughput-Screening* untersucht.²¹ Dabei konnten die Curvicollide A–C (1–3) ebenso wie ein bis dato unbekanntes Mitglied der Curvicollid-Familie identifiziert werden.

Bei dem neu entdeckten Mitglied handelt es sich um eine Verbindung, der der Name Curvicollid D gegeben wurde (Struktur nicht angegeben). Curvicollid D besitzt eine mittlere effektive Konzentration (EC₅₀) von 1 mM bei der Behandlung von afrikanischen Trypanosomen. Die gleiche Konzentration hatte auf menschlichen Leberzellen keinen Effekt, dieser wurde erst bei einer 16-fach höheren Konzentration beobachtet. Curvicollid D induzierte einen Stopp im Zellzyklus. Genauere Untersuchungen lieferten einen ersten Einblick in den Wirkmechanismus der Curvicollide: Curvicollid D bindet DNA und inhibiert ihre Transkription, was zum Zelltod führt.

1.4 Einordnung der Naturstoffproduzenten *Podospora curvicolla* und *Fusarium equiseti* ins Reich der Pilze

Bei den Naturstoffproduzenten *Podospora curvicolla*²² und *Fusarium equiseti*²³ handelt es sich um Pilze (Latein: Fungus, plural: Fungi). Pilze können in jeder Umgebung wachsen, in der organisches Material vorkommt, und bilden heutzutage, neben Tieren und Pflanzen, das dritte große Reich der Eukaryoten. Bis Whittaker 1969 eine neue Klassifizierung aller Organismen, nicht nur der Eukaryoten, in fünf Reiche vorschlug, wurden die Pilze zu dem Reich der Pflanzen gezählt.²⁴ Heutzutage gelten sie jedoch aufgrund biochemischer, anatomischer und phylogenetischer Erkenntnisse als eigenständiges Reich. Whittaker teilte die Lebewesen folgendermaßen ein: Monera (Prokaryota), Protista (Eukaryota), Mycota (Fungi/Pilze), Metaphyta (Plantae/Pflanzen) und Metazoa (Animalia/Tiere) (Abbildung 5).

²⁰ Heite, H.-J.; Bürger, L. Zur chemotherapeutischen Wirksamkeit von Nystatin bei der Candidamykose des Menschen. *Arch. Klein. Exp. Derm.* **1965**, *222*, 202–218.

²¹ <https://digital.csic.es/bitstream/10261/223743/1/815054.pdf> (S. 83–84, 10.12.2020).

²² *Podospora curvicolla* (G. Winter): Niessl, G. *Hedwigia* **1883**, *22*, 153–156.

²³ *Fusarium equiseti* (Corda) Sacc.: Syll. Fung. **1886**, *4*, 707.; Matsushima, T. *Icones Microfungorum a Matsushima lectorum* **1975**, S. 72.

²⁴ Whittaker, R. H. New concepts of kingdoms or organisms. Evolutionary relations are better represented by new classifications than by the traditional two kingdoms. *Science* **1969**, *163*, 150–160.

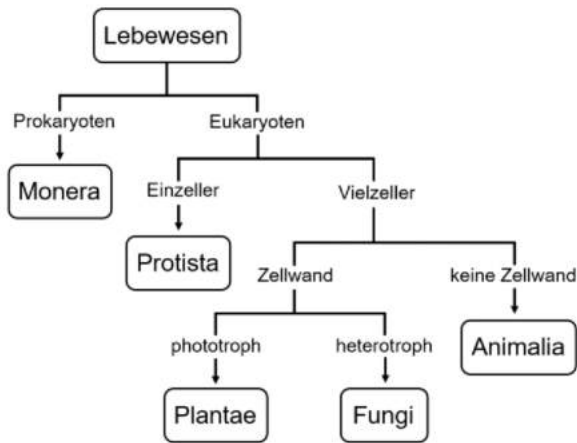


Abbildung 5: Übersicht über die Einteilung der Organismen in ihre fünf Reiche nach Whittaker.²⁴

Tatsächlich sind Pilze nach DNA-Vergleichen und heutigen Kenntnissen näher mit den Tieren verwandt als mit den Pflanzen.²⁵ Dass die Pilze ursprünglich den Pflanzen zugeteilt worden waren, hat mehrere Gründe. Der auf den ersten Blick offensichtlichste Grund ist der, dass sie erdverbunden sind und sich nicht selbstständig fortbewegen. Weiterhin ähneln sich Pflanzen und Pilze bezüglich ihres Zellaufbaus, da sie zusätzlich zur Zellmembran eine feste Zellwand (Pflanzen: Cellulose; Pilze: Chitin) besitzen.²⁶ Auch die Fortpflanzung von Pilzen z.B. über Sporenbildung oder Abschnürung unterscheidet sich von der sexuellen Fortpflanzung bei Tieren, aber auch von der bei Pflanzen. Im Unterschied zu den Pflanzen besitzen Pilze keine Plastiden und kein Chlorophyll und können keine Photosynthese betreiben.²⁷ Pflanzen sind autotroph (phototroph). Sie ernähren sich selbst mittels Photosynthese und gewinnen ihre Nährstoffe aus der Umwandlung von anorganischem Material (CO₂) mithilfe von Sonnenlicht als Energiequelle. Pilze hingegen sind heterotroph. Für ihren Stoffwechsel

benötigen sie organische Nährstoffe, die von anderen Lebewesen gebildet worden sind.²⁸ Der Pilz baut fremde Biomasse ab und verstoffwechselt sie, genau wie die Tiere. Eine weitere Gemeinsamkeit zu den Tieren ist, dass Pilze und Tiere als Speicherkohlenhydrat Glykogen bilden, während Pflanzen Stärke herstellen.²⁹

Die Naturstoffproduzenten *Podospora curvicolla* und *Fusarium equiseti* lassen sich wie folgt in das Reich der Pilze einsortieren (Tabelle 1):

Tabelle 1: Taxonomische Einordnung der Naturstoffproduzenten.

Reich	Pilze	
Unterreich	Dikarya	
Abteilung	Ascomyceten (Schlauchpilze)	
Unterabteilung	Echte Schlauchpilze	
Klasse	Sordariomycetes	
Unterklasse	Sordariomycetidae	Hypocreomycetidae
Ordnung	Sordariales	Hypocreales
Familie	Lasiosphaeriaceae	Nectriaceae
Gattung	<i>Podospora</i>	<i>Fusarium</i>
Art	<i>Podospora curvicolla</i>	<i>Fusarium equiseti</i>
	↪	↪
	Curvicollid A-C (antifungal)	Fusaequisin A (antibakteriell)

Die *Ascomyceten* bilden, zusammen mit den *Basidiomyceten*, das Unterreich der *Dikarya*. Eine Besonderheit im Lebenszyklus der *Ascomyceten* und *Basidiomyceten* ist das Auftreten eines kurzen Paarkern-Stadiums (Dikaryon).³⁰ Bei den *Ascomyceten* handelt es sich um Schlauchpilze, die mit über 3.400 Gattungen und mehr als 64.000 verschiedenen Arten die vielfältigste Gruppe der Pilze darstellen. Die Fruchtkörper der *Ascomyceten* werden Ascomata genannt. In ihnen sind die charakteristischen Sporen-produzierenden Zellen enthalten. Dieser Sporenschlauch, Ascus (plural: Asci, deutsch: Schlauch), ist

²⁵ Vargas, P.; Zardoya, R. *The Tree of Life*, Sinauer Associates, USA, **2014**, S. 168–181.

²⁶ Klein, R. *Veterinary Herbal Medicine*, Mosby, **2007**, S.139–158.

²⁷ Walker, D. H.; McGinnis, M. R. *Diseases Caused by Fungi, Pathobiology of Human Disease*, Academic Press, **2014**, S. 217–221.

²⁸ McConnaughey, M. *Physical Chemical Properties of Fungi, Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier, **2014**, S. 1–3.

²⁹ Calonge, F. D. The Occurrence of Glycogen-membrane Complexes in Fungi. *Protoplasma* **1969**, *67*, 79–85.

³⁰ Liu, T.; Li, H.; Ding, Y.; Qi, Y.; Gao, Y.; Song, A.; Shen, J.; Qiu, L. Genome-wide gene expression patterns in dikaryon of the basidiomycete fungus *Pleurotus ostreatus*. *Braz. J. Microbiol.* **2017**, *48*, 380–390.

namensgebend für die *Ascomyceten* und bildet endogen die Ascosporen. (Abbildung 6).³¹

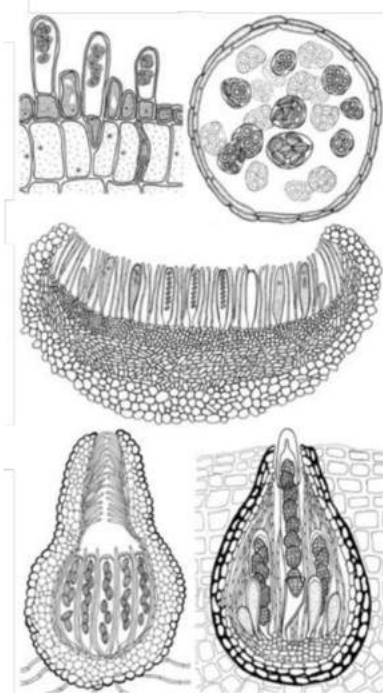


Abbildung 6: Querschnitt verschiedener Ascomata und Asci.³¹

Taxonomisch werden *Podospora curvicolla* und *Fusarium equiseti* zur Klasse der *Sordariomycetes* gezählt. Mit mehr als 600 Gattungen und über 3000 Arten zählen die *Sordariomyceten* zu einer der größten Schlauchpilzklassen.³² Ihre Mitglieder sind weltweit verbreitet und wirken in nahezu allen Ökosystemen. Der Name der *Sordariomyceten* leitet sich von dem lateinischen Wort *sordes* (Deutsch: Schmutz) ab und rührt daher, dass einige Vertreter der Klasse auf Tierfäkalien wachsen. Der Großteil der Klasse zeichnet sich durch peritheciale, flaschenförmige Ascomata (Fruchtkörper) und inoperculat-unitunicate Asci aus.³³ Sporenschläuche werden als inoperculat

bezeichnet, wenn sie ihre Sporen durch eine scheidelständige Öffnung ins Freie lassen und, im Gegensatz zu operculaten Schlauchpilzen, keinen „Deckel“ auf dem Sporenschlauch besitzen. Als Unterklasse der *Sordariomyceten* besitzen lediglich *Sordariomycetidae*, zu denen *Podospora curvicolla* zählt und *Xylariomycetidae* sogenannte Paraphysen. Dabei handelt es sich um lange, sterile, stark wasserhaltige Zellen, die zwischen den Asci stehen (Abbildung 7).³²

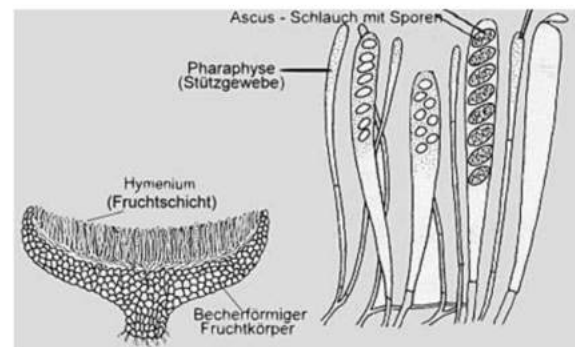


Abbildung 7: Skizze von Asci und Paraphysen.³⁴

Bei dem Organismus *Podospora curvicolla* handelt es sich um einen koprophilen Pilz, der meistens auf dem Dung von Pflanzenfressern wie Rehen oder Kaninchen zu finden ist (Abbildung 8).³⁵ Der Pilz gehört zur Familie der *Lasiosphaericeae* und wurde erstmals 1871 von Georg Winter als *Sordaria curvicolla* beschrieben.²² Seinen heutigen Namen bekam *Podospora curvicolla* 1883 von Gustav Niessl von Mayendorf. Bisher wurde der Saprobiont unter anderem in Australien, Südamerika (Brasilien), Nordamerika (USA), Asien (Pakistan) und einigen Ländern Europas (z.B. Deutschland, Norwegen, Portugal) gefunden. *Podospora curvicolla* gehört zu den *Pyrenomyceten*.

³¹ Liu, Y. J.; Hall, B. D. Body plan evolution of ascomycetes, as inferred from RNA polymerase II phylogeny. *PNAS* **2004**, *101*, 4507–4512.

³² Zhang, N.; Castlebury, L. A.; Miller, A. N.; Huhndorf, S. M.; Schoch, C. L.; Seifert, K. A.; Rossman, A. Y.; Rogers, J. D.; Kohlmeyer, J.; Volkmann-Kohlmeyer, B.; Sung, G.-H. An overview of the systematics of the *Sordariomycetes* based on a four-gene phylogeny. *Mycologia* **2006**, *98*, 1076–1087.

³³ Maharachchikumbura, S. S. N.; Hyde, K. D.; Jones, E. B. G.; McKenzie, E. H. C.; Huan, S.-K.; Abdel-Wahab, M. A.; Daranagama, D. A.; Dayarathne, M.; D'souza, M. J.; Goonasekara, I. D.; Hongsanan, S.; Jayawardena, R. S.; Kirk,

P. M.; Konta, S.; Liu, J.-K.; Liu, Z.-Y.; Norphanphoun, C.; Pang, K.-L.; Perera, R. H.; Senanayake, I. C.; Shang, Q.; Shenoy, B. D.; Xiao, Y.; Bahkali, A. H.; Kang, J.; Somrothipol, S.; Suetrong, S.; Wen, T.; Xu, J. Towards a natural classification and backbone tree for *Sordariomycetes*. *Fungal Divers.* **2015**, *72*, 199–301.

³⁴ Bild: https://www.norwegen-freunde.com/sopp/text/pdm_becher2.php (21.02.2021).

³⁵ Wicklow, D. T.; Carroll, G. C. *The Fungal Community: Its Organization and the Role in the Ecosystem*, 2. Auflage, Marcel Dekker Inc, New York, **1992**, S. 715–728.

Charakteristisch für diese Art von Pilzen sind ihre kleinen, flaschenförmigen Fruchtkörper, die Perithecia, welche die Asci enthalten. Diese Fruchtkörper sind kleiner als 1 mm und besitzen eine apikale Pore, durch die die Ascosporen entlassen werden.

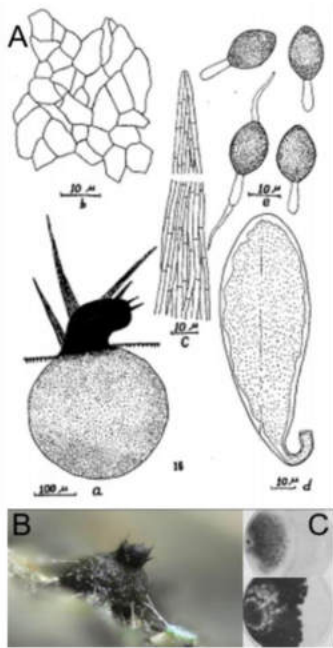


Abbildung 8: A: Skizze von *Podospora curvicolla*; a) Perithecium, b) Zellen des Peridiums (Fruchtkörperwand), c) Haarbüschel, d) junger Ascus (ohne Ascosporen).³⁶ B: *Podospora curvicolla* an Rehding;³⁷ C: oben, 3 Tage altes Myzelwachstum von *Podospora curvicolla* auf Agarplatte; unten, 30 Tage altes Myzelwachstum.³⁸

Podospora curvicolla zählt zu den Mycoparasiten und hat im Falle von Gloer den Schimmelpilz *Aspergillus flavus* befallen.¹³ Unter Mycoparasitismus wird die Interaktion zwischen einem Pilzparasiten und einem Pilzwirt verstanden, wobei der Parasit die Zellen des Pilzwirtes angreift.³⁹ Dabei wird zwischen zwei Arten unterschieden. Die erste Art bezieht ihre Nährstoffe von lebenden Wirtszellen, ohne dem Wirt großen Schaden

zuzufügen. Es wird von ausgewogenem bzw. biotrophem Mycoparasitismus gesprochen.³⁹ Der Wirt wächst weiter und stellt dem Parasiten Nährstoffe zur Verfügung, dessen Wachstum durch den Metabolismus des Wirtes beeinflusst wird. Die Fusion der Parasitenzellen und der Wirtszellen geschieht durch Sekretion hydrolytischer Enzyme. Bis heute ist es ungeklärt, warum der Biotroph die Wirtszellen nicht abtötet. Vermutlich kommt es zur sekretorischen Aktivität von Wirt und Pathogen, wodurch eine Grenzschicht gebildet wird, die zur Erhaltung der Kompatibilität beiträgt und lediglich eine schwache oder kurze Wirtsantwort hervorruft.⁴⁰ Zur zweiten Art von Mycoparasiten zählen die Necrotrophe. Von necrotrophem oder zerstörendem Mycoparasitismus wird gesprochen, wenn der Parasit die kontaktierten oder umliegenden Bereiche des Wirtes tötet und sich von der toten Materie ernährt. Necrotrophen zerstören die Zellwände des Wirtes durch die Freisetzung von Enzymen oder anderen nicht-spezifischen, giftigen Substanzen und absorbieren anschließend die Nährstoffe der toten Wirtszellen.⁴¹ Sie sind geprägt von einem breiten Wirtsspektrum und sind unter Laborbedingungen ohne Zugabe spezifischer Nährstoffe zu einem saprophytischen Wachstum auf Labormedien fähig.⁴² Einige Pilze weisen in ihrer frühen Entwicklung biotrophe Eigenschaften auf, zerstören im späteren Verlauf jedoch das Cytoplasma des Wirtes. Es wird von hemi-biotrophen Pilzen gesprochen.⁴³ Der Wirkmechanismus von Mycoparasiten kann von nahem Kontakt ohne Wirtspenetration und ohne offensichtlichen Effekt

³⁶ Mirza, J. H.; Cain, R. F. Revision of the genus *Podospora*. *Can. J. Bot.* **1969**, *47*, 1999–2048.

³⁷ Bild: <http://www.nocrotec.com/Schwammer/2015-10-31/2015-10-31C.htm> (15.01.2021).

³⁸ Böckelmann, B.; Esser, K. Plasmids of mitochondrial origin in senescent mycelia of *Podospora curvicolla*. *Curr. Genet.* **1986**, *10*, 803–810.

³⁹ Glazebrook, J. Contrasting Mechanisms of Defense Against Biotrophic and Necrotrophic Pathogens. *Annu. Rev. Phytopathol.* **2005**, *43*, 205–227.

⁴⁰ Hahn, M.; Mendgen, K. Signal and nutrient exchange at biotrophic plant-fungus interfaces. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2001**, *4*, 322–327.

⁴¹ Barnett, H. L. The Nature of Mycoparasitism by Fungi. *Annu. Rev. Microbiol.* **1963**, *17*, 1–4.

⁴² Moore, D.; Robson, G. D.; Trinci, A. P. J. *21st Century Guidebook to Fungi*, 2. Auflage, Cambridge University Press, **2020** S. 408–434.

⁴³ Horbach, R.; Navarro-Quesada, A. R.; Knogge, W.; Deising, H. B. When and how to kill a plant cell: infection strategies of plant pathogenic fungi. *J. Plant. Physiol.* **2011**, *168*, 51–62.

auf das Cytoplasma des Wirtes bis hin zu Chytriden, die sich innerhalb des Wirtes entwickeln und diesen schließlich zerstören, variieren.⁴¹ Eine Vorhersage, welche Art von Interaktion auftreten wird, ist so gut wie unmöglich und unterscheidet sich zusätzlich stark von künstlichen Bedingungen im Labor zu der eigentlichen Interaktion in der Natur.

Im Gegensatz zu den Mycoparasiten handelt es sich bei *Fusarium equiseti* um einen Endophyten.²³ Endophyten infizieren das lebende Gewebe von Pflanzen. Mittlerweile wird davon ausgegangen, dass keine Pflanze komplett frei von Endophyten ist, da sie extrem häufig vorkommen und äußerst divers sind.⁴⁴ Im Allgemeinen werden pilzartige Endophyten als Organismen beschrieben, deren Infektion von Pflanzen unauffällig ist, komplett innerhalb der Pflanze stattfindet und dessen Wirtsgewebe (zumindest vorübergehend) symptomlos ist.⁴⁵ In vielen Fällen beeinflusst der Endophyt den Phänotyp des Wirtes zum Beispiel durch die Bildung von Resistenzen gegen Pathogene des Wirtes oder abiotischen Stress.⁴⁶ Viele Endophyten jedoch agieren als latente Pathogene.⁴⁵ Es ist wenig bekannt, warum manche Pilze als asymptomatische Endophyten agieren, andere aber nach einiger Zeit Krankheitssymptome hervorrufen. Mehrere Faktoren werden untersucht, die verantwortlich für die Ausbildung von Krankheiten sein könnten. Dazu gehören der Pilz an sich, der Wirt oder eine Kombination aus Wirt und Pilz, ebenso wie Umstände

in der Umgebung oder die Evolutionsgeschichte.⁴⁴ Sicher ist, dass veränderte abiotische Bedingungen oder einzelne Mutationen für eine Verschiebung von Mutualismus zu Parasitismus sorgen können. In einer Untersuchung von 2013 haben Delaye *et al.* festgestellt, dass mehrere Pilzstämme die Fähigkeit besitzen, zwischen endophytem und necrotrophem Lebensstil hin und her zu wechseln.⁴⁴ Seltener wurde ein Wechsel von biotrophem Lebensstil zu einem der anderen beiden Lebensstile beobachtet. Auch *Fusarium equiseti* gehört zu den Endophyten, die zwischen Mutualismus und Parasitismus wechseln. Der Wurzel-besiedelnde, typischerweise bodengebundene Pilz kommt in diversen Ökosystemen, jedoch bevorzugt in warmen, subtropischen Regionen vor.⁴⁷ Zum einen sorgt *Fusarium equiseti* bei der Erbse *Pisum sativum* L. dafür, dass das Wachstum der Pflanze stimuliert und die Wurzelfäule reduziert wird, andererseits ist der Schlauchpilz dafür bekannt, der Auslöser vieler Pflanzenkrankheiten zu sein.⁴⁸ Als Pathogen wird *Fusarium equiseti* oft im Zusammenhang mit der Ährenfusariose genannt. Weitere Beispiele, in denen der Schlauchpilz als Pathogen fungiert, sind: das Verursachen von Fruchtfäule bei Zucchini (*Cucurbita pepo* L.), Stockfäule bei Gurken (*Cucumis sativus* L.) oder das Auslösen der Blattfleckenkrankheit auf Flaschenkürbissen (*Lagenaria siceraria*).⁴⁹

⁴⁴ Delaye, L.; García-Guzmán, G.; Heil, M. Endophytes versus biotrophic and necrotrophic pathogens—are fungal lifestyles evolutionary stable traits?. *Fungal Divers.* **2013**, *60*, 125–135.

⁴⁵ Schulz, B.; Boyle, C.; Sieber, T. N. *Soil Biology*, 9. Auflage, Springer Verlag Berlin-Heidelberg, **2006**, S.1f.

⁴⁶ Rodriguez, R. J.; Redman, R. S.; Henson, J. M. The Role of Fungal Symbioses in the Adaption of Plants to High Stress Environments. *Mitig. Adapt. Strateg. Glob. Chang.* **2004**, *9*, 261–272.

⁴⁷ Palmero, D.; de Cara, M.; Iglesias, C.; Gálvez, L.; Tello, J. C. Comparative Study of the Pathogenicity of Seabed Isolates of *Fusarium equiseti* and the Effect of the Composition of the Mineral Salt Medium and Temperature on Mycelial Growth. *Braz. J. Microbiol.* **2011**, *42*, 948–953.

⁴⁸ Šišić, A.; Baćanović, J.; Finckh, M. R. Endophytic *Fusarium equiseti* stimulates plant growth and reduces root rot disease of pea (*Pisum sativum* L.) caused by *Fusarium avenaceum* and *Peyronellaea pinodella*. *Eur. J. Plant Pathol.* **2017**, *148*, 271–282.

⁴⁹ Ezrari, S.; Lahlali, R.; Radouane, N.; Tahiri, A.; Lazraq, A. First report of *Fusarium equiseti* causing pre- and postharvest fruit rot on zucchini in Morocco. *J. Plant Pathol.* **2020**, *102*, 251; Aldakil, H.; Jaradat, Z. W.; Tadros, M.; Alboom, M. H. First Report of *Fusarium equiseti* Causing Crown Rot on Cucumber in Jordan Valley. *Plant Dis.* **2019**, *103*, 2692; Aslam, H. M. U.; Ali, S.; Aslam, S.; Ali, M. A.; Khan, N. A.; Zhai, Y.; Gleason, M. L. First report of leaf spot of bottle gourd (*Lagenaria siceraria*) caused by *Fusarium equiseti* in Pakistan. *J. Plant Pathol.* **2021**, *103*, 397–398.

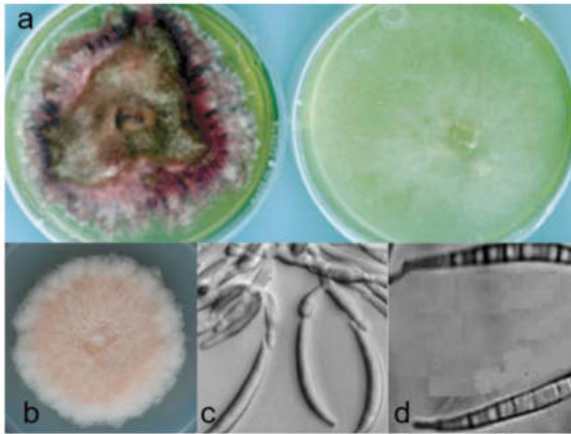


Abbildung 9: Myzelwachstum: a: links, *Fusarium equiseti* auf PDA (potato dextrose agar); rechts, *Fusarium equiseti* auf MBA (myclobutanil agar);⁵⁰ b: *Fusarium equiseti* auf PSA (potato sucrose agar);⁵¹ c und d: Konidien und Macrokonidien von *Fusarium equiseti*.⁵²

Morphologisch bilden die Kolonien von *Fusarium equiseti* auf verschiedenen Nährmedien alle ein flockenartiges Mycelium, sind jedoch unterschiedlich gefärbt (Abbildung 9).⁵⁰⁻⁵² Die Färbung variiert von nahezu durchsichtig-weiß über rosa zu pink-violett. Im Gegensatz zu allen anderen *Fusarium*-Arten färbt sich eine Kultur von *Fusarium equiseti* nicht rot.⁵³

Obwohl die Naturstoffproduzenten in unterschiedlichen biologischen Lebensräumen auf verschiedenen Kontinenten gefunden wurden und morphologische sowie phylogenetische Unterschiede aufweisen, stellen sie konstitutionell (und eventuell auch konfigurativ) sehr ähnliche Sekundärmetabolite her. Das wirft die Frage auf, ob die Fähigkeit zur Biosynthese solcher Verbindungen auf *Podospora curvicolla* und *Fusarium equiseti* beschränkt ist oder ob weitere Pilzarten zur Produktion von Sekundärmetaboliten dieser Art fähig sind.

1.5 Sekundärstoffwechselwege von Pilzen – Manipulation und Aktivierung unter Laborbedingungen

Seit Beginn der Genomik-Ära wurde deutlich, dass die Fähigkeit zur Synthese von Sekundärmetaboliten durch Pilze weitaus stärker ausgeprägt ist als zunächst angenommen.⁵⁴ Die Produzenten besitzen eine Vielzahl von stillen Biosynthesewegen und Biosynthese-Gen-Clustern (BGCs). BGCs sind eine Gruppe organisierter Gene, die spezialisierte Metabolite produzieren.⁵⁵ In der Natur wird die Produktion durch verschiedene Faktoren wie Wirt-Pathogen-Interaktionen, veränderte Lebensbedingungen oder der Präsenz anderer Mikroben beeinflusst. *In vitro* und unter Laborbedingungen findet die Expression der BGCs durch die Naturstoffproduzenten kaum statt.⁵⁶ Folglich ist über die korrespondierenden Produkte nur sehr wenig bekannt. In aktuellen Forschungsstudien werden Strategien entwickelt, durch die unter Laborbedingungen die Expression der stillen BGCs angeregt werden soll. So können die entsprechenden Produkte identifiziert und hinsichtlich ihrer biologischen Aktivitäten untersucht werden. Der Fokus der Untersuchungen liegt hierbei auf drei Strategien.⁵⁴ Bei der synthetischen Strategie (1) werden BGCs in ihrem nativen Umfeld manipuliert und umstrukturiert. Das kann zum Beispiel durch den Austausch des Promoters, der die Genexpression kontrolliert, ermöglicht werden. Eine andere Möglichkeit ist, die BGCs von Interesse zu klonen und in einem heterologen Wirt zu exprimieren. Als Wirtsorganismen werden häufig *Saccharomyces cerevisiae*

⁵⁰ Vujanovic, V.; Hamel, C.; Jabaji-Hare, S.; St-Arnaud, M. Development of a selective myclobutanil agar (MBA) medium for the isolation of *Fusarium* species from asparagus fields. *Can. J. Microbiol.* **2002**, *48*, 841–847.

⁵¹ Bild: <http://fungi.myspecies.info/file/1097> (21.02.2021).

⁵² Chehri, K.; Salleh, B.; Yli-Mattila, T.; Reddy, K. R. N.; Abbasi, S. Molecular characterization of pathogenic *Fusarium* species in cucurbit plants from Kermanshah province, Iran. *Saudi J. Biol. Sci.* **2011**, *18*, 341–351.

⁵³ Thrane, U. *Encyclopedia of Food Microbiology: Fusarium*, Elsevier, **1999**, S. 901–906.

⁵⁴ Zhang, X.; Hindra; Elliot, M. A. Unlocking the trove of metabolic treasures: activating silent biosynthetic gene clusters in bacteria and fungi. *Curr. Opin. Microbiol.* **2019**, *51*, 9–15.

⁵⁵ Rokas, A.; Mead, M. E.; Steenwyk, J. L.; Raja, H. A.; Oberlies, N. H. Biosynthetic gene clusters and the evolution of fungal chemodiversity. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 868–878.

⁵⁶ Lim, F. Y.; Sanchez, J. F.; Wang, C. C. C.; Keller, N. P. Toward awakening cryptic secondary metabolite gene clusters in filamentous fungi. *Methods Enzymol.* **2012**, *517*, 303–324.

oder *Aspergillus spp.* verwendet, deren Genome am besten bekannt sind.⁵⁷ Die genetische Strategie (2) umfasst die Manipulation der genetischen Kontrolle von Sekundärstoffwechsel-Clustern durch Regulatoren innerhalb des Syntheseweges. Der Sekundärstoffwechsel von Pilzen wird stark kontrolliert und unterliegt einer mehrstufigen transkriptionellen Regulierung.⁵⁸ Eine Möglichkeit, die Produktion von Sekundärmetaboliten anzuregen, liegt in der Überexpression von Transkriptionsaktivatoren oder der Deaktivierung von transkriptionellen Repressoren. Zuletzt gibt es noch die ökologische oder chemisch-genetische Strategie (3). Diese beruht auf metabolischem Austausch durch zum Beispiel die Simulation von mikrobieller Konkurrenz oder Co-Kultivierung von verschiedenen Mikroben. Außerdem können *small molecules* als chemische Auslöser bei der Kultivierung zugegeben werden (Abbildung 10).⁵⁴

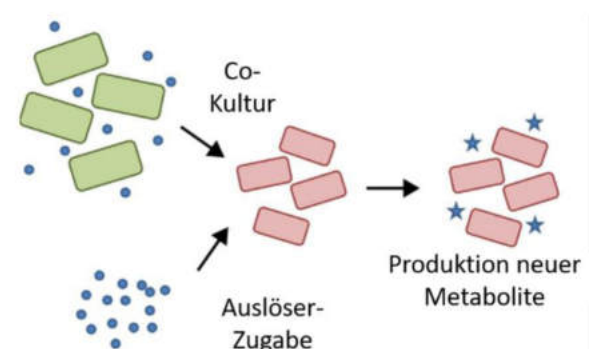


Abbildung 10: Co-Kultivierung von Mikroben oder Zugabe von chemischen Auslösern, um die Produktion neuer Metabolite anzuregen.⁵⁴

In Pilzen können diese *small molecules* epigenetische Veränderungen auslösen und dadurch den Sekundärmetabolismus beeinflussen.⁵⁴ Histondeacetylase-Inhibitoren und DNA-Methyltransferase-Inhibitoren sind potentielle Aktivatoren von

stillen BGCs.⁵⁹ Histondeacetylasen (HDAC) spalten Acetylgruppen von Lysin-Resten der Histone ab.⁶⁰ Durch die Zugabe der Inhibitoren wird die Deacetylierung verhindert, wodurch das Chromatin weniger kompakt vorliegt und die DNA transkriptionell zugänglich gemacht wird. DNA-Methylierung an den Nucleobasen durch DNA-Methyltransferasen (DNMT) ist eine epigenetische Veränderung, welche die Aktivität, nicht aber die Sequenz der DNA beeinflusst.⁶¹ Wird das Cytosin-Guanin-Basenpaar eines Gen-Promoters am Cytosin methyliert, kommt es zur Stummschaltung des Gens und die Transkription wird unterdrückt. Das liegt daran, dass Transkriptionsfaktoren aufgrund der Methylierung nicht mehr an die Erkennungssequenz des Promotors binden können. Durch DNMT-Inhibitoren wird die Methylierung der DNA inhibiert und die Transkription kann stattfinden. 2016 wurden Untersuchungen von Genilloud *et al.* durchgeführt, bei denen verschiedene Pilzarten unter der Zugabe von DNMT-Inhibitoren und HDAC-Inhibitoren inkubiert und kultiviert wurden.⁵⁹ Die vierzehntägige Inkubation von *Dothiora spp.* CF-285353 mit dem epigenetischen Modifikator Hydrazalin erzeugte nicht nur morphologische Unterschiede beim Wachstum der Kolonien, es wurden auch höhere Produktionsraten von Sekundärmetaboliten beobachtet. Per UV-HPLC-HRMS und dem Abgleich mit Datenbanken konnte Curvicollid A/B (m/z 432; $C_{26}H_{40}O_5$) identifiziert werden.⁵⁹ *Dothiora spp.* CF-285353 gehört zur Klasse der *Dothideomyceten* und unterscheidet sich taxonomisch stark von *Podospora curvicolla*. 2017 konnte bei einem weiteren Vertreter der Klasse, nämlich einem

⁵⁷ Xu, M.; Wright, G. D.; Heterologous expression-facilitated natural products' discovery in ascomycetes. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2019**, *46*, 415–431.

⁵⁸ Brakhage, A. A.; Regulation of fungal secondary metabolism. *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, *11*, 21–31

⁵⁹ González-Menéndez, V.; Pérez-Bonilla, M.; Pérez-Victoria, I.; Martín, J.; Muñoz, F.; Reyes, F.; Tormo, J. R.; Genilloud, O. Multicomponent Analysis of the Differential Induction of

Secondary Metabolite Profiles in Fungal Endophytes. *Molecules* **2016**, *21*, 234.

⁶⁰ Choudhary, C.; Kumar, C.; Gnad, F.; Nielsen, M. L.; Rehman, M.; Walther, T. C.; Olsen, J. V.; Mann, M. Lysine Acetylation Targets Protein Complexes and Co-Regulates Major Cellular Functions. *Science* **2009**, *325*, 834–839.

⁶¹ Shames, D. S.; Minna, J. D.; Gazdar, A. F. DNA methylation in health, disease and cancer. *Curr. Mol. Med.* **2007**, *7*, 85–102.

Preussia-Isolat, die Produktion von Curvicollid A (**1**) nachgewiesen werden.⁶²

Das lässt vermuten, dass die Produktion von Curvicollid-artigen Naturstoffen in weitaus mehr *Ascomyceten* stattfindet als bisher angenommen. Somit bleibt die Frage offen, ob der Sekundärstoffwechselweg also auf einen gemeinsamen Vorgänger zurückzuführen ist oder ob es sich dabei um unabhängige evolutionäre Entwicklungen handelt.

1.6 Überlegungen zur Biosynthese der Curvicollide A–C

Die Curvicollide (**1–3**) und Fusaequisin A (**4**) gehören zur Naturstoffklasse der Polyketide, deren Namensgeber J. N. Collie war (1907).⁶³ Er ging in der Polyketid-Hypothese davon aus, dass die Stoffklasse durch die Polymerisation von Ketenen entsteht. Polyketide sind beliebte Targets in der medizinischen Chemie und Pharmaindustrie, da sie antibiotische, antifungizide, cytostatische und antiparasitäre Wirkungen aufweisen können.⁶⁴ Diese Naturstoffklasse besitzt aufgrund ihrer aromatischen, zyklischen, aliphatischen oder auch azyklischen Strukturmerkmale eine sehr große strukturelle Vielfalt.

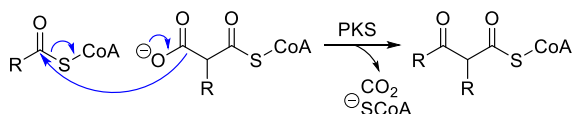


Abbildung 11: Verknüpfung der 2C-Einheiten durch Polyketidsynthasen (PKS).

1953 stellte Birch erste Vermutungen zur Biosynthese von Polyketiden auf, die der Hypothese von

Collie widersprachen. Er ging davon aus, dass die Verbindungen aus Acetat-Einheiten bestehen, welche durch Kondensationsreaktionen verbunden werden.⁶⁵ Diese Vermutung sollte sich als richtig erweisen: Polyketide bestehen aus mehreren 2C-Grundbausteinen (Acetat-Einheiten), die von Polyketidsynthasen (PKS) durch eine Claisen-artige, decarboxylative Kondensation miteinander verknüpft werden (Abbildung 11).⁶⁶ Bei den PKS handelt es sich um multifunktionale, modulare Riesenenzyme, die einzelne enzymatische Funktionen in Form von Domänen besitzen.⁶⁷ Jeder Satz von Domänen, der zur Kettenverlängerung der Polyketide beiträgt, wird Modul genannt. Zusätzlich besitzen die PKS Linkerregionen, die keine enzymatische Funktion besitzen, sondern lediglich die Domänen miteinander verbinden. Das Kernmodul einer PKS besteht aus einer Acyl-Transferase-Domäne (AT), einem Acyl-Carrier-Protein (ACP) und einer Ketoacyl-Synthase-Domäne (KS).⁶⁸ Die AT wählt das Substrat aus und belädt das ACP mit einem Acyl-CoA-Baustein (Lade-AT) oder der wachsenden Kette. Das ACP verwendet einen flexiblen Phosphopantethein (Ppant)-Arm, um Polyketidintermediate und Bausteine zu binden und leitet sie damit an andere katalytische Domänen weiter. Dazu gehören die β -Ketoreduktase (KR, reduziert β -Ketogruppen bei gleichzeitiger Oxidation des Kofaktors NADPH), die Dehydratase (DH, eliminiert die reduzierte Hydroxygruppe zur (*E*)-konfigurierten Doppelbindung), die Enoylreduktase (ER, reduziert Doppelbindung zur Einfachbindung mit NADPH als Hydriddonor) und die

⁶² González-Menéndez, V.; Martín, J.; Siles, J. A.; González-Tejero, M. R.; Reyes, F.; Platas, G.; Tormo, J. R.; Genilloud, O. Biodiversity and chemotaxonomy of *Preussia* isolates from the Iberian Peninsula. *Mycol. Progress* **2017**, *16*, 713–728.

⁶³ Collie, J. N. Derivatives of the multiple ketene group. *Proc. Chem. Soc.* **1907**, *23*, 230–231.

⁶⁴ Richardson, M.; Khosla, C. *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Pergamon, Ibbenbüren, **1999**, S. 473–494.

⁶⁵ Birch, A. J.; Donovan, F. W. Studies in relation to biosynthesis I. Some possible routes to derivatives of orcinol and phloroglucinol. *Aust. J. Chem.* **1953**, *6*, 360–368.

⁶⁶ Grninger, M. The role of the iterative modules in polyketide synthase evolution. *PNAS* **2020**, *117*, 8680–8682.

⁶⁷ Dutta, S.; Wicher, J. R.; Hansen, D. A.; Hale, W. A.; Chemler, J. A.; Congdon, G. R.; Narayan, A. R.; Hakansson, K.; Sherman, D. H.; Smith, J. L.; Skiniotis, G. Structure of a modular polyketide synthase. *Nature*, **2014**, *510*, 512–517.

⁶⁸ Nivina, A.; Yuet, K. P.; Hsu, J.; Khosla, C. Evolution and Diversity of Assembly-Line Polyketide Synthases. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12524–12547.

Methyltransferase (MT, α -Methylierung der wachsenden Polyketidkette mit S-Adenosylmethionin als Methylgruppendonor).⁶⁹ Das ACP überträgt anschließend das verarbeitete Intermediat auf die KS, wo die C–C-Bindungsknüpfung zwischen dem Intermediat und einem neuen 2C-Baustein durchgeführt wird. Während der gesamten Biosynthese bleibt das wachsende Polyketid kovalent über Thioesterbindungen an dem Enzym gebunden. Das fertige Polyketid wird von der KS auf die Domäne zur Abspaltung und Freisetzung des Polyketids übertragen. Die Thioesterase (TE) katalysiert die Abspaltung des fertigen Polyketids als Säuren oder zyklische Verbindungen durch Hydrolyse oder Zyklisierung.⁶⁷ In manchen Pilzen werden die fertigen Polyketide durch die Thioesterreduktase (R) als azyklische Alkohole abgespalten. Ähnlich wie bei den Fettsäuresynthesen wurde bisher davon ausgegangen, dass die Domänen eines Moduls gemäß KS+AT+DH+KR+ACP anzuordnen sind. 2017 wurde eine Neudefinition veröffentlicht, nach der die Domänen eines Moduls als AT+DH+ER+KR+ACP+KS anzuordnen sind.⁷⁰ Die prozessierenden Enzyme sind mit der nachgeschalteten, nicht mit der vorgeschalteten KS zu gruppieren (Abbildung 12).

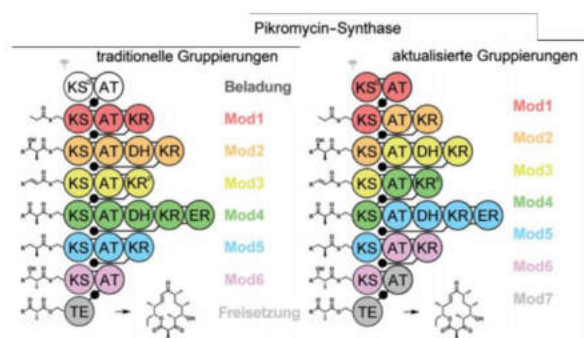


Abbildung 12: Aktualisierte Anordnung der Domänen in Modulen von PKS am Beispiel der Pikromycin-Synthase.⁷⁰

⁶⁹ Hochmuth, T. Untersuchungen an neuartigen Polyketidsynthesen aus marinen Schwämmen (Porifera). *Dissertation* 2011, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

⁷⁰ Keatinge-Clay, A. T. Polyketidsynthase-Module: eine Neudefinition. *Angew. Chem.* 2017, 129, 4730–4732.

Im Falle der Curvicollide findet sich ein unregelmäßiges Verknüpfungsmuster in den Molekülen wieder. Obwohl Sekundärmetabolite von Pflanzen und Pilzen oft γ -Lactone aufweisen, unterscheiden sich die Curvicollide in der Komplexität der Seitenketten und dem Substitutionsmuster der Lactoneinheit.^{13,71} Das veranlasste Gloer zu der Vermutung, auch auf Basis des Oxidations- und Methylierungsmusters, dass die Curvicollide durch die Kondensation zweier Polyketideinheiten produziert werden.¹³

Abbildung 13 zeigt eine mögliche Biosynthese für Curvicollid B (2). Curvicollid B (2) weist zwei strategische Bindungen auf, die den Naturstoff auf zwei Untereinheiten, einem Pentaketid und einem Hexaketid, zurückführen. Das Verknüpfungsmuster lässt vermuten, dass die rot gekennzeichnete C–C-Bindung über eine Heterodimerisierung einer hexaketidoiden mit einer pentaketidoiden Untereinheit aufgebaut wird. Die γ -Butyrolacton-Einheit soll über eine Kondensation aufgebaut werden. Die Säurefunktion des Pentaketids entspricht dem typischen Ende einer Polyketidkette nach Abspaltung durch eine Thioesterase (TE) bei der Biosynthese.

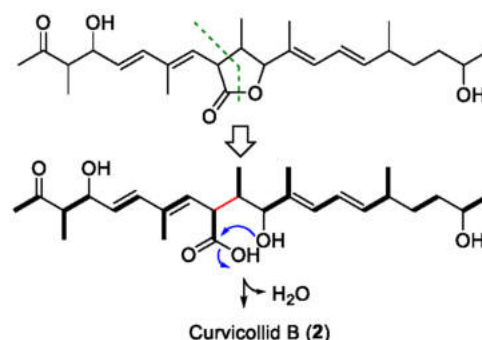


Abbildung 13: Potenzielle Biosynthese und mögliche Kondensation der polyketiden Untereinheiten von Curvicollid B; grün-gestrichelt: mögliche Verknüpfungsstellen der Untereinheiten; rot: geknüpfte C–C-Bindung; fett: Acetyl- oder (Methyl)malonyl-Bausteine.

⁷¹ Li, W.; Nihira, T.; Sakuda, S.; Nishida, T.; Yamada, Y. New Inducing Factors for Virginiamycin Production from *Streptomyces antibioticus*. *J. Ferment. Bioeng.* 1992, 74, 214–217; Kondo, K.; Higuchi, Y.; Sakuda, S.; Nihira, T.; Yamada, Y. New Virginiae Butanolides from *Streptomyces virginiae*. *J. Antibiot.* 1989, 42, 1873–1876.

In ihrer Dissertation stellt von Kiedrowski eine Vermutung auf, wie die Untereinheiten im Falle von Curvicollid C (**3**) aussehen könnten, die sich auch auf die anderen Curvicollide anwenden lässt (Abbildung 14).⁷²

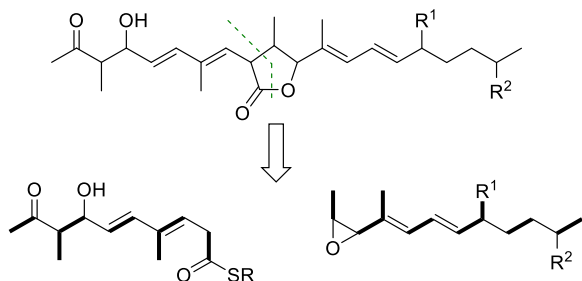


Abbildung 14: Mögliche Verknüpfung der Untereinheiten der Curvicollide nach von Kiedrowski; grün-gestrichelt: mögliche Verknüpfungsstellen der Untereinheiten; fett: Acetyl- oder (Methyl)malonyl-Bausteine.⁷²

Laut von Kiedrowski könnte das γ -Lacton durch die Reaktion eines α -aciden Thioesters mit einem Epoxid aufgebaut werden. Das Enolat des Thioesters soll das Epoxid unter Ausbildung der C–C-Bindung angreifen und der entstehende Alkohol in einem nucleophilen Angriff das γ -Lacton bilden. Da die Produktion der Curvicollide bereits in Vertretern der *Sordariomyceten* und der *Dothideomyceten* nachgewiesen wurde, liegt die Vermutung nahe, dass sich die Sekundärstoffwechselwege der Produzenten nicht evolutionär unabhängig, zum Beispiel durch Punktmutationen, voneinander entwickelt haben.⁶⁸ Domänen innerhalb der PKS, die eine gleiche Spezifität aufweisen, sind phylogenetisch nah verwandt. Das legt nahe, dass die PKS-Gene der Pilze auf einen gemeinsamen Vorgänger zurückzuführen sind und durch horizontalen Gentransfer, Gen-Duplikation, Rekombination oder Gen-Konvertierung entstanden sind. Die These wird durch die hohe strukturelle Ähnlichkeit der Naturstoffe gestützt, die durch ein irreguläres und ungewöhnliches Verknüpfungsmuster aufgebaut werden. Außerdem

unterscheiden sich die Pilze stark in morphologischen und phylogenetischen Eigenschaften und wurden in entfernten geographischen Orten gesammelt, wo sie in unterschiedlichen Ökosystemen und biologischen Lebensräumen gewachsen waren.

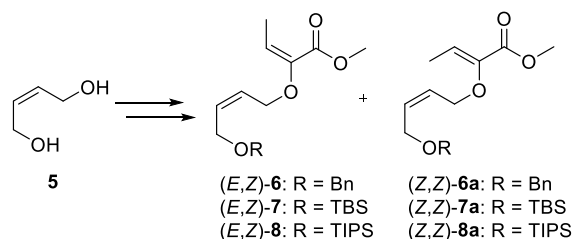
⁷² von Kiedrowski, V. Total Synthesis and Structural Assignment of Curvicollide C and Derivatives of Fusaequisin A. *Dissertation* 2017, TU Dortmund.

Kapitel 2

2 Stand der Forschung

2.1 Forschungsergebnisse von Marleen Körner

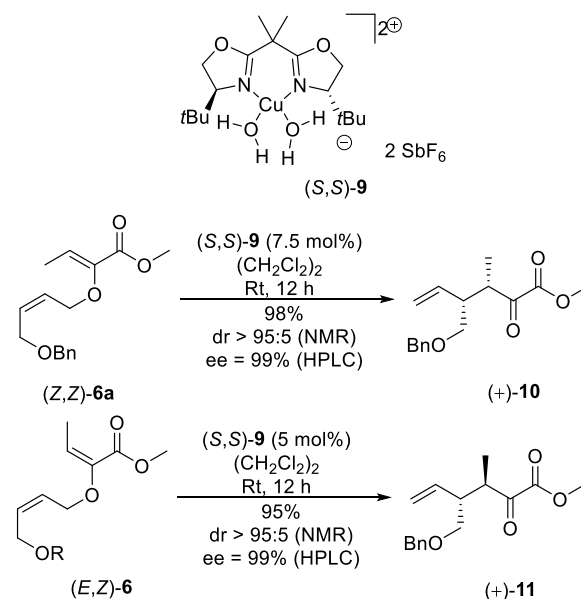
Kurz nach der Entdeckung der Curvicollide A–C (**1**, **2** und **3**) konnte Körner im Rahmen ihrer Dissertation erste Ergebnisse zur Totalsynthese von Curvicollid C (**3**) liefern.^{73,74} Die geplante Syntheseroute sollte eine zuvor im Arbeitskreis erfolgreich etablierte katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung^{75,76} beinhalten. Dazu wurden ausgehend von dem kommerziell erhältlichen *cis*-2-Buten-1,4-diol (**5**) in einer literaturbekannten Synthesesequenz die Allylvinylother (*Z,Z*)-**6a–8a** und (*E,Z*)-**6–8** synthetisiert (Schema 1).^{74,77} Die detaillierte Betrachtung der Synthese erfolgt in Kapitel 3.



Schema 1: Übersicht über die synthetisierten Allylvinylother.

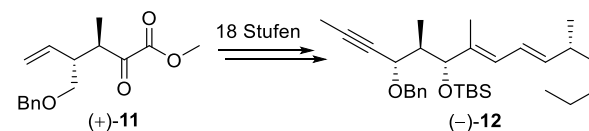
In Untersuchungen zur unkatalysierten und katalysierten Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ kristallisierte sich die Benzylgruppe als Schutzgruppe der Wahl heraus. Sie lieferte bei kurzen Reaktionszeiten und niedrigen Temperaturen die jeweiligen α -Ketoester (+)-**10** und (+)-**11** als einzige

Diastereomere, sondern auch mit einem Enantiomerenüberschuss von 99%. Andere Schutzgruppen zeigten eine verschlechterte Diastereoselektivität bei der Umlagerung. Als Katalysator für die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ wurde der von Evans entwickelte chirale Kupferkatalysator (*S,S*)-**9** eingesetzt (Schema 2).⁷⁸



Schema 2: Übersicht über die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶.

Die α -Ketoester (+)-**10** und (+)-**11** sind Epimere, wodurch beide Enantiomeren-Bausteine des γ -Lactons von Curvicollid C (**3**) zugänglich gemacht werden können.



Schema 3: Übersicht über die Synthese des Alkins (-)-**12** ausgehend von dem α -Ketoester (+)-**11**.

⁷³ Körner, M. Studien zur Totalsynthese von Curvicollid C. *Dissertation* **2009**, TU Dortmund.

⁷⁴ Körner, M.; Hiersemann, M. Enantioselective Synthesis of the C8–C20 Segment of Curvicollide C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4979–4982.

⁷⁵ Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. The Catalytic Enantioselective Claisen Rearrangement of an Allyl Vinyl Ether. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4700–4703.

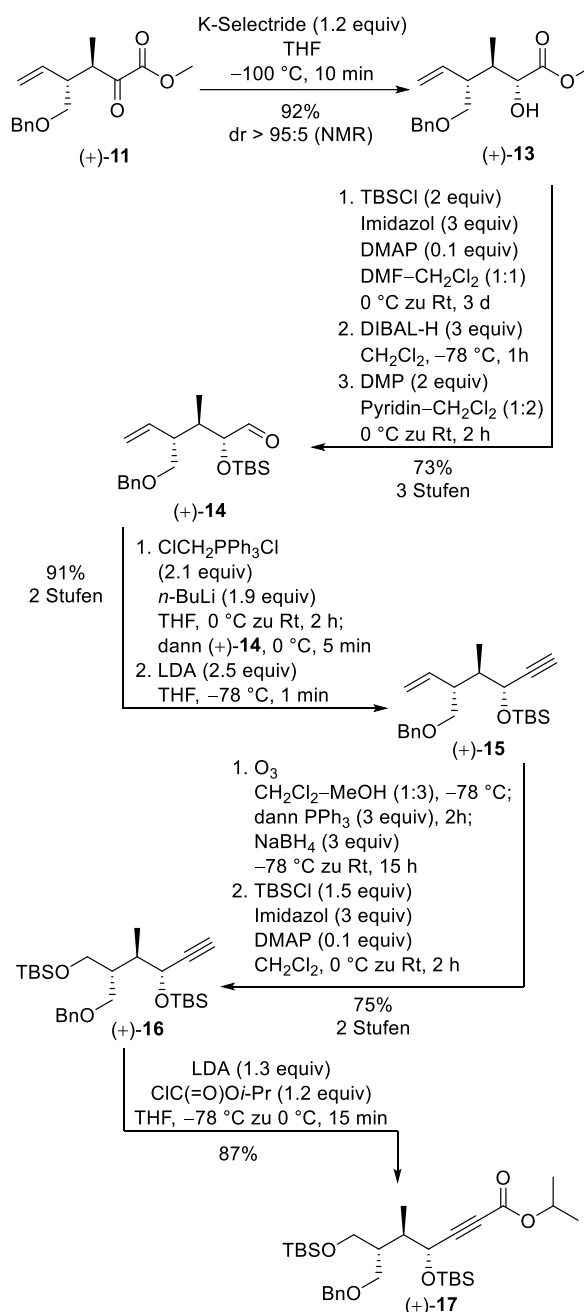
⁷⁶ Gosteli, J. Eine neue Synthese des Antibiotikums Pyrrolnitrin. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 451–460.

⁷⁷ Körner, M.; Hiersemann, M. The Catalytic Asymmetric Claisen Rearrangement (CAC) in Natural Product Synthesis: Synthetic Studies toward Curvicollides A–C. *Synlett* **2006**, *1*, 121–123.

⁷⁸ Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojtkovsky, T.; Tregay, S.W. C₂-Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Enantioselective Catalysis of the Glyoxylate–Ene Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825.

Ausgehend von dem *anti*- α -Ketoester (+)-**11** konnte Körner in 18 Schritten das C7–C20-Fragment (–)-**12** aufbauen (Schema 3).

Wie in Schema 4 dargestellt, wurde der α -Ketoester (+)-**11** zunächst mit K-Selectride® (K[sec-Bu)₃BH]⁷⁹ reduziert.⁸⁰ Der α -Hydroxyester (+)-**13** konnte als einziges Diastereomer (dr > 95:5) erhalten werden. Die freie sekundäre Hydroxyfunktion wurde als *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether⁸¹ (TBS) geschützt. Eine Redoxsequenz, bestehend aus der Reduktion der Esterfunktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) sowie einer anschließenden Dess–Martin-Oxidation⁸², lieferte den Aldehyd (+)-**14**. In einer Wittig-Olefinierung⁸³ wurde der Aldehyd (+)-**14** mit (Chlormethyl)triphenylphosphoniumchlorid in das korrespondierende Vinylchlorid überführt. Die Umsetzung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) lieferte in einer Fritsch–Buttenberg–Wiechell-Umlagerung⁸⁴ das terminale Alkin (+)-**15**. Eine chemoselektive Ozonolyse der terminalen Doppelbindung und ihre oxidative Aufarbeitung⁸⁵, gefolgt von der Reduktion des erhaltenen Aldehyds mit Natriumborhydrid lieferten einen primären Alkohol. Die Hydroxyfunktion wurde mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl), Imidazol und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) als Silylether (+)-**16** geschützt. Die Deprotonierung des Alkins (+)-**16** mit LDA und eine anschließende Umsetzung mit Chlorameisensäureisopropylester lieferten den Isopropylester (+)-**17**.



Schema 4: Übersicht über die Synthese des Isopropylesters (+)-**17**.

Wie Schema 5 zeigt, wurde im Folgenden der Aufbau der (*E*)-konfigurierten, trisubstituierten

⁷⁹ Brown, C. A. The Rapid Quantitative Reaction of Potassium Hydride with Weak Lewis Acids. A Highly Convenient New Route to Hindered Complex Borohydrides. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4100–4102.

⁸⁰ Fortunato, J. M.; Ganem, B. Lithium and Potassium Trialkylborohydrides. Reagents for Direct Reduction of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds to Synthetically Versatile Enolate Anions. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2194–2200.

⁸¹ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. Protection of Hydroxyl Groups as *tert*-Butyldimethylsilyl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.

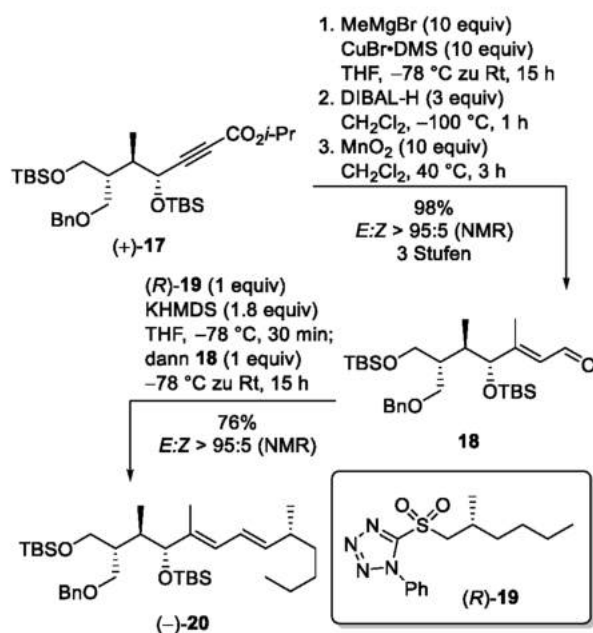
⁸² Dess, D. B.; Martin, J. C. Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156–4158.

⁸³ Wittig, G.; Geissler, G. Zur Reaktionsweise des Pentaphenylphosphors und einiger Derivate. *Liebigs Ann.* **1953**, *580*, 44–57.

⁸⁴ a) Fritsch, P. Über die Darstellung von Diphenylacetaldehyd und eine neue Synthese von Tolanderivaten. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 319–323. b) Buttenberg, W. B. Condensation des Dichloracetals mit Phenol und Toluol. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 324–337. c) Wiechell, H. Condensation des Dichloracetals mit Anisol und Phenetol. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 337–344.

⁸⁵ Witkop, B.; Patrick, J. B. Reductive Cleavages of a Stable Ozonide. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3855–3860.

Doppelbindung zwischen C12 und C13 in Angriff genommen. Dazu wurde das Isopropylalkinoat (+)-**17** mit einem Überschuss an Magnesiumbromid und einem Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex umgesetzt. Die resultierende 1,4-diastereoselektive Methylcuprat-Addition lieferte den korrespondierenden α,β -ungesättigten Isopopylester.⁸⁶ Bei der Reaktion wurde das (*E*)-Doppelbindungsisomer als einziges Produkt erhalten.



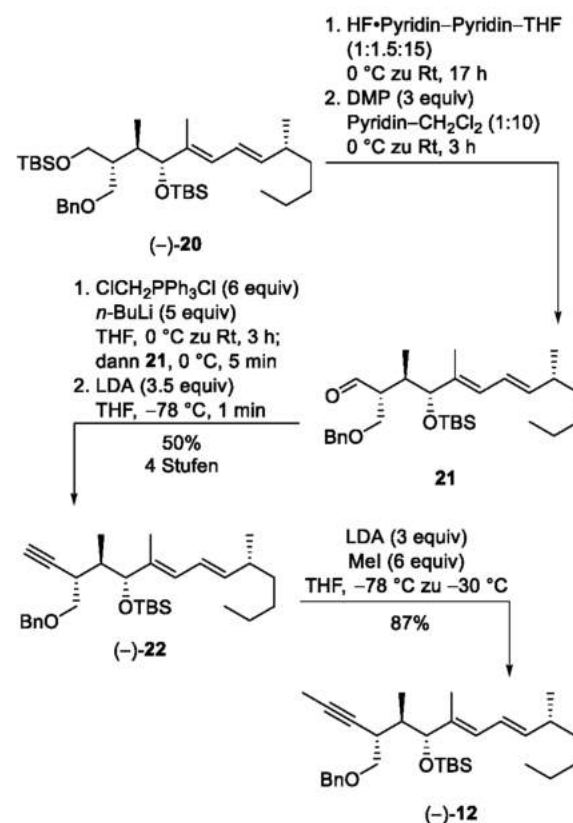
Schema 5: Übersicht über die Synthese des Aldehyds **18** und Verknüpfung von Mittel- und Ostfragment (*R*)-**19**.

In einer Redoxsequenz aus DIBAL-H-Reduktion und anschließender Braunstein-Oxidation wurde der α,β -ungesättigte Ester in das α,β -ungesättigte Enal **18** überführt. Mittels Julia-Kocienski-Olefinierung⁸⁷ wurde das Enal **18** mit dem literaturbekannten Sulfon (*R*)-**19**⁷⁴ umgesetzt und dadurch die C14–C15-Doppelbindung aufgebaut. Das (*E*)-konfigurierte Dien (-)-**20** wurde als einziges Doppelbindungsisomer erhalten.

⁸⁶ Williams, D. R.; Fromhold, M. G.; Earley, J. D. Total Synthesis of (-)-Stemospironine. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721–2724.

⁸⁷ a) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. A Stereoselective Synthesis of *trans*-1,2-Disubstituted Alkenes Based on the Condensation of Aldehydes with Metalated 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl Sulfones. *Synlett.* **1998**, 26–28. b) Kocienski, P. J.; Bell, A. G.; Blakemore, P. R. 1-*tert*-Butyl-1*H*-tetrazol-5-yl Sulfones in the Modified Julia

Anschließende Versuche, auf dieser Stufe den Benzylether zu spalten, um so die Vinylidiod-Einheit für die Heck-Reaktion⁸⁸ aufbauen zu können, scheiterten. Zur Umgehung dieses Problems wurde eine alternative Syntheseroute entwickelt, bei der zunächst der primäre Silylether von (-)-**20** selektiv mit Flusssäure·Pyridin gespalten und der resultierende Alkohol mit Dess–Martin-Periodinan⁸² (DMP) zum korrespondierenden Aldehyd **21** oxidiert wurde (Schema 6).



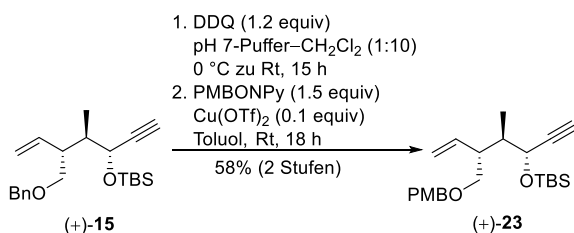
Schema 6: Übersicht über die Synthese des internen Alkins (-)-**12**.

Der Aldehyd **21** wurde in einer Wittig-Reaktion⁸³ mit (Chlormethyl)triphenylphosphoniumchlorid in das Vinylchlorid überführt und eine erneute Fritsch–Buttenberg–Wiechell-Umlagerung⁸⁴ lieferte das terminale Alkin (-)-**22**, welches mit LDA

Olefination. *Synlett*, **2000**, 365–366; c) Julia, M.; Paris, J. M. Synthesen a l'aide de sulfones v⁽⁺⁾-methode de synthese generale de double liaisons. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833–4836. ⁸⁸ Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *H. J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.

und Methyljodid zu dem internen Alkin (–)-**12** umgesetzt wurde.

Nach Erhalt des Alkins (–)-**12** wurden erneut Versuche durchgeführt, die Benzylschutzgruppe zum Aufbau der γ -Lactoneinheit abzuspalten, welche jedoch scheiterten. Zur Knüpfung der C6–C7-Bindung durch eine Heck-Reaktion⁸⁸ oder eine Kreuzkupplung sollte das Dienin durch eine Hydrozirkonierungs-Iodierungs-Reaktion mit dem Schwartz-Reagenz⁸⁹ in das (*E*)-konfigurierte Vinyljodid überführt werden. Dieser Ansatz blieb ebenso ergebnislos wie die Transformation durch eine Palladium-katalysierte Hydrostannylierung.⁹⁰ Da die Benzylschutzgruppe bei der zuvor beschriebenen katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ benötigt wurde, wurde eine Möglichkeit gesucht, sie an einem früheren Zeitpunkt in der Synthese zu spalten und durch eine Schutzgruppe zu ersetzen, deren Spaltung weniger Schwierigkeiten mit sich bringen würde. Dies schien auf der Stufe des Alkins (+)-**15** möglich zu sein. Der Benzylether konnte mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) gespalten und durch eine *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe (PMB) ersetzt werden (Schema 7).



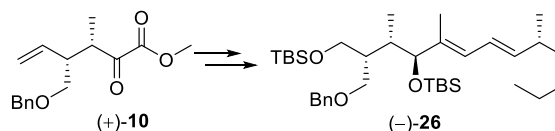
Schema 7: Austausch der Benzylgruppe durch eine PMB-Schutzgruppe.

Die PMB-Schutzgruppe wurde als orthogonale Schutzgruppe zu dem sekundären TBS-Ether ausgewählt. Der PMB-Ether (+)-**23** wurde analog dem Benzylether (+)-**15** zu dem internen Alkin

umgesetzt. Auch in diesem Fall musste festgestellt werden, dass eine selektive Abspaltung der PMB-Gruppe nicht realisierbar und dementsprechend das γ -Lacton nicht aufgebaut werden konnte. Die Synthese von Curvicollid C (**3**) ausgehend von dem *trans*-konfigurierten α -Ketoester (+)-**11** wurde daraufhin nicht weiter verfolgt.

Neben der Synthese des C7–C20-Fragmentes (–)-**12** gelang es Körner auch, ausgehend von dem *cis*-konfigurierten α -Ketoester (+)-**10**, das C2–C20-Kohlenstoffgrundgerüst (–)-**24** von Curvicollid C (**3**) aufzubauen. Bei dem Versuch, das Weinrebamid⁹⁴ **24** mit Methylolithium (MeLi) in das Methylketon **25** (C1–C20-Fragment) zu überführen, kam es vermutlich zur Epimerisierung. Die Synthese soll im Folgenden genauer ausgeführt werden.

In Analogie zur bereits beschriebenen Synthese (Schema 4 und Schema 5) wurde der α -Ketoester (+)-**10** zu dem Bissilylether (–)-**26** umgesetzt (Schema 8).



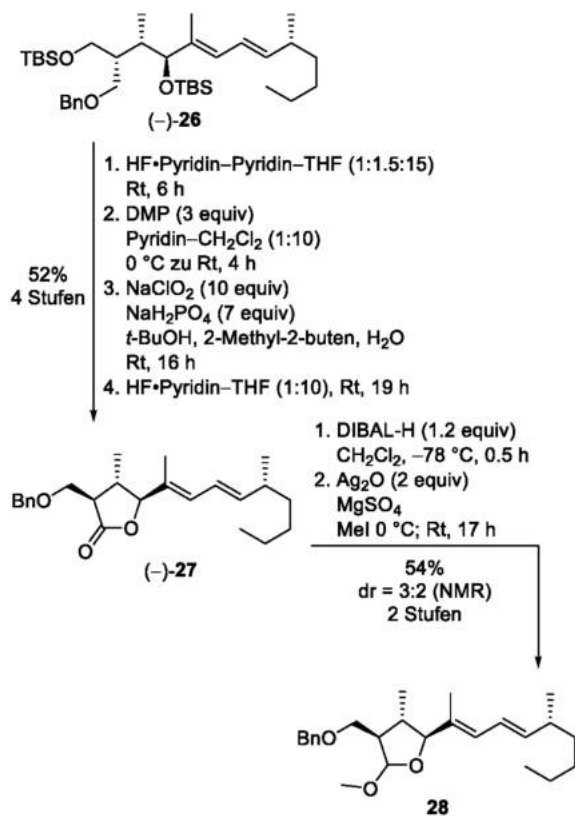
Schema 8: Synthese des Bissilylethers (–)-**26** ausgehend von (+)-**10**.

Da bereits bekannt war, dass eine selektive Abspaltung der Benzylgruppe an einem späten Punkt in der Synthese nicht realisierbar ist und somit die Kettenverlängerung in westlicher Richtung nicht möglich erschien, wurde das Dien (–)-**26** in vier Stufen zum all-*trans*-konfigurierten γ -Lacton (–)-**27** umgesetzt (Schema 9). Die Synthesesequenz bestand aus der selektiven Spaltung des primären TBS-Ethers, der Dess–Martin-Oxidation⁸² des primären Alkohols zum Aldehyd,

⁸⁹ Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. Hydrozirkonation. III. Stereospecific and Regioselective Functionalization of Alkylacetylenes via Vinylzirconium(IV) Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679–680.

⁹⁰ Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. Metal-Catalyzed Hydrostannations. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257–3282.

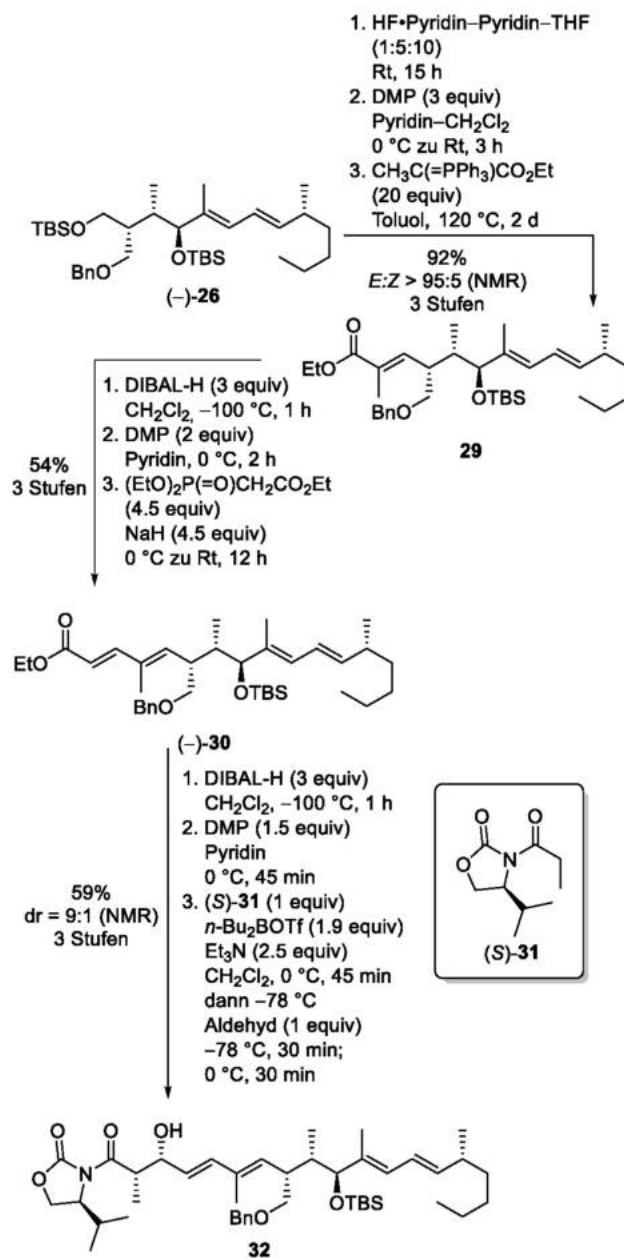
anschließender Pinnick-Oxidation⁹¹ zur korrespondierenden Carbonsäure und abschließender Spaltung des sekundären TBS-Ethers, was eine spontane intramolekulare Lactonisierung mit sich führte.



Schema 9: Übersicht über die Synthese des Lactols **28**.

Eine Reduktion des γ -Lactons (–)-**27** mit DIBAL-H und eine anschließende Methylierung lieferten den Lactolmethylether **28** mit einem schlechten Diastereomerenverhältnis (dr = 3:2). Diese Syntheseroute endete an dieser Stelle in einer Sackgasse, weil die Abspaltung der Benzylschutzgruppe nicht realisiert werden konnte. Obwohl die Benzylgruppe bzw. ihre Spaltung während der Synthese zu einer Vielzahl von Problemen führte, konnte sie nicht von Beginn an ersetzt werden, da andere Schutzgruppen bei der Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ zu einem Diastereomeregemisch führten. Deshalb wurde eine Route entworfen, bei der nicht die γ -Lactoneinheit aufgebaut,

sondern das Dien (–)-**26** Richtung Westen verlängert werden sollte (Schema 10). Dadurch war jedoch der Aufbau der all-*trans*-Konfiguration im Mittelfragment nicht mehr möglich.



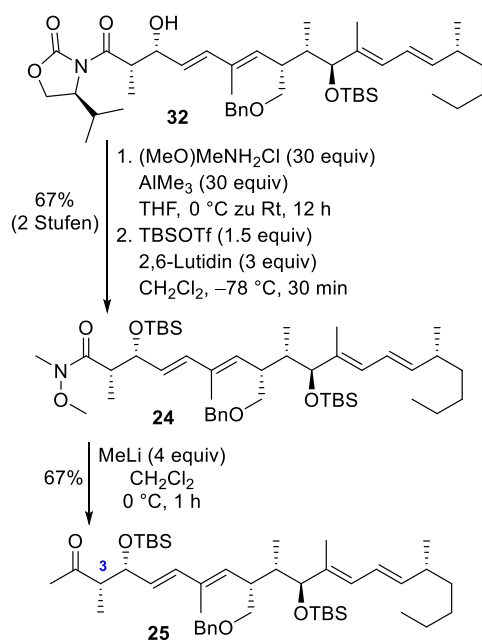
Schema 10: Synthese des Oxazolidinons **32**.

Der primäre TBS-Ether in (–)-**26** wurde selektiv gespalten und der Alkohol in einer Dess–Martin-Oxidation⁸² zum korrespondierenden Aldehyd oxidiert. Dieser wurde in einer Wittig-Reaktion⁸³ zum Alken **29** umgesetzt und die trisubstituierte

⁹¹ Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. Oxidation of α,β -Unsaturated Aldehydes *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.

Doppelbindung konnte zugänglich gemacht werden. Zur Kettenverlängerung wurde der Ester **29** daraufhin in einer Redoxsequenz aus DIBAL-H-Reduktion und anschließender DMP-Oxidation⁸², gefolgt von einer Horner–Wadsworth–Emmons-Reaktion⁹² (HWE) zu dem $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester (–)**30** umgesetzt.

Der Ester (–)**30** wiederum wurde einer Redoxsequenz unterzogen und der Aldehyd in einer *syn*-Evans-Aldolreaktion⁹³ mit dem Oxazolidinon (S)-**31** zu dem *syn*-Aldolprodukt **32** umgesetzt. Das Produkt wurde in ein Weinrebamid⁹⁴ überführt und der sekundäre Alkohol als TBS-Ether geschützt (Schema 11).



Schema 11: Synthese des C1–C20-Fragmentes **25**.

Die Spaltung des Weinrebamids **24** mit Methylthium lieferte das C1–C20-Grundgerüst **25**, jedoch kam es vermutlich bei der Reaktion zur Epimerisierung am C3-Kohlenstoffatom.

⁹² a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738. b) Horner, L.; Hoffman, H. G.; Wippel, H. G. Phosphororganische Verbindungen, XII. Phosphinoxyde als Olefinierungsreagenzien. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63.

⁹³ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. Enantioselective Aldol Condensations. 2. Erythro-Selective Chiral Aldol Condensations via Boron Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.

2.2 Forschungsergebnisse von Florian Quentin

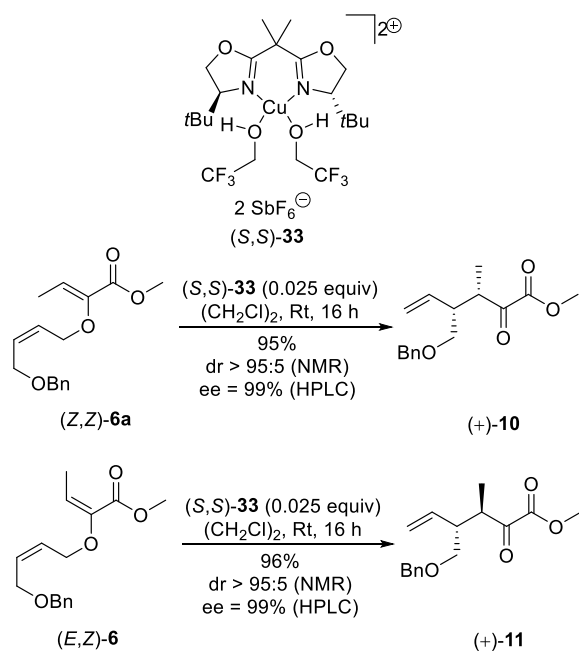
Im Rahmen seiner Dissertation befasste sich Quentin 2015 ebenfalls mit den Studien zur Totalsynthese von Curvicollid C (**3**).⁹⁵ Auf den Ergebnissen von Körner aufbauend sollte eine Synthese entwickelt werden, die einen effizienteren Zugang zu dem Naturstoff liefert. Dabei wurde beachtet, dass Körner aufgrund einer weitestgehend linearen Synthesestrategie mit 24 Stufen verhältnismäßig viele Schritte zur Einführung von 19 Kohlenstoffatomen benötigt. Ebenso wurden die Probleme, die Benzylschutzgruppe, die für die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ unabdingbar ist, im späteren Verlauf der Synthese abzuspalten, mit in die Planung einbezogen. So wurde eine Strategie entwickelt, bei der der Benzylether möglichst früh gespalten werden sollte. Außerdem sollte die Anzahl der Syntheseschritte zur Einführung der Kohlenstoffatome durch eine konvergenterere Synthesestrategie reduziert werden.

Analog zu Körner wurden zunächst die literaturbekannten Allylvinylether (*E,Z*)-**6** und (*Z,Z*)-**6a** hergestellt.⁷⁷ Bei der katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ konnte Quentin die Effektivität des Kupferkatalysators (*S,S*)-**33** steigern, indem er zwei 2,2,2-Trifluorethanol-Liganden anstelle der zwei H₂O-Liganden verwendete (Schema 12).⁹⁶ Dadurch konnte die Katalysatorbeladung auf 1 mol-% reduziert werden, ohne an Ausbeuten sowie Diastereo- oder Enantioselektivitäten einzubüßen.

⁹⁴ a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. A Mild, General Method for Conversion of Esters to Amides. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171–4172. b) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *N*-Methoxy-*N*-Methylamides as Effective Acylating Agents. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.

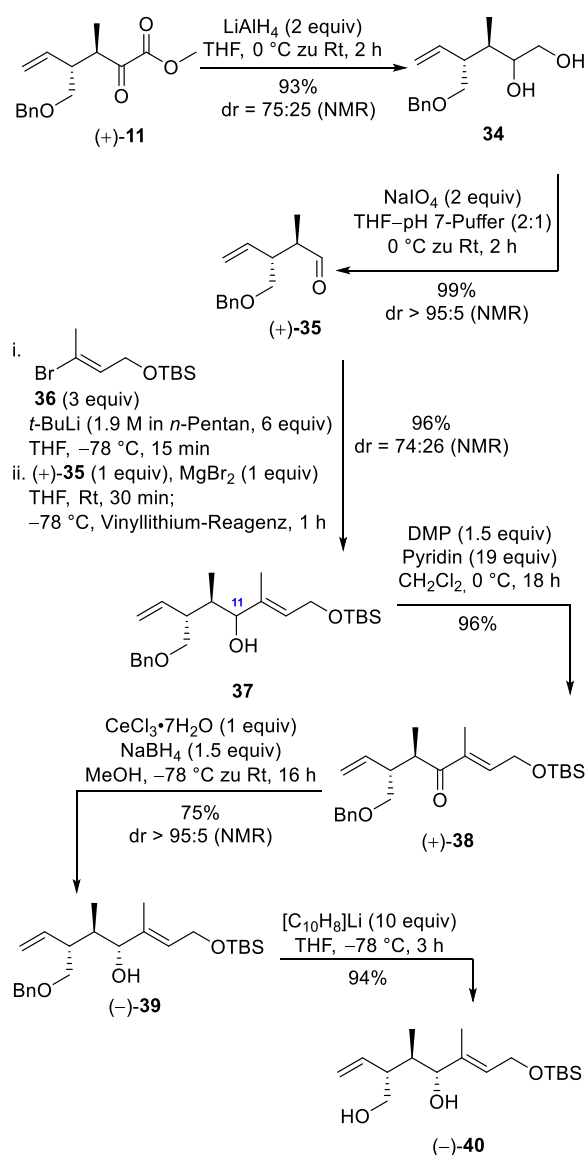
⁹⁵ Quentin, F. Studien zur Totalsynthese von (–)-Curvicollid C. *Dissertation* **2015**, TU Dortmund.

⁹⁶ Jaschinski, T.; Hiersemann, M. {1,6}-Transannular Catalytic Asymmetric Gosteli–Claisen Rearrangement. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114–4117.



Schema 12: Übersicht über die Ergebnisse der katalytisch-asymmetrischen Gosteli-Claisen-Umlagerung⁷⁶ unter Verwendung des Kupferkatalysators (S,S)-**33** mit zwei 2,2,2-Trifluoroethanol-Liganden.⁹⁶

Paradoxerweise sah die konvergentere Synthesestrategie, die zur Einsparung von Syntheseschritten bei der Einführung von Kohlenstoffatomen aufgestellt worden war, als nächstes den teilweisen Abbau des Kohlenstoffgrundgerüsts des α -Ketoesters (+)-**11** vor (Schema 13). Hierzu war beabsichtigt, die bestehende Kohlenstoffkette mit sechs Kohlenstoffgliedern um ein Glied, auf fünf Kohlenstoffglieder, zu verkürzen. Das sollte anschließend die Kettenverlängerung Richtung Osten ermöglichen, bei der geplant war, in einem Schritt drei Kohlenstoffatome einzubauen. Dazu wurde der α -Ketoester (+)-**11** mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) zu dem Diol **34** reduziert, welches dann mit Natriumperodat in einer oxidativen Glycolspaltung zu dem Aldehyd (+)-**35** umgesetzt wurde.^{97,98}



Schema 13: Übersicht über die Synthese des Diols (-)-**40**.

Die Kettenverlängerung des Aldehyds (+)-**35** wurde durch die Addition einer *in situ* erzeugten Vinylolithium-Spezies des literaturbekannten Vinylbromids **36** realisiert.⁹⁹ Bei dieser Reaktion wurde der Allylkohol **37** als ein (11*S*/11*R*)-Diastereomergemisch erhalten, gewünscht war aber nur das (11*R*)-Diastereomer. Aus diesem Grund wurde der Allylkohol **37** zunächst mit Dess-Martin-Periodinan⁸² zum Enon (+)-**38**

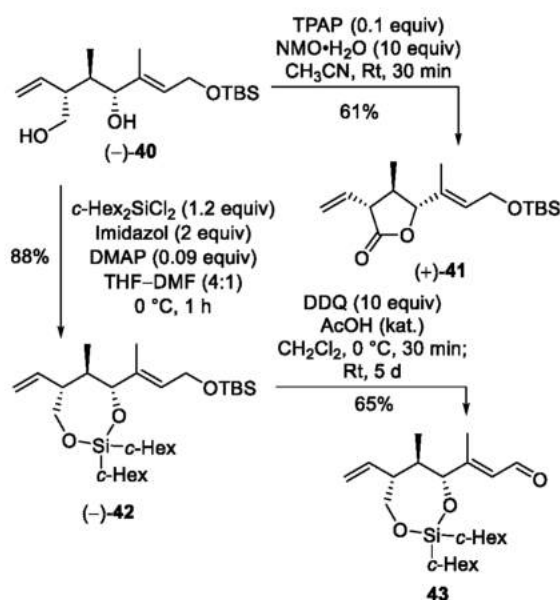
⁹⁷ Nystrom, R. F.; Brown, W. G. Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. I. Aldehydes, Ketones, Esters, Acid Chlorides and Acid Anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1197–1199.

⁹⁸ Stiasni, N.; Hiersemann, M. A Stereodivergent Enantioselective Approach to the C5–C8 Segment of Berkelic Acid. *Synlett* **2009**, *13*, 2133–2136.

⁹⁹ Seebach, D.; Maestro, M. A.; Sefkow, M.; Adam, G.; Hintermann, S.; Neidlein, A. Total Synthesis of Myxovirescins. 1. Strategy and Construction of the "Southeastern" Part. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 701–717.

oxidiert und dieses anschließend unter Luché-Bedingungen¹⁰⁰ diastereoselektiv zum Allylalkohol (–)-**39** reduziert. An dem Punkt der Synthese wurde die Abspaltung der Benzylschutzgruppe anvisiert. Mit einem Überschuss Lithiumnaphthalenid konnte die Benzylgruppe bei sehr niedrigen Temperaturen erfolgreich in Gegenwart der TBS-Schutzgruppe abgespalten werden.¹⁰¹

Das Diol (–)-**40** wurde daraufhin unter modifizierten Ley–Griffith-Bedingungen¹⁰² nach Stark¹⁰³ zum all-*trans*-konfigurierten γ -Lacton (+)-**41** oxidiert (Schema 14).



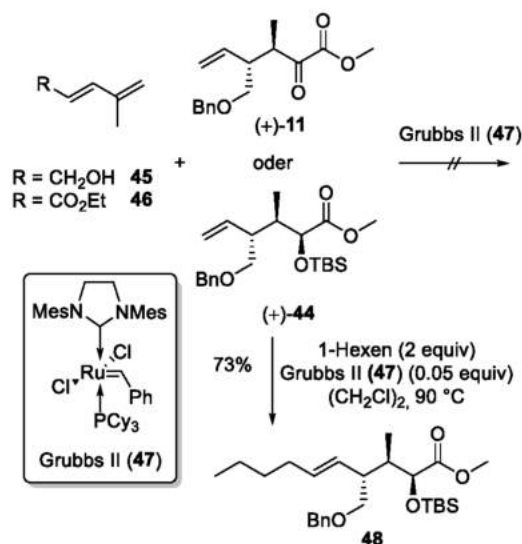
Schema 14: Übersicht über die Synthese des Aldehyds **43**.

Da sich das γ -Lacton (+)-**41** als epimerisierungsanfällig und zu instabil für die weitere Synthese erwies, wurde das Diol (–)-**40** als zyklisches 1,3-Dioxasilepan (–)-**42** geschützt. Der TBS-Ether wurde mit katalytischen Mengen Essigsäure abgespalten und unter Verwendung von DDQ als

Oxidationsmittel zu dem α,β -ungesättigten Aldehyd **43** oxidiert.¹⁰⁴

Die weitere Planung der Synthese sah den Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung zwischen C7 und C8 in der westlichen Seitenkette anhand einer Kreuzmetathese vor.

Erste Untersuchungen wurden an einem Testsystem mit dem α -Ketoester (+)-**11** und dem TBS-geschützten α -Hydroxyester (+)-**44** durchgeführt, weil sie die terminale, jedoch keine weitere – eventuell störende – Doppelbindung besitzen (Schema 15).



Schema 15: Ansätze zur Kreuzmetathese zum Aufbau einer trisubstituierten Doppelbindung.

Die Metathesepartner **45** und **46** in dem Testsystem wurden gewählt, weil sie bei erfolgreicher Anwendung die Totalsynthese von Curvicollid C (**3**) ermöglichen würden. Die (*E*)-konfigurierte Dien-Einheit der Westseitenkette wäre so bereits aufgebaut. Als Katalysator wurde Grubbs II (**47**)¹⁰⁵ verwendet. Der Aufbau der trisubstituierten

¹⁰⁰ Luché, J.-L. Lanthanides in Organic Chemistry. 1. Selective 1,2 Reductions of Conjugated Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.

¹⁰¹ Liu, H.-J.; Yip, J. Reductive Cleavage of Benzyl Ethers with Lithium Naphthalenide. A Convenient Method for Debonylation. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253–2256.

¹⁰² Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcomb, G. P.; White, A. D. J. Preparation and Use of Tetra-*n*-butylammonium Per-ruthenate (TBAP reagent) and Tetra-*n*-propylammonium Per-ruthenate (TPAP reagent) as New Catalytic Oxidants for Alcohols. *Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.

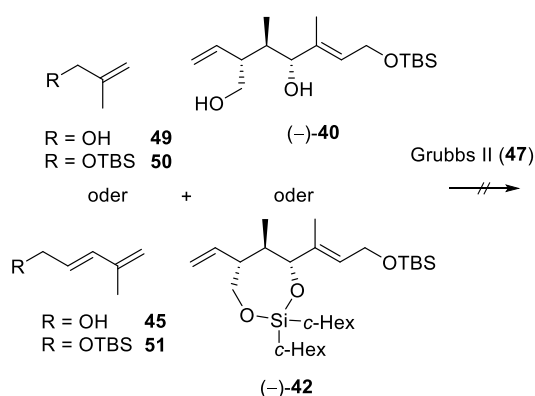
¹⁰³ Schmidt, A.-K. C.; Stark, C. B. W. TPAP-Catalyzed Direct Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids through Stabilized Aldehyde Hydrates. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164–4167.

¹⁰⁴ Paterson, I.; Cowden, C. J.; Rahn, V. S.; Woodrow, M. D. A Facile Oxidation/Deprotection of Electron Rich Silyl Ethers Using DDQ. *Synlett* **1998**, 915–917.

¹⁰⁵ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. Synthesis and Activity of a New Generation of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with 1,3-Dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene Ligands. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.

Doppelbindung konnte nicht realisiert werden, jedoch gelang es, das Alken **48** durch eine Kreuzmetathese von (+)-**44** mit 1-Hexen zu synthetisieren.

Weitere Testansätze mit den (*R,R,R*)-konfigurierten Kernfragmenten (–)-**40** und (–)-**42** sowie verschiedenen Metathesepartnern blieben ebenfalls ergebnislos (Schema 16), sodass keine weiteren Ansätze zum Aufbau der dreifachsubstituierten Doppelbindung über eine Kreuzmetathese durchgeführt wurden.



Schema 16: Ansätze zur Kreuzmetathese.

Um die Problematiken der Kreuzmetathese zu umgehen, wurde überlegt, die terminale Doppelbindung von (–)-**42** in einen Aldehyd zu überführen und die Kettenverlängerung Richtung Westen anhand von Olefinierungsreaktionen zu erreichen. Ansätze zur Upjohn¹⁰⁶- oder Sharpless¹⁰⁷-Dihydroxylierung mit anschließender Glycolspaltung scheiterten ebenso wie Versuche zur Prileschajew¹⁰⁸- oder Jacobsen¹⁰⁹-Epoxidierung,

gefolgt von der Umsetzung mit Periodsäure. Auch eine Überführung in das korrespondierende Halohydrin lieferte keine Ergebnisse. Nachdem auch die Ansätze zur Kettenverlängerung durch eine Hydroborierung¹¹⁰ nicht erfolgreich durchgeführt werden konnten, wurde der Syntheseweg zum Aufbau von Curvicolid C (**3**) ausgehend von dem *anti*-konfigurierten α -Ketoester (+)-**11** von Quentin nicht weiterverfolgt.

Stattdessen wurden weitere Studien zur Synthese von Curvicolid C (**3**) ausgehend von dem *syn*-konfigurierten α -Ketoester (+)-**10** ins Auge gefasst (Schema 17). Analog zur zuvor beschriebenen Synthese wurde (+)-**10** zunächst mit LAH zu dem Diol **52** reduziert. Die oxidative Glycolspaltung mit Natriumperiodat lieferte dann den Aldehyd (+)-**53**, der wiederum in einer nucleophilen Addition mit den unterschiedlich geschützten Vinylbromiden **54** oder **36** umgesetzt wurde. Ebenso wie die Synthese des Benzylether-geschützten Vinylbromids ist auch die Synthese des TBS-geschützten Vinylbromids literaturbekannt.¹¹¹ Die Addition lieferte wieder ein untrennbares Diastereomergemisch des jeweiligen Allylalkohols **55a** oder **55b** als (11*R*/11*S*)-Gemisch. Durch eine Redoxsequenz aus Dess–Martin-Oxidation⁸² und diastereoselektiver Red-Al®-Reduktion¹¹² konnte das unerwünschte Diastereomergemisch von **55a** bzw. **55b** diastereoselektiv

¹⁰⁶ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. An Improved Catalytic OsO₄ Oxidation of Olefins to *cis*-1,2-Glycols Using Tertiary Amine Oxides as the Oxidant. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.

¹⁰⁷ a) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. Asymmetric Dihydroxylation via Ligand-Accelerated Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970. b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, S.; Sharpless, K. B. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.

¹⁰⁸ Prileschajew, N. Oxydation ungesättigter Verbindungen mittels organischer Superoxyde. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 4811–4815.

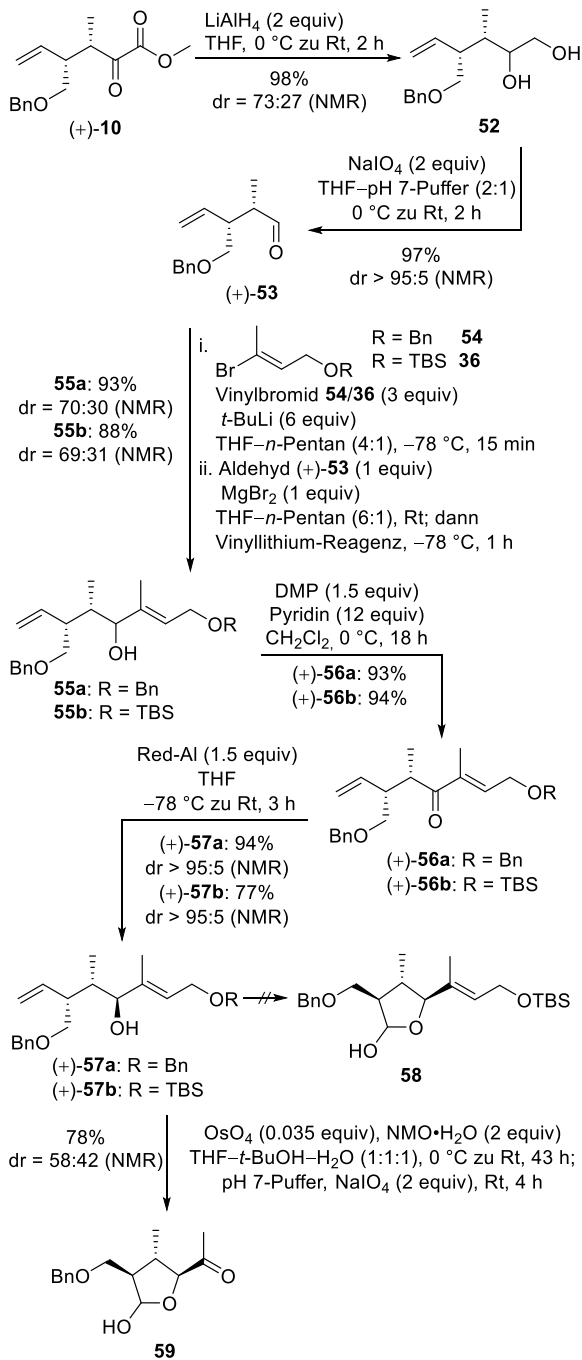
¹⁰⁹ Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. Highly Enantioselective Catalysts Derived from 1,2-Diaminocyclohexane. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064.

¹¹⁰ Brown, H. C. Hydroboration. II. A Remarkably Fast Addition of Diborane to Olefins—Scope and Stoichiometry of the Reaction. *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117–138.

¹¹¹ Meyer, S. D.; Miwa, T.; Nakatsuka, M.; Schreiber, S. L., Synthetic Investigations of Rapamycin. 1. Synthesis of a C₁₀-C₂₁ Fragment. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5058–5060.

¹¹² a) Vit, J.; Casensky, B.; Machacek, J. Fr. Patent 1, 615, 582, **1967**. b) Čapka, M.; Chvalovský, V.; Kochloefl, K.; Kraus, M. Properties of Sodium bis-(2-methoxyethoxy)aluminium hydride. II. Reduction of Aldehydes and Ketones. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, *34*, 118–124. c) Bajwa, N.; Jennings, M. P. An Efficient 1,2-Chelation-Controlled Reduction of Protected Hydroxy Ketones via Red-Al. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3638–3641.

in den gewünschten Allylalkohol (+)-**57a** bzw. (+)-**57b** überführt werden.

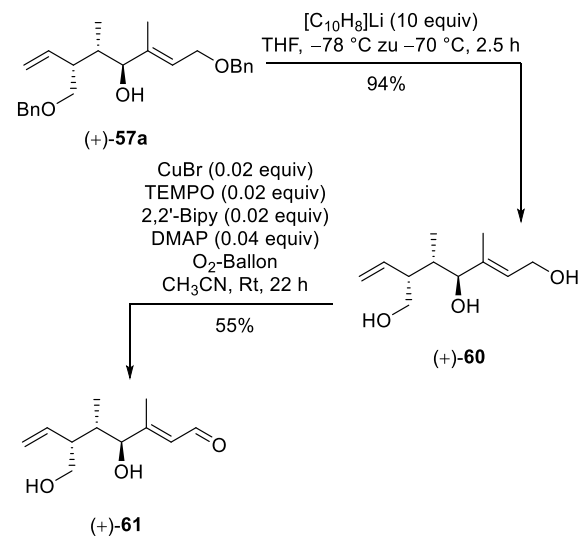


Schema 17: Übersicht über die Synthese des Lactola **59**.

Anschließende Versuche, die terminale Doppelbindung von (+)-**57b** in den korrespondierenden Aldehyd zu überführen, was eine spontane Lactolisierung zu dem γ -Lactol **58** mit sich bringen würde, blieben ergebnislos. Eine Upjohn-Dihydroxylierung¹⁰⁶ und die anschließende Glycolspaltung führten nicht zur selektiven Spaltung

der terminalen, sondern zur Spaltung der internen Doppelbindung, sodass das Methylketon **59** erhalten wurde. Versuche, die Doppelbindung über eine Epoxidierung in den korrespondierenden Aldehyd zu überführen, lieferten ebenfalls keine Ergebnisse.

Die erhaltenen Ergebnisse führten zu der Annahme, dass eine selektive Oxidation der terminalen Doppelbindung nicht möglich ist, solange ebenfalls die interne, trisubstituierte Doppelbindung vorhanden ist. Da die Doppelbindung sehr elektronenreich ist, wurde sie oftmals bevorzugt oxidiert. Deshalb ist über einen leicht modifizierten Synthesepfad nachgedacht worden, bei dem die trisubstituierte Doppelbindung Teil eines Enals wird und somit deutlich elektronenärmer ist (Schema 18). Dadurch sollten unerwünschte Nebenreaktionen vermieden werden.



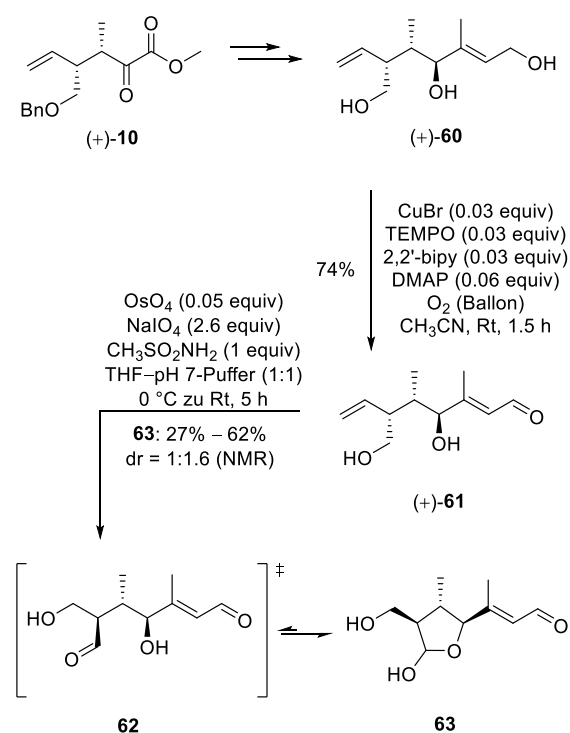
Schema 18: Übersicht über die Synthese des α,β -ungesättigten Enals (+)-**61**.

Die geplante Strategie konnte umgesetzt werden, indem zunächst das Triol (+)-**60** durch die Spaltung der Benzylether von (+)-**57a** mit einem großen Überschuss von Lithiumnaphthalenid¹⁰¹ hergestellt wurde. Bei dem Triol (+)-**60** musste nun zwischen den drei Hydroxyfunktionen differenziert werden. In ersten Testansätzen konnte die primäre allylische Hydroxyfunktion des Triols (+)-

60 unter von Christmann¹¹³ modifizierten Bedingungen nach Stahl¹¹⁴ selektiv zum α,β -ungesättigten Aldehyd (+)-**61** oxidiert werden.

2.3 Forschungsergebnisse von Valeska von Kiedrowski

Auf den bisherigen Ergebnissen aufbauend beschäftigte sich von Kiedrowski mit der Totalsynthese von Curvicollid C (**3**).^{72,115} Das Triol (+)-**60** wurde analog zu Quentin⁹⁵ aufgebaut (Schema 19).



Schema 19: Übersicht über die Synthese des Lactols **63** ausgehend von dem α -Ketoester (+)-**10**.

Für die weitere Synthese musste zwischen den Hydroxyfunktionen des Triols (+)-**60** differenziert werden. Die primäre allylische Hydroxyfunktion wurde analog zu Quentin unter Stahl-Bedingungen^{113,114} zu dem α,β -ungesättigten Aldehyd (+)-

61 oxidiert. Hier war eine Überwachung des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie unabdingbar, da es sonst zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte kam. Im nächsten Schritt wurde die Vinylereinheit von (+)-**61** durch eine Lemieux–Johnson-Oxidation¹¹⁶ in den korrespondierenden Aldehyd **62** überführt, welcher durch eine spontane intramolekulare Lactolisierung als Lactol **63** isoliert werden konnte. Die Reaktion lief mit stark schwankenden Ausbeuten ab. Die Syntheseplanung sah wieder die Anwendung der von Körner eingeführten Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁷ vor, die das zentrale Fragment von Curvicollid C (**3**) mit dessen Ostseitenkette verknüpfen sollte. Der Aldehyd **63** weist aber nicht nur eine α -Hydroxymethylactol-Einheit auf, die in Olefinierungsreaktionen zu Nebenreaktionen führen kann. Zusätzlich liegt **63** auch im Gleichgewicht mit dem Dialdehyd **62** vor, der ebenfalls in einer Olefinierungsreaktion reagieren kann. Demnach mussten die Hydroxyfunktionen zuvor geschützt werden. Dazu wurden beide Alkoholfunktionen simultan geschützt, indem das α -Hydroxymethylactol **63** in einer Transacetalisierung mit 4-(Dimethoxymethyl)-1,2-dimethoxybenzen (**64**) in das 3,4-PMP-Acetal (–)-**65** überführt wurde (Schema 20). Die Schutzgruppe bietet nicht nur den Vorteil, dass beide Hydroxyfunktionen gleichzeitig geschützt sind, sie ermöglicht auch die selektive Entschützung einer der beiden Alkoholfunktionen. Das hat den Vorzug, dass diejenige Hydroxyfunktion, welche bei nachfolgenden Reaktionen störend wäre, weiterhin geschützt vorliegt und keine unerwünschten Nebenreaktionen eingehen kann. Anschließend wurde

¹¹³ Könning, D.; Hiller, W.; Christmann, M. One-Pot Oxidation/Isomerization of *Z*-Allylic Alcohols with Oxygen as Stoichiometric Oxidant. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5258–5261.

¹¹⁴ a) Hoover, J. M.; Stahl, S. S. Highly Practical Copper(I)/TEMPO Catalyst System for Chemoselective Aerobic Oxidation of Primary Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910. b) Hoover, J. M.; Steves, J. E.; Stahl, S. S. Copper(I)/TEMPO-Catalyzed Aerobic Oxidation of Primary

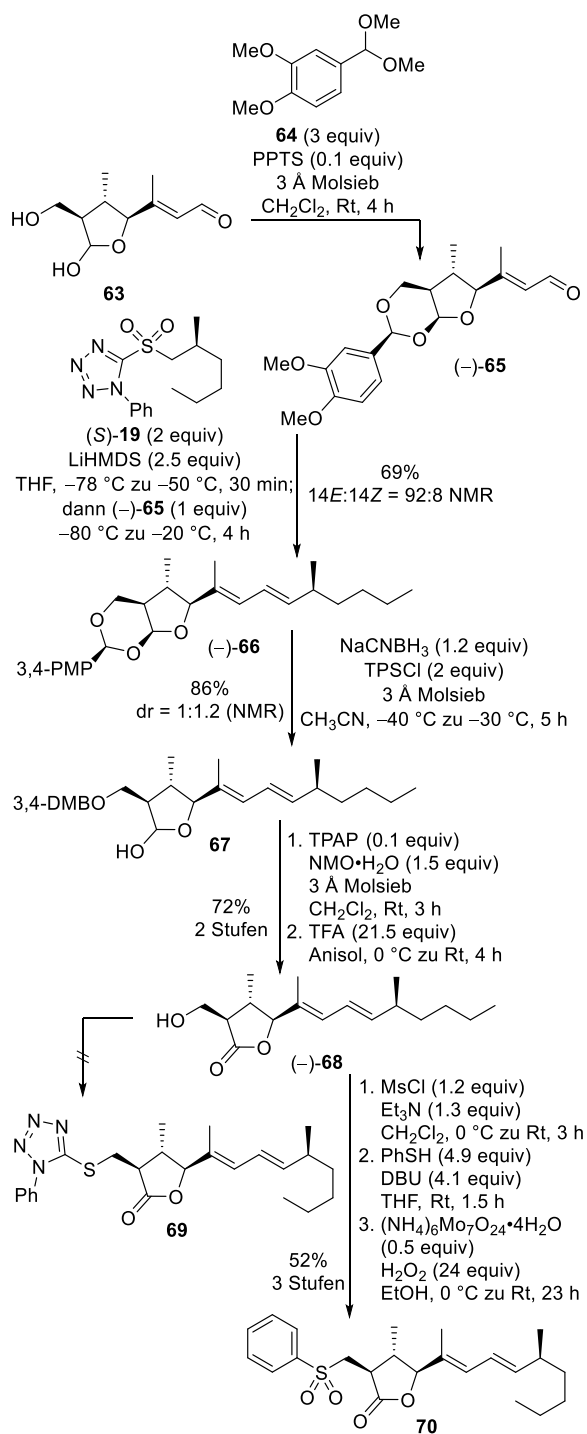
Alcohols to Aldehydes with Ambient Air. *Nat. Protoc.* **2012**, *7*, 1161–1166.

¹¹⁵ von Kiedrowski, V.; Quentin, F.; Hiersemann, M., Total Synthesis and Structural Assignment of Curvicollide C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4391–4394.

¹¹⁶ Pappo, R.; Allen, D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. Osmium Tetroxide-Catalyzed Periodate Oxidation of Olefinic Bonds. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.

eine Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁷ durchgeführt, bei der die Fragmente (–)-**65** und (S)-**19** miteinander zu dem Dien (–)-**66** verknüpft werden konnten. Eine reduktive Acetalöffnung¹¹⁷ lieferte das Lactol **67**, welches unter Ley–Griffith-Bedingungen¹⁰² zum Lacton oxidiert wurde. Die Spaltung des 3,4-DMB-Ethers lieferte den primären Alkohol (–)-**68**. Die Ansätze zur Oxidation des Alkohols (–)-**68** zu einem Aldehyd scheiterten, woraufhin als Alternative zur angestrebten Wittig-Reaktion⁸³ überlegt wurde, die Kettenverlängerung Richtung Westen ebenfalls über eine Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁷ zu erreichen. Die Ansätze, den Alkohol (–)-**68** in einer Mitsunobu-Reaktion¹¹⁸ mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (PTSH) direkt zu dem Thioether **69** umzusetzen, führten nicht zum gewünschten Produkt. Die Überführung des Alkohols (–)-**68** in das Mesylat und eine anschließende Mitsunobu-Reaktion¹¹⁸ lieferten den gewünschten Thioether nur mit minimalen Ausbeuten. Aus diesem Grund wurde sich für Verlängerung des Moleküls Richtung Westen über eine Julia–Lythgoe-Reaktion^{87c,119} entschieden. Dazu musste der Alkohol (–)-**68** in eine gute Abgangsgruppe überführt werden. Deshalb wurde die Hydroxyfunktion mit Triethylamin und Methansulfonylchlorid zu dem Mesylat umgesetzt. Die Reaktion mit Thiophenol (PhSH) lieferte das Sulfid, dessen Oxidation zum Sulfon **70** mit Wasserstoffperoxid und katalytischen Mengen Ammoniumheptamolybdat realisiert wurde.¹²⁰ Von dem Sulfon **70** konnten nur sehr geringe Mengen synthetisiert werden. Deshalb und aufgrund der stark schwankenden Ausbeuten bei der zuvor beschriebenen

Lemieux–Johnson-Oxidation¹¹⁶ wurde dieser Syntheseweg nicht weiterverfolgt.



Schema 20: Übersicht über die Synthese des Sulfons **70**.

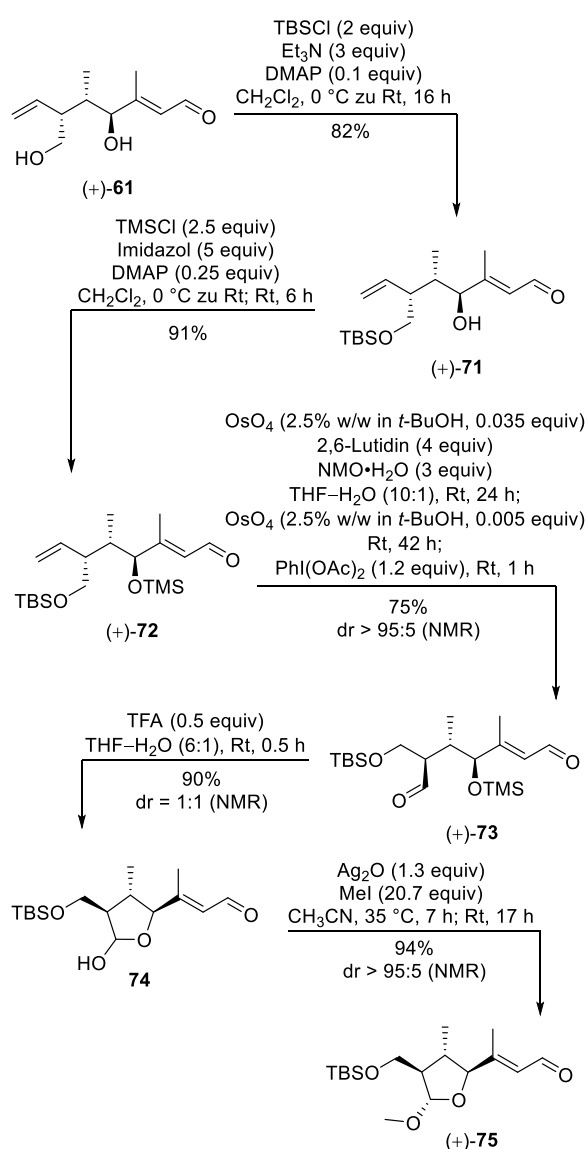
¹¹⁷ Johansson, R.; Samuelsson, B. Regioselective Reductive Ring-Opening of 4-Methoxybenzylidene Acetals of Hexapyranosides. Access to a Novel Protecting-Group Strategy. Part 1. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1984**, 2371–2374.

¹¹⁸ Mitsunobu, O. Y.; Bull, M. Preparation of Esters of Carboxylic and Phosphoric Acid via Quaternary Phosphonium Salts. *Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380–2382.

¹¹⁹ Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Robert, D. A. Scope and Stereochemistry of an Olefin Synthesis from β -Hydroxysulphones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**, **1978**, 829–834.

¹²⁰ Schultz, H. S.; Freyermuth, H. B.; Buc, S. R. New Catalysts for the Oxidation of Sulfides to Sulfones with Hydrogen Peroxide. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1140–1142.

Ausgehend von den gewonnenen Kenntnissen wurde eine Synthesestrategie erarbeitet, die die orthogonale Schützung der primären und sekundären Hydroxyfunktion von (+)-**61** vorsah. Zusätzlich wurde die Arbeitsgruppe während der neuen Syntheseplanung auf die Isolierung und Charakterisierung von Fusaequisin A (**4**) aufmerksam.¹⁵ Deshalb wurde die Synthese des Mittelfragments so angepasst, dass sowohl Curvicollid C (**3**), als auch Fusaequisin A (**4**) zugänglich gemacht werden können (Schema 21).



Schema 21: Übersicht über die Synthese des Mittelfragmentes (+)-**75**.

Zur Realisierung der orthogonalen Schutzgruppenstrategie wurde die primäre Hydroxyfunktion von (+)-**61** als TBS-Ether geschützt. Anschließend wurde die sekundäre Hydroxyfunktion von (+)-**71** als Trimethylsilyl-Ether (TMS) geschützt, sodass der Bissilylether (+)-**72** erhalten wurde. In einer Eintopf-Reaktion, bestehend aus Upjohn-Hydroxylierung¹⁰⁶ und anschließender Glycolspaltung, wurde die Vinyleinheit von (+)-**72** in den korrespondierenden Aldehyd (+)-**73** überführt. Säurekatalysierte Spaltung des TMS-Ethers mit der Brønsted-Säure Trifluoressigsäure (TFA) lieferte durch eine intramolekulare Lactolierung das Lactol **74**. Dieses wurde als ein Diastereomergemisch (dr = 1:1) erhalten. Die Methylierung des Lactols wurde mit Silber(I)oxid und einem Überschuss Methyljodid realisiert.¹²¹ Dabei wurde der Lactolmethylether (+)-**75** als einziges Diastereomer gebildet.

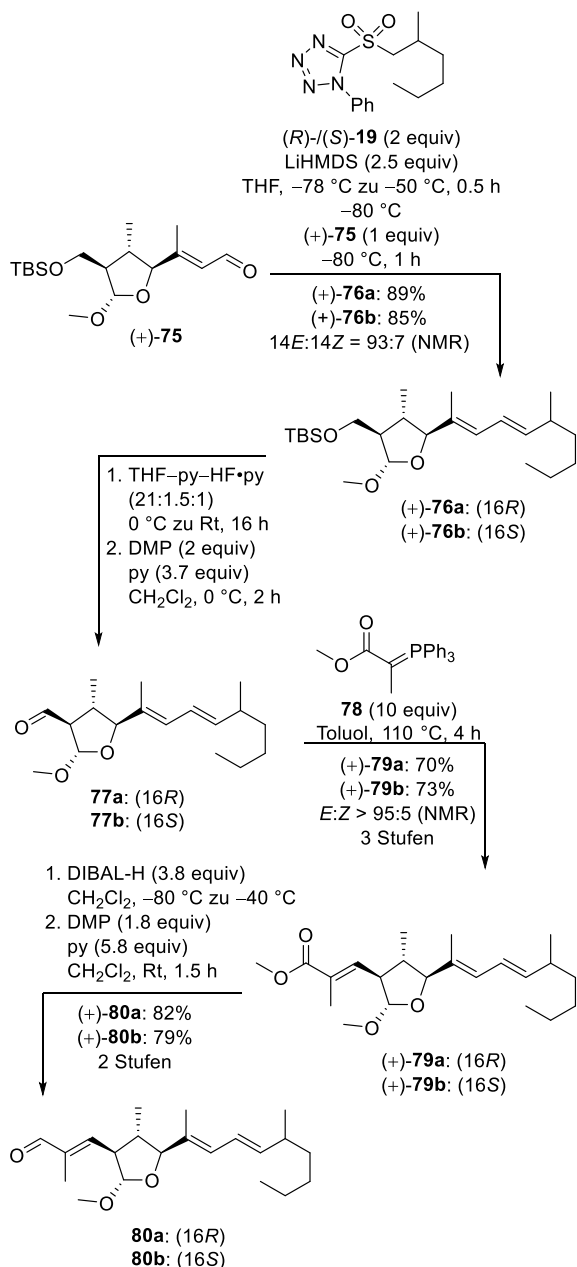
Das Mittelfragment (+)-**75** wurde daraufhin in einer Julia-Kocienski-Olefinierung⁸⁷ mit dem jeweiligen Ostfragment (*R*- bzw. (*S*)-**19** umgesetzt (Schema 22). Entgegen der üblichen Verwendung von NaHMDS oder KHMDS als Base wurde in diesem Fall *in situ* LiHMDS generiert. Das lag daran, dass die Qualität der kommerziell erhältlichen Lösungen von NaHMDS und KHMDS je nach Lieferung stark schwankte und angefangene Gebinde nur begrenzte Zeit lagerfähig waren, ohne an Aktivität einzubüßen. Beide Diene (**76a** und **76b**) wurden hauptsächlich als das (14*E*)-Doppelbindungsisomer erhalten. Jedoch wurde auch ein geringer Anteil des (14*Z*)-Isomers gebildet (14*E*:14*Z* = 93:7). Die weiteren Syntheseschritte wurden jeweils mit dem Doppelbindungsisomergemisch durchgeführt.

Durch die Umsetzung des Mittelfragments (+)-**75** mit den beiden Enantiomeren der Ostseitenkette (*R*)-**19** und (*S*)-**19** könnten gezielt und mit relativ

¹²¹ a) Purdie, T.; Irvine, J. C. C. –The Alkylation of Sugars. *J. Chem. Soc., Trans.*, **1903**, 83, 1021–1037. b) Kuhn, R.;

Trischmann H.; Low, I. Zur Permethylierung von Zuckern und Glykosiden. *Angew. Chem.* **1955**, 67, 32.

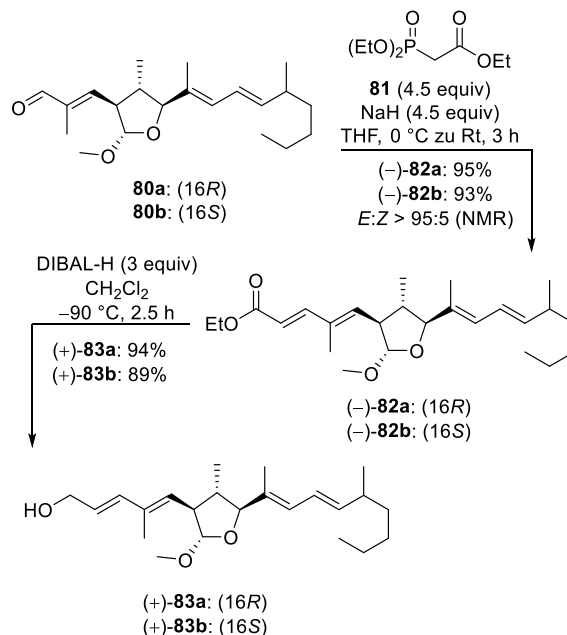
wenig Aufwand mehrere Diastereomere von Curvicollid C (**3**) zugänglich gemacht werden, was die Strukturaufklärung bezüglich der absoluten Konfiguration ermöglichen sollte.



Schema 22: Überblick über die Synthese der Aldehyde **80a** und **80b**.

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde der Silylether in (+)-**76a** und (+)-**76b** gespalten und der erhaltene Alkohol in einer Dess–Martin-Oxidation⁸² zu dem korrespondierenden Aldehyd **77a** bzw. **77b** oxidiert. Im nächsten Schritt wurde selektiv die (*E*)-konfigurierte, dreifachsubstituierte Doppelbindung durch eine Wittig-Reaktion⁸³

mit Methyl(triphenylphosphoranyliden)acetat (**78**) aufgebaut. In einer Redoxsequenz, bestehend aus DIBAL-H-Reduktion und DMP-Oxidation⁸², wurde die Esterfunktion von (+)-**79a** bzw. (+)-**79b** in den Aldehyde **80a** bzw. **80b** überführt.

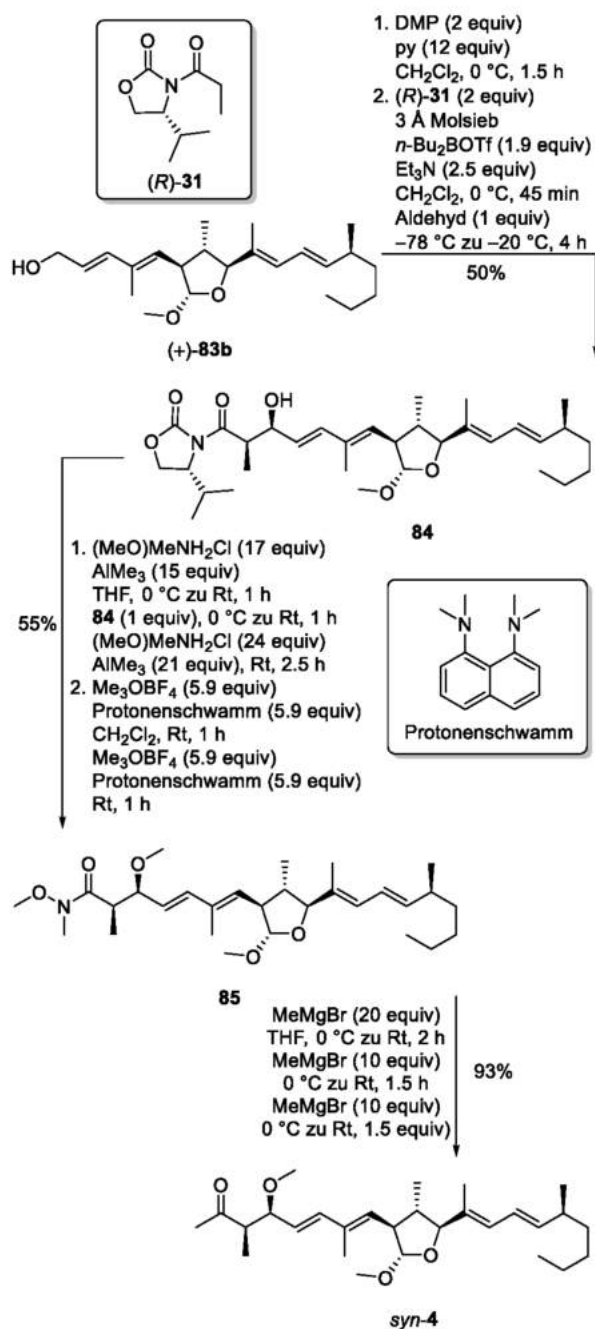


Schema 23: Übersicht über die Synthese der Alkohole (+)-**83a** und (+)-**83b**.

Die Aldehyde **80a** und **80b** wurden in einer Horner–Wadsworth–Emmons-Reaktion⁹² mit Ethyl-2-diethoxyphosphorylacetat (**81**) zu den Alkenen (-)-**82a** und (-)-**82b** umgesetzt (Schema 23). Eine DIBAL-H-Reduktion lieferte die Alkohole (+)-**83a** und (+)-**83b**.

Obwohl die absolute und relative Konfiguration der Seitenketten der Curvicollide bei deren Charakterisierung nicht aufgeklärt werden konnte, favorisieren Gloer *et al.* die *anti*-Konfiguration der Aldoleinheit in der Westseitenkette der Naturstoffe. Shiono *et al.* hingegen äußern keine Vermutung bezüglich *syn*- oder *anti*-Konfiguration im *O*-methylierten Aldolfragment. Deshalb wurde zunächst, ausgehend von (+)-**83b**, ein *syn*-Diastereomer von Fusaequisin A (**4**) synthetisiert (Schema 24). Dessen analytische Daten sollten für einen ausführlichen Vergleich mit den Daten

der natürlichen Verbindung zur Strukturaufklärung herangezogen werden.



Schema 24: Übersicht über die Synthese von *syn-4*.

Der Alkohol (+)-**83b** wurde in einer Dess–Martin-Oxidation⁸² zum Aldehyd oxidiert. Dieser wurde in einer asymmetrischen Evans–Aldol-Addition⁹³ mit dem Imid (*R*)-**31** zu dem *syn*-Aldolprodukt **84**

umgesetzt.¹²² Um das *N*-Acylloxazolidinon **84** in ein Methylketon zu überführen, wurde es zunächst mit einem Aluminiumamid-Reagenz zu dem Weinrebamid⁹⁴ umgesetzt. Die Überführung in das Weinrebamid⁹⁴ konnte nur erreicht werden, solange das Aldol nicht in seiner *O*-methylierten Form vorlag. Aus diesem Grund wurde der Methyl ether **85** erst anschließend synthetisiert. Die Behandlung des methylierten Weinrebamids⁹⁴ **85** mit einem Überschuss Methylmagnesiumbromid¹²³ lieferte das *syn*-Isomer *syn-4* von Fusaequisin A (**4**). Vergleiche der spektroskopischen Daten mit denen von Shiono zeigten, dass das *syn*-Produkt **4** nicht mit dem natürlichen Fusaequisin A (**4**) übereinstimmt. Es bestand die Vermutung von von Kiedrowski, dass das Fusaequisin A (**4**) höchstwahrscheinlich eine *anti*-Konfiguration im *O*-methylierten Aldolpart aufweist.

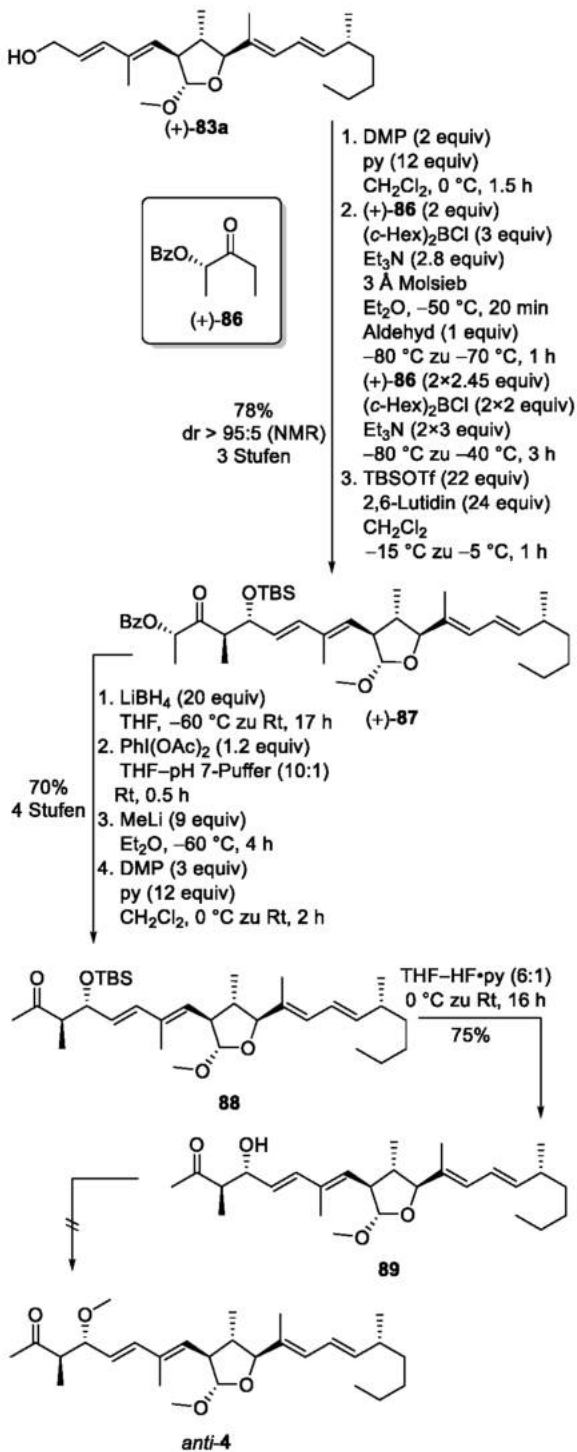
Aus diesem Grund wurde in weiterführenden Versuchen die Synthese des Fusaequisins A (**4**) mit einer *anti*-Konfiguration im Aldolfragment angestrebt (Schema 25). Ausgehend von dem Alkohol (+)-**83a** wurde der korrespondierende Aldehyd durch eine DMP-Oxidation⁸² synthetisiert. Anschließend Paterson–Aldol-Addition¹²⁴ mit dem Keton (+)-**86** lieferte das *anti*-Aldolprodukt, dessen freie Hydroxyfunktion als TBS-Ether geschützt wurde. In einem schrittweisen Kettenabbau wurde (+)-**87** in das Methylketon **88** überführt. Dazu wurde (+)-**87** zunächst mit einem sehr starken Überschuss von Lithiumborhydrid zum Diol reduziert, welches anschließend oxidativ zum Aldehyd gespalten wurde. Eine Addition mit Methylolithium lieferte den sekundären Alkohol, der zu dem Methylketon **88** oxidiert wurde. Anschließend Abspaltung der TBS-Schutzgruppe

¹²² Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. Stereoselective Aldol Condensations via Boron Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111.

¹²³ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *N*-Methoxy-*N*-methylamides as Effective Acylating Agents. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 381–3818.

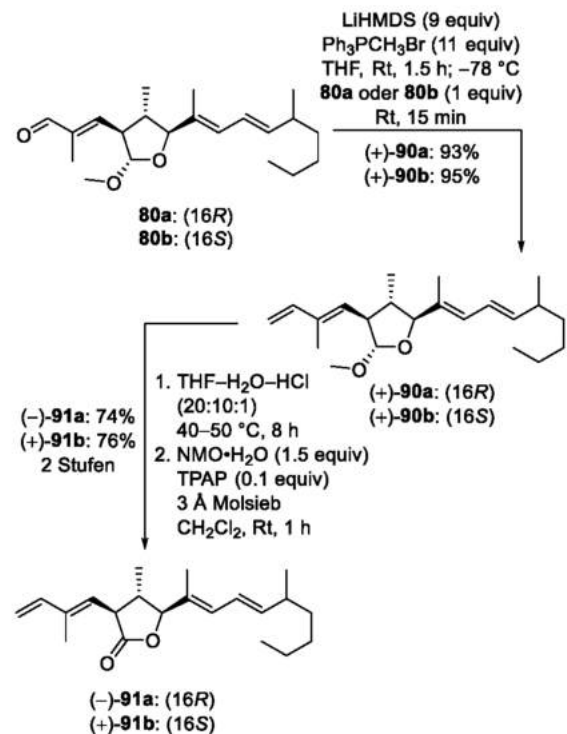
¹²⁴ Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velazquez, S. M. Studies in Polypropionate Synthesis: High π -Face Selectivity in *Syn* and *Anti* Aldol Reactions of Chiral Boron Enolates of Lactate-Derived Ketones. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083–9086.

lieferte das *anti*-konfigurierte Isomer von *O*-4-Desmethylfusaequisin A (**89**). Die *O*-Methylierung des Aldol-Fragments von **89** konnte in einem Testansatz nicht realisiert werden und wurde aufgrund der geringen Substanzmenge nicht weiterverfolgt.



Schema 25: Überblick über die Synthese von *O*-4-Desmethylfusaequisin A (**89**).

Die entwickelte Synthese von *O*-4-Desmethylfusaequisin A (**89**) umfasst viele Reaktionsschritte zum schrittweisen Aufbau der Westseitenkette. Die Synthese unterschiedlicher Diastereomere wäre somit sehr zeitintensiv und langwierig. Außerdem könnten bei dem Versuch, den Lactolmethylether in das Lacton zu überführen und so Curvicollid C (**3**) zu synthetisieren, Probleme in Form von Epimerisierung, Retro-Aldol-Reaktion oder Ähnlichem auftreten. Aus diesen Gründen wurde überlegt, die Naturstoffe über Kreuzmetathesen zwischen dem Mittel-Ost-Fragment und dem C1-C7-Fragment zugänglich zu machen und so auf relativ schnellem Wege mit wenig Aufwand eine Substanzbibliothek mehrerer Isomere von Curvicollid C (**3**) zu synthetisieren. Ein Metathesepartner sollte dabei das Tetraen (-)-**91a** bzw. (+)-**91b** sein (Schema 26).



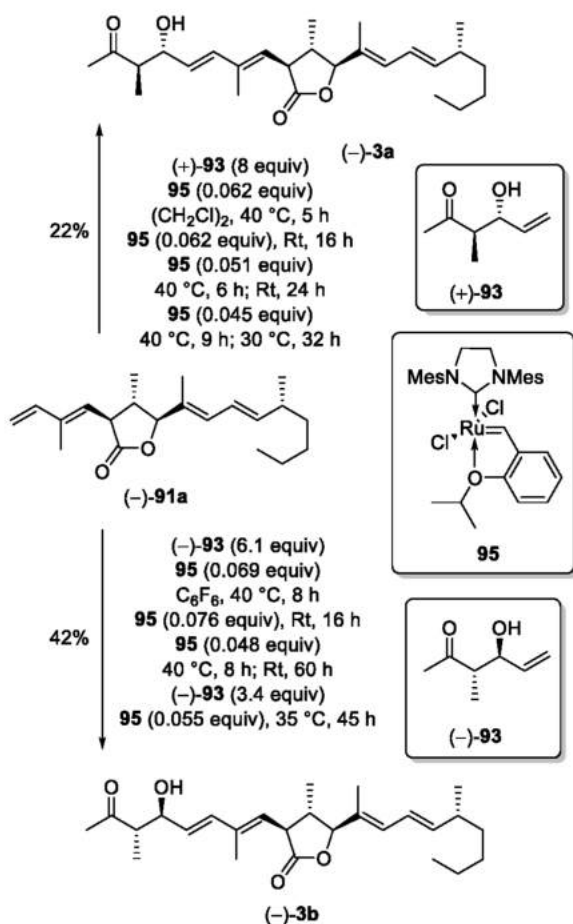
Schema 26: Übersicht über die Synthese der Tetraene (-)-**91a** und (+)-**91b**.

Der Aldehyd **80a** oder **80b** wurde in einer Wittig-Reaktion⁸³ mit Methyltriphenylphosphoniumbromid zu dem Tetraen (+)-**90a** oder (+)-**90b** umgesetzt. (+)-**90a** und (+)-**90b** sind die letzten

konnte: Curvicollid C (**3**) muss eine *anti*-Konfiguration im Aldolfragment aufweisen.

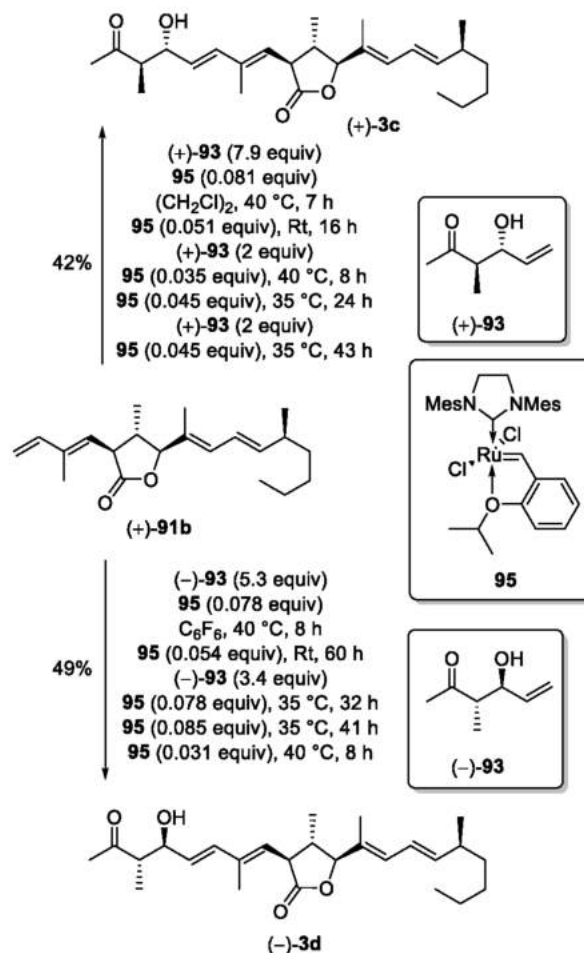
Von Kiedrowski konnte mit mehreren Ansätzen eine kleine Substanzbibliothek an Diastereomeren von Curvicollid C (**3**) aufbauen (Schema 29 und Schema 30). Bei den Kreuzmetathesen wurde ausschließlich der Katalysator Hoveyda–Grubbs II¹²⁶ (**95**) verwendet. Alle Kreuzmetathesen wurden einmalig durchgeführt und sind nicht optimiert worden.

Das Tetraen (–)-**91a** wurde mit (+)-**93** zu dem Isomer (–)-**3a** umgesetzt. Die Reaktion lief unvollständig ab, ein Teil des Edukts (–)-**91a** konnte reisoliert werden. Auch die Umsetzung mit (–)-**93** verlief unvollständig, dennoch konnte (–)-**3b** erhalten werden.



Schema 29: Übersicht über die Kreuzmetathesen zur Generierung einer Substanzbibliothek von Diastereomeren von Curvicollid C (**3**) I.

Die Kreuzmetathese von (+)-**91b** mit (+)-**93** lieferte (+)-**3c**, während (–)-**3d** durch die Kreuzmetathese von (+)-**91b** und (–)-**93** erhalten werden konnte. In beiden Fällen war der Umsatz unvollständig und Edukt (+)-**91b** wurde reisoliert.



Schema 30: Übersicht über die Kreuzmetathesen zur Generierung einer Substanzbibliothek von Diastereomeren von Curvicollid C (**3**) II.

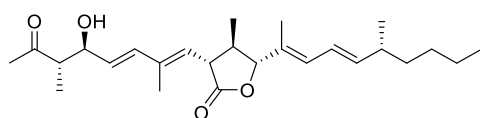
Mithilfe der Substanzbibliothek sollte die relative und absolute Konfiguration von Curvicollid C (**3**) aufgeklärt werden. Die Konfigurationsaufklärung erwies sich jedoch schwieriger als angenommen, da sich die spektroskopischen Daten der Isomere nur minimal unterscheiden. Letztendlich konnte die relative Konfiguration für Curvicollid C (**3**) anhand dreier Kriterien aufgeklärt werden:

1. minimale Differenz von ^1H NMR-Shifts
2. minimale Differenz von ^{13}C NMR-Shifts

3. maximale Übereinstimmung der charakteristischen ^1H NMR-Signalmuster für 5-CH und 15-CH

um die Strukturhypothese bestätigen oder korrigieren zu können.

Die Vergleiche führten zu der Annahme, dass es sich bei dem Isomer (+)-**3c** um das Isomer mit der korrekten relativen Konfiguration von Curvicollid C (**3**) handelt. Die absolute Konfiguration von Curvicollid C (**3**) wurde durch den Vergleich der Drehwerte des natürlichen Curvicollid C ((-)-**3**) und des synthetischen Curvicollid C ((+)-**3c**) aufgeklärt. Demnach besitzt das natürliche Curvicollid C ((-)-**3**) die absolute Konfiguration (3*S*,4*S*,9*R*,10*R*,11*R*,16*R*) (Abbildung 15).

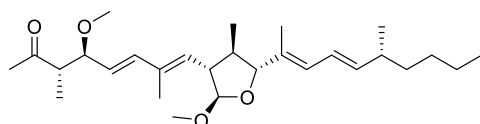


(-)-Curvicollid C (**3**)

Abbildung 15: Vorgeschlagene relative und absolute Konfiguration von (-)-Curvicollid C (**3**).

Aufgrund des Vergleiches der von Shiono bereitgestellten spektroskopischen Daten des natürlichen Fusaequisins A ((-)-**4**) mit dessen *syn*-Isomer *syn*-**4** und *O*-4-Desmethylfusaequisin A (**89**) sowie der hohen strukturellen Ähnlichkeit zwischen Curvicollid C (**3**) und Fusaequisin A (**4**) macht von Kiedrowski folgenden Strukturvorschlag für die Konfiguration des natürlichen Fusaequisin A ((-)-**4**):

(3*S*,4*S*,9*R*,9'*R*,10*R*,11*R*,16*R*) (Abbildung 16).



(-)-Fusaequisin A (**4**)

Abbildung 16: Vorgeschlagene relative und absolute Konfiguration von (-)-Fusaequisin A (**4**).

Da die vorgeschlagene Struktur jedoch nur auf Annahmen beruht und der Naturstoff (-)-**4** selber noch nicht synthetisiert worden ist, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Totalsynthese und Strukturaufklärung von Fusaequisin A (**4**),

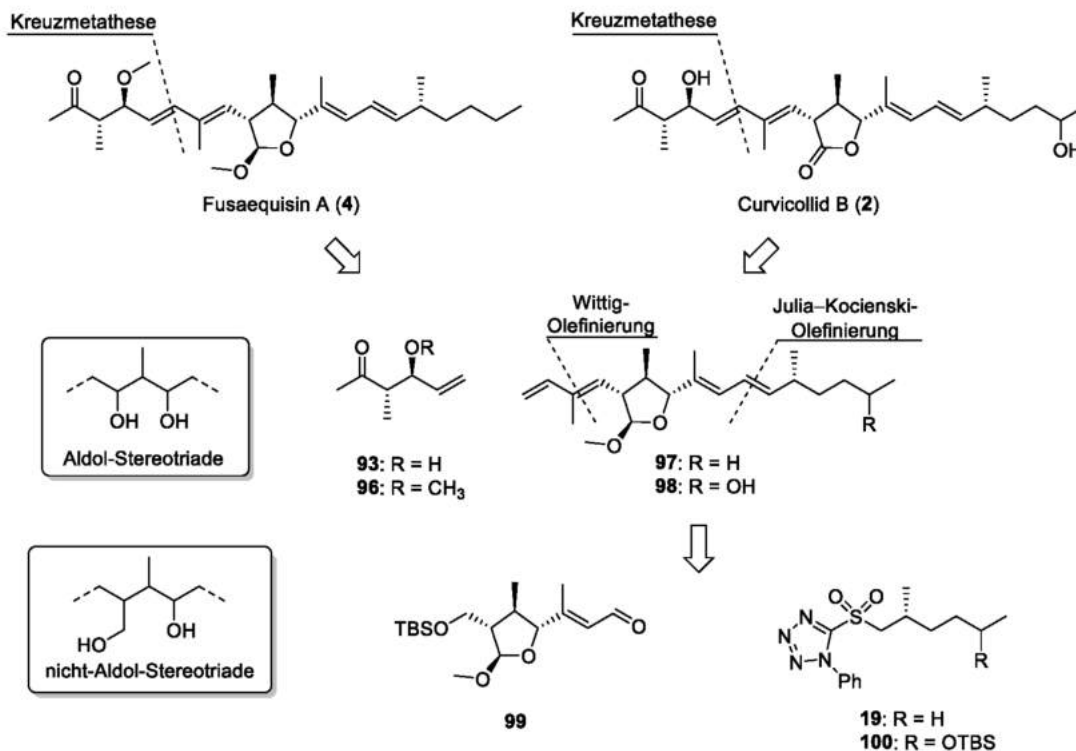
Kapitel 3

3 Zielstellung und Retrosynthese

Im Rahmen der Dissertation soll ein effizienter Zugang zu den Naturstoffen (–)-Fusaequisin A (**4**) und (–)-Curvicollid B (**2**) durch eine enantio- und diastereoselektive Synthese erarbeitet werden. Dabei soll die aufgestellte, schlauchpilzübergreifende Strukturhypothese von von Kiedrowski zu Fusaequisin A (**4**) verifiziert und die Konfiguration an C19 in Curvicollid B (**2**) aufgeklärt werden. Um die Naturstoffe in möglichst wenigen Schritten unabhängig voneinander zugänglich zu machen, wurde eine konvergente, modulare Syntheseerategie erarbeitet, die den jeweiligen Naturstoff in drei Hauptfragmente unterteilt (Schema 31). Der Vorteil der modularen Syntheseerategie liegt darin, dass sie es mit relativ wenig Aufwand ermöglicht, auch die anderen Konfigurationsisomere der Naturstoffe herzustellen, falls sich die

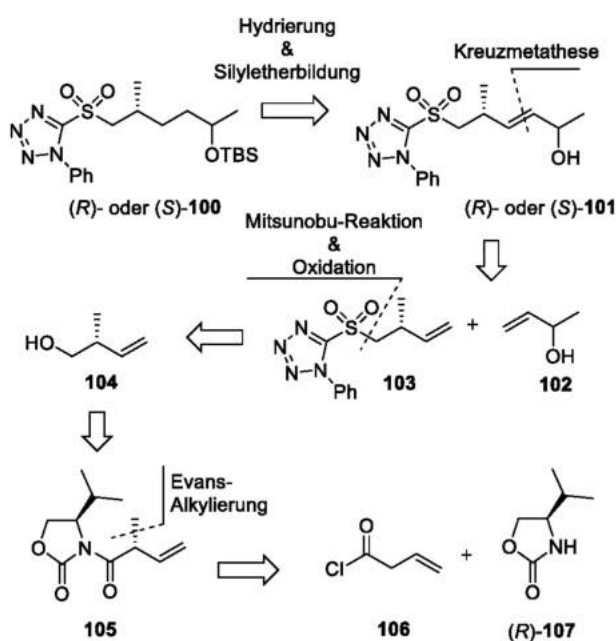
Strukturhypothese nicht bestätigen sollte. So könnte eine ausführliche Strukturanalyse anhand von Vergleichen der spektroskopischen Daten durchgeführt werden.

Die nicht-Aldol-Stereotriade im Mittelfragment der Naturstoffe soll durch eine etablierte katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ aufgebaut werden. Der Synthesepfad wurde in Anlehnung an die konvergent-laterale Synthesestrategie von (+)-Curvicollid C (**3**) entwickelt und soll den Zugang zu der vermutlich richtigen enantiomeren Reihe der Naturstoffe liefern. Durch eine Kreuzmetathese sollen die Naturstoffe auf das Aldol **93** bzw. den entsprechenden Methylether **96** und das Tetraen **97** bzw. **98** zurückzuführen sein. Das Westfragment **93** ist literaturbekannt und müsste zur Synthese von Fusaequisin A (**4**) lediglich methyliert werden.⁷² Der Vorläufer **98** von Curvicollid B (**2**) lässt sich durch eine Acetalhydrolyse, gefolgt von einer Oxidation in das Lacton überführen.



Schema 31: Retrosynthetischer Ansatz zur Zerlegung der Naturstoffe in drei Hauptfragmente und beispielhafte Abbildung einer Aldol-Stereotriade und einer nicht-Aldol-Stereotriade.

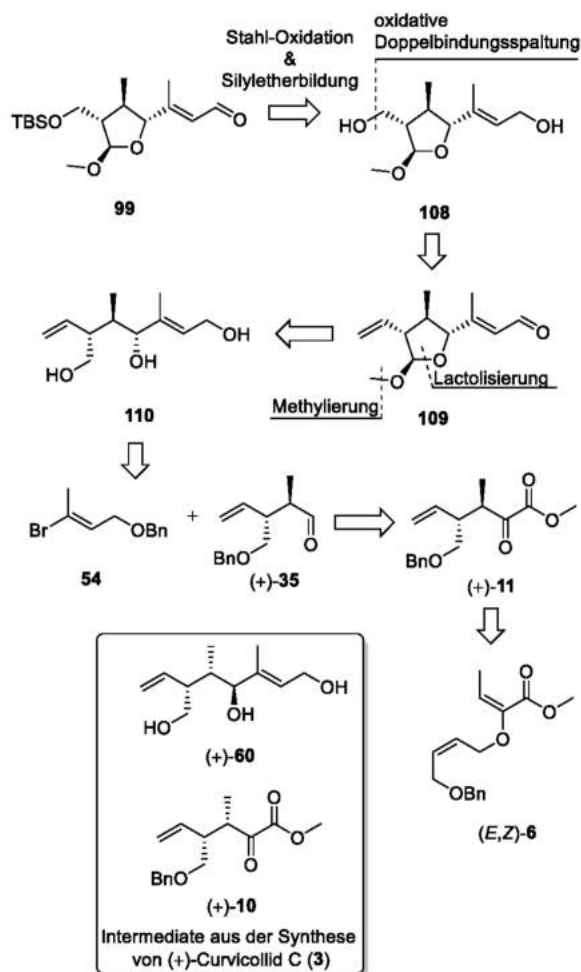
Das Tetraen **97** bzw. **98** soll durch zwei Olefinierungsreaktionen, einer Wittig-Reaktion⁸³ sowie einer Julia-Kocienski-Olefinierung⁸⁷, aufgebaut und aus dem Mittelfragment **99** und den Fragmenten **19** bzw. **100** hervorgehen. Die Synthese der Ostseitenkette **19** von Fusaequisin A (**4**) ist literaturbekannt.⁷⁴ Der retrosynthetische Ansatz der Ostseitenkette **100** von Curvicollid B (**2**) ist in Schema 32 dargestellt.



Schema 32: Retrosynthetischer Ansatz: Ostseitenkette **100** von Curvicollid B (**2**).

Die Ostseitenkette (*R*)- oder (*S*)-**100** soll durch die Schützung der freien Hydroxyfunktion als Silylether und einer darauffolgenden Diimin-vermittelten Hydrierung aus dem Alken (*R*)- oder (*S*)-**101** hervorgehen.¹²⁷ Das Alken (*R*)- oder (*S*)-**101** wiederum soll durch eine Kreuzmetathese des Alkens **103** mit Methylvinylcarbinol (**102**) und anschließender Trennung der Diastereomere durch die präparative HPLC zugänglich gemacht werden. Das Sulfonyl **103** kann durch eine Mitsunobu-Reaktion¹¹⁸ und einer Oxidation des Thioethers

aus dem Alkohol **104** erhalten werden, der sich auf das acylierte Evans-Auxiliar **105** zurückführen lässt. Durch eine Acylierung und einer anschließenden Evans-Alkylierung¹²⁸ kann **105** aus dem kommerziell erhältlichen 2-But-3-enoylchlorid (**106**) und dem Evans-Auxiliar (*R*)-**107** synthetisiert werden.



Schema 33: Retrosynthese des Mittelfragments **99** und Intermediate aus der Synthese von (+)-Curvicollid C (**3**).

Das Mittelfragment **99** soll durch eine Stahl-Oxidation¹¹⁴ und der TBS-Schützung der freien Hydroxyfunktion aus dem Diol **108** hergestellt werden (Schema 33). Das Diol **108** kann durch eine oxidative Doppelbindungsspaltung der terminalen Doppelbindung in **109** und anschließender

¹²⁷ Cui, J.; Morita, M.; Ohno, O.; Kimura, T.; Teruya, T.; Watanabe, T.; Suenaga, K.; Shibasaki, M. Leptolyngbyolides, Cytotoxic Macrolides from the Marine Cyanobacterium *Leptolyngbya* sp.: Isolation, Biological Activity, and Catalytic Asymmetric Total Synthesis. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8500–8509.

¹²⁸ a) Evans, D. A.; Takacs, J. M. Enantioselective Alkylation of Chiral Enolates. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4233–4236. b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. Asymmetric Alkylation Reactions of Chiral Imide Enolates. A Practical Approach to Enantioselective Synthesis of α -Substituted Carboxylic Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.

Reduktion aus dem Intermediat **109** erhalten werden. Durch eine Synthesesequenz aus einer Oxidation gefolgt von einer spontanen Lactolisierung und anschließender Methylierung soll das Triol **110** zu dem Lactolmethylether **109** umgesetzt werden. Bei dem Triol **110** handelt es sich um ein Diastereomer des Triols (+)-**60** aus der Synthese von (+)-Curvicollid C (**3**). Das Triol **110** könnte jedoch direkt den Zugang zu dem all-*trans*-konfigurierten Lactolmethylether **109**, ohne zusätzlichen Einsatz von Schutzgruppen, ermöglichen. Das Triol **110** ist in wenigen Stufen aus den beiden Fragmenten **54** und (+)-**35** synthetisierbar, wovon das Vinylbromid **54** literaturbekannt ist.⁹⁹ Der Aldehyd (+)-**35** wird aus dem α -Ketoester (+)-**11**, der in einer katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ aus dem literaturbekannten Allylvinylother (*E,Z*)-**6** hervorgehen soll, hergestellt.⁷⁷ Bisher wurde die Synthese der Naturstoffderivate ausgehend von dem α -Ketoester (+)-**10** durchgeführt.⁷² Das lieferte jedoch die falsche enantiomere Reihe der Naturstoffe.

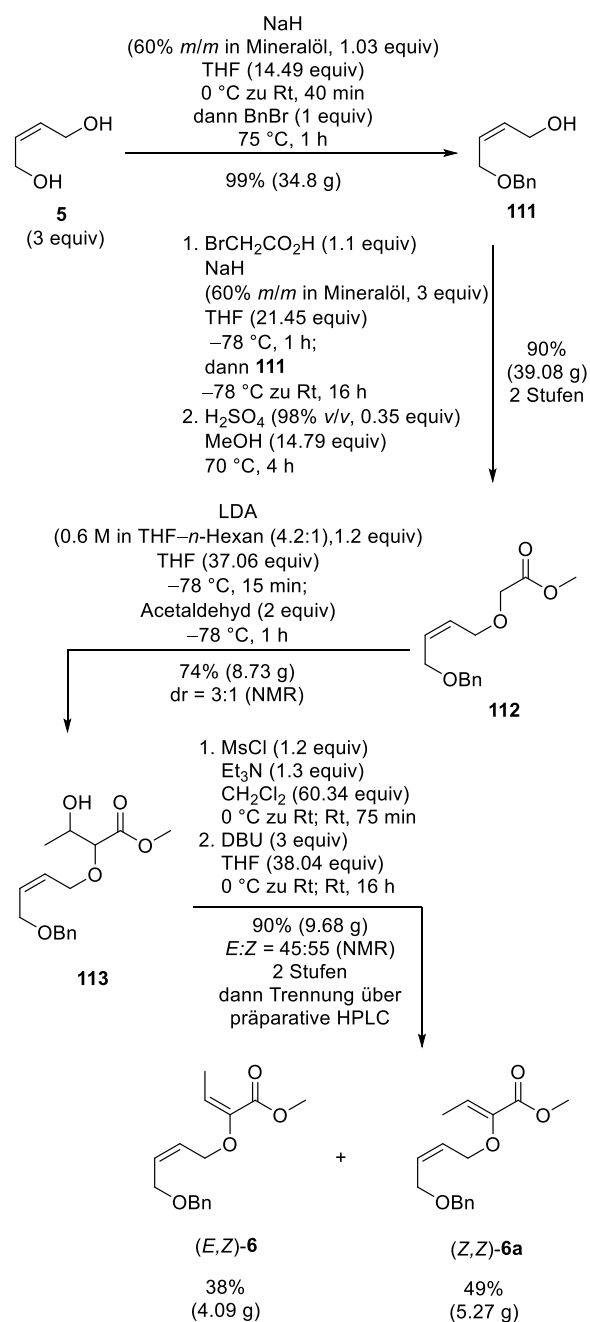
Kapitel 4

4 Eigene Ergebnisse

4.1 Synthese der Allylvinylother (*E,Z*)-6 und (*Z,Z*)-6a

Die literaturbekannte Synthese der Allylvinylother (*E,Z*)-6 und (*Z,Z*)-6a startete ausgehend von dem kommerziell erhältlichen (*Z*)-Buten-1,4-diol (**5**) (Schema 34).^{74,77}

In einer Williamson-Ethersynthese¹²⁹ wurde ein Überschuss des Diols **5** im Multigramm-Maßstab zu dem einfach geschützten Benzylether **111** umgesetzt. Eine weitere Williamson-Ethersynthese¹²⁹ mit Bromessigsäure, gefolgt von einer Fischer-Veresterung¹³⁰ in Methanol und mit katalytischen Mengen konzentrierter Schwefelsäure lieferten den Methylester **112**. Dieser wurde über eine in diesem Arbeitskreis entwickelte Aldol-Kondensationsstrategie⁷⁴ in die Allylvinylother (*E,Z*)-6 und (*Z,Z*)-6 überführt. Dabei wurde zunächst das Lithiumenolat von **112** in einer Aldoladdition mit Acetaldehyd zu dem β -Hydroxyester **113** umgesetzt. Der β -Hydroxyester **113** wurde als Diastereomergemisch (*dr* = 3:1) erhalten. Die relative Konfiguration der diastereomeren Aldehyde **113** wurde nicht aufgeklärt, da im weiteren Synthesepfad eine Eliminierung der Hydroxyfunktion vorgesehen war. Dazu wurde die Hydroxyfunktion in das korrespondierende Mesylat überführt, welches anschließend mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) eliminiert wurde. Die Allylvinylother (*E,Z*)-6 und (*Z,Z*)-6a wurden als Doppelbindungsisomergemisch (*E:Z* = 45:55) zugunsten des thermodynamisch stabileren Produktes (*Z,Z*)-6 erhalten.⁹⁵



Schema 34: Überblick über die Synthese der Allylvinylother (*E,Z*)-6 und (*Z,Z*)-6a.

Eine anschließende Trennung der Doppelbindungsisomere über präparative HPLC lieferte die Allylvinylother (*Z,Z*)-6a und (*E,Z*)-6 als reine Produkte.¹³¹ Mit Blick auf die retrosynthetische Analyse (Kapitel 3) wurde im weiteren Verlauf mit dem Allylvinylother (*E,Z*)-6 gearbeitet.

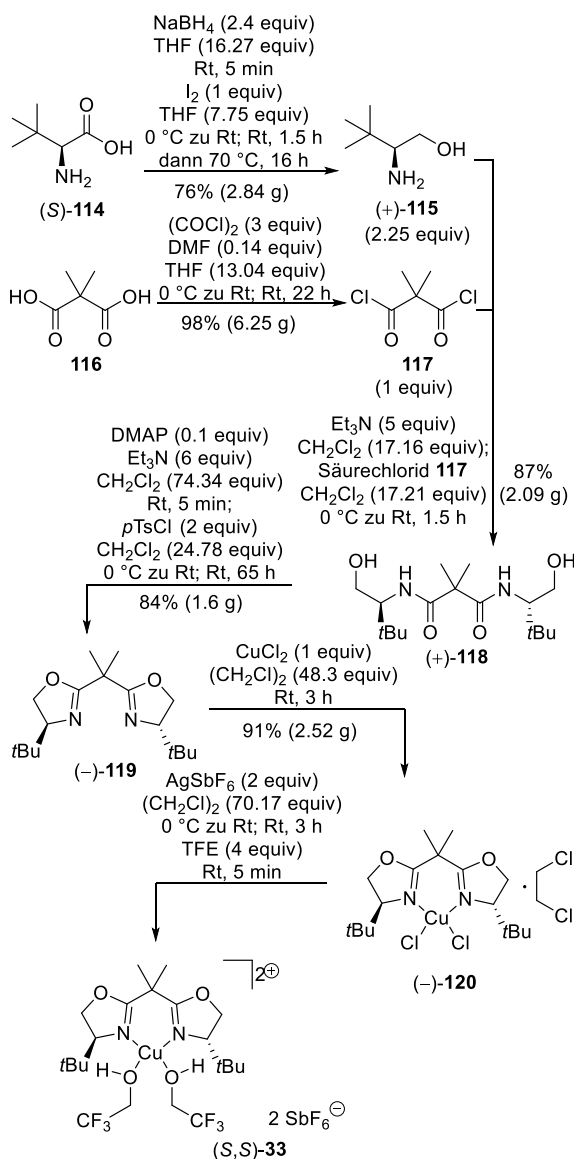
¹²⁹ Williamson, W. J. On Etherification. *Chem. Soc.* **1852**, 106, 229–239.

¹³⁰ Fischer, E.; Speier, A. Darstellung der Ester. *Chem. Ber.* **1895**, 28, 3252–3528.

¹³¹ Säule: Nucleosil 50-7 (32 × 250 mm), Laufmittel: *n*-Heptan–Ethylacetat, 7:1, Fluss 25 mL/min; System: Smartline Knauer HPLC; weitere Details im Experimentaltteil.

4.2 Synthese des Kupferkatalysators (*S,S*)-**33** und anschließende Umlagerung

Für die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ wurde ausgehend von der nicht-proteinogenen Aminosäure (*S*)-*tert*-Leucin (**114**) in einer ex-chiralpool Synthese der C₂-symmetrische Kupferkatalysator (*S,S*)-**33** synthetisiert (Schema 35).⁷⁸



Schema 35: Überblick über die Synthese des Kupferkatalysators (*S,S*)-**33** nach Evans.⁷⁸

Dazu wurde im ersten Schritt (*S*)-*tert*-Leucin (**114**) in einem Verfahren nach Meyers¹³² mit Natriumborhydrid und Iod zu dem Aminoalkohol (+)-**115** reduziert. Das Säurechlorid **117** wurde durch den Umsatz von 2,2-Dimethylmalonsäure (**116**) mit Oxalylchlorid erhalten. Der Aminoalkohol (+)-**115** wurde mit dem Säurechlorid **117** zu dem Bisamid (+)-**118** umgesetzt und die anschließende Zyklisierung durch eine Kondensation lieferte das Bisoxazolin (–)-**119**.¹³³ Die Umsetzung mit Kupfer(II)chlorid unter Lichtausschluss lieferte den Präkatalysator (–)-**120** als hellgrünen Feststoff. Der Kupferkomplex (–)-**120** ist bei Raumtemperatur und an der Luft stabil und ohne Aktivitätsverlust lagerbar. Um die katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ durchzuführen, musste der Präkatalysator (–)-**120** in seine aktive Form überführt werden.⁹⁶ Dazu wurde der Kupferchlorid-Katalysator-Komplex (–)-**120** unter Lichtausschluss einer Gegenionenmetathese mit Silberhexafluoroantimonat und einem anschließenden Ligandenaustausch mit 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) unterworfen. Die aktive Katalysator-Spezies (*S,S*)-**33** musste unmittelbar in der katalytisch-asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ eingesetzt werden.

Unter einer Gosteli-Claisen-Umlagerung wird eine konzertierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Alkoxy-carbonyl-substituierten Allylvinylothern verstanden. Die Umlagerung verläuft über einen konzertierten sechsgliedrigen Übergangszustand. Für die asymmetrische Katalyse werden zunehmend chirale Metallkatalysatoren, wie Kupferkatalysatoren, verwendet. Alkoxy-carbonyl-substituierte Allylvinylother weisen eine höhere Affinität für Lewis-saure Kupferkomplexe auf als unsubstituierte Ether.¹³⁴ Sie koordinieren bidental

¹³² McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. A. Convenient Reduction of Amino Acids and their Derivatives. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.

¹³³ Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. Bis(oxazolines) as Chiral Ligands in Metal-Catalyzed

Asymmetric Reactions. Catalytic, Asymmetric Cyclopropanation of Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728.

¹³⁴ Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U. *The Claisen Rearrangement*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2007**, S. 25ff.

an das Metallzentrum des Komplexes. Abbildung 17 zeigt den Katalysezyklus für die katalytisch-*asymmetrische* Gosteli–Claisen-Umlagerung, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurde. Der Katalysezyklus ist vereinfacht dargestellt und zur besseren Übersicht wurde darauf verzichtet, Formalladungen und Gegenionen anzuzeigen.

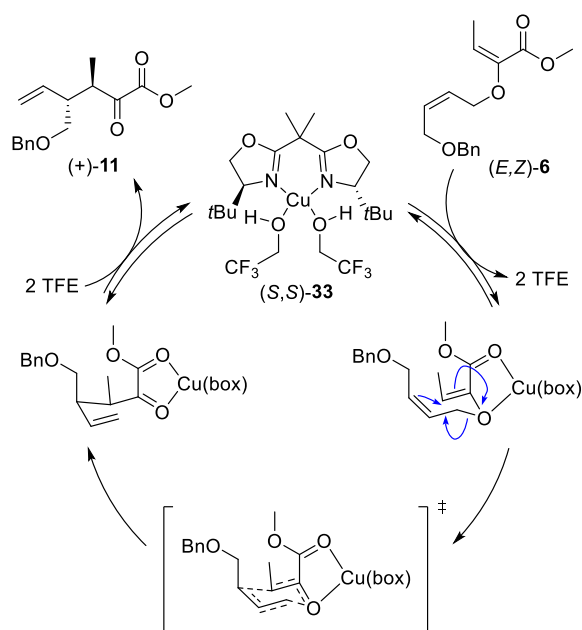


Abbildung 17: Katalysezyklus der katalytisch-*asymmetrischen* Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶.

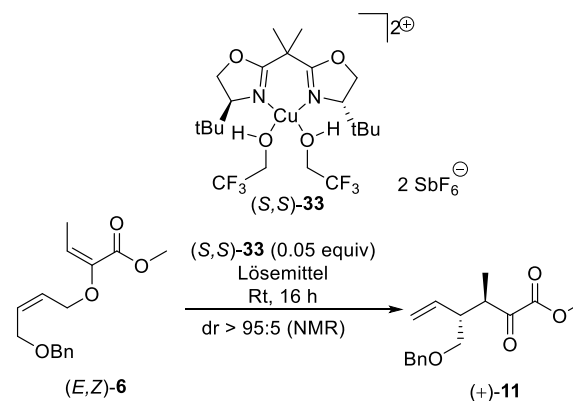
Im ersten Schritt der Umlagerung erfolgt die reversible, bidentale Komplexierung der aktiven Katalysator-Spezies (*S,S*)-**33** durch den Allylvinyloxyether (*E,Z*)-**6**. Dabei werden zwei Moleküle 2,2,2-Trifluoressigsäure abgespalten. Die Koordination des *Si*-Elektronenpaares am Ether-Sauerstoffatom an das Metallzentrum des Katalysators wird durch sterische Wechselwirkungen zwischen den *tert*-Butylresten des Katalysators und der Allyleinheit des Allylvinyloxyethers (*E,Z*)-**6** begünstigt. Dadurch kommt es zu einem *Si*-Angriff der Allyleinheit auf die (*E*)-konfigurierte Vinyleinheit bei der irreversiblen, konzertierte Umlagerung. Bei dem Schritt, der über einen sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft, handelt es sich um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion. Abschließend wird der *trans*-konfi-

gurierte α -Ketoester (+)-**11** freigesetzt und die aktive Katalysator-Spezies (*S,S*)-**33** regeneriert.

Im Normalfall sollte die Reaktion mit guten Ausbeuten, diastereoselektiv und, aufgrund des Katalysators (*S,S*)-**33**, enantioselektiv ablaufen, sodass der α -Ketoester (+)-**11** als einziges Diastereo- und Enantiomer erhalten wird. Zur Überprüfung der Enantioselektivität wurde der Enantiomerenüberschuss mithilfe der analytischen HPLC bestimmt. Dazu wurde der Allylvinyloxyether (*E,Z*)-**6** unter thermischen Bedingungen bei 80 °C ohne Verwendung des Katalysators (*S,S*)-**33** umgelagert. Das erhaltene Racemat des α -Ketoesters (\pm)-**11** wurde als Referenzprobe bei der ee-Bestimmung eingesetzt.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zur Umlagerung des Allylvinyloxyethers (*E,Z*)-**6** mit einer Katalysatorbeladung von 5 mol-%.

Tabelle 2: Übersicht über die Ansätze zur katalytisch-*asymmetrischen* Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶.



Eintrag	Lösemittel	Ausbeute (%)	ee (%)
1 ^{[a],[b]}	DCE	44	64
2 ^{[a],[c]}	DCE	12	58
3 ^{[c],[d]}	DCE	50	84
4 ^{[b],[d]}	DCE	67	> 99
5 ^{[a],[b]}	DCE–TFE (2:1)	97	92
6 ^{[b],[d]}	DCE–TFE (2:1)	98	> 99

[a] AgSbF₆ von TCl; [b] neuer Katalysator; [c] alter Katalysator; [d] AgSbF₆ von scbt.

In einem ersten Ansatz, wurde der Präkatalysator (–)-**120** verwendet, der kurz vorher synthetisiert worden war und noch nicht lange gelagert wurde.

Zur Gegenionenmetathese wurde das Silberhexafluoroantimonat von Tokyo Chemical Industry (TCI) verwendet (Tabelle 2, Eintrag 1). Die Reaktion lieferte den α -Ketoester (+)-**11** zwar mit einem sehr guten Diastereomerenverhältnis, jedoch betrug die Ausbeute nur 44% und der Enantiomerenüberschuss lag lediglich bei 65%. In einem zweiten Ansatz wurde die Umlagerung mit dem Präkatalysator (–)-**120** durchgeführt, der bereits in anderen Arbeiten eingesetzt worden war und schon länger gelagert wurde. Für die Gegenionenmetathese wurde Silberhexafluoroantimonat von TCI eingesetzt (Tabelle 2, Eintrag 2). Diese Reaktion lieferte den α -Ketoester (+)-**11** mit einer Ausbeute von lediglich 12% und einem Enantiomerenüberschuss von 58%. Da die Umlagerung in vorherigen Arbeiten ohne große Probleme durchführbar war, wurden Überlegungen angestrengt, weshalb die Reaktion nicht zufriedenstellend ablief. Es ist bekannt, dass das Katalysatorsystem geringere Umsätze liefert, wenn anstelle der TFE-Liganden zwei H₂O-Liganden am Kupferzentrum sitzen (siehe Kapitel 2.2).¹³⁵ Die H₂O-Liganden koordinieren zu stark an das Metallzentrum des Katalysators, wodurch dieser in einer Art *resting-state* vorliegt und nicht als aktive Spezies an der Umlagerung beteiligt ist. Aufgrund der langen Reaktionszeit könnte ein Teil des Allylvinylothers (*E,Z*)-**6** thermisch umlagern, wodurch es zu dem schlechten Enantiomerenverhältnis kommen könnte. Die thermische Umlagerung läuft deutlich langsamer ab als die katalysierte, was die schlechte Ausbeute erklären würde. Per Ausschlussverfahren wurden mögliche Ursachen für einen erhöhten Wassergehalt in der Reaktion untersucht. Zunächst wurde der Wassergehalt des Dichlorethans durch Karl-Fischer-Titration¹³⁵ bestimmt. Dieser lag bei 10.4

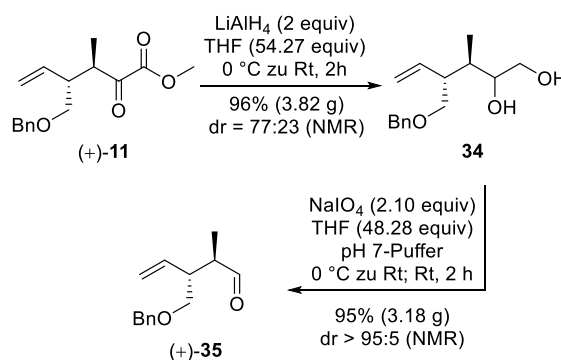
ppm (0.001%) und befand sich damit in keinem Bereich, der Einfluss auf die Reaktion hätte. Das eingesetzte Silbersalz ist stark hygroskopisch und zieht sogar Wasser, wenn es unter Argon abgewogen wird. In diesem Fall würde das Wasser aus dem Salz die Gegenionenmetathese und den anschließenden Ligandenaustausch mit 2,2,2-Trifluorethanol unterbinden, wodurch der Präkatalysator (–)-**120** nicht in seine aktive Form (*S,S*)-**33** überführt wird. Für weitere Tests wurde das Silbersalz in mehreren kleineren Mengen von Santa Cruz Biotechnology (scbt) bestellt. Neben einem potenziell erhöhten Wassergehalt sollte auch ausgeschlossen werden, dass der Präkatalysator (–)-**120** selbst der Grund für den schlechten Umsatz ist, weil er eventuell doch nicht unbegrenzt bei Raumtemperatur lagerfähig ist, ohne an Aktivität einzubüßen. Es wurden sowohl der bereits gelagerte, als auch der frisch synthetisierte Präkatalysator (–)-**120** in weiteren Reaktionen getestet. Der Ansatz mit dem älteren Präkatalysator (–)-**120** und dem Silbersalz von scbt lieferte eine Ausbeute von 50% und einen verbesserten Enantiomerenüberschuss von 84% (Tabelle 2, Eintrag 3). Der neue Präkatalysator (–)-**120** in Kombination mit dem Silbersalz von scbt lieferte einen ausgezeichneten Enantiomerenüberschuss von > 99%, jedoch nur eine moderate Ausbeute von 67% (Tabelle 2, Eintrag 4). Auch wenn kein Wasser in der Reaktion nachgewiesen werden konnte, wurde als letztes untersucht, wie die Reaktion in einem 2:1-Lösemittelverhältnis von 1,2-Dichlorethan zu 2,2,2-Trifluorethanol abläuft. Dadurch sollte der Überschuss an TFE in der Lösung so stark sein, dass eventuell vorhandene Wassermoleküle kompetitiv vom Metallzentrum verdrängt werden. Der neue Präkatalysator (–)-**120** und das Silbersalz von TCI lieferten

¹³⁵ Fischer, K. Neues Verfahren zur maßanalytischen Bestimmung des Wassergehaltes von Flüssigkeiten und festen Körpern. *Angew. Chem.* **1935**, *48*, 394–396.

eine Ausbeute von 97% und einen Diastereomenüberschuss von 92% (Tabelle 2, Eintrag 5). Das beste Ergebnis, mit einer Ausbeute von 98% und einem Diastereomenüberschuss > 99%, lieferte die Kombination von neuem Präkatalysator (–)-**120** und Silbersalz von scbt in einem 2:1-Gemisch von Dichlorethan und 2,2,2-Trifluorethanol (Tabelle 2, Eintrag 6). Demnach scheint der Präkatalysator (–)-**120** auf Dauer nicht lagerfähig zu sein, ohne an Aktivität einzubüßen. Alle weiteren Umlagerungen wurden daraufhin analog mit einem Lösemittelgemisch von 1,2-Dichlorethan zu 2,2,2-Trifluorethanol in dem Verhältnis von 2:1 mit dem neuen Präkatalysator (–)-**120** durchgeführt. Unter diesen Bedingungen konnte das Ergebnis einwandfrei reproduziert und der α -Ketoester (+)-**11** mit sehr guten Ausbeuten enantioselektiv und diastereoselektiv erhalten werden.

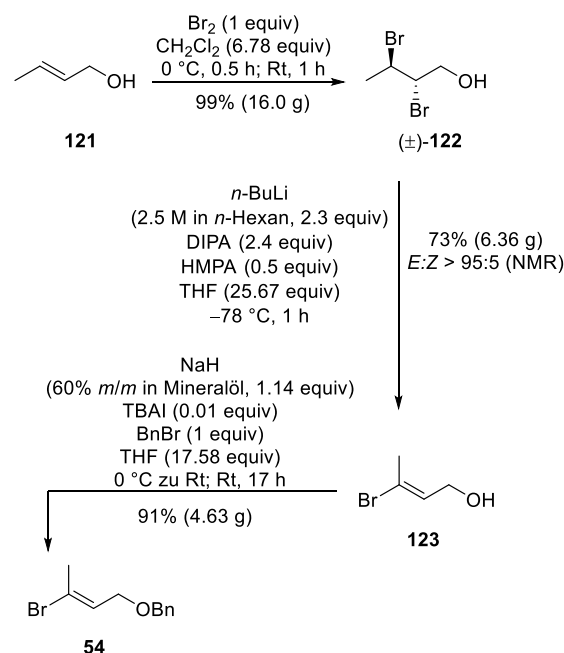
4.3 Synthese des Triols (–)-**110** und Oxidationsansätze

Die weitere Syntheseplanung sah an dieser Stelle wieder den teilweisen Abbau der Kohlenstoffkette vor, um anschließend die Kettenverlängerung Richtung Osten vornehmen zu können. Dazu wurde der α -Ketoester (+)-**11** als erstes mit Lithiumaluminiumhydrid zum vicinalen Diol **34** reduziert (Schema 36).⁹⁷ Das Glycol **34** wurde als ein untrennbares Diastereomergemisch (dr = 77:23) erhalten. Die Konfiguration des neu gebildeten Chiralitätszentrums wurde nicht aufgeklärt und zugeordnet, da das Chiralitätszentrum im nächsten Schritt der Synthese verloren geht. Eine oxidative Glycolspaltung mit Natriumperodat in einem 2:1-Gemisch aus Dichlormethan und pH 7-Puffer lieferte den α -chiralen Aldehyd (+)-**35** als einziges Diastereomer.⁹⁸



Schema 36: Überblick über die Synthese des Aldehyds (+)-**35**.

Zur Kettenverlängerung des Aldehyds wurde das Vinylbromid **54** nach einer literaturbekannten Synthese von Seebach *et al.* hergestellt (Schema 37).⁹⁹



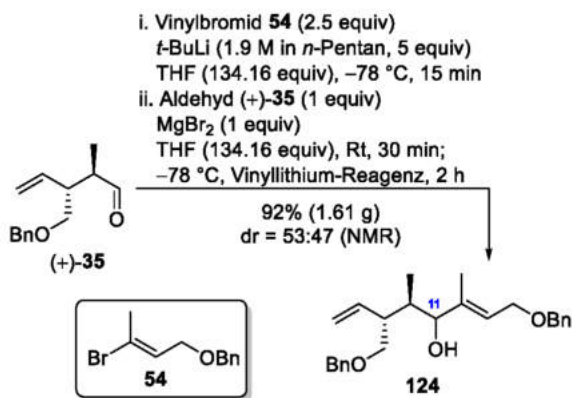
Schema 37: Überblick über die Synthese des Vinylbromids **54**.⁹⁹

Das *anti*-konfigurierte Dibromid (\pm)-**122** wurde durch die Bromierung von (*E*)-konfiguriertem Crotylalkohol (**121**) erhalten.¹³⁶ Die Konfiguration der Doppelbindung des Crotylalkohols (**121**) bestimmt bei der Reaktion die relative Konfiguration des Produktes (\pm)-**122**. Durch eine diastereoselektive Eliminierung mit LDA und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) als Additiv konnte

¹³⁶ Schlosser, M.; Hammer, E. Selektive Synthesen mit Organometallen III. (*Z*)-Crotylalkoholate mit metalltragenden

olefinischen Kohlenstoffatomen. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2547–2550.

das (*E*)-konfigurierte Vinylbromid **123** erhalten werden.¹³⁷ HMPA ist stark cancerogen und ruft bei Kontakt mit der Haut unmittelbar Mutationen in der DNA hervor, weshalb bei der Reaktion besondere Schutzmaßnahmen zu beachten sind.¹³⁸ Für die Reaktion ist HMPA wichtig, da durch dessen Komplexierung der Lithiumionen die Reaktivität der eingesetzten Base gesteigert wird.¹³⁹ Ohne die Zugabe von HMPA läuft die Reaktion nicht bzw. nur mit einem minimalen Umsatz ab. Anschließend wurde der allylische Alkohol **123** geschützt. Im Hinblick auf die weitere Synthese wurde sich wieder für eine Benzyl-Schutzgruppe entschieden, da eine Spaltung der Benzylether im weiteren Verlauf der Synthese das angestrebte Triol **110** liefern könnte. Der Alkohol **123** wurde mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit Benzylbromid und Tetrabutylammoniumiodid (für den Finkelstein-Austausch¹⁴⁰) zu dem Benzylether **54** umgesetzt.



Schema 38: Kettenverlängerung des Aldehyds (+)-**35**.

Die Kettenverlängerung des Aldehyds (+)-**35** erfolgte durch die Addition eines *in situ* generierten Lithiumorganyls (Schema 38). Dazu wurde durch

die Zugabe von zwei Äquivalenten *tert*-Butyllithium (*t*-BuLi) zu dem Vinylbromid **54** zunächst ein Metall-Halogen-Austausch nach Bailey¹⁴¹ vollzogen (Abbildung 18). Das erste Äquivalent von *t*-BuLi sorgt für den Lithium-Brom-Austausch, das zweite Äquivalent setzt das generierte *tert*-Butylbromid zu Isobutan, Isobutylene und Lithiumbromid um. Die Triebkraft des Austausches liegt in der Generierung von Lithiumbromid.¹⁴²

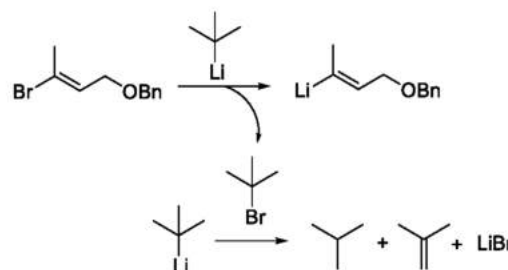


Abbildung 18: Metall-Halogen austausch mit zwei Äquivalenten *t*-BuLi nach Bailey.¹⁴¹

Das Vinylbromid **54** ist, auch bei sehr niedrigen Temperaturen von -30 °C, nicht lange stabil und zersetzt sich teilweise. Deshalb muss dieses vor der Verwendung erneut mittels Säulenchromatographie gereinigt werden, da es ansonsten zu starken Verlusten bei der Ausbeute kommt. Zu dem generierten Vinylolithium-Reagenz wurde bei tiefen Temperaturen der Aldehyd (+)-**35** gegeben, der zuvor mit getrocknetem Magnesium(II)bromid aktiviert worden war. Es ist wichtig, die Reaktion im kleinen Maßstab (maximal 1 g) durchzuführen. Bei größeren Ansätzen überwiegt die Bildung unbekannter Nebenprodukte und die Ausbeute wird stark eingebüßt. Vorhersagen über die Konfiguration an C11, dem neu gebildeten Chiralitätszentrum des Allylalkohols

¹³⁷ Roush, W. R.; Brown, B. B. Application of the Steric Directing Group Strategy to the Stereoselective Synthesis of the Octahydronaphthalene Substructure of Kijanolid and Tetronolide. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2268–2278.

¹³⁸ Chy, E. H. Y.; Generoso, W. M. *Mutation, Cancer and Malformation*, 31. Auflage, Plenum Press, New York, **1984**, S. 250.

¹³⁹ Ma, Y.; Collum, D. B. Lithium Diisopropylamide-Mediated Reactions of Imines, Unsaturated Esters, Epoxides, and Aryl Carbamates: Influence of Hexamethylphosphoramide and Ethereal Cosolvents on Reaction Mechanisms. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14818–14825.

¹⁴⁰ Finkelstein, H. Darstellung organischer Jodide aus den entsprechenden Bromiden und Chloriden. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528–1532.

¹⁴¹ Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Jordan, K. P. Effect of Solvent on the Lithium–Bromine Exchange of Aryl Bromides: Reactions of *n*-Butyllithium and *tert*-Butyllithium with 1-Bromo-4-*tert*-butylbenzen at 0 °C. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2825–2828.

¹⁴² Seebach, D.; Neumann, H. Brom/Lithium-Austausch an Vinylbromiden mit 2 Moläquivalenten *tert*-Butyllithium. Umsetzungen von Vinylolithiumverbindungen mit Hetero- und Kohlenstoff-Elektrophilen. *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 2785–2812.

124, lassen sich mithilfe des Cram–Felkin–Anh-Modells¹⁴³ treffen (Abbildung 19). Die Cram-Regel besagt, dass sich ein Nucleophil beim Angriff auf eine Carbonylgruppe bevorzugt von der Seite mit der geringsten sterischen Hinderung nähert. Dabei wird der größte Rest antiperiplanar zur Carbonylfunktion angeordnet. Anh und Felkin führten diese Regel weiter aus, indem sie festlegten, dass der elektronenziehende Substituent mit der größten sterischen Hinderung im rechten Winkel zur Carbonylfunktion angeordnet wird. Der Angriff des Nucleophils auf das Carbonylkohlenstoffatom erfolgt im Bürgi–Dunitz-Winkel¹⁴⁴ (ca. 107°). Das dabei entstehende Produkt wird Felkin-Produkt genannt und bevorzugt gebildet. In Konkurrenz zu dem Cram–Felkin–Anh-Modell¹⁴³ steht das Cram–Chelat-Modell¹⁴⁵, bei dem bevorzugt das Cram–Chelat-Produkt, auch *anti*-Felkin-Produkt genannt, gebildet wird. In diesem Modell werden der elektronenziehende Substituent und das Carbonylsauerstoffatom von einem Metallkation chelatiert, wodurch ein Angriff des Nucleophils im Bürgi–Dunitz-Winkel¹⁴⁴ zur Bildung des Cram–Chelat-Produktes führt. Die Produktbildung hängt außerdem von dem eingesetzten Metall und der elektronenziehenden Gruppe ab. Bei dem Einsatz von stark koordinierenden Metallen und sterisch weniger anspruchsvollen Resten wird das *anti*-Felkin-Produkt bevorzugt gebildet. Abbildung 19 zeigt das Cram–Felkin–Anh-Modell¹⁴³ und das Cram–Chelat-Modell¹⁴⁵ zur Vorhersage der Konfiguration des neu gebildeten Chiralitätszentrums an C11. Da in diesem Versuch mit Magnesium(II)bromid ein stark koordinierendes Metall eingesetzt wurde und die

Benzyl-Gruppe sterisch weniger anspruchsvoll ist, kommt es zur Bildung des Chelatrings und das *anti*-Felkin-Produkt sollte bevorzugt gebildet werden. Der sekundäre Allylalkohol **124** konnte jedoch unter den gegebenen Bedingungen nur als Diastereomergemisch erhalten werden (dr = 53:47).

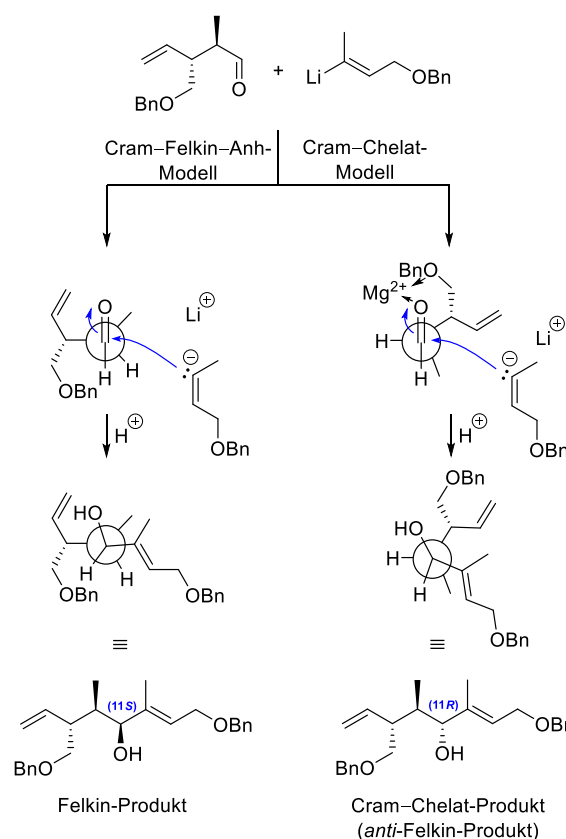


Abbildung 19: Cram–Felkin–Anh- und Cram–Chelat-Modell¹⁴³ zur Produktvorhersage bei der Addition des Vinylolithium-Reagenzes an den Aldehyd.

In diesem Fall war es nicht möglich, das gewünschte *anti*-Produkt diastereoselektiv zu erhalten, weshalb der Allylalkohol **124** in einer Dess–Martin-Oxidation⁸² zum Enon (+)-**125** oxidiert wurde (Schema 39). Eine anschließende diastereoselektive Reduktion mit Red-Al^{®112} lieferte den Allylalkohol (–)-**126** mit der gewünschten

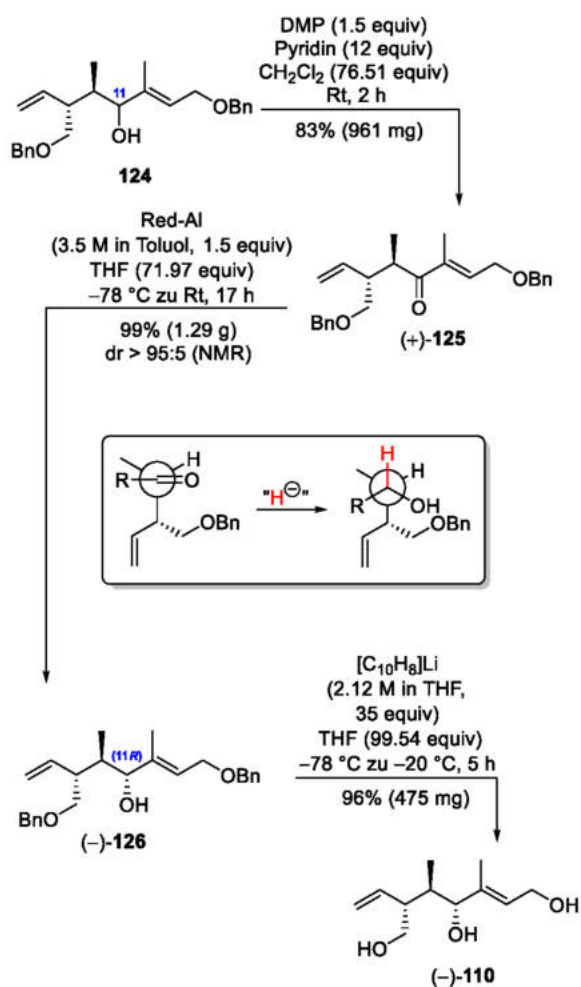
factors and asymmetric induction. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146–6147.

¹⁴⁴ Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. Geometrical Reaction Coordinates. II. Nucleophilic Addition to a Carbonyl Group. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067.

¹⁴⁵ Mengel, A.; Reiser, O. Around and Beyond Cram’s Rule. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191–1223.

¹⁴³ a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. Studies in Stereochemistry. X. The Rule of “Steric Control of Asymmetric Induction” in the Syntheses of Acyclic Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835. b) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. Prudent, N., Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of the lithium aluminium hydride reduction of some simple open-chain ketones. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199–2204; c) Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J.-M.; Dau, M.-E. Orbital

(11*R*)-Konfiguration. Die Diastereoselektivität der Reduktion kann mit dem Cram–Felkin–Anh-Modell¹⁴³ erklärt werden (Schema 39, Kasten). Die Benzylether-Spaltung mit einem Überschuss an Lithiumnaphthalenid¹⁰¹ lieferte das Triol (–)-**110**.



Schema 39: Überblick über die Synthese des Triols (–)-**110**.

Das Triol (–)-**110** weist in seiner Kette bereits die *anti*-Konfiguration auf, die auch Curvicollid B (**2**) und Fusaequisin A (**4**) in ihren cyclischen Mittelfragmenten besitzen. Aus diesem Grund wurden Überlegungen angestrengt, das Triol (–)-**110** so zu modifizieren, dass durch die selektive Oxidation der primären Hydroxyfunktionen das cyclische Fragment der Naturstoffe ohne den Einsatz zusätzlicher Schutzgruppen aufgebaut werden kann. Bei dem Triol (–)-**110** muss zwischen einer primären allylischen, einer sekundären allylischen und einer primären homoallylischen

Hydroxyfunktion differenziert werden. Deshalb wurden Oxidationsmethoden gewählt, bei denen bevorzugt primäre bzw. primäre allylische Hydroxyfunktionen oxidiert werden. Das Lactol **128** sollte direkt durch die gleichzeitige Oxidation beider primärer Hydroxyfunktionen zugänglich gemacht werden. Das ist möglich, da der intermediär gebildete Dialdehyd **127** durch eine spontane Lactolisierung zu dem Lactol **128** weiter reagiert (Abbildung 20). Die Gleichgewichtsreaktion findet zugunsten des Lactols **128** statt.

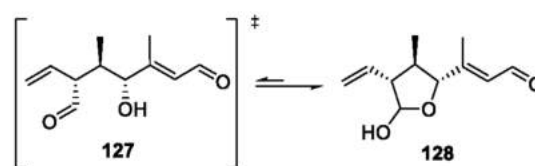
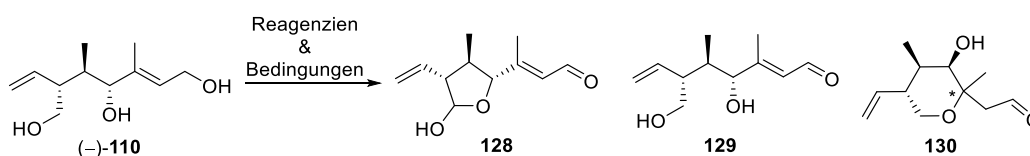


Abbildung 20: Spontane Lactolisierung von Dialdehyd **127**.

Eine weitere Möglichkeit wäre, analog zu den Arbeiten von von Kiedrowski¹¹⁵, zunächst die primäre allylische Hydroxyfunktion zu oxidieren und dadurch den Aldehyd **129** zu erhalten. In einer weiteren Oxidationsreaktion könnte dieser dann zu dem Lactol **128** umgesetzt werden. Eine Übersicht über sämtliche Testreaktionen zu den Oxidationsansätzen mit dem Triol (–)-**110** und deren Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. In dieser Tabelle wurden die Einträge, die die selektive Oxidation der primären allylischen Hydroxyfunktion betreffen, leicht grau unterlegt. Die Einträge, die die simultane Oxidation beider primärer Hydroxyfunktionen betreffen, wurden nicht unterlegt.

Tabelle 3: Übersicht über die Ansätze zur Oxidation von Triol (-)-110.

Eintrag	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
1	TEMPO (0.1 equiv), TBABr (0.1 equiv), NCS (1.6 equiv)	CH ₂ Cl ₂ -pH 8.6-Puffer (1:1), Rt, 4 h	kein Umsatz
2	TEMPO (0.1 equiv), TBABr (0.1 equiv), NCS (2.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ -pH 8.6-Puffer (1:1), Rt, 6.5 h	komplexes Reaktionsgemisch
3	TEMPO (0.1 equiv), TBABr (0.1 equiv), NCS (2.6 equiv)	CH ₂ Cl ₂ -pH 8.6-Puffer (1:1), Rt, 24 h	Zersetzung
4	TPAP (0.1 equiv), NMO·H ₂ O (1.2 equiv), 3 Å Molsieb	CH ₂ Cl ₂ (379.64 equiv) Rt, 1 h	komplexes Reaktionsgemisch
5	TPAP (0.1 equiv), NMO·H ₂ O (2.2 equiv), 3 Å Molsieb	CH ₂ Cl ₂ (318.46 equiv) Rt, 1 h	komplexes Reaktionsgemisch
6	[Cu(MeCN) ₄]OTf (0.05 equiv), ^{MeO} bipy (0.05 equiv), ABNO (0.01 equiv), NMI (0.1 equiv), O ₂ (Ballon)	CH ₃ CN (612.72 equiv) Rt, 3 h	Zersetzung
7	TEMPO (0.05 equiv), 2,2'-bipy (0.05 equiv), [Cu(MeCN) ₄]OTf (0.05 equiv), NMI (0.1 equiv), O ₂ (Ballon)	CH ₃ CN (612.72 equiv) Rt, 4 h	komplexes Reaktionsgemisch
8	TEMPO (0.03 equiv), CuBr (0.03 equiv), 2,2'-bipy (0.03 equiv), DMAP (0.06 equiv), O ₂ (Ballon)	CH ₃ CN (229.77 equiv) Rt, 1 h ^[a]	Zersetzung
9	TEMPO (0.03 equiv), CuBr (0.03 equiv), 2,2'-bipy (0.03 equiv), DMAP (0.06 equiv), O ₂ (Ballon)	CH ₃ CN (229.77 equiv) Rt, 1 h ^[b]	130 : 35% (17.4 mg)
10	TEMPO (0.03 equiv), CuBr (0.03 equiv), 2,2'-bipy (0.03 equiv), NMI (0.06 equiv), O ₂ (Ballon)	CH ₃ CN (141.83 equiv) Rt, 0.5 h ^[b]	Spuren von 129
11	TEMPO (0.03 equiv), CuBr (0.03 equiv), 2,2'-bipy (0.03 equiv), NMI (0.06 equiv), O ₂ (Ballon)	CH ₃ CN (156.17 equiv) Rt, 1 h ^[b]	129 : 10% (4.7 mg)
12	MnO ₂ (8 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (78.69 equiv) Rt, 24 h	kein Umsatz
13	MnO ₂ (10 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (209.5 equiv) 40 °C, 24 h	komplexes Reaktionsgemisch
14	IBX (2.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ -DMSO (1:1), 0 °C zu Rt, 4 h	komplexes Reaktionsgemisch
15	DMP (2.1 equiv), Pyridin (12 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (313.2 equiv) Rt, 2 h	Zersetzung
16	DMP (2.1 equiv), Pyridin (12 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (324.56 equiv) 0 °C, 4 h ^[b]	Zersetzung ^[c]
17	DMP (2.1 equiv), Pyridin (12 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (395.71 equiv) 0 °C, 4 h ^[b]	128 : 13% (3 mg) ^[d]

[a]: Säulenchromatographie über Silica; [b]: Säulenchromatographie über Aluminiumoxid; [c]: NMR-Spektrum in CDCl₃ aufgenommen; [d]: NMR-Spektrum in Deuteriumoxid aufgenommen.

In ersten Ansätzen zur Oxidation des Triols (–)-**110** wurde versucht, die primäre allylische Hydroxyfunktion selektiv unter den Bedingungen von Einhorn *et al.*¹⁴⁶ zu oxidieren (Tabelle 3, Eintrag 1). Bei der Methode handelt es sich um eine effiziente und höchst selektive Methode zur Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden. Dabei werden katalytische Mengen des Oxidationskatalysators 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) und stöchiometrische Mengen des Oxidanten *N*-Chlorsuccinimid (NCS) eingesetzt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur in einem biphasischen Gemisch in Gegenwart des Phasentransferragenzes Tetrabutylammoniumbromid (TBABr) durchgeführt. Der Versuch wurde mit 1.6 Äquivalenten NCS und katalytischen Mengen TEMPO und TBABr in einem Lösemittelgemisch aus Dichlormethan und pH 8.6-Puffer (1:1) durchgeführt. Nach vier Stunden bei Raumtemperatur konnte lediglich das eingesetzte Edukt (–)-**110** isoliert werden. Für den Versuch, beide primären Hydroxyfunktionen zeitgleich zu oxidieren, wurden die eingesetzten Äquivalente des Oxidationsmittels NCS von 1.6 Äquivalenten auf 2.1 Äquivalenten erhöht. Nach 6.5 Stunden bei Raumtemperatur kam es zu dem Erhalt eines komplexen Reaktionsgemisches (Tabelle 3, Eintrag 2). Eine säulenchromatographische Reinigung¹⁴⁷ und Trennung der gebildeten Produkte ließ sich nicht realisieren. Die Erhöhung der Reaktionszeit auf 24 Stunden und der Einsatz von 2.6 Äquivalenten NCS führten zur Zersetzung (Tabelle 3, Eintrag 3). Nachdem die Versuche, das Triol (–)-**110** unter den Bedingungen von Einhorn zu oxidieren, scheiterten, wurden Ansätze zur Ley–Griffith-Oxidation¹⁰² durchgeführt. Dabei

handelt es sich um eine Tetrapropylammonium-perruthenat-(TPAP)-katalysierte Reaktion, die die kontrollierte Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden ermöglicht. Als Co-Oxidationsmittel wird ein Überschuss an *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) eingesetzt. Der Vorteil der Reaktion liegt in der einfachen Durchführung und es sollen, im Gegensatz zu anderen Oxidationsreaktionen, keine stöchiometrischen Mengen an Nebenprodukten gebildet werden. Zunächst wurde versucht, die primäre allylische Hydroxyfunktion selektiv zu oxidieren (Tabelle 3, Eintrag 4). Dazu wurden bei Raumtemperatur katalytische Mengen TPAP und 1.2 Äquivalente NMO•H₂O eingesetzt. Zur Trocknung des Monohydrats wurde es zunächst eine halbe Stunde über aktiviertem Molsieb gerührt. Die Reaktion lieferte nach einer Stunde bei Raumtemperatur ein komplexes Reaktionsgemisch, dessen Aufreinigung nicht möglich war. In einem nächsten Ansatz wurde versucht, das Triol (–)-**110** direkt zum Lactol **128** zu oxidieren (Tabelle 3, Eintrag 5). Dazu wurden neben katalytischen Mengen TPAP dieses Mal 2.2 Äquivalente NMO•H₂O verwendet. Das Monohydrat wurde wieder über Molsieb getrocknet, bevor die Reaktion durchgeführt wurde. Auch in diesem Fall konnte nach einer Stunde bei Raumtemperatur wiederum nur ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten werden. Als nächstes wurden Kupfer/Nitroxyl-katalysierte, aerobe Oxidationsmethoden getestet.^{114,148} In einem ersten Ansatz wurden als Kupferquelle katalytische Mengen von [Cu(MeCN)₄]OTf und 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (^{MeO}bipy) als Ligand eingesetzt (Tabelle 3, Eintrag 6). Zusätzlich wurden 9-Azabicyclo[3.3.1]nonan (ABNO) und *N*-Methyl-

¹⁴⁶ Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. Efficient and Highly Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes by *N*-Chlorsuccinimid Mediated by Oxoammonium Salts. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452–7454.

¹⁴⁷ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

¹⁴⁸ Steves, J. E.; Preger, Y.; Martinelli, J. R.; Welch, C. J.; Root, T. W.; Hawkins, J. M.; Stahl, S. S. Process Development of Cu/ABNO/NMI-Catalyzed Aerobic Alcohol Oxidation. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1548–1553.

imidazol (NMI) für das von Stahl *et al.*¹⁴⁸ entwickelte $(\text{MeO})\text{bipy}\text{Cu}^{\text{I}}/\text{ABNO}/\text{NMI}$ -Katalysatorsystem in Acetonitril benötigt, da die Reaktion sonst nicht ablaufen würde. Durch das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur kontinuierlich Sauerstoff geleitet, nach drei Stunden konnte jedoch nur noch die Zersetzung beobachtet werden. In einem weiteren Ansatz wurde eine Cu/TEMPO-katalysierte, aerobe Oxidation untersucht (Tabelle 3, Eintrag 7).¹⁴⁸ Für das Katalysatorsystem wurde eine Stammlösung aus TEMPO, 2,2'-Bipyridin (2,2'-bipy), $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{OTf}$ und NMI in Acetonitril angesetzt und bei Raumtemperatur zu dem Triol (–)-**110** gegeben. Sauerstoff wurde kontinuierlich durch die Reaktionslösung geleitet. Studien von Stahl¹¹⁴ und Christmann¹¹³ ergaben, dass die Cu/TEMPO-katalysierten Systeme selektiv primäre Alkohole oxidieren. Für die Oxidationsreaktion in dieser Arbeit konnte aber die Bildung vieler Produkte beobachtet werden, die nicht isolierbar waren. Daraufhin wurde untersucht, ob sich das Triol (–)-**110** unter den Bedingungen analog zu von Kiedrowski zu dem Aldehyd **129** oxidieren lassen würde.¹¹⁵ Unter den durch Christmann modifizierten Bedingungen von Stahl wurde das Triol (–)-**110** bei Raumtemperatur in Acetonitril mit einer Stammlösung aus katalytischen Mengen TEMPO, CuBr, 2,2'-bipy und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) umgesetzt (Tabelle 3, Eintrag 8).¹¹³ Dabei wurde kontinuierlich Sauerstoff durch die Reaktion geleitet. Die Dünnschichtchromatographie zur Überprüfung des Reaktionsfortschrittes zeigte nach einer Stunde bei Raumtemperatur die Bildung eines definierten Produktpots an, jedoch kam es zur Zersetzung bei der Säulenchromatographie. Deshalb wurde in einem nächsten Ansatz das

Edukt unter denselben Bedingungen umgesetzt, jedoch erfolgte die Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch nicht über Silica, sondern über Aluminiumoxid (Tabelle 3, Eintrag 9). In diesem Fall konnte ein Produkt isoliert werden. Die NMR-Auswertung zeigte, dass es sich dabei nicht um den gewünschten Aldehyd **129** handelte, sondern um das Tetrahydropyran **130**. Das Produkt **130** wurde diastereoselektiv erhalten, die Konfiguration des neu gebildeten Chiralitätszentrums wurde nicht aufgeklärt. Die Wiederholung des Versuches lieferte das identische Ergebnis. Vermutlich kommt es durch die Verwendung von DMAP zu der Zyklisierung. Es ist literaturbekannt, dass die Zugabe von DMAP zur Oxidation von allylischen Alkoholen für eine Verschiebung des *E:Z*-Verhältnisses im Produkt zugunsten des thermodynamisch stabileren (*E*)-konfigurierten Produktes sorgt (Abbildung 21).¹¹³

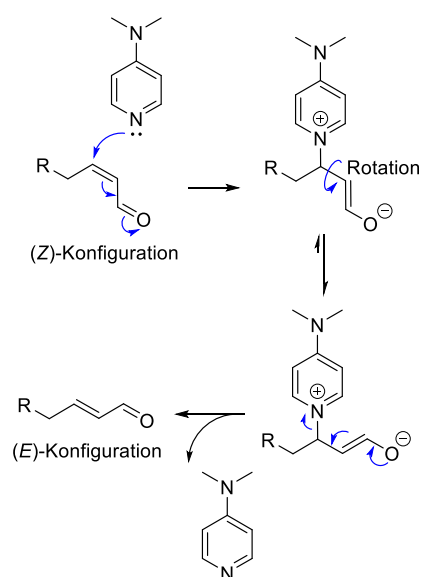


Abbildung 21: Mechanismus der basischen Doppelbindungsisomerisierung im Falle eines Enals nach Roush.¹⁴⁹

Nach Roush *et al.*¹⁴⁹ soll die basische Doppelbindungsisomerisierung durch eine reversible Michael-Addition¹⁵⁰ ausgelöst werden. Dabei greift

¹⁴⁹ Roush, W. R.; Spada, A. P. Synthesis of Trichoverrol B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3693–3696.

¹⁵⁰ a) Michael, A. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren. *J. prakt. Chem.* **1886**, *35*, 349–356. b) Michael, A.

Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren. *J. prakt. Chem.* **1894**, *49*, 20–25.

die Base, in diesem Fall DMAP, die C=C-Doppelbindung des α,β -ungesättigten Aldehyds nucleophil an. Im Gegensatz zur Doppelbindung ist die daraus entstehende C–C-Einfachbindung frei drehbar. Durch die Rotation und der anschließenden Abspaltung von DMAP unter Wiederausbildung der C=C-Doppelbindung wird das thermodynamisch stabilere Produkt mit der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung erhalten. Die Zyklisierung zu dem Tetrahydropyran **130** während der Oxidation in Gegenwart von DMAP lässt sich vermutlich ähnlich erklären (Abbildung 22). DMAP greift die C=C-Doppelbindung nucleophil in dem eigentlichen Oxidationsprodukt, Enal **129**, an und bildet ein Pyridinium-Ion. Ein anschließender nucleophiler Angriff der primären Hydroxyfunktion an dem quartären Kohlenstoffatom und die Freisetzung des DMAPs führen zur Zyklisierung. Eine darauffolgende 1,3-Protonenverschiebung liefert das Tetrahydropyran **130**.

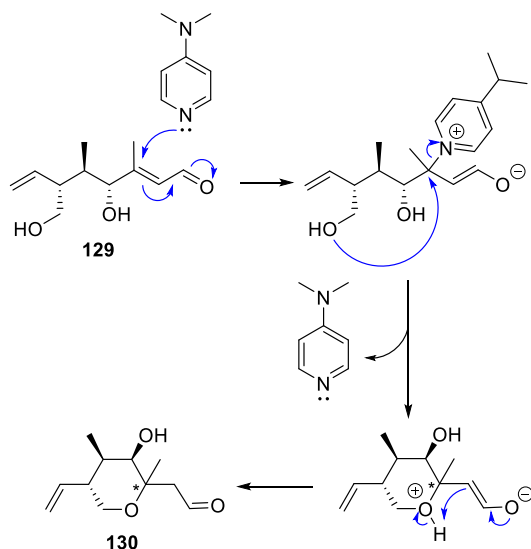


Abbildung 22: Hypothetischer Mechanismus zur Bildung des Produktes **130**.

Eine ähnliche Zyklisierung konnten Díez *et al.* beobachten (Abbildung 23).¹⁵¹ Bei der Oxidation eines Allylkohols mit Braunstein zu dem α,β -ungesättigten Aldehyd **131** kam es zur Bildung von

Tetrahydropyran **133** in Gegenwart eines Pyrrolidin-artigen Katalysators **132**.

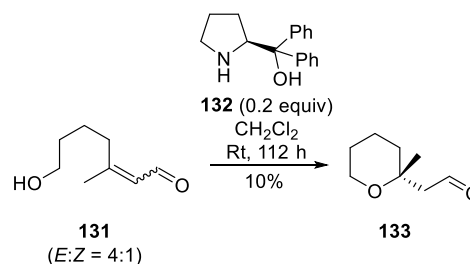


Abbildung 23: Beispiel für die Bildung von Tetrahydropyran **133** nach Díez *et al.*¹⁵¹

Díez *et al.* vermuten, dass die Zyklisierung über ein intermediär gebildetes Iminiumion verläuft, welches dann von der Hydroxyfunktion angegriffen wird.

Um zu testen, ob die Zyklisierung auch bei der Oxidation mit den Bedingungen nach Stahl¹¹⁴ stattfindet, wurde der Oxidationsansatz wiederholt, jedoch DMAP durch NMI ausgetauscht (Tabelle 3, Eintrag 10 und 11). In einem ersten Ansatz, bei dem die Reaktion für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Säulenchromatographie über Aluminiumoxid gereinigt wurden, konnten Spuren des gewünschten Aldehyds **129** nachgewiesen werden. Deshalb wurde die Reaktion unter identischen Bedingungen wiederholt, jedoch die Reaktionszeit auf eine Stunde verlängert. Der Aldehyd **129** konnte mit einer Ausbeute von nur 10% isoliert werden. Der Reaktionsfortschritt musste permanent durch Dünnschichtchromatographie überwacht werden, da die Bildung mehrerer, nicht identifizierbarer Nebenprodukte beobachtet wurde. Die Bildung der Nebenprodukte verlief schneller als die Produktbildung und die Ausbeute des Aldehyds **129** konnte unter den Bedingungen nicht gesteigert werden. Deshalb wurde weiter nach einer alternativen Oxidationsmethode gesucht. Trotz der vorhandenen sekundären allylischen Hydroxyfunktion wurde die

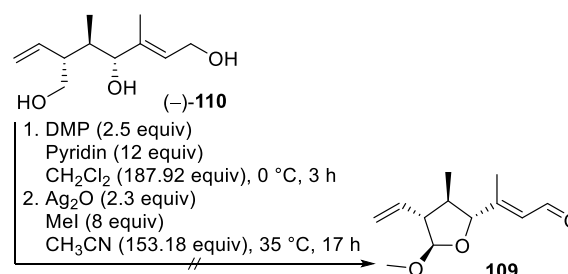
¹⁵¹ Díez, D.; Núñez, M. G.; Benítez, A.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Broughton, H. B.; Urones, J. G.

Organocatalytic Synthesis of an Alkyltetrahydropyran. *Synlett* **2009**, 3, 390–394.

Braunstein-Oxidation in Betracht gezogen (Tabelle 3, Eintrag 12 und 13). Mit acht Äquivalenten MnO_2 bei Raumtemperatur wurde nach 24 Stunden das Edukt vollständig reisoliert. Mit zehn Äquivalenten Braunstein bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ wurde nach 24 Stunden wieder ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten, dessen Produkte nicht durch Säulenchromatographie gereinigt und isoliert werden konnten. Die klassische IBX-Oxidation¹⁵² mit 2.1 Äquivalenten 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) in einem 1:1-Gemisch aus Dichlormethan und Dimethylsulfoxid (DMSO) lieferte nach vier Stunden ebenfalls kein Produkt (Tabelle 3, Eintrag 14). Zuletzt wurden verschiedene Ansätze zur Dess–Martin-Oxidation⁸² durchgeführt (Tabelle 3; Eintrag 15, 16 und 17). Mit 2.1 Äquivalenten Dess–Martin-Periodinan⁸² und 12 Äquivalenten Pyridin konnte nach zwei Stunden bei Raumtemperatur nur die Zersetzung beobachtet werden. Der Versuch wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wiederholt und nach vier Stunden konnte durch Dünnschichtchromatographie die Bildung mehrerer Produkte beobachtet werden. Per Säulenchromatographie über Aluminiumoxid konnten die gebildeten Produkte gereinigt und isoliert werden, jedoch kam es anschließend zur Zersetzung des Produktes im NMR-Lösemittel. Aufgrund der Tatsache, dass bisherige Produkte nur erhalten werden konnten, wenn sie über Aluminiumoxid gereinigt wurden und es bei der Aufreinigung über Silica jedes Mal zur Zersetzung kam, wurde überprüft, ob sich das Produkt ebenfalls in dem NMR-Lösemittel (CDCl_3) zersetzt. Die Dess–Martin-Oxidation⁸² wurde wiederholt und die Produkte in deuteriertem Aceton, deuteriertem DMSO, deuteriertem Pyridin und Deuteriumoxid gemessen. In Deuteriumoxid konnte das Lactol **128** identifiziert werden. Die Ausbeute des isolierten Produktes

betrug jedoch lediglich 13% und konnte nicht weiter optimiert werden.

Deshalb wurde im Folgenden untersucht, ob es möglich sei, das gebildete Lactol **128** ohne Aufreinigung direkt weiter zum Lactolmethylether **109** umzusetzen. Das lag darin begründet, dass das Lactol **128** sich bei der chromatographischen Reinigung, auch über Aluminiumoxid, teilweise zersetzt, wodurch an Ausbeute eingebüßt wurde. Außerdem ließ sich das Lactol **128** nicht aus dem Deuteriumoxid isolieren, sondern zersetzte sich bei dem Versuch. Das Triol (–)-**110** wurde in einer Dess–Martin-Oxidation⁸² zum Lactol **128** oxidiert. Dazu wurden 2.5 Äquivalente DMP und 12 Äquivalente Pyridin zugegeben und für drei Stunden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen bei vermindertem Druck eingeeengt worden waren, wurde das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt. Die Methylierung fand unter Bedingungen nach von Kiedrowski statt.¹¹⁵ Bei $35\text{ }^\circ\text{C}$ wurde das Rohprodukt zusammen mit 2.3 Äquivalenten (getrocknetem) Silber(I)oxid und acht Äquivalenten Methyljodid für 17 Stunden gerührt (Schema 40).¹²¹ Die Dünnschichtchromatographie zeigte keine definierten Produktpots, sondern lediglich ein komplexes Reaktionsgemisch.



Schema 40: Versuche zur direkten Synthese des Lactolmethylethers **109** ausgehend von dem Triol (–)-**110**.

¹⁵² Frigerio, M.; Santagostino, M. A Mild Oxidizing Reagent for Alcohols and 1,2-Diols: *o*-Iodoxybenzoic Acid in DMSO. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.

Sowohl der Aldehyd **129**, als auch das Lactol **128** scheinen säurelabil sowie äußerst instabil zu sein und müssten zeitnah weiter umgesetzt werden. Die schlechten Ausbeuten bei den Oxidationsansätzen und die Bildung sehr vieler, chromatographisch teilweise nicht (ab)trennbarer Nebenprodukte führten zu dem Entschluss, für weitere Studien zur Oxidation die sekundäre Hydroxyfunktion selektiv zu schützen. Dadurch sollten unerwünschte Nebenreaktionen durch die eventuelle Oxidation der sekundären Hydroxyfunktion vermieden und damit die Bildung von Nebenprodukten verringert werden. Außerdem sollte die eingeführte Schutzgruppe die Oxidationsprodukte stabilisieren, wodurch eine erhöhte Ausbeute und bessere Handhabung erreicht werden sollten.

4.4 Einführung einer Schutzgruppe und Überprüfung der Auswirkung auf die Oxidationsansätze

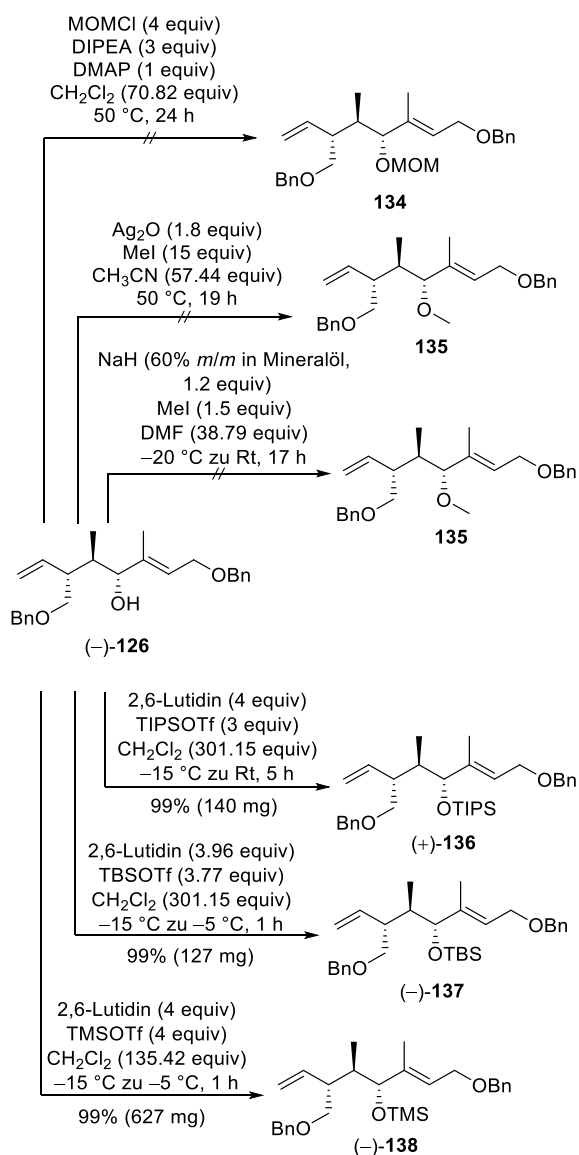
Die selektive Schützung der sekundären Alkoholfunktion lässt sich nicht auf der Stufe des Triols (–)-**110** realisieren. Deshalb sollte die Schutzgruppe auf der Synthesestufe des Allylkohols (–)-**126** eingeführt werden. Die Anwesenheit der Benzylether erforderte eine orthogonale Schutzgruppenstrategie, die die selektive Spaltung der Benzylether erlauben würden. Außerdem sollten die Schutzgruppen die möglichen Oxidationsprodukte im weiteren Verlauf der Synthese stabilisieren und zeitgleich mit relativ wenig Aufwand wieder entfernt werden können. Fünf mögliche Schutzgruppen wurden dahingehend untersucht: ein Methylether, ein Methoxymethyl-Ether¹⁵³ (MOM), ein TBS-Ether, ein TMS-Ether und ein Triisopropyl-Ether (TIPS) (Schema 41).

Bei den Ansätzen, den Allylkohol (–)-**126** mit MOMCl, Diisopropylethylamin (DIPEA) und DMAP als MOM-Ether **134** zu schützen, konnte nach 24 Stunden bei 50 °C keine Produktbildung beobachtet werden. Das Edukt wurde vollständig reisoliert. Auch die Methylierung der Hydroxyfunktion mit Silber(I)oxid und Methyljodid führte zu keinem Umsatz, ebenso wie der Versuch, den Allylkohol (–)-**126** durch eine Williamson-Ethersynthese¹²⁹ mit Natriumhydrid und Methyljodid als Methylether **135** zu schützen.

Anschließend wurden verschiedene Silyl-Schutzgruppen eingesetzt. Dazu wurden Trimethylsilyltriflat, *tert*-Butyldimethylsilyltriflat oder Triisopropylsilyltriflat und jeweils 2,6-Lutidin als Base im Überschuss mit dem Allylkohol (–)-**126** umgesetzt. Der Allylkohol (–)-**126** konnte erfolgreich als TIPS-Ether (+)-**136**, TBS-Ether (–)-**137** und TMS-Ether (–)-**138** geschützt werden. Bei allen Ansätzen konnte eine hervorragende Ausbeute von 99% erzielt werden. Während bei den Reaktionen zu dem TBS-Ether (–)-**137** und dem TMS-Ether (–)-**138** der vollständige Umsatz bereits nach einer Stunde beobachtet werden konnte, benötigte der TIPS-Ether (+)-**136** fünf Stunden bis zum vollständigen Umsatz. Zusätzlich konnte die Synthese von (–)-**137** und (–)-**138** bei deutlichen niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden (–15 °C zu –5 °C). Die Umsetzung von (–)-**126** zu (+)-**136** fand erst statt, nachdem die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt worden war.

¹⁵³ a) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. Asymmetric Synthesis of the Fully Functional Macrolide Core of Salicylhalamide: Remote Control of Olefin Geometry during RCM. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731–3734. b) Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Purushothama, P.; Prasad, A. R. Enantioselective Synthesis of (+)-Sedamine and (–)-Allosedamine. *Synthesis* **2006**, *23*,

4005–4012. c) Krishna, P. R.; Narsingam, M. Studies Directed Towards the Stereoselective Total Synthesis of Ilexlactone via a Tandem Ring-Closing Enyne Metathesis Protocol. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8721–8724.

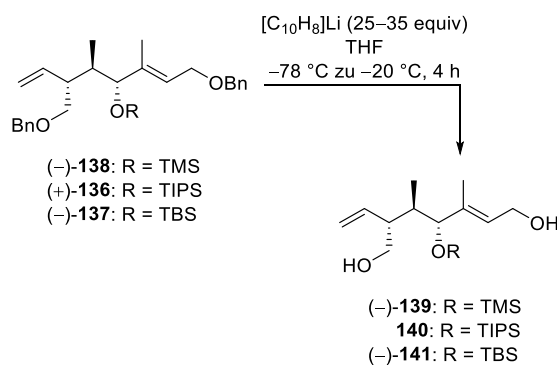


Schema 41: Reaktionsansätze zur selektiven Schützung der sekundären Hydroxyfunktion des Allylalkohols (-)-126.

Nachdem die Silylether (+)-136, (-)-137 und (-)-138 erhalten worden waren, wurde ermittelt, welche der Schutzgruppen sich für den weiteren Verlauf der Synthese am besten eignen würde. Dazu wurden im nächsten Schritt selektiv die Benzylether gespalten (Tabelle 4).

Die Umsetzung des TMS-geschützten Benzylethers (-)-138 mit einem großen Überschuss von *in situ* generiertem Lithiumnaphthalen¹⁰¹ bei niedrigen Temperaturen lieferte nach vier Stunden neben dem gewünschten Diol (-)-139 zu gleichen Teilen das Triol (-)-110 (Tabelle 4, Eintrag 1).

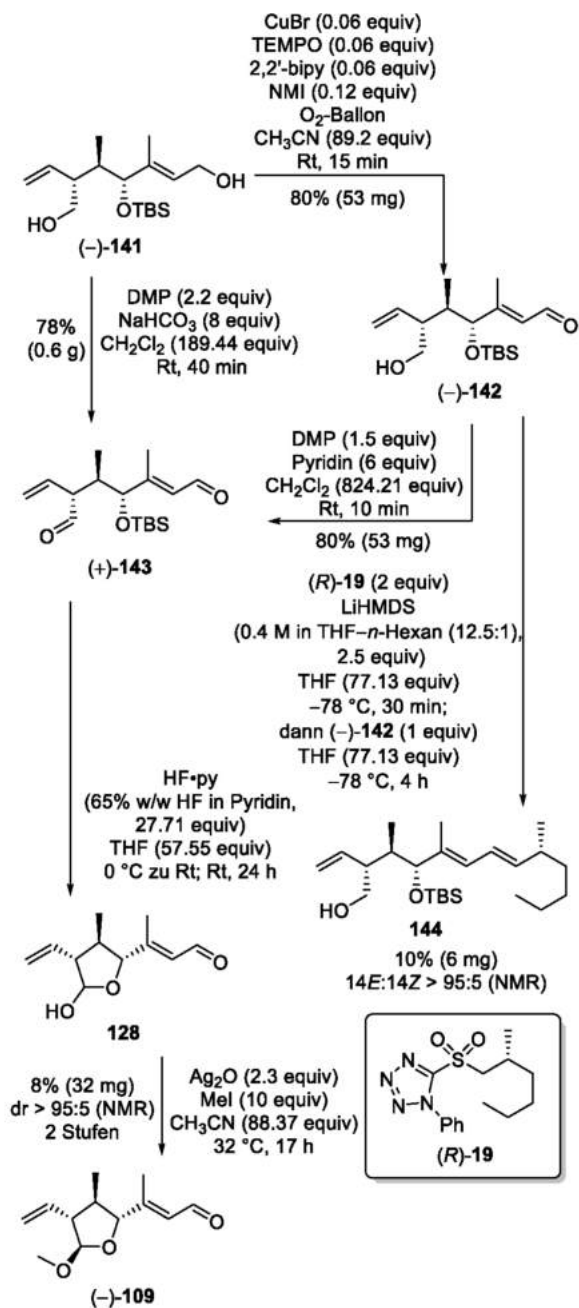
Tabelle 4: Bedingungen zur Spaltung der Benzylether.



Eintrag	R	Ergebnis
1	TMS	(-)-139: 40% (107 mg) (-)-110: 42% (82.1 mg)
2	TIPS	140: 23% (22 mg)
3	TBS	(-)-141: 98% (270 mg)

Offenbar ist die TMS-Schutzgruppe für diese Art von Reaktion zu labil und wurde ebenfalls bei der Reaktion abgespalten. Das Ergebnis schloss die TMS-Schutzgruppe für die weitere Synthese aus. In Gegenwart der TIPS-Schutzgruppe konnten die Benzylether von (+)-136 mit einem Überschuss Lithiumnaphthalenid¹⁰¹ nach vier Stunden nur zu einem geringen Anteil gespalten und 140 mit einer niedrigen Ausbeute erhalten werden (Tabelle 4, Eintrag 2). Die TIPS-Schutzgruppe wurde aus diesem Grund ebenfalls für die weitere Synthesepaltung nicht weiter beachtet. Die besten Ergebnisse lieferten die Ansätze mit dem Benzylether (-)-137 (Tabelle 4, Eintrag 3). In Gegenwart der TBS-Schutzgruppe konnten die Benzylether problemlos und ohne Nebenreaktionen gespalten und das Diol (-)-141 mit einer sehr guten Ausbeute erhalten werden.

Nachdem nun die sekundäre Hydroxyfunktion geschützt worden war, wurden erneut Versuche unternommen, die primären Hydroxyfunktionen, in diesem Fall von (-)-141, zu oxidieren (Schema 42).



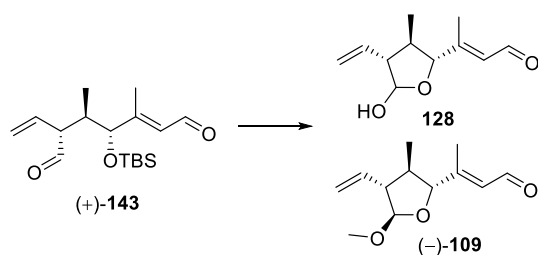
Schema 42: Übersicht über die Synthese von Lactolmethylene (-)-109 und Trien 144.

Zunächst wurde die allylische Hydroxyfunktion unter den Bedingungen nach Stahl *et al.*¹¹⁴ oxidiert und der Aldehyd (-)-142 konnte mit guten Ausbeuten erhalten werden. Im Gegensatz zu dem zuvor aus dem Triol (-)-110 synthetisierten Aldehyd 129 wies der Aldehyd (-)-142 eine höhere Stabilität auf. Eine Zersetzung konnte weder bei der chromatographischen Reinigung über Silica, noch im NMR-Lösemittel beobachtet werden. Daraufhin wurde der Aldehyd (-)-142 in

einer Dess–Martin-Oxidation⁸² zum Dialdehyd (+)-143 oxidiert. Dieser wurde als Feststoff erhalten. Auch der Dialdehyd (+)-143 war nicht zersetzungsanfällig. Deshalb wurde das Diol (-)-141 den Bedingungen einer Dess–Martin-Oxidation⁸² unterworfen, unter denen simultan beide Hydroxyfunktionen oxidiert werden sollten. Das gewünschte Produkt (+)-143 konnte mit einem zufriedenstellenden Ergebnis erhalten werden.

Probleme bereitete anschließend die Spaltung des TBS-Ethers. Geplant war, den Silylether unter sauren Bedingungen zu spalten. Die spontane Lactolisierung des Dialdehyds sollte das Lactol 128 liefern, welches zum Lactolmethylene (-)-109 umgesetzt werden sollte. Ein Überblick über die Ansätze zur Silyletherspaltung ist in Tabelle 5 gegeben.

In einem ersten Ansatz wurde (+)-143 mit einem Gemisch aus HF·Pyridin in THF (1:6) umgesetzt (Tabelle 5, Eintrag 1). Nach 17 Stunden konnte die Bildung des Lactols 128 bei der Dünnschichtchromatographie beobachtet werden, jedoch kam es im späteren Verlauf bei der Aufreinigung und im NMR-Lösemittel zur Zersetzung. Eine Isolierung des Lactols 128 war nicht möglich. Um möglicherweise die Arbeiten mit Fluorwasserstoffsäure (HF) umgehen zu können, wurde die Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure (TFA) angestrebt (Tabelle 5, Eintrag 2). Die Reaktion mit vier Äquivalenten TFA zeigte nach drei Stunden bei Raumtemperatur keinen Umsatz und der Dialdehyd (+)-143 wurde reisoliert. Mit vier Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) konnte nach drei Stunden bei 0 °C ebenfalls keine Produktbildung beobachtet werden (Tabelle 5, Eintrag 3). Die Reaktion mit einer wässrigen Lösung von Fluorwasserstoffsäure in Tetrahydrofuran (THF) (1:1:10) führte nach 17 Stunden bei Raumtemperatur zur Zersetzung (Tabelle 5, Eintrag 4).

Tabelle 5: Übersicht über die Reaktionen zur Spaltung des Silylethers sowie zur anschließenden Methylierung.

Eintrag	Reagenzien & Bedingungen	Ergebnis
1	HF•py–THF (1:6) 0 °C zu Rt, 17 h	Produkt 128 beobachtet
2	TFA (4 equiv) THF (576.13 equiv) Rt, 3 h	kein Umsatz
3	TBAF (1 M in THF, 4 equiv) THF (403.34 equiv) 0 °C, 3 h	kein Umsatz
4	HF–H ₂ O–THF (1:1:10) 0 °C zu Rt, 17 h	Zersetzung
5	1. HF•py–THF (1:6) 0 °C zu Rt, 17 h 2. Ag ₂ O (2.3 equiv) Mel (10 equiv) CH ₃ CN (765.89 equiv) 32 °C, 17 h	(–)- 109 : 8% (32 mg) dr > 95:5
6	1. HF–H ₂ O–THF (1:1:10) 0 °C zu Rt, 17 h 2. Ag ₂ O (2.3 equiv) Mel (10 equiv) CH ₃ CN (832.49 equiv) 32 °C, 17 h	komplexes Reaktions- gemisch

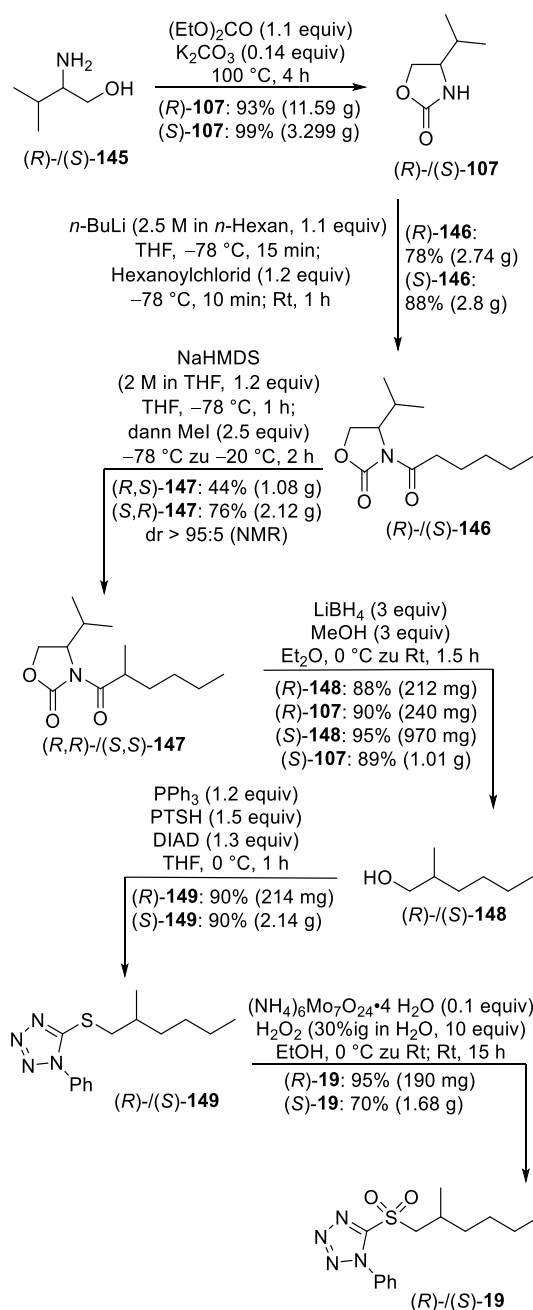
Aus vorherigen Ansätzen war bereits bekannt, dass das Lactol **128** sehr labil ist. Deshalb wurde angestrebt, den Dialdehyd (+)-**143** in zwei Stufen direkt in den Lactolmethylether (–)-**109** zu überführen (Tabelle 5, Eintrag 5 und 6). Zunächst wurde der TBS-Ether mit HF•Pyridin in THF (1:6) gespalten und anschließend mit 2.3 Äquivalenten getrocknetem Silber(I)oxid und zehn Äquivalenten Methyljodid für 17 h bei 32 °C in Acetonitril zu

dem Lactolmethylether (–)-**109** umgesetzt.¹²¹ Über zwei Stufen konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 8% erhalten werden. Die Spaltung der Schutzgruppe mit wässriger Flusssäure und die anschließende Methylierung lieferten ein komplexes Reaktionsgemisch. Eine Produktbildung wurde nicht beobachtet.

Aufgrund der schlechten Ergebnisse, vermutlich bedingt durch die Labilität und Zersetzungsanfälligkeit des Lactols **128**, wurde entschieden, den Aufbau der Heterozyklen der Naturstoffe im Synthesepfad nach hinten zu verschieben. Stattdessen sollten, ausgehend von dem Aldehyd (–)-**142**, die Naturstoffe Richtung Osten durch eine Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁷ mit dem Ostfragment (*R*)-**19** verlängert werden (Schema 42). Versuche, die freie Hydroxyfunktion von (–)-**142** als TMS-Ether zu schützen, waren nicht zielführend. Die Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁷ wurde deshalb mit dem Aldehyd (–)-**142** und einem Überschuss des Ostfragments (*R*)-**19** durchgeführt, in der Hoffnung, dass die Anwesenheit der freien Hydroxyfunktion nicht zu Nebenreaktionen führt. Das Alken **144** konnte mit einer Ausbeute von 10% erhalten werden. Problematisch war hierbei, dass das Produkt **144** unter denselben Bedingungen wie das Sulfon (*R*)-**19** bei der chromatographischen Reinigung von der Säule eluierte und beide Verbindungen auch auf der Dünnschichtchromatographie einen identischen R_f-Wert besaßen. Die Aufreinigung bzw. Isolierung des Produktes **144** von überschüssigem Sulfon (*R*)-**19** erwies sich somit als schwierig. Eine Trennung der Substanzen ist unter normalen Bedingungen nicht möglich und müsste über eine präparative HPLC erfolgen, was sehr zeitintensiv wäre. Zusätzlich konnte bei allen durchgeführten Ansätzen keine vollständige Umsetzung des Eduktes (–)-**142** erzielt werden.

Das eingesetzte Sulfon (*R*)-**19** sowie das Sulfon (*S*)-**19**¹⁵⁴ wurden analog zu Körner enantiomerenrein synthetisiert (Schema 43).⁷⁴ Obwohl bei der Strukturhypothese für Fusaequisin A (**4**) davon ausgegangen wird, dass das Chiralitätszentrum an dem Kohlenstoffatom C16 (*R*)-konfiguriert vorliegt, wurde auch die (*S*)-konfigurierte Seitenkette synthetisiert. Für den Fall, dass die Strukturhypothese fehlerhaft sei, könnte so unmittelbar mit der Synthese eines weiteren Diastereomers begonnen werden.

Die Synthese der Sulfone (*R*)-**19** und (*S*)-**19** startete mit den Aminoalkoholen D-Valinol ((*R*)-**145**) und L-Valinol ((*S*)-**145**). In einer Kondensationsreaktion wurden die Evans-Auxiliare (*R*)-**107** und (*S*)-**107** hergestellt.¹⁵⁵ Die anschließende Umsetzung mit Hexanoylchlorid als Elektrophil und *n*-Butyllithium als Base lieferten die acylierten Evans-Auxiliare (*R*)-**146** und (*S*)-**146**. In einer asymmetrischen Alkylierung nach Evans¹²⁸ wurde dann das Chiralitätszentrum an C16 diastereoselektiv aufgebaut. Dabei wurde Natriumbis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS) als Base und Methylodid als Methylierungsreagenz eingesetzt. (*R,R*)-**147** bzw. (*S,S*)-**147** wurden diastereomerenrein erhalten. Die Zuordnung der jeweiligen Konfiguration beruht auf dem stereochemischen Modell der asymmetrischen Induktion der Evans-Auxiliare für die diastereoface-differenzierende Alkylierung.^{128b} Der Angriff des elektrophilen Methylodids kann normalerweise von beiden Seiten erfolgen. Das Evans-Auxiliar verhindert den zufälligen Angriff durch die Abschirmung der Vorderseite oder der Rückseite (abhängig von der Konfiguration des Auxiliars) und die Methylierung erfolgt von der sterisch günstigeren Seite.



Schema 43: Übersicht über die Synthese der Ostfragmente (*S*)-**19** und (*R*)-**19**.

Die reduktive Abspaltung des Auxiliars mit Lithiumborhydrid lieferte die enantiomerenreinen Alkohole (*R*)-**148** und (*S*)-**148**.¹⁵⁶ Das jeweilige Evans-Auxiliar (*R*)-**107** oder (*S*)-**107** konnte zu 90% bzw. 89% wiedergewonnen werden und kann erneut zur Synthese der Ostseitenketten

¹⁵⁴ Körner, M.; Hiersemann, M. Advances and Setbacks in the Total Synthesis of the Fungal Metabolite Curvicollide C: Synthesis and Elaboration of Non-Aldol Stereotriads from Gosteli-Type Allyl Vinyl Ethers. *Synthesis* **2016**, *48*, 2466–2482.

¹⁵⁵ Evans, D. A.; Mathre, D. J. Asymmetric Synthesis of the Enkephalinase Inhibitor Thiorphan. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1830–1835.

¹⁵⁶ Nystrom, R. F.; Chaikin, S. W.; Brown, W. G. Lithium Borohydride as a Reducing Agent. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 3245–3246.

eingesetzt werden. In einer Mitsunobu-Reaktion¹¹⁸ wurden die Alkohole (*R*)-**148** und (*S*)-**148** zu den Thioethern (*R*)-**149** und (*S*)-**149** umgesetzt. Die anschließende Oxidation lieferte die Sulfone (*R*)-**19** und (*S*)-**19**.

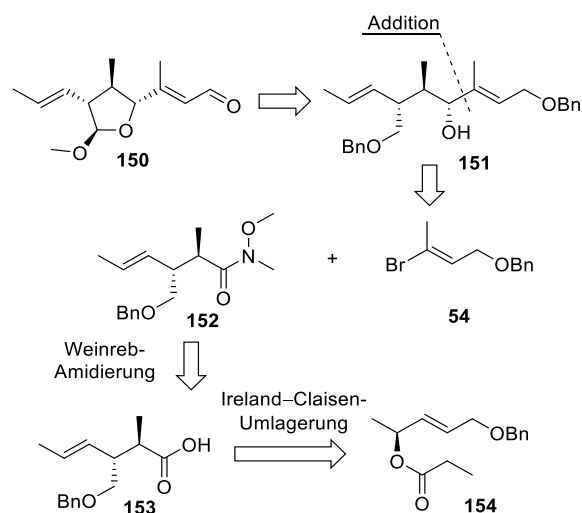
Nachdem die Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁷ mit dem Sulfon (*R*)-**19** und dem Aldehyd (–)-**142** und auch die Ansätze zur Bildung des Lactolmethylethers (–)-**109** weit hinter den Erwartungen zurückblieben, wurden Überlegungen zu einer alternativen Synthesestrategie eines neuen, leicht modifizierten Mittelfragmentes angestellt. In die Planung wurden die bisherigen Überlegungen und Ergebnisse, auch aus vorhergehenden Dissertationen, einbezogen (Kapitel 4.5).

4.5 Entwicklung einer Strategie zur Synthese eines neuen Mittelfragmentes

In Schema 44 ist der retrosynthetische Ansatz zur Synthese des neuen Mittelfragmentes **150** dargestellt. Das Fragment **150** unterscheidet sich vom bisher angestrebten Mittelfragment **99** (siehe Kapitel 3) in der Substitution der westlichen Doppelbindung. Während sie bei dem ursprünglichen Mittelfragment **99** vor der Spaltung in (–)-**109** als terminale, monosubstituierte Doppelbindung vorliegt, weist das neue Mittelfragment **150** eine disubstituierte Doppelbindung auf. Die Doppelbindung zwischen C7 und C8 soll ausgehend von **150** über eine Kreuzmetathese aufgebaut werden.

Das Mittelfragment **150** soll über mehrere Stufen, bestehend aus Methylierung, Oxidation und Benzyletherspaltung aus dem Allylalkohol **151** hervorgehen. Der Allylalkohol soll durch eine Additionsreaktion aus dem Weinrebamid⁹⁴ **152** und dem Vinylbromid **54** erhalten werden. Das Vinylbromid **54** wird bereits zum Aufbau des

ursprünglichen Mittelfragmentes **99** eingesetzt und ist literaturbekannt.⁹⁹ Das Weinrebamid⁹⁴ **152** soll aus der Carbonsäure **153** synthetisiert werden, die sich in einer Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷ auf den Allylester **154** zurückführen lässt. Der Allylester **154** ist literaturbekannt.¹⁵⁸



Schema 44: Übersicht über die Retrosynthese von Mittelfragment **150**.

Die Synthesestrategie beinhaltet einige Vorteile gegenüber der ursprünglichen Route. Während bisher die Vorläufer der Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ zeitaufwändig mittels präparativer HPLC voneinander getrennt werden mussten, würde eine solche Trennung im Falle des Allylesters nicht nötig sein. Dieser kann als einziges Diastereo- und Enantiomer synthetisch zugänglich gemacht werden. Die geplante Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷ wird zudem ohne den Einsatz eines Katalysators durchgeführt. Demnach kann sich die zeitaufwändige und kostenintensive Synthese des Katalysators (*S,S*)-**33** gespart werden. Außerdem muss nach der Umlagerung das Kohlenstoffgrundgerüst nicht teilweise wieder abgebaut werden, wie es bisher der Fall war.

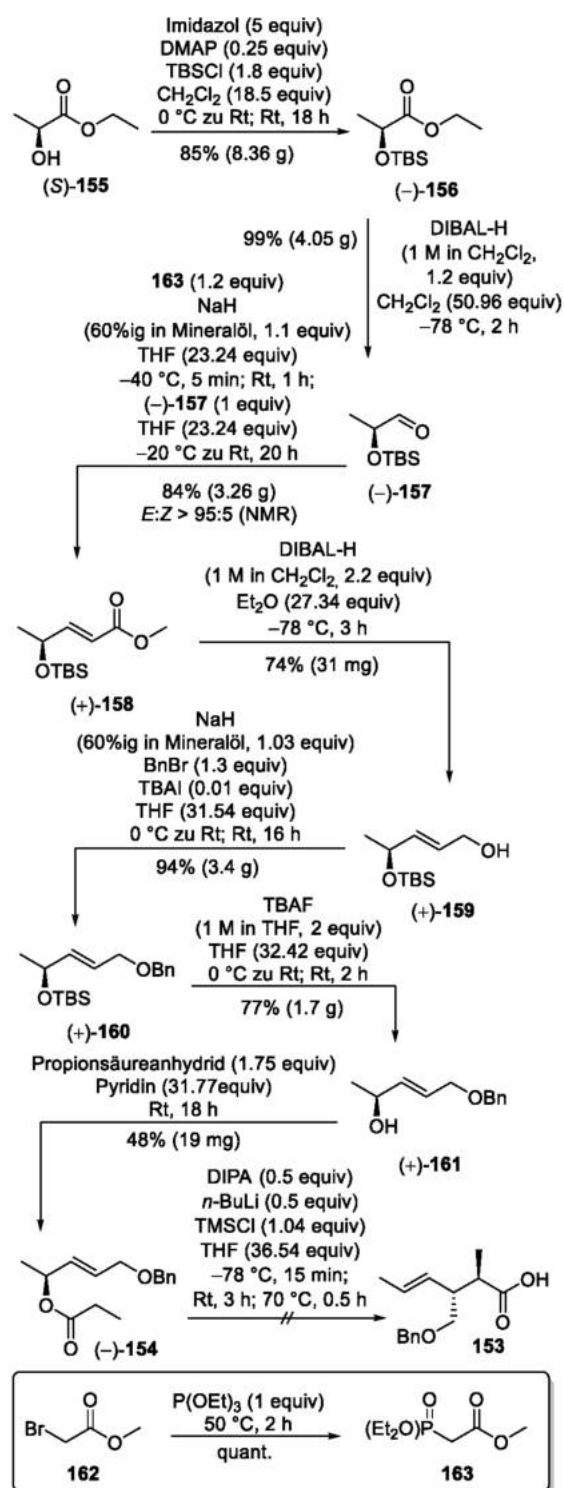
Die Synthese des Allylesters **154** wurde in Anlehnung an Mulzer *et al.*¹⁵⁸ durchgeführt. Im Unter-

¹⁵⁷ Ireland, R. E.; Mueller, R. H. Claisen Rearrangement of Allyl Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897–5898.

¹⁵⁸ Mulzer, J.; Salimi, N. First Asymmetric Synthesis of (+)- and (–)-Roccellaric Acid and Dihydroprotolichesterinic Acid. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 457–471.

schied zu Mulzer wurde in dieser Arbeit auf die TBS-Schutzgruppe zurückgegriffen und keine Tetrahydropyran-Schutzgruppe (THP) verwendet (Schema 45). In einer Bachelorarbeit wurde näher untersucht, ob die Wahl der Schutzgruppe eine Auswirkung auf die Synthese hat.¹⁵⁹ Mit der TBS-Schutzgruppe konnten, im Vergleich, wesentlich höhere Ausbeuten erzielt werden. Außerdem wurde mit der THP-Schutzgruppe ein neues Chiralitätszentrum aufgebaut und die Produkte lagen als Diastereomerenmische vor, das konnte mit der Wahl der TBS-Schutzgruppe umgangen werden.

Im ersten Schritt wurde das kommerziell erhältliche L-Ethyllactat ((*S*)-**155**) in einer Schutzgruppenoperation mit TBSCl, Imidazol und DMAP zu dem Silylether (–)-**156** umgesetzt. Dessen Esterfunktion wurde mit DIBAL-H selektiv zu dem Aldehyd (–)-**157** reduziert, der leicht flüchtig ist und sich durch seinen charakteristischen Geruch nach Erkältungsbad (Menthol) auszeichnet. In einer Horner–Wadsworth–Emmons-Reaktion⁹² wurde der Aldehyd (–)-**157** mit dem Phosphonat **163** in das Alken (+)-**158** überführt. Das Phosphonat **163** wurde zuvor aus Bromessigsäuremethyl-ester (**162**) und Triethylphosphit hergestellt.¹⁶⁰ Anschließend wurde der Ester (+)-**158** mit DIBAL-H zu dem Alkohol (+)-**159** reduziert. Durch eine Williamson-Ethersynthese¹²⁹ mit Natriumhydrid, Benzylbromid und Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) wurde der Alkohol (+)-**159** zu dem Benzylether (+)-**160** umgesetzt. Die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) lieferte den Allylalkohol (+)-**161**. Dieser wurde anschließend in einer Veresterung mit Propionsäureanhydrid in Pyridin zu dem Ester (–)-**154** umgesetzt.



Schema 45: Übersicht über die Synthese des Allylesters (–)-**154**.

In einem ersten Ansatz zur Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷ wurde versucht, die Reaktionen nach den Bedingungen von Mulzer *et al.*¹⁵⁸ zu reproduzieren. Dabei wurden 0.5 Äquivalente LDA

¹⁵⁹ Roßbach, P. Studien zur Synthese des Mittelfragmentes von Curvicollid B und Fusaequisin A. *Bachelorarbeit*, 2019, TU Dortmund.

¹⁶⁰ Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. Asymmetric Synthesis of Sedum Alkaloids via Lithium Amide Conjugate Addition. *Tetrahedron* 2009, 65, 10192–10213.

(hergestellt aus Diisopropylamin (DIPA) und *n*-Butyllithium (*n*-BuLi)) und 1.04 Äquivalente Trimethylsilylchlorid (TMSCl) eingesetzt. Bei der Reaktion konnte keine Produktbildung beobachtet werden und das Edukt (–)-**154** wurde vollständig wiedergewonnen.

Zum besseren Verständnis der Reaktion soll im Folgenden auf die theoretischen Hintergründe eingegangen werden: Bei einer Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷ handelt es sich um eine konzentrierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung, bei der γ,δ -ungesättigte Carbonsäuren aus Allylestern zugänglich gemacht werden können. Der Mechanismus der Umlagerung ist in Abbildung 24 beispielhaft für den Allylester (–)-**154** dargestellt.

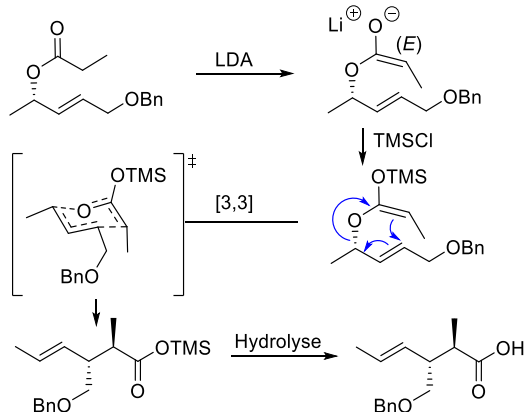


Abbildung 24: Mechanismus der Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷.

Der Allylester (–)-**154** wird mit LDA deprotoniert und zu dem (*E*)-konfigurierten Esterenolat umgesetzt. Durch die Zugabe von TMSCl wird das Silylketenacetal erhalten. Die anschließende [3,3]-sigmatrope Umlagerung verläuft über einen sechsgliedrigen Übergangszustand zu dem Silylester. Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit des Silylesters wird nach der wässrigen Aufarbeitung die *trans*-konfigurierte γ,δ -ungesättigte Carbonsäure erhalten. Die Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷ bietet die Vorteile, dass die benötigten

Edukte relativ einfach diastereo- und enantioselectiv hergestellt werden können. Außerdem findet die Umlagerung bei niedrigen Temperaturen und unter basischen Bedingungen statt, sodass auch säurelabile und thermisch instabile Allylester zur Reaktion gebracht werden können. Ein weiterer Vorteil der Reaktion liegt darin, dass die *E:Z*-Konfiguration der Silylketenacetale kontrolliert und damit die Stereochemie des Produktes beeinflusst werden kann (Abbildung 25).¹⁶¹

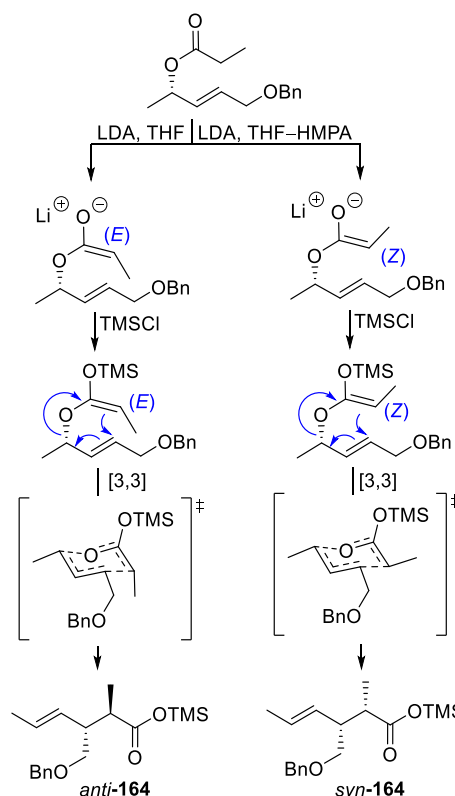


Abbildung 25: Auswirkungen der Konfiguration des Esterenolats auf die Stereochemie des Produktes bei der Ireland–Claisen-Umlagerung.^{162,163}

Die Konfiguration des Silylketenacetals wird dadurch bestimmt, wie der höher priorisierte Rest an der Doppelbindung zu der OTMS-Gruppe steht. Befinden sich die beiden Reste in *trans*-Stellung zueinander, liegt das (*E*)-konfigurierte Silylketenacetal vor, aus dem das *trans*-konfigurierte Produkt *anti*-**164** hervorgeht.¹⁶² Befinden

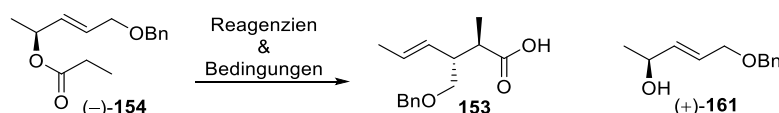
¹⁶¹ Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. The Ester Enolate Claisen Rearrangement. Stereochemical Control through Stereoselective Enolate Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *10*, 2868–2877.

¹⁶² Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U. *The Claisen Rearrangement*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2007**, S. 119ff.

sich die Reste in *cis*-Anordnung, liegt das (*Z*)-konfigurierte Silylketenacetal vor und das *cis*-konfigurierte Produkt *syn*-**164** wird erhalten. Die Lösemittelpolarität und Additive haben Einfluss auf die *E:Z*-Konfiguration. In reinem THF und mit LDA wird bevorzugt das (*E*)-Enolat gebildet, während in einem besser koordinierenden Lösemittelsystem durch die Zugabe von HMPA zu THF und LDA bevorzugt das (*Z*)-Enolat gebildet wird.¹⁶³ Der Verlauf der Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷ kann auch durch die Stereoinformation der Edukte und ihren Substituenten beeinflusst werden.

Die erfolgreiche Bildung des Esterenolats und die Umsetzung zum Silylketenacetal sind essentiell dafür, dass die Umlagerung¹⁵⁷ stattfindet. Aus diesem Grund ist es fraglich, die Base mit 0.5 Äquivalenten als Mindermenge in Bezug auf den Allylester (–)-**154** einzusetzen. Eine vollständige Deprotonierung des Esters ist unmöglich. Um die Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷ genauer zu untersuchen, wurde sie in zwei Abschlussarbeiten^{159,164} behandelt, deren wichtigsten Ergebnisse in Tabelle 6 zusammengefasst sind.

Tabelle 6: Ansätze zur Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷.



Eintrag	Base	Silan	Bedingungen	Ergebnis
1 ^[a]	LDA (0.5 equiv)	TMSCl (1.04 equiv)	THF, –78 °C, 10 min; Rt, 20 min; 70 °C, 0.5 h	kein Umsatz
2	LDA (0.5 equiv)	TMSCl (1.04 equiv)	THF, –78 °C, 10 min; Rt, 20 h; 70 °C, 5 h	(+)- 161 isoliert
3	LDA (1.5 equiv)	TMSCl (1.04 equiv)	THF, –78 °C, 10 min; Rt, 3 h	–
4	LDA (2 equiv)	TMSCl (1.5 equiv)	THF, –78 °C, 0.5 h; Rt, 4 h	–
5	LDA (2 equiv)	TMSOTf (1.5 equiv)	THF, –78 °C, 0.5 h; Rt, 4 h	–
6	LDA (1.5 equiv)	TESCl (1.5 equiv)	THF, –78 °C, 0.5 h; Rt, 18 h; 70 °C, 3.5 h	–
7	LDA (1.5 equiv)	TMSCl (2 equiv)	THF, –78 °C, 1 h; Rt, 20 h; 70 °C, 0.5 h	153 : 3% (10 mg)
8	LDA (1.5 equiv)	TMSCl (2 equiv)	THF, –78 °C, 10 min; 50 °C, 18 h	–
9	LDA (1.5 equiv)	TMSCl (2 equiv)	THF, –100 °C zu Rt, 4.5 h; 80 °C, 1.5 h; Rt, 15 h	(+)- 161 isoliert
10	LTMP (1.5 equiv)	TMSCl (1.5 equiv)	THF, –78 °C, 1 h; Rt, 19 h	kein Umsatz
11	NaHMDS (1.5 equiv)	TMSCl (2 equiv)	THF, –78 °C, 1 h; Rt, 19 h	(+)- 161 isoliert
12	<i>i</i> Pr ₂ NEt (1.5 equiv)	TMSCl (1.5 equiv)	THF, 0 °C, 10 min; Rt, 17 h; 80 °C, 4.5 h	kein Umsatz
13	Et ₃ N (1.5 equiv)	TMSCl (1.5 equiv)	THF, 0 °C, 10 min; Rt, 17 h; 80 °C, 4.5 h	kein Umsatz
14	LiHMDS (1.5 equiv)	TMSCl (1.5 equiv)	THF, –78 °C, 15 min; Rt, 16 h; 60 °C, 4 h	kein Umsatz

[a]: Bedingungen nach Mulzer *et al.*¹⁵⁸

¹⁶³ Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. Stereochemical Control in the Ester Enolate Claisen Rearrangement. 1. Stereoselectivity in Silyl Ketene Acetal Formation. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650–657.

¹⁶⁴ Fornal, S. M. Beiträge zur Synthese des Mittelfragments von Curvicollid B und Fusaequisin A. **2019**, *Masterarbeit*, TU Dortmund.

Vor der Verwendung wurde das Trimethylsilylchlorid mit Calciumhydrid eine Stunde refluxiert (75 °C) und anschließend fraktioniert destilliert.¹⁶⁵ Dadurch sollen die Salzsäure (HCl), die durch die Hydrolyse des labilen TMSCl entstanden ist, sowie die anfallenden Nebenprodukte entfernt werden. Die Bildung des Esterenolats und die Bildung des Silylketenacetals sollte bei sehr niedrigen Temperaturen stattfinden, für die eigentliche Umlagerung wurde die Reaktion auf Raumtemperatur aufgetaut und teilweise erwärmt.

Der Vollständigkeit halber wurden als erstes erneut die Bedingungen von Mulzer¹⁵⁸ angewandt (Tabelle 6, Eintrag 1). Dabei sollte zunächst der Allylester (–)-**154** mit 0.5 Äquivalenten LDA bei –78 °C für zehn Minuten deprotoniert und mit 1.04 Äquivalenten TMSCl in das Silylketenacetal überführt werden. Nach kurzer Reaktionszeit bei Raumtemperatur von 20 Minuten sollte die Umlagerung dann bei erhöhten Temperaturen (70 °C, 0.5 Stunden) stattfinden. Die Reaktion zeigte keinen Umsatz, was vermuten lässt, dass es nicht zur Bildung des Silylketenacetals kam und damit keine Umlagerung stattfinden konnte. Aufgrund der kurzen Reaktionszeit bei 70 °C wurde der Ansatz wiederholt, jedoch für 20 Stunden bei Raumtemperatur und dann für fünf Stunden bei 70 °C gerührt (Tabelle 6, Eintrag 2). Dabei zeigte die Dünnschichtchromatographie einen Reaktionsfortschritt, jedoch wurde nicht die Carbonsäure **153**, sondern der Alkohol (+)-**161** erhalten. Wie es zur Bildung des Alkohols (+)-**161** kommen kann, zeigt Abbildung 26. In dem Fall kommt es bei der Reaktion nicht zur Bildung des Silylketenacetals, da das gebildete Esterenolat vorher zerfällt.¹⁶⁶ Das ist ein bekanntes Problem bei

Claisen-Umlagerungen. Das sehr basische Esterenolat ($pK_s[\text{Ester}] \approx 25$) zersetzt sich durch eine Eliminierung zu dem Keten und dem weniger basischen Alkoholat ($pK_s[\text{Alkohol}] = 16\text{--}19$).¹⁶⁷ Durch wässrige Aufarbeitung wird der Alkohol (+)-**161** erhalten.

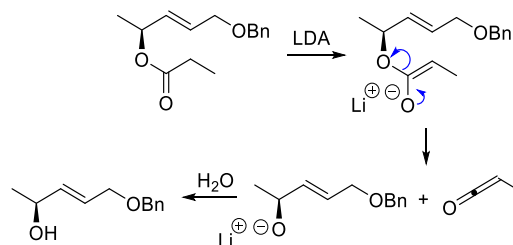


Abbildung 26: Mechanismus zum Zerfall des Esterenolats.

In der Hoffnung, die Zersetzung des Esterenolates umgehen zu können, wurden 1.5 Äquivalente LDA und 1.04 Äquivalente TMSCl eingesetzt (Tabelle 6, Eintrag 3). Nach zehn Minuten bei –78 °C wurde die Reaktion für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, lieferte jedoch kein Ergebnis. Für die Silylketenacetalbildung wurden die bisherigen Ansätze nur für zehn Minuten bei –78 °C gerührt. Vermutlich reicht die Zeit nicht aus, um den Allylester zu deprotonieren und mit TMSCl umzusetzen, sodass die Reaktionszeit für den Schritt erhöht wurde. Das Edukt (–)-**154** wurde mit zwei Äquivalenten LDA und 1.5 Äquivalenten TMSCl für 30 Minuten bei –78 °C und anschließend bei Raumtemperatur für vier Stunden gerührt (Tabelle 6, Eintrag 4). Der Ansatz lieferte keine Ergebnisse. Deshalb wurde im Folgenden die Wahl des Silans zur Bildung des Silylketenacetals variiert (Tabelle 6, Eintrag 5 und 6). Die Wahl der Silane viel auf TMSOTf und TESCl. Beide Ansätze ließen keine Produktbildung erkennen.

¹⁶⁵ Leahy, E. M.; Zhang, W. *Chlorotrimethylsilane*. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, (Ed.). 2001 John Wiley & Sons, Ltd.

¹⁶⁶ Latscha, H. P.; Kazmaier, U. *Chemie für Biologen*. 2002, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, S. 576ff.

¹⁶⁷ pK_s -Werte beziehen sich auf die Daten von D. H. Ripin und D. A. Evans in H_2O : (https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/pka_data/evans_pKa_table.pdf, 03.02.2021).

Nachdem in vorherigen Ansätzen die Base immer in größeren Mengen eingesetzt wurde als das Silan, wurde die Reaktion mit einem Überschuss Silan im Vergleich zur Base durchgeführt (Tabelle 6, Eintrag 7). Mit 1.5 Äquivalenten LDA und zwei Äquivalenten TMSCl wurde der Allylester (–)-**154** für eine Stunde bei –78 °C gerührt. Anschließend wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und für eine halbe Stunde auf 70 °C erhitzt. Das lieferte die Carbonsäure **153** mit einer minimalen Ausbeute von 3%. Mit der Vermutung, dass die Umlagerung bei Raumtemperatur nicht oder nur sehr schlecht stattfindet, wurde ein Versuch mit 1.5 Äquivalenten LDA und zwei Äquivalenten TMSCl durchgeführt und dieser nach zehn Minuten bei –78 °C für 18 Stunden bei 50 °C gerührt (Tabelle 6, Eintrag 8). Das gewünschte Ergebnis blieb aus und das Produkt konnte nicht erhalten werden. Auch die Veränderung der Bedingungen bezüglich Temperatur und Reaktionszeit lieferte kein Produkt (Tabelle 6, Eintrag 9). So wurde die Silylketenacetalbildung über 4.5 Stunden von –100 °C auf Raumtemperatur erwärmt, dann für die Umlagerung auf 80 °C erhitzt und nach 1.5 Stunden für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anstelle der Carbonsäure **153** wurde der Alkohol (+)-**161** erhalten. Weitere Studien hinsichtlich der Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷ beschäftigten sich mit der Wahl der Base zur Deprotonierung des Allylesters (–)-**154**. Mit jeweils 1.5 Äquivalenten Lithiumtetramethylpiperidid (LTMP) und TMSCl wurde der Allylester (–)-**154** bei –78 °C für eine Stunde zur Reaktion gebracht und dann für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Tabelle 6, Eintrag 10). Die Reaktion lieferte keinen Umsatz und das Edukt wurde reisoliert. Unter denselben Bedingungen konnte mit 1.5 Äquivalenten NaHMDS als Base und zwei

Äquivalenten TMSCl nur der Alkohol (+)-**161** erhalten werden (Tabelle 6, Eintrag 11). Zusätzlich wurden die Basen Diisopropylethylamin (DIPEA, *i*-Pr₂NEt) und Triethylamin (Et₃N) eingesetzt (Tabelle 6, Eintrag 12 und 13). Jeweils 1.5 Äquivalente der Base und 1.5 Äquivalente TMSCl wurden zunächst bei 0 °C mit dem Edukt (–)-**154** für zehn Minuten, dann 17 Stunden lang bei Raumtemperatur und nochmal für 4.5 Stunden bei 80 °C gerührt. In beiden Fällen zeigte die Dünnschichtchromatographie keinen Umsatz. Auch der Einsatz von LiHMDS (1.5 Äquivalente) und TMSCl (1.5 Äquivalente) zeigte unter keinen der aufgezeigten Bedingungen einen Umsatz (Tabelle 6, Eintrag 14). Keiner der hier dargestellten und in den Abschlussarbeiten untersuchten Ansätze lieferte die Carbonsäure **153** mit einem zufriedenstellenden Ergebnis. In vielen Fällen konnte der Alkohol (+)-**161** erhalten werden, was auf die Zersetzung des Lithium-Esterenolats hindeutet. Lithiumenolate sind relativ instabil, können aber durch elektronenziehende Substituenten stabilisiert werden.¹⁶⁶ Die Einführung eines Bromids in α -Stellung zur Esterfunktion kann das Esterenolat stabilisieren. Bei der [3,3]-sigmatropen Umlagerung eines α -Bromoesters zu γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren handelt es sich um die Reformatsky–Claisen-Umlagerung¹⁶⁸. Im Gegensatz zur Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷ verläuft die Reformatsky–Claisen-Umlagerung¹⁶⁸ durch die Zugabe von Zinkstaub über ein Zinkenolat (Abbildung 27). Durch die Zugabe von silylierenden Reagenzien kann die Ausbeute der Reaktion gesteigert werden. Das gebildete Silylketenacetal reagiert dann analog zur Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷. Auch lässt sich die Konfiguration des Enolats und somit die Stereochemie des gebildeten Produktes analog steuern.¹⁶¹

¹⁶⁸ Baldwin, J. E.; Walker, J. A. The Reformatsky–Claisen Reaction, a New Synthetically Useful Sigmatropic Process. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 4, 117–118.

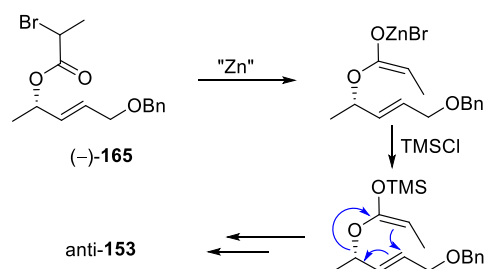
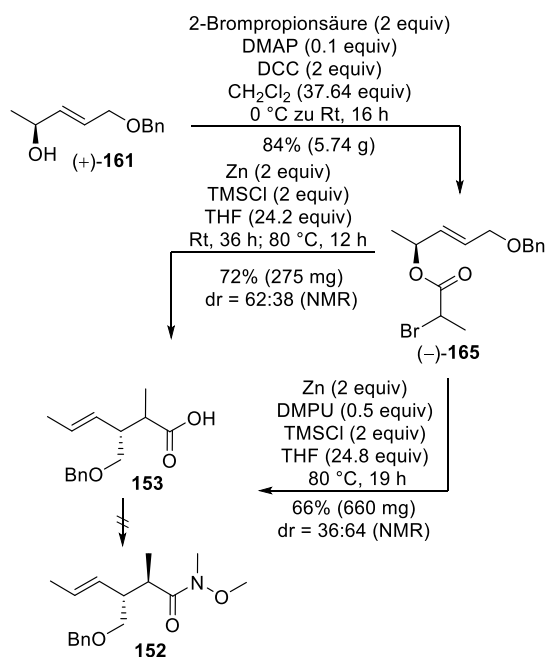


Abbildung 27: Bildung des Zinkenolats und anschließende Silylketenacetalbildung.

Die Reformatsky–Claisen-Umlagerung¹⁶⁸ wurde in einer Bachelorarbeit untersucht.¹⁵⁹ Nachfolgend sollen die erzielten Ergebnisse zusammengefasst wiedergegeben werden. Zur Synthese des α-Bromoesters (-)-165 wurde der Alkohol (+)-161 in einer Steglich-Veresterung¹⁶⁹ mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und DMAP zu dem Bromoallylester (-)-165 umgesetzt (Schema 46). Anschließend wurden mehrere Bedingungen zur Umlagerung untersucht, deren besten Ergebnisse im Folgenden erläutert werden.



Schema 46: Ansätze zur Reformatsky–Claisen-Umlagerung¹⁶⁸.

Die Umlagerung lief mit moderaten Ausbeuten ab und lieferte mit Zinkstaub und TMSCl immer ein

untrennbares Diastereomergemisch der Carbonsäure **153** mit einem Verhältnis von circa 2:1. Eine Zuordnung der Konfiguration wurde nicht durchgeführt. Durch die Zugabe von *N,N'*-Dimethylpropylenurea (DMPU) zu der Reaktion konnte das Verhältnis der Diastereomere umgekehrt werden (dr = 36:64). Das unterstützt die Aussage, dass die Konfiguration des Enolats durch die Zugabe von Additiven wie HMPA und DMPU beeinflusst werden kann und dass die *E:Z*-Konfiguration die Stereochemie im Produkt bestimmt.^{161,163} Der anschließende Versuch, die Carbonsäure **153** in das Weinrebamid⁹⁴ **152** zu überführen, gelang nicht.

Aufgrund der fehlgeschlagenen Ireland–Claisen-Umlagerung¹⁵⁷, dem Erhalt eines Diastereomergemisches nach der Reformatsky–Claisen-Umlagerung¹⁶⁸, was wieder eine aufwändige Trennung über präparative HPLC bedeuten würde, und dem Fehlschlag bei der Synthese des Weinrebamids⁹⁴ **153** wurde die Idee des alternativen Mittelfragmentes **150** wieder verworfen.

4.6 Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung zwischen C7 und C8

Mit Blick auf die bisherigen, fehlgeschlagenen Versuche, den Heterozyklus aufzubauen oder die Kette Richtung Osten zu verlängern, wurde nun geplant, die trisubstituierte Doppelbindung zwischen C7 und C8 über eine Kreuzmetathese zugänglich zu machen und die Naturstoffe erst einmal in westliche Richtung aufzubauen.¹⁷⁰ Quentin hatte dahingehend bereits erste Untersuchungen unternommen, die nicht zielführend waren (siehe Kapitel 2.2).⁹⁵ Da die Studien von Quentin hauptsächlich auf der Anwendung des Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) Katalysators bei erhöhten Temperaturen beruhten, wurden im Folgenden eine Vielzahl an unter-

¹⁶⁹ Neises, B.; Steglich, W. Einfaches Verfahren zur Veresterung von Carbonsäuren. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.

¹⁷⁰ Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. Synthesis of Trisubstituted Alkenes via Olefin Cross Metathesis. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751–1753.

schiedlichen Katalysatoren getestet (Abbildung 28).

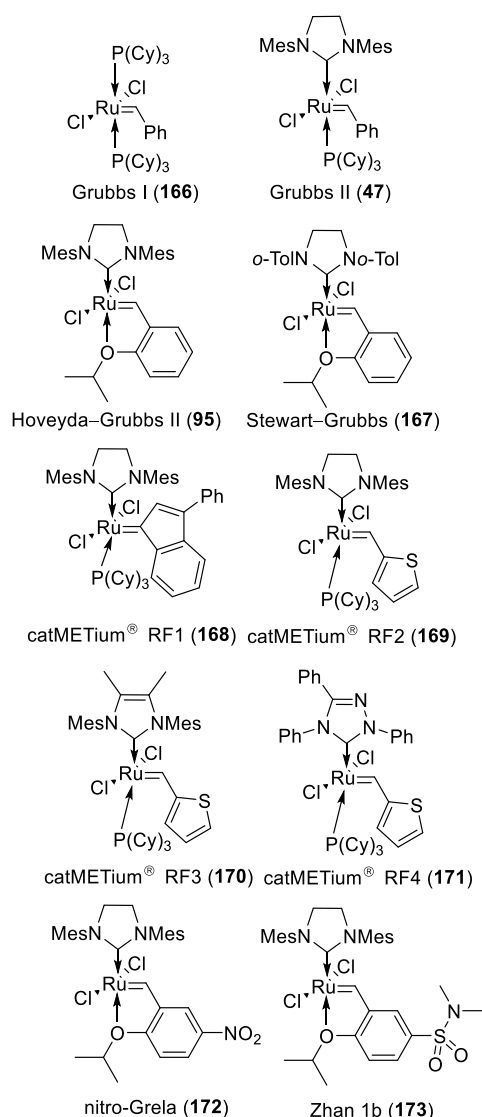


Abbildung 28: Übersicht über alle eingesetzten Metathesekatalysatoren.

Neben den bekanntesten Metathese-Katalysatoren Grubbs I¹⁷¹ (**166**) und Grubbs II¹⁰⁵ (**47**)

wurden außerdem folgende Katalysatoren eingesetzt: Hoveyda-Grubbs II¹²⁵ (**95**), Stewart-Grubbs¹⁷² (**167**), catMETium® RF1¹⁷³ (**168**), catMETium® RF2¹⁷⁴ (**169**), catMETium® RF3¹⁷⁴ (**170**), catMETium® RF4¹⁷⁴ (**171**), nitro-Grela¹⁷⁵ (**172**) und Zhan 1b¹⁷⁶ (**173**).

Bei allen Katalysatoren handelt es sich um Ruthenium-basierte Komplexe, die zur homogenen Katalyse genutzt werden. Der Grubbs I¹⁷¹ (**166**) Katalysator gilt als Vorläufer vieler anderer Ruthenium-Katalysatoren. Grubbs II (**47**)¹⁰⁵ unterscheidet sich von dem Katalysator der ersten Generation¹⁰⁵ (**166**) dadurch, dass einer der Phosphin-Liganden durch ein N-heterozyklisches Carben (NHC) ausgetauscht wurde. Der Austausch des Phosphin-Liganden durch ein NHC findet sich auch in allen anderen eingesetzten Katalysatoren wieder. Während die catMETium®-Katalysatoren^{173,174} jeweils einen Phosphin-Liganden am Ruthenium-Zentrum besitzen, weisen Hoveyda-Grubbs II¹²⁶ (**95**), Stewart-Grubbs¹⁷² (**167**), nitro-Grela¹⁷⁵ (**172**) und Zhan 1b¹⁷⁶ (**173**) eine chelatbildende Isopropoxygruppe auf. Durch das chelatierende Sauerstoffatom sind die Katalysatoren Phosphin-frei. Die Katalysatoren unterscheiden sich untereinander in ihrer Aktivität, ihrem Abbau bzw. ihrer Zersetzung, ihrer Stabilität und auch in ihrer Selektivität.^{177,178,179}

Die Wahl der Edukte für die Kreuzmetathese fiel auf das Triol (–)-**110**, das Diol (–)-**141**, den Allylalkohol (–)-**26** oder den Benzylether (–)-**137** und

¹⁷¹ Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. Eine Reihe definierter Metathesekatalysatoren-Synthese von und Reaktionen mit [RuCl₂(=CHR')(PR₃)₂]. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181.

¹⁷² Stewart, I. C.; Douglas, C. J.; Grubbs, R. H. Increased Efficiency in Cross-Metathesis Reactions of Sterically Hindered Olefins. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441–444.

¹⁷³ Jafarpour, L.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. Indenylidene-Imidazolylidene Complexes of Ruthenium as Ring-Closing Metathesis Catalysts. *Organometallics* **1999**, *18*, 5416–5419.

¹⁷⁴ Kadyrov, R.; Wolf, D.; Azap, C.; Ostgard, D. J. The Enhancement of Metathesis Catalysts via Alkylidene and N-Heterocyclic Carbene Ligand Optimization. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1066–1072.

¹⁷⁵ Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. Nitro-Substituted Hoveyda-Grubbs

Ruthenium Carbenes: Enhancement of Catalyst Activity through Electronic Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318–9325.

¹⁷⁶ Zhan, Z.-Y. J. CN 2005180379.

¹⁷⁷ Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. Mechanism and Activity of Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.

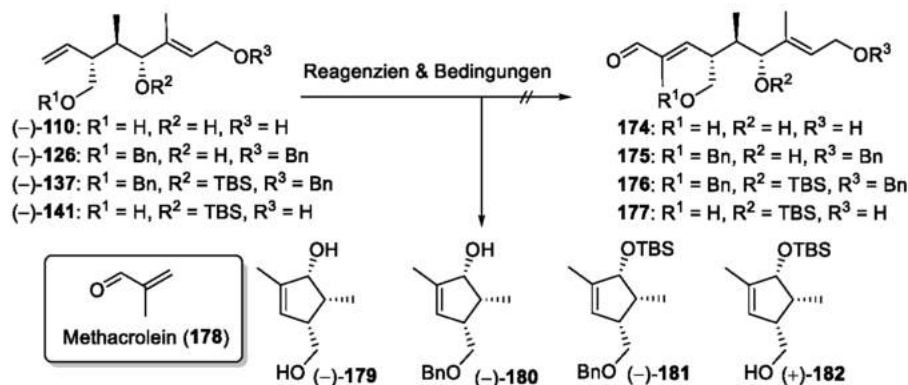
¹⁷⁸ Sytniczuk, A.; Kajetanowicz, A.; Grela, K. Fishing for the Right Catalyst for the Cross-Metathesis Reaction of Methyl Oleate with 2-Methyl-2-butene. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 1284–1296.

¹⁷⁹ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. A General Method for Selectivity in Olefin Cross Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.

Methacrolein (**178**). Eine erfolgreiche Kreuzmetathese würde den Aufbau der westlichen Dien-Einheit in einem Schritt (Wittig-Olefinierung⁸³) ermöglichen. Dies würde eine Kreuzmetathese mit

den Westfragmenten erlauben. Eine Übersicht über die durchgeführten Reaktionen ist in Tabelle 7 dargestellt. Die Reaktionen, zu denen Kupferiodid zugegeben wurde, sind grau unterlegt.

Tabelle 7: Übersicht über die durchgeführten Kreuzmetathesen.



Eintrag	Edukt	Methacrolein	Katalysator (equiv)	Bedingungen	Ergebnis
1	(-)- 110	10 equiv	Hoveyda-Grubbs II (95) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (208.8 equiv) 35 °C, 48 h	(-)- 179 : 73% (16.3 mg)
2	(-)- 137	10 equiv	Grubbs II (47) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (313.21 equiv) 40 °C, 24 h	kein Umsatz
3	(-)- 137	10 equiv	Hoveyda-Grubbs II (95) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (456.4 equiv) 40 °C, 24 h	(-)- 181 : 60% (8.2 mg)
4	(-)- 141	10 equiv	Grubbs I (166) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (386.5 equiv) 40 °C, 24 h	kein Umsatz
5	(-)- 141	10 equiv	Grubbs II (47) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (386.5 equiv) 40 °C, 24 h	Spuren von (+)- 182
6	(-)- 141	10 equiv	Hoveyda-Grubbs II (95) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (489.3 equiv) 40 °C, 24 h	(+)- 182 : 77% (6.3 mg)
7	(-)- 141	10 equiv	Stewart-Grubbs (167) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (386.5 equiv) 40 °C, 24 h	(+)- 182 : 37% (1.8 mg)
8	(-)- 141	10 equiv	catMETium [®] RF1 (168) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (386.5 equiv) 40 °C, 24 h	Spuren von (+)- 182 :
9	(-)- 141	10 equiv	catMETium [®] RF2 (169) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (196.9 equiv) 40 °C, 24 h	(-)- 182 : 65% (26.3 mg)
10	(-)- 141	10 equiv	catMETium [®] RF3 (170) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (196.9 equiv) 40 °C, 24 h	(+)- 182 : 78% (32 mg)
11	(-)- 141	10 equiv	catMETium [®] RF4 (171) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (386.5 equiv) 40 °C, 24 h	kein Umsatz
12	(-)- 141	10 equiv	nitro-Grela (172) (0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (386.5 equiv) 40 °C, 24 h	(+)- 182 : 44% (2.1 mg)
13	(-)- 141	10 equiv	Zhan 1b (173) 0.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (386.5 equiv) 40 °C, 24 h	(+)- 182 : 27% (1.3 mg)
14 ^[a]	(-)- 126	5 equiv	Grubbs II (47) (0.1 equiv)	Et ₂ O (383.27 equiv) 35 °C, 3 h	(-)- 180 : 85% (5.1 mg)
15 ^[a]	(-)- 137	5 equiv	Grubbs II (47) (0.1 equiv)	Et ₂ O (478.95 equiv) 35 °C, 3 h	(-)- 181 : 78% (5.4 mg)
16 ^[a]	(-)- 141	5 equiv	Grubbs II (47) (0.1 equiv)	Et ₂ O (299.38 equiv) 35 °C, 3 h	(+)- 182 : 55% (4.5 mg)

[a]: Zugabe von CuI (0.15 equiv).

Das eingesetzte Methacrolein (**178**) wurde unmittelbar vor jedem Ansatz frisch destilliert. Außerdem wurde es in einem großen Überschuss eingesetzt, damit eine mögliche Homodimerisierung von (–)-**110**, (–)-**126**, (–)-**137** und (–)-**141** bei der jeweiligen Reaktion vermieden wird. Eine Homometathese zwischen Methacrolein (**178**) wurde in keinem Fall beobachtet. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen in Dichlormethan durchgeführt. Hexafluorobenzol wurde nicht als Lösemittel verwendet, weil sich die Edukte darin nicht lösen.

Das Triol (–)-**110** wurde mit einem Überschuss an Methacrolein (**178**) und 0.1 Äquivalenten des Katalysators Hoveyda–Grubbs II¹²⁶ (**95**) umgesetzt (Tabelle 7, Eintrag 1). Dabei konnte nach 48 Stunden bei 35 °C die Bildung eines definierten Produktes beobachtet werden. Es handelt sich jedoch nicht um den gewünschten Aldehyd **174**, sondern um das Cyclopentenoid (–)-**179**, welches eine (*Z*)-konfigurierte, trisubstituierte Doppelbindung und drei Chiralitätszentren aufweist. Somit wurde eine Ringschlussmetathese anstelle der gewünschten Kreuzmetathese durchgeführt. Um zu testen, ob dies auch bei anderen Substraten mit terminaler und interner Doppelbindung passiert oder ob dabei die gewünschte Kreuzmetathese abläuft, wurden weitere Experimente durchgeführt. Als nächstes wurde die Kreuzmetathese zwischen Methacrolein (**178**) und dem Benzylether (–)-**137** angestrebt. Die erste Testreaktion unter Einsatz von 0.1 Äquivalenten des Grubbs II-Katalysators¹⁰⁵ (**47**) zeigte nach 24 Stunden bei 40 °C keinen Umsatz, das Edukt konnte reisoliert werden (Tabelle 7, Eintrag 2). Die Verwendung des Katalysators Hoveyda–Grubbs II¹²⁶ (**95**) führte nach 24 Stunden bei 40 °C ebenfalls nicht zum gewünschten

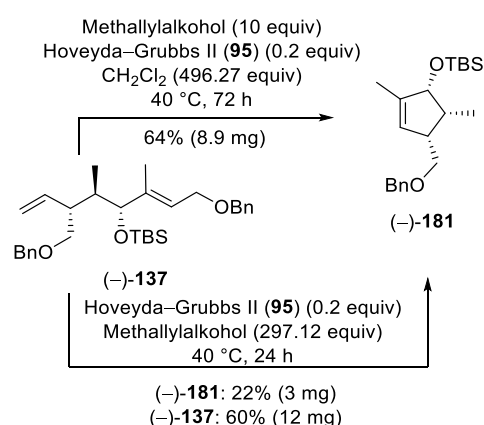
Produkt **176** (Tabelle 7, Eintrag 3). Auch in diesem Fall wurde wieder das Produkt der Ringschlussmetathese gebildet. Das Cyclopentenoid (–)-**181** wurde als einziges Produkt beobachtet. Unter denselben Bedingungen (40 °C, 24 h) wurde (–)-**141** mit den Katalysatoren Grubbs I¹⁷¹ (**166**), Grubbs II¹⁰⁵ (**47**), Hoveyda–Grubbs II¹²⁶ (**95**), Stewart–Grubbs¹⁷² (**167**), catMETium® RF1¹⁷³ (**168**), catMETium® RF2¹⁷⁴ (**169**), catMETium® RF3¹⁷⁴ (**170**), catMETium® RF4¹⁷⁴ (**171**), nitro-Grela¹⁷⁵ (**172**) und Zhan 1b¹⁷⁶ (**173**) mit je 0.1 Äquivalenten eingesetzt (Tabelle 7, Eintrag 4–13). Die Kreuzmetathese zwischen (–)-**141** und Methacrolein (**178**) führte sowohl mit Grubbs I¹⁷¹ (**166**), als auch mit catMETium® RF4¹⁷⁴ (**171**) zu keinem Umsatz der Edukte. Mit Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) und catMETium® RF1¹⁷³ (**168**) wurden jeweils Spuren des Cyclopentenoids (+)-**182** gebildet. Hoveyda–Grubbs II¹²⁶ (**95**), Stewart–Grubbs¹⁷² (**167**), catMETium® RF2¹⁷⁴ (**169**), catMETium® RF3¹⁷⁴ (**170**), nitro-Grela¹⁷⁵ (**172**) und Zhan 1b¹⁷⁶ (**173**) lieferten ebenfalls das Cyclopentenoid (+)-**182** mit Ausbeuten von 27–78%. Um die Reaktivität von Phosphin-bindenden Katalysatoren zu erhöhen, kann Kupfer(I)iodid zu der Reaktion gegeben werden (Tabelle 7, Eintrag 14–16).¹⁸⁰ In Studien von Lipshutz *et al.* wurde eine erhöhte Rate von Kreuzkupplungen durch den Einsatz des Kupfer(I)iodids beobachtet. Es hat sowohl einen Katalysator-stabilisierenden Einfluss durch das Iodid, als auch den Vorteil, dass das Kupfer als Phosphin-Scavenger dient. Daher erscheint der Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) Katalysator als geeigneter Katalysator. Zusätzlich soll das Kupfer(I)iodid die Bildung von Olefinisomerisierungsnebenprodukten verhindern.¹⁸¹ Die Reaktion wird im Allgemeinen bei niedrigeren

¹⁸⁰ Voigtritter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B. H. Enhanced Olefin Cross Metathesis Reactions: The Copper Iodide Effect. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697–4702.

¹⁸¹ Schulz, M. D.; Atkinson, M. B. J.; Elsej, R. J.; Thuo, M. M. Copper(I) halides inhibit olefin isomerized by-products from phosphine-based Grubbs' metathesis catalysts in polar protic solvents. *Transit. Met. Chem.* **2014**, *39*, 763–767.

Temperaturen in Diethylether oder Wasser durchgeführt, wobei sich in diesem Fall für Diethylether als Lösemittel entschieden wurde. Die Edukte (–)-**126**, (–)-**137** und (–)-**141** wurden jeweils mit fünf Äquivalenten Methacrolein (**178**), 0.1 Äquivalenten Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) und 0.15 Äquivalenten Kupfer(I)iodid¹⁸⁰ umgesetzt. Nach drei Stunden bei 35 °C konnten lediglich die Cyclopentenoide (–)-**180**, (–)-**181** und (+)-**182** erhalten werden.

Nachdem alle Ansätze mit Methacrolein (**178**) nur unerwünschte Ergebnisse lieferten, wurde die Kreuzmetathese mit Methallylkohol als Metathesepartner untersucht. Allylkohole weisen, vermutlich durch eine Wasserstoffbrückenbindung zum Katalysator, eine erhöhte Reaktivität in Metathesereaktionen auf. Auf diese Weise sollte die Bildung der Cyclopentenoide vermieden werden.¹⁸² Zur Synthese des terminalen Diens, was in einer Kreuzmetathese mit den Westfragmenten eingesetzt werden soll, würden dann zwei Schritte benötigt: eine Oxidation und eine Olefinierungsreaktion.



Schema 47: Ansätze zur Kreuzmetathese mit Methallylkohol.

Der Methallylkohol wurde vor jedem Ansatz frisch destilliert. Das Alken (–)-**137** wurde mit zehn Äquivalenten Methallylkohol und 0.2

Äquivalenten Hoveyda–Grubbs II¹²⁶ (**95**) für drei Tage bei 40 °C umgesetzt (Schema 47). Wieder wurde nur das Cyclopentenoide (–)-**181** als einziges Produkt gebildet. Auch der Ansatz, die Kreuzmetathese von (–)-**137** mit Methallylkohol als Lösemittel der Reaktion durchzuführen, führte zu dem Cyclopentenoide (–)-**181**, jedoch mit einer deutlich schlechteren Ausbeute.

Als Ursache, warum es bei einem beobachteten Reaktionsfortschritt lediglich zur Bildung der Produkte einer intramolekularen Ringschlussmetathese kommt, wird folgendes vermutet: Ein Problem könnte der elektronenziehende Effekt des Carbonylsauerstoffs von Methacrolein (**178**) sein. Durch den –I-Effekt wird die C=C-Doppelbindung, die in Konjugation mit der Carbonylfunktion steht, elektronenärmer und damit zwangsläufig unreaktiver. Außerdem kann das Homoallylsauerstoffatom der Edukte (–)-**110**, (–)-**126**, (–)-**137** und (–)-**141** nach der Initiierung an das Ruthenium-Zentrum der Katalysatoren koordinieren (Abbildung 29). Der entstehende Chelatkomplex ist zu stabil für eine Kreuzmetathese. Die Reaktion findet daraufhin mit der internen, elektronenreichen, allylischen Doppelbindung statt, sodass das thermodynamisch begünstigte Produkt der Ringschlussmetathese gebildet wird. Zusätzlich enthält das Substrat weitere Sauerstoffatome, die eventuell an das Ruthenium-Zentrum koordinieren könnten.

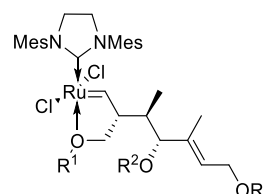
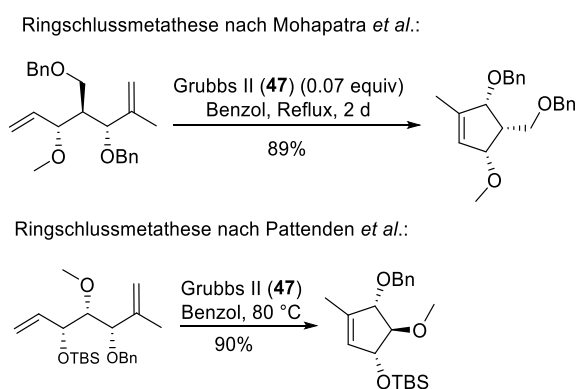


Abbildung 29: Gebildeter Chelatkomplex am Beispiel von Grubbs–Hoveyda II (**95**).

¹⁸² Hoveyda, T. R.; Zhao, H. Some Allylic Substituent Effects in Ring-Closing Metathesis Reactions: Allylic Alcohol Activation. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123–1125.

Bei Ringschlussmetathesen kommt es aufgrund der enthalpischen Begünstigung bevorzugt zur Bildung von Fünfringen. Zusätzlich ist die Bildung von Fünfringen, ebenso wie Sechs- und Siebenringe, aufgrund der geringen Ringspannung präferiert.¹⁸³

Die Literatur zeigt bisher nur zwei Beispiele, bei denen es mit einem ähnlichen Strukturmotiv – jedoch mit zwei terminalen Doppelbindungen – zu der Ringschlussmetathese und der Bildung eines Fünfringes mit (*Z*)-konfigurierter, trisubstituierter Doppelbindung und drei Chiralitätszentren kommt (Schema 48).¹⁸⁴

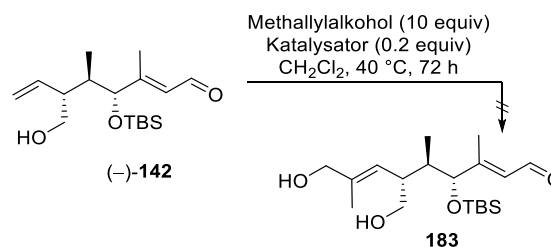


Schema 48: Beispiele zur Bildung von Cyclopentenoiden durch Ringschlussmetathese nach Mohapatra *et al.* und Pattenden *et al.*¹⁸⁴

Die Ringbildung sollte vermieden werden, indem der α,β -ungesättigte Aldehyd (–)-**142** mit Methallylalkohol und einem Metathesekatalysator umgesetzt wurde. Die trisubstituierte Doppelbindung des Enals (–)-**142** wechselwirkt mit der Carbonylfunktion und ist resonanzstabilisiert. Dadurch ist sie elektronenärmer und reagiert in Metathesen schlechter. Gleichzeitig wurde mit Methallylalkohol ein reaktiverer Metathesepartner eingesetzt. Die Reaktion wurde mit verschiedenen Katalysatoren durchgeführt (Tabelle 8).

Das Enal (–)-**142** wurde mit einem großen Überschuss an Methallylalkohol eingesetzt, um eine Homometathese des Enals zu vermeiden. Die Ansätze wurden mit den Katalysatoren durchgeführt, die zuvor die Ringschlussmetathese katalysiert hatten (Tabelle 8, Eintrag 1–7). In allen Fällen zeigte die Reaktion, unabhängig von dem eingesetzten Katalysator, in Dichlormethan nach 72 Stunden bei 40 °C keinen Umsatz und das Edukt (–)-**142** konnte jeweils isoliert werden. Eine Homometathese von Methallylalkohol wurde nicht beobachtet.

Tabelle 8: Ergebnisse der angestrebten Kreuzmetathese von (–)-**142** und Methallylalkohol.



Eintrag	Katalysator	Ergebnis
1	Grubbs II (47)	kein Umsatz
2	Hoveyda–Grubbs II (95)	kein Umsatz
3	Stewart–Grubbs (167)	kein Umsatz
4	nitro-Grela (172)	kein Umsatz
5	Zhan 1b (173)	kein Umsatz
6	catMETium® RF2 (169)	kein Umsatz
7	catMETium® RF3 (170)	kein Umsatz

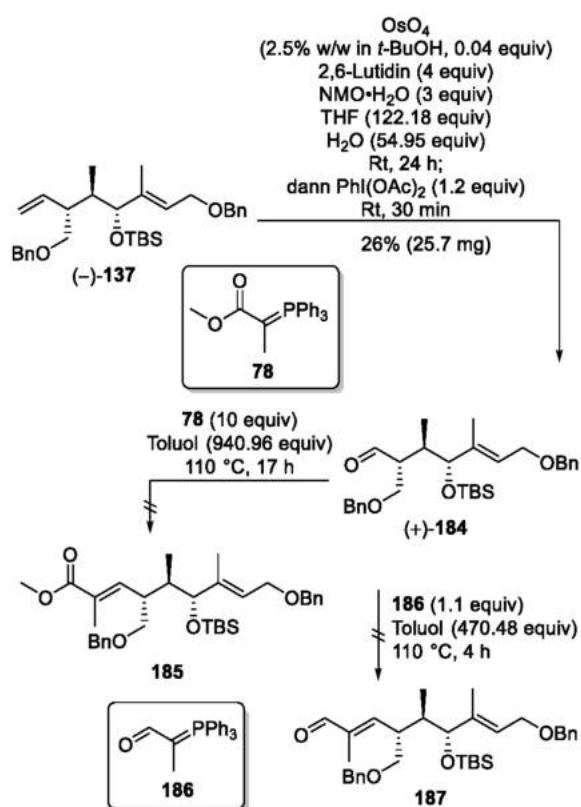
Die Ergebnisse der bisherigen Metatheseansätze ließen die Schlussfolgerung zu, dass eine erfolgreiche Kreuzmetathese nicht realisiert werden kann, solange die Ringschlussmetathese als Konkurrenzreaktion möglich ist. Deshalb wurden zwei mögliche Synthesestrategien zum Aufbau

¹⁸³ Illuminati, G.; Mandolini, L. Ring Closure Reactions of Bifunctional Chain Molecules. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95–102.

¹⁸⁴ a) Mohapatra, D. K.; Mondal, D.; Gurjar, M. K. Towards the enantioselective synthesis of anti-HIV agents litseaverticilols C and K from D-glucose. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2613–2621.

b) Mulholland, N. P.; Pattenden, G. A route to the fully substituted cyclopentane unit of viridenomycin using a tandem radical cyclisation-trapping strategy. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 937–939.

der trisubstituierten Doppelbindung zwischen C7 und C8 näher untersucht. Einer ersten Idee folgend sollte die Doppelbindung über eine Olefinierungsreaktion aufgebaut werden. Dazu wurde die terminale Doppelbindung in (-)-**137** zunächst durch eine Upjohn-Dihydroxylierung¹⁰⁶ in das Diol überführt, welches dann mit Diacetoxyiodbenzen zu dem Aldehyd (+)-**184** gespalten wurde (Schema 49).¹⁸⁵



Schema 49: Ansätze zum Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung über Olefinierungsreaktionen.

Dann sollte eine Wittig-Olefinierung⁸³ analog zu von Kiedrowski¹¹⁵ durchgeführt werden. Ein erster Ansatz mit einem Überschuss von Methyl-2-(triphenylphosphanyliden)propanoat (**78**) in Toluol bei 110 °C für 17 Stunden zeigte keinen Umsatz. Das Edukt wurde vollständig wiedergewonnen. Deshalb wurde die Wittig-Reaktion⁸³ mit 2-(Triphenylphosphanyliden)propanal (**186**) wiederholt. Für die Reaktion wurden bloß 1.1

Äquivalente des Wittig-Reagenzes eingesetzt. Die Begründung hierfür liegt darin, dass das erhoffte Produkt **187** der Reaktion wieder in einer weiteren Wittig-Reaktion⁸³ mit dem Aldehyd **186** reagieren könnte. Auch kann der Aldehyd **186** mit sich selbst reagieren. Nach vier Stunden bei 110 °C in Toluol konnte kein Umsatz ausgemacht werden.

Der Aufbau der Doppelbindung über eine Olefinierungsreaktion wurde nach den zwei erfolglosen Versuchen verworfen. Zum einen lag das an der geringen Ausbeute bei der oxidativen Spaltung der Doppelbindung und der daraus resultierenden geringen Möglichkeit für Testreaktionen. Zum anderen wären bei erfolgreicher Olefinierung anschließend mehrere zusätzliche Reaktionsschritte nötig, die ebenfalls genauer untersucht werden müssten.

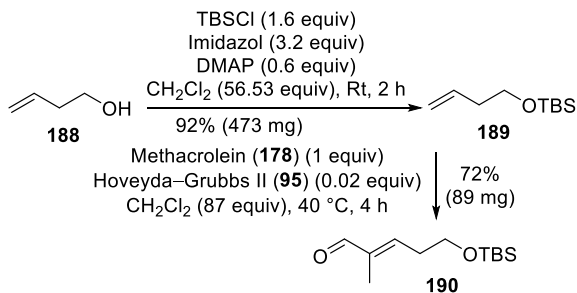
Deshalb sollte zum Aufbau der Doppelbindung zwischen C7 und C8 die Kreuzmetathese an einem Punkt durchgeführt werden, an dem die interne Doppelbindung noch nicht vorhanden ist.

4.7 Untersuchungen zur Kreuzmetathese an einem früheren Punkt der Synthese

Bevor die Studien zur Einführung der trisubstituierten Doppelbindung an einem früheren Zeitpunkt der Synthese starteten, wurde zunächst ein Testsystem betrachtet. Dabei sollte überprüft werden, ob die Kreuzmetathese zwischen Methacrolein (**178**) und einem Molekül, welches das gleiche Strukturmotiv wie das der Edukte aufweist, überhaupt möglich ist, bevor die Synthese der Naturstoffe neu aufgestellt wird (Schema 50). In einer ersten Testreaktion wurde But-3-en-1-ol (**188**) mit Methacrolein (**178**) sowie Hoveyda-Grubbs II¹²⁶ (**95**) umgesetzt. Die Dünnschichtchromatographie zeigte einen Reaktionsfortschritt, jedoch ist das entstehende Produkt zu

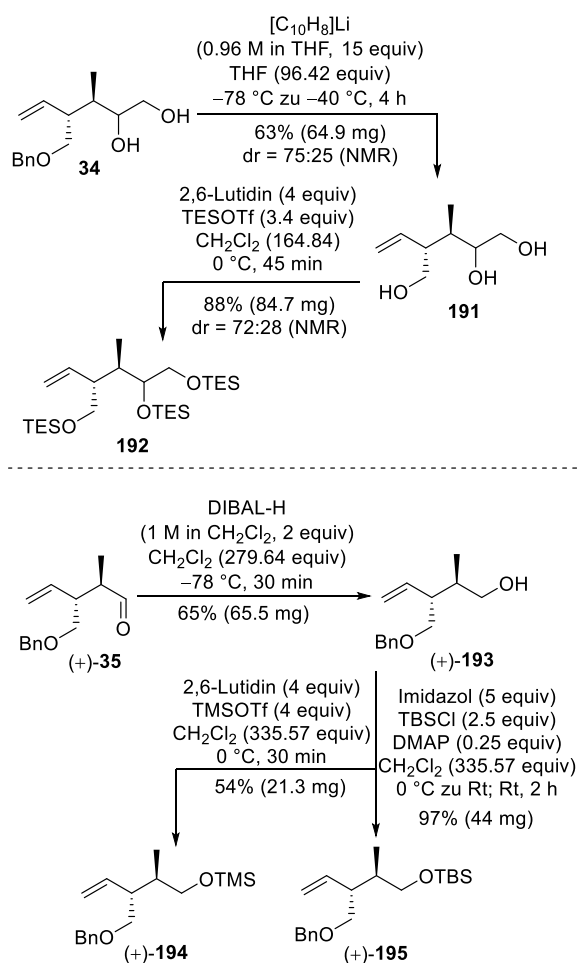
¹⁸⁵ Banks, D. F. Organic Polyvalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 243–266.

flüchtig, um es aufzureinigen zu können. Deshalb wurde der Alkohol **188** in den Silylether **189** überführt. Eine Kreuzmetathese mit Methacrolein (**178**) lieferte das Enal **190** mit einer zufriedenstellenden Ausbeute.



Schema 50: Testsystem für eine mögliche Kreuzmetathese.

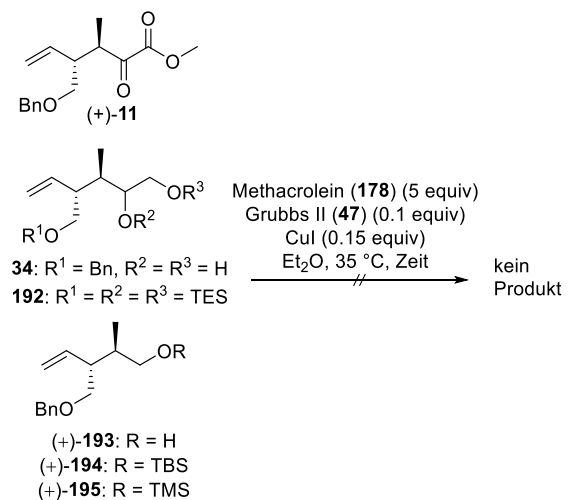
Nachdem eine Kreuzmetathese durchgeführt werden konnte, wurden verschiedene neue Metathesepartner synthetisiert (Schema 51).



Schema 51: Synthese der Kreuzmetathesepartner.

In bisherigen Arbeiten sorgte die Abspaltung der Benzylgruppe für Schwierigkeiten. Deshalb sollte der Benzylether teilweise möglichst vor der Kreuzmetathese gespalten werden. Da die Spaltung der Schutzgruppe in dem α -Ketoester (+)-**11** nicht möglich war, wurde das Diol **34** mit einem großen Überschuss an Lithiumnaphthalenid¹⁰¹ umgesetzt. Das Triol **191** sollte als ein möglicher Metathesepartner dienen, ebenso wie der Triethylsilyl-Ether **192** (TES). Außerdem wurde der Aldehyd (+)-**35** zu dem Alkohol (+)-**193** reduziert, welches anschließend als TMS-Ether (+)-**194** oder als TBS-Ether (+)-**195** geschützt wurde. Nachdem eine kleine Substanzbibliothek von Metathesepartnern synthetisiert worden war, wurden die Testreaktionen mit ihnen durchgeführt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht über die durchgeführten Kreuzmetathesen.



Eintrag	Edukt	Zeit	Ergebnis
1	(+)- 11	17 h	kein Umsatz
2	34	3 h	(+)- 35 : 39% (3.4 mg) dr > 95:5 (NMR)
3	192	17 h	kein Umsatz
4	(+)- 193	3 h	kein Umsatz
5	(+)- 194	3 h	kein Umsatz
6	(+)- 195	3 h	kein Umsatz

Als erstes wurde eine Kreuzmetathese mit dem α -Ketoester (+)-**11** und einem Überschuss an

Methacrolein (**178**) angesetzt (Tabelle 9, Eintrag 1). Als Katalysatorsystem wurden Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) (0.1 Äquivalente) und CuI (0.15 Äquivalente) verwendet.¹⁸⁰ Die Reaktion zeigte keinen Umsatz. Das Diol **34** wurde mit Methacrolein (**178**) unter denselben Bedingungen angesetzt (Tabelle 9, Eintrag 2). Bei der Reaktion zeigte sich ein Produktpot bei der Dünnschichtchromatographie, jedoch handelte es sich nicht um das Kreuzmetatheseprodukt. Vielmehr wurde der Aldehyd (+)-**35** erhalten. Es ist literaturbekannt, dass eine Ruthenium-katalysierte [Ru(PPh₃)₃Cl₂] Spaltung von vicinalen Diolen in Anwesenheit von O₂ die korrespondierenden Aldehyde liefert.¹⁸⁶ Außerdem wurden Studien veröffentlicht, bei denen der Katalysator Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) (*E*)-konfigurierte, allylische, vicinale Diole zu Aldehyden spaltet.¹⁸⁷ Dabei spielte es keine Rolle, ob die Reaktion unter inerten Bedingungen stattfand oder in Anwesenheit von Sauerstoff, sondern die Position des vicinalen Diols zur C=C-Doppelbindung (Allyl-Position) wurde als ausschlaggebend für die Reaktion beschrieben. Zusätzlich ergaben Studien, dass Ruthenium-Komplexe Alkohole zu Aldehyden oder Ketonen oxidieren können, ohne dass ein Oxidationsmittel zugegeben wird.¹⁸⁸

Das vicinale Diol **34** wurde weder unter aeroben Bedingungen umgesetzt, noch befindet es sich in Allylposition zu einer C=C-Doppelbindung. Demnach kommt es vermutlich erst nach der Initiierung der Kreuzmetathese zur Ruthenium-katalysierten Glycolspaltung. Abbildung 30 zeigt zwei hypothetische Intermediate der Reaktion, der genaue Mechanismus bleibt jedoch ungeklärt.

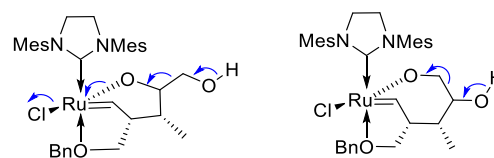


Abbildung 30: Hypothetische Intermediate bei der Ruthenium-katalysierten Diolspaltung.

Aufgrund der aufgetretenen Glycolspaltung wurde das Triol **191** in ungeschützter Form nicht als Metathesepartner eingesetzt, sondern nur in seiner geschützten Form **192** (Tabelle 9, Eintrag 3). Nach 17 Stunden bei 35 °C konnte keine Kreuzmetathese zwischen dem Silylether **192** und Methacrolein (**178**) beobachtet werden. Abschließend sollten der Alkohol (+)-**193** sowie dessen korrespondierende Silylether (+)-**194** und (+)-**195** umgesetzt werden (Tabelle 9, Eintrag 4–6). Nach drei Stunden konnte kein Reaktionsfortschritt ausgemacht werden. Aus diesem Grund wurde die Idee, die trisubstituierte Doppelbindung an einem frühen Punkt der Synthese einzuführen, verworfen. Obwohl das Testsystem vielversprechende Ergebnisse lieferte, bereitete die Reaktion Schwierigkeiten. Dafür können dieselben Gründe genannt werden, die die Ringschlussmetathese in vorherigen Ansätzen erlaubten: Die Doppelbindung des Methacroleins (**178**) steht in Konjugation mit dem Carbonylsauerstoff. Dadurch werden Elektronen aus der Doppelbindung gezogen, wodurch diese elektronenärmer und weniger reaktiv wird. Der Homoallylsauerstoff der Edukte kann nach der Initiierung einen Chelatkomplex mit dem Katalysator bilden, der so stabil ist, dass eine Kreuzmetathese nicht durchgeführt werden kann.

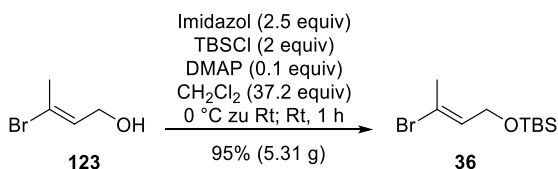
¹⁸⁶ Takezawa, E.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. Oxidative Cleavage of *vic*-Diols to Aldehydes with Dioxygen Catalyzed by Ru(PPh₃)₃Cl₂ on Active Carbon. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 713–715.

¹⁸⁷ Han, C.; Uemura, D. Novel cleavage of (*E*)-allyl *vic*-diols to aldehydes using the 2nd-generation Grubbs catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6988–6990.

¹⁸⁸ Adair, G. R. A.; Williams, J. M. J. Oxidant-free oxidation: ruthenium catalysed dehydrogenation of alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8233–8235.

4.8 Umdenken bei der Schutzgruppenstrategie zur Kettenverlängerung des Aldehyds (+)-**35**

Unter Berücksichtigung aller bisherigen Fehlschläge wurde eine neue Schutzgruppenstrategie aufgestellt. Dabei wurde das Vinylbromid **123** als Silylether **36** geschützt (Schema 52).¹¹¹

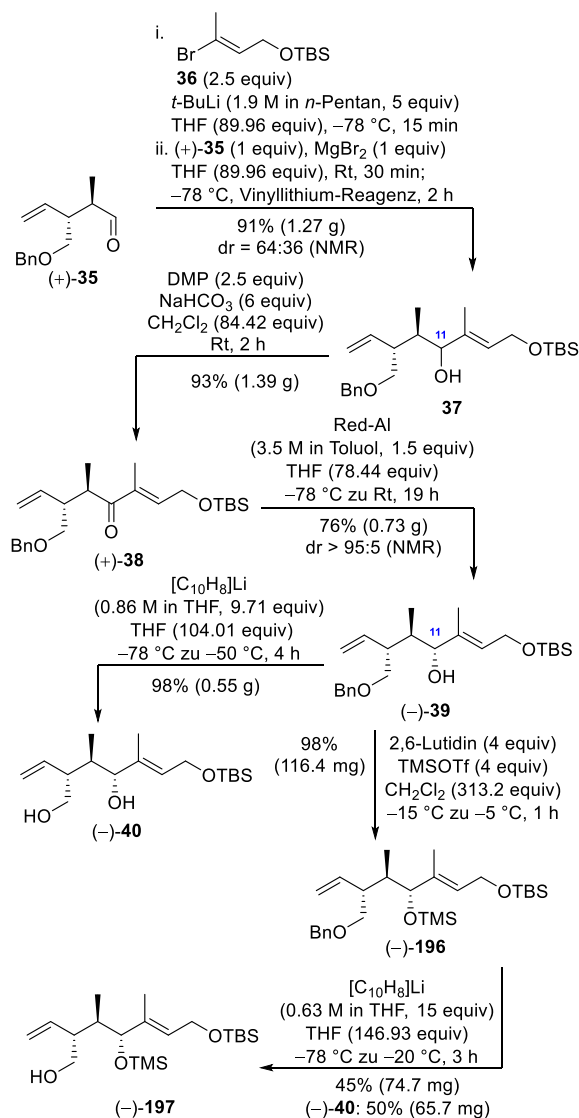


Schema 52: Synthese des Vinylbromids **36**.¹¹¹

Der Vorteil, **36** zur Kettenverlängerung des Aldehyds (+)-**35** einzusetzen, liegt darin, dass der TBS-Ether bei der späteren Spaltung des Benzylethers bestehen bleibt. Die primäre allylische Hydroxyfunktion bleibt geschützt. Das Diol kann dann zum Lacton oder Lactol oxidiert werden. Quentin⁹⁵ stellte fest, dass das Lacton (+)-**41** nicht stabil für die weitere Synthese war. Da der Naturstoff Fusaequisin A (**4**) jedoch einen Lactolmethylether aufweist und auch die Curvicollide (**1–3**) darüber synthetisiert werden können, sollte ein Lactol aufgebaut und methyliert werden. Bisher zeigte das Lactol **128** eine starke Instabilität und war kaum isolierbar. Durch die TBS-Schutzgruppe soll das Molekül eine zusätzliche Stabilisierung erfahren.

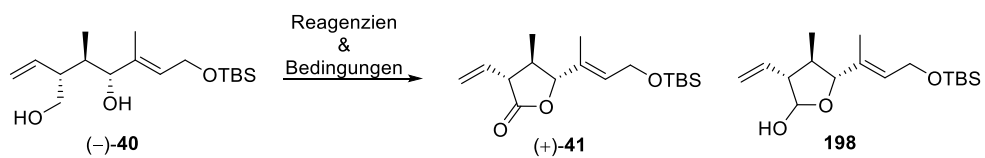
Der Aldehyd (+)-**35** wurde durch die Addition der Vinylolithium-Spezies von **36** verlängert (Schema 53). Wie in Kapitel 4.3 konnte der Allylalkohol **37** nur als Diastereomergemisch (11*R*/11*S*)-**37** erhalten werden. Eine Redoxsequenz aus Dess–Martin-Oxidation⁸² und diastereoselektiver Red-Al®-Reduktion¹¹² lieferte den Allylalkohol als das (11*R*)-konfigurierte Produkt (–)-**39**. Die Zuordnung der Konfiguration beruht auf dem Cram–Felkin–Anh-Modell¹⁴³. Die Spaltung des

Benzylethers mit einem großen Überschuss von Lithiumnaphthalenid¹⁰¹ lieferte das Diol (–)-**40**.



Schema 53: Übersicht über die Synthese von (–)-**40** und (–)-**197**.

Falls die Oxidationsansätze in Gegenwart der ungeschützten sekundären Hydroxyfunktion nicht möglich wären, wurde außerdem der Allylalkohol (–)-**39** in den TMS-Ether (–)-**196** überführt. Die TMS-Schutzgruppe wurde gewählt, da sie sich in Gegenwart der TBS-Schutzgruppe selektiv abspalten lassen sollte. Bei der darauffolgenden Benzyletherspaltung wurde jedoch nicht nur der Homoallylalkohol (–)-**197**, sondern auch das Diol (–)-**40** erhalten. Aus diesem Grund wurde der Fokus der weiteren Studien auf die Oxidation des Diols (–)-**40** gelegt (Tabelle 10).

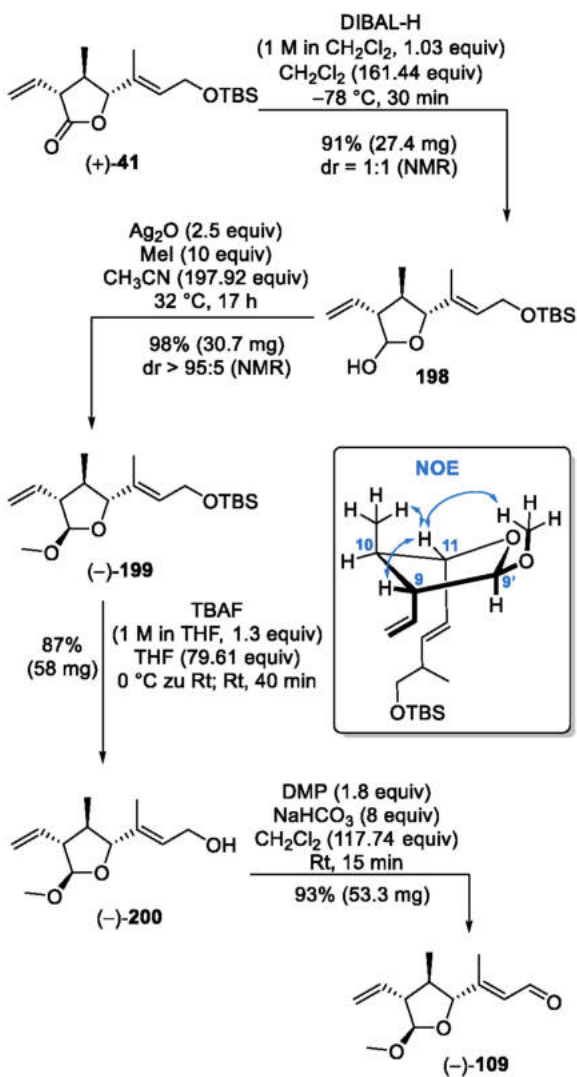
Tabelle 10: Übersicht über die Ansätze zur Oxidation von Diol (–)-**40**.


Eintrag	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
1	MnO ₂ (10 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (497.14 equiv) 35 °C, 72 h	komplexes Reaktionsgemisch
2	DMP (1.1 equiv) Pyridin (10 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (1566 equiv) Rt, 1 h	komplexes Reaktionsgemisch
3	IBX (1.5 equiv)	CH ₂ Cl ₂ –DMSO (1:1) 0 °C zu Rt, 1 h	komplexes Reaktionsgemisch
4	TEMPO (0.03 equiv) CuBr (0.03 equiv) 2,2'-bipy (0.03 equiv) NMI (0.06 equiv) O ₂ -Ballon	CH ₃ CN (226.15 equiv) Rt, 1 h	kein Umsatz
5	TEMPO (0.1 equiv) TBABr (0.1 equiv) NCS (1.5 equiv)	CH ₂ Cl ₂ –pH 8.6 Puffer (1:1) Rt, 3.5 h	komplexes Reaktionsgemisch
6	TPAP (0.1 equiv) NMO•H ₂ O (10 equiv)	CH ₃ CN (256.4 equiv) Rt, 10 min	(+)- 41 : 22% (21.7 mg) 198 : 40% (40 mg)
7	TPAP (0.1 equiv) NMO•H ₂ O (10 equiv)	CH ₃ CN (237.5 equiv) Rt, 20 min	(+)- 41 : 69% (33 mg)

Der erste Ansatz zur Oxidation von dem Diol (–)-**40** mit Braunstein lieferte nach 72 Stunden bei 35 °C ein komplexes Reaktionsgemisch (Tabelle 10, Eintrag 1). Vermutlich wurde hier die allylische sekundäre Hydroxyfunktion ebenfalls oxidiert, was zur Bildung mehrerer unerwünschter Produkte führte. Deshalb wurde als nächstes versucht, selektiv die primäre Hydroxyfunktion mit 1.1 Äquivalenten Dess–Martin-Periodinan⁸² und zehn Äquivalenten Pyridin als Base zu oxidieren (Tabelle 10, Eintrag 2). Auch hier konnte nach einer Stunde bei Raumtemperatur lediglich die Bildung eines komplexen Reaktionsgemisches beobachtet werden. Eine Trennung des Gemisches war durch die Säulenchromatographie nicht zu erreichen. Eine IBX-Oxidation¹⁵² lieferte das gleiche Ergebnis (Tabelle 10, Eintrag 3). Aus diesem Grund wurde auf Oxidationsreaktionen zurückgegriffen, die, laut der Literatur, selektiv primäre

Alkohole, auch in Gegenwart von sekundären Hydroxyfunktionen, oxidieren. Die Kupfer-katalysierte Oxidation nach Stahl¹¹⁴ zeigte in bisherigen Ansätzen zwar eine geringe Produktbildung, zeitgleich kam es jedoch zur schnellen Bildung vieler Nebenprodukte. Mit einer Stammlösung aus je 0.03 Äquivalenten Kupfer(I)bromid, TEMPO und 2,2'-bipy und 0.06 Äquivalenten NMI in Gegenwart eines kontinuierlichen Flusses von O₂-Gas konnte nach einer Stunde bei Raumtemperatur kein Umsatz beobachtet werden (Tabelle 10, Eintrag 4). Die Oxidationsmethode nach Einhorn¹⁴⁶ mit katalytischen Mengen von TEMPO und TBABr und stöchiometrischen Mengen NCS lieferte nach 3.5 Stunden bei Raumtemperatur ebenfalls ein komplexes Reaktionsgemisch, aus dem kein Produkt isoliert werden konnte (Tabelle 10, Eintrag 5). Die Ley–Griffith-Oxidation¹⁰² mit 0.1 Äquivalenten TPAP und zehn Äquivalenten

NMO·H₂O zeigte dann einen ersten Erfolg (Tabelle 10, Eintrag 6 und 7). Nach einer Reaktionszeit von zehn Minuten in Acetonitril bei Raumtemperatur konnte ein Gemisch aus dem Lacton (+)-**41** und dem Lactol **198** erhalten werden. Da sich die Produkte kaum säulenchromatographisch isolieren ließen und die vorgesehene DIBAL-H-Reduktion mit dem Substanzgemisch zu Nebenreaktionen führte, wurde versucht, nur das Lacton (+)-**41** zu synthetisieren. Eine Verdopplung der Reaktionszeit bei ansonsten gleichbleibenden Bedingungen lieferte dann ausschließlich das Lacton (+)-**41**. Ausgehend davon konnte die Synthese des neuen Mittelfragmentes (-)-**109** realisiert werden (Schema 54).



Schema 54: Übersicht über die Synthese des Mittelfragmentes (-)-**109**.

Das Lacton (+)-**41** wurde mit DIBAL-H zum Lactol **198** reduziert, welches als anomeres Gemisch mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 erhalten wurde. Anschließend wurde die Methylgruppe unter Verwendung von getrocknetem Silber(I)oxid und Methyljodid eingeführt.¹²¹ Der Lactolmethylether (-)-**199** wurde als einziges Diastereomer erhalten. Die Reaktion darf nicht über 35 °C erhitzt werden, da bei wärmeren Temperaturen die Bildung eines Diastereomergemisches beobachtet wurde.⁷² Vermutlich kommt es zur Epimerisierung an C9 oder C11. Die Bildung von Diastereomeren bei höheren Temperaturen war aus vorhergehenden Arbeiten bekannt, sodass das Ölbad einige Zeit vor Reaktionsbeginn auf 32 °C hochgeheizt wurde, um ein Überhitzen der Reaktion beim Heizvorgang zu vermeiden. Die Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Auswertung eines NOE-Experimentes. Da eine räumliche Nähe zwischen 11-CH und der Methoxygruppe (9'-OCH₃) detektiert wurde, wurde die räumliche Anordnung der eingeführten Methylgruppe erkennbar. Außerdem konnte ein NOE zwischen 11-CH und 10'-CH₃ sowie 11-CH und 9-CH beobachtet werden, was die all-*trans*-Konfiguration beweist. Die Diastereoselektivität bei der Reaktion lässt sich folgendermaßen erklären: Bei der Lactolisierung kommt es zur Halb-acetalbildung zwischen der primären Carbonylfunktion und der sekundären Hydroxyfunktion. Diese Furanose liegt in einem Gleichgewicht zwischen offener Kette und geschlossenem Ring vor. Durch Mutarotation (Latein: mutare; Deutsch: verändern, verwandeln) in der offenen Form kann die Hydroxyfunktion am anomeren Zentrum sowohl in der (*R*)-, als auch in der (*S*)-Konfiguration vorliegen (Abbildung 31).

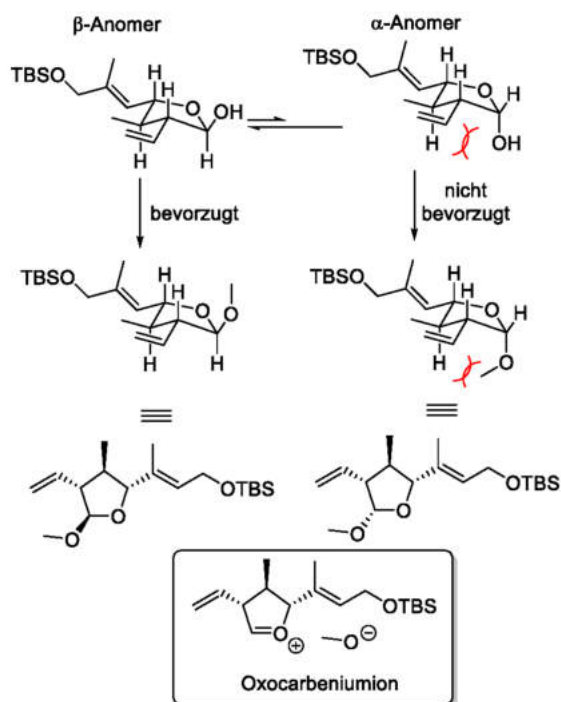


Abbildung 31: Erklärung der Diastereoselektivität bei der Methylierung des Lactols **198**.

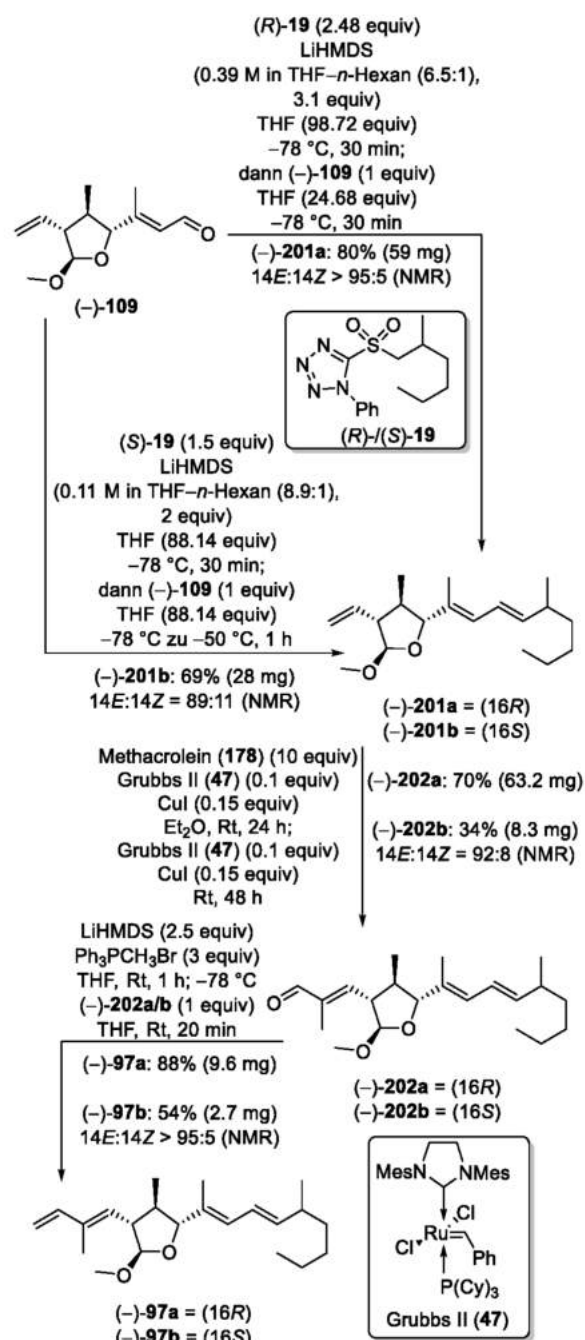
Bei der Methylierung wird dann bevorzugt das thermodynamisch stabilere, all-*trans*-konfigurierte Produkt (–)-**199** gebildet. Die thermodynamische Stabilität ergibt sich daraus, dass die Anordnung der Methoxygruppe in äquatorialer Position stabiler ist als in axialer. Auf das α -Anomer wirken mehr energetisch ungünstige 1,3-diaxiale Wechselwirkungen ein als auf das β -Anomer. Zusätzlich kommt es zu sterischen Wechselwirkungen zwischen der Methoxygruppe und der Vinyleinheit. Die Anordnung der Substituenten in äquatorialer Position ist deshalb thermodynamisch begünstigt. Kommt es doch zur Bildung des (9'*S*)-konfigurierten Produktes (α -Anomer), wird durch eine Anomerisierung über ein Oxocarbenium wieder das thermodynamisch stabilere all-*trans*-Produkt gebildet.⁷²

Um das Mittelfragment (–)-**109** aus dem Lactolmethylether (–)-**199** zugänglich zu machen, wurde daraufhin der TBS-Ether mit TBAF gespalten und der Alkohol (–)-**200** in einer Dess–Martin-Oxidation⁸² in den korrespondierenden Aldehyd (–)-**109** überführt.

Mit dem Mittelfragment (–)-**109** in der Hand sollte nun die weitere Synthese geplant werden.

4.9 Synthese von Tetraenen als Substrate zur Kreuzmetathese

Im folgenden Syntheseschritt sollte, mit Blick auf die zu Beginn aufgestellte Strukturhypothese (Kapitel 2.3), das Mittelfragment (–)-**109** mit dem Sulfon (*R*)-**19** verknüpft werden (Schema 55).

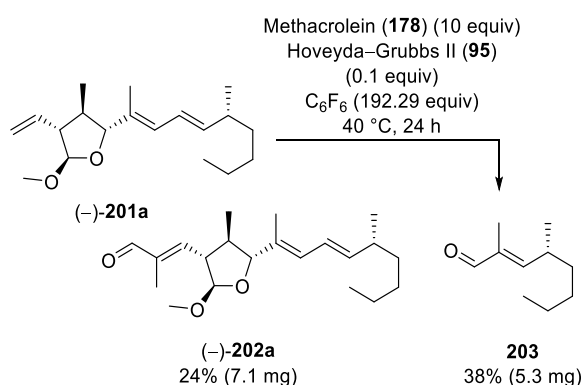


Schema 55: Übersicht über die Synthese der Tetraene (–)-**97a** und (–)-**97b**.

Aufgrund der hohen Ähnlichkeiten der analytischen Daten der einzelnen synthetisierten Diastereomere von Curvicollid C (**3**), wurde die Verknüpfung auch mit dem Sulfon (*S*)-**19** durchgeführt. Eine Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁷ zwischen dem Aldehyd (–)-**109** und dem Sulfon (*R*)-**19** bzw. (*S*)-**19** lieferte die Triene (–)-**201a** und (–)-**201b**. Das Trien (–)-**201b** wurde als Doppelbindungsisomer (14*E*:14*Z* = 89:11) erhalten. Das liegt daran, dass sich die *E*:*Z*-Selektivität der Reaktion bei steigender Temperatur verschlechtert. Je wärmer die Reaktion wird, desto größer wird der Anteil des gebildeten (14*Z*)-Doppelbindungsisomers.¹⁸⁹ Anschließend wurden die Triene (–)-**201a** und (–)-**201b** in einer Kreuzmetathese mit einem Überschuss von Methacrolein (**178**) umgesetzt. Die Reaktion wurde mit dem Katalysator Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) und Kupfer(I)iodid¹⁸⁰ als Additiv in Diethylether bei Raumtemperatur durchgeführt. Während bei bisherigen Studien zur Kreuzmetathese in dieser Arbeit unerwünschte Reaktionen wie Ringschlussmetathesen oder Glycolspaltungen auftraten, fand bei beiden Ansätzen die erhoffte Kreuzmetathese statt. Das gewünschte Produkt (–)-**202a** bzw. (–)-**202b** konnte nach insgesamt drei Tagen erhalten werden. Um die Stagnation der Reaktion zu verhindern, mussten nach einiger Zeit erneut Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) und Kupfer(I)iodid¹⁸⁰ zugegeben werden. Vermutlich trägt der bereits im Edukt vorhandene Heterozyklus dazu bei, dass keine Ringschlussmetathese durchgeführt wird. In diesem Fall würde ein überbrücktes Ringsystem entstehen, dessen Ringspannung wahrscheinlich zu groß ist. Möglicherweise koordiniert das Sauerstoffatom der Methoxygruppe, aufgrund ihrer eingeschränkten Beweglichkeit als Teil des geschlossenen Lactol-

methylethers im Gegensatz zur offenkettigen Form, auch nicht an den Katalysator, sodass es nicht zur Ausbildung eines Chelatkomplexes kommt. Dadurch wird eine Kreuzmetathese begünstigt.

Es wurde versucht, die Ausbeute der Reaktion zu steigern und gleichzeitig die Reaktionszeit zu verkürzen. Die Metathese wurde in Hexafluorobenzol mit Hoveyda–Grubbs II¹²⁶ (**95**) angesetzt (Schema 56).¹⁹⁰ Dabei wurde das Produkt (–)-**202a** nur mit geringen Mengen gebildet. Hauptsächlich entstand das Nebenprodukt **203** durch die Kreuzmetathese von Methacrolein (**178**) mit der internen C14–C15-Doppelbindung von (–)-**201a**.



Schema 56: Kreuzmetathese in Hexafluorobenzol.

Alle durchgeführten Kreuzmetathesen liefen unvollständig ab. Das jeweilige Edukt konnte wiedergewonnen und in einer erneuten Kreuzmetathese eingesetzt werden. Zur Synthese der Tetraene (–)-**97a** und (–)-**97b** wurden die Aldehyde (–)-**202a** und (–)-**202b** in einer Wittig-Reaktion⁸³ mit Methyltriphenylphosphoniumbromid umgesetzt. Ein Vergleich der NMR-Daten der beiden Produkte zeigte keine nennenswerten Abweichungen, was nach den minimalen Unterschieden bei der Auswertung der NMR-Spektren der synthetisierten Diastereomere von Curvicollid C

¹⁸⁹ Schmidt, A.-C. Studien zur Totalsynthese der Naturstoffe Curvicollid C und Fusaequisin A. *Masterarbeit*, 2017, TU Dortmund.

¹⁹⁰ Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Zarecki, A.; Kadyrov, R.; Grela, K. The Doping Effect of Fluorinated Aromatic

Hydrocarbon Solvents on the Performance of Common Olefin Metathesis Catalysts: Application in the Preparation of Biologically Active Compounds. *Chem. Commun.* 2008, 47, 6282–9284.

(3) zu erwarten war. Aufgrund der sehr geringen Substanzmenge von Tetraen (–)-97b wurden keine weiteren Versuche mit dem Substrat durchgeführt.

4.10 Synthese der Westfragmente

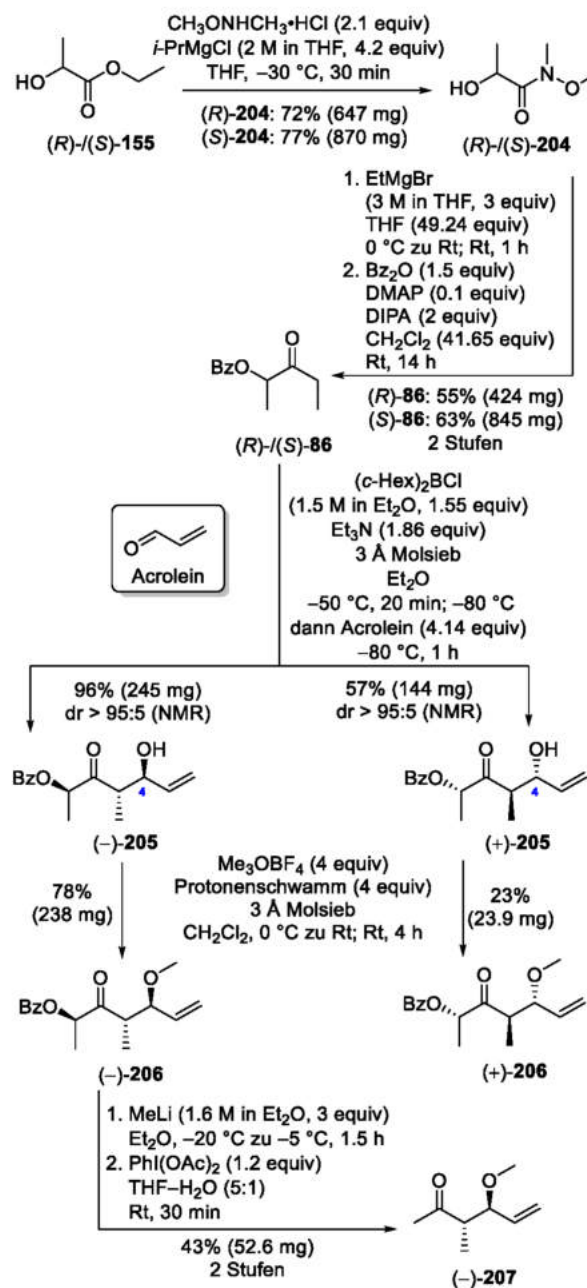
Die asymmetrische Synthese der Westfragmente basiert auf der *anti*-Aldol-Chemie von Paterson¹²⁴. Ausgehend von enantiomerenreinen Edukten können beide Enantiomere des *trans*-konfigurierten Westfragmentes synthetisiert werden.

Im Gegensatz zu den Curvicolliden besitzt Fusaequisin A (4) eine Methoxyfunktion an C4. Aus diesem Grund wurden als erstes die Synthese der methylierten Westfragmente angestrebt (Schema 57).

(*R*)- und (*S*)-Ethyllactat ((*R*)-155) und ((*S*)-155) wurden mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid und Isopropylmagnesiumchlorid in die korrespondierenden Weinrebamide⁹⁴ (*R*)-204 und (*S*)-204 überführt. Eine Grignard-Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid lieferte die α -Hydroxyketone, die umgehend mit Benzoesäureanhydrid zu den Benzoaten (*R*)-86 und (*S*)-86 umgesetzt wurden. Anschließend folgte die Paterson–Aldol-Addition¹²⁴. Dabei wurden mit dem Brown'schen¹⁹¹ Dicyclohexylboronchlorid und Triethylamin in Anwesenheit von Molsieb *in situ* die (*E*)-konfigurierten Boron-Enolate von (*R*)-86 und (*S*)-86 erzeugt. Nach Paterson ist die Selektivität der Aldol-Reaktion durch zwei Aspekte maßgeblich beeinflussbar:¹²⁴

1. der Einsatz einer sterisch wenig anspruchsvollen, tertiären Amin-Base (wie Triethylamin) zur Erzeugung des Enolats
2. der Verwendung des Brown'schen Dicyclohexylboronchlorids¹⁹¹ als milde Lewis-Säure.

Die anti-Selektivität wird durch eine schwache Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Carbonylsauerstoff des Benzoates und dem Formylwasserstoff von Acrolein bestimmt. Nach der sehr langsamen Zugabe von Acrolein konnte das *anti*-Aldol-Produkt (–)-205 oder (+)-205 als einziges Diastereomer erhalten werden.



Schema 57: Überblick über die Synthese des methylierten Westfragmentes (–)-207.

¹⁹¹ Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. Enolboration. 1. Dicyclohexylchloroborane/Triethylamine as a

Convenient Reagent for Enolboration of Ketones and Other Carbonyl Derivatives. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499–504.

Von dem Aldolprodukt (–)-**205** existiert eine literaturbekannte Kristallstruktur, die die Konfiguration des Aldol-Produktes bestätigt.¹⁹²

Die freie Hydroxyfunktion wurde mit Trimethylxoniumtetrafluoroborat (Me_3OBF_4) und dem Protonenschwamm^{®193} in Anwesenheit von aktiviertem Molsieb methyliert. Die Methylether (–)-**206** und (+)-**206** konnten als weiße Feststoffe erhalten werden. Das Lösen von (–)-**206** in Diethylether und langsames Abdampfen des Lösemittels bei Raumtemperatur brachte (–)-**206** als feine, kristalline Nadeln hervor, von denen eine Kristallstruktur aufgenommen werden konnte (Abbildung 32).

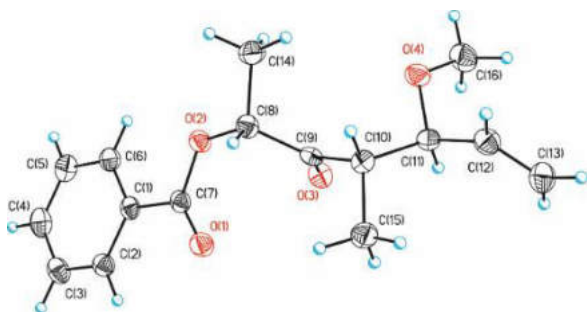
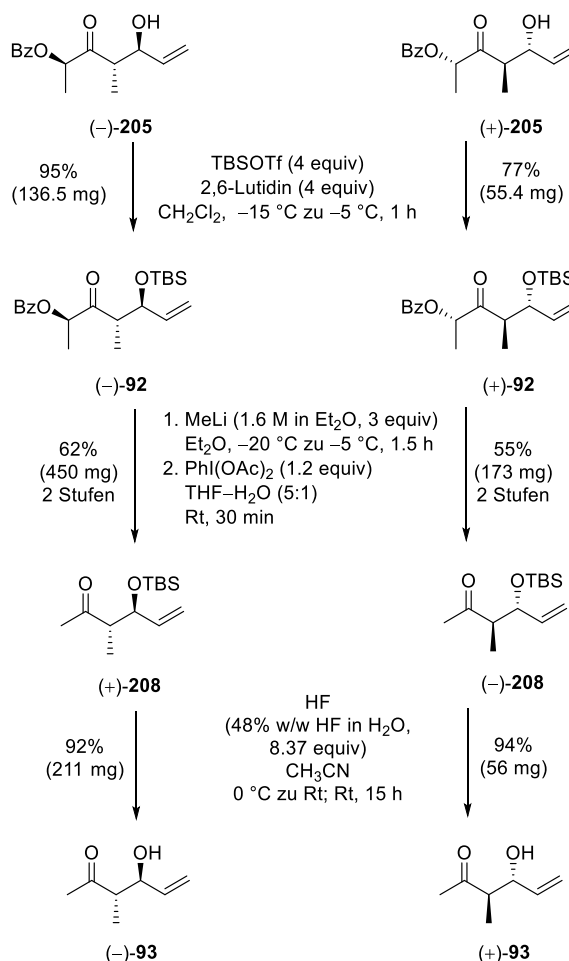


Abbildung 32: Kristallstruktur von (–)-**206**.

Die Kristallstruktur bestätigte die relative und absolute Konfiguration von (–)-**206**. Dadurch kann ausgeschlossen werden, dass es bei der Methylierung zu unerwarteten Nebenreaktionen in Form von Epimerisierung oder Ähnlichem gekommen war. Daraufhin folgte der schrittweise Kettenabbau durch einen nucleophilen Angriff des Methylolithiums an dem Keton und dem Benzoat-Rest, wobei das Benzoat gespalten wird.¹²⁵ Das resultierende Diol wurde mit Diacetoxyiodbenzen¹⁸⁵ gespalten und das Westfragment (–)-**207** wurde erhalten.

Falls die Kreuzmetathese mit dem Tetraen (–)-**97a** und dem Westfragment (–)-**207** nicht funktionieren sollte, wurden außerdem die β -Hydroxy-

ketone (–)-**93** und (+)-**93** synthetisiert, da Allylkohole in Kreuzmetathesen reaktiver sind (Schema 58).



Schema 58: Synthese der ungeschützten Westfragmente.

Die Aldol-Produkte (–)-**205** und (+)-**205** wurden mit 2,6-Lutidin als Base und TBSOTf in die korrespondierenden Silylether (–)-**92** und (+)-**92** überführt. Das soll unerwünschte Nebenreaktionen (z.B. Retro-Aldolreaktion) während der nächsten Syntheseschritte vermeiden. Der Kettenabbau wurde durch den zeitgleichen nucleophilen Angriff von Methylolithium an der Carbonylfunktion und dem Benzoat-Rest von (–)-**92** und (+)-**92** eingeleitet.¹²⁵ Das gebildete Diol wurde mit Diacetoxyiodbenzen zu den Ketonen (+)-**208** und (–)-**208** gespalten.¹⁸⁵ Eine anschließende

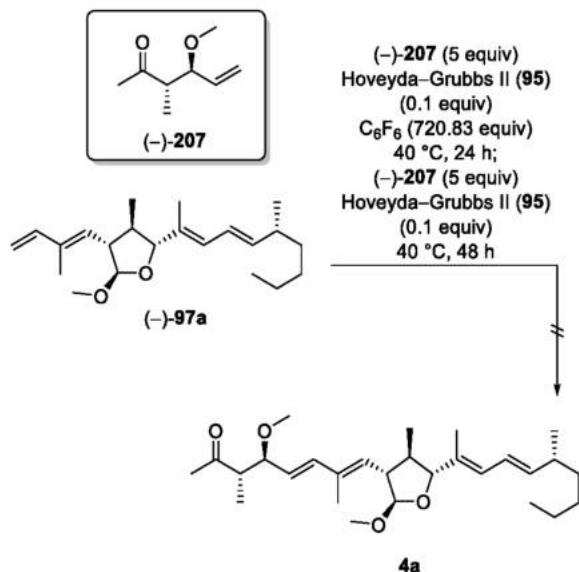
¹⁹² von Kiedrowski, V.; God, C.; Knauer, L.; Strohmam, C.; Preut, H.; Hiersemann, M. (2*R*,4*S*,5*S*)-5-hydroxy-4-methyl-3-oxohept-6-en-2-yl benzoate. IUCrData 2017, 2, x171539.

¹⁹³ Alder, R. W.; Bowman, P. S.; Steele, W. R. S.; Winterman, D. R. The Remarkable Basicity of 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalene. *Chem. Commun.* **1968**, 723–724.

Spaltung des Silylethers mit Flusssäure lieferte die Westfragmente (-)-**93** und (+)-**93**.

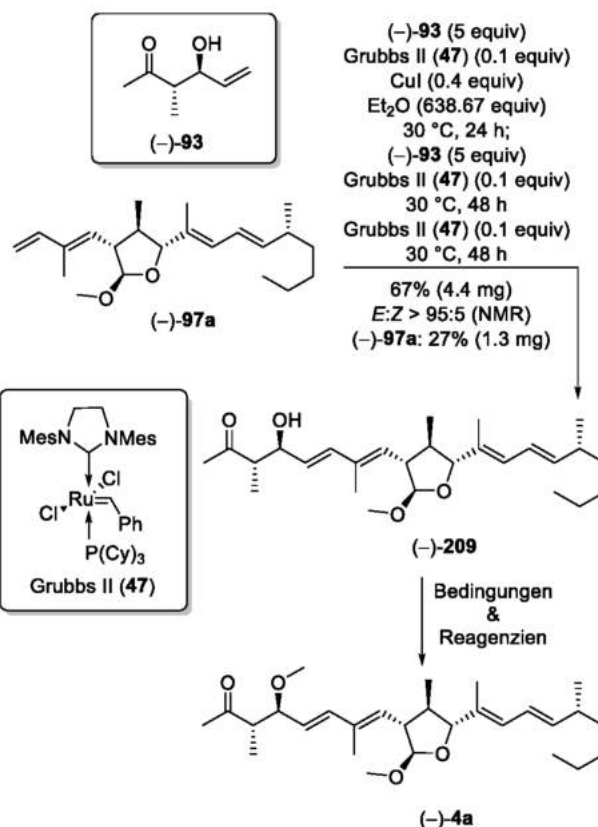
4.11 Synthese von Fusaequisin A ((-)-**4a**)

Mit den Kreuzmetathesepartnern Tetraen (-)-**97a** und Westfragment (-)-**207** in der Hand sollte die Synthese von Fusaequisin A (**4**) vervollständigt werden (Schema 59).



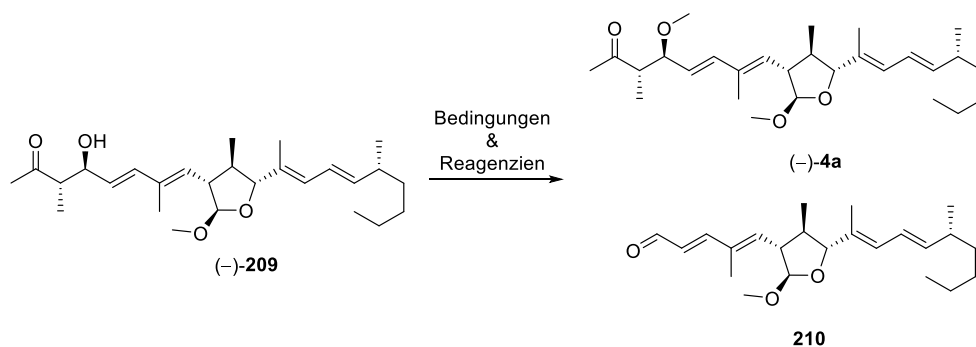
Schema 59: Fehlgeschlagene Kreuzmetathese zur Synthese von Fusaequisin A (**4a**).

Die Reaktion wurde mit einem Überschuss des Westfragmentes (-)-**207** in Hexafluorobenzol durchgeführt. Als Reaktionsgefäß wurde ein verschließbares Hochdruckgefäß gewählt. Dies liegt in der Flüchtigkeit des Westfragmentes (-)-**207** begründet. Um eine Absättigung der Reaktion mit Ethen zu vermeiden, wurde regelmäßig für kurze Zeit Argon durch die Reaktionsmischung geleitet. Als Katalysator wurde Hoveyda-Grubbs II¹²⁶ (**95**) eingesetzt. Nach insgesamt drei Tagen bei 40 °C wurde kein Umsatz bei der Reaktion festgestellt. Auch eine Homometathese konnte nicht beobachtet werden. Deshalb wurde dazu übergegangen, die Kreuzmetathese mit dem unmethylierten Westfragment (-)-**93** durchzuführen (Schema 60).



Schema 60: Übersicht über die Synthese von Fusaequisin A ((-)-**4a**).

Die Kreuzmetathese von Tetraen (-)-**97a** und dem Westfragment (-)-**93** mit Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) und Kupfer(I)iodid¹⁸⁰ in Diethylether wurde in einem verschließbaren Hochdruckgefäß durchgeführt. Nach insgesamt fünf Tagen und wiederholter Zugabe des Westfragmentes (-)-**93** sowie Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) konnte *O*-4-Desmethylfusaequisin A ((-)-**209**) erhalten werden. Die Reaktion lief unvollständig ab, sodass das Edukt (-)-**97a** teilweise reisoliert werden konnte. Die Aufreinigung des Produktes erwies sich als schwierig, da bei der Säulenchromatographie das Produkt fast identisch mit Verunreinigungen des Katalysators eluierte. So mussten mehrere Versuche zur Aufreinigung unternommen werden, um eine saubere Probe zu erhalten und die Analytik durchführen zu können. Ansonsten wurde das Substrat verunreinigt umgesetzt, da sich die Verunreinigungen auf der nächsten Stufe abtrennen ließen. Zur Methylierung der Hydroxyfunktion an C4 wurden mehrere Bedingungen getestet. (Tabelle 11).

Tabelle 11: Überblick über die Ansätze zur Methylierung von *O*-4-Desmethylfusaequisin A ((-)-**209**).

Eintrag	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
1	Ag ₂ O (2.5 equiv) MeI (10 equiv)	CH ₃ CN (2127.49 equiv) 35 °C, 17 h	210 : 66% (2.1 mg)
2	Ag ₂ O (2.5 equiv) MeI (10 equiv) 3 Å Molsieb	CH ₃ CN (2127.49 equiv) 35 °C, 17 h	kein Umsatz
3	Me ₃ OBF ₄ (4 equiv) 3 Å Molsieb Protonenschwamm® (4 equiv)	CH ₂ Cl ₂ (1204.61 equiv) 0 °C zu Rt; Rt, 3 h	(-)- 4a : 83% (2.6 mg)
4	3 Å Molsieb	CH ₃ OH (4119.85 equiv) 40 °C, 24 h	4a (DC-MS)

O-4-Desmethylfusaequisin A ((-)-**209**) wurde einer Methylierung mit getrocknetem Silber(I)oxid und Methyljodid analog zur Methylierung des Lactols **198** unterzogen (Tabelle 11, Eintrag 1). Was zunächst für das Produkt gehalten wurde stellte sich in der NMR-Analyse allerdings als Retro-Aldol-Produkt **210** heraus. In vorherigen Arbeiten konnte eine Retro-Aldol-Reaktion bei der Methylierung festgestellt werden, sofern kein Molsieb in der Reaktion war.⁷² Der Ansatz wurde wiederholt, jedoch wurde der Reaktion aktiviertes Molsieb zugegeben (Tabelle 11, Eintrag 2). Zwar fand keine Retro-Aldol-Reaktion statt, jedoch konnte auch sonst kein Umsatz detektiert werden. Die Methylierung des Aldolproduktes (-)-**205** lief zuvor ohne Probleme ab, weshalb die Bedingungen auf *O*-4-Desmethylfusaequisin A ((-)-**209**) angewandt wurden (Tabelle 11, Eintrag 3). Mit Me₃OBF₃, aktiviertem Molsieb und Protonenschwamm^{®193} konnte Fusaequisin A ((-)-**4a**) als einziges Diastereomer erhalten werden. Außerdem wurde Fusaequisin A (**4**) per DC-MS

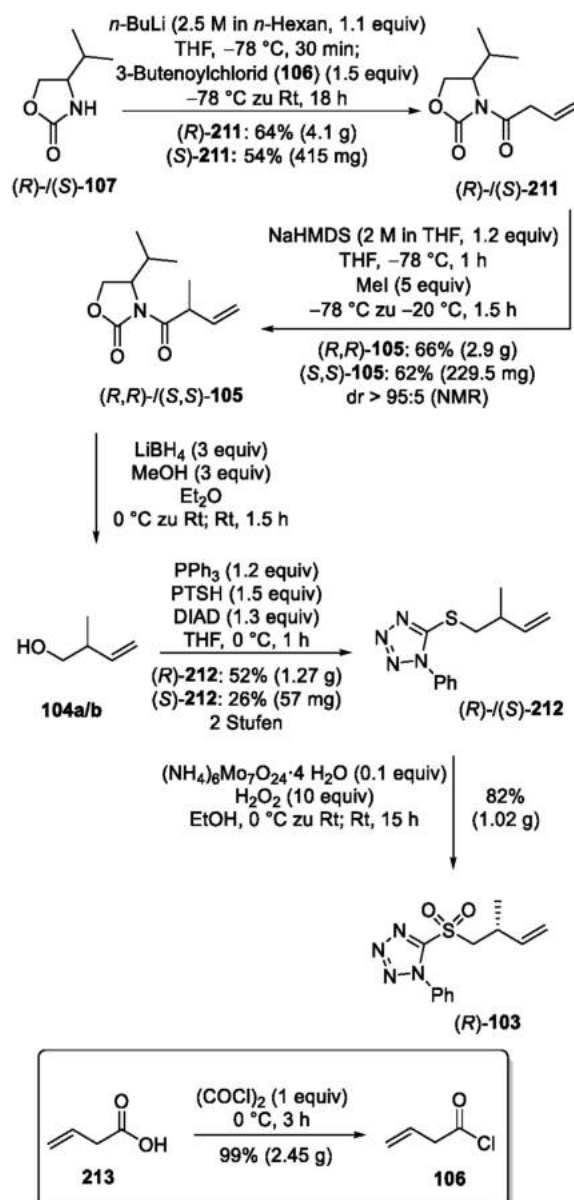
nachgewiesen, als (-)-**209** mit Molsieb in Methanol bei 40 °C für 24 Stunden gerührt wurde. Dabei kam es teilweise zur Produktbildung, jedoch reichte die Menge nicht für die NMR-Analytik aus. Vermutlich findet eine Aldolkondensation, gefolgt vom nucleophilen Angriff des Methanolats statt. Dabei würde der Angriff des Methanolats nicht diastereoselektiv ablaufen, wodurch eine Mischung von (4*R*)- und (4*S*)-**4a** erhalten werden würde. Die analytischen Daten des synthetisierten Fusaequisin A ((-)-**4a**) konnte nun mit den Daten des natürlichen Fusaequisin A (**4**) verglichen werden (Kapitel 5).

4.12 Erste Einblicke in die Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (**2**)

Nachdem das Hauptaugenmerk der Arbeit auf der Synthese von Fusaequisin A ((-)-**4**) und dessen Strukturaufklärung lag, wurden auch erste Studien zur Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (**2**) unternommen (Schema 61). Wahrscheinlich entspricht die Konfiguration der

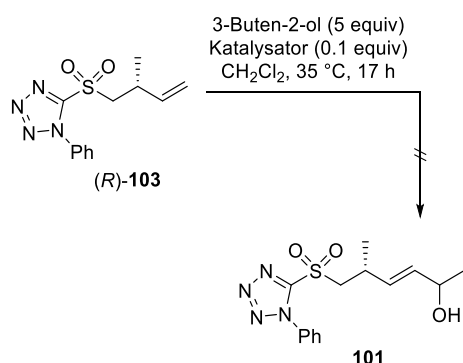
Chiralitätszentren von Curvicollid B (**2**) denen von Curvicollid C (**3**). Bisher kann aber noch keine Vermutung über die Konfiguration an C19 gemacht werden und auch die Strukturhypothese in Bezug auf die anderen Chiralitätszentren beruht lediglich auf Vermutungen. Ein Zugang zu sämtlichen Diastereomeren der Ostseitenkette wäre deshalb von Vorteil. Eine diastereo- und enantiomerenreine Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (**2**) ist für den Strukturvergleich unabdingbar.

Die Synthese startete mit den Evans-Auxiliaren (*R*)-**107** und (*S*)-**107**. In einer Acylierungsreaktion mit *n*-Butyllithium als Base und 3-Butenoylchlorid (**106**) als Acylierungsreagenz wurden (*R*)-**211** und (*S*)-**211** erhalten. Das Säurechlorid **106** wurde zuvor frisch aus 3-Butensäure (**213**) und Oxalylchlorid hergestellt. In einer asymmetrischen Alkylierung nach Evans¹²⁸ wurde das Chiralitätszentrum an C16 diastereoselektiv aufgebaut. Dabei wurde (*R*)-**211** oder (*S*)-**211** mit NaHMDS als Base und Methyljodid umgesetzt, was (*R,R*)-**105** bzw. (*S,S*)-**105** lieferte. Anschließend wurde der Alkohol **104a** oder **104b** reaktiv mit Lithiumborhydrid und Methanol von dem jeweiligen Evans-Auxiliar abgespalten.¹⁵⁶ Aufgrund der hohen Flüchtigkeit wurde der Alkohol sofort weiter umgesetzt, ohne dessen analytischen Daten zu erfassen. In einer Mitsunobu-Reaktion¹¹⁸ mit Triphenylphosphin (PPh₃), PTSH und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) wurden **104a** und **104b** in die Thioether (*R*)-**212** und (*S*)-**212** überführt. Die anschließende Oxidation von (*S*)-**212** lieferte das Sulfon (*R*)-**103**. (*S*)-**212** wurde aufgrund zu geringer Substanzmengen nicht weiter umgesetzt.



Schema 61: Erste Beiträge zur Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (**2**).

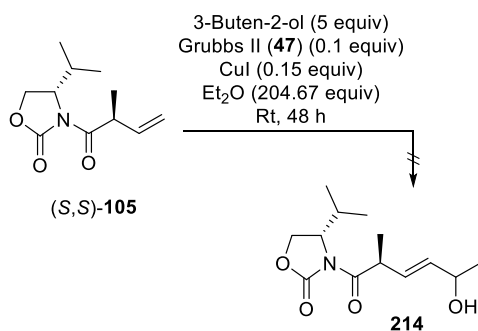
Daraufhin sollte eine Kreuzmetathese mit 3-Buten-2-ol durchgeführt werden. Dazu wurde das Racemat dieser Verbindung eingesetzt. Die diastereomeren Produkte könnten über die präparative HPLC voneinander getrennt und weiter umgesetzt werden. So könnten sowohl die (*19S*)- als auch die (*19R*)-konfigurierten Seitenketten zugänglich gemacht werden. Erste Ansätze zur Kreuzmetathese sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12: Übersicht über die Ansätze zur Kreuzmetathese von (*R*)-**103** und 3-Buten-2-ol.

Eintrag	Katalysator	Ergebnis
1	Hoveyda–Grubbs II (95)	–
2	Stewart–Grubbs (167)	–
3	Grubbs II (47)	–
4	nitro-Grela (172)	–
5	Zhan 1b (173)	–

Das Alken (*R*)-**103** wurde zusammen mit einem Überschuss an 3-Buten-2-ol und dem Katalysator Hoveyda–Grubbs II¹²⁶ (**95**) für 17 Stunden bei 35 °C gerührt (Tabelle 12, Eintrag 1). Die Dünnschichtchromatographie zeigte die Bildung von intensiv pink gefärbten Spots an, jedoch ließ sich das NMR-Spektrum keiner eindeutigen Struktur zuordnen. Das gleiche Ergebnis lieferten die Reaktionen mit den Katalysatoren Stewart–Grubbs¹⁷² (**167**), Grubbs II¹⁰⁵ (**47**), nitro-Grela¹⁷⁵ (**172**) und Zhan 1b¹⁷⁶ (**173**) (Tabelle 12, Eintrag 2–5).

Abschließend wurde untersucht, ob die Kreuzmetathese in einem früheren Zeitpunkt der Synthese realisierbar sei (Schema 62).

**Schema 62:** Ansatz zur Kreuzmetathese zwischen (*S,S*)-**105** und 3-Buten-2-ol.

Dazu sollte (*S,S*)-**105** mit 3-Buten-2-ol umgesetzt werden. Bei der Reaktion mit Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) und Kupfer(I)iodid¹⁸⁰ wurde das Edukt (*S,S*)-**105** vollständig reisoliert. Aufgrund von Zeitmangel wurden keine weiteren Versuche zur Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (**2**) unternommen.

Kapitel 5

5 Strukturaufklärung von Fusaequisin A (4) und Korrektur der postulierten Struktur

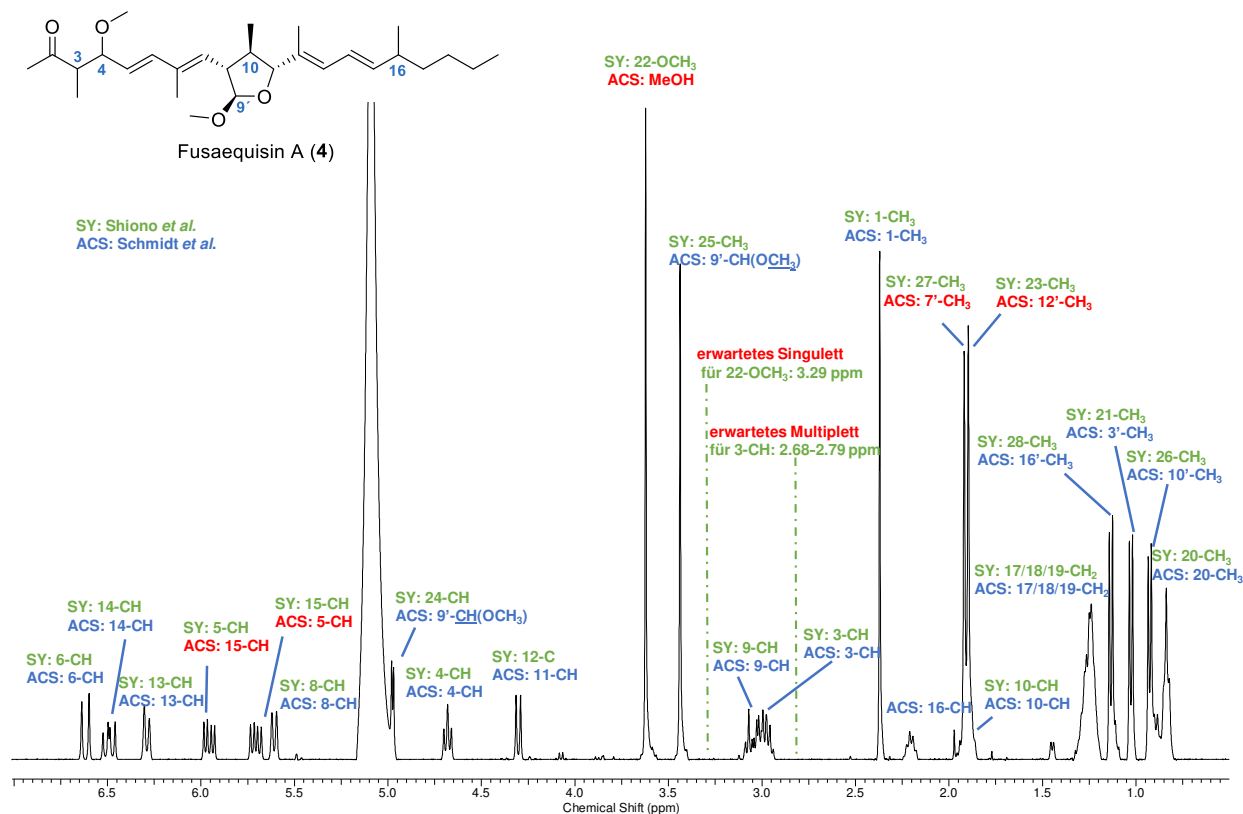


Abbildung 33: ^1H NMR-Spektrum des natürlichen Fusaequisin A (4), aufgenommen in Pyridin- d_5 bei 400 MHz (referenziert auf das am meisten tieffeldverschobene Referenzsignal bei $\delta = 8.74$ ppm). Zuordnung der Signale nach Shiono *et al.* (SY, grün) und nach Schmidt *et al.* (ACS, blau); Unterschiede wurden rot hervorgehoben.

Nach der erfolgreichen Totalsynthese von Fusaequisin A ((-)-**4a**) folgten umfangreiche NMR-Untersuchungen, um die Konstitution und die Konfiguration des Naturstoffes aufzuklären. Auf Anfrage hatte Shiono die Free Induction Decay (FID)-Dateien der ^1H und ^{13}C NMR-Spektren des natürlichen Fusaequisin A (4) zur Verfügung gestellt. Damit ein quantitativer und aussagekräftiger Vergleich der Daten von Shiono *et al.* mit den Daten der synthetisierten Verbindungen durchgeführt werden konnte, wurden die FID-Dateien analog mit dem Programm ACD/NMR Processor Academic Edition Version 12.01 ausgewertet. Die ^1H NMR-Messungen aller Proben wurden bei einer Frequenz von 400 MHz in

Pyridin- d_5 durchgeführt. Dabei wurde auf das am meisten tieffeldverschobene Referenzsignal des NMR-Lösemittels referenziert ($\delta = 8.47$ ppm).

Abbildung 33 zeigt, dass es bei der Neuauswertung der Daten von Shiono *et al.* zu einigen Unstimmigkeiten kam. In der Abbildung sind die Zuordnungen der Signale von Shiono *et al.* (SY, grün) denen von dieser Arbeit (ACS, blau) gegenübergestellt. Die reevaluierten Daten der FID-Datei des ^1H NMR-Spektrums weichen sehr stark von den Angaben aus der Publikation ab. Außerdem wurden von Shiono *et al.* Fehler bei der Zuordnung der Signale gemacht. Die genauen Zuordnungen der Signale der synthetisierten Verbindungen beruhen auf Auswertungen von ^1H NMR

COSY-, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC- und $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC-Spektren, anhand derer eine Neuordnung der Daten in Bezug auf 5-CH gegenüber 15-CH, 7'-CH₃ gegenüber 12'-CH₃ und 12-C gegenüber 11-CH vorgenommen wurde. Außerdem wurden die Daten für 3-CH und 4'-OCH₃ korrigiert. Laut der Publikation befindet sich für 3-CH ein Multiplett bei $\delta = 2.68\text{--}2.79$ ppm und das Singulett für 4'-OCH₃

soll bei $\delta = 3.29$ ppm liegen. Die Reevaluation ergab für 3-CH ein Dublett vom Dublett bei $\delta = 2.97$ ppm und ein Singulett für 4'-OCH₃ bei $\delta = 3.62$ ppm. Kleinere Abweichungen der chemischen Verschiebung zwischen den publizierten und reevaluierten Angaben können auf Unterschiede bei der Referenzierung von Pyridin-*d*₅ ($\delta = 8.74$ ppm) zurückzuführen sein.

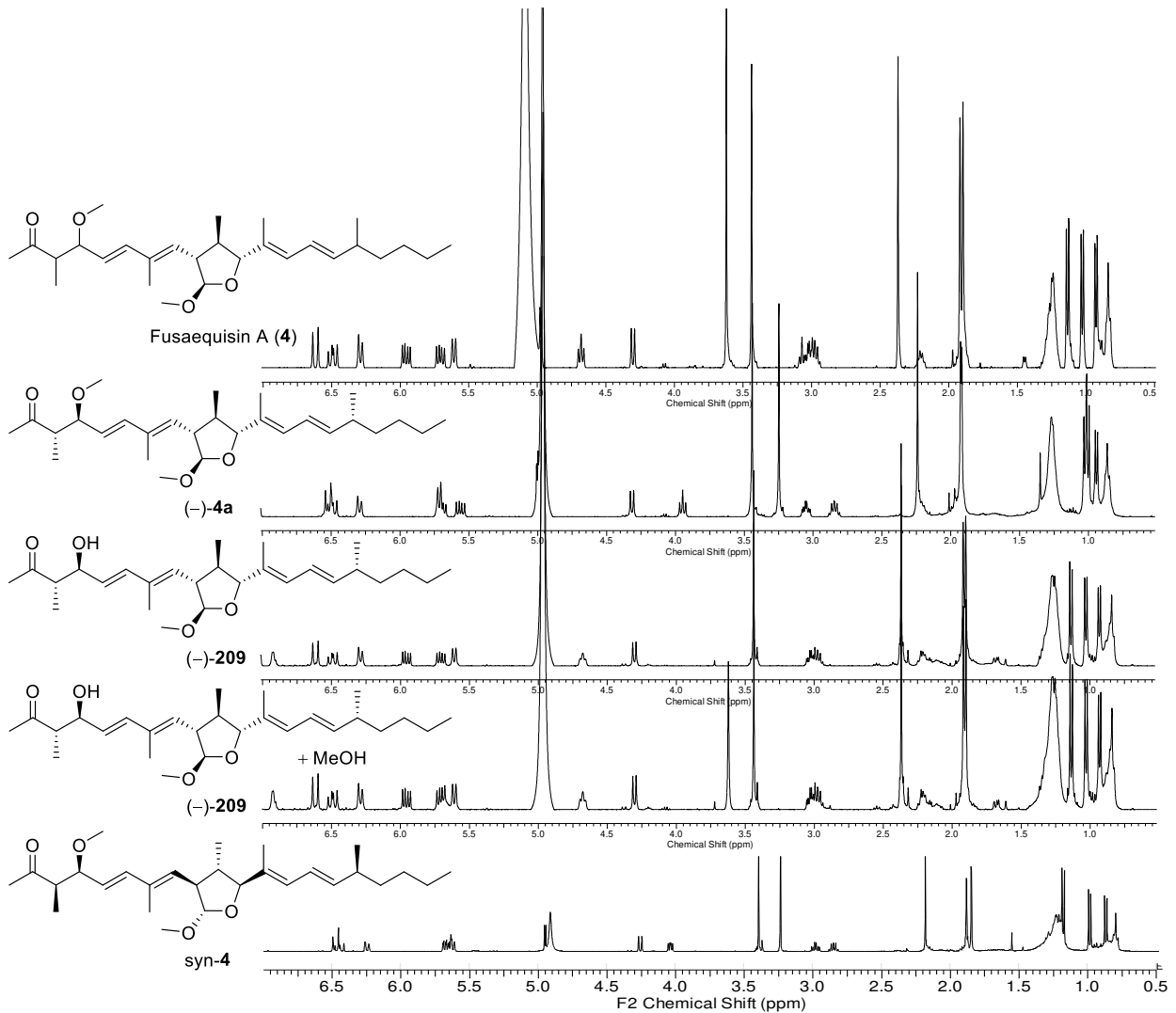
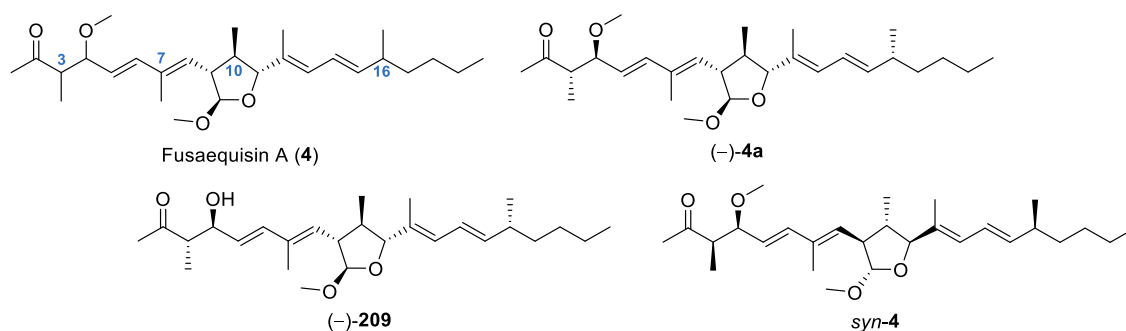


Abbildung 34: Vergleich der ^1H NMR-Spektren von natürlichem Fusaequisin A (**4**) (elektronische Version von Shiono bereitgestellt, 400 MHz) mit (**-**)-**4a** (400 MHz), (**-**)-**209** (400 MHz), (**-**)-**209** mit MeOH (400 MHz) und *syn*-**4** (400 MHz, synthetisiert von von Kiedrowski) in Pyridin-*d*₅ (referenziert auf das am stärksten tieffeldverschobene Referenzsignal von Pyridin-*d*₅ bei $\delta = 8.74$ ppm).

Tabelle 13: Vergleich von ^1H NMR-Daten. Chemische Verschiebung (δ) relativ zu Pyridin- d_5 bei $\delta = 8.74$ ppm (am stärksten tieffeldverschobenes Referenzsignal) angegeben.

Eintrag	H an C	Fusaequisin A (4) ^[a]	Fusaequisin A (4) ^[b]	(-)-4a ^[c]	(-)-209 ^[c]	syn-4 ^[d]	(-)-209 + MeOH ^[c]
1	1-CH ₃	2.33	2.37	2.24	2.37	2.23	2.37
2	2-C						
3	3-CH	2.68–2.79	2.97	2.80–2.89	2.97	2.90	2.97
4	3'-CH ₃	1.09	1.13	1.00	1.14	1.22	1.14
5	4-CH	4.67	4.68	3.95	4.68	4.08	4.68
6	4'-OCH ₃	3.29	3.62	3.25		3.28	3.62 ^[e]
7	5-CH	5.67	5.96	5.56	5.96	5.70	5.96
8	6-CH	6.58	6.62	6.46–6.55	6.62	6.52	6.62
9	7-C						
10	7'-CH ₃	1.88	1.92	1.93	1.92	1.89	1.92
11	8-CH	5.57	5.61	5.66–5.74	5.61	5.67	5.61
12	9-CH	3.00–3.05	3.03	3.05	3.03	3.03	3.03
13	9'-CH(OCH ₃)	4.94	4.98	5.00	4.99	4.99	4.99
14	9'-CH(OCH ₃)	3.40	3.44	3.44	3.44	3.44	3.44
15	10-CH	1.88–1.93	1.84–1.95	1.95–1.99	1.88–1.91	1.87–1.99	1.88–1.91
16	10'-CH ₃	0.89	0.93	0.94	0.93	0.91	0.93
17	11-CH		4.30	4.32	4.30	4.30	4.30
18	12-C	4.27					
19	12'-CH ₃	1.85	1.90	1.92	1.90	1.93	1.90
20	13-CH	6.25	6.29	6.29	6.29	6.29	6.29
21	14-CH	6.46	6.49	6.46–6.55	6.49	6.49	6.49
22	15-CH	5.92	5.71	5.66–5.74	5.71	5.71	5.71
23	16-CH	2.17–2.23	2.17–2.24	2.19–2.23	2.20–2.24	2.16–2.26	2.20–2.24
24	16'-CH ₃	0.99	1.03	1.03	1.03	1.03	1.03
25	17/18/19-CH ₂	1.21–1.26	1.22–1.29	1.25–1.39	1.25–1.28	1.19–1.39	1.25–1.28
26	17/18/19-CH ₂	1.21–1.26	1.22–1.29	1.25–1.39	1.25–1.28	1.19–1.39	1.25–1.28
27	17/18/19-CH ₂	1.21–1.26	1.22–1.29	1.25–1.39	1.25–1.28	1.19–1.39	1.25–1.28
28	20-CH ₃	0.81	0.81–0.85	0.85–0.88	0.81–0.85	0.84	0.81–0.85
29	OH				6.92		6.92

[a] ^1H NMR-Spektrum aufgenommen in Pyridin- d_5 bei 400 MHz, chemische Verschiebung übernommen von Shiono *et al.* [b] ^1H NMR-Spektrum aufgenommen in Pyridin- d_5 bei 400 MHz, Reevaluation basiert auf der Auswertung der FID-Datei von Shiono; Zuordnung der Signale basiert auf Auswertungen von ^1H COSY-, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC- und $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC-Spektren des synthetischen Naturstoffs sowie vorangegangenen Intermediaten der Synthese; vorgeschlagen wird eine fälschlicherweise vertauschte Zuordnung von 5-CH gegenüber 15-CH und 7'-CH₃ gegenüber 12'-CH₃ sowie die Fehlzurordnung von 11-CH analog zu Abbildung 33 (hellorange unterlegt). [c] ^1H NMR-Spektrum aufgenommen in Pyridin- d_5 bei 400 MHz. [d] ^1H NMR-Spektrum aufgenommen in Pyridin- d_5 bei 400 MHz; Verbindung als 14E:14Z = 91:9 Mischung der Doppelbindungsisomere erhalten; Daten aus der Dissertation von von Kiedrowski übernommen. [e] ^1H NMR-Signal für Methanol in Pyridin- d_5 .

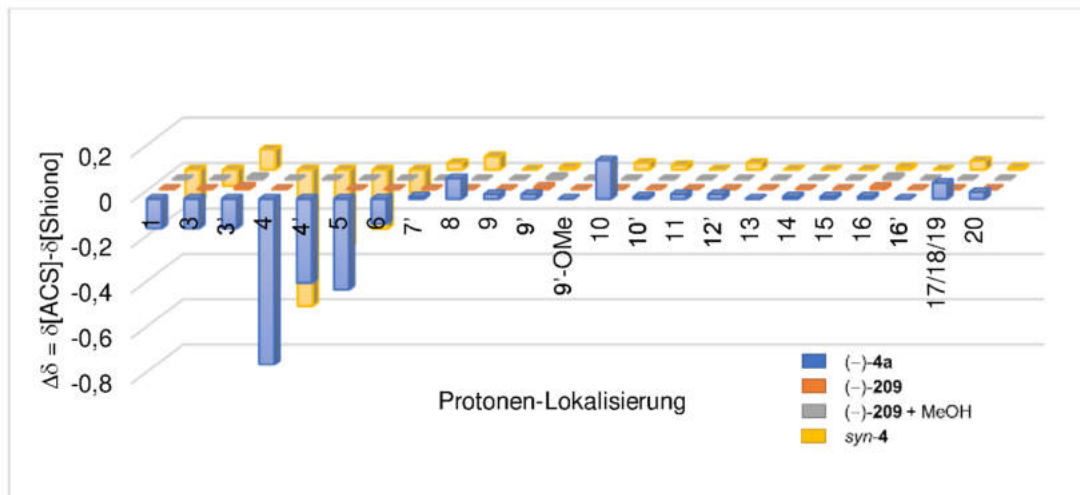


Abbildung 35: Graphische Darstellung von ^1H NMR-Verschiebungsdifferenzen der synthetisierten Verbindungen in Bezug auf die revidierten Daten des natürlichen Fusaequisin A (**4**) (ausgenommen OH-Gruppe).

Abbildung 34 zeigt die graphische Gegenüberstellung der prozessierten ^1H NMR-Spektren. Tabelle 13 stellt die Daten des ^1H NMR-Spektrums von Shiono *et al.* den reevaluierten Daten der bereitgestellten FID-Datei gegenüber. Bei der Reevaluation der Daten wurde die fehlerhafte Zuordnung von 5-CH gegenüber 15-CH, 7'-CH₃ gegenüber 12'-CH₃ und 12-C gegenüber 11-CH berücksichtigt und korrigiert. Zusätzlich wurden zur Strukturaufklärung die Spektren und Daten der synthetisierten Produkte (-)-**4a**, (-)-**209** und *syn-4* herangezogen. Da es bei dem Vergleich zu Ungereimtheiten bezüglich der postulierten Struktur von Fusaequisin A (**4**) kam, wurde ein ^1H NMR-Spektrum von (-)-**209** mit circa 0,8 Äquivalenten Methanol aufgenommen und ebenfalls einbezogen. Die Differenzen der chemischen Verschiebungen der synthetisierten Verbindungen zu den reevaluierten Daten des natürlichen Fusaequisin A (**4**) sind in Abbildung 35 gegeben.

Aufgrund der starken Unterschiede zwischen den Publikationsangaben von Shiono *et al.* und den reevaluierten Daten werden im weiteren Verlauf alle Vergleiche anhand der neu zugeordneten ^1H NMR-Daten von Fusaequisin A (**4**) durchgeführt. Die Gegenüberstellung der ^1H NMR-Spektren macht auf den ersten Blick deutlich, dass das Spektrum des synthetisierten Fusaequisin A ((-)-

4a) stark von dem Spektrum der natürlichen Verbindung abweicht. Besonders im Bereich der *O*-methylierten *anti*-Aldol-Einheit des Westfragments sind die Differenzen auf den ersten Blick erkennbar. Die Signale für 4-CH und 4'-OCH₃ sind im Spektrum von (-)-**4a** deutlich hochfeldverschoben. Die Signale der Doppelbindungsprotonen sind teilweise ineinander gerutscht und überlappen sich. Außerdem überlappen sich die Signale von 9-CH und 3-CH in dem Spektrum der natürlichen Verbindung, während sie im Spektrum von (-)-**4a** zwei eindeutig isolierte Signalsätze zeigen. In der Publikation werden keine Vermutungen bezüglich der relativen Konfiguration der Aldol-Einheit getätigt, weshalb neben dem *anti*-konfigurierten Produkt (-)-**4a** auch die analytischen Daten von *syn-4* mit in den Strukturvergleich einbezogen worden sind. Die Verbindung wurde von Kiedrowski synthetisiert und analysiert.⁷² Die Möglichkeit, dass der Naturstoff eine *syn*-Konfiguration aufweisen könnte, wurde aufgrund der starken Abweichungen bei der ^1H NMR-Auswertung in Betracht gezogen. Der Vergleich mit den Daten von Shiono zeigte jedoch, dass die Daten von *syn-4* bei fast allen Signalsätzen der natürlichen Verbindung auf die gleiche Weise abweichen wie die Daten von (-)-**4a**. Wieder zeigten die chemischen Verschiebungen der

Signale für die *O*-methylierte Aldol-Einheit und der Doppelbindungsprotonen starke Differenzen. Es wurde kurz in Betracht gezogen, dass es bei der Methylierung von 4-OH zur Epimerisierung kam und ebenfalls das *syn*-Produkt erhalten wurde, jedoch zeigt der Vergleich der analytischen Daten von (–)-**4a** mit *syn*-**4**, dass dies nicht der Fall war. Die jeweiligen Abweichungen der Signale von 3'-CH₃, 4-CH und 5-CH von (–)-**4a** und *syn*-**4** liegen zwischen 0.13 und 0.22 ppm. Würde es bei der Methylierung zu einer Epimerisierung kommen, wäre das Enantiomer von *syn*-**4** erhalten worden. Der Datensatz der ¹H NMR-Auswertung müsste damit übereinstimmen. Da dies nicht der Fall ist, kann davon ausgegangen werden, dass (–)-**4a** synthetisiert wurde. Außerdem zeigte die Kristallstruktur des methylierten Fragmentes (–)-**206** (Kapitel 4.10), dass keine Epimerisierung auftrat. Eine genauere Betrachtung der NMR-Analytik des *O*-4-Desmethylfusaequisin A ((–)-**209**) zeigte, dass das ¹H NMR-Spektrum der Verbindung nahezu deckungsgleich mit dem Spektrum der natürlichen Verbindung ist. Die Abweichung bestand lediglich darin, dass aufgrund der fehlenden Methylgruppe kein Signalsatz für das 4'-OCH₃-Singulett bei $\delta = 3.62$ ppm, sondern ein Singulett der OH-Gruppe bei $\delta = 6.92$ ppm detektiert wurde. Die Signale für 4-CH und 3-CH liegen jedoch genauso tieffeldverschoben vor wie bei der natürlichen Verbindung. Auch ist die Aufspaltung der Doppelbindungsprotonen identisch. Aus Abbildung 35 geht hervor, dass es sich in Bezug auf die Differenzen der chemischen Verschiebungen von Fusaequisin A (**4**) und (–)-**209** um die identische Verbindung handeln müsste. Es ist unmöglich, dass die Methylierung der Aldol-Einheit keinen Einfluss auf

die chemischen Verschiebungen der anderen Signale hat. Dies führte zu der Vermutung, dass die aufgenommenen NMR-Spektren des natürlichen Fusaequisin A (**4**) verunreinigt waren. Mit Blick auf die Publikation, in der beschrieben wird, dass die Reinigung und Isolierung mit Methanol durchgeführt wurden, wurden der NMR-Probe von (–)-**209** circa 0.8 Äquivalente Methanol zugegeben. Die Auswertung zeigte, dass das NMR-Spektrum von *O*-4-Desmethylfusaequisin A ((–)-**209**) deckungsgleich mit dem Spektrum der natürlichen Verbindung ist und, dass das Methanol-Singulett exakt dort zu finden ist, wo laut Shiono das Singulett für 4'-OCH₃ zu erwarten wäre. Eine NMR-Messung von Methanol in Pyridin-*d*₅ bestätigte, dass es sich bei dem Signal ($\delta = 3.62$ ppm) um Methanol handelt. Um die Vermutung, dass Fusaequisin A (**4**) eine falsche Struktur zugeordnet worden war, zu bestätigen, wurden die ¹³C NMR-Spektren der einzelnen Verbindungen verglichen. Tabelle 14 zeigt den Vergleich der Daten aus der Publikation von Shiono *et al.* mit den reevaluierten Werten der bereitgestellten FID-Datei. Außerdem wurden die synthetisierten Verbindungen (–)-**4a**, (–)-**209**, *syn*-**4** und (–)-**209** mit Methanol in den Vergleich einbezogen. Die genaue Zuordnung der Kohlenstoffatome basiert auf der Auswertung von DEPT- und ¹H¹³C HSQC-Spektren. Anhand dessen musste eine Neuordnung der Daten für 3'-CH₃ gegenüber 10'-CH₃, 5-CH gegenüber 13-CH und 8-CH gegenüber 12-C vorgenommen werden. Für die Strukturaufklärung wurden die reevaluierten und neu zugeordneten Daten herangezogen. Eine graphische Darstellung der ¹³C NMR-Verschiebungsdifferenzen der synthetisierten Verbindungen zu Shiono *et al.* wird in Abbildung 36 dargestellt.

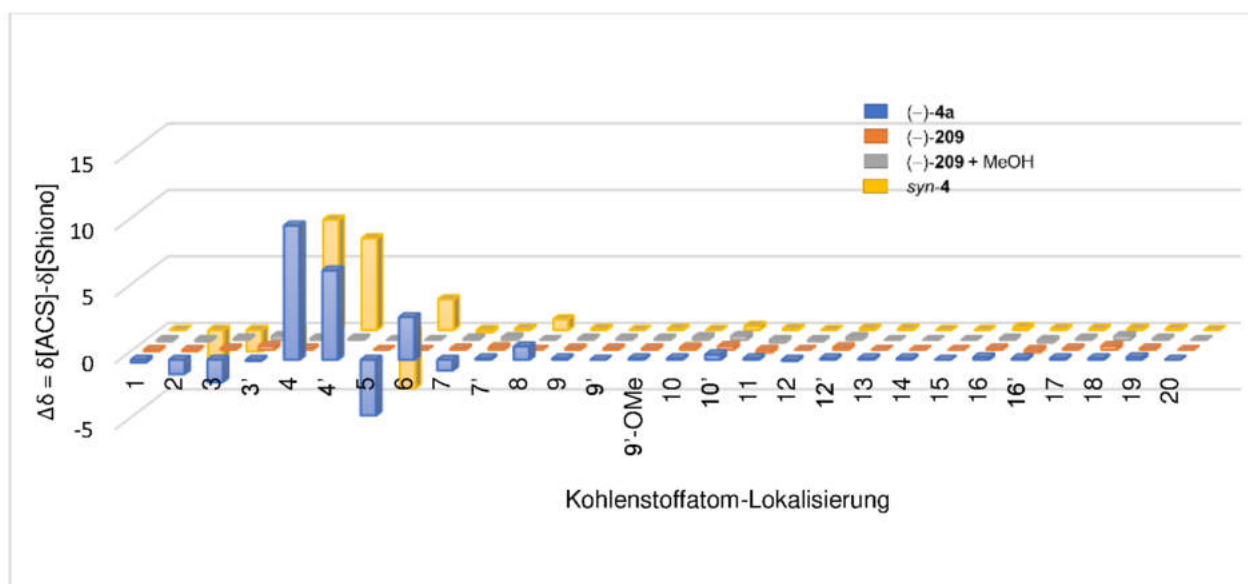


Abbildung 36: Graphische Darstellung von ^{13}C NMR-Verschiebungsdifferenzen der synthetisierten Verbindungen in Bezug auf die revidierten Daten des natürlichen Fusaequisin A (4).

Die ^{13}C NMR-Spektren wurden in Pyridin- d_5 gemessen und auf das am meisten tieffeldverschobene Referenzsignal bei $\delta = 150.35$ ppm referenziert. Leichte Unterschiede bei den chemischen Verschiebungen können dadurch zustande gekommen sein, dass die Spektren bei unterschiedlichen Frequenzen aufgenommen wurden. Für den synthetisierten Naturstoff (-)-**4a** zeigen sich sehr starke Abweichungen bei den Signalen der *O*-methylierten *anti*-Aldol-Einheit von $\delta = 10.1$ ppm für 4-CH und $\delta = 6.7$ ppm für 4'-OCH₃. Ebenso starke Abweichungen weist *syn*-**4** in Bezug auf 4-CH ($\delta = 8.3$ ppm) und 4'-OCH₃ ($\delta = 6.9$ ppm) auf. Das stärkt die These, dass die Aldol-Einheit von Fusaequisin A (4) nicht methyliert ist. Die Aussage wird unterstützt durch den Vergleich der ^{13}C NMR-Daten von (-)-**209** mit denen der natürlichen Verbindung **4**. Die Abweichung von 4-CH beträgt gerade einmal $\delta = 0.1$ ppm, was auf die unterschiedlichen Messfrequenzen (100 MHz für **4** und 176 MHz für (-)-**209**) zurückzuführen ist. Außerdem zeigt die Probe von (-)-**209** mit 0.8 Äquivalenten Methanol in dem ^{13}C NMR-Spektrum ein Signal bei $\delta = 50.1$ ppm, welches dem Methanol zuzuordnen ist. Dieses Signal stimmt

mit dem von Shiono als 4'-OCH₃-festgelegten Signal bei $\delta = 50.0$ ppm überein.

Zusammenfassend spricht die Auswertung der analytischen Daten und deren Vergleich mit den Daten der natürlichen Verbindung dafür, dass eine Verunreinigung der NMR-Probe mit Methanol zur Aufstellung einer fehlerhaften konstitutionellen Struktur für Fusaequisin A (4) führte. Die Analyse aller Daten, inklusive der gemessenen Drehwerte, lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich bei Fusaequisin A (4) korrekterweise um ein Molekül mit folgender Konstitution sowie relativer und absoluter Konfiguration handelt (Abbildung 37):

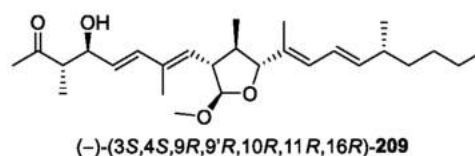


Abbildung 37: Konstitutionelle und konfigurative Struktur des von Shiono isolierten Naturstoffes.

Während der gemessene Drehwert von Shiono *et al.* für den isolierten Naturstoff $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -200^\circ$ ($c = 0.40$, MeOH) beträgt, konnte für (-)-**209** ein Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.7^\circ$ ($c = 0.20$, MeOH) gemessen werden. Für die starke Abweichung kann es eine Vielzahl an Gründen geben:

Messfehler/Ungenauigkeiten bei der Einwaage, der Wassergehalt des Methanols, das Volumen in der Küvette (und damit eventuelle Luftblasen), die Art des Polarimeters, Temperaturschwankungen während der Messung oder eine verschmutzte Küvette sind nur einige davon. Außerdem könnten in der vermessenen Probe Rückstände des Ruthenium-Katalysators vorliegen, was den Drehwert ebenfalls beeinflussen würde.¹⁹⁴

Die publizierte Masse des Naturstoffes (HRMS ((+)-FAB): $m/z = 469.3208$ (berechnet: 469.3294 für $C_{28}H_{46}NaO_4$) könnte dadurch zustande gekommen sein, dass das *O*-4-Desmethylfusaequisin A ((-)-**209**) durch die Verunreinigungen des Methanols methyliert worden war. So konnte im Zuge dieser Arbeit beobachtet werden, dass die Zugabe von aktiviertem Molsieb und Methanol zu (-)-**209** einen teilweisen Umsatz zu Fusaequisin A (**4**) mit sich führte. Die starken Abweichungen zwischen den Daten der Publikation und den reevaluierten Daten der FID-Datei lassen sich jedoch so nicht erklären. Es erscheint, als ob es sich bei den Daten von Shiono *et al.* aus der Publikation um eine Mischung der Daten von (-)-**4a** und (-)-**209** handelt.

Die hohe strukturelle Ähnlichkeit von Curvicollid C (**3**) und dem Naturstoff (-)-**209** ist auf eine nahe Verwandtschaft der außergewöhnlichen Biosynthese der Naturstoffe zurückzuführen, die schlauchpilzübergreifend stattfindet.

¹⁹⁴ Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. 3. *Methods of Organic Chemistry. Determination of Enantiomeric Purity: 3.1. Determination of Enantiomeric Purity by*

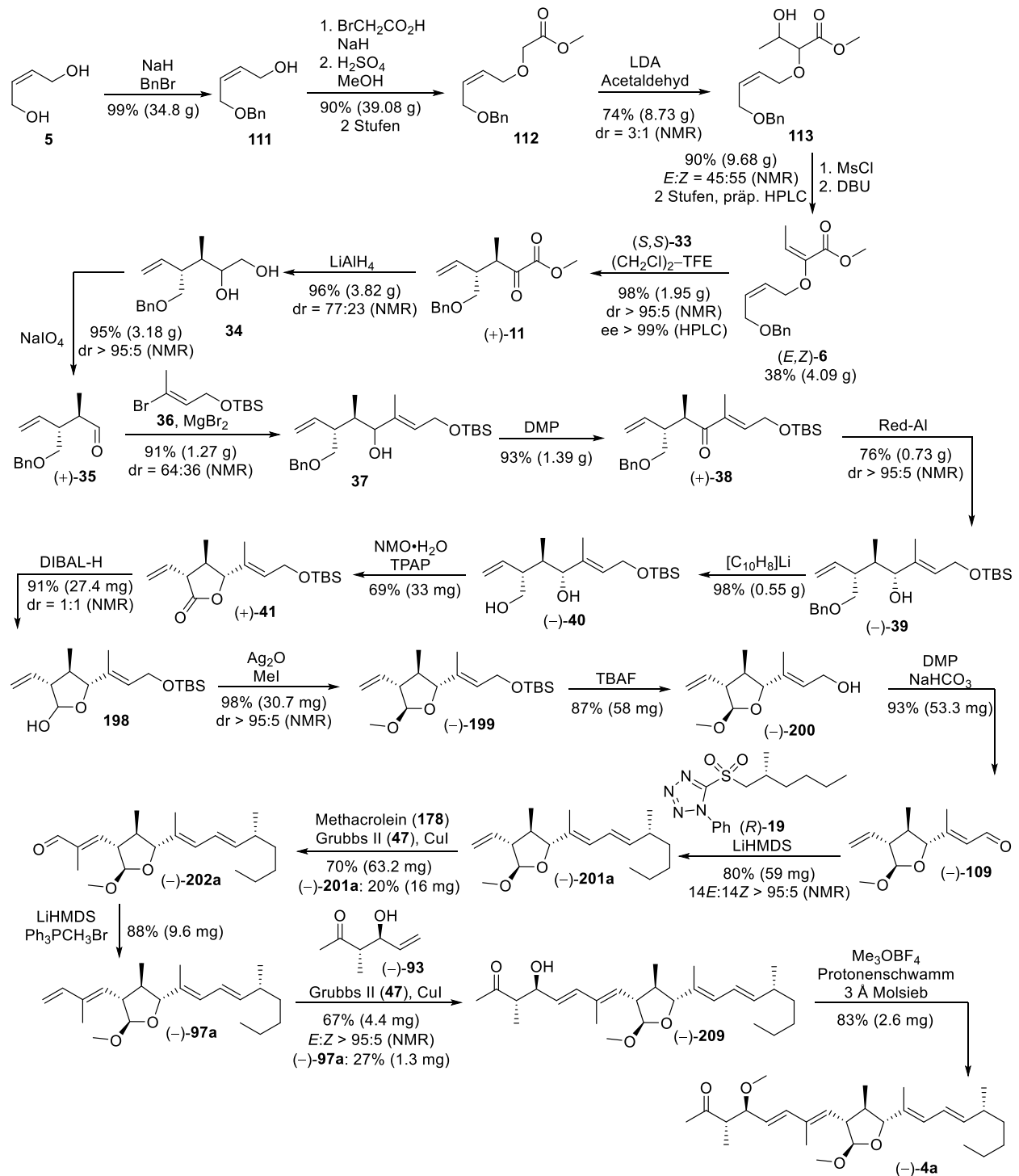
Direct Methods (I). Stereoselective Synthesis. 4. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1995, S. 147ff.

Kapitel 6

6 Zusammenfassung

Nach anfänglichen Rück- und Fehlschlägen konnte zu guter Letzt nicht nur (-)-Fusaequisin A (**4a**) erfolgreich synthetisiert und dadurch die Konfiguration in dem Molekül aufgeklärt, sondern

auch noch die postulierte Struktur des Naturstoffes korrigiert werden. Durch den Vergleich der analytischen Daten der synthetisierten Verbindungen mit den Daten des natürlichen Fusaequisin A (**4**) wurde ersichtlich, dass es sich bei O-4-Desmethylfusaequisin A ((-)-**209**) um den eigentlichen Naturstoff handelt.



Schema 63: Übersicht über die Totalsynthese von Fusaequisin A ((-)**4a**).

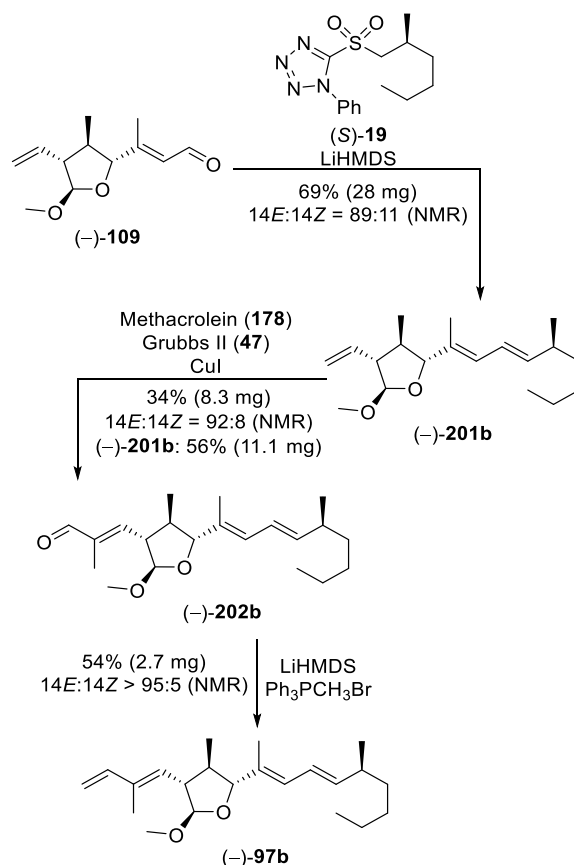
Ausgehend von *cis*-2-Buten-1,4-diol (**5**) wurde Fusaequisin A ((-)-**4a**) in 23 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.02% hergestellt (Schema 63). Das Diol **5** wurde in einer Williamson Ether-synthese¹²⁹ mit Natriumhydrid und Benzylbromid zu dem Benzylether **111** umgesetzt, der über zwei Stufen in den Methylester **112** überführt werden konnte. Eine Aldoladdition mit Acetaldehyd lieferte den β -Hydroxyester **113**. Die Mesylierung der Hydroxyfunktion und die anschließende Eliminierung der Abgangsgruppe mit DBU machten die Allylvinylother (*E,Z*)-**6** und (*Z,Z*)-**6a** als Doppelbindungsisomerengemisch zugänglich. Nach der Trennung der Doppelbindungsisomere über präparative HPLC wurde der Allylvinylother (*E,Z*)-**6** in einer katalytisch-asy-mmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung⁷⁶ mit dem Katalysator (*S,S*)-**33** enantioselektiv in den α -Ketoester (+)-**11** überführt. Der Aldehyd (+)-**35** wurde über zwei Stufen, bestehend aus über Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum vicinalen Diol **34** und anschließender oxidativen Glycolspaltung, erhalten. Die Kettenverlängerung wurde durch die Addition des aus **36** *in situ* generierten Vinyl-lithium-Reagenzes realisiert. Da der Allylalkohol **37** nach der Addition als ein untrennbares Diastereomerengemisch (11*R*/11*S*) erhalten wurde, wurde in einer Dess–Martin-Oxidation⁸² zunächst das Enon (+)-**38** synthetisiert, welches diastereoselektiv mit Red-Al^{®112} zum gewünschten (11*R*)-konfigurierten Allylalkohol (-)-**39** reduziert wurde. Die Zuordnung der Konfiguration beruht auf dem Cram–Felkin–Anh-Modell¹⁴³. Die Spaltung des Benzylethers (-)-**39** mit einem großen Überschuss von Lithiumnaphthalenid¹⁰¹ lieferte das Diol (-)-**40**. Eine Ley–Griffith-Oxidation¹⁰² mit TPAP und NMO•H₂O brachte das Lacton (+)-**41** hervor. Aufgrund der Instabilität des Lactons (+)-**41** und mit Blick auf Fusaequisin A (**4**) wurde eine Reduktion mit DIBAL-H zum Lactol **198**

durchgeführt. Die Methylierung des cyclischen Halbacetals lieferte den Lactolmethylether (-)-**199** als einziges Diastereomer. Durch die Auswertung eines NOE-Experimentes konnte die all-*trans*-Konfiguration des cyclischen Fragmentes bestätigt werden. Der Silylother (-)-**199** wurde unter sauren Bedingungen gespalten und der resultierende Alkohol (-)-**200** mit Dess–Martin-Periodinan⁸² zum Aldehyd (-)-**109** oxidiert. Die Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁷ mit dem Aldehyd (-)-**109** und dem Sulfon (*R*)-**19** lieferte das Trien (-)-**201a**. Die trisubstituierte Doppelbindung zwischen C7 und C8 wurde durch eine Kreuzmetathese von (-)-**201a** mit Methacrolein (**178**), Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) und Kupfer(I)iodid¹⁷⁹ aufgebaut. Bei der Durchführung der Kreuzmetathese in Hexafluorobenzol kam es überwiegend zur Bildung eines unerwünschten Nebenproduktes. Das konnte vermieden werden, wenn die Reaktion in Dichlormethan durchgeführt wurde. Der erhaltene Aldehyd (-)-**202a** wurde in einer Wittig-Olefinierung⁸³ mit Methyltriphenylphosphoniumbromid zu dem Tetraen (-)-**97a** umgesetzt. (-)-**97a** konnte in einer Kreuzmetathese mit dem West-fragment (-)-**93** und dem Katalysator Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) sowie Kupfer(I)iodid¹⁷⁹ als Additiv zu *O*-4-Desmethylfusaequisin A ((-)-**209**) umgesetzt werden. Die Methylierung der Hydroxyfunktion lieferte Fusaequisin A ((-)-**4a**). Der Vergleich der analytischen Daten von (-)-**4a**, (-)-**209**, *syn*-**4** und (-)-**209** mit Methanol und den bereitgestellten Daten des natürlichen Fusaequisin A (**4**) von Shiono zeigte, dass die aufgestellte Strukturhypothese aus Kapitel 2.3 hinsichtlich der Konfiguration des Moleküls richtig war. Jedoch kam es bei dem Strukturvergleich zu unerwarteten Schwierigkeiten. Die von Shiono isolierte Substanz weist nicht die postulierte konstitutionelle Struktur von Fusaequisin A (**4**) auf. Es ist davon auszugehen, dass der Naturstoff die Struktur von

O-4-Desmethylfusaequisin A ((-)-**209**) besitzt und die NMR-Proben von Shiono durch Methanol (vermutlich im Zuge der Aufreinigung) verunreinigt waren. Die erhaltene Masse lässt sich eventuell dadurch erklären, dass das *O*-4-Desmethylfusaequisin A ((-)-**209**) bei bloßem Rühren mit Molsieb in Methanol zu Fusaequisin A (**4**) reagierte. Die Masse wurde über DC-MS nachgewiesen, jedoch reichte die Produktbildung nicht für eine NMR-Probe aus.

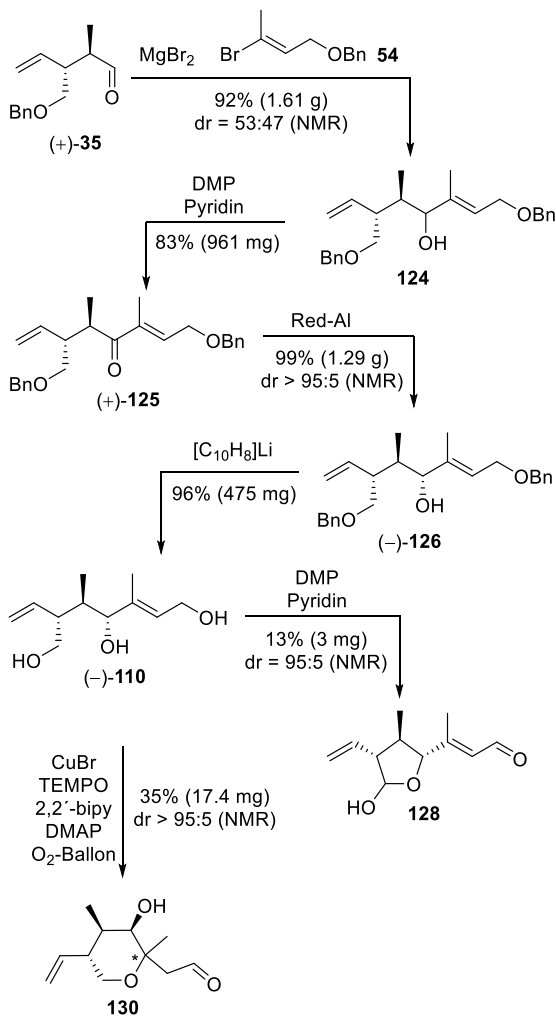
Bevor die Synthese des Naturstoffs erfolgreich durchgeführt werden konnte, mussten einige Fehlschläge hingenommen werden, die jedoch teilweise nicht weniger interessante Ergebnisse lieferten. Die wichtigsten Ergebnisse sollen im Folgenden noch einmal kurz erläutert werden:

Zusätzlich zu dem Tetraen (-)-**97a** wurde auch das Tetraen (-)-**97b** hergestellt (Schema 64). Das Mittelfragment (-)-**109** wurde in einer Julia-Kocienski-Olefinierung⁸⁷ mit dem Sulfon (S)-**19** zu dem Alken (-)-**201b** umgesetzt. Die Reaktionstemperatur wurde nicht konstant bei -78 °C gehalten, was zu einem verschlechterten *E*:*Z*-Verhältnis von 14*E*:14*Z* = 89:11 führte. Je wärmer die Reaktion wird, desto größer wird der Anteil an gebildetem (*Z*)-Doppelbindungsisomer. Im Anschluss wurde eine Kreuzmetathese mit frisch destilliertem Methacrolein (**178**), Grubbs II¹⁰⁵ (**47**) und Kupfer(I)iodid¹⁷⁹ durchgeführt. Die Reaktion lief mit einer mäßigen Ausbeute von 34% ab, allerdings konnten 56% des Edukts (-)-**201b** wiedergewonnen werden. Der Aldehyd (-)-**202b** wurde daraufhin in einer Wittig-Olefinierung⁸³ zu dem Tetraen (-)-**97b** umgesetzt. Aufgrund zu geringer Substanzmengen wurde die Synthese zum Naturstoff allerdings nicht weiterverfolgt. Ein Vergleich der NMR-Spektren der beiden Tetraene zeigte keine nennenswerten Abweichungen.



Schema 64: Synthese von Tetraen (-)-**97b**.

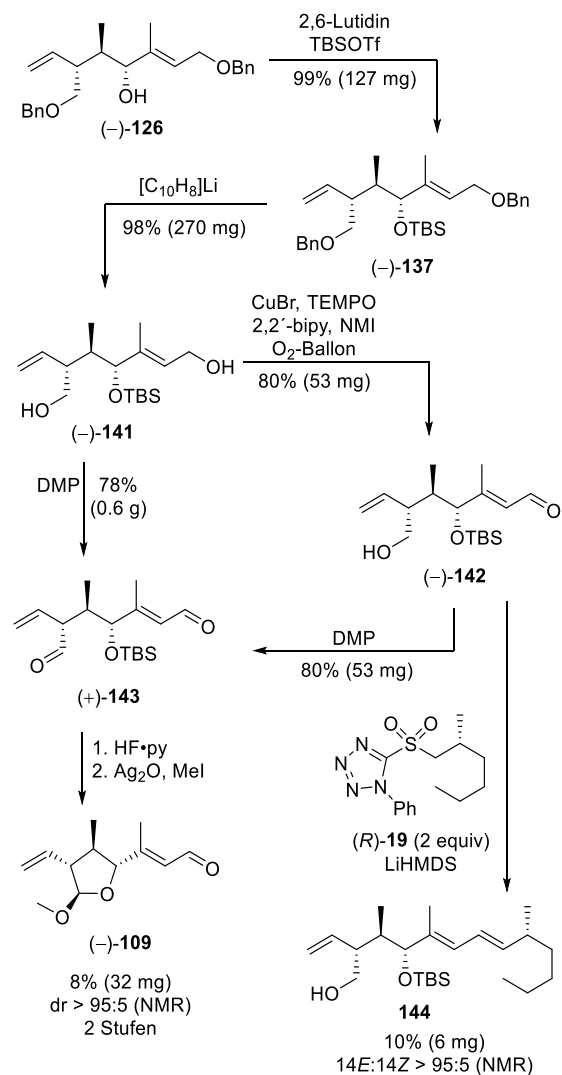
Der ursprüngliche Synthesepfad sah den direkten Aufbau des Lactols **128** aus dem Triol (-)-**110** vor (siehe Kapitel 3). Eine Kettenverlängerung von dem Aldehyd (+)-**35** mit einem Vinylolithiumreagenz, welches *in situ* aus dem Vinylbromid **54** hergestellt wurde, lieferte den Allylkohol **124** als untrennbares Diastereomergemisch (Schema 65). Um ausschließlich den gewünschten (11*R*)-Allylkohol (-)-**126** zu erhalten, wurde der Allylkohol **124** in einer Redoxsequenz zunächst zum Enon (+)-**125** oxidiert und anschließend mit Red-Al^{®112} diastereoselektiv reduziert. Die Zuordnung der Konfiguration beruht auf dem Cram-Felkin-Anh-Modell¹⁴³. Die Spaltung der Benzylether von (-)-**126** mit einem großen Überschuss an Lithiumnaphthalenid lieferte das Triol (-)-**110**.



Schema 65: Synthese des Zyklisierungsproduktes **130** und des Lactols **128**.

Eine Vielzahl an Versuchen, die Oxidation zum Lactol **128** über ein oder zwei Stufen durch die selektive Oxidation der primären Hydroxyfunktionen zu realisieren, scheiterten. Eine Dess–Martin-Oxidation⁸² lieferte 13% des Lactols **128**, jedoch nur, wenn die Aufreinigung über Aluminiumoxid erfolgte und die NMR-Messungen in Deuteriumoxid durchgeführt wurden. Allgemein war das Lactol **128** nur für kurze Zeit stabil, bevor es sich zersetzte, und es wies eine starke Labilität gegenüber Säuren auf. Bei dem Versuch, selektiv die primäre allylische Hydroxyfunktion zu oxidieren, wurde interessanterweise das Zyklisierungsprodukt **130** erhalten, wenn der Stammlösung DMAP zugegeben wurde.¹¹³ Die Konfiguration des neu gebildeten Chiralitätszentrums wurde nicht aufgeklärt. Der Austausch von DMAP mit

NMI lieferte das gewünschte Enal **129**, jedoch mit schlechten Ausbeuten. Aufgrund der Vermutungen, dass die gebildeten Oxidationsprodukte sehr labil sind und die Bildung vieler Nebenprodukte aufgrund von Überoxidation und Nebenreaktionen durch den sekundären Alkohol stattfand, wurde der sekundäre Alkohol geschützt. Dabei stellte sich die TBS-Schutzgruppe im Hinblick auf Orthogonalität zu den Benzylethern als beste Wahl heraus (Schema 66). Die Oxidationsansätze verliefen erfolgreich, jedoch traten im Nachhinein Probleme bei der Abspaltung der TBS-Gruppe auf. Wie zuvor war das gebildete Produkt zu labil, um weiter verwendet werden zu können.

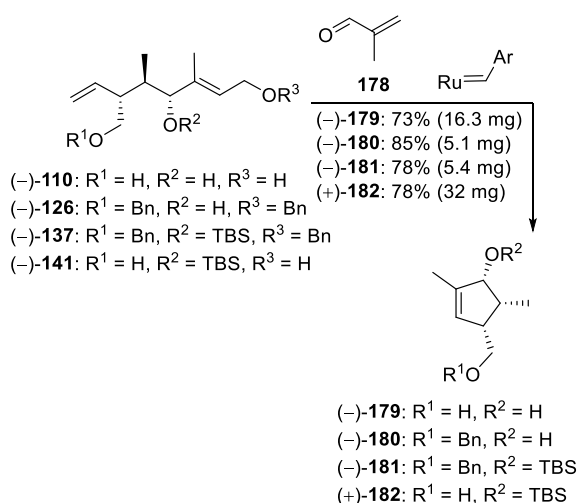


Schema 66: Synthese des Lactolmethylethers (-)-**109** und ein erster Versuch zur Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁷.

Im Detail wurde zunächst der Allylalkohol (-)-**126** als TBS-Ether (-)-**137** geschützt. Nach der

Spaltung der Benzylether wurde das Diol (–)-**141** entweder in zwei Stufen über den Aldehyd (–)-**142** zu dem Dialdehyd (+)-**143** oxidiert oder direkt in einer Stufe durch eine DMP-Oxidation⁸². Die Spaltung des TBS-Ethers konnte mit Flusssäure•Pyridin realisiert werden. Die Methylierung des Lactols lieferte den Lactolmethylether (–)-**109**, jedoch mit einer sehr geringen Ausbeute. Zusätzlich wurde der Aldehyd (–)-**142** einer Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁷ mit dem Sulfon (*R*)-**19** unterzogen. Das Alken **144** konnte ebenfalls nur mit geringen Ausbeuten erhalten werden. In beiden Fällen konnten die Ergebnisse der Ansätze nicht optimiert werden.

Versuche, ausgehend von bereits synthetisierten Verbindungen die trisubstituierte Doppelbindung zwischen C7 und C8 aufzubauen, lieferten ebenfalls interessante Ergebnisse (Schema 67). Angestrebt war die Kreuzmetathese von (–)-**110**, (–)-**126**, (–)-**137** oder (–)-**141** und Methacrolein (**178**).

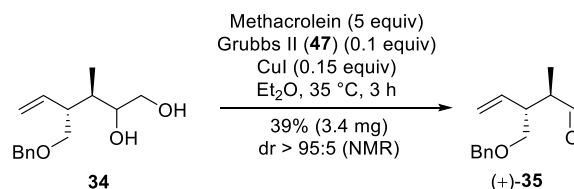


Schema 67: Synthese von Cyclopentenoiden.

Die Verwendung verschiedener Katalysatoren (Kapitel 4.6) zeigte entweder keine Reaktion oder es kam zur Bildung der Cyclopentenoide (–)-**179**, (–)-**180**, (–)-**181** oder (+)-**182**, die eine trisubstituierte, (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung und drei Chiralitätszentren aufweisen. Vermutlich bilden

die Edukte durch die Koordination des Homoallylsauerstoffatoms an den Katalysator einen Chelatkomplex aus, der zu stabil ist, um in einer Kreuzmetathese zu reagieren. Zusätzlich dazu steht die Doppelbindung des Methacroleins (**178**) in Konjugation mit der Carbonylfunktion. Der elektronenziehende Einfluss des Carbonylsauerstoffs (–I-Effekt) sorgt dafür, dass die Doppelbindung elektronenärmer wird und dadurch weniger reaktiv. Als Folge wird das thermodynamisch stabilere Produkt der Ringschlussmetathese zwischen terminaler und interner, allylischer Doppelbindung gebildet. Sobald die interne Doppelbindung als Teil eines α,β -ungesättigten Enals vorlag, fand überhaupt keine Reaktion mehr bei der Kreuzmetathese mit Methallylalkohol statt.

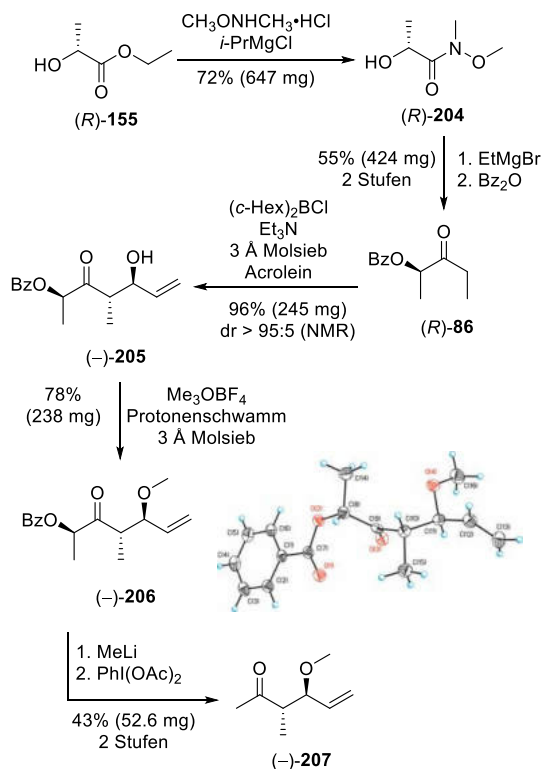
Außerdem zeigten die Versuche zur Kreuzmetathese, dass eine Ruthenium-katalysierte Spaltung des vicinalen Diols **34** zum Aldehyd (+)-**35** möglich ist (Schema 68).



Schema 68: Ruthenium-katalysierte Glycolspaltung.

Mit dem Gedanken, das Fusaquisin A (**4**) direkt durch eine Kreuzmetathese zwischen dem methylierten Westfragment (–)-**207** und dem Tetraen (–)-**97a** zu erhalten, wurde (–)-**207** ausgehend von D-Ethyllactat (*R*)-**155** synthetisiert (Schema 69). Der Milchsäureester (*R*)-**155** wurde in das Weinrebamid⁹⁴ (*R*)-**204** überführt. Die Grignard-Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid und anschließender Schützung des Alkohols lieferten das Benzoat (*R*)-**86**. Die asymmetrische Paterson-Aldol-Addition¹²⁴ mit Acrolein machte das *trans*-Aldolprodukt (–)-**205** zugänglich. Der Methylether (–)-**206** wurde durch die Methylierung mit Me₃OBF₄, Protonenschwamm^{®193} als Base

und in Anwesenheit von Molsieb hergestellt. Anschließend Kettenabbau durch den zeitgleichen nucleophilen Angriff von Methyllithium an der Ketofunktion und dem Benzoat-Rest und die Spaltung des Diols mit Diacetoxyiodbenzen¹⁸⁵ liefern das Westfragment (–)-**207**.



Schema 69: Synthese des Westfragmentes (–)-**207**.

Obwohl die Kreuzmetathese fehlschlug, lieferte die Synthese dieses Fragmentes wichtige Erkenntnisse. Das Methylierungsprodukt (–)-**206** kristallisierte als feine, weiße Nadeln aus, von denen eine Röntgenkristallstruktur aufgenommen werden konnte. Diese bestätigte sowohl die relative als auch die absolute Konfiguration des Moleküls. Eine Epimerisierung an C4 während der Methylierung fand nicht statt. Damit kann auch die Bildung des *syn*-Produktes bei der Methylierung von *O*-4-Desmethylfusaequisin A ((–)-**209**) ausgeschlossen werden.

Der Vergleich der analytischen und reevaluierten Daten von Shiono *et al.* mit denen der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen (–)-**4a**, (–)-**209**, (–)-**209** mit Methanol und dem von von

Kiedrowski synthetisierten *syn-4* führten zu dem Entschluss, dass die korrekte Molekülstruktur von Fusaequisin A (**4**) wie folgt aussieht (Abbildung 38):

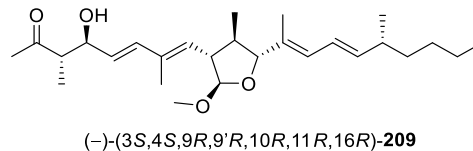
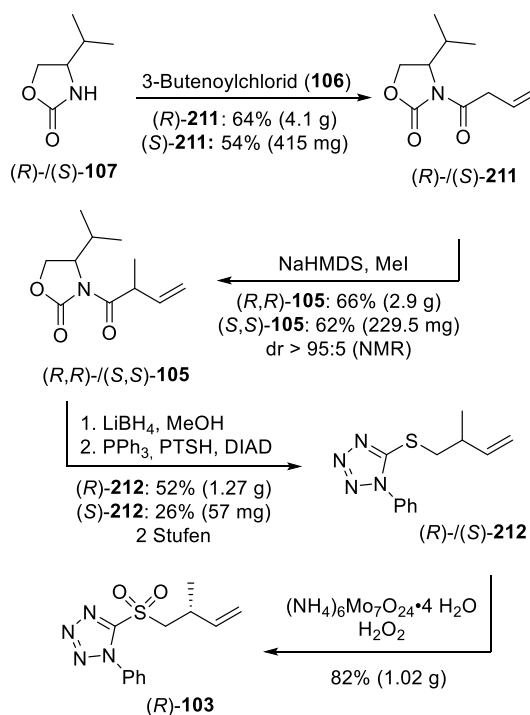


Abbildung 38: Korrigierte Struktur des von Shiono isolierten Naturstoffes (–)-**209**.

Neben Fusaequisin A (**4**) wurde sich in dieser Arbeit ebenfalls mit ersten Studien zur Synthese von Curvicollid B (**2**) beschäftigt. Das Augenmerk lag dabei auf der Synthese der Ostseitenkette. Erste Ergebnisse dahingehend werden im Folgenden noch einmal kurz zusammengefasst (Schema 70).



Schema 70: Erste Versuche zur Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (**2**).

Das Evans-Auxiliar (*R*)-**107** bzw. (*S*)-**107** wurde mit 3-Butenoylchlorid (**106**) acyliert. Dessen Produkte (*R*)-**211** oder (*S*)-**211** wurden anschließend diastereoselektiv alkyliert. Die reduktive Abspaltung von dem Auxiliar (*R*)-**107** oder (*S*)-**107** lieferte einen Alkohol, der in die Thioether (*R*)-**212**

oder (*S*)-**212** umgesetzt wurde. Aufgrund zu geringer Substanzmengen wurde nur der Thioether (*R*)-**212** zu dem Sulfon (*R*)-**103** oxidiert. Erste Ansätze, das Sulfon (*R*)-**103** in einer Kreuzmetathese mit 3-Buten-2-ol umzusetzen, scheiterten und wurden aufgrund des Zeitmangels nicht weiter untersucht. Durch die geeignete Wahl der Lösemittel, der Katalysatoren oder der Reaktionsbedingungen können eine Vielzahl von Reaktionen in zukünftigen Arbeiten getestet werden. Näheres hinsichtlich nachfolgender Arbeiten zu der Totalsynthese von Curvicollid B (**2**) wird in dem Ausblick in Kapitel 7 beschrieben.

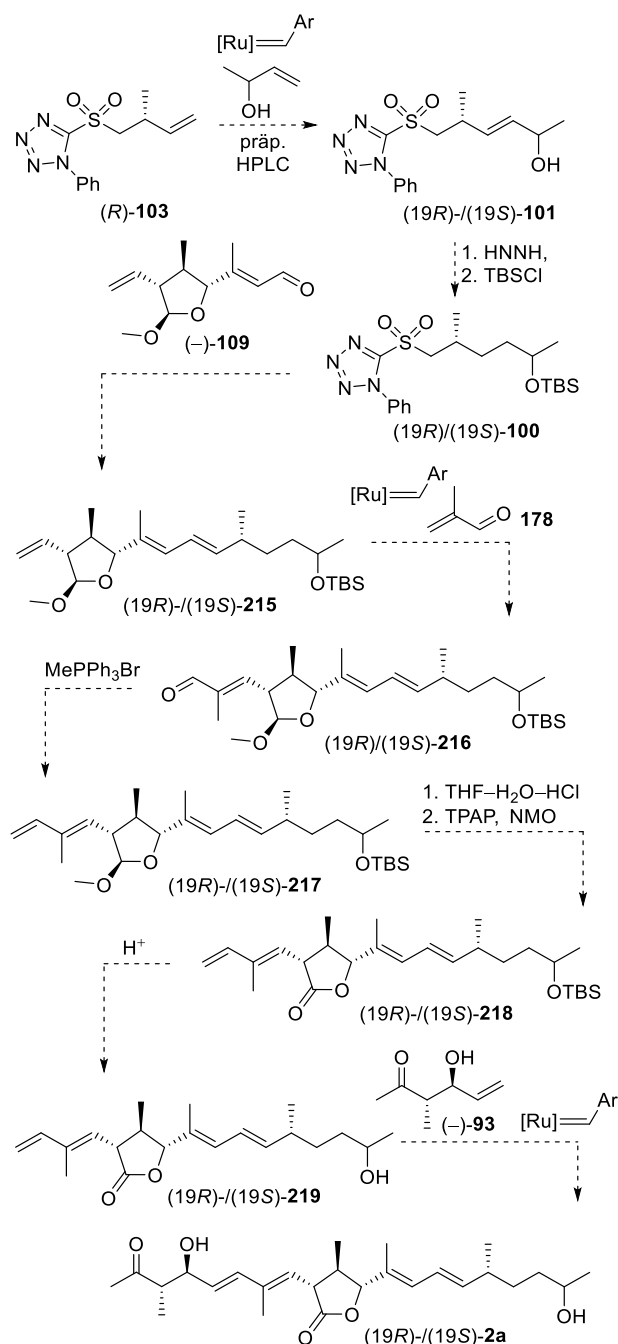
Kapitel 7

7 Ausblick

Nachdem die Synthese von Fusaequisin A (**4**) abgeschlossen werden konnte, soll in zukünftigen Arbeiten die Synthese von Curvicollid B (**2**) vervollständigt und damit die absolute Konfiguration aufgeklärt werden. Die Naturstoffe unterscheiden sich lediglich in ihrem Substitutionsmuster an C9' und C19, sodass Curvicollid B (**2**) durch wenige Modifikationen an der Totalsynthese von Fusaequisin A (**4**) zugänglich gemacht werden kann. Sowohl das Westfragment (**-**)-**93**, als auch das Mittelfragment (**-**)-**109** sollen weiterhin zum Einsatz kommen. Basierend auf den bisherigen Ergebnissen zur Synthese der Ostseitenkette, soll die Totalsynthese fortgesetzt werden (Schema 71). Die dargestellte Synthese bezieht sich auf die Strukturhypothese von Curvicollid B (**2**) aus Kapitel 3, ermöglicht aber den Zugang zu mehreren Diastereomeren durch die geeignete Wahl der Edukte.

Ausgehend von dem Sulfon (*R*)-**103** sollen weitere Studien zur Kreuzmetathese mit 3-Buten-2-ol durchgeführt werden. So können die verwendeten Katalysatoren, Additive, Lösemittel und Bedingungen variiert werden, um das Alken (*19R*)-**101** bzw. (*19S*)-**101** zu erhalten. Der Metathesepartner 3-Buten-2-ol wird als Racemat eingesetzt, sodass ein Diastereomengemisch von (*19R*)-**101** und (*19S*)-**101** erhalten werden würde. Eine Trennung der Diastereomere durch präparative HPLC würde die Hydroxysulfone (*19R*)-**101** und (*19S*)-**101** als reine Produkte liefern. Eine Diimin-vermittelte Hydrierung von (*19R*)-**101** oder (*19S*)-**101** und eine anschließende TBS-Schützung der Hydroxyfunktion sollen die Silylether (*19R*)-**100** oder (*19S*)-**100** zugänglich machen.¹²⁷ Die Julia-Kocienski-Olefinierung⁸⁷ von dem

bekanntem Mittelfragment (**-**)-**109** mit dem Ostfragment (*19R*)-**100** oder (*19S*)-**100** könnte das Trien (*19R*)-**215** oder (*19S*)-**215** liefern. Analog zur Synthese von Fusaequisin A (**4**) könnte eine Kreuzmetathese von (*19R*)-**215** oder (*19S*)-**215** mit Methacrolein (**178**) zum Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung zwischen C7 und C8 genutzt werden. Eine Wittig-Olefinierung⁸³ mit Methyltriphenylphosphoniumbromid soll das Tetraen (*19R*)-**217** oder (*19S*)-**217** aufbauen.

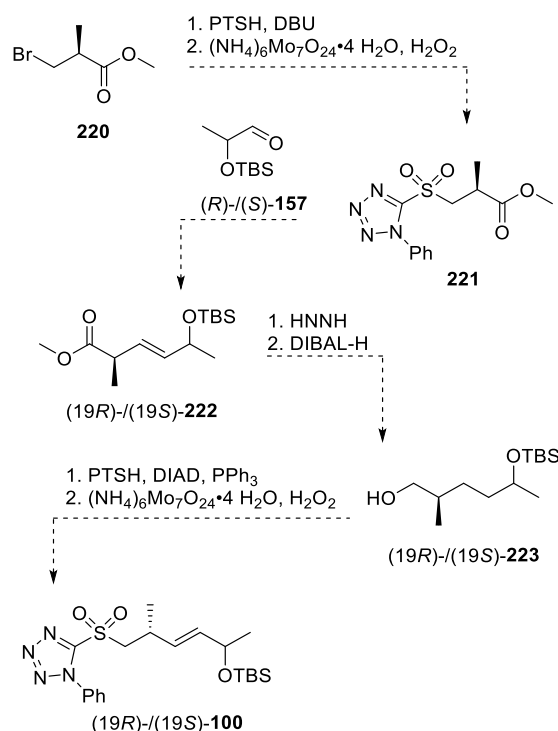


Schema 71: Ausblick zur Synthese von Curvicollid B (**2a**).

Die γ -Lacton-Einheit der Curvicollide soll aus dem Lactolmethylether (19*R*)-**217** oder (19*S*)-**217** durch eine Acetalhydrolyse und anschließender Oxidation aufgebaut werden. Eine säurekatalysierte Spaltung des Silyl ethers (19*R*)-**218** oder (19*S*)-**218** soll die Vorläufer der Kreuzmetathese (19*R*)-**219** oder (19*S*)-**219** liefern. Die Kreuzmetathese zwischen dem Tetraen (19*R*)-**219** oder (19*S*)-**219** und dem bekannten Westfragment (–)-**93** soll Curvicollid B ((19*R*)-**2a** oder (19*S*)-**2a**) liefern.

Der Vorteil der Synthese liegt darin, dass sämtliche Diastereomere der Ostseitenkette **100** und des Westfragmentes **93** durch die geeignete Wahl der Startmaterialien hergestellt werden können. Das ermöglicht die Synthese einer Substanzbibliothek mehrerer Diastereomere von Curvicollid B (**2**), mit der die Strukturaufklärung durch den Vergleich mit dem natürlichen Curvicollid B (**2**) durchgeführt werden kann. So könnte die aufgestellte Strukturhypothese bestätigt oder revidiert und das Chiralitätszentrum an C19 aufgeklärt werden.

Sollte die Kreuzmetathese in der Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (**2**) wider Erwarten nicht funktionieren, könnte eine alternative Synthese in Betracht gezogen werden. Die Synthese beruht auf den Studien einer Bachelorarbeit.¹⁹⁵ Sie ermöglicht die diastereoselektive und enantioselektive Synthese des Ostfragmentes **100**. Durch die Wahl der Edukte, die als (*R*)- und (*S*)-Enantiomer kommerziell erhältlich sind, ist die Synthese aller Diastereomere möglich. Die dargestellte Synthese in Schema 72 bezieht sich auf die Wahl des Eduktes zur Synthese des (16*R*)-Diastereomers.



Schema 72: Alternative Route zur Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (**2**).

Methyl-(*S*)-3-bromo-2-methylpropanoat (**220**) soll durch eine *S*-Alkylierung und anschließender Oxidation zu dem Sulfon **221** umgesetzt werden. Eine Julia–Kocienski-Olefinierung⁸⁶ zwischen dem Sulfon **221** und dem (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer des literaturbekannten Aldehyds¹⁹⁶ **157** könnte das Alken (19*R*)-**222** oder (19*S*)-**222** zugänglich machen. Eine Diimin-vermittelte Doppelbindungshydrierung und die anschließende DIBAL-H-Reduktion sollen den Alkohol (19*R*)-**223** oder (19*S*)-**223** liefern. Durch eine Mitsunobu-Reaktion¹¹⁸ und der Oxidation des Thioethers zum Sulfon könnte die Ostseitenkette (19*R*)-**100** oder (19*S*)-**100** erhalten werden, mit der die Synthese von Curvicollid B (**2**) wie in Schema 71 fortgesetzt werden kann.

¹⁹⁵ analog zu: Schmidt, A.-C. Studien zur Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B. *Bachelorarbeit*, **2015**, TU Dortmund.

¹⁹⁶ Spinella, A.; Caruso, T.; Martino, M.; Sessa, C. Synthesis of Aplyolide A, Ichthyotoxic Macrolide Isolated from the Skin of the Marine Mollusk *Aplysia depilans*. *Synlett* **2001**, *12*, 1971–1973.

Kapitel 8

8 Experimententeil

8.1 Methoden und Apparaturen

Sofern nicht anders angegeben, wurden die Reaktionen in Normschliff-Glasapparaturen unter Argonatmosphäre und in absoluten Lösemitteln durchgeführt. Die Reaktionsgefäße wurden mit einem Magnetrührkern versehen und im Argonstrom mit einem Heißluftföhn bei 630 °C ausgeheizt. Anschließend wurden die Glasgeräte mit einem Septum verschlossen und im Argonstrom abgekühlt. Die Zugabe von flüssigen Substanzen erfolgte über Einwegkanülen und -spritzen oder über Pasteurpipetten, Feststoffe wurden im Argongegenstrom zugegeben.

Im Allgemeinen beziehen sich Prozentangaben auf Gewichtsprozent der verwendeten Chemikalien und sind mit *m/m* abgekürzt. Lediglich die Lösungsmittel-Mischungsverhältnisse beziehen sich auf Volumenprozent und sind mit *v/v* abgekürzt. Berechnete Ausbeuten beziehen sich ausschließlich auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz.

Die Lösemittel wurden an einem Rotationsverdampfer des Typs Rotavapor R-200 der Firma Büchi mit einer Vakuumpumpe von Büchi (V-700) oder an einem Rotationsverdampfer Hei-VAP Value Digital der Firma Heidolph mit einer PC 520 NT Vakuumpumpe der Firma Vacuubrand entfernt. Dazu wurden eine Wasserbadtemperatur von 40 °C sowie ein entsprechender Unterdruck eingestellt.

Zur Überprüfung des Reaktionsfortschrittes und der Detektion der einzelnen Fraktionen bei der Säulenchromatographie wurde eine analytische Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Als stationäre Phase dienten hierbei DC-Alu-Platten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck. Für die mobile Phase wurden Gemische aus Cyclohexan und Ethylacetat eingesetzt. Zur Auswertung wurden die DC-Platten zunächst unter einer UV-Lampe des Modells UVHC der Firma M&S Laborgeräte GmbH bei einer Wellenlänge von $\lambda = 254$ nm analysiert. Anschließend wurden die Platten entweder mit dem Kägi-Miescher-Reagenz¹⁹⁷ (Zusammensetzung: Anisaldehyd 2.53% *v/v*, Eisessig 0.96% *v/v*, Ethanol 93.06% *v/v* und konzentrierte Schwefelsäure 3.45% *v/v*) oder mit einer Kaliumpermanganat-Lösung (Zusammensetzung: 3 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, NaOH (0.25 g in 5 mL H₂O) und 300 mL H₂O) behandelt. Zur Entwicklung der DC-Platten wurden diese vorsichtig mit einem Heißluftföhn (110 bis 230 °C) erwärmt.

Die säulenchromatographische Reinigung¹⁴⁷ von Stoffgemischen wurde in Glassäulen mit einer Länge von 30 bis 70 cm und einem Durchmesser von 0.5 bis 15 cm durchgeführt. Hierbei wurde als stationäre Phase Kieselgel 60 (Korngröße 40 bis 63 μm) der Firma Merck verwendet. Vor dem Befüllen der Säule wurde das Kieselgel in den entsprechenden Lösemittelgemischen (Cyclohexan–Ethylacetat oder *n*-Pentan–Diethylether) aufgeschlemmt, welche im weiteren Verlauf als mobile Phase verwendet wurden. Zur Erzeugung eines Überdrucks während des Trennvorgangs wurde ein Handgebläse eingesetzt.

¹⁹⁷ (a) Miescher, K., Über Steroide. 49. Mitteilung. Über Farbreaktionen. *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 743–752. (b) Miescher, K.; Kägi, H., Über Steroide. 85. Mitteilung. Beitrag zur Farbreaktion auf 17 α -Oxy-steroide. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 761–769. (c) Stahl, E.; Kaltenbach, U. Dünnschicht-Chromatographie: VI. Mitteilung. Spurenanalyse von Zuckergemischen auf Kieselgur G-Schichten. *J. Chromatogr.* **1961**, 5, 351–355.

Nach der säulenchromatographischen Reinigung und dem Entfernen der Lösemittel am Rotationsverdampfer erfolgte die vollständige Entfernung flüchtiger Bestandteile mithilfe eines Feinvakuums (5×10^{-2} mbar, Pumpe der Firma Pfeiffer, Modell Duo 5M). Der Druck wurde mit einem RVC 300 der Firma Pfeiffer eingestellt.

Die Trennung von Doppelbindungsisomeren erfolgte mittels präparativer HPLC. Dies wurde an einem Gerät der Firma Knauer, Reihe *Smartline*, durchgeführt. Das Gerät besteht aus einer Pumpe K-1800, einem UV-Detektor 2600 (254 nm) und einem Autosampler 3900. Bei der verwendeten Software handelt es sich um Clarity Preparative Version 7.2.0.73. Die stationäre Phase der Säule war Nucleosil 50-7 (32×250 mm) und als Eluent wurde ein 8:1-Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat bei einem Fluss von 25 mL/min verwendet. Die Injektion betrug 500 µL pro Run, welcher 30 Minuten dauerte.

8.2 Chemikalien und Lösemittel

Die Trocknung der verwendeten Lösungsmittel (Tetrahydrofuran, Diethylether, Acetonitril, Dichlormethan und 1,2-Dichlorethan) erfolgte über aktivierte Aluminiumoxid-Säulen an einem Lösemitteltrocknungssystem MB SPS 800 (*Solvent Purification System*) der Firma M. Braun GmbH. Die Entnahme der Lösemittel erfolgte mit Glasspritzen und Metallkanülen im Argonstrom über eine Vorlage, welche zuvor dreimal evakuiert und mit Argon geflutet worden war. Cyclohexan, Ethylacetat und *n*-Pentan wurden vor ihrer Verwendung am Rotationsverdampfer (180–200 mbar) destilliert. Molsieb wurde durch starkes Erhitzen (250 °C, 5×10^{-2} mbar, zwei Stunden) aktiviert. Triethylamin, Pyridin und Diisopropylamin wurden über Nacht über aktiviertem 4 Å Molsieb getrocknet, anschließend abdestilliert und unter Argonatmosphäre gelagert. Methanol wurde über Magnesium destilliert und anschließend unter Argonatmosphäre über aktiviertem 3 Å Molsieb gelagert. Ethanol und Toluol wurden destilliert und über 4 Å Molsieb unter Argonatmosphäre gelagert. 2,2,2-Trifluorethanol wurde über Nacht mit Kaliumcarbonat–Magnesiumsulfat (3:1 *m/m*) gerührt und dann im Argongegenstrom auf aktiviertes 3 Å Molsieb destilliert. Deuteriertes Chloroform wurde über aktiviertem 4 Å Molsieb gelagert. Als pH 7-Puffer wurde ein Phosphat-Puffer nach Sörensen verwendet. Dazu wurden 100 mL der Lösung A (1.42 g Na₂HPO₄ in 100 mL dest. H₂O) und 43 mL der Lösung B (1.56 g NaH₂PO₄ in 100 mL dest. H₂O) gemischt.

Die Chemikalien wurden von folgenden Firmen und, soweit nicht anders angegeben, ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Der Reinheitsgrad ist in Klammern angegeben.

ABCR: Benzylbromid (> 98%), Molsieb (3 Å und 4 Å), Silber(I)oxid (99%)

Acros: Acetaldehyd (99.5%), 2,2'-Bipyridin (99+%), Brom (99+%), *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan), *t*-Butyllithium (1.9 M in *n*-Pentan), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (98%), Dicyclohexylboronchlorid (1 M in *n*-Hexan), Diethylcarbonat (99%), Diisopropylamin (99%), Diisopropylazodicarboxylat (94%), 4-(Dimethylamino)pyridin (99%), *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (98%), Ethyl-L(-)-lactat (97%), Ethylmagnesiumbromid (3 M in THF), Flusssäure (48–51% *w/w* HF in H₂O), Flusssäure•Pyridin (65–70% *w/w* HF in Pyridin), Hexamethyldisilazan (> 99%), *N,N,N*-Hexamethylphosphorsäuretriamid (99%), Hexanoylchlorid (97%), Imidazol (99%), Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in THF), Kupfer(I)bromid (98%), Kupfer(II)chlorid (99.99%), Kupfer(I)iodid (99.5%), Lithium (99%), Lithiumaluminiumhydrid (99%), Lithiumborhydrid (95%), Methansulfonsäurechlorid (99.5%), Methyljodid (99%), 4-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (97%), Methyllithium (1.6 M in Et₂O), Methyltriphenylphosphoniumbromid (98%), Natrium-bis(2-

methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (Red-Al[®], 3.5 M in Toluol), Natriumborhydrid (98+%), Natriumhydrid (60% *m/m* in Mineralöl), Pyridin (99%), Osmiumtetroxid (2.5% *w/w* OsO₄ in *t*-BuOH), Oxalylchlorid (98%), 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (99%), Propionsäureanhydrid (99%), Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF), *n*-Tetrabutylammoniumiodid (98%), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (98%), *p*-Toluolmethansulfonsäurechlorid (> 98%), D-Valin (98%), L-Valin (99%), Wasserstoffperoxid (30% *w/w* H₂O₂ in H₂O)

Alfa Aesar: 1-Methylimidazol (99%)

Degussa: (*S*)-*tert*-Leucin (> 98%)

Fluka: Ammoniumheptamolybdat Tetrahydrat (99%), *N,N*-Dimethylformamid (> 99.8%), 2-Methyl-2-propen-1-ol (98%), Naphthalin (> 98%)

Fluorochem: 1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)naphthalin (Protonenschwamm[®], 98%), Ethyl-D(+)-lactat (98%), Magnesiumbromid (98%), Methacrolein (95%), Silberhexafluoroantimonat (98%), 2,2,2-Trifluorethanol (99.8%), Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (97%), L-Valinol (95%)

Grüssing: Ammoniumchlorid (99%), Iod (99.5%), Magnesiumsulfat (99%), Natriumchlorid (99.5%), Natrium-Kalium-Tartrat Tetrahydrat (99%), Natriumthiosulfat Pentahydrat (99%), Triethylamin (99%)

Janssen Chimica: Benzoesäureanhydrid (98%)

Merck: (*Z*)-Buten-1,4-diol (95%), Triphenylphosphin (99%)

Sigma Aldrich: Acrolein (95%), Bromessigsäure (> 98%), 3-Butensäure (97%), 2,2-Dimethylmalonsäure (98%), Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in *n*-Hexan), 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl (99%), Grubbs[™] 2. Generation (97%), Hoveyda-Grubbs[™] 2. Generation (97%), Natriumbis(trimethylsilyl)amid (1.0 M in THF), Natriumperiodat (> 99.8%), Triethylphosphit (98%), Triethylsilyltrifluormethansulfonat (99%), Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat (97%), Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (99%),

TCI Europe: *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (> 98%), 2,6-Lutidin (99%), Tetrapropylammoniumperruthenat (97%)

VWR Chemicals: Schwefelsäure (95%)

Das Oxidationsmittel Dess–Martin-Periodinan (DMP) wurde nach der Vorschrift von Dess und Martin über zwei Stufen synthetisiert.⁸²

tert-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf) wurde nach der Vorschrift von Corey und Cho hergestellt.¹⁹⁸

8.3 Analytik

Die Messung der ¹H NMR-, ¹³C NMR-, ¹³C DEPT- und 2D NMR-Spektren erfolgte mit Spektrometern der Firma Bruker vom AV 400, 500, 600 oder 700 Avance oder mit dem Agilent Technologies DD2 500. Die Aufnahme der ¹H NMR-Spektren erfolgte bei einer Messfrequenz von 400, 500, 600 oder 700 MHz. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die Referenzsignale von CDCl₃ (7.26 ppm), Pyridin-*d*₅ (8.74 ppm) oder Deuteriumoxid (4.75 ppm).¹⁹⁹ Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm ACD/NMR Processor Academic Edition Version 12.01. Angegebene Kopplungskonstanten *J* (Hz) wurden mit dem Programm ermittelt und sind zusammen mit der Protonenanzahl

¹⁹⁸ Corey, E. J.; Cho, H.; Rucker, C.; Hua, D. H., Studies with Trialkylsilyltriflates: New Syntheses and Applications. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455.

¹⁹⁹ a) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515. b) für Pyridin: http://www2.chem.umd.edu/nmr/reference/isotope_solvent.pdf (16.12.2020).

und der Signalmultiplizität in Klammern angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, T = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br. = verbreitertes Signal. Die ^{13}C NMR-Spektren wurden bei 101, 126, 151 oder 176 MHz aufgenommen. Die chemische Verschiebung (δ) bezieht sich auf die Referenzsignale von CDCl_3 (77.16 ppm) oder Pyridin- d_5 (150.35 ppm). Aufgrund identischer Verschiebungen kann die Anzahl angegebener ^{13}C -Atomsignale geringer ausfallen als erwartet. Wenn nicht anders angegeben, wurde die Zuordnung der gebundenen Protonen an einem Kohlenstoffatom über ^{13}C DEPT-Messung getroffen. Die konkrete Zuordnung der NMR-Signale sowie die Zuordnung der relativen Konfiguration basiert auf der Auswertung von ^1H ^1H COSY-, ^1H ^{13}C HMBC-, ^1H ^{13}C HSQC- und NOE-Experimenten.

Die Aufnahme der FT-IR-Spektren erfolgte an einem Bruker Tensor 27 FT-IR. Die Spektren wurden mithilfe des Programmes OPUS 7.0 Data Collections bearbeitet. Zur Aufnahme der Spektren wurden die zu untersuchenden Substanzen als Reinsubstanz oder in einer Verdünnung mit Chloroform oder Ethylacetat auf einen Kristall aufgetragen und vermessen. Dabei wurde über einen Bereich von 4000 bis 400 cm^{-1} gemessen. Die Aufnahme erfolgte gegen die Transmission (%). Alle Banden sind in reziproken Wellenlängen (cm^{-1}) ohne Nachkommastellen und auf 0 oder 5 gerundet angegeben. Zusätzlich wurde die Bandenintensität (s = stark, m = mittel, w = wenig, br = breit) beigefügt.

Die Elementaranalysen wurden mithilfe eines Elementaranalysators des Typs vario MICRO cube der Firma Elementar bestimmt. Wenn die gemessenen Werte nicht mehr als 0.4% von den mit ChemDraw 19.0 theoretisch bestimmten Gewichtsprozenten abweichen, liegt eine stimmige Elementaranalyse vor.

Die Aufnahme von hochauflösenden Massenspektren (HRMS) erfolgte an einem LTQ Orbitrap Massenspektrometer der Firma Electron mittels Elektrosprayionisation (ESI) oder chemischer Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI).

Gemessene Schmelzpunkte sind unkorrigiert angegeben und wurden mithilfe des Kapillarschmelzpunktmessgeräts Melting-Point B-540 der Firma Büchi bestimmt.

Die Beugungsdaten der Kristalle von (–)-**206** wurden an einem APEX-II CCD Diffractometer (Bruker Corporation) unter Verwendung von $\text{Cu-K}\alpha$ Strahlung (1.5417 \AA) und eines Graphit-Monochromators bei 100 K aufgenommen. Die Molekülstruktur wurde mit den direkten Methoden SHELXS-2014 und SHELXT-2014 gelöst.²⁰⁰ Die Verfeinerung erfolgte mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate (F^2) des Programmes SHELXL-2014. Nicht-Wasserstoffatome wurden mit anisotropen Auslenkungsparametern verfeinert, die CH-Wasserstoffatome mit idealisierter Geometrie (riding mode) berechnet.

Die spezifischen Drehwerte der chiralen Verbindungen wurden an einem Polarimeter 314 der Firma Perkin Elmer gemessen. Hierzu wurden 10 mg der Probe in 1 mL Chloroform (ACROS, 99.8%, stabilisiert in Amylen) gelöst und in eine Küvette überführt. Die Messung erfolgte anschließend bei $20\text{ }^\circ\text{C}$ bzw. $25\text{ }^\circ\text{C}$ und einer Wellenlänge von $\lambda = 598\text{ nm}$. Der spezifische Drehwert $[\alpha]$ wurde geräteintern nach folgender Gleichung (1) berechnet:

$$[\alpha]_{\lambda}^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c} \quad (1)$$

(α : gemessener Drehwert in Grad; l : Schichtdicke der Küvette in dm; c : Konzentration in g/100 ml).

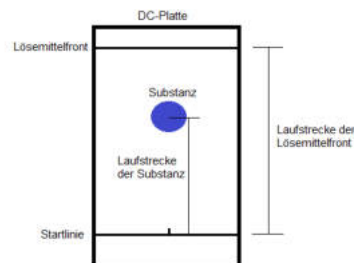
²⁰⁰ Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Cryst.* **2015**, C71, 3–8.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer, chiraler HPLC am System Knauer mit UV-Detektion bei der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm bestimmt. Bei der verwendeten Software handelt es sich um Clarity Chrom Version 7.2.0.73. Als stationäre Phase wurde die Säule Chiralpak IA (0.46x25 cm, 10 μ m) verwendet. Der Fluss betrug 0.7 mL/min in einem Lösungsmittelgemisch aus *n*-Heptan–Ethylacetat, 99:1. Die Bestimmung wurde in einem Röhrenofen bei 35 °C durchgeführt.

Unter bestimmten Bedingungen legt jede Substanz einen charakteristischen Weg auf einer DC-Platte zurück. Der Retentionsfaktor (R_f -Wert) des Stoffes ist eine Konstante, die zur Identifizierung einer Substanz und zum Vergleich dessen mit anderen herangezogen werden kann. Der Wert berechnet sich aus dem Verhältnis des Weges der Substanz und der Laufstrecke der eingesetzten Lösemittelfront auf der verwendeten DC-Platte (Gleichung 2).

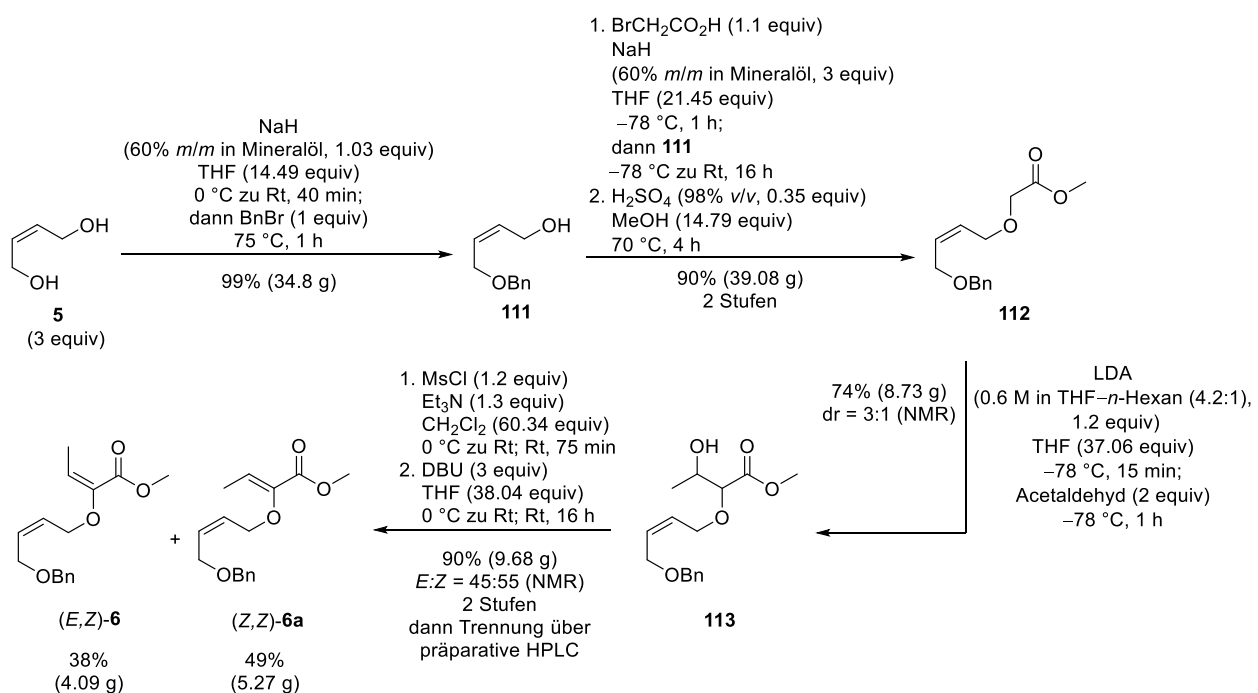
$$R_f = \frac{S_x}{S_y} \quad (2)$$

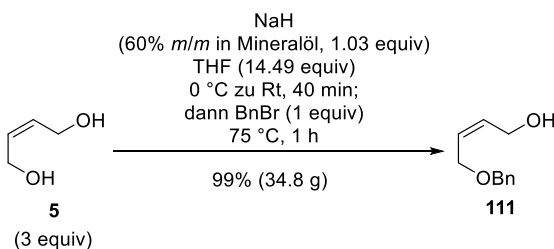
(S_x : Laufstrecke Startlinie-Substanz; S_y : Laufstrecke Startlinie-Lösemittelfront).



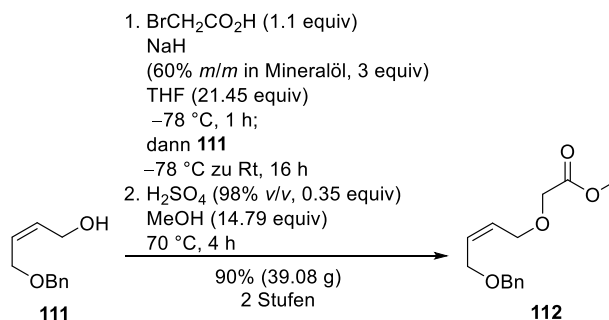
8.4 Syntheseübersichten und -vorschriften

8.4.1 Übersicht über die Synthese der Allylvinylother (*E,Z*)-6 und (*Z,Z*)-6a



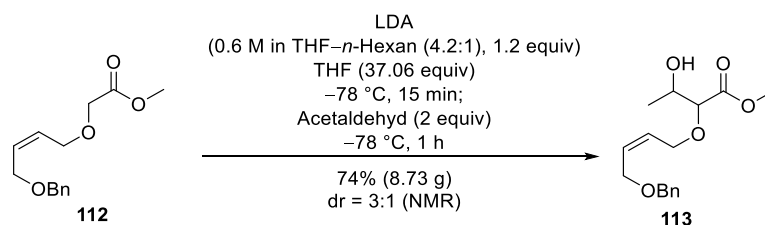


Benzylether 111 durch Williamson-Ethersynthese.⁷⁴ Zu einer klaren Lösung des Diols **5** (C₄H₈O₂, 88.11 g/mol, 1.07 g/ml, 48.38 ml, 51.77 g, 587.61 mmol, 3 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 230 mL, 204.7 g, 2838.72 mmol, 14.49 equiv) wurde bei 0 °C vorsichtig Natriumhydrid (NaH, 60% *m/m* in Mineralöl, 23.99 g/mol, 8.07 g, 201.75 mmol, 1.03 equiv) gegeben [Achtung: H₂-Gas-Entwicklung]. Die graue Suspension wurde für 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei Raumtemperatur Benzylbromid (BnBr, C₇H₇Br, 171.03 g/mol, 1.44 g/mL, 23.26 mL 33.5 g, 195.87 mmol, 1 equiv) zugegeben und die orange-braune, heterogene Reaktionsmischung für eine Stunde bei 75 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (180 mL) verdünnt. Der entstandene weiße Feststoff wurde mit H₂O (20 mL) gelöst. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum konnte das gelbe Rohprodukt durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1) und der Benzylether **111** (C₁₁H₁₄O₂, 178.23 g/mol, 34.8 g, 195.25 mmol, 99%) als hellgelbes Öl erhalten werden. R_f 0.28 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.00 (br s, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.69–5.79 (m, 1H), 5.79–5.86 (m, 1H), 7.27–7.41 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 58.9, 65.8, 72.6, 127.9, 128.0, 128.4, 128.6, 132.5, 138.0; IR ν 3380 (br, m), 3030 (m), 2920 (m), 2860 (m), 2340 (w), 1495 (m), 1455 (w), 1205 (m), 1070 (s), 1025 (s), 940 (m), 735 (s), 695 (s), 605 (m), 465 (w) cm⁻¹.



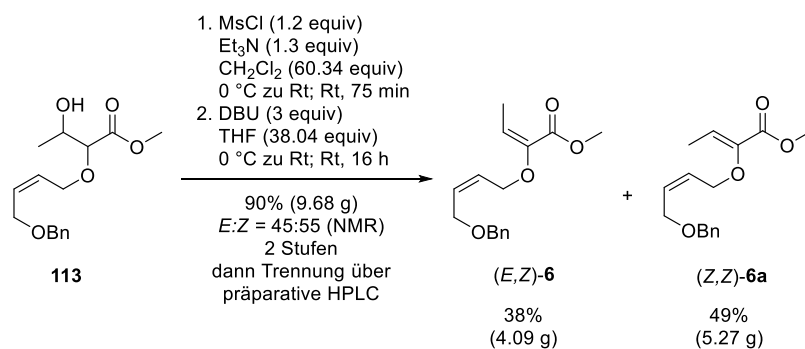
Methylester 112 durch Williamson-Ethersynthese und Fischer-Veresterung.⁷⁴ Zu einer farblosen, klaren Lösung von Bromessigsäure (BrCH₂CO₂H, 138.95 g/mol, 26.38 g, 189.84 mmol, 1.1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL 300 mL, 267 g, 3702.68 mmol, 21.45 equiv) wurde bei -78 °C portionsweise Natriumhydrid (NaH, 60% *m/m* in Mineralöl, 23.99 g/mol, 20.7 g, 517.76 mmol, 3 equiv) [Achtung: H₂-Gas-Entwicklung] gegeben und die graue Suspension für eine Stunde gerührt. Anschließend wurde Benzylether **111** (C₁₁H₁₄O₂, 178.23 g/mol, 30.76 g, 172.59 mmol, 1 equiv) bei -78 °C in THF (C₄H₈O, 72.11

g/mol, 0.89 g/mL, 85 mL, 76.65 g, 1062.96 mmol, 6.16 equiv) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rühren über 16 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Daraufhin wurde die orange trübe heterogene Lösung bei 0 °C mit 1M KOH-Lösung (11.2 g KOH in 200 mL H₂O) verdünnt, auf Raumtemperatur aufgetaut und die Phasen getrennt. Nachdem die organische Phase verworfen wurde, wurde die wässrige Phase vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure (98% v/v) angesäuert (pH = 2) und mit CH₂Cl₂ (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der orange Rückstand in MeOH (CH₄O, 32.04 g/mol, 0.79 g/mL, 103.5 mL, 81.77 g, 2552.12 mmol, 14.79 equiv–basierend auf **111**) gelöst und bei 0 °C konzentrierte Schwefelsäure (H₂SO₄, 98.08 g/mol, 1.84 g/mL, 3.22 mL, 5.93 g, 60.41 mmol, 0.35 equiv–basierend auf **111**, 98% w/w) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 70 °C erhitzt und die dunkelgelbe, klare Lösung für vier Stunden bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und bei Raumtemperatur mit H₂O (100 mL) und CH₂Cl₂ (150 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×90 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des gelben Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1) lieferte den Methylester **112** (C₁₄H₁₈O₄, 250.29 g/mol, 39.08 g, 156.14 mmol, 90% ausgehend von **111**) als leicht gelbe Flüssigkeit. R_f 0.58 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 6.4, 1.5 Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 6.1, 1.2 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.71–5.79 (m, 1H), 5.80–5.88 (m, 1H), 7.27–7.39 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 52.0, 65.8, 67.1, 67.4, 72.5, 127.8, 127.9, 128.5, 128.6, 130.6, 138.2, 170.8; IR ν 3030 (w), 2950 (m), 1855 (m), 1755 (s), 1495 (m), 1455 (m), 1435 (w), 1365 (w), 1330 (m), 1275 (s), 1205 (s), 1110 (s), 1070 (s), 1030 (m), 1000 (m), 945 (m), 845 (w), 735 (s), 700 (s), 605 (m), 460 (w) cm⁻¹.



β-Hydroxyester 113 durch Aldol-Addition.⁷⁴ Zu einer Lösung aus Diisopropylamin (DIPA, C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.72 g/mL, 7.31 mL, 5.26 g, 51.95 mmol, 1.3 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 80 mL, 71.2 g, 987.38 mmol, 24.71 equiv) wurde bei –78 °C *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, C₄H₉Li, 2.5 M in *n*-Hexan, 19.2 mL, 48 mmol, 1.2 equiv) gegeben und die klare Lösung 15 Minuten bei –78 °C gerührt. Zu der *in situ* hergestellten Lösung von Lithiumdiisopropylamid (LDA, C₆H₁₄LiN, ca. 0.6 M in THF–*n*-Hexan (4.2:1), 1.2 equiv in der Annahme, dass das Startmaterial komplett umgesetzt wurde) wurde der Methylester **112** (C₁₄H₁₈O₄, 250.29 g/mol, 10 g, 39.95 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 40 mL, 35.6 g, 493.69 mmol, 12.35 equiv) bei –78 °C gegeben und die gelbe, klare Lösung für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde frisch destillierter und auf –78 °C vorgekühlter Acetaldehyd (C₂H₄O, 44.05 g/mol, 0.78 g/mL, 4.5 mL, 3.5 g, 79.92 mmol, 2 equiv) zugegeben und die orange Lösung für eine Stunde bei –78 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (50 mL) verdünnt und auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die

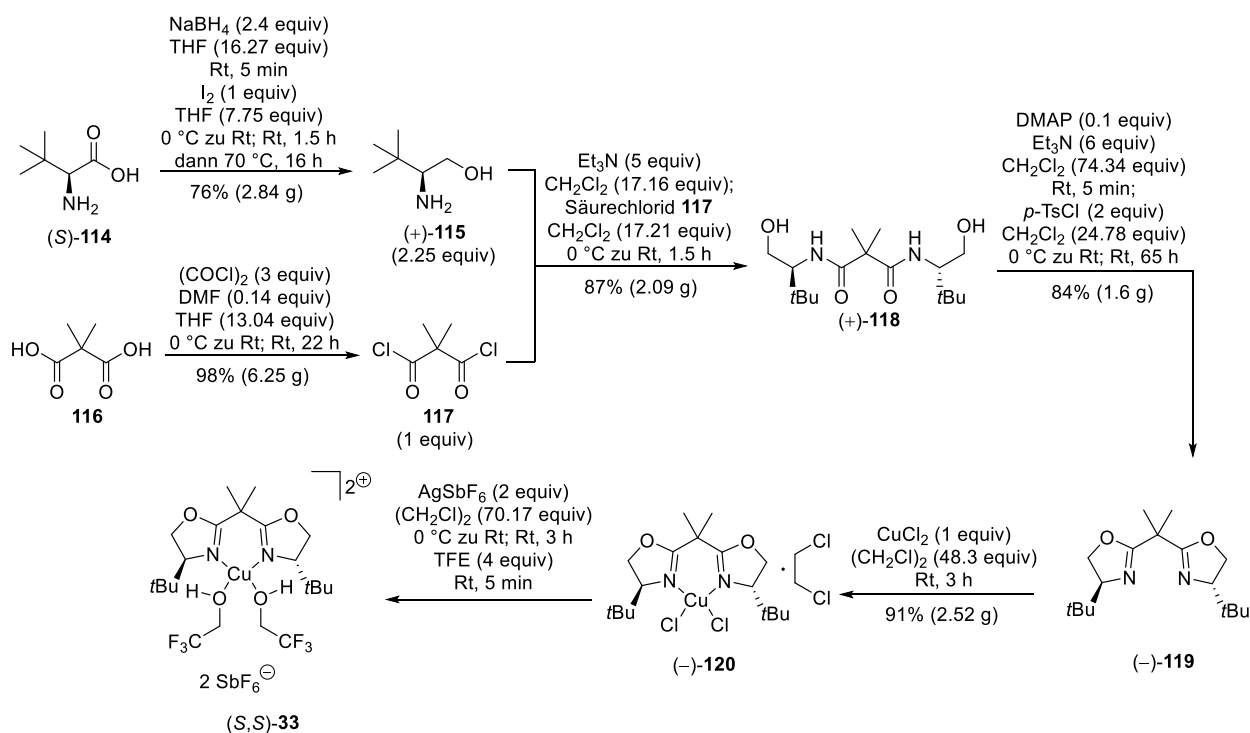
wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 5:1 zu 2:1) lieferte ein untrennbares Diastereomerengemisch des β -Hydroxyesters **113** ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$, 294.34 g/mol, 8.73 g, 29.66 mmol, 74%, dr = 3:1 gemäß NMR-Auswertung) als klares, leicht gelbes Öl. Das Diastereomenverhältnis wurde durch die Integration der ^1H NMR-Signale bei 2.42 ppm (minder) und 2.31 ppm (haupt) ermittelt. Die relative Konfiguration wurde nicht bestimmt. R_f 0.3 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H^{haupt}), 1.21 (d, $J = 6.5$ Hz, $3\text{H}^{\text{minder}}$), 2.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H^{haupt}), 2.42 (d, $J = 5.9$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 3.72 (d, $J = 4.9$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 3.75 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H^{haupt}), 4.00 (m, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 3.97–4.12 (m, 4 H), 4.27 (m, 1H^{haupt}), 4.51 (s, 2H), 5.72–5.79 (m, 1H), 5.79–5.86 (m, 1H), 7.27–7.38 (m, 5H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 18.4, 19.0, 52.1, 65.8, 66.7, 68.4, 68.6, 72.5, 81.9, 82.5, 127.88, 127.94, 128.4, 128.58, 128.61, 130.5, 138.1, 171.2; IR ν 3440 (br, m), 3030 (w), 2860 (m), 1745 (s), 1495 (w), 1455 (m), 1375 (w), 1330 (w), 1265 (m), 1205 (m), 1175 (m), 1140 (s), 1085 (s), 1010 (m), 945 (m), 865 (w), 735 (s), 700 (s), 605 (m), 460 (m) cm^{-1} .



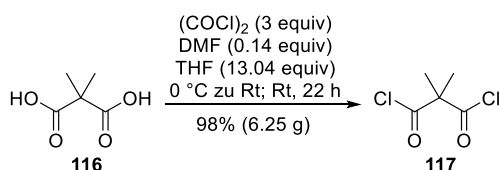
Allylvinylether (Z,Z)-6a und (E,Z)-6 durch Mesylierung und Eliminierung.⁷⁴ Zu einer klaren Lösung des β -Hydroxyesters **113** ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$, 294.34 g/mol, 11.46 g, 38.93 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 150 mL, 199.5 g, 2348.99 mmol, 60.34 equiv) wurden bei 0 °C nacheinander Triethylamin (Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 7.05 mL, 5.12 g, 50.61 mmol, 1.3 equiv) und Methansulfonsäurechlorid (MsCl, $\text{CH}_3\text{ClO}_2\text{S}$, 114.55 g/mol, 1.45 g/mL, 3.69 mL, 5.35 g, 46.72 mmol, 1.2 equiv) gegeben und die trüb-orange Mischung für 75 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (100 mL) versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Zu einer Lösung des rotbraunen Rückstandes in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 120 mL, 106.8 g, 1481.07 mmol, 38.04 equiv–basierend auf **113**) wurde bei 0 °C 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 17.43 mL, 17.78 g, 116.79 mmol, 3 equiv–basierend auf **113**) gegeben und anschließend für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung mit H_2O (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×90 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des braun-orangen Rohproduktes (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) wurde der Allylvinylether **6** als Doppelbindungsisomerengemisch ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 276.33 g/mol, 9.68 g, 35.04 mmol, 90% ausgehend von **113**, $E:Z = 45:55$ gemäß NMR-Auswertung) erhalten. Die

Doppelbindungsisomere wurden über präparative HPLC (Säule: 32×250 mm, Nucleosil 50–5,5 μm , Laufmittel: *n*-Heptan–Ethylacetat, 8:1, Fluss: 25 mL/min, R_t (*Z,Z*)-**6a** = 23.0 min, R_t (*E,Z*)-**6** = 27.0 min, Basisli-
nientrennung) getrennt, was (*E,Z*)-**6** (4.09 g, 14.79 mmol, 38%) und (*Z,Z*)-**6a** (5.27 g, 19.08 mmol, 49%)
als farblose Flüssigkeiten lieferte. R_f 0.54 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); (*Z,Z*)-**6a**: **¹H NMR** (500 MHz,
CDCl₃) δ 1.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.10 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.50 (s,
2H), 5.78–5.87 (m, 2H), 6.36 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27–7.37 (m, 5H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 11.6,
52.0, 65.8, 67.6, 72.5, 125.1, 127.8, 127.9, 128.5, 128.6, 130.4, 138.2, 145.4, 164.4; **IR** ν 3675 (w), 2990
(m), 2955 (m), 2900 (m), 2360 (w), 2340 (w), 2125 (w), 1725 (s), 1650 (m), 1455 (m), 1435 (m), 1385 (m),
1320 (m), 1265 (s), 1190 (m), 1135 (s), 1075 (s), 1040 (s), 775 (m), 740 (s), 700 (s), 605 (w), 465 (w) cm⁻¹;
(*E,Z*)-**6**: **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 1.96 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.10 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.32
(d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.40 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 5.76–5.87 (m, 2H), 7.29–7.40 (m, 5H); **¹³C NMR**
(126 MHz, CDCl₃) δ 12.7, 52.0, 65.1, 65.9, 72.5, 113.0, 127.9, 128.1, 128.6, 129.9, 138.1, 144.9, 164.2; **IR**
 ν 3030 (w), 2950 (w), 2860 (w), 1725 (s), 1640 (m), 1495 (w), 1455 (m), 1440 (m), 1365 (m), 1340 (s), 1250
(s), 1165 (s), 1105 (s), 1025 (s), 940 (m), 820 (m), 740 (m), 700 (m) cm⁻¹.

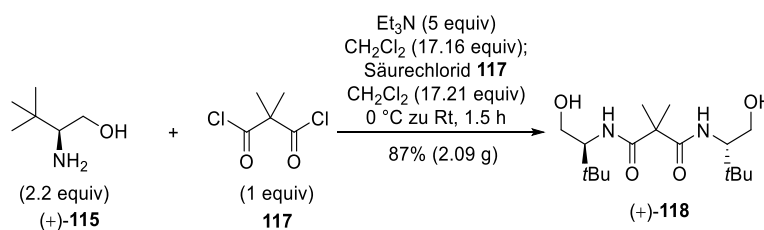
8.4.2 Übersicht über die Synthese des Kupferkatalysators (*S,S*)-**33**



(S)-tert-Leucinol ((+)-115) durch Reduktion.⁷⁸ Zu einer Lösung von Natriumborhydrid (NaBH_4 , 37.84 g/mol, 2.89 g, 76.46 mmol, 2.4 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 42 mL, 37.38 g, 518.37 mmol, 16.27 equiv) wurde zunächst (S)-tert-Leucin (**114**) ($\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 131.18 g/mol, 4.18 g, 31.86 mmol, 1 equiv) gegeben und anschließend bei 0 °C Iod (I_2 , 253.81 g/mol, 8.09 g, 31.86 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 20 mL, 17.8 g, 246.85 mmol, 7.75 equiv) langsam zu der Lösung getropft. Die trübe Reaktionsmischung wurde 90 Minuten bei Raumtemperatur und anschließend 16 Stunden bei 70 °C gerührt. Danach wurde die Suspension auf 0 °C gekühlt und mit MeOH (50 mL) versetzt, bis eine klare Lösung entstand. Das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit wässriger KOH-Lösung (40 g KOH in 200 mL H_2O) aufgenommen und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (7×40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Kugelrohrdestillation (1 mbar, 75 °C) und (S)-tert-Leucinol ((+)-115) ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$, 117.19 g/mol, 2.84 g, 24.23 mmol, 76%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden. R_f 0.16 (Ethylacetat); $[\alpha]_D^{25} = +14.2$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); Smp. 30–33 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (s, 9H), 1.91 (br s, 3H), 2.50 (dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.20 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 3.9$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 26.4, 33.4, 61.9, 62.4; **IR** ν 3355 (br m), 2955 (s), 2870 (m), 1580 (br m), 1475 (m), 1365 (m), 1045 (m), 995 (w), 915 (w), 855 (w) cm^{-1} .

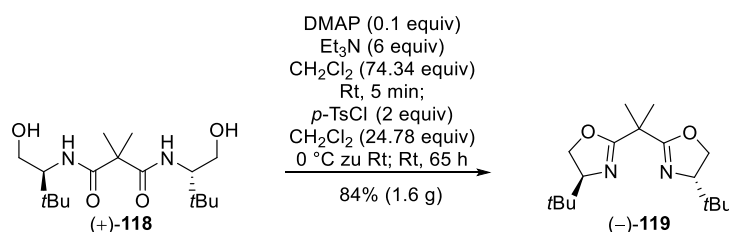


Säurechlorid 117 durch Chlorierung.⁷⁸ Zu einer klaren Lösung von 2,2-Dimethylmalonsäure **116** ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4$, 132.11 g/mol, 5 g, 37.85 mmol, 1 equiv) und *N,N*-Dimethylformamid (DMF, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$, 73.1 g/mol, 0.95 g/mL, 0.41 mL, 0.39 g, 5.3 mmol, 0.14 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 40 mL, 35.6 g, 493.69 mmol, 13.04 equiv) wurde bei 0 °C Oxalylchlorid ($\text{C}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$, 126.93 g/mol, 1.45 g/mL, 9.94 mL, 14.41 g, 113.55 mmol, 3 equiv) gegeben und die klare, farblose Lösung für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Säurechlorid **117** ($\text{C}_5\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$, 169.01 g/mol, 6.25 g, 36.98 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit durch Destillation (78 mbar, 73 °C) erhalten. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (s, 6H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 23.3, 69.3, 172.1.



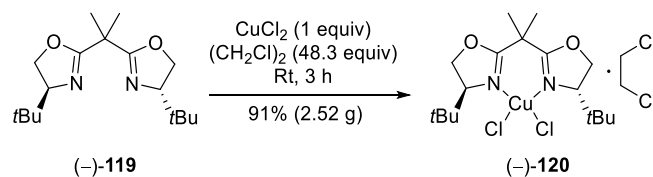
Bisamid (+)-118 durch Acylierung.⁷⁸ Zu einer klaren, farblosen Lösung von (S)-tert-Leucinol ((+)-115) ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$, 117.19 g/mol, 1.88 g, 16.02 mmol, 2.2 equiv) und Triethylamin (Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol,

0.726 g/mL, 5.07 mL, 3.68 g, 36.4 mmol, 5 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 8 mL, 10.65 g, 125.28 mmol, 17.21 equiv) wurde bei 0 °C langsam Säurechlorid **117** (C₅H₆Cl₂O₂, 169.01 g/mol, 1.23 g, 7.28 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 8 mL, 10.65 g, 125.28 mmol, 17.16 equiv) zu der Lösung getropft und die trübe Reaktionsmischung für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde zu der Lösung CH₂Cl₂ (20 mL) gegeben, bis eine klare Lösung entstand. Diese wurde zunächst mit wässriger, 1 M HCl (40 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×40 mL) extrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (40 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Umkristallisation aus Ethylacetat (20 mL) lieferte das Bisamid (+)-**118** (C₁₇H₃₄N₂O₄, 330.46 g/mol, 2.09 g, 6.32 mmol, 87%) als feinen, weißen Feststoff. R_f 0.22 (Ethylacetat); [α]_D²⁵ = +10.6 (c = 1.0 in CHCl₃); Smp. 151–153 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (s, 18H), 1.51 (s, 6H), 3.43–3.48 (m, 2H), 3.82–3.90 (m, 4H), 6.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); OH-Gruppen wurden nicht detektiert; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 23.8, 27.0, 33.5, 50.4, 59.7, 62.8, 174.9; IR ν 3330 (br. s), 2970 (m), 1645 (s), 1540 (s), 1525 (m), 1475 (m), 1390 (w), 1365 (m), 1270 (w), 1175 (m), 1050 (m), 1025 (m), 1000 (m), 890 (m), 640 (br. s) cm⁻¹.

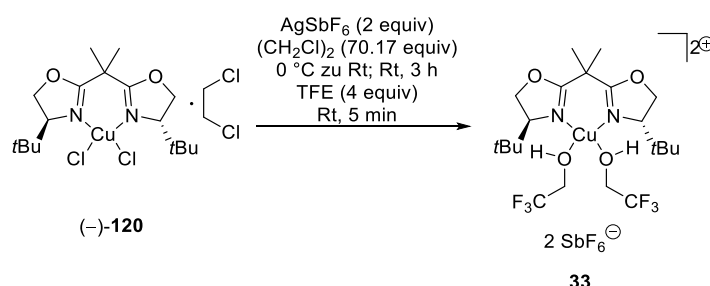


Bisoxazolin (–)-119 durch Zyklisierung.⁷⁸ Zu einer trüben Lösung von Bisamid (+)-**118** (C₁₇H₃₄N₂O₄, 330.46 g/mol, 2.09 g, 6.32 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 30 mL, 39.9 g, 469.83 mmol, 74.34 equiv) wurden bei Raumtemperatur nacheinander 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 0.08 g, 0.63 mmol, 0.1 equiv) und Triethylamin (Et₃N, C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 5.29 mL, 3.84 g, 37.92 mmol, 6 equiv) gegeben. Danach wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und langsam *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (*p*-TsCl, C₇H₇ClO₂S, 190.64 g/mol, 2.41 g, 12.64 mmol, 2 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 10 mL, 13.3 g, 156.6 mmol, 24.78 equiv) zu der Lösung getropft. Anschließend wurde für 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurden CH₂Cl₂ (20 mL) und gesättigte, wässrige NH₄Cl-Lösung (40 mL) zu dem Reaktionsgemisch gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (80 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1), sowie anschließende Umkristallisation aus *n*-Pentan (7 mL) lieferten das Produkt (–)-**119** (C₁₇H₃₀N₂O₂, 294.43 g/mol, 1.6 g, 5.43 mmol, 84%) als weißen Feststoff. R_f 0.66 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]_D²⁵ = –45.2 (c = 1.0 in CHCl₃); Smp. 65–67 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (s, 18H), 1.51 (s, 6H), 3.84 (dd, *J* = 10.0, 7.1 Hz, 2H), 4.05–4.17 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 24.6, 25.8, 34.1, 38.8, 69.1, 75.5, 168.8; IR ν 2975 (m), 2950 (s), 2905 (m), 2880 (m), 2865 (m), 1660 (s),

1480 (m), 1450 (m), 1385 (m), 1363 (m), 1300 (w), 1250 (m), 1211 (w), 1140 (s), 1120 (m), 980 (s), 925 (m) cm^{-1} .

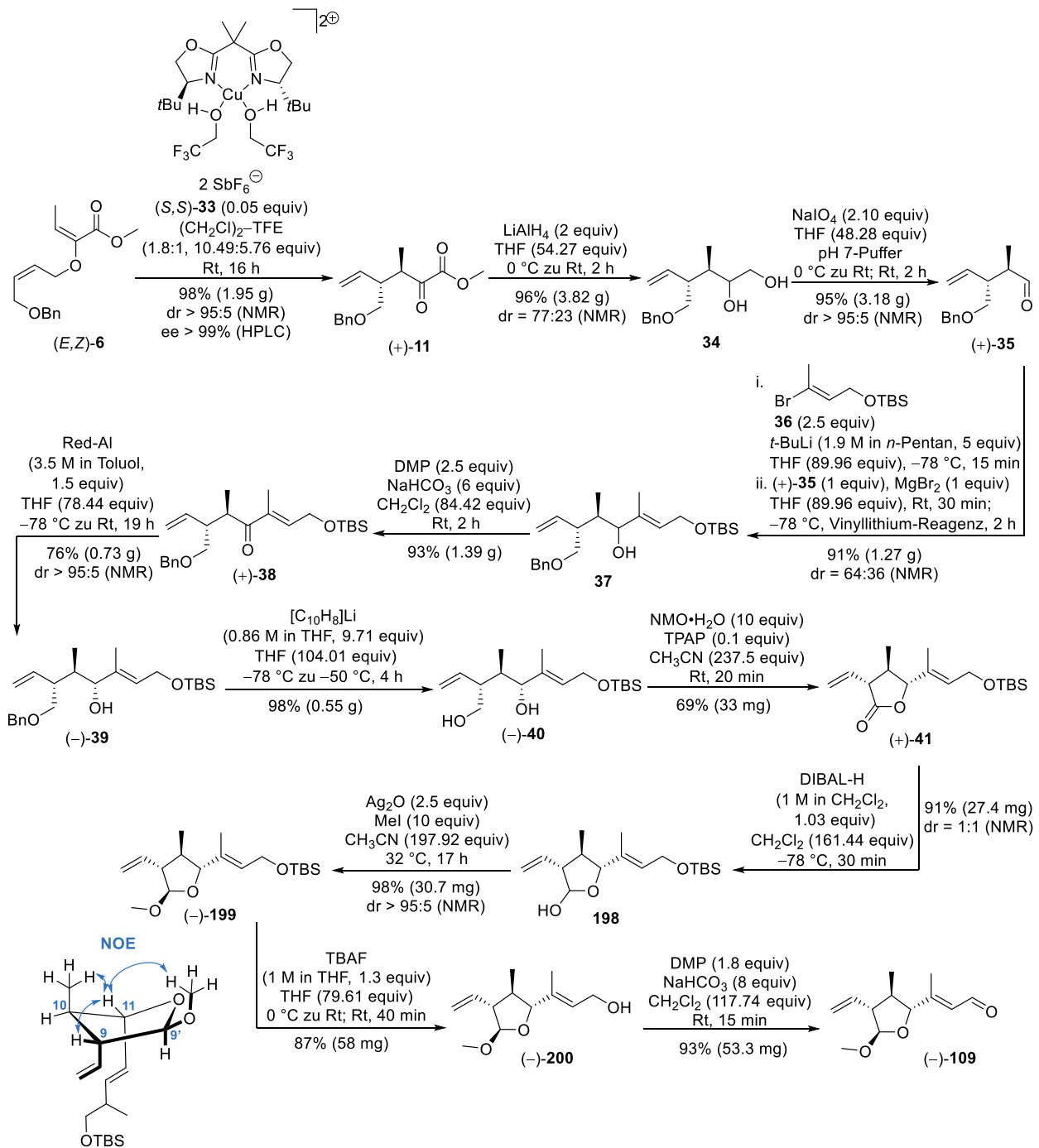


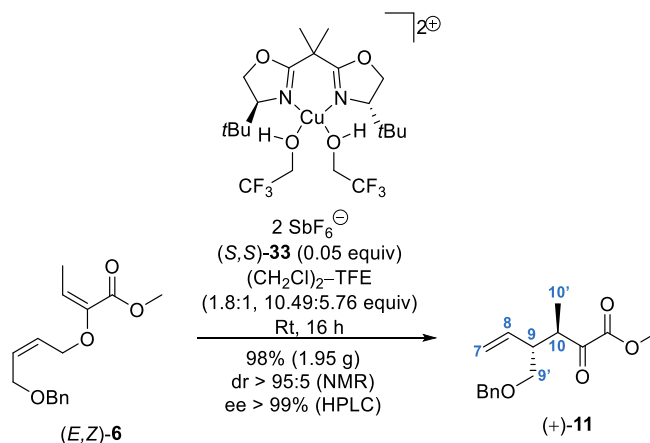
Präkatalysator (-)-120.⁷⁸ Zu einer Lösung von (*S,S*)-*tert*-Butyl-bis(oxazolin) (-)-119 ($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 294.43 g/mol, 1.54 g, 5.23 mmol, 1 equiv) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (DCE, 98.96 g/mol, 1.25 g/mL, 20 mL, 25 g, 252.63 mmol, 48.3 equiv) wurde bei Raumtemperatur getrocknetes (1 mbar, 70 °C, 1 h) Kupfer(II)chlorid (CuCl_2 , 134.45 g/mol, 0.7 g, 5.23 mmol, 1 equiv) gegeben und drei Stunden unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wurde die hellgrüne Lösung durch Watte filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. $[\text{Cu}\{(\text{S,S})\text{-tert-Bu-box}\}\text{Cl}_2] (\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (-)-120 ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{CuN}_2\text{O}$, 527.84 g/mol, 2.52 g, 4.77 mmol, 91%) wurde als hellgrüner Feststoff erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.5$ ($c = 0.2$ in CHCl_3); Smp.: Zersetzung ab 135 °C; IR ν 3295 (w), 2960 (m), 1740 (w), 1650 (s), 1475 (m), 1395 (m), 1370 (m), 1240 (w), 1130 (s), 1070 (w), 1025 (w), 970 (m), 945 (s), 800 (m), 750 (w), 605 (m), 540 (w), 475 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z m/z $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{ClCuN}_2\text{O}_2$: 392.1292; gefunden: 392,1283.



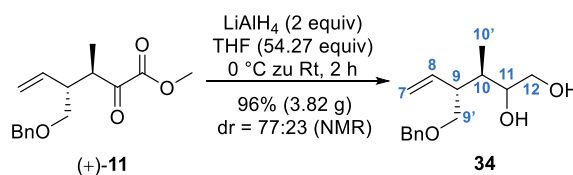
Kupferkatalysator 33 durch Anionenmetathese.⁹⁶ Zu einer hellgrünen Lösung des Kupferkomplexes (-)-120 ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{CuN}_2\text{O}$, 527.84 g/mol, 0.19 g, 0.36 mmol, 1 equiv) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (DCE, 98.96 g/mol, 1.25 g/mL, 2 mL, 2.5 g, 25.26 mmol, 70.17 equiv) wurde bei 0 °C und unter Lichtausschluss Silberhexafluoroantimonat (AgSbF_6 , 343.62 g/mol, 0.25 g, 0.72 mmol, 2 equiv) gegeben und bei Raumtemperatur drei Stunden unter Lichtausschluss gerührt. Daraufhin wurde der Feststoff 30 Minuten absacken gelassen, bevor die dunkelgrüne Lösung mit einer Spritze in einen frisch ausgeheizten Kolben überführt wurde. Es wurde 2,2,2-Trifluorethanol (TFE, $\text{C}_2\text{H}_3\text{F}_3\text{O}$, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 105 μL , 144 mg, 1.44 mmol, 4 equiv) zu der Lösung gegeben und fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Katalysatorlösung von **33** wurde zeitnah weiterverwendet.

8.4.3 Übersicht über die Synthese von Mittelfragment (-)-109



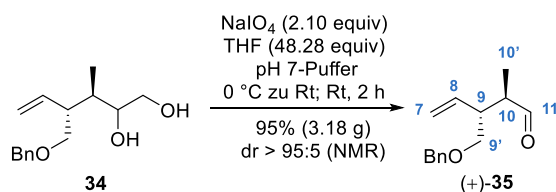


α -Ketoester $(+)\text{-11}$ durch katalytisch-asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung.⁷⁷ Zu einer klaren Lösung des Allylvinylothers $(E,Z)\text{-6}$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 276.33 g/mol, 2 g, 7.24 mmol, 1 equiv) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (DCE, 98.96 g/mol, 1.25 g/mL, 6 mL, 7.5 g, 75.79 mmol, 10.49 equiv) und 2,2,2-Trifluorethanol (TFE, $\text{C}_2\text{H}_3\text{F}_3\text{O}$, 100.04 g/mol, 1.373 g/mL, 3.04 mL, 4.17 g, 41.68 mmol, 5.76 equiv) wurde bei Raumtemperatur die Katalysatorlösung $(S,S)\text{-33}$ ($[\text{Cu}\{(S,S)\text{-}t\text{-Bu}\text{-box}\}(\text{tfe})_2](\text{SbF}_6)_2$, 0.24 M in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 1.5 mL, 0.36 mmol, 0.05 equiv) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (DCE, 98.96 g/mol, 1.25 g/mL, 2 mL, 2.5 g, 25.26 mmol, 3.49 equiv) gegeben und die dunkelgrüne, klare Lösung für 16 Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1). Der α -Ketoester $(+)\text{-11}$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 276.33 g/mol, 1.95 g, 7.06 mmol, 98%, dr > 95:5 gemäß NMR Auswertung, ee > 99% gemäß ee-Bestimmung mittels HPLC) konnte als farblose, zähflüssige Substanz erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch analytische HPLC bestimmt: Chiralpak IA, 4.6x250 mm, *n*-Heptan–Ethylacetat, 99:1, 0.7 mL/min, Rt $(+)\text{-11}$ = 21.2 min. R_f 0.52 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +22.9$ (c = 1.0 in CHCl_3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $10'\text{-CH}_3$), 2.87 (dddd, $J = 9.3, 6.9, 4.9, 2.4$ Hz, 1H, 9-CH), 3.33–3.41 (m, 2H, $9'\text{-CH}$ überlappt von 10-CH), 3.48 (dd, $J = 4.5, 1.8$ Hz, 1H, $9'\text{-CH}$), 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.34–4.42 (m, 2H, benzyl- CH_2), 5.15–5.21 (m, 2H, 7- CH_2), 5.55 (ddd, $J = 17.5, 9.5, 9.5$ Hz, 1H, 8-CH), 7.26–7.38 (m, 5H, aryl-CH); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 14.5 ($10'\text{-CH}_3$), 43.3 (10-CH), 48.5 (9-CH), 52.7 (CO_2CH_3), 72.6 ($9'\text{-CH}_2$), 72.9 (benzyl- CH_2), 118.9 (7- CH_2), 127.8 (aryl-CH), 128.4 (aryl-CH), 135.5 (8-CH) 137.7 (aryl-C), 161.6 (CO_2CH_3), 195.8 (11-C); **IR** ν 3065 (w), 2980 (m), 2950 (m), 2860 (m), 1725 (ss), 1640 (w), 1455 (m), 1365 (m), 1270 (s), 1160 (s), 1075 (s), 995 (m), 925 (s), 830 (m), 735 (s), 700 (s), 605 (w) cm^{-1} . Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.



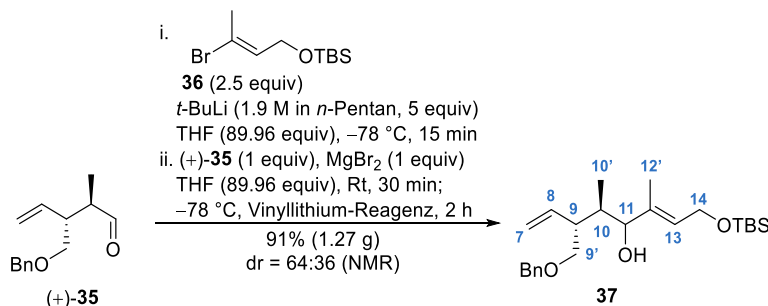
Diol 34 durch Reduktion. Zu einer homogenen Lösung des α -Ketoesters $(+)\text{-11}$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 276.33 g/mol, 4.4 g, 15.92 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 70 mL, 62.3 g, 863.96 mmol, 54.27

equiv) wurde bei 0 °C vorsichtig Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄, 37.95 g/mol, 1.21 g, 31.84 mmol, 2 equiv) gegeben und die trübe Lösung anschließend bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden Reaktionszeit wurde die Lösung bei 0 °C mit Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung (50 mL) verdünnt und 30 Minuten gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 2:1) konnte das Diol **34** als untrennbare Mischung von Diastereomeren (C₁₅H₂₂O₃, 250.33 g/mol, 3.82 g, 15.26 mmol, 96%, dr = 77:23 gemäß NMR-Auswertung) als farbloses, hoch-viskoses Öl erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch die Integration der ¹H NMR-Signale von 10-CH bei 1.75 ppm (minder) und 1.89 ppm (haupt) ermittelt. Die relative Konfiguration wurde nicht bestimmt. R_f 0.26 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ 0.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 10'-CH₃^{haupt}), 0.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H; 10'-CH₃^{minder}), 1.71–1.79 (m, 1H, 10-CH^{minder}), 1.89 (dq, *J* = 11.2, 7.4, 3.9 Hz, 1H, 10-CH^{haupt}), 2.00 (dd, *J* = 6.5, 4.1 Hz, 1H, OH), 2.36–2.43 (m, 1H, 9-CH^{minder}), 2.51 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, OH), 2.76–2.83 (m, 1H, 9-CH^{haupt}), 3.46–3.58 (m, 5H, 9'-CH₂, 11-CH, 12-CH₂^{haupt}), 3.70–3.77 (m, 2H, 12-CH₂^{minder}), 4.45–4.59 (m, 2H, benzyl-CH₂), 5.08–5.23 (m, 2H, 7-CH₂), 5.68–5.82 (m, 1H, 8-CH), 7.27–7.39 (m, 5H, aryl-CH); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 11.8 (10'-CH₃), 36.8 (10-CH), 44.7 (9-CH), 65.3 (12-CH₂), 71.8 (9'-CH₂), 73.2 (benzyl-CH₂), 74.5 (11-CH), 117.8 (7-CH₂), 127.8 (aryl-CH), 128.0 (aryl-CH), 128.6 (aryl-CH), 136.8 (8-CH), 138.3 (aryl-C); IR ν 3334 (br. s), 2970 (m), 2930 (m), 2360 (w), 1640 (w), 1380 (m), 1005 (s), 920 (m), 640 (w) cm⁻¹. Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.



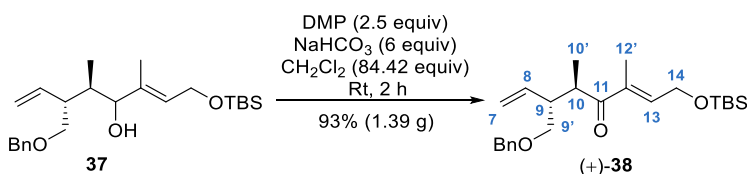
Aldehyd (+)-35 durch oxidative Diolsplaltung. Zu einer klaren Lösung des Diols **34** (C₁₅H₂₂O₃, 250.33 g/mol, 3.84 g, 15.34 mmol, 1 equiv) in einem 2:1-Gemisch aus THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 60 mL, 53.4 g, 740.54 mmol, 48.28 equiv) und wässrigem pH7-Puffer (30 mL) wurde bei 0 °C Natriumperiodat (NaIO₄, 213.98 g/mol, 6.89 g, 32.21 mmol, 2.1 equiv) gegeben. Nach kurzer Zeit bildete sich ein weißer, flockenartiger Niederschlag. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die weiße Suspension mit Wasser (40 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließende säulenchromatographische Aufreinigung des farblosen Rohproduktes (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1) lieferte den Aldehyd (+)-**35** (C₁₄H₁₈O₂, 218.3 g/mol, 3.18 g, 14.57 mmol, 95%, dr > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als farblose, viskose Flüssigkeit. R_f 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁰ = +18.8 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 10'-CH₃), 2.58 (dq, *J* = 11.7, 6.9, 2.1 Hz, 1H, 10-CH), 2.79–2.91 (m, 1H, 9-CH), 3.44 (dd, *J* = 9.5, 8.1 Hz, 1H, 9'-CH), 3.54 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H, 9'-CH), 4.49 (s, 2H, benzyl-CH₂), 5.10–5.18 (m, 2H, 7-CH₂), 5.62 (ddd, *J* = 8.9, 5.0, 2.4 Hz, 1H, 8-CH), 7.28–7.38 (m, 5H, aryl-CH), 9.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 11-CH); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 10.5 (10'-CH₃), 44.9 (9-CH), 47.7 (10-CH), 71.3 (9'-CH₂), 73.3 (benzyl-CH₂), 118.2 (7-CH₂),

127.8 (aryl-CH), 128.5 (aryl-CH), 135.5 (8-CH), 138.1 (aryl-C), 204.4 (11-CH); **IR** ν 3065 (w), 3030 (m), 2975 (m), 2860 (s), 2360 (m), 1720 (s), 1640 (m), 1495 (m), 1455 (m), 1420 (w), 1395 (w), 1360 (m), 1260 (m), 1205 (m), 1095 (s), 1030 (m), 995 (m), 920 (s), 805 (m), 735 (s), 695 (s), 610 (m), 460 (m) cm^{-1} . Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.

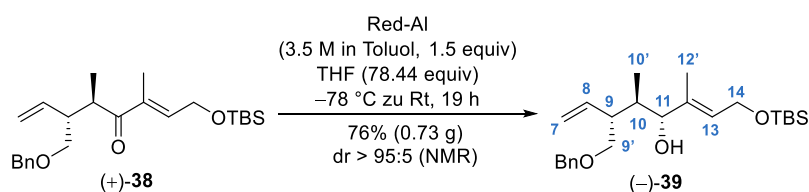


Allylkohol 37 durch nucleophile Addition. Zu einer farblosen Lösung des Aldehyds (+)-**35** ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 218.3 g/mol, 0.75 g, 3.44 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 25 mL, 22.25 g, 308.56 mmol, 89.96 equiv) wurde bei Raumtemperatur getrocknetes (0.2 mbar, $120\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h) Magnesium(II)bromid (MgBr_2 , 184.11 g/mol, 0.63 g, 3.44 mmol, 1 equiv) gegeben und die trübe, graue heterogene Mischung für 30 Minuten gerührt. In einem zweiten Gefäß wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine leicht gelbe Lösung des Vinylbromids **36** ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BrOSi}$, 265.27 g/mol, 2.28 g, 8.6 mmol, 2.5 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 25 mL, 22.25 g, 308.56 mmol, 89.96 equiv) mit *tert*-Butyllithium (*t*-BuLi, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 1.9 M in *n*-Pentan, 9.05 mL, 17.2 mmol, 5 equiv) versetzt und die Reaktionsmischung für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Aldehyd-Lösung (+)-**35** auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und das Vinylmetall-Reagenz langsam an der Kolbenwand entlang zugegeben, wobei eine gelbe bis rote, klare Lösung entstand. Nach zwei Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (40 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels im Vakuum und der säulenchromatographischen Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1) konnte der Allylkohol **37** ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, 404.67 g/mol, 1.27 g, 3.13 mmol, 91%, dr = 64:36 gemäß NMR-Auswertung) als eine untrennbare Mischung von Diastereomeren als farbloses Öl erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch die Integration der ^1H NMR-Signale bei 5.57 ppm (11*S*: minder) und 5.48 ppm (11*R*: haupt) ermittelt. Die absolute Konfiguration wurde durch den Vergleich der NMR-Daten mit den Daten des 11*R*-Diastereomers der Red-Al[®]-Reduktion bestimmt. R_f 0.42 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.65 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, $10'\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 0.85 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, $10'\text{-CH}_3^{\text{minder}}$), 0.9 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 1.59 (s, 3H, $12'\text{-CH}_3^{\text{minder}}$), 1.60 (s, 3H, $12'\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 1.67–1.72 (br. s, 1H, OH), 1.89–1.98 (m, 1H, 10-CH), 2.35–2.42 (m, 1H, 9-CH^{minder}), 2.92–2.98 (m, 1H, 9-CH^{haupt}), 3.44–3.51 (m, 2H, 9'-CH₂), 3.74 (dd, $J = 9.5, 3.3\text{ Hz}$, 1H, 11-CH^{haupt}), 3.96 (dd, $J = 6.3, 3.7\text{ Hz}$, 1H, 11-CH^{minder}), 4.15–4.31 (m, 2H, 14-CH₂), 4.46–4.59 (m, 2H, benzyl-CH₂), 5.04–5.22 (m, 2H, 7-CH₂), 5.48 (t, $J = 5.8\text{ Hz}$, 1H, 13-CH^{haupt}), 5.57 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 1H, 13-CH^{minder}), 5.67–5.77 (m, 1H, 8-CH), 7.27–7.39 (m, 5H, aryl-CH); **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ –5.0 ($\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 10.4 ($10'\text{-CH}_3^{\text{minder}}$), 11.3 ($10'\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 11.6 ($12'\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 12.6 ($12'\text{-CH}_3^{\text{minder}}$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$),

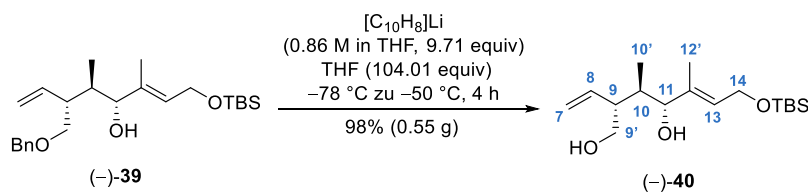
26.1 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 36.2 (10-CH^{haupt}), 36.4 (10-CH^{minder}), 43.3 (9-CH^{haupt}), 46.0 (9-CH^{minder}), 60.0, 60.1 (2×14-CH₂), 72.0 (9'-CH₂^{minder}), 72.2 (9'-CH₂^{haupt}), 72.9 (benzyl-CH₂^{haupt}), 73.2 (benzyl-CH₂^{minder}), 78.9 (11-CH^{minder}), 80.3 (11-CH^{haupt}), 117.4 (7-CH₂^{minder}), 118.0 (7-CH₂^{haupt}), 126.9 (13-CH^{minder}), 127.6 (aryl-CH), 127.7 (aryl-CH), 127.8 (aryl-CH), 128.48 (aryl-CH), 128.51 (13-CH^{haupt}), 136.6, 137.0, 137.27, 137.33, 138.4, 138.6 (2×8-CH, 2×12-C, 2×aryl-C); **IR** ν 3445 (br. m), 3070 (w), 2955 (m), 2930 (m), 2885 (m), 1470 (m), 1380 (m), 1360 (m), 1255 (m), 1060 (s), 915 (m), 835 (s), 775 (s), 615 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₄H₄₀O₃Si: C, 71.2, H, 10.0; gefunden: C, 71.3, H, 10.0.



α,β -Enon (+)-38 durch Dess–Martin-Oxidation. Zu einer klaren Lösung des Allylalkohols **37** (C₂₄H₄₀O₃Si, 404.67 g/mol, 1.5 g, 3.71 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 20 mL, 26.6 g, 313.2 mmol, 84.42 equiv) wurden bei Raumtemperatur nacheinander Natriumhydrogencarbonat (NaHCO₃, 84.01 g/mol, 1.87 g, 22.26 mmol, 6 equiv) und Dess–Martin-Periodinan (DMP, C₁₃H₁₃O₈, 424.14 g/mol, 3.94 g, 9.28 mmol, 2.5 equiv) gegeben. Die trübe, leicht gelbe Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter, wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (30 mL) verdünnt und weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare organische Phase entstand. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) lieferte das α,β -Enon (+)-**38** (C₂₄H₃₈O₃Si, 402.65 g/mol, 1.39 g, 3.45 mmol, 93%) als farbloses Öl. R_f 0.67 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁵ = +12.3 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.93 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.70 (s, 3H, 12'-CH₃), 2.76 (dddd, J = 8.8, 7.2, 6.0, 2.8 Hz, 1H, 9-CH), 3.38 (ddd, J = 11.0, 5.6, 4.0 Hz, 2H, 9'-CH₂), 3.46 (qd, J = 14.7, 7.2 Hz, 1H, 10-CH), 4.41 (d, J = 5.0 Hz, 2H, 14-CH₂), 4.44 (d, J = 2.3 Hz, 2H, benzyl-CH₂), 5.08–5.16 (m, 2H, 7-CH₂), 5.71 (ddd, J = 17.1, 9.8, 7.4 Hz, 1H, 8-CH), 6.68 (dd, J = 5.9, 5.0 Hz, 1H, 13-CH), 7.27–7.36 (m, 5H, aryl-CH); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ -5.1 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 12.0 (12'-CH₃), 15.6 (10'-CH₃), 18.5 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.0 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 39.6 (10-CH), 47.3 (9-CH), 61.1 (14-CH₂), 72.2 (9'-CH₂), 73.1 (benzyl-CH₂), 117.6 (7-CH₂), 127.6 (aryl-CH), 127.7 (aryl-CH), 128.4 (aryl-CH), 135.7 (12-C), 137.2 (8-CH), 138.5 (aryl-C), 141.4 (13-CH), 205.1 (11-C); **IR** ν 2955 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1670 (s), 1455 (w), 1360 (m), 1255 (m), 1215 (m), 1110 (s), 1065 (s), 920 (w), 835 (s), 780 (m), 735 (m), 700 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₄H₄₀O₃Si: C, 71.6, H, 9.5; gefunden: C, 71.4, H, 9.8.

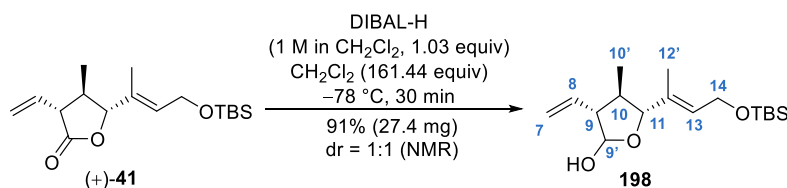


Allylkohol (–)-39 durch diastereoselektive Reduktion. Eine klare Lösung von α,β -Enon (+)-38 ($C_{24}H_{38}O_3Si$, 402.65 g/mol, 0.95 g, 2.36 mmol, 1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 15 mL, 13.35 g, 185.12 mmol, 78.44 equiv) wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und langsam Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (Red-Al[®], $C_6H_{16}NaO_4Al$, 3.5 M in Toluol, 1.42 mL, 4.96 mmol, 2.1 equiv) zugetropft. Die trübe Suspension wurde 19 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Suspension bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ vorsichtig mit gesättigter, wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (20 mL) verdünnt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis zwei klare Phasen erkennbar waren. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1) lieferte den Allylkohol (–)-39 ($C_{24}H_{40}O_3Si$, 404.67 g/mol, 0.73 g, 1.8 mmol, 76%, dr > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als farbloses, viskoses Öl. R_f 0.42 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -22.9$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); **¹H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 0.07 (s, 6H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.66 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, $10'$ -CH₃), 0.90 (s, 9H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 1.61 (s, 3H, $12'$ -CH₃), 1.69 (d, $J = 3.8\text{ Hz}$, 1H, OH) 1.92–1.97 (m, 1H, 10 -CH), 2.91–2.98 (m, 1H, 9 -CH), 3.44–3.54 (m, 2H, $9'$ -CH₂), 3.74 (dd, $J = 9.4, 3.4\text{ Hz}$, 1H, 11 -CH), 4.23 (qd, $J = 13.8, 5.8\text{ Hz}$, 2H, 14 -CH₂), 4.50 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H, benzyl-CH), 4.56 (d, $J = 12.3\text{ Hz}$, 1H, benzyl-CH), 5.13–5.21 (m, 2H, 7 -CH₂) 5.48 (dd, $J_1 = J_2 = 5.7\text{ Hz}$, 1H, 13 -CH), 5.65 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 9.2\text{ Hz}$, 1H, 8 -CH), 7.28–7.37 (m, 5H, aryl-CH); **¹³C NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ –5.0 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 11.3 ($12'$ -CH₃), 11.6 ($10'$ -CH₃), 18.5 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 26.1 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 36.2 (10 -CH), 43.4 (9 -CH), 60.6 (14 -CH₂), 72.2 ($9'$ -CH₂), 73.0 (benzyl-CH₂), 80.4 (11 -CH), 118.0 (7 -CH₂), 127.6 (aryl-CH), 127.8 (aryl-CH), 128.5 (13 -CH), 136.6 (8 -CH), 137.3, 138.7 (aryl-C, 12 -C); **IR** ν 3440 (br. m), 3070 (s), 3030 (s), 2955 (m), 2885 (m), 2855 (m), 2360 (w), 2340 (w), 1470 (m), 1460 (m), 1455 (m), 1380 (m), 1360 (m), 1255 (s), 1095 (s), 1060 (s), 1030 (s), 1005 (s), 920 (m), 835 (s), 815 (m), 775 (s), 735 (m), 695 (m), 665 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{24}H_{40}O_3Si$: C, 71.2, H, 10.0; gefunden: C, 71.2, H, 10.0.

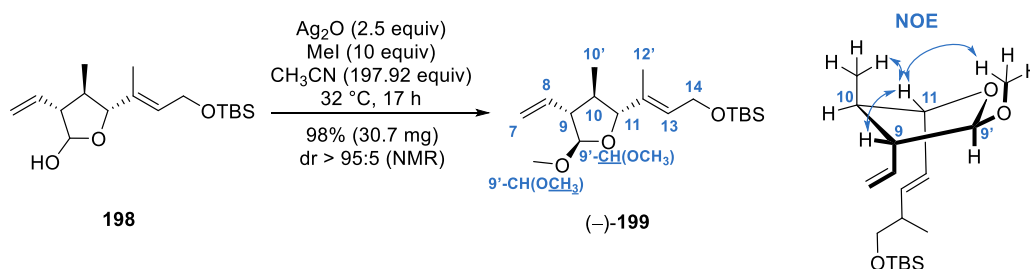


Diol (–)-40 durch Benzyletherspaltung. Zu einer klaren Lösung von Naphthalin ($C_{10}H_8$, 128.17 g/mol, 3.42 g, 26.7 mmol, 15 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 20 mL, 17.8 g, 246.85 mmol, 138.68 equiv) wurde bei Raumtemperatur portionsweise frisch geschnittenes Lithium (Li, 6.94 g/mol, 0.12 g, 17.29 mmol, 9.71 equiv) gegeben. Die Reaktionslösung verfärbte sich innerhalb von 10 Minuten dunkelgrün und wurde anschließend weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen. Die dunkelgrüne Lösung von Lithiumnaphthalid ($[C_{10}H_8]Li$, ca. 0.86 M in THF, 9.71 equiv–angenommen, das Startmaterial wurde komplett umgesetzt) wurde dann bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung aus Alkohol (–)-39 ($C_{24}H_{40}O_3Si$, 404.67 g/mol, 0.72 g, 1.78 mmol, 1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 15 mL, 13.35 g, 185.13 mmol, 104.01 equiv) gegeben, vier Stunden gerührt und dabei bis auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ aufgetaut. Nach beendeter Reaktionszeit

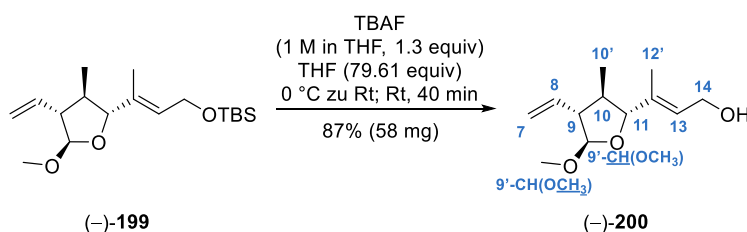
(w), 1255 (m), 1220 (m), 1155 (m), 1085 (m), 985 (s), 835 (s), 775 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$: 311.20370; gefunden: 311.20388.



Lactol 198 durch Reduktion. Zu einer leicht bräunlichen Lösung des Lactons (+)-**41** ($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$, 310.5 g/mol, 30 mg, 0.097 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 1 mL, 1.33 g, 15.66 mmol, 161.44 equiv) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H, $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{Al}$, 1 M in CH_2Cl_2 , 0.1 mL, 0.1 mmol, 1.03 equiv) zugetropft. Die klare, farblose Lösung wurde nach 30 Minuten vorsichtig mit gesättigter, wässriger Na-K-Tatrat-Lösung (2 mL) verdünnt und weitere 20 Minuten rühren gelassen, bis eine klare Phasentrennung erkennbar war. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1 zu 5:1) lieferte das Lacton **198** ($\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$, 312.53 g/mol, 27.4 mg, 0.088 mmol, 91%, dr = 1:1 gemäß NMR-Auswertung) als eine untrennbare Mischung von Diastereomeren als eine klare Flüssigkeit erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch die Integration der ^1H NMR-Signale für 10-CH bei 1.76–1.88 ppm und 2.01–2.15 ppm ermittelt. Die relative Konfiguration wurde nicht bestimmt. Die analytischen Daten sind für das Diastereomeregemisch angegeben. R_f 0.73 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.87–0.96 (m, 24H, $2\times\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ und $2\times 10'\text{-CH}_3$), 1.61 (s, 3H, $12'\text{-CH}_3$), 1.67 (s, 3H, $12'\text{-CH}_3$), 1.76–1.88 (m, 1H, 10-CH), 2.01–2.15 (m, 1H, 10-CH), 2.25–2.37 (m, 2H, $2\times 9\text{-CH}$), 2.55 (br. s, 1H, OH), 2.77 (br. s, 1H, OH), 3.92 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 11-CH), 4.12 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 11-CH), 4.26 (d, $J = 3.7$ Hz, 4H, $2\times 14\text{-CH}_2$), 5.11–5.21 (m, 4H, $2\times 7\text{-CH}_2$), 5.24–5.35 (m, 2H, $2\times 9'\text{-CH}$), 5.52–5.62 (m, 2H, $2\times 13\text{-CH}$), 5.70–5.85 (m, 2H, $2\times 8\text{-CH}$); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ -5.0 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 11.4 ($2\times 12'\text{-CH}_3$), 14.1 ($2\times 10'\text{-CH}_3$), 18.5 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.6 (10-CH), 43.1 (10-CH), 57.2 (9-CH), 60.17 (14- CH_2), 60.19 (9-CH), 60.4 (14- CH_2), 90.2 (11-CH), 92.9 (11-CH), 98.7 (9'-CH), 102.5 (9'-CH), 117.6 (7- CH_2), 118.2 (7- CH_2), 129.3 (13-CH), 129.5 (13-CH), 133.3 (12-C), 134.2 (12-C), 134.8 (8-CH), 136.4 (8-CH); **IR** ν 3405 (br. m), 2930 (m), 2855 (m), 1835 (w), 1645 (w), 1460 (m), 1525 (s), 1085 (s), 1060 (s), 995 (s), 915 (m), 830 (s), 775 (s), 665 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}$: 313.21935; gefunden: 313.21954.

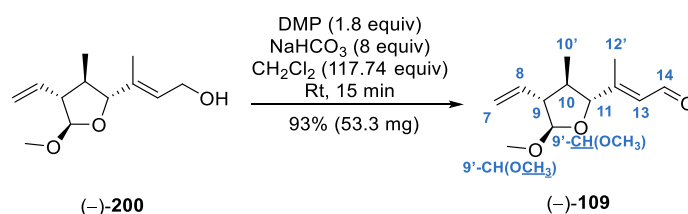


Lactolmethylether (–)-199 durch O-Methylierung. In einem verschließbaren Hochdruckgefäß wurde Lactol **198** (C₁₇H₃₂O₃Si, 312.53 g/mol, 30 mg, 0.096 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (C₂H₃N, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 1 mL, 0.78 g, 19 mmol, 197.92 equiv) gelöst. Anschließend wurden bei Raumtemperatur nacheinander getrocknetes (0.1 mbar, 90 °C, 2 h) Silber(I)oxid (Ag₂O, 231.74 g/mol, 51 mg, 0.22 mmol, 2.3 equiv) und Methyljodid (MeI, CH₃I, 141.94 g/mol, 2.28 g/mL, 59.6 µL, 136 mg, 0.96 mmol, 10 equiv) zugegeben. Das Gefäß wurde fest verschlossen, in ein vorgeheiztes Ölbad gegangen und die schwarze, heterogene Lösung wurde für 17 Stunden bei 32 °C rühren gelassen (nicht über 37 °C erhitzen). Nach beendeter Reaktionszeit war eine trübe Gelbfärbung der flüssigen Phase erkennbar. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite® filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (3×3 mL) gewaschen. Nach dem Entfernen der Lösemittel bei vermindertem Druck lieferte die säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) den Lactolmethylether (–)-**199** (C₁₈H₃₄O₃Si, 326.55 g/mol, 30.7 mg, 0.094 mmol, 98%, dr > 95:5 gemäß NMR-Auswertung). Die Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Auswertung von NOE-Experimenten: NOE-Korrelation beobachtet zwischen 11-CH und 9'-CH(OCH₃), zwischen 10'-CH₃ und 11-CH und zwischen 11-CH und 9-CH; R_f 0.84 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁵ = –14.6 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.62 (s, 3H, 12'-CH₃), 1.72–1.80 (m, 1H, 10-CH), 2.31 (ddd, J = 9.2, 6.2, 4.4 Hz, 1H, 9-CH), 3.39 (s, 3H, 9'-CH(OCH₃)), 4.00 (d, J = 9.7 Hz, 1H, 11-CH), 4.26 (d, J = 5.8 Hz, 2H, 14-CH₂), 4.78 (d, J = 4.2 Hz, 1H, 9'-CH(OCH₃)), 5.10 (dd, J = 10.1, 0.9 Hz, 1H, 7-CH²), 5.14 (dd, J = 17.1, 0.6 Hz, 1H, 7-CH^F), 5.59 (dd, J₁ = J₂ = 5.7 Hz, 1H, 13-CH), 5.75 (ddd, J = 17.1, 10.0, 8.8 Hz, 1H, 8-CH); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ –5.0 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 11.5 (12'-CH₃), 14.1 (10'-CH₃), 18.5 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.1 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 43.0 (10-CH), 56.1 (9'-CH(OCH₃)), 59.1 (9-CH), 60.2 (14-CH₂), 89.7 (11-CH), 109.3 (9'-CH(OCH₃)), 117.0 (7-CH₂), 129.7 (13-CH), 133.3 (12-C), 137.1 (8-CH); IR ν 2955 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1780 (w), 1675 (w), 1460 (m), 1380 (m), 1255 (s), 1100 (s), 1065 (m), 1005 (m), 975 (s), 915 (m), 775 (s); HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₃₂O₃Si: 327.23500; gefunden: 327.23517.



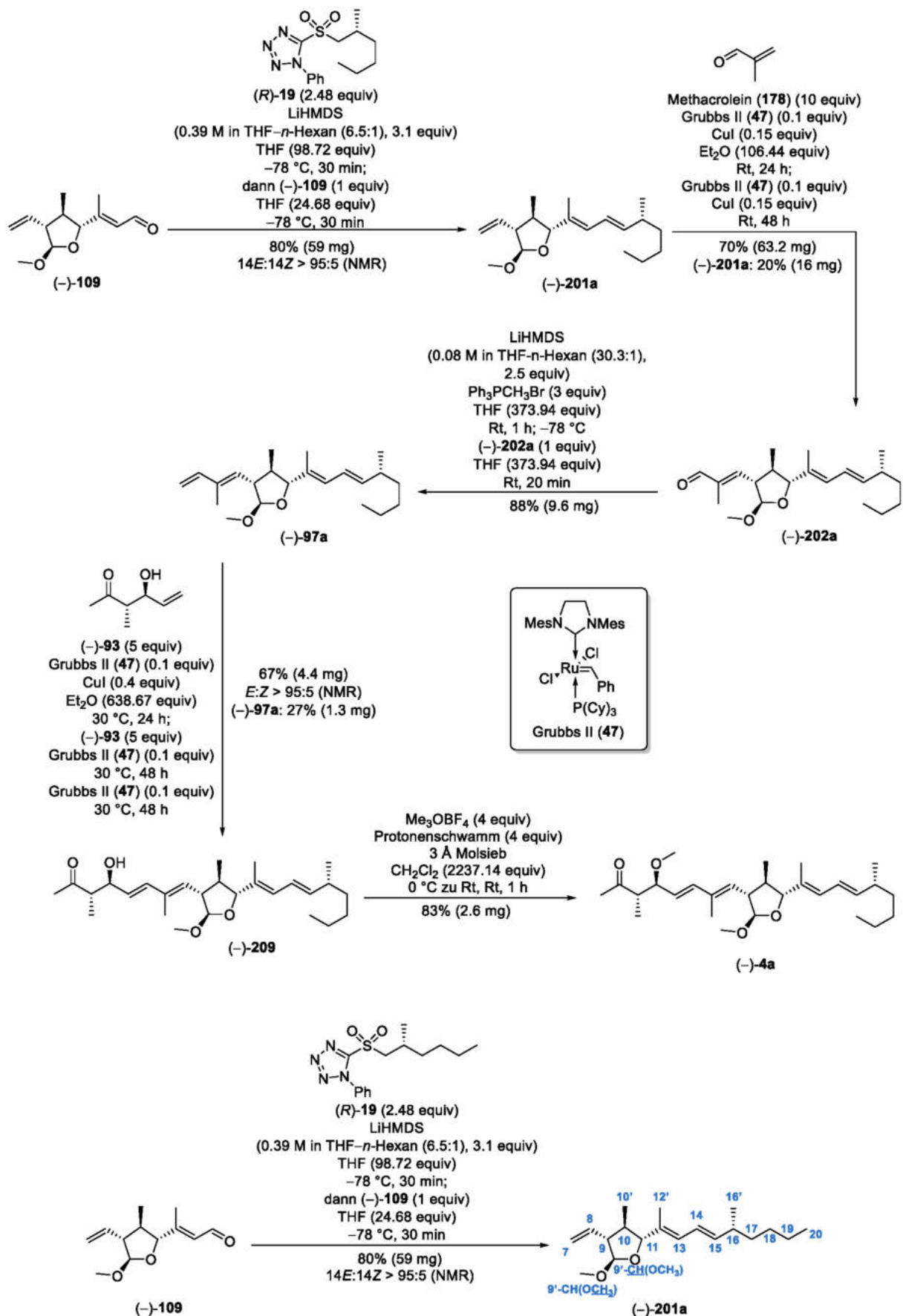
Alkohol (–)-200 durch Desilylierung. Zu einer klaren Lösung des Lactolmethylethers (–)-**199** (C₁₈H₃₄O₃Si, 326.55 g/mol, 0.31 mmol, 0.1 g, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 2 mL, 1.78 g, 24.68 mmol, 79.61 equiv) wurde bei 0 °C langsam Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF, C₁₆H₃₆FN, 1 M in THF, 0.4 mL, 0.4 mmol, 1.3 equiv) getropft. Anschließend wurde die klare Reaktionslösung für 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann vorsichtig mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) verdünnt, wobei sich die Reaktionsmischung leicht bräunlich verfärbte. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie (*n*-Pentan–Diethylether, 10:1 zu 5:1 zu 2:1)

lieferte den Alkohol (–)-**200** (C₁₂H₂₀O₃, 212.29 g/mol, 58 mg, 0.27 mmol, 87%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.1 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁵ = –19.3 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.57 (br. s, 1H, OH), 1.68 (s, 3H, 12'-CH₃), 1.77 (dq, J = 9.7, 9.7, 6.6 Hz, 1H, 10-CH), 2.33 (ddd, J = 9.3, 6.9, 4.4 Hz, 1H, 9-CH), 3.40 (s, 3H, 9'-CH(OCH₃)), 4.01 (d, J = 9.8 Hz, 1H, 11-CH), 4.19–4.29 (m, 2H, 14-CH₂), 4.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H, 9'-CH(OCH₃)), 5.08–5.17 (m, 2H, 7-CH₂), 5.69 (dd, J₁ = J₂ = 6.4 Hz, 1H, 13-CH), 5.75 (ddd, J = 17.1, 10.3, 8.8 Hz, 1H, 8-CH); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 11.6 (12'-CH₃), 14.2 (10'-CH₃), 43.1 (10-CH), 56.1 (9'-CH(OCH₃)), 59.1 (9-CH), 59.4 (14-CH₂), 89.6 (11-CH), 109.3 (9'-CH(OCH₃)), 117.1 (7-CH₂), 128.1 (13-CH), 136.0 (12-C), 136.9 (8-CH); **IR** ν 3405 (br. m), 2960 (m), 2930 (m), 1645 (w), 1455 (m), 1380 (m), 1190 (w), 1100 (s), 1005 (s), 970 (s) cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₀O₃Na: 235.1305; gefunden: 235.1305.

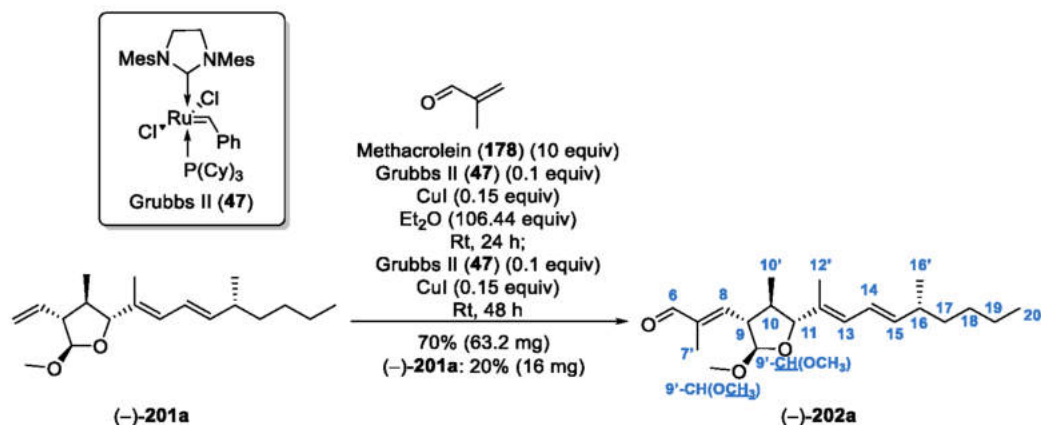


Aldehyd (–)-109 durch Dess–Martin-Oxidation. Zu einer klaren Lösung des Alkohols (–)-**200** (C₁₂H₂₀O₃, 212.29 g/mol, 58 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2 mL, 2.7 g, 31.79 mmol, 117.74 equiv) wurden bei Raumtemperatur nacheinander Natriumhydrogencarbonat (NaHCO₃, 84.01 g/mol, 181 mg, 2.16 mmol, 8 equiv) und Dess–Martin-Periodinan (DMP, C₁₃H₁₃O₈, 424.14 g/mol, 208 mg, 0.49 mmol, 1.8 equiv) gegeben. Die trübe, leicht gelbe Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter, wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (3 mL) verdünnt und weitere 10 Minuten gerührt bis eine klare, organische Phase entstand. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1) lieferte den Aldehyd (–)-**109** (C₁₂H₁₈O₃, 210.27 g/mol, 0.25 mmol, 53.3 mg, 93%) als klares Öl. R_f 0.67 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁰ = –38.1 (c = 0.5 in CHCl₃); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.80 (dq, J = 13.3, 9.2, 6.6 Hz, 1H, 10-CH), 2.18 (s, 3H, 12'-CH₃), 2.39 (ddd, J = 12.9, 8.9, 4.1 Hz, 1H, 9-CH), 3.40 (s, 3H, 9'-CH(OCH₃)), 4.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H, 11-CH), 4.86 (d, J = 4.1 Hz, 1H, 9'-CH(OCH₃)), 5.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 7-CH²), 5.16 (d, J = 17.1 Hz, 1H, 7-CH⁵), 5.73 (ddd, J = 17.1, 10.0, 8.8 Hz, 1H, 8-CH), 6.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 13-CH), 10.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 14-CH); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 13.1 (12'-CH₃), 14.8 (10'-CH₃), 44.9 (10-CH), 56.2 (9'-CH(OCH₃)), 59.1 (9-CH), 88.0 (11-CH), 109.7 (9'-CH(OCH₃)), 117.7 (7-CH₂), 127.2 (13-CH), 136.3 (8-CH), 159.8 (12-C), 191.3 (14-CH); **IR** ν 2960 (m), 2930 (m), 1675 (s), 1645 (m), 1455 (m), 1380 (m), 1105 (s), 1015 (s), 970 (s), 920 (s), 860 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₂H₁₉O₃: 211.1329; gefunden: 211.1333.

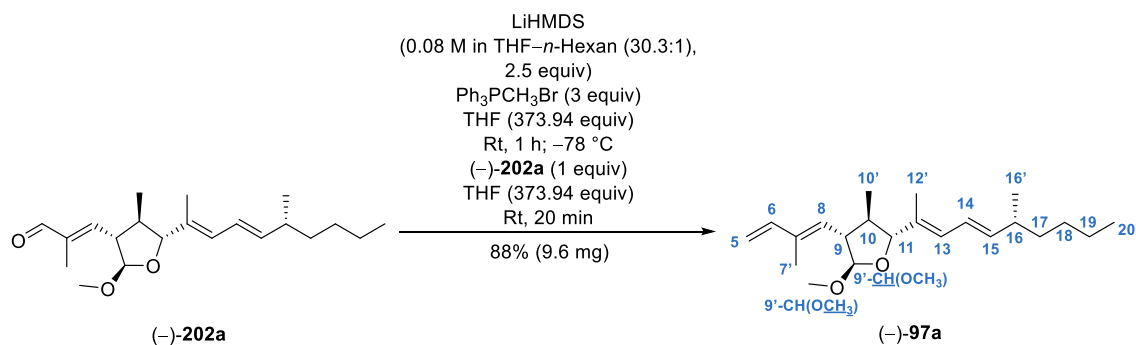
8.4.4 Übersicht über die Synthese von (-)-Fusaequisin A ((-)-4a).



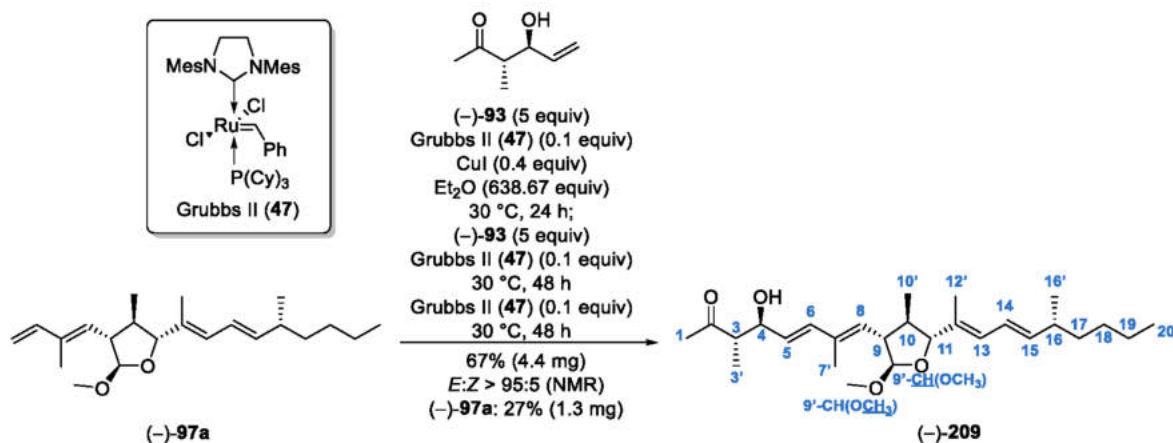
Trien (–)-201a durch Julia–Kocienski-Olefinierung. Zu einer klaren Lösung Bis(trimethylsilyl)amin (HMDS, C₆H₁₉NSi₂, 161.39 g/mol, 0.78 g/mL, 0.16 mL, 125 mg, 0.775 mmol, 3.1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 mL, 2 mL, 1.78 g, 24.68 mmol, 98.72 equiv) wurde bei 0 °C vorsichtig *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, C₄H₉Li, 2.5 M in *n*-Hexan, 0.31 mL, 0.775 mmol, 3.1 equiv) getropft und für 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann auf –78 °C heruntergekühlt. Die *in situ* hergestellte Lösung von Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS, C₆H₁₈LiNSi₂, ca. 0.39 M in THF–*n*-Hexan (6.5:1), 3.1 equiv in der Annahme, dass das Startmaterial komplett umgesetzt wurde) wurde zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung des Sulfons (*R*)-**19** (C₁₄H₂₀N₄O₃, 308.4 g/mol, 191 mg, 0.62 mmol, 2.48 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 2 mL, 1.78 g, 24.68 mmol, 98.72 equiv) getropft, worauf unmittelbar eine starke Gelbfärbung auftrat. Die klare, stark gelbe Reaktionslösung wurde für 30 Minuten gerührt und anschließend eine auf –78 °C vorgekühlte Lösung aus Aldehyd (–)-**109** (C₁₂H₁₈O₃, 210.27 g/mol, 53 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 mL, 2 mL, 1.78 g, 24.68 mmol, 98.72 equiv) langsam entlang der Kolbenwand hinzugegeben. Die hellgelbe Lösung wurde 30 Minuten bei –78 °C gerührt und dann mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) verdünnt. Das Zweiphasengemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des gelben Rückstandes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) und das Trien (–)-**201a** (C₁₉H₃₂O₂, 292.46 g/mol, 59 mg, 0.2 mmol, 80%, 14*E*:14*Z* > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) wurde als farbloses Öl erhalten. Die Zuordnung der 14–C/15–C-Doppelbindungskonfiguration beruht auf der Auswertung der NMR-Kopplungskonstante von 14–H bei 6.21 ppm (*J* = 15.0 Hz) und von 15–H bei 5.59 ppm (*J* = 15.0 Hz). *R*_f 0.78 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁰ = –22.6 (c = 0.5 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87–0.90 (m, 3H, 20-CH₃), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 16'-CH₃), 1.22–1.31 (m, 6H, 17-CH₂, 18-CH₂, 19-CH₂), 1.74 (s, 3H, 12'-CH₃), 1.78–1.86 (m, 1H, 10-CH), 2.13–2.22 (m, 1H, 16-CH), 2.33 (ddd, *J* = 13.2, 9.1, 4.0 Hz, 1H, 9-CH), 3.39 (s, 3H, 9'-CH(OCH₃)), 4.01 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, 11-CH), 4.79 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, 9'-CH(OCH₃)), 5.09–5.16 (m, 2H, 7-CH₂), 5.59 (dd, *J* = 15.0, 7.8 Hz, 1H, 15-CH), 5.76 (ddd, *J* = 17.1, 10.0, 8.7 Hz, 1H, 8-CH), 6.03 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, 13-CH), 6.21 (dd, *J* = 15.0, 10.8 Hz, 1H, 14-CH); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 11.9 (12'-CH₃), 14.17 (20-CH₃), 14.24 (10'-CH₃), 20.7 (16'-CH₃), 23.0, 29.7, 36.9, (17-CH₂, 18-CH₂, 19-CH₂), 37.2 (16-CH), 43.3 (10-CH), 56.0 (9'-CH(OCH₃)), 59.3 (9-CH), 90.2 (11-CH), 109.2 (9'-CH(OCH₃)), 117.0 (7-CH₂), 124.1 (14-CH), 128.9 (13-CH), 132.2 (12-C), 137.1 (8-CH), 142.0 (15-CH); IR ν 2955 (m), 2925 (m), 2870 (m), 1645 (m), 1460 (m), 1375 (m), 1260 (w), 1190 (w), 1100 (s), 1005 (s), 965 (s), 915 (m), 885 (w), 760 (w), 630 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₃₃O₂: 293.2475; gefunden: 293.2471; *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für: C₁₉H₃₂O₂Na: 315.2295; gefunden: 315.2293.



Trien (-)-202a durch Kreuzmetathese. Zu einer klaren Lösung von Trien (-)-**201a** ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$, 292.46 g/mol, 80 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 3 mL, 2.13 g, 28.74 mmol, 106.44 equiv) wurden bei Raumtemperatur nacheinander frisch destilliertes Methacrolein (**178**) ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$, 70.09 g/mol, 0.83 g/mL, 227.7 μL , 189 mg, 2.7 mmol, 10 equiv), Grubbs II (**47**) ($\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{PRu}$, 848.97 g/mol, 22.9 mg, 0.027 mmol, 0.1 equiv) und Kupfer(I)iodid (CuI , 190.45 g/mol, 7.7 mg, 0.0405 mmol, 0.15 equiv) gegeben. Die rote, heterogene Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde zu der, mittlerweile braunen, Suspension erneut Grubbs II (**47**) ($\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{PRu}$, 848.97 g/mol, 22.9 mg, 0.027 mmol, 0.1 equiv) und Kupfer(I)iodid (CuI , 190.45 g/mol, 7.7 mg, 0.0405 mmol, 0.15 equiv) gegeben und für weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der schwarze Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Pentan–Diethylether, 100:1 zu 50:1 zu 20:1). Das Trien (-)-**202a** ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$, 334.5 g/mol, 63.2 mg, 0.19 mmol, 70%) konnte als braunes Öl zusätzlich zu wiedergewonnenem Startmaterial Alken (-)-**201a** ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$, 292.46 g/mol, 16 mg, 0.055 mmol, 20%) erhalten werden. R_f 0.57 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -28.2$ ($c = 0.8$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87–0.90 (m, 3H, 20- CH_3), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 16'- CH_3), 1.25–1.32 (m, 6H, 17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 1.76 (s, 3H, 12'- CH_3), 1.81 (d, $J = 1.22$ Hz, 3H, 7'- CH_3), 1.89–1.96 (m, 1H, 10-CH), 2.13–2.23 (m, 1H, 16-CH), 2.98 (ddd, $J = 13.6, 9.8, 4.0$ Hz, 1H, 9-CH), 3.38 (s, 3H, 9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 4.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 11-CH), 4.86 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, 9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 5.62 (dd, $J = 15.0, 7.9$ Hz, 1H, 15-CH), 6.06 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, 14-CH), 6.22 (dd, $J = 14.8, 11.1$ Hz, 1H, 13-CH), 6.40 (dd, $J = 10.1, 1.1$ Hz, 1H, 8-CH), 9.46 (s, 1H, 6-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 9.9 (7'- CH_3), 11.9 (12'- CH_3), 14.2 (20- CH_3), 14.9 (10'- CH_3), 20.7 (16'- CH_3), 23.0, 29.7, 36.9 (17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 37.2 (10-CH), 44.9 (16-CH), 54.7 (9-CH), 56.0 (9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 90.3 (11-CH), 108.7 (9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 123.9 (13-CH), 129.3 (14-CH), 131.4 (12-C), 141.2 (7-C), 142.5 (15-CH), 152.2 (8-CH), 195.0 (6-CH); IR ν 3960 (m), 2925 (m), 2872 (m), 1695 (s), 1645 (m), 1455 (m), 1375 (w), 1095 (m), 1020 (m), 995 (s), 965 (m) cm^{-1} ; HRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_3$: 335.2581; gefunden: 335.2583.

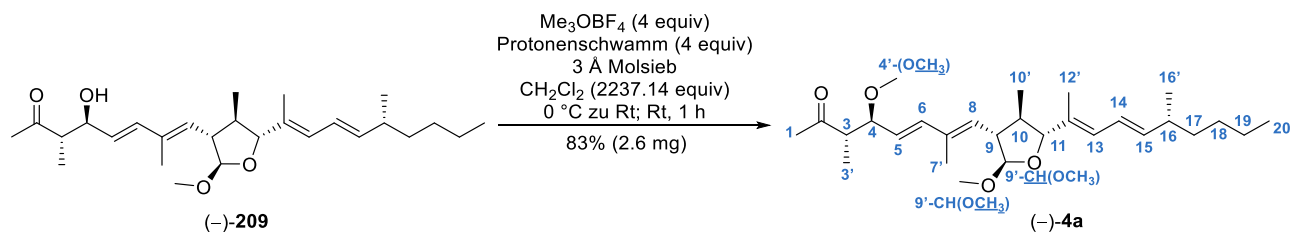


Tetraen (-)-97a durch Wittig-Olefinierung. Zu einer klaren Lösung Bis(trimethylsilyl)amin (HMDS, C₆H₁₉NSi₂, 161.39 g/mol, 0.78 g/mL, 17.1 μ L, 13.3 mg, 0.0824 mmol, 2.5 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 373.94 equiv) wurde bei 0 °C vorsichtig *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, C₄H₉Li, 2.5 M in *n*-Hexan, 33 μ L, 0.0825 mmol, 2.5 equiv) getropft und für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Die *in situ* hergestellte Lösung Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS, C₆H₁₈LiNSi₂, ca. 0.83 M in THF-*n*-Hexan (30.3:1), 3.1 equiv in der Annahme, dass das Startmaterial komplett umgesetzt wurde) wurde bei Raumtemperatur zu einer weißen Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (Ph₃PCH₃Br, C₁₉H₁₈BrP, 357.22 g/mol, 35 mg, 0.098 mmol, 3 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 373.94 equiv) gegeben. Die Reaktionsmischung färbte sich sofort knallgelb und wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Mischung auf -78 °C heruntergekühlt und eine auf -78 °C gekühlte, leicht braune Lösung aus α,β -Enal (-)-**202a** (C₂₁H₃₄O₃, 334.5 g/mol, 11 mg, 0.033 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 373.94 equiv) wurde langsam, an der Kolbenwand entlang, zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt und die gelb, trübe Suspension 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (3 mL), CH₂Cl₂ (5 mL) und H₂O (1 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit CH₂Cl₂ (3×3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄). Nach Entfernen der Lösemittel bei vermindertem Druck lieferte die Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat, 100:1) das Tetraen (-)-**97a** (C₂₂H₃₆O₂, 332.53 g/mol, 9.6 mg, 0.029 mmol, 88%) als klares, hochviskoses Öl. R_f 0.73 (Cyclohexan-Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁰ = -27.7 (c = 0.5 in CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (s, 3H, 20-CH₃), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 16'-CH₃), 1.22–1.31 (m, 6H, 17-CH₂, 18-CH₂, 19-CH₂), 1.75 (s, 3H, 12'-CH₃) 1.76–1.82 (m, 1H, 10-CH), überlagert von 1.81 (s, 3H, 7'-CH₃), 2.14–2.21 (m, 1H, 16-CH), 2.77 (ddd, *J* = 19.3, 9.4, 3.9 Hz, 1H, 9-CH), 3.37 (s, 3H, 9'-CH(OCH₃)), 4.05 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, 11-CH), 4.74 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 9'-CH(OCH₃)), 5.01 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, 5-CH²), 5.16 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, 5-CH⁵), 5.42 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, 8-CH), 5.60 (dd, *J* = 15.1, 7.9 Hz, 1H, 15-CH), 6.03 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, 13-CH), 6.21 (dd, *J* = 15.0, 10.8 Hz, 1H, 14-CH), 6.40 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H, 6-CH); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 11.9 (12'-CH₃), 12.4 (7'-CH₃), 14.3 (20-CH₃), 14.6 (10'-CH₃), 20.7 (16'-CH₃), 23.0, 29.9, 36.9 (17-CH₂, 18-CH₂, 19-CH₂), 37.2 (16-CH), 45.0 (10-CH), 54.0 (9-CH), 56.0 (9'-CH(OCH₃)), 90.3 (11-CH), 109.9 (9'-CH(OCH₃)), 112.1 (5-CH₂), 124.1 (14-CH), 128.9 (13-CH), 131.8 (8-CH), 132.1 (12-C), 136.6 (7-C), 141.3 (6-CH), 142.0 (15-CH); IR ν 2955 (s), 2925 (s), 2855 (m), 1735 (w), 1695 (w), 1455 (m), 1375 (m), 1260 (m), 1185 (m), 1095 (s), 1005 (s), 965 (s), 896 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₃₆O₂Na: 355.2608; gefunden: 355.2590.



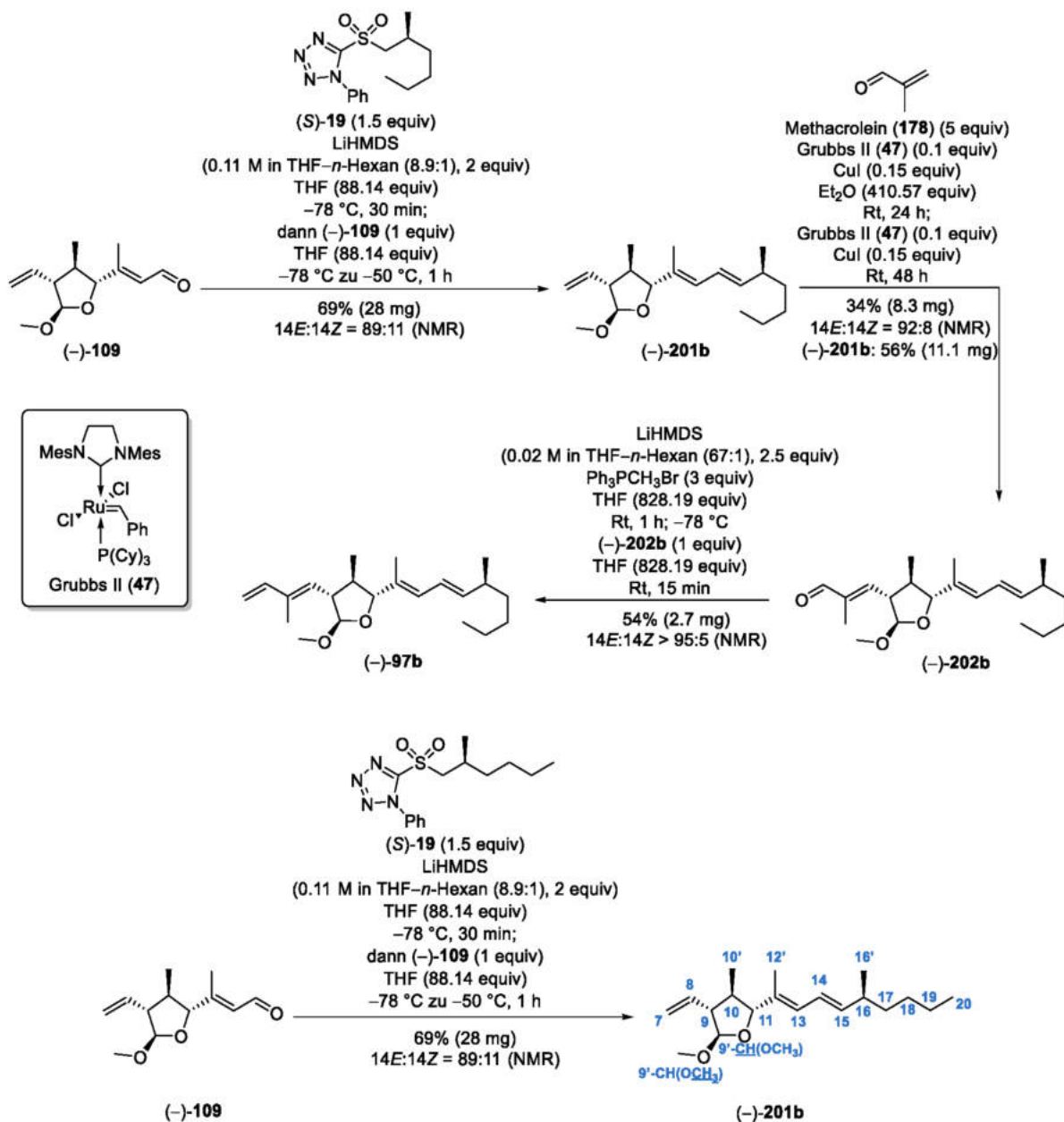
(-)-209a durch Kreuzmetathese. In einem verschließbaren Hochdruckgefäß wurden zu einer klaren Lösung von Tetraen (-)-97a (C₂₂H₃₆O₂, 332.53 g/mol, 5 mg, 0.015 mmol, 1 equiv) in Et₂O (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 1 mL, 0.71 g, 9.58 mmol, 638.67 equiv) bei Raumtemperatur nacheinander (-)-93 (C₇H₁₂O₂, 127.17 g/mol, 9.6 mg, 0.075 mmol, 5 equiv), Grubbs II (47) (C₄₆H₆₅Cl₂N₂PRu, 848.97 g/mol, 1.3 mg, 0.0015 mmol, 0.1 equiv) und Kupfer(I)iodid (CuI, 190.45 g/mol, 1.1 mg, 0.006 mmol, 0.4 equiv) gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde fest verschlossen und die rote, heterogene Lösung für 24 Stunden bei 30 °C gerührt. Anschließend wurde zu der, mittlerweile braunen, Lösungen bei Raumtemperatur erneut Alkohol (-)-93 (C₇H₁₂O₂, 127.17 g/mol, 9.6 mg, 0.075 mmol, 5 equiv) und Grubbs II (47) (C₄₆H₆₅Cl₂N₂PRu, 848.97 g/mol, 1.3 mg, 0.0015 mmol, 0.1 equiv) gegeben und für weitere 48 Stunden bei 30 °C gerührt. Dann wurde nochmal Grubbs II (47) (C₄₆H₆₅Cl₂N₂PRu, 848.97 g/mol, 1.3 mg, 0.0015 mmol, 0.1 equiv) zu der dunkelbraunen Lösung gegeben und wieder 48 Stunden bei 30 °C gerührt. Das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der schwarze Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1 zu 10:1 zu 5:1 zu 2:1). (-)-209 (C₂₇H₄₄O₄, 432.65 g/mol, 4.4 mg, 0.01 mmol, 67%, E:Z > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) konnte als hellbraunes Öl zusätzlich zu wiedergewonnenem Startmaterial (-)-97a (C₂₂H₃₆O₂, 332.53 g/mol, 1.3 mg, 0.004 mmol, 27%) erhalten werden. Die (E)-Konfiguration der 5–C/6–C–Doppelbindung wurde anhand der Kopplungskonstante des ¹H NMR-Signals von 5–H bei 5.96 ppm (*J* = 15.5 Hz) und von 6–H bei 6.62 ppm (*J* = 15.7 Hz) bestimmt. R_f 0.31 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]_D²⁰ = –8.7 (c = 0.2 in CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ 0.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, 20-CH₃), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 16'-CH₃), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.25–1.28 (m, 6H, 17-CH₂, 18-CH₂, 19-CH₂), 1.88–1.91 (m, 1H, 10-CH) überlagert von 1.90 (s, 3H, 12'-CH₃), 1.92 (s, 3H, 7'-CH₃), 2.20–2.24 (m, 1H, 16-CH), 2.37 (s, 3H, 1-CH₃), 2.97 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 1H, 3-CH), 3.03 (ddd, *J* = 9.8, 7.8, 4.8, 1H, 9-CH), 3.44 (s, 3H, 9'-CH(OCH₃)), 4.30 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, 11-CH), 4.68 (dd, *J* = 7.3, 6.7 Hz, 1H, 4-CH), 4.99 (s, 1H, 9'-CH(OCH₃), überlagert von H₂O), 5.61 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, 8-CH), 5.71 (dd, *J* = 15.0, 7.9 Hz, 1H, 15-CH), 5.96 (dd, *J* = 15.5, 7.3 Hz, 1H, 5-CH), 6.29 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, 13-CH), 6.49 (dd, *J* = 15.0, 10.9 Hz, 1H, 14-CH), 6.62 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 6-CH), 6.92 (br. s, 1H, OH); ¹³C NMR (176 MHz, C₅D₅N) δ 12.4 (12'-CH₃), 13.7 (7'-CH₃), 14.1 (3'-CH₃), 14.7 (20-CH₃), 14.8 (10'-CH₃), 21.3 (16'-CH₃), 23.5 (17-CH₂, 18-CH₂, 19-CH₂), 30.3 (1-CH₃), 30.5 (17-CH₂, 18-CH₂, 19-CH₂), 37.4 (17-CH₂, 18-CH₂, 19-CH₂), 37.8 (16-CH), 45.8 (10-CH), 54.2 (3-CH), 54.7 (9-CH), 56.1 (9'-CH(OCH₃)), 75.9 (4-CH), 91.0 (11-CH), 110.6 (9'-CH(OCH₃)), 125.1 (14-CH), 129.2 (13-CH), 131.0 (5-CH), 132.5 (8-

CH), 133.8 (12-C), 136.4 (7-C), 136.6 (6-CH), 142.4 (15-CH), 212.0 (2-C); **IR** ν 3455 (br. m), 2955 (s), 2925 (s), 2855 (m), 1715 (m), 1455 (m), 1375 (w), 1095 (m), 1000 (m), 865 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Na}$: 455.31318; gefunden: 455.31287.



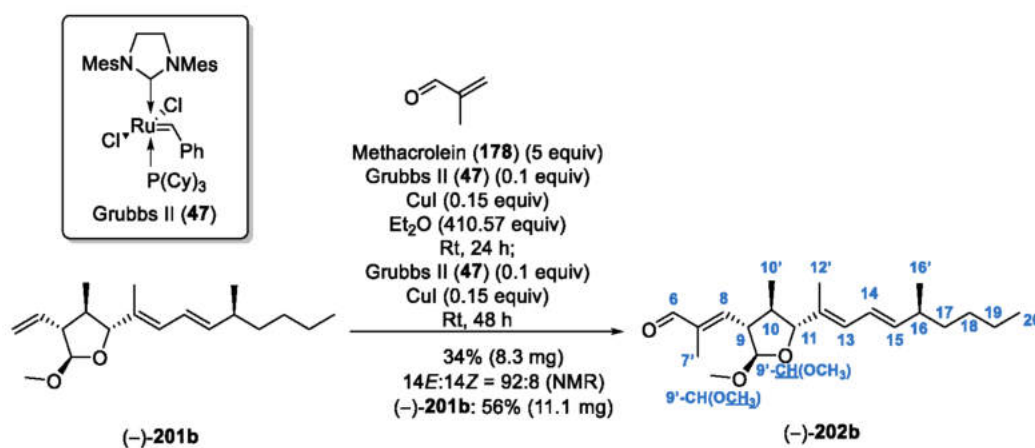
(–)-Fusaequisin A ((–)-4a) durch Methylierung. Zu einer Lösung von (–)-**209** ($\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4$, 432.65 g/mol, 3 mg, 0.007 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 1 mL, 1.33 g, 15.66 mmol, 2237.14 equiv) wurden bei 0 °C getrocknetes (0.1 mbar, 250 °C, 2 h) 3 Å Molsieb (10 mg), 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin (Protonenschwamm®, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$, 214.31 g/mol, 6 mg, 0.028 mmol, 4 equiv) und Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (Me_3OBF_4 , $\text{C}_3\text{H}_9\text{BF}_4\text{O}$, 147.91 g/mol, 4.1 mg, 0.028 mmol, 4 equiv) gegeben. Die trübe Mischung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann mit wässrigem pH 7-Puffer (2 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösemittel bei vermindertem Druck wurde das leicht gelbe Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1). (–)-Fusaequisin A ((–)-**4a**) ($\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_4$, 446.67 g/mol, 2.6 mg, 0.0058 mmol, 83%) konnte als klares, farbloses Öl erhalten werden. R_f 0.39 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -3.5$ ($c = 0.1$ in CH_3OH); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.86 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H, 20- CH_3), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 16'- CH_3), 1.25–1.29 (m, 6H, 17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 1.92 (s, 3H, 12'- CH_3), 1.93 (s., 3H, 7'- CH_3), 1.95–1.99 (m, 1H, 10-CH), 2.19–2.23 (m, 1H, 16-CH), 2.24 (s, 3H, 1- CH_3), 2.80–2.89 (m, 1H, 3-CH), 3.05 (ddd, $J = 13.8, 9.5, 4.0$ Hz, 1H, 9-CH), 3.25 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.44 (s, 3H, 9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.95 (dd, $J = 9.8, 8.9$ Hz, 1H, 4-CH), 4.32 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 11-CH), 5.00 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, 9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 5.56 (dd, $J = 15.7, 8.4$ Hz, 1H, 5-CH), 5.66–5.74 (m, 2H, 8-CH und 15-CH), 6.29 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, 13-CH), 6.46–6.55 (m, 2H, 6-CH und 14-CH); **$^{13}\text{C NMR}$** (176 MHz, CDCl_3) δ 12.3 (12'- CH_3), 13.6 (7'- CH_3), 13.9 (3'- CH_3), 14.7 (20- CH_3), 14.9 (10'- CH_3), 21.3 (16'- CH_3), 23.5 (17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 30.2 (1- CH_3), 30.3 (17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 37.5 (17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 37.9 (16-CH), 45.7 (10-CH), 52.4 (3-CH), 54.7 (9-CH), 56.1 (9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 56.7 (4'- OCH_3), 85.9 (4-CH), 91.0 (11-CH), 110.5 (9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 125.2 (14-CH), 126.8 (5-CH), 129.3 (13-CH), 133.5 (8-CH), 133.7 (12-C), 135.7 (7-C), 139.8 (6-CH), 142.4 (15-CH), 211.0 (2-C); **IR** ν 2955 (s), 2925 (s), 2855 (m), 2360 (w), 1715 (s), 1455 (s), 1355 (m), 1095 (s), 1000 (m), 965 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Na}$: 469.32883; gefunden: 469.32842.

8.4.5 Übersicht über die Synthese von Tetraen (–)-97b



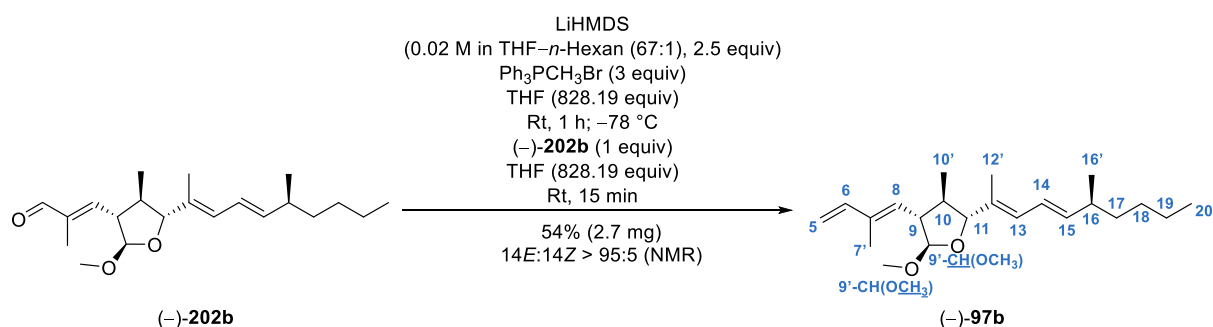
Trien (–)-201b durch Julia–Kocienski-Olefinierung. Zu einer klaren Lösung von Bis(trimethylsilyl)amin (HMDS, C₆H₁₉NSi₂, 161.39 g/mol, 0.78 g/mL, 60 µL, 45 mg, 0.28 mmol, 2 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 88.14 equiv) wurde bei 0 °C vorsichtig *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, C₄H₉Li, 2.5 M in *n*-Hexan, 112 µL, 0.28 mmol, 2 equiv) getropft und für 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann auf -78 °C heruntergekühlt. Die *in situ* hergestellte Lösung von Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS, C₆H₁₈LiNSi₂, ca. 0.11 M in THF-*n*-Hexan (8.9:1), 2 equiv in der Annahme, dass das Startmaterial komplett umgesetzt wurde) wurde zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung des Sulfons (–)-19 (C₁₄H₂₀N₄OS, 308.4 g/mol, 64.8 mg, 0.21 mmol, 1.5 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 88.14 equiv) getropft. Die klare, stark gelbe Reaktionslösung wurde für 30 Minuten gerührt und anschließend eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung aus Aldehyd (–)-109 (C₁₂H₁₈O₃, 210.27 g/mol, 30 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 88.14 equiv) langsam entlang

der Kolbenwand hinzugegossen. Die hellgelbe Lösung wurde eine Stunde gerührt und dabei bis auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und dann mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (2 mL) verdünnt. Das Zweiphasengemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Reinigung des gelben Rückstandes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) und das Trien (–)-**201b** ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$, 292.46 g/mol, 28 mg, 0.096 mmol, 69%, 14*E*:14*Z* = 89:11 gemäß NMR-Auswertung) wurde als farbloses Öl erhalten. Das Verhältnis der Doppelbindungsisomere wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale von 15-CH bei 5.25 ppm [(*Z*)-**201b**] und 5.57 ppm [(*E*)-**201b**] bestimmt. Die Zuordnung der 14–C/15–C-Doppelbindungskonfiguration beruht auf der Auswertung von NMR-Kopplungskonstanten von 15–H: $J = 15.1$ Hz für (*E*)-**201b** und $J = 9.8$ Hz für (*Z*)-**201b**. Die analytischen Daten sind für das Hauptmengenisomer (*E*)-**201b** angegeben. R_f 0.84 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -8.9$ ($c = 0.5$ in CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, 20- CH_3), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 16'- CH_3), 1.25–1.29 (m, 6H, 17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 1.74 (s, 3H, 12'- CH_3), 1.80 (dq, $J = 9.7, 6.6, 3.1$ Hz, 1H, 10-CH), 2.13–2.20 (m, 1H, 16-CH), 2.32 (ddd, $J = 11.5, 9.3, 4.1$ Hz, 1H, 9-CH), 3.40 (s, 3H, 9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 4.01 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 11-CH), 4.79 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, 9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 5.11 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 7- CH^Z), 5.14 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, 7- CH^E), 5.57 (dd, $J = 15.1, 8.1$ Hz, 1H, 15-CH), 5.76 (ddd, $J = 17.1, 10.0, 8.8$ Hz, 1H, 8-CH), 6.03 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, 13-CH), 6.21 (dd, $J = 14.9, 10.8$ Hz, 1H, 14-CH); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 11.8 (12'- CH_3), 14.1 (20- CH_3), 14.2 (10'- CH_3), 20.8 (16'- CH_3), 23.0, 29.8, 36.9 (17- CH_2 ; 18- CH_2 , 19- CH_2), 37.3 (16-CH), 43.2 (10-CH), 56.1 (9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 59.2 (9-CH), 90.3 (11-CH), 109.3 (9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 117.0 (7- CH_2), 124.2 (14-CH), 129.0 (13-CH), 132.1 (12-C), 137.1 (8-CH), 142.0 (15-CH); IR ν 2955 (s), 2925 (s), 2870 (m), 1735 (w), 1685 (m), 1635 (w), 1455 (m), 1375 (m), 1190 (m), 1095 (s), 1000 (s), 965 (s), 750 (w), 695 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{O}_2$: 293.2475; gefunden: 293.2477.



Trien (–)-202b durch Kreuzmetathese. Zu einer klaren Lösung von Alken (–)-**201b** ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$, 292.46 g/mol, 20 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 3 mL, 2.13 g, 28.74 mmol, 410.57 equiv) wurden bei Raumtemperatur nacheinander frisch destilliertes Methacrolein (**178**) ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$, 70.09 g/mol, 0.83 g/mL, 30 μL , 25 μg , 0.35 mmol, 5 equiv), Grubbs II (**47**) ($\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{PRu}$, 848.97 g/mol, 5.9 mg, 0.007 mmol, 0.1 equiv) und Kupfer(I)iodid (CuI, 190.45 g/mol, 2 mg, 0.0105 mmol, 0.15 equiv) gegeben. Die rote, heterogene Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend

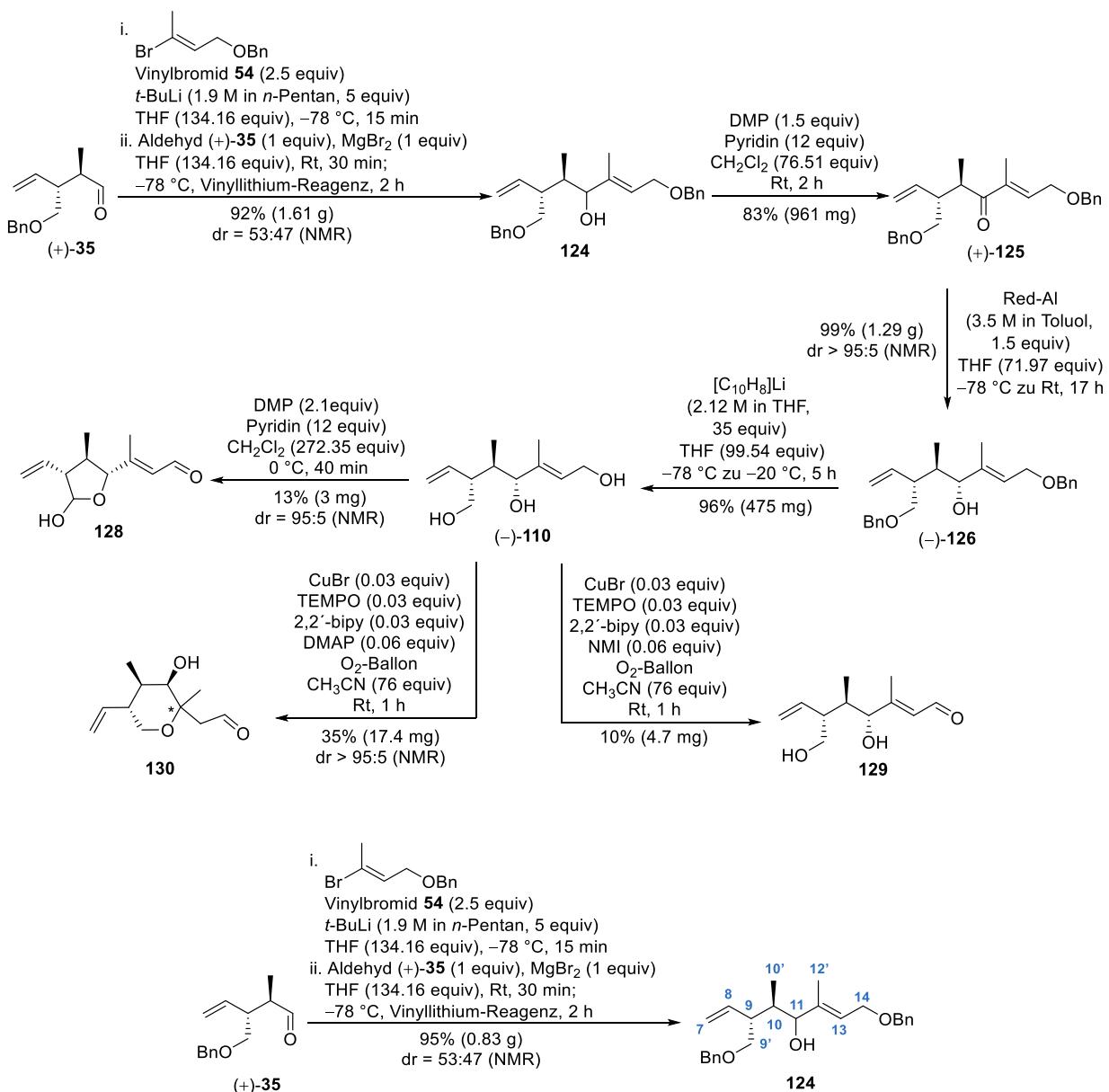
wurde zu der, mittlerweile braunen, Lösungen nochmals Grubbs II (**47**) ($C_{46}H_{65}Cl_2N_2PRu$, 848.97 g/mol, 5.9 mg, 0.007 mmol, 0.1 equiv) und Kupfer(I)iodid (CuI , 190.45 g/mol, 2 mg, 0.0105 mmol, 0.15 equiv) gegeben und die schwarze, heterogene für weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan–Diethylether, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) des schwarzen Rückstandes lieferte das Trien (–)-**202b** ($C_{21}H_{34}O_3$, 334.5 g/mol, 8.3 mg, 0.024 mmol, 34%, 14*E*:14*Z* = 92:8 gemäß NMR-Auswertung) als braunes Öl zusätzlich zu wiedergewonnenem Startmaterial Alken (–)-**201b** ($C_{19}H_{32}O_2$, 292.46 g/mol, 11.1 mg, 0.038 mmol, 56%) erhalten werden. Das Verhältnis der Doppelbindungsisomere wurde durch Integration der 1H NMR-Signale von 15-CH bei 5.22 ppm [(*Z*)-**202b**] und 5.53 ppm [(*E*)-**202b**] bestimmt. Die Zuordnung der 14–C/15–C-Doppelbindungskonfiguration beruht auf der Auswertung von NMR-Kopplungskonstanten von 15–H: $J = 15.0$ Hz für (*E*)-**202b** und $J = 10.7$ Hz für (*Z*)-**202b**. Die analytischen Daten sind für das Hauptmengenisomer (*E*)-**202b** angegeben. R_f 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -2.8$ ($c = 0.3$ in $CHCl_3$); 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, 20- CH_3), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 16'- CH_3), 1.19–1.25 (m, 6H, 17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 1.69 (s, 3H, 12'- CH_3), 1.75 (s, 3H, 7'- CH_3), 1.83–1.89 (m, 1H, 10-CH), 2.06–2.16 (m, 1H, 16-CH), 2.91 (ddd, $J = 11.3, 9.6, 3.7$ Hz, 1H, 9-CH), 3.32 (s, 3H, 9'-CH(OCH_3)), 4.05 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 11-CH), 4.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, 9'-CH(OCH_3)), 5.53 (dd, $J = 15.0, 8.1$ Hz, 1H, 15-CH), 5.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, 13-CH), 6.15 (dd, $J = 14.9, 10.9$ Hz, 1H, 14-CH), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 8-CH), 9.39 (s, 1H, 6-CH); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 9.9 (7'- CH_3) 11.8 (12'- CH_3), 14.2 (20- CH_3), 14.8 (10'- CH_3), 20.8 (16'- CH_3), 23.0, 29.8, 36.9 (17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 37.3 (16-CH), 44.8 (10-CH), 54.6 (9-CH), 56.0 (9'-CH(OCH_3)), 90.4 (11-CH), 108.8 (9'-CH(OCH_3)), 124.0 (13-CH), 129.5 (14-CH), 131.3 (12-C), 141.2 (7-C), 142.5 (15-CH), 152.2 (8-CH), 195.0 (6-CH); IR ν 2960 (s), 2930 (s), 2875 (m), 1690 (s), 1645 (w), 1460 (s), 1380 (m), 1190 (w), 1100 (s), 1000 (s), 965 (s) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{21}H_{35}O_3$: 335.2581; gefunden: 335.2577.



Tetraen (–)-97b durch Wittig-Olefinierung. Zu einer klaren Lösung Bis(trimethylsilyl)amin (HMDS, $C_6H_{19}NSi_2$, 161.39 g/mol, 0.78 g/mL, 7.7 μL , 6 mg, 0.0825 mmol, 2.5 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 828.19 equiv) wurde bei $0^\circ C$ vorsichtig *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, C_4H_9Li , 2.5 M in *n*-Hexan, 15 μL , 0.0373 mmol, 2.5 equiv) getropft und für 30 Minuten bei $0^\circ C$ gerührt. Die *in situ* hergestellte Lösung Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS, $C_6H_{18}LiNSi_2$, ca. 0.02 M in THF–*n*-Hexan (67:1), 2.5 equiv in der Annahme, dass das Startmaterial komplett umgesetzt wurde) wurde bei Raumtemperatur zu einer weißen Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (Ph_3PCH_3Br , $C_{19}H_{18}BrP$, 357.22 g/mol, 0.0447 mmol, 16 mg, 3 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34

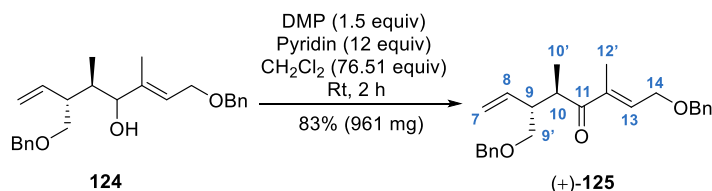
mmol, 828.19 equiv) getropft. Die klare Reaktionsmischung färbte sich kanariengelb und wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Mischung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ heruntergekühlt und eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte, leicht braune Lösung aus α,β -Enal (–)-**202b** ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$, 334.5 g/mol, 5 mg, 0.0149 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 828.19 equiv) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 30 Minuten) langsam an der Kolbenwand entlang zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt und die gelb, trübe Suspension 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (3 mL), CH_2Cl_2 (5 mL) und H_2O (1 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit CH_2Cl_2 (3×3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel bei vermindertem Druck lieferte die säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) das Tetraen (–)-**97b** ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$, 332.53 g/mol, 2.7 mg, 0.0081 mmol, 54%, 14*E*:14*Z* > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als hochviskoses Öl. Eine vollständige Entfernung der Lösemittel aus der Probe konnte auch nach Trocknung der Probe für vier Stunden bei 0.05 mbar und $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ am Feinvakuum nicht erreicht werden. Es befinden sich Ethylacetat und Cyclohexan in der Probe. R_f 0.78 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -1.9$ ($c = 0.5$ in CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, 20- CH_3), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 16'- CH_3), 1.23–1.29 (m, 6H, 17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 1.74 (s, 3H, 12'- CH_3), 1.78–1.83 (m, 1H, 10-CH), überlagert von 1.81 (s, 3H, 7'- CH_3), 2.14–2.20 (m, 1H, 16-CH), 2.76 (ddd, $J = 11.0, 9.4, 4.1$ Hz, 1H, 9-CH), 3.37 (s, 3H, 9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 4.05 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 11-CH), 4.75 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, 9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 5.01 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, 5- CH^2), 5.15 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, 5- CH^5), 5.42 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 8-CH), 5.57 (dd, $J = 15.1, 8.1$ Hz, 1H, 15-CH), 6.03 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, 13-CH), 6.21 (dd, $J = 15.0, 10.9$ Hz, 1H, 14-CH), 6.40 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H, 6-CH); **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3) δ 11.8 (12'- CH_3), 12.4 (7'- CH_3), 14.2 (20- CH_3), 14.5 (10'- CH_3), 20.8 (16'- CH_3), 23.0, 29.8, 37.0 (17- CH_2 , 18- CH_2 , 19- CH_2), 37.3 (16-CH), 44.9 (10-CH), 54.0 (9-CH), 56.0 (9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 90.4 (11-CH), 110.0 (9'- $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 112.1 (5- CH_2), 124.2 (14-CH), 129.0 (13-CH), 131.8 (8-CH), 132.1 (12-C), 136.6 (7-C), 141.3 (6-CH), 142.0 (15-CH); **IR** ν 2960 (s), 2925 (s), 2855 (m), 1735 (w), 1465 (w), 1610 (w), 1455 (m), 1375 (m), 1260 (m), 1185 (w), 1095 (s), 1005 (s), 965 (m), 895 (m), 800 (m), 700 (w) cm^{-1} ; HRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_2$: 333.2788; gefunden: 333.2787.

8.4.6 Übersicht über die Synthese des Triols (–)-110 und Oxidationsversuche



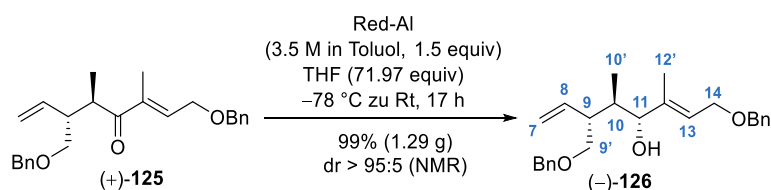
Allylkohol 124 durch nucleophile Addition. Zu einer klaren Lösung des Aldehyds (+)-**35** (C₁₄H₁₈O₂, 218.29 g/mol, 0.5 g, 2.3 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 25 mL, 22.25 g, 308.56 mmol, 134.16 equiv) wurde bei Raumtemperatur zuvor getrocknetes (20 mbar, 120 °C, 1.5 h) Magnesium(II)bromid (MgBr₂, 184.11 g/mol, 0.42 g, 2.3 mmol, 1 equiv) gegeben und die trübe, graue Suspension für 30 Minuten gerührt. In einem zweiten Gefäß wurde bei -78 °C eine leicht gelbe, klare Lösung des Vinylbromids **54** (C₁₁H₁₃BrO, 241.13 g/mol, 1.38 g, 5.73 mmol, 2.5 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 25 mL, 22.25 g, 308.56 mmol, 134.16 equiv) mit *tert*-Butyllithium (t -BuLi, C₄H₉Li, 1.9 M in *n*-Pentan, 6.00 mL, 11.45 mmol, 5.00 equiv) versetzt und die Reaktionsmischung für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Lösung des Aldehyds (+)-**35** auf -78 °C gekühlt und das Vinylmetall-Reagenz langsam an der Kolbenwand entlang zu der Lösung gegeben, wobei eine gelbe bis rote, klare Lösung entstand. Nach zwei Stunden bei -78 °C wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (40 mL) versetzt, das Zweiphasengemisch auf Raumtemperatur aufgetaut und die Phasen getrennt. Die wässrige

Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×30 mL) extrahiert. Nach der Vereinigung der organischen Phasen wurden diese über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels im Vakuum und der säulenchromatographischen Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1 zu 10:1 zu 5:1) konnte der Allylkohol **124** ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3$, 380.52 g/mol, 0.83 g, 2.18 mmol, 95%, dr = 53:47 gemäß NMR-Auswertung) als farbloses, viskoses Öl erhalten werden. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale von 11-CH bei 3.78 ppm (minder) und 4.01 ppm (haupt) bestimmt. Die relative Konfiguration wurde nicht bestimmt. R_f 0.21 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.68 (d, $J = 7.2$ Hz, $3\text{H}^{\text{minder}}$, $10'\text{-CH}_3^{\text{minder}}$), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H^{haupt} , $10'\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 1.62 (s, 3H^{haupt} , $12'\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 1.63 (s, $3\text{H}^{\text{minder}}$, $12'\text{-CH}_3^{\text{minder}}$), 1.83 (br. s, $1\text{H}^{\text{minder}}$, $\text{OH}^{\text{minder}}$), 1.91–1.99 (m, 1H, 10-CH), 2.11 (br. s, 1H^{haupt} ; OH^{haupt}), 2.36–2.43 (m, 1H^{haupt} , 9-CH $^{\text{haupt}}$), 2.89–3.03 (m, $1\text{H}^{\text{minder}}$, 9-CH $^{\text{minder}}$), 3.45–3.54 (m, 2H, 9'-CH $_2$), 3.78 (d, $J = 9.4$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$, 11-CH $^{\text{minder}}$), 4.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H^{haupt} , 11-CH $^{\text{haupt}}$), 4.05–4.15 (m, 2H, 14-CH $_2$), 4.48–4.58 (m, 4H, 2×benzyl-CH $_2$), 5.06–5.21 (m, 2H, 7-CH $_2$), 5.58 (dd, $J_1 = J_2 = 6.3$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$, 13-CH $^{\text{minder}}$), 5.65–5.71 (m, 1H^{haupt} , 13-CH $^{\text{haupt}}$), 5.65–5.78 (m, 1H, 8-CH), 7.28–7.37 (m, 10H, 2×aryl-CH); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 10.4 ($10'\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 11.4 ($10'\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 11.7 ($12'\text{-CH}_3^{\text{minder}}$), 12.9 ($12'\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 36.1, 36.5 (2×10-CH), 43.3 (9-CH $^{\text{minder}}$), 46.2 (9-CH $^{\text{haupt}}$), 66.4, 66.5 (2×14-CH $_2$), 71.9, 72.1 (2×9'-CH $_2$), 72.3, 73.0, 73.3 (2×benzyl-CH $_2$), 77.9 (11-CH $^{\text{haupt}}$), 80.3 (11-CH $^{\text{minder}}$), 117.3, 118.0 (2×7-CH $_2$), 123.1 (13-CH $^{\text{minder}}$), 124.8 (13-CH $^{\text{haupt}}$), 127.6, 127.7, 127.9, 128.5, 128.5 (aryl-CH), 136.5, 137.5, 138.3 (2×8-CH), 138.5, 138.6 (2×aryl-C), 140.2, 140.5 (2×12-C); IR δ 3420 (br. m), 3030 (w), 2860 (m), 2360 (w), 1715 (m), 1495 (m), 1455 (m), 1365 (m), 1245 (m), 1205 (m), 1095 (s), 1070 (s), 1025 (s), 1000 (s), 915 (m), 735 (s), 695 (s), 605 (m), 460 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_3$: 381.24297; gefunden: 381.24248.

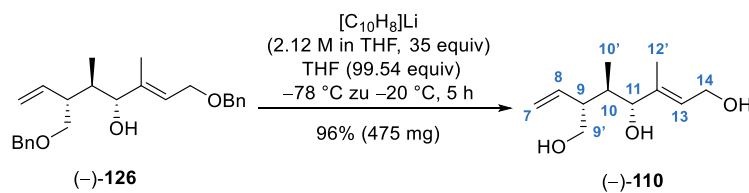


α,β -Enon (+)-125 durch Dess–Martin-Oxidation. Eine klare, farblose Lösung des Allylkohols **124** ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3$, 380.52 g/mol, 1.17 g, 3.07 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.96 g/mol, 1.33 g/mL, 15 mL, 19.95 g, 234.9 mmol, 76.51 equiv) wurde bei 0 °C zunächst mit Pyridin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 79.10 g/mol, 0.98 g/mL, 2.97 mL, 2.91 g, 36.84 mmol, 12 equiv) und dann mit Dess–Martin-Periodinan (DMP, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_8$, 424.14 g/mol, 1.96 g, 4.61 mmol, 1.5 equiv) versetzt. Die weiß-trübe Mischung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter, wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) verdünnt, was zu einer leichten Gelbfärbung der Mischung führte. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit CH_2Cl_2 (3×15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das klare, leicht gelbe Rohprodukt wurde nach dem Entfernen der Lösemittel am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 250:1 zu 100:1 zu 50:1) und das α,β -Enon (+)-**125** ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3$, 378.52 g/mol, 961 mg, 2.54 mmol, 83%) konnte als klares Öl erhalten werden. R_f 0.8 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +33.7$ (c = 1.0 in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $10'\text{-CH}_3$), 1.71 (s, 3H, $12'\text{-CH}_3$), 2.72–2.81 (m, 1H, 9-CH), 3.35–3.42 (m, 2H, 9'-CH $_2$), 3.42–3.51 (m, 1H, 10-

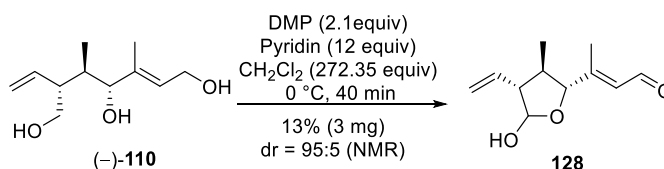
CH), 4.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, 14-CH), 4.43 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.57 (s, 2H, benzyl-CH₂), 5.08–5.17 (m, 2H, 7-CH₂), 5.71 (ddd, $J = 16.9, 9.8, 8.1$ Hz, 1H, 8-CH), 6.76 (dd, $J_1 = J_2 = 5.1$ Hz, 1H, 13-CH), 7.27–7.39 (m, 10H, 2×aryl-CH); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 12.2 (12'-CH₃), 15.7 (10'-CH₃), 39.7 (10-CH), 47.4 (9-CH), 67.6 (14-CH₂), 72.3 (9'-CH₂), 73.1 (benzyl-CH₂), 73.2 (benzyl-CH₂), 117.6 (7-CH₂), 127.6 (aryl-CH), 127.7 (aryl-CH), 128.0 (aryl-CH), 128.4 (aryl-CH), 128.7 (aryl-CH), 137.2 (8-CH), 137.5, 137.8 (13-CH), 137.9, 138.5, 205.1 (11-C); **IR** ν 2975 (w), 2860 (m), 2360 (m), 1665 (s), 1495 (m), 1455 (m), 1360 (m), 1215 (m), 1105 (s), 1075 (s), 1030 (m), 920 (m), 735 (m), 700 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₅H₃₀O₃: C, 79.3; H, 8.0; gefunden: C, 79.4; H, 8.0.



Allylkohol (–)-126 durch diastereoselektive Reduktion. Zu einer klaren, farblosen Lösung des α,β -Enons (+)-125 (C₂₅H₃₅O₃, 378.52 g/mol, 1.3 g, 3.43 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 20 mL, 17.8 g, 246.85 mmol, 71.97 equiv) wurde bei –78 °C langsam Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (Red-Al®, 3.5 M in Toluol, 1.47 mL, 5.15 mmol, 1.5 equiv) getropft, wobei sich die Reaktionslösung stark gelb färbte. Die Reaktionsmischung wurde 15 Stunden gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter, wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (20 mL) verdünnt und weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das schwach gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1) und der Allylkohol (–)-126 (C₂₅H₃₂O₃, 380.52 g/mol, 0.85 g, 2.23 mmol, 85%, dr > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) erhalten. R_f 0.2 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = -5.8$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); **¹H NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 0.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.55 (s, 3H, 12'-CH₃), 1.66 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, OH), 1.88 (dq, $J = 9.6, 6.9, 2.9$ Hz, 1H, 10-CH), 2.84–2.89 (m, 1H, 9-CH), 3.38–3.44 (m, 2H, 9'-CH₂), 3.70 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H, 11-CH), 4.00 (dq, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 2H, 14-CH₂), 4.40–4.50 (m, 4H, 2×benzyl-CH₂), 5.06–5.14 (m, 2H, 7-CH₂), 5.50 (dd, $J_1 = J_2 = 6.2$ Hz, 1H, 13-CH), 5.64 (ddd, $J = 17.3, 10.3, 9.4$ Hz, 1H, 8-CH), 7.19–7.28 (m, 10H, 2×aryl-CH); **¹³C NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 11.5 (12'-CH₃), 11.7 (10'-CH₃), 36.1 (10-CH), 43.4 (9-CH), 66.4 (14-CH₂), 72.2 (9'-CH₂), 72.4 (benzyl-CH₂), 73.0 (benzyl-CH₂), 80.4 (11-CH), 118.0 (7-CH₂), 124.9 (13-CH), 127.7 (aryl-CH), 127.76 (aryl-CH), 127.77 (aryl-CH), 127.9 (aryl-CH), 128.5 (aryl-CH), 136.5 (aryl-CH), 138.5 (aryl-C), 138.6 (8-CH), 140.5 (12-C); **IR** ν 3440 (br. m), 3065 (w), 3030 (w), 2965 (m), 2855 (m), 1495 (m), 1455 (m), 1365 (m), 1205 (m), 1100 (s), 1070 (s), 1025 (s), 920 (m), 735 (s), 700 (s), 605 (w), 460 (w) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₅H₃₂O₃: C, 78.9; H, 8.5; gefunden: C, 78.5; H, 8.5.

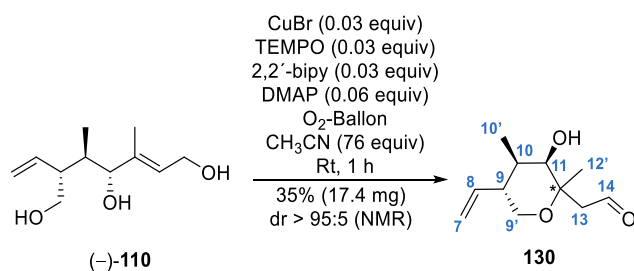


Triol (-)-110 durch Benzyletherspaltung. Zu einer Lösung von Naphthalin ($C_{10}H_8$, 128.17 g/mol, 16.69 g, 130.2 mmol, 52.5 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 40 mL, 35.6 g, 493.69 mmol, 199.07 equiv) wurde bei Raumtemperatur frisch geschnittenes Lithium (Li, 6.94 g/mol, 0.6 g, 86.8 mmol, 35 equiv) gegeben. Die Lösung färbte sich innerhalb von 30 Minuten stark grün und wurde dann weitere drei Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen. Die dunkelgrüne Lösung von Lithiumnaphthalid ($[C_{10}H_8]Li$, ca. 2.17 M in THF, 35 equiv–angenommen, das Startmaterial wurde komplett umgesetzt) wurde langsam an der Kolbenwand entlang zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}C$ gekühlten Lösung des Benzylethers (-)-126 ($C_{25}H_{32}O_3$, 380.52 g/mol, 944 mg, 2.48 mmol, 1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 20 mL, 17.8 g, 246.85 mmol, 99.54 equiv) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von fünf Stunden unter Rühren auf $-20\text{ }^{\circ}C$ erwärmt und dann mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (60 mL) verdünnt, was zu ihrer Entfärbung führte. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (4×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und die Lösemittel unter Vakuum entfernt. Das farblose, klare Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 5:1 zu 2:1 zu 0:1), was das Triol (-)-110 ($C_{11}H_{20}O_3$, 200.28 g/mol, 475 mg, 2.37 mmol, 96%) als hochviskoses, farbloses Öl lieferte. Die Probe konnte nicht vollständig getrocknet werden, sodass sie nach acht Stunden bei $50\text{ }^{\circ}C$ und 0.05 mbar am Feinvakuum immer noch Ethylacetat enthält. R_f 0.15 (Ethylacetat); $[\alpha]_D^{20} = -21.3$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 0.66–0.71 (m, 3H, $10'$ - CH_3), 1.65 (s, 3H, $12'$ - CH_3), 1.84–1.91 (m, 1H, 10-CH), 2.27 (br. s, 3H, 3×OH), 2.61–2.69 (m, 1H, 9-CH), 3.50–3.70 (m, 2H, $9'$ - CH_2), 3.74–3.78 (m, 1H, 11-CH), 4.06–4.29 (m, 2H, 14- CH_2), 5.17–5.23 (m, 2H, 7- CH_2), 5.54–5.58 (m, 1H, 13-CH), 5.67–5.75 (m, 1H, 8-CH); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 11.3 ($12'$ - CH_3), 12.4 ($10'$ - CH_3), 36.1 (10-CH), 47.4 (9-CH), 59.0 (14- CH_2), 64.7 ($9'$ - CH_2), 80.6 (11-CH), 118.8 (7- CH_2), 127.1 (13-CH), 136.7 (8-CH), 139.8 (12-C); **IR** ν 3320 (br. s), 3075 (m), 2965 (m), 2930 (m), 2880 (m), 1640 (w), 1425 (m), 1380 (m), 1300 (m), 1240 (m), 1070 (m), 1000 (s), 920 (m), 730 (m), 640 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[2M+H]^+$ berechnet für $C_{22}H_{41}O_6$: 401.2898; gefunden: 401.2907; m/z $[M-2H_2O+H]^+$ berechnet für: $C_{11}H_{17}O$: 165.1274; gefunden: 165.1278.



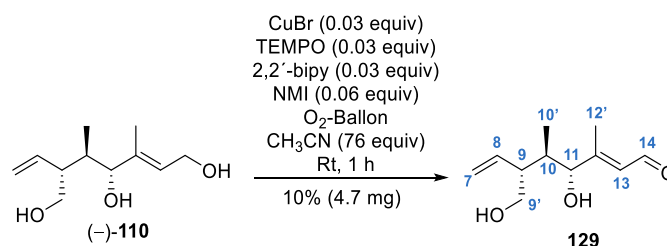
Lactol 128 durch Dess–Martin-Oxidation. Zu einer klaren Lösung des Triols (-)-110 ($C_{11}H_{20}O_3$, 200.28 g/mol, 23 mg, 0.115 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2 mL, 2.66 g, 31.32 mmol, 272.35 equiv) wurden bei $0\text{ }^{\circ}C$ nacheinander mit Pyridin (C_5H_5N , 79.1 g/mol, 0.98 g/mL, 111 μL , 109 mg, 1.38 mmol, 12 equiv) und Dess–Martin-Periodinan (DMP, $C_{13}H_{13}IO_8$, 424.14 g/mol, 103 mg, 0.242 mmol, 2.1

equiv) gegeben. Die trübe, leicht gelbe Reaktionsmischung wurde 40 Minuten bei 0 °C gerührt, dann mit gesättigter, wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (3 mL) verdünnt und weitere 10 Minuten gerührt bis eine klare, organische Phase entstand. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Reinigung des gelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 1:1; Aluminiumoxid) lieferte Lactol **128** (C₁₁H₁₆O₃, 196.25 g/mol, 3 mg, 0.015 mmol, 13%, dr = 95:5 gemäß NMR-Auswertung). Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 10.13 ppm (minder) und 9.93 ppm (haupt) bestimmt. Die Angaben der Analytik beziehen sich auf das Hauptmengendiastereomer. Die relative Konfiguration wurde nicht bestimmt. R_f 0.8 (Ethylacetat); **¹H NMR** (400 MHz, D₂O) δ 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.97–2.06 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.69–2.84 (m, 1H), 3.70 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.12–5.23 (m, 2H), 5.64–5.74 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); OH-Gruppe wurde nicht detektiert; **¹³C NMR** (101 MHz, D₂O) δ 10.0 (CH₃), 12.7 (CH₃), 46.5 (CH), 49.3 (CH), 72.1 (CH₂), 106.9 (CH), 117.6 (CH₂), 126.1 (CH), 136.7 (CH), 164.5 (C), 196.3 (CH). Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.



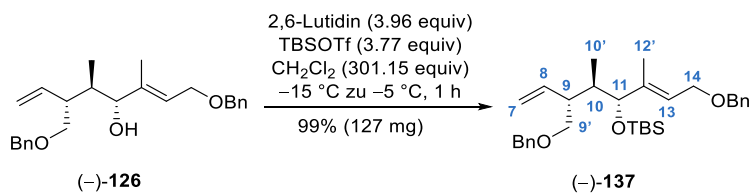
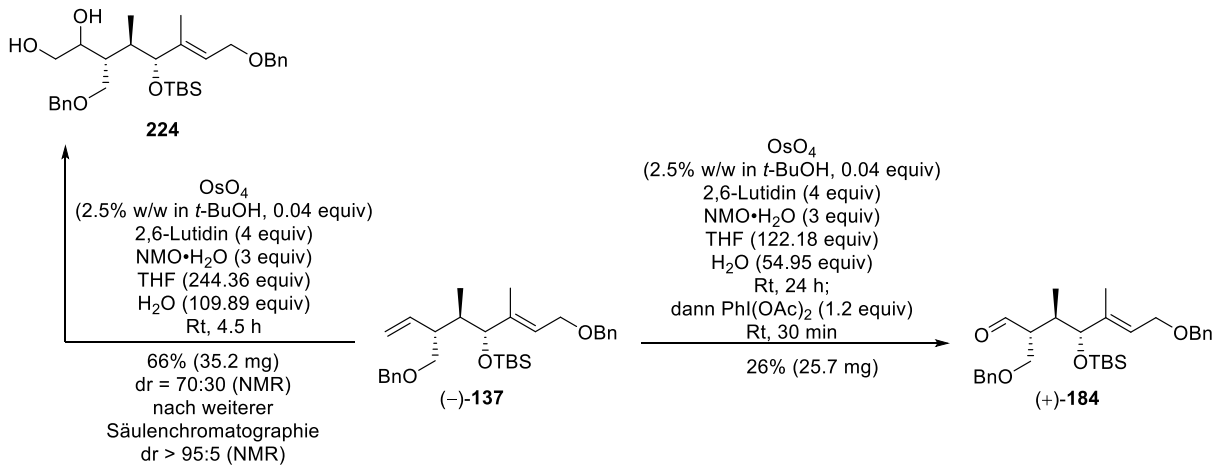
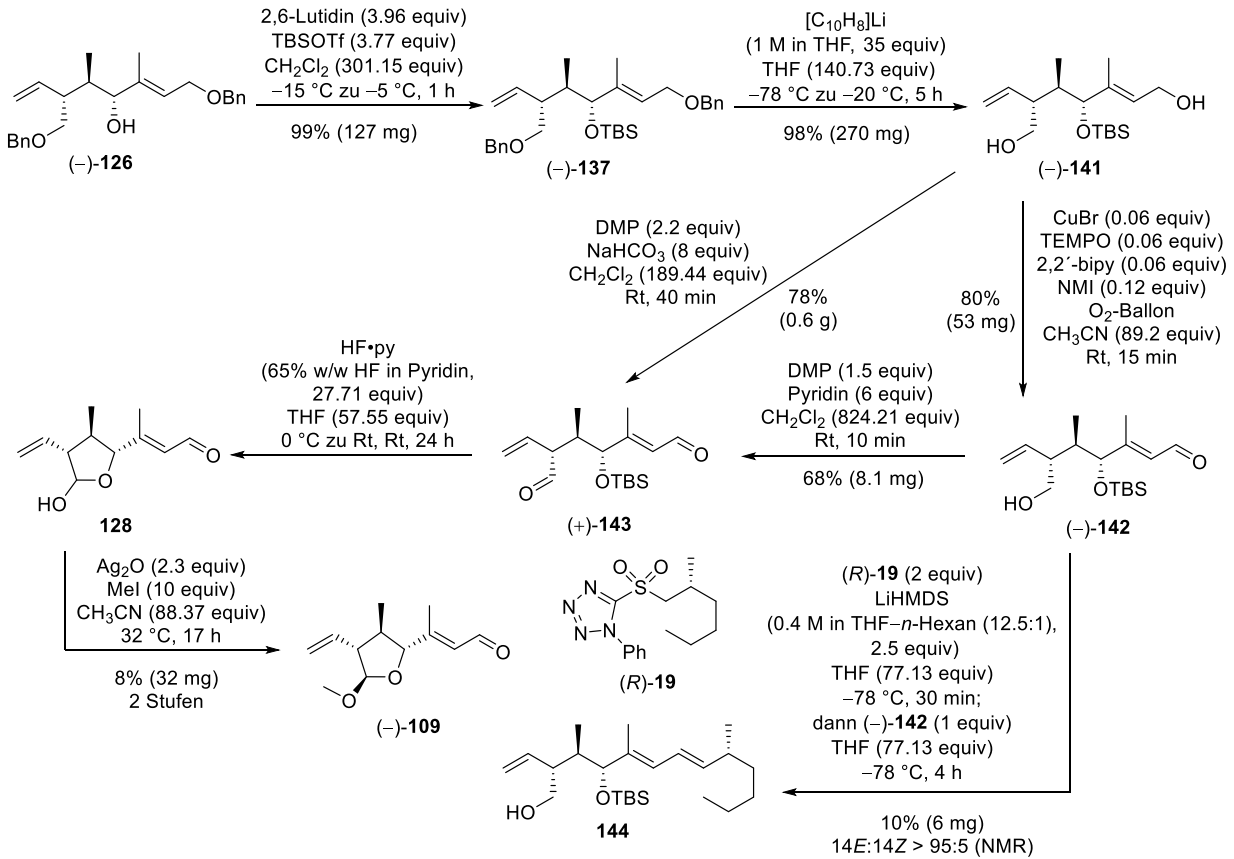
Aldehyd 130 durch Oxidation. Zu einer farblosen, mit Sauerstoff gefluteten Lösung des Triols (-)-**110** (C₁₁H₂₀O₃, 200.28 g/mol, 50 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (C₂H₃N, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 1 mL, 0.78 g, 19 mmol, 76 equiv) wurde bei Raumtemperatur eine Stammlösung aus Kupfer(I)bromid (CuBr, 143.45 g/mol, 1.1 mg, 0.0075 mmol, 0.03 equiv), 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidinyloxy (TEMPO, C₉H₁₈NO, 156.18 g/mol, 1.2 mg, 0.0075 mmol, 0.03 equiv), 2,2'-Bipyridin (2,2'-bipy, C₁₀H₈N₂, 156.18 g/mol, 1.8 mg, 0.0075 mmol, 0.03 equiv) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 2.1 mg, 0.015 mmol, 0.06 equiv) in CH₃CN (C₂H₃N, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 1 mL, 0.78 g, 19 mmol, 76 equiv) gegeben. Durch die Reaktionslösung wurde kontinuierlich O₂ geleitet und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Reaktion von braun nach grün färbte. Dann wurde die Lösung mit H₂O (5 mL) verdünnt und die blaue wässrige Phase nach der Phasentrennung mit CH₂Cl₂ (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten gelben organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das bräunliche Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 0:100; Aluminiumoxid) gereinigt. Der Aldehyd **130** (C₁₁H₁₈O₃, 198.26 g/mol, 17.4 mg, 0.088 mmol, 35%) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten. Die Konfiguration am neu gebildeten Chiralitätszentrum wurde nicht aufgeklärt. R_f 0.52 (Ethylacetat); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.44 (s, 3H, 12'-CH₃), 1.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, OH), 1.78–1.86 (m, 1H, 10-CH), 2.22–2.30 (m, 1H, 9-CH), 2.48 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, 13-CH), 2.97 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, 13-CH), 3.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, 11-CH), 3.44 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 11.9 Hz, 1H, 9'-CH), 3.64 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H, 9'-CH), 5.11–5.16 (m, 2H, 7-CH₂), 5.43–5.51 (m, 1H,

8-CH), 9.84 (br. s, 1H, 14-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 16.1 (10'- CH_3), 24.2 (12'- CH_3), 34.2 (10-CH), 41.5 (9-CH), 46.6 (13- CH_2), 65.6 (9'- CH_2), 73.3 (11-CH), 75.9 (12-C), 118.5 (7- CH_2), 136.5 (8-CH), 201.0 (14-CH). Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.

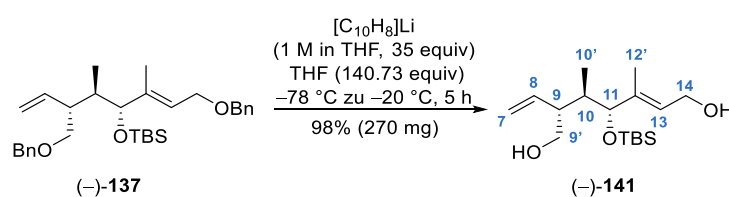


Aldehyd 129 durch Oxidation. Zu einer farblosen, mit Sauerstoff gefluteten Lösung des Triols (-)-**110** ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 200.28 g/mol, 50 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in CH_3CN ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 1 mL, 0.78 g, 19 mmol, 76 equiv) wurde bei Raumtemperatur eine Stammlösung aus Kupfer(I)bromid (CuBr , 143.45 g/mol, 1.1 mg, 0.0075 mmol, 0.03 equiv), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO, $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}$, 156.18 g/mol, 1.2 mg, 0.0075 mmol, 0.03 equiv), 2,2'-Bipyridin (2,2'-bipy, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$, 156.18 g/mol, 1.8 mg, 0.0075 mmol, 0.03 equiv) und 1-Methylimidazol (NMI, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$, 82.1 g/mol, 1.03 g/mL, 1.17 μL , 1.2 mg, 0.015 mmol, 0.06 equiv) in CH_3CN ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 1 mL, 0.78 g, 19 mmol, 76 equiv) gegeben. Durch die Reaktionslösung wurde kontinuierlich O_2 geleitet und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Reaktion von braun nach grün färbte. Dann wurde die Lösung mit H_2O (5 mL) verdünnt und die blaue wässrige Phase nach der Phasentrennung mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten gelben organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das bräunliche Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 0:100; Aluminiumoxid) gereinigt. Der Aldehyd **129** ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 198.26 g/mol, 4.7 mg, 0.024 mmol, 10%) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten. R_f 0.52 (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.60 (br. s, 1H, OH), 1.95–2.03 (m, 1H, 10-CH), 2.17 (s, 3H, 12'- CH_3), 2.68 (dtd, $J = 9.8, 6.8, 3.5$ Hz, 1H, 9-CH), 3.57–3.67 (m, 2H, 9'- CH_2), 3.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 11-CH), 5.19–5.28 (m, 2H, 7- CH_2), 5.73 (ddd, $J = 17.1, 10.0, 9.9$ Hz, 1H, 8-CH), 5.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 13-CH), 10.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 14-CH); OH-Gruppe wurde nicht detektiert; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 12.3 (10'- CH_3), 12.8 (12'- CH_3), 36.2 (10-CH), 47.0 (9-CH), 64.5 (9'- CH_2), 80.2 (11-CH), 119.7 (7- CH_2), 128.1 (13-CH), 136.1 (8-CH), 162.3 (12-C), 191.5 (14-CH). Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.

8.4.7 Übersicht über die Synthese des Lactolmethylethers (-)-109 und der oxidativen Doppelbindungsspaltung

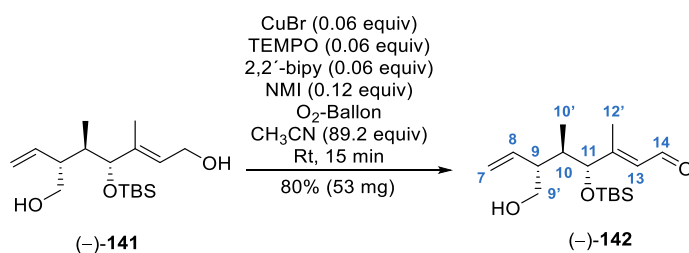


Silylether (–)-137 durch Schutzgruppenoperation. Zu einer auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von Allylalkohol (–)-**126** ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3$, 380.52 g/mol, 0.1 g, 0.26 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 5 mL, 6.65 g, 78.3 mmol, 301.15 equiv) wurden nacheinander 2,6-Lutidin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 0.12 mL, 0.11 g, 1.03 mmol, 3.96 equiv) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$, 264.34 g/mol, 1.15 g/mL, 0.23 mL, 0.26 g, 0.98 mmol, 3.77 equiv) gegeben. Die farblose Mischung wurde eine Stunde gerührt und dabei auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch mit pH 7-Puffer (5 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels bei vermindertem Druck wurde das klare Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) und der Silylether (–)-**137** ($\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$, 494.79 g/mol, 127 mg, 0.257 mmol, 99%) konnte als klare, farblose Flüssigkeit erhalten werden. R_f 0.72 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -3.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ -0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.60 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, $10'$ - CH_3), 0.91 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 1.56 (s, 3H, $12'$ - CH_3), 1.87 – 1.95 (m, 1H, 10 -CH), 3.01 – 3.09 (m, 1H, 9 -CH), 3.47 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H, $9'$ - CH_2), 3.73 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H, 11 -CH), 4.07 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H, 14 - CH_2), 4.46 – 4.59 (m, 4H, $2 \times$ benzyl- CH_2), 5.09 – 5.17 (m, 2H, 7 - CH_2), 5.51 (dd, $J_1 = J_2 = 6.1\text{ Hz}$, 1H, 13 -CH), 5.69 (ddd, $J = 17.4, 9.0, 1.1\text{ Hz}$, 1H, 8 -CH), 7.28 – 7.36 (m, 10H, $2 \times$ aryl-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ -5.0 ($\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.1 ($\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 11.1 ($10'$ - CH_3), 11.3 ($12'$ - CH_3), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 36.6 (10 -CH), 41.8 (9 -CH), 66.5 (14 - CH_2), 72.1 ($9'$ - CH_2), 72.3 (benzyl- CH_2), 72.4 (benzyl- CH_2), 80.9 (11 -CH), 117.7 (7 - CH_2), 124.8 (13 -CH), 127.6 (aryl-CH), 127.7 (aryl-CH), 127.8 (aryl-CH), 128.5 (aryl-CH), 136.1 (8 -CH), 138.6 , 138.8 , 140.4 ($2 \times$ aryl-C, 12 -C); IR ν 3065 (w), 3030 (w), 2955 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1495 (w), 1455 (m), 1360 (m), 1250 (m), 1205 (w), 1100 (s), 1055 (s), 1030 (s), 1005 (m), 915 (m), 860 (m), 835 (s), 775 (m), 735 (m), 695 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$: C, 75.3; H, 9.4; gefunden: C, 75.0; H, 9.3.



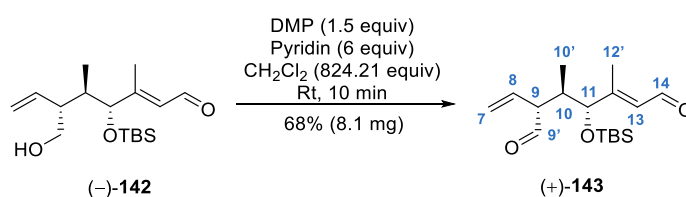
Diol (–)-141 durch Benzyletherspaltung. Zu einer Lösung von Naphthalin (C_{10}H_8 , 128.17 g/mol, 5.9 g, 46.04 mmol, 52.5 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 30 mL, 26.7 g, 370.27 mmol, 422.2 equiv) wurde bei Raumtemperatur frisch geschnittenes Lithium (Li, 6.94 g/mol, 213 mg, 30.695 mmol, 35 equiv) gegeben. Die Lösung färbte sich innerhalb von 30 Minuten stark grün und wurde dann weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkelgrüne Lösung von Lithiumnaphthalid ($[\text{C}_{10}\text{H}_8]\text{Li}$, ca. 1 M in THF, 35 equiv–angenommen, das Startmaterial wurde komplett umgesetzt) wurde langsam an der Kolbenwand entlang zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung des Benzylethers (–)-**137** ($\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$, 494.79 g/mol, 355 mg, 0.877 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 10 mL, 8.9 g, 123.42 mmol, 140.73 equiv) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von fünf Stunden unter Rühren auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und dann mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (60 mL) verdünnt, was zu ihrer Entfärbung

führte. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (4×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel unter Vakuum entfernt. Das farblose, klare Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1 zu 10:1 zu 5:1), was das Diol (–)-**141** ($\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$, 314.54 g/mol, 270 mg, 0.858 mmol, 98%) als hochviskoses, farbloses Öl lieferte. R_f 0.18 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ –0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 1.58 (s, 3H, 12'-CH₃), 1.71 (br. s, 2H, 2×OH), 1.75–1.82 (m, 1H, 10-CH), 2.73–2.80 (m, 1H, 9-CH), 3.53–3.61 (m, 2H, 9'-CH₂), 3.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 11-CH), 4.15–4.23 (m, 2H, 14-CH₂), 5.16 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H, 7-CH^F), 5.23 (dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 1H, 7-CH^Z), 5.50 (dd, $J_1 = J_2 = 6.4$ Hz, 1H, 13-CH), 5.68 (ddd, $J = 17.2, 10.7, 9.5$ Hz, 1H, 8-CH); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ –5.0 ($\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), –4.0 ($\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 11.2 (12'-CH₃), 11.6 (10'-CH₃), 18.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 37.1 (10-CH), 46.1 (9-CH), 59.3 (14-CH₂), 64.9 (9'-CH₂), 81.1 (11-CH), 119.1 (7-CH₂), 126.9 (13-CH), 136.0 (8-CH), 139.8 (12-C); **IR** ν 3335 (br. m), 2955 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1470 (w), 1385 (w), 1250 (m), 1055 (s), 1005 (s), 915 (m), 860 (m), 835 (s), 775 (s), 670 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$: C, 64.9; H, 10.9; gefunden: C, 65.0; H, 10.7.

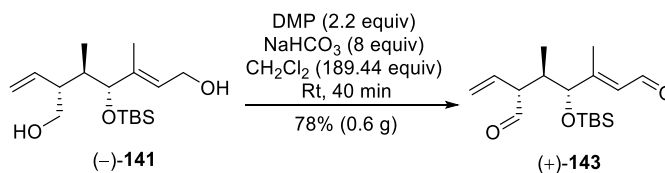


Aldehyd (–)-142 durch Stahl-Oxidation. Zu einer farblosen, mit Sauerstoff gefluteten Lösung des Diols (–)-**141** ($\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$, 314.54 g/mol, 67 mg, 0.213 mmol, 1 equiv) in CH_3CN ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 1 mL, 0.78 g, 19 mmol, 89.2 equiv) wurde bei Raumtemperatur eine Stammlösung aus Kupfer(I)bromid (CuBr , 143.45 g/mol, 1.9 mg, 0.013 mmol, 0.06 equiv), 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidinyloxy (TEMPO, $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}$, 156.18 g/mol, 2 mg, 0.013 mmol, 0.06 equiv), 2,2'-Bipyridin (2,2'-bipy, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$, 156.18 g/mol, 2 mg, 0.013 mmol, 0.06 equiv) und 1-Methyl-1*H*-imidazol (NMI, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$, 82.1 g/mol, 1.03 mL, 2.7 μL , 2.1 mg, 0.026 mmol, 0.12 equiv) in CH_3CN ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 1 mL, 0.78 g, 19 mmol, 89.2 equiv) gegeben. Durch die Reaktionslösung wurde kontinuierlich O_2 geleitet und für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch von braun nach grün färbte. Dann wurde die Lösung mit H_2O (20 mL) verdünnt und die blaue wässrige Phase nach der Phasentrennung mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten gelben organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das bräunliche Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1) gereinigt. Der Aldehyd (–)-**142** ($\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$, 312.53 g/mol, 53 mg, 0.17 mmol, 80%) als farbloses, viskoses Öl erhalten. R_f 0.83 (Ethylacetat); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3) δ –0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 0.91 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 1.40 (br. s, 1H, OH), 1.88–1.94 (m, 1H, 10-CH), 2.12 (s, 3H, 12'-CH₃), 2.69–2.75 (m, 1H, 9-CH), 3.53–3.60 (m, 2H, 9'-CH₂), 3.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 11-CH), 5.15

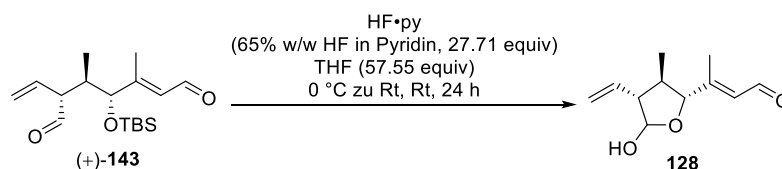
(dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1H, 7-CH^F), 5.25 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H, 7-CH^Z), 5.68 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 8.9$ Hz, 1H, 8-CH), 5.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 13-CH), 10.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 14-CH); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ -4.9 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -4.2 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 11.7 (10'-CH₃), 12.6 (12'-CH₃), 18.3 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.0 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 37.2 (10-CH), 45.8 (9-CH), 64.6 (9'-CH₂), 80.7 (11-CH), 119.4 (7-CH₂), 128.4 (13-CH), 135.4 (8-CH), 163.1 (12-C), 191.4 (14-CH); IR ν 3425 (br. m), 3075 (w), 2955 (m), 2930 (m), 2885 (m), 2855 (m), 2360 (w), 1670 (s), 1470 (m), 1460 (m), 1385 (m), 1360 (m), 1250 (m), 1200 (m), 1100 (s), 1065 (s), 1005 (m), 915 (m), 870 (s), 835 (s), 775 (s), 670 (m), 650 (m), 580 (w), cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₇H₃₃O₃Si: 313.21990; gefunden: 313.21952.



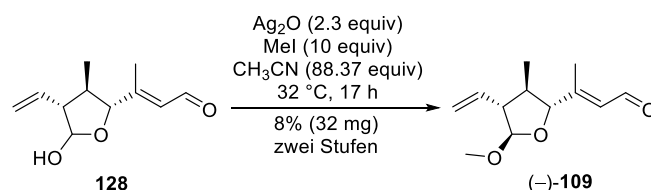
Dialdehyd (+)-143 durch Dess–Martin-Oxidation. Zu einer klaren Lösung des Homoallylkohols (-)-142 (C₁₇H₃₂O₃Si, 312.53 g/mol, 12 mg, 0.038 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2 mL, 2.66 g, 31.32 mmol, 824.21 equiv) wurden bei Raumtemperatur nacheinander mit Pyridin (C₅H₅N, 79.1 g/mol, 0.98 g/mL, 18.4 μ L, 18 mg, 0.228 mmol, 6 equiv) und Dess–Martin-Periodinan (DMP, C₁₃H₁₃IO₈, 424.14 g/mol, 24 mg, 0.057 mmol, 1.5 equiv) gegeben. Die trübe, leicht gelbe Reaktionsmischung wurde zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter, wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (3 mL) verdünnt und weitere 10 Minuten gerührt bis eine klare, organische Phase entstand. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Reinigung des gelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 1:1) lieferte Dialdehyd (+)-143 (C₁₇H₃₀O₃Si, 310.51 g/mol, 8.1 mg, 0.026 mmol, 68%) als weißen Feststoff. R_f 0.4 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); Smp. 38–40 °C; [α]_D²⁵ = +18.5 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ -0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 0.90 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 2.13 (s, 3H, 12'-CH₃), 2.41–2.47 (m, 1H, 10-CH), 3.36 (dd, $J = 9.2, 3.9$ Hz, 1H, 9-CH), 3.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 11-CH), 5.24 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 7-CH^F), 5.41 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 7-CH^Z), 5.73 (ddd, $J = 17.4, 10.0, 8.4$ Hz, 1H, 8-CH), 5.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 13-CH), 9.62 (s, 1H, 9'-CH), 10.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 14-CH); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ -4.9 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -4.1 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 12.7 (12'-CH₃), 13.3 (10'-CH₃), 18.3 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.0 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 36.0 (10-CH), 57.4 (9-CH), 80.3 (11-CH), 121.9 (7-CH₂), 128.6 (13-CH), 130.5 (8-CH), 162.2 (12-C), 191.3 (14-CH), 201.8 (9'-CH); IR ν 2955 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1725 (s), 1675 (s), 1465 (m), 1385 (m), 1255 (m), 1100 (s), 1070 (s), 1005 (m), 925 (m), 870 (s), 835 (s), 775 (s), 670 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₇H₃₁O₃Si: 311.2037; gefunden: 311.2037.



Dialdehyd (+)-143 durch Dess–Martin-Oxidation. Zu einer klaren Lösung des Diols (–)-**141** ($C_{17}H_{34}O_3Si$, 314.54 g/mol, 0.78 g, 2.48 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 30 mL, 39.9 g, 469.8 mmol, 189.44 equiv) wurden bei Raumtemperatur nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat ($NaHCO_3$, 84.01 g/mol, 1.67 g, 19.84 mmol, 8 equiv) und Dess–Martin-Periodinan (DMP, $C_{13}H_{13}IO_8$, 424.14 g/mol, 2.32 g, 5.46 mmol, 2.2 equiv) gegeben. Die milchig-gelbe Reaktionsmischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit gesättigter, wässriger $Na_2S_2O_3$ -Lösung (3 mL) verdünnt und weitere 10 Minuten gerührt, bis eine klare, organische Phase erkennbar war. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Reinigung des gelben Rohprodukts durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan–Diethylether, 50:1 zu 20:1 zu 1:1) lieferte Dialdehyd (+)-**143** ($C_{17}H_{30}O_3Si$, 310.51 g/mol, 1.93 mmol, 0.6 g, 78%) als weißen Feststoff. R_f 0.38 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1). Die analytischen Daten stimmen mit denen des in der vorhergehenden Vorschrift synthetisierten Dialdehyds (+)-**143** überein.

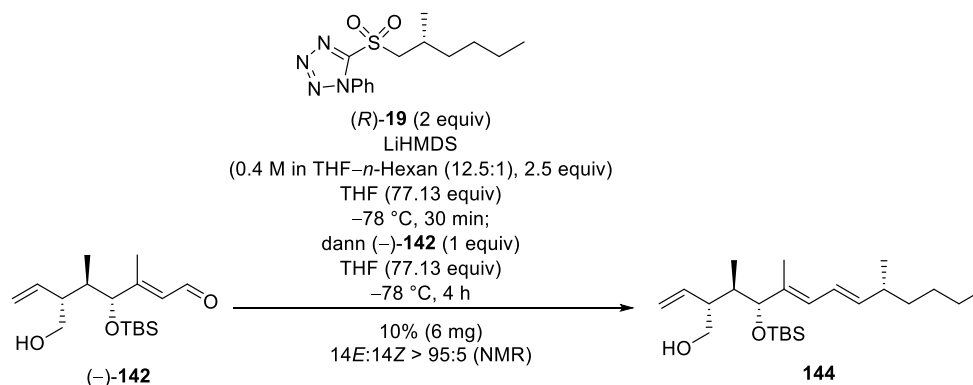


Lactol 128 durch Desilylierung. In einem verschließbaren PET-Reaktionsgefäß wurde zu einer gekühlten Lösung von Dialdehyd (+)-**143** ($C_{17}H_{30}O_3Si$, 310.51 g/mol, 0.6 g, 1.93 mmol, 1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 9 mL, 8.01 g, 111.08 mmol, 57.55 equiv) vorsichtig und langsam Fluorwasserstoff•Pyridin-Komplex ($HF \cdot py$, C_5H_6FN , 65% w/w HF in Pyridin, 1.1 g/mL, 1.5 mL, 1.65 g enthalten 1.07 g HF, 20.01 g/mol, 53.48 mmol, 27.71 equiv) getropft. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und die klare Reaktionslösung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die leicht gelbliche Lösung wurde auf 0 °C herabgekühlt und vorsichtig mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (ca. 20 mL) verdünnt, bis keine Gasbildung mehr beobachtet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösemittel vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt (nicht unter 120 mbar bei 40 °C). Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan–Diethylether, 10:1 zu 5:1 zu 2:1 zu 1:1) lieferte das als Produkt angenommene Lactol **128** ($C_{11}H_{16}O_3$, 196.25 g/mol, 85 mg, 0.43 mmol, 22%), welches aufgrund der starken Instabilität ohne Analytik sofort weiter umgesetzt wurde. R_f 0.1 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1).



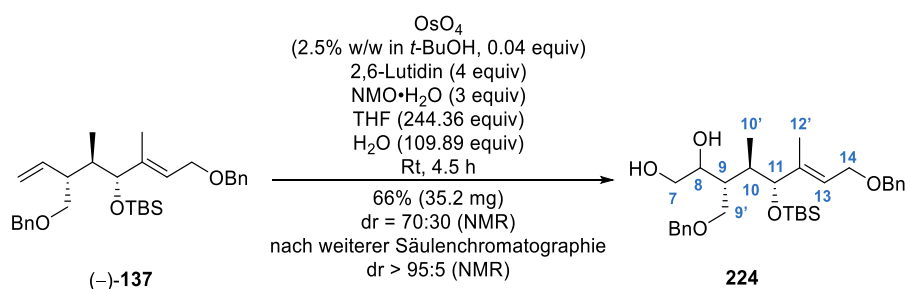
Lactolmethylether (–)-109 durch O-Methylierung. In einem verschließbaren Hochdruckgefäß wurde das angenommene Lactol **128** ($C_{11}H_{16}O_3$, 196.25 g/mol, 85 mg, 0.43 mmol, 1 equiv) in CH_3CN (C_2H_3N , 41.05

g/mol, 0.78 g/mL, 2 mL, 1.56 g, 38 mmol, 88.37 equiv) gelöst. Anschließend wurden bei Raumtemperatur nacheinander getrocknetes (0.1 mbar, 90 °C, 2 h) Silber(I)oxid (Ag₂O, 231.74 g/mol, 229 mg, 0.989 mmol, 2.3 equiv) und Methyljodid (MeI, CH₃I, 141.94 g/mol, 2.28 g/mL, 0.32 mL, 0.72 g, 4.3 mmol, 10 equiv) zugegeben. Das Gefäß wurde fest verschlossen, in ein vorgeheiztes Ölbad gegangen und die schwarze, heterogene Lösung wurde für 17 Stunden bei 32 °C rühren gelassen (Achtung: nicht über 37 °C erhitzen, sonst entsteht ein Diastereomergemisch). Nach beendeter Reaktionszeit war eine trübe Gelbfärbung der flüssigen Phase erkennbar. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite® filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (3×3 mL) gewaschen. Nach dem Entfernen der Lösemittel bei vermindertem Druck lieferte die säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1) den Lactolmethylether (–)-**109** (C₁₂H₁₈O₃, 210.27 g/mol, 32 mg, 0.15 mmol, 35% ausgehend von (+)-**143**, dr > 95:5 gemäß NMR-Auswertung). R_f 0.31 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1). Die analytischen Daten stimmen mit denen des in Kapitel 8.4.3 synthetisierten Lactolmethylethers (–)-**109** überein.



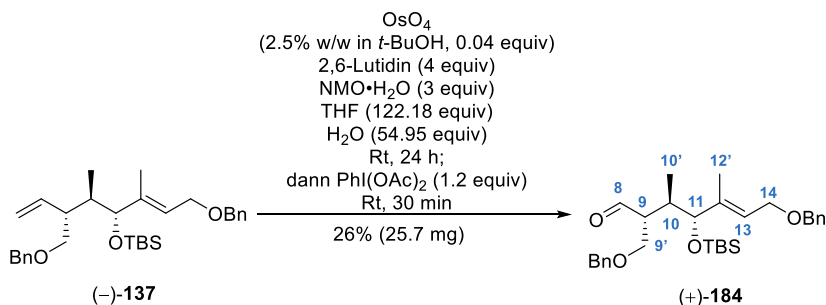
Alken 144 durch Julia–Kocienski-Olefinierung. Zu einer Lösung von Bis(trimethylsilyl)amin (HMDS, C₆H₁₉NSi₂, 161.39 g/mol, 0.78 g/mL, 83 µL, 65 mg, 0.4 mmol, 2.5 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 77.13 equiv) wurde bei 0 °C vorsichtig *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, C₄H₉Li, 2.5 M in *n*-Hexan, 0.16 mL, 0.4 mmol, 2.5 equiv) getropft und für 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann auf –78 °C heruntergekühlt. Die *in situ* hergestellte Lösung Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS, C₆H₁₈LiNSi₂, ca. 0.4 M in THF–*n*-Hexan (12:1), 2.5 equiv in der Annahme, dass das Startmaterial komplett umgesetzt wurde) wurde bei Raumtemperatur zu wurde zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung des Sulfons (R)-**19** (C₁₄H₂₀N₄OS, 308.4 g/mol, 99 mg, 0.32 mmol, 2 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 77.13 equiv) gegeben. Die klare, stark gelbe Reaktionslösung wurde für 30 Minuten gerührt und anschließend eine auf –78 °C vorgekühlte Lösung aus Aldehyd (–)-**142** (C₁₇H₃₂O₃Si, 312.53 g/mol, 50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 77.13 equiv) langsam entlang der Kolbenwand hinzugegeben. Die stark gelbe Lösung wurde für vier Stunden bei –78 °C gerührt und dann mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) verdünnt. Das Zweiphasengemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Reinigung des gelben Rückstandes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1) und das Alken **144** (C₂₄H₄₆O₂Si, 394.72 g/mol, 6 mg, 0.015 mmol, 10%, *E:Z* > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.53

(Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ –0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86–0.90 (m, 12H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.26–1.31 (m, 6H), 1.64 (s, 3H), 1.89–1.95 (m, 1H), 2.15 (dt, $J = 13.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.74–2.79 (m, 1H), 3.53–3.59 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.05–5.09 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz, 1H), 5.66 (dt, $J = 17.4, 9.7$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 15.0, 10.8$ Hz, 1H), OH-Gruppe wurde nicht detektiert. Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.

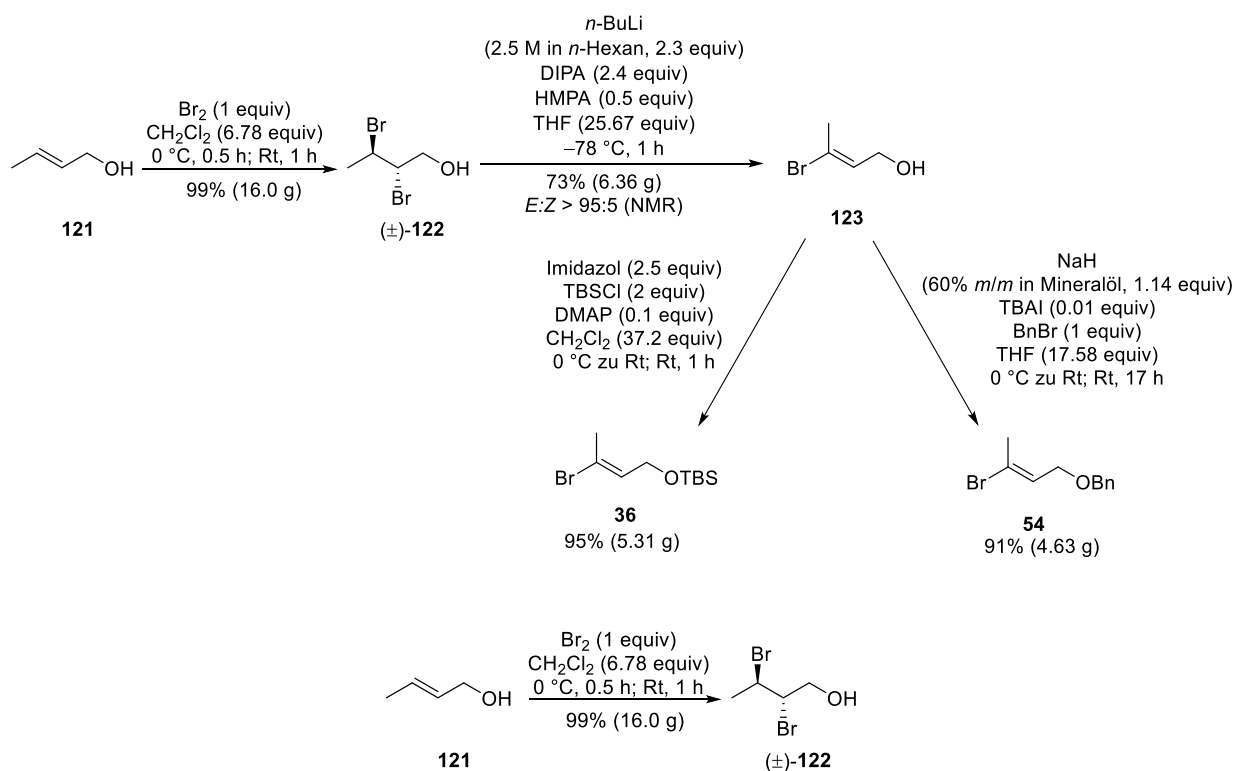


Diol 224 durch Upjohn-Dihydroxylierung. Zu einer Lösung des Alkens (–)-**137** ($\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$, 494.79 g/mol, 50 mg, 0.101 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 2 mL, 1.78 g, 24.68 mmol, 244.36 equiv) und H_2O (18.02 g/mol, 1 g/mL, 0.2 mL, 0.2 g, 11.099 mmol, 109.89 equiv) wurden nacheinander 2,6-Lutidin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2$, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 46.9 μL , 43.3 mg, 0.404 mmol, 4 equiv), 4-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (NMO·H₂O, $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, 135.17 g/mol, 41 mg, 3.03 mmol, 3 equiv) und Osmiumtetroxid (2.5% w/w OsO_4 in *t*-BuOH, 1 mg OsO_4 , 254.23 g/mol, 40.7 mg, 0.004 mmol, 0.04 equiv) bei Raumtemperatur gegeben. Die farblose, leicht trübe Lösung wurde bei Raumtemperatur für 4.5 Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 (3 mL) und H_2O (5 mL) verdünnt und die wässrige Phase nach der Phasentrennung mit CH_2Cl_2 (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der hellbraune Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1 zu 2:1) aufgereinigt und das klare, hochviskose Diol **224** ($\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}_2$, 528.81 g/mol, 35.2 mg, 0.067 mmol, 66%) erhalten. Das Diol **224** wurde als Diastereomerenmischung mit einem dr = 70:30 laut NMR-Auswertung erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch die Integration der $^1\text{H NMR}$ -Signale von 13-CH bei 5.55 ppm (minder) und 5.64 ppm (haupt) ermittelt. Durch eine weitere Säulenchromatographie war es möglich, das Diastereomerenverhältnis auf > 95:5 zu verbessern. Die relative Konfiguration wurde nicht bestimmt. Alle Angaben beziehen sich auf das Hauptmengendiastereomer. R_f 0.42 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 0.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.57 (s, 3H, 12'-CH₃), 2.07–2.14 (m, 1H, 9-CH), 2.21–2.29 (m, 1H, 10-CH), 2.41 (br. s, 1H, OH), 3.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, 9'-CH₂), 3.47–3.53 (m, 1H, 7-CH), 3.63–3.70 (m, 2H, 7-CH und 8-CH), 4.03 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, 11-CH), 4.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, 14-CH₂), 4.34 (br. s, 1H, OH), 4.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, benzyl-CH₂), 4.50 (s, 2H, benzyl-CH₂), 5.64 (dd, $J_1 = J_2 = 6.4$ Hz, 1H, 13-CH), 7.28–7.34 (m, 10H, 2×aryl-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ –4.9 ($\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), –4.2 ($\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.3 (12'-CH₃), 15.0 (10'-CH₃), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 36.2 (10-CH), 41.7 (9-CH), 65.6 (7-CH₂), 66.3 (14-CH₂), 69.9 (8-CH), 71.0 (9'-CH₂), 72.1 (benzyl-CH₂), 73.3 (benzyl-CH₂), 81.4 (11-CH), 124.4 (13-CH), 127.7 (aryl-CH), 127.77 (aryl-CH), 127.82 (aryl-CH), 128.6

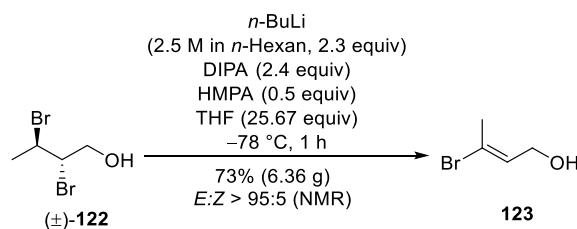
(aryl-CH), 138.2, 138.6, 139.3 (2×aryl-CH, 12-C); IR ν 3395 (br. m), 2930 (m), 2855 (m), 1455 (m), 1360 (m), 1255 (m), 1205 (w), 1055 (s), 835 (s), 775 (m), 735 (m), 695 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{Si}$: 529.33493; gefunden: 529.33395.



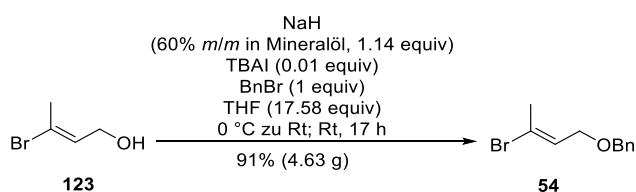
Aldehyd (+)-184 durch oxidative Doppelbindungsspaltung. Zu einer Lösung des Alkens (-)-137 ($\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$, 494.79 g/mol, 100 mg, 0.202 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 2 mL, 1.78 g, 24.68 mmol, 122.18 equiv) und H₂O (18.02 g/mol, 1 g/mL, 0.2 mL, 0.2 g, 11.099 mmol, 54.95 equiv) wurden nacheinander 2,6-Lutidin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2$, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 93.8 μL , 86.6 mg, 0.808 mmol, 4 equiv), 4-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (NMO·H₂O, $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, 135.17 g/mol, 81.9 mg, 0.606 mmol, 3 equiv) und Osmiumtetroxid (2.5% w/w OsO_4 in *t*-BuOH, 2 mg OsO_4 , 254.23 g/mol, 80 mg, 0.008 mmol, 0.04 equiv) bei Raumtemperatur gegeben. Die farblose, leicht trübe Lösung wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Daraufhin wurde Diacetoxyiodbenzen ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IO}_4$, 322.1 g/mol, 77.9 mg, 0.242 mmol, 1.2 equiv) zu der leicht braunen Reaktionslösung gegeben und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die braune Lösung wurde mit gesättigter, wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 mL) verdünnt und die wässrige Phase nach der Phasentrennung mit CH_2Cl_2 (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der schwarzbraune Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) aufgereinigt und der klare, ölige Aldehyd (+)-184 ($\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$, 496.76 g/mol, 25.7 mg, 0.052 mmol, 26%) erhalten. R_f 0.56 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +6.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); **¹H NMR** (700 MHz, CDCl_3) δ -0.01 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.86–0.90 (m, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ und 10'-CH₃), 1.56 (s, 3H, 12'-CH₃), 2.18–2.25 (m, 1H, 10-CH), 2.93–2.98 (m, 1H, 9-CH), 3.58 (dd, $J = 9.6, 6.5$ Hz, 1H, 9'-CH), 3.85 (dd, $J = 9.6, 7.4$ Hz, 1H, 9'-CH), 3.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 11-CH), 4.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 14-CH₂), 4.48–4.54 (m, 4H, 2×benzyl-CH₂), 5.65 (dd, $J_1 = J_2 = 6.2$ Hz, 1H, 13-CH), 7.28–7.34 (m, 10H, 2×aryl-CH), 9.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 8-CH); **¹³C NMR** (176 MHz, CDCl_3) δ -4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 12.4 (12'-CH₃), 14.4 (10'-CH₃), 18.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.5 (10-CH), 51.7 (9-CH), 66.4 (14-CH₂), 67.7 (9'-CH₂), 72.2 (benzyl-CH₂), 73.3 (benzyl-CH₂), 80.8 (11-CH), 125.0 (13-CH), 127.8 (aryl-CH), 128.5 (aryl-CH), 138.3, 138.6, 139.4 (2×aryl-C, 12-C), 204.4 (8-CH); IR ν 2955 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1720 (m), 1455 (m), 1360 (m), 1255 (m), 1070 (s), 775 (s), 735 (m), 700 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$: 497.30871; gefunden: 497.30772.

8.4.8 Übersicht über die Synthese der Vinylbromide **36** und **54**

Dibromid (±)-122 durch Bromierung.⁹⁹ Eine klare Lösung von (*E*)-Crotylalkohol (**121**) ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.85 g/mL, 6.13 mL, 5 g, 69.34 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 20 mL, 26.6 g, 313.2 mmol, 4.52 equiv) wurde auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde über 30 Minuten langsam Brom (Br_2 , 159.81 g/mol, 3.12 g/mL, 3.55 mL, 11.08 g, 69.34 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 10 mL, 13.3 g, 156.6 mmol, 2.26 equiv) langsam zugetropft. Nach dem Entfernen des Eisbades wurde das klare, rote Reaktionsgemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde gesättigte wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) zu der Reaktionslösung gegeben und die gelbe, milchig trübe Lösung weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1) lieferte das Dibromid **(±)-122** ($\text{C}_4\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}$, 231.91 g/mol, 16 g, 68.99 mmol, 99%) als leicht gelbe Flüssigkeit. R_f 0.52 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.02–2.09 (m, 1H), 4.03–4.13 (m, 2H), 4.24 (ddd, $J = 9.4$ Hz, 4.8, 3.4 Hz, 1H), 4.37 (dq, $J = 9.3, 6.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 25.7, 47.8, 62.5, 66.3; IR ν 3545 (m), 3365 (br. s), 2975 (m), 2875 (w), 2360 (w), 2340 (w), 2070 (w), 1655 (w), 1450 (s), 1380 (s), 1325 (m), 1235 (m), 1200 (m), 1125 (m), 1100 (s), 1065 (s), 1010 (s), 935 (m), 800 (m), 700 (m), 545 (s), 425 (m) cm^{-1} .

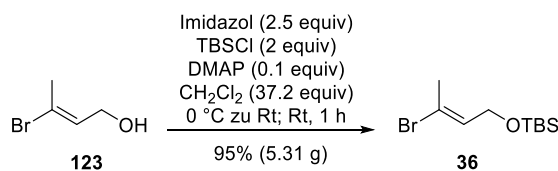


Vinylbromid 123 durch reduktive Eliminierung.⁹⁹ Zu einer klaren Lösung von Diisopropylamin (DIPA, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.72 g/mL, 19.46 mL, 14.01 g, 138.46 mmol, 2.4 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 100 mL, 89 g, 1234.23 mmol, 21.39 equiv) wurden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ n -Buthyllithium ($n\text{-BuLi}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 2.5 M in $n\text{-Hexan}$, 53.08 mL, 132.69 mmol, 2.3 equiv) und Hexamethylphosphoramid (HMPA, $\text{C}_6\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OP}$, 179.2 g/mol, 1.03 g/mL, 5.02 mL, 5.17 g, 28.85 mmol, 0.5 equiv) gegeben. Anschließend wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu der gelben, klaren Lösung langsam eine Lösung aus Dibromid (\pm)-**122** ($\text{C}_4\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}$, 231.91 g/mol, 13.38 g, 57.69 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 20 mL, 17.8 g, 246.85 mmol, 4.28 equiv) getropft. Nach einer Stunde wurde die rot-orange Reaktionslösung mit wässriger, gesättigter NaCl-Lösung (70 mL) beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1 zu 5:1) lieferte das Vinylbromid **123** ($\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}$, 151 g/mol, 42.12 mmol, 6.36 g, 73%, $E:Z > 95:5$ gemäß NMR Auswertung) als leicht gelbe Flüssigkeit. R_f 0.33 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (br. s, 1H), 2.30 (s, 3H), 4.12 (dd, $J = 9.2, 6.1$ Hz, 2H), 6.10 (dd, $J_1 = J_2 = 7.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 23.8, 59.8, 124.4, 130.9; IR ν 3325 (br s), 2925 (m), 2875 (m), 1715 (m), 1430 (m), 1380 (m), 1225 (m), 1105 (s), 1005 (s), 915 (m), 830 (m), 635 (s), 510 (w) cm^{-1} .

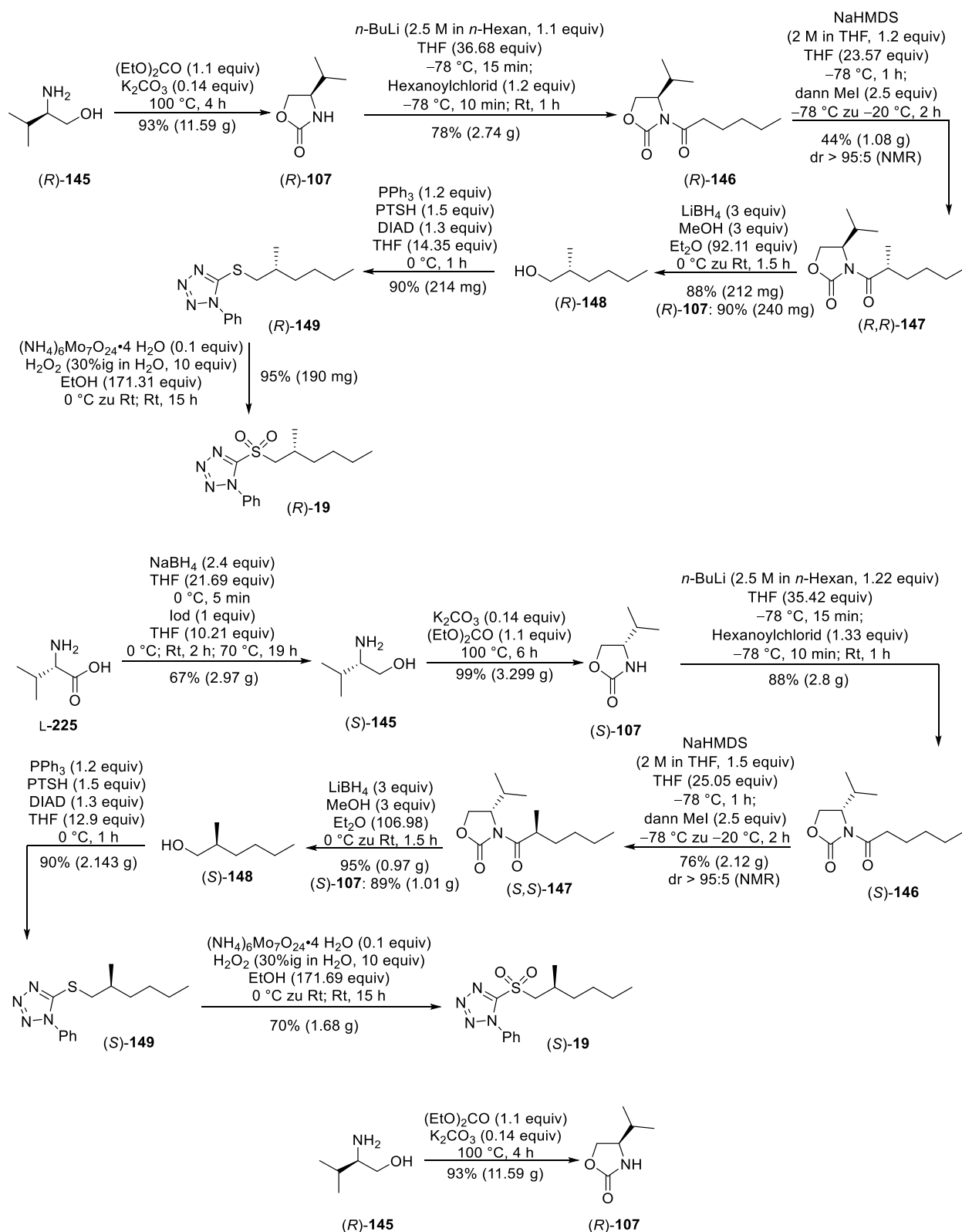


Benzylether 54 durch Schutzgruppenoperation.⁹⁹ Zu einer gelben, klaren Lösung des Vinylbromids **123** ($\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}$, 151 g/mol, 3.18 g, 21.06 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 30 mL, 26.7 g, 370.27 mmol, 17.58 equiv) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ langsam Natriumhydrid (NaH , 60% m/m in Mineralöl, 23.99 g/mol, 0.96 g, 24.01 mmol, 1.14 equiv) unter starker Gasentwicklung gegeben. Daraufhin wurden zu der trüben, orangen Suspension nacheinander Tetrabutylammoniumiodid (TBAI, $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{IN}$, 369.37 g/mol, 0.08 g, 0.21 mmol, 0.01 equiv) und BnBr ($\text{C}_7\text{H}_7\text{Br}$, 171 g/mol, 1.45 g/mL, 2.48 mL, 3.6 g, 21.06 mmol, 1 equiv) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit H_2O (60 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit CH_2Cl_2 (3×40 mL) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel im Vakuum entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 150:1 zu 20:1) und das farblose, viskose Produkt **54** ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}$, 241.13 g/mol, 4.63 g, 19.2 mmol, 91%) konnte als Öl erhalten werden. R_f 0.68 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.26 (s, 3 H), 3.98 (d, $J = 7.34$ Hz, 2H),

4.51 (s, 2H), 6.09 (td, $J = 7.09, 1.47$ Hz, 1H), 7.27–7.38 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, CDCl_3) δ 24.0, 66.5, 72.3, 124.8, 128.0, 128.6, 128.8, 138.0; **IR** ν 3030 (w), 2855 (m), 1725 (w), 1650 (m), 1495 (m), 1455 (m), 1430 (w), 1380 (w), 1360 (m), 1240 (m), 1205 (w), 1115 (s), 1090 (s), 1050 (s), 1030 (m), 945 (m), 830 (w), 735 (s), 695 (s), 645 (m), 605 (m), 465 (w), 420 (w) cm^{-1} .

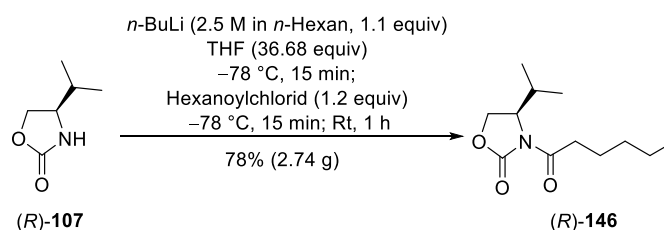


Silylether 36 durch Schutzgruppenoperation.¹¹¹ Zu einer gelben, klaren Lösung des Vinylbromids **123** ($\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}$, 151 g/mol, 3.18 g, 21.05 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 50 mL, 66.5 g, 783 mmol, 37.2 equiv) wurden bei 0 °C nacheinander Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, 68.08 g/mol, 3.58 g, 52.62 mmol, 2.5 equiv), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClSi}$, 150.72 g/mol, 6.54 g, 42.1 mmol, 2 equiv) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, 122.17 g/mol, 0.26 g, 2.11 mmol, 0.1 equiv) gegeben. Die Reaktionslösung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (40 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des gelben Rohproduktes (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:0 zu 100:1) lieferte den klaren Silylether **36** ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BrOSi}$, 265.27 g/mol, 5.31 g, 20.02 mmol, 95%). R_f 0.87 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 4.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.97–6.02 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ –5.0, 18.5, 23.9, 26.0, 60.5, 122.1, 131.9; **IR** ν 2955 (m), 2930 (m), 2885 (w), 2855 (m), 1465 (m), 1375 (m), 1187 (s), 1090 (s), 1045 (s), 835 (s), 775 (s), 670 (m), 635 (m) cm^{-1} .

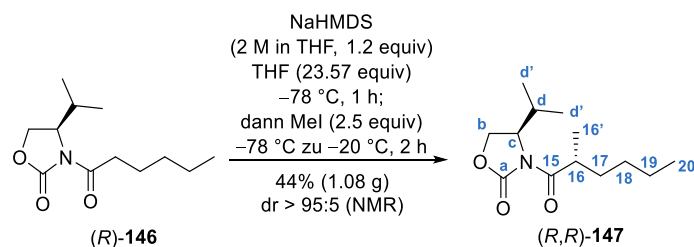
8.4.9 Übersicht über die Synthese der Ostseitenketten (*R*)-19 und (*S*)-19


Oxazolidinon (*R*)-107 durch Zyklisierung.¹⁵⁵ In einer Destillationsapparatur wurde eine weiße Suspension von D-Valinol ((*R*)-145) ($\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$, 103.17 g/mol, 96.93 mmol, 10 g, 1 equiv) und Diethylcarbonat ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3$, 118.13 g/mol, 0.975 g/mL, 12.86 mL, 12.6 g, 106.62 mmol, 1.1 equiv) mit Kaliumcarbonat

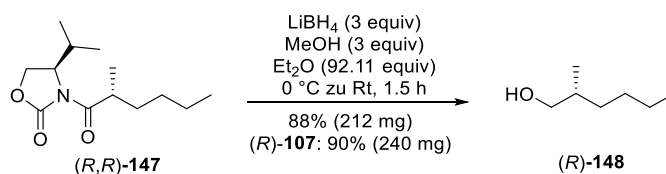
(K₂CO₃, 138.21 g/mol, 1.88 g, 13.57 mmol, 0.1 equiv) versetzt und für vier Stunden bei 100 °C erhitzt. Danach wurde die weiße Suspension über Celite® filtriert und der Rückstand mit Et₂O (3×40 mL) gewaschen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und Oxazolidinon (*R*)-**107** (C₆H₁₁NO₂, 129.16 g/mol, 11.59 g, 89.73 mmol, 93%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden. R_f 0.59 (Ethylacetat); Smp. 60–62 °C; [α]_D²⁵ = –15.6 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.74 (dq, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 17.1, 8.7 Hz, 1H), 5.51 (br. s, 1H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 17.8, 18.2, 32.8, 58.3, 68.7; **IR** ν 3265 (br. m), 3145 (m), 2965 (m), 2875 (m), 1740 (s), 1485 (m), 1405 (m), 1390 (m), 1370 (m), 1290 (w), 1375 (s), 1085 (m), 1050 (m), 1015 (s), 935 (m), 770 (m), 715 (m) cm⁻¹.



Oxazolidin (*R*)-146** durch Acylierung.** Zu einer Lösung des Auxiliars (*R*)-**107** (C₆H₁₁NO₂, 129.16 g/mol, 2 g, 15.48 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 46 mL, 40.94 g, 567.74 mmol, 36.68 equiv) wurde bei –78 °C *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, C₄H₉Li, 2.5 M in *n*-Hexan, 6.81 mL, 17.03 mmol, 1.1 equiv) getropft und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei –78 °C mit Hexanoylchlorid (C₆H₁₁ClO, 134.6 g/mol, 0.963 g/mL, 2.6 mL, 2.5 g, 18.58 mmol, 1.2 equiv) versetzt. Nach 15 Minuten wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgetaut und nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde die klare, farblose Lösung bei 0 °C mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (40 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×30 mL) extrahiert, die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel im Vakuum eingeeengt. Das farblose Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) gereinigt und das Acylierungsprodukt (*R*)-**146** (C₁₂H₂₁NO₃, 227.3 g/mol, 2.74 g, 12.05 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.6 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]_D²⁵ = –31.2 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, d'-CH₃), 0.88–0.92 (m, 6H, d'-CH₃ und 20-CH₃), 1.32–1.36 (m, 4H, 18-CH₂, 19-CH₂), 1.62–1.69 (m, 2H, 17-CH₂), 2.33–2.40 (m, 1H, d-CH), 2.85 (ddd, *J* = 15.1, 8.3, 6.9 Hz, 1H, 16-CH), 2.97 (ddd, *J* = 16.6, 8.1, 6.6 Hz, 1H, 16-CH), 4.20 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H, b-CH), 4.26 (dd, *J* = 9.2, 8.8 Hz, 1H, b-CH), 4.43 (ddd, *J* = 8.4, 7.4, 3.1 Hz, 1H, c-CH); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (d'-CH₃), 14.8 (d'-CH₃), 18.1 (20-CH₃), 22.6 (18/19-CH₂), 24.3 (17-CH₂), 28.5 (d-CH), 31.4 (18/19-CH₂), 35.6 (16-CH₂), 58.5 (c-CH), 63.4 (b-CH₂), 154.2, 173.6 (a-C, 15-C); **IR** ν 2960 (m), 2930 (m), 2875 (w), 1780 (s), 1700 (s), 1485 (w), 1465 (w), 1385 (m), 1300 (m), 1250 (m), 1205 (m) cm⁻¹. Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.

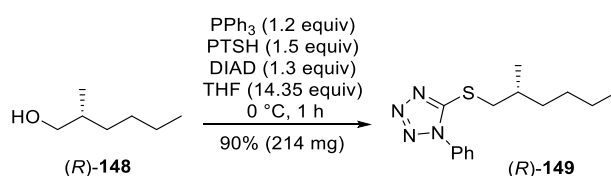


(R,R)-147 durch Methylierung. Zu einer klaren Lösung des Edukts (*R*)-146 ($C_{12}H_{21}NO_3$, 227.3 g/mol, 2.3 g, 10.12 mmol, 1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 20 mL, 17.8 g, 238.52 mmol, 23.57 equiv) wurde bei -78 °C zunächst Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS, $[(CH_3)_3Si]_2NNa$, 2 M in THF, 6.07 mL, 12.14 mmol, 1.2 equiv) gegeben und die klare Lösung für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Danach wurde, ebenfalls bei -78 °C , vorsichtig Methyljodid (MeI, CH_3I , 141.94 g/mol, 2.28 g/mL, 1.57 mL, 3.59 g, 25.3 mmol, 2.5 equiv) langsam zu der Lösung getropft und der Reaktionsmischung wurde über zwei Stunden unter Rühren erlaubt, auf -20 °C aufzutauen. Die Lösung wurde dann bei -20 °C mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (20 mL) verdünnt und das zweiphasige Gemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$). Nach dem Entfernen der Lösungsmittel bei vermindertem Druck wurde das klare, orange Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) gereinigt. Das Produkt (*R,R*)-147 ($C_{13}H_{23}NO_3$, 241.33 g/mol, 1.08 g, 4.48 mmol, 44%, dr > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) sowie das Edukt (*R*)-146 ($C_{12}H_{21}NO_3$, 227.3 g/mol, 0.5 g, 5.939 mmol, 22%) wurden als farblose Öle erhalten. R_f 0.48 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = -37.1$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, d' - CH_3) überlagert von 0.86–0.93 (m, 6H, d' - CH_3 , 20- CH_3), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $16'$ - CH_3) 1.21–1.35 (m, 4H, 18- CH_2 , 19- CH_2) überlagert von 1.35–1.46 (m, 1H, 17-CH), 1.67–1.78 (m, 1H, 17-CH), 2.35 (sptd, $J = 6.9, 4.0$ Hz, 1H, d-CH), 3.73 (dq, $J = 11.5, 7.1$ Hz, 1H, 16-CH), 4.19 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H, b-CH), 4.26 (dd, $J = 10.5, 8.8$ Hz, 1H, b-CH), 4.45 (ddd, $J = 11.9, 7.8, 3.5$ Hz, 1H, c-CH); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1 (d' - CH_3), 14.8 (d' - CH_3), 18.0 ($16'$ - CH_3), 18.1 (20- CH_3), 22.9 (18/19- CH_2), 28.6 (d-CH), 29.6 (18/19- CH_2), 33.0 (17- CH_2), 37.8 (16-CH), 58.6 (c-CH), 63.3 (b- CH_2), 153.8 (15-C), 177.5 (a-C); **IR** ν 2960 (m), 2935 (m), 2875 (w), 1780 (s), 1700 (s), 1485 (w), 1465 (m), 1385 (s), 1300 (m), 1235 (s), 1200 (s), 1120 (m), 1090 (m), 1060 (m), 990 (m), 965 (m), 775 (w), 700 (w), 685 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{13}H_{23}NO_3$: C, 64.7; H, 9.6; N, 5.8; gefunden: C 64.8; H, 9.9; N, 5.5.

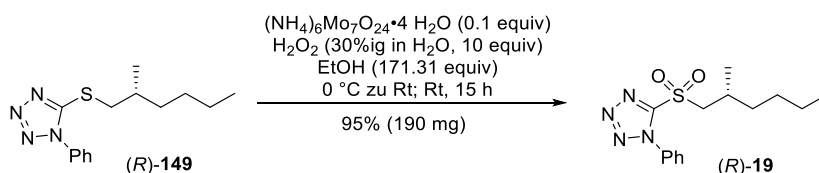


Alkohol (*R*)-148 durch reduktive Abspaltung.⁷⁴ Zu einer klaren Lösung von (*R,R*)-147 ($C_{13}H_{23}NO_3$, 241.33 g/mol, 0.5 g, 2.07 mmol, 1 equiv) und Methanol (MeOH, CH_4O , 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 0.25 mL, 0.199 g, 6.21 mmol, 3 equiv) in Et_2O ($C_4H_{10}O$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 20 mL, 14.2 g, 191.58 mmol, 92.11 equiv) wurde bei 0 °C langsam Lithiumborhydrid ($LiBH_4$, 21.78 g/mol, 0.135 g, 6.21 mmol, 3 equiv) gegeben

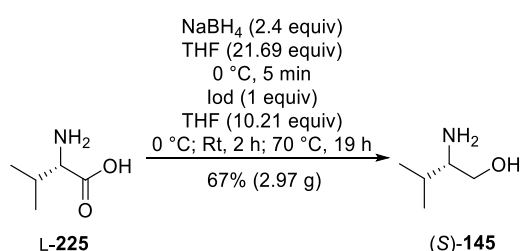
und die weiße, trübe Suspension für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch bei 0 °C mit gesättigter, wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (35 mL) verdünnt und das zweiphasige Gemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (4×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Das klare Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation (20 mbar, 100 °C) gereinigt. Der flüchtige Alkohol (*R*)-**148** (C₇H₁₆O, 116.2 g/mol, 212 mg, 1.82 mmol, 88%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Als Destillationsrückstand wurde das Auxiliar (*R*)-**107** (C₆H₁₁NO₂, 129.16 g/mol, 240 mg, 1.86 mmol, 90%) als weißer Feststoff erhalten. *R*_f 0.29 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]_D²⁵ = +5.1 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87–0.93 (m, 6H) 1.07–1.14 (m, 1H), 1.24–1.36 (m, 5H) überlagert von 1.36–1.43 (m, 1H), 1.61 (dq, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.3, 6.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 10.5, 5.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 16.7, 23.1, 29.3, 33.0, 35.9, 68.6; IR ν 3340 (br. m), 2955 (s), 2925 (s), 1465 (m), 1220 (m), 1040 (m), 420 (w) cm⁻¹.



Thioether (*R*)-149 durch *S*-Alkylierung.⁷⁴ Zu einer gekühlten Lösung des Alkohols (*R*)-**148** (C₇H₁₆O, 116.2 g/mol, 0.1 g, 0.86 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 14.35 equiv) wurden nacheinander Triphenylphosphin (PPh₃, C₁₈H₁₅P, 262.28 g/mol, 0.27 g, 1.03 mmol, 1.2 equiv), 1-Phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (PTSH, C₇H₆N₄S, 178.21 g/mol, 0.23 g, 1.29 mmol, 1.5 equiv) und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD, C₈H₁₄N₂O₄, 202.21 g/mol, 1.027 g/mL, 0.22 mL, 226 mg, 1.12 mmol, 1.3 equiv) gegeben. Die gelbe Lösung wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt, dann mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (1 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösesmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) und lieferte Thioether (*R*)-**149** (C₁₄H₂₀N₄S, 276.4 g/mol, 214 mg, 0.77 mmol, 90%) als klares, viskoses Öl. *R*_f 0.4 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁵ = −1.2 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24–1.33 (m, 4H) überlagert von 1.32–1.38 (m, 1H), 1.44–1.52 (m, 1H), 1.93 (dq, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 12.6, 5.8 Hz, 1H), 7.52–7.63 (m, 5H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 19.3, 22.9, 29.1, 33.1, 35.8, 40.7, 124.1, 129.9, 130.2, 133.9, 154.9; IR ν 2960 (s), 2930 (s), 2860 (m), 1597 (m), 1460 (s), 1385 (m), 1240 (m), 1090 (m), 1015 (w), 760 (s), 695 (m) cm⁻¹.



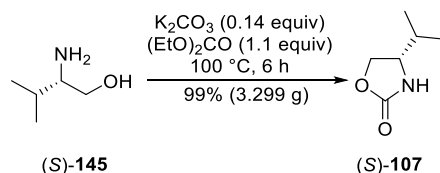
Sulfon (*R*)-19 durch *S*-Oxidation.⁷⁴ Zu einer klaren Lösung des Thioethers (*R*)-149 ($C_{14}H_{20}N_4S$, 276.4 g/mol, 180 mg, 0.65 mmol, 1 equiv) in EtOH (C_2H_6O , 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 6.5 mL, 5.13 g, 111.35 mmol, 171.31 equiv) wurde bei 0 °C eine gelbe Lösung aus Ammoniumheptamolybdat Tetrahydrat ($(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4 H_2O$, 1235.68 g/mol, 65 mg, 0.065 mmol, 0.1 equiv) in H_2O_2 (30%ig in H_2O , 34.02 g/mol, 1.11 g/mL, 664 μ L, 737 mg, 6.5 mmol, 10 equiv) getropft. Nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (5 mL) und CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) gereinigt und das Sulfon (*R*)-19 ($C_{14}H_{20}N_4O_2S$, 308.4 g/mol, 190 mg, 0.62 mmol, 95%) als viskoses, farbloses Öl erhalten. R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = +1.1$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); **¹H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26–1.33 (m, 4H), 1.35–1.42 (m, 1H), 1.52–1.58 (m, 1H), 2.29–2.38 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 14.4, 4.8$ Hz, 1H), 7.58–7.65 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H); **¹³C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 19.9, 22.7, 28.4, 28.6, 36.4, 62.0, 125.3, 129.8, 131.6, 133.2, 154.3; **IR** ν 2960 (m), 2930 (m), 2860 (w), 1595 (w), 1500 (m), 1460 (m), 1260 (s), 1100 (s), 1045 (w), 1015 (w), 835 (w), 690 (s), 630 (s), 525 (m) cm^{-1} .



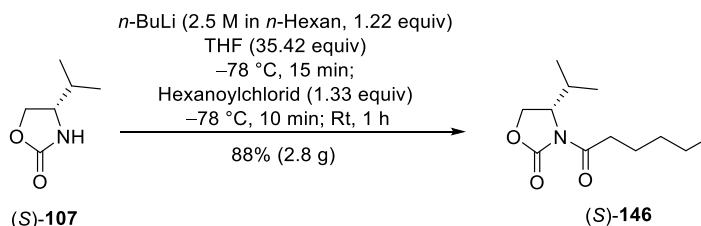
L-Valinol (*S*)-145 durch Reduktion.²⁰¹ Zu einer weißen Suspension aus Natriumborhydrid ($NaBH_4$, 37.83 g/mol, 3.88 g, 102.43 mmol, 2.4 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 75 mL, 66.75 g, 925.67 mmol, 21.69 equiv) wurde bei 0 °C in einer Portion L-Valin (**225**) ($C_5H_{11}NO_2$, 117.15 equiv, 5 g, 42.68 mmol, 1 equiv) gegeben. Anschließend wurde eine Lösung aus Iod (I_2 , 253.81 g/mol, 10.83 g, 42.68 mmol, 1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 32 mL, 31.15 g, 431.98 mmol, 10.21 equiv) bei 0 °C langsam über eine halbe Stunde zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die weiße Suspension für 19 Stunden zum Rückfluss (70 °C) erhitzt. Anschließend wurde die Suspension langsam auf 0 °C gekühlt und vorsichtig Methanol (0.6 mL/mmol Edukt, 25.61 mL) zugegeben, bis eine klare, farblose Lösung entstand. Die Lösemittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 20%iger, wässriger KOH-Lösung (1.3 mL/mmol Edukt, 55.48) aufgenommen. Die Mischung wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit CH_2Cl_2 (3×40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösemittel im Vakuum konnte nach der Aufreinigung mittels Kugelrohrdestillation (4 mbar, 120 °C) L-Valinol ((*S*)-145) ($C_5H_{13}NO$, 103.17

²⁰¹ Zaideh, B. I.; Saad, N. M. R.; Lewis, B. A.; Brenna, J. T. Reduction of Nonpolar Amino Acids to Amino Alcohols to Enhance Volatility for High Precision Isotopic Analysis. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 799–802.

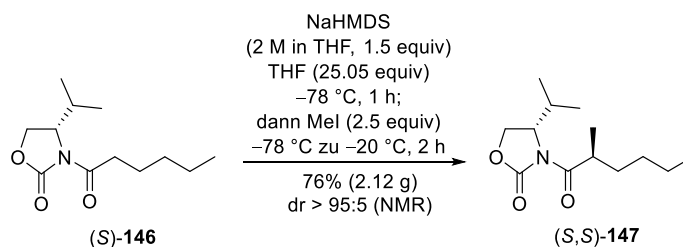
g/mol, 2.97 g, 28.79 mmol, 67%) als weißer, kristalliner Feststoff erhalten werden. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (dd, $J = 7.8, 6.7$ Hz, 6H), 1.56 (dq, $J = 10.5, 6.8$ Hz, 1H), 1.98 (br. s, 3H), 2.55 (ddd, $J = 9.3, 6.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, 1H). Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.



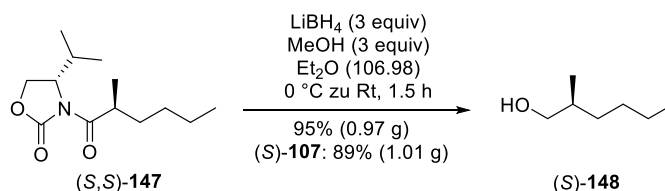
Oxazolidinon (S)-107 durch Zyklisierung.¹⁵⁵ In einer Destillationsapparatur wurde eine weiße Suspension von L-Valinol ((S)-145) ($\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$, 103.17 g/mol, 25.88 mmol, 2.67 g, 1 equiv) und Diethylcarbonat ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3$, 118.13 g/mol, 0.975 g/mL, 3.45 mL, 3.36 g, 28.47 mmol, 1.1 equiv) mit Kaliumcarbonat (K_2CO_3 , 138.21 g/mol, 357 mg, 2.588 mmol, 0.1 equiv) versetzt und für sechs Stunden bei 100 °C erhitzt. Danach wurde die weiße Suspension über Celite® filtriert und der Rückstand mit Et_2O (3×30 mL) gewaschen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und Oxazolidinon (S)-107 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$, 129.16 g/mol, 3.299 g, 25.54 mmol, 99%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden. Smp. 57–60 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (R)-107 überein.



Oxazolidin (S)-146 durch Acylierung.⁷⁴ Zu einer klaren Lösung des Auxiliars (S)-107 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$, 129.16 g/mol, 1.8 g, 13.94 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 40 mL, 35.6 g, 493.69 mmol, 35.42 equiv) wurde bei -78 °C langsam *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 2.5 M in *n*-Hexan, 6.81 mL, 17.03 mmol, 1.22 equiv) getropft und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei -78 °C tropfenweise mit Hexanoylchlorid ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClO}$, 134.6 g/mol, 0.963 g/mL, 2.6 mL, 2.5 g, 18.58 mmol, 1.33 equiv) versetzt. Nach 15 Minuten wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgetaut und eine Stunde lang gerührt. Dann wurde die klare, farblose Lösung bei 0 °C mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (40 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×30 mL) extrahiert, die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der farblose Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) gereinigt und das Acylierungsprodukt (S)-146 ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 227.3 g/mol, 2.8 g, 12.32 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.11 (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +90.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (R)-146 überein.

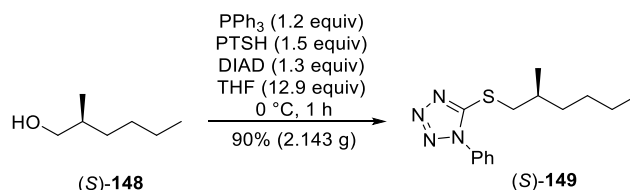


(S,S)-147 durch Methylierung.⁷⁴ Zu einer klaren Lösung des Edukts (S)-146 ($C_{12}H_{21}NO_3$, 227.3 g/mol, 2.8 g, 12.32 mmol, 1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 25 mL, 22.25 g, 308.56 mmol, 25.05 equiv) wurde bei -78 °C Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS, $[(CH_3)_3Si]_2NNa$, 2 M in THF, 9.24 mL, 18.48 mmol, 1.5 equiv) gegeben und die klare Lösung für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Danach wurde, ebenfalls bei -78 °C, vorsichtig Methyljodid (MeI, CH_3I , 141.94 g/mol, 2.28 g/mL, 1.92 mL, 4.37 g, 30.79 mmol, 2.5 equiv) langsam zu der Lösung getropft. Die gelb-orange Reaktionsmischung wurde über zwei Stunden unter Rühren auf -20 °C aufgetaut, dann mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (20 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$). Nach dem Entfernen der Lösemittel bei vermindertem Druck wurde das orange Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) gereinigt. Das Produkt (S,S)-147 ($C_{13}H_{23}NO_3$, 241.33 g/mol, 2.12 g, 9.33 mmol, 76%, dr > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) sowie das Edukt (S)-146 ($C_{12}H_{21}NO_3$, 227.3 g/mol, 0.3 g, 5.939 mmol, 11%) wurden als farblose Öle erhalten. R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +60.5$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (R,R)-147 überein.

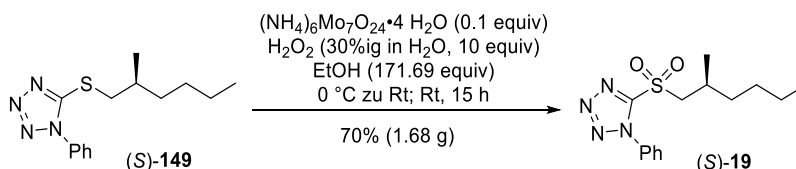


Alkohol (S)-148 durch reduktive Abspaltung.⁷⁴ Zu einer klaren Lösung von (S,S)-147 ($C_{13}H_{23}NO_3$, 241.33 g/mol, 2.12 g, 8.79 mmol, 1 equiv) und Methanol (MeOH, CH_4O , 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 1.07 mL, 845 mg, 26.37 mmol, 3 equiv) in Et_2O ($C_4H_{10}O$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 88 mL, 69.7 g, 940.37 mmol, 106.98 equiv) wurde bei 0 °C portionsweise Lithiumborhydrid ($LiBH_4$, 21.78 g/mol, 0.135 g, 6.21 mmol, 3 equiv) gegeben und die weiß-trübe Suspension für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch bei 0 °C mit gesättigter, wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (70 mL) verdünnt und für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis zwei klare Phasen erkennbar waren. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige mit Et_2O (4×70 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Das klare Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation (20 mbar, 100 °C) gereinigt. Der flüchtige Alkohol (S)-148 ($C_7H_{16}O$, 116.2 g/mol, 0.97 g, 8.35 mmol, 95%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Als Destillationsrückstand wurde das Auxiliar (S)-107 ($C_6H_{11}NO_2$, 129.16 g/mol, 1.01 g, 7.82 mmol, 89%) als weißer Feststoff erhalten. R_f 0.31

(Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**148** überein.

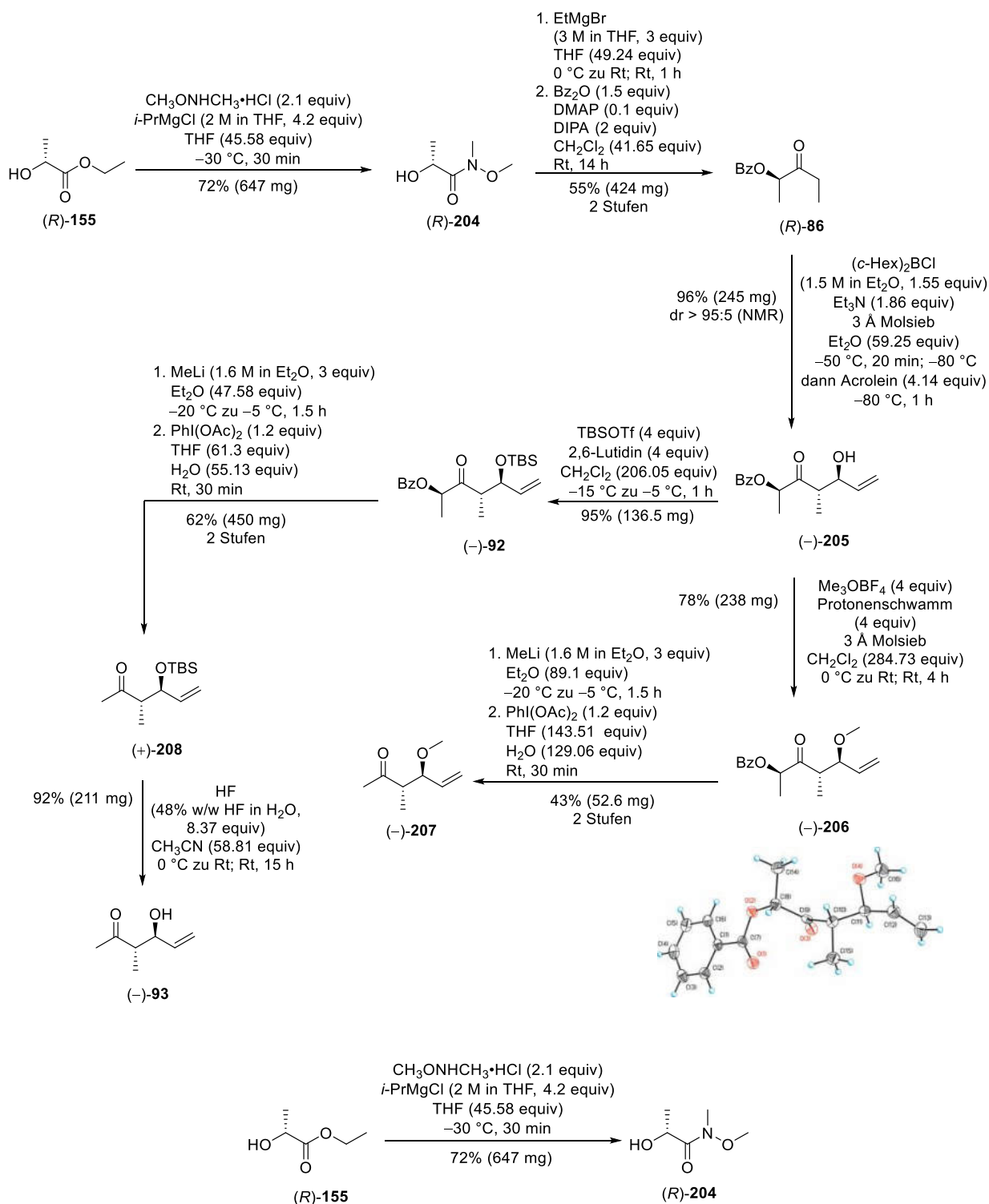


Thioether (*S*)-149 durch S-Alkylierung.¹⁵⁴ Zu einer klaren Lösung des Alkohols (*S*)-**148** ($\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}$, 116.2 g/mol, 1 g, 8.61 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 9 mL, 8.01 g, 111.08 mmol, 12.9 equiv) wurden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander Triphenylphosphin (PPh_3 , $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$, 262.28 g/mol, 2.71 g, 10.33 mmol, 1.2 equiv), 1-Phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (PTSH , $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$, 178.21 g/mol, 2.3 g, 12.92 mmol, 1.5 equiv) und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD , $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, 202.21 g/mol, 1.027 g/mL, 2.2 mL, 2.26 g, 11.19 mmol, 1.3 equiv) gegeben. Die gelb-orange Lösung wurde eine Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des gelben Rohproduktes erfolgte über Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) und lieferte Thioether (*S*)-**149** ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$, 276.4 g/mol, 2.143 g, 7.75 mmol, 90%) als klares, viskoses Öl. R_f 0.42 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**149** überein.



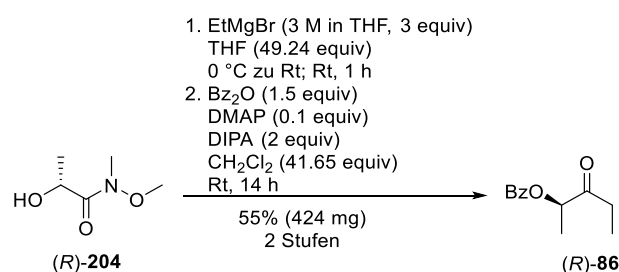
Sulfon (*S*)-19 durch S-Oxidation.¹⁵⁴ Zu einer klaren Lösung des Thioethers (*S*)-**149** ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$, 276.4 g/mol, 2.15 g, 7.78 mmol, 1 equiv) in EtOH ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 78 mL, 61.54 g, 1335.79 mmol, 171.7 equiv) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ eine gelbe Lösung aus Ammoniumheptamolybdat Tetrahydrat ($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{ H}_2\text{O}$, 1235.68 g/mol, 963 mg, 0.78 mmol, 0.1 equiv) in H_2O_2 (30%ig in H_2O , 34.02 g/mol, 1.11 g/mL, 7.49 mL, 8.31 g, 77.8 mmol, 10 equiv) getropft. Nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter, wässriger NaCl -Lösung (50 mL) und CH_2Cl_2 (80 mL) verdünnt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) gereinigt und das Sulfon (*S*)-**19** ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 308.4 g/mol, 1.68 g, 5.45 mmol, 70%) als viskoses, farbloses Öl erhalten. R_f 0.55 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.2$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**19** überein.

8.4.10 Übersicht über die Synthese der Westfragmente I



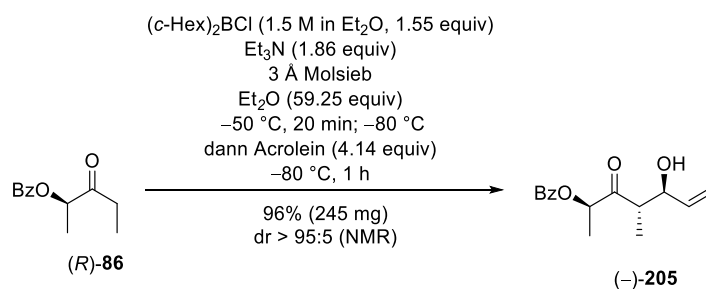
Weinrebamid (R)-204.¹²⁴ Zu einer klaren Lösung von Ethyl-D(+)-lactat ((R)-155) (C₅H₁₀O₃, 118.13 g/mol, 1.031 g/mL, 0.776 mL, 0.8 g, 6.77 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 25 mL, 22.25 g, 308.56 mmol, 45.58 equiv) wurden bei -20 °C nacheinander *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid ((MeO)MeNH₂Cl, CH₅NO•HCl, 97.54 g/mol, 1.39 g, 14.22 mmol, 2.1 equiv) und dann über 30 Minuten

tropfenweise *Isopropylmagnesiumchlorid* (*i*-PrMgCl, C₃H₇MgCl, 2 M in THF, 14.22 mL, 28.43 mmol, 4.2 equiv) gegeben. Die braune Lösung wurde 30 Minuten bei –20 °C gerührt. Anschließend wurde die resultierende trübe, graue Suspension durch Zugabe von gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (20 mL) verdünnt und der entstehende weiße Feststoff mit H₂O (10 mL) gelöst. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3×30 mL) und CH₂Cl₂ (3×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (Pentan–Ether, 10:1). Das flüchtige Weinrebamid (*R*)-**204** (C₅H₁₁NO₃, 133.14 g/mol, 647 mg, 4.86 mmol, 72%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.19 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); [α]_D²⁵ = +21.6 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.48 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), OH-Gruppe wurde nicht detektiert; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 32.6, 61.5, 65.1; IR ν 3440 (br. m), 2980 (w), 2940 (w), 1655 (s), 1450 (m), 1365 (m), 1180 (m), 1135 (m), 1085 (m), 1035 (m), 990 (m), 930 (m) cm⁻¹.

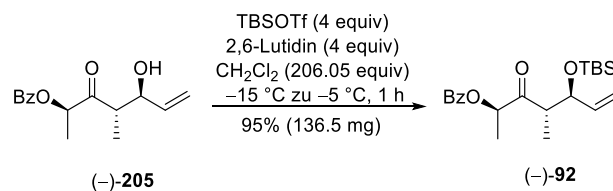


(R)-86 durch Addition und Schutzgruppenoperation.¹²⁴ Eine klare Lösung des Weinrebamids (*R*)-**204** (C₅H₁₁NO₃, 133.14 g/mol, 0.5 mg, 3.76 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 15 mL, 13.35 g, 185.13 mmol, 49.24 equiv) wurde bei 0 °C tropfenweise mit Ethylmagnesiumbromid (EtMgBr, C₂H₅MgBr, 3 M in THF, 3.76 mL, 11.28 mmol, 3 equiv) versetzt, wobei ein weißer Niederschlag entstand, der langsam in Lösung gegangen ist. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (20 mL) versetzt und die zwei resultierenden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2×20 mL) und CH₂Cl₂ (2×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel vorsichtig bei vermindertem Druck (Achtung: nicht unter 205 mbar bei 40 °C) entfernt. Zu dem Rohprodukt in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 10 mL, 13.3 g, 156.6 mmol, 41.65 equiv–basierend auf (*R*)-**204** wurden bei Raumtemperatur nacheinander Benzoessäureanhydrid (Bz₂O, C₁₄H₁₀O₃, 226.23 g/mol, 1.28 g, 5.64 mmol, 1.5 equiv–basierend auf (*R*)-**204**), 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 46 mg, 0.38 mmol, 0.1 equiv–basierend auf (*R*)-**204**) und Diisopropylamin (DIPA, C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.72 g/mL, 1.06 mL, 0.76 g, 7.52 mmol, 2 equiv–basierend auf (*R*)-**204**) gegeben. Die trübe Suspension wurde bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit H₂O (40 mL) versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Das klare Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan–Ether, 50:1 zu 20:1) gereinigt, was Benzoat (*R*)-**86** (C₁₂H₁₄O₃, 206.24 g/mol, 424 mg, 2.06 mmol, 55% ausgehend von (*R*)-**204**) als farbloses Öl lieferte. R_f 0.76 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]_D²⁵ = –4.4 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz,

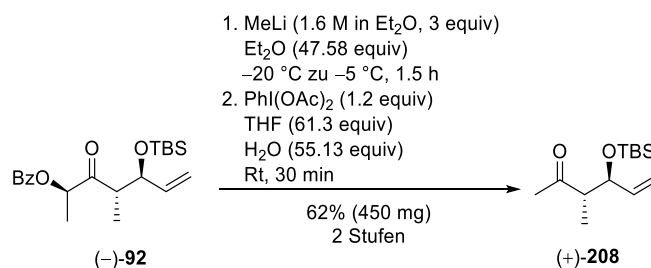
CDCl₃) δ 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.53 (dq, $J = 18.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.66 (dq, $J = 18.3, 7.3$ Hz, 1H), 5.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.44–7.49 (m, 2H), 7.57–7.62 (m, 1H), 8.06–8.11 (m, 2H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 7.4, 16.7, 31.6, 75.3, 128.6, 129.6, 129.9, 133.5, 166.1, 208.7; **IR** ν 2985 (w), 2940 (w), 2360 (w), 1790 (w), 1720 (s), 1600 (w), 1450 (m), 1270 (s), 1110 (m), 1095 (m), 1025 (w), 1000 (w), 975 (w), 715 (s) cm⁻¹.



β -Hydroxyketon (-)-205 durch Aldol-Addition.¹¹⁵ Zu einer Lösung des Ketons (*R*)-**86** (C₁₂H₁₄O₃, 206.24 g/mol, 200 mg, 0.97 mmol, 1 equiv) in Et₂O (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 6 mL, 4.26 g, 57.47 mmol, 59.25 equiv) in einem Kolben mit zuvor ausgeheiztem (1 mbar, 200 °C, 2 h) 3 Å Molsieb (100 mg) wurden bei -50 °C nacheinander Chlordicyclohexylboran ((*c*-Hex)₂BCl, C₁₂H₂₂BCl, 1.5 M in Et₂O, 1.5 mL, 1.5 mmol, 1.55 equiv) und Triethylamin (Et₃N, C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 0.25 mL, 0.183 g, 1.8 mmol, 1.86 equiv) gegeben. Nach 20 Minuten bei -50 °C wurde die trübe, weiße Suspension auf -80 °C heruntergekühlt und sehr langsam, tropfenweise frisch destilliertes Acrolein (C₃H₄O, 56.06 g/mol, 0.839 g/mL, 0.268 mL, 0.225 g, 4.02 mmol, 4.14 equiv) zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die trübe Mischung wurde eine Stunde lang bei -80 °C gerührt und dann mit wässrigem pH 7-Puffer (5 mL) verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Die Lösemittel wurden bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des leicht gelben, öligen Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1). Das β -Hydroxyketon (-)-**205** (C₁₅H₁₈O₄, 262.31 g/mol, 245 mg, 0.93 mmol, 96%, dr > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) wurde als weißer, nadeliger Feststoff erhalten. R_f 0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); Smp. 69–72 °C; [α]_D²⁵ = -16.3 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.92 (quin, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 7.8, 6.9$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.57–7.61 (m, 1H), 8.07–8.10 (m, 2H); OH-Gruppe wurde nicht detektiert; **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 14.6, 15.8, 47.9, 74.9, 75.3, 117.3, 128.6, 129.6, 130.0, 133.5, 138.4, 166.0, 211.3; **IR** ν 3335 (br. m), 2975 (w), 2930 (m), 2850 (w), 1730 (s), 1720 (s), 1605 (w), 1450 (m), 1420 (w), 1380 (m), 1350 (w), 1315 (m), 1300 (m), 1265 (s), 1175 (w), 1115 (s), 1070 (m), 1035 (m), 1015 (m), 1000 (m), 950 (w), 920 (w), 710 (s), 685 (w) cm⁻¹.

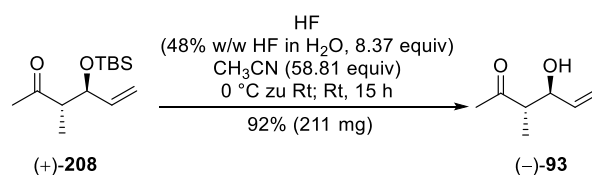


Silylether (-)-92 durch Silylierung.¹¹⁵ Zu einer klaren Lösung des β -Hydroxyketons (-)-205 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 262.31 g/mol, 100 mg, 0.38 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 5 mL, 6.65 g, 78.3 mmol, 206.05 equiv) wurden bei -15°C zunächst 2,6-Lutidin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 177 μL , 163 mg, 1.52 mmol, 4 equiv) und dann langsam *tert*-Butylsilyltrifluormethansulfonsäure (TBSOTf, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3\text{SSiF}_3$, 264.34 g/mol, 1.15 g/mL, 0.35 mL, 402 mg, 1.52 mmol, 4 equiv) gegeben. Die farblose Reaktionslösung wurde unter Rühren auf -5°C aufgetaut und nach einer Stunde mit wässrigem pH 7-Puffer (5 mL) verdünnt. Das Zweiphasengemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Die Lösemittel wurden bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das gelbe Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) gereinigt. Der Silylether (-)-92 ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$, 376.56 g/mol, 136.5 mg 0.36 mmol, 95%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.74 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -3.3$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl_3) δ -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.89 (dq, $J = 9.0, 7.2$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 9.2, 8.4$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H) überlagert von 5.18 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.69 (ddd, $J = 17.5, 10.0, 7.9$ Hz, 1H), 7.44–7.47 (m, 2H), 7.56–7.59 (m, 1H), 8.06–8.10 (m, 2H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ -4.7, -4.1, 14.2, 15.4, 18.2, 26.0, 48.8, 75.4, 76.8, 117.2, 128.6, 129.9, 130.0, 133.4, 139.4, 165.9, 209.3; **IR** ν 2955 (m), 2930 (m), 2885 (w), 2855 (m), 1720 (s), 1455 (m), 1360 (w), 1315 (m), 1300 (m), 1265 (s), 1175 (m), 1115 (s), 1070 (s), 1025 (m), 1005 (s), 950 (m), 925 (m), 880 (m), 835 (s), 780 (s), 710 (s), 685 (m) cm^{-1} .

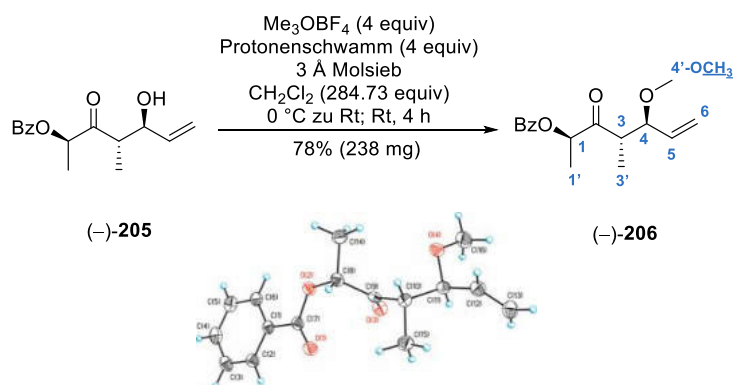


Methylketon (+)-208 durch Kettenabbau.¹¹⁵ Zu einer Lösung des Silylethers (-)-92 ($\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$, 376.56 g/mol, 1.14 g, 3.02 mmol, 1 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 15 mL, 10.65 g, 143.69 mmol, 47.58 equiv) wurde bei -20°C langsam Methylolithium (MeLi , CH_3Li , 1.6 M in Et_2O , 5.66 mL, 9.06 mmol, 3 equiv) getropft. Die gelbe Lösung wurde über 1.5 Stunden unter Rühren langsam auf -5°C erwärmt. Die nun farblose Lösung wurde mit wässrigem pH 7-Puffer (15 mL) verdünnt und die zweiphasige Mischung auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et_2O (3 \times 10 mL) und CH_2Cl_2 (1 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in einem 5:1-Gemisch aus THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$,

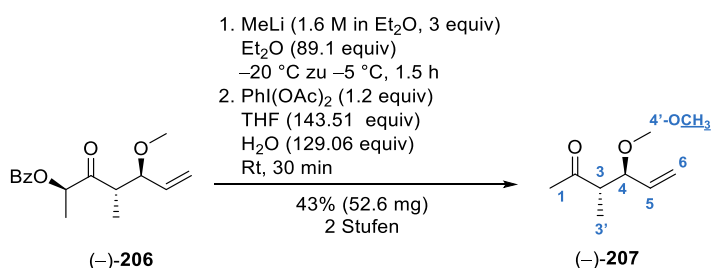
72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 15 mL, 13.35 g, 185.13 mmol, 61.3 equiv–bezogen auf (–)-**92** und H₂O (18.02 g/mol, 1 g/mL, 3 mL, 3 g, 166.48 mmol, 55.13 equiv–bezogen auf (–)-**92**) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde Diacetyoxyiodbenzen (PhI(OAc)₂, C₁₀H₁₁I₂O₄, 322.1 g/mol, 1.17 g, 3.62 mmol, 1.2 equiv–bezogen auf (–)-**92**) zugegeben und die trübe Suspension wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (15 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×12 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Pentan–Ether, 100:1 zu 50:1) lieferte das Keton (+)-**208** (C₁₃H₂₆O₂Si, 242.43 g/mol, 450 mg, 1.86 mmol, 62% ausgehend von (–)-**92**) als farbloses Öl. R_f 0.64 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁰ = +20.4 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.66 (dq, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 9.5, 7.8 Hz, 1H), 5.08–5.21 (m, 2H), 5.69 (ddd, *J* = 17.4, 10.2, 7.5 Hz, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ –5.0, –4.0, 13.2, 18.2, 25.9, 31.2, 52.9, 116.7, 139.3, 212.2; **IR** ν 2955 (m), 2930 (m), 2860 (m), 1720 (s), 1460 (m), 1420 (w), 1360 (m), 1250 (s), 1175 (m), 1070 (s), 1005 (m), 995 (m), 925 (m), 885 (m), 835 (s), 775 (s), 675 (m) cm^{–1}.



Alkohol (–)-93** durch Silyletherspaltung.**¹¹⁵ In einem verschließbaren Polyethylen-Gefäß wurde eine klare Lösung des Silylethers (+)-**208** (C₁₃H₂₆O₂Si, 242.43 g/mol, 435 mg, 1.79 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (C₂H₃N, 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 6 mL, 4.32 g, 105.24 mmol, 58.81 equiv) bei 0 °C mit Fluorwasserstoff (HF, 48% w/w HF in H₂O, 1.15 g/mL, 0.55 mL, 0.63 g enthalten 0.3 g HF, 20.01 g/mol, 14.99 mmol, 8.37 equiv) versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei 0 °C mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung verdünnt, bis keine Gasentwicklung mehr stattfand. Das zweiphasige Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3×10 mL) und CH₂Cl₂ (1×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt (Achtung: nicht unter 150 mbar bei 40 °C). Reinigung des klaren, öligen Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (Pentan–Diethylether, 20:1 zu 10:1 zu 5:1). Das Westfragment (–)-**93** (C₇H₁₂O₂, 128.17 g/mol, 211 mg, 1.65 mmol, 92%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.28 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]_D²⁰ = –21.6 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.51–2.54 (m, 1H), 2.67 (dq, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.3, 6.4 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.83 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 30.1, 51.9, 75.3, 117.1, 138.4, 213.2; **IR** ν 3430 (br. s), 2980 (m), 2935 (w), 1705 (s), 1460 (m), 1425 (m), 1360 (m), 1240 (m), 1175 (m), 1090 (w), 1045 (m), 995 (m), 930 (m) cm^{–1}.

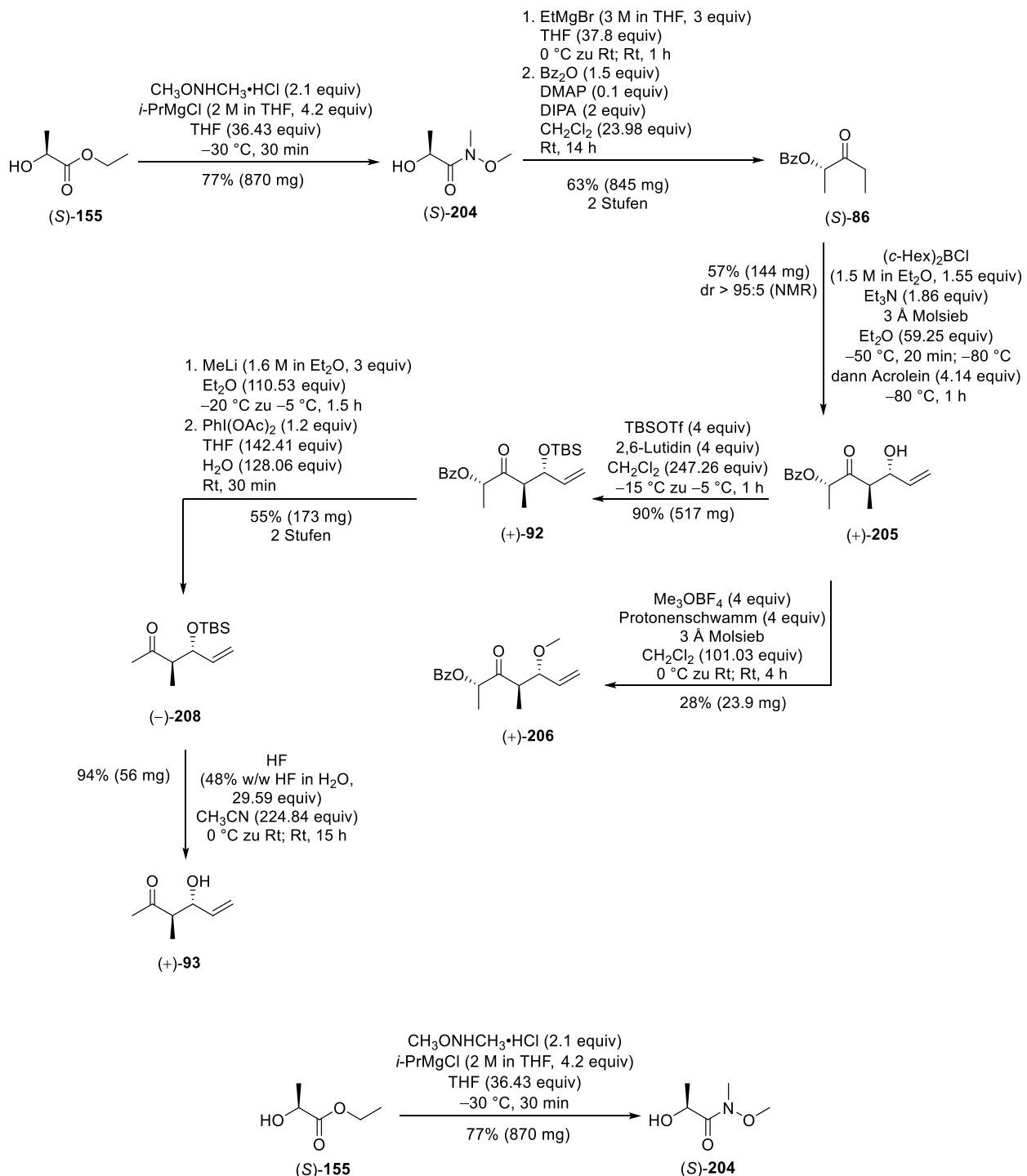


Methylether (-)-206 durch O-Methylierung. Zu einer klaren Lösung des β -Hydroxyketons (-)-205 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 262.31 g/mol, 300 mg, 1.1 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 20 mL, 26.6 g, 313.2 mmol, 284.73 equiv) wurden bei 0 °C getrocknetes (0.1 mbar, 250 °C, 2 h) 3 Å Molsieb (200 mg), 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin (Protonenschwamm®, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$, 214.31 g/mol, 943 mg, 4.4 mmol, 4 equiv) und Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (Me_3OBF_4 , $\text{C}_3\text{H}_9\text{BF}_4\text{O}$, 147.91 g/mol, 651 mg, 4.4 mmol, 4 equiv) gegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die orange-trübe Mischung wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit wässrigem pH 7-Puffer (15 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösemittel bei vermindertem Druck wurde das leicht gelbe Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1). Methylether (-)-206 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 276.33 g/mol, 238 mg, 0.86 mmol, 78%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden. Die Kristallisation zu kleinen, weißen Nadeln wurde durch das Lösen von (-)-206 in Diethylether und anschließend, langsamen Abdampfen bei Raumtemperatur erreicht. R_f 0.56 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); Smp. 80–83 °C; $[\alpha]_D^{20} = -8.3$ ($c = 0.5$ in CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 1'- CH_3), 2.93 (dq, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1H, 3-CH), 3.15 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.70 (dd, $J = 10.1, 9.3$ Hz, 1H, 4-CH), 5.24–5.35 (m, 2H, 6- CH_2), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 1-CH), 5.56 (ddd, $J = 17.1, 10.1, 8.5$ Hz, 1H, 5-CH), 7.43–7.48 (m, 2H, aryl-CH), 7.55–7.60 (m, 1H, aryl-CH), 8.05–8.12 (m, 2H, aryl-CH); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 14.1 (3'- CH_3), 15.3 (1'- CH_3), 47.0 (3-CH), 56.6 (4'- OCH_3), 75.5 (1-CH), 85.4 (4-CH), 120.2 (6- CH_2), 128.5 (aryl-CH), 129.8 (aryl-CH), 129.9 (aryl-CH), 133.3 (aryl-CH), 136.0 (5-CH), 166.0 (aryl-C), 210.1 (2-C); **IR** ν 3075 (w), 2985 (w), 2935 (w), 2825 (w), 1720 (s), 1065 (w), 1450 (m), 1420 (w), 1375 (m), 1315 (m), 1265 (s), 1205 (w), 1175 (w), 1115 (s), 1090 (s), 1070 (m), 1025 (m), 1010 (m), 965 (m), 935 (m), 715 (s), 685 (w); **HRMS (ESI)**: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$: 277.1434; gefunden: 277.1342.



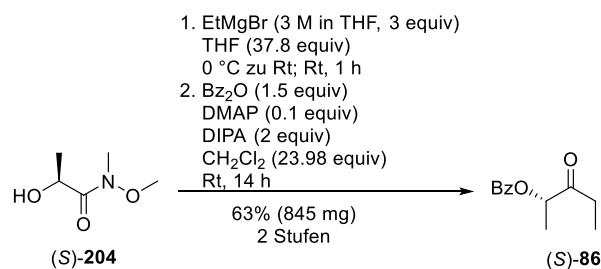
Methylketon (–)-207 durch Kettenabbau. Zu einer Lösung des Methylethers (–)-**206** ($C_{16}H_{20}O_4$, 276.33 g/mol, 238 mg, 0.86 mmol, 1 equiv) in Et_2O ($C_4H_{10}O$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 8 mL, 5.68 g, 76.63 mmol, 89.1 equiv) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ langsam Methyllithium (MeLi, CH_3Li , 1.6 M in Et_2O , 1.61 mL, 2.58 mmol, 3 equiv) getropft. Die gelbe Lösung wurde über 1.5 Stunden unter Rühren langsam auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Die nun farblose Lösung wurde mit wässrigem pH 7-Puffer (10 mL) verdünnt und die zweiphasige Mischung auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 10\text{ mL}$) und CH_2Cl_2 ($1 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in einem 5:1-Gemisch aus THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 10 mL, 8.9 g, 123.42 mmol, 143.51 equiv–bezogen auf (–)-**206**) und H_2O (18.02 g/mol, 1 g/mL, 2 mL, 2 g, 110.99 mmol, 129.06 equiv–bezogen auf (–)-**206**) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde Diacetoxyiodbenzen ($PhI(OAc)_2$, $C_{10}H_{11}IO_4$, 322.1 g/mol, 332 mg, 1.032 mmol, 1.2 equiv–bezogen auf (–)-**206**) zugegeben und die trübe Suspension wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter, wässriger $Na_2S_2O_3$ -Lösung (15 mL) verdünnt und das rote Zweiphasengemisch weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 12\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und die Lösemittel vorsichtig bei vermindertem Druck entfernt (Achtung: nicht unter 300 mbar bei $40\text{ }^\circ\text{C}$). Die säulenchromatographische Reinigung (Pentan–Ether, 100:1 zu 50:1) lieferte das Keton (–)-**207** ($C_8H_{14}O_2$, 142.2 g/mol, 52.6 mg, 0.37 mmol, 43% ausgehend von (–)-**206**) als farbloses Öl. Aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Produktes wurde die Probe nicht unter 300 mbar bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ eingeeengt, sodass sich zusätzlich noch Diethylether und Pentan in der Probe befinden. R_f 0.52 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -1.9$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); $^1H\text{ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, 3'- CH_3), 2.19 (s, 3H, 1- CH_3), 2.67 (dq, $J = 9.2, 7.1\text{ Hz}$, 1H, 3-CH), 3.21 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.64 (dd, $J = 10.0, 8.8\text{ Hz}$, 1H, 4-CH), 5.23–5.34 (m, 2H, 6- CH_2) 5.56 (ddd, $J = 17.4, 10.3, 8.3\text{ Hz}$, 1H, 5-CH); $^{13}C\text{ NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) δ 13.3 (3'- CH_3), 30.2 (1- CH_3), 51.1 (3-CH), 56.6 (4'- OCH_3), 85.6 (4-CH), 119.9 (6- CH_2), 136.0 (5-CH), 211.8 (2-C); IR δ 2925 (m), 1715 (m), 1545 (m), 1455 (m), 1365 (m), 1215 (m), 1085 (m), 755 (s), 670 (m) cm^{-1} ; HRSM (ESI): m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_8H_{15}O_2$: 143.1067; gefunden: 143.1066.

8.4.11 Übersicht über die Synthese der Westfragmente II

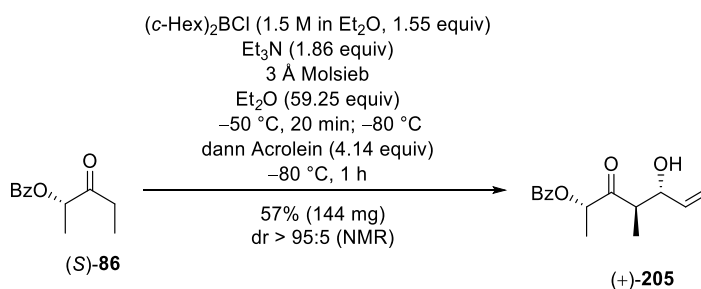


Weinrebamid (S)-204.¹²⁴ Zu einer klaren Lösung von Ethyl-L(-)-lactat ((S)-155) ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3$, 118.13 g/mol, 1.031 g/mL, 0.97 mL, 1 g, 8.47 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 25 mL, 22.25 g, 308.56 mmol, 36.43 equiv) wurden bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid ((MeO)MeNH₂Cl, $\text{CH}_5\text{NO}\cdot\text{HCl}$, 97.54 g/mol, 1.73 g, 17.787 mmol, 2.1 equiv) und dann über 30 Minuten tropfenweise *Isopropylmagnesiumchlorid* (*i*-PrMgCl, $\text{C}_3\text{H}_7\text{MgCl}$, 2 M in THF, 17.787 mL, 35.574 mmol, 4.2 equiv) gegeben. Die braune Lösung wurde 30 Minuten bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die resultierende trübe, graue Suspension durch Zugabe von gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (20 mL) verdünnt

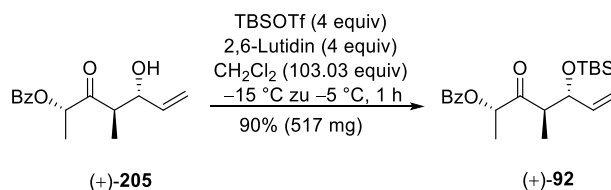
und der entstehende weiße Feststoff mit H₂O (10 mL) gelöst. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3×30 mL) und CH₂Cl₂ (3×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (Pentan–Ether, 10:1). Das flüchtige Weinrebamid (*S*)-**204** (C₅H₁₁NO₃, 133.14 g/mol, 870 mg, 6.53 mmol, 77%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.19 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); [α]_D²⁵ = –18.8 (c = 1.0 in CHCl₃). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**204** überein.



(S)-86 durch Addition und Schutzgruppenoperation.¹²⁴ Eine klare Lösung des Weinrebamids (*S*)-**204** (C₅H₁₁NO₃, 133.14 g/mol, 0.87 mg, 6.53 mmol, 1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 20 mL, 17.8 g, 246.85 mmol, 37.8 equiv) wurde bei 0 °C tropfenweise mit Ethylmagnesiumbromid (EtMgBr, C₂H₅MgBr, 3 M in THF, 6.53 mL, 19.59 mmol, 3 equiv) versetzt, wobei ein weißer Niederschlag entstand, der langsam in Lösung gegangen ist. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (20 mL) versetzt und die zwei resultierenden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2×15 mL) und CH₂Cl₂ (2×15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel vorsichtig bei vermindertem Druck (Achtung: nicht unter 205 mbar bei 40 °C) entfernt. Das Rohprodukt wurde in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 10 mL, 13.3 g, 156.6 mmol, 23.98 equiv–basierend auf (*S*)-**204**) gelöst und bei Raumtemperatur nacheinander Benzoesäureanhydrid (Bz₂O, C₁₄H₁₀O₃, 226.23 g/mol, 2.215 g, 9.795 mmol, 1.5 equiv–basierend auf (*S*)-**204**), 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 79 mg, 0.653 mmol, 0.1 equiv–basierend auf (*S*)-**204**) und Diisopropylamin (DIPA, C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.72 g/mL, 1.84 mL, 1.32 g, 13.06 mmol, 2 equiv–basierend auf (*S*)-**204**) gegeben. Die trübe Suspension wurde bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt und nach beendeter Reaktionszeit mit H₂O (40 mL) versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Das klare Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan–Ether, 50:1 zu 20:1) gereinigt, was Benzoat (*S*)-**86** (C₁₂H₁₄O₃, 206.24 g/mol, 845 mg, 4.097 mmol, 63% ausgehend von (*S*)-**204**) als farbloses Öl lieferte. R_f 0.67 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁵ = +10.1 (c = 1.0 in CHCl₃). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (*R*)-**86** überein.

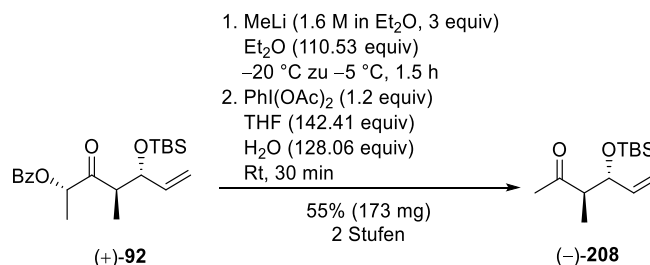


β -Hydroxyketon (+)-205 durch Aldol-Addition.¹¹⁵ Zu einer Lösung des Ketons (*S*)-**86** ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 206.24 g/mol, 200 mg, 0.97 mmol, 1 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 6 mL, 4.26 g, 57.47 mmol, 59.25 equiv) wurden in einem Kolben mit ausgeheiztem (1 mbar, $200\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h) 3 Å Molsieb (100 mg) bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander Chlordicyclohexylboran ($(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$, $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{BCl}$, 1.5 M in Et_2O , 1.5 mL, 1.5 mmol, 1.55 equiv) und Triethylamin (Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 0.25 mL, 0.183 g, 1.8 mmol, 1.86 equiv) gegeben. Nach 20 Minuten bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die trübe, weiße Suspension auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ heruntergekühlt und sehr langsam, tropfenweise frisch destilliertes Acrolein ($\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$, 56.06 g/mol, 0.839 g/mL, 0.268 mL 0.225 g, 4.02 mmol, 4.14 equiv) zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die trübe Mischung wurde eine Stunde bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann mit wässrigem pH 7-Puffer (5 mL) verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Die Lösemittel wurden bei vermindertem Druck entfernt. Reinigung des leicht gelben, öligen Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1). Das β -Hydroxyketon (+)-**205** ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 262.31 g/mol, 144 mg, 0.55 mmol, 57%, dr > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) wurde als weißer, nadeliger Feststoff erhalten. R_f 0.44 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); Smp. $77\text{--}79\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (–)-**205** überein.

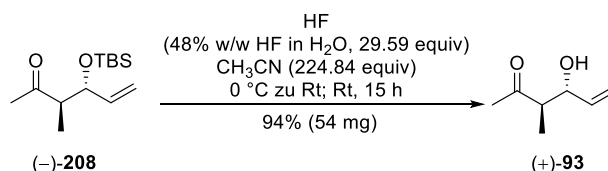


Silylether (+)-92 durch Silylierung.¹¹⁵ Zu einer klaren Lösung des β -Hydroxyketons (+)-**205** ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 262.31 g/mol, 400 mg, 1.52 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 10 mL, 13.3 g, 156.6 mmol, 103.03 equiv) wurden bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ zunächst 2,6-Lutidin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 0.705 mL, 651 mg, 6.08 mmol, 4 equiv) und dann langsam *tert*-Butylsilyltrifluormethansulfonsäure (TBSOTf, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3\text{SSiF}_3$, 264.34 g/mol, 1.15 g/mL, 1.4 mL, 1.61 g, 6.09 mmol, 4 equiv) gegeben. Die farblose Reaktionslösung wurde unter Rühren auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ aufgetaut und nach einer Stunde mit wässrigem pH 7-Puffer (5 mL) verdünnt. Das Zweiphasengemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Die Lösemittel wurden bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das gelbe Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) gereinigt. Der Silylether

(+)-**92** ($C_{21}H_{32}O_4Si$, 376.56 g/mol, 517 mg 1.37 mmol, 90%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.7 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +4.1$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (–)-**92** überein.

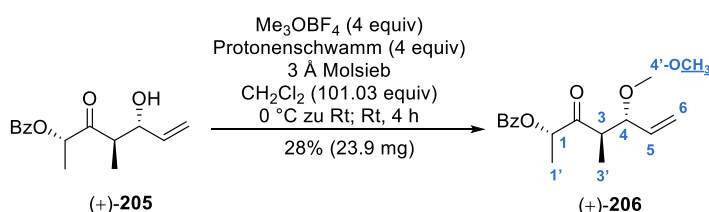


Methylketon (–)-208 durch Kettenabbau.¹¹⁵ Zu einer Lösung des Silyl ethers (+)-**92** ($C_{21}H_{31}O_4Si$, 376.56 g/mol, 490 mg, 1.3 mmol, 1 equiv) in Et_2O ($C_4H_{10}O$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 15 mL, 10.65 g, 143.69 mmol, 110.53 equiv) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ langsam Methyllithium (MeLi, CH_3Li , 1.6 M in Et_2O , 2.44 mL, 3.9 mmol, 3 equiv) getropft. Die gelbe Lösung wurde über 1.5 Stunden unter Rühren langsam auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Die nun farblose Lösung wurde mit wässrigem pH 7-Puffer (15 mL) verdünnt und die zweiphasige Mischung auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 10\text{ mL}$) und CH_2Cl_2 ($1 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in einem 5:1-Gemisch aus THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 15 mL, 13.35 g, 185.13 mmol, 142.41 equiv–bezogen auf (+)-**92**) und H_2O (18.02 g/mol, 1 g/mL, 3 mL, 3 g, 166.48 mmol, 128.06 equiv–bezogen auf (+)-**92**) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde Diacetoxyiodbenzen (PhI(OAc) $_2$, $C_{10}H_{11}IO_4$, 322.1 g/mol, 502 g, 1.56 mmol, 1.2 equiv–bezogen auf (+)-**92**) zugegeben und die trübe Suspension wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter, wässriger $Na_2S_2O_3$ -Lösung (15 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 12\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Pentan–Ether, 100:1 zu 50:1) lieferte das Keton (–)-**208** ($C_{13}H_{26}O_2Si$, 242.43 g/mol, 173 mg, 0.71 mmol, 55% ausgehend von (+)-**92**) als farbloses Öl. R_f 0.76 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -14.9$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (+)-**208** überein.



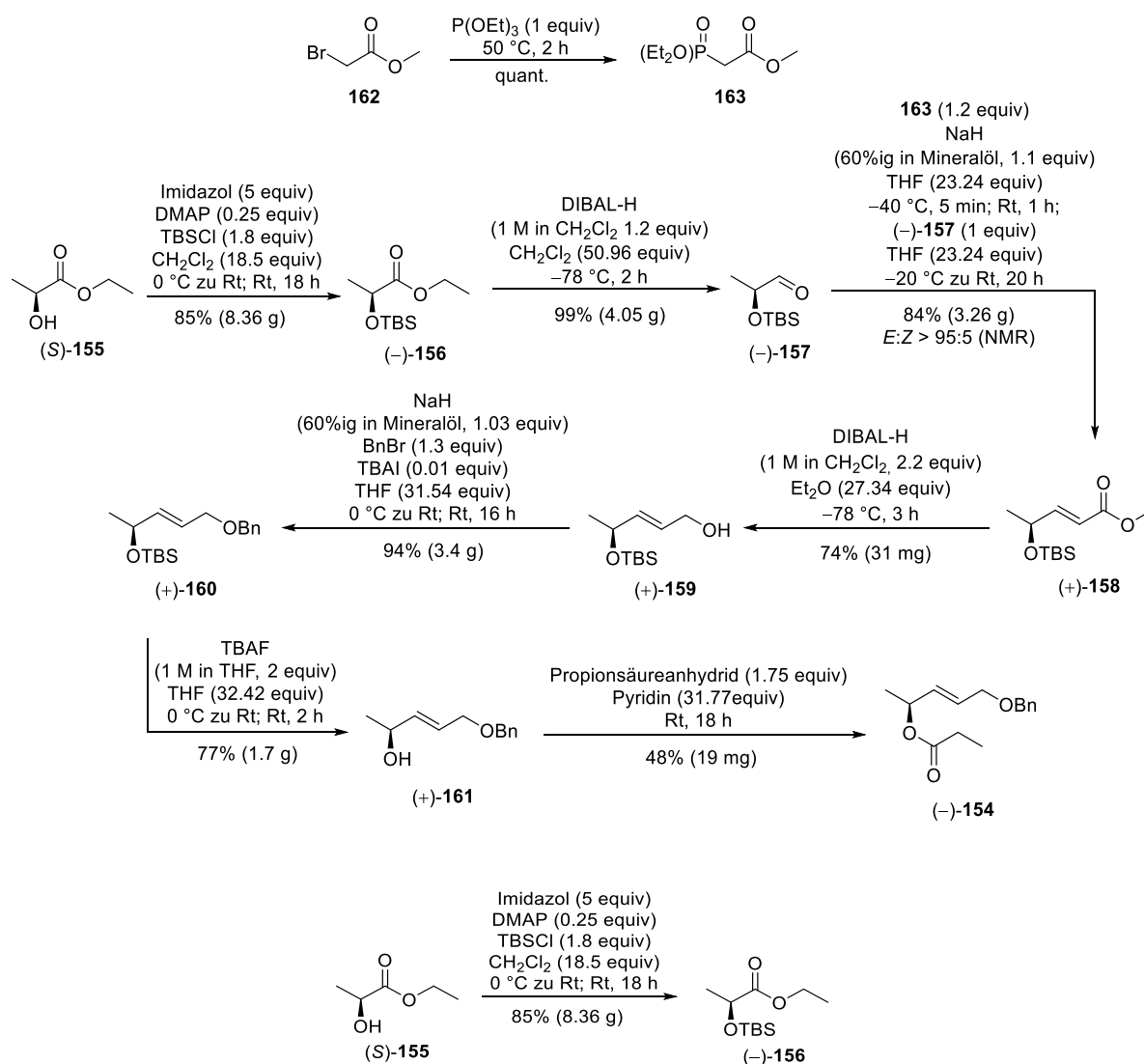
Alkohol (+)-93 durch Silyl etherspaltung.¹¹⁵ In einem verschließbaren Polyethylen-Gefäß wurde eine Lösung des Silyl ethers (–)-**208** ($C_{13}H_{26}O_2Si$, 242.43 g/mol, 113 mg, 0.466 mmol, 1 equiv) in CH_3CN (C_2H_3N , 41.05 g/mol, 0.78 g/mL, 6 mL, 4.32 g, 105.24 mmol, 225.84 equiv) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit Fluorwasserstoff (HF, 48% w/w HF in H_2O , 1.15 g/mL, 0.5 mL, 575 mg enthalten 276 mg HF, 20.01 g/mol, 13.79 mmol, 29.59 equiv)

versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung unter Eiskühlung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung verdünnt, bis keine Gasentwicklung mehr stattfand. Das zweiphasige Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3×10 mL) und CH₂Cl₂ (1×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel vorsichtig im Vakuum entfernt (nicht unter 150 mbar bei 40 °C). Reinigung des klaren, öligen Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie (Pentan–Diethylether, 20:1 zu 10:1 zu 5:1). Das Westfragment (+)-**93** (C₇H₁₂O₂, 128.17 g/mol, 56 mg, 0.437 mmol, 94%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. R_f 0.28 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]_D²⁰ = +23.1 (c = 1.0 in CHCl₃). Die analytischen Daten stimmen mit denen von (–)-**93** überein.



Methylether (+)-206 durch O-Methylierung. Zu einer Lösung des β-Hydroxyketons (+)-**205** (C₁₅H₁₈O₄, 262.31 g/mol, 82 mg, 0.31 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2 mL, 2.66 g, 31.32 mmol, 101.03 equiv) wurden bei 0 °C getrocknetes (0.1 mbar, 250 °C, 2 h) 3 Å Molsieb (30 mg), 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin (Protonenschwamm[®], C₁₄H₁₈N₂, 214.31 g/mol, 265 mg, 1.24 mmol, 4 equiv) und Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (Me₃OBF₄, C₃H₉BF₄O, 147.91 g/mol, 183 mg, 1.24 mmol, 4 equiv) gegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die orange-trübe Mischung wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit wässrigem pH 7-Puffer (15 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösemittel bei vermindertem Druck wurde das leicht gelbe Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1). Methylether (+)-**206** (C₁₆H₂₀O₄, 276.33 g/mol, 23.9 mg, 0.086 mmol, 28%) konnte als weißer, kristalliner Feststoff erhalten werden. R_f 0.52 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); Smp. 71–73 °C, [α]_D²⁰ = +6.4 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 1'-CH₃), 2.93 (dq, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H, 3-CH), 3.16 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.70 (dd, J = 9.9, 9.1, 1H, 4-CH), 5.23–5.35 (m, 2H, 6-CH₂), 5.41 (q, J = 7.1 Hz, 1H, 1-CH), 5.57 (ddd, J = 17.4, 10.4, 8.6 Hz, 1H, 5-CH), 7.38–7.50 (m, 2H, aryl-CH), 7.54–7.61 (m, 1H, aryl-CH), 8.06–8.11 (m, 2H, aryl-CH); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (3'-CH₃), 15.4 (1'-CH₃), 47.1 (3-CH), 56.6 (4'-OCH₃), 75.5 (1-CH), 85.4 (4-CH), 120.1 (6-CH₂), 128.5 (aryl-CH), 129.9 (aryl-CH), 133.3 (aryl-CH), 136.0 (5-CH), 166.0 (aryl-C), 210.1 (2-C); IR n 3075 (w), 2985 (m), 2935 (m), 2825 (w), 1720 (s), 1600 (w), 1585 (w), 1450 (m), 1420 (w), 1375 (m), 1315 (m), 1365 (s), 2105 (w), 1175 (w), 1115 (m), 1090 (s), 1070 (m), 1025 (m), 1010 (m), 965 (m), 935 (m), 715 (s), 685 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₆H₂₁O₄: 277.1434; gefunden: 277.1343.

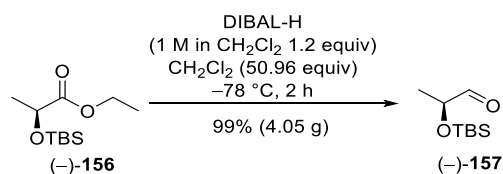
8.4.12 Übersicht über die alternative Strategie zur Synthese eines neuen Mittelfragmentes



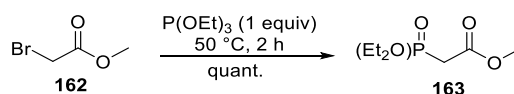
Silylether (-)-156 durch Schutzgruppenoperation.²⁰² Zu einer klaren Lösung von Ethyl-L(-)-lactat ((S)-155) (C₅H₁₀O₃, 118.13 g/mol, 1.031 g/mL, 4.85 mL, 5 g, 42.33 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 50 mL, 66.5 g, 783 mmol, 18.5 equiv) wurden bei 0 °C nacheinander Imidazol (C₃H₄N₂, 68.08 g/mol, 14.41 g, 211.65 mmol, 5 equiv), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, C₆H₁₅ClSi, 150.72 g/mol, 11.5 g, 76.19 mmol, 1.8 equiv) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 1.29 g, 10.58 mmol, 0.25 equiv) gegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die weiße Suspension für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (40 mL) verdünnt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der farblose Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1). Der Silylether (-)-156 (C₁₁H₂₄O₃Si, 232.4 g/mol, 8.36 g, 35.97 mmol, 85%) konnte als klares Öl erhalten werden. R_f 0.79 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁵ = -8.2 (c = 1.0 in CHCl₃);

²⁰² Lattanzi, A.; Sagulo, F.; Scettri, A. Diastereoselective Synthesis of Enantiopure 5-[2-(alkoxyalkyl)-1-(hydroperoxypropyl)]-3-alkoxycarbonyl-2-alkyl-furans. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2023–2035.

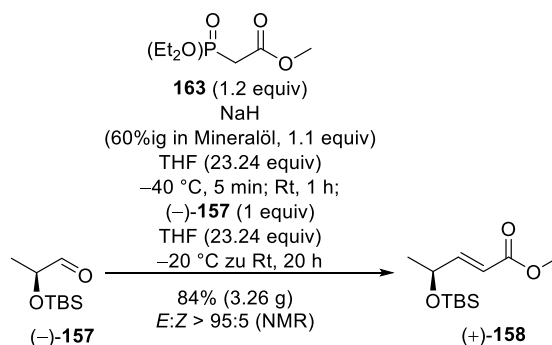
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 4.13–4.23 (m, 2H), 4.31 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ –5.1, –4.8, 14.3, 18.5, 21.5, 25.9, 60.9, 68.6, 174.3, **IR** ν 2955 (m), 2930 (m), 2860 (m), 1755 (s), 1470 (m), 1375 (w), 1255 (s), 1190 (m), 1145 (s), 1060 (s), 1005 (m), 975 (m), 940 (m), 830 (s), 775 (s), 665 (m) cm⁻¹.



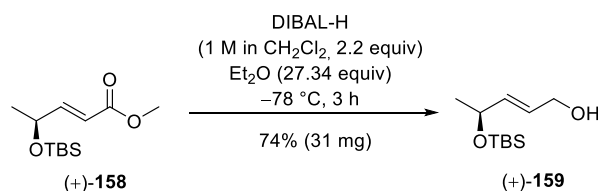
Aldehyd (–)-157 durch selektive DIBAL-H-Reduktion.²⁰² Zu einer klaren Lösung des Ethylesters (–)-156 (C₁₁H₂₄O₃Si, 232.4 g/mol, 5 g, 21.51 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 70 mL, 93.1 g, 1096.2 mmol, 50.96 equiv) wurde bei –78 °C langsam Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H, C₈H₁₉Al, 1 M in CH₂Cl₂, 25.81 mL, 25.81 mmol, 1.2 equiv) zugetropft. Die trübe Reaktionsmischung wurde für zwei Stunden bei –78 °C gerührt und dann mit gesättigter, wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (50 mL) vorsichtig verdünnt. Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt, bis zwei klare Phasen erkennbar waren. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel vorsichtig bei vermindertem Druck entfernt (Achtung: nicht unter 200 mbar bei 40 °C). Der farblose Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Pentan–Diethylether, 20:1) und der flüchtige Aldehyd (–)-157 (C₉H₂₀O₂Si, 188.34 g/mol, 4.05 g, 21.5 mmol, 99%) wurde als klares Öl erhalten. R_f 0.61 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁵ = –3.4 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 4.09 (qd, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 9.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ –4.7, –4.6, 15.4, 18.7, 25.9, 74.0, 204.4; **IR** ν 2930 (m), 2860 (m), 1740 (m), 1470 (m), 1360 (w), 1255 (s), 1075 (m), 1005 (m), 835 (s), 775 (s), 670 (m) cm⁻¹.



Phosphonat 163.¹⁶⁰ Zu Methylbromoacetat (**162**) (C₃H₅BrO₂, 152.98 g/mol, 1.65 g/mL, 6.06 mL, 10 g, 65.36 mmol, 1 equiv) wurde bei Raumtemperatur Triethylphosphit (C₆H₁₅PO₃, 166.16 g/mol, 0.97 g/mL, 11.19 mL, 10.85 g, 65.36 mmol, 1 equiv) gegeben. Die klare Lösung wurde auf 50 °C erhitzt und für zwei Stunden bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung bei vermindertem Druck eingeeengt und das Phosphonat **163** (C₇H₁₅O₄P, 194.17, 12.69 g, 65.36 mmol, quant.) wurde als klares Öl erhalten. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (t, *J* = 7.34 Hz, 6H), 2.91–3.01 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.09–4.22 (m, 4H); **IR** ν 2985 (w), 2910 (w), 1740 (s), 1440 (m), 1395 (m), 1255 (s), 1165 (m), 1120 (m), 1020 (s), 960 (s), 895 (m), 780 (m), 615 (m), 485 (m) cm⁻¹.

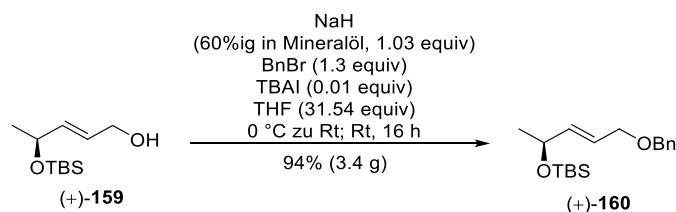


Alken (+)-158 durch Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung.²⁰² Zu einer grauen Suspension von Natriumhydrid (NaH, 60% *m/m* in Mineralöl, 23.99 g/mol, 0.7 g, 17.52 mmol, 1.1 equiv) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 30 mL, 26.7 g, 370.27 mmol, 23.24 equiv) wurde bei -40 °C Phosphonat **163** (C₇H₁₅PO₅, 210.17 g/mol, 4.02 g 19.12 mmol, 1.2 equiv) gegeben. Die graue Suspension wurde nach fünf Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde wieder auf -40 °C gekühlt und eine vorgekühlte Lösung des Aldehyds (-)-**157** (C₉H₂₀O₂Si, 188.34 g/mol, 3 g, 15.93 mmol, 1 equiv) in THF (72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 30 mL, 26.7 g, 370.27 mmol, 23.24 equiv) langsam zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Suspension auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit H₂O (40 mL) verdünnt [Achtung: H₂-Gas-Entwicklung]. Die Mischung wurde bei vermindertem Druck eingeeengt und die wässrige Phase anschließend mit Et₂O (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung des klaren Rückstandes durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1) lieferte das Alken (+)-**158** (C₁₂H₂₄O₃Si, 244.41 g/mol 3.26 g, 13.34 mmol, 84%, E:Z > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als farbloses Öl. Die Konfiguration der Doppelbindung wurde anhand der Kopplungskonstanten der Signale der Doppelbindung bei 6.00 ppm (*J* = 15.8 Hz) und 6.94 ppm (*J* = 15.4 Hz) bestimmt. *R*_f 0.76 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [*α*]_D²⁵ = +1.7 (*c* = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.43–4.48 (m, 1H), 6.00 (dd, *J* = 15.8, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 15.4, 4.0 Hz, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ -4.7, 18.4, 23.7, 26.0, 51.7, 67.8, 118.7, 152.4, 167.4; **IR** ν 2955 (s), 2930 (m), 2855 (s), 1730 (s), 1665 (w), 1470 (m), 1360 (w), 1295 (m), 1255 (s), 1165 (s), 1055 (s), 1005 (m), 980 (m), 940 (m), 835 (s), 775 (s), 670 (m) cm⁻¹.



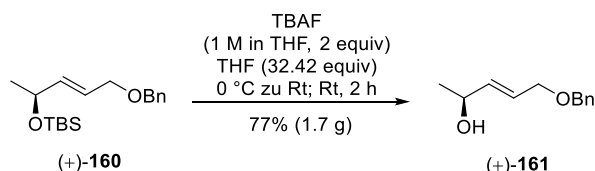
Alkohol (+)-159 durch DIBAL-H-Reduktion.²⁰² Zu einer klaren Lösung des Methylresters (+)-**158** (C₁₂H₂₄O₃Si, 244.41 g/mol, 3 g, 12.27 mmol, 1 equiv) in Et₂O (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 35 mL, 24.85 g, 335.27 mmol, 27.32 equiv) wurde bei -78 °C langsam Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H,

$C_8H_{19}Al$, 1 M in CH_2Cl_2 , 27 mL, 26.99 mmol, 2.2 equiv) zugetropft. Die trübe Reaktionsmischung wurde für 1.5 Stunden gerührt und dabei langsam auf $-25\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, dann mit gesättigter, wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (50 mL) vorsichtig verdünnt. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt, bis zwei klare Phasen erkennbar waren. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Der farblose Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1) und der Alkohol (+)-**159** ($C_{11}H_{24}O_2Si$, 216.4 g/mol, 2.54 g, 11.74 mmol, 96%) wurde als klares Öl erhalten. R_f 0.39 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = +2.0$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); $^1H\text{ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.30 (br. s, 1H), 4.14 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.33 (dq, $J = 11.2, 5.6$ Hz, 1H), 5.68–5.82 (m, 2H); $^{13}C\text{ NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) δ $-4.6, -4.5, 18.4, 24.5, 26.0, 63.4, 68.6, 127.4, 136.6$; **IR** ν 3330 (br. m), 2955 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1465 (w), 1360 (w), 1525 (m), 1150 (m), 108 (s), 1050 (m), 1005 (s), 970 (s), 935 (m), 895 (m), 830 (s), 775 (s), 665 (m) cm^{-1} .

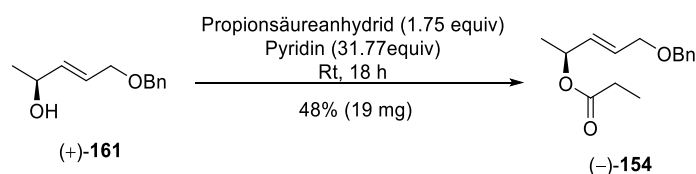


Benzylether (+)-160 durch Williamson-Ethersynthese.²⁰³ Zu einer klaren Lösung des Alkohols (+)-**159** ($C_{11}H_{24}O_2Si$, 216.4 g/mol, 2.54 g, 11.74 mmol, 1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 30 mL, 26.7 g, 370.27 mmol, 31.54 equiv) wurden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ vorsichtig Natriumhydrid (NaH , 60% m/m in Mineralöl, 23.99 g/mol, 8.07 g, 201.75 mmol, 1.03 equiv) [Achtung: H_2 -Gas-Entwicklung], Benzylbromid ($BnBr$, C_7H_7Br , 171.03 g/mol, 1.44 g/mL, 1.4 mL, 2.01 g, 11.74 mmol, 1 equiv) und Tetrabutylammoniumiodid ($TBAI$, $C_{16}H_{36}IN$, 369.37 g/mol, 44 mg, 0.12 mmol, 0.01 equiv) gegeben. Die grau-orange Suspension wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und vorsichtig mit H_2O (30 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel im Vakuum konnte das gelbe Rohprodukt durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) und der Benzylether (+)-**160** ($C_{18}H_{30}O_2Si$, 306.52 g/mol, 3.4 g, 11.09 mmol, 94%) als klares Öl erhalten werden. R_f 0.78 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = +7.6$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); $^1H\text{ NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 4.02 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.30–4.37 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.69–5.78 (m, 2H), 7.27–7.36 (m, 5H); $^{13}C\text{ NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) δ $-4.6, -4.5, 18.4, 24.5, 26.0, 68.8, 70.4, 72.0, 124.8, 127.7, 127.9, 128.5, 138.2, 138.5$; **IR** ν 2955 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1455 (m), 1360 (m), 1250 (m), 1150 (m), 1085 (s), 1005 (m), 970 (m), 890 (m), 830 (s), 775 (s), 735 (s), 695 (s), 665 (m), 605 (w), 460 (w) cm^{-1} .

²⁰³ Barker, G.; Johnson, D. G.; Young P. C.; Macgregor, S. A.; Lee, A.-L. Chirality Transfer in Gold(I)-Catalysed Direct Allylic Etherifications of Unactivated Alcohols: Experimental and Computational Study. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13748–13757.

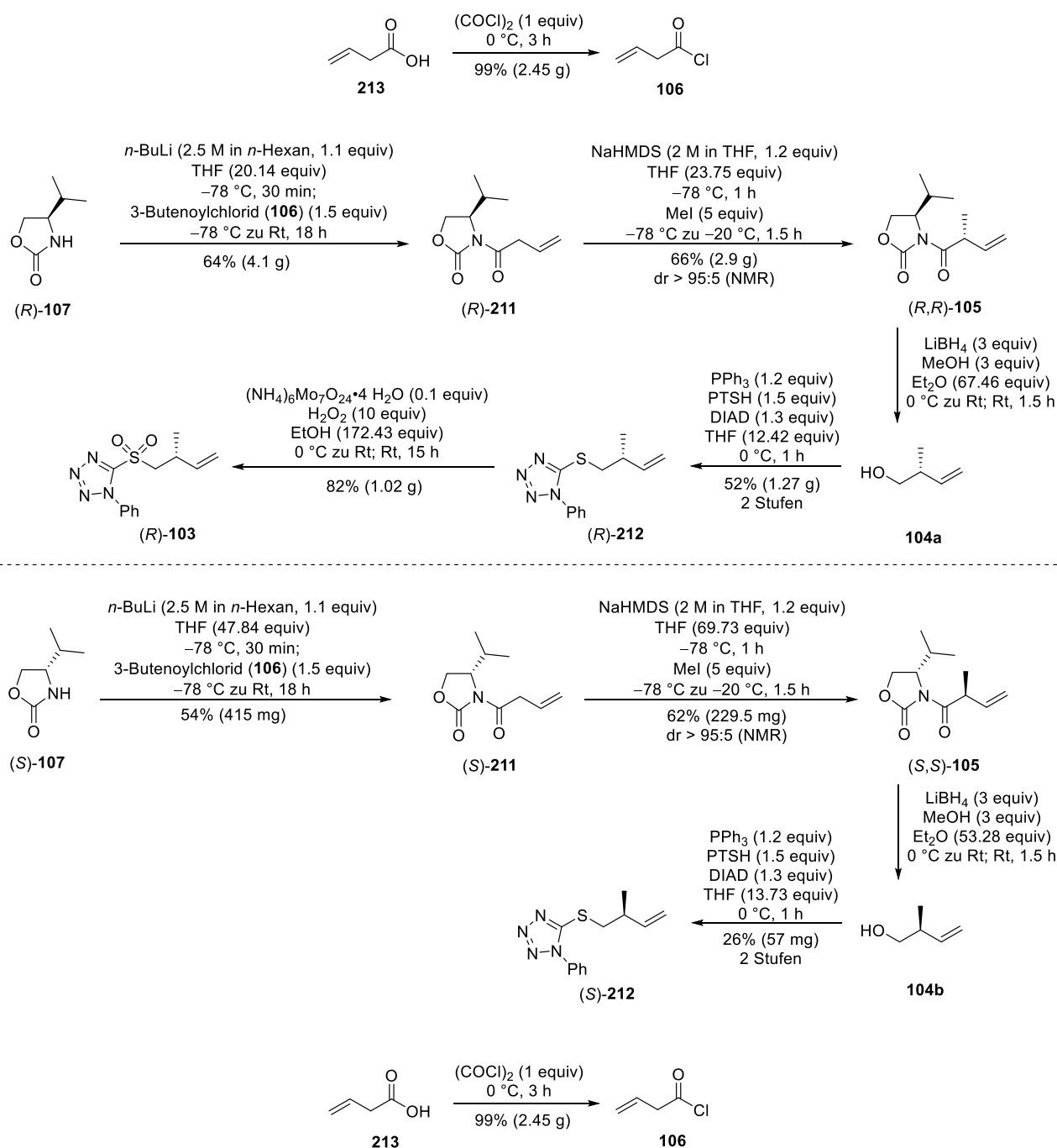


Allylkohol (+)-161 durch Silyletherspaltung.¹⁵⁸ Zu einer klaren Lösung des Silylethers (+)-160 ($\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, 306.52 g/mol, 3.5 g, 11.42 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 30 mL, 26.7 g, 370.27 mmol, 32.42 equiv) wurden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF, $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{NF}$, 1 M in THF, 22.84 mL, 22.84 mmol, 2 equiv) zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die klare Lösung bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (30 mL) verdünnt und das zweiphasige Gemisch für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1 zu 20:1 zu 10:1). Der Allylkohol (+)-161 ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$, 192.26 g/mol, 1.7 g, 8.84 mmol, 77%) wurde als klares Öl erhalten. R_f 0.31 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = +0.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.56 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.34 (dq, $J = 12.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.75–5.85 (m, 2H), 7.28–7.37 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 23.3, 68.4, 70.2, 72.5, 126.4, 127.8, 127.9, 128.5, 137.3, 138.3; **IR** ν 3385 (br. s), 2970 (w), 2855 (m), 1495 (w), 1455 (m), 1365 (m), 1115 (m), 1060 (s), 1025 (m), 970 (s), 865 (w), 735 (s), 605 (m), 460 (m) cm^{-1} .



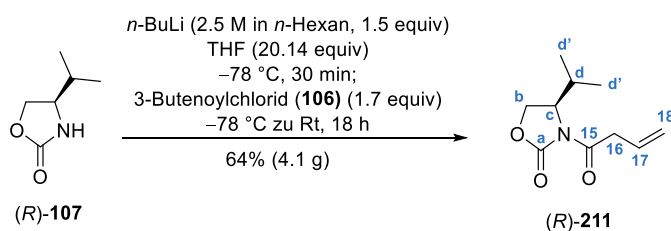
Allylester (–)-154 durch Steglich-Veresterung.¹⁵⁸ Zu einer Lösung des Allylkohols (+)-161 ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$, 192.26 g/mol, 1.5 g, 7.8 mmol, 1 equiv) in Pyridin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 79.1 g/mol, 0.98 g/mL, 20 mL, 19.6 g, 247.79 mmol, 31.77 equiv) wurde bei Raumtemperatur Propionsäureanhydrid ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$, 130.14 g/mol, 1.015 g/mL, 1.74 mL, 1.77 g, 13.65 mmol, 1.75 equiv) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) lieferte den Allylester (–)-154 ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 248.32 g/mol, 1.65 g, 6.64 mmol, 85%) als klares Öl. R_f 0.66 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = -14.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 2.32 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.39 (dq, $J = 11.7, 6.1$ Hz, 1H), 5.71–5.87 (m, 2H), 7.28–7.39 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 9.3, 20.3, 28.0, 70.0, 70.1, 72.5, 127.8, 127.9, 128.3, 128.5, 132.5, 138.3, 173.8; **IR** ν 2980 (w), 2940 (w), 2855 (w), 1730 (s), 1455 (m), 1360 (m), 1270 (m), 1185 (s), 1125 (m), 1080 (s), 1040 (s), 965 (m), 855 (w), 805 (w), 735 (s), 700 (s), 605 (m), 465 (m) cm^{-1} .

8.4.13 Übersicht über die Synthese der Fragmente (*R*)-103 und (*S*)-212 zur Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B (2)

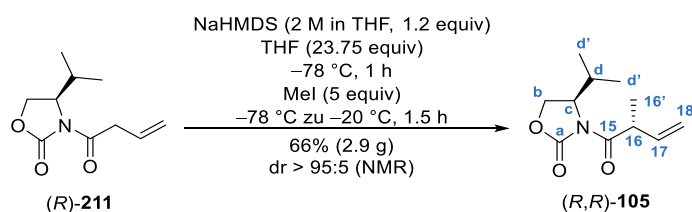


Säurechlorid 106. Zu 3-Butensäure (**213**) ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$, 86.09 g/mol, 1.013 g/mL, 2 mL, 2.026 g, 23.53 mmol, 1 equiv) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ langsam Oxalylchlorid ($(\text{COCl})_2$, $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, 126.93 g/mol, 1.48 g/mL, 2.02 mL, 2.99 g, 23.53 mmol, 1 equiv) getropft und die Reaktionsmischung unter Eisbadkühlung drei Stunden gerührt. Auf den Einhalskolben wurde eine Destillationsapparatur gesetzt und das Produkt bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ destilliert. Das Säurechlorid **106** ($\text{C}_4\text{H}_5\text{ClO}$, 104.53 g/mol, 2.45 g, 23.44 mmol, 99%) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 5.28 (dd, $J = 17.1, 1.1\text{ Hz}$, 1H), 5.32

(dd, $J = 10.2, 1.0$ Hz, 1H), 5.90 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 51.0 (CH_2), 121.2 (CH), 127.8 (CH_2), 171.9 (C).

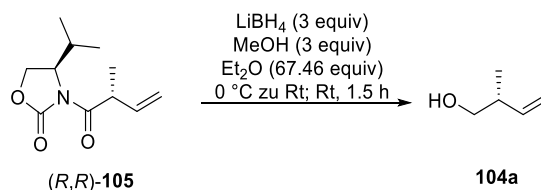


Oxazolidin (R)-211 durch Acylierung. Zu einer Lösung des Auxiliars (R)-**107** ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$, 129.16 g/mol, 4.22 g, 32.64 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 50 mL, 44.5 g, 617.11 mmol, 20.14 equiv) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ n -Butyllithium ($n\text{-BuLi}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 2.5 M in $n\text{-Hexan}$, 19.58 mL, 48.96 mmol, 1.5 equiv) getropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit frisch synthetisiertem 3-Butensäurechlorid (**106**) ($\text{C}_4\text{H}_5\text{ClO}$, 104.53 g/mol, 5.8 g, 55.49 mmol, 1.7 equiv) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde gerührt und dabei über 18 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Die klare, farblose Lösung wurde mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (30 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) extrahiert, die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel im Vakuum eingeeengt. Das farblose Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1) gereinigt und das Acylierungsprodukt (R)-**211** ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 197.23 g/mol, 4.1 g, 20.79 mmol, 64%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.3 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -44.3$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{d}'\text{-CH}_3$), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{d}'\text{-CH}_3$), 2.38 (dq, $J = 7.0, 7.0, 3.9$ Hz, 1H, d-CH), 3.57–3.85 (m, 2H, 16- CH_2) 4.15–4.33 (m, 2H, b- CH_2), 4.43 (dt, $J = 8.2, 3.5$ Hz, 1H, c-CH), 5.16–5.26 (m, 2H, 18- CH_2), 5.99 (ddt, $J = 16.9, 10.4, 6.8$ Hz, 1H, 17-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.8 ($\text{d}'\text{-CH}_3$), 18.1 ($\text{d}'\text{-CH}_3$), 28.5 (d-CH), 40.3 (16- CH_2), 58.6 (c-CH), 63.6 (b- CH_2), 119.2 (18- CH_2), 130.0 (17-CH), 154.1 (15-C), 171.3 (a-C); IR v 3085 (w), 2965 (m), 2880 (w), 2360 (w), 1180 (s), 1700 (s), 1390 (m), 1370 (m), 1350 (m), 1320 (m), 1300 (m), 1240 (m), 1205 (s), 1095 (w), 1060 (m), 1022 (w), 925 (m), 720 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 60.9; H, 7.7; N, 7.1; gefunden: C, 61.3; H, 7.8; N, 6.8.

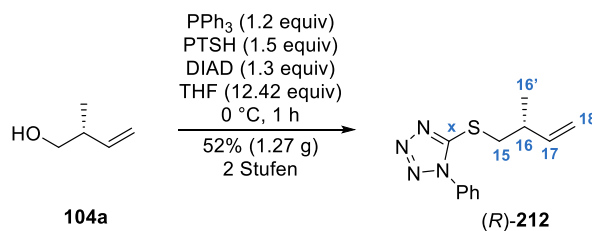


(R,R)-105 durch Methylierung. Zu einer klaren Lösung des Edukts (R)-**211** ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 197.23 g/mol, 4.1 g, 20.79 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 40 mL, 35.6 g, 493.69 mmol, 23.75 equiv) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zunächst Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS, $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NNa}$, 2 M in THF, 12.475 mL, 24.95 mmol, 1.2 equiv) gegeben und die klare Lösung für eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Danach wurde, ebenfalls bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, vorsichtig Methyljodid (MeI, CH_3I , 141.94 g/mol, 2.28 g/mL, 6.47 mL,

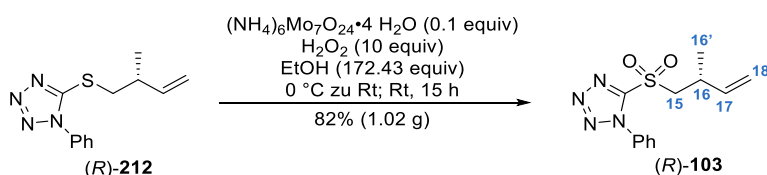
14.75 g, 103.95 mmol, 5 equiv) langsam zu der Lösung getropft und der Reaktionsmischung wurde über 1.5 Stunden unter Rühren erlaubt, auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufzutauen. Die Lösung wurde dann bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (30 mL) verdünnt und das zweiphasige Gemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4). Nach dem Entfernen der Lösungsmittel bei vermindertem Druck wurde das klare, orange Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) gereinigt. Das Produkt (*R,R*)-**105** ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 211.26 g/mol, 2.9 g, 13.72 mmol, 66%, $d_r > 95:5$ gemäß NMR-Auswertung) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.65 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); $[\alpha]_D^{25} = -42.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, d'- CH_3), 0.91 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, d'- CH_3), 1.32 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H, 16'- CH_3), 2.35 (dq, $J = 7.2, 7.0, 4.1\text{ Hz}$, 1H, d-CH), 4.17–4.28 (m, 2H, b- CH_2), 4.40–4.45 (m, 1H, c-CH), 4.45–4.50 (m, 1H, 16-CH), 5.11 (dd, $J = 10.2\text{ Hz}$, 1H, 18- CH^{Z}), 5.15 (d, $J = 17.1\text{ Hz}$, 1H, 18- CH^{E}), 5.97 (ddd, $J = 17.5, 10.1, 7.8\text{ Hz}$, 1H, 17-CH); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 14.8 (d'- CH_3), 17.8 (16'- CH_3), 18.1 (d'- CH_3), 28.6 (d-CH), 41.9 (16-CH), 58.7 (c-CH), 63.4 (b- CH_2), 116.5 (18- CH_2), 137.1 (17-CH), 153.7 (15-C), 175.0 (a-C); **IR** ν 2965 (m), 2935 (m), 2880 (w), 1775 (s), 1700 (s), 1485 (w), 1455 (w), 1385 (m), 1375 (s), 1345 (m), 1300 (m), 1230 (s), 1205 (s), 1120 (w), 1105 (w), 1055 (w), 1015 (m), 995 (m), 925 (w), 775 (m), 715 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 62.5; H, 8.1; N, 6.6; gefunden: C, 62.9; H, 8.2; N, 6.6.



Alkohol 104a durch reduktive Abspaltung. Zu einer klaren Lösung von (*R,R*)-**105** ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 211.26 g/mol, 2.1 g, 9.94 mmol, 1 equiv) und Methanol (MeOH , CH_4O , 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 1.21 mL, 960 mg, 29.82 mmol, 3 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 70 mL, 49.7 g, 670.53 mmol, 67.46 equiv) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam Lithiumborhydrid (LiBH_4 , 21.78 g/mol, 649 mg, 29.82 mmol, 3 equiv) gegeben und die weiße, trübe Reaktionsmischung für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit gesättigter, wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (15 mL) verdünnt und das zweiphasige Gemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et_2O ($4 \times 10\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Das klare Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation (20 mbar, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$) gereinigt. Der flüchtige Alkohol **104a** ($\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}$, 116.2 g/mol, 9.94 mmol–bezogen auf (*R,R*)-**105**) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Aufgrund der hohen Flüchtigkeit wurden keine analytischen Daten erfasst und der Alkohol **104a** direkt weiter umgesetzt.

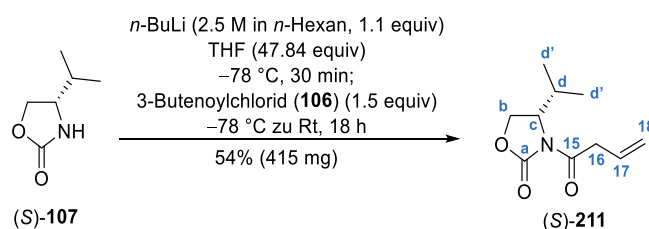


Thioether (R)-212 durch S-Alkylierung. Zu einer klaren Lösung des Alkohols **104a** ($\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}$, 116.2 g/mol, 9.94 mmol–bezogen auf *(R,R)*-**105**) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 10 mL, 8.9 g, 123.42 mmol, 12.42 equiv) wurden unter Eiskühlung nacheinander Triphenylphosphin (PPh_3 , $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$, 262.28 g/mol, 3.13 g, 11.93 mmol, 1.2 equiv), 1-Phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (PTSH , $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$, 178.21 g/mol, 2.66 g, 14.91 mmol, 1.5 equiv) und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD , $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, 202.21 g/mol, 1.027 g/mL, 2.54 mL, 2.61 g, 12.92 mmol, 1.3 equiv) gegeben. Die gelbe Lösung wurde eine Stunde lang bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) und lieferte Thioether *(R)*-**212** ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$, 246.33 g/mol, 1.27 g, 5.16 mmol, 52%–bezogen auf *(R,R)*-**105**) als klares, viskoses Öl. R_f 0.42 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H, 16- CH_3), 2.62–2.74 (m, 1H, 16-CH), 3.41 (d, $J = 3.4\text{ Hz}$, 1H, 15-CH), 3.43 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H, 15-CH), 5.03–5.12 (m, 2H, 18- CH_2), 5.76 (ddd, $J = 17.2, 10.1, 7.3\text{ Hz}$, 1H, 17-CH), 7.54–7.60 (m, 5H; aryl-CH); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 19.5 (16'- CH_3), 37.5 (16-CH), 39.6 (15- CH_2), 115.5 (18- CH_2), 124.0 (aryl-CH), 129.9 (aryl-CH), 130.2 (aryl-CH), 133.8 (aryl-C), 141.0 (17-CH), 154.7 (x-C); **IR** ν 3075 (w), 2965 (w), 2930 (w), 2870 (w), 1640 (m), 1595 (m), 1500 (s), 1460 (m), 1410 (s), 1385 (s), 1315 (m), 1280 (m), 1240 (s), 1090 (m), 1075 (m), 1055 (m), 1015 (m), 995 (m), 915 (s), 760 (s), 712 (w), 695 (m), 555 (m), 500 (w), 470 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$: C, 58.5; H, 5.7; N, 22.7; gefunden: C, 58.6; H, 5.9; N, 22.8.

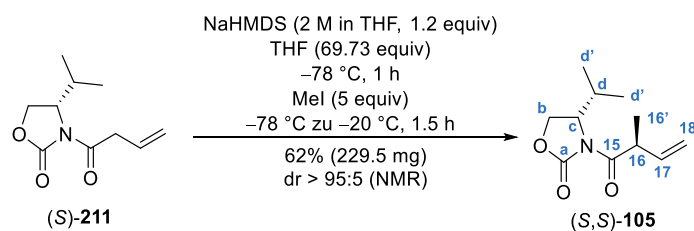


Sulfon (R)-103 durch S-Oxidation. Zu einer klaren Lösung des Thioethers *(R)*-**212** ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$, 246.33 g/mol, 1.1 g, 4.47 mmol, 1 equiv) in EtOH ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 45 mL, 35.51 g, 770.78 mmol, 172.43 equiv) wurde unter Eiskühlung eine gelbe Lösung aus Ammoniumheptamolybdat Tetrahydrat ($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{ H}_2\text{O}$, 1235.68 g/mol, 0.56 g, 0.45 mmol, 0.1 equiv) in H_2O_2 (30%ig in H_2O , 34.02 g/mol, 1.11 g/mL, 4.57 mL, 5.07 g, 44.7 mmol, 10 equiv) getropft. Nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter, wässriger NaCl -Lösung (50 mL) und CH_2Cl_2 (30 mL) verdünnt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen

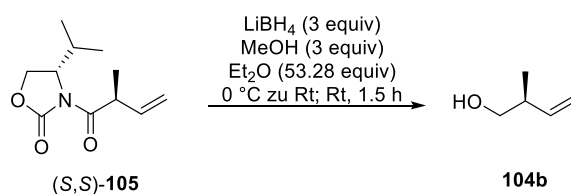
getrocknet (MgSO_4) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) gereinigt und das Sulfon (*R*)-**103** ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 278.33 g/mol, 1.02 g, 3.66 mmol, 82%) als weißer Feststoff erhalten. R_f 0.6 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); Smp. 54–56 °C; $[\alpha]_D^{20} = +6.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 16'- CH_3), 2.98–3.09 (m, 1H, 16-CH), 3.69 (dd, $J = 14.6, 6.4$ Hz, 1H, 15-CH), 3.91 (dd, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 1H, 15-CH), 5.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 18- CH^Z), 5.10 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, 18- CH^E), 5.75 (ddd, $J = 17.3, 10.1, 7.5$ Hz, 1H, 17-CH), 7.59–7.68 (m, 5H, aryl-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 20.1 (16'- CH_3), 32.9 (16-CH), 61.4 (15- CH_2), 115.9 (18- CH_2), 125.3 (aryl-CH), 129.8 (aryl-CH), 131.6 (aryl-CH), 139.6 (17-CH); $\text{IR } \nu$ 2975 (w), 1645 (w), 1595 (w), 1500 (s), 1460 (m), 1395 (m), 1345 (s), 1320 (s), 1295 (m), 1260 (w), 1175 (w), 1155 (s), 1125 (m), 1110 (m), 1090 (m), 1075 (m), 1055 (m), 1015 (m), 935 (m), 930 (s), 810 (m), 770 (s), 690 (s), 625 (s), 550 (s), 525 (s), 490 (s), 460 (s), cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 51.8; H, 5.1; N, 20.1; gefunden: C, 51.9; H, 5.1; N, 20.4.



Oxazolidin (*S*)-211 durch Acylierung. Zu einer Lösung des Auxiliars (*S*)-**107** ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$, 129.16 g/mol, 0.5 g, 3.87 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 15 mL, 13.35 g, 185.13 mmol, 47.84 equiv) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 2.5 M in *n*-Hexan, 1.7 mL, 4.26 mmol, 1.1 equiv) getropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei -78 °C mit frisch synthetisiertem 3-Butensäurechlorid (**106**) ($\text{C}_4\text{H}_5\text{ClO}$, 104.53 g/mol, 607 mg, 5.81 mmol, 1.5 equiv) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde gerührt und dabei über 18 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Die klare, farblose Lösung wurde mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (10 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert, die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Das farblose Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1 zu 10:1) gereinigt und das Acylierungsprodukt (*S*)-**211** ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 197.23 g/mol, 415 mg, 2.1 mmol, 54%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.21 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = +39.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, d' - CH_3), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, d' - CH_3), 2.38 (dq, $J = 7.2, 6.9, 4.0$ Hz, 1H, d-CH), 3.64–3.80 (m, 2H, 16- CH_2), 4.20–4.30 (m, 2H, b- CH_2), 4.43 (dt, $J = 8.3, 3.4$ Hz, 1H, c-CH), 5.19–5.26 (m, 2H, 18- CH_2), 5.99 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.8$ Hz, 1H, 17-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 14.8 (d' - CH_3), 18.1 (d' - CH_3), 28.5 (d-CH), 40.3 (16- CH_2), 58.6 (c-CH), 63.6 (b- CH_2), 119.2 (18- CH_2), 130.1 (17-CH), 154.1 (15-C), 171.3 (a-C); $\text{IR } \nu$ 3085 (w), 2965 (m), 2875 (w), 1780 (s), 1700 (s), 1390 (m), 1370 (m), 1350 (m), 1320 (m), 1300 (m), 1235 (m), 1205 (s), 1120 (m), 1095 (m), 1060 (m), 1020 (m), 1005 (m), 975 (m), 925 (m), 775 (m), 720 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 198.1125; gefunden: 198.1125.

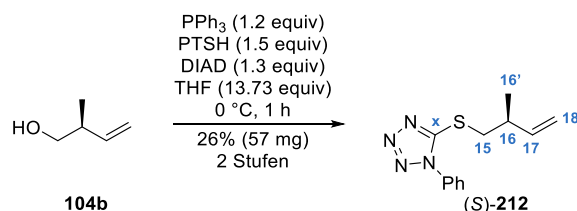


(S,S)-105 durch Methylierung. Zu einer klaren Lösung des Edukts (S)-211 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 197.23 g/mol, 0.35 g, 1.77 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 10 mL, 8.9 g, 123.42 mmol, 69.73 equiv) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zunächst Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS, $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NNa}$, 2 M in THF, 1.06 mL, 2.12 mmol, 1.2 equiv) gegeben und die klare Lösung für eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Danach wurde, ebenfalls bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, vorsichtig Methyljodid (MeI, CH_3I , 141.94 g/mol, 2.28 g/mL, 0.55 mL, 1.26 g, 8.85 mmol, 5 equiv) langsam zu der Lösung getropft und der Reaktionsmischung wurde über 1.5 Stunden unter Rühren erlaubt, auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ aufzutauen. Die Lösung wurde dann bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (10 mL) verdünnt und das zweiphasige Gemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4). Nach dem Entfernen der Lösemittel bei vermindertem Druck wurde das klare, orange Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) gereinigt. Das Produkt (S,S)-105 ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 211.26 g/mol, 229.5 mg, 1.09 mmol, 62%, dr > 95:5 gemäß NMR-Auswertung) wurde als farbloses Öl erhalten. R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{d}'\text{-CH}_3$), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{d}'\text{-CH}_3$), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $16'\text{-CH}_3$), 2.35 (dq, $J = 7.3, 7.1, 4.4$ Hz, 1H, d-CH), 4.18–4.29 (m, 2H, b-CH₂), 4.40–4.44 (m, 1H, c-CH), 4.44–4.52 (m, 1H, 16-CH), 5.09–5.19 (m, 2H, 18-CH₂), 5.97 (ddd, $J = 17.5, 10.1, 7.8$ Hz, 1H, 17-CH); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 14.9 ($\text{d}'\text{-CH}_3$), 17.8 ($16'\text{-CH}_3$), 18.1 ($\text{d}'\text{-CH}_3$), 28.7 (d-CH), 41.9 (16-CH), 58.8 (c-CH), 63.4 (b-CH₂), 116.5 (18-CH₂), 137.2 (17-CH), 153.7 (15-C), 175.0 (a-C); **IR** ν 2965 (m), 2935 (m), 2880 (w), 1780 (s), 1700 (s), 1640 (w), 1485 (w), 1460 (w), 1385 (m), 1375 (s), 1345 (m), 1300 (m), 1230 (s), 1205 (s), 1120 (w), 1105 (w), 1055 (m), 1015 (w), 995 (m), 955 (w), 925 (w), 775 (w), 755 (w), 715 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 62.5; H, 8.1; N, 6.6; gefunden: C, 62.4; H, 8.1; N, 6.4.



Alkohol 104b durch reduktive Abspaltung. Zu einer Lösung von (S,S)-105 ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 211.26 g/mol, 0.19 g, 0.899 mmol, 1 equiv) und Methanol (MeOH , CH_4O , 32.04 g/mol, 0.792 g/mL, 0.109 mL, 86 mg, 2.697 mmol, 3 equiv) in Et_2O ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 5 mL, 3.55 g, 47.9 mmol, 53.28 equiv) wurde unter Eiskühlung langsam Lithiumborhydrid (LiBH_4 , 21.78 g/mol, 59 mg, 2.697 mmol, 3 equiv) gegeben und die weiße, trübe Reaktionsmischung für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit gesättigter, wässriger Na-K-Tartrat-Lösung (10 mL) verdünnt und

das zweiphasige Gemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (4×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Das klare Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation (20 mbar, 100 °C) gereinigt. Der flüchtige Alkohol **104b** (C₇H₁₆O, 116.2 g/mol, 0.899 mmol-bezogen auf (S,S)-**105**) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Aufgrund der hohen Flüchtigkeit wurden keine analytischen Daten erfasst und der Alkohol **104b** direkt weiter umgesetzt.

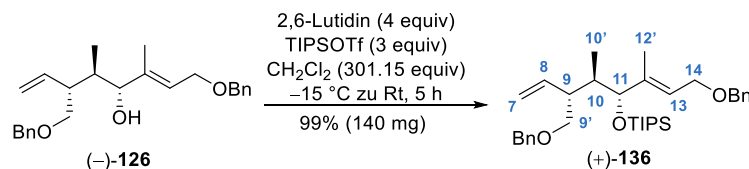


Thioether (S,S)-212 durch S-Alkylierung. Zu einer Lösung des Alkohols **104b** (C₇H₁₆O, 116.2 g/mol, 0.899 mmol-bezogen auf (S,S)-**105**) in THF (C₄H₈O, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 1 mL, 0.89 g, 12.34 mmol, 13.73 equiv) wurden bei 0 °C nacheinander Triphenylphosphin (PPh₃, C₁₈H₁₅P, 262.28 g/mol, 0.283 g, 1.079 mmol, 1.2 equiv), 1-Phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (PTSH, C₇H₆N₄S, 178.21 g/mol, 0.24 g, 1.349 mmol, 1.5 equiv) und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD, C₈H₁₄N₂O₄, 202.21 g/mol, 1.027 g/mL, 0.23 mL, 0.236 g, 1.169 mmol, 1.3 equiv) gegeben. Die gelbe Lösung wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt und dann mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (3 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) und lieferte Thioether (S,S)-**212** (C₁₂H₁₄N₄S, 246.33 g/mol, 57 mg, 0.23 mmol, 26%–bezogen auf (S,S)-**105**) als klares, viskoses Öl. R_f 0.4 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁰ = –4.9 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 16'-CH₃), 2.63–2.74 (m, 1H, 16-CH), 3.38–3.46 (m, 2H, 15-CH₂), 5.05 (d, J = 10.3 Hz, 1H, 18-CH²), 5.09 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 18-CH¹), 5.75 (ddd, J = 17.3, 10.2, 7.3 Hz, 1H, 17-CH), 7.52–7.59 (m, 5H, aryl-CH); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 19.5 (16'-CH₃), 37.5 (16-CH), 39.6 (15-CH₂), 115.5 (18-CH₂), 124.0 (aryl-CH), 129.9 (aryl-CH), 130.2 (aryl-CH), 133.8 (aryl-C), 141.0 (17-CH), 154.7 (x-C); IR ν 3075 (w), 2965 (m), 2930 (m), 1640 (w), 1595 (m), 1500 (s), 1460 (m), 1410 (s), 1385 (s), 1280 (w), 1240 (m), 1090 (m), 1075 (m), 1055 (m), 1015 (m), 995 (m), 920 (m), 760 (s), 695 (s), 555 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₂H₁₅N₄S: 247.1012; gefunden: 247.1012.

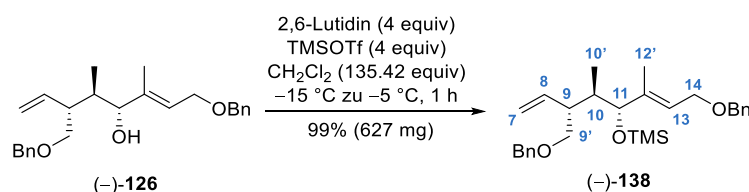
8.4.14 Versuchsdurchführung und Charakterisierung: Schutzgruppenoperationen an (–)-**126** und (–)-**39**

Allgemeine Vorschrift A zur Silyletherbildung durch Schutzgruppenoperation. Zu einer klaren Lösung von Allylalkohol (–)-**126** oder (–)-**39** (1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL) wurden bei –15 °C nacheinander 2,6-Lutidin (C₇H₉N, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 4 equiv) und Silyltriflat (3–4 equiv) gegeben. Die klare Reaktionslösung wurde eine Stunde gerührt und dabei auf –5 °C aufgetaut. Die Reaktionslösung

wurde mit pH 7-Puffer verdünnt und das zweiphasige Gemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) lieferte die Silylether (+)-**136**, (–)-**138** und (–)-**196**.

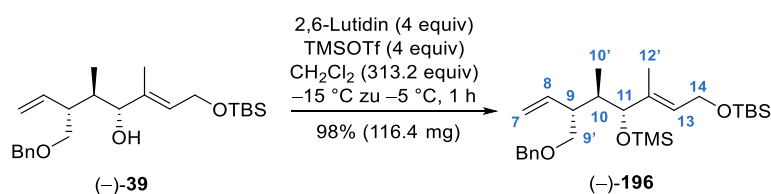


Silylether (+)-136 durch Schutzgruppenoperation. Es wurde die allgemeine Vorschrift A verwendet. Der Allylalkohol (–)-**126** ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3$, 380.52 g/mol, 0.1 g, 0.26 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 5 mL, 6.65 g, 78.3 mmol, 301.15 equiv) wurde mit 2,6-Lutidin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 0.12 mL, 111 mg, 1.04 mmol, 4 equiv) und Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat (TIPSOTf, $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$, 306.42 g/mol, 1.14 g/mL, 0.21 mL, 239 mg, 0.78 mmol, 3 equiv) umgesetzt und gereinigt. Der Silylether (+)-**136** ($\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}$, 536.87 g/mol, 140 mg, 0.26 mmol, 99%) konnte als klare, farblose Flüssigkeit erhalten werden. R_f 0.73 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = +0.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.00–1.13 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.59 (s, 3H, 12'-CH₃), 1.88–1.96 (m, 1H, 10-CH), 2.93–3.02 (m, 1H, 9-CH), 3.44–3.52 (m, 2H, 9'-CH₂), 3.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 11-CH), 4.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, 14-CH₂), 4.46–4.57 (m, 4H, 2×benzyl-CH), 5.10 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, 7-CH^E), 5.13 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, 7-CH^Z), 5.52 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, 13-CH), 5.75 (ddd, $J = 17.4, 10.3, 8.5$ Hz, 1H, 8-CH), 7.29–7.35 (m, 10H, 2×aryl-CH); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 11.8 (10'-CH₃), 12.2 (12'-CH₃), 13.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.2 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.5 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 37.6 (10-CH), 42.2 (9-CH), 66.5 (14-CH₂), 72.1 (9-CH₂), 72.5 (benzyl-CH₂), 72.6 (benzyl-CH₂), 81.1 (11-CH), 117.3 (7-CH₂), 124.9 (13-CH), 127.5 (aryl-CH), 127.6 (aryl-CH), 127.7 (aryl-CH), 128.4 (aryl-CH), 128.5 (aryl-CH), 136.7 (8-CH), 138.6 (aryl-C), 138.9 (aryl-C), 140.4 (12-C); **IR** ν 3066 (w), 3030 (s), 2945 (m), 2865 (s), 1495 (w), 1455 (m), 1385 (m), 1365 (m), 1250 (m), 1205 (m), 1095 (s), 1055 (s), 1030 (m), 1000 (m), 915 (m), 885 (s), 830 (m), 735 (s), 695 (s), 680 (s), cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{NaSi}$: 559.3578; gefunden: 559.3590; m/z $[\text{M}+\text{K}]^+$ berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{KSi}$: 575.3317; gefunden: 575.3322; m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{NSi}$: 554.4024; gefunden: 554.4038.



Silylether (–)-138 durch Schutzgruppenoperation. Es wurde die allgemeine Vorschrift A verwendet. Der Allylalkohol (–)-**126** ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3$, 380.52 g/mol, 0.54 g, 1.42 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 15 mL, 19.95 g, 234.9 mmol, 165.42 equiv) wurde mit 2,6-Lutidin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 0.66 mL, 609 mg, 5.68 mmol, 4 equiv) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf, $\text{C}_4\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$, 222.25

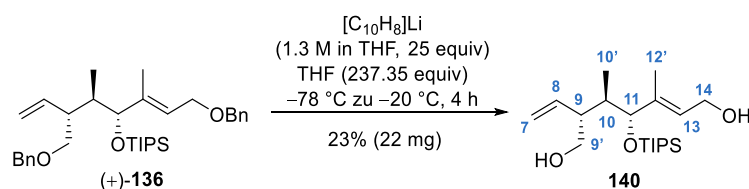
g/mol, 1.228 g/mL, 1.03 mL, 1.26 g, 5.68 mmol, 4 equiv) umgesetzt und gereinigt. Der Silylether (–)-**138** ($C_{28}H_{40}O_3Si$, 452.71 g/mol, 627 mg, 1.38 mmol, 99%) konnte als klare, farblose Flüssigkeit erhalten werden. R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1); $[\alpha]_D^{25} = -3.6$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $10'$ -CH₃), 1.56 (s, 3H, $12'$ -CH₃), 1.87 (dq, $J = 16.9, 6.9, 2.6$ Hz, 1H, 10-CH), 2.95–3.04 (m, 1H, 9-CH), 3.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $9'$ -CH₂), 3.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 11-CH), 4.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 14-CH₂), 4.46–4.59 (m, 4H, $2 \times$ benzyl-CH₂), 5.12 (dd, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H, 7-CH^F), 5.16 (dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 1H, 7-CH^Z), 5.50 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, 13-CH), 5.67 (ddd, $J = 17.1, 9.8, 8.9$ Hz, 1H, 8-CH), 7.27–7.36 (m, 10H, $2 \times$ aryl-CH); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 0.5 ($Si(CH_3)_3$), 10.9 ($10'$ -CH₃), 11.1 ($12'$ -CH₃), 36.5 (10-CH), 42.6 (9-CH), 66.4 (14-CH₂), 72.1 ($9'$ -CH₂), 72.4 (benzyl-CH₂), 72.8 (benzyl-CH₂), 81.2 (11-CH), 117.9 (7-CH₂), 125.0 (13-CH), 127.6 (aryl-CH), 127.7 (aryl-CH), 127.8 (aryl-CH), 128.4 (aryl-CH), 128.5 (aryl-CH), 136.1 (8-CH), 138.6 (aryl-C), 138.8 (aryl-C), 140.3 (12-C); **IR** ν 3065 (w), 3030 (w), 2960 (m), 2855 (m), 1495 (w), 1455 (m), 1365 (m), 1250 (s), 1205 (m), 1095 (s), 1055 (s), 1030 (s), 915 (m), 880 (s), 840 (s), 735 (s), 695 (s), cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{28}H_{40}O_3Si$: C, 74.3; H, 8.9; gefunden: C, 74.3; H, 9.1.



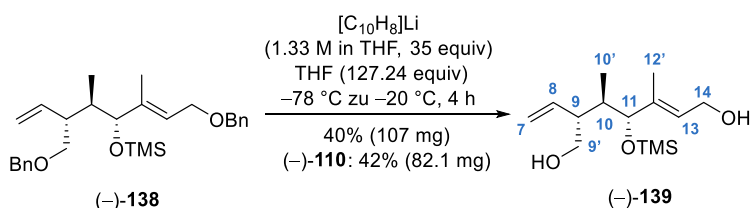
Silylether (–)-196 durch Schutzgruppenoperation. Es wurde die allgemeine Vorschrift A verwendet. Der Allylalkohol (–)-**39** ($C_{24}H_{40}O_3Si$, 404.67 g/mol, 0.1 g, 0.25 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 5 mL, 6.65 g, 78.3 mmol, 313.2 equiv) wurde mit 2,6-Lutidin (C_7H_9N , 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 116 μ L, 107 mg, 1 mmol, 4 equiv) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf, $C_4H_9F_3O_3SSi$, 222.25 g/mol, 1.228 g/mL, 0.18 mL, 222 mg, 1 mmol, 4 equiv) umgesetzt und gereinigt. Der Silylether (–)-**196** ($C_{27}H_{48}O_3Si_2$, 476.85 g/mol, 116.4 mg, 0.244 mmol, 96%) konnte als klare, farblose Flüssigkeit erhalten werden. R_f 0.74 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = -3.9$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$); **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.06 (s, 6H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.06 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $10'$ -CH), 0.89 (s, 9H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 1.52 (s, 3H, $12'$ -CH₃), 1.86 (dq, $J = 9.8, 7.2, 2.6$ Hz, 1H, 10-CH), 2.99 (tdd, $J = 9.7, 7.5, 2.8$ Hz, 1H, 9-CH), 3.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $9'$ -CH₂), 3.66 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, 11-CH), 4.16–4.23 (m, 2H, 14-CH₂), 4.46–4.58 (m, 2H, benzyl-CH₂), 5.08–5.17 (m, 2H, 7-CH₂), 5.40 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, 13-CH), 5.67 (ddd, $J = 18.0, 10.8, 9.3$ Hz, 1H, 8-CH), 7.28–7.36 (m, 5H, aryl-CH); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ –5.0 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.4 ($Si(CH_3)_3$), 10.9 ($10'$ -CH₃, $12'$ -CH₃), 18.5 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 26.1 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 36.6 (10-CH), 42.6 (9-CH), 60.0 (14-CH₂), 72.5 ($9'$ -CH₂), 72.8 (benzyl-CH₂), 81.2 (11-CH), 117.8 (7-CH₂), 127.6 (aryl-CH), 127.8 (aryl-CH), 128.4 (aryl-CH), 128.5 (13-CH), 136.3 (8-CH), 137.1, 138.9 (aryl-C, 12-C); **IR** ν 3070 (w), 3030 (w), 2955 (s), 2930 (s), 2885 (m), 2855 (s), 1470 (m), 1460 (m), 1380 (m), 1360 (m), 1250 (s), 1205 (w), 1100 (s), 1070 (s), 1050 (s), 1005 (m), 915 (w), 880 (m), 835 (s), 775 (m), 750 (m), 695 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $C_{27}H_{48}O_3Si_2$: C, 68.0; H, 10.2; gefunden: C, 68.1; H, 10.2.

8.4.15 Versuchsdurchführung und Charakterisierung: Benzyletherspaltung

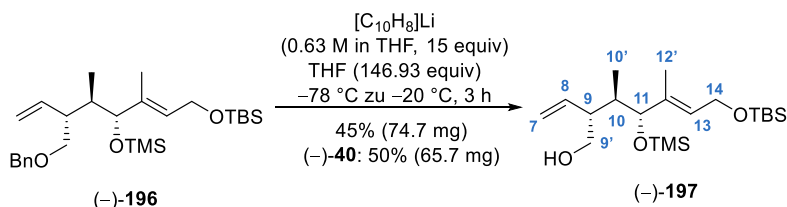
Allgemeine Versuchsvorschrift B zur Benzyletherspaltung. Zu einer Lösung von Naphthalin ($C_{10}H_8$, 128.17 g/mol, 22.5–52.5 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL) wurde stückchenweise frisch geschnittenes Lithium (Li, 6.94 g/mol, 15–35 equiv) gegeben. Nach zehn Minuten färbte sich die Lösung dunkelgrün bis schwarz und sie wurde für 3.5 Stunden gerührt, dann langsam an der Kolbenwand entlang zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung der Benzylether (+)-**136**, (–)-**138** oder (–)-**196** (1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde mehrere Stunden gerührt und dabei langsam auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ aufgewärmt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die schwarze Reaktionsmischung mit wässriger, gesättigter NH_4Cl -Lösung verdünnt, was zur Entfärbung führte. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Bei der Entfernung der Lösemittel im Vakuum fiel ein weißer Feststoff aus, der mit Cyclohexan– CH_2Cl_2 100:1 gelöst wurde. Der leicht orange Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat) und lieferte die Alkohole **140**, (–)-**139** und (–)-**197**.



Diol 140 durch Benzyletherspaltung. Es wurde die allgemeine Vorschrift B verwendet. Zu einer klaren Lösung von Naphthalin ($C_{10}H_8$, 128.17 g/mol, 1.25 g, 9.75 mmol, 37.5 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 5 mL, 4.45 g, 61.71 mmol, 237.35 equiv) wurde bei Raumtemperatur portionsweise frisch geschnittenes Lithium (Li, 6.94 g/mol, 45 mg, 6.5 mmol, 25 equiv) gegeben. Die Reaktionslösung verfärbte sich innerhalb von 10 Minuten dunkelgrün und wurde für 3.5 Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen. Die dunkelgrüne Lösung von Lithiumnaphthalid ($[C_{10}H_8]Li$, ca. 1.3 M in THF, 25 equiv–in der Annahme, dass das Startmaterial komplett umgesetzt wurde) wurde dann bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung aus Silylether (+)-**136** ($C_{34}H_{52}O_3Si$, 536.87 g/mol, 0.14 g, 0.26 mmol, 1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 5 mL, 4.45 g, 61.71 mmol, 237.35 equiv) gegeben, vier Stunden lang gerührt und dann aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1 zu 5:1 zu 2:1) konnte das Diol **140** ($C_{20}H_{40}O_3Si$, 356.62 g/mol, 22 mg, 0.06 mmol, 23%) als viskoses Öl erhalten werden. R_f 0.28 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); $^1H\text{ NMR}$ (600 MHz, $CDCl_3$) δ 0.70 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H, $10'$ - CH_3), 1.06 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 21H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 1.63 (s, 3H, $12'$ - CH_3), 1.79 (dq, $J = 9.7, 7.3, 3.4\text{ Hz}$, 1H, 10 -CH), 2.68–2.75 (m, 1H, 9 -CH), 3.52–3.61 (m, 2H, $9'$ - CH_2), 3.95 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H, 11 -CH), 4.20 (qd, $J = 12.6, 6.5\text{ Hz}$, 2H, 14 - CH_2), 5.15 (dd, $J = 17.3, 1.1\text{ Hz}$, 1H, 7 - CH^E), 5.23 (dd, $J = 10.4, 1.7\text{ Hz}$, 1H, 7 - CH^Z), 5.53 (t, $J = 6.3\text{ Hz}$, 1H, 13 -CH), 5.71 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 9.1\text{ Hz}$, 1H, 8 -CH); OH-Gruppen wurden nicht detektiert. $^{13}C\text{ NMR}$ (151 MHz, $CDCl_3$) δ 12.1 ($12'$ - CH_3), 12.4 ($10'$ - CH_3), 13.0 ($Si(CH_2CH_3)_3$), 18.5 ($Si(CH_2CH_3)_3$), 38.2 (10 -CH), 46.4 (9 -CH), 59.4 (14 - CH_2), 64.8 ($9'$ - CH_2), 81.1 (11 -CH), 118.9 (7 - CH_2), 127.1 (13 -CH), 136.6 (8 -CH), 139.7 (12 -C). Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.



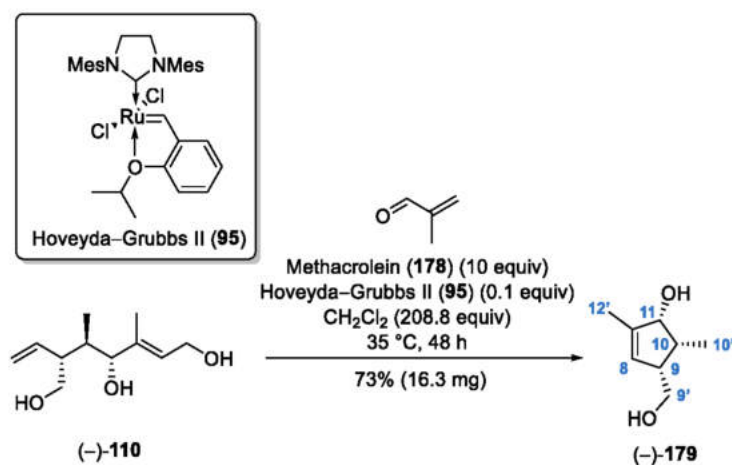
Diol (-)-139 durch Benzyletherspaltung. Es wurde die allgemeine Vorschrift B verwendet. Zu einer klaren Lösung von Naphthalin ($C_{10}H_8$, 128.17 g/mol, 6.53 g, 50.925 mmol, 52.5 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 30 mL, 26.7 g, 370.27 mmol, 381.72 equiv) wurde bei Raumtemperatur portionsweise frisch geschnittenes Lithium (Li, 6.94 g/mol, 236 mg, 39.95 mmol, 35 equiv) gegeben. Die Reaktionslösung verfärbte sich innerhalb von 10 Minuten dunkelgrün und wurde für 3.5 Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen. Die dunkelgrüne Lösung von Lithiumnaphthalid ($[C_{10}H_8]Li$, ca. 1.33 M in THF, 35 equiv—in der Annahme, dass das Startmaterial komplett umgesetzt wurde) wurde dann bei $-78\text{ }^{\circ}C$ zu einer Lösung aus Silylether (-)-138 ($C_{28}H_{40}O_3Si$, 452.71 g/mol, 0.44 g, 0.97 mmol, 1 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 10 mL, 8.9 g, 123.42 mmol, 127.24 equiv) gegeben, vier Stunden lang gerührt und dann aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1 zu 5:1 zu 2:1 zu EtOAc) konnte das Diol (-)-139 ($C_{14}H_{28}O_3Si$, 272.46 g/mol, 107 g, 0.39 mmol, 40%) als weißer Feststoff erhalten werden. Zusätzlich wurde das Triol (-)-110 ($C_{11}H_{20}O_3$, 200.28 g/mol, 82.1 mg, 0.41 mmol, 42%) als hochviskoses Öl erhalten. R_f 0.63 (Ethylacetat); Smp. 106–110 $^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25} = -11.5$ ($c = 0.5$ in $CHCl_3$); **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.07 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.58 (s, 3H, 12'-CH₃), 1.78 (dq, $J = 9.8, 7.8, 3.5$ Hz, 1H, 10-CH), 2.67–2.74 (m, 1H, 9-CH), 3.54–3.62 (m, 2H, 9'-CH₂), 3.67 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 11-CH), 4.15–4.24 (m, 2H, 14-CH₂), 5.16 (dd, $J = 17.2, 2.0$ Hz, 1H, 7-CH^F), 5.23 (dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H, 7-CH^Z), 5.49 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, 13-CH), 5.68 (dt, $J = 17.1, 9.9$ Hz, 1H, 8-CH); OH-Gruppen wurden nicht detektiert. **¹³C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 0.4 ($Si(CH_3)_3$), 10.9 (12'-CH₃), 11.7 (10'-CH₃), 36.8 (10-CH), 46.9 (9-CH), 59.3 (14-CH₂), 64.9 (9'-CH₂), 81.4 (11-CH), 119.1 (7-CH₂), 127.2 (13-CH), 136.2 (8-CH), 139.6 (12-C); **IR** ν 3320 (br. s), 2965 (m), 2930 (m), 2880 (m), 1340 (w), 1345 (m), 1380 (m), 1300 (m), 1070 (m), 1005 (s), 920 (m), 700 (m) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{14}H_{29}O_3Si$: 273.18860; gefunden: 273.18817.



Alkohol (-)-197 durch Benzyletherspaltung. Es wurde die allgemeine Vorschrift B verwendet. Zu einer klaren Lösung von Naphthalin ($C_{10}H_8$, 128.17 g/mol, 1.21 g, 9.45 mmol, 22.5 equiv) in THF (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 10 mL, 8.9 g, 123.42 mmol, 293.86 equiv) wurde bei Raumtemperatur portionsweise frisch geschnittenes Lithium (Li, 6.94 g/mol, 44 mg, 6.3 mmol, 15 equiv) gegeben. Die Reaktionslösung

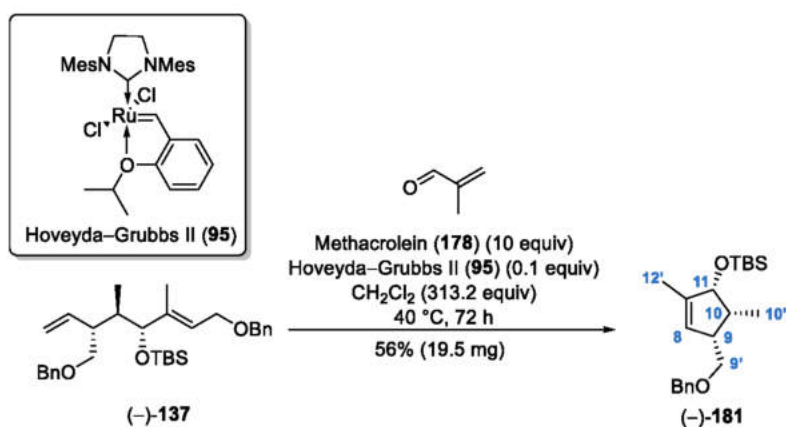
verfärbte sich innerhalb von 10 Minuten dunkelgrün und wurde für 3.5 Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen. Die dunkelgrüne Lösung von Lithiumnaphthalid ($[\text{C}_{10}\text{H}_8]\text{Li}$, ca. 0.63 M in THF, 15 equiv–in der Annahme, dass das Startmaterial komplett umgesetzt wurde) wurde dann bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung aus Silylether (–)-**196** ($\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2$, 476.85 g/mol, 0.2 g, 0.42 mmol, 1 equiv) in THF ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.89 g/mL, 5 mL, 4.45 g, 61.71 mmol, 146.93 equiv) gegeben, für drei Stunden gerührt und dann aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 20:1 zu 5:1 zu 2:1) konnte der Alkohol (–)-**197** ($\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$, 386.72 g/mol, 74.7 mg, 0.19 mmol, 45%) neben Diol (–)-**40** ($\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$, 314.54 g/mol, 65.7 mg, 0.21 mmol, 50%) als klares Öl erhalten werden. R_f 0.39 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -12.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (700 MHz, CDCl_3) δ 0.05–0.08 (m, 15H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ und $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $10'$ - CH_3), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (br. s, 1H, OH), 1.53 (s, 3H, $12'$ - CH_3), 1.77 (dq, $J = 10.0, 6.9, 3.3$ Hz, 1H, 10 -CH), 2.70 (tdd, $J = 7.4, 5.8, 3.4$ Hz, 1H, 9 -CH), 3.55–3.62 (m, 2H, $9'$ - CH_2), 3.65 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 11 -CH), 4.17–4.23 (m, 2H, 14 - CH_2), 5.16 (dd, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H, 7 - CH^E), 5.23 (dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 1H, 7 - CH^Z), 5.41 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, 13 -CH), 5.69 (ddd, $J = 17.1, 9.9, 7.4$ Hz, 1H, 8 -CH); **$^{13}\text{C NMR}$** (176 MHz, CDCl_3), δ -5.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 10.9 ($12'$ - CH_3), 11.7 ($10'$ - CH_3), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.9 (10 -CH), 47.1 (9 -CH), 59.9 (14 - CH_2), 65.0 ($9'$ - CH_2), 81.6 (11 -CH), 119.0 (7 - CH_2), 128.7 (13 -CH), 136.4 (8 -CH), 136.8 (12 -C); **IR** ν 3360 (br. m), 2955 (m), 2930 (m), 2860 (m), 1460 (w), 1380 (w), 1250 (s), 1100 (s), 1050 (s), 915 (m), 835 (s), 775 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{Si}$: 387.27452; gefunden: 387.27527.

8.4.16 Versuchsdurchführung und Charakterisierung: Ruthenium-katalysierte Ansätze



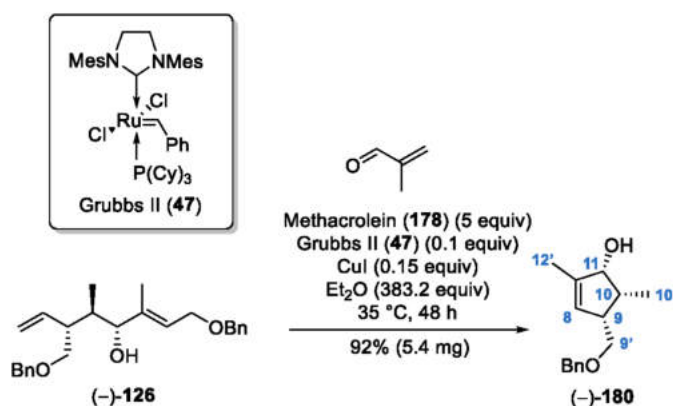
Cyclopentenoid (–)-179 durch Ringschlussmetathese. (Anmerkung: Methacrolein (**178**) wird für die Ringschlussmetathese nicht benötigt, geplant war eine Kreuzmetathese). In einem verschließbaren Hochdruckgefäß wurde zu einer klaren Lösung des Alkens (–)-**110** ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 200.28 g/mol, 30 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2 mL, 2.66 g, 31.32 mmol, 208.8 equiv) bei Raumtemperatur nacheinander frisch destilliertes Methacrolein (**178**) ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$, 70.09 g/mol, 0.83 g/mL, 126.5 μL , 105 mg, 1.5 mmol, 10 equiv) und Hoveyda–Grubbs II (**95**) ($\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORu}$, 626.62 g/mol, 9.4 mg, 0.015 mmol, 0.1 equiv) gegeben. Das Gefäß wurde verschlossen und die grüne Lösung bei $35\text{ }^\circ\text{C}$ im Ölbad für 48 Stunden gerührt, wobei sie sich schwarz färbte. Die Reaktionsmischung wurde in einen Rundhalskolben überführt

und das Lösemittel vorsichtig bei vermindertem Druck entfernt (Achtung: bis max. 200 mbar bei 40 °C) und der schwarze Rückstand über Säulenchromatographie (Pentan–Diethylether, 5:1 zu 2:1 zu 1:1) gereinigt. Das Cyclopentenoid (–)-**179** (C₈H₁₄O₂, 142.2 g/mol, 16.3 mg, 0.11 mmol, 73%) wurde als weißer Feststoff erhalten. R_f 0.37 (Ethylacetat); Smp. 55–57 °C; [α]_D²⁰ = –12.1 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.86 (s, 3H, 12'-CH₃), 2.29–2.38 (m, 1H, 10-CH), 2.56–2.62 (m, 1H, 9-CH), 3.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, 9'-CH₂), 4.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, 11-CH), 5.35–5.37 (m, 1H, 8-CH); OH-Gruppen wurden nicht detektiert; **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 10.3 (10'-CH₃), 14.8 (12'-CH₃), 39.9 (10-CH), 48.8 (9-CH), 59.6 (9'-CH₂), 79.3 (11-CH), 128.4 (8-CH), 146.4 (12-C); **IR** ν 3255 (br. s), 2925 (s), 2880 (s), 1720 (w), 1460 (m), 1375 (m), 1275 (w), 1170 (m), 1135 (m), 1020 (s), 970 (s), 910 (m), 870 (m), 625 (w), 540 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M–H₂O+H]⁺ berechnet für C₈H₁₃O: 125.0961; gefunden: 125.0963; *m/z* [M–2H₂O+H]⁺ berechnet für C₈H₁₁: 107.0855; gefunden: 107.0858.

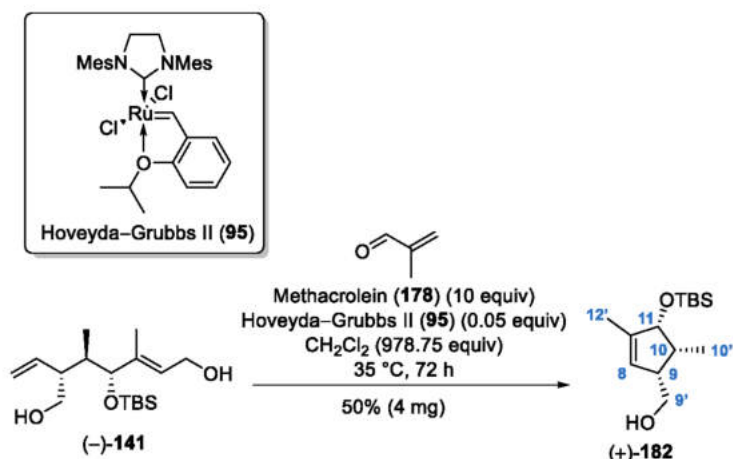


Cyclopentenoid (–)-181** durch Ringschlussmetathese.** (Anmerkung: Methacrolein (**178**) wird für die Ringschlussmetathese nicht benötigt, geplant war eine Kreuzmetathese). In einem verschließbaren Hochdruckgefäß wurde zu einer klaren Lösung des Alkens (–)-**137** (C₃₁H₄₆O₃Si, 494.79 g/mol, 50 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2 mL, 2.66 g, 31.32 mmol, 313.2 equiv) bei Raumtemperatur nacheinander frisch destilliertes Methacrolein (**178**) (C₄H₆O, 70.09 g/mol, 0.83 g/mL, 84 μL, 70 mg, 1 mmol, 10 equiv) und Hoveyda–Grubbs II (**95**) (C₃₁H₃₈Cl₂N₂ORu, 626.62 g/mol, 6 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv) gegeben, woraufhin die Lösung grün wurde. Das Gefäß wurde verschlossen und die grüne Lösung bei 40 °C im Ölbad für 72 Stunden gerührt, wobei sie sich schwarz färbte. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und in einen Einhalsrundkolben überführt (CH₂Cl₂). Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) lieferte das Cyclopentenoid (–)-**181** (C₂₁H₃₄O₂Si, 346.59 g/mol, 19.5 mg, 0.056 mmol, 56%) als klares, viskoses Öl. R_f 0.73 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁰ = –3.8 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 10'-CH₃), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.70 (s, 3H, 12'-CH₃), 2.41 (dq, *J* = 10.4, 8.2, 7.0 Hz, 1H, 10-CH), 2.72–2.79 (m, 1H, 9-CH), 3.38–3.48 (m, 2H, 9'-CH₂), 4.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, 11-CH), 4.49 (s, 2H, benzyl-CH₂), 5.42 (s, 1H, 8-CH), 7.30–7.35 (m, 5H, aryl-CH); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ –4.6 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), –4.4 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 9.6 (10'-CH₃), 14.5 (12'-CH₃), 18.2 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 25.9 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.0

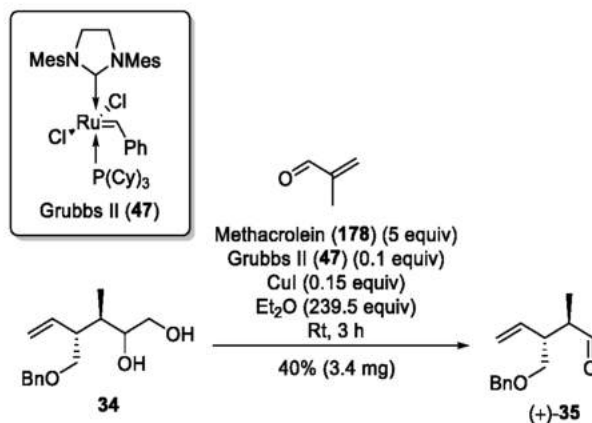
(Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 40.5 (10-CH), 46.1 (9-CH), 72.2 (9'-CH₂), 73.2 (benzyl-CH₂), 80.4 (11-CH), 127.5 (8-CH), 127.7 (aryl-CH), 128.3 (aryl-CH), 138.7 (aryl-C), 142.9 (12-C); **IR** ν 2930 (m), 2855 (m), 1455 (m), 1360 (m), 1250 (m), 1100 (s), 1030 (m), 1005 (m), 890 (m), 835 (s), 775 (s), 735 (m), 695 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₂₁H₃₅O₂Si: 347.24008; gefunden: 347.24028.



Cyclopentenoid (-)-180 durch Ringschlussmetathese. (Anmerkung: Methacrolein (178) wird für die Ringschlussmetathese nicht benötigt, geplant war eine Kreuzmetathese). Zu einer klaren Lösung des Alkens (-)-126 (C₂₅H₃₂O₃Si, 380.53 g/mol, 9.5 mg, 0.025 mmol, 1 equiv) in Et₂O (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 1 mL, 0.71 g, 9.58 mmol, 383.2 equiv) wurde bei Raumtemperatur nacheinander frisch destilliertes Methacrolein (178) (C₄H₆O, 70.09 g/mol, 0.83 g/mL, 10.6 μ L, 8.8 mg, 0.125 mmol, 5 equiv), Grubbs II (47) (C₄₆H₆₅Cl₂N₂PRu, 848.97 g/mol, 2 mg, 0.0025 mmol, 0.1 equiv) und Kupfer(I)iodid (CuI, 190.45 g/mol, 0.7 mg, 0.0038 mmol, 0.15 equiv) gegeben und die rote Lösung bei Raumtemperatur für 48 Stunden gerührt, wobei sie sich braun färbte. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) lieferte das Cyclopentenoid (-)-180 (C₁₅H₂₀O₂, 232.32 g/mol, 5.4 mg, 0.023 mmol, 92%) als klares, viskoses Öl. R_f 0.48 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁰ = -24.2 (c = 0.5 in CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (d, J = 7.4 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.84 (s, 3H, 12'-CH₃), 2.30 (dq, J = 10.4, 7.3, 6.6 Hz, 1H, 10-CH), 2.53–2.58 (m, 1H, 9-CH), 2.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H, OH), 3.35–3.41 (m, 2H, 9'-CH₂), 3.93 (dd, J = 9.9, 6.1 Hz, 1H, 11-CH), 4.45–4.53 (m, 2H, benzyl-CH₂), 5.38–5.40 (m, 1H, 8-CH), 7.26–7.35 (m, 5H, aryl-CH); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 10.3 (10'-CH₃), 14.7 (12'-CH₃), 40.0 (10-CH), 47.6 (9-CH), 67.8 (9'-CH₂), 73.6 (benzyl-CH₂), 79.6 (11-CH), 128.0 (aryl-CH), 128.1 (aryl-CH), 128.6 (8-CH), 137.5 (aryl-C), 145.4 (12-C); **IR** ν 3460 (br. m), 3030 (w), 2915 (s), 2875 (s), 1455 (s), 1360 (m), 1180 (m), 1140 (m), 1095 (s), 1055 (s), 1030 (m), 1000 (m), 970 (m), 900 (m), 870 (m), 740 (s), 700 (s), 565 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₅H₂₂O₂: 233.15415; gefunden: 233.15345.

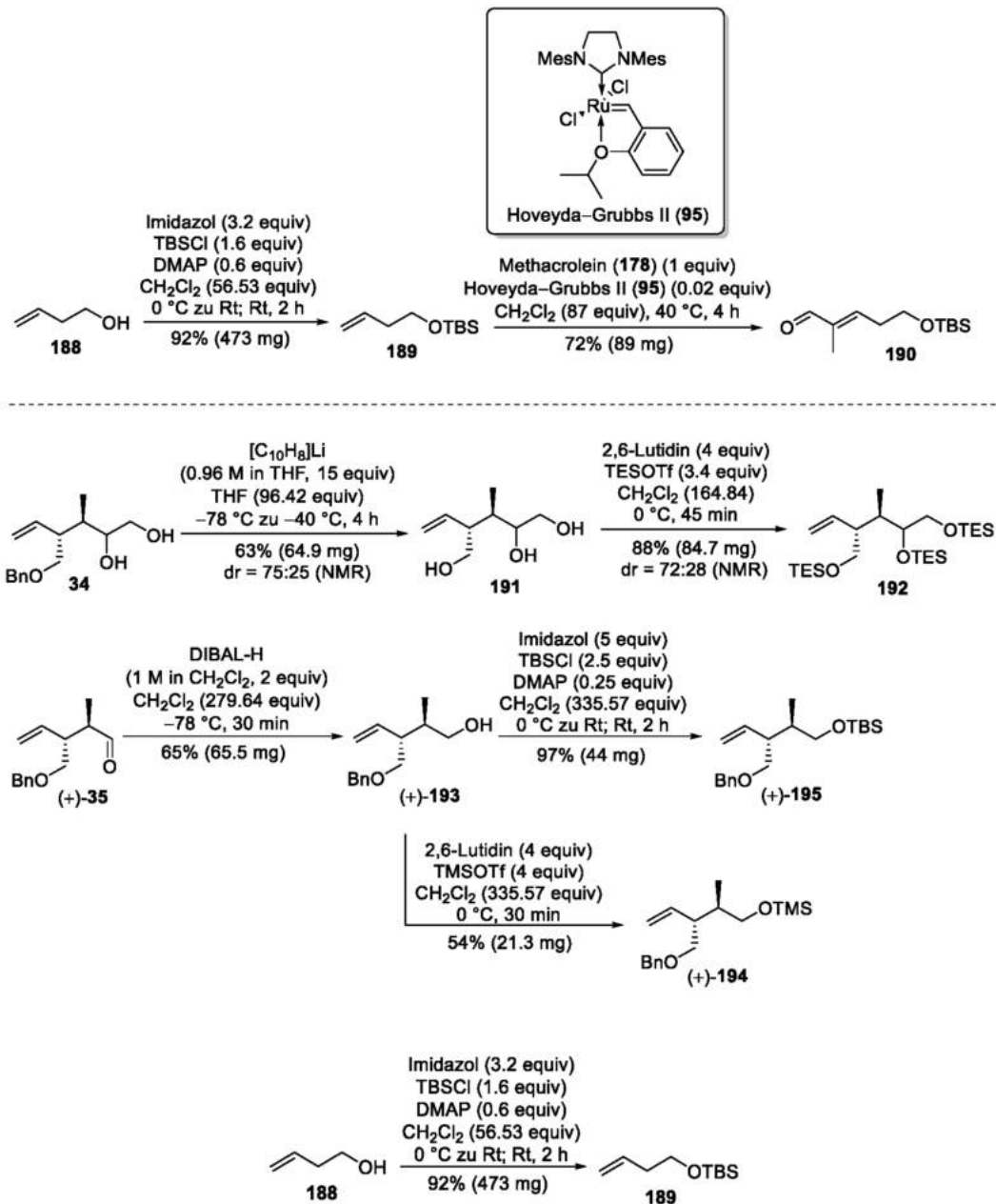


Cyclopentenoid (+)-182 durch Ringschlussmetathese. (Anmerkung: Methacrolein (**178**) wird für die Ringschlussmetathese nicht benötigt, geplant war eine Kreuzmetathese). In einem verschließbaren Hochdruckgefäß wurde zu einer klaren Lösung des Alkens (**-**)-**141** ($C_{17}H_{30}O_3Si$, 314.54 g/mol, 10 mg, 0.032 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2 mL, 2.66 g, 31.32 mmol, 978.75 equiv) bei Raumtemperatur frisch destilliertes Methacrolein (**178**) (C_4H_6O , 70.09 g/mol, 0.83 g/mL, 26.5 μ L, 22 mg, 0.32 mmol, 10 equiv) und Hoveyda-Grubbs II (**95**) ($C_{31}H_{38}Cl_2N_2ORu$, 626.62 g/mol, 1 mg, 0.0016 mmol, 0.05 equiv) gegeben. Das Gefäß wurde verschlossen und die grüne Lösung bei 40 °C im Ölbad für 72 Stunden gerührt, wobei sie sich schwarz färbte. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in einen Einhalsrundkolben überführt (CH_2Cl_2). Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat, 20:1 zu 10:1 zu 5:1 zu 2:1) lieferte das Cyclopentenoid (**+**)-**182** ($C_{14}H_{28}O_2Si$, 256.46 g/mol, 4 mg, 0.016 mmol, 50%) als klares, viskoses Öl. R_f 0.79 (Cyclohexan-Ethylacetat, 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +7.9$ ($c = 0.5$ in $CHCl_3$); **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.12 (s, 3H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.14 (s, 3H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.91 (s, 9H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 1.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.79 (s, 3H, 12'-CH₃), 2.32 (dq, $J = 13.2, 7.2, 5.5$ Hz, 1H, 10-CH), 2.59–2.63 (m, 1H, 9-CH), 3.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, OH), 3.47–3.53 (m, 1H, 9'-CH), 3.56–3.60 (m, 1H, 9'-CH), 4.20 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 11-CH), 5.56–5.59 (m, 1H, 8-CH); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ -4.1 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), -4.0 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 11.1 (10'-CH₃), 15.3 (12'-CH₃), 18.2 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 25.8 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 25.9 ($Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 40.7 (10-CH), 49.4 (9-CH), 59.6 (9'-CH₂), 80.1 (11-CH), 131.3 (8-CH), 143.1 (12-C); **IR** ν 3450 (br. m), 2930 (s), 2860 (s), 1460 (m), 1360 (w), 1525 (s), 1140 (m), 1110 (m), 1025 (s), 995 (s), 935 (w), 915 (m), 890 (s), 775 (s), 675 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{14}H_{29}O_2Si$: 257.19313; gefunden: 257.19333.



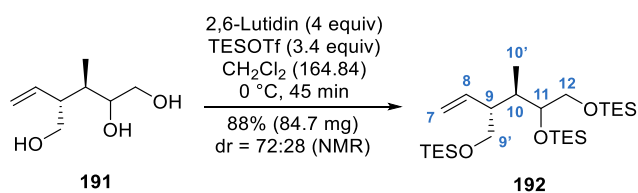
Aldehyd (+)-35 durch Ruthenium-katalysierte Glycolspaltung. (Anmerkung: Methacrolein (**178**) wird für die Glycolspaltung nicht benötigt, geplant war eine Kreuzmetathese). Zu einer klaren Lösung des Diols **34** (C₁₅H₂₂O₃, 250.34 g/mol, 10 mg, 0.04 mmol, 1 equiv) in Et₂O (C₄H₁₀O, 74.12 g/mol, 0.71 g/mL, 1 mL, 0.71 g, 9.58 mmol, 239.5 equiv) wurde bei Raumtemperatur nacheinander frisch destilliertes Methacrolein (**178**) (C₄H₆O, 70.09 g/mol, 0.83 g/mL, 16.9 μL, 14 mg, 0.2 mmol, 5 equiv), Grubbs II (**47**) (C₄₆H₆₅Cl₂N₂PRu, 848.97 g/mol, 3.4 mg, 0.004 mmol, 0.1 equiv) und Kupfer(I)iodid (CuI, 190.45 g/mol, 1.1 mg, 0.006 mmol, 0.15 equiv) gegeben und die rote Lösung bei Raumtemperatur für drei Stunden gerührt, wobei sie sich braun färbte. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1 zu 20:1) lieferte den Aldehyd **(+)-35** (C₁₄H₁₈O₂, 218.3 g/mol, 3.4 mg, 0.016 mmol, 40%) als klares, viskoses Öl. R_f 0.9 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1). Die analytischen Daten stimmen mit denen des in Kapitel 8.4.3 synthetisierten Aldehyds **(+)-35** überein.

8.4.17 Übersicht über die Synthese eines Testsystems für die Kreuzmetathese und die Synthese von Kreuzmetathesepartnern



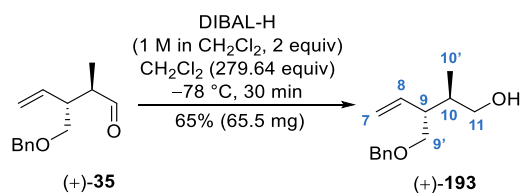
Silylether 189 durch Schutzgruppenoperation. Zu einer klaren Lösung des Homoallylalkohols **188** ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, 72.11 g/mol, 0.84 g/mL, 0.24 mL, 0.2 g, 2.77 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 10 mL, 13.3 g, 156.6 mmol, 56.53 equiv) wurden bei 0°C nacheinander Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, 68.08 g/mol, 600 mg, 8.86 mmol, 3.2 equiv), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClSi}$, 150.72 g/mol, 670 mg, 4.43 mmol, 1.6 equiv) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, 122.17 g/mol, 20 mg, 1.66 mmol, 0.6 equiv) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden lange gerührt. Anschließend wurde die weiße Suspension mit H_2O (10 mL) verdünnt und die klaren Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Die Lösemittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) gereinigt. Der Silylether **189** ($\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{OSi}$,

gegeben, vier Stunden gerührt und dabei bis auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Mischung mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (40 mL) verdünnt, wobei sich die Lösung entfärbte. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit EtOAc ($3 \times 40\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan–Diethylether, 100:1 zu 20:1 zu 0:100) konnte das Triol **191** ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$, 160.21 g/mol, 64.9 mg, 0.405 mmol, 63%, dr = 75:25 gemäß NMR-Auswertung) als hochviskoses Öl erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch die Integration der ^1H NMR-Signale von 9-CH bei 2.30 ppm (minder) und 2.62 ppm (haupt) ermittelt. Die relative Konfiguration wurde nicht bestimmt. Die Analytik ist für das Hauptmengendiastereomer angegeben. R_f 0.11 (Ethylacetat); **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, $10'$ - CH_3), 1.78–1.86 (m, 1H, 10-CH), 2.02 (br. s, 3H, $3 \times \text{OH}$), 2.62 (tdd, $J = 13.4, 10.9, 6.5\text{ Hz}$, 1H, 9-CH), 3.50–3.56 (m, 2H, 11-CH und $9'$ -CH), 3.61–3.70 (m, 3H, $9'$ -CH und 12- CH_2), 5.16–5.25 (m, 2H, 7- CH_2), 5.73 (dt, $J = 16.9, 9.9\text{ Hz}$, 1H, 8-CH); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 11.9 ($10'$ - CH_3), 37.1 (10-CH), 48.0 (9-CH), 64.4 (12- CH_2), 65.1 ($9'$ - CH_2), 74.3 (11-CH), 119.0 (7- CH_2), 136.7 (8-CH); **IR** ν 3340 (br. s), 2965 (m), 2925 (m), 2880 (m), 2360 (m), 2340 (m), 1455 (w), 1420 (w), 1060 (s), 1005 (s), 920 (m), 860 (w), 800 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3$: 161.11722; gefunden: 161.11705.

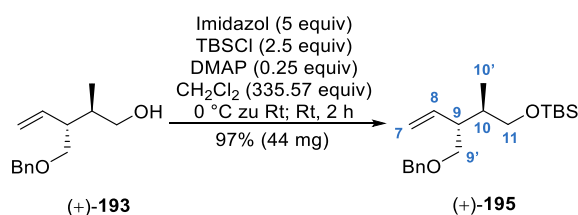


Silylether 192 durch Schutzgruppenoperation. Zu einer Lösung des Triols **191** ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$, 160.21 g/mol, 30 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 2 mL, 2.66 g, 31.32 mmol, 164.84 equiv) wurden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander 2,6-Lutidin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 88 μL , 81 mg, 0.76 mmol, 4 equiv) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$, 264.33 g/mol, 1.169 g/mL, 145 μL , 169 mg, 0.64 mmol, 3.4 equiv) zugetropft. Die klare Reaktionsmischung wurde 45 Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann mit wässrigem pH 7-Puffer (3 mL) verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen des Lösemittels bei vermindertem Druck wurde das farblose Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1) gereinigt. Der Silylether **192** ($\text{C}_{26}\text{H}_{58}\text{O}_3\text{Si}_3$, 503 g/mol, 84.7 mg, 0.168 mmol, 88%, dr = 72:28 gemäß NMR Auswertung) wurde als farbloses Öl erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch die Integration der ^1H NMR-Signale von 9-CH bei 2.28 ppm (minder) und 2.43 ppm (haupt) ermittelt. Die relative Konfiguration wurde nicht bestimmt. Die Analytik ist für das Hauptmengendiastereomer angegeben. R_f 0.93 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.55–0.63 (m, 18H, $3 \times \text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.81 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, $10'$ - CH_3), 0.93–0.97 (m, 27H, $3 \times \text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.86–1.97 (m, 1H, 10-CH), 2.43 (tdd, $J = 11.6, 8.5, 6.2\text{ Hz}$, 1H, 9-CH), 3.46–3.71 (m, 5H, $9'$ - CH_2 , 12- CH_2 , 11-CH), 4.98–5.06 (m, 2H, 7- CH_2), 5.72 (ddd, $J = 17.2, 9.7, 8.2\text{ Hz}$, 1H, 8-CH); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 7.0 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 7.2 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 11.5 ($10'$ - CH_3), 36.6 (10-CH),

47.0 (9-CH), 64.8 (12-CH₂), 65.4 (9'-CH₂), 76.2 (11-CH), 116.2 (7-CH₂), 138.6 (8-CH); **IR** ν 2955 (s), 2910 (m), 2875 (m), 1460 (m), 1415 (m), 1380 (w), 1238 (m), 1095 (s), 1005 (s), 910 (w), 790 (m), 732 (s) cm⁻¹. Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.

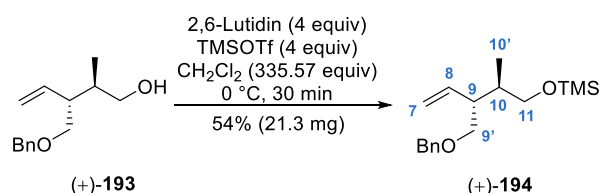


Alkohol (+)-193 durch Reduktion. Zu einer Lösung des Aldehyds (+)-**35** (C₁₄H₁₈O₂, 218.3 g/mol, 100 mg, 0.46 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 10 mL, 13.3 g, 156.6 mmol, 279.64 equiv) wurde bei -78 °C langsam Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H, C₈H₁₉Al, 1 M in CH₂Cl₂, 0.92 mL, 0.92 mmol, 2 equiv) an der Kolbenwand entlang zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei -78 °C wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger Na-K-Tatrat-Lösung (10 mL) verdünnt, das Zweiphasengemisch auf Raumtemperatur aufgetaut und weitere 20 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×10 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wurde das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 5:1 zu 2:1) lieferte den Alkohol (+)-**193** (C₁₄H₂₀O₂, 220.31 g/mol, 65.5 mg, 0.297 mmol, 65%) als klares Öl. R_f 0.19 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]_D²⁵ = +22.7 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.80–1.88 (m, 1H, 10-CH), 1.93 (br. s, 1H, OH), 2.44–2.50 (m, 1H, 9-CH), 3.48–3.53 (m, 3H, 9'-CH₂ und 11-CH), 3.58 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H, 11-CH), 4.49–4.55 (m, 2H, benzyl-CH₂), 5.09–5.14 (m, 2H, 7-CH₂), 5.70 (ddd, J = 19.0, 13.7, 9.1 Hz, 1H, 8-CH), 7.28–7.36 (m, 5H, aryl-CH); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 13.8 (10'-CH₃), 37.3 (10-CH), 46.3 (9-CH), 66.5 (11-CH₂), 72.3 (9'-CH₂), 73.4 (benzyl-CH₂), 117.1 (7-CH₂), 127.9 (aryl-CH), 128.6 (aryl-CH), 137.6 (8-CH), 138.1 (aryl-C); **IR** ν 3405 (br. s), 3070 (w), 3030 (s), 2875 (s), 1640 (m), 1495 (m), 1455 (m), 1365 (m), 1205 (w), 1100 (s), 1030 (s), 915 (s), 735 (s) cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₄H₂₁O₂: 221.1536; gefunden: 221.1538.



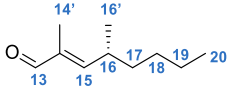
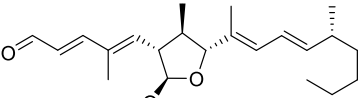
Silylether (+)-195 durch Schutzgruppenoperation. Zu einer klaren Lösung von Alkohol (+)-**193** (C₁₄H₂₀O₂, 220.31 g/mol, 30 mg, 0.136 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 3 mL, 3.99 g, 46.98 mmol, 335.57 equiv) wurden bei 0 °C nacheinander Imidazol (C₃H₄N₂, 68.08 g/mol, 46.3 mg, 0.68 mmol, 5 equiv), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, C₆H₁₅ClSi, 150.72 g/mol, 51.2 mg, 0.34 mmol, 2.5 equiv) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 4.2 mg, 0.034 mmol, 0.25 equiv) gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die weiße Suspension für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit wässriger, gesättigter NH₄Cl-Lösung (5 mL) verdünnt. Die

Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:0 zu 100:1) lieferte den Silylether (+)-**195** ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$, 334.58 g/mol, 44 mg, 0.132 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit. R_f 0.86 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = +6.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $10'$ - CH_3), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.81–1.87 (m, 1H, 10-CH), 2.59 (tdd, $J = 13.1, 11.2, 6.7$ Hz, 1H, 9-CH), 3.38–3.42 (m, 1H, 11-CH), 3.44–3.52 (m, 3H, $9'$ - CH_2 und 11-CH), 4.48–4.54 (m, 2H, benzyl- CH_2), 5.06–5.12 (m, 2H, 7- CH_2), 5.68 (ddd, $J = 18.2, 10.3, 9.3$ Hz, 1H, 8-CH), 7.27–7.35 (m, 5H, aryl-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ -5.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 12.7 ($10'$ - CH_3), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.2 (10-CH), 44.8 (9-CH), 66.4 (11- CH_2), 72.1 (9- CH_2), 72.9 (benzyl- CH_2), 117.1 (7- CH_2), 127.6 (aryl-CH), 127.7 (aryl-CH), 128.4 (aryl-CH), 137.3 (8-CH), 138.8 (aryl-C); IR ν 3070 (w), 3030 (w), 2955 (m), 2930 (m), 2885 (m), 2855 (m), 1495 (w), 1470 (m), 1465 (m), 1390 (m), 1360 (m), 1255 (s), 1095 (s), 1030 (m), 1005 (m), 915 (m), 835 (s), 815 (s), 775 (m), 735 (m), 695 (m), 665 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}$: 335.2401; gefunden: 335.2402.



Silylether (+)-194 durch Schutzgruppenperation. Zu einer klaren Lösung von Alkohol (+)-**193** ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 220.31 g/mol, 30 mg, 0.136 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (84.93 g/mol, 1.33 g/mL, 3 mL, 3.99 g, 46.98 mmol, 335.57 equiv) wurden bei 0 °C nacheinander 2,6-Lutidin ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 63.2 μL , 58.3 mg, 0.544 mmol, 4 equiv) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf, $\text{C}_4\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$, 222.25 g/mol, 1.228 g/mL, 98.5 μL , 120.9 mg, 0.544 mmol, 4 equiv) gegeben. Die farblose Mischung wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch mit pH 7-Puffer (5 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels bei vermindertem Druck wurde das klare Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) und der Silylether (+)-**194** ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$, 292.49 g/mol, 21.3 mg, 0.073 mmol, 54%) konnte als klare, farblose Flüssigkeit erhalten werden. R_f 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); $[\alpha]_D^{25} = +7.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $10'$ - CH_3), 1.89 (qd, $J = 6.8, 4.5$ Hz, 1H, 10-CH), 2.55–2.63 (m, 1H, 9-CH), 3.31–3.38 (m, 1H, 11-CH), 3.41–3.51 (m, 3H, 11-CH und $9'$ - CH_2), 4.47–4.55 (m, 2H, benzyl- CH_2), 5.05–5.13 (m, 2H, 7- CH_2), 5.68 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 9.0$ Hz, 1H, 8-CH), 7.27–7.36 (m, 5H, aryl-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ -0.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 12.5 ($10'$ - CH_3), 36.1 (10-CH), 44.8 (9-CH), 66.0 (11- CH_2), 72.1 (9- CH_2), 73.0 (benzyl- CH_2), 117.3 (7- CH_2), 127.6 (aryl-CH), 127.7 (aryl-CH), 128.4 (aryl-CH), 137.0 (8-CH), 138.8 (aryl-C); IR ν 3070 (w), 3030 (w), 2960 (m), 2860 (m), 1640 (w), 1495 (w), 1455 (m), 1360 (m), 1250 (s), 1205 (w), 1095 (s), 1030 (m), 1000 (m), 915 (m), 875 (s), 840 (s), 745 (s), 695 (s), 615 (w) cm^{-1} . Es wurden keine weiteren analytischen Daten erfasst.

8.4.18 Nebenprodukte und ihre analytischen Daten

 <p style="text-align: center;">203</p>	<p>¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H, 20'-CH₃), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H, 16'-CH₃), 1.21–1.33 (m, 6H, 17-CH₂, 18-CH₂, 19-CH₂), 1.75 (s, 3H, 14'-CH₃), 2.63–2.74 (m, 1H, 16-CH), 6.25 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H, 15-CH), 9.39 (s, 1H, 13-CH); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 9.5 (14'-CH₃), 14.1 (20'-CH₃), 20.0 (16'-CH₃), 22.9, 29.8, 33.7 (16-CH), 36.6 (17-CH₂, 18-CH₂, 19-CH₂), 138.1 (14-C), 160.9 (15-CH), 195.8 (13-CH).</p>
 <p style="text-align: center;">210</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.87–0.89 (m, 3H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 1.76 (s, 3H), 1.84–1.87 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 2.15–2.21 (m, 1H), 2.85 (td, <i>J</i> = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 4.09 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 5.62 (dd, <i>J</i> = 15.0, 7.9 Hz, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, <i>J</i> = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 14.8, 10.7 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 9.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 11.9 (CH₃), 13.0 (CH₃), 14.2 (CH₃), 14.8 (CH), 20.7 (CH₃), 23.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 36.9 (CH₂), 37.2 (CH), 45.0 (CH), 54.8 (CH₃), 56.0 (CH), 90.3 (CH), 109.2 (CH), 123.9 (CH), 126.7 (CH), 128.0 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 131.6 (C), 135.6 (C), 142.3 (CH), 157.0 (CH), 194.2 (CH).</p>

8.5 Charakterisierungsübersicht

Verbindung	Verbindung		Identität											Reinheit		
	neu	bekannt	Schmelzpunkt	R _f	IR	¹ H NMR	¹³ C NMR	DEPT	¹ H ¹ H COSY	¹ H ¹³ C HSQC	¹ H ¹³ C HMBC	NOE	HRMS	Drehwehrt	NMR-Kopien	Elementaranalyse
Benzylether 111		X		X	X	X	X								X	
Methylester 112		X		X	X	X	X								X	
β-Hydroxyester 113		X		X	X	X	X								X	
Allylvinylother (<i>Z,Z</i>)- 6a		X		X	X	X	X								X	
Allylvinylother (<i>E,Z</i>)- 6		X		X	X	X	X								X	
Aminoalkohol (+)- 115		X	X	X	X	X	X							X	X	
Säurechlorid 117		X				X	X								X	
Bisamid (+)- 118		X	X	X	X	X	X							X	X	
Bisoxazolin (-)- 119		X	X	X	X	X	X							X	X	
Präkatalysator (-)- 120		X	X		X								X	X		
Katalysator (<i>S,S</i>)- 33		X														
α-Ketoester (+)- 11		X		X	X	X	X	X	X	X				X	X	
Diol 34	X			X	X	X	X	X	X	X					X	

Aldehyd (+)- 35	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	
Allylalkohol 37	X			X	X	X	X		X	X					X	X
Enon (+)- 38	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Allylalkohol (-)- 39	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Diol (-)- 40	X		X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Lacton (+)- 41	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Lactol 198	X			X	X	X	X	X	X	X			X		X	
Lactolmethylether (-)- 199	X			X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	
Alkohol (-)- 200	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Aldehyd (-)- 109	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Trien (-)- 201a	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Aldehyd (-)- 202a	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Tetraen (-)- 97a	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
O-4-Desmethylfusaequisin A ((-)- 209)	X			X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X
Fusaequisin A ((-)- 4a)	X			X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X
Trien (-)- 201b	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Aldehyd (-)- 202b	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Tetraen (-)- 97b	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Allylalkohol 124	X			X	X	X	X		X	X			X		X	
Enon (+)- 125	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Allylalkohol (-)- 126	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Triol (-)- 110	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Lactol 128	X			X		X									X	
Aldehyd 130	X			X		X	X		X	X					X	
Aldehyd 129	X			X		X	X		X	X					X	
Silylether (-)- 137	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Diol (-)- 141	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Aldehyd (-)- 142	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Dialdehyd (+)- 143	X		X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Trien 144	X			X		X									X	
Diol 224	X			X	X	X	X	X	X	X			X		X	
Aldehyd (+)- 184	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Dibromid (±)- 122		X		X	X	X	X								X	
Vinylbromid 123		X		X	X	X	X								X	
Benzyl-Vinylbromid 54		X		X	X	X	X								X	
TBS-Vinylbromid 36		X		X	X	X	X								X	
Auxiliar (<i>R</i>)- 107		X	X	X	X	X	X							X	X	
acyliertes Auxiliar (<i>R</i>)- 146	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	
(<i>R,R</i>)- 147	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Alkohol (<i>R</i>)- 148		X		X	X	X	X							X	X	
Thioether (<i>R</i>)- 149		X		X	X	X	X							X	X	
Sulfon (<i>R</i>)- 19		X		X	X	X	X							X	X	
Valinol (<i>S</i>)- 145		X				X								X	X	
Auxiliar (<i>S</i>)- 107		X	X	X	X	X	X							X		
acyliertes Auxiliar (<i>S</i>)- 146	X			X	X	X	X							X		
(<i>S,S</i>)- 147		X		X	X	X	X							X		
Alkohol (<i>S</i>)- 148		X		X	X	X	X							X		

Thioether (S)-149		X		X	X	X	X							X		
Sulfon (S)-19		X		X	X	X	X							X		
Weinrebamid (R)-204		X		X	X	X	X							X	X	
Benzoat (R)-86		X		X	X	X	X							X	X	
Aldol (-)-205		X	X	X	X	X	X							X	X	
Silylether (-)-92		X		X	X	X	X							X	X	
Silylether (+)-208		X		X	X	X	X							X	X	
β -Hydroxyketon (-)-93		X		X	X	X	X							X	X	
Methylether (-)-206	X		X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Methylether (-)-207	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Weinrebamid (S)-204		X		X	X	X	X							X		
Benzoat (S)-86		X		X	X	X	X							X		
Aldol (+)-205		X	X	X	X	X	X							X		
Silylether (+)-92		X		X	X	X	X							X		
Silylether (-)-208		X		X	X	X	X							X		
β -Hydroxyketon (+)-93		X		X	X	X	X							X		
Methylether (+)-206	X		X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Silylether (-)-156		X		X	X	X	X							X	X	
Aldehyd (-)-157		X		X	X	X	X							X	X	
Phosphonat 163		X			X										X	
Methylester (+)-158		X		X	X	X	X							X	X	
Allylalkohol (+)-159		X		X	X	X	X							X	X	
Benzylether (+)-160		X		X	X	X	X							X	X	
Allylalkohol (+)-161		X		X	X	X	X							X	X	
Allylester (-)-154		X		X	X	X	X							X	X	
Säurechlorid 106		X				X	X	X							X	
acyliertes Auxiliar (R)-211	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
(R,R)-105	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Thioether (R)-212	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Sulfon (R)-103	X		X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
acyliertes Auxiliar (S)-211	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
(S,S)-105	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Thioether (S)-212	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
TIPS-Ether (+)-136	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
TMS-Ether (-)-138	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
TMS-Ether (-)-196	X			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
Diol 140	X			X	X	X	X	X	X	X					X	
Diol (-)-139	X		X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Alkohol (-)-197	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Cyclopentenoid (-)-179	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Cyclopentenoid (-)-181	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Cyclopentenoid (-)-180	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Cyclopentenoid (+)-182	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Silylether 189	X			X		X									X	
Enal 190	X			X		X									X	
Triol 191	X			X	X	X	X	X	X	X			X		X	
TES-Ether 192	X			X	X	X	X	X	X	X					X	
Alkohol (+)-193	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	

TBS-Ether (+)- 195	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
TMS-Ether (+)- 194	X			X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	
Enal 203	X					X	X	X	X	X					X	
Aldehyd 210	X					X	X	X							X	

Kapitel 9

9 Anhang

Diese Doktorarbeit besitzt einen Anhang, der separat gedruckt wurde (Totalsynthese und Strukturaufklärung von Fusaequisin A und Studien zur Synthese der Ostseitenkette von Curvicollid B; Anhang; Dissertation Ann-Christin Schmidt). Die Reihenfolge der Informationen im Anhang entspricht der Reihenfolge im Experimentalteil.