

Strukturaufklärung und Studien zur Totalsynthese von Elansolid A

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -
genehmigte Dissertation

von
Dipl.-Chem. Richard Dehn
geboren am 05.12.1981
in Gehrden

2010

Hierdurch erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben wurden.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 12.11.2009

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. M. Kalesse

Tag der Promotion: 19.01.2010

Kurzfassung

Richard Dehn

Strukturaufklärung und Studien zur Totalsynthese von Elansolid A

Schlagworte: Strukturaufklärung, Totalsynthese, intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktionen

Im Rahmen der Untersuchungen zur biologischen Aktivität des Extraktes von *Flexibacter*, Stamm Fx GBF 13, am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig wurde von HÖFLE *et al.* beobachtet, dass der Stamm antibiotisch aktive Verbindungen produziert. In der Folge konnten die später als Elansolide bezeichneten Sekundärmetabolite als biologisch aktive Bestandteile des Extraktes identifiziert werden, wobei Elansolid A das Endprodukt der Biosynthese darstellt. Die Konstitution von Elansolid A wurde am HZI in Braunschweig durch HÖFLE *et al.* bestimmt. Es handelt sich um ein 19-gliedriges Makrolid, in das ein hochsubstituiertes Tetrahydroindan eingebettet ist. Die neun stereogenen Zentren befinden sich in zwei räumlich getrennten Stereodomänen. Wie durch Verfütterungsexperimente mit 1-¹³C-Acetat und 1-¹³C-Propionat gezeigt werden konnte, handelt es sich bei den Elansoliden um Polyketide.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die relative Stereochemie innerhalb der beiden Stereodomänen der Elansolide durch NMR-spektroskopische Untersuchungen an Elansolid B, computerchemische Konformationsanalyse und Anwendung von RYCHNOVSKYS Acetonid-Methode bestimmt. Die Beziehung der beiden Stereodomänen konnte am HZI durch Auswertung der spektroskopischen Daten von Elansolid A hergestellt werden. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Elansolide gelang SCHLÄGER durch Totalsynthese eines vollständig charakterisierten Abbauproduktes von Elansolid A.

Die Kenntnis der absoluten Konfiguration ermöglichte die Ausarbeitung einer flexiblen Retrosynthese für Elansolid A. Schlüsselschritt ist eine biomimetische, intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion zum Aufbau des Tetrahydroindans. Dieser Schlüsselschritt konnte an verschiedenen Substraten realisiert werden: a) thermische Cyclisierung des Triens **38**, b) organokatalysierte Cyclisierung des Trien-Aldehyds **75** und c) substratkontrollierte Cyclisierung des Arylketons **100g**. Außerdem konnte die postulierte Biosynthese, in der die Dienophil-Aktivierung durch ein solvolytisch erzeugtes Methidchinon-Kation erfolgt, in Form der neuartigen Kation-induzierten Cyclisierung des Modellsystems **146** *in vitro* nachvollzogen werden.

Abstract

Richard Dehn

Structure Elucidation and Studies towards the Total Synthesis of Elansolid A

Keywords: structure elucidation, total synthesis, intramolecular DIELS-ALDER-reaction

During their studies on the biological activity of extracts from *Flexibacter*, strain Fx GBF 13, HÖFLE *et al.* identified new antibioticly active secondary metabolites, which were later on named Elansolids. The constitution of Elansolid A, the final product of the biosynthesis, was also determined by HÖFLE *et al.* at the HZI in Braunschweig. It represents a 19-membered macrolide with a highly substituted tetrahydroindane substructure embedded in the macrocycle. The nine stereogenic centers are arranged in two separate stereodomains. Feeding studies with ¹³C-labelled acetate and propionate revealed Elansolids to be polyketide derived metabolites

In the course of this thesis the stereochemistry within the two stereodomains was elucidated by means of NMR-spectroscopy, molecular modelling and RYCHNOVSKY's acetonide method. The relation of the two stereodomains was established at the HZI analyzing NMR-data of Elansolid A. SCHLÄGER could then verify the absolute stereochemistry by total synthesis of a fully characterized degradation product.

Knowledge about the absolute configuration then allowed for the development of a flexible retrosynthesis for Elansolid A. Key step for the assembly of the tetrahydroindane core is a biomimetic intramolecular DIELS-ALDER-reaction. This pivotal transformation could be realized with various substrates: a) diastereoselective thermal cyclisation of triene **38**, b) organocatalytic cyclisation of triene-aldehyde **75** and c) substrate-controlled cyclisation of aryl ketone **100g**.

Moreover, the postulated biosynthesis could be reproduced *in vitro*, applying a new quinone-methide cation induced cyclisation of model system **146**.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen und Vorbemerkungen	3
1.1	Abkürzungen	3
1.2	Vorbemerkungen	5
2	Einleitung	6
2.1	Infektionskrankheiten und Antibiotika.....	6
2.2	Elansolide	9
2.2.1	Isolierung.....	9
2.2.2	Bestimmung der Konstitution und strukturelle Besonderheiten	10
2.2.3	Biologische Aktivität.....	12
2.2.4	Biosynthese	13
3	Problemstellung und Zielsetzung.....	16
3.1	Konfigurationsbestimmung von Elansolid A	16
3.2	Totalsynthese von Elansolid A.....	16
4	Arbeiten zur Strukturaufklärung der Elansolide	16
4.1	Vorarbeiten.....	16
4.2	Bestimmung der relativen Stereochemie im Bicyclus	17
4.3	Relative Stereochemie der C7-C9 Stereotriade.....	20
4.4	Bestimmung der absoluten Stereochemie	21
5	Synthetische Arbeiten	23
5.1	Retrosynthetische Hauptschnitte	23
5.2	Synthesestrategie I.....	24
5.2.1	Retrosynthese	24
5.2.2	Synthese des Cyclisierungsvorläufers 38.....	27
5.2.3	IMDA des Triens 38 und Oxidation zu Keton 48	29
5.3	Synthesestrategie II	31
5.3.1	Retrosynthese	31
5.3.2	Synthese von Trien 63 und revidierte Retrosynthese I	34
5.3.3	Synthese von Trien 76 und IMDA	37
5.3.4	Revidierte Retrosynthese II: Einführung des Aromaten durch Olefinierung.....	49
5.3.5	Revidierte Retrosynthese III: Einführung des Aromaten durch Olefinmetathese... ..	52
5.3.6	Revidierte Retrosynthese IV: Einführung des Aromaten durch Funktionalisierung eines Alkin-Vorläufers	55
5.3.7	Revidierte Retrosynthese V: TROST-DYKAT zum Aufbau des C20-Alkohols.....	61
5.4	Synthesestrategie III: Chinonmethid-Kation induzierte DIELS-ALDER-Reaktionen	65
5.4.1	Erzeugung eines Chinonmethid-Kations durch Benzyloxidation	65
5.4.2	Erzeugung eines Chinonmethid-Kations durch Solvolyse.....	68
6	Zusammenfassung und Ausblick	74
6.1	Zusammenfassung	74
6.2	Ausblick	79
7	Experimenteller Teil	82
7.1	Allgemeine Hinweise	82
7.1.1	Säulenchromatographie	82
7.1.2	Dünnschichtchromatographie.....	82
7.1.3	HPLC.....	82
7.1.4	NMR-Spektroskopie.....	83
7.1.5	Massenspektrometrie.....	83

7.1.6 Drehwerte	83
7.1.7 Lösungsmittel und Reagenzien	84
7.2 Darstellung der Verbindungen	84
7.2.1 Bekannte Reagenzien und Ausgangsverbindungen	84
7.2.2 Elansolid B ₁ und Derivate	87
7.2.3 Synthese des Westfragments	96
8 Anhang	153
8.1 Molecular Modelling.....	153
8.2 NMR-Spektren	159

1 Abkürzungen und Vorbemerkungen

1.1 Abkürzungen

Ac	Acetyl
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
COSY	correlation spectroscopy
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
δ	chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEPT	distorsionless enhancement by polarisation transfer
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonucleic acid
<i>E/Z</i>	entgegen/zusammen (Doppelbindungskonfiguration)
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EE	Ethylacetat
ESI	electrospray ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	et alii
g	Gramm

gef.	gefunden
h	Stunde
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC	inhibitory concentration
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
λ	Wellenlänge
LUMO	lowest occupied molecular orbital
L	Liter
μ	mikro
m	milli
M	molar
Me	Methyl
min	Minute
n	nano
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	nuclear magnetic resonance
nOe	nuclear Overhauser effect
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PKS	Polyketidsynthase
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonat
Pr	Propyl

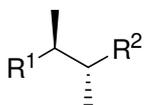
quant.	quantitativ
RNA	ribonucleic acid
RT	Raumtemperatur
t_r	Retentionszeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl oder Tetramethylsilan
TTMPP	Tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphin
UPLC	ultra performance liquid chromatography
UV	ultraviolett

1.2 Vorbemerkungen

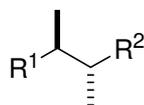
Die Nummerierung der Moleküle in der Synthese von Elansolid folgt nicht den IUPAC-Regeln sondern wird pragmatisch festgelegt.

Darstellung von Stereochemie in Abbildungen und Schemata:

Zur Darstellung der absoluten Stereochemie werden Keile verwendet, die relative Stereochemie wird durch Balken beschrieben.



absolut



relativ

2 Einleitung

2.1 Infektionskrankheiten und Antibiotika

Durch die Einführung der Sulfonamide und Penicilline im Kampf gegen bakterielle Infekte in den 1930er- bzw. 1940er-Jahren konnte die Mortalität bei Infektionskrankheiten stark verringert werden¹. Die ersten Vertreter dieser Wirkstoffklasse sind Prontosil (**1**) bzw. dessen *in vivo* durch Reduktion erzeugte aktive Form Sulfanilamid (**2**) sowie Penicillin G (**3**).

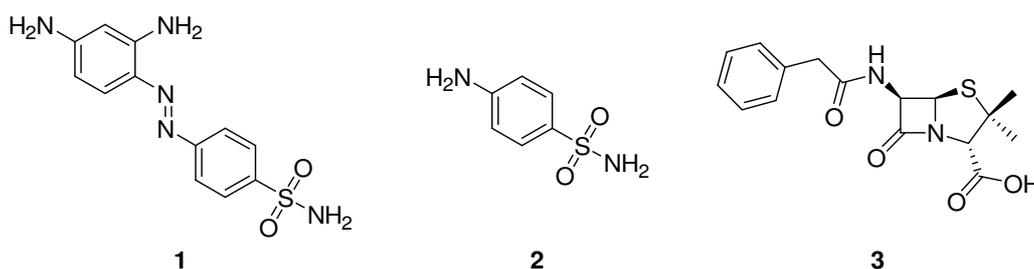


Abbildung 1: Strukturen von Prontosil (**1**), Sulfanilamid (**2**) und Penicillin G (**3**).

Wie später herausgefunden wurde, hemmen die Sulfonamid-Antibiotika die Synthese von Tetrahydrofolsäure, die unter anderem als Coenzym in der Synthese von Thymidin fungiert. Damit verhindern Sulfonamide die Neubildung von DNA und RNA.² Die Penicilline gehören zur Klasse der β -Lactam-Antibiotika, deren pharmakophores Strukturelement der β -Lactamring ist. Da aufgrund der geometrischen Anordnung im Vierring eine wirksame Amidresonanz nicht möglich ist, wirken β -Lactame als Acylierungsmittel und sind in der Lage das Enzym *D*-Alanin-Transpeptidase der Bakterien zu acylieren. Dadurch wird die Ausbildung neuer Zellwände verhindert, was letztendlich zur Lyse der Zellen führt.²

In den folgenden Jahrzehnten wurde eine Vielzahl weiterer antibiotisch aktiver Verbindungen wie Tetracyclin (**4**), Erythromycin B (**5**) oder Rifamycin (**6**) entdeckt und erfolgreich im klinischen Gebrauch etabliert. Im Falle des Tetracyclins (**4**) und Erythromycins (**5**) erfolgt die Wirkung durch Hemmung der Proteinsynthese. Rifamycin (**6**) inhibiert die bakterielle DNA-abhängige RNA-Polymerase³.

¹ Cohen, M., *Nature* **2000**, 406, 762-767.

² Forth, W., Henschler, D.; Rummel, W., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban und Fischer, **2001**.

³ Mutschler, E., *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **1991**.

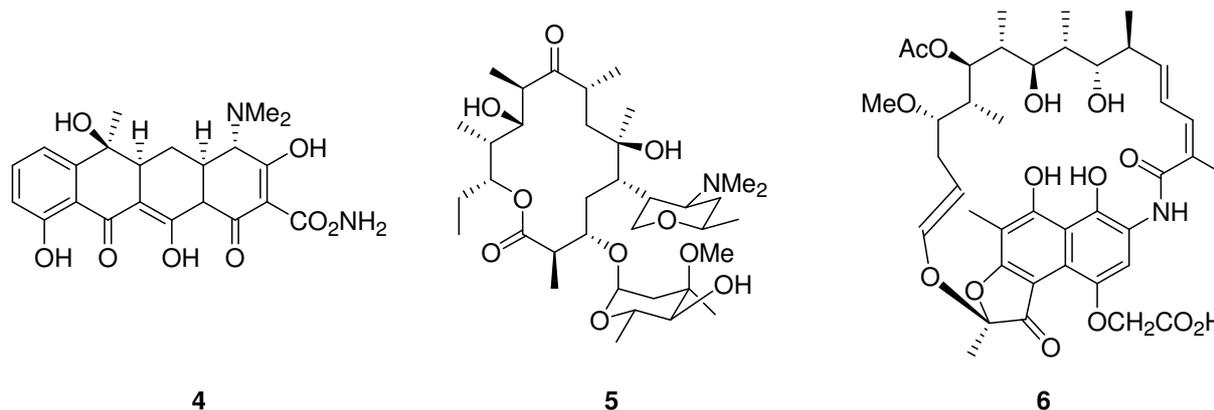


Abbildung 2: Strukturen der Antibiotika Tetracyclin (4), Erythromycin B (5) und Rifamycin (6).

Durch die Vielzahl neu entdeckter Wirkstoffe glaubte man zunächst, die Infektionskrankheiten endgültig besiegt zu haben.⁴ Diese optimistische Sichtweise ist verwunderlich, da schon kurz nach der Einführung der Penicilline im klinischen Gebrauch erste Resistenzbildungen beobachtet wurden.⁵ Derartige Resistenzbildungen sind prinzipiell unvermeidbar, werden aber durch den vielfach allzu sorglosen Einsatz der Wirkstoffe begünstigt. So werden zurzeit etwa 50 % aller Antibiotika prophylaktisch oder zur Wachstumssteigerung bei Nutztieren eingesetzt.⁶ Der so erzeugte hohe Selektionsdruck führt zur Ausbildung resistenter Keime,⁷ so dass Infektionskrankheiten auch heute noch die dritthäufigste Todesursache in den Industrienationen darstellen.⁸

Um auch weiterhin erfolgreich bakterielle Infekte therapieren zu können, ist die Entwicklung neuer Antibiotika unerlässlich. Die Hauptstrategie seitens der Pharmaindustrie bestand in der letzten Zeit im Wesentlichen in der Modifizierung bestehender Antibiotika⁹. Dieser Ansatz ist ökonomisch effektiv, doch wird es zunehmend schwieriger neue, den aktuellen Anforderungen entsprechende, Medikamente zu entwickeln. Vielmehr ist die Entwicklung von Antibiotika mit neuem Wirkmechanismus wünschenswert, da Resistenzbildungen bei Wirkstoffen mit neuem Wirkort ggf. weniger schnell auftreten.

Schon bei den oben exemplarisch aufgeführten Wirkstoffen fällt auf, dass Naturstoffe eine wichtige Rolle bei der Suche nach neuen Therapeutika spielen. Abgesehen vom synthetischen Prontosil, das seinen Ursprung in der Farbstoffindustrie hat, stammen die oben genannten Antibiotika aus natürlichen Quellen. So ist Penicillin G ein Sekundärmetabolit des Schimmelpilzes *Penicillium notatum*, während die Tetracycline, Erythromycine und

⁴ Yoneyama, H.; Katsumata, R., *Biosci. Biochem.* **2006**, *70*, 1060-1075.

⁵ Travis, J., *Science* **1994**, *264*, 360-362

⁶ Witte, W., *Science* **1998**, *279*, 996-997.

⁷ Oalumbi, S.R., *Science* **2001**, *264*, 375-382

⁸ Nathan, C., *Nature* **2004**, *431*, 899-902.

⁹ Walsh, C., *Microbiol.* **2003**, *1*, 65-70.

Rifamycine Sekundärmetabolite von Streptomyceten darstellen. Die Vorteile von Naturstoffen als Quelle neuer Wirkstoffe sind offensichtlich: Naturstoffe sind das Ergebnis langwieriger evolutionärer Prozesse, mit einhergehender Wirkungsoptimierung auf bestimmte biologische Rezeptoren. Außerdem besitzen Naturstoffe häufig eine hohe Permeabilität für biologische Phasengrenzen und können so problemlos zum Wirkort gelangen. Damit sind Naturstoffe als Leitstrukturen für neue Wirkstoffe geradezu prädestiniert.

Eine bedeutende Quelle für derartige Wirkstoffe ist weiterhin die Fermentation von Bakterien.¹⁰ Ein eindrucksvolles Beispiel für ein kürzlich isoliertes Antibiotikum ist der Naturstoff Platensimycin (**7**, Abbildung 3),¹¹ der die Lipidbiosynthese der Bakterien inhibiert.

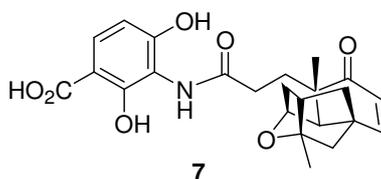


Abbildung 3: Struktur des Antibiotikums Platensimycin.

Platensimycin ist wirksam gegen Stämme von multiresistentem *Staphylococcus aureus* und zeigt gegenüber diesen Stämmen keine Kreuzresistenzen.

Auf ähnliche Weise wurde am Helmholtzzentrum für Infektionsforschung (ehemals GBF) in Braunschweig der aus dem *Flexibacter*, Stamm Fx GBF 13, isolierte Sekundärmetabolit Elansolid A (**8**) erhalten. Diese Verbindung zeigt antibiotische Aktivität gegen eine Reihe verschiedener Mikroorganismen.¹²

¹⁰ a) Walsh, C., *Nature reviews. Microbiology* **2003**, *1*, 65-70; b) Gerth, K.; Pradella, S.; Perlova, O.; Beyer, S.; Müller, R., *J. Biotechnology* **2003**, *106*, 233-253.

¹¹ Wang, J.; Soisson, S.M.; Young, K.; Shoop, W.; Kodali, S.; Galgoci, A.; Painter, R.; Parthasarathy, G.; Tang, Y.S.; Cummings, R.; Ha, S.; Dorso, K.; Motyl, M.; Jayasuriya, H.; Ondeyka J.; Herath, K.; Zhang, C.; Hernandez L.; Allocco, J.; Basilio, A.; Tormo, J.R.; Genilloud, O.; Vicente, F.; Pelaez, F.; Colwell, L.; Lee, S.H.; Michael, B.; Felcetto, T.; Gill, C.; Silver, L.L.; Hermes, J.D.; Bartizal, B.; Barrett, J.; Schmatz, D.; Becker, J.W.; Cully, D.; Singh, S.B., *Nature* **2006**, *441*, 358 – 361; b) Singh, S.B.; Jayasuriya, H.; Ondeyka, J.G.; Herath, K.B.; Zhang, C.; Zink, D.L.; Tsou, N.N.; Ball, R.G.; Basilio, A.; Genilloud, O.; Diez, M.T.; Vicente, F.; Pelaez, F.; Young, K.; Wang, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11 916 –11920. Zur biologischen Aktivität: c) Häbich, D.; von Nussbaum, F., *ChemMedChem* **2006**, *1*, 951 – 954.

¹² Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig, Ergebnisbericht 2004/2005.

2.2 Elansolide

Im Rahmen der Untersuchungen zur biologischen Aktivität des Extraktes von *Flexibacter*, Stamm Fx GBF 13, am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig wurde beobachtet, dass der Stamm antibiotisch aktive Verbindungen produziert. In der Folge wurden die später als Elansolide bezeichneten Sekundärmetabolite als biologisch aktive Bestandteile des Extraktes identifiziert. Abbildung 4 zeigt die Struktur von Elansolid A (**8**). In den folgenden Kapiteln werden Daten zur Isolierung, Strukturaufklärung, biologischen Aktivität und Biogenese von Elansolid vorgestellt. Diese Ergebnisse sind zurzeit noch nicht publiziert und wurden dem Verfasser dieser Arbeit von H. STEINMETZ zur Verfügung gestellt.

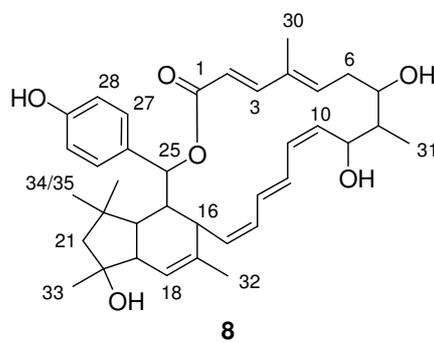


Abbildung 4: Struktur von Elansolid A (**8**).

2.2.1 Isolierung

Die für die Strukturaufklärung und biologische Evaluierung der Elansolide notwendigen Mengen des Naturstoffs werden durch Großfermentation von *Flexibacter* Fx GBF 13 gewonnen. Zur Isolierung der Elansolide wird eine Abfolge von Trennschritten durchlaufen (Abbildung 5), wobei zunächst die Mischung aus Zellmasse und dem der Fermentation beigefügten Adsorberharz XAD16 mit Aceton/Methanol eluiert wird. Zur Entfernung stark polarer Bestandteile wird der erhaltene Rohextrakt zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. In einer folgenden Verteilung zwischen Methanol und Heptan werden unpolare Bestandteile abgetrennt. Nach Entfernen des Methanols erfolgt eine chromatographische Reinigung durch RP-MPLC, die ein Gemisch der verschiedenen Elansolide liefert. Weitere Trennung gelingt durch RP-HPLC und liefert Elansolid A sowie weitere offenkettige Elansolide (s. auch folgendes Kapitel).

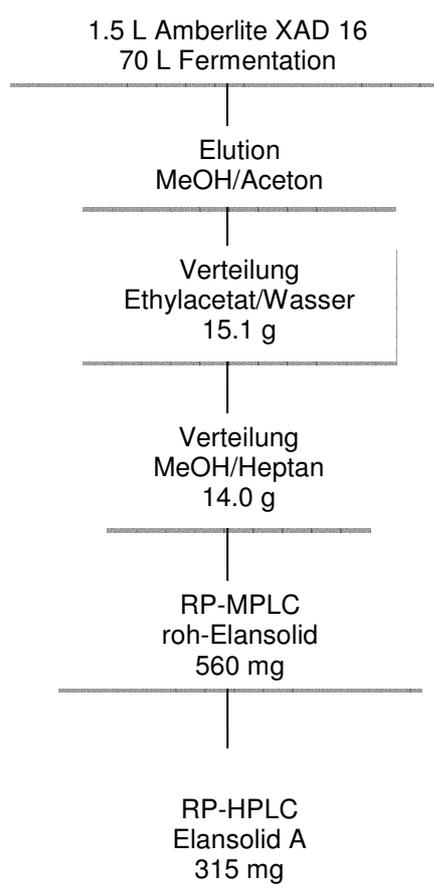


Abbildung 5: Isolierung der Elansolide aus einer Fermentation von *Flexibacter* Fx GBF 13.

2.2.2 Bestimmung der Konstitution und strukturelle Besonderheiten

Da keine für eine Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristalle der Elansolide erhalten werden konnten, erfolgte die Strukturaufklärung durch eine Kombination aus Massenspektrometrie und umfangreichen NMR-spektroskopischen Untersuchungen (^1H , ^{13}C , COSY, HMBC, HMQC). Als Endprodukt der Biosynthese wurde das bereits in Abbildung 4 gezeigte Makrolacton Elansolid A (**8**) ermittelt. Wesentliche Strukturelemente des 19-gliedrigen Makrolactonrings sind ein *E,E*-konfiguriertes Dien in Konjugation zur Carboxylfunktion des Lactons, ein *Z,E,Z*-konfiguriertes Trien, sowie die C7-C10 Stereotriade, in Form eines 1,3-Diols. In diesen Makrocyclus eingebettet ist ein hochsubstituiertes Tetrahydroindan, das über fünf stereogene Zentren verfügt, darunter einen tertiären Alkohol. Das letzte der neun Stereozentren an C25 trägt ein Phenol, das – wie weiter unten erläutert wird – von entscheidender Bedeutung für die Chemie der Elansolide ist.

Interessanterweise konnte auch gezeigt werden, dass Elansolid A zwei stabile Konformere bildet, die sich NMR-spektroskopisch lediglich im Bereich der C7-C9-Stereotriade unterscheiden. Vermutlich befinden sich die Hydroxygruppen an C7 und C9 in einem Fall in der Kavität des Makrolactons (Elansolid A₁), im anderen Fall außerhalb (Elansolid A₂). Dies

erklärt auch die beträchtlich voneinander abweichenden Polaritäten der beiden Verbindungen. Außerdem ist das weniger polare Konformer biologisch nicht aktiv, was ein Hinweis darauf ist, dass das 1,3-Diol an C7/C9 eine pharmakophore Gruppe darstellt, s. Kapitel 2.2.3.

Je nach Aufarbeitungsbedingungen der Fermentation können weitere offenkettige Elansolide isoliert werden. In Gegenwart von Wasser entsteht die Säure **9** (Elansolid B₁), sind Methanol oder Anthranilsäure vorhanden, entstehen Methylether **10** (Elansolid B₂) bzw. das Amin **11** (Elansolid C₁, Abbildung 6).

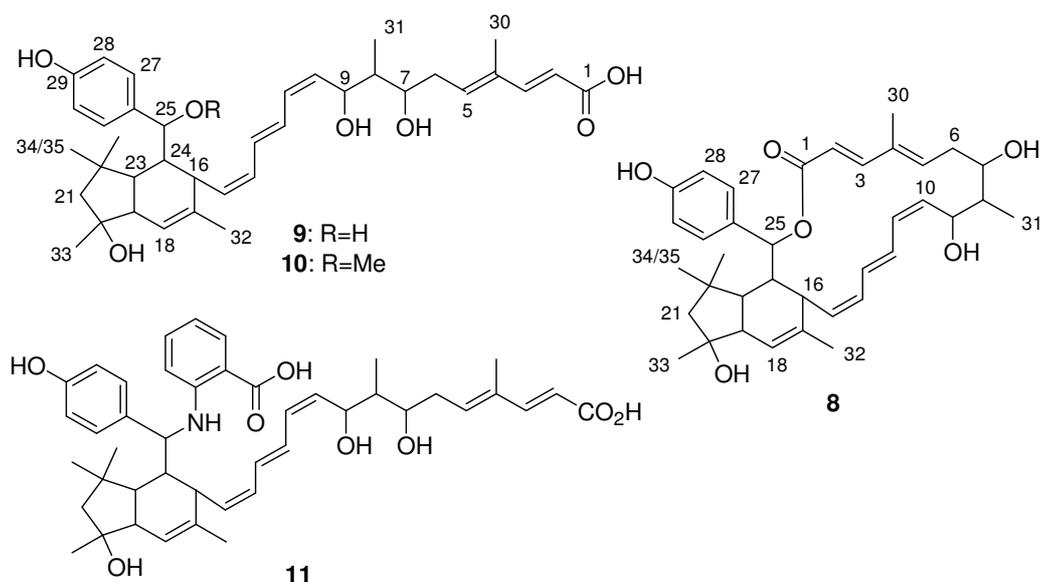
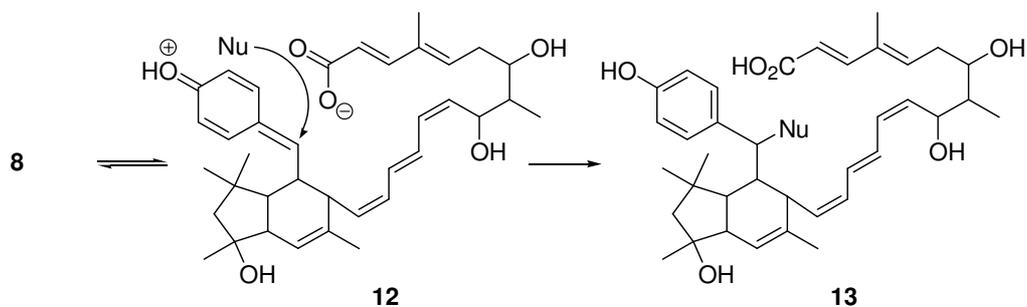


Abbildung 6: Strukturen von Elansolid A (**8**), Elansolid B₁ (**9**), Elansolid B₂ (**10**) und Elansolid C₁ (**11**).

Bedingt durch die elektronenliefernde Wirkung der phenolischen Hydroxygruppe ist es wahrscheinlich, dass das Makrolacton **8** mit der offenkettigen Spezies **12** im Gleichgewicht steht, die von Nucleophilen abgefangen werden kann (S_N1-Mechanismus, Schema 1).



Schema 1: Zum Mechanismus der Ringöffnung von Elansolid A.

Diese besonderen elektronischen Verhältnisse erklären die hohe Labilität des Makrolactons **8**, das nur bei entsprechend vorsichtiger Aufarbeitung der Fermentation (geeigneter pH-Wert,

Abwesenheit nucleophiler Lösungsmittel) erhalten werden kann. Gleichzeitig ermöglicht diese hohe Reaktivität den einfachen Zugang zu Substanzbibliotheken mit unterschiedlichen Substituenten an C25 (s. Kapitel 2.2.3). Da die ringgeöffneten Elansolide diastereomerenrein erhalten werden, muss die Ringöffnung stereoeinheitlich erfolgen. Dies wird näher in Kapitel 2.2.4 diskutiert.

2.2.3 Biologische Aktivität

Zeitgleich zu den Arbeiten an der Strukturaufklärung wurden die am HZI isolierten Elansolide auf ihre Aktivität gegen eine Reihe von Mikroorganismen getestet. Einen Überblick zur biologischen Aktivität von Elansolid A₂ gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Biologische Aktivität von Elansolid A₂.

	Organismus	MIC, µg/mL
1	<i>Chromobacterium violaceum</i>	3.3
2	<i>E. faecalis</i> 25912	64
3	<i>Corynebact. fascians</i>	1.6
4	<i>Micrococcus luteus</i>	0.2
5	<i>Mycobacterium lacticola</i>	3.3
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 29213	4
7	<i>S. aureus</i> MRS3	0.8

Aus den Daten ergibt sich, dass Elansolid A₂ eine insgesamt hohe Aktivität gegenüber den getesteten Organismen zeigt. Insbesondere ist die hohe Wirksamkeit gegen Stämme von *S. aureus* hervorzuheben. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen allerdings noch keine Untersuchungen zu toxischen Nebenwirkungen bei humaner Anwendung der Verbindung vor. Elansolid A₁ zeigt keine biologische Aktivität. Falls die in Kapitel 2.2.2 formulierte Vermutung korrekt ist, sind die Hydroxygruppen an C7 und C9 in den Makrolactonring gedreht, so dass keine Bindung zum biologischen Target erfolgen kann.

Interessant ist, dass das Wirkspektrum des Makrolactons einfach durch Ringöffnung mit geeigneten Nucleophilen verändert werden kann. Für das Anthranilat Elansolid C₁ sind einige Daten zur biologischen Aktivität in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Biologische Aktivität von Elansolid C₁.

	Organismus	Inhibitionsbereich, mm
1	<i>Arthrobacter simplex</i>	25
2	<i>Bacillus polymyxa</i>	20
3	<i>Bacillus subtilis</i>	-
4	<i>Bacillus thuringiensis</i>	17
5	<i>Brevibact. ammoniagenes</i>	17
6	<i>Corynebact. fascians</i>	26
7	<i>E. coli</i> CG	-
8	<i>E. coli</i> ECA-res.	-
9	H 747	-
10	<i>Klebsiella spec.</i>	-
11	<i>Micrococcus luteus</i>	27
12	<i>Mycobact. chitae</i>	15
13	<i>Mycobact. diernhoferi</i>	-
14	<i>Mycobact. smegmatis</i>	-
15	<i>Nocardia flava</i>	14
16	<i>Salmonella thyphimurium</i>	-
17	<i>S. aureus</i>	11
18	<i>Streptococcus faecalis</i>	14

Das Wirkspektrum und die Aktivität der Elansolid-Derivate kann durch wechseln der Substituenten an C25 eingestellt werden. Da entsprechende Substanzbibliotheken einfach zu erhalten sind, wurden in Braunschweig bereits eine Vielzahl weiterer Elansolid-Derivate dargestellt.

Über den Wirkmechanismus der Elansolide liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Erkenntnisse vor.

2.2.4 Biosynthese

Durch Verfütterungsexperimente mit 1-¹³C-Acetat und 1-¹³C-Propionat konnten die Elansolide als Polyketide identifiziert werden. Bemerkenswerterweise wird ausschließlich 1-¹³C-Acetat eingebaut. Alle übrigen Methylgruppen werden nicht im Verlauf der PKS-Prozessierung als Propionateinheiten eingeführt, sondern im Rahmen der post-PKS-Modifikationen durch Methyltransferasen (S-Adenosylmethionin) eingefügt. Als Startereinheit fungiert sehr wahrscheinlich 4-Hydroxybenzoesäure, die aus Tyrosin gebildet wird (Abbildung 7).

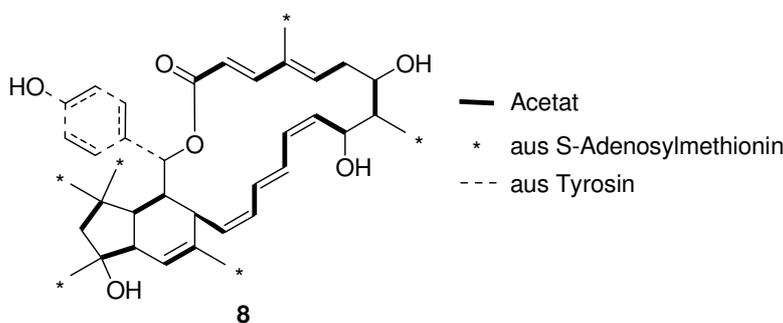


Abbildung 7: Zur Biosynthese von Elansolid A.

Da der Biosynthesegencluster von Elansolid weder lokalisiert noch aufgeklärt wurde, kann über den genauen Ablauf der Biosynthese nur spekuliert werden. Während der Aufbau des Makrolactons von C1 bis C15 ohne Probleme mit dem beobachteten Einbau von 1-¹³C-Acetat in Einklang zu bringen ist, gelingt dies für den Aufbau des Tetrahydroindans nicht ohne Weiteres. Plausibel erscheint die Annahme, dass der Bicyclus durch eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion gebildet wird. Da eine „Diels-Alderase“ bislang noch nicht nachgewiesen werden konnte,¹³ ist zu vermuten, dass die Cycloaddition spontan erfolgt. Abbildung 8 gibt mögliche Cyclisierungsvorläufer für eine DIELS-ALDER-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf mit geeigneter Position von Dien und Dienophil wieder. Diese Lage der Doppelbindungen ist nur unter der Annahme von Isomerierungen denkbar, die an verschiedenen Stellen der Polyketidbiosynthese stattgefunden haben können.

Im Falle des Ketons **14** erfolgt die für die Aktivierung des Dienophils notwendige Absenkung des LUMO_{Dienophil} durch den Elektronenzug des Ketons und die ausgedehnte Konjugation mit dem aromatischen Ring. Um nach der DIELS-ALDER-Reaktion die Makrolactonisierung zu ermöglichen, müsste das entstehende Keton noch zum sekundären Alkohol reduziert werden. Dies erscheint unwahrscheinlich, da die Reduktion nach Durchlaufen der Polyketidsynthese erfolgen müsste, ist aber nicht gänzlich auszuschließen.

Biosynthetisch recht unwahrscheinlich ist Cyclisierungsvorläufer **15**, aus dem ein Benzylkation durch Oxidation erzeugt werden könnte. Das so erzeugte Chinonmethid-Kation könnte dann wie bereits beschrieben die DIELS-ALDER-Reaktion einleiten.

¹³ Stocking, E.M.; Williams, R.M., *Angew. Chem.Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078-3115.

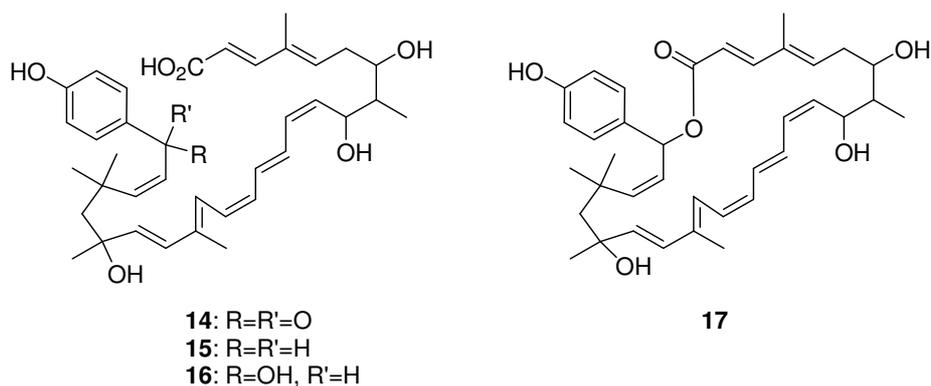
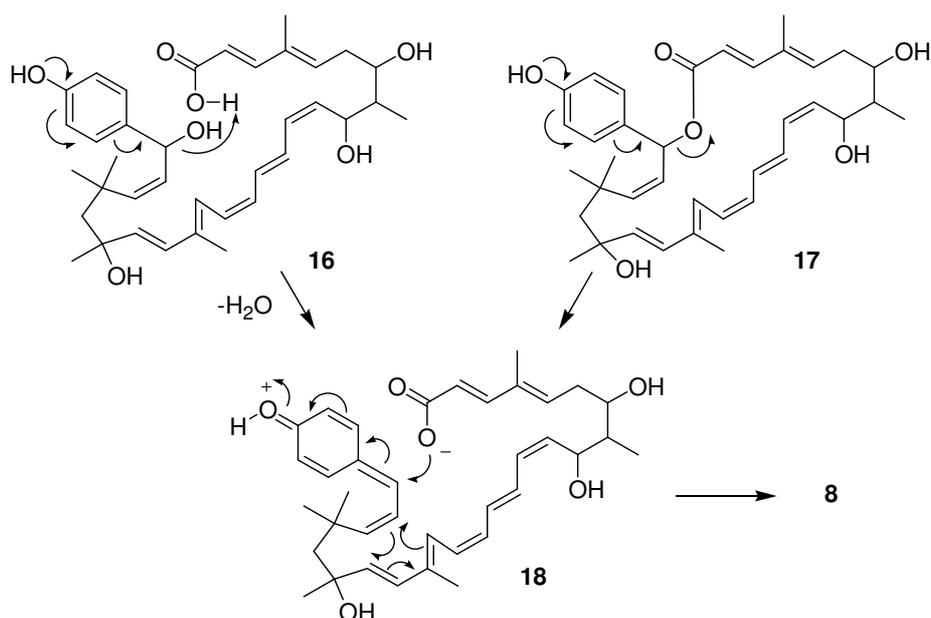


Abbildung 8: Mögliche Substrate für eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion zum Aufbau des Tetrahydroindans in Elansolid.

Wesentlich nahe liegendere Cyclisierungsvorläufer sind Benzylalkohol **16** und Makrolacton **17**, wenn die schon bei den Ringöffnungsreaktionen des Makrolactons diskutierten elektronischen Besonderheiten berücksichtigt werden. Dort begünstigt der Elektronendruck des Phenols die Ausbildung eines Chinonmethid-Kations, das nachfolgend von Nucleophilen abgefangen wird. Im Falle des Benzylalkohols **16** und des Makrolactons **17** erscheint eine analoge Bildung eines Chinonmethid-Kations ebenfalls denkbar. Sie erfolgt im Fall des Benzylalkohols säurekatalysiert, im Falle des Makrolactons ist ein analoges Gleichgewicht wie bei der Ringöffnung von Lacton **8** anzunehmen (Schema 1). Das entstandene Chinonmethid-Kation senkt das $LUMO_{\text{Dienophil}}$ hinreichend stark ab, so dass die DIELS-ALDER-Reaktion erfolgen kann. Möglicherweise wird das nach der Cyclisierung entstehende Benzylkation intramolekular abgefangen, so dass das Makrolacton direkt geschlossen wird (Schema 2).



Schema 2: Vorschläge zur Biogenese des Tetrahydroindans in Elansolid.

3 Problemstellung und Zielsetzung

3.1 Konfigurationsbestimmung von Elansolid A

Das erste Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist die Ermittlung der absoluten Stereochemie von Elansolid A. Zu Beginn der Untersuchungen war die Konstitution von Elansolid A durch Arbeiten von H. STEINMETZ und R. JANSEN bereits aufgeklärt. Für weiterführende Studien zur Strukturaufklärung wurden dem Verfasser dieser Arbeit etwa 100 mg Elansolid B₁ zur Verfügung gestellt, um durch Derivatisierungen und NMR-spektroskopische Auswertung der Derivate die absolute Konfiguration aufzuklären.

3.2 Totalsynthese von Elansolid A

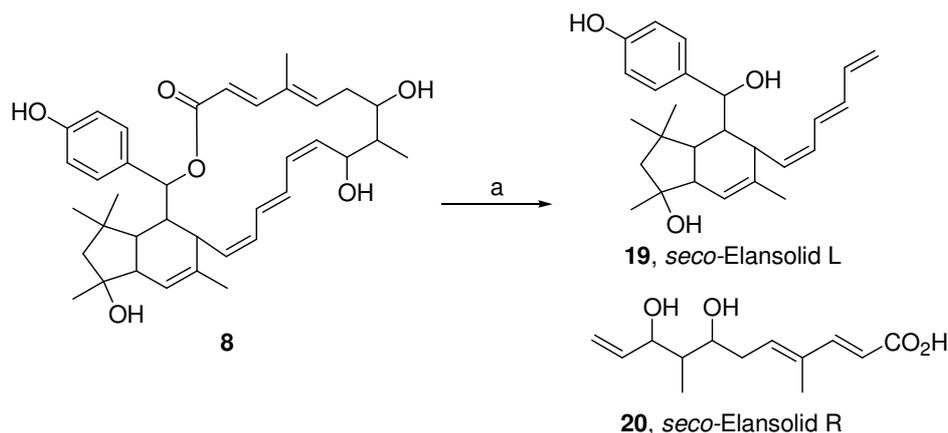
Aufbauend auf den Ergebnissen der Strukturaufklärung soll ein möglichst flexibler synthetischer Zugang zu den Elansoliden entwickelt werden. Die Synthese soll konvergent und modular ausgelegt sein, um später durch einfache Modifizierungen der ursprünglichen Route zu Derivaten des Naturstoffs zu gelangen. Zwar ist der Naturstoff durch Fermentation von *Flexibacter* Fx GBF 13 zugänglich, jedoch sind die Möglichkeiten der nachträglichen Derivatisierung begrenzt, so dass umfangreiche Studien zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen oder auch zur Biogenese des Naturstoffs der *de-novo*-Synthese von Derivaten bedürfen.

Darüber hinaus stellt insbesondere das hochsubstituierte Tetrahydroindan eine synthetische Herausforderung dar, deren Lösung ein tieferes Verständnis für den Aufbau derartiger Strukturelemente erbringen kann.

4 Arbeiten zur Strukturaufklärung der Elansolide

4.1 Vorarbeiten

Die Bestimmung der Konstitution der Elansolide erfolgte, wie schon in Kapitel 2.2.2 beschrieben, im Wesentlichen durch NMR-Experimente. Für die Entwicklung einer Strategie für die Ermittlung der Stereochemie ist folgende von H. STEINMETZ am HZI durchgeführte Metathesepaltung von größter Bedeutung (Schema 3).



Schema 3: Spaltung von Elansolid A (**8**) durch Kreuzmetathese: a) Grubbs-Hoyveda-Katalysator, 1 atm. Ethylen, Ethylacetat, RT.

Damit ergibt sich die Möglichkeit, Derivatisierungsexperimente an strukturell einfachen Verbindungen durchzuführen. Da die Abbauprodukte *seco*-Elansolid L (**19**) und *seco*-Elansolid R (**20**) vollständig charakterisiert werden konnten, sind Informationen zur Stereochemie auch durch Totalsynthese der Abbauprodukte zugänglich. Dies ist insbesondere für das weniger komplexe Fragment **20** eine mögliche Alternative, auch deshalb, weil die Metathesespaltung nur mit mäßigen Ausbeuten gelingt.

4.2 Bestimmung der relativen Stereochemie im Bicyclus

Die neun stereogenen Zentren von Elansolid A (**8**) befinden sich in zwei räumlich voneinander getrennten Stereodomänen. Zum einen sind dies die fünf stereogenen Zentren innerhalb des Tetrahydroindans und der sekundäre Alkohol an C25, zum anderen die C7-C9 Stereotriade.

Innerhalb des konformativ fixierten Bicyclus kann die relative Stereochemie durch Auswertung der H,H-Kopplungen und des ROESY-Spektrums bestimmt werden. Analysiert wurden neben den Spektren von Elansolid B₁ (**9**) auch die entsprechenden Daten des Methylesters **21**. In beiden Fällen werden dieselben Ergebnisse erhalten, allerdings können im Falle des Methylesters einige Kopplungskonstanten und ROESY-Korrelationen besser bestimmt werden. Abbildung 9 zeigt die ermittelte relative Stereochemie innerhalb des Ringsystems. Die relevanten Kopplungskonstanten und ROESY-Korrelationen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

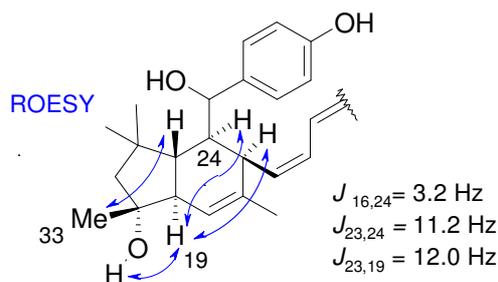


Abbildung 9: Relative Stereochemie innerhalb des Bicyclus.

Tabelle 3: Ausgewählte H,H-Kopplungen und ROESY-Kontakte im Methylester **21**.

H	δ , ppm	mult.	J , Hz	ROESY
15	5.61	<i>pt</i>	10.4	23
16	2.74	dd	10.4, 3.2	24
19	unter DMSO	---	---	24, 25
20-OH	4.50	bs	---	19 ^a
33	1.03	s	---	23
23	1.85-1.81	(<i>pt</i>) ^b	12.0, 12.0	15, 33
24	1.93	ddd	11.2, 2.4, 2.4	19

a: Diese ROESY-Korrelation kann nur im Spektrum von Elansolid B₁ zweifelsfrei bestimmt werden. b: Im Falle des Methylesters können keine Kopplungskonstanten ermittelt werden. Im Falle von Elansolid B₁ wird ein *pseudo*-Triplet mit den angegebenen Kopplungskonstanten beobachtet.

Aus den vorliegenden Daten kann eine stereochemische Beziehung zwischen den stereogenen Zentren an C24 und C25 nicht direkt abgeleitet werden. Allerdings ist die H,H-Kopplung zwischen H24 und H25 klein ($J = 2.4$ Hz), so dass vermutet werden kann, dass eine überwiegend populierte Vorzugskonformation existiert (anderenfalls sollten Kopplungskonstanten mittlerer Größe beobachtet werden). Daher wurde für die beiden C25 Epimere eine Konformationsanalyse per Monte Carlo Suche durchgeführt¹⁴. Das jeweils energieärmste Konformer ist in Abbildung 10 dargestellt.

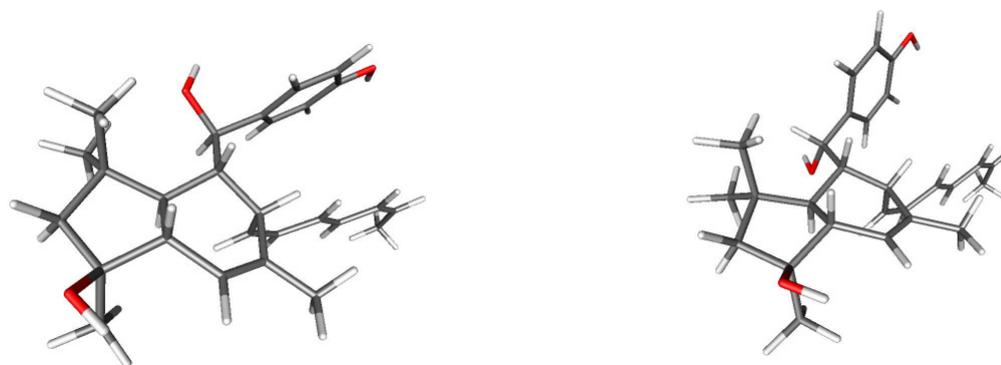


Abbildung 10: Energieminimierte Konformationen der Bicyclen *epi*-**22** und **22**.

¹⁴ Mohamadi, F.; Richards, N.G.W.; Guida, W.C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W.C., *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440 – 467.

Für die beiden Epimere konnte die jeweils abgebildete Vorzugskonformation ermittelt werden, wobei sich alle weiteren Konformere vergleichbarer Energie von den gezeigten kaum unterscheiden. Sehr wahrscheinlich ist die freie Drehbarkeit der C24/C25-Bindung eingeschränkt. Offensichtlich werden durch diese Anordnung sterische Wechselwirkungen des Aromaten mit der *gem*-Dimethylgruppe an C22 und der Seitenkette an C16 vermieden. Möglicherweise verleiht ein π -Stacking zwischen dem Aromaten und dem Trien der Anordnung weitere Stabilität. Für den Diederwinkel zwischen H24 und H25 ergeben sich die in Tabelle 4 aufgeführten Werte. Die aus der KARPLUS-Beziehung ermittelten Kopplungskonstanten sind ebenfalls angegeben.¹⁵

Tabelle 4: Ausgewählte Ergebnisse der Monte Carlo Suche.

	$\Phi_{(H24/H25)}, ^\circ$	$J_{\text{berechnet}}, \text{ Hz}$	$J_{\text{experimentell}}, \text{ Hz}$
<i>epi</i> - 22	169	8.9	
22	59	2.0	2.4

Die so ermittelten Kopplungskonstanten können nur für Epimer **22** mit der experimentell gefundenen Kopplung von 2.4 Hz in Einklang gebracht werden. Ein weiteres experimentelles Indiz für die Richtigkeit der berechneten Konformationen, das allerdings keineswegs einen Beweis darstellt, ergibt sich aus der Analyse des ROESY-Spektrums: H25 zeigt nOe-Kontakte zu H34 und H24. Außerdem zeigt H27 nOe-Kontakte zu H16. In der alternativen Konfiguration *epi*-**22** wären dagegen nOe-Kontakte von H25 mit H35, H23 und H15 zu erwarten. Auf der Basis dieser Modellrechnung wird für die relative Stereochemie des Ringsystems die folgende Anordnung vorgeschlagen (Abbildung 11). Um Missverständnisse zu vermeiden, sind für das für die Rechnung willkürlich ausgewählte Enantiomer des Bicyclus die absoluten Konfigurationen an C24 und C25 angegeben.

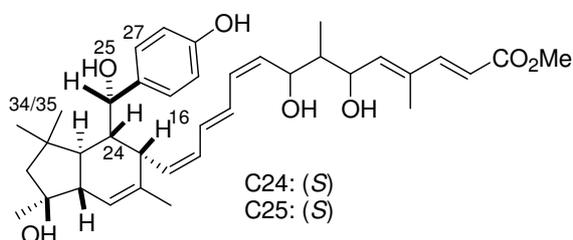


Abbildung 11: Relative Stereochemie der Tetrahydroindan-Stereodomäne.

Demgegenüber ergibt sich die stereochemische Beziehung C24/C25 im Falle des Macrolactons **8** eindeutig aus der Analyse der H,H-Kopplungen. Auf diese Weise wurde am HZI die in Abbildung 12 gezeigte relative Stereochemie ermittelt.

¹⁵ Karplus, M., *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11-15.

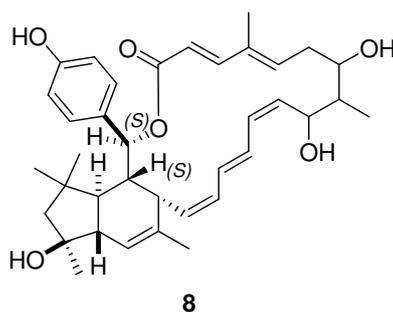


Abbildung 12: Relative Stereochemie der Tetrahydroindan-Stereodomäne in Elansolid A (8).

4.3 Relative Stereochemie der C7-C9 Stereotriade

Zur Bestimmung der relativen Stereochemie von 1,3-Diolen hat sich die von RYCHNOVSKY eingeführte und von EVANS weiterentwickelte Acetonid-Methode bewährt.¹⁶ Dazu werden die zu untersuchenden Diole in die entsprechenden Acetonide überführt und anschließend NMR-spektroskopisch untersucht. Die Methode basiert auf der Beobachtung, dass *syn*-1,3-Diole bevorzugt in Sesselform, *anti*-1,3-Diole hingegen bevorzugt in einer twist-boat-Konformation vorliegen. In der Sesselkonformation der *syn*-1,3-Diole befindet sich eine Methylgruppe in einer axialen, die andere in einer äquatorialen Position, woraus deutlich voneinander verschiedene ¹³C-Signale resultieren. Im Falle der twist-boat Konformation ist die chemische Umgebung für beide Methylgruppen ähnlich, so dass etwa gleiche Verschiebungen im ¹³C Spektrum beobachtet werden. Außerdem wurde bei einer Vielzahl der untersuchten Acetonide beobachtet, dass die ¹³C Verschiebung des quartären Kohlenstoffatoms für die *syn*-Anordnung < 100 ppm, für die *anti*-Anordnung > 100 ppm ist (Abbildung 13).

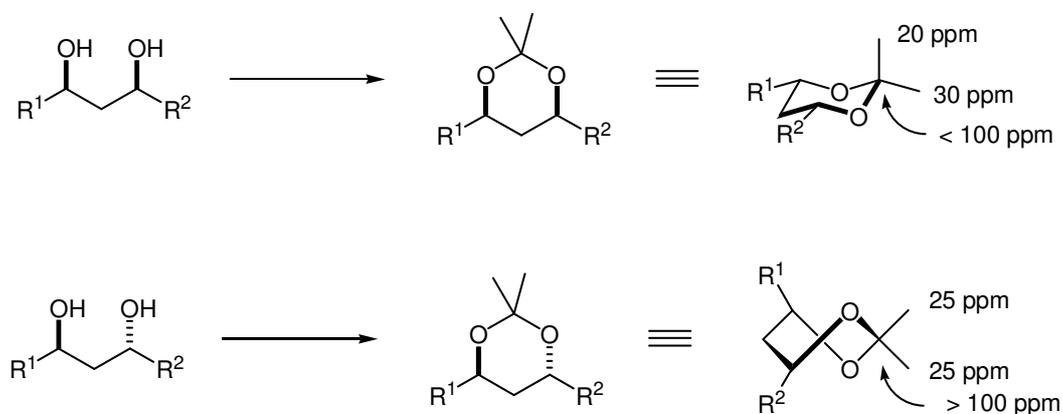
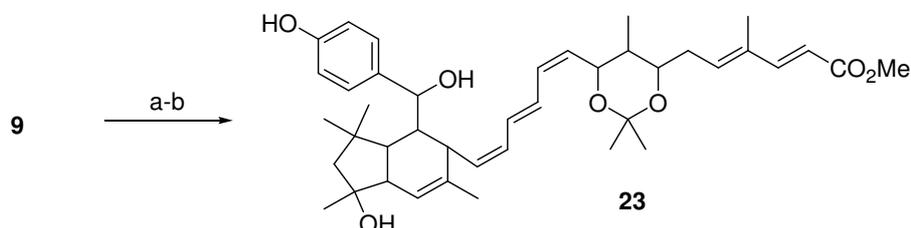


Abbildung 13: Zur Acetonid-Methode nach Rychnovsky.

¹⁶ a) Rychnovsky, S.D.; Skalitzky, D.J., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948; b) Rychnovsky, S.D.; Rogers, B.N.; Richardson, T.I., *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17; c) Evans, D.A.; Rieger, D.L.; Gage, J.R., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *49*, 7099-7100.

Zur Bestimmung der relativen Stereochemie C7-C9 Stereotriade der Elansolide wurde Elansolid B₁ **9** zunächst in den Methylester und nachfolgend unter Standardbedingungen in das entsprechende Acetonid überführt (Schema 4).



Schema 4: Synthese von Acetonid **23**: a) Diazomethan, EtOAc, RT, 71 %; b) Dimethoxypropan, PPTS, 18 %.

Die für die Analyse des Acetonids relevanten ¹³C-NMR-Verschiebungen und ROESY-Korrelationen sind in Abbildung 12 zusammengefasst.

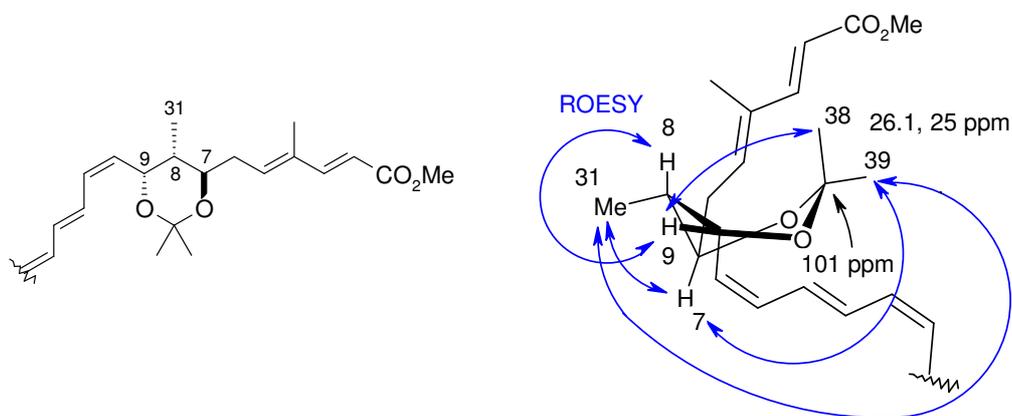


Abbildung 14: Ausgewählte ¹³C-NMR Daten und ROESY-Korrelationen des Acetonids **23**.

Aus der Anwendung der oben genannten Regeln folgt, dass eine 1,3-*anti*-Anordnung vorliegen muss. Aufgrund der beobachteten starken ROESY-Korrelationen H8/H9 und H7/H31 kann auch die Stellung der C8-Methylgruppe ermittelt werden. Dies wird zusätzlich dadurch gestützt, dass H38 nur eine ROESY-Korrelation zu H9 und nicht zu H7 zeigt, und H39 sowohl zu H7 als auch zu H31 einen ROESY-Kontakt aufweist.

Damit kann die in Abbildung 14 dargestellte relative Stereochemie innerhalb der C7-C9-Stereotriade als gesichert gelten.

4.4 Bestimmung der absoluten Stereochemie

Aus den bisherigen Ergebnissen geht die relative Stereochemie innerhalb der beiden Stereodomänen eindeutig hervor. Noch zu bestimmen ist deren Verhältnis zueinander. Dies ist aus den dem Verfasser dieser Arbeit zur Verfügung stehenden analytischen Daten der offenkettigen Elansolide nicht möglich. Bedingt durch die hohe Zahl von sp²-Zentren ist der

Makrocyclus **8** konformativ jedoch so stark fixiert, dass durch die Analyse der H,H-Kopplungskonstanten eine Beziehung zwischen den beiden Stereodomänen hergestellt werden kann. Der wenig flexible Makrozyklus erlaubt der OH-Gruppe an C9 nur eine Position zur Ringaussenseite. Die Kopplung $J_{9,10}$ beträgt ca 9.7 Hz, was einer *trans*-Anordnung von H9 und H10 entspricht. Das planare *Z,E,Z*-Trien gibt diese Information weiter an C15/H15. Da H15 einen starken nOe-Kontakt zu H23 zeigt und da $J_{15,16} \sim 10$ Hz ist, folgt für H15 und H16 eine *trans*-Anordnung. Damit sind die Stereodomänen verknüpft. Diese am HZI in Braunschweig durchgeführte Analyse ergibt folgende relative Stereochemie für Elansolid A (Abbildung 15).

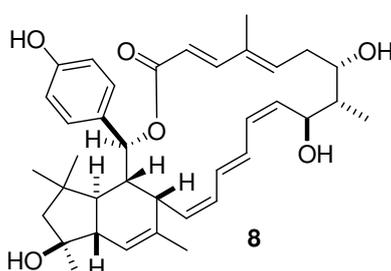


Abbildung 15: Relative Stereochemie von Elansolid A.

Die Ermittlung der absoluten Stereochemie gelang durch Totalsynthese von *seco*-Elansolid R, das von N. SCHLÄGER im Rahmen ihrer Doktorarbeit synthetisiert werden konnte. Aus den übereinstimmenden spektroskopischen Daten von Abbauprodukt und synthetischem Produkt sowie identischen Drehwerten ergibt sich für *seco*-Elansolid R die in Abbildung 16 gezeigte absolute Stereochemie. Außerdem ist damit die aus der Analyse des Acetonids **23** abgeleitete relative Stereochemie der C7-C9 Stereotriade durch Totalsynthese bestätigt.

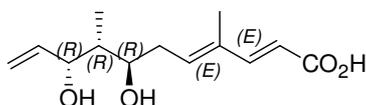


Abbildung 16: Absolute Stereochemie von *seco*-Elansolid R.

Da die relative Stereochemie von Elansolid A (**8**) bekannt ist, ergibt sich schließlich für die absolute Stereochemie folgendes Bild:

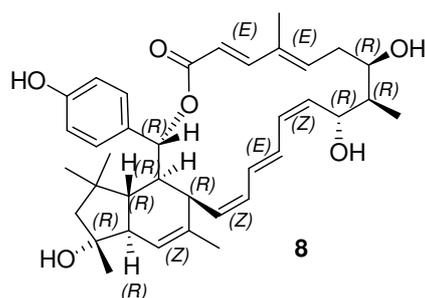


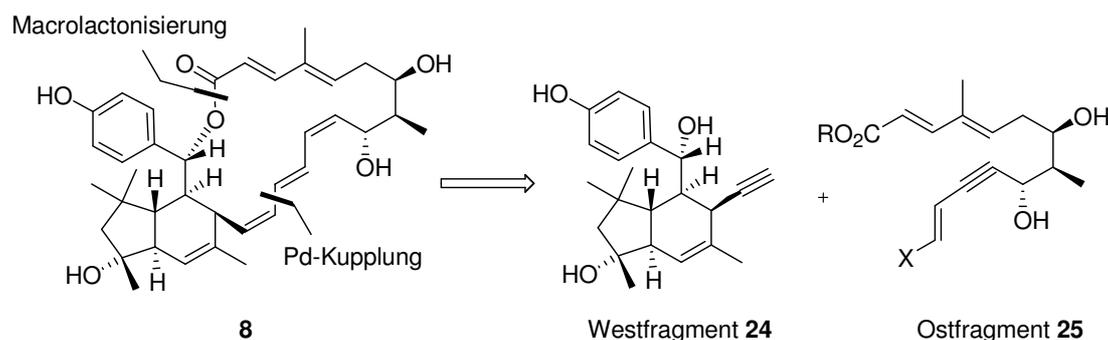
Abbildung 17: Absolute Stereochemie von Elansolid A (**8**).

5 Synthetische Arbeiten

5.1 Retrosynthetische Hauptschnitte

Als es zu Beginn der Arbeit an der Totalsynthese von Elansolid A galt eine Retrosynthese auszuarbeiten, musste entschieden werden, ob die in Schema 2 postulierte Biosynthese auch im Rahmen einer Totalsynthese *in vitro* zu realisieren sei. Dies wurde zwar prinzipiell bejaht, jedoch erschien ein derartiger Ansatz in Hinblick auf die Komplexität des Schlüsselschritts für eine erste Synthesestrategie zu ambitioniert, zumal es in der Literatur keine Beispiele für derartige Dominoreaktionen aus DIELS-ALDER-Reaktion und Makrocyclisierung gibt.

Daher wurden die in Schema 5 gezeigten Hauptschnitte gewählt, die auf das Westfragment **24** und das Ostfragment **25** führen. Die Verknüpfung dieser Bausteine könnte durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung erfolgen, durch die die Bindung zwischen C13 und C14 aufgebaut werden soll. Den Vorläufer für die C12-C13-Doppelbindung soll das im Westfragment enthaltene Alkin bilden, das zur Kupplung entweder in das entsprechende Z-konfigurierte Halogenid oder in eine geeignete metallorganische Verbindung überführt werden könnte. Denkbar ist auch die direkte Umsetzung in einer SONOGASHIRA-Kupplung und anschließende doppelte LINDLAR-Hydrierung zur gewünschten (Z, E, Z)-Trien-Einheit. Unter geeigneten Bedingungen sollte dann der Makrozyklus durch Makrolactonisierung zugänglich sein.



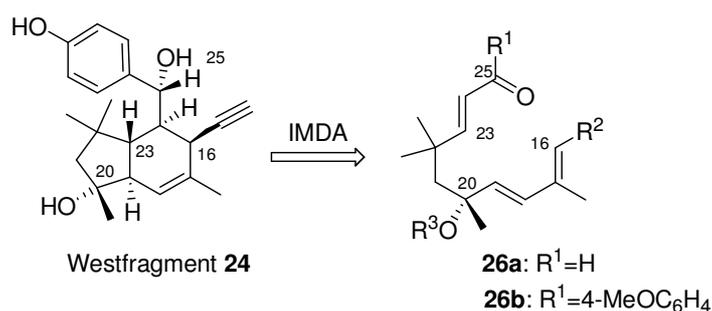
Schema 5: Retrosynthetische Hauptschnitte.

Die Wahl dieser Hauptschnitte bietet sich auch deshalb an, weil die Schlüsselfragmente **24** und **25** den Abbauprodukten *seco*-Elansolid R (**19**) und L (**20**) ähnlich sind und so durch einfache Abwandlungen der Synthese ein weiterer Strukturbeweis durch Totalsynthese der Abbauprodukte möglich sein sollte.

5.2 Synthesestrategie I

5.2.1 Retrosynthese

Das Westfragment **24** enthält sechs der insgesamt neun stereogenen Zentren von Elansolid A (**8**). Es handelt sich um ein hochsubstituiertes Bicyclo[4.3.0]nonan-System. Ein denkbarer Syntheseansatz besteht in der Cyclisierung eines geeignet funktionalisierten 1,6,8-Nonatriens in einer intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion (IMDA, Schema 6).



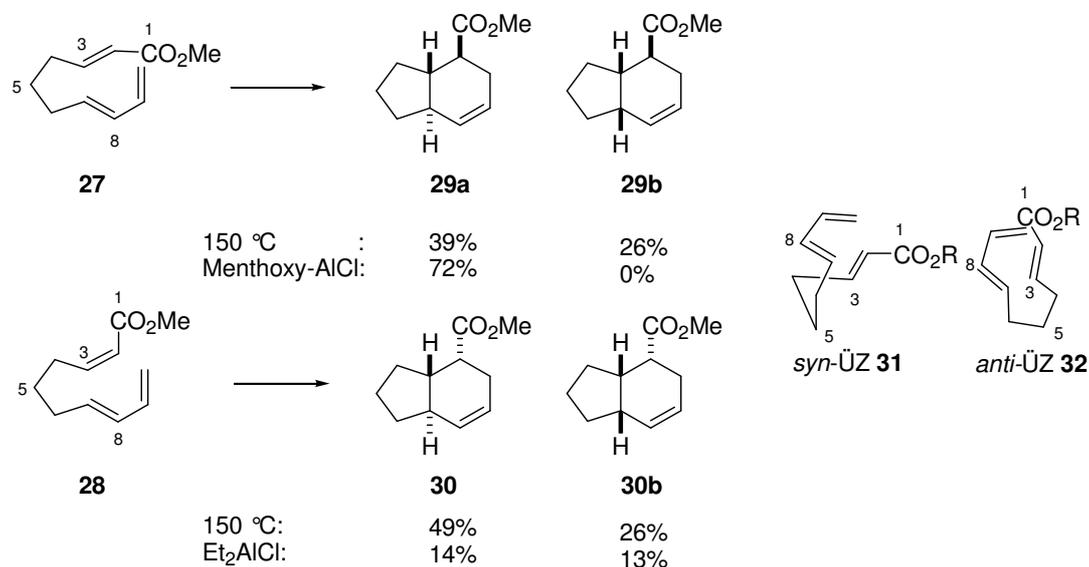
Schema 6: Retrosynthese des Westfragments.

Die Berücksichtigung des umfangreichen Wissens über DIELS-ALDER-Reaktionen¹⁷ führt auf ein System, in dem sowohl Dienophil als auch die beiden Doppelbindungen des Diens *E*-Konfiguration aufweisen. Bedingt durch die Konjugation zu einer Carbonylgruppe ist das Dienophil elektronenarm, das Dien ist in Abhängigkeit vom Substituenten R² mehr oder weniger elektronenreich, so dass eine Cyclisierung unter hinreichend milden Bedingungen möglich sein sollte. Das Vorhandensein der Carbonylgruppe erlaubt außerdem den Einsatz verschiedener (Lewis)-saurer Katalysatoren. Wird der Aldehyd **26a** cyclisiert, müsste der Aromat nach erfolgreicher DIELS-ALDER-Reaktion z.B. über das entsprechende GRIGNARD-Reagens eingeführt werden. Soll das entsprechende Arylketon **26b** cyclisiert werden, ist anschließend noch ein Reduktionsschritt notwendig. Das im Westfragment enthaltene Alkin kann entweder schon vor der DIELS-ALDER-Reaktion eingeführt werden oder es wird der entsprechende geschützte Allylalkohol (R²=CH₂OR) eingesetzt, der nachträglich in ein Alkin oder *Z*-Vinylhalogenid überführt werden könnte.

Ob der gewählte Ansatz auch zur gewünschten Stereochemie im Produkt führen sollte, wird im Folgenden auf Basis der recht umfangreichen Literatur zu DIELS-ALDER-Reaktionen von 1,6,8-Nonatrienen analysiert. Dabei ist zum einen entscheidend, ob die korrekte relative Stereochemie innerhalb des Ringsystems zu erwarten ist, zum anderen muss ermittelt werden, ob das Stereozentrum an C20 prinzipiell die Diastereoselektivität der Reaktion lenken könnte.

¹⁷ a) Roush, W.R. in *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, B.M.; Fleming, I., (Hrsg.), Pergamon Press, Oxford **1991**, Kapitel 4.4; b) Ciganek, E., in *Organic Reactions*, William G. Dauben (Hrsg.), John Wiley & Sons, Inc., **1984**, 32, Kapitel 1; c) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807.

Wie bei der Untersuchung der IMDA-Reaktionen einfacher 1,6,8-Nonatriene und diverser anderer Systemen gezeigt werden konnte, folgen diese Reaktionen häufig nicht der für intermolekulare Reaktionen so oft gültigen *endo*-Regel. Ein Beispiel ist die Cyclisierung der Triene **27** und **28** (Schema 7).¹⁸



Schema 7: DIELS-ALDER-Reaktionen der Triene **27** und **28**.

Beide isomeren Ester reagieren somit bevorzugt über den *anti*-Übergangszustand **32** (nur für das *E*-Isomer gezeigt). Ursache hierfür ist, dass derartige DIELS-ALDER-Reaktionen zwar konzertiert verlaufen aber die neuen σ -Bindungen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten gebildet werden.¹⁹ Im obigen Beispiel ist der Orbitalkoeffizient im LUMO des Dienophils an C3 größer als an C2. Damit erfolgt die Bildung der C3/C7-Bindung schneller als zwischen C2/C10 und der Fünfring bildet sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Reaktion aus. In der Folge wird der *anti*-Übergangszustand bevorzugt, in dem die beiden Substituenten des quasi-Cyclopentans gestaffelt und nicht wie im *syn*-Übergangszustand ekliptisch stehen. Außerdem destabilisieren sterische Wechselwirkungen zwischen den Substituenten an C4 und C8 - im vorliegenden Beispiel H-Atome - den *syn*-Übergangszustand zusätzlich.²⁰ Da sich im Falle einer Elansolid-Synthese an einer Stelle eine *gem*-Dimethylgruppe befindet, sollte der Effekt hier besonders stark in Erscheinung treten und das Produkt mit *anti*-Anordnung am Brückenkopf bevorzugt gebildet werden (Abbildung 18).

¹⁸ Roush, W.R.; Gillis, H.R.; Ko, A.I., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2269.

¹⁹ a) White, J.D.; Sheldon, B.G., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2273; b) Boeckmann, J.R.; Ko, S.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7146; c) Roush, W.R.; Peseckis, S.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6696; d) Taber, D.F.; Campbell, C.; Gunn, B.C.; Chiu, I.C., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 5141.

²⁰ Houk, K.N.; Strozier, R.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094.

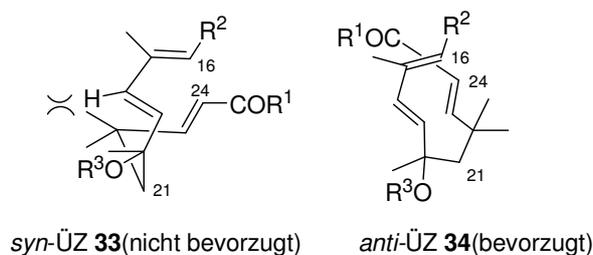
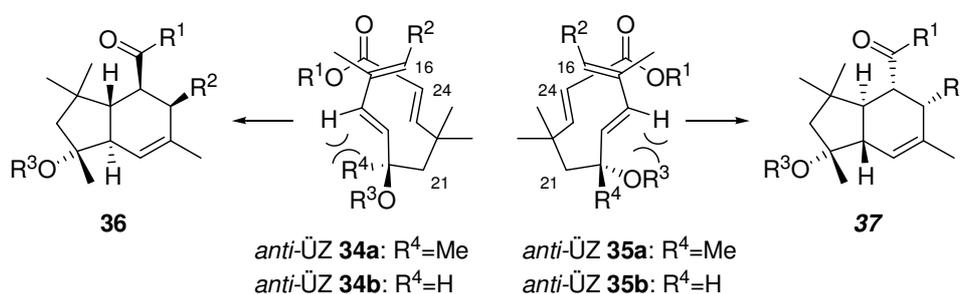


Abbildung 18: Potentielle Übergangszustände der Schlüssel-DIELS-ALDER-Reaktion.

Ähnliche Effekte sind für sterische Wechselwirkungen der Substituenten an C20 und C22 zu erwarten. Dies ist im Einklang mit der Beobachtung, dass höher substituierte Systeme in der Regel bevorzugt das *anti*-Produkt ergeben.¹⁷ Aus **34** ergibt sich ebenfalls, dass sich auch zwischen C16/C24 die korrekte stereochemische Beziehung ergeben sollte.

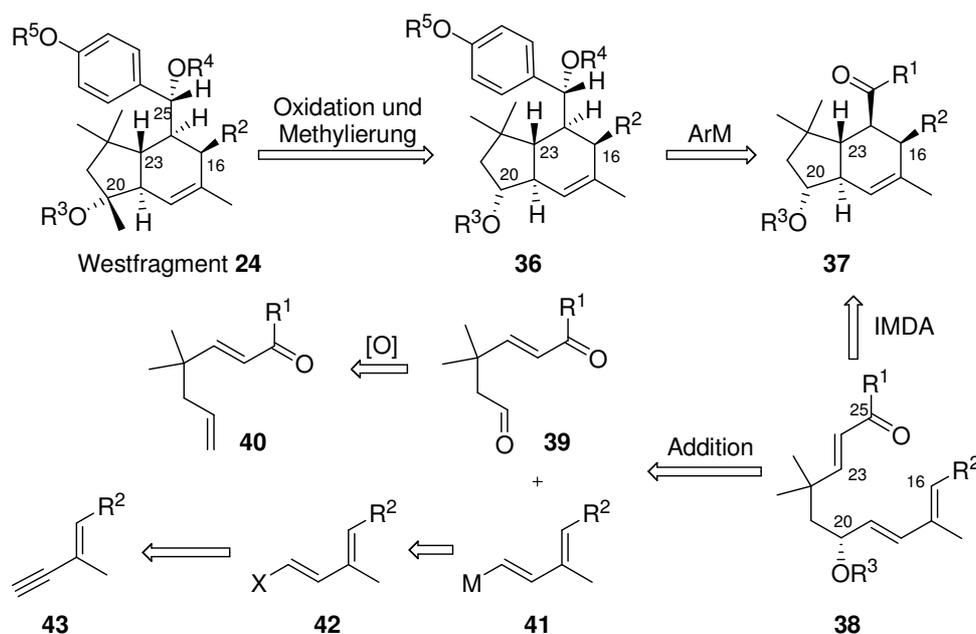
Zu bewerten ist weiterhin, ob das Stereozentrum an C20 geeignet ist, die gewünschte Diastereoselektivität zu induzieren. Ein ähnliches Problem findet sich z.B. in LEYs Synthese von (+)-Indanomycin²¹. Demnach wäre die richtige Stereoinduktion zu erwarten, wenn die Alkoxygruppe wie in ÜZ **34** aus der Papierebene herauszeigt, um sterische Wechselwirkungen mit dem Proton an C18 vermeidet (Schema 8).



Schema 8: Zur Stereoinduktion des C20-Stereozentrums.

Mit zunehmender Größe der Schutzgruppe R^3 sollte der gewünschte *anti*-ÜZ **34a** gegenüber dem *anti*-ÜZ **35a** zunehmend an Bedeutung gewinnen, d.h. $-\text{OR}^3$ muss entscheidend größer als die C20-Methylgruppe sein. Allerdings ist die Schützung tertiärer Alkohole aus sterischen Gründen nicht immer einfach und es ist zu erwarten, dass nicht beliebig große Schutzgruppen eingeführt werden können. Daher wurde entschieden, die Stereoselektivität der DIELS-ALDER-Reaktion nicht durch einen tertiären Alkohol an C20 zu steuern, sondern durch einen geschützten sekundären Alkohol an C20. In diesem Fall sollte ÜZ **34b** gegenüber ÜZ **35b** deutlich bevorzugt sein. Anschließende Oxidation und Einführung der Methylgruppe sollte dann das Westfragment ergeben (Schema 9).

²¹ Edwards, M.P.; Ley, S.V.; Lister, S.G.; Palmer, B.D.; Williams, D.J., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3503-3516.

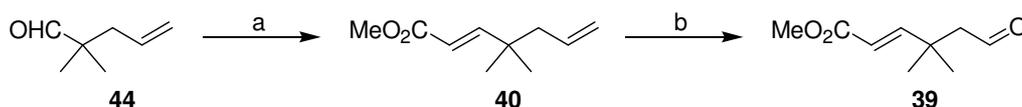


Schema 9: Retrosynthese des Westfragments **24**.

Der Cyclisierungspräcursor **38** sollte durch Addition einer Vinylmetallspezies **41** an den Aldehyd **39** erhältlich sein. Für derartige Umsetzungen sind auch enantioselektive Varianten auf der Basis chiraler Zn- oder Cr-Reagenzien beschrieben.²² Der Aldehyd **39** kann retrosynthetisch durch oxidative Spaltung auf das literaturbekannte Alken **40**²³ zurückgeführt werden. Das Vinylhalogenid **42** könnte durch Hydrometallierung/Halogenierung aus dem literaturbekannten Alkin **43**²⁴ dargestellt werden.

5.2.2 Synthese des Cyclisierungspräcursor **38**

Der Aldehyd **39** ist literaturbekannt, jedoch sind die Ausbeuten dieser Synthese teilweise nicht zufriedenstellend, weshalb ein alternativer Ansatz entwickelt wird. Kommerziell erhältlicher 2,2-Dimethylpent-4-enal (**44**) wird in einer HWE-Olefinierung mit Dimethylphosphonoacetat (**45**) zum α,β -ungesättigten Ester **40** umgesetzt. Nachfolgende selektive Epoxidierung der elektronenreicheren terminalen Doppelbindung und oxidative Spaltung des Epoxids liefern den gewünschten Aldehyd **39** in guter Ausbeute (Schema 10).



Schema 10: Synthese des Aldehyds **39**: a) Dimethylphosphonoacetat (**45**), NaH, THF, 0 °C bis RT, dann Aldehyd **44**, 80 °C, 90%; b) *m*-CPBA, DCM, RT, 80%; c) H₃IO₆, THF, 0 °C bis RT, 70%.

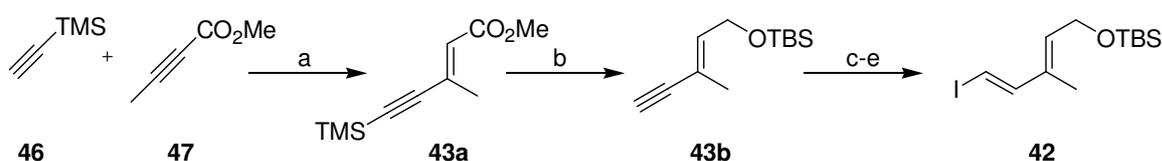
²² a) Hargaden G.C.; Guiry, P.J., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407-2424. b) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K., *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 127-157.

²³ Freirira, M.; Whitehead, A.J.; Tochter, D.A.; Motherwell, W.B., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2673.

²⁴ Trost, B.M.; Sorum, M.T.; Chan, C.; Harms, A.; Ruether, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698.

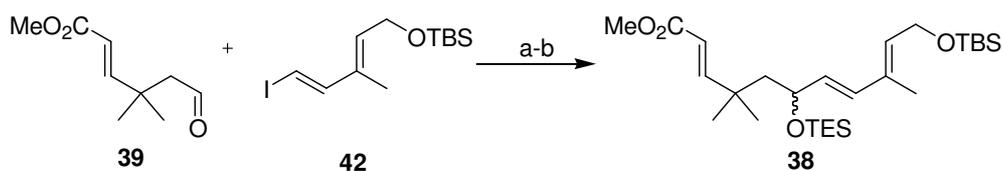
Eine zunächst durchgeführte Sequenz aus Dihydroxylierung und anschließender Glykolspaltung führt nicht zum Erfolg, da sich das Dien **40** unter den Bedingungen der Dihydroxylierung größtenteils zersetzt.

Für die Synthese des Iodalkens **42** werden TMS-Acetylen (**46**) und Methyl-2-butynoat (**47**) in einer von Trost *et al.* beschriebenen Pd-katalysierten Kupplungsreaktion zum Alkin **43a** umgesetzt,²³ das nach einer von MARSHALL *et al.* beschriebenen Sequenz²⁵ zu Alkin **43b** umgesetzt wird. Behandeln mit SCHWARTZ' Reagenz (erzeugt *in situ* aus Cp_2ZrCl_2 und DIBAL, vgl. NEGISHI *et al.*²⁶) und anschließende Zugabe von Iod ergibt das gewünschte Vinyljodid **42** (Schema 11).



Schema 11: Synthese des Iodalkens **42**: a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, TTMPP, Benzol, RT, 95%; b) DIBAL, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; c) K_2CO_3 , MeOH, RT; d) TBSCl, Imidazol, DMAP, DCM, RT, 74% über drei Stufen; e) i. Cp_2ZrCl_2 , DIBAL, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, dann Alkin **21** bei $-45\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT ii. I_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, ~75%.

Das Vinyljodid **42** deiodiert recht leicht und sollte daher unverzüglich weiter umgesetzt werden. Um die prinzipielle Durchführbarkeit der Synthesestrategie zu untersuchen, wurde die Verknüpfung der Bausteine **39** und **42** zunächst in racemischer Form durchgeführt. Die Kupplung gelingt durch NOZAKI-HIYAMA-KISHI Kupplung in 53% Ausbeute (Schema 12), wobei auf die Optimierung dieser Kupplung zunächst verzichtet wurde.



Schema 12: NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Kupplung zu Trien **38**: a) CrCl_2 , kat. NiCl_2 , DMF, RT, 53%; b) TESOTf, 2,6-Lutidin, DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 77%.

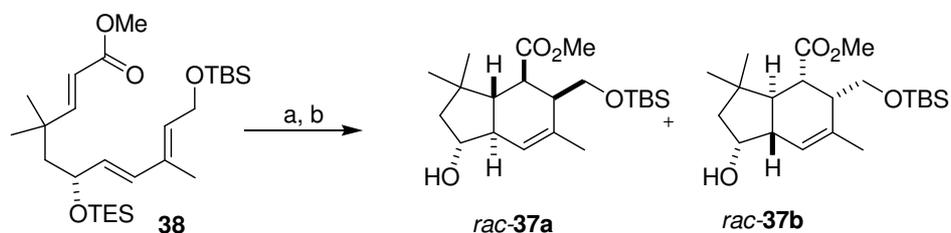
Nach Überführung in den TES-Ether **38** wurde erstmals ein 1,6,8-Nonatrien erhalten, das sowohl die korrekte Doppelbindungsgeometrien als auch die für eine DIELS-ALDER-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf erforderlichen elektronischen Eigenschaften aufweist.

²⁵ Marshall, J.A.; Tang, Y., *J. Org. Chem.* **1997**, *15*, 5057.

²⁶ Negishi, E.; Huang, Z., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675.

5.2.3 IMDA des Triens **38** und Oxidation zu Keton **48**

Um die prinzipielle Durchführbarkeit der Cycloaddition nachzuweisen, wurde versucht Trien **38** thermisch zum entsprechenden Bicyclus umzusetzen. Die gewünschte Cyclisierung erfolgt, wenn Trien **38** in Toluol bei 120 °C erhitzt wird .



Schema 13: Thermische IMDA von Trien **38**: a) Toluol, 120 °C, 15:1 *endo:exo*, 1:1-Gemisch der C20-Epimere; b) TFA, MeOH, RT, 77% über zwei Stufen.

Das entstandene Produktgemisch ist chromatographisch nicht trennbar. Dies gelingt erst nach selektiver Entfernung der TES-Schutzgruppe (Schema 13). Nach Säulenchromatographie werden die beiden racemischen Bicylen *rac-37a* und *rac-37b* erhalten, die als 1:1-Gemisch gebildet werden. Bicyclus *rac-37b* kann nur zusammen mit weiteren Produkten isoliert werden, bei denen es sich vermutlich um die *exo*-Isomere handelt, die aufgrund ihrer geringen Menge und von Signalüberlagerungen nicht eindeutig charakterisiert werden können. Die Ermittlung der relativen Stereochemie der beiden Hauptprodukte erfolgt durch Auswertung der H,H-Kopplungen. Wichtige Kopplungskonstanten zeigt Abbildung 19.

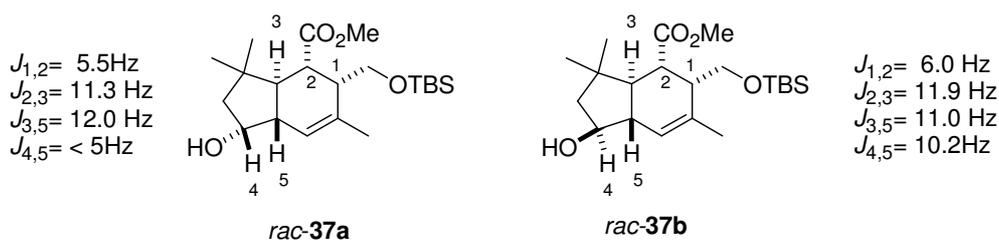


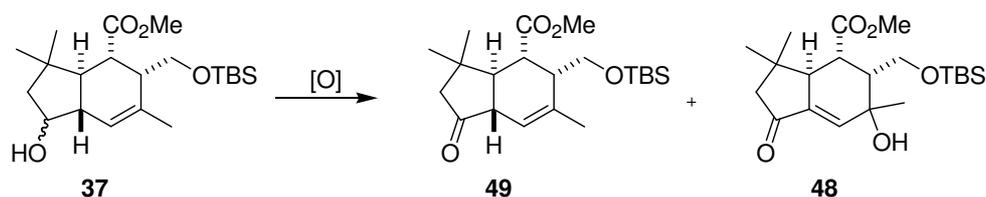
Abbildung 19: Ausgewählte H,H-Kopplungen in den Bicyclen *rac-37a* und *raci-37b*.

Daraus folgt, dass innerhalb des Sechsrings die korrekte relative Stereochemie erhalten wird, wobei der TES-Ether unter den Reaktionsbedingungen keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion ausübt. Da zuerst die Durchführbarkeit der folgenden Transformationen erprobt werden sollte, wurden zunächst keine Optimierungsversuche der IMDA unternommen. Es ist aber zu erwarten, dass bei Einsatz geeigneter LEWIS-Säuren als Katalysator hinreichend niedrige Reaktionstemperaturen erzielt werden können, um einen dirigierenden Effekt des TES-Ethers zu ermöglichen.

Im Verlaufe der weiteren Untersuchungen zeigt sich, dass die Oxidation des sekundären Alkohols zum gewünschten Keton unter einer Reihe von Oxidationsbedingungen nicht gelingt (Schema 14).

Offensichtlich sind mildere Oxidationsmittel (Einträge 5-10) nicht in der Lage, die gewünschte Oxidation zu bewirken. Stärkere Oxidationsmittel erzeugen als Hauptprodukt das Keton **48**, in dem Isomerisierung zum α,β -ungesättigten Keton und Oxidation in Allylstellung erfolgt ist (Einträge 1-4). Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass das Keton **49** nicht durch Oxidation aus **37** erhalten werden kann.

Schema 14: Oxidation der Alkohole *rac*-**37** und *rac, epi*-**37**.



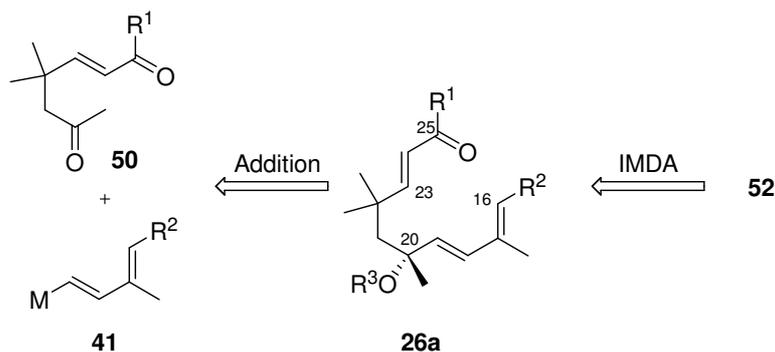
Eintrag	Bedingungen	Ergebnisse
1	TPAP/NMO, DCM	30 %, 48
2	PCC/NaOAc, DCM, RT	48 (Hauptprodukt)
3	PDC/DCM	„
4	JONES' Reagens	„
5	CrO ₃ , DCM, RT	keine Reaktion
6	Ag ₂ CO ₃ /Kieselgur 120 °C	keine Reaktion
7	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O, H ₂ O ₂ , Bu ₄ NCl, K ₂ CO ₃ , THF, RT	keine Reaktion
8	DMP, RT	langsame Zersetzung
9	IBX, RT	langsame Zersetzung
10	SWERN-Oxidation	Zersetzung

Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass es sinnvoll ist das C20-Stereozentrum vor der DIELS-ALDER-Reaktion aufzubauen. Dennoch liefern die im Rahmen der Studien zu diesem Syntheseansatz erhaltenen Ergebnisse wertvolle Erkenntnisse. Zum einen konnte gezeigt werden, dass das Bicyclo[4.3.0]-System in Elansolid A mit der gewünschten relativen Stereochemie durch eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion aufgebaut werden kann. Zum anderen könnte dieser Ansatz für die Synthese von Derivaten des Naturstoffs verwendet werden, die anstelle des tertiären Alkohols an C20 einen sekundären Alkohol aufweisen. Derartige Naturstoffderivate sind von Interesse, da die biologische Aktivität durch diese Modifizierung vermutlich nur wenig beeinflusst wird, die Synthese aber deutlich einfacher und kürzer wird. Für eine enantioselektive Synthese bietet sich z.B. eine asymmetrische Variante der 5.2.2 beschriebenen NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Kupplung an.

5.3 Synthesestrategie II

5.3.1 Retrosynthese

Aufgrund der in Kapitel 5.2.3 beschriebenen Probleme muss das C20-Stereozentrum vor der Schlüssel-DIELS-ALDER-Reaktion aufgebaut werden. Ein der vorangegangenen Synthesestrategie ähnliches Vorgehen unter Verwendung eines Methylketons anstelle von Aldehyd **39** würde zu einem vergleichbar konvergenten Ansatz führen (Schema 15).



Schema 15: Zur Darstellung des Triens **15**.

Unglücklicherweise stehen für die enantioselektive Addition von Nucleophilen an Ketone deutlich weniger Protokolle zur Verfügung, die dazu häufig nur über eine beschränkte Substratpalette verfügen und oft geringe Enantiomerenüberschüsse ergeben.²⁷ Daher wird im Folgenden eine veränderte Synthesestrategie erläutert.

Die Analyse plausibler Übergangszustände der geplanten DIELS-ALDER-Reaktion (Kapitel 5.2.1) ließ vermuten, dass das der tertiäre Alkohol an C20 nur bedingt geeignet ist den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu steuern, so dass schon im Vorfeld der Einsatz chiraler Auxiliare oder Katalysatoren in Erwägung gezogen wurde.

Bei allen derzeit bekannten asymmetrischen Auxiliar-basierten Methoden ist das Auxiliar direkt an das Dienophil gebunden, bzw. erfolgt bei allen derzeit bekannten katalytischen asymmetrischen DIELS-ALDER-Cyclisierungen der Angriff des Katalysators an der das Dienophil aktivierenden Gruppe. Abbildung 20 gibt eine Übersicht über die derzeit etabliertesten Methoden.

Verlässliche Resultate liefern Triene, die die von OPPOLZER entwickelten *N*-Acylsultamderivate²⁸ (**53**) und die von Evans eingeführten chiralen Oxazolidinon-Auxiliare **54** als Dienophil-aktivierende Gruppe besitzen.²⁹ Da diese Methoden chirale Hilfsreagenzien in stöchiometrischen Mengen benötigen und die Entfernung des Auxiliars aus dem Molekül

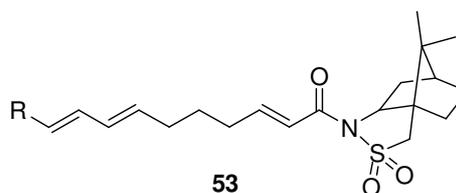
²⁷ a) Cozzi, P.G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969-5994; b) Riant, O.; Hannedouche, J., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873-888; c) Shibasaki, M.; Kanai, M., *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853-2873.

²⁸ Oppolzer, W.; Chapis, C.; Bernadinelli, G., *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1397.

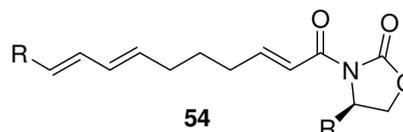
²⁹ Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Bisaha, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261.

nicht selten Schwierigkeiten bereitet, sind die anderen in Abbildung 20 aufgeführten Methoden vorzuziehen.

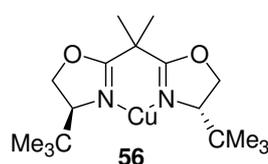
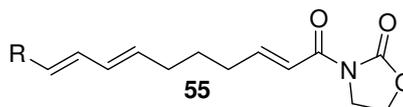
1. Oppolzer:



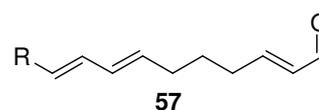
2. Evans (chirales Auxiliar):



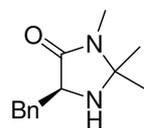
3. Evans:



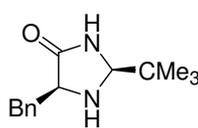
4. Organokatalytisch:



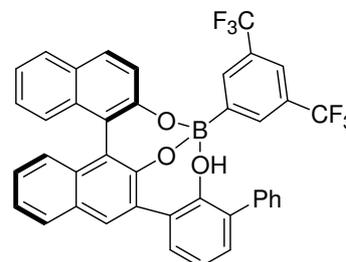
chirale Katalysatoren:



MacMillan
1.Generation
58



MacMillan
2.Generation
59



Yamamoto
60

Abbildung 20: Wichtige auxiliarbasierte und katalytische Systeme für asymmetrische DIELS-ALDER-Reaktionen.

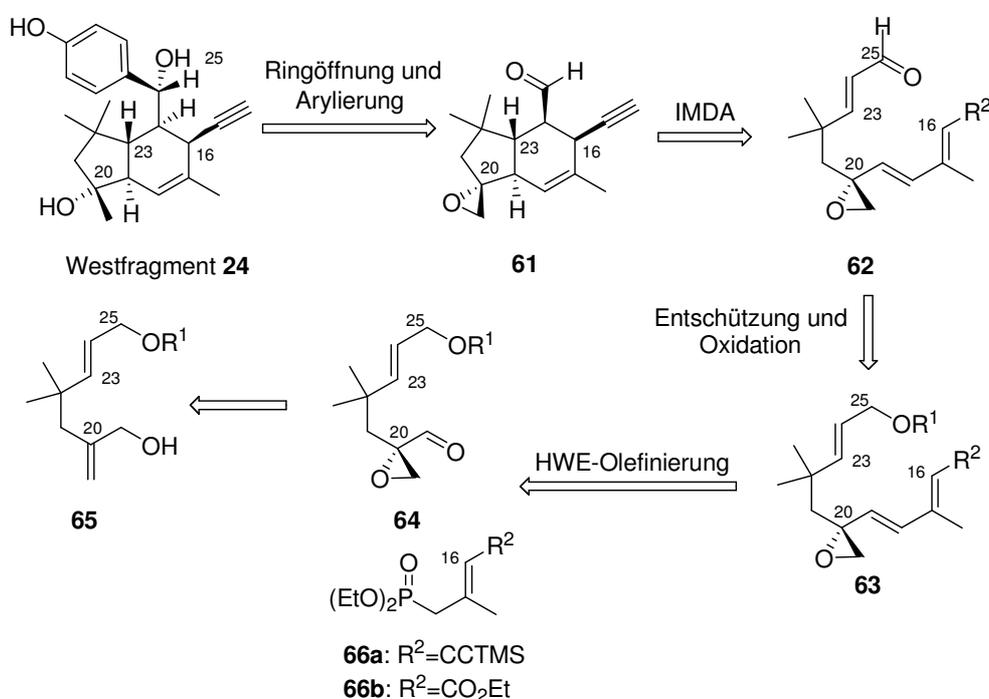
In der Naturstoffsynthese bereits bewährt hat sich das von EVANS entwickelte System, in dem ein achirales Oxazolidinonderivat wie **55** die Rolle der Dienophilaktivierung übernimmt und gleichzeitig Koordinationsstelle für den chiralen Kupferkomplex **56** ist, der in katalytischen Mengen eingesetzt wird.³⁰ Auch hier bereitet die Abspaltung des Oxazolidinons gelegentlich Probleme und die Anwesenheit des feuchtigkeitsempfindlichen Katalysators erfordert das Arbeiten unter SCHLENCK-Bedingungen. Viel eleganter erscheint hier die Organokatalyse (Katalysatoren **58-60**), bei der die Aktivierung des Dienophils durch einen Aldehyd erfolgt, ohne dass ein Auxiliar eingeführt und nach erfolgter Cyclisierung wieder entfernt werden

³⁰ Evans, D.A.; Johnson, J.S., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 786.

muss. Der chirale Katalysator greift unter Bildung eines Iminium-Kations reversibel am Aldehyd an und initiiert so die Cyclisierung (durch die direkt benachbarte positive Ladung wird das LUMO_{Dienophil} noch zusätzlich in seiner Energie herabgesetzt). Die Reaktion verläuft in Gegenwart von Wasser und ist handwerklich einfach durchführbar. Die Katalysatoren **58-60** sind bereits effektiv für IMDA-Reaktionen verwendet worden.³¹ Aus diesen Gründen wurde die Methodik für die geplante Synthese gewählt.

Damit kann das Westfragment retrosynthetisch auf Aldehyd **61** zurückgeführt werden, der durch IMDA des Triens **62** aufgebaut werden könnte (Schema 16). Dieses könnte aus dem geschützten Allylkohol **63** dargestellt werden, der wiederum durch HWE-Olefinierung aus Aldehyd **64** und aus dem literaturbekannten Phosphonat **66**³² hervorgehen könnte. Dieser Epoxaldehyd könnte auf Allylkohol **65** zurückgeführt werden, aus dem er nach SHARPLESS-Epoxidierung und anschließende Oxidation hervorgehen könnte.

Da aus oben genannten Gründen entschieden wurde, die gewünschte Stereochemie der IMDA durch einen geeigneten Katalysator einzustellen, erscheint das C20 Epoxid **62** als sinnvoller Cyclisierungsvorläufer, da erwartet wird, dass die Epoxy-Funktion aufgrund ihrer Kompaktheit keinen nennenswerten – und damit auch keinen negativen – Einfluss auf die stereochemische Induktion des Katalysators nehmen wird.



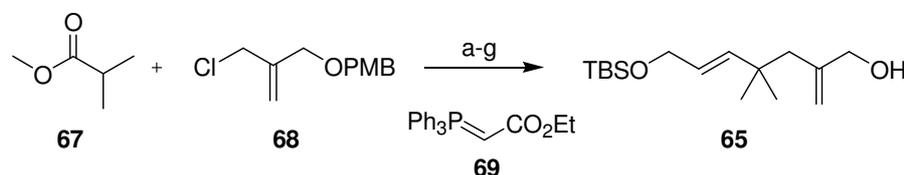
Schema 16: Retrosynthese des Westfragments, 2. Strategie.

³¹ a) Wilson, R.M.; Jen, W.S.; MacMillan, D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616; b) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3049.

³² **66a:** Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K.-I.; Tadano, K.-I., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2261-2264; **66a:** Corey, E.J.; Erickson, B.W., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 821.

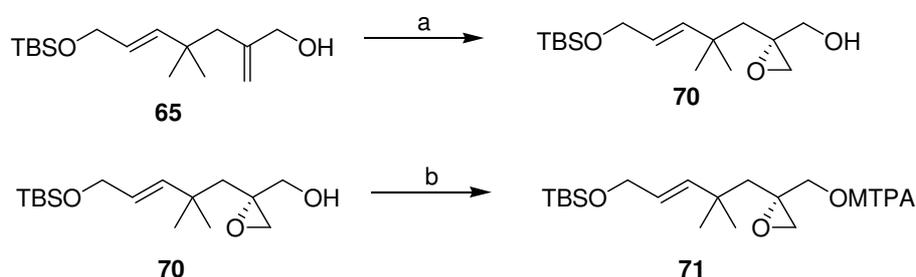
5.3.2 Synthese von Trien **63** und revidierte Retrosynthese I

Die Synthese des für die geplante Sharpless-Epoxidierung benötigten Allylkohols **65** geht von dem literaturbekannten Allylchlorid **68**³³ aus und gelingt in sieben Stufen (Schema 17).



Schema 17: Synthese von Allylkohol **65**: a) *i.* DIPA, BuLi, THF, -78 °C, dann Ester **67**, -78 °C auf -40 °C, *ii.* Chlorid **68**, TBAI, -40 °C nach RT, 82%; b) DIBAL, THF, -78 °C, quant.; c) PCC, DCM, RT, 95%; d) Ylid **69**, CHCl₃, 80 °C, 78%, e) DIBAL, THF, -78 °C, quant.; f) TBSCl, Imidazol, DMAP, DCM, RT, 85%; g) DDQ, DCM/pH7-Puffer, RT, 93%.

Wird Allylkohol **65** den Bedingungen einer Sharpless-Epoxidierung ausgesetzt, wird das gewünschte Epoxid **70** in guter chemischer und optischer Ausbeute erhalten. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgt durch Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums des Mosher-Esters **71** (Schema 18).

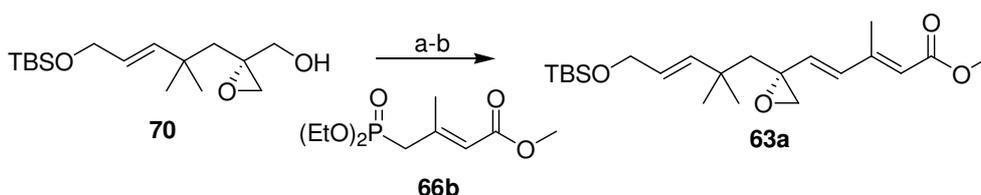


Schema 18: Sharpless-Epoxidierung von Allylkohol **40**: a) Ti(O^{*i*}Pr)₄, D-(-)-DET, ^{*t*}BuOOH, DCM, -25 °C, 92%, 95% *ee*; b) (*S*)-Mosherchlorid, TEA, DMAP, DCM, RT, 92%, d.r.>25:1.

Nach der erfolgreichen Darstellung von Epoxyalkohol **70** wurde ein möglichst kurzer Weg zu einem cyclisierungsfähigen Trien angestrebt. Da sich in der Literatur sich viele Beispiele für HWE-Olefinierungen von α -Epoxyaldehyden finden,³⁴ wird Alkohol **70** durch PARIKH-DOERING Oxidation zu Aldehyd **64** umgesetzt und in einer HWE-Olefinierung mit dem literaturbekannten Phosphonat **66b** umgesetzt (Schema 19).

³³ Boulet, S.L.; Paquette, L.A., *Synthesis* **2002**, 7, 895.

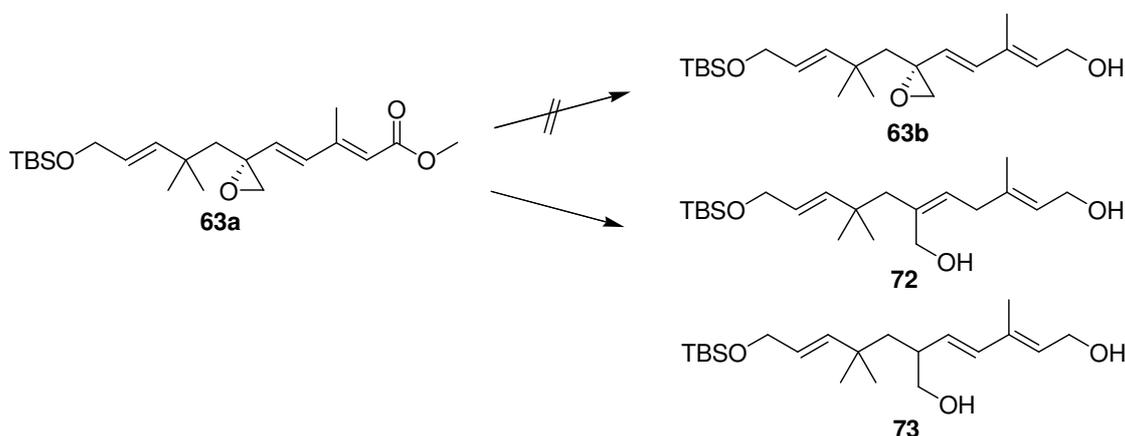
³⁴ z.B. Rickards, R.W.; Thomas, R.D., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8137.



Schema 19: Darstellung von Trien **63a**: a) DMSO, SO₃·Pyridin, TEA, DCM, 0 °C nach RT, 92%;
b) *i.* Phosphonat **66b**, NaHMDS, THF, -78 °C, *ii.* Aldehyd **64**, -90 °C nach -60 °C, 84%, *E/Z*=6:1.

Das Trien **63a** wird in guter Ausbeute und *E/Z*-Selektivität erhalten und enthält alle für die angestrebte DIELS-ALDER-Reaktion benötigten olefinischen Doppelbindungen. Um die für eine DIELS-ALDER-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf benötigten elektronischen Verhältnisse zu schaffen, muss der Ester in Trien **63a** zum Alkohol reduziert werden. Es stellt sich heraus, dass dies unter verschiedenen Bedingungen nicht möglich ist (Schema 20).

Schema 20: Reduktion des Esters **63a**.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnisse
1	DIBAL, THF, -78 °C	Bildung von 73
2	LiAlH ₄	Zersetzung
3	NaAlH ₄	keine Reaktion
4	Li(O ^{<i>t</i>} Bu) ₃ AlH, -78 °C nach 80 °C	keine Reaktion
5	Li(OMe) ₃ AlH, -78 °C nach 80 °C	keine Reaktion
6	AlH ₃	72
7	<i>i.</i> (EtO) ₃ SiH, Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ <i>ii.</i> NaOH	Zersetzung
8	LiEt ₃ BH, -78 °C nach 100 °C	keine Reaktion
9	LiBH ₄ , THF, 0 °C nach 60 °C	Zersetzung
10	<i>i.</i> OTERAS Katalysator ³⁵ , Pentafluorphenol, <i>ii.</i> NaBH ₄	72

Wird DIBAL für die Reduktion verwendet, erfolgt zusätzlich zur Reduktion des Esters Epoxidöffnung mit unerwünschter Regioselektivität (Eintrag 1). LiAlH₄, das kaum Lewis-

³⁵ Otera, J; Dan-oh, N.; Nozaki, H., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5307.

saure Eigenschaften besitzt und im Falle einer gleichzeitigen Epoxidöffnung die gewünschte Regioselektivität ergeben sollte, führt zur Zersetzung des Substrates (Eintrag 2). In ihrer Reaktivität herabgesetzte Aluminiumhydride, die sich prinzipiell zu selektiven Reduktion von Estern in Gegenwart von Epoxiden eignen,³⁶ führen auch bei erhöhter Temperatur nicht zur Umsetzung des Edukts (Einträge 3 bis 5). Alan, das deutlich reaktiver als LiAlH_4 ist und kein Lewis-saures Gegenion hat, reagiert glatt unter $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion zur nicht gewünschten Verbindung **73** (Eintrag 6). Das von Buchwald *et al.* entwickelte System aus $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ und $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$,³⁷ das sich ebenfalls prinzipiell zur Reduktion von Estern in Gegenwart von Epoxiden eignet, führt zur Zersetzung des Substrates (Eintrag 7).

Interessanterweise ist Superhydrid in diesem Fall auch bei erhöhter Temperatur unreaktiv (Eintrag 8), während LiBH_4 zur Zersetzung führt (Eintrag 9). Der Versuch, den Ester *in situ* in einen Aktivester zu überführen, der ohne Aufarbeitung durch ein mildes Reduktionsmittel wie NaBH_4 zum Alkohol umgesetzt wird, gelingt nicht ohne Öffnung des Epoxidrings (Eintrag 10).

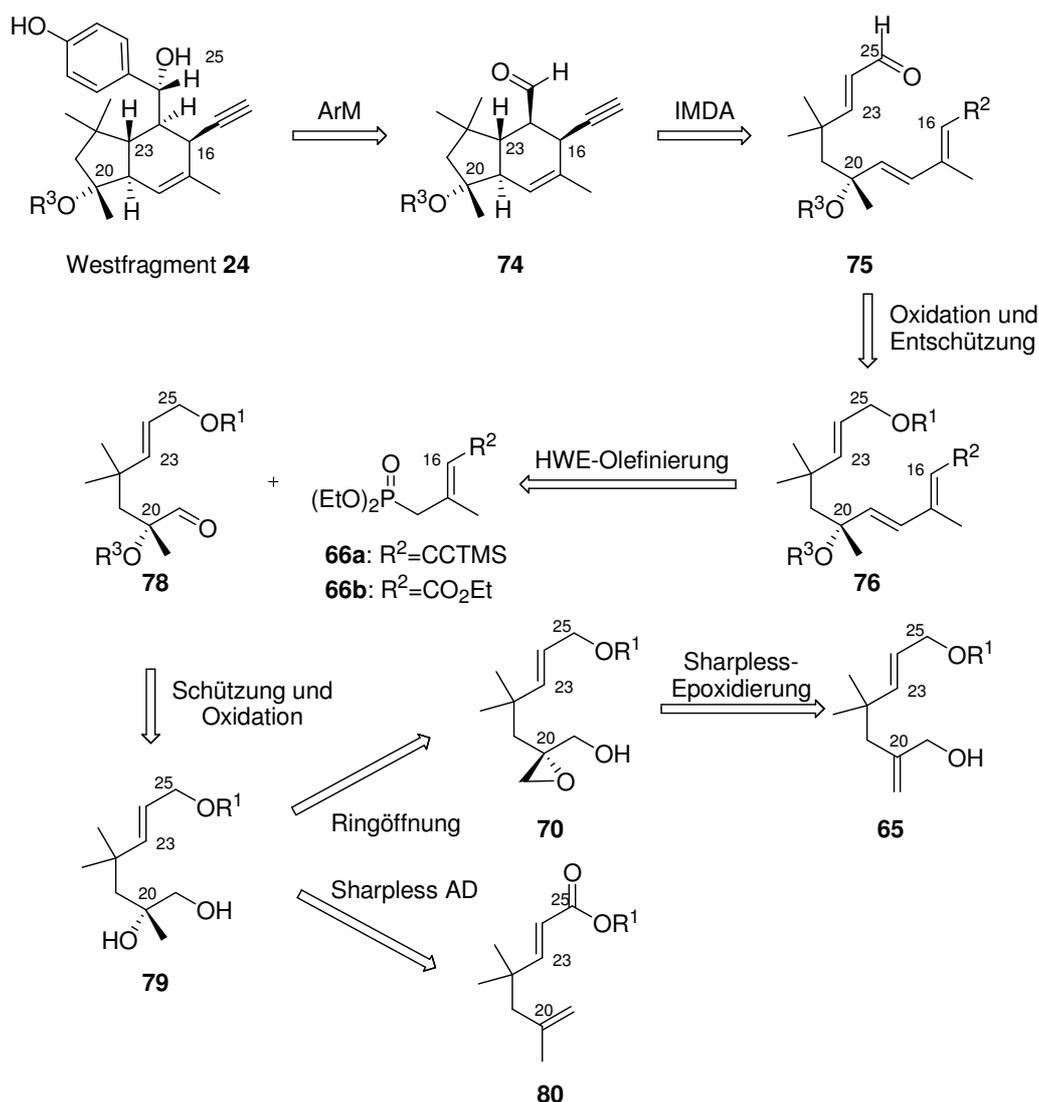
Das Trien ist offensichtlich gegenüber nukleophilen Angriffen nur dann stabil, wenn die Doppelbindungen des Dienteils in Konjugation zur Carboxylgruppe des Esters stehen. Ist dies nicht mehr gegeben, ist die Weiterreaktion in einer $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion, bei der die Ringspannung des Epoxids aufgehoben wird, begünstigt. Im Einklang mit dieser Beobachtung führt die Olefinierung mit Phosphonat **66a** nicht zu einem stabilen Produkt. Folglich muss Epoxid **70** direkt nach der SHARPLESS-Epoxidierung geöffnet werden und gegebenenfalls der tertiäre Alkohol selektiv gegenüber dem primären Alkohol geschützt werden.

Damit ergibt sich die in Schema 21 wiedergegebene Retrosynthese. Der enantioselektive Aufbau des tertiären Alkohols könnte zum einen wieder durch SHARPLESS-Epoxidierung und anschließender reduktiver Öffnung des Epoxids erfolgen. Zum anderen sollte auch eine SHARPLESS-Dihydroxylierung der terminalen Doppelbindung im Baustein **80** möglich sein. Zwar sind SHARPLESS-Dihydroxylierungen an terminalen Doppelbindungen in der Regel nicht ausgeprägt selektiv (typische Enantiomerenüberschüsse liegen bei etwa 70%)³⁸ aber das Substrat sollte einfach zugänglich sein und enantiomerenreines Material könnte durch Umkristallisation von enantiomerenangereichertem Reaktionsprodukt erhältlich sein.

³⁶ Brown, H.C.; Deck, H.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5614.

³⁷ Berk, S.C.; Buchwald, S.L., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3751.

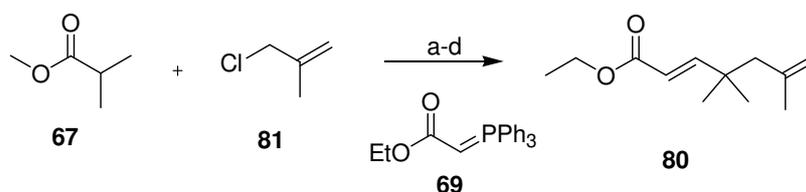
³⁸ Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.S.; Kwong, H.L.; Morikawa, Z.M.; Wang, Z.M.; Xu, D.; Zhang, K.B.; Sharpless, K.B., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.



Schema 21: Revidierte Retrosynthese des Westfragments I.

5.3.3 Synthese von Trien **76** und IMDA

Ester **80** wird ausgehend von 2-Chlor-2-methylpropen (**27**) und Isobuttersäuremethylester (**67**) in vier Stufen dargestellt (Schema 22).

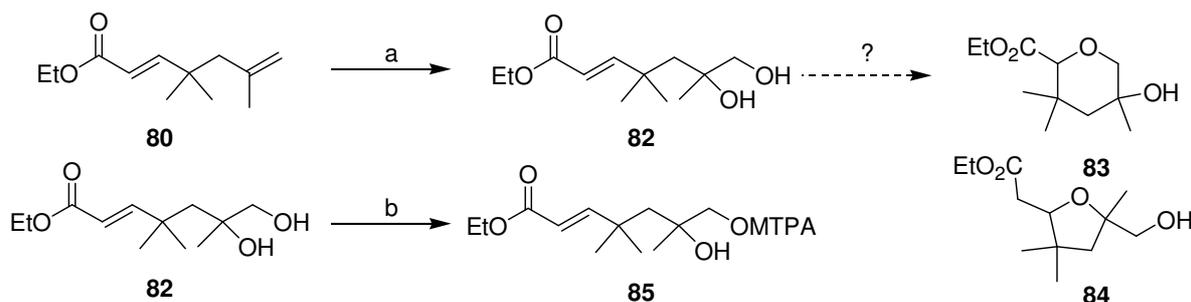


Schema 22: Synthese des Esters **80**: a) *i.* DIPA, BuLi, THF, -78°C , dann Ester **67**, -78°C nach -40°C , *ii.* Chlorid **81**, TBAI, -40°C nach RT, 68%; b) DIBAL, THF, -78°C , quant.; c) PCC, DCM, RT; d) Ylid **69**, CHCl_3 , 80°C , 40% über zwei Stufen.

Wird Ester **80** den Bedingungen einer SHARPLESS-Dihydroxylierung unterworfen, kann der entsprechende Diol **82** in 24% Ausbeute erhalten werden. Möglicherweise cyclisiert ein Teil

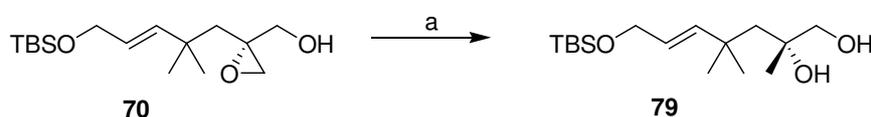
des im Verlaufe der Reaktion gebildeten Diols zu den cyclischen Ethern **83** und **43** (Schema 23).

Nach Umsetzung des Dihydroxylierungsproduktes mit (*S*)-Mosherchlorid wird Ester **85** als 1:1-Diastereomergemisch erhalten. Die Dihydroxylierung ist somit ohne Stereoselektivität erfolgt. Aufgrund dieses schlechten Resultates wird diese Synthesestrategie nicht weiter verfolgt.



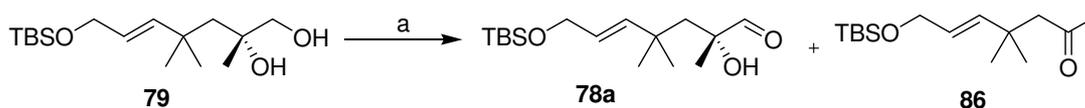
Schema 23: Dihydroxylierung von Ester **80**: a) AD-mix α , t BuOH/H₂O, 0 °C, 24%, ee= 0%; b) (*S*)-Mosherchlorid, TEA, DMAP, DCM, RT, 88%, d.r.=1:1.

Demgegenüber gelingt die Umsetzung von Epoxid **70** zu Diol **79** mit LiAlH₄ in guter Ausbeute (Schema 24).



Schema 24: Reduktive Öffnung von Epoxid **40**: a) LiAlH₄, THF, 0 °C nach RT, 93%.

Es wird zunächst die in 5.3.2 beschriebene Sequenz aus Oxidation und Olefinierung mit Diol **79** durchgeführt. Überraschenderweise wird unter einer Reihe von Oxidationsbedingungen Keton **86** in signifikanten Mengen erhalten, das formal aus einer Glycolspaltung des Diols **79** entsteht (Schema 25).

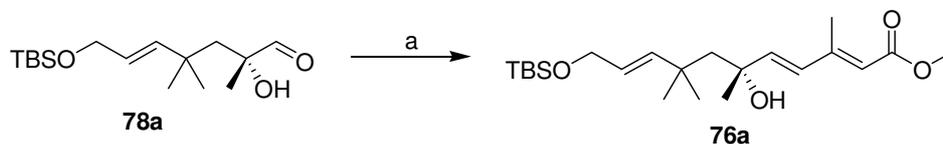


Schema 25: Oxidation von Diol **79**, a) DMSO, SO₃-Pyridin, TEA, DCM, 0 °C nach RT, 62% **78a**.

Das beste Ergebnis wird durch PARIKH-DOERING-Oxidation erreicht. Unter den Bedingungen einer SWERN-Oxidation erfolgt Zersetzung des Substrates, während andere Oxidationsmittel (DESS-MARTIN-Periodinan, PCC, TPAP/NMO) Keton **86** als Hauptprodukt ergeben.

Allerdings ist auch im Fall der PARIKH-DOERING-Oxidation die Reproduzierbarkeit des obigen Ergebnis recht schwierig.

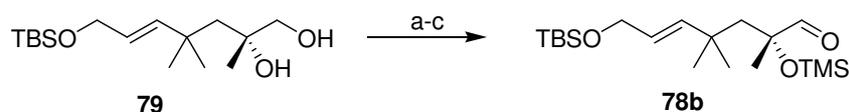
Da auch die folgende Olefinierung nur in mäßiger Ausbeute gelingt (Schema 26), muss der tertiäre Alkohol vor einer weiteren Umsetzung geschützt werden.



Schema 26: Darstellung von Trien **50**: a) *i* Phosphonat **66b**, NaHMDS, THF, -78 °C, *ii*. Aldehyd **78a**, -90 °C nach RT, 40%.

I. Schützung als Silylether:

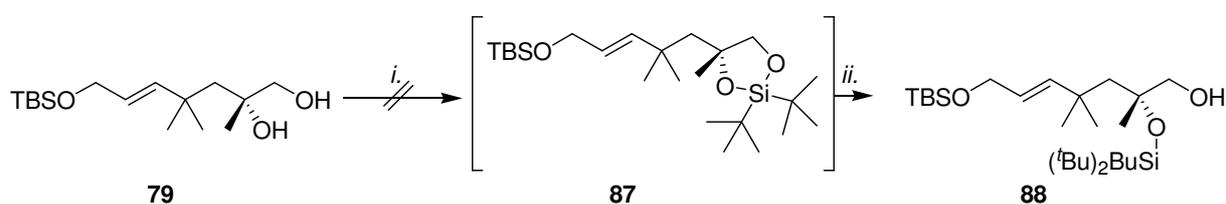
Wird Diol **79** mit zwei Äquivalenten TMSOTf umgesetzt, bildet sich der entsprechende bis-TMS-Ether, der durch Behandlung mit PPTS in Methanol selektiv in das monogeschützte Addukt umgesetzt werden kann. Oxidation mit DESS-MARTIN Periodinan ergibt Aldehyd **78b** (Schema 27).



Schema 27: Darstellung von Aldehyd **78b**: a) TMSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78 °C; b) PPTS, MeOH, 0 °C, 98% über zwei Stufen, c) DMP, DCM, RT, 89%.

Wird Aldehyd **78b** unter den in Schema 26 angegebenen Bedingungen mit Phosphonat **66b** umgesetzt, erfolgt teilweise Abspaltung der TMS-Gruppe und es resultiert ein chromatographisch nicht trennbares Gemisch aus Olefinierungsprodukten. Analoge Ergebnisse werden erhalten, wenn die TMS-Gruppe durch eine TES-Gruppe ersetzt wird. Eine TBS-Gruppe lässt sich aus sterischen Gründen nicht mehr auf die gleiche Weise einführen.

Eine alternative Methode zur Einführung einer stabileren Silylschutzgruppe ist das von KUWAJIMA *et al.* beschriebene Verfahren,³⁹ bei dem intermediär ein cyclisches Silylacetal gebildet wird, das anschließend nucleophil geöffnet wird (Schema 28).



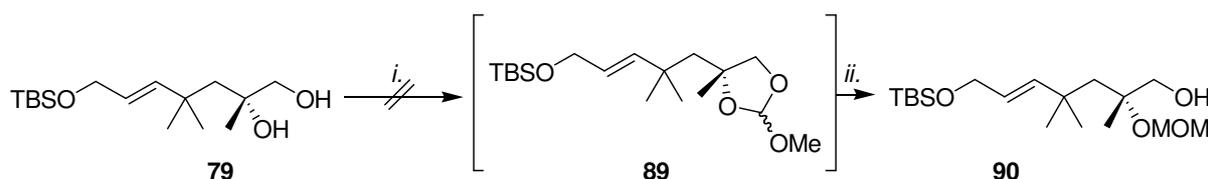
Schema 28: Selektive Schützung von Diol **79** als Silylether: *i*. ^tBu₂SiCl, *n*-BuLi, TMEDA, THF, *ii*. *n*-BuLi.

³⁹ Tanino, K.; Shimuzu, T.; Kuwahara, M.; Kuwajima, I., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2422.

Da aber auch bei erhöhter Temperatur (90 °C) kein vollständiger Umsatz des Diols **79** erzielt werden kann, ist diese Methode präparativ in diesem Fall nicht wertvoll.

II. Schützung als MOM-Acetal

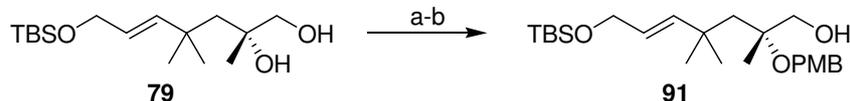
Analog zur Einführung einer Silylgruppe über ein intermediär gebildetes cyclisches Silylacetal, kann eine MOM-Schutzgruppe prinzipiell über ein cyclisches Acetal eingeführt werden (Schema 29).⁴⁰ In diesem Fall erfolgt Zersetzung des Substrates.



Schema 29: Selektive Schützung von Diol **79** MOM-Ether: *i.* HC(OMe)₃, CSA, DCM *ii.* DIBAL.

III. Schützung als PMB-Ether

Diol **79** kann unter Säurekatalyse mit Anisaldehyd-Dimethylacetal zum PMP-Acetal umgesetzt werden, das anschließend regioselektiv mit DIBAL zum tertiären PMB-Ether geöffnet werden kann (Schema 30).

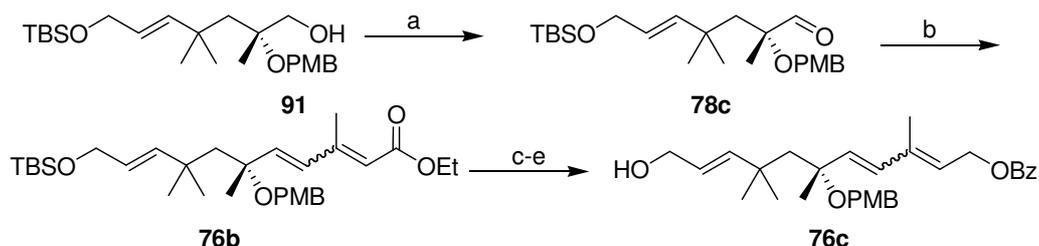


Schema 30: PMB-Schützung von Diol **79**: a) Anisaldehyd-Dimethylacetal, PPTS, DCM, RT; b) DIBAL, Toluol, -78 °C nach RT, 89% über zwei Stufen.

Damit ist eine selektive Schützung des tertiären Alkohols möglich, die die Einführung einer hinreichend stabilen und zur bereits eingeführten TBS-Gruppe orthogonalen Schutzgruppe erlaubt.

Mit der Einführung der PMB-Schutzgruppe in Diol **79** kann nun Aldehyd **78c** erhalten werden, der gegenüber den Bedingungen einer HWE-Olefinierung ausreichend stabil ist. Wird dieser analog zu Epoxyaldehyd **64** mit Baustein **66b** umgesetzt, wird Trien **76b** als chromatographisch nicht trennbares *E/Z*-Gemisch im Verhältnis 1:1 erhalten (Schema 31).

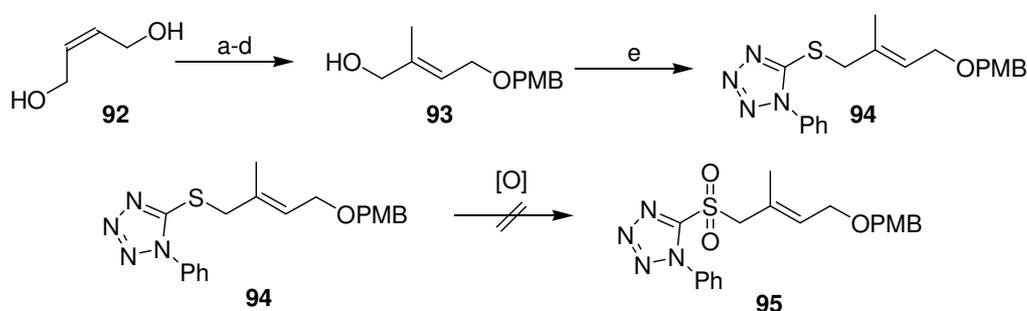
⁴⁰ Takasu, M.; Naruse, Y.; Yamamoto, H., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1947.



Scheme 31: Darstellung von Trien **92**: a) DMP, DCM, RT, 82%; b) *i.* Phosphonat **66b**, NaHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, *ii.* Aldehyd, $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, quant., $E/Z=1.1:1$; c) DIBAL, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, quant.; d) BzCl, Pyridin, RT, 55%; e) TBAF, THF, RT, 93%.

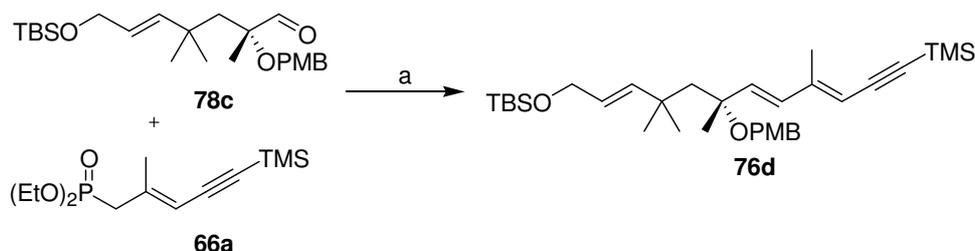
Da auch in den nachfolgenden Umsetzungen stets chromatographisch nicht trennbare E/Z -Gemische erhalten werden und sich das E/Z -Verhältnis auch beim Einsatz anderer Basen (LiHMDS, NaH) nicht verbessern lässt, wird versucht Trien **76b** durch JULIA-Olefinierung von Aldehyd **78c** mit Sulfon **95** zu erhalten.

Für die Synthese des Sulfons wird der literaturbekannte Allylalkohol **93**⁴¹ in einer vierstufigen Sequenz dargestellt und anschließend in einer MITSUNOBU-Reaktion zu Sulfid **94** umgesetzt. Alle Versuche aus diesem Sulfid das entsprechende Sulfon **95** zu erhalten gelangen nicht ($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}/\text{H}_2\text{O}_2$ (vermutl. EVANS-MISLOW-Umlagerung), $\text{MnSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{ZrCl}_4/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{PhIO}$ (unreaktiv), Oxon (Zersetzung)).



Scheme 32: Synthese von Sulfon **95**: a-e) ⁴²e) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol, PPh_3 , DEAD, DCM, RT, 90%.

Daher wird Aldehyd **78c** mit Phosphonat **66a** umgesetzt (Schema 33).



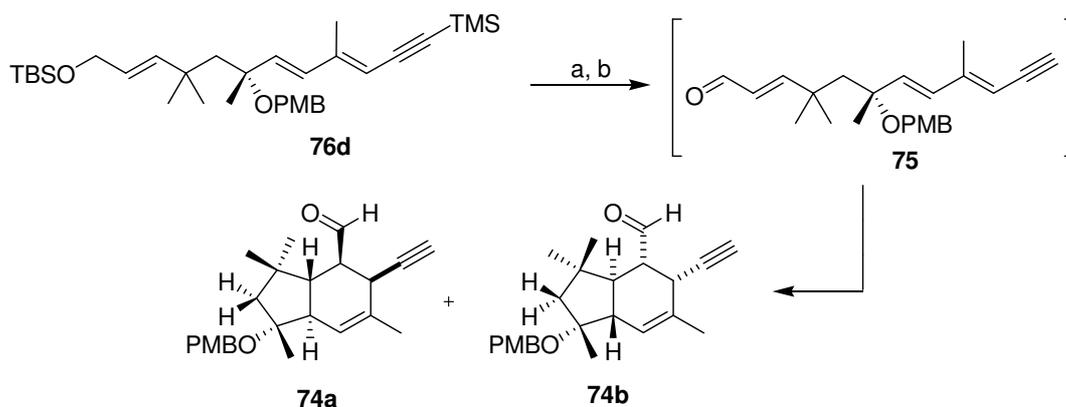
Scheme 33: Darstellung von Trien **76d**: a) *i.* Phosphonat **66a**, NaHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, *ii.* Aldehyd **78c**, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach RT, 75%, all- E : andere Isomere=10:1.

⁴¹ Raghavan, S.; Sreekanth, T., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1169 – 1174.

⁴² Shimizu, T.; Satoh, T.; Murakoshi, K.; Sodeoka, M., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5525.

Diese HWE-Reaktion wurde im Rahmen der Syntheseplanung als größere Herausforderung eingestuft als die analoge Umsetzung mit Phosphonat **66b**, da zum einen eine geringere *E/Z*-Selektivität erwartet wurde und die ausgedehnt konjugierte Einheit aus Dien und Alkin als oxidationsempfindlich eingestuft wurde. Umso erfreulicher ist es, dass das gewünschte Trien ohne Optimierung der Reaktionsbedingungen in guter Selektivität und Ausbeute erhalten wird. Durch die frühe Einführung des Alkins, das später Teil des Triens in Elansolid A werden soll, wird die Synthese deutlich konvergenter und die durch die zusätzliche Konjugation resultierende höhere Energie des $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$ sollte die nun folgende Cycloaddition erleichtern.

Zur Einstellung der für die IMDA benötigten korrekten elektronischen Verhältnisse, muss die Energie des $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$ hinreichend abgesenkt werden. Dazu soll der Allylalkohol in Trien **76d** entschützt werden und zum Aldehyd oxidiert werden, der neben der gewünschten Änderung der energetischen Lage des LUMOs auch den Angriff chiraler Katalysatoren ermöglicht. Überraschenderweise cyclisiert der Aldehyd bereits bei Raumtemperatur unter den Bedingungen der Oxidation (Schema 34).



Schema 34: Darstellung von Aldehyd **73** und dessen spontane Cyclisierung: a) TBAF, THF, RT, quant., b) DMP, DCM, RT, 70%, 1:1-Mischung der Bicyclen **74a** und **74b**.

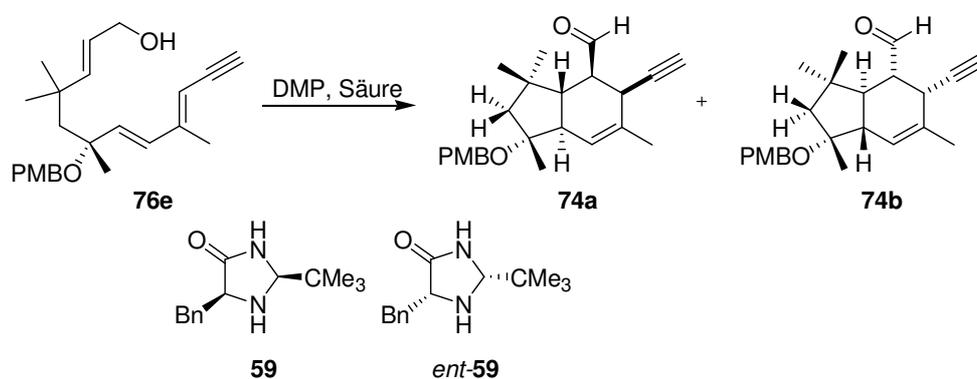
Wie später durch Vergleich mit diastereomerenangereichertem Material gezeigt werden konnte, handelt es sich beim Produkt der spontanen Cyclisierung von Aldehyd **75** um ein 1:1-Gemisch der beiden Bicyclen **74a** und **74b**. Da die Cyclisierung bei RT relativ schnell erfolgt, ist es nicht möglich Aldehyd **75** zu isolieren.

Folglich wird die DESS-MARTIN-Oxidation in Gegenwart des chiralen Katalysators **59** durchgeführt. Bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ist die Oxidation hinreichend schnell und die spontane Cyclisierung so langsam, dass während der Oxidation wenig Cyclus gebildet wird. Für die Cycloaddition kann dann die gewünschte Temperatur eingestellt werden. Von den bewährten Lösungsmitteln für die organokatalysierte DIELS-ALDER-Reaktion bietet sich vor allem

Acetonitril an, da es sowohl für die Cycloaddition als auch für die DESS-MARTIN Oxidation in gleicher Weise geeignet ist. In Schema 35 sind die wesentlichen Ergebnisse zusammengestellt.

Um die Bildung des Imminium-Kations zu beschleunigen, wird den Reaktionen normalerweise eine mehr oder weniger starke Säure zugesetzt. Da Trien **76e** nicht beständig gegen stärkere Säuren ist, scheidet der Einsatz von standardmäßig verwendeter Trifluormethansulfonsäure oder Trifluoressigsäure aus (Einträge 2 und 3).

Schema 35: Organokatalytische IMDA von Trien **76e**.



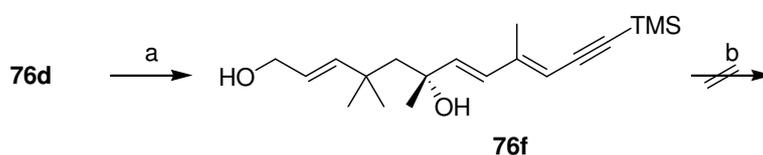
Eintrag	Bedingungen	Säure	Katalysator	Ausbeute	74a:74b
1	CH ₃ CN, RT, 15 h	TsOH	---	70 %	1:1
2	CH ₃ CN, 0 °C, 20 h	TfOH	<i>ent-59</i>	Zersetzung	---
3	CH ₃ CN, 0 °C, 20 h	TFA	<i>ent-59</i>	-PMB	---
4	CH ₃ CN, 0 °C, 20 h	TsOH	<i>ent-59</i>	70 %	1:4
5	CH ₃ CN, -25 °C, 4d	TsOH	<i>ent-59</i>	70 %	1:6
6	CH ₃ CN, -25 °C, 5d	TsOH	<i>ent-59</i>	60 %	1:1
7	CH ₃ CN, -40 °C, 6d	TsOH	59	70 %	2.5:1
8	CH ₃ CN, HMPA, -40 °C, 1h	TsOH	59	43 %	1:1

Daher wird im Folgenden *p*-Toluolsulfonsäure in Kombination mit hohen Katalysatorladungen verwendet, um eine hinreichend schnelle Reaktion zu ermöglichen. Der Einsatz von Katalysator *ent-59* liefert bereits bei einer Temperatur von 0 °C ein Gemisch der Bicyclen **74a** und **74b** im Verhältnis 1:4 (Eintrag 4). Hierbei wird das nicht gewünschte Cyclisierungsprodukt **74a** bevorzugt gebildet, sondern das Diastereomer **74b**. Bei -25 °C lässt sich diese Selektivität bei gleichbleibender Ausbeute auf 1:6 steigern. Demgegenüber erfordert die Umsetzung mit Katalysator **59** längere Reaktionszeiten und tiefere Temperaturen und liefert deutlich schlechtere Selektivitäten. Erst bei -40 °C lässt sich der gewünschte Bicyclus in einem Verhältnis von 2.5:1 erhalten (Eintrag 7). Dementsprechend handelt es sich für die erforderliche Kombination aus Substrat und Katalysator um einen *mismatched*-Fall. Da die untersuchte Reaktion über einen kationischen Übergangszustand verläuft, wurde versucht die langen Reaktionszeiten durch Zugabe von HMPA (Eintrag 8) zu verkürzen.

Tatsächlich kann in Gegenwart von HMPA innerhalb von einer Stunde vollständiger Umsatz beobachtet werden, allerdings werden die Bicyclen nur als 1:1-Gemisch und in geringer Ausbeute erhalten.

Leider kann die Analyse plausibler Übergangszustandsgeometrien keine unmittelbar nachvollziehbare Erklärung für die beobachteten Selektivitäten liefern. Für ein systematisches *molecular modelling* der Übergangszustände steht die erforderliche Software nicht zur Verfügung.

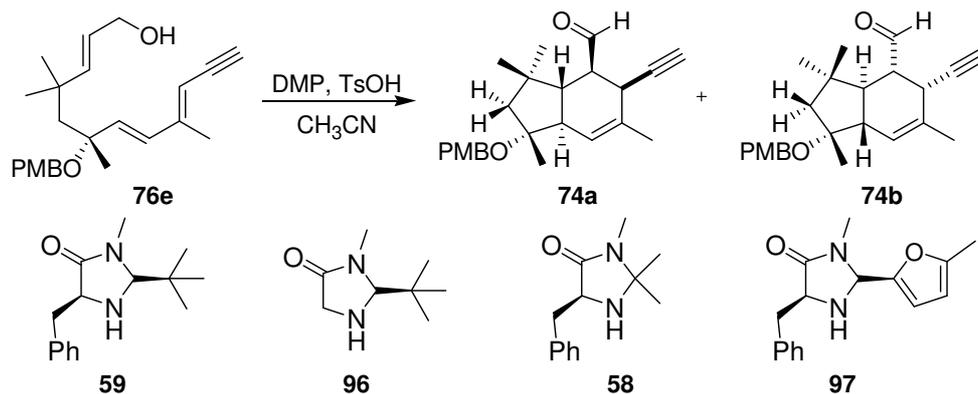
Der Versuch, die Selektivität der Reaktion durch vorheriges Entfernen der PMB-Schutzgruppe zu verbessern misslingt, da bei der nachfolgenden Oxidation Zersetzung des Substrates erfolgt (Schema 36).



Schema 36: PMB-Etherspaltung in **76d** mit nachfolgender Oxidation: a) HOAc/THF/H₂O, RT, 54%, b) DMP, DCM, RT, Zersetzung.

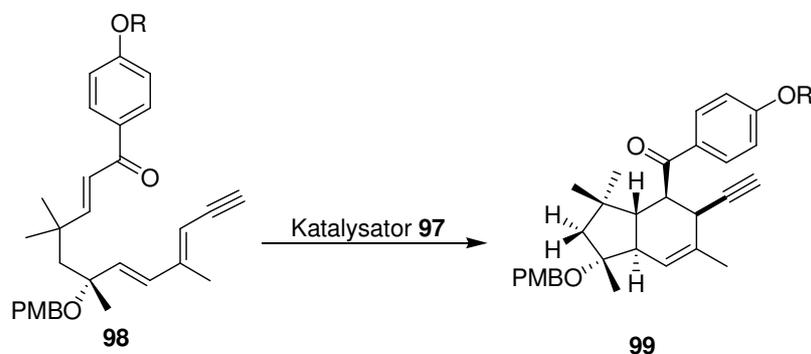
Um eine Verbesserung der Selektivität zu erzielen, wurden im Folgenden eine Reihe kommerziell erhältlicher Katalysatoren getestet (Schema 37).

Wie aus Schema 37 hervorgeht, ergeben die Katalysatoren **59** und **96** vergleichbare Ergebnisse, wobei der Benzylrest offensichtlich für den Ausgang der Reaktion nicht entscheidend ist. Demgegenüber führt der Einsatz von Katalysator **58** zu keinem Umsatz, während das Furyl-substituierte Imidazolidinon **97** zu einer deutlich schnelleren aber unselektiven Reaktion führt. Möglicherweise ist hier ein π -stacking zwischen Furyl-Substituent und Alkin für die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit verantwortlich.

Schema 37: Organokatalytische IMDA des Triens **76e**.

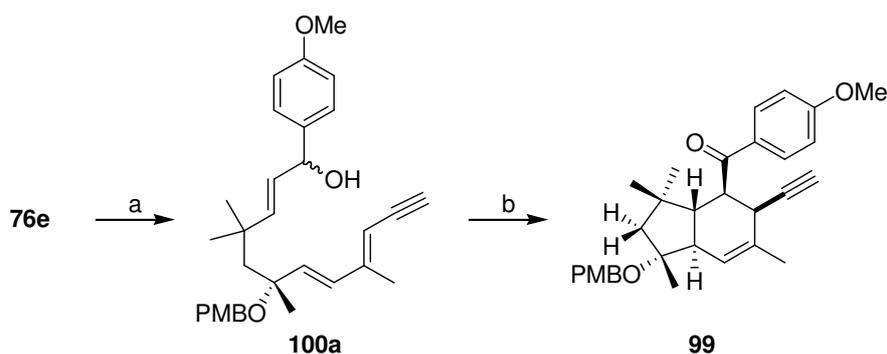
Eintrag	Katalysator	Zeit, d	Ausbeute	74:75
1	59	6	70 %	2.5:1
2	96	6	76 %	2.4:1
3	58	6	keine Reaktion	---
4	97	1	80 %	1:1.4

Katalysator **97** wurde ursprünglich für asymmetrische DIELS-ALDER-Reaktionen von α,β -ungesättigten Ketonen als Dienophilkomponente entwickelt.⁴³ Dies legt den Schluss nahe, nicht Aldehyd **75** als Substrat für die IMDA zu verwenden, sondern das um das im Naturstoff enthaltene Phenol erweiterte Keton **98** zu cyclisieren (Schema 38).

**Schema 38:** Intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion des Ketons **98**.

Der naheliegende Weg, Keton **98** darzustellen, ist die Addition eines geeigneten Metallaryls an Aldehyd **75** und nachfolgende Oxidation des so erhaltenen sekundären Alkohols zum Keton. Da der Aldehyd **75** jedoch nicht isoliert werden kann (s.o.), muss Alkohol **76d** bei hinreichend niedriger Temperatur oxidiert werden und *in situ* der Aromat eingeführt werden. Dies gelingt in mäßiger Ausbeute unter Verwendung von TPAP als Oxidans und anschließender Behandlung mit dem erforderlichen Grignard-Reagens (Schema 39), wobei dieses Ergebnis schlecht reproduzierbar ist.

⁴³ MacMillan, D.; Nortrup, A.B., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.



Schema 39: Darstellung von Alkohol **100a**: a) *i.* TPAP, DCM, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, *ii.* $4\text{-MeOC}_4\text{H}_4\text{MgBr}$, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 75 %; *ii.* TPAP, DCM, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, Zersetzung.

Der Versuch, den sekundären Alkohol **100a** zum Keton zu oxidieren, führt zur Zersetzung des Substrates. Ein möglicher Grund für dieses auf den ersten Blick unerwartete Resultat könnte in der elektronischen Struktur des vermutlich zunächst entstehenden Ketons **101** liegen (Abbildung 21).

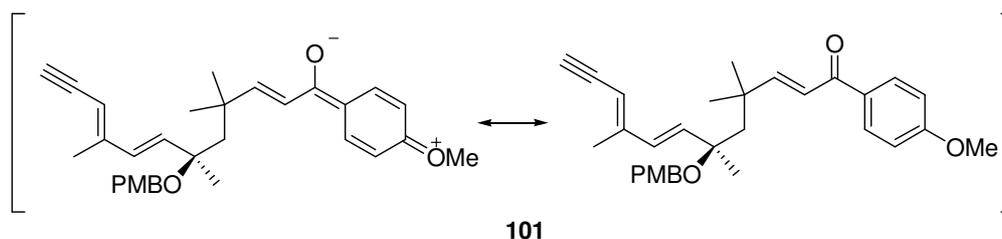
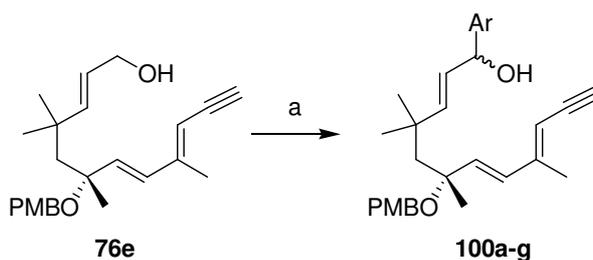


Abbildung 21: Zur elektronischen Struktur von Keton **101**.

Die elektronenschiebenden Eigenschaften der Methoxygruppe in Verbindung mit der elektronenziehenden Wirkung der Ketogruppe verleiht der gezeigten chinoiden Struktur ein stärkeres Gewicht, was möglicherweise nachfolgende zur Zersetzung führende Reaktionswege unter weiterer Oxidation begünstigt. Um dies zu verhindern ist es denkbar, anstelle des Anisolderivates ein Phenol mit elektronenziehender Schutzgruppe oder einen Aromaten einzuführen, der sich nach erfolgter Cycloaddition leicht in das Phenol überführen lässt. In Schema 40 ist die Synthese einer Reihe von möglichen Cyclisierungsvorläufern zusammengefasst.

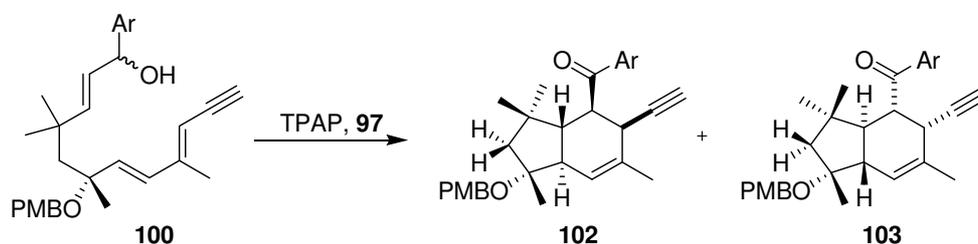
Schema 40: Darstellung verschiedener Cyclisierungsvorläufer: a) *i.* TPAP, DCM, -40 °C, *ii.* 4-RC₄H₄MgBr, THF, -78 °C.



Eintrag	R	Ausbeute
1	OMe	75 %
2	OCF ₃	60 %
3	OTf	23 %
4	Cl	49 %
5	Br	30 %
6	H	40 %
7	TMS	45 %

Die Triene **100-100g** werden bei tiefen Temperaturen in Gegenwart von Katalysator **97** oxidiert und ergeben die entsprechenden Cycloadditionsprodukte **102** und **103** (Schema 41).

Schema 41: Intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion der Triene **100a-g**.



Eintrag	Substrat	Katalysator	Temperatur	Ausbeute	102:103
1	100a	97	-20 °C	Zersetzung	---
2	100b	97	-20 °C	60 %	1:1.6
3	100c	97	-20 °C	48 %	1:2
4	100d	97	-20 °C	46 %	1:1.7
5	100e	97	-20 °C	45 %	1:1.6
6	100f	97	-40 °C	64 %	3:1
7	100g	97	-20 °C	50 %	1:1.6
8	100g	97	-40 °C	60 %	7:1
9	100g	<i>ent-97</i>	-40 °C	~50 %	7:1

Wie bereits erwähnt, zersetzt sich Substrat **100a** unter den Oxidationsbedingungen (Eintrag 1). Tatsächlich erfolgt im Falle des Trifluormethyl-Derivates **100b**, bei dem die in Abbildung 21 gezeigte chinoide Resonanzformel deutlich weniger bedeutend sein sollte, die gewünschte

Cyclisierung (Eintrag 2). Bei -20 °C erfolgt die Cyclisierung der Substrate **100b-100e** sowie **100g** in vergleichbaren Ausbeuten und Selektivitäten. Für weitere Untersuchungen wurde Trien **100g** verwendet, das in 4-Position des Aromaten eine TMS-Gruppe trägt, die im Folgenden mit Blei(IV)trifluoracetat zum Phenol umgewandelt werden soll.⁴⁴ Dabei zeigt sich, dass sich bei tieferer Temperatur die Diastereoselektivität der IMDA umkehrt und nunmehr das gewünschte Isomer in einer Selektivität von 7:1 entsteht (Eintrag 8). Interessanterweise cyclisiert das Phenylketon **100f**, das der silylierten Verbindung **100g** elektronisch sehr ähnlich sein sollte, nur mit einer Diastereoselektivität von 3:1. Wird statt des Imidazolidinons **97** dessen Enantiomer *ent-97* eingesetzt, werden die Cycloaddukte bei vergleichbarer Ausbeute im selben Verhältnis gebildet. Somit ist es nicht möglich, dass der zugesetzte Katalysator im Übergangszustand der Reaktion eine Rolle spielt. Da sowohl das Keton des Substrates, als auch die Aminofunktion des Katalysators sterisch gehindert sind, ist dieses Resultat nicht verwunderlich.

Die beobachtete Substratinduktion ist im Einklang mit dem in Schema 8 dargestellten Übergangszustandsmodell. Denkbar ist auch, dass sekundäre Orbitalwechselwirkungen zwischen Aromat und Alkin den Übergangszustand zusätzlich stabilisieren.

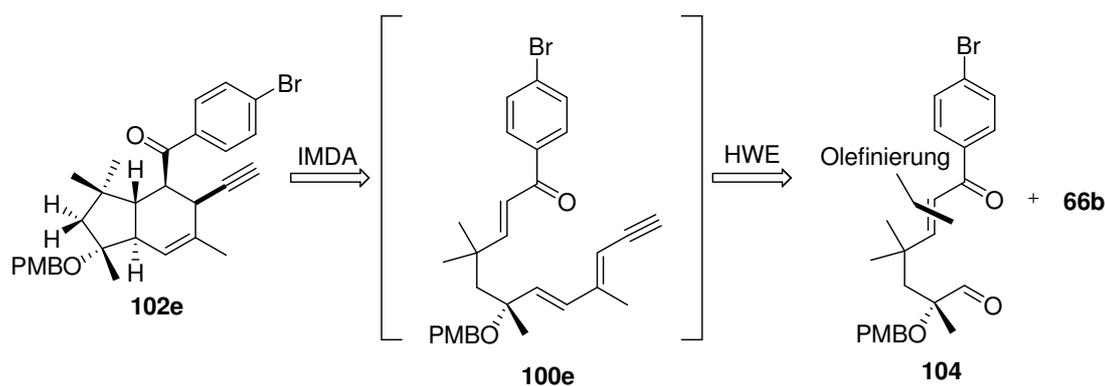
Zu diesem Zeitpunkt des Projektes führten Probleme bei der Reproduzierbarkeit der in Schema 40 aufgeführten Ergebnisse dazu, dass keine hinreichenden Mengen des Triens **100g** zur Verfügung standen. Da nicht unmittelbar erkennbar war, warum die Addition der entsprechenden GRIGNARD-Reagenzien an Aldehyd **75** problematisch sein sollte, wurden diverse Versuche unternommen, die Reproduzierbarkeit des Schrittes zu verbessern. Dazu wurden verschiedene alternative Oxidationsmethoden sowie die Verwendung anderer Metallorganyle untersucht (Li- und Cer-Aryle). Wie sich später herausstellte, ist jedoch einzig die Qualität des verwendeten GRIGNARD-Reagenz entscheidend. Während eine frisch hergestellte Reagenzlösung nicht die gewünschte Transformation erwirkt, reagiert eine gealterte oder kommerziell erhältliche Lösung glatt (unter diesen Bedingungen ist **100a** in einer Ausbeute von 75% zugänglich). Ursache hierfür ist möglicherweise eine langsam erfolgende Aggregatbildung der Organomagnesiumspezies.

Daher wurde an dieser Stelle die ohnehin naheliegende Alternative einer frühen Einführung des Aromaten mittels einer Olefinierung untersucht.

⁴⁴ Funk, R.L.; Vollhardt, K.P.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253-5261.

5.3.4 Revidierte Retrosynthese II: Einführung des Aromaten durch Olefinierung

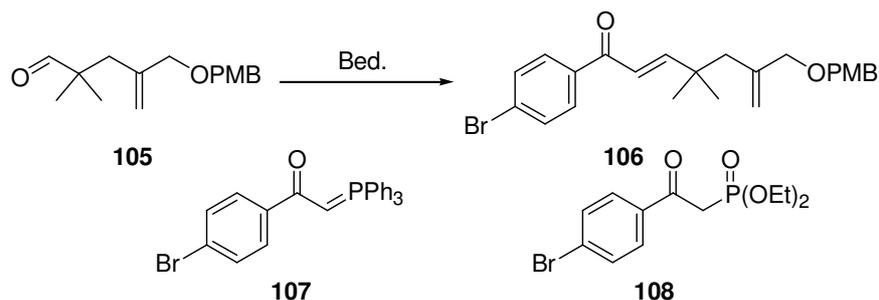
Die Sequenz aus Oxidation des Alkohols **76d** und anschließender Umsetzung mit verschiedenen Metallarylen erfolgt nur in mäßigen und schlecht reproduzierbaren Ausbeuten (s. Schema 40). Eine Alternative ist die frühe Einführung des Aromaten durch eine geeignete Olefinierung (Schema 42). Dieser Ansatz ist außerdem konvergenter und sollte in weniger Stufen zum gewünschten Bicyclus führen.



Schema 42: Revidierte Retrosynthese II: Einführung des Aromaten durch Olefinierung.

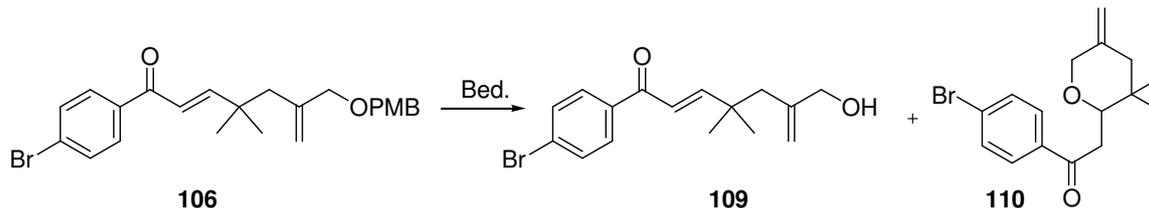
Da nach den bisherigen Ergebnissen zu erwarten ist, dass die HWE-Olefinierung unter Bildung des Triens **100e** bei niedrigen Temperaturen erfolgt, sollte die sich vermutlich direkt anschließende spontan erfolgende DIELS-ALDER-Reaktion unter Bildung von **102e** mit der gewünschten Diastereoselektivität stattfinden.

In Analogie zur etablierten Synthese wird das α,β -ungesättigte Keton **105** dargestellt (Schema 43). Während in diesem Fall das Phosphoran **107** zu unreaktiv ist, um mit Aldehyd **105** zu reagieren, erfolgt die Umsetzung mit Phosphonat **108** in guter Ausbeute unter Standardbedingungen.

Schema 43: Darstellung von Keton **105**.

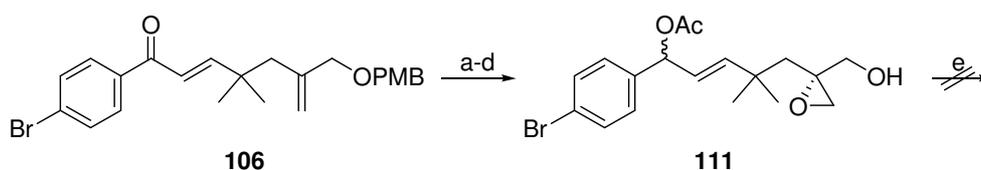
	Bedingungen	Ergebnis
1	107 , CHCl ₃ , 70 °C	keine Reaktion
2	107 , Benzol, 65 °C	„
3	107 , THF, 65 °C	„
4	107 , PhMe, 110 °C	„
2	108 , NaH, THF, 40 °C	85 %, nur <i>E</i> -Isomer

Die nun erforderliche Abspaltung der PMB-Schutzgruppe gelingt nicht wie zuvor unter Einsatz von DDQ im auf pH7 gepuffertem Medium, da intramolekulare 1,4-Addition des freigesetzten Alkohols an das α,β -ungesättigte Keton erfolgt (Schema 44, Eintrag 1).

Schema 44: Spaltung des PMB-Ethers in **106**.

	Bedingungen	Ergebnis
1	DDQ, DCM/pH7-Puffer	55 % 110
2	TFA, DCM	Zersetzung
3	DDQ, DCM	109 als Hauptprodukt (ca. 70 % lt. ¹ H-NMR), Gemisch mit Anisaldehyd

Auch unter sauren Bedingungen kann Allylalkohol **109** nicht erhalten werden (Eintrag 2). Wird DDQ ohne Pufferung der Reaktionslösung verwendet, herrscht ein pH-Wert, unter dem keine Zyklisierung erfolgt und Allylalkohol **109** als untrennbares Gemisch mit Anisaldehyd isoliert werden kann (Eintrag 3). Unter den Bedingungen der SHARPLESS-Epoxidierung erfolgt jedoch Zersetzung dieser Verbindung. Zur Unterbindung der problematischen intramolekularen 1,4-Addition wird Keton **106** reduziert und weiter zu Epoxid **111** umgesetzt (Schema 45).

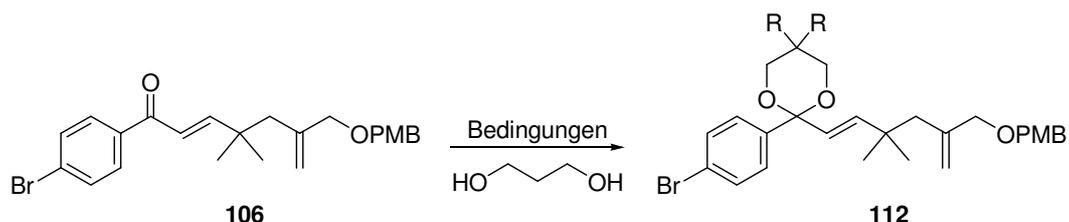


Schema 45: Darstellung von Epoxid **111**: a) NaBH_4 , MeOH, 76 %, b) AcCl, DCM, TEA, 63%, c) DDQ, DCM/pH7-Puffer, 80%, d) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, (-)-DET, $t\text{BuOOH}$, DCM, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 96%, e) LiAlH_4 , THF, RT, Zersetzung.

Die im Anschluss erforderliche reduktive Öffnung von Epoxid **111** gelingt jedoch nicht (Schema 46). Als Ursache für die beobachtete Zersetzung wird weniger die Natur der Schutzgruppe des sekundären Alkohols gesehen, als vielmehr die hohe Reaktivität einer sowohl allylischen als auch benzyllischen Hydroxyfunktion.

Alternativ ist es auch denkbar, die Ketogruppe als cyclisches Ketal zu schützen. Da die später notwendige Entschützung unter möglichst milden Bedingungen stattfinden soll, wird zunächst die Überführung in das Dioxanderivat untersucht (Schema 46).

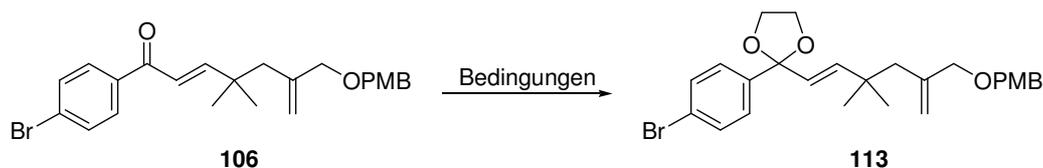
Schema 46: Darstellung von Dioxan **112**.



	R	Bedingungen	Temperatur	Zeit	Ergebnis	Referenz
1	H	TsOH, 2-Methoxy-1,3-Dioxan, DCM	RT	24 h	vollständiger Umsatz lt. MS, Zersetzung auf Kieselgel	⁴⁵
2	Me	PPTS, Benzol, Wasserabscheider	65 °C	24 h	„	

Dabei wird der Reaktionsfortschritt massenspektrometrisch verfolgt, da die gebildeten Ketale schon bei der dünnschichtchromatographischen Trennung hydrolysieren. Dementsprechend wird nach der Aufarbeitung wieder das Keton erhalten. Die Überführung in das stabilere Dioxolan gelingt unter geeigneten Bedingungen, allerdings erfolgt auch in diesem Fall bei der Aufarbeitung eine teilweise Hydrolyse des Produktes (Schema 47).

⁴⁵ Masaki, K.; Isobe, M., *Tetrahedron* **2000**, 56, 2629-2639.

Schema 47: Darstellung des Dioxolans **113**.

	Bedingungen	Temperatur	Zeit, h	Ergebnis	Referenz
1	PPTS, Benzol, Glycol, Wasserabscheider	100 °C	24	Stillstand bei 1:1-Gemisch aus Keton und Ketal	---
2	(TMSOCH ₂) ₂ , TMSOTf, DCM	-78 °C->RT	1 h	PMB- Entschützung	⁴⁶
3	PPTS 2-Ethyl-2-methyldioxolan 100 mbar	110 °C	28 h	vollst. Umsatz lt. ESI, teilweise Zersetzung bei Aufarbeitung	⁴⁷

Damit ist angesichts der im weiteren Verlauf der Synthese geplanten Transformationen auch das Dioxolan keine hinreichend stabile Schutzgruppe für die Ketofunktion. Die Überführung in ein stabileres Thioacetal ist keine Alternative, da unter den Bedingungen der SHARPLESS-Epoxidierung Oxidationen am Schwefel nicht zu vermeiden wären. Dementsprechend ist der in Schema 42 gezeigte Synthesepfad nicht zielführend.

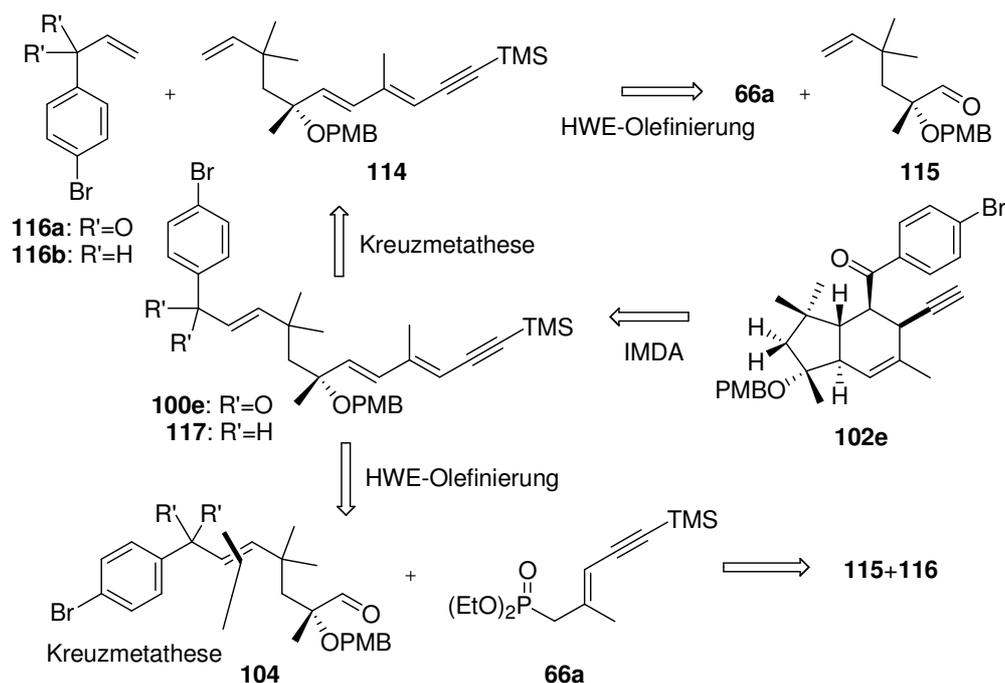
5.3.5 Revidierte Retrosynthese III: Einführung des Aromaten durch Olefinmetathese

Die Ergebnisse des vorangegangenen Kapitels machen es erforderlich, das α,β -ungesättigte Keton im Trien **100** zu einem anderen Zeitpunkt der Synthese einzuführen. Einen möglichen Zugang stellen die in Schema 48 gezeigten Kreuzmetatheseansätze der Olefine **114** und **115** dar. Diese Olefine sollten bei Verwendung geeigneter Katalysatoren ausreichend reaktiv in der gewünschten Kreuzmetathese sein, jedoch aufgrund ihrer sterischen Hinderung nicht zur Bildung von Homodimeren neigen.⁴⁸ Da Keton **116a** aus elektronischen Gründen vermutlich zu unreaktiv für die Umsetzung in einer Metathese ist, wird Olefin **116b** als Reaktionspartner gewählt. Die Einführung der Ketofunktion könnte dann durch Benzyloxidation erfolgen.

⁴⁶ Tsunoda, T.; Suzuki, R.; Noyori, R., *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1357-1358.

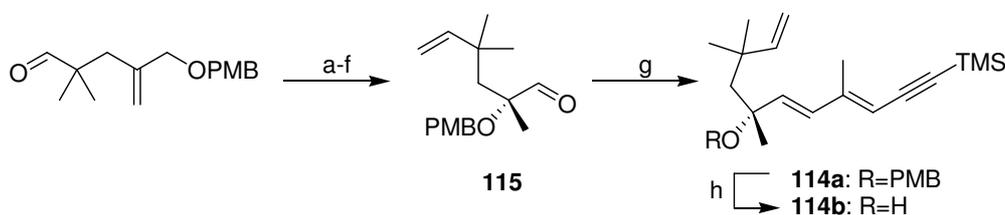
⁴⁷ Dauben, J.; Löken, B.; Ringold, H.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1359-1363.

⁴⁸ Chatterjee, A.K.; Choi, T.-L.; Sanders, D.P.; Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360-11370.



Schema 48: Revidierte Retrosynthese III: Einführung des Aromaten durch Kreuzmetathese.

Die Darstellung der Metathesesubstrate **114** und **115** erfolgt durch eine modifizierte Version der bestehenden Synthese (Schema 49).

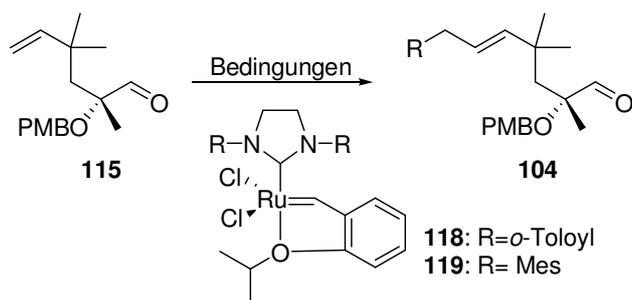


Schema 49: Darstellung der Olefine **114** und **115**: a) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$, KO^tBu , THF, 80%; b) DDQ, DCM/pH7-Puffer, 87%; c) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, (-)-DET, $^t\text{BuOOH}$, DCM, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 56%, $ee=93\%$, e) LiAlH_4 , THF, RT, 81%; f) *i.* $(\text{MeO})_2\text{CHPMP}$, PPTS, DCM, *ii.* DIBAL, PhMe, 80%; f) DMP, DCM, 90%; g) *i.* Phosphonat **66a**, NaHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, *ii.* Aldehyd **115**, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, 70%, all-*E*; h) HOAc, THF/ H_2O , 83%.

Für die Umsetzung α -quartärer Olefine in Kreuzmetathesereaktionen hat sich Katalysator **118** bewährt,⁴⁹ dessen sterischer Anspruch im Vergleich zum GRUBBS-HOVEYDA Katalysator der zweiten Generation (**119**) reduziert ist (Schema 50).

⁴⁹ Stewart, I.C.; Douglas, C.J.; Grubbs, H.C., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441-444.

Schema 50: Untersuchungen zur Kreuzmetathese von Olefin **115**, a: in allen Fällen wurde **115** nahezu quantitativ reisoliert.



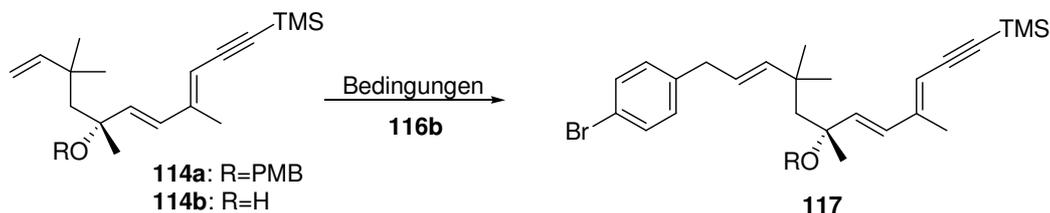
	Bedingungen	Ergebnis
1	DCM, Rückfluss, 116a , kat. 118	keine Reaktion ^a
2	DCM, Rückfluss, 116b , kat. 118	„
3	DCE, Rückfluss, Zugabe von PhMe, auf 100 °C, 116b , kat. 118	„
4	DCM, Rückfluss, Allylacetat, kat. 118	„
5	DCE, Rückfluss, 116b , kat. 119	„
6	DCE, Rückfluss, 116b , 2 Äq. Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ , kat. 118	“

Es zeigt sich jedoch, dass Olefin **115** in Gegenwart dieses Katalysators auch unter forcierten Bedingungen (Schema 50, Einträge 1-3) und mit einfachen Reaktionspartnern (Schema 50, Eintrag 4) nicht umgesetzt werden kann (Schema 50).

Dies gilt auch, wenn Katalysator **119** verwendet wird (Schema 50, Eintrag 5) oder Ti(O^{*i*}Pr)₄ zugesetzt wird, um eine mögliche Koordinierung des Katalysators an die Aldehydfunktion zu unterbinden (Schema 50, Eintrag 6).⁵⁰

Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Versuch, Olefin **114a** in einer Kreuzmetathese umzusetzen (Schema 51).

Schema 51: Untersuchungen zur Kreuzmetathese der Olefine **114** mit **116b**.

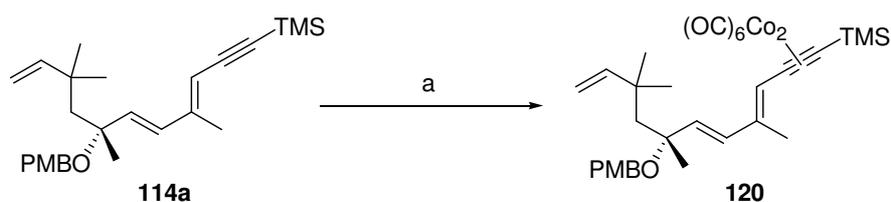


	Bedingungen	Ergebnis
1	DCM, Rückfluss, 114a , kat. 118	keine Reaktion
2	DCE, Rückfluss, 114a , kat. 118	weitestgehend kein Umsatz
3	DCE, Rückfluss, 114a , stöch. 118	nahezu quantitative Eliminierung von OPMB
4	DCE, Rückfluss, 114b , kat. 118	keine Reaktion

⁵⁰ Wird Aldehyd **26** zum entsprechenden Alkohol reduziert und den Bedingungen der Metathese ausgesetzt, erfolgt ebenfalls keine Reaktion.

Dabei erfolgt in Anwesenheit katalytischer Mengen des Komplexes **118** keine Umsetzung des Olefins **114a**. Wird **118** stöchiometrisch eingesetzt, findet nicht die gewünschte Metathese, sondern Eliminierung des PMB-Ethers statt (Eintrag 3). Auch wenn die PMB-Schutzgruppe entfernt wird, kann kein Metatheseprodukt erhalten werden (Eintrag 4).

Um auszuschließen, dass sich die in **114a** enthaltene Alkinfunktion als problematisch erweisen könnte, wurde dieses als Dicobalthexacarbonyl-Komplex geschützt⁵¹ und *in situ* den Bedingungen einer Kreuzmetathese ausgesetzt (Schema 52).



Schema 52: Bildung von Cobalt-Komplex **31** und anschließende Kreuzmetathese, a) *i.* $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, DCE, *ii.* **116b**, kat. **118**, 60 °C.

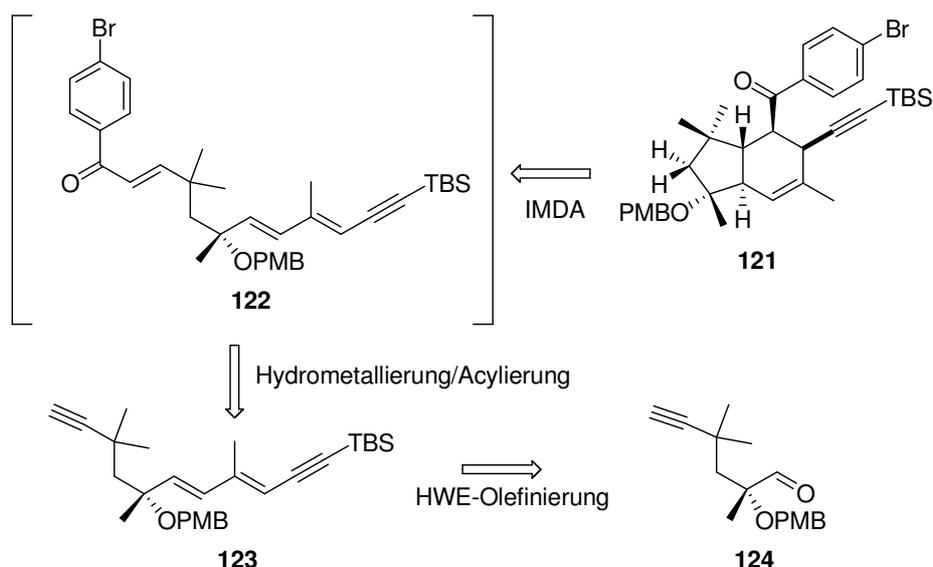
Unter den gewählten Bedingungen erfolgt die Bildung des Cobaltkomplexes **120** glatt, jedoch findet auch in diesem Fall nachfolgend keine Reaktion in einer Kreuzmetathese statt.

Da keines der in Frage kommenden Metathesesubstrate unter den gewählten Reaktionsbedingungen zum gewünschten Produkt umgesetzt werden konnte, wird von einer weiteren Untersuchung dieser Strategie abgesehen. Offensichtlich sind die Olefine **114** und **115** aus sterischen Gründen nicht reaktiv genug, um in einer Kreuzmetathese umgesetzt werden zu können.

5.3.6 Revidierte Retrosynthese IV: Einführung des Aromaten durch Funktionalisierung eines Alkin-Vorläufers

Wie im vorangegangenen Kapitel gezeigt wurde, ist eine Funktionalisierung der Alkene **114** und **115** durch Kreuzmetathese nicht möglich. Wird das Alken durch ein Alkin ersetzt, sollte die gewünschte Funktionalisierung durch eine Hydrometallierungs/Acylierungs-Sequenz durchführbar sein (Schema 53).

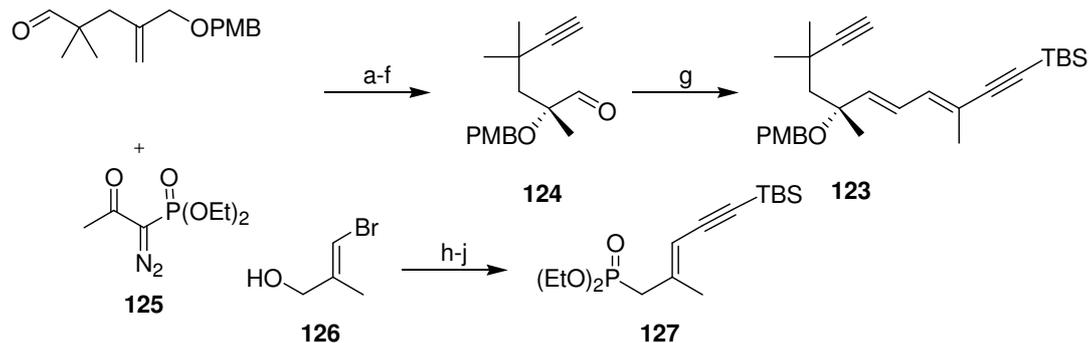
⁵¹ Diaz, D.D.; Betancort, J.M.; Martin, V.S., *Synlett* **2007**, 3, 343-359.



Schema 53: Revidierte Retrosynthese IV: Einführung des Aromaten durch Funktionalisierung des Alkin-Vorläufers **123**.

Bei geeigneter Reaktionsführung könnte Keton **122** bei tiefen Temperaturen erhalten werden, so dass auch in diesem Fall die sich anschließende Folgereaktion zum Bicyclus diastereoselektiv erfolgen könnte. Damit eine chemoselektive Funktionalisierung am gewünschten Alkin gelingen kann, muss das Alkin des Dien-In-Systems durch Einführung einer TBS-Gruppe deaktiviert werden.

Die Darstellung von Alkin **123** erfolgt durch eine modifizierte Version der bestehenden Synthese (Schema 54).

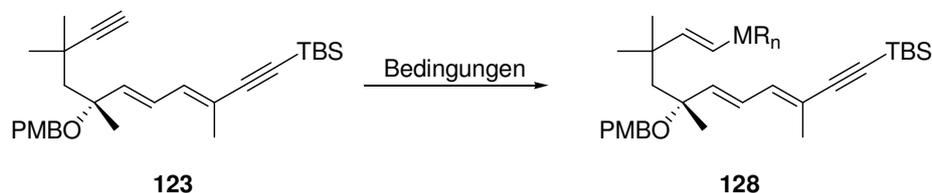


Schema 54: Darstellung von Alkin **123**: a) **125**, K_2CO_3 , MeOH, RT, 84% oder *i.* CBr_4 , PPh_3 , DCM, *ii.* *n*-Buli, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 53% über zwei Stufen; b) DDQ, DCM/pH7-Puffer, 94%; c) $Ti(O^iPr)_4$, (-)-DET, $tBuOOH$, DCM, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 85%, e) $LiAlH_4$, THF, RT, 85%; f) *i.* $(MeO)_2CHPMP$, PPTS, DCM, *ii.* DIBAL, PhMe, 70%; f) DMP, DCM, 82%; g) *i.* Phosphonat **66a**, NaHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, *ii.* Aldehyd **124**, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, 76%, all-*E*, h) TBS-Acetylen, $Pd(PPh_3)_4$, CuI, Pyrrolidin, RT, 85%, i) CBr_4/PPh_3 , DCM, RT, j) $P(OEt)_3$, $100\text{ }^\circ\text{C}$ MW, 70% über zwei Stufen.

Für die geplante Hydrometallierung bieten sich eine palladiumkatalysierte Hydrostannylierung, eine Hydroborierung, eine Hydroaluminierung oder eine

Hydrozirkonierung an.⁵² Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Schema 55 wiedergegeben.

Schema 55: Hydrometallierung des Alkins **123**.

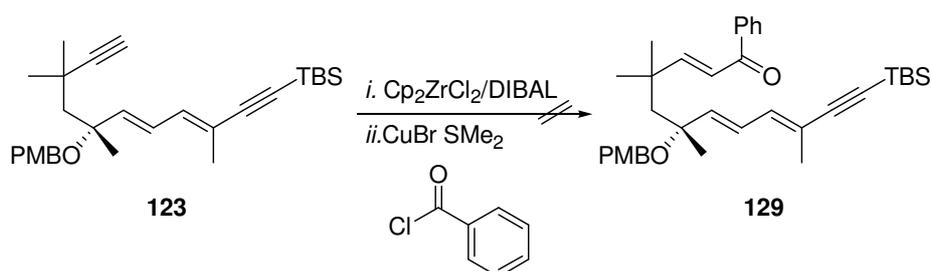


	MR _n	Bedingungen	Ergebnis
1	SnBu ₃	Bu ₃ SnH, (PPh ₃) ₂ PdCl ₂ , Benzol, RT	glatter Umsatz zum Stannan, Produkt sehr säurelabil
2	9-BBN	9-BBN, RT -> 60 °C	unsaubere Rkt., kein vollständiger Umsatz
3	BCatechol	Catecholboran, THF, RT nach 70 °C	Zersetzung
4	Al ^t Bu ₂	DIBAL, THF oder Benzol, RT->80 °C	keine Reaktion bis etwa 60 °C, bei 80 °C Zersetzung
5	H	<i>i.</i> Cp ₂ ZrCl ₂ /DIBAL, <i>ii.</i> HOAc	quantitativ

Wird das Alkin **123** mit Tributylzinnhydrid in Gegenwart von Pd⁰ zur Reaktion gebracht, bildet sich das gewünschte Vinylstannan glatt, wie die Analyse des Massenspektrums und des ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes zeigt (Eintrag 1). Allerdings defunktionalisiert das Stannan sehr leicht zum terminalen Alken, so dass es nicht möglich ist, das gewünschte Stannan in reiner Form zu erhalten. Die direkte Transmetallierung des Rohproduktes mit Butyllithium und anschließende Zugabe von Benzoylchlorid ist nicht erfolgreich und führt zur Zersetzung des Substrates. Aufgrund der in **123** enthaltenen olefinischen Doppelbindungen kann eine Hydroborierung nur mit einem sterisch anspruchsvollen Hydroborierungsreagenz durchgeführt werden. Die Hydroborierung mit 9-BBN verläuft nur schleppend und auch bei erhöhter Temperatur kann kein vollständiger Umsatz des Alkins erzielt werden (Eintrag 2). Wird Catecholboran verwendet, findet bei Temperaturen bis etwa 50 °C keine Reaktion statt. Weiteres Erhitzen auf 70 °C führt schließlich zur Zersetzung des Substrates (Eintrag 3). Möglicherweise erfolgen bei erhöhter Reaktionstemperatur auch Hydroborierungsreaktionen am Dien. Denkbar ist auch eine durch das Lewis-saure Reagenz vermittelte Eliminierung des PMB-Ethers, die schon als Nebenreaktion im Rahmen der Metathesestudien beobachtet wurde (Kapitel 5.3.10). Dieselben Gründe könnten auch für das Scheitern der Hydroaluminierung verantwortlich sein (Eintrag 4). Die Hydrozirkonierung des Alkins

⁵² Eine Übersicht über Hydrometallierungsreaktionen von Alkinen bietet: Trost, B.M.; Ball, Z.T., *Synthesis* **2005**, 6, 853-887.

verläuft glatt, wie durch anschließende Protodezirkonierung und quantitativer Isolierung des terminalen Alkens gezeigt werden kann (Eintrag 5). Da die Vinylzirkoniumspezies nicht isoliert werden kann, muss die gewünschte Umsetzung mit dem Säurechlorid *in situ* erfolgen. Für diese Umsetzung gibt es in der Literatur nur wenige Beispiele, da die Zirkoniumorganyle nicht hinreichend nucleophil sind, um direkt mit Säurechloriden zu reagieren. Werden die von WIPF *et al.* beschriebenen Bedingungen angewendet, erfolgt Zersetzung des Substrates (Schema 56).⁵³ Um die prinzipielle Durchführbarkeit der Reaktion zu untersuchen, wird Benzoylchlorid als Elektrophil verwendet.



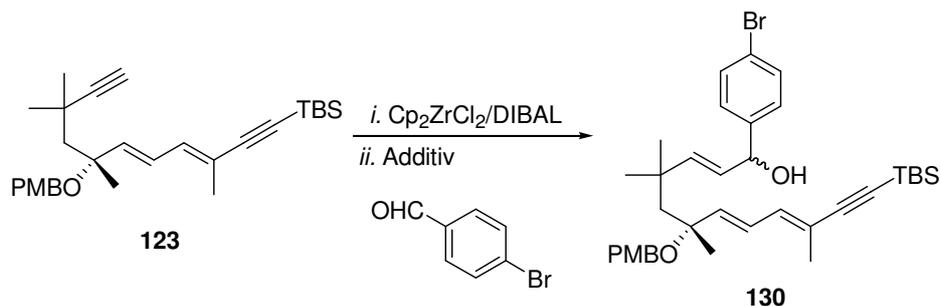
Schema 56: Hydrozirkonierung/Acylierung des Alkins nach WIPF *et al.*

Die Verwendung von Aldehyden als Elektrophil ist deutlich besser untersucht. Auch in diesem Fall ist die Elektrophilie der Organozirkoniumspezies für die direkte Umsetzung nicht hoch genug, so dass Additive zur Aktivierung erforderlich sind. Die Ergebnisse dieser Umsetzung unter Verwendung verschiedener Additive sind in Schema 57 wiedergegeben, wobei 4-Brombenzaldehyd als Elektrophil verwendet wird.

Es zeigt sich, dass die Aktivierung mit starken Lewis-Säuren (Einträge 1, 3, 5) zur Zersetzung des Substrates führt. Bei Verwendung von Diethylzink und MeLi als Additiv kann nur das terminale Alken isoliert werden.

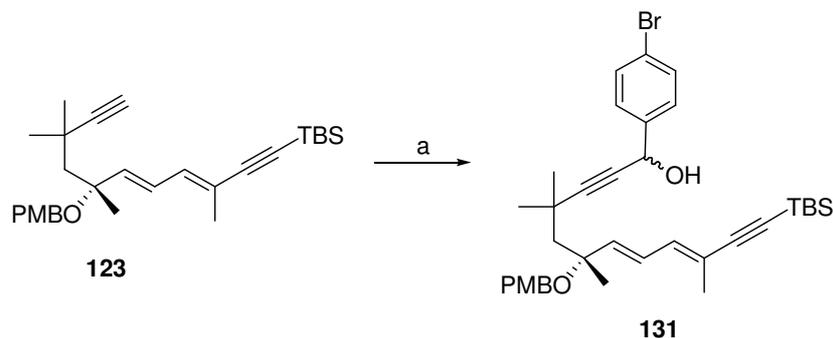
Auch der Versuch, die Vinylzirkoniumspezies in das entsprechende Vinylhalogenid zu überführen, gelingt unter verschiedenen Bedingungen nicht (I₂, -78 °C->RT, Br₂, -78 °C, NBS, -78 °C->RT).

⁵³ Wipf, P.; Wenjing, X., *Synlett* **1992**, 9, 718-721.

Schema 57: Hydrozirkonierung von Alkin **123** und Umsetzung mit 4-Brombenzaldehyd.

	Additiv	Lösungsmittel	Temperatur	Ergebnis	Referenz
1	AgClO ₄	THF	RT	Zersetzung	⁵⁴
2	Et ₂ Zn	DCM	-78 °C -> 0 °C	Protodemetallierung	⁵⁵
3	Me ₂ AlCl	DCM	0 °C	Zersetzung	„
4	TMSOTf	DCM	-78 °C	Zersetzung	„
5	MeLi	THF	-78 °C -> 50 °C	Protodemetallierung	⁵⁶

Da keine der gewählten Methoden zum Ziel führte, wurde Alkin **123** mit Butyllithium deprotoniert und direkt mit 4-Brombenzaldehyd umgesetzt (Schema 58).

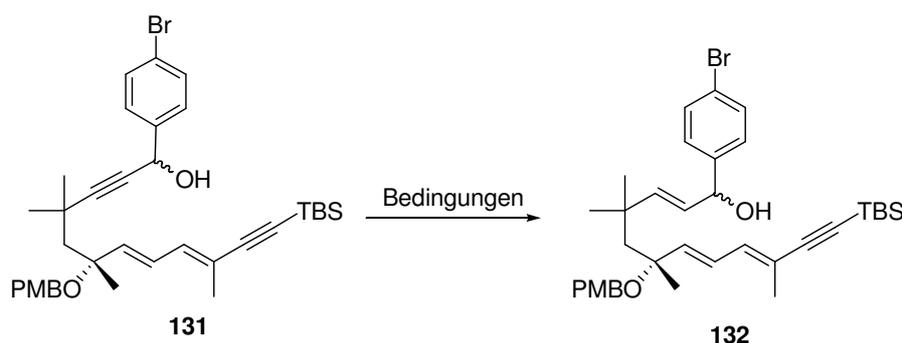
**Schema 58:** Umsetzung von Alkin **123** mit 4-Brombenzaldehyd: a) *i.* *n*-BuLi, THF, -78 °C, *ii.* 4-Brombenzaldehyd, -78 °C, 96%.

Da es sich beim Reaktionsprodukt **131** um einen Propargylalkohol handelt, sollte die nun erforderliche Reduktion zum *E*-konfigurierten Alken unter Verwendung von LiAlH₄ oder Red-Al möglich sein. Überraschenderweise verhält sich Verbindung **131** gegenüber diesen Reagenzien bemerkenswert inert (Schema 59, Eintrag 1-3). Als Ursache für diese Reaktionsträgheit kommen am ehesten sterische Gründe in Betracht.

⁵⁴ Maeta, H.; Hashimoto, T.; Hasegawa, T.; Sutuki, K., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5965-5968.

⁵⁵ Murakami, T.; Furusawa, K., *Synthesis* **2004**, 10, 1566-1573.

⁵⁶ Maier, M.; Oost, T., *J. Organomet. Chem.* **1995**, 505, 95-107.

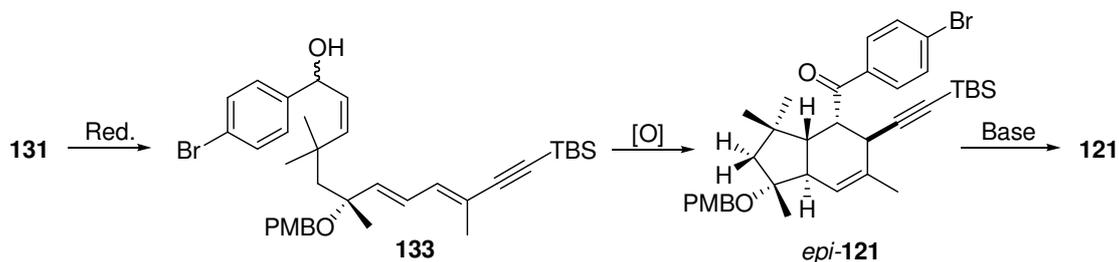
Schema 59: Reduktion von Propargylalkohol **131** zum *E*-Alken.

	Bedingungen	Ergebnis
1	LiAlH ₄ , Et ₂ O, 0 °C->RT	keine Reaktion
2	LiAlH ₄ , THF, 0 °C->70 °C	Zersetzung bei 70 °C
3	Red-Al, THF, 0 °C->60 °C	Zersetzung bei 60 °C
4	(EtO) ₃ SiH, Cp(MeCN) ₃ RuPF ₆ , RT->70 °C	keine Reaktion

Auch die von TROST *et al.* beschriebene Sequenz aus *trans*-Hydrosilylierung-Protodesilylierung⁵⁷ führt nicht zum Ziel, da die Hydrosilylierung nicht gelingt. Vermutlich sind auch hier sterische Gründe die Ursache.

Außer den erwähnten Reduktionsmitteln für die gewünschte Umsetzung zum *E*-Alken sind in der Literatur nur noch Protokolle unter Verwendung von Alkalimetall in flüssigem Ammoniak beschrieben, die jedoch für Substrat **132** ausscheiden.

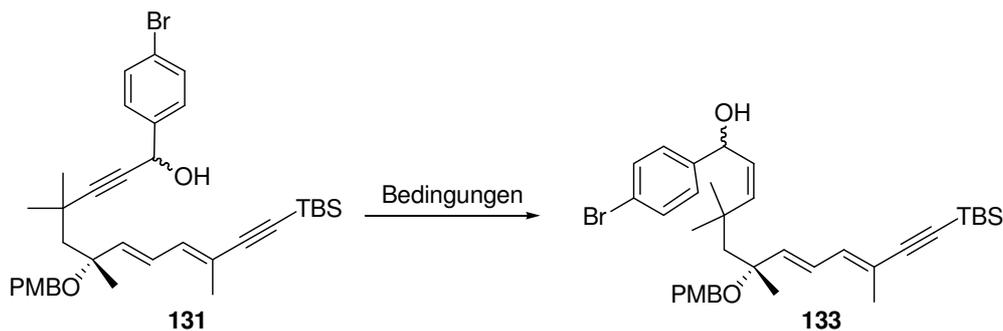
Für die analoge Umsetzung zum *Z*-Alken werden jedoch eine Reihe von milden Methoden beschrieben. Eine durch Oxidation des so erhaltenen Allylalkohols induzierte DIELS-ALDER-Reaktion sollte dann zum an C24 epimeren Bicyclus führen (Schema 60).

**Schema 60:** Alternativer Syntheseansatz unter Verwendung eines *Z*-Alkens.

Basenkatalysierte Epimerisierung könnte dann nachträglich die gewünschte Stereochemie an C24 einstellen.

Dementsprechend wird Alkin **131** einer Reihe etablierter Reduktionsbedingungen ausgesetzt (Schema 61) und der Reaktionsfortschritt massenspektrometrisch verfolgt.

⁵⁷ Trost, B.M.; Ball, Z.T.; Jöge, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922-7923.

Schema 61: Reduktion von Alkin **131** zum Z-Alken.

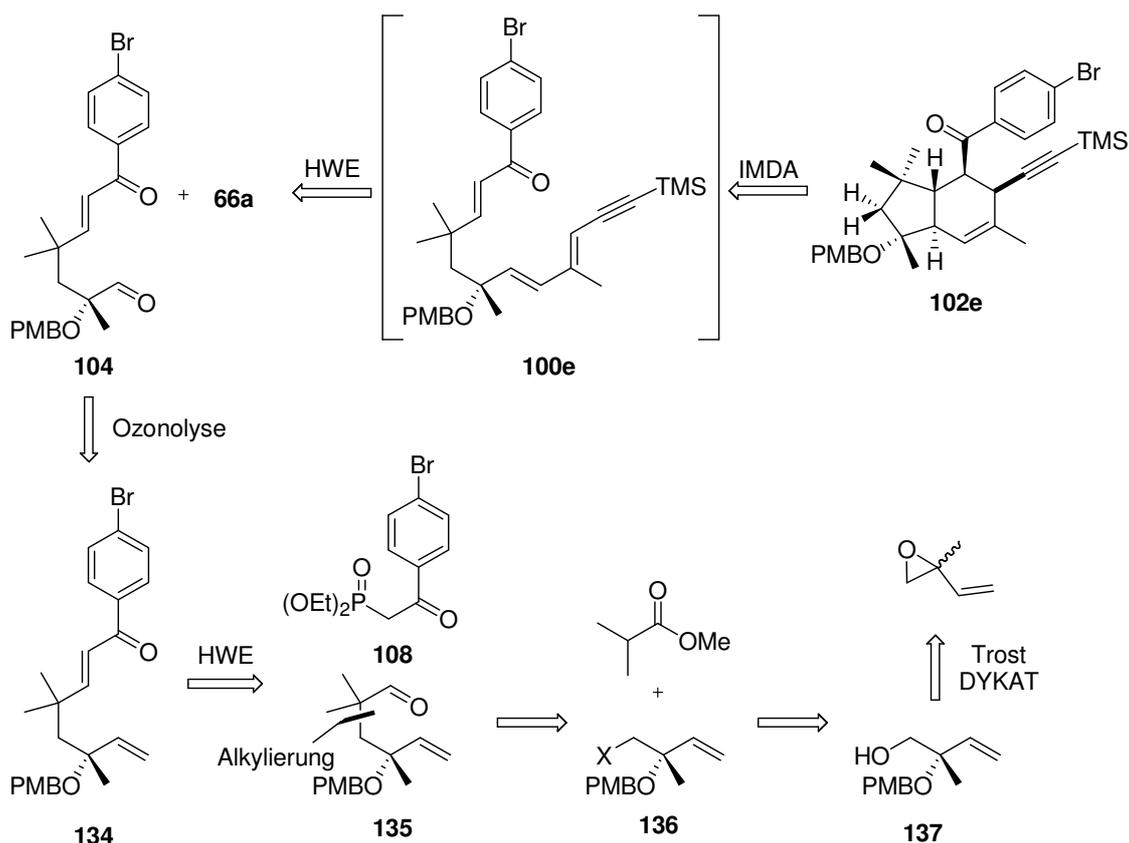
	Bedingungen	Ergebnis
1	Lindlar-Palladium, H ₂ , PhMe, RT	kaum Umsatz und Mehrfachreduktionen
2	Lindlar-Palladium, H ₂ , EtOAc, RT	„
3	Lindlar-Palladium, H ₂ , MeOH	„
4	Rosenmund-Palladium, H ₂ , MeOH, RT	„
5	<i>o</i> -Nitrophenylsulfonylhydrazid	„
6	Zn/KCN, Propanol/H ₂ O ⁵⁸	Mehrfachreduktionen

In allen untersuchten Fälle wird kaum Umsatz beobachtet, da beide im Substrat vorhandenen Alkinfunktionen sterisch stark gehindert sind. Da jedoch schon bei geringen Umsätzen doppelt reduzierte Produkte massenspektrometrisch nachweisbar sind, wird von einer weiteren Untersuchung dieser Reaktion abgesehen.

5.3.7 Revidierte Retrosynthese V: TROST-DYKAT zum Aufbau des C20-Alkohols

Eine der prinzipiellen Herausforderungen bei der Darstellung eines geeigneten Triens für die Schlüssel-DIELS-ALDER-Reaktion ist der enantioselective Aufbau des tertiären Alkohols an C20. Der bisher beschriebene Ansatz unter Verwendung einer SHARPLESS-Epoxidierung führt diese funktionelle Gruppe in hoher chemischer und optischer Ausbeute ein, benötigt dazu allerdings relativ viele Stufen.

⁵⁸ Näf, F.; Decorzant, W.; Thommen, B.; Willhalm, G.; Ohlhoff, G., *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 1016-1037.

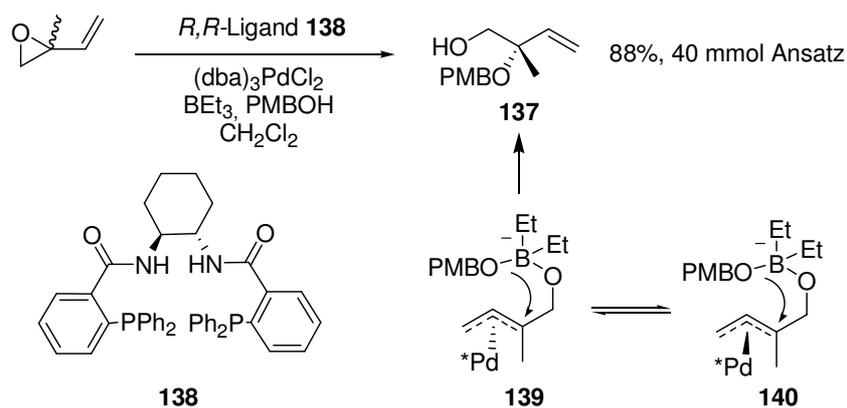


Schema 62: Syntheseansatz unter Verwendung von TROST-DYKAT.

Ein alternativer Ansatz unter Verwendung einer von TROST *et. al.* entwickelten dynamisch kinetischen Racematspaltung (DYKAT: dynamic kinetic asymmetric transformation) von kommerziell erhältlichem Isoprenoxid ist in Schema 62 dargestellt.⁵⁹ Das Produkt dieser Umsetzung, der Alkohol **137** könnte dann in Halogenid **136** überführt werden und mit dem Enolat von Methylisobutyrat alkyliert werden. Der danach durch Reduktion darzustellende Aldehyd **135** könnte in der Folge durch eine HWE-Olefinierung zum Enon **134** führen, das durch selektive Ozonolyse der elektronenreicheren terminalen Doppelbindung Aldehyd **104** ergeben sollte. Olefinierung und *in situ* DIELS-ALDER-Reaktion des Triens sollte dann den gewünschten Bicyclus **102e** liefern.

Das Ergebnis der von TROST beschriebenen dynamisch kinetischen Racematspaltung ist in Schema 63 wiedergegeben.

⁵⁹ Trost, B.M.; McEachern, E.J.; Toste, D.F., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12702-12703.

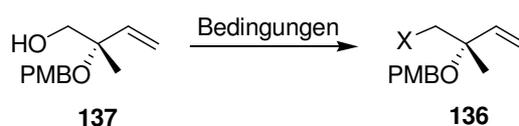


Schema 63: DYKAT von Isoprenoxid.

Aus obigem Schema wird deutlich, dass die Reaktion ausgezeichnet skalierbar ist und somit für die erste Umsetzung einer Mehrstufensynthese gut geeignet ist. Die oxidative Addition von Pd^0 an Isoprenoxid führt dabei zu den schnell äquilibrierenden π -Allylpalladiumkomplexen **139** und **140**, auf die unter Einwirkung des co-Katalysators BEt_3 der Alkoholatrest regioselektiv übertragen wird. Da dies in der Umgebung des chiralen Liganden **138** erfolgt, wird nur das gezeigte Enantiomer des Produktes **137** erhalten.

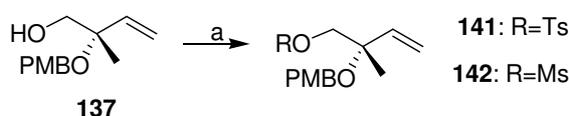
Für die geplante Synthese ist die Überführung des primären Alkohols in **137** in eine Abgangsgruppe erforderlich. Es zeigt sich jedoch, dass die direkte Überführung in ein Halogenid **136** nur schlecht möglich ist (Schema 64).

Schema 64: Überführung von Alkohol **137** in ein Halogenid.



	Reagenz	T	Ergebnis
1	PPh_3 , I_2 , Imidazol	Rkt. erst bei 90 °C	15 %
2	PBr_3	0 °C -> RT	PMB-Entschützung
3	PPh_3 , CBr_4	rt	keine Rkt.

Demgegenüber gelingt die Überführung des Alkohols **137** in das entsprechende Tosylat **141** oder Mesylat **142** leicht (Schema 65).



Schema 65: Überführung von Alkohol **137** in das Tosylat oder Mesylat: a) TsCl , TEA, DCM, RT, 89% bzw. MsCl , TEA, DCM, -78 °C, 74%.

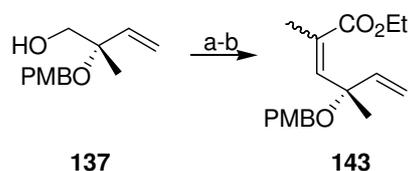
Allerdings ist auch die Überführung des Mesylats **142** in ein Halogenid durch FINKELSTEIN-Austausch unter verschiedenen Bedingungen nicht möglich (Schema 66).

Schema 66: Darstellung des Halogenids **136** durch FINKELSTEIN-Austausch.

	Reagenz	T	Ergebnis
1	NaI, DMF	bis 140 °C, MW	bis ~ 100 °C keine Rkt. dann Zersetzung
2	NaI, DMSO	bis 130 °C, MW	Spuren d. Iodids
3	HMPA	„	„
4	NMP	„	„
5	LiI, 12-K-4, MeCN	115 °C	„
6	NaBr, DMSO	bis 130 °C, MW	kaum Umsatz, dann Zersetzung

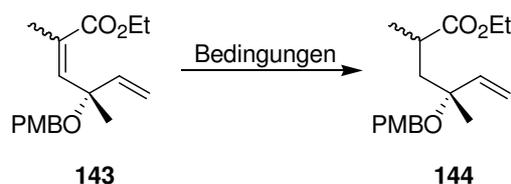
Die direkte Umsetzung des Tosylates **141** mit dem Lithiumenolat von Methylisobutyrat gelingt auch bei erhöhten Temperaturen nicht (THF, 65 °C). Dies legt den Schluss nahe, dass die durch den benachbarten tertiären Alkohol ausgeübte sterische Hinderung S_N2 -Substitutionen an dieser Position verhindert. Außerdem wird die Annäherung des anionischen Nucleophils zusätzlich durch elektrostatische Abstoßung mit den freien Elektronenpaaren des benachbarten Alkohols erschwert.

Da die Einführung des tertiären Alkohols durch TROST-Reaktion eine attraktive Alternative gegenüber der SHARPLESS-Epoxidierung darstellt, wäre auch eine mehrstufige Umsetzung des Bausteins zu Aldehyd **135** noch attraktiv. Daher wird Baustein **137** durch Olefinierung weiter funktionalisiert (Schema 67).



Schema 67: Darstellung von Olefin **143**: a) DMP, DCM, RT, 62%; b) Phosphonat, THF, Rückfluss, 96%, $E/Z=2:1$.

Nachfolgende 1,4-Reduktion des α,β -ungesättigten Esters und Einführung der zweiten Methylgruppe sollten dann zu Intermediat **15** führen. Wie in Schema 68 gezeigt, gelingt die 1,4-Reduktion unter einer Reihe von Bedingungen nicht.

Schema 68: 1,4-Reduktion des α,β -ungesättigten Esters **143**.

	Reagenz	Temperatur	Ergebnis
1	NaBH ₄ /NiCl ₂	rt	Zersetzung
2	NaBH ₄ /CuBr	rt	keine Rkt.
3	Red-Al, CuI, 2-Butanol	rt	„
4	Red-Al, CuI	rt -> 65 °C	„
5	SmI ₂ , EtOH, DMA, THF	rt	„
6	SmI ₂ , HMPA, THF	rt	„
7	Mg, MeOH	rt	neuer spot, nicht beständig auf Kieselgel
8	Mo(CO) ₆ , PhSiH ₃ , THF	65 °C	Zersetzung
9	L-Selectrid	-78 °C-> rt	1,2-Reduktion

Offensichtlich ist die 4-Position des α,β -ungesättigten Esters sterisch zu gehindert, so dass die gewünschte Reduktion nicht erfolgen kann. Damit kann der Synthesebaustein **137** nicht in geeigneter Weise funktionalisiert werden, um im Rahmen der Totalsynthese von Elansolid A zum Einsatz zu kommen.

5.4 Synthesestrategie III: Chinonmethid-Kation induzierte DIELS-ALDER-Reaktionen

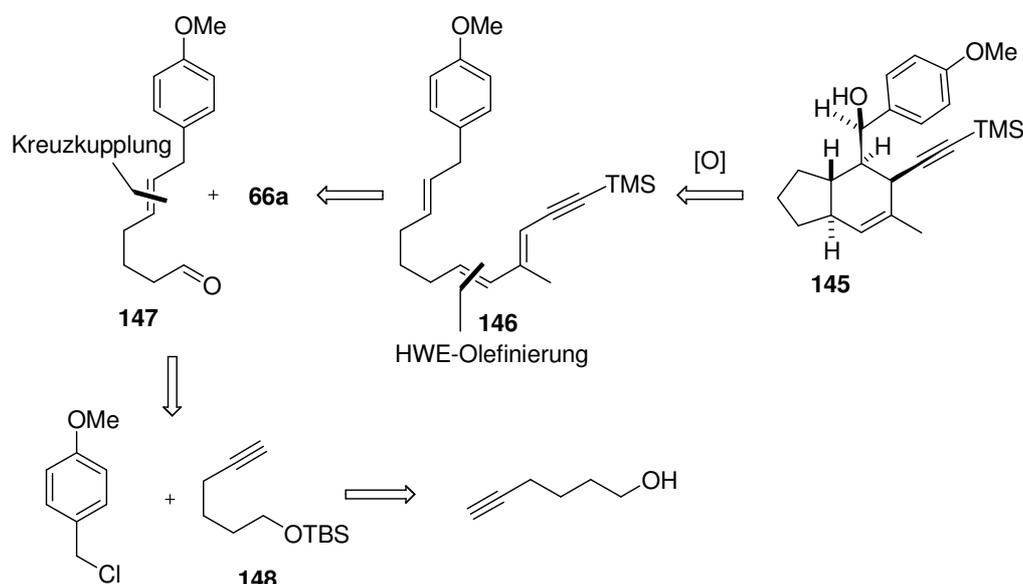
5.4.1 Erzeugung eines Chinonmethid-Kations durch Benzyloxydation

In Kapitel 2.2.4 wurden einige potentielle Biosynthesewege für Elansolid A diskutiert und der Aufbau des Tetrahydroindansystems durch eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion postuliert. Die Aktivierung des Dienophils erfolgt dabei sehr wahrscheinlich durch die intermediäre Bildung eines Chinonmethid-Kations, wobei verschiedene Möglichkeiten zur Generierung eines solchen Kations diskutiert wurden.⁶⁰

Für einen synthetischen Ansatz erscheint insbesondere die Generierung des Kations durch Benzyloxydation attraktiv, da durch das Fehlen der Ketofunktion während der ersten Syntheseschritte die in Kapitel 5.3.4 beschriebenen Nebenreaktionen (insbesondere die problematische 1,4-Addition) nicht zu erwarten sind. Da es in der Literatur keine Beispiele für vergleichbare Systeme gibt, soll die prinzipielle Durchführbarkeit des Ansatzes zunächst an Modell-Trien **146** untersucht werden, in dem der tertiäre Alkohol an C20 und die

⁶⁰ Für Übersichtsartikel zu Kation-induzierten Diels-Alder-Reaktionen: a) Harmata, M.; Rashatasakhon, P., *Tetrahedron* **2003**, 59, 2371–2395; b) Harmata, M., *Tetrahedron* **1997**, 53, 6235–6280; außerdem: c) Gassman, P.G.; Gorman, D.G., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8623–8624; d) Gassman, P.G.; Singleton, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6085–6086; e) Gassman, P.G.; Singleton D.A., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3075–3076.

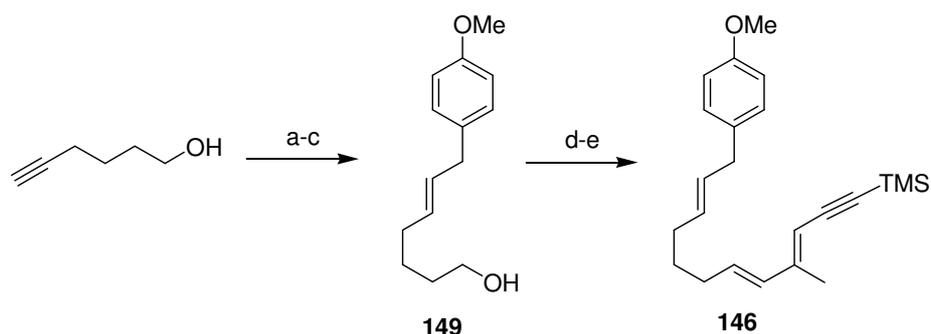
gem-Dimethylgruppe an C22 jeweils durch eine Methylengruppe ersetzt sind. Die Synthesestrategie für diesen Ansatz ist in Schema 69 dargestellt.



Schema 69: Retrosynthese von Testsubstrat 45.

Das Cyclisierungssubstrat **146** lässt sich retrosynthetisch auf Aldehyd **147** und Phosphonat **66a** zurückführen. Aldehyd **147** lässt sich durch eine von LIPSHUTZ *et al.* beschriebene Ni⁰-katalysierte Kreuzkupplung einer *in situ* aus einem Alkin erzeugten Vinylzirkoniumspezies mit Benzylchlorid darstellen. Der hierfür benötigte Alkin-Vorläufer ist einfach aus 5-Hexin-1-ol zugänglich.

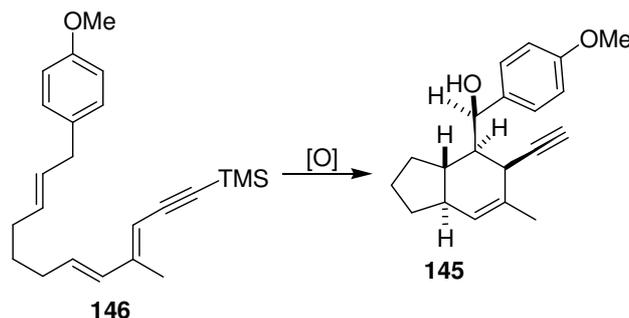
Die nach diesem Syntheseplan durchgeführte Darstellung des Triens **146** ist in Schema 70 dargestellt.



Schema 70: Darstellung von Trien **146**: a)-c) ⁶¹, d) TPAP/NMO, DCM, RT, 83%, e) **66a**, NaHMDS, THF, -78 °C, 54%, all-*E*.

Um die gewünschte oxidative eingeleitete DIELS-ALDER-Cyclisierung zu erwirken, wird Trien **146** einer Reihe geeigneter Oxidationsmittel ausgesetzt (Schema 71).

⁶¹ Lipshutz, B.; Bülow, G.; Lowe, R.F.; Stevens, K.L, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7265-7276.

Schema 71: Oxidative Cyclisierung des Triens **146**.

	Oxidationsmittel	Bedingungen	Ergebnis	Referenz
1	DDQ	HOAc, RT	Zersetzung	⁶²
2	DDQ	DCM/pH7-Puffer, RT	„	---
3	CAN	MeCN, RT	„	---
4	Ag ₂ O	Et ₂ O, RT	keine Reaktion	⁶³
5	Ag ₂ O	Et ₂ O/HNO ₃ , RT	Zersetzung	„
6	AgO	Dioxan/H ₂ O, RT	keine Reaktion	„
7	AgO	Dioxan/HNO ₃ , RT	Zersetzung	„

Wird DDQ als Oxidationsmittel verwendet (Einträge 1 und 2), erfolgt Zersetzung des Substrates. Unter Umständen fungiert DDQ in diesem Fall nicht nur als Oxidationsmittel, sondern auch als Dienophil in einer DIELS-ALDER-Reaktion mit dem Dien des Substrates. Außerdem ist das HOMO des Diens durch die Konjugation zum Alkin erhöht, so dass auch Oxidationsreaktionen am Dien nicht auszuschließen sind. Dies könnte auch der Grund für das Scheitern der Umsetzung mit CAN sein (Eintrag 3). Wird Silber(I)oxid (Eintrag 4) oder Silber(II)oxid (Eintrag 6) verwendet, findet im neutralen Medium keine Reaktion statt. Typischerweise werden analoge Umsetzungen jedoch im stark salpetersauren Medium durchgeführt. In Anwesenheit von Salpetersäure erfolgt jedoch Zersetzung des Substrates.

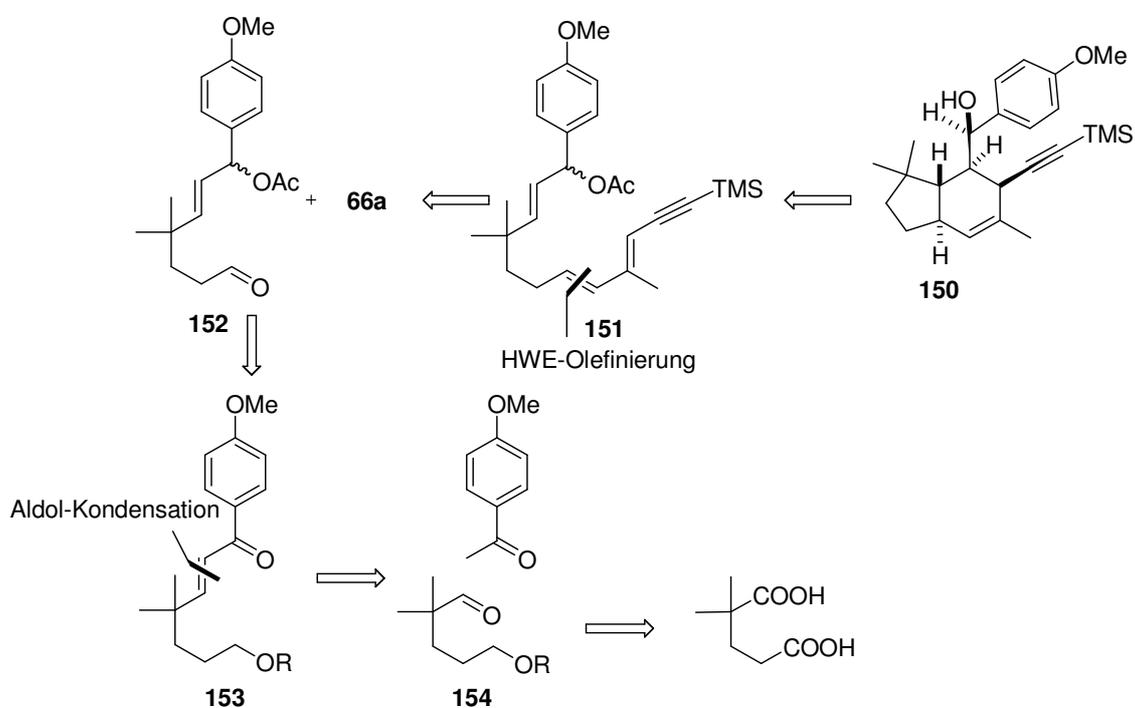
Da die Überführung freier Phenole in die entsprechenden Chinonmethide unter milderen Bedingungen erfolgt als bei entsprechenden Anisolderivaten, wäre der Einsatz eines freien Phenols eine denkbare Weiterführung dieses Ansatzes. Da aber zeitgleich zu den Cyclisierungsstudien an Trien **146** ein entscheidender Durchbruch bei der Kation-induzierten DIELS-ALDER-Reaktion des Triens **151** (s. folgendes Kapitel) erzielt werden konnte, wurden die Arbeiten an diesem System hintenan gestellt.

⁶² Bouquet, M.; Guy, A.; Lemaire, M.; Guetté, J.P, *Synthetic Comm.* **1985**, *15*, 1153-1157.

⁶³ Jurd, L.; Wong, R.Y., *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1645-1654.

5.4.2 Erzeugung eines Chinonmethid-Kations durch Solvolyse

Eine andere in Kapitel 2.2.4 diskutierte Generierung des Chinonmethid-Kations trägt Züge eines S_N1 -artigen Reaktionsverlaufes, bei dem das Kation durch Austritt einer geeigneten Fluchtgruppe entsteht. Als Fluchtgruppe wurden sowohl ein protonierter Alkohol als auch die Säurefunktion des Makrolactons genannt (Schema 2). Um die prinzipielle Durchführbarkeit dieses Ansatzes im Rahmen einer Totalsynthese zu untersuchen, soll zuvor wieder ein vereinfachtes Testsystem **150** verwendet werden, das anstelle des tertiären Alkohols an C20 eine Methylengruppe trägt. Der Makrolactonring entfällt ebenfalls und die Lactonfunktion soll durch ein Acetat imitiert werden. Der Syntheseplan für diesen Ansatz ist in Schema 72 wiedergegeben. Der Aufbau des Diens soll wieder durch HWE-Reaktion mit Phosphonat **66a** erfolgen, so dass Trien **151** auf Aldehyd **152** zurückgeführt werden kann, der durch einige Standardtransformationen retrosynthetisch auf das Enon **153** führt. In diesem Fall soll das Enon nicht wie bisher durch HWE-Reaktion aufgebaut werden, da die Herstellung des dafür benötigten Phosphonats relativ aufwendig ist,⁶⁴ sondern durch Aldolkondensation aus 4-Methoxyacetophenon und Aldehyd **154** dargestellt werden. Aldehyd **154** kann in einer literaturbekannten Sequenz in drei Stufen aus 2,2-Dimethylglutarsäure erhalten werden.⁶⁵

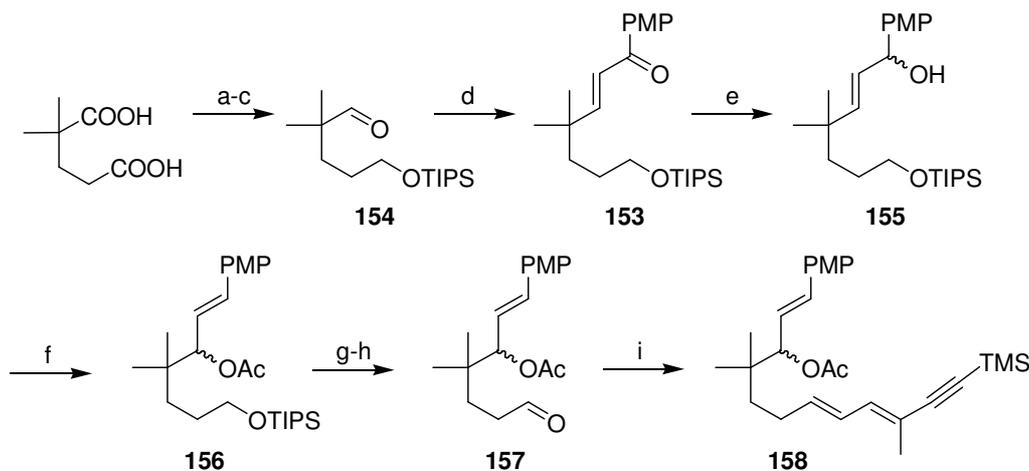


Schema 72: Retrosynthese des Modellsystems **150**.

⁶⁴ Mathey, F.; Savignac, P., *Tetrahedron* **1978**, 34, 649-654.

⁶⁵ Lampe, T.; Hoffmann, H.M.R., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7695-7698.

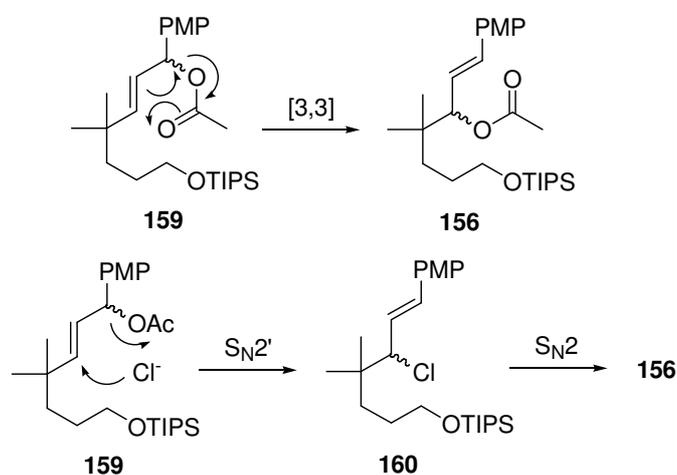
Die nach obiger Retrosynthese durchgeführte Darstellung des Testsubstrates ist in Schema 73 gezeigt.



Schema 73: Darstellung von Trien **158**: a)-c) ⁶⁹, d) Acetophenon, NaOMe, MeOH, Rückfluss, 59%, e) NaBH₄, CeCl₃, MeOH, 0 °C, 99%, f) AcCl, TEA, DCM, RT, 50%, g) TBAF, THF, RT, 65%, h) DMP, DCM, RT, 50%, i) Phosphonat **66a**, NaHMDS, THF, -78 °C, 62%, all-*E*.

Dabei gelingt die Aldolkondensation von Aldehyd **154** mit 4-Methoxyacetophenon in zufrieden stellender Ausbeute und liefert ausschließlich das *E*-Isomer. Reduktion der Ketofunktion unter LUCHE-Bedingungen liefert Allylalkohol **155**, der anschließend als Acetat geschützt wird. Unter den Bedingungen der Schützung findet überraschenderweise Allylumlagerung statt. Nach Spaltung des Silylethers, Oxidation zum Aldehyd und Olefinierung wird Trien **158** in diastereomerenreiner Form erhalten.

Wird die Acylierung des Allylalkohols mit Acetanhydrid/Pyridin durchgeführt, findet die Allylumlagerung nicht statt, wie aus der Analyse des ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes hervorgeht. Nach Säulenchromatographie ist jedoch das umgelagerte Produkt die Hauptkomponente.



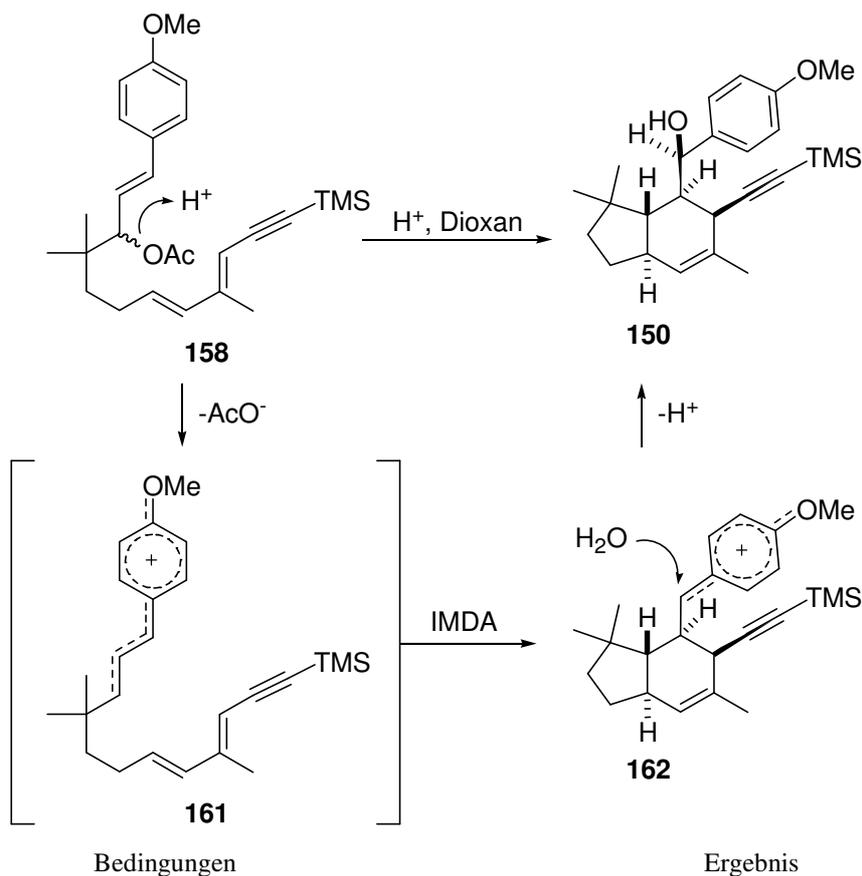
Schema 74: Zur Allylumlagerung des Acetates **159**.

Vermutlich findet unter den leicht sauren Bedingungen der Säulenchromatographie eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung statt. Im Falle der Acylierung mit Acetylchlorid ist eine Beteiligung von Chlorid in einer S_N2' -Reaktion nicht auszuschließen (Schema 74).

Da nach Austritt von Acetat aus den Verbindungen **151** und **158** dasselbe Kation entsteht, sollte die beobachtete Allylumlagerung im Folgenden kein Problem darstellen und die gewünschte Cyclisierung auch mit Substrat **158** realisierbar sein.

Der Austritt von Acetat sollte durch Zugabe von Säure beschleunigt werden. Da das kationische Intermediat **161** erzeugt werden muss, das durch Wahl eines polar-aprotischen Lösungsmittels stabilisiert werden sollte, wird die Reaktion in 1,4-Dioxan durchgeführt. Es zeigt sich, dass die gewünschte Cyclisierung unter hinreichend sauren Bedingungen tatsächlich stattfindet (Schema 75).

Schema 75: Chinonmethid-Kation induzierte DIELS-ALDER-Reaktion des Triens **158**.



1	HOAc/Dioxan, RT	keine Reaktion
2	TFA/Dioxan, RT	55%

Spuren von im Reaktionsmedium enthaltenem Wasser fangen das gebildete Kation **162** nach der DIELS-ALDER Reaktion ab und führen zur Bildung von **160**.

Aus der Analyse der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren des Reaktionsproduktes ist ersichtlich, dass ein Stereoisomer in erheblichem Maße bevorzugt gebildet wurde.⁶⁶ Die Ermittlung der relativen Stereochemie dieses Produktes erfolgt durch Auswertung der H,H-Kopplungen (J). Wichtige Kopplungskonstanten fasst Abbildung 22 zusammen.

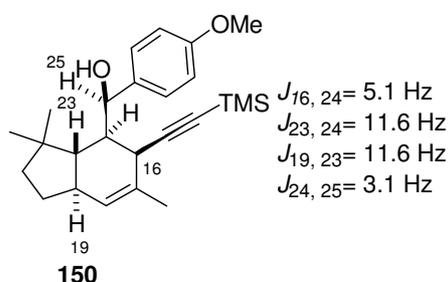
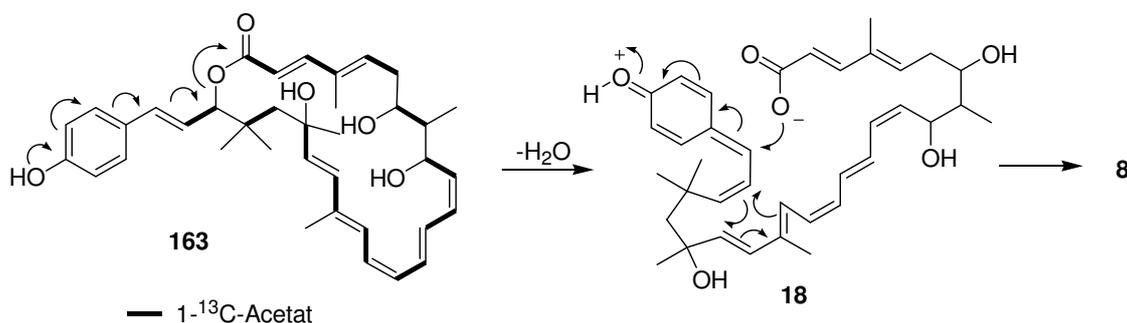


Abbildung 22: Ausgewählte H,H-Kopplungen im Bicyclus **150**.

Somit kann die gezeigte relative Stereochemie innerhalb des Tetrahydroindansystems als gesichert gelten. Da wieder eine kleine Kopplungskonstante zwischen H24 und H25 beobachtet wird, ist in Analogie zu den in Kapitel 4.2 durchgeführten Modellrechnungen anzunehmen, dass auch die Stereochemie an C25 richtig eingestellt wird. Daher ist der Angriff von Wasser auf das Kation **162** offensichtlich nur von einer Seite möglich.

Die beobachtete Stereoselektivitäten der Cyclisierung ist ein weiterer Hinweis darauf, dass es sich hierbei tatsächlich um einen biomimetischen Ansatz handelt. Da nicht Acetat **151**, sondern das Isomer **158** die Cyclisierung eingeht, lässt sich eine revidierte Biosynthese postulieren, die nun im Einklang mit dem beobachteten Einbau von 1- ^{13}C -Acetat ist (Schema 76).



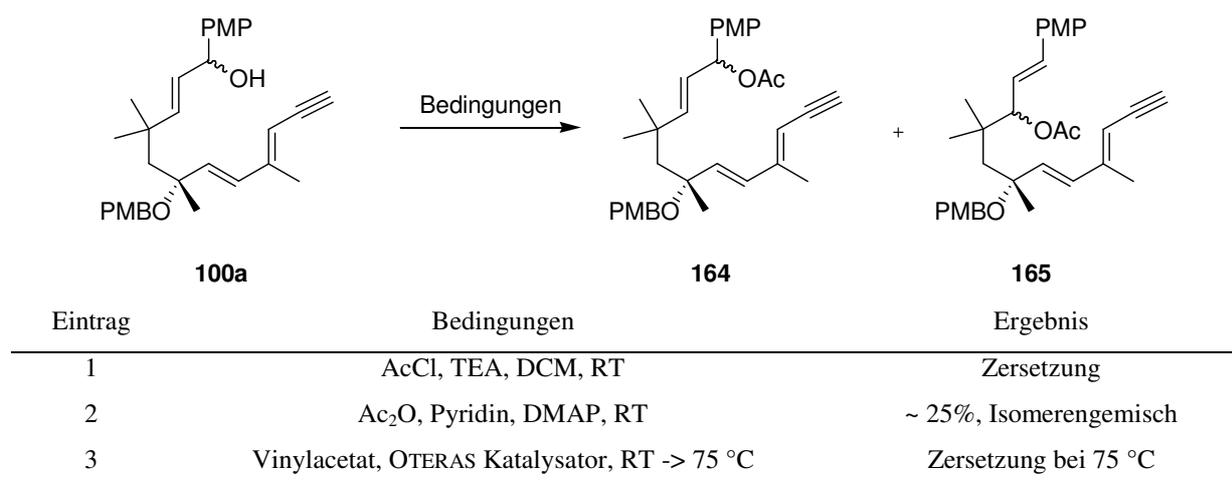
Schema 76: Zur Biosynthese von Elansolid A.

Die neu entwickelte Cyclisierungsstrategie soll auf ihre Durchführbarkeit im Rahmen der Totalsynthese untersucht werden. Einen möglichen Anknüpfungspunkt an die bisher

⁶⁶ Angesichts des kleinen Maßstabes, in dem die Cyclisierung durchgeführt wurde, ist nicht auszuschließen, dass noch andere Isomere gebildet werden. Diese sind aber bei der gewählten Ansatzgröße nicht nachweisbar. Auch im Rahmen der UPLC-MS-Analyse konnte nur ein Produkt nachgewiesen werden.

durchgeführten Synthesen bietet Trien **100a**, das nach Überführung in das entsprechende Acetat unter geeigneten Bedingungen das gewünschte Methidchinon-Kation bilden sollte. Unglücklicherweise bereitet die Darstellung des gewünschten Acetats **164** erhebliche Schwierigkeiten (Schema 77). Der Einsatz von Acetylchlorid unter Standardbedingungen führt zur Zersetzung des Substrates (Eintrag 1). Wird Acetanhydrid als Acylierungsmittel eingesetzt (Eintrag 2), wird in geringer Ausbeute ein Produktgemisch isoliert, das laut HRMS aus isomeren acylierten Verbindungen bestehen muss. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Gemisch der Acetate **164** sowie der Acetate **165**, die wieder aus einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung hervorgegangen sein könnten. Da dieses Gemisch chromatographisch nicht trennbar ist, kann die Identität der Produkte allerdings nicht zweifelsfrei geklärt werden. Wird versucht, die Acylierung durch Umesterung in Gegenwart von OTERAS Katalysator⁶⁷ zu bewirken, erfolgt bei Temperaturen bis etwa 70 °C kein Umsatz des Substrats. Oberhalb dieser Temperatur erfolgt die Zersetzung des Triens **100a**.

Schema 77: Darstellung von Acetat **164**.

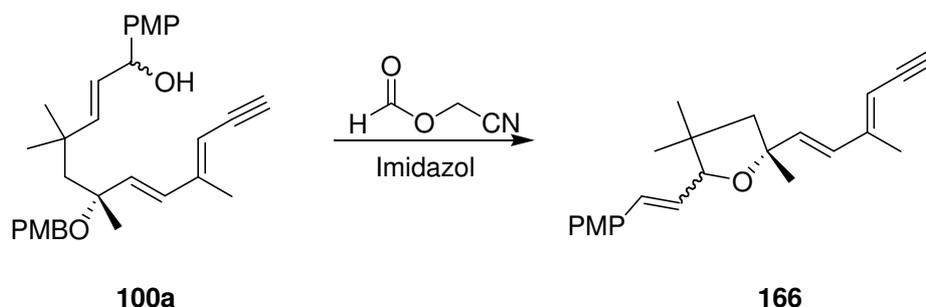


Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, da der Katalysator bevorzugt primäre Alkohole acyliert und aus sterischen Gründen mit sekundären Alkoholen bedeutend langsamer reagiert. Sterische Gründe sind auch eine mögliche Ursache für die geringe Ausbeute der Acylierung mit Acetanhydrid.

Auch die Überführung in reaktivere Essigsäurederivate über die entsprechenden Anhydride ((F₃CCOO)₂, (Cl₃CCOO)₂, (Cl₂HCCOO)₂, (ClH₂CCOO)₂) liefert die gewünschten Produkte in nicht zufriedenstellenden Ausbeuten. Vermutlich ist die große sterische Hinderung des Alkohols der Grund für diese Ergebnisse.

⁶⁷ Orita, A.; Sakamoto, K.; Hamada, Y.; Mitsutome, A.; Otera, J., *Tetrahedron* **1999**, 55, 2899-2910.

Wie in Zusammenarbeit mit WEBER gezeigt werden konnte, erfolgt die Umsetzung mit Formylierungsmitteln schneller.⁶⁸ Bei Verwendung von Ameisensäurecyanomethylester wird allerdings zusätzlich Spaltung des PMB-Ethers beobachtet. Durch intramolekulare S_N2'-Reaktion wird dann Tetrahydrofuran **166** gebildet.



Schema 88: Darstellung von Alkohol **166**: a) Ameisensäurecyanomethylester, kat. Imidazol, RT.

Sollte diese Umsetzung bei geeigneter Reaktionsführung auch ohne Verlust der PMB-Gruppe durchführbar sein, könnte das gewünschte Formiat dargestellt werden und die kationinduzierte DIELS-ALDER-Reaktion näher untersucht werden.

Die Überführung von **100a** in ein Mesylat oder Tosylat sollte prinzipiell leicht erfolgen. Tatsächlich wird in beiden Fällen eine glatte Umsetzung zu einem unpolarerem Produkt beobachtet, bei dem es sich allerdings in beiden Fällen nicht um das entsprechende Sulfonat, sondern um eine gerüstungelagerte Spezies handelt, deren Identität bisher nicht geklärt werden konnte.

⁶⁸ Weber, A., Diplomarbeit, Universität Hannover 2009/2010.

6 Zusammenfassung und Ausblick

6.1 Zusammenfassung

Erstes Ziel dieser Arbeit war die Bestimmung der Konfiguration der Elansolide. Dabei konnte die relative Stereochemie innerhalb des Bicyclus durch Auswertung von H,H-Kopplungen (J) und des ROESY-Spektrums erhalten werden. Die stereochemische Beziehung zum stereogenen Zentrum C25 konnte durch *molecular modelling* hergestellt werden. Die Aufklärung der relativen Stereochemie der C7-C9-Stereotriade gelang durch Anwendung von RYCHNOVSKYS Acetonidmethode und Auswertung relevanter ROESY-Korrelationen innerhalb des Acetonids. Dieses Ergebnis konnte von SCHLÄGER durch Totalsynthese des in Braunschweig erhaltenen Abbauproduktes *seco*-Elansolid L bestätigt werden. Durch Vergleich der Drehwerte von synthetischem und dem in Braunschweig erhaltenen Fragment konnte außerdem die absolute Konfiguration erhalten werden. Die stereochemische Beziehung zwischen den beiden Stereodomänen gelang dann JANSEN in Braunschweig durch Auswertung des ROESY-Spektrums von Elansolid A und *molecular modelling*. Damit kann folgende absolute Stereochemie von Elansolid als gesichert gelten (Abbildung 17).

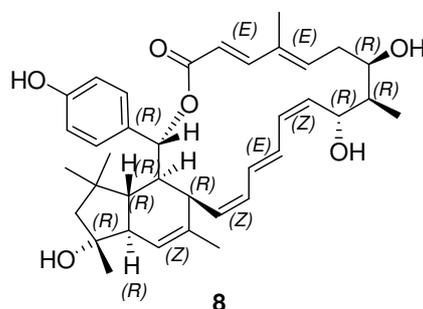
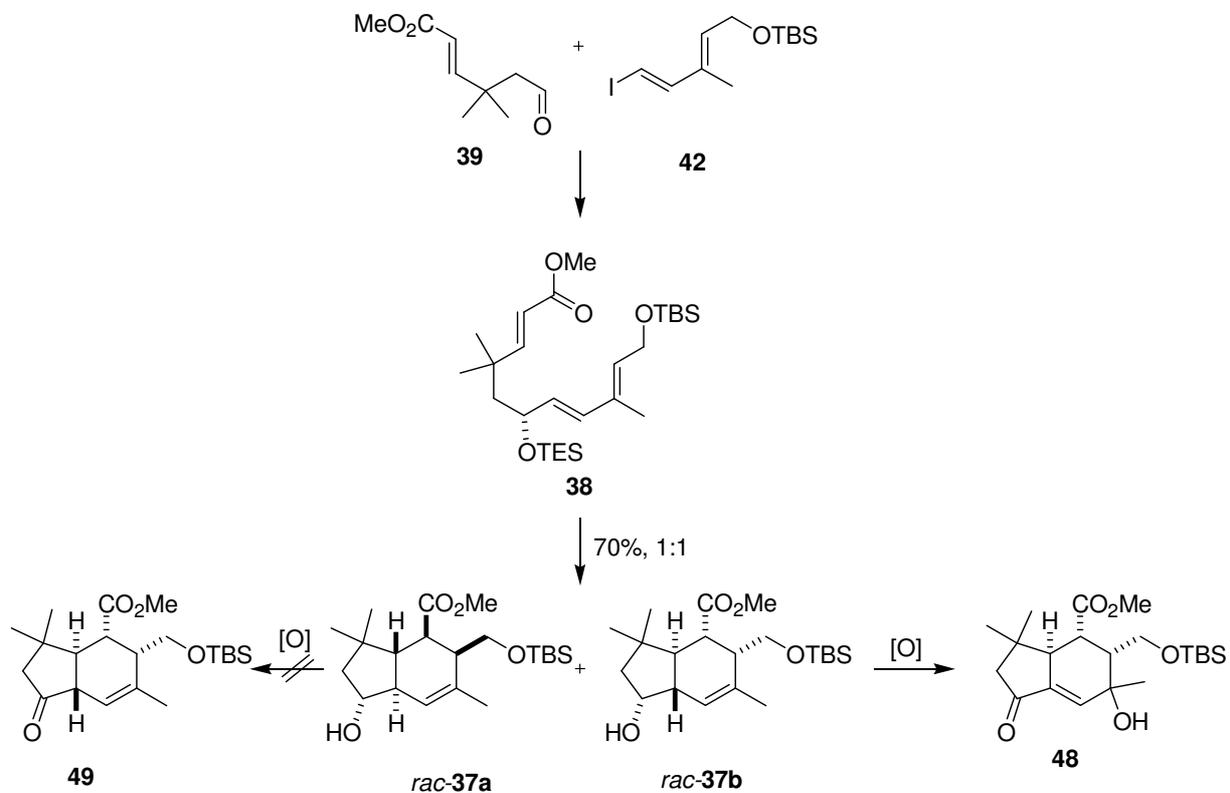


Abbildung 17: Absolute Stereochemie von Elansolid A.

Die Ermittlung der absoluten Konfiguration von Elansolid A war die Basis für die Ausarbeitung einer hochkonvergenten Retrosynthese, die auf zwei Hauptfragmente, das West- und das Ostfragment führt. Schlüsselschritt zum Aufbau des Westfragments ist eine biomimetische intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion. Dabei ließen die besonderen elektronischen Verhältnisse naheliegender Cyclisierungsvorläufer sowohl die klassische Dienophilaktivierung über eine Carbonylgruppe als auch eine Aktivierung durch ein Chinonmethid-Kation möglich erscheinen. Da es für die letztgenannte Strategie keine Präzedenz in der Literatur gibt, wurde zunächst der klassische Weg untersucht. Eine besondere Herausforderung stellt die Stereochemie der IMDA dar, die prinzipiell über den tertiären C20-Alkohol gesteuert werden kann. Aus der Analyse plausibler Übergangszustände

wurde jedoch abgeleitet, dass ein sekundärer Alkohol an dieser Stelle besser geeignet sein sollte, um die Stereochemie der IMDA zu steuern. Eine nachfolgende Sequenz aus Oxidation und Methylierung sollte dann den tertiären Alkohol erzeugen.



Schema 78: Synthesestrategie 1.

Die Synthese des benötigten Trienvorläufers **38** gelingt durch NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Kupplung des Aldehyds **39** mit Vinylidiod **42**. Thermische IMDA von **38** liefert die Bicyclen *rac*-**37**, die sich jedoch nicht in das benötigte Keton **49** überführen lassen, da stets Oxidation zu Enon **48** beobachtet wird. Aus diesem Ergebnis folgt, dass der tertiäre Alkohol an C20 vor der IMDA eingeführt werden muss.

Daher wurde als zweiter Syntheseansatz Trien **76e** dargestellt, in dem der enantioselektive Aufbau des tertiären Alkohols durch SHARPLESS-Epoxidierung in hoher optischer Reinheit gelingt.

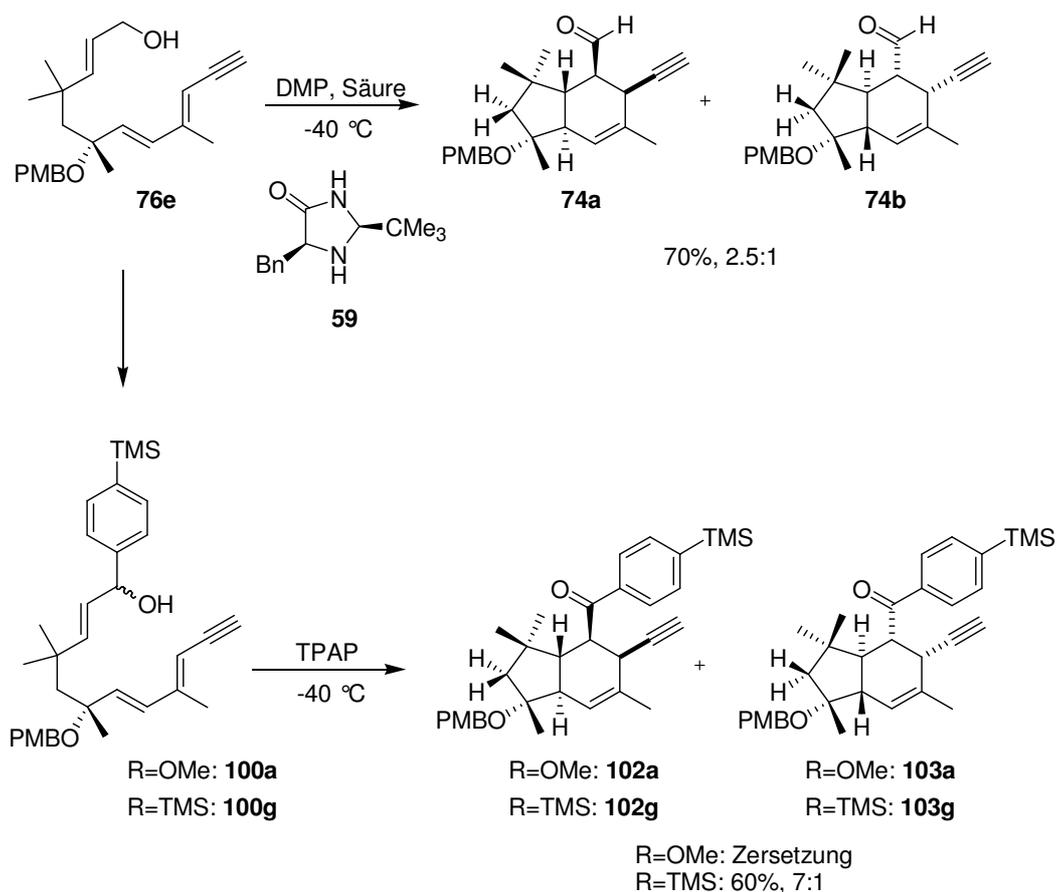
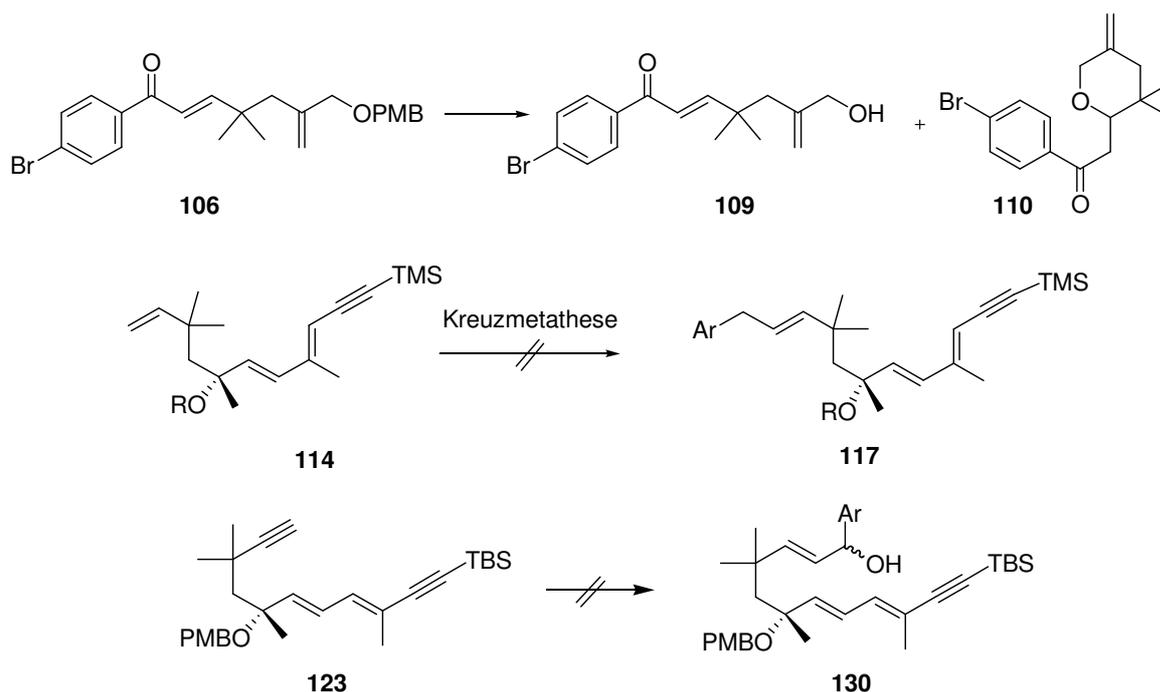


Abbildung 79: Synthesestrategie II.

Wird der Allylalkohol **76e** bei Raumtemperatur zum Aldehyd oxidiert, erfolgt die IMDA spontan, wobei die Bicyclen **74a** und **74b** als 1:1-Gemisch gebildet werden. Ursache für diese hohe Reaktivität sind neben der niedrigen Energie des $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$ ein durch die zusätzliche Konjugation zum Alkin energetisch angehobenes $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$ sowie ein doppelter THORPE-INGOLD-Effekt der beiden quartären Zentren. Erfolgt die Oxidation jedoch bei -40 °C und in Gegenwart des MACMILLAN-Katalysators **59**, wird der gewünschte Bicyclus **74a** in guter Ausbeute und mäßiger Diastereoselektivität gebildet. Dabei handelt es sich um einen *mismatched*-Fall, da bei Verwendung des anderen Enantiomers des Katalysators deutlich höhere Selektivitäten zu Gunsten von Bicyclus **74b** beobachtet werden. Da auch nach intensiven Optimierungsstudien keine Verbesserung der Selektivität erzielt werden konnte, wird Trien **76e** um den im Naturstoff enthaltenen Aromaten erweitert. Anisolderivat **100a** zersetzt sich jedoch in Gegenwart von Oxidationsmitteln. Ursache ist vermutlich die leichte Oxidierbarkeit des Aromaten. Daher wird das maskierte Phenolderivat **100g** dargestellt. Wird dieses bei -40 °C zum entsprechenden Keton oxidiert, schließt sich spontan die gewünschte IMDA an, bei der der benötigte Bicyclus **102g** in guter Ausbeute und Diastereoselektivität gebildet wird. Damit konnte gezeigt werden, dass die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion einen geeigneten und hoch-stereoselektiven Zugang zum Westfragment bietet.

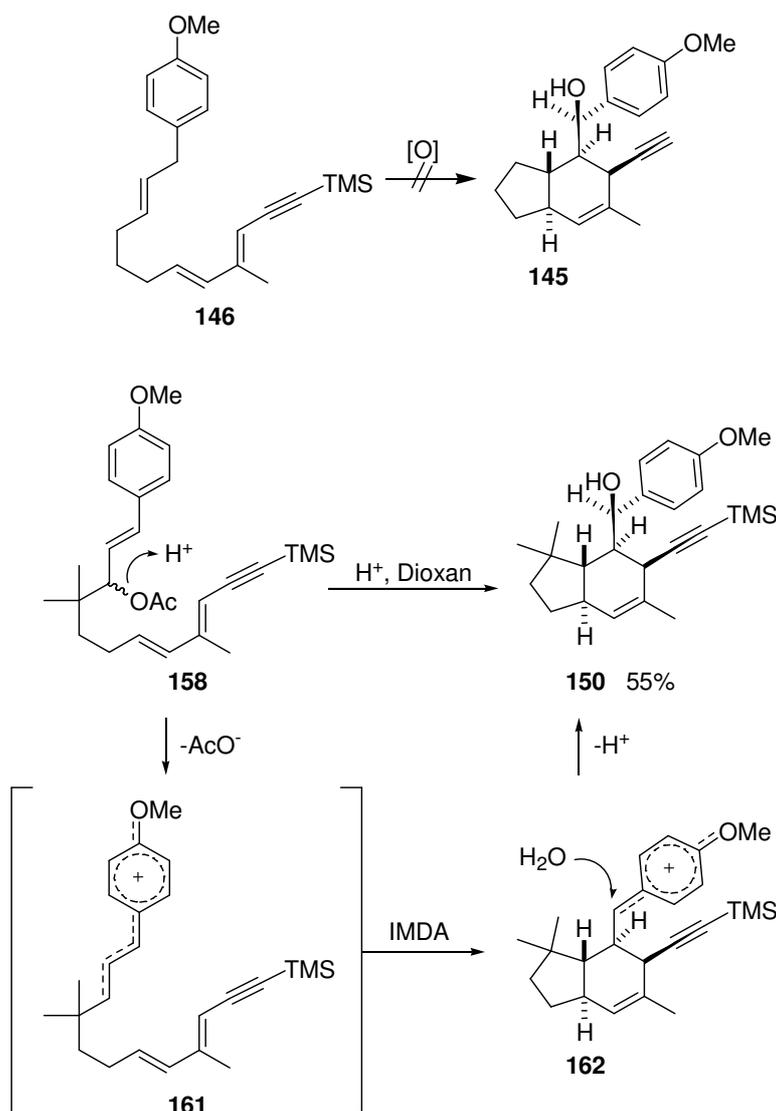
Im Folgenden wurde versucht durch geeignete Veränderungen der Synthese des Cyclisierungsvorläufers einen noch effektiveren Zugang zum Westfragment zu ermöglichen.



Schema 80: Studien zur Syntheseoptimierung.

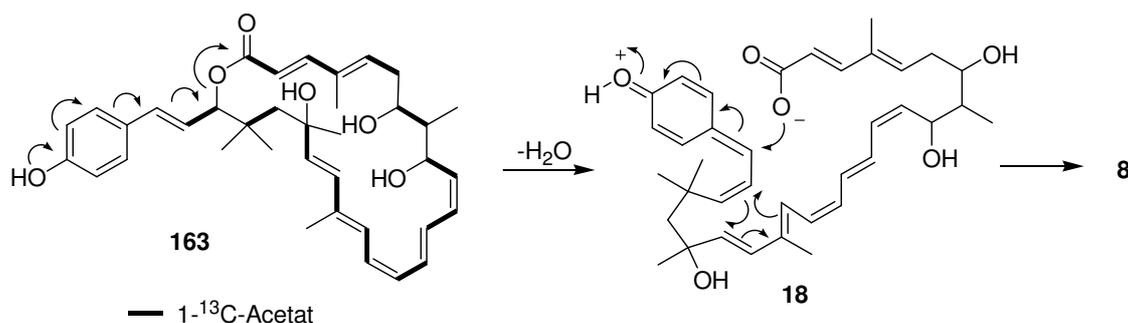
Eine frühe Einführung des Aromaten durch Olefinierung stellt keine Alternative dar, da bei der PMB-Etherspaltung von **106** das ungewünschte Cyclisierungsprodukt **110** entsteht, das aus einer intramolekularen 1,4-Addition des freigesetzten Alkohols an das Enon resultiert. Alle Versuche, den Aromaten durch Kreuzmetathese in den Alken-Vorläufer **114** einzuführen, scheitern aufgrund der starken sterischen Hinderung des α -quartären Olefins **114**. Auch die Funktionalisierung des Alkin-Vorläufers **123** gelingt unter einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen nicht. Damit stellt der erste Syntheseansatz zu Trien **100g** den bisher besten Zugang zum Westfragment dar.

Biosynthetische Überlegungen führten zu der Vermutung, dass der Bicyclus im Rahmen der Biogenese durch eine Methidchinon-Kation-induzierte DIELS-ALDER-Reaktion gebildet wird. Um diese Hypothese näher zu untersuchen, wurden die Testsysteme **146** und **158** dargestellt.



Schema 81: Studien zur Methidchinonkation-induzierten DIELS-ALDER-Reaktion der Triene **146** und **158**.

Während die Erzeugung eines Methidchinonkations durch Benzyloxydation des Triens **146** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht gelingt, kann das gewünschte Kation durch Solvolyse aus dem Allylacetat **158** erzeugt werden. Die sich spontan anschließende IMDA führt hochdiastereoselektiv zum gewünschten Bicyclus **150**. Die beobachteten Stereoselektivitäten der Cyclisierung ist ein weiterer Hinweis darauf, dass es sich tatsächlich um einen biomimetischen Ansatz handelt. Aus dem Ergebnis folgt auch eine revidierte Biosynthese, die sich zwanglos mit im dem beobachteten Einbau von $1-^{13}C$ -Acetat in Einklang bringen lässt, so dass der in Schema 76 gezeigte Biosynthesevorschlag mit großer Wahrscheinlichkeit korrekt ist.



Schema 76: Zur Biosynthese von Elansolid A.

Die Nutzung dieses Ergebnisses für einen totalsynthetischen Zugang zu Elansolid A ließe sich am einfachsten durch Acylierung von Trien **100a** und anschließender säureinduzierter IMDA realisieren. Allerdings erfolgt die Acylierung des sekundären Alkohols in **100a** aus sterischen Gründen nur sehr schleppend, so dass die gewünschte IMDA zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht untersucht werden konnte.

6.2 Ausblick

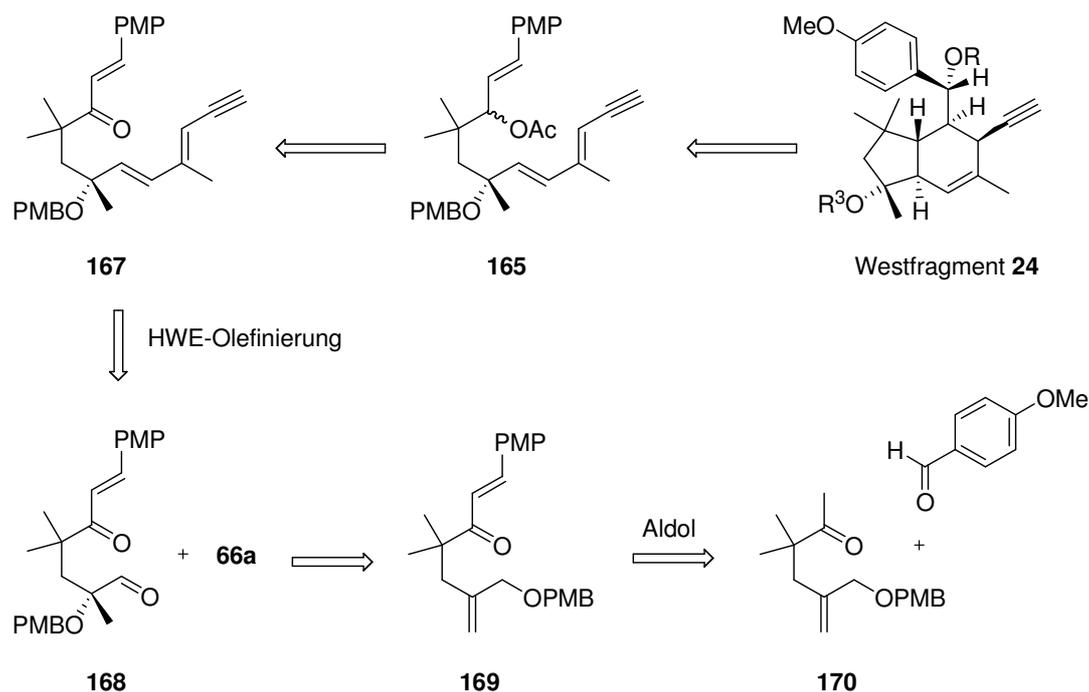
Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Synthesansätze für das Westfragment von Elansolid A untersucht. Die erste Synthesestrategie führte zu den Bicyclen **37a** und **37b**, die nicht weiter zum benötigten Keton **49** funktionalisiert werden konnten. Dieser Ansatz könnte aber für die Synthese von Derivaten des Naturstoffs verwendet werden, die anstelle des tertiären Alkohols an C20 einen sekundären Alkohol aufweisen. Derartige Naturstoffderivate sind von Interesse, da die biologische Aktivität durch diese Modifizierung vermutlich nur wenig beeinflusst wird, die Synthese aber deutlich einfacher und kürzer wird. Für eine enantioselektive Synthese bietet sich z.B. eine asymmetrische Variante der NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Kupplung an.

Mit der Darstellung von Bicyclus **102g** steht ein verlässlicher Weg zum Westfragment zur Verfügung. Nach Reduktion des Ketons zum sekundären Benzylalkohol und Überführung der TMS-Gruppe in die phenolische Hydroxygruppe können erste Kupplungsstudien mit dem Ostfragment durchgeführt werden. Durch die Arbeiten von SCHLÄGER ist zudem ein effektiver synthetischer Zugang zum Ostfragment gesichert.

Besonders attraktiv erscheint die Implementierung einer Methidchinon-Kation induzierten DIELS-ALDER-Reaktion als Schlüsselschritt der Synthese, die für das vereinfachte Testsystem **158** bereits erfolgreich realisiert werden konnte. Dabei wird zu untersuchen sein, inwieweit der tertiäre C20 Alkohol im Trien **165** geeignet sein wird, die Diastereoselektivität der

Cyclisierung zu kontrollieren. In Analogie zu den Beobachtungen zur IMDA des Triens **102g** lässt sich vermuten, dass hierfür niedrige Reaktionstemperaturen erforderlich sein werden. Daher müssen Bedingungen gefunden werden, die die geschwindigkeitsbestimmende Solvolyse des Allylacetats **165** beschleunigen. Bevorzugt wird dies durch den Einsatz möglichst polarer aprotischer Lösungsmittel mit niedrigem Schmelzpunkt (z.B. Nitromethan) zu erreichen sein. Auch die Verwendung stärkerer Säuren ist eine Möglichkeit. Da die bisher standardmäßig verwendete PMB-Schutzgruppe unter diesen Bedingungen unter Umständen nicht stabil ist, muss gegebenenfalls eine säurestabilere Schutzgruppe für den tertiären Alkohol verwendet werden. Gelingt es, diese Probleme zu lösen, wäre dieser neuartige biomimetische Zugang zum Westfragment die Methode der Wahl.

Durch diese neuartige Cyclisierungsstrategie bieten sich auch Möglichkeiten, die Synthese des Vorläufers effektiver zu gestalten, da nun kein Aryl-Vinylketon wie Enon **106** als Vorläufer dienen muss, sondern das Isomere Keton **167**, aus dem der gewünschte Cyclisierungsvorläufer **165** zugänglich wäre (Schema 82).



Schema 82: Alternativer Syntheseansatz für das Westfragment.

Das Trien **167** kann durch Retro-HWE-Reaktion auf Aldehyd **168** zurückgeführt werden, der in Analogie zu den bisher ausgearbeiteten Synthesestrategien aus Enon **169** hervorgehen könnte. Dieses ließe sich durch Aldolkondensation aus Keton **170** und Anisaldehyd aufbauen.

Zum jetzigen Zeitpunkt stellt Elansolid A einen interessanten Wirkstoffkandidaten dar, dessen weiterer Erfolg entscheidend von weiteren synthetischen Arbeiten abhängen wird. Ein wesentliches Hindernis auf dem Weg zu einem therapeutischen Einsatz des Naturstoffs stellt die Labilität des Macrolactonrings dar. Dieses Problem könnte z.B. durch die Synthese eines Derivates behoben werden, in dem der Phenolrest durch einen Phenylsubstituenten ersetzt wird. Durch die Synthese von weiteren Derivaten des Naturstoffes müssen weiterhin Informationen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen erhalten werden. Auf der Basis dieser Arbeit könnten dann auf wesentliche Strukturelemente reduzierte Derivate synthetisiert werden, die einen effektiven Zugang zu Verbindungen der gewünschten biologischen Aktivität sichern. Mit den im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen synthetischen Arbeiten ist hierfür die Basis gelegt worden.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien werden in ausgeheizten Glasgefäßen unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt. Spritzen und Kanülen werden bei 80 °C getrocknet und mit Inertgas gespült. Zum Trocknen in der Aufarbeitung wird wasserfreies Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat verwendet. Bei wässrigen Lösungen handelt es sich um gesättigte Lösungen, sofern nicht anders angegeben. Bei allen dargestellten Verbindungen handelt es sich um farblose bis leicht gelbliche Öle.

7.1.1 Säulenchromatographie

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firmen FLUKA (Korngröße 40-63 µm), MACHERY-NAGEL (Korngröße 40-63 µm) oder PROSEP (Korngröße 20-45 µm) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden einfach destilliert, das Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

7.1.2 Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien vom Typ 60 F₂₅₄ der Firma MERCK verwendet. Die Indikation erfolgte durch Fluoreszenzdetektion ($\lambda = 254$ nm) und durch unterschiedliche Färbereagenzien (Anisaldehyd-, 2,4-Dinitrophenylhydrazin-, Kaliumpermanganat- oder Ninhydrin-Tauchreagenz) mit anschließender Wärmebehandlung.

7.1.3 HPLC

Analytische HPLC wurde an einer Hewlett Packard 1050 series HPLC-Anlage mit UV-Detektion ($\lambda = 248$ nm) durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine LiChrospher 100 RP-18 (5 µm) Säule der Firma MERCK benutzt.

Präparative HPLC wurde an einer MERCK HITACHI LaChrome HPLC-Anlage (Pumpe L-7150, Interface D-7000, Diode Array Detector L-7450) durchgeführt. Die verwendeten organischen Lösungsmittel wurden von der Firma ACROS bezogen und vor Gebrauch im Ultraschallbad entgast. Wasser wurde zunächst über eine Filterkartusche gereinigt und anschließend doppelt destilliert. Die verwendeten Säulen, Betriebsbedingungen und Retentionszeiten (t_r) sind in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

7.1.4 NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme von ^1H -NMR Spektren erfolgte mit den Geräten DPX-200 (200 MHz), AVS-400, DPX-400 (400 MHz) und DRX-500 (500 MHz) der Firma BRUKER bei Raumtemperatur. Das verwendete Solvens ist jeweils angegeben, kalibriert wurde auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal.⁶⁹ Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm, die der Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz), die Multiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qu = Quintett, se = Sextett, sep = Septett, m = Multipllett. Vor der Multiplizitätsangabe stehende Abkürzungen geben an: d = doppelt, b = breites Signal.

^{13}C -NMR Spektren wurden mit den Geräten AVS-400, DPX-400 (100 MHz) und DRX-500 (125 MHz) der Firma BRUKER aufgenommen. Das verwendete Solvens ist jeweils angegeben, kalibriert wurde auf das vom Lösungsmittel verursachte Signal.⁶⁹ Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm und für den Substitutionsgrad werden folgende Abkürzungen verwendet: p = primär, s = sekundär, t = tertiär, q = quartär. Die Anzahl der an den jeweiligen Kernen α -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der DEPT 135 Methode bestimmt.

Sofern nötig wurden für eine vollständige Interpretation ^1H - ^1H -Korrelationsspektren (COSY), ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektren (HMQC, HMBC, HSQC) oder nOe-Experimente durchgeführt. Bei den Kopplungen mit anderen NMR-aktiven Kernen handelt es sich ausschließlich um Dubletts, es wird lediglich die Kopplungskonstante $J_{\text{Het-C}}$ (in Hz) angegeben.

7.1.5 Massenspektrometrie

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695). Alternativ wurden die Messungen an einer Acquity-UPLC (WATERS) Anlage gekoppelt mit einem Q-Tof Premier Massenspektrometer (WATERS) im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI) oder durch chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI). MS/MS-Fragmentierungsexperimente wurden mit Argon als Kollisionsgas bei einer Kollisionsenergie von 15 bis 35 eV durchgeführt. Angegeben sind berechnete und gefundene Masse.

7.1.6 Drehwerte

Spezifische optische Rotationen $[\alpha]$ wurden bei 20°C mit einem Polarimeter Typ 341 der Firma PERKIN-ELMER in einer 10 cm Quarzglasküvette bei $\lambda = 589.3$ nm (Natrium-D-Linie)

⁶⁹ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $10^{-1} \text{ }^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1}$, wobei die Konzentration c definitionsgemäß in 10 mg mL^{-1} angegeben ist.

7.1.7 Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach Standardverfahren⁷⁰ getrocknet und unter Inertgasatmosphäre aufbewahrt bzw. frisch destilliert eingesetzt: Diethylether (Et_2O) und Tetrahydrofuran (THF) wurden über Natriumdraht refluxiert mit Benzophenon als Indikator, Dichlormethan (CH_2Cl_2) wurde über Calciumhydrid refluxiert. Alle weiteren absoluten Lösungsmittel wurden käuflich erworben (FLUKA, ACROS). Bei sauerstoffsensiblen Reaktionen wurde das Lösungsmittel vor Gebrauch durch Spülen mit Inertgas oder nach Ausfrieren im Vakuum (*freeze-pump-thaw degassing*) entgast. Alle Reagenzien, deren Herstellung nicht angegeben ist, stammen von den Firmen ACROS, ALDRICH, FLUKA und ABCR.

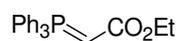
7.2 Darstellung der Verbindungen

7.2.1 Bekannte Reagenzien und Ausgangsverbindungen

Phosphatpuffer pH7

102.5 g KH_2PO_4 und 152.4 g Na_2HPO_4 werden in 1 l Wasser gelöst. Dieses Konzentrat wird vor Gebrauch 1:10 verdünnt.

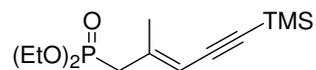
(Triphenylphosphanyliden)-essigsäureethylester



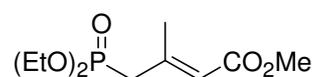
Ylen **69** wird aus Bromessigsäureethylester und Triphenylphosphan hergestellt. Benzol wird gegen Toluol ersetzt.⁷¹

⁷⁰ Armarego, W.L.F.; Perrin, D.D., *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed., Butterworth and Heinemann, Oxford 1996.

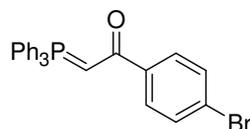
⁷¹ Bestmann, H.J.; Hartung, H., *Chem. Ber.* 1966, 99, 1198-1207.

(2-Methyl-5-trimethylsilyl-pent-2-en-4-ynyl)-phosphonsäurediethylester

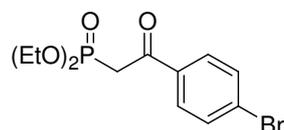
Phosphonat **66a** wird ausgehend von 3-Iod-2-methyl-prop-2-en-1-ol in drei Stufen dargestellt.³²

Diethyl (*E*)-3-Methoxycarbonyl-2-methylallylphosphonat

Phosphonat **66b** wird aus Triphenylphosphit und (*E*)-4-Bromo-3-methyl-2-butenolat dargestellt.³²

***p*-Brombenzoylmethylenetriphenylphosphoran**

Phosphoran **107** wird aus Triphenylphosphan und *p*-Bromphenacylbromid dargestellt. Benzol wird gegen Toluol ersetzt.⁷²

[2-(4-Brom-phenyl)-2-oxo-ethyl]phosphonsäurediethyl ester

Phosphonat **108** wird aus Triethylphosphit und *p*-Bromphenacylbromid dargestellt.⁷³

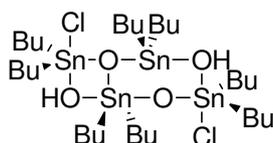
⁷² Denney, D.B.; Smith, L.C.; Song, J.; Rossi, C.J.; Hall, C.D., *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 778-780.

⁷³ Moorhoff, C.M., *Synthetic Comm.* **2003**, 33, 2069-2086.

FÉTIZONS Reagenz (Ag_2CO_3 auf Kieselgur)

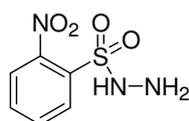
FÉTIZONS Reagenz wird aus AgNO_3 , Ag_2CO_3 und Kieselgur hergestellt.⁷⁴

OTERAS Katalysator



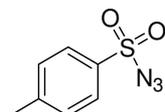
OTERAS Katalysator wird aus Dibutylzinnoxid und Dibutylzinnchlorid dargestellt.³⁷

2-Nitrobenzolsulfonhydrazid



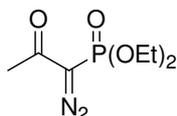
Das Sulfonhydrazid wird aus 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid und Hydrazin hergestellt.⁷⁵

4-Methylbenzolsulfonylazid



Tosylazid wird durch Reaktion von Tosylchlorid mit Natriumazid hergestellt.⁷⁶

(1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphorsäuredimethylester



OHIRA-BESTMANN-Reagenz (**125**) wird durch Umsetzen von 2-Oxo-propylphosphorsäuredimethylester mit Tosylazid hergestellt.⁷⁷

⁷⁴ Fétizon, M.; Golfier, M., *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C* **1968**, 267, 900.

⁷⁵ Meyers, A.G.; Zheng, B.; Movassaghi, M., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7507.

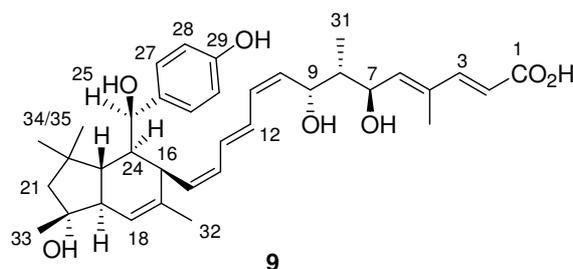
⁷⁶ Jannsen, U., *Dissertation*, Hannover **2006**.

⁷⁷ Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.J.; Bestmann, H.J., *Synlett* **1996**, 6, 521-522.

7.2.2 Elansolid B₁ und Derivate

Elansolid B₁ (9)

Die aus Braunschweig zur Verfügung gestellte Probe Elansolid B₁ wurde NMR-spektroskopisch vermessen. Die Daten stimmen mit den im Patent angegebenen Werten überein.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ -C [ppm]		mult.	δ -H [ppm]	mult.	<i>J</i> [Hz]	COSY
168.9	1	q	-	-	-	-
156.5	29	q	-	-	-	-
150.0	3	t	7.25	d	15.6	2
140.9	5	t	6.15	d	11.2	6a, 6b, 30
136.3	26	q	-	-	-	-
136.2	15	t	5.61	<i>pt</i>	10.4	16, nach 6.08-5.91
135.6	17	q	-	-	-	-
134.7	10	<i>p</i>	5.46	dd	10.7, 8.0	9, nach 6.08-5.91
133.9	4	q	-	-	-	-
131.8	13	t				
129.4	11	t	6.08-5.91	<i>m</i>	-	10, 12, 15, nach 6.08-5.91
125.2	14	t				
127.9	27	t	7.04	d	8.4	28
127.3	12	t	6.54	<i>pt</i>	12.7	nach 6.08-5.91
123.7	18	t	5.43	<i>s</i>	-	19, 32
117.0	2	t	5.75	d	15.7	3
115.2	28	t	6.63	d	8.0	27
75.5	20	q	-	-	-	-
72.2	25	t	5.03	<i>bs</i>	-	24, 25-OH

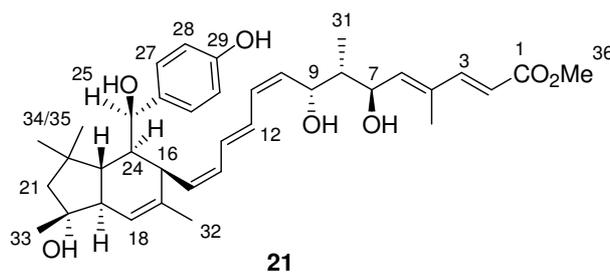
72.1	7	t	3.66-3.60	m	-	6, 7-OH, 8
67.8	9	t	4.73	bs	-	8, 10
60.7	21a	s	1.72	d	13.7	21b
	21b		1.62	d	13.6	21a
55.4	19	t	unter DMSO	-	-	23, 32
49.0	24	t	~1.96- 1.90	m	-	16, 23, 25
45.9	8	t	1.62-1.48	m	-	31
44.8	23	t	1.86-1.80	m (dd)	vermutl. 2x ~ 12Hz	19, 24
38.8	16	t	2.73	dd	10.4, 3.5	15, 24
38.5	22	q	-	-	-	-
34.2	6a	s	2.49-2.40	m	-	5, 6b, 7;
	6b		2.32-2.24	m	-	5, 6a, 7
31.7	34/35	p	1.23	s	-	-
27.2	33	p	1.03	s	-	-
25.3	34/35	p	1.23	s	-	-
22.1	32	p	1.38	s	-	18, 19
13.2	30	p	1.80	s	-	-
11.1	31	p	0.91	d	7.0	8
-	7-OH	-	4.78	d	5.52	7
-	9-OH	-	4.73	bs	-	9
-	25-OH	-	4.53	bs	-	25
-	20-OH	-	4.48	s	-	-

ROESY-Korrelationen:

#H	ROESY-Kontakt
2	30 (m)
3	5 (s)
5	3 (s), 6a (w), 6b (m), 7 (s), 7-OH (m),
6a	5 (w), 6b (s), 7 (m), 9-OH (m), 30 (s), 31 (s)
6b	5 (w), 6a (s), 30 (s), 31 (s)

7	5 (s), 6a (m), 10 (w), 7-OH (s), 8 (m), 9-OH (m), 31 (m)
8	7 (m), 7-OH (m), 9-OH (s), 10 (w), 31 (s)
9 und/oder 9-OH	8 (m), 10 (s), 12 (s), nach 6.08-5.91 (m), 31 (m)
10	7 (w), 8 (w), 9 und/oder 9-OH (s), 31 (m)
12	9 und/oder 9-OH (s), 16 (m), 32 (w)
11, 13, 14	9 und/oder 9-OH (s), 16 (m), 32 (w)
15	16 (m), 23 (s), 32 (s)
16	12 (s), nach 6.08-5.91 (m), 15 (m), 24 (s), 27 (m), 32 (m)
18	19 (m), 20-OH (m), 32 (m), 33 (m)
19	18 (m), 20-OH (m), 23 (w), 24 (s), 34/35 (s)
21a	20-OH (m), 21b (s), 34/35 (s)
21b	33 (m), 34/35 (s)
23	15 (s), 33 (m), 34/35 (m)
24	16 (m), 19 (m), 25 (s), 27 (m), 34/35 (s)
25	24 (s), 25-OH (s), 27 (s), 34/35 (s)
27	16 (m), 24 (s), 25 (s), 25-OH (m), 34/35 (w)
28	27 (s)
30	2 (s), 3 (m), 6a (w), 6b (w)
31	7 (w), 8 (w), 9 und/oder 9-OH (w), 10 (w)
32	16 (m), 18 (s), 33 (m)
33	18 (m), 20-OH (m), 21b (m), 23 (s)
34/35	19 (s), 21a (m), 21b (m), 23 (m), 24 (m), 25 (s), 25-OH (m), 27 (w), 33 (m)
7-OH	5 (m), 7 (s), 8 (m)
9-OH	s. o.
25-OH	25 (s), 27 (m), 34/35 (m)
20-OH	18 (m), 19 (s), 21a (m), 33 (s)

Methylester **21**



Zu einer Lösung von Elansolid B₁ (15 mg, 25 μ mol, 1 \ddot{A} q.) in EtOAc (1 mL) wird ein Überschuss Diazomethan⁷⁸ gegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand über RP-HPLC (RP18, MeOH/H₂O, 40 % MeOH nach 100 % MeOH über 100 min) gereinigt und ergibt Methylester **21** (t_r = 74 min, 11 mg, 17.7 μ mol, 71 %).

HRMS(ESI): m/z C₃₈H₅₂O₇Na [M+Na]⁺: berechnet: 643.3611, gefunden: 619.3610

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ -C [ppm]		mult.	δ -H [ppm]	mult.	J [Hz]	COSY
168.0	1	q	-	-	-	-
156.6	29	q	-	-	-	-
150.5	3	t	7.33	d	15.7	2
141.8	5	t	6.20	<i>pt</i>	7.0	6a, 6b, 30
136.3	15	t	5.61	<i>pt</i>	10.4	16, nach 6.09-5.89
136.2	26	q	-	-	-	-
135.6	17	q	-	-	-	-
134.7	10	t	5.46	<i>pt</i>	9.7	9, nach 6.09-5.89
133.9	4	q	-	-	-	-
131.7		t				
129.4	11, 13, 14	t	6.09-5.89	m	-	10, 12, nach 6.09-5.89
125.3		t				
127.9	27	t	7.03	d	8.4	28
127.6	12	t	6.53	dd	13.4, 11.9	nach 6.09-5.89
123.6	18	t	5.43	bs	-	19, 32
115.7	2	t	5.84	d	15.7	3
115.2	28	t	6.61	d	8.4	27

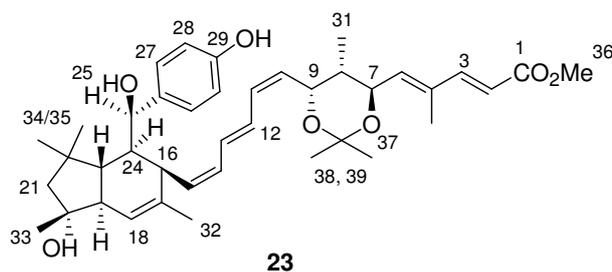
⁷⁸ Moore, J.A.; Reed, D.A., *Org. Synth.* **1973**, 5, 351.

75.5	20	q	-	-	-	-
72.2	25	t	5.02	bs	-	24, 25-OH
72.2	7	t	3.67-3.62	m	-	8, 6b
67.8	9	t	4.74	dd	8.5, 3.7	8, 10
61.2	21a	s	1.72	d	13.7;	21
	21b		1.62	d	13.3	
55.4	19	t	unter	-	-	23, 32
			DMSO			
52.2	36	p	3.69	s	-	-
49.0	24	t	1.93	ddd	~11.2, 2.4, 2.4	16, 23, 25
45.8	8	t	1.63-1.57	m	-	7, 9, 31
44.8	23	t	1.85-1.81	m	-	19, 24
unter DMSO	16	t	2.74	dd	10.4, 3.2	15, 24
38.5	22	q	-	-	-	-
34.3	6a	s	2.46	ddd	15.6, 7.6, 3.6;	5, 6b, 7;
	6b		2.29	ddd	15.4, 7.7, 7.7	5, 6a, 7
32.4	34/35	p	1.23	s	-	-
27.2	33	p	1.03	s	-	-
25.3	34/35	p	1.23	s	-	-
22.1	32	p	1.38	s	-	18, 19
13.2	30	p	1.81	s	-	5
11.1	31	p	0.91	d	6.9	8
-	25-OH	-	4.5	bs	-	25
	20-OH					

ROESY-Korrelationen:

#H	ROESY-Kontakt
2	30 (m)
3	5 (s)
5	3 (s), 7 (w)
6a	6b (s), 7 (m), 30 (w)
6b	6a (s), 7 (m), 30 (w)

7	5 (w), 6a (m), 6b (w), 31 (m)
8	7 (w), 9 (w), 10 (w), 31 (m)
9	6b(s), 12 (s), 31 (m)
10	6b (w), 7 (w), 12 (s), nach 6.09-5.89 (s), 31 (m)
12	nach 6.09-5.89 (s), 7 (s), 10 (m)
11, 13, 14	12 (m), 16 (s), 32 (m)
15	23 (s), 24 (w), 32 (w)
16	18 (m), 21a (w), 23 (m), 24 (s), 25-OH (w), 32 (m), 33 (w), 34/35 (s)
18	19 (s), 20-OH (w), 33 (s)
19	18 (s), 20-OH (w), 21a (m), 23 (w), 24 (s), 32 (m), 33 (s), 34/35 (s)
21a	19 (w), 20-OH (w), 21b (s), 33 (w), 34/35 (s)
21b	21a (s), 33 (s), 34/35 (s)
23	15 (s), 25 (w), 33 (s), 34/35 (s)
24	15 (w), 16 (s), 19 (s), 25 (s), 27 (m), 33 (w), 34/35 (s)
25	23 (w), 24 (s), 25-OH (m), 27 (m), 34/35 (s)
27	nach 6.09-5.89 (w), 16 (m), 24 (s), 25 (m), 25-OH (w), 28 (s), 34/35 (m)
28	27 (s)
30	2 (s), 5 (w), 6a (w), 6b (w),
31	6b (w), 7 (w), 8 (s), 10 (w)
32	nach 6.09-5.89 (m), 18 (s), 24 (s)
33	18 (m), 20-OH (m), 21a (w), 21b (s), 23 (s)
34/35	19 (s), 21a (s), 21b (s), 23 (s), 24 (s), 25 (s), 25-OH (m), 27 (w), 33 (m)
36	-
20-OH	18 (w), 19 (m), 21a (w), 33 (s)
25-OH	25 (s), 27 (m), 34/35 (m)

Acetonid **23**

Zu einer Lösung von Methylester **21** (10 mg, 16 μ mol, 1 \ddot{A} q.) in Dimethoxypropan/EtOAc (1:1, 1 mL) wird PPTS (1 mg, 4 μ mol, 0.25 \ddot{A} q.) gegeben und die Reaktionsmischung für 20 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NaHCO₃-Lösung beendet und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Reinigung durch RP-HPLC (RP18, MeOH/H₂O, 60 % MeOH nach 100 % MeOH über 90 min) ergibt Acetonid **23** (t_r = 40 min, 2 mg, 3 μ mol, 19 %).

HRMS(ESI): m/z C₄₁H₅₆O₇Na [M+Na]⁺: berechnet: 683.3924, gefunden: 683.3924

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ -C [ppm]		mult.	δ -H [ppm]	mult.	J [Hz]	COSY
167.6	1	q	-	-	-	-
156.6	29	q	-	-	-	-
150.2	3	t	7.31	d	15.6	2
140.3	5	t	6.12-5.94	-	-	6a, 6b, 30
136.9	15	t	5.59	pt	11.2	16, nach 6.12- 5.94
136.3	26	q	-	-	-	-
135.5	17	q	-	-	-	-
133.3	4	q	-	-	-	-
132.6	11, 13, oder 14	t	6.12-5.94	m	-	10, 12, 15
130.6	11, 13, oder 14	t	6.12-5.94	m	-	12, 10, 15
129.1	10	t	5.33	dd	10.9, 7.8	9, nach 6.12-5.94

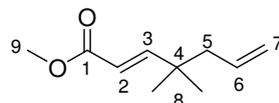
128.0	27	t	6.99	d	8.9	28
127.3	12	t	6.43	pt	13.2	nach 6.12-5.94
125.2	11, 13, oder 14	t	6.12-5.94	m	-	12, 10, 15
123.7	18	t	5.44	bs	-	19, 32
116.2	2	t	5.85	d	15.7	3
115.2	28	t	6.6	d	8.3	27
101.0	37	q	-	-	-	-
75.5	20	q	-	-	-	-
74.4	7	t	3.5	ddd	~ 2x 8, 3.5	6,8
72.3	25	t	4.99	bs	-	25-OH
67.6	9	t	4.89	ddd	7.7, 5.7, 1.4	8, 10
61.2	21a	s	1.68	d	13.7	21
	21b		1.58	d	13.6	
55.4	19	t	unter DMSO	-	-	18, 30
52.3	36	p	3.67	s	-	-
49.0	24	t	1.98-1.89	m	-	16, 23, 25
44.8	23	t	1.83	dd	~12, ~12	19, 24
unter	16	t	2.74	dd	10.5, 3.5	15, 24;
DMSO	8	t	1.98-1.89	m	-	7, 9, 31
34.1	6a	s	unter DMSO	dd	15.4, 8.2	5, 7, 30
	6b		2.42	m	-	
38.5	22	q	-	-	-	-
32.4	34/35	p	1.23	s	-	-
27.2	33	p	1.03	s	-	-
26.1	38	p	1.34	s	-	-
25.3	34/35	p	1.23	s	-	-
25.0	39	p	1.33	s	-	-
22.1	32	p	1.39	s	-	18, 19
13.4	31	p	0.86	d	6.9	8
13.2	30	p	1.78	s	-	nach 6.12-5.94
-	25-OH	-	4.51	d	3.6	25
-	20-OH	-	4.43	s	-	-

ROESY-Korrelationen:

#H	ROESY-Kontakt
2	30 (m)
3	5 (s)
5	3 (s), 6 (w), 7 (m)
6	---
7	---
8	6 (m), 9 (m) , 31 (m)
9	8 (m) , 12 (s), 38 (s)
10	7 (m), nach 6.12-5.94 (m), 12 (w), 31 (s), 38/39 (w)
11, 13, 14	9 (m), 10 (s), 12 (m), 15 (m), 16 (s), 32 (m)
15	nach 6.12-5.94 (m), 23 (s)
16	nach 6.12-5.94 (s), 15 (w), 24 (s), 27 (w), 32 (s)
18	19 (s), 20-OH (m), 32 (s), 33 (s)
19	18 (m), 20-OH (m)
21a	21b (s), 22-OH (m), 34/35 (s)
21b	21a (s), 33 (s), 34/35 (s)
23	15 (s), 33 (s), 34/35 (s)
24	16 (m), 19 (m), 25 (w), 25-OH (m), 27 (w), 34/35 (m)
25	23 (w), 27 (m), 34/35 (s)
27	16 (w), 23 (s), 25 (m), 25-OH (m), 28 (m), 34/35 (w)
28	27 (m)
30	2 (m), 6 (w)
31	6 (w), 7 (s) , 8 (s), 10 (m)
32	nach 6.12-5.94 (w), 16 (s), 18 (s), 19 (w)
33	18 (s), 19 (m), 20-OH (s), 21a (w), 21b (s), 23 (s), 34/35 (s)
34/35	19 (s), 21a (s), 21b (s), 23 (s), 24 (s), 25 (s), 25-OH (m), 27 (w), 33 (m)
36	-
38	9 (s)
39	7 (s), 31 (w)
20-OH	18-OH, 19 (s), 21a (s), 33 (s)
22-OH	23 (m), 27 (s), 34/35 (s)

7.2.3 Synthese des Westfragments

(*E*)-4,4-Dimethylheptan-2,6-diensäuremethylester **40**

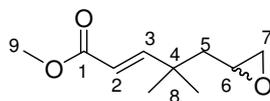


Die Darstellung erfolgt nach einer modifizierten Vorschrift von FREIRIA *et al.*: Zu einer Suspension aus NaH (60% in Mineralöl, 0.67 g, 22.5 mmol, 1.2 Äq.) wird bei 0 °C eine Lösung von Dimethylphosphonoacetat (3 mL, 20.8 mmol, 1.1 Äq.) in THF (10 mL) langsam zugegeben. Nach 1.5 h bei RT wird eine Lösung von Aldehyd **44** (2.5 mL, 18.4 mmol, 1 Äq.) in THF (8 mL) zugegeben und die Lösung bei 80 °C über Nacht erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt Ester **40** (2.87 g, 17.0 mmol, 93%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 6.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3), 5.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-2), 5.81-5.60 (m, 1H, H-6), 5.11-4.97 (m, 2H, H-7), 3.73 (s, 3H, H-9), 2.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-5), 1.05 (s, 6H, H-8).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.²³

(*E*)-4,4-Dimethyl-5-oxiranyl-pent-2-ensäuremethylester **171**

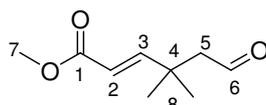


Zu einer Lösung von Olefin **40** (2.87 g, 17 mmol, 1 Äq.) in DCM (60 mL) wird *m*-CPBA (3.5 g, 20 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Lösung für 36 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Na₂SO₃-Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit wässriger NaHCO₃-Lösung und wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1) ergibt Epoxid **171** (2.51 g, 13.6 mmol, 80%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.00 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3), 5.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-2), 3.74 (s, 3H, H-9), 2.92-2.83 (m, 1H, H-6), 2.73 (dd, *J* = 5.0, 4.1 Hz, 1H, H-7), 2.41 (dd, *J* = 5.0, 2.6 Hz, 1H, H-7), 1.61-1.57 (m, 2H, H-5), 1.18 (s, 3H, H-8), 1.16 (s, 3H, H-8).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.²³

(*E*)-4,4-Dimethyl-6-oxo-hex-2-ensäuremethylester **38**

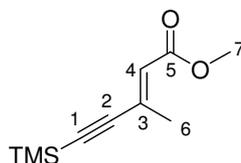


Zu einer Lösung von Epoxid **171** (50 mg, 0.27 mmol, 1 Äq.) in THF (0.5 mL) wird eine Lösung von H₅IO₆ (75 mg, 0.33 mmol, 1.2 Äq.) in THF (0.5 mL) bei 0 °C zugegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt und es wird über 2 h portionsweise H₅IO₆ (insgesamt 100 mg) zugegeben. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung ergibt Aldehyd **38** (32 mg, 0.19 mmol, 70 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 9.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-6), 7.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3), 5.81 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-2), 3.74 (s, 3H, H-7), 2.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H-5), 1.22 (s, 6H, H-8).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.²³

(*E*)-3-Methyl-5-trimethylsilyl-pent-2-en-4-ensäuremethylester **43a**



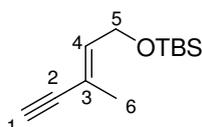
Zu einer Lösung von Pd(OAc)₂ (400 mg, 1.8 mmol, 0.03 Äq.) in Benzol (200 mL) wird bei RT TTMP (1 g, 1.9 mmol, 0.03 Äq.) gegeben. Nach 15 min werden nacheinander TMS-Acetylen (10 mL, 70 mmol, 1.17 Äq.) und Methyl-2-butanoat (6 mL, 60 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernen des

Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand direkt durch Säulenchromatographie (PE:EE = 100:1 nach 50:1) gereinigt und ergibt Ester **43a** (11.2 g, 57 mmol, 95%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 6.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-4), 3.71 (s, 3H, H-7), 2.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, H-6), 0.20 (9H, TMS).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.²⁴

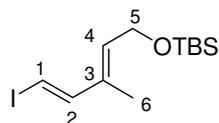
(*E,E*)-*tert*-Butyl-dimethyl-(3-methyl-pent-2-en-4-inyloxy)silan **43b**



Zu einer Lösung von Ester **43a** (10.68 g, 50 mmol, 1 Äq.) in THF (200 mL) wird eine Lösung von DIBAL in Toluol (*c* = 1.3 mol/L, 84 mL, 110 mmol, 2 Äq.) bei -78 °C gegeben. Nach 30 min wird weiteres DIBAL (40 mL, 52 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wird die Reaktion durch Zugabe von Essigester und einer wässrigen Lösung von Rochelles Salz beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Der Diethylether wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in Methanol gelöst. Es wird K₂CO₃ (1.1 g, 80 mmol, 1.6 Äq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit Diethylether verdünnt, durch Zugabe von Wasser beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird in DCM gelöst (180 mL) und es werden nacheinander Imidazol (5.6 g, 82 mmol, 1.6 Äq.), TBSCl (10 g, 66 mmol, 1.3 Äq.) und DMAP (0.1 g, 0.8 mmol, 0.02 Äq.) zugegeben. Nach 20 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Kugelrohr-Destillation gereinigt (70 °C, 1 mbar) und ergibt den TBS-Ether **43b** (7.8 g, 37 mmol, 74% über drei Stufen).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 6.01 (dd, *J* = 6.2, 1.3 Hz, 1H, H-4), 4.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-5), 2.79 (s, 1H, H-2), 1.79 (s, 3H, H-6), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS).

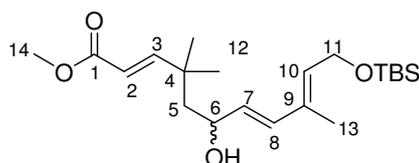
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.²⁵

(*E,E*)-*tert*-Butyl-(5-iod-3-methyl-penta-2,4-dienyloxy)dimethylsilan 42

Zu einer Lösung von Cp_2ZrCl_2 (1.53 g, 5.2 mmol, 1.1 Äq.) in THF (12 mL) wird eine Lösung von DIBAL in Toluol ($c = 1.3 \text{ mol/L}$, 4 mL, 5.2 mmol, 1.1 Äq.) bei 0°C langsam zugegeben. Nach 45 min wird bei -45°C eine Lösung des Alkins **43b** (1 g, 4.8 mmol, 1 Äq.) in THF (3 mL) zugegeben. Es wird bei RT gerührt, bis die anfänglich vorhandene Trübung aufgehoben ist (45 min) und anschließend bei -78°C eine Lösung von Iod (1.57 g, 6.2 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Nach 45 min wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit wässriger Na_2SO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt das Iodid **42** (~1.2 g, 3.5 mmol, 75%), das bereits nach kurzer Zeit signifikante Mengen deiodierten Materials enthält und daher sofort weiterverarbeitet wird.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$) δ 7.05 (d, $J = 14.7 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 6.25 (d, $J = 14.7 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 5.57 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.27 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H, H-5), 1.71 (s, 3H, H-6), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0 \text{ ppm}$) δ 149.1 (t, C-2), 134.5 (q, C-3), 134.5 (t, C-4), 74.5 (t, C-1), 59.9 (s, C-5), 25.9 (p, TBS), 19.6 (q, TBS), 12.1 (p, C-6), -5.1 (p, TBS).

Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

(*all-E*)-11-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-hydroxy-4,4,9-trimethyl-undeca-2,7,9-triensäuremethylester 172

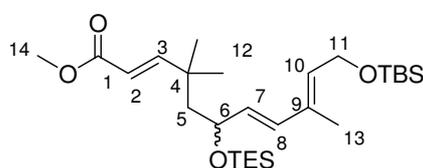
Zu einer Suspension aus CrCl_2 (540 mg, 4.39 mmol, 4.2 Äq.) und NiCl_2 (15 mg, 0.12 mmol, 0.11 Äq.) in DMF (4 mL) wird eine Lösung von Aldehyd **39** (180 mg, 1.06 mmol, 1 Äq.) und frisch hergestelltem Iodid **42** (540 mg, 1.60 mmol, 1.51 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser

beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 5:1) ergibt Trien **172** (216 mg, 0.56 mmol, 53 %).

$R_f = 0.10$ (PE:EE = 10:1) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.01 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-3), 6.16 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H-8), 5.72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 5.61-5.54 (m, 2H, H-7, H-10), 4.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-11), 4.21 (ddd, $J = 7.0, 7.0, 4.8$ Hz, 1H, H-6), 3.71 (s, 3H, H-14), 1.72 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H, H-5), 1.70 (s, 3H, H-13), 1.60 (dd, $J = 14.0, 4.8$ Hz, 1H, H-5), 1.13 (s, 3H, H-12), 1.11 (s, 3H, H-12), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 167.5 (q, C-1), 158.4 (t, C-3), 134.5 (t, C-10), 133.2 (q, C-9), 132.2 (t, C-8), 131.5 (t, C-7), 117.2 (t, C-2), 70.5 (t, C-6), 60.2 (s, C-11), 51.4 (t, C-14), 49.6 (s, C-5), 36.3 (q, C-4), 27.1 (p, C-12), 27.0 (p, C-12), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 12.6 (p, C-13), -5.2 (p, TBS).

Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

(all-*E*)-11-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,9-trimethyl-6-triethylsilanyloxy-undeca-2,7,9-triensäuremethylester **38**

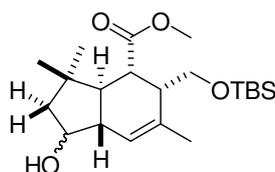


Zu einer Lösung von Alkohol **172** (1.6 g, 4.18 mmol, 1 Äq.) in DCM (50 mL) werden bei -78 °C nacheinander 2,6-Lutidin (1.5 mL, 12.9 mmol, 3.1 Äq.) und TESOTf (1.9 mL, 8.4 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt TES-Ether **38** (1.59 g, 3.2 mmol, 77%).

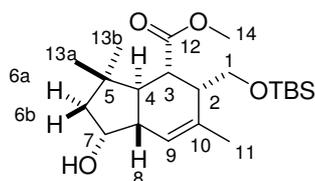
$R_f = 0.70$ (PE:EE = 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.00 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-3), 6.04 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-8), 5.68 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 5.55-5.49 (m, 2H, H-7, H-10), 4.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-11), 4.19 (ddd, $J = 7.6, 7.4, 5.2$ Hz, 1H, H-6), 3.71 (s, 3H, H-14), 1.75 (dd, $J = 14.0, 7.4$ Hz, 1H, H-5), 1.69 (s, 3H, H-13), 1.54 (dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, 1H, H-5), 1.10 (s, 3H, H-12), 1.09 (s, 3H, H-12), 0.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, TES), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.54 (q, $J = 8.0$ Hz, 8H, TES), 0.07 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 167.5 (q, C-1), 159.0 (t, C-3), 134.0 (t, C-10), 133.5 (q, C-9), 132.2 (t, C-8), 131.5 (t, C-7), 116.6 (t, C-2), 71.8 (t, C-6), 60.2 (s, C-11), 51.3 (s, C-5), 51.1 (t, C-14), 36.3 (q, C-4), 27.3 (p, C-12), 27.2 (p, C-12), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 12.6 (p, C-13), 6.8 (t, TES), 5.1 (s, TES), -5.2 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₂₇H₅₂O₄Si₂Na [M+Na]⁺ 519.3302, gefunden: 519.3302.

Bicyclen *rac*-37a und *rac*-37b

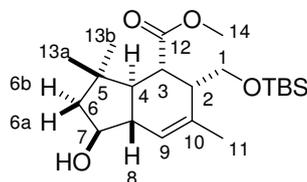


Trien **38** (238 mg, 0.48 mmol, 1Äq.) wird in Toluol (10 mL) gelöst, entgast (drei freeze-pump-thaw-Zyklen) und für 12 h bei 120 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in MeOH (4 mL) aufgenommen. TFA (1 Tropfen) wird zugegeben und die Reaktion nach 10 min durch Zugabe einer wässrigen NaHCO₃-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt Bicyclus **22** (143 mg, 0.37 mmol, 77% über zwei Stufen) als 1:1 Gemisch der C8-Epimere und mindestens eines weiteren Isomers (15:1), bei dem es sich vermutlich um ein *exo*-Isomer handelt.



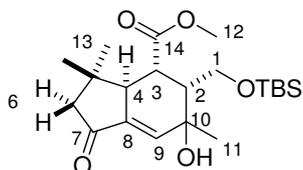
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-9), 4.11 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 1H, H-7), 3.84 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H, H-1), 3.67 (s, 3H, H-14), 3.60 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H, H-1), 2.73 (dd, J = 11.3, 5.8 Hz, 1H, H-3), 2.48 (*pt*, J = 5.1 Hz, 1H, H-2), 2.25 (dd, J = 12.0, 11.3 Hz, 1H, H-4), 2.19 (*bd*, J = 12.0 Hz, 1H, H-8), 1.84 (d, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H, H-6a), 1.78 (s, 3H, H-11), 1.62 (d, J = 14.5 Hz, 1H, H-6b), 1.24 (s, 3H, H-13), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.82 (s, 3H, H-13), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 173.8 (q, C-12), 136.9 (q, C-10), 123.2 (t, C-9), 71.7 (t, C-7), 62.3 (s, C-1), 53.1 (s, C-6), 51.1 (p, C-14), 49.7 (t, C-4), 47.5 (t, C-2), 46.4 (t, C-3), 44.0 (t, C-8), 37.9 (q, C-5), 31.8 (p, C-13), 25.9 (p, TBS), 24.7 (p, C-13), 22.1

(p, C-11), 18.3 (q, TBS), -5.4 (p, TBS), -5.5 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{21}H_{38}O_4SiNa$ $[M+Na]^+$ 405.2437, gefunden: 405.2437.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 5.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-9), 3.77 (dd, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 1H, H-1), 3.73-3.69 (m, 1H, H-7), 3.65 (s, 3H, H-14), 3.55 (dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz, 1H, H-1), 2.77 (dd, $J = 11.9, 6.0$ Hz, H-3), 2.46-2.40 (m, 1H, H-2), 2.14 (dddd, $J = 11.0, 10.2, 2.0, 2.0$, 1H, H-8), 2.01 (dd, $J = 13.3, 8.5$ Hz, 1H, H-6), 1.85 (dd, $J = 11.9, 11.0$ Hz, 1H, H-4), 1.74 (s, 3H, H-11), 1.39 (d, $J = 13.3, 7.5$ Hz, 1H, H-6), 1.14 (s, H-13), 0.93 (s, 3H, H-13), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0$ ppm) δ 174.0 (q, C-12), 133.9 (q, C-10), 124.3 (t, C-9), 73.8 (t, C-7), 61.9 (s, C-1), 52.3 (s, C-6), 51.1 (p, C-14), 50.6 (t, C-8), 47.1 (t, C-2), 46.3 (t, C-3), 45.7 (t, C-4), 37.2 (q, C-5), 31.4 (p, C-13), 25.9 (p, TBS), 25.8 (p, C-13), 21.7 (p, C-11), 18.3 (q, TBS), -5.5 (p, TBS), -5.5 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{21}H_{38}O_4SiNa$ $[M+Na]^+$ 405.2437, gefunden: 405.2437.

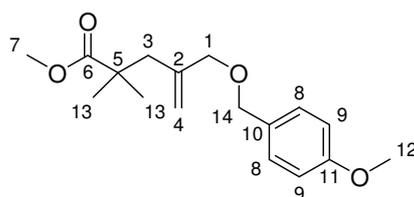
Keton 48



Zu einer Lösung von Alkohol **37** (13 mg, 0.03 mmol, 1 Äq.) in DCM (1 mL) und frisch aktiviertem Molsieb (4Å) wird NMO (6 mg, 0.05 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Lösung für 10 min bei RT gerührt. TPAP (1.5 mg, 4.3 μ mol, 0.1 Äq.) wird zugegeben und die Reaktion für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE:EE = 10:1) gereinigt und ergibt Keton **48** (3.5 mg, 8.8 μ mol, 30%) als Hauptprodukt.

$R_f = 0.25$ (PE:EE = 10:1) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 6.44 (dd, $J = 2.9, 1.2$ Hz, 1H, H-9), 3.87 (dd, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H, H-1), 3.74 (s, 3H, H-12), 3.59 (dd, $J = 11.0, 5.8$ Hz, 1H, H-1), 3.06 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 2.95 (dd, $J = 10.8, 2.9$ Hz, 1H, H-4), 2.26 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, H-7), 2.15 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, H-7), 1.50 (s, 3H, H-11), 1.19 (s, 3H, H-13), 0.83 (s, 12H, H-13, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 205.1 (q, C-7), 175.5 (q, C-14), 140.4 (q, C-8), 134.1 (t, C-9), 70.4 (q, C-10), 60.2 (s, C-1), 54.7 (s, C-6), 51.8 (p, C-12), 49.8 (t, C-2), 46.3 (t, C-4), 40.8 (t, C-3), 37.4 (q, C-5), 27.9 (p, C-13), 26.4 (p, C-13), 25.7 (p, TBS), 22.4 (p, C-11), 18.0 (q, TBS), -5.7 (p, TBS), -5.7 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 419.2230, gefunden: 419.2237.

4-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2,2-dimethyl-pent-4-ensäuremethylester **173**

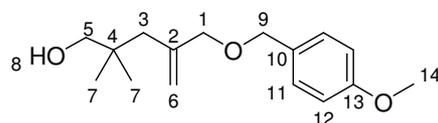


Zu einer Lösung von DIPA (5.5 mL, 39 mmol, 1.1 Äq.) in THF (20 mL) wird bei -78 °C eine Lösung von *n*-BuLi in Hexan ($c = 2.5$ mol/L, 15.5 mL, 39 mmol, 1.1 Äq.) langsam zugetropft. Die Lösung wird auf 0 °C erwärmt und für 30 min gerührt. Es wird auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von Isobuttersäuremethylester (3.6 g, 35 mmol, 1 Äq.) in THF (10 mL) zugegeben. Die Lösung wird 1.5 h bei -78 °C und anschließend 1 h bei -40 °C gerührt. Chlorid **34** (9.59 g, 42 mmol, 1.2 Äq.) und TBAI (2.6 g, 7 mmol, 0.2 Äq.) werden nacheinander zugegeben und die Reaktionsmischung wird für 15 h bei RT gerührt. Die Mischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat unter Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE =10:1) ergibt Ester **173** (8.48 g, 29 mmol, 82%).

$R_f = 0.43$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-8), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-9), 5.18 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-4), 4.91 (s, 1H, H-4), 4.40 (s, 2H, H-14), 3.85 (s, 2H, H-1), 3.81 (s, 3H, H-12), 3.63 (s, 3H, H-7), 2.37 (s, 2H, H-3), 1.21 (s, 6H, H-13); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 178.1 (q, C-6), 159.1 (q, C-11), 142.6 (q, C-2), 130.4 (q, C-10), 129.2 (t, C-8), 115.2 (s, C-4), 113.7 (t, C-9), 73.3 (s, C-1), 71.6 (s, C-14), 55.2 (p, C-12), 51.6 (p, C-7), 43.3 (s, C-3), 42.3

(q, C-5), 25.6 (p, C-13); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{17}H_{24}O_4Na$: 315.1572 $[M+Na]^+$, gefunden: 315.1578.

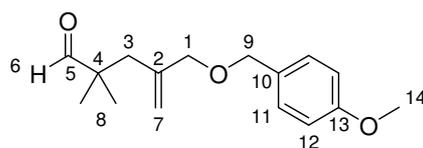
4-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2,2-dimethyl-pent-4-en-1-ol **174**



Zu einer Lösung von Ester **173** (8.28 g, 28.3 mmol, 1 Äq.) in THF (140 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von DIBAL in Toluol ($c = 1.3\text{ mol/L}$, 65 mL, 3 Äq.) gegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und die Reaktionslösung für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es werden nacheinander Essigester und eine wässrige Lösung von Rochelles Salz zugegeben. Die Lösung wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum eingedunstet und ergeben Alkohol **174** in quantitativer Ausbeute.

$R_f = 0.17$ (PE:EE = 5:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26\text{ ppm}$) δ 7.27 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H, H-11), 6.88 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H, H-12), 5.15 (d, $J = 1.4\text{ Hz}$, 1H, H-6), 4.95 (s, 1H, H-6), 4.44 (s, 2H, H-9), 3.98 (s, 2H, H-1), 3.80 (s, 3H, H-14), 3.28 (d, $J = 4.1\text{ Hz}$, 2H, H-5), 2.40 (bs, 1H, H-8), 2.08 (s, 2H, H-3), 0.90 (s, 6H, H-7); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0\text{ ppm}$) δ 159.3 (q, C-13), 143.4 (q, C-2), 129.8 (q, C-10), 129.5 (t, C-11), 115.9 (s, C-6), 113.8 (t, C-12), 74.5 (s, C-9), 71.9 (s, C-1), 71.0 (s, C-5), 55.2 (p, C-14), 40.8 (s, C-3), 36.3 (q, C-4), 25.0 (p, C-7); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{18}H_{27}NO_3Na^+$ $[M+CH_3CN+Na]^+$ 328.1889, gefunden 328.1888.

4-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2,2-dimethyl-pent-4-enal **175**

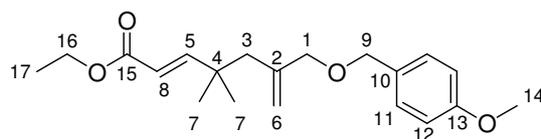


Zu einer Lösung von Alkohol **174** (10.43 g, 39 mmol, 1 Äq.) in DCM (190 mL) werden nacheinander Kieselgur (13 g) und PCC (12.75 g, 59 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wird 4 h bei RT gerührt und anschließend über Kieselgel filtriert

(PE:EE = 5:1). Nach Einengen des Filtrates im Vakuum wird Aldehyd **175** (9.78 g, 37 mmol, 95%) in ausreichender Reinheit für die folgende Umsetzung erhalten.

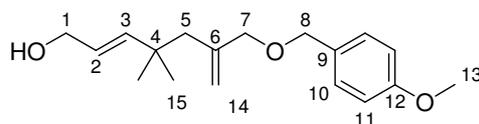
$R_f = 0.45$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 9.49 (s, 1H, H-6), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-11), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-12), 5.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-7), 4.91 (s, 1H, H-7), 4.37 (s, 2H, H-9), 3.82 (s, 2H, H-1), 3.80 (s, 3H, H-14), 2.33 (s, 2H, H-3), 1.05 (s, 6H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 205.8 (p, C-5), 159.2 (q, C-13), 142.1 (q, C-2), 130.1 (q, C-10), 129.4 (t, C-11), 116.1 (s, C-7), 113.7 (t, C-12), 73.0 (s, C-9), 71.7 (s, C-1), 55.2 (p, C-14), 45.9 (q, C-4), 40.6 (s, C-3), 21.8 (p, C-8); **HRMS** (APCI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3 \text{ Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 285.1467, gefunden: 285.1459.

(E)-6-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-4,4-dimethyl-hepta-2,6-diensäureethylester 176



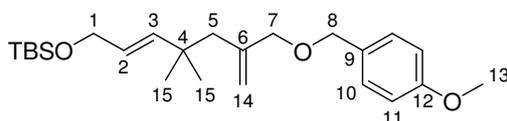
Zu einer Lösung von Aldehyd **175** (9.78 g, 37 mmol, 1 Äq.) in Chloroform (230 mL) wird Ylid **69** (52 g, 149 mmol, 4 Äq.) gegeben und die Lösung bei 80 °C gerührt. Nach 4 d wird nochmals Ylid **69** zugegeben (15 g, 43 mmol, 1.2 Äq.) und für weitere 24 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in wenig Diethylether aufgenommen. Die Lösung wird über Nacht bei -25 °C gelagert und anschließend das ausgefallene Triphenylphosphanoxid abfiltriert. Das Filtrat wird auf Kieselgel adsorbiert und ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 5:1) den Ester **176** (9.51 g, 29 mmol, 78%).

$R_f = 0.26$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-11), 6.99 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-5), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-12), 5.71 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-8), 5.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 4.91 (s, 1H, H-6), 4.39 (s, 2H, H-9), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-16), 3.85 (s, 2H, H-1), 3.80 (s, 3H, H-14), 2.18 (s, 2H, H-3), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-17), 1.07 (s, 6H, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 167.0 (q, C-15), 159.1 (q, C-13), 157.9 (t, C-5), 142.5 (q, C-2), 130.4 (q, C-10), 129.3 (t, C-11), 117.7 (t, C-8), 115.8 (s, C-6), 113.7 (t, C-12), 73.5 (s, C-9), 71.7 (s, C-1), 60.2 (s, C-16), 55.2 (p, C-14), 45.2 (s, C-3), 37.2 (q, C-4), 26.6 (p, C-7) 14.3 (p, C-17); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 355.1885, gefunden 355.1883.

(E)-6-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-4,4-dimethyl-hepta-2,6-dien-1-ol 177

Zu einer Lösung von Ester **176** (9.51 g, 28.6 mmol, 1 Äq.) in THF (180 mL) wird eine Lösung von DIBAL in Toluol ($c = 1.3 \text{ mol/L}$, 86 mL, 103 mmol, 3.6 Äq) bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gegeben und anschließend auf RT erwärmt. Nach 1 h wird auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und nacheinander Essigester und eine wässrige Lösung von Rochelles Salz zugegeben. Die Lösung wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und anschließend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum ergibt Allylalkohol **177** in quantitativer Ausbeute.

$R_f = 0.26$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$) δ 7.26 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, H-10), 6.88 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, H-11), 5.67 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.50 (dt, $J = 15.7, 5.6 \text{ Hz}$, 2H, H-2), 5.15 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, H-14), 4.90 (s, 1H, H-14), 4.40 (s, 2H, H-8), 4.05 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H, H-1), 3.87 (s, 2H, H-7), 3.80 (s, 3H, H-13), 2.09 (s, 2H, H-5), 1.52 (bs, 1H, 1-OH), 1.02 (s, 6H, H-15); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0 \text{ ppm}$) δ 159.1 (q, C-12), 143.3 (q, C-6), 142.6 (t, C-3), 130.4 (q, C-9), 129.3 (t, C-10), 124.9 (t, C-2), 115.3 (s, C-14), 113.7 (t, C-11), 74.5 (s, C-8), 71.5 (s, C-7), 63.9 (s, C-1), 55.3 (p, C-13), 45.8 (s, C-5), 36.1 (q, C-4), 27.4 (p, C-15); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 313.1780, gefunden 313.1775.

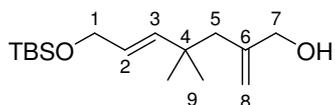
(E)-tert-Butyl-[6-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-4,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyloxy]dimethyl-silan 178

Zu einer Lösung von Alkohol **177** (40.6 mg, 0.14 mmol, 1 Äq.) in DCM (1 mL) werden bei RT nacheinander Imidazol (32 mg, 0.47 mmol, 3.3 Äq.), eine Lösung von TBSCl (67 mg, 0.44 mmol, 3.2 Äq.) in DCM (1 mL) und DMAP (1 Ssp.) gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Noch enthaltene

Siliciumverbindungen werden im Hochvakuum (20 h) entfernt und der TBS-Ether **178** (48 mg, 0.12 mmol, 85 %) erhalten.

$R_f = 0.18$ (PE:EE = 20:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-10), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, H-11), 5.64 (d, $J = 15.6$ Hz, H-3), 5.17 (dt, $J = 15.6, 5.2$ Hz, H-2), 5.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-14), 4.92 (s, 1H, H-14), 4.41 (s, 2H, H-8), 4.12 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 2H, H-1), 3.90 (s, 2H, H-7), 3.81 (s, 3H, H-13), 2.09 (s, 2H, H-5), 1.03 (s, 6H, H-15), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 159.1 (q, C-12), 143.4 (q, C-6), 140.6 (t, C-3), 130.6 (q, C-9), 129.2 (t, C-10), 125.2 (t, C-2), 115.1 (s, C-14), 113.7 (t, C-11), 73.7 (s, C-8), 71.6 (s, C-7), 64.2 (s, C-1), 55.2 (p, C-13), 45.8 (s, C-5), 36.0 (q, C-4), 27.4 (p, C-15), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), -5.1 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 427.2644, gefunden 427.2654.

(E)-7-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4,4-dimethyl-2-methylen-hept-5-en-1-ol 65



In fünf separaten Ansätzen wird PMB-Ether **178** (je 0.9 g, 2.2 mmol, 1 Äq.) in DCM/pH7-Phosphatpuffer (10:1, 22 mL) gelöst und DDQ (je 0.6 g, 2.6 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend durch Zugabe einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet. Die Ansätze werden vereinigt, filtriert und das Filtrat mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in MeOH (100 mL) aufgenommen und NaBH_4 (840 mg) hinzugefügt, um entstandenen Anisaldehyd zu reduzieren und eine säulenchromatographische Abtrennung zu ermöglichen. Nach 20 min bei RT wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die Reaktionslösung mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1) ergibt Allylalkohol **65** (2.95 g, 10.4 mmol, 93 %) als farbloses Öl.

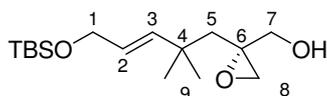
$R_f = 0.16$ (PE:EE = 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.66 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 5.44 (dt, $J = 15.7, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 5.12 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-8), 4.85 (s, 1H, H-8), 4.13 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 2H, H-1), 4.01 (s, 2H, H-7), 2.08 (s, 2H, H-5),

1.64 (bs, 1H, OH), 1.02 (s, 6H, H-9), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 146.6 (q, C-6), 140.8 (t, C-3), 125.3 (t, C-2), 113.0 (s, C-8), 66.6 (s, C-7), 64.1 (s, C-1), 46.3 (s, C-5), 35.9 (q, C-4), 27.4 (p, C-9), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), -5.1 (p, TBS).

Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

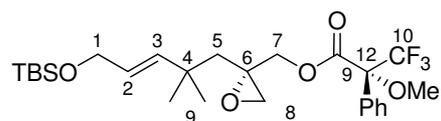
{*R,E*-[5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pent-3-enyl]-oxiranyl}-methanol

70



Zu einer Lösung von (-)-DET (80 μL , 0.47 mmol, 0.21 \AA q.) und frisch aktiviertem Molsieb (4 \AA) in DCM (18 mL) werden bei -25 $^\circ\text{C}$ nacheinander $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.1 mL, 0.33 mmol, 0.15 \AA q.) und eine Lösung von $t\text{BuOOH}$ in Decan ($c = 5\text{-}6$ mol/L, 8.5 mmol-10.2 mmol, 3.7-4.5 \AA q.) zugegeben und die Lösung für 1 h gerührt. Eine Lösung von Allylalkohol **65** (0.646 g, 2.27 mmol, 1 \AA q.) in DCM (1.5 mL) wird zugegeben und die Reaktionslösung für 20 h bei -25 $^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer beendet und auf RT aufgewärmt. Es wird Na_2SO_4 zugegeben bis alles Wasser gebunden ist und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 10:1) das Epoxid **70** (0.628 g, 2.08 mmol, 92%, $ee = 95\%$).

$R_f = 0.20$ (PE:EE = 5:1); $\alpha_D^{20} = +21.2$ ($c = 0.7$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.70 (dd, $J = 15.7, 1.3$ Hz, 1H, H-3), 5.51 (dt, $J = 15.7, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 4.14 (dd, $J = 5.2, 1.3$ Hz, 2H, H-1), 3.67 (dd, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 1H, H-7), 3.61 (dd, $J = 12.3, 8.0$ Hz, 1H, H-7), 2.86 (dd, $J = 4.7, 1.2$ Hz, 1H, H-8), 2.68 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-8), 2.01 (dd, $J = 14.3, 1.2$ Hz, 1H, H-5), 1.90 (dd, $J = 8.0, 3.8$ Hz, 1H, OH), 1.40 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-5), 1.08 (s, 6H, H-9), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 140.5 (t, C-3), 125.7 (t, C-2), 63.8 (s, C-7), 63.5 (s, C-1), 58.4 (q, C-6), 50.7 (s, C-8), 46.3 (s, C-5), 35.5 (q, C-4), 29.2 (p, C-9), 27.4 (p, C-9), 25.9 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), -5.2 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.2018, gefunden: 323.2019.

Mosher-Ester 71

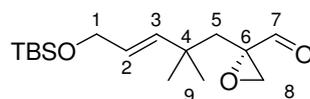
Zu einer Lösung von Alkohol **70** (10 mg, 0.03 mmol, 1 Äq.) in DCM (0.5 mL) werden nacheinander TEA (8 μ L, 0.06 mmol, 1.7 Äq.), (*R*)-Mosher-Chlorid (9 μ L, 0.05 mmol, 1.5 Äq.) und DMAP (1 Ssp.) gegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1 nach 10:1) ergibt Ester **71** (15.9 mg, 0.03 mmol, 92%, d.r. >25:1). Das Diastereomergemisch zeigt folgende Eigenschaften:

$$\alpha_D^{20} = -23.4 \text{ (c = 1.6, CDCl}_3\text{)};$$

Hauptprodukt:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.56-7.54 (m, 2H, Ph), 7.43-7.40 (m, 3H, Ph), 5.58 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 5.48 (dt, *J* = 15.7, 5.0 Hz, 1H, H-2), 4.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-7), 4.10 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-7), 4.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-1), 3.56 (s, 3H, H-11), 2.67 (s, 2H, H-8), 1.99 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H-5), 1.30 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H-5), 1.04 (s, 3H, H-9), 1.03 (s, 3H, H-9), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 166.0 (q, C-13), 139.7 (p, C-3), 132.1 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 127.4 (t, Ph), 127.4 (t, Ph), 126.3 (t, C-2), 124.7 (q, C-10), 121.9 (q, C-12), 67.6 (s, C-7), 63.9 (s, C-1), 55.5 (p, C-11), 55.5 (q, C-6), 50.8 (s, C-8), 45.1 (s, C-5), 35.5 (q, C-4), 28.9 (p, C-9), 27.5 (p, C-9), 25.9 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), -5.1 (p, TBS), -5.1 (p, TBS); **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₆H₃₉O₅F₃SiNa⁺ [M+Na]⁺ 539.2417, gefunden 539.2416.

**(*R,E*)-[5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pent-3-enyl]-oxiran-2-carbaldehyd
64**

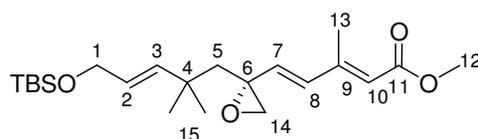


Zu einer Lösung von Alkohol **70** (100 mg, 0.33 mmol, 1 Äq.) in DCM (2.5 mL) werden bei 0 °C nacheinander DMSO (0.25 mL, 3.52 mmol, 10.5 Äq.), TEA (0.25 mL, 1.78 mmol, 5.3 Äq.) und SO₃·Py (200 mg, 1.26 mmol, 3.8 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und durch Zugabe einer wässrigen CuSO₄ Lösung beendet. Die organische Phase wird mit DCM verdünnt und anschließend nacheinander mit Wasser und wässriger NaHCO₃ Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt Aldehyd **64** (91 mg, 0.30 mmol, 92%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.71$ (PE:EE = 2:1); $\alpha_D^{20} = -44.6$ ($c = 3.4$, CDCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 8.90 (s, 1H, H-7), 5.63 (dd, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 5.45 (dt, $J = 15.6, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 4.12 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 2H, H-1), 3.01 (d, $J = 4.8$, 1H, H-8), 2.90 (d, $J = 4.8$ Hz, H-8), 2.22 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.72 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.08 (s, 3H, H-9), 1.06 (s, 3H, H-9), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 198.7 (t, C-7), 140.1 (t, C-3), 126.0 (t, C-2), 63.9 (s, C-1), 60.3 (q, C-6), 50.1 (s, C-8), 40.0 (s, C-5), 36.0 (q, C-4), 29.0 (p, C-9), 27.4 (p, C-9), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), -5.1 (p, TBS), -5.1 (p, TBS).

Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

Trien 63a

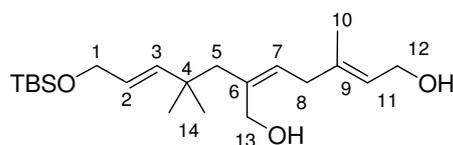


Zu einer Lösung von Phosphonat **66b** (92 mg, 0.35 mmol, 1.76 Äq.) in THF (3.5 mL) wird bei -90 °C eine Lösung von NaHMDS in THF ($c = 2$ mol/L, 0.35 mL, 0.70 mmol, 3.54 Äq.) gegeben. Nach 20 min wird die Lösung auf -90 °C gekühlt und eine Lösung von Aldehyd **64** (50 mg, 0.17 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird auf -60 °C erwärmen gelassen und

6 h bei -60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Diethylether verdünnt, durch Zugabe von Wasser beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (packen: PE:TEA = 50:1, eluieren: PE:EE = 60:1) ergibt Trien **63a** (65.9 mg, 0.17 mmol, *E:Z* = 6.7:1, 84%) und Aldehyd **64** (7 mg, 0.02 mmol, 12%). Nur das *E*-Isomer konnte in reiner Form isoliert werden. Es zeigt folgende Eigenschaften:

$R_f = 0.20$ (PE:EE = 10:1); $\alpha_D^{20} = -28.1$ ($c = 3.3$, CDCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆, C₆H₆ = 7.15 ppm) δ 8.20 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-7), 6.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-8), 5.69 (s, 1H, H-10), 5.67 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-3), 5.41 (dt, $J = 15.8, 5.1$ Hz, 1H, H-2), 4.18 (dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 2H, H-1), 3.37 (s, 3H, H-12), 2.54 (d, $J = 6.0$, 1H, H-14), 2.52 (d, $J = 6.0$ Hz, H-14), 1.70 (s, 3H, H-13), 1.68 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-5), 1.51 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-5), 1.08 (s, 3H, H-5), 1.00 (s, 3H, H-5), 0.98 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS); **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆, C₆H₆ = 128.6 ppm) δ 166.7 (q, C-11), 150.7 (q, C-9), 141.2 (t, C-3), 138.6 (t, C-7), 127.7 (t, C-8), 126.6 (t, C-2), 118.4 (t, C-10), 64.9 (s, C-1), 57.9 (q, C-6), 56.6 (s, C-14), 51.2 (p, C-12), 48.8 (s, C-5), 36.9 (q, C-4), 29.4 (p, C-15), 28.5 (p, C-15), 26.8 (p, TBS), 21.8 (p, C-13), 19.1 (q, TBS), -4.4 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: C₂₂H₃₈O₄SiNa [M+Na]⁺ 417.2437, gefunden: 417.2451.

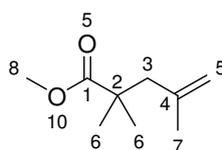
(2*E*,5*Z*)-[(*E*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pent-3-enyl]-5-methyl-hepta-2,5-dien-1,7-diol **46**



Zu einer Suspension von LiAlH₄ (20 mg, 0.53 mmol) in Diethylether (1.5 mL) wird AlCl₃ (13 mg, 0.18 mmol) gegeben. Zu 0.6 mL der so dargestellten Lösung von Alan ($c = 0.12$ mol/L, 0.07 mmol, 2.4 Äq.) wird eine Lösung von Ester **63a** (12 mg, 0.03 mmol, 1 Äq.) in THF (0.5 mL) bei 0 °C zugetropft. Nach 15 min werden nacheinander Essigester und eine wässrige Lösung von Rochelles Salz zugegeben und die Reaktionslösung bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 2:1) ergibt Diol **72** (8.7 mg, 0.02 mmol, 78 %) als Hauptprodukt.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆H₆ = 7.15 ppm) δ 5.82 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 5.58-5.51 (m, 2H, H-1, H-11), 5.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 4.16-4.13 (m, 6H, H-1, H-12, H-13), 2.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-8), 2.17 (s, 2H, H-5), 1.77 (s, 3H, H-10), 1.50-1.33 (m, 2H, 12-OH, 13-OH), 1.10 (s, 9H, TBS), 1.08 (s, 6H, H-14), 0.19 (s, 6H, TBS); **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆, C₆H₆ = 128.62 ppm) δ 142.3 (t, C-3), 139.2 (q, C-6), 138.8 (q, C-9), 130.7 (t, C-11), 126.2 (t, C-2), 125.9 (t, C-7), 64.8 (s, C-1), 61.6 (s, C-13), 59.3 (s, C-12), 50.3 (s, C-8), 37.3 (q, C-4), 31.4 (s, C-5), 28.1 (p, C-14), 26.8 (p, TBS), 24.2 (p, C-10), 19.2 (q, TBS), -4.5 (p, TBS); **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für: C₂₁H₄₀O₃SiNa [M+Na]⁺ 391.2644, gefunden: 391.2658.

2,2,4-Trimethyl-pent-4-ensäuremethylester 179

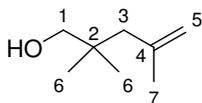


Zu einer Lösung von DIPA (13.5 mL, 100 mmol, 1.1 Äq.) in THF (10 mL) wird bei -78 °C eine Lösung von *n*-BuLi in Cyclohexan (*c* = 2.2 mol/L, 44 mL, 100 mmol, 1.1 Äq.) langsam zugetropft. Die Lösung wird auf 0 °C erwärmt und für 30 min gerührt. Es wird auf -78 °C gekühlt und Isobuttersäuremethylester (10 mL, 90 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird 1.5 h bei -78 °C und anschließend 1 h bei -40 °C gerührt. 2-Chlor-2-methyl-1-propen (10 mL, 100 mmol, 1.1 Äq.) und TBAI (0.63 g, 1.7 mmol, 0.02 Äq.) werden nacheinander zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingengt und ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 50:1) den Ester **179** (12.05 g, 77 mmol, 68%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 4.80 (s, 1H, H-5), 4.65 (s, 1H, H-5), 3.66 (s, 3H, H-8), 2.31 (s, 2H, H-3), 1.65 (s, 3H, H-7), 1.18 (s, 6H, H-6).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.⁷⁹

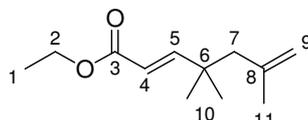
⁷⁹ Carfagna, C., Mariani, L., Musco, A., Sallese, G., Santi, R., *J. Org. Chem.* **1991**, *12*, 3924.

2,2,4-Trimethyl-pent-4-en-1-ol 180

Bei -78 °C wird zu einer Lösung von Ester **179** (0.5 g, 3.2 mmol, 1 Äq.) in THF (10 mL) eine Lösung von DIBAL in THF ($c = 1.3 \text{ mol/L}$, 7.4 mL, 9.6 mmol, 3 Äq.) gegeben. Nach 20 min wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Lösung von Rochelles-Salz beendet und bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die Lösung wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum ergibt Alkohol **180** in quantitativer Ausbeute.

$R_f = 0.60$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$) δ 4.88-4.86 (m, 1H, H-5), 4.71-4.70 (m, 1H, H-5), 3.35 (s, 2H, H-1), 2.01 (s, 2H, H-3), 1.81 (s, 3H, H-7), 0.93 (s, 6H, H-6).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.⁸⁰

(E)-4,4,6-Trimethyl-hepta-2,6-diensäureethyl ester 80

Zu einer Lösung von Alkohol **180** (100 mg, 0.78 mmol, 1 Äq.) in DCM (5 mL) werden nacheinander Kieselgur (0.25 g) und PCC (0.25 g, 1.17 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Nach 2 h wird die Lösung über Florisil gefiltert und im Vakuum eingedunstet. Der Rohaldehyd wird in DCM (2 mL) gelöst und Ylid **69** (1 g, 2.87 mmol, 3.7 Äq.) wird zugegeben und die Lösung bei 50 °C über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Kieselgel adsorbiert und ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 200:1 nach 50:1) Ester **80** (57 mg, 40%).

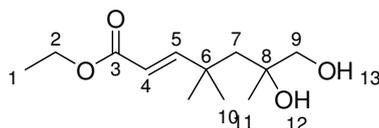
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$) δ 7.00 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 5.72 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.83 (s, 1H, H-9), 4.65 (s, 1H, H-9), 4.19 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H, H-2), 2.11 (s, 2H, H-7), 1.69 (s, 3H, H-11), 1.29 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, H-1), 1.08 (s, 6H, H-10); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0 \text{ ppm}$) δ 167.1 (q, C-3), 158.5 (t, C-5), 142.4

⁸⁰ Shishido, Kozo; Umimoto, Koji; Shibuya, Masayuki, *Heterocycles* **1994**, 3, 641.

(q, C-8), 117.4 (t, C-4), 114.7 (p, C-9), 60.2 (s, C-2), 50.5 (s, C-7), 37.2 (q, C-6), 26.7 (p, C-10), 24.7 (p, C-11), 14.3 (p, C-1).

Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

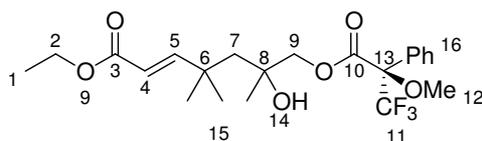
(*E*)-6,7-Dihydroxy-4,4,6-trimethyl-hept-2-ensäureethyl ester **82**



Zu einer Suspension aus frisch hergestelltem AD-mix α (0.24 g) in ^tBuOH/H₂O (1:1, 2 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von Olefin **80** (35 mg, 0.18 mmol, 1 Äq.) in Toluol (0.5 mL) gegeben. Da nach 2 h noch wenig Umsatz erfolgt ist, wird weiteres K₂OsO₄·2H₂O (1 mg, 2.7 μ mol, 0.02 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird bei 0 °C über Nacht gerührt und durch Zugabe einer wässrigen Na₂SO₃-Lösung beendet. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt, mit DCM extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (EE) ergibt Diol **82** (9.7 mg, 0.04 mmol, 24 %, 1:1-Gemisch der enantiomeren Alkohole).

R_f = 0.5 (EE); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-5), 5.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-4), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-2), 3.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H, H-9), 3.31 (d, J = 10.9 Hz, 1H, H-9), 2.01 (bs, 1H, OH), 1.89 (bs, 1H, OH), 1.79 (d, J = 14.7, 1H, H-7), 1.63 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H-7), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-1), 1.19 (s, 3H, H-11), 1.18 (s, 6H, H-10); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 167.1 (q, C-3), 159.0 (t, C-5), 117.1 (t, C-4), 73.6 (q, C-8), 70.9 (s, C-9), 60.3 (s, C-2), 50.1 (s, C-7), 36.8 (q, C-6), 28.9 (p, C-10), 28.3 (p, C-10), 25.0 (p, C-11), 14.3 (p, C-1); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₂₂O₄Na [M+Na]⁺ 253.1416, gefunden 253.1416.

Mosher-Ester **85**

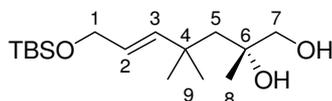


Zu einer Lösung von Diol **82** (7 mg, 0.03 mmol, 1 Äq.) in DCM (0.5 mL) werden nacheinander TEA (7 μ L, 0.05 mmol, 1.6 Äq.), (*S*)-Mosher-Chlorid (8 μ L, 0.04 mmol,

1.4 Äq.) und DMAP (1 Ssp.) gegeben und die Lösung für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt Ester **85** (12 mg, 0.03 mmol, 88%) als 1:1-Gemisch der epimeren tertiären Alkohole. Die Mischung zeigt die folgenden Eigenschaften:

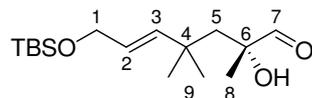
$R_f = 0.13$ (PE:EE = 5:1); $\alpha_D^{20} = +11.0$ ($c = 1.0$, CDCl₃); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₂₂H₂₉O₆F₃Na [M+Na]⁺ 469.1814, gefunden 469.1787 [M+Na]⁺.

(*R,E*)-7-(*tert*-Butyl-dimethylsilanyloxy)-2,4,4-trimethyl-hept-5-en-1,2-diol **79**

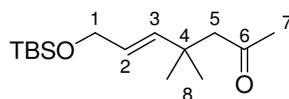


Zu einer Suspension aus LiAlH₄ (63 mg, 1.66 mmol, 5 Äq.) in THF (20 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von Epoxid **70** (100 mg, 0.33 mmol, 1 Äq.) in THF (20 mL) gegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt und nach 1h durch Zugabe einer wässrigen Lösung von Rochelles Salz beendet. Die Lösung wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 3:1) ergibt Diol **79** (73 mg, 0.24 mmol, 73%) als farbloses Öl.

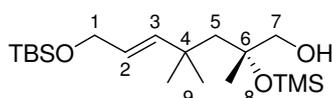
$R_f = 0.23$ (PE:EE = 2:1); $\alpha_D^{20} = +1.5$ ($c = 0.3$, CDCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.81 (dt, $J = 15.8, 1.5$ Hz, 1H, H-3), 5.55 (dt, $J = 15.8, 5.3$ Hz, 1H, H-2), 4.15 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 2H, H-1), 3.40 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-7), 3.31 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-7), 2.04 (bs, 2H, OH), 1.73 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.55 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.21 (s, 3H, H-8), 1.15 (s, 3H, H-9), 1.11 (s, 3H, H-9), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 141.3 (t, C-3), 125.7 (t, C-2), 73.9 (q, C-6), 70.6 (s, C-7), 63.7 (s, C-1), 50.4 (s, C-5), 35.8 (q, C-4), 29.8 (p, C-9), 29.0 (p, C-9), 25.9 (p, TBS), 25.6 (p, C-8), 18.4 (q, TBS), -5.2 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: C₁₆H₃₄O₃SiNa [M+Na]⁺ 325.2175, gefunden: 325.2177.

(*R,E*)-7-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-hydroxy-2,4,4-trimethyl-hept-5-enal 78a

$R_f = 0.16$ (PE:EE = 20:1); $\alpha_D^{20} = +21.6$ ($c = 1.0$ CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 9.53 (s, 1H, H-7), 5.61 (dd, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H, H-3), 5.44 (dt, $J = 15.7, 5.0$ Hz, 1H, H-2), 4.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, H-1), 3.18 (bs, 1H, 6-OH), 1.94 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-5), 1.86 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-5), 1.21 (s, 3H, H-8), 1.08 (s, 3H, H-9), 1.03 (s, 3H, H-9), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 204.2 (t, C-7), 139.7 (t, C-3), 127.1 (t, C-2), 78.9 (q, C-6), 63.6 (s, C-1), 50.5 (s, C-5), 35.8 (q, C-4), 29.7 (p, C-9), 29.4 (p, C-9), 26.0 (p, TBS), 25.9 (p, C-8), 18.4 (q, TBS), -5.2 (p, TBS), -5.2 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.2018, gefunden: 323.2017.

7-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4,4-dimethyl-hept-5-en-2-on 86

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.73 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 5.47 (dt, $J = 15.7, 5.1$ Hz, 1H, H-2), 4.14 (dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 2H, H-1), 2.41 (s, 2H, H-5), 2.09 (s, 3H, H-7), 1.11 (s, 6H, H-8), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 208.2 (q, C-6), 139.2 (t, C-3), 125.9 (t, C-2), 64.0 (s, C-1), 55.3 (s, C-5), 35.4 (q, C-4), 32.2 (p, C-7), 27.3 (p, C-8), 25.9 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), -5.1 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 293.1913, gefunden: 293.1924.

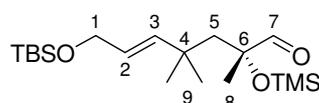
(*R,E*)-7-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2,4,4-trimethyl-2-trimethylsilyloxy-hept-5-en-1-ol 181

Zu einer Lösung von Diol **79** (100 mg, 0.33 mmol, 1 Äq.) in DCM (5 mL) werden nacheinander 2,6-Lutidin (0.25 mL, 2.15 mmol, 6.5 Äq.) und TMSOTf (0.25 mL, 1.38 mmol,

4.2 Äq.) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und nach 10 min durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in MeOH (5 mL) aufgenommen und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ über einen Zeitraum von 4 h mit PPTS (insgesamt 360 mg, 1.43 mmol, 4.3 Äq.) behandelt. Die Reaktion wird durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer beendet und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 10:1) ergibt TMS-Ether **181** (121 mg, 0.32 mmol, 98 %).

$R_f = 0.37$ (PE:EE = 10:1); $\alpha_D^{20} = -3.14$ ($c = 1.6$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.72 (d, $J = 15.7$, 1H, H-3), 5.45 (dt, $J = 15.7$, 5.5 Hz, 1H, H-2), 4.13 (dd, $J = 5.5$, 1.4 Hz, 2H, H-1), 3.37 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-7), 3.32 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-7), 2.00 (bs, 1H, 7-OH), 1.70 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.58 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.24 (s, 3H, H-8), 1.10 (s, 3H, H-9), 1.06 (s, 3H, H-9), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 9H, TMS), 0.06 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 142.1 (t, C-3), 124.3 (t, C-2), 77.8 (q, C-6), 70.2 (s, C-7), 64.1 (s, C-1), 51.5 (s, C-5), 35.6 (q, C-4), 30.0 (p, C-9), 28.7 (p, C-9), 26.5 (p, C-8), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 2.6 (p, TMS), -5.2 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 397.2570, gefunden: 397.2570.

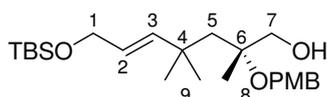
(*R,E*)-7-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2,4,4-trimethyl-2-trimethylsilyloxy-hept-5-enal **78b**



Zu einer Lösung von Alkohol **181** (123 mg, 0.33 mmol, 1 Äq.) in DCM (2 mL) wird DESS-MARTIN-Reagenz (300 mg, 0.71 mmol, 2.16 Äq.) gegeben und die Lösung für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Na_2SO_3 -Lösung beendet und bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt den Aldehyd **78b** (99 mg, 0.27 mmol, 81%).

$\alpha_D^{20} = +0.26$ ($c = 2.7$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 9.58 (s, 1H, H-7), 5.57 (d, $J = 15.7$, 1H, H-3), 5.39 (dt, $J = 15.7$, 5.2 Hz, 1H, H-2), 4.11 (dd, $J = 5.2$, 1.4 Hz, 2H, H-1), 1.85 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.69 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-5), 1.69 (s, 3H, H-8), 1.08 (s, 3H, H-9), 1.01 (s, 3H, H-9), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.15 (s, 9H, TMS), 0.06 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 205.8 (t, C-7), 141.2 (t, C-3), 125.5 (t, C-2), 81.8 (q, C-6), 64.2 (s, C-1), 53.3 (s, C-5), 35.6 (q, C-4), 29.7 (p, C-9), 28.2 (p, C-9), 26.0 (p, TBS), 25.8 (p, C-8), 18.4 (q, TBS), 2.4 (p, TMS), -5.1 (p, TBS), -5.1 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 395.2414, gefunden: 395.2419.

(*R,E*)-7-(*tert*-Butyl-dimethylsilanyloxy)-2-(4-methoxy-benzyloxy)-2,4,4-trimethyl-hept-5-en-1-ol 91

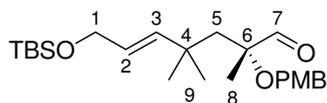


Zu einer Lösung von Diol **79** (268 mg, 0.89 mmol, 1 Äq.) in DCM (13 mL) werden nacheinander Anisaldehyddimethylacetal (0.54 mL, 3.16 mmol, 3.57 Äq.) und PPTS (106 mg, 0.42 mmol, 0.48 Äq.) gegeben und die Lösung für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von TEA (2 mL) beendet und die Reaktionslösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Petrolether aufgenommen und das ausgefallene Ammoniumsalz durch Filtration über Kieselgur entfernt. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und in Toluol (8 mL) aufgenommen. Zu dieser Lösung wird bei -78 °C eine Lösung von DIBAL in Toluol ($c = 1.3$ mol/L, 1.4 mL, 1.82 mmol, 2.04 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wird auf -78 °C gekühlt und nacheinander Essigester und eine wässrige Lösung von Rochelles Salz zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 10:1) ergibt PMB-Ether **91** (338 mg, 0.79 mmol, 89 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (PE:EE = 5:1); $\alpha_D^{20} = +0.6$ ($c = 1.8$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, PMB), 5.76 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 5.47 (dt, $J = 15.7$, 5.5 Hz, 1H, H-2), 4.39 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.34 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.13 (dd, $J = 5.5$ Hz, 1.4 Hz, 2H, H-1), 3.80 (s, 3H, PMB),

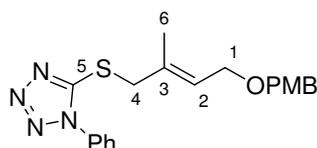
3.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-7), 3.48 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-7), 2.02 (bs, 1H, 7-OH), 1.77 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-5), 1.69 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-5), 1.27 (s, 3H, H-8), 1.14 (s, 3H, H-9), 1.12 (s, 3H, H-9), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 158.9 (q, PMB), 141.8 (t, C-3), 131.2 (q, PMB), 128.9 (t, PMB), 124.5 (t, C-2), 113.8 (t, PMB), 78.8 (q, C-6), 67.7, (s, C-7), 64.1 (s, PMB), 63.0 (s, C-1), 55.3 (p, PMB), 47.4 (s, C-5), 35.5 (q, C-4), 29.6 (p, C-9), 29.0 (p, C-9), 26.0 (p, TBS), 21.8 (p, C-8), 18.4 (q, TBS), -5.2 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 445.2750, gefunden: 445.2759.

(*R,E*)-7-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(4-methoxy-benzyloxy)-2,4,4-trimethyl-hept-5-enal 78c



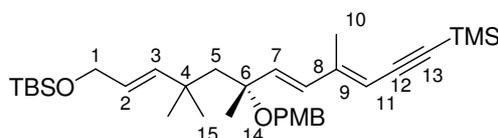
Zu einer Lösung von Alkohol **91** (390 mg, 0.93 mmol, 1Äq.) in DCM (10 mL) wird DESS-MARTIN-Reagenz (0.6 g, 1.42 mmol, 1.53 Äq.) gegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Na_2SO_3 Lösung beendet und bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt Aldehyd den **78c** (317 mg, 0.75 mmol, 82%).

$R_f = 0.26$ (PE:EE = 5:1); $\alpha_D^{20} = +0.6$ ($c = 1.8$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 9.69 (s, 1H, H-7), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 5.62 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 5.43 (dt, $J = 15.7, 5.3$ Hz, 1H, H-2), 4.44 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.36 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.09 (dd, $J = 5.3, 1.2$ Hz, 2H, H-1), 3.81 (s, 3H, PMB), 1.88 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.84 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.33 (s, 3H, H-8), 1.11 (s, 3H, H-9), 1.07 (s, 3H, H-9), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.05 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 205.7 (t, C-7), 159.0 (q, PMB), 141.0 (t, C-3), 130.6 (q, PMB), 128.8 (t, PMB), 125.7 (t, C-2), 113.8 (t, PMB), 83.5 (q, C-6), 65.5 (s, PMB), 64.1 (s, C-1), 55.3 (p, PMB), 50.2 (s, C-5), 35.7 (q, C-4), 29.6 (p, C-9), 28.6 (p, C-9), 26.0 (p, TBS), 20.4 (p, C-8), 18.4 (q, TBS), -5.1 (p, TBS), -5.1 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 443.2594, gefunden: 443.2586.

(E)-5-[4-(4-Methoxy-benzyloxy)-2-methyl-but-2-enylsulfanyl]-1-phenyl-1H-tetrazol 64

Zu einer Lösung von Alkohol **93** (0.5 g, 2.25 mmol, 1 Äq.) in THF (23 mL) werden nacheinander 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (0.6 g, 3.39 mmol, 1.5 Äq.), PPh₃ (0.88 g, 3.37 mmol, 1.5 Äq.) und DEAD (0.52 mL, 3.37 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung für 2.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Methanol beendet und die Lösung auf Kieselgel adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1) ergibt Thioether **94** (0.77 g, 2.01 mmol, 90%).

$R_f = 0.80$ (PE:EE = 2:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.59-7.54 (m, 5H, Ph), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 5.8 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-2), 4.43 (s, 2H, PMB), 4.08 (s, 2H, H-4), 4.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1), 3.81 (s, 3H, H-PMB), 1.77 (s, 3H, H-6); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 159.2 (q, PMB), 153.7 (q, C-5), 133.6 (q, Ph), 132.9 (q, PMB), 130.1 (t, Ph), 129.7 (t, Ph), 129.4 (t, PMB), 129.2 (q, C-3), 123.8 (t, Ph), 127.7 (t, C-2), 113.7 (t, PMB), 71.2 (s, PMB), 65.8 (s, C-1), 55.2 (p, PMB), 42.0 (s, C-4), 15.8 (p, C-6); HRMS (ESI): m/z : berechnet für: C₂₀H₂₂O₂SN₄Na [M+Na]⁺ 405.1361, gefunden: 405.1358.

Trien 76d

Zu einer Lösung von Phosphonat **66a** (240 mg, 0.83 mmol, 2.5 Äq.) in THF (1.5 mL) wird bei -78 °C eine Lösung von NaHMDS in Toluol ($c = 0.6$ mol/L, 1.34 mL, 0.80 mmol, 2.4 Äq.) gegeben. Nach 60 min wird eine Lösung von Aldehyd **78c** (139 mg, 0.33 mmol, 1 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt das all-*E*-konfigurierte Trien **76d**.

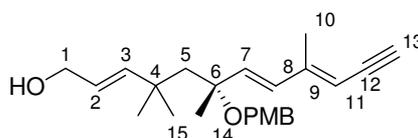
(138 mg, 0.25 mmol, 75%) zusammen mit etwa 10% eines isomeren Produktes. Die Mischung zeigt folgende Eigenschaften:

$R_f = 0.22$ (PE:EE = 50:1); $\alpha_D^{20} = -62.4$ ($c = 1.8$, CDCl_3).

NMR-Daten des Hauptisomers:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.17 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-7), 5.88 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-8), 5.70 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-3), 5.49 (s, 1H, H-11), 5.38 (dt, $J = 15.6, 5.5$ Hz, 1H, H-2), 4.29 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.23 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-1), 3.82 (s, 3H, PMB), 2.03 (s, 3H, H-10), 1.85 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-5), 1.75 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-5), 1.40 (s, 3H, H-14), 1.09 (s, 6H, H-15), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.23 (s, 9H, TMS), 0.08 (s, 6H, TBS); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 158.7 (q, PMB), 147.9 (q, C-9), 142.0 (t, C-3), 138.5 (t, C-7), 131.8 (q, PMB), 131.2 (t, C-11), 128.7 (t, PMB), 124.2 (t, C-2), 113.6 (t, PMB), 109.5 (t, C-11), 103.6 (q, C-12), 101.4 (q, C-13), 78.4 (q, C-6), 64.4 (s, PMB), 63.9 (s, C-1), 55.3 (p, PMB), 54.4 (s, C-5), 35.9 (q, C-4), 29.8 (p, C-15), 28.9 (p, C-15), 26.0 (p, TBS), 23.6 (p, C-14), 18.4 (q, TBS), 15.4 (p, C-10), 0.03 (p, TMS), -5.1 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 577.3509, gefunden: 577.3510.

Trien **76e**

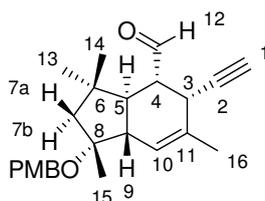


Zu einer Lösung von Silylether **76d** (128 mg, 0.24 mmol, 1 Äq.) in THF (2.5 mL) wird eine Lösung von TBAF (190 mg, 0.60 mmol, 2.5 Äq.) in THF (2.5 mL) bei 0 °C gegeben. Die Lösung wird 30 min bei RT gerührt und durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1) ergibt 108 mg eines gelben Öls, das Trien **76e** als Hauptkomponente enthält und folgende Eigenschaften aufweist:

$R_f = 0.20$ (PE:EE = 5:1); $\alpha_D^{20} = -55.2$ ($c = 0.9$, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.18 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-7), 5.88 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-8), 5.76 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 5.45 (dt, $J = 15.7, 5.9$ Hz, 1H, H-2), 5.45 (s, 1H, H-11), 4.29 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.23 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.04 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-1), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-13), 2.02 (s, 3H, H-10), 1.86 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.73 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.39 (s, 3H, H-14), 1.08 (s, 3H, H-15), 1.07 (s, 3H, H-15); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 158.8 (q, PMB), 148.3 (q, C-9), 143.9 (t, C-3), 138.8 (t, C-7) 131.7 (q, PMB), 130.9 (t, C-11), 128.6 (t, PMB), 123.6 (t, C-2), 113.7 (t, PMB), 108.6 (t, C-11), 83.9 (q, C-12), 81.9 (t, C-13), 78.4 (q, C-6), 64.4 (s, PMB), 63.9 (s, C-1), 55.3 (p, PMB), 54.2 (s, C-5), 36.1 (q, C-4), 29.7 (p, C-15), 29.2 (p, C-15), 23.9 (p, C-14), 15.3 (p, C-10); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 391.2249, gefunden: 391.2252.

Diels-Alder-Reaktion: Allgemeine Vorschrift:

Zu einer Lösung von DESS-MARTIN-Reagenz (1.5 Äq.), MacMillan Katalysator **59** (0.9 Äq.) und *p*-TSA (0.2 Äq.) in CH_3CN wird Alkohol **76e** (1 Äq.) in CH_3CN bei -10 °C gegeben. Nach vollständiger Oxidation (1 h) wird auf die angegebene Temperatur gekühlt und für die angegebene Zeit stehen gelassen.



$R_f = 0.20$ (PE:EE = 5:1); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 9.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-12), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 5.73 (d, $J = 1$ Hz, 1H, H-10), 4.44 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PMB), 4.36 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-3), 2.81 (dd, $J = 12.1, 12.0$ Hz, 1H, H-5), 2.47 (ddd, $J = 12.0, 5.6, 5.5$ Hz, 1H, H-4), 2.28 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1), 2.15 (ddd, $J = 12.1, 2.1, 2.1$ Hz, 1H, H-9), 2.03 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-7b), 1.83 (s, 3H, H-16), 1.46 (d, $J = 14.3$, 1H, H-7a), 1.38 (s, 3H, H-15), 1.10 (s, 3H, H-13), 0.89 (s, 3H, H-14); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 205.9 (t, C-12), 158.6 (q, PMB), 132.7 (q, C-11), 132.0 (q, PMB), 128.2 (t, PMB), 122.9 (t, C-10), 113.6 (t, PMB), 81.6 (q, C-2), 81.3

(q, C-8), 73.0 (t, C-1), 63.9 (s, PMB), 55.3 (p, PMB), 54.5 (s, C-7), 52.5 (t, C-9), 52.1 (t, C-4), 45.6 (t, C-5), 37.2 (q, C-6), 34.1 (t, C-3), 31.3 (C-13), 25.1 (p, C-14), 22.2 (p, C-15), 21.4 (p, C-16); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $C_{24}H_{34}NO_3$ $[M+NH_4]^+$ 384.2539, gefunden: 384.2540.

1D-NOE-Kontakte:

i. Einstrahlpunkt 2.15 ppm (H-9), NOE-Kontakte zu:

H-10, H-5 (schwach), H-4, H-7a, H-15, H-14

ii. Einstrahlpunkt 1.38 ppm (H-15), NOE-Kontakte zu:

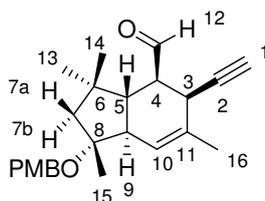
H-10, PMB, H-9, H-7a

iii. Einstrahlpunkt 1.10 ppm (H-13), NOE-Kontakte zu:

H-12, H-5, H-7b, H-14

iv. Einstrahlpunkt 0.89 ppm (H-14), NOE-Kontakte zu:

H-12, H-4, H-9, H-7, H-13



$R_f = 0.20$ (PE:EE = 5:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 9.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-12), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 5.66 (s, 1H, H-10), 4.43 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, PMB), 4.34 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.16 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-3), 2.72 (dd, $J = 12.2, 1.7$ Hz, 1H, H-9) 2.53 (ddd, $J = 11.5, 5.6, 5.4$ Hz, 1H, H-4), 2.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 2.14 (dd, $J = 12.1, 12.1$ Hz, 1H, H-5), 2.00 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-7a), 1.83 (s, 3H, H-16), 1.63 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-7b), 1.27 (s, 3H, H-15), 1.08 (s, 3H, H-13), 1.01 (s, 3H, H-14); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0$ ppm) δ 205.3 (t, C-12), 158.9 (q, PMB), 132.7 (q, C-11), 132.2 (q, PMB), 128.7 (t, PMB), 123.8 (t, C-10), 113.8 (t, PMB), 81.8 (q, C-8), 81.7 (q, C-2), 73.1 (t, C-1), 65.0 (s, PMB), 55.3 (p, PMB), 54.8 (s, C-7), 52.1 (t, C-4), 51.0 (t, C-9),

46.1 (t, C-5), 37.2 (q, C-6), 34.2 (t, C-3), 31.3 (C-13), 24.4 (p, C-14), 22.2 (p, C-15), 21.3 (p, C-16); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $C_{24}H_{34}NO_3$ $[M+NH_4]^+$ 384.2539, gefunden: 384.2540.

1D-NOE-Kontakte:

i. Einstrahlpunkt 2.72 ppm (H-9), NOE-Kontakte zu:

PMB, H-4, H-7a, H-14

ii. Einstrahlpunkt 1.27 ppm (H-15), NOE-Kontakte zu:

PMB, 5, 7b

iii. Einstrahlpunkt 1.08 ppm (H-13), NOE-Kontakte zu:

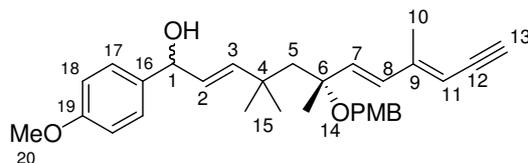
H-12, H-5, H-7b, H-14

iv. Einstrahlpunkt 1.01 ppm (H-14), NOE-Kontakte zu:

H-12, H-9, H-4, H-7a, H-13.

Darstellung der Verbindungen **100a-g**: Repräsentative Vorschrift:

Zu einer Lösung des Alkohols **76e** in DCM ($c = 0.1$ mol/L) wird TPAP (1.5-2 Äq.) bei -20 °C gegeben. Nach 30 min wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und der Rückstand wird in THF ($c = 0.1$ mol/L) aufgenommen. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und eine Lösung des entsprechenden Grignard-Reagenzes zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei -78 °C gerührt, bis eine DC-Kontrolle die vollständige Umsetzung des Substrates anzeigt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt die Triene **100a-g** als 1:1-Diastereomergemisch. Die Identität der Produkte ist durch 1H -NMR und Massenspektrometrie gesichert.

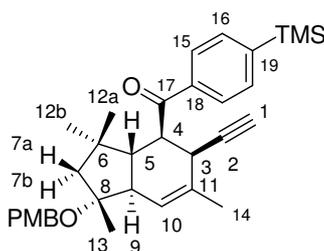
Trien 100a

$R_f = 0.20$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.25-7.21 (m, 4H, H-17, PMB), 6.88-6.85 (m, 4H, H-18, PMB), 6.16+6.13 (2x d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-7), 5.88-5.82 (m, 2H, H-8, H-3), 5.50+5.49 (2x dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H, H-2), 5.41 (s, 1H, H-11), 5.07-5.04 (s, 1H, H-1), 4.28+4.27 (2x d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.22 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 2x 3.80 (2x s, 3H, PMB), 3.79 (s, 3H, H-20), 3.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-13), 2.00 (s, 3H, H-10), 1.85 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.76+1.74 (2x d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-5), 1.67-1.65 (m, 1H, OH), 1.37+1.36 (2x s, 3H, H-14), 1.10+1.08+1.08+1.06 (4x s, 6H, H-15); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 159.0+158.9+158.7+158.8 (q, C-19, PMB), 2x 148.3 (q, C-9), 142.8+142.7 (t, C-3), 138.7 (t, C-7), 135.7+135.7 (q, C-16) 131.7 (q, PMB), 131.1+131.0 (t, C-8), 128.7+128.6 (t, PMB), 127.5+127.4 (t, C-17), 127.3+127.2 (t, C-2), 113.9+113.8+113.7 (t, C-18, PMB), 108.7+108.8 (t, C-11), 83.9+83.8 (t, C-12), 81.9 (t, C-13), 78.4+78.3 (q, C-6), 75.0+74.9 (t, C-1), 64.0+63.9 (s, PMB), 55.3 (p, C-20, PMB), 54.3+54.1 (s, C-5), 36.2+36.1 (q, C-4), 29.7+29.5+29.5+29.2 (p, C-15), 23.8+23.6 (p, C-14), 15.3 (p, C-10); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für: $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ 497.2668 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 497.2671.

Diels-Alder-Reaktionen der Substrate **100a-g**: Repräsentative Vorschrift:

Zu einer Lösung des Triens **100** in DCM ($c \approx 0.05$ mol/L) wird TPAP (1.5 Äq.) bei -40 °C gegeben. Die Reaktionslösung wird bei der angegebenen Temperatur gerührt, bis eine DC-Kontrolle die vollständige Umsetzung des Substrates anzeigt (etwa 3.5 h). Die Reaktionsmischung wird direkt über Kieselgel chromatographiert. Die Diels-Alder Produkte **102** und **103** werden in den angegebenen Ausbeuten und Verhältnissen gebildet^[14].

^[14] Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnis erfolgt durch Vergleich der Integrale des olefinischen Protons. Die Zuordnung erfolgt in Analogie zu den Bicyclen **74a**+**74b**. Nur im Falle von Addukt **102g** konnten ausreichende Mengen für eine vollständige Charakterisierung erhalten werden. Die in Analogie zu **74** zugeordnete Stereochemie erwies sich als korrekt.

Bicyclus 102g

$R_f = 0.37$ (PE:EE = 10:1); $\alpha_D^{20} = +52.6$ ($c = 0.4$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-15), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-16), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, PMB), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, PMB), 5.73 (s, 1H, H-10), 4.50 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.36 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 3.88 (dd, $J = 11.2, 5.0$ Hz, 1H, H-4), 3.83 (s, 3H, PMB), 3.28 (bd, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-3), 2.78 (dd, $J = 12.3, 1.9$ Hz, 1H, H-9), 2.28 (dd, $J = 12.3, 11.2$ Hz, 1H, H-5), 2.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 1.96 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-7b), 1.85 (s, 3H, H-14), 1.75 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-7a), 1.32 (s, 3H, H-13), 1.24 (s, 3H, H-12), 0.93 (s, 3H, H-12b), 0.32 (s, 9H, TMS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 199.1 (q, C-17), 158.9 (q, PMB), 147.0 (q, C-19), 137.1 (q, C-18), 133.8 (t, C-16), 133.1 (q, C-11), 131.8 (q, PMB), 128.7 (t, PMB), 127.0 (t, C-15), 123.7 (t, C-10), 113.7 (t, PMB), 82.3 (q, C-2), 81.2 (q, C-8), 73.0 (t, C-1), 65.0 (s, PMB), 55.3 (s, C-7), 55.3 (p, PMB), 52.0 (t, C-9), 48.8 (t, C-4), 45.3 (t, C-5), 37.5 (q, C-6), 37.0 (t, C-3), 31.7 (p, C-12), 26.2 (p, C-12), 21.9 (p, C-13), 21.2 (p, C-14), -1.3 (p, TMS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{SiNa}$: 537.2801 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 537.2797.

1D-NOE-Kontakte:

i. Einstrahlpunkt 2.78 ppm (H-9), NOE-Kontakte zu:

H-10, PMB, H-4

ii. Einstrahlpunkt 2.28 ppm (H-5), NOE-Kontakte zu:

H-13

iii. Einstrahlpunkt 1.32 ppm (H-13), NOE-Kontakte zu:

H-10, PMB, H-9 (schwach), H-5 (stark), H-7a

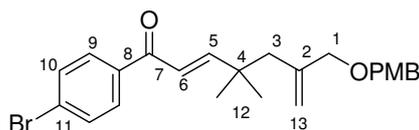
iv. Einstrahlpunkt 1.24 ppm (H-12a), NOE-Kontakte zu:

H-15, H-16, H-5 (stark), H-7a, H-12b

v. Eintrahlpunkt 0.93 ppm, (H-12b), NOE-Kontakte zu:

H-15, H-4 (stark), H-9 (stark), H-7b (stark)

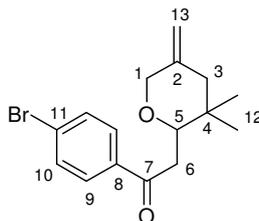
(E)-1-(4-Bromphenyl)-6-(4-methoxybenzyloxymethyl)-4,4-dimethyl-hepta-2,6-dien-1-on
106



Zu einer Suspension aus NaH (60% in Mineralöl, 121 mg, 3.30 mmol, 2.19 Äq.) in THF (2 mL) wird eine Lösung von Phosphonat **108** (930 mg, 2.78 mmol, 2.01 Äq.) in THF (3 mL) gegeben. Nach 1 h bei RT wird eine Lösung von Aldehyd **21** (363 mg, 1.38, 1 Äq.) in THF (5 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für 20 h auf 80 °C erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer NH₄Cl-Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt Ester **106** (524 mg, 1.18 mmol, 85%).

$R_f = 0.24$ (PE:EE = 10:1) ; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-9), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-10), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 7.11 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-5), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.72 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-6), 5.21 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-13), 4.96 (s, 1H, H-13), 4.33 (s, 2H, PMB), 3.88 (s, 2H, H-1), 3.81 (s, 3H, PMB), 2.27 (s, 2H, H-3), 1.17 (s, 6H, H-12); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 189.9 (q, C-7), 159.1 (t, C-5), 159.1 (q, PMB), 142.6 (q, C-2), 136.8 (q, C-8), 131.8 (t, C-10), 130.3 (q, PMB), 130.1 (t, C-9), 129.3 (t, PMB), 127.6 (q, C-11), 121.5 (t, C-6), 116.0 (s, C-13), 113.7 (t, PMB), 73.4 (s, PMB), 71.7 (s, C-1), 55.2 (p, PMB), 45.3 (s, C-3), 37.7 (q, C-4), 26.8 (p, C-12); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₂₄H₂₈O₃Br: 443.1222 [M+H]⁺, gefunden: 443.1218.

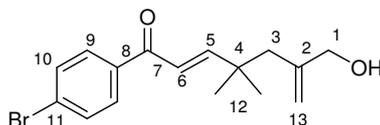
1-(4-Bromphenyl)-2-(3,3-dimethyl-5-methylen-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethanon 110



Zu einer Lösung von PMB-Ether **106** (50 mg, 0.11 mmol, 1 Äq.) in DCM/pH7-Puffer (1.1 mL, 10:1) wird DDQ (30 mg, 0.13 mmol, 1.17 Äq.) gegeben. Nach 10 h wird die Reaktion durch Zugabe einer NaHCO₃-Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt Pyran **110** (20.4 mg, 0.06 mmol, 56%).

$R_f = 0.48$ (PE:EE = 10:1); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-9), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-10), 4.79 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-13), 4.73 (s, 1H, H-13), 4.09 (dd, $J = 12.3, 1.4$ Hz, 1H, H-1), 3.90 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-1), 3.85 (dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1H, H-5), 3.13 (dd, $J = 15.7, 9.6$ Hz, 1H, H-6), 2.76 (dd, $J = 15.7, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 2.18 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, H-3), 2.05 (dd, $J = 13.3, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 0.94 (s, 3H, H-12), 0.94 (s, 3H, H-12); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 198.3 (q, C-7), 142.3 (q, C-2), 136.3 (q, C-8), 131.8 (t, C-10), 129.9 (t, C-9), 128.1 (q, C-11), 110.2 (s, C-13), 81.1 (t, C-5), 72.6 (s, C-1), 47.4 (s, C-3), 39.0 (s, C-6), 35.4 (q, C-4), 26.8 (p, C-12) 19.5 (p, C-12); **HRMS**: Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

(E)-1-(4-Bromphenyl)-6-hydroxymethyl-4,4-dimethyl-hepta-2,6-dien-1-on 109

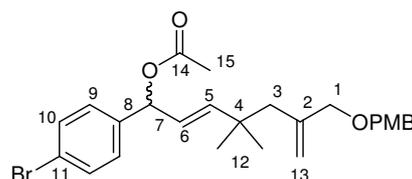


Zu einer Lösung von PMB-Ether **106** (100 mg, 0.22 mmol, 1 Äq.) in DCM (1 mL) wird DDQ (60 mg, 0.26 mmol, 1.18 Äq.) gegeben. Nach 14 h wird die Reaktion durch Zugabe einer NaHCO₃-Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt Allylalkohol **109** (45 mg, 0.14 mmol, 62%).

$R_f = 0.24$ (PE:EE = 10:1) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-9), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-10), 7.04 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-5), 6.68 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-6), 5.21 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-13), 4.89 (s, 1H, H-13), 3.88 (s, 2H, H-1), 2.19 (s, 2H, H-3), 1.12 (s, 6H, H-12); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 189.7 (q, C-7), 158.9 (t, C-5), 142.2 (q, C-2), 136.7 (q, C-8), 131.8 (t, C-10), 130.0 (t, C-9), 127.9 (q, C-11), 121.5 (t, C-6), 115.6 (s, C-13), 68.4 (s, C-1), 45.4 (s, C-3), 37.7 (q, C-4), 26.7 (p, C-12).

Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

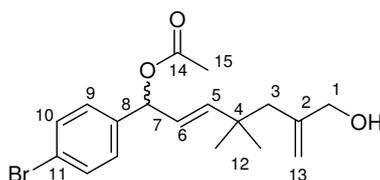
Allylacetat **182**



Zu einer Lösung von Keton **106** (1.079 g, 2.41 mmol, 1 Äq.) in Methanol (12 mL) wird NaBH_4 (110 mg, 2.91 mmol, 1.20 Äq.) gegeben. Nach 45 min bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in DCM (2 mL) aufgenommen und es werden nacheinander TEA (0.63 mL, 4.54 mmol, 1.87 Äq.), AcCl (0.26 mL, 3.64 mmol, 1.5 Äq.) und DMAP (44 mg, 0.36 mmol, 0.15 Äq.) zugegeben. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt Allylacetat **182** (559 mg, 1.15 mmol, 47 %)

$R_f = 0.14$ (PE:EE = 10:1) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-9), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, PMB), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-10), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-7), 5.72 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-5), 5.46 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H, H-6), 5.14 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-13), 4.86 (s, 1H, H-13), 4.35 (s, 2H, PMB), 3.80 (s, 5H, H-1, PMB), 2.07 (s, 5H, H-3, H-15), 1.01 (s, 3H, H-12), 1.00 (s, 3H, H-12); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 169.9 (q, C-14), 159.1 (q, PMB), 144.3 (t, C-5), 143.0 (q, C-2), 138.9 (q, C-8), 131.6 (t, C-10), 130.5 (q, PMB), 129.2 (t, PMB), 128.6 (t, C-9), 124.0 (t, C-6), 121.8 (q, C-11), 115.4 (s, C-13), 113.8 (t, PMB), 75.7 (t, C-7), 73.6 (s, PMB), 71.5 (s, C-1), 55.3 (p, PMB), 45.7 (s, C-3), 36.5 (q, C-4), 27.4 (p, C-12), 27.2 (p, C-12) 21.3 (p, C-15); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{BrNa}$: 509.1303 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 509.1304.

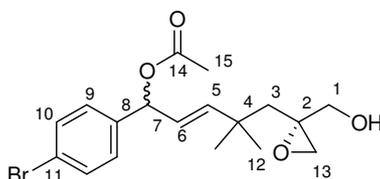
Allylacetat **183**



Zu einer Lösung von PMB-Ether **182** (10 mg, 0.02 mmol, 1 Äq.) in DCM (1 mL) wird DDQ (6 mg, 0.03 mmol, 1.29 Äq.) gegeben. Nach 6 h wird erneut DDQ (6 mg) zugegeben. Nach 14h wird die Reaktion durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 -> 2:1) ergibt Allylalkohol **183** (5.3 mg, 0.01 mmol, 70 %).

$R_f = 0.13$ (PE:EE = 5:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-9), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-10), 6.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-7), 5.76 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-5), 5.44 (dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H, H-6), 5.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-13), 4.81 (s, 1H, H-13), 3.95 (s, 2H, H-1), 2.10 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, H-3), 2.10 (s, 3H, H-15), 2.06 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, H-3), 1.02 (s, 3H, H-12), 1.01 (s, 3H, H-12); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 170.2. (q, C-14), 146.1 (q, C-2), 144.4 (t, C-5), 138.7 (q, C-8), 131.7 (t, C-10), 128.5 (t, C-9), 124.1 (t, C-6), 121.9 (q, C-11), 113.2 (s, C-13), 75.9 (t, C-7), 66.4 (s, C-1), 45.9 (s, C-3), 36.4 (q, C-4), 27.6 (p, C-12), 26.9 (p, C-12), 21.3 (p, C-15); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₈H₂₃O₃BrNa: 389.0728 [M+Na]⁺, gefunden: 389.0733.

Epoxid **111**



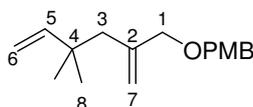
Zu einer Lösung von (-)-DET (20 μ L, 0.12 mmol, 0.18 Äq.) und frisch aktiviertem Molsieb (4 Å) in DCM (6 mL) werden bei -25 °C nacheinander Ti(O^{*i*}Pr)₄ (300 μ L, 0.10 mmol, 0.16 Äq.) und eine Lösung von ^{*t*}BuOOH in Decan ($c = 5-6$ mol/L, 0.5 mL, 2.5 mmol-3.0 mmol, 3.92-4.71 Äq.) zugegeben und die Lösung wird für 1 h gerührt. Eine Lösung von Allylalkohol **183** (234 mg, 0.64 mmol, 1 Äq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung für 20

h bei -25 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer beendet und auf RT aufgewärmt. Es wird Na₂SO₄ zugegeben, bis alles Wasser gebunden ist und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 10:1) das Epoxid **111** (235 mg, 0.61 mmol, ~96%). Das Diastereomergemisch zeigt folgende Eigenschaften:

$R_f = 0.56$ (EE) ; $\alpha_D^{20} = +17.2$ ($c = 2.9$, CDCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-9), 7.21 (2x d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-10), 6.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-7), 5.81+5.80 (2x d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-5), 5.55-5.48 (m, 1H, H-6), 3.66-3.46 (m, 2H, H-1), 2.80 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-13), 2.61 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-13), 2.08+1.94 (2x d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-3), 2.11 (s, 3H, H-15), 1.46+1.34* (2x d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-3), 1.08+1.07 (2x s, 3H, H-12), 1.05 (s, 3H, H-12); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 170.2. (q, C-14), 144.2+144.0 (t, C-5), 138.5+138.4 (q, C-8), 131.7+131.6 (t, C-10), 128.5+128.4 (t, C-9), 124.5+124.4 (t, C-6), 122.0+121.9 (q, C-11), 75.9+75.8 (t, C-7), 63.5 (s, C-1), 58.2+58.1 (q, C-2), 50.7+50.5 (s, C-13), 45.8+45.7 (s, C-3), 35.9+35.8 (q, C-4), 29.2+28.5 (p, C-12), 27.7+26.7 (p, C-12), 21.3 (p, C-15); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₈H₂₃O₄BrNa: 405.0677 [M+Na]⁺, gefunden: 405.0667.

*Aufgrund von Signalüberlagerungen (auch mit Verunreinigungen) können die gekennzeichneten Signale nicht mit letzter Sicherheit zugeordnet werden.

1-(4,4-Dimethyl-2-methylene-hex-5-enyloxymethyl)-4-methoxy-benzol **184**

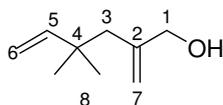


Zu einer Lösung von KO^tBu (0.62 g, 5.52 mmol, 1.2 Äq.) in THF (37 mL) wird Ph₃PCH₂Br (1.94 g, 5.42 mmol, 2.06 Äq.) gegeben und die gelbe Lösung für 20 min bei RT gerührt. Aldehyd (0.69 g, 2.63 mmol, 1 Äq.) wird zugegeben und die Lösung für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 100:0 -> 50:1) ergibt Olefin **184** (545 mg, 80%).

$R_f = 0.69$ (PE:EE = 10:1); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 5.83 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H, H-5),

5.15 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-7), 4.91 (s, 1H, H-7), 4.91-4.86 (m, 2H, H-6), 4.40 (s, 2H, PMB), 3.90 (s, 2H, H-1), 3.81 (s, 3H, PMB), 2.09 (s, 2H, H-3), 1.01 (s, 6H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 159.1 (q, PMB), 148.4 (t, C-5), 143.4 (q, C-2), 130.6 (q, PMB), 129.3 (t, PMB), 115.1 (s, C-7), 113.7 (t, PMB), 110.3 (s, C-6), 73.6 (s, PMB), 71.5 (s, C-1), 55.3 (p, PMB), 45.7 (q, C-4), 37.0 (s, C-3), 27.0 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$: 283.1674 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 283.1687.

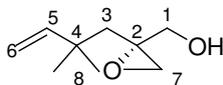
4,4-Dimethyl-2-methylen-hex-5-en-1-ol **185**



Zu einer Lösung des PMB-Ethers **184** (540 mg, 2.07 mmol, 1 Äq.) in DCM/pH7-Puffer (24.2 mL, 10:1) wird DDQ (940 mg, 4.14 mmol, 1.29 Äq.) gegeben und die Lösung für 45 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in MeOH (10 mL) aufgenommen und NaBH_4 (100 mg) hinzugefügt, um entstandenen Anisaldehyd zu reduzieren und eine säulenchromatographische Abtrennung zu ermöglichen. Nach 20 min bei RT wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die Reaktionslösung mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 10:1) ergibt Allylalkohol **185** (253 mg, 1.80 mmol, 87 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.85 (dd, $J = 17.2, 11.2$ Hz, 1H, H-5), 5.13 (dt, $J = 1.6, 1.6$ Hz, 1H, H-7), 4.92 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-6), 4.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-6), 4.87 (s, 1H, H-7), 4.03 (s, 2H, H-1), 2.08 (s, 2H, H-3), 1.02 (s, 6H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 148.3 (t, C-5), 146.5 (q, C-2), 112.9 (s, C-7), 110.6 (s, C-6), 66.7 (s, C-1), 46.1 (q, C-4), 37.0 (s, C-3), 27.0 (p, C-8); **HRMS**: Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

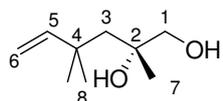
[(R)-(2,2-Dimethyl-but-3-enyl)-oxiranyl]methanol **186**



Zu einer Lösung von (-)-DET (80 μ L, 0.47 mmol, 0.35 Äq.) und frisch aktiviertem Molsieb (4 Å) in DCM (15 mL) werden bei -25 °C nacheinander $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.1 mL, 0.33 mmol, 0.25 Äq.) und eine Lösung von $t\text{BuOOH}$ in Decan ($c = 5\text{-}6$ mol/L, 1.5 mL, 7.5-9.0 mmol, 5.53-6.64 Äq.) zugegeben und die Lösung wird für 1 h gerührt. Eine Lösung von Allylalkohol **185** (190 mg, 1.35 mmol, 1 Äq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung für 20 h bei -25 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 4N NaOH beendet und auf RT aufgewärmt. Es wird Na_2SO_4 zugegeben, bis alles Wasser gebunden ist und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 5:1) das Epoxid **186** (119 mg, 0.76 mmol, 56%, $EE = 93\%$).

$R_f = 0.38$ (PE:EE = 2:1); $\alpha_D^{20} = +39.3$ ($c = 2.3$, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.87 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H, H-5), 4.99 (dd, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 1H, H-6), 4.97 (dd, $J = 10.8, 0.9$ Hz, 1H, H-6), 3.73 (dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 1H, H-1), 3.62 (dd, $J = 12.5, 8.8$ Hz, 1H, H-1), 2.90 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 2.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-7), 2.04 (dd, $J = 14.3, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 1.74 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H, OH), 1.37 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-3), 1.08 (s, 3H, H-8), 1.07 (s, 3H, H-8); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 147.9 (t, C-5), 111.1 (s, C-6), 63.4 (s, C-1), 58.5 (q, C-2), 50.6 (s, C-7), 46.0 (q, C-4), 36.4 (s, C-3), 29.0 (p, C-8), 26.8 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$: 179.1048 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 179.1044.

(R)-2,4,4-Trimethyl-hex-5-en-1,2-diol **187**

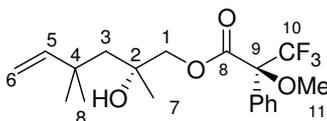


Zu einer Suspension aus LiAlH_4 (56 mg, 1.48 mmol, 2 Äq.) in THF (5 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von Epoxid **186** (115 mg, 0.74 mmol, 1 Äq.) in THF (5 mL) zugegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt und nach 20 min durch Zugabe einer wässrigen Lösung von Rochelles Salz beendet. Die Lösung wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet

und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 nach 2:1) ergibt Diol **187** (115 mg, 0.73 mmol, 99%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.16$ (PE:EE = 2:1); $\alpha_D^{20} = -1.1$ ($c = 1.1$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 6.00 (dd, $J = 17.6, 10.6$ Hz, 1H, H-5), 5.04 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, H-6), 4.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-6), 3.39 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-1), 3.30 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-1), 2.22 (bs, 2H, OH), 1.73 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-3), 1.54 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-3), 1.21 (s, 3H, H-7), 1.14 (s, 3H, H-8), 1.10 (s, 3H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 149.1 (t, C-5), 111.0 (s, C-6), 74.0 (q, C-2), 70.9 (s, C-1), 50.0 (s, C-3), 36.7 (q, C-4), 29.4 (p, C-7), 28.7 (p, C-8), 25.4 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$: 181.1204 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 181.1204.

Mosher-Ester **188**

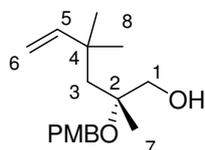


Zu einer Lösung von Alkohol **187** (10.7 mg, 0.07 mmol, 1 Äq.) in DCM (0.7 mL) werden nacheinander TEA (20 μL , 0.14 mmol, 2.13 Äq.), (*S*)-Mosher-Chlorid (25 mg, 0.10 mmol, 1.46 Äq.) und DMAP (1 Ssp.) gegeben und die Lösung wird für 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1) ergibt Ester **188** (24.6 mg, 0.07 mmol, 97%, d.r. >25:1). Das Diastereomerenmisch zeigt folgende Eigenschaften:

$R_f = 0.65$ (PE:EE = 2:1); $\alpha_D^{20} = +47.6$ ($c = 2.5$, CDCl_3); Hauptdiastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.55-7.52 (m, 2H, Ph), 7.43-7.37 (m, 3H, Ph), 5.90 (dd, $J = 17.7, 10.6$ Hz, 1H, H-5), 5.05 (d, $J = 17.7, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 4.97 (dd, $J = 10.6, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 4.16 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-1), 4.12 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-1), 3.56 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, OMe), 1.91 (s, 1H, OH), 1.66 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 1.58 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 1.21 (s, 3H, H-7), 1.09 (s, 3H, H-8), 1.07 (s, 3H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 166.4 (q, C-8), 148.5 (t, C-5), 132.2 (q, Ph), 129.7 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 127.4 (q, Quartett, $J = 1.4$ Hz, C-10), 121.9 (q, C-9), 111.3 (s, C-6), 73.1 (s, C-1), 72.7 (q,

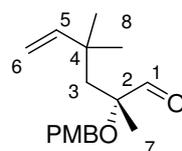
C-2), 50.0 (s, C-3), 36.7 (q, C-4), 28.9 (p, C-7), 28.8 (p, C-8), 26.0 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{19}H_{25}O_4F_3Na$: 397.1603 $[M+Na]^+$, gefunden: 397.1605.

(R)-(4-Methoxy-benzyloxy)-2,4,4-trimethyl-hex-5-en-1-ol 189



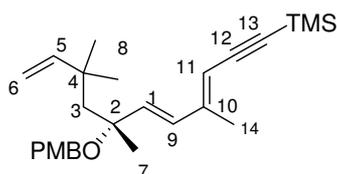
Zu einer Lösung von Diol **187** (131 mg, 0.83 mmol, 1 Äq.) in DCM (5 mL) werden nacheinander Anisaldehyddimethylacetal (0.55 mL, 3.22 mmol, 3.90 Äq.) und PPTS (100 mg, 0.40 mmol, 0.48 Äq.) gegeben und die Lösung für 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von TEA (2 mL) beendet und die Reaktionslösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Petrolether aufgenommen und das ausgefallene Ammoniumsalz durch Filtration über Kieselgur entfernt. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und in Toluol (8 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von DIBAL in Toluol ($c = 1.0\text{ mol/L}$, 4 mL, 4.00 mmol, 4.83 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT aufgewärmt. Die Reaktion wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und nacheinander Essigester und eine wässrige Lösung von Rochelles Salz zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1 nach 5:1) ergibt PMB-Ether **189** (190 mg, 0.68 mmol, 82 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ (PE:EE = 5:1); $\alpha_D^{20} = +0.6$ ($c = 2.4$, $CDCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26\text{ ppm}$) δ 7.25 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H, PMB), 6.87 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H, PMB), 5.97 (dd, $J = 17.6, 10.6\text{ Hz}$, 1H, H-5), 4.96 (dd, $J = 17.6, 1.0\text{ Hz}$, 1H, H-6), 4.91 (dd, $J = 10.6, 1.0\text{ Hz}$, 1H, H-6), 4.38 (d, $J = 10.6\text{ Hz}$, 1H, PMB), 4.33 (d, $J = 10.6\text{ Hz}$, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.53 (dd, $J = 11.3, 6.2\text{ Hz}$, 1H, H-1), 3.49 (dd, $J = 11.3, 6.1\text{ Hz}$, 1H, H-1), 1.94 (dd, $J = 6.2, 6.1\text{ Hz}$, 1H, OH), 1.78 (d, $J = 14.9\text{ Hz}$, 1H, H-3), 1.70 (d, $J = 14.9\text{ Hz}$, 1H, H-3), 1.28 (s, 3H, H-7), 1.12 (s, 3H, H-8), 1.12 (s, 3H, H-8); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0\text{ ppm}$) δ 159.0 (q, PMB), 149.2 (t, C-5), 131.2 (q, PMB), 128.9 (t, PMB), 113.8 (t, PMB), 109.9 (s, C-6), 78.7 (q, C-2), 67.9 (s, PMB), 63.1 (s, C-1), 55.3 (p, PMB), 47.4 (s, C-3), 36.5 (q, C-4), 29.1 (p, C-7), 28.9 (p, C-8), 21.5 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{17}H_{26}O_3Na$: 301.1780 $[M+Na]^+$, gefunden: 301.1781.

(R)-2-(4-Methoxybenzyloxy)-2,4,4-trimethyl-hex-5-enal 115

Zu einer Lösung von Alkohol **189** (18 mg, 0.06 mmol, 1 Äq.) in DCM (1 mL) wird DESS-MARTIN-Reagenz (55 mg, 0.13 mmol, 2.01 Äq.) gegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Na₂SO₃/NaHCO₃ Lösung beendet und bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt Aldehyd **115** (16 mg, 0.06 mmol, 90%).

$R_f = 0.32$ (PE:EE = 5:1); $\alpha_D^{20} = +14.8$ ($c = 1.6$, CDCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 9.71 (s, 1H, H-1), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 5.84 (dd, $J = 17.6, 11.0$ Hz, 1H, H-5), 4.95 (dd, $J = 17.6, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 4.91 (dd, $J = 11.0, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 4.45 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.37 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 3.81 (s, 3H, PMB), 1.90 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 1.85 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 1.34 (s, 3H, H-7), 1.11 (s, 3H, H-8), 1.06 (s, 3H, H-8); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 205.8 (t, C-1), 159.0 (q, PMB), 148.8 (t, C-5), 130.5 (q, PMB), 128.8 (t, PMB), 113.8 (t, PMB), 110.8 (s, C-6), 83.5 (q, C-2), 65.5 (s, PMB), 55.3 (p, PMB), 49.9 (s, C-3), 36.6 (q, C-4), 29.4 (p, C-7), 28.1 (p, C-8), 20.4 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₇H₂₄O₃Na: 299.1623 [M+Na]⁺, gefunden: 299.1629.

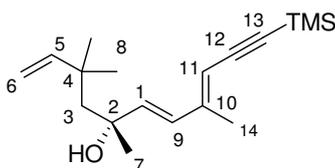
Trien 114a

Zu einer Lösung von Phosphonat **66a** (274 mg, 0.95 mmol, 2.50 Äq.) in THF (2 mL) wird bei -78 °C eine Lösung von NaHMDS in THF ($c = 2.0$ mol/L, 0.48 mL, 0.96 mmol, 2.53 Äq.) gegeben. Nach 60 min wird eine Lösung von Aldehyd **115** (105 mg, 0.38 mmol, 1 Äq.) in THF (1 mL) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Die

Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung ergibt das all-*E*-konfigurierte Trien **114a** (107 mg, 0.26 mmol, 69%).

$R_f = 0.36$ (PE:EE = 50:1); $\alpha_D^{20} = -81.2$ ($c = 2.1$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.15 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-9), 5.90 (dd, $J = 17.5, 10.6$ Hz, 1H, H-5), 5.88 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-1), 5.46 (s, 1H, H-11), 4.87 (dd, $J = 17.5, 1.3$ Hz, 1H, H-6), 4.84 (dd, $J = 10.6, 1.3$ Hz, 1H, H-6), 4.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PMB), 4.22 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 2.01 (s, 3H, H-14), 1.85 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.73 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.39 (s, 3H, H-7), 1.07 (s, 3H, H-8), 1.05 (s, 3H, H-8), 0.21 (s, 9H, TMS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 158.7 (q, PMB), 149.1 (q, C-10), 148.0 (t, C-5), 138.6 (t, C-1), 131.8 (q, PMB), 131.2 (t, C-9), 128.7 (t, PMB), 113.7 (t, PMB), 109.5 (s, C-6), 109.2 (t, C-11), 103.6 (q, C-12), 101.4 (q, C-13), 78.4 (q, C-2), 63.9 (s, PMB), 55.3 (p, PMB), 54.3 (s, C-3), 36.9 (q, C-4), 29.6 (p, C-7), 28.4 (p, C-8), 23.6 (p, C-8), 15.4 (p, C-14), 0.0 (p, TMS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{NaSi}$: 433.2539 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 433.2556.

Trien 114b



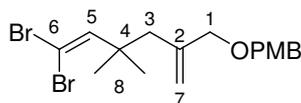
Zu einer Lösung von Trien **114a** (20 mg, 0.05 mmol, 1 Äq.) in THF/ H_2O (1.5 mL, 2:1) wird Eisessig (1 mL) gegeben und die Reaktionslösung für 2.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt Trien **114b** (11.8 mg, 0.04 mmol, 83%).

$R_f = 0.17$ (PE:EE = 20:1); $\alpha_D^{20} = -3.2$ ($c = 1.2$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 6.24 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-9), 5.98 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H, H-5), 5.91 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-1), 5.47 (s, 1H, H-11), 4.99 (dd, $J = 17.0, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 4.95 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-6), 2.14 (s, 1H, OH), 2.01 (s, 3H, H-14), 1.81 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.71

(d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.24 (s, 3H, H-7), 1.06 (s, 3H, H-8), 1.03 (s, 3H, H-8), 0.20 (s, 9H, TMS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 149.0 (q, C-10), 147.9 (t, C-5), 140.7 (t, C-1), 128.1 (t, C-9), 111.5 (s, C-6), 109.1 (t, C-11), 103.7 (q, C-12), 101.1 (q, C-13), 74.3 (q, C-2), 54.8 (s, C-3), 37.2 (q, C-4), 31.4 (p, C-7), 30.4 (p, C-8), 27.1 (p, C-8), 15.5 (p, C-14), 0.1 (p, TMS).

Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

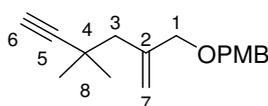
1-(6,6-Dibrom-4,4-dimethyl-2-methylen-hex-5-enyloxymethyl)-4-methoxy-benzol **190**



Zu einer Lösung von CBr_4 (276 mg, 0.76 mmol, 2.0 Äq.) in DCM (3 mL) wird bei 0°C PPh_3 (400 mg, 1.53 mmol, 4.0 Äq.) gegeben und die gelbe Lösung für 20 min bei 0°C gerührt. Aldehyd (100 mg, 0.38 mmol, 1 Äq.) wird zugegeben und die Lösung für 2.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von PE beendet und ergibt nach direkter säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 50:1) Dibromid **190** (116 mg, 0.28 mmol, 73%).

$R_f = 0.40$ (PE:EE = 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.62 (s, 1H, H-5), 5.20 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-7), 4.97 (s, 1H, H-7), 4.44 (s, 2H, PMB), 3.92 (s, 2H, H-1), 3.81 (s, 3H, PMB), 2.31 (s, 2H, H-3), 1.20 (s, 6H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 159.2 (q, PMB), 146.2 (t, C-5), 142.8 (q, C-2), 130.4 (q, PMB), 129.4 (t, PMB), 116.0 (s, C-7), 113.8 (t, PMB), 85.6 (q, C-6), 73.5 (s, PMB), 71.9 (s, C-1), 55.3 (p, PMB), 44.5 (s, C-3), 39.0 (q, C-4), 27.5 (p, C-8); **HRMS** (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Br}_2$: 415.9987 M^+ , gefunden: 415.9983.

1-(4,4-Dimethyl-2-methylen-hex-5-inyloxymethyl)-4-methoxy-benzol **191**



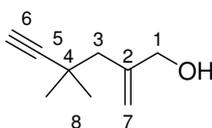
Methode A: Zu einer Lösung des Dibromolefins **190** (106 mg, 0.25 mmol, 1 Äq.) in THF (2.5 mL) wird bei -78°C eine Lösung von $n\text{-BuLi}$ in Hexan ($c = 2.5$ mol/L, 0.21 mL, 0.53 mmol,

2.07 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt Alkin **191** (40.1 mg, 0.16 mmol, 61%).

Methode B: Zu einer Lösung von Aldehyd (1.36 g, 5.18 mmol, 1 Äq.) in Methanol (35 mL) werden bei 0 °C nacheinander K_2CO_3 (1.8 g, 13.02 mmol, 2.51 Äq.) und eine Lösung von OHIRA-BESTMANN-Reagenz (1.5 g, 7.81 mmol, 1.51 Äq.) in Methanol (15 mL) zugegeben. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt Alkin **191** (40.1 mg, 0.16 mmol, 84%).

$R_f = 0.44$ (PE:EE = 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 5.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-7), 5.07 (s, 1H, H-7), 4.44 (s, 2H, PMB), 4.10 (s, 2H, H-1), 3.81 (s, 3H, PMB), 2.22 (s, 2H, H-3), 2.08 (s, 1H, H-6), 1.24 (s, 6H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 159.1 (q, PMB), 142.8 (q, C-2), 130.6 (q, PMB), 129.3 (t, PMB), 115.6 (s, C-7), 113.7 (t, PMB), 91.8 (q, C-5), 73.3 (s, PMB), 71.6 (s, C-1), 68.4 (t, C-6), 55.3 (p, PMB), 45.6 (s, C-3), 30.6 (q, C-4), 29.6 (p, C-8); **HRMS** (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 258.1620 M^+ , gefunden: 258.1621.

4,4-Dimethyl-2-methylen-hex-5-in-1-ol **192**

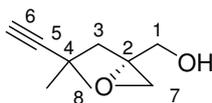


Zu einer Lösung des PMB-Ethers **191** (217 mg, 0.84 mmol, 1 Äq.) in DCM/pH7-Puffer (9 mL, 10:1) wird DDQ (225 mg, 0.99 mmol, 1.18 Äq.) gegeben und die Lösung für 3.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird auf etwa 5 mL eingengt, und es werden nacheinander MeOH (0.5 mL) und NaBH_4 (65 mg) hinzugefügt, um entstandenen Anisaldehyd zu reduzieren und eine säulenchromatographische Abtrennung zu ermöglichen.

Nach 20 min bei RT wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und die Reaktionslösung mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1) ergibt Allylalkohol **192** (115 mg, 0.83 mmol, 99 %) als farbloses Öl.

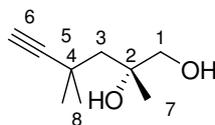
$R_f = 0.14$ (PE:EE = 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.17 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-7), 4.98 (s, 1H, H-7), 4.25 (s, 2H, H-1), 2.24 (s, 2H, H-3), 2.15 (s, 1H, H-6), 1.25 (s, 6H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 145.9 (q, C-2), 113.9 (s, C-7), 92.0 (q, C-5), 68.5 (t, C-6), 66.2 (s, C-1), 46.2 (s, C-4), 30.3 (q, C-3), 29.5 (p, C-8); **HRMS**: Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

[(*R*)-(2,2-Dimethyl-but-3-ynyl)-oxiranyl]methanol **193**



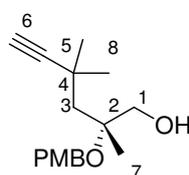
Zu einer Lösung von (-)-DET (40 μL , 0.23 mmol, 0.28 Äq.) und frisch aktiviertem Molsieb (4 Å) in DCM (6 mL) werden bei -25 °C nacheinander $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (50 μL , 0.17 mmol, 0.20 Äq.) und eine Lösung von $t\text{BuOOH}$ in Decan ($c = 5\text{-}6$ mol/L, 0.7 mL, 3.5-4.2 mmol, 4.2-5.0 Äq.) zugegeben und die Lösung wird für 1 h gerührt. Eine Lösung von Allylalkohol **192** (115 mg, 0.83 mmol, 1 Äq.) in DCM (1 mL) wird zugegeben und die Reaktionslösung für 20 h bei -25 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von pH7-Puffer beendet und auf RT aufgewärmt. Es wird Na_2SO_4 zugegeben, bis alles Wasser gebunden ist und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 10:1) das Epoxid **193** (109 mg, 0.71 mmol, 85%).

$R_f = 0.15$ (PE:EE = 5:1); $\alpha_D^{20} = +26.8$ ($c = 0.9$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 3.95 (dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 1H, H-1), 3.87 (dd, $J = 12.6, 8.8$ Hz, 1H, H-1), 2.91 (dd, $J = 4.4, 0.9$ Hz, 1H, H-7), 2.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-7), 2.20 (s, 1H, H-6), 2.10 (dd, $J = 14.3, 0.9$ Hz, 1H, H-3), 1.95 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H, OH), 1.53 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-3), 1.32 (s, 3H, H-8), 1.28 (s, 3H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 91.3 (q, C-5), 69.0 (t, C-6), 63.6 (s, C-1), 58.2 (q, C-2), 50.7 (s, C-7), 45.7 (s, C-3), 30.7 (p, C-8), 29.7 (p, C-8), 29.6 (q, C-4); **HRMS**: Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

(R)-4,4-Trimethyl-hex-5-in-1,2-diol 194

Zu einer Suspension aus LiAlH_4 (40 mg, 1.05 mmol, 1.55 Äq.) in THF (4 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von Epoxid **193** (105 mg, 0.68 mmol, 1 Äq.) in THF (4 mL) gegeben. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Lösung von Rochelles Salz beendet. Die Lösung wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 2:1) ergibt Diol **194** (90 mg, 0.58 mmol, 85%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.23$ (PE:EE = 2:1); $\alpha_D^{20} = -6.0$ ($c = 0.7$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 3.55 (dd, $J = 11.0, 6.1$ Hz, 1H, H-1), 3.44 (d, $J = 11.0, 6.6$ Hz, 1H, H-1), 2.93 (s, 1H, 2-OH), 2.29 (s, 1H, H-6), 2.16 (dd, $J = 6.6, 6.1$ Hz, 1H, 1-OH), 1.83 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-3), 1.62 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-3), 1.36 (s, 3H, H-7), 1.33 (s, 3H, H-8), 1.32 (s, 3H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 92.1 (q, C-5), 73.4 (q, C-2), 70.5 (s, C-1), 70.1 (t, C-6), 49.7 (s, C-3), 31.9 (p, C-8), 31.4 (p, C-8), 29.1 (q, C-4), 25.3 (p, C-7); **HRMS**: Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

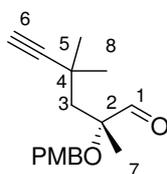
(R)-(4-Methoxy-benzyloxy)-2,4,4-trimethyl-hex-5-in-1-ol 195

Zu einer Lösung von Diol **194** (400 mg, 2.56 mmol, 1 Äq.) in DCM (27 mL) werden nacheinander Anisaldehyddimethylacetal (1.8 mL, 10.57 mmol, 4.13 Äq.) und PPTS (320 mg, 1.27 mmol, 0.50 Äq.) gegeben und die Lösung wird für 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von TEA (4 mL) beendet und die Reaktionslösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Petrolether aufgenommen und das ausgefallene Ammoniumsalz durch Filtration über Kieselgur entfernt. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und in Toluol (25 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird bei -78 °C eine Lösung von DIBAL in Toluol ($c = 1.0$

mol/L, 9 mL, 9.00 mmol, 3.51 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT aufwärmen gelassen. Da noch PMP-Acetal vorhanden ist, wird auf -78 °C abgekühlt und noch einmal DIBAL ($c = 1.0$ mol/L, 9 mL, 9.00 mmol, 3.51 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 4 h auf RT erwärmt und es werden nacheinander Essigester und eine wässrige Lösung von Rochelles Salz zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1 nach 5:1) ergibt PMB-Ether **195** (497 mg, 1.80 mmol, 70 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.12$ (PE:EE = 5:1); $\alpha_D^{20} = -7.7$ ($c = 0.9$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, PMB), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, PMB), 4.41 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 4.37 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB), 3.84 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H, H-1), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.62 (dd, $J = 11.6, 7.5$ Hz, 1H, H-1), 2.23 (dd, $J = 7.5, 6.1$ Hz, 1H, OH), 2.19 (s, 1H, H-6), 1.85 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H-3), 1.79 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H-3), 1.41 (s, 3H, H-7), 1.36 (s, 3H, H-8), 1.34 (s, 3H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 158.9 (q, PMB), 131.1 (q, PMB), 128.9 (t, PMB), 113.8 (t, PMB), 92.7 (q, C-5), 78.4 (q, C-2), 68.6 (t, C-6), 67.3 (s, PMB), 63.2 (s, C-1), 55.3 (p, PMB), 47.4 (s, C-3), 32.0 (p, C-8), 30.7 (p, C-8), 29.4 (q, C-4) 21.7 (p, C-7); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$: 299.1623 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 299.1622.

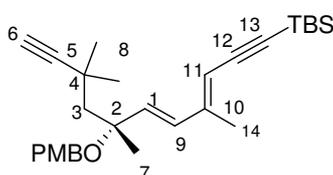
(*R*)-(4-Methoxy-benzyloxy)-2,4,4-trimethyl-hex-5-inal **124**



Zu einer Lösung von Alkohol **195** (490 mg, 1.77 mmol, 1 Äq.) in DCM (20 mL) wird DESS-MARTIN-Reagenz (1.35 g, 3.18 mmol, 1.80 Äq.) gegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen $\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt Aldehyd **124** (400 mg, 1.46 mmol, 82%).

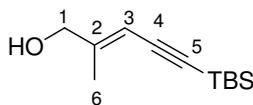
$R_f = 0.17$ (PE:EE = 20:1); $\alpha_D^{20} = -2.8$ ($c = 0.9$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 9.86 (s, 1H, H-1), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 4.50 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.42 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 3.81 (s, 3H, PMB), 2.17 (s, 1H, H-6), 1.98 (s, 2H, H-3), 1.44 (s, 3H, H-7), 1.34 (s, 3H, H-8), 1.29 (s, 3H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 204.8 (t, C-1), 159.1 (q, PMB), 130.5 (q, PMB), 128.8 (t, PMB), 113.8 (t, PMB), 91.9 (q, C-5), 83.0 (q, C-2), 70.2 (t, C-6), 65.7 (s, PMB), 55.3 (p, PMB), 49.2 (s, C-3), 31.5 (p, C-7), 31.0 (p, C-8), 29.5 (q, C-4), 19.9 (p, C-8); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$: 297.1467 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 297.1468.

Trien 123



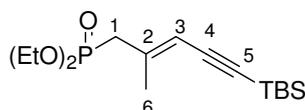
Zu einer Lösung von Phosphonat **127** (510 mg, 1.54 mmol, 2.12 Äq.) in THF (2 mL) wird bei -78 °C eine Lösung von NaHMDS in THF ($c = 2.0$ mol/L, 0.75 mL, 1.40 mmol, 1.92 Äq.) gegeben. Nach 60 min wird eine Lösung von Aldehyd **124** (200 mg, 0.73 mmol, 1 Äq.) in THF (2 mL) zugegeben. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt das all-*E*-konfigurierte Trien **123** (251 mg, 0.55 mmol, 76%).

$R_f = 0.27$ (PE:EE = 20:1); $\alpha_D^{20} = -73.9$ ($c = 3.2$, CDCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.24 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-9), 6.04 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-1), 5.50 (s, 1H, H-11), 4.31 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.25 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 2.12 (s, 1H, H-6), 2.04 (s, 3H, H-14), 1.90 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-3), 1.83 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-3), 1.55 (s, 3H, H-7), 1.30 (s, 3H, H-8), 1.28 (s, 3H, H-8), 0.96 (s, 9H, TBS), 0.14 (s, 6H, TBS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 158.8 (q, PMB), 147.9 (q, C-10), 137.6 (t, C-1), 131.7 (q, PMB), 131.7 (t, C-9), 128.7 (t, PMB), 113.7 (t, PMB), 110.0 (s, C-11), 104.2 (q, C-12), 100.0 (q, C-13), 92.8 (q, C-5), 78.2 (q, C-2), 68.9 (t, C-6), 64.0 (s, PMB), 55.3 (p, PMB), 53.1 (s, C-3), 31.7 (p, C-8), 31.2 (p, C-8), 29.8 (q, C-4), 26.1 (p, TBS), 23.0 (p, C-7), 16.7 (q, TBS), 15.5 (p, C-14), -4.5 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{NaSi}$: 473.2852 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 473.2856.

(E)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-2-methyl-pent-2-en-4-in-1-ol 196

Zu einer Lösung von 3-Brom-2-methylprop-2-en-1-ol (2.7 g, 17.9 mmol, 1 Äq.) in Pyrrolidin (160 mL) wird TBS-Acetylen (6.7 mL, 35.9 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Lösung durch drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen entgast. Nach Zugabe von CuI (340 mg, 1.78 mmol, 0.10 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (0.5 g, 0.43 mmol, 0.02 Äq.) wird für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 5:1) ergibt Allylalkohol **196** (3.2 g, 15.2 mmol, 85%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-3), 4.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-1), 1.91 (s, 3H, H-6), 1.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 0.96 (s, 9H, TBS), 0.13 (s, 6H, TBS); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 151.4 (q, C-2), 104.9 (t, C-3), 103.0 (q, C-4), 96.8 (q, C-5), 66.8 (s, C-1), 26.1 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 16.6 (p, C-6), -4.5 (p, TBS); **HRMS**: Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

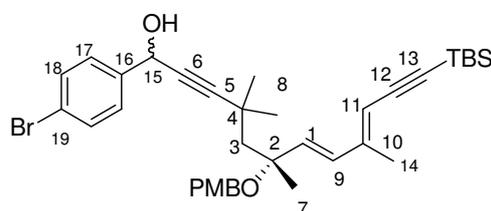
[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-2-methyl-pent-2-en-4-ynyl]-phosphonsäurediethylester 127

Zu einer Lösung von Allylalkohol **196** (1.39 g, 6.61 mmol, 1 Äq.) in DCM (60 mL) werden bei 0 °C nacheinander CBr₄ (2.85 g, 8.59 mmol, 1.3 Äq.) und PPh₃ (2.6 g, 9.91 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung auf Kieselgel adsorbiert, das Bromid mit Petrolether eluiert und im Vakuum eingengt.

Das Rohbromid wird in P(OEt)₃ (1.7 mL) gelöst und für 40 min auf 100 °C erhitzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE:EE = 2:1 nach EE) ergibt Phosphonat **127** (1.52 g, 4.60 mmol, 70% über zwei Stufen).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.44 (dd, $J = 5.8, 1.0$ Hz, 1H, H-3), 4.19-4.04 (m, 4H, Ethyl), 2.63 (d, $J = 23.2$ Hz, 2H, H-1), 2.05 (dd, $J = 3.8, 1.0$ Hz, 3H, H-6), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, Ethyl), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 143.3 (q, C-2, $J = 12.3$ Hz), 109.9 (t, C-3, $J = 13.4$ Hz), 103.0 (q, C-4, $J = 6.1$ Hz), 96.8 (q, C-5, $J = 3.3$ Hz), 62.1 (s, Ethyl, $J = 6.7$ Hz), 36.3 (s, C-1, $J = 137.4$ Hz), 26.1 (p, TBS), 20.7 (p, C-6, $J = 3.1$ Hz), 16.6 (q, TBS), 16.4 (p, Ethyl, $J = 6.1$ Hz), -4.5 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{PSiNa}$: 353.1678 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 353.1671.

Propargylalkohol **130**

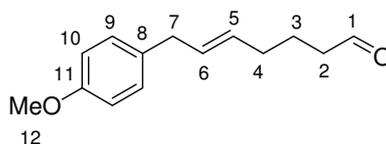


Zu einer Lösung von Alkin **123** (20 mg, 0.04 mmol, 1 Äq.) in THF (1 mL) wird bei -78 °C eine Lösung von $n\text{-BuLi}$ in Hexan ($c = 2.5$ mol/L, 50 μL , 0.13 mmol, 2.8 Äq.) gegeben. Nach 15 min wird eine Lösung von 4-Brombenzaldehyd (30 mg, 0.16 mmol, 3.7 Äq.) in THF (1 mL) zugegeben. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 5:1) ergibt Propargylalkohol **130** (27.2 mg, 0.04 mmol, 96%).

$R_f = 0.06$ (PE:EE = 20:1); $\alpha_D^{20} = -51.0$ ($c = 1.3$, CDCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-17), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, H-18), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB), 6.22 und 6.32 (2x d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-9), 5.95 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-1), 5.49 und 5.48 (2x s, 1H, H-11), 5.32 (d, $J = 3.3$ Hz, H-15), 4.30 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB), 4.24 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB), 3.79 (s, 3H, PMB), 1.99 (s, 3H, H-14), 1.90 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.85 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H-3), 1.51 (s, 3H, H-7), 1.33 (s, 3H, H-8), 1.29 (s, 3H, H-8), 0.97 (s, 9H, TBS), 0.15 (s, 6H, TBS); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 158.8 (q, PMB), 147.6 (q, C-10), 140.2 (q, C-16), 137.6 (t, C-1), 131.6 (q, PMB), 131.5 (t, C-9), 131.5 (t, C-18), 2x 128.7 (t, PMB), 2x 128.4 (t, C-17), 122.0 (q, C-19), 113.7 (t, PMB), 110.2 (s, C-11), 104.0 (q, C-12), 100.2 (q, C-13), 95.7 (q, C-5), 2x 80.0 (q, C-6), 78.0 (q, C-2), 74.0 (t, C-15), 64.1 und 64.0 (s, PMB),

55.3 (p, PMB), 2x 53.0 (s, C-3), 31.7 (p, C-8), 31.5 (p, C-8), 30.0 (q, C-4), 26.1 (p, TBS), 23.1 (p, C-7), 16.7 (q, TBS), 15.4 (p, C-14), -4.5 (p, TBS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{36}H_{47}O_3BrSiNa$: 657.2376 $[M+Na]^+$, gefunden: 657.2375.

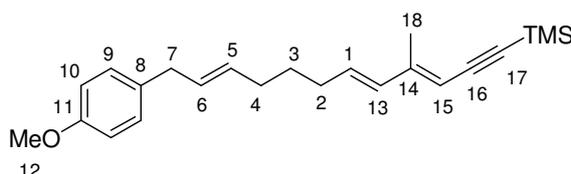
(*E*)-7-(4-Methoxy-phenyl)-hept-5-enal **197**



Zu einer Suspension aus gepulvertem 4 Å-Molsieb in DCM (3 mL) werden nacheinander NMO (128 mg, 1.09 mmol, 2.0 Äq.) und TPAP (10mg, 0.03 mmol, 0.05 Äq.) gegeben. Nach 5 min wird eine Lösung von Alkohol **149** (120 mg, 0.54 mmol, 1 Äq.) in DCM (2 mL) zugegeben und für 20 min bei RT gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt Aldehyd **197** (98.4 mg, 0.45 mmol, 83%).

R_f = 0.43 (PE:EE = 5:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3$ = 7.26 ppm) δ 9.76 (t, J = 1.6 Hz, 1H, H-1), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-9), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-10), 5.60 (dt, J = 14.8, 6.8, 0.8 Hz, 1H, H-6), 5.43 (dt, J = 14.8, 7.0, 0.7 Hz, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, H-12), 3.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H-7), 2.43 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 2H, H-2), 2.07 (td, J = 7.1, 7.0 Hz, 2H, H-4), 1.72 (tt, J = 7.3, 7.1 Hz, 2H, H-3); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3$ = 77.0 ppm) δ 202.6 (t, C-1), 157.9 (q, C-11), 132.8 (q, C-8), 130.7 (t, C-5), 130.1 (t, C-6), 129.4 (t, C-9), 113.8 (t, C-10), 55.3 (p, C-12), 43.2 (s, C-2), 38.1 (s, C-7), 31.7 (s, C-4), 21.8 (s, C-3); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{14}H_{18}O_2Na$: 241.1204 $[M+Na]^+$, gefunden: 241.1215.

[(*all-E*)-12-(4-Methoxy-phenyl)-4-methyl-dodeca-3,5,10-trien-1-ynyl]-trimethylsilan **146**

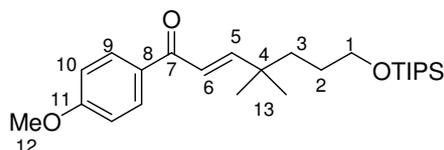


Zu einer Lösung von Phosphonat **66a** (60 mg, 0.21 mmol, 1.51 Äq.) in THF (1 mL) wird bei -78 °C eine Lösung von NaHMDS in THF (c = 2.0 mol/L, 0.09 mL, 0.18 mmol, 1.31 Äq.) gegeben. Nach 45 min wird eine Lösung von Aldehyd **197** (30 mg, 0.14 mmol, 1 Äq.) in THF (1 mL) zugegeben. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -

Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt das all-*E*-konfigurierte Trien **146** (26.3 mg, 0.07 mmol, 54%).

R_f = 0.55 (PE:EE = 20:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , CHCl_3 = 7.26 ppm) δ 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-9), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-10), 6.07 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H-13), 5.81 (dt, J = 15.2, 7.4 Hz, 1H, H-1), 5.58-5.42 (m, 2H, H-5, H-6), 5.37 (s, 1H, H-15), 3.79 (s, 3H, H-12), 3.27 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H-7), 2.13 (td, J = 7.4, 7.3 Hz, 2H, H-2), 2.07-1.99 (m, 2H, H-4), 1.99 (s, 3H, H-18), 1.49 (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H, H-3), 0.20 (s, 9H, TMS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77.0 ppm) δ 157.8 (q, C-11), 148.5 (q, C-14), 133.3 (t, C-1), 133.0 (q, C-8), 132.8 (t, C-13), 131.0 (t, C-5), 129.8 (t, C-6), 129.3 (t, C-9), 113.8 (t, C-10), 107.9 (t, C-15), 103.9 (q, C-16), 100.7 (q, C-17), 55.3 (p, C-12), 38.1 (s, C-7), 32.4 (s, C-2), 31.9 (s, C-4), 29.0 (s, C-3), 15.3 (p, C-18), 0.07 (p, TMS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{OSiNa}$: 375.2120 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 375.2138.

(*E*)-1-(4-Methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-7-triisopropylsilyloxy-hept-2-en-1-on 153

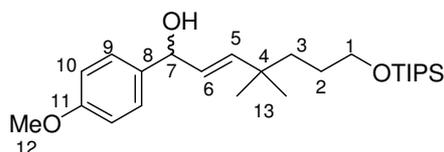


Zu NaH (80% in Mineralöl, 0.104 g, 3.47 mmol, 1 Äq.) wird MeOH (8 mL) langsam zutropft und die entstandene Lösung für 15 min bei RT gerührt. Eine Lösung von Aldehyd **154** (0.99 g, 3.46 mmol, 1 Äq.) und 4-Methoxyacetophenon (0.52 g, 3.46 mmol, 1 Äq.) in MeOH (4 mL) wird zugegeben und die Reaktionsmischung 15 h unter Rückfluss erhitzt. Der Methanol wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt das Keton **153** (851 mg, 2.03 mmol, 59%).

R_f = 0.60 (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , CHCl_3 = 7.26 ppm) δ 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-9), 6.98 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H-5), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-10), 6.77 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H-6), 3.87 (s, 3H, H-12), 3.69-3.60 (m, H-1), 1.54-1.45 (m, 4H, H-2, H-3), 1.13 (s, 6H, H-13), 1.05 (s, 18 H, TIPS), 1.10-1.02 (m, 3H, TIPS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77.0 ppm) δ 189.6 (q, C-7), 163.2 (q, C-11), 157.8 (t, C-5), 131.1 (q, C-8),

130.8 (t, C-9), 121.8 (t, C-6), 113.7 (t, C-10), 63.8 (s, C-1), 55.4 (p, C-12), 38.4 (q, C-4), 36.8 (s, C-3), 28.3 (s, C-2), 26.6 (p, C-13), 18.0 (p, TIPS), 12.0 (t, TIPS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{25}H_{43}O_3Si$: 419.2981 $[M+H]^+$, gefunden: 419.3001.

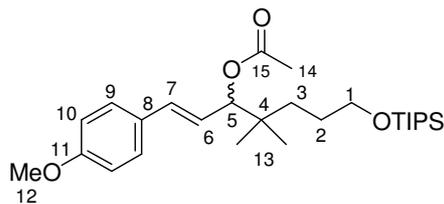
(E)-1-(4-Methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-7-triisopropylsilyloxy-hept-2-en-1-ol 155



Zu einer Lösung von Keton **153** (4.06 g, 9.7 mmol, 1 Äq.) in MeOH (30 mL) werden bei 0 °C nacheinander $CeCl_3$ (2.15 g, 8.7 mmol, 0.9 Äq.) und $NaBH_4$ (0.73 g, 19.4 mmol, 2 Äq.) gegeben. Nach 15 min wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Einengen im Vakuum wird Allylalkohol **155** erhalten (4.02 g, 9.6 mmol, 99%).

$R_f = 0.53$ (PE:EE = 5:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm) δ 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-9), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-10), 5.70 (dd, $J = 15.6, 0.7$ Hz, 1H, H-5), 5.55 (dd, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 1H, H-6), 5.13 (dd, $J = 6.6, 3.6$ Hz, 1H, H-7), 3.80 (s, 3H, H-12), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 1.76 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, OH), 1.50-1.43 (m, 2H, H-2), 1.35-1.31 (m, 2H, H-3), 1.10-1.05 (m, 3H, TIPS), 1.05 (s, 18H, TIPS), 1.01 (s, 3H, H-13), 1.00 (s, 3H, H-13); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0$ ppm) δ 159.0 (q, C-11), 141.9 (t, C-5), 135.7 (q, C-8), 128.6 (t, C-6), 127.5 (t, C-9), 113.8 (t, C-10), 75.0 (t, C-7), 64.0 (s, C-1), 55.3 (p, C-12), 38.9 (q, C-4), 35.5 (s, C-3), 28.4 (s, C-2), 27.2 (p, C-13), 27.0 (p, C-13), 18.0 (p, TIPS), 12.0 (t, TIPS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{25}H_{44}O_3SiNa$: 443.2957 $[M+Na]^+$, gefunden: 419.2948.

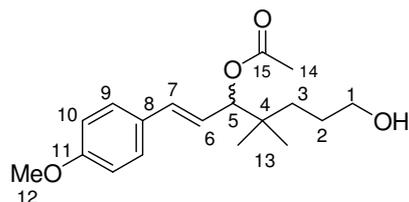
Allylacetat 156



Zu einer Lösung von Allylalkohol **155** (821 mg, 1.95 mmol, 1 Äq.) in DCM (10 mL) werden bei 0 °C nacheinander TEA (0.7 mL, 4.9 mmol, 2.6 Äq.) und AcCl (0.29 mL, 4.1 mmol, 2.1 Äq.) gegeben. Nach 15 h werden nochmals dieselben Mengen TEA und AcCl zugegeben. Nach weiteren 2 h wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt das Allylacetat **156** (453 mg, 0.98 mmol, 50%).

R_f = 0.60 (PE:EE = 2:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-9), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-10), 6.53 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H-7), 6.01 (dd, J = 15.7, 7.9 Hz, 1H, H-6), 5.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-5), 3.80 (s, 3H, H-12), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-1), 2.07 (s, 3H, H-14), 1.58-1.50 (m, 2H, H-2), 1.42-1.29 (m, 2H, H-3), 1.10-1.02 (m, 3H, TIPS), 1.05 (s, 18H, TIPS), 0.95 (s, 3H, H-13), 0.93 (s, 3 H, H-13); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ 170.4 (q, C-15), 159.4 (q, C-11), 133.5 (t, C-6), 129.3 (q, C-8), 127.8 (t, C-9), 122.5 (t, C-7), 113.9 (t, C-10), 81.3 (t, C-5), 64.0 (s, C-1), 55.3 (p, C-12), 37.0 (q, C-4), 34.8 (s, C-3), 27.3 (p, C-2), 23.2 (p, C-13), 23.0 (p, C-13), 21.2 (p, C-14), 18.0 (p, TIPS), 12.0 (t, TIPS); HRMS: Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

Allylacetat 198

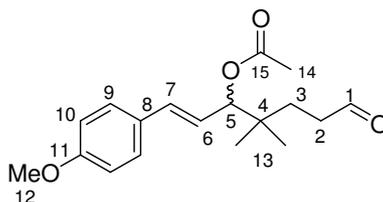


Zu einer Lösung von Silylether **156** (453 mg, 0.98 mmol, 1 Äq.) in THF (4 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von TBAF (379 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) in THF (4 mL) gegeben. Die Lösung wird 3.5 h bei RT gerührt und durch Zugabe einer wässrigen NH₄Cl-Lösung beendet.

Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 5:1 nach 2:1) ergibt Alkohol **198** (193 mg, 0.63 mmol, 64%).

$R_f = 0.18$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-9), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-10), 6.54 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-7), 6.01 (dd, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H, H-6), 5.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, H-12), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1), 2.08 (s, 3H, H-14), 1.62-1.54 (m, 2H, H-2), 1.43-1.29 (m, 2H, H-3), 0.96 (s, 3H, H-13), 0.94 (s, 3H, H-13); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 170.4 (q, C-15), 159.4 (q, C-11), 133.7 (t, C-6), 129.2 (q, C-8), 127.8 (t, C-9), 122.4 (t, C-7), 113.9 (t, C-10), 81.0 (t, C-5), 63.6 (s, C-1), 55.3 (p, C-12), 37.0 (q, C-4), 34.7 (s, C-3), 27.1 (s, C-2), 23.2 (p, C-13), 23.0 (p, C-13), 21.3 (p, C-14); **HRMS**: Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte nicht erhalten werden.

Aldehyd 157

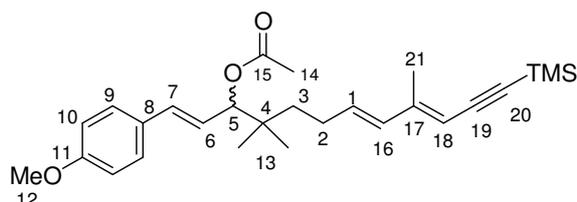


Zu einer Lösung von Alkohol **198** (310 mg, 1.01 mmol, 1 Äq.) in DCM (5 mL) wird DESS-MARTIN-Reagenz (640 mg, 1.52 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Lösung für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen $\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{NaHCO}_3$ Lösung beendet und bis zur Aufhebung der Trübung bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1 nach 5:1) ergibt Aldehyd **157** (90 mg, 0.3 mmol, 30%).

$R_f = 0.47$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 9.78 (t, $J = 1.4$ Hz, H-1), 7.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-9), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-10), 6.55 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.00 (dd, $J = 15.9, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 5.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, H-12), 2.50-2.44 (m, 2H, H-2), 2.08 (s, 3H, H-14), 1.75-1.68 (m, 1H, H-3), 1.63-1.56 (m, 1H, H-3), 0.96 (s, 3H, H-13), 0.94 (s, 3H, H-13); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ 202.3 (t, C-1), 170.3 (q, C-15), 159.5 (q, C-11), 134.1 (t, C-6), 129.0 (q, C-8),

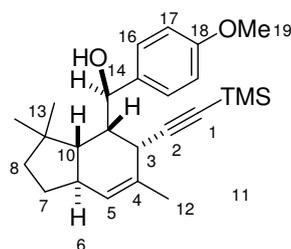
127.8 (t, C-9), 121.8 (t, C-7), 114.0 (t, C-10), 80.7 (t, C-5), 55.3 (p, C-12), 38.9 (q, C-4), 36.8 (s, C-3), 30.2 (s, C-2), 23.2 (p, C-13), 23.0 (p, C-13), 21.2 (p, C-14); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{18}H_{24}O_4Na$: 327.1572 $[M+Na]^+$, gefunden: 327.1584

Trien 158



Zu einer Lösung von Phosphonat **66a** (217 mg, 0.75 mmol, 2.50 Äq.) in THF (1.5 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von NaHMDS in THF ($c = 2.0\text{ mol/L}$, 0.36 mL, 0.72 mmol, 2.4 Äq.) gegeben. Nach 60 min wird eine Lösung von Aldehyd **157** (90 mg, 0.30 mmol, 1 Äq.) in THF (1 mL) zugegeben. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NH_4Cl -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt das all-*E*-konfigurierte Trien **158** (81 mg, 0.19 mmol, 62%).

$R_f = 0.61$ (PE:EE = 5:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26\text{ ppm}$) δ 7.32 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H, H-9), 6.85 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H, H-10), 6.54 (d, $J = 16.0\text{ Hz}$, 1H, H-7), 6.08 (d, $J = 15.4\text{ Hz}$, 1H, H-16), 6.01 (dd, $J = 16.0, 8.0\text{ Hz}$, 1H, H-6), 5.79 (dd, $J = 15.4, 7.6\text{ Hz}$, 1H, H-1), 5.37 (s, 1H, H-18), 5.20 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, H-12), 2.13 (td, $J = 8.3, 7.6\text{ Hz}$, 2H, H-2), 2.08 (s, 3H, H-14), 1.55 (s, 3H, H-21), 1.48-1.33 (m, 2H, H-3), 0.96 (s, 3H, H-13), 0.94 (s, 3H, H-13), 0.20 (s, 9H, TMS); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.0\text{ ppm}$) δ 170.3 (q, C-15), 159.5 (q, C-11), 148.4 (q, C-17), 133.7 (t, C-6), 133.6 (t, C-1), 132.5 (t, C-16), 129.2 (q, C-8), 127.8 (t, C-9), 122.3 (t, C-7), 114.0 (t, C-10), 108.0 (t, C-18), 103.8 (q, C-19), 100.7 (q, C-20), 81.0 (t, C-5), 55.3 (p, C-12), 38.2 (s, C-2), 37.3 (q, C-4), 27.4 (s, C-3), 23.2 (p, C-13), 23.0 (p, C-13), 21.3 (p, C-14), 15.3 (p, C-21), 0.07 (p, TMS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{27}H_{38}O_3SiNa$: 461.2488 $[M+Na]^+$, gefunden: 461.2502.

Bicyclus 150

Zu einer Lösung von Trien **158** (5 mg, 0.01 mmol, 1 Äq.) wird bei RT TFA (~8 μ L, 0.10 mmol, 9.5 Äq.) gegeben. Nach 20 h wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung beendet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 100:1) ergibt Bicyclus **150** (2.6 mg, 6.3 μ mol, 55%).

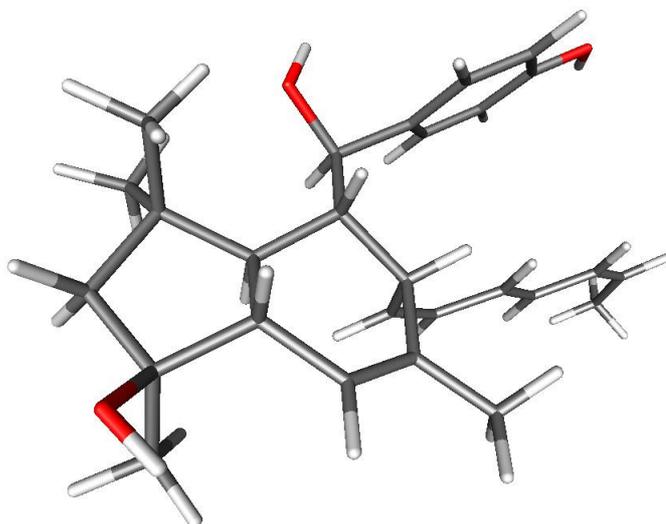
R_f = 0.50 (PE:EE = 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , CHCl_3 = 7.26 ppm) δ 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-16), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-17), 5.49 (*bs*, 1H, H-5), 5.22 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H, H-14), 4.52 (d, J = 11.1 Hz, 1H, OH), 3.83 (s, 3H, H-19), 2.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-3), 2.40-2.28 (m, 1H, H-6), 2.09 (ddd, J = 11.6, 5.1, 3.1 Hz, 1H, H-11), 1.81-1.60 (m, 4H, H-7, H-8), 1.68 (*pt*, J = 11.6 Hz, 1H, H-10), 1.62 (s, 3H, H-12), 1.38 (s, 3H, H-13), 1.12 (s, 3H, H-13), 0.22 (s, 9H, TMS); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77.0 ppm) δ 158.5 (q, C-18), 136.2 (q, C-15), 132.1 (q, C-4), 127.1 (t, C-5), 126.8 (t, C-16), 113.8 (t, C-17), 109.9 (q, C-2), 73.1 (t, C-14), 55.6 (p, C-19), 49.3 (t, C-10), 46.9 (t, C-11), 44.5 (s, C-8), 42.4 (t, C-6), 39.4 (q, C-9), 35.1 (t, C-3), 31.4 (p, C-13), 27.8 (s, C-7), 25.0 (p, C-13), 21.4 (p, C-12), 0.13 (p, TMS); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}$: 419.2382 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 419.2387.

8 Anhang

8.1 Molecular Modelling

Molecular modeling Studien der möglichen Diastereomere von Triol **8** werden mit Hilfe von Macromodel (Version 7.5), dem MMFFs Kraftfeld in Verbindung mit dem „Born/Surface area“ (GB/SA) Chloroform Lösungsmittel Modell durchgeführt. Strukturen werden einer Minimierung unterzogen bevor durch Monte Carlo Suche (1000 Schritte) Konformere neuer lokaler Energien erzeugt werden.

Energieminimierte Konformation von Bicyclus *epi*-22



REMARK 1 PDB output from SCARECROW

REMARK 1 =====

```

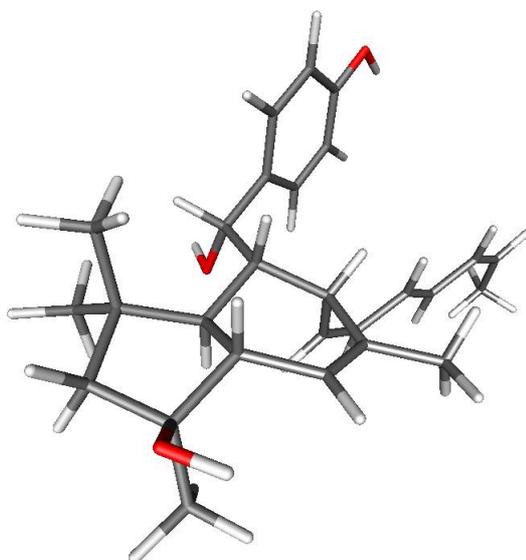
ATOM  1 C1 C1 S  0  -5.402  0.022 -5.274  0.00  0.00
ATOM  2 C2 C2 S  0  -6.168 -0.986 -6.166  0.00  0.00
ATOM  3 C3 C3 S  0  -5.525 -2.337 -6.256  0.00  0.00
ATOM  4 C4 C4 S  0  -4.615 -2.768 -5.364  0.00  0.00
ATOM  5 C5 C5 S  0  -4.130 -1.901 -4.199  0.00  0.00
ATOM  6 C6 C6 S  0  -5.085 -0.665 -3.911  0.00  0.00
ATOM  7 C7 C7 S  0  -6.262  1.304 -5.465  0.00  0.00
ATOM  8 C8 C8 S  0  -6.573  1.265 -7.001  0.00  0.00
ATOM  9 C9 C9 S  0  -6.405 -0.200 -7.471  0.00  0.00
ATOM 10 C10 C10 S  0  -4.045 -4.159 -5.447  0.00  0.00
ATOM 11 C11 C11 S  0  -5.492  2.602 -5.170  0.00  0.00

```

ATOM 12 C12 C12 S 0 -7.600 1.308 -4.700 0.00 0.00
ATOM 13 C13 C13 S 0 -5.281 -0.318 -8.505 0.00 0.00
ATOM 14 O1 O1 S 0 -7.619 -0.626 -8.092 0.00 0.00
ATOM 15 C14 C14 S 0 -2.689 -1.496 -4.477 0.00 0.00
ATOM 16 C15 C15 S 0 -1.561 -1.922 -3.882 0.00 0.00
ATOM 17 C16 C16 S 0 -1.459 -2.876 -2.800 0.00 0.00
ATOM 18 C17 C17 S 0 -0.283 -3.251 -2.272 0.00 0.00
ATOM 19 C18 C18 S 0 -0.187 -4.188 -1.173 0.00 0.00
ATOM 20 C19 C19 S 0 0.940 -4.624 -0.589 0.00 0.00
ATOM 21 C20 C20 S 0 2.356 -4.273 -0.912 0.00 0.00
ATOM 22 C21 C21 S 0 -4.513 0.251 -2.794 0.00 0.00
ATOM 23 C22 C22 S 0 -4.097 -0.454 -1.512 0.00 0.00
ATOM 24 O2 O2 S 0 -5.494 1.207 -2.390 0.00 0.00
ATOM 25 C23 C23 S 0 -2.821 -0.234 -0.968 0.00 0.00
ATOM 26 C24 C24 S 0 -2.432 -0.863 0.218 0.00 0.00
ATOM 27 C25 C25 S 0 -3.325 -1.704 0.873 0.00 0.00
ATOM 28 C26 C26 S 0 -4.602 -1.915 0.368 0.00 0.00
ATOM 29 C27 C27 S 0 -4.990 -1.288 -0.817 0.00 0.00
ATOM 30 O3 O3 S 0 -2.982 -2.343 2.027 0.00 0.00
ATOM 31 H1 H1 S 0 -7.519 -1.568 -8.310 0.00 0.00
ATOM 32 H2 H2 S 0 -5.269 1.502 -1.490 0.00 0.00
ATOM 33 H3 H3 S 0 -3.666 0.821 -3.195 0.00 0.00
ATOM 34 H4 H4 S 0 -2.053 -2.134 2.229 0.00 0.00
ATOM 35 H5 H5 S 0 -6.041 -1.067 -3.542 0.00 0.00
ATOM 36 H6 H6 S 0 -4.434 0.243 -5.746 0.00 0.00
ATOM 37 H7 H7 S 0 -7.152 -1.196 -5.722 0.00 0.00
ATOM 38 H8 H8 S 0 2.834 -3.827 -0.034 0.00 0.00
ATOM 39 H9 H9 S 0 2.456 -3.567 -1.740 0.00 0.00
ATOM 40 H10 H10 S 0 2.909 -5.180 -1.176 0.00 0.00
ATOM 41 H11 H11 S 0 0.830 -5.333 0.232 0.00 0.00
ATOM 42 H12 H12 S 0 -1.133 -4.569 -0.786 0.00 0.00
ATOM 43 H13 H13 S 0 0.639 -2.838 -2.670 0.00 0.00
ATOM 44 H14 H14 S 0 -2.380 -3.289 -2.397 0.00 0.00
ATOM 45 H15 H15 S 0 -0.618 -1.519 -4.253 0.00 0.00
ATOM 46 H16 H16 S 0 -5.498 0.308 -9.378 0.00 0.00

ATOM 47 H17 H17 S 0 -5.196 -1.343 -8.884 0.00 0.00
ATOM 48 H18 H18 S 0 -4.311 -0.016 -8.099 0.00 0.00
ATOM 49 H19 H19 S 0 -8.138 2.248 -4.872 0.00 0.00
ATOM 50 H20 H20 S 0 -7.471 1.204 -3.623 0.00 0.00
ATOM 51 H21 H21 S 0 -8.268 0.502 -5.023 0.00 0.00
ATOM 52 H22 H22 S 0 -6.045 3.472 -5.540 0.00 0.00
ATOM 53 H23 H23 S 0 -4.513 2.604 -5.664 0.00 0.00
ATOM 54 H24 H24 S 0 -5.322 2.766 -4.106 0.00 0.00
ATOM 55 H25 H25 S 0 -2.555 -0.794 -5.300 0.00 0.00
ATOM 56 H26 H26 S 0 -4.212 -4.696 -4.507 0.00 0.00
ATOM 57 H27 H27 S 0 -2.969 -4.130 -5.645 0.00 0.00
ATOM 58 H28 H28 S 0 -4.511 -4.746 -6.247 0.00 0.00
ATOM 59 H29 H29 S 0 -5.295 -2.564 0.896 0.00 0.00
ATOM 60 H30 H30 S 0 -1.432 -0.691 0.605 0.00 0.00
ATOM 61 H31 H31 S 0 -5.997 -1.451 -1.194 0.00 0.00
ATOM 62 H32 H32 S 0 -2.112 0.416 -1.476 0.00 0.00
ATOM 63 H33 H33 S 0 -4.180 -2.537 -3.308 0.00 0.00
ATOM 64 H34 H34 S 0 -5.869 -3.002 -7.044 0.00 0.00
ATOM 65 H35 H35 S 0 -5.875 1.914 -7.545 0.00 0.00
ATOM 66 H36 H36 S 0 -7.578 1.648 -7.215 0.00 0.00

Energieminimierte Konformation von Bicyclus 22



REMARK 1 PDB output from SCARECROW

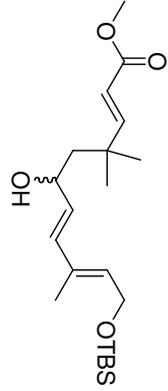
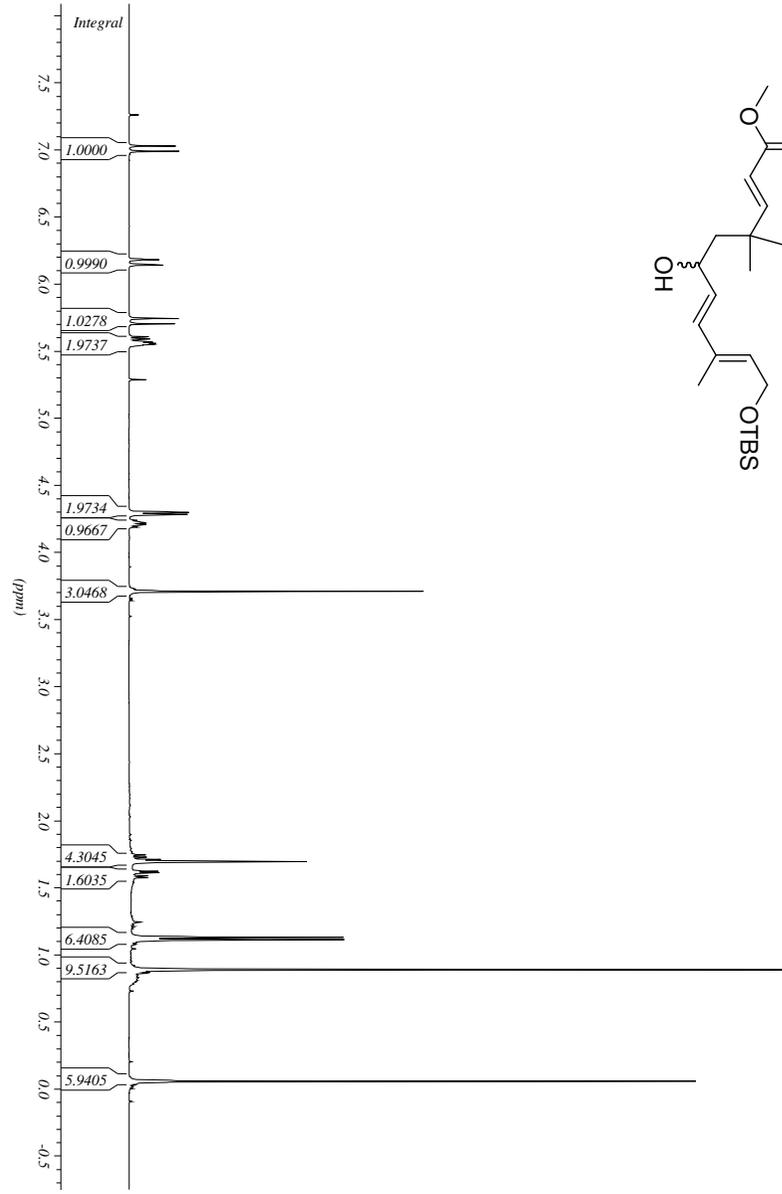
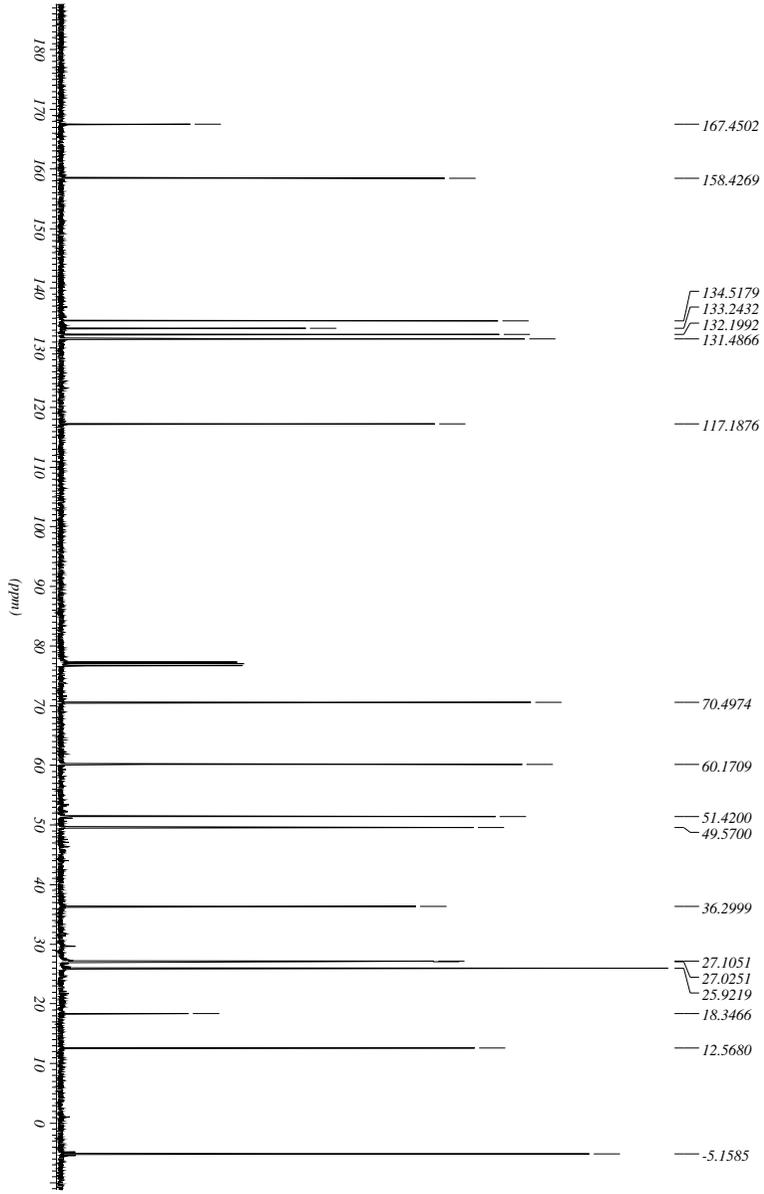
REMARK 1 =====

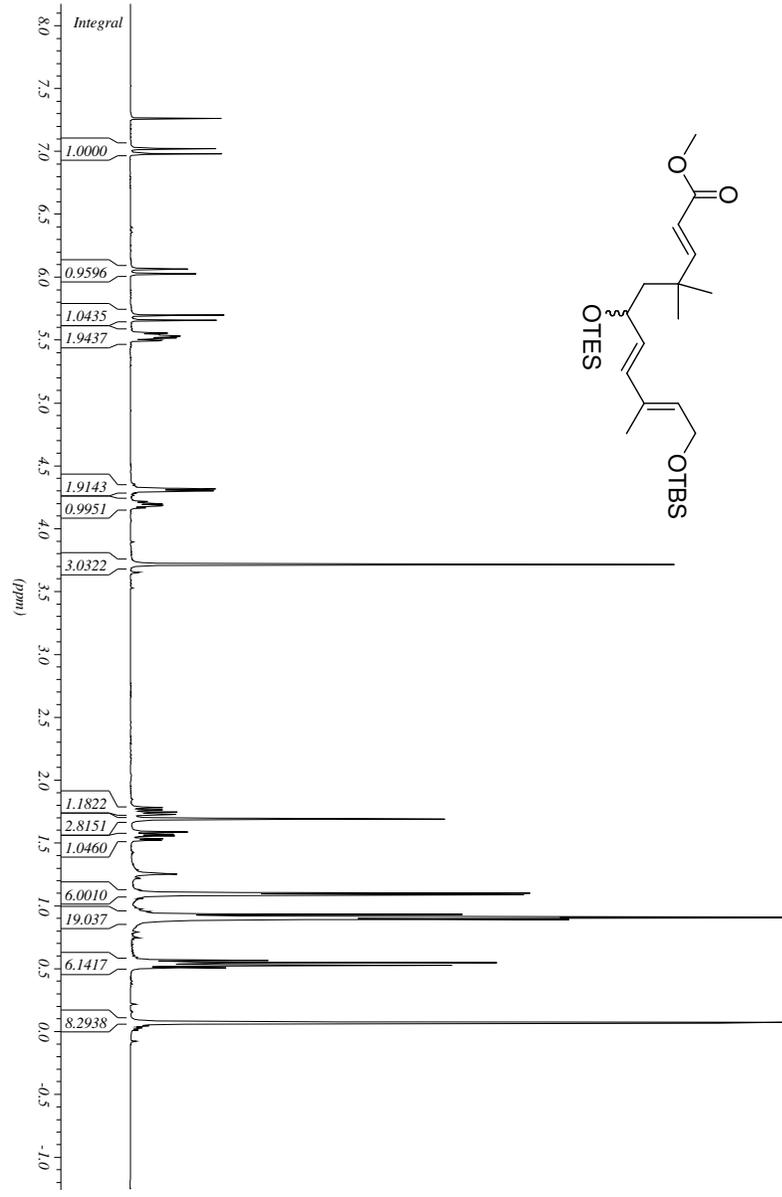
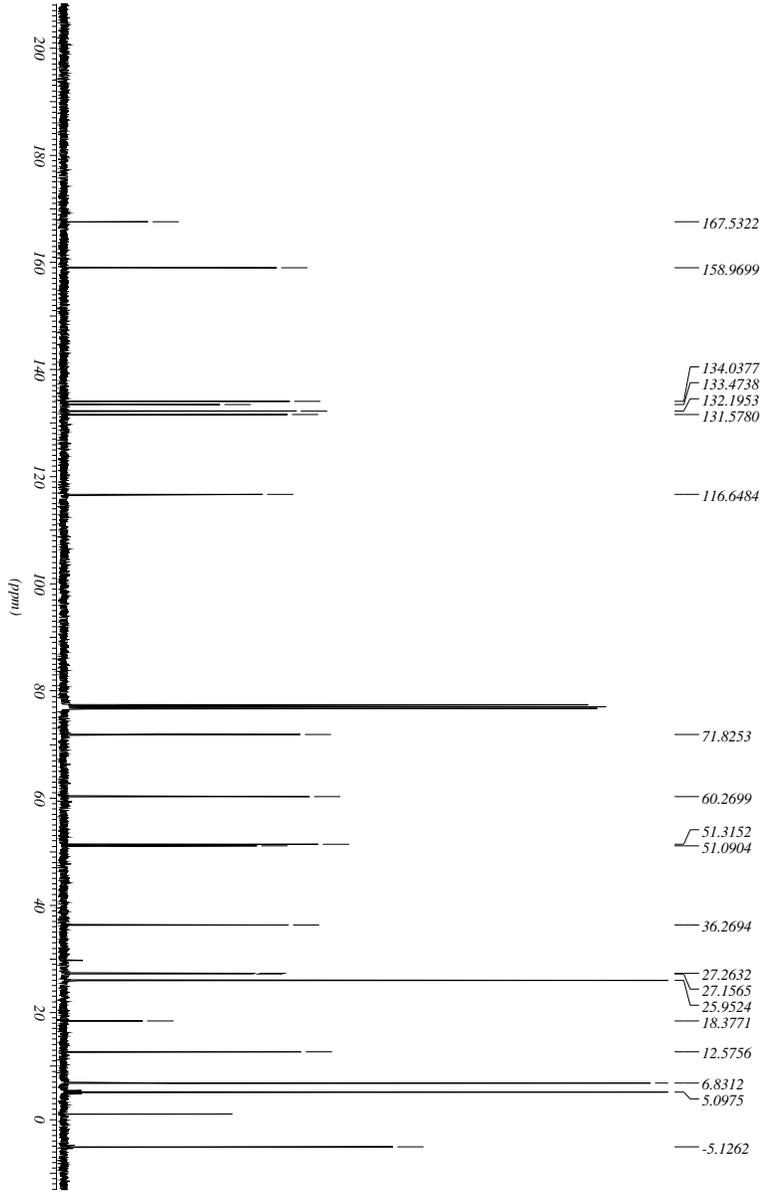
ATOM	1	C1	C1	S	0	-6.352	-3.699	-0.644	0.00	0.00
ATOM	2	C2	C2	S	0	-6.652	-5.204	-0.475	0.00	0.00
ATOM	3	C3	C3	S	0	-5.532	-6.094	-0.921	0.00	0.00
ATOM	4	C4	C4	S	0	-4.263	-5.658	-1.036	0.00	0.00
ATOM	5	C5	C5	S	0	-3.857	-4.200	-0.772	0.00	0.00
ATOM	6	C6	C6	S	0	-4.978	-3.395	0.010	0.00	0.00
ATOM	7	C7	C7	S	0	-7.687	-3.065	-0.162	0.00	0.00
ATOM	8	C8	C8	S	0	-8.757	-4.031	-0.773	0.00	0.00
ATOM	9	C9	C9	S	0	-8.040	-5.358	-1.124	0.00	0.00
ATOM	10	C10	C10	S	0	-3.154	-6.611	-1.402	0.00	0.00
ATOM	11	C11	C11	S	0	-7.921	-1.652	-0.718	0.00	0.00
ATOM	12	C12	C12	S	0	-7.853	-3.027	1.370	0.00	0.00
ATOM	13	C13	C13	S	0	-8.019	-5.598	-2.636	0.00	0.00
ATOM	14	O1	O1	S	0	-8.753	-6.438	-0.517	0.00	0.00
ATOM	15	C14	C14	S	0	-3.445	-3.578	-2.095	0.00	0.00
ATOM	16	C15	C15	S	0	-2.211	-3.333	-2.568	0.00	0.00
ATOM	17	C16	C16	S	0	-0.959	-3.623	-1.906	0.00	0.00
ATOM	18	C17	C17	S	0	0.235	-3.335	-2.449	0.00	0.00
ATOM	19	C18	C18	S	0	1.485	-3.621	-1.780	0.00	0.00
ATOM	20	C19	C19	S	0	2.718	-3.362	-2.242	0.00	0.00

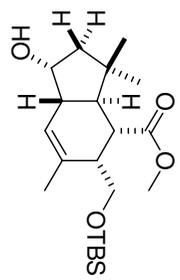
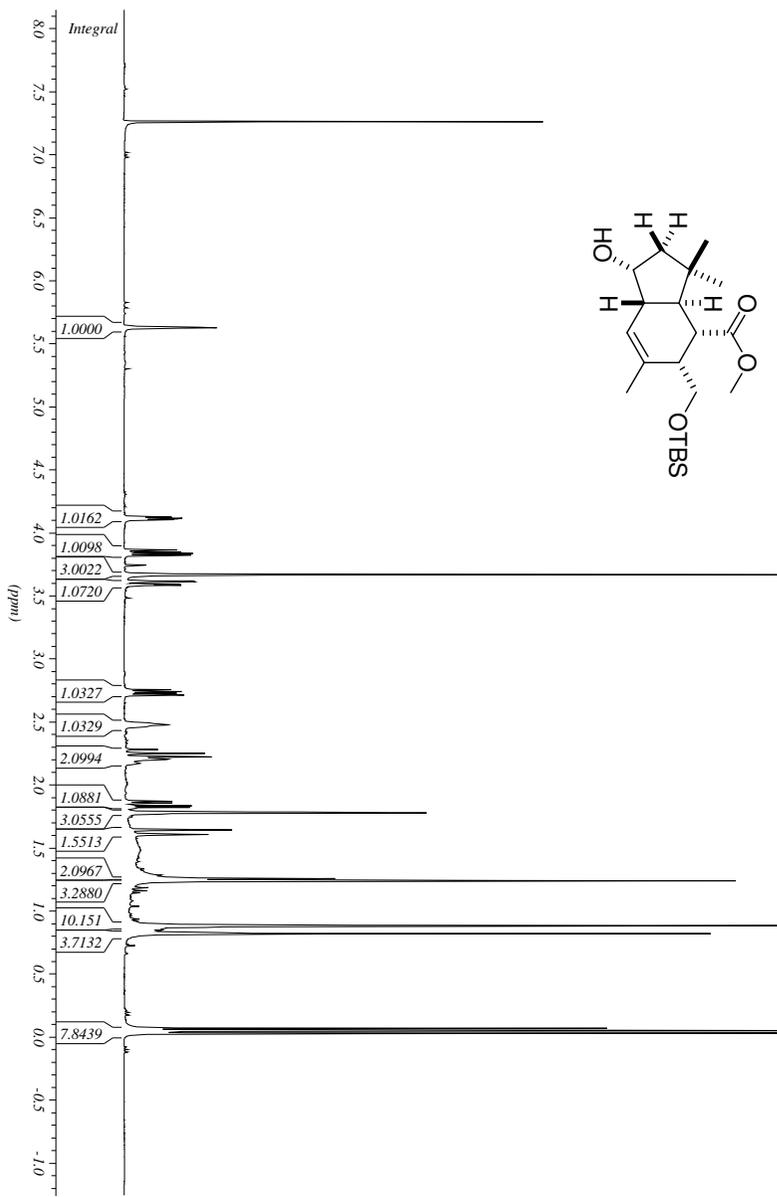
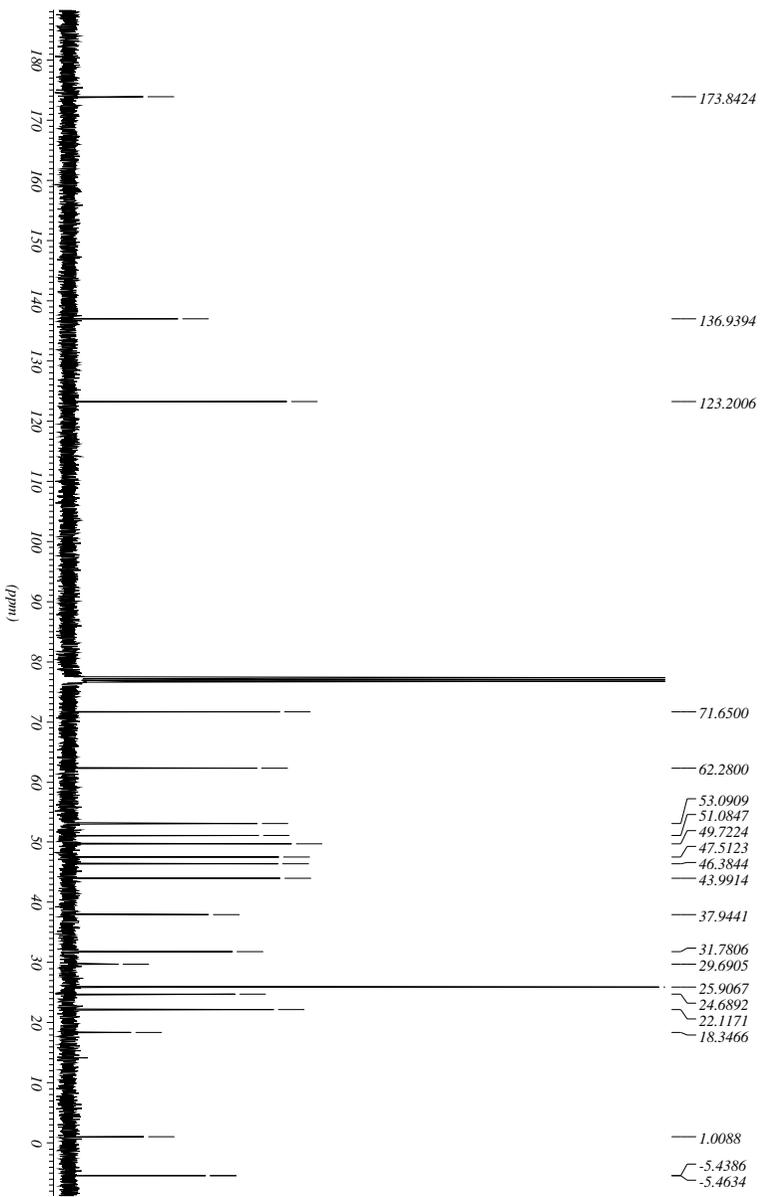
ATOM 21 C20 C20 S 0 3.117 -2.725 -3.535 0.00 0.00
ATOM 22 C21 C21 S 0 -4.666 -1.889 0.194 0.00 0.00
ATOM 23 C22 C22 S 0 -3.371 -1.606 0.943 0.00 0.00
ATOM 24 O2 O2 S 0 -4.754 -1.177 -1.037 0.00 0.00
ATOM 25 C23 C23 S 0 -3.312 -1.837 2.329 0.00 0.00
ATOM 26 C24 C24 S 0 -2.137 -1.595 3.045 0.00 0.00
ATOM 27 C25 C25 S 0 -1.013 -1.121 2.383 0.00 0.00
ATOM 28 C26 C26 S 0 -1.045 -0.882 1.014 0.00 0.00
ATOM 29 C27 C27 S 0 -2.222 -1.122 0.299 0.00 0.00
ATOM 30 O3 O3 S 0 0.114 -0.901 3.117 0.00 0.00
ATOM 31 H1 H1 S 0 -8.250 -7.253 -0.690 0.00 0.00
ATOM 32 H2 H2 S 0 -4.471 -0.265 -0.853 0.00 0.00
ATOM 33 H3 H3 S 0 -5.448 -1.450 0.821 0.00 0.00
ATOM 34 H4 H4 S 0 0.813 -0.583 2.518 0.00 0.00
ATOM 35 H5 H5 S 0 -5.005 -3.829 1.022 0.00 0.00
ATOM 36 H6 H6 S 0 -6.263 -3.470 -1.715 0.00 0.00
ATOM 37 H7 H7 S 0 -6.763 -5.446 0.592 0.00 0.00
ATOM 38 H8 H8 S 0 3.697 -1.818 -3.335 0.00 0.00
ATOM 39 H9 H9 S 0 2.271 -2.447 -4.166 0.00 0.00
ATOM 40 H10 H10 S 0 3.749 -3.414 -4.104 0.00 0.00
ATOM 41 H11 H11 S 0 3.556 -3.645 -1.605 0.00 0.00
ATOM 42 H12 H12 S 0 1.406 -4.095 -0.802 0.00 0.00
ATOM 43 H13 H13 S 0 0.277 -2.868 -3.429 0.00 0.00
ATOM 44 H14 H14 S 0 -1.001 -4.089 -0.925 0.00 0.00
ATOM 45 H15 H15 S 0 -2.138 -2.874 -3.554 0.00 0.00
ATOM 46 H16 H16 S 0 -9.041 -5.658 -3.026 0.00 0.00
ATOM 47 H17 H17 S 0 -7.546 -6.555 -2.878 0.00 0.00
ATOM 48 H18 H18 S 0 -7.493 -4.804 -3.174 0.00 0.00
ATOM 49 H19 H19 S 0 -8.829 -2.608 1.641 0.00 0.00
ATOM 50 H20 H20 S 0 -7.093 -2.404 1.850 0.00 0.00
ATOM 51 H21 H21 S 0 -7.797 -4.021 1.823 0.00 0.00
ATOM 52 H22 H22 S 0 -8.961 -1.341 -0.558 0.00 0.00
ATOM 53 H23 H23 S 0 -7.729 -1.610 -1.795 0.00 0.00
ATOM 54 H24 H24 S 0 -7.290 -0.904 -0.233 0.00 0.00
ATOM 55 H25 H25 S 0 -4.272 -3.303 -2.750 0.00 0.00

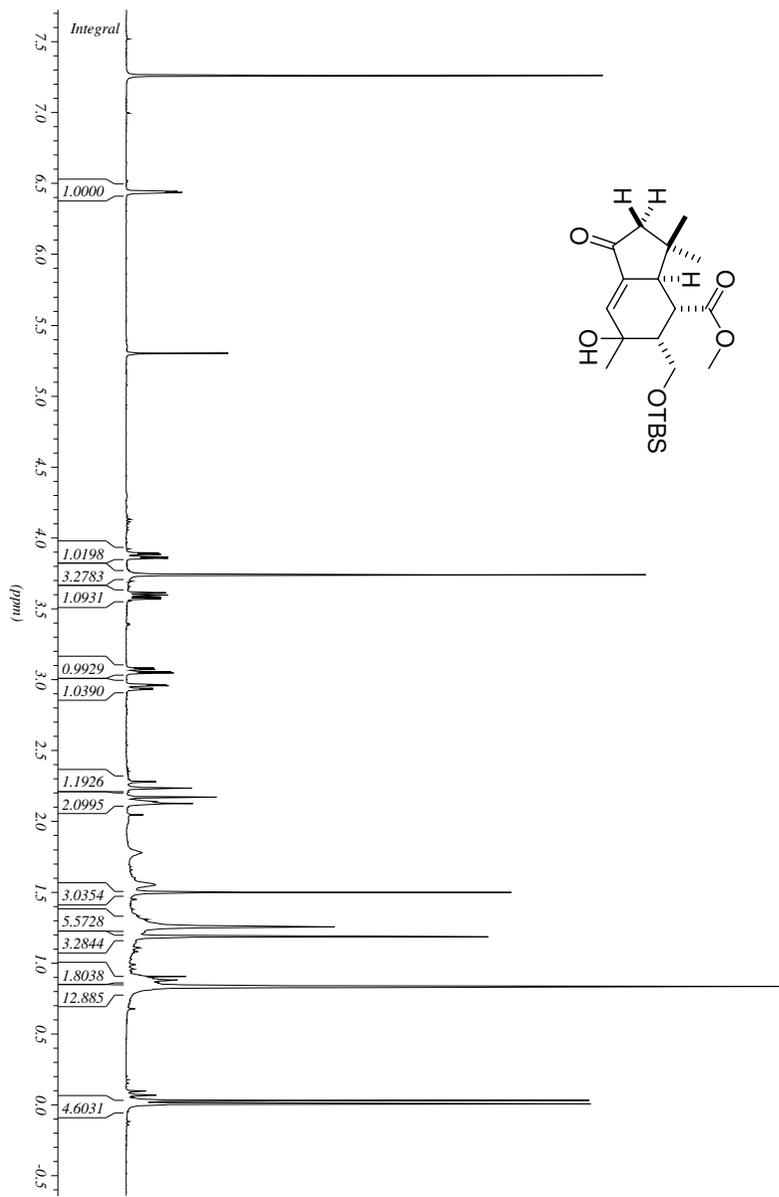
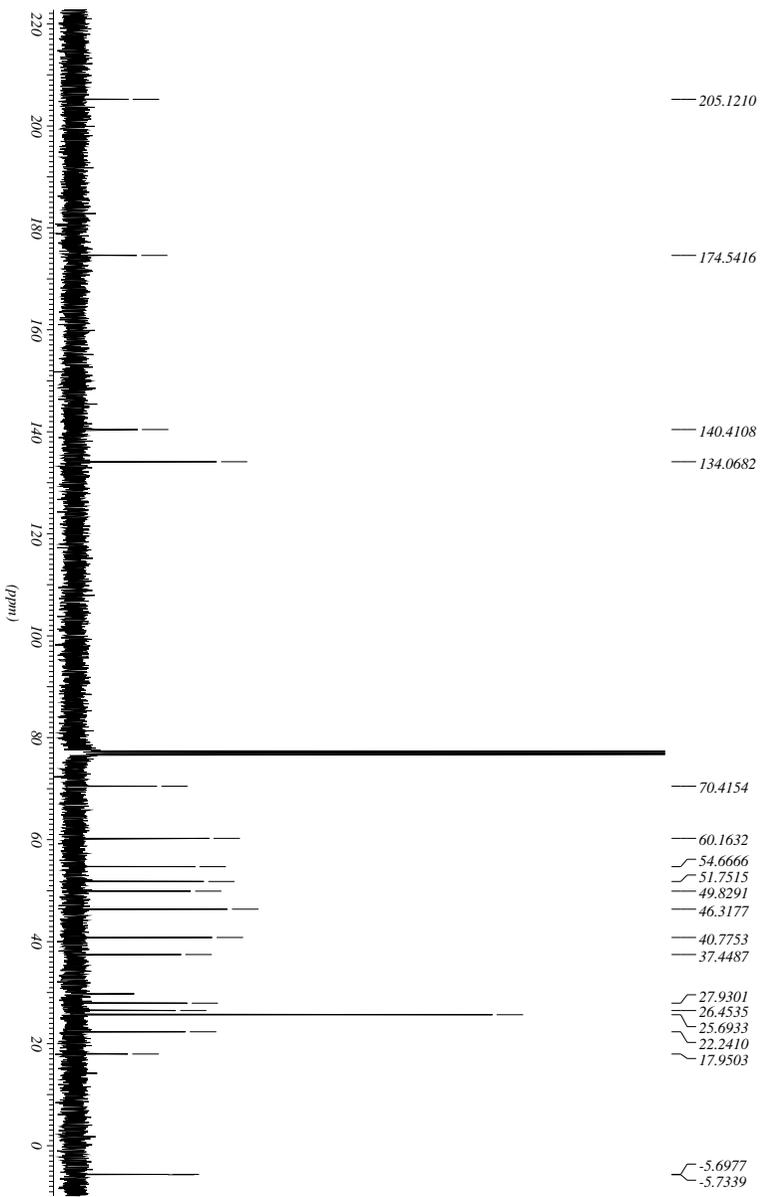
ATOM 56 H26 H26 S 0 -2.356 -6.572 -0.653 0.00 0.00
ATOM 57 H27 H27 S 0 -2.732 -6.362 -2.379 0.00 0.00
ATOM 58 H28 H28 S 0 -3.504 -7.648 -1.451 0.00 0.00
ATOM 59 H29 H29 S 0 -0.169 -0.520 0.482 0.00 0.00
ATOM 60 H30 H30 S 0 -2.101 -1.777 4.115 0.00 0.00
ATOM 61 H31 H31 S 0 -2.224 -0.944 -0.775 0.00 0.00
ATOM 62 H32 H32 S 0 -4.184 -2.210 2.863 0.00 0.00
ATOM 63 H33 H33 S 0 -2.996 -4.233 -0.093 0.00 0.00
ATOM 64 H34 H34 S 0 -5.763 -7.143 -1.082 0.00 0.00
ATOM 65 H35 H35 S 0 -9.196 -3.593 -1.678 0.00 0.00
ATOM 66 H36 H36 S 0 -9.588 -4.194 -0.076 0.00 0.00

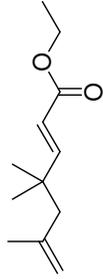
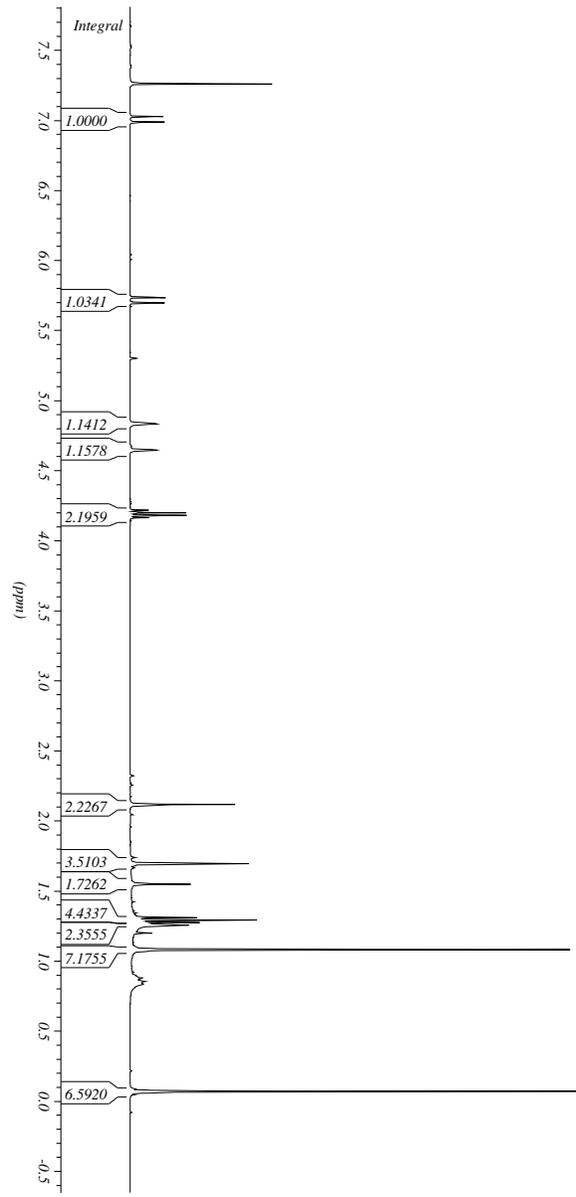
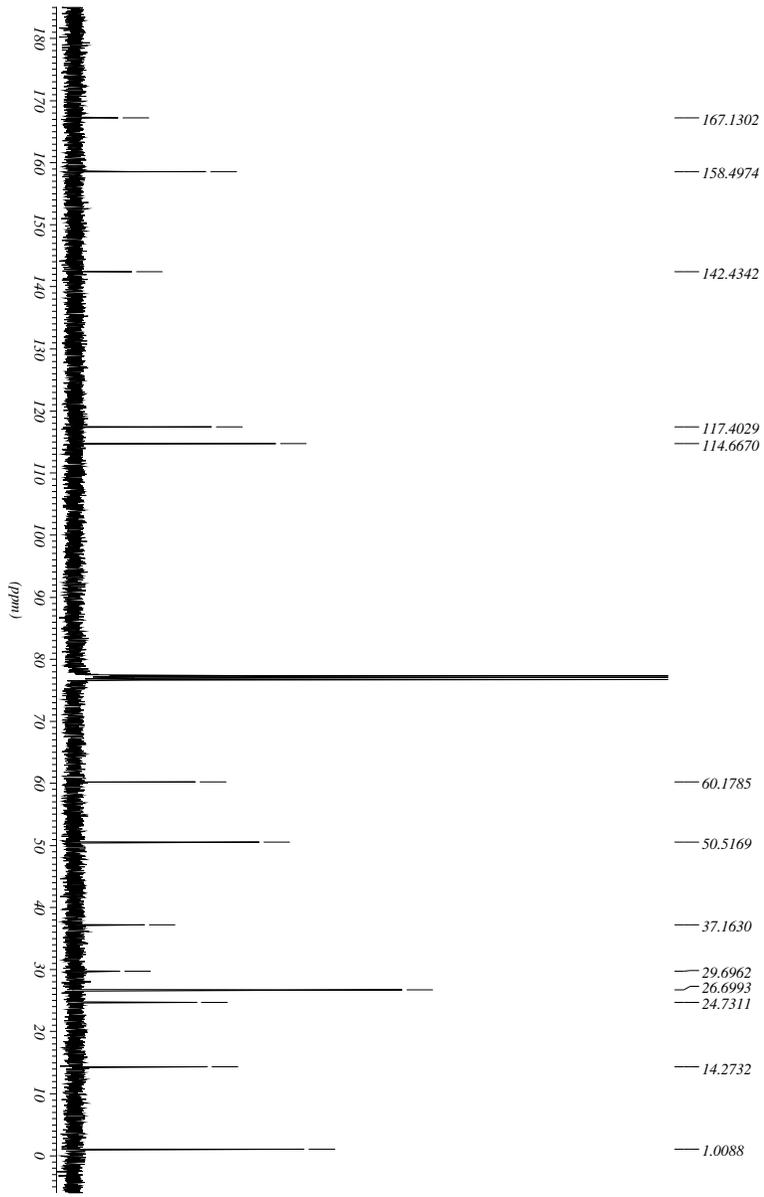
8.2 NMR-Spektren

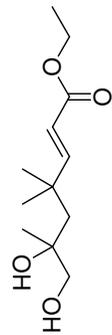
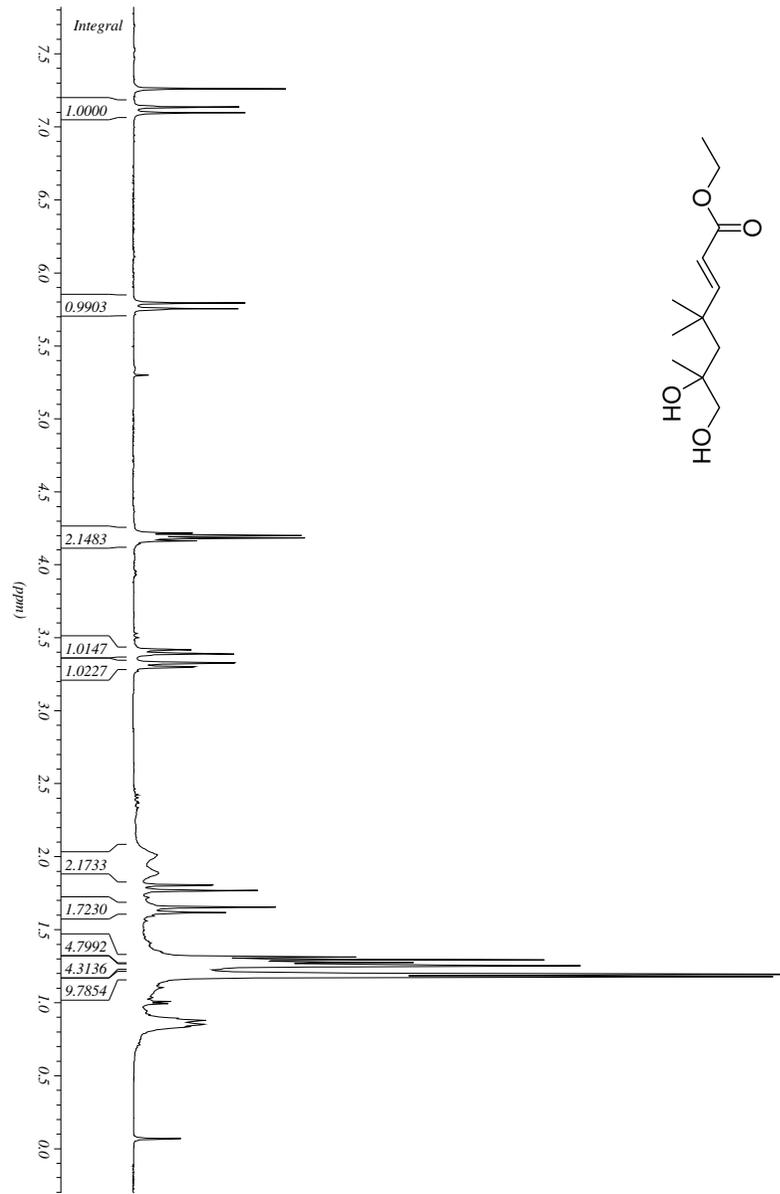
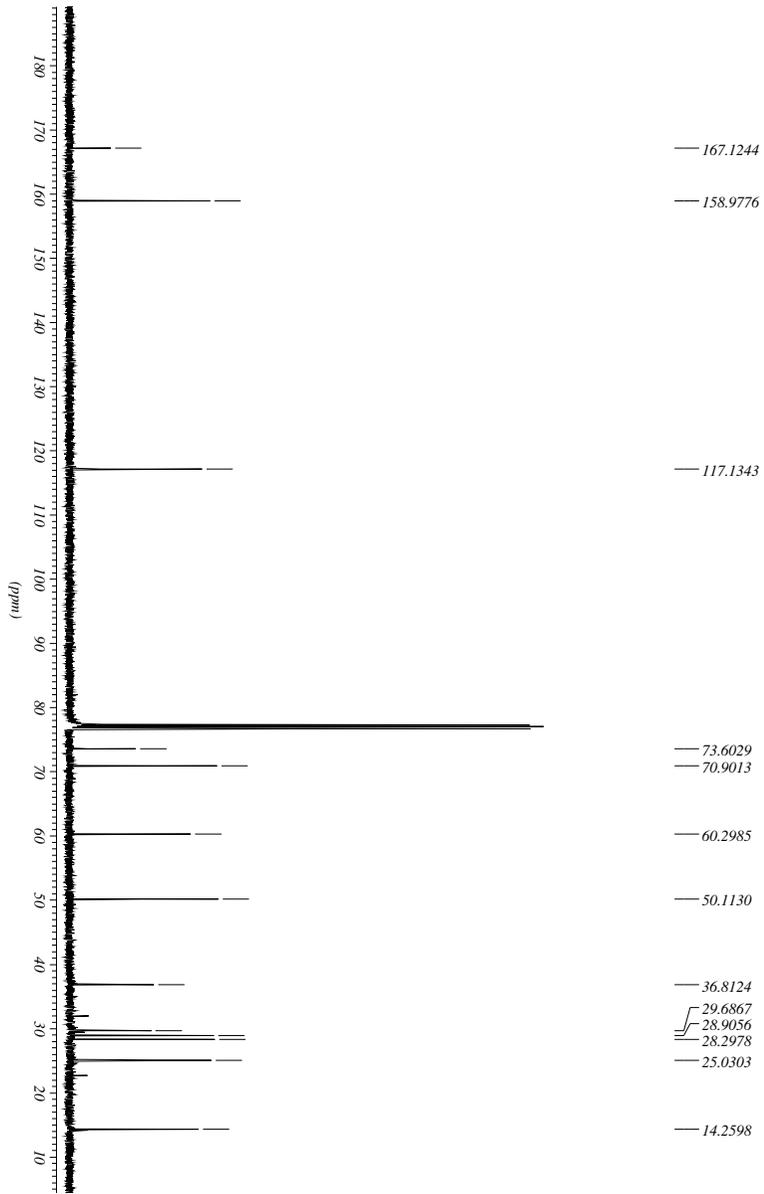


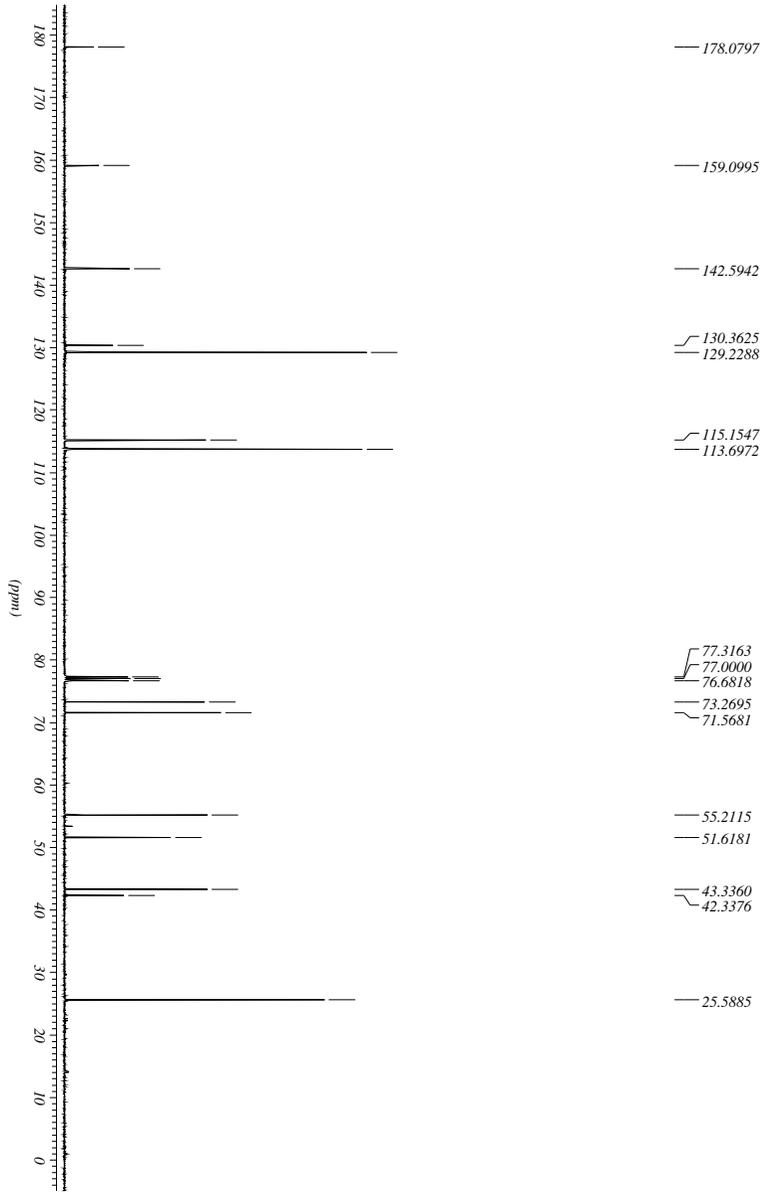


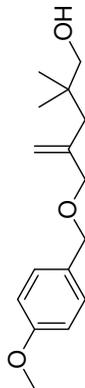
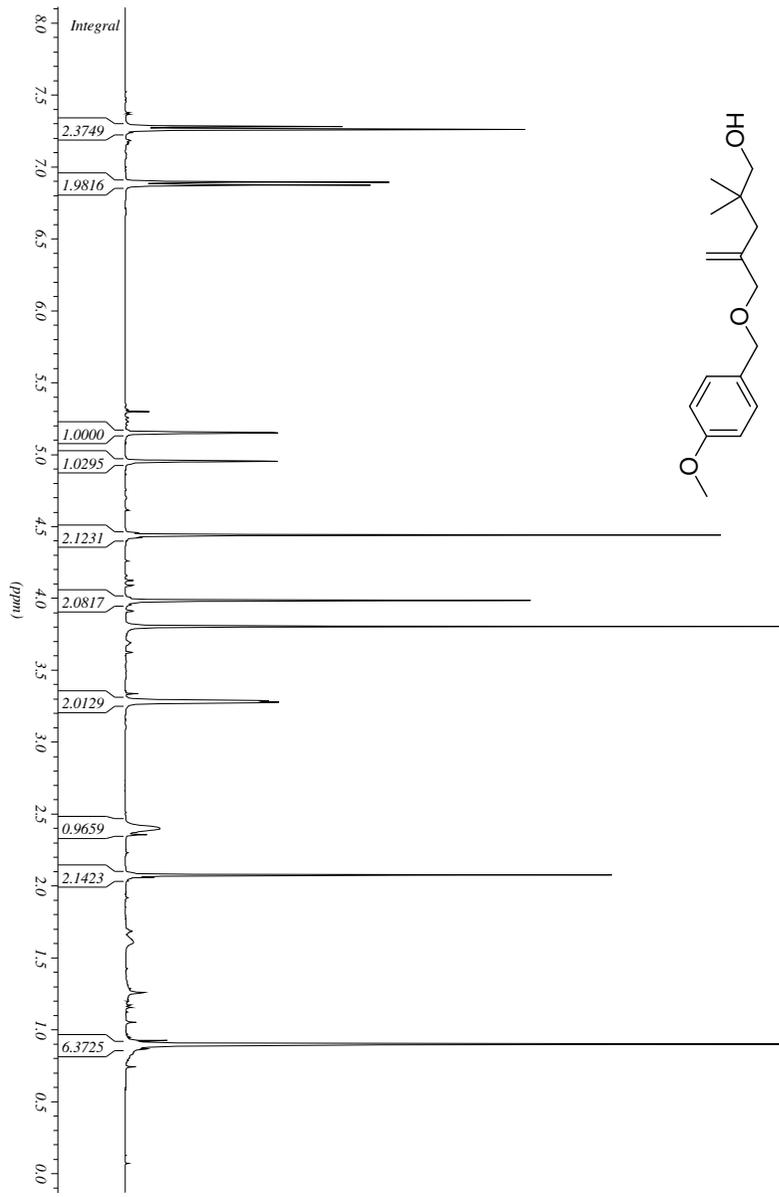
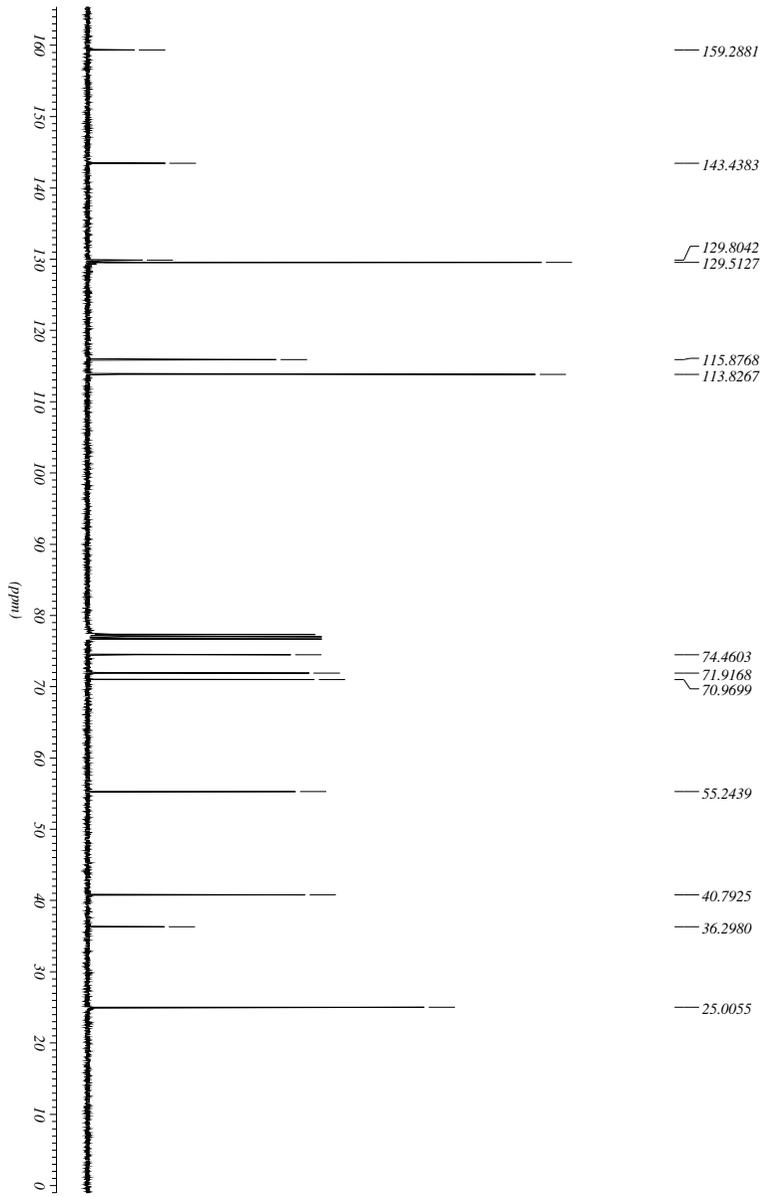


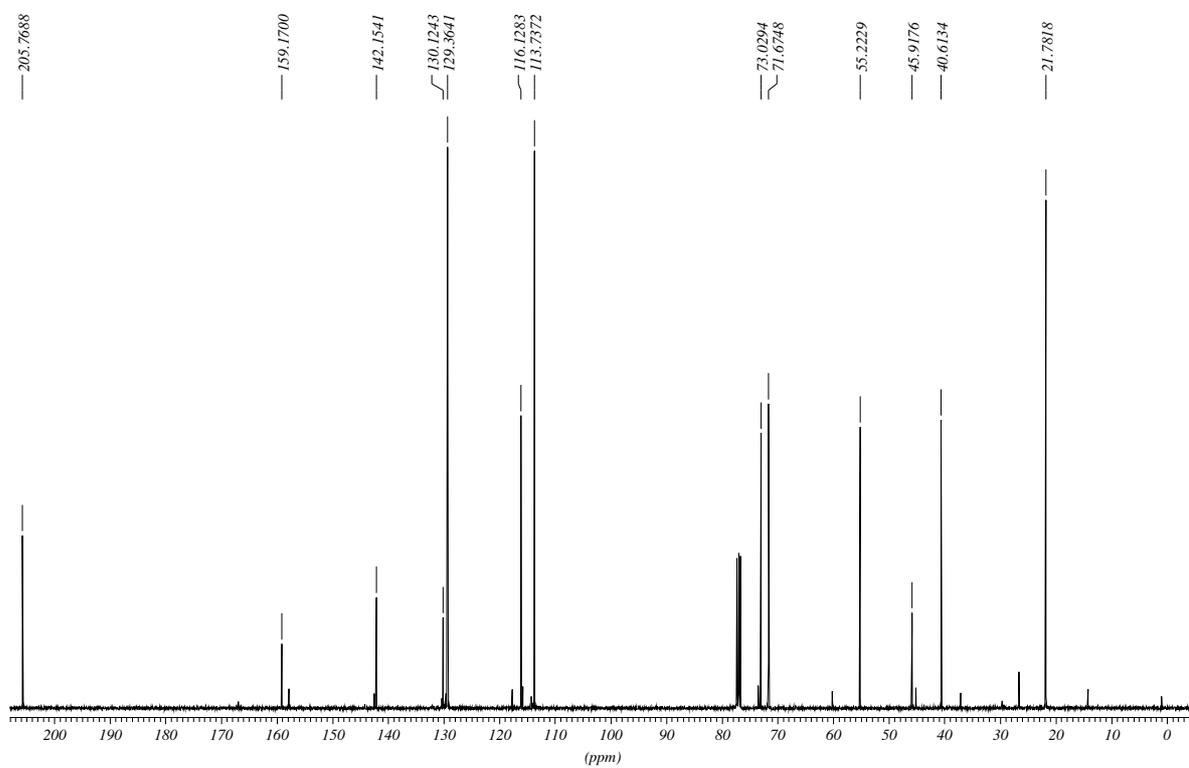
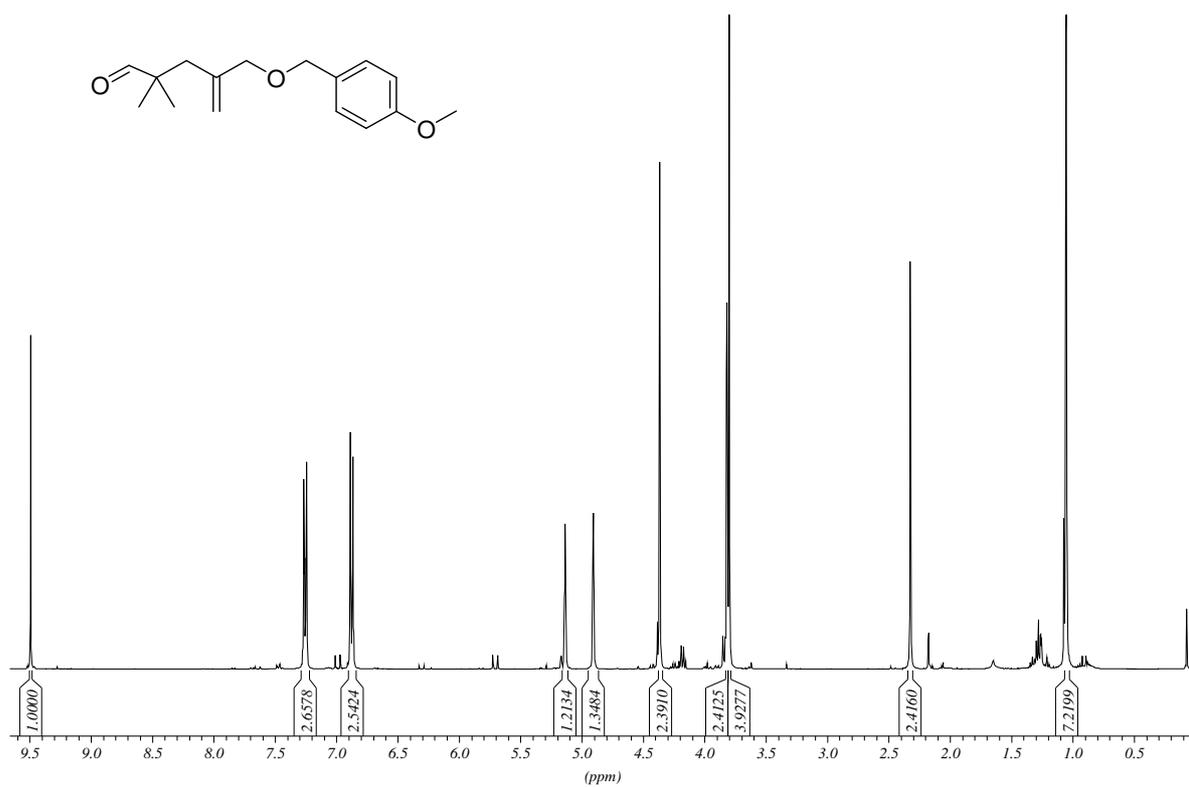


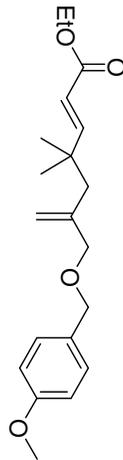
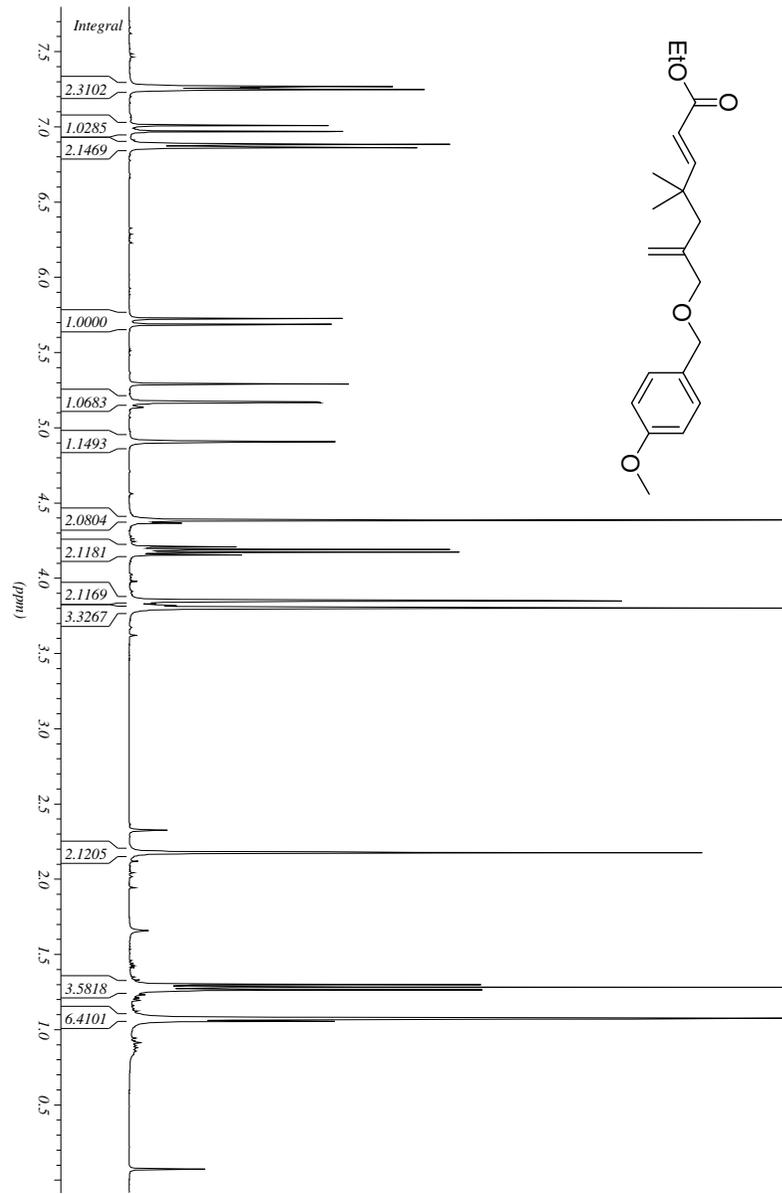
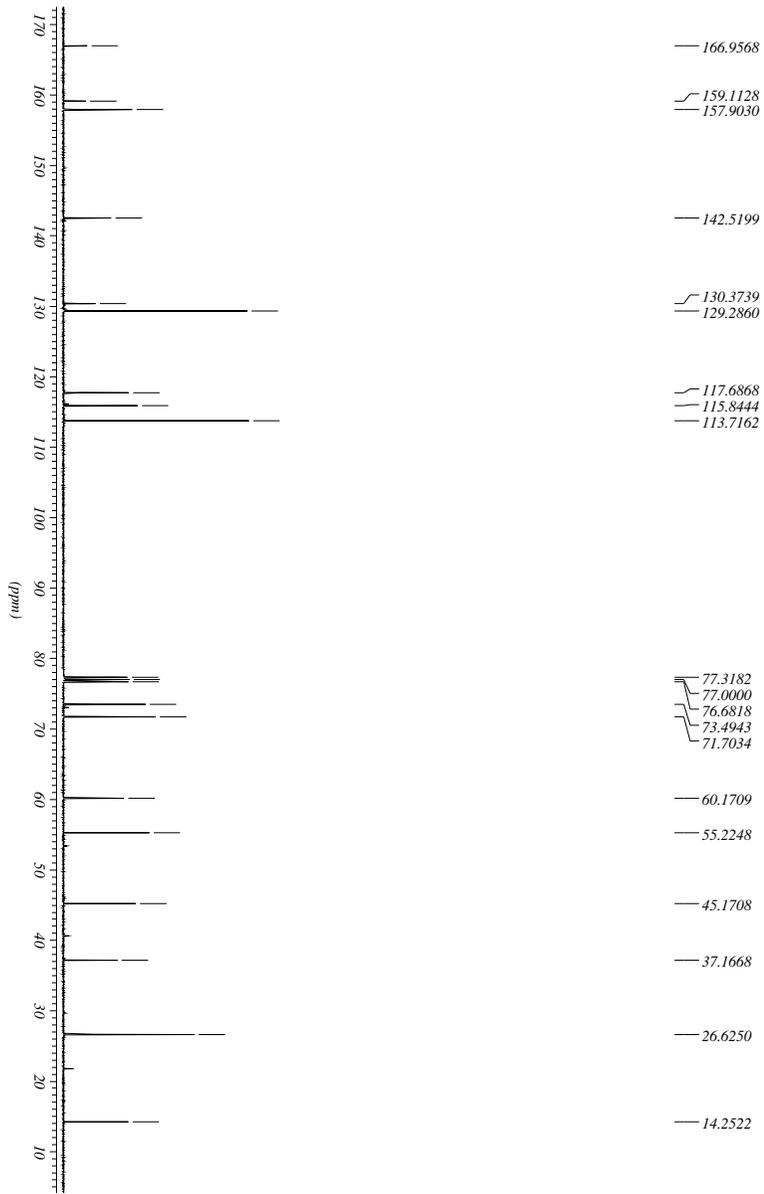


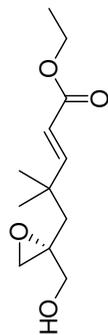
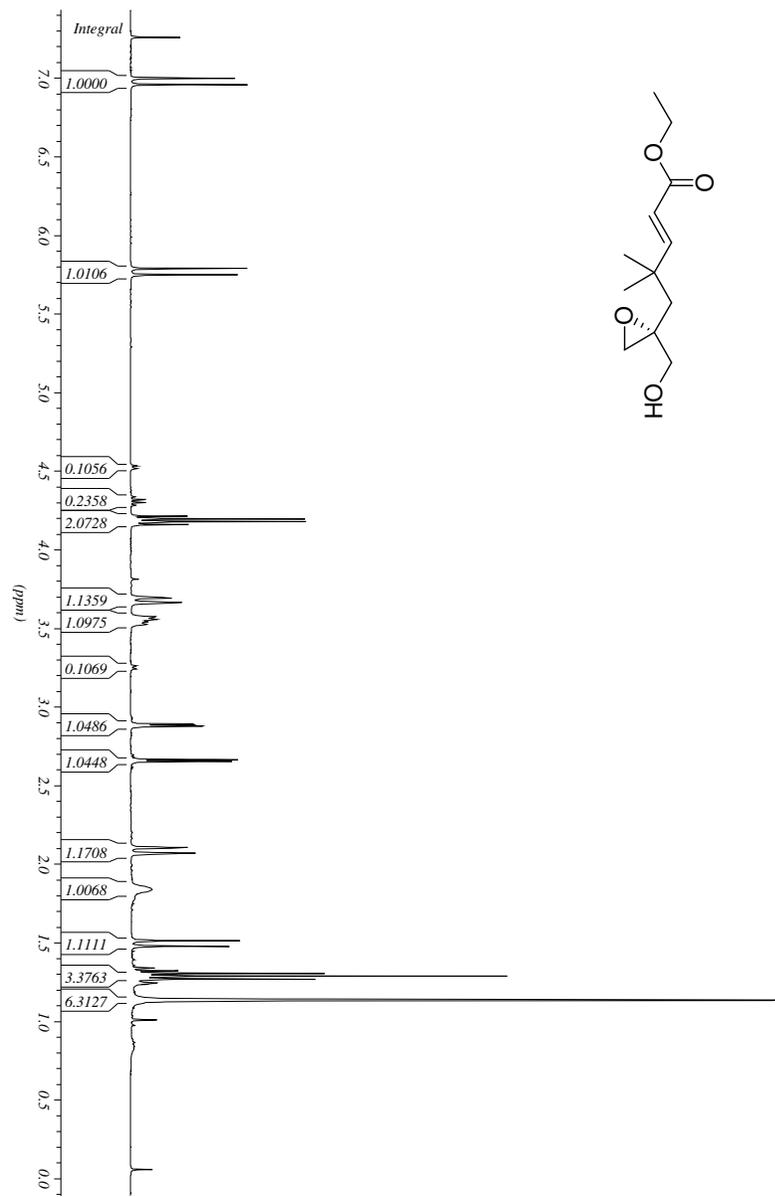
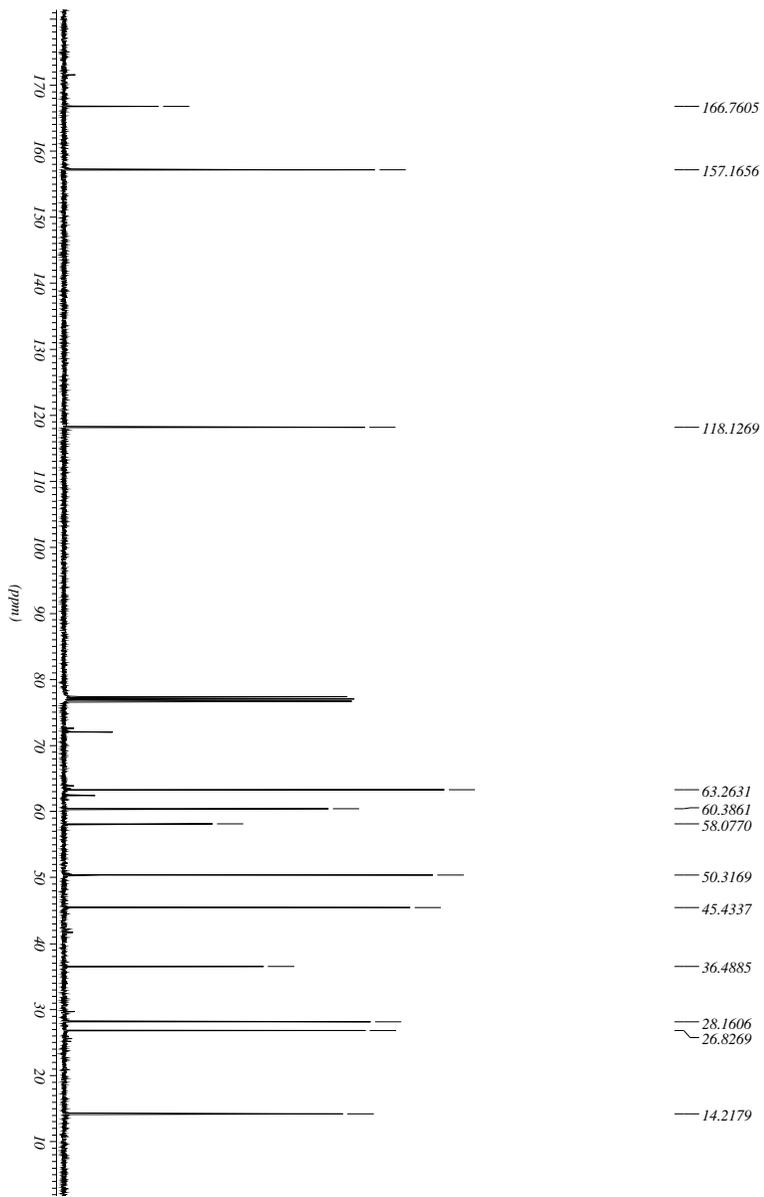


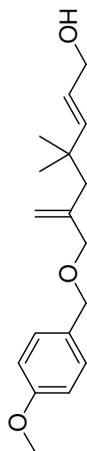
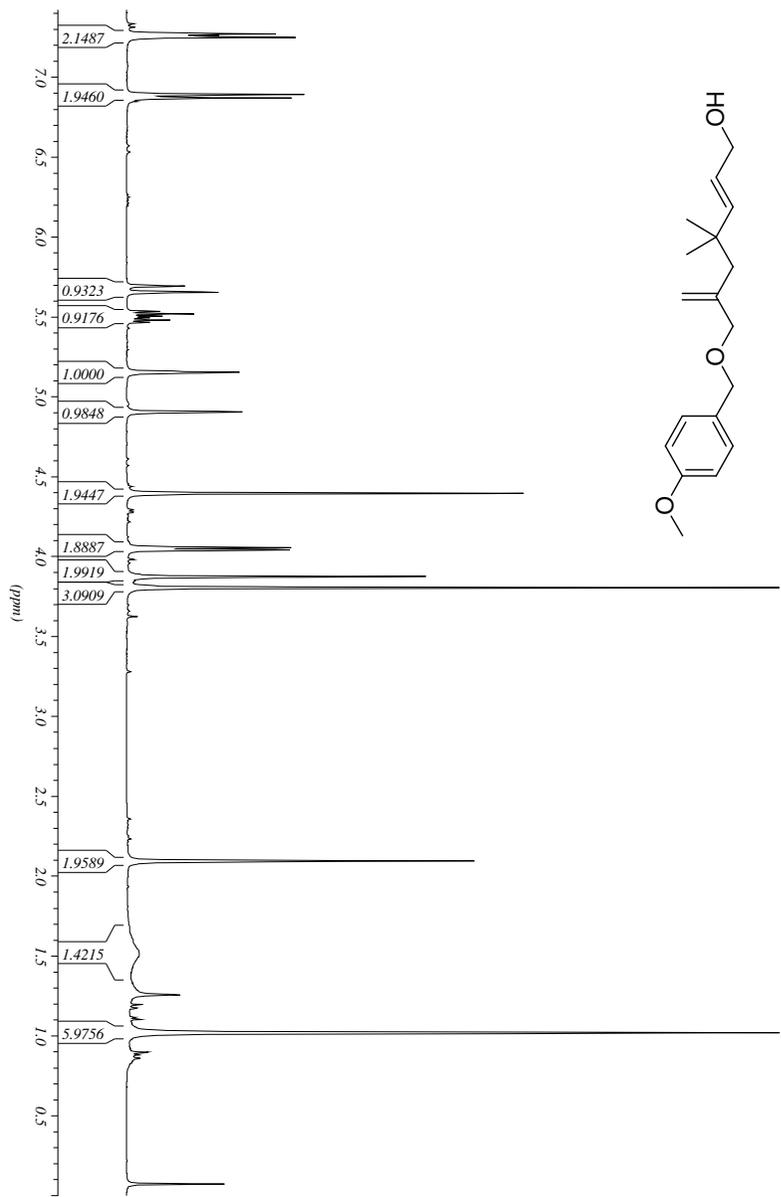
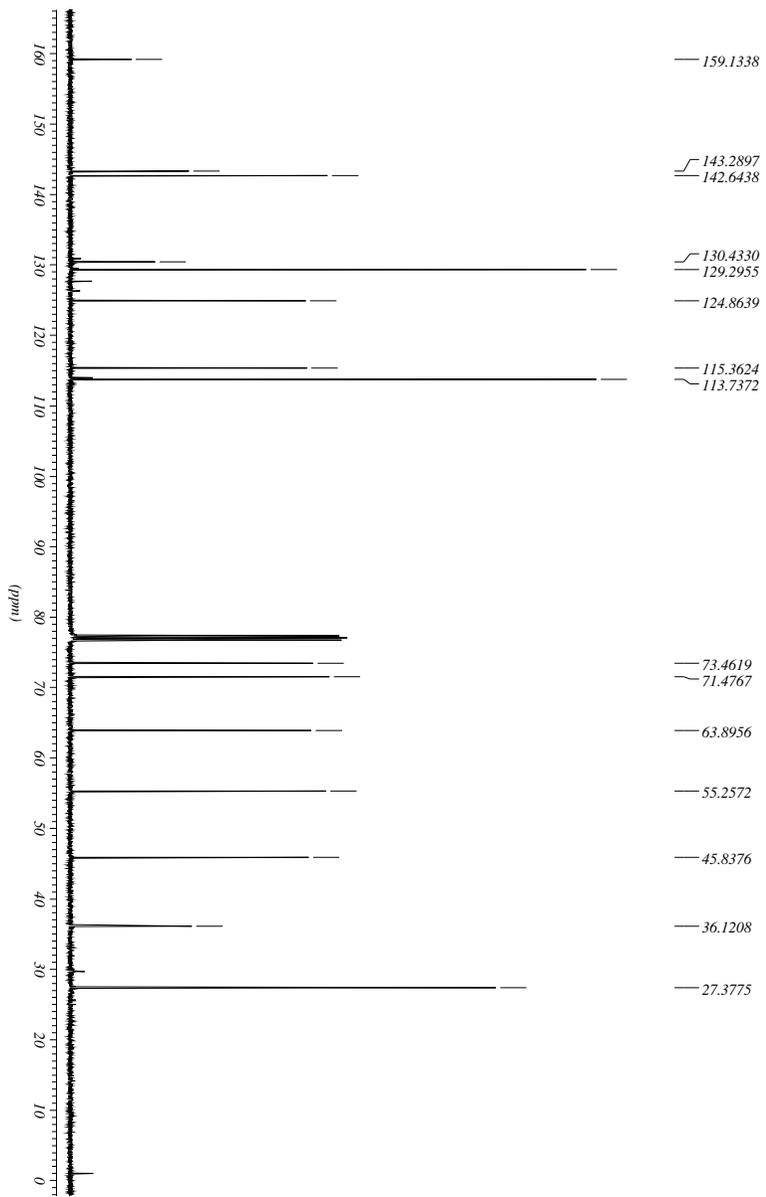


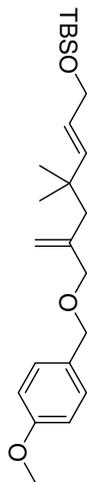
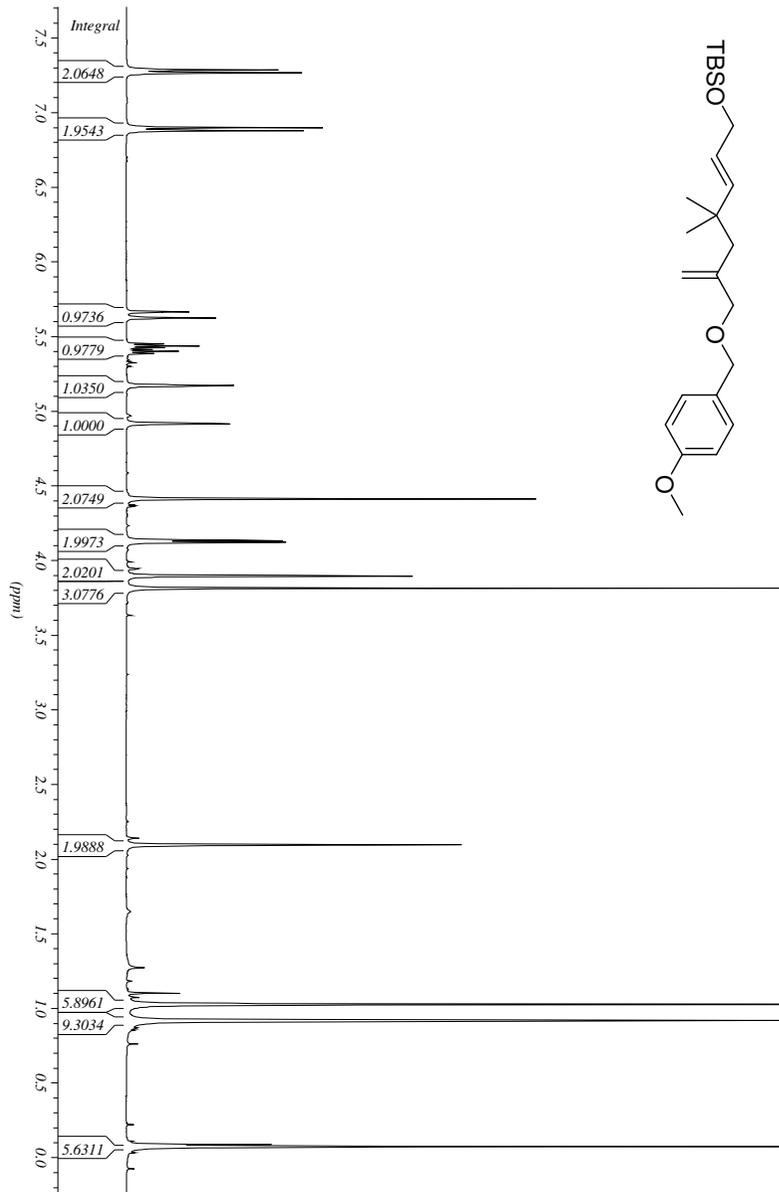
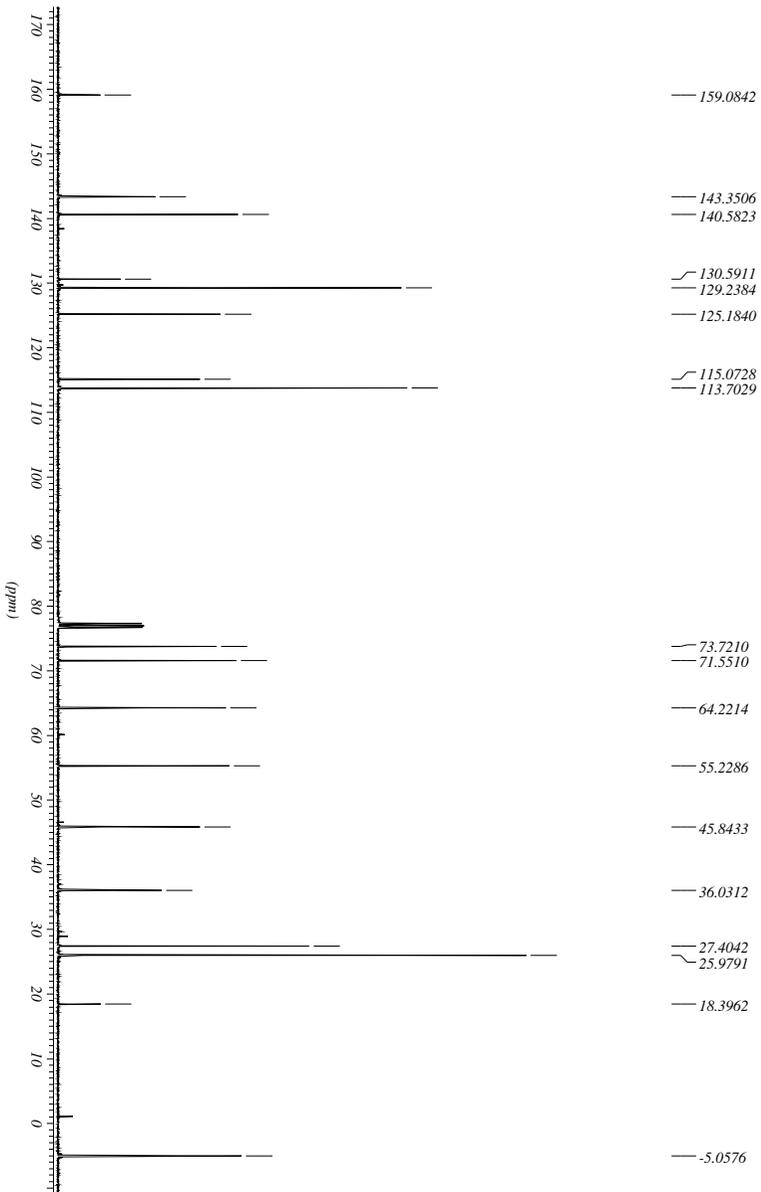


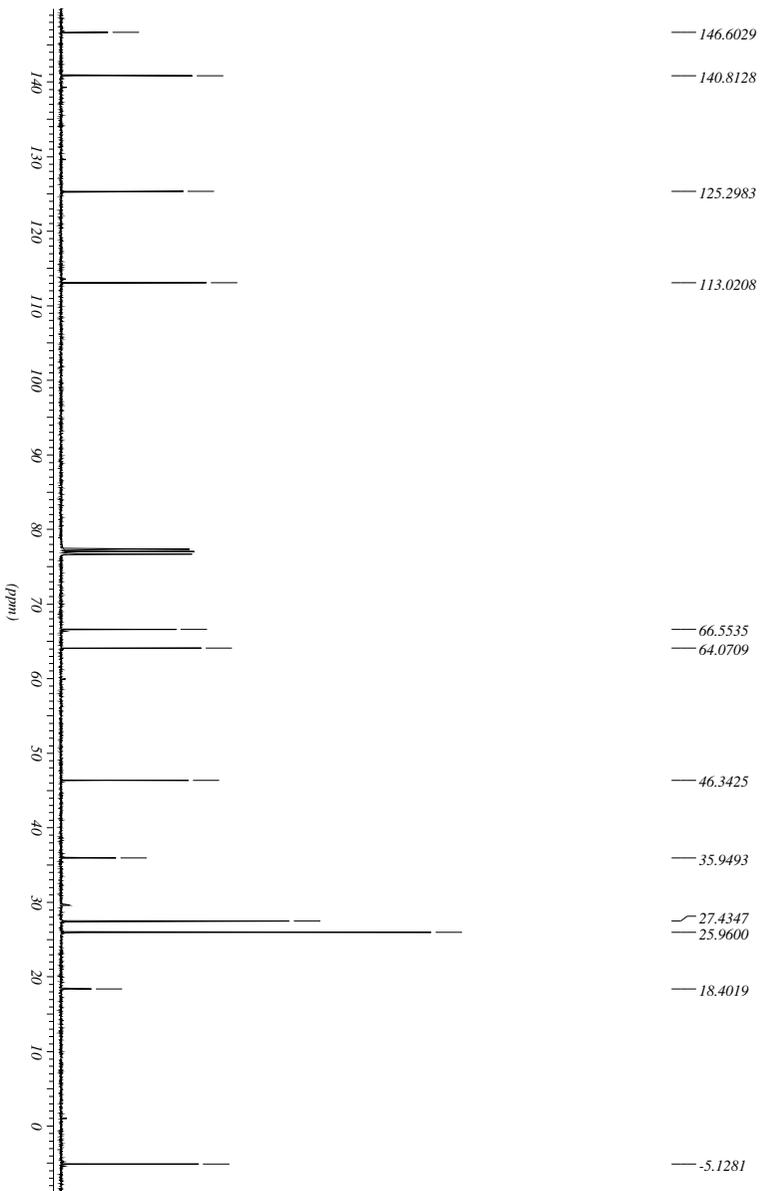
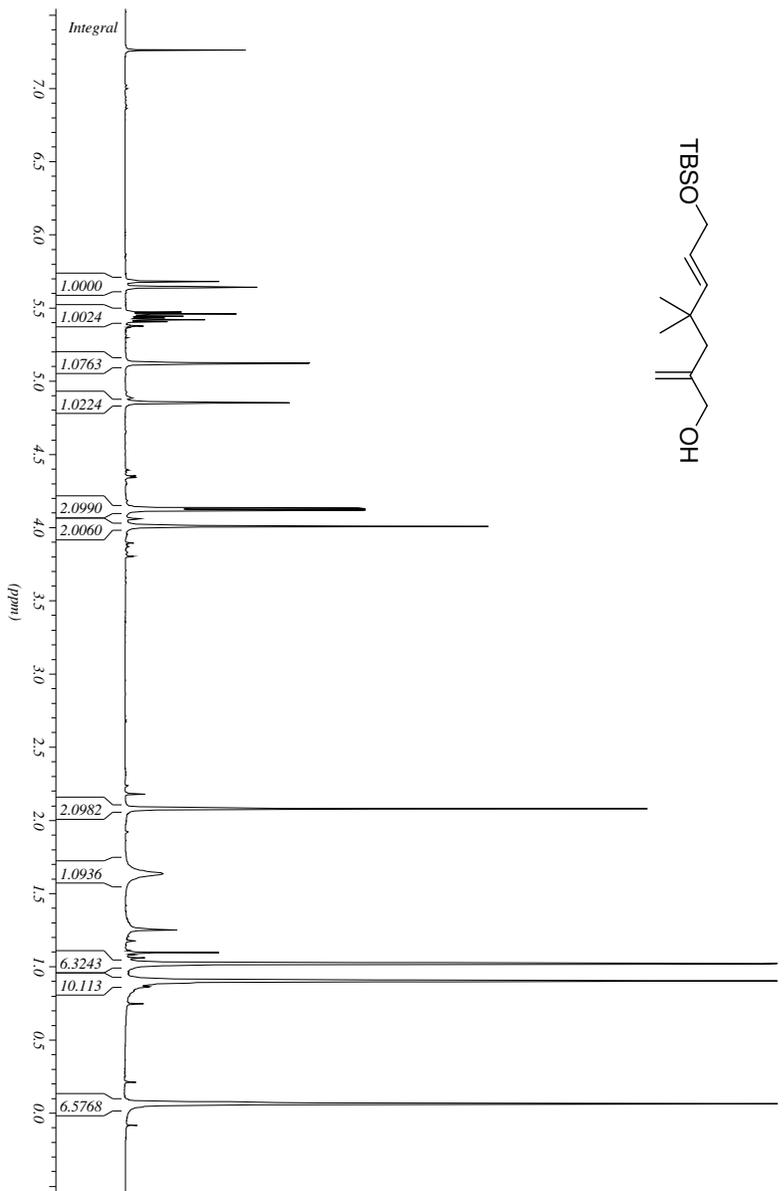


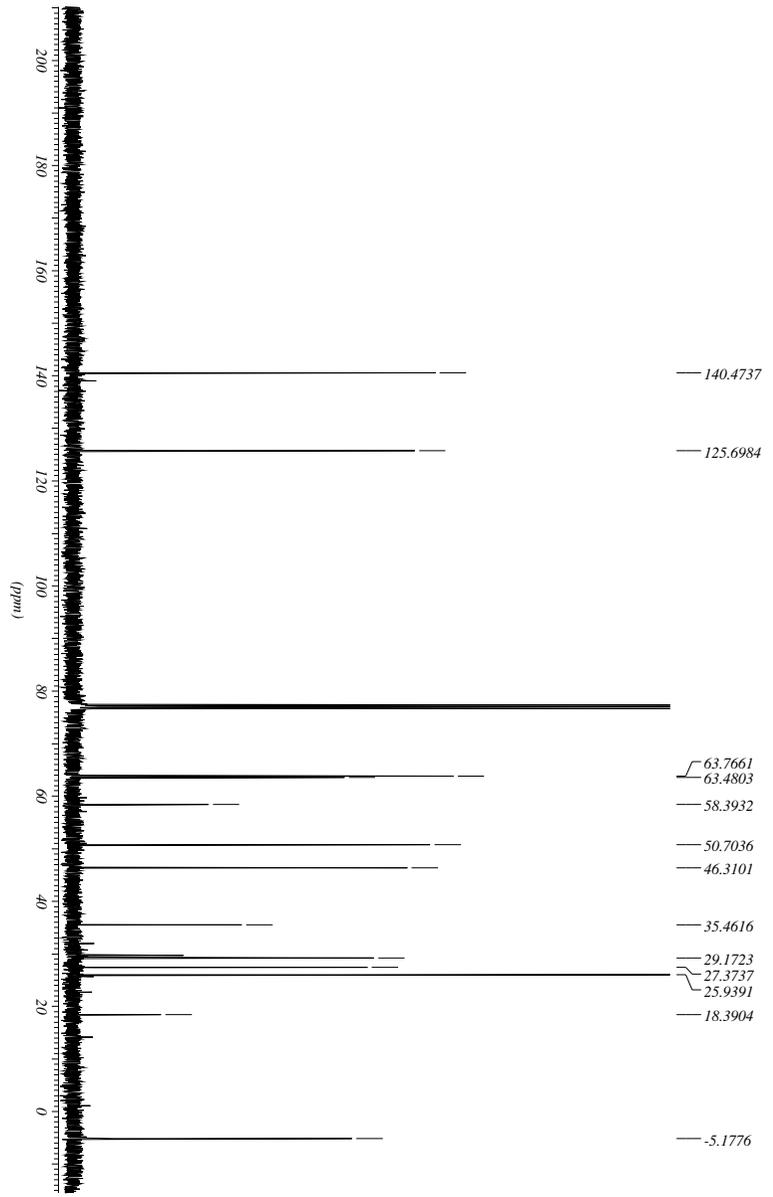
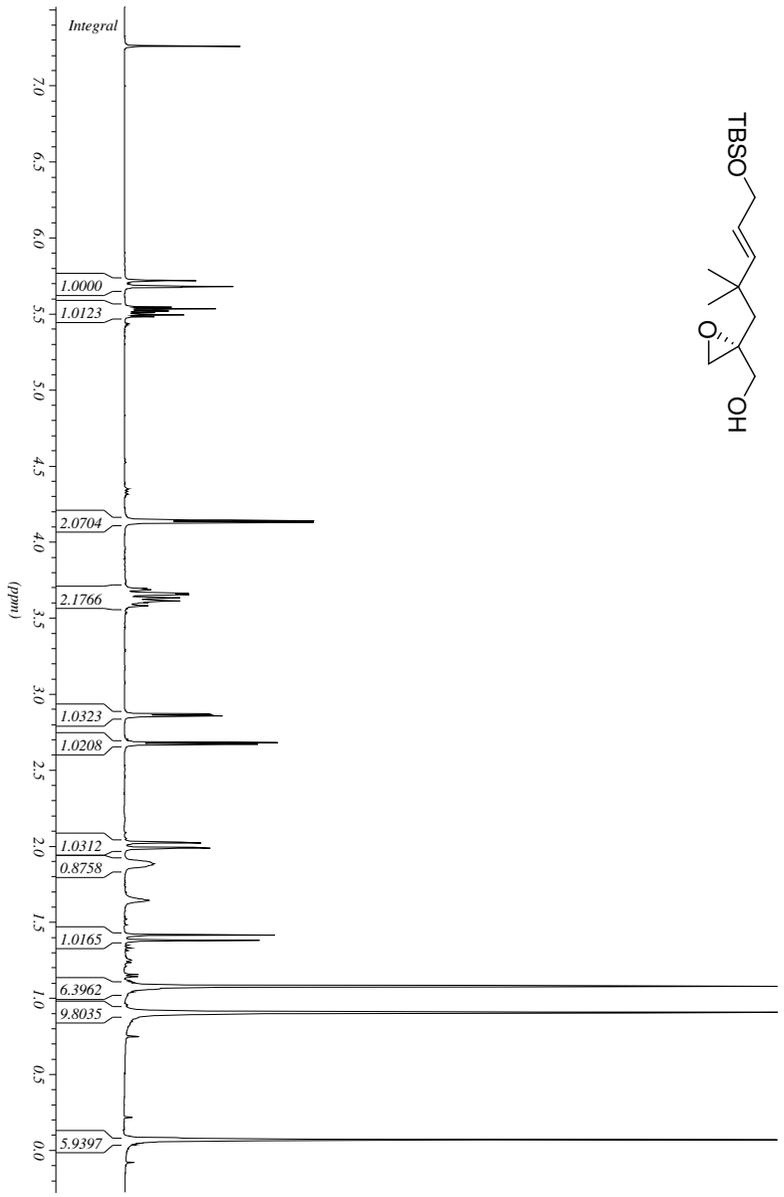


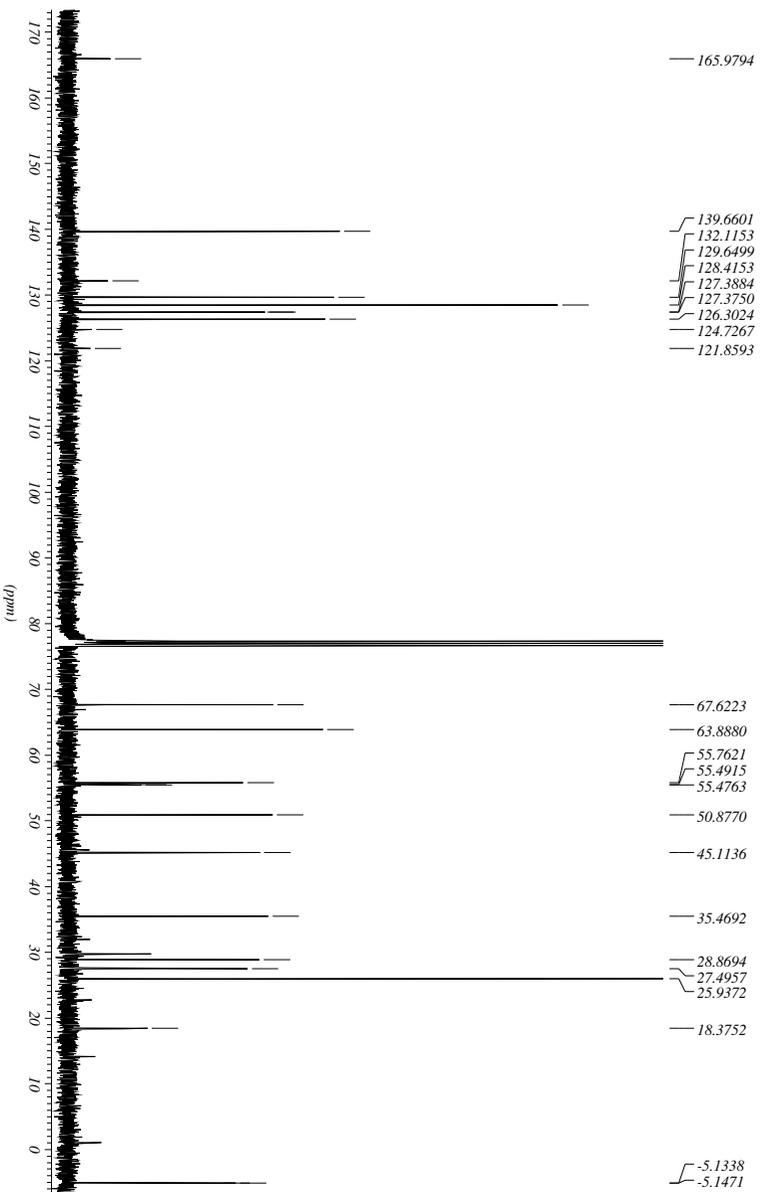
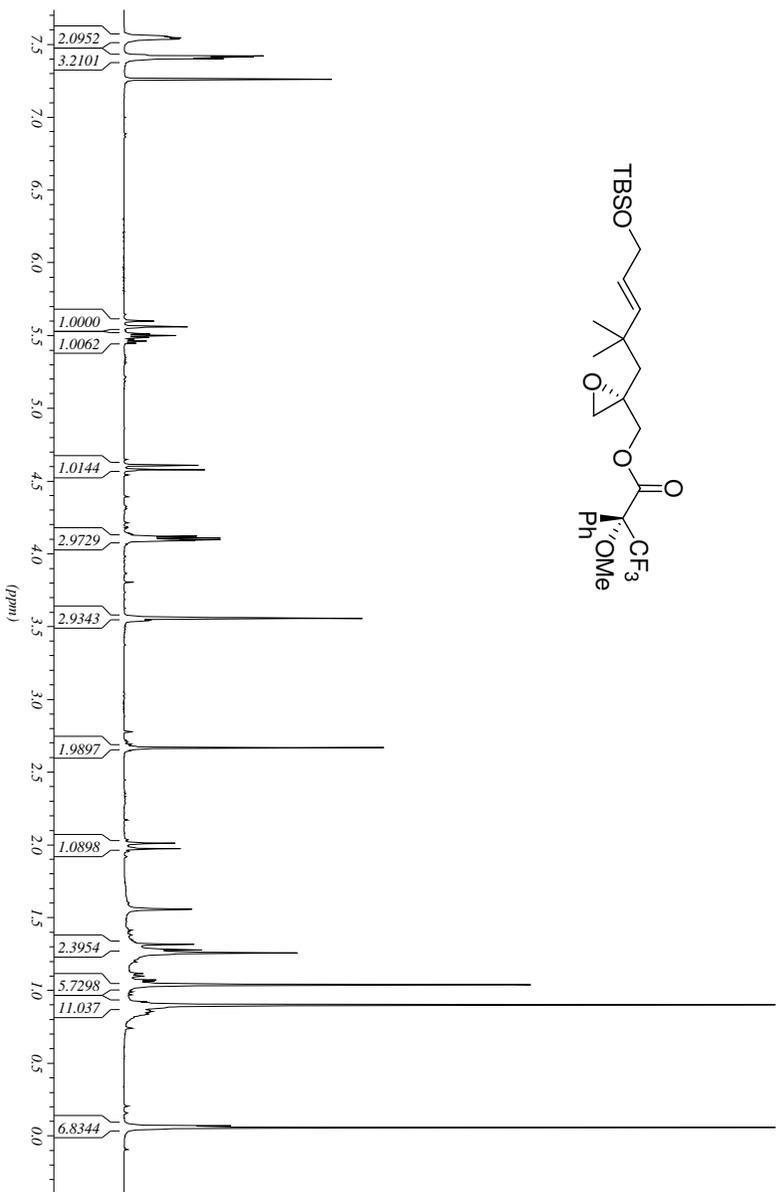
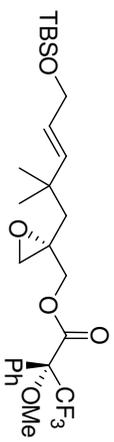


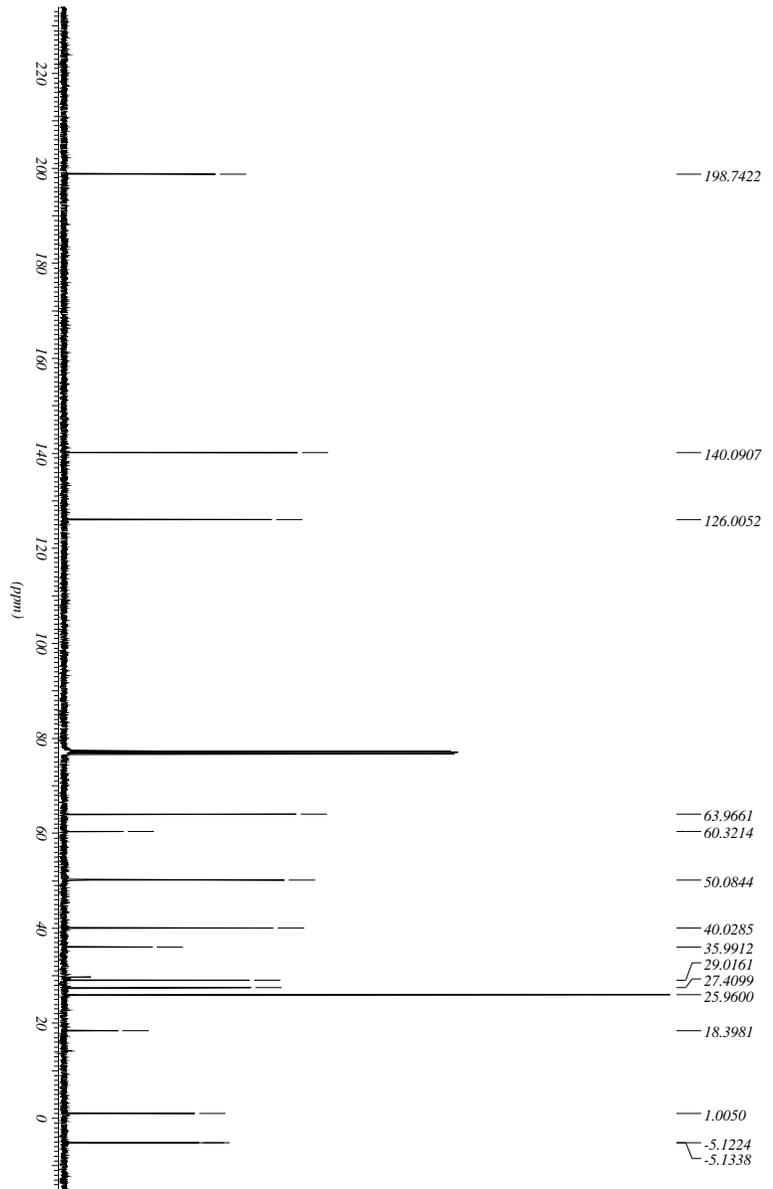
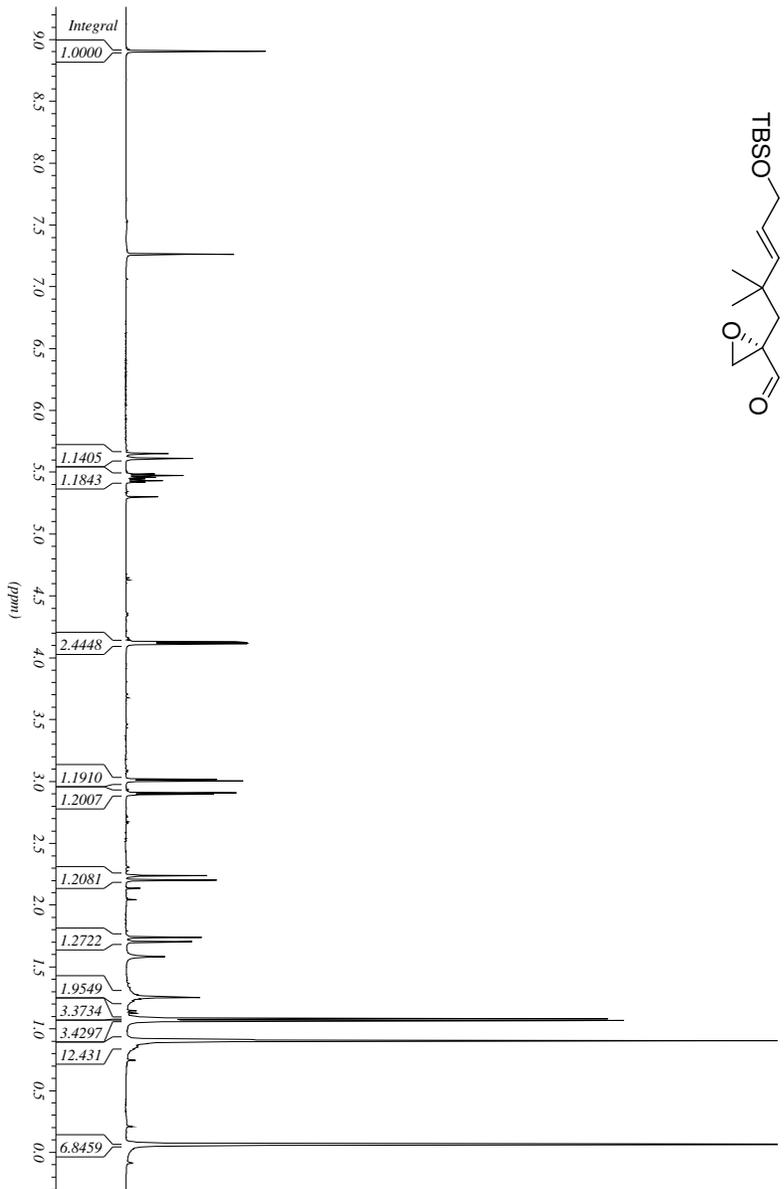


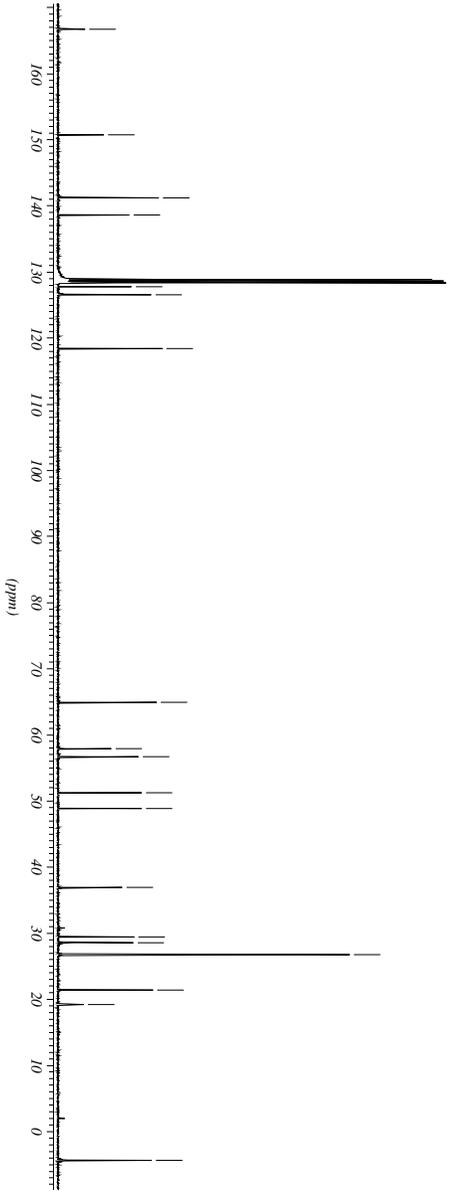




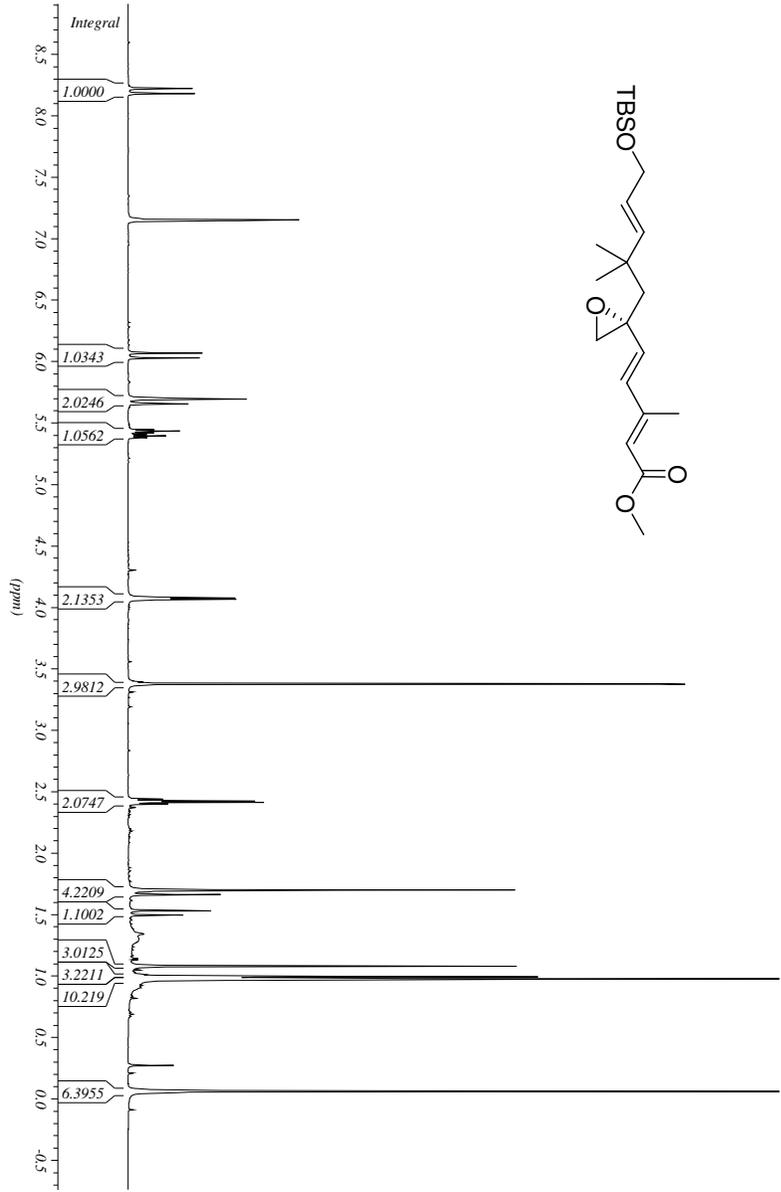


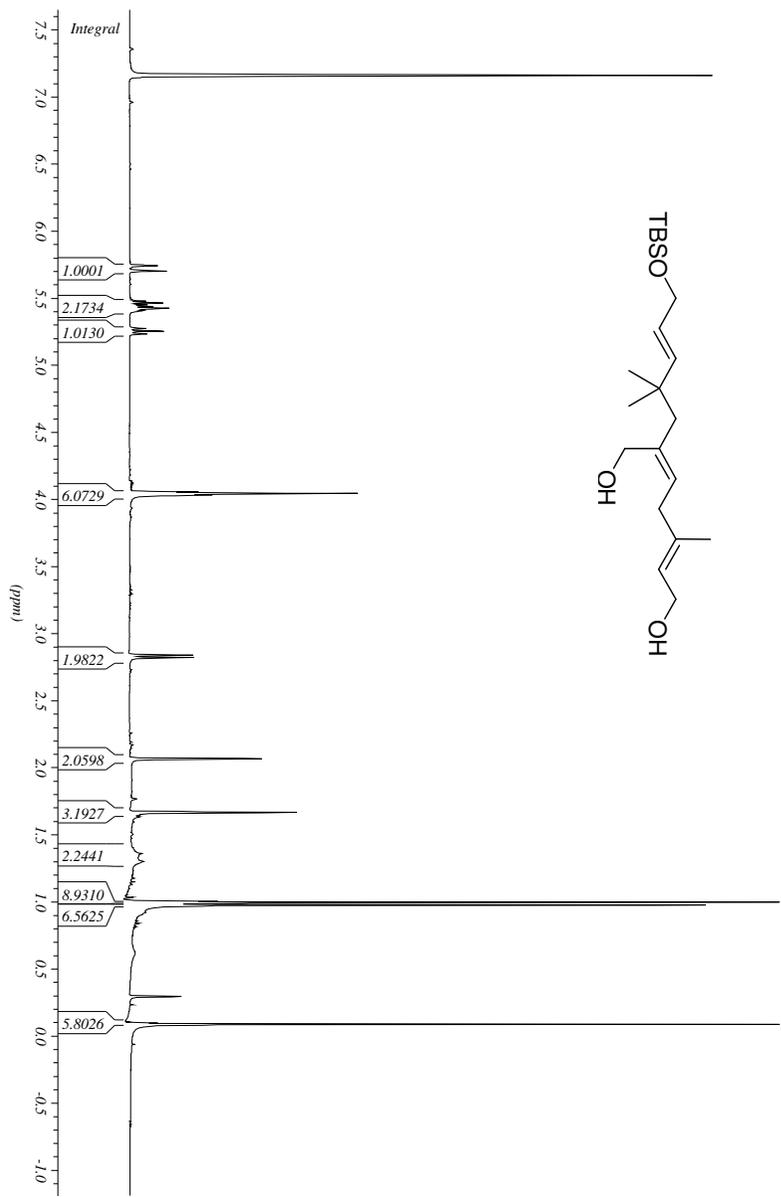
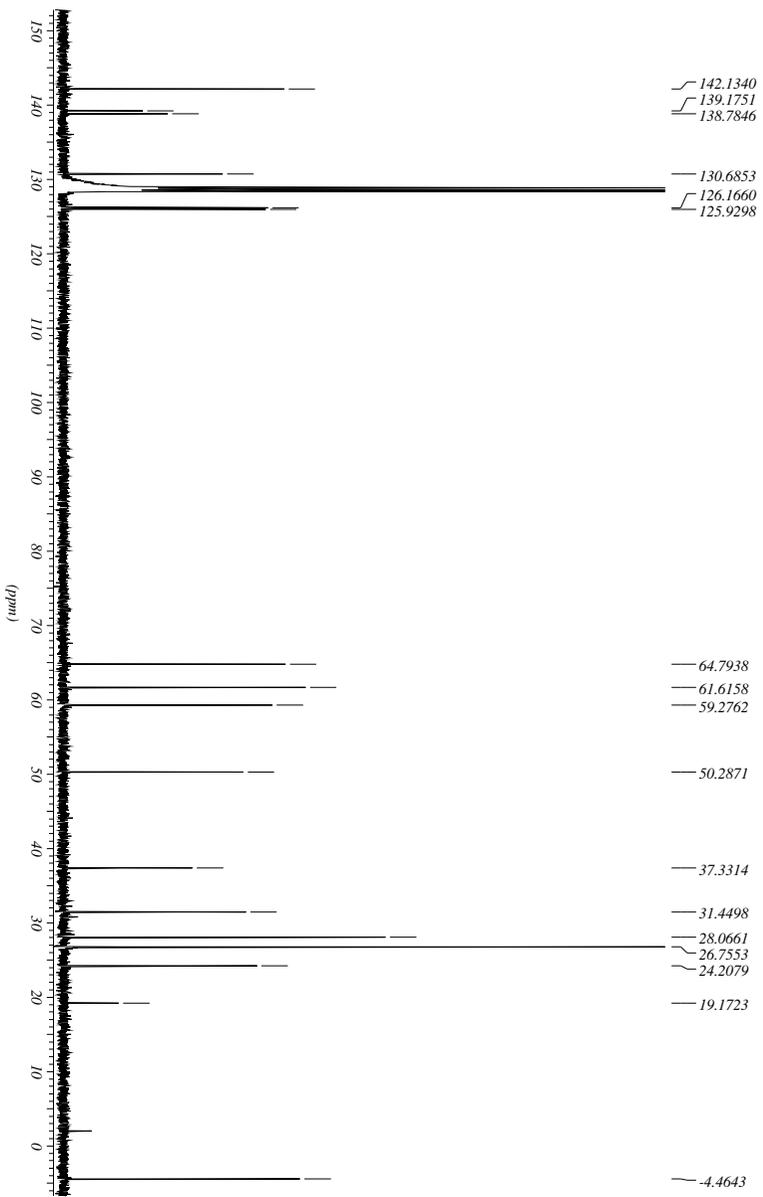


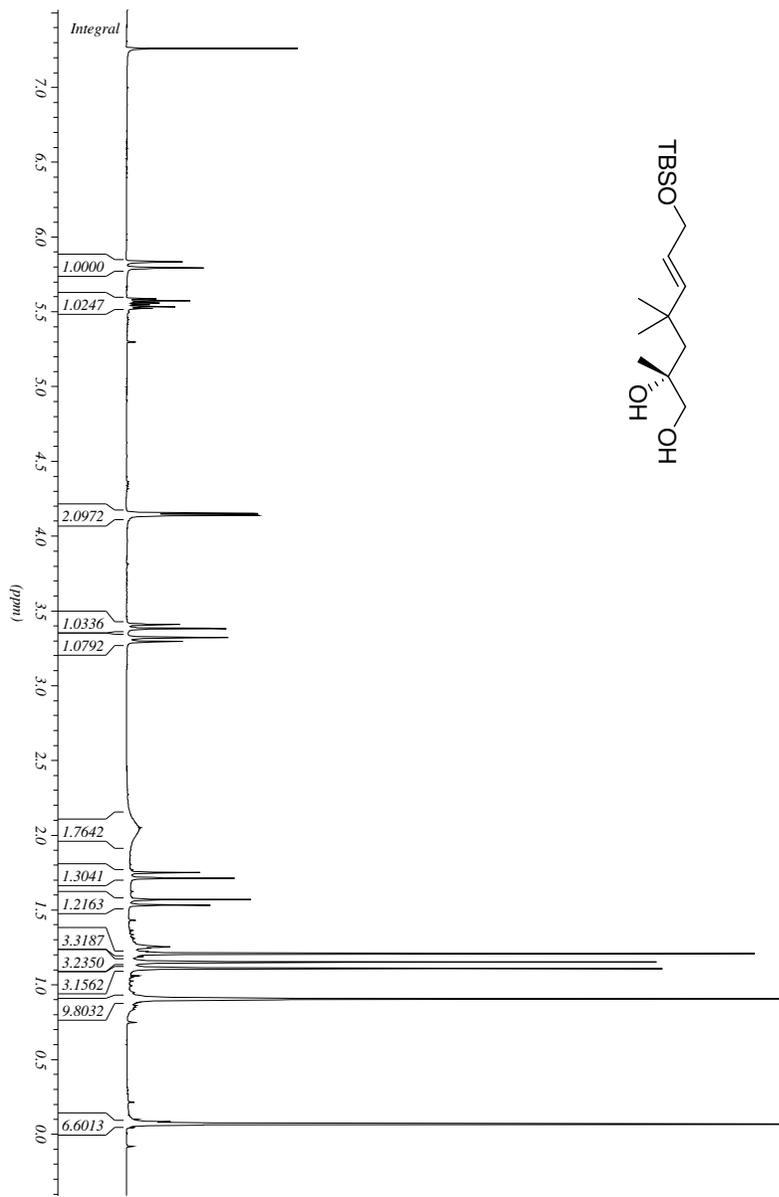
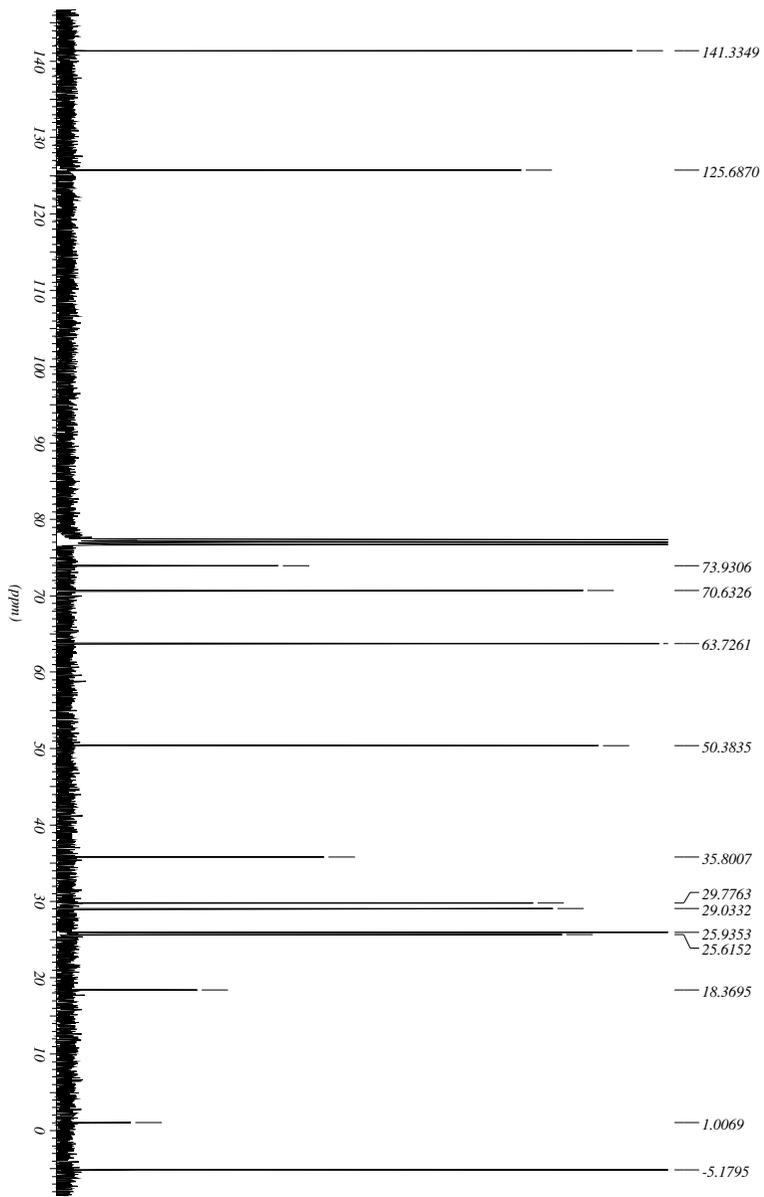


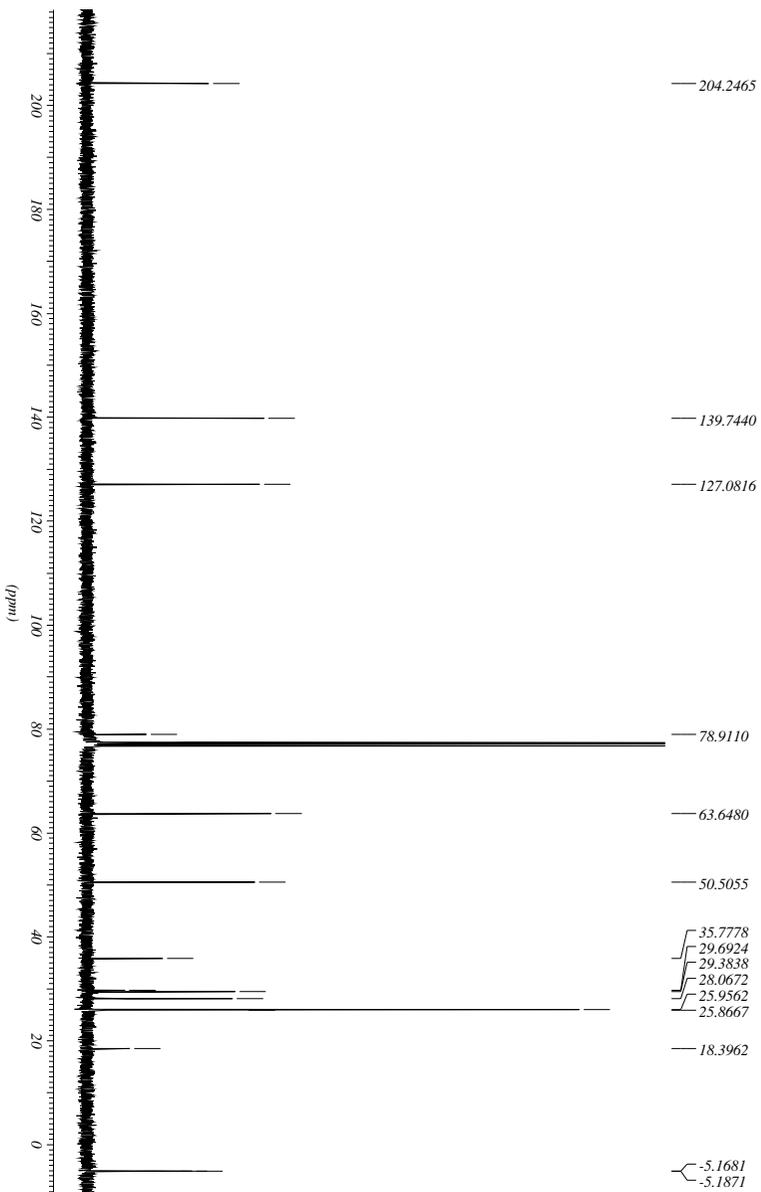
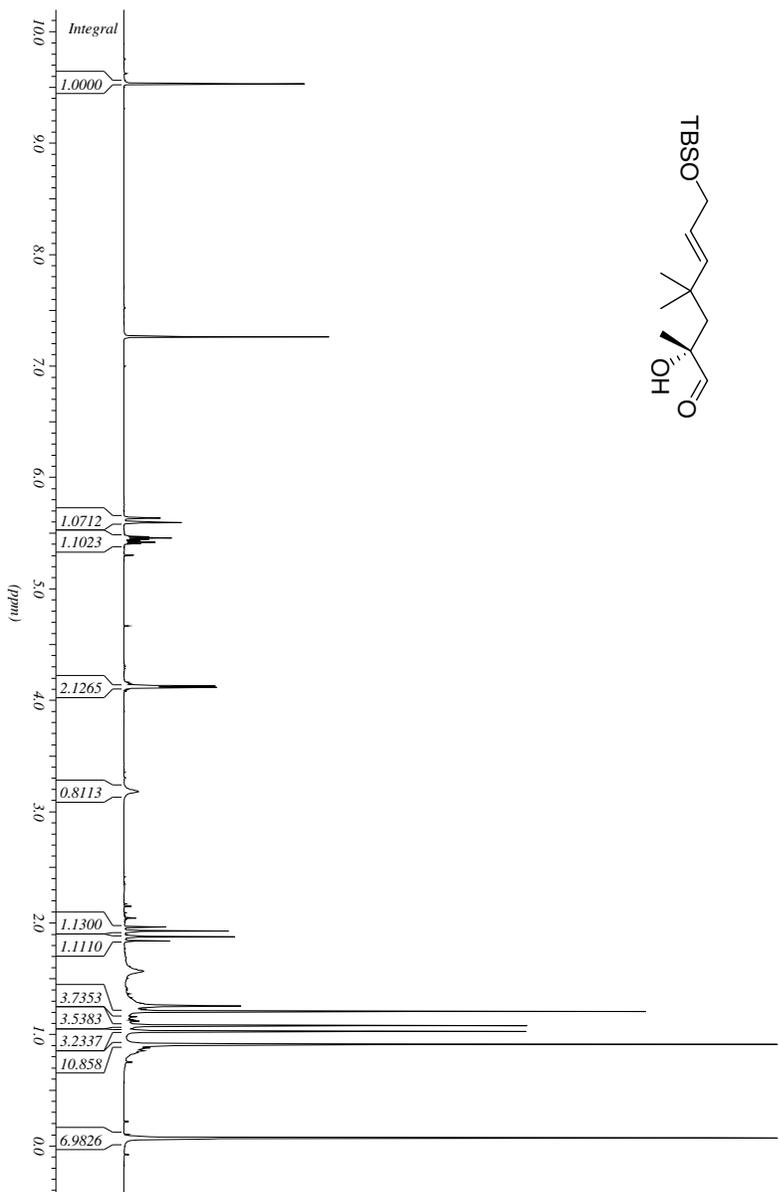


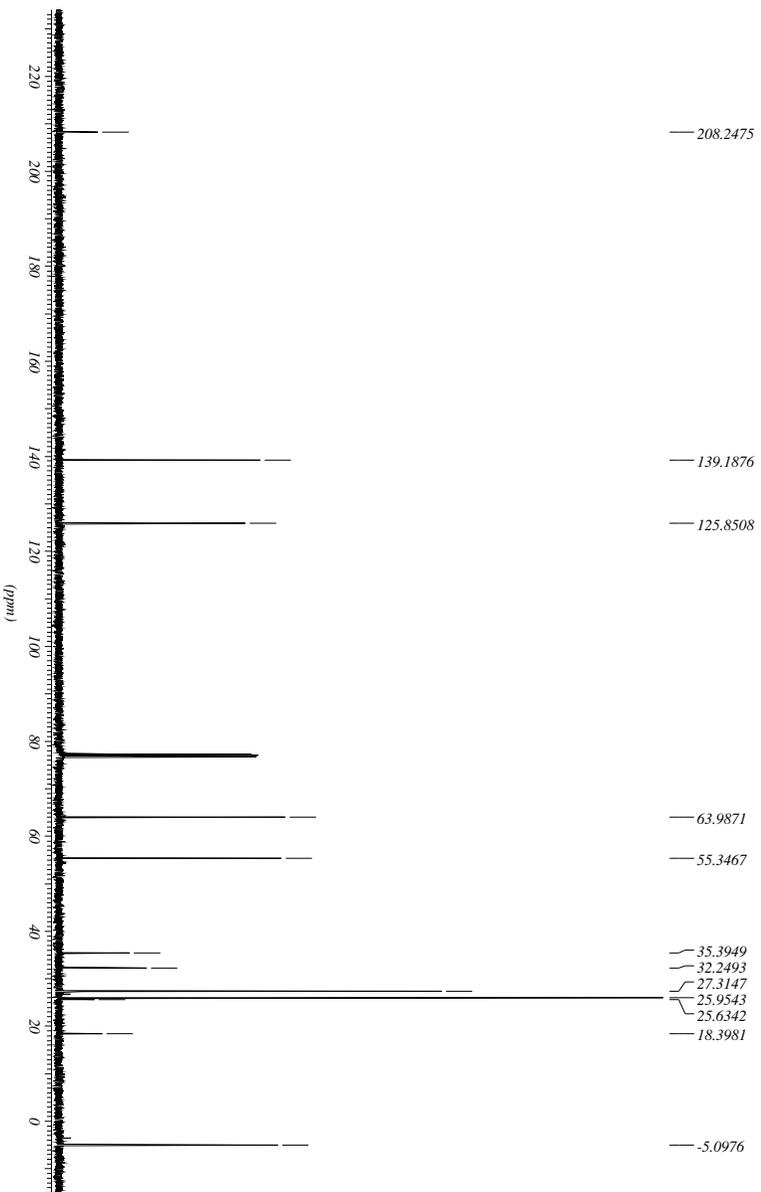
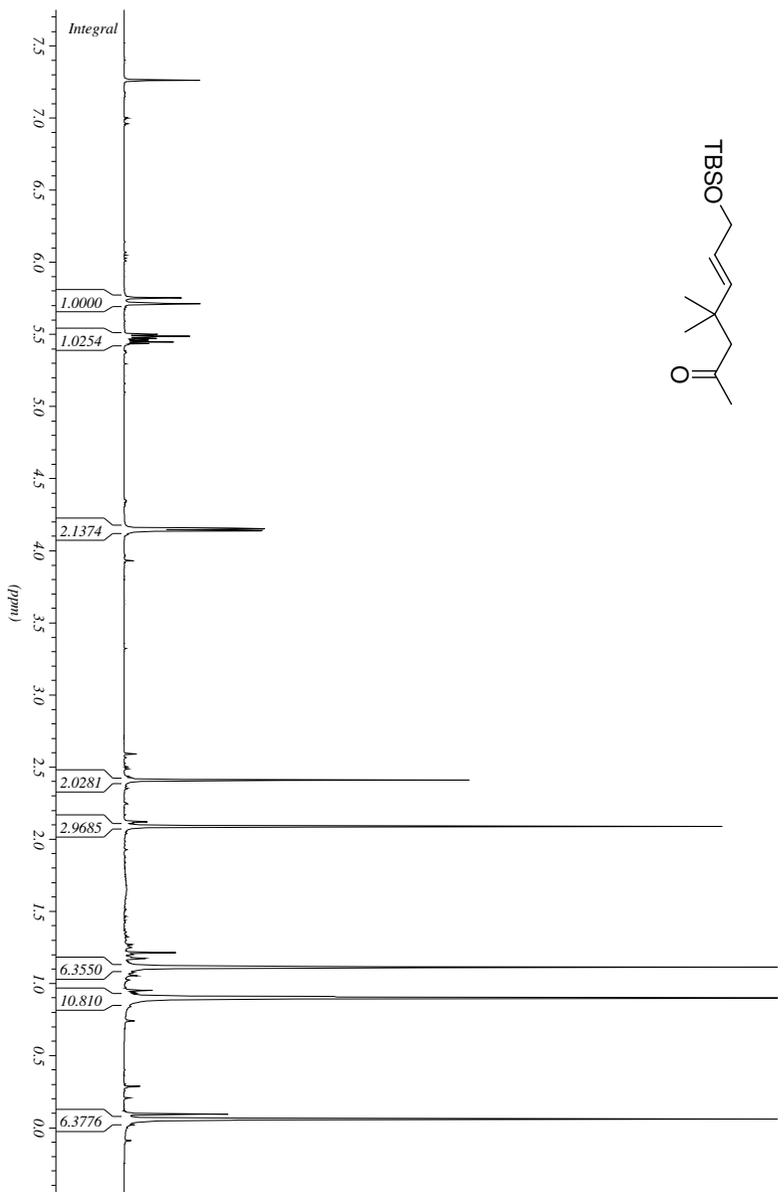
- 166.7271
- 150.6791
- 141.2290
- 138.5940
- 127.7455
- 126.5699
- 118.3697
- 64.8681
- 57.8624
- 56.6469
- 51.2226
- 48.8106
- 36.8779
- 29.4303
- 28.5291
- 26.7591
- 21.3901
- 19.1476
- -4.3691

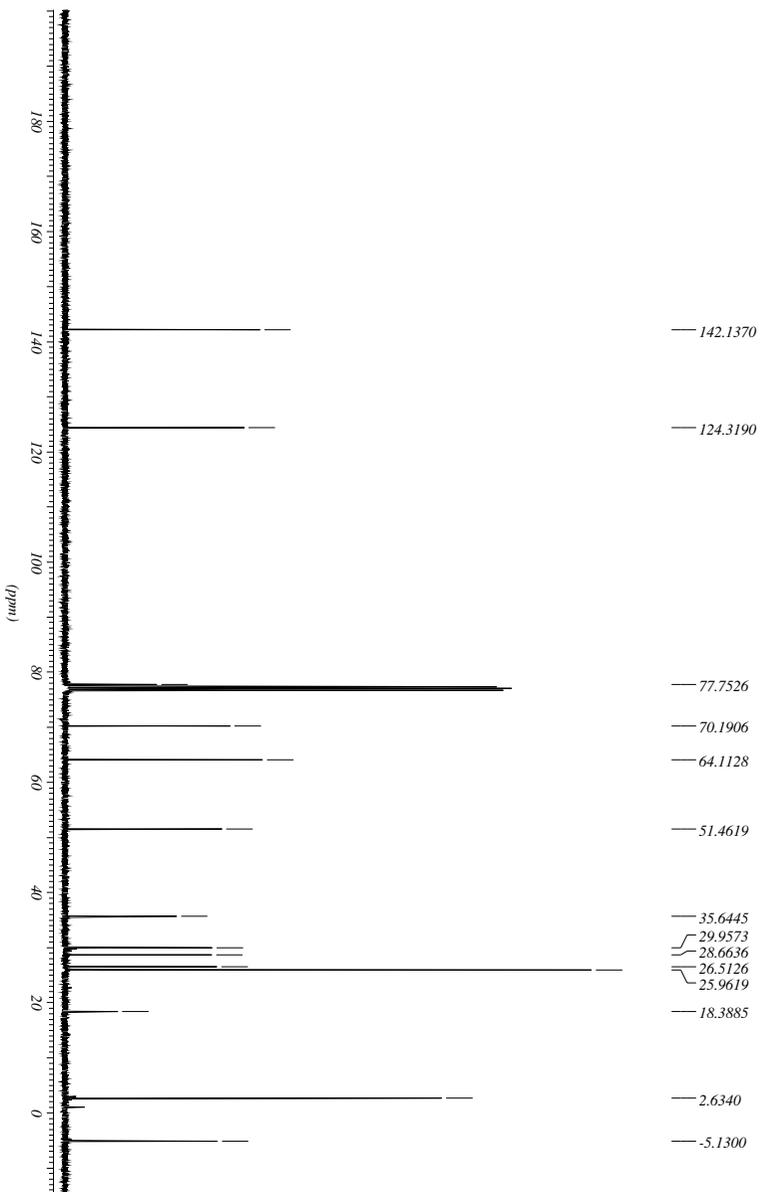
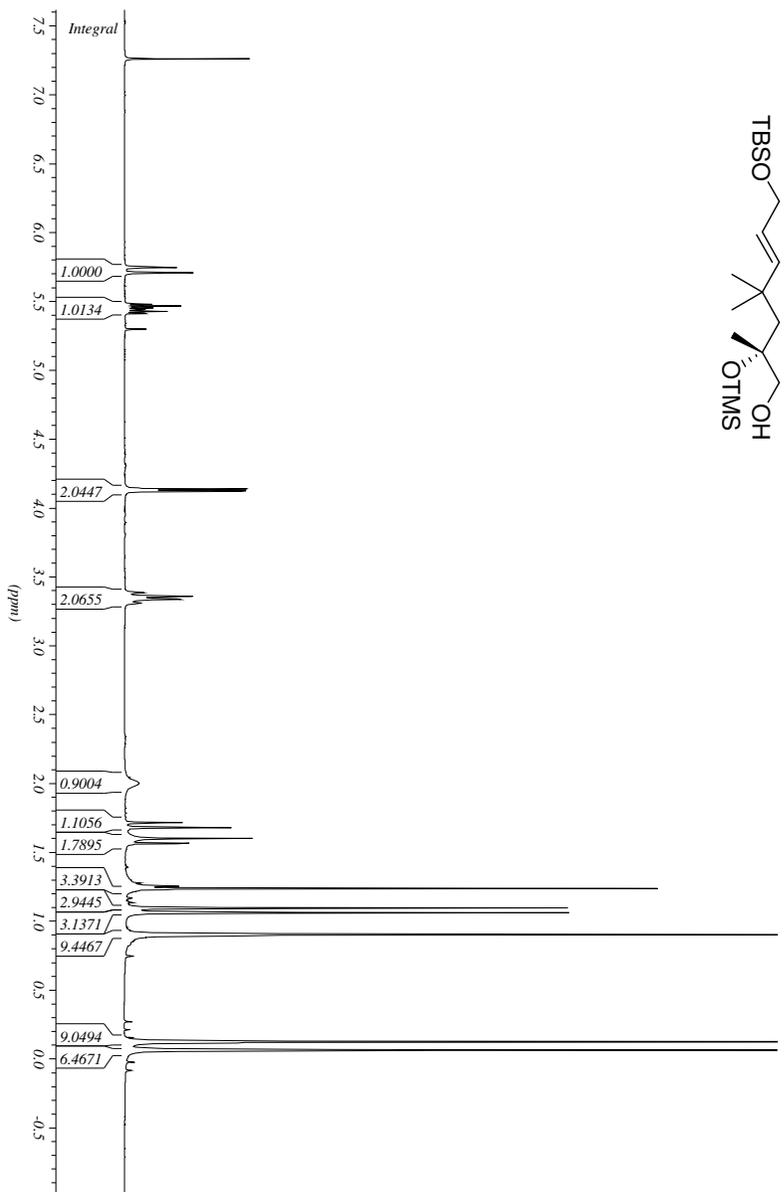


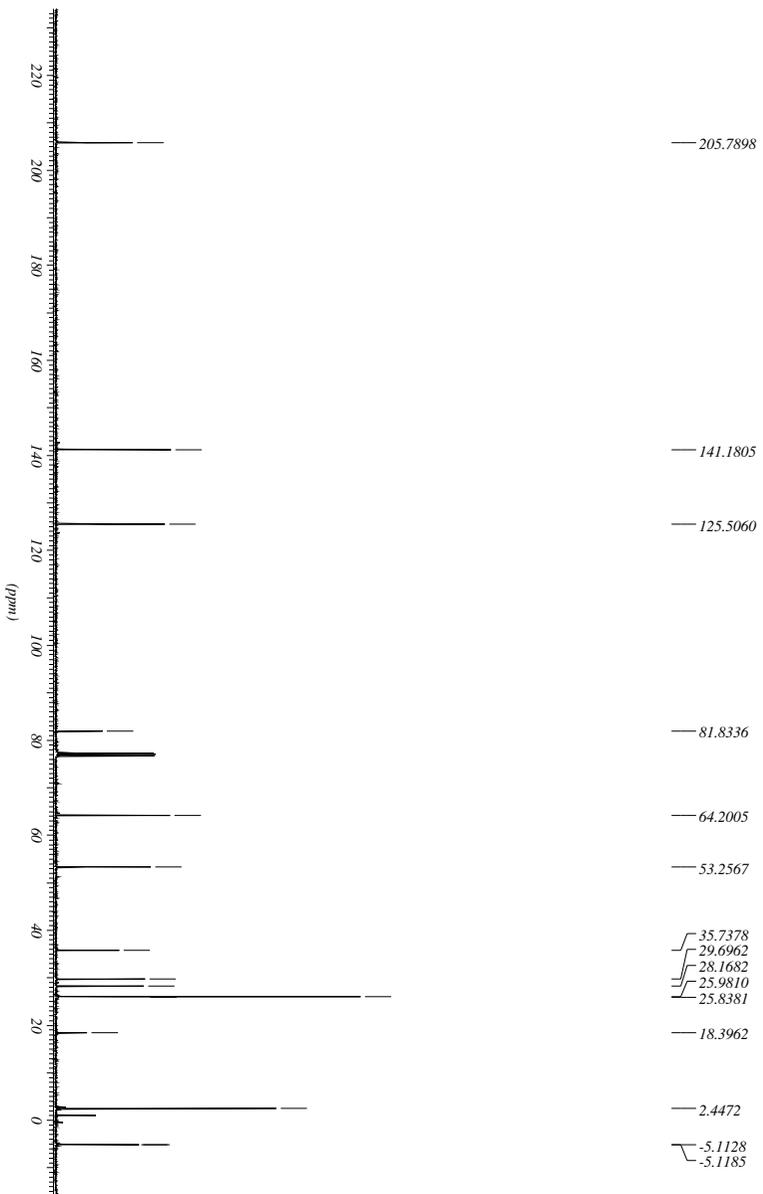
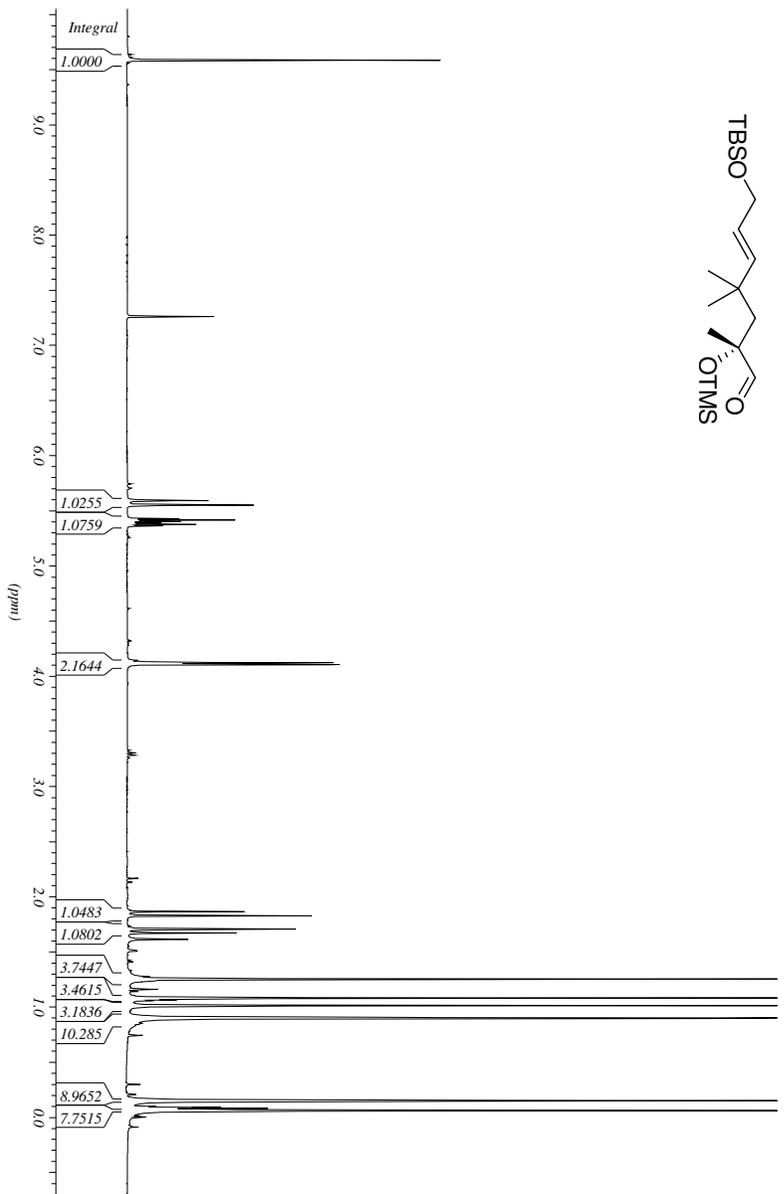


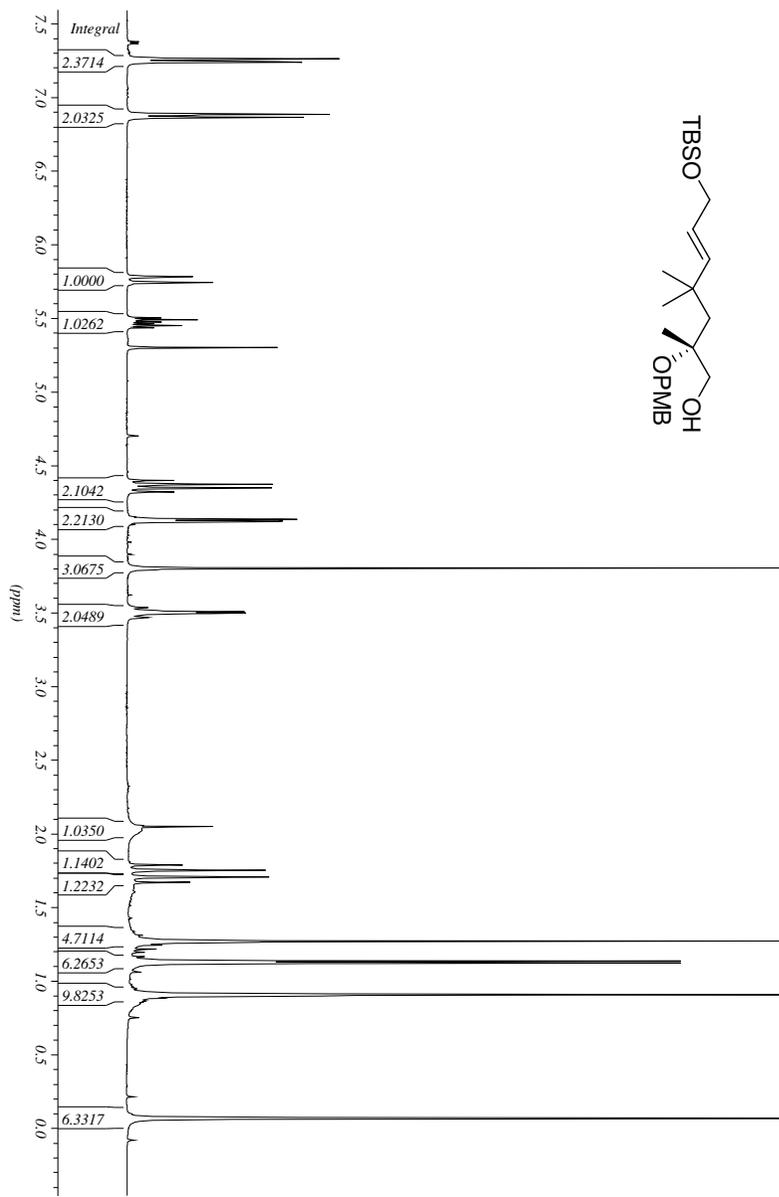
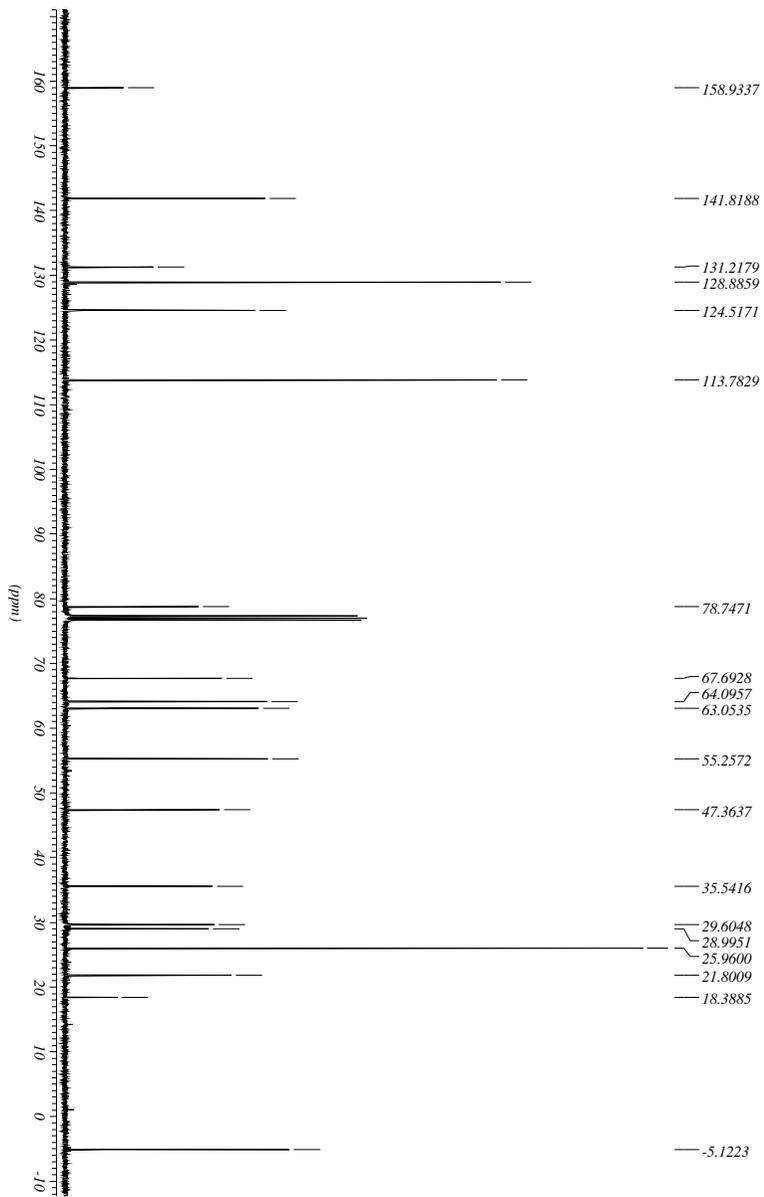


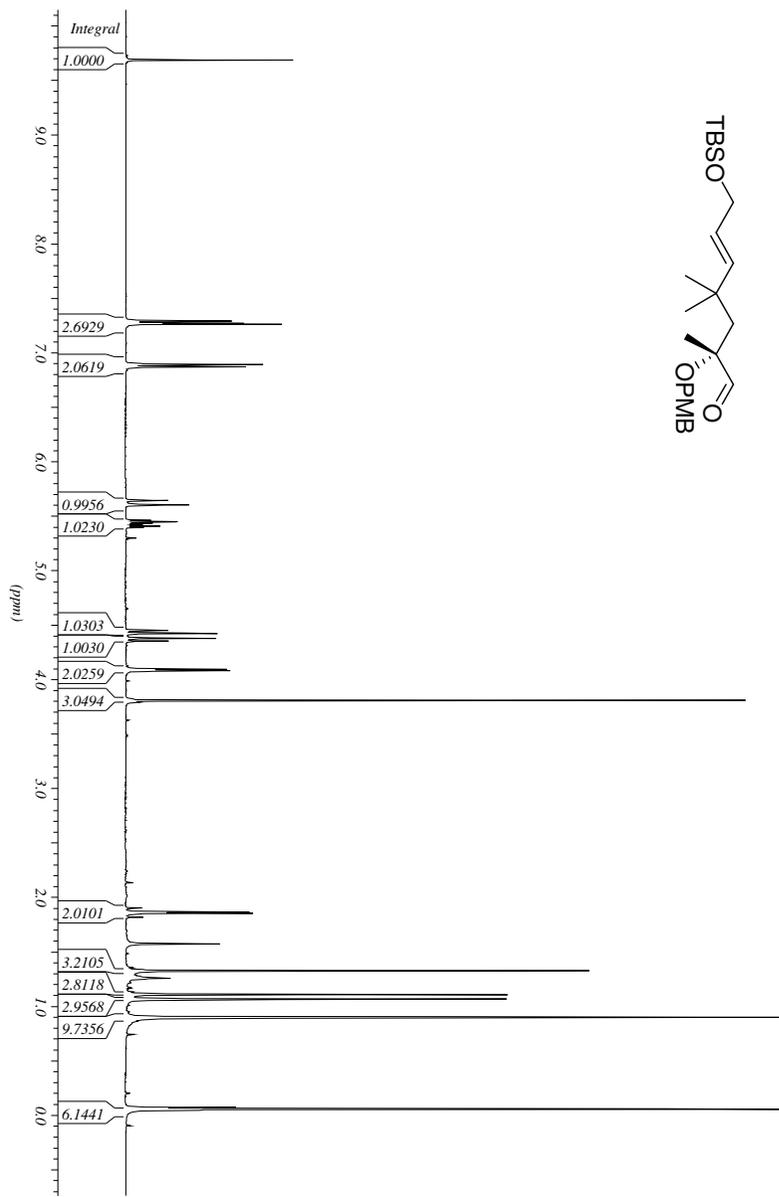
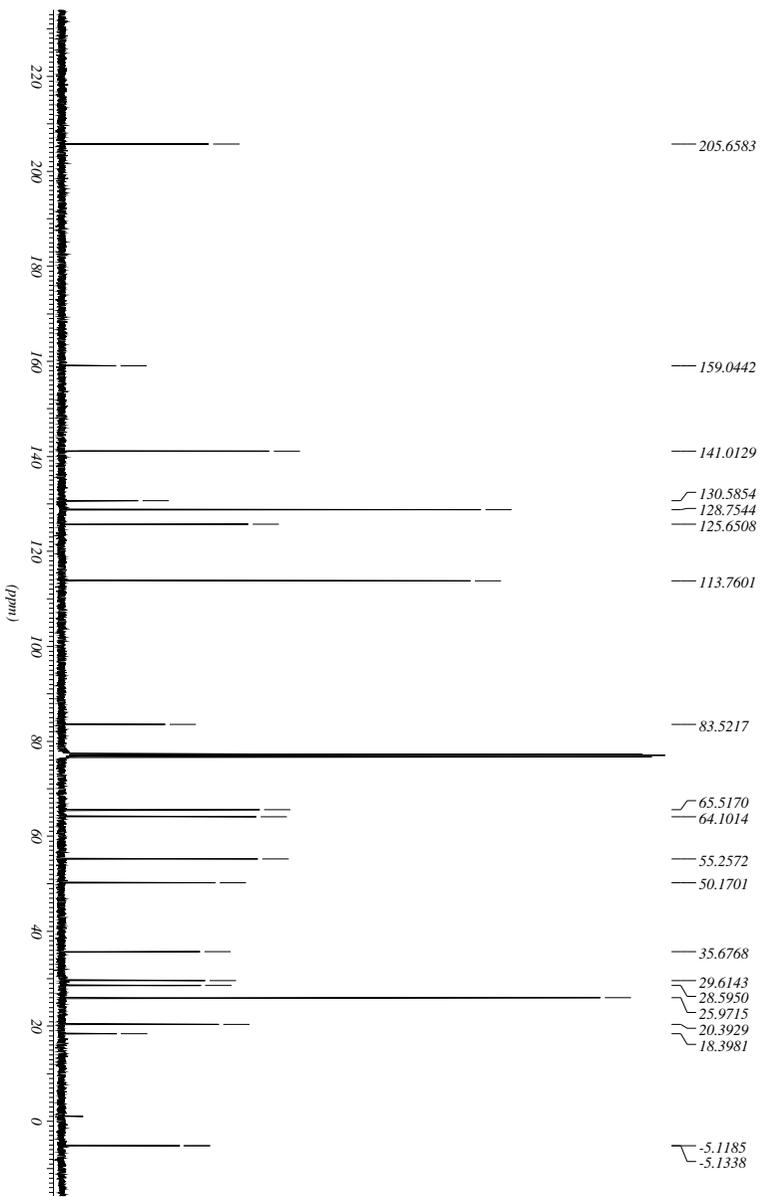


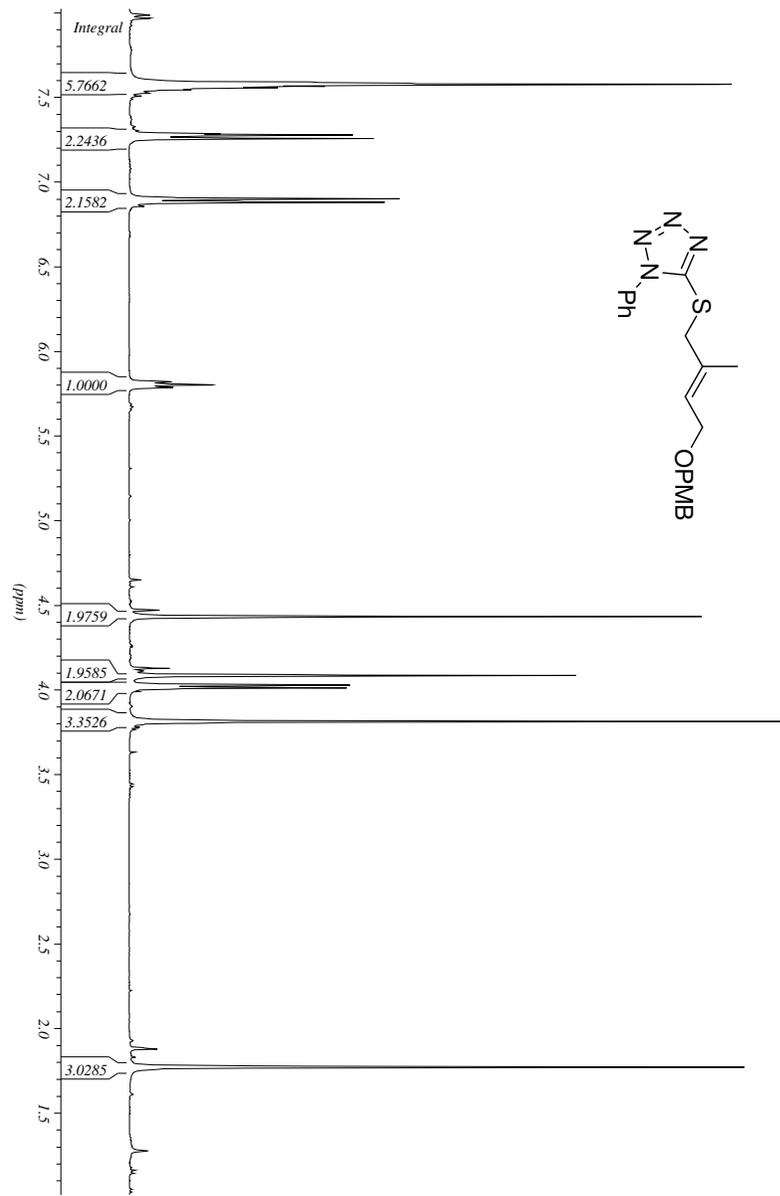
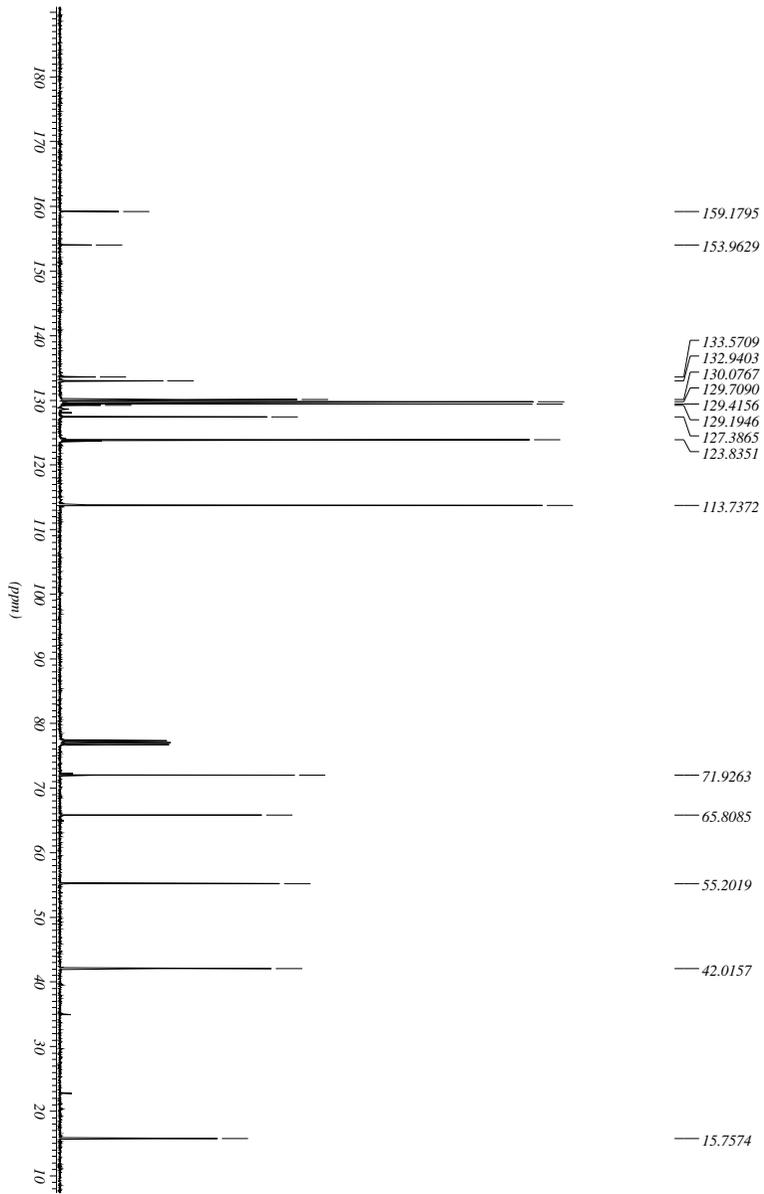


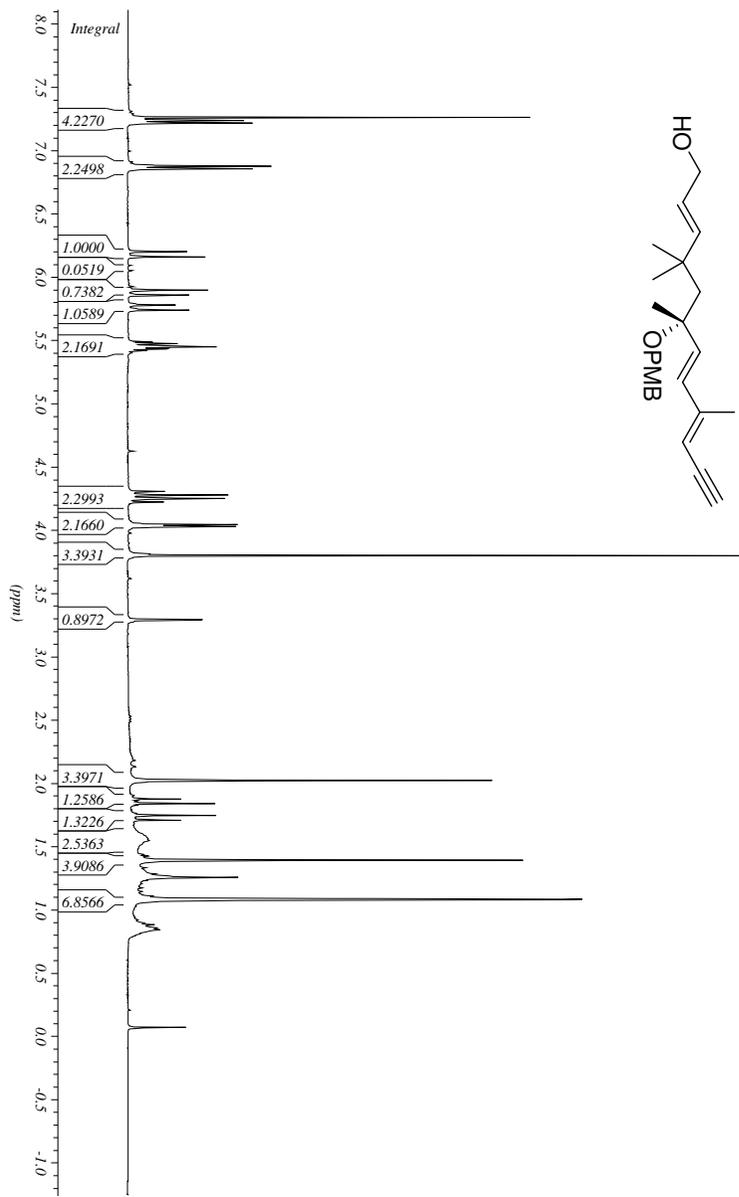
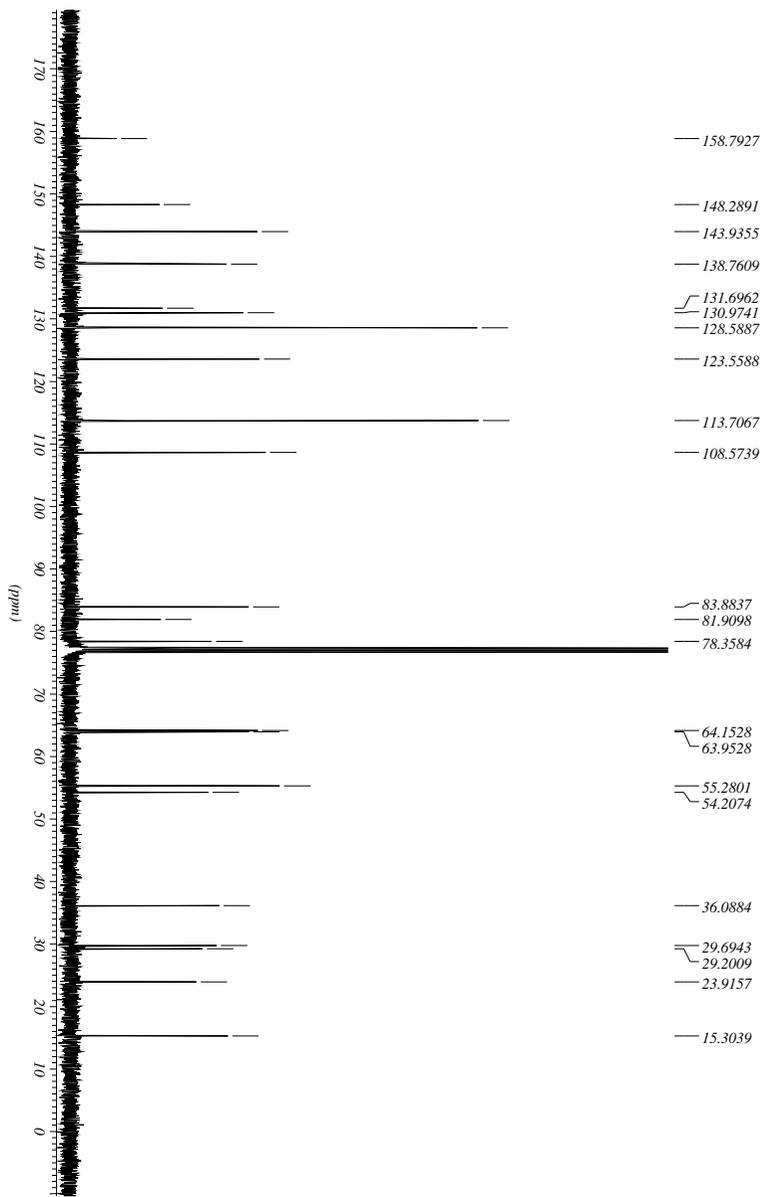


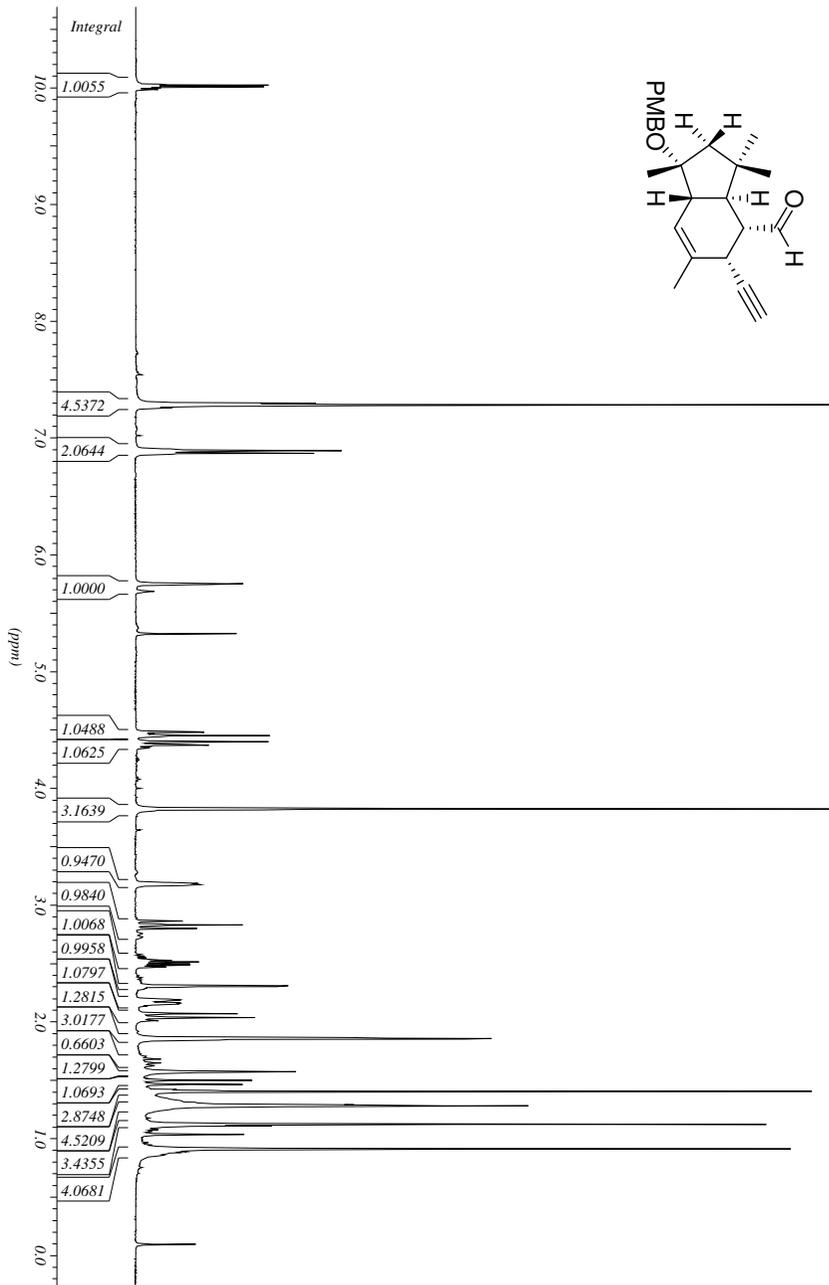
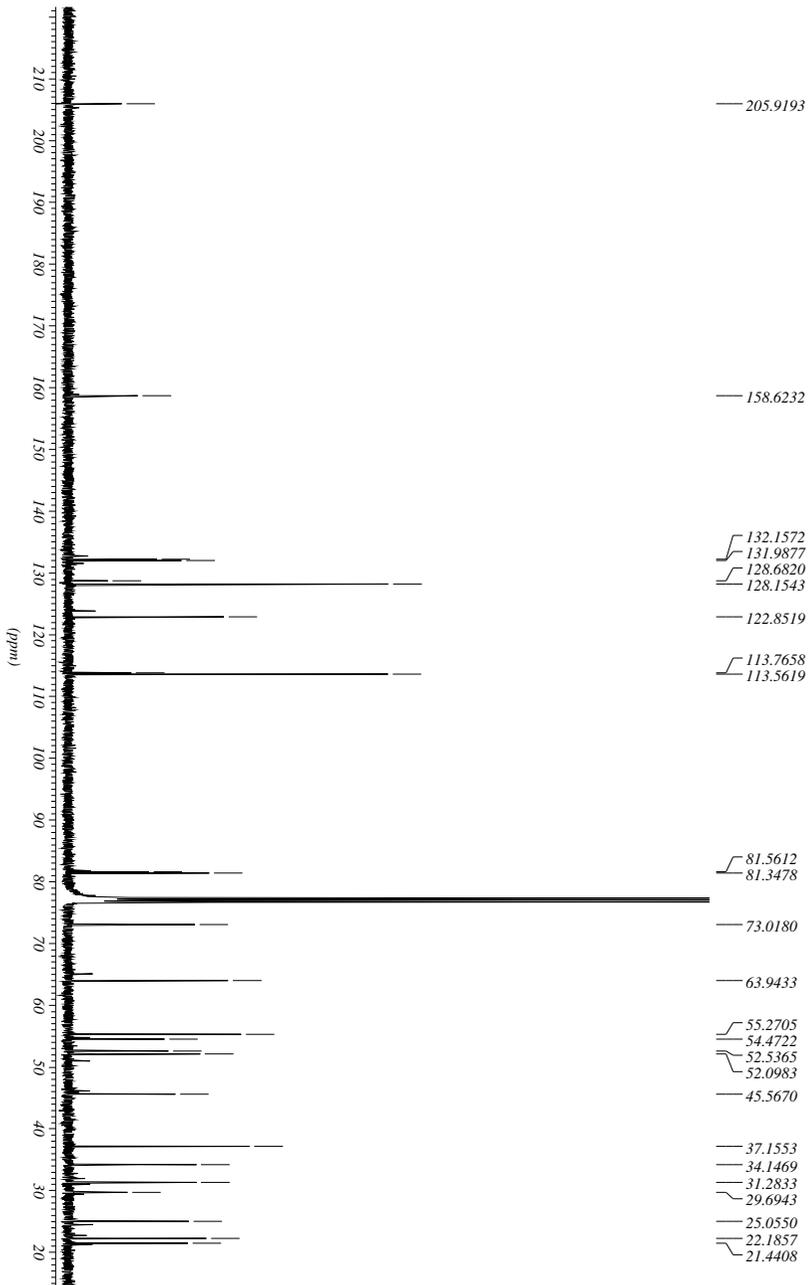


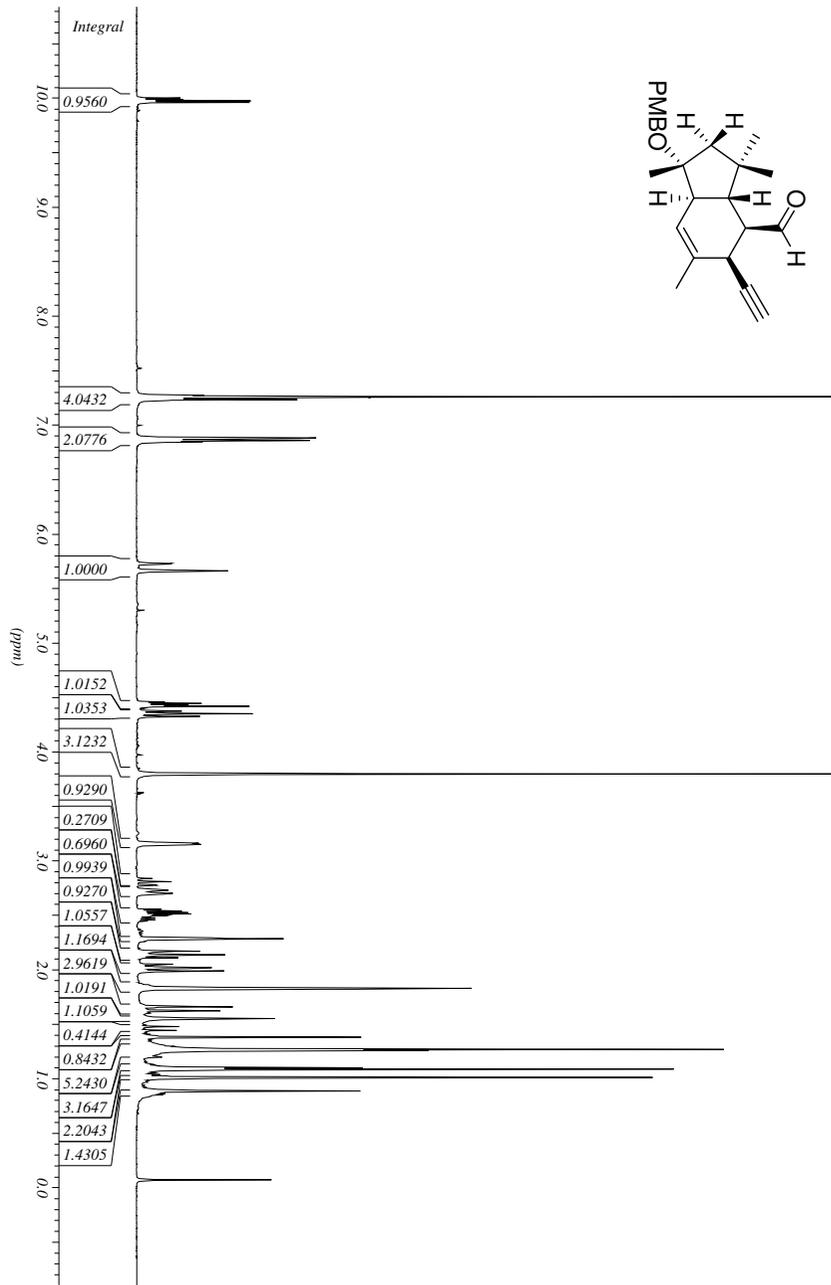
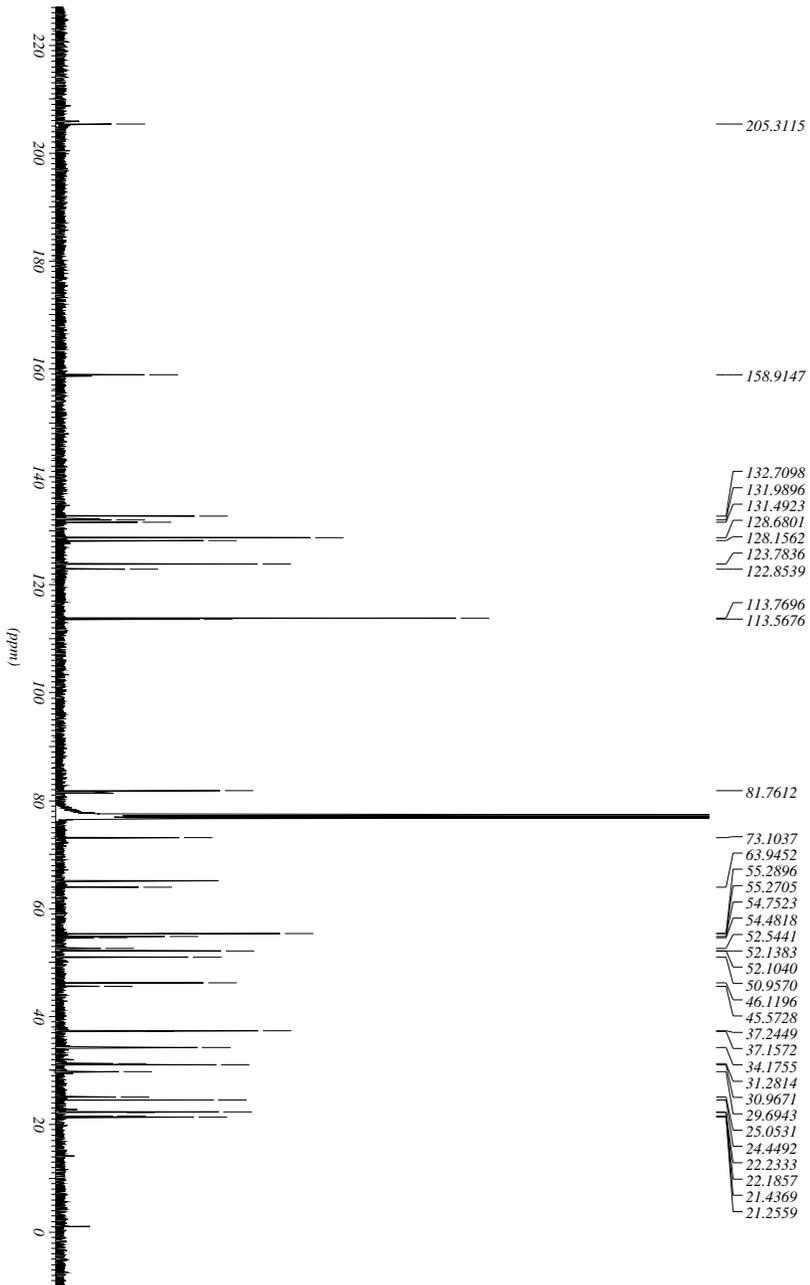


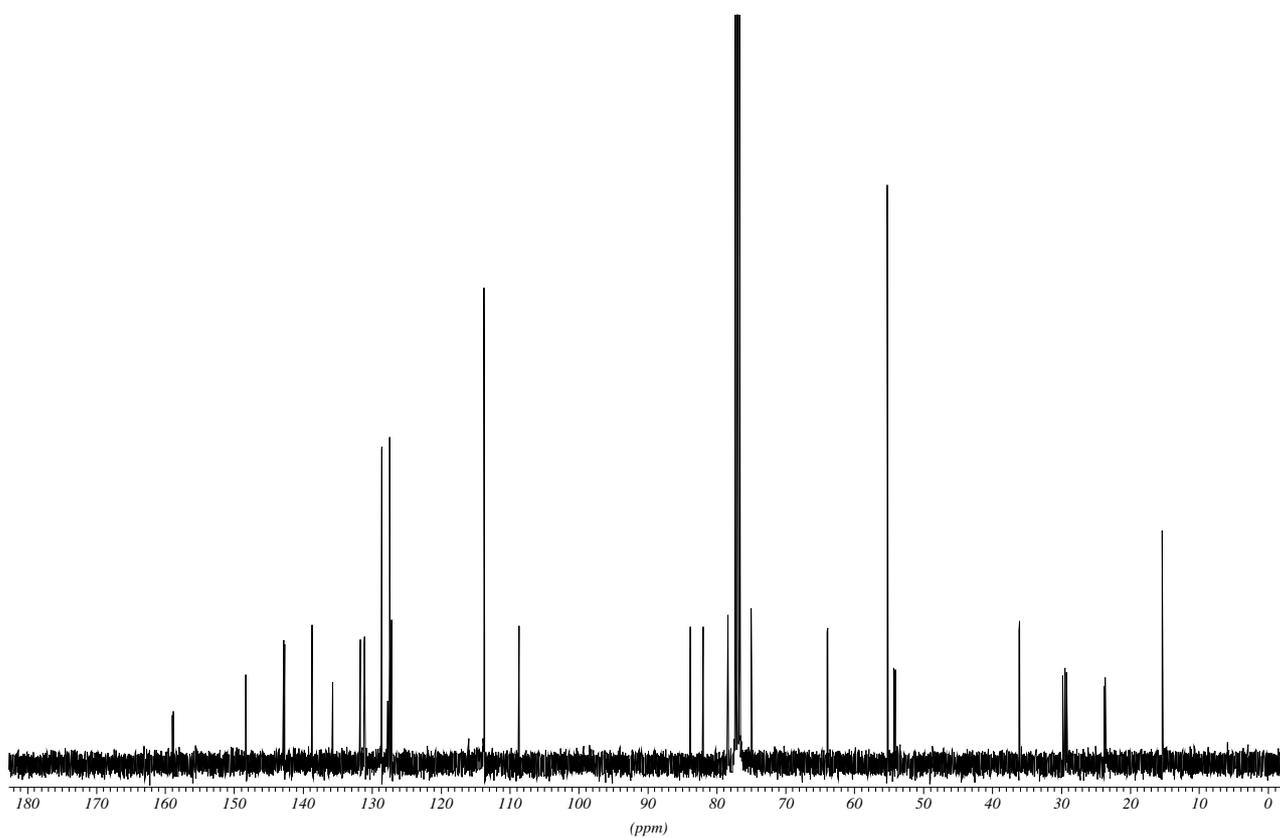
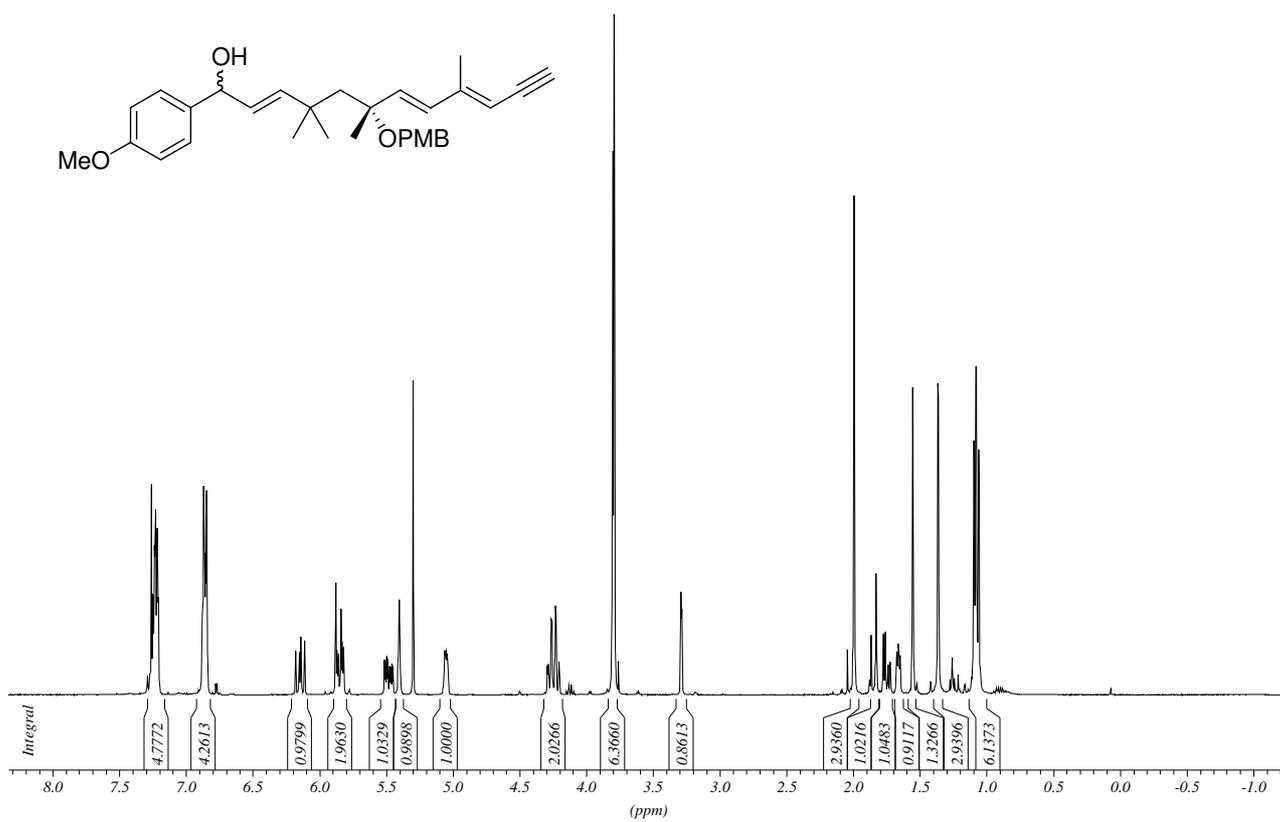


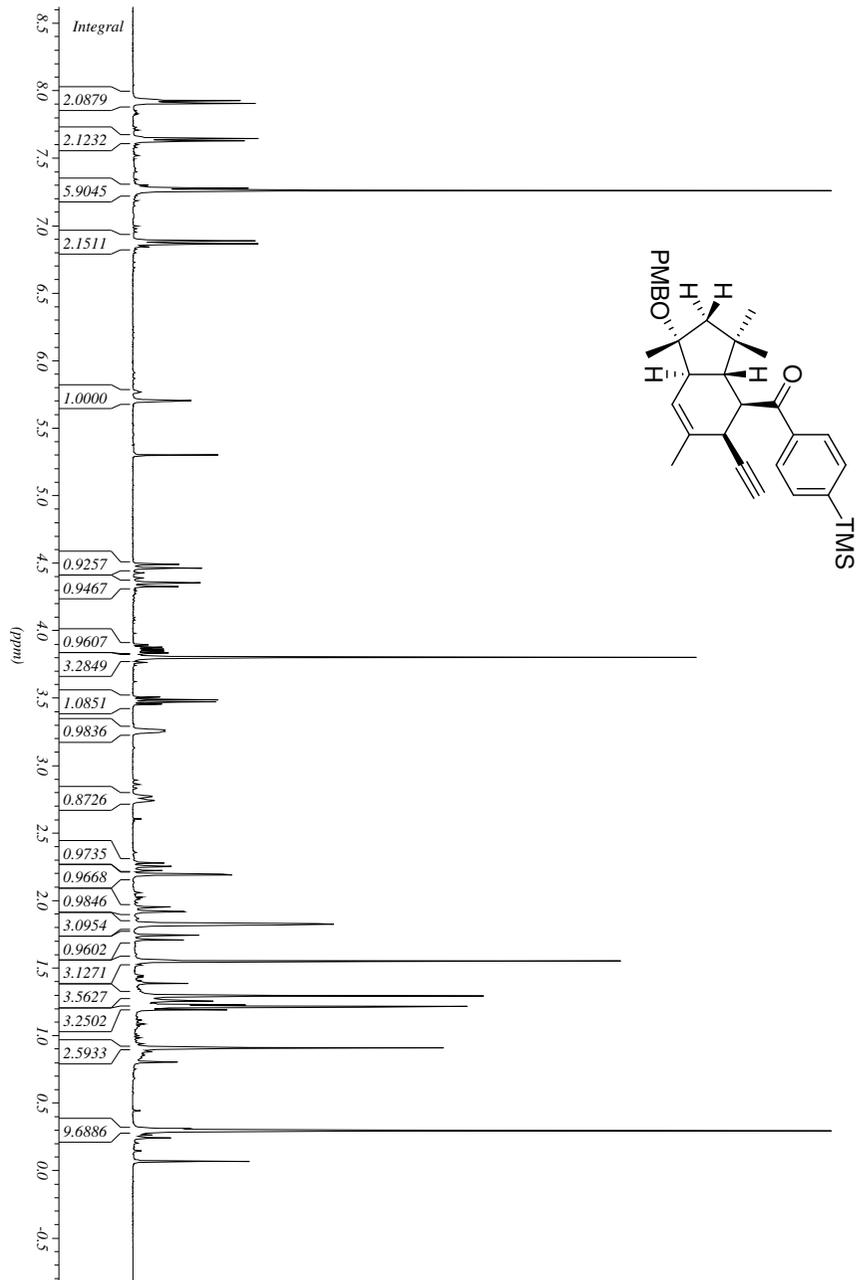
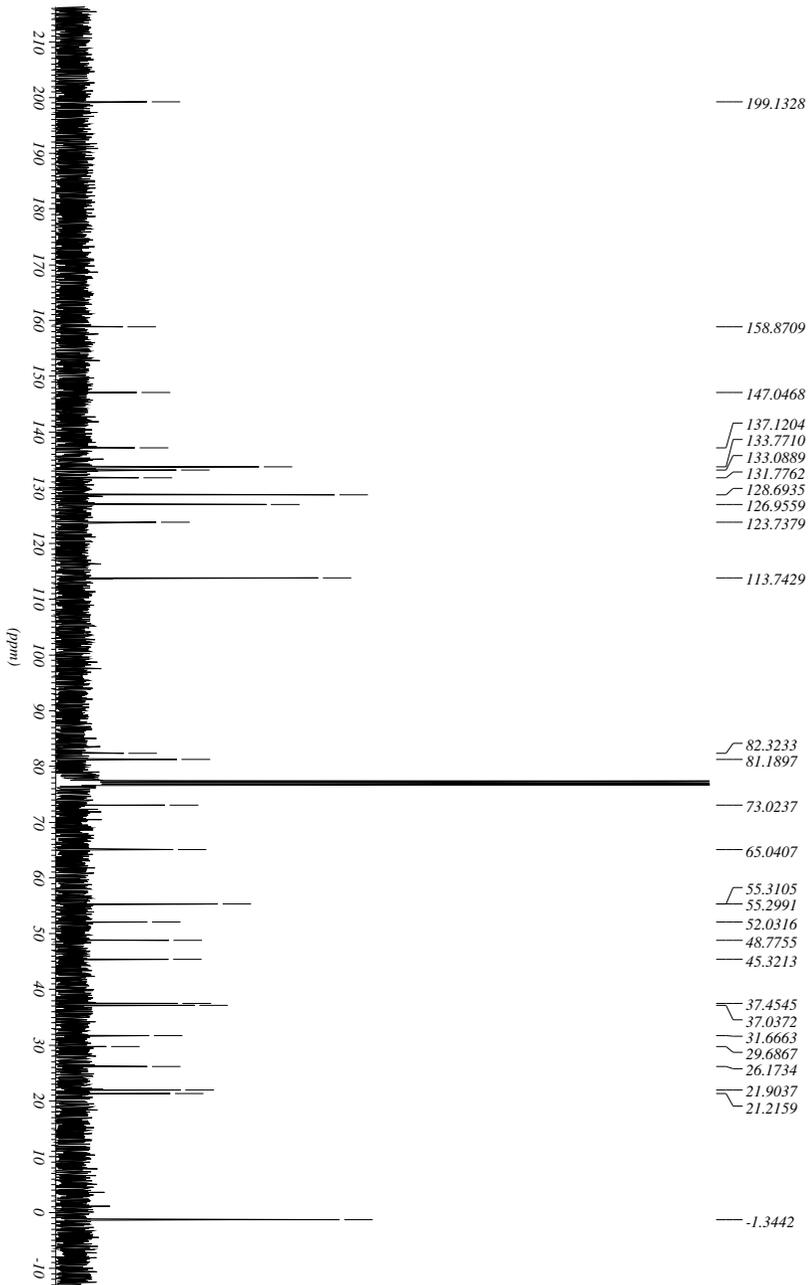


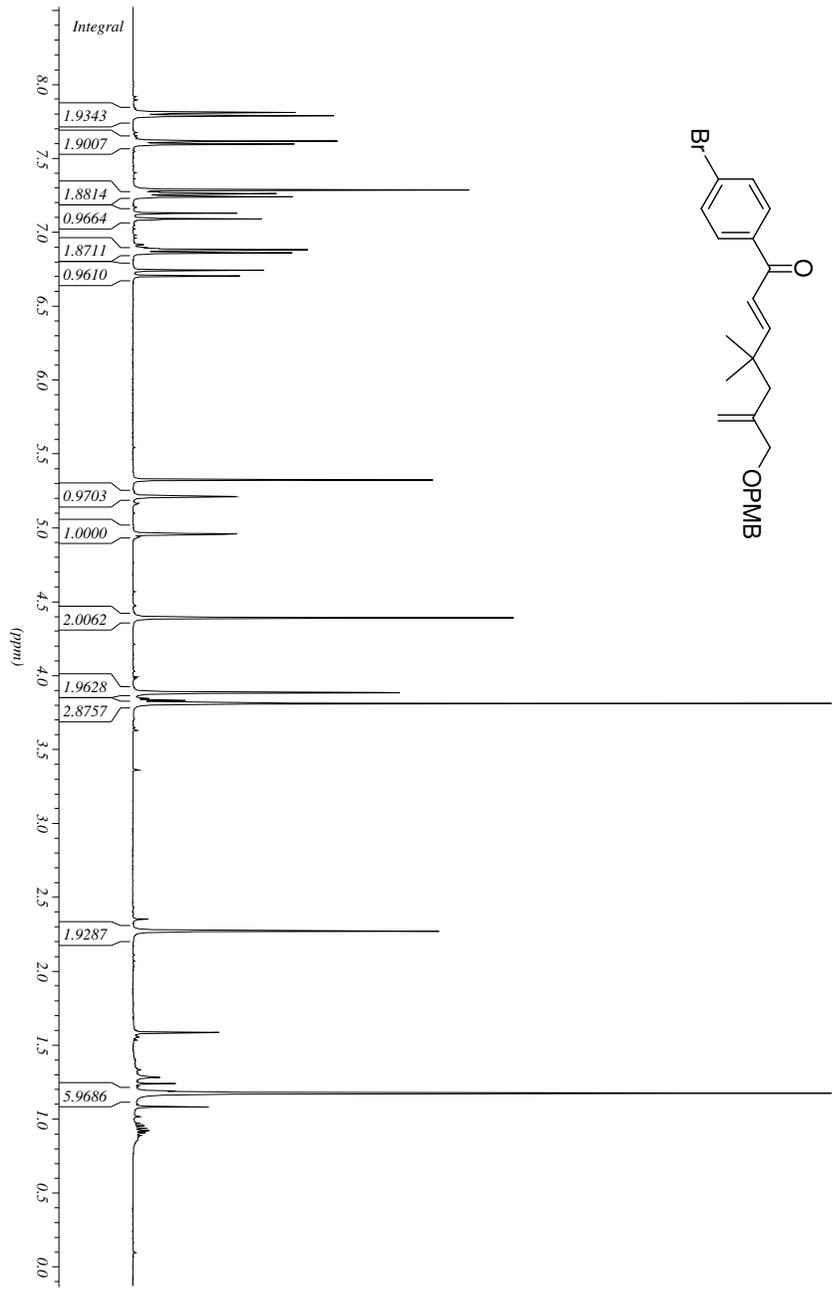
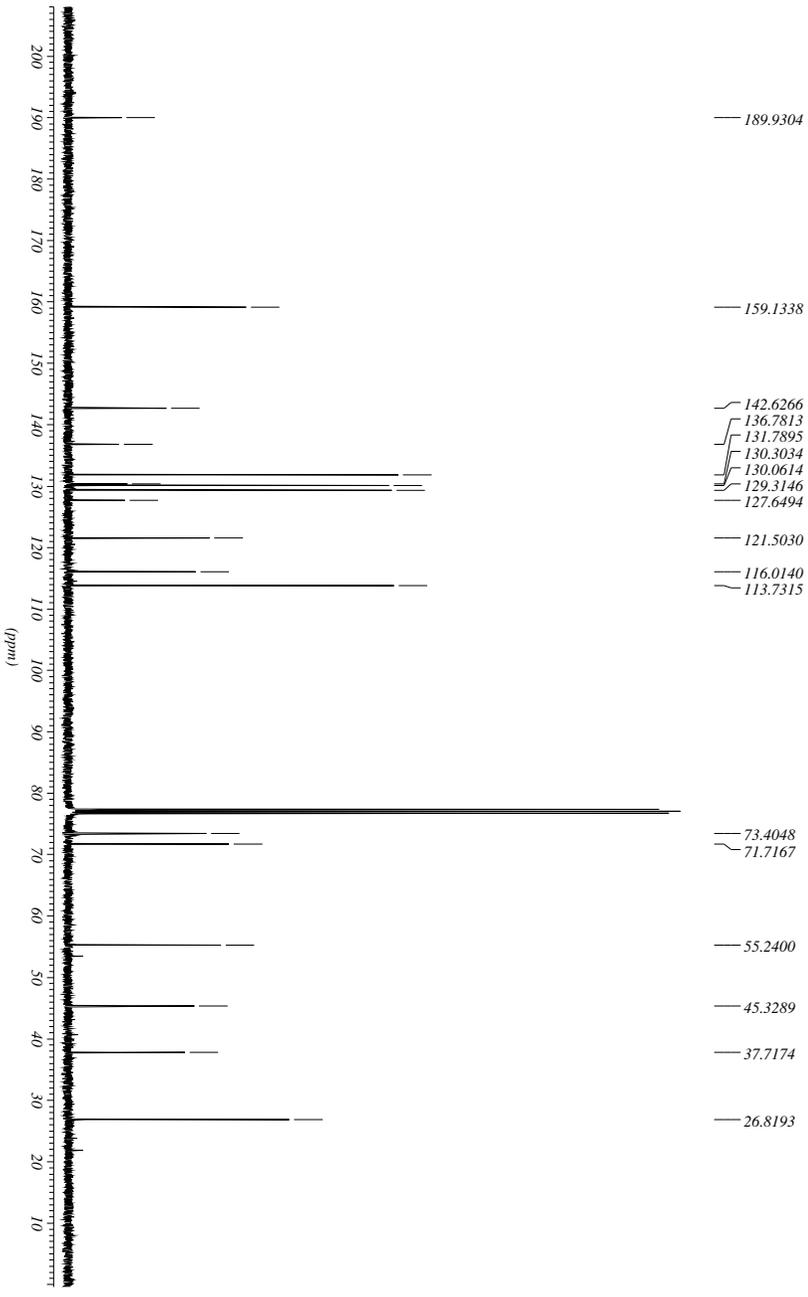


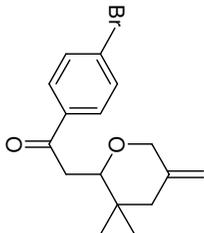
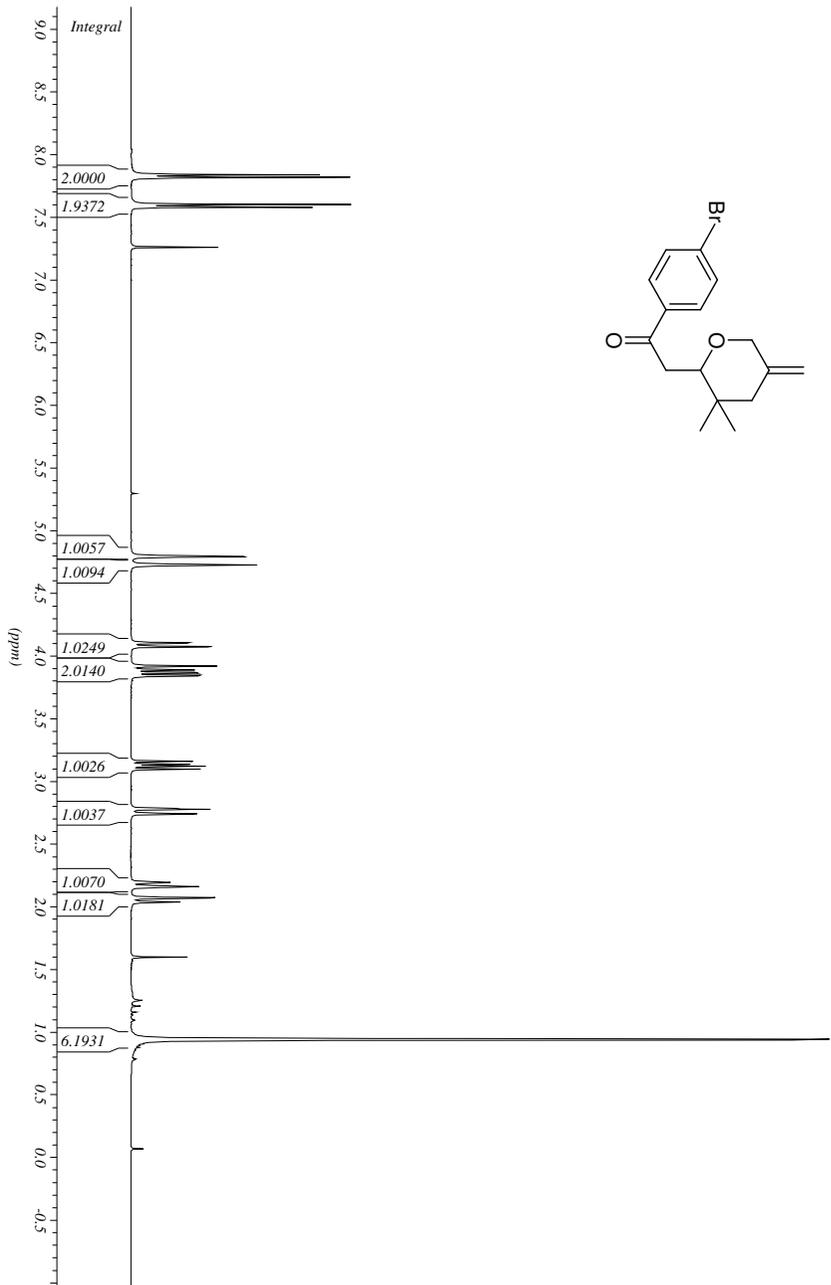
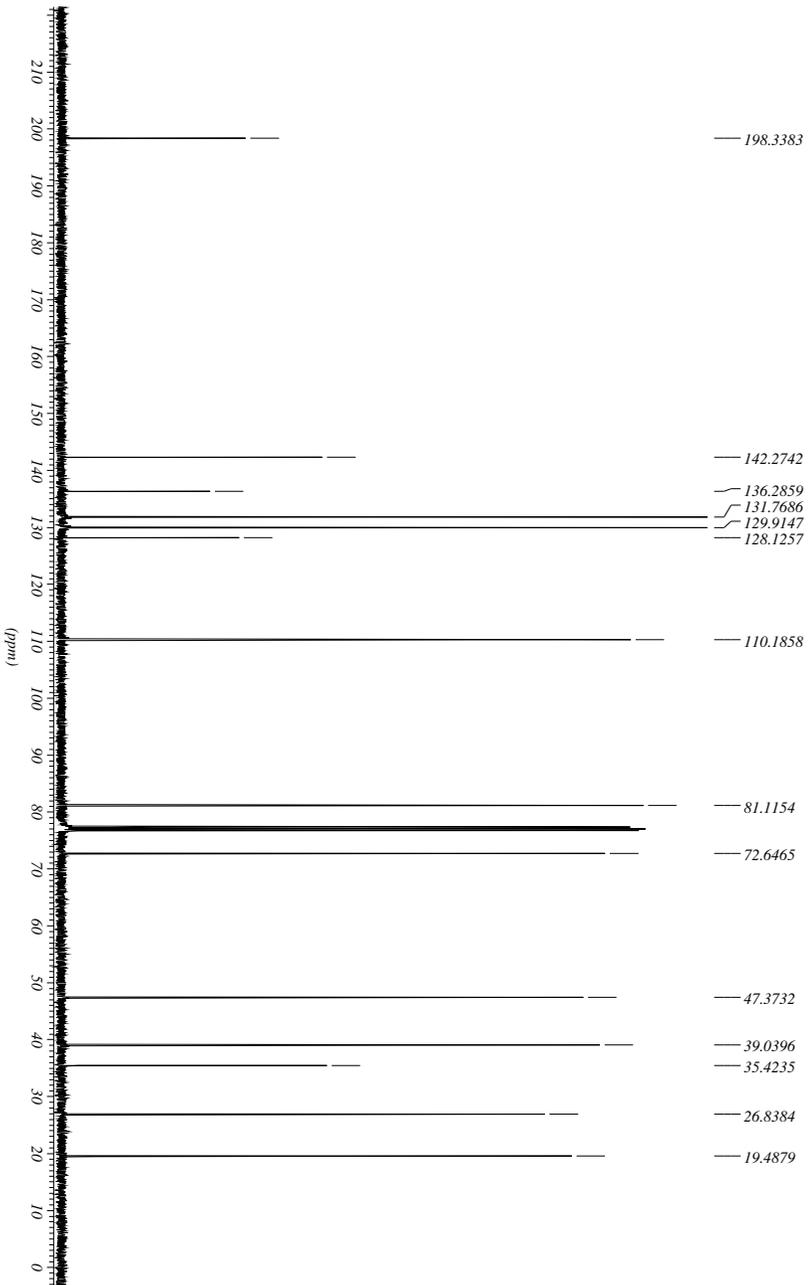


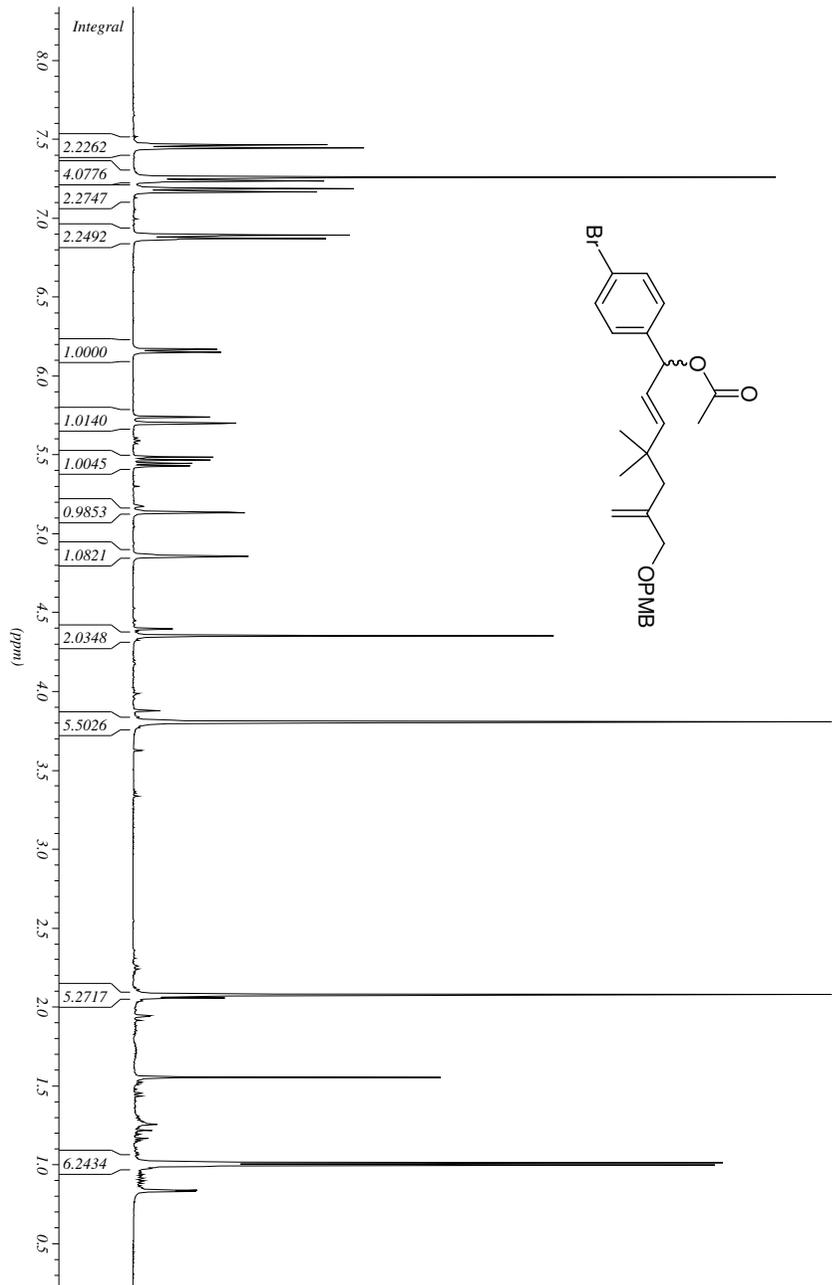
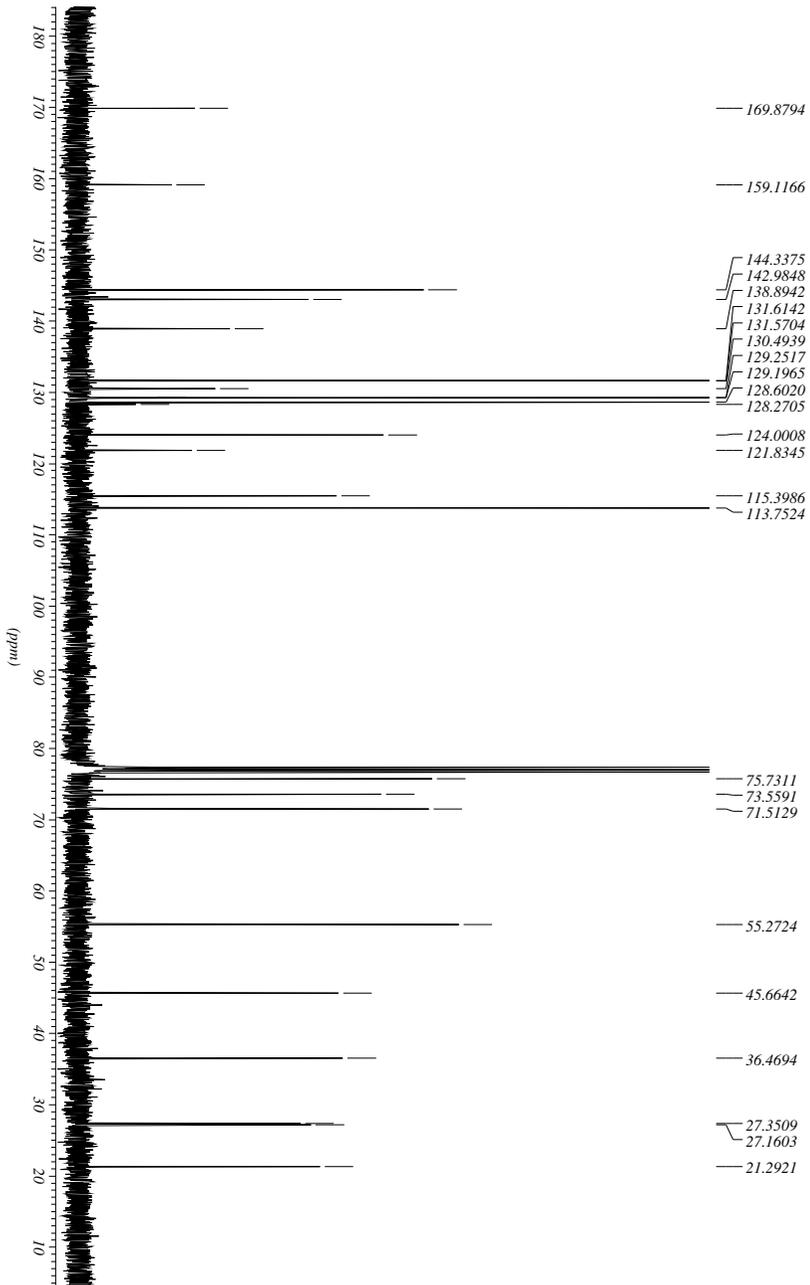


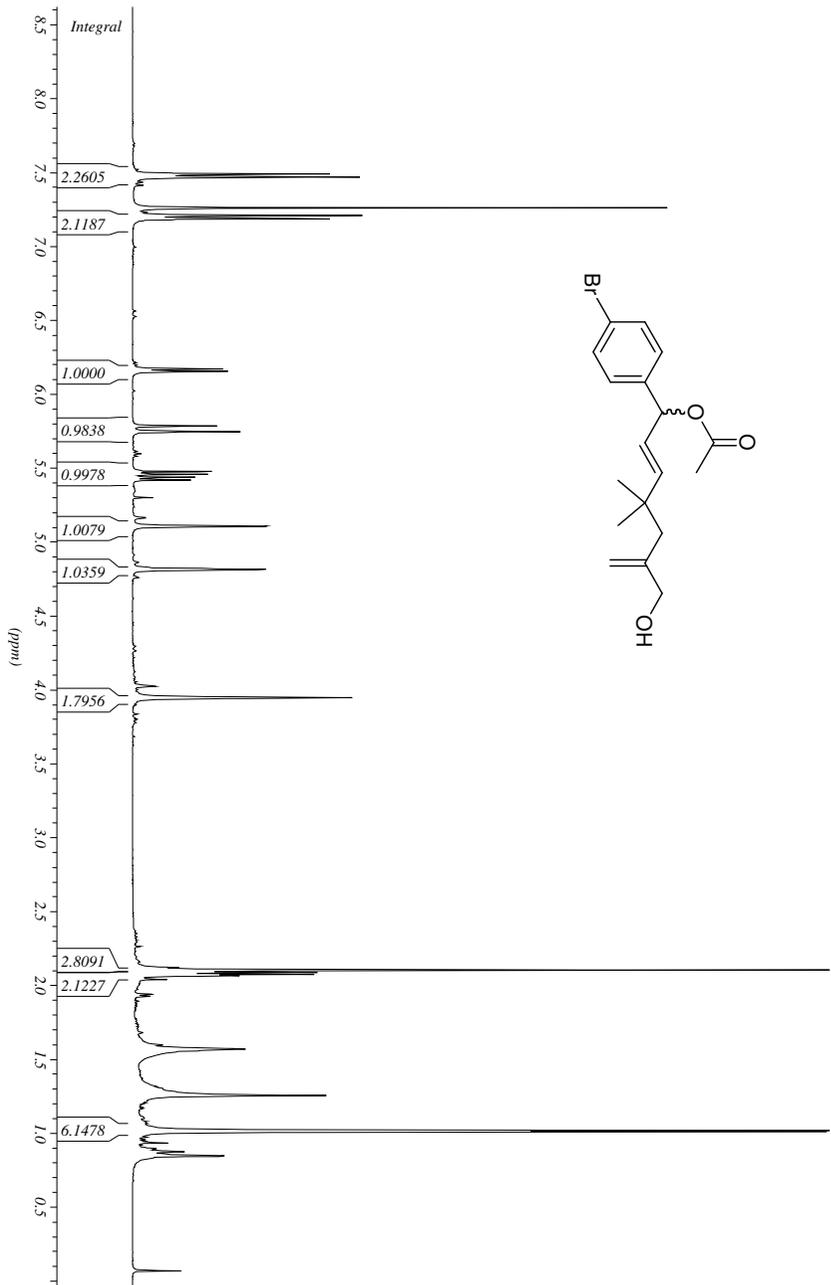
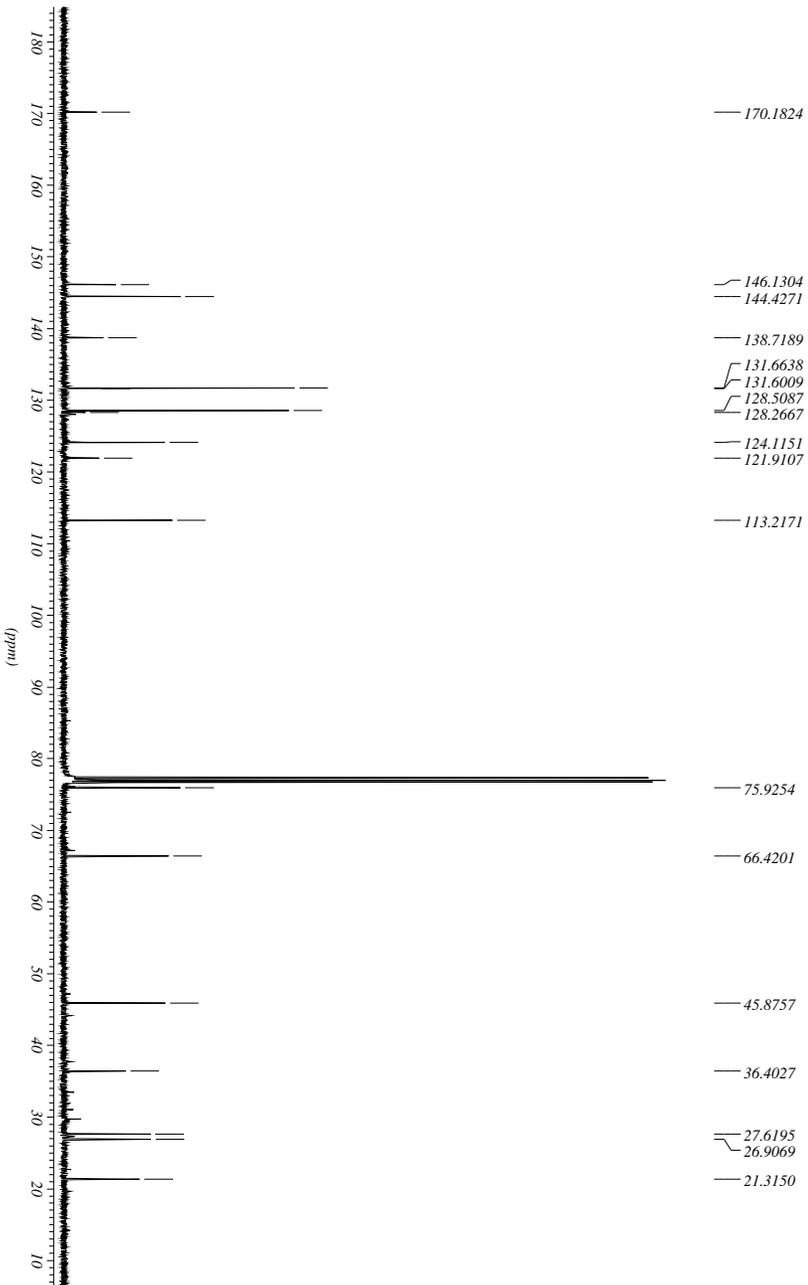


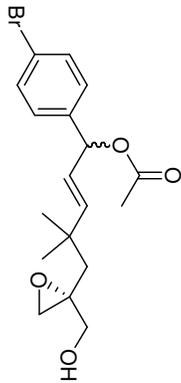
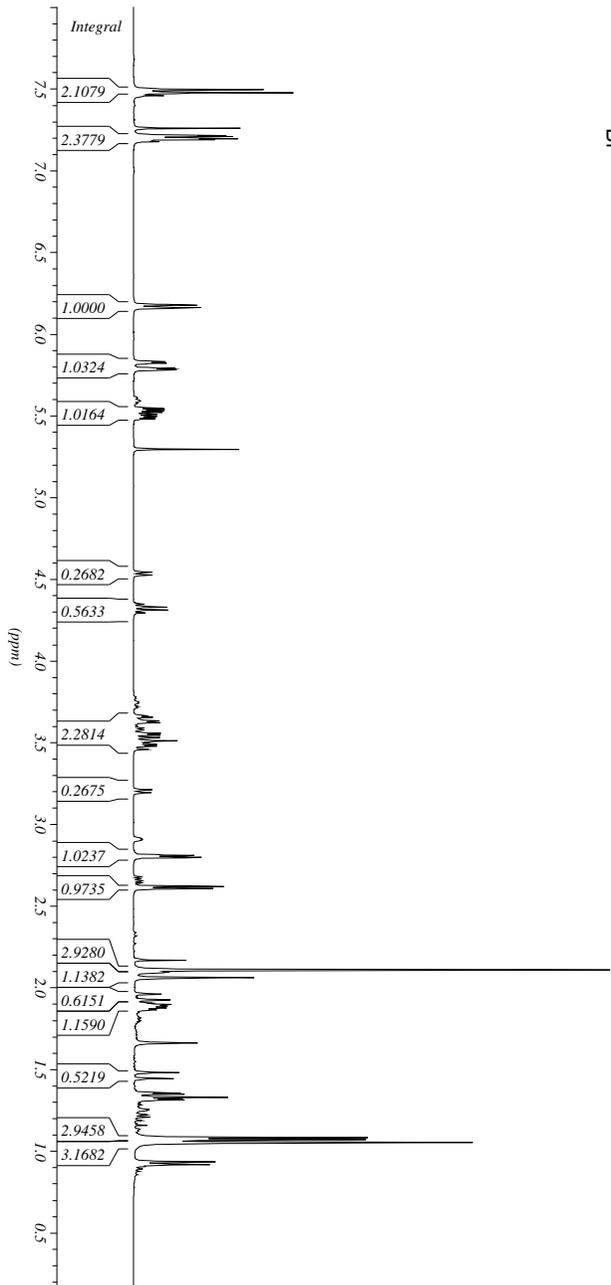
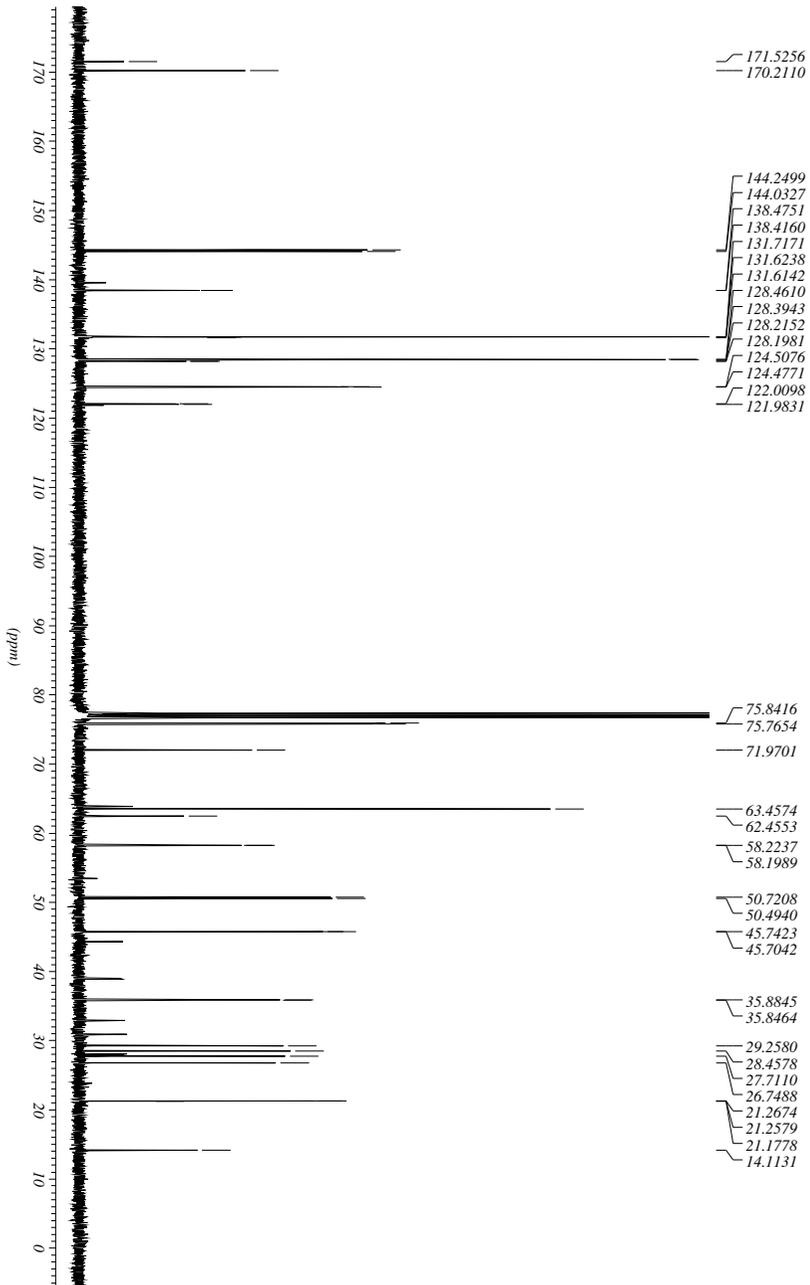


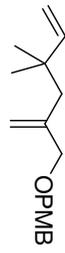
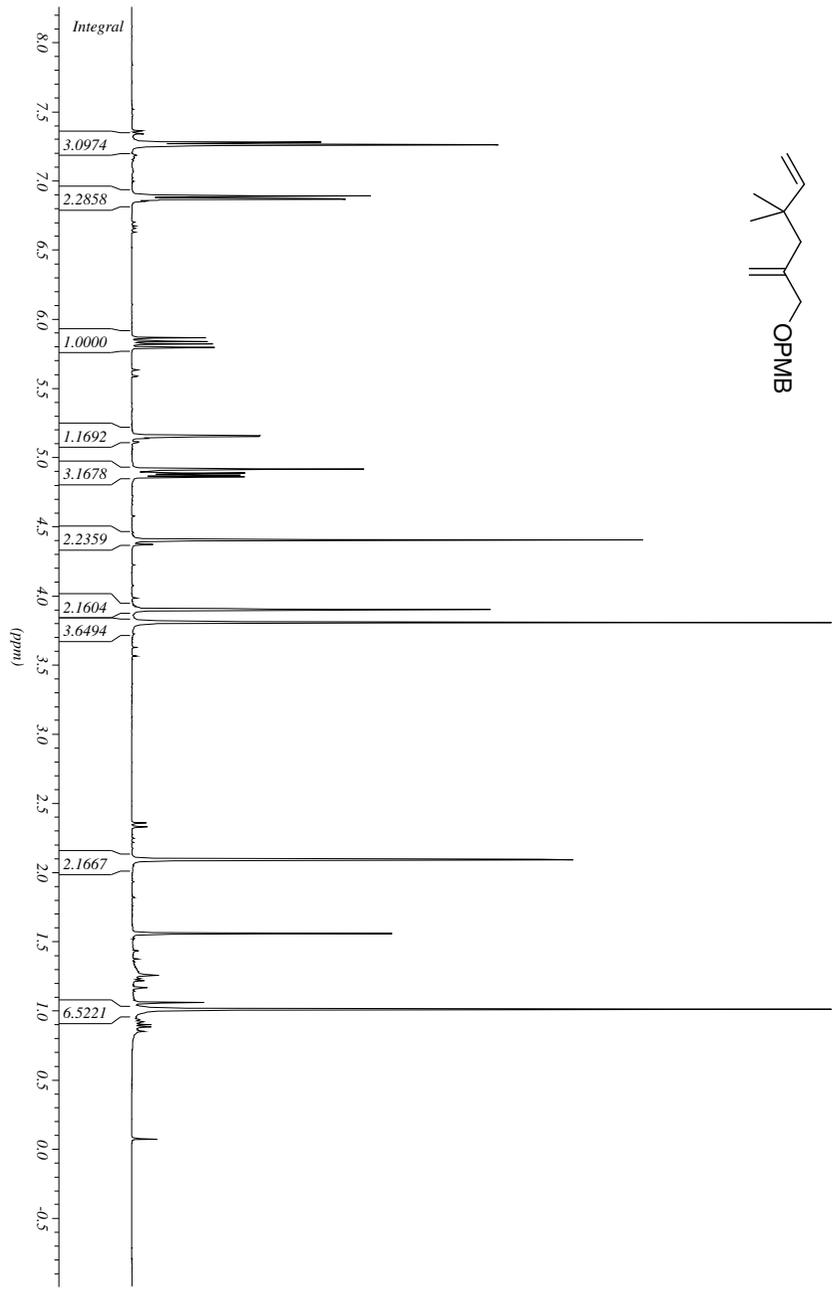
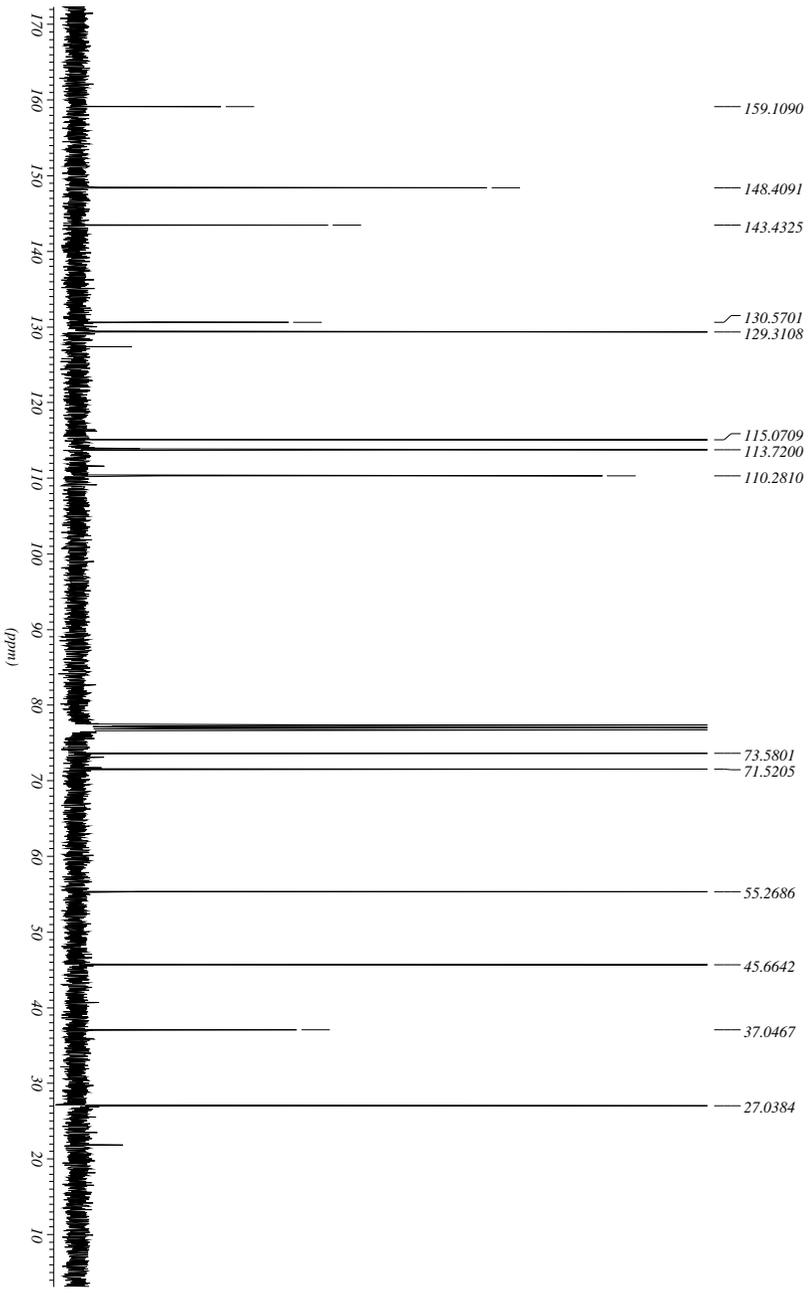


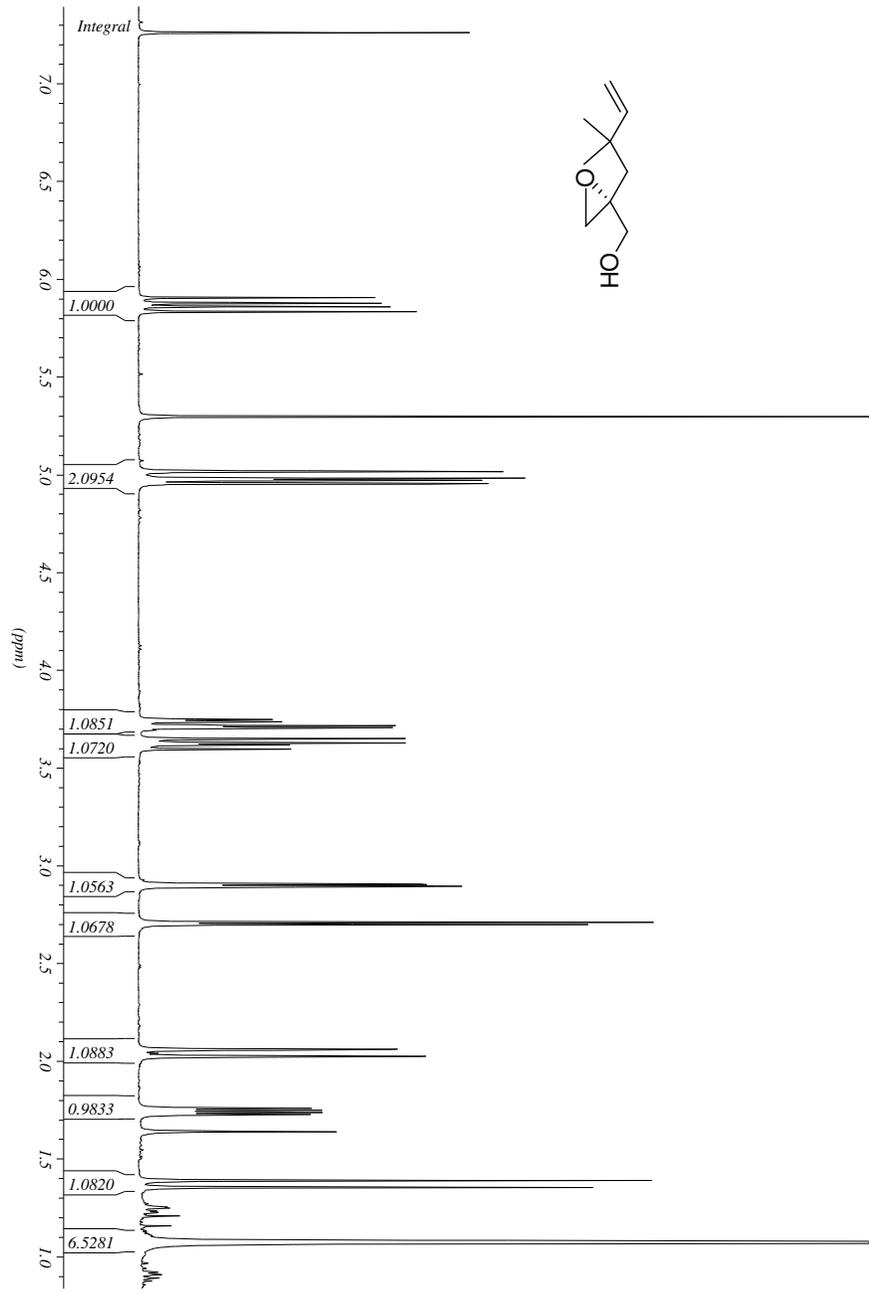
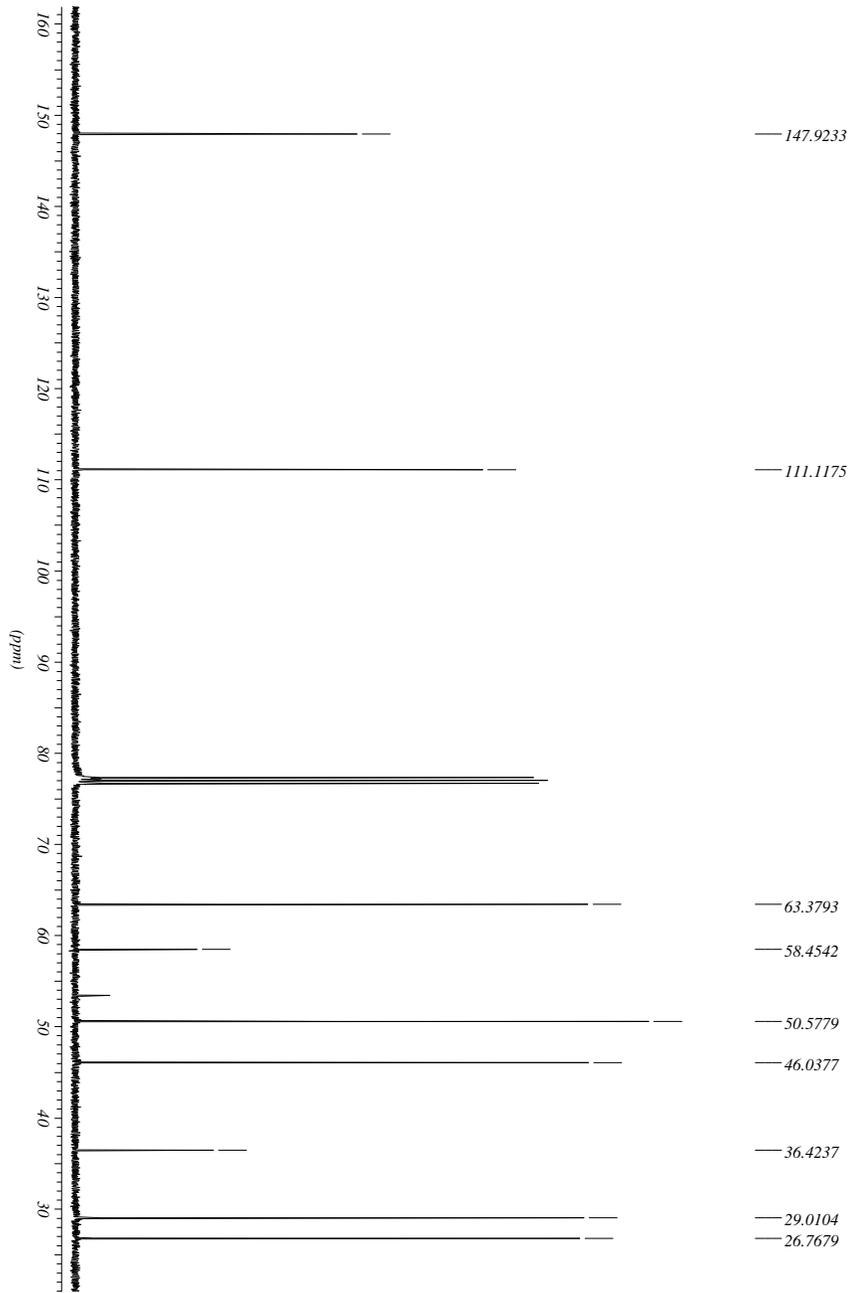


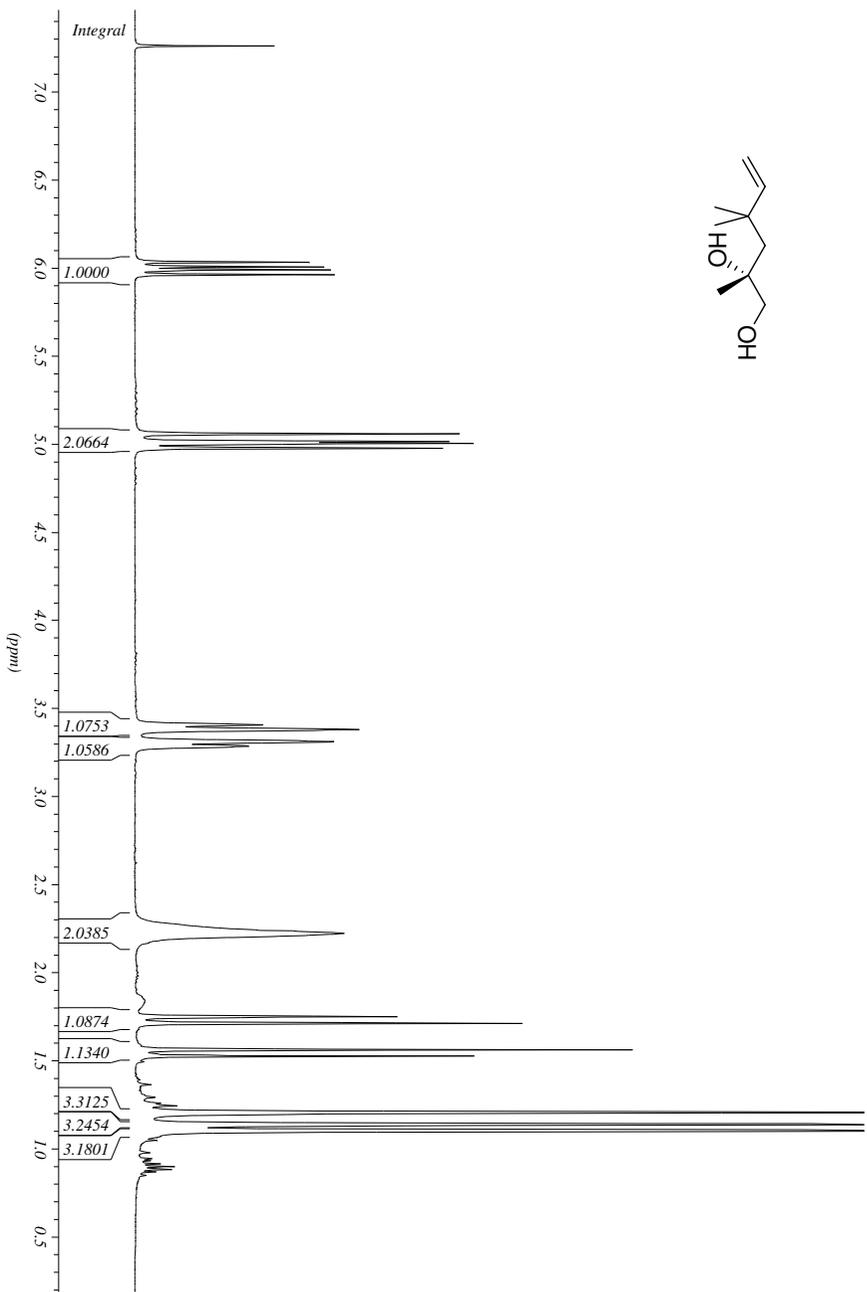
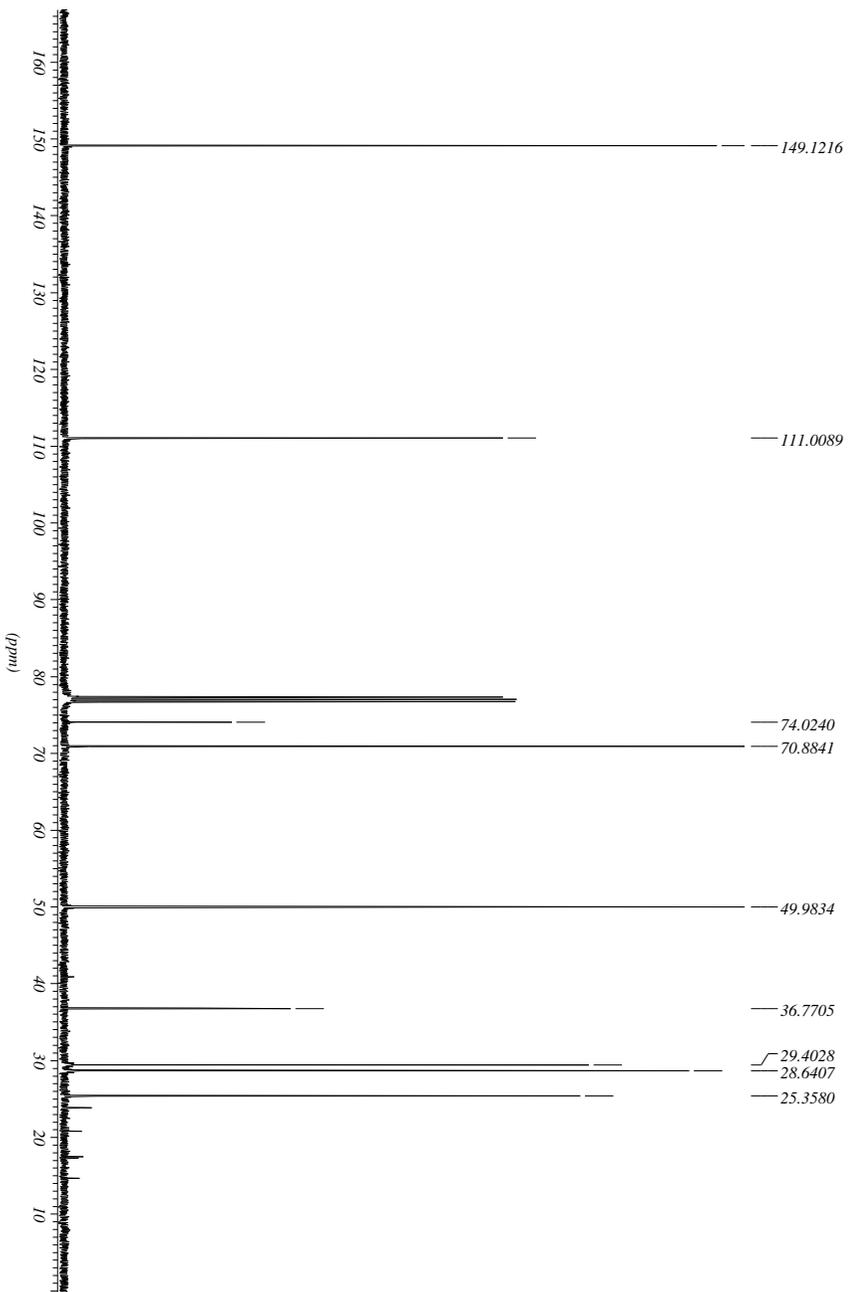


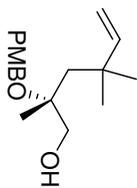
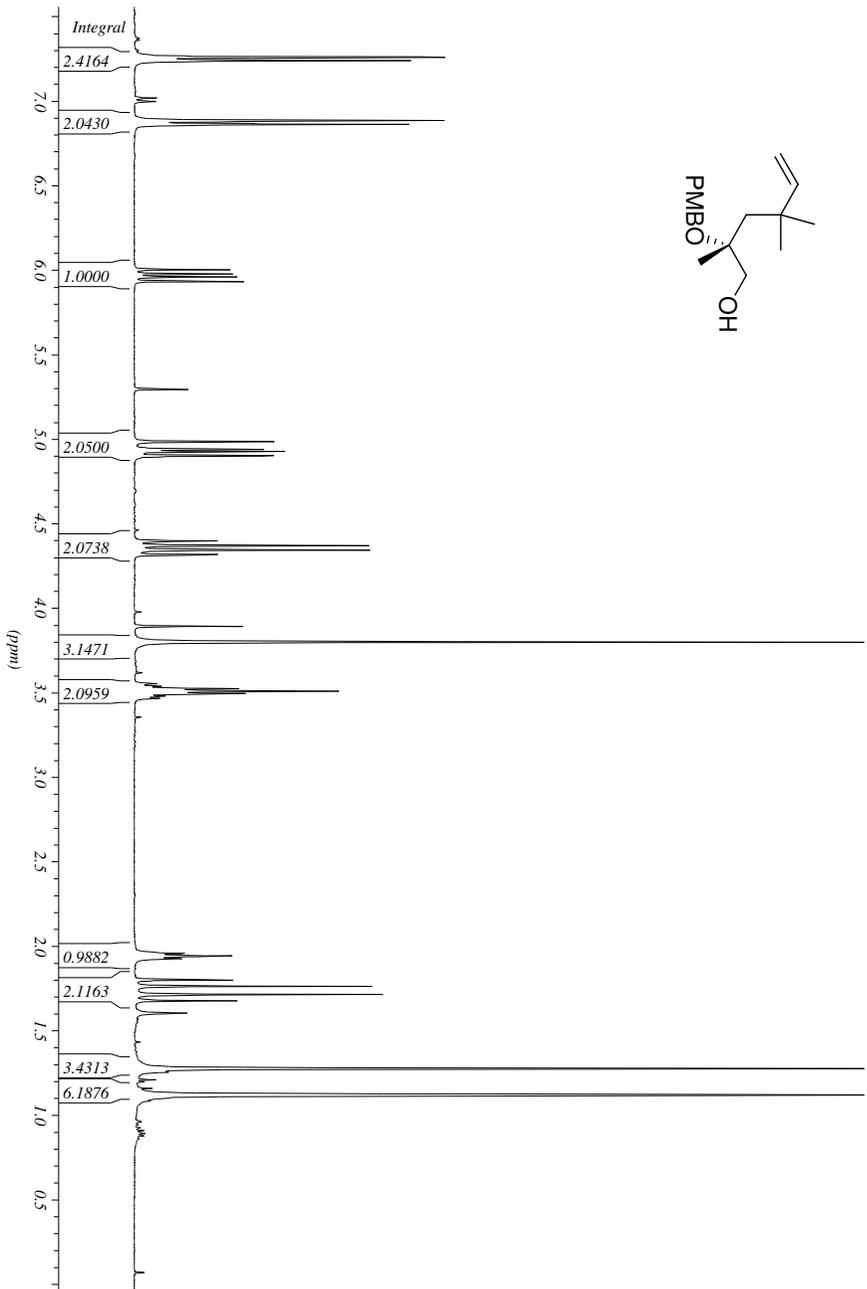
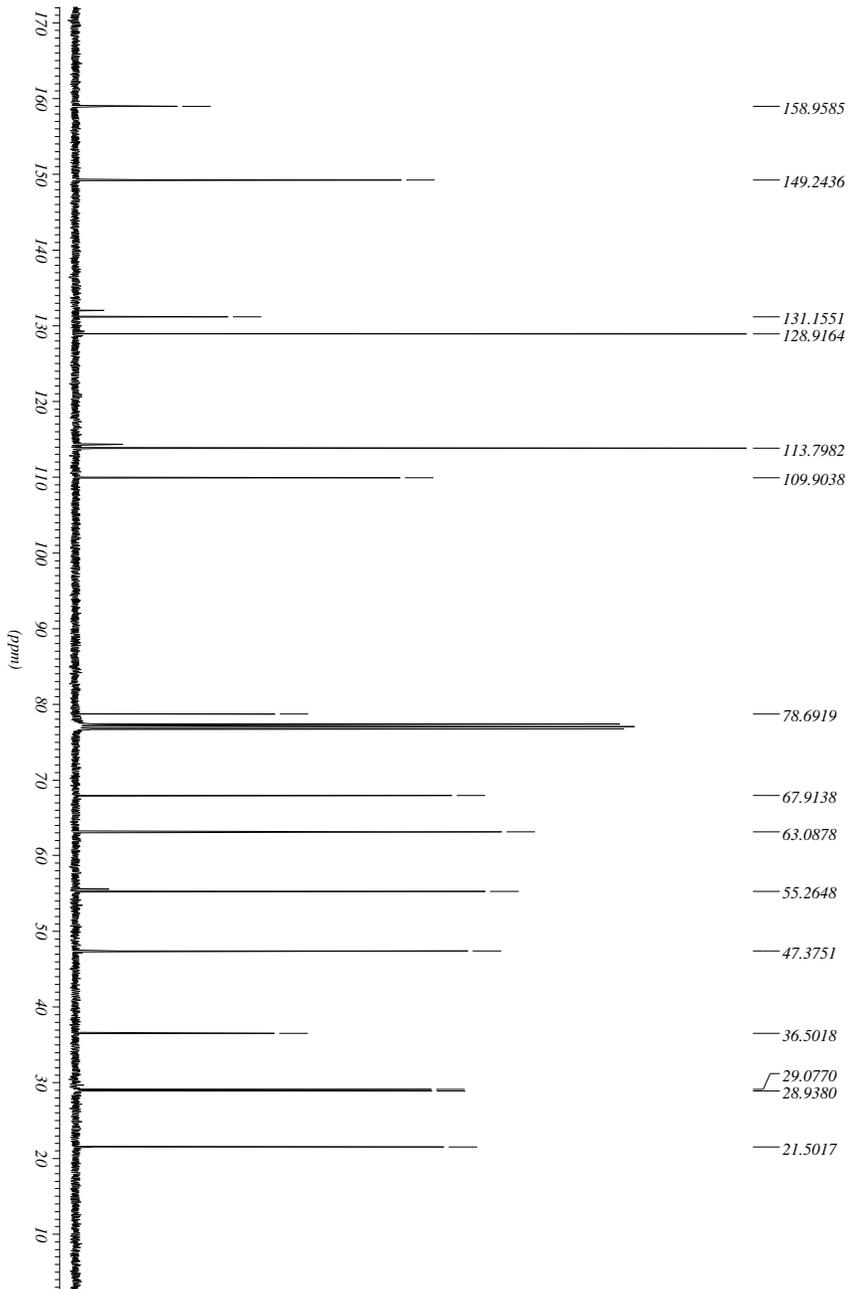


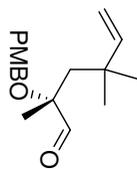
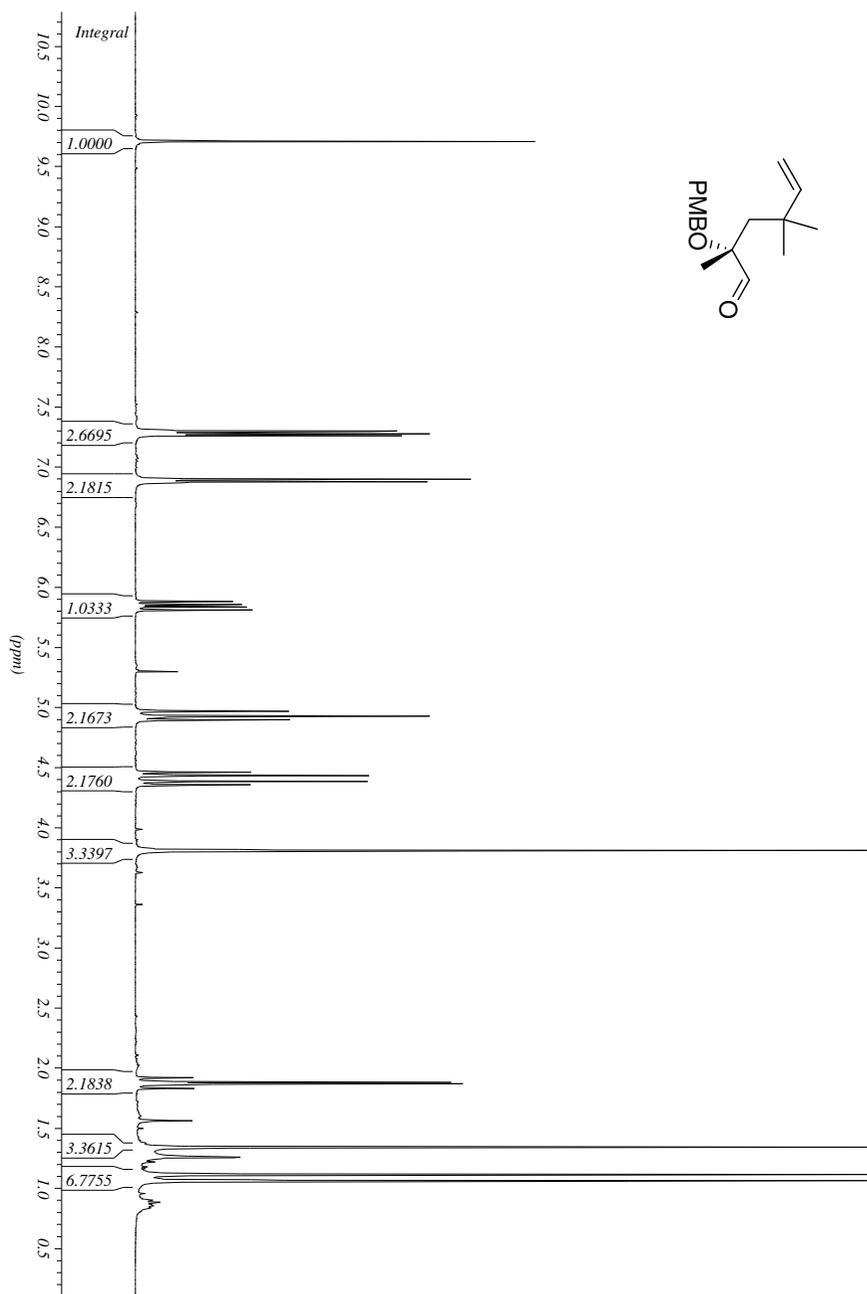
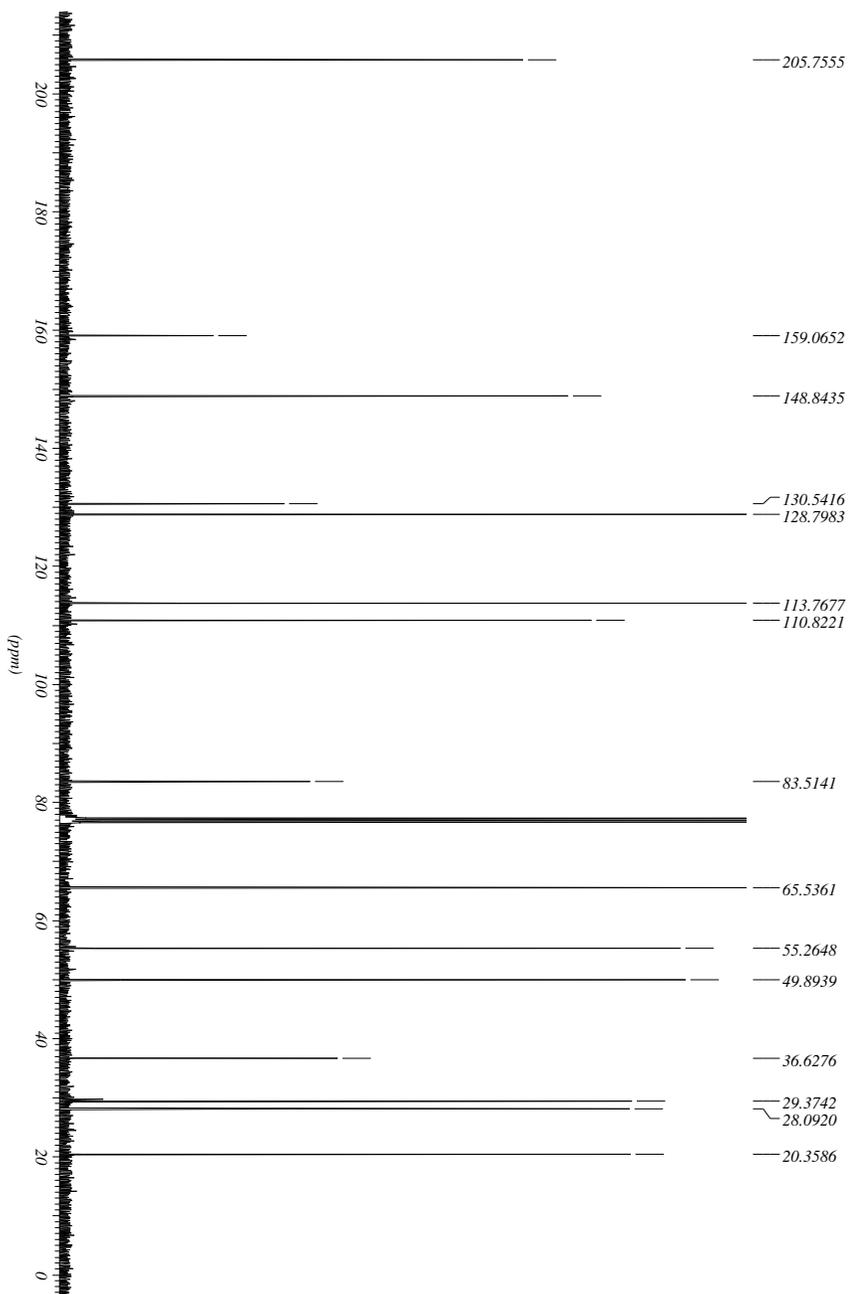


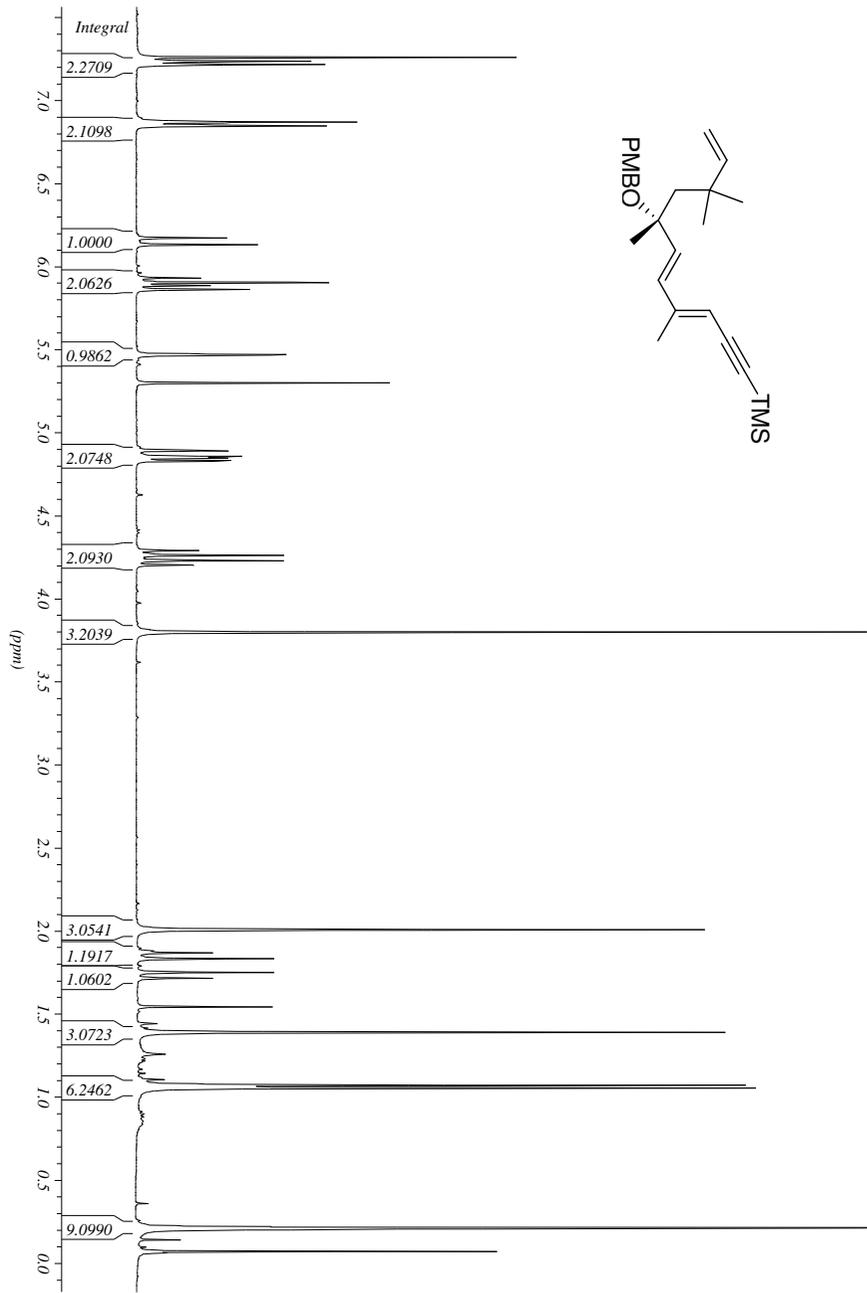
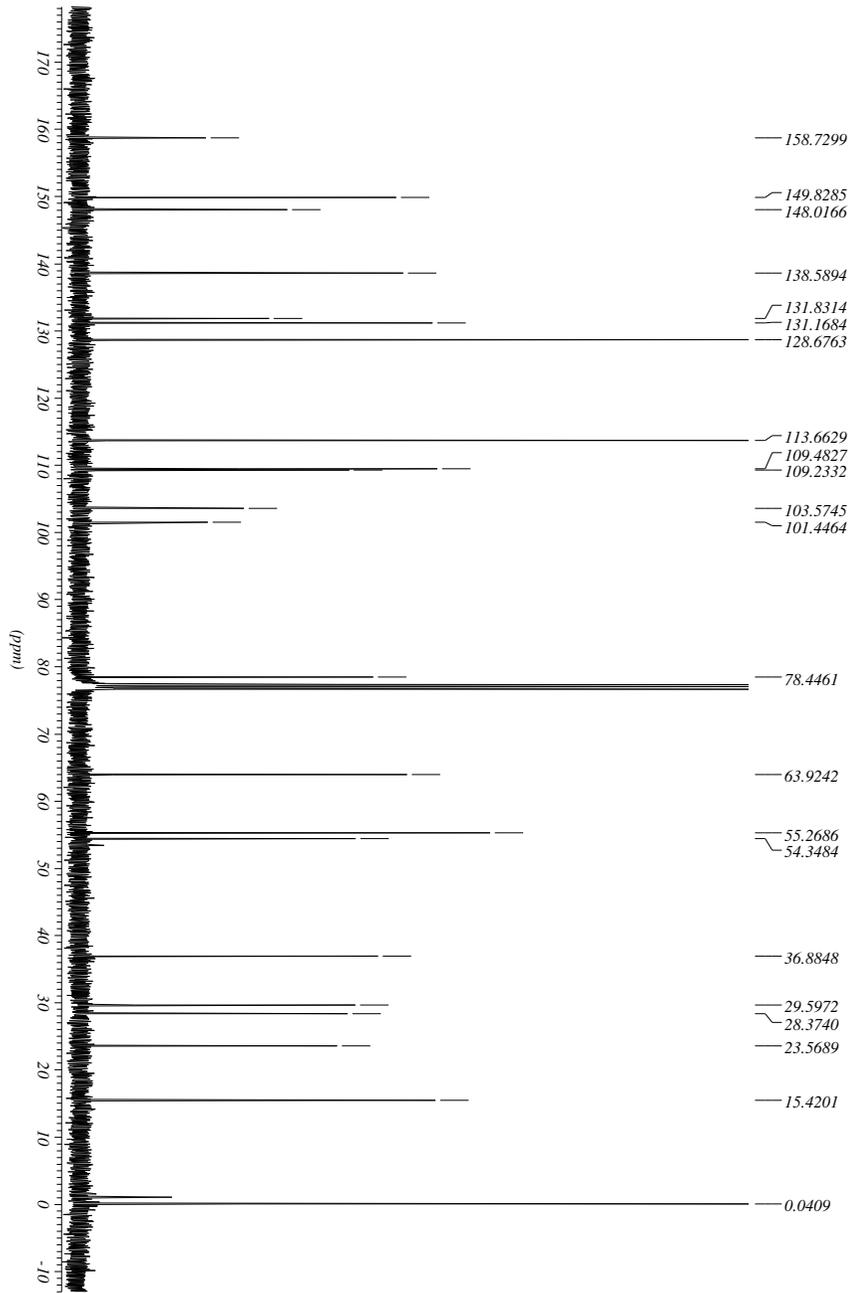


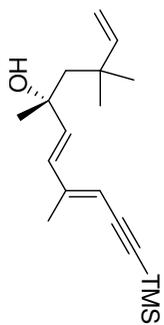
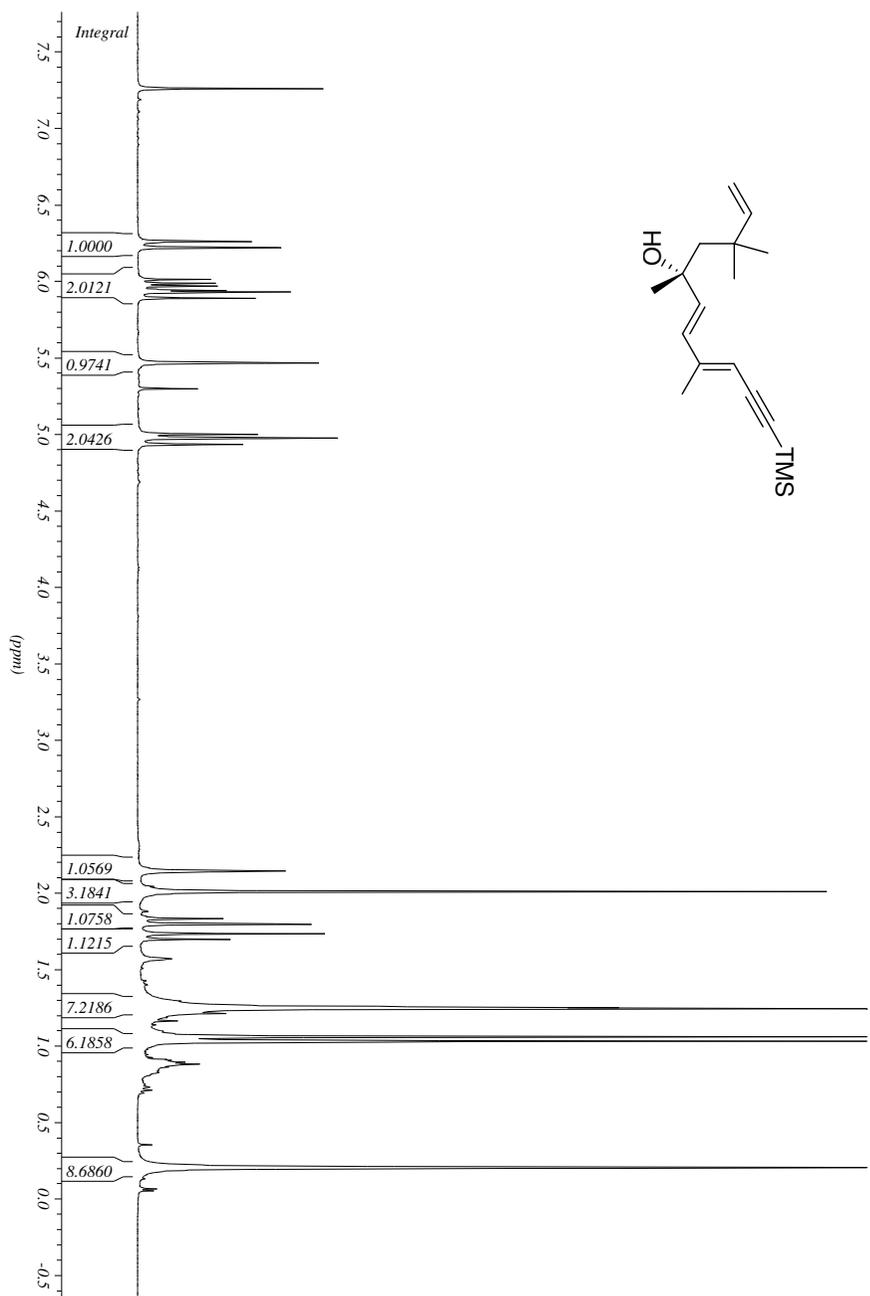
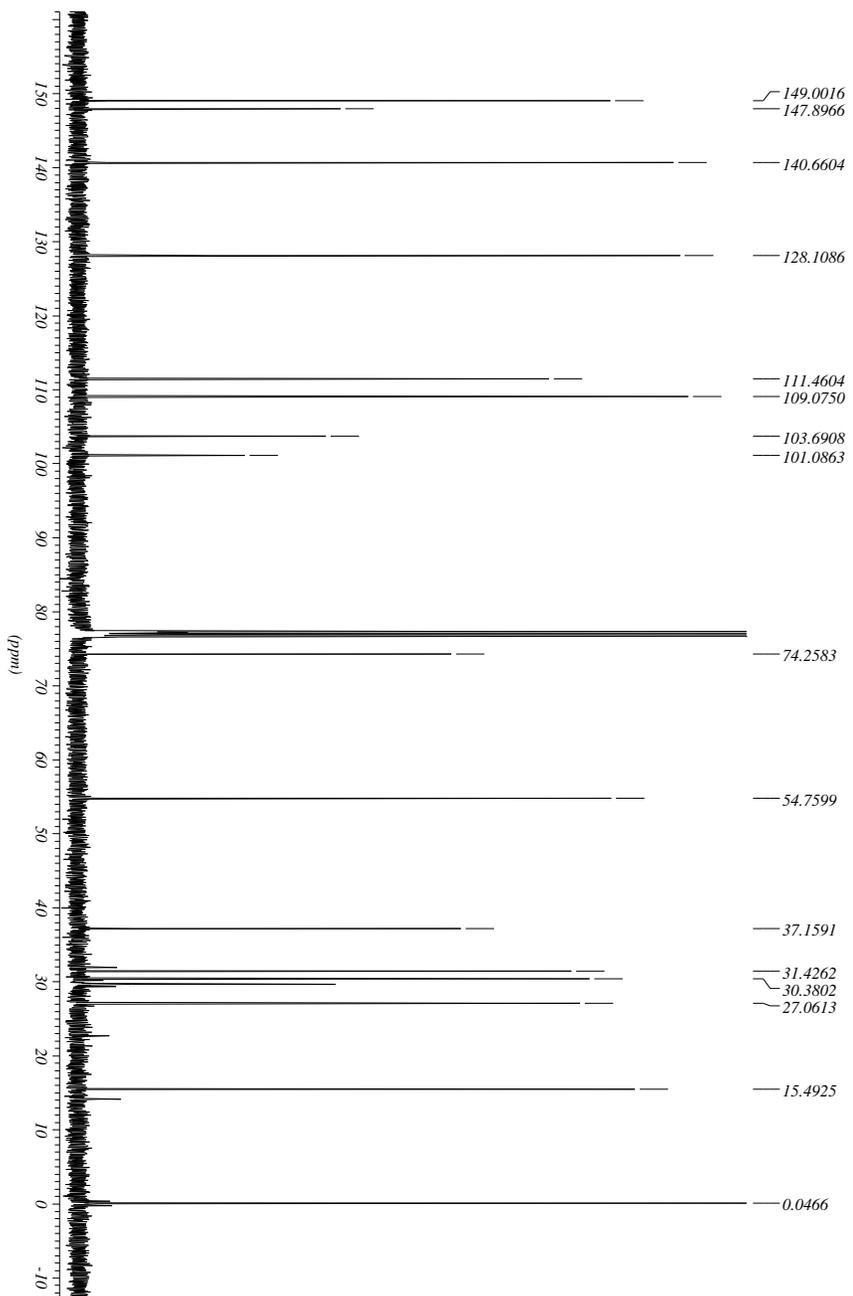


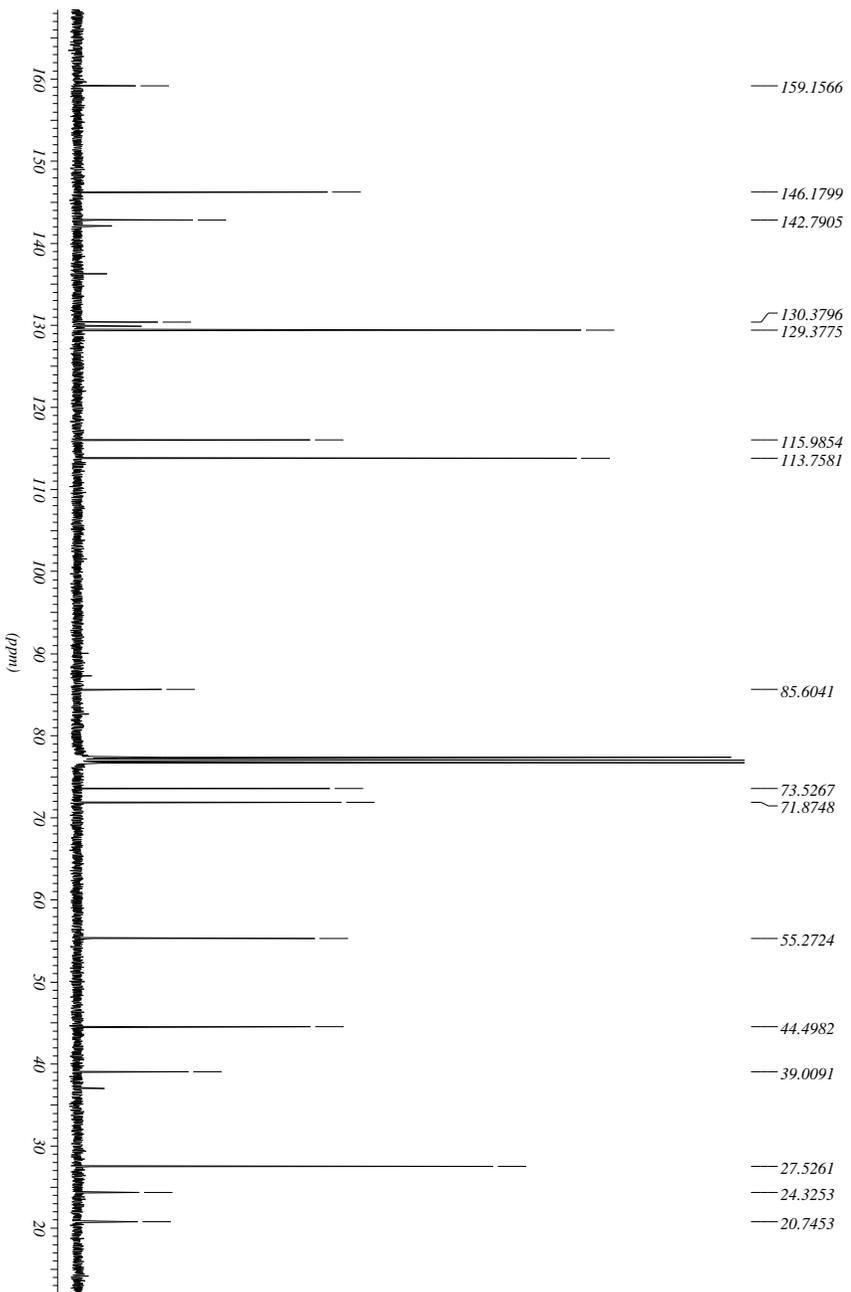
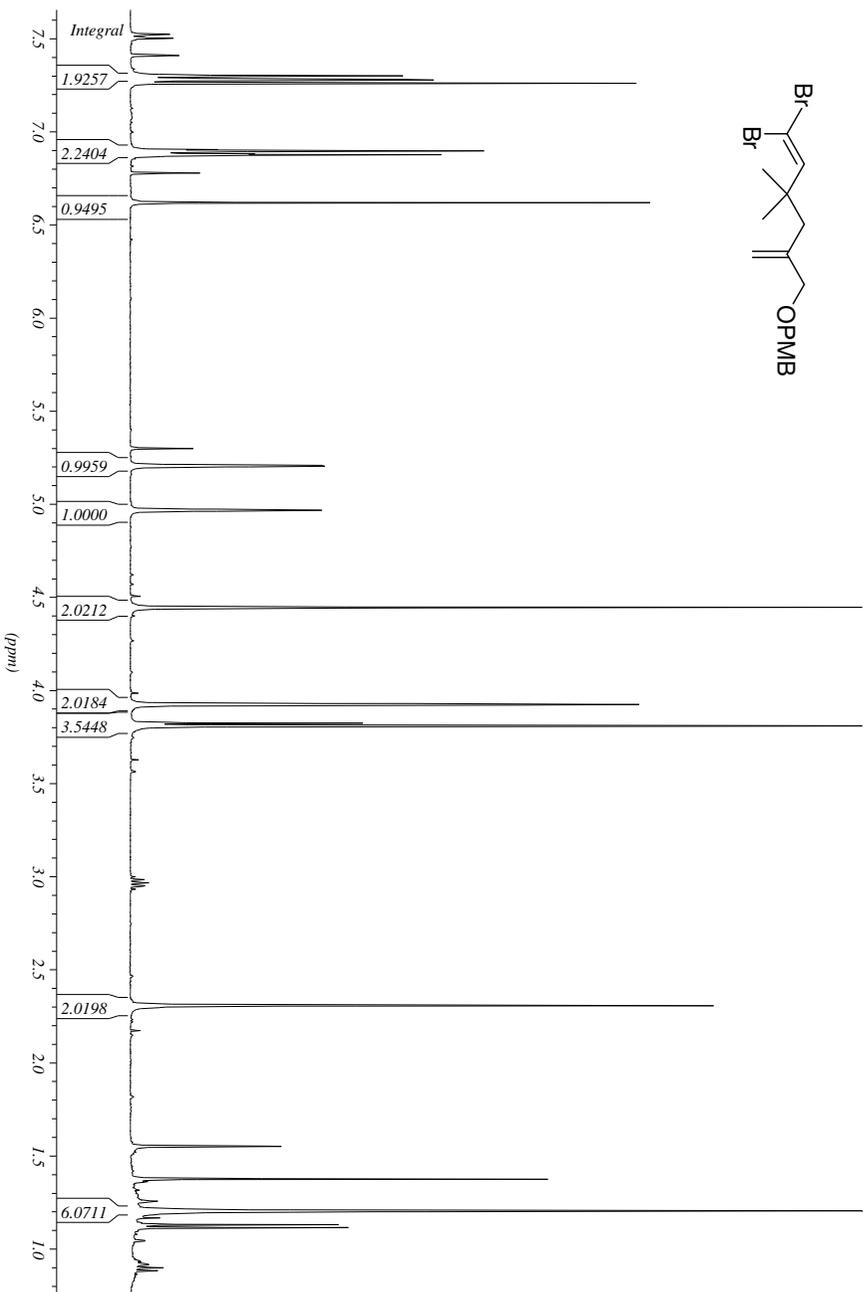


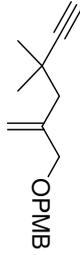
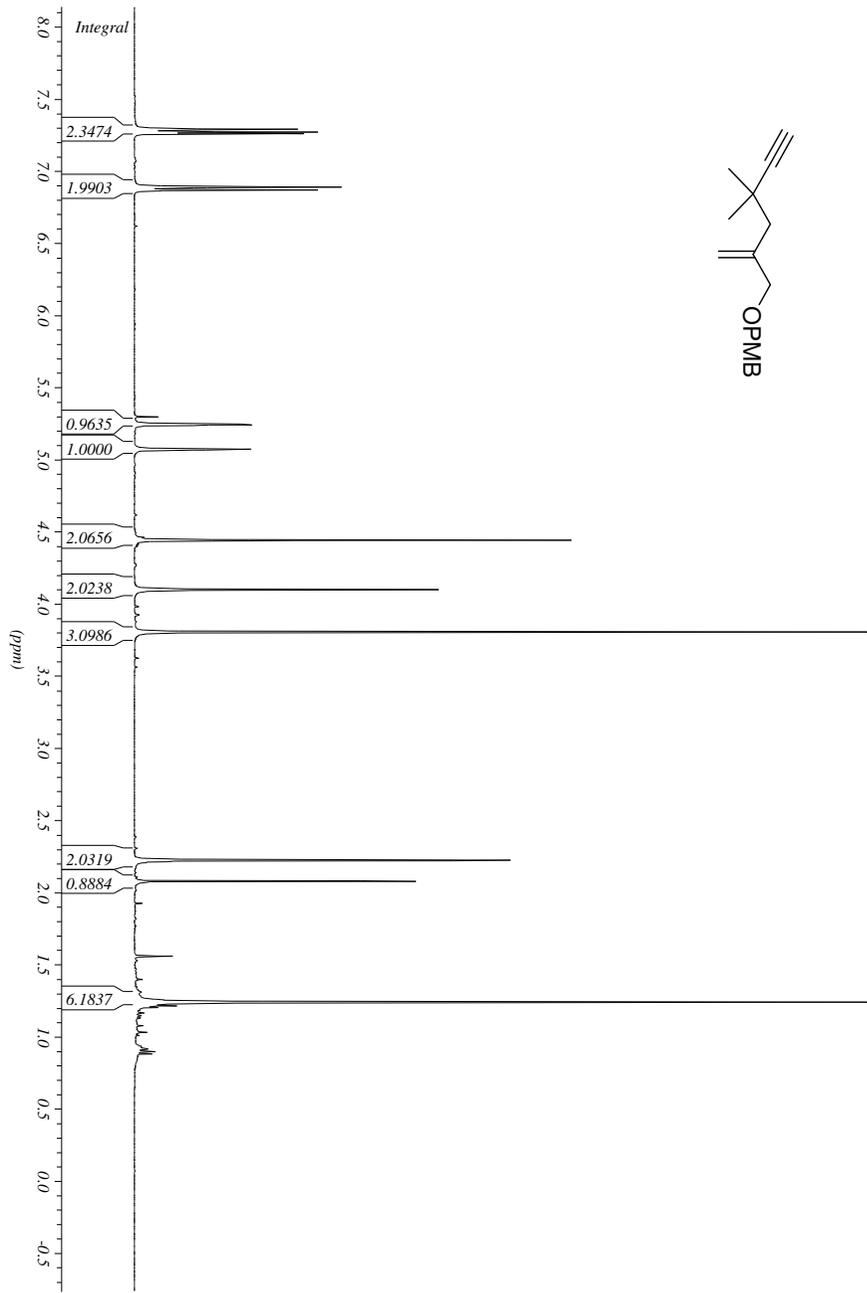
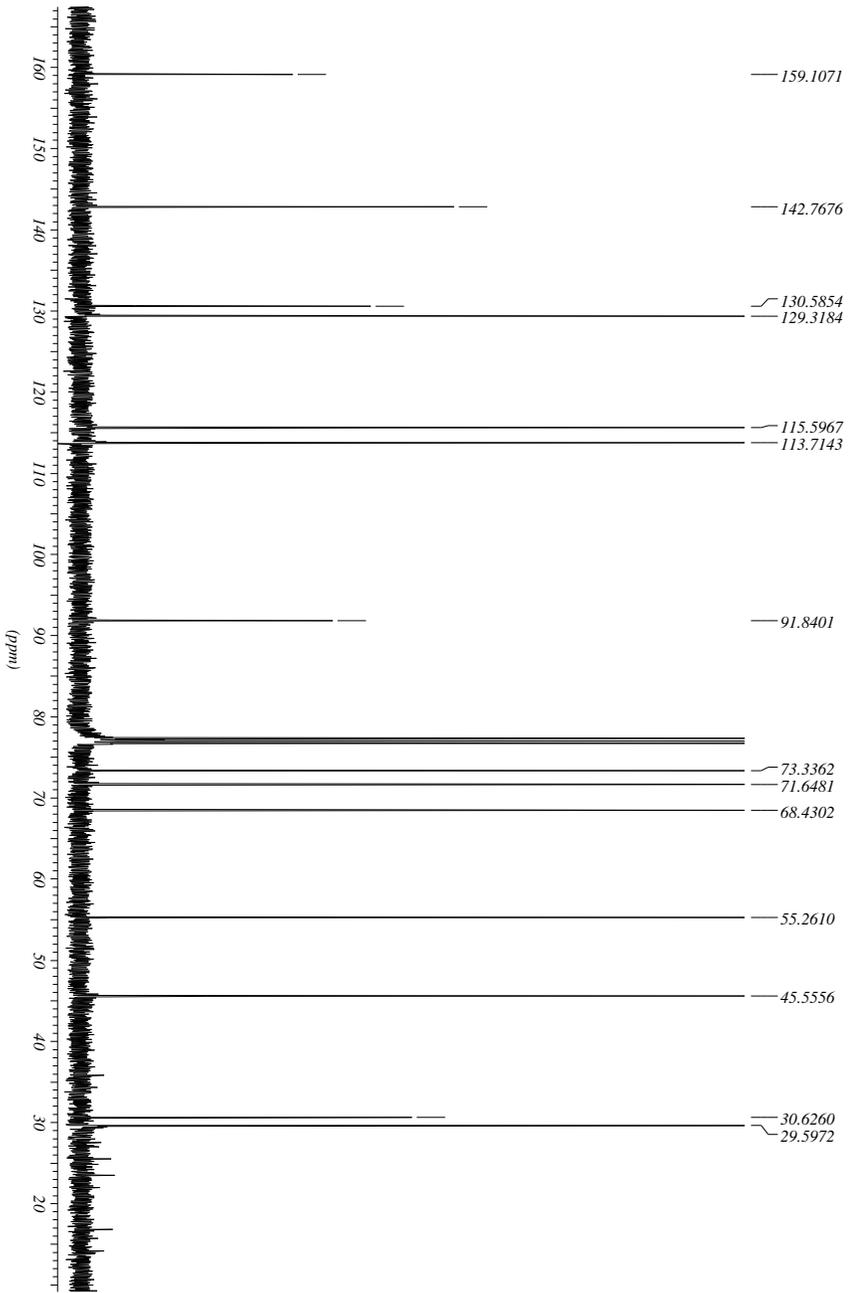


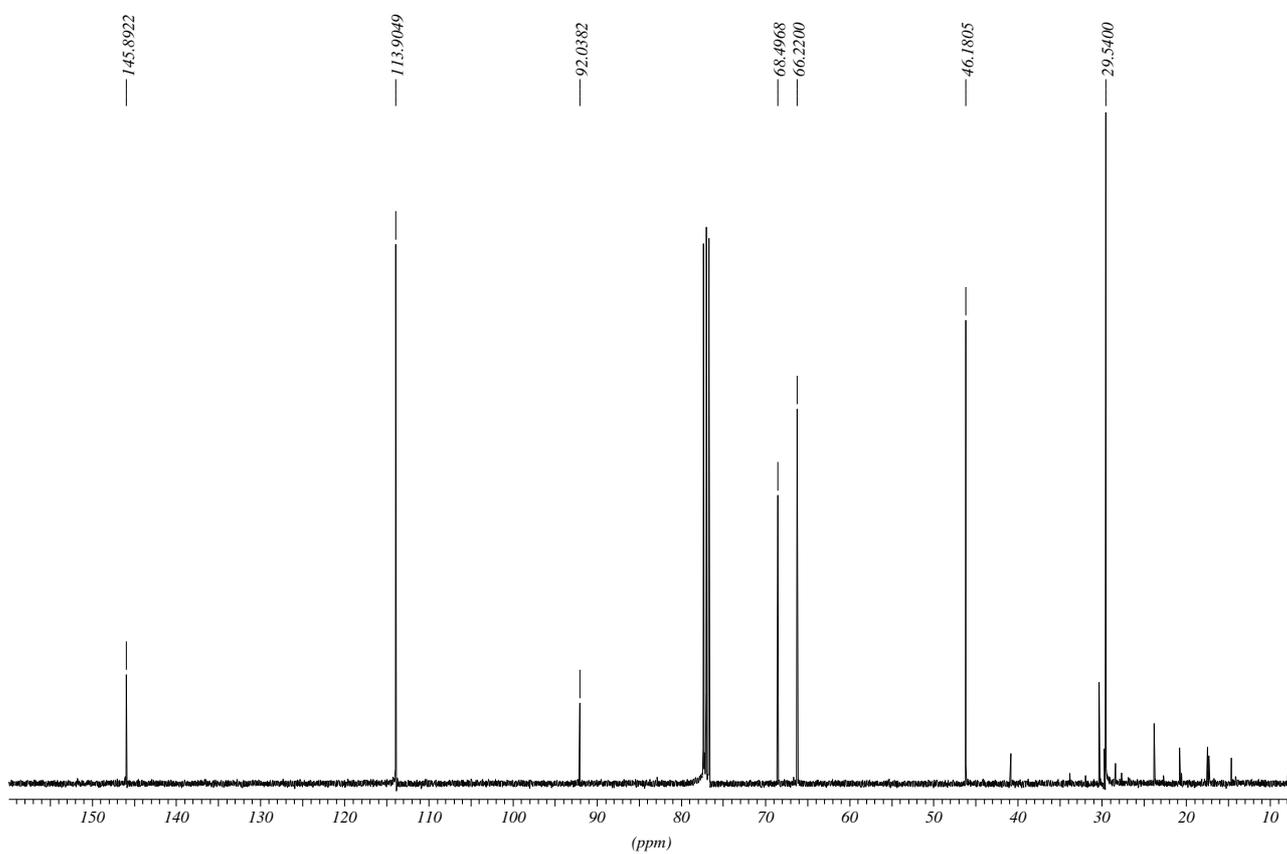
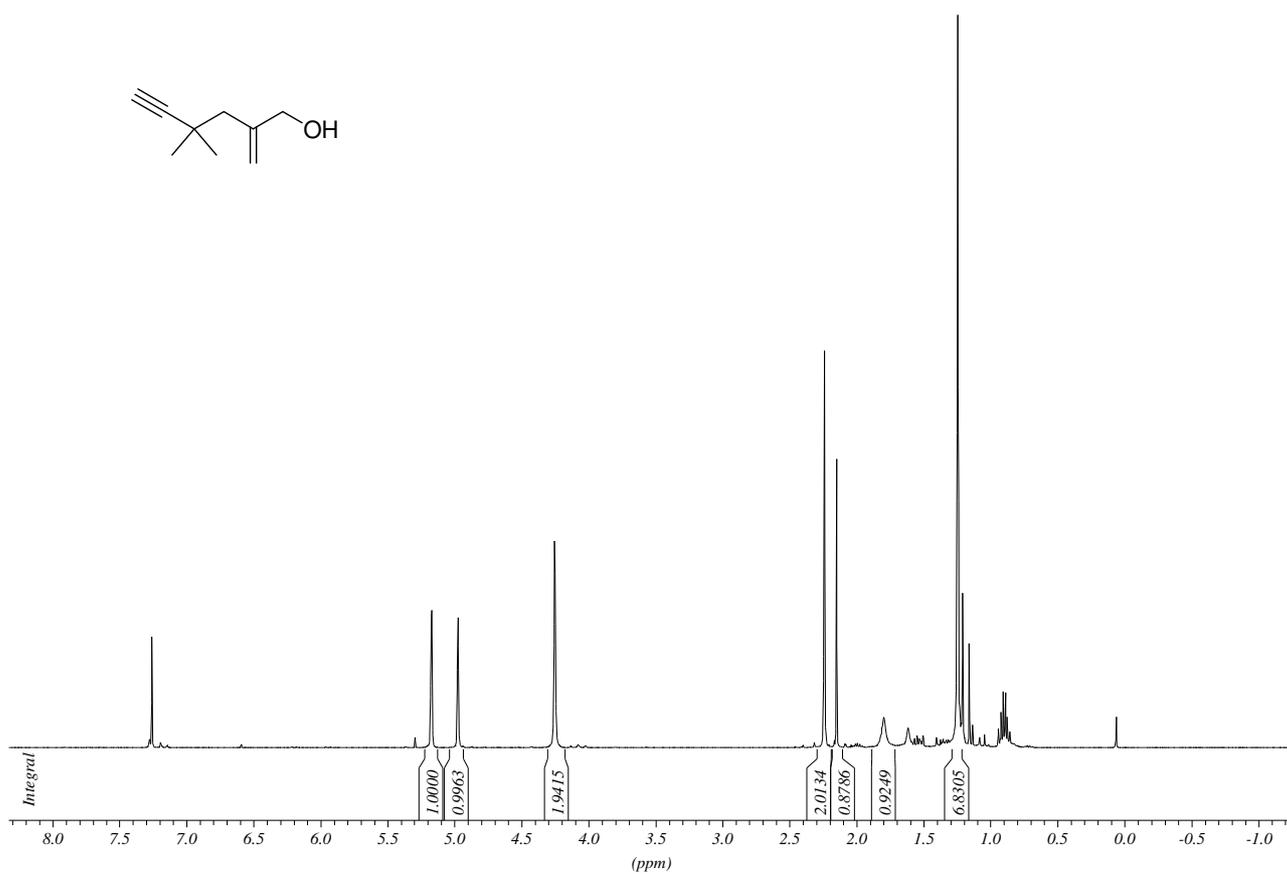
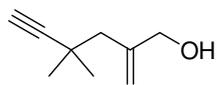


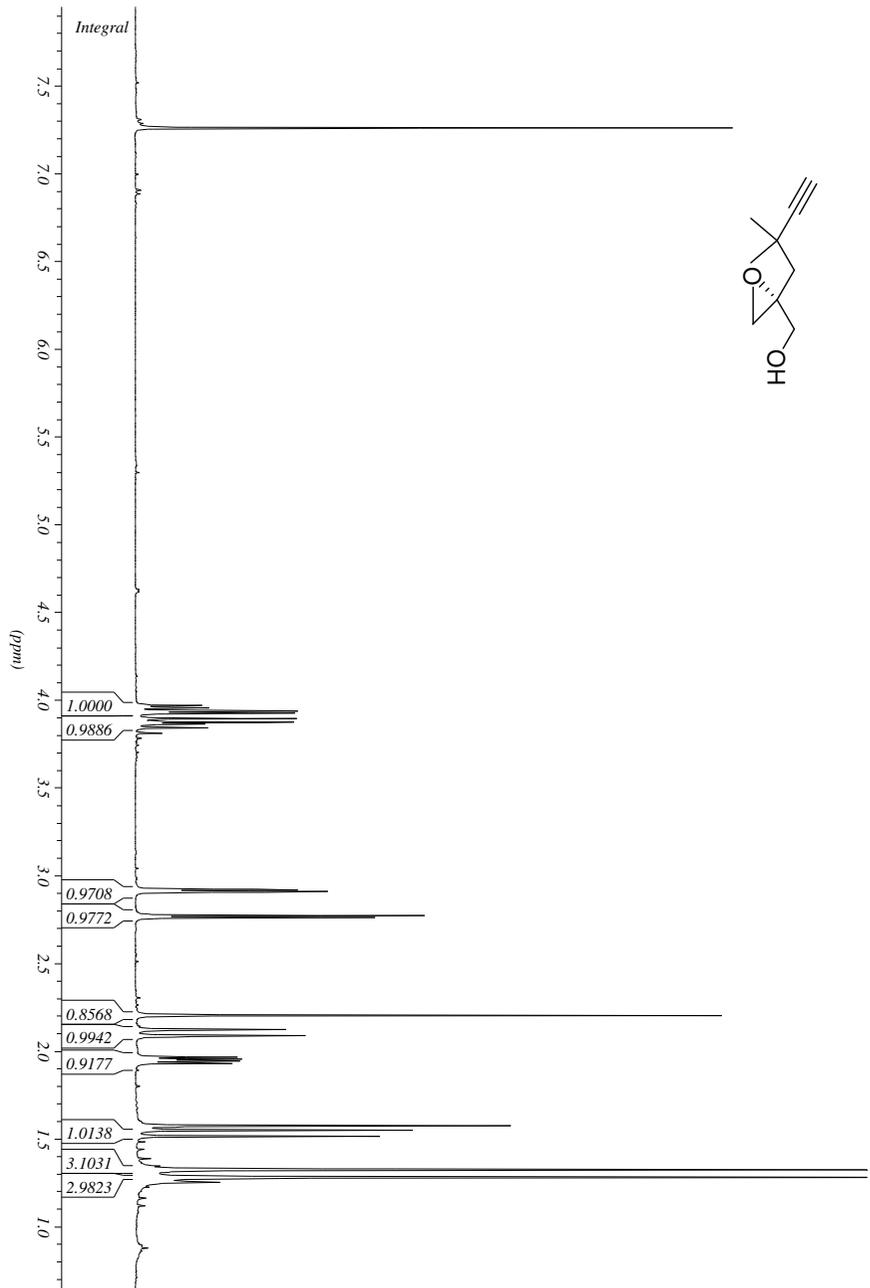
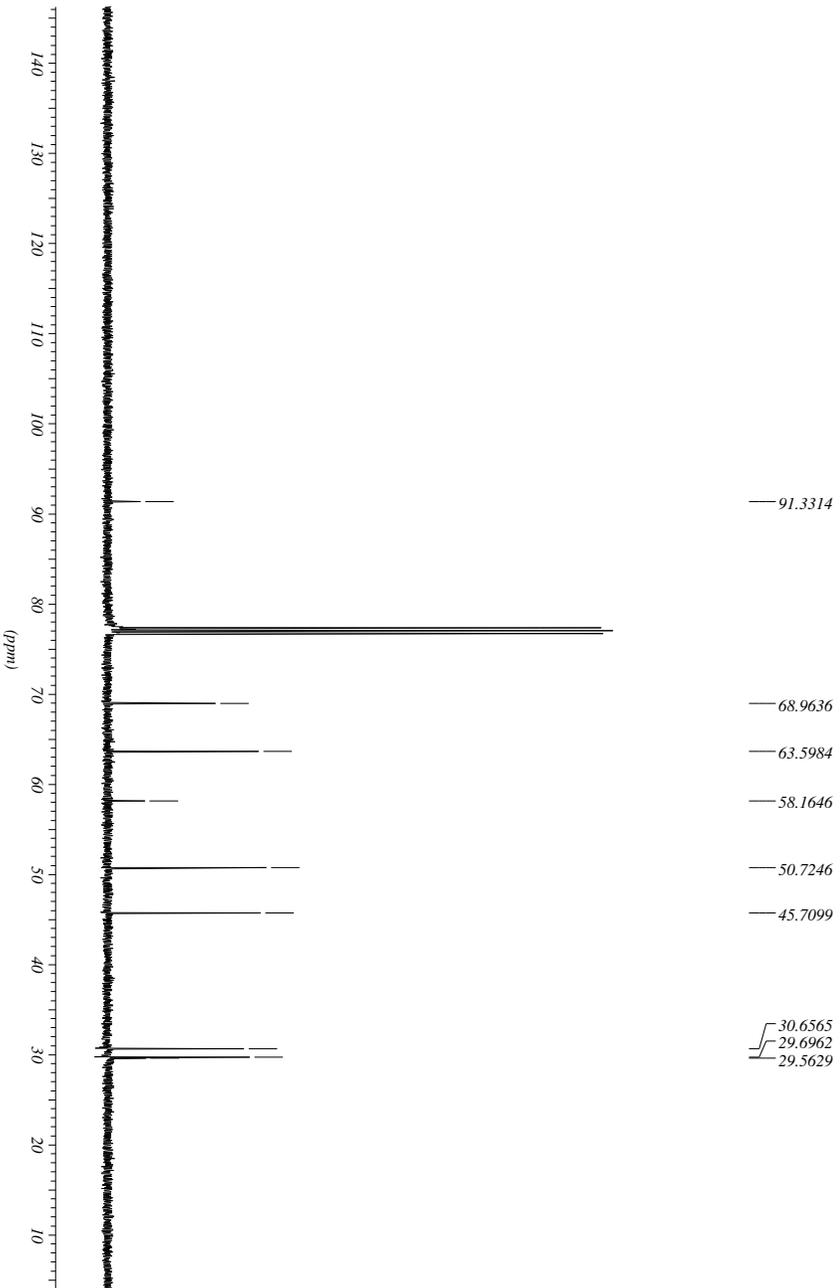


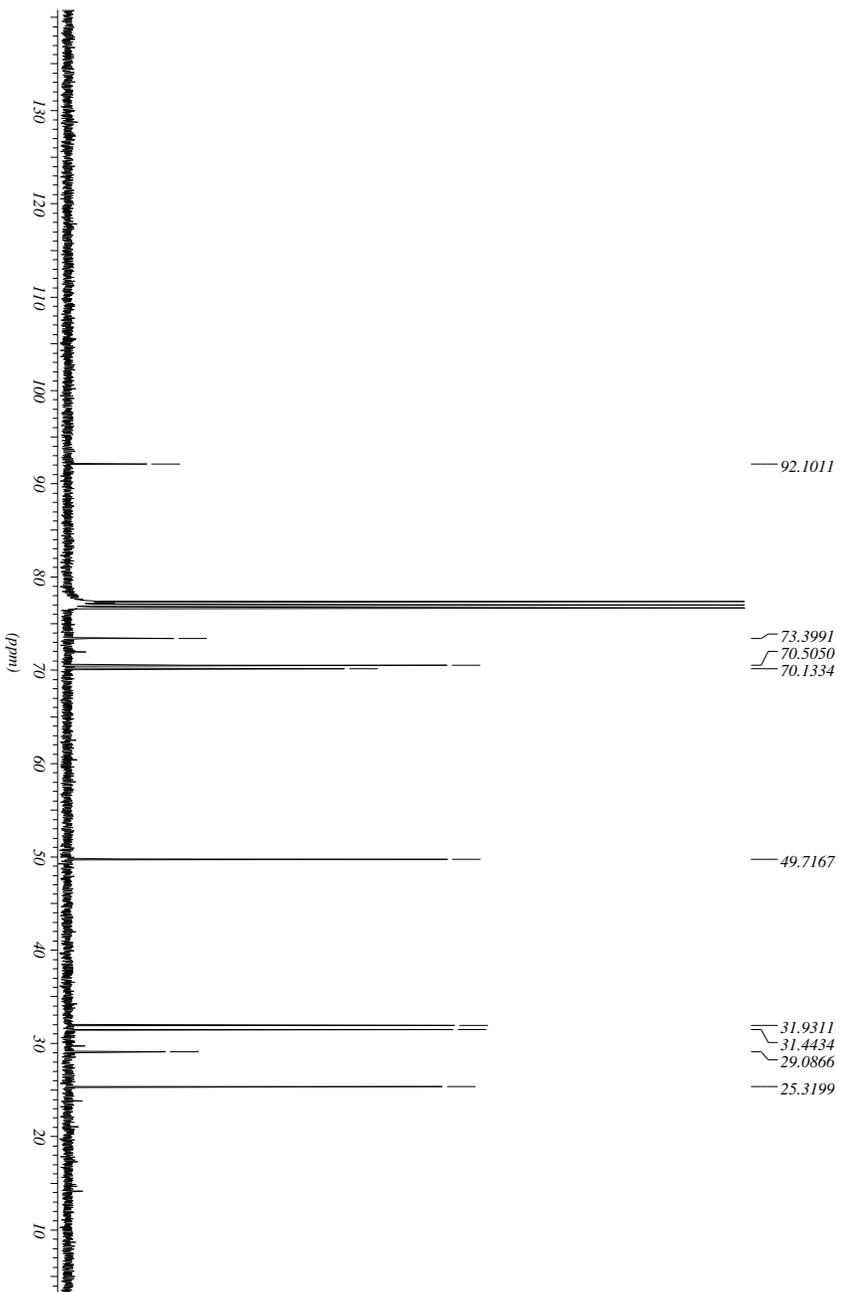
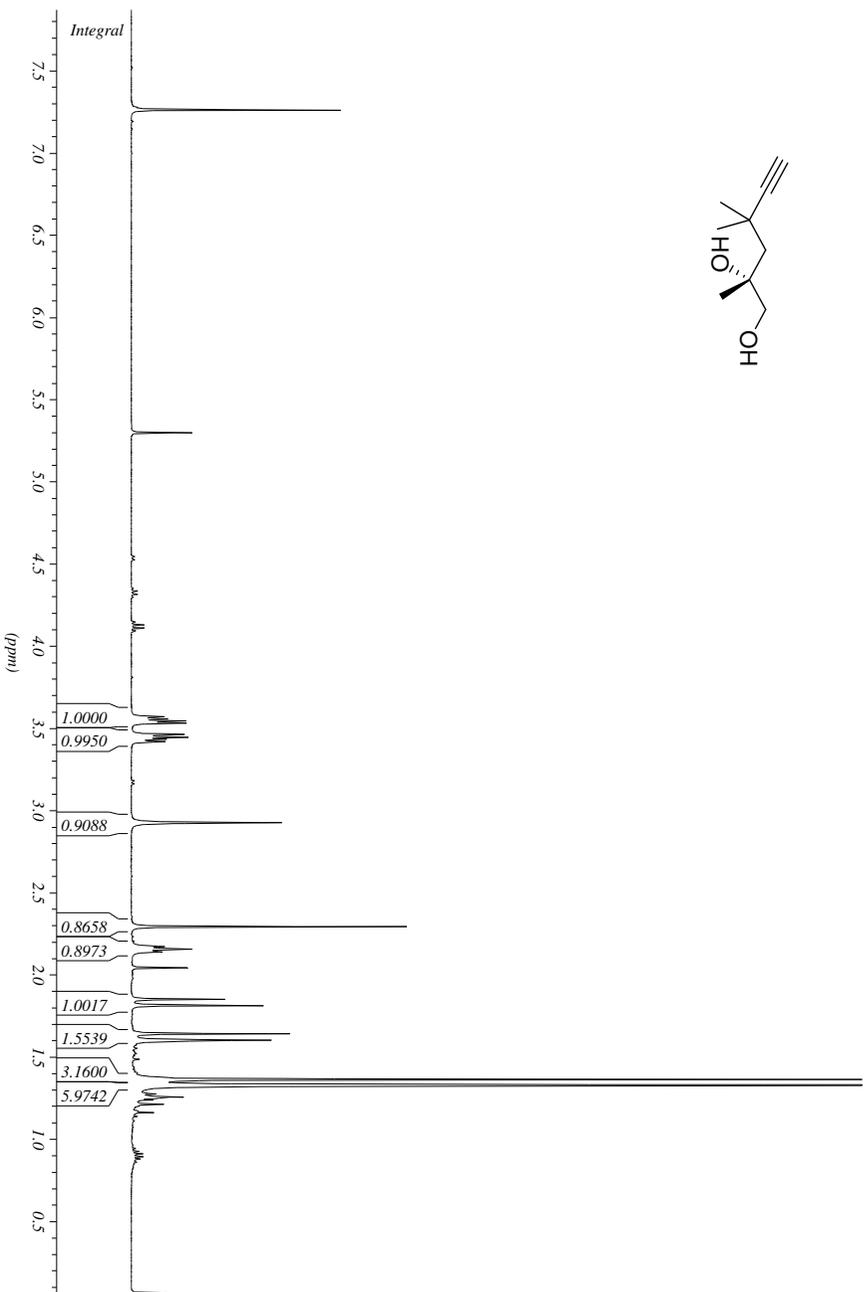


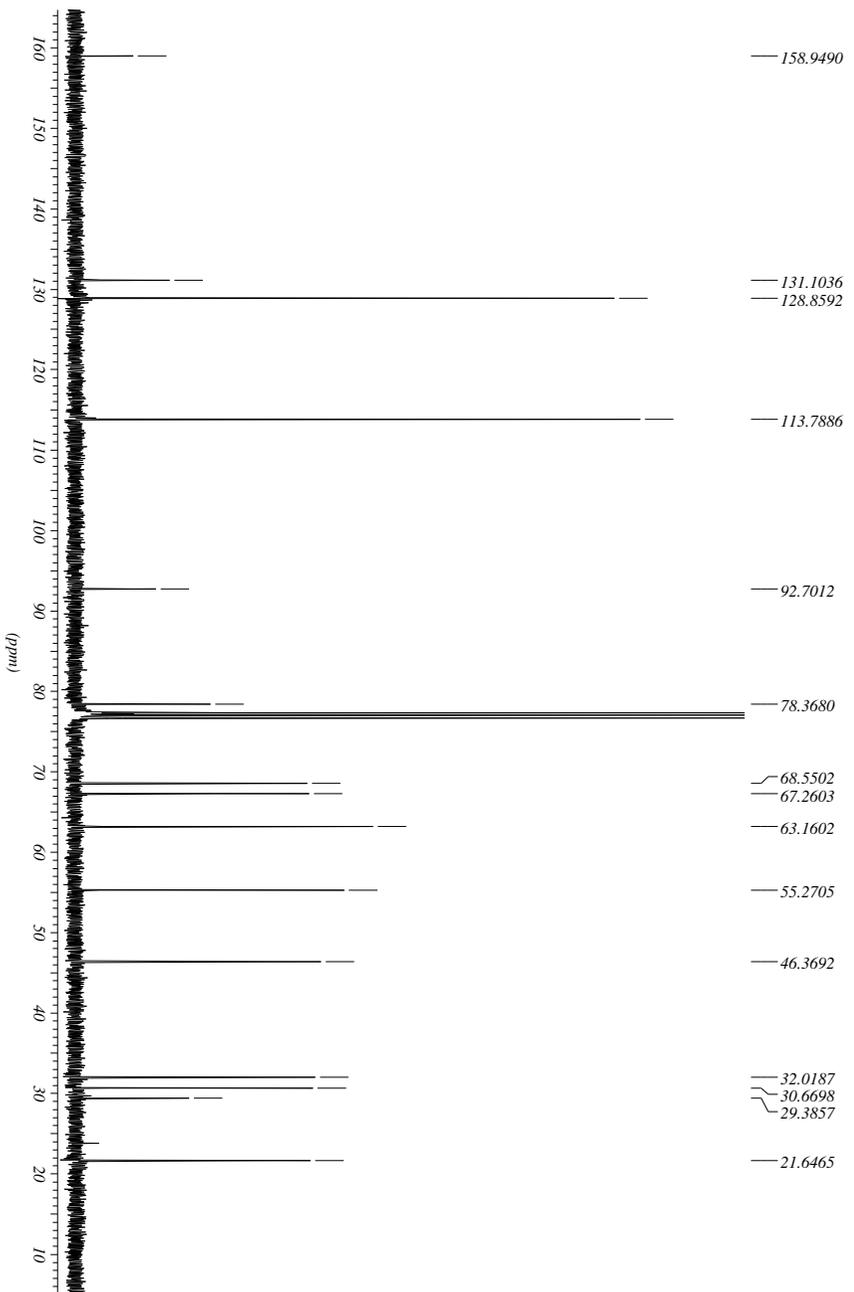
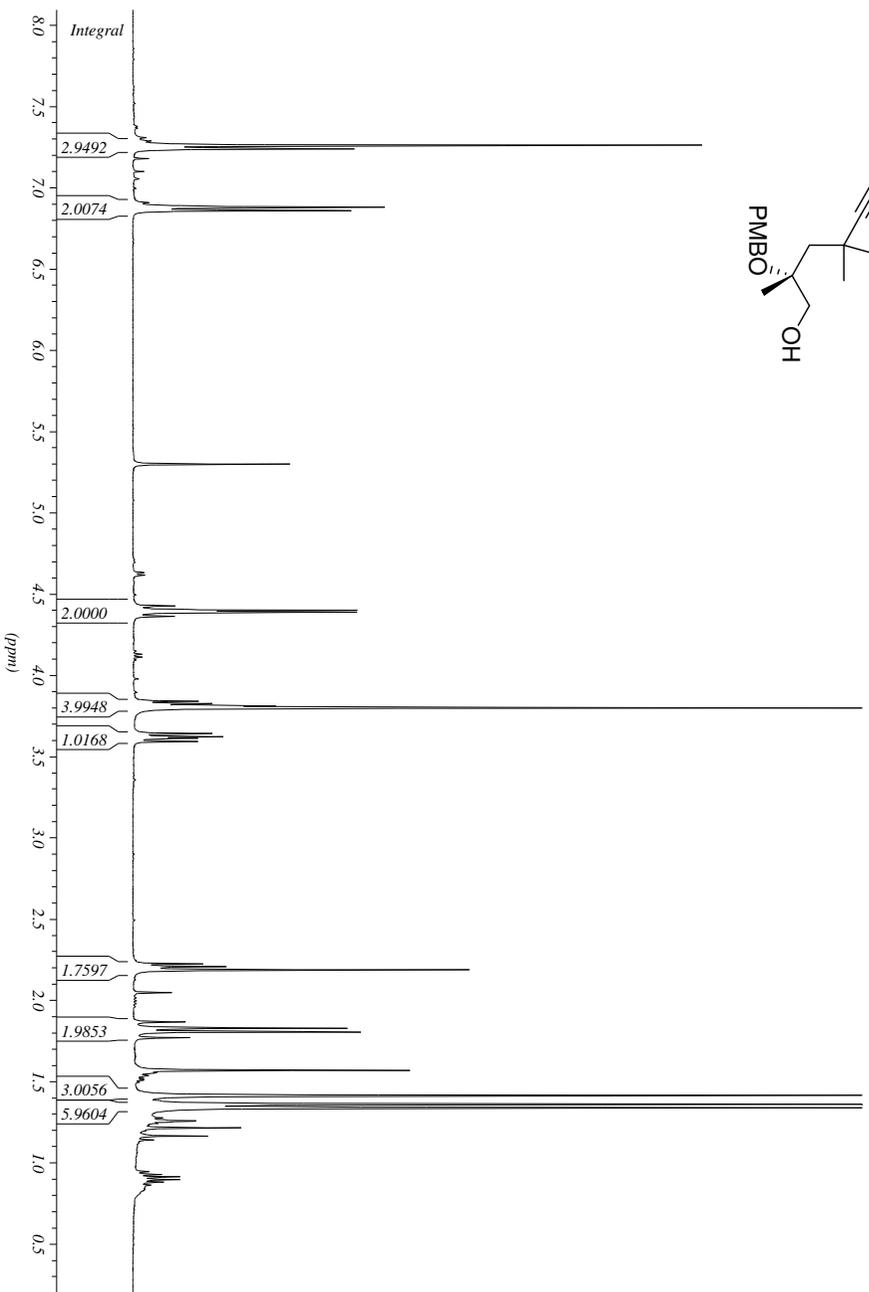
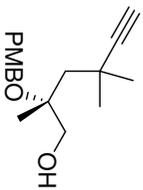


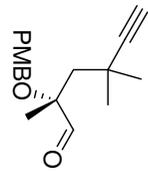
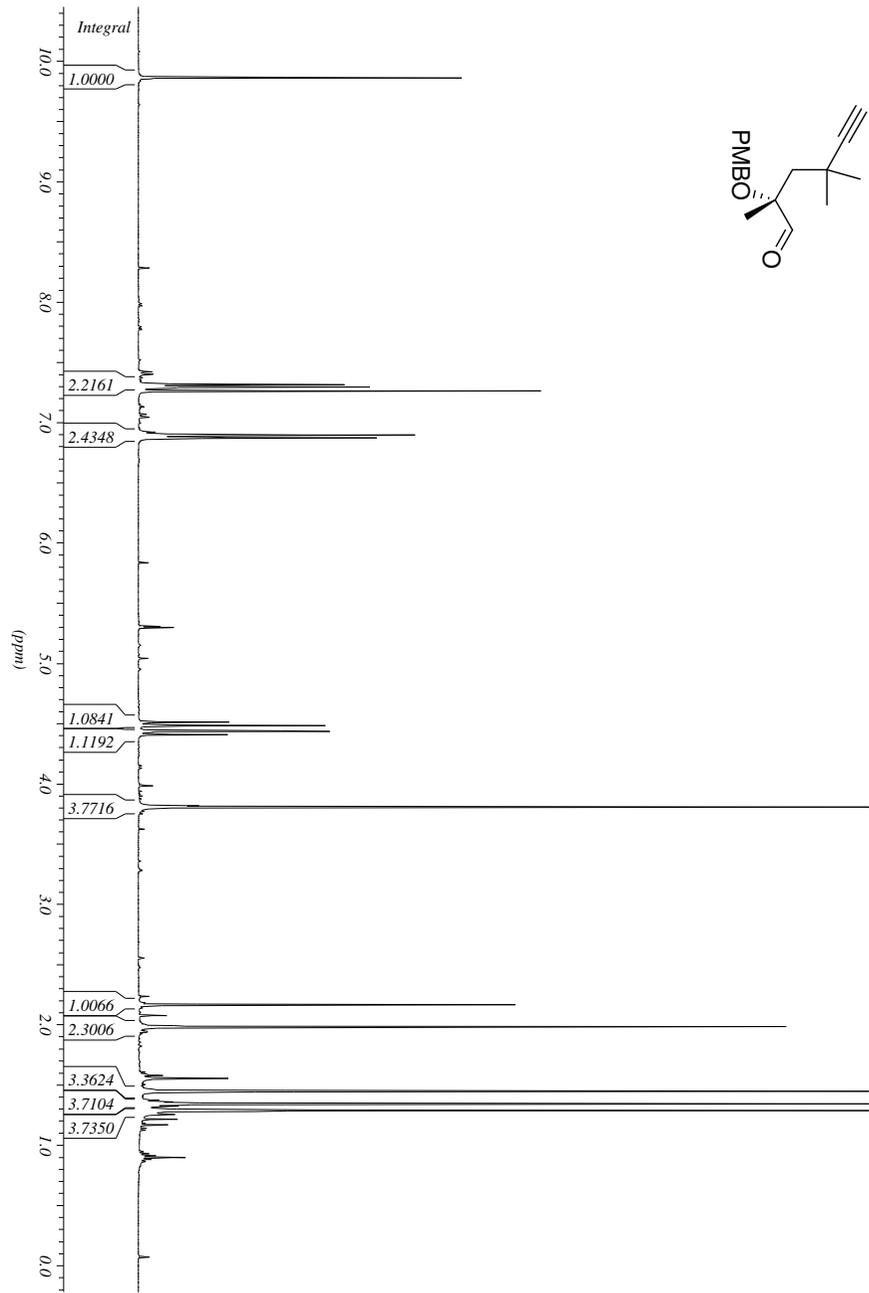
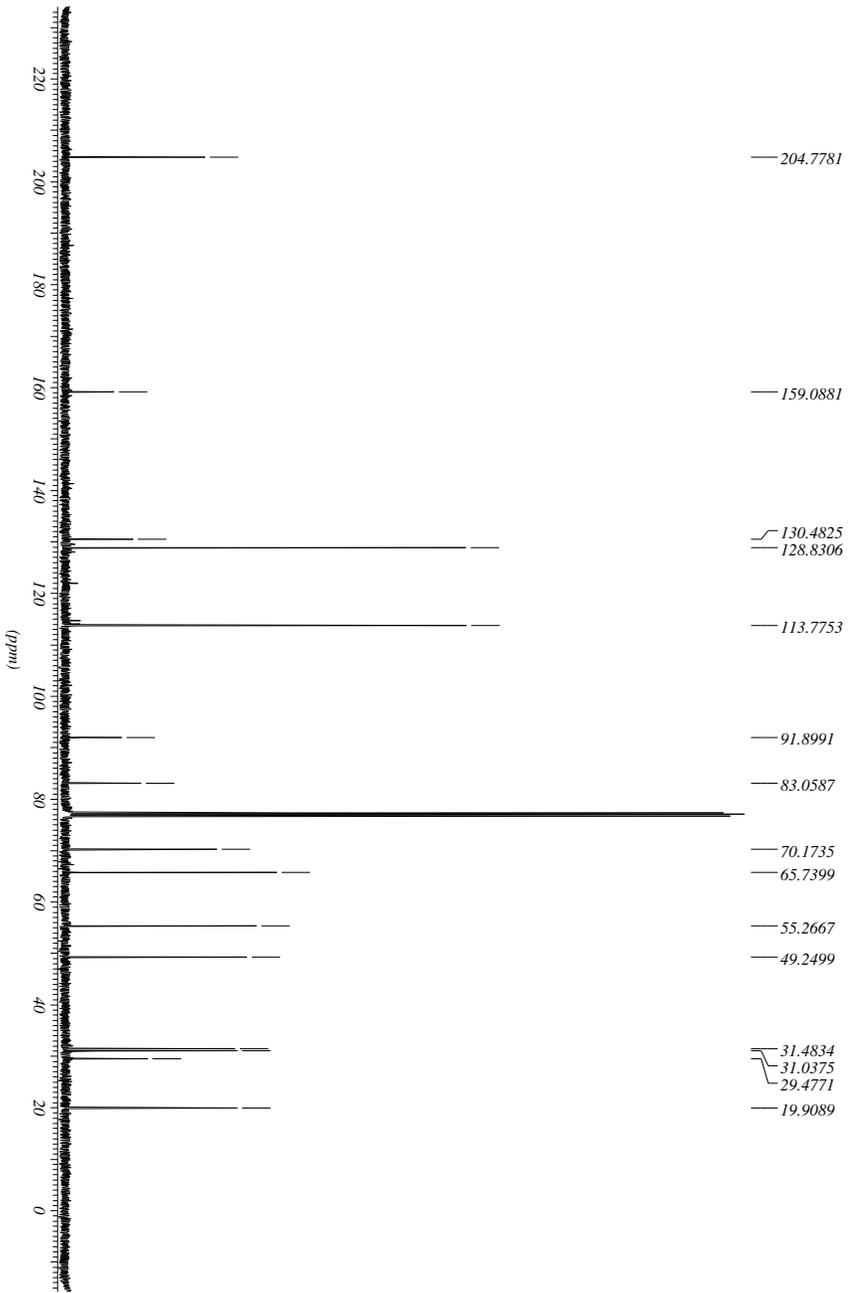


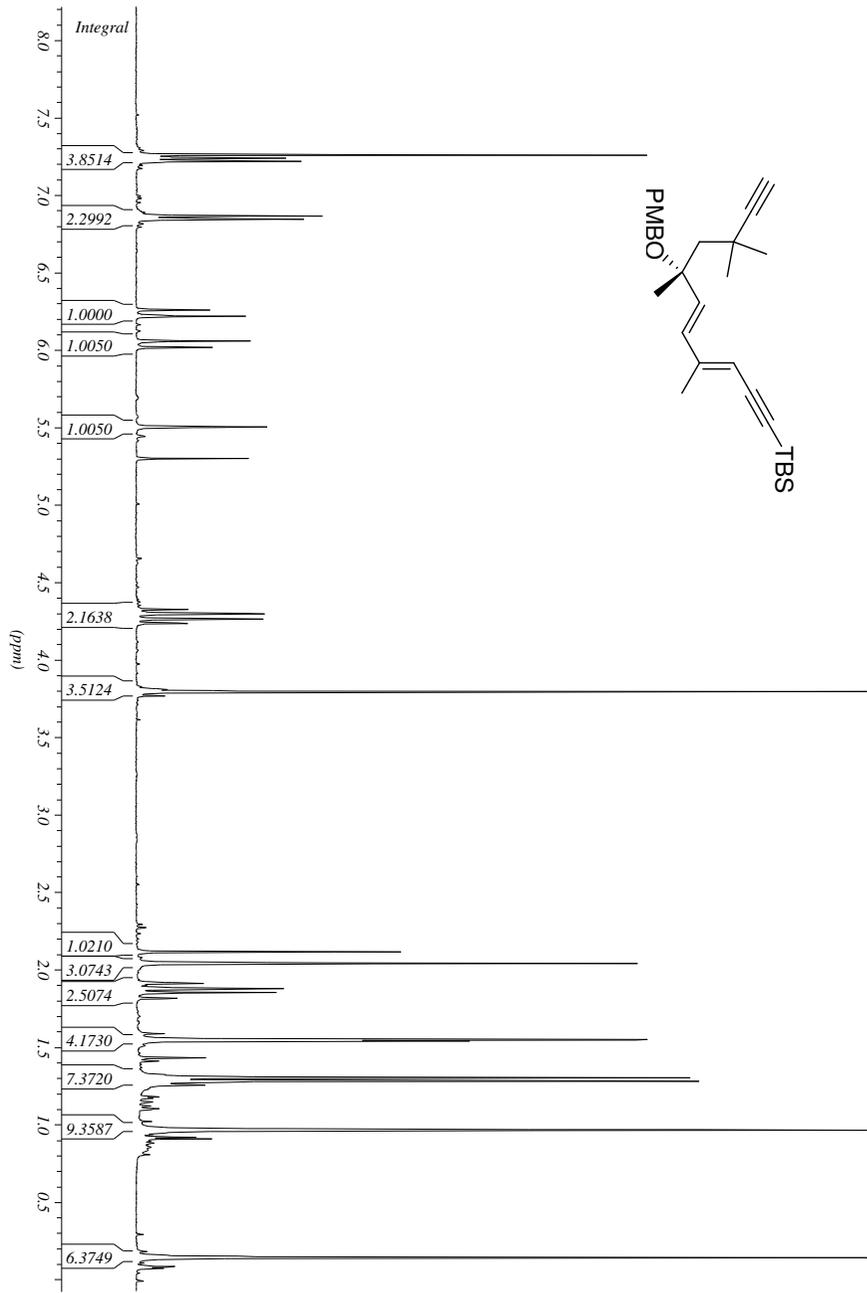
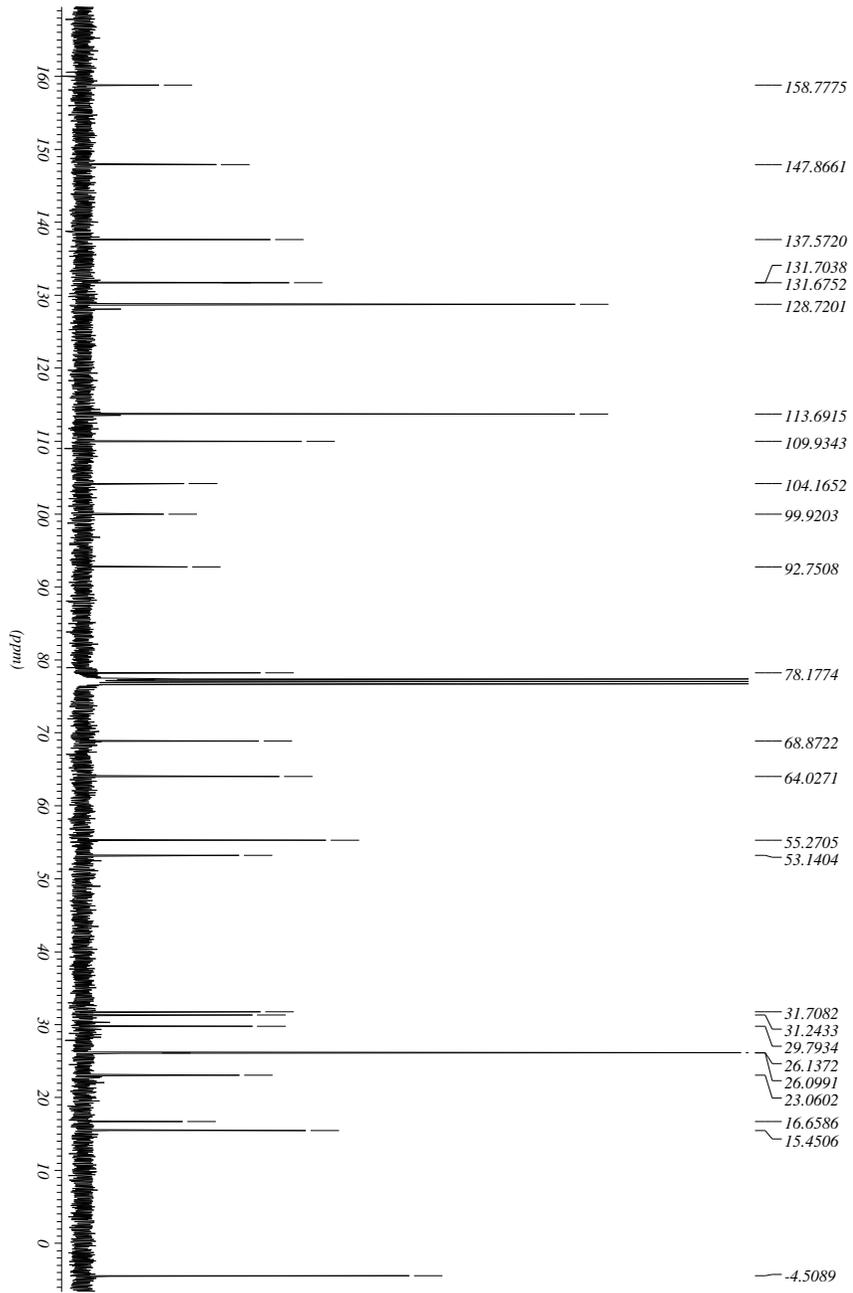


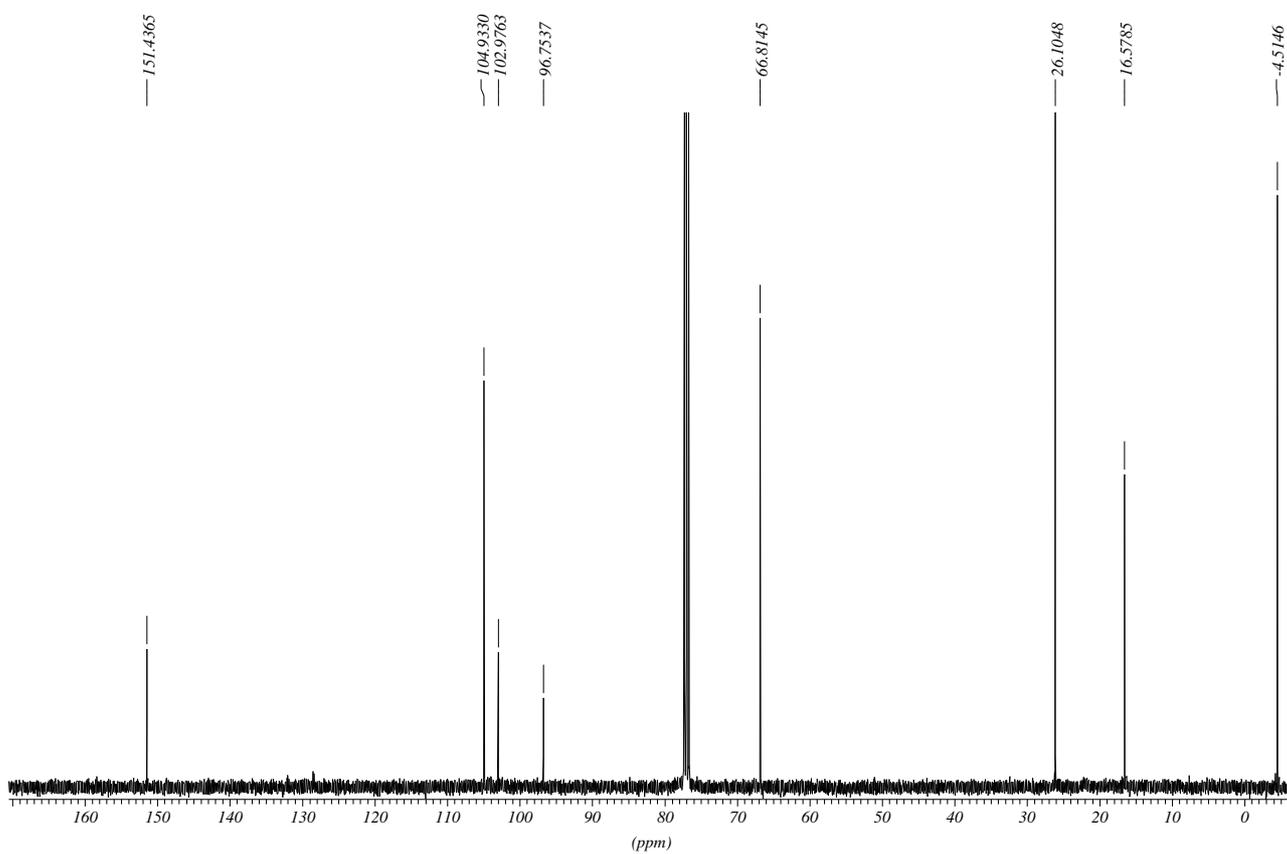
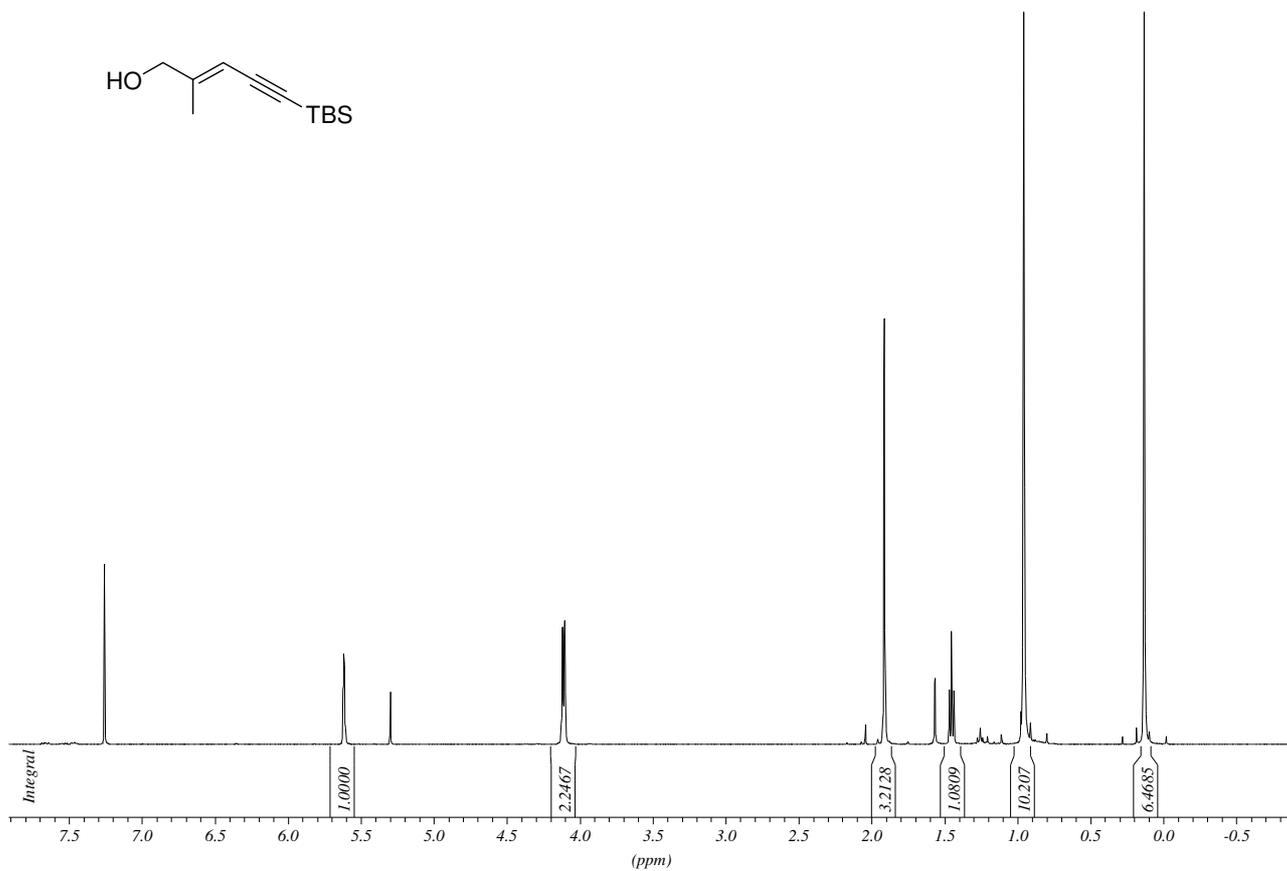
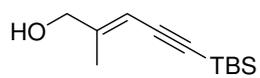


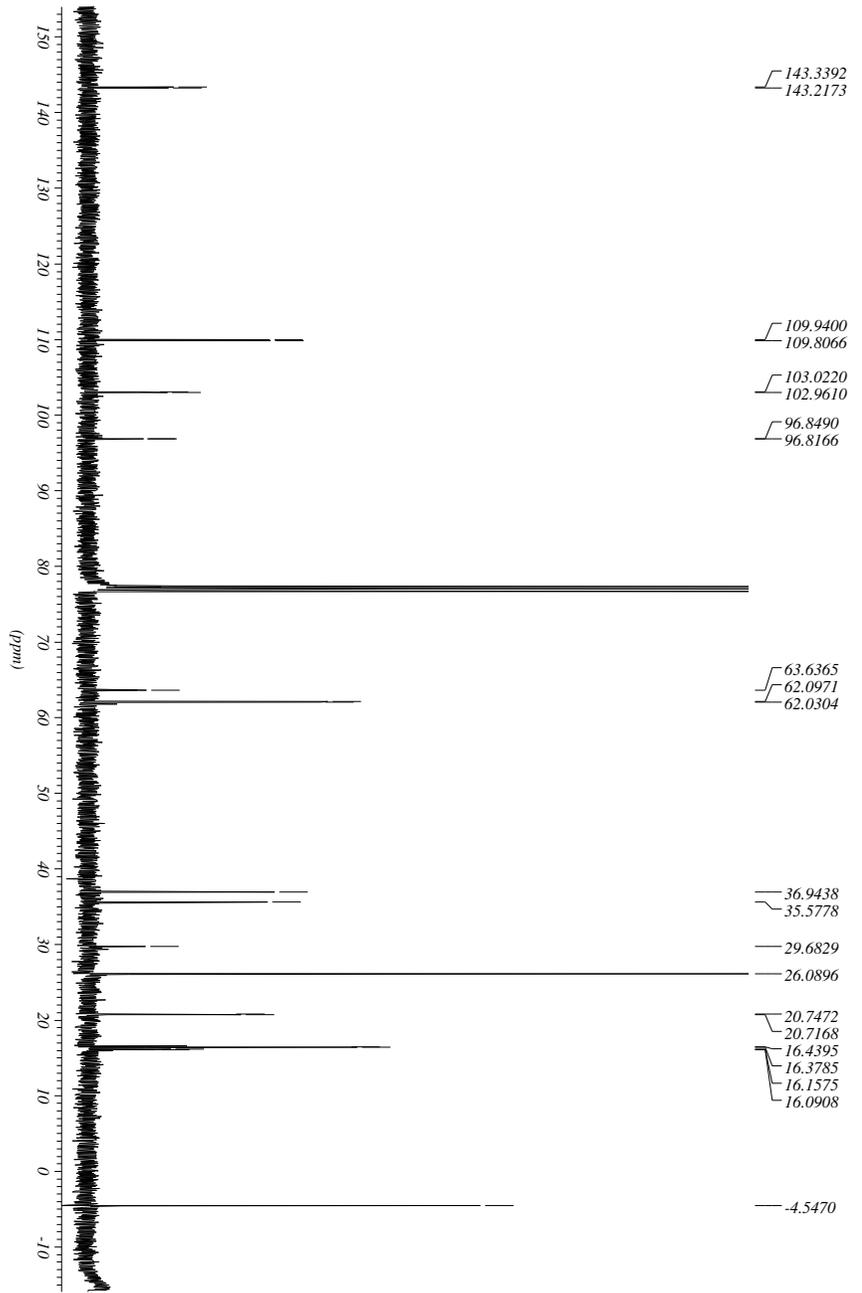
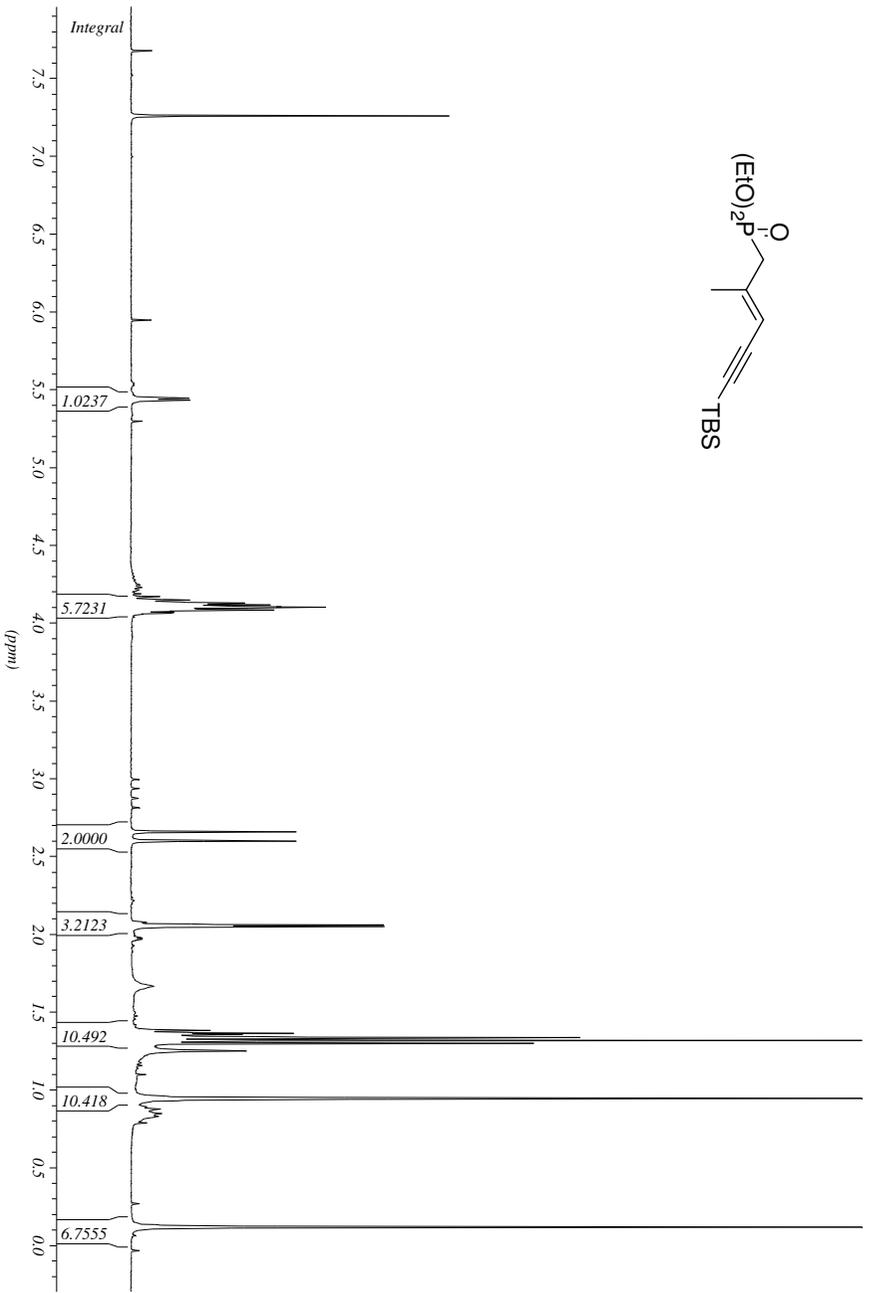
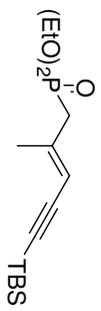


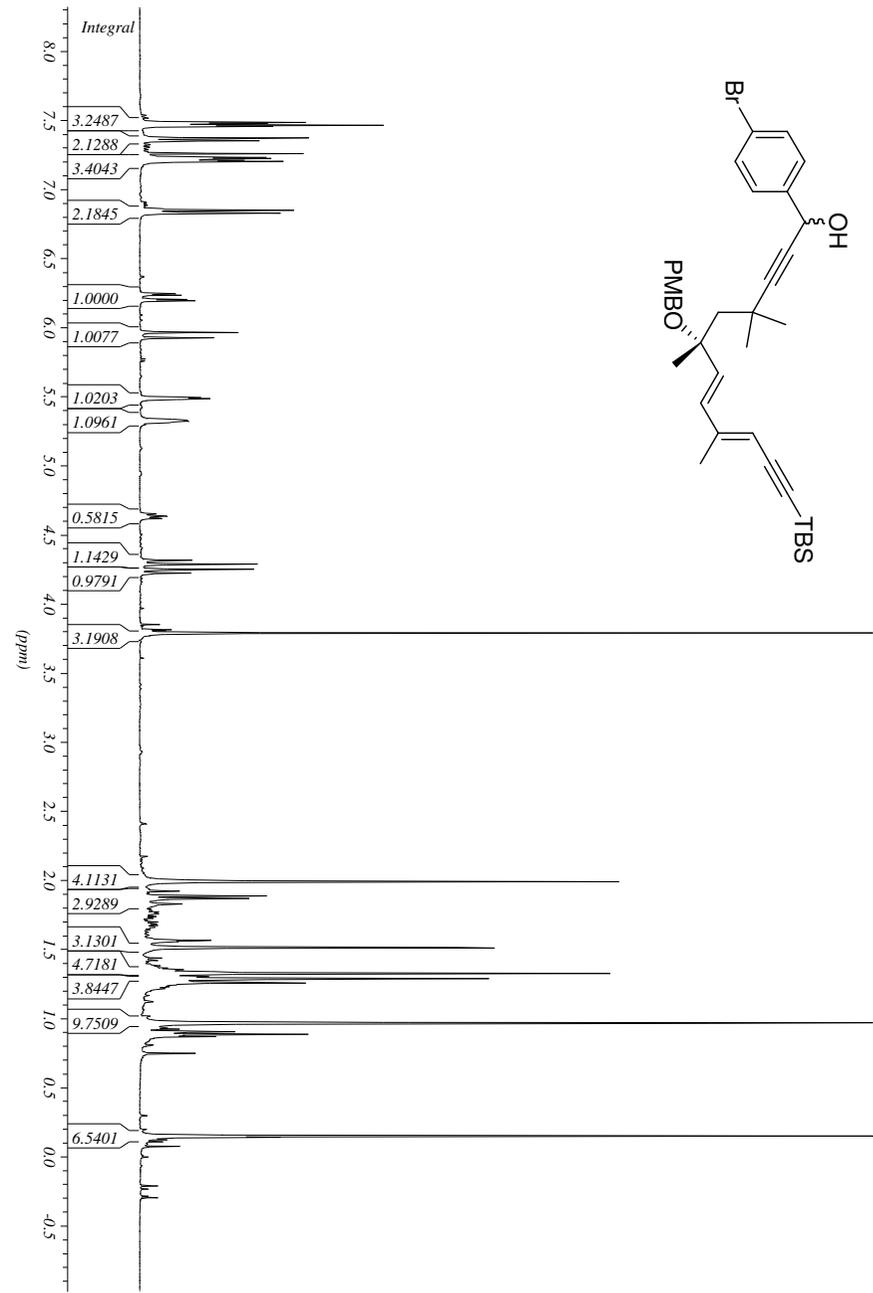
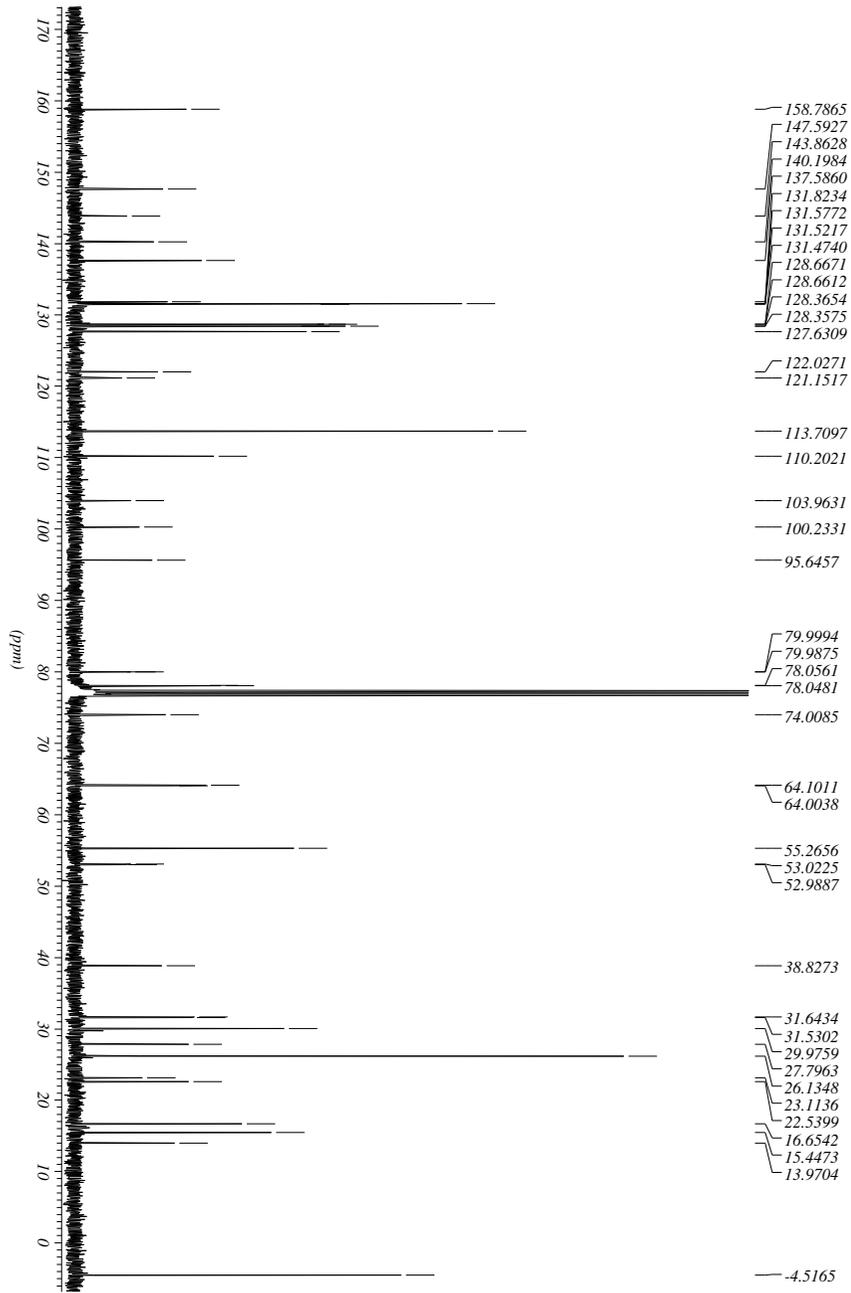


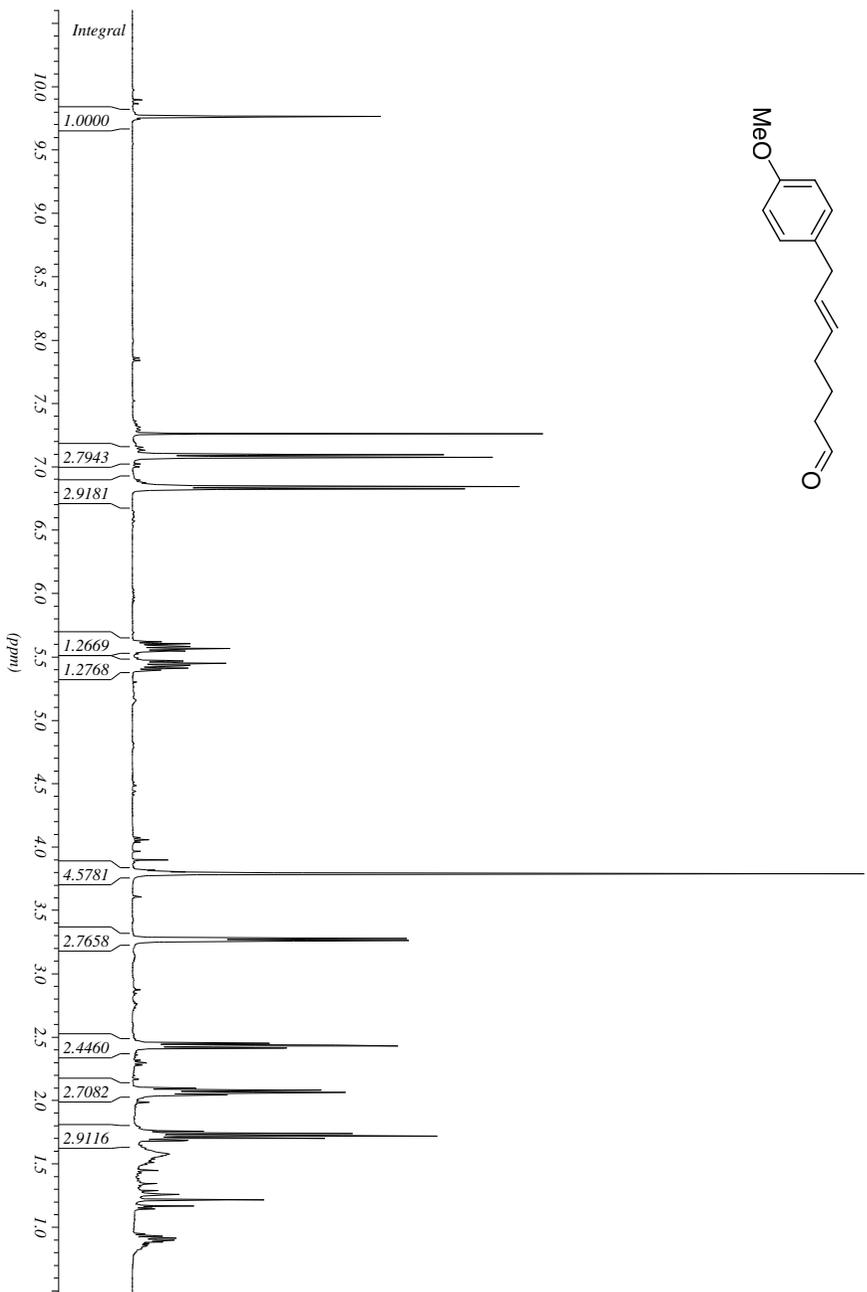
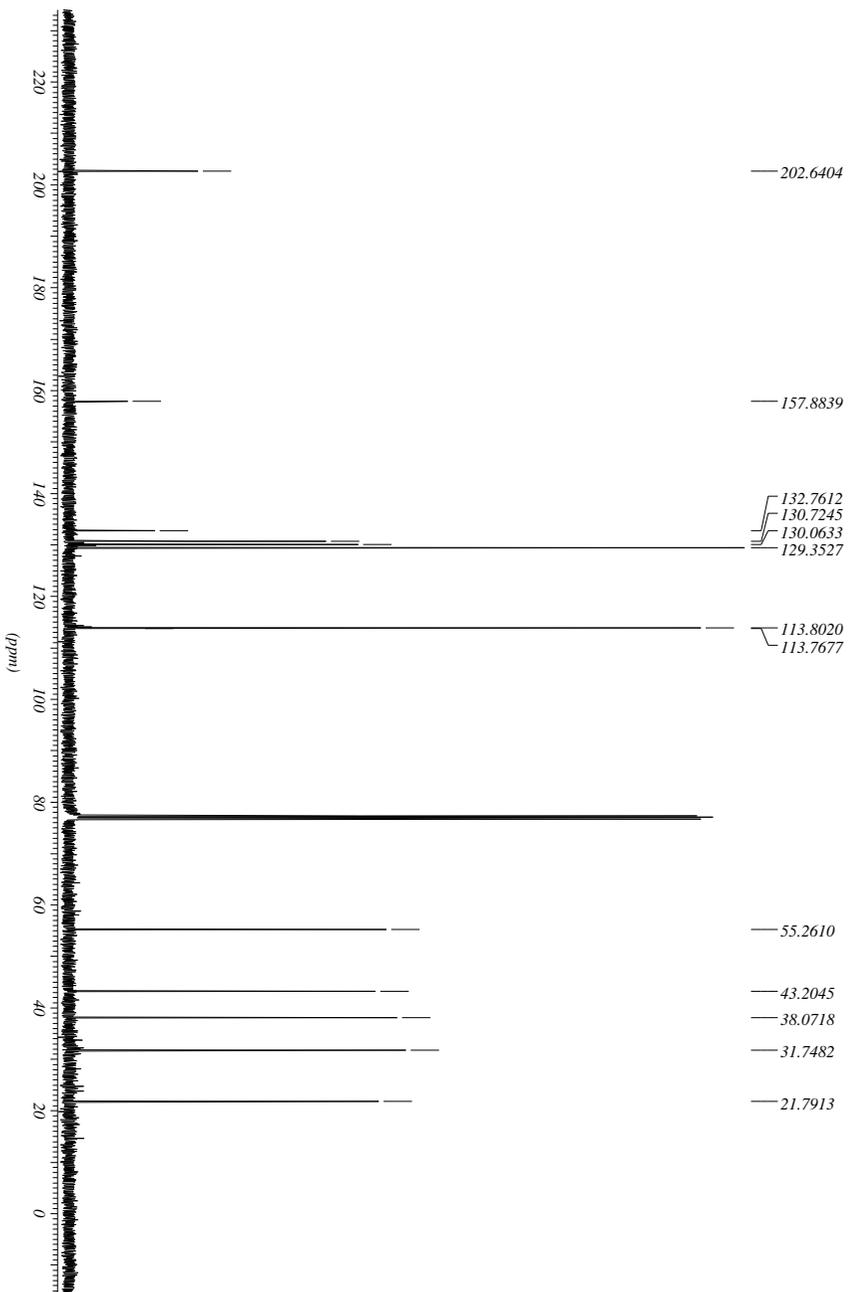
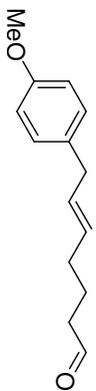


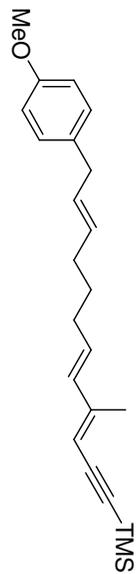
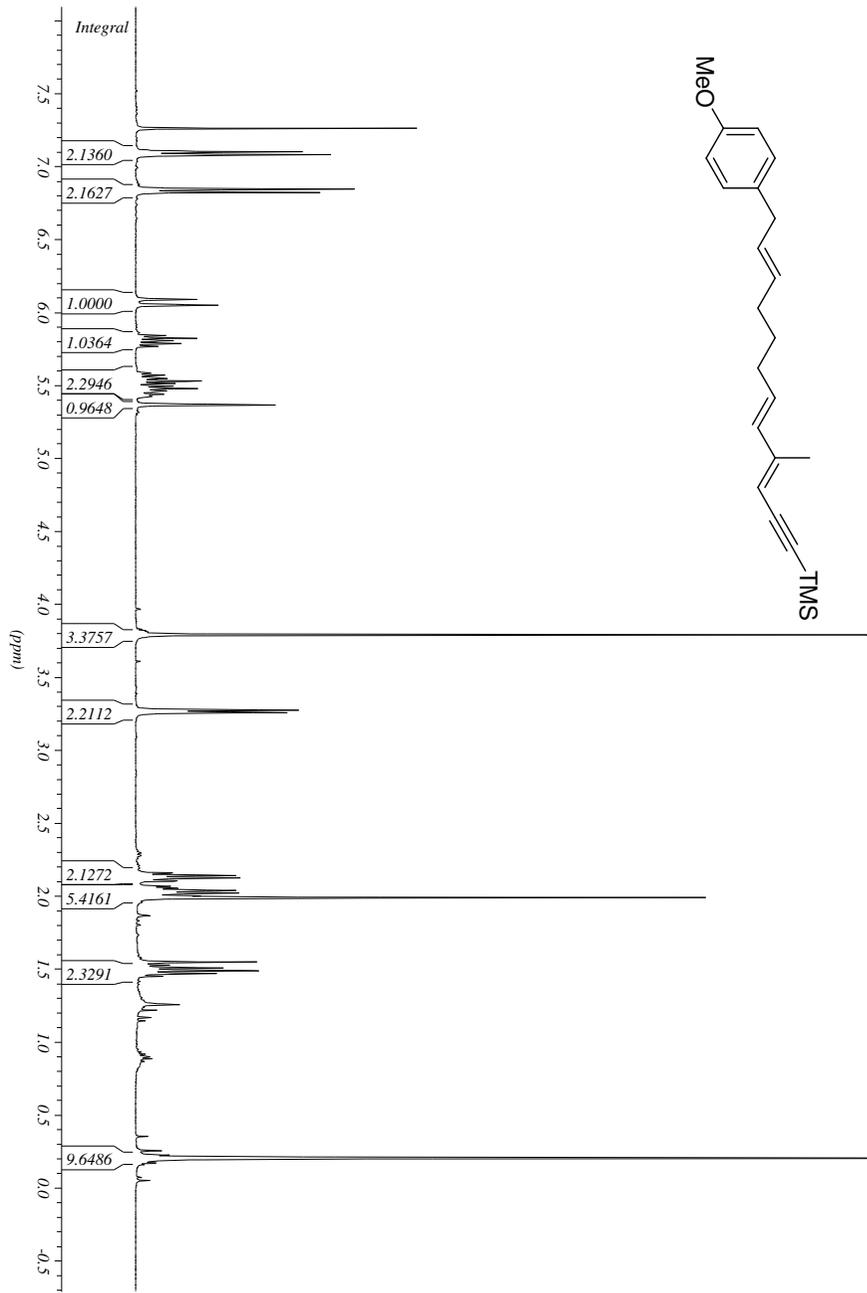
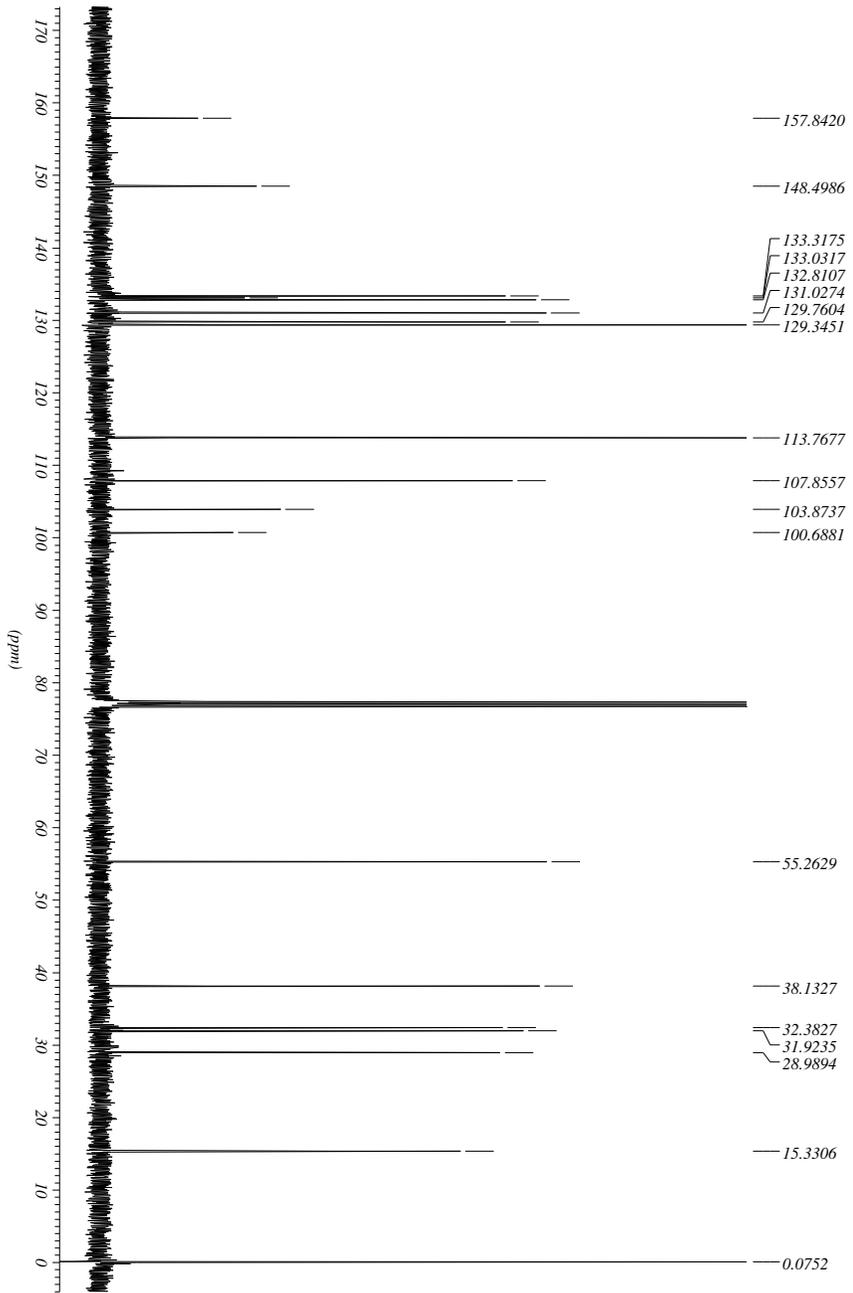


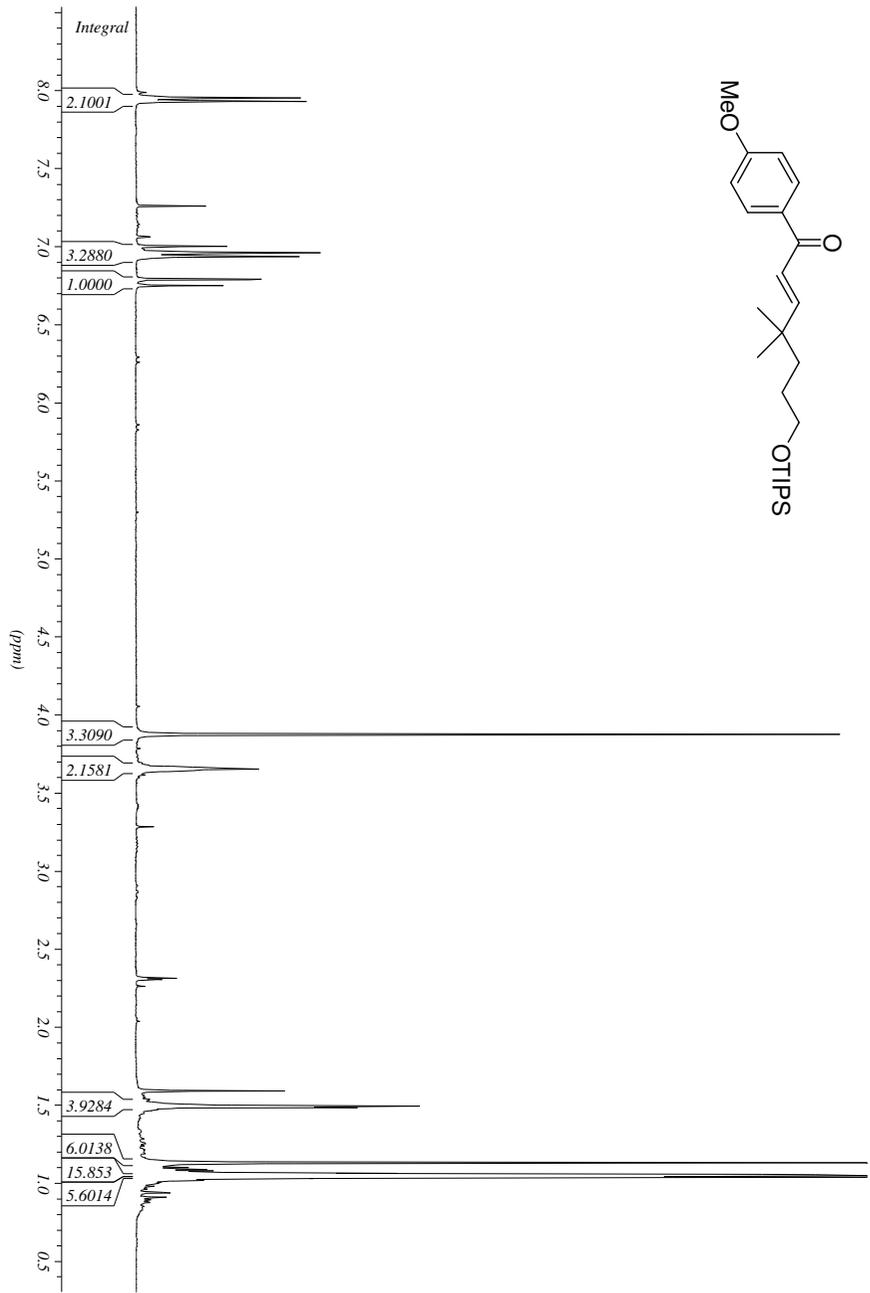
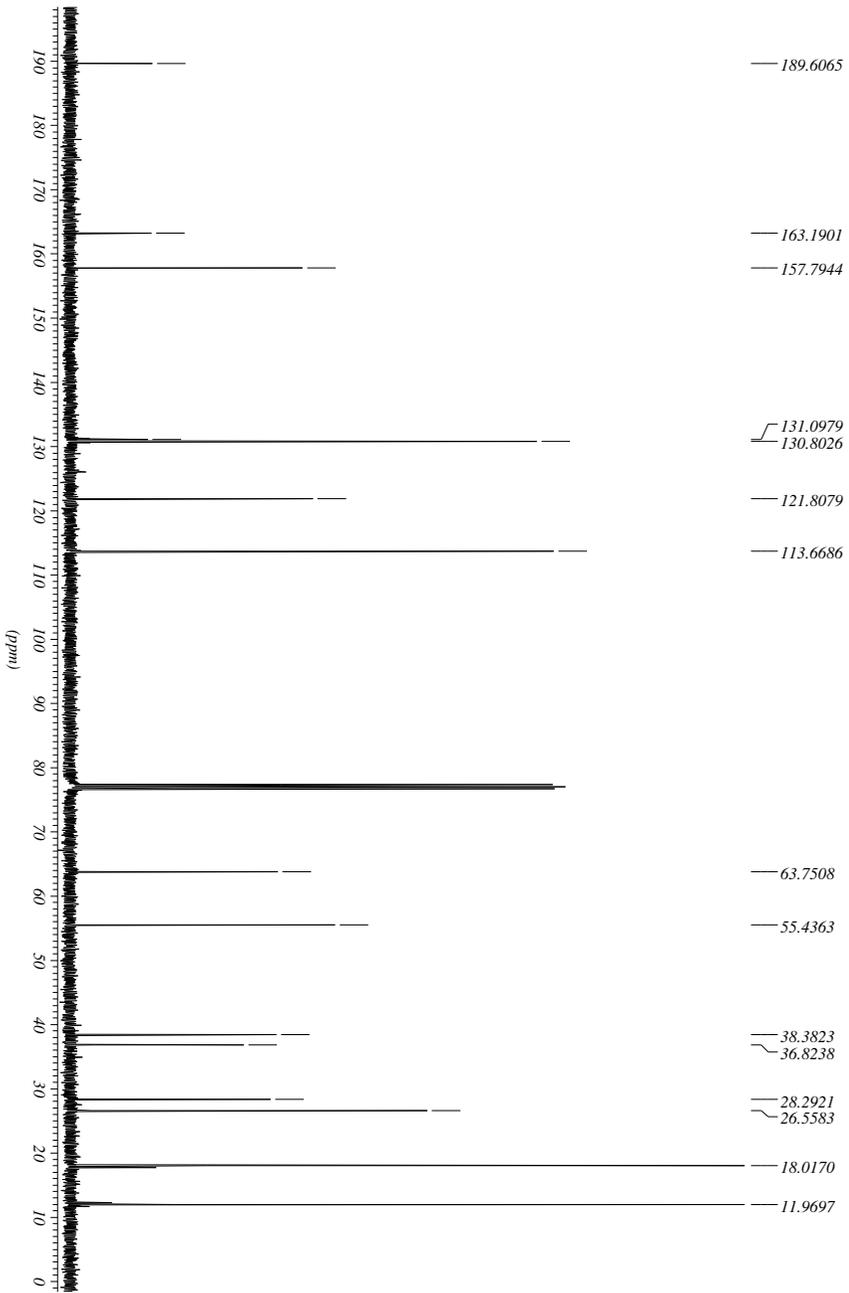


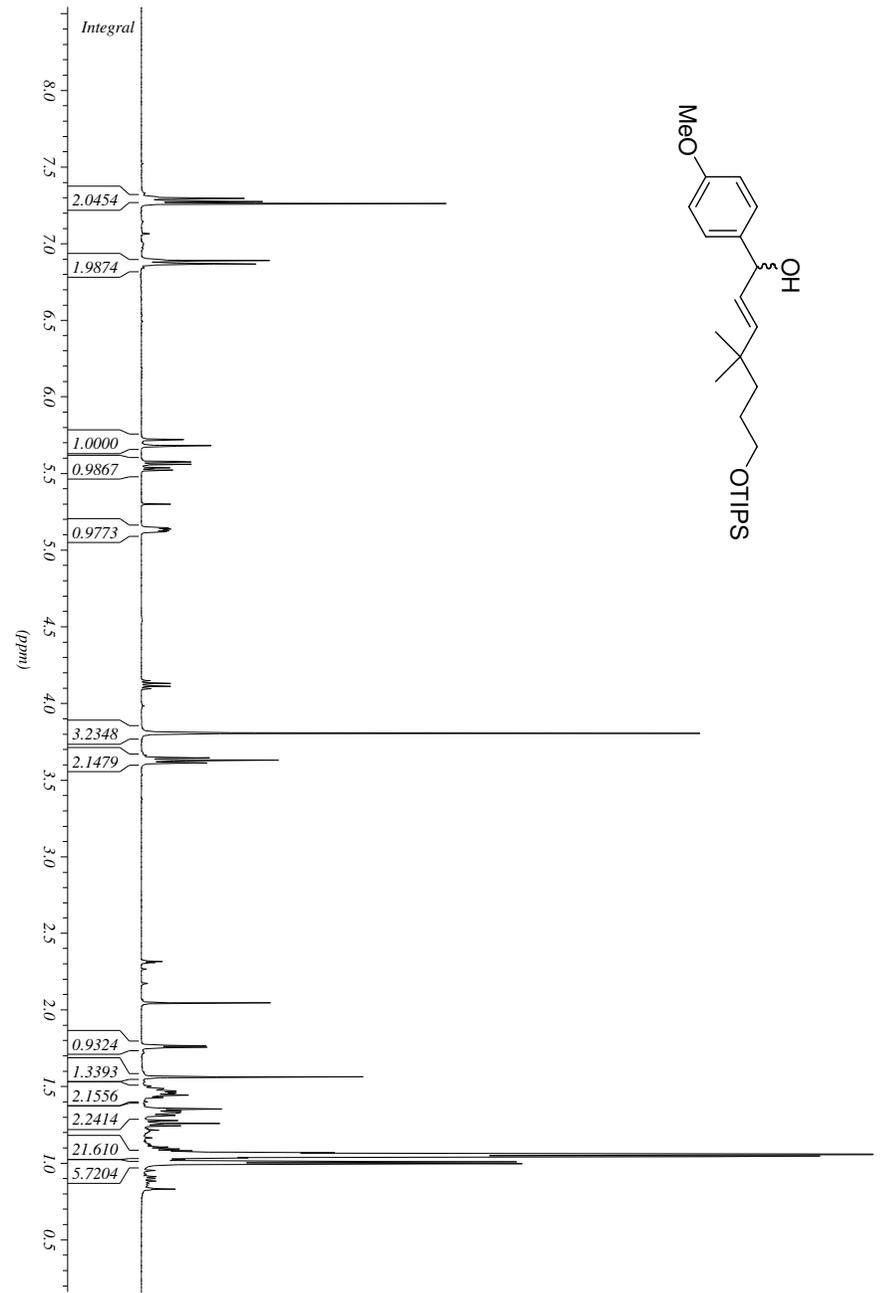
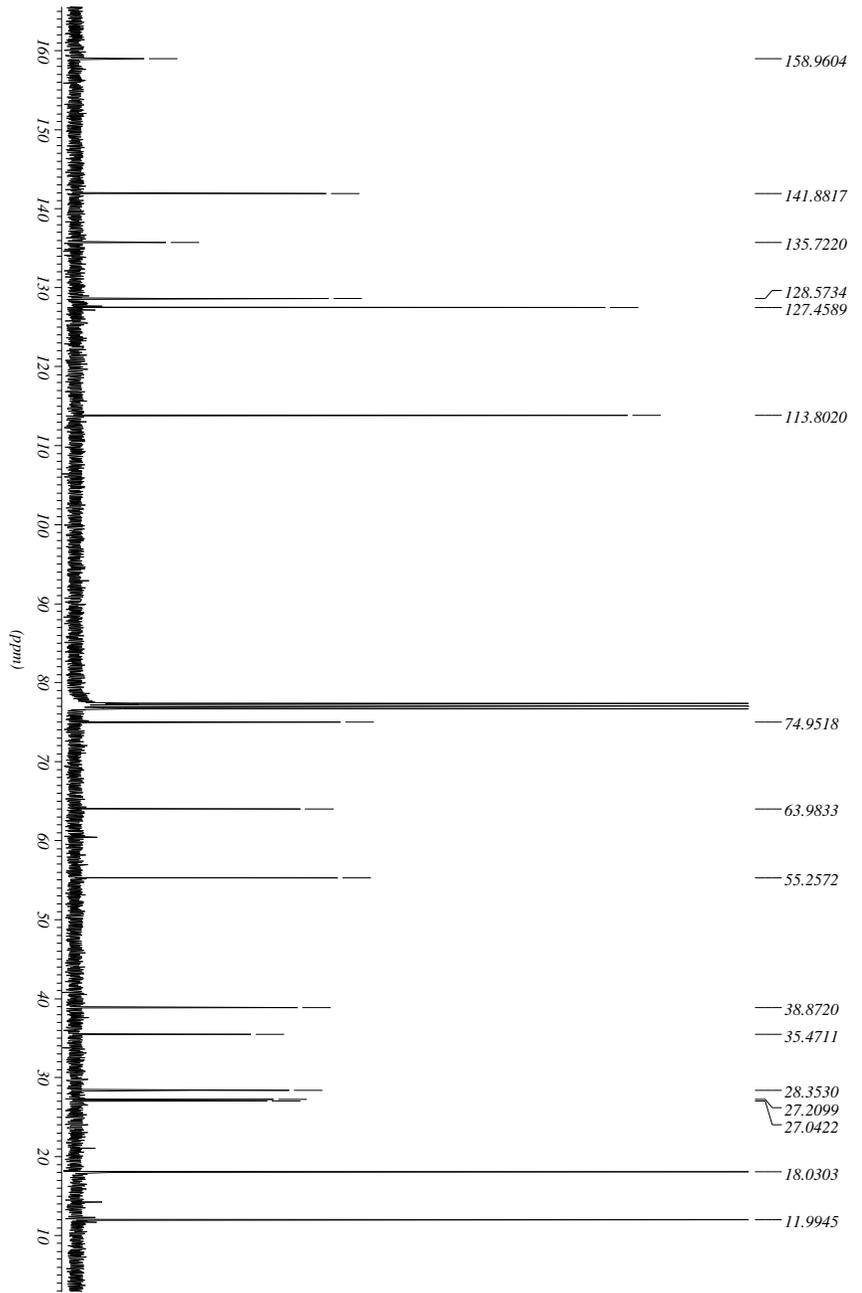


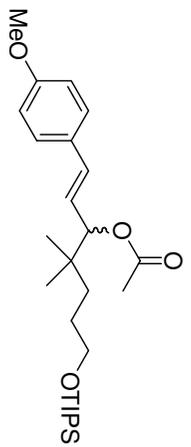
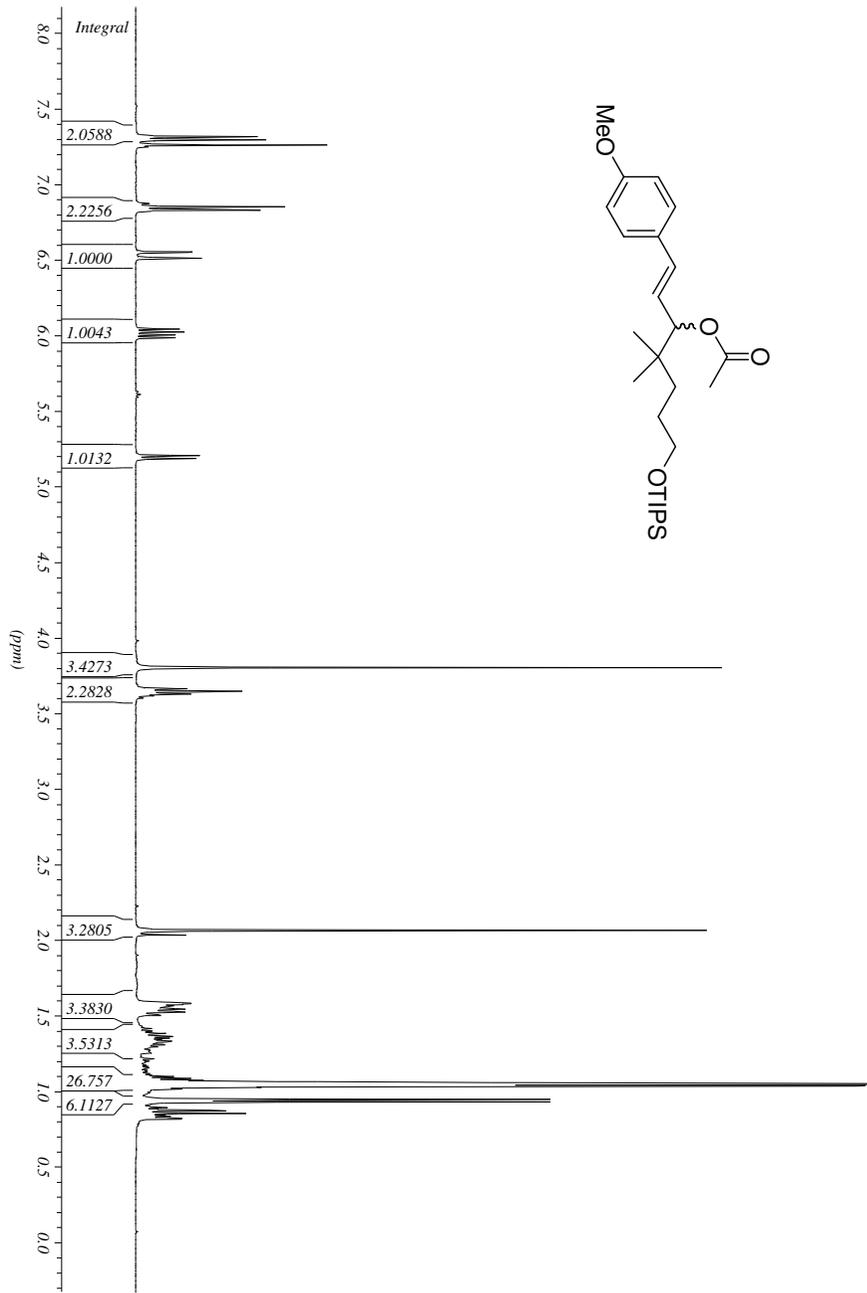
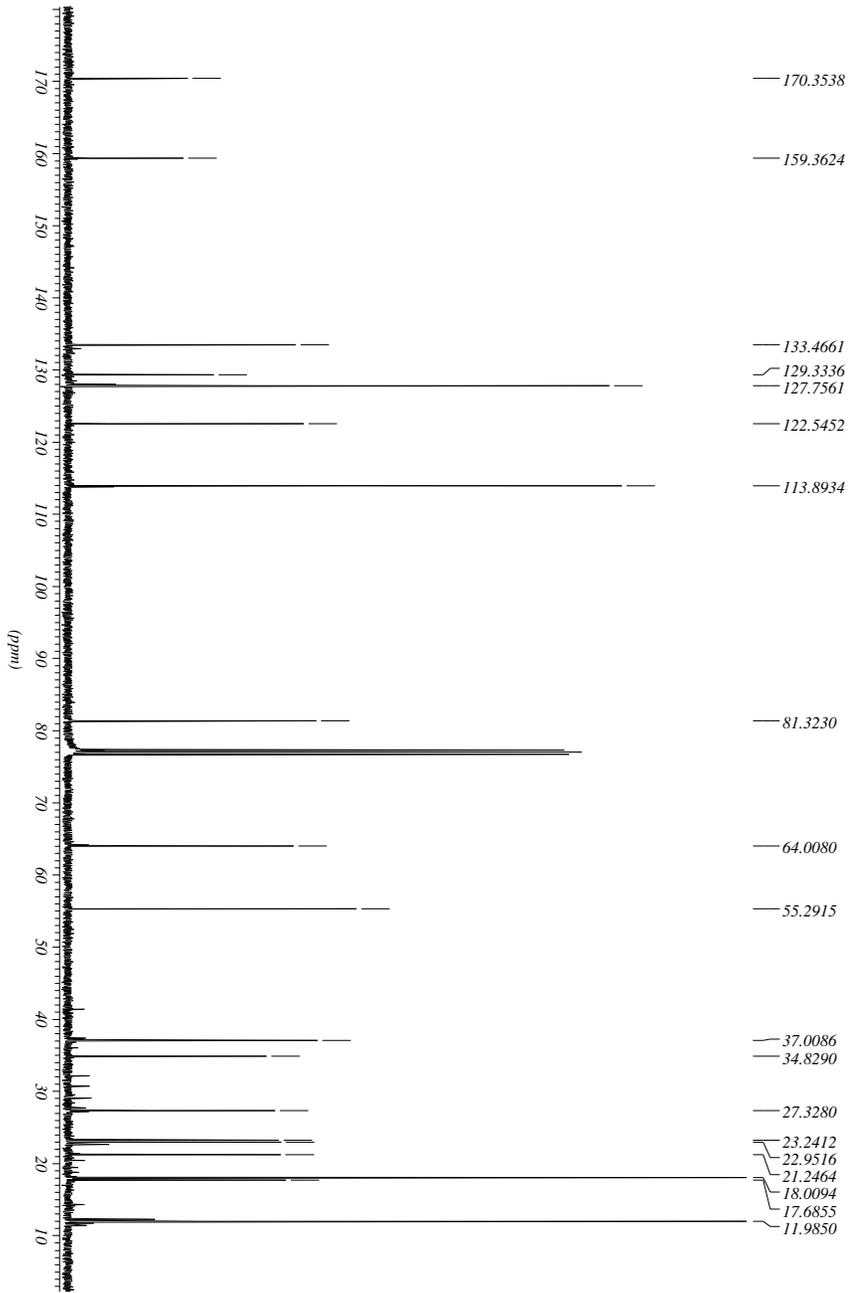


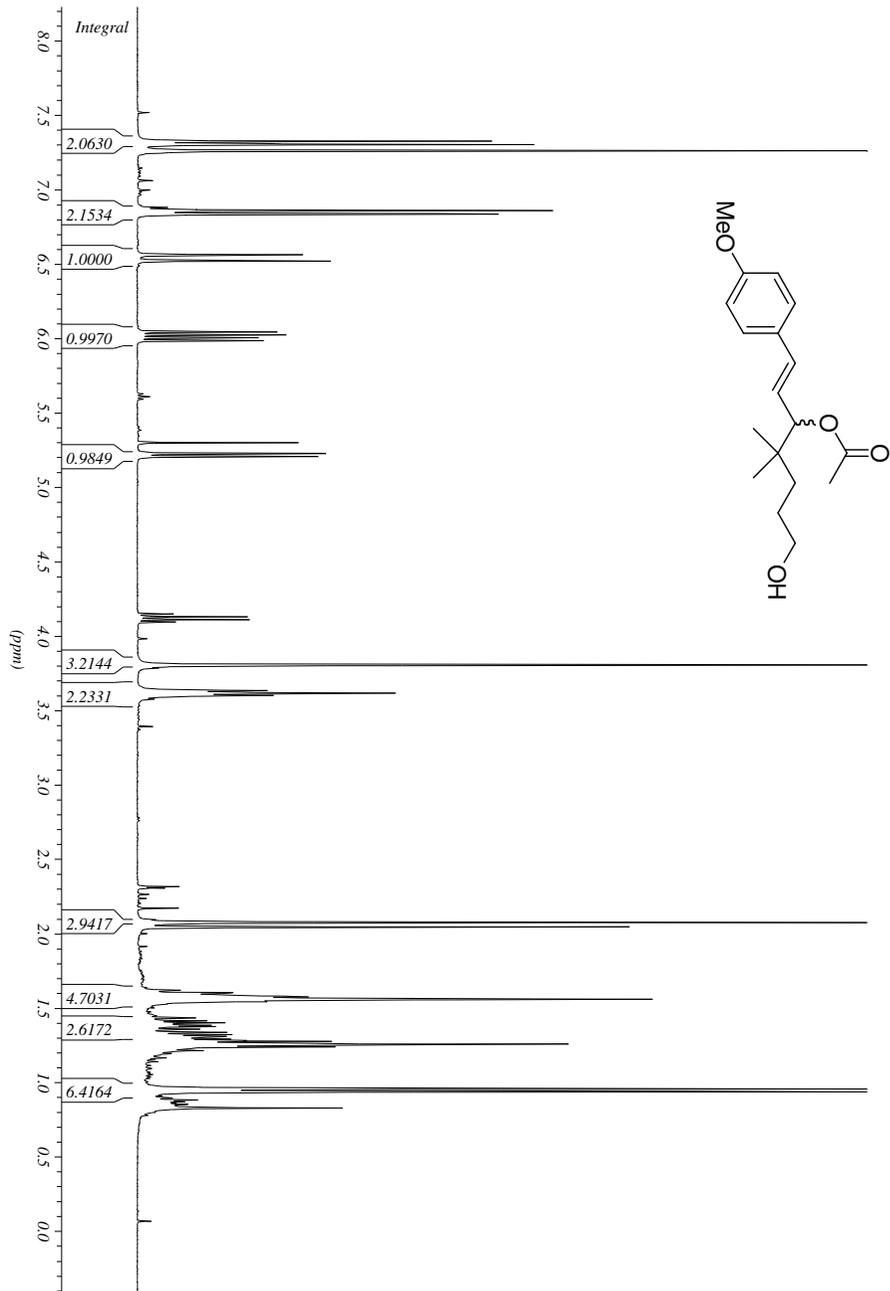
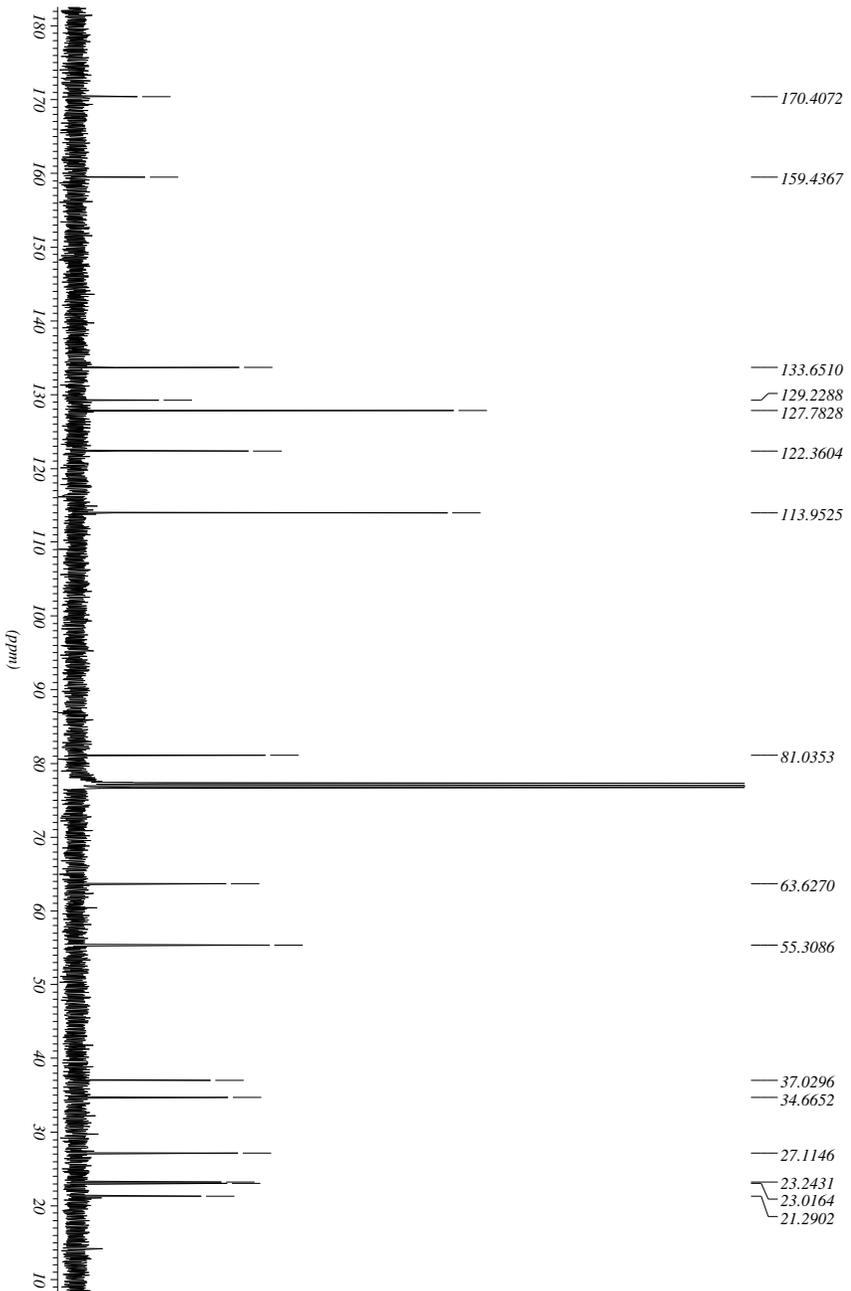


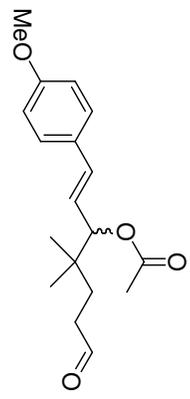
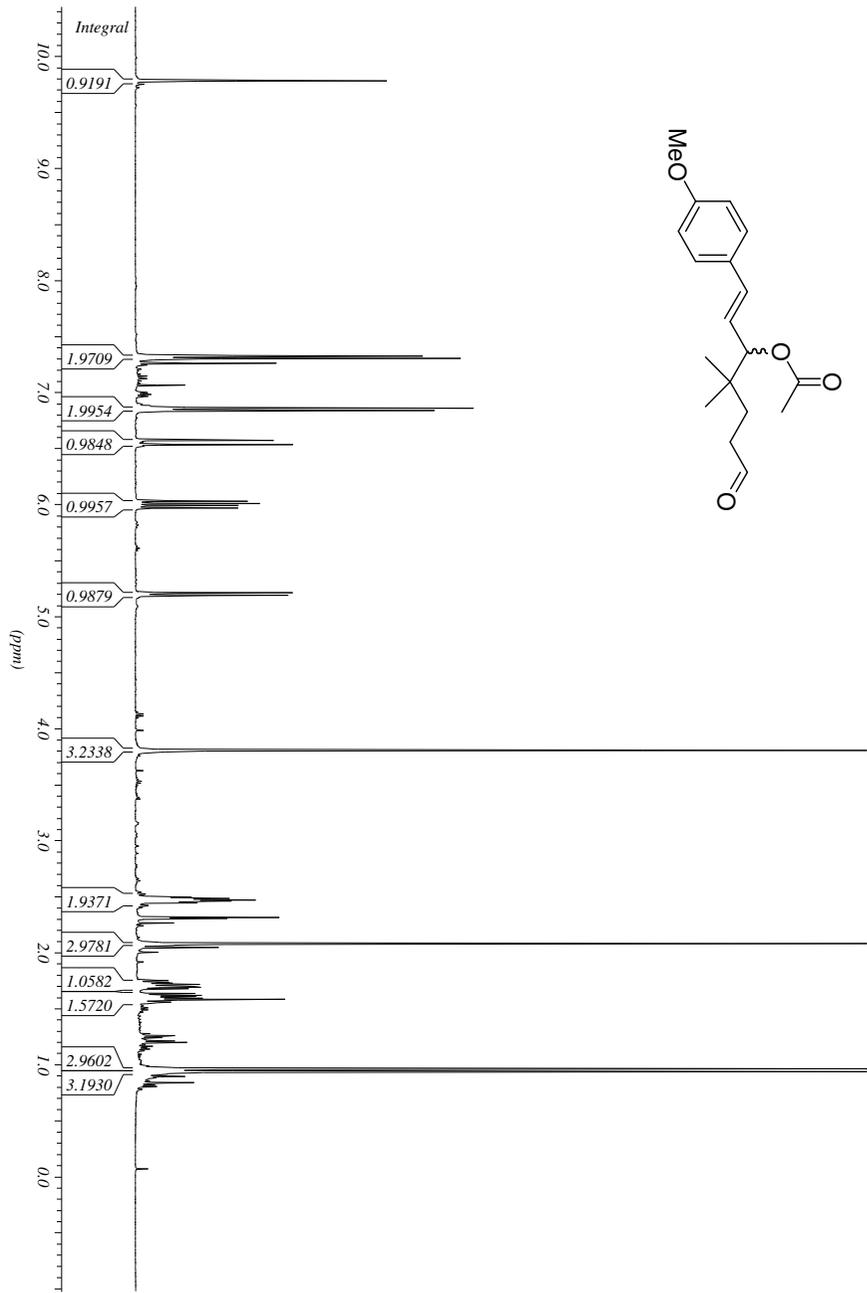
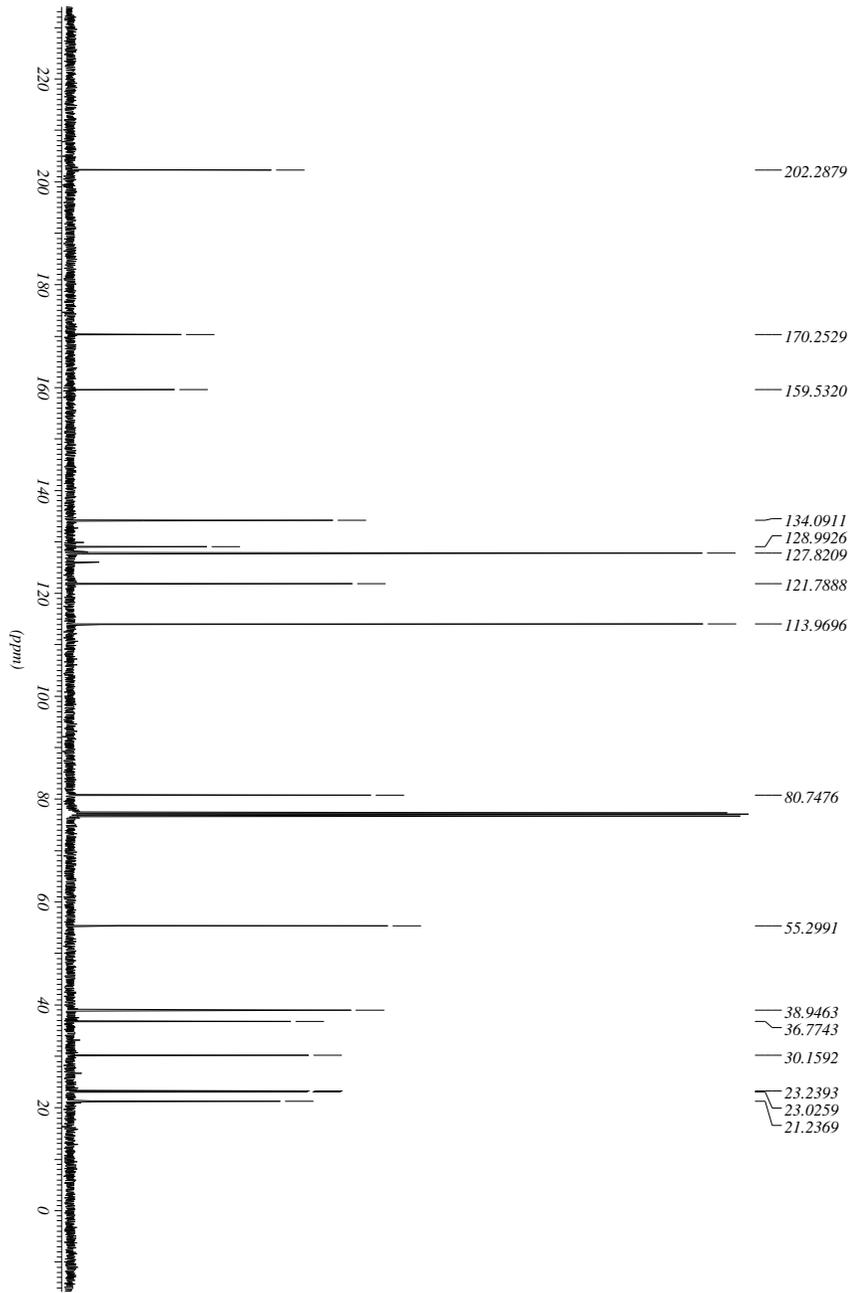


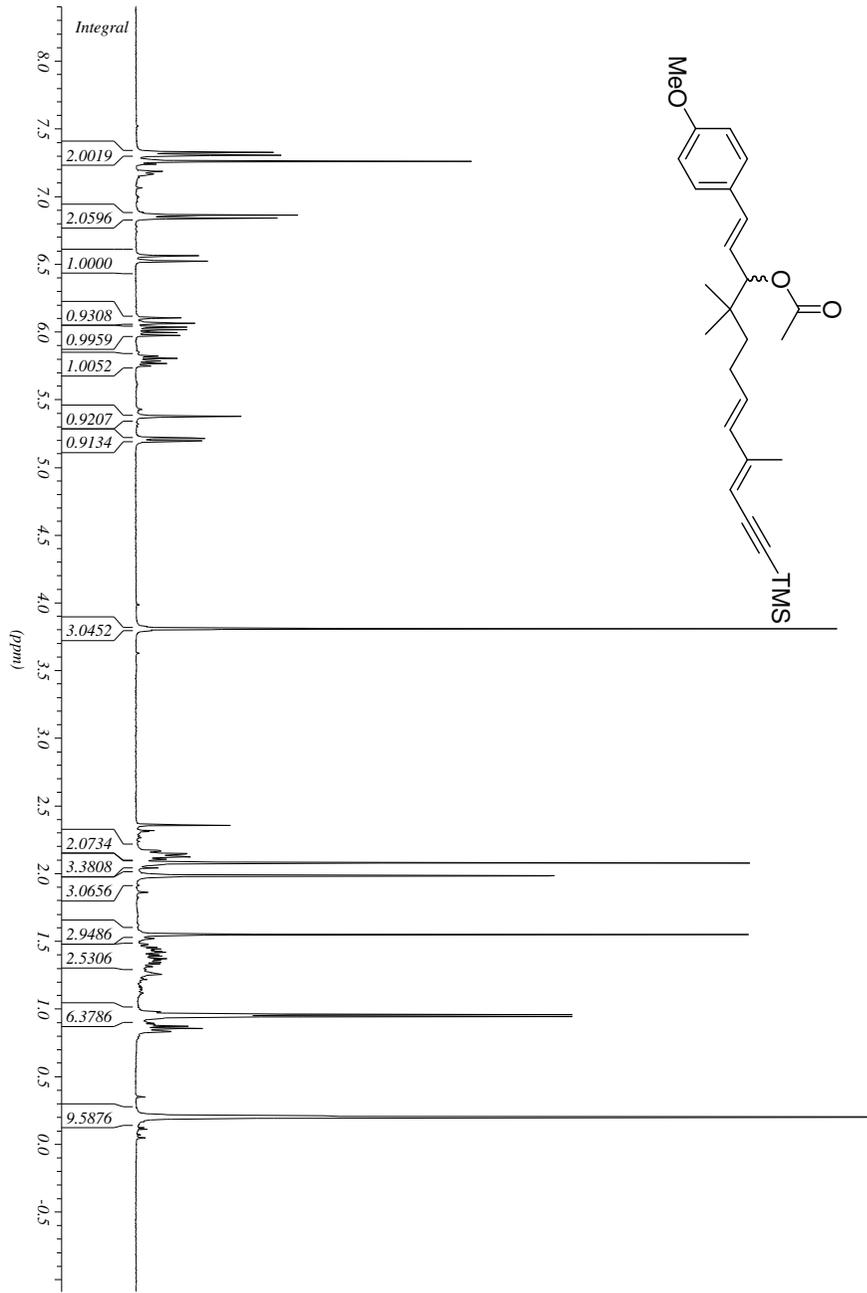
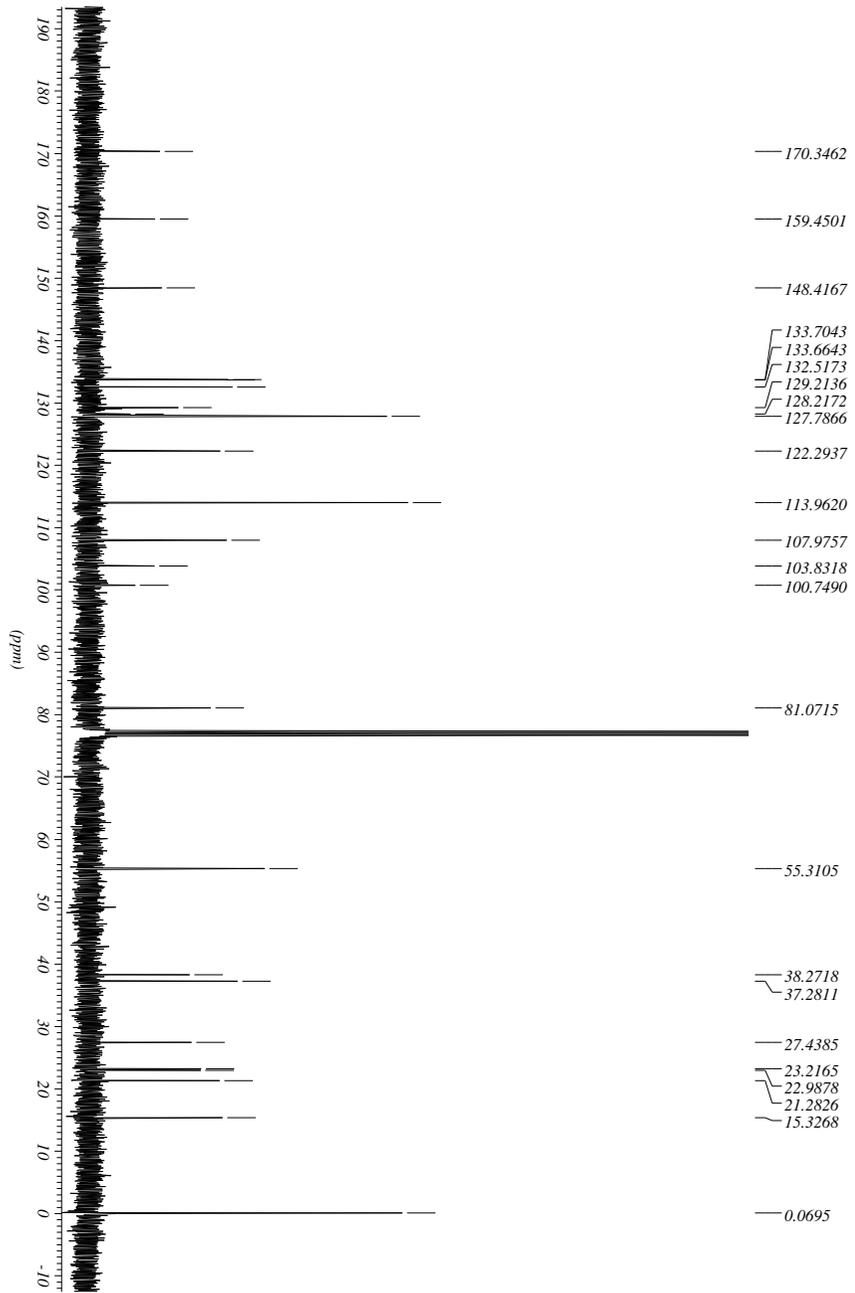


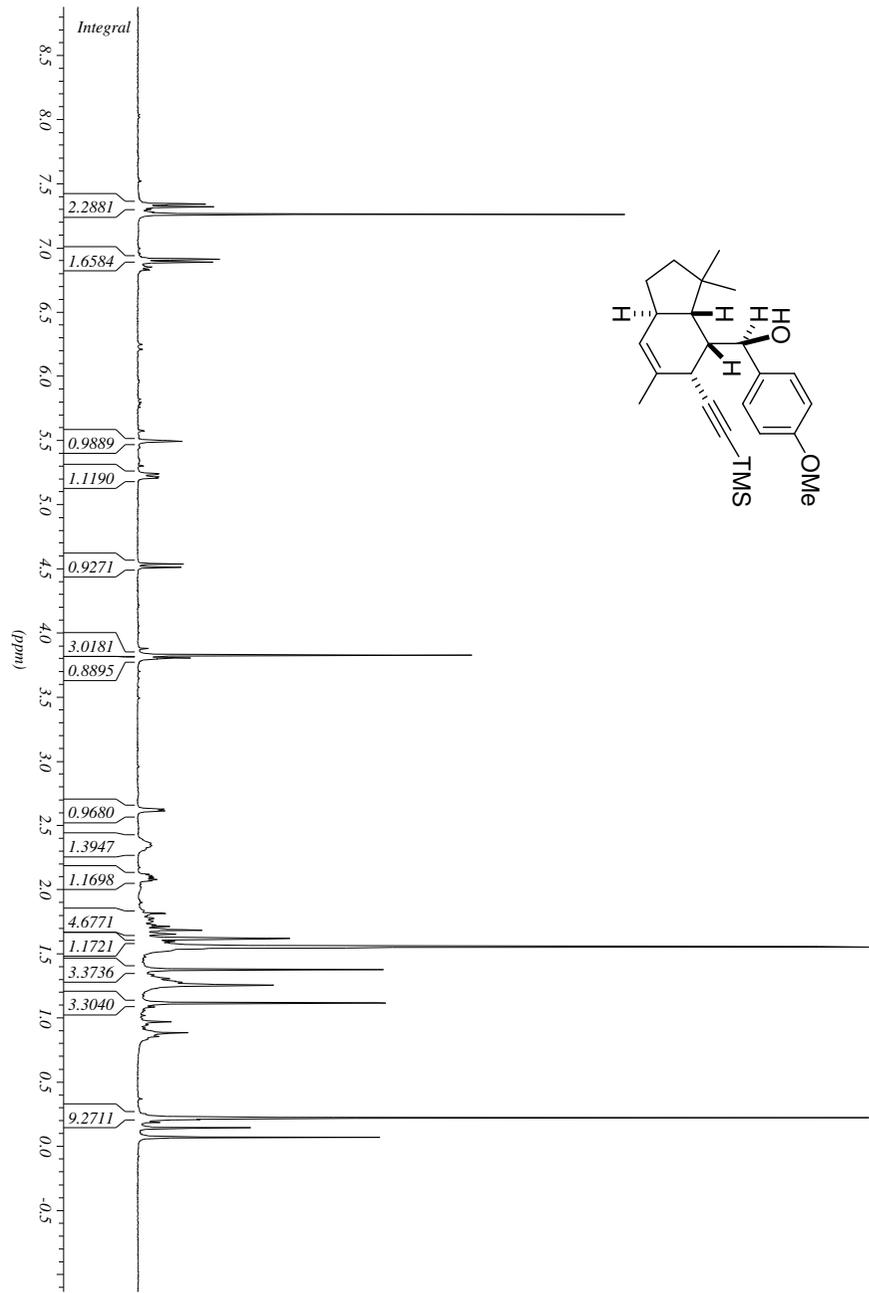
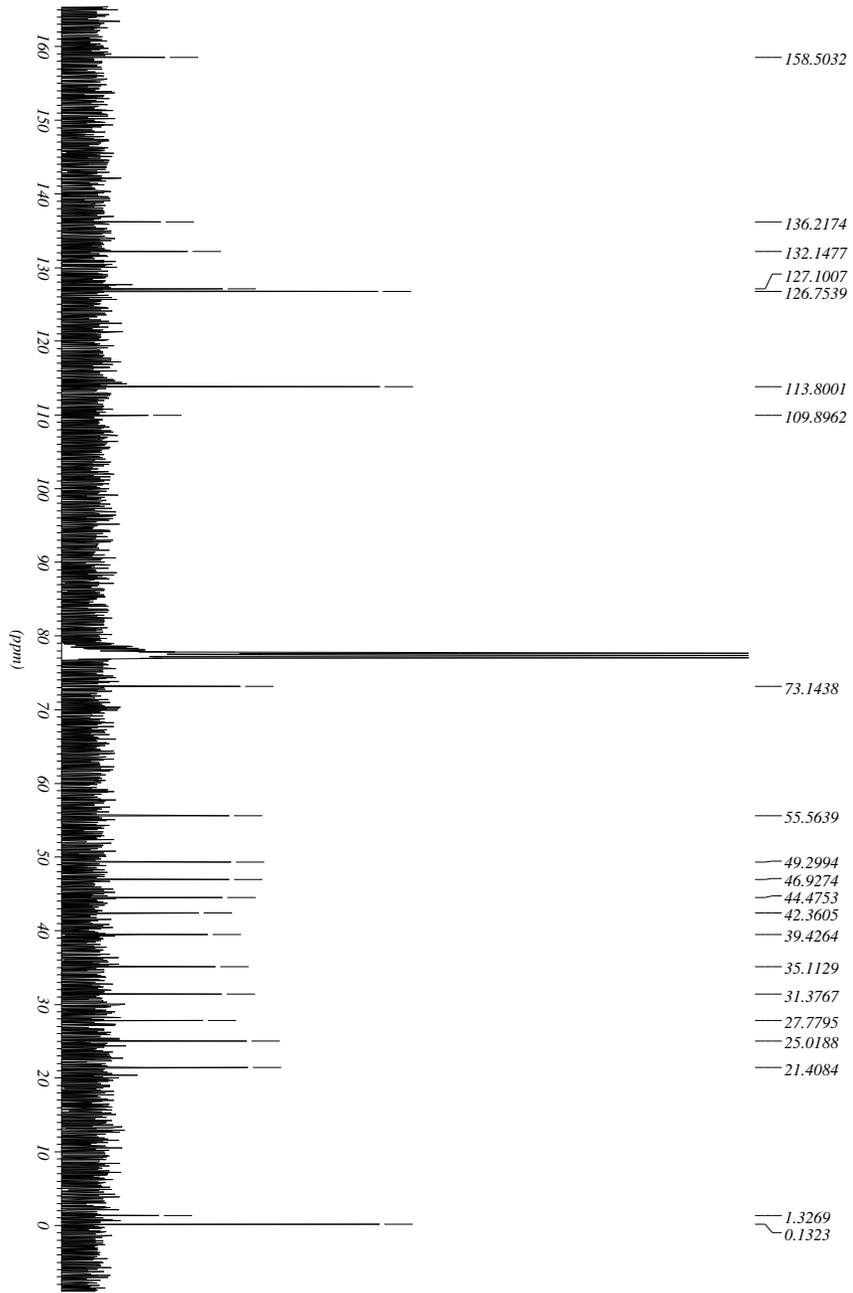












Danksagung

Diese Arbeit ist das Ende einer langen Ausbildung an der Universität. Ohne Unterstützung wäre dies nicht möglich gewesen. Deshalb gilt mein erster Dank meiner Familie: meinen Eltern und meinem Bruder Olaf, die mir immer zur Seite standen – in jeder Hinsicht und zu jeder Zeit. Danke!

Ebenso wichtig – besonders wenn ich schlecht gelaunt aus dem Labor kam – war es, Dich zu haben, Saskia. Du bist die wichtigste Entdeckung während dieser drei Jahre!

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Kirschning, danke ich für die interessante Themenstellung und die vielfältigen Freiheiten und Entfaltungsmöglichkeiten. Sie sind mir ein Mentor gewesen, dessen Bürotür immer offen stand – für fachliche und außerfachliche Fragen, so dass unsere Zusammenarbeit mehr war als die Diskussion chemischer Fragestellungen.

Herrn Prof. Dr. Kalesse danke ich neben der Übernahme des Korreferates auch für viele interessante Diskussionen und für die Fußballspiele in Otze.

Der Ursprung für diese Doktorarbeit liegt in Braunschweig. Für die Zusammenarbeit danke ich Prof. Dr. G. Höfle, Dr. R. Jansen, Dr. H. Irschick und besonders H. Steinmetz.

Hier in Hannover habe ich über die längste Zeit meiner Arbeit mit Nadin Schläger zusammengearbeitet. Das Thema hat uns oft Sorgen bereitet aber wir haben nie aufgegeben. Jetzt nimmt Arne Weber meinen Platz ein. Ihr werdet es zu Ende bringen!

Allen Korrekturlesern vielen Dank für die investierte Zeit: Nadin Schläger, Sascha Ceylan (Inselbegabung: doppelte Leerzeichen), Jens Wegner, Tobias Knobloch und Monika Vogt.

Besonders wichtig waren auch die vielen fachlichen Diskussionen aber vor allem das freundschaftliche Arbeitsumfeld in der Kirschning-Gruppe. Euch allen gilt mein Dank und bei aller Freude auf meine neue Aufgabe fällt es trotzdem schwer die Gruppe zu verlassen.

Gleiches gilt natürlich auch für die „Hauptamtlichen“: Dr. Gerald Dräger, Dr. Dieter Albert, Dr. Edgar Hofer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Rainer Nöthel.

Zum Schluss noch vielen Dank für die Fußball-Freitage. Das wird mir fehlen.

Lebenslauf

Richard Dehn

Persönliche Daten

Geboren am 05. Dezember 1981 in Gehrden
 Familienstand ledig
 Staatsangehörigkeit deutsch

Akademischer Werdegang

10.2006-01.2010 **Promotion** bei Prof. Dr. A. Kirschning, Universität Hannover
„Strukturaufklärung und Studien zur Totalsynthese des Antibiotikums Elansolid A“

02.2006-08.2006 **Diplomarbeit** bei Prof. Dr. A. Kirschning, Universität Hannover
„Synthese des C1-C12 Fragments des Antibiotikums Thuggacin A“
 Gesamtnote Diplom: „Mit Auszeichnung“

02.2006 Diplomprüfungen

06.2005-02.2006 **Chemiestudium**, Universität Hannover

09.2004-06.2005 **Auslandsaufenthalt** bei Prof. Dr. B.M. Trost, Stanford University, USA
„Asymmetric synthesis of α,α -disubstituted amino acids“

09.2003 Vordiplomprüfungen, Gesamtnote: „sehr gut“

10.2001-09.2004 **Chemiestudium**, Universität Hannover

06.2001 **Abitur**, Gymnasium Bad Nenndorf, Gesamtnote: 1.4

Berufliche Tätigkeiten

seit 03.2009 sowie **Wissenschaftlicher Mitarbeiter** am Institut für Organische Chemie,
 10.2006-02.2003 Universität Hannover, Betreuung von Studenten im Praktikum

06.2003-09.2003 **Praktikumsassistent** am Institut für Quantenoptik, Universität
 Hannover, Betreuung von Studierenden des Maschinenbaus

Ehrenamtliche Tätigkeiten

seit 06.1998 Nebenamtliche Tätigkeit als Organist, regelmäßiges Orgelspiel in
 Gottesdiensten und Konzerten

06.1997-02.2001 Übungsleiter und Kampfrichter beim Fechtklub 1862 Hannover e.V.
und bei der Fechtsportvereinigung zu Hannover 1996

Auszeichnungen und Stipendien

03.2007-03.2009 Promotionsstipendium der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes
der Chemischen Industrie e.V.
03.2007-03.2009 Promotionsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes
02.2006 Preis der Firma Honeywell für herausragende Leistungen in den
Diplomprüfungen
09.2004-06.2005 Auslandsstipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes
09.2004-06.2005 Auslandsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes
04.2004-08.2006 Stipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes
12.2003 Christian-Kuhlemann-Preis der Universität Hannover für herausragende
Leistungen in den Vordiplomprüfungen

Wissenschaftliche Beiträge

Publikationen:

Bock, M., Dehn, R., Kirschning, A., „*Total Synthesis of Thuggacin B*“, *Angew. Chem. Int. Ed.*
2008, 47, 9134-9137.

Wissenschaftliche Vorträge:

- 1) „*Chemistry and Biology of Elansolid A – A new Sceondary Metabolite from Flexibacter*“,
Third German-Hungarian Workshop, Paderborn, **2008**.
- 2) „*Towards a Total Synthesis of Elansolid A*“, VAAM International Workshop, TU Berlin,
2008.

Ausgewählte Posterbeiträge:

- 1) Bayer AG, *Doktorandenkurs*, Monheim 2007.
- 2) Irseer Naturstofftage, Irsee 2008.
- 3) Conference on Medicinal Chemistry - 44e Rencontres Internationales de Chimie
Thérapeutique, Angers 2008.
- 4) BASF, SE, *Doktorandenkurs*, Ludwigshafen 2009.