

**Synthese und Anwendung eines radioaktiven
Photoaffinitätslabels zur Wirkortbestimmung von
Naturstoffen
sowie
Beiträge zur Totalsynthese des Collinolactons**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Tobias Bender
aus Halberstadt

Göttingen 2008

D7

Referent: Prof. Dr. A. de Meijere

Korreferent: Prof. Dr. A. Zeeck

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Oktober 2008

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen in der Zeit von Mai 2005 bis Oktober 2008 unter Anleitung von Prof. Dr. A. de Meijere durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz und Herrn Prof. Dr. A. de Meijere danke ich für die interessante Themenstellung, das stete Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für viele wertvolle Diskussionen und Anregungen.

Für meine Familie

Für Annett

Die Tragödie der Wissenschaft - das Erschlagen einer schönen Hypothese durch
eine hässliche Tatsache.

[There is no sadder sight in the world (of science) than to see a beautiful theory
killed by a brutal fact.]

Thomas Henry Huxley (1825–95)

INHALTSVERZEICHNIS

A	Einleitung	- 1 -
A.1.	Methoden zur Wirkortbestimmung	- 2 -
A.1.1	Zum Prinzip des Photoaffinitätslabelings.....	- 2 -
A.1.2	Photoaktivierbare funktionelle Gruppen	- 4 -
A.1.3	Identifizierung der markierten Proteinfragmente	- 5 -
A.2	Wirkortbestimmung von V-ATPase-Inhibitoren	- 6 -
A.2.1	Die V-ATPase-Inhibitoren Concanamycin A und Bafilomycin A ₁	- 7 -
A.2.2	Stand der Arbeiten zur Bestimmung des Wirkortes der V-ATPase-Inhibitoren Bafilomycin und Concanamycin	- 8 -
A.3	<i>Das Collinolacton — ein neuer Naturstoff aus <i>Streptomyces sp.</i></i>	- 10 -
A.3.1	Derivate des Collinolactons und deren Biologische Wirkung ^[36]	- 11 -
A.3.2	Biosynthese des Collinolactons	- 12 -
A.3.3	Retrosynthetische Analyse und Stand der Arbeiten zum Collinolacton.....	- 13 -
B	Aufgabenstellung	- 15 -
C	Theoretischer Teil	- 16 -
I.	Hauptteil I – <i>Synthese eines radioaktiven Photoaffinitätslabels</i>	- 16 -
I.1	Zur Wahl des Photophors	- 16 -
I.2	Zur Wahl des Tracers	- 17 -
I.3	Synthese des Photoaffinitätslabels	- 19 -
I.3.1	Synthese des Photoaffinitätslabels aus 1,4-Dibrombenzol.....	- 20 -
I.3.2	Versuche zur direkten Carboxylierung des <i>p</i> -Bromdiazirins	- 21 -
I.3.3	Darstellung des zweifach silylierten Diaziridins	- 24 -
I.3.4	Umsetzung des aus dem silylierten Diaziridin gewonnen Lithiumorganyls mit verschiedenen Elektrophilen.....	- 25 -
I.3.5	Carboxylierung des lithiierten Diaziridins	- 26 -
I.3.6	Oxidation des Diaziridins zum Diazirin	- 29 -

I.4	Kupplung des Photoaffinitätslabels an die V-ATPase Inhibitoren	- 31 -
I.4.1	Synthese der Concanolidderivate	- 31 -
I.4.2	Synthese der Bafilomycinderivate	- 34 -
I.4.3	Synthese verschiedener Kendomycinderivate und deren Kupplung mit dem Photoaffinitätslabel.....	- 35 -
I.4.3.1.	Synthese des Kendomycin-Acetonids und dessen Kupplung mit dem Photoaffinitätslabel.....	- 36 -
I.4.3.2.	Synthese des Diazirinyl-Kendomycin-Methylacetals	- 38 -
I.4.4	Synthese des Diazirinyl-Apicularens	- 40 -
I.5	Ergebnisse der Photoaffinitätsstudien mit den markierten Naturstoffen..	- 41 -
I.5.1	Ergebnisse der Untersuchungen mit den Concanolid- und den Bafilomycinderivaten	- 41 -
I.5.2	Ergebnisse der Untersuchungen mit den Kendomycinderivaten	- 42 -
I.5.3	Ergebnisse der Untersuchungen mit den Apicularenen	- 44 -
II.	Hauptteil II – Zur Totalsynthese des Collinolactons	- 45 -
II.1	Vorüberlegungen zur geplanten Totalsynthese des Collinolactons	- 45 -
II.2	Die Intramolekulare Diels-Alder Reaktion	- 46 -
II.3	Zur Oxy-Cope Reaktion	- 50 -
II.3.1	Oxy-Cope-Reaktion in der Synthese des Collinolactons	- 51 -
II.3.2	Modellstudie zur Oxy-Cope-Reaktion ^[96]	- 53 -
II.4	Abschluss der Synthese und Baeyer-Villiger Oxidation	- 56 -
II.5	Praktische Arbeiten zum Collinolacton	- 57 -
II.5.1	Versuche zur stereoselektiven Synthese des Trienons über die Nagao-Aldol- Reaktion	- 57 -
II.5.1.1	Versuche zur Darstellung des Aldehyds für die Nagao-Aldol-Reaktion	- 58 -
II.5.2	Synthese des IMDA-Edukts ausgehend von Acetessigsäureethylester.....	- 63 -
II.5.2.1	Durchführung der Synthese.....	- 64 -
II.5.2.2	Synthese weiterer Trienone	- 68 -
II.5.3	Versuche zur Darstellung der 5E/7E Diensäureester	- 72 -
II.5.3.1	Versuche zur Isomerisierung der 5E/7Z Diensäureester zu den 5E/7E- Verbindungen.....	- 79 -

II.5.4	Versuche zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion der Trienone mit Enoletherfunktion	- 81 -
II.5.5	Synthese und IMDA-Reaktionen der Trienone mit unsubstituiertem Dien	- 84 -
II.5.5.1	Zusammenfassung der Synthesen der Trienone mit unsubstituiertem Dien	- 84 -
II.5.5.2	Auswertung der IMDA-Reaktionen	- 85 -
II.5.5.3	Aufklärung der relativen Konfiguration der Hauptprodukte der IMDA-Reaktion.....	- 89 -
II.5.6	Isomerisierungsversuch zur Darstellung des <i>trans</i> -Decalons.....	- 92 -
II.5.7	Versuche zur Einführung des α,β -ungesättigten Ketons an C-6	- 93 -
II.5.7.1	Entschützung des TMS-Alkins.....	- 93 -
II.5.7.2	Versuche zur Dioxolanbildung.....	- 94 -
II.5.7.3	Versuche zur allylischen Oxidation.....	- 96 -
II.6	Alternative Syntheseroute basierend auf den bisherigen Ergebnissen	- 98 -
D	Zusammenfassung	- 100 -
E	Experimenteller Teil	- 104 -
E.1	Material und Methoden	- 104 -
E.2	Arbeitsvorschriften Hauptteil I	- 107 -
E.2.1	Synthese des Photoaffinitätslabels	- 107 -
E.2.2	Kupplung des Photoaffinitätslabels an die Naturstoffe	- 116 -
E.3	Arbeitsvorschriften Hauptteil II	- 124 -
E.3.1	Versuche zur Synthese des Edukts für die Nagao-Aldol-Reaktion.....	- 124 -
E.3.2	Synthese der IMDA-Edukte ausgehend von Acetessigsäureethylester	- 132 -
E.3.3	Versuche zur Darstellung des (<i>5E,7E</i>)-Diensäureethylesters.....	- 138 -
E.3.4	Intramolekularen Diels-Alder Reaktion	- 156 -
E.3.5	Versuche zur Einführung des α,β -ungesättigten Ketons an C-6.....	- 160 -
E.3.5.1	Abspaltung der TMS-Schutzgruppe am Alkin	- 160 -
E.3.5.2	Versuche zur Dioxolanbildung.....	- 162 -
E.3.5.3	Zur allylischen Oxidation	- 163 -

F **Literaturverzeichnis** - 165 -

G Spektrenanhang

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Add.	Additiv
APT	Attached Proton Test
Ar	Aromatisch
Ph-H	Benzol
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
COSY	Correlation spectroscopy
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIPA	Diisopropylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMP	Dess-Martin-Reagenz
DMPU	1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-on
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid
EE	Essigsäureethylester
Essigester	Essigsäureethylester
Ether	Diethylether
eq	Äquivalent(e)
Hex	Hexan
c-Hex	Cyclohexan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS
IC ₅₀	Konzentration eines Wirkstoffes, bei der 50% der ursprünglichen Enzymaktivität vorliegt.
IMDA	Intramolekulare Diels-Alder
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
MOMCl	Chlormethylmethylether

Rkt.	Reaktion
n.b.	nicht bestimmt
Np	Naphthalin
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
NS	Niederschlag
p.a.	pro analysi
PG	Schutzgruppe
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Pent.	Pentan
quant.	quantitative Ausbeute
RT	Raumtemperatur
SAR	Structure-Activity-Relationship
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TCAI	Trichloracetimidat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
Tol	Toluol
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
TsCl	<i>para</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
LA	Lewis Säure
LM	Lösungsmittel
Oxm	Oxidationsmittel

A Einleitung

Die Suche nach neuartigen Substanzen mit einer bestimmten biologischen Wirkung und die anschließende Weiterentwicklung zu einem marktfähigen Medikament bedürfen eines immensen wissenschaftlichen Aufwands und sind mit entsprechend hohen Kosten verbunden. Vom ersten „Hit“, also dem Finden eines biologisch aktiven Stoffes in einem High-Through-Put-Screening, bis zur Markteinführung des fertigen Medikaments können bis zu 15 Jahre vergehen und die Kosten können leicht mehrere hundert Millionen Euro betragen. Von den biologisch aktiven Substanzen schaffen es statistisch gesehen nur etwa 2% der mühevoll isolierten und in ersten Schritten weiterentwickelten Leitstrukturen auf den Markt.^[1] Es lag also auf der Hand, dass insbesondere Pharmaunternehmen große Anstrengungen unternehmen würden, um die Erfolgsaussichten von vielversprechenden Wirkstoffen zu erhöhen. Ab Mitte der 1990er Jahre versprach die targetbasierte Suche nach neuen biologisch wirksamen Substanzen zusammen mit aus der kombinatorischen Synthese gewonnenen Substanzbibliotheken eine Revolution in der Wirkstoffsuche.^[2] Die bis dahin erfolgreiche, aber doch aufwendige Suche nach biologisch aktiven Sekundärmetaboliten aus natürlichen Quellen wie Pflanzen, Bakterien, Pilzen etc. schien überflüssig zu werden. Nach dem Motto „make ‘em all, let the assay sort ‘em out“,^[3] wurden mit der kombinatorischen Synthese Millionen von Verbindungen synthetisiert in dem Glauben, dass da schon für jede Krankheit „die richtige“ Substanz enthalten sein würde. Aus mehreren Gründen, wie z.B. beschränkte strukturelle Diversität der Substanzbibliotheken und eine oftmals schlechte in vivo-Aktivität der gefundenen Substanzen, konnte die kombinatorische Synthese den hohen Anforderungen nicht annähernd gerecht werden.^[2] Mit der Erkenntnis, dass sich der steinige Weg zu erfolgreichen Medikamenten auf diese Weise nicht würde abkürzen lassen, rücken nun die biologisch aktiven Naturstoffe wieder stärker ins Blickfeld. Der moderne (Naturstoff-) Chemiker hat auf dem Weg zum „perfekten Wirkstoff“, so es diesen denn gibt, eine ganze Reihe von zentralen Aufgaben zu bewältigen. Nach Isolierung und Strukturaufklärung folgt in der Regel die Totalsynthese der Verbindung, um zum Einen ausreichend Material für weitere biologische Tests bereitzustellen und zum Anderen eine möglichst große Vielzahl an Derivaten zu produzieren, um eine optimale Wirkung zu erzielen oder eine Verbindung z.B. oral bioverfügbar zu machen. Für die richtige Auswahl der zu synthetisierenden Derivate ist es von großem Vorteil, möglichst genaue Vorstellungen von Wirkort und –mechanismus einer biologisch aktiven Substanz zu haben.

A.1. Methoden zur Wirkortbestimmung

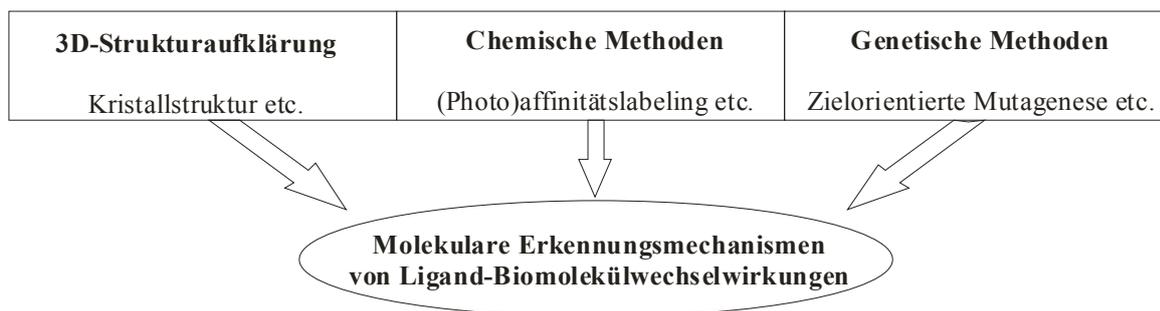


Abbildung 1: Methoden zur Wirkortbestimmung.

Für die Untersuchung der Wechselwirkungen kleiner bioaktiver Moleküle mit Proteinen stehen mehrere Strategien zur Verfügung (Abbildung 1).^[4] Sind das Zielprotein und der Wirkstoff in ausreichenden Mengen vorhanden, so bieten 3D-Strukturaufklärungsmethoden wie NMR-Untersuchungen oder zum Beispiel (Co)-Kristallstrukturen von Wirkstoff und Protein einen direkten Zugang zu den dreidimensionalen Strukturen der Zielproteine auf atomarem Level. Bei der Strukturaufklärung mittels genetischer Methoden werden durch Deletionen oder Mutationen die natürlichen Strukturen der Proteine verändert. In Abhängigkeit von den Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Moleküle kann auf die Struktur der Bindungstasche geschlossen werden. Chemische Methoden hingegen ermöglichen die direkte Identifizierung von Zielproteinen in Proteingemischen durch das affinitätsbasierte Einbringen eines Tags in die Proteinstruktur. Ein Beispiel ist das Visualisieren von Biomolekülen mit Hilfe eines Fluorophors in Zellkompartimenten.

A.1.1 Zum Prinzip des Photoaffinitätslabelings

Das Prinzip der Photoaffinitätsmarkierung wurde erstmals 1962 von Westheimer und Mitarbeitern^[5] beschrieben und hat seitdem breite Anwendung gefunden.^[6a] In Abb. 2 ist eine schematische Darstellung des Verlaufs einer Photoaffinitätsmarkierung wiedergegeben. Ein biologisch aktiver Ligand, welcher mit einer photoaktivierbaren Spezies (hier eine Diazirinylbenzoesäure) versehen ist, wird zum Target (einem beliebigen Protein) gegeben. Nach Bildung des Target-Ligand-Komplexes wird durch Bestrahlen mit Licht einer bestimmten Wellenlänge aus dem Photoaffinitätslabel die aktive Spezies (Carbene, Nitrene etc.) freigesetzt, welche unverzüglich mit umliegenden Aminosäuren

eine kovalente, irreversible Bindung ausbildet. Nach Verdau und Aufreinigung der einzelnen Proteinbestandteile können schließlich die markierten Aminosäuren mit unten näher beschriebenen Methoden identifiziert werden.

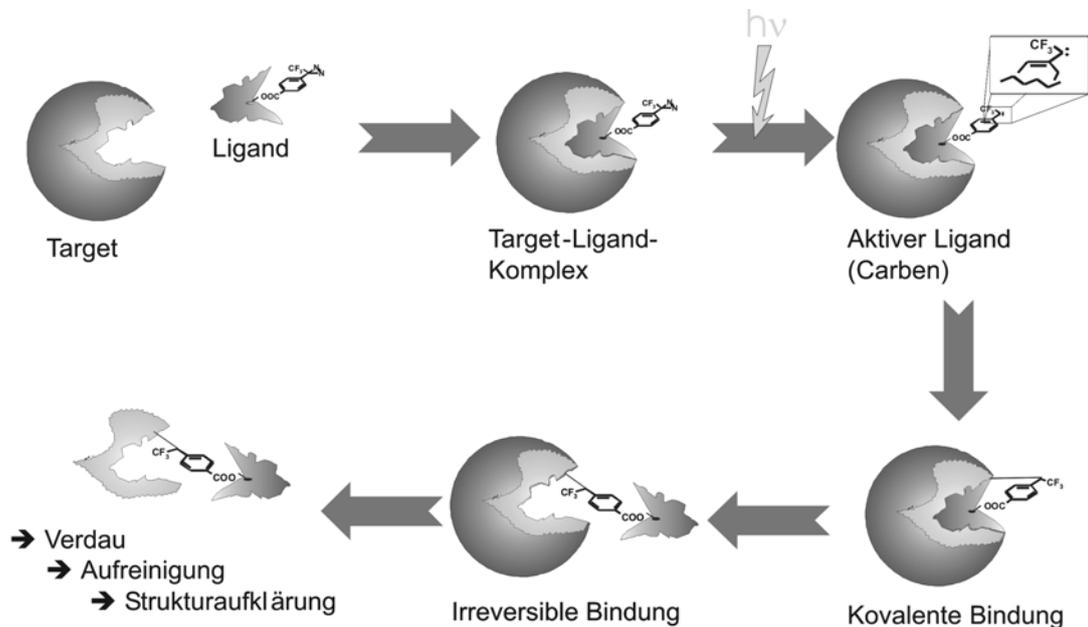


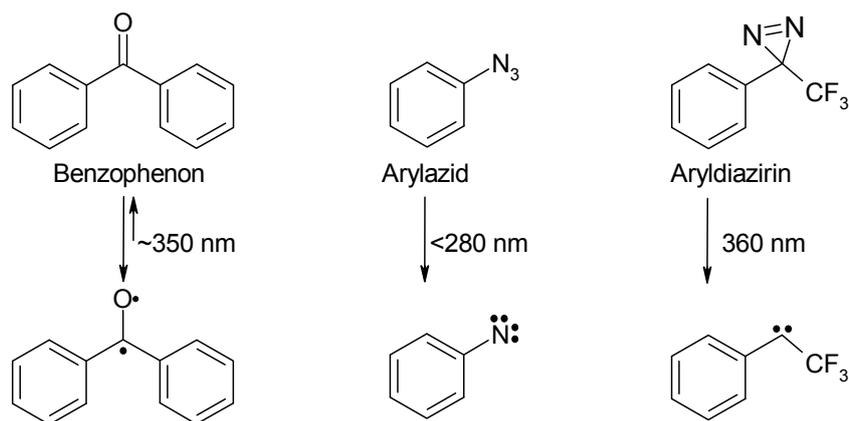
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Prinzips der Photoaffinitätsmarkierung.

Das photoaktivierbare Molekül sollte dabei möglichst die folgenden Eigenschaften besitzen: Eine hohe Stabilität des Vorläufers vor der Aktivierung sowie eine sehr hohe Reaktivität der photolytisch freigesetzten reaktiven Spezies, um eine schnelle Reaktion auch mit nicht aktivierten C-H Bindungen der umliegenden Aminosäuren zu gewährleisten. Diese ist notwendig, um unspezifische Markierungen abseits der eigentlichen Bindungsstelle zu vermeiden. Zusätzlich sollten Nebenprodukte chemisch inert und das Label als Ganzes möglichst klein sein, um zu starke sterische Wechselwirkungen zwischen Target und Ligand zu vermeiden, welche zum vollständigen Verlust der biologischen Aktivität führen können. Um Schäden am zu untersuchenden biologischen System zu vermeiden, sollten die zur Aktivierung verwendeten Wellenlängen bei $\lambda \geq 300 \text{ nm}$ liegen.

A.1.2 Photoaktivierbare funktionelle Gruppen

Schema 1 zeigt die drei wesentlichen photoreaktiven funktionellen Gruppen, welche erfolgreich in der Photoaffinitätsmarkierung eingesetzt werden. Alle drei Gruppen besitzen spezifische Vor- sowie Nachteile.

Schema 1: Verschiedene Molekülgruppen mit photoaktiven Gruppen.



Benzophenone werden bei Wellenlängen von etwa 350 nm angeregt. Im Gegensatz zu den Aziden und den Diazirinen kommt es hier nicht zur Dissoziation, sondern es bildet sich ein reaktiver angeregter Triplett-Zustand, welcher mit C-H Bindungen umliegender Aminosäuren reagieren kann. Liegt keine C-H Bindung mit passender Geometrie vor, so relaxiert das angeregte Benzophenone wieder in den Grundzustand.^[7] Dadurch sind mehrere Aktivierungszyklen möglich, so dass ein höherer Markierungsgrad erreicht werden kann, was die Benzophenone prinzipiell zu sehr guten Photoaffinitätslabeln macht. Die für die Insertion benötigte hohe Spezifität bezüglich der räumlichen Anordnung des zu abstrahierenden Protons verhindert jedoch manchmal eine effektive Markierung.^[8] Ein weiteres Problem beim Einsatz von Benzophenonen sind die verhältnismäßig langen Aktivierungszeiten, wodurch es zu Schäden am zu untersuchenden System kommen kann. Phenylazide sind wohl aufgrund der leichten Synthetisierbarkeit und hohen Stabilität vor der Aktivierung die am weitesten verbreiteten Photoaffinitätslabel,^[6b] benötigen jedoch zur Aktivierung Licht mit Wellenlängen ≤ 280 nm. Diese Strahlungsintensitäten können jedoch zu Schäden am zu untersuchenden System und bei lebenden Zellen letztlich zum Absterben führen.^[4] Außerdem weisen die Azide im Vergleich zu den Aryldiazirinen noch weitere Schwächen auf: 1) Die Reaktivität der aktiven Spezies der Azide, der „Nitrene“, ist deutlich geringer als die der Carbene als aktiver Spezies der Diazirine. 2) Eine Markierung mit Nitrenen führt zu weniger stabilen Stickstoff-haltigen Bindungen, wohingegen man mit

Carbenen stabilere Kohlenstoff-basierte Bindungen erhält. 3) Kurzlebige Singulett-Phenylnitrene lagern sich schnell zu deutlich stabileren elektrophilen Ketiminen um, welche nicht mit unaktivierten C-H-Bindungen reagieren können.^[6f] Betrachtet man nur die photochemischen Eigenschaften, so erfüllen die 3-Phenyl-3-(trifluormethyl)diazirine am ehesten sämtliche der oben genannten Kriterien bezüglich Stabilität und Reaktivität.^[6d] Bei Wellenlängen um 360 nm bilden die Diazirine hochreaktive Carbene, welche schnell und unspezifisch auch mit nicht aktivierten C-H-Bindungen reagieren. Sie sind außerdem nicht nur bei Lagerung in der Dunkelheit, sondern auch gegenüber vielen Reaktionsbedingungen stabil. Trotzdem sind die Diazirine in der Literatur verhältnismäßig selten vertreten, was sicherlich auch mit der im Vergleich zu Aziden und Benzophenonen deutlich aufwendigeren Synthese zusammenhängt.

A.1.3 Identifizierung der markierten Proteinfragmente

Für die Identifizierung der markierten Proteinbausteine muss das Photophor eine leicht detektierbare Gruppe tragen. Hierfür stehen verschiedene Möglichkeiten zur Auswahl, unter anderem diese: radioaktive Label, Biotin-Seitenketten, magnetische Mikrosphären oder fluoreszierende Gruppen.^[6h]

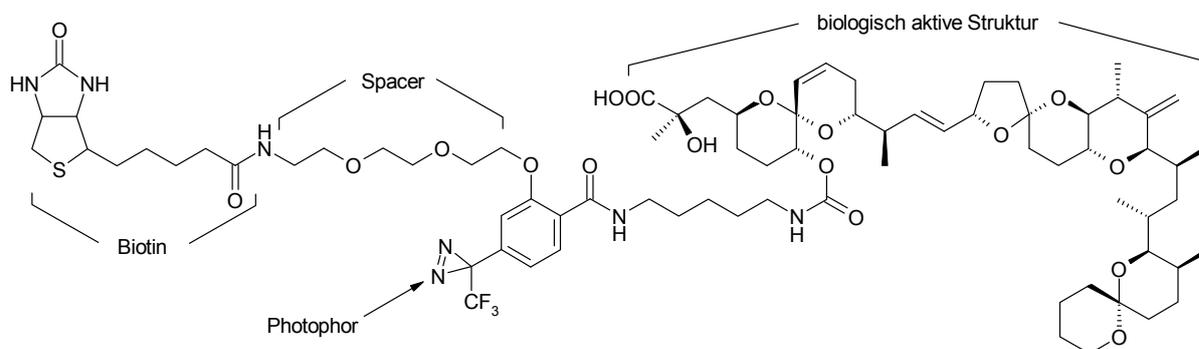


Abbildung 3: Biologisch aktives Molekül mit Photoaffinitätslabel und Biotinseitenkette.

Besonders die Biotin/Avidin-Methode hat sich bei der Untersuchung verschiedenster biologischer Systeme bewährt. Abbildung 3 zeigt ein solches Molekül, welches zur Untersuchung zellulärer Signalwege verwendet wurde.^[6e] Der biologisch aktive Teil des Moleküls bindet zunächst an das Zielprotein, anschließend wird durch Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge aus dem Photophor die aktive Spezies frei gesetzt.

Die Seitenkette mit dem Spacer und dem Biotinmolekül ragt dabei aus der Bindungstasche des Proteins heraus, so dass es später mit höherer Affinität an die Avidinmatrix binden kann. Dabei kann es manchmal sogar zu Problemen bei der Abspaltung der markierten Fragmente kommen. Die Detektion erfolgt in der Regel über Chemilumineszenz mit einer Empfindlichkeit, die vergleichbar ist mit radioaktiven Labeln. Es wurde jedoch berichtet, dass aufgrund der großen Veränderungen, bzw. Substituenten am aktiven Molekül sterische Wechselwirkungen mit dem Target an Bedeutung gewinnen. Dies kann die Bildung eines Ligand-Rezeptor Komplexes behindern und somit zum teilweisen oder vollständigen Verlust der biologischen Aktivität führen.^[9] Um dies effektiv zu verhindern, kann alternativ ein radioaktives Label verwendet werden, welches direkt in die Struktur des Photoaffinitätslabels implementiert wird.

A.2 Wirkortbestimmung von V-ATPase-Inhibitoren

Für den Transport von Ionen entgegen eines elektrochemischen Gradientens bedarf es spezieller membranständiger Proteine. Verläuft der Transport unter Hydrolyse von ATP, spricht man von einem primären Transport, welcher von sogenannten Ionentransport-ATPasen realisiert wird. Diese lassen sich nach PEDERSEN & CARAFOLI^[10] in P-, F- und V-ATPasen einteilen, welche sich in Struktur und Funktion voneinander unterscheiden.^[11] Die P-Typ ATPasen sind die strukturell einfachsten Vertreter, zu ihnen gehören die Na^+ / K^+ - sowie die Ca^{2+} -ATPasen. Die strukturell deutlich komplexeren ATPasen vom F-Typ sind an der inneren Mitochondrienmembran, in der Thylakoidmembran von Chloroplasten und in der Plasmamembran von Bakterien lokalisiert, wo sie als ATP-Synthasen fungieren.

V-ATPasen wurden erstmalig aus der Vacuolenmembran der Hefe isoliert.^[10,11] In Abbildung 4^[12] ist der grundlegende Aufbau der V-ATPasen aus Hefe-Zellen dargestellt. Sie bestehen aus 13 Untereinheiten, welche sich auf zwei Domänen (V_0 und V_1) verteilen. Vacuolare ATPasen (V-ATPasen) kommen in nahezu allen eukaryotischen Zellen vor und haben Einfluss auf viele essentielle Funktionen,

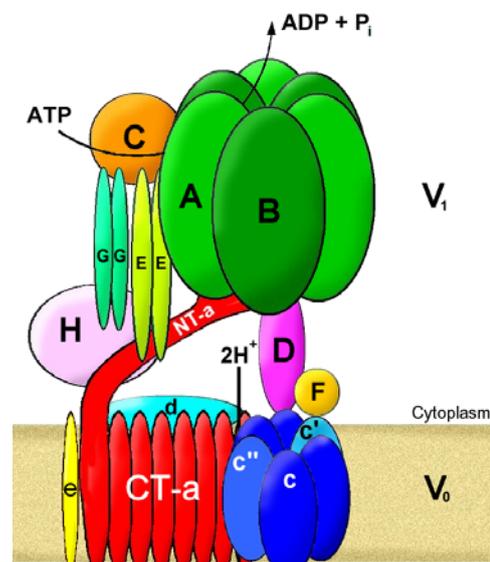


Abbildung 4: Darstellung einer V-ATPase.

wie z.B. Knochenabbau, Säureausscheidung, Rezeptor-vermittelte Endozytose sowie die Zellteilung.^[13] Eine Fehlfunktion der V-ATPasen wird mit einer ganzen Reihe von Krankheiten wie z.B. Osteoporose,^[14] Krebs,^[15] Taubheit oder der Unfruchtbarkeit beim Mann in Verbindung gebracht. Insbesondere aufgrund des Einflusses der V-ATPasen auf die Auflösung der Knochenmatrix durch Osteoklasten und die Entwicklung von invasiven Tumoren stellen sie ein vielversprechendes pharmakologisches Target dar.^[16,17] Dies macht eine genaue Bestimmung des Wirkortes bzw. –mechanismus von V-ATPase-Inhibitoren sehr interessant.

A.2.1 Die V-ATPase-Inhibitoren Concanamycin A und Bafilomycin A₁

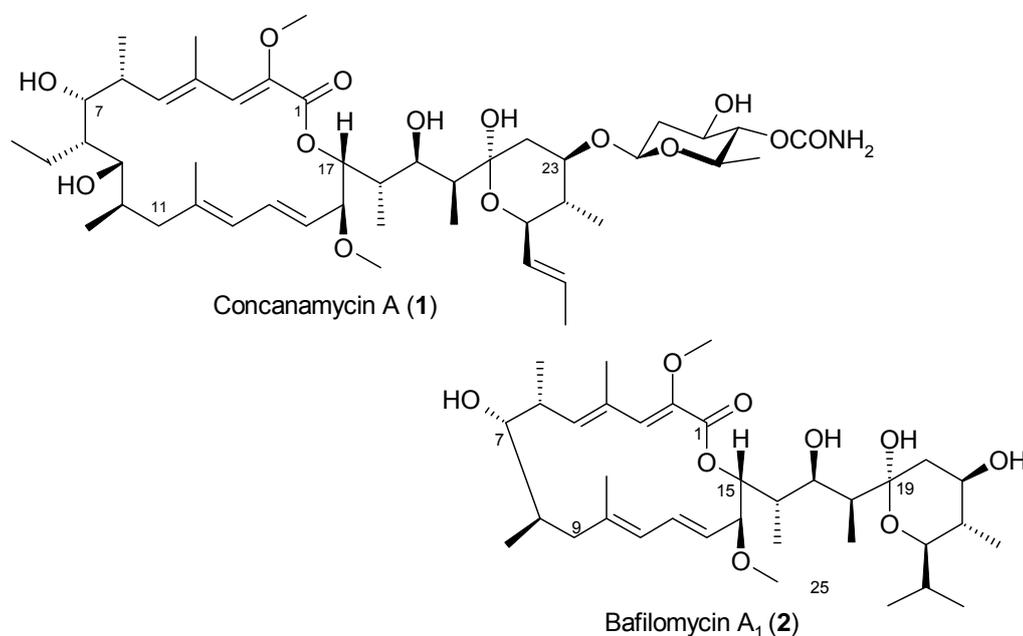


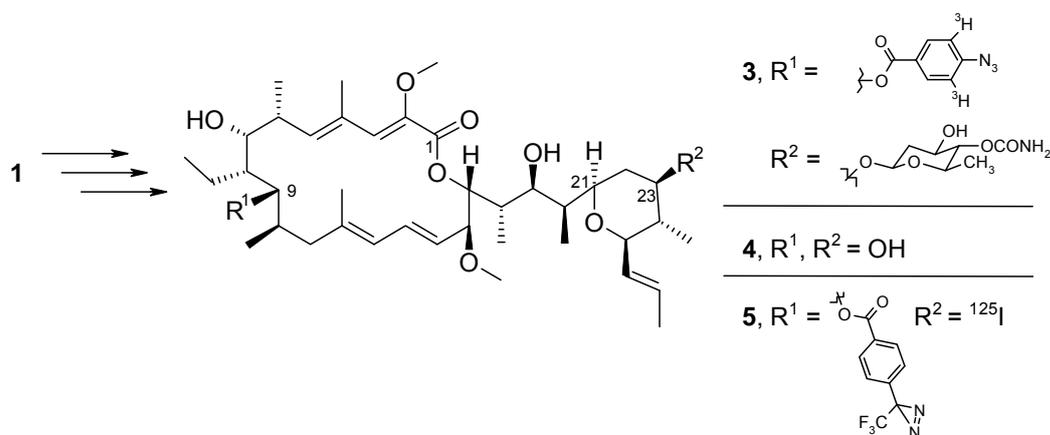
Abbildung 5: Strukturen der antibiotischen Plecomakrolide **1** und **2**.

Abbildung 5 zeigt die Plecomakrolide^[18] (von *griech.*: $\pi\lambda\epsilon\kappa\omega$ = „ich falte“) Concanamycin A (**1**) und Bafilomycin A₁ (**2**). Beide Verbindungen zeigen ein sehr breites biologisches Wirkungsspektrum von antifungischer über antiparasitärer bis hin zu antitumoraler Aktivität.^[19] Neben diesen schon länger bekannten Wirkungen erweitert sich das Wirkungsspektrum ständig, als aktuellste Beispiele seien hier die durch Bafilomycin A₁ (**2**) beeinflusste Kaliumionenaufnahme in Mitochondrien^[20] und für Concanamycin A (**1**) die Hemmung der Lipopolysaccharid induzierten NO-Synthese^[21] genannt. Die jedoch wohl bemerkenswerteste Wirkung beider Moleküle ist die Fähigkeit, schon in nanomolaren

Konzentrationen ($IC_{50} \sim 10 \text{ nM}$) selektiv die V-ATPasen hemmen zu können.^[22,23,24] Hin- gegen werden ATPasen vom P-Typ erst in mikromolarer Konzentration gehemmt und die Aktivität von ATPasen des F-Typs bleibt von Concanamycin A (**1**) und Bafilomycin A₁ (**2**) gänzlich unbeeinflusst.^[25] Die hohe Selektivität, mit der **1** und **2** schon in Konzentrationen von 0.1–5.0 nM alle bisher bekannten, aus eukaryotischen Zellen isolierten V-ATPasen hemmen können, machten sie interessant als biochemische Werkzeuge zur Untersuchung der Funktion der V-ATPasen.^[26] Eine genaue Aufklärung von Wirkort und Wirkmechanis- mus könnte helfen, Medikamente für Krankheiten zu entwickeln, welche mit einer Fehl- bzw. Überfunktion der V-ATPasen in Verbindung gebracht werden.^[27]

A.2.2 Stand der Arbeiten zur Bestimmung des Wirkortes der V-ATPase-Inhibitoren Bafilomycin und Concanamycin

Schema 2: Bisher für PAL-Studien verwendete Concanamycinderivate.



Das erste Concanamycin-Derivat, welches in Photoaffinitätsstudien verwendet wurde, war das 9-*O*-([3,5-³H])-4-Azidobenzoyl]-21-deoxyconcanamycin A (**3**).^[28] Das Tritiummar- kierte Derivat konnte zwar erfolgreich für Affinitätsstudien mit P-Typ-ATPasen eingesetzt werden, lieferte jedoch keine auswertbaren Ergebnisse bei der Untersuchung der Wirkung an V-ATPasen. Ein möglicher Grund hierfür war die mit 10 mCi/mmol recht geringe spezifische Radioaktivität und die verhältnismäßig schlechte Nachweisbarkeit von Tritium.^[30] Weitere photoaffinitätsbasierte Studien gingen nicht direkt von Concanamycin A (**1**) aus, sondern vom in Schema 2 gezeigten, stabileren dehydroxylierten und deglycolysierten Concanamycin A – Aglycon (**4**).^[29] Dieses wurde in das Derivat **5** überführt, welches neben einer Diazirin-Gruppe als Photophor auch ¹²⁵I als radioaktiven

Marker trug.^[30] Anschließende Photoaffinitätsstudien mit dieser Verbindung^[31] sowie genetische Studien von BOWMAN und BOWMAN^[27,32] lieferten Hinweise darauf, dass die Bindungsstellen beider Plecomacrolide in der c-Untereinheit der V-ATPasen zu finden sind. Die Wirkung beider Verbindungen ist somit wahrscheinlich darin begründet, dass sie die Protonentranslokation durch die c-Untereinheit mittels Blockade der Rotation derselbigen unterbinden. Die konkrete Bindungsstelle innerhalb der c-Untereinheit (c, c', c''), genauso wie die Frage, ob Bafilomycin und Concanamycin an identischen Bindungsstellen binden, konnte jedoch bisher noch nicht genau geklärt werden.^[27]

Es zeigte sich nämlich, dass die Hemmwirkung von Derivat **5** auf die V-Typ ATPase isoliert aus *Manduca sexta* um drei Größenordnungen geringer war als die des Naturstoffes **1**, was die Aufklärung der präzisen Bindungsstelle erschwerte. Der Grund für den Aktivitätsverlust könnte in der Einführung von hydrophoben Substituenten sowohl an C-9 als auch an C-23 des Tetrahydropyran-Ringes begründet sein. Unterstützt wird diese Annahme davon, dass das 21-Deoxyconcanolid A (**4**) selbst, genauso wie Derivate, welche zwar an C-23 aber nicht an C-9 modifiziert wurden, keine signifikante Verringerung der Aktivität zeigten.^[33] Dementsprechend zeigte das nur an C-21 mit einem Dibromdiazirinylabel substituierte Bafilomycin-Derivat **6** (Abbildung 6) einen deutlich geringeren Aktivitätsverlust als das zweifach substituierte Concanolid **5**.^[34]

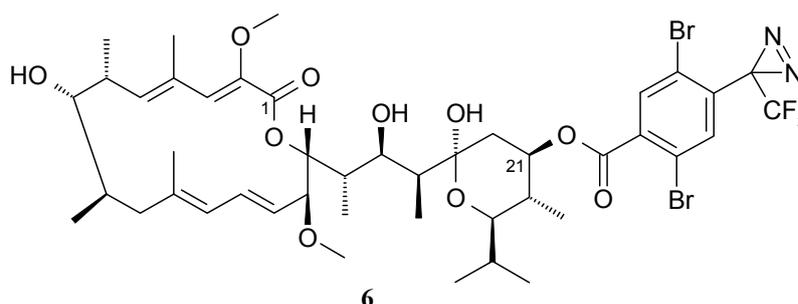


Abbildung 6: Für Photoaffinitätsstudien verwendetes Bafilomycinderivat.^[34]

Allerdings gab es mit **6** Probleme, die markierten Proteinbestandteile zu identifizieren, da die zwei Bromsubstituenten keine einfache Identifizierung mittels massenspektroskopischer Untersuchungen ermöglichten.

A.3 Das Collinolacton — ein neuer Naturstoff aus *Streptomyces* sp.

Das Collinolacton (**7**) wurde erstmals in der Göttinger Arbeitsgruppe um Prof. ZEECK aus den Streptomyceten Tü 1892 und Gö 40/10 isoliert. Im Rahmen der Doktorarbeit von H. J. SCHIEWE entstand ein erster Strukturvorschlag, welcher in Abbildung 7 dargestellt ist.^[35] Aufgrund eines doppelten Signalsatzes sowohl im ¹H- als auch im ¹³C-NMR-Spektrum ging SCHIEWE davon aus, dass das Collinolacton als *E/Z*-Isomerengemisch der nicht-konjugierten Doppelbindung zwischen C-14 und C-15 vorliegt. Aus den NMR-Spektren ließ sich ein Verhältnis zwischen **7_E** und **7_Z** von etwa 4:1 ableiten. Im Rahmen ihrer Doktorarbeit untersuchte L. HOFFMANN oben genannte Strukturhypothese für das Collinolacton (**7**) noch einmal eingehend.^[36]

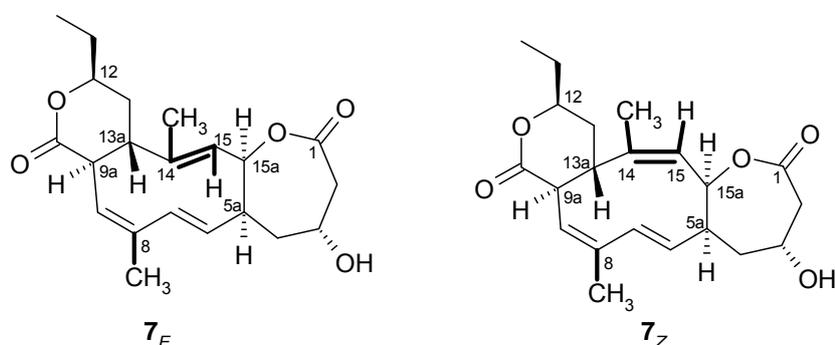
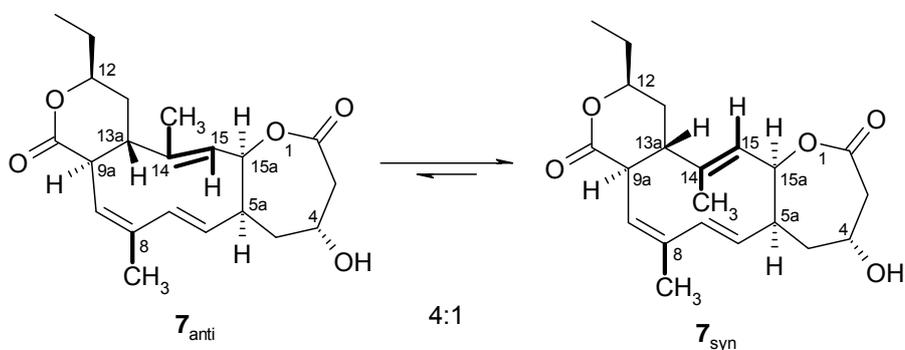


Abbildung 7: Ursprünglich angenommene *E/Z*-Isomere des Collinolactons (**7**).

Erste Hinweise darauf, dass das Collinolacton (**7**) nicht als *E/Z*-Isomerengemisch vorliegt, lieferten die intensiven, jedoch erfolglosen Versuche, beide Verbindungen chromatographisch voneinander zu trennen (HPLC etc).

Schema 3: Struktur der beiden Rotamere des Collinolactons (**7**).



Nach eingehender Untersuchung des Problems mit modernen spektroskopischen Methoden (1D/2D-NOESY), quantenchemischen Berechnungen sowie Hoch- und Tieftemperatur

NMR-Messungen ergab sich, dass der doppelte Signalsatz des Collinolactons (**7**) auf eine dynamische Rotationsisomerie des Doppelbindungsfragments C14/C15 um die Bindungen 13a-14 und 15a-15 zurückzuführen ist (Schema 3).

A.3.1 Derivate des Collinolactons und deren Biologische Wirkung^[36]

In ersten Bioaktivitätstests im Rahmen der Doktorarbeit von H. J. SCHIEWE zeigte das Collinolacton (**7**) zytostatische und zytotoxische Eigenschaften, diese konnten jedoch in weiterführenden Tests nicht bestätigt werden. Um diesen Befund näher zu untersuchen, wurden verschiedene Derivate von **7** hergestellt, eine Auswahl ist in Abbildung 8 gezeigt. Es ist bemerkenswert, dass für den Naturstoff **7** bisher keine biologische Wirkung gefunden werden konnte, die an der 4-Position veresterten Derivate **8–10** jedoch sowohl eine potente zytostatische und zytotoxische Aktivität gegen verschiedene Krebszelllinien zeigen, als auch eine besonders auffällige Wirkung auf das Mikrotubulinetzwerk des Spindelapparates der untersuchten Zellen.

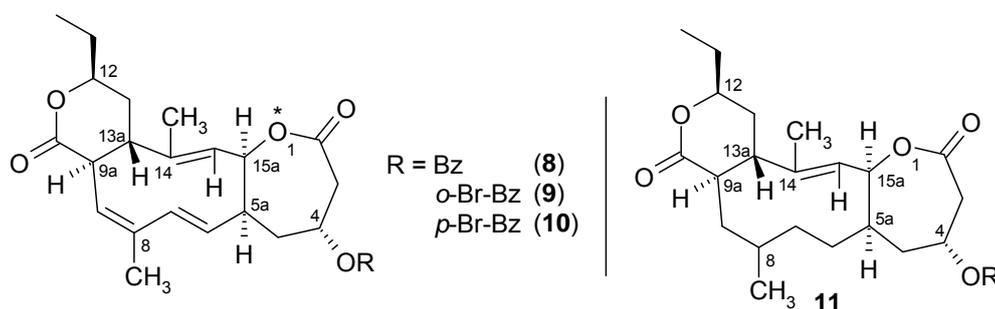
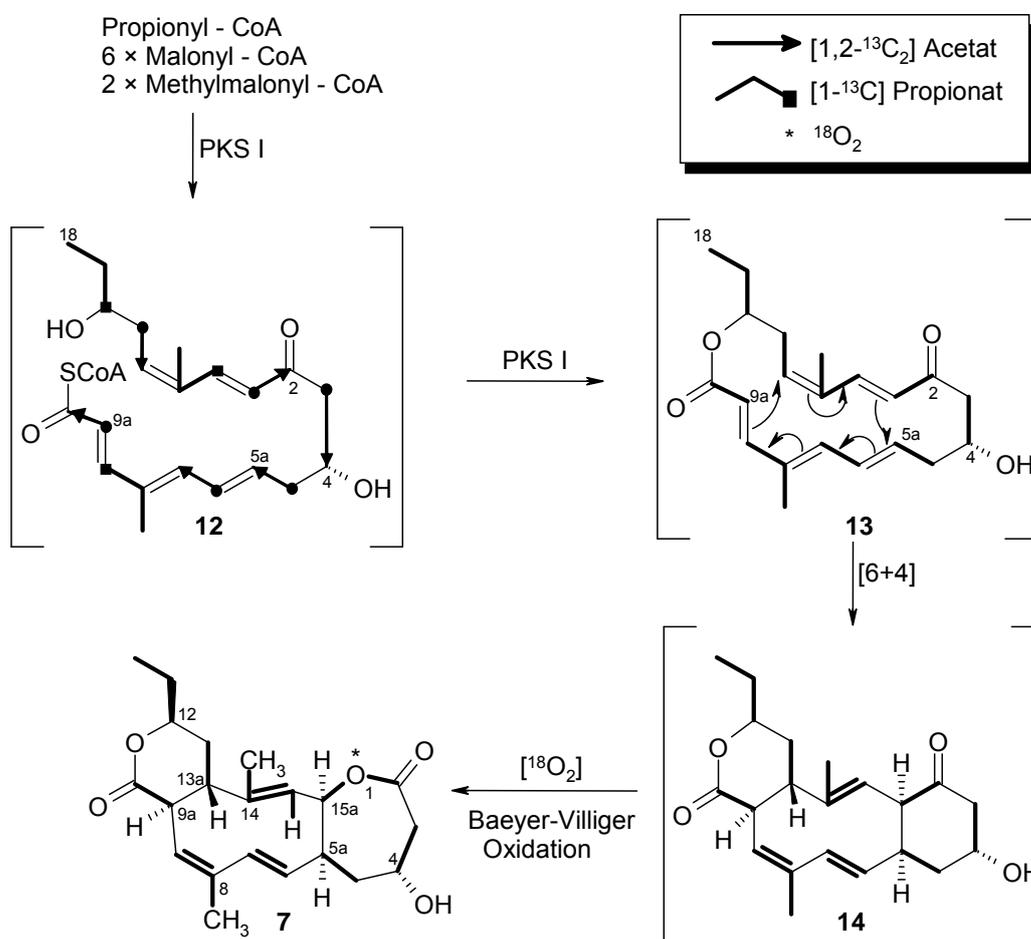


Abbildung 8: Semisynthetische Derivate des Collinolactons (**7**).

So zeigten die mit Derivaten **8–10** behandelten Zellen statt des normalen bipolaren Spindelapparates häufig eine monoastrale Halbspindelbildung. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt. Es gibt aber Hinweise darauf, dass die Wirkung der Derivate auf eine Interaktion mit dem Enzym Kinesin Eg5 zurückzuführen ist. Kinesine sind Enzyme, welche an zellbiologischen Vorgängen wie der Organisation und Funktion der Motorproteine und dem Langstreckentransport von Vesikeln und Organellen beteiligt sind. Das Derivat **11** wurde durch Hydrierung des Naturstoffes **7** an Pd/C unter H₂-Atmosphäre gewonnen. Es besitzt zwar keine bekannte biologische Wirkung, es ist jedoch interessant, dass hier die Doppelbindungen des konjugierten Diens eine höhere Reaktivität, als die isolierte Doppelbindung aufweisen, was vermutlich auf sterische Effekte zurückzuführen ist.

A.3.2 Biosynthese des Collinolactons

Schema 4: Postulierte Biosynthese für das Collinolacton (7).

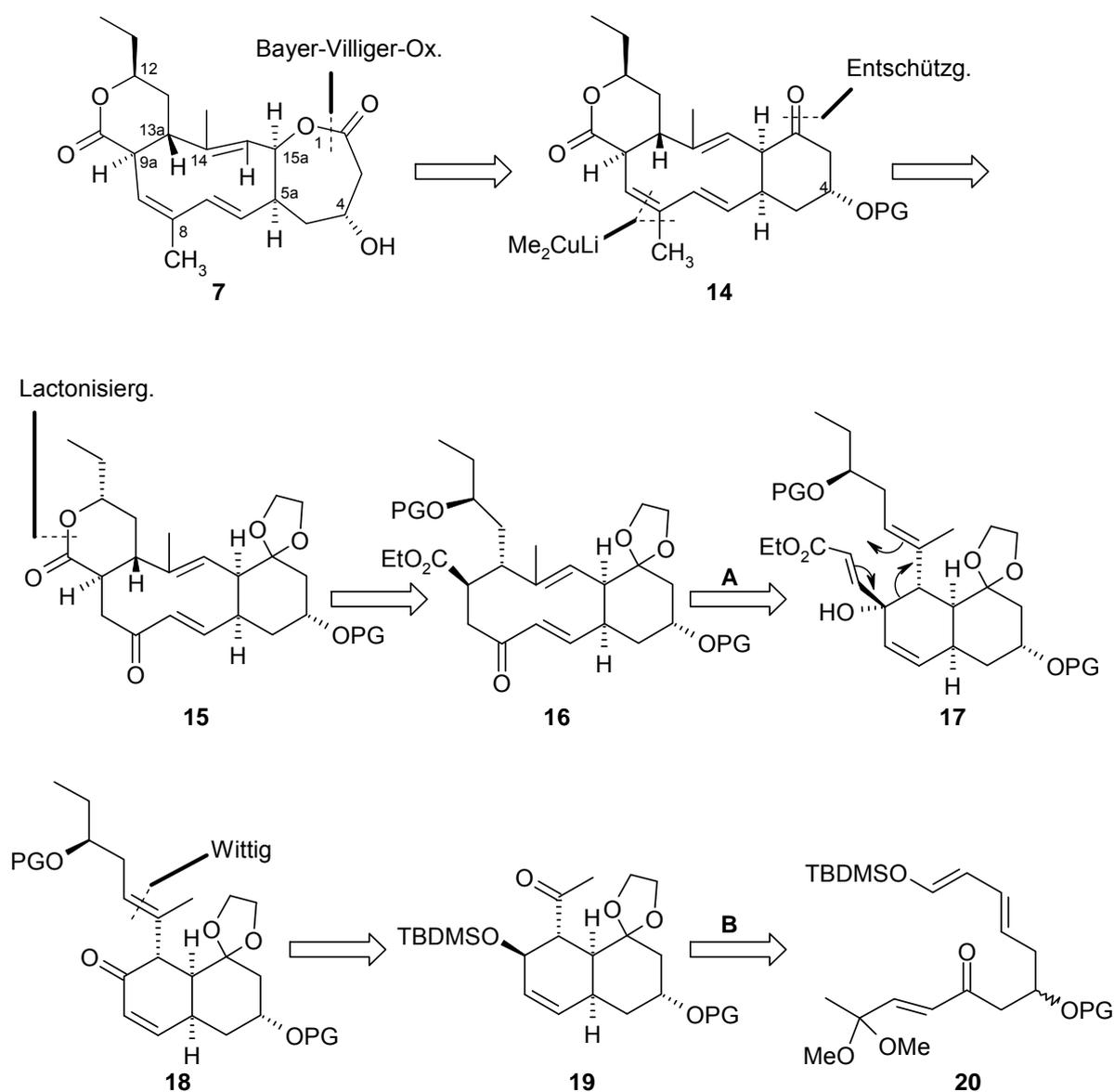


Im Rahmen der Doktorarbeit von L. HOFFMANN wurde auf Grundlage der Ergebnisse aus Fütterungsversuchen mit isotoopenmarkierten Vorläufern eine Hypothese zur Biosynthese des Collinolactons (7) erarbeitet, die Resultate sind in Schema 4 dargestellt. Hiernach wird zunächst durch eine Polyketidsynthese vom Typ I das Nonaketid **12** aufgebaut, welches aus sechs Acetat- und drei Propionat-Einheiten besteht. Unter enzymatischer Katalyse bildet sich das Makrolacton **13**, welches bei Vorliegen einer günstigen Ausrichtung der Doppelbindungen über eine postulierte [6+4]-Cycloaddition zum Collinoketon **14** reagiert. Ein sicheres Indiz für die als letzten Schritt der Biosynthese postulierte Baeyer-Villiger Oxidation ist der Einbau von ¹⁸O in das siebengliedrige Lacton bei Fermentation unter ¹⁸O₂-Atmosphäre. Den endgültigen Beweis jedoch würde die Isolierung des Collinoketons **14** liefern, was durch Zugabe von Enzyminhibitoren möglich sein sollte, bisher jedoch erfolglos blieb. Ein synthetischer Zugang zum Collinoketon und entsprechende Fütterungsexperimente könnten hier den indirekten Nachweis der abschließenden Oxidation liefern.

A.3.3 Retrosynthetische Analyse und Stand der Arbeiten zum Collinolacton

Das Collinolacton (**7**) wurde von P. VON ZEZSCHWITZ^[37] auf Grundlage der aus Biosynthese und Derivatisierungen gewonnenen Erkenntnisse (s.o.) retrosynthetisch analysiert. Das Ergebnis ist in Schema 5 dargestellt. Die angestrebte Synthese sollte, ähnlich der postulierten Biosynthese des Collinolactons (**7**), von einer Baeyer-Villiger-Oxidation des Collinoketons (**14**) abgeschlossen werden.

Schema 5: Retrosynthetische Analyse des Collinolactons (**7**). Schlüsselschritte der Synthese sind: **A**) eine anionische Oxy-Cope-Reaktion und **B**) eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion.

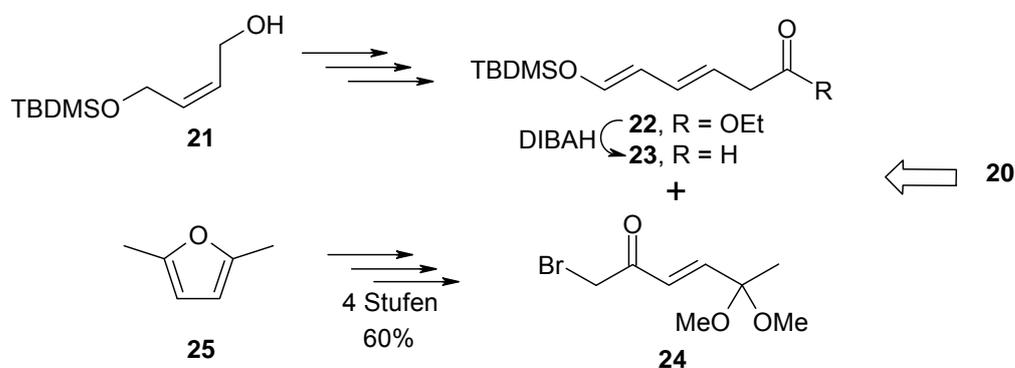


Durch diesen biomimischen Ansatz könnte eine ausreichende Menge des Ketons **14** für etwaige Fütterungsexperimente (*in vivo*) oder Enzymtests (*in vitro*) zur Verfügung gestellt

werden, was die Rolle der Baeyer-Villiger Oxidation als finalen Schritt der Biosynthese bestätigen könnte. Das entsprechende Keton **14** sollte aus **15** durch Einführen der dritten Doppelbindung und Entschützung der Ketofunktion an C-2 gewonnen werden. Die nächsten retrosynthetischen Schritte umfassten die Lactonspaltung, was **16** ergäbe und die als einen Schlüsselschritt anzusehende anionische Oxy-Cope Umlagerung, mit deren Hilfe der zehngliedrige Ring aufgebaut werden sollte. Die Seitenketten in **17** sollten sukzessiv durch nukleophile Addition an **18**, bzw. Wittig-Reaktion mit **19** eingeführt werden, welches sich wiederum aus der zweiten Schlüsselreaktion der Synthese, nämlich einer intramolekularen Diels-Alder Reaktion (IMDA) des Triens **20** ergeben würde. Durch die Diels-Alder Reaktion sollen vier der sechs Stereozentren des Zielmoleküls aufgebaut werden. Details der Syntheseplanung, einschließlich mechanistischer Überlegungen, werden in Abschnitt II des Hauptteils näher betrachtet. Die angestrebte Totalsynthese sollte innerhalb von ca. 25 linearen Stufen selektiv alle sechs Stereozentren aufbauen, sowie einen Zugang zum zehngliedrigen Makrozyklus mit den drei Doppelbindungen in definierter *E/Z*-Konfiguration liefern.

Startpunkt der synthetischen Arbeiten von H. SHOJAEI^[38] waren das geschützte *Z*-Butendiol **21** und 2,5-Dimethylfuran (**25**), (Schema 6). Während sich Keton **24** problemlos in 4 Stufen und mit 60% Gesamtausbeute herstellen ließ, gab es bereits bei der Synthese des Aldehydes **23** unerwartete Probleme. So lieferten weder die direkte Reduktion des entsprechenden Esters **22** mit DIBAH, noch der Umweg über den entsprechenden Alkohol mit anschließender Oxidation zuverlässig Aldehyd **23**.^[38]

Schema 6: Synthese des IMDA-Vorläufers **20**.



B Aufgabenstellung

Für vertiefende Photoaffinitätsstudien mit den Plecomacroliden Concanamycin (**1**) und Bafilomycin A₁ (**2**) sollte auf Grundlage des bekannten Photoaffinitätslabels 4-(3-Trifluormethyl-3*H*-diazirin-3-yl)benzoesäure (**48**) eine Strategie zur Synthese eines radioaktiv markierten Photoaffinitätslabels erarbeitet werden. Dabei sollte ein Zugang gefunden werden, der eine möglichst späte Einführung des radioaktiven Markers ermöglicht, um so die Zahl der Reaktionen mit strahlendem Material möglichst gering zu halten. Außerdem sollte das radioaktive Label möglichst in die Grundstruktur der Verbindung integriert werden, um so eine möglichst „schlanke“ Verbindung zu erhalten, wodurch unerwünschte sterische Wechselwirkungen zwischen markiertem Makrolid und dem Zielprotein verhindern werden sollten. Nach erfolgreicher Synthese des Photoaffinitätslabels sollten zunächst „kalte“ Vorversuche, d.h. mit nicht-radioaktivem Material, zur Funktionalisierung der Naturstoffe durchgeführt werden, wofür ausreichend Material des Labels zur Verfügung gestellt werden musste. Dies wiederum setzte eine optimierte und wenn möglich diversitätsorientierte Synthesestrategie voraus. Nach Abschluss der Vorversuche sollten die entsprechenden radioaktiven Verbindungen hergestellt und den Kooperationspartnern[†] für die Wirkortbestimmungen zur Verfügung gestellt werden. Bei Erfolg der Versuche mit den Plecomacroliden **1** und **2** sollten noch weitere Naturstoffe mit dem radioaktiven Label versehen werden.

Nach Abschluss der synthetischen Arbeiten zur Wirkortbestimmung der V-ATPase Inhibitoren sollte die Totalsynthese des Collinolactons (**7**) weiterverfolgt werden. Dabei stand zunächst die Synthese des Triens **20**, dem Vorläufer des ersten Schlüsselschrittes, der intramolekularen Diels-Alder Reaktion, im Vordergrund. Besonderes Augenmerk lag dabei zunächst auf der bereits als schwierig erkannten Synthese des Aldehyds **23**. Bei Bedarf sollte die Synthesestrategie für den IMDA-Vorläufer angepasst werden. Letztlich sollte es der gewählte Zugang es ermöglichen, möglichst schnell größere Mengen des Diels-Alder-Produktes zu synthetisieren. Nach erfolgreicher Synthese des Triens sollte eine genaue Untersuchung der Diels-Alder Reaktion durchgeführt werden und ggf. die nächsten Syntheseschritte in Angriff genommen werden. Durch Modellstudien zur anionischen Oxy-Cope Reaktion sollten Rückschlüsse auf die Durchführbarkeit der gewählten Synthesestrategie und insbesondere die Stereoselektivität der Reaktion gewonnen werden.

[†] Prof. Dr. H. Wiczorek, Dr. M. HUSS, Tierphysiologie, FB Biologie, Universität Osnabrück.

C Theoretischer Teil

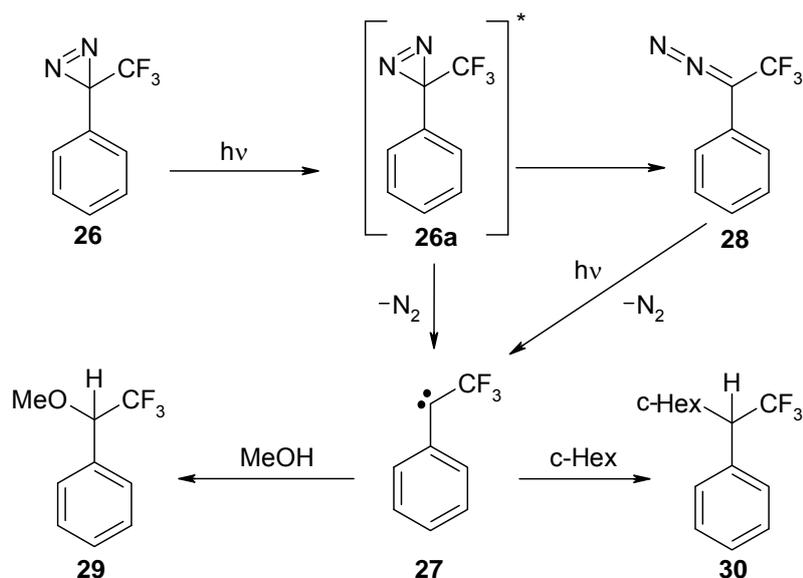
I. Hauptteil I – Synthese eines radioaktiven Photoaffinitätslabels

Aufgrund der unter A.1.3 bereits erwähnten potentiellen Probleme bei der Verwendung der Biotin/Avidin Methode und den Ergebnissen von ZEECK et. al. mit dem radioaktiv markierten Concanolid **5** wurde die Synthese eines sterisch möglichst anspruchslosen Photoaffinitätslabels angestrebt, um einem Aktivitätsverlust durch sterische Wechselwirkungen der zu untersuchenden Biomoleküle mit dem Zielprotein entgegenzuwirken. Als Photophor sollte eine Trifluormethyldiaziriny-Gruppe dienen und zur Identifizierung der markierten Proteinbestandteile sollte das Label einen radioaktiven Tracer enthalten.

I.1 Zur Wahl des Photophors

Diazirine wurden zuerst von SMITH und KNOWLES^[39] beschrieben und besitzen von allen photolytisch aktivierbaren Verbindungen die wohl besten photochemischen Eigenschaften für die Photoaffinitätsmarkierung.^[6a] In Schema 7 sind die wesentlichen Reaktionswege gezeigt, über die ein Trifluormethyldiazirin nach Bestrahlung mit Licht (Wellenlänge > 350 nm) abreagieren kann.

Schema 7: Reaktionsweg des Trifluormethyldiazirins **26** nach photochemischer Anregung.



Nach der Aktivierung des Trifluormethyldiazirins **26** können sich aus der aktivierten Spezies **26a** entweder das gewünschte Carben **27** oder die Diazoverbindung **28** bilden.

Diazoverbindungen sind stark alkylierende Verbindungen und werden für die meisten Dunkelreaktionen, also unerwünschte Nebenreaktionen in Abwesenheit von Licht während der Verwendung von Diazirinen, verantwortlich gemacht. Um diese unerwünschten Nebenreaktionen zu unterbinden, synthetisierte BRUNNER 1980 die 3-Trifluormethyl-diazirine.^[40] Diese können zwar immer noch die Diazoverbindungen generieren, durch den starken Elektronenzug der CF₃-Gruppe sind diese allerdings derart stabilisiert, dass keine Nebenreaktionen stattfinden. Nach erneuter Aktivierung durch ein Photon bildet auch die Diazoverbindung das gewünschte Carben **27**, welches in Abwesenheit anderer Reaktionen je nach Lösungsmittel zu den Produkten **29** oder **30** reagiert.^[6a]

I.2 Zur Wahl des Tracers

Abbildung 9 zeigt eine Auswahl literaturbekannter Photoaffinitätslabel mit radioaktivem Tracer. Das von BRUNNER et al. beschriebene Photoaffinitätslabel **31**^[41] trägt ¹²⁵I als Tracer und wurde über einen Halogeneinbau durch Stannylierung mit Hexabutyldistannan und anschließender Umsetzung mit Na¹²⁵I hergestellt. Die Vorteile dieses Isotopes liegen in der hohen spezifischen Aktivität des ¹²⁵I, was den Nachweis markierter Proteinbausteine erleichtert, und im verhältnismäßig niedrigen Preis des Na¹²⁵I. Dem gegenüber stehen jedoch die hohe Toxizität der in der Synthese verwendeten Organozinn- und Organothalliumverbindungen, sowie die mit 60 Tagen geringe Halbwertszeit des ¹²⁵I-Isotopes.

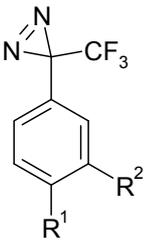
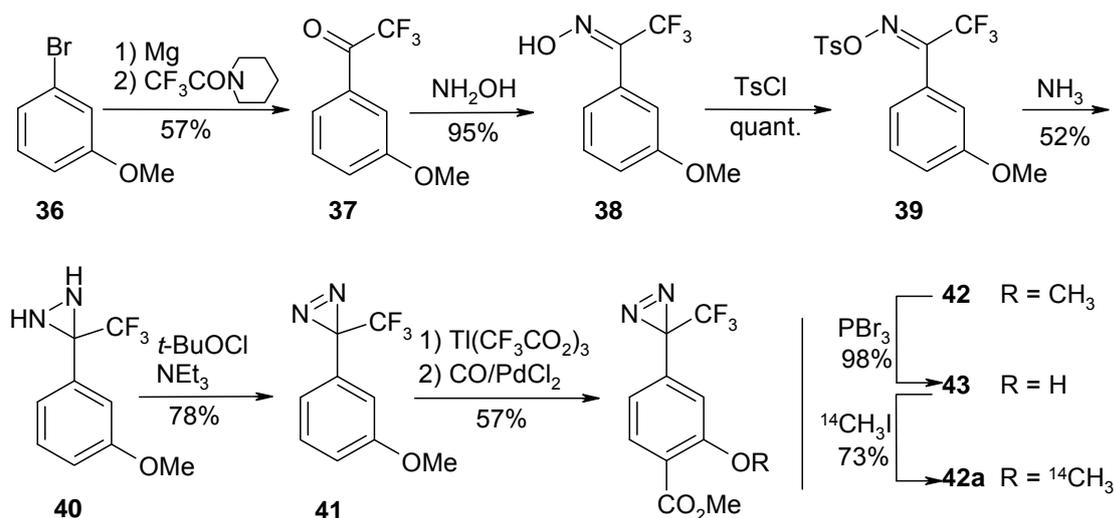
	R ¹	R ²	
	31	OR	¹²⁵ I
	32	CH ₂ NH ₂	³ H
	33	CH ₂ OH	³ H
	34	COOH	³ H
	35	CO ₂ CH ₃	OC ³ H ₃

Abbildung 9: Beispiele für radioaktiv markierte Photoaffinitätslabel.

Die geringe Halbwertszeit hätte für die geplante zeitlich versetzte Funktionalisierung verschiedener Naturstoffe eine Wiederholung der aufwendigen Synthese des Labels erforderlich gemacht, was nicht praktikabel gewesen wäre.

Bei den Verbindungen **32–34**,^[42] sowie **35**^[43] wurde Tritium als Radiomarker verwendet. Mit einer Halbwertszeit von 12,3 Jahren besitzt Tritium sowohl eine ausreichend lange

Halbwertszeit als auch eine hohe spezifische Radioaktivität. Bei beiden beschriebenen Synthesen wurde jedoch hochtoxisches Thallium(III)-trifluoracetat verwendet. Ein weiterer potentieller Nachteil des Tritiums ist die manchmal beobachtete schwierige Nachweisbarkeit aufgrund der geringen Energie der emittierten β -Strahlung.^[44]



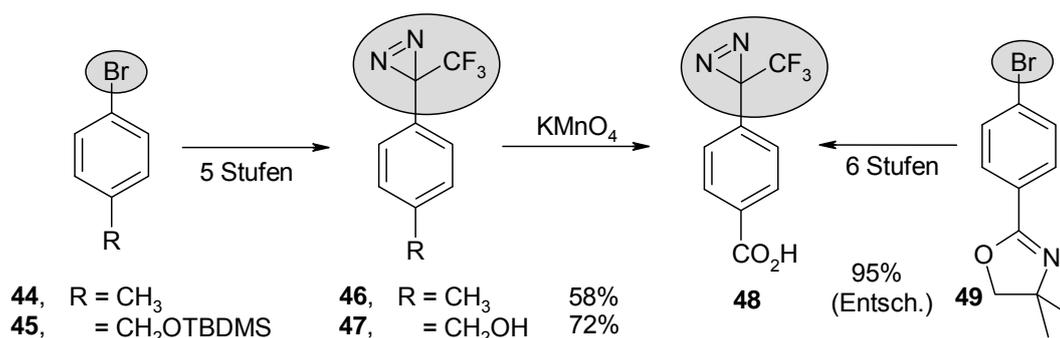
Schema 8: Synthese des ^{14}C -markierten Photoaffinitätslabels **42a** nach HATANAKA et al.

Das Kohlenstoff-14-Isotop besitzt als β -Strahler sehr gute Strahlungseigenschaften, eine hohe spezifische Aktivität und eine Halbwertszeit von mehr 5000 Jahren, es ist somit ideal für biologische Untersuchungen. Die Synthese des ^{14}C -markierten Photoaffinitätslabels **42a** ist in Schema 8 gezeigt.^[43] Zunächst erfolgte der Aufbau des Diazirins: Ausgehend von 3-Bromanisol (**36**) gelangt man über eine Grignard-Reaktion zu Keton **37**, welches mit Hydroxylamin zu Oxim **38** reagiert. Tosylierung und anschließende Umsetzung des Reaktionsproduktes **39** mit Ammoniak ergibt das Diaziridin **40**, welches in Anwesenheit von Triethylamin mit *tert*-Butylhypochlorit zum Diazirin **41** oxidiert wird. Das so erhaltene Produkt wurde mit Thallium(III)-trifluoracetat umgesetzt und anschließend Pd-katalysiert in den Ester **42** überführt. Dieser wurde, nicht sehr atomökonomisch, zunächst mit PBr_3 zu **43** entschützt und anschließend mit ^{14}C -Methyliodid zu **42a** umgesetzt. In einer achttufigen Synthese unter Verwendung von hochtoxischem Thallium und Kohlenmonoxid erhält man das radioaktive Label **42a** in 9% Ausbeute mit einer ausreichend hohen spezifischen Aktivität von 54.1 mCi/mmol. Neben der doch recht umständlichen Synthese und der Verwendung hochtoxischer Reagenzien sind weitere Nachteile die Verwendung von Methyliodid als eher teurer ^{14}C -Quelle und die ebenfalls kostenintensive Aufreinigung der

Produkte mittels präparativer HPLC.^[45] Eine Recherche ergab, dass eine der preisgünstigsten ¹⁴C-Quellen Ba¹⁴CO₃ ist. Da für die Kupplung des Photoaffinitätslabels an die Naturstoffe **1** und **2** eine Carbonsäurefunktion notwendig war, bot sich eine Synthesestrategie an, welche als zentralen Schritt eine Carboxylierung mit ¹⁴CO₂ beinhaltet.

I.3 Synthese des Photoaffinitätslabels

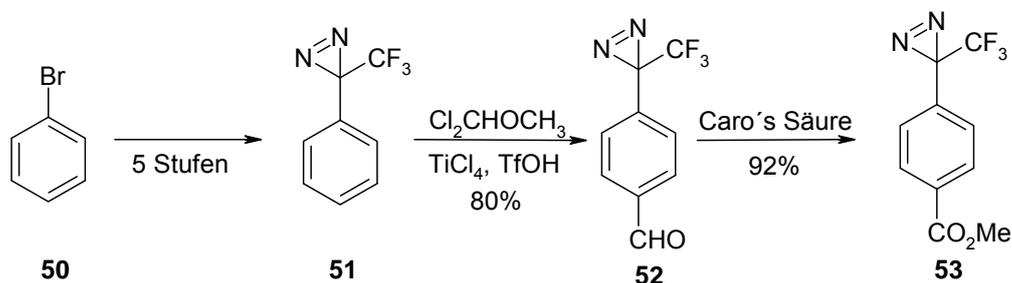
Aus den oben beschriebenen Vorüberlegungen ergab sich Diazirinyldiazirincarbonsäure **48**, welche schon erfolgreich für Untersuchungen an dem Concanolid **4** eingesetzt wurde,^[30] als ideales Photoaffinitätslabel. In der Literatur sind bereits mehrere Synthesen für Diazirin **48** beschrieben worden (Schema 9 und Schema 10). Alle Synthesen nutzten ein Bromid als Ausgangspunkt für die Trifluormethyldiazirinyldiaziryl-Gruppe, welche über die, erstmals von BRUNNER beschriebenen, fünf Standardumsetzungen a) Grignard-Reaktion, b) Oximbildung, c) Tosylierung, d) Diaziridinbildung und e) Oxidation zum Diazirin synthetisiert wird.^[40]



Schema 9: Verschiedene Synthesestrategien zur Synthese des Labels **48**.

Zur Einführung der Säurefunktion wurden entweder eine Methylgruppe (wie in **44** bzw. **46**) oder ein Alkohol (wie in **45** bzw. **47**) als Vorläufer verwendet, welche dann im letzten Schritt der Synthese mit Kaliumpermanganat zur Säure oxidiert wurden.^[42,46a] In einer weiteren Synthese diente ein Oxazolin **49**^[46b] als Schutzgruppe, aus der im letzten Schritt die Säurefunktion freigesetzt wurde. Diese Ansätze lieferten zwar teilweise sehr gute Ausbeuten, besitzen aber nicht die Möglichkeit, ein ¹⁴C-markiertes Kohlenstoffatom in die Grundstruktur zu implementieren. Aldehyd **52**, ein nützlicher Vorläufer zur Synthese verschiedener Photoaffinitätslabel, wurde durch eine Friedel-Crafts Acylierung des Diazirins **51** synthetisiert, welcher wiederum in Methanol mit Caro's Säure zu Ester **53** oxidiert werden konnte (Schema 10).^[47] Obwohl auch hier beide Reaktionen mit guter

Ausbeute verlaufen, ist es problematisch, dass der verwendete Dichlormethylmethylether als stark kanzerogen gilt.

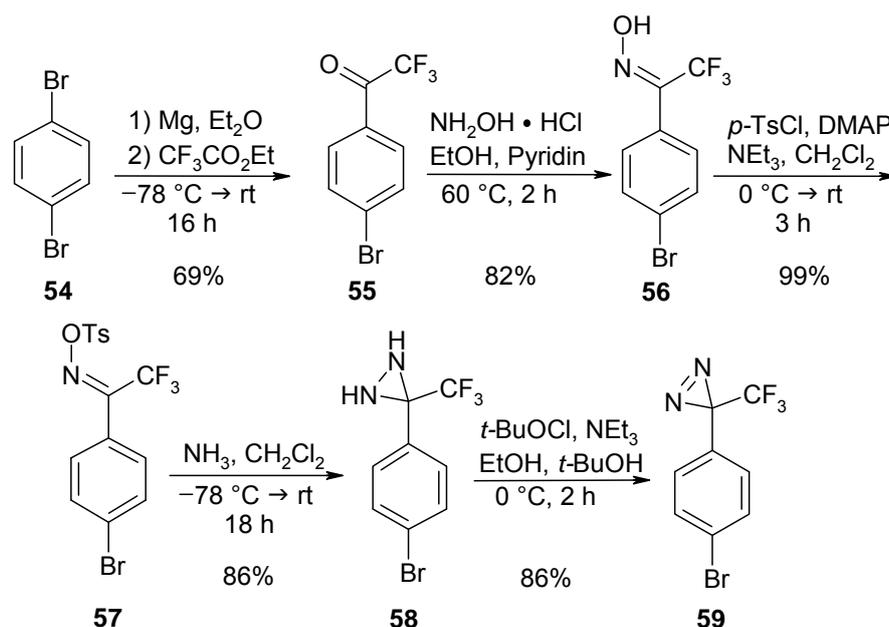


Schema 10: Synthese des Diazirinylnbenzoesäureesters **53** nach HATANAKA et al.^[47]

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass zu Beginn dieser Arbeiten keine der publizierten Synthesen die Möglichkeit bot, zu einem späten Zeitpunkt der Synthese des Diazirins eine Carboxylierung durchzuführen. Um dieses Ziel zu ermöglichen, sollte in der anvisierten Synthese sowohl für die Diazirinyl- als auch für die Carbonsäurefunktion ein Bromid als Vorläufer verwendet werden. Die vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten des Bromids sollten einen einfachen Zugang nicht nur zu Carbonsäure **48**, sondern auch noch zu einer breiten Palette weiterer nützlicher Verbindungen ermöglichen.

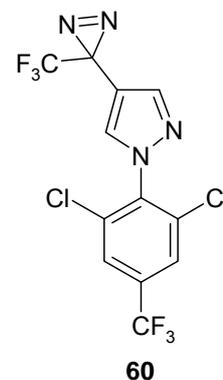
I.3.1 Synthese des Photoaffinitätslabels aus 1,4-Dibrombenzol

Die Synthese startete ausgehend vom preisgünstigen 1,4-Dibrombenzol (**54**), welches durch Grignard-Reaktion der entsprechenden Mg-Verbindung mit Trifluoressigsäureethylester in das Keton **55** überführt wurde.^[48] Nach bereits beschriebener Reaktionsfolge wurde **55** zunächst in das Oxim **56**, dann in Tosylat **57** und schließlich in das Diaziridin **58** überführt (Schema 11). Alle Umsetzungen, auch die in einem Autoklaven in flüssigem Ammoniak durchgeführte Umsetzung des Tosylats zum Diaziridin, sind problemlos in Multigrammmaßstäben (30–40 g Tosylat) durchführbar. Das Diaziridin **58** wurde anschließend problemlos mit *tert*-Butylhypochlorit (*t*-BuOCl) als Oxidationsmittel in das Diazirin **59** überführt.^[46b] In späteren Versuchen zeigte sich, dass die Oxidation mit Iod als Oxidationsmittel in Gegenwart von Triethylamin eine einfachere Versuchsdurchführung bei gleich guten oder besseren Ausbeuten ermöglichte.^[49]

Schema 11: Synthese des *p*-Bromdiazirins **60**.

I.3.2 Versuche zur direkten Carboxylierung des *p*-Bromdiazirins

Nach der erfolgreichen Synthese des Diazirins **59** folgten Versuche zum Lithium-Halogen-Austausch und der anschließenden Carboxylierung (Schema 12). Obwohl sich die Trifluormethyldiazirinyll-Gruppe unter einer ganzen Reihe von Reaktionsbedingungen, so zum Beispiel in Gegenwart von starken Basen oder starken Säuren, als stabil erwiesen hat, war der Versuch des Li-Halogen austausches zu **61** mit *n*-BuLi nicht erfolgreich. Auch Versuche mit *sec*- und *tert*-Butyllithium, sowie unter verschiedenen Reaktionsbedingungen führten nicht zur Zielverbindung **48** (Tabelle 1). Eine Analyse der erhaltenen Reaktionsgemische zeigte, dass die Diazirin-Gruppe unter den Lithiierungsbedingungen^[50] nicht stabil ist. Bei Verwendung von *n*-Butyllithium kommt es zwar teilweise zu einer Umsetzung des Edukts, allerdings bildet sich nicht die gewünschte Titelverbindung, sondern das *n*-Butyladdukt **62**. Im Gegensatz dazu konnten bei der Verwendung von *sec*- bzw. *tert*-Butyllithium in den sehr komplexen Reaktionsgemischen nur die Carboxylierungsprodukte der jeweils eingesetzten Li-Organyle identifiziert werden. Auch wenn bisher keine vergleichbaren Additionen von Li-Organyle an die Diazirinyll-Gruppe beschrieben sind, beobachteten SAMMELSON und CASIDA^[51] beim Versuch der Ortholithierung des Diazirins **60**



ebenfalls nur die Zersetzung des Eduktes, führten dies jedoch nicht explizit auf die Instabilität des Diazirins zurück.

Schema 12: Versuche zur direkten Lithiierung des Bromids **59** mit anschließender Carboxylierung waren nicht erfolgreich.

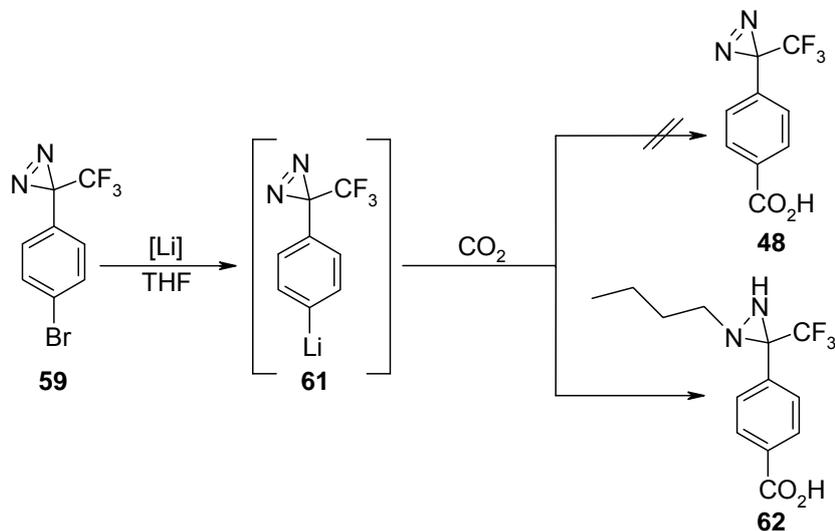


Tabelle 1

Nr	T [°C]	t [h]	[Li]	eq	Add.	Hauptprodukt
1	-95 → -30	11	<i>n</i> -BuLi	1.1	–	62
2	-85	4.0	<i>t</i> -BuLi	2.1	–	–
3	-85 → RT	12	<i>sec</i> -BuLi	1.0	–	Isovaleriansäure
4	-90 → RT	2.5	<i>t</i> -BuLi	1.0	–	Pivalinsäure
5	-90	0.5	<i>sec</i> -BuLi	1.0	HMPA	–

Da sich das Diazirin somit in Gegenwart der nukleophilen Li-Organyle als instabil erwies, wurde versucht, das entsprechende Grignard-Reagenz des Bromids **59** herzustellen (Schema 13). Die ersten Versuche zur Metallierung wurden nach Standardprotokoll^[171b] mit Magnesiumspänen in THF oder Ether und längerem Erhitzen unter Rückfluss durchgeführt (Tabelle 2, Einträge 1 und 2). Anschließend wurde CO_2 , generiert aus Trockeneis, in das Reaktionsgemisch geleitet. Unter diesen Bedingungen konnte aus den Reaktionsgemischen ausschließlich Edukt isoliert werden.

Beim Versuch mit *iso*-Propylmagnesiumbromid (Eintrag 3) konnte als Produkt nur *iso*-Butansäure isoliert werden, was darauf schließen lässt, dass hier ebenfalls keine Ummetallierung stattfand. Um doch noch das gewünschte Grignard-Reagenz von **59** zu

erzeugen, wurden die folgenden Versuche (Einträge 4–7) mit hochreaktiven RIEKE^[52] Mg-Spezies durchgeführt. Diese erhält man durch *in situ* Reduktion von MgCl₂ mit elementarem Kalium als eine schwarze Suspension sehr fein verteilten Magnesiums, wodurch eine immens große Reaktionsoberfläche entsteht. Mit Hilfe der so erhaltenen, hoch reaktiven Magnesiumspezies ist es sogar möglich, 1,4-Dibrombenzol in das Di-Grignard-Reagenz zu überführen. Trotz der erwiesenen Reaktivität der Magnesiumspezies konnten bei keinem der Versuche Hinweise auf eine erfolgreiche oxidative Addition gefunden werden. Um die Reaktivität des erzeugten Rieke-Magnesiums zu überprüfen, wurde *p*-Bromanisol zum Reaktionsgemisch gegeben und anschließend CO₂ durch die Lösung geleitet. Auch bei diesem Versuch konnten weder die zu erwartende Carbonsäure noch das Hydrolyseprodukt isoliert werden.

Schema 13: Verbindung 59 ließ sich nicht in ihre Grignard-Verbindung überführen.

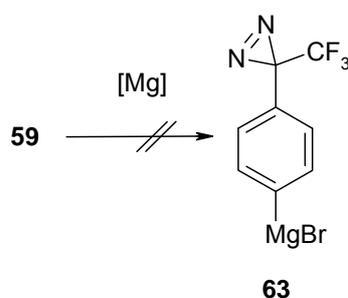


Tabelle 2

Nr	T [°C]	t [h]	Add.	eq	LM	Hauptprodukt
1	Rückfluss	3	Mg	4.0	Et ₂ O	Edukt
2	Rückfluss	4	Mg	4.0	THF	Edukt
3	-30 → RT	3	<i>i</i> -PrMgBr	2.0	THF	<i>iso</i> -Butansäure
4	-110 → RT	16	Rieke-Mg ^a	2.0	THF	Edukt
5	-78	1	Rieke-Mg ^a	4.0	THF	(Zugabe von <i>p</i> -Br-Anisol – keine Rkt.)
6	-110	16	Rieke-Mg ^b	2.0	THF	Edukt
7	-78 → RT	1	Rieke-Mg ^a	4.0	THF	Edukt

a) Generiert aus MgCl₂, KI und Kalium; b) Generiert aus MgCl₂ und K.

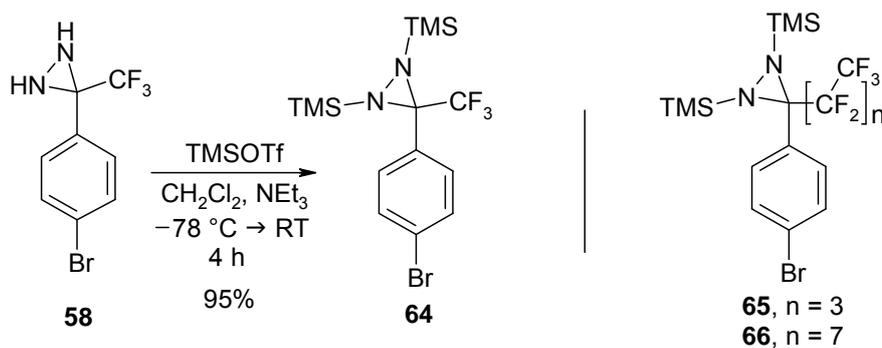
Wahrscheinlich wird die oxidative Addition durch Koordination der Stickstoffatome des Diazirins an die aktivierte Metalloberfläche und die daraus resultierende Desaktivierung des Magnesiums verhindert. Diese Beobachtung wurde auch schon von KNOCHEL und Mitarbeitern für verschiedene Cyanide beschrieben.^[53] Aufgrund der erfolglosen Versuche

zur Carboxylierung, bzw. zum Halogen-Metallaustausch mit Diazirin **60** wurde eine Strategie ausgehend von der stabileren Vorstufe, dem Diaziridin **59**, entwickelt.

I.3.3 Darstellung des zweifach silylierten Diaziridins

Vor der Lithiierung war eine Schützung der beiden aziden Protonen der Diaziridin-Gruppe notwendig. Die gewählte Schutzgruppe sollte dabei zwei Bedingungen erfüllen: Zum Einen sollte sie eine leichte Synthese des zweifach geschützten Diaziridins ermöglichen und zum Anderen sollte schon während der wässrigen Aufarbeitung eine vollständige Entschützung stattfinden. Diese Bedingungen schien die Trimethylsilyl-Schutzgruppe am ehesten zu erfüllen. Um die geeigneten Reaktionsbedingungen zu ermitteln, wurden zunächst zwei orientierende Versuche in NMR-Röhrchen durchgeführt. Bei beiden Reaktionen wurden 5 eq Triethylamin als Base und CDCl_3 als Lösungsmittel verwendet, als Silylierungsreagenz dienten TMSCl bzw. TMSOTf . Der Reaktionsfortschritt wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie im Abstand von 60–90 min verfolgt. Bei Verwendung von TMSCl konnte auch nach 16 h bei RT kein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Reaktion mit TMSOTf nach 3.5 h kein Edukt mehr.

Schema 14: Bis-TMS-geschützte Diazirine **65**, **66** und **67**.



Die TMS-Schützung des Diaziridins **58** wurde unter besonders sorgfältigem Ausschluss von Wasser durchgeführt, da das *Bis*-TMS-Diaziridin **64** als sehr instabil gegenüber Wasserspuren anzusehen war. Die Reaktion wurde in Dichlormethan durchgeführt, als Base diente ein Überschuss Triethylamin (Schema 14). Der Reaktionsverlauf wurde per $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie verfolgt, wofür 0.1 mL Proben aus der Reaktionsmischung entnommen und im Vakuum konzentriert wurden. Bei unvollständigem Umsatz wurden noch 0.5 eq TMSOTf zugesetzt; war der Umsatz vollständig, wurde das Dichlormethan

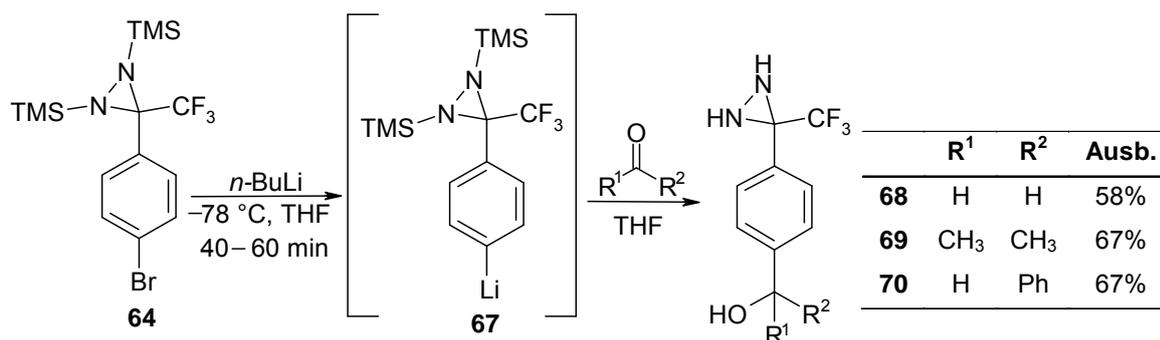
unter vermindertem Druck entfernt und der gelbe, ölige Rückstand mehrmals mit Hexan extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dieser Vorgang wurde so oft wiederholt, bis nach Entfernen des Lösungsmittels ein farbloser Feststoff zurückblieb. Diese Aufarbeitung lieferte das geschützte Produkt in guter Reinheit und in Ausbeuten von ca. 80%. Bei Verwendung von Benzol im ersten Extraktionsschritt konnte die Ausbeute noch deutlich gesteigert werden (95%), was wohl auf die bessere Löslichkeit der Produkte in Benzol und somit geringere Verluste während der ersten Extraktion zurückzuführen ist. Das *Bis*-TMS-Diaziridin **64** zeigte bei Lagerung bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach bis zu zehn Tagen keinerlei Zersetzungserscheinungen.

Aktuelle Versuche zur Synthese der perfluorierten Verbindungen **65** und **66** deuten darauf hin, dass die *Bis*-TMS-Diaziridinyl-Gruppe in Abwesenheit von Säuren gegenüber Wasser recht stabil ist und problemlos eine wässrige Aufarbeitung überstehen kann. Sollte sich diese Erkenntnis auch für **64** bestätigen lassen, würde dies den Zugang zur Carbonsäure **48** noch einmal erheblich vereinfachen.

I.3.4 Umsetzung des aus dem silylierten Diaziridin gewonnen Lithiumorganyls mit verschiedenen Elektrophilen

Nach der erfolgreichen Synthese des *Bis*-TMS-Aziridins **64** wurde zunächst die Stabilität der Verbindung unter den Reaktionsbedingungen der Lithiierung überprüft. Hierzu wurde eine kleine Probe des geschützten Aziridins **64** in THF gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*-Butyllithium versetzt. Nach 3 h Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde das Reaktionsgemisch mit 10 eq Deuteriumoxid versetzt. Standardmäßige, wässrige Aufarbeitung ergab das deuterierte Reaktionsprodukt in zufriedenstellender Reinheit und quantitativer Ausbeute. Um die Reaktivität des Li-Organyls **68** zu untersuchen, wurde es mit verschiedenen Elektrophilen zur Reaktion gebracht (Schema 15). Die Umsetzungen des Li-Organyls mit Benzaldehyd und Aceton lieferten nach Chromatographie erwartungsgemäß die Alkohole **70** und **71** in zufrieden stellenden Ausbeuten. Die Reaktion mit Formaldehyd gestaltete sich etwas schwieriger. Zunächst wurde gasförmiger Formaldehyd, welcher durch Erhitzen von Paraformaldehyd gewonnen wurde, über einen Teflonschlauch direkt in die Reaktionslösung mit dem Li-Organyl geleitet.

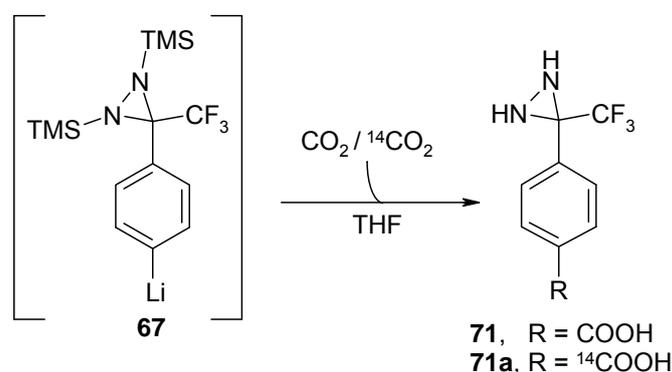
Schema 15: Umsetzung des Li-Organyls **68** mit verschiedenen Elektrophilen.



Das eingeleitete Formaldehyd-Gas polymerisierte jedoch sofort und aus dem resultierenden polymeren Reaktionsgemisch konnte kein Produkt isoliert werden. Das Problem der sofortigen Polymerisation konnte durch Verwendung einer nach SCHLOSSER frisch hergestellten Formaldehyd-Lösung umgangen werden.^[54] Dabei wird aus einer Paraformaldehyd-Suspension in THF und katalytischen Mengen Bortrifluorid-Etherat, azeotrop eine THF-Lösung abdestilliert, welche monomeren Formaldehyd in einer Konzentration von etwa 0.7 mol/L enthält. Die Lösung kann, Lagerung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorausgesetzt, etwa drei Tage lang eingesetzt werden. Mit dieser Formaldehydlösung konnte **68** in 58% Ausbeute isoliert werden. Nachdem durch diese Versuche Stabilität und Reaktivität des Li-Organyls **67** bewiesen waren, konnte die Carboxylierung in Angriff genommen werden.

I.3.5 Carboxylierung des lithiierten Diaziridins

Schema 16: Synthese der Diaziridine **71** und **71a**.



Um ausreichend Material für die parallel verlaufenden Versuche zur Derivatisierung der verschiedenen Naturstoffe bereitstellen zu können (siehe Kap I.4), wurde zunächst versucht, die Ausbeute der Carboxylierung bezüglich des geschützten Diaziridins **64** zu optimieren. Einträge 1–3 in Tabelle 3 zeigen eine exemplarische Auswahl an Reaktionen

aus dieser Versuchsreihe. Das geschützte Diaziridin **64** wurde in THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit *n*-Butyllithium versetzt. Nach 30–45 min Rühren bei -78 °C wurde über einen Teflonschlauch für ca. 30 min gasförmiges CO_2 in die Reaktionslösung eingeleitet, welches in einem separaten Kolben aus Trockeneis freigesetzt wurde. Bei der Versuchsauswertung zeigte sich, dass die Ausbeuten teils erheblich variierten, dies ist wahrscheinlich weniger auf die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen, sondern eher auf Probleme in der Trocknung des CO_2 -Gasstroms zurückzuführen. Versuche mit CaCl_2 , KOH oder Blaugel als Trockenmittel lieferten nicht zufriedenstellende oder nicht reproduzierbare Ausbeuten. Durch Überleiten des CO_2 -Stroms über aktiviertes Molekularsieb (3 Å , $t > 5\text{ h}$, $T > 250\text{ °C}$, $p < 0.1\text{ mbar}$) und Verwendung von frisch generiertem TMS-Aziridin **64** konnte die Ausbeute auf 89% gesteigert werden. Für die Carboxylierung von **64** mit aus radioaktivem $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ freigesetztem $^{14}\text{CO}_2$ war es notwendig, den Reaktionsaufbau so anzupassen, dass eine möglichst hohe Ausbeute bezüglich des eingesetzten Bariumcarbonat erzielt werden konnte. Als besonders schwierig gestaltete sich dabei, das aus dem Bariumcarbonat generierte CO_2 zuverlässig und möglichst quantitativ in die Reaktionslösung einzubringen, welche das Li-Organyl **67** enthielt.

Tabelle 3: Versuchsreihe zur Carboxylierung von **64**.

Nr.	eq (64)	eq (<i>n</i> BuLi)	Zeit [h]	T ₁ [°C]	T ₂ [°C]	A [%]
1	1.00	1.10	16	–	$-78 \rightarrow \text{RT}$	35 ^a
2	1.00	1.00	4.0	–	$-95 \rightarrow -30$	40 ^a
3	1.00	1.05	16	–	-78	89 ^a
4^c	4.01	4.00	0.5	-196	$-95 \rightarrow \text{RT}$	50 ^b
5^c	2.00	1.95	1.0	-120	$-120 \rightarrow \text{RT}$	20 ^b
6	2.45	2.45	2.0	-196	$-196 \rightarrow \text{RT}$	22 ^b
7	2.51	2.50	6.0	-196	$-120 \rightarrow \text{RT}$	26 ^b
8	2.48	2.32	5.0	–	$-78 \rightarrow \text{RT}$	72 ^b
9^d	3.30	3.14	5.0	–	$-78 \rightarrow \text{RT}$	78 ^b

a) Ausbeute bezogen auf *Bis*-TMS-Diaziridin **64**; b) Ausbeute bezogen auf BaCO_3 ; c) Trocknung des CO_2 -Stroms mit Trockenrohr; d) $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ verwendet; T₁ Ausfrieretemperatur für CO_2 ; T₂ Reaktionstemperatur.

In den ersten Versuchen wurde das durch konz. Schwefelsäure freigesetzte CO_2 mit einem Teflonschlauch in einen Schlenkkolben geleitet, wo es bei Temperaturen von -196 , bzw. -120 °C einkondensiert wurde. Danach wurde, per Spritze oder Teflonschlauch, die Li-Organyl-Lösung in den Kolben gegeben. Ein Problem hierbei war, dass sich das Li-

Organyl beim Transfer in den Schlenkkolben, welcher das ausgefrorene CO_2 enthielt, zu stark erwärmte. Die Folge war eine Verfärbung der Reaktionslösung zu einem kräftigen Dunkelblau oder -grün, was auf Zersetzungsreaktionen schließen ließ. Diese Annahme wurde durch die mäßigen Ausbeuten bestätigt (Einträge 4–7). Deshalb wurde das aus dem Bariumcarbonat freigesetzte CO_2 in den folgenden Versuchen mit einem Teflonschlauch direkt in die Reaktionslösung geleitet. Zur Optimierung der Ausbeute wurden verschiedene Versuchsanordnungen bezüglich CO_2 -Trocknung (konz. H_2SO_4 , CaCl_2 , Blaugel, Kältebad), Gaseinleitung (Schläuche, Septen, Fritten etc.), Temperatur bei Gaseinleitung (-100 bis -78 °C) sowie Reaktionstemperatur und -zeit getestet.

Als Ergebnis dieser Versuche ergab sich für die Umsetzungen mit $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ der in Abbildung 10 gezeigte Versuchsaufbau. Die in der Abbildung gezeigte Anordnung entspricht exakt dem Versuchsaufbau für die Reaktionen mit radioaktivem Material. Für die Umsetzungen mit „kaltem“ BaCO_3 diente als Vorratsgefäß (4) ein 10 mL Einhalskolben, welcher durch ein Septum verschlossen war.

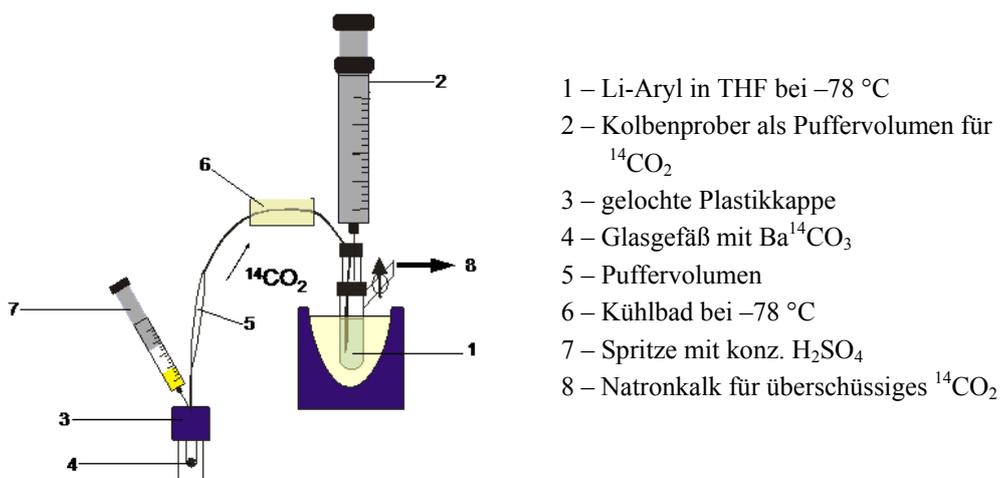


Abbildung 10: Experimenteller Aufbau der Carboxylierung mit radioaktivem $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$.

Das geschützte Aziridin **64** wurde in einem Schlenkrohr (1) vorgelegt, auf -78 °C gekühlt und mit *n*-BuLi versetzt. An das Schlenkrohr, welches durch ein Septum verschlossen war, wurde ein Kolbenprober (2) angeschlossen, welcher als Puffervolumen diente. Die Verschlusskappe (3) des Glasgefäßes (4), welches das $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ enthielt, wurde durchbohrt und zwischen Deckel und Glasflasche wurde ein zweites Gummiseptum eingefügt. Über einen Teflonschlauch wurde das Vorratsgefäß (4) mit dem Reaktionskolben verbunden. Um zu verhindern dass Säurespuren durch den Teflonschlauch in das Reaktionsgefäß gelangten, wurde ein Puffervolumen (beidseitig ausgezogene Glaspipette, 5) eingefügt und

außerdem ein ca. 10 cm langes Teilstück auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt (6). Mit einer Einwegspritze (7) wurden zwei Tropfen konz. Schwefelsäure zum $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ gegeben und so die Carboxylierung gestartet. Nach dem Ende der Gasentwicklung wurde vorsichtig die restliche Säure (insgesamt 2 mL) zugegeben und 10–15 min gerührt. Als die Gasentwicklung beendet war, wurde der Teflonschlauch mit einer Gefäßklemme verschlossen und das Reaktionsgemisch weitere 5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet. Um ein Entweichen von nicht reagiertem $^{14}\text{CO}_2$ zu verhindern, wurde die Apparatur mit Stickstoff gespült und der Gasstrom über Natronkalk geleitet. Nach wässriger Aufarbeitung erhielt man das carboxylierte Produkt, welches für weitere Umsetzungen ausreichend rein war (siehe Experimentellen Teil). Die guten Ausbeuten an Diaziridincarbonsäure **71** in der nicht-radioaktiven Testreaktion (72%, Eintrag 8, Tabelle 3) konnten durch Verwendung eines größeren Überschusses an Li-Organyl **67** (3.3 eq) bei der „heißen“ Reaktion sogar noch einmal leicht auf 78% des freigesetzten $^{14}\text{CO}_2$ gesteigert werden. So konnten aus 50 mCi (0.91 mmol) $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ 165 mg des ^{14}C -Diaziridins **71a** gewonnen werden.

I.3.6 Oxidation des Diaziridins zum Diazirin

Für die Oxidation des Diaziridins **71** zum Diazirin **48** (Schema 17) wurden verschiedene Oxidationsmittel getestet (Tabelle 4). Oxidationsversuche mit *tert*-Butylhypochlorit,^[46b] Braunstein^[55] und Ag_2O ^[56] lieferten keinen Umsatz und es wurde jeweils nur das verwendete Edukt zurückgewonnen (Einträge 1–3). Warum die Oxidation mit *tert*-Butylhypochlorit, welches ja für das Diaziridin **58** schon gute Ergebnisse geliefert hatte, hier keinen Umsatz lieferte, ist unklar. Eventuell war das eingesetzte Hypochlorit nicht mehr reaktiv genug. Unabhängig davon konnte die Oxidation mit Iod als Oxidationsmittel in Gegenwart von Triethylamin realisiert werden. Die zunächst geringe Ausbeute (Eintrag 4) ist auf Verluste während der chromatographischen Aufreinigung zurückzuführen. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen (Eintrag 5) konnte in einer einfachen Reaktionsdurchführung zuverlässig und in annähernd quantitativer Ausbeute das Oxidationsprodukt, Diazirin **48** isoliert werden. Dazu wurde das Diaziridin **71** in Methanol gelöst und mit Triethylamin versetzt.

Schema 17: Oxidation der Diaziridine **71** und **71a** zu den entsprechenden Diazirinen.

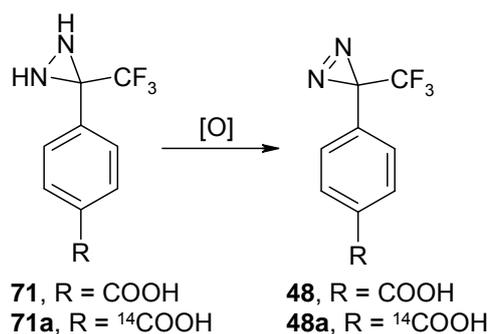
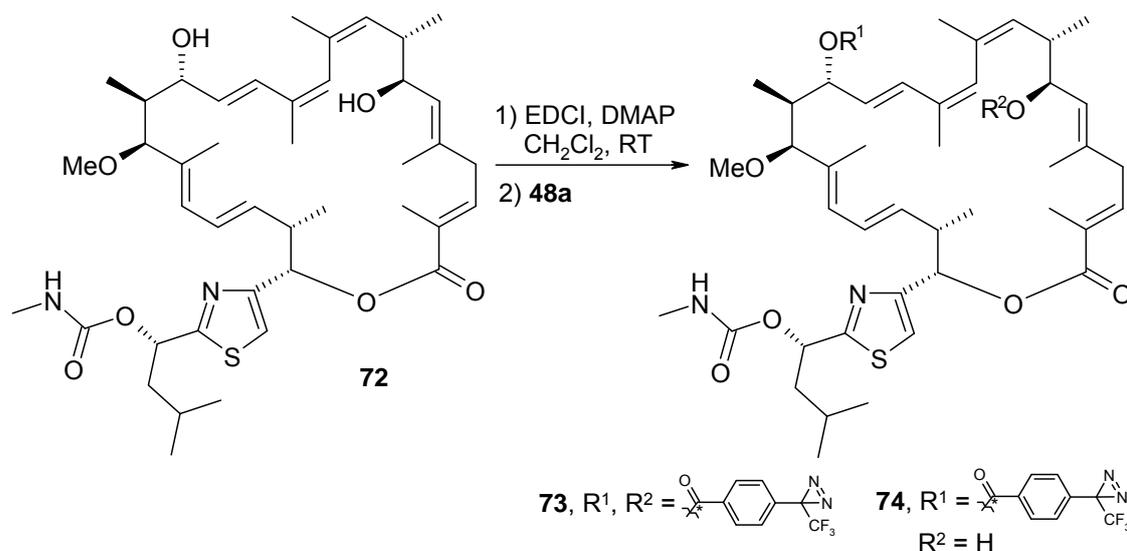


Tabelle 4: Variation der Oxidationsmittel und Reaktionsbedingungen.

Nr	E	[O]	Zeit [h]	Lm	B	T [°C]	Beob.
1	71	<i>t</i> -BuOCl	4.5	MeOH	NaHCO ₃	-78 → RT	Edukt
2	71	MnO ₂	2.0	THF	NEt ₃	0 → RT	Edukt
3	71	Ag ₂ O	5.0	EtOH	NEt ₃	RT	Edukt
4	71	I ₂	3.5	MeOH	NEt ₃	RT	32% ^a
5	71	I ₂	0.5	MeOH	NEt ₃	RT	99% ^b
6	71a	I ₂	0.5	MeOH	NEt ₃	RT	83% ^b

a) Chromatographische Reinigung; b) Basische Extraktion.

Dann wurde solange eine methanolische Iodlösung zugegeben, bis eine rot-braune Färbung bestehen blieb und anschließend noch 20–30 min unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Nach basischer Extraktion, Ansäuern, Reextraktion mit Diethylether, Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels war Diazirin **48** rein genug für weitere Umsetzungen. Auf eine chromatographische Reinigung konnte hierbei verzichtet werden, dies war insbesondere für die Reaktionsdurchführung mit dem radioaktiven Diazirin **48a** (Eintrag 6) ein wichtiger Vorteil, da dadurch die Mengen des zu entsorgenden radioaktiven Abfalls reduziert werden konnten. Die spezifische Radioaktivität des Diazirins **48a** wurde zu 44.11 mCi/mmol bestimmt und das Produkt wurde bei -18 °C in einer Dichlormethanolösung der Konzentration 4 mCi/mL gelagert. Die gute Haltbarkeit der Photoaffinitätslabel **48** bzw. **48a** wurde dadurch unter Beweis gestellt, dass mehr als ein Jahr nach der Synthese beider Verbindungen im Rahmen einer Kooperation mit dem HKI Braunschweig der selektive V-ATPase Inhibitor Archazolid^[57] **72** erfolgreich mit dem Azirin **48a** für Photoaffinitätsstudien derivatisiert werden konnte (Schema 18).^[58] Die spezifischen Aktivitäten betragen exzellente 78.0 mCi/mmol für **74** bzw. 147.6 mCi/mmol für das zweifach substituierte Derivat **73**.

Schema 18: Kupplung des Photoaffinitätslabels **48a** an das Archazolid (**72**).


I.4 Kupplung des Photoaffinitätslabels an die V-ATPase Inhibitoren

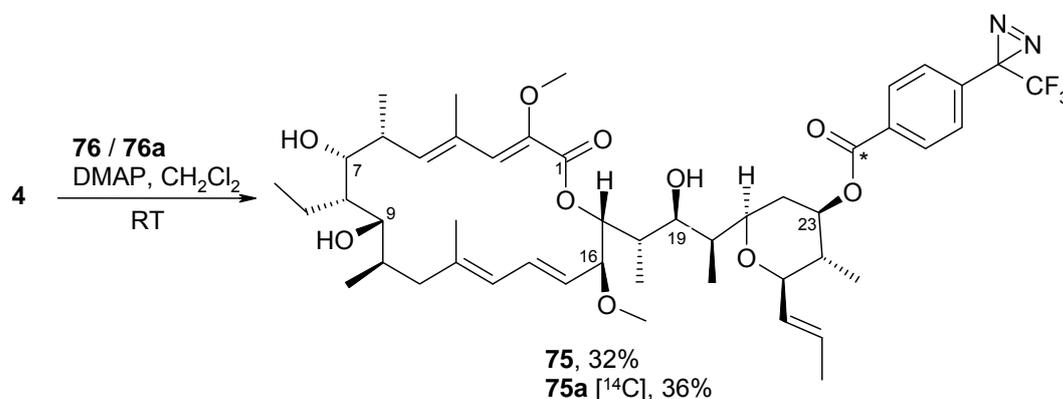
Alle Naturstoffe, ausgenommen Apicularen (**85**), wurden von der Arbeitsgruppe S. GROND zur Verfügung gestellt. Das Apicularen (**85**) wurde im Rahmen einer Kooperation vom Helmholtzzentrum für Infektionsforschung in Braunschweig geliefert. Die Reaktionen erfolgten unter Lichtausschluss und alle Manipulationen mit radioaktivem Material wurden, unter Berücksichtigung entsprechender Sicherheitsmaßnahmen, im Sicherheitsbereich des Isotopenlabors des Physikalisch-Chemischen Institutes der Universität Göttingen durchgeführt.

I.4.1 Synthese der Concanolidderivate

Auf Grundlage der in der Einleitung diskutierten SAR-Studien sollte das Concanolid A (**4**) an der 23-OH Gruppe funktionalisiert werden, wodurch eine ausreichend hohe biologische Aktivität des derivatisierten Naturstoffes gewährleistet werden sollte. Glücklicherweise hatten vorangegangene Untersuchungen bereits gezeigt, dass die sekundäre Hydroxyfunktion an C-23 in Veresterungen eine deutlich höhere Reaktivität besitzt als jene an C-7, C-19 und C-9.^[30,31] Die verringerte Reaktivität aller Hydroxyfunktionen außer der außerhalb des Makrolactons liegenden 23-OH, ist wohl auf eine Stabilisierung durch intramolekulare Wasserstoffbrücken (19-OH) sowie auf eine Vorzugskonformation

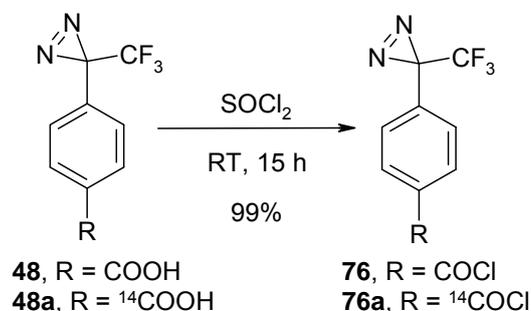
zurückzuführen, in der die betreffenden Hydroxyfunktionen sterisch abgeschirmt sind (7-OH, 9-OH).^[30,17a] Dadurch sollte eine gezielte Funktionalisierung an 23-OH auch ohne intermediäre Schützung möglich sein.

Schema 19: Derivatisierung des Concanolids **4**.



Um die Stabilität des Concanolids gegenüber den für die Veresterung verwendeten Reaktionsbedingungen zu überprüfen, wurde zunächst eine Probe (~1 mg) in Dichlormethan gelöst und mit jeweils einer Spatelspitze *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid (EDCI), *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) und Diazirin **48** versetzt. Dann wurde bei RT gerührt und der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach 2 h Rühren war auf den Dünnschichtchromatogrammen kein definierter Spot mehr zu erkennen. Da Concanolid **4** unter diesen Reaktionsbedingungen nicht stabil zu sein schien, wurde eine zweite Testreaktion mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) als Wasserfänger durchgeführt. Das Ergebnis war jedoch das gleiche wie mit EDCI.

Schema 20: Herstellung der Säurechloride **76** und **76a**.



Deshalb wurde das reaktivere Säurechlorid **76** des Diazirins **48** synthetisiert, welches nicht den Einsatz von EDCI oder DCC erfordert (Schema 20). Für die Synthese der Säurechloride **76** und **76a** erwies sich Thionylchlorid als das Reagenz der Wahl.^[59] Damit

konnte, anders als mit Oxalylchlorid, nach 15 h Rühren bei RT vollständiger Umsatz zu den Säurechloriden **76** und **76a** erzielt werden. Dabei war die Versuchsdurchführung denkbar einfach: Die Carbonsäuren wurden in Thionylchlorid gelöst und man ließ über Nacht und unter Lichtausschluss bei RT rühren. Beim Entfernen des überschüssigen Thionylchlorids unter verringertem Druck musste jedoch sehr sorgfältig auf den Druck geachtet werden. So zeigte sich, dass sich die Säurechloride **76** und **76a** schon bei Drücken <10 mbar langsam verflüchtigen. Ist der Druck jedoch zu hoch gewählt, bleiben Säurespuren zurück, welche zu Problemen in den Reaktionen mit den teils sehr empfindlichen Naturstoffen führen können (siehe unten). Bei einem Druck von 40 mbar konnte das überschüssige Thionylchlorid zuverlässig entfernt und die Säurechloride **76** und **76a** in annähernd quantitativen Ausbeuten isoliert werden. Nach der erfolgreichen Synthese der Säurechloride konnte nun die Derivatisierung des Concanolids **4** durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5

Nr	PAL		DMAP [eq]	LM	t [h]	Ausbeute [%]	
		eq				75(a)	4
1	76	10	12	DCM	20	–	11
2	76	2.9	3.5	DCM	15	–	–
3	76	1.8	5.3	DCM/NEt ₃	15	32	38
4	76a	4.9	6.3	DCM/NEt ₃	7	36	31

Aus den ersten Versuchen (Einträge 1 und 2) konnte kein Zielprodukt isoliert werden, weil in der Benzoylchloridlösung wahrscheinlich noch Säurespuren enthalten waren. Die isolierten Zersetzungsprodukte konnten zwar nicht eindeutig identifiziert werden, allerdings wurden im Versuch zu Eintrag 2 zwei Verbindungen isoliert, welche im ¹H-NMR Spektrum kein Signal für die 16-OMe Gruppe aufwiesen. Dies lässt auf eine Säurekatalysierte Abspaltung von Methanol schließen. Durch eine sorgfältigere Entfernung des überschüssigen Thionylchlorids sowie die Verwendung von Triethylamin als Lösungsmittelbestandteil bzw. eines Überschusses an DMAP (Eintrag 4) wurden diese Probleme überwunden und die Zielprodukte **75** und **75a** erfolgreich synthetisiert. Die derivatisierten Naturstoffe konnten nach Säulenchromatographie an Kieselgel in 32% Ausbeute für **75** bzw. 36% für **75a** (52% Ausbeute bezogen auf 69% Umsatz) isoliert werden. Außer den Zielprodukten wurde bei beiden Umsetzungen jeweils etwa ein Drittel

des eingesetzten Naturstoffes reisoliert. Die zurückgewonnenen Edukte waren rein genug für weitere Umsetzungen. Die spezifische Aktivität des radioaktiven Derivates **75a** wurde mit einem Flüssigkeitsszintillations-messgerät zu 40 mCi/mmol bestimmt.

I.4.2 Synthese der Bafilomycinderivate

Die Derivatisierung des Macrolids **2** wurde nach einem Standardprotokoll^[34] durch eine EDCI-vermittelte Veresterung in Gegenwart von DMAP erreicht, wodurch das Produkt in Ausbeuten >40% isoliert werden konnte (Tabelle 6). Trotz Zugabe größerer Mengen des Diazirins **48** und EDCI sowie verlängerter Reaktionszeiten (Eintrag 1) konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Auch die Verwendung größerer Mengen DMAP führte nicht zu einer besseren Ausbeute (Eintrag 2).

Schema 21: Herstellung der Bafilomycinderivate **77** und **77a**.

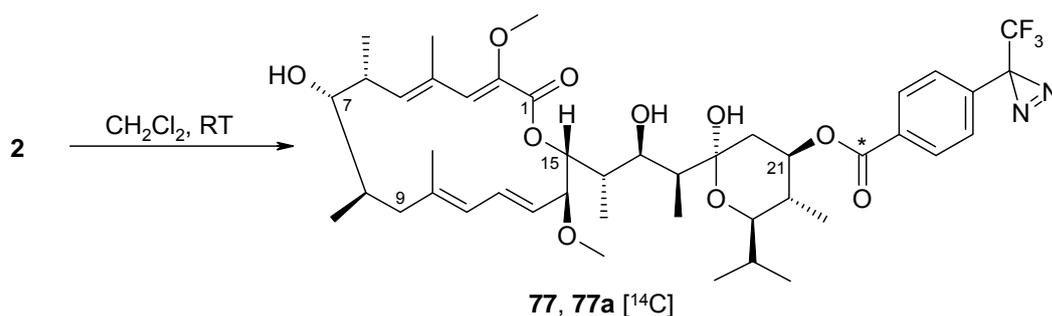


Tabelle 6

Nr	PAL	DMAP	EDCI	LM	t [h]	Ausbeute [%]		
						[eq]	[eq]	(75)
1	48	2.90	kat.	>10	DCM	50	42	34
2	48	2.08	2.43	2.20	DCM	16	41	22
3	76	2.14	4.91	–	DCM/Pyr	18	–	–
4	76	4.50	kat.	–	DCM/Pyr	12	–	–
5	48a	2.00	2.05	2.05	DCM	16	41	31

Um doch noch vollständigen Umsatz zu erreichen, wurde Bafilomycin **2** mit dem Säurechlorid **76** zur Reaktion gebracht. Aus diesen Versuchen (Einträge 3 und 4) konnten jedoch nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte isoliert werden. Die Reaktion mit

dem radioaktiven Diazirin **48a** lieferte das Zielprodukt **77a** in 41% Ausbeute, wobei auch hier 31% des eingesetzten Naturstoffes reisoliert werden konnten (59% Ausbeute bezogen auf 69% Umsatz). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über eine kurze Kieselgelsäule, eine aufwendige und kostenintensive HPLC-Trennung war nicht notwendig. Das Zielprodukt **77a** besaß eine spezifische Aktivität von 34 mCi/mmol.

I.4.3 Synthese verschiedener Kendomycinderivate und deren Kupplung mit dem Photoaffinitätslabel

Das in Abbildung 11 gezeigte Macrolid Kendomycin (**78**) wurde erstmals in einem Japanischen Patent von 1996 beschrieben und später in der Arbeitsgruppe ZEECK aus dem Stamm *Streptomyces violaceoruber* isoliert.^[60] Neben einer bemerkenswerten antibiotischen und cytotoxischen Aktivität besitzt **78** auch eine Hemmwirkung gegenüber V-ATPasen, was es für die im Folgenden beschriebenen Photoaffinitätsstudien interessant machte.^[61] In einer Reihe von Vorversuchen mit dem Kendomycin zeigte sich, dass die direkte Veresterung des Naturstoffes mit EDCI bzw. DCC und DMAP nicht möglich war, da das Kendomycin in Gegenwart von DMAP nicht stabil zu sein schien: Wurde zu einer Lösung von **78** in Dichlormethan DMAP zugesetzt, verfärbte sich die ursprünglich gelbe Reaktionslösung sofort tiefblau und die anschließende Reaktion mit EDCI oder DCC und Diazirin **48** führte zu keinen isolierbaren Verbindungen.

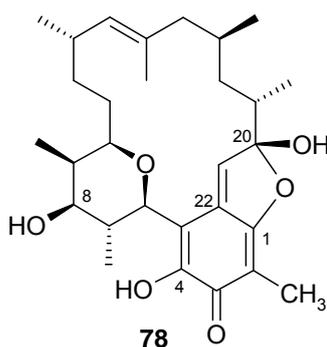


Abbildung 11: Das Kendomycin **78**, ein verhältnismäßig neuer Vertreter der V-ATPase-Inhibitoren.

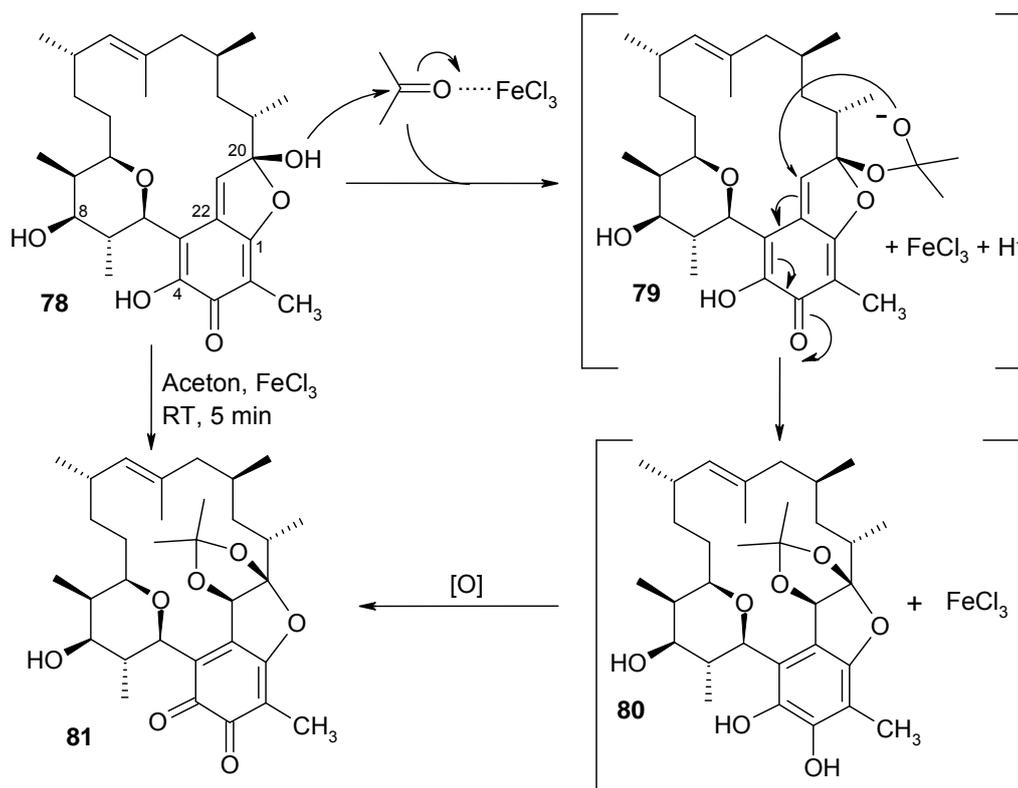
Bei späteren Versuchen in der Arbeitsgruppe GROND wurde diese Beobachtung näher untersucht, jedoch konnte aus den blauen Reaktionslösungen nach Aufarbeitung nur das eingesetzte Edukt **78** isoliert werden. Dies lässt auf eine reversible Deprotonierung des

Kendomycins (**78**) und eine daraus entstehende blaue, anionische Verbindung schließen. Die Tatsache, dass dieses Phänomen mit anderen Basen nicht (z.B. NEt_3) oder sehr viel schwächer (z.B. Pyridin) zu beobachten ist, könnte auch auf nicht-kovalente Wechselwirkungen zwischen den π -Elektronen des DMAP und denen des Kendomycins zurückzuführen sein. Aufgrund der Tatsache, dass sich das Kendomycin (**78**) nicht direkt funktionalisieren ließ, wurden zwei Derivate hergestellt, die gegenüber den Reaktionsbedingungen der Veresterung stabil waren.

I.4.3.1. Synthese des Kendomycin-Acetonids und dessen Kupplung mit dem Photoaffinitätslabel

Das Acetonid **81** wurde analog der von H. BODE publizierten Synthesevorschrift hergestellt.^[62] Dabei wird das Kendomycin (**78**) bei RT in Aceton gelöst und mit einem Überschuss an FeCl_3 versetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie erhielt man Acetonid **81** in mäßigen Ausbeuten von bis zu 25%. Ein möglicher Mechanismus für diese Reaktion ist in Schema 22 dargestellt. Dabei kommt es zuerst zu einem nukleophilen Angriff der Hydroxylfunktion an C-20 auf ein Acetonmolekül. Das so gewonnene Intermediat **77** bildet über einen intramolekularen nukleophilen Angriff auf C-21 das aromatische 1,2-Diol **78**, welches durch Oxidation, wahrscheinlich durch Luftsauerstoff, das Chinon **79** bildet.^[63] Die Stereokonfiguration des Hauptisomers wurde durch H. BODE mittels moderner spektroskopischer Methoden bestätigt. Aus den Untersuchungen der Rohprodukte der Acetonidbildung lässt sich schließen, dass noch weitere Diastereomere gebildet werden. Diese Minderkomponenten (ca. 10% des Rohproduktes) konnten jedoch chromatographisch nicht sauber aufgereinigt werden, weshalb die Bestimmung der Konfiguration dieser Isomere nicht möglich war. Versuche, die Ausbeute der Acetonidbildung durch Variation der Reaktionstemperatur und der verwendeten Äquivalente Eisen(III)-Chlorid zu erhöhen, waren nicht erfolgreich. Für die Photoaffinitätsstudien wurde die Hydroxyfunktion an C-8 mit Azirin **48** verestert (Schema 23). Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Schema 22: Möglicher Mechanismus der Acetonidbildung aus Kendomycin (78).



Schema 23: Kupplung der Säurechloride 76 und 76a an das Kendomycin-Acetonid 81.

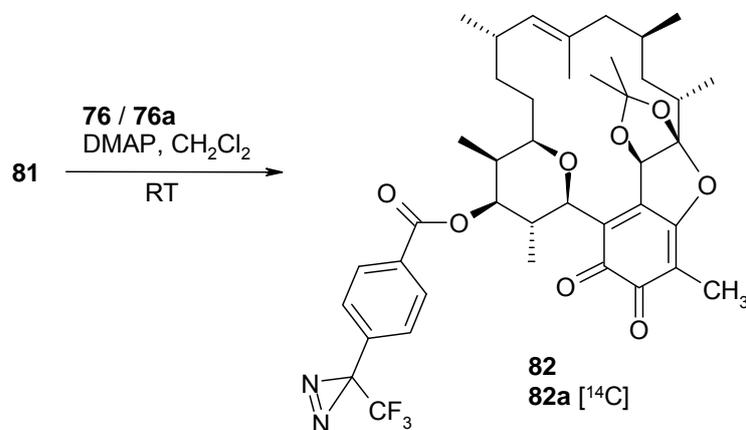


Tabelle 7

Nr	PAL	DMAP	LM	t	A
	[eq]	[eq]			[%]
1	76	2.5	DCM/Pyr	6.0 h	–
2	76	2.5	DCM	20 min	–
3	76	4.5	DCM/NEt ₃	3.5 h	14
4	76	1.5	DCM	20 min	49
5	76a	2.1	DCM	25 min	37

Die Versuche zeigten, dass sich zu lange Reaktionszeiten (Eintrag 1) sowie ein zu geringer Überschuss an DMAP (Eintrag 2) nachteilig auf die Ausbeuten auswirken. Dies ließ darauf schließen, dass **81** unter den Reaktionsbedingungen nur mäßig stabil war. Dementsprechend konnte die beste Ausbeute (49%) mit einem großen Überschuss DMAP (13 eq) und einer Reaktionszeit von nur 20 min (Eintrag 4) erzielt werden. Nach dem Ende der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch direkt auf eine präparative DC-Platte aufgetragen. Durch die kräftige, rote Eigenfarbe war die Detektion des Produktes sehr einfach, die ja aufgrund der Diazirinfunktion nicht unter UV-Licht erfolgen konnte. Bei der Umsetzung des Kendomycin-Acetonids **81** mit dem radioaktiven Label **76a** konnte die Zielverbindung **82a** in 37% Ausbeute und mit einer spezifischen Aktivität von 42.3 mCi/mmol isoliert werden.

I.4.3.2. Synthese des Diaziriny-Kendomycin-Methylacetals

Zunächst erfolgte die Säure-katalysierte Synthese des Kendomycin-Methylacetals **83** (Schema 24, Tabelle 8). Dazu wurde Kendomycin (**78**) in Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach einer Reaktionszeit von drei Tagen war der Umsatz vollständig. Die Aufreinigung per Kieselgelsäule lieferte **83** in einer mäßigen Ausbeute von 48% (Eintrag 4), was darauf schließen ließ, dass es gegenüber Kieselgel nur leidlich stabil war. Die Aufreinigung durch direktes Auftragen des Reaktionsgemisches auf eine Sephadex-LH 20 Säule (MeOH, LH-20) lieferte **83** in quantitativer Ausbeute als gelben, amorphen Feststoff. Dabei ist bemerkenswert, dass dieses als diastereomerenreine Verbindung gebildet wurde. Obwohl die Konfiguration des Acetals **83** nicht einwandfrei spektroskopisch bewiesen wurde, ist es sehr wahrscheinlich, dass es in der abgebildeten Konfiguration vorliegt. Diese entspricht der Konfiguration des Naturstoffes, von dem bisher keine Diastereomere beschrieben wurden. Es ist also recht wahrscheinlich, dass die untere Seite des Kendomycins durch eine entsprechende Faltung des Moleküls sterisch so abgeschirmt ist, dass von der Unterseite kein nukleophiler Angriff auf C-20 erfolgen kann. Für die Kupplung des Kendomycin-Me-Acetals **83** mit Diazirin **48** (Tabelle 9) wurde DCC als Wasserfänger verwendet, da sich **83** in Gegenwart von EDCI zersetzte. Nach Größenausschlusschromatographie an Sephadex LH-20 mit Methanol als Eluent erhielt man zwei Fraktionen. Die erste Fraktion enthielt neben dem Produkt **84** größere Mengen eines weißen Feststoffes, welcher sich später als Hydrolyseprodukt (*N,N*-Dicyclohexylharnstoff) des DCC herausstellte. Durch Zugabe von Pentan und anschließende Filtration konnte diese Verunreinigung leicht abgetrennt werden. Nach Entfernen des

Pentans erhielt man so die Zielverbindung **84** in 48% Ausbeute. Das Acetal **84** ist, genau wie Naturstoff **78**, ein gelber, amorpher Feststoff. Die zweite Fraktion enthielt ein Gemisch aus Edukt (ca. 32%) und dem Methylester des Azirins **48**.

Schema 24: Herstellung des Me-Acetals **83**, sowie Kupplung mit den Photoaffinitätslabeln **48** und **48a**.

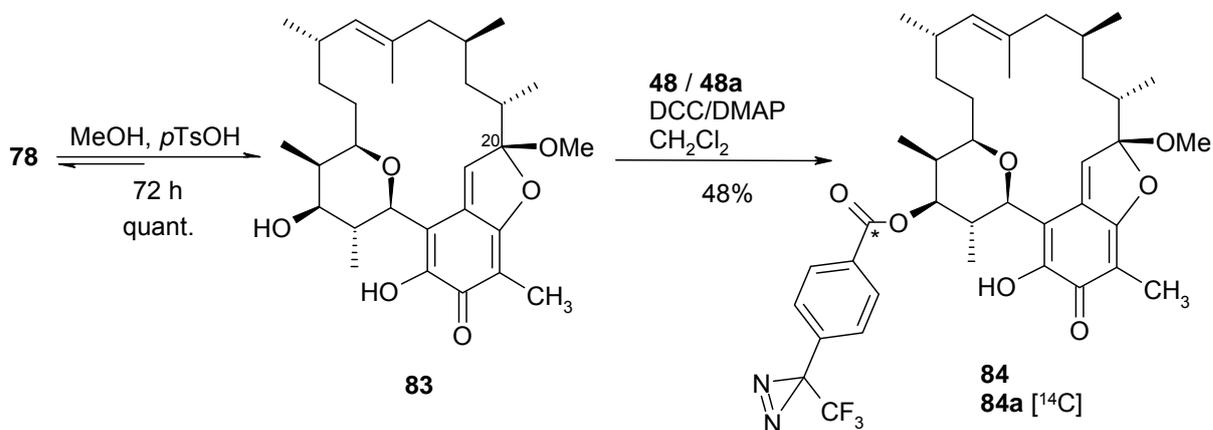


Tabelle 8: Herstellung des Me-Acetals **83**.

Nr	Kat.	t [h]	A [%]	Bemerk.
1	CeCl ₃	24	–	Edukt
2	CSA	12	–	Edukt
3	PPTs	12	–	Edukt
4	<i>p</i> -TsOH	72	48	KG-Säule
5	<i>p</i> -TsOH	72	quant.	LH-20

Tabelle 9: Kupplung der Photoaffinitätslabel **48** und **48a** an das Me-Acetal **83**.

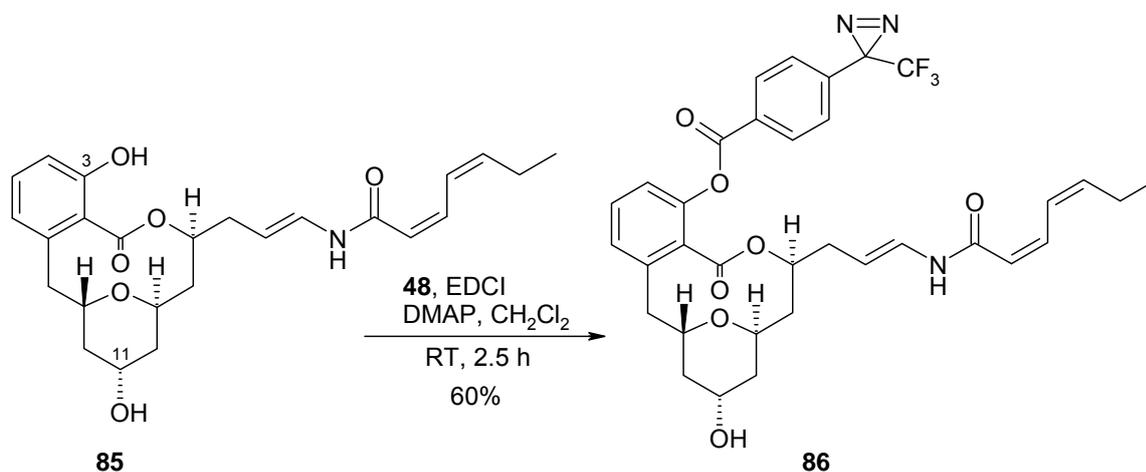
Nr	PAL		DMAP		t [h]	A [%]	Bemerk.	
	[eq]	[eq]	[eq]	[eq]				
1	48	2.0	2.0	EDCI	2.0	5.0	–	Zersetz.
2	48	1.2	8.0	EDCI	2.0	2.5	–	Zersetz.
3	48	3.0	3.5	DCC	1.5	24	–	Testrkt.
4	48	2.0	2.3	DCC	2.6	16	48	LH-20
5	48a	2.0	2.3	DCC	2.6	16	–	LH-20

Die Umsetzung mit dem radioaktiven Azirin **48a** wurde nach fast identischen Reaktionsbedingungen durchgeführt, lieferte jedoch aus unbekanntem Gründen nicht die Zielverbindung **82a**, sondern nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte.

I.4.4 Synthese des Diazirinyl-Apicularens

Das antibiotische und cytotoxische Apiculare A (**85**) wurde erstmals von HÖFLE et al. aus verschiedenen Spezies von Myxobakterien isoliert (Schema 25).^[64] Aufgrund seiner bemerkenswerten biologischen Wirkung zog das Apiculare (**85**) schnell das Interesse verschiedener Arbeitsgruppen auf sich. Als Ergebnis standen neben einer ganzen Reihe an Totalsynthesen^[65] auch Untersuchungen auf eine Hemmwirkung von **85** gegenüber V-ATPasen. Als Ergebnis dieser Versuche zeigte sich, dass das Macrolacton, in vergleichbaren Konzentrationen wie Bafilomycin und Concanamycin, selektiv die V-ATPasen hemmt.^[66] In ersten Untersuchungen zur Bindungsstelle des Apicularens **85** an der V-ATPase zeigte sich, dass es das radioaktive ¹²⁵I-markierte Concanolid-Derivat **5** nicht aus dessen Bindungsstelle verdrängen kann. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Apiculare **85** an einer anderen Stelle bindet als die Plecomacrolide **1** und **2**. Für Untersuchungen zur genauen Bindungsstelle des Apicularens an der V-ATPase wurde das Diazirinylderivat **86** synthetisiert. Die Veresterung erfolgte in Dichlormethan unter Standardbedingungen^[34] mit EDCI und DMAP. Wie erwartet zeigte die Hydroxylgruppe an C-3 unter den Reaktionsbedingungen eine höhere Reaktivität als die sekundäre Hydroxyfunktion an C-11 und so konnte die Zielverbindung **86** nach säulenchromatographischer Reinigung in 60% Ausbeute erhalten werden.

Schema 25: Derivatisierung des Apicularens A (**83**).



I.5 Ergebnisse der Photoaffinitätsstudien mit den markierten Naturstoffen

Die biologischen Untersuchungen mit den derivatisierten Naturstoffen wurden von Dr. M. HUSS (Universität Osnabrück) durchgeführt.

I.5.1 Ergebnisse der Untersuchungen mit den Concanolid- und den Bafilomycinderivaten

Die Ergebnisse der V-ATPase-Untersuchungen mit Concanamycin A (**1**) und dessen Derivaten **4** und **75**, Bafilomycin (**2**) sowie Diaziriny-Bafilomycin (**77**) sind in Abbildung 12 dargestellt. In der Reihe der Concanamycinderivate war das Concanolid A (**4**) die aktivste Verbindung, gefolgt vom Naturstoff Concanamycin A (**1**). Das Diaziriny-Concanolid A (**75**) zeigte eine nur unwesentlich geringere Aktivität als der Naturstoff **1**, was eine substantielle Verbesserung zum ^{125}I -Concanolid (**5**) darstellt, dessen Aktivität im Vergleich zum Naturstoff um etwa Faktor 1000 schlechter war.^[30]

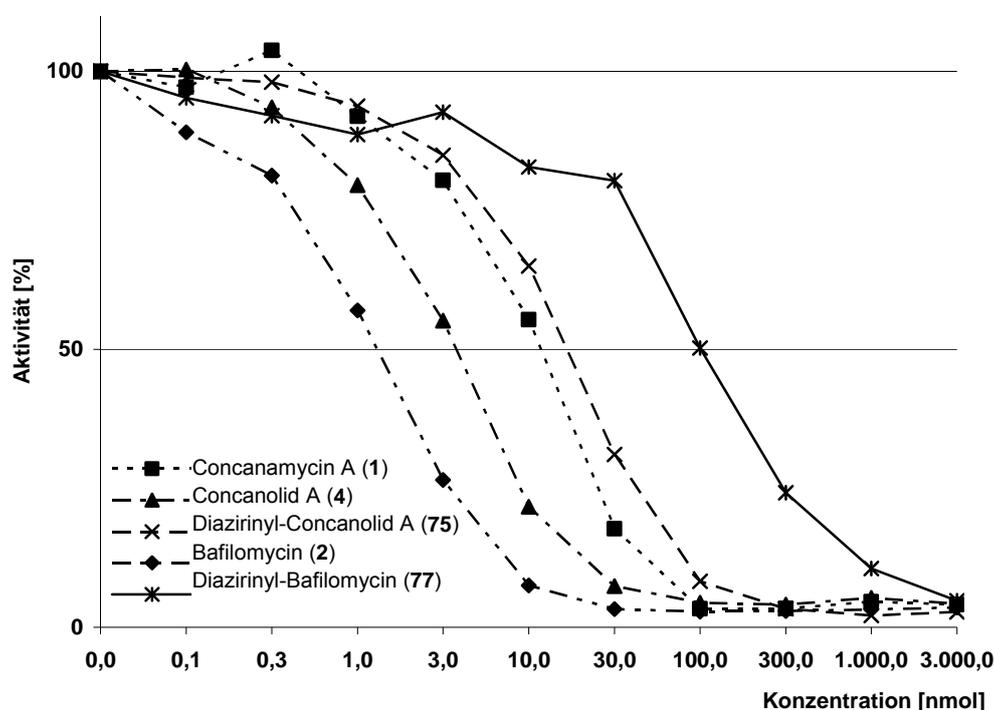


Abbildung 12: Die PAL-Derivate **75** und **77** zeigen eine gute Hemmwirkung gegen die V-ATPase.

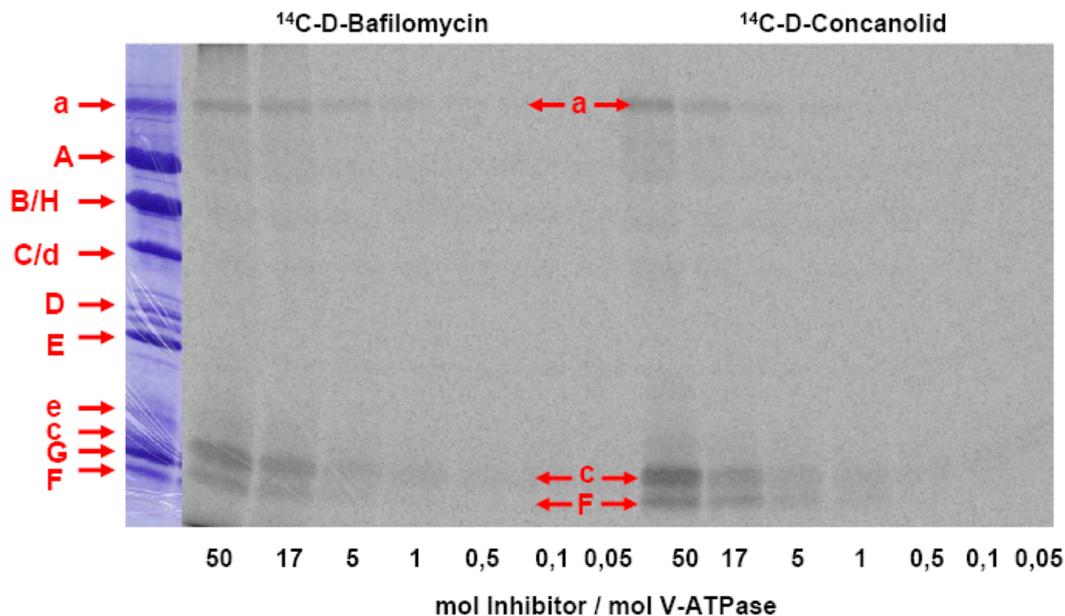


Abbildung 13: Autoradiogramm der ^{14}C -markierten Plecomacrolide **75a** und **77a**. Die radioaktiven Markierungen in den Untereinheiten a, c und F sind gut zu erkennen.

Nachdem die Wirksamkeit der diazirinylierten Derivate nachgewiesen war, konnten die Photoaffinitätsstudien mit den radioaktiv markierten Verbindungen durchgeführt werden. Abbildung 13 zeigt das Autoradiogramm der ^{14}C -markierten Plecomacrolide **75a** und **77a**. Beide Verbindungen zeigten eindeutige Markierungen in den Untereinheiten c, a und F der V_0 -Domäne der ATPase. Es ist also davon auszugehen, dass der Molekülteil um C-23 des Concanolides **4** bzw. C-21 des Bafilomycins (**2**) in der Schnittstelle zwischen diesen drei Einheiten liegen. Zieht man noch die früheren Ergebnisse des ^{125}I -Derivates **5** hinzu, wo Markierungen ausschließlich in der c-Untereinheit des V_0 -Komplexes gefunden wurden, so ergibt sich ein noch genaueres Bild, in dem der westliche Molekülteil um C-9 (Concanamycin) bzw. C-7 (Bafilomycin) tief in der c-Untereinheit liegt, währenddessen der östliche Molekülteil (C-23 bzw C-21) in einer Lücke zwischen c,a- und F-Untereinheit, daraus herausragt.

I.5.2 Ergebnisse der Untersuchungen mit den Kendomycinderivaten

Die Hemmwirkung der Kendomycine gegenüber der V-ATPase ist mit IC_{50} -Werten von 1–10 μmol etwa um den Faktor 1000 schlechter als die Wirksamkeit der Plecomacrolide **1** und **2**. Das Diaziriny-Me-Kendomycin **84** zeigte in den Untersuchungen an der V-ATPase aus *Meduca sexta* von allen Kendomycinen die geringste Aktivität (Abbildung 14) und als einziges Derivat überhaupt eine geringere Aktivität als der Naturstoff **76**.

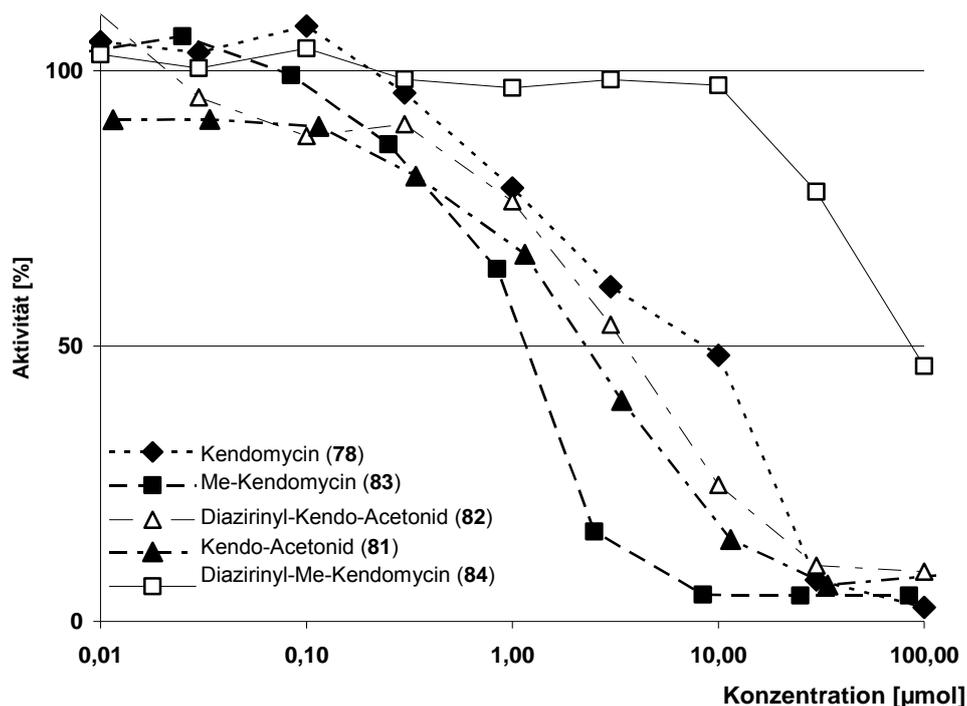


Abbildung 14: Ergebnisse der V-ATPase Hemmung mit den Kendomycinderivaten.

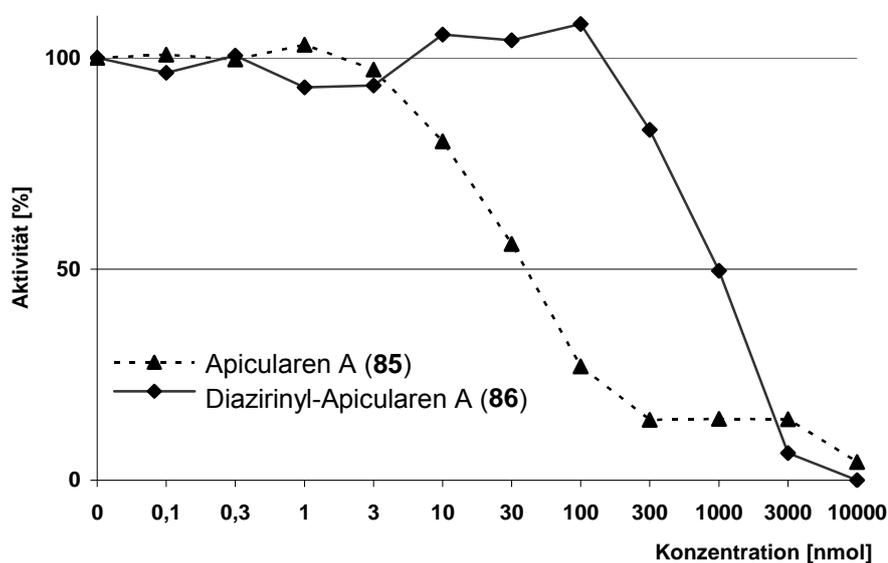
Die im Vergleich mit dem Naturstoff **78** leicht bessere Hemmwirkung der Derivate **81–83** könnte unter Umständen auf eine höhere Stabilität der Verbindungen unter den gewählten Untersuchungsbedingungen zurückzuführen sein. Um Hinweise darauf zu erhalten, ob das Kendomycin (**78**) und dessen Derivate im V_1 oder im V_0 -Teil der V-ATPasen wirken, wurde die Aktivität des V_1V_0 -Holoenzym und des löslichen V_1 -Komplexes in Abhängigkeit von Mg^{2+} und Ca^{2+} untersucht (Tabelle 10). Bei der Hydrolyse von Mg -ATP durch das Holoenzym werden (in vivo) Protonen transloziert, bei Ca -ATP dagegen nicht. Hier wird also entkoppelt hydrolysiert. Zum Vergleich: Die Mg -ATPase Aktivität ist durch die im V_0 -Komplex wirksamen Inhibitoren Bafilomycin (**2**) oder Concanamycin A (**1**) inhibierbar, die Ca -ATPase Aktivität jedoch nicht. Dies ist also ein Hinweis, dass es sich bei Kendomycin um einen V_1 Inhibitor handelt. Dies zeigt sich auch bei den Versuchen mit dem löslichen V_1 -Komplex, allerdings verhalten sich die Derivate hier zum Teil sehr unterschiedlich. Zu beachten ist, dass der V_1 -Komplex nur in Gegenwart von 25% Methanol eine Mg -ATPase Aktivität hat. Bei Untersuchungen mit den anderen ATPasen zeigte sich, dass bis auf **84** alle Kendomycinderivate dazu in der Lage waren, die P-ATPase zu inhibieren, jedoch keines der Derivate eine signifikante Wirkung auf F-ATPasen besitzt (Tabelle 10).

Tabelle 10: IC₅₀-Werte für die Kendomycine in verschiedenen Versuchsassays.

Inhibitor	V ₁ V ₀ Holoenzyme (<i>M. sexta</i>)		V ₁ complex (<i>M. sexta</i>)		P-ATPase (pig kidney)	F-ATPase (<i>E. coli</i>)
	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Mg ²⁺
Kendomycin (78)	10	100	50	100	3	70 % c = 100 µmol
Me-Kendomycin (83)	1	3	3	10	10	*
Diazirinyl-Me-Kendomycin (84)	100	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	*
Kendomycin Acetonid (81)	3	10	10	33	10	*
Diazirinyl-Kendomycin Acetonid (82)	3	>500	100	>500	10	*

* Keine Hemmwirkung bis c = 100 µmol.

I.5.3 Ergebnisse der Untersuchungen mit den Apicularenen


Abbildung 15: Ergebnisse der V-ATPase-Hemmung der Apicularene **85** und **86**.

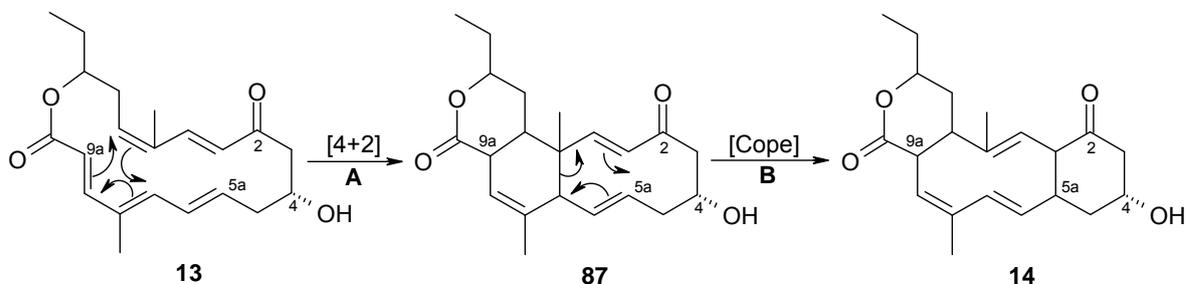
Das Diazirinyl-Apicularen A (**86**) zeigte im Vergleich zum Naturstoff **85** eine um den Faktor 30 geringere Wirksamkeit, was jedoch für die Photoaffinitätsstudien immer noch völlig ausreichend ist. Die Synthese des entsprechenden ¹⁴C-Diazirinyl-Apicularens und fortführende Untersuchungen zum Wirkort sind Gegenstand aktueller Arbeiten.

II. Hauptteil II – Zur Totalsynthese des Collinolactons

II.1 Vorüberlegungen zur geplanten Totalsynthese des Collinolactons

Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, postulierte L. HOFFMANN als zentralen Schritt der Biosynthese des Collinolactons (**7**) eine [6+4]-Cycloaddition, welche ausgehend vom Pentaen **13** das Collinoketon (**14**) ergibt.^[36] Auch wenn eine enzymatisch katalysierte, konzertierte [6+4]-Cycloaddition nicht auszuschließen ist, muss doch festgestellt werden, dass bis heute in der Literatur nur wenige synthetische und keine biosynthetischen Beispiele für diese pericyclische Reaktion beschrieben wurden. So gibt es neben theoretischen Überlegungen zur Durchführbarkeit der [6+4]-Cycloaddition,^[67] einige praktische Anwendungen.^[68] Als Beispiele seien die Synthese der Azulene^[69] oder die Cr(0)-katalysierte Synthese eines Fragmentes des Streptovaricin D^[70] genannt. Aufgrund der geringen Ähnlichkeiten der hier verwendeten Edukte und Reaktionsbedingungen können diese jedoch kaum die Annahme stützen, dass das Collinoketon (**14**) durch eine [6+4]-Cycloaddition gebildet wird. Alternativ könnte es auch aus der in Schema 26 dargestellten Reaktionssequenz hervorgehen.

Schema 26: Synthese des Collinoketons (**14**) über eine intramolekulare [4+2]-Cycloaddition (**A**) und anschließende Cope-Umlagerung (**B**).

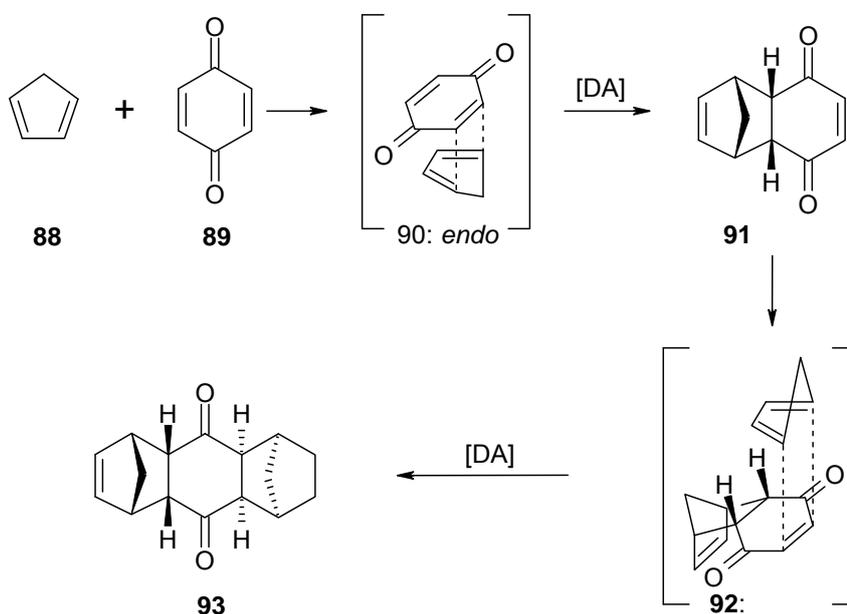


Über eine intramolekulare [4+2]-Cycloaddition wird zunächst das trizyklische Intermediat **87** gebildet, welches über eine Cope-Umlagerung schließlich das Collinoketon (**14**) ergibt. Gestützt wird diese Hypothese dadurch, dass Diels-Alder Reaktionen schon öfter als Bestandteil von Biosynthesen beschrieben wurden^[71] und auch enzymatisch katalysierte Cope-Umlagerungen^[72] bekannt sind. In der Naturstoffsynthese fand eine Reaktionssequenz aus einer intramolekularen Diels-Alder Reaktion gefolgt von einer Cope-Umlagerung in der Darstellung der Halenaquinone bereits Anwendung.^[73] Auf Grundlage dieser Überlegungen wurde für das Collinolacton (**7**) die bereits vorgestellte biomimetische Totalsynthese mit der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion, der Oxy-Cope-Reaktion und der Baeyer-Villiger

Oxidation als Schlüsselschritte entwickelt. Die Oxy-Cope-Variante wurde gewählt, weil diese eine höhere Triebkraft besitzt und somit unter besonders milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden kann. Außerdem konnte auf Erfahrungen mit diesem Reaktionstyp aufgebaut werden.^[74]

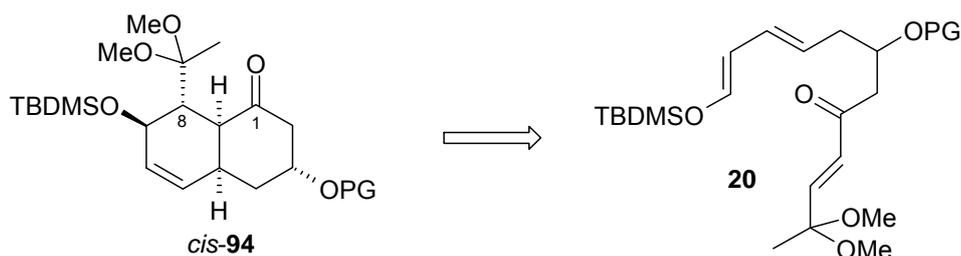
II.2 Die Intramolekulare Diels-Alder Reaktion

Schema 27: Von OTTO DIELS und KNUT ALDER 1928 erstmals beschriebene und heute nach ihnen benannte [4+2]-Cycloaddition.^[75]

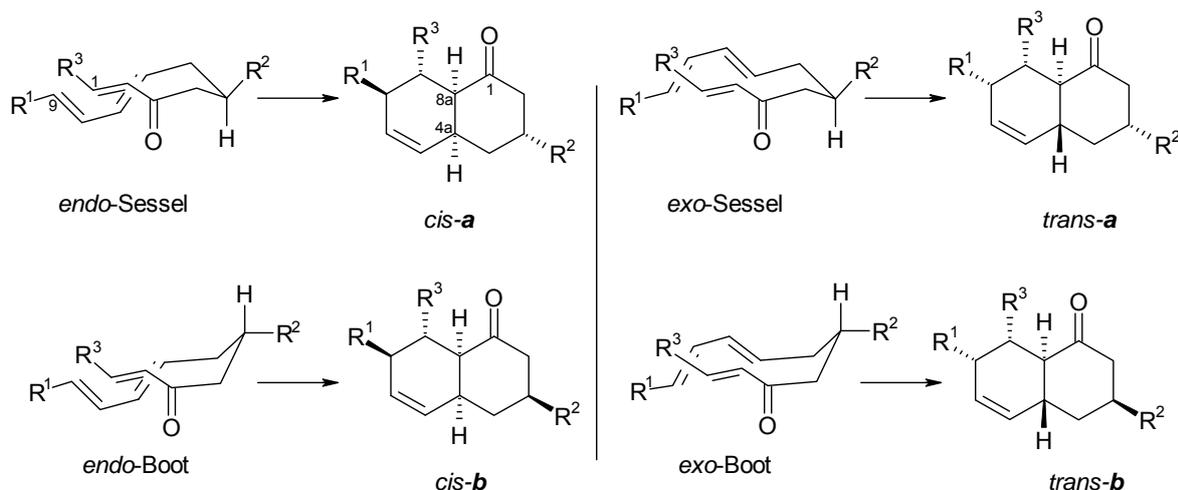
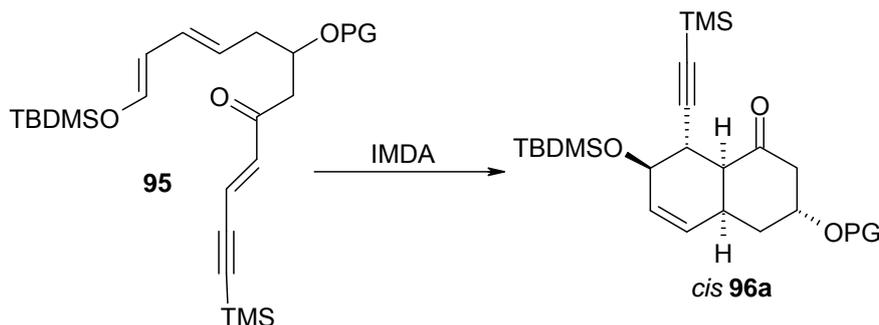


Als Professor OTTO DIELS und sein Student KNUT ALDER 1928 erstmals die [4+2]-Cycloaddition beschrieben (Schema 27), erkannten sie bereits damals die immense Bedeutung, die diese Reaktion für die Organische Chemie im Allgemeinen und die Totalsynthese von Naturstoffen im Speziellen haben würde.^[75] Seit der Vergabe des Nobelpreises für die Entdeckung der heute als „Diels-Alder“-Reaktion bekannten Umsetzung im Jahre 1950 hat sich diese zu einem der wertvollsten Werkzeuge in der Naturstoffsynthese entwickelt.^[76] Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass bei Verwendung stereogener Edukte die Stereoselektivität oft gut vorhersagbar ist. Dies erlaubt in nur einem Reaktionsschritt den gezielten Aufbau mehrerer Stereozentren aus achiralen Verbindungen. So sollte auch bei der Totalsynthese des Collinolactons (7) die Hälfte der sechs Stereozentren des Zielmoleküls in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion diastereoselektiv aufgebaut werden (Schema 28).

Schema 28: Diastereoselektive Synthese des Decalons **94** über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion.



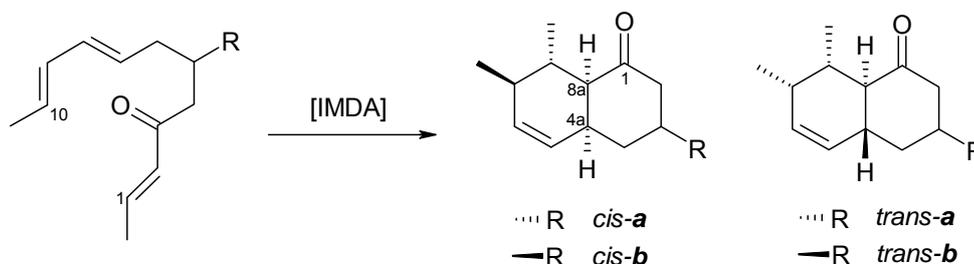
Die *cis/trans*-Selektivität der Ringverknüpfung in intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen von 1,7,9-Decatrienonen wie **20** und ähnlichen Verbindungen war bereits Gegenstand sowohl praktischer als auch theoretischer Arbeiten. In letzteren wurden auch die Energien der möglichen Übergangszustände berechnet.^[77] Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, dass die Substituenten an Dien und Dienophil einen entscheidenden Einfluss auf die Diastereoselektivität haben. Dabei haben die Substituenten an C-10 des Diens einen geringeren Einfluss auf das beobachtete Diastereomerenverhältnis der Produkte als die Substituenten an C-1 des Dienophils. So kann eine Änderung der Konfiguration (*E* zu *Z*) an C-1 des Dienophils sogar eine fast völlige Umkehr der Diastereoselektivität verursachen.^[78] Andererseits zeigte sich, dass bei Verwendung eines Gemisches aus Trienonen mit *7E/9E* und *7E/9Z*-konfiguriertem Dien, ausschließlich jene Trienone mit *E/E*-Konfiguration eine Diels-Alder-Reaktion eingehen konnten. Die Trienone mit *Z/E*-Konfiguration wurden unverändert zurückgewonnen.^[79] Neben den Substituenten am π -System des Trienons besitzen auch die Substituenten am aliphatischen Henkel einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis der IMDA-Reaktion.^[77,79,80] Nimmt man für den Übergangszustand des Triens in der IMDA-Reaktion eine quasiäquatoriale Stellung des Substituenten R^2 an, so ergeben sich die in Schema 29 gezeigten vier möglichen Übergangszustände. Das Diastereomer *cis-a*, welches über den *endo*-Sessel Übergangszustand gebildet wird, führt dabei zum Decalon **94** mit der gewünschten Stereokonfiguration. Ergebnisse aus Versuchen mit ähnlichen Trienonen zeigten eine Bevorzugung des *endo*-Übergangszustandes und somit der Decalone mit der gewünschten *cis*-Verknüpfung der beiden Ringe (Tabelle 11, Eintrag 1).^[80] Sterisch anspruchsvolle Substituenten R^3 können jedoch eine Absenkung dieser Selektivität verursachen.^[79,81] Deshalb erschien es sinnvoll, anstatt des sterisch anspruchsvolleren Dimethylacetals eine „schlankere“ Ethinylfunktion als Substituent an C-8 im Zielmolekül **94** zu verwenden.

Schema 29: Mögliche Übergangszustände der Intramolekularen Diels-Alder-Reaktion.

Schema 30: Optimierte Zielstrukturen des Decalons **96** und des entsprechenden Vorläufers **95**.


Somit ergab sich Trienon **95** als neuer Vorläufer für die IMDA-Reaktion, welche das entsprechende Decalon **96a** liefern sollte (Schema 30). Eine Erhöhung der *endo*-Selektivität kann durch Zusatz verschiedener Lewisäuren erreicht werden. So beobachtete man für die Substrate **97** und **98**, entgegen den Erwartungen, in rein thermischen Reaktionen^[82] keine nennenswerte Bevorzugung der *endo*-Produkte *cis-a* und *cis-b* (Tabelle 11, Eintrag 2). Durch Verwendung der Lewisäuren $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ bzw. SnCl_4 (Einträge 3 und 4), welche an die Carbonylfunktion koordinieren und so die sterischen Wechselwirkungen im ÜZ beeinflussen, konnte die *endo*-Selektivität deutlich gesteigert werden.^[83] Alle bisher diskutierten Überlegungen deuteten also darauf hin, dass die angestrebte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit Trienon **95** bevorzugt über einen der beiden *endo*-Übergangszustände verlaufen und somit Decalon **96a** mit der gewünschten *cis*-Verknüpfung ergeben sollte. Andererseits zeigten die Ergebnisse der Reaktion mit Trienon **98** (Tabelle 11) sowie weitere Berechnungen, dass bei der rein thermischen

Durchführung vergleichbarer Diels-Alder-Reaktionen die Substrate bevorzugt über den *endo*-Boot Übergangszustand abreagierten.^[80,84] Dieser Reaktionsweg würde jedoch für **95** nicht das gewünschte Diastereomer *cis*-**a** (**96a**), sondern Isomer *cis*-**b** (**96b**) als Hauptprodukt ergeben. Dieses Problem konnte vor Beginn der Arbeiten nicht abschließend gelöst werden, da die genauen sterischen Verhältnisse in den Übergangszuständen des Trienons **95** nicht vorhersagbar waren. Wäre es jedoch nicht möglich gewesen, das gewünschte Isomer *cis*-**a** (**96**) als Hauptprodukt zu erhalten, hätte man über eine Umkehrung der Konfiguration an C-3 des Decalons durch eine Mitsunobu-Reaktion eine einfache Möglichkeit gehabt, um *cis*-**b** in *cis*-**a** umzuwandeln.^[85]

Tabelle 11: Beispiele für IMDA-Reaktionen mit verschiedenen 1,7,9-Decatrien-3-onen.

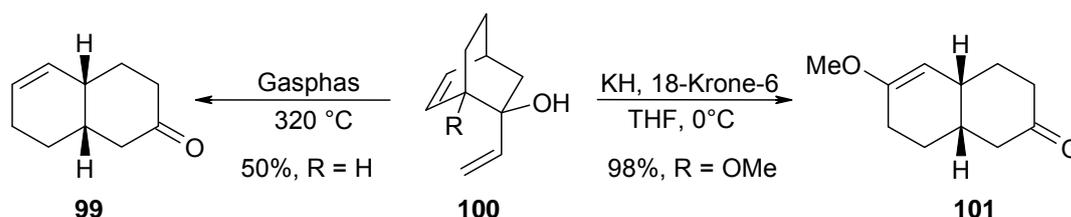


Nr.	R	<i>cis</i> - a	<i>cis</i> - b	<i>trans</i> - a	<i>trans</i> - b	T [°C]	Bem.	eq	A [%]
1	97 Me	99			1	110	–	–	78
2	98 CO ₂ Me	30	23	36	11	110	–	–	81
3	98 CO ₂ Me	18	73	9	–	–10→ RT	BF ₃ ·OEt ₂	1.4	90
4	98 CO ₂ Me	–	71	–	29	–78→ –40	SnCl ₄	2.0	46

II.3 Zur Oxy-Cope Reaktion

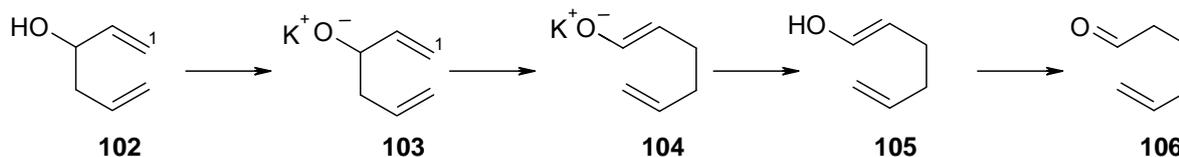
Sigmatrope Reaktionen, wie die Oxy-Cope-Umlagerung, gehören zu den Standardmethoden der Organischen Chemie und fanden bereits eingehend Verwendung.^[86] Die ursprünglich thermisch induzierte Oxy-Cope-Reaktion,^[87] welche erst bei Temperaturen von deutlich über 200 °C stattfindet, war zunächst aufgrund der harschen Reaktionsbedingungen auf robuste Substrate beschränkt.

Schema 31: Thermische versus anionische Oxy-Cope-Umlagerung zu Ketonen.^[88]



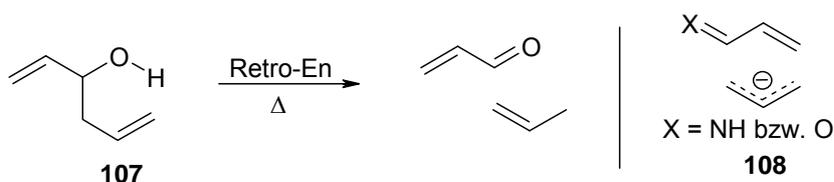
Die signifikante Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit in der anionischen Variante der Oxy-Cope Reaktion wurde erstmals 1975 von EVANS und GOLOB beschrieben (Schema 31).^[88] Als wahrscheinlichste Ursache für die höhere Reaktionsgeschwindigkeit gilt die, durch den Elektronenschub des Oxyanions **103** hervorgerufene Schwächung der Bindung zwischen C-3 und C-4.^[86a] Damit lässt sich auch die Erhöhung der Reaktivität bei Zugabe von Kronenethern zum Reaktionsgemisch erklären: Durch die Komplexbildung des Kations wird die Basizität des nun „nackteren“ Oxyanions erhöht, wodurch wiederum die Bindung zwischen C-3 und C-4 stärker geschwächt wird (Schema 32).

Schema 32: Ablauf der anionischen Oxy-Cope-Umlagerung.



Dieses für das Oxyanion schlüssige Modell liefert jedoch keine Erklärung für die mangelnde Reaktionsbeschleunigung bei der Umsetzung von NH⁻ substituierten Verbindungen. Wahrscheinlich verlaufen diese Umlagerungen über, erstmals von SWAMINATHAN^[89] postulierte, anionische Strukturen wie **108** (Schema 33).^[90] Die höhere Stabilität des entsprechenden Acroleinimins im Vergleich zum Aldehyd könnte auch die höhere Tendenz der Stickstoffanaloga zur konkurrierenden Dissoziation (Retro-En-Reaktion) erklären, die bei den Oxoanaloga wie **107** nur bei hohen Temperaturen beobachtet wird.^[91]

Schema 33: Die Retro-En-Reaktion steht bei hohen Temperaturen in Konkurrenz zur Oxy-Cope-Reaktion.^[91]



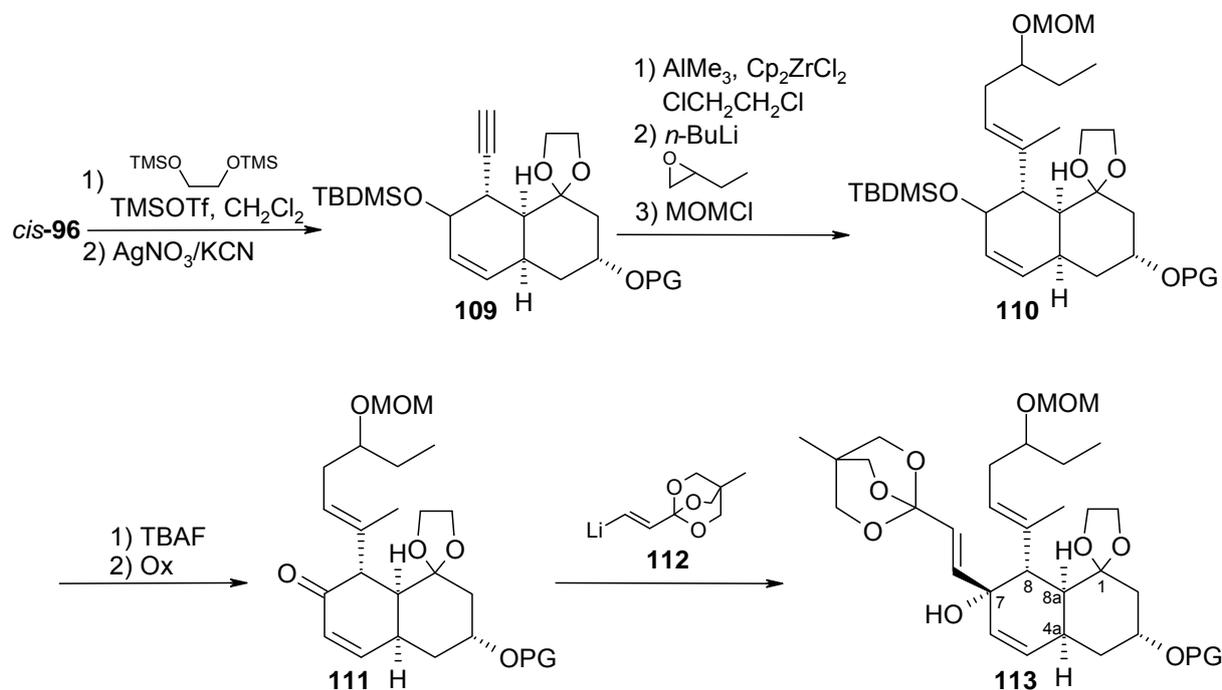
Entscheidend für den Erfolg der Oxy-Cope-Umlagerung in der organischen Synthese war der oft sehr gute Transfer stereochemischer Information aus chiralen Edukten in die jeweiligen Umlagerungsprodukte. Diese Beobachtung ist auf hochgeordnete Übergangszustände zurückzuführen.^[89b] Aus energetischen Gründen sind in Abwesenheit übergeordneter sterischer, elektronischer und/oder struktureller Effekte sesselförmige Übergangszustände bevorzugt.^[89a] Dennoch sind bootförmige Übergangszustände energetisch zugänglich und müssen in die Überlegungen miteinbezogen werden.^[92]

II.3.1 Oxy-Cope-Reaktion in der Synthese des Collinolactons

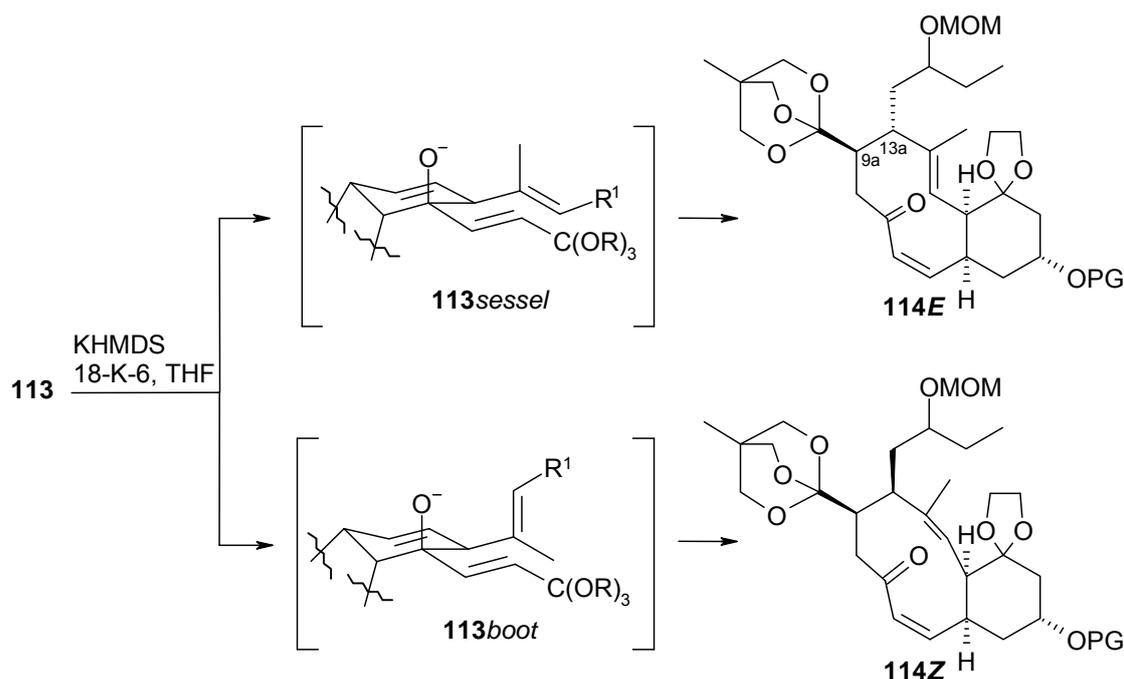
Die Ketofunktion des bicyclischen Produkts *cis*-**96**, welches aus der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion hervorgeht, sollte anschließend als Dioxolan geschützt und die TMS-Gruppe am Alkin selektiv über das Silberacetylid abgespalten werden (Schema 34). Das so erhaltene Dioxolan **109** wäre dann bereit für die Einführung der oberen Seitenkette durch Carboaluminierung, Alanatbildung und Abfangen desselben mit Butenoxid. Die Verwendung enantiomeren-reinen Butenoxids sollte erst nach Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgen und somit den selektiven Aufbau des Stereozentrums an C-12 des Collinolactons ermöglichen. Nach Schützung der im vorigen Schritt geformten sekundären Hydroxyfunktion als MOM-Ether ergibt sich der Tricyclus **110**, welcher durch Abspaltung der TBDMS-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid und anschließende Oxidation (Swern, Dess-Martin etc.) in das α,β -ungesättigte Keton **111** überführt wird. Durch Addition des lithiierten Orthoesters **112** wird die zweite Seitenkette eingeführt und man erhält so das Edukt für die anschließende Oxy-Cope-Reaktion. Aus sterischen Gründen ist zwar eine *trans*-Addition von **112** an das α,β -ungesättigte Keton **111** zu erwarten, sollte jedoch dennoch das *cis*-Isomer von **112** gebildet werden, könnte sich aus diesem trotzdem das Isomer mit der gewünschten *trans*-Konfiguration bilden. So berichteten CLIVE et al.,^[93] dass sich aus einem Substrat mit entsprechenden *cis*-ständigen Seitenketten, entgegen der Erwartungen, ein Produkt mit *trans*-Konfiguration der neu geformten Doppelbindung ergab.

Dies lässt auf eine Bevorzugung einer axialen Stellung des Oxyanions schließen, welches normalerweise eine äquatoriale Position bevorzugt.^[94]

Schema 34: Geplante Synthese des Intermediats **113**.



Die Oxy-Cope-Reaktion von **113** wird wahrscheinlich über die in Schema 35 gezeigten Übergangszustände verlaufen. Betrachtet man dreidimensionale Modelle von **113**, so ist wohl trotz der bereits erwähnten Präferenz des Oxyanions für eine äquatoriale Position für **113** eine axiale Stellung im Übergangszustand anzunehmen. Wenn das Anion nämlich äquatorial liegt, stehen die Seitenketten *anti*-periplanar am Ring und können somit keinen sechsgliedrigen Übergangszustand bilden. Aus dem sesselförmigen Übergangszustand **113***sessel* sollte das gewünschte Produkt **114E** mit *trans*-Stellung der Substituenten an C-9a und C-13a sowie *E*-Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung hervorgehen. Aus dem energetisch ungünstigeren, bootförmigen Übergangszustand **113***boot* würde sich das Produkt **114Z** mit *cis*-ständigen Substituenten an C-9a und C-13a sowie *Z*-konfigurierter Doppelbindung bilden. Da es schwierig ist, anhand von Modellen eine genaue Aussage über die Stereoselektivität der Oxy-Cope-Reaktion zu treffen, wurde im Rahmen dieser Dissertation eine Modellstudie zur Oxy-Cope-Reaktion durchgeführt. An einem einfachen, sechsgliedrigen System sollten so erste Erkenntnisse über Stereoselektivität, Reaktivität und Reaktionsbedingungen gewonnen werden. Die praktischen Arbeiten wurden durch Dipl.-Chem. EVELYN ZEILER im Rahmen einer Diplomarbeit durchgeführt.^[95]

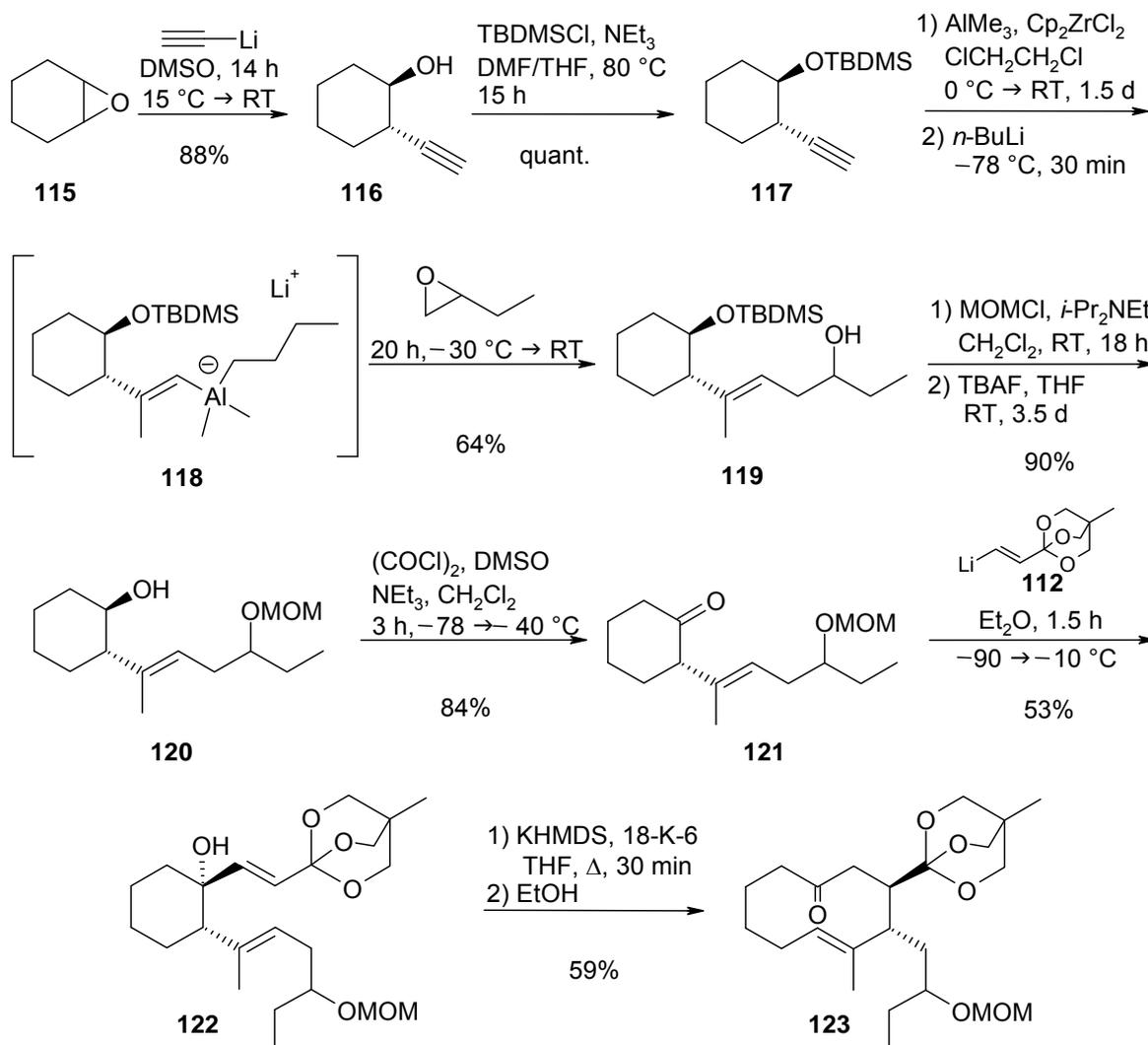
Schema 35: Wahrscheinliche Übergangszustände der Oxy-Cope-Reaktion von **113**.

II.3.2 Modellstudie zur Oxy-Cope-Reaktion^[95]

Synthese des Oxy-Cope-Vorläufers: Ausgangspunkt der Synthese war racemisches Cyclohexenoxid **115**, welches mit Lithiumacetylid zum Alkin **116** umgesetzt wurde. Schützung der entstandenen Alkoholfunktion mit TBDMSCl ergab Silylether **117**, welcher mit Trimethylaluminium und Zirconocendichlorid carboaluminiert wurde (Schema 36).^[96] Durch Zugabe von *n*-BuLi wurde das Alan ins reaktivere Alanat **118** überführt, wodurch die Reaktionszeit deutlich verringert werden kann.^[97] Durch Abfangen des Alanats mit Butenoxid erhielt man **119** in der abgebildeten Konfiguration. Aufgrund der langen Reaktionszeiten von mind. 2.5 Tagen wurde eine von WIPF et al. erstmals beschriebene Variante der Carboaluminierung getestet.^[98] Hierbei werden etwa 0.5 Äquivalente Wasser (bezogen auf AlMe₃) zum Alan gegeben, wodurch sich oxo-verbrückte Zirconocen-Alan-Dimere bilden, welche die Carboaluminierung sehr effektiv katalysieren. Bei der Umsetzung von **117** zu **119** wurde ebenfalls eine entsprechende Beschleunigung der Reaktion beobachtet. Die Umsetzung war in der Regel innerhalb von ca. 9 Stunden vollständig, allerdings waren die isolierten Ausbeuten etwas geringer (52% vs. 64%). Der sekundäre Alkohol in **119** wurde mit Chlormethylmethylether geschützt und anschließend die TBDMS-Schutzgruppe mit TBAF entfernt, dadurch erhielt man Cyclohexanol **120** in einer guten Ausbeute von 90%. Anschließende Oxidation unter Swern-Bedingungen ergab das Keton

121 in 84%. Die Addition des lithiierten Orthoesters **112** ergab ein Produktgemisch aus dem *trans*-Produkt **122** und einer nicht genau identifizierten Minderkomponente, wobei es sich wahrscheinlich um das *cis*-Isomer handelte (Verhältnis 7:3). Der Vorläufer der Oxy-Cope-Reaktion **122** konnte durch Umkristallisation aus einem Pentan/Ether-Gemisch abgetrennt und dadurch in einer befriedigenden Ausbeute von 53% isoliert werden.

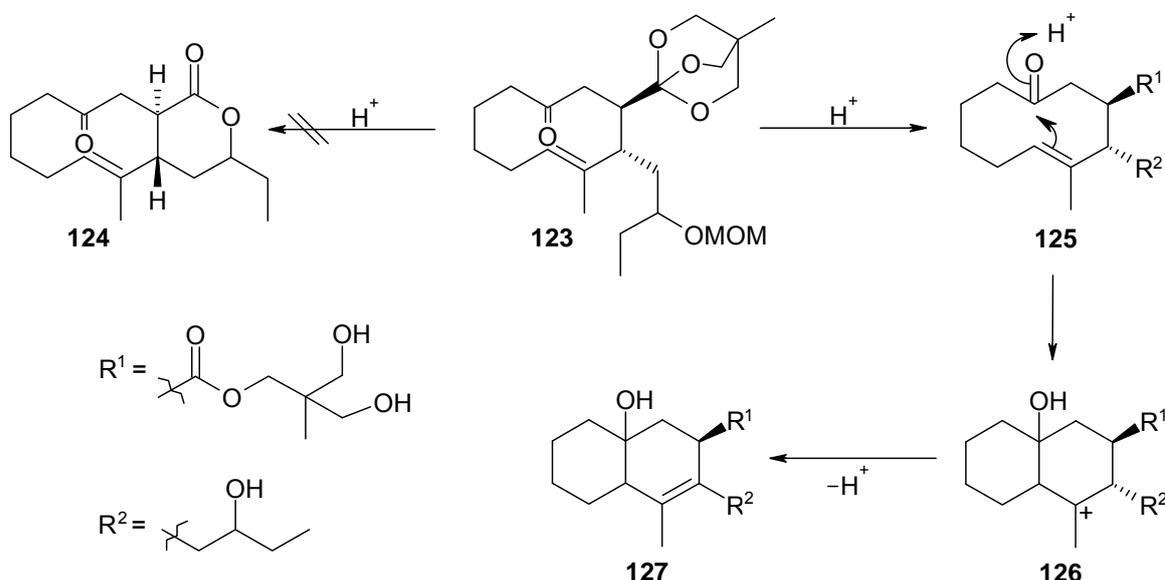
Schema 36: Modellstudie zur Oxy-Cope-Reaktion in der Synthese des Collinolactons. Alle Verbindungen lagen racemisch vor.



Ergebnisse der Oxy-Cope-Reaktion: Die Oxy-Cope-Reaktion von **122** wurde mit Kaliumhexamethyldisilazid (2.0 eq) als Base und Kaliumspezifischem Kronenether (18-K-6, 1.5 eq) in siedendem THF durchgeführt. Bei niedrigeren Temperaturen oder Verwendung von Kaliumhydrid als Base wurde auch nach längerer Reaktionszeit kein Umsatz beobachtet. Das Rohprodukt der Reaktion enthielt neben der Hauptkomponente **123** Spuren eines zweiten Diastereomers, wobei es sich wahrscheinlich um das Isomer mit *cis*-ständigen

Substituenten handelte. Die Hauptkomponente **123** konnte nach Säulenchromatographie in 59% Ausbeute isoliert werden. Erwartungsgemäß zeigte sich also, dass die Oxy-Cope-Reaktion mit **122** bevorzugt über den sesselförmigen Übergangszustand verläuft. Für die Umsetzungen mit dem deutlich komplexeren Collinolactonvorläufer **113** ergibt sich zunächst einmal die zufriedenstellende Erkenntnis, dass die Oxy-Cope-Reaktion mit der geplanten Konfiguration und Konstitution der Seitenketten möglich ist. Es wäre jedoch wünschenswert, schonendere Reaktionsbedingungen identifizieren zu können, da es sonst sicher schwierig wird, gute Ausbeuten zu erzielen.

Schema 37: Versuche zur Lactonisierung des Oxy-Cope-Produktes **123**.

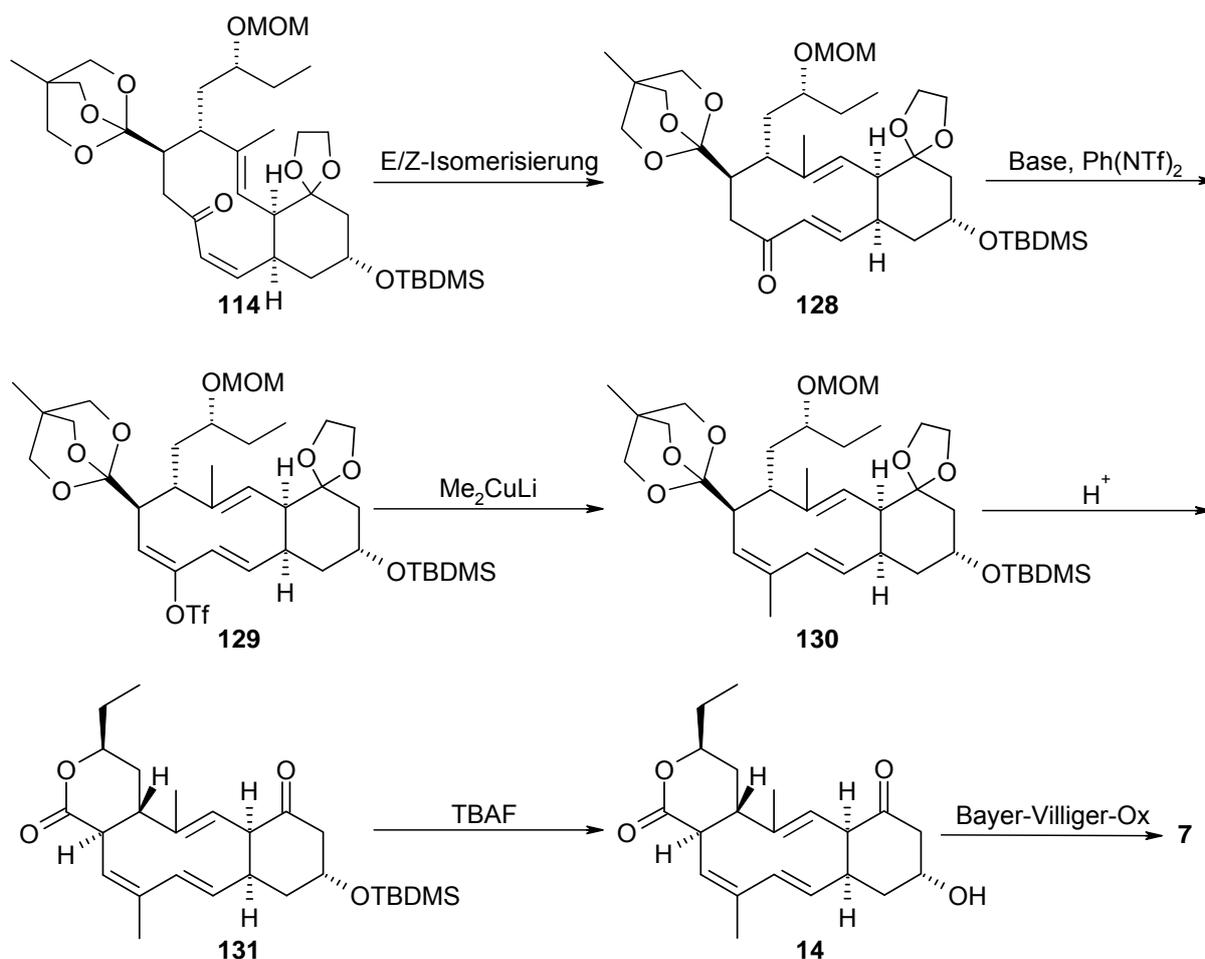


Ergebnisse der Lactonisierungsversuche: Laut Synthesepanung für das Collinolacton sollte nach der Oxy-Cope-Reaktion das sechsgliedrige Lacton aus der Nord-West-Hälfte gebildet werden. Um Erkenntnisse über den Reaktionsverlauf zu gewinnen, wurden mit dem Modellsubstrat **123** entsprechende Versuche durchgeführt (Schema 37). Trotz des Screenings verschiedener Säuren und Lösungsmittel konnte das Lacton **124** nicht isoliert werden. Stattdessen ergaben sich zwei Probleme: Zum Einen erwies sich der Orthoester in **123** bzw. dessen primäres Zersetzungsprodukt, das Diol, als unerwartet stabil und zum Anderen wurde ein transannularer Ringschluss zwischen C-1 und C-6 des zehngliedrigen Rings beobachtet, wodurch sich das Decalin **127** bildete. In der Literatur sind bereits diverse solcher Ringschlussreaktionen im Anschluss an eine Oxy-Cope-Reaktion beschrieben worden.^[86a] Um dieses Problem zu umgehen, müsste in der Synthese des Collinolactons das Keton zuerst in die 3. Doppelbindung überführt werden, wodurch womöglich ein Substrat entstehen würde, was stabil genug für die Lactonisierung wäre.

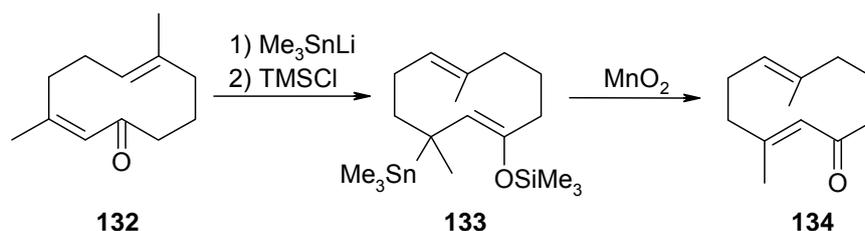
II.4 Abschluss der Synthese und Baeyer-Villiger Oxidation

Der nächste Schritt in der Totalsynthese des Collinolactons wird die Isomerisierung der Z-konfigurierten Doppelbindung zwischen C-5 und C-6 in **114** sein (Schema 38). Ein geeignetes Reaktionsprotokoll für diese Reaktion wurde von STILL et al. bereits für die Isomerisierung eines ähnlichen Cyclodecadienons **132** genutzt und verläuft über einen 1,4-Additions/Eliminierungs-Mechanismus und anschließende Oxidation (Schema 39).^[99]

Schema 38: Geplanter weiterer Verlauf der Synthese des Collinolactons **7**.



Nach erfolgreicher Isomerisierung zu **128** muss die dritte Doppelbindung eingeführt werden. Dies sollte selektiv über Enolisierung, Abfangen des entsprechenden Enolats als Triflat und anschließende Umsetzung mit einem Gilman-Cuprat gelingen.^[100] Das so erhaltene Trien **130** sollte nun stabil genug sein, um unter mild sauren Bedingungen in einem Reaktionsschritt sowohl die Lactonisierung als auch die Spaltung des Dioxolans in **130** einzugehen. Das daraus hervorgehende Lacton **131** wird schließlich durch Spaltung des Silyl ethers in das Collinoketon **14** überführt.

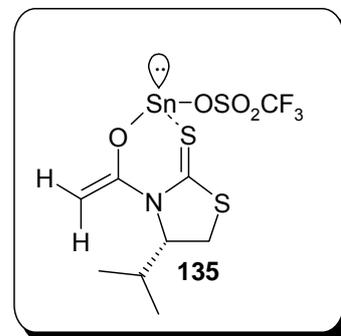
Schema 39: Doppelbindungsisomerisierung nach Still et al.^[99]

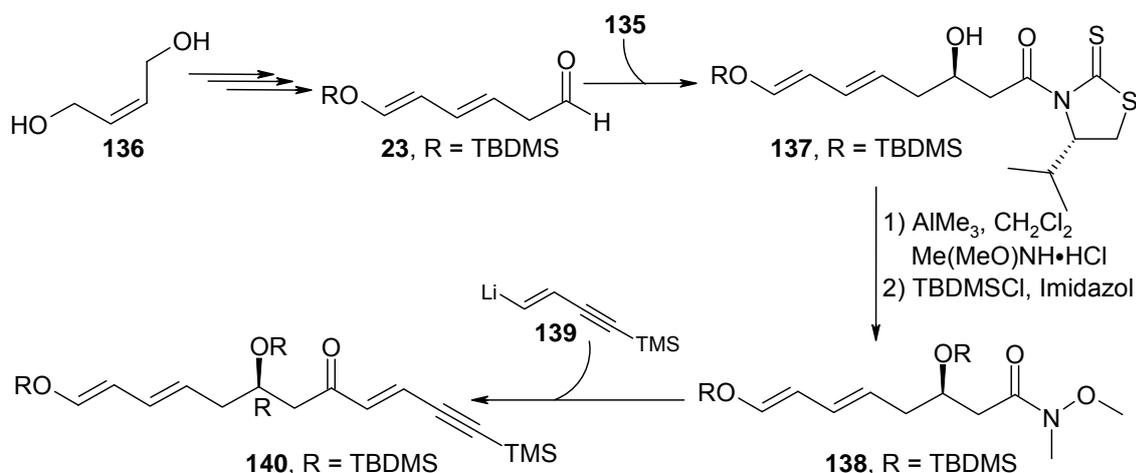
Das Collinoketon **14** wird abschließend durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation in das Zielprodukt Collinolacton (**7**) überführt. Im Idealfall wird diese enzymatisch durch die bis dahin im AK GROND isolierte Baeyer-Villiger-Oxygenase durchgeführt. Sollte dies bis dahin nicht gelungen sein, stehen verschiedene enzymatische^[101] oder chemische Methoden^[102] zur Baeyer-Villiger-Oxidation in Gegenwart von Doppelbindungen zur Verfügung.

II.5 Praktische Arbeiten zum Collinolacton

II.5.1 Versuche zur stereoselektiven Synthese des Trienons über Nagao-Aldol-Reaktion

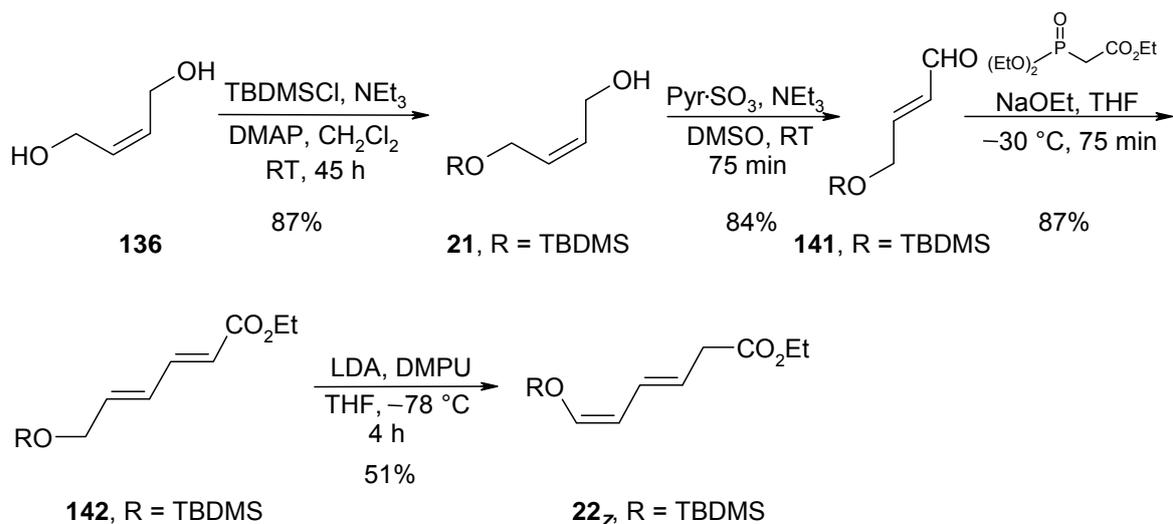
Während die von EVANS erstmals als chirale Auxiliare^[103] benutzten α -substituierten Oxazolidinone in der Regel mit hoher Stereoselektivität die entsprechenden *syn*-Aldol Produkte ergeben, zeigen deren einfache Acetylanaloga eine kaum nennenswerte Diastereoselektivität.^[104] Um dieses hinreichend bekannte Problem zu umgehen, sollte bei der Synthese von **137** das von NAGAO et al. eingeführte Schwefelanalogon verwendet werden. So sollte Trienon **140** ausgehend von *Z*-Buten-1,4-diol (**136**) synthetisiert werden. Schlüsselschritt dieser diastereoselektiven Synthese war eine Auxiliar-gesteuerte Aldolreaktion des Aldehyds **23** mit dem Zinnenolat **135** (Schema 40). Denn mit diesem können, im Gegensatz zu den Sauerstoffanaloga, auch mit den Acetylenolaten sehr gute Diastereoselektivitäten erreicht werden.^[105] Nach erfolgreicher Synthese des enantiomerenreinen Alkohols **137**, sollte das Auxiliar *in situ* in das entsprechende Weinreb-Amid überführt werden.^[106] Schützung der Hydroxylfunktion und Umsetzung mit der lithiierten Verbindung **139** ergäbe die Ausgangsverbindung **140** als Edukt für die IMDA-Reaktion.



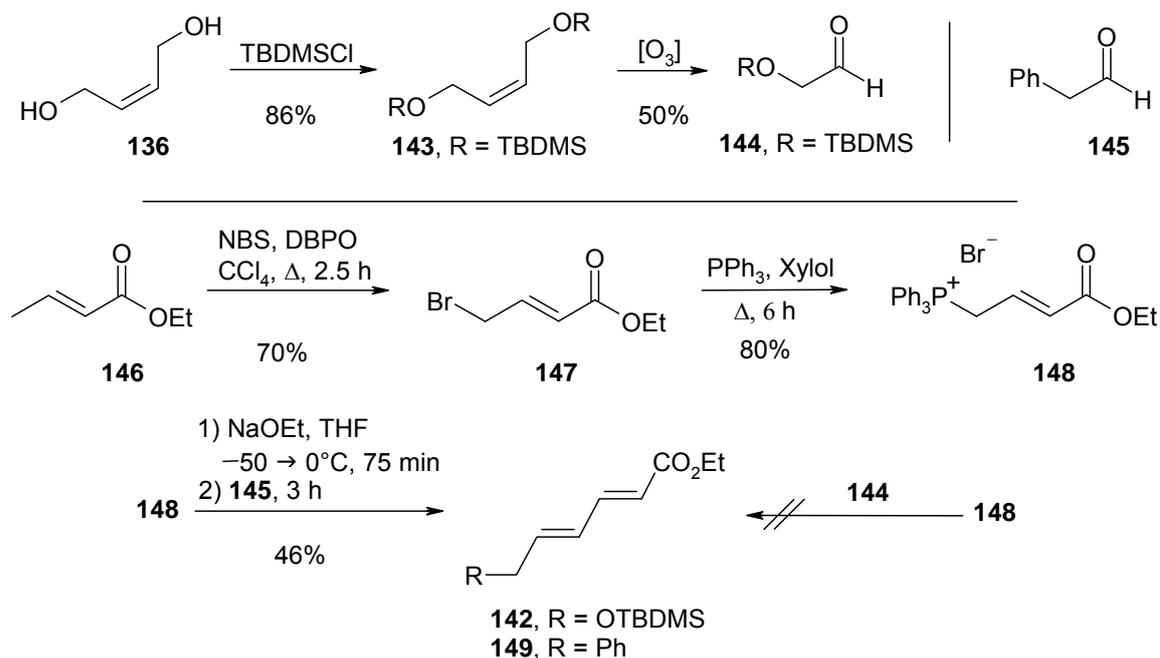
Schema 40: Geplante Syntheseroute zu Trienon **138**.

II.5.1.1 Versuche zur Darstellung des Aldehyds für die Nagao-Aldol-Reaktion

*Synthese der Ester **22**, **142** und **149**:* Die Synthese des dekonjugierten Esters **22_Z** ist in Schema 41 dargestellt. Danach erfolgte zunächst die Silylierung einer der beiden Hydroxygruppen in Z-1,4-Butendiol (**136**) mit TBDMSCl . Dies ergab den Monosilylether **21**, welcher durch eine Parikh-Doering-Oxidation mit Pyridin-Schwefeltrioxid Komplex selektiv zum Aldehyd **141** oxidiert wurde.^[107] Durch Verwendung des SO_3 -Komplexes und nicht Oxalylchlorids als Oxidationsmittel konnte die von H. SHOJAEI beobachtete Ausbeute von 69% auf 84% gesteigert werden. Eine HWE-Reaktion des so erhaltenen Aldehyds **141** mit Triethylphosphonoacetat und Natriumethanolat als Base ergab den konjugierten Ester **136** in 87% Ausbeute.^[108] Die Dekonjugation des Esters **142** wurde unter kinetischen Bedingungen bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in Gegenwart von 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU) durchgeführt und ergab nach chromatographischer Reinigung den dekonjugierten Ester **22_Z** mit der abgebildeten 3E/5Z-Konfiguration in 51% Ausbeute. Die mäßige Ausbeute ist auf stabilitätsbedingte Verluste während der Reinigung von **22_Z** an Kieselgel zurückzuführen. Um ausreichend Material für die weitere Synthese bereitstellen zu können, wurde ein weiterer synthetischer Zugang zum konjugierten Ester **22_Z** erarbeitet.

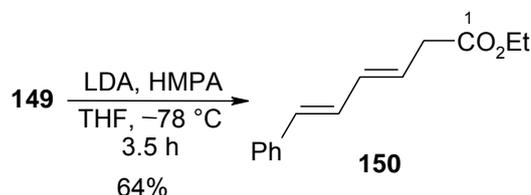
Schema 41: Optimierte Synthese des dekonjugierten Esters **22_Z**.


Dieser Zugang sollte einerseits eine leichte Synthese von **22_Z** im Multigramm-Maßstab ermöglichen und andererseits eine höhere Flexibilität hinsichtlich der Substituenten am Dien bieten. Aus diesen Überlegungen ergab sich der in Schema 42 gezeigte Syntheseweg. Schlüsselschritt dieser Synthese ist eine Wittig-Reaktion α -substituierter Acetaldehyde mit dem Ylid des bekannten Phosphoniumbromids **148**. Dazu wurde zunächst (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)acetaldehyd (**144**) analog Literatur,^[109] durch Ozonolyse des zweifach geschützten *Z*-Butendiol **143** hergestellt. Das Phosphoniumsalz **148** erhielt man ebenfalls analog Literatur, ausgehend von Crotonsäureethylester **146**, durch radikalische Bromierung^[171b] und anschließendes Erhitzen mit Triphenylphosphan in Xylol.^[171b,110]

Schema 42: Alternativer Zugang zum konjugierten Ester **142**.


Bei der Durchführung der Wittig-Reaktionen zeigte sich jedoch, dass die Umsetzungen mit dem TBDMS-geschützten Aldehyd **144** nur Gemische aus nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten lieferten. Auch nach Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Base etc.) konnte kein Zielprodukt isoliert werden. Demgegenüber ergaben die Umsetzungen mit Phenylacetaldehyd (**145**) das Zielprodukt **149** in 46% Ausbeute. Wahrscheinlichste Ursache für das Scheitern der Versuche mit Aldehyd **144** ist wohl dessen Instabilität unter den Bedingungen der Wittig-Reaktion. Im Gegensatz zur Dekonjugierung des TBDMS-Ethers **142**, welche das entsprechende Produkt **22_Z** mit 3*E*/5*Z*-Konfiguration lieferte (Schema 41), erhielt man bei der Umsetzung des Phenyl-substituierten Derivats **149** das dekonjugierte Produkt **150** mit 3*E*/5*E*-Konfiguration (Schema 43). Dabei ist insbesondere das Ergebnis mit dem TBDMS-Ether **22_Z** bemerkenswert, da hier aus dem *E*/*E*-konfigurierten, konjugierten Ester **142** ausschließlich das vermeintlich energetisch ungünstigere 3*E*/5*Z*-konfigurierte Produkt **22_Z** gebildet wird. Die Tatsache, dass das Phenyl-substituierte Edukt ausschließlich das *E*/*E*-Produkt ergibt, ist ein Hinweis darauf, dass für die 5*Z*-Konfiguration in **22_Z** koordinative Effekte zwischen dem Sauerstoff des TBDMS-Ethers und der Carbonylfunktion des Esters verantwortlich sein könnten. Eine genauere Diskussion der Dekonjugierung folgt weiter unten (Kap. II.5.1.5).

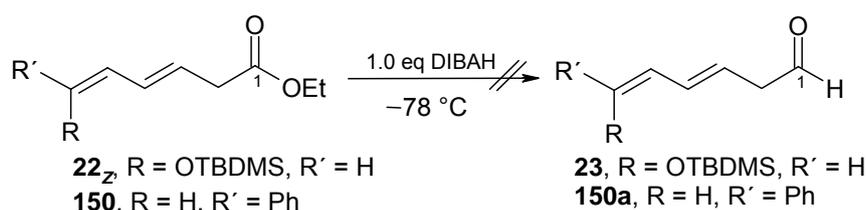
Schema 43: Die Dekonjugierung des Esters **149** lieferte das 3*E*/5*E* Produkt **150**.



Versuch der Darstellung des Aldehyds 23: Nach erfolgreicher Synthese der Ester **22_Z** und **150** sollten nun die entsprechenden Aldehyde synthetisiert werden. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zusammengefasst. In den bereits beschriebenen Vorarbeiten, welche im Rahmen seiner Dissertation von H. SHOJAEI durchgeführt wurden, beschrieb er die erfolgreiche Reduktion des Diensäureesters **22_Z** zum entsprechenden Aldehyd mit Diisobutylaluminiumhydrid. Das Reaktionsgemisch wurde nach abgeschlossener Reaktion mit einer gesättigten ethanolschen Weinsäurelösung hydrolysiert und anschließend mit einem Gemisch aus Natriumsulfat und Celite versetzt. Filtration und Evaporation des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergaben den Aldehyd **23** in 94% Ausbeute.^[38] Nach dieser, erstmals von VIALA et al.^[111] beschriebenen Synthesevorschrift konnte der Aldehyd **23** zunächst in 86% Rohproduktausbeute isoliert werden. Es zeigte sich

jedoch, dass schon nach Zzurückspülen der NMR-Probe des Aldehyds, Entfernen des Lösungsmittels und erneuter Messung weniger als 60 min nach der ersten Messung sich der Aldehyd fast vollständig zersetzt hatte. Um auszuschließen, dass Säurespuren aus der Weinsäure für diese Beobachtung verantwortlich waren, wurden zunächst andere Hydrolysemethoden untersucht (Einträge 2–4). Bei diesen Versuchen wurden komplexe Gemische erhalten, worin Aldehyd **23** entweder gar nicht oder als Minderkomponente beobachtet wurde. Alle Versuche, den Aldehyd chromatographisch abzutrennen, scheiterten aufgrund der mangelnden Stabilität desselbigen gegenüber Kieselgel und Aluminiumoxid.

Tabelle 12: Versuch der Darstellung der Aldehyde **23** und **150a**.



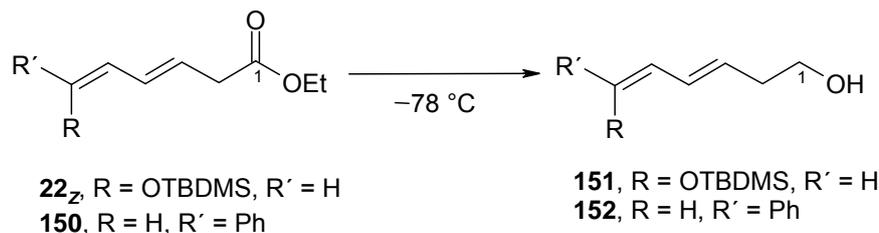
Nr.	Edukt	Lm	t [h]	Hydrolyse	Beobachtung
1	22_z	CH ₂ Cl ₂	1.5	Weinsäure	86% ^a
2	22_z	CH ₂ Cl ₂	2.5	K,Na-Tartrat	Zersetzung
3	22_z	CH ₂ Cl ₂	2.5	NH ₄ Cl	Zersetzung
4	22_z	CH ₂ Cl ₂	1.5	EtOH	Zersetzung
5	22_z	THF	1.5	Weinsäure	Zersetzung
6	22_z	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	1.0	Weinsäure	Zersetzung
7	22_z	CH ₂ Cl ₂ / MeOH	2.5	K,Na-Tartrat	Zersetzung
8	150	CH ₂ Cl ₂	1.5	Weinsäure	Zersetzung

a) Rohproduktausbeute, schnelle Zersetzung des Aldehydes bei RT.

Auch eine Variation der Lösungsmittel (Einträge 5–7) brachte nicht den gewünschten Erfolg. Die Reduktion des Phenyl-substituierten Esters **150** lieferte ebenfalls ein Gemisch, in welchem der Aldehyd **150a** nur als Minderkomponente vorlag. Dies lässt darauf schließen, dass die Instabilität des Aldehyds **23** zumindest nicht ausschließlich auf eine Zersetzung des TBDMS-Enolethers zurückzuführen ist. Nachdem die direkte Reduktion des Esters **22_z** mit DIBALH nicht zum gewünschten Produkt führte, wurde versucht über die Reduktion zum Alkohol und anschließende Oxidation das Zielprodukt herzustellen. Die Vielfalt schonender Oxidationsmethoden, welche aus primären Alkoholen die entsprechenden Aldehyde liefern, ist insbesondere für empfindliche Substrate ein Erfolg-versprechender Ansatz.^[112] Die Reduktion der Ester **22_z** und **150** wurde unter Verwendung verschiedener Reduktionsmittel untersucht (Tabelle 13). Die Reduktion mit 2 eq Diisobutylaluminiumhydrid in Anlehnung

an die von VIALA et al.^[111] beschriebene Synthesevorschrift lieferte ein recht unsauberes Rohprodukt, aus dem über Flashchromatographie immerhin 22% des Alkohols **151** isoliert werden konnten (Eintrag 1). Die Reduktion nach einer von ROQUES et al.^[113] publizierten Vorschrift mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel in Gegenwart von Lithiumchlorid lieferte eine auf 39% gesteigerte Ausbeute. Die Reinigung erfolgte aufgrund der vermuteten mangelnden Stabilität des Alkohols **151** gegenüber Kieselgel an neutralem Aluminiumoxid.

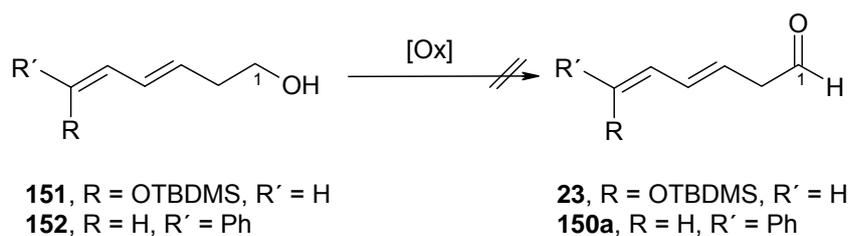
Tabelle 13: Reduktion der Ester **22_Z** und **144** zu den entsprechenden Alkoholen.



Nr.	Edukt	Rm	eq	Lm	T [°C]	t [h]	A [%]
1	22_Z	DIBAH	2.1	CH ₂ Cl ₂	-78	3.5	22 ^c
2	22_Z	NaBH ₄ ^a	4.0	THF/EtOH	0	16	39 ^b
3	22_Z	LiAlH ₄	1.3	THF	0 → RT	3.0	49 ^b
4	149	LiAlH ₄	1.0	THF	-78 → 0	3.0	99 ^d

a) Zusätzlich 4.0 eq LiCl; b) Chromat. mit Alox pH = 7; c) Chromat. an Kieselgel; d) Rohprodukt.

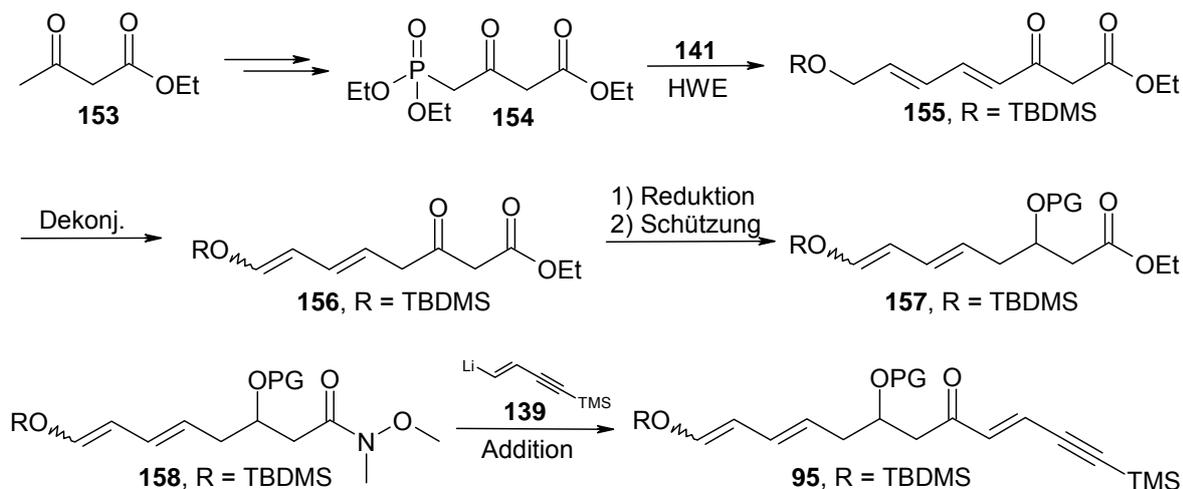
Die beste Ausbeute wurde nach TAKEDA^[114] et al. mit Lithiumaluminumhydrid als Reduktionsmittel erzielt (Eintrag 3). Die Umsetzung des Phenyl-substituierten Diens **150** lieferte den entsprechenden Alkohol **152** in annähernd quantitativer Ausbeute und ausreichender Reinheit für die folgenden Oxidationsversuche. Die gute Ausbeute ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass aufgrund der Reinheit des Rohproduktes auf eine chromatographische Reinigung verzichtet werden konnte, welche beim TBDMS-Enolether **151** auch bei Verwendung von Aluminiumoxid als stationäre Phase immer mit erheblichen Verlusten verbunden war. Die Oxidation der Alkohole **151** und **152** mit verschiedenen Oxidationsmitteln lieferte in Analogie zu den Reduktionsversuchen aus Tabelle 12 größtenteils komplexe Reaktionsgemische, aus denen sich Aldehyd **23** nicht isolieren ließ. Es musste also festgestellt werden, dass **23** für die geplante Syntheseroute nicht die notwendige Stabilität besaß und somit ein neuer Zugang zu Trienon **140** erarbeitet werden.

Tabelle 14: Versuche zur Darstellung der Aldehyde **23** und **150a** durch Oxidation.


Nr.	Edukt	Oxm	Lm	T [°C]	t [min]	Beobachtung
1	151	IBX	DMSO	RT	90	Zersetzung
2	151	DMP ^[115]	CH ₂ Cl ₂	RT	30	Zersetzung
3	151	C ₂ O ₂ Cl ₂ /DMSO ^[171b]	CH ₂ Cl ₂	-78 → RT	60	Zersetzung
4	151	Pyr · SO ₃ ^[107]	DMSO	RT	25	Zersetzung
5	152	Pyr · SO ₃ ^[107]	DMSO	RT	35	Zersetzung

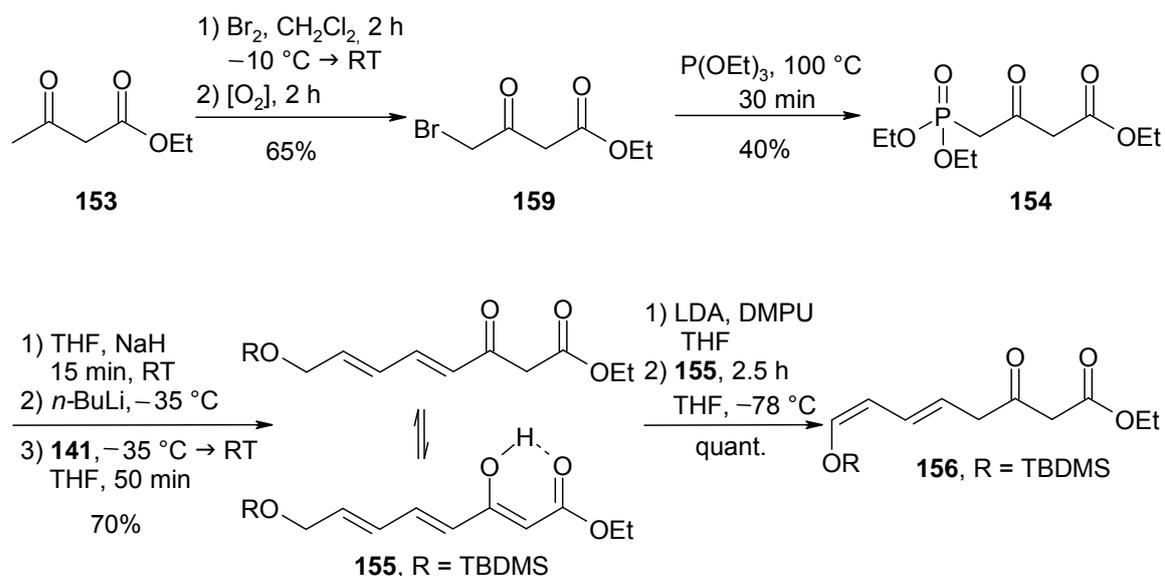
II.5.2 Synthese des IMDA-Edukts ausgehend von Acetessigsäureethylester

Nachdem sich die ursprüngliche Synthesestrategie zu Trienon **140** aufgrund der Instabilität des Aldehyds **23** als nicht durchführbar erwiesen hatte, wurde der in Schema 44 gezeigte Zugang entwickelt. Ausgehend von 3-Oxobutansäureethylester (**153**) sollte durch Bromierung und anschließender Arbuzov-Reaktion der Phosphonoester **154** hergestellt werden, welcher in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem bereits in der ursprünglichen Synthese verwendeten Aldehyd **141** den konjugierten β -Ketoester **155** ergeben sollte. Bei der folgenden Dekonjugierung unter den bereits beschriebenen Bedingungen war außerdem eine genauere Untersuchung der Doppelbindungskonfiguration vorgesehen. Die Reduktion des so erhaltenen dekonjugierten β -Ketoesters **156** zum Alkohol und anschließende Schützung zu **157** sollte zunächst racemisch durchgeführt werden, denn die katalytische Reduktion zum enantiomerenreinen β -Hydroxyester hätte erst nach erfolgreicher Synthese des Diels-Alder-Produktes **96a** untersucht werden sollen.^[116] Der Abschluss der Synthese von Trienon **95** verlief analog der bereits in Schema 40 vorgestellten Sequenz über Weinrebamidbildung zu **158** und anschließender Addition des lithiierten TMS-Butenins **139**.

Schema 44: Geplante Synthese des Trienons **95** ausgehend von β -Ketoester **153**.

II.5.2.1 Durchführung der Synthese

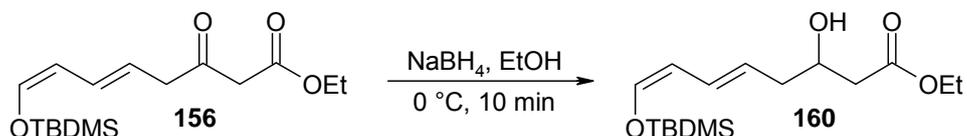
Die Synthese des β -Ketoesters **156** startete mit der Bromierung des 3-Oxobutansäureethylesters (**153**) nach der von DUTHALER^[117] beschriebenen Synthesevorschrift (Schema 45). Dabei erfolgt die Bromierung zunächst an der elektrophilen Position am α -C-Atom zwischen den beiden Carbonylfunktionen.^[118] Der genaue Mechanismus der sauerstoffkatalysierten Umlagerung des Broms in die γ -Position des Produktes **159** ist nicht bekannt, es wird jedoch vermutet, dass der Mechanismus über eine Peroxidspezies verläuft.^[119] Die Umlagerung wurde sowohl mit reinem Sauerstoff als auch mit Luft erfolgreich durchgeführt. Die Verwendung von Luft erfordert jedoch verlängerte Reaktionszeiten und führt zu einer geringeren isolierten Ausbeute. Bei der destillativen Reinigung des Rohproduktes aus der Bromierung wurde bei einigen Versuchen vollständige Zersetzung zu einem schwarzen Polymer beobachtet. Um dies zu verhindern, ist es entscheidend vor der Destillation die HBr-Rückstände aus der initialen Bromierung vollständig im Wasserstrahlvakuum zu entfernen. Das Edukt für die HWE-Reaktion **154** wurde nach Literatur, durch eine Arbuszow-Reaktion des 4-Brom-3-oxobutansäureethylesters (**159**) mit Triethylphosphit gewonnen.^[120] Die mäßige Ausbeute der Arbuszow-Reaktion von 40% ist im Wesentlichen auf die Bildung des Regioisomers 3-(Diethoxyphosphoryl)but-3-ensäureethylester zurückzuführen, dessen destillative Abtrennung sich schwierig gestaltete, was wiederum eine säulenchromatographische Reinigung erforderlich machte.

Schema 45: Synthese des dekonjugierten Diensäureesters **156**.

Der nächste Schritt der Synthese war die HWE-Reaktion des Phosphoesters **154** mit dem bereits für die Herstellung des Diensäureesters **22** verwendeten Aldehyd **141** aus Schema 41. Die Reaktion wurde nach einer von DESLONGSCHAMPS beschriebenen Reaktionsvorschrift durchgeführt, welche dieser für die Kupplung des Phosphonoesters **154** mit verschiedenen Aldehyden benutzt hatte.^[121] Dabei wurde **154** zunächst mit NaH in α -Position deprotoniert und anschließend mit $n\text{-BuLi}$ versetzt, um das entsprechende Ylid zu erzeugen. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit dem Aldehyd **141** versetzt und bei -20°C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung erhielt man so das Produkt **155** mit der abgebildeten $4E/6E$ -Konfiguration. Das Isomerenverhältnis zwischen der Keto- und der Enolform betrug etwa 1.5:1. Die anschließende Dekonjugierung wurde auf die bereits beschriebene Weise durchgeführt und lieferte das dekonjugierte Produkt in quantitativer Ausbeute. Auf eine chromatographische Reinigung konnte aufgrund der annehmbaren Reinheit des Rohproduktes verzichtet werden. Außerdem zeigte sich, dass die chromatographische Reinigung an Kieselgel mit recht hohen Verlusten verbunden war. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen für den Hexadiensäureester **22** besaß das Produkt der Dekonjugierung ebenfalls die Z/E -Konfiguration der beiden Doppelbindungen und lag ausschließlich in der Ketoform vor. Die Reduktion des β -Ketoesters **156** wurde mit NaBH_4 nach einer Reaktionsvorschrift von FLEMING et al. durchgeführt.^[122] Der so erhaltene Alkohol **160** erwies sich erneut als instabil gegenüber Kieselgel, was sich durch substantielle Verluste während der chromatographischen Reinigung bemerkbar machte. Um möglichst

hohe Ausbeuten zu erzielen, wurde der Alkohol **160** deshalb in den späteren Versuchen ohne chromatographische Reinigung möglichst schnell weiter umgesetzt.

Schema 46: Reduktion des β -Ketoesters **156**.



Die Hydroxylgruppe in **160** sollte zunächst als Benzylether geschützt werden. Eine häufig eingesetzte Methode für die Benzylierung von β -Hydroxyestern ist die durch äquimolare Mengen Silberoxid vermittelte Umsetzung mit Benzylbromid.^[123] Das Ergebnis dieses Versuches ist in Tabelle 15 gezeigt (Eintrag 1). Nachdem die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie in den ersten Stunden der Reaktion keinen Umsatz anzeigte, hatte sich das Edukt nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur vollständig zersetzt. Eine weitere Möglichkeit zur schonenden Benzylierung ist das ursprünglich für die Schützung verschiedener Zucker^[124] verwendete Trichloracetimidat (TCAI). Es wurde bereits erfolgreich in der Umsetzung verschiedener β -Hydroxyester eingesetzt.^[109b,125] Die durch TFA katalysierte Reaktion mit **160** (Eintrag 2) führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt, sondern nur zu einem Gemisch aus Edukt und nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten. Dieses Ergebnis ist ein Indiz dafür, dass **160** bzw. das geschützte Produkt im sauren Milieu äußerst instabil sind.

Tabelle 15: Versuche zur Schützung der β -Hydroxyfunktion in Diensäureester **160**.

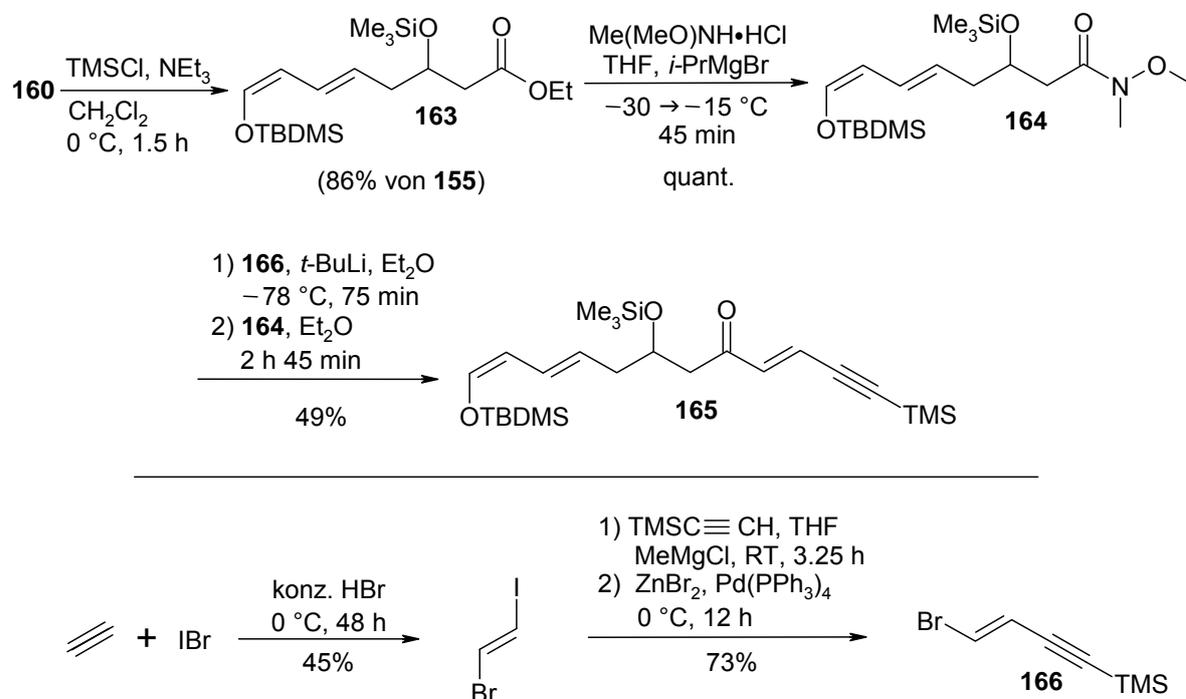
The structure shows the β -hydroxy ester **160** with a generic OR group at the hydroxyl position. The diene part has an OTBDMS group at the end.

Nr.	Prod.	R	Reagenzien	Lm	T	t [h]	Beob.
1	161	Bn	BnBr Ag ₂ O	Benzol	RT	20	Zers.
2	161	Bn	TCAI ^a TFA	CH ₂ Cl ₂	0 °C	3.0	Zers.
3	162	Me	CH ₂ N ₂ SiO ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	3.0	Edukt ^b
4	163	TMS	TMSCl NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	0 °C	1.5	86% ^c

a) TCAI = Trichloracetimidat [BnOC(NH)CCl₃]; b) Eduktanteil im ¹H-NMR ca. 55%;
c) Von konj. Ester **155**.

Da sich Synthese von **161** somit als unerwartet schwierig erwies, sollte eine andere Schutzgruppe verwendet werden. Nachdem der Versuch der Synthese von **162** durch Methylierung mit Diazomethan^[126] ebenfalls scheiterte (Eintrag 3), konnte schließlich der TMS-Ether **163** in sehr guter Ausbeute (86% über drei Stufen) isoliert werden. Dieses Ergebnis konnte jedoch nur erreicht werden, wenn Dekonjugierung, Reduktion und Schützung des β -Hydroxyesters **160** innerhalb eines Arbeitstages durchgeführt wurden, da sich insbesondere letzterer als äußerst instabil erwies. Die Synthese des IMDA-Vorläufers wurde wie in Schema 47 dargestellt abgeschlossen. Nach Silylierung der Hydroxylfunktion wurde der TMS-geschützte Diensäureester **163** in das Weinreb-Amid **164** überführt. Vergleichbare Umsetzungen wurden häufig unter Verwendung von Trimethylaluminium^[127] durchgeführt, welches jedoch aufgrund der pyrophoren Eigenschaften mit besonderer Vorsicht zu handhaben ist. Deshalb wurde die Reaktion mit **163**, in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von ITO et al.^[128], mit *iso*-Propylmagnesiumbromid durchgeführt und man erhielt das Zielprodukt **164** in quantitativer Ausbeute. Der letzte Schritt dieser Synthesesequenz war die Addition der entsprechenden Lithiumspezies des Bromides **166** an das Weinreb-Amid **164**.

Schema 47: Abschluss der Synthese des Trienons **165** und Synthese des Bromides **166** aus Acetylen und IBr.



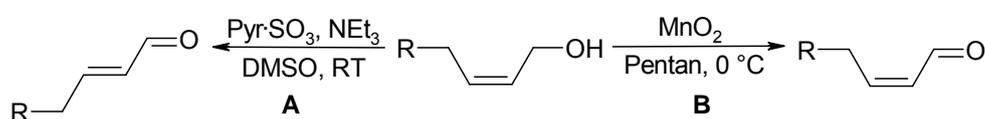
Die Synthese des bekannten Bromides **166** und der dafür benötigten Edukte erfolgte nach literaturbekannten Vorschriften. Dabei wurde aus Acetylen und Iodbromid zunächst Iod-

bromethylen^[129] hergestellt, welches über eine Kreuzkupplung^[130] mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)^[131] und TMS-Acetylen^[132] das Bromid **166** ergab. Dieses wurde wiederum mit *tert*-Butyllithium lithiiert und anschließend mit Amid **164** versetzt.^[133] Nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung erhielt man so das Trienon **165** in befriedigender Ausbeute. Dass keine höhere Ausbeute erzielt werden konnte, ist abermals auf Verluste während der Säulenchromatographie zurückzuführen.

II.5.2.2 Synthese weiterer Trienone

HWE-Reaktion mit verschiedenen Aldehyden: Zur Untersuchung des Einflusses der Substituenten auf die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion wurden weitere Trienone synthetisiert. Die Synthese verlief im Wesentlichen wie für den Octadiensäureester **163** bereits beschrieben und startete ebenfalls mit einer HWE-Reaktion eines Aldehydes mit dem Phosphonoester **154**. Die dafür verwendeten Aldehyde und deren Synthese sind in Tabelle 16 dargestellt. Crotonaldehyd **167** wurde ohne weitere Reinigung wie gekauft verwendet. Die andern Aldehyde wurden nach Literatur, ausgehend von *Z*-Buten-1,4-diol, synthetisiert. Um den Einfluss der Doppelbindungskonfiguration der konjugierten HWE-Produkte auf die Ergebnisse der Dekonjugierung beurteilen zu können, wurden einige *E*- und *Z*-Aldehyde hergestellt. Während die *E*-konfigurierten Aldehyde **141**^[109] und **168**^[134] in guten Ausbeuten durch Parikh-Doering-Oxidation^[107a] der einfach geschützten *Z*-Butendiole erhalten wurden, konnten die *Z*-konfigurierten Aldehyde **141_Z**^[135] und **169**^[136] in vergleichbar guten Ausbeuten durch schonende Oxidation mit Braunstein gewonnen werden.

Tabelle 16: Synthese der verschiedenen Aldehyde für die HWE-Reaktionen.

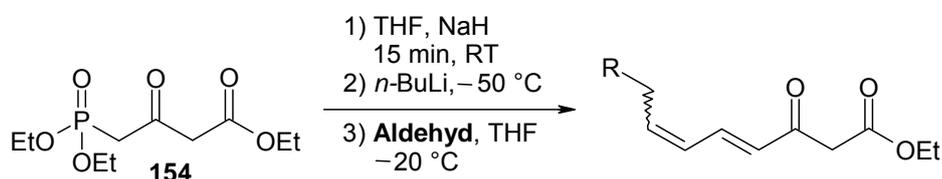


Nr.	Aldehyd	R	Ox	Konf.	Ausbeute
1	167	H	–	–	–
2	141	TBDMSO	A	<i>E</i>	76%
3	141_Z	TBDMSO	B	<i>Z</i>	79%
4	168	BnO	A	<i>E</i>	74%
5	169	MeO	B	<i>Z</i>	63% ^a

a) Produktgemisch *E*:*Z* ~ 1:3.

Im Gegensatz zu den anderen Aldehyden, welche alle als isomerenreine Verbindungen isoliert werden konnten, wurde *Z*-MeO-Butenal **169** als untrennbares *Z/E*-Gemisch in einem Verhältnis von etwa 3:1 erhalten. Die HWE-Reaktion wurde wie oben bereits beschrieben durchgeführt und ergab die konjugierten Octadiensäureester **155_Z** und **170–172** in guten bis befriedigenden Ausbeuten (Tabelle 17). Wie zu erwarten war, erhielt man bei der Verwendung des MeO-Butenals **169** ein Gemisch aus *4E/6Z* und *4E/6E* konfiguriertem Produkt, wobei das Verhältnis der beiden Verbindungen dem Isomerenverhältnis im Aldehyd **169** entsprach (~3:1). Alle konjugierten β -Oxoester lagen, wie für **155** bereits beschrieben, als Gemisch aus dem Keto- und dem Enol-Tautomer vor.

Tabelle 17: Ergebnisse der HWE-Reaktionen mit den verschiedenen Aldehyden.



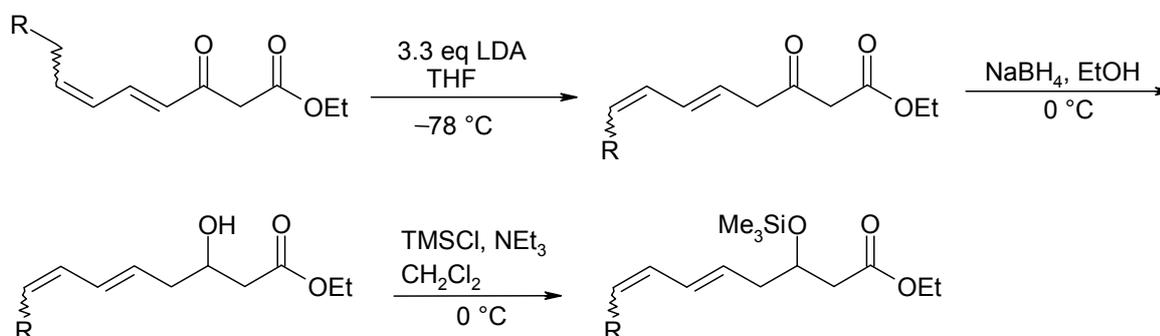
Nr.	Aldehyd	Produkt	R	Konf.	Ausbeute
1	141	155	TBDMSO	<i>4E/6E</i>	70%
2	141_Z	155_Z	TBDMSO	<i>4E/6Z</i>	53%
3	169	170	MeO	<i>4E/6Z</i> ^a	46% ^a
4	168	171	BnO	<i>4E/6E</i>	75%
5	167	172	H	<i>4E/6E</i>	76%

a) Gemisch aus *4E/6Z* und *4E/6E* ~3:1.

Dekonjugierung, Reduktion und Schützung: Um Reaktionsbedingungen identifizieren zu können, welche eine gezielte Synthese der *5E/7E*-konfigurierten, dekonjugierten Produkte ermöglichen sollten, wurde die Dekonjugierung der verschiedenen Diensäureester eingehender untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden weiter unten (Kap. II 5.1.5) ausführlicher diskutiert. An dieser Stelle sei kurz zusammengefasst, dass trotz intensiver Bemühungen die *5E/7E*-konfigurierten Verbindungen nicht synthetisiert werden konnten. Deshalb wurde die Synthese mit den *5E/7Z*-konfigurierten Produkten weitergeführt. Einzig das Methoxy-Derivat **170** lieferte nach der Dekonjugierung zumindest ein Gemisch aus *5E/7E*- und *5E/7Z*-konfiguriertem Produkt, erwies sich jedoch gleichzeitig als instabilstes Derivat (Tabelle 18). Aufgrund der mäßigen Stabilität der Verbindungen wurden die Produkte der Dekonjugierung und der Reduktion mit NaBH₄ nicht isoliert, sondern direkt weiter umgesetzt. So erhielt man die TMS-geschützten,

dekonjugierten Octadiensäureester **163** und **173–175**. Die Verbindungen wurden als Lösungen in Pentan bei -21 °C gelagert, da sich diese bei Lagerung in Reinsubstanz, auch bei -21 °C , innerhalb von Wochen zersetzen.

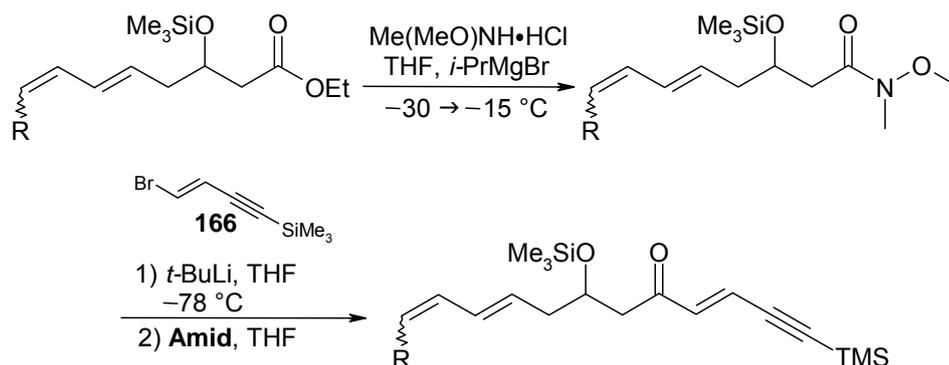
Tabelle 18: Synthese der dekonjugierten, geschützten β -Hydroxyester **163** und **173–175**.



Nr.	Edukt	Produkt	R	Konf.	Ausbeute ^a
1	150	159	TBDMSO	5E/7Z	86%
2	166	169	MeO	5E/7Z + 5E/7E ^b	60%
3	167	170	BnO	5E/7Z	12%
4	168	171	H	5E	31%

a) Ausbeute ausgehend vom konj. β -Oxoester. b) Isomerenverhältnis ~1:1.

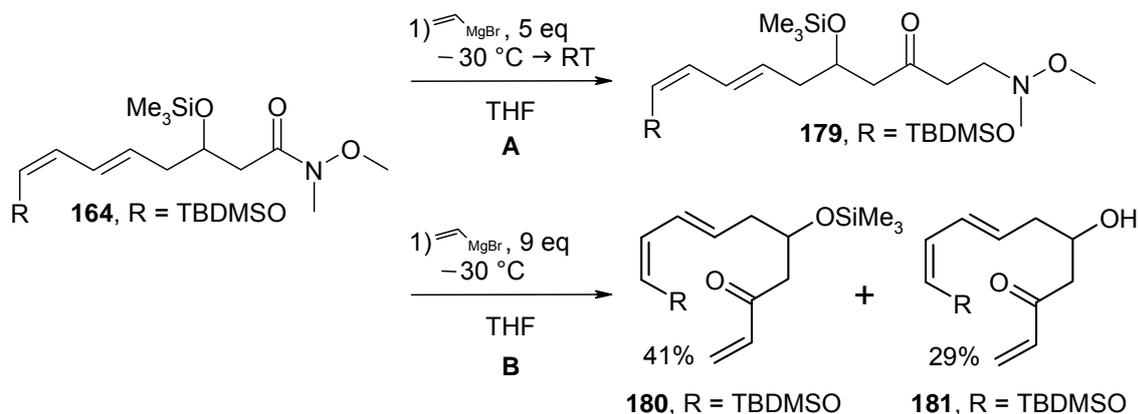
Amidbildung und Alkinaddition: Die Synthese der Trienone wurde wie für **165** bereits beschrieben abgeschlossen (Tabelle 19). Dabei erfolgte nach Weinreb-Amidbildung die Addition des mit *tert*-Butyllithium erzeugten Lithiumorganyls von **166**. Die Trienone **176–178** konnten so in moderaten Ausbeuten von 11 bis 37% isoliert werden. Die Ausbeute des Benzyloxyderivates **177** war mit 11% deutlich geringer als die Ausbeute der anderen Derivate. Dies ist zum Einen darauf zurückzuführen, dass sich dieses Derivat als besonders empfindlich gegenüber den Reaktionsbedingungen der Weinrebamidbildung herausstellte und zum Anderen auf überdurchschnittliche Verluste bei der säulenchromatographischen Reinigung des Trienons **177**. Alle Trienone mussten gelöst in Pentan gelagert werden, da sie sich bei Lagerung in Reinsubstanz auch bei -20 °C innerhalb weniger Stunden vollständig zersetzen.

Tabelle 19: Abschluss der Synthese der Trienone **165** und **176–178**.

Nr.	Edukt	Trienon	R	Konf. d. Prod.	Ausbeute ^b
1	159	161	TBDMSO	9E/11Z	49%
2	169	172	MeO	9E/11Z + 9E/11E ^a	37%
3	170	173	BnO	9E/11Z	11%
4	171	174	H	9E	27%

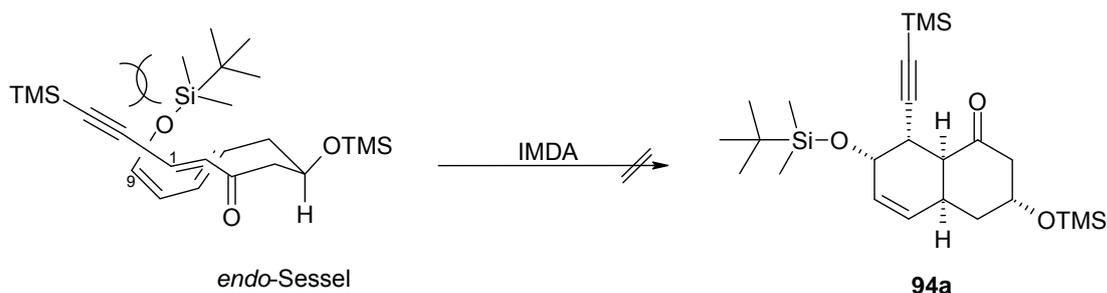
a) Verhältnis ~1.5:1; b) Über zwei Stufen.

Synthese des Trienons 180: Um den Einfluss des Alkynylsubstituenten auf die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion beurteilen zu können, wurde Trienon **180** synthetisiert, in welchem das Dienophil keinen Substituenten trägt. Das Weinreb-Amid **164** wurde in Anlehnung an eine Synthesevorschrift von TASHIRO^[137] et al. mit Vinylmagnesiumbromid umgesetzt (Schema 48). Analog der Literatur ließ man im ersten Versuch das Reaktionsgemisch nach der Zugabe des Vinylmagnesiumbromids auf Raumtemperatur erwärmen (**A**). Dies führte zur Isolierung des Michael-Adduktes **179** und nicht des gewünschten Trienons **180**. Diese Nebenreaktion in der Umsetzung von Weinreb-Amiden mit Vinylmagnesiumbromid wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen beobachtet und ist auf eine zu hohe Reaktionstemperatur zurückzuführen.^[138] Bei einem erneuten Versuch (**B**) wurde die Reaktionstemperatur bei $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ gehalten, wodurch die Bildung des Michael-Adduktes effektiv verhindert werden konnte. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung erhielt man das Zielprodukt **180** in 41% Ausbeute und 29% des entschützten 5-Hydroxyderivats **181**. Beide Verbindungen wurden in den folgenden IMDA-Reaktionen eingesetzt.

Schema 48: Synthese des Trienons **180** mit unsubstituiertem Dienophil.


II.5.3 Versuche zur Darstellung der 5*E*/7*E* Diensäureester

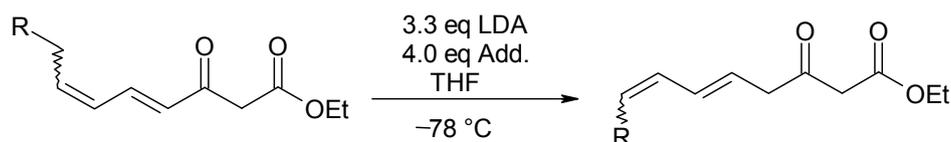
Als mögliche Ursache für das Scheitern der Diels-Alder-Reaktionen mit dem *E/Z*-konfigurierten Trienon **165** könnten, neben mangelnder Stabilität des Edukts, vor allem prohibitiv große sterische Wechselwirkungen zwischen der TBDMSO-Gruppe und der TMS-Alkinylfunktion sein (Schema 49). Deshalb wurde mit den hergestellten Octadiensäureestern eine Reihe von Experimenten durchgeführt, welche das Ziel hatten, die entsprechenden 5*E*/7*E*-konfigurierten Verbindungen zu synthetisieren. Die Versuche wurden nach der bereits für Hexadiensäureester **155** beschriebenen Vorschrift durchgeführt. Dazu wurden 3.3 eq Diisopropylamin mit einer äquimolaren Menge *n*-Butyllithium deprotoniert und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Bei Verwendung von weniger als 3.3 eq LDA wurde kein vollständiger Umsatz erreicht. Danach wurde die Lösung mit Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) bzw. 1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2(1*H*)-on (DMPU) versetzt. Man ließ bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ rühren und kontrollierte den Reaktionsfortschritt per Dünnschichtchromatographie.

Schema 49: Sterische Wechselwirkungen im ÜZ der IMDA-Reaktion könnten für das Scheitern der IMDA-Versuche mit **165** verantwortlich sein.


Nach beendeter Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung protoniert und nach wässriger Aufarbeitung erhielt man die dekonjugierten Produkte. Bei der Untersuchung der Wirkung der Additive HMPA und DMPU auf die Dekonjugierung zeigte sich, dass diese keinen Einfluss auf die Konfiguration des Produktes haben (Tabelle 20). So konnte bei keinem der Versuche ein dekonjugierter Diensäureester mit gewünschter *5E/7E*-Konfiguration isoliert werden, allerdings wurde die vorher bereits gemachte Beobachtung^[38] bestätigt, dass ohne DMPU oder HMPA kein dekonjugiertes Produkt isoliert werden kann (Eintrag 1). GRIECO et al. beschrieb, dass die Doppelbindungskonfiguration des Produkts durch die Konfiguration des Edukts beeinflusst werden kann.^[139] So bildete sich bei der Dekonjugierung von 6-Methoxy-2*E*,4*E*-hexadiensäure mit LDA in THF das entsprechende *3E,5Z* Produkt, während 6-Methoxy-2*E*,4*Z*-hexadiensäure die entsprechende *3E,5E*-konfigurierte Verbindung lieferte. Mit Blick auf diese Ergebnisse wurden die konjugierten Ester **155_Z** und **170** synthetisiert, welche die *4E/6Z*-Konfiguration besitzen. Beide Diensäureester wurden den Bedingungen der Dekonjugierung unterzogen. Entgegen den Beobachtungen von GRIECO et al. lieferte Octadiensäureester **155_Z** in der Dekonjugierung mit HMPA ausschließlich das *5E/7Z*-konfigurierte Produkt **156**, welches sich auch bei der Dekonjugierung von **155** bildet. Eine weitere interessante Beobachtung war, dass die Umsetzungen des *4E/6Z*-konfigurierten Octadiensäureesters **155_Z** mit DMPU als Additiv nicht zum dekonjugierten Produkt führten. Während das *4E/6E*-konfigurierte **155** in Gegenwart von entweder DMPU oder HMPA das *5E/7Z*-Produkt in vergleichbaren Ausbeuten liefert, lag **155_Z** bei der Verwendung von DMPU auch nach der Reaktion noch fast ausschließlich als konjugiertes Edukt vor (Eintrag 3). Mit **170** erhielt man mit DMPU ein sehr unsauberes Rohprodukt, welches neben dem Eduktisomerengemisch nicht identifizierte Zersetzungsprodukte enthielt (Eintrag 4). Dagegen lieferte die Dekonjugierung von **170** (*4E/6E:4E/6Z* ~ 1:2.5) in Gegenwart von HMPA ein Gemisch der dekonjugierten Ester **182** und **182_Z** im Verhältnis *5E/7E:5E/7Z* von etwa 1:1.5. In Kombination mit den von WU et al. gemachten Beobachtungen kann man davon ausgehen, dass die Konfiguration des Eduktes bzw. das Verhältnis zwischen *E/E* und *E/Z*-konfigurierter Verbindung für das Ergebnis der Reaktion nicht entscheidend ist.^[140] So beobachteten WU et al. bei der Dekonjugierung eines Isomerengemisches von 6-Methoxyhexadiensäure (*2E/4E:2E/4Z* ~ 2.5:1) im dekonjugierten Produkt ebenfalls ein Isomeremverhältnis von 1:1. Die Dekonjugierung des Benzyloxyderivates **171** lieferte das dekonjugierte Produkt **183** ebenfalls mit der bei den anderen Derivaten bereits beobachteten *5E/7Z*-Konfiguration (Eintrag 5). Wie schon

mehrfach erwähnt, waren alle dekonjugierten Octadiensäureester nur mäßig stabil, insbesondere gegenüber Kieselgel, was eine sinnvolle Ausbeutenbestimmung unmöglich machte. Demgegenüber konnte der dekonjugierte Octadiensäureester **184**, welcher keinen Enolether trägt, problemlos durch Säulenchromatographie in einer guten Ausbeute von 71% isoliert werden.

Tabelle 20: Zusammenfassung der Dekonjugierungsversuche zur Herstellung der *5E/7E*-konfigurierten Diensäureesters.



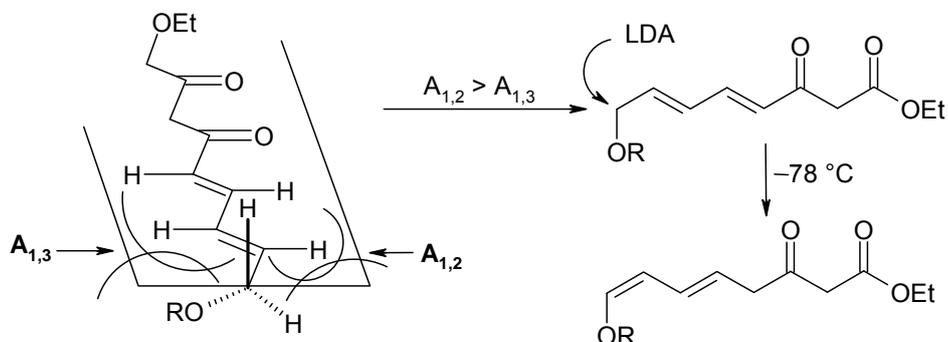
Nr.	Edukt		Additiv	Ausb.	Prod.	Bemerkungen	
	R	Konf.					
1	155	TBDMSO	<i>4E/6E</i>	–	– ^a	156	Spuren <i>5E/7Z</i>
2	155	TBDMSO	<i>4E/6E</i>	HMPA DMPU	– ^a	156	Reines <i>5E/7Z</i> -Produkt Reines <i>5E/7Z</i> -Produkt
3	155_Z	TBDMSO	<i>4E/6Z</i>	HMPA DMPU	– ^a	156	Reines <i>5E/7Z</i> -Produkt Edukt + Spuren <i>5E/7Z</i>
4	170^b	MeO	<i>4E/6Z</i>	HMPA DMPU	– ^a	182	<i>5E/7E:5E/7Z</i> ~ 1:1.5 Edukt ^c
5	171	BnO	<i>4E/6E</i>	DMPU	– ^a	183	Reines <i>5E/7Z</i> -Produkt
6	172	H	<i>4E/6E</i>	DMPU	71%	184	–

a) Ausbeuten nicht bestimmt, da die dekonjugierten Produkte instabil waren und deshalb direkt reduziert wurden; b) Isomerenmischung *4E/6E:4E/6Z*, ~1:2.5; c) Spektrum zeigte Edukt und Zersetzungsprodukte an.

Eine Erklärung für die Bildung der im Vergleich zur *E*-konfigurierten Doppelbindung eigentlich energetisch ungünstigeren *7Z*-Doppelbindung liefert die in Schema 50 gezeigte Darstellung.^[141] Wahrscheinlich wird das Ergebnis der Dekonjugierung der *E/E*-konfigurierten Ester durch sterische Wechselwirkungen zwischen (Silyl)-Etherfunktion und dem α -ständigen Proton ($A_{1,2}$) bzw. dem β -ständigen Proton ($A_{1,3}$) bestimmt. Die Beobachtungen aus den Experimenten zeigen, dass bei -78 °C die $A_{1,2}$ -Wechselwirkung dominiert und deshalb die *Z*-Doppelbindung gebildet wird. Das Ergebnis der Dekonjugierung der *4E/6Z*-konfigurierten Vorläufer **155_Z** und **170** scheint dieser Theorie auf den ersten Blick zu widersprechen. Betrachtet man nämlich die vermeintlichen Vorzugskonformationen aus denen die Deprotonierung erfolgen könnte (Schema 51), so

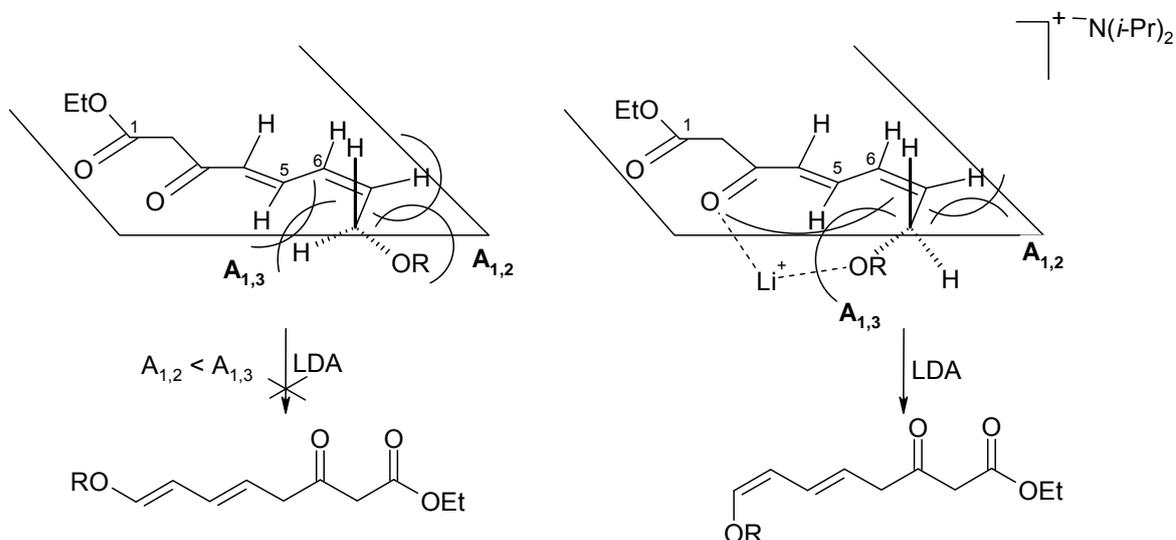
erscheint hier eindeutig die $A_{1,3}$ -Wechselwirkung zu dominieren. Dadurch sollte eigentlich das $5E/7E$ -Isomer bevorzugt gebildet werden.

Schema 50: Die größeren sterischen Wechselwirkungen zwischen der terminalen Etherfunktion und dem α -ständigen Proton sind für die Z -Konfiguration der Doppelbindung im dekonjugierten Produkt verantwortlich.



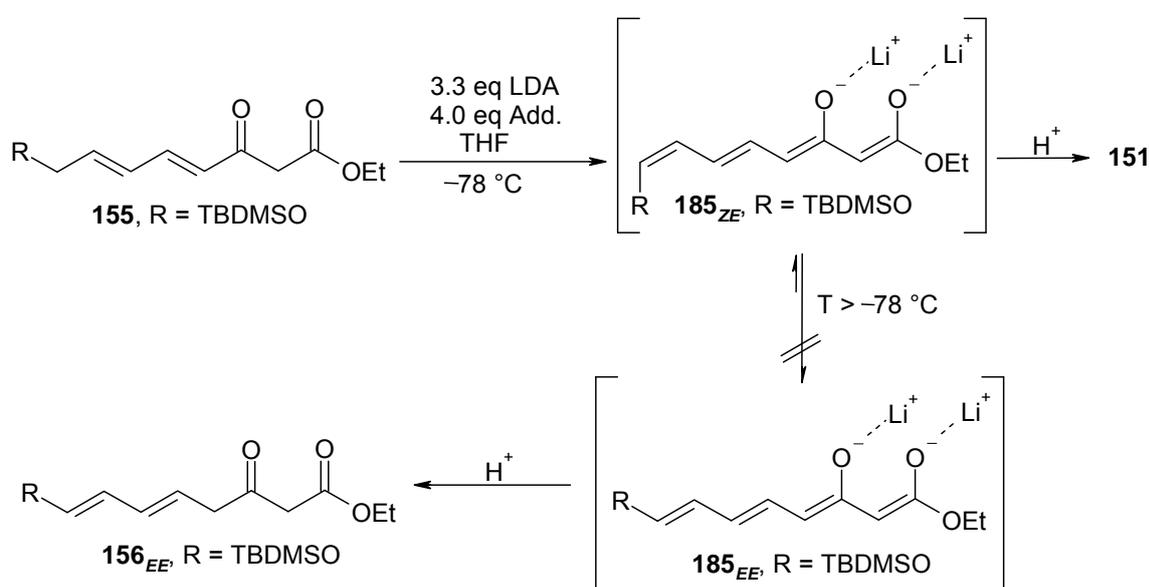
Die Tatsache, dass dennoch das unerwünschte $5E/7Z$ -Isomer als Produkt erhalten wurde, lässt sich eventuell auf Chelateffekte zurückführen, wie sie in Schema 51 (rechts) dargestellt sind. Aus diesen mechanistischen Überlegungen ergaben sich zwei Ansatzpunkte für weitere Versuche, die die gewünschten E/E -konfigurierten Produkte liefern sollten: 1) Zunächst sollte die Möglichkeit überprüft werden, ob nach der Deprotonierung bei -78 °C eine „nachträgliche“ Isomerisierung in die energetisch günstigere E/E -Form erfolgt, wenn das Reaktionsgemisch auf Temperaturen über -78 °C erwärmt wird (Schema 52). 2) Danach sollte der Frage nachgegangen werden, ob kleinere und stärkere Basen als LDA das konjugierte Dien aus der in Schema 51 links abgebildeten Konformation deprotonieren zu können (Schema 54).

Schema 51: Die Bildung der $5E/7Z$ -Diensäureester aus den $4E/6Z$ -Vorläufern könnte auf Chelateffekte zurückzuführen sein.



Zur Untersuchung von Punkt 1 wurden vier identische Reaktionsgemische einer Standarddekonjugierung von **155** angesetzt. Drei der Reaktionen wurden für eine Stunde bei -40 , -20 bzw. 0 °C gerührt, bevor sie wieder auf -78 °C gekühlt und gequencht wurden. Alle Reaktionen lieferten ausschließlich das unerwünschte *5E/7Z*-Produkt. Damit zeigte sich, dass bei diesen Temperaturen keine Isomerisierung wie in Schema 52 dargestellt stattfand. Da mit steigender Temperatur auch vermehrte Zersetzung beobachtet wurde, war eine Wiederholung der Versuchsreihe mit Temperaturen >0 °C nicht sinnvoll.

Schema 52: Bei der Erwärmung des Reaktionsgemisches aus der Dekonjugierung trat keine Isomerisierung ein.



Nachdem sich bei der Erwärmung des Reaktionsgemisches aus der Dekonjugierung auf 0 °C keine Isomerisierung zum *E/E*-Produkt jedoch signifikante Zersetzung gezeigt hatte, wurde ein Weg gesucht, das Reaktionsgemisch der Dekonjugierung ohne Zersetzung des deprotonierten Edukts auf Temperaturen größer 0 °C erwärmen zu können. Dazu sollte der TMS-Enolether **186** synthetisiert und anschließend *in situ* mit LDA deprotoniert werden (Schema 53). Zugabe von LDA sollte das durchkonjugierte Tetraen **187** ergeben, welches im Idealfall schon in der abgebildeten all-*E*-Konfiguration vorläge. Durch Protonierung würde man so das gewünschte *E/E*-konfigurierte Produkt **155_{EE}** erhalten. Sollte Tetraen **187** jedoch in der *7-Z*-Konfiguration erhalten werden, so wäre es eventuell stabil genug, um es auf Temperaturen >0 °C erwärmen zu können, was die energetisch günstigere *E*-Konfiguration ergeben sollte. WHITE et al. beschrieben die Synthese eines $\alpha,\beta/\gamma,\delta$ -ungesättigten TMS-Enolethers aus dem entsprechenden β -Oxoester durch Reaktion mit Triethylamin und TMSCl.^[142] Die nach WHITE durchgeführten Versuche mit **155** und **155_Z**

(Tabelle 21, Einträge 1 und 2) führten jedoch nicht zum TMS-Enolether **186**. Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte unvollständigen Umsatz an; da auch nach Zugabe weiterer Äquivalente Base und TMSCl kein vollständiger Umsatz erzielt werden konnte, wurden die Reaktionen wässrig aufgearbeitet.^[143] Nach Aufarbeitung erhielt man das eingesetzte Edukt.

Schema 53: Versuche zur Synthese des *E/E*-konfigurierten Ester **155** über TMS-Enolether **187**.

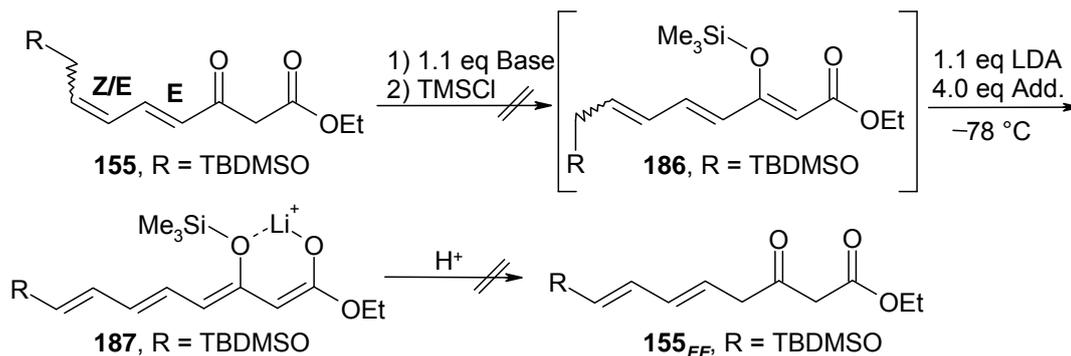


Tabelle 21

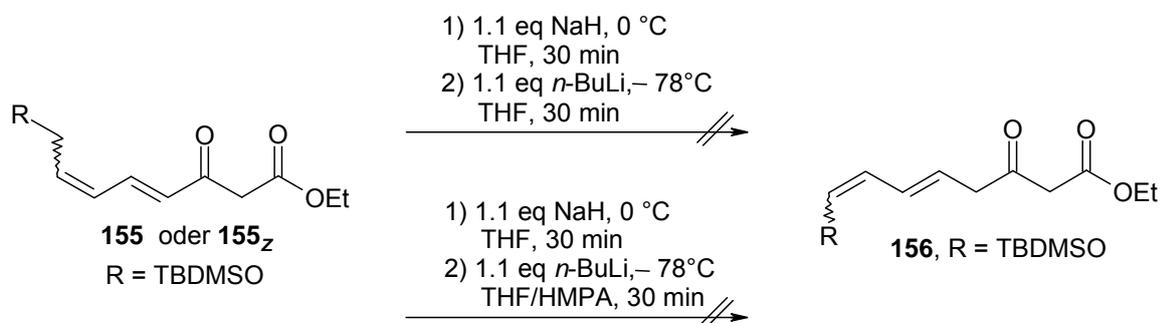
Nr.	Edukt	Konf.	Base	Reagenz	T ₁	Add	Lm	Beob. ^a
1	155	<i>E/E</i>	NEt ₃	TMSCl	0 °C → RT	HMPA	CH ₂ Cl ₂	k.U., E.
2	155_Z	<i>Z/E</i>	NEt ₃	TMSCl	0 °C → RT	HMPA	CH ₂ Cl ₂	k.U., E.
3	155	<i>E/E</i>	NaH	TMSCl	0 °C	DMPU	THF	k.U., E.
4	155	<i>E/E</i>	NaH	TMSOTf	0 °C	HMPA	THF	k.U., E.
5	155	<i>E/E</i>	NEt ₃	TMSOTf	RT	HMPA	CH ₂ Cl ₂	k.U., E.

a) k.U. – kein Umsatz, E. – nach Aufarbeitung wurde nur Edukt isoliert.

Auch bei Verwendung einer stärkeren Base (Einträge 3 und 4) bzw. des reaktiveren Silylierungsreagenz TMSOTf konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Die Umsetzung der partiell silylierten Gemische mit LDA (Einträge 3 und 4) führte nach wässriger Aufarbeitung ebenfalls nur zur Reisolierung des eingesetzten Edukts. *Dekonjugierungsversuche ohne LDA:* Nachdem sich gezeigt hatte, dass eine nachträgliche *in situ*-Isomerisierung des deprotonierten Octadiensäureesters **155** nicht möglich war, sollte nun untersucht werden, ob das *E/E*-konfigurierte Produkt durch Verwendung anderer Basen als LDA synthetisiert werden kann (Schema 54). Dazu wurden der *E/E*- bzw. *Z/E*-konfigurierte Octadiensäureester **155** bei 0 °C in THF gelöst und zunächst mit 1.1 Äquivalenten NaH versetzt. Nach der Deprotonierung an der CH₂-Gruppe zwischen beiden Carbonylgruppen wurde das Reaktionsgemisch auf -78 °C gekühlt und mit einem weiteren Äquivalent *n*-Butyllithium versetzt. Man ließ 30 min rühren, dann wurde die Reaktion

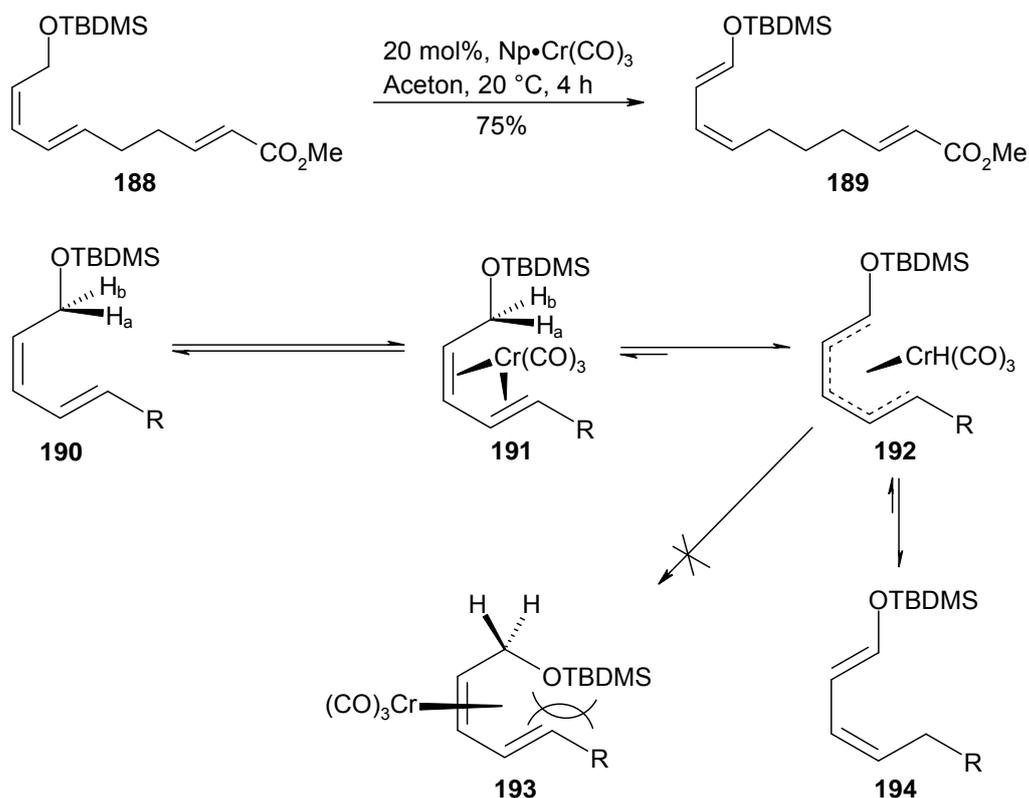
wässrig aufgearbeitet. In Gegenwart von HMPA zersetzte sich das Edukt annähernd vollständig und ohne HMPA wurde das eingesetzte, konjugierte Edukt quantitativ zurückgewonnen.

Schema 54: Dekonjugierungsversuche mit kleineren Basen als LDA.



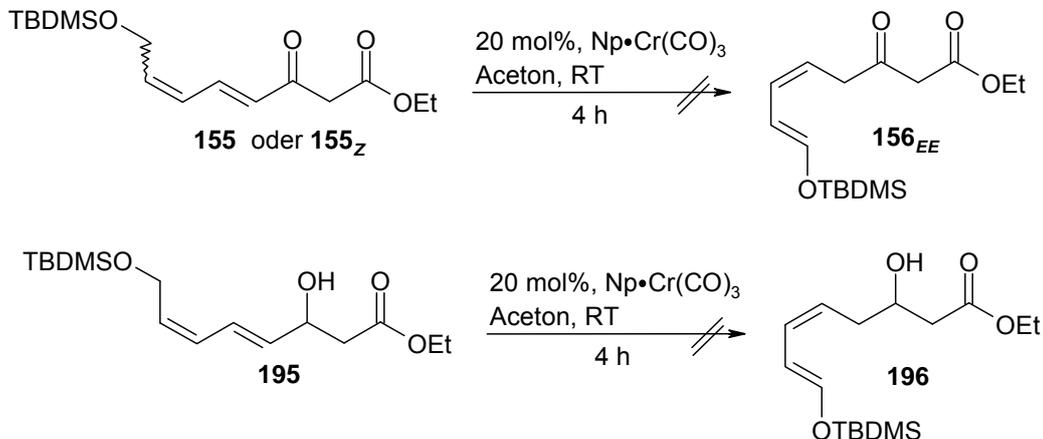
Isomerisierung mit Cr(CO)₃: SHIBASAKI et al. beschrieben die Cr-vermittelte Isomerisierung des Triensäureesters **188** zu Enolether **189** (Schema 55).^[135] Der Mechanismus der Isomerisierung von Verbindungen des Typs **190** verläuft vermutlich über eine U-förmige η^5 -Zwischenstufe wie **192**, aus der durch Abstraktion des cisoiden Protons H_a **191** gebildet wird.

Schema 55: Cr(CO)₃-vermittelte Dekonjugierung nach SHIBASAKI et al.



Der Enolether **194** wird exklusiv mit der abgebildeten *E*-Konfiguration der Enoldoppelbindung gebildet, da eine Konfiguration wie in **193** gezeigt, aufgrund sterischer Wechselwirkungen nicht möglich ist. Bei der Isomerisierung des Octadiensäureesters **155_Z** nach dieser Vorschrift erhalte man also das *5Z/7E*-Produkt. Das daraus synthetisierte entsprechende Trienonen sollte in die IMDA-Untersuchungen einbezogen werden, um so Erkenntnisse über den Einfluss der Konfiguration der Enoldoppelbindung zu gewinnen. Aus den Versuchen mit den Octadiensäureestern **155** und **155_Z** wurde allerdings nur das jeweils eingesetzte Edukt zurückgewonnen (Schema 56). Da eventuell die zum Dien α -ständige Carbonylfunktion die Koordination des $\text{Cr}(\text{CO})_3$ an die Doppelbindungen verhindert haben könnte, wurde Alkohol **195** synthetisiert und ebenfalls den Isomerisierungsbedingungen unterzogen. Auch bei diesem Versuch wurde ausschließlich das eingesetzte Edukt reisoliert. Ursache für das Scheitern der Versuche könnten sterische Wechselwirkungen zwischen dem Chrom und der Carbonyl- bzw. Hydroxylfunktion an C-3 der Octadiensäureester sein.

Schema 56: $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -vermittelte Dekonjugierung der Octadiensäureester **150** und **150_Z**.

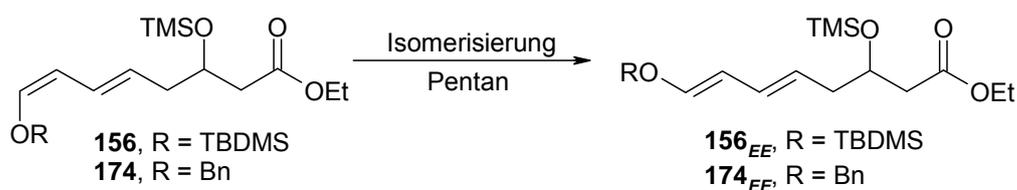


II.5.3.1 Versuche zur Isomerisierung der *5E/7Z* Diensäureester zu den *5E/7E*-Verbindungen

Da die direkte Herstellung der *5E/7E*-konfigurierten Octadiensäureester aus deren konjugierten Vorläufern nicht gelungen war, sollte nun überprüft werden, ob eine Isomerisierung der *5E/7Z*-konfigurierten Verbindungen möglich wäre. Die Isomerisierung *Z*-konfigurierter Doppelbindungen kann, unter besonders schonenden Bedingungen, durch

Licht oder z.B. Iod^[80] induziert werden. Die Ergebnisse der Isomerisierungsversuche mit **156** und **174** sind in Tabelle 22 zusammengefasst. Ein zentrales Problem bei den Versuchen mit diesen Octadiensäureestern war die vorher schon mehrfach beobachtete Instabilität der Verbindungen. So konnte bei keinem der Versuche der gewünschte *5E/7E*-konfigurierte Diensäureester isoliert werden. Für die Reaktionen wurden die Ester in Pentan gelöst und in einer Quarzglasapparatur unter Wasserkühlung mit dem Licht einer 250 W-Quecksilberdampfampe bestrahlt (Einträge 1 und 2). Bei diesen Versuchen wurden schon nach kurzer Reaktionszeit Gemische erhalten, welche keine identifizierbaren Verbindungen mehr enthielten. Deshalb wurde in den folgenden Versuchen eine Lampe mit geringerer Leistung (120 W, Einträge 3 und 4) verwendet und die Versuche in Duranglaskolben durchgeführt. Trotz der somit deutlich geringeren Lichtintensität wurde auch bei diesen Reaktionen entweder nur Edukt oder nach längeren Reaktionszeiten ausschließlich Zersetzung beobachtet. Die Iod-vermittelten Isomerisierungsversuche (Einträge 5 und 6) wurden in Anlehnung an eine von ROUSH und COE beschriebene Vorschrift durchgeführt.^[80] Die Octadiensäureester **151** bzw. **174** wurden in Pentan gelöst, bei RT mit katalytischen Mengen Iod versetzt und anschließend bei RT gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung erhielt man als Rückstand Gemische, welche sich ¹H-NMR-spektroskopisch nicht untersuchen ließen, da sie nicht zu stimmen waren.

Tabelle 22: Isomerisierungsversuche mit den dekonjugierten β -Hydroxyestern **174** und **156**.



Nr.	Edukt	T	t	Isomerisierung	Bemerkungen
1	156	Rückfluss	15 min	h ν 250 W ^a	Zersetzung
2	174	Rückfluss	60 min	h ν 250 W ^a	Zersetzung
3	156	Rückfluss	1 \rightarrow 12 h	h ν 120 W ^b	Zersetzung
4	174	Rückfluss	1 \rightarrow 24 h	h ν 120 W ^b	Zersetzung
5	156	RT	75 min	I ₂ –	n.a. ^c
6	174	RT	75 min	I ₂ –	n.a. ^c

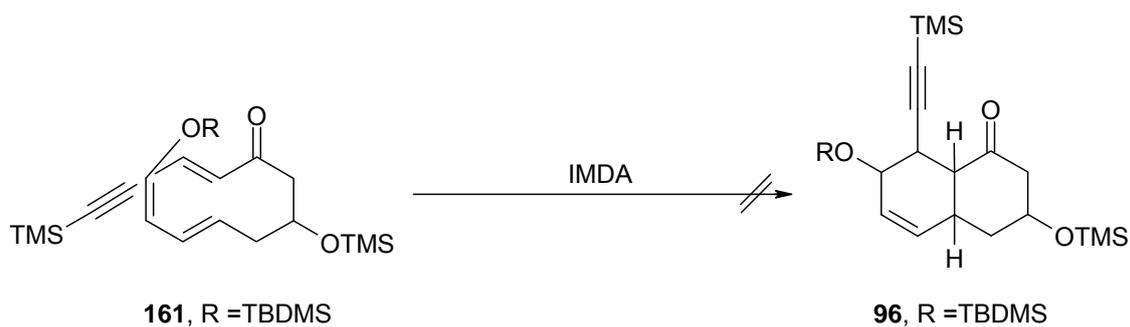
a) In einer wassergekühlten Quarzglasapparatur; b) Rückfluss in Duranglaskolben; c) NMR nicht auswertbar.

Da die Kontrolle per Dünnschichtchromatographie keine isolierbaren Spots zeigte, wurden die Rückstände verworfen. In der Literatur sind Beispiele für die Isomerisierung verschied-

dener Enolether mit Quecksilber-(II)-acetat^[144] und Natriummethanolat^[145] beschrieben. Da bei diesen Versuchen jedoch bestenfalls Gemische aus den *E*- und *Z*-konfigurierten Enolethern gewonnen wurden und ein Erfolg aufgrund der Instabilität der Octadiensäureester äußerst fraglich erschien, wurden keine weiteren Isomerisierungsversuche durchgeführt. Trotz intensiver Bemühungen konnten somit die *5E/7E*-konfigurierten Octadiensäureester nicht hergestellt werden. Um dennoch Aussagen über Durchführbarkeit, Stereoselektivität und Substituenteneinflüsse auf die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zu erhalten, wurden die IMDA-Versuche mit den *5E/7Z*-konfigurierten Octadiensäureestern weitergeführt.

II.5.4 Versuche zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion der Trienone mit Enoletherfunktion

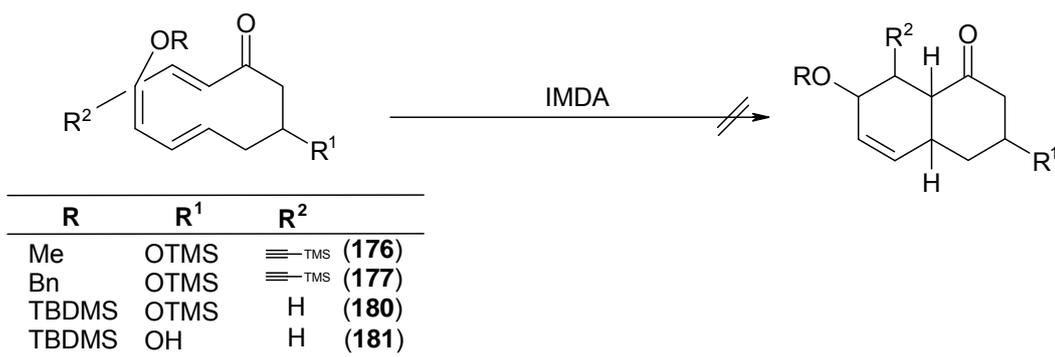
Die Ergebnisse der Versuche mit Trienon **165** sind in Tabelle 23 zusammengefasst. In keinem der Versuche konnte das gewünschte Diels-Alder-Produkt isoliert werden. Bei der rein thermischen Umsetzung^[82] unter erhöhten Temperaturen wurde nur Zersetzung beobachtet (Eintrag 1), bei niedrigeren Temperaturen konnte, auch nach längerer Reaktionszeit, ausschließlich Edukt nachgewiesen werden (Eintrag 2). Ähnlich unbefriedigende Ergebnisse lieferten die Lewis-Säurekatalysierten Umsetzungen (Einträge 3–6),^[83] bei denen schon bei niedrigen Temperaturen ausschließlich die Zersetzung des Eduktes beobachtet werden konnte. Die säurekatalysierte Umsetzung von **165** in Benzol (Eintrag 7) lieferte nach nur 1.5 h bei RT ein komplexes Reaktionsgemisch, welches kein Edukt mehr enthielt. Eine genauere Untersuchung des Gemisches lieferte Hinweise darauf, dass es unter Säurekatalyse zu einer teilweisen Spaltung des TMS-Ethers und anschließender Dehydratisierung gekommen war, wodurch ein Tetraen mit drei konjugierten Doppelbindungen gebildet wurde. Für das Scheitern der IMDA-Versuche mit **161** wurden folgende mögliche Ursachen identifiziert: 1) Sterische Hinderung durch die *Z*-konfigurierte Doppelbindung im Dien; 2) Instabilität des TBDMS-Enolethers; 3) Instabilität des TMS-Ethers. Um den Einfluss der einzelnen Komponenten auf das Ergebnis der Diels-Alder-Reaktion zu untersuchen, wurden die Trienone **176–178** synthetisiert (siehe oben). Die Ergebnisse der Diels-Alder-Reaktionen mit diesen Verbindungen sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 23: IMDA-Versuche mit **165**.

Nr.	T [°C]	t [h]	LM	Add.	eq	AV ^b	Beobachtung
1	110	5.5→30	Tol	–	–	A	Zersetzung, 16% Edukt ^a
2	40	20	DCM	–	–	A	Edukt
3	–78→RT	12	DCM	BF ₃ ·Et ₂ O	1.2	B	Zersetzung
4	–78	12	DCM	BF ₃ ·Et ₂ O	1.2	B	Zersetzung
5	–78	2.5	THF	TiCl ₄	2.0	C	Zersetzung
6	–78	1.0	DCM	SnCl ₄	2.0	B	Zersetzung
7	RT	1.5	Ph-H	<i>p</i> TsOH	0.5	B	Zersetzung, Entschützung, Dehydratisierung

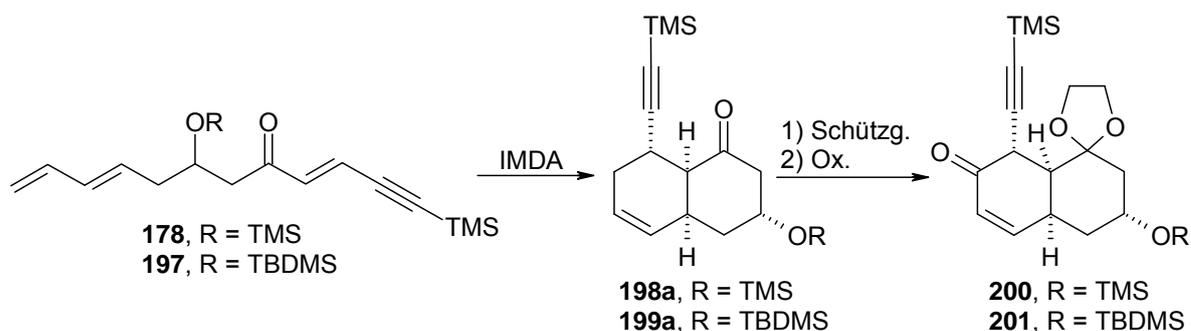
a) Nach Chromatographie; b) AV = Aufarbeitungsvariante, siehe Experimenteller II.

Auch für die Trienonderivate **176–178** sowie **180** und **181** konnte in den Reaktionsgemischen kein IMDA-Produkt nachgewiesen werden. Die Reaktionskontrolle, welche per Dünnschichtchromatographie und/oder ¹H-NMR-Spektroskopie durchgeführt wurde, zeigte entweder Edukt oder nach längerer Reaktionszeit vollständige Zersetzung an. Interessanterweise konnte bei der Umsetzung der Trienone **180** sowie **181** (Einträge 6 bis 8), welche am Dienophil keinen TMS-Alkin-Substituenten tragen, ebenfalls kein Diels-Alder-Produkt isoliert werden. Daraus lässt sich ableiten, dass die 7Z-Konfiguration der Edukte zumindest nicht alleinige Ursache für das Scheitern der IMDA-Versuche ist. Dies wird durch die Ergebnisse der Umsetzung des Trienons **176** bekräftigt; da dieses als 1.5:1 Gemisch des 5E/7Z- und des 5E/7E-Isomers eingesetzt wurde, hätte zumindest das 5E/7E-Isomer zum Diels-Alder-Produkt reagieren müssen. Die Ergebnisse der Diels-Alder-Reaktion zeigten, dass die bisher verwendeten Trienone für die Diels-Alder-Umsetzungen deutlich zu instabil waren.

Tabelle 24: IMDA-Versuche mit den verschiedenen Trienonderivaten.


Nr.	Edukt	T [°C]	t [h]	LM	Add.	eq	AV ^c	Beobachtung
1	176 ^a	150	12	Tol	–		A	Zersetzung
2	176 ^a	150	12	Tol	–		A	Zersetzung
3	177	150	12	Tol	–		A	Zersetzung
4	177	–78	2.5	THF	TiCl ₄	2.0	C	Zersetzung
5	180	150	3.0	Tol	–		A	Zersetzung
6	180	RT→40	20	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	0.5	B	Edukt ^b
7	180	–78	1.0	CH ₂ Cl ₂	SnCl ₂	1.5	C	Zersetzung
8	181	110	2.5	Tol	–		A	Zersetzung

a) Isomergemisch 5E/7Z:5E/7E ~1.5:1; b) Nach Chromatographie; c) AV = Aufarbeitungsvariante.

Schema 57: Geplante Synthese des Schlüsselintermediats **200** bzw. **201** aus den Trienonen **178** bzw. **197**.


Da wie oben beschrieben außerdem alle Versuche die 5E/7E-konfigurierten Trienone herzustellen, erfolglos verlaufen waren (siehe oben), wurde die Synthese der Trienone **178** und **197** angestrebt. Aus der IMDA-Reaktion dieser beiden Verbindungen sollten zum Einen Erkenntnisse über die generelle Durchführbarkeit der IMDA-Reaktion, die Stereoselektivität und den Einfluss der Hydroxylschutzgruppe auf die Stabilität der Verbindung gewonnen werden. Zum Anderen sollte nach gelungener IMDA-Reaktion versucht werden, ob aus den

Diels-Alder-Produkten **198** bzw. **199** durch Schützung des Ketons und anschließende allylische Oxidation die Schlüsselintermediate **200** bzw. **201** erhalten werden können.

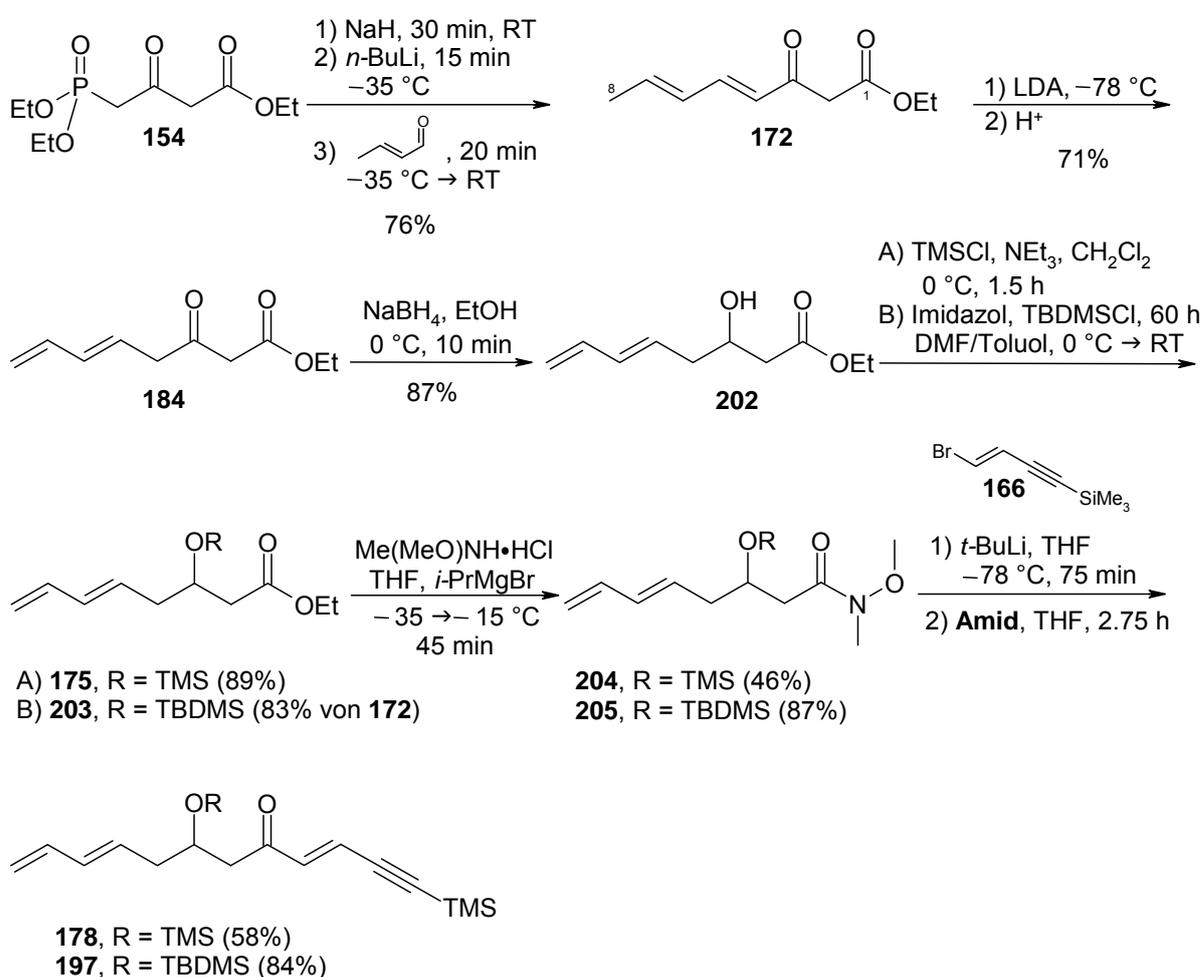
II.5.5 Synthese und IMDA-Reaktionen der Trienone mit unsubstituiertem Dien

II.5.5.1 Zusammenfassung der Synthesen der Trienone mit unsubstituiertem Dien

Die Synthese der IMDA-Vorläufer **178** und **197** verlief analog zu der für die übrigen Trienone bereits beschriebenen Syntheseroute und ist in Schema 58 zusammengefasst. Als Ausgangspunkte der Synthese dienten der bereits mehrfach verwendete Phosphonoester **154** sowie kommerziell erhältlicher Crotonaldehyd. Nach der HWE-Reaktion unter den bereits beschriebenen Reaktionsbedingungen und anschließender chromatographischer Reinigung erhielt man den konjugierten Octadiensäureester **172** in einer guten Ausbeute von 76%. Nach Dekonjugierung mit LDA erhielt man **184** in 71% Ausbeute und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid ergab Alkohol **202** mit einer Ausbeute von 87%. Auffällig ist, dass auch nach chromatographischer Reinigung die Ausbeuten sowohl der Dekonjugierung als auch der anschließenden Reduktion teilweise deutlich über den Ausbeuten der Enoletherderivate (siehe oben) lagen und vor allem zuverlässiger reproduziert werden konnten. Dies lässt auf eine deutlich höhere Stabilität von **202** schließen, was sich auch in den weiteren Versuchen bestätigen sollte. Die Hydroxylfunktion in **202** wurde zunächst, wie bei den anderen Trienonen auch, als TMS-Ether geschützt und man erhielt so den Silylether **175** in 89% Ausbeute. Bei den weiteren Umsetzungen zum Weinrebamid **204** und Octatrienon **178** konnten jedoch nur mäßige Ausbeuten von 46% bzw. 58% erzielt werden. Da die Vermutung nahe lag, dass ein Grund für die nicht zufriedenstellenden Ausbeuten die Labilität der TMS-Schutzgruppe war, wurde der stabilere *tert*-Butyldimethylsilylether **197** hergestellt. Die höhere Stabilität TBDMS-geschützter β -Hydroxyester beobachteten auch HEATHCOCK und Mitarbeiter.^[146] Die Silylierung mit Imidazol und TBDMSCl erfolgte nach einer Vorschrift von RYCHNOVSKY et al. für die Silylierung von β -Hydroxyestern.^[147] Man erhielt so das gewünschte Produkt **203** in 83% Ausbeute. Bei den anschließenden Umsetzungen des TBDMS-Ethers **203** konnten die Ausbeuten, wie erwartet, deutlich auf 87% für **205** bzw. 78% für **197** gesteigert werden. Bereits bei der ersten säulenchromatographischen Reinigung der Trienone **178** und **197** wurden in den isolierten Produktfraktionen größere Mengen Diels-Alder-Produkt nachgewiesen. Die unkontrollierte Zyklisierung während der Chromatographie konnte effektiv durch Zusatz von 5%

Triethylamin zum Laufmittel und eine entsprechend zügig durchgeführte Flashchromatographie unterdrückt werden. Beide Trienone wurden als Lösungen in Pentan ($c \sim 100 \text{ mg/mL}$) gelagert, um Zersetzung sowie unkontrollierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen zu verhindern. Unter diesen Lagerungsbedingungen war das TMS-Trienon **178** etwa zwei bis drei Wochen, das TBDMS-Trienon **197** mehr als drei Monate verwendbar.

Schema 58: Zusammenfassung der Synthesen der IMDA-Vorläufer **178** und **197**.

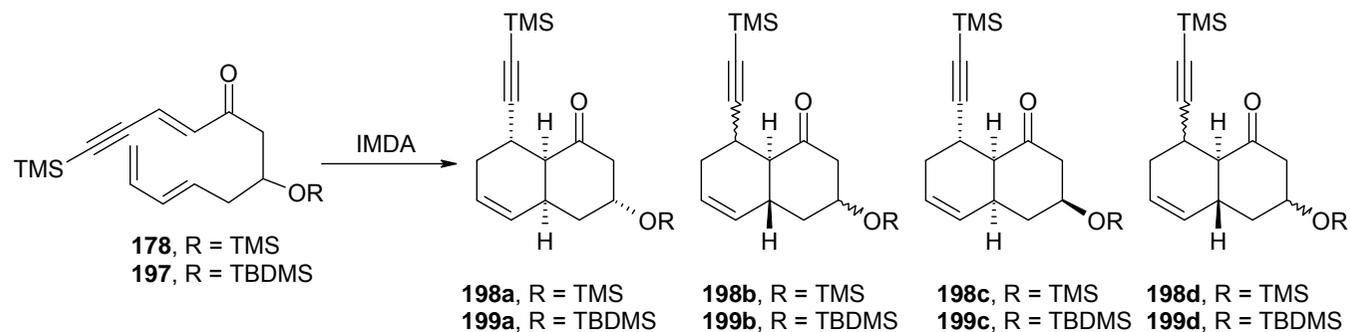


II.5.5.2 Auswertung der IMDA-Reaktionen

Wie oben schon erwähnt, reagierten die Trienone **178** und **197** schon während der Chromatographie teilweise zu den entsprechenden Diels-Alder-Produkten. Damit konnte mit dem TMS-geschützten Trienon **178** erstmals überhaupt die angestrebte Diels-Alder-Reaktion beobachtet werden. Das aus der Säulenchromatographie gewonnene

Produktgemisch, welches etwa 75% TMS-Trienon **178** und 25% Diels-Alder-Produkte enthielt wurde in einem ersten Versuch einer thermischen Diels-Alder-Reaktion unterzogen. Dazu wurde das TMS-geschützte Trienon in Toluol gelöst und in einem verschlossenen Druckgefäß aus Glas auf 135 °C erhitzt (Tabelle 25, Eintrag 1). Die Reaktionskontrolle konnte leicht mittels Dünnschichtchromatographie durchgeführt werden, da die Diels-Alder-Produkte im Gegensatz zu den Trienonen praktisch nicht UV-löschend sind. Nach zwei Stunden war der Umsatz vollständig. Die gelbliche Reaktionslösung wurde in einen Kolben überführt und das Toluol unter vermindertem Druck entfernt. Das NMR-Spektrum des Rückstandes zeigte neben den Diels-Alder-Produkten größere Mengen von Zersetzungsprodukten, was sich auch in einer relativ niedrigen isolierten Ausbeute von nur 24% widerspiegelte. Auch nach Wiederholung des Versuchs mit reinem TMS-Trienon **178** konnten die Ausbeuten nicht gesteigert werden. Als wesentlicher Grund für die unbefriedigenden Ausbeuten wurde die bereits beschriebene mangelnde Stabilität des TMS-Ethers vermutet. Deshalb wurde das TBDMS-geschützte Trienon **197** hergestellt und den gleichen Reaktionsbedingungen unterzogen wie das TMS-geschützte **178**. Schon beim ersten Versuch (Eintrag 2) konnte eine kombinierte Ausbeute der Diels-Alder-Produkte von 60% erzielt werden, was die Vermutungen bezüglich der Labilität des TMS-Ethers nochmals bestätigte. Mit einer etwas kürzeren Reaktionszeit konnte die isolierte Ausbeute auf 69% gesteigert werden (Eintrag 3). Die Zusammensetzung der Reaktionsgemische wurde per GC-MS überprüft, wodurch vier Signale mit der für die Decalone **199a–199d** erwarteten Masse von $m/z = 376.69$ identifiziert werden konnten. Durch sorgfältige Säulenchromatographie an Kieselgel ließen sich die beiden Hauptisomere **199a** und **199c** als Reinsubstanzen isolieren. Die Minderkomponenten **199b** und **199d** konnten trotz wiederholter Chromatographie nur als Gemische mehrerer Isomere isoliert werden, weshalb eine Bestimmung der Konfiguration für diese Verbindungen nicht möglich war. Die Diastereoselektivität intramolekularer Diels-Alder-Reaktionen kann durch chelatisierende und nichtchelatisierenden Lewis-Säuren entscheidend beeinflusst werden.^[83] Um zu untersuchen, ob die Selektivität bezüglich des gewünschten Isomers **199a** noch gesteigert werden könnte, wurde der Einfluss verschiedener Lewissäuren auf die IMDA-Reaktion mit **197** untersucht (Tabelle 25, Einträge 4 bis 12). Bei Verwendung schwacher Lewis-Säuren wie Zinkbromid (Eintrag 4), konnte selbst bei Raumtemperatur kaum Umsatz beobachtet werden. Währenddessen ergaben starke Lewis-Säuren wie Zinntetrachlorid, Titan-tetrachlorid oder BF₃-Etherat selbst bei –78 °C in der Regel nach 30 min vollständigen Umsatz.

Tabelle 25: Zusammenfassung der IMDA-Reaktionen mit den Trienonen **178** und **197**.



Nr.	E	AAV	T [°C]	t [h]	Lm	Add.			199a:199b:199c:199d	
						LA	eq	AV*	GC-MS	Isol. Ausbeute
1	178	11	135	2.0	Tol	–	–	A	n.b.	20:0:4:0
2	197	11	135	2.0	Tol	–	–	A	62:12:22:5	33:13 ^a :14:0
3	197	11	145	1.0	Tol	–	–	A	62:12:21:5	47:6 ^a :16:0
4	197	12	–78→ RT	70	DCM	ZnBr ₂	1.3	B	n.b.	vorwiegend Edukt
5	197	12	–78	1.0	DCM	SnCl ₄	2.0	B	36:0:55:9	30:0:48:0
6	197	12	–78	0.5	DCM	TiCl ₄	0.5	C	85:1:12:2	73:0:8 ^b :0
7	197	12	–78	0.5	DCM	TiCl ₄	1.0	C	76:0:23:1	67:0:6 ^b :0
8	197	12	–78	0.5	DCM	TiCl ₄	1.5	C	73:0:27:0	66:0:8 ^b :0
9	197	12	–78	0.5	DCM	BF ₃ ·Et ₂ O	1.3	D	72:4:21:3	61 ^c :0:9 ^d :0
10	197	12	–78→ –30	16	DCM/THF ^e	ZrCl ₂	1.3	D	77:1:19:3	58:0:12 ^d :0
11	197	12	–78→ RT	13	DCM/THF ^e	Sn(OTf) ₂	1.3	C	61:1:33:4	31:0:14:0
12	197	12	–78→ RT	13	DCM/THF ^e	Yb(OTf) ₃	1.3	D	62:3:29:6	54:0:17:0

a) Gemisch aus **199b** und wahrscheinlich **199d**; b) Gemisch aus **199c** und wahrscheinlich **199d**; c) Enthielt Spuren von Trien **197**; d) Gemisch aus **199c** und TMS-entschütztem Isomer von **199a**; e) Lewis-Säuren wurden als THF-Lösung zugegeben $V_{\text{DCM}}=V_{\text{THF}}$.

Bei allen Lewis-Säurekatalysierten Umsetzungen zeigte sich eine noch deutlichere Bevorzugung der *cis*-verknüpften Produkte **199a** und **199c** als in den rein thermischen Umsetzungen. Dieses Ergebnis deckt sich mit Beobachtungen von REIBIG und Mitarbeitern für die Lewis-Säurekatalysierte Umsetzung ähnlicher Decatrienone.^[83] Die beste Ausbeute von 73% des gewünschten Isomers **199a** konnte unter Verwendung von 0.5 eq TiCl₄ erzielt werden (Eintrag 6) und nur bei der Verwendung von 2.0 eq SnCl₄ als Lewis-Säure wurde eine deutliche Abweichung in der Stereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion beobachtet (Eintrag 5). Alle Lewis-Säurekatalysierten Diels-Alder-Reaktionen zeigten die erwartete Bevorzugung der *endo*-Übergangszustände.^[83] Die Tatsache, dass chelatisierende Lewis-Säuren wie Titan-tetrachlorid annähernd die gleiche Diastereoselektivität zeigen wie das nichtchelatisierende BF₃-Etherat, legt die Schlussfolgerung nahe, dass eine Chelatbildung zwischen Carbonylsauerstoff und dem Sauerstoffatom des TBDMS-Ethers aufgrund des sterischen Anspruchs der TBDMS-Gruppe nicht möglich ist.

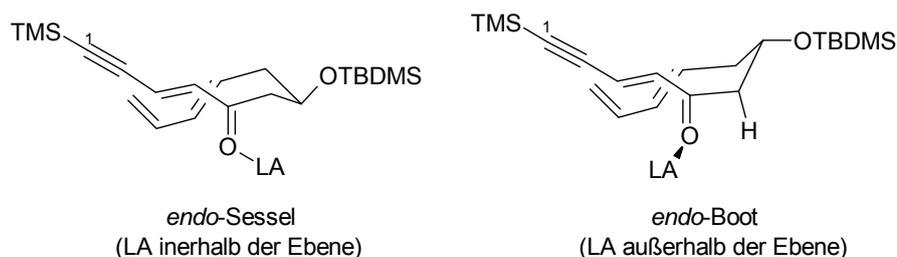


Abbildung 16: Lewis-Säurekatalysierte Bildung der Hauptisomere **199a** und **199c**.

Dass bei der Verwendung von SnCl₄ ein erhöhter Anteil des Stereoisomers **199c** gebildet wird bedeutet, dass in Anwesenheit dieser Lewis-Säure mehr Moleküle über den *endo*-Boot-Übergangszustand abreagieren. Um eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse mit TiCl₄ und SnCl₄ zu finden, lohnt es einen Blick auf den Einfluss der Lewis-Säuren auf die jeweiligen Übergangszustände zu werfen. Es wurde nachgewiesen, dass in Lösung die Koordination von Lewis-Säuren an Carbonylfunktionen bevorzugt coplanar zur Carbonylgruppe erfolgt (Abbildung 1).^[148] Beim *endo*-Boot-ÜZ jedoch sollte durch sterische Wechselwirkungen mit den Protonen der zur Carbonylfunktion α -ständigen Methylengruppe die Koordination der Lewis-Säure außerhalb der Ebene erfolgen. Diese „out of plane“-Koordination wurde zwar auch schon für TiCl₄ beschrieben.^[149] Diese für das Titan gefundenen Ergebnisse sollten jedoch für die deutlich größere und weichere Lewis-Säure SnCl₄ eine noch größere Bedeutung haben, womit sich die beobachtete Bevorzugung des *endo*-Boot-Übergangszustands bei Verwendung von SnCl₄ erklären ließe. CORCORAN et al. postulierten für die TiCl₄-vermittelte Diels-Alder-Reaktion verschiedener Enone mit

Cyclopentadien, dass die Reaktivität höher ist, wenn das Titan außerhalb der Ebene an den Carbonylsauerstoff koordiniert, weil dadurch eventuell eine direkte Wechselwirkung mit den π -Elektronen des Enons ermöglicht wird.^[150] Inwiefern dieser Effekt einen Einfluss auf die beobachteten Diastereoselektivitäten haben könnte, muss in weiteren Versuchen geklärt werden.

II.5.5.3 Aufklärung der relativen Konfiguration der Hauptprodukte der IMDA-Reaktion

Die Konstitution der IMDA-Isomere **199a** und **199c** wurde zweifelsfrei mittels $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY- sowie HSQC-Spektroskopie nachgewiesen. Da alle Versuche, brauchbare Einkristalle für Röntgenstrukturuntersuchungen zu gewinnen, scheiterten, wurde die relative Konfiguration der racemischen Isomere **199a** und **199c** mittels eindimensionaler NOE-Spektroskopie untersucht. Bei dieser Variante der NOESY-Spektroskopie wird mit der Frequenz eines einzelnen Protons eingestrahlt und die „Antwort“ räumlich benachbarter Protonen aufgenommen (Abbildung 17).

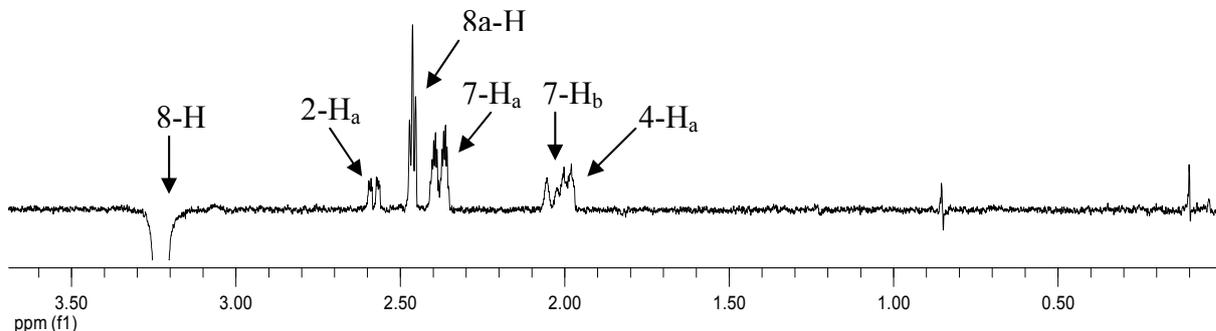


Abbildung 17: Beispiel für ein eindimensionales NOE-Spektrum von **199a**; eingestrahlt wurde mit der Frequenz des Protons an C-8.

Die Ergebnisse der NOE-Experimente für die Isomere **199a** und **199c** sind in Tabelle 26 bzw. Tabelle 27 zusammengefasst. In der ersten Spalte sind die Protonen gezeigt, mit deren Frequenz eingestrahlt wurde; die Anzahl der Kreuze gibt qualitativ die Intensität der beobachteten Wechselwirkung wieder. Da racemische Edukte eingesetzt wurden, erhielt man natürlich auch die IMDA-Produkte als Racemate. Zur besseren Übersichtlichkeit wird im Folgenden aber immer nur ein Enantiomer diskutiert. Aus der Auswertung der NOE-Spektren ergab sich für **199a** die $(3R^*, 4aS^*, 8S^*, 8aS^*)$ - und für **199c** die $(3S^*, 4aS^*, 8S^*, 8aS^*)$ -Konfiguration, wie sie neben der jeweiligen Tabelle gezeigt ist. In Abbildung 18 sind die

Strukturen dreidimensional dargestellt. Für die Strukturaufklärung von **199a** (Tabelle 26) waren insbesondere die Nachbarschaftsbeziehungen von 8-H und 4a-H entscheidend.

Tabelle 26: Korrelationen für **199a** aus 1D-NOESY-Spektren.

Proton ^a	2-H _a	2-H _b	4-H _a	4-H _b	4a-H	7-H _a	7-H _b	8-H	8a-H
3-H	xxx	xx	xxx	xx					
4a-H			x	xx	–				xxx
8-H	xx		xx			xxx	xx		xxx
8a-H		xx		xx	xxx			xxx	

a) Proton mit dessen Frequenz eingestrahlt wurde; xxx – starke Wechselwirkung; xx – mittlere Wechselwirkung; x – schwache Wechselwirkung.

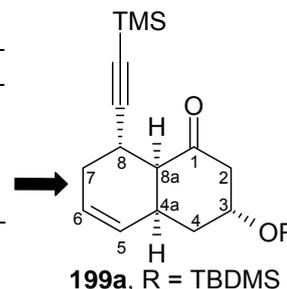
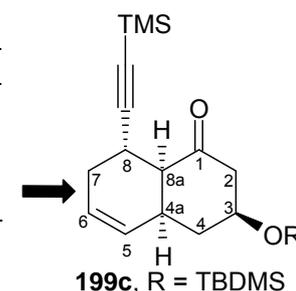


Tabelle 27: Korrelationen für **199c** aus 1D-NOESY-Spektren.

Proton ^a	2-H _a	2-H _b	3-H	4-H _a	4-H _b	4a-H	6-H	7-H _a	8a-H
2-H _b			xx		xx				
3-H	x	xx		xx	x	xx			
4a-H			xx	xx	x		xx		xxx
8-H	xx			xx				xx	

a) Proton mit dessen Frequenz eingestrahlt wurde; xxx – starke Wechselwirkung; xx – mittlere Wechselwirkung; x – schwache Wechselwirkung.



Das Proton an C-8a erscheint im ¹H-NMR als leicht verbreitertes Triplet mit einer Kopplungskonstante von 5.5 Hz, was bereits auf eine *cis*-Konfiguration des Decalons schließen ließ. Diese Vermutung wurde durch die starke NOE-Wechselwirkung zwischen 8a-H und 4a-H bestätigt. Die Annahme, dass sowohl die OTBDMS-Gruppe als auch 4a-H unterhalb der Molekülebene liegen, wird durch zwei Beobachtungen bekräftigt: 1) 4a-H zeigt kein Kreuzsignal mit dem Proton an C-3, was auf eine *trans*-Stellung der beiden Protonen schließen lässt; 2) 4a-H in **197a** zeigt im Vergleich zu 4a-H in **197c** eine deutliche Tieffeldverschiebung von ca. 0.3 ppm, dies lässt sich durch eine 1,3-diaxiale Stellung zum Sauerstoffatom des TBDMS-Ethers und die daraus resultierenden Wechselwirkungen mit den freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs erklären. Ein auf den ersten Blick widersprüchliches Ergebnis ist das NOE-Signal zwischen 8-H und 8a-H, welches eigentlich auf eine *cis*-Stellung beider Protonen schließen lässt. Da diese Konfiguration jedoch definitiv eine Interaktion von 8-H und Protonen an C-2 oder C-4 ausschließen würde, ist wohl die wahrscheinlichste Erklärung, dass es eine Konformation gibt, in der 8-H und 8a-H nahe genug sind, um die beobachteten NOE-Signale hervorzurufen. Ein Vorschlag, wie diese aussehen könnte, ist in Abbildung 18 (rechts) gezeigt. Beide Konformationen sind durch Ringinversion ineinander überführbar. Dabei sollte beachtet werden, dass in der linken Konformation die OTBDMS-Gruppe axial und das TMS-Alkin äquatorial stehen, während in der rechts gezeigten Konformation die

OTBDMS-Gruppe pseudoäquatorial und das TMS-Alkin pseudoaxial stehen. Es ist also wahrscheinlich, dass es sich hier um zwei Grenzkonformationen handelt, welche im Verhältnis zur NMR-Zeitskala schnell ineinander übergehen und somit das NOE-Signal zwischen 8-H und 8a-H erklärbar machen.

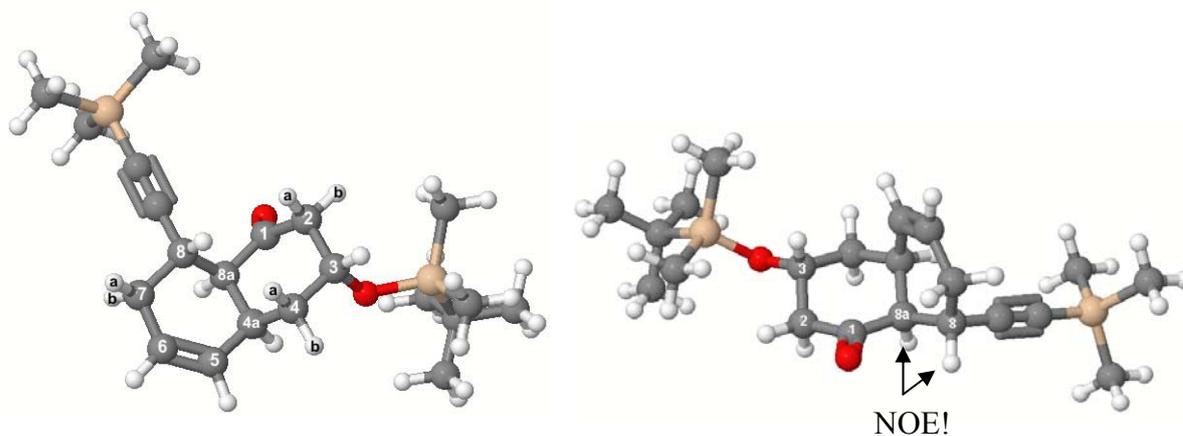


Abbildung 18: Links: Dreidimensionale Darstellung der Konformation von **199a**. – Rechts: Eine der möglichen Konformationen in der eine NOE-Wechselwirkung zwischen 8-H und 8a-H zu sehen wäre (Molekülsicht aus Gründen der Übersichtlichkeit von der Rückseite).^[1]

Die Ergebnisse der Auswertung der NOE-Spektren von **199c** deckten sich mit der für **199c** erarbeiteten Struktur. So bestätigte ein starkes Kreuzsignal zwischen 4a-H und 8a-H die erwartete *cis*-Verknüpfung der beiden Ringe des Decalons. Im Unterschied zu **199a** zeigte **199c** jedoch ein starkes Signal zwischen 3-H und 4a-H, was auf eine 1,3-diaxiale Stellung der beiden Protonen und eine daraus resultierende äquatoriale Stellung der OTBDMS-Gruppe schließen lässt (Abbildung 19). In dieser Konfiguration nehmen sowohl der TBDMS-Ether als auch das TMS-Alkin eine energetisch günstige äquatoriale Position ein. Ein Konformationswechsel wie für **199a** postuliert würde für **199c** zu einer energetisch sehr ungünstigen Struktur mit axialer Stellung der beiden großen Substituenten führen. Es ist deshalb nicht überraschend, dass im Unterschied zu **199a** in **199c** kein Kreuzsignal zwischen 8-H und 8a-H beobachtet werden konnte. Somit lässt sich festhalten, dass die relative Konfiguration der beiden Hauptdiastereomere der Diels-Alder-Reaktion identifiziert werden konnte. Um die Konfiguration der Minderkomponenten aufzuklären, wird eine Reinigung mittels HPLC notwendig sein. Des Weiteren ist fraglich, ob sich die Minderkomponenten mittels NOE-Spektroskopie aufklären lassen, da die ¹H-NMR-

^[1] Spartan 04 für Windows (Wavefunction Inc., Irvine, CA); Berechnungsmethode: Semiempirisch auf PM3-Level.

Spektren der Gemische darauf schließen lassen, dass sich die Signale fast aller der für die Strukturaufklärung interessanten Protonen überlagern.

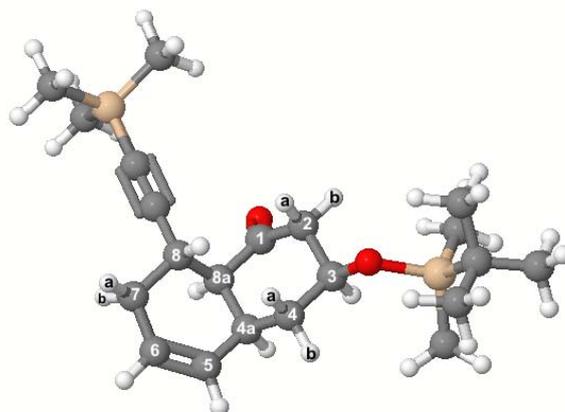
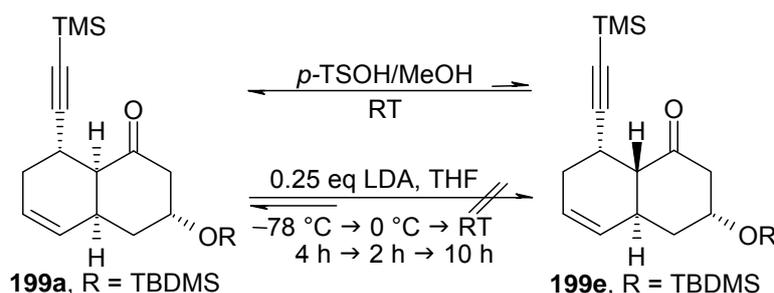


Abbildung 19: Dreidimensionale Darstellung der Konformation von **199c**.

II.5.6 Isomerisierungsversuch zur Darstellung des *trans*-Decalons

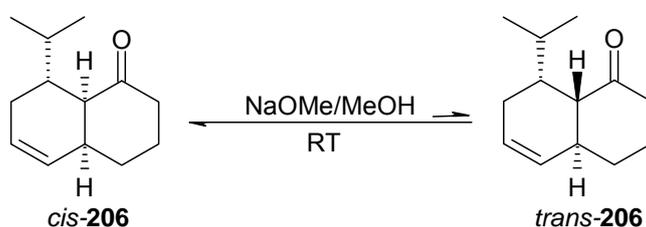
Die freie Standardenthalpie *trans*-verknüpfter unsubstituierter Decalone liegt bei einer Temperatur von 298 K um etwa 1.7 kJ/mol unterhalb der Enthalpie der *cis*-verknüpften Struktur.^[151] Dies bedeutet, dass unter Gleichgewichtsbedingungen das *cis/trans*-Verhältnis weit auf der Seite der *trans*-Decalone liegt. Dieses Verhältnis ist jedoch essentiell vom Substitutionsmuster und der Art der Substituenten am Decalon abhängig. So fanden TATICCI und WENKERT, dass in Decalonen, welche eine zur Carbonylfunktion „*para*“-ständige *tert*-Butylgruppe tragen, die *cis*-Konfiguration energetisch begünstigt ist.^[152] Um das Risiko einer ungewollten *cis/trans*-Isomerisierung des Diels-Alder-Produktes **197a** im Verlauf der weiteren Synthese abschätzen zu können, wurde **197a** den in Schema 59 gezeigten Isomerisierungsbedingungen unterzogen. Die Reaktion in Anwesenheit von *para*-Toluolsulfonsäure in Methanol und bei Raumtemperatur führte zu keinen detektierbaren Mengen *trans*-Produkt (¹H-NMR). Bei der Isomerisierung mit LDA in THF konnte bei Temperaturen von bis zu 0 °C kein Umsatz festgestellt werden. Nach 10 Stunden Rühren bei Raumtemperatur waren auf dem Dünnschichtchromatogramm zwei neue deutlich polarere Spots zu erkennen, diese stammten jedoch sehr wahrscheinlich von Zersetzungsprodukten, welche durch TMS-Entschützung und/oder Eliminierung von TBDMSOH entstanden waren.

Schema 59: Isomerisierungsversuche mit **199a** zur Darstellung des *trans*-Decalons.



Es ist auffällig, dass bei keinem der Versuche mit **199a** (nicht nur Isomerisierung, sondern auch Acetalbildung, TMS-Entschützung, allylische Oxidation) das entsprechende *trans*-Isomer beobachtet werden konnte. Dies lässt vermuten, dass die *cis*-Verknüpfung der Decalone **199a** und **199c** gegenüber der *trans*-Verknüpfung energetisch begünstigt ist. Eine ähnliche Beobachtung machten GRAS und BERTRAND beim Versuch der Isomerisierung des Decalons *cis*-**206** (Schema 60).^[153] Unter den abgebildeten Bedingungen war keine Isomerisierung zum *trans*-**206** zu beobachten, was die Autoren mit der energetisch begünstigten äquatorialen Stellung der Isopropylgruppe in *cis*-**205** begründeten.

Schema 60: Das *cis*-Decalons **206** isomerisiert nicht in die *trans*-Konfiguration.



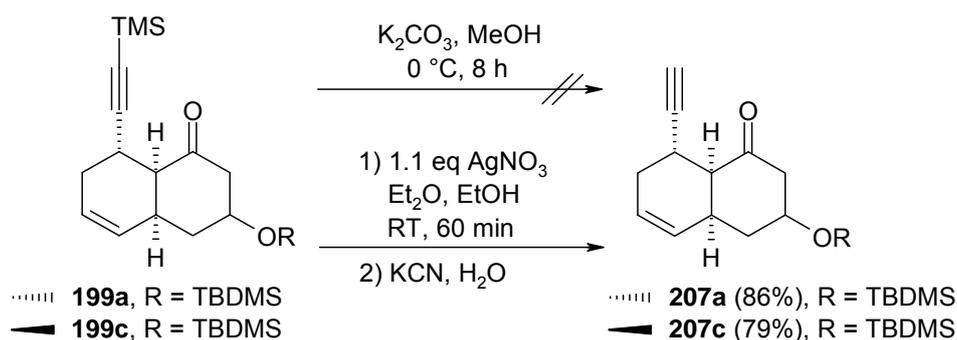
II.5.7 Versuche zur Einführung des α,β -ungesättigten Ketons an C-6

II.5.7.1 Entschützung des TMS-Alkins

Als nächster Schritt wurde die Entschützung des TMS-Alkins in den Decalonen **199a** und **199c** durchgeführt (Schema 61). In Anlehnung an eine Arbeitsvorschrift von TROST et al. wurde zunächst Decalon **199a** in Methanol gelöst und bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ mit Kaliumcarbonat versetzt.^[154] Nach einer Stunde Rühren bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ zeigte die DC-Kontrolle einen Umsatz von ca. 40%, weshalb die Reaktion weitere sieben Stunden bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurde. Da die erneute DC-Kontrolle eine ganze Reihe von Zersetzungsprodukten zeigte, wurde die Reaktion abgebrochen und das Reaktionsgemisch verworfen. Die Entschützung konnte

erfolgreich nach einer von ENGEL publizierten Synthesevorschrift durchgeführt werden.^[155] Dazu wurden die Decalone **199a** bzw. **199c** in einem Ether/Ethanol-Gemisch mit 1.1 eq AgNO₃ versetzt und das resultierende Reaktionsgemisch bei RT gerührt. Nach Zusatz eines Überschusses an KCN, anschließender wässriger Aufarbeitung und Chromatographie konnten die entschützten Derivate **207a** bzw. **207c** problemlos und in guten Ausbeuten von 86% bzw. 79% isoliert werden.

Schema 61: Entschützung des Alkins in den Diels-Alder-Produkten.

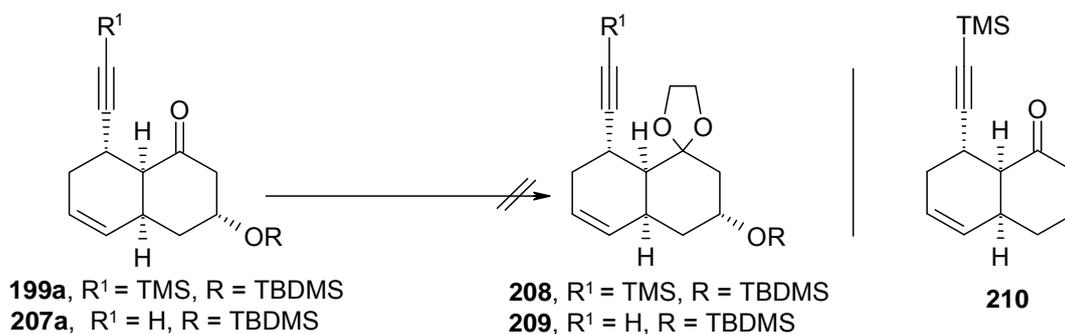


II.5.7.2 Versuche zur Dioxolanbildung

Das Keton im Diels-Alder-Produkt **199a** sollte als Dioxolan geschützt werden. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle 28 zusammengefasst. Unter besonders schonenden Bedingungen können Ketone durch die Trimethylsilylmethansulfonat (TMSOTf) vermittelte Reaktion mit 1,2-Bistrimethylsilyloxyethan geschützt werden.^[156,157] Die Anwendung dieser Reaktionsbedingungen in der Umsetzung von **199a** (Einträge 1 und 2) lieferte jedoch nicht das gewünschte Zielprodukt. Nach Chromatographie konnte bei beiden Reaktionen nur ein Teil des eingesetzten Decalons **199a** zurückgewonnen werden. Da bei der ersten Reaktion, welche man nach Zugabe des TMSOTf auf Raumtemperatur hatte erwärmen lassen, signifikante Zersetzung beobachtet worden war, sollte in einem weiteren Versuch geklärt werden, ob sich diese durch eine niedrigere Reaktionstemperatur und eine entsprechend verlängerte Reaktionszeit unterdrücken ließe (Eintrag 2). Bei diesem Versuch konnte neben dem Edukt nur das Eliminierungsprodukt **209** in einer Ausbeute von 20% isoliert werden. Analog der Umsetzung eines Decalons nach WOLFF et al.^[158] ließ man ein Gemisch von Ethylenglykol, katalytischen Mengen *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) und **197a** in rückflussierendem Chloroform am Wasserabscheider sieden. Bei diesem Versuch wurde **209** sogar mit einer auf den Umsatz basierten Ausbeute von 88% isoliert (Eintrag 3). Um die säurekatalysierte

Eliminierung der OTBDMS-Gruppe zu verhindern, wurde der folgende Versuch mit weniger aciden Säuren durchgeführt (Einträge 4 und 5). Aus diesen Versuchen konnte nur das unveränderte Edukt zurückgewonnen werden. Die Lewis-Säurekatalysierte Umsetzung mit BF_3 -Etherat nach HAGIWARA et al.^[159] lieferte bei 0 °C keinen Umsatz des Edukts und bei Raumtemperatur nur zunehmende Zersetzung (Eintrag 6).

Tabelle 28: Zusammenfassung der Versuche zur Acetalisierung der Ketofunktion in **199a** und **207a**.



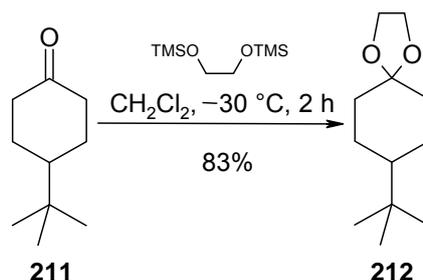
Nr	Ed.	n [μmol]	T [°C]	t [h]	Lm	Glykol ^a		Add.	Beobachtung
							eq		
1	197a	210	-30 → RT	3	CH ₂ Cl ₂	A	3	TMSOTf	Edukt (25%) ^b + Zersetzung
2	197a	218	-30 → 0	24	CH ₂ Cl ₂	A	3	TMSOTf	Edukt (18%) ^b + 210 (20%) ^b
3	197a	151	Rückfluss	16	CHCl ₃	B	5	<i>p</i> TsOH	Edukt (15%) ^b + 210 (75%) ^b
4	197a	125	Rückfluss	10	Ph-H	B	6	EtOOH	Edukt
5	197a	63.7	RT → Rückfluss	1.5	CH ₂ Cl ₂	B	5	PPTs/ Alox	Edukt
6	197a	162	0 → RT	18	CH ₂ Cl ₂	A	Lm	BF ₃ ·Et ₂ O	Edukt + Zersetzung
7	206a	125	0 → RT	18	CH ₂ Cl ₂	A	Lm	BF ₃ ·Et ₂ O	Edukt + Zersetzung
8	206a	78.8	-30 → -20	18	CH ₂ Cl ₂	A	3	TMSOTf	Edukt + Zersetzung

a) A = 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)ethan, B = Ethylenglykol; b) Nach Chromatographie.

Da als Grund für das Scheitern der Dioxolanbildung eine sterische Hinderung durch die TMS-Gruppe am Alkin nicht auszuschließen war, wurde das TMS-entschützte **207a** den bereits beschriebenen Acetalisierungsbedingungen unterzogen (Einträge 7 und 8). Auch bei diesen Versuchen konnte nur eine mit fortschreitender Reaktionszeit zunehmende

Zersetzung des Edukts beobachtet werden. Um die Reaktionsbedingungen und insbesondere die verwendeten Reagenzien zu überprüfen, wurde 4-*tert*-Butylcyclohexanon (**210**) den Acetalisierungsbedingungen unterzogen (Schema 62). Aus diesem Versuch erhielt man das entsprechend geschützte Produkt **212** in einer isolierten Ausbeute von 83%. Damit war bewiesen, dass die Umsetzung von **199a** und **207a** nicht aufgrund mangelhafter Reagenzien erfolglos war. Betrachtet man die dreidimensionalen Darstellungen der IMDA-Produkte in Abbildung 18 und Abbildung 19, so ist es wahrscheinlich, dass die Carbonylfunktion sterisch so stark abgeschirmt ist, dass eine Bildung des Dioxolans nicht möglich ist. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, könnte über eine Reduktion zum Alkohol und anschließende Schützung des entstandenen Alkohols führen. Ein Vorteil dieser Strategie wäre, dass nach der Reduktion der Carbonylfunktion eine unbeabsichtigte Epimerisierung des *cis*-Decalins zum *trans*-Decalin praktisch auszuschließen ist.

Schema 62: Testreaktion zur Überprüfung von Reaktionsbedingungen und Reagenzien der Acetalisierung.

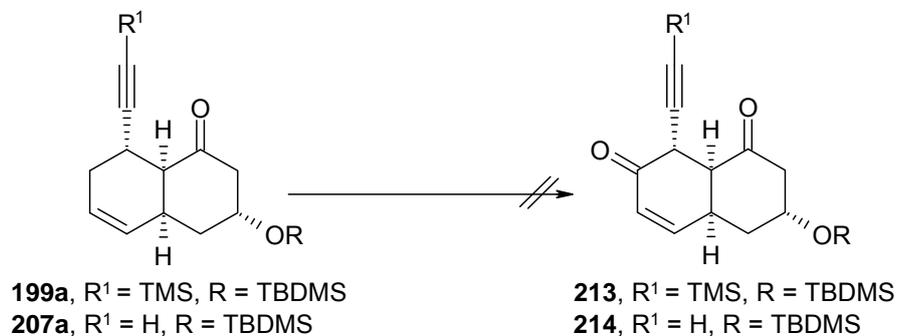


II.5.7.3 Versuche zur allylischen Oxidation

Zum Schluss der Arbeiten zum Collinolacton wurde untersucht, ob sich die Decalone **199a** und **207a** durch allylische Oxidation in die α,β -ungesättigten Diketodecalone **213** bzw. **214** überführen lassen. Die Ergebnisse dieser Versuche sollten zeigen, ob sich das Schlüsselintermediat **199** aus dem Diels-Alder-Produkt **197a** herstellen lässt. Eine schonende Methode zur allylischen Oxidation von Cyclohexenen zu Cyclohexenonen ist die durch Palladiumhydroxid katalysierte Oxidation mit *tert*-Butylhydroperoxid.^[160] Die entsprechenden Umsetzungen (Einträge 1–3) ergaben trotz Verwendung verschiedener Chargen Pd(OH)₂ und frischen Peroxids (Einträge 2 und 3) nur Edukt bzw. Zersetzung. Aus der durch Chromtrioxid katalysierten Reaktion nach KUMADAKI et al.^[161] (Eintrag 4) konnte nach Chromatographie neben 25% des Edukts erneut das Eliminierungsprodukt **210**

(34%) isoliert werden. Der Oxidationsversuch mit Selendioxid in Dioxan führte innerhalb von 30 min zur völligen Zersetzung des Edukts.

Tabelle 29: Zusammenfassung der Versuche zur allylischen Oxidation der Decalone **199a** und **207a**.



Nr	Ed.	Kat	mol%	Oxm	eq	t [h]	T	Lm	Beob.
1	199a	Pd(OH) ₂ ^a	10	<i>t</i> -BuOOH	5	28	RT → 40 °C	CH ₂ Cl ₂	Edukt (30%) ^b
2	199a	Pd(OH) ₂ ^a	10	<i>t</i> -BuOOH	5	15	RT	CH ₂ Cl ₂	Edukt, Zersetzung
3	207a	Pd(OH) ₂ ^a	10	<i>t</i> -BuOOH	5	15	RT	CH ₂ Cl ₂	Edukt, Zersetzung
4	199a	CrO ₃	0.5	<i>t</i> -BuOOH	10	15	RT	CH ₂ Cl ₂	Edukt (25%) ^b 210 (34%) ^b
5	199a	–	–	SeO ₂	2	0.5	180 °C	Dioxan	Zersetzung

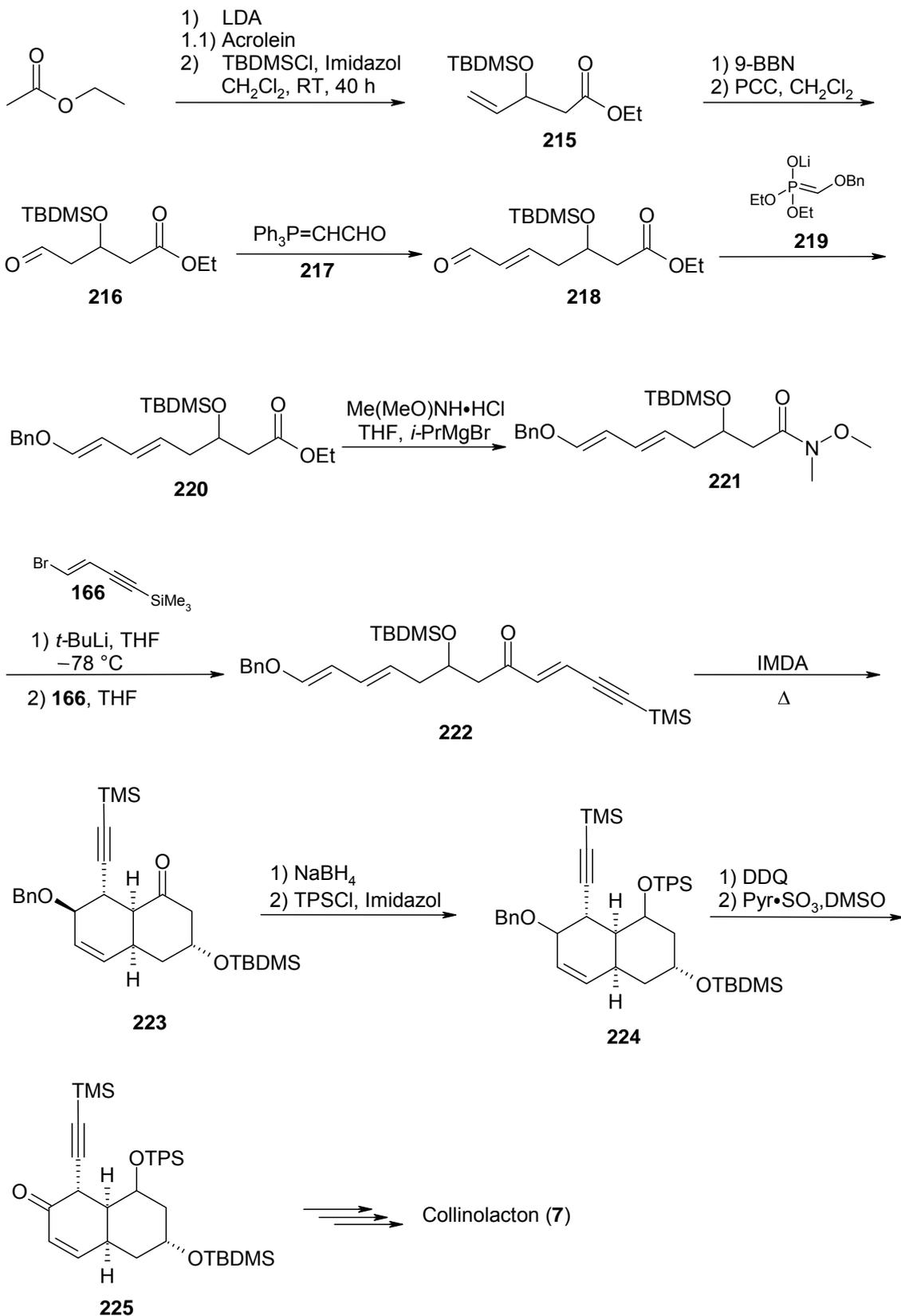
a) Zusätzlich Aluminiumoxid; b) nach Chromatographie.

II.6 Alternative Syntheseroute basierend auf den bisherigen Ergebnissen

Auf Grundlage der aus den Versuchen zur Totalsynthese des Collinolactons (7) gewonnenen Erkenntnisse wurde der in Schema 63 gezeigte Vorschlag für einen alternativen Zugang zum Decalinintermediat **224** entwickelt, welches als Schlüsselintermediat für die weitere Synthese dienen soll. Bei der Mehrzahl der darin verwendeten Reaktionen handelt es sich um bereits verwendete Synthesen, wodurch die angepasste Route zügig durchführbar sein sollte. Nach DITTMER et al. wird dabei zunächst der β -Hydroxyester **219** hergestellt.^[162] Ausgehend von Essigsäureethylester erhält man durch Kondensation des entsprechenden Enolats mit Acrolein und anschließender Schützung mit TBDMSCl Verbindung **215**. Die TBDMS-Schutzgruppe ist hierbei der TMS-Gruppe, wegen der deutlich höheren Stabilität, vorzuziehen. Anschließende Hydroborierung und direkte Oxidation mit PCC ergeben den Aldehyd **216**, welcher anschließend in einer Wittig-Reaktion mit dem Ylid **217** zum α,β -ungesättigten Aldehyd **218** umgesetzt wird. Die Ergebnisse von DITTMER et al. zeigten, dass dabei die Doppelbindung in **218** ausschließlich mit der gewünschten *E*-Konfiguration gebildet wird. Das Diensystem mit der angestrebten *E/E*-Konfiguration wird schließlich nach QUANG et al. in einer HWE-Reaktion zwischen **218** und dem bekannten Phosphonoester **219** aufgebaut.^{[163],[164]} Die Umsetzung zum Trienon **222** erfolgt auf dem bereits beschriebenen Weg über das Weinreb-Amid **221** und anschließender Addition des entsprechenden Li-Organyls des Bromids **166**. Die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion unter den oben bereits beschriebenen Bedingungen ergäbe dann das gewünschte Decalon **223**. Da die bisherigen Versuche zur Schützung der Ketofunktion im Diels-Alder-Produkt **199a** erfolglos waren, wäre es sinnvoll, den Umweg über die Reduktion zum Alkohol und anschließende Schützung als Triphenylsilylether einzuschlagen. Ein Vorteil dieser Strategie wäre es, dass nach der Reduktion der Ketofunktion zum Alkohol eine Isomerisierung zum *trans*-Decalin praktisch auszuschließen wäre; durch Verwendung der TPS-Schutzgruppe sollte außerdem eine selektive Spaltung der beiden Silylschutzgruppen möglich sein. Abspaltung der TMS-Gruppe mit AgNO₃ liefert das Edukt für den Aufbau der nord-westlichen Seitenkette für die anschließende Oxy-Cope-Reaktion. Nach Abschluss dieser Sequenz kann, durch Entschützung des Benzyl-Ethers mit DDQ und Oxidation zum Michael-System, schließlich das Edukt für die Addition des Orthoesters **112** gewonnen werden. Die Modellstudie zur anionischen Oxy-Cope-Reaktion hat deren Durchführbarkeit an einem einfachen Testsystem bereits bewiesen; dennoch muss nun

getestet werden, wie sich die nun deutlich komplexere Struktur von **225** auf das Ergebnis dieser Reaktionssequenz auswirkt.

Schema 63: Angepasste Synthese für das Diels-Alder-Produkt **223**.



D Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit konnte erfolgreich ein günstiger und effektiver Zugang zum radioaktiv markierten Diazirinyphotoaffinitätslabel **48a** realisiert werden. Durch die Reaktionsführung über das zweifach TMS-geschützte Diaziridinintermediat **65** ist es außerdem erstmals gelungen, Diaziridine direkt zu lithieren. Durch die Umsetzung des entsprechenden Li-Organyls mit verschiedenen Elektrophilen konnte bereits die Flexibilität der verwendeten Synthese unter Beweis gestellt werden. Damit wurde ein leichter Zugang zu strukturell diversen Photoaffinitätslabeln geschaffen. Durch die Verwendung von Ba¹⁴CO₃, welches eine der günstigsten ¹⁴C-Quellen überhaupt ist, konnte ausreichend radioaktives Material für die Funktionalisierung mehrerer Naturstoffe gewonnen werden. Dabei waren insbesondere die Stabilität des Photoaffinitätslabels **48** sowie die lange Halbwertszeit des ¹⁴C-Isotopes von entscheidendem Vorteil. Dadurch konnte noch etwa ein Jahr nach der Synthese des radioaktiven Labels die Markierung des V-ATPase-Inhibitors Apicularen (**85**) erfolgreich durchgeführt werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt sechs Naturstoffe bzw. -derivate mit dem Photoaffinitätslabel (**48**) versehen. Bis auf das Apicularen (**85**), bei dem die entsprechenden Arbeiten noch ausstehen, wurden alle Naturstoffe sowohl radioaktiv als auch „kalt“ funktionalisiert und dem Kooperationspartner Dr. M. HUSS für die Wirkortuntersuchungen an den V-ATPasen zur Verfügung gestellt.

Bafilomycin und Concanamycin – Während die Markierung des Bafilomycins (**2**) EDCI-vermittelt durchgeführt werden konnte, musste für die Funktionalisierung des Concanolids (**4**) die Diazirincarbonsäure (**48**) in das reaktivere Säurechlorid überführt werden, da in Gegenwart von EDCI oder DCC ausschließlich die langsame Zersetzung des Plecomakrolids beobachtet werden konnte. Die isolierten Ausbeuten der markierten Plecomakrolide lagen zwischen 32 und 42%, wobei in der Regel zusätzlich etwa ein Drittel des verwendeten Edukts zurückgewonnen werden konnte. In den biologischen Untersuchungen zeigten die Diaziridin-haltigen Derivate eine kaum schwächere Hemmwirkung als die jeweiligen nicht markierten Makrolide. Nach Auswertung der Ergebnisse ergab sich ein sehr genaues Bild, wo die Plecomakrolide **1** und **2** an die V-ATPasen koordinieren. So zeigte sich, dass die östliche Hälfte der Moleküle um C-21 bzw. C-23 in die Lücke zwischen den Untereinheiten a,c und F des V₀-Komplexes ragt, während die Westhälfte der Moleküle um C-7 bzw. C-9 tief in der c-Untereinheit des V₀-Komplexes liegt.

Kendomycine – Da sich der Naturstoff Kendomycin (**78**) sowohl in der EDCI- bzw. DCC-vermittelten Umsetzung mit der Diazirincarbonsäure **48** als auch mit dem Säurechlorid **76**

als instabil erwies, wurden das bekannte Acetonid **81** und das neue Methylacetal **83** synthetisiert. Während sich **81** nur unter Verwendung des aktiveren Säurechlorids **76** funktionalisieren ließ, konnte das Methylacetal **83** DCC-vermittelt direkt mit der Diazirincarbonsäure **48** umgesetzt werden. Die isolierten Ausbeuten aus diesen Reaktionen lagen bei 48 bzw. 53%. Die Umsetzung zum radioaktiv markierten Acetonid **82a** wurde analog der Vorschrift für die „kalte“ Reaktion durchgeführt und ergab das Zielprodukt mit einer etwas geringeren Ausbeute von 37%. Die Untersuchung der Hemmwirkung der Kendomycinderivate auf verschiedene ATPasen zeigte, dass die Kendomycine neben der V-ATPase auch noch die P-ATPase zu hemmen vermögen, wohingegen F-ATPasen in ihrer Wirkung nicht beeinflusst werden. Des Weiteren zeigten die Versuche, dass die Kendomycine anders als die Plecomacrolide **1** und **2** sehr wahrscheinlich nicht im V_0 -sondern im V_1 -Komplex der V-ATPasen wirken. Eine genauere Bestimmung des Wirkortes ist Gegenstand fortlaufender Arbeiten.

Archazolid (70) und Apicularen A (85) – Beide Naturstoffe konnten erfolgreich mit dem Photoaffinätslabel **48** funktionalisiert werden. Die Synthese des ^{14}C -markierten Diazirinylapicularens sowie Untersuchungen an den V-ATPasen sind Gegenstand aktueller Arbeiten.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden Beiträge zur Totalsynthese des Collinolactons (**7**) erarbeitet. Dabei stand die Synthese der Ausgangssubstanz für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion im Mittelpunkt. Die Diels-Alder-Reaktion ist die erste von drei Schlüsselschritten in der Totalsynthese des Collinolactons. Bei den anderen entscheidenden Transformationen handelt es sich um eine anionische Oxy-Cope-Reaktion und die abschließende Baeyer-Villiger-Oxidation des Collinoketons (**14**) zum Collinolacton (**7**). Zunächst wurde die Synthese des IMDA-Eduktes ausgehend von Buten-1,4-diol **136** angestrebt. Diese Route, welche über eine Nagao-Aldolreaktion verlaufen sollte, konnte aufgrund der Instabilität des Aldehyds **26** nicht weiter verfolgt werden. Nach diesen Ergebnissen wurde die Synthesestrategie entsprechend angepasst und eine Route ausgehend von Acetessigsäureethylester (**153**) entwickelt. Durch Bromierung und anschließende Arbuzow-Reaktion erhielt man den Phosphonoester **154**, welcher in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit verschiedenen Butenalen umgesetzt wurde. So erhielt man verschiedene konjugierte β -Ketoester, welche sich durch die Schutzgruppe am Sauerstoffatom des späteren Enolethers unterschieden. Diese Verbindungen wurden anschließend unter kinetischen Bedingungen zu den entsprechenden Enolethern dekonjugiert. Die Beobachtung, dass die Verbindungen **156** und **183** mit dem TBDMS-

geschützten bzw. dem Benzylgeschützten Enolether exklusiv als *5E/7Z*-Isomere erhalten wurden, ist wohl auf sterische Wechselwirkungen der Schutzgruppen mit dem zur Etherbindung α -ständigen Proton zurückzuführen. Die intensiven Bemühungen, eine nachträgliche Isomerisierung zu den *5E/7E*-Verbindungen zu erreichen oder entsprechende Dekonjugierungsbedingungen zu identifizieren, verliefen aufgrund der mangelnden Stabilität der betreffenden dekonjugierten Verbindungen erfolglos. Deshalb wurde erfolgreich das Methyletherderivat **178** synthetisiert, welches als 1.5:1 Gemisch der *5E/7Z*- und der *5E7E*-konfigurierten Verbindung isoliert werden konnte. Die dekonjugierten β -Ketoester wurden mit Natriumborhydrid reduziert und als TMS-Ether geschützt. Um gute Ausbeuten zu erhalten, war es dabei notwendig, die Dekonjugierung, Reduktion und TMS-Schätzung innerhalb von 12 h durchzuführen. Trotzdem waren die isolierten Ausbeuten abhängig von der Schutzgruppe am Enolether: Konnte bei dem TBDMS-geschützten Derivat **163** über drei Stufen eine isolierte Ausbeute von 73% erreicht werden, so waren die Ausbeuten beim Benzylderivat **174** und bei der entsprechenden methylierten Verbindung **173** deutlich geringer. Anschließend wurden die Verbindungen in die jeweiligen Weinreb-Amide überführt und dann mit dem vorher lithiierten Alkenin **166** versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung erhielt man so die verschiedenen Trienone **165** und **176–178**. Auch bei diesen beiden Reaktionen konnte für das TBDMS-geschützte Derivat **165** mit 49% die beste Ausbeute erzielt werden. Im Folgenden wurden die synthetisierten Trienone der thermisch oder Lewis-Säure katalysierten intramolekularen Diels-Alder-Reaktion unterzogen. Bei allen Verbindungen konnte bei entsprechend schonender Reaktionsführung (z.B. Rückfluss in CHCl_3) nur das unveränderte Edukt isoliert werden, unter harscheren Reaktionsbedingungen wurde nur Zersetzung beobachtet. Daraufhin wurde die Synthesestrategie entsprechend angepasst und zunächst der TMS-geschützte β -Hydroxyester **203** synthetisiert. Dadurch, dass dieser am Dien keinen Substituenten trägt, erwies er sich deutlich stabiler. Anschließend wurde das daraus synthetisierte Trienon **178** den Bedingungen der Diels-Alder-Reaktion unterzogen. Trotz substantieller Zersetzung während der Reaktion oder der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung des Decalons **198** konnte erstmals das Produkt der Diels-Alder-Reaktion beobachtet werden. Die mangelnde Ausbeute wurde auf die Labilität des TMS-Ethers zurückgeführt, weshalb in den folgenden Umsetzungen die stabilere TBDMS-Schutzgruppe verwendet wurde. So konnte das Trienon **197** über den bereits beschriebenen Syntheseweg ausgehend von Phosphonoester **154** über sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 28% isoliert werden. In der folgenden intramolekularen Diels-Alder-Reaktion erwies sich das TBDMS-geschützte Trienon **197**, im Vergleich zum TMS-

geschützten Trienon **178**, ebenfalls als deutlich stabiler. So konnte die Reaktion problemlos sowohl unter thermischer Reaktionsführung als auch Lewis-Säure katalysiert durchgeführt werden. Erwartungsgemäß wurden die Hauptprodukte über die *endo*-Übergangszustände gebildet, wobei diese Präferenz in Anwesenheit von Lewis-Säuren noch stärker ausgeprägt war. Das Diastereomer **199a**, welches die für die Synthese des Collinolactons benötigte Konfiguration der Stereozentren besitzt, konnte unter Verwendung von Titan-tetrachlorid als Lewis-Säure in einer Ausbeute von 73% isoliert werden. An dieser Stelle kann noch nicht abschließend beurteilt werden, was der Grund für das Scheitern der IMDA-Versuche mit den Trienonen **165** und **176–178** war. Als Gründe kommen die *Z*-Konfiguration der Doppelbindung am Enolether sowie die Instabilität sowohl der TMS-Schutzgruppe als auch der jeweiligen Enolether in Betracht. Mit dem Produkt der Diels-Alder-Reaktion wurden anschließend erste Versuche zur Schützung des Ketons in **199a** als Dioxolan durchgeführt. Da das Keton vermutlich sterisch zu stark abgeschirmt ist, konnte keine Bildung des Dioxolans beobachtet werden. Erste Versuche zur allylischen Oxidation des Diels-Alder-Produktes zum entsprechenden Diketon führten ebenfalls nicht zum Zielprodukt. Deshalb wurde auf Grundlage der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse eine alternative Synthese konzipiert, welche zu Trienon **222** führt (Schema 63). Da bei dieser Syntheseroute der Enolether im letzten Schritt über eine *E*-selektive HWE-Reaktion aufgebaut wird, sollte so der gezielte Aufbau eines *E/E*-konfigurierten Diens sicher gelingen. Die Problematik der mangelnden Stabilität der Trienone in den Diels-Alder-Reaktionen müsste durch die Verwendung entsprechend stabiler Schutzgruppen in den Griff zu bekommen sein.

E Experimenteller Teil

E.1 Material und Methoden

Spektroskopie

¹H-NMR-Spektroskopie: Bruker AM 250 (250 MHz), Varian Unity 300 (300 MHz), Bruker AMX 300 (300 MHz), Varian Inova 500 (500 MHz), Varian AS 600 (600 MHz); Lösungsmittelrestsignal als interne Referenz: $\delta = 2.05$ für [D₅]-Aceton, 3.31 für [D₃]-Methanol, 7.16 für [D₅]-Benzol, 7.26 ppm für Chloroform. Charakterisierung der Signalaufspaltung: s = Singulett, br = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sex = Sextett, m = Multiplett, m_c = zentriertes Multiplett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplett, ddt = Dublett vom Dublett vom Triplett. Die Spektren wurden als Spektren erster Ordnung ausgewertet und die Kopplungskonstanten sind als Betrag angegeben.

¹³C-NMR-Spektroskopie: Bruker AM 250 (62.9 MHz), Varian Unity 300 (75.5 MHz), Bruker AMX 300 (75.5 MHz), Varian Inova 500 (125.7 MHz), Varian AS 600 (150.8 MHz); Referenzen: $\delta = 49.0$ für [D₄]-Methanol, 77.0 für Deuteriochloroform, 128.0 für [D₆]-Benzol, 206.3 [D₆]-Aceton. Die Zuordnung der Kohlenstoffatome erfolgte wenn nötig mit Unterstützung eines HSQC und/oder eines APT-Spektrums.

Massenspektrometrie: Finnigan MAT 95 [Elektronenstoßionisation EI, 70 eV, Direkte Chemische Ionisation DCI, 200 eV und HRMS (High Resolution MS, ESI)], Finnigan LC-Q (Electrospray-Ionisation ESI).

GC-MS: Hewlett Packard GCD System G1800C (Säule: 30 m, CP-Sil 5CB) mit EI-MS Quadrupol Massenanalysator.

Infrarot-Spektroskopie: Spektrometer: FT-IR Perkin Elmer Spectrum RX I; Flüssigkeiten und Öle wurden als Film (KBr-Platten) und Feststoffe als KBr-Presslinge gemessen.

Chromatographische Methoden

Säulenchromatographie (SC): Chromatographische Trennungen erfolgten an Merck Kieselgel 60 (0.063–0.200 mm, 230–400 mesh) als Schwerkraftchromatographie bzw. an Macherey-Nagel Kieselgel 60 (0.040–0.063 mm, 200–400 mesh) als Flash-Chromatographie nach Still et al.^[165] Alle Lösungsmittel wurden vor Verwendung destilliert.

Dünnschichtchromatographie (DC): Merck DC-Fertigfolien Kieselgel 60 Sil G/UV₂₅₄ auf Aluminiumfolie oder Fertigfolien Polyfram Aluminiumoxid N/UV₂₅₄. Detektion unter UV-Licht bei 254 nm oder 366 nm, Entwicklung mit Molybdatophosphat^[166] (5%ige Phosphormolybdänsäure in EtOH) als Tauchreagenz. – Präparative Dünnschichtchromatographie: a) Merck KGaA, KG 60, 20 × 20 cm Fertigplatten, Schichtdicke 2 mm. b) Machery Nagel, KG 60 mit Bindemittel, 20 × 20 cm Platten, Schichtdicke ~2 mm.

Größenausschlusschromatographie: Stationäre Phase – Sephadex LH 20, Eluent – MeOH.

Mitteldruckchromatographie (MPLC): Knauer MaxiStar Pumpe, Säule: RP18-Lobar LiChroprep Säule, Größe B.

Spezifische Radioaktivität: Beckmann bF Betaszint 5000/300 Szintillationsmessgerät.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen ausgeführt. Geräte: Leco CHN 2000, Heraeus Verbrennungsapparatur Mikro U/D.

Arbeiten mit radioaktivem Material

Alle Manipulationen mit radioaktivem Material wurden unter Berücksichtigung der besonderen Sicherheitsmaßnahmen (Handmessgeräte, Schutzkleidung etc.) im Sicherheitsbereich des Isotopenlaboratoriums der Fakultät für Chemie, Georg-August-Universität Göttingen durchgeführt.^[167]

Chemikalien und Arbeitstechniken

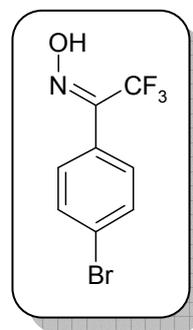
Lösungsmittel wurden nach üblichen Laboratoriumsmethoden^[168] getrocknet: Lösungsmittel von technischer Qualität wurden unter Stickstoff destilliert (THF, Diethylether, Dioxan, Benzol, Toluol, Hexan und Pentan mit Natrium/Benzophenon, HMPA, DMPU, NEt₃, Pyridin, DMF, DMSO und CH₂Cl₂ mit CaH₂, EtOH und Hexan mit Natrium, MeOH über Mg). Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders erwähnt, unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss und unter inerter Atmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, sind Lösungen von NH₄Cl, NaCl, Na₂SO₄, NaHCO₃, Na₂CO₃, und KHSO₄ gesättigte wässrige Lösungen. Nicht gesondert aufgeführte Chemikalien sind kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Ba¹⁴CO₃ wurde geliefert von Moravek Biochemicals and Radiochemicals, 577 Mercury Lane, Brea, CA 92821, USA. Folgende Chemikalien wurden nach Literaturvorschrift hergestellt: Zinn(II)triflat^[169]; 1-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluoethanon^[170]; Formaldehyd/THF-Lösung^[53]; Kendomycin-Acetonid (**81**)^[62]; (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-acetaldehyd (**141**)^[109]; 4-Brom-crotonsäureethylester (**147**)^[171b]; Crotonsäureethylestertriphenylphosphoniumbromid (**148**)^[171]; 4-Brom-3-oxobutansäureethylesters (**159**)^[117]; 4-(Diethoxyphosphoryl)-3-oxobutansäureethylester (**154**)^[120]; 1-Iod-2-bromethylen^[129]; *Tetrakis*-(triphenylphosphin)palladium(0)^[131]; TMS-Acetylen^[132]; *Z*-(4-Methoxy)but-2-en-1-ol^[172]; *Z*-(4-Benzyloxy)but-2-en-1-ol^[173]; *Z*-(4-*tert*-Butylsilyloxy)but-2-en-1-al (**141_Z**)^[135]; *E*-(4-Benzyloxy)but-2-en-1-al (**169**)^[134]; *Z*-(4-Methoxy)-but-2-en-1-al (**168**)^[136]; 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)ethan^[156].

E.2 Arbeitsvorschriften Hauptteil I

E.2.1 Synthese des Photoaffinitätslabels

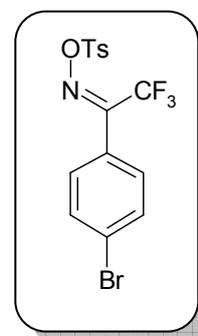
1-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluorethanon-oxim (56)

Eine Lösung von 1-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluorethanon (**55**) (1.00 g, 3.95 mmol) und Hydroxylamin-hydrochlorid (0.270 g, 3.89 mmol) in abs. Ethanol (1 mL) und Pyridin (2 mL) wurde 2 h auf 60 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, Wasser (20 mL) und Ether (200 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser (10 mL) und NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab das Rohprodukt. Säulenchromatographische Trennung (KG, Hex:EE, 10:1) ergab 0.870 g (82%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff (1:1 Isomerengemisch). $R_f = 0.57$ (Hex:EE, 3:1). – Smp. = 75–80 °C. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32\text{--}7.42$ (m, 2 H, Ar-H), 7.52–7.64 (m, 2 H, Ar-H), 8.89 (s, OH, Isomer 1), 8.92 (s, OH, Isomer 2). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 117.2$ (q, ¹J_{C-F} = 175.3 Hz, CF₃, Isomer 1), 121.0 (q, ¹J_{C-F} = 166.1 Hz, CF₃, Isomer 2), 116.2, 118.5, 120.0, 122.2, 124.6, 125.3, 129.9, 130.3, 131.9, 145.9–148.2 (m, CNOH, beide Isomere). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3287$ (OH), 1885, 1620 (C=N), 1587, 1493, 1466, 1000, 806 cm⁻¹. – MS (DCI, 70 eV), m/z (%): 266/268 (50) [M – H]⁻, 533/535/537 (100) [2 M – H]⁻. – Anal. ber. (%) für C₈H₅BrF₃NO (268.03): C 35.85, H 1.88, N 5.23; Gef. C 35.87, H 2.00, N 5.12.



1-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluorethanon-O-(p-tolylsulfonyl)oxim (57)

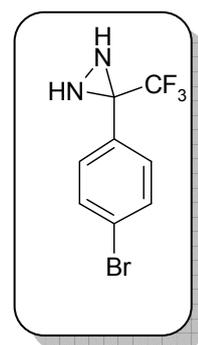
Zu einer Lösung von Oxim **56** (58.1 g, 217 mmol), NEt₃ (26.3 g, 260 mmol) und DMAP (2.65 g, 21.7 mmol) in CH₂Cl₂ (250 mL) wurde bei 0 °C portionsweise *p*-Toluolsulfonylchlorid (47.6 g, 250 mmol) gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionsmischung 3 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde Ether (500 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 × 50 mL) und NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt (91.0 g, 99%) war für die weiteren Umsetzungen ausreichend rein.



Durch Umkristallisation aus CHCl_3 wurde eine analytische Probe gewonnen. $R_f = 0.43$ (Hex:EE, 2:1). Smp. = 133–135 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.46$ (s, 3 H, CH_3), 7.26 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.37 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.61 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8$ (CH_3), 119.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 277.4$ Hz, CF_3), 123.3 (C-4), 126.6 (C-1), 129.3 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 131.0 (C-1'), 132.2 (C-Ar), 146.3 (C-4'), 153.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.8$ Hz, CNO). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1927, 1917, 1637$ (C=N), 1589, 1489, 1447, 1390, 1179, 901, 820 cm^{-1} . – MS (DCI, 70 eV), m/z (%): 439/441 (100) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 456/458 (20) $[\text{M} + \text{NH}_3 + \text{NH}_4]^+$, 860/862/864 (40) $[2 \text{M} + \text{NH}_4]^+$. – Anal. ber. (%) für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_3\text{S}$ (422.22): C 42.67, H 2.63, N 3.32; Gef. C 42.63, H 2.73, N 3.25.

3-(4-Bromphenyl)-3-trifluormethyldiaziridin (**58**)

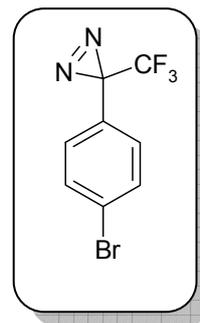
Eine Lösung des Tosylats **57** (90.9 g, 215 mmol) und CH_2Cl_2 (200 mL) wurde in einem Autoklaven auf -78 °C gekühlt. Innerhalb von 4 h wurde langsam gasförmiger Ammoniak in den Autoklaven kondensiert. Die resultierende Mischung wurde im Autoklaven für 18 h gerührt, wobei sie sich auf RT erwärmte. Überschüssiger Ammoniak wurde vorsichtig abgelassen und der Rückstand mit 500 mL Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser (50 mL) und NaCl-Lösung



gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde wiederholt aus einem Pentan/ CH_2Cl_2 -Gemisch (1:5) umkristallisiert, wodurch 49.4 g (86%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff isoliert wurden. $R_f = 0.33$ (Hex:EE, 2:1). – Smp. = 47–48 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.18$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 1 H, NH), 2.79 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 1 H, NH), 7.48 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.55 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 57.6$ [q, $^2J_{\text{C-F}} = 36.5$ Hz, $\text{C}(\text{NH})_2$], 123.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 278.2$ Hz, CF_3), 124.6 (C-4), 129.8 (C-Ar), 130.7 (C-1), 132.0 (C-Ar). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3197$ (NH), 1921, 1596 (NH), 1495, 1407, 1398, 1191, 1012, 829 cm^{-1} . – MS (ESI), m/z (%): 267/269 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$; Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrF}_3\text{N}_2$: 266.97392 $[\text{M} + \text{H}]^+$ Gef. 266.97381. – Anal. ber. (%) für $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrF}_3\text{N}_2$ (267.05): C 35.98, H 2.26, N 10.49; Gef. C 35.98, H 2.19, N 10.42.

3-(4-Bromphenyl)-3-trifluormethyl-3H-diazirin (**59**)

Eine Lösung des Diaziridins **58** (6.01 g, 22.5 mmol), NEt_3 (3.14 mL, 22.5 mmol) und Ethanol (22 mL) wurde auf 0 °C gekühlt. Danach wurde unter starkem Rühren langsam eine Lösung von *tert*-Butylhypochlorit (7.34 g, 67.6 mmol) und *tert*-Butanol (9.5 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei 0 °C gerührt und dann mit einer 10%igen, wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung (150 mL) gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ether (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (5.14 g, 86%) war für die folgenden Umsetzungen von ausreichender Reinheit. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.05$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.51 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.2$ (q, $^2J_{\text{C-F}} = 43.5$ Hz, CN_2), 121.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 274.7$ Hz, CF_3), 124.2 (C-4), 128.0 (C-Ar), 132.0 (C-Ar), Signale für C-1 nicht sichtbar. – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 71 (82) $[\text{HCF}_3]^+$, 107 (20) $[\text{C}_7\text{H}_9\text{N}]^+$, 137 (40), 155/157 (100) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}]^+$, 171 (20), 236/238 (45) $[\text{M} - \text{N}_2]^+$, 500/502/504 (20) $[\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Br}_2\text{F}_6\text{N}_2]^+$.


 Versuche zur Lithiierung von 3-(4-Bromphenyl)-3-trifluormethyl-3H-diazirin (**59**)

4-Bromdiazirin **59** (225 mg, 844 μmol) wurde in THF (50 mL) gelöst und auf –95 °C gekühlt. Nach Zugabe von *n*-BuLi (400 μL , 928 μmol , 2.32 M in Hexan) ließ man 60 min bei –95 °C rühren und versetzte dann mit CO_2 , welches mit konz. H_2SO_4 aus Bariumcarbonat (251 mg, 1.27 mmol) freigesetzt und über einen Teflonschlauch in die Reaktionslösung geleitet wurde. Nach 1 h Rühren bei –95 °C ließ man auf –30 °C erwärmen und rührte für weitere 10 h. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Es wurde mit Ether (50 mL) verdünnt, und das Reaktionsgemisch mit NaCO_3 -Lösung extrahiert (3 × 20 mL). Der pH-Wert der wässrigen Lösung wurde mit 1 N HCl -Lösung auf pH ~ 2 eingestellt und es wurde mit Ether (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und NaCl -Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Im Rückstand (240 mg) wurde nicht die Titelverbindung, sondern die alkylierte Diaziridinylbenzoesäure **62** als Hauptkomponente identifiziert. Die Ergebnisse der Variation der Reaktionsbedingungen und verwendeten Li-Organyle sind in

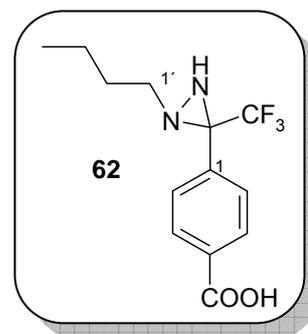


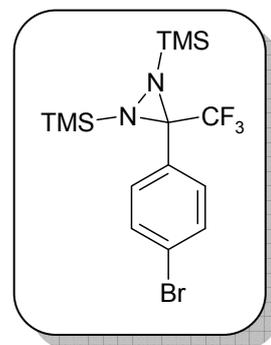
Tabelle 1 (siehe Kap. I.3.2) zusammengefasst. Spektroskopische Daten für **62**: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 4'-H), 1.28 (sex, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2 H, 3'-H), 1.55 (quint, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H), 1.75–1.85 (m, 1 H, 1'-H_a), 2.37–2.43 (m, 1 H, 1'-H_b), 7.70 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.19 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (C-4'), 20.1 (C-3'), 30.6 (C-2'), 54.6 (C-1'), (CN₂, nicht sichtbar), (CF₃, nicht sichtbar), 128.5 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 130.9 (C-Ar), 133.8 (C-Ar), 170.9 (COOH). – MS (ESI), m/z (%): pos: 423 (100), 531 (70); neg: 287 (100) $[\text{M} - \text{H}]^-$, 597 $[2 \text{M} - 2 \text{H} + \text{Na}]^-$.

*Versuche zur Grignard-Bildung mit 3-(4-Bromphenyl)-3-trifluormethyl-3H-diazirin (**59**)*

Magnesiumchlorid (112 mg, 1.18 mmol) und Kalium (46.0 mg, 1.18 mmol) wurden in THF (10 mL) suspendiert und zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das schwarze Reaktionsgemisch wurde auf -78 °C gekühlt und mit 4-Bromdiazirin **59** (156 mg, 589 μmol), gelöst in THF (2 mL) versetzt. Man ließ 1 h bei -78 °C rühren und erwärmte dann auf RT. Nach 16 h Rühren bei RT wurde Wasser (2 mL) zugegeben, über Aktivkohle filtriert und der Rückstand in Ether aufgenommen. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ergab 146 mg Rohprodukt, welches ausschließlich Edukt enthielt. Die Ergebnisse der Variation der Reaktionsbedingungen und verwendeten Methoden zum Halogen-Mg-Austausch sind in Tabelle 2 (siehe Kap. I.3.2) zusammengefasst.

*3-(4-Bromphenyl)-3-trifluormethyl-1,2-bistrimethylsilyldiaziridin (**64**)*

Diaziridin **58** (1.35 g, 5.06 mmol) wurde zu einer Lösung von NEt_3 (4.2 mL, 30 mmol) und CH_2Cl_2 (25 mL) gegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wurde die Lösung auf -78 °C gekühlt und langsam mit TMSOTf (2.0 mL, 2.5 g, 11 mmol) versetzt. Es wurde zunächst für weitere 60 min bei -78 °C gerührt, dann wurde das Kühlbad entfernt und man ließ bei RT rühren. Der Reaktionsverlauf wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie verfolgt. Zu diesem Zweck wurden

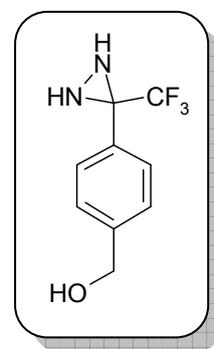


jeweils 0.1 mL-Proben entnommen und im Vakuum konzentriert. Nach 3 h war der Umsatz vollständig und alle flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Das so

erhaltene gelbe Öl wurde mit Benzol extrahiert (4×10 mL) und die Extrakte im Vakuum konzentriert. Zur Aufreinigung wurde diese Prozedur zweimal mit Hexan (jeweils 3×10 mL) wiederholt. Man erhielt 1.97 g (95%) der Titelverbindung als farblosen, kristallinen Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.01$ [s, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 7.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 7.28 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 2 H, 2-H, 6-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, C_6D_6): $\delta = -0.75$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], -0.76 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 66.4 [q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.2$ Hz, $\text{C}(\text{NTMS})_2$], 124.0 (C-4), 125.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 282.4$ Hz, CF_3), 131.2 (C-Ar), 131.4 (C-Ar), 133.1 (C-1).

3-(4-Hydroxymethylphenyl)-3-trifluormethyldiaziridin (**68**)

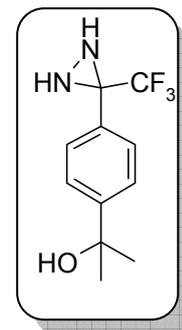
Das geschützte Diaziridin **64** (211 mg, 513 μmol) wurde in THF (15 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nach Zugabe von *n*-BuLi (257 μL , 514 μmol , 2.00 M in Hexan) wurde die orange Lösung 1 h bei -78 °C gerührt. Danach wurde eine frisch hergestellte Formaldehyd-Lösung (2.93 mL, 2.05 mmol, 0.70 M in THF) zugetropft und anschließend 6 h gerührt, wobei sich die Lösung auf -50 °C erwärmte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl Lösung (500 μl) beendet, das THF



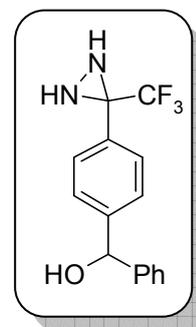
wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in Diethylether (250 mL) aufgenommen. Die etherische Phase wurde mit Wasser (15 mL), NaHCO_3 (10 mL) und NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt (302 mg) wurde säulenchromatographisch aufgereinigt: (CH_2Cl_2 :MeOH, 20:1) und MPLC (CH_3CN : H_2O , 1:4). Man erhielt 65.0 mg (58%) der Titelverbindung als farbloses Öl. $R_f = 0.42$ (CH_2Cl_2 :MeOH, 20:1). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 3.26$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1 H, NH), 3.60 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1 H, NH), 4.42 (s_{br}, 1 H, OH), 4.66 (s, 2 H, CH_2OH), 7.43 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 7.58 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 2-H, 6-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 58.4$ [q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.3$ Hz, $\text{C}(\text{NH})_2$], 64.1 (CH_2OH), 125.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 277.4$ Hz, CF_3), 127.2 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 131.7 (C-1), 145.2 (C-4). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3391, 3217, 1601, 1495, 1450, 1416, 1391, 1260, 1234, 1199, 1181, 1147, 1026, 945, 859, 736, 710, 621$ cm^{-1} . – MS (DCI, 70 eV), m/z (%): 219 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 236 (80) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

3-[4-(2-Hydroxyprop-2-yl)phenyl]-3-trifluormethyldiaziridin (**69**)

Das geschützte Diaziridin **64** (286 mg, 695 μmol) wurde in THF (15 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, *n*-BuLi (297 μL , 689 μmol , 2.32 M in Hexan) wurde zugetropft und die resultierende Lösung 40 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Dann wurde wasserfreies Aceton (62 μL , 49 mg, 0.84 mmol) zugegeben und man ließ innerhalb von 4.5 h auf $-45\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (0.5 mL) beendet, das Lösungsmittel in Vacuo entfernt und der Rückstand in Ether (150 mL) aufgenommen. Die etherische Phase wurde mit H_2O (10 mL) and NaCl-Lösung ($2 \times 10\text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt (165 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hex:EE, 2:1). Man erhielt 114 mg (67%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff. $R_f = 0.26$ (Hex:EE, 2:1). – Smp. = $78\text{ }^\circ\text{C}$. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 1.58$ (s, 6 H, CH_3), 1.66 (s, br, OH), 2.22 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2\text{ Hz}$, 1 H, NH), 2.80 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2\text{ Hz}$, 1 H, NH), 7.44–7.68 (m, 4 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 31.7$ (CH_3), 57.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.8\text{ Hz}$, $\text{C}(\text{NH})_2$), 72.4 (COH), 125.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 277.4\text{ Hz}$, CF_3), 127.2 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 131.7 (C-1), 145.2 (C-4). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3371, 3237, 3214, 2983, 2932, 1615, 1515, 1463, 1403, 1236, 1155, 1118, 1020, 952, 832, 693\text{ cm}^{-1}$. – MS (DCI, 70 eV), m/z (%): 229 (38) $[\text{M} - \text{OH}]^+$, 246 (100) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4]^+$, 263 (40) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{NH}_3 + \text{NH}_4]^+$. – Anal. ber. (%) für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (246.23): C 53.66, H 5.32, N 11.38; Gef. C 53.76, H 5.07, N 11.12.


 3-[4-(Hydroxyphenylmethyl)phenyl]-3-trifluormethyldiaziridin (**70**)

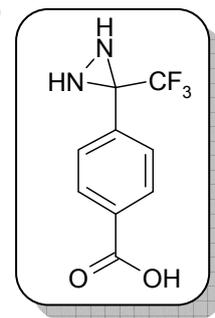
Das geschützte Diaziridin **64** (271 mg, 659 μmol) wurde in THF (15 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von *n*-BuLi (281 μL , 652 μmol , 2.32 M in Hexan) ließ man 40 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ rühren. Danach wurde frisch destillierter Benzaldehyd (77.0 mg, 730 μmol), gelöst in THF (2 mL), zugetropft. Die Lösung wurde 4.5 h gerührt, wobei sie sich auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmte. Durch Zugabe von H_2O (0.5 mL) wurde die Reaktion beendet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in Ether (150 mL) aufgenommen. Die etherische Phase wurde mit H_2O (10 mL) und NaCl-Lösung ($2 \times 10\text{ mL}$) gewaschen und über Na_2SO_4



getrocknet. Das Rohprodukt (205 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hex:EE, 5:1). Man erhielt 130 mg (67%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff. $R_f = 0.16$ (Hex:EE, 5:1). – Smp. = 82–84 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 3.29$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 1 H, NH), 3.59 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 1 H, NH), 5.03 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, 1 H, OH), 5.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, 1 H, CHOH), 7.18–7.36 (m, 3 H, Ar-H), 7.40–7.60 (m, 6 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 Hz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 58.4$ [q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.2$ Hz, C(NH) $_2$], 75.7 (CHOH), 125.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 277.7$ Hz, CF $_3$), 127.1 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 131.8 (C-Ar), 146.0 (C-Ar), 148.2 (C-Ar). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434, 3213, 2984, 1615, 1515, 1403, 1236, 1155, 1118, 951, 831, 693$ cm $^{-1}$. – MS (DCI, 70 eV), m/z (%): 229 (100), 246 (90), 264 (10). Anal. ber. (%) für C $_{15}$ H $_{13}$ F $_3$ N $_2$ O (294.28): C 61.22, H 4.45, N 9.52; Gef. C 60.99, H 4.26, N 9.40.

4-(3-Trifluormethyldiaziridin-3-yl)benzoesäure (71)

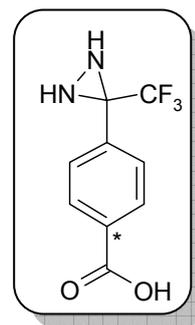
Das geschützte Diaziridin **64** (320 mg, 778 μmol) wurde in THF (30 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nach Zugabe von *n*-BuLi (409 μl , 818 μmol , 2.00 M in Hexan) wurde die orange-rote Lösung 30 min bei -78 °C gerührt, bevor CO $_2$ (generiert aus ca. 3 g Trockeneis, getrocknet durch Überleiten über Molekularsieb 3 Å) durch die Lösung geleitet wurde. Nach 30 min war die Zugabe beendet und man ließ 16 h bei -78 °C rühren. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H $_2$ O (0.5 mL) beendet und die flüchtigen Bestandteile in Vacuo entfernt. Der Rückstand wurde in Ether (150 mL) aufgenommen und die etherische Phase mit NaHCO $_3$ -Lösung (3 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halbkonzentrierter HCl auf pH \approx 1 angesäuert. Dabei bildete sich ein farbloser Niederschlag, welcher mit Ether (4 \times 50 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 \times 20 mL) und NaCl-Lösung (2 \times 10 mL) gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab 161 mg (89%) der Titelverbindung. Das Produkt zeigte kaum Verunreinigungen und konnte direkt für die weiteren Umsetzungen eingesetzt werden. Eine analytische Probe wurde durch Umkristallisation aus Aceton gewonnen. Smp. = 181 °C (Zersetzung). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 3.50$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1 H, NH), 3.78 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1 H, NH), 7.77 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 8.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 3-H, 5-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 58.4$ [q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.7$ Hz, C(NH) $_2$], 125.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 277.7$ Hz, CF $_3$), 129.6 (C-Ar), 130.5 (C-Ar), 132.8 (C-1), 137.7 (C-4), 167.0



(COOH). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3407, 3192, 3015, 2639, 2518, 1950, 1711, 1617, 1581, 1424, 1386, 1263, 1166, 1110, 1021, 959, 900, 859, 714 cm^{-1} . – MS (ESI), m/z (%): 231 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 485 (45) $[2 \text{ M} - 2 \text{ H} + \text{Na}]^-$. Anal. ber. (%) für $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (232.16): C 46.56, H 3.04, N 12.07; Gef. C 46.59, H 2.89, N 12.00.

4-(3-Trifluormethyldiaziridin-3-yl)-[1- ^{14}C]-benzoesäure (71a)

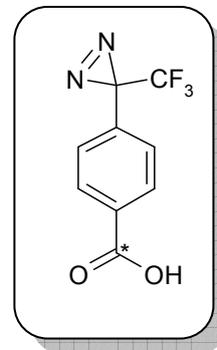
An ein 25 mL Schlenkrohr wurde über ein Septum eine 100 mL Glasspritze angeschlossen. Diaziridin **64** (1.23 g, 2.99 mmol) wurde in THF (20 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Nach Zugabe von *n*-BuLi (1.23 mL, 2.85 mmol, 2.32 M in Hexan) wurde die orange-rote Lösung 39 min bei -78°C gerührt. In die Plastikkappe des Glasgefäßes, in welchem das $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ geliefert worden war, wurde ein Loch gebohrt und zwischen Kappe und Flasche ein weiteres Gummiseptum eingefügt. Das so preparierte Gefäß wurde über einen Teflonschlauch mit dem Schlenkrohr verbunden und die Carboxylierung wurde durch Zugabe von zwei Tropfen konz. H_2SO_4 zum $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ (50 mCi, 0.91 mmol) gestartet. Das entstehende Gas wurde in die THF-Lösung mit der Aryllithiumverbindung eingeleitet. Um eventuelle Säurespuren im $^{14}\text{CO}_2$ -Gasstrom zu entfernen, wurde ein 10 cm langes Stück des Teflonschlauches in einem Aceton/Trockeneisbad auf -78°C gekühlt. Nach dem Ende der Gasentwicklung wurde die restliche Schwefelsäure zugetropft (2 mL gesamt). Nachdem sich alles $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ aufgelöst hatte, wurde der Teflonschlauch mit einer Gefäßklemme verschlossen und die resultierende Lösung für 5 h bei -78°C gerührt. Die dunkelblaue Lösung wurde mit Wasser (0.5 mL) gequench und auf RT erwärmt. Die Apparatur wurde mit N_2 gespült und der Gasstrom über Natronkalk geleitet, um event. $^{14}\text{CO}_2$ -Reste zu binden. Das Gemisch wurde mit Ether (250 mL) verdünnt und mit NaOH-Lösung extrahiert (1 M, 3×20 mL). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden auf $\text{pH} \approx 1$ angesäuert, worauf sich ein farbloser Feststoff abschied, welcher mit Ether (4×50 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3×20 mL) und NaCl-Lsg. (1×10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 164 mg (entspricht 78% des eingesetzten $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$) der Titelverbindung, welche kaum Verunreinigungen zeigte und direkt weiter oxidiert wurde.



Allgemeine Arbeitsvorschrift 01: Oxidation zum Diazirin mit Triethylamin/Iod

4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)benzoesäure (**48**) und 4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)-[1-¹⁴C]-benzoesäure (**48a**)

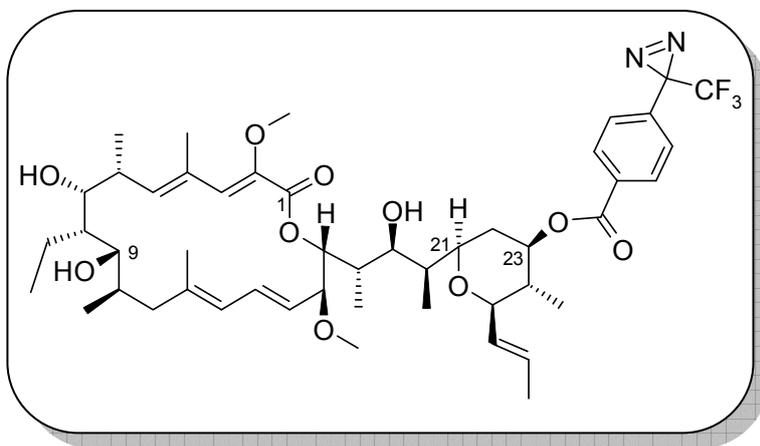
Diaziridin (**71** oder **71a**, jeweils 0.59 mmol) wurde in MeOH (15 mL) und NEt₃ (6 eq.) gelöst und bei RT tropfenweise mit einer Iodlösung (30 mg/mL in MeOH) versetzt. Die Lösung wurde solange zugetropft, bis die orange-rote Farbe des Iods länger als 1 min (ca. 1.2 eq I₂) bestehen blieb. Die Lösung wurde unter Lichtausschluss 20–30 min weitergerührt, dann wurde das Methanol unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Die organische Phase wurde mit wässriger NaOH-Lösung (1 M) extrahiert. Die vereinte wässrige Phase wurde mit halbkonzentrierter HCl auf pH ≈ 1 angesäuert und das ausgefallene Produkt mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen und über NaSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab die Titelverbindung in Ausbeuten von 90 bis 99%. Bei der Oxidation des ¹⁴C-markierten Diaziridins **71a** wurde das Produkt **48a** in 83% Ausbeute erhalten. Die spezifische Aktivität wurde mit einem Flüssigszintillationsmesser zu 44.11 mCi/mmol bestimmt. ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 28.4 (q, ²J_{C-F} = 39.6 Hz, CN₂), 121.8 (q, ¹J_{C-F} = 274.7 Hz, CF₃), 126.4 (C-Ar), 130.2 (C-1), 130.5 (C-Ar), 134.8 (C-4), 171.3 (COOH). – Anal. ber. (%) für C₉H₅F₃N₂O₂ (230.15): C 46.97, H 2.19, N 12.17; Gef. C 46.73, H 2.17, N 12.28. – Alle übrigen analytischen Daten waren konsistent mit den in der Literatur publizierten.^[46]



E.2.2 Kupplung des Photoaffinitätslabels an die Naturstoffe

23-O-[4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)benzoyl]-21-deoxyconcanolid A (75)

Diazirin **48** (36.0 mg, 156 μmol) wurde in Thionylchlorid (0.50 mL) gelöst und 15 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Thionylchlorid sorgfältig unter vermindertem Druck (40 mbar) entfernt. Man erhielt so 38.5 mg (99%) des



entsprechenden Säurechlorides (4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)benzoylchlorid, **76**), welches in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst wurde. 21-Deoxyconcanolid A (**4**, 12.0 mg, 17.7 μmol) und DMAP (11.5 mg, 94.1 μmol) wurden in CH_2Cl_2 (1.5 mL) gelöst und mit NEt_3 (50 μL) versetzt. Das Säurechlorid **76** (5.3 mg, 21 μmol) wurde, gelöst in CH_2Cl_2 (0.41 mL), zugegeben und die resultierende Lösung unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach 1.5 h zeigte sich ein unvollständiger Umsatz, weshalb erneut Benzoylchlorid **76** (2.7 mg, 11 μmol) in CH_2Cl_2 (0.21 mL) zugesetzt wurde. Nach 4.5 h wurde außerdem noch weiteres DMAP (11.0 mg, 90.0 μmol) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 7 h durch Zugabe von Wasser (1 mL) beendet und das Reaktionsgemisch mit Ether (150 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit NaHCO_3 -Lösung (1 M, 5 mL), H_2O (5 mL) und NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Man erhielt 51 mg Rohprodukt, welches säulenchromatographisch aufgereinigt wurde (Hex:Aceton, 10:1). Es konnten 5.0 mg (32%) der Titelverbindung als farbloses Öl und 4.6 mg (38%) des Startmaterials **4** isoliert werden. $R_f = 0.25$ (Hex:Aceton, 6:1). – $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0.80$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 3 H, 18- CH_3), 0.81 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 20- CH_3), 0.85 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 3 H, 24- CH_3), 0.85 (m_c , 3 H, 8- CH_2CH_3), 1.00–1.10 (m, 3 H, 6- CH_3), 1.05 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, 10- CH_3), 1.13–1.22 (m, 2 H, 8- CH_2CH_3), 1.22–1.30 (m, 1 H, 24-H), 1.48 (m_c , 1 H, 8-H), 1.60 (m_c , 1 H, 20-H), 1.64 (dd, $J_{\text{H,H}} = 1.5, 6.5$ Hz, 3 H, 28- H_3), 1.64–1.68 (m, 2 H, 22- H_2), 1.84 (s, br, 3 H, 12- CH_3), 1.92–1.99 (m, 2 H, 11- H_2), 1.96 (s, 3 H, 4- CH_3), 2.02 (m_c , 1 H, 18-H), 2.23 (m_c , 1 H, 10-H), 2.72 (m_c , 1 H, 6-H), 3.13–3.22 (m, 1 H, 9-H), 3.22 (s, 3 H,

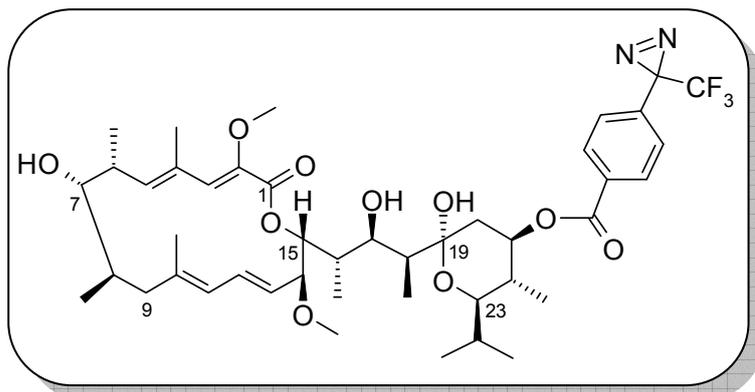
16-OCH₃), 3.47 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.7, 7.8$ Hz, 1 H, 25-H), 3.55 (s, 3 H, 2-OCH₃), 3.56–3.61 (m, 2 H, 7-H, 19-H), 3.76 (m_c, 1 H, 21-H), 3.82 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, 1 H, 16-H), 4.88 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8, 10.8$ Hz, 1 H, 23-H), 5.14 (m_c, 1 H, 17-H), 5.21 (m_c, 1 H, 15-H), 5.36 (ddq, $J_{\text{H,H}} = 1.6, 7.6, 15.0$ Hz, 1 H, 26-H), 5.63 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4, 15.0$ Hz, 1 H, 27-H), 5.67 (m_c, 1 H, 5-H), 5.79 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, 1 H, 13-H), 6.37 (s, br, 1 H, 3-H), 6.54 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5, 15.0$ Hz, 1 H, 14-H), 7.26 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.05 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H). – ¹³C-NMR (150.8 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 8.0$ (20-CH₃), 9.4 (18-CH₃), 11.5 (8-CH₂CH₃), 13.3 (24-CH₃), 14.1 (4-CH₃), 16.2 (12-CH₃), 16.7 (6-CH₃), 17.7 (C-28), 21.4 (10-CH₃), 22.8 (8-CH₂CH₃), 28.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 41.6$ Hz, CN₂), 34.6 (C-6), 35.3 (C-10), 36.4 (C-22), 37.3 (C-18), 39.1 (C-20), 40.7 (C-11), 43.4 (C-24), 44.5 (C-8), 55.7 (16-OCH₃), 59.1 (2-OCH₃), 69.1 (C-19), 74.2 (C-7), 75.7 (C-17), 76.4 (C-21), 77.1 (C-23), 79.4 (C-9), 82.1 (C-16), 82.6 (C-25), 121.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 274.8$ Hz, CF₃), 122.9 (C-13), 126.1 (C-Ar), 127.1 (C-15), 129.1 (C-27), 129.8 (C-Ar), 130.1 (C-Ar), 130.2 (C-26), 131.4 (C-3), 132.0 (C-4), 133.1 (C-Ar), 133.4 (C-14), 139.6 (C-12), 142.0 (C-2), 142.0 (C-5), 164.9 (CO₂), 165.7 (C-1). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3446, 2967, 2930, 1718, 1700, 1458, 1382, 1343, 1276, 1196, 1159, 1106$ cm⁻¹. – UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 240 (1.28), 282 (0.454) nm. – MS (ESI), m/z (%): 825 (20) [M – 2 MeOH + H]⁺, 858 (100) [M – MeOH + H]⁺, 912 (30) [M + Na]⁺; HRMS (ESI): Ber. für C₄₈H₆₇F₃N₂NaO₁₀: 911.46400 [M + Na]⁺, Gef. 911.46398.

23-O-[4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)-[1-¹⁴C]-benzoyl]-21-deoxyconcanolid A (75a)

Die Reaktion wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Dabei wurden folgende Mengen Edukt eingesetzt: 21-Deoxyconcanolid A (**4**, 12.5 mg, 18.5 μmol), Diazirinyllabel **76a** (7.17 mg, 28.9 μmol). Es wurden 4.6 mg (36%) der Titelverbindung isoliert und 3.9 mg (31%) des 21-Deoxyconcanolid A (**4**) zurückgewonnen. Das ¹H-NMR Spektrum der ¹⁴C-Verbindung war konsistent mit dem Spektrum des nichtaktiven Derivates **75**. Die spezifische Aktivität wurde mit einem Flüssigszintillationsmesser zu 40.0 mCi/mmol bestimmt.

21-O-[4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)benzoyl]-bafilomycin A₁ (77)

Bafilomycin A₁ (**2**, 16.4 mg, 26.3 μmol), DMAP (7.8 mg, 64 μmol), Diazirin **48** (12.6 mg, 54.7 μmol) und Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDCI, 11.1 mg, 57.9 μmol) wurden in



wasserfreiem CH₂Cl₂ (1.5 mL) gelöst und die erhaltene Lösung 16 h unter Lichtausschluß bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether (150 mL) verdünnt und mit NaHCO₃-Lösung (5 mL), H₂O (5 mL) und NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hex:Aceton, 6:1). Man erhielt 9.1 mg (41%) der Titelverbindung als farbloses Öl und reisolierte 3.6 mg (22%) des Startmaterials **2**. *R_f* = 0.25 (Hex:Aceton, 6:1). – ¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.80 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3 H, 24-CH₃), 0.83 (d, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, 3 H, 16-CH₃), 0.83 (d, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 8-CH₃), 0.91 (d, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 3 H, 24-CH₃), 0.92 (d, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 3 H, 22-CH₃), 0.99 (d, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, 18-CH₃), 1.03 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3 H, 6-CH₃), 1.11 (dd, *J*_{H,H} = 7.4, 13.2 Hz, 1 H, 20-H_a), 1.76–1.81 (m, 1 H, 18-H), 1.82–1.94 (m, 4 H, 8-H, 9-H_a, 22-H, 24-H), 1.92 (s, 3 H, 10-CH₃), 1.98 (d, ³J_{H,H} = 1.1 Hz, 3 H, 4-CH₃), 2.06–2.16 (m, 2 H, 9-H_b, 16-H), 2.23 (dd, ³J_{H,H} = 4.8, 11.8 Hz, 1 H, 20-H_b), 2.53 (ddq, *J*_{H,H} = 2.0, 7.1, 9.1 Hz, 1 H, 6-H), 3.22 (s, 3 H, 14-OCH₃), 3.27 (m_c, 1 H, 7-H), 3.61 (s, 3 H, 2-OCH₃), 3.64 (dd, *J*_{H,H} = 2.2, 10.3 Hz, 1 H, 23-H), 3.88 (t, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, 1 H, 14-H), 4.12 (ddd, *J*_{H,H} = 1.9, 4.0, 10.7 Hz, 1 H, 17-H), 4.65 (dd, *J*_{H,H} = 0.7, 4.0 Hz, 1 H, 17-OH), 4.88 (dd, ³J_{H,H} = 1.2, 8.6 Hz, 1 H, 15-H), 5.07–5.17 (m, 2 H, 13-H, 21-H), 5.46 (d, ³J_{H,H} = 2.1 Hz, 1 H, 19-OH), 5.77 (d, ³J_{H,H} = 9.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.81 (d, ³J_{H,H} = 10.8 Hz, 1 H, 11-H), 6.53 (dd, ³J_{H,H} = 10.8, 15.0 Hz, 1 H, 12-H), 6.68 (d, ⁴J_{H,H} = 0.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.26 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 8.05 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H). – ¹³C-NMR (150.8 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.1 (18-CH₃), 9.8 (16-CH₃), 12.4 (22-CH₃), 14.0 (4-CH₃), 14.3 (24-CH₃), 17.3 (6-CH₃), 20.2 (10-CH₃), 21.2 (24-CH₃), 21.7 (8-CH₃), 28.3 (C-24), 37.0 (C-6), 37.5 (C-16), 40.5 (C-22), 41.5 (C-8), 41.5 (C-9), 42.2 (C-18), 53.4 (C-20), 55.7 (14-OCH₃), 60.2 (2-OCH₃), 71.0 (C-17), 75.6 (C-21), 76.0 (C-23), 77.0 (C-15), 81.2 (C-7), 82.6 (C-14), 99.2 (C-19), 125.4 (C-11), 126.6 (C-Ar), 127.1 (C-13), 130.1 (C-Ar), 132.3 (C-Ar), 133.2 (C-4), 133.5 (C-12),

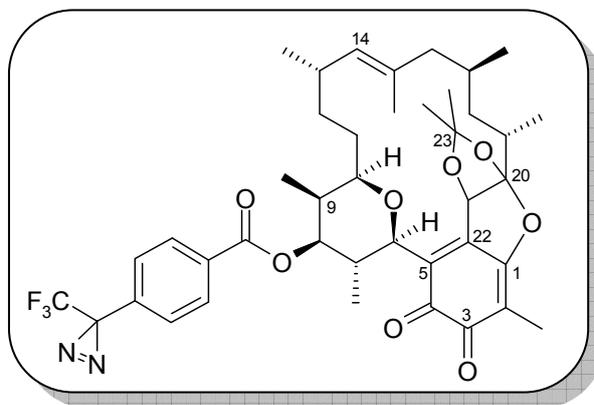
133.6 (C-Ar), 134.0 (C-3), 141.5 (C-2), 143.5 (C-5), 143.6 (C-10), 165.2 (CO₂), 167.6 (C-1). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422, 2930, 1718, 1275, 1194, 1159, 1101 cm⁻¹. – UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 241 (0.460), 285 (0.170) nm. – MS (ESI), m/z (%): 853 (34) [M + NH₄]⁺, 858 (100) [M + Na]⁺; HRMS (ESI): Ber. für C₄₄H₆₁F₃N₂NaO₁₀: 857.41715 [M + Na]⁺, Gef. 857.41705.

21-O-[4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)-[1-¹⁴C]-benzoyl]bafilomycin A₁ (77a)

Die Reaktion wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Dabei wurden folgende Mengen Edukt eingesetzt: Bafilomycin A₁ (**2**, 15.7 mg, 25.2 μ mol), Diazirinlabel **48a** (11.6 mg, 50.4 μ mol). Es wurden 8.6 mg (41%) der Titelverbindung isoliert und 4.9 mg (31%) des Bafilomycin A₁ (**2**) zurückgewonnen. Das ¹H-NMR Spektrum der ¹⁴C-Verbindung war konsistent mit dem Spektrum des nichtaktiven Derivates **75**. Die spezifische Aktivität wurde mit einem Flüssigszintillationsmesser zu 33.7 mCi/mmol bestimmt.

*8-O-[4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)benzoyl]kendomycin-acetonid (**82**)*

Das Acetonid **81** (10.0 mg, 18.4 μ mol) und DMAP (30.1 mg, 247 μ mol) wurden in wasserfreiem Dichlormethan (1.5 mL) gelöst und mit in Dichlormethan gelöstem Diazirinylnbenzoesäurechlorid **76** (7.0 mg 28 μ mol) versetzt. Die Lösung wurde unter Lichtausschluß 20 min bei RT gerührt und dann direkt auf eine preparative DC-Platte



aufgetragen. (KG, Hex:EE, 2:1). Die Titelverbindung konnte als roter amorpher Feststoff isoliert werden: 6.8 mg (49%). R_f = 0.75 (Hex:EE, 2:1). – ¹H-NMR (600 MHz, [D₆]-Aceton): δ = 0.75 (d, ³ $J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H, 7-CH₃), 0.90 (d, ³ $J_{H,H}$ = 6.6 Hz, 3 H, 13-CH₃), 0.93 (d, ³ $J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H, 19-CH₃), 0.97 (d, ³ $J_{H,H}$ = 6.5 Hz, 3 H, 9-CH₃), 1.04 (d, ³ $J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3 H, 17-CH₃), 1.27–1.43 (m, 5 H, 12-H₂, 18-H₂, 11-H_a), 1.48 (s, 3 H, 23-CH₃), 1.52 (s, 3 H, 23-CH₃), 1.57–1.60 (m, 1 H, 11-H_b), 1.60 (s, 3 H, 15-CH₃), 1.63–1.71 (m, 2 H, 7-H, 16-H_a), 1.83 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.18–2.26 (m, 3 H, 9-H, 16-H_b, 17-H), 2.39 (m_c, 1 H, 13-H), 2.46 (ddq, $J_{H,H}$ = 2.7, 7.0, 13.9 Hz, 1 H, 19-H), 3.71 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 2.1, 10.3 Hz, 1 H,

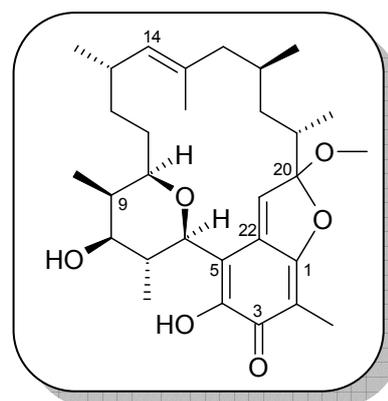
10-H), 4.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.2$ Hz, 1 H, 6-H), 4.73 (d, br, $^3J_{\text{H,H}} = 9.8$ Hz, 1 H, 14-H), 5.07 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 4.7$, 11.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.04 (s, 1 H, 21-H), 7.45 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 2 H, Ar-H). – ^{13}C -NMR (150.8 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 7.0$ (9- CH_3), 8.0 (2- CH_3), 13.2 (7- CH_3), 13.7 (13- CH_3), 19.7 (15- CH_3), 20.3 (17- CH_3), 22.7 (19- CH_3), 26.3 (C-17), 27.2 (23- CH_3), 28.3 (23- CH_3), 29.1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 40.5$ Hz, CN_2), 29.9 (11), 33.2 (C-13), 33.5 (C-19), 36.1 (C-18), 37.5 (C-12), 37.9 (C-7), 38.2 (C-9), 45.8 (C-16), 76.2 (C-21), 76.5 (C-6), 78.8 (C-10), 79.8 (C-8), 110.4 (C-2), 116.6 (C-22), 122.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.2$ Hz, CF_3), 124.5 (C-20), 127.6 (C-Ar), 129.8 (C-14), 130.9 (C-Ar), 132.4 (C-15), 132.6 (C-Ar), 134.0 (C-Ar), 136.9 (C-23), 146.5 (C-4), 164.9 (C-1), 165.2 (COO), 178.0 (C-3), 179.8 (C-5). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3447, 2928, 2373, 1718, 1627, 1458, 1382, 1342, 1278, 1196, 1163, 1104, 1047, 802$ cm^{-1} . – UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 233 (0.617) nm. – MS (ESI), m/z (%): 755 (30) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 777 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 793 (28), 813 (24) $[\text{M} + 2 \text{H}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 828 (10), 856 (11), 990 (25), 1043 (24), 1055 (32), 1168 (15); HRMS (ESI): Ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_8$: 777.33332 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, Gef. 777.33324.

*8-O-[4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)-[1- ^{14}C]benzoyl]-kendomycinacetamid (**82a**)*

Die Reaktion wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Dabei wurden folgende Mengen Edukt eingesetzt: Kendomycin-Acetonid (**81**, 10.1 mg, 18.5 μmol), Diazirinlabel **76a** (9.7 mg, 39 μmol), DMAP (178 μmol). Es wurden 5.2 mg (37%) der Titelverbindung isoliert. Das ^1H -NMR Spektrum der ^{14}C -Verbindung war konsistent mit dem Spektrum des nichtaktiven Derivates **82**. Die spezifische Aktivität wurde mit einem Flüssigszintillationsmesser zu 42.3 mCi/mmol bestimmt.

*Kendomycin-methylacetal (**83**)*

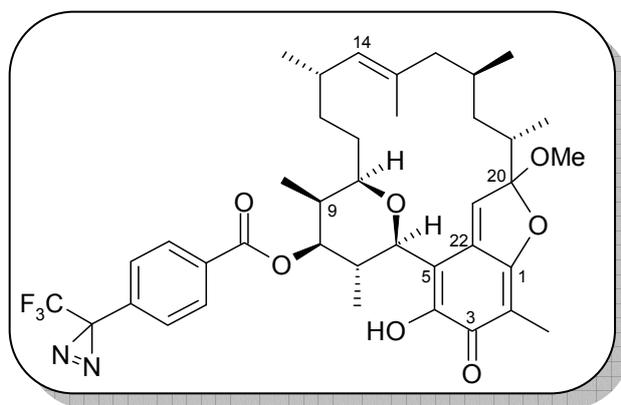
Kendomycin **78** (85.1 mg, 175 μmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (29.1 mg, 153 μmol) wurden in MeOH (5 mL) gelöst und drei Tage bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend direkt einer Größenausschluss-Chromatographie unterzogen (Sephadex LH-20, Methanol). Die Titelverbindung wurde als gelber



Feststoff isoliert: 87.0 mg (99%). $R_f = 0.56$ (Hex:EE, 2:1). – Smp. = 108–111 °C (Zersetzung). – $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0.66$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3 H, 19- CH_3), 0.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, 13- CH_3), 0.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 3 H, 17- CH_3), 0.93 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, 9- CH_3), 1.20 (m_c, 1 H, 12- H_a), 1.23–1.36 (m, 5 H, 11- H_2 , 12- H_b , 18- H_2), 1.50 (m_c, 1 H, 16- H_a), 1.57 (s, 3 H, 15- CH_3), 1.60–1.70 (m, 2 H, 7- H , 16- H_b) 1.87 (m_c, 1 H, 9- H), 1.91 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.94 (m_c, 1 H, 17- H), 2.27–2.39 (m, 2 H, 19- H , 13- H), 3.23 (s, 3 H, 20- OCH_3), 3.49 (d_{br}, $^3J_{\text{H,H}} = 11.8$ Hz, 10- H), 3.58 (m_c, 1 H, 8- H), 4.34 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, 1 H, 6- H), 4.57 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.8$ Hz, 1 H, 14- H), 7.12 (s, 1 H, 21- H), 7.31 (s, 1 H, 4- OH), 7.48 (s, 1 H, 8- OH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (150.8 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 6.8$ (9- CH_3), 7.6 (2- CH_3), 12.2 (19- CH_3), 12.8 (7- CH_3), 19.5 (17- CH_3), 19.7 (15- CH_3), 22.4 (13- CH_3), 26.0 (C-17), 32.9 (C-11), 33.2 (C-13), 35.4 (C-12), 37.8 (C-7), 39.2 (C-18), 40.0 (C-9), 40.4 (C-19), 45.6 (C-16), 52.3 (20- OCH_3), 76.7 (C-8), 77.1 (C-6), 78.4 (C-10), 104.5 (C-2), 110.0 (C-5), 122.2 (C-20), 129.2 (C-14), 131.5 (C-21), 131.8 (C-15), 139.7 (C-22), 146.1 (C-4), 168.1 (C-1), 182.1 (C-3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3480, 3324, 2934, 2869, 2351, 2342, 1671, 1616, 1328, 1247, 1100, 1046, 913, 792, 524$ cm^{-1} . – UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 (0.864), 314 (1.12) nm; (MeOH/HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 202 (0.978), 315 (1.17) nm; (MeOH/NaOH): λ_{max} (lg ϵ) = 209 (0.991), 325 (0.956) nm. – MS (ESI), m/z (%): 501 (60) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 523 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 736 (30), 1024 (70) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$, 1120 (30), 1148 (30); HRMS (ESI): Ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_6$: 523.30301 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, Gef. 523.30321.

8-O-[4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)benzoyl]kendomycinmethylacetal (**84**)

Das Methylacetal **83** (19.0 mg, 37.9 μmol), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 20.2 mg, 97.9 μmol) DMAP (10.4 mg, 85.2 μmol) und Diazirin **48** (17.5 mg, 76.1 μmol) wurden in Dichlormethan (1.5 mL) gelöst. Nach 16 h Rühren unter Lichtausschluß bei RT wurde Methanol (2 mL) zugegeben

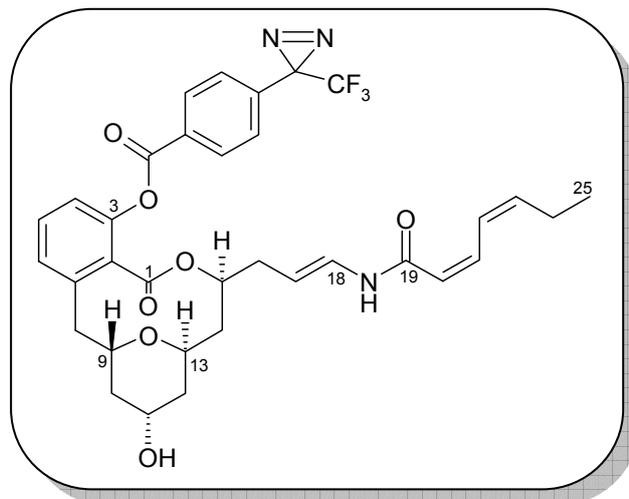


und das Dichlormethan unter vermindertem Druck entfernt. Die methanolische Lösung wurde dann direkt einer Größenausschluss-Chromatographie zugeführt (Sephadex LH-20, Methanol). Man erhielt zwei Fraktionen, welche jeweils größere Mengen des DCC-

Hydrolyseproduktes (*N,N*-Dicyclohexylharnstoff) enthielten. Dieses konnte durch wiederholte Extraktion mit Pentan leicht abgetrennt werden. Die erste Fraktion enthielt 13.0 mg (48%) der reinen Titelverbindung als gelblichen Feststoff, die zweite Fraktion (9.0 mg) enthielt neben ~6 mg (32%) des Edukts **83** etwa 3 mg des Methylesters von Diazirin **48**. $R_f = 0.16$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0.69$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3 H, 19- CH_3), 0.87 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, 13- CH_3), 0.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.93 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 3 H, 9- CH_3), 0.99 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, 17- CH_3), 1.21 (m_c , 1 H, 12- H_a), 1.25–1.40 (m, 4 H, 16- H_a , 12- H_b , 18- H_2), 1.50 (m_c , 2 H, 11- H_2), 1.57 (s, 3 H, 15- CH_3), 1.64 (dd, $J_{\text{H,H}} = 17.3, 11.7$ Hz, 1 H, 16- H_b), 1.93 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.95 (m_c , 1 H, 17- H), 2.14 (m_c , 1 H, 9- H), 2.22 (m_c , 1 H, 7- H), 2.32 (m_c , 1 H, 13- H), 2.39 (ddq, $J_{\text{H,H}} = 3.1, 6.8, 13.6$ Hz, 1 H, 1 H, 19- H), 3.29 (s, 3 H, 20- OCH_3), 3.64 (d_{br} , $^3J_{\text{H,H}} = 11.8$ Hz, 10- H), 4.54 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, 1 H, 6- H), 4.59 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.8$ Hz, 1 H, 14- H), 5.08 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8, 11.0$ Hz, 1 H, 8- H), 7.16 (s, 1 H, 21- H), 7.28 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 2 H, Ar- H), 7.50 (s_{br} , 1 H, 4- OH), 8.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 2 H, Ar- H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (150.8 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.6$ (9- CH_3), 7.6 (2- CH_3), 12.2 (19- CH_3), 12.9 (7- CH_3), 19.5 (17- CH_3), 19.7 (15- CH_3), 22.4 (13- CH_3), 26.0 (C-17), 28.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 42.2$ Hz, CN_2), 32.7 (C-11), 33.1 (C-13), 35.3 (C-12), 35.8 (C-7), 39.2 (C-18), 37.3 (C-9), 40.4 (C-19), 45.6 (C-16), 52.3 (20- OCH_3), 77.2 (C-6), 78.0 (C-10), 79.9 (C-8), 104.7 (C-2), 109.3 (C-5), 122.2 (C-20), 122.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.3$ Hz, CF_3), 126.7 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 129.2 (C-14), 130.1 (C-Ar), 131.4 (C-21), 131.8 (C-15), 133.9 (C-Ar), 139.6 (C-22), 146.9 (C-4), 168.1 (C-1), 182.0 (C-3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3420, 2932, 2363, 1723, 1616, 1383, 1328, 1277, 1195, 1159, 1103, 940, 767$ cm^{-1} . – UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 203 (1.04), 236 (0.653), 315.6 (0.821) nm; (MeOH/NaOH): λ_{max} (lg ϵ) = 206 (0.976), 233 (0.857), 329 (0.663) nm. – MS (ESI), m/z (%): 523 (60) $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 736 (20) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 959 (20), 1024 (100) $[2 \text{M} - \text{C}_{18}\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2 + \text{Na}]^+$; HRMS (ESI): Ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$: 713.34081 $[\text{M} + \text{H}]^+$, Gef. 713.34059.

3-O-[4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)benzoyl]-apicularen (**86**)

Apicularen (**85**, 1.5 mg, 3.4 μmol) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst und bei RT nacheinander mit DMAP (0.9 mg, 7 μmol), EDCI (1.1 mg, 6 μmol) und Diazirinyldiazirincarbonsäure **48** (1.1 mg, 4.8 μmol) versetzt. Nach 2.5 h Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung direkt auf eine KG-Säule aufgetragen (Flash, CHCl_3 :MeOH, 25:1). Das so erhaltene Produkt enthielt



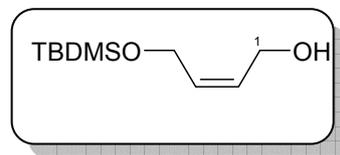
größere Mengen Fett, es wurde in MeOH aufgenommen und über 3 cm Na_2SO_4 filtriert. Man erhielt 1.34 mg (60%) der Titelverbindung als farblosen Lack. $R_f = 0.17$ (CHCl_3 :MeOH, 50:1) – $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 0.99$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 3 H, 25- H_3), 1.46–1.56 (m, 3 H, 14- H_a , 10- H_a , 12- H_a), 1.65 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 5.3, 7.8, 13.1$ Hz, 1 H, 12- H_b), 1.78 (dt, $J_{\text{H-H}} = 10.9, 14.7$ Hz, 1 H, 14- H_b), 1.95 (dt, $J_{\text{H-H}} = 4.6, 13.0$ Hz, 1 H, 10- H_b), 2.00–2.06 (m, 2 H, 16- H_2), 2.27 (dq, $J_{\text{H-H}} = 1.6, 7.5$ Hz, 2 H, 24- H_2), 2.60 (dd, $J_{\text{H-H}} = 1.5, 14.6$ Hz, 1 H, 8- H_a), 3.44 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.4, 14.6$ Hz, 1 H, 8- H_b), 3.83–3.89 (m, 2 H, 9-H, 11-OH), 3.98 (m, 1 H, 11-H), 4.23 (m, 1 H, H-13), 4.97 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4, 14.5$ Hz, 17-H), 5.39 (m, 1 H, 15-H), 5.69 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 11.5$ Hz, 1 H, 20-H), 5.79 (m, 1 H, 23-H), 6.71 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.4, 14.5$ Hz, 1 H, 18-H), 6.85 (dt, $J_{\text{H-H}} = 1.1, 11.5$ Hz, 1 H, 21-H), 7.23 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 7.44 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7, 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.50 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.51 (m, 1 H, 22-H), 8.23 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.92 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 10.4$ Hz, 1 H, NH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (150.8 MHz, $[\text{D}_6]$ -Aceton): $\delta = 14.3$ (C-25), 21.0 (C-24), 29.9 (CN₂, verdeckt), 35.8 (C-16), 38.5 (C-14), 39.0 (C-10), 39.8 (C-8), 40.1 (C-12), 64.7 (C-11), 67.5 (C-13), 73.7 (C-9), 74.6 (C-15), 106.9 (C-17), 120.7 (C-20), 121.6 (C-6), 123.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3), 125.4 (C-22), 126.4 (C-18), 127.8 (C-Ar), 129.0 (C-4), 130.5 (C-5), 130.6 (C-7), 131.4 (C-Ar), 131.7 (C-2), 134.7 (C-Ar), 136.9 (C-21), 140.8 (C-Ar), 141.5 (C-23), 147.7 (C-3), 163.5 (C-19), 164.1 (C-1'), 167.9 (C-1) ppm.

E.3 Arbeitsvorschriften Hauptteil II

E.3.1 Versuche zur Synthese des Edukts für die Nagao-Aldol-Reaktion

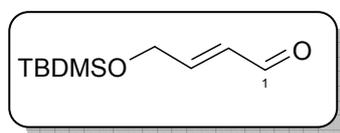
(Z)-4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-but-2-en-1-ol (**21**)

Zu einer Lösung von (*Z*)-Buten-1,4-diol (**136**, 132 g, 1.50 mol) in Dichlormethan (500 mL) wurden Triethylamin (31.9 g, 43.9 mL, 315 mmol) und DMAP (915 mg, 7.50 mmol) gegeben. Innerhalb von 5 h wurde per Spritzenpumpe eine TBDMSCl-Lösung (377 mg/mL in Toluol, 120 mL 45.2 g, 300 mmol) zugetropft und anschließend 40 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit Wasser (100 mL), NH₄Cl (100 mL), Wasser (100 mL) und NaCl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (2 × 100 mL) reextrahiert und die so erhaltene organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt ($m_{\text{Roh}} = 61.0$ g) wurde destillativ aufgereinigt. Als Produkt erhielt man 53.1 g (87%, 0.25 mbar, 75 °C) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.02$ [s, 6 H, Si(CH₃)₂], 0.87 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 2.60 (s_{br}, 1 H, OH), 4.20–4.60 (m, 4 H, 1-H₂, 4-H₂), 5.65 (m_c, 2 H, 2-H, 3-H) ppm. – Alle übrigen analytischen Daten entsprachen den Literaturdaten.^[38]



(E)-4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)but-2-enal (**141**)

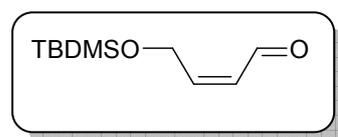
Der geschützte Alkohol **21** (9.98 g, 49.3 mmol) wurde in DMSO (150 mL) gelöst und mit Triethylamin (17.2 mL, 123 mmol) versetzt. Nach Zugabe einer Lösung von Pyridin·SO₃-Komplex (10.0 g, 49.4 mmol) in DMSO (130 mL) wurde 1 h 15 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser (250 mL) gegossen und das Gemisch mit Diethylether (4 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NH₄Cl-Lösung, Wasser, NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ergab 9.90 g einer gelblichen Flüssigkeit, welche neben der Titelverbindung noch Pyridin enthielt. Nach Entfernen des Pyridins im Vakuum erhielt man 8.30 g (84%) der



Titelverbindung als leicht gelbliche Flüssigkeit. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.87 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 4.41 (dd, $J_{\text{H-H}} = 1.0, 1.5$ Hz, 2 H, 4- H_2), 6.39 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 1.0, 7.5, 14.5$ Hz, 1 H, 2-H), 6.90 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, 14.5 Hz, 1 H, 3-H), 9.59 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 1-H) ppm. – Alle übrigen analytischen Daten entsprachen den Literaturdaten.^[38]

(Z)-4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)but-2-enal (**141_Z**)

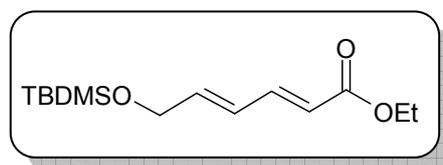
(*Z*)-Butendiol (**21**, 503 mg, 2.49 mmol) und Pentan (30 mL) wurden auf 0 °C gekühlt und mit MnO_2 (4.32 g, 49.7 mmol) versetzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC-Kontrolle



verfolgt, da dieser nach 1.5 h immer noch unvollständig war, wurden weitere 150 mg Braunstein zugesetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C wurde das Reaktionsgemisch über Celite (2 cm) filtriert und der Rückstand mit Pentan gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 393 mg (79%) der Titelverbindung als farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.09$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.90 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 4.67 (dd, $J_{\text{H-H}} = 2.1, 5.1$ Hz, 2 H, 4- H_2), 5.98 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 2.0, 6.9, 11.5$ Hz, 1 H, 2-H), 6.56 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz, 11.5 Hz, 1 H, 3-H), 10.15 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H) ppm. – Alle übrigen analytischen Daten entsprachen den Literaturdaten.^[38]

(2E,4E)-6-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)hexa-2,4-diensäureethylester (**142**)

Der TBDMS-geschützte Aldehyd **141_Z** (3.21 g, 16.0 mmol) wurde in THF (50 mL) gelöst und auf –30 °C gekühlt. Nach Zugabe von Triethylphosphonoacetat (3.96 g, 17.7 mmol) wurde langsam

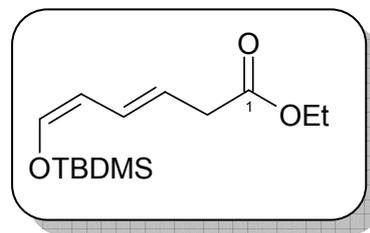


eine Lösung von NaOEt (1.31 g, 19.3 mmol) in wasserfreiem Ethanol (28.5 mL) zugetropft. Nach 1.25 h zeigte die DC-Kontrolle (Hex:EE, 10:1) vollständigen Umsatz an. Zur Reaktionslösung wurde Wasser (30 mL) zugegeben und das THF unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Diethylether (3×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2×50 mL) und NaCl -Lösung (2×25 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt (4.09 g) wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Hex:EE, 20:1). Man erhielt 3.75 g (87%)

der Titelverbindung als farbloses Öl. $R_f = 0.33$ (Hex:EE, 20:1) – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.11$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.89 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.23 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 4.18 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.23 (m_c, 2 H, 6-H₂), 5.81 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 15.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.16 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 4.8, 15.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.38 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 15.0$ Hz, 1 H, 3-H), 7.23 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 15.5$ Hz, 1 H, 4-H) ppm. – Alle übrigen analytischen Daten entsprachen den Literaturdaten.^[38]

(3E,5Z)-6-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)hexa-3,5-diensäureethylester (22z)

Diisopropylamin (4.93 g, 6.82 mL, 48.7 mmol) wurde in THF (150 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nach Zugabe von *n*-BuLi (38.0 mL, 48.7 mmol, 1.28 M in Hexan) ließ man zunächst 5 min bei -78 °C rühren und setzte dann DMPU (9.81 mL, 10.4 g, 81.3 mmol) hinzu. Nach weiteren

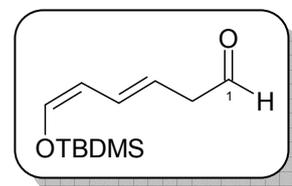


40 min wurde der konjugierte Ester **142** (11.0 g, 40.7 mmol) zugetropft und anschließend ließ man weitere 4 h bei -78 °C rühren. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet und man ließ das Gemisch auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Wasser (200 mL) wurde die wässrige Phase mit Diethylether (4×250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit NH_4Cl -Lösung (2×100 mL), Wasser und NaCl -Lösung (2×100 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat erhielt man 11.91 g Rohprodukt, welches durch Säulenchromatographie (Hex:EE, 20:1) gereinigt wurde. Man erhielt 5.61 g (51%) der Titelverbindung als gelbes Öl. $R_f = 0.40$ (Hex:EE, 20:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.13$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.91 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.24 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 3.09 (dd, $J_{\text{H-H}} = 1.3, 7.0$ Hz, 2 H, 2-H₂), 4.11 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1'-H), 5.15 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8, 10.7$ Hz, 1 H, 5-H), 5.60 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0, 14.6$ Hz, 1 H, 3-H), 6.14 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$ Hz, 1 H, 6-H), 6.50 (m_c, 1 H, 4-H) ppm. – Alle übrigen analytischen Daten entsprachen den Literaturdaten.^[38]

Allgemeine Arbeitsvorschrift 02: Selektive Reduktion zum Aldehyd mit DIBAH

Versuch der Darstellung von (3E,5Z)-6-(tert-Butyldimethylsilyloxy)hexa-3,5-dienal (23z)

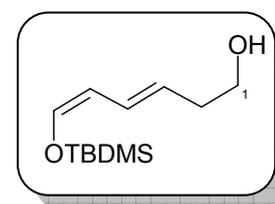
Der Ester **22z** (186 mg, 688 μmol) wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von DIBAH (722 μL , 0.7 mmol, 1 M in Heptan) ließ man 1.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ rühren. Dann



wurde mit einer Lösung aus Weinsäure in Ethanol (1.44 mmol) gequencht und man ließ die Lösung auf $-38\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen. Nach Zugabe eines Celite: Na_2SO_4 -Gemisches (1.00 g, 1:1) wurde noch fünf Minuten gerührt und dann das Kühlbad entfernt. Nachdem das Gemisch RT erreicht hatte, wurde über Celite (1.5 cm) filtriert und der Rückstand mit Pentan gewaschen. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes zeigte die Titelverbindung in zufriedenstellender Reinheit. Es zeigte sich jedoch, dass sich das Produkt bereits nach Zurückspülen und anschließender Konzentration im Vakuum zu einem nicht identifizierbaren Substanzgemisch zersetzt hatte. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen (siehe Hauptteil) konnte die Titelverbindung nicht isoliert werden. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.12 [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.90 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 3.01 (dd, $J_{\text{H-H}} = 1.4, 6.8$ Hz, 2 H, 2-H), 5.16 (m_c , 1 H, 5-H), 5.52 (m_c , 1 H, 3-H), 6.18 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.9$ Hz, 1 H, 6-H), 6.54 (m_c , 1 H, 4-H), 9.66 (m_c , 1 H, CHO) ppm.

(3Z,5E)-6-(tert-Butyldimethylsilyloxy)hexa-3,5-dien-1-ol (151)

LiAlH_4 (19.5 mg, 514 μmol) wurde in THF (10 mL) suspendiert und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe des Esters **23z** (111 mg, 410 μmol) ließ man 5 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ rühren, dann wurde das Kühlbad entfernt und weitere 3 h bei RT gerührt. Nachdem die DC-

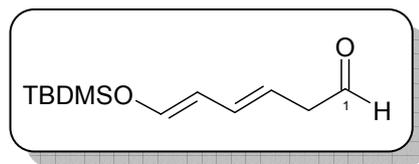


Kontrolle (Hex:EE, 5:1) vollständigen Umsatz, angezeigt wurde die Lösung wieder auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von 10 Tropfen Na_2SO_4 -Lösung beendet. Nach 15 min Rühren bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung aus Phosphatpuffer (pH 7.0, 10 mL) und K_2Na -Tartrat (1.1 g) zugesetzt. Man ließ 1.5 h bei RT rühren, dann wurde das Gemisch mit Et_2O (4×20 mL) extrahiert und die vereinigten etherischen Phasen mit Wasser (4×10 mL) und NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 erhielt man 109 mg Rohprodukt, welches mittels Säulenchromatographie aufgereinigt wurde (Alox Aktivität

III, pH 7, Hex:EE, 10:1). Man erhielt 46 mg (49%) der Titelverbindung als gelbliches Öl. Das Produkt zeichnete sich durch eine hohe Instabilität sowohl auf KG als auch bei standardmäßiger Lagerung als Reinsubstanz bei $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$ aus. – $R_f = 0.20$ (Hex:EE, 10:1) – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.15$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.93 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 2.36 (dt, $J_{\text{H-H}} = 1.3, 7.4$ Hz, 2 H, 2- H_2), 3.65 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 2 H, 1- H_2), 5.15 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8, 10.7$ Hz, 1 H, 5-H), 5.50 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4, 15.3$ Hz, 1 H, 3-H), 6.13 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$ Hz, 1 H, 6-H), 6.50 (dddd, $^3J_{\text{H-H}} = 1.3, 2.4, 10.7, 15.3$ Hz, 1 H, 4-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.6 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 36.3 (C-2), 62.1 (C-1), 110.1 (C-5), 125.5 (C-3), 126.1 (C-6), 139.3 (C-4) ppm.

Versuch der Darstellung von (3E,5Z)-6-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)hexa-3,5-dienal (23) durch Oxidation

A: IBX (128 mg, 457 μmol) wurde in DMSO (2.0 mL) gelöst und mit einer Lösung von Alkohol **151** (52.0 mg, 228 μmol) in DMSO (1.0 mL) versetzt. Man ließ bei RT rühren. Nach 1.5 h wurde Wasser (20 mL) zugegeben und anschließend mit Ether (4×25 mL) extrahiert. Waschen mit NH_4Cl -Lösung, 1 M NaHCO_3 -Lösung, Wasser, NaCl -Lösung und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab 46 mg eines gelben Öls. $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie des Rückstands zeigte ausschließlich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte.



B: Alkohol **151** (27.0 mg, 118 μmol) wurde in Dichlormethan (3.0 mL) gelöst und mit NaHCO_3 (49.7 mg, 591 μmol) und DMP (148 mg, 355 μmol) versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT zeigte DC-Kontrolle an, dass kein Edukt mehr in der Reaktionslösung vorlag. Es wurde eine Lösung von NaHCO_3 -Lösung und 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 mL, 1:1) zugesetzt und man ließ 15 min bei RT rühren. Wasser (10 mL) und Ether (50 mL) wurden zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser und NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Im Rückstand (40 mg) wurden ausschließlich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte nachgewiesen.

C: Oxalylchlorid (28.6 μL , 27.5 mg, 217 μmol) wurde in Dichlormethan (5.0 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von DMSO (29.2 μL , 32.1 mg, 433 μmol) wurde

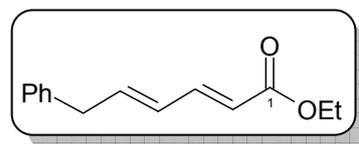
15 min gerührt und dann der Alkohol **151** (45 mg, 197 μmol) zugegeben. Man ließ 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ rühren und gab dann Triethylamin (137 μL , 99.7 mg, 985 μmol) hinzu und ließ auf RT erwärmen. Nach 30 min Rühren bei RT wurde Wasser (10 ml) zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung und Trocknen über Natriumsulfat ergaben 61 mg gelbes Öl, welches ausschließlich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte enthielt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 03: *Oxidation nach Parikh-Doering*

D: Alkohol **146** (38.0 mg, 166 μmol) wurde in DMSO (1.0 mL) gelöst und mit NEt_3 (58 mL, 42.1 mg, 0.4 mmol) versetzt. Nach Zugabe des Pyridin $\cdot\text{SO}_3$ Komplexes (79.4 mg, 499 μmol) wurde 25 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser (50 mL) gegossen und die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels ergab ein farbloses Öl (8.9 mg) worin ausschließlich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte nachgewiesen wurden.

(2E,4E)-6-Phenylhexa-2,4-diensäureethylester (149)

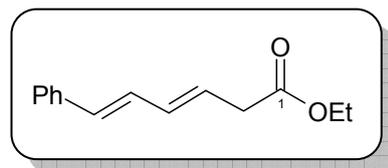
(3-Ethoxycarbonylallyl)triphenylphosphoniumbromid (**148**, 11.4 g, 25.0 mmol) wurde in THF (40 mL) gelöst und auf $-55\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe einer Lösung von Natriumethanolat in Ethanol (13.6 mL, 126 mg/mL, 1.71 g, 25.2 mmol) wurde 30 min bei Temperaturen zwischen -55 und $-50\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Dann wurde das Kühlbad gewechselt und weitere 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die dunkelbraune Lösung wurde wieder auf $-55\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und anschließend zügig mit einer Lösung von Phenylacetaldehyd (**145**, 2.88 g, 24.0 mmol) in THF (40 mL) versetzt. Man rührte das dunkelbraune Reaktionsgemisch für 3 h, wobei sich die Lösung auf RT erwärmte. Wasser (50 mL) wurde zugesetzt und anschließend ein Großteil des THF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Essigester ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels ergab 12.5 g Rohprodukt, welches säulenchromatographisch aufgereinigt wurde (Hex:EE, 20:1). Man erhielt 2.38 g (46%) der Titelverbindung als gelb-braunes Öl. $R_f = 0.66$ (Hex:EE, 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3\text{ Hz}$, 3 H,



CH_2CH_3), 3.19 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 2 H, 6- H_2), 4.20 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 5.90 (m, 1 H, 4-H), 6.20–6.40 (m, 1 H, 5-H), 6.55 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.81 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 9.2, 15.8$ Hz, 1 H, 3-H), 7.10–7.50 (m, 5 H, Ar- H_5) ppm.

(3E,5E)-6-Phenylhexa-3,5-diensäureethylester (150)

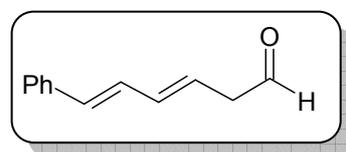
Diisopropylamin (3.42 mL, 2.47 g, 24.4 mmol) wurde in THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit *n*-BuLi (19.1 mL, 24.4 mmol, 1.28 M in Hexan) versetzt. Nach 5 min Rühren wurde langsam HMPA (4.25 mL, 4.18 g, 24.4 mmol) zugegeben und anschließend 30 min bei -78 °C gerührt. Nach langsamer Zugabe einer Lösung des Esters **149** (4.40 g, 20.3 mmol) in THF (15 mL) wurde 3.5 h bei -78 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine Mischung aus NH_4Cl -Lösung (100 mL) und Ether (150 mL) gegossen und 10 min bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die NH_4Cl -Phase mit Ether extrahiert (3×150 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NH_4Cl -Lösung (100 mL), Wasser (5×100 mL) und NaCl-Lösung (3×100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt (5.32 g) wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EE, 20:1) und man erhielt 2.83 g (64%) der Titelverbindung als rotbraunes Öl. $R_f = 0.66$ (Hex:EE, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 2'- H_3), 3.19 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 2 H, 2- H_2), 4.18 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 2 H, 1'- H_3), 5.92 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5, 15.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.31 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.3, 15.0$ Hz, 1 H, 4-H), 6.52 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 15.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.80 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.3, 15.6$ Hz, 1 H, 5-H), 7.20–7.50 (m, 5 H, Ar- H_5) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (C-2'), 38.2 (C-2), 60.7 (C-1'), 125.7 (C-3), 126.3 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 128.3 (C-4), 128.6 (C-Ar), 132.0 (C-6), 133.9 (C-Ar), 137.1 (C-5), 171.5 (C-1) ppm.



Allgemeine Arbeitsvorschrift 04: *Reduktion des Hexansäureesters mit DIBALH*

Versuch der Darstellung von *(3E,5E)-6-Phenylhexa-3,5-dienal (150a)*

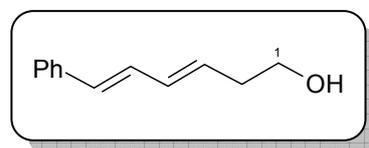
Ester **144** (0.4-0.5 mmol) wurde in wasserfreiem



Dichlormethan (10 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von DIBAH (1.05 eq) wurde 1–3 h gerührt. Man ließ auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen und setzte ein $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{Celite}$ Gemisch (1:1, 1.0 g) zu und filtrierte über 1 cm Celite. Der Rückstand wurde mit Pentan gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Rohprodukte ($\sim 100\%$ d. Th.) zeigte die Titelverbindung neben sehr starken, nicht identifizierbaren Verunreinigungen. Versuche der säulenchromatographischen Reinigung waren nicht erfolgreich.

(3E,5E)-6-Phenylhexa-3,5-dien-1-ol (152)

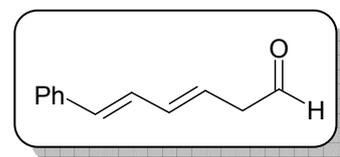
Der Ester **150** (225 mg, 1.04 mmol) wurde in THF (10 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit LiAlH_4 (39.9 mg, 1.05 mmol) versetzt. Man ließ 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und



anschließend 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren. Die Aufarbeitung erfolgte analog der Reduktion zum Alkohol **151**. Man erhielt 220 mg Rohprodukt, welches eine ausreichende Reinheit für die folgenden Umsetzungen aufwies. Versuche, das Rohprodukt an Kieselgel (Hex:EE, 5:1) oder Aluminiumoxid zu reinigen, waren nicht erfolgreich. $R_f = 0.05$ (Hex:EE, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.40$ (q, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 2 H, 2- H_2), 3.70 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 2 H, 1- H_2), 5.82 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$, 15.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.3$, 15.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.50 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 15.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.80 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.3$, 15.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.15–7.50 (m, 5 H, Ar- H_5) ppm.

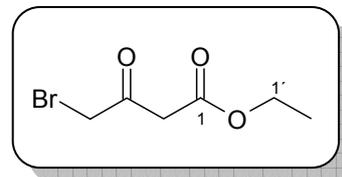
Versuche der Darstellung von (3E,5E)-6-Phenylhexa-3,5-dienal (150a) durch Oxidation

Die Oxidationsversuche mit Oxalylchlorid/DMSO, IBX sowie $\text{Pyr}\cdot\text{SO}_3$ wurden analog den für Alkohol **151** beschriebenen Versuchen durchgeführt und lieferten ebenfalls nur Gemische aus nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten.



E.3.2 Synthese der IMDA-Edukte ausgehend von Acetessigsäureethylester
4-Brom-3-oxobutansäureethylester (159)

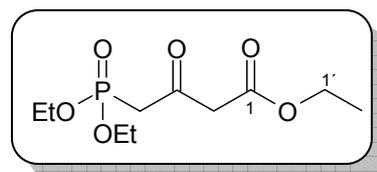
Zu Dichlormethan (1.0 l) wurde Acetessigsäureethylester (150 mL, 1.19 mol) gegeben. Bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde langsam Brom (60.5 mL, 1.19 mol) zugetropft. Anschließend ließ man die Lösung innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmen.



Bei Raumtemperatur wurde 2 h Sauerstoff durch die Reaktionsmischung geleitet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und anschließend das Rohprodukt über eine Vigreuxkolonne im Vakuum fraktionierend destilliert. Destillation bei 0.6 mbar lieferte vier Fraktionen. F₁: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 11.9 g (Edukt), F₂: $59\text{ }^{\circ}\text{C}$, 6.2 g (Gemisch aus Edukt und Produkt), F₃: $72\text{ }^{\circ}\text{C}$, 38.9 g und F₄: $81\text{ }^{\circ}\text{C}$, 134.9 g. Da die Fraktionen F₃ und F₄ zwar die Titelverbindung enthielten, jedoch verunreinigt waren, wurden beide Fraktionen vereinigt und erneut bei 0.4 mbar destilliert. F₁' : $66\text{ }^{\circ}\text{C}$, 11.2 g (Gemisch aus Edukt und Produkt), F₂' : $74\text{ }^{\circ}\text{C}$, 145.5 g (Produkt, 59%). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): Ketoform: $\delta = 1.18$ (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 3 H, 2'-H₃), 3.60 (s, 2 H, 4-H₂), 4.00 (s, 2 H, 2-H₂), 4.09 (q, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 2 H, 1'-H₂) ppm. Enolform (ca. 23%): $\delta = 1.18$ (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 3 H, 2'-H₃), 3.78 (s, 2 H, 4-H₂), 4.09 (q, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 2 H, 1'-H₂), 5.19 (s, 1 H, 2-H) 12.1 (s, 1 H, 3-OH) ppm.

4-(Diethoxyphosphoryl)-3-oxobutansäureethylester (154)

4-Brom-3-oxobutansäureethylester (**159**, 41.3 g, 198 mmol) wurde auf $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und tropfenweise mit Triethylphosphit (34.6 mL, 32.7 g, 198 mmol) versetzt.



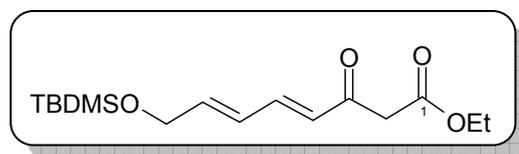
Anschließend wurde 30 min bei $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach

wurde die Reaktionsmischung mit einem Eisbad schnell auf RT gekühlt. Das entstandene Ethylbromid wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (53.3 g) wurde durch Säulenchromatographie (Pent:EE, 1:5→1:9→1:15, $R_f = 0.33$, Pent:EE, 1:5) gereinigt. Man erhielt 21 g (40%) der Titelverbindung als leicht gelbliches Öl. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.25$ (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 6 H, 2 2''-H₃), 1.31 (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 3 H, 2'-H₃), 3.26 (d, ²J_{P-H} = 22.7 Hz, 2 H, 4-H₂), 3.65 (s, 2 H, 2-H₂), 4.11 (q, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 4 H, 2 1''-H₂), 4.16 (q, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 2 H, 1'-H₂) ppm. – Alle übrigen analytischen Daten entsprachen den Literaturdaten.^[174]

Allgemeine Arbeitsvorschrift 05: HWE-Reaktion

(4*E*,6*E*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3-oxoocta-4,6-diensäureethylester (**155**)

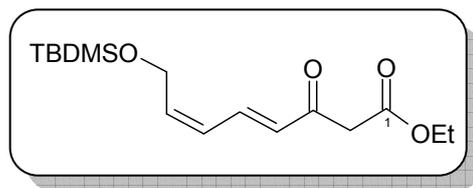
4-(Diethoxyphosphoryl)-3-oxobutansäureethyl-
 ester (**154**, 2.88 g, 10.8 mmol) wurde in THF
 (25 mL) vorgelegt und portionsweise mit NaH



(476 mg, 11.9 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) versetzt. Nach 20 min Rühren bei RT wurde auf $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und man gab *n*-BuLi (10.8 mL, 10.8 mmol, 1.00 M in Hexan) zur Reaktionslösung und ließ 10 min bei $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren. Der Aldehyd **141** (2.10 g, 10.5 mmol) wurde, gelöst in THF (10 mL), zugegeben und die resultierende Lösung 15 min bei $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Kühlbad wurde entfernt und man ließ innerhalb von 35 min auf RT erwärmen. Die gelb-orange Lösung wurde in ein Gemisch aus Eis, NH_4Cl -Lösung und Et_2O (1:1:1, 300 mL) gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser und mit NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt als oranges Öl erhalten (3.53 g). Die Titelverbindung wurde durch säulenchromatographische Reinigung (Hex:EE, 10:1) als gelbes Öl isoliert: 2.04 g (70%). $R_f = 0.52$ (Hex:EE, 5:1), 0.28 (Hex:EE, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): Ketoform: $\delta = 0.01$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.94 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 1.27 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 3 H, 2'- H_3), 3.55 (s, 2 H, 2- H_2), 4.17 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.30 (m_c, 2 H, 8- H_2), 5.87 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 14.4$ Hz, 1 H, 4-H), 6.07 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 2.4$, 13.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.25–6.50 (m, 1 H, 6-H), 7.25 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.8$, 15.1 Hz, 1 H, 5-H); Enolform, ca. 45%: $\delta = 0.01$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.94 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 1.27 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 3 H, 2'- H_3), 4.17 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, 2 H, 1'- H_2), 4.30 (m_c, 2 H, 8- H_2), 5.05 (s, 1 H, 2-H), 6.03 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 14.4$ Hz, 1 H, 4-H), 6.20–6.60 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 7.05 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.6$, 15.6 Hz, 1 H, 5-H), 11.88 (s, 1 H, OH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): Ketoform: $\delta = -5.4$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 13.7 (C-2'), 18.3 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 25.8 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 47.4 (C-2), 61.3 (C-1'), 62.8 (C-8), 126.7 (C-4), 127.9 (C-6), 139.3 (C-7), 144.3 (C-5), 157.0 (C-1), 192.2 (C-3); Enolform: $\delta = -5.4$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.1 (C-2'), 18.3 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 25.8 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 60.1 (C-1'), 63.0 (C-8), 91.3 (C-2), 124.6 (C-4), 127.6 (C-6), 136.5 (C-7), 144.0 (C-5), 167.4 (C-1), 169.3 (C-3) ppm.

(4E,6Z)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxoocta-4,6-diensäureethylester (155z)

Die Umsetzung wurde analog **AAV05** durchgeführt, als Aldehyd wurde jedoch *(Z)*-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-enal (2.67 g, 13.3 mmol) verwendet. Nach Chromatographie wurden 2.21 g

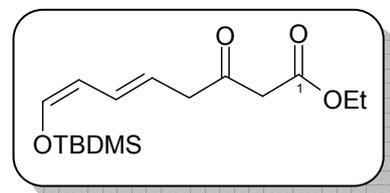


(53%) der Titelverbindung als leicht gelbes Öl erhalten. $R_f = 0.54$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): Ketoform: $\delta = 0.09$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.90 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 1.27 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 3.59 (s, 2 H, 2-H₂), 4.17 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.40–4.50 (m, 2 H, 8-H₂), 5.70–6.30 (m, 3 H, 4-H, 6-H, 7-H), 7.55 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 11.3$, 15.3 Hz, 1 H, 5-H); Enolform, ca. 45%: $\delta = 0.09$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.90 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 1.30 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 4.17 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.40–4.50 (m, 2 H, 8-H₂), 5.05 (s, 1 H, 2-H), 5.70–6.30 (m, 3 H, 4-H, 6-H, 7-H), 7.32 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 11.6$, 15.0 Hz, 1 H, 5-H), 11.88 (s, 1 H, OH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): Ketoform: $\delta = -5.4$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.1 (C-2'), 18.3 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 25.6 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 47.7 (C-2), 60.1 (C-1'), 61.4 (C-8), 126.5 (C-4), 127.2 (C-6), 139.3 (C-7), 141.5 (C-5), 167.3 (C-1), 192.1 (C-3); Enolform: $\delta = -5.4$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.1 (C-2'), 18.3 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 25.9 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 60.2 (C-1'), 65.8 (C-8), 91.9 (C-2), 129.4 (C-4), 131.6 (C-6), 137.0 (C-7), 138.7 (C-5), 169.0 (C-3), 172.7 (C-1) ppm.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 06: Dekonjugierung

(5E,7Z)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxoocta-5,7-diensäureethylester (156)

Diisopropylamin (1.55 mL, 1.12 g, 11.1 mmol) wurde in THF (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von *n*-BuLi (4.87 mL, 11.5 mmol, 2.36 M in Hexan) ließ man 30 min bei 0 °C rühren, kühlte auf



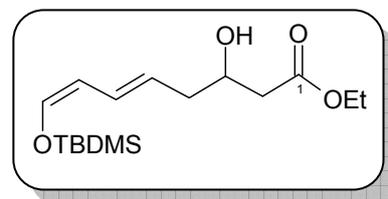
–78 °C und versetzte mit DMPU (1.63 mL, 1.73 g, 13.5 mmol). Nach 5 min Rühren bei –78 °C wurde langsam der konjugierte Ester **155** (1.05 g, 3.36 mmol) zugegeben. Die gelb-orange Lösung wurde 2.5 h bei –78 °C gerührt und anschließend durch langsame Zugabe von konzentrierter Essigsäure (1.8 mL) hydrolysiert. Nach 10 min wurde das Kühlbad entfernt und Ether (100 mL) sowie Wasser (50 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (2 × 100 mL) und anschließend die

vereinigten organischen Phasen mit NH_4Cl -Lösung (20 mL), 1 M NaHCO_3 -Lösung (30 mL), Wasser (2×50 mL) und NaCl -Lösung (25 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat erhielt man 1.07 g Rohprodukt von zufriedenstellender Reinheit, welches aufgrund der limitierten Stabilität (bei Lagerung in Reinsubstanz Zersetzung innerhalb von Tagen, teilweise Zersetzung auf Silicagel) direkt reduziert wurde. $R_f = 0.43$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.12$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.90 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 1.24 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'- H_3), 3.28 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 1.0, 7.2$ Hz, 2 H, 4- H_2), 3.44 (s, 2 H, 2- H_2), 4.15 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1'- H_2), 5.14 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8, 10.7$ Hz, 1 H, 7-H), 5.54 (dt, $J_{\text{H-H}} = 1.0, 7.3, 15.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.15 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$ Hz, 1 H, 8-H), 6.50 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 1.0, 10.7, 15.5$ Hz, 1 H, 6-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.1 (C-2'), 18.3 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 25.7 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 47.2 (C-4), 48.5 (C-2), 61.3 (C-1'), 109.6 (C-8), 119.7 (C-6), 127.9 (C-7), 140.3 (C-5), 167.1 (C-1), 201.1 (C-3) ppm. – MS (DCI, NH_3), m/z (%): 314, (55) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 326 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 676 (20).

Allgemeine Arbeitsvorschrift 07: Reduktion der β -Ketofunktion mit Natriumborhydrid

(5E,7Z)-8-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-hydroxyocta-5,7-diensäureethylester (160)

β -Ketoester **156** (1.07 g, 3.42 mmol) aus vorangegangenem Versuch wurde in p.a. Ethanol (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von NaBH_4 (64.8 mg, 1.71 mmol) wurde bei 0 °C gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde per Dünnschichtchromatographie

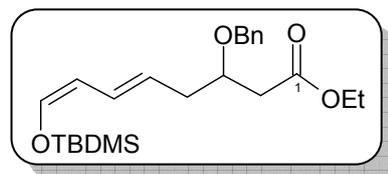


(Hex:EE, 5:1) verfolgt. Nach 10 min war der Umsatz vollständig und die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 M HCl (2.0 mL) beendet. Es wurden Pentan (50 mL) und Wasser (15 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Pentan extrahiert (2×100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M NaHCO_3 (50 mL), Wasser (2×100 mL) und NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt (898 mg) wurde aufgrund der geringen Stabilität direkt weiter umgesetzt. $R_f = 0.31$ (Hex:EE, 5:1) – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.78 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$], 1.12 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'- H_3), 2.16 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 1.0, 6.3, 7.2$ Hz, 2 H, 4- H_2), 2.27 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7, 16.3$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.38 (dd, $J_{\text{H-H}} = 3.5, 16.3$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.73 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz, 1 H, OH), 3.91 (dddt, $J_{\text{H-H}} = 3.5, 6.3, 8.7, 10.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.02

(q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 5.00 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8, 10.7$ Hz, 1 H, 7-H), 5.37 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2, 15.5$ Hz, 1 H, 5-H), 5.98 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$ Hz, 1 H, 8-H), 6.35 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 1.0, 10.7, 15.5$ Hz, 1 H, 6-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.1 (C-2'), 18.2 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.5 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 40.1 (C-4), 40.6 (C-2), 60.6 (C-1'), 67.8 (C-3), 110.1 (C-8), 124.6 (C-6), 126.4 (C-7), 139.4 (C-5), 172.8 (C-1) ppm. – MS (DCI, NH_3), m/z (%): 337 (65) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 385 (100), 667 (50).

Versuch der Darstellung von (5E,7Z)-8-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-benzyloxyocta-5,7-diensäureethylester (161)

A: Ag_2O (30 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq) wurde in Benzol (0.5 mL) suspendiert und mit Alkohol **160** (31 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq), gelöst in 1.5 mL Benzol, versetzt.

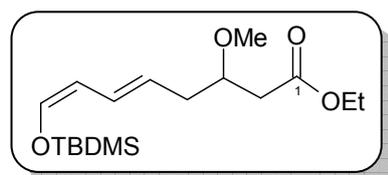


Nach Zugabe von Benzylbromid (41 mg, 0.24 mmol, 2.4 eq) ließ man 20 h bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert, der Rückstand mit Ether gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand (46 mg) enthielt nicht die Titelverbindung, sondern ausschließlich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte.

B: Alkohol **160** (60 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden nacheinander das Benzylierungsreagenz Benzyltrichloracetimidat^[125] (0.29 mmol, 1.5 eq) und TFA (46 mg, 40 mmol, 0.21 eq) zugegeben. Man ließ zunächst 3 h bei 0 °C, dann bei RT rühren. DC-Kontrolle (Hex:EE, 5:1) zeigte auch nach 20 h bei RT keinen Umsatz an. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach wässriger Aufarbeitung zeigte nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch der Darstellung von (5E,7Z)-8-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-methoxy-5,7-diensäureethylester (162)

Alkohol **160** (30 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst und mit Diazomethanlösung (1.0 mL, ca. 0.2 M) versetzt. Die gelbe Reaktionslösung wurde bei RT gerührt und der Reaktionsfortschritt per DC



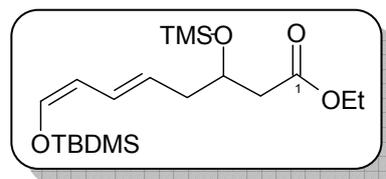
verfolgt (Hex:EE, 5:1). Da nach 2 h Rühren kein Umsatz zu erkennen war, wurde eine Spatelspitze Kieselgel und Diazomethanlösung (1 mL) zugesetzt. Nach weiteren 60 min

wurde das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand (44.5 mg) enthielt nur Edukt (50–60%) und nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 08: TMS-Schützung der β -Hydroxyfunktion

(5*E*,7*Z*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3-trimethylsilanyloxyocta-5,7-diensäureethyl-ester (**163**)

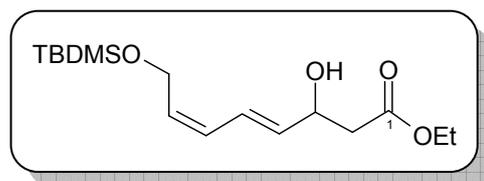
Alkohol **160** (898 mg, 2.86 mmol) wurde in Dichlormethan (20 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Triethylamin (1.98 mL, 1.44 g, 14.3 mmol) versetzt. Nach Zugabe von TMSCl (1.09 mL, 933 mg, 8.59 mmol) ließ



man 1.5 h bei 0 °C rühren. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (25 mL) beendet und das Reaktionsgemisch mit Ether (100 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ether (100 mL) und Pentan (100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit verd. NH_4Cl -Lösung (50 mL), 1 M NaHCO_3 -Lösung (50 mL), Wasser (50 mL) und NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt (1.07 g) wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EE, 8:1). Man erhielt 952 mg (86% über drei Stufen, ausgehend von konj. Ester **150**) der Titelverbindung als farbloses Öl. $R_f = 0.60$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.05 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.84 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 1.16 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'- H_3), 2.18 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 1.0, 5.9, 7.3$ Hz, 2 H, 4- H_2), 2.34 (m_c , 2 H, 2- H_2), 3.95–4.12 (m, 3 H, 3-H, 1'- H_2), 5.04 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.9, 10.7$ Hz, 1 H, 7-H), 5.39 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3, 15.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$ Hz, 1 H, 8-H), 6.35 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 1.0, 10.7, 15.5$ Hz, 1 H, 6-H) ppm. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.06$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.18 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.95 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 1.02 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'- H_3), 2.21–2.32 (m, 2 H, 4- H_2), 2.34 (m_c , 1 H, 2- H_a), 2.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2, 15.0$ Hz, 1 H, 2- H_b), 4.00 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1'- H_2), 4.30 (m_c , 1 H, 3-H), 5.27 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0, 10.5$ Hz, 1 H, 7-H), 5.60 (m_c , 1 H, 5-H), 6.09 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$ Hz, 1 H, 8-H), 6.81 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 1.0, 10.7, 15.5$ Hz, 1 H, 6-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.7$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.1 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 14.0 (C-2'), 18.1 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 25.4 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 41.4 (C-4), 42.3 (C-2), 59.7 (C-1'), 69.6 (C-3), 110.9 (C-8), 125.7 (C-6), 126.3 (C-7), 138.8 (C-5), 170.9 (C-1) ppm.

(4E,6Z)-8-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-hydroxyocta-4,6-diensäureethylester (195)

Die Reduktion wurde wie oben für den dekonjugierten β -Ketoester **156** beschrieben durchgeführt. Ausgehend von **155_Z** (579 mg, 1.84 mmol) konnten 414 mg (71%) der



Titelverbindung isoliert werden. $R_f = 0.20$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.05$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.84 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.25 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'- H_3), 2.50 (m_c, 2 H, 2- H_2), 3.00 (d_{br}, $^3J_{\text{H-H}} = 4.5$ Hz, 1 H, OH), 4.10–4.20 (m, 2 H, 8- H_2), 4.58 (m_c, 1 H, 3-H), 5.60–5.80 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 6.10–6.30 (m, 2 H, 5-H, 6-H) ppm.

E.3.3 Versuche zur Darstellung des (5E,7E)-Diensäureethylesters

Variation der Reaktionsbedingungen der Dekonjugierung

a) Variation der Temperatur

Die Dekonjugierung von **155** wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Man ließ jedoch nach der Zugabe des Esters zum frisch generierten LDA auf -40 , -20 bzw 0 °C erwärmen. Nach einer Stunde Rühren bei der jeweiligen Temperatur wurde die Reaktion erneut auf -78 °C gekühlt und dann wie oben beschrieben hydrolysiert und aufgearbeitet. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigten alle nicht das gewünschte, sondern das dekonjugierte (5E,7Z)-Isomer als Hauptprodukt.

b) Variation der Base

A: Der konjugierte Ester **155** (118 mg, 378 μmol) wurde in THF (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von NaH (16 mg, 400 μmol , 60% in Mineralöl) wurde 20 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde auf -78 °C gekühlt und mit *n*-BuLi (418 μmol , 1.63 M in Hexan) versetzt. Man ließ eine Stunde bei -78 °C rühren. $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie nach wässriger Aufarbeitung (siehe oben) zeigte nur konjugiertes Edukt.

B: Die Dekonjugierung wurde wie unter **A** beschrieben durchgeführt, allerdings wurden zusätzlich 4 eq HMPA zugegeben. $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie nach wässriger Aufarbeitung (siehe oben) zeigte nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte.

c) Bestrahlung

Der dekonjugierte (5*E*,7*Z*)-Ester **156** (125–160 μmol) wurde in Pentan (50 mL) gelöst und unter Wasserkühlung entweder in einer Quarzglasapparatur mit dem Licht einer Quecksilberdampf Lampe (250 W) oder unter Rückfluss in einem Kolben mit dem Licht einer Osram Ultra Vitallux (120 W) Lampe bestrahlt. Die Reaktionszeiten wurden von 5 min bis 24 h variiert. Bei allen Versuchen zeigten sich in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren entweder nur das (5*E*,7*Z*)-Edukt oder nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte.

d) Reaktion mit $\text{NpCr}(\text{CO})_3$ ^[175]

β -Ketoester **155_Z** (546 mg, 174 μmol) bzw. β -Hydroxyester **195** (575 mg, 182 μmol) wurden in Aceton (3.0 ml) gelöst und mit $\text{NpCr}(\text{CO})_3$ (0.2 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde entgast (drei freeze-pump-Zyklen) und dann bei RT gerührt. Nach Reaktionszeiten von bis zu 16 h wurde filtriert und eingengt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigten nur Edukt.

e) Isomerisierung mit Iod

Der dekonjugierte (5*E*,7*Z*)-Ester **156** (502 mg, 159 μmol) wurde in Pentan gelöst und mit einer Spatelspitze Iod versehen. Man ließ bei RT rühren. DC-Kontrolle (Hex:EE, 5:1) zeigte keinen Umsatz an. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach wässriger Aufarbeitung war aufgrund einer *sehr* starken Linienverbreiterung nicht auswertbar. Eine zusätzliche Kontrolle per DC ließ keine isolierbaren Verbindungen erkennen.

Versuch der TMS-Enoletherbildung von 155 und anschließende Dekonjugierung

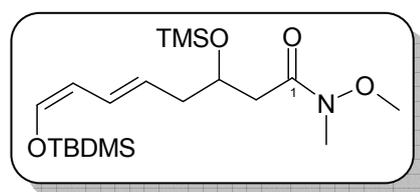
A: Der konjugierte Ester **155** (600–700 μmol) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Triethylamin (3.00 eq) und TMSCl (1.05 eq) wurde zunächst 20 min bei 0 °C, dann bei RT gerührt. DC-Kontrolle zeigte nur Spuren des TMS-geschützten Produktes. Da auch weitere Zugabe von NEt_3 und TMSCl den Umsatz nicht weiter erhöhte, wurde die Reaktion nach 6 h wässrig aufgearbeitet. Sauberes Edukt wurde zu 90% zurückgewonnen.

B: Der konjugierte Ester **155** (678 μmol) wurde in THF (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von NaH (1.20 eq) wurde 20 min bei 0 °C gerührt und dann TMSCl (1.05 eq) zugegeben. DC-Kontrolle zeigte nach 1.5 h Rühren bei 0 °C unvollständigen Umsatz. Auch durch erneute Zugabe von NaH (1.20 eq) und TMSCl (0.50 eq) konnte der Umsatz (ca. 60 % laut DC) nicht erhöht werden. Die Reaktionslösung wurde zu einer bei –78 °C gerührten Lösung von LDA (2.20 eq) in THF (10 mL) gegeben. Nach 1 h Rühren bei –78 °C wurde wässrig aufgearbeitet. Der Rückstand (256 mg) enthielt nur das dekonjugierte (5*E*,7*Z*)-Isomer sowie das konjugierte Edukt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 09: Weinreb-Amid-Bildung

(5*E*,7*Z*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3-trimethylsilanyloxyocta-5,7-diensäure-*N*-methoxy-*N*-methyamid (**164**)

Der geschützte β -Silanoxyester **163** (540 mg, 1.40 mmol) wurde in THF (10 mL) gelöst, auf –30 °C gekühlt und mit *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (272 mg, 279 mmol) versetzt. Zur



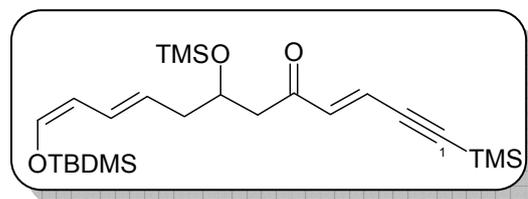
Suspension wurde innerhalb von 15 min *iso*-Propylmagnesiumbromid (3.70 mL, 5.59 mmol, 1.51 M in THF) gegeben. Man ließ 30 min rühren, wobei sich die Lösung auf –15 °C erwärmte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet und das Kühlbad entfernt. Nachdem die Reaktion RT erreicht hatte, wurden Wasser (20 mL) und Ether (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Pentan (2 \times 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M NaHCO_3 -Lösung (15 mL), Wasser (2 \times 20 mL), NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man erhielt 562 mg (100%) der Titelverbindung als

farbloses Öl, welches aufgrund der mäßigen Stabilität direkt weiter umgesetzt wurde. $R_f = 0.31$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.00$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.18 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.89 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 2.37 (dd, $J_{\text{H-H}} = 5.7, 12.7$ Hz, 2 H, 4- H_2), 2.38 (m_c , 1 H, 2- H_a), 2.79 (m_c , 1 H, 2- H_b), 2.87 (s, 3 H, NCH_3), 3.10 (s, 3 H, OCH_3) 4.50 (m_c , 1 H, 3-H), 5.25 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8, 10.7$ Hz, 1 H, 7-H), 5.66 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3, 15.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.04 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$ Hz, 1 H, 8-H), 6.82 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.7, 15.5$ Hz, 1 H, 6-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, C_6D_6): $\delta = -5.5$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.5 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 18.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 31.8 (NCH_3), 39.8 (C-4), 42.0 (C-2), 60.7 (OCH_3), 69.8 (C-3), 111.4 (C-8), 126.4 (C-6), 126.7 (C-7), 139.0 (C-5), 172.3 (C-1) ppm. – MS (DCI, NH_3), m/z (%):) 276 (50), 331 (100) [$\text{M} - \text{TMS} + \text{H}$] $^+$, 420 (80) [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$, 697 (35).

Allgemeine Arbeitsvorschrift 10 – Alkylierung des Weinreb-Amids

(3E,9E,11Z)-12-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-trimethylsilyl-7-trimethylsilyloxy-dodeca-3,9,11-trien-1-in-5-on (165)

(E)-4-Brom-1-trimethylsilylbut-3-en-1-in (166, 60.3 mg, 297 μmol) wurde in Ether (4.0 mL) gelöst, auf -78°C gekühlt und langsam mit *t*-BuLi (324 μl , 528 μmol , 1.63 M in Pentan)



versetzt. Nach 1 h 15 min Rühren bei -78°C wurde das Amid **164** (53.0 mg, 132 μmol), gelöst in Ether (4.0 mL), zugetropft. Nach 2 h 45 min Rühren bei -78°C war der Umsatz vollständig und das Reaktionsgemisch wurde auf ein Gemisch aus NH_4Cl -Lösung und Ether (1:1, 100 mL) gegossen. Die Lösung wurde bei RT solange gerührt, bis sie klar war (10 min), dann wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ether (2 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M NaHCO_3 (15 mL), Wasser (20 mL) und NaCl -Lösung (15 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 72 mg Rohprodukt, welches säulenchromatographisch aufgereinigt wurde (Flash, Hex:EE, 18:1). Man erhielt 30 mg (49%) der Titelverbindung als farbloses Öl. $R_f = 0.56$ (Hex:EE, 18:1). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0.00$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.10 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.18 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.88 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 2.20 (m_c , 2 H, 8- H_2), 2.50 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.5, 15.1$ Hz, 1 H, 6- H_a), 2.65 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9, 15.1$ Hz, 1 H, 6- H_b), 4.14 (m_c , 1 H, 7-H), 5.09 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8, 10.7$ Hz, 1 H, 11-H), 5.43 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3, 15.5$ Hz, 1 H, 9-H), 6.09 (d, $^3J_{\text{H-H}}$

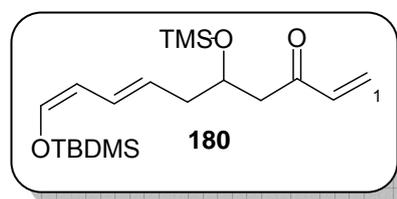
$\delta_{\text{H}} = 5.8$ Hz, 1 H, 12-H), 6.38 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.7$, 15.5 Hz, 1 H, 10-H), 6.45 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.53 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 1 H, 4-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -5.4$ [Si(CH₃)₂], -0.5 [Si(CH₃)₃], 0.2 [Si(CH₃)₃], 18.5 [SiC(CH₃)₃], 25.7 [SiC(CH₃)₃], 41.8 (C-8), 48.4 (C-6), 69.6 (C-7), 102.2 (C-1), 105.8 (C-2), 110.6 (C-12), 122.8 (C-3), 125.6 (C-4), 126.4 (C-10), 139.2 (C-11), 139.4 (C-9), 198.1 (C-5) ppm. – MS (ESI), m/z (%): 327 (25), 466 (100) [M + H]⁺, 489 (60) [M + Na]⁺, 687 (35), 932 (12).

(7E,9Z)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(trimethylsilyloxy)deca-1,7,9-trien-3-on (180)

*(5E,7Z)-8-(t-Butyldimethylsilyloxy)octa-5,7-diensäure-
N-methoxy-N-methylamid (164*, 218 mg, 543 μmol)

wurde in THF (40 ml) gelöst und auf -30°C gekühlt.

Dann wurde Vinylmagnesiumbromid (1.56 ml, 1.2 mmol,



0.78 M in THF) zugetropft und 30 min gerührt. Da der Umsatz noch unvollständig war,

wurde noch viermal Vinylmagnesiumbromid (150 μl , 120 μmol , 0.78 M in THF)

zugegeben und jeweils 30 min gerührt, bis kein Edukt mehr vorhanden war. Die Reaktion

wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (1 mL) beendet und die wässrige Phase mit

CH_2Cl_2 (2×40 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 -

Lösung (40 ml), Wasser (40 ml) und NaCl -Lösung (40 ml) gewaschen und über Na_2SO_4

getrocknet ($m_{\text{Roh}} = 179$ mg). Durch säulenchromatographische Reinigung (Hex:EE, 5:1)

erhielt man 82.5 mg (41%) der Titelverbindung und 47.4 mg (29%) des Alkohols **177**. –

176: $R_f = 0.50$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ [s, 9 H, Si(CH₃)₃],

0.14 [s, 6 H, Si(CH₃)₂], 0.92 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 2.26 (m_c, 2 H, 6-H₂), 2.58 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$,

21.0 Hz, 1 H, 4-H), 2.79 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$, 21.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.22 (m_c, 1 H, 5-H), 5.12 (dd,

$^3J_{\text{H-H}} = 0.6$, 12.0 Hz, 1 H, 10-H), 5.48 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$, 15.0 Hz, 1 H, 7-H), 5.82 (dd, $^3J_{\text{H-H}} =$

3.0, 12.0 Hz, 1 H, 1-H), 6.10 (m_c, 1 H, 8-H), 6.18 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 3.0$, 18.0 Hz, 1 H, 1-H), 6.33

(dd, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0$, 18.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.42 (m_c, 1 H, 9-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz,

CDCl_3): $\delta = 0.2$ [Si(CH₃)₃], 1.0 [Si(CH₃)₂], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 25.6 [SiC(CH₃)₃], 41.6

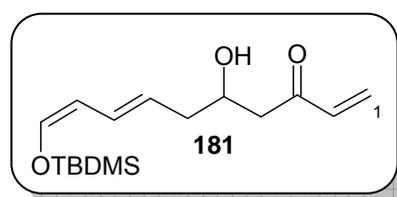
(C-6), 46.7 (C-4), 69.3 (C-5), 110.4 (C-9), 125.4 (C-7), 126.1 (C-8), 128.5 (C-1), 137.4 (C-

2), 139.1 (C-10), 199.8 (C-3) ppm. – MS (ESI), m/z (%):

179 (28), 391 (100) [M + Na]⁺, 392 (33), 409 (12), 423

(9), 497 (15), 565 (14), 567 (12), 656 (10). – Daten für

177: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.15$ [s, 9 H,

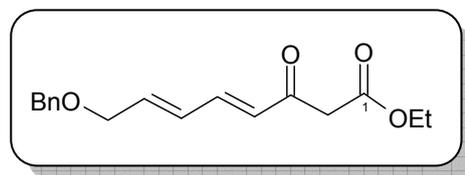


Si(CH₃)₃], 0.92 [s, 6 H, Si(CH₃)₂], 2.30 (m_c, 2 H, 6-H₂), 2.67 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$, 18.0 Hz, 1 H,

4-H), 2.78 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0, 18.0$ Hz, 1 H, 4-H), 2.98 (s, 1 H, OH), 4.06–4.20 (m, 1 H, 5-H), 5.13 (dd, $J = 0.6, 12.0$ Hz, 1 H, 10-H), 5.51 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0, 15.0$ Hz, 1 H, 7-H), 5.86 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 3.0, 12.0$ Hz, 1 H, 1-H), 6.11 (m_c, 1 H, 8-H), 6.21 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 3.0, 18.0$ Hz, 1 H, 1-H), 6.33 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 18.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.48 (m_c, 1 H, 9-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.0$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 25.6 [$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 40.1 (C-6), 45.1 (C-4), 67.5 (C-5), 110.2 (C-9), 124.9 (C-7), 126.4 (C-8), 129.1 (C-1), 136.7 (C-2), 139.4 (C-10), 201.1 (C-3) ppm. – MS (ESI), m/z (%): 319 (100) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 320 (19), 351 (9), 397 (8), 615 (36) [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 616 (13).

(4E,6E)-8-Benzyloxy-3-oxoocta-4,6-diensäureethylester (171)

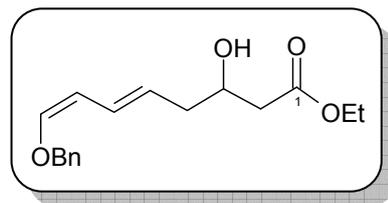
Die Umsetzung wurde analog **AAV05** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Ethyl 4-(Diethoxyphosphoryl)-3-oxobutanoat (**154**, 10.1 g, 37.8 mmol), NaH (1.66 g, 41.4 mmol, 60% in



Mineralöl), *n*-BuLi (13.7 mL, 36.0 mmol, 2.63 M in Hexan), *E*-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-al (6.00 g, 34.0 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Säule: 7 × 24 cm, Hex:EE, 5:1, $R_f = 0.36$) gereinigt. Man erhielt 7.35 g (75%) der Titelverbindung als gelbes Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Ketoform: $\delta = 1.27$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 3.59 (s, 2 H, 2-H₂), 4.20 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.55 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.5$ Hz, 2 H, 8-H₂), 5.06 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.90 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 15.3$ Hz, 1 H, 4-H), 6.09 (dt, 1 H, $^3J_{\text{H-H}} = 5.5, 15.4$ Hz, 7-H), 6.42 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.5, 15.4$ Hz, 1 H, 6-H), 7.06 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.5, 15.3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.27–7.40 (m, 5 H, Ar-H); Enolform: $\delta = 1.29$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 4.21 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.55 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.5$ Hz, 2 H, 8-H₂), 5.06 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.21 (s, 1 H, 2-H), 6.23 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 15.5$ Hz, 1 H, 4-H), 6.28 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 4.5, 13.6$, 1 H, 7-H), 6.45 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.7, 13.6$, 1 H, 6-H), 7.20 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.7, 15.5$, 1 H, 5-H), 7.27–7.40 (m, 5 H, Ar-H), 11.9 (s, 1 H, OH) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): Ketoform: $\delta = 14.1$ (C-2'), 41.5 (C-2), 47.4 (C-1'), 69.5 (C-8), 72.7 (CH₂Ph), 127.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 128.3 (C-7), 128.4 (C-6), 130.3 (C-4), 141.2 (C-Ar), 144.5 (C-5), 167.7 (C-1), 192.4 (C-3); Enolform: $\delta = 14.1$ (C-2'), 61.4 (C-1'), 70.0 (C-8), 72.4 (CH₂Ph), 91.7 (C-2), 125.3 (C-4), 127.3, (C-Ar), 138.5 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 130.2 (C-7), 136.7 (C-6), 138.8 (C-5), 138.2 (C-Ar), 169.6 (C-1), 173.7 (C-3) ppm. – MS (ESI), m/z (%): pos: 311 (40) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 599 (100) [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$; neg: 288 (40) [$\text{M} - \text{H}$] $^-$, 597 (79) [$2\text{M} - 2\text{H} + \text{Na}$] $^-$, 907 (100) [$3\text{M} - 4\text{H} + 2\text{Na}$] $^-$.

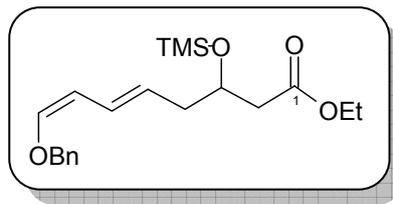
(5E,7Z)-8-Benzyloxy-3-hydroxyocta-5,7-diensäureethylester (171a)

Eine LDA-Lösung in THF wurde hergestellt, indem man bei 0 °C *n*-BuLi (2.20 mL, 5.79 mmol, 2.63 M in Hexan) zu einer Lösung von Diisopropylamin (800 μ L, 580 mg, 5.71 mmol) und THF (30 mL) gab und 15 min unter N₂-Atmosphäre rührte. Es wurde auf -78 °C gekühlt, langsam wasserfreies HMPA (1.20 mL, 1.24 g, 6.90 mmol) zugetropft und 30 min bei -78 °C gerührt. Nach Zugabe von 8-Benzyloxy-3-oxoocta-4,6-diensäureethylester (**171**, 510 mg, 1.75 mmol) wurde 2.5 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde nach DC-Kontrolle (Hex:EE, 5:1) mit Essigsäure (1.00 mL, 1.05 g, 17.5 mmol) versetzt und anschließend 5 min gerührt, das Kühlbad wurde entfernt und man ließ 15 min aufwärmen. Anschließend wurde Wasser (30 mL) zugegeben und 10 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Pentan (3 \times 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M NaHCO₃-Lösung (100 mL), Wasser (5 \times 100 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das instabile Produkt (460 mg, 1.61 mmol) wurde direkt weiter umgesetzt und dafür in Ethanol (3 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumborhydrid (30.8 mg, 810 μ mol) wurde zugegeben und man rührte 40 min. Die Reaktionsmischung wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) versetzt und man extrahierte mit Diethylether (3 \times 30 mL). Nach Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL), Wasser (50 mL) und Natriumchlorid-Lösung (50 mL) wurde über Natriumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch (2 \times 23 cm, Hex:EE, 5:1) gereinigt. Man erhielt ausgehend vom konj. Ester **171** über zwei Stufen 195 mg (39%) der Titelverbindung als farbloses Öl. R_f = 0.19 (Hex:EE, 5:1). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (t, ³ J_{H-H} = 7.2 Hz, 3 H, 2'-H₃), 2.26–2.55 (m, 4 H, 2-H₂, 4-H₂), 2.50 (s, 1 H, OH), 4.06 (m_c, 1 H, 3-H), 4.16 (q, ³ J_{H-H} = 7.2 Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.85 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.09 (dd, ³ J_{H-H} = 6.3, 11.4 Hz, 1 H, 7-H), 5.54 (ddd, ³ J_{H-H} = 7.3, 7.4, 15.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.00 (d, ³ J_{H-H} = 6.3 Hz, 1 H, 8-H), 6.52 (dd, ³ J_{H-H} = 11.4, 15.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.27–7.40 (m, 5 H, Ar-H) ppm. – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (C-2'), 40.0 (C-2), 40.6 (C-4), 60.6 (C-1'), 67.8 (C-3), 74.1 (CH₂Ph), 107.3 (C-7), 125.4 (C-Ar), 127.1 (C-8), 127.2 (C-6), 128.4 (C-Ar), 128.9 (C-5), 137.3 (C-Ar), 145.3 (C-Ar), 173.7 (C-1) ppm.



(5E,7Z)-8-Benzyloxy-3-trimethylsilanyloxyocta-5,7-diensäureethylester (174)

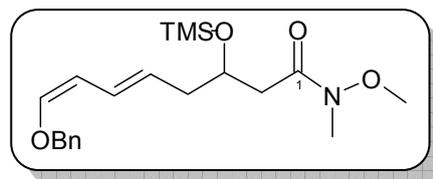
Die Umsetzung wurde analog **AAV08** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Alkohol **171a** (4.50 g, 15.5 mmol), Triethylamin (10.8 mL, 7.84 g, 77.5 mmol), TMSCl (5.90 mL, 5.05 g, 46.5 mmol). Das Rohprodukt



(5.40 g) wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt 1.72 g (31%) der Titelverbindung als gelbes Öl. $R_f = 0.35$ (Hex:EE, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.12$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.26 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'- H_3), 2.20–2.35 (m, 2 H, 4- H_2), 2.39–2.50 (m, 2 H, 2- H_2), 4.05–4.25 (m, 3 H, 3-H, 1'- H_2), 4.84 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.09 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2, 10.9$ Hz, 1 H, 7-H), 5.52 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4, 15.1$ Hz, 1 H, 5-H), 5.98 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.9, 15.4$ Hz, 1 H, 6-H), 7.27–7.45 (m, 5 H, Ar-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.2$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 14.2 (C-2'), 41.3 (C-2), 42.5 (C-4), 60.3 (C-1'), 69.6 (C-3), 74.0 (CH_2Ph), 107.2 (C-7), 125.9 (C-8), 126.0 (C-Ar), 127.3 (C-6), 127.9 (C-Ar), 128.5 (C-5), 137.2 (C-Ar), 144.6 (C-Ar), 171.8 (C-1) ppm.

(5E,7Z)-8-Benzyloxy-3-trimethylsilyloxyocta-5,7-diensäure-N-methoxy-N-methylamid (174a)

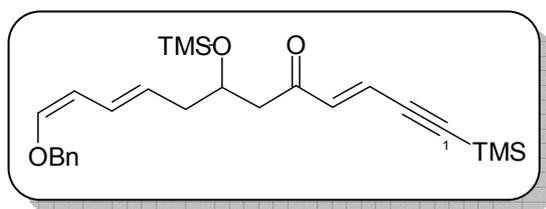
Die Umsetzung wurde analog **AAV09** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Ester **174** (704 mg, 1.94 mmol), N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (379 mg, 3.88 mmol), *i*-PrMgBr (5.14 mL, 7.77 mmol,



1.51 M in THF). Das Rohprodukt (709 mg) wurde aufgrund der geringen Stabilität der Titelverbindung direkt weiter umgesetzt. $R_f = 0.25$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.12$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 2.20–2.35 (m, 2 H, 4- H_2), 2.39–2.50 (m, 2 H, 2- H_2), 3.15 (s, 3 H, NCH_3), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 4.20–4.30 (m, 3 H, 3-H, 1'- H_2), 4.85 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.10 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2, 10.8$ Hz, 1 H, 7-H), 5.52 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4, 15.1$ Hz, 1 H, 5-H), 5.98 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.8, 15.4$ Hz, 1 H, 6-H), 7.30–7.40 (m, 5 H, Ar-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.2$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 31.8 (NCH_3), 39.4 (C-2), 41.4 (C-4), 61.2 (NOCH_3), 69.6 (C-3), 74.0 (CH_2Ph), 107.3 (C-7), 126.5 (C-8), 127.3 (C-Ar), 127.5 (C-6), 127.9 (C-Ar), 128.4 (C-5), 137.3 (C-Ar), 144.5 (C-Ar), 172.4 (C-1) ppm.

(3E,9E,11Z)-12-Benzyloxy-1-trimethylsilylanyl-7-trimethylsilyloxydodeca-3,9,11-trien-1-in-5-on (177)

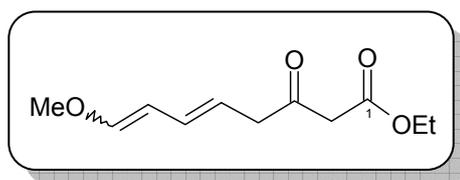
Die Umsetzung wurde analog **AAV10** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Amid **174a** (374 mg, 990 μmol), Bromid **166** (453 mg, 2.23 mmol), *t*-BuLi



Das Rohprodukt (709 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt und man erhielt 47 mg (11%) der Titelverbindung als farbloses Öl. $R_f = 0.36$ (Hex:EE, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.07$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.22 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 2.27 (m_c, 2 H, 8- H_2), 2.54 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.3, 15.1$ Hz, 1 H, 6- H_a), 2.73 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0, 15.1$ Hz, 1 H, 6- H_b), 4.21 (m_c, 1 H, 7-H), 5.08 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2, 10.8$ Hz, 1 H, 11-H), 5.50 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6, 15.3$ Hz, 1 H, 9-H), 5.98 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1 H, 12-H), 6.45 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 0.8, 10.8, 15.3$ Hz, 1 H, 10-H), 6.51 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.60 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.30–7.40 (m, 5 H, Ar-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.4$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.2 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 41.5 (C-8), 48.1 (C-6), 69.3 (C-7), 74.1 (CH_2Ph), 101.9 (C-2), 106.0 (C-1), 107.2 (C-12), 122.5 (C-3), 125.9 (C-4), 126.0 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.5 (C-10), 137.2 (C-11), 138.9 (C-9), 144.7 (C-Ar), 198.1 (C-5) ppm.

(5E,7E/Z)-8-Methoxy-3-oxoocta-5,7-diensäureethylester (182)

Die Umsetzung wurde analog **AAV05** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Aldehyd **168** (3.39 g, 33.2 mmol, Isomerengemisch *E:Z* ~1:3), 4-(Diethoxyphosphoryl)-3-oxobutansäureethylester

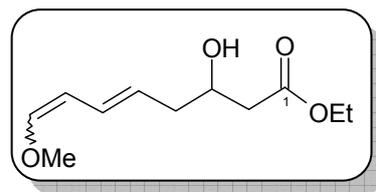


(**154**, 9.82 g, 36.9 mmol), NaH (974 mg, 40.6 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl), *n*-BuLi (15.8 mL, 36.9 mmol, 2.33 M in Hexan). Das Produkt (46%, 3.22 g) wurde nach Säulenchromatographie (Hex:EE, 10:1) als komplexes Gemisch der *E/Z*-Isomere der Doppelbindung aus dem Aldehyd sowie den jeweiligen Keto-Enol-Tautomeren erhalten. Dieses Isomerengemisch wurde direkt in der anschließenden Dekonjugierung nach **AAV06** umgesetzt. Man erhielt so das dekonjugierte Produkt **170a** (3.15 g) welches aufgrund der mäßigen Stabilität ohne weitere Reinigung in der folgenden Reduktion eingesetzt wurde. $R_f = 0.20\text{--}0.30$ (Hex:EE, 10:1); $R_f = 0.24$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):

(*E/Z*)-Isomer: $\delta = 1.21$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 3.22 (m_c, 2 H, 4-H₂), 3.41 (s, 2 H, 2-H₂), 3.51 (s, 3 H, OCH₃), 4.12 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 5.00 (m_c, 1 H, 7-H), 5.40–5.60 (m, 1 H, 5-H), 5.84 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.39 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.6, 16.0$ Hz, 1 H, 6-H); (*E/E*)-Isomer: $\delta = 1.21$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 3.22 (m_c, 2 H, 4-H₂), 3.41 (s, 2 H, 2-H₂), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 4.12 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 5.40–5.60 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 5.82 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.7, 15.1$ Hz, 1 H, 6-H), 6.55 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 12.5$ Hz, 1 H, 8-H) ppm. – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): (*E/Z*)-Isomer: $\delta = 13.9$ (C-2'), 46.7 (C-4), 48.4, (C-2), 59.9 (OCH₃), 61.2 (C-1'), 105.6 (C-8), 120.1 (C-6), 131.1 (C-7), 151.3 (C-5), 167.0 (C-1), 201.1 (C-3); (*E/E*)-Isomer: $\delta = 13.9$ (C-2'), 46.9 (C-4), 48.4 (C-2), 56.2 (OCH₃), 61.2 (C-1'), 104.7 (C-8), 118.0 (C-6), 127.5 (C-7), 147.3 (C-5), 167.0 (C-1), 201.1 (C-3) ppm.

(*5E,7E/Z*)-8-Methoxy-3-hydroxyocta-5,7-diensäureethylester (**182a**)

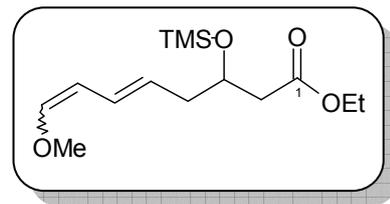
Die Umsetzung wurde analog **AAV07** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: β -Ketoester **166** (1.94 g, 9.14 mmol), NaBH₄ (173 mg, 4.57 mmol). Das Rohprodukt (1.53 g) zeigte ein Isomerenverhältnis von



(*E/E*):(*E/Z*) ~0.75:1 und wurde aufgrund der geringen Stabilität der Titelverbindung ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt. $R_f = 0.08$ (Hex:EE, 5:1). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): (*E/Z*)-Isomer: $\delta = 1.23$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 2.24 (m_c, 2 H, 4-H₂), 2.37 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.5, 16.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.48 (dd, $J_{\text{H-H}} = 3.8, 16.2$ Hz, 1 H, 2-H_b), 3.06 (s_{br}, 1 H, OH), 3.54 (s, 3 H, 3-H), 4.12 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 5.01 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2, 10.9$ Hz, 1 H, 7-H), 5.35–5.65 (m, 1 H, 5-H), 5.81 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.38 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.9, 15.5$ Hz, 1 H, 6-H); (*E/E*)-Isomer: $\delta = 1.23$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 2.24 (m_c, 2 H, 4-H₂), 2.37 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5, 16.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.48 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 3.8, 16.2$ Hz, 1 H, 2-H_b), 3.06 (s_{br}, 1 H, OH), 3.62 (s, 3 H, 3-H), 4.12 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 5.31–5.59 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 5.95 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.2, 14.9$ Hz, 1 H, 6-H), 6.52 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 12.5$ Hz, 1 H, 8-H) ppm. – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): (*E/Z*)-Isomer: $\delta = 14.1$ (C-2'), 40.0 (C-4), 40.6 (C-2), 59.9 (OCH₃), 60.6 (C-1'), 67.8 (C-3), 106.3 (C-8), 125.1 (C-6), 126.1 (C-7), 146.5 (C-5), 172.8 (C-1); (*E/E*)-Isomer: $\delta = 14.1$ (C-2'), 39.9 (C-4), 40.0 (C-2), 56.2 (OCH₃), 60.6 (C-1'), 67.8 (C-3), 105.2 (C-8), 123.0 (C-6), 129.6 (C-7), 150.1 (C-5), 172.8 (C-1) ppm.

(5E,7E/Z)-8-Methoxy-3-trimethylsilyloxyocta-5,7-diensäureethylester (173)

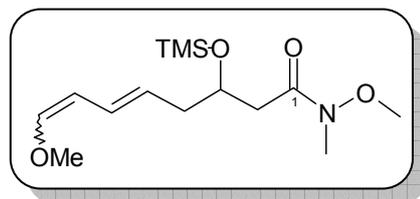
Die Umsetzung wurde analog **AAV08** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Alkohol **182a** (1.49 g, 6.95 mmol), Triethylamin (4.85 mL, 3.52 g, 34.8 mmol), TMSCl (2.65 mL, 2.27 g, 20.9 mmol). Das Rohprodukt (2.27 g) zeigte ein Isomerenverhältnis von (*E/E*):(*E/Z*)



~0.75:1 und wurde säulenchromatographisch (Hex:EE, 5:1) aufgereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (1.61 g, 60% über drei Stufen) als farbloses Öl. $R_f = 0.50$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): (*E/Z*)-Isomer: $\delta = 0.07$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.22 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 2.22 (m_c, 2 H, 4-H₂), 2.35–2.50 (m, 1 H, 2-H_a), 2.40–2.60 (m, 1 H, 2-H_b), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), H, 3-H, 1'-H₂), 4.99 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2, 10.9$ Hz, 1 H, 7-H), 5.35–5.65 (m, 1 H, 5-H), 5.80 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.34 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.9, 15.5$ Hz, 1 H, 6-H); (*E/E*)-Isomer: $\delta = 0.07$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.22 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 2.22 (m_c, 2 H, 4-H₂), 2.35–2.50 (m, 1 H, 2-H_a), 2.40–2.60 (m, 1 H, 2-H_b), 3.53 (s, 3 H, OCH₃), 4.10 (m_c, 3 H, 3-H, 1'-H₂), 5.35–5.65 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 5.89 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.5, 15.2$ Hz, 1 H, 6-H), 6.51 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 12.5$ Hz, 1 H, 8-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): (*E/Z*)-Isomer: $\delta = 0.1$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 14.1 (C-2'), 41.3 (C-4), 42.4 (C-2), 59.9 (OCH₃), 60.2 (C-1'), 69.6 (C-3), 106.5 (C-8), 125.7 (C-6), 146.2 (C-5), 150.3 (C-7), 171.8 (C-1); (*E/E*)-Isomer: $\delta = 0.1$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 14.1 (C-2'), 41.2 (C-4), 42.4 (C-2), 56.9 (OCH₃), 60.2 (C-1'), 69.5 (C-3), 105.3 (C-8), 123.6 (C-6), 129.2 (C-7), 150.3 (C-5), 172.8 (C-1) ppm.

(5E,7Z/E)-8-Methoxy-3-trimethylsilyloxyocta-5,7-diensäure-N-methoxy-N-methylamid (173a)

Die Umsetzung wurde analog **AAV09** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Ester **173** (167 mg, 583 μmol), N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (114 mg, 1.17 mmol), *i*-PrMgBr (1.63 mL, 2.33 mmol, 1.43 M in THF). Das Rohprodukt (167 mg) wurde

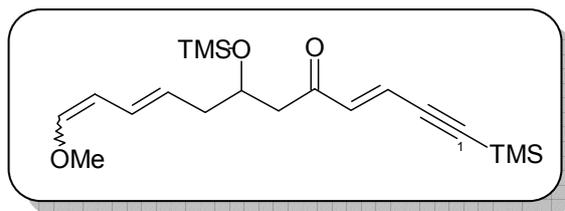


aufgrund der geringen Stabilität der Titelverbindung ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt. $R_f = 0.13$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): (*E/Z*)-Isomer: $\delta = 0.04$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 2.22 (m_c, 2 H, 4-H₂), 2.36 (m_c, 1 H, 2-H_a), 2.66 (m_c, 1 H, 2-H_b), 3.13 (s, 3 H, NCH₃), 3.58 (s, 3 H, NOCH₃), H, 3-H), 4.98 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2, 11.0$ Hz, 1 H,

7-H), 5.31–5.56 (m, 1 H, 5-H), 5.77 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.32 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 1.0$, 10.9, 15.5 Hz, 1 H, 6-H); (*E/E*)-Isomer: $\delta = 0.05$ [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 2.22 (m_c, 2 H, 4-H₂), 2.36 (m_c, 1 H, 2-H_a), 2.66 (m_c, 1 H, 2-H_b), 3.13 (s, 3 H, OCH₃), 3.52 (s, 3 H, NOCH₃), 4.10 (s, 3 H, 3-H), 5.35–5.65 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 5.89 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.5$, 15.2 Hz, 1 H, 6-H), 6.51 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 12.5$ Hz, 1 H, 8-H) ppm. – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): (*E/Z*)-Isomer: $\delta = 0.1$ [Si(CH₃)₃], 31.8 (NCH₃), 39.3 (C-4), 41.4 (C-2), 59.9 (OCH₃), 61.2 (NOCH₃), 69.5 (C-3), 106.6 (C-8), 125.5 (C-6), 128.9 (C-5), 146.0 (C-7), 172.4 (C-1); (*E/E*)-Isomer: $\delta = 0.1$ [Si(CH₃)₃], 31.8 (NCH₃), 39.3 (C-4), 41.3 (C-2), 56.2 (OCH₃), 61.2 (NOCH₃), 69.6 (C-3), 105.4 (C-8), 124.1 (C-6), 126.3 (C-7), 150.0 (C-5), 172.4 (C-1) ppm.

(3E,9E,11Z/E)-12-Methoxy-1-trimethylsilyl-7-trimethylsilyloxydodeca-3,9,11-trien-1-in-5-on (**176**)

Die Umsetzung wurde analog **AAV10** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Das aus **173** gewonnene Amid **173a** (164 mg, 544 μ mol), Bromid **166** (249 mg, 1.22 mmol), *t*-BuLi (1.67 mL,

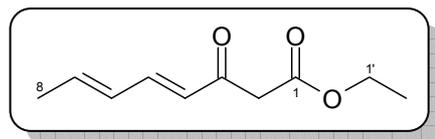


2.18 mmol, 1.30 M in Pentan). Das Rohprodukt (197 mg) wurde säulenchromatographisch (Hex:EE, 10:1) gereinigt und man erhielt 78 mg (37%) der Titelverbindung als farbloses Öl. $R_f = 0.35$ (Hex:EE, 10:1). – ¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): (*E/Z*)-Isomer: $\delta = 0.04$ [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 0.20 [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 2.20 (m_c, 2 H, 8-H₂), 2.55 (dd, $J_{\text{H-H}} = 4.1$, 15.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.67 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.0$, 15.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.54 (s, 3 H, OCH₃), 4.16 (m_c, 1 H, 7-H), 5.01 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$, 10.8 Hz, 1 H, 11-H), 5.40 (m_c, 1 H, 9-H), 5.84 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, 1 H, 12-H), 6.32 (dd, $J_{\text{H-H}} = 10.8$, 15.5 Hz, 1 H, 10-H), 6.49 (d, $J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.56 (d, $J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 1 H, 4-H); (*E/E*)-Isomer: $\delta = 0.04$ [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 0.20 [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 2.20 (m_c, 2 H, 8-H₂), 2.53 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.1$, 15.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.66 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$, 15.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 4.16 (m_c, 1 H, 7-H), 5.44–5.54 (m, 2 H, 11-H, 9-H), 5.91 (dd, $J_{\text{H-H}} = 10.6$, 15.0 Hz, 1 H, 10-H), 6.49 (d, $J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.53 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 12.7$ Hz, 1 H, 12-H), 6.56 (d, $J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 1 H, 4-H) ppm. – ¹³C-NMR (150.8 MHz, CD₂Cl₂): – (*E/Z*)-Isomer: $\delta = -0.5$ [Si(CH₃)₃], 0.1 [Si(CH₃)₃], 41.6 (C-8), 48.3 (C-6), 60.2 (OCH₃), 69.5 (C-7), 102.2 (C-2), 105.9 (C-1), 106.6 (C-12), 122.8 (C-3), 123.9 (C-4), 129.6 (C-11), 139.2 (C-10), 146.7 (C-9), 198.1 (C-5); (*E/E*)-Isomer: $\delta = -0.5$

[Si(CH₃)₃], 0.1 [Si(CH₃)₃], 41.8 (C-8), 48.4 (C-6), 56.6 (OCH₃), 69.7 (C-7), 102.2 (C-2), 105.8 (C-1), 106.6 (C-12), 123.9 (C-3), 125.5 (C-11), 126.0 (C-4), 128.9 (C-10), 150.7 (C-9), 198.1 (C-5) ppm.

(4E,6E)-3-Oxooccta-4,6-diensäureethylester (**172**)

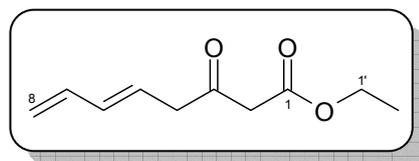
Die Umsetzung wurde analog **AAV05** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Ethyl 4-(Diethoxyphosphoryl)-3-oxobutanoat (**154**, 10.0 g,



37.6 mmol), NaH (1.66 g, 41 mmol, 60% in Mineralöl), *n*-BuLi (14.3 mL, 37.6 mmol, 2.63 M in Hexan), Crotonaldehyd (2.80 mL, 33.8 mmol). Das Rohprodukt (7.6 g) wurde durch Säulenchromatographie (Hex:EE, 10:1) gereinigt. Es wurden 4.60 g der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (76%). *R_f* = 0.30 (Hex:EE, 10:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): Ketoform: δ = 1.26 (t, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 3 H, 2'-H₃), 1.86 (d, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 3 H, 8-H₃), 3.56 (s, 2 H, 2-H₂), 4.16 (q, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 2 H, 1'-H₂), 5.94–6.32 (m, 3 H, 4-H, 6-H, 7-H), 7.15 (dd, ³*J*_{H-H} = 9.0, 15.0 Hz, 1 H, 5-H) ppm. – Enolform (ca. 45%): δ = 1.29 (t, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 3 H, 2'-H₃), 1.82 (d, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 3 H, 8-H₃), 4.20 (q, ³*J*_{H-H} = 5.0 Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.99 (s, 1 H, 2-H), 5.76 (d, ³*J*_{H-H} = 9.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.94–6.32 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 7.00 (dd, ³*J*_{H-H} = 9.0, 15.0 Hz, 1 H, 5-H), 11.86 (s, 1 H, OH) ppm. – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): Ketoform: δ = 14.1 (C-2'), 18.9 (C-8), 47.3 (C-2), 61.3 (C-1'), 126.6 (C-4), 130.1 (C-6), 141.9 (C-7), 145.0 (C-5), 167.5 (C-1), 192.3 (C-3) ppm. – Enolform: δ = 14.3 (C-2'), 18.6 (C-8), 60.1 (C-1'), 90.9 (C-2), 122.0 (C-4), 130.5 (C-6), 136.7 (C-7), 137.4 (C-5), 169.9 (C-1), 172.3 (C-3) ppm. – IR: $\tilde{\nu}$ = 2984, 2938, 1743, 1647, 1422, 1384, 1319, 1234, 1141, 1096, 1069, 1038, 993, 952, 868, 805, 729 cm⁻¹. – MS (ESI), *m/z* (%): 205 (100) [M + Na]⁺, 236 (14), 289 (12), 386 (46) [2 M + Na]⁺, 453 (10).

(E)-3-Oxooccta-5,7-diensäureethylester (**184**)

Die Umsetzung wurde analog **AAV06** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: (*4E,6E*)-3-Oxooccta-4,6-diensäureethylester (**172**, 3.00 g, 16.5 mmol), DIPA

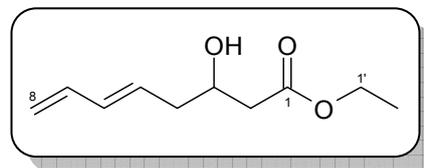


(7.63 mL, 5.51 g, 54.5 mmol), *n*-BuLi (20.7 mL, 54.5 mmol, 3.28 M in Hexan), DMPU (7.98 mL, 66.0 mmol). Das Rohprodukt (3.98 g) wurde ohne weitere Reinigung direkt

weiter umgesetzt. Eine analytische Probe von 479 mg wurde durch Säulenchromatographie aufgereinigt, (Hex:EE, 10:1). Die Titelverbindung wurde als gelbliches Öl erhalten, 342 mg (71%). $R_f = 0.30$ (Hex:EE, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 3.30 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 2 H, 4-H₂), 3.44 (s, 2 H, 2-H₂), 4.16 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 5.04 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, 1 H, 8-H), 5.16 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 18.0$ Hz, 1 H, 8-H), 5.73 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0, 18.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.12 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 18.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.30 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 18.0$ Hz, 1 H, 7-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (C-2'), 46.4 (C-4), 48.7 (C-2), 61.4 (C-1'), 117.4 (C-8), 124.7 (C-5), 135.4 (C-6), 136.2 (C-7), 167.0 (C-1), 200.6 (C-3) ppm. – IR: $\tilde{\nu} = 3431, 3089, 2985, 1717, 1651, 1467, 1412, 1368, 1317, 1240, 1094, 1028, 1007, 954, 907, 861, 804$ cm^{-1} . – MS (ESI), m/z (%): 167 (16) $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, 200 (98) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 217 (100) $[\text{M} + \text{NH}_3 + \text{NH}_4]^+$, 231 (44), 232 (42), 249 (16), 382 (8) $[2 \text{M} + \text{NH}_4]^+$. – Anal. ber. (%) für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (182.22): C 65.92, H 7.74, N 5.23; Gef. C 66.04, H 7.81.

(E)-3-Hydroxyocta-5,7-diensäureethylester (**202**)

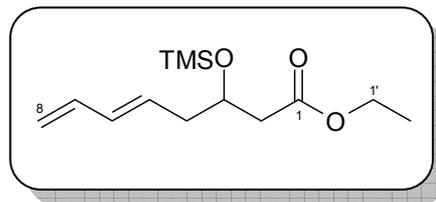
Die Umsetzung wurde analog **AAV07** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: *(E)*-3-Oxo-oct-5,7-diensäureethylester (**184**, 2.40 g, 13.1 mmol), NaBH_4 (252 mg, 6.06 mmol). Vom Rohprodukt (1.38 g, 57%)



wurden 1.17 g direkt weiter umgesetzt und eine analytische Probe (209 mg) durch Säulenchromatographie (Hex:EE, 5:1) gereinigt, 181 mg, 87%. $R_f = 0.20$ (Hex:EE, 5:1). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 2.18–3.00 (m, 5 H, 2-H₂, 4-H₂, OH), 4.00–4.10 (m, 1 H, 3-H), 4.14 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.99 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, 1 H, 8-H), 5.12 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 18.0$ Hz, 1 H, 8-H), 5.68 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5, 15.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.11 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 15.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.30 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 18.0$ Hz, 1 H, 7-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (C-2'), 39.6 (C-4), 40.6 (C-2), 60.7 (C-1'), 67.6 (C-3), 116.1 (C-8), 129.6 (C-6), 134.2 (C-5), 136.7 (C-7), 172.8 (C-1) ppm. – IR: $\tilde{\nu} = 3438, 2921, 2361, 1733, 1636, 1376, 1180, 1030, 1668$ cm^{-1} . – MS (ESI), m/z (%): 201 (12) $[\text{M} + \text{NH}_3]^+$, 204 (48), 234 (100), 251 (12), 420 (16), 450 (34).

(E)-3-Trimethylsilyloxyocta-5,7-diensäureethylester (**175**)

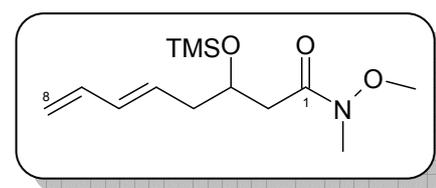
Die Umsetzung wurde analog **AAV08** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: *(E)*-3-Hydroxyocta-5,7-diensäureethylester (**202**, 1.00 g, 5.43 mmol), Triethylamin (4.40 ml, 3.19 g, 31.6 mmol), TMSCl (2.40 ml, 2.05 g, 18.9 mmol). Das



Rohprodukt (1.92 g) wurde säulenchromatographisch gereinigt, (Hex:EE 8:1, $R_f = 0.4$). Man erhielt 1.24 g (89%) der Titelverbindung als farbloses Öl. $R_f = 0.35$ (Hex:EE, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.06$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.23 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz, 3 H, 2'- H_3), 2.24 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz, 2 H, 4- H_2), 2.40 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz, 2 H, 2- H_2), 4.09 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz, 2 H, 1'- H_2), 4.16 (quint, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz, 1 H, 3-H), 4.97 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, 1 H, 8-H), 5.09 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 18.0$ Hz, 1 H, 8-H), 5.64 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5, 15.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.06 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 15.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.28 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 18.0$ Hz, 1 H, 7-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.4$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 14.5 (2'-C), 41.1 (4-C), 42.8 (2-C), 60.9 (1'-C), 69.5 (3-C), 116.0 (8-C), 130.4 (6-C), 134.2 (5-C), 137.1 (7-C), 171.9 (1-C) ppm. – IR: $\tilde{\nu} = 3433, 2960, 1737, 1635, 1377, 1251, 1180, 1097, 1005, 843, 754$ cm^{-1} . – MS (ESI), m/z (%): 167 (36), 185 (20), 207 (100) [$\text{M} - \text{TMS} + \text{Na}$] $^+$, 292 (10), 419 (16).

(E)-3-Trimethylsilyloxyocta-5,7-diensäure-N-methoxy-N-methylamid (**204**)

Die Umsetzung wurde analog **AAV09** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: *(E)*-3-Trimethylsilyloxyokta-5,7-diensäureethylester (**175**, 1.08 g, 4.21 mmol), N,O-Dimethylhydroxylamin

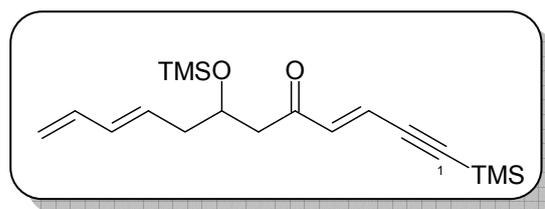


Hydrochlorid (821 mg, 8.42 mmol), *i*-PrMgBr (11.0 ml, 16.6 mmol, 1.51 M in Et_2O). Das Rohprodukt (1.10 g), welches laut $^1\text{H-NMR}$ Spektrum eine Reinheit von >90% aufwies, wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hex:EE, 5:1). Man erhielt 530 mg (46%) der Titelverbindung als farbloses Öl. $R_f = 0.20$ (Hex:EE, 5:1) – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.06$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 2.12–2.76 (m, 4 H, 2- H_2 , 4- H_2), 3.14 (s, 3 H, NCH_3), 3.64 (s, 3 H, NOCH_3), 4.20–4.29 (m, 1 H, 3-H), 4.96 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, 1 H, 8-H), 5.09 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 18.0$ Hz, 1 H, 8-H), 5.66 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5, 15.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.06 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 15.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.28 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 12.0, 18.0$ Hz, 1 H, 7-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.16$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 39.5 (C-2), 41.0 (C-4), 51.6 (NCH_3), 61.3 (NOCH_3), 69.3 (C-

3), 115.5 (C-8), 130.7 (C-6), 133.7 (C-5), 137.0 (C-7), 173.3 (C-1) ppm. – IR: $\tilde{\nu}$ = 3448, 2960, 2362, 1654, 1419, 1386, 1250, 1180, 1094, 1005, 900, 843, 752 cm^{-1} . – MS (ESI), m/z (%): 200 (16) $[\text{M} - \text{TMS} + \text{H}]^+$, 222 (12) $[\text{M} - \text{TMS} + \text{Na}]^+$, 260 (35) $[\text{M} - \text{OMe} + \text{NH}_4]^+$, 262 (42), 310 (27), 318 (100), 418 (25), 423 (19).

(3E,9E)-1-(Trimethylsilyl)-7-(trimethylsilyloxy)dodeca-3,9,11-trien-1-in-5-on (**178**)

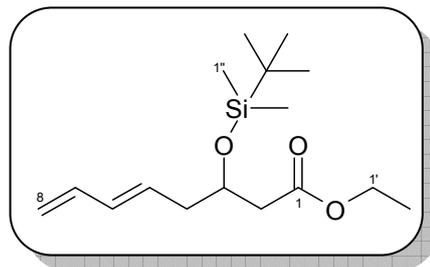
Die Umsetzung wurde analog **AAV10** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: (*E*)-3-(Trimethylsilyloxy)octa-5,7-



diensäure-*N*-methoxy-*N*-methylamid (**204**, 250 mg, 921 μmol), 1-Brom-4-(trimethylsilyl)prop-1-en-3-in (**166**, 421 mg, 2.07 mmol), *t*-BuLi (2.25 ml, 3.68 mmol, 1.63 M in Pentan). Das Rohprodukt (469 mg) wurde durch Säulenchromatographie (Hex:EE, 15:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Man erhielt 178 mg (58%) der Titelverbindung als farbloses Öl, außerdem wurden 35.9 mg (9%) Edukt zurückgewonnen. – R_f = 0.60 (Hex:EE, 15:1) – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.04 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.10 [s, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$], 2.23 (m_c , 2 H, 8- H_2), 2.54 (dd, $J_{\text{H-H}}$ = 8.0, 18.0 Hz, 1 H, 6-H), 2.70 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 9.0, 18.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.22 (m_c , 1 H, 7-H), 4.98 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 12.0 Hz, 1 H, 12-H), 5.10 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 18.0 Hz, 1 H, 12-H), 5.64 (dt, $^3J_{\text{H-H}}$ = 9.0, 15.0 Hz, 1 H, 9-H), 6.04 (dd, $^3J_{\text{H-H}}$ = 12.0, 15.0 Hz, 1 H, 10-H), 6.28 (dt, $^3J_{\text{H-H}}$ = 12.0, 18.0 Hz, 1 H, 11-H), 6.49 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 18.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.58 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 18.0 Hz, 1 H, 4-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = -0.4 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.2 [$\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$], 41.1 (C-8), 48.1 (C-6), 69.0 (C-7), 101.9 (C-1), 106.2 (C-2), 115.9 (C-12), 123.1 (C-3), 130.1 (C-10), 134.0 (C-9), 136.9 (C-11), 138.8 (C-4), 197.9 (C-5) ppm. – IR: $\tilde{\nu}$ = 3436, 2961, 2362, 1634, 1252, 1097, 844, 668 cm^{-1} . – MS (ESI), m/z (%): 357 (36) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 358 (12), 415 (12), 607 (10), 619 (14), 690 (100) $[2 \text{M} + \text{Na}]^+$, 691 (52), 749 (40), 750 (12), 845 (20).

(E)-3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)octa-5,7-diensäureethylester (**203**)

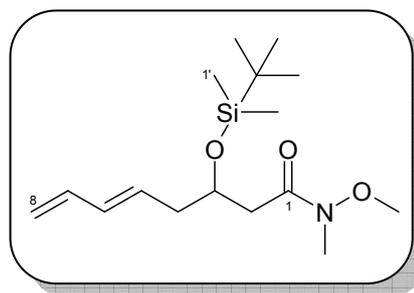
Alkohol **202** (7.04 g, 38.2 mmol) und Imidazol (9.36 g, 137 mmol) wurde in wasserfreiem DMF (40 mL) gelöst und unter Eisbadkühlung wurde *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (8.63 g, 57.3 mmol) gelöst in Toluol (22.9 mL) zugegeben. Man ließ 60 h rühren,



währenddessen sich die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte. Die Lösung wurde mit Pentan (250 mL) und Wasser (150 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Pentan (2 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 150 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels ergab 14.9 g Rohprodukt, welches säulenchromatographisch aufgereinigt wurde (Hex:EE, 10:1). Die Titelverbindung wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (11.4 g, 83%). $R_f = 0.42$ (Hex:EE, 10:1). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.03 (s, 3 H, SiCH₃), 0.83 [s, 9 H, SiC(CH₃)], 1.22 (t, ³ $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 2.26 (t, ³ $J_{H-H} = 6.5$ Hz, 2 H, 4-H₂), 2.38 (d, ³ $J_{H-H} = 6.4$ Hz, 2 H, 2-H₂), 4.07 (q, ³ $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.16 (quint, ³ $J_{H-H} = 6.5$ Hz, 1 H, 3-H), 4.96 (dd, $J_{H-H} = 1.2, 10.1$ Hz, 1 H, 8-H_a), 5.07 (dd, $J_{H-H} = 1.2, 16.9$ Hz, 1 H, 8-H_b), 5.63 (dt, ³ $J_{H-H} = 6.6, 15.1$ Hz, 1 H, 5-H), 6.04 (dd, ³ $J_{H-H} = 10.1, 15.1$ Hz, 1 H, 6-H), 6.27 (dt, ³ $J_{H-H} = 10.1, 16.9$ Hz, 1 H, 7-H) ppm. – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃), 14.1 (C-2'), 17.9 [SiC(CH₃)], 25.7 [SiC(CH₃)], 40.8 (C-4), 42.3 (C-2), 60.3 (C-1'), 69.1 (C-3), 115.7 (C-8), 130.0 (C-5), 133.9 (C-6), 135.9 (C-7), 171.7 (C-1) ppm. – IR: $\tilde{\nu} = 3088, 2957, 2931, 2858, 2342, 1736, 1653, 1603, 1587, 1473, 1464, 1375, 1311, 1255, 1178, 1140, 1083, 836, 777$ cm⁻¹. – MS (ESI), m/z (%): 167 (10), 251 (50), 299 (100) [M + H]⁺, 321 (30) [M + Na]⁺, 617 (8), 777 (7). HRMS (ESI): Ber. für C₁₆H₃₁O₃Si 299.20370, Gef. 299.20391.

(E)-3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-octa-5,7-diensäure-*N*-methoxy-*N*-methylanid (**205**)

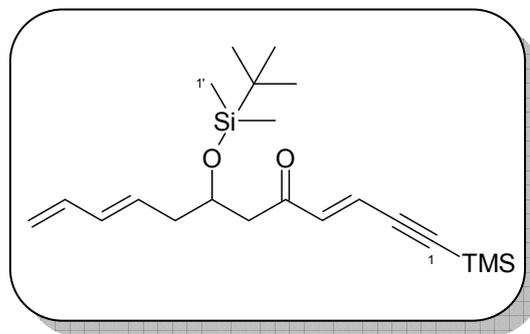
Die Umsetzung wurde analog **AAV09** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Ester **203** (7.50 g, 25.1 mmol), *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (4.90 g, 50.2 mmol), *i*-PrMgBr (68.8 mL, 100 mmol, 1.46 M in THF). Durch Säulenchromatographie



(Pent:EE, 7:1) erhielt man 6.86 g (87%) der Titelverbindung als leicht gelbliches Öl. $R_f = 0.20$ (Pent:EE, 7:1) – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.03 (s, 3 H, SiCH_3), 0.83 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 2.28 (m_c , 2 H, 4- H_2), 2.38 (dd, $J_{\text{H-H}} = 5.3, 14.9$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.66 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.5, 14.9$ Hz, 1 H, 2- H_b), 3.13 (s, 3 H, NCH_3), 3.64 (s, 3 H, NOCH_3), 4.27 (dq, $^3J_{\text{H-H}} = 5.3, 7.5$ Hz, 1 H, 3-H), 4.95 (dd, $J_{\text{H-H}} = 1.5, 10.1$ Hz, 1 H, 8- H_a), 5.07 (dd, $J_{\text{H-H}} = 1.5, 16.9$ Hz, 1 H, 8- H_b), 5.67 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5, 15.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.05 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 10.1, 15.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.28 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 10.1, 16.9$ Hz, 1 H, 7-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.8$ (SiCH_3), -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), 18.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)$], 25.8 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)$], 31.9 (NCH_3), 39.15 (C-2), 41.0 (C-4), 61.3 (NOCH_3), 69.1 (C-3), 115.4 (C-8), 130.6 (C-5), 133.7 (C-6), 137.0 (C-7), (C-1 nicht sichtbar) ppm. – IR: $\tilde{\nu} = 2957, 2930, 2898, 2857, 1802, 1665, 1604, 1472, 1464, 1414, 1386, 1255, 1179, 1091, 1004, 836, 777$ cm^{-1} . – MS (DCI, NH_3), m/z (%): 314 (100) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. – HRMS (ESI): Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{SiNa}$ 336.19654, Gef. 336.19678.

(3E,9E)-7-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-1-trimethylsilanyldodeca-3,9,11-trien-1-in-5-on
(197)

Die Umsetzung wurde analog **AAV10** durchgeführt, es wurden folgende Edukte eingesetzt: Amid **205** (4.31 g, 13.7 mmol), Bromid **166** (6.00 g, 29.5 mmol), *t*-BuLi (40.4 mL, 54.9 mmol, 1.36 M in Pentan). Das Rohprodukt (5.7 g) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Pent:EE, 15:1 + 5%



NEt_3). Man erhielt 4.36 g (84%) der Titelverbindung als leicht gelbliches Öl. $R_f = 0.54$ (Hex:EE, 10:1). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.03$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.03 (s, 3 H, SiCH_3), 0.19 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.83 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 2.25 (m_c , 2 H, 8- H_2), 2.53 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0, 15.1$ Hz, 1 H, 6- H_a), 2.69 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.2, 15.1$ Hz, 1 H, 6- H_b), 4.22 (m_c , 1 H, 7-H), 4.98 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 10.1$ Hz, 1 H, 12- H_a), 5.09 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.8$ Hz, 1 H, 12- H_b), 5.64 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4, 15.1$ Hz, 1 H, 9-H), 6.04 (dd, $J_{\text{H-H}} = 10.1, 15.1$ Hz, 1 H, 10-H), 6.28 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 10.1, 16.8$ Hz, 1 H, 11-H), 6.49 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.1$ Hz, 1 H, 3-H), 6.57 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.1$ Hz, 1 H, 4-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.8$ (SiCH_3), -4.6 (SiCH_3), -0.43 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 18.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.8 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 41.0 (C-8), 48.0 (C-6), 69.0 (C-7), 101.9 (C-1), 106.1 (C-2), 115.8 (C-12), 123.1 (C-3), 130.0 (C-9), 134.0 (C-10), 136.9 (C-11),

138.9 (C-4), 198.0 (C-5) ppm. – MS (DCI, NH₃), *m/z* (%): 377 (100) [M + H]⁺, 394 (65) [M + NH₄]⁺, 770 [2M + NH₄]⁺. HRMS (ESI): Ber. für C₂₁H₃₇O₂Si₂ 377.23266, Gef. 377.23266.

E.3.4 Intramolekulare Diels-Alder Reaktion

Allgemeine Arbeitsvorschrift 11 – Thermisch induzierte IMDA Reaktionen

Das jeweilige Trienon (100–250 µmol) wurde im betreffenden Lösungsmittel (Toluol oder DCM, 10–20 mL) gelöst. Reaktionen bei Temperaturen oberhalb der Siedetemperatur des Lösungsmittels wurden in einem abgeschlossenen Reaktionsgefäß ('Bombenrohr') durchgeführt. Die übrigen Reaktionen wurden bei Rückfluss unter Schutzgasatmosphäre gerührt. Ergebnisse und Details für die Versuche zur Umsetzung der Verbindungen **165** bzw. **177–181** sind in Tabelle 23 bzw. 24 und für Trienone **178** und **197** in Tabelle 25 zusammengefasst.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 12 – IMDA Reaktionen katalysiert durch Zusatz von Säuren

LA: Das Trien (100–250 µmol) wurde im betreffenden Lösungsmittel (10–20 mL) gelöst und bei –78 °C mit der LA versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Ergebnisse und Details für die Versuche zur Umsetzung der Verbindungen **165** bzw. **177–181** sind in Tabelle 23 bzw. 24 und für Trienone **178** und **197** in Tabelle 25 zusammengefasst.

pTsOH: Das Trien (25.0 mg, 53.8 µmol) wurde in Benzol (6.0 mL) gelöst und mit einigen Kristallen *pTsOH* versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT konnte per DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Ergebnisse und Details für die Versuche zu dieser Umsetzung der Verbindungen **165** sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

Aufarbeitungsvarianten (AV):

A: Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

B: Es wurde NaHCO₃-Lösung (10 mL/mmol) zugesetzt und man ließ auf RT erwärmen. Die Reaktionslösung wurde mit Ether verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Anschließend wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Rohproduktausbeuten lagen zwischen 75 und 120% der Theorie.

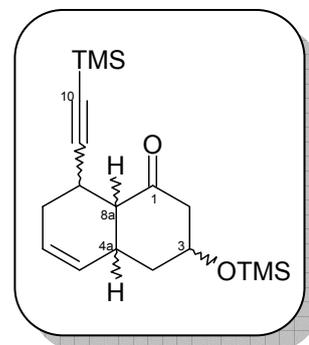
C: Triethylamin (1.5 mL/mmol) wurde zugegeben und man ließ auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Wasser, NH₄Cl-Lösung und Verdünnen mit Ether wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

D: Pyridin (1.5 mL/mmol) wurde zugegeben und man ließ auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Wasser, NH₄Cl-Lösung und Verdünnen mit Ether wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

(3R^{},4aS^{*},8S^{*},8aS^{*})-3-(Trimethylsilanyloxy)-8-trimethylsilanylethynyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on (198a)*

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.10 [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 0.11 [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 1.85 (ddd, ³J_{H-H} = 4.7, 9.9, 13.5 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.04 (m_c, 2 H, 4-H_b, 7-H_a), 2.30 (ddd, J_{H-H} = 1.0, 9.8, 14.2 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.39 (m_c, 1 H, 7-H_b), 2.47 (m_c, 1 H, 8a-H), 2.59 (ddd, J_{H-H} = 2.1, 4.4, 14.2 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.10 (m_c, 1 H, 4a-H), 3.28 (m_c, 1 H, 8-H), 3.90 (m_c, 1 H, 3-H), 5.50 (dd, J_{H-H} = 2.1, 10.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.62 (ddd, J_{H-H} = 2.8, 6.7, 10.0 Hz, 1 H, 6-H) ppm. –

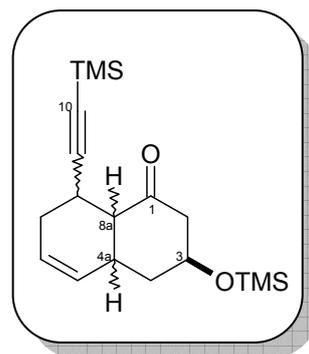
¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃): δ = 0.0 [Si(CH₃)₃], 0.1 [Si(CH₃)₃], 25.0 (C-8), 28.1 (C-7), 30.5 (C-4), 39.1 (C-4a), 50.1 (C-8a), 50.8 (C-2), 67.2 (C-3), 85.1 (C-10), 109.1 (C-9), 26.5



(C-5), 128.9 (C-6), 207.3 (C-1) ppm. – IR: $\tilde{\nu}$ = 3438, 2922, 1631, 1377 cm^{-1} . – MS (ESI), m/z (%): 357 (36) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 413 (12), 691 (100), $[2 \text{M} + \text{Na}]^+$, 692 (38), 746 (32).

(3S,4aS*,8S*,8aS*)-3-(Trimethylsilyloxy)-8-trimethylsilyl-ethyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on (198c)*

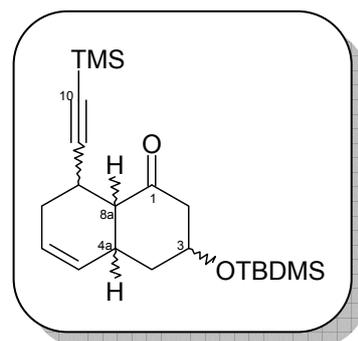
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.10 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.11 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.63 (m_c , 1 H, 4- H_a), 2.01 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 4.2$, 13.4 Hz, 1 H, 7- H_a), 2.09 (dddd, $J_{\text{H-H}} = 2.4$, 4.6, 9.9, 17.9 Hz, 1 H, 4- H_b), 2.37–2.52 (m, 3 H, 2- H_a , 7- H_b , 8a- H), 2.54 (m_c , 1 H, 2- H_b), 2.58–2.72 (m, 1 H, 4a- H), 3.00 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5.3$, 9.9 Hz, 1 H, 8- H), 3.87 (m_c , 1 H, 3- H), 5.57 (m_c , 1 H, 5- H), 5.64 (m_c , 1 H, 6- H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (150.8 MHz, CDCl_3): δ = 0.0



[$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.1 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 25.5 (C-8), 31.4 (C-7), 32.9 (C-4), 38.2 (C-4a), 49.0 (C-2), 53.4 (C-8a), 69.2 (C-3), 87.3 (C-10), 106.4 (C-9), 124.7 (C-5), 129.1 (C-6), 208.5 (C-1) ppm.

(3R,4aS*,8S*,8aS*)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-8-trimethylsilyl-ethyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on (199a)*

$R_f = 0.56$ (Hex:EE, 10:1), $R_f = 0.31$ (Hex:EE, 20:1). – Smp. = 35 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.03 [s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.04 [s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.10 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.85 [s, 3 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.84 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 4.7$, 9.3, 13.5 Hz, 1 H, 4- H_a), 1.99 (m_c , 1 H, 4- H_b), 2.04 (m_c , 1 H, 7- H_a), 2.29 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 1.1$, 9.1, 14.2 Hz, 1 H, 2- H_a), 2.38 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 3.1$, 6.1, 18.3 Hz, 1 H, 7- H_b), 2.46 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5.5$ Hz, 1 H, 8a-

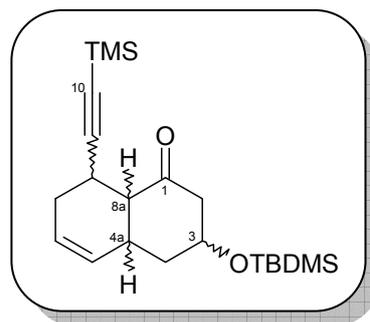


H), 2.58 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 1.9$, 4.3, 14.2 Hz, 1 H, 2- H_b), 3.07 (m_c , 1 H, 4a- H), 3.23 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 4.0$, 5.1, 6.1 Hz, 1 H, 8- H), 3.95 (ddt, $^3J_{\text{H-H}} = 3.9$, 9.0, 13.0 Hz, 1 H, 3- H), 5.50 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 2.2$, 4.4, 10.1 Hz, 1 H, 5- H), 5.59 (ddd, 1 H, $^3J_{\text{H-H}} = 3.1$, 6.4, 9.8 Hz, 1 H, 6- H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (150.8 MHz, CDCl_3): δ = -4.8 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -4.7 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.12 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 18.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 24.9 (C-8), 25.7 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.6 (C-7), 30.8 (C-4a), 38.9 (C-4), 50.5 (C-8a), 50.7 (C-2), 67.7 (C-3), 85.4 (C-10), 108.9 (C-9), 126.4 (C-6), 129.0 (C-5), 207.6 (C-1) ppm. – IR: $\tilde{\nu}$ = 2957, 2937, 2905, 2863, 2361, 2342, 2173, 1709, 1472, 1250, 1155, 1093,

1077, 842, 778 cm^{-1} . – MS (ESI), m/z (%): 305 (27) $[\text{M} - \text{TMS} + \text{H}]^+$, 400 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 777 (30) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$. – Anal. ber. (%) für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}_2$ (376.69): C 66.96, H 9.63, O 8.49, Si 14.91; Gef. C 66.88, H 9.54, O 8.60, Si 14.81.

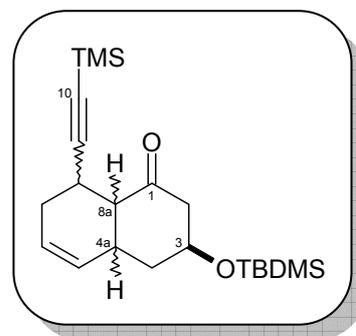
3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-8-trimethylsilanylethynyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on (199b)

$R_f = 0.55$ (Hex:EE, 10:1), $R_f = 0.30$ (Hex:EE, 20:1). – ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.08$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.09 [s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.09 [s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.90 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.58 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 10.6, 12.9$ Hz, 1 H, 4- H_a), 1.95 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 3.0, 7.5, 12.9$ Hz, 1 H, 4a-H), 2.10–2.20 (m, 2 H, 4- H_b , 7- H_a), 2.44 (m_c , 1 H, 7- H_b), 2.48 (m_c , 1 H, 8a-H), 2.54–2.62 (m, 2 H, 2- H_a , 8-H), 2.62 (m_c , 1 H, 2- H_b), 3.95 (tt, $^3J_{\text{H-H}} = 5.1, 10.5$ Hz, 1 H, 3-H), 5.53 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 1.7, 4.1, 9.9$ Hz, 1 H, 5-H), 5.67 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 2.5, 4.9, 9.9$ Hz, 1 H, 6-H) ppm. – ^{13}C -NMR (150.8 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.6$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -4.7 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.2 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 18.8 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.2 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 27.0 (C-8), 33.5 (C-7), 37.7 (C-4a), 43.1 (C-4), 53.4 (C-2), 56.5 (C-8a), 72.1 (C-3), 85.4 (C-10), 110.7 (C-9), 126.8 (C-6), 130.1 (C-5), 208.2 (C-1) ppm. – MS (ESI), m/z (%): 305 (15) $[\text{M} - \text{TMS} + \text{H}]^+$, 400 (67) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.



(3S,4aS*,8S*,8aS*)-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-8-trimethylsilanylethynyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on (199c)*

$R_f = 0.54$ (Hex:EE, 10:1), $R_f = 0.29$ (Hex:EE, 20:1). – ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.06$ [s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.07 [s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.09 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.87 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.77 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3, 13.8$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.03 (dddd, $J_{\text{H-H}} = 2.3, 5.5, 7.5, 17.8$ Hz, 1 H, 7- H_a), 2.10 (dddd, $J_{\text{H-H}} = 1.3, 3.8, 4.9, 13.8$ Hz, 1 H, 4- H_b), 2.41–2.50 (m, 3 H, 2- H_a , 7- H_b , 8a-H), 2.54 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 1.3, 4.1, 13.4$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.75 (m_c , 1 H, 4a-H), 3.14 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8, 7.5$ Hz, 1 H, 8-H), 4.12 (qd, $^3J_{\text{H-H}} = 3.9, 11.9$ Hz, 3-H), 5.53 (m_c , 1 H, 6-H), 5.68 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 2.1, 4.1, 10.1$ Hz, 5-H) ppm. – ^{13}C -



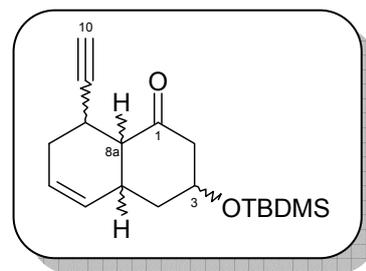
NMR (150.8 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.8$ [Si(CH₃)₂], -4.7 [Si(CH₃)₂], 0.1 [Si(CH₃)₃], 18.8 [SiC(CH₃)₃], 26.2 [SiC(CH₃)₃], 26.6 (C-8), 31.2 (C-7), 34.2 (C-4a), 39.0 (C-4), 50.2 (C-2), 53.8 (C-8a), 71.3 (C-3), 87.0 (C-10), 109.1 (C-9), 124.4 (C-6), 131.5 (C-5), 210.8 (C-1) ppm. – IR: $\tilde{\nu} = 3027, 2957, 2930, 2858, 2173, 1719, 1472, 1463, 1373, 1250, 1099, 1058, 1006, 840, 776, 760, 716, 643$ cm⁻¹ – MS (DCI, NH₃), m/z (%): 400 (100) [M + Na]⁺.

E.3.5 Versuche zur Einführung des α,β -ungesättigten Ketons an C-6

E.3.5.1 Abspaltung der TMS-Schutzgruppe am Alkin

(3R^{},4aS^{*},8S^{*},8aS^{*})-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-8-ethinyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on (207a)*

Das TMS-geschützte Decalon **199a** (25.0 mg, 66.4 μ mol) wurde in Diethylether (1.0 mL) und Ethanol (0.1 mL) gelöst und mit einer Lösung von AgNO₃ (12.4 mg, 73.0 μ mol) in einem Ethanol/Wasser-Gemisch (0.3 mL, 2:1) versetzt. Es bildete sich ein weißer Niederschlag. DC-Kontrolle

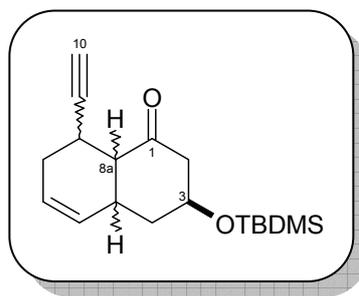


(Hex:EE, 10:1) nach 1 h Rühren bei RT zeigte vollständigen Umsatz an. Es wurde eine Lösung von KCN (21.6 mg, 332 μ mol) gelöst in H₂O (1.0 mL) zugegeben, worauf sich der Niederschlag auflöste. Nach Zugabe von H₂O (10 mL) und Et₂O wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Et₂O (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt (26.6 mg) wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (15 g KG, Hex:EE, 20:1). Man erhielt 17.3 mg (86%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff. $R_f = 0.27$ (Hex:EE, 20:1). – Smp. = 51 °C. – ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ [s, 3 H, Si(CH₃)₂], 0.04 [s, 3 H, Si(CH₃)₂], 0.85 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.84 (ddd, $J_{H-H} = 4.7, 9.3, 13.4$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.00 (dddd, $J_{H-H} = 2.1, 3.7, 5.5, 13.4$ Hz, 1 H, 4-H_b), 2.03 (d, $^4J_{H-H} = 2.5$ Hz, 1 H, 10-H), 2.06 (dddd, $J_{H-H} = 2.1, 4.1, 6.1, 9.8$ Hz, 1 H, 7-H_a), 2.31 (ddd, $J_{H-H} = 1.2, 9.3, 14.3$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.41 (ddt, $J_{H-H} = 3.1, 6.1, 18.3$ Hz, 1 H, 7-H_b), 2.48 (t, $^3J_{H-H} = 5.4$ Hz, 1 H, 8a-H), 2.59 (ddd, $J_{H-H} = 2.0, 4.1, 14.3$ Hz, 1 H, 2-H_b), 3.11 (m_c, 1 H, 4a-H), 3.24 (m_c, 1 H, 8-H), 3.94 (ddt, $^3J_{H-H} = 4.1, 9.3, 13.4$ Hz, 1-H, 3-H), 5.53 (ddd, $J_{H-H} = 2.1, 4.4, 9.9$ Hz, 1 H, 5-H), 5.61 (ddd, 1 H, $^3J_{H-H} = 3.0, 6.6, 9.9$ Hz, 1 H, 6-H) ppm. – ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃): $\delta = -$

4.8 [Si(CH₃)₂], – 4.7 [Si(CH₃)₂], 18.0 [SiC(CH₃)₃], 23.8 (C-8), 25.7 [SiC(CH₃)₃], 28.4 (C-7), 30.7 (C-4a), 38.8 (C-4), 50.3 (C-8a), 50.5 (C-2), 67.6 (C-3), 69.2 (C-10), 86.4 (C-9), 126.3 (C-6), 129.2 (C-5), 207.6 (C-1) ppm. – MS (DCI, NH₃), *m/z* (%): 322 (100) [M + NH₄]⁺. HRMS (ESI): Ber. für C₁₈H₂₉O₂Si 305.19313, Gef. 305.19331.

(3*S*^{*},4*aS*^{*},8*S*^{*},8*aS*^{*})-3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-8-ethinyl-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahydro-2*H*-naphthalin-1-on (**207c**)

Die Umsetzung des Isomers **199c** erfolgte analog der oben beschriebenen Reaktion für **199a**. Als Edukt diente ein Gemisch der Isomere **199a** und **199c** (78.6 mg, 209 μmol, ca. 1:1). Als Produkt erhielt man 26.0 mg des bekannten Isomers **207a** und 24.0 mg der Titelverbindung **207c** (79% kombinierte Ausbeute). *R_f* = 0.40 (Hex:EE, 10:1), *R_f* = 0.16

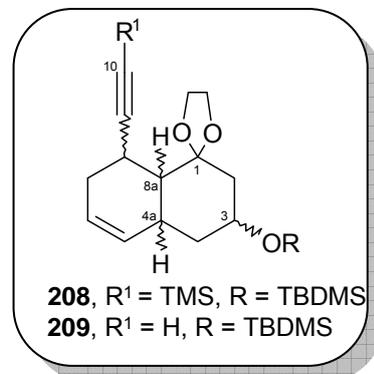


(Hex:EE, 20:1). – ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 [s, 3 H, Si(CH₃)₂], 0.07 [s, 3 H, Si(CH₃)₂], 0.87 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.79 (dt, ³*J*_{H-H} = 8.0, 13.9 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.05 (dddd, *J*_{H-H} = 2.3, 3.1, 7.0, 17.8 Hz, 1 H, 7-H_a), 2.11 (dddd, *J*_{H-H} = 1.4, 3.7, 4.9, 13.8 Hz, 1 H, 4-H_b), 2.38 (d, ⁴*J*_{H-H} = 2.5 Hz, 1 H, 10-H), 2.45 (ddt, *J*_{H-H} = 0.7, 7.9, 13.5 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.44–2.54 (m, 2 H, 7-H_b, 8a-H), 2.55 (ddt, *J*_{H-H} = 1.4, 4.1, 13.4 Hz, 1 H, 2-H_b), 2.78 (m_c, 1 H, 4a-H), 3.14 (ddt, *J*_{H-H} = 2.5, 5.8, 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 4.14 (qd, ³*J*_{H-H} = 3.9, 11.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.53 (ddd, *J*_{H-H} = 3.8, 5.9, 9.9 Hz, 1 H, 6-H), 5.69 (m_c, 1 H, 5-H) ppm. – ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃): δ = –4.8 [Si(CH₃)₂], –4.7 [Si(CH₃)₂], 18.8 [SiC(CH₃)₃], 25.4 [SiC(CH₃)₃], 26.2 (C-8), 31.1 (C-7), 34.2 (C-4a), 38.9 (C-4), 50.3 (C-2), 53.6 (C-8a), 71.3 (C-3), 71.4.0 (C-10), 86.1 (C-9), 124.3 (C-6), 131.6 (C-5), 210.9 (C-1) ppm. – MS (DCI, NH₃), *m/z* (%): 322 (100) [M + NH₄]⁺. HRMS (ESI): Ber. für C₁₈H₂₈O₂SiNa 327.17508, Gef. 327.17511.

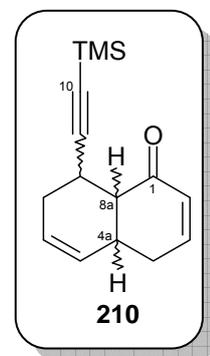
E.3.5.2 Versuche zur Dioxolanbildung

Versuch der Darstellung von 1-(1,2-Dioxyethyl)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-8-trimethylsilylanylethynyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on (**208**)

AAV11: IMDA-Produkt **199a** bzw. **207a** wurden im betreffenden Lösungsmittel gelöst, mit Ethylenglykol oder 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)ethan versetzt und ggf. auf die in Tabelle 28 genannte Temperatur gekühlt. Es wurde die betreffende Säure oder Lewis-Säure zugegeben und der Reaktionsfortschritt per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde NaHCO₃-Lösung

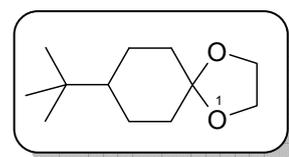


(10 mL/mmol) zugesetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Teilweise wurden die Rückstände an Kieselgel chromatographiert. Bei keinem der Versuche konnte die Titelverbindung isoliert werden. Bei Reaktionen Nr 2 und 3 wurde das Eliminierungsprodukt **210** als Hauptprodukt isoliert. Die Ergebnisse und Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 28 zusammengefasst. $R_f = 0.24$ (Hex:EE, 10:1). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.12$ [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 2.04 (ddt, $J_{H-H} = 2.1, 4.2, 18.4$ Hz, 1 H, 7-H_a), 2.33 (m_c, 1 H, 4-H_a), 2.37 (m_c, 1 H, 7-H_b), 2.63 (t, $^3J_{H-H} = 4.4$ Hz, 1 H, 8a-H), 2.71 (m_c, 1 H, 4-H_b), 3.25 (dddd, $J_{H-H} = 1.4, 2.5, 3.5, 5.9$ Hz, 1 H, 4a-H), 3.52 (ddd, $J_{H-H} = 2.1, 3.9, 6.3$ Hz, 1 H, 8-H), 5.43 (dd, $^3J_{H-H} = 1.9, 10.2$ Hz, 6-H), 5.64 (m_c, 1 H, 5-H), 5.93 (ddd, $J_{H-H} = 1.1, 2.9, 10.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.76 (dddd, $J_{H-H} = 0.9, 2.5, 5.6, 10.0$ Hz, 1 H, 3-H) ppm. – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.2$ [Si(CH₃)₃], 25.1 (C-4), 27.9 (C-8), 30.8 (C-7), 31.5 (C-4a), 47.9 (C-8a), 85.0 (C-10), 109.6 (C-9), 127.7 (C-5), 128.9 (C-6), 129.2 (C-2), 147.0 (C-3), 197.8 (C-1) ppm.



8-tert-Butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (**212**)

4-tert-Butylcyclohexanon (**211**, 104 mg, 674 μ mol) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst und auf –30 °C gekühlt. Nach Zugabe von 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)ethan (563 μ L, 418 mg, 2.02 mmol) und TMSOTf (13.0 μ L, 16.0 mg, 72.0 μ mol) wurde 2 h bei –30 °C gerührt. Nach Zugabe von Pyridin (0.5 mL) ließ man auf RT erwärmen und setzte Ether (50 mL) sowie Wasser

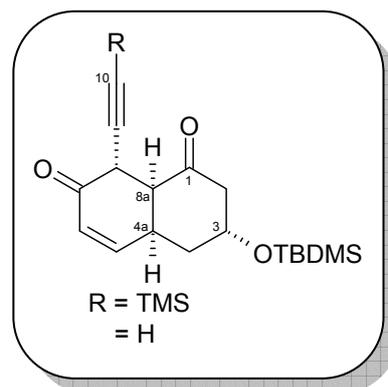


(10 mL) hinzu. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ether (2 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaHCO₃-Lösung, Wasser und NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt (350 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Flash, Hex:EE, 20:1). Man erhielt 111 mg (83%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff. Smp.: 26–28 °C. – Alle übrigen analytischen Daten waren konsistent mit den in der Literatur publizierten.^[176]

E.3.5.3 Zur allylischen Oxidation

Versuche der Darstellung von 3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-8-trimethylsilanylethynyl-2,3,4,4a,8,8a-hexahydronaphthalin-1,7-dion (213) sowie 3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-8-ethynyl-2,3,4,4a,8,8a-hexahydronaphthalin-1,7-dion (214)

A: IMDA-Produkt **199a** (55.0 mg, 146 μmol) wurde in Dichlormethan (1.5 mL) gelöst und mit Pd(OH)₂ (8.1 mg, 15 μmol, 20% Pd auf Aktivkohle) versetzt. Nach Zugabe von TBHP (133 μL, 730 μmol, 5.5 M in Decan) ließ man bei RT rühren. Nach 15 h wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel (2.5 cm) filtriert, der Rückstand mit Dichlormethan (10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel



im Vakuum entfernt. Im ¹H-NMR-Spektrum konnten nur Edukt und nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden.

B: Das TMS geschützte IMDA-Produkt **207a** (43.0 mg, 141 μmol) wurde in Dichlormethan (1.5 mL) gelöst und mit Pd(OH)₂ (8.1 mg, 15 μmol, 20% Pd auf Aktivkohle) versetzt. Nach Zugabe von TBHP (128 μL, 706 μmol, 5.5 M in Decan) ließ man bei RT rühren. Nach 15 h wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel (2.5 cm) filtriert, der Rückstand mit Dichlormethan (10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Im ¹H-NMR-Spektrum konnten nur Edukt und nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden.

C: IMDA-Produkt **197a** (68.0 mg, 181 μmol) wurde in Dichlormethan (1.0 mL) gelöst und mit einer Lösung von CrO₃ (1.0 mg, 0.9 μmol) und TBHP (328 μL, 1.81 mmol, 5.5 M in Decan) in Dichlormethan (2.0 ml) versetzt. Nach 15 h Rühren bei RT wurde das

Reaktionsgemisch über Kieselgel (2.5 cm) filtriert, der Rückstand mit Dichlormethan (10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten nur Edukt und nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden.

D: IMDA-Produkt **197a** (40.0 mg, 106 μmol) wurde in Dichlormethan (2.0 mL) gelöst und mit SeO_2 (24.0 mg, 212 μmol) versetzt. Man erwärmte auf 180 °C. Kurz vor Erreichen der Zieltemperatur wurde die Reaktion wegen starker Dunkelfärbung der Reaktionslösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite (2.5 cm) filtriert, mit DCM gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden.

F Literaturverzeichnis

- [1] D. J. Payne, M. N. Gwynn, D. J. Holmes, D. L. Pompliano, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 29–40.
- [2] S. D. Mills, *Biochem. Pharm.* **2006**, *71*, 1096–1102.
- [3] J. H. Van Drie, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2007**, *21*, 591–601.
- [4] M. Hashimoto, Y. Hatanaka, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2513–2523.
- [5] A. Singh, E. R. Thornton, F. H. Westheimer, *J. Biol. Chem.* **1962**, PC3006–PC3008.
- [6] Allgemeine Übersichten über Photoaffinitätsmarkierung: a) J. Brunner, *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, *62*, 483–514; b) F. Kotzyba-Hibert, I. Kapfer, M. Goeldner, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1391–1408; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1296–1312; c) S. A. Fleming, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12479–12520. Eher anwendungsorientierte Übersichtsartikel: d) Y. Hatanaka, Y. Sadakane, *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 271–288; e) T. Tomohiro, M. Hashimoto, Y. Hatanaka, *Chemical Record* **2005**, *5*, 385–395; f) Y. Sadakane, Y. Hatanaka, *Analytical Sciences* **2006**, *22*, 209–218; g) N. K. Tyagi, R. K. H. Kinne, *Analytical Biochemistry* **2003**, *323*, 74–83; h) A. Blencowe, W. Hayes, *Soft Matter* **2005**, *1*, 178–205. Zur Stabilität verschiedener photoaktivierbarer Gruppen: M. Wiegand, T. K. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4841–4851.
- [7] R. E. Galardy, L. C. Craig, M. P. Printz, *Nat. New. Biol.* **1973**, *242*, 127–128.
- [8] a) G. Dormán, G. D. Prestwich, *Biochemistry* **1994**, *33*, 5661–5673; b) J. J. Tate, J. Persinger, B. Bartholomew, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 1421–1426.
- [9] a) J. Zotzmann, L. Hennig, P. Welzel, D. Müller, C. Schäfer, S. Zillikens, H. Pusch, H. G. Glitsch, R. Regenthal, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9625–9632; b) D. Fillion, M. Deraët, B. J. Holleran, E. Escher, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2200–2209.
- [10] P. L. Pedersen, E. Carafoli, *Trends Biochem Sci.* **1987**, *12*, 146–150.
- [11] M. Huss, Dissertation, Universität Osnabrück **2001**.
- [12] Anonymus, Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/V-ATPase>, **15.07.2008**.
- [13] T. Manabe, T. Yoshimori, N. Henomatsu, Y. Tashiro, *J. Cell. Physiol.* **1993**, *157*, 445–452.
- [14] P. H. Schlesinger, H. C. Blair, S. L. Teitelbaum, J. C. Edwards, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 18636–18643.
- [15] S. R. Sennoune, D. Luo, R. Martinez-Zaguilan, *Cell. Biochem. Biophys.* **2004**, *40*, 185–206.

- [16] K. Beyenbach, H. Wieczorek, *J. Exp. Biol.* **2006**, *209*, 577–589.
- [17] a) C. Farina, S. Gagliardi, *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 2033–2048; b) H. Izumi, T. Torigoe, H. Ishiguchi, H. Uramoto, Y. Yoshidy, M. Tanabe, T. Ise, T. Murakami, T. Yoshida, M. Nomoto, K. Kohno, *Cancer Treat. Rev.* **2003**, *29*, 541–549.
- [18] K. U. Bindseil, A. Zeeck, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 305–312.
- [19] G. Werner, H. Hagenmaier, H. Drautz, A. Baumgartner, H. Zähler, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 110–117.
- [20] V. V. Teplova, A. A. Tonshin, P. A. Grigoriev, N. E. L. Saris, M. S. Salkinoja-Salonen, *J. Bioenerg. Biomembr.* **2007**, *39*, 321–329.
- [21] S. M. Eswarappa, N. Basu, O. Joy, D. Chakravorty, *Innate Immunity* **2008**, *14*, 13–24.
- [22] E. J. Bowman, A. Siebers, K. Altendorf, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 7972–7976.
- [23] S. Dröse, K. U. Bindseil, E. J. Bowman, A. Siebers, A. Zeeck, K. Altendorf, *Biochemistry* **1993**, *32*, 3902–3906.
- [24] J. A. Beutler, T. C. McKee, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 787–796.
- [25] S. Dröse, K. Altendorf, *J. Exp. Biol.* **1997**, *200*, 1–8.
- [26] E. J. Bowman, B. J. Bowman, *J. Bioenerg. Biomembr.* **2005**, *37*, 431–435
- [27] B. J. Bowman, M. E. McCall, R. Baertsch, E. J. Bowman, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 31885–31893.
- [28] C. Boddien, *Dissertation*, Universität Göttingen, **1995**.
- [29] K. U. Bindseil, A. Zeeck, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5487–5492.
- [30] G. Ingenhorst, K. U. Bindseil, C. Boddien, S. Dröse, M. Gabel, K. Altendorf, A. Zeeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4525–4532.
- [31] M. Huss, G. Ingenhorst, S. König, M. Gabel, S. Dröse, A. Zeeck, K. Altendorf, H. Wieczorek, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 40544–40548.
- [32] E. J. Bowman, L. A. Grahams, T. H. Stevens, B. J. Bowman, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 33131–33138.
- [33] S. Dröse, C. Boddien, M. Gassel, G. Ingenhorst, A. Zeeck, K. Altendorf, *Biochemistry* **2001**, *40*, 2816–2825.
- [34] T. Schuhmann, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2005**.
- [35] H.-J. Schiewe, *Dissertation*, Universität Göttingen, **1997**.
- [36] L. Hoffmann, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2006**.

- [37] P. v. Zezschwitz, S. Grond, *DFG-Forschungsantrag im Rahmen des SFB 416*, Universität Göttingen **2006**.
- [38] H. Shojaei, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2007**.
- [39] a) R. A. G. Smith, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5072–5073; b) R. A. G. Smith, J. R. Knowles, *J. Chem. Soc.* **1975**, *2*, 686–694.
- [40] J. Brunner, H. Senn, F. M. Richards, *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 3313–3318.
- [41] T. Weber, J. Brunner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3084–3095.
- [42] Y. Ambroise, F. Pillon, C. Mioskowski, A. Valleix, B. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3961–3964.
- [43] Y. Hatanaka, M. Hashimoto, H. Kurihara, H. Nakayama, Y. Kanaoka, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 383–387.
- [44] K. Altendorf, M. Gassel, W. Puppe, T. Möllenkamp, A. Zeeck, C. Boddien, K. Fendler, E. Bamberg, S. Dröse, *Acta Physiol. Scand.* **1998**, *643*, 137–146.
- [45] $^{14}\text{CH}_3\text{I}$ (50 mCi) ist etwa 40-mal teurer als $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ gemäß den Katalogpreisen des hiesigen Lieferantens für radioaktive Chemikalien.
- [46] a) M. Nassal, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1510–1523; b) Y. Hatanaka, H. Nakayama, Y. Kanaoka, *Heterocycles* **1993**, *35*, 997–1004.
- [47] H. Nakashima, M. Hashimoto, Y. Sadakane, T. Tomohiro, Y. Hatanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15092–15093.
- [48] X. Creary, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026–5030.
- [49] A. A. Kogon, D. E. Bochkariov, B. P. Baskunov, A. V. Cheprakov, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 879–881.
- [50] J. E. Baldwin, C. D. Jesudason, M. G. Moloney, D. R. Morgan, A. J. Pratt, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5603–5614.
- [51] R. E. Sammelson, J. E. Casida, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8075–8079.
- [52] a) R. D. Rieke, S. E. Bales, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1775–1781; b) R. D. Rieke, M. V. Hanson, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1925–1956.
- [53] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. Anh Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438–4456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320.
- [54] M. Schlosser, D. Coffinet, *Synthesis* **1971**, 380–381.
- [55] D. H. R. Barton, J. C. Jaszberenyi, E. A. Theodorakis, J. Reibenspies, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8050–8059.

- [56] A. Rühmann, C. Wentrup, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3785–3798.
- [57] J. Hassfeld, C. Fare's, H. Steinmetz, T. Carlomagno, D. Menche, *Org. Lett.* **2007**, *8*, 4751–4754.
- [58] S. Rudolf, T. Bender, D. Menche, S. Grond, P. von Zezschwitz, unveröffentlichte Ergebnisse, **2007**.
- [59] J. Terpinski, D. Z. Denney, R. Beveridge, D. P. Cox, R. A. Moss, *Magnetic Resonance in Chemistry* **1987**, *25*, 923–927.
- [60] a) H. B. Bode, A. Zeeck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 323–328; b) H. B. Bode, A. Zeeck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 2665–2670.
- [61] M. Huss, S. Grond, unveröffentlichte Ergebnisse, **2006**.
- [62] H. B. Bode, *Dissertation*, Göttingen, **2000**.
- [63] M. Mure, S. X. Wang, J. P. Klinman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6113–6125.
- [64] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 913–919.
- [65] L. Yet, *Chem. Rev* **2003**, *103*, 4286–4306.
- [66] M. Huss, F. Sasse, B. Kunze, R. Jansen, H. Steinmetz, G. Ingenhorst, A. Zeeck, H. Wieczorek, *BMC Biochemistry*, **2005**, *6*, 13–23.
- [67] a) R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046–2048; b) A. G. Leach, E. Goldstein, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8330–8339.
- [68] a) K. N. Houk, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4143–4145; b) K. N. Houk, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4145–4147; c) N. S. Bhacca, L. J. Luskus, K. N. Houk, *Chem. Commun.* **1971**, 109–111.
- [69] A. M. Moiseev, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Russ. Chem. Bul., International Edition* **2006**, *55*, 141–146.
- [70] J. H. Rigby, K. R. Fales, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5717–5720.
- [71] So zum Beispiel: a) A. Textor, I. Papastavrou, J. Siewert, J. Magull, A. Kulik, H.-P. Fiedler, P. von Zezschwitz, S. Grond, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7416–7423; b) H. Oikawa, Y. Suzuki, K. Katayama, A. Naya, C. Sakano, A. Ichihara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 1225–1232.
- [72] a) S. Marti, J. Andrés, V. Moliner, E. Silla, I. Tunon, J. Bertrán, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 311–319; b) A. Aemissegger, B. Jaun, D. Hilvert, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6725–6730.

- [73] a) H. S. Sutherland, F. E. S. Souza, R. G. A. Rodrigo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3639–3641; b) R. Carlini, K. Higgs, C. Older, S. Randhawa, R. G. A. Rodrigo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2330–2331.
- [74] P. von Zezschwitz, K. Voigt, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Synthesis* **2000**, 1327–1340.
- [75] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.
- [76] a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698; b) K. Takao, R. Munakata, K. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779–4807.
- [77] a) M. N. Paddon-Row, D. Moran, G. A. Jones, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10841–10853; b) M. N. Paddon-Row, M. S. Sherburn, *Chem. Commun.* **2000**, 2215–2216; c) L. Raimondi, F. K. Brown, J. Gonzalez, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4796–4806.
- [78] E. L. Pearson, L. C. H. Kwan, C. I. Turner, G. A. Jones, A. C. Willis, M. N. Paddon-Row, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6099–6109.
- [79] Y. Araki, T. Konoike, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5299–5309.
- [80] J. W. Coe, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 915–930.
- [81] T. A. Dineen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1355–1358.
- [82] B. Frey, J. Schnaubelt, H. U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1377–1384.
- [83] B. Frey, J. Schnaubelt, H. U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1385–1393.
- [84] L. Raimondi, F. K. Brown, J. Gonzalez, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4796–4804.
- [85] O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 4235–4238.
- [86] Übersichten: a) L. A. Paquette, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13971–14020; b) K. Duraijaj, *Current Science* **1994**, *66*, 917–922; c) L. A. Paquette, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 642–660; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 609–626.
- [87] M. Urion, *Ann. Chim. (Paris)* **1934**, *1*, 5.
- [88] D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765–4766.
- [89] a) S. Swaminathan, J. P. John, S. Ramachandran, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 729–734; b) R. Uma, K. Rajagopalan, S. Swaminathan, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2757–2769.
- [90] H. Y. Yoo, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 205–206.
- [91] A. Viola, E. J. Iorio, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 856–857.

- [⁹²] P. von Zezschwitz, K. Voigt, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Synthesis* **2000**, 1327–1340.
- [⁹³] D. L. J. Clive, C. G. Russell, S. C. Curi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1632–1641.
- [⁹⁴] B. White, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14901–14904.
- [⁹⁵] E. Zeiler, *Diplomarbeit*, Göttingen, **2008**.
- [⁹⁶] a) N. Okukado, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2357–2360; b) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298–3299.
- [⁹⁷] M. Kobayashi, L. F. Valente, E. Negishi, W. Patterson, A. Silveira Jr, *Synthesis* **1980**, 1034–1035.
- [⁹⁸] P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1095–1097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1068–1071.
- [⁹⁹] W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4186–4187.
- [¹⁰⁰] S. L. Schreiber, R. C. Hawley, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5971–5974.
- [¹⁰¹] M. T. Reetz, B. Brunner, T. Schneider, F. Schulz, C. M. Clouthier, M. M. Kayser, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4167–4170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075–4078.
- [¹⁰²] R. Göttlich, K. Yamakoshi, H. Sasai, M. Shibasaki, *Synlett* **1997**, 971–973.
- [¹⁰³] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford New York, **2007**.
- [¹⁰⁴] C. L. Sann, D. M. Munoz, N. Saunders, T. J. Simpson, D. I. Smith, F. Soulas, P. Watts, C. L. Willis, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1719–1728.
- [¹⁰⁵] Y. Nagao, W. M. Dai, M. Ochiai, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211–5217.
- [¹⁰⁶] D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506–2526.
- [¹⁰⁷] a) J. Parikh, W. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507; b) S. Dei, C. Bellucci, M. Buccioni, M. Ferraroni, F. Gualtieri, L. Guandalini, D. Manetti, R. Matucci, M. N. Romanelli, S. Scapecchia, E. Teodoria, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3153–3164.
- [¹⁰⁸] Y. Ishii, C. G. Wen-Xiang Xu, M. Iwasaki, M. Hidai, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6818–6825.
- [¹⁰⁹] a) Pollex, A. Millet, J. Müller, M. Hiersemann, L. Abraham, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5579–5591; b) J. A. Lafontaine, D. P. Provencal, C. Gardelli, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215–4234.
- [¹¹⁰] E. Buchta, F. Andree, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 3111–3116.
- [¹¹¹] J. Sandri, J. Viala, *Synthesis* **1995**, *3*, 271–275.

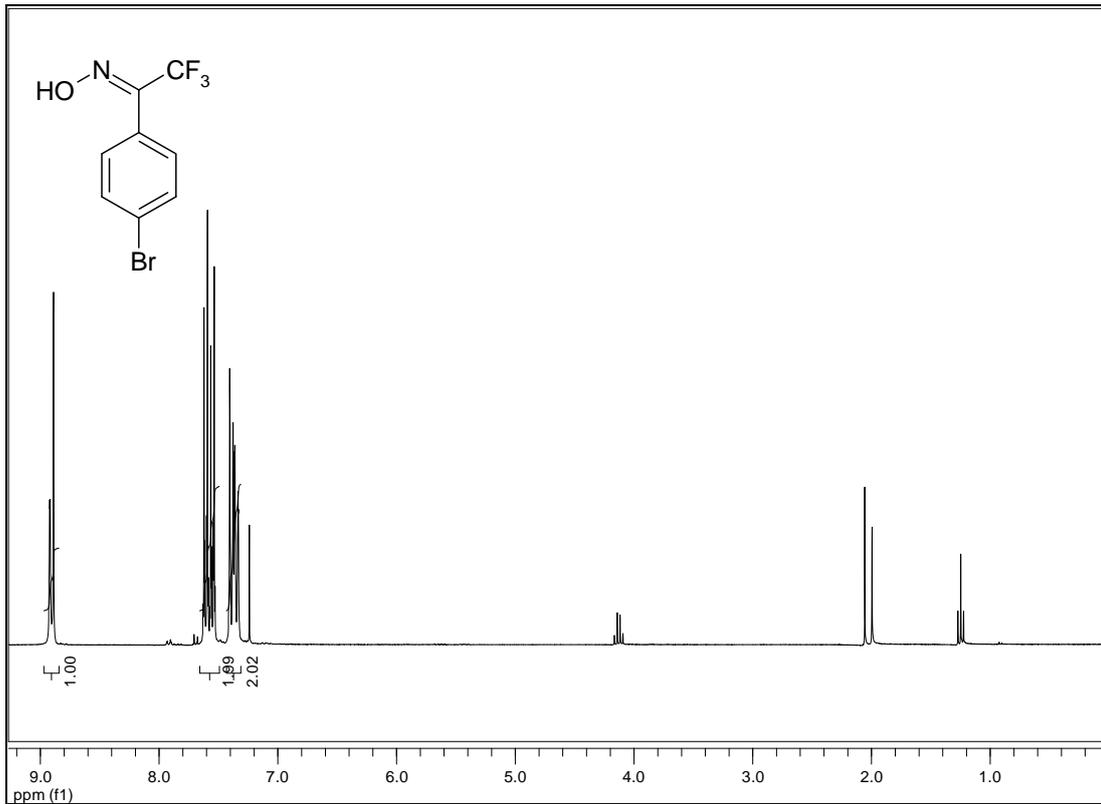
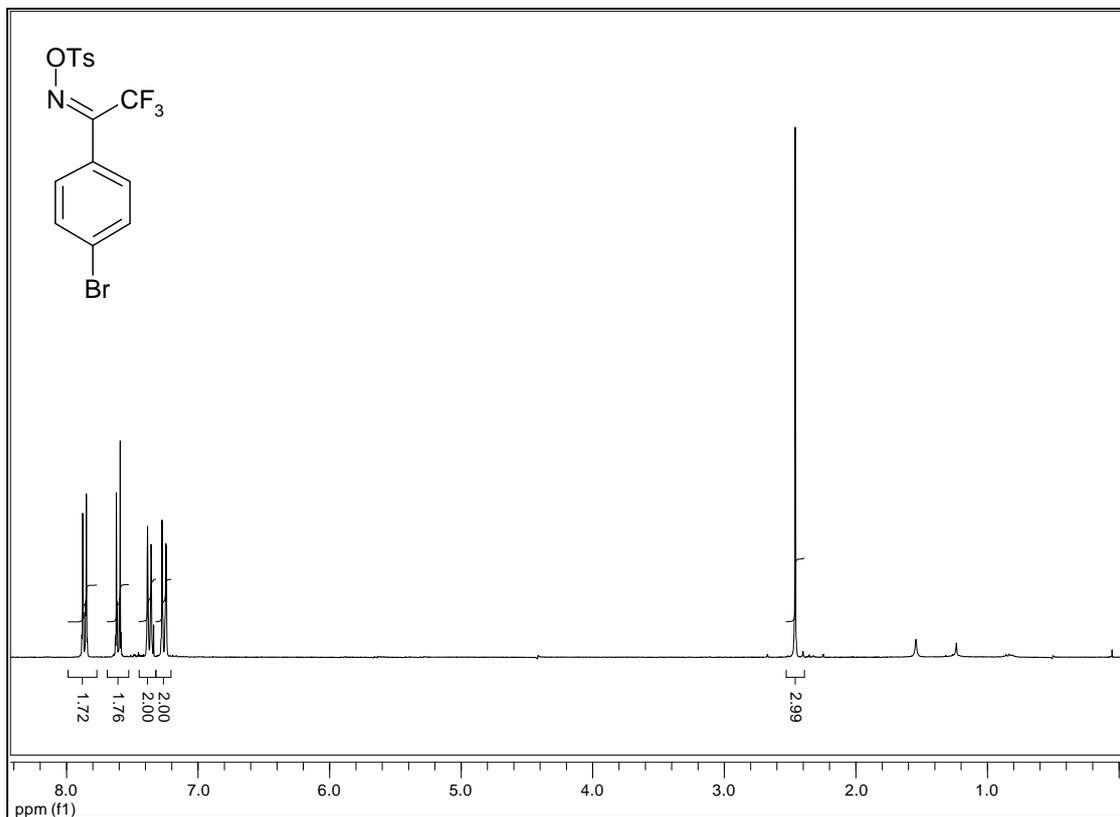
- [112] J. D. Surmatis, A. Walser, J. Gibas, U. Schwieter, R. Thommen, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 974–990.
- [113] E. N. Chauvel, P. Ceric, C. Llorens-Cort, S. Wilk, B. P. Roques, M. C. Fournie-Zaluski, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1339–1346.
- [114] N. Okamoto, M. Sasaki, M. Kawahata, K. Yamaguchi, K. Takeda, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1889–1891.
- [115] P. A. Wender, S. G. Hegde, R. D. Hubbard, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956–4957.
- [116] Enantioselektive katalytische Reduktion von β -Ketoestern: a) J. P. Genet, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidals, S. Mallart, X. Pfisters, L. Bischoff, M.C. Cano De Andrades, S. Darses, C. Galopin, J. A. Laffitte, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 675–690; b) R. ter Halle, B. Colasson, E. Schulz, M. Spagnol, Marc Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 643–646.
- [117] R. O. Duthaler, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1484–1485.
- [118] A. Svendsen, P. M. Boll, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4251–4258.
- [119] M. S. Kharasch, E. Sternfeld, F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1655–1657.
- [120] C. Yuan, K. Wang, J. Li, Z. Li, *Heteroatom Chemistry* **2002**, *13*, 153–156.
- [121] J. F. Lavallée, C. Spino, R. Ruel, K. T. Hogan, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1406–1418.
- [122] F. F. Fleming, J. Guo, Q. Wang, D. Weaver, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8568–8575.
- [123] a) F. P. Marmsäter, J. A. Vanecko, F. G. West, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1657–1660; b) E. A. Bercot, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 247–254.
- [124] H. P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247–2250.
- [125] A. V. Demchenko, M. A. Wolfert, B. Santhanam, J. N. Moore, G. J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6103–6112.
- [126] T. Bender, *Diplomarbeit*, Universität Göttingen, **2005**.
- [127] a) F. Colobert, R. Des Mazery, G. Solladié, M. C. Carreno, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1723–1725 ; b) Y. Y. Yang, W. D. Meng, F. L. Qing, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4257–4259; c) B. M. Trost, M. R. Machacek, B. D. Faulk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6745–6754.
- [128] A. Wada, N. Fujioka, M. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 171–176.
- [129] E. Negishi, A. Alimardanov, C. Xu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 65–67.

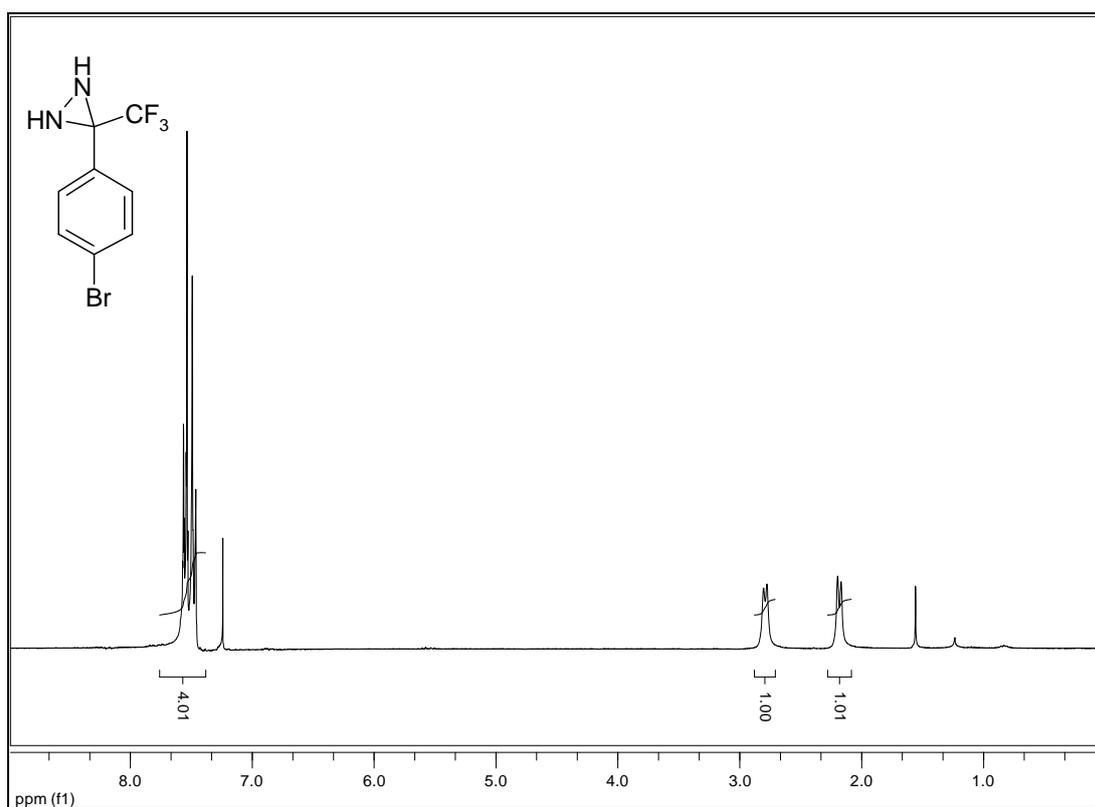
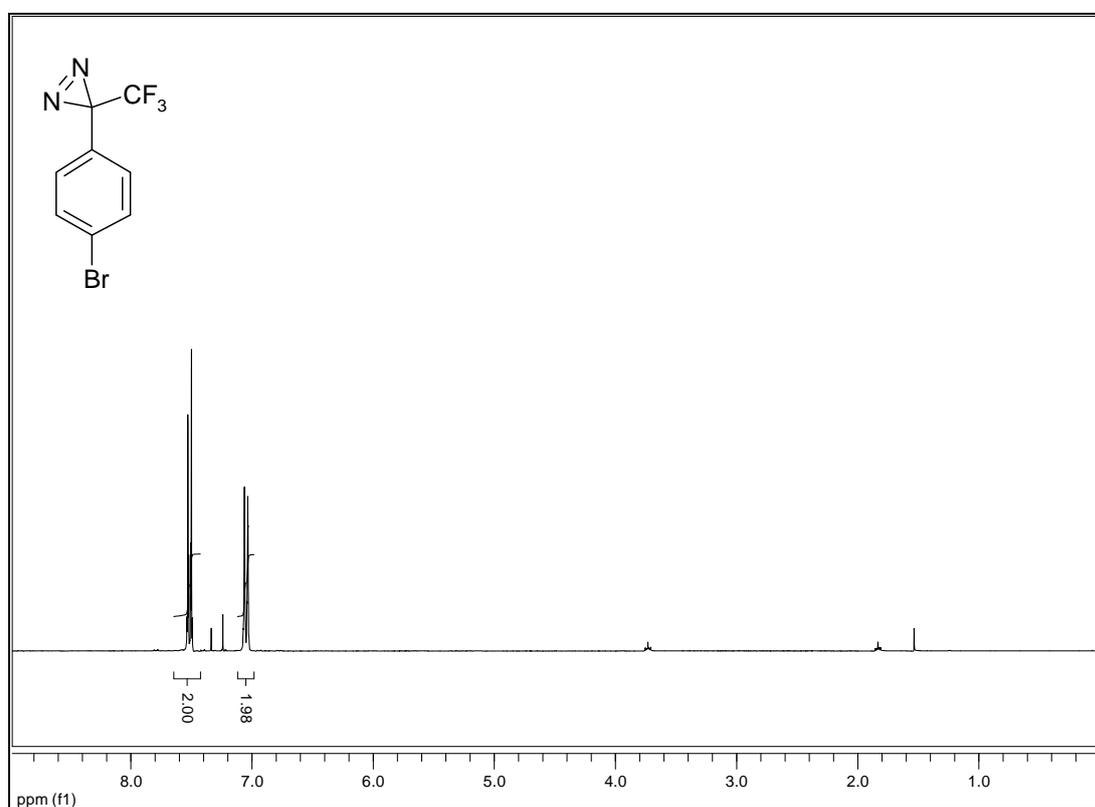
- [130] a) F. Zeng, E. Negishi, *Org. Lett* **2001**, *3*, 719–722; b) Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675–3678.
- [131] T. Kruck, K. Baur, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 505–506.
- [132] C. R. Cambie, D. Chambers, P. S. Rutledge, P. D. Woodgate, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1981**, 40–51.
- [133] J. Schuppan, H. Wehlan, S. Keiper, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7364–7377.
- [134] P. A. Clarke, G. A. Gabriele, A. P. Cridland, A. A. Gill, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9124–9128.
- [135] M. Sodeoka, H. Yamada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4906–4911.
- [136] A. Arai, I. Ichikizaki, *Bull. Chem. Soc.* **1961**, *34*, 1571–1583.
- [137] T. Tashiro, M. Bando, K. Mori, *Synthesis* **2000**, 1852–1862.
- [138] a) I. Abrunhosa-Thomas, O. Roy, M. Barra, T. Besset, P. Chalard, Y. Troin, *Synlett* **2007**, *10*, 1613–1615; b) F. A. Davis, M. B. Nolt, Y. Wu, K. R. Prasad, D. Li, B. Yang, K. Bowen, S. H. Lee, J. H. Eardley, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2184–2190; c) A. Gomtsyan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 11–14.
- [139] P. A. Grieco, K. Yoshida, Z. He, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5715–5718.
- [140] P. Wu, T. Chung, Y. Chou, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6585–6594.
- [141] Y. Ikeda, J. Ukai, N. Ikeda, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 743–753.
- [142] J. D. White, R. W. Skeeane, G. L. Trammell, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1939–1948.
- [143] K. Takasu, H. Ohsato, J. Kuroyanagi, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6001–6007.
- [144] T. Okuyama, T. Fueno, J. Furukawa, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5409–5414.
- [145] S. J. Rhoads, J. K. Chattopadhyay, E. E. Waali, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3352–3358.
- [146] T. Rosen, M. Watanabe, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3657–3659.
- [147] D. J. Kopecky, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8420–8421.
- [148] S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3133–3139.
- [149] a) D. K. Singh, J. B. Springer, P. A. Goodson, R. C. Corcoran, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1436–1442; b) J. B. Springer, R. C. Corcoran, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1443–1448.
- [150] R. C. Corcoran, J. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8973–8975.
- [151] H. W. Thompson, D. J. Long, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4201–4209.
- [152] a) E. C. Angell, F. Fringuelli, T. D. J. Halls, F. Pizzo, B. Porter, A. Taticchi, A. P. Tourris, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4686–4690; b) E. C. Angell, F. Fringuelli, T. D. J. Halls, F. Pizzo, B. Porter, A. Taticchi, A. P. Tourris, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4691–4696.

- [153] J. L. Gras, M. Bertrand, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 47, 4549–4552.
- [154] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17644–17655.
- [155] M. A. Schexnayder, P. S. Engel, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4825–4836.
- [156] A. Pollex, A. Millet, J. Müller, M. Hiersemann, L. Abraham, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5579–5591.
- [157] a) J. Siewert, *Dissertation*, Göttingen **2007**; b) W. G. Dauben, J. M. Gerdes, G. C. Look, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4964–4970.
- [158] J. J. Wolff, G. Frenking, K. Harms, *Chemische Berichte* **1991**, 124, 551–561.
- [159] H. Hagiwara, T. Akama, A. Okano, H. Uda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 2173–2184.
- [160] a) J. Yu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3232–3233; b) J. Beerlink, *Dissertation*, Göttingen, **2008**.
- [161] T. Nagai, K. Ogawa, M. Morita, M. Koyama, A. Ando, T. Miki, I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1751–1754.
- [162] A. Kumar, D. C. Dittmer, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4760–4764.
- [163] Y. Vo-Quang, D. Carniato, L. Vo-Quang, F. Le Goffic, *Chem. Commun.* **1983**, 1505–1506.
- [164] A. Flohr, A. Aemissegger, D. Hilvert, *J. Org. Chem.* **1999**, 42, 2633–2640.
- [165] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923–2925.
- [166] E. Merck, *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie*, E. Merck, Darmstadt, **1984**.
- [167] Wiss. Leiter: Prof. Dr. Götz Eckold, Institut für Physikalische Chemie, Tammannstr. 6, 37077 Göttingen.
- ¹⁶⁸ Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, **1996**.
- [169] D. E. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6757–6761.
- [170] Y. Hatanaka, M. Hashimoto, H. Kurihara, H. Nakayama, Y. Kanaoka, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 383–387.
- [171] a) D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1987**; b) K. Sato, S. Mizuno, M. Hirayama, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 177–180; c) L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1991**.
- [172] E. Tayama, W. Isaka, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5437–5439.

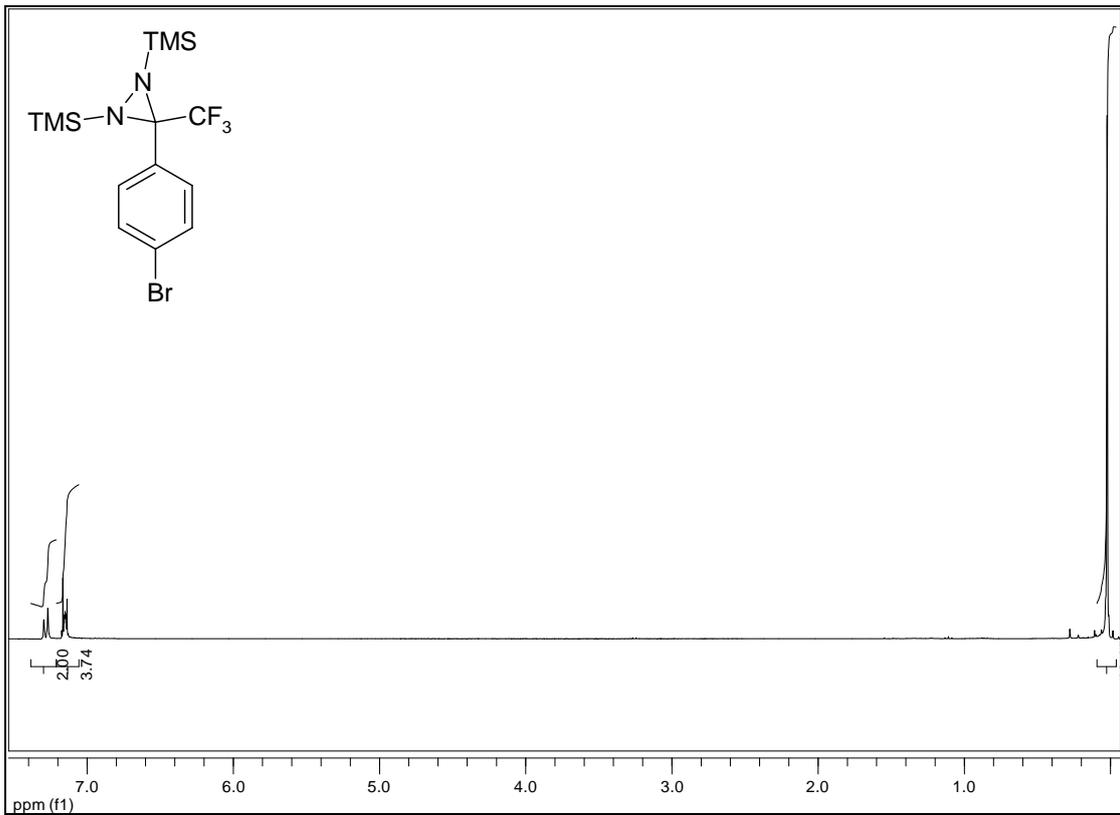
LITERATURVERZEICHNIS

- [173] A. Chattopadhyay, B. Dhotare, S. Hassarajani, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6874–6878.
- [174] C. Yuan, K. Wang, J. Li, Z. Li, *Heteroatom Chemistry* **2002**, *13*, 153–156.
- [175] NpCr(CO)_3 : M. Uemura, T. Minami, K. Hirotsu, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 469–477.
- [176] D. S. Torok, J. J. Figueroa, J. W. Scott, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7274–7276.

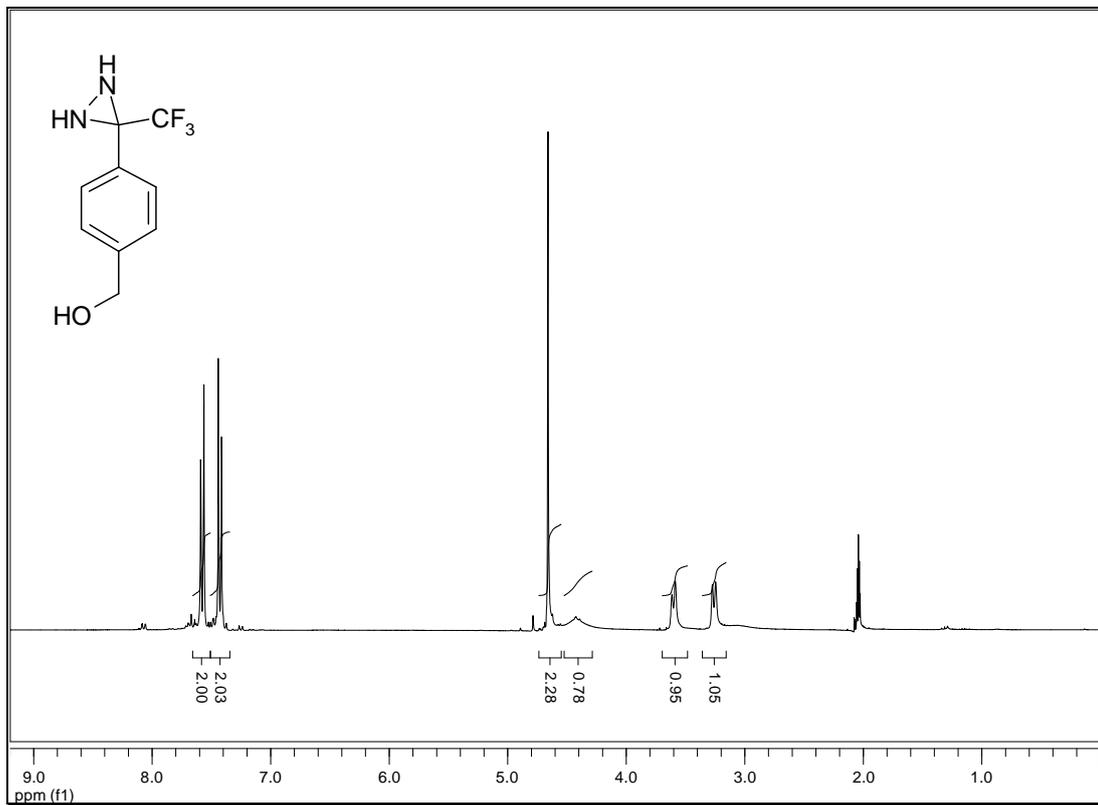
1. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 1-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluorethanon-oxim (56)2. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 1-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluorethanon-*O*-(*p*-tolylsulfonyl)oxim (57)

3. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 3-(4-Bromphenyl)-3-trifluormethyldiaziridin (58)4. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 3-(4-Bromphenyl)-3-trifluormethyl-3H-diazirin (59)

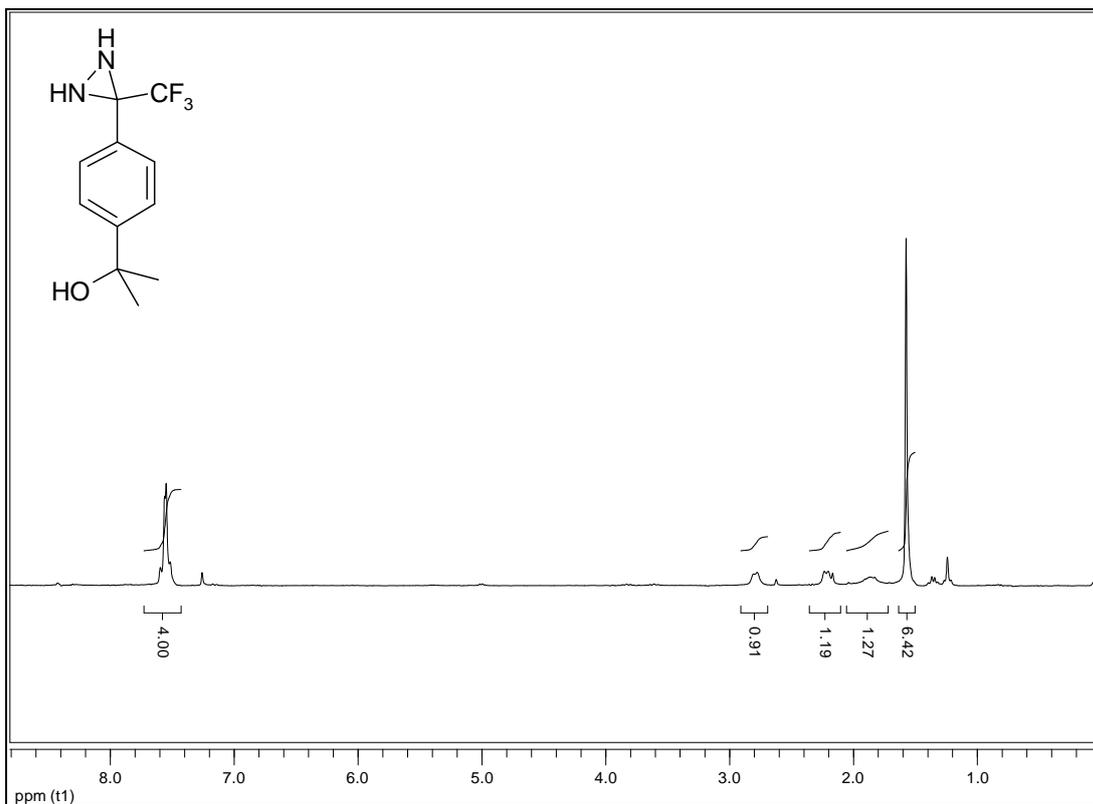
5. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) von 3-(4-Bromphenyl)-3-trifluormethyl-1,2-bis(trimethylsilyl)diaziridin (64)



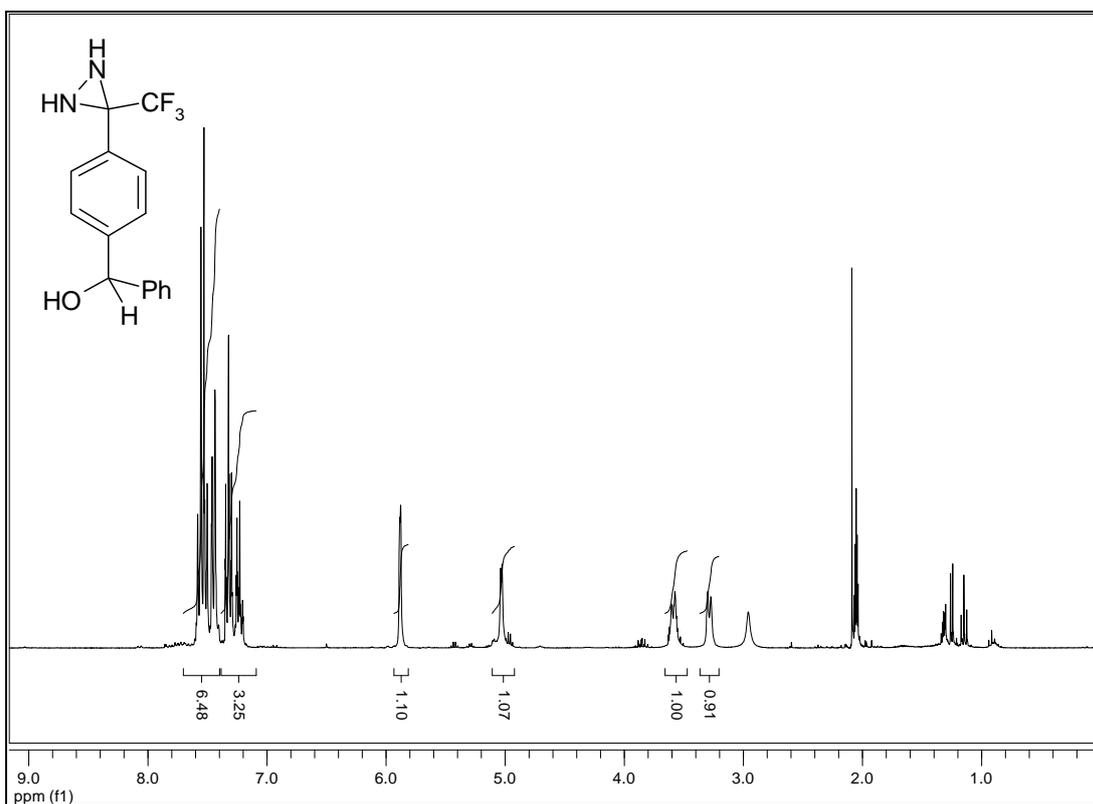
6. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 3-(4-Hydroxymethylphenyl)-3-trifluormethyldiaziridin (68)

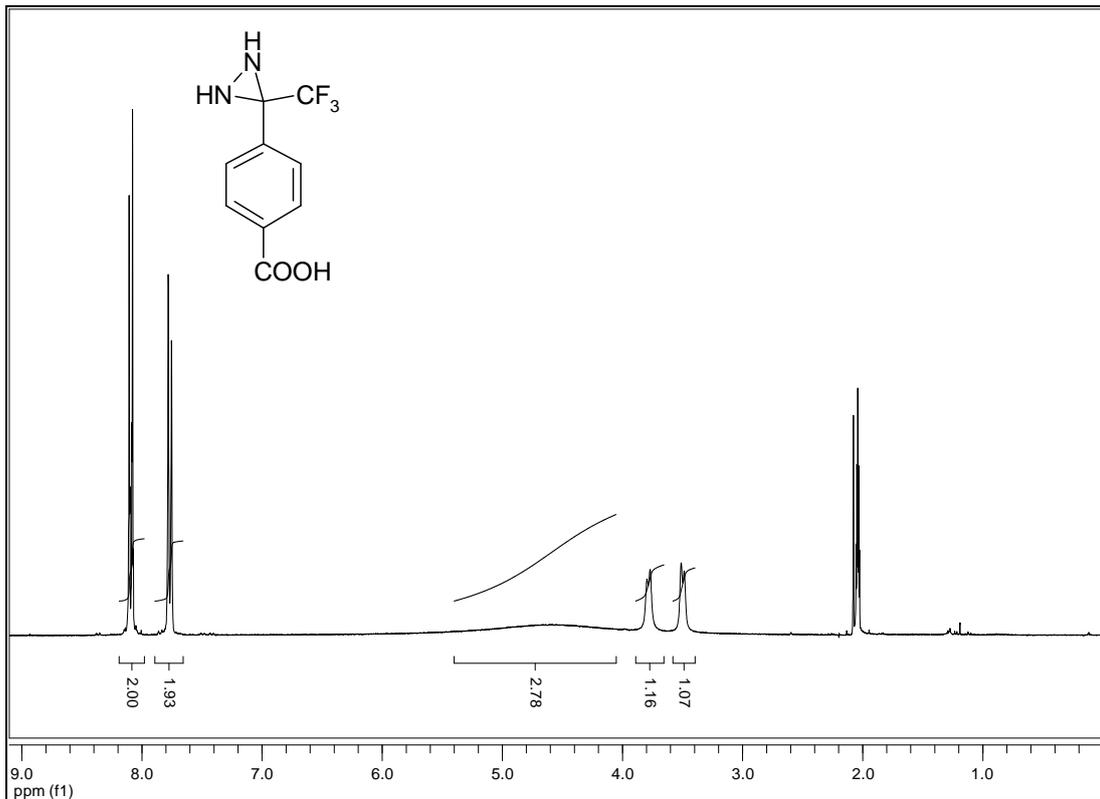
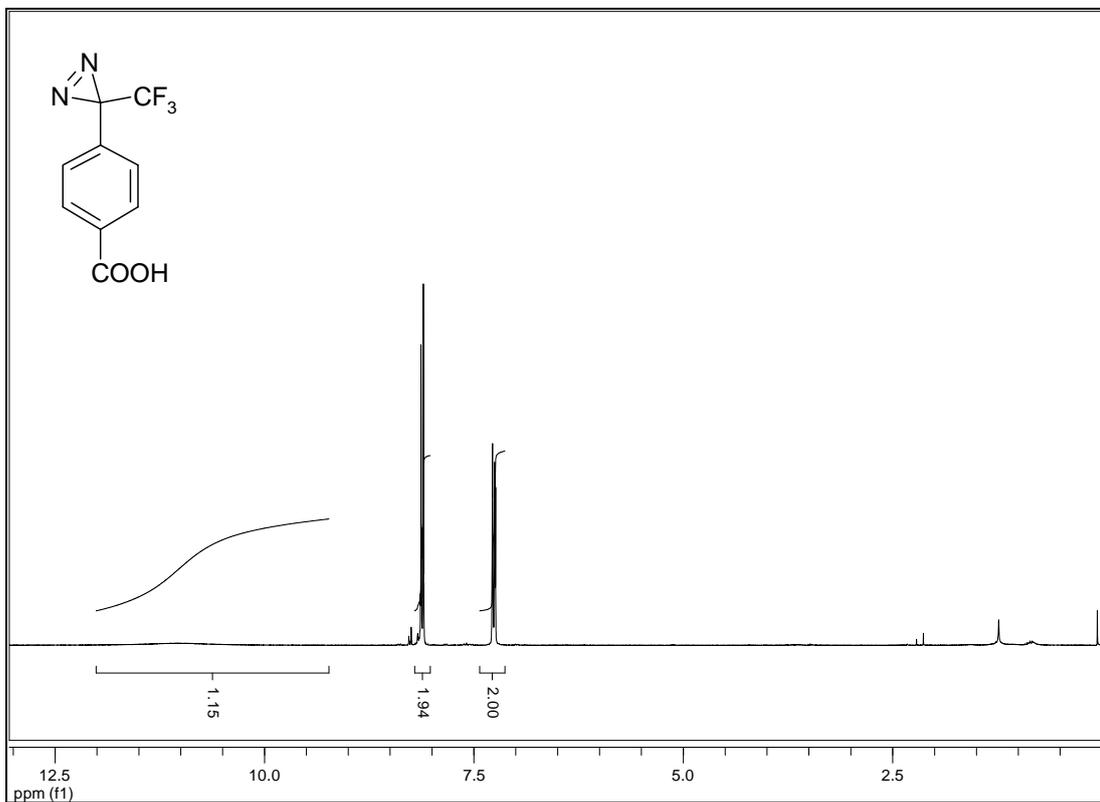


7. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 3-[4-(2-Hydroxyprop-2-yl)phenyl]-3-trifluormethyl-diaziridin (69)

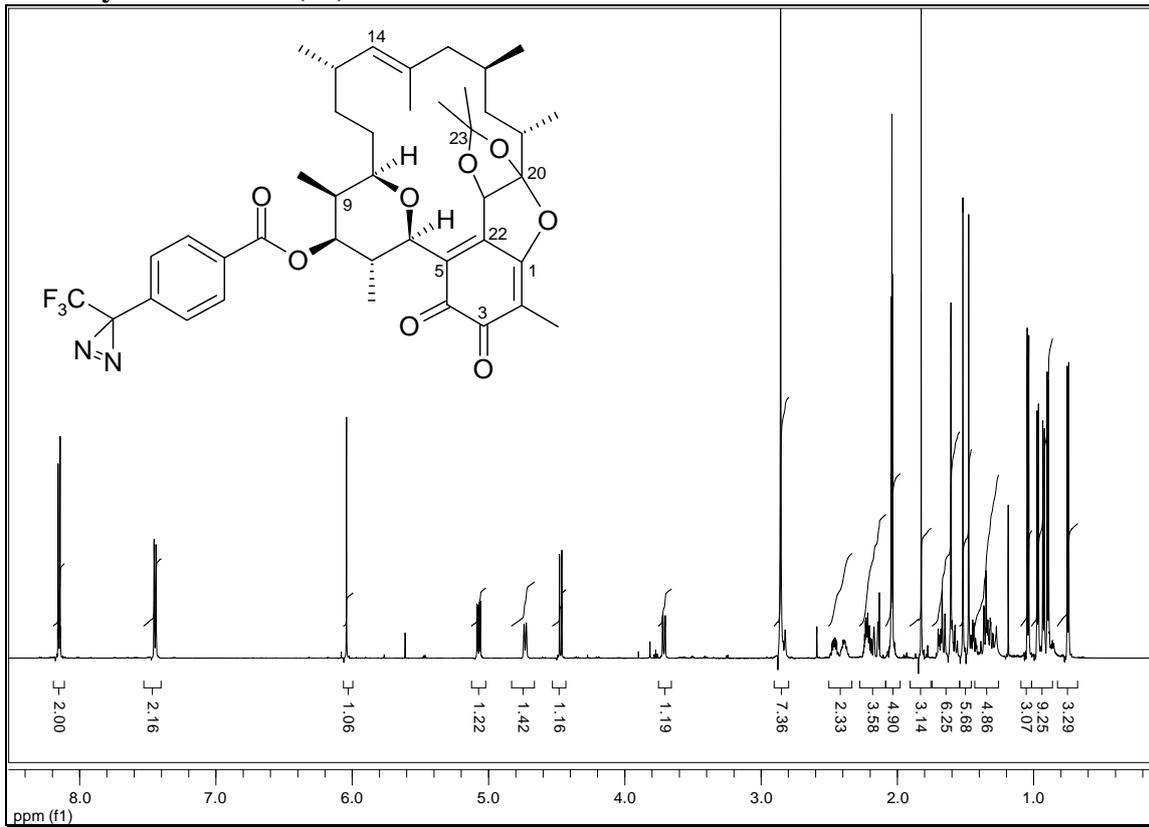


8. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 3-[4-(Hydroxyphenylmethyl)phenyl]-3-trifluormethyl-diaziridin (70)

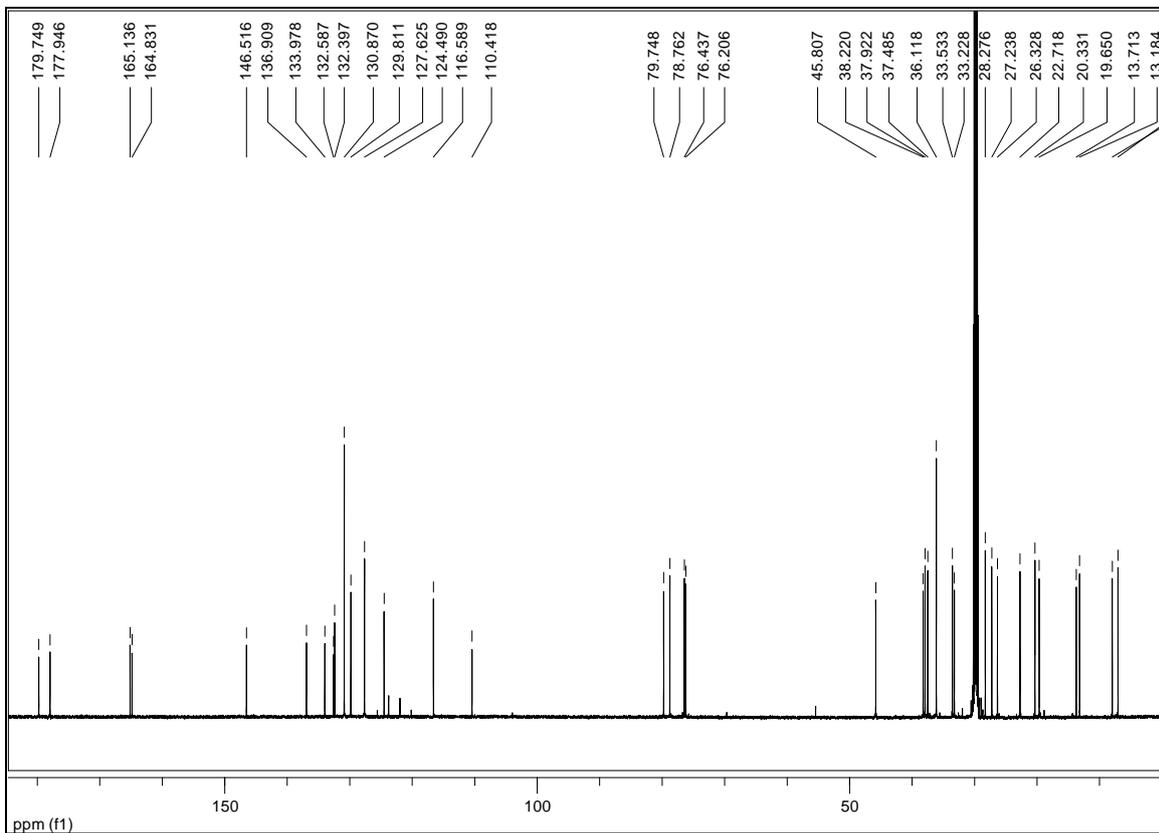


9. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 4-(3-Trifluormethyldiaziridin-3-yl)benzoesäure (71)10. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)benzoesäure (48)

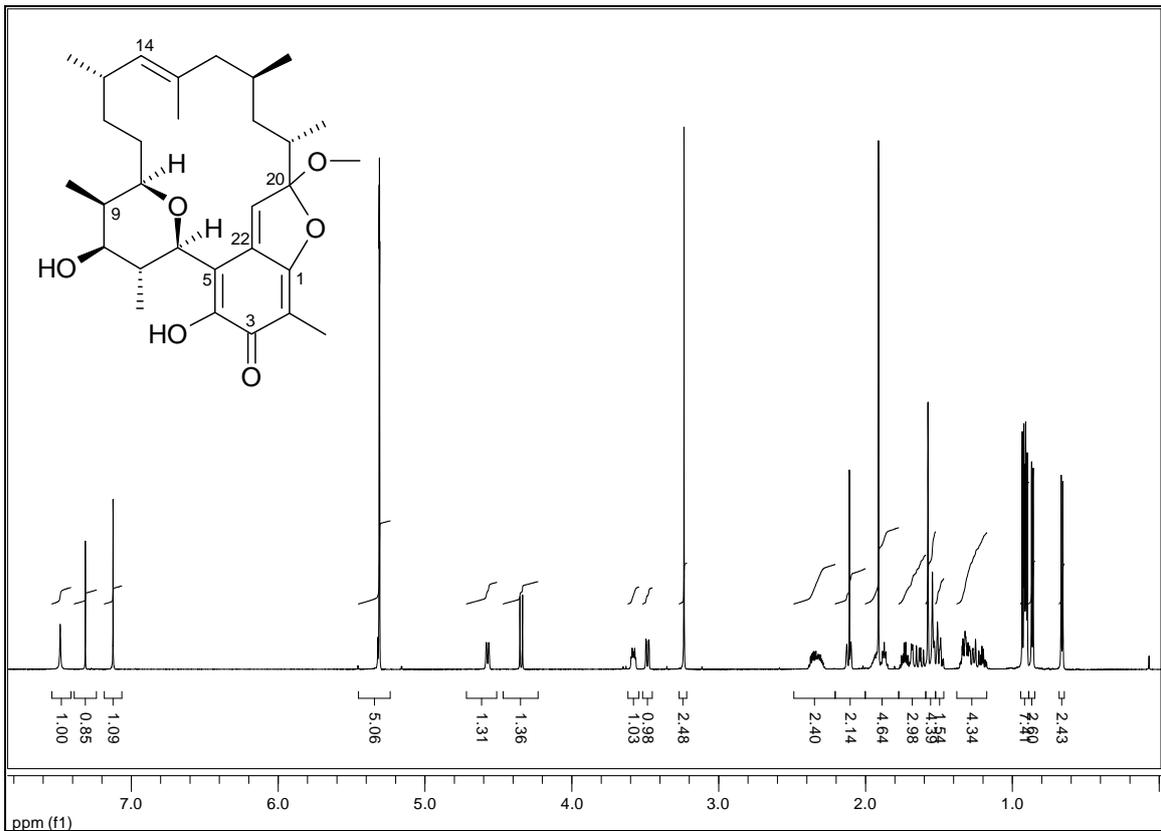
13. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) von 8-*O*-[4-(3-Trifluormethyl-3*H*-diazirin-3-yl)benzoyl]-kendomycin-acetonid (82)



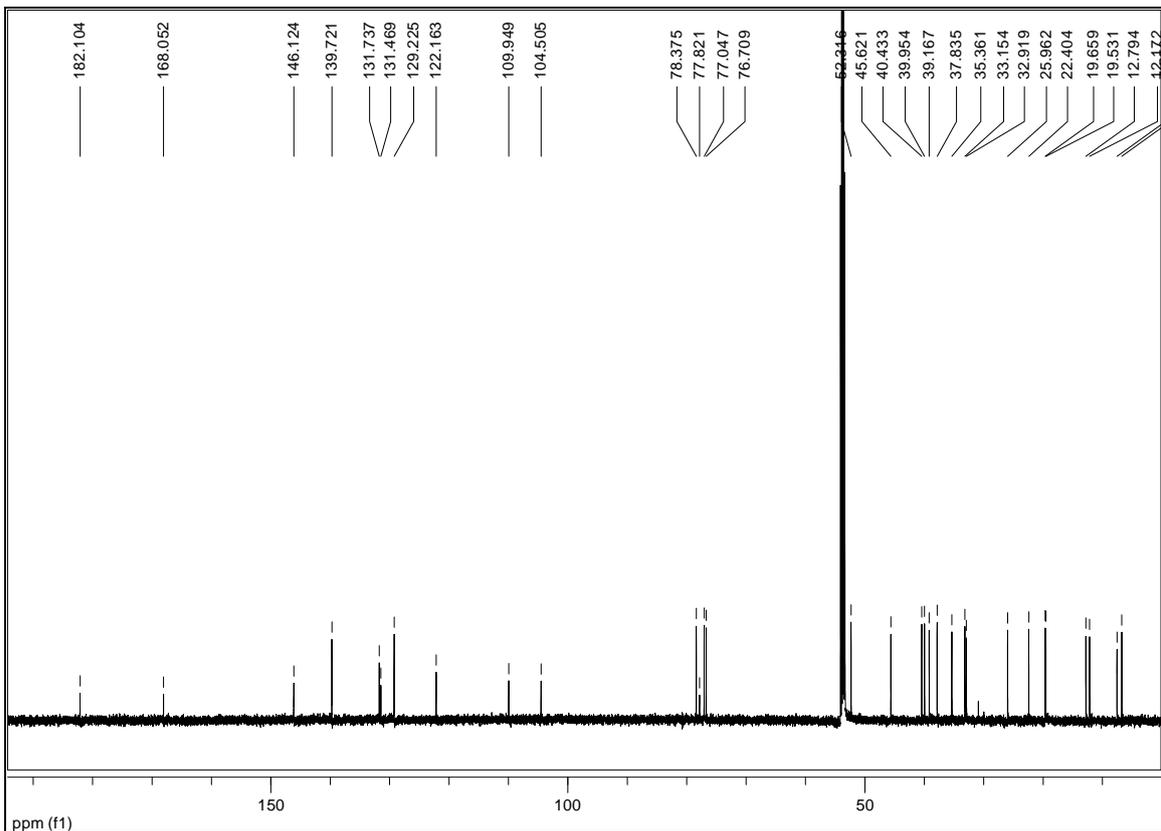
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz)



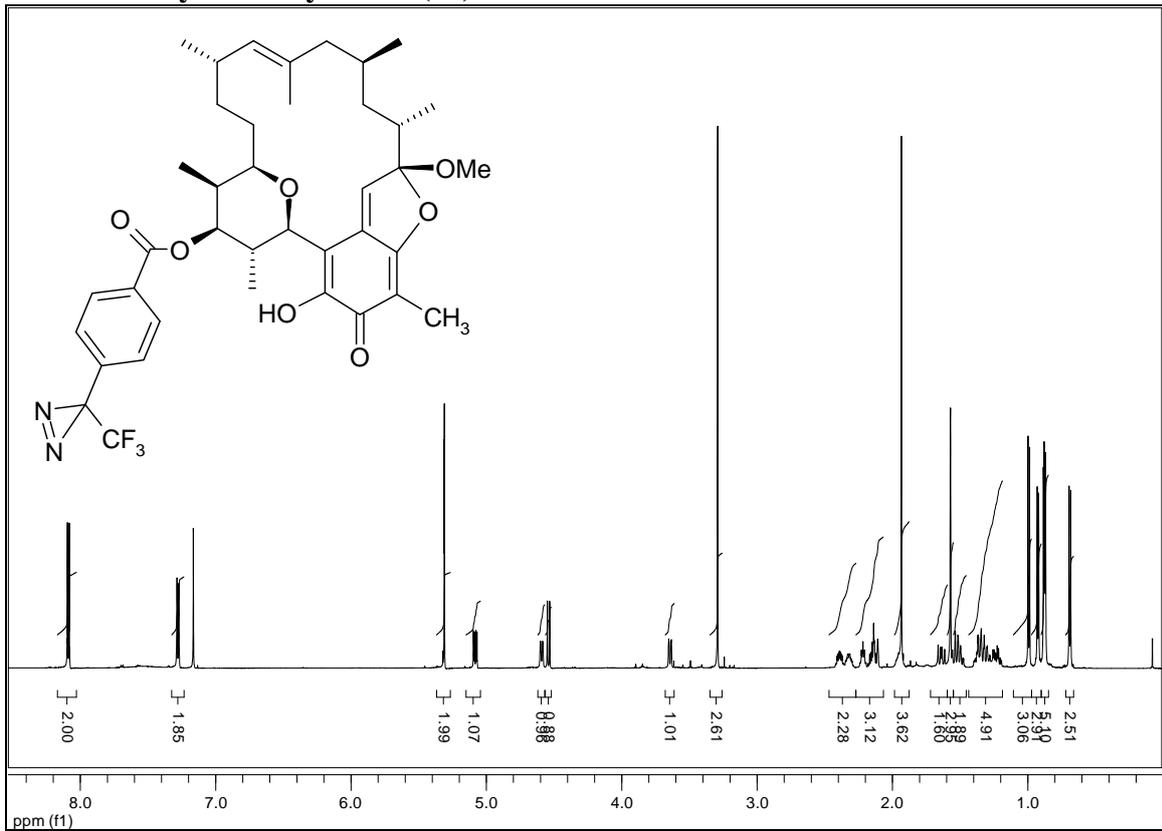
14. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) vom Kendomycin-methylacetal (83)



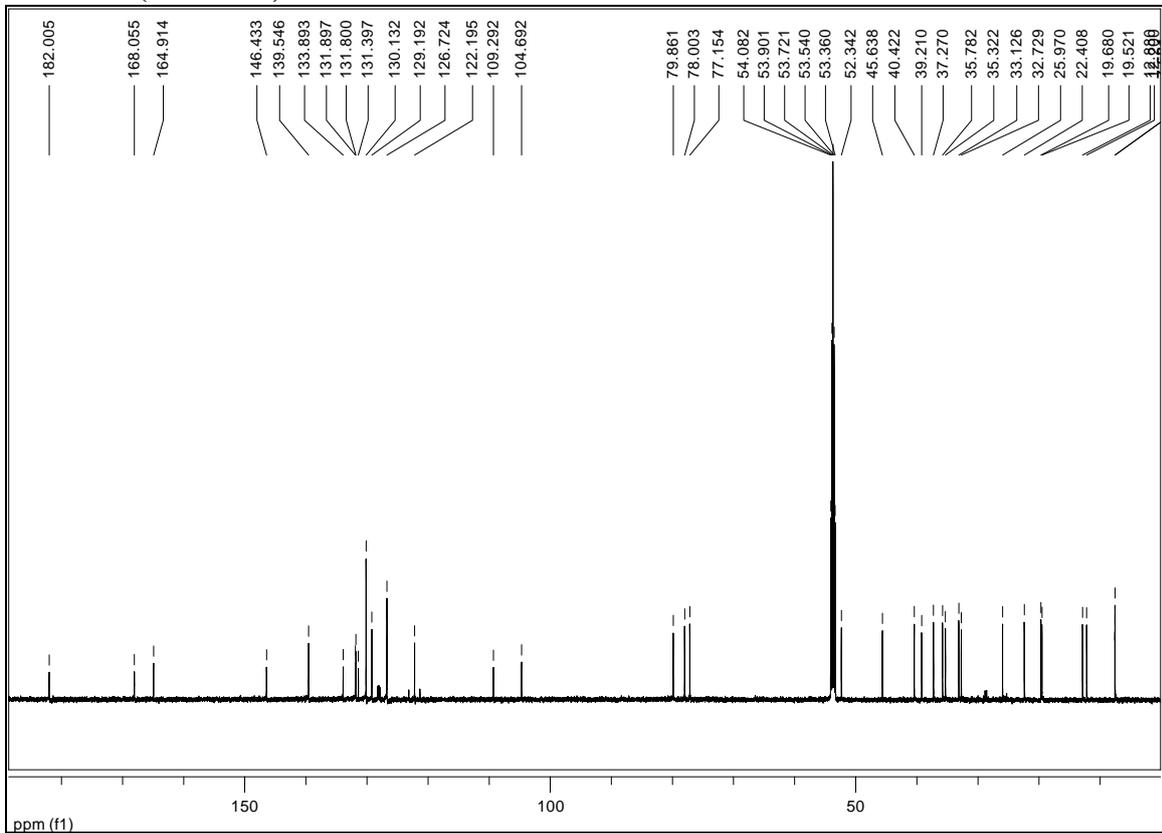
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz)



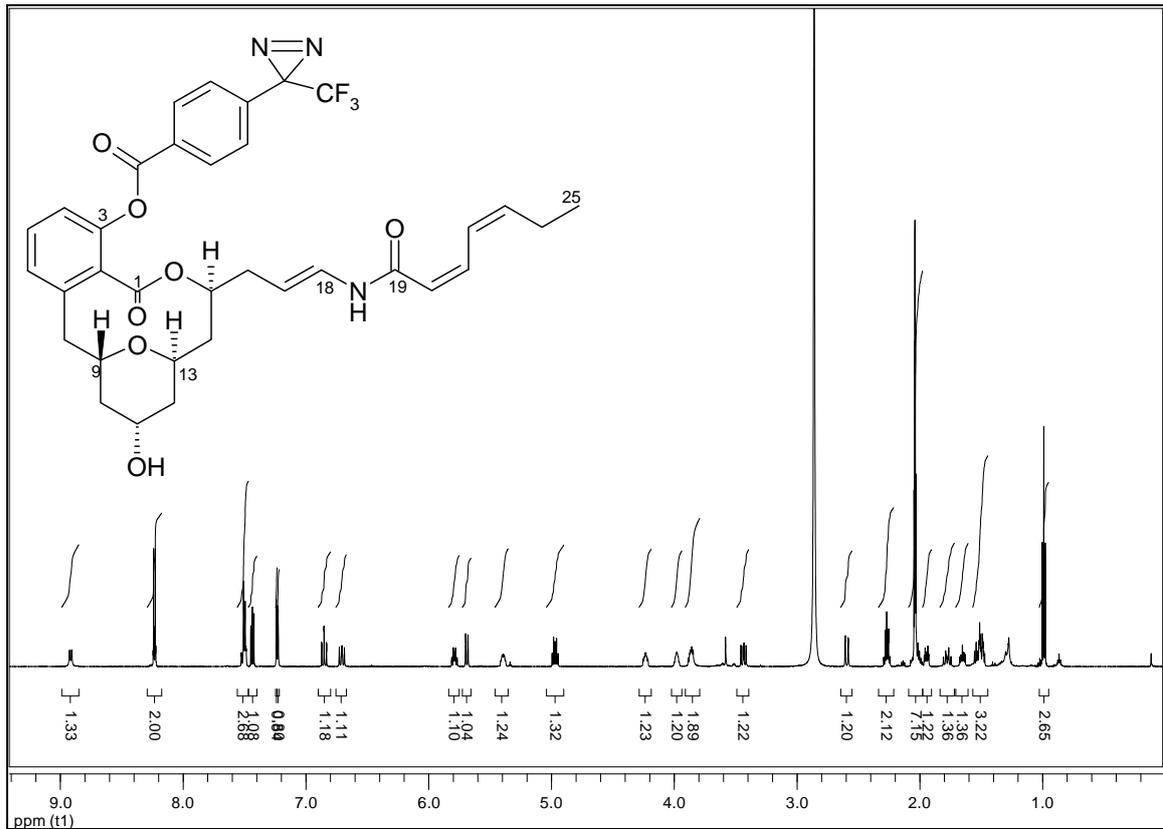
15. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) von 8-*O*-[4-(3-Trifluormethyl-3*H*-diazirin-3-yl)benzoyl]-kendomycinmethylacetal (84)



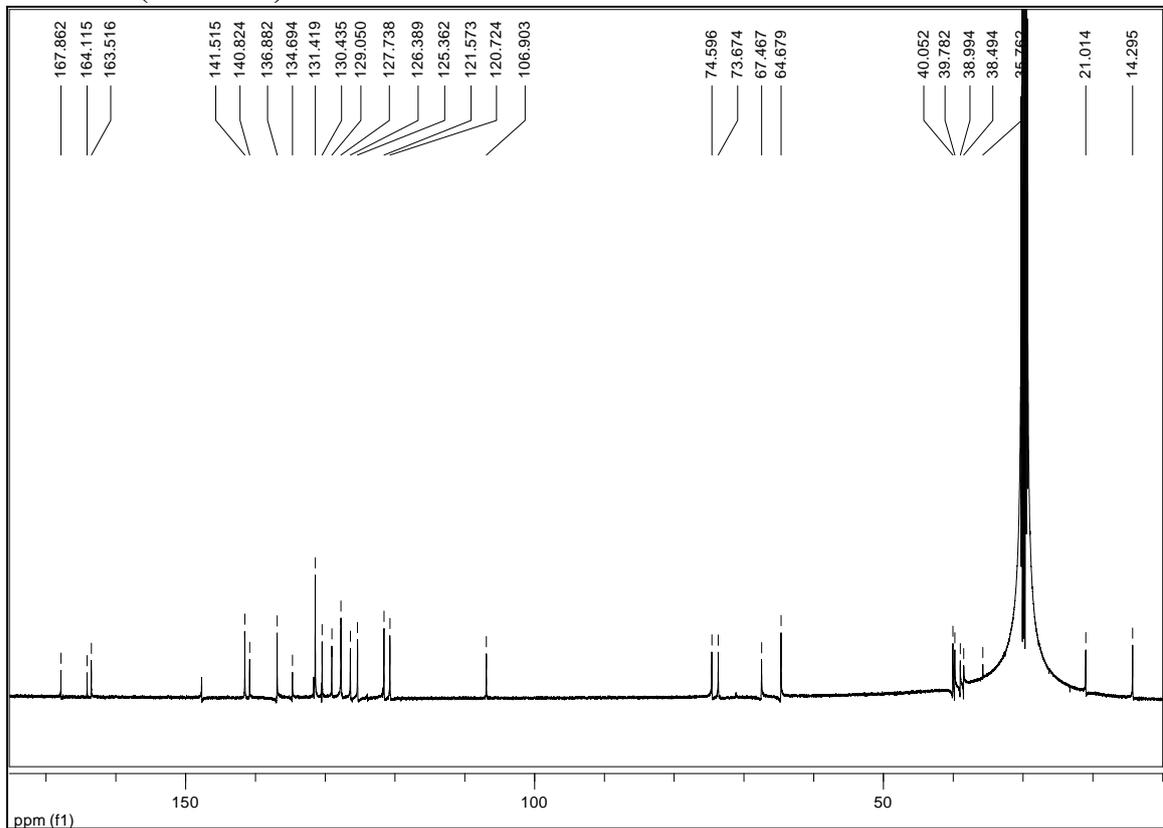
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz)



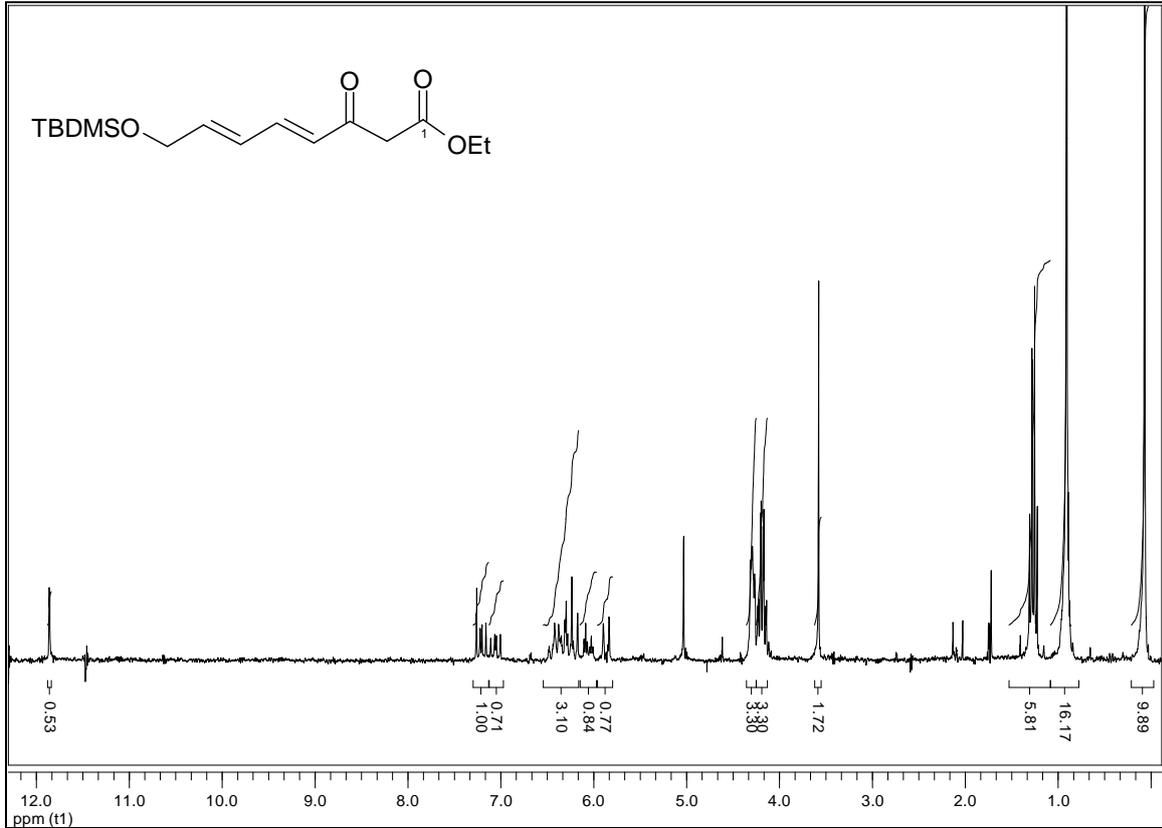
16. $^1\text{H-NMR}$ von 3-O-[4-(3-Trifluormethyl-3H-diazirin-3-yl)benzoyl]-apicularen (86)



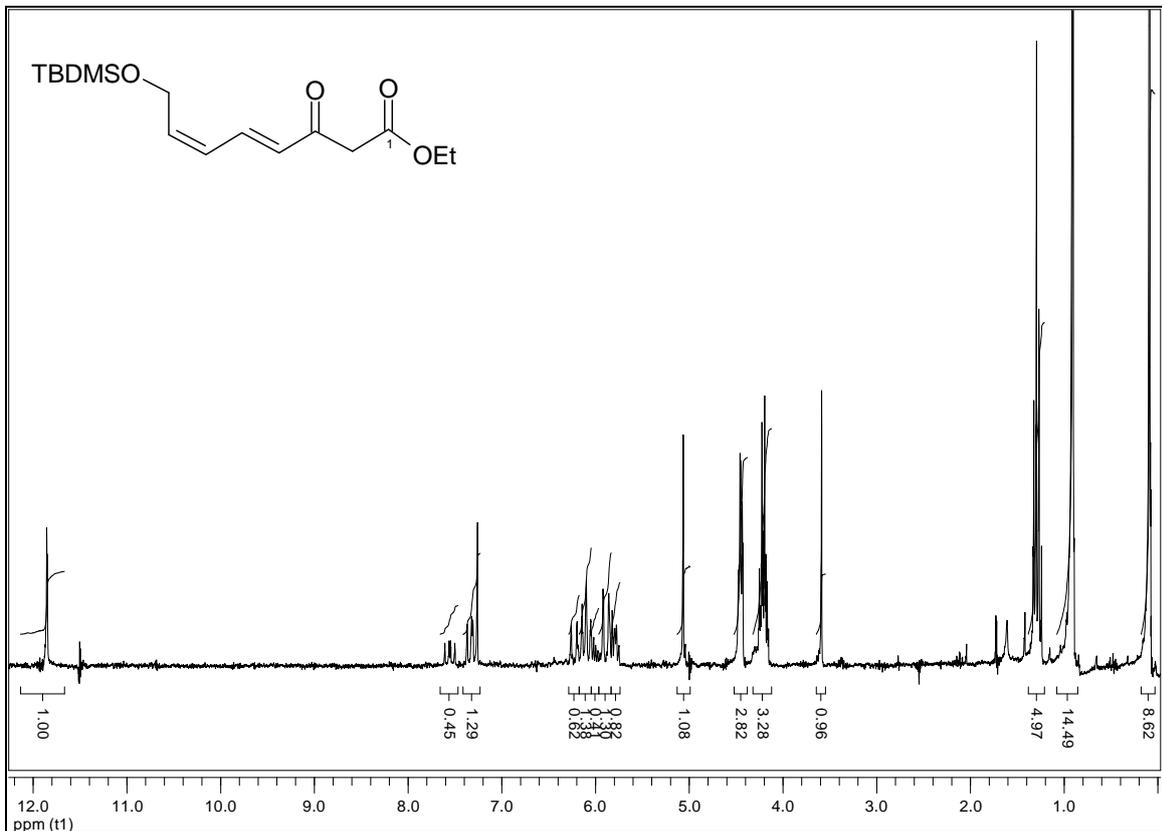
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz)



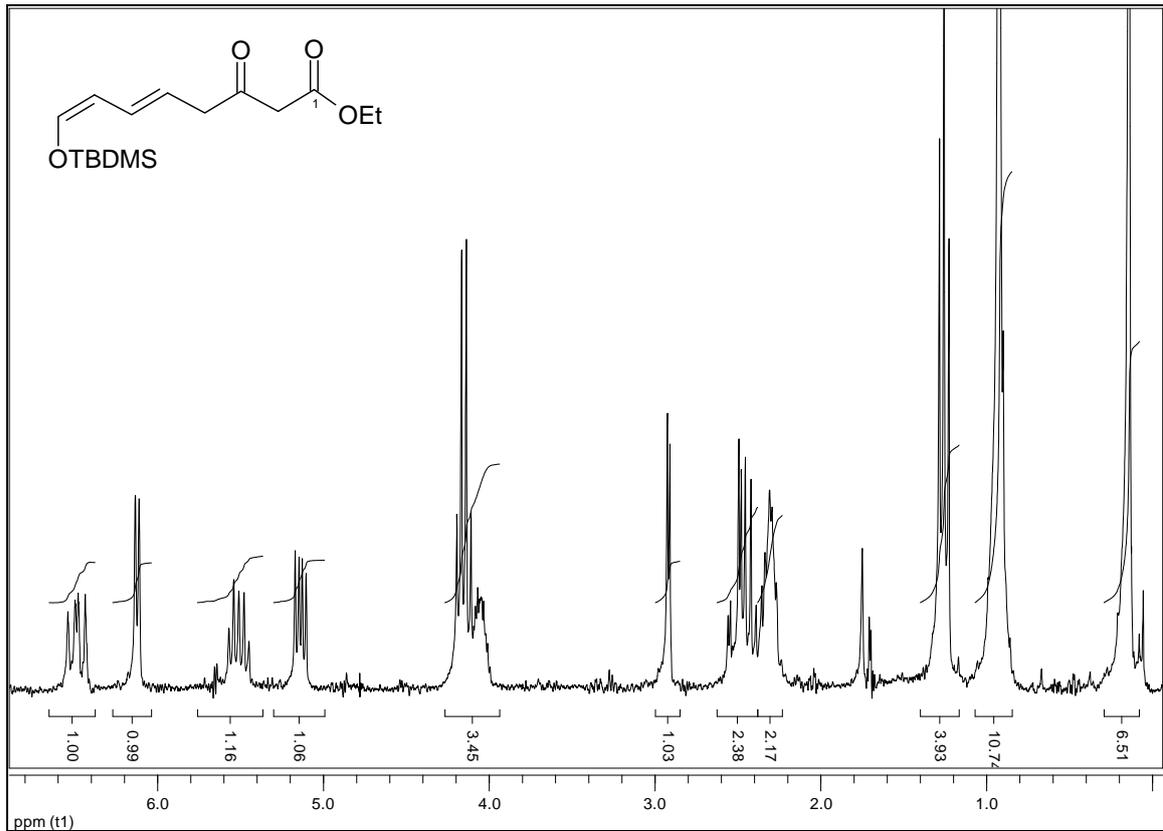
17. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) von (4*E*,6*Z*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxoocta-4,6-diensäureethylester (155_Z)



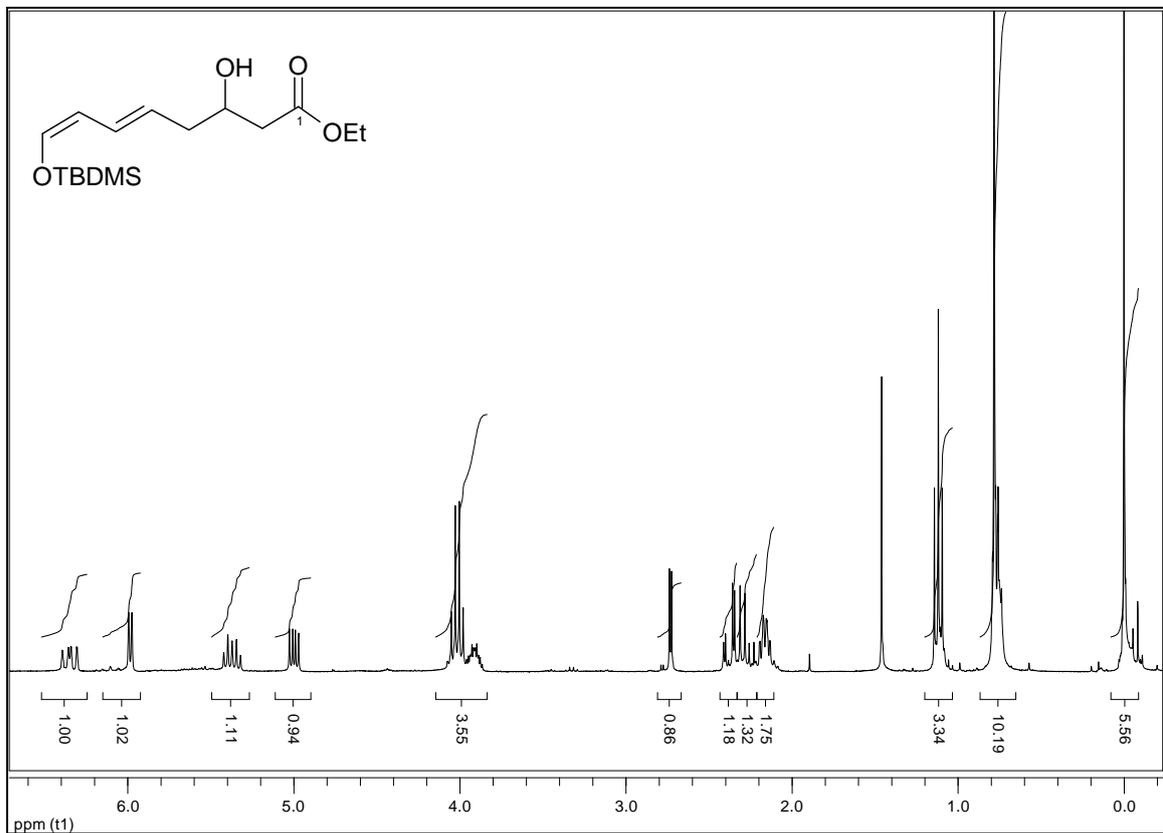
18. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) von (4*E*,6*Z*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxoocta-4,6-diensäureethylester (155_Z)



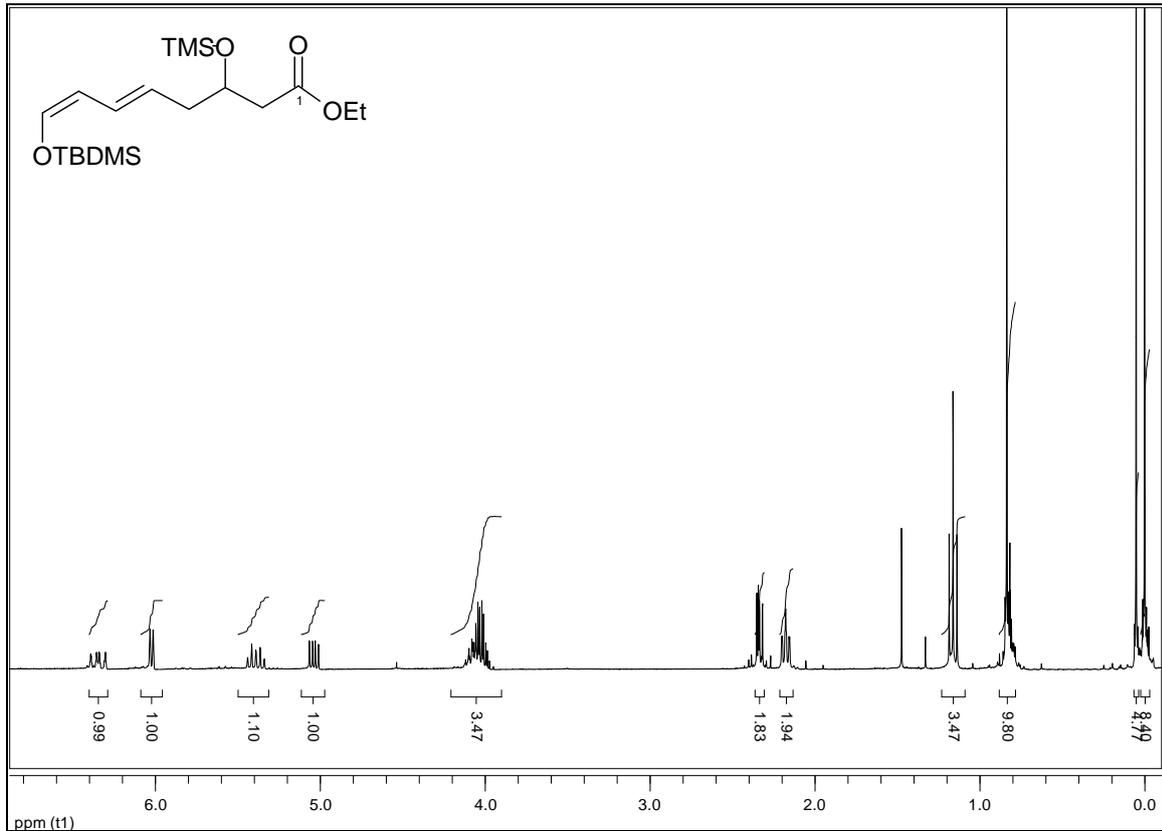
19. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) von (5*E*,7*Z*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxoocta-5,7-diensäureethylester (156)



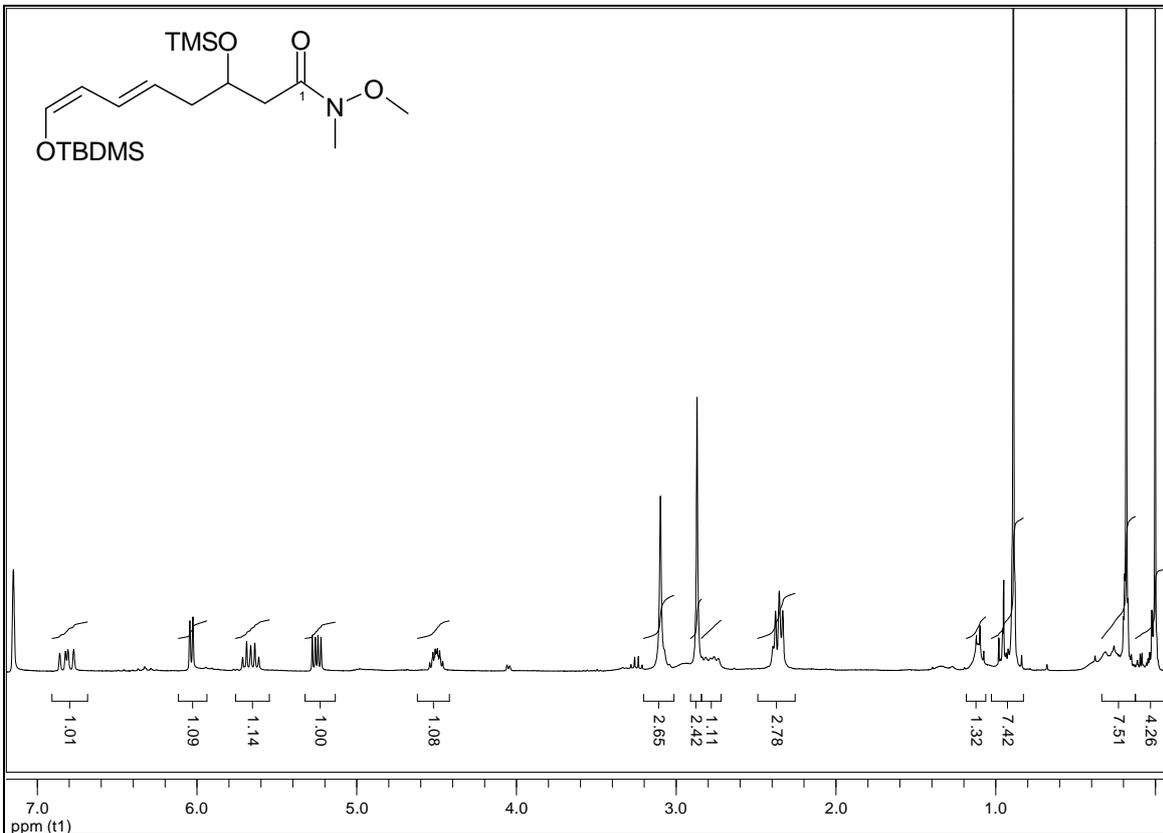
20. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von (5*E*,7*Z*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-octa-5,7-diensäureethylester (160)



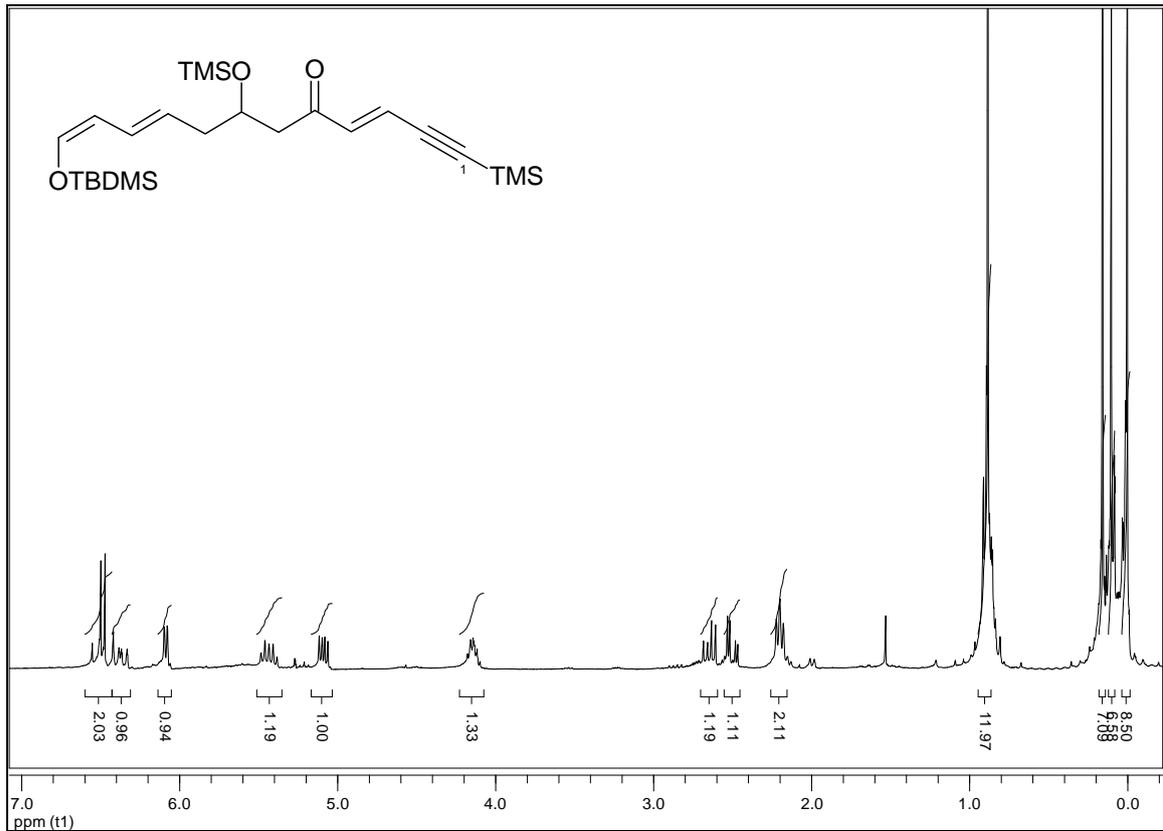
21. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von (5*E*,7*Z*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-trimethylsilyloxyocta-5,7-diensäureethyl-ester (163)



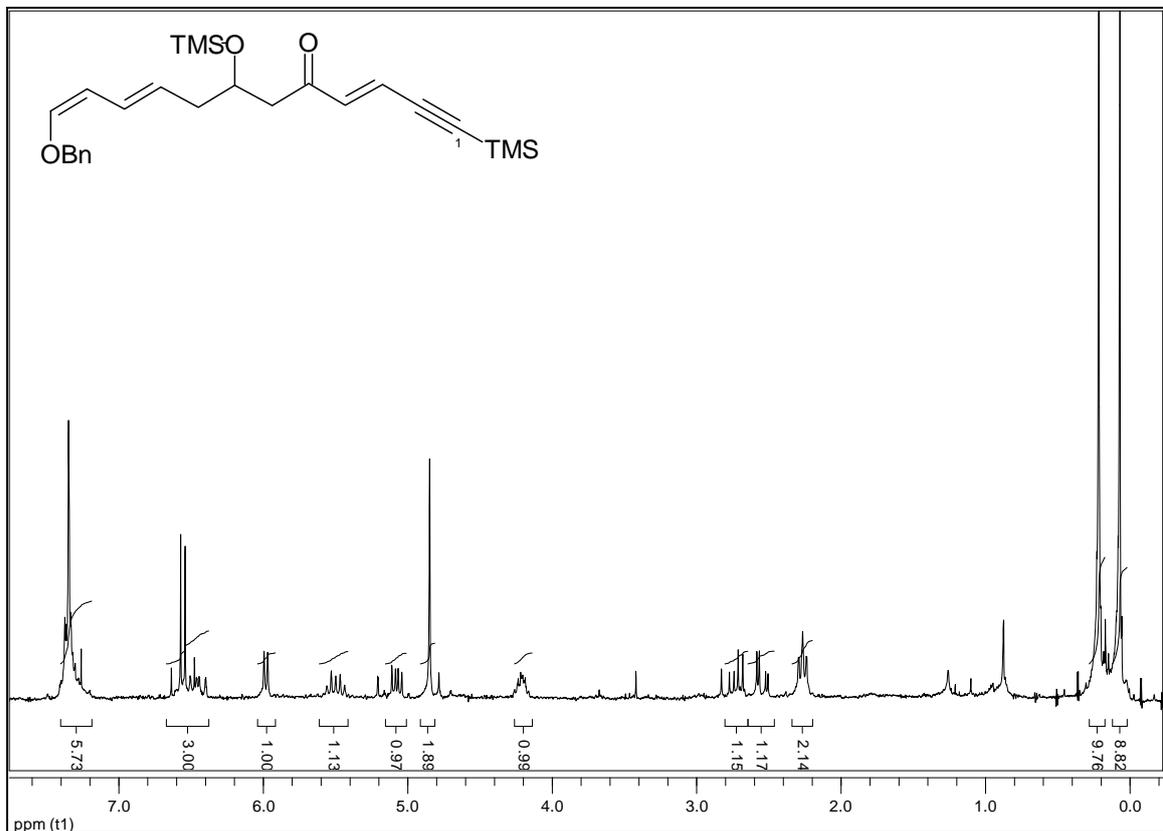
22. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) von (5*E*,7*Z*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-trimethylsilyloxyocta-5,7-diensäure-*N*-methoxy-*N*-methylamid (164)



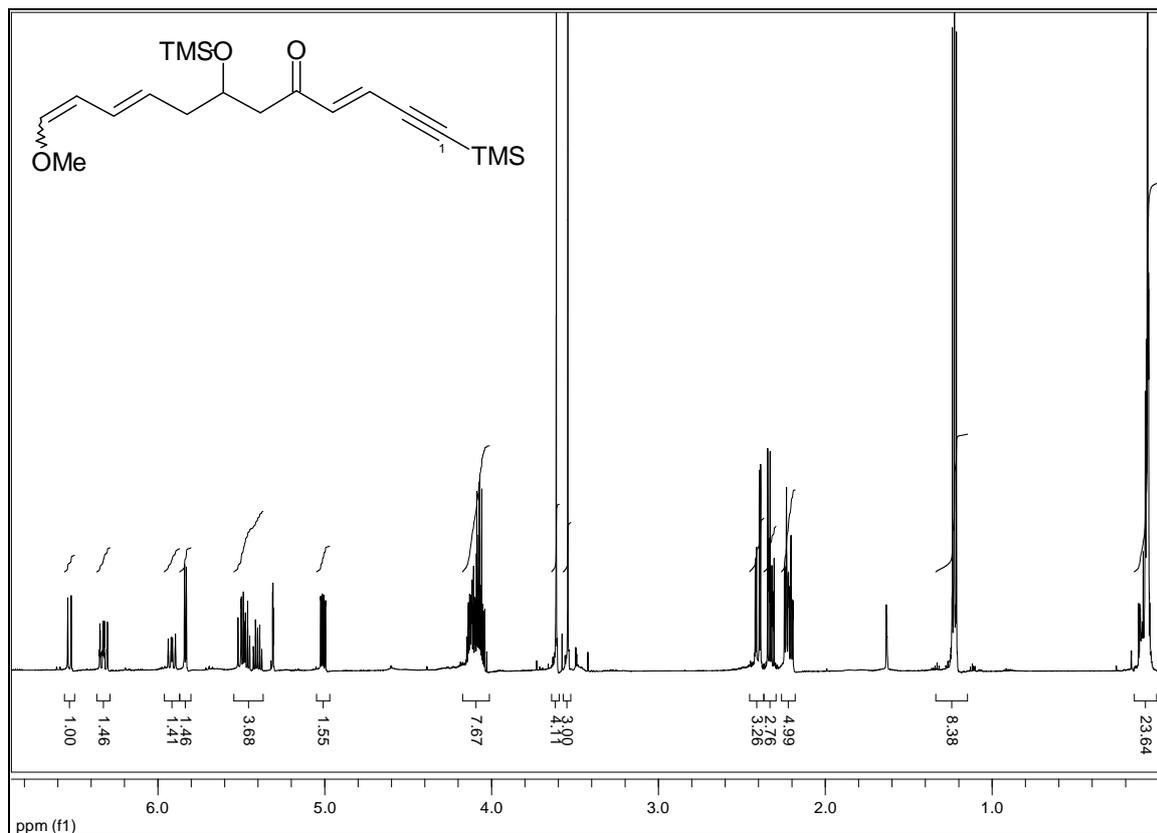
23. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von (3*E*,9*E*,11*Z*)-12-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-1-trimethylsilanyl-7-trimethylsilanyloxy-dodeca-3,9,11-trien-1-in-5-on (165)



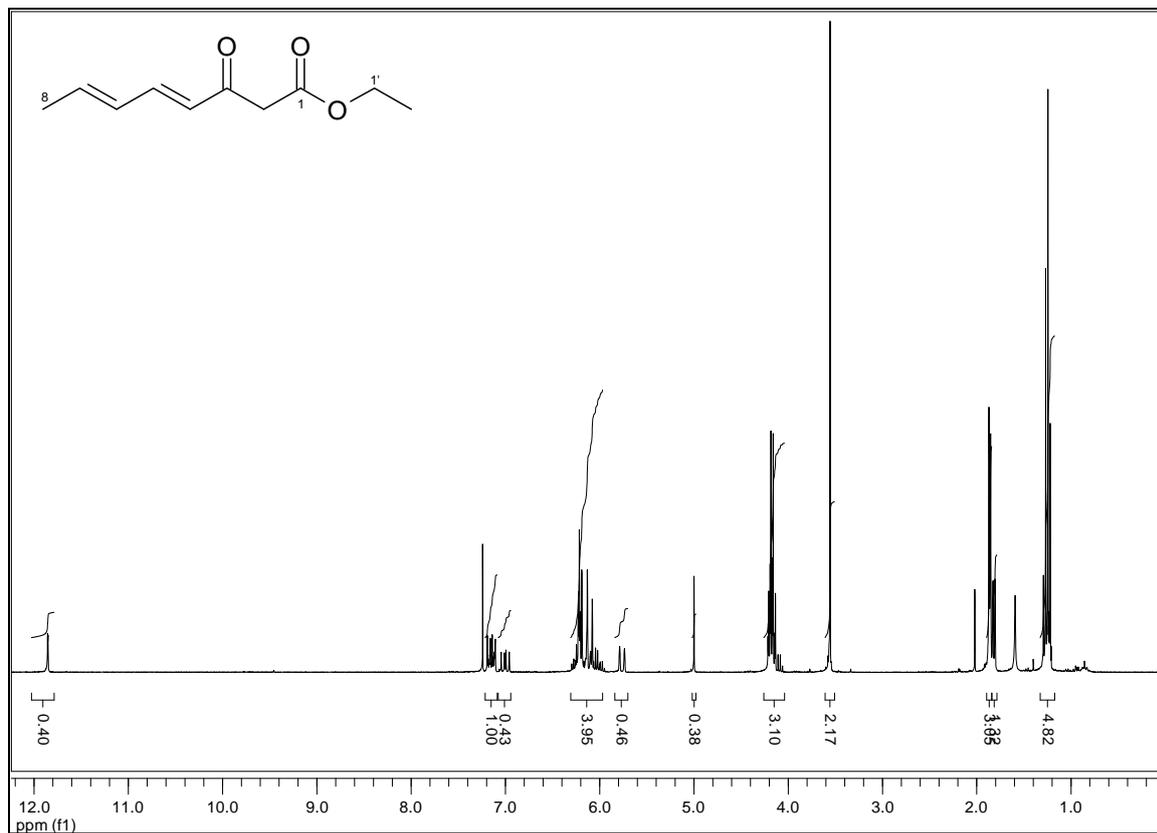
24. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) von (3*E*,9*E*,11*Z*)-12-Benzoyloxy-1-trimethylsilanyl-7-trimethylsilanyloxydodeca-3,9,11-trien-1-in-5-on (177)

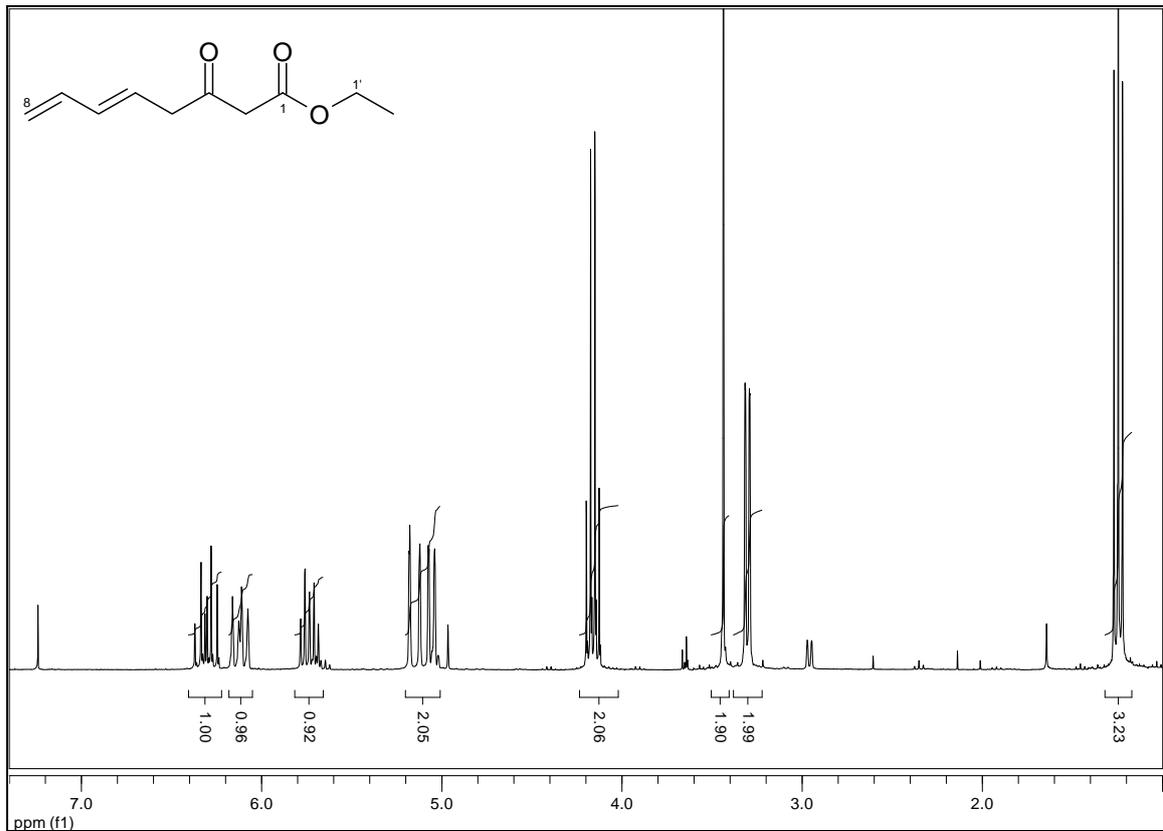
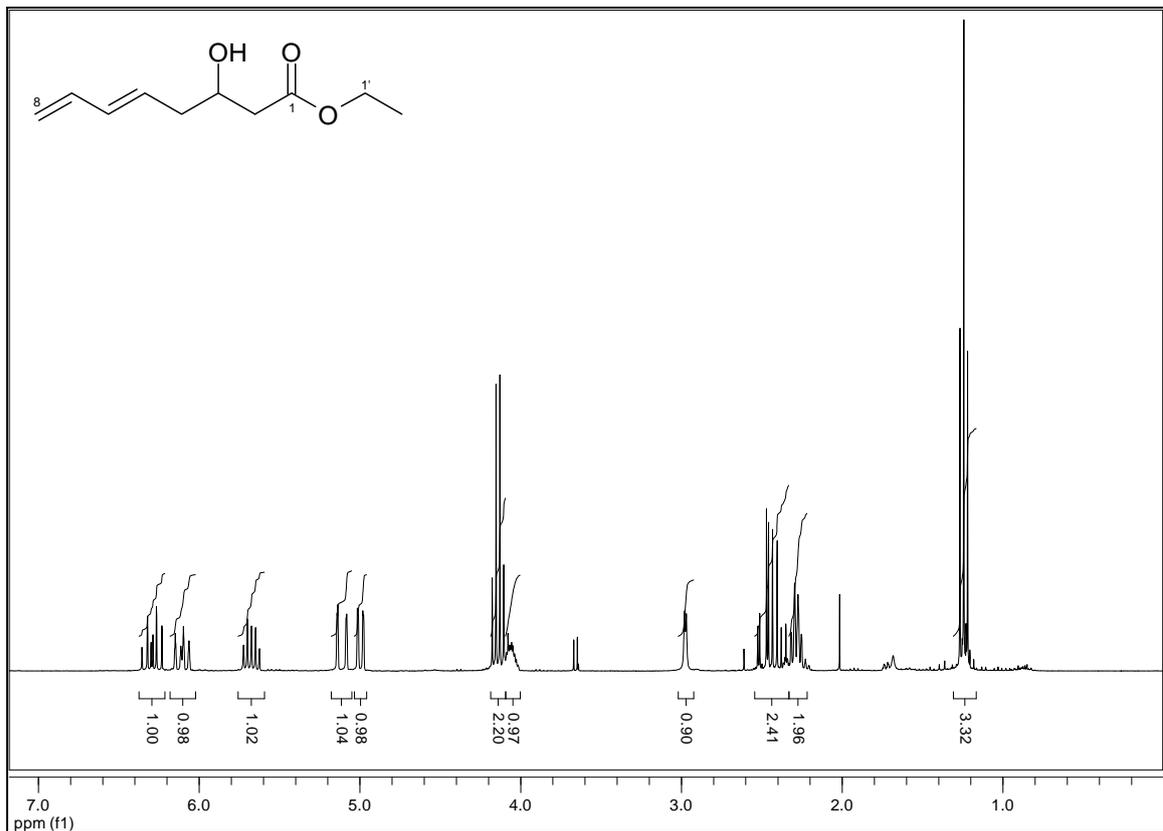


25. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) von (3*E*,9*E*,11*Z*/*E*)-12-Methoxy-1-trimethylsilyl-7-trimethylsilyloxydodeca-3,9,11-trien-1-in-5-on (176)

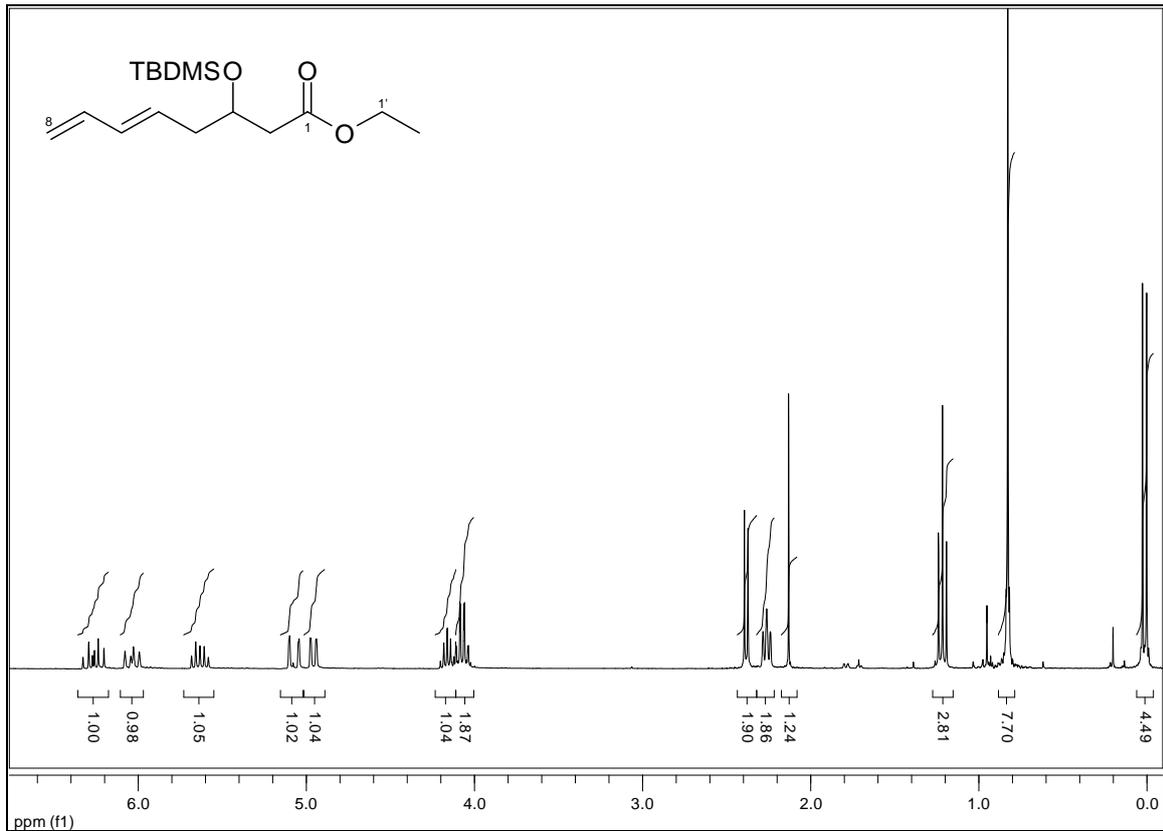


26. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) von (4*E*,6*E*)-3-Oxo-octa-4,6-dien-säureethylester (172)

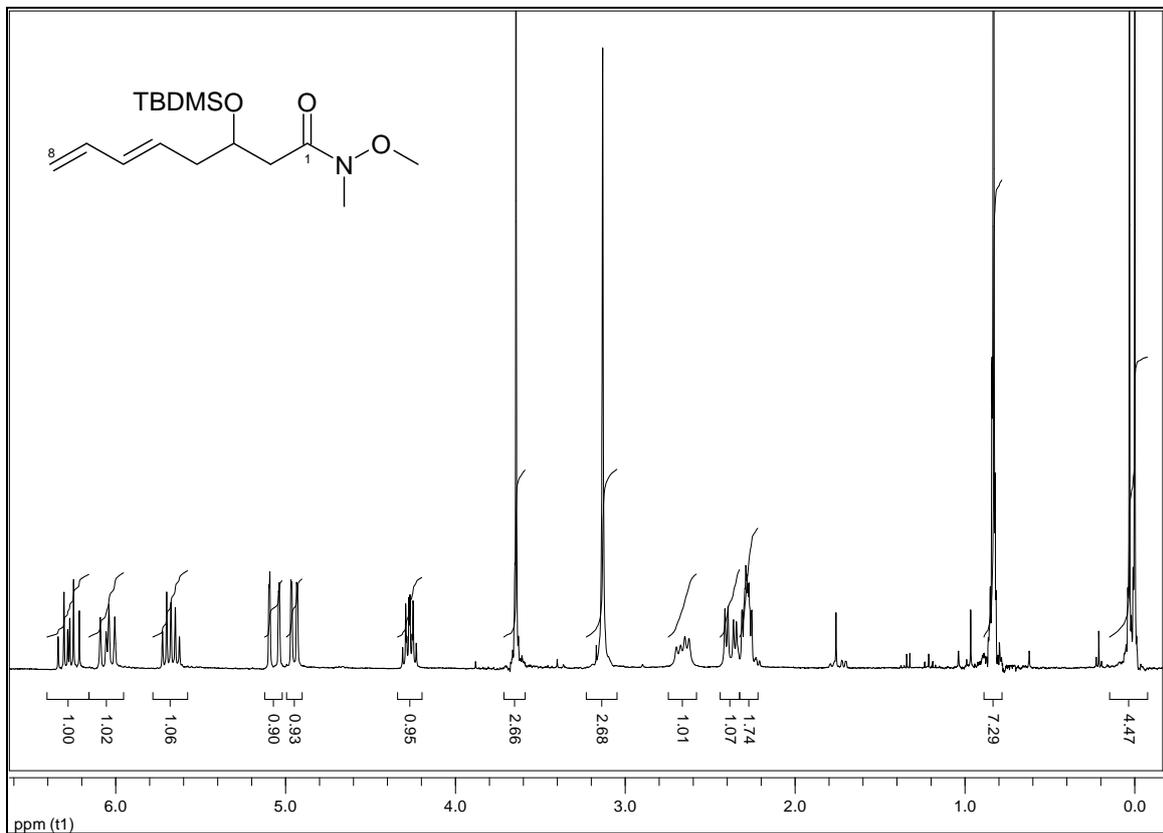


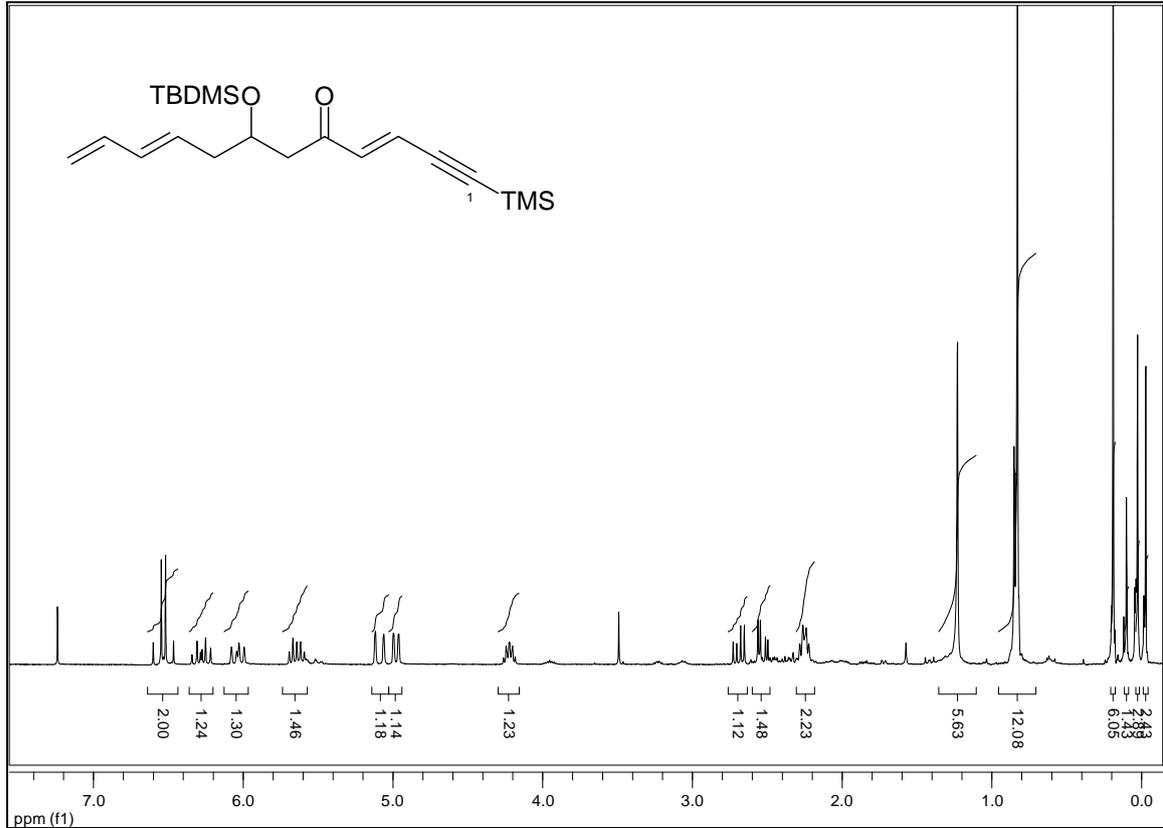
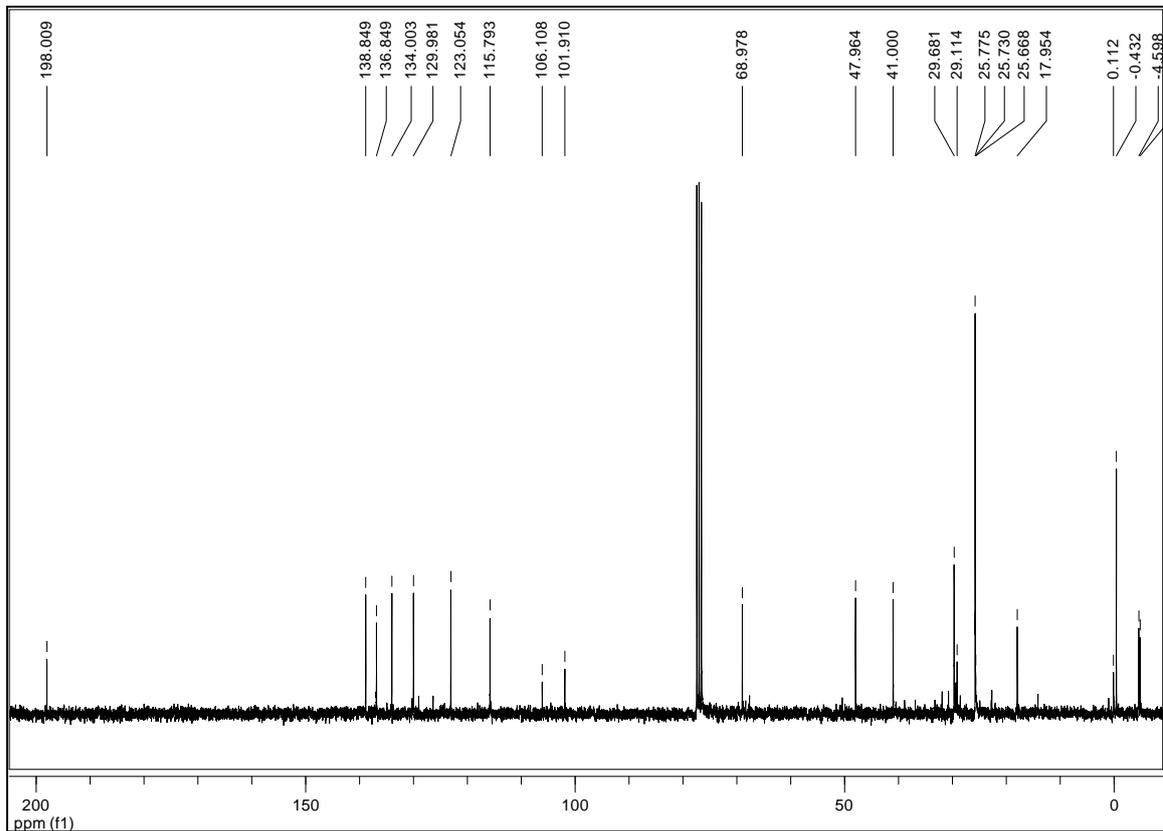
27. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von (*E*)-3-Oxo-oct-5,7-diensäureethylester (184)28. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von (*E*)-3-Hydroxy-octa-5,7-dien-1-yl ethylester (202)

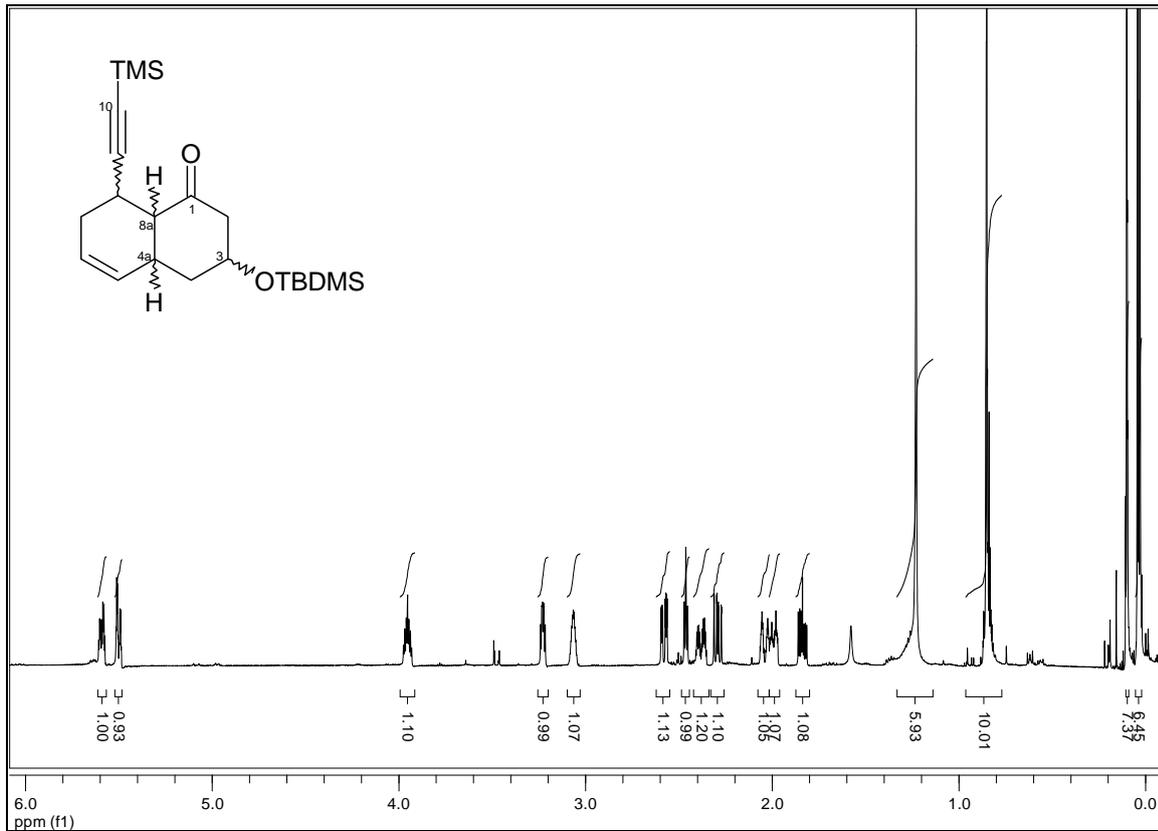
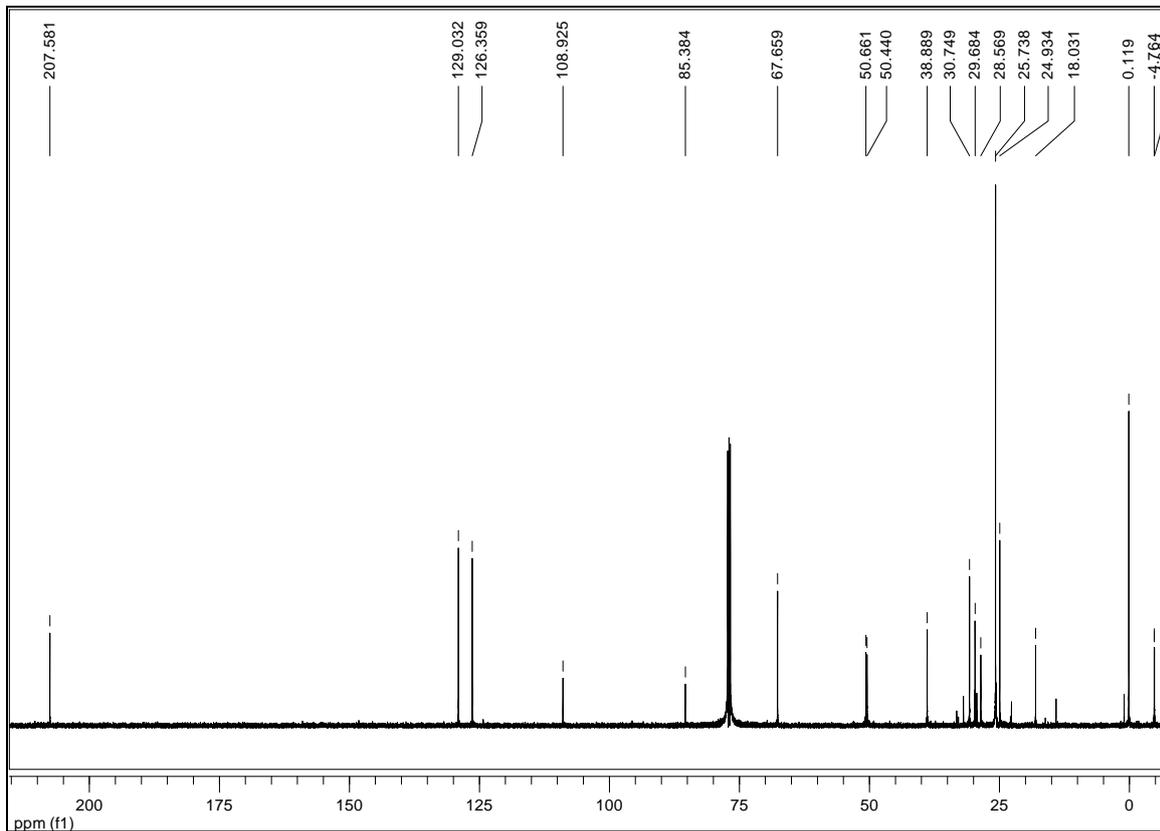
29. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von (*E*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)octa-5,7-diensäureethylester (203)

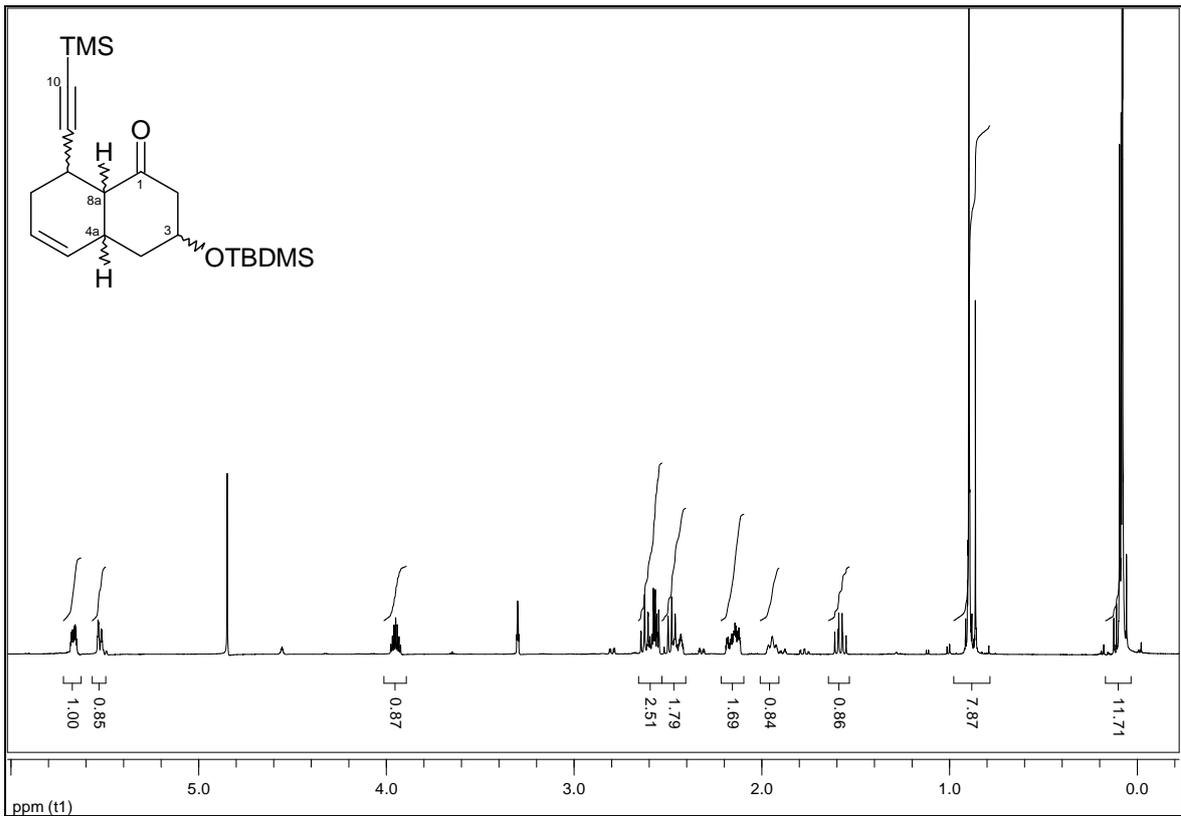
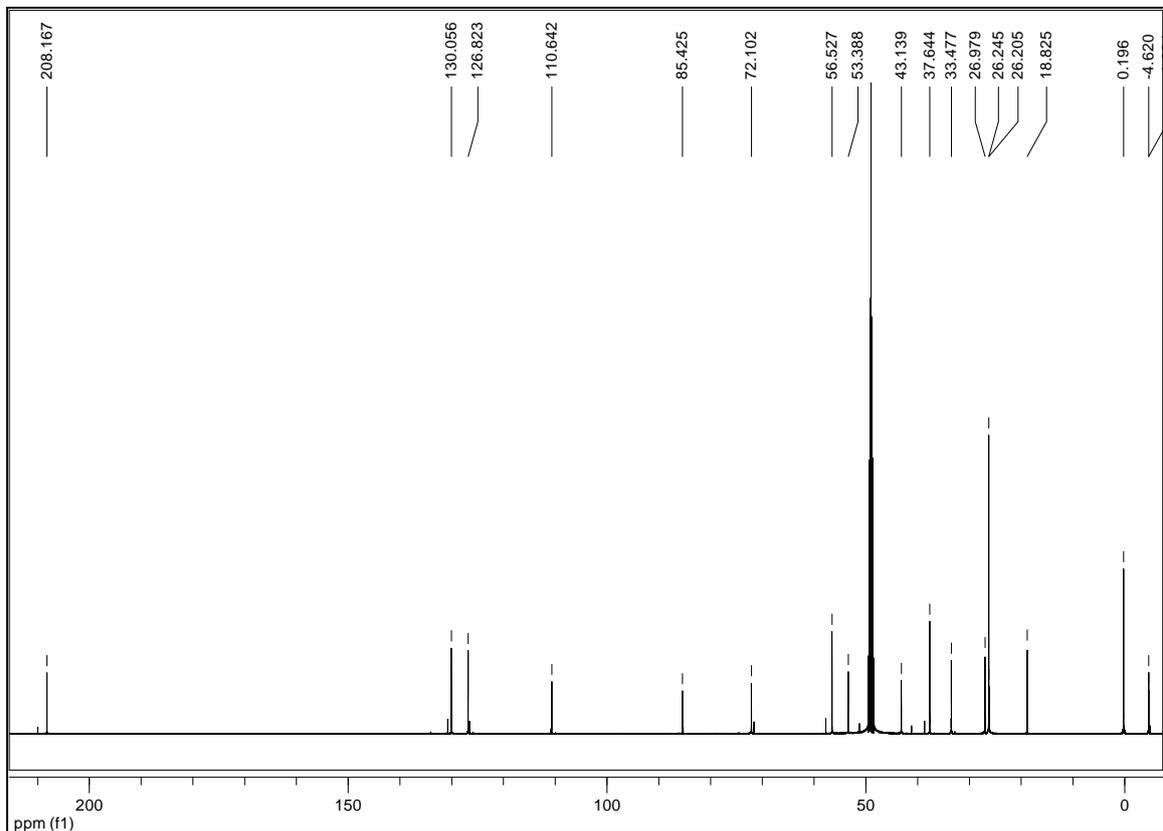


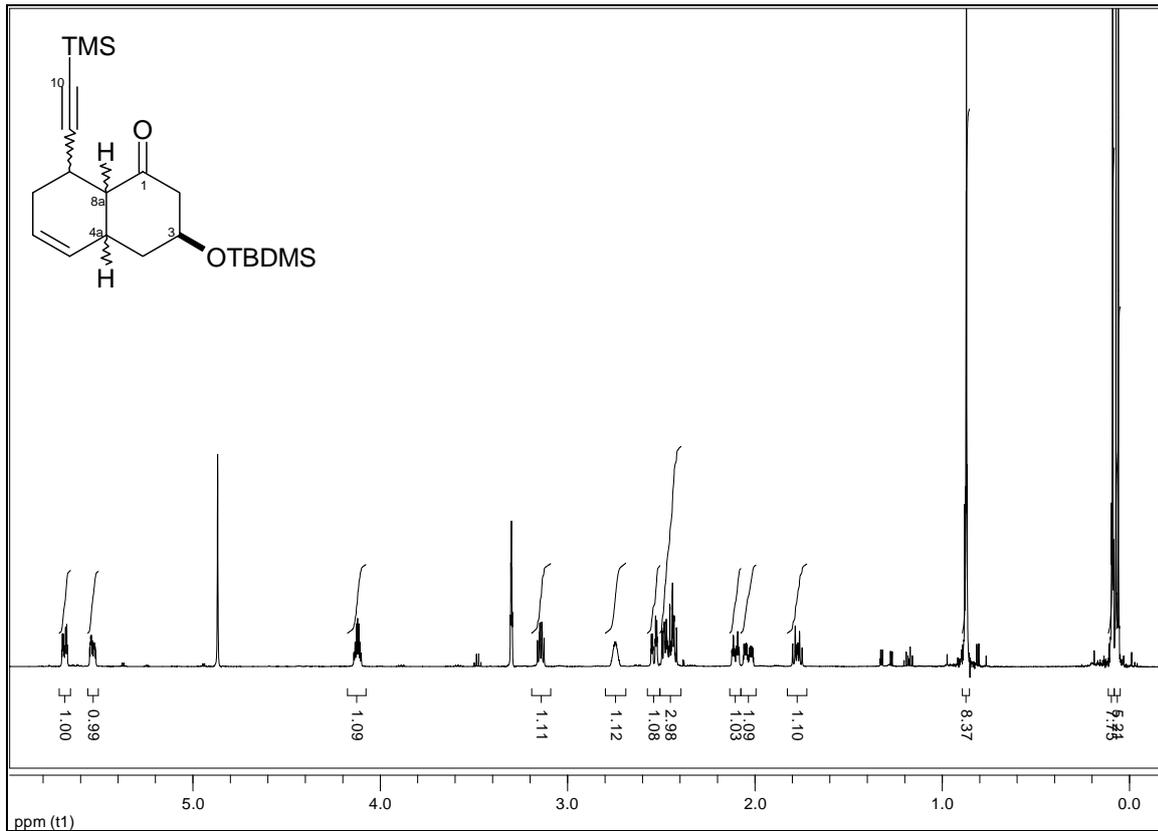
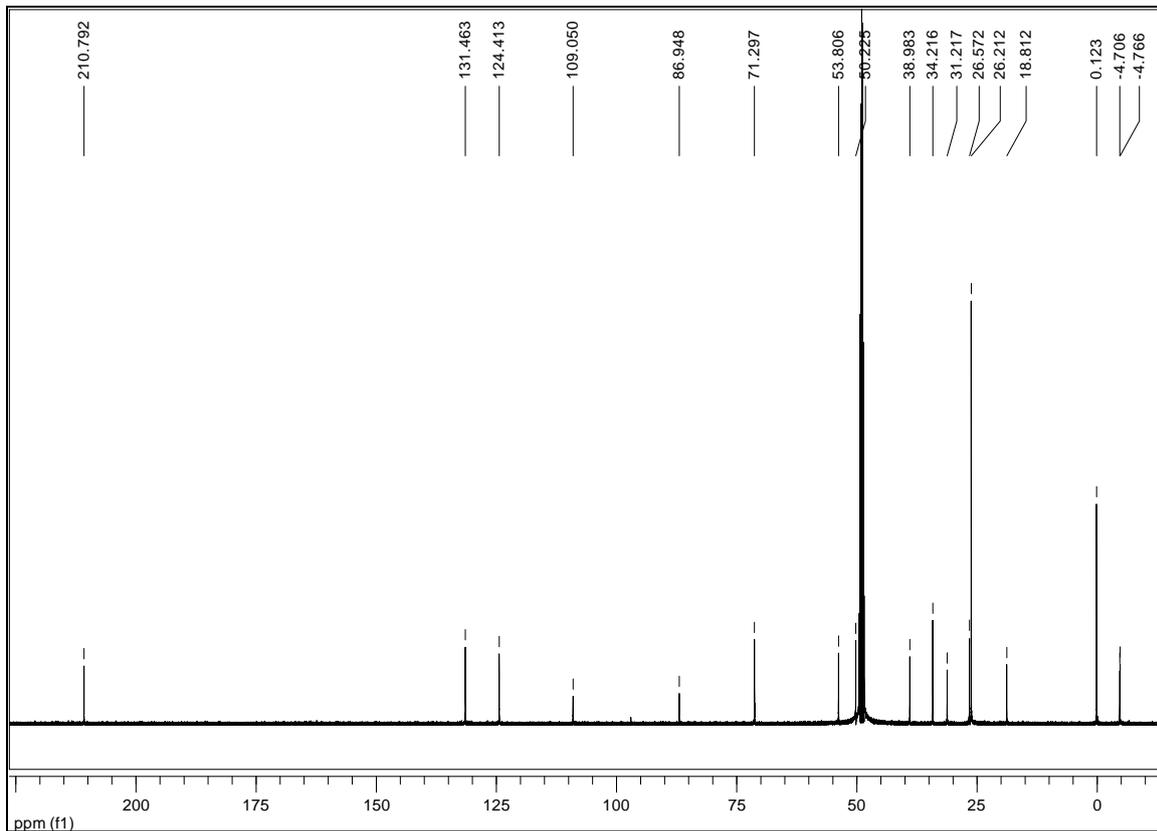
30. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von (*E*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-octa-5,7-dien-säure-N-methoxy-N-methylamid (205)

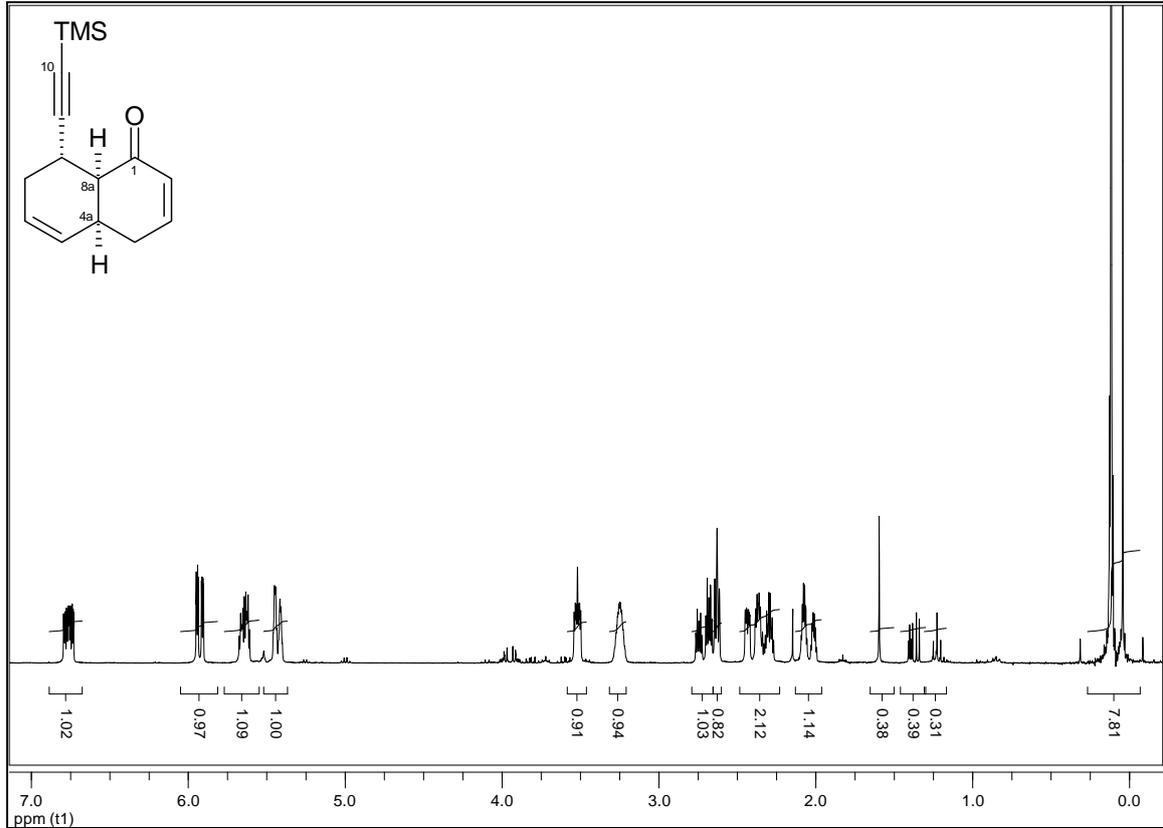
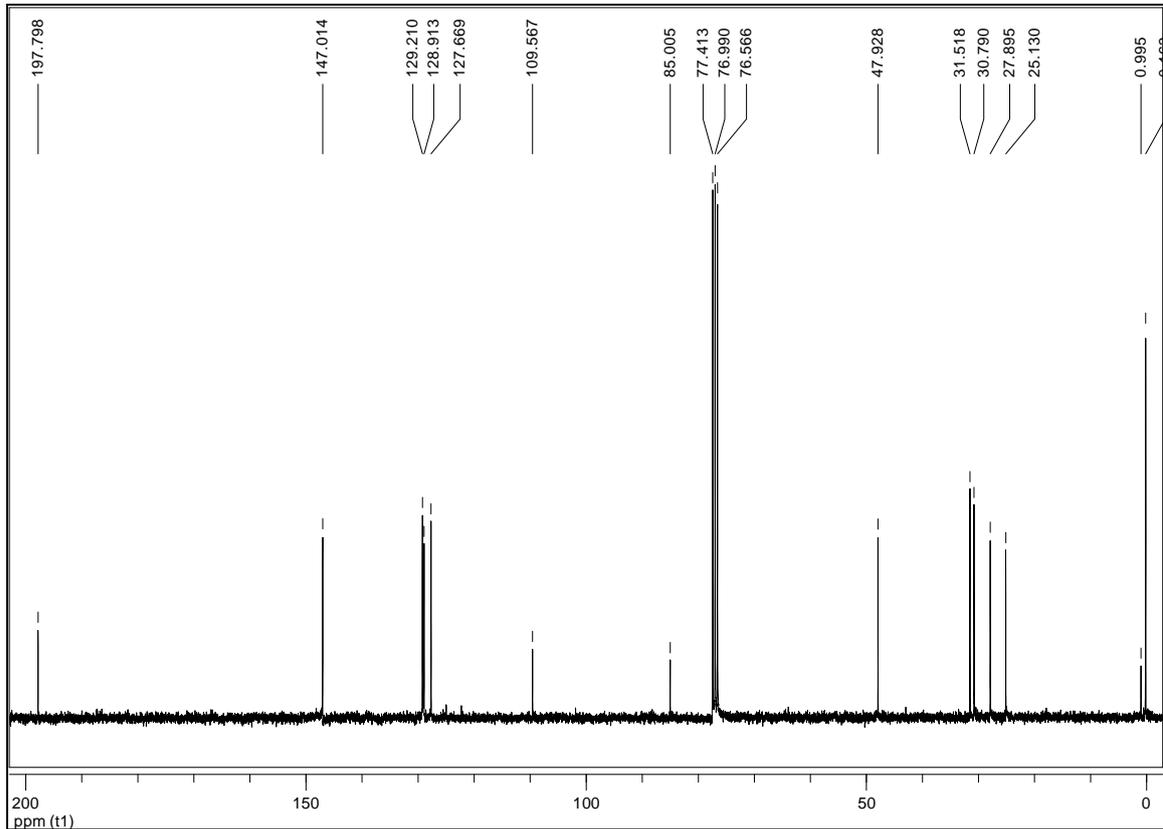


31. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) von (3*E*,9*E*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-trimethylsilyldodeca-3,9,11-trien-1-in-5-on (197) $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz)

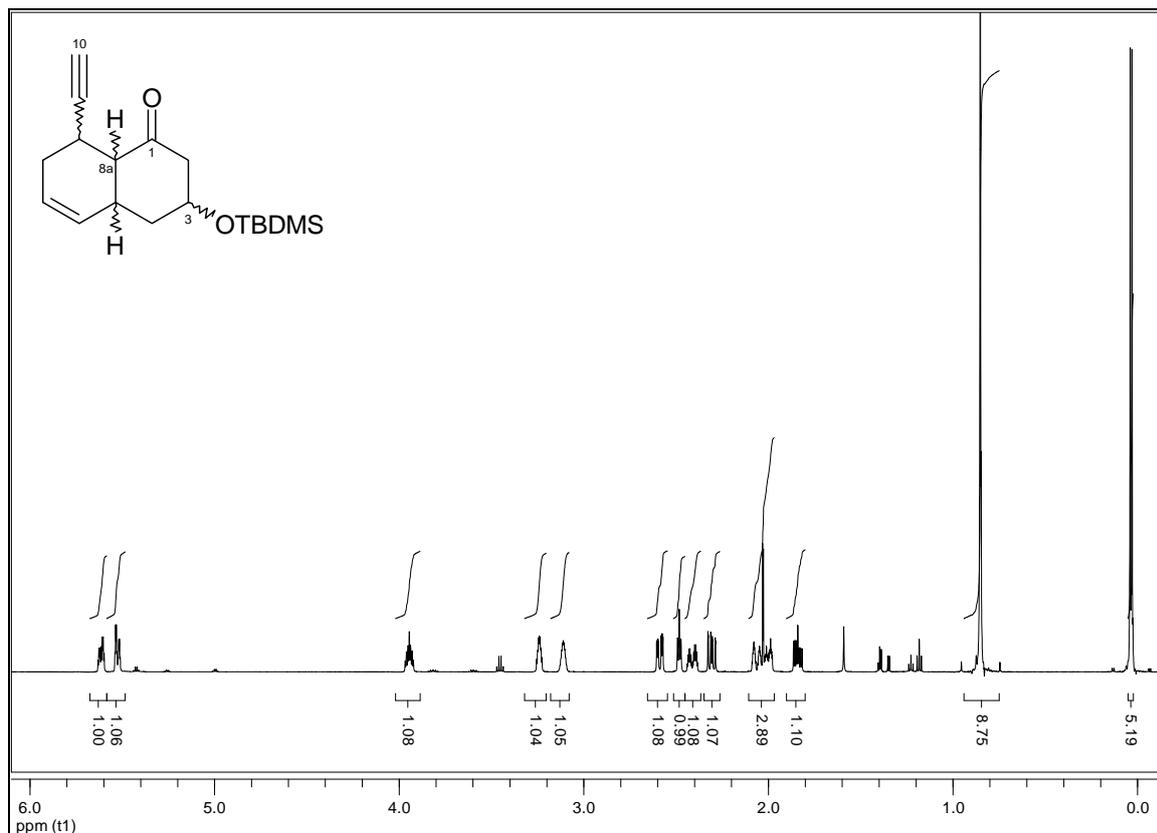
32. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) von $(3R^*,4aS^*,8S^*,8aS^*)$ -3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-trimethylsilanylethynyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2*H*-naphthalin-1-on (199a) **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz)**

33. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) von 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-trimethylsilyl-ethinyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2*H*-naphthalin-1-on (199b) **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz)**

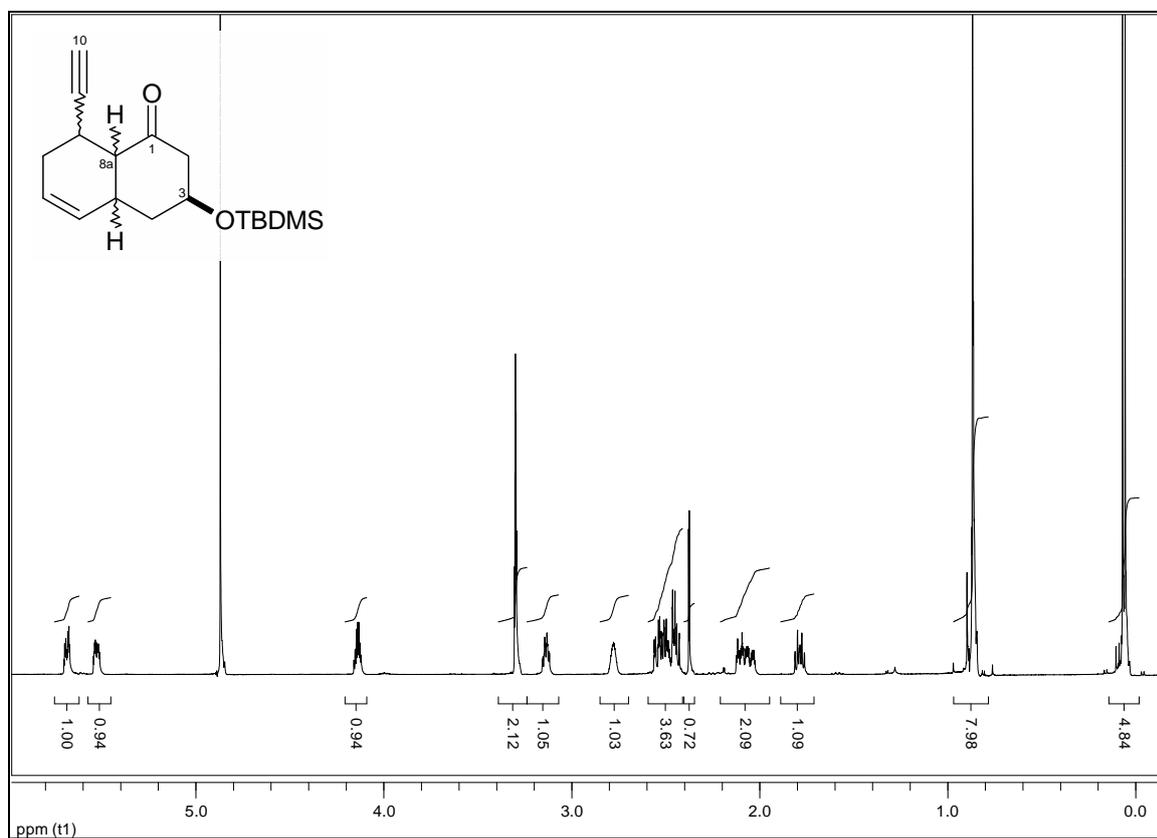
34. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) von $(3S^*,4aS^*,8S^*,8aS^*)$ -3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-trimethylsilylethynyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2*H*-naphthalin-1-on (199c) **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz)**

35. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) von (4a*S*^{*},8*S*^{*},8a*S*^{*})-8-Trimethylsilanylethynyl-4a,7,8,8a-tetrahydro-4*H*-naphthalin-1-on (210) $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz)

36. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) von $(3R^*,4aS^*,8S^*,8aS^*)$ -3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-ethynyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2*H*-naphthalin-1-on (207a)



37. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) von $(3S^*,4aS^*,8S^*,8aS^*)$ -3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-ethynyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2*H*-naphthalin-1-on (207c)



Danksagung

Ohne die fachliche und moralische Unterstützung eines ganzen Heeres großartiger Menschen wäre die vorliegende Arbeit sicher nie zustande gekommen. Insbesondere Prof. Dr. Paultheo v. Zezschwitz möchte ich dafür danken, dass er mich in seine Arbeitsgruppe aufgenommen hat und er mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, wenn es an irgendeiner Ecke klemmte. Außerdem möchte ich ihm für die angenehme Arbeitsatmosphäre danken, die er durch seine geduldige, kollegiale und offene Art maßgeblich mitgestaltet hat. Als nächstes möchte ich Prof. Dr. A. de Meijere und Prof. Dr. A. Zeeck für die Unterstützung danken, die es mir ermöglicht hat, unter optimalen Bedingungen zu forschen. PD Dr. Stephanie Grond möchte ich für die gute und vor allem fruchtbare Zusammenarbeit beim Okaspirodiol und natürlich dem Photoaffinitätslabel danken.

Meiner ganzen Familie, meinem Bruder und ganz besonders meiner Mutter und meinen Großeltern möchte ich für die uneingeschränkte Unterstützung, Geduld und Liebe danken, ohne die ich diese Arbeit niemals hätte anfertigen können. An dieser Stelle möchte ich auch meiner langjährigen Lebensgefährtin Annett danken, die mir mit ihrer Stärke und Geradlinigkeit oft den richtigen Weg gewiesen hat und in unserer gemeinsamen Zeit immer den Ruhepunkt meines Lebens darstellte. Danke.

Allen meinen Kollegen möchte ich für die entspannte Arbeitsatmosphäre danken, in der man immer offen und ehrlich miteinander diskutieren, streiten und natürlich auch mal feiern konnte. Jürgen Sievert danke ich für die anregenden Diskussionen und dafür, dass er mit seinem sonnigen Gemüt die Welt für uns alle etwas heller erscheinen ließ. René Sandmann muss ich gleich mehrfach danken, zum Einen für die Messung der GC-MS-Spektren der Diels-Alder-Reaktionen und zum Anderen für das gewissenhafte Korrekturlesen dieser Arbeit. In diesem Zusammenhang möchte ich auch H. Shojaei für seinen Einsatz danken. Für Einblicke in mir bis dahin unbekannte Seiten des Metals und der moralischen Unterstützung in der Endphase dieser Arbeit möchte ich Michael Richter danken und wünsche ihm hiermit alles Gute und viel Erfolg in Hannover. Für seine Unterstützung und die geselligen Abende danke ich Johannes Beerlink und wünsche ihm allzeit artige Schüler. Evelyn Zeiler möchte ich für die angenehme Zusammenarbeit und ihren Beitrag zur Totalsynthese des Collinolactons danken.

Den vielen fleißigen Helfern „hinter den Kulissen“ des Institutes möchte ich natürlich auch meinen Dank aussprechen. Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich: R. Machinek, C. Siebert, C. Zolke, M. Weitemeyer; Massenspektren: H. Frauendorf, G. Krökel, G. Sommer-Udvarnoki und für LC-MS und Elementaranalysen: F. Hambloch und O. Senge. Herrn Hans-Jörg Langer möchte ich für die geduldige Einführung in die spannende Durchführung der Diazomethansynthese und die ausgedehnten Fachsimpeleien über jegliche Aspekte des Profifußballs danken.

Für die Mitgestaltung der außeruniversitären „Arbeitsfreien Zeit“ möchte ich zunächst Philipp Wagener danken. In unzähligen Championsleague Spielen des FC Bayern und Werder Bremens haben wir gemeinsam gelitten und gefeiert. Trotz vier gemeinsamer internationaler Turniere und immerhin zwei Endspielen konnten wir leider keinen internationalen Titel feiern. Aber die WM 2010 ist ja nicht mehr lange hin...

Danke auch an meine „alten“ Freunde Martin, Schupi, Hübel und natürlich Tim für die Unterstützung und dass ihr immer für mich da seit, wenn ich euch brauche!

Last, but not least, möchte ich meinen WG-Mitbewohnern danken: Wilhelm Hüttner, Elena Penkhus und Sarah Berger. Insbesondere in der Endphase meiner Arbeit war ich sicherlich nicht immer der Vorzeigemitbewohner und deshalb noch einmal ein ganz großes Danke für Geduld, Aufmunterungen und Zuspruch.

Bei allen Anderen, die bis hier aus Zeit- und/oder Gedächtnismangel nicht genannt worden sind, möchte ich mich an dieser Stelle entschuldigen und noch mal ausdrücklich und aufrichtig danke sagen. Ohne Euch wäre dies alles nicht möglich gewesen...

DANKE!

LEBENS LAUF

<i>Name</i>	Tobias Bender	
<i>Geboren am</i>	01.03.1980	in Halberstadt
<i>Schule</i>	1986-1991	Käthe-Kollwitz Oberschule Halberstadt
	1991-1992	J. W. L. Gleim Realschule Halberstadt
	1992-1998	Käthe-Kollwitz Gymnasium Halberstadt, Abitur
<i>Wehrdienst</i>	1998-1999	Grundwehrdienst in der Bundeswehr, Bremen
<i>Studienverlauf</i>	1999-	Diplom Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen
	2003	Erasmusaufenthalt an der Königlich Tech. Hochschule Stockholm/Schweden (Arbeitskreis O. Ramström)
	-2005	Diplom: “ <i>Okaspirodiol</i> : Biosynthese und Total- synthese eines neuen Polyketids” Note: Sehr gut. (Arbeitskreise A. Zeeck und A. de Meijere, Göttingen)
<i>Doktorarbeit</i>	2005-10.2008	“Synthese und Anwendung eines radioaktiven Photoaffinitätslabels zur Wirkortbestimmung von Naturstoffen sowie Beiträge zur Totalsynthese des Collinolactons” (AK A. de Meijere und P. v. Zezschwitz, Göttingen)
<i>Weiterbildung</i>	2007-2008	Projektmanager Wirtschaftschemie GDCh
	2007	Fachkunde im Strahlenschutz

Göttingen, 17.09.2008.

