Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Totalsynthese der Strobilurine G, M und N und Untersuchungen zur Synthese von Enin-Methoxyacrylaten

von
Stefan Kroiß
aus
München
2002

Erklärung:

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 12 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29.01.1998 von Herrn Prof. Dr. W. Steglich betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung:

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 02.09.2002

Dissertation eingereicht am 16.09.2002

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Steglich
2. Gutachter: Prof. Dr. M. Heuschmann

Mündliche Prüfung am 30.10.2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1999 bis Februar 2002 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Steglich am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt.

DANKSAGUNG

Mein ganz herzlicher Dank gilt meinem verehrten Lehrer,

Herrn *Prof. Dr. W. Steglich*

für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, die wertvollen Anregungen und Diskussionen, die stets wohlwollende Förderung meiner Arbeit und das mir jederzeit entgegengebrachte Vertrauen.

Herrn *Prof. Dr. M. Heuschmann* danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Ich bedanke mich bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises, insbesondere *Andrea Bartsch*, *Heiner Ebel*, *Nadine Ermel*, *Dr. Robert Feling*, *Claudia Gräf*, *Gertraud Gruber*, *Dr. Christian Haug*, *Dr. Marc Heidl*, *Kathrin Hohnholt*, *Dr. Bernhard Irlinger*, *Dr. Lydia Kahner*, *Andreas Kreipl*, *Dr. Christian Miksch*, *Dr. Tilman Sindlinger*, *Dr. Peter Spiteller*, *Sabine Voß*, *Monika Winner* und meinen langjährigen Laborkollegen *Markus Heinrich* und *Dr. Martin Lang* für die stets gute Zusammenarbeit und das hervorragende Arbeitsklima.
Mein besonderer Dank gilt der analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie, allen voran Frau *C. Dubler* und Herrn *Dr. D. Stephenson* für zahlreiche NMR-Messungen, Herrn *Dr. Werner Spahl* und Herrn *R. Seidl* für die Aufnahme der Massenspektren, Herrn *H. Huber* und Herrn *I. Brück* für die Durchführung der IR- und UV/VIS-Messungen, sowie *Dr. Stefan Schneiderbauer* für die Einkristall-Röntgenstrukturanalysen, *Dr. Peter Spiteller* für die GC/MS-Analysen und *Dr. Christian Miksch* für seine Hilfe bei den Kraftfeldberechnungen.
Desweiteren Frau *H. Merten* und Frau *E. Lenz* für die Hilfe bei Verwaltungsangelegenheiten.
Außerdem meinen Forschungspraktikanten *Constanze Vogler*, *Heike Klisa*, *Manfred Oßberger* und *Johanna Kirstein* für ihre engagierte Mitarbeit.
Für das genaue Korrekturlesen meiner Arbeit bedanke ich mich bei *Bernhard* und *Nadine*.
Nicht zuletzt gilt ein spezieller Dank *Bernhard* (Berninger), *Christian* (Stachel) und *Werner* (Leichte Beute) für den kollektiven Genuß von John Carmack's künstlerischem Meisterwerk.

In the End

It starts with one thing, I don't know why
It doesn't even matter how hard you try
Keep that in mind I designed this rhyme
To explain in due time all I know.
Time is a valuable thing
Watch it fly by as the pendulum swings
Watch it count down to the end of the day
The clock ticks life away
Keep that in mind I designed this rhyme
To remind myself how
I tried so hard
Things aren't the way they were before
You wouldn't even recognize me anymore
Not that you knew me back then
But it all comes back to me in the end
I kept everything inside
and even though I tried - it all fell apart
What it meant to me
will eventually be a memory of a time when
I tried so hard and got so far
But in the end it doesn't even matter
I had to fall to lose it all
But in the end it doesn't even matter

LINKIN PARK

Für meine Eltern und Susanne

INHALTSVERZEICHNIS

1 ZUSAMMENFASSUNG 1

1.1 Strobilurine 1

1.2 Strobilurinanaloge Methoxyacrylate mit Enin-Teilstruktur 5

2 ALLGEMEINER TEIL 6

2.1 Einleitung 6

2.2 Strobilurine 7

2.2.1 Wirkungsmechanismus 10

2.2.2 Biosynthese 11

2.2.3 Synthetische Derivate 12

3 SPEZIELLER TEIL 19

3.1 Strobilurine 19

3.1.1 Einleitung 19

3.1.2 Zielsetzung der Arbeit 23

3.1.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration von Strobilurin G (**15**) 25

3.1.3.1 Synthese der Modellverbindungen (*S*)- und (*R*)-**70** 25

3.1.3.2 Methode nach Mosher 29

3.1.3.3 Versuche zur Synthese kristalliner Derivate der Modellverbindungen (*S*)-**70** und (*S*)-**76** 32

3.1.3.4 Rutheniumspaltung 34

3.1.4 Totalsynthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**] 37

3.1.4.1 Versuche zur Synthese nach *Bertram* 37

3.1.4.2 Versuche zur Synthese durch (*Z*)-selektive *Horner-Emmons*-Reaktion 39

3.1.4.3 Synthese durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung 45

3.1.5 Totalsynthese von Strobilurin M (**19**) 52

3.1.6 Totalsynthese von Strobilurin N (**20**) 56

3.1.7 Ausblick 63

3.2 Strobilurinanaloge Methoxyacrylate mit Enin-Teilstruktur 66

3.2.1 Einleitung und Zielsetzung 66

3.2.2 Synthese von (2*E*,3*Z*)-2-Methoxymethylen-3-methyl-6-phenyl-hex-3-en-5-insäure-methylester (**189**) 68

3.2.3 Versuche zur Synthese von (*E*)-2-Methoxymethylen-4-methyl-3-phenyl-ethinyl-pent-3-ensäure-methylester (**190**) 69
3.2.3.1 Retrosynthetische Überlegungen 69
3.2.3.2 Syntheseweg A 70
3.2.3.3 Syntheseweg B 73
3.2.3.4 Syntheseweg C 76
3.2.3.5 Syntheseweg D 77
3.2.4 Ausblick 80

4 EXPERIMENTELLER TEIL 83

4.1 Analytik, Chromatographie und allgemeine Arbeitsmethoden 83

4.2 Strobilurine 86

4.2.1 Synthesen zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Strobilurin G (**15**) 86
4.2.1.1 1-Brom-3-methyl-2-buten (**73**) 86
4.2.1.2 Kaffeesäure-ethylester (**72**) 87
4.2.1.3 3-[3-Hydroxy-4-(3-methyl-2-butenyloxy)phenyl]acrylsäure-ethylester (**74**) 88
4.2.1.4 3-[4-(3,3-Dimethyloxiranylmethoxy)-3-hydroxyphenyl]acrylsäure-ethylester (**75**) 89
4.2.1.5 3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-acrylsäure-ethylester (**76**) 90
4.2.1.6 3-(4,4-Dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)acrylsäure-ethylester (**77**) 91
4.2.1.7 (*S*)-3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-acrylsäure-ethylester [(*S*)-**76**] 92
4.2.1.8 (*S*)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-carbaldehyd [(*S*)-**70**] 93
4.2.1.9 (2*S,*3*S*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropansäure-8-formyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-3-yl-ester [(*S,S*)-**86**] 94
4.2.1.10 (2*S,*3*R*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropansäure-8-formyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-3-yl-ester [(*S,R*)-**86**] 95
4.2.1.11 2*S*,3*S*)-3-[4,4-Dimethyl-3-(3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propionyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-yl]-acrylsäure-ethylester [(*S*,*S*)-**90**] 96

4.2.1.12 (*S*)-4-Brom-benzoesäure 8-(2-ethoxycarbonyl-vinyl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-3-yl-ester [(*S*)-**91**] 97
4.2.1.13 (*S*)-3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-acrylsäure [(*S*)-**93**] 98
4.2.1.14 *rac*-2,3-Dihydroxy-isovaleriansäure (**97**) 99
4.2.1.15 (*R*)-2,3-Dihydroxy-isovaleriansäure [(*R*)-**97**] 100
4.2.1.16 2-Acetoxy-3-hydroxy-isovaleriansäure [(*R*)-**99**] 101
4.2.1.17 (*S*)-3-(3-Acetoxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-acrylsäure-ethylester [(*S*)-**100**] 102
4.2.1.18 (*R*)-2-Hydroxy-3-hydroxy-isovaleriansäure [(*R*)-**98**] aus Rutheniumspaltung 103
4.2.2 Totalsynthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**] 104
4.2.2.1 (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-propen-1-ol [(*S*)-**102**] 104
4.2.2.2 (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-propen-1-ol [(*S*)-**103**] 105
4.2.2.3 (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-propenal [(*S*)-**101**] 106
4.2.2.4 2-Oxo-3-(triphenylphosphoranyliden)-butansäure-methylester (**68**) 107
4.2.2.5 (*S*)-(*E*,*E*)-6-[4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-3-methyl-2-oxohexa-3,5-diensäure-methylester [(*S*)-**104**] 108
4.2.2.6 3-Brom-2-oxobuttersäure-methylester (**121**) 110
4.2.2.7 2-[Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryloxy]-but-2-ensäure-methyl-ester (**125**) 110
4.2.2.8 Ethanphosphonsäure-bis-2,2,2-trifluorethylester (**117**) 111
4.2.2.9 3-(Diethoxy-phosphoryl)-2-oxo-butansäure-methylester 112
4.2.2.10 3-[Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-2-oxo-butansäuremethyl-ester (**115**) 113
4.2.2.11 3-(Dimethoxy-phosphoryl)-butansäure-methylester (**119**) 114
4.2.2.12 3-(Dichlorphosphoryl)-butansäure-methylester (**127**) 115
4.2.2.13 3-[Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-butansäure-methylester (**116**) 116
4.2.2.14 (*Z*)-3-[Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl)-2-methoxymethylen-butan-säure-methylester (**114**) 117

4.2.2.15 1,1-(Dibromethyl)-triphenylphosphoniumbromid (**138**) 119
4.2.2.16 (1*E*,3*Z*)-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-benzol [(*Z*)-**139**] 120
4.2.2.17 2,3-Dibrom-propensäure-methylester (**131**) 121
4.2.2.18 (*Z*)-2-Brom-3-methoxy-propensäure-methylester (**132**) 121
4.2.2.19 (*Z*)-2-Methoxy-1-(methoxycarbonyl)-ethenyl-zinkbromid-TMEDA-Komplex (**133**) 122
4.2.2.20 (*Z*)-2-Iod-3-methoxy-propensäure-methylester (**135**) 123
4.2.2.21 (*Z*)-3-Methoxy-2-tributylstannyl-prop-2-ensäure-methylester (**136**) 124
4.2.2.22 (1*E*,3*Z*)-(4-Iod-penta-1,3-dienyl)-benzol [(*Z*)-**140**] 125
4.2.2.23 Strobilurin A (**9**) 126
4.2.2.24 (*S*)-(1*E*,3*Z*)-8-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-2,2-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin [(*S*)-**141**] 127
4.2.2.25 (*S*)-(1*E*,3*Z*)-8-(4-Iod-penta-1,3-dienyl)-2,2-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin [(*S*)-**142**] 128
4.2.2.26 Strobilurin G [(*S*)-**15**] 129
4.2.3 Totalsynthese von Strobilurin M (**19**) 131
4.2.3.1 3-(3-Hydroxy-3-*iso*propyl-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-acrylsäure-ethylester (**144**) 131
4.2.3.2 3-[3-*Iso*-propyl-3-(3-methyl-2-butenyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo-[1,4]dioxin-6-yl]-acrylsäure-ethylester (**145**) 132
4.2.3.3 3-[3-*Iso*-propyl-3-(2,2,2-trichloracetimidoyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-6-yl]-acrylsäure-ethylester (**146**) 133
4.2.3.4 3-[3-*Iso*-propyl-3-(3-methyl-2-butenyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo-[1,4]dioxin-6-yl]-2-propen-1-ol (**147**) 134
4.2.3.5 3-[3-*Iso*-propyl-3-(3-methyl-2-butenyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo [1,4]dioxin-6-yl]-propenal (**148**) 135
4.2.3.6 (1*E*,3*Z*)-7-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-2-isopropyl-2-(3-methyl-2-butenyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin (**149**) 136
4.2.3.7 Strobilurin M (**19**) 138
4.2.4 Totalsynthese von Strobilurin N (**20**) 140
4.2.4.1 4-Brom-2-methyl-but-3-in-2-ol (**154**) 140
4.2.4.2 5-Brom-methylen-4,4-dimethyl-[1,3]dioxolan (**155**) 141
4.2.4.3 1-Brom-3-hydroxy-3-methyl-butan-2-on (**156**) 142
4.2.4.4 1-Brom-3-methyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-butan-2-on (**157**) 142

4.2.4.5 3-{3-Hydroxy-3-[1-methyl-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethyl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl}-acrylsäure-ethylester (**159**) 143
4.2.4.6 3-[3-Hydroxy-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxin-6-yl]acrylsäure-ethylester (**151**) 145
4.2.4.7 3-[2,2,4,4-Tetramethyl-1,3,6,11-tetraoxa-benzo[e]spiro[4.5]decan-8-yl]-acrylsäure-ethylester (**165**) 146
4.2.4.8 2-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-7-(3-hydroxy-propenyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ol (**160**) 147
4.2.4.9 3-[3-Hydroxy-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxin-6-yl]-propenal (**161**) 148
4.2.4.10 (1*E*,3*Z*)-7-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-2-ol (**162**) 149
4.2.4.11 Strobilurin N (**20**) 151
4.3 Methoxyacrylate mit Enin-Teilstruktur 153
4.3.1 Synthese von (2*E*,*3Z*)-2-Methoxymethylen-3-methyl-6-phenyl-hex-3-en-5-in-säure-methylester (**189**) 153
4.3.1.1 (*Z*)-(4-Brom-pent-3-en-1-inyl)-benzol (**192**) 153
4.3.1.2 (*Z*)-(4-Iod-pent-3-en-1-inyl)-benzol (**193**) 154
4.3.1.3 (2*E*,*3Z*)-2-Methoxymethylen-3-methyl-6-phenyl-hex-3-en-5-insäure-methylester (**189**) 155
4.3.2 Synthesen zur Darstellung von (*E*)-2-Methoxymethylen-4-methyl-3-phenyl-ethinyl-pent-3-ensäure-methylester (**190**) 156
4.3.2.1 1-Phenyl-4-methylpent-1-in-3-ol (**203**) 156
4.3.2.2 1-Phenyl-4-methylpent-1-in-3-en (**204**) 157
4.3.2.3 (3-Brom-4-methyl-pent-3-en-1-inyl)-benzol (**205**) 158
4.3.2.4 1-Phenyl-4-methylpent-1-in-3-on (**207**) 159
4.3.2.5 Trifluormethansulfonsäure-(2-methyl-1-phenylethinyl-propenyl)-ester (**208**) 160
4.3.2.6 (3-Iod-4-methyl-pent-3-en-1-inyl)-benzol (**209**) 161
4.3.2.7 Tributyl-(2-methyl-1-phenylethinyl-propenyl)-stannan (**210**) 162
4.3.2.8 4-Methyl-2-oxo-pent-3-ensäure-methylester (**213**) 163
4.3.2.9 3-Iod-4-methyl-2-oxo-pent-3-ensäure-methylester (**196**) 163
4.3.2.10 (*E*)-2-Methoxymethylen-4-phenyl-but-3-insäure-methylester (**215**) 164

4.3.2.11 3-Hydroxy-3-isopropyl-2,2-dimethoxy-5-phenyl-4-pentinsäure-methylester (**217**) 165
4.3.2.12 3-Hydroxy-3-isopropyl-2-oxo-5-phenylpent-4-insäure-methylester (**218**) 166
4.3.2.13 4-Methyl-3-oxo-pentansäure-methylester (**222**) 167
4.3.2.14 (*E*)-2-Methoxymethylen-4-methyl-3-oxopentansäure-methylester [(*E*)-**200**] 168
4.3.2.15 5-Phenyl-3-oxo-pent-4-insäure-methylester (**224**) 169
4.3.2.16 2-Brom-3-methyl-but-2-ensäure-methylester (**201**) 170
4.3.2.17 3-Methyl-2-(phenylethinyl)-but-2-ensäure-methylester (**228**) 171
4.3.2.18 3-Methyl-2-(phenylethinyl)-but-2-en-1-ol (**229**) 172
4.3.2.19 [3-(Brommethyl)-4-methyl-pent-3-en-1-inyl]-benzol (**230**) 173
4.3.2.20 4-Methyl-2-(phenylethinyl)-3-pentennitril (**231**) 174
4.3.2.21 4-Methyl-3-(phenylethinyl)-3-pentensäure-methylester (**199**) 175

5 ANHANG 177

5.1 Daten zur Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von 3-Hydroxy-3-isopropyl-2,2-dimethoxy-5-phenyl-4-pentinsäure-methylester (217) 177

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 179

7 LITERATURVERZEICHNIS 182

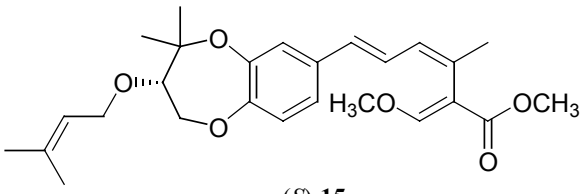
1 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich im ersten Teil mit der Aufklärung der absoluten Konfiguration von Strobilurin G [(*S*)-**15**] und dem anschließenden Beweis der Strukturen der Strobilurine G [(*S*)-**15**], M (**19**) und N (**20**) durch Totalsynthese. Im zweiten Teil werden Ansätze zur Synthese neuartiger Enin-Methoxyacrylate untersucht.

1.1 Strobilurine

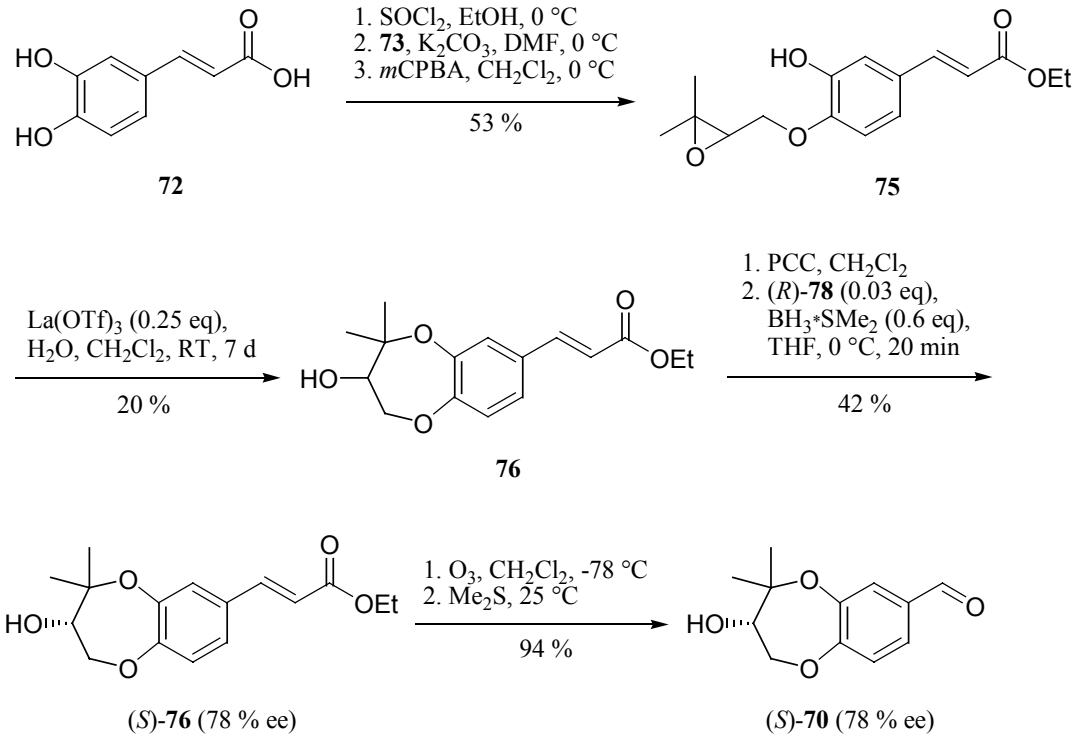
- Aufklärung der absoluten Konfiguration von Strobilurin G [(*S*)-**15**]

Dem MOA-Antibiotikum Strobilurin G [(*S*)-**15**] läßt sich die (*S*)-Konfiguration zuweisen.

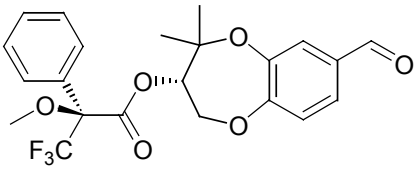


(*S*)-**15**

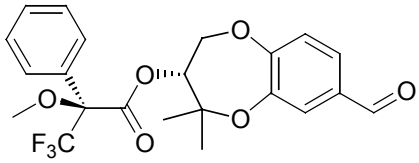
Zur Bestimmung dieser absoluten Konfiguration von Strobilurin G [(*S*)-**15**] werden die Modellverbindungen (*S*)- und (*R*)-**70** stereoselektiv synthetisiert.



^{1}H-NMR-Vergleich der aus (*S*)- bzw. (*R*)-**70** darstellbaren diastereomeren *Mosher*-Ester (*S*,*S*)-**86** und (*R*,*S*)-**86** zeigt, daß (*S*)-**70** in ihrer absoluten Konfiguration einer Abbauverbindung entspricht, die aus dem Naturstoff [(*S*)-**15**] erhalten werden kann.

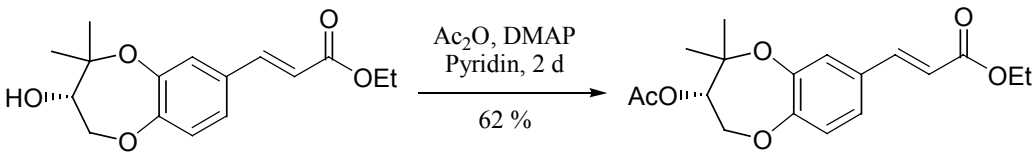


(*S*,*S*)-**86**

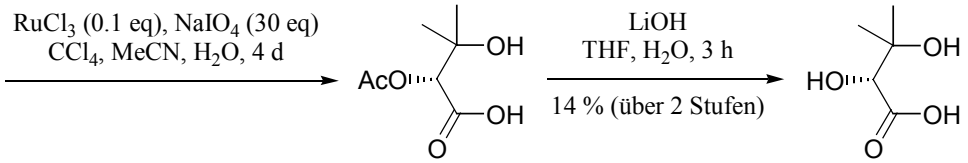


(*S*,*R*)-**86**

Die Zurückführung der Modellverbindung (*S*)-**76** durch Rutheniumspaltung auf die Dihydroxysäure (*R*)-**97**, deren Drehwert literaturbekannt ist, belegt diese Aussage.



(*S*)-**76** (*S*)-**100**

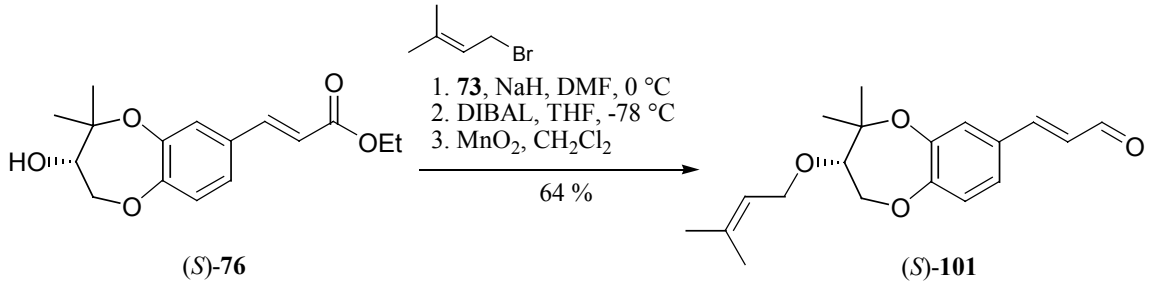


(*R*)-**99** (*R*)-**97**

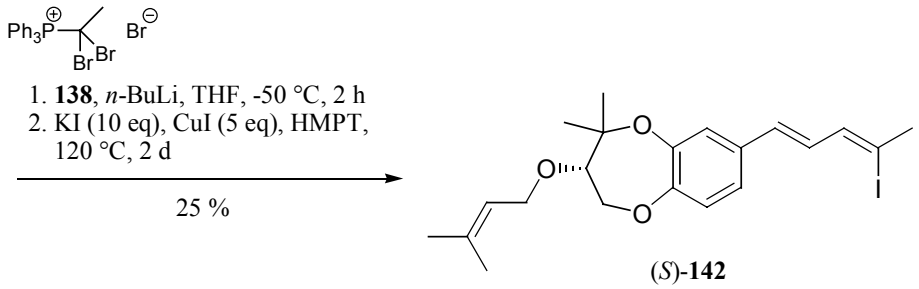
- Totalsynthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**]

Es wird eine neue und auf eine Vielzahl von Strobilurinen anwendbare Methode zur Synthese der Strobilurin-Seitenkette entwickelt, bei der die MOA-Gruppe durch eine *Stille*-Kupplung eingeführt wird. Die Synthesemethode ist in Bezug auf die Konfiguration der Doppelbindungen stereoselektiv und in wenigen Schritten durchführbar.

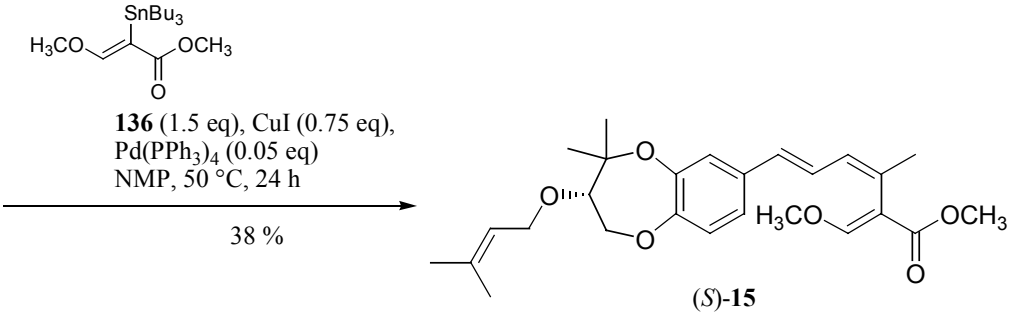
Das aus verschiedenen Basidiomyceten isolierbare Strobilurin G [(*S*)-**15**] kann auf diesem Weg ausgehend von der Modellverbindung (*S*)-**76** stereoselektiv synthetisiert und seine Struktur somit bewiesen werden.



(*S*)-**76** (*S*)-**101**



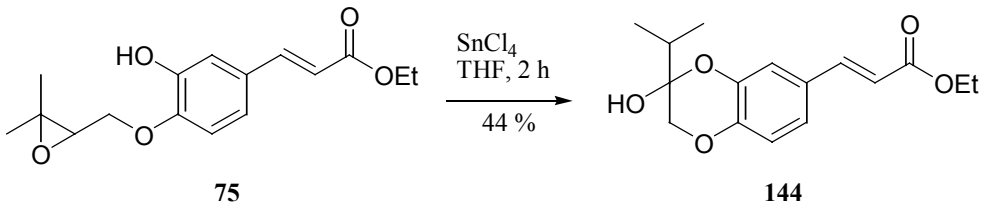
(*S*)-**142**



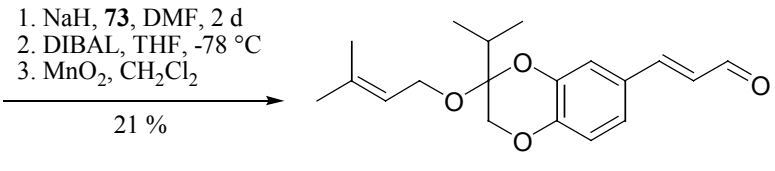
(*S*)-**15**

- Totalsynthese von Strobilurin M (**19**)

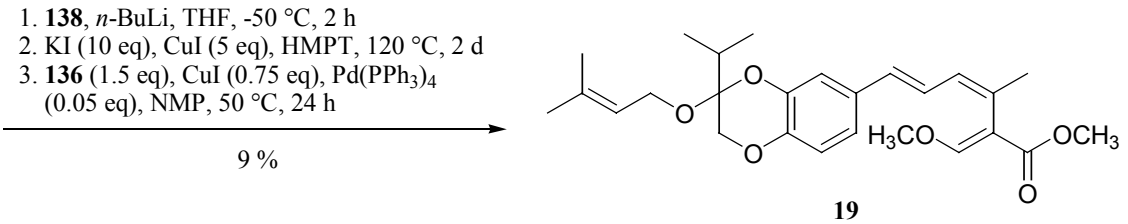
Auf dem gleichen Weg gelingen Totalsynthese und Strukturbeweis für Strobilurin M (**19**).



75 **144**



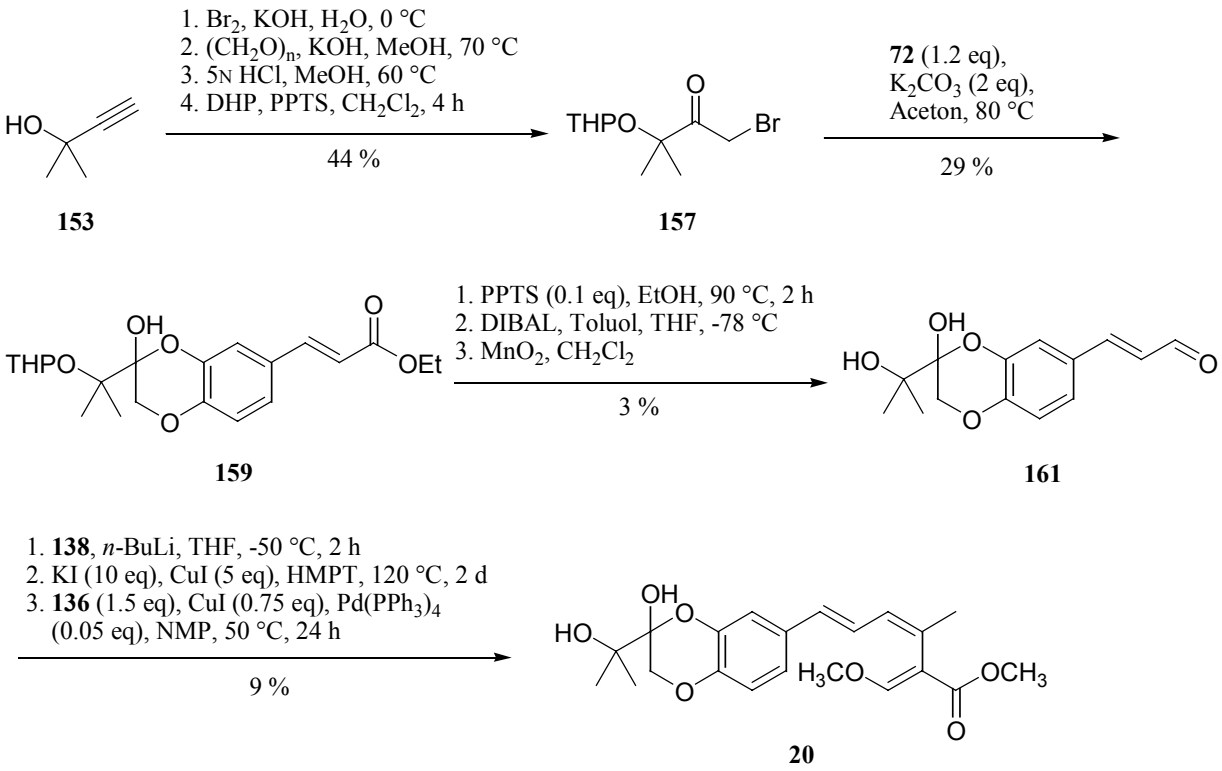
148



19

- Totalsynthese von Strobilurin N (**20**)

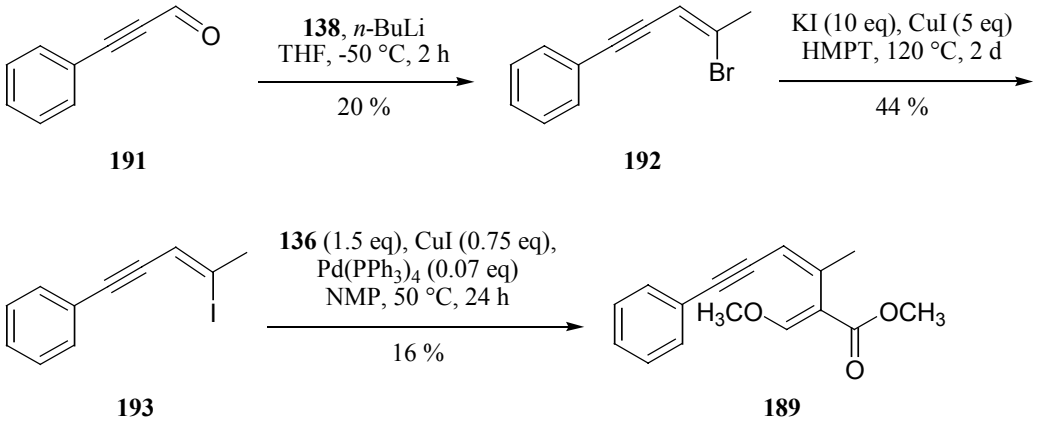
Ebenfalls durch Totalsynthese kann die Struktur von Strobilurin N (**20**) bewiesen werden. Die Synthese erfolgt über das in guter Ausbeute darstellbare THP-geschützte Bromketon **157**.



1.2 Strobilurinanaloge Methoxyacrylate mit Enin-Teilstruktur

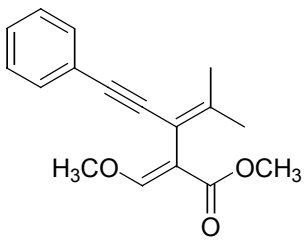
- Synthese von (2*E*,3*Z*)-2-Methoxymethylen-3-methyl-6-phenyl-hex-3-en-5-insäure-methylester (**189**)

Aufgrund ihrer neuartigen Struktur und erwarteten biologischen Wirksamkeit wird die Synthese verschiedener Enin-Methoxyacrylate angestrebt.
Zielverbindung **189** kann in wenigen Reaktionsschritten synthetisiert und für biologische Tests zur Verfügung gestellt werden.



- Syntheseversuche zu (*E*)-2-Methoxymethylen-4-methyl-3-phenyl-ethinyl-pent-3-ensäure-methylester (**190**)

Trotz einer Vielzahl von synthetischen Varianten gelingt die Darstellung des Enin-Methoxyacrylats **190** nicht. Es werden jedoch interessante Vorstufen dargestellt und weiterführende Synthesewege vorgeschlagen.



190

2 ALLGEMEINER TEIL

2.1 Einleitung

Antibiotika sind chemisch definierte Stoffwechselprodukte von niederen oder höheren Organismen, die in geringen Konzentrationen bestimmte Krankheitserreger in ihrer Vermehrung hemmen (Bakterio- und Fungistatika) oder abtöten (Bakterizide und Fungizide), wobei eine mikrobiozide Wirkung nur bei einigen Antibiotika und auch hier nur bei hoher Dosierung und günstigen therapeutischen Bedingungen zu erwarten ist.[1] In der Praxis ist eine solche Behandlungsmethode nur bei schwersten Infektionen von Bedeutung.

Den Grundstein für die Erforschung der Antibiotika legte *Fleming*[2] 1928 mit der Entdeckung des Penicillins. Mittlerweile sind etwa 2500 Antibiotika bekannt; dabei stammen die meisten aus der Bakterienordnung der *Actinomycetales* sowie aus Pilzen der Gattungen *Penicillium* und *Aspergillus*. Nur etwa 30 dieser Antibiotika werden heute in der Therapie eingesetzt. Wichtige Vertreter sind das in der Tuberkulosetherapie verwendete Streptomycin (**1**) (Streptomycin®), die Breitband-Antibiotika Tetracyclin (**2**) (Supramycin®) und Cephalosporin C (**3**) und das Erythromycin (**4**) (Erythocin®), das gegen Hautinfektionen und Diphtherie Einsatz findet (Abbildung 2.1).[1]

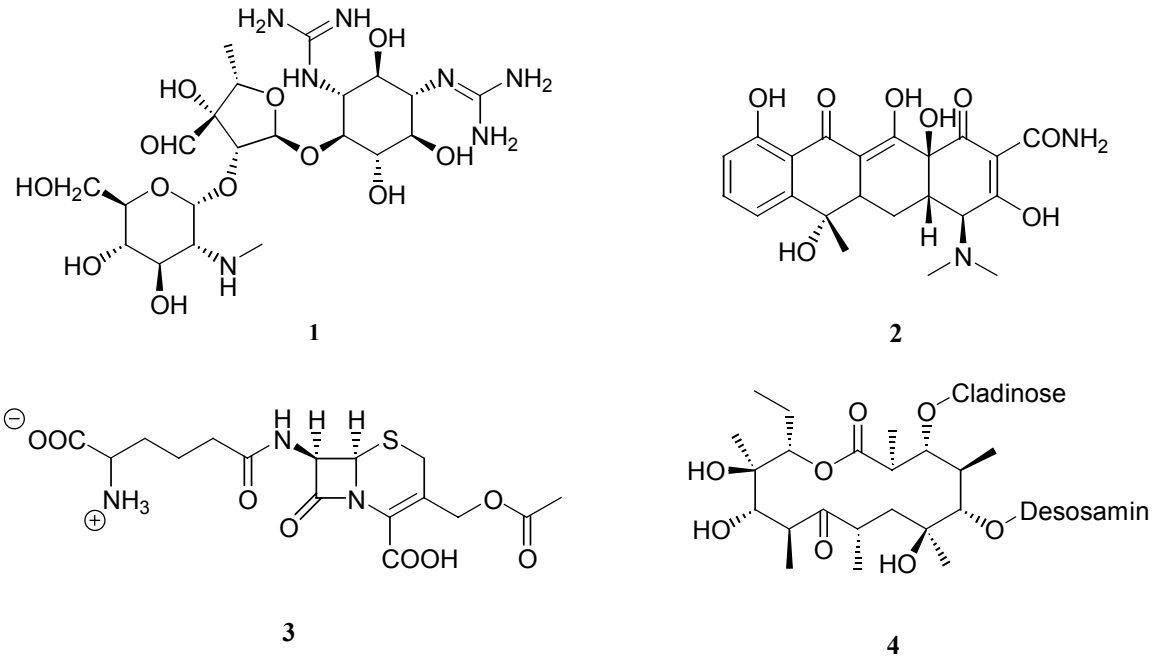
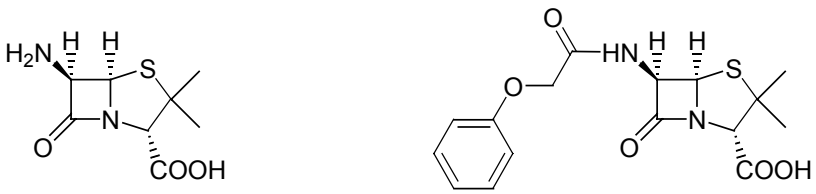


Abbildung 2.1: Strukturen einiger ausgewählter Antibiotika

Die Definition der Antibiotika wurde in neuerer Zeit auch auf synthetisch abgewandelte Naturstoffe und halbsynthetische Verbindungen, deren Struktur biologisch aufgebaut und dann chemisch verändert wird, ausgeweitet. Da Antibiotika oft noch unerwünschte Nebenwirkungen besitzen und in den meisten Fällen aus natürlichen Quellen nicht in ausreichender Menge erhältlich sind, konnten die wirtschaftliche Nutzung auf diesem Weg erheblich verbessert und die Verbindungen der Lebensmitteltechnologie und dem Pflanzenschutz zugänglich gemacht werden.

So ist zum Beispiel die inaktive 6-Aminopenicillansäure (6-APS) (**5**) durch Fermentation von Pilzkulturen ohne Zusatz von Biosynthesevorläufern oder durch chemische bzw. enzymatische Spaltung von therapeutisch uninteressanten Penicillinen in größeren Mengen erhältlich. Durch Umsetzung der Aminogruppe mit aktivierten Carbonsäurederivaten gelingt die halb-synthetische Darstellung therapeutisch wirksamer Antibiotika wie etwa des Penicillins V (**6**) (Abbildung 2.2).[1]

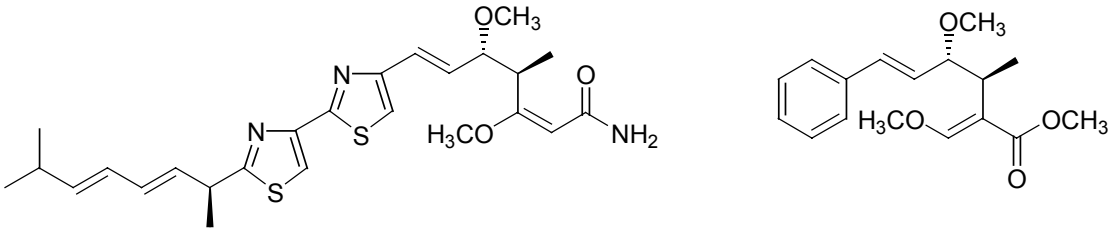


5 **6**

Abbildung 2.2: Struktur von 6-APS (**5**) und Penicillin V (**6**)

2.2 Strobilurine

Strobilurine[3,4,5] (Abbildung 2.5) gehören zu einer Gruppe von Antibiotika, die eine (*E*)-β-Methoxyacrylat-Einheit (MOA) besitzen.[6,7] Weitere Beispiele für Antibiotika mit MOA-Einheit sind das toxische Myxothiazol (**7**)[8] und das Oudemansin A (**8**)[9] (Abbildung 2.3).



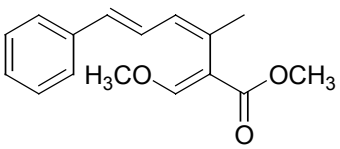
7 **8**

Abbildung 2.3: Weitere MOA-Antibiotika

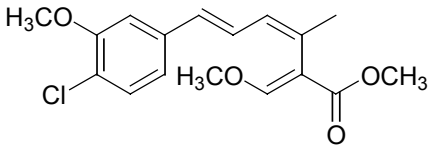
Strobilurine wurden bisher aus Pilzkulturen der Gattungen *Strobilurus, Xerula, Cyphellopsis, Mycena, Crepidotus, Agaricus, Favolaschia, Hydropus* (Basidiomycetes) und *Camarops (Bolinia)* (Ascomycetes) isoliert und zeichnen sich durch ihre antifungische Wirkung gegen saprophytische und pflanzenpathogene Pilze aus. Strobilurin A (**9**) als erster Vertreter dieser Verbindungsklasse wurde 1977 als Sekundärmetabolit des Kiefernzapfenrüblings *Strobilurus tenacellus* entdeckt (Abbildung 2.4).[3]

Abbildung 2.4: Der Kiefernzapfenrübling *Strobilurus tenacellus*

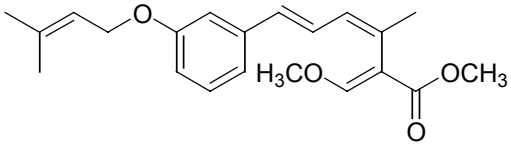
Mittlerweile wurde eine Vielzahl von Strobilurinen isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt. Sie unterscheiden sich durch verschiedene Substituenten am Phenylring oder durch eine Hydroxy- bzw. Methoxygruppe in der Seitenkette. Abbildung 2.5 zeigt eine Übersicht über die bisher isolierten Strobilurine.



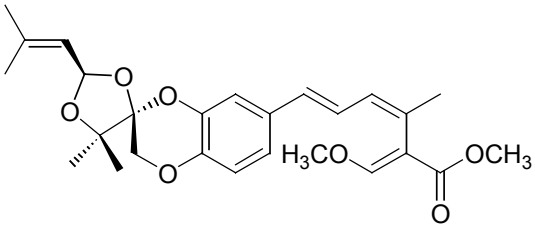
Strobilurin A (**9**)[3,5]



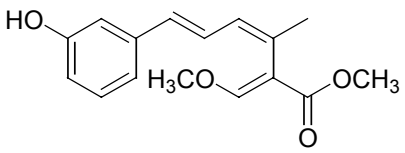
Strobilurin B (**10**)[3,4]



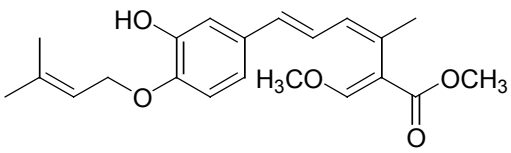
Strobilurin C (**11**)[10]



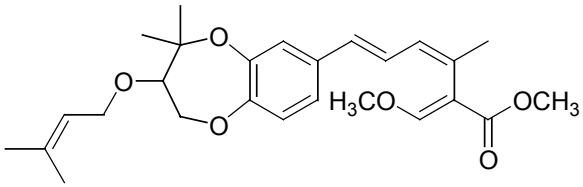
Strobilurin E (**12**)[11]



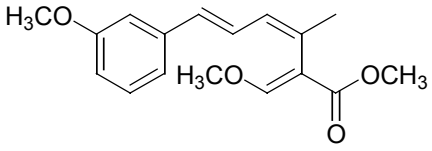
Strobilurin F-1 (**13**)[12]



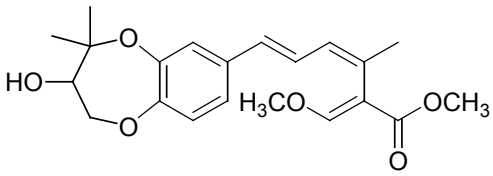
Strobilurin F-2 (**14**)[13]



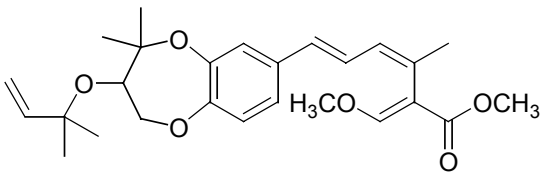
Strobilurin G (**15**)[13,14]
(= Strobilurin D[15,16])



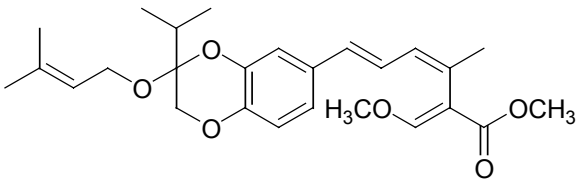
Strobilurin H (**16**)[13]



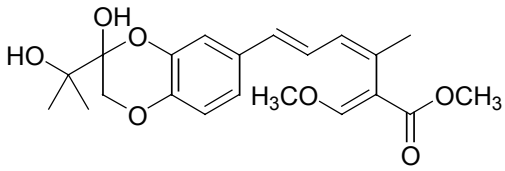
Strobilurin I (**17**)[17]



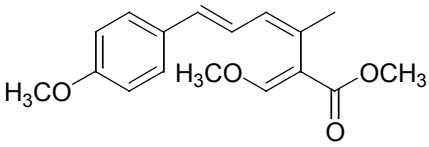
Strobilurin K (**18**)[18,19]



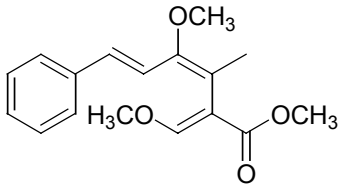
Strobilurin M (**19**)[17,20]



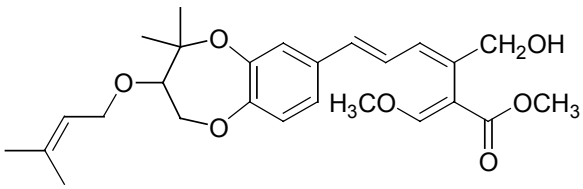
Strobilurin N (**20**)[21]



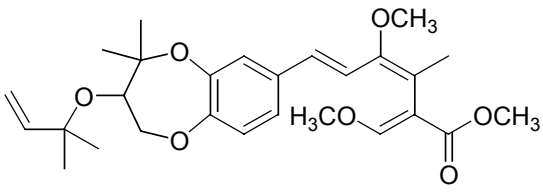
Strobilurin X (**21**)[22]



9-Methoxystrobilurin A (**22**)[23]



Hydroxystrobilurin G (**23**)[14]



9-Methoxystrobilurin K (**24**)[24]

Abbildung 2.5: Bisher isolierte und in ihrer Struktur aufgeklärte Strobilurine

2.2.1 Wirkungsmechanismus

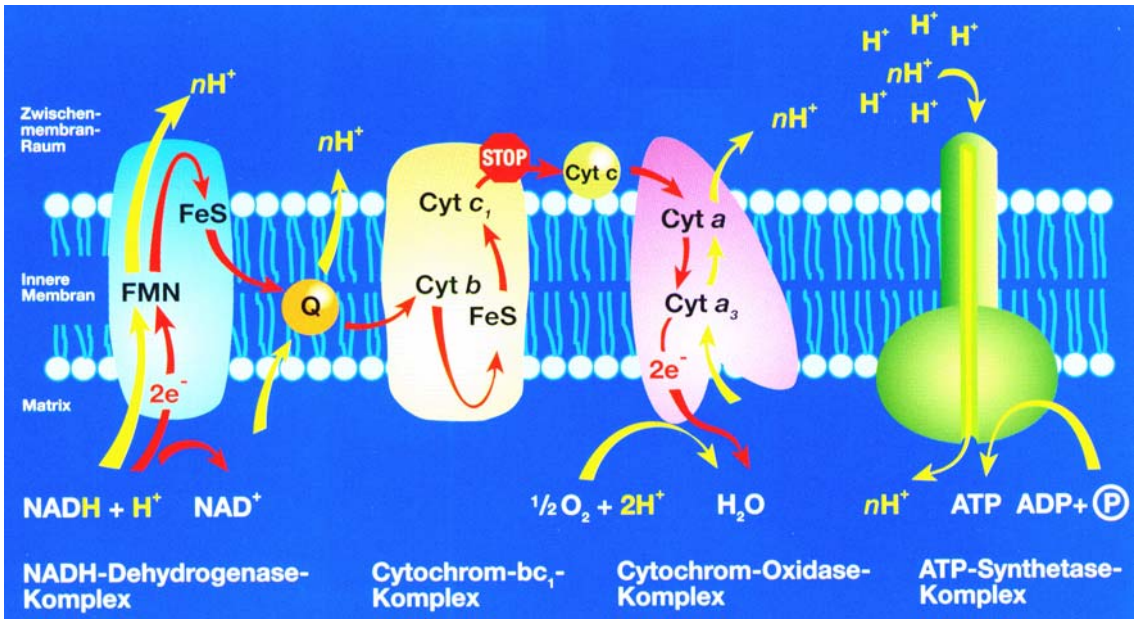


Abbildung 2.6: Schema des mitochondrialen Elektronentransports und seine Hemmung („STOP“) durch Strobilurine[25]

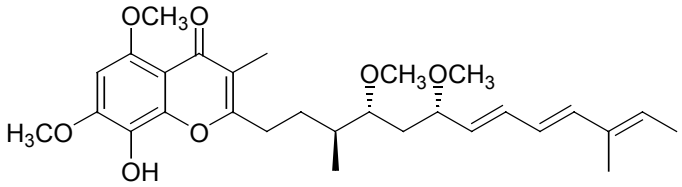
Bei Eukaryonten finden in den Mitochondrien die zum Erzeugen und Speichern von Stoffwechselenergie (ATP) essentiellen Vorgänge statt. Die mitochondriale Atmungskette besteht aus einer Reihe von spezialisierten Proteinkomplexen. Abbildung 2.6 zeigt schematisch die durchlaufenen Zyklen bis zur Reduktion des Sauerstoffs zu Wasser und der anschließenden Gewinnung von ATP.

Diese Atmungskette stellt einen möglichen Wirkort für Antibiotika dar. Der Elektronentransport kann an den Proteinkomplexen unterbrochen werden, was die energieerzeugenden Prozesse der Atmungskette blockiert.

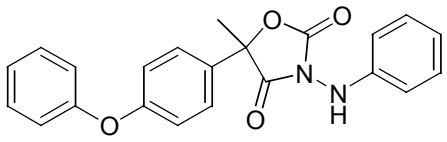
Das zentrale Segment der mitochondrialen Atmungskette, der Cytochrom bc_1-Komplex, besitzt zwei Reaktionszentren. Eines davon befindet sich im Inneren der Membran. In diesem werden Elektronen über ein Eisen-Schwefel-Zentrum (FeS) von Cytochrom b an Cytochrom c_1 weitergegeben. Im zweiten Zentrum an der Membranaußenseite werden Elektronen vom Cytochrom c_1 auf Cytochrom c übertragen. Strobilurine und ihre Derivate hemmen in der mitochondrialen Atmungskette den Elektronentransport am Cytochrom bc_1-Komplex durch reversible Bindung an das Ubichinon-Oxidations-Zentrum (Qp) und führen somit zur Blockierung des Elektronenweges vom Cytochrom c_1 auf Cytochrom c – ein für Pflanzenfungizide neuartiger Wirkmechanismus.

Damit die Strobilurin-produzierenden Pilze vor ihren eigenen Metaboliten geschützt sind, ist das Proteingerüst des Cytochroms b in diesen Pilzen modifiziert. Im *Strobilurus tenacellus* zum Beispiel findet man an Aminosäureposition 127 des Cytochrom b-Proteins statt einer der kleinen Aminosäuren Alanin oder Threonin das größere Isoleucin, an Position 254 statt der üblichen Aminosäuren Serin, Prolin oder Alanin das viel größere Glutamin, und an Position 261 ist Asparagin durch Aspartat ersetzt. Diese Aminosäurereste liegen alle in der Bindungstasche des Coenzyms Q, wodurch die Bindung von Strobilurinen und ihren Analoga erschwert wird.[26]

Einen ähnlichen Wirkmechanismus wie die Strobilurine besitzt das strukturell abweichende Stigmatellin (**25**)[27], ebenso wie das Famoxadon (**26**)[28], ein 1998 von DuPont entwickeltes synthetisches Pflanzenfungizid mit breitem Wirkungsspektrum.



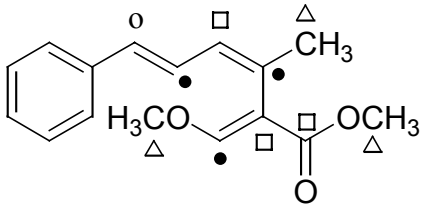
25



26

Abbildung 2.7: Fungizide mit Strobilurin-ähnlichem Wirkmechanismus

2.2.2 Biosynthese



9

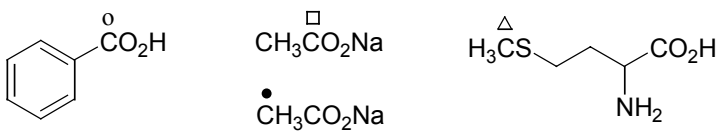


Abbildung 2.8: Biosynthese von Strobilurin A (**9**)

Durch Verfütterungsexperimente mit Isotopen-markierten Biosynthesevorläufern konnte gezeigt werden, daß Strobilurin A (**9**) auf einem kombinierten Biosyntheseweg entsteht (Abbildung 2.8).[6,29]

Die aliphatische Seitenkette wird nahezu komplett aus Acetat-Einheiten (□ und ●) aufgebaut. Dabei läßt die Tatsache, daß zwei direkt aufeinanderfolgende C-Atome vom C-1 (□) von Acetat stammen, darauf schließen, daß im Laufe der Biosynthese eine Umlagerung stattfindet.[13,30] Im Gegenzug entstehen Phenylring und Benzyl-C-Atom (○) über den Shikimat-Weg, da ein Einbau von Phenylalanin, Benzoesäure und Zimtsäure in ^{13}C-markierter Form nachgewiesen werden konnte. Alle drei im Molekül enthaltenen Methylgruppen (Δ) entstammen dem Methionin.

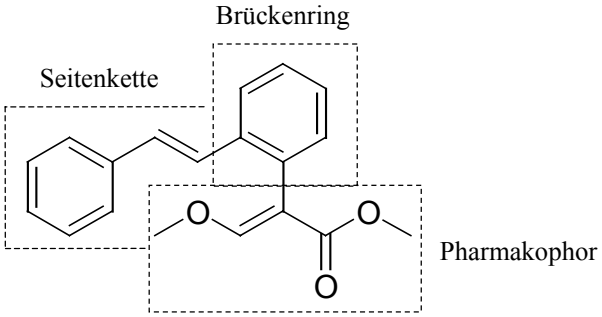
Von anderen Strobilurinen sind keine ähnlichen Markierungsexperimente bekannt, jedoch gibt es Hinweise darauf, daß zumindest einige der komplexeren Strobilurine von Strobilurin A (**9**) ausgehend gebildet werden. So zeigt zum Beispiel eine Analyse der in verschiedenen Stadien der Fermentation von *Bolinea lutea* vorhandenen Strobilurine, daß Strobilurin A (**9**) in Flüssigkulturen nicht stabil ist, sondern in die Strobilurine B (**10**), F-2 (**14**), G (**15**) und H (**16**) umgewandelt wird.[6]

2.2.3 Synthetische Derivate

Strobilurin A (**9**) und Oudemansin A (**8**) dienen wegen ihrer fehlenden toxischen Nebenwirkungen seit Anfang der 80er Jahre als Leitstrukturen zur Entwicklung von Pflanzenschutzmitteln. Durch gezielte Modifikation konnten an synthetischen Analoga folgende Verbesserungen erreicht werden:[31]

- Bessere Photostabilität (als Maß für die Überlebensdauer des Wirkstoffs unter Freilandbedingungen) durch Fixierung der zentralen (*Z*)-Doppelbindung der Seitenkette durch Einbau cyclischer Systeme, wie zum Beispiel Phenyl- oder Naphthylringe.
- Erhaltung der Verdrillung der (*E*)-Methoxyacrylat-Einheit.
- Beeinflussung der elektronischen und lipophilen Eigenschaften durch Anbau von verschiedenen Substituenten am Phenylring.
- Änderung der Elektronendichte im Ringsystem durch Einbau von Heteroatomen.

Ein erster Schritt zu neuen synthetischen Derivaten war die Entwicklung des Enoletherstilbens **27**, in dem die zentrale (*Z*)-Doppelbindung fixiert ist, und das daher gegenüber Sauerstoff und Licht viel weniger labil ist. Diese neue Leitstruktur läßt sich in drei Abschnitte unterteilen, deren Variation möglich ist: das Pharmakophor (Wirkgruppe), den Brückenring und die Seitenkette (Abbildung 2.9).

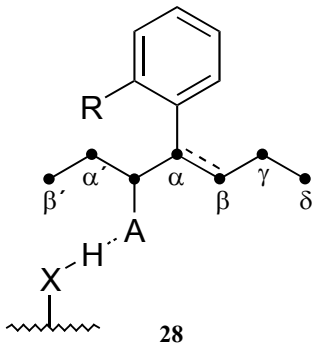


27

Abbildung 2.9: Variable Abschnitte der Leitstruktur **27**

Der Brückenring wurde bei den weiteren Entwicklungen unverändert beibehalten, da Untersuchungen keine Verbesserung der antifungalen Wirkung ergaben und somit nicht wirtschaftlich waren.[32]

Variation des Pharmakophors



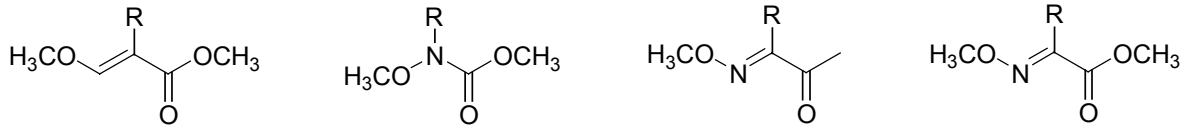
28

Abbildung 2.10: Modell für die Bindung der Strobilurine an ein Target

Grundsätzlich lassen sich für die Wirksamkeit eines Strobilurin-Pharmakophors folgende Regeln aufstellen (Abbildung 2.10):[33]

– Eine sehr wichtige Rolle für die Aktivität eines Strobilurins spielt die Bildung einer H-Brückenbindung zwischen einem Wasserstoffatom des Zielmoleküls und einem Akzeptoratom A des Pharmakophors, bevorzugt einem Carbonylsauerstoffatom.
– Das Vorhandensein von weiteren Heteroatomen oder einer zweiten H-Brückenbindung ist für maximale Aktivität nicht nötig.
– Das Atom in α-Position ist vorzugsweise ein sp^2-Kohlenstoffatom, kann aber auch ein sp^2-Stickstoffatom sein, wodurch jedoch die biologische Aktivität verringert wird.
– Steigende Hydrophilie des Pharmakophors reduziert die Aktivität des Strobilurins durch Schwächung der Bindung zum Target.
– (*Z*)-Substituenten in β-Position, Verzweigungen in γ-Position und Verlängerung des Pharmakophors über δ oder β´ hinaus führen zu einer Verringerung der Aktivität. Daraus läßt sich schließen, daß die das Pharmakophor empfangende Proteintasche sehr eng ist.

Als sehr geeignete Pharmakophore erwiesen sich neben der MOA-Gruppe **29** zum Beispiel das *N*-Methoxyurethan **30** und die Oximether **31** und **32** (Abbildung 2.11).[33]



29 **30** **31** **32**

Abbildung 2.11: Variationen des Pharmakophors

Oximether zählen heute zu den meistuntersuchten und wirksamsten Pharmakophoren. Die vicinale Position von Pharmakophor und Seitenkette am Brückenring ist ein interessantes synthetisches Problem, vor allem, da von *ortho*-substituierten Edukten ausgegangen werden muß, die kostengünstig sind. Für diese Synthese wurden inzwischen mehrere Möglichkeiten realisiert, von denen hier zwei kurz geschildert werden.[33]

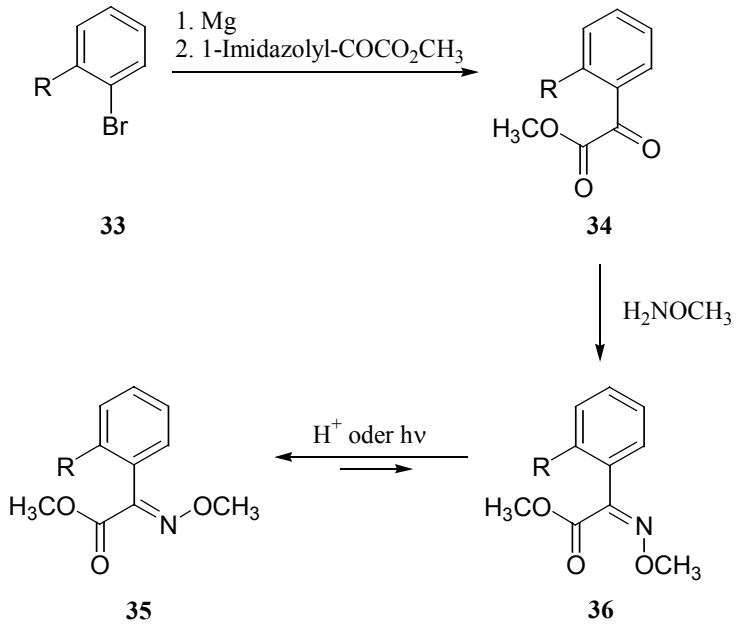


Abbildung 2.12: Industrielle Oximethersynthese **A**

Synthese **A** (Abbildung 2.12) geht von einem *ortho*-substituierten Brombenzol **33** aus. Um das Pharmakophor zu aufzubauen, wird **33** zunächst metalliert und dann mit dem entsprechenden Oxalesterderivat zum Ketoester **34** umgesetzt. Anschließend wird der Oximether **35**/**36** durch Umsetzung mit *O*-Methylhydroxylamin erzeugt. In der Regel werden dabei (*E*)/(*Z*)-Gemische der Oximether erhalten, das Verhältnis läßt sich aber durch Behandlung mit HCl in Methylenchlorid oder Bestrahlung mit UV-Licht in Ether weit auf die Seite des thermodynamisch stabileren (*E*)-Oximethers **35** verschieben.

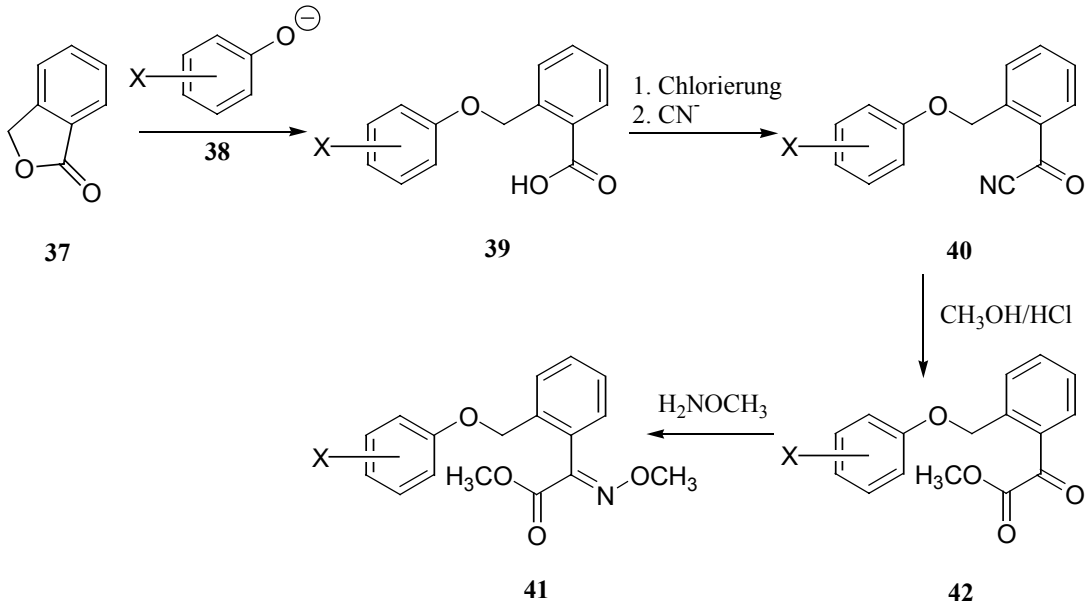


Abbildung 2.13: Industrielle Oximethersynthese **B**

Das Ausgangsmaterial für Synthese **B** (Abbildung 2.13) ist Phthalid **37**, das durch Hydrierung von Phthalsäureanhydrid erhalten werden kann. Durch Öffnen des Lactonrings mit einem Phenolat **38** wird die Seitenkette eingeführt. Die entstehende Carbonsäure **39** wird zunächst in das entsprechende Säurechlorid überführt und dann mit Cyanid zum Ketonitril **40** umgesetzt. Eine anschließende *Pinner*-Reaktion ergibt den Ketoester **42**, der wiederum in den Oximether **41** umgewandelt wird.

Variation der Seitenkette

Die Beschaffenheit der Seitenkette (Abbildung 2.14) beeinflußt in hohem Maße die Lipophilie des Wirkstoffs. Je lipophiler dieser ist, desto höher ist seine antifungische Aktivität. Auf der anderen Seite nimmt die systemische Mobilität (Resorptions- und Transportverhalten) des Fungizids in Pflanzen mit steigender Lipophilie ab, weswegen ein zufriedenstellender Kompromiß gefunden werden muß.[32]
Ebenfalls von Bedeutung sind der Schmelzpunkt (und damit die Bioverfügbarkeit) und der Dampfdruck (als Maß für Flüchtigkeit und quasisystemische Mobilität auf der Blattoberfläche) des Wirkstoffs.[33]

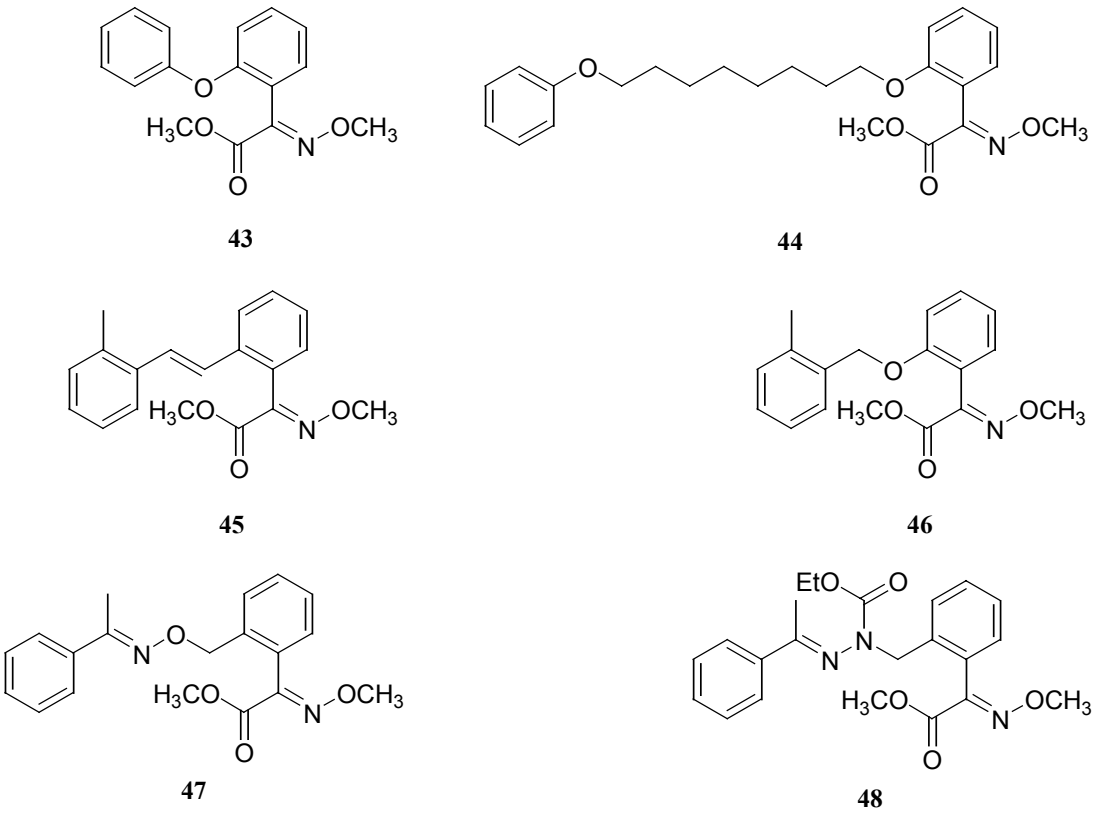


Abbildung 2.14: Strukturelle Variation der Seitenkette

Bei gleichbleibendem Pharmakophor hat die Länge der Kette zwischen den beiden aromatischen Ringen nahezu keine Bedeutung. So ist zum Beispiel Verbindung **43** nur geringfügig aktiver als Verbindung **44**.
Die meisten untersuchten Wirkstoffe besitzen wie Verbindung **45** eine zweigliedrige Kette zwischen den Aromaten. Die Einführung von Heteroatomen verbessert die Aktivität dabei nicht merklich. Eine Verringerung der Aktivität tritt allerdings ein, wenn das Heteroatom wie bei Verbindung **46** direkt am Brückenring sitzt, oder wenn vom Heteroatom Verzweigungen oder hydrophile Gruppen ausgehen.
Neuerdings steigt auch die Zahl der Patente zu Verbindungen mit viergliedrigen Ketten, da die Zahl der Substitutionsmöglichkeiten größer ist. So besitzt zum Beispiel Verbindung **47** eine sehr große Aktivität, wohingegen Verbindung **48** aufgrund der hohen Hydrophilie nur mäßig aktiv ist.
Die wirksamsten Verbindungen bei Veränderungen am endständigen aromatischen Ring werden erhalten, wenn wie bei Verbindung **45** Substituenten in *ortho*-Position eingeführt werden. Hierfür sind vor allem Fluor-, Methyl- oder Alkoxygruppen geeignet.

Ergebnisse der Industrie

Am Ende der Entwicklung synthetischer Derivate dieser Substanzklasse, die inzwischen auch allgemein als Strobilurine bezeichnet werden, steht heute eine Reihe von hochwirksamen landwirtschaftlichen Fungiziden, wie zum Beispiel Azoxystrobin (**49**) (1996, Amistar®) von Zeneca (ICI)[32], Kresoxim-methyl (**50**) (1996, Juwel®) von der BASF[34], Metominostrobin (**51**) (1998) von der Shionogi Company[33], Trifloxystrobin (**52**) (1999, Stratego®) von Novartis[35], Pixostrobin (**53**) (2001, Acanto®) von Syngenta (Zeneca)[36,37] oder Pyraclostrobin (**54**) (2002, Opera®) wiederum von der BASF[32,38](Abbildung 2.15).

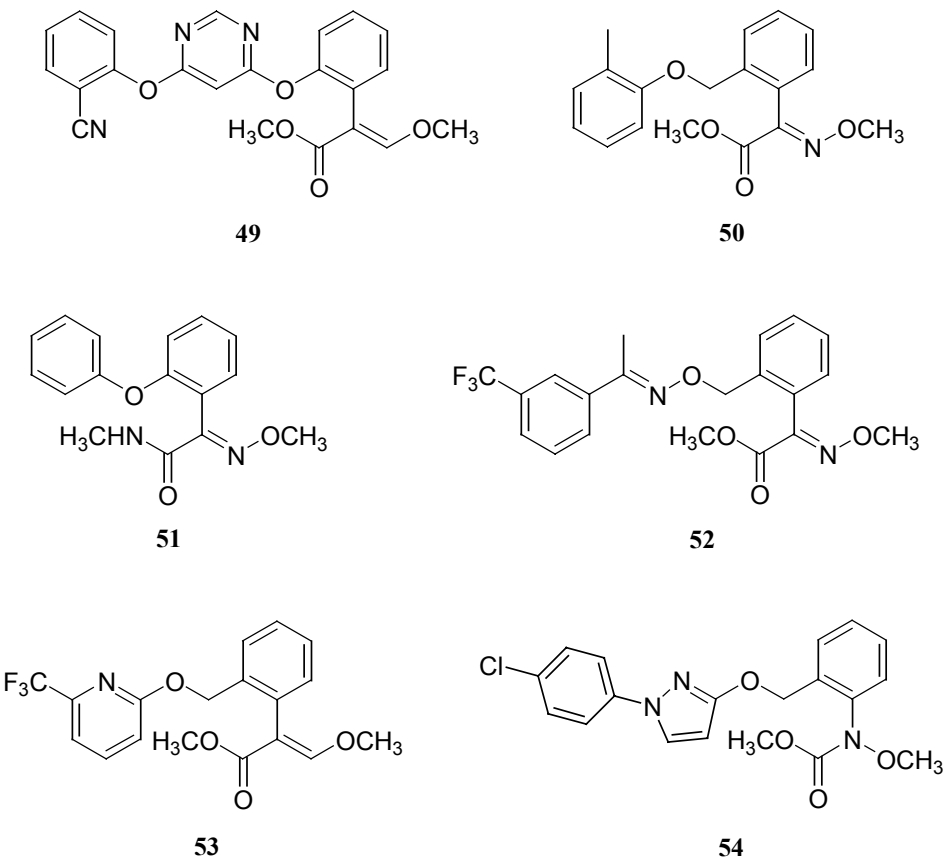


Abbildung 2.15: Industriell vermarktete Strobilurinderivate

Heute existieren auf diesem Gebiet weltweit über 500 Patentanmeldungen von rund 20 Unternehmen.[39]

3 SPEZIELLER TEIL

3.1 Strobilurine

3.1.1 Einleitung

Die Struktur mancher natürlicher Strobilurine konnte erst nach Jahren intensiver Forschung und durch Synthese bewiesen werden. So wurde der Beleg für die tatsächliche Struktur des Strobilurins E (**12**), das 1990 erstmals isoliert wurde,[11] erst 1996 von *Bertram*[40] durch Totalsynthese erbracht. In einigen Fällen, wie zum Beispiel bei den Strobilurinen G (**15**), M (**19**) und N (**20**), liegt noch kein Synthesebeweis für die anhand analytischer Daten vorgeschlagenen Strukturen vor.
Mit ein Grund hierfür ist das Fehlen einer einfachen und gut zu reproduzierenden Seitenkettensynthese, die möglichst auf jedes beliebige Strobilurin anwendbar ist.

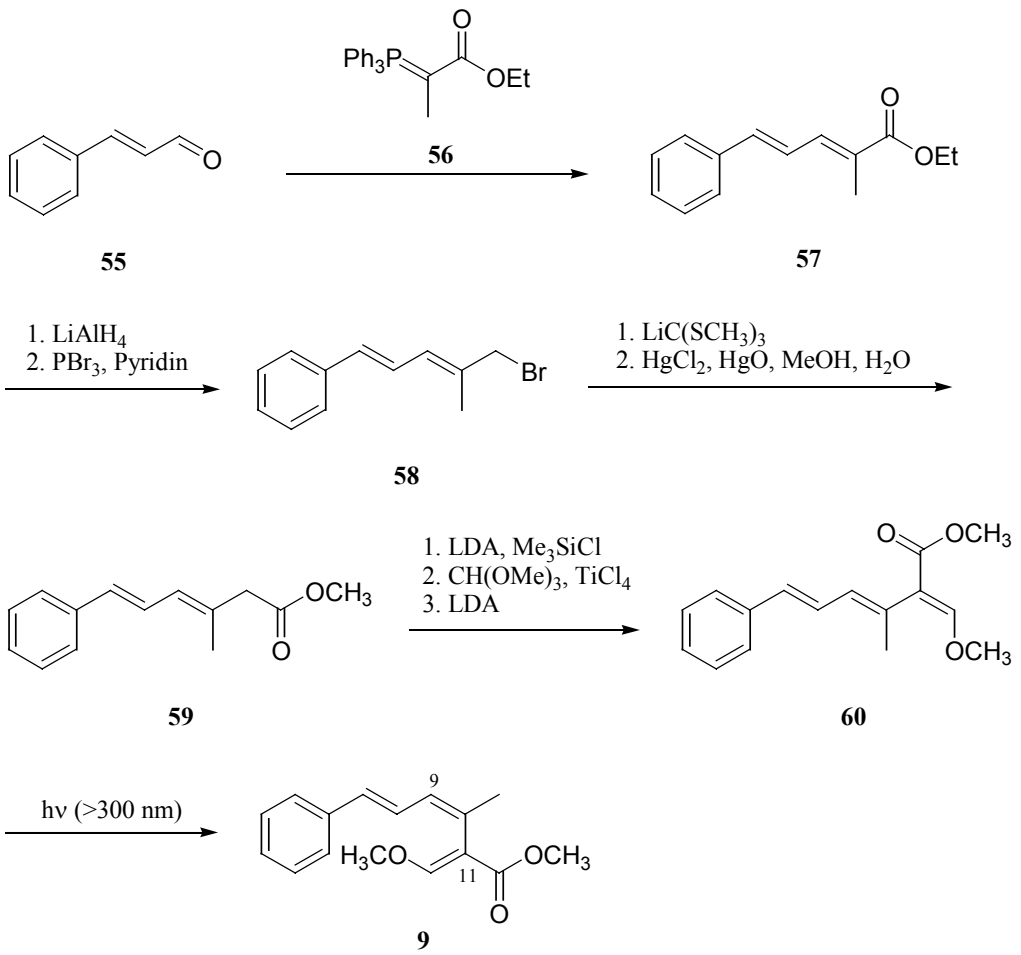


Abbildung 3.1: Aufbau der Strobilurin-Seitenkette nach *Steglich*[5,41] (**A**)

Die Abbildungen 3.1, 3.2 und 3.3 geben einen Überblick über drei der ursprünglich in den 80er Jahren am Strobilurin A (**9**) entwickelten Synthesemethoden für die Strobilurin-Seitenkette, die für einige der anderen bisher synthetisierten natürlichen Strobilurine verwendet wurden.

Methode **A**[5,41] (Abbildung 3.1) geht von Zimtaldehyd (**55**) aus, der für die Synthese komplexerer Strobilurine auch in am Ring substituierter Form gut zugänglich ist. Der Aufbau der 9-Doppelbindung erfolgt mittels einer *Wittig*-Reaktion mit einer Stereoselektivität von 1:10 zugunsten des (*E*)-Isomeren, es folgen eine mehrstufige Esterhomologisierungssequenz zu **59**, Orthoformylierung, Eliminierung zur 11-Doppelbindung und abschließende Isomerisierung zu **9** durch Einstrahlung von UV-Licht. Die Gesamtausbeute für Methode **A** beträgt 5 %.

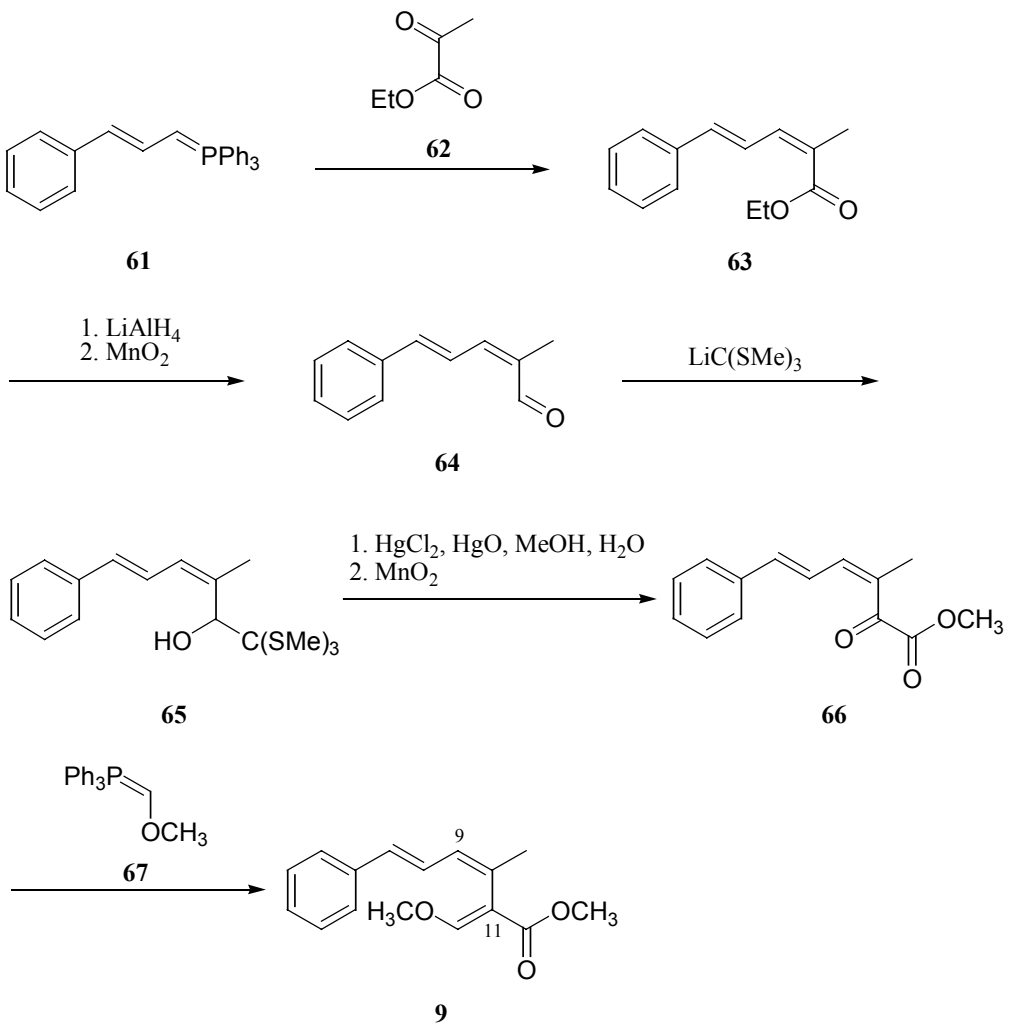


Abbildung 3.2: Aufbau der Strobilurin-Seitenkette nach *Clough*[6,41] (**B**)

Methode **B**[6,41] (Abbildung 3.2) verwendet eine aufwendige Reaktionsfolge für die Synthese des β-Ketoesters **66** ausgehend von **63**. Die Stereoselektivität der ersten *Wittig*-Reaktion beträgt nur 5:4 zugunsten des gewünschten (*Z*)-Isomeren **63**, welches sich allerdings abtrennen läßt. Ein weiterer Nachteil ist, daß ein für komplexere Strobilurine nötiges, ringsubstituiertes Cinnamylphosphorylid analog **61** nur schwer zugänglich ist. Die Gesamtausbeute bei Methode **B** beträgt 4 %.

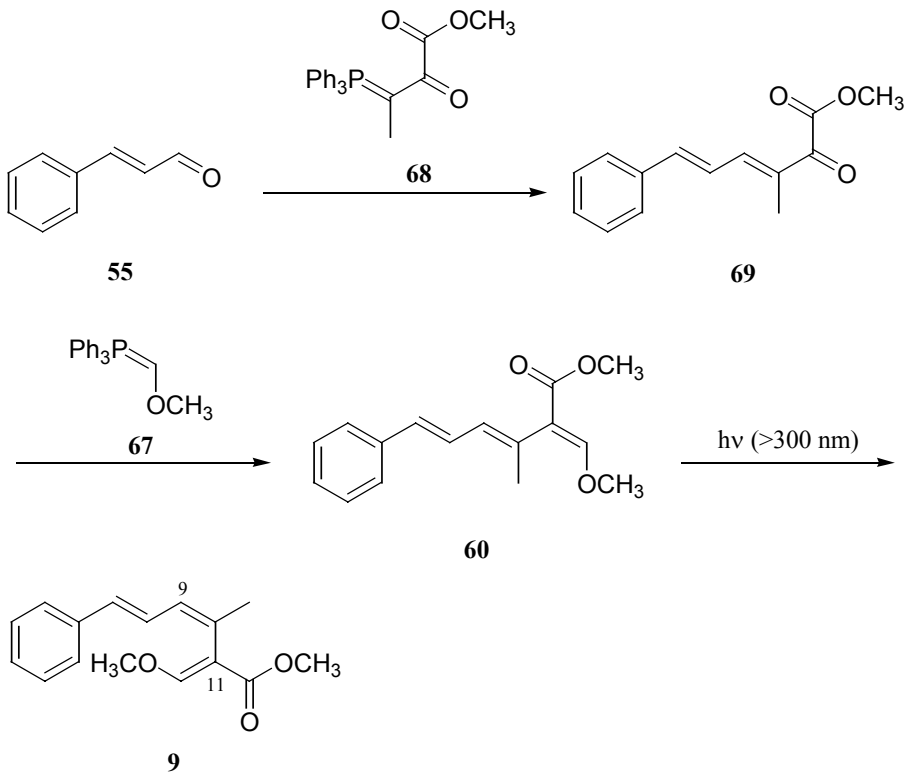


Abbildung 3.3: Aufbau der Strobilurin-Seitenkette nach *Bertram*[40] (**C**)

Methode **C**[40] (Abbildung 3.3) erreicht den Aufbau der Seitenkette ausgehend von Zimtaldehyd (**55**) in nur drei Reaktionsschritten, wobei die 9- und 11-Doppelbindungen jeweils durch *Wittig*-Reaktionen geknüpft werden und sich dann die Isomerisierung durch UV-Einstrahlung anschließt. Die Gesamtausbeute beträgt 25 %.

Diese Methode wurde auch von *Bertram* zur Synthese des Strobilurins E (**12**) angewendet, benötigte aber aufgrund der komplexeren Struktur zum Teil deutlich drastischere Reaktionsbedingungen.[40] So fand die erste *Wittig*-Reaktion bei 175 °C ohne Lösungsmittel statt (im Vergleich zu 120 °C in Toluol bei Strobilurin A (**9**)) und die Reaktionszeit der zweiten *Wittig*-Reaktion erhöhte sich im Vergleich zum Strobilurin A (**9**) um den Faktor 20 auf 15 Stunden.

Allgemein läßt sich für alle drei gezeigten Methoden sagen, daß für die Einführung der (*Z*)-Doppelbindung in 9-Position bisher entweder relativ viele Reaktionsschritte nötig sind oder die Isomerisierung nur durch UV-Einstrahlung gelingt; beides senkt die Gesamtausbeute. Eine chromatographische Trennung der (*E*)- und (*Z*)-Isomeren auf der Stufe der Strobilurine ist nicht möglich, somit ist eine stereoselektive Reaktionssequenz bzw. die Isomerentrennung auf einer früheren Stufe erforderlich.

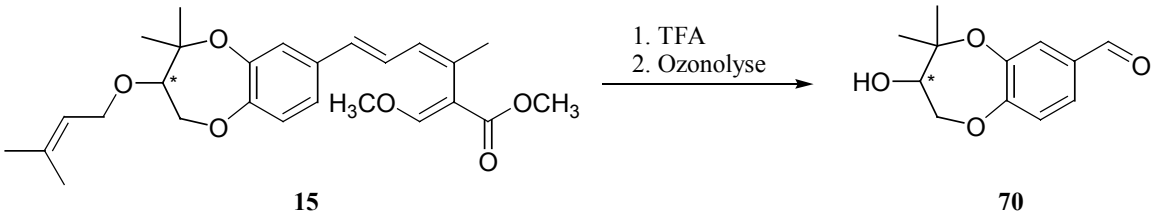
Bei allen Methoden sind gerade die Ausbeuten der *Wittig*-Reaktionen mäßig. Eine schlechte Gesamtausbeute der Seitenkettensynthese erschwert die Darstellung komplexerer Strobilurine erheblich, da schon der Aufbau deren Grundkörper über mehrere Stufen verläuft. Methode **C** scheint für die Synthese solcher Strobilurine am geeignetsten.

3.1.2 Zielsetzung der Arbeit

Strobilurin G (**15**) konnte bisher aus den Basidiomyceten *Cyphellopsis anomala*,[12] *Favolaschia calocera*,[24] *Mycena tintinnabulum*[18] (Abb. 3.4) und dem bisher einzigen bekannten Strobilurin-produzierenden Ascomyceten *Camarops* (*Bolinia) lutea*[13] isoliert werden.

Abbildung 3.4: Rasiges Hängebecherchen *Cyphellopsis anomala*[42], Oranger Porenpilz *Favolaschia calocera*[43], Winterhelmling *Mycena tintinnabulum*[44] (von oben nach unten)

Hellwig[19] gelang durch Abspaltung der Dimethylallylgruppe im Sauren und anschließende Ozonolyse die Überführung von Strobilurin G (**15**) in Verbindung **70** (Abbildung 3.5). Bei der sauren Abspaltung der Dimethylallylgruppe bleibt die ursprüngliche Konfiguration des Stereozentrums erhalten.



15 **70**

Abbildung 3.5: Abbau von Strobilurin G (**15**) zu **70**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll die bis dato unbekannte absolute Konfiguration von Strobilurin G (**15**) bestimmt werden, indem beide Enantiomeren der Modellverbindung **70** im Überschuß dargestellt und die jeweilige Konfiguration mit der des abgebauten Naturstoffs **70** verglichen wird.

Im Anschluß daran soll die Anwendbarkeit der Seitenkettensynthese nach *Bertram* [40] (siehe Abbildung 3.3) auf das Strobilurin G (**15**) untersucht werden. Desweiteren soll nach Möglichkeit eine neuartige, allgemeine, in wenigen Schritten durchführbare und stereoselektive Synthese für die (*E*,*Z*,*E*)-Strobilurin-Seitenkette gefunden und zur Totalsynthese von Strobilurin G (**15**) und verschiedenen anderen Strobilurinen herangezogen werden.

3.1.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration von Strobilurin G (15)

3.1.3.1 Synthese der Modellverbindungen (*S*)- und (*R*)-70

Sindlinger[45] gelang erstmals die racemische Synthese des Benzodioxepinsystems **76** basierend auf Kaffeesäure-ethylester (**72**) (Abbildung 3.6).

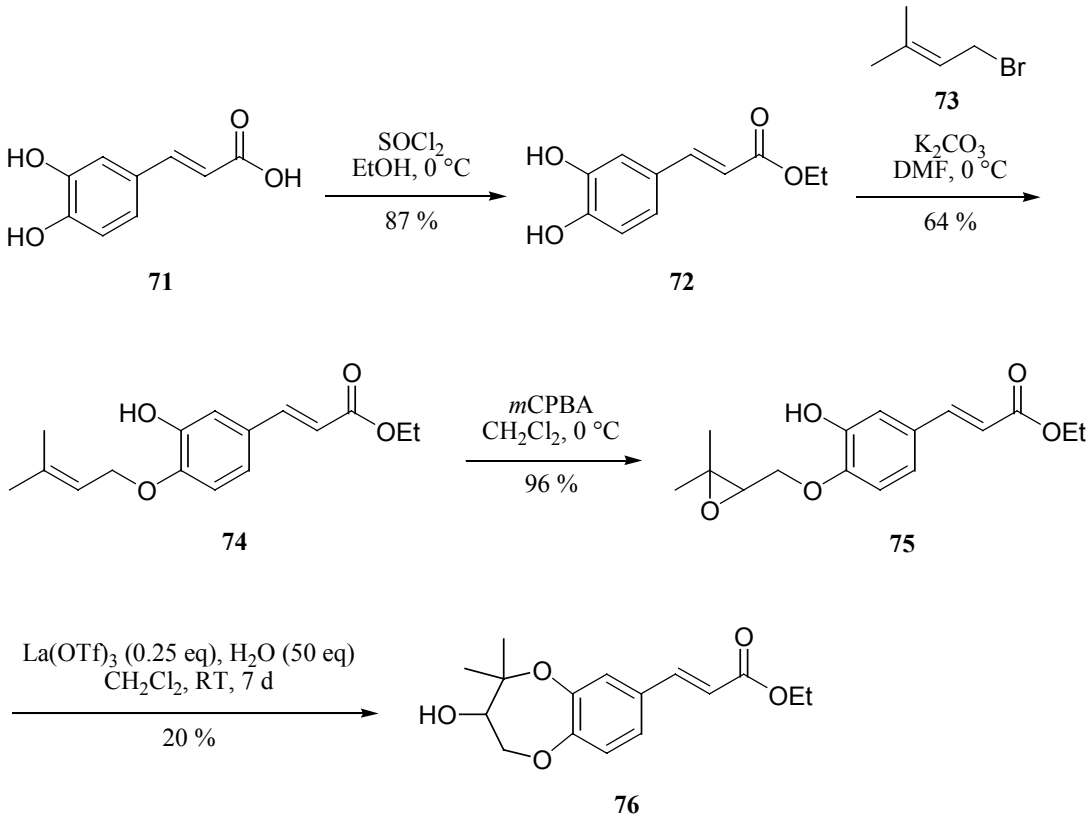


Abbildung 3.6: Synthese des racemischen Benzodioxepins **76**

Unmittelbare Vorstufe des Benzodioxepins **76** ist das Epoxid **75**. Die Darstellung des Epoxids **75** erfolgt ausgehend von Kaffeesäure (**71**) durch Veresterung mit Thionylchlorid in Ethanol zum Ethylester **72**.[45] Anschließend wird durch eine *Williamsonsche* Ethersynthese mit 3,3-Dimethylallylbromid (**73**) und Kaliumcarbonat in DMF selektiv die Hydroxy-Gruppe in *para*-Stellung prenyliert, da das durch Deprotonierung in *para*-Stellung entstehende Anion mesomeriestabilisiert ist.[45,15] Das Bromid **73** erhält man in 81 % Ausbeute durch Umsetzung des entsprechenden Alkohols mit Phosphortribromid.[46]

Der entstandene 3-[3-Hydroxy-4-(3-methyl-2-butenyloxy)phenyl]acrylsäure-ethylester (**74**) wird mit einer äquimolaren Menge *m*CPBA in Methylenchlorid ausschließlich an der

Doppelbindung der Prenylgruppe epoxidiert, da die Doppelbindung des Michaelsystems durch den Elektronenzug der Estergruppe desaktiviert ist. Die Synthese des entsprechenden Benzodioxepins **76** gelingt durch *endo*-Cyclisierung des Epoxids **75** mittels 0.25 Äquivalenten Lanthan(III)triflat als Lewis-Säure.
Die Ausbeute dieses entscheidenden Reaktionsschrittes beträgt bei Sindlinger[45] lediglich 8 %, läßt sich aber durch Optimierung nach *Murai et al.*[47] durch Zusatz von 200 Äquivalenten Wasser pro Äquivalent Katalysator auf eine Ausbeute von immerhin 20 % verbessern.[48]

Die Darstellung von (*S*)- bzw (*R*)-**76** durch eine enzymatische Racematspaltung eines entsprechend am sekundären Alkohol generierten Esters nach *Schneider et al.* [49] ist vorausgegangenen Arbeiten zufolge nur mit mäßigem Enantiomerenüberschuß möglich.[48]
Die enantioselektive Synthese der Epoxide (*S*)- bzw (*R*)-**75** läßt sich weder durch direkte enantioselektive Epoxidierung des Olefins **74** nach *Jacobsen et al.*[50] mittels eines Mangan(III)-Salen-Komplexes, noch nach *Wang et al.*[51,52] durch asymmetrische Bishydroxylierung des Allylethers **74** mit anschließender Epoxidbildung erreichen.[48] Ebenfalls als nicht durchführbar erweist sich hierbei die Veretherung der *para*-Hydroxygruppe von **72** mit dem nach *Sharpless*[53,54,55] synthetisierten und zur Aktivierung tosylierten[56] chiralen Epoxid des 3,3-Dimethylallylalkohols.[45,48]
Ein geeigneter Weg zur Synthese von (*S*)- und (*R*)-**76** ist dagegen die Oxidation des racemischen Alkohols (*R*,*S*)-**76** zum Keton und anschließende enantioselektive Reduktion zu jeweils einem der beiden Isomere.[48] Die Oxidation des sekundären Alkohols (*R*,*S*)-**76** zum Keton **77** gelingt mit Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid nach *Corey et al.*[57] in einer Ausbeute von 59 % (Abbildung 3.7).

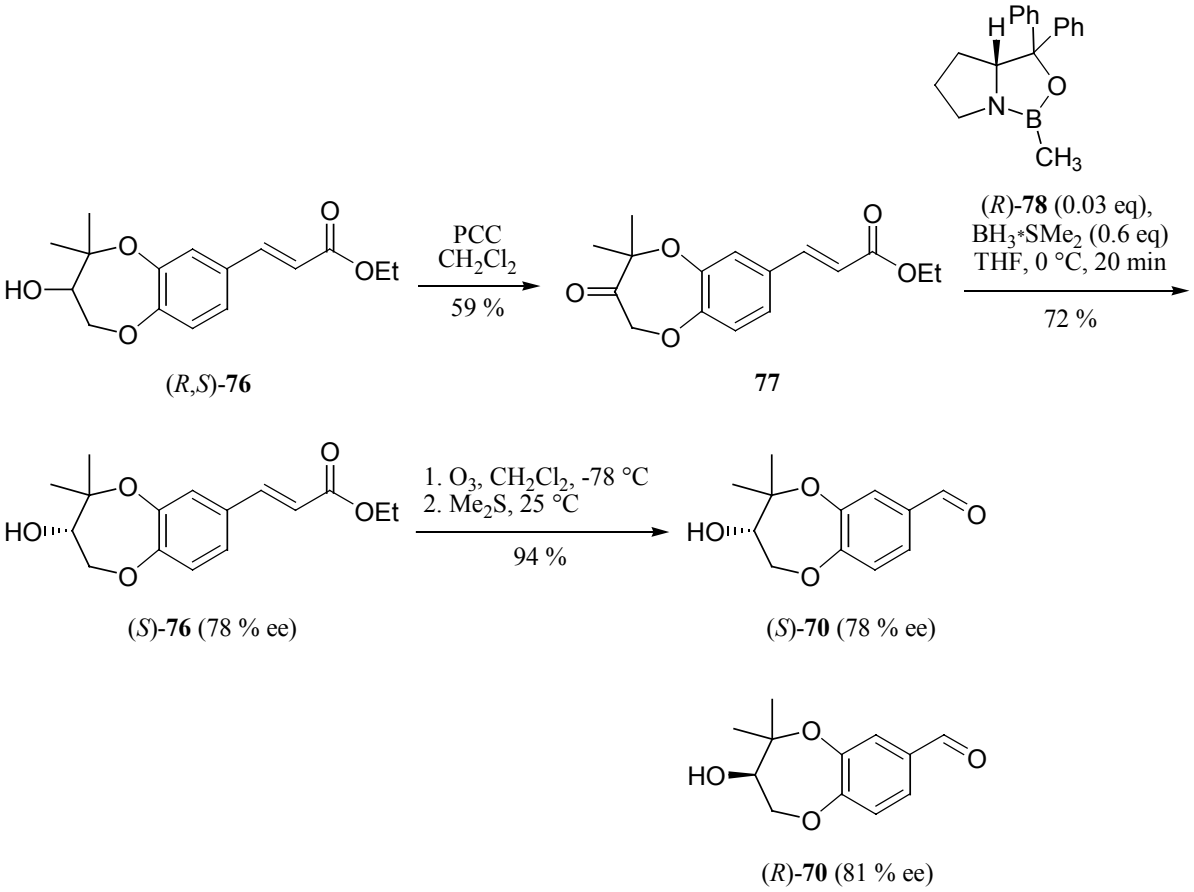


Abbildung 3.7: Stereoselektive Synthese von (*R*)- bzw (*S*)-**70**

Corey et al.[58] entwickelten als Pioniere auf dem Gebiet der enantioselektiven Reduktion von Ketonen eine Reihe von hochselektiven Oxazaborolidin-Katalysatoren. Deren bekanntester Vertreter mit der größten Anwendungsbreite ist das Oxazaborolidin (*R*)-**78**, das ausgehend von (*R*)-Prolinol synthetisiert wird und nur einige Wochen haltbar ist.[59] Die Reaktion von **77** mit 0.03 Äquivalenten Oxazaborolidin (*R*)-**78** und 0.6 Äquivalenten Boran-Dimethylsulfid-Addukt bei 0 °C ergibt innerhalb von nur 20 Minuten den Alkohol (*S*)-**76** in einer Ausbeute von 72 % bei einem Enantiomerenüberschuß von 78 %. Analog dazu wird unter Verwendung des CBS-Katalysators (*S*)-**78** der Alkohol (*R*)-**76** mit einem vergleichbaren Enantiomeren-überschuß von 81 % erhalten.

Am Beispiel des Mechanismus der Reduktion mit (*R*)-**78** ist der sechsgliedrige Übergangszustand **81** gezeigt, der für die Vorhersage der absoluten Konfiguration des Produkts entscheidend ist (Abbildung 3.8). Bis zur exakten Bestimmung der absoluten Konfiguration (vgl. Kapitel 3.1.3.2) wird nach dem Reaktionsmechanismus der Reaktion von einem Überschuß des (*S*)-Enantiomeren ausgegangen.[59]

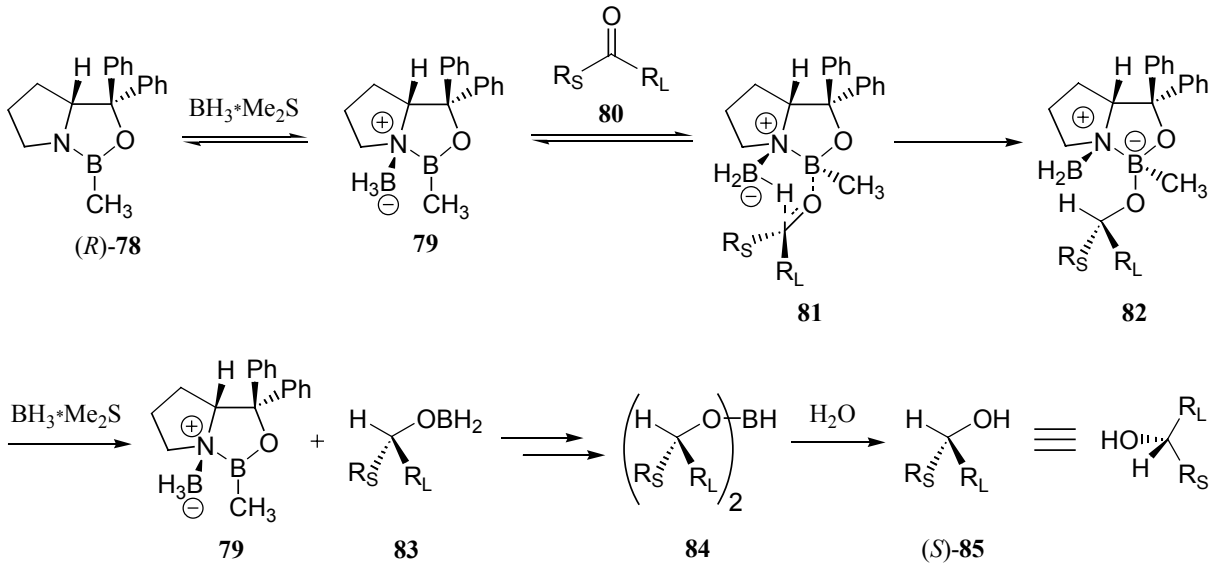


Abbildung 3.8: Reaktionsmechanismus der enantioselektiven Reduktion unter Verwendung des Oxazaborolidins (*R*)-**78**; R_L: größerer Rest, R_S: kleinerer Rest

Zuerst bildet sich das Addukt **79** aus Katalysator (*R*)-**78** und $BH_3 \cdot SMe_2$. Dann koordiniert das Carbonyl-Sauerstoffatom des zu reduzierenden Ketons an das Boratom im Ring des Oxazaborolidins. Dabei zeigt der größere Rest des Ketons vom Katalysator weg, um einen möglichst großen Abstand zu Phenyl- und Methylgruppen des Oxazaborolidins zu erreichen. Dabei wird von oben durch die BH_3-Gruppe ein Hydrid auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom des Ketons übertragen, wobei ein sechsgliedriger Übergangszustand **81** durchlaufen wird. Anschließend wird die aktive Spezies **79** regeneriert, die dabei entstehende Borverbindung **83** kann ein weiteres reduziertes Ketonmolekül binden. Durch Hydrolyse von **84** wird zuletzt der Alkohol (*S*)-**85** erhalten.

Wendet man diesen Mechanismus auf das Keton **79** an, so richtet sich die Seite des Dioxepinrings mit den beiden Methylgruppen als größerer Rest R_L nach vorne aus. Nach Angriff des Hydrids von oben erhält man den Alkohol (*S*)-**76**.

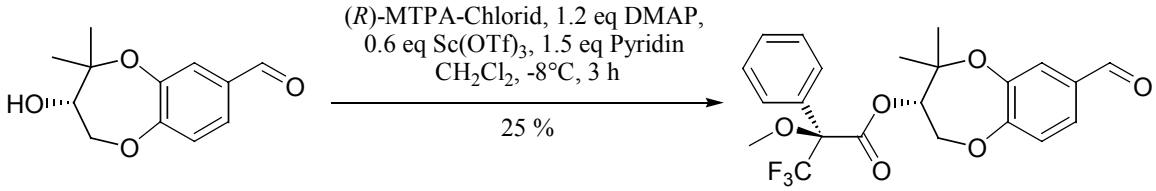
Bei der Synthese beider Enantiomeren könnte durch Optimierung der Reaktionsbedingungen der Enantiomerenüberschuß noch gesteigert werden, allerdings beschränkt der nur relativ geringe sterische Unterschied der beiden Reste R_L und R_S grundsätzlich die Selektivität der Reduktionsreaktion.

Da der erhaltene Enantiomerenüberschuß beider Verbindungen bei weitem ausreichend für die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Strobilurin G (**15**) ist, wird auf die Optimierung verzichtet.

Experimente zur Reduktion von Keton **77** unter Anwendung von Diisopinocampheyl-chloroboran (DIP-chlorid)[60,61] oder des auf (1*S*,2*R*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol basierenden Oxazaborolidins[62,63] ergaben deutlich geringere Enantiomerenüberschüsse.[48] Zum Vergleich mit der aus dem Naturstoff erhaltenen Modellverbindung **70** (vgl. Kapitel 3.1.2) wird der Ester (*S*)- bzw. (*R*)-**76** abschließend ozonolytisch mit einer Ausbeute von jeweils 94 % zum Aldehyd (*S*)- bzw. (*R*)-**70** gespalten (Abbildung 3.7).[48,64]

3.1.3.2 Methode nach *Mosher*

Um ihre absolute Konfiguration herauszufinden, werden die beiden synthetischen Hydroxyaldehyde (*S*)- bzw. (*R*)-**70** mit *Moshers* (*R*)-2-Methoxy-2-phenyl-2-(trifluormethyl)-acetylchlorid (MTPA-Chlorid)[65] zu den diastereomeren Estern (*S*,*S*)- bzw. (*R*,*S*)-**86** umgesetzt (Abbildung 3.9).



(*S*)-**70** (*S*,*S*)-**86**

Abbildung 3.9: Veresterung von (*S*)-**70** mit (*R*)-MTPA-Chlorid. Die Darstellung von (*R*,*S*)-**86** erfolgt ausgehend von (*R*)-**70** analog.

Hierbei wird nach *Greenwald et al.*[66] die Reaktivität des MTPA-Chlorids durch DMAP unter Zusatz von Scandium(III)triflat erhöht, da die sterische Hinderung der beiden Methylgruppen eine Veresterung der Hydroxygruppe von (*S*)- bzw (*R*)-**70** erschwert. Scandium(III)triflat aktiviert dabei als Lewis-Säure durch Koordination das Carbonyl-Kohlenstoffatom des Säurechlorids noch stärker, als dies durch DMAP allein schon der Fall ist (Abbildung 3.10).

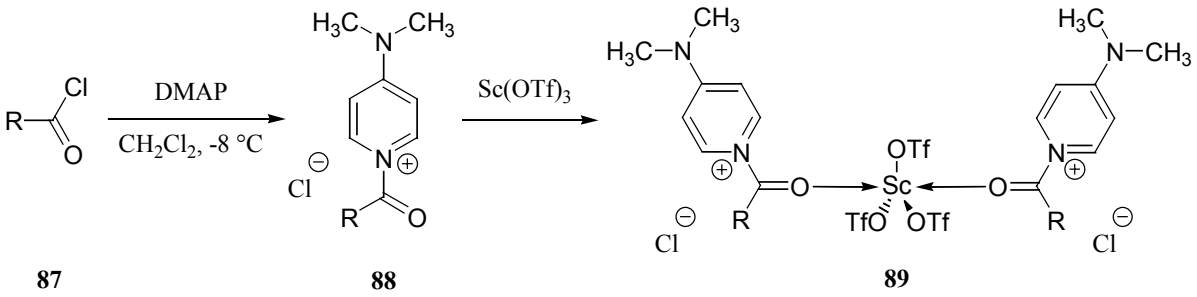
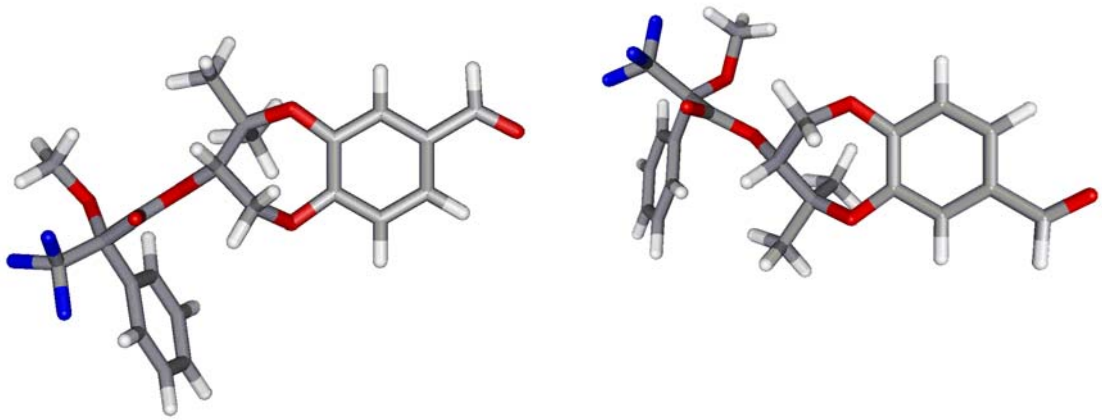


Abbildung 3.10: Mechanismus der zusätzlichen Aktivierung von Säurechloriden durch Scandium(III)triflat in Anwesenheit von DMAP

Nach jeweils drei Stunden Reaktionszeit wird in beiden Fällen bereits eine für ^{1}H-NMR-Spektren der Produkte (*S,S*)- bzw. (*S,R*)-**86** ausreichende Ausbeute von 25 % erzielt. Das restliche Edukt wird in einer Ausbeute von 60 % reisoliert. Durch Erhöhung der Reaktionsdauer könnte die Ausbeute allerdings noch gesteigert werden.

Die tatsächliche absolute Konfiguration der so erhaltenen diastereomeren MTPA-Ester (*S,S*)- und (*S,R*)-**86** soll durch Anwendung von *Kakisawas* ^{1}H-NMR-Variante von *Moshers* Methode bestimmt werden.[67,68] *Mosher et al.*[69] postulieren die sogenannte *Mosher*-Ebene, d.h. Methinproton, Carbonyl-Sauerstoffatom und Trifluormethylgruppe liegen in einer Ebene. Betrachtet man (*S,R*)-**86** und (*S,S*)-**86** mit Blickrichtung entlang der *Mosher*-Ebene, so sollten nach *Mosher* die Signale für die Methylenprotonen von (*S,S*)-**86** gegenüber denen von (*S,R*)-**86** aufgrund des Anisotropie-Effekts der Phenylgruppe hochfeldverschoben sein, die Methylsignale von (*S,S*)-**86** gegenüber denen von (*S,R*)-**86** dagegen tieffeldverschoben.[69]

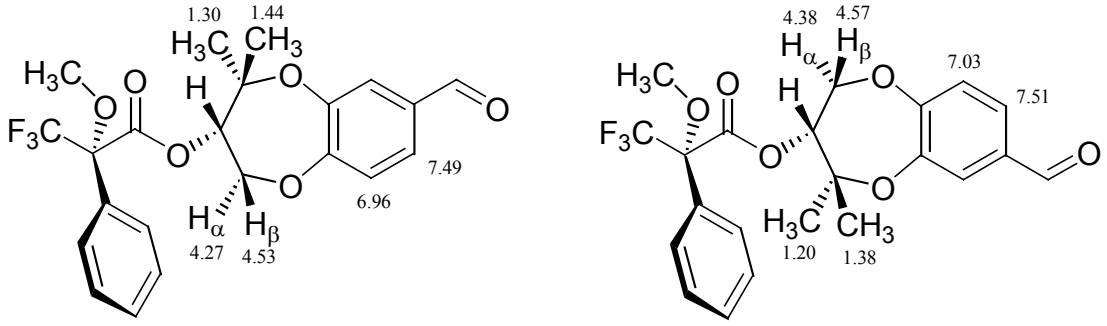


(*S,S*)-**86** (*S,R*)-**86**

Abbildung 3.11: Energieärmste Konformationen von (*S,S*)-**86** und (*S,R*)-**86** als Ergebnis von Kraftfeldberechnungen[70]

Kraftfeldberechnungen[70] ergeben für (*S,S*)-**86** und (*S,R*)-**86** energieärmste Konformationen, die gut mit dem von *Mosher* vorgeschlagenen Korrelationsmodell übereinstimmen (Abbildung 3.11). Die vom Methinproton und H_β bzw. H_α gebildeten Diederwinkel stimmen dabei gut mit den anhand der Karplus-Kurve aus den vicinalen Kopplungskonstanten ermittelten Winkeln überein.[71]

Die nach *Mosher et al.*[67,68,69] charakteristischen Abschirmungseffekte Δδ des Phenylrings der MTPA-Ester (*S,S*)-**86** und (*S,R*)-**86** werden nach vollständiger Zuordnung aller Protonen durch ^{1}H,^{1}H-COSY- und NOESY-Experimente bestimmt. Das zum Methinproton *anti* stehende Methylenproton H_α kann zudem anhand der größeren Kopplungskonstante $^3J = 5.4$ Hz identifiziert werden; das H_β besitzt die kleinere Kopplungskonstante $^3J = 2.7$ Hz.[71]



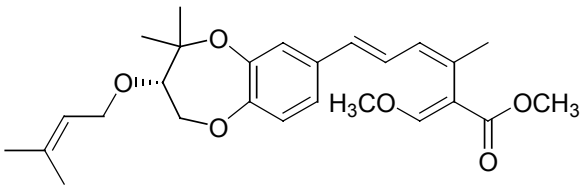
(*S,S*)-**86** (*R,S*)-**86**

Abbildung 3.12: Chemische Verschiebung der Signalsätze für (*S,S*)-**86** (links) und (*S,R*)-**86** im ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$)

Die beiden Methylgruppen 4'-CH_3 und 5'-CH_3 zeigen positive Werte für $\Delta\delta = \delta(S,S) - \delta(S,R)$ (+0.10 ppm bzw. +0.06 ppm), wohingegen die Werte Δδ für die diastereotopen Protonen H_α und H_β am Dioxepinring negativ sind (–0.11 ppm bzw. –0.04 ppm). Die absolute Konfiguration der synthetischen Aldehyde wird daher entsprechend den Strukturformeln (*S,S*)-**86** und (*S,R*)-**86** zugeordnet (Abbildung 3.12).

Diese Zuordnung bestätigt die nach dem Mechanismus der enantioselektiven CBS-Reduktion (Abbildung 3.8) getroffene Konfigurationsvorhersage (siehe Kapitel 3.1.3.1).

Zum Vergleich wird nun der aus Strobilurin G (**15**) durch Etherspaltung und Ozonolyse erhaltene Hydroxyaldehyd **70** ebenfalls mit (*R*)-MTPA-chlorid verestert.[65] Ein GC/MS-Vergleich* zeigt, daß das erhaltene (*S*)-MTPA-Derivat der aus dem Naturstoff erhaltenen Modellverbindung **70** denselben Retentionsindex[72] R_i = 2615 hat, wie das synthetische Diastereomer (*S,S*)-**86**, während (*S,R*)-**86** einen Retentionsindex von R_i = 2618 besitzt. Das dem Naturstoff entsprechende Diastereomere besitzt demnach die (*S,S*)-Konfiguration. Daher läßt sich sagen, daß die Abbauverbindung aus dem Naturstoff und das durch enantioselektive Reduktion synthetisierte (*S*)-**70** die gleiche absolute Konfiguration besitzen.
Somit läßt sich Stobilurin G (**15**) die (*S*)-Konfiguration zuweisen (Abbildung 3.13).[16]



(*S*)-**15**

Abbildung 3.13: Struktur und absolute Konfiguration von Strobilurin G [(*S*)-**15**]

3.1.3.3 Versuche zur Synthese kristalliner Derivate der Modellverbindungen (*S*)-70 und (*S*)-76

Zum weiteren Beleg für die (*S*)-Konfiguration von Strobilurin G (**15**) bzw. der entsprechenden Modellverbindungen sollen nach Möglichkeit kristalline Derivate von (*S*)-**76** und (*S*)-**70** für die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse synthetisiert werden. Im Idealfall sollten derartige Derivate ein Schweratom oder ein Stereozentrum mit bekannter Konfiguration enthalten.[73,74]
Der in Kapitel 3.1.3.2 dargestellte MTPA-Ester (*S,S*)-**86** ist ein farbloses Öl und kristallisiert nicht aus, ebensowenig wie ein ausgehend von (*S*)-**76** unter gleichen Bedingungen synthetisierter MTPA-Ester (*S,S*)-**90** (Abbildung 3.14). Der entsprechende 4-Brom-benzoesäureester[75] (*S*)-**91** wird ebenfalls als farbloses, nichtkristallisierendes Öl erhalten. Die analoge Synthese eines (-)-Camphansäureesters[76] (*S*)-**92** scheitert vermutlich aus sterischen Gründen.

* Die GC/MS-Analysen wurden von Herrn *Dr. Peter Spiteller* durchgeführt.

Hydrolyse des Esters (*S*)-**76** mittels 6N NaOH in Ethanol ergibt die freie Säure (*S*)-**93**, die zwar als amorpher, farbloser Feststoff anfällt, aber unter keinen Bedingungen für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle bildet.

Die Darstellung des 4-Bromphenylhydrazons[75] (*S*)-**94** durch Umsatz von (*S*)-**70** mit 4-Bromphenylhydrazin gelingt wider Erwarten nicht.

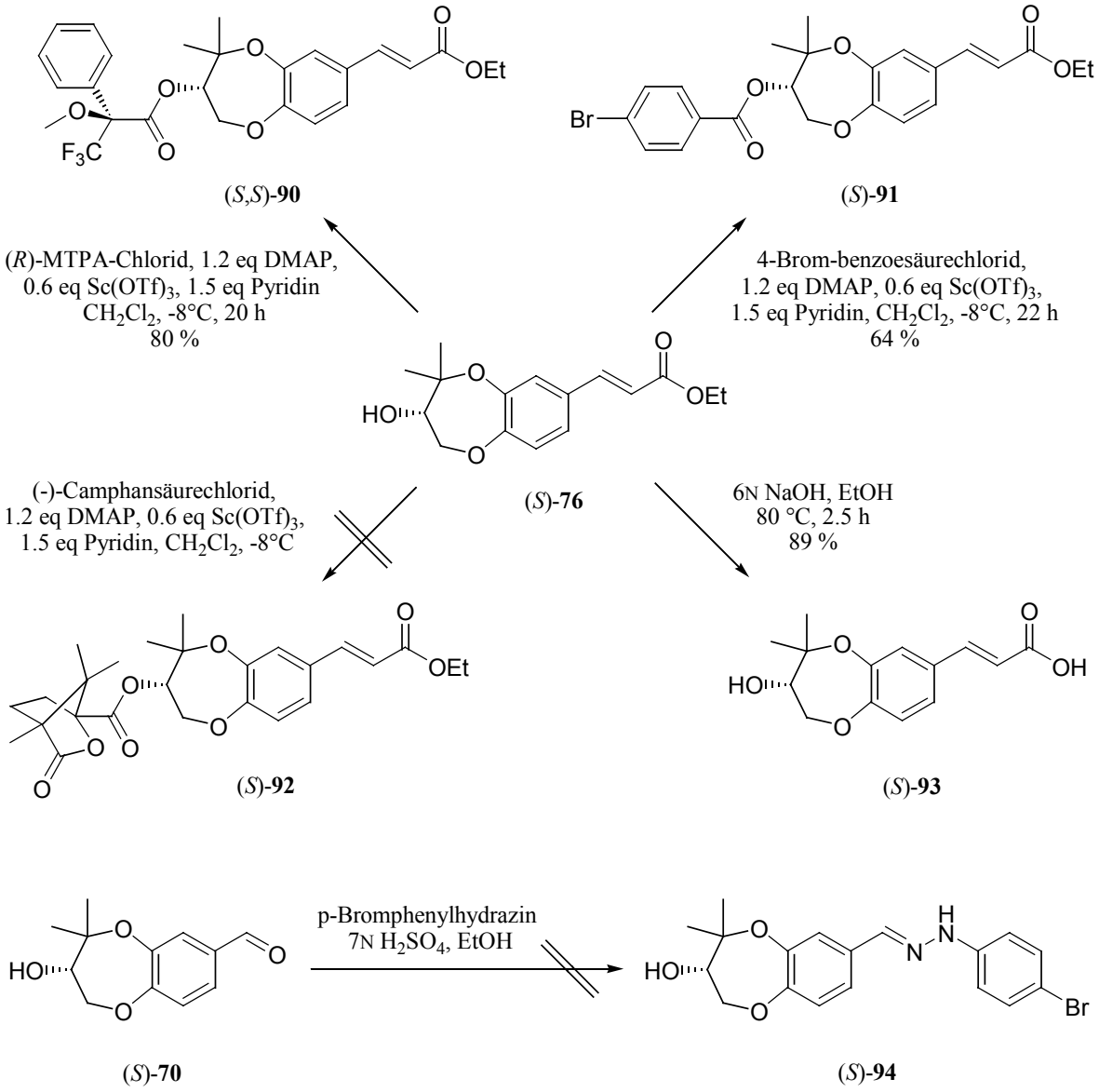
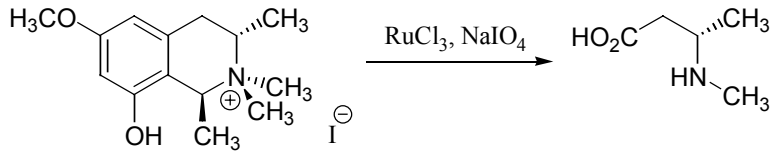


Abbildung 3.14: Versuche zur Synthese von Derivaten der Verbindungen (*S*)-**76** und (*S*)-**70**

Weitere Versuche, geeignete kristalline Derivate darzustellen, werden nicht durchgeführt.

3.1.3.4 Rutheniumspaltung

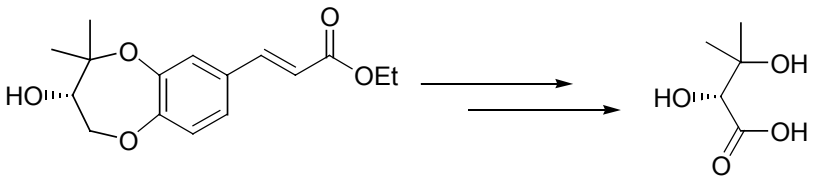
Bringmann et al.[77] gelang der Beweis für die korrekte absolute Konfiguration des Alkaloids Gentrymin B (**95**) durch oxidativen Abbau zur leicht über ihren (*R*)-MTPA-Ester identifizierbaren (*S*)-Aminosäure (*S*)-**96** mittels Ruthenium(III)chlorid[78] und Natriumperiodat (Abbildung 3.15). Diese Methode wurde bisher nur für *N*-sekundäre und *N*-tertiäre Tetrahydroisochinoline angewandt und zuletzt auf *N*-quartäre Salze erweitert.[77,79,80]



95 (*S*)-**96**

Abbildung 3.15: Oxidativer Abbau von Gentrymin B (**95**)

In Anlehnung an *Bringmann et al.*[77] soll versucht werden, die Modellverbindung (*S*)-**76** durch oxidativen Abbau auf die literaturbekannte Verbindung (*R*)-2,3-Dihydroxy-3-methyl-buttersäure [(*R*)-**97**] zurückzuführen, deren absolute Konfiguration dann zum Beispiel über den Drehwert bewiesen werden kann (Abbildung 3.16).
Dazu ist es nötig, die sekundäre Hydroxygruppe von (*S*)-**76** beispielsweise durch Acetylierung vor einer Oxidation zu schützen.



(*S*)-**76** (*R*)-**97**

Abbildung 3.16: Geplanter oxidativer Abbau von (*S*)-**76**

Als Vergleichssubstanzen und analytischer Standard zur leichteren Identifizierung und Isolierung werden zunächst die im Erfolgsfall zu erwartenden Verbindungen (*R*)-**97** und (*R*)-**99** enantiomerenrein synthetisiert (Abbildung 3.17).

Die Darstellung von racemischer 2,3-Dihydroxy-isovaleriansäure (**97**) erfolgt durch Bishydroxylierung von 3,3-Dimethylacrylsäure (**98**) mit Kaliumpermanganat im Basischen.[81] Anschließend erfolgt Racematspaltung durch Bildung der beiden diastereomeren Chinin-Salze in Ethanol.[81,82,83] Dabei kristallisiert das Addukt aus (*R*)-**97** und Chinin in der Kälte deutlich schneller aus und läßt sich somit durch dreimaliges Umkristallisieren aus Ethanol vollständig vom Addukt aus (*S*)-**97** und Chinin abtrennen. Durch Behandeln des (*R*)-**97**-Chinin-Addukts mit wässriger Natriumcarbonatlösung erhält man die enantiomerenreine Dihydroxysäure (*R*)-**97**, deren optischer Drehwert in Methanol mit $[\alpha]_D^{25} = -12.2$ dem Literaturwert entspricht.[81,82] Die sekundäre Hydroxygruppe von (*R*)-**97** läßt sich in Gegenwart der tertiären Alkoholfunktion regioselektiv mit Acetanhydrid und Pyridin ohne katalysierenden Zusatz von DMAP in einer Ausbeute von 94 % zur geschützten Verbindung (*R*)-**99** acetylieren.

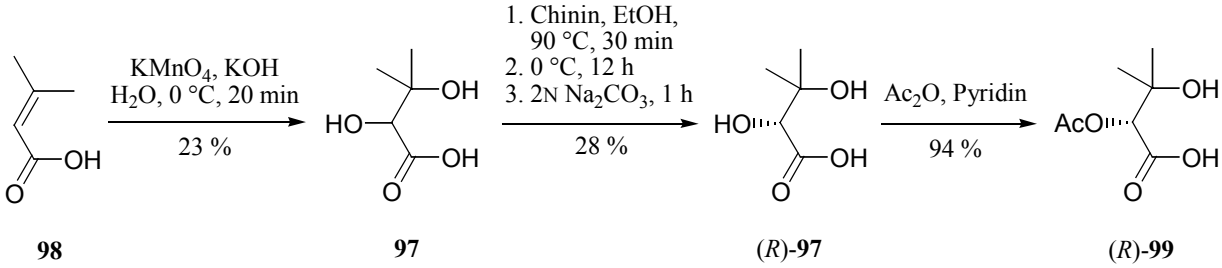


Abbildung 3.17: Synthese von (*R*)-**97** und (*R*)-**99** als Vergleichssubstanzen

Zur Durchführung der Rutheniumspaltung (Abbildung 3.18) wird Modellverbindung (*S*)-**76** zunächst wie geplant mittels Acetanhydrid, DMAP und Pyridin in 62 % Ausbeute acetyliert. Der oxidative Abbau von (*S*)-**100** erfolgt durch Einsatz von katalytischen Mengen Ruthenium(III)chlorid und einem 30-fachen Überschuß an Natriumperiodat als Co-Oxidans in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus Tetrachlorkohlenstoff, Acetonitril und Wasser. Dabei entsteht intermediär Ruthenium(VIII)oxid als aktive Spezies.[78] Nach vier Tagen Reaktionszeit ist kein Edukt mehr nachzuweisen, und die Reaktion wird abgebrochen. In ersten GC/MS-Untersuchungen* läßt sich bereits die acetylierte Hydroxysäure **99** nachweisen; dabei werden zur besseren Identifizierung sowohl eine Probe des erhaltenen Produktgemischs aus der Rutheniumspaltung als auch die Vergleichsverbindung (*R*)-**99** im Halbmikromaßstab persyliliert. Das die acetylierte Hydroxysäure **99** enthaltende Produktgemisch wird mit Lithiumhydroxid in Wasser/THF verseift und chromatographisch aufgetrennt.

* Persylilierung und GC/MS-Analysen wurden von Herrn *Dr. Peter Spiteller* durchgeführt.

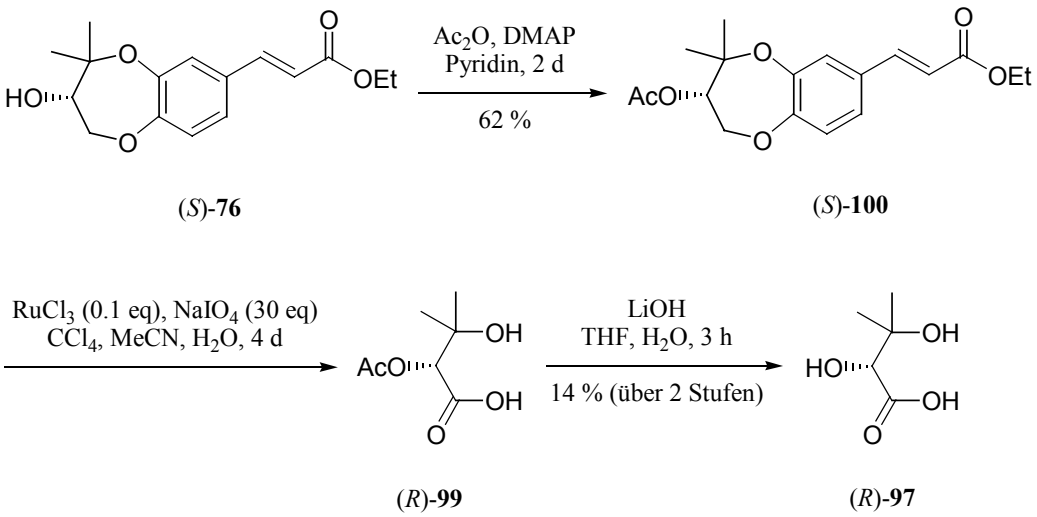


Abbildung 3.18: Oxidative Spaltung der Acetyl-geschützten Modellverbindung (*S*)-**100**

Dabei erhält man ausgehend von (*S*)-**100** in 14 % Ausbeute über Rutheniumspaltung und Verseifung die erwartete Abbauverbindung **97**, die den spektroskopischen Daten der Vergleichsverbindung entspricht. Die Bestimmung der optischen Drehung ergibt einen Wert von $[\alpha]_D^{25} = -9.5$, was sowohl nach der Literatur[81,82] die (*R*)-Konfiguration des Produkts (*R*)-**97** bestätigt, als auch den Enantiomerenüberschuß des Edukts (*S*)-**76** von etwa 80 %.
Damit ist zum einen der erneute Beweis für die (*S*)-Konfiguration des Strobilurins G [(*S*)-**15**] erbracht (siehe Kapitel 3.1.3.2), zum anderen zeigt sich, daß die Methode der oxidativen Rutheniumspaltung nach *Bringmann et al.*[77] nicht nur für *N*-alkylierte Tetrahydroisochinoline geeignet ist, sondern sich auch auf Benzodioxepine (und möglicherweise auch andere Sauerstoff-Heterocyclen) anwenden läßt.

3.1.4 Totalsynthese von Strobilurin G [(*S*)-15]

3.1.4.1 Versuche zur Synthese nach *Bertram*

Wie in Kapitel 3.1.1 beschrieben, könnte sich Strobilurin G [(*S*)-**15**] nach *Bertram*[40] über zwei *Wittig*-Reaktionen und eine abschließende UV-Isomerisierung der 9-Doppelbindung ausgehend vom entsprechend ringsubstituierten Zimtaldehyd (*S*)-**101** darstellen lassen. Dieser ist wiederum durch Prenylierung und Reduktion von Modellverbindung (*S*)-**76** zugänglich (Abbildungen 3.3 und 3.19).

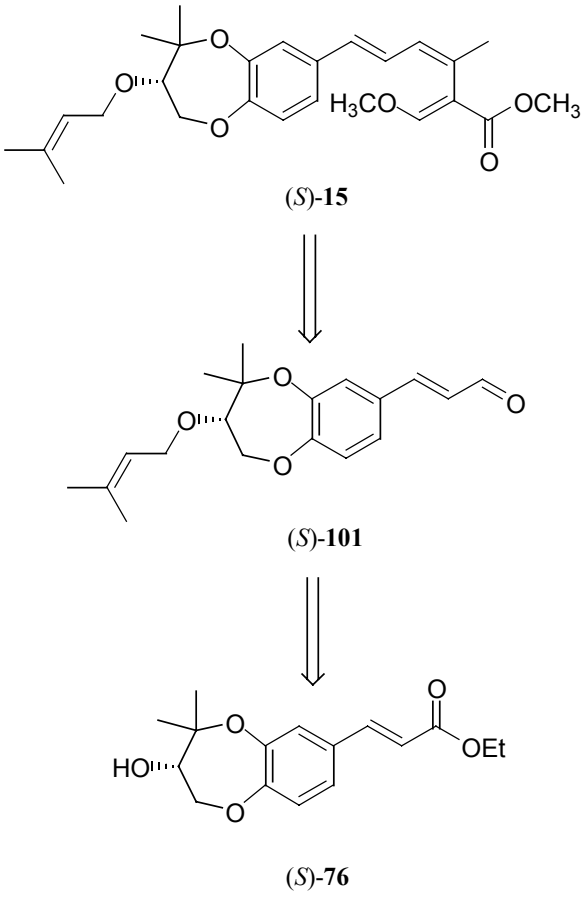


Abbildung 3.19: Retrosynthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**]

Zunächst erfolgt die Prenylierung des Hydroxyesters (*S*)-**76** mit 3,3-Dimethylallylbromid (**73**) und Natriumhydrid (Abbildung 3.20). Diese Reaktion wurde mit der racemischen Verbindung **76** bereits von *Sindlinger*[45] durchgeführt, durch Verwendung von DMF statt THF als Lösungsmittel läßt sich hier jedoch die Ausbeute von 68 % auf 92 % steigern.

Der prenylierte Ester (*S*)-**102** wird daraufhin mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Allylalkohol (*S*)-**103** reduziert, der anschließend mit aktiviertem Braunstein[84] zum Aldehyd (*S*)-**101** oxidiert wird.

Die Umsetzung des Aldehyds (*S*)-**101** mit dem aus Dimethyloxalat und Ethyltriphenylphosphoniumbromid erhältlichen Phosphorylid **68**[41,85] wird bei 170 °C entgegen der Vorschrift nach *Bertram*[40] in Diphenylether als hochsiedendes Lösungsmittel durchgeführt, da sich (*S*)-**101** ohne Verwendung eines Lösungsmittels bei den geforderten Temperaturen zersetzt. Man erhält den (*E*,*E*)-konfigurierten Ketoester (*S*)-**104** nach einer Reaktionszeit von fünf Tagen in einer Ausbeute von 60 %.

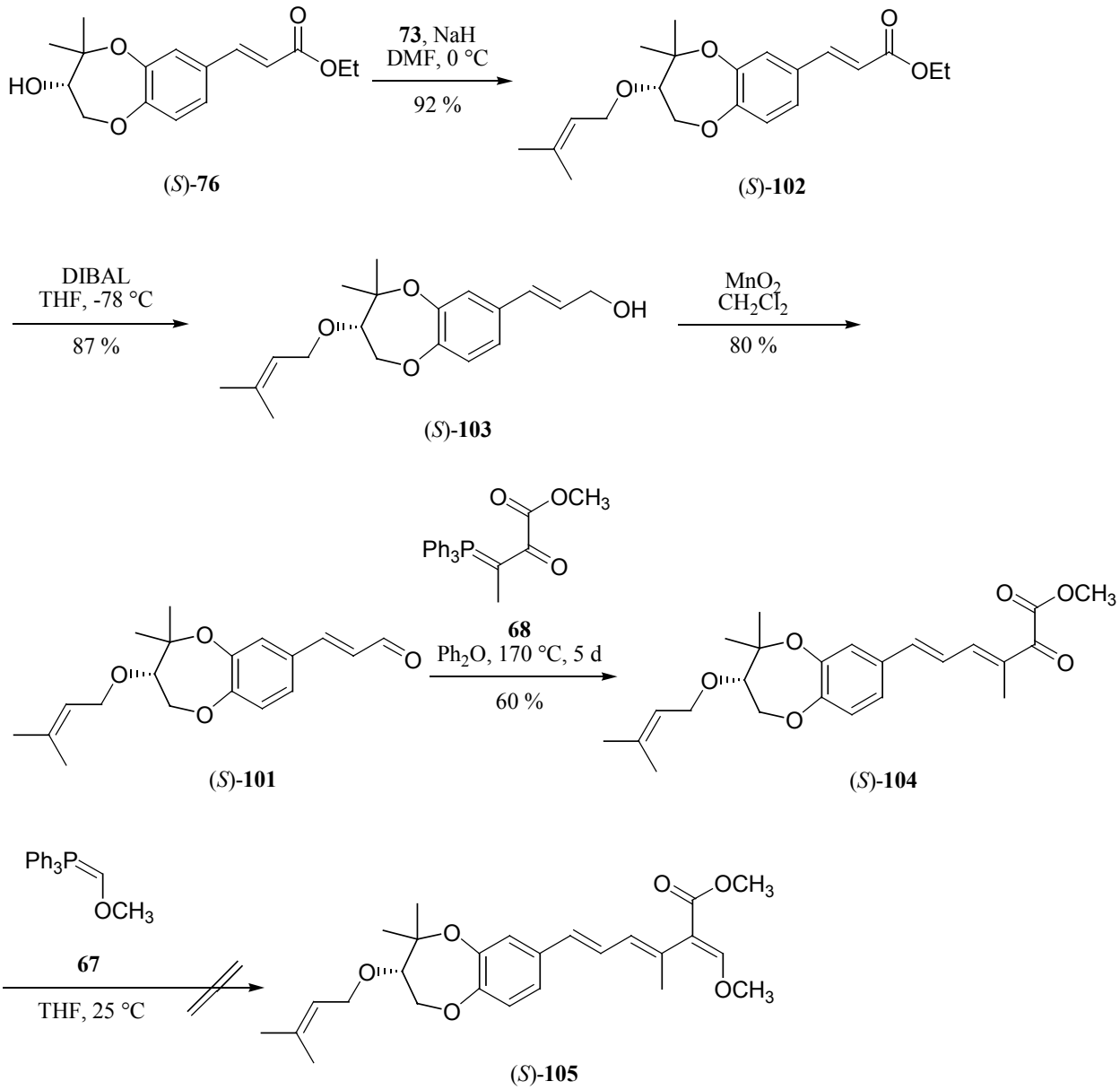
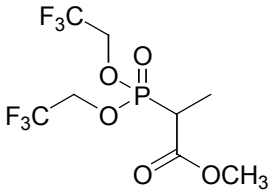


Abbildung 3.20: Versuche zur Synthese von Strobilurin G (**15**) nach *Bertram*

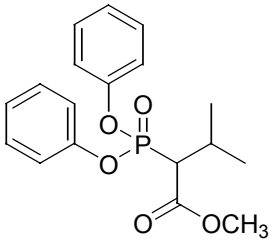
Die Reaktion von (*S*)-**104** mit dem Phosphorylid **67**, *in situ* generiert aus dem entsprechenden Phosphoniumiodid und Natriumhydrid oder Phenyllithium als Base in THF,[40,41] führt jedoch entgegen den Erwartungen nicht zum gewünschten Enolether (*S*)-**105**; es kann stets nur das Edukt zurückgewonnen werden.

3.1.4.2 Versuche zur Synthese durch (*Z*)-selektive *Horner-Emmons*-Reaktion

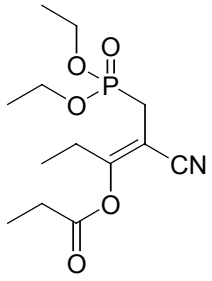
Ein Hauptproblem bei der Synthese der aliphatischen Strobilurin-Seitenkette ist die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung in 9-Position. Die *Wittig*-Reaktion gilt als eine der vielseitigsten und leistungsfähigsten Methoden zur Knüpfung von C-C-Doppelbindungen, gibt jedoch bevorzugt (*E*)-konfigurierte Produkte. In den letzten Jahren wurden allerdings auf dem Gebiet der verwandten *Horner-Emmons*-Reaktion Fortschritte in Hinblick auf die (*Z*)-selektive Synthese von C-C-Doppelbindungen gemacht. So fanden *Still et al.*[86], daß Trifluorethyl-substituierte Phosphonate wie beispielsweise Verbindung **106** mit Aldehyden unter geeigneten Reaktionsbedingungen in hoher Selektivität zu (*Z*)-verknüpften Olefinen reagieren. Ähnliche Ergebnisse erzielte *Ando*[87,88] mit Arylphosphonaten wie **107** (Abbildung 3.21).



106



107



108

Abbildung 3.21: (*Z*)-selektive *Horner-Emmons*-Phosphonate **106** und **107**; Enolesterphosphonat **108**.

So gibt beispielsweise die Reaktion von Trifluorethylphosphonat **106** mit Zimtaldehyd **55** mit KHMDS als Base eine Olefin-Gesamtausbeute von 95 % und ein *E*:*Z*-Verhältnis von 1:50 (Abbildung 3.22).[86] Die (*Z*)-Stereoselektivität der *Horner-Emmons*-Reaktion bei Verwendung eines Trifluorethylphosphonats **106** oder Arylphosphonats **107** beruht auf dem elektronenziehenden Charakter der F_3CCH_2O-Gruppe (pK_a F_3CCH_2OH = 12.4) bzw. (PhO)-

Gruppe (pK_a PhOH = 10.0) im Vergleich zur häufig bei (*E*)-selektiven Phosphonaten verwendeten H_3CCH_2O-Gruppe (pK_a H_3CCH_2OH = 16). Dies führt zu einer Erhöhung der Elektrophilie des Phosphors in der Oxaphosphetan-Zwischenstufe. Aufgrund der dadurch verbesserten Reaktivität zerfällt die kinetisch bevorzugt gebildete *erythro*-Oxaphosphetan-Zwischenstufe **111** rasch irreversibel in das (*Z*)-Olefin (*Z*)-**113** und das Phosphorsäure-dialkylester-Anion, bevor die langsamere Bildung der thermodynamisch stabileren *threo*-Oxaphosphetan-Zwischenstufe **112** eintritt.[88] Bei Arylphosphonaten spielen zudem sterische Effekte eine Rolle.

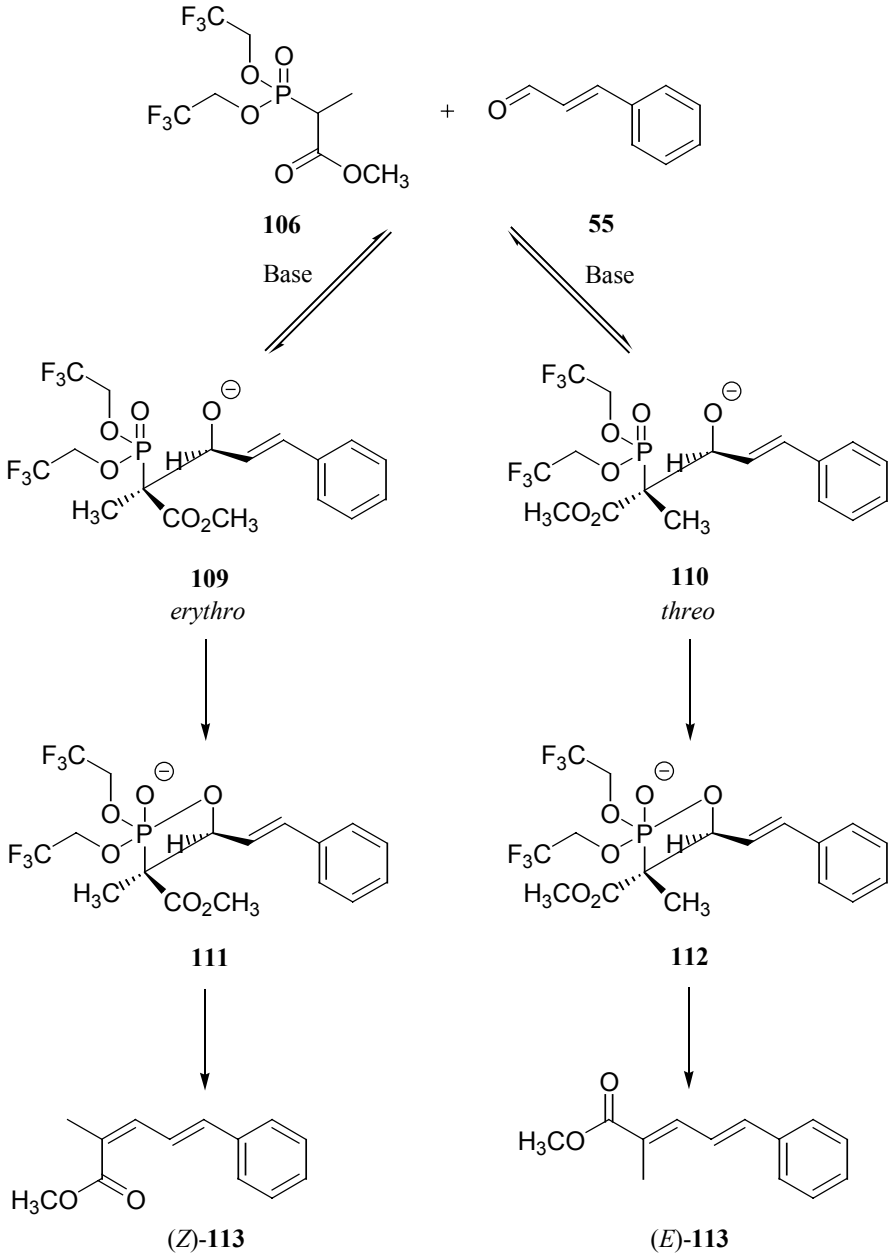


Abbildung 3.22: Mechanismus der *Horner-Emmons*-Reaktion am Beispiel der Reaktion des Trifluorethylphosphonats **106** mit Zimtaldehyd (**55**)

Es stellt sich daher die Frage, ob die Möglichkeit besteht, den substituierten Zimtaldehyd (*S*)-**101** mittels des geeigneten Trifluorethylphosphonats **114** in einem einzigen Reaktionschritt 9-(*Z*)-selektiv in das Strobilurin G [(*S*)-**15**] zu überführen (Abbildung 3.22).

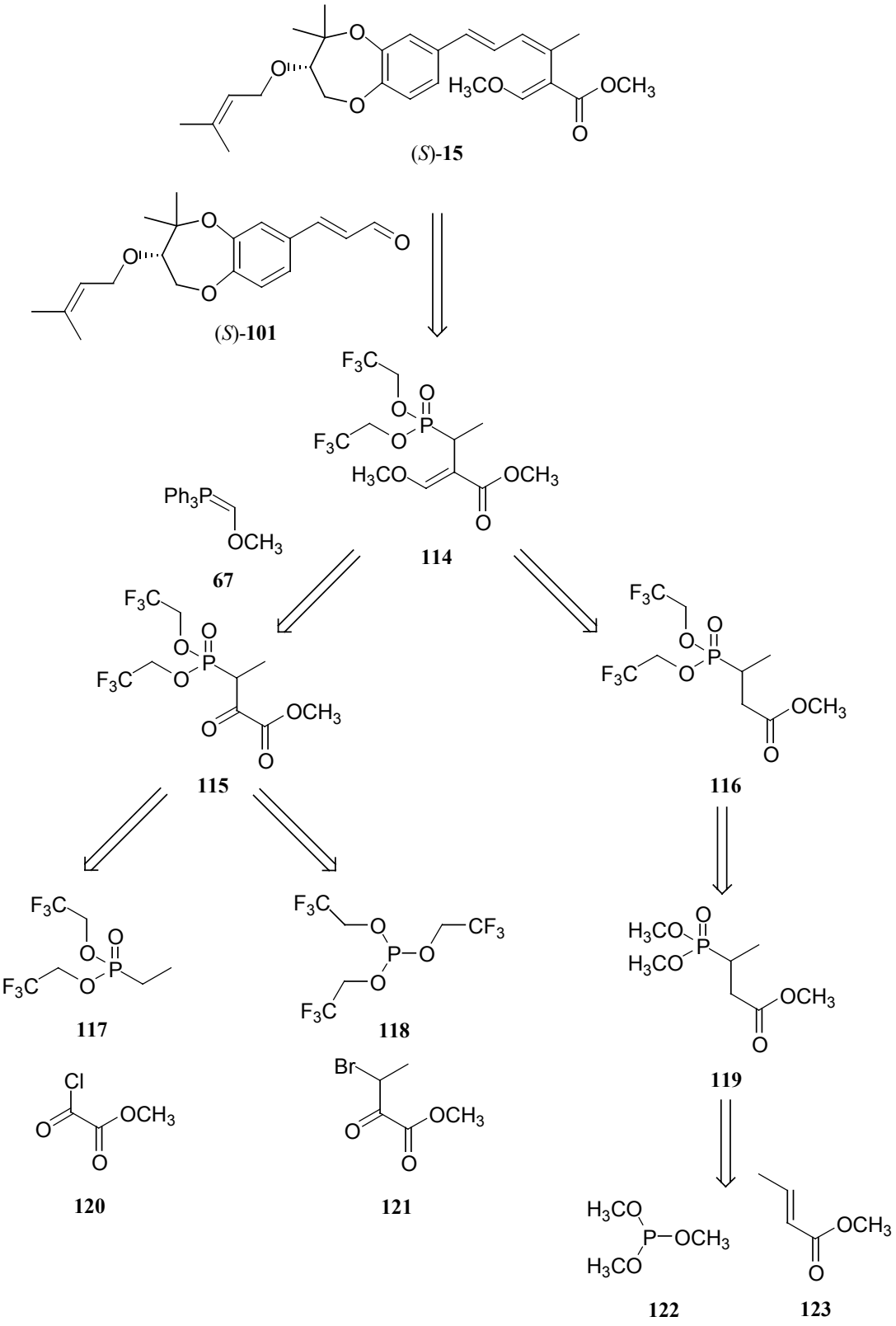


Abbildung 3.23: Retrosynthese der Trifluorethylphosphonate **114** und **115**

Kyoda et al.[89] synthetisierten mit dem Enolester **108** ein mit **114** strukturell vergleichbares und reaktives *Horner-Emmons*-Phosphonat (Abbildung 3.21).

Die Synthese des Trifluorethylphosphonats **114** ist über zwei verschiedene Wege denkbar (Abbildung 3.23). Zum einen über eine *Wittig*-Reaktion des Phosphorylids **67** mit dem Phosphorylketoester **115**, der wiederum entweder aus dem in α-Position lithiierten Ethanphosphonsäure-bis-2,2,2-trifluorethylester (**117**) und Oxalsäure-monomethylesterchlorid (**120**) dargestellt werden könnte, oder durch eine *Arbuzov*-Reaktion aus Tris-(trifluorethyl)phosphit **(118)** und 3-Brom-2-oxobuttersäure-methylester (**121**).
Zum anderen wäre eine Synthese von **114** durch Formylierung und anschließende Methylierung des Enolats von Phosphorylester **116** möglich, der in mehreren Schritten aus Trimethylphosphit (**122**) und Crotonsäuremethylester (**123**) zugänglich sein sollte.

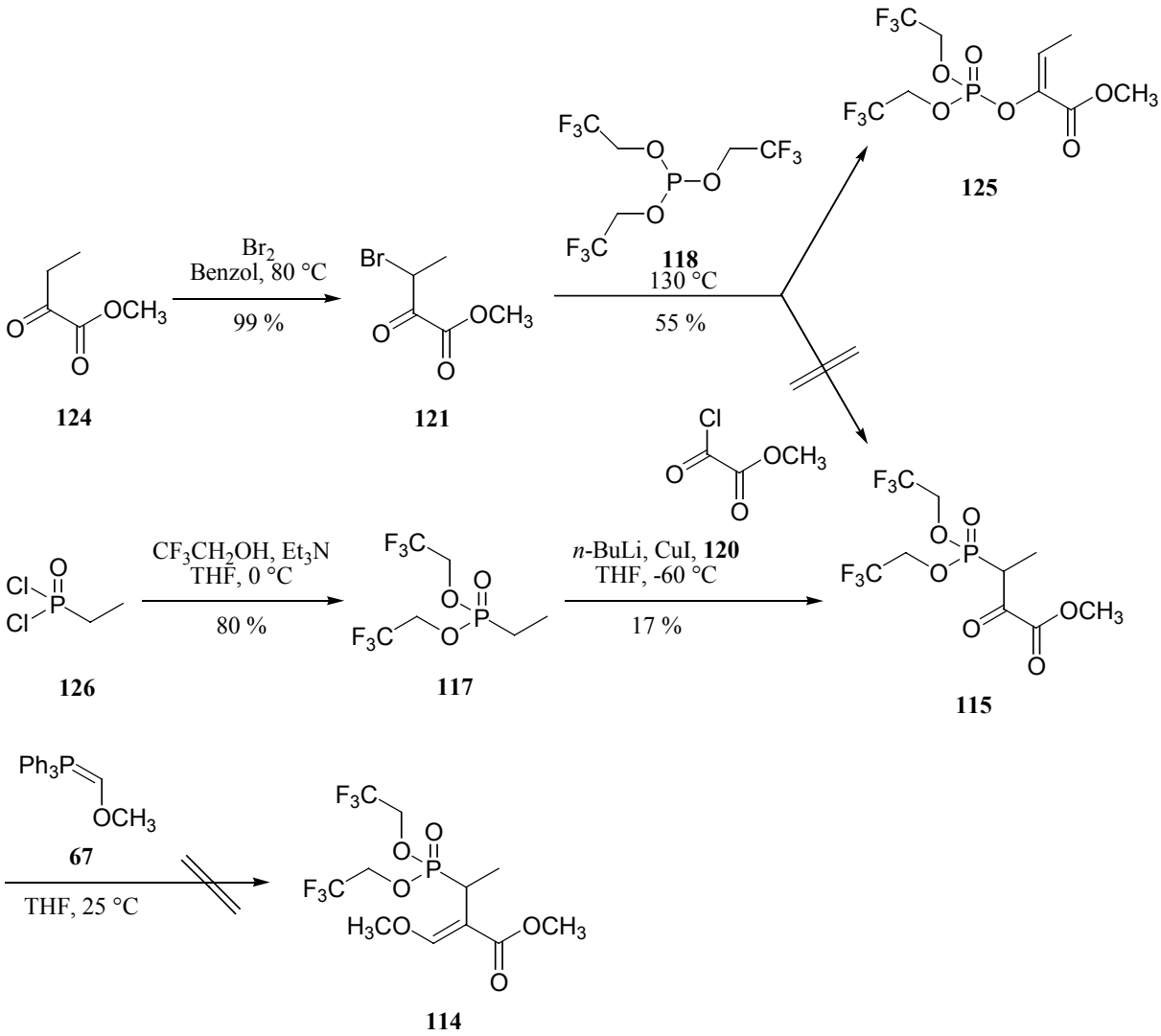


Abbildung 3.24: Synthese von Trifluorethylphosphonat **115**

Zuerst wird der Syntheseweg über den Ketoester **115** eingeschlagen (Abbildung 3.24): Durch Bromierung von 2-Oxobuttersäure-methylester (**124**) in Benzol ensteht in nahezu quantitativer Ausbeute der Bromketoester **121**.[90] Der Versuch einer Synthese des Ketoesterphosphonats **115** aus dem sekundären Bromid **121** und Phosphit **118** über eine *Arbuzov*-Reaktion[91,92,93] führt jedoch ausschließlich zur konkurrierenden *Perkow*-Reaktion[94,95] unter Eliminierung von Bromid und Bildung des entsprechenden Enolphosphats **125**. Das gleiche Resultat erhält man bei Lithiierung des Ketoesters **124** und anschließender Umsetzung mit Bis-2,2,2-trifluorethyl-chlorphosphan[96] nach *Wiemer et al.*[97] Eine andere Möglichkeit zur Synthese von Phosphonopyruvaten nach *Savignac et al.*[98,99,100] geht vom Phosphonsäure-bis-trifluorethylester **117** aus. Dieser läßt sich durch Umsetzung von Ethanphosphonsäuredichlorid (**126**) mit jeweils zwei Äquivalenten Trifluorethanol und Triethylamin in THF in 80 % Ausbeute darstellen.[101] Verbindung **117** wird in α-Position lithiiert, mit Kupfer(I)iodid in das stabilere Cuprat überführt und mit Oxalsäure-monomethylesterchlorid (**120**) umgesetzt. Man erhält das Trifluorethylphosphonopyruvat **115** in einer verglichen mit Ethylphosphonat-Synthesen relativ geringen Ausbeute von 17 %, da die elektronenziehenden Substituenten die negative Ladung am α-C-Atom des Cuprats stabilisieren und somit seine Nucleophilie herabsetzen. Die anschließend geplante Überführung des Trifluorethylphosphonopyruvats **115** in das Enoletherphosphonat **114** durch *Wittig*-Reaktion mit Phosphorylid **67** gelingt nicht, was möglicherweise an der Enolisierungstendenz des Ketoesters **115** liegt.

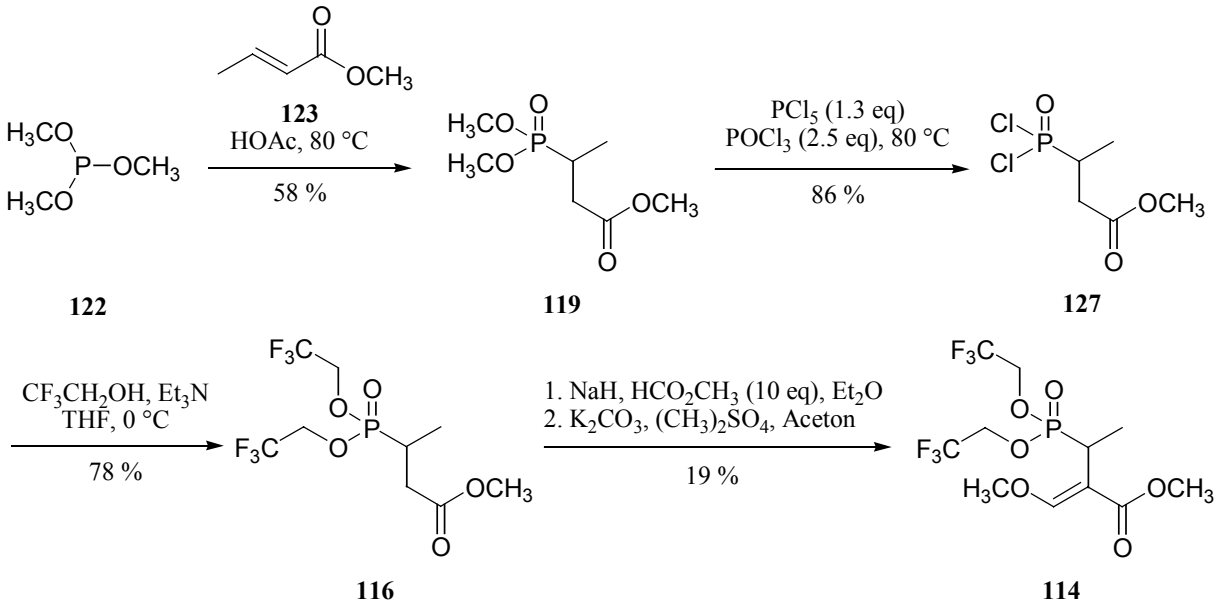


Abbildung 3.25: Synthese von Trifluorethylphosphonat **114**

Ein weiterer möglicher Syntheseweg zum Trifluorethylphophonopyruvat **114** beginnt mit dem Esterphosphonat **119**, das aus Trimethylphosphit (**122**) und Crotonsäuremethylester (**123**) in Essigsäure in 58 % Ausbeute darstellbar ist (Abbildung 3.25).[102] Umesterung des Methylphosphonats **119** zum Trifluorethylphosphonat **116** erfolgt in zwei Schritten in einer Gesamtausbeute von 50 %. Dazu werden zunächst die beiden Methoxygruppen im Druckrohr mittels Phosphorpentachlorid in Phosphorylchlorid als Lösungsmittel abchloriert.[103] Unter diesen Reaktionsbedingungen findet keine Bildung von gemischten Chloriden statt, es entsteht nur das Dichlorid **127**. Daraufhin wird mit Trifluorethanol verestert.[101] Die Formylierung von Trifluorethylphosphonat **116** erfolgt in Anlehnung an *Collignon et al*.[104] über eine *Claisen*-Reaktion mit einem Überschuß an Methylformiat. Im Anschluß wird ohne weitere Aufreinigung mit Dimethylsulfat *O*-methyliert,[105,106] wobei ein etwa 1:2-Gemisch aus (*E*)- und (*Z*)-**114** entsteht, das aber chromatographisch aufgetrennt werden kann. Man erhält das gewünschte (*Z*)-Trifluorethylphosphonat **114** in einer Ausbeute von 19 % über die letzten beiden Schritte.

Als Modellreaktion für die allgemeine Synthese von Strobilurinen aus den entsprechend substituierten Zimtaldehyd-Derivaten mittels des neuen Trifluorethylphosphonats **114** dient der Versuch dessen Umsetzung mit Zimtaldehyd **55** zu Strobilurin A (**9**) (Abbildung 3.26).

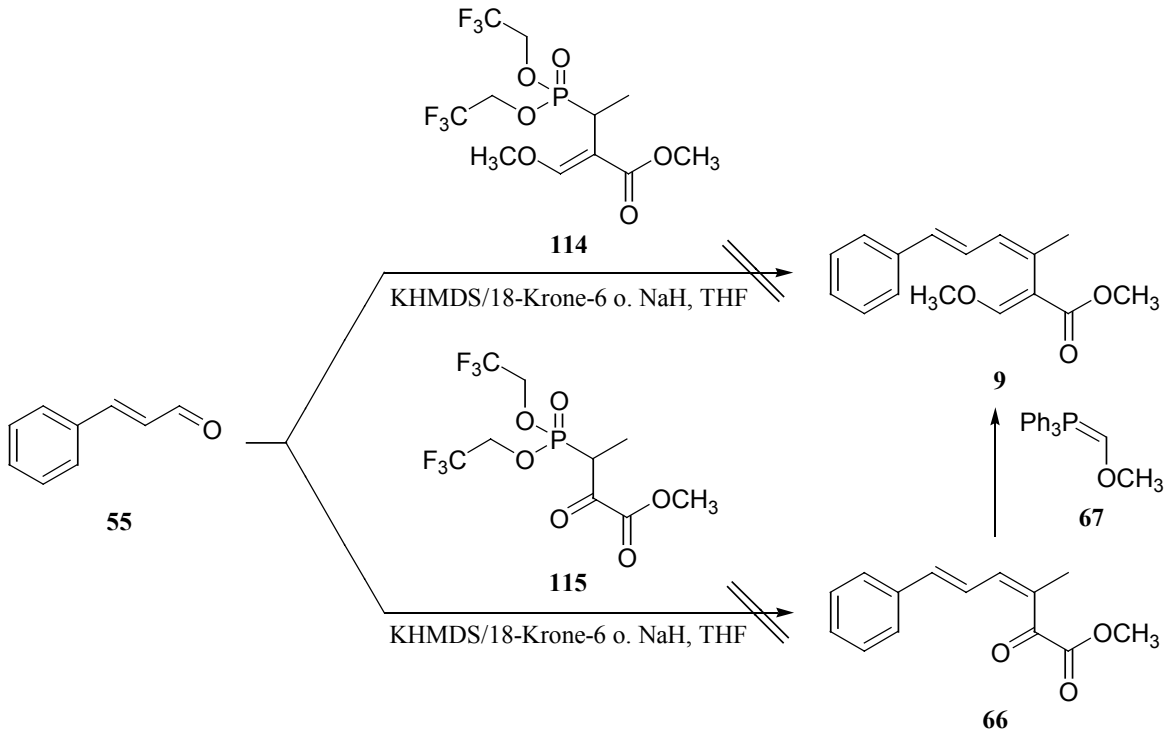


Abbildung 3.26: Versuche zur Umsetzung der Trifluorethylphosphonate **114** und **115** mit Zimtaldehyd (**55**)

Es zeigt sich allerdings, daß keines der beiden Trifluorethylphosphonate **114** und **115** unter den Reaktionsbedingungen von *Still et al.*[86] eine Reaktion mit dem reaktiven Zimtaldehyd (**55**) eingeht. Möglicherweise ist die negative Ladung der durch Deprotonierung der Phosphonate mit einer Base entstehenden Carbanionen zu stark delokalisiert. Sterische Effekte könnten ebenfalls beteiligt sein, da Ethylphosphonopyruvate ohne eine Methylgruppe in 3-Position durchaus die *Horner-Emmons*-Reaktion eingehen.[100]

3.1.4.3 Synthese durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung

Die Methoxyacrylatgruppe von Strobilurin G [(*S*)-**15**] könnte durch eine Kreuzkupplungsreaktion mit der geeigneten Organometallverbindung **128** mit bereits festgelegter (*E*)-Konfiguration in einem Schritt eingeführt werden (Abbildung 3.27).

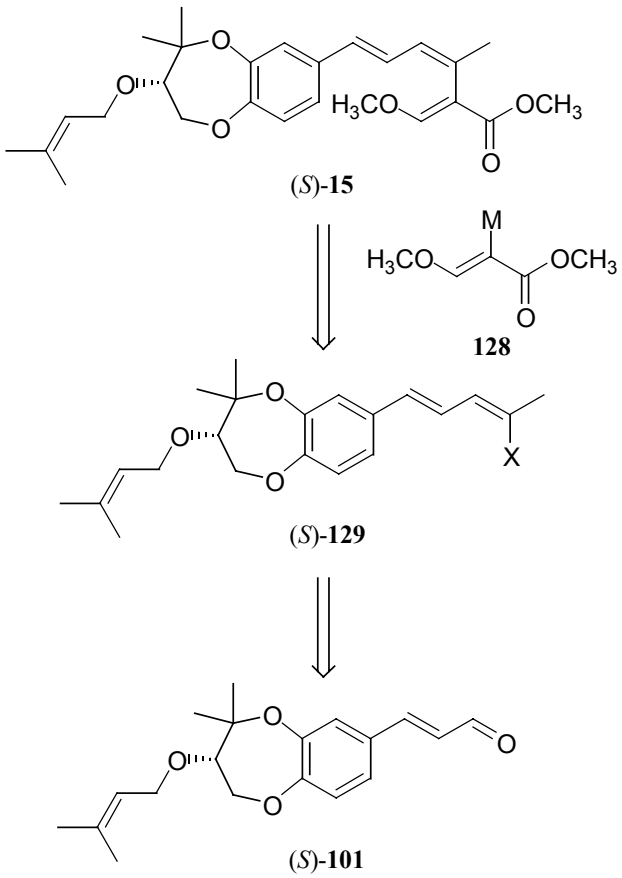


Abbildung 3.27: Retrosynthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**] über eine Kreuzkupplungsreaktion

Rossi et al.[107,108,109] beschäftigten sich mit der Darstellung diverser Methoxyacrylate durch Kreuzkupplungsreaktion des TMEDA-Komplexes von (*Z*)-2-Methoxy-1-(methoxycarbonyl)-ethenyl-zinkbromid (**133**) mit Arylhalogeniden, -triflaten und disubstituierten Iod-Alkenen. *Hodgson et al.*[110] berichten über erfolgreiche Kreuzkupplungsversuche von (*Z*)-3-Methoxy-2-tributylstannyl-prop-2-ensäure-methylester (**136**) mit verschiedenen Aryliodiden und -triflaten. Beide Organometallverbindungen **133** und **136** scheinen für Kreuzkupplungsversuche mit einem trisubstuierten Halogen-Alken wie (*S*)-**129** geeignet. Das nötige Halogenalken (*S*)-**129** könnte beispielsweise als Bromid durch *Wittig*-Reaktion mit einem geeigneten α-Brom-phosphorylid nach *Smithers*[111] aus dem entsprechenden Aldehyd (*S*)-**101** entstehen (Abbildung 3.29). Als Synthesemodell soll dabei erneut zuerst der Versuch der Darstellung von Strobilurin A (**9**) ausgehend von Zimtaldehyd (**55**) dienen.

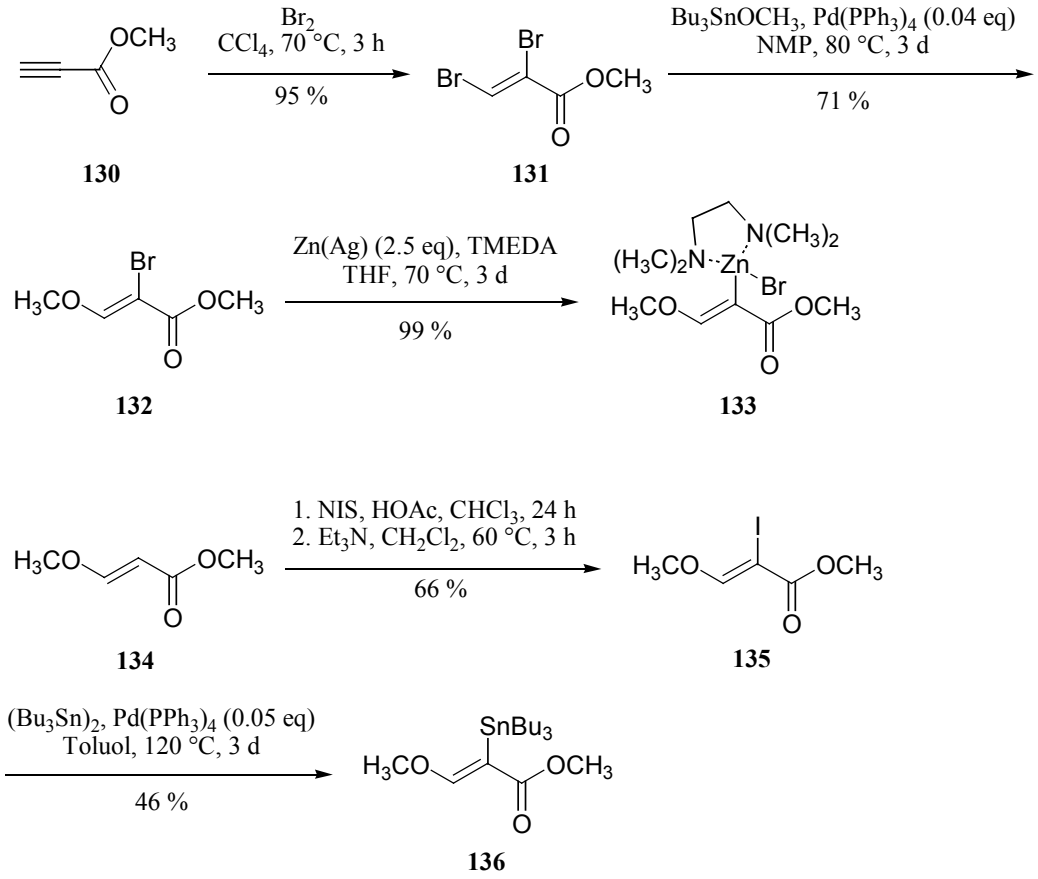
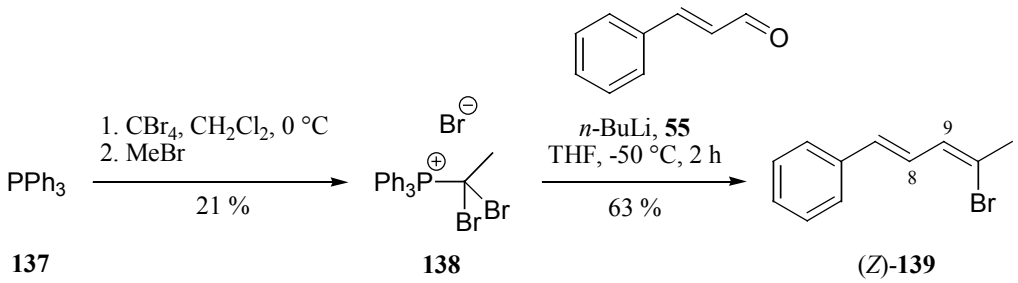


Abbildung 3.28: Darstellung der Organometallverbindungen **133** und **136**

Die Darstellung des Zink-Komplexes **133** erfolgt nach *Rossi et al.*[107] ausgehend von Propiolsäure-methylester (**130**) durch Bromierung zu **131**,[110,112] regioselektive Substitution des Broms in 3-Position durch Palladium-katalysierte *Stille*-Kupplung mit Methoxy-

tributylstannan zum Brommethoxyacrylat **132**[113,114] und zuletzt Umsetzung mit einem Zink-Silber-Paar und TMEDA bei 70 °C in einer Gesamtausbeute von 67 % (Abbildung 3.28).
Die Stannylverbindung **136** läßt sich nach *Hodgson et al.*[110] durch Palladium-katalysierte *Stille*-Kupplung von Iodmethoxyacrylat **135** mit Hexabutyldistannan gewinnen. Die Synthese von **135** wiederum erfolgt durch Iodierung von (*E*)-3-Methoxy-propensäure-methylester (**134**) mit *N*-Iod-succinimid und Essigsäure zum entsprechenden hypervalenten Iodacetat und anschließende Eliminierung zum Iodid mit Triethylamin (Abbildung 3.28).[110,115] Die Gesamtausbeute beträgt 30 %.

Smithers[111] gelang die Synthese trisubstituierter Bromolefine über die *Wittig*-Reaktion verschiedener Aldehyde mit dem aus 1,1-(Dibromethyl)-triphenylphosphoniumbromid (**138**) durch Halogen-Metall-Austausch mit *n*-Buthyllithium erhältlichen α-Bromalkylid. Dabei wurden in den meisten Fällen hohe (*Z*)-Stereoselektivitäten erzielt. Das Phosphoniumsalz **138** läßt sich aus Triphenylphosphan (**137**) und Tetrabrommethan mit anschließender α-Methylierung mittels Methylbromid in 21 % Ausbeute darstellen (Abbildung 3.29).[111] Durch Umsetzung mit *n*-Buthyllithium und Zimtaldehyd (**55**) erhält man das entsprechende Bromolefin **139** in einem *E*/*Z*-Verhältnis von etwa 1:5. Die eindeutige Identifikation der beiden Isomere erfolgt über den Kern-Overhauser-Effekt der Methylprotonen zum H-Atom in 8-Position bei (*E*)-**139** bzw. den NOE der Methylgruppe zum H-Atom in 9-Position bei (*Z*)-**139**. Die Isomere lassen sich chromatographisch voneinander trennen. Man erhält das gewünschte (*Z*)-Isomer (*Z*)-**139** in einer Ausbeute von 63 %.



137 **138** (*Z*)-**139**

Abbildung 3.29: Darstellung des Phosphoniumsalzes **138** und Umsetzung mit Zimtaldehyd (**55**)

Es zeigt sich jedoch, daß das Bromid (*Z*)-**139** unter Palladium-Katalyse weder die *Negishi*-Kupplung[107,109] mit Zinkverbindung **133** noch die *Stille*-Kupplung[110] mit Stannylverbindung **136** eingeht (Abbildung 3.30).

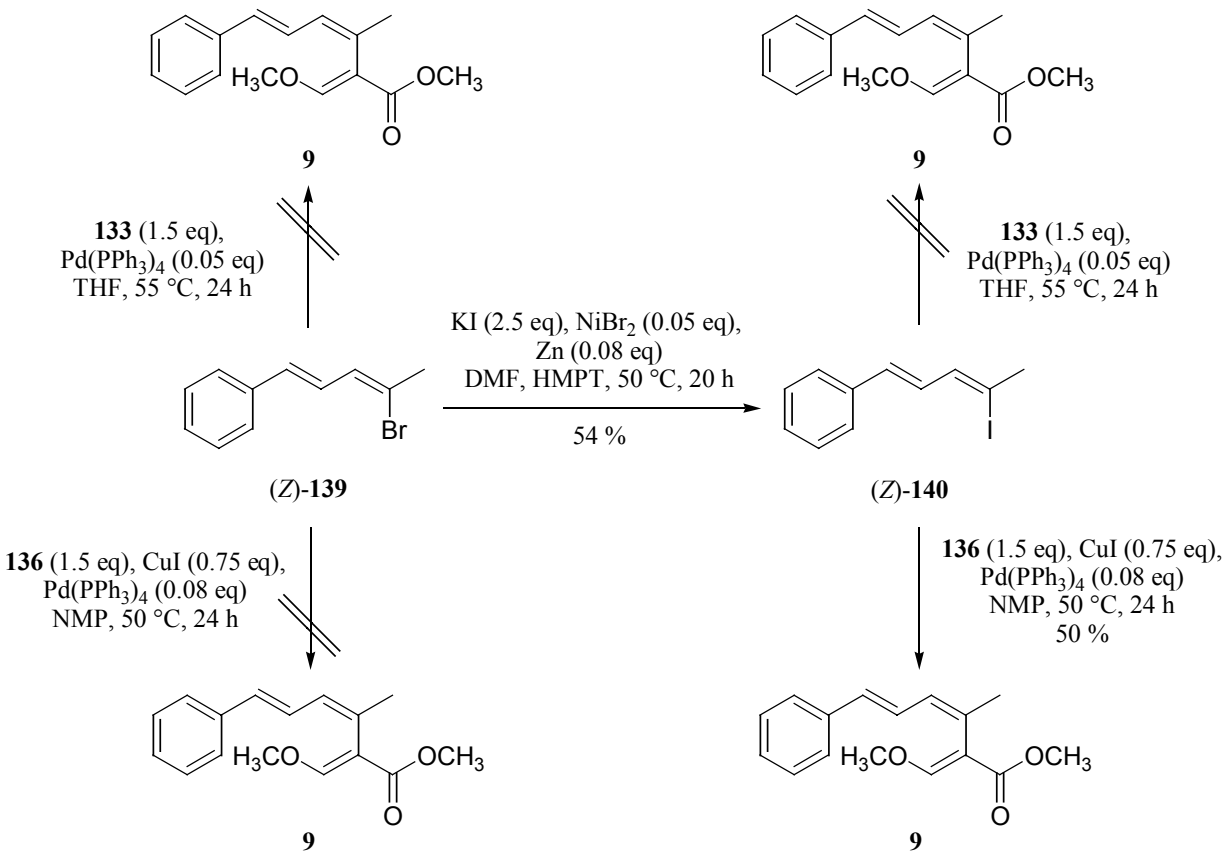


Abbildung 3.30: Versuche zur *Negishi*- bzw. *Stille*-Kupplung von Bromid (*Z*)-**139** und Iodid (*Z*)-**140** mit Zinkverbindung **133** bzw. Stannylverbindung **136**; Synthese von Strobilurin A (**9**)

Um die Reaktivität des benötigten Halogenids zu erhöhen, wird Bromid (*Z*)-**139** mit Kaliumiodid und Nickelbromid als Katalysator unter milden Bedingungen in das entsprechende Iodid (*Z*)-**140** überführt, wobei die (*Z*)-Konfiguration erhalten bleibt.[116] Das Iodid (*Z*)-**140** reagiert mit Stannylverbindung **136** unter Palladium- und Kupfer(I)-Katalyse in 50 % Ausbeute zu Strobilurin A (**9**), während es mit **133** erneut keine *Negishi*-Kupplung eingeht (Abbildung 3.30). Überschüssige Reste der Organozinnverbindung **136** und entstehendes Tributyliodstannan können durch Säulenchromatographie abgetrennt werden.
Die spektroskopischen Daten des synthetisierten Strobilurins A (**9**) stimmen vollständig mit den Literaturwerten für den Naturstoff überein.[3,5] Die Gesamtausbeute für die vorliegende Synthese von Strobilurin A (**9**) ausgehend von Zimtaldehyd (**55**) liegt bei 17 %.

Im Anschluß wird die gefundene Synthesemethode auf die Totalsynthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**] angewandt (Abbildung 3.31).

Durch Umsetzung von Aldehyd (*S*)-**101** mit dem durch Halogen-Metall-Austausch aus **138** zugänglichen Phosphorylid erhält man Bromid (*S*)-**141** in einem *E*/*Z*-Verhältnis von erneut etwa 1:5. Die Isomere lassen sich chromatographisch voneinander trennen und durch NOESY-Experimente eindeutig zuordnen. Man erhält das gewünschte (*Z*)-Isomer (*S*)-**141** in einer im Vergleich zur Synthese von (*Z*)-**139** etwas geringeren Ausbeute von 40 %.

Die Umwandlung des Bromids (*S*)-**141** in das entsprechende Iodid (*S*)-**142** erfordert drastischere Bedingungen als die Synthese von (*Z*)-**140**. Erhitzen des Bromids (*S*)-**141** in HMPT mit einem Überschuß an Kaliumiodid und Kupfer(I)iodid ergibt das gewünschte, nur wenige Tage bei Raumtemperatur stabile Iodid (*S*)-**142** in 63 % Ausbeute.[117,118,119]

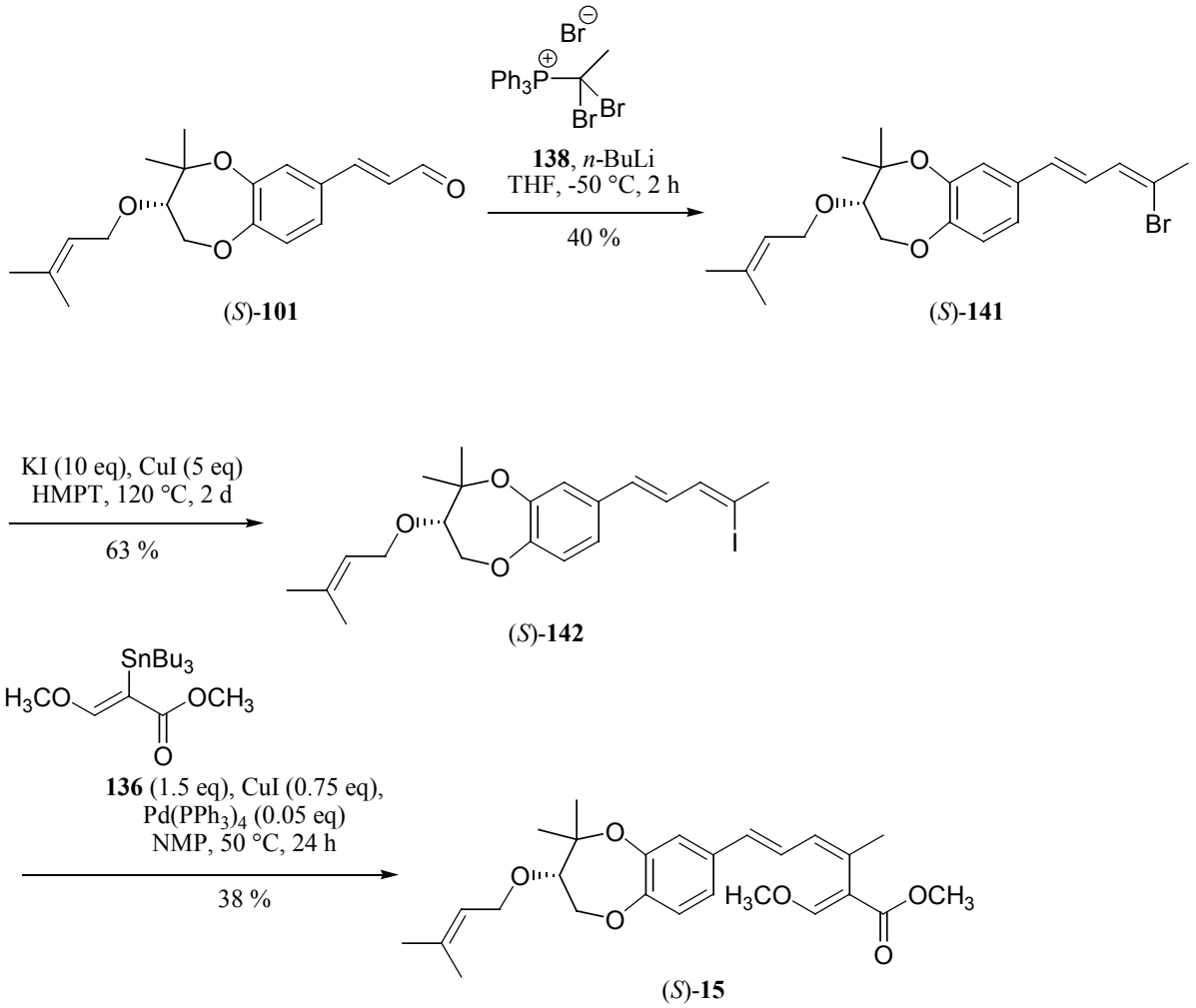


Abbildung 3.31: Synthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**] ausgehend von Aldehyd (*S*)-**101** durch *Wittig*-Reaktion und anschließende *Stille*-Kupplung

Die abschließende *Stille*-Kupplung des Iodids (*S*)-**142** mit Stannylverbindung **136** gelingt mit einer Ausbeute von 38 %. Die Ausbeute für die Synthese der Seitenkette ausgehend vom Aldehyd (*S*)-**101** in drei Schritten beträgt somit 16 %, die Gesamtausbeute für die Totalsynthese von [(*S*)-**15**] liegt bei etwa 0.5 % über alle zwölf Stufen.

Die Messung der optischen Drehung von [(*S*)-**15**] ergibt einen Wert von $[\alpha]_D^{25} = +21.3$ im Vergleich zu einem Drehwert des Naturstoffs (**15**) von $[\alpha]_D^{25} = +26.8$.[13,16] Der gleichartige, positive Drehsinn von Syntheseprodukt [(*S*)-**15**] und Naturstoff (**15**) bestätigt somit nochmals die (*S*)-Konfiguration des Naturstoffs (vgl. Kapitel 3.1.3). Desweiteren korrelliert der gefundene Drehwert mit der ermittelten optischen Reinheit des Syntheseprodukts von etwa 80 %.

Ein Vergleich der NMR-Daten (Tabelle 3.1) des synthetisierten Strobilurins G [(*S*)-**15**] mit denjenigen des Naturstoffs **15** erfolgt nach vollständiger Zuordnung aller NMR-Signale durch ^{1}H,^{1}H-COSY-, HMBC- und HMQC-Experimente.

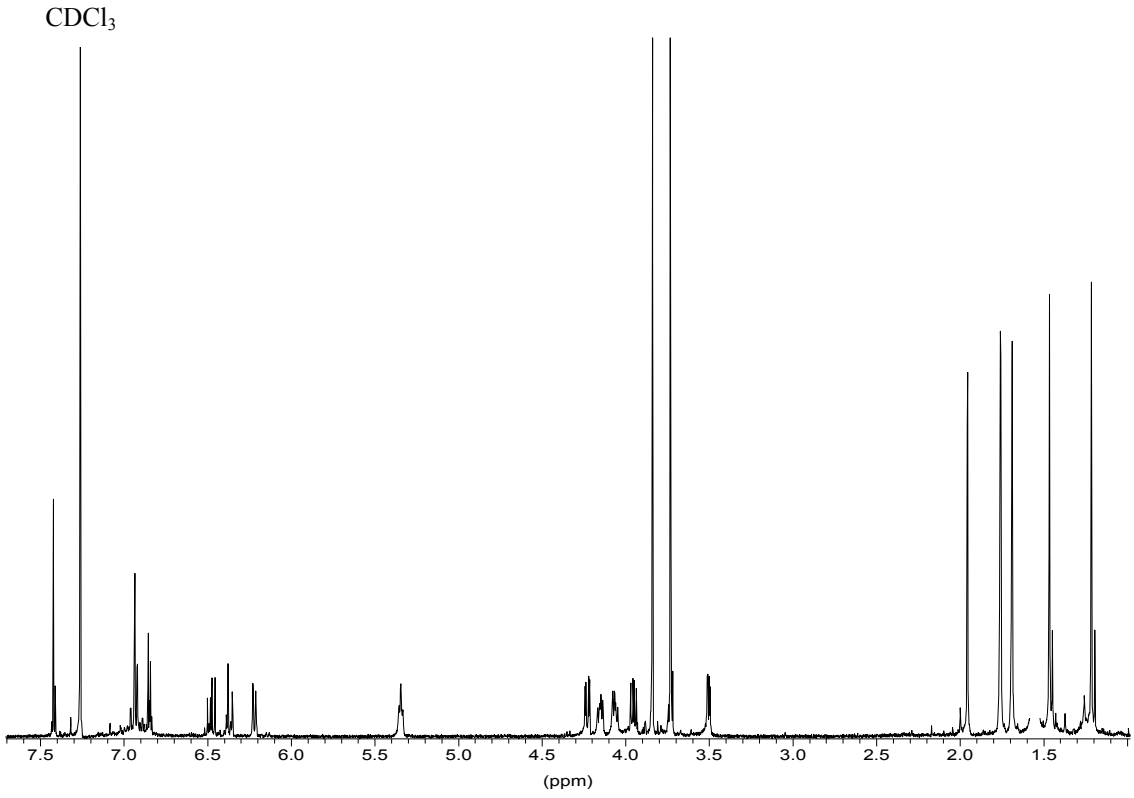
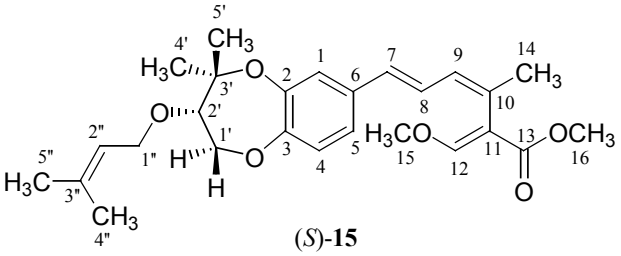


Abbildung 3.32: ^{1}H-NMR-Spektrum von synthetischem Strobilurin G [(*S*)-**15**] (600 MHz, $CDCl_3$)



(*S*)-**15**

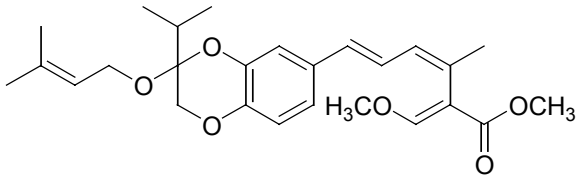
Tabelle 3.1: ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten von natürlichem bzw. synthetischem Strobilurin G [(*S*)-**15**] (600/150.9 MHz, $CDCl_3$)

	Strobilurin G (**15**) Naturstoff			Strobilurin G [(*S*)-**15**] synthetisch		
Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	Mult. (J_H [Hz])	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	Mult. (J_H [Hz])
1	121.6	6.94	s, br	121.7	6.93	d (2.1)
2	146.8			146.9		
3	150.8			150.9		
4	120.6	6.85	d (8.5)	120.7	6.85	d (7.9)
5	122.4	6.93	dd (8.5)	122.5	6.92	dd (7.9, 2.1)
6	133.7			133.8		
7	130.4	6.37	d (15.5)	130.5	6.37	d (15.6)
8	125.7	6.48	dd (15.5, 10.5)	125.8	6.48	dd (15.6, 10.7)
9	129.8	6.22	d (10.5)	129.9	6.22	d (10.7)
10	130.8			130.9		
11	110.8			110.9		
12	158.9	7.43	s	159.0	7.42	s
13	167.9			167.9		
14	23.7	1.96	s, br	23.8	1.96	s
15	61.9	3.84	s	62.0	3.84	s
16	51.6	3.73	s	51.7	3.73	s
1’	68.7	a: 3.95	dd (12.5, 8.0)	68.8	a: 3.95	dd (12.3, 7.9)
		b: 4.23	dd (12.5, 3.0)		b: 4.23	dd (12.3, 3.2)
2’	81.9	3.50	dd (8.0, 3.0)	82.1	3.50	dd (7.9, 3.2)
3’	80.6			80.7		
4’	**27.7**	1.21	s	20.9	1.21	s
5’	**20.8**	1.47	s	27.8	1.47	s
1’’	67.3	a: 4.06	dd (11.5, 7.0)	67.5	a: 4.06	dd (11.3, 6.8)
		b: 4.15	dd (11.5, 6.5)		b: 4.15	dd (11.3, 6.8)
2’’	120.9	5.34	ddm (7.0, 6.5)	121.0	5.34	ddm (6.8, 6.8)
3’’	137.5			137.6		
4’’	25.8	1.76	s, br	25.9	1.76	s
5’’	**16.1**	1.69	s, br	18.2	1.69	s

Die spektroskopischen Daten des synthetisierten Strobilurins G [(*S*)-**15**] stimmen sehr gut mit den Literaturwerten für den Naturstoff überein (Tabelle 3.1).[13] Damit ist die Struktur von Strobilurin G [(*S*)-**15**] bewiesen. Es kann allerdings gezeigt werden, daß in der Literatur[13] die Verschiebungswerte δ_C für die Methyl-C-Atome 4’ und 5’ vertauscht sind. Die einzige weitere Abweichung tritt bei der Angabe der chemischen Verschiebung von C-Atom 5’’ auf.

3.1.5 Totalsynthese von Strobilurin M (19)

Aus Kulturen von *Mycena* sp. 96097 isolierte *Daferner*[20] ein racemisches, antifungisch und cytotoxisch wirksames Strobilurin, das als Strobilurin M (**19**) bezeichnet wird (Abbildung 3.33).



19

Abbildung 3.33: Vorgeschlagene Struktur von Strobilurin M (**19**)

Der Vorschlag der Benzodioxinstruktur für das Strobilurin M (**19**) von *Hellwig*[19] beruht ausschließlich auf spektroskopischen Daten und soll nun unter Anwendung der für die Synthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**] entwickelten Methode (vgl. Kapitel 3.1.4) durch Totalsynthese bewiesen werden.

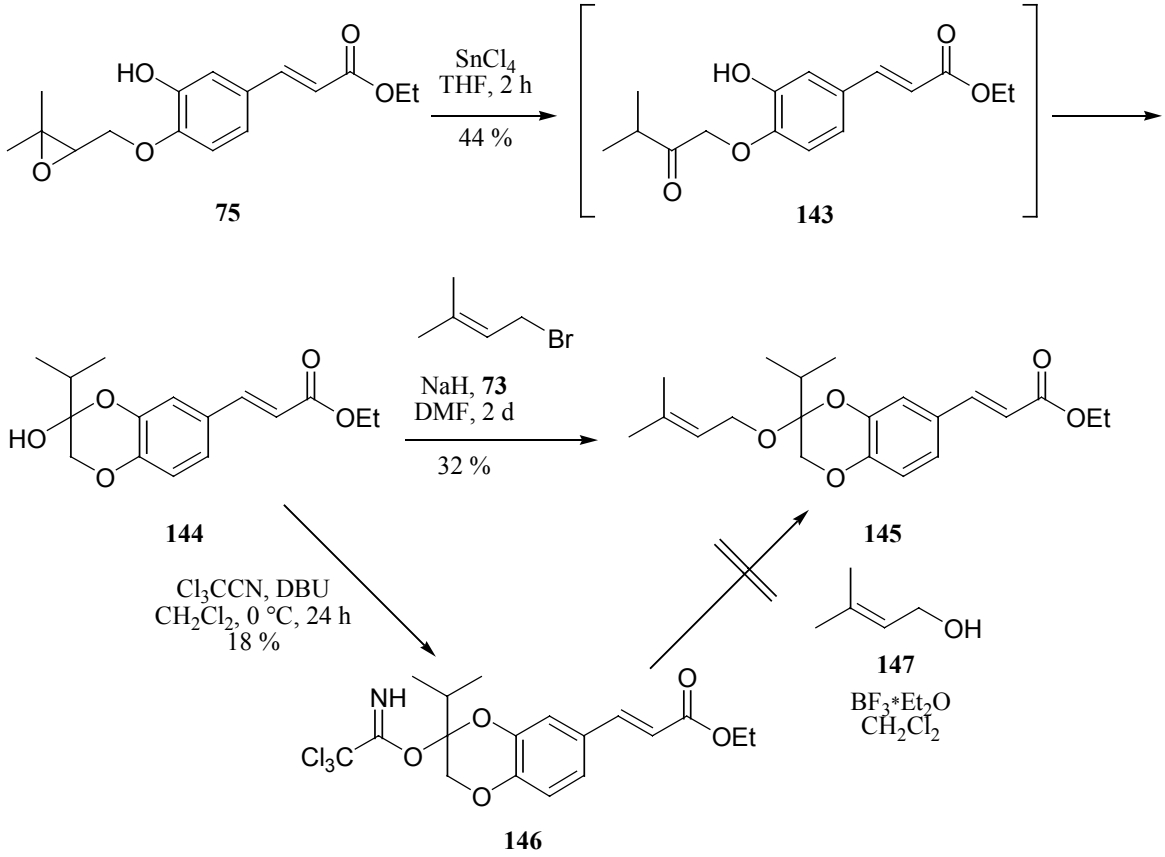


Abbildung 3.34: Synthese der Benzodioxingrundstruktur **145**

Die Synthese des Benzodioxingrundgerüsts von Strobilurin M (**19**) geht analog zur Synthese des Benzodioxepingrundgerüsts von Strobilurin G [(*S*)-**15**] vom Epoxid **75** aus (Abbildung 3.34). Unter Verwendung von Zinn(IV)chlorid[120] als Lewissäure wird das Epoxid **75** geöffnet. Durch einen intramolekularen [1,2]-H-Shift[121] entsteht intermediär das Keton **143**. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen kann **143** nicht isoliert werden, sondern geht sofort ins Halbketal **144** über.[14]

Prenylierung des Alkohols **144** erfolgt mit Dimethylallylbromid **73** und Natriumhydrid in DMF in 32 % Ausbeute. Versuche, die Ausbeute an **145** durch Aktivierung des Alkohols **144** als Trichloracetimidat **146** zu steigern,[122,123] scheitern. Zwar erfolgt eine entsprechende Umsetzung von **144** mit Trichloracetonitril und DBU, aber die Ausbeute ist mit 18 % schlecht, und eine durch Bortrifluorid-Etherat katalysierte Veretherung[124] mit Dimethyl-allylalkohol **147** findet nicht statt.

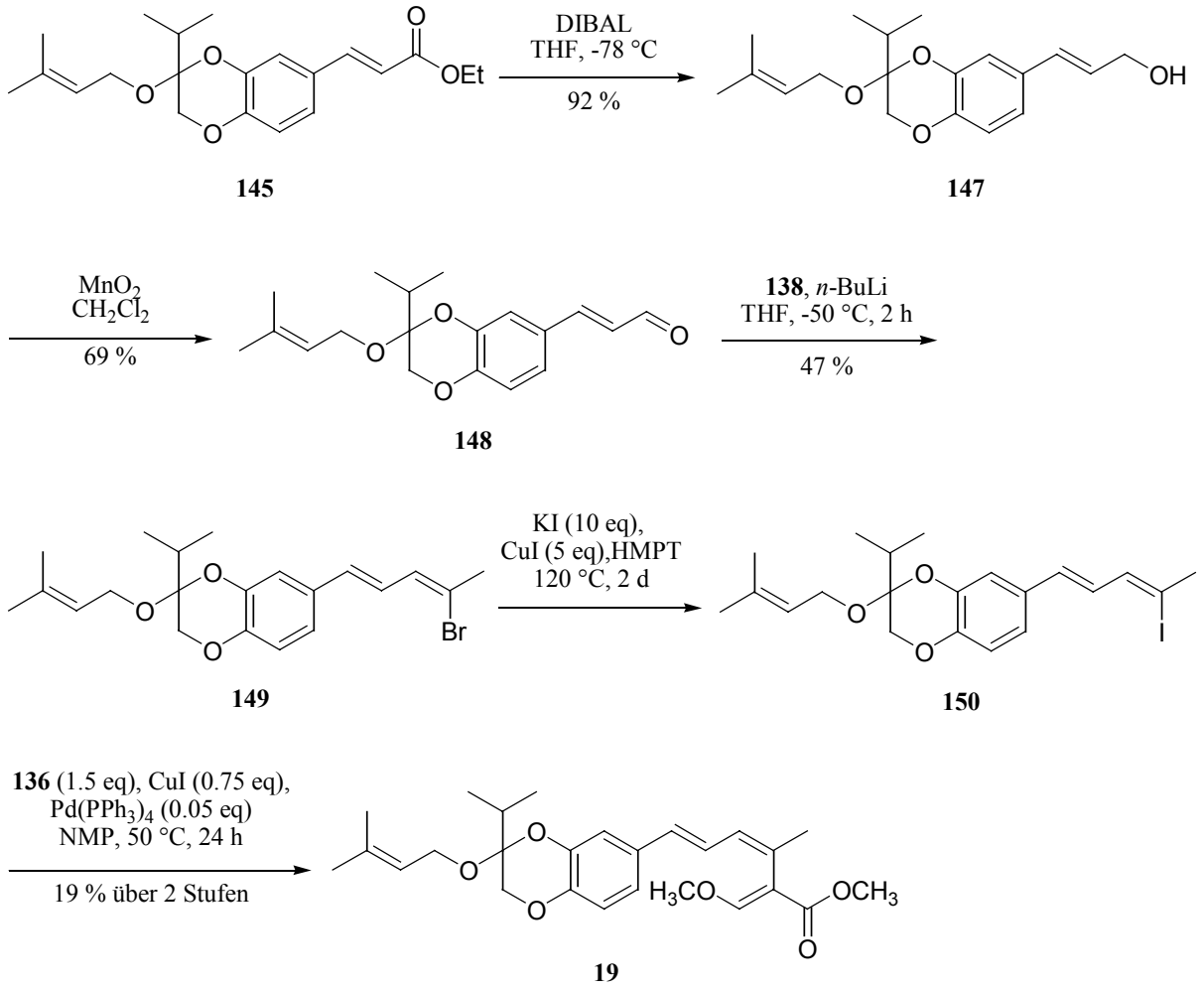


Abbildung 3.35: Totalsynthese von Strobilurin M (**19**)

Die Synthese der Seitenkette (Abbildung 3.35) erfolgt nun analog zur Synthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**] (Kapitel 3.1.4).

Zuerst wird der Ester **145** durch Reduktion mit DIBAL und anschließende Oxidation mit Mangan(II)oxid in sehr guter Ausbeute in den Aldehyd **148** überführt. Durch Umsetzung von Aldehyd **148** mit dem durch Halogen-Metall-Austausch mittels *n*-Buthyllithium aus **138** erhältlichen Phosphorylid erhält man Bromid **149** in einem *E*/*Z*-Verhältnis von etwa 1:5. Beide Isomere lassen sich chromatographisch trennen und durch NOESY-Experimente eindeutig zuordnen. Man erhält das gewünschte (*Z*)-Isomer **149** in einer Ausbeute von 47 %. Die Umwandlung des Bromids **149** in das entsprechende Iodid **150** erfolgt durch Erhitzen mit einem Überschuß an Kaliumiodid und Kupfer(I)iodid in HMPT. Das instabile und nur wenige Tage haltbare Iodid **150** wird ohne weitere Aufreinigung direkt der abschließenden *Stille*-Kupplung mit Stannylverbindung **136** unterworfen. Man erhält Strobilurin M (**19**), wobei die Ausbeute über die letzten beiden Stufen 19 % beträgt. Die Gesamtausbeute für die Totalsynthese von Strobilurin M (**19**) liegt etwa bei 0.4 % über alle zehn Stufen.

Nach vollständiger Zuordnung aller NMR-Signale durch $^{1}H,^{1}H$-COSY-, HMBC- und HMQC-Experimente erfolgt ein Vergleich der NMR-Daten (Tabelle 3.2) des synthetisierten Strobilurins M (**19**) mit denjenigen des Naturstoffs **19**.

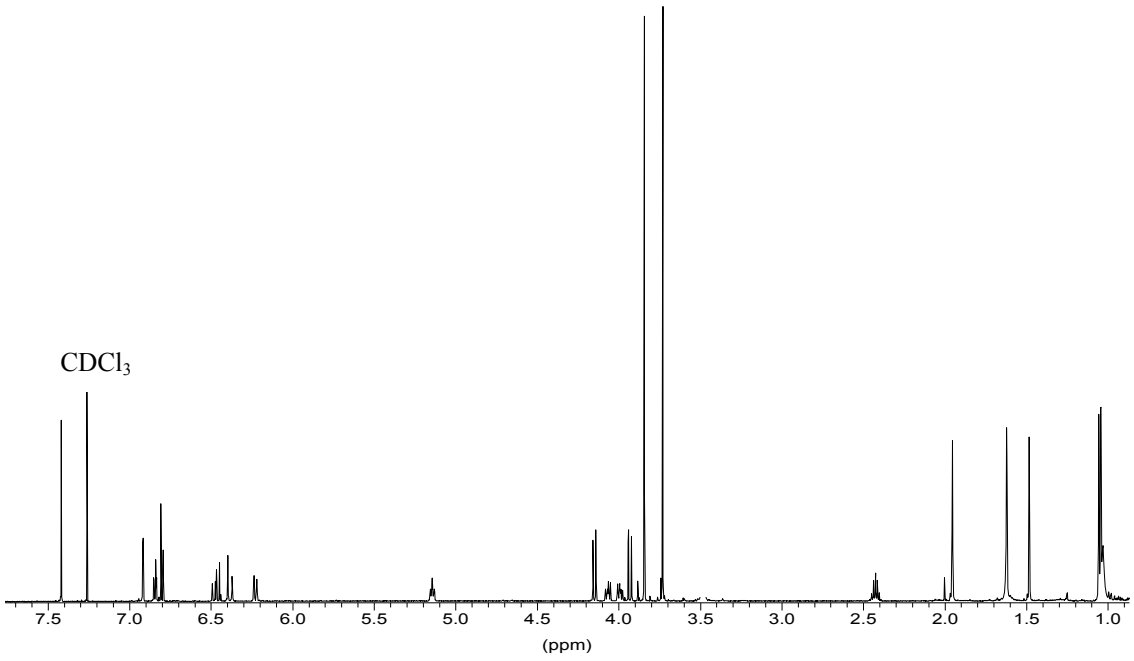
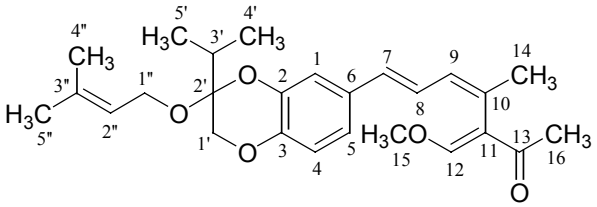


Abbildung 3.36: ^{1}H-NMR-Spektrum von synthetischem Strobilurin M (**19**) (600 MHz, $CDCl_3$)



19

Tabelle 3.2: ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten von natürlichem bzw. synthetischem Strobilurin M (**19**) (600/150.9 MHz, $CDCl_3$)

	Strobilurin M (**19**) Naturstoff			Strobilurin M (**19**) synthetisch		
Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	Mult. (J_H [Hz])	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	Mult. (J_H [Hz])
1	114.6	6.90	d (1.8)	114.5	6.92	d (2.0)
2	141.7			141.6		
3	142.7			142.6		
4	116.8	6.78	d (8.3)	116.7	6.80	d (8.4)
5	122.4	6.83	dd (8.3, 1.8)	122.2	6.84	dd (8.4, 2.0)
6	131.7			131.6		
7	130.8	6.36	d (15.5)	130.7	6.38	d (15.6)
8	124.9	6.46	dd (15.5, 10.3)	124.8	6.47	dd (15.6, 10.6)
9	129.9	6.21	d (10.3)	129.7	6.23	dd (10.6, 1.2)
10	130.3			130.2		
11	110.9			110.8		
12	158.8	7.40	s	158.7	7.42	s
13	167.9			167.7		
14	23.6	1.94	s	23.5	1.95	d (1.2)
15	61.9	3.82	s	61.7	3.84	s
16	51.6	3.71	s	51.5	3.73	s
1’	65.0	a: 4.13	d (11.0)	64.9	a: 4.15	d (11.1)
		b: 3.91	d (11.0)		b: 3.93	d (11.1)
2’	99.0			98.9		
3’	31.5	2.41	sept (7.0)	31.3	2.43	sept (7.1)
4’	17.1	1.03	d (7.0)	17.0	1.04	d (7.1)
5’	16.4	1.03	d (7.0)	16.3	1.05	d (7.1)
1’’	57.7	a: 4.05	dd (11.5, 7.1)	57.6	a: 4.07	dd (11.0, 7.0)
		b: 3.98	dd (11.5, 6.8)		b: 3.99	dd (11.0, 6.9)
2’’	120.6	5.13	ddm (7.0, 7.0)	120.5	5.14	ddm (7.0, 6.8)
3’’	136.8			136.6		
4’’	17.7	1.47	s	17.6	1.48	s
5’’	25.7	1.60	s	25.6	1.62	s

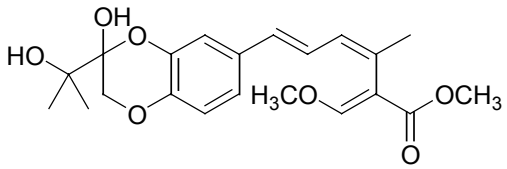
Die spektroskopischen Daten des synthetisierten Strobilurins M (**19**) stimmen sehr gut mit den Literaturwerten für den Naturstoff überein (Tabelle 3.2).[19] Damit ist die Benzodioxinstruktur von Strobilurin M (**19**) bewiesen.

3.1.6 Totalsynthese von Strobilurin N (20)

Buchanan[21] isolierte aus den Fruchtkörpern von *Mycena crocata* (Abbildung 3.38) das als Strobilurin N (**20**) bezeichnete, racemische und erste antifungisch unwirksame Strobilurin.

Abbildung 3.38: Gelbmilchender Helmling *Mycena crocata*[125]

Der von *Buchanan*[21] postulierte Strukturvorschlag (Abbildung 3.39) für das Strobilurin N (**20**) beruht ausschließlich auf spektroskopischen Daten und soll ebenfalls unter Anwendung der für die Synthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**] entwickelten Methode (vgl. Kapitel 3.1.4) durch Totalsynthese bewiesen werden. Strobilurin N (**20**) ist wahrscheinlich als Biosynthese-vorläufer von Strobilurin E (**12**) zu sehen.



20

Abbildung 3.39: Vorgeschlagene Struktur von Strobilurin N (**20**)

Über die bereits bei den Strobilurinen G [(*S*)-**15**] und M (**19**) angewandte Seitenkettensynthese (vgl. Kapitel 3.1.4.3 und 3.1.5) sollte Strobilurin N (**20**) auf den Ester **151** zurückzuführen sein (Abbildung 3.40).

In Anlehnung an die Synthese des Grundkörpers von Strobilurin E (**12**) sollte das Benzodioxinsystem von **151** durch die Umsetzung eines Bromhydroxyketons **152** mit dem Kaffeesäureester **72** darstellbar sein.[40] Ausgangsverbindung für die Synthese des Bromhydroxyketons **152** wiederum ist das käufliche Alkin **153**.

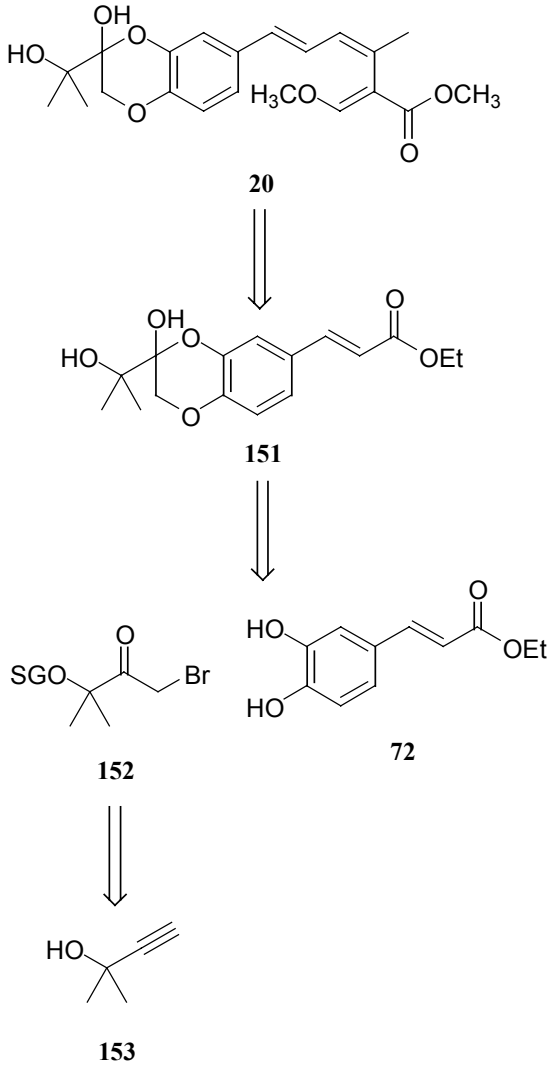


Abbildung 3.40: Retrosynthese von Strobilurin N (**20**)

Die Synthese des geschützten Bromhydroxyketons **152** folgt einem Verfahren von *Meister*[126] (Abbildung 3.41). Ausgangsprodukt ist hierbei 2-Methyl-3-butin-2-ol (**153**), das glatt in das entsprechende Bromacetylen **154** überführt werden kann.[127,128]

Ebenso ohne Schwierigkeiten gelingt die elektrophile Addition von Formaldehyd zum entsprechenden 4-Brommethylen-1,3-dioxolan (**155**).[126] Problematischer ist dagegen die relativ geringe Beständigkeit des durch saure Hydrolyse von **155** darstellbaren Bromhydroxyketons **156**. Diese hochfunktionalisierte Verbindung ist selbst bei Lagerung unter 0 °C nur wenige Wochen haltbar, da sie stark zur Dimerisierung zum inneren Diacetal neigt.[40,129]

Aus diesem Grund und wegen der vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten von **156** ist es nötig, die Hydroxygruppe durch eine geeignete Schutzgruppe zu schützen. Hierbei bewährt sich hervorragend die THP-Schutzgruppe, da sie unter milden sauren Bedingungen mit PPTS als Katalysator sowohl eingeführt als auch später abgespalten werden kann.[130,131] Die Gesamtausbeute für die Synthese des THP-geschützten Bromhydroxyketons **157** beträgt 44 %.

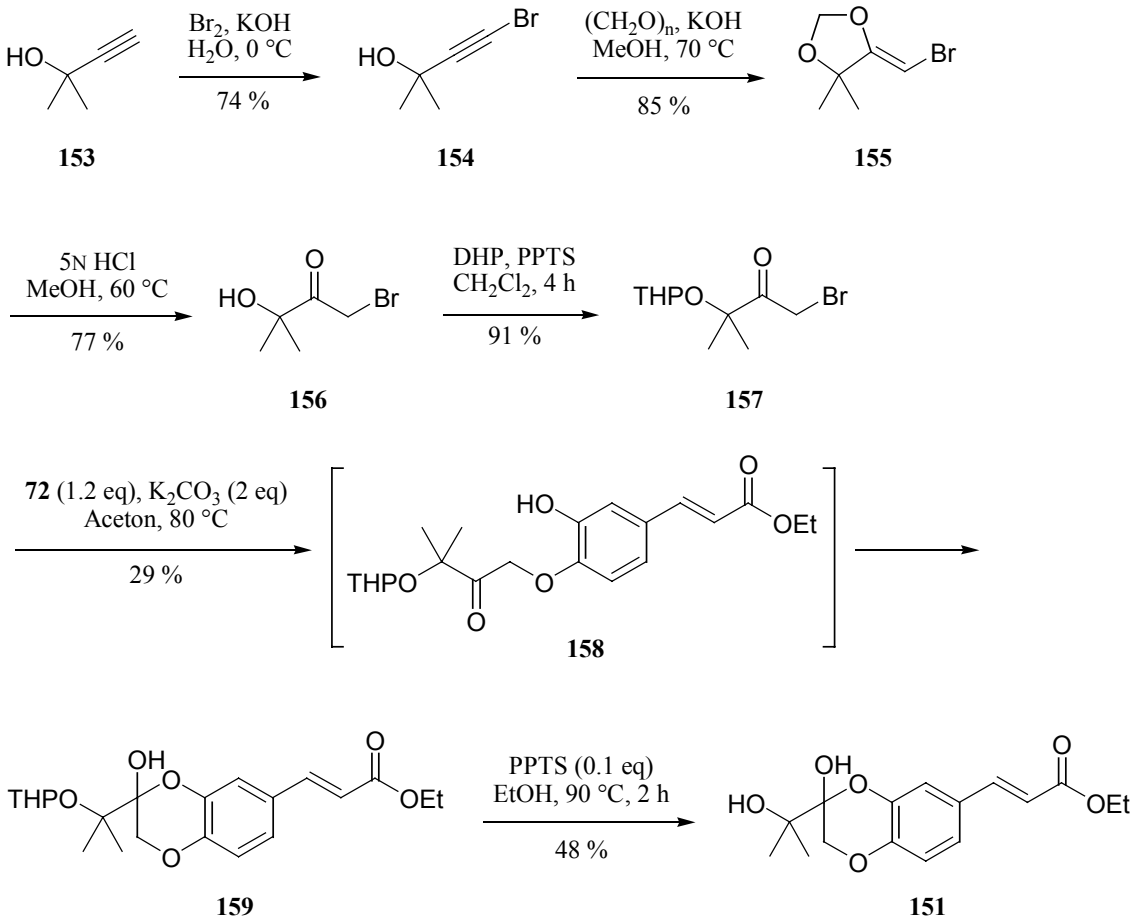
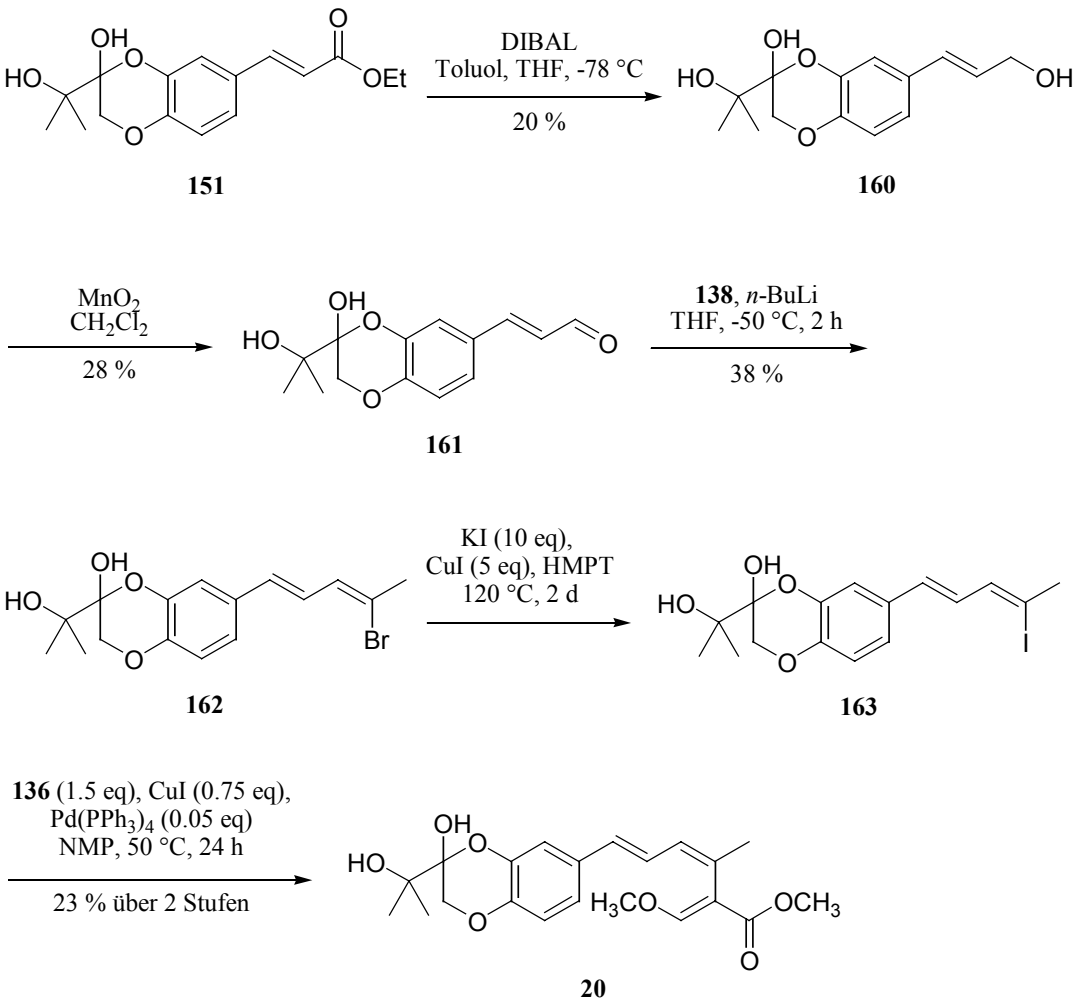


Abbildung 3.41: Synthese des Strobilurin N-Grundgerüsts **151**

Die Umsetzung des Bromhydroxyketons **157** mit dem Kaffeesäureester **72** erfolgt regioselektiv unter Bildung des gewünschten Isomers **159** in 29 % Ausbeute.

Unter den verwendeten aprotischen Bedingungen geht dabei zuerst die stärker saure *para*-Hydroxygruppe von **72** eine *Williamson*-Veretherung mit dem Bromid ein, und anschließend wird intramolekular das Halbketal gebildet.[40] Als Nebenprodukt entsteht in etwa 20 % Ausbeute das mit zwei Molekülen **157** veretherte Kaffeesäurederivat, obwohl zur Unterdrückung bereits der Kaffeesäureester **72** im leichten Überschuß eingesetzt und das Bromhydroxyketon **157** sehr langsam zugegeben wird. Außerdem lassen sich die beiden Edukte in gewissen Mengen reisolieren. Eine längere Reaktionszeit würde allerdings wiederum zur Zersetzung des Produkts **159** führen.
Zuletzt erfolgt die Abspaltung der THP-Schutzgruppe zum Strobilurin N-Grundgerüst **151** mittels PPTS-Katalyse.



151 **160** **161** **162** **163** **20**

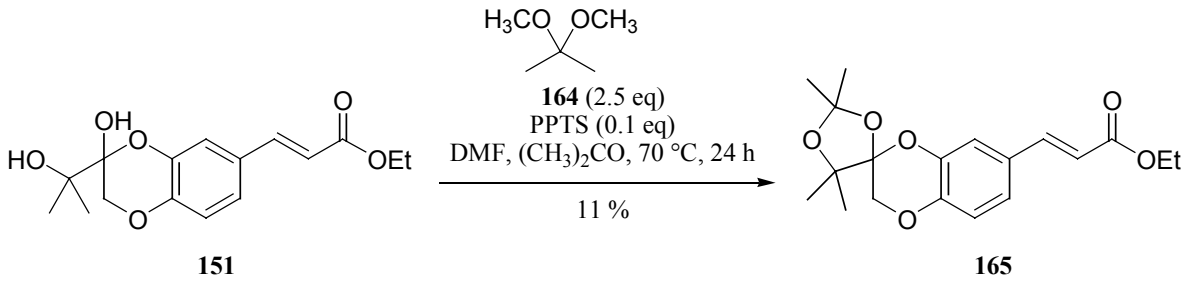
Abbildung 3.42: Totalsynthese von Strobilurin N (**20**)

Die Synthese der Seitenkette (Abbildung 3.42) erfolgt wieder analog zur Synthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**] (Kapitel 3.1.4).

Auf die DIBAL-Reduktion des Esters **151** zum Alkohol **160** in 20 % folgt die Oxidation mit Mangan(II)oxid zum Aldehyd **161** in 28 % Ausbeute. Durch Umsetzung von Aldehyd **161** mit dem durch Halogen-Metall-Austausch aus **138** erhältlichen Phosphorylid erhält man Bromid **162** erneut in einem *E*/*Z*-Verhältnis von etwa 1:5. Beide Isomere lassen sich chromatographisch leicht voneinander trennen und durch NOESY-Experimente eindeutig zuordnen. Man erhält das gewünschte (*Z*)-Isomer **162** in einer Ausbeute von 38 %. Die Umwandlung des Bromids **162** in das entsprechende Iodid **163** erfolgt abermals mittels eines Überschusses an Kaliumiodid und Kupfer(I)iodid in HMPT. Auch diese Iodverbindung **163** ist wieder instabil und nur wenige Tage haltbar und wird ohne weitere Aufreinigung direkt der abschließenden *Stille*-Kupplung mit Stannylverbindung **136** unterworfen. Man erhält Strobilurin N (**20**), wobei die Ausbeute über die letzten beiden Stufen 23 % beträgt. Die Gesamtausbeute für die Totalsynthese von Strobilurin N (**20**) liegt nur bei etwa 0.003 % über alle zwölf Stufen.

Wie deutlich zu erkennen ist, sind bei der Totalsynthese des Strobilurins N (**20**) besonders die Ausbeuten der Reduktion, der Oxidation und der *Wittig*-Reaktion deutlich geringer als bei den entsprechenden Synthesen von Strobilurin G [(*S*)-**15**] und Strobilurin M (**19**), da sich hier die beiden freien Hydroxygruppen störend auswirken. Um die Ausbeuten der erwähnten Reaktionen verbessern zu können, müssten diese beiden Hydroxygruppen geschützt werden.

Die Einführung einer zweiten THP-Schutzgruppe in die bereits einfach THP-geschützte Verbindung **159** gelingt allerdings aus sterischen Gründen nicht. Erfolgreich verläuft dagegen die Überführung des Diols **151** in das Acetonid **165** mit Acetondimethylacetal (**164**)[132,133] unter PPTS-Katalyse (Abbildung 3.43). Leider ist hierbei die Ausbeute mit nur 11 % sehr gering, was für die Gesamtausbeute der Totalsynthese keine Verbesserung in Aussicht stellt.



151 **165**

Abbildung 3.43: Schützen der beiden Hydroxygruppen von **151** als Acetonid

Da bereits eine für alle spektroskopischen Untersuchungen ausreichende Menge an synthetischem Strobilurin N (**20**) dargestellt werden konnte, werden keine weiteren Versuche zur Optimierung der Totalsynthese unternommen.

Nach vollständiger Zuordnung aller NMR-Signale durch $^{1}H,^{1}H$-COSY-, HMBC- und HMQC-Experimente erfolgt ein Vergleich der NMR-Daten (Tabelle 3.3) des synthetisierten Strobilurins N (**20**) mit denjenigen des Naturstoffs **20**.

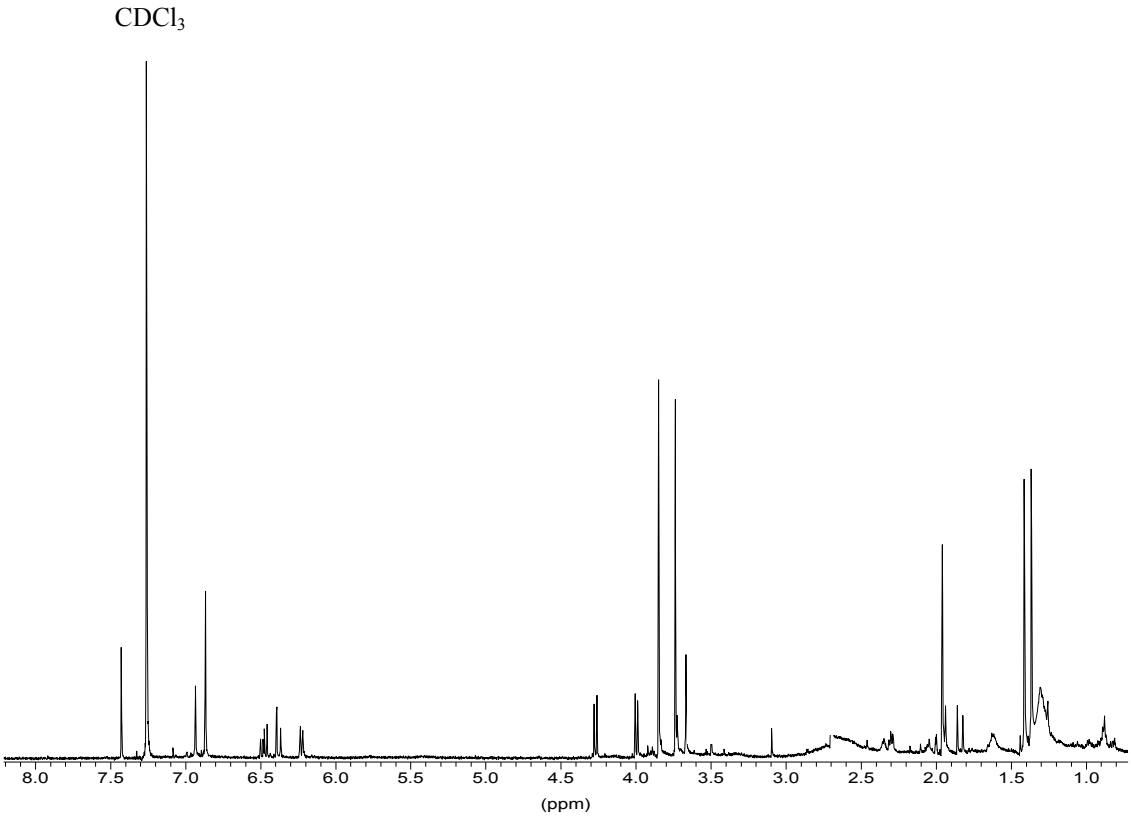
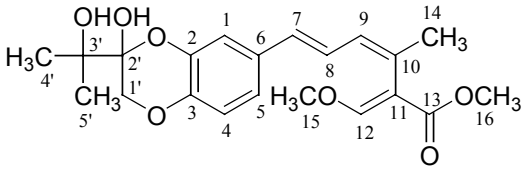


Abbildung 3.44: ^{1}H-NMR-Spektrum von synthetischem Strobilurin N (**20**) (600 MHz, $CDCl_3$)



20

Tabelle 3.3: ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten von natürlichem bzw. synthetischem Strobilurin N (**20**) (600/150.9 MHz, $CDCl_3$)

	Strobilurin N (**20**) Naturstoff			Strobilurin N (**20**) synthetisch		
Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	Mult. (J_H [Hz])	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	Mult. (J_H [Hz])
1	114.8	6.93	s	114.7	6.93	s
2	141.5			141.4		
3	141.7			141.6		
4	117.1	6.87	s	117.0	6.87	s
5	120.6	6.87	s	120.5	6.87	s
6	132.7			132.6		
7	130.4	6.38	d (16.0)	130.3	6.38	d (15.6)
8	125.5	6.48	dd (16.0, 10.5)	125.4	6.48	dd (15.6, 10.6)
9	129.7	6.23	d (10.5)	129.6	6.23	d (10.6)
10	130.8			130.7		
11	110.9			110.7		
12	158.9	7.43	s	158.8	7.43	s
13	167.9			167.8		
14	23.6	1.96	s, br	23.5	1.96	s
15	61.9	3.85	s	61.8	3.85	s
16	51.6	3.74	s	51.5	3.74	s
1’	66.3	a: 4.00	d (11.0)	66.2	a: 4.00	d (10.9)
		b: 4.27	d (11.0)		b: 4.27	d (10.9)
2’	96.4			96.3		
3’	73.7			73.6		
4’	23.3	1.37	s	23.2	1.37	s
5’	24.2	1.41	s	24.1	1.41	s

Die spektroskopischen Daten des synthetisierten Strobilurins N (**20**) stimmen erneut sehr gut mit den Literaturwerten für den Naturstoff überein (Tabelle 3.3).[21] Damit kann die Struktur von Strobilurin N (**20**) ebenfalls als bewiesen angesehen werden.

3.1.7 Ausblick

Die Allgemeingültigkeit der entwickelten Strobilurin-Seitenkettensynthese wurde durch die Darstellung von vier Strobilurinen unterschiedlicher Komplexität und Funktionalisierung aufgezeigt (vgl. Kapitel 3.1.4.3, 3.1.5, 3.1.6).

Die entwickelte Methode dürfte allerdings kaum auf die Synthese von 9-Methoxystrobilurinen anzuwenden sein, die einen völlig anderen Zugang zur Seitenkette erfordern.[24,134]

Dagegen ist die Anwendung auf die Synthese von natürlichen 14-Hydroxystrobilurinen durchaus denkbar (Abbildung 3.45). Die Einführung der Hydroxygruppe könnte durch *Wittig*-Reaktion des entsprechenden Aldehyds **166** mit dem Phosphorylid **167**[135] und anschließende Reduktion der Estergruppe zu **169** gelingen. Zuletzt folgen wieder die bereits bekannten Schritte der Iodierung zu **170** und der *Stille*-Kupplung zu **171**.

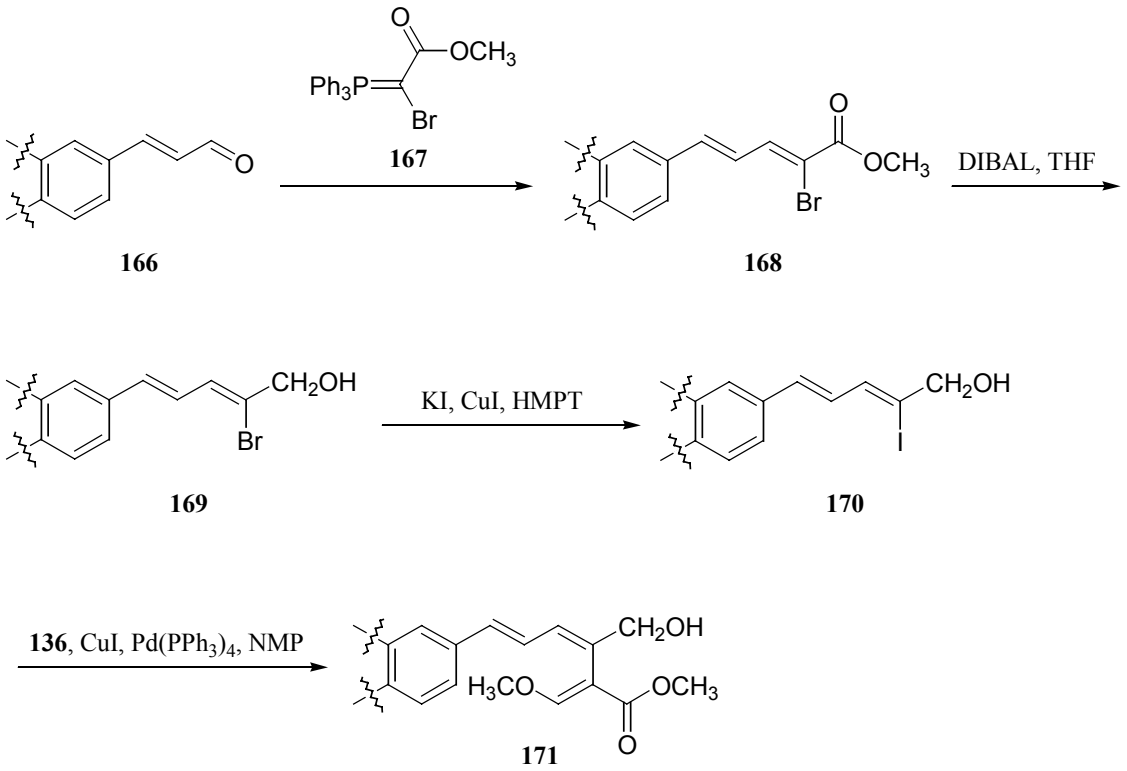


Abbildung 3.45: Mögliche Synthese von Hydroxystrobilurinen

Ebenfalls möglich ist die Übertragung der Methode auf die Synthese von aliphatischen Oximether-Derivaten der Strobilurine (Abbildungen 2.11, 2.12, 2.13). Aus 2-Iod-*O*-methyl-oximinoessigsäure-methylester (**172**)[136] könnte sich die zu **136** analoge Stannylverbindung **173** darstellen lassen, die durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit einem Iodid **176** den entsprechende Oximether **174** ergeben sollte (Abbildung 3.46).

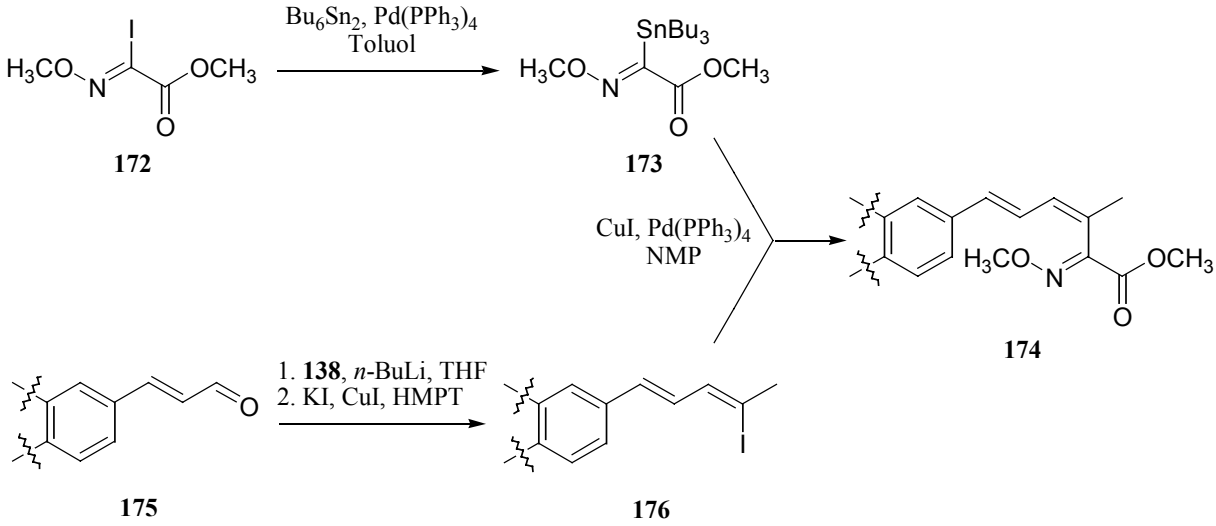


Abbildung 3.46: Mögliche Synthese von Oximether-Derivaten der Strobilurine

Kobayashi et al.[137] entwickelten kürzlich für die Synthese von 9-Methoxystrobilurin K (**24**) eine hochgradig stereoselektive Synthese für das Benzodioxepinsystem **181** (Abbildung 3.47). Das benötigte chirale Epoxid **180** wurde dabei ausgehend von 5-Brom-2-hydroxyacetophenon (**177**) und dem durch asymmetrische *Sharpless*-Epoxidierung darstellbaren Epoxid **178** synthetisiert. Die Cyclisierung des Epoxids **178** zum 7-Brombenzodioxepin **181** erfolgte mittels Zinn(IV)chlorid als Lewis-Säure in 62 % Ausbeute und 99 % Enantiomeren-überschuß. Die weitere Synthese der 9-Methoxystrobilurin-Seitenkette erfolgt dann ausgehend von **181** über eine *Heck*-Reaktion.[137]

Zur Verbesserung des Enantiomerenüberschusses von synthetischem Strobilurin G [(*S*)-**15**] könnte die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Methode zur Darstellung der Strobilurin-Seitenkette mit der Synthese von *Kobayashi et al.*[137] verknüpft werden (Abbildung 3.47).

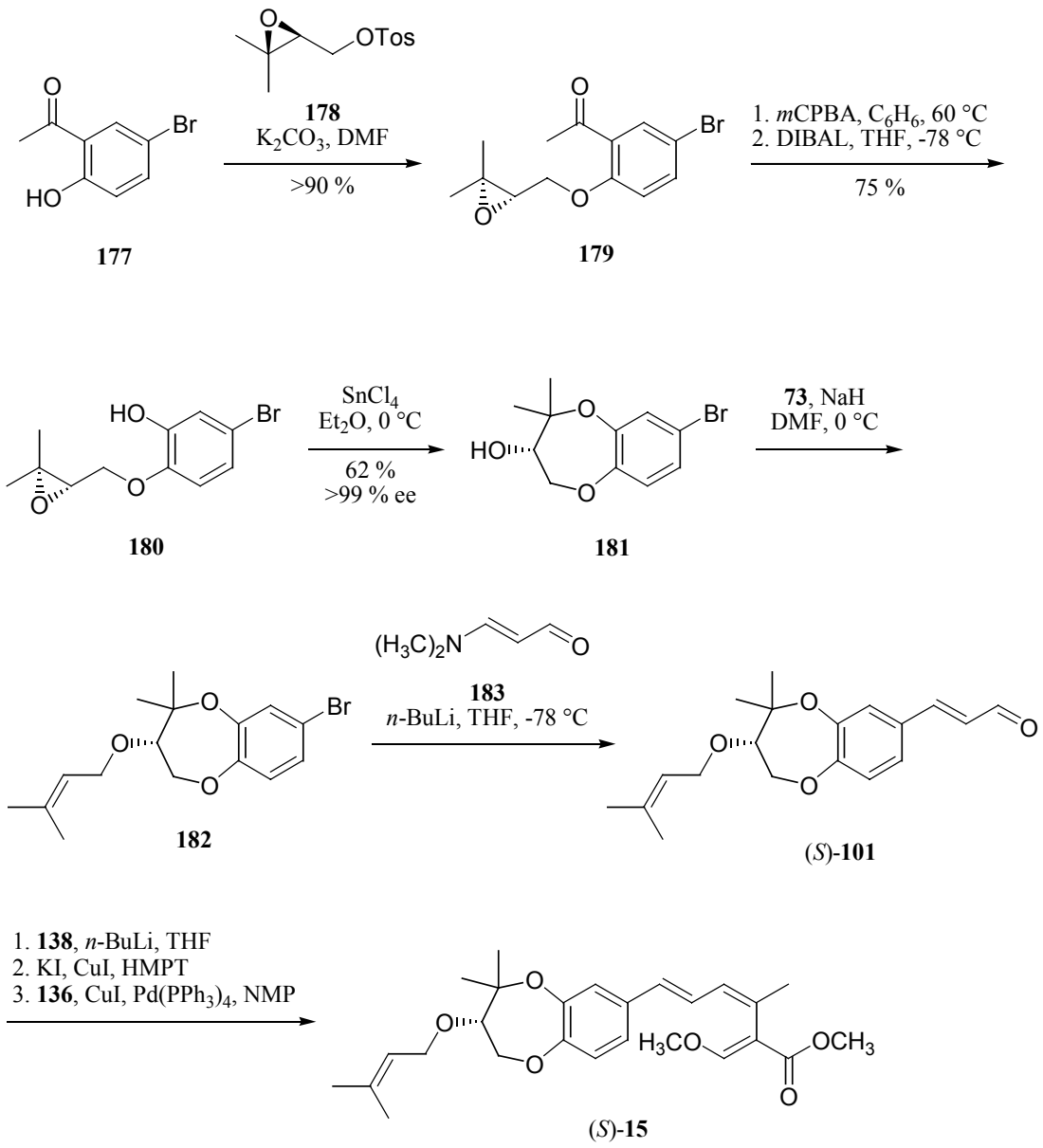


Abbildung 3.47: Vorschlag zur Verbesserung des Enantiomerenüberschusses bei der Totalsynthese von Strobilurin G [(*S*)-**15**]

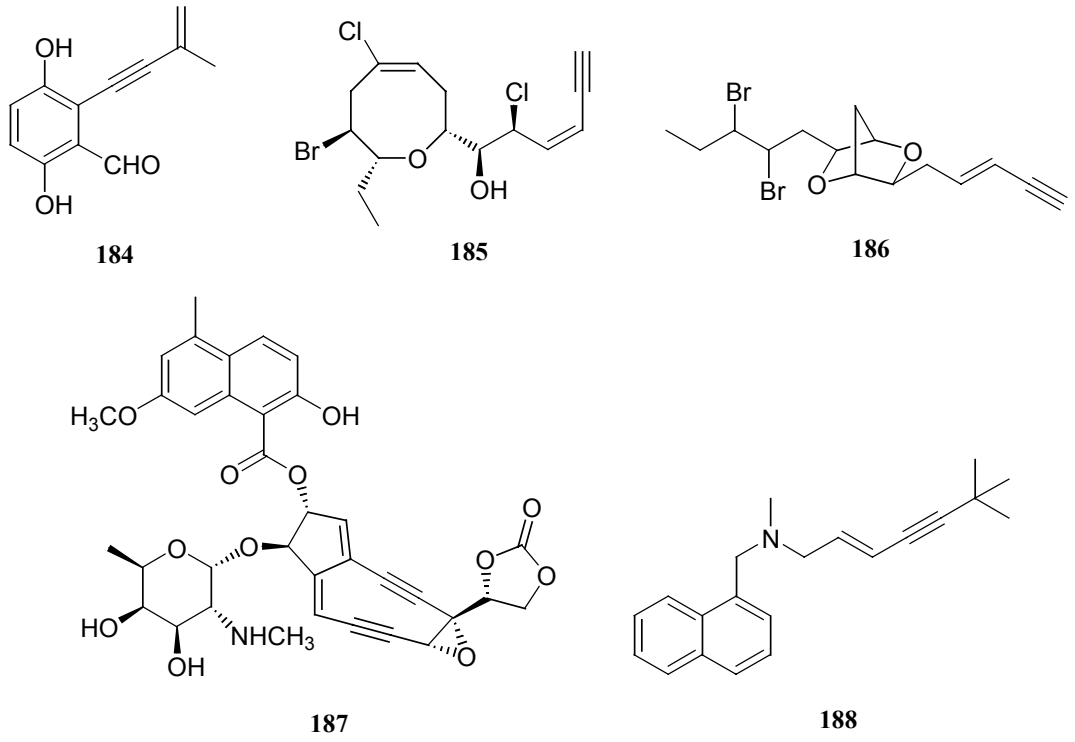
Dazu würde zuerst zur Synthese von **182** die Hydroxygruppe von **181** prenyliert. Anschließend könnte das prenylierte 7-Brombenzodioxepin **182** nach *Friedli et al.*[138] lithiert und mit 3-(*N*,*N*-Dimethylamino)propenal (**183**)[139] zum Aldehyd (*S*)-**101** umgesetzt werden. Die weitere Synthese bis zum Strobilurin G [(*S*)-**15**] wurde bereits in Kapitel 3.1.4.3 beschrieben.

3.2 Strobilurinanaloge Methoxyacrylate mit Enin-Teilstruktur

3.2.1 Einleitung und Zielsetzung

Verbindungen mit Enin-Teilstruktur kommen in der Natur häufig vor, meist als natürliche Farbstoffe oder Pigmente.[140] Unter den Eninen ist allerdings auch eine Vielzahl biologisch aktiver Substanzen zu finden (Abbildung 3.48).

Hervorzuheben sind hier u.a. das antibiotisch wirksame Frustulosin (**184**)[141] aus dem Mosaik-Schichtpilz *Stereum frustulosum*, desweiteren Bermudeninol (**185**)[142] und (*E*)-Ocellenin (**186**)[143], die beide zur Klasse der Chamigrene zählen und als Sekundärmetabolite aus verschiedenen Rotalgen der Spezies *Laurencia* zur Abschreckung von Fraßfeinden dienen. Ein ebenfalls natürliches Enin ist der Chromophor und Wirkstoff des Chromoproteins Neocarzinostatin (**187**), eines Antibiotikums und Antitumoragens aus *Streptomyces carzinostaticus*.[144]



184 **185** **186**

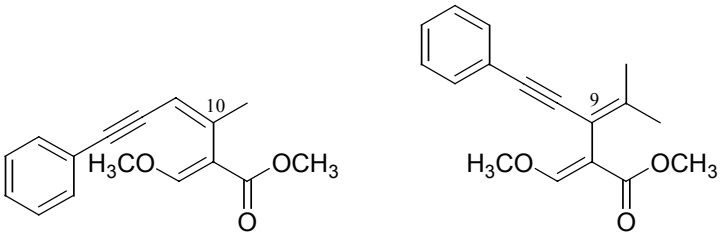
187 **188**

Abbildung 3.48: Biologisch aktive Substanzen mit Enin-Teilstruktur

Seit einigen Jahren gelten Enin-Teilstrukturen auch bei synthetischen Verbindungen der Pharmaindustrie als neuartig und vielversprechend. So wurde beispielsweise Ende der 80er Jahre das Terbinafin **188** (als Lamisil® von SANDOZ) entwickelt, ein gegen humanpathogene

Pilze hochwirksames synthetisches Antimycotikum der Allylamin-Klasse, das in die für die Zellmembran von Pilzen essentielle Ergosterin-Biosynthese durch Hemmung der Squalen-Epoxidase eingreift.[145]

Ziel dieser Arbeit ist daher die Synthese zweier neuartiger strobilurinanaloger Methoxyacrylate **189** und **190** mit Enin-Teilstruktur, um ihre biologische Aktivität im Vergleich zu anderen bekannten Strobilurinderivaten zu testen.

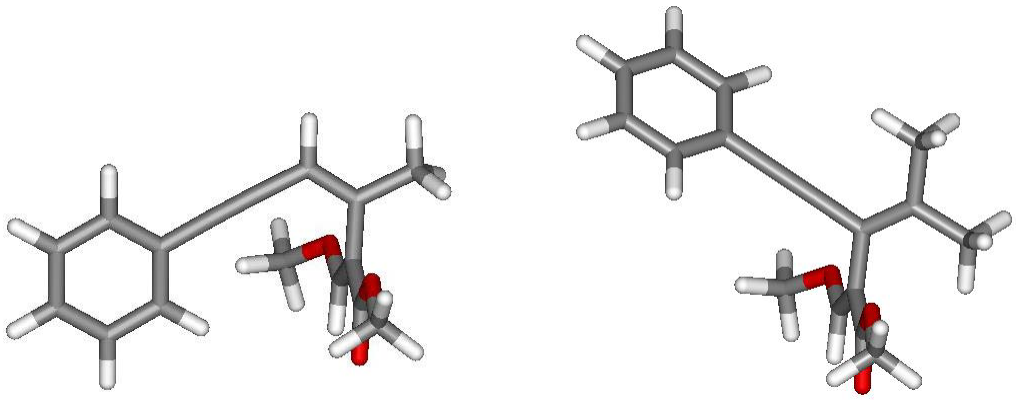


189 **190**

Abbildung 3.49: Zielmoleküle **189** und **190**

Bei Zielverbindung **189** ist die 7-Doppelbindung des Strobilurins A (**9**) durch eine Dreifachbindung ersetzt. Im Zielmolekül **190** ist die MOA-Gruppe statt über die 10-Position über die 9-Position mit der Enin-Einheit verknüpft. Zur Vermeidung weiterer Stereoisomere sollen in 10-Position mit den beiden Methylgruppen zwei gleiche Reste verwendet werden.

Kraftfeldberechnungen[70] ergeben für **189** und **190** energieärmste Konformationen (Abbildung 3.50), die eine starke Verdrillung der MOA-Gruppe bezüglich des restlichen Moleküls aufweisen. Diese Verdrillung ist essentiell für die biologische Aktivität von MOA-Antibiotika.[31]



189 **190**

Abbildung 3.50: Energieärmste Konformationen von **189** und **190** als Ergebnis von Kraftfeldberechnungen[70]

3.2.2 Synthese von (2*E*,3*Z*)-2-Methoxymethylen-3-methyl-6-phenyl-hex-3-en-5-insäure-methylester (189)

Die Darstellung des Enin-Methoxyacrylats **189** gelingt analog zur Synthese von Strobilurin A (**9**) (vgl. Kapitel 3.1.4.3) ausgehend von Aldehyd **191** (Abbildung 3.51).

Wittig-Reaktion mit dem durch Halogen-Metall-Austausch aus **138** erhältlichen Phosphorylid ergibt das Bromolefin **192**, wobei das E/Z-Verhältnis hier aufgrund der wegen der Dreifachbindung im Vergleich zum Zimtaldehyd (**55**) andersartigen elektronischen Einflüsse im Aldehyd **191** nur bei etwa 1:2 liegt. Beide Isomere lassen sich aber erneut chromatographisch voneinander trennen und durch NOESY-Experimente eindeutig zuordnen. Man erhält das gewünschte (*Z*)-Isomer **192** in einer Ausbeute von 20 %.

Die Umwandlung des Bromids **192** in das entsprechende Iodid **193** erfolgt wieder durch Erhitzen in HMPT mit einem Überschuß an Kaliumiodid und Kupfer(I)iodid in 44 % Ausbeute. Die Iodverbindung **193** kann in reiner Form isoliert werden, ist aber instabil und nur kurze Zeit haltbar.

Die abschließende *Stille*-Kupplung des Iodids **193** mit Stannylverbindung **136** gelingt mit einer Ausbeute von 16 %. Die relativ geringe Ausbeute läßt sich auf verschiedene wohl Palladium-katalysierte Nebenreaktionen der Dreifachbindung zurückführen.

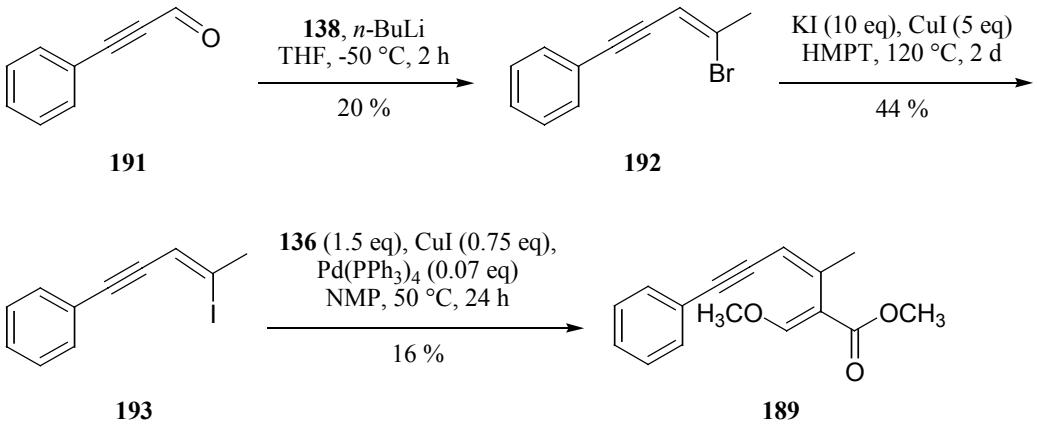


Abbildung 3.51: Synthese des Enin-Methoxyacrylats **189**

Die synthetisierte Menge an **189** ist ausreichend für die anstehende biologische Testung.

3.2.3 Versuche zur Synthese von (*E*)-2-Methoxymethylen-4-methyl-3-phenylethinyl-pent-3-ensäure-methylester (190)

3.2.3.1 Retrosynthetische Überlegungen

Die neuartige Struktur des Enin-Methoxyacrylats **190** eröffnet in der Theorie eine Vielzahl von verschiedenen Synthesemöglichkeiten (Abbildung 3.52).

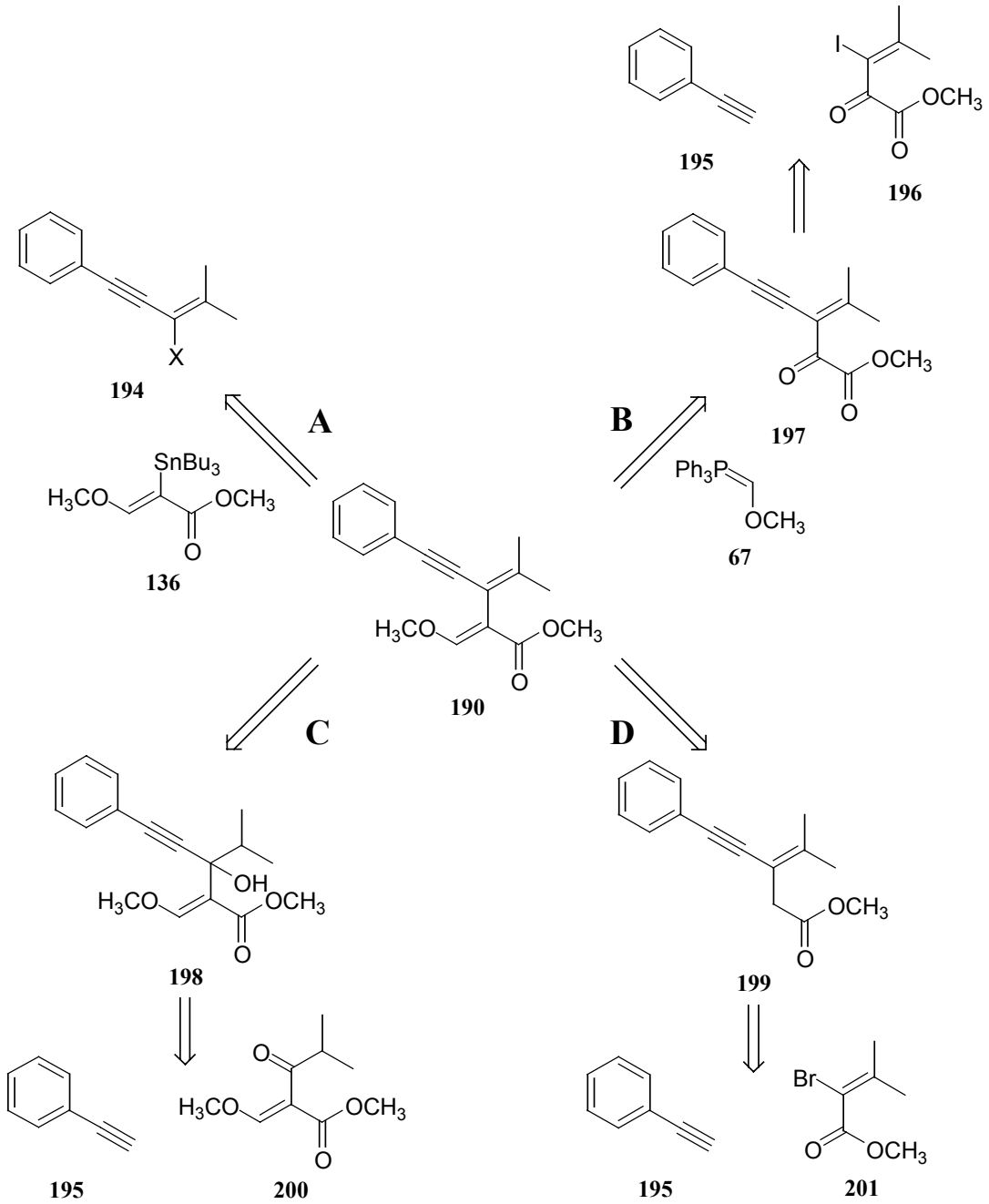


Abbildung 3.52: Mögliche Wege zur Synthese von Enin **190**

Die einzelnen Synthesewege differieren dabei v.a. in ihrem unterschiedlichen Ansatz zur Einführung der MOA-Gruppe.

Syntheseweg **A** beruht auf der in der vorliegenden Arbeit mehrmals angewandten Methode der Einführung der kompletten MOA-Gruppe in einem Schritt (vgl. Kapitel 3.1.4.3, 3.1.5, 3.1.6, 3.2.2) durch *Stille*-Kupplung der Stannylverbindung **136** mit dem geeigneten Halogenalken **194**.

Syntheseweg **B** zeigt die Darstellung der MOA-Gruppe durch *Wittig*-Reaktion des Phosphorylids **67** mit dem Ketoester **197**, der beispielsweise durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Phenylacetylen (**195**) mit dem Iodid **196** zugänglich sein sollte.

Eine weitere Möglichkeit (Syntheseweg **C**) ist die Einführung der MOA-Gruppe auf einer frühen Stufe der Synthese durch Addition von Phenylacetylen (**195**) an die Ketogruppe des orthoformylierten Ketoesters **200** und anschließende Dehydratisierung zur entsprechenden Doppelbindung.

Ein weiterer Ansatz (Syntheseweg **D**) zur Synthese von Zielverbindung **190** verläuft über die Formylierung und anschließende *O*-Methylierung des Esters **199**, der durch Kreuzkupplung von Acetylen **195** mit Bromid **201** und darauf folgende Homologisierung darstellbar sein sollte.

Diese kurz umrissenen Synthesewege und einige Varianten sollen im Folgenden auf ihre Brauchbarkeit hin untersucht werden.

3.2.3.2 Syntheseweg A

Die für eine *Stille*-Kupplung mit Stannylverbindung **136** benötigte Halogenverbindung **194** soll zu Versuchszwecken sowohl als Bromid **205** als auch als Iodid **209** dargestellt werden.

Die Synthese des Bromids **205** (Abbildung 3.53) erfolgt durch Addition von Phenylacetylen (**195**) an Isobutyraldehyd (**202**) zum Alkohol **203** nach *Parker et al.*[146], dessen Dehydratisierung zum konjugierten Enin **204** mit Phosphorylchlorid[147] in Pyridin und anschließende Bromierung/HBr-Eliminierung nach *Mori et al.*[148] in einer Gesamtausbeute von 7 %.

Die Synthese des Iodids **209** (Abbildung 3.53) geht aus von der Kupfer-katalysierten Reaktion von Phenylacetylen (**195**) mit Isobuttersäurechlorid (**206**) zum Keton **207** nach *Brown et al.*[149] Durch Umsetzung des Lithium-Enolats von **207** mit *N*-Phenyl-bis-(trifluormethan-sulfonimid)[150] erhält man das entsprechende, mehrere Tage stabile Vinyltriflat **208**.

Die Umwandlung des Triflats **208** zu Iodid **209** gelingt nach einer Methode von *Larock et al.*[151] durch Umsetzung mit Magnesiumiodid und Triethylamin in Cyclohexan. Die Gesamtausbeute für die Darstellung von Iodid **209** beträgt somit 10 %.

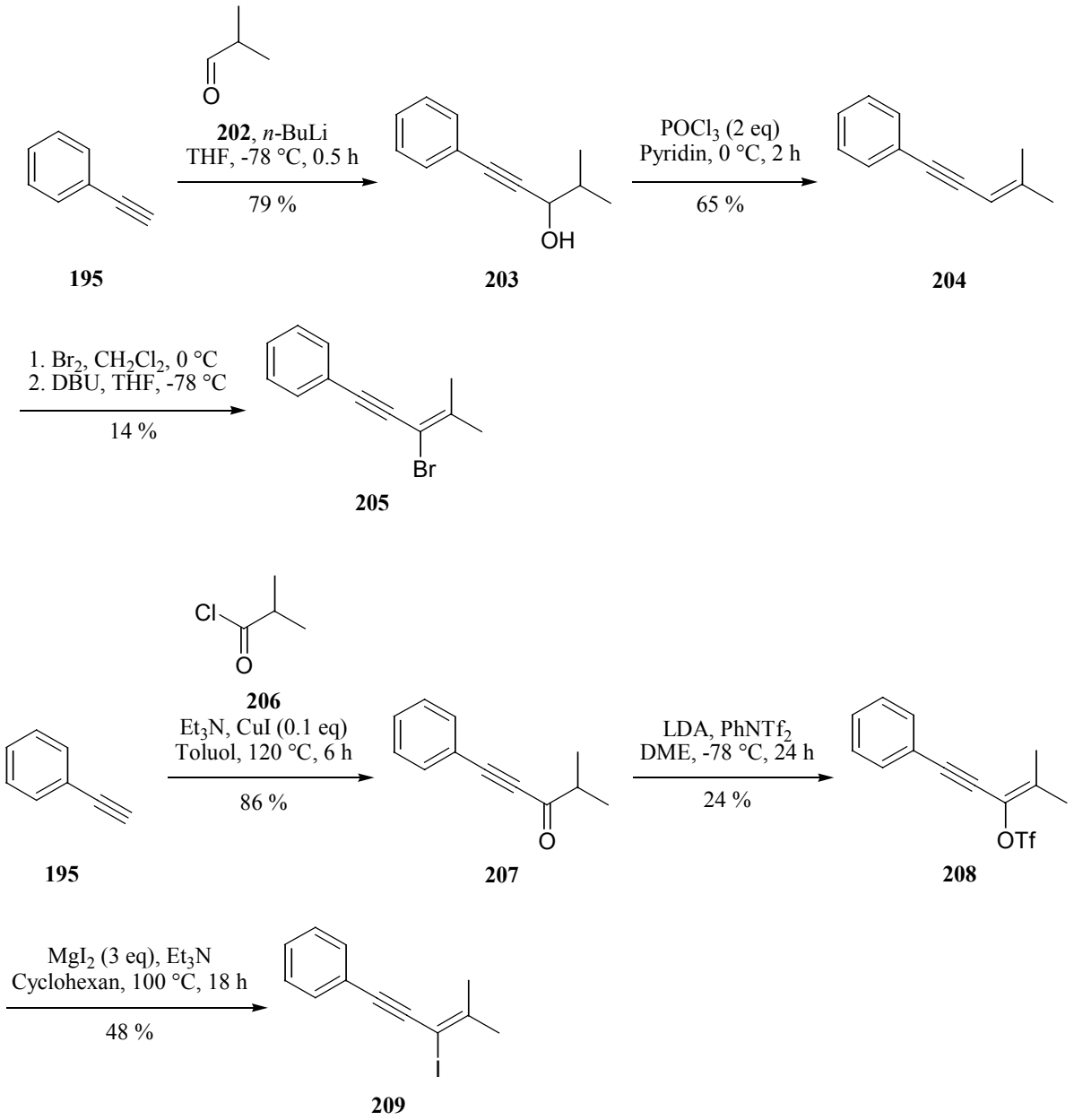


Abbildung 3.53: Synthese von Bromid **205** und Iodid **209**

Stille et al.[152] beschreiben neben der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung von Organozinn-verbindungen mit Vinylbromiden oder -iodiden auch erfolgreiche Versuche zur Umsetzung mit Vinyltriflaten. Somit soll die Reaktion von Tributylstannylverbindung **136** sowohl mit Bromid **205** und Iodid **209** als auch mit Triflat **208** untersucht werden (Abbildung 3.54).

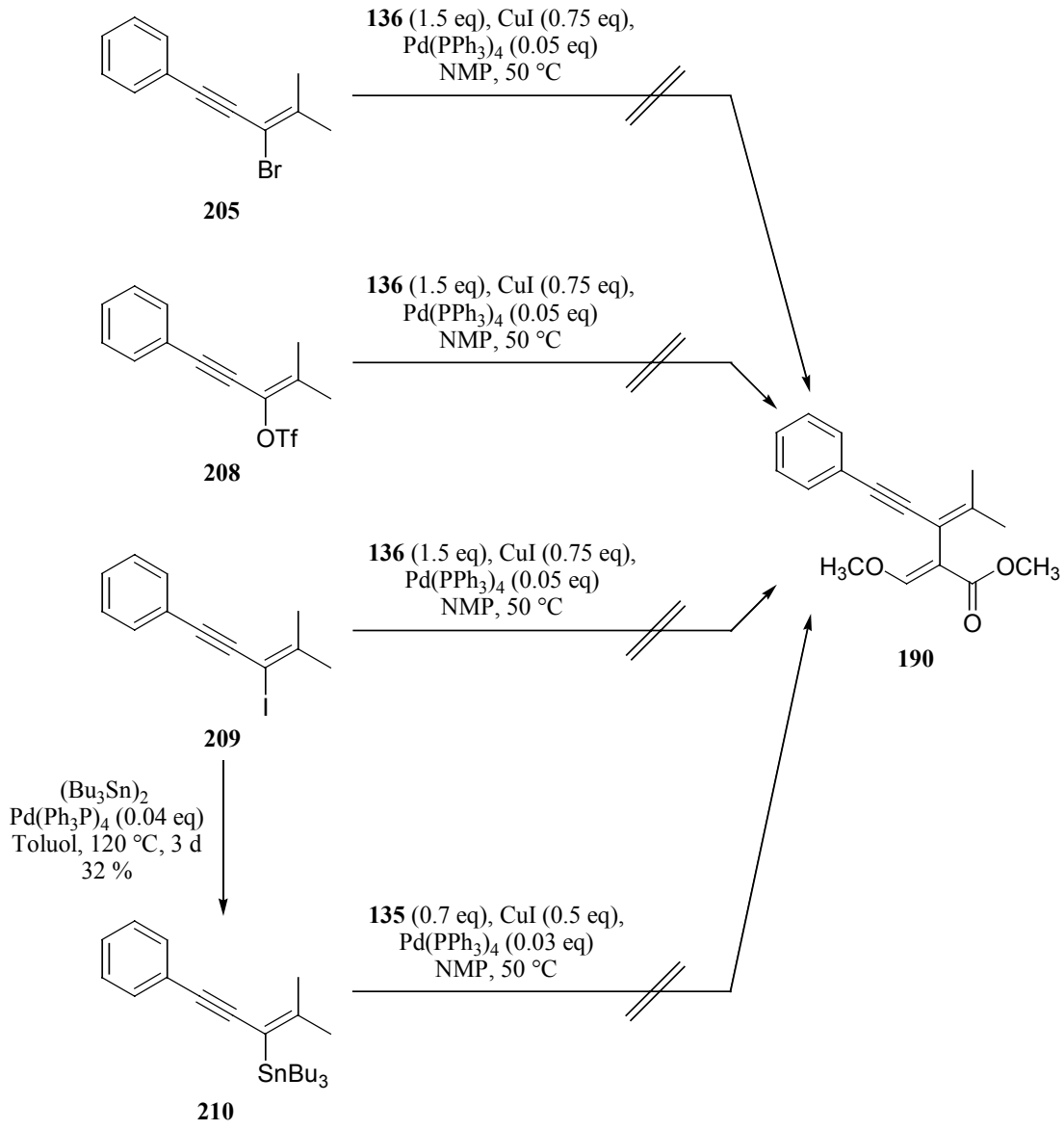


Abbildung 3.54: Versuche zur Synthese von **190** durch *Stille*-Kupplung

Es zeigt sich, daß Vinylbromid **205** und Vinyltriflat **208** für eine solche *Stille*-Kupplung nicht reaktiv genug sind. Es lassen sich lediglich die Edukte reisolieren. Die Reaktion von Vinyliodid **209** mit **136** dagegen führt unter Verlust der Dreifachbindung lediglich zu einigen unerwünschten Produkten.

Auch die entsprechend inverse Reaktion von Iodid **135** mit der aus **209** durch Umsetzung mit Hexabutyldistannan[110] zugänglichen Stannylverbindung **210** findet nicht wie geplant statt. Syntheseweg **A** ist somit gescheitert.

3.2.3.3 Syntheseweg B

Zur Darstellung des Ketoesters **197**, der durch *Wittig*-Reaktion mit Phosphorylid **67** in das Zielmolekül **190** überführt werden könnte, soll zunächst die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von α-Iodenon **196** mit einem metallierten Derivat des Phenylacetylens (**195**) untersucht werden (Abbildung 3.55).

Dazu wird zuerst in Anlehnung an eine Vorschrift von *Villieras et al*.[153] 4-Methyl-2-oxo-pent-3-ensäure-methylester (**213**) durch Addition von *Grignard*-Reagenz **212** an Dimethyloxalat (**211**) synthetisiert. Dabei kann mit einem Überschuß des Alkenyl-*Grignards* gearbeitet werden, da die Ketofunktion erst bei der hydrolytischen Aufarbeitung freigesetzt wird. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen treten keine Nebenreaktionen wie Addition an die zweite Carboxylatgruppe, Addition an die Ketogruppe (1,2-Addition) oder Addition an die Doppelbindung (1,4-Addition) auf.

Die Iodierung des Ketoesters **213** in 3-Stellung zu α-Iodenon **196** gelingt auch nach mehrtägigem Refluxieren mit Iod und katalytischen Mengen Pyridiniumdichromat nach *McNelis et al*.[154] nur in äußerst mäßiger Ausbeute von 8 %, die aber für weiterführende Versuche ausreicht. Es entstehen keinerlei Nebenprodukte, das nicht umgesetzte Edukt kann reisoliert werden. Eine Iodierung mittels Iod/Pyridin[155] erfolgt nicht.

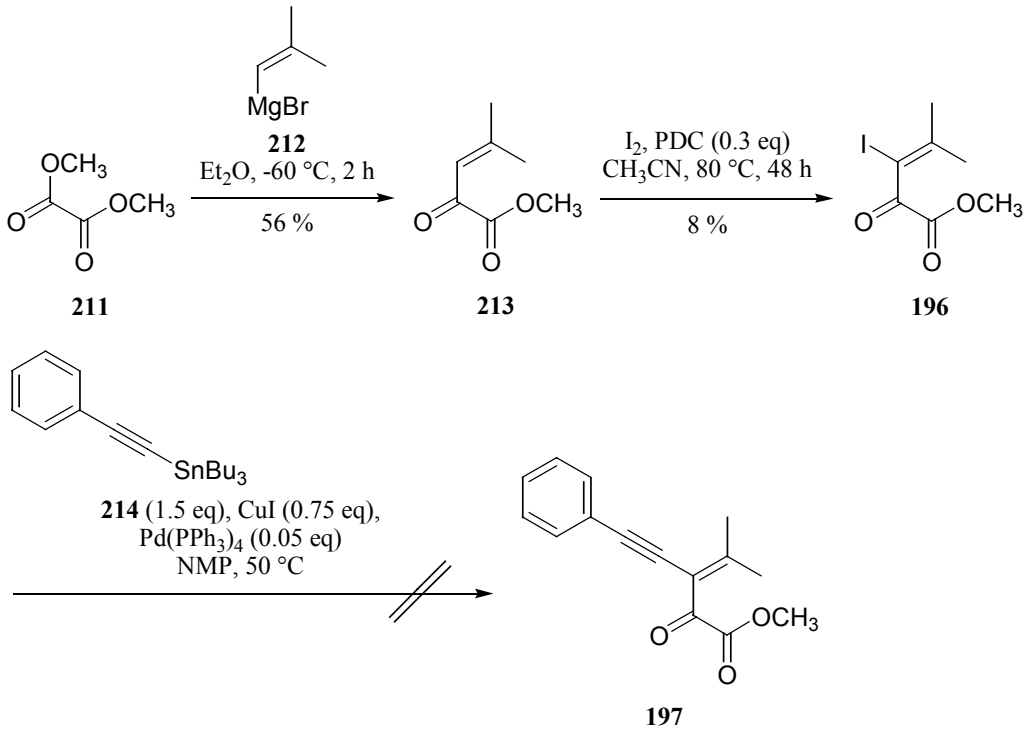


Abbildung 3.55: Versuche zur Synthese des Ketoesters **197** durch *Stille*-Kupplung

Die *Stille*-Kupplung von Iodenon **196** mit käuflichem Tributyl(phenylethinyl)-zinn (**214**), das bei der Kupplung mit Iodchinonen Anwendung findet,[156] gelingt jedoch nicht. Dagegen erfolgt in einem Testversuch die *Stille*-Kupplung von Stannylverbindung **214** mit Iodid **135** zum Methoxyacrylat **215** problemlos (Abbildung 3.56).

Die *Negishi*-Kupplung von **196** mit der entsprechenden Organozinkverbindung Tributyl-(phenylethinyl)-zinkchlorid, welche bei der Umsetzung mit cyclischen α-Iodenonen zum Einsatz kommt,[157] scheitert ebenfalls.

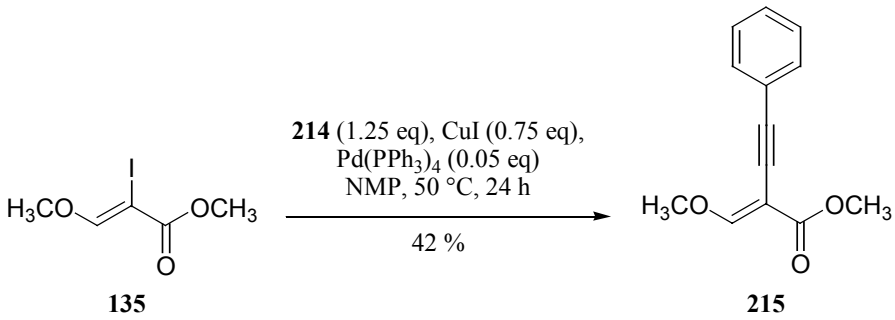


Abbildung 3.56: Synthese von Methoxyacrylat **215** als Modellversuch

Ein alternativer Weg zur Synthese des gewünschten Ketoesters **197** verläuft über Acetalspaltung und anschließende Dehydratisierung des 3-Hydroxy-2,2-dimethoxyesters **217** (Abbildung 3.57).

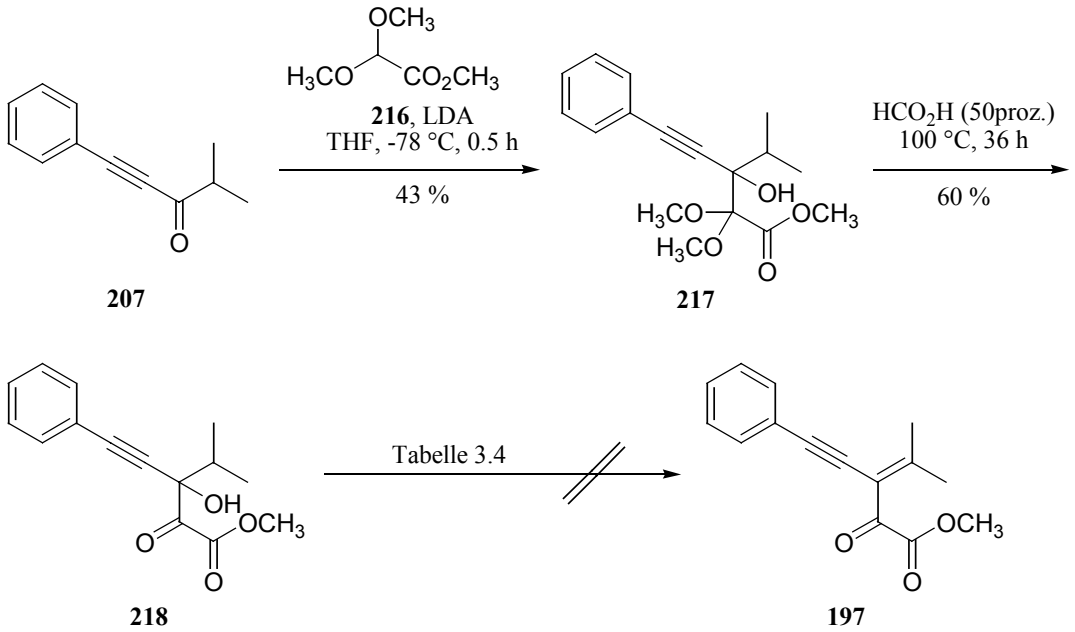


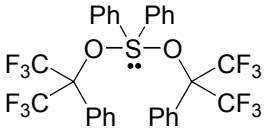
Abbildung 3.57: Versuche zur Synthese des Ketoesters **197** durch Acetalspaltung und Dehydratisierung von **217**

Die Darstellung dieser multifunktionellen Verbindung **217** erfolgt durch Addition des lithiierten Acetals **216** an das Keton **207** in 43 % Ausbeute. Die Struktur von **217** ist durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse belegt (Kapitel 5.1). Zur Spaltung des Dimethylacetals zum Keton wird **217** in 50proz. Ameisensäure refluxiert.[158] Man erhält den Hydroxyketoester **218** in 60 % Ausbeute, gleichzeitige Dehydratisierung erfolgt dabei nicht. Zur Dehydratisierung von **217** wurde die Anwendung diverser Reagenzien untersucht (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Reaktionsbedingungen zu Abbildung 3.57

Reaktionsbedingungen	**Ergebnis**
$POCl_3$, Pyridin, RT, 48 h	Chlorid
$Cu(OTf)_2$ (0.1 eq), Decalin, 120 °C, 24 h	Zersetzung
TosCl, Pyridin, CH_2Cl_2, 50 °C, 24 h	Zersetzung
CuCl (0.1 eq), DCC (1.5 eq), THF, 90 °C, 48 h	Pseudoharnstoff
Martin's Reagenz (**219**)(1.2 eq), $CHCl_3$, 0–60 °C, 24 h	Edukt

Die schon bei der Synthese von Enin **204** (vgl. Kapitel 3.2.3.2) erfolgreich angewandte Methode unter Verwendung von Phosphorylchlorid und Pyridin[146,147] scheitert hier jedoch. Es wird lediglich das 3-Chlor-substituierte Produkt isoliert. Erhitzen mit Kupfer(II)triflat in Decalin nach *Laali et al.*[159] führt ebenso zur Zersetzung des Edukts, wie die von *Singh et al.*[160] beschriebene Umsetzung mit Tosylchlorid und Pyridin mit anschließendem Erwärmen. Auch ein nach *Majetich et al.*[161] unter Kupfer(I)-Katalyse aus **217** und DCC gebildeter Pseudoharnstoff eliminiert nicht unter Erhitzen zum gewünschten Alken **197**.
Als das reaktivste aller bisher bekannten Dehydratisierungreagenzien gilt das von *Martin*[162] entwickelte, schon bei RT einsetzbare Dialkoxydiphenylsulfuran **219**, doch selbst die Anwendung dieses *Martin*-Sulfurans bei bis zu 60 °C führt zu keiner Reaktion des Edukts **217**.



219

Abbildung 3.58: *Martin*-Sulfuran **219**

Auch durch Umkehr der Reaktionsschritte, d.h. zuerst Versuch der Dehydratisierung und danach Acetalspaltung, gelingt die Synthese von **197** auf diesem Wege nicht.

3.2.3.4 Syntheseweg C

Um im letzten Reaktionschritt die Dehydratisierung durch bessere Konjugation zu erleichtern, soll versucht werden, zuerst die MOA-Gruppe in β-Ketoester **222** einzuführen und dann Phenylacetylen (**195**) an die Ketofunktion von **200** zu addieren, um Hydroxyester **198** zu erhalten (Abbildung 3.59).
Die Synthese von γ-Ketoester **222** gelingt in Anlehnung an *Winkel et al.*[163] in guter Ausbeute durch Reaktion von lithiiertem Essigsäure-methylester (**221**) mit Isobuttersäurechlorid (**220**).

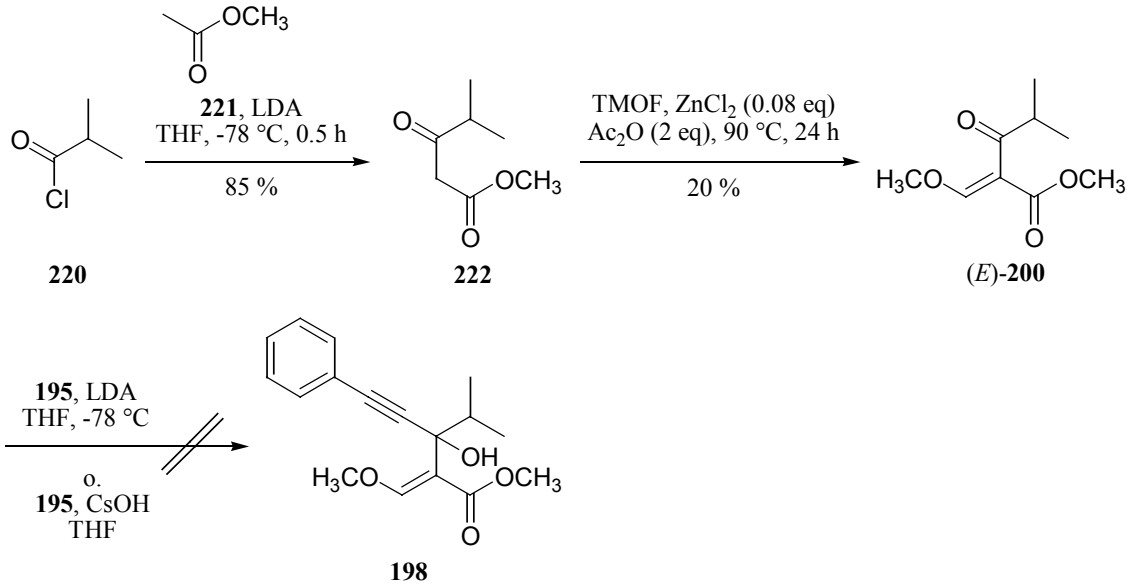
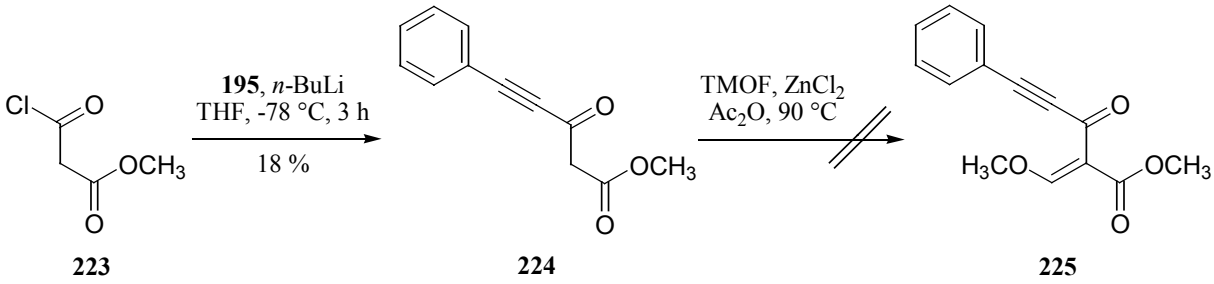


Abbildung 3.59: Versuche zur Synthese von **198**

Die Reaktion von Orthoestern mit aliphatischen β-Ketoestern zur Einführung von α-Alkoxy-methylengruppen ist bereits seit Jahren Standard, wenn auch mit oft mäßigen Ausbeuten.[164,165,166] Durch Umsetzung von β-Ketoester **222** mit Trimethylorthoformiat und einer katalytischen Menge Zinkchlorid in Acetanhydrid erhält man **200** in einem *E*/*Z*-Verhältnis von 1:1. Beide Isomere lassen sich chromatographisch leicht voneinander trennen und durch NOESY-Experimente eindeutig zuordnen. Die Ausbeute an (*E*)-**200** beträgt dabei 20 %.
Die Addition von Phenylacetylen (**195**) an die Ketofunktion von (*E*)-**200** findet jedoch im Anschluß weder nach *Sugai et al.*[167] durch Lithiierung mit LDA statt, noch unter Verwendung von Cäsiumhydroxid nach einer Methode von *Knochel et al.*[168] In beiden Fällen lassen sich nur die Edukte reisolieren, was an der sterischen Abschirmung der Ketofunktion durch die Isopropylgruppe und die Methoxymethyleneinheit liegen mag.

Alternativ soll nun versucht werden, zuerst durch Synthese von Ketoester **224** den Phenylacetylenrest einzubringen und dann die Methoxymethylenierung zu Ketoester **225** durchzuführen, der durch *Wittig*-Reaktion mit Isopropylidentriphenylphosphoran[169,170] in das Zielmolekül **190** überführt werden könnte (Abbildung 3.60).



223 **224** **225**

Abbildung 3.60: Versuche zur Synthese von Ketoester **225**

Um Nebenreaktionen zu unterdrücken erfolgt die Synthese des β-Ketoesters **224** durch langsame Zugabe des C-H-aciden Säurechlorids **223** zu Lithiumphenylacetylid. Trotz vorsichtiger Reaktionsführung liegt die Ausbeute an **224** bei maximal 18 %.
Die anschließende Umsetzung mit TMOF zur gewünschten Verbindung **225** gelingt allerdings nicht, da die Dreifachbindung von **224** unter diesen Bedingungen verschiedene Neben-reaktionen eingeht.

3.2.3.5 Syntheseweg D

In einem weiteren Versuch zur Darstellung der Zielverbindung **190** wird die bisher problematisch zu synthetisierende Isopropylidengruppe bereits durch Einsatz des Dimethylacryl-säureesters **226** als Edukt eingeführt (Abbildung 3.61).
Zunächst wird **226** durch Bromierung und HBr-Eliminierung mit DBU nach *Mori et al.*[148] in den bromierten Dimethylacrylsäureester **201** überführt. Die darauffolgende Palladium-katalysierte *Negishi*-Kupplung dieses Bromids **201** mit dem aus der entsprechenden *Grignard*-Verbindung **227** *in situ* darstellbaren Phenylethinylzinkchlorid[171] zu Ester **228** wurde bereits von *Rossi et al.*[172] beschrieben. Die Ausbeute beträgt hierbei 48 %.
Um zum homologen Ester **190** zu gelangen, muß die Kohlenstoffkette von **228** in einer mehrstufigen Reaktionssequenz um eine Methylengruppe verlängert werden.

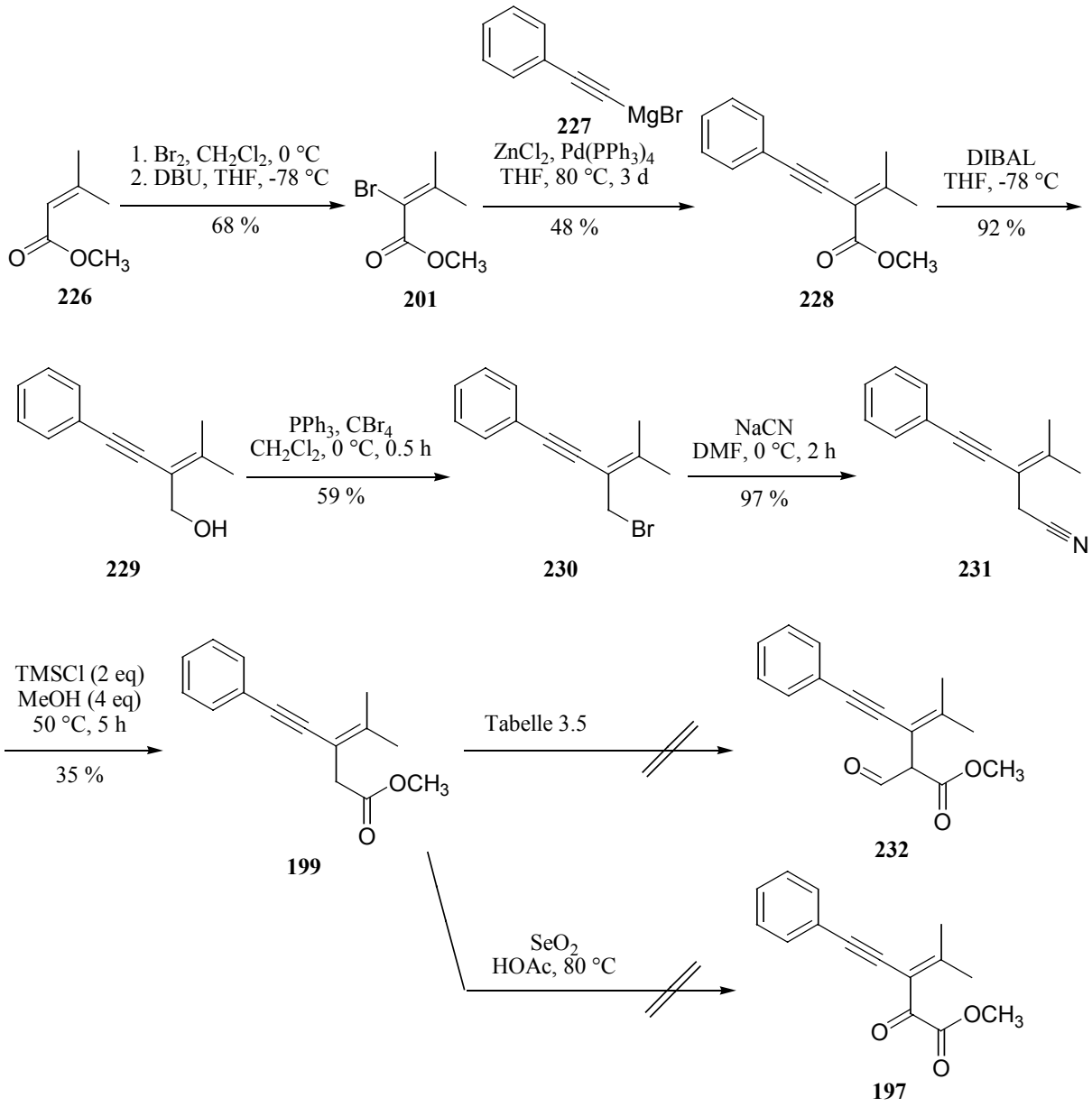


Abbildung 3.61: Darstellung von Ester **199** und Versuche zu dessen Formylierung bzw. α-Oxidation

Zunächst wird Ester **228** mit DIBAL in 92 % Ausbeute zum Alkohol **229** reduziert.[173] Daraufhin wird Alkohol **229** in einer *Appel*-Reaktion in das entsprechende Bromid **230** überführt.[174] Durch S_N2-Reaktion des Bromids **230** mit Natriumcyanid in DMF läßt sich nahezu quantitativ das Nitril **231** erhalten.[175] Die saure Methanolyse des Nitrils **231** zum Ester **199** gelingt durch Einsatz eines Überschusses an Trimethylsilylchlorid in Methanol in 35 % Ausbeute, wobei der benötigte Chlorwasserstoff ohne großen apparativen Aufwand *in situ* erzeugt wird.[176]

Zur anschließenden Formylierung von **199** in α-Stellung wurde die Anwendung verschiedener Methoden untersucht (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Reaktionsbedingungen zu Abbildung 3.61

Reaktionsbedingungen	**Ergebnis**
LDA, HCO_2CH_3 (3 eq), THF, −78 °C, 4 h	Edukt
NaH, HCO_2CH_3 (5 eq), Et_2O, 0 °C, 24 h	Edukt
Na, HCO_2CH_3 (5 eq), THF, 0 °C, 24 h	Edukt
CH_3CO_2CHO, THF, RT, 24 h	Edukt
Bu_3N, HCO_2CH_3 (1.2 eq), $TiCl_4$, TMSCl (0.05 eq), CH_2Cl_2, −78 °C, 4 h	Edukt

Die von *Nakata et al*.[177] bei einer Synthese von Oudemansin A (**8**) angewandte Formylierungsmethode mittels LDA und Ameisensäure-methylester schlägt jedoch ebenso fehl wie die bereits in Kapitel 3.1.4.2 beschriebene und erfolgreiche Methode von *Collignon et al*.[104] mit Natriumhydrid und Ameisensäure-methylester. Auch *Claisen*-Reaktion mit Ameisensäure-methylester und Natrium in THF nach einer Vorschrift von *Büchi et al*.[178] gelingt nicht. Der Einsatz des gemischten Anhydrids von Essigsäure und Ameisensäure als stärkeres Formylierungsmittel scheitert ebenfalls.[179,180] Selbst eine moderne Variante der *Mukayama*-Reaktion nach *Tanabe et al*.[181] unter Verwendung von Titan(IV)chlorid, Tributylamin und einer katalytischen Menge TMSCl führt nicht zu einer Formylierung von Ester **199** zur gewünschten Verbindung **232**.
In allen Fällen kann stets nur das Edukt reisoliert werden. Möglicherweise ist die negative Ladung des durch Deprotonierung von Ester **199** entstehenden Anions zu stark über das Molekül delokalisiert, als daß dieses eine Reaktion mit dem Formylierungsreagenz eingehen könnte.

Als weiterer Ansatz bietet sich an dieser Stelle der Versuch einer Oxidation des Esters **199** in der aktivierten α-Position zu Ketoester **197** an (Abbildung 3.61). Eine vergleichbare Reaktion führten *Coda et al*.[182] unter Erhitzen mit Selen(IV)oxid in Essigsäure durch. Unter diesen Reaktionsbedingungen gelingt die α-Oxidation von **199** jedoch nicht.

3.2.4 Ausblick

Bei großen Dingen genügt es auch, sie gewollt zu haben.

PROPERZ

Tests zur Bestimmung der biologischen Aktivität der Enin-Methoxyacrylate **189** und **190** werden erst im Anschluß an eine gelungene Darstellung von **190** erfolgen können. Für die Synthese von Zielverbindung **190** sind noch weitere Möglichkeiten denkbar.

Die Darstellung von **234** ausgehend von käuflichem Malonsäure-benzylmethylester (**233**) ist bereits literaturbekannt[166] (Abbildung 3.62).

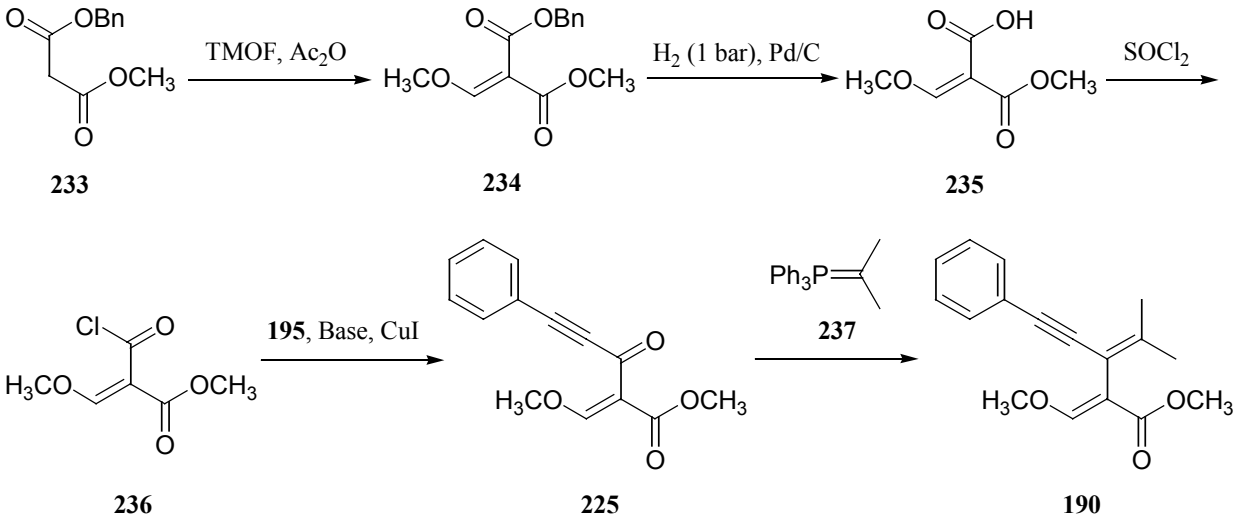


Abbildung 3.62: Darstellung von **190** ausgehend vom unsymmetrischen Malonat **233**

Durch selektive Abspaltung der Benzylgruppe mittels Hydrierung über Palladium/Kohle könnte man Monoester **235** erhalten.[183] Nach Umsetzung zum Säurechlorid **236** wäre die Kupplung mit Phenylacetylen zu Keton **225** möglich, das durch *Wittig*-Reaktion mit Phosphorylid **237** Zielverbindung **190** ergeben könnte.

Eine weiterer Syntheseweg für **190** könnte von Ester **228** ausgehen (Abbildung 3.63).

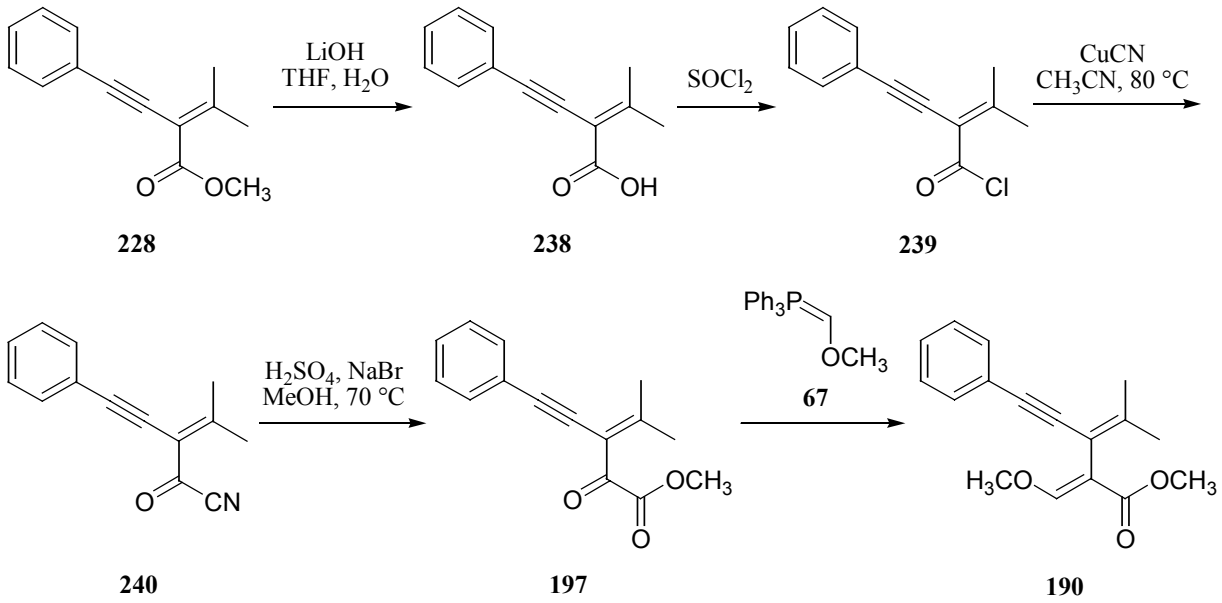


Abbildung 3.63: Darstellung von **190** über Acylcyanid **240**

Nach Hydrolyse des Esters **228** zur Carbonsäure **238** und deren Umsetzung zum Säurechlorid **239** könnte durch Reaktion mit Kupfer(I)cyanid in Acetonitril das Acylcyanid **240** hergestellt werden.[184,185] Durch saure Methanolyse[186] des Acylcyanids **240** sollte Ketoester **197** entstehen, der mit Ylid **67** zum gewünschten Methoxyacrylat **190** umgesetzt werden könnte.

Als vielversprechendste der noch nicht untersuchten Methoden zur Synthese von Zielmolekül **190** erscheint jedoch eine Reaktionsfolge in Anlehnung an Methode B zur allgemeinen Seitenkettensynthese von Strobilurinen (vgl. Abbildung 3.2).[6,41]

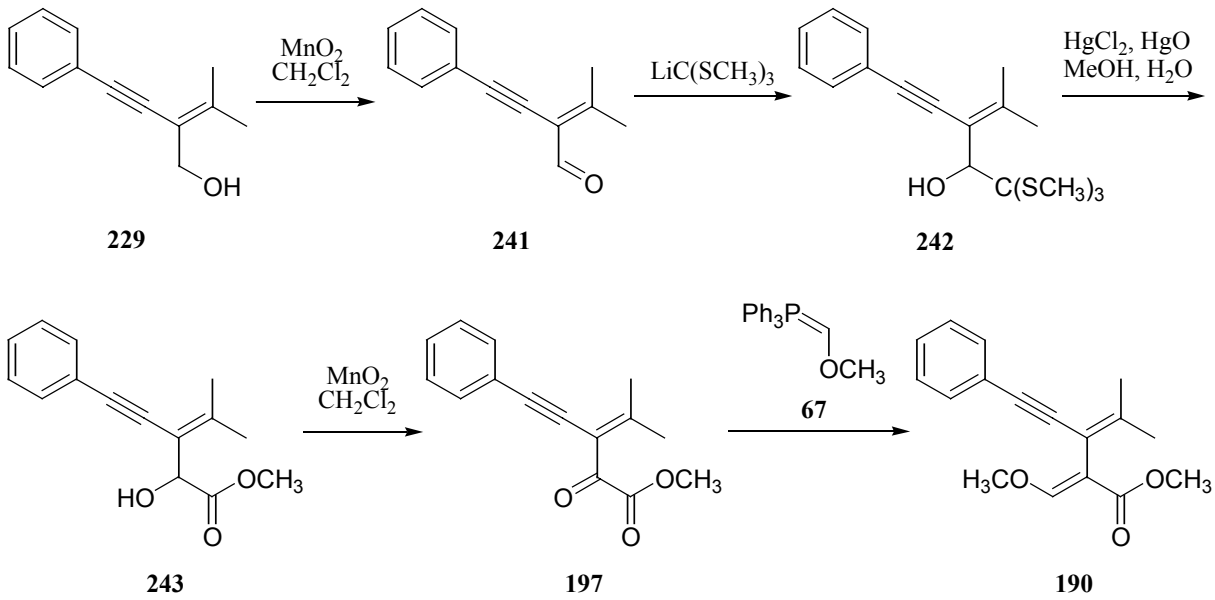


Abbildung 3.64: Darstellung von **190** ausgehend von Alkohol **229**

Ausgangspunkt ist dabei der bereits beschriebene Alkohol **229** (Abbildung 3.64). Oxidation zu Aldehyd **241** und Addition von lithiiertem Trimethylthioorthoformiat sollten Verbindung **242** ergeben. Überführung des Thioorthoesters **242** mit Quecksilber(II) in Methanol und anschließende Oxidation des entstandenen Alkohols **243** sollten zu Ketoester **197** führen, der wiederum mit Phosphorylid **67** zum gewünschten Methoxyacrylat **190** umgesetzt werden könnte.

4 EXPERIMENTELLER TEIL

4.1 Analytik, Chromatographie und allgemeine Arbeitsmethoden

^{1}H-NMR-Spektren

BRUKER ARX 300 (300.13 MHz) und AMX 600 (600.19 MHz). Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm, die der Kopplungskonstanten ^{n}J über n Bindungen in Hz. Das angegebene Lösungsmittel wurde als interner Standard verwendet ($CDCl_3$: 7.26, [D_6]Aceton: 2.04, [D_4]Methanol: 3.35), wenn kein Tetramethylsilan (TMS) zugesetzt wurde. Die Signalmultiplizität wird mit s (Singulett), d (Dublett), dd (Dublett von Dubletts), ddd (Dublett von Dubletts von Dubletts), t (Triplett), q (Quartett), sept (Septett) und m (Multiplett) abgekürzt. Verbreiterte Signale sind mit br gekennzeichnet.

^{13}C-NMR-Spektren

BRUKER ARX 300 (75.5 MHz) und AMX 600 (150.9 MHz). Das angegebene Lösungsmittel wurde als interner Standard verwendet ($CDCl_3$: 77.1, [D_6]Aceton: 29.8, [D_4]Methanol: 49.3), wenn kein Tetramethylsilan (TMS) zugesetzt wurde. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm.

^{31}P-NMR-Spektren

BRUKER ARX 300 (121.5 MHz). Als externer Standard dient 85proz. H_3PO_4 (0.00). Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm.

^{19}F-NMR-Spektren

BRUKER ARX 300 (282.4 MHz). Als Standard dient $CFCl_3$ (0.00). Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm.

2D-NMR-Experimente

BRUKER ARX 300 und AMX 600.

IR-Spektren

PERKIN-ELMER FT 1000 Fourier-Spektrometer und 1420 Infrared Spectrometer. Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ sind in cm^{-1} angegeben. Die Bandenintensitäten werden als stark (s), mittel (m), schwach (w) und breit (br) beschrieben. Die Substanzen wurden als KBr-Pressling oder als Film auf KBr vermessen.

UV/VIS-Spektren

PERKIN-ELMER Lambda 16 Spektrophotometer und HEWLETT PACKARD HP 8452A Diode Array Spectrometer. Die Proben wurden in Quarzglasküvetten bei Raumtemperatur gemessen. Angegeben werden die Wellenlänge λ der Absorptionsmaxima in nm und die dekadischen Logarithmen der Extinktionskoeffizienten ε.

Massenspektren

FINNIGAN MAT 90 und FINNIGAN MAT 95Q. Angegeben werden die Ionisierungsmethode, die Massenzahlen *m/z* und die relativen Intensitäten in %. Bei hochaufgelösten Massen (HR-MS) wird zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des Molekülions angegeben.

Im EI-Modus betrug die Quellentemperatur 200 °C und die Ionisierungsenergie der Elektronen 70 eV. FAB-Proben wurden auf Stahl-Target in *m*-Nitrobenzylalkohol-, Glycerin- oder Thioglycerin-Matrix gelöst und mit einem CS^+-Ionenstrahl (MAT 95Q) oder einer 8 kV Ar-Kanone (MAT 90) ionisiert.

GC/MS-Kopplung

Massenspektrometer FINNIGAN MAT 90 mit EI-Ionenquelle; Gaschromatograph VARIAN GC 3400 mit Kapillarsäule Fused silica DB-5ms, MACHEREY & NAGEL; Länge: 30 m; Innendurchmesser: 0.25 mm; Schichtdicke: 0.25 μm; Trägergas: Helium; Säulenvordruck: 50 kPa; Injektortemperatur: 300 °C; Temperaturprogramm: 2 min isotherm 50 °C, 25 °C/min bis 200 °C, 5 °C/min bis 300 °C, 10 min isotherm bei 300 °C; Injektionsvolumen: 1 μl einer 1proz. Lösung. Zur Bestimmung der Retentionsindices (R_i-Werte) wurde ein Standard-gemisch geradzahliger *n*-Alkane (C_{10}-C_{36}) koinjiziert.[187]

Enantiomerenüberschüsse

Die Bestimmung der ee-Werte wurde indirekt anhand einer GC/MS-Analyse des entsprechenden Derivates mit (*R*)-MTPA-Chlorid und Computervergleich der erhaltenen Peakflächen bzw. anhand der Integrale der entsprechenden ^{1}H-NMR-Spektren durchgeführt.

Schmelzpunkte

BÜCHI SMP 535 und B-540, sowie REICHERT Thermovar Mikroheiztisch. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der LMU München durchgeführt. Kohlenstoff und Wasserstoff wurden mit einem Analysenautomaten der Firma HERAEUS bestimmt.

Einkristall-Röntgenstrukturanalysen

Diffraktometer Siemens SMART Area-Detector. Die Röntgenstrukturanalysen wurden im Arbeitskreis Westerhausen des Instituts für Anorganische Chemie der Universität München durchgeführt. Zur Messung wurden die Kristalle in Perfluorpolyether-Öl fixiert.

Optische Aktivitäten

PERKIN-ELMER Polarimeter 241. Als Lichtquelle diente eine Natriumdampflampe. Die Probenkonzentration c ist in g/100 ml angegeben.

Analytische Dünnschichtchromatographie

DC-Aluminiumfolien (Kieselgel 60 F_{254}) der Firma MERCK. Zur Detektion der Banden diente je nach Erfordernis UV-Licht der Wellenlänge 254 bzw. 366 nm. Angegeben werden die R_f-Werte und das entsprechende Laufmittel.

Säulenchromatographie

Kieselgel 60 Korngröße 0.040–0.063 mm der Firma MERCK. Es wurde in Anlehnung an Lit.[188] unter Druck gearbeitet (Flash-Chromatographie). Die Eluenten werden angegeben.

Ozongenerator

FISCHER Ozon 500. Verwendet wurde eine Stromstärke 0.3 A und ein Druck von 0.3 bar.

Allgemeine Arbeitsmethoden

Es wurde nach den für ein präparativ organisch chemisches Laboratorium üblichen Methoden gearbeitet. Für alle feuchtigkeitssensitiven Reaktionen (Verwendung von abs. Lösungsmitteln und/oder metallorganischen Reagenzien) wurden im Vakuum mit einem Heißluftfön ausgeheizte und mit Argon befüllte Glasapparaturen verwendet.

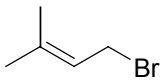
Reagenzien und Lösungsmittel

Die Reagenzien wurden von den Firmen ACROS, ALDRICH, FLUKA, MERCK und SIGMA bezogen. Die abs. Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden getrocknet. Lösungsmittel für Extraktion und Chromatographie wurden durch Destillation gereinigt.

4.2 Strobilurine

4.2.1 Synthesen zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Strobilurin G (15)

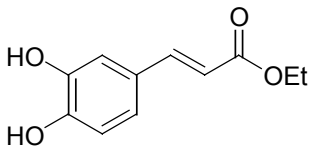
4.2.1.1 1-Brom-3-methyl-2-buten (73)



Unter Argon werden 50.0 ml (500 mmol) 3-Methyl-2-buten-1-ol in 100 ml *n*-Pentan gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Daraufhin werden über ein Septum innerhalb von 10 min 16.0 ml (166 mmol) Phosphortribromid langsam zugetropft. Die Lösung färbt sich braun und es bilden sich zwei Phasen aus. Nach 15 min Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von 20.0 ml Methanol abgebrochen und die wässrige Phase im Scheidetrichter abgetrennt. Die organische Phase wird durch Celite und Magnesiumsulfat filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute:	60.5 g (410 mmol, 81 %, Lit.[46] 85 %), farblose Flüssigkeit.
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 2975 (s), 2925 (s), 2855 (m), 2725 (w), 1665 (s), 1445 (s), 1375 (s), 1225 (m), 1200 (s), 1142 (w), 1103 (m), 1013 (m), 978 (w), 923 (w), 892 (w), 840 (s), 763 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.73 (d, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 1.78 (d, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 4.01 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2 H), 5.52 (tsept, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 17.6, 29.8, 34.7, 120.9, 140.2.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 151 (70) [M^++H, ^{81}Br], 149 (71) [M^++H, ^{79}Br], 69 (100).
C_5H_9Br	(149.03)

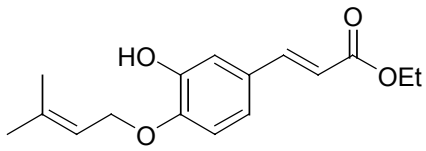
4.2.1.2 Kaffeesäure-ethylester (72)



13.2 ml (180 mmol) Thionylchlorid werden unter Eiskühlung in 180 ml abs. Ethanol gelöst und nach 5 min mit 10.8 g (60.0 mmol) Kaffeesäure (**71**) versetzt. Die Eiskühlung wird entfernt, und man läßt über Nacht bei RT rühren. Nach Zugabe von 300 ml Wasser wird anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt Reinigung durch Umkristallisieren aus 500 ml Wasser.

Ausbeute:	10.9 g (52.2 mmol, 87 %, Lit.[45] 87 %), beige Kristalle.
Schmp.:	149 °C (Lit.[189] 149–150 °C)
R_f-Wert:	0.46 (Methanol/Chloroform 1:10)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 3437 (s), 3188 (br), 2983 (m), 2904 (w), 1870 (w), 1660 (s), 1631 (m), 1610 (m), 1600 (m), 1532 (w), 1524 (w), 1478 (w), 1454 (s), 1403 (m), 1385 (m), 1353 (m), 1307 (s), 1294 (s), 1283 (s), 1221 (s), 1175 (m), 1120 (m), 1052 (m), 974 (m), 936 (w), 853 (m), 818 (m), 802 (w), 784 (w), 725 (w), 680 (w), 592 (w), 575 (w), 526 (w), 461 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, [D$_6$]Aceton) δ = 1.26 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H), 4.17 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H), 6.26 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 6.85 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H), 7.04 (dd, ^3J = 8.2, ^4J = 1.9 Hz, 1 H), 7.15 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H, OH), 8.48 (s, 1 H, OH).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, [D$_6$]Aceton) δ = 13.4, 59.3, 113.9, 114.5, 115.1, 121.2, 126.4, 144.3, 145.1, 147.5, 166.2.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 208 (100) [M^+], 180 (18), 163 (86), 145 (14), 136 (23).
EA:	ber.: C 63.45 H 5.81 gef.: C 63.35 H 5.86
$C_{12}H_{14}O_3$	(208.21)

4.2.1.3 3-[3-Hydroxy-4-(3-methyl-2-butenyloxy)phenyl]acrylsäure-ethylester (74)



10.4 g (50.0 mmol) Kaffeesäure-ethylester (**72**) werden in 150 ml DMF gelöst, auf 0 °C gekühlt und unter Argon mit 6.00 ml (50.0 mmol) 3,3-Dimethylallylbromid (**73**) und 6.91 g (50.0 mmol) K_2CO_3 versetzt. Man läßt über Nacht auf RT auftauen, säuert mit 2N HCl an und extrahiert dreimal mit Essigester. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1. Danach wird aus Essigester/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 8.79 g (31.8 mmol, 64 %, Lit.[45] 40 %), farblose Kristalle.

Schmp.: 79 °C (Lit.[45] 79 °C)

R_f-Wert: 0.65 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ = 3405 (br), 3063 (w), 3026 (w), 2994 (m), 2981 (m), 2939 (w), 2913 (w), 1697 (s), 1634 (s), 1610 (s), 1580 (m), 1510 (s), 1460 (m), 1388 (m), 1373 (m), 1317 (s), 1286 (s), 1268 (s), 1231 (m), 1187 (s), 1161 (m), 1131 (s), 1038 (w), 996 (s), 979 (s), 924 (w), 856 (m), 806 (m), 784 (w), 758 (w), 718 (w), 633 (w), 612 (w), 579 cm^{-1} (m).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.32 (t, ^3J = 7.2, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 4.24 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H), 4.60 (d, ^3J = 6.8 Hz, 2 H), 5.47 (tsept, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H), 5.76 (s, 1 H, OH), 6.27 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 6.83 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H), 6.99 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.13 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H).

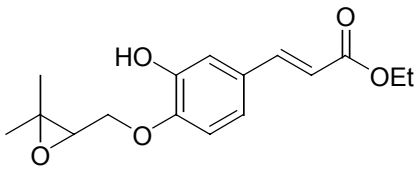
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 18.3, 25.9, 60.4, 65.8, 111.7, 113.0, 116.3, 118.8, 121.7, 128.0, 139.5, 144.6, 146.2, 147.9, 167.4.

MS: (EI) *m/z* (%) = 276 (4) [M^+], 208 (100), 180 (15), 163 (44), 136 (14), 69 (37).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 276.1362, gef. 276.1364

$C_{16}H_{20}O_4$ (276.33)

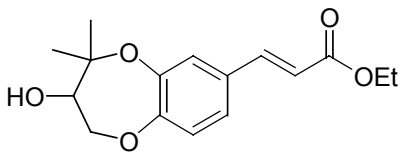
4.2.1.4 3-[4-(3,3-Dimethyloxiranylmethoxy)-3-hydroxyphenyl]acrylsäure-ethylester (75)



11.1 g (40.0 mmol) 3-[3-Hydroxy-4-(3-methyl-2-butenyl-oxy)phenyl]acrylsäure-ethylester (**74**) werden in 120 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung mit 10.4 g (60.0 mmol) 75proz. *m*CPBA versetzt. Nach 6 h Rühren wird die entstandene weiße Suspension i. Vak. eingeengt, in Essigester aufgenommen und je zweimal mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1. Anschließend wird aus Essigester/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute:	11.3 g (38.6 mmol, 96 %, Lit.[45] 92 %), farbloser Feststoff.
Schmp.:	74 °C (Lit.[45] 74 °C)
R_f-Wert:	0.24 (Petrolether/Essigester 3:1)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 3422 (br), 2986 (m), 2960 (m), 2928 (m), 1699 (s), 1635 (s), 1612 (s), 1582 (s), 1513 (s), 1450 (m), 1373 (m), 1314 (s), 1288 (s), 1268 (s), 1186 (s), 1162 (s), 1127 (s), 1044 (m), 1018 (m), 982 (m), 862 (m), 838 (w), 802 (m), 611 (w), 578 (w), 556 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.32 (t, ^3J = 7.1, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 3.16 (dd, ^3J = 6.3 Hz, ^3J = 3.9 Hz, 1 H), 4.11 (dd, ^2J = 11.2 Hz, ^3J = 6.3 Hz, 1 H), 4.25 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H), 4.33 (dd, ^2J = 11.2 Hz, ^3J = 3.9 Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H, OH), 6.28 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 6.88 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1 H), 7.02 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 19.1, 24.7, 58.6, 60.5, 61.1, 68.5, 112.2, 113.7, 116.8, 121.6, 128.9, 144.3, 146.2, 147.5, 167.3.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 222 (100) [M^+], 247 (18), 208 (71),180 (12), 163 (25), 85 (71), 57 (13).
HR-EI-MS:	für [M^+] ber. 292.1311, gef. 292.1304
$C_{16}H_{20}O_5$	(292.33)

4.2.1.5 3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-acrylsäure-ethylester (76)



2.93 g (5.00 mmol) Lanthan(III)triflat werden in 20.0 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 5.85 g (20.0 mmol) 3-[4-(3,3-Dimethyloxiranylmethoxy)-3-hydroxyphenyl]acrylsäure-ethylester (**75**), gelöst in 100 ml Methylenchlorid, versetzt. Anschließend werden 18.0 ml (1.00 mol) Wasser zugegeben. Man läßt 7 d bei RT rühren und gießt dann das Reaktionsgemisch in 50 ml $NaHCO_3$-Lösung. Der sich bildende Niederschlag wird mit 2N HCl aufgelöst und die wässrige Phase zweimal mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das erhaltene Öl säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1 aufgereinigt.

Ausbeute: 1.15 g (3.92 mmol, 20 %), farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.24 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3464 (br), 2979 (s), 2937 (m), 2905 (m), 1709 (s), 1636 (s), 1604 (m), 1572 (m), 1503 (s), 1455 (m), 1423 (m), 1368 (s), 1321 (s), 1265 (s), 1178 (s), 1159 (s), 1116 (s), 1096 (s), 1067 (s), 1034 (s), 983 (s), 906 (m), 827 (m), 813 (m), 733 (m), 677 (w), 646 (w), 593 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.24 (s, 3 H), 1.33 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 2.85 (d, ^3J = 10.8 Hz, 1 H, OH), 3.62 (dd, ^3J = 4.2 Hz, ^3J = 1.3 Hz, 1 H), 4.14 (dd, ^2J = 12.6 Hz, ^3J = 1.3 Hz, 1 H), 4.19 (dd, ^2J = 12.6 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1 H), 4.25 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H), 6.32 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H), 7.13–7.18 (m, 2 H), 7.57 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H).

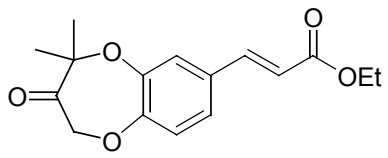
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 24.3, 25.3, 60.53, 71.1, 75.4, 80.7, 117.7, 121.0, 123.7, 124.7, 131.1, 143.6, 148.0, 153.9, 167.1.

MS: (EI) *m/z* (%) = 292 (100) [M^+], 248 (30), 247 (17), 234 (12), 233 (34), 208 (81), 205 (12), 180 (18), 163 (36) 147 (11), 136 (17), 134 (10).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 292.1311, gef. 292.1302

$C_{16}H_{20}O_5$ (292.33)

4.2.1.6 3-(4,4-Dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)acrylsäure-ethylester (77)



Zu einer Lösung von 0.39 g (1.80 mmol) PCC in 3.00 ml Methylenchlorid gibt man bei RT eine Lösung von 0.34 g (1.17 mmol) 3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo-[b][1,4]dioxepin-7-yl)acrylsäure-ethylester (**76**) in 5.00 ml Methylenchlorid. Nach 24 h Rühren versetzt man mit 20.0 ml Diethylether, filtriert den entstandenen schwarzen Niederschlag ab, wäscht mit Ether nach und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Die Reinigung des Produkts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1. Anschließend wird aus Petrolether/Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 0.20 g (0.69 mmol, 59 %), farblose Kristalle.

Schmp.: 78 °C

R_f-Wert: 0.75 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ = 3437 (m), 3058 (w), 2987 (m), 2941 (w), 2903 (w), 1727 (s), 1718 (s), 1634 (s), 1606 (w), 1576 (m), 1504 (s), 1465 (w), 1431 (w), 1383 (w), 1365 (w), 1348 (w), 1298 (m), 1283 (vs), 1266 (s), 1165 (s), 1130 (w), 1114 (w), 1032 (m), 998 (m), 945 (w), 918 (w), 908 (w), 859 (w), 848 (w), 820 (m), 799 (w), 777 (w), 756 (w), 706 (w), 652 (w), 598 (w), 575 (w), 538 (w), 479 (w), 423 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.32 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.49 (s, 6 H), 4.24 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 6.31 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H), 7.15 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.56 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 24.6, 60.5, 74.7, 87.8, 117.6, 120.2, 123.0, 124.3, 130.2, 143.3, 144.7, 150.1, 167.0, 207.1.

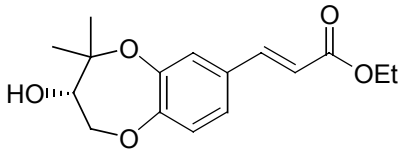
MS: (EI) *m/z* (%) = 290 (82) [M^+], 262 (85), 245 (18), 219 (100), 207 (34), 179 (22), 161 (14), 133 (12), 89 (5), 69 (11), 55 (11).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 290.1154, gef. 290.1130

EA: ber.: C 66.20 H 6.25
gef.: C 66.16 H 6.19

$C_{16}H_{18}O_5$ (290.31)

4.2.1.7 (*S*)-3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-acrylsäure-ethylester [(*S*)-76]



Bei RT werden 0.70 ml (0.09 mmol) einer 0.13M Lösung von (*R*)-1-Methyl-3,3-diphenyltetrahydro-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborolidin [(*R*)-**78**] in Toluol vorgelegt, in 2.00 ml THF gelöst und mit 0.16 ml (1.69 mmol) Boran-Dimethylsulfid-Addukt versetzt. Nach 5 min wird eine Lösung von 0.83 g (2.86 mmol) 3-(4,4-Dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-acrylsäure-ethylester (**77**) in 10.0 ml THF über 10 min zugetropft. Nach weiteren 15 min Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1.

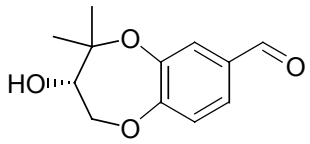
Ausbeute: 0.60 g (2.06 mmol, 72 %), farbloses Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +26.4$ (c = 1, $CDCl_3$).

ee: 78 %

Spektroskopische Daten siehe Kapitel 4.2.1.5.

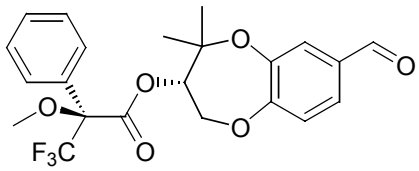
4.2.1.8 (*S*)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-carbaldehyd [(*S*)-70]



14.0 mg (48.0 μmol) (*S*)-3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)acrylsäure-ethylester [(*S*)-**76**] werden in 10.0 ml abs. Methylenchlorid gelöst und auf –78 °C gekühlt. Daraufhin wird mittels Quickfit und eingesetzter Pipettenspitze 30 min lang Ozon durch die Lösung geleitet und das Reaktionsgefäß anschließend mit Sauerstoff gespült. Dann wird mit 1.00 ml Dimethylsulfid versetzt und die Kühlung entfernt. Nach Erwärmen der Lösung auf RT wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1 gereinigt.

Ausbeute:	0.01 g (45.0 μmol, 94 %), farbloses Öl.
R_f-Wert:	0.57 (Petrolether/Essigester 1:1)
GC/MS R_i-Wert:	1910
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = +39.7$ (c = 1, $CDCl_3$)
ee:	78 %
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3444 (br), 3063 (w), 2978 (s), 2938 (s), 2732 (m), 1694 (s), 1600 (s), 1584 (s), 1502 (s), 1430 (s), 1392 (s), 1370 (s), 1278 (s), 1154 (s), 1099 (s), 1066 (s), 1019 (s), 986 (s), 940 (m), 904 (m), 848 (m), 830 (m), 784 (m), 734 (m), 678 (m), 612 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.27 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 3.65–3.71 (m, 1 H), 4.20 (dd, ^2J = 12.6 Hz, ^3J = 1.7 Hz, 1 H), 4.23 (dd, ^2J = 12.6 Hz, ^3J = 4.1 Hz, 1 H), 4.56 (s, 1 H, OH), 7.12 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H), 7.50 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 24.6, 25.0, 71.4, 75.3, 81.2, 121.2, 124.5, 125.4, 133.1, 148.2, 157.5, 190.8.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 222 (100) [M^+], 178 (27), 164 (20), 163 (63), 152 (9), 149 (24), 138 (67),137 (46), 123 (11), 85 (12), 71 (19), 43 (18), 41 (10).
HR-EI-MS:	für [M^+] ber. 222.0892, gef. 292.0895
$C_{12}H_{14}O_4$	(222.24)

4.2.1.9 (2*S*,3*S*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropansäure-8-formyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-3-yl-ester [(*S*,*S*)-86]



Eine Suspension von 56.0 mg (0.25 mmol) (*S*)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehyd (*S*)-(**70**), 63.0 mg (0.25 mmol) (*R*)-MTPA-Chlorid, 74.0 mg (0.15 mmol) Scandium(III)triflat und 36.0 mg (0.30 mmol) DMAP in 5.00 ml abs. Methylenchlorid wird in einem Eis-Salz-Bad auf −8 °C gekühlt. Nach 30 min versetzt man mit 0.03 ml (0.38 mmol) Pyridin, läßt weitere 30 min rühren und anschließend auf RT auftauen. Nach 2 h filtriert man ab, wäscht das Filtrat je zweimal mit 2N HCl, $NaHCO_3$-Lösung und Wasser, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1.

Ausbeute: 27.0 mg (0.06 mmol, 25 %), farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.57 (Petrolether/Essigester 3:1)

GC/MS R_i-Wert: 2659

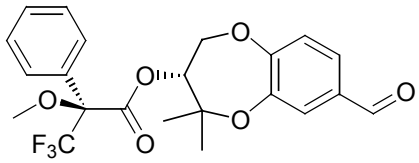
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.30 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 3.50 (m, 3 H), 4.27 (dd, ^2J = 12.9 Hz, ^3J = 5.3 Hz, 1 H), 4.53 (dd, ^2J = 12.9 Hz, ^3J = 2.8 Hz, 1 H), 4.57 (dd, ^2J = 13.2 Hz, ^3J = 2.5 Hz, 1 H), 5.24 (dd, ^3J = 5.3 Hz, ^3J = 2.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H), 7.38 (m, 5 H), 7.45 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.49 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 9.84 (s, 1 H).

MS: (EI) *m/z* (%) = 438 (29) [M^+], 205 (30), 204 (39), 189 (100), 163 (16), 149 (25), 119 (8), 105 (11).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 438.1290, gef. 438.1304

$C_{22}H_{21}F_3O_6$ (438.40)

4.2.1.10 (2*S*,3*R*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropansäure-8-formyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-3-yl-ester [(*S*,*R*)-86]



Eine Suspension von 77.0 mg (0.35 mmol) (*R*)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehyd (*R*)-(**70**), 88.0 mg (0.35 mmol) (*R*)-MTPA-Chlorid, 98.0 mg (0.20 mmol) Scandium(III)triflat und 36.0 mg (0.40 mmol) DMAP in 5.00 ml abs. Methylenchlorid wird in einem Eis-Salz-Bad auf −8 °C gekühlt. Nach 30 min versetzt man mit 0.04 ml (0.51 mmol) Pyridin, läßt weitere 30 min rühren und anschließend auf RT auftauen. Nach 2 h filtriert man ab, wäscht das Filtrat je zweimal mit 2N HCl, $NaHCO_3$-Lösung und Wasser, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1.

Ausbeute: 46.0 mg (0.10 mmol, 30 %), farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.57 (Petrolether/Essigester 3:1)

GC/MS R_i-Wert: 2652

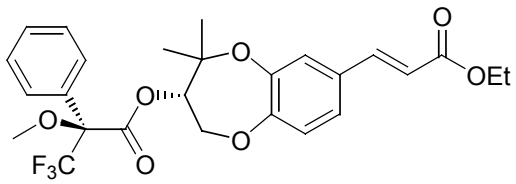
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.20 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 3.59 (m, 3 H), 4.38 (dd, ^2J = 13.2 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1 H), 4.57 (dd, ^2J = 13.2 Hz, ^3J = 2.5 Hz, 1 H), 5.22 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^3J = 2.5 Hz, 1 H), 7.03 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H), 7.39–7.58 (m, 5 H), 7.45 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 9.85 (s, 1 H).

MS: (EI) *m/z* (%) = 438 (29) [M^+], 205 (30), 204 (39), 189 (100), 163 (16), 149 (25), 119 (8), 105 (11).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 438.1290, gef. 438.1304

$C_{22}H_{21}F_3O_6$ (438.40)

4.2.1.11 (2*S*,3*S*)-3-[4,4-Dimethyl-3-(3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propionyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-yl]-acrylsäure-ethylester [(*S*,*S*)-90]



260 mg (0.89 mmol) (*S*)-3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-yl)acrylsäure-ethylester [(*S*)-**76**] werden unter Argon in 20.0 ml Methylenchlorid gelöst und mit 262 mg (0.534 mmol) Scandium(III)triflat und 130 mg (1.07 mmol) DMAP versetzt. Die Suspension wird mit einer Eis-Salz-Bad auf −8 °C gekühlt. Anschließend werden 337 mg (1.34 mmol) (*R*)-MTPA-Chlorid und 107 mg (1.34 mmol) Pyridin zugegeben. Nach 30 min wird das Eisbad entfernt und man läßt noch 20 h weiterrühren. Die Suspension wird filtriert, der Rückstand zweimal mit Essigester extrahiert und mit dem Filtrat vereinigt. Die organische Phase wird danach je zweimal mit verdünnter HCl, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und mit Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösemittel i. Vak. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 4:1 aufgereinigt.

Ausbeute: 0.36 g (0.71 mmol, 80 %), farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.77 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 2984 (m), 2952 (m), 2851 (w), 1749 (s), 1711 (s), 1638 (s), 1605 (w), 1574 (m), 1504 (s), 1452 (m), 1423 (m), 1393 (m), 1371 (m), 1321 (m), 1265 (s), 1174 (s), 1120 (s), 1083 (m), 1054 (m), 1020 (m), 864 (w), 829 (w), 790 (w), 766 (w), 722 (w), 645 (w), 599 (w), 512 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.13 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.50 (q, $^5J_{FH}$ = 1 Hz, 3 H), 3.95 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H), 4.00 (dd, ^2J = 12.9 Hz, ^3J = 5.6 Hz, 1 H), 4.23 (dd, ^2J = 12.9 Hz, ^3J = 2.7 Hz, 1 H), 5.01 (dd, ^3J = 5.8 Hz, ^3J = 2.7 Hz, 1 H), 6.30 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05–7.20 und 7.35–7.48 (m, 7 H), 7.55 (d, ^2J = 16.0 Hz, 1 H).

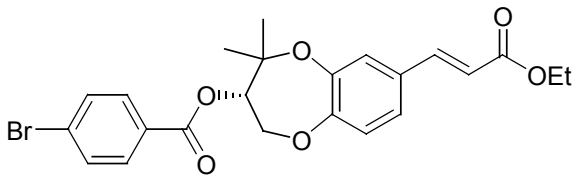
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 22.9, 27.3, 55.4, 60.5, 68.6, 78.5, 79.8, 117.5, 121.1, 123.4, 124.6, 127.3, 127.6, 128.6 (2 C), 128.7 (2 C), 129.9, 130.5, 131.0, 131.3, 143.5, 146.4, 152.5, 167.1.

MS: (EI) *m/z* (%) = 508 (85) [M^+], 463 (4), 301 (4), 274 (22), 233 (10), 219 (15), 189 (100), 163 (8), 119 (7), 105 (18), 77 (14), 44 (11).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 508.1709, gef. 508.1704

$C_{26}H_{27}O_7F_3$ (508.48)

4.2.1.12 (*S*)-4-Brom-benzoesäure 8-(2-ethoxycarbonyl-vinyl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-3-yl-ester [(*S*)-91]



260 mg (0.89 mmol) (*S*)-3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-yl)acrylsäure-ethylester [(*S*)-**76**] werden in 20.0 ml Methylenchlorid gelöst und mit 263 mg (0.53 mmol) Scandium(III)triflat und 131 mg (1.07 mmol) DMAP versetzt. Die Suspension wird mit einer Eis-Salz-Bad auf −8 °C gekühlt. Anschließend werden 294 mg (1.34 mmol) *p*-Brombenzoesäurechlorid und 107 mg (1.34 mmol) Pyridin zugegeben. Nach 30 min wird die Kühlung entfernt, nach 20 h gibt man weitere 36.0 mg (0.45 mmol) Pyridin und 98.0 mg (0.45 mmol) *p*-Brombenzoesäurechlorid zu und läßt noch 1 h weiterrühren. Die Suspension wird filtriert, der Rückstand je zweimal mit Essigester gewaschen und mit dem Filtrat vereinigt. Die organische Phase wird noch je zweimal mit verdünnter HCl, verdünnter NaOH und Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1 gereinigt.

Ausbeute: 0.27 g (0.57 mmol, 64 %), farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.67 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3430 (w), 3065 (w), 2983 (s), 1715 (s), 1634 (s), 1590 (s), 1574 (s), 1504 (s), 1485 (s), 1463 (m), 1424 (s), 1398 (s), 1370 (s), 1260 (s), 1174 (s), 1115 (s), 1062 (s), 1012 (s), 983 (s), 945 (m), 848 (m), 827 (m), 799 (m), 756 (s), 683 (w), 646 (w), 626 (w), 599 (w), 536 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.33 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.45 (s, 6 H), 4.25 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H), 4.32 (dd, ^2J = 12.9 Hz, ^3J = 5.1 Hz, 1 H), 4.33 (dd, ^2J = 12.9 Hz, ^3J = 5.8 Hz, 1 H), 4.46 (dd, ^2J = 12.9 Hz, ^3J = 2.7 Hz, 1 H), 5.28 (dd, ^3J = 5.8 Hz, ^3J = 2.7 Hz, 1 H), 6.33 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 6.95 (d, ^3J = 8.9 Hz, 1 H), 7.16 (dd, ^3J = 8.9 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 7.59 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2 H), 7.92 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H).

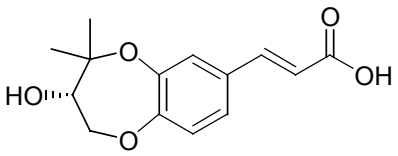
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 23.9, 26.8, 60.5, 69.3, 76.9, 80.3, 117.5, 121.2, 123.4, 124.6, 128.5, 128.8, 130.5, 131.4 (2 C), 132.0 (2 C), 143.6, 146.7, 152.9, 165.0, 167.1.

MS: (EI) *m/z* (%) = 476 (34) [M^++H], 431 (2), 274 (28), 259 (9), 233 (13), 219 (9), 185 (100), 155 (12), 134 (3), 104 (10), 76 (8), 68 (8), 41 (7).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 474.0678, gef. 474.0661

$C_{23}H_{23}O_6Br$ (475.33)

4.2.1.13 (*S*)-3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-yl)-acrylsäure [(*S*)-93]



0.35 g (1.21 mmol) (*S*)-3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-yl)acrylsäure-ethylester [(*S*)-**76**] 3.00 ml Ethanol und 12.0 ml 6N NaOH werden 2.5 h unter Rückfluß auf 80 °C erhitzt. Danach läßt man abkühlen und säuert mit 2N HCl an. Anschließend wird mit Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Essigester/Petrolether.

Ausbeute: 0.29 g (1.08 mmol, 89 %), farbloser Feststoff

Smp: 162 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ = 3376 (br), 2984 (m), 2937 (w), 1686 (s), 1625 (s), 1511 (s), 1440 (m), 1373 (m), 1267 (s), 1199 (m), 1169 (w), 1133 (m), 1082 (w), 1036 (m),

1004 (m), 981 (m), 938 (br), 900 (w), 854 (m), 806 (m), 658 (w), 616 (w), 573 (w), 520 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, [D_6]Aceton) δ = 1.32 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 2.80 (br, 1 H, OH), 3.78 (dd, ^3J = 4.8 Hz, ^3J = 1.6 Hz, 1 H), 4.10 (dd, ^2J = 12.5 Hz, ^3J = 1.6 Hz, 1 H), 4.22 (dd, ^2J = 12.5 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1 H), 6.33 (d,^3J = 16.0 Hz, 1 H), 7.06–7.18 (m, 2 H), 7.19 (d,^3J = 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (d,^3J = 16.0 Hz, 1 H).

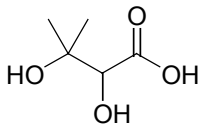
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, [D_6]Aceton) δ = 27.1, 27.4, 69.1, 80.5, 82.1, 114.2, 115.1, 117.0, 122.2, 129.4, 145.6, 148.1, 149.7, 170.5.

MS: (EI) m/z (%) = 264 (78) [M^+], 247 (18), 191 (14), 180 (100), 179 (11), 163 (8), 147 (11), 136 (3), 85 (33), 71 (10), 59 (17), 43 (19).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 264.0998, gef. 264.1008

$C_{14}H_{16}O_5$ (264.27)

4.2.1.14 *rac*-2,3-Dihydroxy-isovaleriansäure (97)



20.0 g (200 mmol) 3,3-Dimethylacrylsäure (**98**) und 32.0 g (570 mmol) KOH werden in 750 ml Wasser gelöst. Zu der Lösung gibt man bei 0 °C portionsweise innerhalb von 5 min 32.0 g (203 mmol) $KMnO_4$ hinzu. Nach 15 min Rühren werden 50.0 g (400 mmol) Na_2SO_3 zugegeben, vom entstandenen MnO_2 abgenutscht und die Lösung eingeengt. Der pH-Wert wird mit 6N H_2SO_4 auf 2 eingestellt. Das Gemisch wird mit Benzol extrahiert um Reste des Edukts zu entfernen. Anschließend wird zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 6.18 g (46.1 mmol, 23 %, Lit.[81] 48 %), farbloses Öl.

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3402 (br), 2981 (w), 1732 (s), 1379 (m), 1208 (br), 1292 (m), 972 (w), 933 (w), 894 (w), 833 (w), 758 (m), 712 (m), 593 cm^{-1} (w).

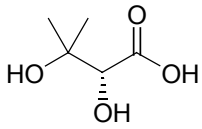
^{1}H-NMR: (300 MHz; [D_4]Methanol) δ = 1.29 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 3.96 (s, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz; [D_4]Methanol) δ = 26.0, 26.1, 73.2, 78.8, 176.3.

MS: (EI) m/z (%)= 135 (3) [M^++H], 117 (13), 99 (13), 85 (17), 83 (19), 73 (16), 59 (100), 43 (26), 41 (11).

$C_5H_{10}O_4$ (134.13)

4.2.1.15 (*R*)-2,3-Dihydroxy-isovaleriansäure [(*R*)-98]



In einem 100 ml Rundkolben werden 2.00 g (14.9 mmol) *rac*-2,3-Dihydroxy-isovaleriansäure (**97**), 5.00 g (15.4 mmol) Chinin und 35.0 ml Ethanol so lange auf 90 °C erhitzt, bis sich das Chinin vollständig gelöst hat. Nach Abkühlung der Lösung wird diese über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Das (*R*)-(−)-Diastereomer fällt als weißer Niederschlag aus, wird von der Lösung abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Das *S*-(+)-Enantiomer erhält man, wenn man die Lösung mehrere Tage im Kühlschrank stehen läßt. Es fällt wieder ein weißer Niederschlag aus, der umkristallisiert wird. Die Umkristallisation wird noch zweimal wiederholt.

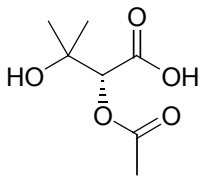
Zur Chininabspaltung werden 2.00 g des (*R*)-(−)-Enantiomers 1 h lang mit wässriger Na_2CO_3-Lösung behandelt; Reste des Chinins werden mit Chloroform extrahiert. Die wässrige Lösung wird eingeengt, mit 2N HCl angesäuert, wieder mit Chloroform extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 0.57 g (4.22 mmol, 28 %, Lit.[83] 50 %), gelbliches Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -12.2$ (c = 2, 0.1N HCl, Lit.[81,82] −12.5, c = 2, 0.1N HCl)

Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 4.2.1.14.

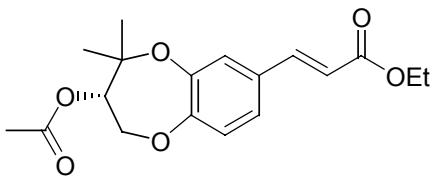
4.2.1.16 (*R*)-2-Acetoxy-3-hydroxy-isovaleriansäure [(*R*)-99]



0.44 g (3.26 mmol) (*R*)-2,3-Dihydroxy-iso-valeriansäure (*R*)-(**97**), 0.79 ml (9.78 mmol) Pyridin und 0.62 ml (6.52 mmol) Acetanhydrid werden bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wird anschließend durch Zugabe von 1.00 ml Ethanol abgebrochen. Man nimmt in $CHCl_3$ auf, wäscht zweimal mit gesättigter Na_2CO_3-Lösung, einmal mit 2N HCl und einmal mit Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute:	0.54 g (3.06 mmol, 94 %), farbloses Öl.
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 2994 (w), 2948 (w), 1748 (s), 1434 (w), 1374 (s), 1238 (br), 1141 (w), 1075 (m), 1023 (m), 961 (w), 904 (w), 810 (w), 723 (m), 647 (w), 607 (w), 560 (w), 494 (w), 465 (w), 423 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz; [D_4]Methanol) δ = 1.45 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 5.37 (s, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz; [D_4]Methanol) δ = 22.4, 23.9, 24.0, 76.8, 81.5, 171.2, 172.3.
MS:	(EI) m/z (%) = 176 (2)[M^+], 114 (13), 72 (34), 57 (29), 45 (11), 44 (19), 42 (100).
$C_7H_{12}O_5$	(176.17)

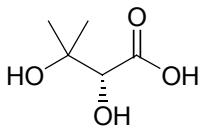
4.2.1.17 (*S*)-3-(3-Acetoxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-acrylsäure-ethylester [(*S*)-100]



0.29 g (1.00 mmol) (*S*)-3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)acrylsäure-ethylester [(*S*)-**76**] werden in 5.00 ml Acetanhydrid gelöst und mit 0.08 ml (1.00 mmol) Pyridin und einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Nach 2 d wird in Essigester aufgenommen, nacheinander mit 2N HCl, 2N NaOH und Wasser gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1.

Ausbeute:	0.21 g (0.62 mmol, 62 %), farbloses Öl.
R_f-Wert:	0.53 (Petrolether/Essigester 3:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 2983 (m), 2939 (m), 2628 (w), 1743 (s), 1712 (s), 1637 (s), 1605 (m), 1573 (m), 1505 (s), 1463 (m), 1425 (m), 1371 (s), 1321 (m), 1265 (s), 1232 (s), 1178 (s), 1162 (s), 1118 (m), 1068 (m), 1038 (s), 983 (m), 953 (w), 900 (m), 861 (w), 830 (m), 754 (w), 701 (w), 674 (w), 645 (w), 629 (w), 604 (w), 514 (w), 480 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz; $CDCl_3$) δ = 1.31 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H), 1.37 (s, 6 H), 2.15 (s, 3 H), 4.18 (dd, ^2J = 13.0 Hz, ^3J = 5.1 Hz, 1 H), 4.24 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H), 4.30 (dd, ^2J = 13.0 Hz, ^3J = 2.8 Hz, 1 H), 5.05 (dd, ^3J = 5.1 Hz, ^3J = 2.8 Hz, 1 H), 6.30 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H), 7.09–7.16 (m, 2 H), 7.56 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz; $CDCl_3$) δ = 14.4, 21.0, 23.9, 26.4, 60.5, 69.3, 76.2, 79.9, 117.5, 121.3, 123.4, 124.5, 130.5, 143.6, 146.8, 152.9, 167.1, 170.3.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 334 (100)[M^+], 292 (12), 274 (30), 259 (11), 233 (19), 219 (13), 208 (28), 175 (7), 163 (13), 127 (32), 89 (8), 85 (30), 67 (11), 43 (72).
HR-EI-MS:	für [M^+] ber. 334.1416, gef. 334.1422
$C_{18}H_{22}O_6$	(334.36)

4.2.1.18 (*R*)-2-Hydroxy-3-hydroxy-isovaleriansäure [(*R*)-97] aus Rutheniumspaltung



0.19 g (0.57 mmol) (*S*)-3-(3-Acetoxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-*2H*-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-yl)acrylsäure-ethylester [(*S*)-**100**] werden zusammen mit einem Lösungsmittelgemisch aus Tetrachlorkohlenstoff (12.0 ml), Acetonitril (12.0 ml) und Wasser (18.0 ml) in einem Rundkolben vereinigt. Die Lösung wird mit 7.00 mg (0.03 mmol) Ruthenium(III)chlorid und 3.65 g (17.0 mmol) Natriumperiodat versetzt. Nach 24 h Rühren gibt man weitere 7.00 mg (0.03 mmol) Ruthenium(III)chlorid zu. Nach weiteren 72 h wird die Reaktion durch Zugabe von 3.00 ml Isopropanol und 4.00 g $BaCl_2$ abgebrochen. Der Niederschlag wird abfiltriert und der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird mit 2N HCl angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Auftrennung des Stoffgemischs erfolgt an Kieselgel mit Methanol/Chloroform 1:20. Das erhaltene Rohprodukt wird mit 15.0 mg (0.60 mmol) Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus 2.00 ml THF und 2.00 ml H_2O 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit 2N HCl angesäuert und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Auftrennung des Stoffgemischs erfolgt an Kieselgel mit Methanol/Chloroform 1:20.

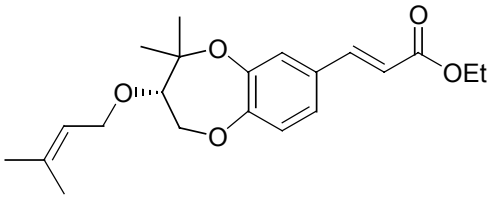
Ausbeute: 11.0 mg (82.0 μmol, 14 %), gelbliches Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -9.5$ (c = 2, 0.1N HCl, Lit.[81,82] –12.5, c = 2, 0.1N HCl)

Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 4.2.1.14.

4.2.2 Totalsynthese von Strobilurin G [(*S*)-15]

4.2.2.1 (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-yl)-2-propen-1-ol [(*S*)-102]



Zu einer Suspension von 76.0 mg (3.15 mmol) NaH in 10.0 ml DMF wird bei 0 °C eine Lösung von 0.62 g (2.10 mmol) (*S*)-3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo-[b][1,4]dioxepin-7-yl)-acrylsäure-ethylester [(*S*)-**76**] und 0.38 ml (3.15 mmol) Dimethylallyl-bromid (**73**) in 10.0 ml DMF langsam zugetropft. Man läßt über Nacht bei RT rühren und bricht anschließend die Reaktion durch Zugabe von 2N HCl ab. Es wird mit 20.0 ml Essigester versetzt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1.

Ausbeute: 0.70 g (1.94 mmol, 92 %), oranges Öl.

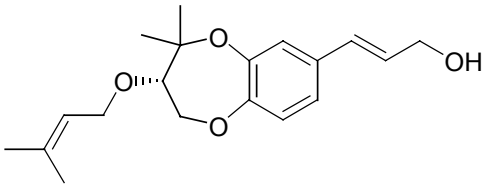
R_f-Wert: 0.76 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 2979 (s), 2933 (s), 1713 (s), 1675 (m), 1637 (s), 1604 (m), 1572 (m), 1504 (s), 1447 (m), 1423 (m), 1367 (m), 1320 (s), 1266 (s), 1176 (s), 1159 (s), 1117 (s), 1075 (s), 1025 (s), 982 (s), 935 (w), 862 (m), 826 (m), 777 (w), 645 (w), 601 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.25 (s, 3 H), 1.32 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.68 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H), 1.75 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H), 3.57 (dd, ^2J = 11.0 Hz, ^3J = 6.6 Hz, 1 H), 3.67 (dd, ^2J = 11.0 Hz, ^3J = 3.8 Hz, 1 H), 4.03 (dd, ^3J = 6.6 Hz, ^3J = 3.8 Hz, 1 H), 4.05 (d, ^3J = 7.0 Hz, 2 H), 5.36 (tqq, ^3J = 7.0 Hz, ^4J = 1.3 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H), 6.26 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 6.91 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H), 7.01 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.02 (dd, ^3J = 8.8 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 18.1, 20.6, 25.0, 25.9, 60.4, 68.0, 68.9, 74.2, 79.7, 116.3, 116.7, 117.4, 120.7, 121.7, 128.4, 137.7, 142.4, 144.4, 144.5, 167.3.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 360 (100) [M^+], 293 (16), 292 (15), 248 (19), 234 (12), 233 (27), 208 (35), 163 (10), 69 (38), 40 (28).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 360.1937, gef. 360.1947
EA:	ber.: C 69.98 H 7.83
	gef.: C 69.81 H 8.12
$C_{21}H_{28}O_5$	(360.44)

4.2.2.2 (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-yl)-2-propen-1-ol [(*S*)-103]



0.38 g (1.05 mmol) (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo-[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-propen-1-ol [(*S*)-**102**] werden in 20.0 ml THF gelöst und bei −78 °C mit 3.50 ml (5.25 mmol) einer 1.5M DIBAL-Lösung in THF versetzt. Nach 2 h Rühren läßt man auftauen und bricht die Reaktion vorsichtig durch tropfenweise Zugabe von Wasser ab. Es wird in Essigester aufgenommen, mit 2N HCl und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 1:1.

Ausbeute:	0.29 g (0.91 mmol, 87 %), oranges Öl.
R_f-Wert:	0.66 (Petrolether/Essigester 1:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3444 (br), 2978 (s), 2935 (s), 2240 (w), 1714 (s), 1694 (s), 1682 (s), 1652 (m), 1586 (s), 1504 (s), 1435 (s), 1372 (s), 1285 (br), 1075 (s), 817 (m), 785 (m), 631 (w), 530 (w), 436 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, [D_6]Aceton) δ = 1.21 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.66 (s, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 1.72 (s, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 2.81 (br, 1 H, OH), 3.56 (dd, ^2J = 10.9 Hz,

^3J = 6.2 Hz, 1 H), 3.70 (dd, ^2J = 10.9 Hz, ^3J = 3.9 Hz, 1 H), 3.95 (dd, ^3J = 6.2 Hz, ^3J = 3.9 Hz, 1 H), 4.04 (d, ^3J = 6.7 Hz, 2 H), 4.18 (dd, ^3J = 5.4 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 2 H), 5.49 (tqq, ^3J = 6.7 Hz, ^4J = 1.4 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H), 6.22 (dt, ^3J = 15.9 Hz, ^3J = 5.4 Hz, 1 H), 6.47 (dt, ^3J = 15.9 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H), 6.79 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1 H), 6.85 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, [D$_6$]Aceton) δ = 18.0, 20.7, 25.1, 25.8, 63.3, 68.2, 69.6, 74.9, 80.3, 115.5, 117.4, 120.0, 122.3, 129.2, 129.7, 132.2, 136.9, 142.9, 143.2.

MS: (EI) *m/z* (%) = 318 (100) [M$^+$], 191 (17), 166 (13), 69 (33), 41 (16).

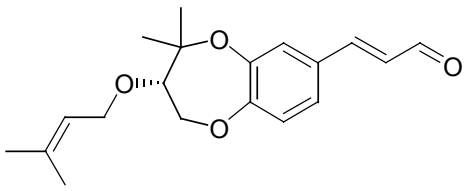
HR-EI-MS für [M$^+$] ber. 318.1831, gef. 318.1825

EA: ber.: C 71.67 H 8.23

gef.: C 71.60 H 8.63

$C_{19}H_{26}O_4$ (318.41)

4.2.2.3 (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-yl)-propenal [(*S*)-101]



0.73 g (2.3 mmol) (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo-[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-propen-1-ol [(*S*)-**103**] werden in 50.0 ml Methylenchlorid gelöst und mit 2.00 g (23.0 mmol) aktiviertem MnO_2 versetzt. Man läßt 2 d bei RT rühren, filtriert über Celite, engt das Lösungsmittel i. Vak. ein und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1.

Ausbeute: 0.58 g (1.83 mmol, 80 %), oranges Öl.

R_f-Wert: 0.58 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 2978 (s), 2936 (s), 2878 (m), 2731 (w), 1678 (s), 1624 (s), 1602 (s), 1570 (s), 1503 (s), 1450 (s), 1426 (s), 1383 (s), 1368 (m), 1299 (s), 1268

(s), 1202 (m), 1125 (s), 1075 (s), 1020 (s), 978 (s), 934 (w), 893 (w), 818 (m), 615 (w), 592 (w), 577 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.26 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.69 (s, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 1.75 (s, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 3.58 (dd, ^2J = 10.9 Hz, ^3J = 6.6 Hz, 1 H), 3.67 (dd, ^2J = 10.9 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1 H), 4.05 (dd, ^3J = 6.6 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1 H), 4.06 (d, ^3J = 6.9 Hz, 2 H), 5.36 (tqq, ^3J = 6.9 Hz, ^4J = 1.4 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H), 6.56 (dd, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 1 H), 6.96 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.07 (dd, ^3J = 8.8 Hz, ^3J = 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H), 9.63 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.1, 20.6, 25.0, 25.9, 68.1, 68.9, 74.3, 79.9, 117.1, 117.6, 120.6, 122.5, 127.0, 128.0, 137.8, 142.6, 145.5, 152.9, 193.7.

MS: (EI) *m/z* (%) = 317 (20) [M^++H], 316 (100) [M^+], 248 (46), 230 (4), 218 (12), 217 (38), 215 (6), 189 (13), 175 (36), 164 (31), 163 (30), 147 (20), 136(15), 135 (11), 107 (7), 85 (14), 69 (76), 68 (41), 67 (53), 53 (35).

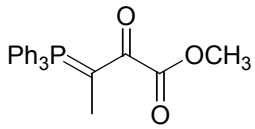
HR-EI-MS für [M^+] ber. 316.1675, gef. 316.1672

EA: ber.: C 72.13 H 7.65

gef.: C 72.09 H 7.84

$C_{19}H_{24}O_4$ (316.39)

4.2.2.4 2-Oxo-3-(triphenylphosphoranyliden)-butansäure-methylester (68)



11.0 g (29.6 mmol) Ethyltriphenylphosphoniumbromid werden in 30.0 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT über ein Septum innerhalb von 20 min 11.9 ml (29.6 mmol) einer 2.5M *n*-Buthyllithiumlösung in Hexan zugetropft. Nach 1 h Rühren wird eine Lösung von 3.50 g (29.6 mmol) Dimethyloxalat in 20.0 ml THF rasch hinzugetropft, wobei sich ein gelber Niederschlag bildet. Man läßt erneut 1 h rühren und bricht die Reaktion anschließend durch Zugabe von 100 ml Wasser ab. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Feststoff wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 0.89 g (2.37 mmol, 16 %), leicht gelbliche Kristalle.

R_f-Wert: 0.65 (Petrolether/Essigester 1:1)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ = 3429 (br), 3050 (w), 2950 (w), 1910 (br), 1724 (s), 1588 (w), 1574 (w), 1536 (s), 1482 (m), 1457 (w), 1437 (s), 1388 (w), 1311 (w), 1220 (s), 1190 (m), 1148 (m), 1121 (s), 1105 (m), 1072 (w), 1027 (m), 997 (m), 927 (w), 850 (m), 808 (m), 754 (m), 721 (s), 697 (s), 625 (m), 567 (w), 541 (s), 521 (s), 501 (m), 459 (w), 421 cm^{-1} (w).

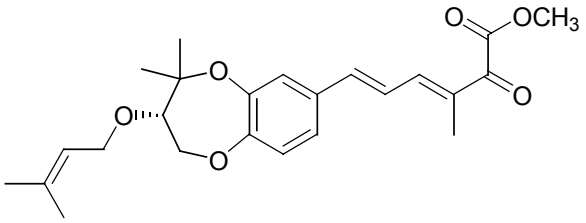
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.71 (d, ^3J = 16.1 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 7.45–7.70 (m, 15 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.4 (d, $^2J_{PC}$ = 15 Hz), 52.1, 125.5 (d, $^1J_{PC}$ = 76 Hz), 131.0 (d, $^2J_{PC}$ = 13 Hz), 135.1 (d, $^3J_{PC}$ = 9 Hz), 135.5 (d, $^1J_{PC}$ = 42 Hz), 136.5 (d, $^4J_{PC}$ = 3 Hz), 168.5, 175.4.

MS: (EI) *m/z* (%) = 376 (7) [M^+], 317 (100), 262 (3), 108 (2), 77 (2).

$C_{23}H_{21}O_3P$ (376.39)

4.2.2.5 (*S*)-(*E*,*E*)-6-[4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b]-[1,4]dioxepin-7-yl)-3-methyl-2-oxohexa-3,5-diensäure-methylester [(*S*)-104]



63.0 mg (0.20 mmol) (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo-[b][1,4]dioxepin-7-yl)-propenal [(*S*)-**101**] werden zusammen mit 2 ml Diphenylether und 151 mg (0.40 mmol) 2-Oxo-3-(triphenylphosphoranyliden)-butansäure-methylester (**68**) 5 d auf 170 °C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 4:1 aufgereinigt.

Ausbeute: 50.0 mg (0.12 mmol, 60 %), gelbliches Öl.

R_f-Wert: 0.64 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 2930 (w), 1721 (m), 1590 (w), 1503 (w), 1485 (w), 1438 (m), 1268 (m), 1155 (m), 1120 (s), 1090 (m), 1071 (m), 1042 (w), 1011 (w), 749 (w), 723 (s), 694 (m), 540 cm^{-1} (s).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.26 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 2.02 (d, ^{3}J = 1.0 Hz, 3 H), 3.53 (dd, ^{3}J = 7.4 Hz, ^{3}J = 3.1 Hz, 1 H), 4.03 (dd, ^{2}J = 12.5 Hz, ^{3}J = 7.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, ^{3}J = 7.0 Hz, 2 H), 4.29 (dd, ^{2}J = 12.5 Hz, ^{3}J = 3.1 Hz, 1 H), 5.34 (tqq, ^{3}J = 7.0 Hz, ^{4}J = 1.4 Hz, ^{4}J = 1.3 Hz, 1 H), 6.85–7.14 (m, 4 H), 6.92 (dd, ^{3}J = 8.5 Hz, ^{4}J = 2.5 Hz, 1 H), 7.17 (dq, ^{3}J = 10.8 Hz, ^{4}J = 1.0 Hz, 1 H).

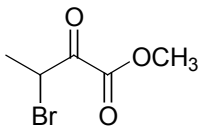
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.9, 18.2, 21.2, 25.9, 27.8, 52.6, 67.4, 69.0, 81.4, 81.9, 120.8, 121.1, 122.6, 123.0, 124.2, 131.6, 131.7, 137.7, 142.4, 146.7, 146.9, 152.9, 165.4, 188.6.

MS: (EI) *m/z* (%) = 415 (25) [M^{+}+H], 414 (100) [M^{+}], 355 (29), 346 (12), 297 (12), 288 (13), 287 (53), 269 (11), 243 (25), 227 (9), 203 (50), 157 (9), 129 (7), 85 (6), 69 (50), 41 (17).

HR-EI-MS: für [M^{+}] ber. 414.2042, gef. 414.2040

$C_{24}H_{30}O_6$ (414.49)

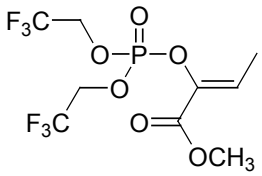
4.2.2.6 3-Brom-2-oxobuttersäure-methylester (121)



13.5 g (116 mmol) 2-Oxobuttersäure-methylester (**124**) werden in 15.0 ml Benzol gelöst und auf 60 °C erwärmt. Man tropft langsam 6.27 ml (122 mmol) Brom zu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß sich die Lösung immer gerade wieder entfärbt. Nachdem das Brom zugetropft ist wird unter Rückfluß auf 80 °C erwärmt. Nach 2 h läßt man auf RT abkühlen. Die Lösung wird i. Vak. eingeengt und anschließend i. Vak. destilliert.

Ausbeute:	22.4 g (115 mmol, 99 %, Lit.[90] quant.), gelbliches Öl.
Sdp.:	72 °C (7 mbar)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3464 (w), 2958 (w), 1733 (s), 1440 (m), 1380 (w), 1283 (m), 1192 (w), 1160 (w), 1108 (w), 1065 (w), 1041 (m), 980 (w), 918 (w), 816 (w), 704 (w), 589 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.80 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 5.15 (q, ^3J = 6.8 Hz, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.5, 42.3, 53.4, 161.1, 193.4.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 196 (4) [M^+, ^{81}Br], 194 (5) [M^+, ^{79}Br], 189 (6), 187 (12), 137 (54), 135 (57), 109 (68), 107 (73), 106 (6), 59 (76), 56 (100), 44 (8).
$C_5H_7O_3Br$	(194.96)

4.2.2.7 2-[Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryloxy]-but-2-ensäure-methylester (125)



1.16 g (10.0 mmol) 2-Oxo-buttersäure-methylester (**121**) werden in 50.0 ml THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man tropft langsam 4.00 ml (10.0 mmol) *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan) zu und läßt 30 min rühren. Danach gibt man 1.73 g (10.0 mmol) Bis-2,2,2-trifluorethyl-

chlorphosphan (**118**) zu und entfernt die Eiskühlung. Nach 17 h wird die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl-Lösung abgebrochen. Die wässrige Lösung wird mit Ether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 1.40 g (5.54 mmol, 55 %), gelbliches Öl.

R_f-Wert: 0.37 (Petrolether/Essigester 1:1)

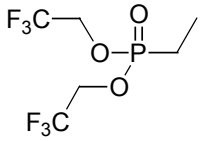
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.87 (dd, ^3J = 7.3 Hz, $^5J_{PH}$ = 3.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.53 (qd, $^3J_{FH}$ = 4.6 Hz, $^3J_{PH}$ = 3.3 Hz, 4 H), 6.60 (qd, ^3J = 7.3 Hz, $^4J_{PH}$ = 1.3 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.5 (d, $^4J_{PC}$ = 1.8 Hz), 52.8, 64.5 (qd, $^2J_{FC}$ = 38 Hz, $^2J_{PC}$ = 4 Hz, 2 C), 122.3 (qd, $^1J_{FC}$ = 277 Hz, $^3J_{PC}$ = 11 Hz), 127.3 ($^3J_{PC}$ = 7 Hz), 138.0 ($^2J_{PC}$ = 9 Hz), 162.2 ($^3J_{PC}$ = 2 Hz).

MS: (EI) *m/z* (%) = 360 (10) [M^+], 328 (100), 309 (6), 301 (4), 245 (6), 225 (5), 162 (8), 83 (4), 55 (65).

$C_9H_{11}F_6O_6P$ (360.14)

4.2.2.8 Ethanphosphonsäure-bis-2,2,2-trifluorethylester (117)



6.80 g (68.0 mmol) Trifluorethanol werden in 50.0 ml THF gelöst und mit 10.4 ml (75.0 mmol) Triethylamin versetzt. Nach 1 h Rühren wird unter Eiskühlung eine Lösung von 5.00 g (34.0 mmol) Ethanphosphonsäuredichlorid (**126**) in 10.0 ml THF langsam unter Rühren zugetropft, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach 6 h wird der Niederschlag abfiltriert und die organische Phase nacheinander mit 2N HCl und Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt die Reinigung des Rohprodukts mittels Vakuumdestillation.

Ausbeute: 7.50 g (27.4 mmol, 80 %, Lit.[101] 90 %), farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 65 °C (9 mbar) (Lit.[101] 78–80 °C (27 mbar))

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3497 (br), 2976 (w), 2896 (w), 1777 (w), 1463 (w), 1420 (m), 1288 (s), 1256 (s), 1173 (s), 1109 (s), 1079 (s), 1037 (m), 1016 (m), 964 (s), 844 (m), 733 (w), 658 (w), 646 (w), 556 (w), 514 (w), 448 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.22 (dt,$^3J_{PH}$ = 21.7 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 3 H), 1.93 (dq,$^2J_{PH}$ = 18.8 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 2H), 4.38 (m, 4 H).

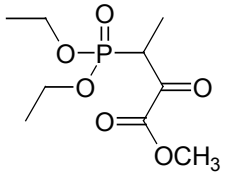
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.0 (d, $^2J_{PC}$ = 7 Hz), 19.1 (d, $^1J_{PC}$ = 143 Hz), 62.0 (dq, $^2J_{PC}$ = 6 Hz, $^2J_{FC}$ = 38 Hz, 2 C), 120.3 (dq, $^3J_{PC}$ = 8 Hz, $^1J_{FC}$ = 270 Hz, 2 C).

MS: (EI) *m/z* (%) = 274 (7) [M^+], 255 (20), 254 (15), 247 (4), 246 (100), 226 (6), 205 (2), 176 (4), 175 (18), 163 (5), 147 (8), 127 (5), 115 (4), 99 (20)., 95 (4), 83 (4), 81 (4), 64 (15).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 274.0194, gef. 274.0217

$C_6H_9F_6O_3P$ (274.10)

4.2.2.9 3-(Diethoxy-phosphoryl)-2-oxo-butansäure-methylester



Zu 20.0 ml (50.0 mmol) 2.5M *n*-Buthyllithium in 20 ml THF tropft man bei –60 °C eine Lösung von 8.90 ml (50.0 mmol) Ethanphosphonsäurediethylester in 30.0 ml THF. Nach 1 h Rühren gibt man 10.5 g (55.0 mmol) Kupfer(I)iodid zu, läßt auf –30 °C erwärmen und rührt erneut für 1 h. Anschließend wird das nun schwarze Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 5.07 ml (55.0 mmol) Oxalsäure-monomethylesterchlorid (**120**) in 30.0 ml Diethylether versetzt, für 4 h bei –30 °C gerührt und dann über Nacht auf RT aufgetaut. Man gibt 50.0 ml H_2O zu, filtriert zweimal durch Celite und wäscht zweimal mit Chloroform nach. Die organische Phase wird mit $NaHCO_3$-Lösung und H_2O gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Vakuum-destillation.

Ausbeute: 6.47 g (25.65 mmol, 51 %), gelbliches Öl.

Sdp.: 163 °C (15 mbar)

R_f-Wert: 0.28 (Petrolether/Essigester 1:1)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ = 2987 (m), 2944 (m), 2922 (m), 2349 (m), 2301 (w), 1731 (s), 1459 (m), 1385 (m), 1372 (w), 1207 (s), 1165 (m), 1104 (m), 1022 (s), 842 (w), 689 (w), 485 (w), 443 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.28 (td, ^3J = 7.0 Hz, $^4J_{PH}$ = 0.6 Hz, 3 H), 1.30 (td, ^3J = 7.0 Hz, $^4J_{PH}$ = 0.6 Hz, 3 H), 1.39 (dd, ^3J = 7.0 Hz, $^3J_{PH}$ = 17.3 Hz, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.06–4.17 (m, 5 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.7 (d, $^2J_{PC}$ = 6 Hz), 16.3 (d, $^3J_{PC}$ = 6 Hz), 16.4 (d, $^3J_{PC}$ = 6 Hz), 42.0 (d, $^1J_{PC}$ = 127 Hz), 53.2, 63.1 (d, $^2J_{PC}$ = 7 Hz, 2 C), 161.8, 190.2 (d, $^2J_{PC}$ = 5 Hz).

^{31}P-NMR: (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.

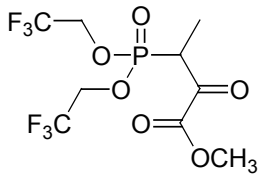
MS: (EI) *m/z* (%) = 252 (1) [M^+], 224 (6), 207 (6), 194 (8), 193 (100), 165 (42), 151 (4), 137 (58), 131 (7), 119 (5), 109 (72), 95 (7), 91 (16), 81 (24), 69 (5), 65 (9), 45 (10).

(FAB) *m/z* (%) = 505 (6) [$2M^+$+H], 253 (100) [M^++H], 193 (8), 165 (9), 154 (17), 137 (28), 95 (10), 69 (14), 55 (15).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 252.0763, gef. 252.0781

$C_9H_{17}O_6P$ (252.20)

4.2.2.10 3-[Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-2-oxo-butansäure-methylester (115)

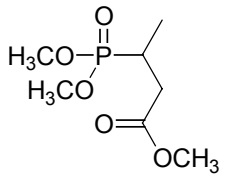


Zu 10.0 ml (25.0 mmol) 2.5M *n*-Buthyllithium in 10.0 ml THF tropft man bei –60 °C eine Lösung von 6.85 g (27.5 mmol) Ethanphosphonsäure-bis-2,2,2-trifluorethylester (**117**) in 20.0 ml THF. Nach 1 h Rühren gibt man 5.24 g (27.5 mmol) Kupfer(I)iodid zu, läßt auf –30 °C erwärmen und rührt erneut für 1 h. Anschließend wird das nun schwarze Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 2.54 ml (27.5 mmol) Oxalsäure-monomethylester-chlorid (**120**) in 20.0 ml Diethylether versetzt, für 5 h bei –30 °C gerührt und dann über Nacht

auf RT aufgetaut. Man gibt 50.0 ml H_2O zu, filtriert zweimal über Celite und wäscht zweimal mit Chloroform nach. Die organische Phase wird mit $NaHCO_3$-Lösung und H_2O gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Vakuumdestillation.

Ausbeute:	1.56 g (4.33 mmol, 17 %), gelbliches Öl.
Sdp.:	159–161 °C (12 mbar)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 3501 (w), 2983 (m), 2940 (m), 2299 (w), 1778 (w), 1744 (s), 1733 (s), 1463 (w), 1459 (m), 1420 (m), 1372 (w), 1288 (s), 1256 (s), 1207 (s) 1173 (s), 1109 (s), 1079 (s), 1037 (m), 1022 (s), 1016 (m), 964 (s), 844 (m), 733 (w), 689 (w), 658 (w), 646 (w), 558 (w), 514 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.40 (dd, ^3J = 7.0 Hz, $^3J_{PH}$ = 17.5 Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.16–4.38 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.8 (d, $^2J_{PC}$ = 6 Hz), 43.5 (d, $^1J_{PC}$ = 132 Hz), 54.0, 61.8 (dq, $^2J_{PC}$ = 7 Hz, $^2J_{FC}$ = 38 Hz, 2 C), 123.0 (dq, $^1J_{FC}$ = 272 Hz, $^2J_{PC}$ = 6 Hz, 2 C), 158.8, 194.1 (d, $^2J_{PC}$ = 5 Hz).
^{19}F-NMR:	(282.4 MHz, $CDCl_3$) δ = –75 (q, $^3J_{FH}$ = 13 Hz).
^{31}P-NMR:	(121.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 29.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 360 (1) [M^+], 301 (100), 273 (25), 261 (5), 246 (31), 240 (16), 209 (14), 195 (29), 193 (28), 162 (28), 175 (95), 99 (9), 82 (33), 59 (42), 44 (23).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 360.0197, gef. 360.0209
$C_9H_{11}F_6O_6P$	(360.14)

4.2.2.11 3-(Dimethoxy-phosphoryl)-butansäure-methylester (119)

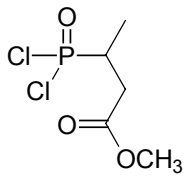


In einem Rundkolben werden 21.2 ml (200 mmol) Crotonsäuremethylester (**123**) und 11.5 ml (200 mmol) Eisessig in einem Rundkolben mit aufgesetzter Destillationsbrücke vorgelegt und

auf 50 °C erhitzt. Über einen Tropftrichter werden 23.6 ml (200 mmol) Trimethylphosphit (**122**) langsam zugegeben, wobei die Temperatur nicht über 80 °C steigen darf. Anschließend wird der als Nebenprodukt entstandene Essigsäuremethylester bei 56 °C und Normaldruck destillativ entfernt. Das Produkt wird durch Vakuumdestillation gereinigt.

Ausbeute:	24.6 g (117 mmol, 58 %), farblose Flüssigkeit
Sdp.:	121 °C (6 mbar)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 3471 (br), 2947 (s), 2853 (w), 1739 (s), 1491 (m), 1460 (m), 1442 (s), 1363 (m), 1352 (m), 1255 (s), 1171 (s), 1056 (s), 1031 (s), 882 (w), 827 (s), 758 (m), 683 (w), 539 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.19 (dd, ^{3}J = 6.9 Hz, $^{3}J_{PH}$ = 19.4 Hz, 3 H), 2.24–2.37 (m, 2 H), 2.68–2.78 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.73 (d, $^{3}J_{PH}$ = 10.6 Hz, 6 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.6, 27.2 (d, $^{1}J_{PC}$ = 146 Hz), 35.0, 51.8, 52.8 (d,$^{2}J_{PC}$ = 7 Hz), 52.7 (d,$^{2}J_{PC}$ = 7 Hz), 171.9 (d, $^{3}J_{PC}$ = 19 Hz).
^{31}P-NMR:	(121.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 211 (82) [M^++H], 210 (2) [M^+], 179 (74), 151 (100), 137 (46), 124 (12), 110 (93), 109 (41), 101 (18), 93 (14), 80 (16), 79 (27), 69 (52), 59 (11).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 210.0657, gef. 210.0661
$C_7H_{15}O_5P$	(210.17)

4.2.2.12 3-(Dichlorphosphoryl)-butansäure-methylester (127)



In einem Druckrohr werden 2.10 g (10.0 mmol) 3-(Dimethoxy-phosphoryl)-butansäure-methylester (**119**) in 1.20 ml (13.0 mmol) Phosphorylchlorid gelöst, mit 5.20 g (25.0 mmol) Phosphorpentachlorid versetzt und anschließend 48 h bei 80 °C gerührt bis eine klare gelbe

Lösung entsteht. Die Lösung wird i. Vak. eingeengt, in Essigester aufgenommen, über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 1.88 g (8.58 mmol, 86 %), gelbes Öl.

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ = 2956 (br), 1742 (s), 1438 (m), 1362 (m), 1273 (s), 1170 (s), 1018 (m), 762 (w), 687 (w), 569 (s), 507 cm^{-1} (m).

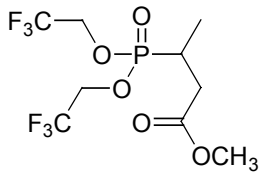
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.44 (dd, $^3J_{PH}$ = 27.8 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 3 H), 2.41–2.54 (m, 1 H), 2.95–3.12 (m, 1 H), 3.05–3.20 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.2 (d, $^2J_{PC}$ = 4 Hz), 34.6, 43.1 (d, $^1J_{PC}$ = 99 Hz), 52.5, 170.2 (d, $^3J_{PC}$ = 28 Hz).

MS: (EI) *m/z* (%) = 223 (0.3) [M^++H, ^{37}Cl, ^{37}Cl], 221 (0.5) [M^++H, ^{37}Cl, ^{35}Cl], 220 (0.2) [M^+, ^{37}Cl, ^{35}Cl], 219 (0.7) [M^++H, ^{35}Cl, ^{35}Cl], 187 (12), 183 (27), 155 (26), 153 (41), 103 (16), 101 (48), 75 (15), 96 (97), 59 (100), 42 (26), 41 (69), 39 (41).

$C_5H_9Cl_2O_3P$ (219.00)

4.2.2.13 3-[Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-butansäure-methylester (116)



1.60 g (16.0 mmol) Trifluorethanol werden in 20.0 ml THF gelöst und mit 2.36 ml (17.0 mmol) Triethylamin versetzt. Nach 1 h Rühren wird unter Eiskühlung eine Lösung von 1.75 g (8.00 mmol) 3-(Dichlorphosphoryl)-butansäure-methylester (**127**) in 10.0 ml THF langsam unter Rühren zugetropft, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nach 6 h wird der Niederschlag abfiltriert und die organische Phase nacheinander mit 2N HCl und Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt die Reinigung des Rohprodukts mittels Vakuumdestillation.

Ausbeute: 2.16 g (6.24 mmol, 78 %), farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 163 °C (65 mbar)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3484 (w), 2960 (w), 1742 (s), 1640 (w), 1459 (w), 1440 (m), 1422 (m), 1386 (w), 1366 (m), 1293 (s), 1267 (s), 1173 (s), 1075 (s), 1023 (m), 963 (m), 844 (m), 766 (w), 694 (w), 657 (w), 566 (w), 535 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.36 (dd, $^3J_{PH}$ = 23.4 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 3 H), 2.36–2.52 (m, 1 H), 2.80–2.98 (m, 1 H), 3.06–3.20 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 4.34–4.49 (m, 4 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.5 (d, $^2J_{PC}$ = 5 Hz), 34.5 (d, $^2J_{PC}$ = 29 Hz), 35.1 (d, $^1J_{PC}$ = 123 Hz), 52.3, 62.0 (dq, $^2J_{PC}$ = 8 Hz, $^2J_{FC}$ = 39 Hz, 2 C), 122.0 (dq, $^1J_{FC}$ = 268 Hz, $^2J_{PC}$ = 10 Hz, 2 C), 170.7 (d, $^3J_{PC}$ = 23 Hz).

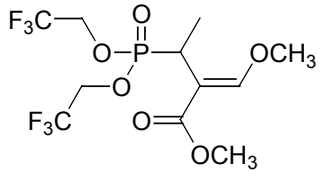
^{31}P-NMR: (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 24.

MS: (EI) *m/z* (%) = 346 (1) [M^+], 315 (17), 313 (8), 312 (16), 287 (17), 286 (8), 273 (17), 253 (8), 251 (24), 247 (48), 246 (7), 223 (16), 209 (7), 183 (4), 153 (4), 101 (76), 99 (8), 69 (100), 59 (53), 42 (14), 41 (30), 39 (14).

HR-EI-MS für [M^+] ber. 346.0405, gef. 346.0410

$C_9H_{13}F_6O_5P$ (346.16)

4.2.2.14 (*Z*)-3-[Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl)-2-methoxymethylen-butansäure-methylester (114)

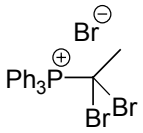


0.24 g (10.0 mmol) NaH werden in 20 ml abs. Diethylether suspendiert und eine Lösung von 2.10 g (10.0 mmol) 3-[Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-butansäure-methylester (**116**) und 6.00 ml (100 mmol) Ameisensäure-methylester zugetropft. Nach 24 h Rühren säuert man die Reaktionslösung mit 2N HCl an, extrahiert mit Diethylether, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösemittel i. Vak. Das so erhaltene Rohzwischenprodukt 3-[Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-2-formyl-butansäure-methylester wird in 20.0 ml abs. Aceton gelöst und bei RT nacheinander mit 1.66 g (12.0 mmol) K_2CO_3 und 1.90 ml (20.0 mmol) Dimethylsulfat versetzt. Nach 24 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeengt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und

mehrfach mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Methanol/Chloroform 1:10.

Ausbeute:	0.73 g (1.87 mmol, 19 %), gelbliches Öl.
R_f-Wert:	0.28 (Methanol/Chloroform 1:10)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 2969 (w), 1740 (s), 1660 (m), 1440 (m), 1425 (m), 1386 (w), 1366 (m), 1293 (s), 1267 (s), 1173 (s), 1144 (m), 1055 (m), 1023 (m), 963 (m), 844 (m), 803 (m), 766 (w), 694 (w), 657 (w), 566 (w), 535 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.38 (dd, $^3J_{PH}$ = 23.4 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 3 H), 2.43 (ddq, $^2J_{PH}$ = 18.4 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.32–4.46 (m, 4 H), 7.39 (dd, $^4J_{PH}$ = 1.8 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.9 (d, $^2J_{PC}$ = 5 Hz), 38.4 (d, $^1J_{PC}$ = 125 Hz), 52.4, 61.3, 62.2 (dq, $^2J_{PC}$ = 7 Hz, $^2J_{FC}$ = 38 Hz, 2 C), 111.8 (d, $^2J_{PC}$ = 8 Hz), 122.1 (dq, $^1J_{FC}$ = 269 Hz, $^2J_{PC}$ = 10 Hz, 2 C), 158.9 (d, $^3J_{PC}$ = 21 Hz), 170.2 (d, $^3J_{PC}$ = 23 Hz).
^{19}F-NMR:	(282.4 MHz, $CDCl_3$) δ = –74 (q, $^3J_{FH}$ = 13 Hz).
^{31}P-NMR:	(121.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 31.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 388 (3) [M^+], 373 (13), 344 (20), 330 (15), 304 (9), 289 (11), 274 (16), 246 (13), 222 (22), 190 (15), 144 (100), 115 (34), 99 (58), 84 (15), 59 (32), 45 (22).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 388.0510, gef. 388.0531
$C_{11}H_{15}F_6O_6P$	(388.20)

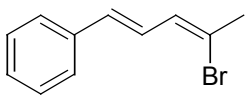
4.2.2.15 1,1-(Dibromethyl)-triphenylphosphoniumbromid (138)



Unter ständigem Stickstoffstrom werden in einem Dreihalskolben 53.4 g (161 mmol) Tetrabrommethan in 300 ml abs. Dichlormethan gelöst. Über einen Tropftrichter wird bei 0 °C innerhalb von 15 min eine Lösung von 84.7 g (323 mmol) Triphenylphosphan (**137**) in 300 ml Dichlormethan zugetropft und danach noch weitere 15 min stark gerührt, wobei das orange Zwischenprodukt Triphenylphosphoniumdibrommethylid ausfällt. Anschließend wird der Tropftrichter entfernt und durch ein Quickfit mit eingesetzter Pipettenspitze ersetzt, welche in die Reaktionslösung eintaucht. Über die Pipettenspitze werden aus einem gekühlten Vorlagekolben heraus 20.0 g (210 mmol) Methylbromid mittels umgeleitetem Stickstoffstrom langsam bei 0 °C in das Reaktionsgefäß hineinkondensiert. 2 h danach läßt man auf RT erwärmen, versetzt mit 500 ml (0.65 mol) 1.3M $NaHCO_3$-Lösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Zur Entfernung von Triphenylphosphinoxid wird der erhaltene Rückstand zweimal mit jeweils 200 ml Benzol gerührt und anschließend filtriert. Reinigung erfolgt durch Lösen in wenig heißem Dichlormethan, erneutes Ausfällen mit heißem Aceton und mehrtägiges Trocknen i. Vak. bei 100 °C mittels Trockenpistole.

Ausbeute:	17.7 g (33.5 mmol, 21 %, Lit.[111] 77 %), gelbliche Kristalle.
Schmp.:	199–201 °C (Lit.[111] 201–202 °C)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 3436 (br), 3055 (m), 2807 (w), 1700 (w), 1624 (w), 1584 (m), 1482 (m), 1437 (s), 1373 (w), 1319 (w), 1190 (w), 1161 (w), 1102 (s), 1067 (w), 996 (m), 757 (m), 737 (s), 723 (s), 689 (s), 533 (s), 514 (s) cm^{-1}.
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.03 (d, $^3J_{PH}$ = 14.5 Hz, 3 H), 7.63–7.99 (m, 15 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 37.9 (d, $^2J_{PC}$ = 3 Hz), 46.3 (d, $^1J_{PC}$ = 49 Hz), 131.0 (d, $^2J_{PC}$ = 13 Hz, 6 C), 135.2 (d, $^3J_{PC}$ = 9 Hz, 6 C), 135.4 (d, $^1J_{PC}$ = 45 Hz, 3 C), 136.5 (d, $^4J_{PC}$ = 3 Hz, 3 C).
EA:	ber.: C 54.80 H 8.74 Br 36.46
	gef.: C 54.45 H 8.50 Br 36.40
$C_{20}H_{18}Br_3P$	(529.04)

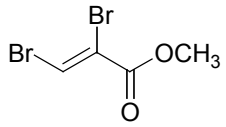
4.2.2.16 (1*E*,3*Z*)-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-benzol [(*Z*)-139]



Unter Argon werden 0.79 g (1.5 mmol) 1,1-(Dibromethyl)-triphenylphosphoniumbromid (**138**) in 5.00 ml THF suspendiert und bei –40 °C tropfenweise mit 0.60 ml (1.50 mmol) *n*-Buthyllithium (2.5M in Hexan) versetzt. Nach 1 h Rühren wird bei –50 °C eine Lösung von 0.13 g (1.00 mmol) Zimtaldehyd (**55**) in 5.00 ml THF zugetropft und das Gemisch langsam auf RT erwärmt. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1.

Ausbeute:	0.14 g (0.63 mmol, 63 %), oranges Öl.
R_f-Wert:	0.79 (Petrolether/Essigester 10:1)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 1710 (m), 1603 (m), 1564 (m), 1490 (w), 1449 (m), 1438 (m), 1358 (w), 1159 (m), 1122 (s), 1070 (m), 1026 (w), 998 (w), 750 (m), 725 (s), 693 (s), 541 cm^{-1} (s).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.36 (s, 3 H), 6.33 (dq, ^3J = 10.0 Hz, ^4J = 0.8 Hz, 1 H), 6.56 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 10.0 Hz, 1 H), 7.15–7.40 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 29.3, 124.3, 126.7 (2 C), 126.8, 128.0, 128.6, 128.7 (2 C), 133.7, 137.2.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 225 (5) [M^++H, ^{81}Br], 224 (65) [M^+, ^{81}Br], 223 (5) [M^++H, ^{79}Br], 222 (66) [M^+, ^{79}Br], 192 (7), 190 (6), 158 (8), 144 (8), 143 (88), 142 (20), 141 (22), 129 (18), 128 (100), 127 (16), 115 (25), 105 (14), 91 (10), 77 (13), 71 (16), 43 (8).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 222.0044, gef. 222.0038
EA:	ber.: C 59.22 H 4.97
	gef.: C 58.99 H 5.11
$C_{11}H_{11}Br$	(223.11)

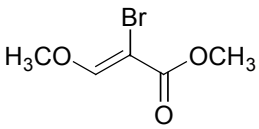
4.2.2.17 2,3-Dibrom-propensäure-methylester (131)



12.5 ml (150 mmol) Propiolsäure-methylester (**130**) werden in 300 ml Tetrachlormethan gelöst und tropfenweise bei 70 °C mit 8.00 ml (156 mmol) Brom versetzt. Man erhitzt weitere 3 h unter Rückfluß und entfernt anschließend das Lösungsmittel i. Vak. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1.

Ausbeute:	34.9 g (143 mmol, 95 %, Lit.[112] 97 %), farbloses Öl.
R_f-Wert:	0.53 (Petrolether/Essigester 10:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3440 (br), 2958 (m), 2609 (w), 1732 (s), 1626 (m), 1572 (s), 1438 (m), 1266 (s), 1133 (s), 1070 (m), 906 (w), 790 (m), 740 (m), 665 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.85 (s, 3 H), 8.23 (s, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 53.8, 122.2, 126.9, 161.4.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 246 (18) [M^+, ^{81}Br, ^{81}Br], 244 (30) [M^+, ^{81}Br, ^{79}Br], 242 (18) [M^+, ^{79}Br, ^{79}Br], 215 (29), 213 (62), 211 (30), 187 (20), 185 (39), 183 (20), 165 (98), 163 (100), 106 (37), 104 (38), 59 (60).
$C_4H_4Br_2O_2$	(243.88)

4.2.2.18 (*Z*)-2-Brom-3-methoxy-propensäure-methylester (132)



2.21 g (8.67 mmol) 2,3-Dibrom-prop-2-ensäure-methylester (**131**), 2.87 ml (10.0 mmol) Methoxytributylstannan und 0.30 g (0.26 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium werden in 30.0 ml NMP unter Argon 3 d unter Rückfluß auf 80 °C erhitzt. Anschließend wird mit jeweils 50.0 ml NH_4Cl-Lösung und Essigester versetzt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1.

Ausbeute: 1.20 g (6.15 mmol, 71 %), orange Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.15 (Petrolether/Essigester 10:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3452 (br), 3006 (m), 2956 (m), 1732 (s), 1651 (m), 1439 (s), 1256 (s), 1121 (m), 998 (m), 859 (w), 767 (m), 745 (m), 721 (w), 589 (w) cm^{-1}.

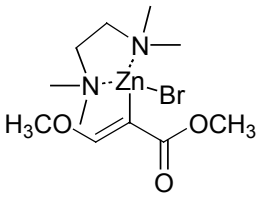
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.77 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 7.76 (s, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 52.7, 62.4, 91.7, 159.7, 164.0.

MS: (EI) *m/z* (%) = 196 (59) [M^+, ^{81}Br], 194 (60) [M^+, ^{79}Br], 165 (30), 163 (31), 122 (11), 120 (10), 115 (15), 85 (10), 75 (65), 69 (6), 59 (8), 54 (12), 43 (14).

$C_5H_7BrO_3$ (195.01)

4.2.2.19 (*Z*)-2-Methoxy-1-(methoxycarbonyl)-ethenyl-zinkbromid-TMEDA-Komplex (133)

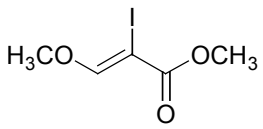


1.20 g (6.15 mmol) 2-Brom-3-methoxy-prop-2-ensäure-methylester (**132**), 1.02 g (15.4 mmol) eines Zn-Ag-Paares (1 % Ag), 0.92 ml (6.15 mmol) TMEDA und eine katalytische Menge TMS-Chlorid werden unter Argon in 10.0 ml THF gelöst und 3 d bei 70 °C unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird unter Argon filtriert und das orange Filtrat durch Zugabe von THF auf ein Gesamtvolumen von 15.0 ml gebracht, entsprechend einer 0.4M Lösung.

MS: (EI) *m/z* (%) = 376 (2) [M^+], 375 (22), 374 (100), 343 (7), 342 (20), 315 (6), 283 (10), 257 (9), 256 (23), 255 (19), 243 (10), 207 (29), 157 (3), 144 (8), 128 (4), 73 (3).

$C_{11}H_{23}BrN_2O_3Zn$ (376.61)

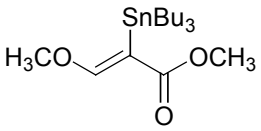
4.2.2.20 (*Z*)-2-Iod-3-methoxy-propensäure-methylester (135)



9.15 ml (85.0 mmol) (*E*)-3-Methoxy-propensäure-methylester (**134**) werden in 100 ml Chloroform gelöst, nacheinander mit 9.70 ml (170 mmol) Eisessig und 25.0 g (111 mmol) *N*-Iod-succinimid versetzt und 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von $Na_2S_2O_3$-Lösung abgebrochen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Das erhaltene hypervalente Iodacetat wird ohne weitere Aufreinigung in 120 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 14.6 ml (105 mmol) Triethylamin 3 h unter Rückfluß auf 60 °C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird daraufhin nacheinander mit 2N HCl und Wasser gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel erneut i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1. Anschließend wird aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute:	13.6 g (56.2 mmol, 66 %, Lit.[110] 95 %), weißer Feststoff.
R_f-Wert:	0.22 (Petrolether/Essigester 10:1)
Schmp.:	68 °C
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3431 (br), 1966 (w), 1732 (s), 1634 (m), 1445 (s), 1080 (s), 720 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.78 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 7.67 (s, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 53.0, 62.2, 65.1, 164.4, 164.5.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 243 (7) [M^++H], 242 (100) [M^+], 211 (56), 168 (18), 142 (6), 128 (13), 127 (15), 115 (15), 85 (9), 75 (68), 69 (6), 59 (9), 54 (13), 43 (14).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 241.9440, gef. 241.9441
$C_5H_7IO_3$	(242.01)

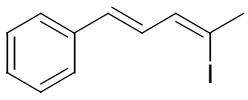
4.2.2.21 (*Z*)-3-Methoxy-2-tributylstannyl-prop-2-ensäure-methylester (136)



2.42 g (10.0 mmol) (*Z*)-2-Iod-3-methoxy-propensäure-methylester (**135**), 6.00 ml (12.0 mmol) Hexabutyldistannan und 0.58 g (0.50 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium werden in 50 ml Toluol unter Argon 3 d unter Rückfluß auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeengt, mit jeweils 50.0 ml NH_4Cl-Lösung und Diethylether versetzt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1.

Ausbeute:	1.85 g (4.57 mmol, 46 %, Lit.[110] 83 %), farblose Flüssigkeit.
R_f-Wert:	0.52 (Petrolether/Essigester 10:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3469 (br), 2957 (s), 2923 (s), 2872 (m), 2854 (m), 1697 (m), 1603 (s), 1525 (w), 1464 (m), 1433 (m), 1417 (w), 1377 (m), 1341 (w), 1292 (w), 1253 (m), 1217 (m), 1187 (w), 1126 (m), 1072 (m), 1006 (w), 961 (w), 876 (w), 789 (w), 766 (w), 749 (w), 674 (w), 599 (w), 563 (w), 509 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.88 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 0.97 (t, ^3J = 7.4 Hz, 2 H), 1.24–1.39 (m, 2 H), 1.40–1.53 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 7.80 (s, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.8 (3 C), 13.8 (3 C), 27.7 (3 C), 29.1 (3 C), 51.2, 60.6, 107.5, 169.8, 172.5.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 405 (5) [M^++H], 404 (100) [M^+], 348 (23), 347 (36), 290 (27), 289 (33), 115 (18), 85 (11), 75 (63), 69 (8), 59 (11), 54 (15), 43 (17).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 404.1530, gef. 404.1531
EA:	ber.: C 50.40 H 8.46
	gef.: C 50.04 H 8.36
$C_{17}H_{34}O_3Sn$	(405.16)

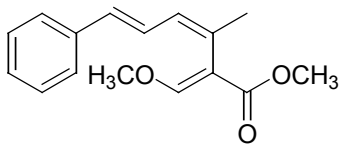
4.2.2.22 (1*E*,3*Z*)-(4-Iod-penta-1,3-dienyl)-benzol [(*Z*)-140]



Unter Argon werden 0.12 g (0.54 mmol) (1*E*,3*Z*)-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-benzol [(*Z*)-**139**] in 1.00 ml HMPT und 0.50 ml DMF gelöst und nacheinander mit 0.22 g (1.35 mmol) Kaliumiodid, 2.40 mg (11.0 μmol) wasserfreiem Nickel(II)bromid und 2.70 mg (43.0 μmol) Zinkpulver versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß auf 50 °C erwärmt. Nach 20 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether als Eluens.

Ausbeute:	77.0 mg (0.29 mmol, 54 %), weißer Feststoff.
R_f-Wert:	0.80 (Petrolether)
Schmp.:	69 °C
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 2924 (s), 2851 (m), 1448 (m), 1070 (m), 961 (m), 747 (m), 690 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.64 (d, ^4J = 0.5 Hz, 3 H), 6.24 (dq, ^3J = 9.4 Hz, ^4J = 0.5 Hz, 1 H), 6.69 (d, ^3J = 15.7 Hz, 1 H), 6.83 (dd, ^3J = 15.7 Hz, ^3J = 9.4 Hz, 1 H), 7.23–7.47 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 34.2, 102.6, 126.7 (2 C), 128.0, 128.7 (2 C), 131.2, 134.4, 134.5, 137.1.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 271 (10) [M^++H], 270 (100) [M^+], 143 (49), 142 (10), 141 (18), 129 (9), 128 (96), 127 (15), 115 (16), 77 (4).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 269.9905, gef. 269.9915
$C_{11}H_{11}I$	(270.11)

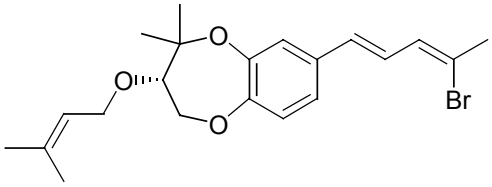
4.2.2.23 Strobilurin A (9)



33.0 mg (0.12 mmol) (1*E*,3*Z*)-(4-Iod-penta-1,3-dienyl)-benzol [(*Z*)-**140**], 73.0 mg (0.18 mmol) (*Z*)-3-Methoxy-2-tributylstannyl-prop-2-ensäure-methylester (**136**), 11.0 mg (9.60 μmol) Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und 17.0 mg (0.09 mmol) Kupfer(I)iodid werden in 1.00 ml NMP unter Argon 24 h unter Rückfluß auf 50 °C erwärmt. Anschließend wird mit jeweils 5.00 ml NH_4Cl-Lösung und Essigester versetzt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1.

Ausbeute:	15.0 mg (0.06 mmol, 50 %), gelbliches Öl.
R_f-Wert:	0.42 (Petrolether/Essigester 3:1)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 3449 (br), 3027 (w), 2953 (w), 1726 (s), 1625 (m), 1494 (w), 1438 (m), 1242 (s), 1145 (m), 1121 (s), 1074 (m), 969 (m), 755 (s), 700 (m), 667 (w), 542 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(600 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.98 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.27 (dq, ^3J = 10.4 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H), 6.49 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1 H), 6.62 (dd, ^3J = 15.6 Hz, ^3J = 10.4 Hz, 1 H), 7.16–7.36 (m, 5 H), 7.43 (s, 1 H).
^{13}C-NMR:	(150 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.7, 51.7, 62.0, 110.9, 126.4 (2 C), 126.7, 127.2, 128.6 (2 C), 129.9, 131.3, 131.5, 138.0, 158.9, 167.9.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 259 (16) [M^++H], 258 (98) [M^+], 227 (10), 226 (32), 211 (18), 200 (14), 199 (100), 195 (16), 194 (16), 184 (29), 183 (20), 168 (25), 166 (25), 165 (30), 162 (62), 155 (23), 142 (12), 141 (12), 121 (89), 115 (15), 91 (12), 75 (35).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 258.1256, gef. 258.1244
$C_{16}H_{18}O_3$	(258.31)

4.2.2.24 (*S*)-(1*E*,3*Z*)-8-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-2,2-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl-oxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin [(*S*)-141]



Unter Argon werden 1.90 g (3.60 mmol) 1,1-(Dibromethyl)-triphenylphosphoniumbromid (**138**) in 15.0 ml THF suspendiert und bei –40 °C tropfenweise mit 1.44 ml (3.60 mmol) *n*-Buthyllithium (2.5M in Hexan) versetzt. Nach 1 h Rühren wird bei –50 °C eine Lösung von 0.58 g (1.83 mmol) (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo-[b][1,4]dioxepin-7-yl)-propenal [(*S*)-**101**] in 15.0 ml THF zugetropft und das Gemisch langsam auf RT erwärmt. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 4:1.

Ausbeute: 0.30 g (0.74 mmol, 40 %), oranges Öl.

R_f-Wert: 0.39 (Petrolether/Essigester 10:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3369 (br), 2979 (m), 2952 (w), 1713 (m), 1600 (w), 1503 (m), 1438 (m), 1370 (m), 1267 (s), 1225 (m), 1150 (s), 1121 (s), 1070 (m), 724 (s), 694 (m), 666 (w), 541 cm^{-1} (s).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.23 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.52 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 3.2 Hz, 1 H), 3.99 (dd, ^2J = 12.5 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 1 H), 4.14 (d, ^3J = 6.8 Hz, 2 H), 4.26 (dd, ^2J = 12.5 Hz, ^3J = 3.2 Hz, 1 H), 5.35 (tqq, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 1.4 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H), 6.35 (dq, ^3J = 10.0 Hz, ^4J = 0.7 Hz, 1 H), 6.50 (d, ^3J = 15.7 Hz, 1 H), 6.86 (dd, ^3J = 15.7 Hz, ^3J = 10.0 Hz, 1 H), 6.86–7.07 (m, 3 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.2, 21.0, 25.9, 27.8, 29.3, 67.4, 68.8, 80.8, 82.0, 120.9, 122.0, 122.7, 123.7, 128.8, 132.1, 132.3, 132.8, 133.0, 137.6, 147.0, 151.4.

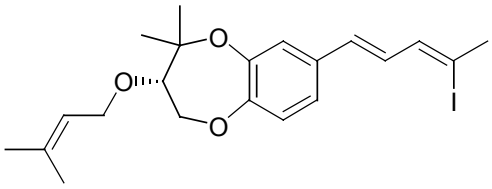
MS: (EI) *m/z* (%) = 409 (21) [M^++H, ^{81}Br], 408 (98) [M^+, ^{81}Br], 407 (21) [M^++H, ^{79}Br], 406 (98) [M^+, ^{79}Br], 340 (15), 338 (15), 328 (9), 281 (12), 279 (14),

278 (13), 277 (35), 256 (22), 254 (22), 185 (11), 175 (43), 174 (28), 173 (16), 158 (12), 157 (36), 145 (17), 129 (21), 128 (14), 115 (14), 85 (14), 69 (100), 41 (39).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 406.1144, gef. 406.1145

$C_{21}H_{27}BrO_3$ (407.34)

4.2.2.25 (*S*)-(1*E*,3*Z*)-8-(4-Iod-penta-1,3-dienyl)-2,2-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin [(*S*)-142]



Unter Argon werden 0.16 g (0.40 mmol) (*S*)-(1*E*,3*Z*)-8-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-2,2-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin [(*S*)-**141**] in 5.00 ml HMPT gelöst und nacheinander mit 0.66 g (4.00 mmol) Kaliumiodid und 0.38 g (2.00 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß auf 120 °C erhitzt. Nach 48 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1.

Ausbeute: 0.11 g (0.25 mmol, 63 %), farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.49 (Petrolether/Essigester 10:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3296 (br), 3058 (m), 2977 (m), 1968 (w), 1898 (w), 1718 (m), 1630 (m), 1591 (m), 1503 (m), 1485 (m), 1438 (s), 1390 (m), 1268 (s), 1179 (s), 1120 (s), 1093 (m), 1071 (m), 1028 (m), 998 (m), 821 (w), 752 (s), 723 (s), 695 (s), 665 (m), 618 (w), 541 (s), 506 (w), 446 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.23 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 3.52 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 3.2 Hz, 1 H), 3.99 (dd, ^2J = 12.5 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 1 H), 4.06 (dd, ^2J = 11.6 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 1 H), 4.16 (dd, ^2J = 11.6 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 1 H), 4.25 (dd, ^2J = 12.5 Hz, ^3J = 3.2 Hz,

1 H), 5.35 (tqq, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 1.4 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H), 6.35 (d, ^3J = 10.0 Hz, 1 H), 6.50 (d, ^3J = 15.7 Hz, 1 H), 6.85 (dd, ^3J = 15.7 Hz, ^3J = 10.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H), 6.97–7.06 (m, 2 H).

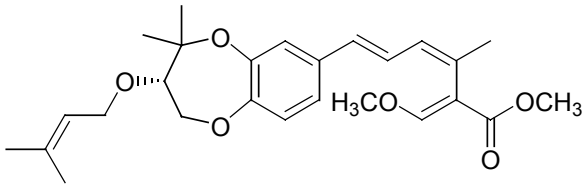
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.5, 21.0, 25.3, 26.2, 29.6, 67.5, 68.8, 80.7, 82.1, 100.4, 115.1, 117.5, 120.4, 121.0, 125.5, 129.0, 131.5, 133.5, 138.0, 142.6, 142.8.

MS: (EI) *m/z* (%) = 454 (1) [M^+], 412 (7), 340 (9), 338 (8), 290 (16), 274 (15), 263 (13), 238 (40), 236 (14), 222 (20), 221 (100), 220 (21), 218 (10), 207 (37), 205 (33), 203 (22), 191 (16), 190 (19), 189 (30), 179 (28), 165 (53), 163 (23), 154 (73), 149 (39), 137 (74), 85 (33), 83 (62), 69 (28).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 454.1005, gef. 454.1011

$C_{21}H_{27}IO_3$ (454.34)

4.2.2.26 Strobilurin G [(*S*)-15]



42.0 mg (95.0 μmol) (*S*)-(1*E*,3*Z*)-8-(4-Iod-penta-1,3-dienyl)-2,2-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl-oxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin [(*S*)-**142**], 61.0 mg (0.15 mmol) (*Z*)-3-Methoxy-2-tributyl-stannyl-prop-2-ensäure-methylester (**136**), 6.00 mg (5.00 μmol) Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und 14.0 mg (73.0 μmol) Kupfer(I)iodid werden in 1.00 ml NMP unter Argon 24 h unter Rückfluß auf 50 °C erwärmt. Anschließend wird mit jeweils 5.00 ml NH_4Cl-Lösung und Essigester versetzt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1.

Ausbeute: 16.0 mg (36.0 μmol, 38 %), farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.43 (Petrolether/Essigester 3:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25}$ = +21.3 (c = 0.75, MeOH, Lit.[13,16] +26.8 (c = 0.75, MeOH)

ee: 79 %

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3029 (w), 2990 (m), 1720 (s), 1633 (m), 1560 (m), 1551 (s), 1502 (s), 1450 (m), 1444 (w), 1430 (w), 1300 (s), 1272 (s), 1249 (s), 1220 (m), 1151 (m), 1125 (s), 1080 (s), 1010 (s), 985 (s), 972 cm^{-1} (m).

UV: $\lambda_{max}(\log \varepsilon)$ = 222 (4.42), 235 (4.36), 289 (4.28), 300 (4.30), 316 nm (4.24).

^{1}H-NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.21 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 3.50 (dd, ^{3}J = 7.9 Hz, ^{3}J = 3.2 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.95 (dd, ^{2}J = 12.3 Hz, ^{3}J = 7.9 Hz, 1 H), 4.06 (dd, ^{2}J = 11.3 Hz, ^{3}J = 6.8 Hz, 1 H), 4.15 (dd, ^{2}J = 11.3 Hz, ^{3}J = 6.8 Hz, 1 H), 4.23 (dd, ^{2}J = 12.3 Hz, ^{3}J = 3.2 Hz, 1 H), 5.34 (tqq, ^{3}J = 6.8 Hz, ^{4}J = 1.5 Hz, ^{4}J = 1.5 Hz, 1 H), 6.22 (d, ^{3}J = 10.7 Hz, 1 H), 6.37 (d, ^{3}J = 15.6 Hz, 1 H), 6.48 (dd, ^{3}J = 15.6 Hz, ^{3}J = 10.7 Hz, 1 H), 6.85 (d, ^{3}J = 7.9 Hz, 1 H), 6.92 (dd, ^{3}J = 7.9 Hz, ^{4}J = 2.1 Hz, 1 H), 6.93 (d, ^{4}J = 2.1 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H).

^{13}C-NMR: (150 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.2, 20.9, 23.8, 25.9, 27.8, 51.7, 62.0, 67.5, 68.8, 80.7, 82.1, 110.9, 120.7, 121.0, 121.7, 122.5, 125.8, 129.9, 130.5, 130.9, 133.8, 137.6, 146.9, 150.9, 159.0, 167.9.

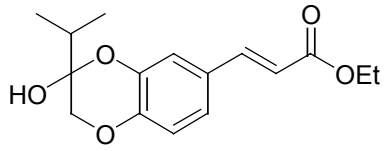
MS: (EI) *m/z* (%) = 443 (18) [M^{+}+H], 442 (65) [M^{+}], 410 (9), 342 (11), 305 (28), 283 (10), 277 (19), 258 (22), 257 (13), 237 (11), 199 (11), 177 (16), 163 (14), 153 (20), 149 (12), 137 (12), 123 (13), 111 (15), 109 (11), 97 (22), 95 (15), 85 (25), 83 (26), 81 (14), 75 (17), 71 (28), 70 (15), 69 (100), 68 (14), 67 (25), 57 (37), 55 (32), 53 (12), 44 (21), 43 (27), 41 (62).

HR-EI-MS: für [M^{+}] ber. 442.2355, gef. 442.2373

$C_{26}H_{34}O_6$ (442.54)

4.2.3 Totalsynthese von Strobilurin M (19)

4.2.3.1 3-(3-Hydroxy-3-*iso*propyl-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-6-yl)acrylsäure-ethylester (144)



5.85 g (20.0 mmol) 3-[4-(3,3-Dimethyloxiranylmethoxy)-3-hydroxyphenyl]acrylsäure-ethylester (**75**), werden bei RT in 100 ml THF gelöst, und mit 1.00 ml einer 1M Lösung von $SnCl_4$ in Methylenchlorid versetzt. Man läßt 2 h Rühren, bricht die Reaktion anschließend mit $NaHCO_3$-Lösung ab, filtriert und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit Essigester. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das erhaltene Öl säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1 gereinigt. Umkristallisation erfolgt aus Essigester/Petrolether.

Ausbeute:	2.57 g (8.79 mmol, 44 %), farblose Kristalle.
Schmp.:	77 °C
R_f-Wert:	0.53 (Petrolether/Essigester 3:1)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 3423 (br), 2978 (m), 2938 (w), 2881 (w), 1705 (s), 1635 (s), 1609 (m), 1584 (s), 1509 (s), 1468 (w), 1437 (m), 1391 (w), 1369 (m), 1328 (m), 1272 (s), 1179 (s), 1160 (s), 1121 (m), 1072 (m), 1043 (m), 981 (m), 912 (m), 882 (w), 856 (w), 841 (w), 812 (m), 734 (w), 608 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.09 (d, ^3J = 7.0 Hz, 3 H), 1.13 (d, ^3J = 7.0 Hz, 3 H), 1.32 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 2.09 (sept, ^3J = 7.0 Hz, 1 H), 3.16 (s, 1 H, OH), 3.93 (d, ^2J = 10.9 Hz, 1 H), 4.18 (d, ^2J = 10.9 Hz, 1 H), 4.24 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H), 6.28 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 6.92 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H), 7.04 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.07 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.56 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 15.8, 16.5, 34.5, 60.5, 68.1, 96.3, 116.8, 117.2, 117.4, 122.2, 129.1, 142.0, 144.1, 144.4, 167.3.

MS: (EI) *m/z* (%) = 292 (100) [M^+], 247 (12), 221 (13), 208 (24), 207 (13), 147 (12), 71 (23).

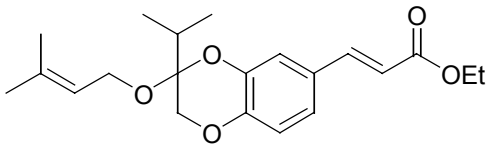
HR-EI-MS für [M^+] ber. 292.1311, gef. 292.1310

EA: ber.: C 65.74 H 6.90

gef.: C 66.00 H 6.79

$C_{16}H_{20}O_5$ (292.33)

4.2.3.2 3-[3-*Iso*-propyl-3-(3-methyl-2-butenyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-6-yl]-acrylsäure-ethylester (145)



Zu einer Suspension von 0.14 g (6.00 mmol) NaH in 20.0 ml DMF wird bei 0 °C eine Lösung von 0.88 g (3.00 mmol) 3-(3-Hydroxy-3-*iso*-propyl-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-acrylsäure-ethylester (**144**) und 0.70 ml (6.00 mmol) 3,3-Dimethylallylbromid (**73**) in 30.0 ml DMF gegeben. Nach 1 h wird die Kühlung entfernt und man läßt 2 d weiter bei RT rühren. Man bricht die Reaktion wird durch Zugabe von 2N HCl ab, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 4:1 gereinigt.

Ausbeute: 0.35 g (0.97 mmol, 32 %), gelbes Öl.

R_f-Wert: 0.69 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3419 (br), 2975 (m), 2934 (m), 2875 (w), 1711 (s), 1634 (s), 1598 (m), 1584 (m), 1510 (s), 1466 (m), 1432 (m), 1384 (m), 1368 (m), 1306 (m), 1265 (s), 1175 (s), 1143 (s), 1097 (m), 1041 (m), 1009 (m), 982 (m), 845 (w), 808 (w), 736 (w), 640 (w), 604 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.15 (d, ^3J = 6.9 Hz, 6 H), 1.32 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.74 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H), 1.78 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H), 2.95 (sept, ^3J = 6.9 Hz, 1 H), 4.24 (d, ^2J = 10.1 Hz, 1 H), 4.25 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H), 4.27 (d, ^2J = 10.1 Hz, 1 H), 4.59 (d, ^3J = 6.7 Hz, 1 H), 5.50 (tsept, ^3J = 6.7 Hz, ^4J = 1.3

Hz, 1 H), 6.29 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 6.73 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1 H), 7.04 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 18.0 (2 C), 18.3, 25.9, 37.1, 60.5, 66.1, 72.6, 111.5, 112.8, 114.2, 116.6, 119.5, 122.2, 128.8, 138.3, 144.4, 149.1, 150.0, 167.2.

MS: (EI) *m/z* (%) = 360 (12) [M^+], 292 (100), 247 (8), 221 (13), 208 (48), 163 (12), 85 (11), 69 (39).

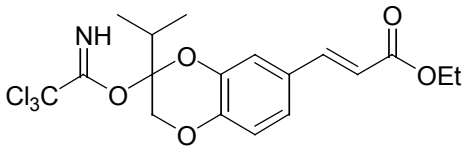
HR-EI-MS für [M^+] ber. 360.1937, gef. 360.1932

EA: ber.: C 69.28 H 7.86

gef.: C 69.10 H 7.65

$C_{21}H_{28}O_5$ (360.44)

4.2.3.3 3-[3-*Iso*-propyl-3-(2,2,2-trichloracetimidoyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-6-yl]-acrylsäure-ethylester (146)



Eine Lösung von 2.05 g (7.00 mmol) 3-(3-Hydroxy-3-*iso*-propyl-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]-dioxin-6-yl)acrylsäure-ethylester (**144**) in 50.0 ml Dichlormethan wird bei 0 °C nacheinander mit 7.00 ml (70.0 mmol) Trichloracetonitril und 1.05 ml (7.00 mmol) DBU versetzt. Nach 24 h Rühren entfernt man das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1.

Ausbeute: 0.58 g (1.23 mmol, 18 %), gelbliches Öl.

R_f-Wert: 0.76 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3428 (br), 3076 (w), 2979 (m), 2938 (m), 2615 (w), 2057 (w), 1857 (w), 1838 (w), 1711 (s), 1634 (s), 1615 (m), 1604 (m), 1496 (s), 1468 (m), 1448 (s), 1370 (m), 1301 (s), 1249 (s), 1178 (s), 1098 (m), 1038 (m), 996 (m), 944 (m), 856 (m), 813 (m), 758 (w), 710 (w), 639 (w), 598 (w), 546 (w), 515 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.17 (d, ^3J = 6.9 Hz, 6 H), 1.33 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H), 3.04 (sept, ^3J = 6.9 Hz, 1 H), 4.26 (d, ^2J = 10.0 Hz, 1 H), 4.25 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H), 4.29 (d, ^2J = 10.0 Hz, 1 H), 6.27 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 6.86 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H), 7.04 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1 H), 7.08 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1 H), 7.59 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H).

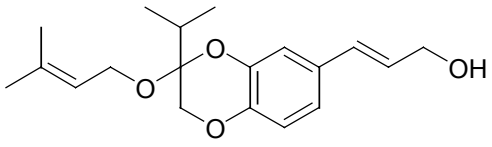
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 18.0 (2 C), 35.9, 60.6, 88.8, 106.8, 108.9, 113.6, 116.9, 117.0, 124.8, 129.7, 144.0, 147.7, 148.8, 167.1, 205.2.

MS: (EI) *m/z* (%) = 439 (3) [M^+, ^{37}Cl, ^{37}Cl, ^{35}Cl], 437 (9) [M^+, ^{37}Cl, ^{35}Cl, ^{35}Cl], 435 (10) [M^+, ^{35}Cl, ^{35}Cl, ^{35}Cl], 291 (54), 275 (100), 247 (10), 221 (11), 208 (27), 207 (12), 147 (15), 71 (20).

HR-EI-MS für [M^+] ber. 435.0407, gef. 435.0410

$C_{18}H_{20}Cl_3NO_5$ (436.71)

4.2.3.4 3-[3-*Iso*-propyl-3-(3-methyl-2-butenyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-6-yl]-2-propen-1-ol (147)



0.86 g (2.39 mmol) 3-[3-*Iso*-propyl-3-(3-methyl-2-butenyl-oxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]-dioxin-6-yl]acrylsäure-ethylester (**145**) werden in 30.0 ml THF gelöst und bei –78 °C mit 8.00 ml (12.0 mmol) einer 1.5M DIBAL-Lösung in THF versetzt. Nach 2 h Rühren läßt man auftauen und bricht die Reaktion vorsichtig durch tropfenweise Zugabe von Wasser ab. Es wird in Essigester aufgenommen, mit 2N HCl und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 1:1.

Ausbeute: 0.70 g (2.20 mmol, 92 %), oranges Öl.

R_f-Wert: 0.54 (Petrolether/Essigester 1:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3411 (br), 2962 (s), 2932 (s), 2874 (m), 1723 (w), 1673 (m), 1600 (m), 1583 (m), 1512 (s), 1455 (m), 1429 (m), 1385 (m), 1333 (m), 1261 (s),

1227 (s), 1167 (m), 1136 (s), 1076 (m), 1007 (s), 968 (m), 898 (w), 855 (w), 794 (w), 615 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.96 (d, ^3J = 6.7 Hz, 3 H), 1.01 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3 H), 1.73 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H), 1.75–1.88 (m, 1 H), 1.78 (s, ^4J = 1.3 Hz, 3 H), 3.09 (br, 1 H, OH), 3.86 (d, ^2J = 9.5 Hz, 1 H), 4.09 (d, ^2J = 9.5 Hz, 1 H), 4.29 (dd, ^3J = 5.9 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 2 H), 4.55 (d, ^3J = 6.7 Hz, 2 H), 5.49 (tsept, ^3J = 6.7 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H), 6.22 (dt, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 5.9 Hz, 1 H), 6.47 (dt, ^3J = 15.8 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H), 6.89 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1 H), 6.96 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.3 (2 C), 18.8, 25.9, 30.8, 63.8, 66.0, 73.5, 74.6, 111.7, 115.6, 119.7, 120.0, 127.1, 131.0, 131.1, 138.2, 148.7, 149.3.

MS: (EI) *m/z* (%) = 318 (9) [M^+], 252 (100), 250 (15), 225 (56), 166 (57), 139 (38), 138 (50), 137 (20), 124 (13), 123 (41), 110 (24), 69 (81).

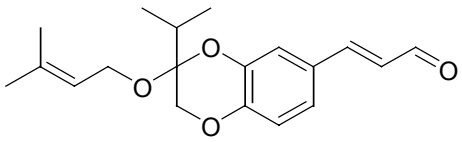
HR-EI-MS für [M^+] ber. 318.1831, gef. 318.1827

EA: ber.: C 71.67 H 8.23

gef.: C 71.60 H 8.63

$C_{19}H_{26}O_4$ (318.41)

4.2.3.5 3-[3-*Iso*-propyl-3-(3-methyl-2-butenyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-6-yl]-propenal (148)



0.67 g (2.10 mmol) 3-[3-*Iso*-propyl-3-(3-methyl-2-buten-yloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]-dioxin-6-yl]-2-propen-1-ol (**147**) werden in 50.0 ml Methylenchlorid gelöst und mit 1.80 g (21.0 mmol) aktiviertem MnO_2 versetzt. Man läßt 24 h bei RT rühren, filtriert über Celite, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 2:1.

Ausbeute: 0.46 g (1.44 mmol, 69 %), oranges Öl.

R_f-Wert: 0.69 (Petrolether/Essigester 1:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3487 (br), 2963 (s), 2933 (s), 2875 (m), 2734 (w), 2607 (w), 2249 (w), 1674 (s), 1621 (s), 1596 (s), 1511 (s), 1435 (s), 1386 (m), 1339 (m), 1268 (s), 1218 (m), 1173 (m), 1136 (s), 1074 (m), 1007 (s), 980 (m), 908 (w), 844 (w), 804 (m), 733 (m), 647 (w), 591 (m), 455 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.98 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3 H), 1.02 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3 H), 1.74 (d, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 1.77–1.91 (m, 1 H), 1.78 (d, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 3.92 (d, ^2J = 9.5 Hz, 1 H), 4.12 (d, ^2J = 9.5 Hz, 1 H), 4.55 (d, ^3J = 6.7 Hz, 2 H), 5.48 (tsept, ^3J = 6.7 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H), 6.58 (dt, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 1 H), 6.92 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H), 7.09 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.12 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H), 9.64 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.1, 18.4, 18.8, 25.9, 30.9, 66.1, 72.7, 74.5, 112.6, 114.4, 119.3, 123.4, 127.0, 127.8, 138.5, 149.4, 151.8, 152.9, 193.6.

MS: (EI) *m/z* (%) = 316 (4) [M^+], 251 (22), 250 (100), 164 (60), 163 (16), 147 (23), 136 (13), 69 (49).

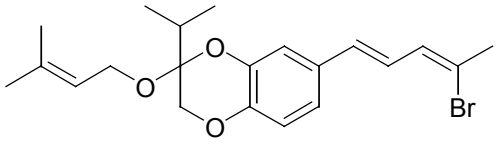
HR-EI-MS für [M^+] ber. 316.1675, gef. 316.1680

EA: ber.: C 72.13 H 7.65

gef.: C 72.09 H 7.84

$C_{19}H_{24}O_4$ (316.39)

4.2.3.6 (1*E*,3*Z*)-7-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-2-isopropyl-2-(3-methyl-2-butenyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin (149)

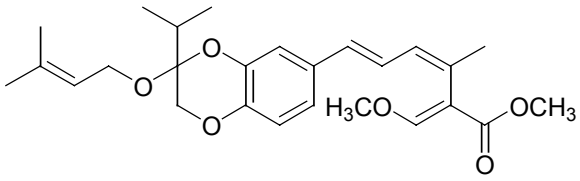


Unter Argon werden 1.32 g (2.50 mmol) 1,1-(Dibromethyl)-triphenylphosphoniumbromid (**138**) in 10.0 ml THF suspendiert und bei –40 °C tropfenweise mit 1.00 ml (2.50 mmol) *n*-Buthyllithium (2.5M in Hexan) versetzt. Nach 1 h Rühren wird bei –50 °C eine Lösung von 0.40 g (1.26 mmol) (*S*)-3-(4,4-Dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-benzo-[b][1,4]dioxepin-7-yl)-propenal (**148**) in 10.0 ml THF zugetropft und das Gemisch langsam auf RT erwärmt. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die

wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 7:1.

Ausbeute:	0.240 g (0.59 mmol, 47 %), oranges Öl.
R_f-Wert:	0.49 (Petrolether/Essigester 5:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3380 (br), 3039 (w), 2963 (s), 2932 (m), 2875 (m), 1712 (w), 1674 (w), 1599 (m), 1581 (m), 1512 (s), 1455 (m), 1383 (m), 1275 (s), 1172 (m), 1135 (s), 1072 (m), 1020 (m), 964 (m), 893 (w), 849 (w), 799 (m), 761 (w), 690 (w), 617 (w), 450 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.97 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3 H), 1.02 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81 (sept, ^3J = 6.8 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.90 (d, ^2J = 9.6 Hz, 1 H), 4.12 (d, ^2J = 9.6 Hz, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 5.49 (tsept, ^3J = 6.7 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H), 6.37 (dq, ^3J = 10.0 Hz, ^4J = 0.7 Hz, 1 H), 6.55 (d, ^3J = 15.7 Hz, 1 H), 6.84 (dd, ^3J = 15.7 Hz, ^3J = 10.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H), 6.95 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.2, 18.4, 18.8, 25.9, 29.3, 30.8, 66.1, 73.6, 74.6, 111.6, 115.9, 119.9, 120.4, 123.5, 125.4, 128.6, 131.6, 133.5, 138.1, 149.0, 149.6.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 409 (19) [M^++H, ^{81}Br], 408 (96) [M^+, ^{81}Br], 407 (20) [M^++H, ^{79}Br], 406 (97) [M^+, ^{79}Br], 340 (12), 338 (15), 281 (10), 279 (14), 278 (15), 277 (39), 256 (25), 254 (25), 185 (11), 175 (48), 174 (24), 157 (42), 145 (19), 129 (23), 128 (14), 115 (14), 85 (16), 69 (100), 41 (38).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 406.1144, gef. 406.1138
$C_{21}H_{27}BrO_3$	(407.34)

4.2.3.7 Strobilurin M (19)



Unter Argon werden 0.11 g (0.27 mmol) (1*E*,3*Z*)-7-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-2-isopropyl-2-(3-methyl-2-butenyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin (**149**) in 4.00 ml HMPT gelöst und nacheinander mit 0.45 g (2.70 mmol) Kaliumiodid und 0.26 g (1.35 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß auf 120 °C erhitzt. Nach 48 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

55.0 mg (0.12 mmol) des erhaltenen Rohprodukts (1*E*,3*Z*)-7-(4-Iod-penta-1,3-dienyl)-2-isopropyl-2-(3-methyl-2-butenyloxy)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin (**150**) werden zusammen mit 68.0 mg (0.18 mmol) (*Z*)-3-Methoxy-2-tributyl-stannyl-prop-2-ensäure-methyl-ester (**136**), 7.00 mg (6.00 μmol) Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und 3.00 mg (12.0 μmol) Kupfer(I)iodid in 1.00 ml NMP unter Argon 24 h unter Rückfluß auf 50 °C erwärmt. Anschließend wird mit jeweils 5.00 ml NH_4Cl-Lösung und Essigester versetzt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1.

Ausbeute: 24.0 mg (52.0 μmol, 19 %), gelbliches Öl.

R_f-Wert: 0.51 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3439 (br), 2937 (m), 1710 (s), 1628 (m), 1507 (s), 1433 (m), 1288 (s), 1274 (s), 1237 (m), 1120 (s), 991 cm^{-1} (m).

^{1}H-NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.04 (d, ^3J = 7.1 Hz, 3 H), 1.05 (d, ^3J = 7.1 Hz, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.95 (d, ^4J = 1.2 Hz, 3 H), 2.43 (sept, ^3J = 7.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.93 (d, ^2J = 11.1 Hz, 1 H), 3.99 (dd, ^2J = 11.0 Hz, ^3J = 6.9 Hz, 1 H), 4.07 (dd, ^2J = 11.0 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 1 H), 4.15 (d, ^2J = 11.1 Hz, 1 H), 5.14 (tqq, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 6.9 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H), 6.23 (dd, ^3J = 10.6 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H), 6.38 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1 H),

6.47 (dd, ^3J = 15.6 Hz, ^3J = 10.6 Hz, 1 H), 6.80 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1 H), 6.84 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H).

^{13}C-NMR: (150 MHz, $CDCl_3$) δ = 16.3, 17.0, 17.6, 23.5, 25.6, 31.3, 51.5, 57.6, 61.7, 64.9, 98.9, 110.8, 114.5, 116.7, 120.5, 122.2, 124.8, 129.7, 130.2, 130.7, 131.6, 136.6, 141.6, 142.6, 158.7, 167.7.

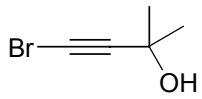
MS: (EI) *m/z* (%) = 442 (100) [M^+], 374 (39), 342 (17), 237 (65), 69 (60), 41 (62).

HR-EI-MS für [M^+] ber. 442.2355, gef. 442.2334

$C_{26}H_{34}O_6$ (442.54)

4.2.4 Totalsynthese von Strobilurin N (20)

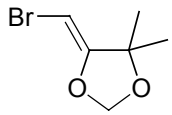
4.2.4.1 4-Brom-2-methyl-but-3-in-2-ol (154)



225 g (4.01 mol) KOH werden unter Rühren und Eisbadkühlung in 1.00 l Wasser gelöst. Zu der Lösung tropft man langsam 32.0 ml (1.26 mol) Brom. Anschließend gibt man 50.0 ml (0.51 mol) 3-Hydroxy-3-methyl-but-1-in (**153**) zu und läßt die Reaktionsmischung über Nacht rühren. Man extrahiert anschließend dreimal mit jeweils 200 ml Diethylether, wäscht die organische Phase je zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation gereinigt.

Ausbeute:	62.2 g (379 mmol, 74 %, Lit.[127] 75 %), farblose Flüssigkeit.
Sdp.:	49 °C (6 mbar) (Lit.[127] 68 °C (15 mbar))
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3351 (s), 2984 (s), 2934 (m), 2870 (w), 2521 (w), 2293 (w), 2214 (m), 1631 (w), 1457 (m), 1441 (m), 1378 (s), 1365 (s), 1227 (s), 1164 (s), 1006 (w), 973 (s), 917 (s), 789 (m), 645 (w), 575 (m), 545 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.51 (s, 6 H), 2.24 (s,1 H, OH).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 31.3 (2 C), 42.9, 66.3, 84.6.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 150 (5), 149 (88), 147 (100), 145 (11), 133 (5), 131 (6), 119 (2), 104 (4), 82 (8), 67 (4), 65 (7), 59 (6), 50 (8), 43 (80), 39 (15).
C_5H_7OBr	(163.01)

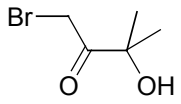
4.2.4.2 5-Brom-methylen-4,4-dimethyl-[1,3]dioxolan (155)



62.0 g (378 mmol) 4-Brom-2-methyl-but-3-in-2-ol (**154**) werden in 230 ml Methanol gelöst. Man versetzt mit 37.8 g (1.26 mol) Paraformaldehyd und 18.9 g (304 mmol) KOH und erhitzt über Nacht unter Rückfluß zum Sieden. Anschließend wird die abgekühlte Lösung dreimal mit Diethylether extrahiert und je zweimal mit 2N NaOH, gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Vakuumdestillation.

Ausbeute:	62.4 g (322 mmol, 85 %, Lit.[126] 87 %), gelbliche Flüssigkeit.
Sdp.:	62 °C (5 mbar) (Lit.[126] 83 °C (15 mbar))
R_f-Wert:	0.91 (Petrolether/Essigester 3:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3458 (w), 3105 (m), 3023 (w), 2981 (s), 2934 (m), 2883 (m), 2776 (w), 2157 (w), 1904 (w), 1704 (w), 1674 (s), 1508 (w), 1459 (w), 1399 (w), 1385 (m), 1368 (m), 1291 (s), 1240 (m), 1203 (m), 1169 (s), 1149 (m), 1109 (s), 1052 (m), 988 (s), 953 (m), 852 (m), 769 (m), 724 (s), 650 (w), 601 (w), 470 (w), 418 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.42 (s, 6 H), 4.96 (s,1 H), 5.33 (s, 2 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 25.6 (2 C), 71.5, 81.4, 94.6, 159.5.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 194 (60) [M^+, ^{81}Br], 192 (62) [M^+, ^{79}Br], 179 (11), 177 (12), 164 (41), 162 (40), 153 (9), 151 (9), 136 (56), 134 (59), 122 (23), 120 (23), 95 (6), 93 (8), 83 (34), 72 (15), 59 (26), 55 (100), 43 (83), 39 (40).
$C_6H_9O_2Br$	(193.04)

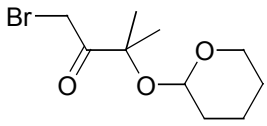
4.2.4.3 1-Brom-3-hydroxy-3-methyl-butan-2-on (156)



62.3 g (321 mmol) 5-Brom-methylen-4,4-dimethyl-[1,3]dioxolan (**155**) werden in 120 ml Methanol gelöst. Zu der Lösung gibt man 30.0 ml Wasser und 6.00 ml konz. HCl und destilliert unter Normaldruck bis zur vollständigen Entfernung des Nebenprodukts Formaldehyd-dimethylacetal. Das als Rückstand verbleibende Rohprodukt wird zur Aufreinigung i. Vak. destilliert.

Ausbeute:	45.1 g (246 mmol, 77 %, Lit.[126] 83 %), gelbliche Flüssigkeit.
Sdp.:	83 °C (7 mbar) (Lit.[126] 105 °C (15 mbar))
R_f-Wert:	0.62 (Petrolether/Essigester 3:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3480 (s), 2980 (m), 2944 (w), 1731 (s), 1631 (w), 1465 (m), 1382 (s), 1368 (s), 1192 (s), 1151 (s), 1046 (s), 969 (s), 871 (w), 850 (w), 785 (w), 749 (w), 686 (m), 605 (w), 573 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.42 (s 3 H), 1.44 (s, 3 H), 2.82 (s, 1 H, OH), 4.27 (s, 1 H), 4.51 (s, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 27.3 (2 C), 30.7, 45.4, 206.0.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 181 (1) [M^++H, ^{81}Br], 179 (1) [M^++H, ^{79}Br], 125 (18), 120 (7), 101 (2), 95 (5), 93 (5), 85 (15), 67 (20), 59 (100), 43 (75), 41 (29).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 179.9786, gef. 179.9794
$C_5H_9O_2Br$	(181.03)

4.2.4.4 1-Brom-3-methyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-butan-2-on (157)



45.1 g (248 mmol) 1-Brom-3-hydroxy-3-methyl-butan-2-on (**156**) werden in 250 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Man versetzt die Lösung mit 31.2 g (371 mmol) DHP und 6.22 g (24.7 mmol) PPTS und läßt bei RT 4 h rühren. Anschließend wird mit 200 ml Diethylether

versetzt, je zweimal mit halbgesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Auf eine weitere Reinigung mittels Vakuumdestillation wird verzichtet, da sich dabei die THP-Schutzgruppe wieder abspaltet und das Produkt bereits spektroskopisch rein ist.

Ausbeute: 60.5 g (226 mmol, 91 %, Lit.[40] 95 %), farbloses Öl.

Sdp.: 75 °C (7 mbar)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3452 (w), 2945 (s), 2865 (m), 1733 (s), 1468 (w), 1456 (w), 1442 (w), 1390 (m), 1362 (w), 1276 (w), 1256 (w), 1224 (w), 1202 (w), 1170 (s), 1149 (s), 1128 (s), 1078 (s), 1035 (s), 988 (m), 948 (w), 928 (w), 907 (w), 870 (w), 848 (w), 814 (w), 783 (w), 750 (w), 688 (w), 625 (w), 590 (w), 561 (w), 540 (w), 489 cm^{-1} (w).

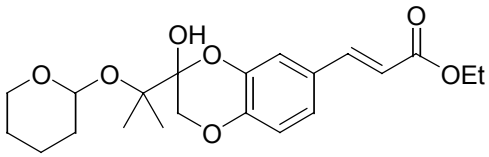
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.36 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.65–1.93 (m, 6 H), 3.30–3.39 (m, 1 H), 3.44–3.53 (m, 1 H), 3.83–3.89 (m, 1 H), 4.49 (d, ^2J = 16.5 Hz, 1 H), 4.69 (d, ^2J = 16.5 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.3, 21.7, 25.1, 25.8, 27.3, 31.7, 65.1, 81.3, 95.9, 205.0.

MS: (EI) *m/z* (%) = 265 (1) [M^+, ^{81}Br], 263 (1) [M^+, ^{79}Br], 251 (1), 85 (100).

$C_{10}H_{17}O_3Br$ (265.14)

4.2.4.5 3-{3-Hydroxy-3-[1-methyl-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl}-acrylsäure-ethylester (159)



5.32 g (20.0 mmol) 1-Brom-3-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-butan-2-on (**157**), 4.16 g (20.0 mmol) Kaffeesäure-ethylester (**72**) und 5.52 g (40.0 mmol) K_2CO_3 werden zu 100 ml abs. Aceton gegeben und 1 h unter Rückfluß erhitzt, danach werden erneut 2.66 g (10.0 mmol) 1-Brom-3-methyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-butan-2-on (**157**) zugegeben und die Mischung 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Suspension wird anschließend solange mit Wasser versetzt, bis sich das überschüssige K_2CO_3 vollständig gelöst hat. Die Lösung

wird mit Essigester extrahiert, zweimal mit wenig Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1 gereinigt.

Ausbeute: 2.28 g (5.82 mmol, 29 %), farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.54 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3405 (br), 2981 (s), 2945 (s), 2871 (m), 1714 (s), 1634 (s), 1609 (s), 1585 (s), 1506 (s), 1467 (s), 1436 (s), 1392 (s), 1368 (s), 1327 (s), 1272 (s), 1156 (s), 1076 (s), 1024 (s), 985 (s), 948 (s), 923 (s), 908 (s), 856 (s), 813 (s), 756 (w), 737 (w), 711 (w), 681 (w), 609 (m), 568 (w), 509 (w), 435 cm^{-1} (w).

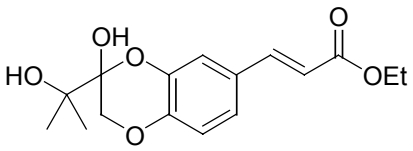
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.32 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.47–1.93 (m, 6 H), 2.03 (s, 1 H, OH), 3.45–3.59 (m, 1 H), 3.82–3.91 (m, 1 H), 3.94–4.05 (m, 1 H), 4.03 (d, ^2J = 11.0 Hz, 1 H), 4.24 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H), 4.34 (d, ^2J = 11.0 Hz, 1 H), 6.27 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 6.91 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H), 7.07 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.08 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 19.8, 23.4, 24.3, 25.5, 30.8, 60.5, 63.0, 66.5, 73.8, 94.7, 96.5, 116.8, 117.1, 117.5, 122.5, 129.1, 141.8, 144.0, 144.4, 167.3.

MS: (EI) *m/z* (%) = 392 (1) [M^+], 308 (94), 290 (22), 263 (32), 249 (29), 222 (77), 208 (83), 193 (66), 176 (20), 163 (41), 147 (36), 134 (23), 133 (13), 118 (8), 89 (14), 85 (100), 69 (13), 59 (64), 43 (31).

$C_{21}H_{28}O_7$ (392.44)

4.2.4.6 3-[3-Hydroxy-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl]acrylsäure-ethylester (151)



8.30 g (21.0 mmol) 3-{3-Hydroxy-3-[1-methyl-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl}-acrylsäure-ethylester (**159**) und 0.53 g (2.10 mmol) PPTS werden in 200 ml Ethanol 2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 3.09 g (10.02 mmol, 48 %), weißer Feststoff.

Schmp.: 121 °C

R_f-Wert: 0.16 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ = 3443 (m), 3306 (m), 3045 (w), 2984 (m), 2941 (m), 2906 (w), 2636 (w), 2267 (w), 2035 (w), 1863 (w), 1696 (s), 1635 (s), 1609 (m), 1584 (s), 1512 (s), 1478 (w), 1456 (w), 1436 (m), 1384 (w), 1369 (m), 1330 (w), 1299 (m), 1274 (s), 1218 (m), 1182 (s), 1127 (m), 1082 (w), 1069 (m), 1039 (w), 1021 (m), 980 (m), 965 (w), 928 (m), 890 (w), 878 (w), 853 (m), 838 (w), 807 (w), 757 (w), 714 (w), 618 (w), 578 (w), 510 (w), 458 (w), 426 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.32 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.65 (s, 1 H, OH), 2.34 (s, 1 H, OH), 4.03 (d, ^2J = 11.0 Hz, 1 H), 4.24 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H), 4.31 (d, ^2J = 11.0 Hz, 1 H), 6.27 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H), 7.05 (d, ^4J = 1.7 Hz, 1 H), 7.08 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1 H), 7.55 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H).

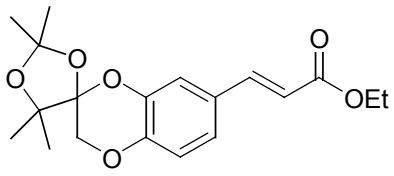
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 23.5, 24.3, 60.49, 66.5, 73.9, 96.5, 116.8, 117.2, 117.6, 122.6, 129.1, 141.7, 144.0, 144.5, 167.3, 193.6.

MS: (EI) *m/z* (%) = 308 (100) [M^+], 290 (6), 263 (24), 249 (24), 222 (50), 208 (76), 193 (48), 163 (29), 147 (25), 134 (12), 91 (3), 89 (6), 59 (43), 43 (20).

HR-EI-MS für [M^+] ber. 308.1260, gef. 308.1257

EA:	ber.: C 62.33	H 6.54
	gef.: C 62.47	H 6.57
$C_{16}H_{20}O_6$	(308.33)	

4.2.4.7 3-[2,2,4,4-Tetramethyl-1,3,6,11-tetraoxa-benzo[e]spiro[4.5]decan-8-yl]acrylsäure-ethylester (165)



0.62 g (2.00 mmol) 3-[3-Hydroxy-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxin-6-yl]acrylsäure-ethylester (**151**), 0.52 g (5.00 mmol) Aceton-dimethylacetal (**164**) und 50.0 mg (0.20 mmol) PPTS werden in 10.0 ml DMF und 5.00 ml Aceton 24 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man versetzt mit 20.0 ml Essigester, wäscht die organische Phase mit H_2O und trocknet über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1 gereinigt. Umkristallisation erfolgt aus Petrolether/Essigester.

Ausbeute:	77.0 mg (0.22 mmol, 11 %), weißer Feststoff
Schmp.:	82 °C
R_f-Wert:	0.57 (Petrolether/Essigester 3:1)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 3435 (br), 2984 (m), 2937 (w), 1697 (s), 1637 (m), 1609 (w), 1586 (m), 1509 (s), 1473 (w), 1434 (m), 1384 (m), 1372 (m), 1274 (s), 1229 (m), 1208 (m), 1177 (m), 1161 (m), 1123 (w), 1089 (m), 1073 (m), 1047 (m), 1028 (m), 1012 (m), 981 (m), 953 (w), 928 (m), 919 (m), 903 (m), 876 (w), 860 (w), 838 (w), 821 (w), 665 (w), 627 (w), 608 (w), 568 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.31 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.48 (s, 6 H), 4.00 (d, ^2J = 11.1 Hz, 1 H), 4.23 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H), 4.28 (d, ^2J = 11.1 Hz, 1 H), 6.29 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H), 6.91 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H), 7.07 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.08 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.57 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.4, 23.2, 25.2, 28.8, 29.3, 60.4, 66.1, 84.0, 101.6, 110.8, 116.8, 116.9, 117.2, 122.5, 128.9, 141.7, 144.1, 144.5, 167.2.

MS: (EI) *m/z* (%) = 349 (11) [M^++H], 348 (55) [M^+], 333 (9), 303 (12), 291 (17), 290 (100), 273 (31), 262 (28), 245 (18), 233 (21), 219 (70), 207 (32), 191 (7), 179 (11), 161 (9), 147 (11), 141 (39), 133 (10), 89 (8), 84 (10), 69 (19), 59 (13), 43 (27).

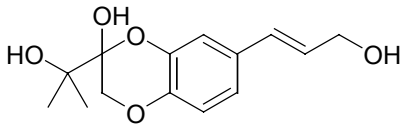
HR-EI-MS für [M^+] ber. 348.1573, gef. 348.1575

EA: ber.: C 65.50 H 6.94

gef.: C 65.64 H 6.98

$C_{19}H_{24}O_6$ (348.39)

4.2.4.8 2-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-7-(3-hydroxy-propenyl)-2,3-dihydrobenzo[1,4]-dioxin-2-ol (160)



Unter Argon werden 0.62 mg (2.00 mmol) 3-[3-Hydroxy-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl]acrylsäure-ethylester (**151**) in 20.0 ml Toluol und 5.00 ml THF gelöst und auf –78 °C gekühlt. Zu der gekühlten Lösung spritzt man langsam unter Rühren 4.00 ml (6.00 mmol) einer 1.5M DIBAL-Lösung in Toluol. Nach 24 h wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Wasser abgebrochen. Die erhaltene Suspension wird mit 2N HCl versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird je zweimal mit 2N HCl und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 0.11 g (0.40 mmol, 20 %), weißer Feststoff.

R_f-Wert: 0.22 (Petrolether/Essigester 1:1)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ = 3427 (s), 2976 (m), 2937 (m), 2874 (m), 1870 (w), 1719 (w), 1652 (w), 1606 (w), 1585 (m), 1501 (s), 1435 (m), 1386 (m), 1354 w), 1297 (s), 1271 (s), 1208 (w), 1195 (w), 1177 (w), 1152 (w), 1124 (m), 1090 (s), 1015

(s), 983 (s), 957 (m), 924 (s), 891 (w), 850 (w), 833 (w), 802 (m), 770 (w), 753 (w), 642 (w), 622 (w), 596 (m), 570 (w), 528 (w), 491 (w), 464 (w), 419 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, [D_6]Aceton) δ = 1.34 (s, 6 H), 3.78 (t, ^3J = 5.6 Hz, 1 H, OH), 3.87 (s, 1 H, OH), 4.09 (dd, ^2J = 11.1 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H), 4.19 (dd, ^3J = 5.6 Hz, ^3J = 5.4 Hz, 2 H), 4.27 (d, ^2J = 11.1 Hz, 1 H), 5.42 (d, ^4J = 1.3 Hz, 1 H, OH), 6.22 (dt, ^3J = 15.9 Hz, ^3J = 5.4 Hz, 1 H), 6.48 (dt, ^3J = 15.9 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, ^3J = 7.1 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, ^3J = 7.1 Hz, 1 H).

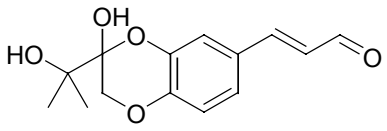
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, [D_6]Aceton) δ = 24.2, 24.6, 63.3, 67.2, 73.8, 97.5, 115.9, 117.3, 120.3, 129.2, 129.7, 132.1, 143.2, 143.4.

MS: (EI) *m/z* (%) = 266 (100) [M^+], 248 (5), 223 (4), 207 (22), 180 (8), 166 (28), 133 (14), 91 (10), 77 (7), 59 (50), 43 (19).

HR-EI-MS für [M^+] ber. 266.1154, gef. 266.1155

$C_{14}H_{18}O_5$ (266.29)

4.2.4.9 3-[3-Hydroxy-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl]-propenal (161)



105 mg (0.39 mmol) 2-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-7-(3-hydroxy-propenyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ol (**160**) werden in 10.0 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0.17 g (1.97 mmol) aktiviertem MnO_2 versetzt. Nach 24 h wird über Celite filtriert und mit Methylenchlorid nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird i. Vak. entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 1:1 gereinigt und anschließend aus Petrolether/Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 0.03 g (0.110 mmol, 28 %), farbloser Feststoff.

Schmp.: 158 °C

R_f-Wert: 0.45 (Petrolether/Essigester 1:1)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ = 3415 (s), 3311 (m), 3042 (w), 2992 (m), 2981 (m), 2952 (w), 2844 (w), 2757 (w), 2530 (m), 2464 (m), 2263 (w), 2033 (w), 1876 (w), 1733 (w), 1663 (s), 1626 (s), 1608 (s), 1579 (s), 1509 (s), 1455 (w), 1432 (w), 1393 (m), 1374 (w), 1296 (s), 1279 (s), 1206 (w), 1167 (m), 1137 (s), 1122 (s), 1074 (m), 1047 (w), 1028 (w), 1018 (m), 996 (m), 969 (m), 937 (w), 908 (m), 886 (w), 872 (w), 838 (w), 814 (m), 779 (w), 720 (w), 646 (w), 621 (m), 584 (w), 566 (m), 525 (w), 463 (w), 424 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.37 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 4.19 (d, ^2J = 11.2, 1 H), 4.36 (d, ^2J = 11.2, 1 H), 6.66 (dd, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1 H), 6.99 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1 H), 7.24 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H), 7.60 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H), 9.61 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.5, 24.3, 66.6, 73.8, 96.5, 117.5, 117.8, 123.3, 127.3, 128.5, 141.9, 145.5, 152.5, 193.7.

MS: (EI) *m/z* (%) = 265 (70) [M^++H], 264 (34) [M^+], 247 (3), 222 (27), 206 (30), 179 (29), 165 (69), 164 (100), 147 (46), 136 (40), 132 (31), 107 (19), 89 (20), 77 (22), 59 (95), 43 (58).

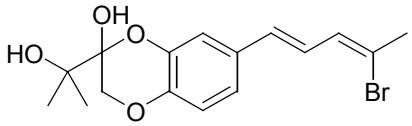
HR-EI-MS für [M^+] ber. 264.0998, gef. 264.0991

EA: ber.: C 63.63 H 6.10

gef.: C 63.50 H 6.15

$C_{14}H_{16}O_5$ (264.27)

4.2.4.10 (1*E*,3*Z*)-7-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-2-ol (162)

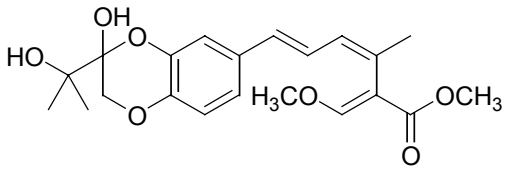


Unter Argon werden 0.85 g (1.60 mmol) 1,1-(Dibromethyl)-triphenylphosphoniumbromid (**138**) in 10.0 ml THF suspendiert und bei –40 °C tropfenweise mit 0.60 ml (1.50 mmol) *n*-Buthyllithium (2.5M in Hexan) versetzt. Nach 1 h Rühren wird bei –50 °C eine Lösung von 0.22 g (0.84 mmol) 3-[3-Hydroxy-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxin-6-yl]-propenal (**161**) in 5.00 ml THF zugetropft und das Gemisch langsam auf RT

erwärmt. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 1:1.

Ausbeute:	0.11 g (0.32 mmol, 38 %), gelblicher Feststoff.
Schmp.:	133 °C
R_f-Wert:	0.61 (Petrolether/Essigester 1:1)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 3435 (br), 2982 (m), 2930 (m), 1589 (m), 1508 (s), 1437 (m), 1278 (s), 1124 (m), 1091 (m), 1018 (m), 962 (m), 921 (m), 851 (w), 814 (w), 756 (w), 543 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 4.01 (d, ^2J = 11.0, 1 H), 4.29 (d, ^2J = 11.0, 1 H), 6.36 (dq, ^3J = 10.0 Hz, ^4J = 0.7 Hz, 1 H), 6.51 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1 H), 6.87 (dd, ^3J = 15.6 Hz, ^3J = 10.0 Hz, 1 H), 6.85–7.07 (m, 3 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.3, 24.3, 29.3, 66.5, 73.8, 96.5, 122.0, 122.7, 123.7, 128.8, 132.3, 132.8, 133.0, 137.6, 141.7, 147.0.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 357 (8) [M^++H, ^{81}Br], 356 (46) [M^+, ^{81}Br], 355 (8) [M^++H, ^{79}Br], 354 (47) [M^+, ^{79}Br], 342 (26), 340 (28), 277 (25), 267 (25), 265 (25), 256 (18), 254 (20), 252 (21), 175 (39), 174 (34), 173 (26), 161 (33), 160 (43), 159 (25), 157 (28), 145 (25), 144 (17), 143 (22), 132 (15), 131 (31), 129 (22), 128 (21), 115 (50), 103 (12), 77 (16), 59 (100), 43 (57).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 354.0467, gef. 354.0470
EA:	ber.: C 54.10 H 5.39 Br 22.49
	gef.: C 53.89 H 5.33 Br 22.65
$C_{16}H_{19}BrO_4$	(355.22)

4.2.4.11 Strobilurin N (20)



Unter Argon werden 93.0 mg (0.26 mmol) (1*E*,3*Z*)-7-(4-Brom-penta-1,3-dienyl)-2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-2-ol (**162**) in 3.00 ml HMPT gelöst und nacheinander mit 0.43 g (2.60 mmol) Kaliumiodid und 0.25 g (1.30 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß auf 120 °C erhitzt. Nach 48 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.
42.0 mg (95.0 μmol) des erhaltenen Rohprodukts (1*E*,3*Z*)-7-(4-Iod-penta-1,3-dienyl)-2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,3-dihydro-2*H*-benzo[1,4]dioxin-2-ol (**163**) werden zusammen mit 61.0 mg (0.15 mmol) (*Z*)-3-Methoxy-2-tributyl-stannyl-prop-2-ensäure-methylester (**136**), 6.00 mg (5.00 μmol) Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und 14.0 mg (73.0 μmol) Kupfer(I)iodid in 1.00 ml NMP unter Argon 24 h unter Rückfluß auf 50 °C erwärmt. Anschließend wird mit jeweils 5.00 ml NH_4Cl-Lösung und Essigester versetzt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 3:1.

Ausbeute: 23.0 mg (59.0 μmol, 23 %), farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.42 (Petrolether/Essigester 1:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3436 (br), 2925 (m), 2854 (m), 1714 (s), 1694 (s), 1682 (m), 1506 (m), 1436 (m), 1277 (m), 1203 (s), 1123 (m), 1089 (m), 996 (m), 969 (m), 937 (w), 872 (w), 838 (w), 814 (m), 779 (w), 720 (w), 646 (w), 584 (w), 525 (w), 463 cm^{-1} (w).

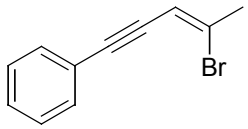
^{1}H-NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.37 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.00 (d, ^2J = 10.9, 1 H), 4.27 (d, ^2J = 10.9, 1 H), 6.23 (d, ^3J = 10.6 Hz, 1 H), 6.38 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1 H), 6.48 (dd, ^3J = 15.6 Hz, ^3J = 10.6 Hz, 1 H), 6.87 (s, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H).

^{13}C-NMR:	(150 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.2, 23.5, 24.1, 51.5, 61.8, 66.2, 73.6, 96.3, 110.7, 114.7, 117.0, 120.5, 125.4, 129.6, 130.3, 130.7, 132.6, 141.4, 141.6, 158.8, 167.8.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 390 (100) [M^+], 358 (22), 331 (9), 253 (84), 153 (47), 121 (9), 115 (15), 91 (12), 75 (36).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 390.1679, gef. 390.1681
$C_{21}H_{26}O_7$	(390.43)

4.3 Methoxyacrylate mit Enin-Teilstruktur

4.3.1 Synthese von (2*E*,3*Z*)-2-Methoxymethylen-3-methyl-6-phenyl-hex-3-en-5-insäure-methylester (189)

4.3.1.1 (*Z*)-(4-Brom-pent-3-en-1-inyl)-benzol (192)



Unter Argon werden 3.17 g (6.00 mmol) 1,1-(Dibromethyl)-triphenylphosphoniumbromid (**138**) in 25 ml THF suspendiert und bei –40 °C tropfenweise mit 2.40 ml (6.00 mmol) *n*-Buthyllithium (2.5M in Hexan) versetzt. Nach 1 h Rühren wird bei –50 °C eine Lösung von 0.49 ml (4.00 mmol) Propiolaldehyd (**191**) in 25.0 ml THF zugetropft und das Gemisch langsam auf RT erwärmt. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether als Eluens.

Ausbeute: 0.18 g (0.81 mmol, 20 %), gelbliche Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.50 (Petrolether)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 3008 (w), 2969 (w), 2914 (w), 2203 (w), 1951 (w), 1661 (w), 1620 (w), 1596 (w), 1489 (s), 1443 (m), 1425 (m), 1377 (w), 1318 (w), 1292 (m), 1264 (w), 1158 (w), 1104 (m), 1070 (w), 1027 (w), 978 (w), 915 (w), 815 (w), 756 (s), 713 (w), 690 (s), 666 (w), 579 (w), 571 (w), 544 (m), 528 (m), 464 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.44 (d, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 6.11 (q, ^4J = 1.4 Hz, 1 H), 7.30–7.53 (m, 5 H).

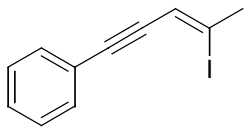
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 28.8, 86.8, 93.7, 111.3, 123.2, 128.4 (2 C), 128.5, 128.9, 131.7 (2 C).

MS: (EI) *m/z* (%) = 223 (10) [M^++H, ^{81}Br], 222 (93) [M^+, ^{81}Br], 221 (13) [M^++H, ^{79}Br], 220 (92) [M^+, ^{79}Br], 142 (13), 141 (100), 140 (14), 139 (35), 116 (9), 115 (90), 63 (11).

HR-EI-MS: für [M^+] ber. 219.9888, gef. 219.9890

$C_{11}H_9Br$ (221.09)

4.3.1.2 (*Z*)-(4-Iod-pent-3-en-1-inyl)-benzol (193)



Unter Argon werden 0.16 g (0.72 mmol) (*Z*)-(4-Brom-pent-3-en-1-inyl)-benzol (**192**) in 5.00 ml HMPT gelöst und nacheinander mit 1.20 g (7.20 mmol) Kaliumiodid und 0.69 g (3.60 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß auf 120 °C erhitzt. Nach 48 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether als Eluens.

Ausbeute: 87 mg (0.32 mmol, 44 %), gelbliche Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.38 (Petrolether)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ = 3078 (w), 3055 (w), 3032 (w), 2910 (w), 2197 (w), 1949 (w), 1673 (w), 1585 (w), 1490 (m), 1442 (m), 1372 (w), 1303 (w), 1267 (w), 1178 (w), 1077 (s), 1030 (w), 914 (w), 835 (w), 755 (s), 689 (s), 528 (m), 448 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.64 (d, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 6.17 (q, ^4J = 1.4 Hz, 1 H), 7.31–7.46 (m, 5 H).

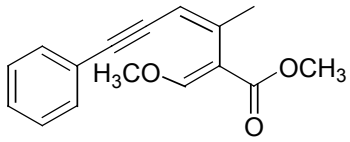
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 30.5, 86.5, 94.2, 109.4, 121.1, 123.1, 128.5 (2 C), 128.6, 131.4.

MS: (EI) *m/z* (%) = 269 (10) [M^++H], 268 (100) [M^+], 141 (29), 139 (10), 115 (23).

HR-EI-MS für [M^+] ber. 267.9749, gef. 269.9740

$C_{11}H_9I$ (268.09)

4.3.1.3 (2*E*,3*Z*)-2-Methoxymethylen-3-methyl-6-phenyl-hex-3-en-5-insäure-methylester (189)

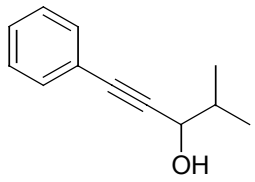


75.0 mg (0.28 mmol) (*Z*)-(4-Iod-pent-3-en-1-inyl)-benzol (**193**), 0.12 g (0.30 mmol) (*Z*)-3-Methoxy-2-tributyl-stannyl-prop-2-ensäure-methylester (**136**), 14.0 mg (20.0 μmol) Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und 6.00 mg (30.0 μmol) Kupfer(I)iodid werden in 2.00 ml NMP unter Argon 24 h unter Rückfluß auf 50 °C erwärmt. Anschließend wird mit jeweils 5.00 ml NH_4Cl-Lösung und Essigester versetzt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 4:1.

Ausbeute:	12.0 mg (46.0 μmol, 16 %), gelbliches Öl.
R_f-Wert:	0.56 (Petrolether/Essigester 3:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3436 (br), 3059 (w), 2929 (m), 1811 (m), 1702 (s), 1628 (m), 1599 (m), 1492 (w), 1447 (m), 1380 (m), 1284 (m), 1132 (m), 1073 (w), 1028 (w), 759 (m), 701 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(600 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.97 (d, ^4J = 1.4 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.23 (q, ^4J = 1.4 Hz, 1 H), 7.18–7.40 (m, 5 H), 7.38 (s, 1 H).
^{13}C-NMR:	(150 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.8, 51.6, 62.1, 86.5, 93.4, 110.5, 123.0, 128.2 (2 C), 128.5, 129.1, 131.8 (2 C). 138.1, 159.0, 167.7.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 257 (12) [M^++H], 256 (65) [M^+], 224 (35), 197 (100), 179 (25), 169 (20), 168 (12), 167 (20), 155 (23), 141 (11), 140 (10), 119 (78), 115 (19), 91 (12), 75 (35), 59 (18).
HR-EI-MS:	für [M^+] ber. 256.1099, gef. 256.1101
$C_{16}H_{16}O_3$	(256.30)

4.3.2 Synthesen zur Darstellung von (*E*)-2-Methoxymethylen-4-methyl-3-phenylethinyl-pent-3-ensäure-methylester (190)

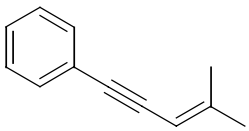
4.3.2.1 1-Phenyl-4-methylpent-1-in-3-ol (203)



Eine Lösung von 4.00 ml (44.6 mmol) Phenylacetylen (**195**) in 50.0 ml THF wird bei 0 °C tropfenweise mit 22.3 ml (44.6 mmol) 2.0M *n*-Buthyllithium-Lösung in Hexan versetzt. Nach 15 min Rühren werden 3.22 g (44.6 mmol) Isobutyraldehyd (**202**) in 20.0 ml THF bei –78 °C über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Nach weiteren 30 min Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von 10.0 ml Methanol abgebrochen. Das Gemisch wird mit 50.0 ml Ether versetzt, die organische Phase nacheinander mit 2N HCl, $NaHCO_3$-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1.

Ausbeute:	6.10 g (35.0 mmol, 79 %), oranges Öl.
R_f-Wert:	0.47 (Petrolether/Essigester 5:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3063 (m), 2970 (s), 2934 (s), 2875 (m), 2201 (s), 1714 (s), 1668 (s), 1601 (m), 1585 (w), 1490 (m), 1467 (m), 1452 (m), 1416 (m), 1386 (m), 1369 (m), 1318 (m), 1283 (s), 1243 (s), 1178 (s), 1126 (m), 1056 (m), 1028 (m), 998 (m), 758 (s), 714 (m), 691 (s), 536 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.06 (d, ^3J = 7.0 Hz, 3 H), 1.09 (d, ^3J = 7.0 Hz, 3 H), 1.95 (dqq, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^3J = 6.7 Hz, 1 H), 2.08 (br, OH), 4.41 (d, ^3J = 6.7 Hz, 1 H), 7.28–7.45 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 17.6, 18.2, 34.8, 85.6, 89.0, 122.8, 128.3 (2 C), 128.4, 131.8 (2 C).
MS:	(EI) *m/z* (%) = 174 (7) [M^+], 141 (2), 132 (13), 131 (100), 129 (8), 115 (5), 103 (23), 102 (12), 91 (3), 77 (23), 63 (3), 51 (6).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 174.1045, gef. 174.1041
$C_{12}H_{14}O$	(174.24)

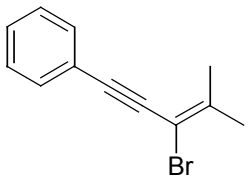
4.3.2.2 1-Phenyl-4-methylpent-1-in-3-en (204)



1.74 g (10.0 mmol) 1-Phenyl-4-methylpent-1-in-3-ol (**203**) werden in 10 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 1.80 ml (20.0 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Nach 2 h Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von 10.0 ml Wasser abgebrochen. Nach Zugabe von 50.0 ml Essigester wird die organische Phase dreimal mit 2N HCl gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1.

Ausbeute:	1.02 g (6.52 mmol, 65 %), farblose Flüssigkeit.
R_f-Wert:	0.72 (Petrolether)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3428 (br), 3062 (m), 2978 (s), 2935 (m), 2226 (w), 2204 (w), 1714 (s), 1600 (m), 1491 (m), 1450 (m), 1384 (m), 1281 (m), 1174 (s), 1070 (m), 1028 (m), 758 (s), 692 (m), 535 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.88 (d, ^4J = 1.5 Hz, 3 H), 2.00 (d, ^4J = 1.2 Hz, 3 H), 5.49 (qq, ^4J = 1.5 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H), 7.27–7.42 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.2, 25.0, 87.8, 91.6, 105.4, 124.1, 127.7, 128.3 (2 C), 131.3 (2 C), 148.9.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 157 (92) [M^++H], 156 (95) [M^+], 149 (56), 142 (52), 141 (84), 129 (36), 128 (31), 115 (100), 114 (23), 102 (16), 91 (17), 77 (15), 63 (11).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 156.0939, gef. 156.0925
$C_{12}H_{12}$	(156.22)

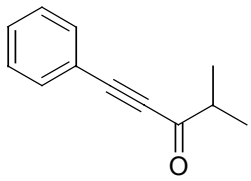
4.3.2.3 (3-Brom-4-methyl-pent-3-en-1-inyl)-benzol (205)



Eine Lösung von 1.56 g (10.0 mmol) 1-Phenyl-4-methylpent-1-in-3-en (**204**) in 50.0 ml Dichlormethan wird bei 0 °C tropfenweise mit 0.58 ml (11.0 mmol) Brom versetzt und über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Anschließend bricht man die Reaktion durch Zugabe von gesättigter $Na_2S_2O_3$-Lösung ab und extrahiert zweimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das gelbliche, flüssige Rohprodukt (2,3-Dibrom-4-methyl-pent-1-inyl)-benzol wird ohne weitere Aufreinigung in 50.0 ml THF gelöst, auf –78 °C gekühlt und tropfenweise mit 1.64 ml DBU (11.0 mmol) versetzt. Nach 24 h Rühren läßt man auf RT erwärmen und bricht die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl-Lösung ab. Man extrahiert zweimal mit Diethylether und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether als Eluens.

Ausbeute:	0.31 g (1.31 mmol, 14 %), weißer Feststoff.
R_f-Wert:	0.84 (Petrolether)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 2966 (m), 2926 (m), 1692 (w), 1592 (w), 1490 (m), 1444 (s), 1368 (w), 1232 (w), 1138 (w), 1071 (w), 1035 (m), 891 (w), 853 (m), 757 (m), 730 (m), 696 (s), 623 (w), 609 (w), 582 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.93 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 7.25–7.46 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.5, 24.1, 86.3, 98.5, 115.1, 121.4, 128.4 (2 C), 129.1 (2 C), 129.3, 139.4.
MS:	(EI) *m/z* (%) =236 (97) [M^+, ^{81}Br], 234 (100) [M^+, ^{79}Br], 155 (77), 153 (15), 139 (15), 115 (24), 76 (12).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 234.0044, gef. 234.0052
$C_{12}H_{11}Br$	(235.12)

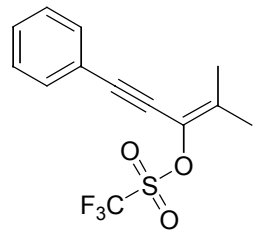
4.3.2.4 1-Phenyl-4-methylpent-1-in-3-on (207)



1.90 g (10.0 mmol) Kupfer(I)iodid und 14.0 ml (100 mmol) Triethylamin werden in 150 ml Toluol suspendiert und 0.5 h auf 80 °C erhitzt, bis sich das Kupfer(I)iodid gelöst hat. Nach Zugabe von 11.0 ml (100 mmol) Phenylacetylen (**195**) färbt sich die Reaktionsmischung gelb und wird 5 min gerührt. Anschließend werden 10.4 ml (100 mmol) Isobuttersäurechlorid (**206**) langsam über ein Septum zugegeben und die Reaktionsmischung 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10.0 ml Methanol abgebrochen, die Reaktionslösung mit 25.0 ml H_2O versetzt und dreimal mit je 50.0 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit H_2O gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essig-ester 10:1.

Ausbeute:	14.8 g (85.9 mmol, 86 %, Lit.[149] 70 %), oranges Öl.
R_f-Wert:	0.69 (Petrolether/Essigester 10:1)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 2974 (m), 2935 (w), 2874 (w), 2201 (s), 1755 (m), 1670 (s), 1597 (w), 1489 (m), 1467 (w), 1444 (w), 1385 (w), 1341 (w), 1281 (w), 1258 (w), 1181 (w), 1120 (br), 1055 (s), 997 (w), 920 (w), 815 (w), 758 (s), 690 (m), 580 (w), 536 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.27 (d, ^3J = 7.0 Hz, 6 H), 2.76 (sept, ^3J = 7.0 Hz, 1 H), 7.25–7.61 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.0 (2 C), 43.1, 86.8, 91.6, 120.1, 128.6 (2 C), 130.6, 133.0 (2 C), 192.1.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 172 (5) [M^+], 157 (2), 130 (10), 129 (100), 128 (2), 102 (2), 101 (3), 75 (4), 51 (2).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 172.0888, gef. 172.0881
$C_{12}H_{12}O$	(172.22)

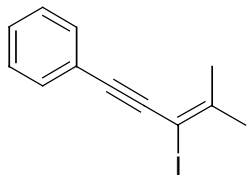
4.3.2.5 Trifluormethansulfonsäure-(2-methyl-1-phenylethinyl-propenyl)-ester (208)



2.00 ml (14.0 mmol) Diisopropylamin werden in 10.0 ml DME gelöst und bei –20 °C über ein Septum langsam mit 5.60 ml (14.0 mmol) 2.5M *n*-Buthyllithium-Lösung in Hexan versetzt. Die Reaktionslösung wird 1 h bei –20 °C gerührt und anschließend auf –78 °C gekühlt. Innerhalb von 10 min werden 2.24 g (13.0 mmol) 1-Phenyl-4-methylpent-1-in-3-on (**207**), gelöst in 10.0 ml DME, zugetropft. Nach 45 min Rühren wird eine Lösung von 5.00 g (14.0 mmol) *N*-Phenyl-bis-(trifluormethansulfonimid) in 10.0 ml DME zugegeben. Man läßt langsam auf RT erwärmen und 24 h weiterrühren. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1 aufgereinigt.

Ausbeute:	0.95 g (3.10 mmol, 24 %), oranges Öl.
R_f-Wert:	0.65 (Petrolether/Essigester 10:1)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 2979 (m), 1709 (m), 1599 (m), 1450 (m), 1390 (m), 1279 (s), 1227 (s), 1177 (s), 1030 (s), 760 (m), 698 (m), 639 (m), 516 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.98 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 7.30–7.50 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.7, 21.1, 79.9, 96.1, 118.5 (q, $^1J_{FC}$ = 320 Hz), 121.6, 126.7, 128.6 (2 C), 129.4, 131.5 (2 C), 137.7.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 305 (9) [M^++H], 304 (71) [M^+], 205 (6), 155 (9), 144 (10), 143 (100), 129 (27), 128 (43), 127 (10), 115 (14), 103 (7), 102 (6), 91 (4), 77 (7), 69 (8).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 304.0381, gef. 304.0375
$C_{13}H_{11}F_3O_3S$	(304.29)

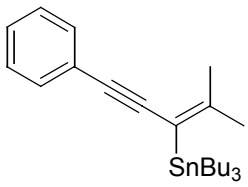
4.3.2.6 (3-Iod-4-methyl-pent-3-en-1-inyl)-benzol (209)



0.53 g (1.74 mmol) Trifluormethansulfonsäure-(2-methyl-1-phenylethinyl-propenyl)-ester (**208**) werden unter Argon in 20.0 ml Cyclohexan gelöst, mit 1.45 g (5.20 mmol) Magnesiumiodid und 0.29 ml (2.10 mmol) Triethylamin versetzt und 18 h unter Rückfluß auf 100 °C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether als Eluens.

Ausbeute:	0.23 g (0.83 mmol, 48 %), gelbes Öl.
R_f-Wert:	0.66 (Petrolether)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ = 2924 (m), 2840 (m), 2222 (w), 1692 (s), 1602 (m), 1583 (m), 1552 (m), 1489 (w), 1450 (m), 1415 (w), 1381 (w), 1317 (m), 1286 (s), 1239 (m), 1176 (s), 1105 (m), 1070 (m), 1026 (m), 758 (w), 713 (m), 690 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.03 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 7.28–7.48 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.0, 26.6, 69.2, 90.6, 92.2, 122.9, 128.4 (2 C), 128.5, 131.5 (2 C), 150.1.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 282 (18) [M^+], 156 (9), 155 (100), 139 (9), 115 (26), 77 (4).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 281.9905, gef. 281.9910
$C_{12}H_{11}I$	(282.12)

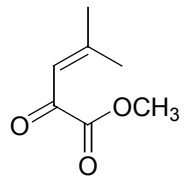
4.3.2.7 Tributyl-(2-methyl-1-phenylethinyl-propenyl)-stannan (210)



0.44 g (1.57 mmol) (3-Iod-4-methyl-pent-3-en-1-inyl)-benzol (**209**), 0.95 ml (1.90 mmol) Hexabutyldistannan und 91.0 mg (0.08 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium werden in 15.0 ml Toluol unter Argon 3 d unter Rückfluß auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeengt, mit jeweils 50.0 ml NH_4Cl-Lösung und Diethylether versetzt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether als Eluens.

Ausbeute:	0.22 g (0.50 mmol, 32 %), gelbliche Flüssigkeit.
R_f-Wert:	0.26 (Petrolether)
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.90 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.09 (t, ^3J = 7.4 Hz, 2 H), 1.28–1.43 (m, 2 H), 1.50–1.63 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 7.25–7.47 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.9 (3 C), 11.2 (3 C), 24.3, 27.0, 27.5 (3 C), 29.0 (3 C), 93.0, 95.3, 105.3, 125.3, 127.1, 128.2 (2 C), 131.2 (2 C), 155.9.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 445 (1) [M^+], 275 (4), 178 (8), 173 (22), 145 (16), 143 (11), 131 (13), 130 (39), 129 (49), 105 (80), 103 (18), 102 (100), 77 (46), 76 (19), 75 (13).
$C_{24}H_{38}Sn$	(445.27)

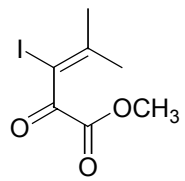
4.3.2.8 4-Methyl-2-oxo-pent-3-ensäure-methylester (213)



Zu einer Lösung von 5.31 g (45.0 mmol) Dimethyloxalat (**211**) in 80.0 ml Diethylether tropft man unter Argon bei –78 °C 100 ml (50.0 mmol) 2-Methyl-1-propenyl-magnesiumbromid (**212**) (0.5M in THF) und läßt weitere 2 h bei –60 °C rühren. Anschließend wird mit 50 ml 2N H_2SO_4 versetzt und auf RT erwärmt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1.

Ausbeute:	3.55 g (25.0 mmol, 56 %), gelbe Flüssigkeit.
R_f-Wert:	0.48 (Petrolether/Essigester 5:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3480 (br), 2978 (m), 1738 (s), 1690 (m), 1615 (m), 1439 (m), 1380 (m), 1287 (m), 1207 (m), 1163 (m), 1108 (m), 1045 (m), 966 (w), 876 (w), 820 (w), 770 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.02 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H), 2.24 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.45 (sept, ^4J = 1.3 Hz, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.0, 26.8, 52.9, 127.0, 158.0, 163.0, 181.6.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 142 (1) [M^+], 84 (4), 83 (100), 55 (28).
$C_7H_{10}O_3$	(142.15)

4.3.2.9 3-Iod-4-methyl-2-oxo-pent-3-ensäure-methylester (196)

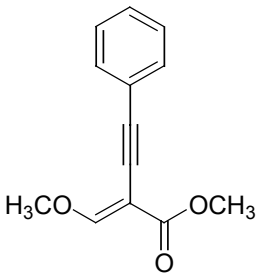


1.42 g (10.0 mmol) 4-Methyl-2-oxo-pent-3-ensäure-methylester (**213**) werden in 75.0 ml Acetonitril gelöst und zusammen mit 2.54 g (10.0 mmol) Iod und 1.13 g (0.30 mmol) PDC

48 h lang unter Rückfluß auf 80 °C erhitzt. Man bricht die Reaktion anschließend durch Zugabe von 20.0 ml gesättigter $Na_2S_2O_3$-Lösung ab und extrahiert zweimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 12:1.

Ausbeute:	0.215 g (0.80 mmol, 8 %), gelbes Öl.
R_f-Wert:	0.49 (Petrolether/Essigester 10:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 2920 (s), 2854 (s), 1715 (s), 1444 (m), 1380 (m), 1260 (m), 1079 (m), 963 (m), 862 (m), 846 (m), 758 (m), 522 cm^{-1} (s).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.11 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 21.6, 25.8, 52.8, 86.0, 157.8, 164.3, 182.8.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 268 (2) [M^+], 240 (5), 210 (6), 209 (100), 181 (14), 82 (4), 67 (10), 54 (14).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 267.9596, gef. 267.9590
$C_7H_9IO_3$	(268.05)

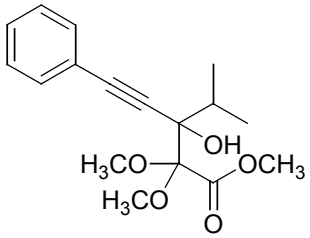
4.3.2.10 (*E*)-2-Methoxymethylen-4-phenyl-but-3-insäure-methylester (215)



0.48 g (2.00 mmol) (*Z*)-2-Iod-3-methoxy-propensäure-methylester (**135**), 0.98 g (2.50 mmol) Tributyl(phenylethinyl)-zinn (**214**), 0.12 g (0.10 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und 0.14 mg (0.75 mmol) Kupfer(I)iodid werden in 20.0 ml NMP unter Argon 24 h unter Rückfluß auf 50 °C erwärmt. Anschließend wird mit jeweils 30.0 ml NH_4Cl-Lösung und Essigester versetzt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1.

Ausbeute:	0.18 g (0.83 mmol, 42 %), oranges Öl.
R_f-Wert:	0.28 (Petrolether/Essigester 3:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3464 (br), 3057 (m), 2955 (s), 2872 (m), 2854 (m), 2236 (w), 2205 (w), 1960 (w), 1715 (s), 1615 (s), 1596 (s), 1491 (s), 1441 (s), 1378 (m), 1270 (s), 1217 (s), 1147 (s), 1107 (s), 1026 (m), 994 (m), 918 (m), 878 (m), 759 (s), 692 (s), 592 (w), 530 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.80 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 7.27–7.51 (m, 5 H), 7.72 (s, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 52.2, 62.7, 80.3, 95.6, 96.2, 123.4, 128.2, 128.3 (2 C), 131.6, 166.5, 166.7.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 216 (100) [M^+], 185 (6), 145 (10), 142 (12), 128 (8), 115 (12), 114 (34), 113 (12), 75 (99).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 216.0786, gef. 216.0787
$C_{13}H_{12}O_3$	(216.23)

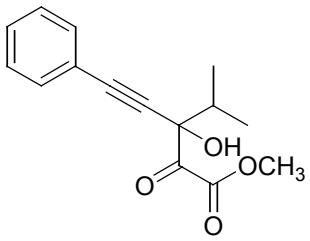
4.3.2.11 3-Hydroxy-3-isopropyl-2,2-dimethoxy-5-phenyl-4-pentinsäure-methylester (217)



2.80 ml (20.0 mmol) Diisopropylamin werden in 150 ml THF gelöst und bei 0 °C werden über ein Septum langsam 12.5 ml (20.0 mmol) *n*-Buthyllithium-Lösung (1.6M in Hexan) zugetropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C werden bei –78 °C 2.45 ml (20.0 mmol) Methyldimethoxyacetat (**216**) zugetropft und es wird 30 min gerührt. Anschließend werden 3.45 g (20.0 mmol) 1-Phenyl-4-methyl-1-pentin-3-on (**207**) zugegeben und 30 min gerührt. Danach versetzt man mit 50.0 ml Wasser und extrahiert die wässrige Phase mit Essigester. Die organischen Phase werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromato-graphische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1. Anschließend wird aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute:	2.66 g (8.68 mmol, 43 %), gelbliche Kristalle.
Schmelzpunkt:	62–63 °C
R_f-Wert:	0.25 (Petrolether/Essigester 5:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3490 (s), 3084 (w), 3004 (m), 2988 (w), 2972 (m), 2951 (s), 2876 (w), 2844 (m), 2219 (w), 1746 (s), 1702 (w), 1598 (w), 1573 (w), 1490 (s), 1444 (s), 1434 (m), 1384 (w), 1364 (w), 1324 (s), 1302 (w), 1282 (s), 1212 (m), 1179 (m), 1170 (m), 1144 (m), 1127 (s), 1073 (s), 1018 (s), 1002 (w), 994 (s), 974 (m), 932 (w), 915 (m), 854 (s), 812 (m), 786 (w), 763 (s), 714 (m), 694 (s), 649 (m), 628 (w), 622 (m), 607 (w), 530 (m), 516 (w), 498 (s), 486 (m), 428 cm^{-1} (m).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.12 (d, ^3J = 6.6 Hz, 3 H), 1.15 (d, ^3J = 6.6 Hz, 3 H), 1.84 (sept, ^3J = 6.6 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 7.29–7.46 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.2, 18.8, 36.0, 52.4, 52.6, 52.7, 78.0, 87.5, 87.8, 104.2, 123.0, 128.3 (2 C), 128.4, 131.7 (2 C), 167.9.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 306 (1) [M^+], 247 (2), 173 (7), 134 (47), 133 (69), 129 (100), 119 (24), 77 (2), 75 (20), 51 (2).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 306.1467, gef. 306.1457
EA:	ber.: C 66.65 H 7.24
	gef.: C 66.59 H 7.38
$C_{17}H_{22}O_5$	(306.36)

4.3.2.12 3-Hydroxy-3-isopropyl-2-oxo-5-phenylpent-4-insäure-methylester (218)

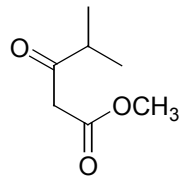


5.31 g (5.82 mmol) 3-Hydroxy-3-isopropyl-2,2-dimethoxy-5-phenyl-4-pentinsäure-methylester (**217**) werden mit 40.0 ml 50proz. Ameisensäure unter Rückfluß erhitzt. Nach 36 h läßt man abkühlen, nimmt in Essigester auf und wäscht dreimal mit ges. $NaHCO_3$-Lösung und einmal mit Wasser. Man trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel

i. Vak. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1.

Ausbeute:	0.91 mg (3.50 mmol, 60 %), weißer Feststoff.
R_f-Wert:	0.33 (Petrolether/Essigester 5:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3358 (br), 3065 (m), 2978 (m), 2200 (w), 1748 (s), 1732 (s), 1715 (s), 1694 (s), 1682 (s), 1652 (s), 1604 (s), 1568 (m), 1493 (m), 1450 (s), 1362 (s), 1234 (s), 1145 (s), 1022 (m), 1001 (m), 890 (m), 775 (m), 697 (m), 657 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.94 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3 H), 2.68 (sept, ^3J = 6.8 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.31–7.45 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 16.1, 17.1, 35.8, 53.1, 78.7, 85.4, 88.9, 121.7, 128.3 (2 C), 129.0, 131.9 (2 C), 161.7, 191.8.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 260 (8) [M^+], 245 (11), 218 (12), 213 (20), 201 (15), 200 (17), 187 (30), 174 (18), 173 (100), 172 (14), 160 (11), 158 (28), 157 (17), 155 (21), 145 (20), 141 (12), 131 (34), 130 (25), 129 (85), 128 (23), 127 (18), 117 (13), 115 (31), 105 (66), 103 (16), 102 (20), 95 (11), 91 (23), 77 (42), 75 (11), 59 (13), 51 (18), 43 (86), 41 (17), 39 (16).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 260.1049, gef. 260.1042
$C_{15}H_{16}O_4$	(260.29)

4.3.2.13 4-Methyl-3-oxo-pentansäure-methylester (222)



15.5 ml (110 mmol) Diisopropylamin werden in 150 ml THF gelöst, bei 0 °C über ein Septum langsam mit 44.0 ml (110 mmol) *n*-Buthyllithium-Lösung (2.5M in Hexan) versetzt und 1 h gerührt. Anschließend wird bei –78 °C eine Lösung von 4.00 ml (50.0 mmol) Essigsäuremethylester (**221**) in 20.0 ml THF zugetropft und weitere 30 min gerührt. Dann wird eine Lösung von 5.20 ml (50.0 mmol) Isobuttersäurechlorid (**220**) in 20.0 ml THF zugegeben und

erneut 30 min gerührt. Danach werden nacheinander jeweils 50.0 ml Wasser und Essigester zugegeben. Nach dem Auftauen wird die wässrige Phase zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 4:1.

Ausbeute: 6.11 g (42.3 mmol, 85 %), gelbe Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.73 (Petrolether/Essigester 3:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3470 (br), 2975 (m), 1748 (s), 1715 (s), 1626 (w), 1468 (m), 1439 (m), 1407 (w), 1385 (w), 1320 (m), 1261 (m), 1158 (m), 1006 (w), 655 cm^{-1} (w).

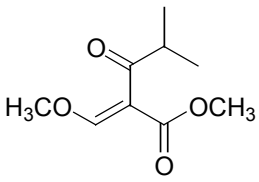
^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.11 (d, ^3J = 7.0 Hz, 6 H), 2.68 (sept, ^3J = 7.0 Hz, 1 H), 3.49 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H).

^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.0 (2 C), 41.3, 41.6, 52.4, 167.9, 206.4.

MS: (EI) *m/z* (%) = 144 (3) [M^+], 143 (17), 140 (22), 125 (9), 109 (7), 101 (39), 100 (26), 85 (66), 83 (26), 71 (25), 70 (26), 69 (44), 58 (100), 57 (78), 56 (85), 55 (74).

$C_7H_{12}O_3$ (144.17)

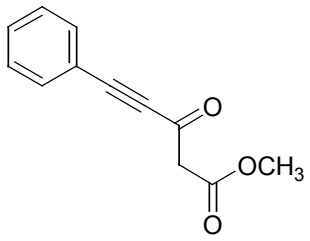
4.3.2.14 (*E*)-2-Methoxymethylen-4-methyl-3-oxo-pentansäure-methylester [(*E*)-200]



2.16 g (15.0 mmol) 4-Methyl-3-oxo-pentansäure-methylester (**222**) und 1.81 ml (16.5 mmol) Trimethylorthoformiat werden in 2.85 ml (30.0 mmol) Essigsäureanhydrid gelöst. Nach Zuga-be von 0.16 g (1.20 mmol) wasserfreiem $ZnCl_2$ wird das Reaktionsgemisch 24 h unter Rück-fluß auf 90 °C erhitzt. Danach werden zur abgekühlten Lösung nacheinander jeweils 50.0 ml Wasser und Essigester zugegeben. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Säulen-chromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1.

Ausbeute:	0.55 g (2.95 mmol, 20 %), orange Flüssigkeit.
Sdp.:	150 °C (9 mbar)
R_f-Wert:	0.32 (Petrolether/Essigester 3:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3436 (br), 2978 (m), 1732 (s), 1709 (s), 1442 (m), 1383 (m), 1251 (m), 1097 (m), 1024 (m), 725 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.09 (d, ^3J = 7.0 Hz, 6 H), 3.02 (sept, ^3J = 7.0 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.46 (s, 1 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 17.9 (2 C), 40.7, 51.7, 63.0, 113.2, 163.2, 165.7, 204.3.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 186 (12) [M^+], 155 (5), 143 (100), 129 (3), 101 (4), 85 (8), 75 (45), 71 (6), 59 (7).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 186.0892, gef. 186.0901
$C_9H_{14}O_4$	(186.21)

4.3.2.15 5-Phenyl-3-oxo-pent-4-insäure-methylester (224)

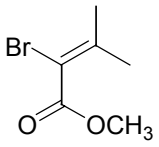


Eine Lösung von 10.2 ml (93.0 mmol) Phenylacetylen (**195**) in 50.0 ml THF wird bei –78 °C über ein Septum langsam zu 37.2 ml (93.0 mmol) *n*-Buthyllithium-Lösung (2.5M in Hexan) in 50.0 ml THF zugetropft. Nach 30 min Rühren tropft man bei –78 °C innerhalb von 15 min eine Lösung von 10.0 ml (93.4 mmol) Malonsäure-monomethylesterchlorid (**223**) in 20.0 ml THF zu und läßt auf RT erwärmen. Nach 3 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wässrige Phase noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1.

Ausbeute: 3.34 g (16.5 mmol, 18 %), oranges Öl.

R_f-Wert:	0.42 (Petrolether/Essigester 10:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3065 (m), 2956 (m), 2657 (w), 2203 (m), 1732 (s), 1715 (s), 1682 (s), 1652 (m), 1602 (m), 1492 (m), 1450 (m), 1416 (m), 1318 (m), 1239 (s), 1178 (m), 1072 (m), 1026 (m), 1001 (m), 761 (m), 715 (m), 690 (m), 646 (w), 594 (w), 535 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.71 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 7.31–7.59 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 51.2, 52.7, 87.4, 92.2, 119.5, 128.8 (2 C), 131.3, 133.4 (2 C), 166.6, 178.6.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 202 (7) [M^+], 170 (4), 142 (4), 130 (8), 129 (100), 101 (4), 75 (6), 51 (3).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 202.0630, gef. 202.0629
$C_{12}H_{10}O_3$	(202.21)

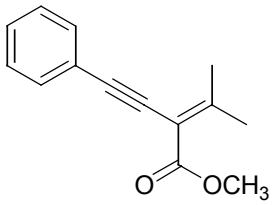
4.3.2.16 2-Brom-3-methyl-but-2-ensäure-methylester (201)



Eine Lösung von 10.0 ml (74.1 mmol) Methyl-3,3-dimethylacrylat (**226**) in 250 ml Dichlormethan wird bei 0 °C tropfenweise mit 5.85 ml (111 mmol) Brom versetzt und über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Anschließend bricht man die Reaktion durch Zugabe von gesättigter $Na_2S_2O_3$-Lösung ab und extrahiert zweimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das gelbe, ölige Rohprodukt 2,3-Dibrom-3-methyl-butansäure-methylester wird ohne weitere Aufreinigung in 200 ml THF gelöst, auf –78 °C gekühlt und tropfenweise mit 11.1 ml (74.1 mmol) DBU versetzt. Nach 1.5 h Rühren läßt man auf RT erwärmen und bricht die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl-Lösung ab. Man extrahiert zweimal mit Diethylether und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 25:1.

Ausbeute:	9.88 g (51.2 mmol, 68 %, Lit.[148] 65 %), gelbes Öl.
R_f-Wert:	0.58 (Petrolether/Essigester 20:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3437 (w), 3000 (w), 2953 (m), 2920 (w), 2845 (w), 2181 (w), 1716 (s), 1613 (w), 1435 (m), 1370 (w), 1251 (s), 1220 (m), 1146 (w), 1095 (m), 1015 (m), 932 (w), 904 (w), 864 (w), 772 (m), 550 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.04 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.1, 27.1, 52.6, 108.2, 148.9, 164.5.
MS:	(EI) *m/z* (%) =194 (79) [M^+, ^{81}Br], 192 (81) [M^+, ^{79}Br], 179 (4), 177 (6), 163 (80), 162 (94), 161 (85), 160 (92), 135 (19) 133 (21), 113 (5), 98 (3), 82 (5), 73 (29), 67 (21), 53 (100).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 191.9786, gef. 191.9790
$C_6H_9BrO_2$	(193.04)

4.3.2.17 3-Methyl-2-(phenylethinyl)-but-2-ensäure-methylester (228)



Es werden 5.39 g (39.0 mmol) $ZnCl_2$ unter Rühren in 50.0 ml THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der gekühlten Lösung tropft man langsam unter Rühren 30.0 ml (30.0 mmol) Phenylacetylen-magnesiumbromid (**227**) (1M in THF) zu und entfernt nach beendeter Zugabe die Kühlung. Es entsteht eine dunkelbraune Lösung. Nach 30 min Rühren bei RT wird erneut auf 0 °C abgekühlt. Nacheinander werden 1.00 g (0.86 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und eine Lösung von 3.86 g (20.0 mmol) 2-Brom-3,3-dimethylacrylsäure-methylester (**201**) in 10.0 ml THF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei RT gerührt und anschließend 3 d unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension mit 100 ml NH_4Cl-Lösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 15:1 gereinigt.

Ausbeute: 2.04 g (9.52 mmol, 48 %), oranges Öl.

R_f-Wert: 0.49 (Petrolether/Essigester 10:1)

IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3429 (w), 3059 (w), 2998 (w), 2952 (m), 2844 (w), 2235 (w), 1961 (w), 1891 (w), 1757 (m), 1723 (s), 1657 (m), 1598 (m), 1490 (s), 1436 (s), 1372 (m), 1317 (s), 1231 (s), 1177 (w), 1159 (w), 1117 (m), 1078 (s), 1026 (w), 1000 (w), 967 (w), 915 (w), 889 (w), 816 (w), 779 (m), 757 (s), 720 (w), 692 (s), 648 (w), 615 (w), 594 (m), 584 (w), 542 cm^{-1} (m).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.21 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 7.30–7.48 (m, 5 H).

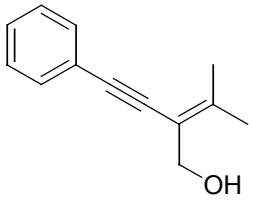
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 22.5, 25.9, 51.9, 85.6, 94.0, 112.2, 123.4, 128.1, 128.2 (2 C), 131.4 (2 C), 159.9, 165.8.

MS: (EI) *m/z* (%) = 214 (100) [M^+], 199 (29), 183 (17), 171 (25), 155 (97), 154 (42), 115 (37), 105 (19), 77 (13), 51 (4).

HR-EI-MS für [M^+] ber. 214.0994, gef. 214.0991

$C_{14}H_{14}O_2$ (214.26)

4.3.2.18 3-Methyl-2-(phenylethinyl)-but-2-en-1-ol (229)

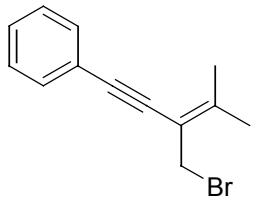


2.04 g (9.50 mmol) 3-Methyl-2-phenylethinyl-but-2-ensäureethylester (**228**) werden in 20.0 ml THF gelöst und auf –78 °C gekühlt. Zu der gekühlten Lösung tropft man langsam unter Rühren 31.7 ml (47.6 mmol) DIBAL (1.5M in Toluol) und läßt über Nacht auftauen. Anschließend wird das überschüssige DIBAL durch tropfenweise Zugabe von Wasser zersetzt. Die Suspension wird mit 2N HCl und 50.0 ml Essigester versetzt. Die organische Phase wird noch zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1 gereinigt.

Ausbeute: 1.64 g (8.81 mmol, 92 %), oranges Öl.

R_f-Wert:	0.29 (Petrolether/Essigester 5:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3391 (br), 3060 (w), 2982 (m), 2911 (m), 2196 (w), 1952 (w), 1682 (m), 1630 (w), 1596 (m), 1570 (w), 1490 (s), 1443 (s), 1373 (m), 1318 (w), 1278 (w), 1239 (w), 1177 (w), 1070 (m), 1048 (m), 1012 (s), 914 (w), 840 (w), 813 (w), 756 (s), 691 (s), 568 (w), 524 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.89 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 4.28 (s, 2 H), 7.29–7.46 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.9, 24.0, 61.5, 88.1, 93.2, 117.5, 123.6, 127.9, 128.3 (2 C), 131.3 (2 C), 144.0.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 186 (100) [M^+], 168 (89), 167 (46), 155 (10), 153 (37), 144 (10), 140 (23), 128 (27), 115 (69), 105 (7), 77 (11), 51 (4).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 186.1045, gef. 186.1040
$C_{13}H_{14}O$	(186.25)

4.3.2.19 [3-(Brommethyl)-4-methyl-pent-3-en-1-inyl]-benzol (230)

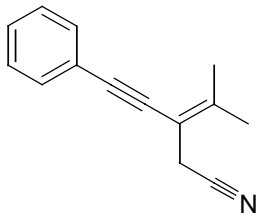


Unter Eiskühlung werden 0.43 mg (2.30 mmol) 3-Methyl-2-(phenylethinyl)but-2-en-1-ol (**229**) und 92.0 mg (0.35 mmol) Triphenylphosphin in 20.0 ml Dichlormethan vorgelegt. Über ein Septum wird langsam eine Lösung von 1.14 g (3.45 mmol) Tetrabrommethan in 10.0 ml Dichlormethan mittels einer Spritze zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit einem 9:1 Gemisch von Hexan/Essigester versetzt und durch Celite filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1 gereinigt.

Ausbeute:	0.34 mg (1.36 mmol, 59 %), oranges Öl.
R_f-Wert:	0.87 (Petrolether/Essigester 5:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3437 (br), 3058 (w), 2981 (m), 2927 (s), 2854 (w), 2207 (w), 1951 (w), 1725 (m), 1692 (w), 1650 (w), 1621 (w), 1596 (m), 1490 (s), 1443 (s),

	1376 (m), 1319 (w), 1267 (w), 1244 (w), 1210 (s), 1176 (w), 1112 (w), 1070 (m), 1026 (w), 1000 (w), 917 (w), 883 (w), 756 (s), 691 (s), 656 (m), 586 (w), 572 (w), 535 cm^{-1} (w).
^{1}H-NMR:	(300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.92 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 4.18 (s, 2 H), 7.30–7.48 (m, 5 H).
^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 20.0, 24.3, 32.0, 87.9, 92.4, 115.1, 123.5, 128.0, 128.2 (2 C), 131.4 (2 C), 144.2.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 250 (46) [M^+, ^{81}Br], 248 (48) [M^+, ^{79}Br], 169 (100), 154 (35), 153 (21), 141 (18), 115 (33), 77 (6), 51 (3).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 248.0201, gef. 248.0199
$C_{13}H_{13}Br$	(249.15)

4.3.2.20 4-Methyl-2-(phenylethinyl)-3-pentennitril (231)



0.21 g (4.34 mmol) NaCN werden in 50.0 ml DMF gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Daraufhin wird durch ein Septum eine Lösung von 0.72 g (2.89 mmol)) [3-(Brommethyl)-4-methyl-pent-3-en-1-inyl]-benzol (**230**) in DMF zugetropft. Nach 2 h Rühren wird durch Zugabe von Wasser abgebrochen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1.

Ausbeute:	0.55 g (2.81 mmol, 97 %), farbloses Öl.
R_f-Wert:	0.27 (Petrolether/Essigester 10:1)
IR:	Film, $\tilde{\nu}$ = 3436 (br), 3058 (w), 2925 (s), 2854 (w), 2251 (w), 1723 (w), 1632 (w), 1596 (m), 1572 (w), 1490 (s), 1443 (s), 1415 (m) 1376 (m), 1319 (w), 1241 (w), 1215 (w), 1105 (w), 1070 (m), 1026 (w), 914 (m), 757 (s), 691 (s), 567 (m), 527 cm^{-1} (m).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.89 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 3.31 (s, 2 H), 7.31–7.48 (m, 5 H).

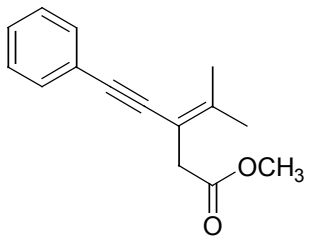
^{13}C-NMR: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 20.3, 21.3, 24.0, 87.5, 93.3, 106.8, 117.3, 123.1, 128.2, 128.3 (2 C), 131.4 (2 C), 145.4.

MS: (EI) *m/z* (%) = 195 (100) [M^+], 180 (16), 167 (11), 155 (41), 153 (26), 127 (11), 115 (22), 77 (9), 51 (8).

HR-EI-MS für [M^+] ber. 195.1048, gef. 195.1040

$C_{14}H_{13}N$ (195.26)

4.3.2.21 4-Methyl-3-(phenylethinyl)-3-pentensäuremethylester (199)



0.30 g (1.54 mmol) 4-Methyl-2-(phenylethinyl)-3-pentennitril (**231**) werden in 0.27 ml (6.69 mmol) Methanol gelöst und bei RT tropfenweise mit 0.40 ml (3.12 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h auf 50 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Reaktion durch Zugabe von 10.0 ml Wasser, 0.16 g (1.55 mmol) Na_2CO_3 und 10.0 ml Dichlormethan abgebrochen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1.

Ausbeute: 0.13 g (0.55 mmol, 35 %), farbloses Öl

R_f-Wert: 0.65 (Petrolether/Essigester 5:1)

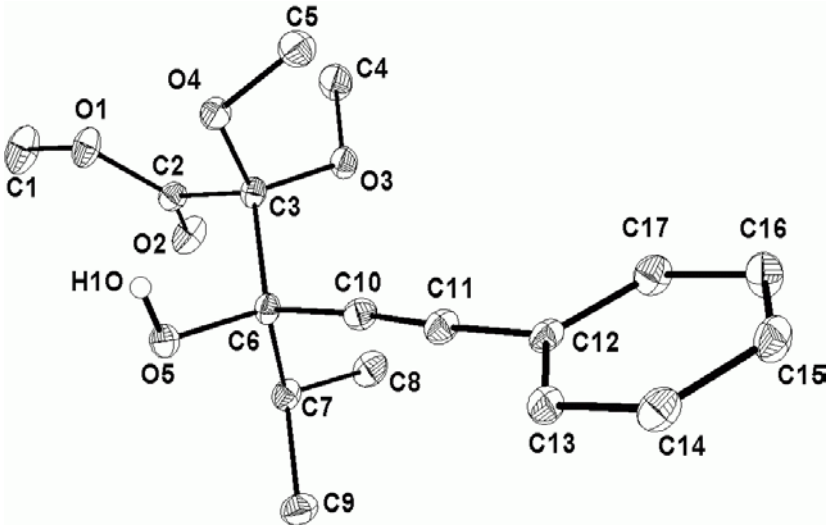
IR: Film, $\tilde{\nu}$ = 3436 (br), 2984 (w), 2206 (w), 1751 (s), 1613 (w), 1491 (w), 1444 (w), 1369 (w), 1263 (m), 1176 (m), 1134 (m), 1070 (m), 1025 (w), 981 (w), 940 (w), 759 (m), 715 (w), 691 (m), 531 cm^{-1} (w).

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.72 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 3.18 (s, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 7.14–7.29 (m, 5 H).

^{13}C-NMR:	(75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 20.4, 24.0, 38.2, 52.0, 89.6, 91.8, 110.1, 123.9, 127.8, 128.3 (2 C), 131.4 (2 C), 144.5, 171.5.
MS:	(EI) *m/z* (%) = 228 [M^+], 213 (12), 197 (15), 169 (41), 155 (38), 127 (15), 115 (22), 101 (13), 91 (12), 77 (9), 57 (12).
HR-EI-MS	für [M^+] ber. 228.1150, gef. 228.1145
$C_{15}H_{16}O_2$	(228.29)

5 ANHANG

5.1 Daten zur Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von 3-Hydroxy-3-isopropyl-2,2-dimethoxy-5-phenyl-4-pentinsäure-methylester (217)



Identifizierungsnummer: kroi1, Steglich, 6/2002

Summenformel: $C_{17}H_{22}O_5$

Molekulargewicht: 306.35

Kristallgröße: 0.4 x 0.3 x 0.25 mm

Kristallsystem: triklin

Raumgruppe: P–1

Elementarzelle (in Å): a = 7.8687(8), b = 9.9571(9), c = 10.7600(11)

(in °): α = 84.832(2), β = 85.4950(10), γ = 86.613(2)

Volumen: 835.87(14) $Å^3$

Formeleinheiten: Z = 2

Dichte (berechnet): 1.217 g/cm^3

Absorptionskoeffizient: μ = 0.089 mm^{-1}

Wellenlänge: MoKα, λ=0.71073 Å

Temperatur: 203(2) K

2θ-Bereich der gesammelten Daten: 3.82 to 57.56 °

Beobachtete Reflexe: 1741 [F>4σ(F)]

R-Wert F^2: [F>4σ(F)] R1 = 0.0325, wR2 = 0.0802; alle Daten: R1 = 0.0474, wR2 = 0.0832

Goodness-of-Fit on F^2: 0.893

Tabelle 5.1: Atomkoordinaten (x 10^4) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter U(eq) (Å^2 x 10^3)

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	-1770.7(1)	8345.7(1)	5952.9(1)	38.8(4)	C(7)	-3833.7(2)	11979(2)	7235.3(2)	30.9(5)
O(2)	-3840.7(1)	8910.8(1)	7394.7(1)	45.9(4)	C(8)	-4233(2)	11820(3)	8653.1(2)	45.2(6)
O(3)	-1141.6(1)	10050.0(1)	8534.1(1)	32.2(3)	C(9)	-4315(2)	13421(2)	6715(2)	40.5(5)
O(4)	373.5(1)	9833.8(1)	6592.6(9)	29.7(3)	C(10)	-820.6(2)	12623.8(2)	7158.0(2)	29.7(4)
O(5)	-1932.9(1)	11632.5(1)	5455.3(9)	32.1(3)	C(11)	-12.1(2)	13524.6(2)	7431.7(1)	31.0(5)
C(1)	-2846(3)	7314(3)	5615(3)	57.7(7)	C(12)	1049.9(2)	14561.1(2)	7752.2(2)	27.4(4)
C(2)	-2442.8(2)	9074.4(2)	6874.3(1)	29.6(4)	C(13)	1556(2)	15606(2)	6870.1(2)	31.3(5)
C(3)	-1236.4(2)	10134.5(2)	7238.0(1)	25.2(4)	C(14)	2655(2)	16547(2)	7171.7(2)	35.3(5)
C(4)	-899(3)	8711(3)	9135(2)	47.6(6)	C(15)	3262(2)	16455(2)	8357.3(2)	36.5(5)
C(5)	1900(2)	10203(3)	7105(2)	41.6(6)	C(16)	2746(2)	15447(2)	9246.1(2)	37.4(5)
C(6)	-1935.4(2)	11583.3(2)	11583.3(2)	25.0(4)	C(17)	1647(2)	14503(2)	8949.4(2)	35.1(5)

Tabelle 5.2: Bindungslängen [Å]

Atome	Abstand	Atome	Abstand			Atome	Abstand
O(1)-C(1)	1.456(2)	O(4)-C(3)	1.4252(2)	C(9)-C(7)	1.530(3)	C(13)-C(14)	1.388(2)
C(2)-O(1)	1.3383(2)	O(4)-C(5)	1.4401(2)	C(10)-C(6)	1.495(2)	C(15)-C(14)	1.391(2)
O(2)-C(2)	1.2075(2)	O(5)-C(6)	1.4334(2)	C(11)-C(10)	1.200(2)	C(15)-C(16)	1.379(3)
C(3)-C(2)	1.556(2)	C(6)-C(3)	1.561(2)	C(12)-C(11)	1.447(2)	C(16)-C(17)	1.388(3)
O(3)-C(3)	1.3972(2)	C(7)-C(6)	1.571(2)	C(12)-C(13)	1.397(3)	C(17)-C(12)	1.401(2)
O(3)-C(4)	1.438(3)	C(7)-C(8)	1.529(2)				

Tabelle 5.3: Bindungswinkel [°]

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
O(1)-C(2)-C(3)	113.71(1)	O(4)-C(3)-C(2)	105.37(1)	C(11)-C(10)-C(6)	175.51(2)
C(2)-O(1)-C(1)	115.15(1)	O(4)-C(3)-C(6)	110.30(1)	C(13)-C(12)-C(11)	121.18(1)
O(2)-C(2)-O(1)	123.41(2)	O(5)-C(6)-C(3)	106.42(1)	C(13)-C(12)-C(17)	118.62(2)
O(2)-C(2)-C(3)	122.87(1)	O(5)-C(6)-C(7)	104.28(1)	C(13)-C(14)-C(15)	120.1(2)
C(2)-C(3)-C(6)	109.51(1)	O(5)-C(6)-C(10)	110.31(1)	C(14)-C(13)-C(12)	120.43(2)
O(3)-C(3)-C(2)	110.57(1)	C(8)-C(7)-C(6)	114.60(1)	C(15)-C(16)-C(17)	119.99(2)
O(3)-C(3)-O(4)	112.26(1)	C(8)-C(7)-C(9)	110.30(2)	C(16)-C(15)-C(14)	120.16(2)
C(3)-O(3)-C(4)	115.77(1)	C(9)-C(7)-C(6)	109.99(1)	C(16)-C(17)-C(12)	120.7(2)
O(3)-C(3)-C(6)	108.78(1)	C(10)-C(6)-C(3)	110.55(1)	C(17)-C(12)-C(11)	120.16(2)
C(3)-O(4)-C(5)	118.72(1)	C(10)-C(6)-C(7)	108.33(1)		
C(3)-C(6)-C(7)	116.67(1)	C(10)-C(11)-C(12)	176.72(2)		

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

abs.	absolut
APS	Aminopenicillansäure
ATP	Adenosin-triphosphat
Aufl.	Auflage
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
CBS	Corey/Bakshi/Shibata
CoQ	Ubichinon
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Tag(e)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
de	Diastereomerenüberschuß
DHP	2,3-Dihydropyran
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIP	Diisopinocampheylboran
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DC	Dünnschichtchromatographie
EA	Elementaranalyse
ee	Enantiomerenüberschuß
EI	Elektronenstoßionisation
eq	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
GC/MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung
gef.	Gefunden
h	Stunde(n)
HMBC	Hetero Multiple Bond Coherence

HMQC	Hetero Multiple Quantum Coherence
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HR-MS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
IR	Infrarot-Spektroskopie
i. Vak.	im Vakuum
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
*m*CPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minute(n)
MOA	(*E*)-β-Methoxyacrylat
MPM	Methoxymethylphenyl
MS	Massenspektroskopie
MTPA	Methoxytrifluormethylphenylessigsäure
NAD	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
n.b.	nicht bestimmt
NOE	Nuclear-Overhauser-Enhancement
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
NMP	*N*-Methylpyrrolidon
NMR	kernmagnetische Resonanz
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PPTS	Pyridinium-*para*-toluylsulfonat
Ph	Phenyl
R_f	Rückhaltefaktor
R_i	Retentionsindex
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
SG	Schutzgruppe
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl

TMEDA	*N*,*N*,*N*',*N*'-Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TMOF	Trimethylorthoformiat
Triflat	Trifluormethansulfonat
UV	Ultraviolett
verd.	verdünnt

7 LITERATURVERZEICHNIS

[1] H. Wagner, *Pharmazeutische Biologie 2: Drogen und ihre Inhaltsstoffe*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 5. Aufl. **1993**, 386–414.

[2] H. Weide, H. Aurich, *Allgemeine Mikrobiologie*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, New York, **1979**.

[3] T. Anke, F. Oberwinkler, W. Steglich, G. Schramm, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 806–810.

[4] G. Schramm, W. Steglich, T. Anke, F. Oberwinkler, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2779–2784.

[5] T. Anke, G. Schramm, B. Schwalge, B. Steffan, W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1616–1625.

[6] J. M. Clough, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 565–574.

[7] W. F. Becker, G. v. Jagow, T. Anke, W. Steglich, *FEBS Lett.* **1981**, *132*, 329–333.

[8] K. Gerth, H. Irschink, H. Reichenbach, W. Trowitsch, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1474–1479.

[9] T. Anke, H. J. Hecht, G. Schramm, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1112–1117.

[10] T. Anke, H. Besl, U. Mocek, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 661–665.

[11] W. Weber, T. Anke, B. Steffan, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 207–212.

[12] W. Weber, T. Anke, M. Bross, W. Steglich, *Planta Med.* **1990**, *56*, 446–450.

[13] a) A. Fredenhagen, A. Kuhn, H. H. Peter, V. Cuomo, U. Giuliano, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 655–660.

b) A. Fredenhagen, P. Hug, H. H. Peter, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 661–667.

[14] T. Sindlinger, *Dissertation*, Universität München, **1998**.

[15] S. Backens, *Dissertation*, Universität Bonn, **1983**.

[16] V. Hellwig, J. Dasenbrock, D. Klostermeyer, S. Kroiß, T. Sindlinger, P. Spiteller, B. Steffan, W. Steglich, M. Engler-Lohr, S. Semar, T. Anke, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10101–10118.

[17] D. Klostermeyer, *Dissertation*, Universität München, **1996**.

[18] M. Engler, *Dissertation*, Universität Kaiserslautern, **1997**.

[19] V. Hellwig, *Dissertation*, Universität München, **1999**.

[20] M. Daferner, *Diplomarbeit*, Universität Kaiserslautern, **1997**.

[21] M. S. Buchanan, W. Steglich, T. Anke, *Z. Naturforsch.* **1999**, *54c*, 463–468.

[22] M. Vondracek, J. Vondracekova, P. Sedmera, V. Musilek, *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1983**, *48*, 1508–1512.

[23] S. Zapf, *Dissertation*, Universität Kaiserslautern, **1994**.

[24] G. M. Nicholas, J. W. Blunt, A. L. J. Cole, M. H. G. Munro, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7465–7468.

[25] R. Gold, H. Köhle, A. Gall, M. Steiniger, K. Wiede, G. Leinhos, K. Schelberger, *Kresoxim-methyl: Der neue Wirkstoff nach dem Vorbild der Natur*, BASF AG Marktkommunikation Agro Deutschland, Limburgerhof, **1998**.

[26] P. Kraiczy, U. Haase, S. Gencic, S. Flindt, T. Anke, U. Brandt, G. v. Jagow, *Eur. J. Biochem.* **1996**, *235*, 54–63.

[27] B. Kunze, T. Kemmer, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 454–461.

[28] T. Kurz, *Dissertation*, Universität Hamburg, **1999**.

[29] F. Nerud, P. Sedmera, Z. Zouchová, V. Musilek, M. Vondrácek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1982**, *47*, 1020–1025.

[30] T. Anke, W. Steglich, in: *Biologically Active Molecules, Identification, Characterization and Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1989**.

[31] G. Bertram, *Dissertation*, Universität Bonn, **1990**.

[32] H. Sauter, E. Ammermann, R. Benoit, S. Brand, R. E. Gold, W. Grammenos, H. Köhle, G. Lorenz, B. Müller, F. Röhl, U. Schirmer, J. B. Speakman, B. Wenderoth, H. Wingert, *Mitochondrial respiration as a target for antifungals: Lessons from research on strobilurins* in: *Antifungal Agents - Discovery and mode of action*, BIOS Scientific Publishers, Oxford, **1995**.

[33] H. Sauter, E. Ammermann, F. Roehl, *Strobilurins - From Natural Products to a New Class of Fungicides* in: *Crop Protection Agents From Nature*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1996**.

[34] K. Kalter, D. Böckenhoff, U. Buckenauer, G. Prigge, M. Semar, *Juwel: Das Ertragsfungizid*, BASF AG Marktkommunikation Agro, Limburgerhof, **1998**.

[35] P. Margot, F. Huggenberger, J. Amrein, B. Weiss, *Abstr. Pap. Brighton Crop Prot. Conf. – Pests Dis.* **1998**, 275.

[36] http://www.pjbpubs.com/cms.asp?pageid=472

[37] http://www.teagasc.ie/publications/2002/nattillageconf/paper06.htm

[38] *F500 The premium fungicide*, BASF AG Marktkommunikation Agro Deutschland, Limburgerhof, **2001**.

[39] H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1416–1438.

[40] G. Bertram, A. Scherer, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7955–7958.

[41] K. Beautement, J. M. Clough, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 475–478.

[42] http://www.bioimages.org.uk/HTML/R137933.HTM

[43] http://www.hiddenforest.co.nz/fungi/family/marasmiaceae/favol01.htm

[44] http://www.grzyby.pl/gatunki/Mycena_tintinnabulum.htm

[45] T. Sindlinger, *Dissertation*, Universität München, **1998**.

[46] V. J. Davisson, A. B. Woodside, T. R. Neal, K. E. Stremler, M. Müchlbacher, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4768–4779.

[47] K. Fujiwara, H. Mishima, A. Amano, T. Tokiwano, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 393–396.

[48] S. Kroiß, *Diplomarbeit*, Universität München, **1998**.

[49] K. Laumen, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, 598–600.

[50] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064.

[51] Z. Wang, M. Shen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1414–1418.

[52] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. Jeong, H. Kwong, K. Morikawa, Z. Wang, D. Xu, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.

[53] A. B. Smith, J. Kingery-Wood, T. L. Leenay, E. G. Nolen, T. Sunazuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1438–1449.

[54] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.

[55] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.

[56] C. D. Beard, K. Baum, V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3673–3677.

[57] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650.

[58] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.

[59] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926.

[60] H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539–1546.

[61] M. Zhao, A. O. King, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 2641–2644.

[62] G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 4145–4148.

[63] G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Synlett*. **1993**, 929–930.

[64] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewald, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum*, J. A. Barth Verlag, Leipzig, Berlin, Heidelberg, 15. Aufl. **1987**.

[65] Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem*. **1969**, *34*, 2543–2549.

[66] H. Zhao, A. Pendri, R. B. Greenwald, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7559–7562.

[67] I. Ohtani, T. Kusumi, M. O. Ishitsuka, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 3147–3150.

[68] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 4092–4096.

[69] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.

[70] MacroModel 5.5 mit MMFF (Merck Molecular Force Field): F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem*. **1990**, *11*, 440–467. Visualisierung mittels WebLab ViewerLite Version 3.10 (Molecular Simulations, Inc.).

[71] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Aufl. **1991**.

[72] E. Kovats, *Helv. Chim. Acta.* **1954**, *95*, 1915–1919.

[73] R. E. Dinnebier, *Habilitationsschrift*, Universität Bayreuth, **1999**.

[74] W. Borchardt-Ott, *Kristallographie – Eine Einführung für Naturwissenschaftler*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 5. Aufl. **1997**.

[75] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewald, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum*, J. A. Barth Verlag, Leipzig, Berlin, Heidelberg, 19. Aufl. **1993**.

[76] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta.* **1968**, *51*, 1587–1594.

[77] G. Bringmann, M. Ochse, M. Michel, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 581–585.

[78] L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, Vol. 5, 4415–4422.

[79] G. Bringmann, R. God, M. Schäffer, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1393–1403.

[80] G. Bringmann, M. Ochse, M. Schäffer, R. God, R. Walter, G. Francois, *Planta Med.* **1997**, *63*, 544–547.

[81] B. E. Nielsen, P. K. Larsen, J. Lemmich, *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 867–970.

[82] K. F. Sjölander, E. A. Adelberg, E. L. Tatum, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1085–1090.

[83] K. Baba, Y. Matsuyama, T. Ishida, M. Inoue, M. Kozawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2036–2044.

[84] E. F. Pratt, J. F. van de Castle, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2973–2975.

[85] M. Le Corre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, *9*, 1951–1954.

[86] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.

[87] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934–1939.

[88] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411–8416.

[89] M. Kyoda, T. Yokoyama, H. Maekawa, T. Ohno, I. Nishiguchi, *Synlett* **2001**, *10*, 1535–1538.

[90] W. S. Lee, K. D. Nam, H.-G. Hahn, *J. Heterolytic Chem.* **1993**, *30*, 1105–1109.

[91] A. E. Arbuzov, B. A. Arbuzov, *J. Russ. Phys.-Chem. Soc.* **1929**, *61*, 1599–1611.

[92] B. A. Arbuzov, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307–316.

[93] A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415–432.

[94] W. Perkow, K. Ullerich, F. Meyer, *Naturwissenschaften* **1952**, *39*, 353–358.

[95] E. M. Gaydou, J. P. Bianchini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, *14*, 541–544.

[96] K. Sellars, *J. Appl. Chem.* **1956**, *6*, 45–50.

[97] P. Sampson, G. B. Hammond, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem* **1986**, *51*, 4342–4347.

[98] P. Coutrot, P. Savignac, F. Mathey, *Synthesis* **1978**, 36–38.

[99] J.-M. Varlet, N. Collignon, P. Savignac, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3216–3220.

[100] H. Feistauer, R. Neidlein, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1806–1818.

[101] C. Patois, P. Savignac, *Synthetic Comm*. **1991**, 21 (22), 2391–2396.

[102] R. R. Hindersinn, R. S. Ludington, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4020–4025.

[103] C. Patois, S. Berté-Verrando, P. Savignac, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 485–487.

[104] D. Fouque, E. About-Jaudet, N. Collignon, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3443–3455.

[105] M. D. Wittman, J. Kallmerten, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4303–4307.

[106] M. Sutter, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5417–5420.

[107] R. Rossi, F. Bellina, D. Ciucci, A. Carpita, C. Fanelli, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7595–7614.

[108] R. Rossi, A. Carpita, A. Ribecai, L. Mannina, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2847–2856.

[109] A. Carpita, A. Ribecai, R. Rossi, P. Stabile, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3673–3680.

[110] D. M. Hodgson, J. Witherington, B. A. Moloney, I. C. Richards, J.-L. Brayer, *Synlett* **1995**, 32–34.

[111] R. H. Smithers, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2833–2838.

[112] A. G. Myers, M. M. Alauddin, M. A. M. Fuhry, P. S. Dragovich, N. S. Finney, P. M. Harrington, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6997–7000.

[113] R. Rossi, F. Bellina, A. Carpita, *Synlett* **1996**, 356–358.

[114] R. Rossi, F. Bellina, L. Mannina, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1025–1044.

[115] M. Adinolfi, M. Parrilli, G. Barone, G. Laonigro, L. Mangoni, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3661–3662.

[116] K. Takagi, N. Hayama, S. Inokawa, *Chem. Lett.* **1978**, 1435–1436.

[117] H. Suzuki, A. Kondo, T. Ogawa, *Chem. Lett.* **1985**, 411–412.

[118] H. Suzuki, M. Aihara, H. Yamamoto, Y. Takamoto, T. Ogawa, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 236–238.

[119] M. Nakata, J. Ohashi, K. Ohsawa, T. Nishimura, M. Kinoshita, K. Tatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3464–3474.

[120] T. D. Cushing, J.-F. Sanz-Cervera, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 557–579.

[121] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim, New York, **1995**.

[122] L. E. Overman, L. A. Clizbe, R. L. Freerks, C. K. Marlowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2807–2815.

[123] U. Jordis, F. Grohmann, B. Kuenburg, *Organic Preparations and Procedures International* **1997**, *29*, 549–560.

[124] H. Hashimoto, K. Shimada, S. Horito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2351–2366.

[125] http://www.cx.sakura.ne.jp/~kinoko/01eng2/mycena_crocata1.htm

[126] H. Meister, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *724*, 128–136.

[127] F. Straus, L. Kollek, W. Heyn, R. Kuhnel, *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 1868–1885.

[128] M. Julia, J. M. Surzur, *Bull. Soc. Chim. France* **1956**, 1615–1619.

[129] N. Nasarow, *Bull. Acad. Sci. Chim.* **1940**, 203–207.

[130] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772–3774.

[131] T. Nitz, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3047–3050.

[132] G. A. Molander, S. Swallow, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7148–7151.

[133] C. J. Moore, S. Possner, P. Hayes, G. C. Paddon-Jones, W. Kitching, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9742–9744.

[134] H. Uchiro, K. Nagasawa, A. Yasuyuki, T. Kotake, D. Hasegawa, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4165–4168.

[135] H. Sakagami, K. Ogasawara, *Heterocycles* **2001**, *54*, 43–47.

[136] H. Szczepanski, *PCT Int. Appl.* **1999**, 86–98.

[137] H. Uchiro, K. Nagasawa, A. Yasuyuki, T. Kotake, D. Hasegawa, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4531–4534.

[138] A. C. Friedli, E. Yang, S. R. Marder, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2717–2730.

[139] J. Becher, *Synthesis* **1980**, *8*, 589–612.

[140] M. Rüth, *Dissertation*, Universität München, **2000**.

[141] M. S. R. Nair, M. Anchel, *Phytochemistry* **1977**, *16*, 390–392.

[142] J. H. Cardellina, S. B. Horsley, J. Clardy, S. R. Leftow, J. Meinwald, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2675–2677.

[143] G. R. Schulte, M. C. H. Chung, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3870–3873.

[144] J. W. Grissom, G. U. Gunawardena, D. Klingberg, D. Huang, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6453–6518.

[145] A. Stütz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 323–331.

[146] K. A. Parker, M. W. Ledeboer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214–3217.

[147] Y. Shizuri, S. Yamaguchi, Y. Terada, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 57–60.

[148] H. Mori, K. Ikoma, S. Isoe, K. Kitaura, S. Katsumura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8704–8718.

[149] P. V. Ramachandran, A. V. Teodorovic, M. V. Rangaishenvi, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2379–2386.

[150] J. E. McMurry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979–982.

[151] R. C. Larock, Q. Tian, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2002–2009.

[152] W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 430–4632.

[153] M. Rambaud, M. Bakasse, G. Duguay, J. Villieras, *Synthesis* **1988**, 564–566.

[154] P. Bovonsombat, G. J. Angara, E. McNelis, *Tetrahedron Lett.* **1944**, *35*, 6787–6790.

[155] E. Djuardi, P. Bovonsombat, E. McNelis, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2497–2504.

[156] K. S. Chan, C. C. Mak, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2003–2016.

[157] E. Negishi, Z. Tan, S.-Y. Liou, B. Liao, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10197–10207.

[158] T. Namiki, Y. Baba, Y. Suzuki, M. Nishikawa, K. Sawada, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1404–1414.

[159] K. Laali, R. J. Gerzina, C. M. Flajnik, C. M. Geric, A. M. Dombroski, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 607–611.

[160] C. Carvalho, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, H. Jacobs, B. R. James, J. P. Kutney, K. Piotrowska, V. K. Singh, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 205–212.

[161] G. Majetich, R. Hicks, F. Okha, *New J. Chem.* **1999**, 129–131.

[162] R. J. Arhart, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4997–5009.

[163] C. Winkel, E. G. Buitenhuis, J. Lugtenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, *108*, 51–56.

[164] M. Arys, T. B. Christensen, J. Eriksen, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1521–1524.

[165] M. Maier, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2261–2284.

[166] D. L. Boger, R. J. Wysocki Jr., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3408–3421.

[167] T. Sugai, H. Kakeya, H. Ohta, M. Morooka, S. Ohba, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6135–6144.

[168] D. Tzalis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1547–1549.

[169] L. A. Paquette, L. W. Hertel, R. Gleiter, M. C. Boehm, M. A. Beno, C. G. Christoph, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7106–7121.

[170] S. F. Nelsen, M. F. Teasley, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2667–2674.

[171] A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 683–684.

[172] R. Rossi, F. Bellina, C. Bechini, L. Mannina, P. Vergamini, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 135–156.

[173] J. Anthony, A. M. Boldi, Y. Rubin, M. Hobi, V. Gramlich, C. B. Knobler, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 13–45.

[174] D. Brillon, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 43–55.

[175] C. A. Grob, A. Waldner, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1854–1865.

[176] F.-T. Luo, A. Jeevanandam, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9455–9456.

[177] T. Nakata, T. Kuwabara, Y. Tani, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1015–1016.

[178] G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, L. F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 540–545.

[179] L. I. Krimen, *Org. Synth.* **1970**, *50*, 1–11.

[180] H. Mastalerz, M. Menard, V. Vinet, J. Desiderio, J. Fung-Tomc, R. Kessler, Y. Tsai, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1190–1196.

[181] Y. Yoshida, N. Matsumoto, R. Hamasaki, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4227–4230.

[182] A. C. Coda, G. Desimoni, P. Quadrelli, P. P. Righetti, G. Tacconi, *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 301–306.

[183] A. Rutar, F. Tratar, D. Kikelj, *Synthesis* **1995**, 512–514.

[184] S. Hünig, R. Schaller, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 1–15.

[185] C. Rogers, B. A. Keay, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2929–2947.

[186] J. M. Photis, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3539–3540.

[187] E. Kovats, *Helv. Chim. Acta.* **1954**, *95*, 1915–1919.

[188] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

[189] K. Freudenberg, W. Heel, *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 190–196.

Lebenslauf

Name:	Stefan Kroiß
Geburtsdatum:	03. November 1972
Geburtsort:	München
Eltern:	Peter Kroiß und Gerlinde Kroiß, geb. Saurler

Schulausbildung:

09/1979–07/1983	Grundschule an der Ährenfeldstraße Gröbenzell
09/1983–07/1992	Gymnasium Gröbenzell
08. Juli 1992	Abitur

Wehrdienst:

10/1992–09/1993	Grundwehrdienst

Studium:

11/1993–12/1998	Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09. Mai 1996	Diplomvorprüfung
14. Mai 1998	Diplomhauptprüfung
06/1998–12/1998	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der LMU München im Arbeitskreis von Prof. Dr. W. Steglich: „Untersuchungen zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Strobilurin G und zur Synthese von Strobilurin M“

Dissertation:

01/1999–02/2002	Experimentelle Arbeiten zur Dissertation am Institut für Organische Chemie der LMU München im Arbeitskreis von Prof. Dr. W. Steglich: „Totalsynthese der Strobilurine G, M und N und Untersuchungen zur Synthese von Enin-Methoxyacrylaten“

Tätigkeiten:

06/1998–12/1998	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der LMU München
01/1999–10/2002	Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Organische Chemie der LMU München