

Studien zur stereoselektiven Totalsynthese von Tulearin A

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Petra Pratsch
aus Kraslice (Tschechien)

Tübingen
2021

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

11.11.2021

Dekan:

Prof. Dr. Thilo Stehle

1. Berichterstatter/-in:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter/-in:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2010 bis September 2015 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen durchgeführt.

Teile dieser Arbeit wurden im Rahmen von Vorträgen und Posterpräsentationen veröffentlicht:

- P. Brozik, M. E. Maier, „Studien zur Synthese des Makrolactons Tulearin A“, Vortrag bei den 32. Göttinger-Tübinger-Gesprächen zur Biologie und Chemie von Mikroorganismen, 2011, Blaubeuren, Deutschland.
- P. Brozik, M. E. Maier, „Towards the total syntheses of Tulearin A“, Posterpräsentation beim 15th Tetrahedron Symposium, 2014, London, England.
- P. Brozik, M. E. Maier, „Towards the total syntheses of Tulearin A“, Posterpräsentation beim 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, 2014, Louvain-la-Neuve, Belgien.
- P. Brozik, M. E. Maier, „Towards the total syntheses of Tulearin A“, Posterpräsentation beim 17. JCH-Frühjahrssymposium, 2015, Münster, Deutschland.
- P. Brozik, M. E. Maier, „Towards the total syntheses of Tulearin A“, Posterpräsentation beim National Organic Chemistry Symposium, 2015, College Park, Maryland, USA.

Für Sherlock

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Martin E. Maier danke ich für die Überlassung dieses spannenden und herausfordernden Themas, seine Unterstützung sowie das geschenkte Vertrauen während der gesamten Doktorarbeit. Seine motivierende, hilfsbereite und humorvolle Art waren stets eine großartige Stütze. Auch die Möglichkeit an zahlreichen nationalen und internationalen Tagungen und Konferenzen teilnehmen zu dürfen, würdige ich sehr. Nicht zuletzt danke ich von Herzen für die nicht endende Geduld beim Warten auf den schriftlichen Teil dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Frau Maria Munari, der guten Seele unseres Labors, danke ich für ihren unermüdlichen Einsatz beim Aufreinigen der Lösungsmittel, die Verwaltung der Chemikalien, aber vor allem für ihre Freundlichkeit und unendliche Hilfsbereitschaft.

Frau Dr. Dorothee Wistuba danke ich für die zahlreichen Aufnahmen von Massenspektren.

Frau Magdalena Muresan danke ich für die Unterstützung beim Ausfüllen von Anträgen sowie deren Verwaltung.

Beim gesamten Arbeitskreis bedanke ich mich für das stets freundliche und kollegiale Arbeitsklima. Insbesondere Dr. Anita Reiss, Dr. Alexander Riefert, Dr. Sarah Müller, Dr. Alexander Zhdanko, Dr. Dmitry Ushakov, Dr. Anton Khartulyari, Dr. Elena Tudriy, Dr. Lena Kämmler und Claudia Braun danke ich für die konstruktiven und interessanten Gespräche sowie die unterhaltsamen Mittagspausen und die allgemein sehr witzige Zeit.

Dr. Gerald Pratsch und Dr. Anita Reiss danke ich für das gewissenhafte Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich für ihren Rückhalt und ihre mentale Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung sowie ihre grenzenlose Liebe.

Meinem Mann Dr. Gerald Pratsch danke ich von ganzem Herzen für die unermüdliche Motivation, den grenzenlosen Rückhalt und die viele Zeit bzw. den vielen Urlaub, mit dem er es mir ermöglicht hat, diese Arbeit zu beenden. Vor allem danke ich ihm aber ganz einfach für jeden einzelnen Tag und unsere bezaubernde Tochter Nika.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund	7
2.1 Tulearin A	7
2.1.1 Isolierung, Struktur und biologische Aktivität	7
2.1.2 Totalsynthese eines Stereoisomers von Tulearin A nach Cossy	11
2.1.3 Totalsynthese von Tulearin C nach Fürstner	17
2.1.4 Totalsynthese von Tulearin A nach Fürstner	22
2.2 Schlüsselreaktionen	27
2.2.1 <i>Anti</i> -selektive, asymmetrische Aldolreaktion (Masamune-Abiko-Aldolreaktion)	27
2.2.2 Asymmetrische, Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Grignard-Reagenzien (Feringa-Minnaard-Reaktion)	32
3. Aufgabenstellung	41
4. Ergebnisse und Diskussion	43
4.1 Retrosynthese	43
4.2 Synthese des Hauptfragments 1 (C1 bis C11)	46
4.2.1 Aufbau des Grundgerüsts C5 bis C11	46
4.2.2 Etablierung der ersten beiden Stereozentren mittels einer Sharpless-Dihydroxylierung	47
4.2.3 Retrosyntheseroute II: Erweiterung des Grundgerüsts mittels Wittig-Reaktion	48
4.2.4 Retrosyntheseroute II: Etablierung des ersten Stereozentrums mittels Feringa-Minnaard Reaktion	50
4.2.5 Retrosyntheseroute II: Einführung der <i>anti</i> -Konfiguration in C2- und C3-Position über eine Noyori-Hydrierung und Frater-Alkylierung	51
4.2.6 Retrosyntheseroute III	52
4.2.7 Retrosyntheseroute III: Abspaltung des Abiko-Auxiliars und Etablierung der chiralen Zentren an C8 und C9	54

4.2.8	Retrosyntheseroute IV	55
4.2.9	Retrosyntheseroute IV: Masamune-Abiko-Aldolreaktion	57
4.2.10	Fertigstellung des Hauptfragments 1	57
4.3	Synthese des Hauptfragments 2 (C12 bis C26)	60
4.3.1	Synthese des Grundgerüsts C15 bis C19	60
4.3.2	Einführung des ersten Stereozentrums mittels Noyori-Transferhydrierung	61
4.3.3	Feringa-Minnaard-Reaktion	67
4.3.4	Kupplungsreaktionen	70
4.3.5	Fertigstellung der Sequenz	75
4.4	Kupplung der beiden Hauptfragmente	78
4.4.1	Suzuki-Kupplung der Fragmente	78
4.4.2	Alternative Kupplungsmethode	81
5.	Zusammenfassung und Ausblick	83
6.	Experimenteller Teil	93
6.1	Allgemeine Angaben	93
6.2	Spektroskopie und analytische Methoden	94
6.3	Synthesevorschriften	96
7.	Spektrenanhang	153
8.	Literaturverzeichnis	195

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent (Hundertstel Teil)
°	Grad
°C	Grad Celsius (Einheit der Temperatur)
1D-NMR	eindimensionale Kernresonanzspektroskopie
2D-NMR	zweidimensionale Kernresonanzspektroskopie
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
α_D^T	spezifischer Drehwert α bei der Temperatur T (in °C)
δ	chemische Verschiebung
π	Bindungsart
σ	Bindungsart
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
AcOH	Essigsäure
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
<i>anti</i>	relative Konfiguration (entgegen)
Ar	Aromat / aromatischer Rest
bar	Bar (Einheit des Drucks)
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
bs	breites Singulett
Bu	Butyl
c	Konzentration
CatBH	Catecholboran
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
Cp	Cyclopentadien
CSA	Camphersulfonsäure
CuTC	Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat
Cy	Cyclohexyl
D	Stereodeskriptor "rechts" (lat. <i>dexter</i>)

d	Tag(e) (Einheit der Zeit), Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss (engl. <i>diastereomeric excess</i>)
(DHQ) ₂ Phal	Hydrochinin-1,4-phthalazindiyldiether
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	<i>N,N</i> -Diisopropylamin
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
dm	Dezimeter (Einheit der Länge)
DMAC	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (engl. <i>diastereomeric ratio</i>)
<i>E</i>	Doppelbindungsisomerie (entgegen)
EDC	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (engl. <i>enantiomeric excess</i>)
<i>eq</i>	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisierung
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und andere (lat. <i>et alii</i>)
EtOAc	Ethylacetat
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
g	Gramm (Einheit der Masse)
GI ₅₀	Konzentration zur Inhibierung von 50% der Zellproliferation
h	Stunde(n) (Einheit der Zeit)

Hex	Hexyl/Hexan
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (engl. <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hz	Hertz (Einheit der Frequenz)
<i>i-</i>	<i>iso-</i>
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kg	Kilogramm (Einheit der Masse)
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i>	<i>meta</i> (aromatisches Substitutionsmuster)
m	Meter (Einheit der Länge), Multiplett
M	Molarität
mbar	Millibar (Einheit des Drucks)
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxymethyl
MeOAc	Methylacetat
MeOH	Methanol
Mes	Mesityl
mg	Milligramm (Einheit der Masse)
MHz	Megahertz (Einheit der Frequenz)
µg	Mikrogramm (Einheit der Masse)
µL	Mikroliter (Einheit des Volumens)
µM	Mikromolar (Einheit der Stoffmengenkonzentration)
µm	Mikrometer (Einheit der Länge)
min	Minute(n) (Einheit der Zeit)
mL	Milliliter (Einheit des Volumens)
mm	Millimeter (Einheit der Länge)
mmol	Millimol (Einheit der Stoffmenge)
mol	Mol (Einheit der Stoffmenge)
mol-%	Molprozent

MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl
N	Normalität
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
nM	Nanomolar (Einheit der Stoffmengenkonzentration)
nm	Nanometer (Einheit der Länge)
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidinon
NMR	Kernmagnetische Resonanz (engl. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
<i>o</i>	<i>ortho</i> (aromatisches Substitutionsmuster)
OTf	Triflat
<i>p</i>	<i>para</i> (aromatisches Substitutionsmuster)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Pent	Pentyl/Pentan
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	Parts per million (Millionstel Teil)
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
PrOH	Propanol
q	Quartett
<i>R</i>	absolute Konfiguration nach <i>Cahn-Ingold-Prelog</i> (lat. <i>rectus</i>)
R	Rest (siehe jeweilige Definition)
<i>rac</i>	Racemat
R _f	Retentionsfaktor
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
<i>S</i>	absolute Konfiguration nach <i>Cahn-Ingold-Prelog</i> (lat. <i>sinister</i>)
s	Singulett
<i>syn</i>	relative Konfiguration (zusammen)

t	Triplet
<i>t-/tert-</i>	<i>tertiär</i>
T	Tesla
TADDOL	2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyldioxolan-4,5-dimethanol
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> BuOH	<i>tert</i> -Butanol
<i>t</i> BuOK/KO <i>t</i> Bu	Kalium- <i>tert</i> butanolat
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TOF	Flugzeit (engl. <i>Time of Flight</i>)
Tol	Tolyl
Ts	Toluolsulfonyl/Tosyl
UV	Ultraviolett
W	Watt (Einheit der Leistung)
Z	Doppelbindungsisomerie (zusammen)

1. Einleitung

Vor ziemlich genau einem halben Jahrhundert wurde von der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) das bis dato erste Arzneimittel zugelassen, dessen Wirkstoff von einem marinen Naturstoff abstammte.^[1] Es handelt sich um Cytarabin (**1-1**, kurz Ara-C), das erfolgreich als Zytostatikum bei der chemotherapeutischen Behandlung diverser Leukämieformen, insbesondere der akuten myeloischen Leukämie (AML) und der akuten lymphatischen Leukämie (ALL),^[2] eingesetzt wird. Die Wirkungsweise von Cytarabin (**1-1**) beruht dabei auf dem Prinzip eines Antimetaboliten. Unter einem Antimetaboliten wird eine Substanz verstanden, die eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit einem natürlichen Metaboliten aufweist, jedoch in der Lage ist, als spezifischer, kompetitiver Inhibitor bestimmte Stoffwechselwege und somit Zellfunktionen zu stören.^[3] Typische Anwendungsgebiete für derartige Antimetaboliten sind Immunsuppressiva und die bereits angesprochenen Zytostatika.

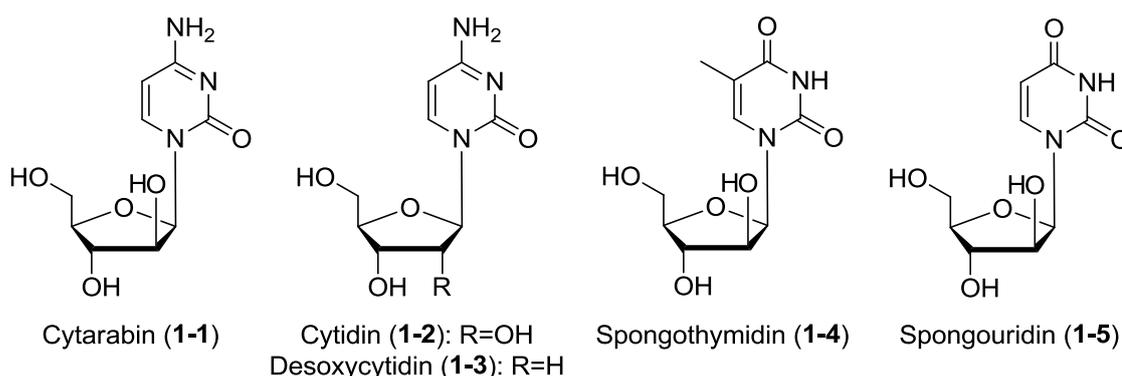


Abbildung 1.1: Verschiedene Pyrimidin-basierte Nucleoside.

Cytarabin (**1-1**), als ein Vertreter der Pyrimidin-basierten Nucleoside, unterscheidet sich von den humaneigenen Nucleosiden Cytidin (**1-2**, bei RNA) bzw. Desoxycytidin (**1-3**, bei DNA) nur durch die Substitution an der C2'-Position der Zuckereinheit (Abbildung 1.1). Anstelle von β-D-Ribofuranose bei Cytidin (**1-2**) bzw. 2'-Desoxy-β-D-ribofuranose bei Desoxycytidin (**1-3**) weist Cytarabin (**1-1**) eine β-D-Arabinofuranoseeinheit auf. Diese strukturelle Änderung ist hinsichtlich der in der Zelle zunächst ablaufenden Phosphorylierung der Hydroxylgruppe an der C5'-Position der Zuckereinheit unschädlich. Allerdings blockiert das hierdurch neu gebildete Cytarabin-basierte Nucleotid Arabinosylcytosin-5'-triphosphat (Ara-CTP) in der Folge die DNA-Polymerasefunktion, wodurch keine vollständige Replikation der DNA mehr möglich ist.^[4] Eine gleichzeitige Inhibierung der Synthese von RNA und Proteinen in der Zelle findet nicht statt, wodurch weiterhin ein Zellwachstum zu beobachten ist, eine Zellteilung jedoch nicht vollzogen wird. In der Folge kommt es zu Bruchstellen an den Chromosomen, die schlussendlich zur Apoptose

der Zelle führen.^[5] Maligne Tumorzellen sind hiervon aufgrund ihres relativ schnellen Wachstums, verglichen mit gesundem Gewebe, besonders stark betroffen, wodurch eine Art der Selektivität im menschlichen Körper erreicht werden kann. Dass diese proliferationshemmende Wirkung jedoch noch deutlich zu unspezifisch ausfällt, ist den nahezu obligatorischen Nebenwirkungen, wie Haarausfall und Übelkeit, bei derartigen Chemotherapien abzuleiten.

Die Entwicklung von Cytarabin (**1-1**) als zytostatischer Wirkstoff beruhte maßgeblich auf der Entdeckung zweier bis dato aus der Natur unbekannter und somit ungewöhnlicher Nucleoside auf Pyrimidin-Basis durch Bergmann und Feeney im Jahre 1951.^[6,7] Die von ihnen als Spongothymidin (**1-4**) und Spongouridin (**1-5**) bezeichneten Naturstoffe konnten im Zuge einer Extraktion des karibischen Schwamms *Cryptotethia crypta*, der vor der Küste von Elliot Key, Florida, USA, zu finden war, isoliert werden.^[8] Durch nachfolgende chemisch-analytische Untersuchungen wurden die Verbindungen als β -D-Arabinosylthymidin (**1-4**) und β -D-Arabinosyluracil (**1-5**) identifiziert.^[9] Im Vergleich zu gewöhnlichen Nucleosiden weisen diese eine epimere Struktur an der C2'-Position der Zuckereinheit auf. Diese Besonderheit bildete nur wenige Jahre später die Grundlage für die Entwicklung des entsprechenden Cytosin-Analogons Cytarabin (**1-1**) und auch des Adenin-Analogons Vidarabin (kurz Ara-A), das 1976 als Virostatikum zugelassen wurde (Tabelle 1.1).^[1]

Tabelle 1.1: Übersicht der als Arzneimittel zugelassenen Wirkstoffe aus mariner Herkunft (Stand: März 2020).^[10]

Wirkstoffname	Handelsname (Zulassungsjahr)	Mariner Organismus	Substanzklasse	Zugelassene Anwendungsgebiete
Cytarabin (Ara-C)	Cytosar-U® (FDA: 1969)	Schwamm	Nucleosid	diverse Formen der Leukämie (v.a. AML und ALL)
Vidarabin (Ara-A)	Vira-A® (FDA: 1976)	Schwamm	Nucleosid	Infektionen durch Herpes-Simplex-Viren
Ziconotid	Prialt® (FDA: 2004)	Kegelschnecke	Peptid	schwere chronische Schmerzen
Omega-3-Fettsäure-ethylester (Gemisch)	Lovaza® (FDA: 2004)	Fisch	Omega-3-Fettsäuren	Hypertriglyceridämie (Fettstoffwechselförderung)
Eribulin-Mesylat (E7389)	Halaven® (FDA: 2010)	Schwamm	Makrolacton	metastatischer Brustkrebs
Brentuximab Vedotin (SGN-35)	Adcetris® (FDA: 2011)	Mollusk/ Cyanobakterium	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	anaplastisch-großzelliges Lymphom (malignes T-Zell-Lymphom) und Hodgkin-Lymphom
Trabectedin (ET-743)	Yondelis® (FDA: 2015)	Manteltiere (Tunicata)	Alkaloid	Sarkome und Ovarialkarzinome
Plitidepsin	Aplidin® (FDA: -) (Australien: 2018)	Manteltiere (Tunicata)	Depsipeptid	multiple Myelome, Leukämie und Lymphome
Polatuzumab Vedotin (DCDS-4501A)	Polivy® (FDA: 2019)	Molluske/ Cyanobakterium	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	chronisch lymphozytische Leukämie und diffuse Lymphome
Enfortumab Vedotin-Ejfv	PADCEV™ (FDA: 2019)	Molluske/ Cyanobakterium	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	metastatische Urothelkarzinome (v.a. Blasenkrebs)

Hinsichtlich dieser Erfolgsgeschichte ist es nicht verwunderlich, dass die Isolierung, Strukturaufklärung und biologischen Tests von marinen Naturstoffen in den letzten fünf Dekaden deutlich an Bedeutung gewonnen haben. Alleine über die letzten etwa 20 Jahre war nahezu eine Verdoppelung der Zahl jährlich isolierter mariner Naturstoffe festzustellen. Wohin im Jahr 2000 869^[11] neue Strukturen publiziert wurden, waren 2010 bereits 1003^[12] und im Jahr 2018 sogar 1554^[13] neue Verbindungen mariner Herkunft in Veröffentlichungen zu finden. Umso erstaunlicher verhält sich im Vergleich dazu die Entwicklung der als Arzneimittel zugelassenen Wirkstoffe, die von marinen Naturstoffen abstammen (Tabelle 1.1). Erst 2004, also nahezu 30 Jahre nach der Zulassung des Virostatikums Ara-A im Jahr 1976, wurde ein dritter Wirkstoff mariner Herkunft, das Peptid Ziconotid (Prialt®) zur Behandlung schwerer chronischer Schmerzen, auf den Markt gebracht.^[10]

Von einer generell zu niedrigen biologischen Aktivität der Metaboliten aus marinen Organismen als Grund hierfür ist hinsichtlich aktueller Zahlen von etwa 2000 marinen Naturstoffen mit vielversprechender *in vivo* Aktivität und über 10000 Verbindungen mit beschriebener *in vitro* Aktivität nicht auszugehen.^[1] Im Gegenteil, bietet der marine Lebensraum aufgrund der hohen Biodiversität und der harschen Umgebungsbedingungen (niedrige Temperaturen, hohe Salzgehalte und Drücke, eingeschränkte Verfügbarkeit von Sauerstoff und Licht) ideale Voraussetzungen für die Entwicklung strukturell einzigartiger, hoch aktiver und selektiver Sekundärmetaboliten, die den marinen Organismen die Anpassung an die Umwelt und das Überleben gegenüber Feinden sichern sollen.^[14,15]

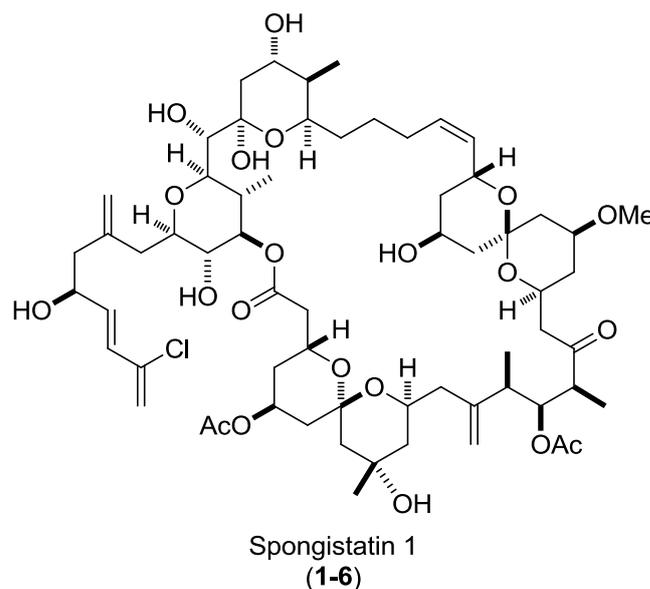


Abbildung 1.2: Struktur von Spongistatin 1 (1-6).

So stammt beispielsweise auch einer der wohl, nach derzeitigem Kenntnisstand, potentesten Antitumor-Wirkstoffe, das Spongistatin 1 (**1-6**, Abbildung 1.2), aus dem östlichen Indischen Ozean in der Nähe der Malediven, genauer aus dem dort angesiedelten marinen Schwamm *Spongia sp.*^[16] Bei einem biologischen *Screening* mittels eines standardisierten Testsets des *U.S. National Cancer Institutes* mit 60 humanen Krebszellen wurde für Spongistatin 1 (**1-6**) ein GI_{50} -Wert von 0.025 nM bis 0.035 nM für besonders chemoresistente Tumortypen (Melanome, Lungen-, Dickdarm- und Hirnkrebs) bestimmt. Für leukämische Zellen einer Maus (L1210) wurde sogar ein IC_{50} -Wert von 0.020 nM erhalten.^[17] Um eine Strukturaufklärung sowie die beschriebenen biologischen Tests zu ermöglichen, mussten 400 kg des marinen Schwamms gesammelt und extrahiert werden, wodurch insgesamt 13.8 mg Spongistatin 1 (**1-6**) erhalten wurden (entspricht einem Gehalt von 3.45 ppm).^[16]

Dieser derart geringe Gehalt illustriert in einer anschaulichen Art und Weise den wohl größten Nachteil im Entwicklungsprozess neuer Wirkstoffe auf Basis mariner Naturstoffe. Die meist sehr eingeschränkte Verfügbarkeit der marinen Organismen sowie der geringe Gehalt an gewünschtem Naturstoff in diesen Organismen erschweren die Bereitstellung von ausreichend Substanz für die präklinischen Studien und ggf. nachfolgenden klinischen Phasen im Arzneimittelzulassungsprozess erheblich, ganz zu schweigen vom Bedarf des Naturstoffes bei einer späteren Vermarktung des Produktes.^[18,19] Dies kann sicherlich auch als Grund für die aus Tabelle 1.1 ersichtliche, etwa 30-jährige Unterbrechung zwischen Ara-A (1976) und Ziconotid (2004) angeführt werden. Vor allem die stetig zunehmende Entwicklung neuer und die Optimierung bereits bestehender Methoden in der organischen Synthese, aber auch in der Strukturaufklärung, das Einbeziehen von Computer-gestützten Ansätzen im Zuge eines rationalen Wirkstoffdesigns sowie die routinemäßige Verwendung von *high-throughput-screening*-Verfahren für biologische Tests konnten die Entwicklung weiterer Wirkstoffe vorantreiben.^[18] Dies spiegelt sich auch in den Einträgen der Tabelle 1.1 wider. Zwischen 2010 und 2019 wurden insgesamt sechs weitere Wirkstoffe aus mariner Herkunft als Arzneimittel zugelassen, wobei sogenannte Antikörper-Wirkstoff-Konjugate dominieren.^[20] Allen gemeinsam ist jedoch die Anwendung der Wirkstoffe im Rahmen der Behandlung von Krebserkrankungen. Darüber hinaus befinden sich aktuell (Stand: März 2020) weitere 24 Wirkstoffkandidaten aus mariner Abstammung in unterschiedlichen klinischen Phasen des Arzneimittelzulassungsprozesses.^[10] Auch hier dominiert klar eine künftige therapeutische Anwendung auf dem Gebiet der Krebserkrankungen (20 aus 24).

Hieran anknüpfend soll die vorliegende Dissertation durch die strategische Erarbeitung eines totalsynthetischen Zugangs zu einem marinen makrozyklischen Naturstoff mit vielversprechender Antitumor-Aktivität einen kleinen, wenn auch wichtigen Beitrag zur immer fortschreitenden Entwicklung neuartiger, hoch potenter und hoch selektiver Antikrebswirkstoffe leisten, oder wie es K. C. Nicolaou, einer der bedeutendsten Chemiker auf dem Gebiet der Totalsynthese von Naturstoffen unserer Zeit, vor kurzem formulierte:^[21]

“Isolation of natural products should also be rekindled as a means to provide the myriad treasure molecules of Nature waiting to be discovered, and inspire the new generation of practitioners of the art and science of total synthesis to exploit their potential as opportunities to increase our knowledge in science and apply it to discover new medicines for people.”

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Tulearin A

2.1.1 Isolierung, Struktur und biologische Aktivität

Tulearin A (**2-1**) wurde zusammen mit zwei weiteren marinen Naturstoffen, Salarin A (**2-2**) und Salarin B (**2-3**),^[22] im Jahr 2007 von der Gruppe um Kashman (Universität von Tel Aviv, Israel) aus dem Meeresschwamm *Fascaplysinopsis* sp. (Klasse *Demospongiae*, Ordnung *Dictyoceratida*, Familie *Theoretidae*) isoliert (Abbildung 2.1),^[23,24] der bei einem Tauchgang in der Salary Bucht, etwa 100 Kilometer nordwestlich der Stadt Toliara (auch Tuléar) auf Madagaskar, im Indischen Ozean aufgefunden wurde.

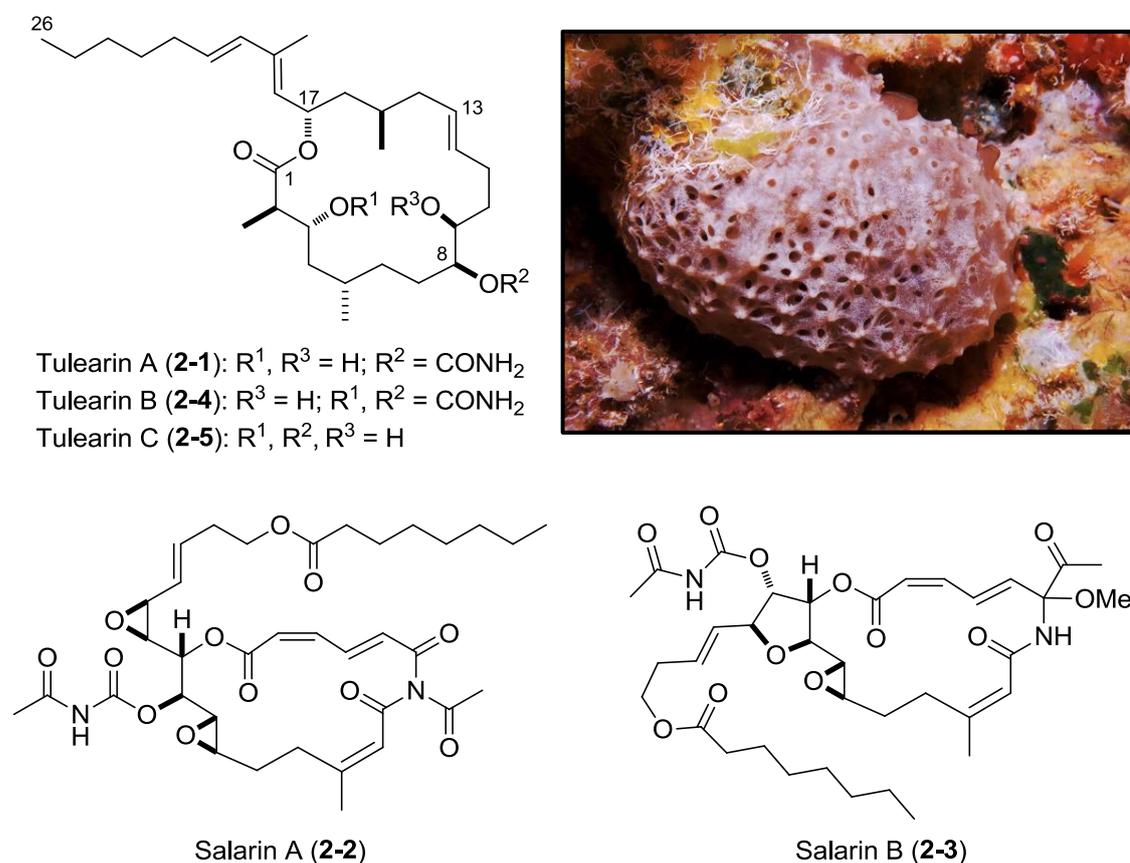


Abbildung 2.1: Strukturen von Tulearin A (**2-1**), Tulearin B (**2-4**), Tulearin C (**2-5**), Salarin A (**2-2**) und Salarin B (**2-3**) sowie eine Lichtbildaufnahme des Schwamms *Fascaplysinopsis* sp.^[28]

Hierzu wurde eine tiefgefrorene Probe des Schwamms (110 g) homogenisiert und zweimal mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol (2:1) extrahiert und eingengt. Das Rohprodukt (2.1 g) wurde anschließend mittels Sephadex- und Kieselgelchromatographie aufgetrennt, wodurch 5.5 mg Salarin A (**2-2**), 2.5 mg Salarin B (**2-3**) und 6.6 mg

Tulearin A (**2-1**, entspricht einem Gehalt von 0.019%) erhalten wurden. Tulearin A (**2-1**) lag dabei als farbloses Öl vor, das einen Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = -45$ ($c = 0.17$, CHCl_3) aufwies. Bei nachfolgenden Extraktionen weiterer Sammlungen des gleichen Schwamms konnten darüber hinaus noch unter anderem die beiden Tulearine B (**2-4**) und C (**2-5**) isoliert werden,^[25] wobei zu beobachten war, dass die Zusammensetzungen und Gehalte der Naturstoffe in den einzelnen Schwämmen deutlich schwankten.^[26] Nicht zuletzt auch aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten der gefundenen Metaboliten zu denen aus Mikroorganismen und Pilzen lag der Verdacht nahe, dass die isolierten Naturstoffe eher aus den in Symbiose lebenden Gastmikroorganismen, die bis zu 60% der Biomasse des Wirtschwamms ausmachen,^[27] stammten und weniger aus dem Schwamm selbst.

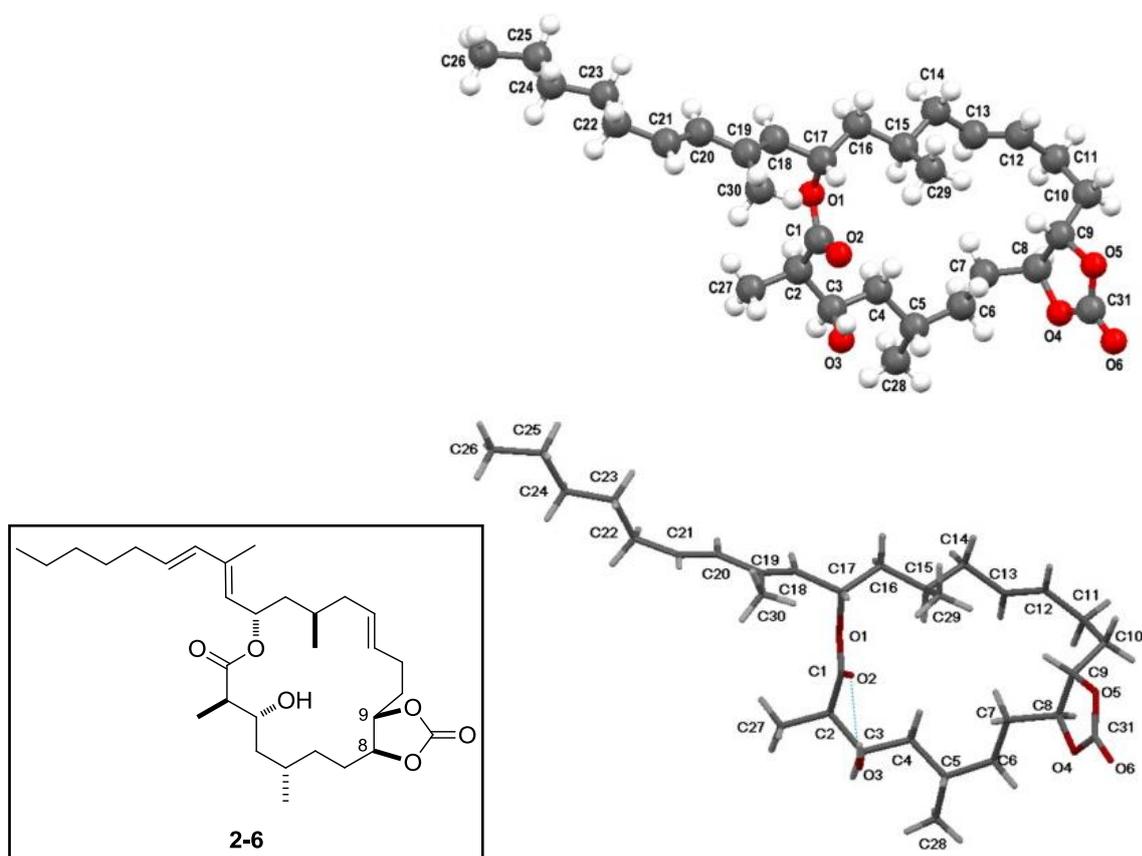


Abbildung 2.2: Dreidimensionale Struktur des zyklischen Carbonats **2-6** von Tulearin A (**2-1**) in zwei unterschiedlichen Modellansichten.^[25]

Mittels hochauflösender Massenspektrometrie, Infrarotspektroskopie sowie 1D- und 2D-NMR-Messungen konnte zunächst die zweidimensionale Struktur von Tulearin A (**2-1**) ermittelt werden. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration gelang Kashman *et al.* jedoch erst im Jahr 2009 durch eine Kombination aus der Röntgenstrukturanalyse der farblosen Kristalle des an der C8-/C9-Position des Naturstoffes gebildeten zyklischen

Carbonats (**2-6**, Abbildung 2.2) sowie der NMR-spektroskopischen Auswertung der Derivatisierung der Hydroxylgruppe der C9-Position von Tulearin A (**2-1**) mit dem Mosher-Reagenz.^[25]

Bei Tulearin A (**2-1**) handelt es sich um ein 18-gliedriges Makrolacton mit insgesamt drei olefinischen Einheiten in *E*-Konfiguration, wovon sich eine Doppelbindung im Makrozyklus selbst befindet (C12/C13) und die beiden weiteren in der lipophilen Seitenkette in Form eines *E,E*-Diens angeordnet sind (C18 bis C21). Darüber hinaus weist der Makrozyklus sieben Stereozentren an den Positionen C2 (*R*), C3 (*R*), C5 (*S*), C8 (*S*), C9 (*S*), C15 (*R*) und C17 (*S*) sowie vier Sauerstofffunktionalitäten an C1 (zyklischer Carbonsäureester), C3 (Hydroxylgruppe), C8 (Carbamat) und C9 (Hydroxylgruppe) auf.

Tulearin A (**2-1**) zeigte in einem ersten biologischen Test mit den Larven von Salzwasserkrebsen eine deutliche Toxizität. Daraufhin wurde die proliferationshemmende Wirkung bei zwei unterschiedlichen leukämischen Zelllinien des Menschen, K562^[29] und UT7^[30], untersucht. Hierbei war die Aktivität von Tulearin A (**2-1**) bei einer Konzentration von 0.5 µg/mL (= 1 µM) gegen die Zelllinie K562 mit einer Wachstumshemmung von etwa 60% nach drei Tagen stärker ausgeprägt als gegen UT7 mit etwa 35% Wachstumshemmung (Tabelle 2.1). Salarin B (**2-3**) zeigte für die Zelllinie K562 mit 50% eine ähnlich hohe Wachstumshemmung wie Tulearin A (**2-1**). Salarin A (**2-2**) konnte hingegen weder bei K562 (10%) noch bei UT7 (20%) zu einer entscheidenden Hemmung führen.^[22,23] Für die beiden Tulearine B (**2-4**) und C (**2-5**) sind keine biologischen Daten verfügbar.

Tabelle 2.1: Übersicht der wachstumshemmenden Wirkung (in %) der Naturstoffe **2-1** bis **2-5** für die Zelllinien K562 und UT7 (eingesetzte Konzentration: 0.5 µg/mL (= 1 µM); Zeitpunkt der Messung: 3 Tage nach Zugabe).

	Tulearin A (2-1)	Tulearin B (2-4)	Tulearin C (2-5)	Salarin A (2-2)	Salarin B (2-3)
K562	60%	n.v.	n.v.	10%	50%
UT7	35%	n.v.	n.v.	20%	n.v.

n.v. = biologische Daten nicht verfügbar

Der antiproliferative Wirkmechanismus von Tulearin A (**2-1**) wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben und ist somit als unbekannt anzunehmen. Jedoch besteht bei Tulearin A (**2-1**) enge strukturelle Verwandtschaft zu den ebenfalls zytotoxisch wirkenden Naturstoffen Dictyostatin (**2-7**)^[31] und Leiodermatolid (**2-8**)^[32] (Abbildung 2.3), für die der pharmakologische Wirkmechanismus weitestgehend aufgeklärt ist. Diese vergleichende

Betrachtung könnte daher einen ersten Hinweis auf die mögliche Wirkungsweise von Tulearin A (**2-1**) geben.

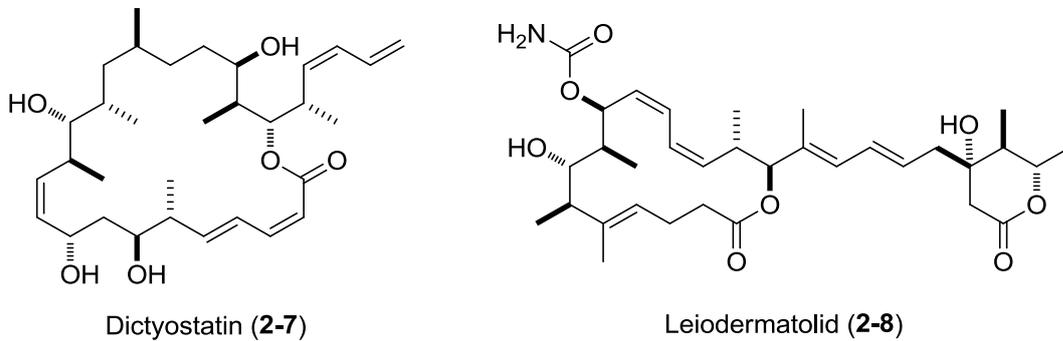


Abbildung 2.3: Strukturen von Dictyostatin (**2-7**) und Leiodermatolid (**2-8**).

Die proliferationshemmende Wirkung beruht sowohl bei Dictyostatin (**2-7**)^[31,33] als auch bei Leiodermatolid (**2-8**)^[32] auf der Blockade des Übergangs von der G2-Phase (Vorbereitung der Zelle auf die Mitose) zur M-Phase (Mitose/Zellteilung) des Zellzyklus. Eine Replikation der DNA findet somit in der Zelle zunächst noch statt (S-Phase, Synthesephase), eine Teilung der Chromosomen (Mitose), des Zellkerns und der Zelle selbst wird jedoch verhindert. Häufig wird diese Blockade durch eine Interaktion des Wirkstoffes mit den Mikrotubuli erklärt, die für Bewegungen und den Transport innerhalb der Zelle verantwortlich sind und somit eine entscheidende Rolle bei der Aufteilung der Chromosomen auf die beiden Zellkompartimente der zukünftigen Tochterzellen spielen. Es wird von einer stabilisierenden Interaktion mit den Mikrotubuli ausgegangen, die den Transport der Chromatiden zu den Polen der sich teilenden Zelle einschränken. Die genaue Interaktion konnte für die beiden betrachteten Moleküle bisher allerdings nicht aufgeklärt werden. Diese Hinderung der Zelle an der Zellteilung führt jedoch zwangsläufig zur deren Apoptose.^[34]

2.1.2 Totalsynthese eines Stereoisomers von Tulearin A nach Cossy (2009)

In der Erstveröffentlichung zur Isolierung von Tulearin A (**2-1**) aus 2008 konnten Kashman *et al.* aufgrund fehlgeschlagener Kristallisationsversuche zunächst nur die zweidimensionale Struktur bestimmen.^[23] Nichtsdestotrotz begann die Gruppe um Cossy mit der Entwicklung einer Totalsynthese, die sie 2009 zur Publikation einreichten.^[35] Im selben Monat veröffentlichten auch Kashman *et al.* die aufgelöste dreidimensionale Struktur mit relativer und absoluter Konfiguration von Tulearin A (**2-1**),^[25] wodurch klar wurde, dass es sich bei dem von Cossy synthetisierten Molekül um ein Stereoisomer von Tulearin A (**2-1**) handelt. Hierbei weist der Makrolactonring von **2-9** an den Positionen C2 und C15 eine *S*-Konfiguration auf (Abbildung 2.4).

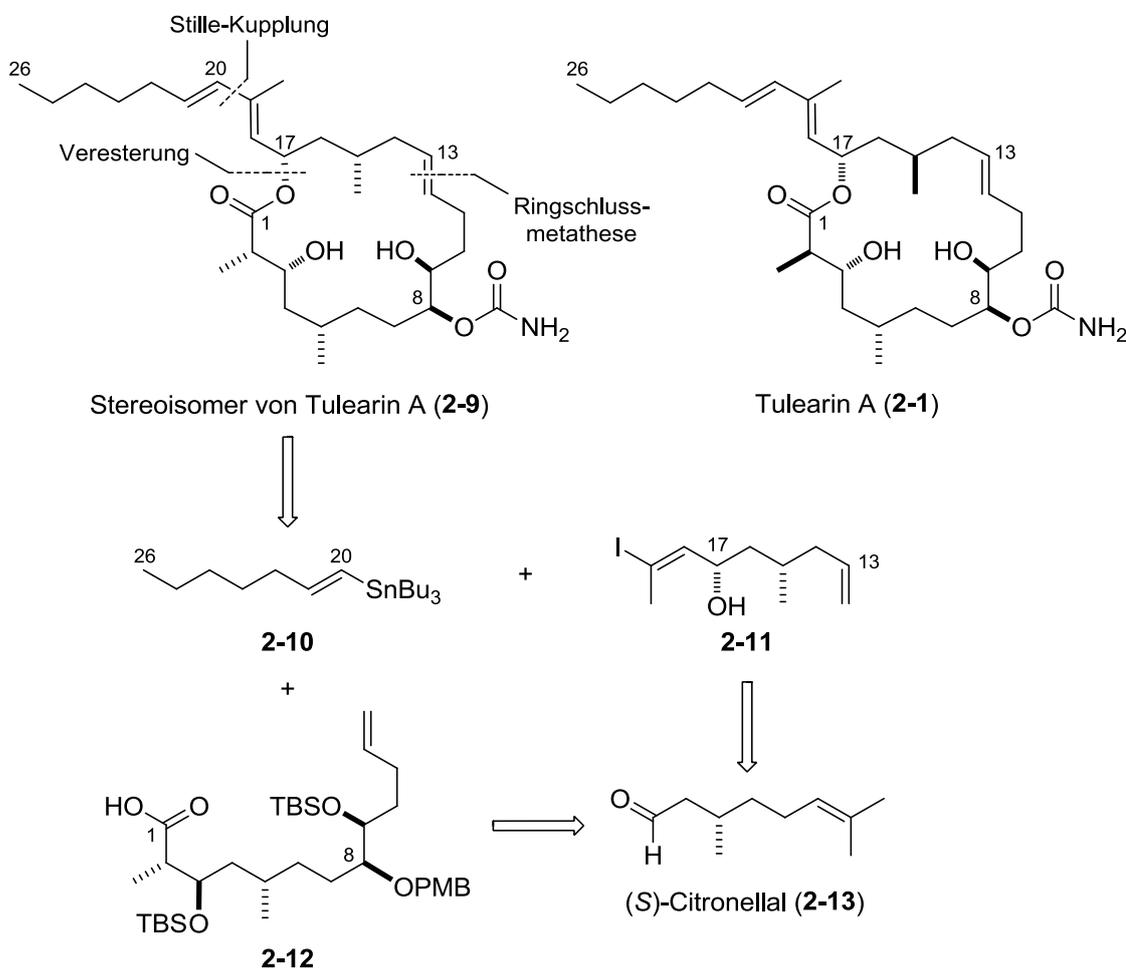
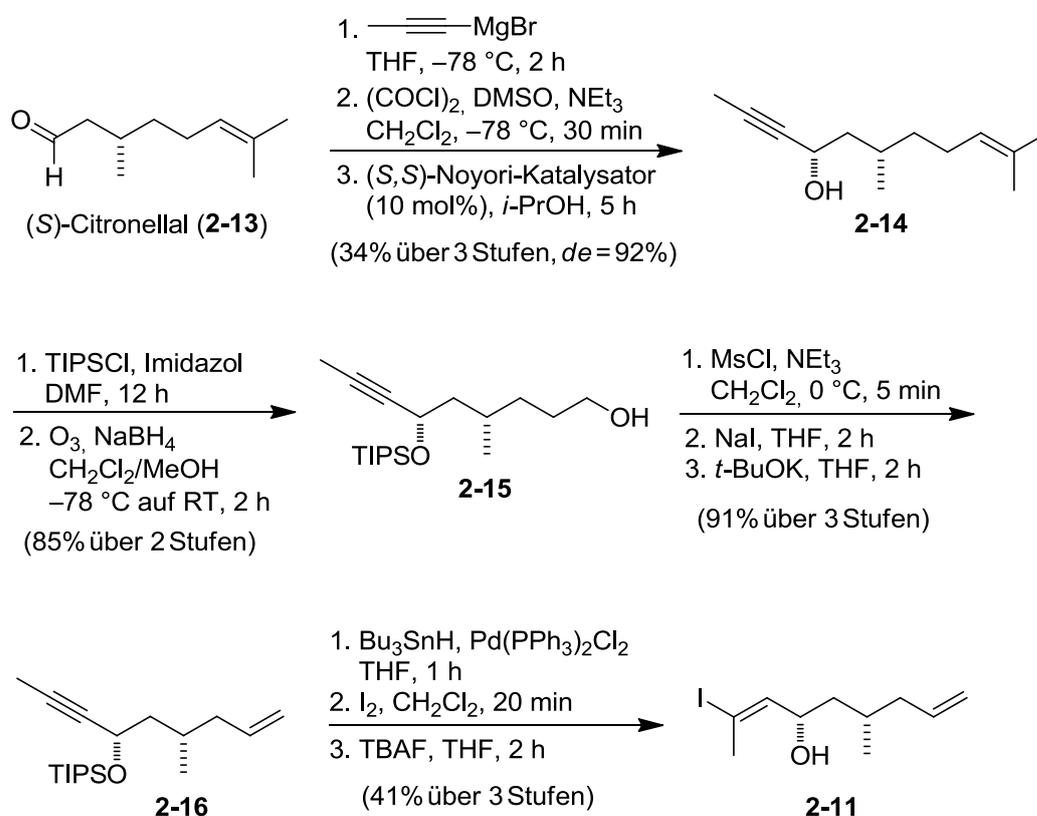


Abbildung 2.4: Struktur von Tulearin A (**2-1**) und des Stereoisomers **2-9** sowie dessen Retrosynthese nach Cossy.

Cossy *et al.* entwickelten eine konvergente Synthesestrategie, die auf eine Aufteilung des Moleküls in die drei Fragmente **2-10**, **2-11** und **2-12** beruht. Der Zugang zu Stan-

nan **2-10** sollte dabei über eine zweistufige Sequenz ausgehend von 1-Heptin erfolgen.^[36] Die beiden weiteren Fragmente **2-11** und **2-12** sollten ausgehend von (*S*)-Citronellal (**2-13**) synthetisiert werden, da auf diese Weise die später im Zielmolekül vorhandenen Stereozentren an den Positionen C5 und C15 von Anfang an in einer definierten Konfiguration vorliegen. Als Schlüsselreaktionen zum Aufbau des Makrolactons aus den beiden Fragmenten **2-11** und **2-12** kamen eine Veresterung sowie eine Ringschlussmetathese mit Hilfe eines Grubbs-Katalysators der 1. Generation zum Einsatz. Abschließend wurde ein Teil der Seitenkette (C20 bis C26) durch eine Stille-Kupplung mit dem dritten Fragment **2-10** eingeführt. Nachfolgend wird die Totalsynthese des Stereoisomers **2-9** von Tularin A nach Cossy schrittweise dargestellt.



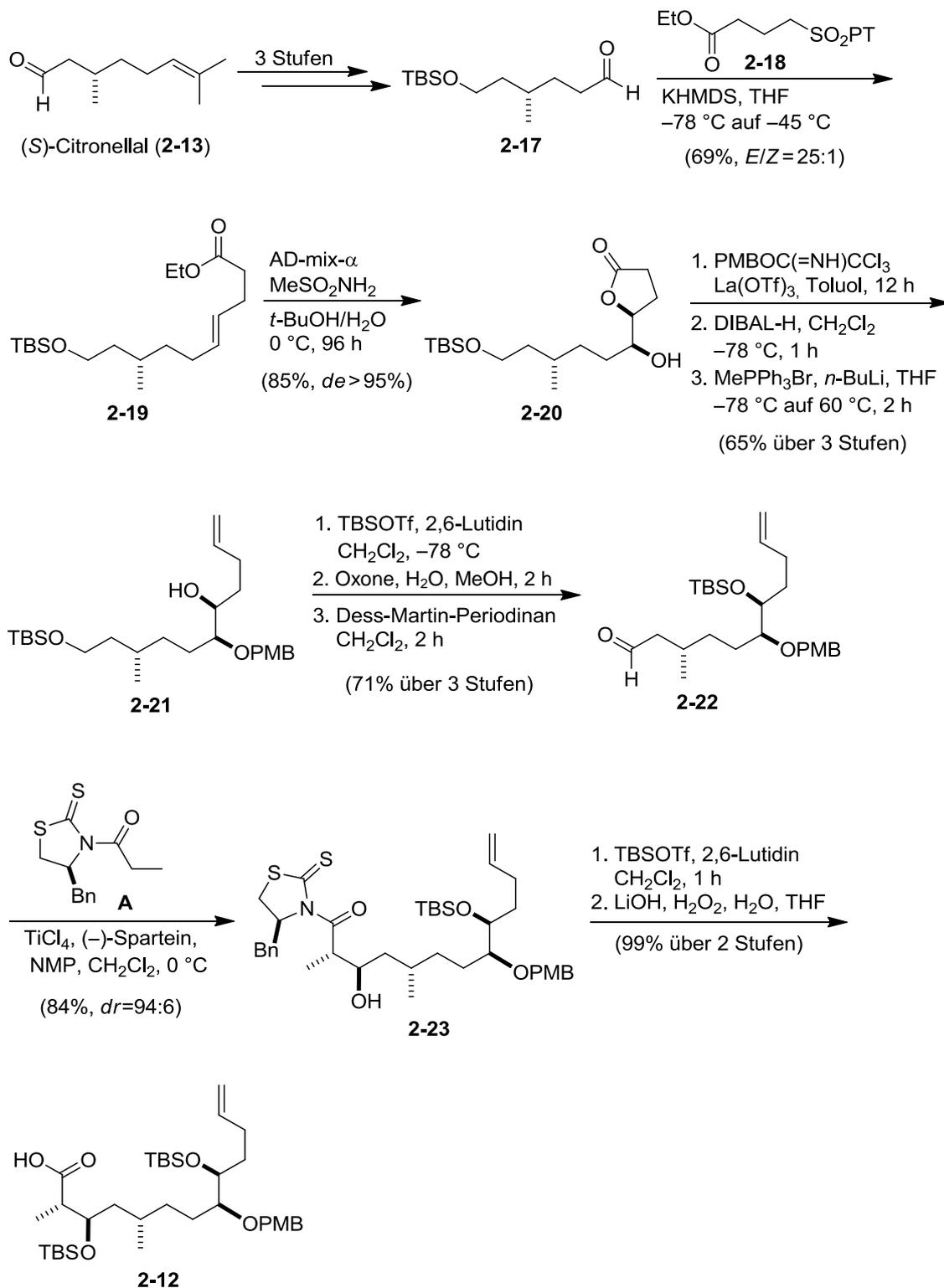
Schema 2.1: Synthese des C13-C19-Fragments **2-11**.

Das Vinyliodid **2-11**, mit dem das Molekülfragment C13 bis C19 in das Makrolacton eingeführt werden sollte, wurde ausgehend von (*S*)-Citronellal (**2-13**) synthetisiert (Schema 2.1). Hierfür wurde das Kohlenstoffgerüst von **2-13** an der Aldehydfunktion mittels einer Grignard-Reaktion zunächst verlängert und der daraus entstehende sekundäre Alkohol nach Swern oxidiert, um Letzteren anschließend über eine Noyori-Reduktion mit einem (*S,S*)-Noyori-Katalysator in den Alkohol **2-14** mit gewünschter *S*-Konfiguration zu überführen. Dabei konnte **2-14** über diese drei Stufen in 34% Ausbeute und mit einem

Diastereomerenüberschuss von 92% erhalten werden. Nach Schützung der Hydroxylfunktion mit Triisopropylsilylchlorid wurde die Doppelbindung oxidativ mittels Ozonolyse gespalten. Aus der reduktiven Aufarbeitung mit Natriumborhydrid in Dichlormethan/Methanol konnte der primäre Alkohol **2-15** in 85% isoliert werden. In einer dreistufigen Sequenz, bestehend aus einer Aktivierung der Hydroxylfunktion durch Mesylierung, Iodierung und Eliminierung in Gegenwart von Kalium-*tert*-butanolat, wurde Alkenin **2-16** in 91% erhalten. Die Palladium-katalysierte, (*E*)-selektive Addition von Tributylzinnhydrid an die Dreifachbindung, gefolgt von einem Zinn-Iod-Austausch mit elementarem Iod und abschließender Entschützung der Silylschutzgruppe an der sekundären Hydroxylfunktion führten zum ersten Fragment (**2-11**) des Makrolactons in einer Ausbeute von 41% über drei Stufen.

Deutlich komplexer stellte sich das zweite Fragment (**2-12**) des Makrolactons dar, da es insgesamt fünf Stereozentren beinhaltet, von denen jeweils zwei konsekutiv angeordnet sind (Schema 2.2). Die Überführung der Ausgangsverbindung (*S*)-Citronellal (**2-13**) via Reduktion, Schützung und Ozonolyse in den Aldehyd **2-17** war bereits literaturbekannt.^[37] In einer anschließend durchgeführten Julia-Kocienski-Reaktion wurde **2-17** mit dem Phenyltetrazolylsulfonylester **2-18** in 61% Ausbeute und einem *E/Z*-Verhältnis von 25:1 zu Alken **2-19** verknüpft, das im Folgeschritt nach Sharpless enantioselektiv dihydroxyliert wurde. Die an C4-Position neu gebildete Hydroxylfunktion zyklisierte dabei unter den gewählten Reaktionsbedingungen spontan zum fünfgliedrigen Lacton **2-20** mit einer Ausbeute von 85% und einem Diastereomerenüberschuss von 95%. Die verbleibende Hydroxylgruppe wurde anschließend als *para*-Methoxybenzylether selektiv geschützt, wodurch eine spätere Differenzierung der beiden Alkoholfunktionen möglich wurde. Nach Reduktion des Lactons mit Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (DIBAL-H) wurde das gebildete Halbacetal in einer Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in Verbindung **2-21** überführt (65% über drei Stufen). Aldehyd **2-22** wurde in der Folge in einer Sequenz aus Schützung der noch frei vorliegenden Hydroxylgruppe mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf), selektiver Entschützung des primären Alkohols sowie dessen Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan in 71% über diese drei Stufen erhalten. Um die verbleibenden zwei Stereozentren des Fragments **2-12** einzuführen, wurde das chirale Crimmins-Auxiliar **A** zunächst in Gegenwart von Titan(IV)-chlorid (TiCl₄), (-)-Spartein und *N*-Methylpyrrolidinon (NMP) in das Enolat überführt, welches mit Aldehyd **2-22** in guter Ausbeute und selektiv zum *syn*-Aldolprodukt **2-23** reagiert (84%, Diastereomerenverhältnis 94:6). Durch Schützung der gebildeten Hydroxylgruppe mit TBSOTf und Entfernen des Auxiliars unter basischen Bedingungen (Verseifung mit

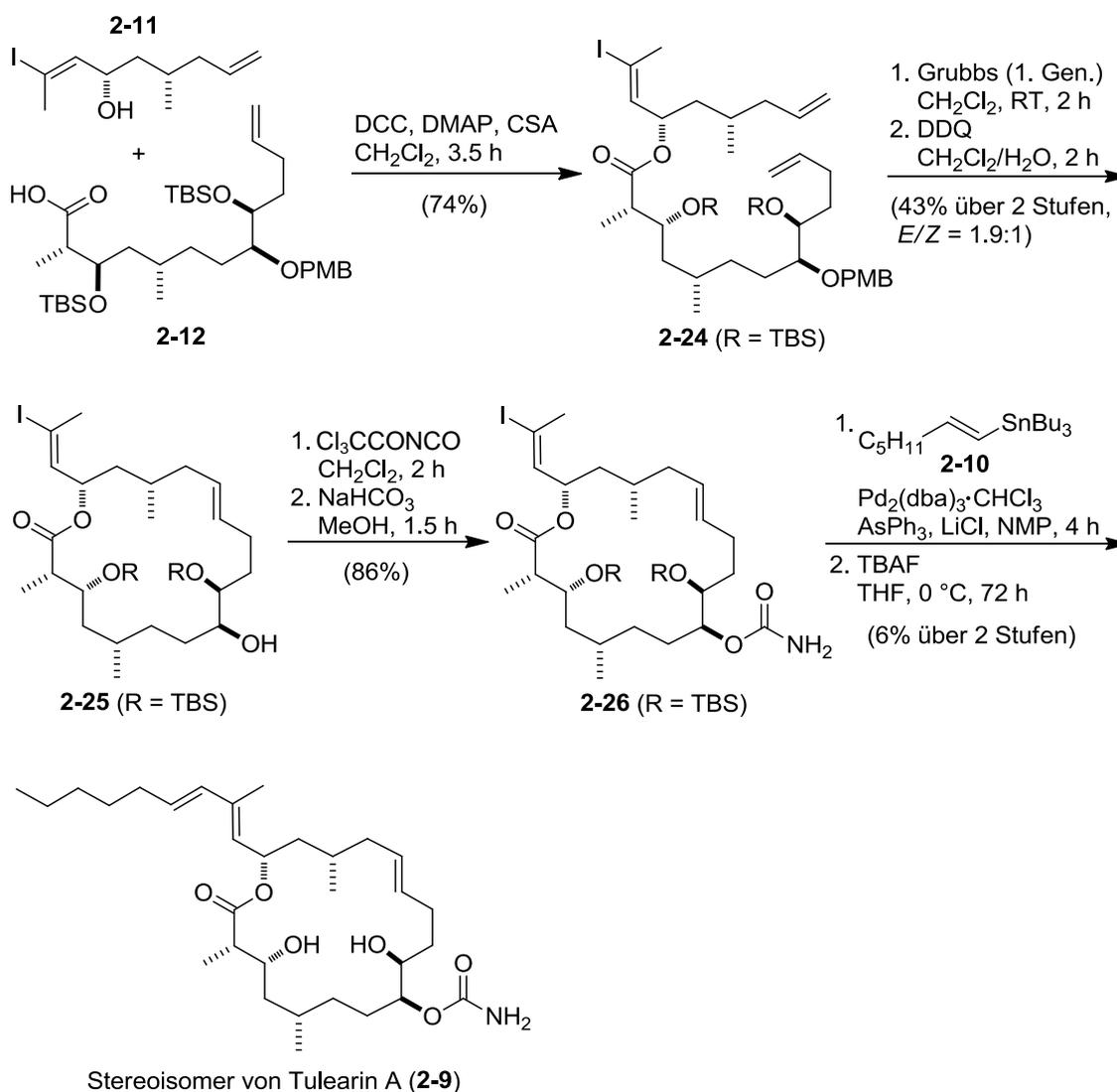
LiOH) in 99% Ausbeute über diese zwei Stufen wurde das zweite Fragment (**2-12**) des Makrolactons erhalten.



Schema 2.2: Synthese des C1-C12-Fragments **2-12**.

Die beiden zuvor hergestellten Fragmente **2-11** und **2-12** wurden dann in einer ersten Schlüsselreaktion, einer Veresterung in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC),

dem Steglich-Katalysator 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) und Camphersulfonsäure (CSA), in 74% zum Trien **2-24** umgesetzt (Schema 2.3).



Schema 2.3: Kupplung der Fragmente **2-10**, **2-11** und **2-12** zum Stereoisomer **2-9** von Tularin A (**2-1**).

Der Makrozyklus wurde anschließend in der zweiten Schlüsselreaktion, einer Ringschlussmetathese mit Hilfe eines Grubbs-Katalysators der 1. Generation, an den beiden terminalen Doppelbindungen geschlossen. Ohne Auftrennung der beiden erhaltenen Doppelbindungsisomere (*E/Z* = 1.9:1) wurde der geschützte sekundäre Alkohol in C8-Position selektiv mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) entschützt, wodurch nach säulenchromatographischer Aufreinigung das *E*-konfigurierte Makrolacton **2-25** in 43% Ausbeute über zwei Stufen erhalten wurde. Unter milden basischen Bedingungen wurde die freie Hydroxylfunktion in C8-Position von **2-25** zu 86% in ein Carbamat überführt (Makrozyklus **2-26**), das im dritten Schlüsselschritt zum Anbringen

der restlichen Seitenkette einer Stille-Kupplung unterzogen wurde. Das dafür notwendige Stannan **2-10** war in zwei Stufen aus dem kommerziell erhältlichen 1-Heptin zugänglich. Hierzu wurde dieses zunächst mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Silbernitrat in Aceton zu 1-Bromheptin umgesetzt,^[36] welches schließlich mit Tributylzinnhydrid in Gegenwart von Pd(PPh₃)₂Cl₂ zu **2-10** reagierte. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen führte die Kupplung des Vinyljodids **2-26** mit dem Zinnreagenz **2-10** (Ausbeute 31%) und abschließender Doppelentschützung der *tert*-Butyldimethylsilylether-Schutzgruppen an C3 und C9 mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) (Ausbeute 19%) zum gewünschten Stereoisomer **2-9** von Tulearin A (**2-1**). Dieser total-synthetische Zugang umfasst somit 32 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.34% und birgt eine gewisse Flexibilität hinsichtlich der Stereochemie, sodass durch geringe Modifikationen, beispielsweise in der Wahl der Reagenzien, auch noch weitere Stereoisomere von Tulearin A (**2-1**) zugänglich wären. Hinsichtlich einer biologischen Aktivität des von Cossy *et al.* zugänglich gemachten Stereoisomers **2-9** wurden bisher jedoch keine Untersuchungen vorgenommen.

2.1.3 Totalsynthese von Tulearin C nach Fürstner (2011)

Im Gegensatz zu Cossy *et al.* teilte die Gruppe um Fürstner den Makrozyklus in nur zwei, etwa gleich große Fragmente **2-27** (C13 bis C26) und **2-28** (C1 bis C12) auf, die mittels Veresterung und Alkin-Ringschlussmetathese mit anschließender *trans*-Reduktion verbunden werden sollten (Abbildung 2.5).^[38] Die Synthese dieser beiden Fragmente sollte jeweils von (*R*)-3-Methylglutarsäuremonomethylester (**2-29**) ausgehen, der durch enzymatische Desymmetrisierung enantiomerenrein aus dem kostengünstig erhältlichen, prochiralen 3-Methylglutarsäuredimethylester zugänglich ist.^[39a] Im Rahmen der gewählten Synthesesequenz gelang es Fürstner *et al.* jedoch nicht, die beiden durch Sharpless-Dihydroxylierung eingeführten Hydroxylfunktionen in C8- und C9-Position ausreichend zu differenzieren, sodass lediglich das strukturell einfachere Tulearin C (Triolstruktur, **2-5**), ohne die für Tulearin A (**2-1**) notwendige Carbamatfunktionalität am C8, erhalten werden konnte.

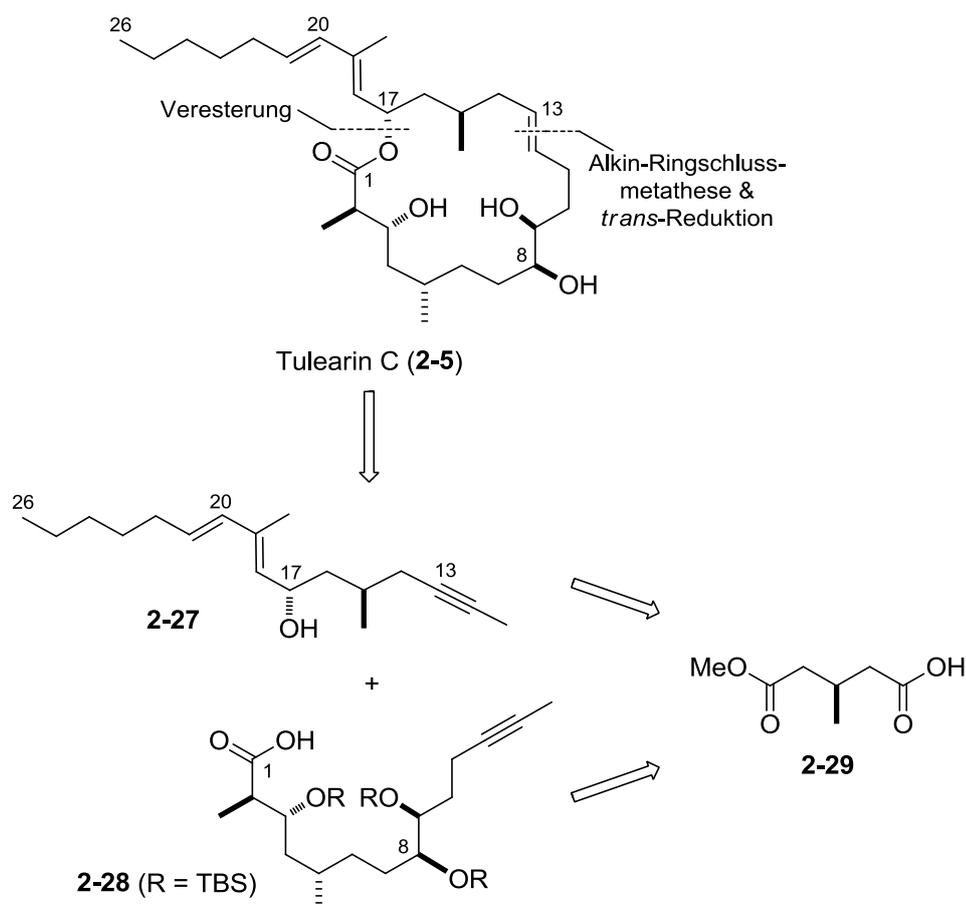
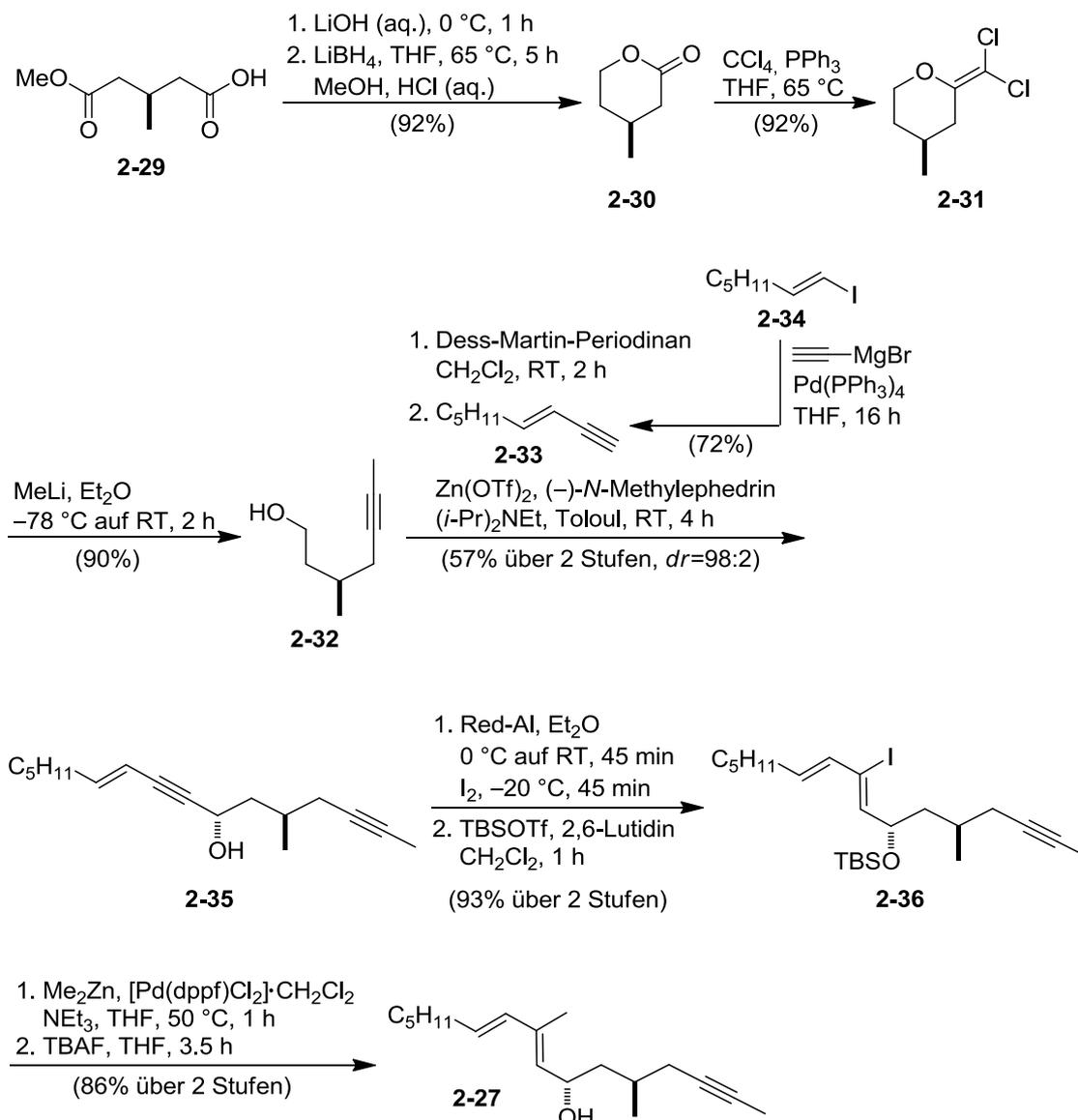


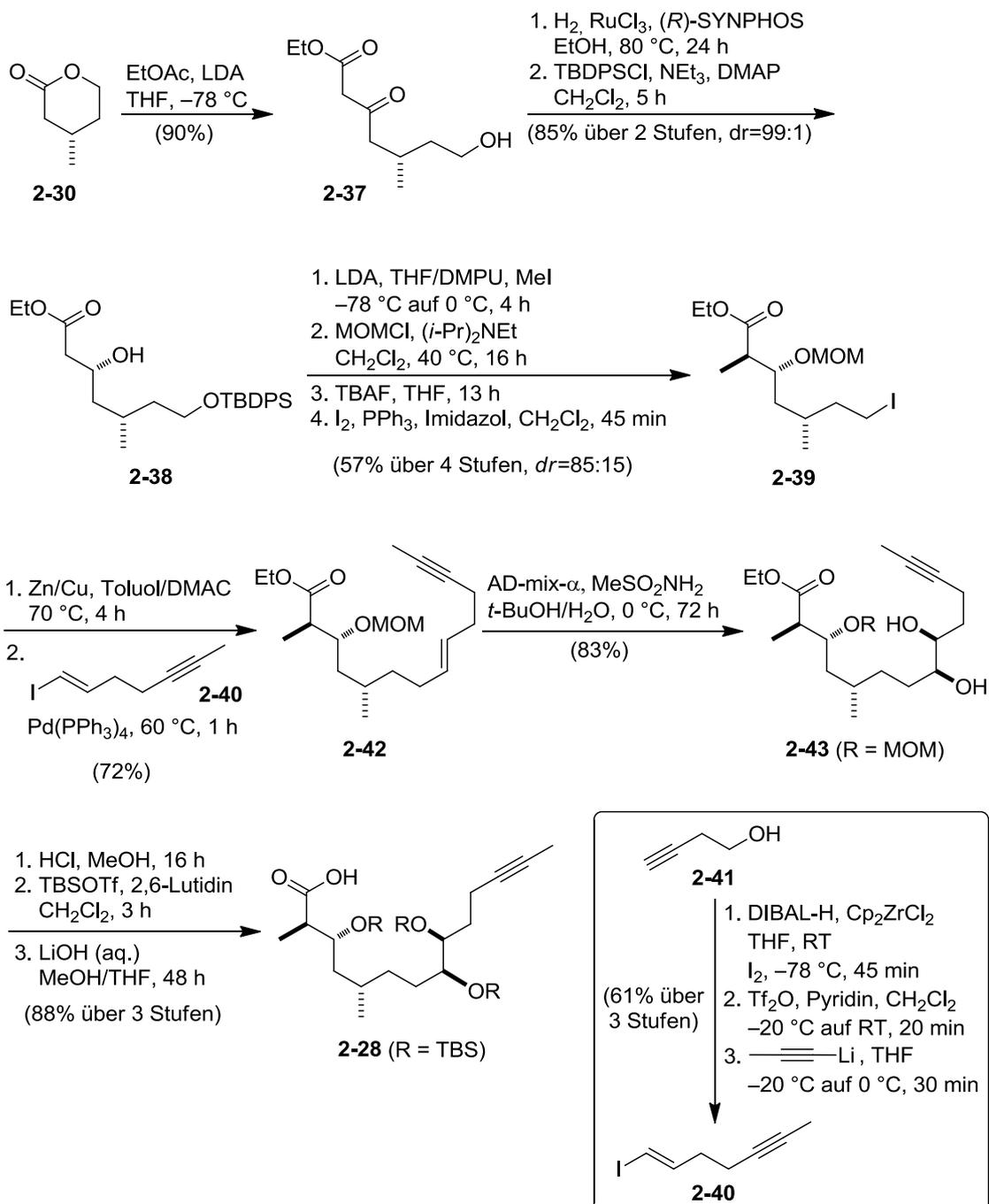
Abbildung 2.5: Struktur von Tulearin C (**2-5**) und dessen Retrosynthese nach Fürstner.



Schema 2.4: Synthese des C13-C26-Fragments **2-27**.

Zur Synthese des Alkinols **2-27**, mit dem das Molekülfragment C13 bis C26 in das Makrolacton eingeführt werden sollte, wurde zunächst 3-Methylglutarsäuremonomethylester (**2-29**) in Gegenwart von LiOH und dem Reduktionsmittel LiBH₄ in einer Ausbeute von 92% in das Lacton **2-30** überführt (Schema 2.4). Dieses wurde in einer Corey-Fuchs-artigen Reaktion via des *gem*-Dichloralkens **2-31** mit einem Überschuss von Methylithium (MeLi) zu Alkin **2-32** umgesetzt (83% über zwei Stufen). Nach Oxidation der Hydroxylgruppe mit Dess-Martin-Periodinan erfolgte eine (-)-*N*-Methylephedrin-induzierte asymmetrische Addition von Enin **2-33** an die gebildete Aldehydfunktionalität in Gegenwart von Zink(II)-triflat (Zn(OTf)₂) und Hünig-Base ((*i*-Pr)₂N₂Et). Enin **2-33** wurde dabei zuvor aus dem Vinyljodid **2-34** dargestellt. Das in einer Ausbeute von 57% und einem Diastereomerenverhältnis von 98:2 gebildeten Endiin **2-35** wurde in der Folge mit Red-

Al versetzt, die Reaktion durch Zugabe von elementarem Iod beendet und die frei vorliegende Hydroxylgruppe als *tert*-Butyldimethylsilylether temporär geschützt, sodass Verbindung **2-36** in 93% über zwei Stufen erhalten wurde. Die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung des Vinyljodids **2-36** mit Dimethylzink (Me_2Zn) nach Negishi, gefolgt von der Entschützung des Silylethers, lieferte schließlich das C13-C26-Fragment **2-27** in 86% Ausbeute über zwei Stufen.

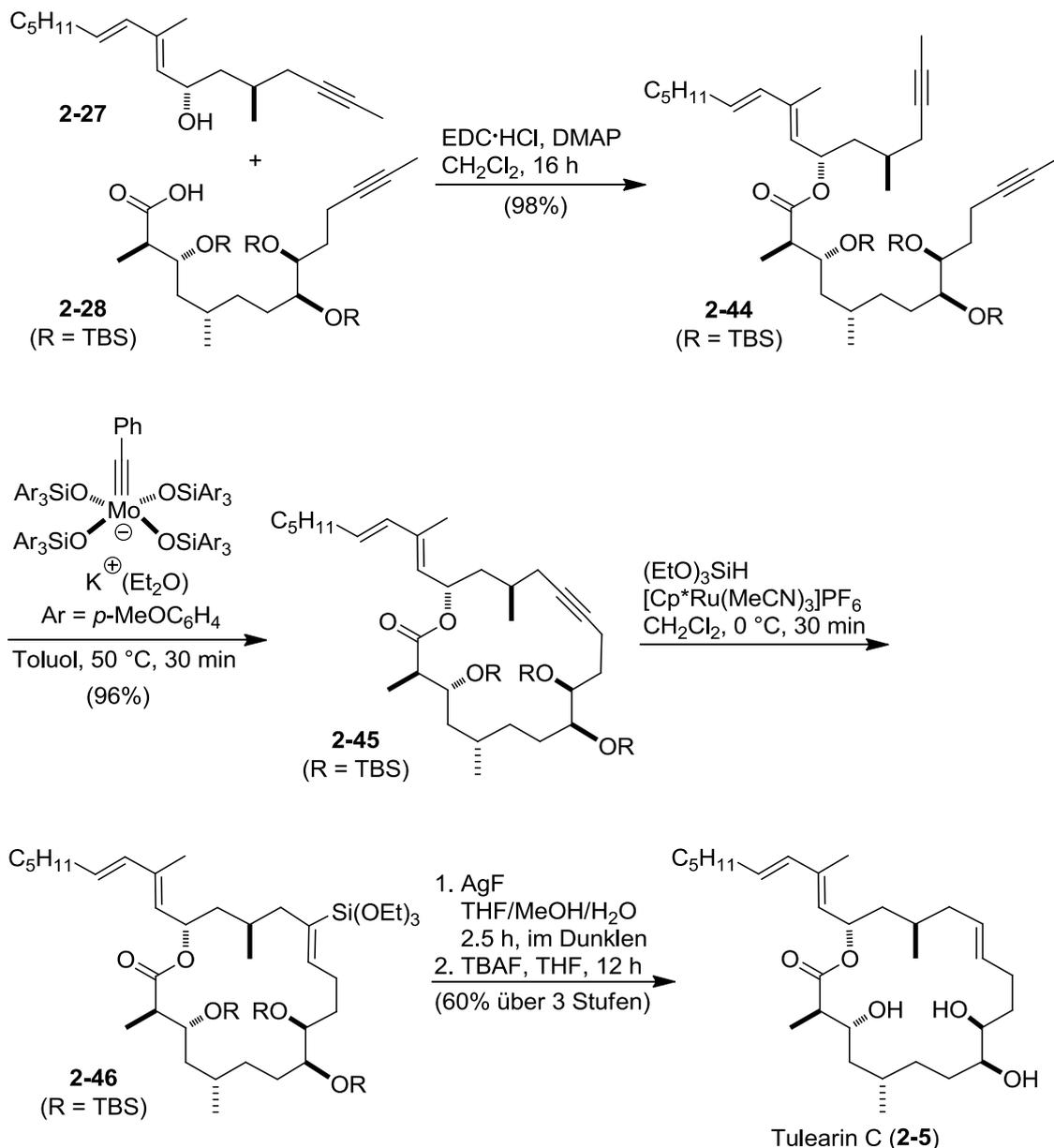


Schema 2.5: Synthese des C1-C12-Fragments **2-28**.

Auch für die Synthese des zweiten Fragments (**2-28**) diente Lacton **2-30** als Ausgangsverbindung (Schema 2.5), das zunächst in einer Claisen-Kondensation mit Ethylacetat (EtOAc) unter Ringöffnung zu β -Ketoester **2-37** in 90% Ausbeute reagierte. Asymmetrische Reduktion der Ketogruppe mit Wasserstoff unter Ruthenium-Katalyse und mit (*R*)-SYNPHOS als Liganden, gefolgt von selektiver Schützung des primären Alkohols als *tert*-Butyldiphenylsilylether (TBDPS) führten zu β -Hydroxyester **2-38** in guter Ausbeute und einem hervorragenden Diastereomerenverhältnis von 99:1. Stereoselektive Methylierung in α -Position zum Carbonsäureester mit Methyljodid nach Fráter-Seebach, Schützung des sekundären Alkohols als Methoxymethyl-Ether und Entfernen der Silylschutzgruppe von der primären Hydroxylfunktion sowie deren Iodierung bereiteten die Ausgangsverbindung **2-39** für die anstehende Negishi-Kupplung vor (57% Ausbeute über vier Stufen und Diastereomerenverhältnis von 85:15). Nach Überführung des Iodids **2-39** in das entsprechende Organozinkreagenz konnte eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung mit Vinyljodid **2-40**, das in drei Stufen aus But-3-in-1-ol (**2-41**) darstellbar ist (siehe Kasten in Schema 2.5),^[39b] vollzogen werden, wodurch Verbindung **2-42** in 72% Ausbeute erhalten wurde.

Anschließende enantioselektive Dihydroxylierung nach Sharpless mit AD-mix- α und Methansulfonamid lieferte das mono-geschützte Triol **2-43** in 83% Ausbeute, das nach umfassender Schutzgruppenchemie (Entschützung des MOM-Ethers und Schützung der drei Hydroxylgruppen mit TBSOTf) und basischer Esterspaltung in das C1-C12-Fragment **2-28** überführt wurde (88% über drei Stufen).

Die beiden Fragmente **2-27** und **2-28** wurden dann, wie auch schon bei der Totalsynthese nach Cossy, mittels intermolekularer Veresterung als erste Schlüsselreaktion gekuppelt, wodurch Diin **2-44** in 98% Ausbeute erhalten wurde (Schema 2.6), das anschließend im zweiten Schlüsselschritt durch eine Alkin-Ringschlussmetathese in Gegenwart eines von der Gruppe um Fürstner entwickelten Molybdän-Alkylidin-Komplexes als Katalysator zum Makrozyklus **2-45** geschlossen wurde (96% Ausbeute). Die Umwandlung des Alkins **2-45** in das entsprechende *E*-Alken **2-46** wurde mit einer Ruthenium-katalysierten *trans*-Hydrosilylierung unter Verwendung von Triethoxysilan ((EtO)₃SiH) realisiert. Nach Protodesilylierung mit Silberfluorid (AgF) und Entfernen der *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppen (TBS) mit TBAF konnte Tulearin C (**2-5**) in 60% Ausbeute über drei Stufen isoliert werden, sodass die von Fürstner publizierte Totalsynthese von Tulearin C (**2-5**) insgesamt 31 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.54% umfasst.



Schema 2.6: Kupplung der Fragmente **2-27** und **2-28** zu Tulearin C (**2-5**).

Einen weiteren Zugang zur Kernstruktur von Tulearin C (**2-5**) veröffentlichte die Gruppe um Prasad etwa zwei Jahre später.^[40] Als Schlüsselreaktionen kamen hierbei eine asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless, eine regioselektive Öffnung des Epoxids mittels Gillman-Reaktion, eine Olefin-Kreuzmetathese, eine α -Aminoxylierung sowie abschließend zur Knüpfung des Makrozyklus eine Ringschluss-Metathese zum Einsatz. Auf diese Weise konnte die Kernstruktur von Tulearin C (**2-5**) in 29 Stufen und 0.81% Gesamtausbeute ausgehend von literaturbekannten Verbindungen erhalten werden. Die Einführung der unpolaren Seitenkette an die vollständig aufgebaute Kernstruktur war als letzte Stufe geplant, jedoch konnten in der Literatur keine Hinweise auf eine spätere Vollendung dieser Synthese gefunden werden.

2.1.4 Totalsynthese von Tulearin A nach Fürstner (2015)

Auf die 2011 publizierte Totalsynthese von Tulearin C (**2-5**) aufbauend,^[38] entwickelte die Gruppe um Fürstner eine modifizierte Sequenz, die eine Differenzierung der beiden Hydroxylfunktionen in C8- und C9-Position des Makrozyklus bereits frühzeitig berücksichtigte, um auf diese Weise auch einen Zugang zu Tulearin A (**2-1**) zu ermöglichen.^[41]

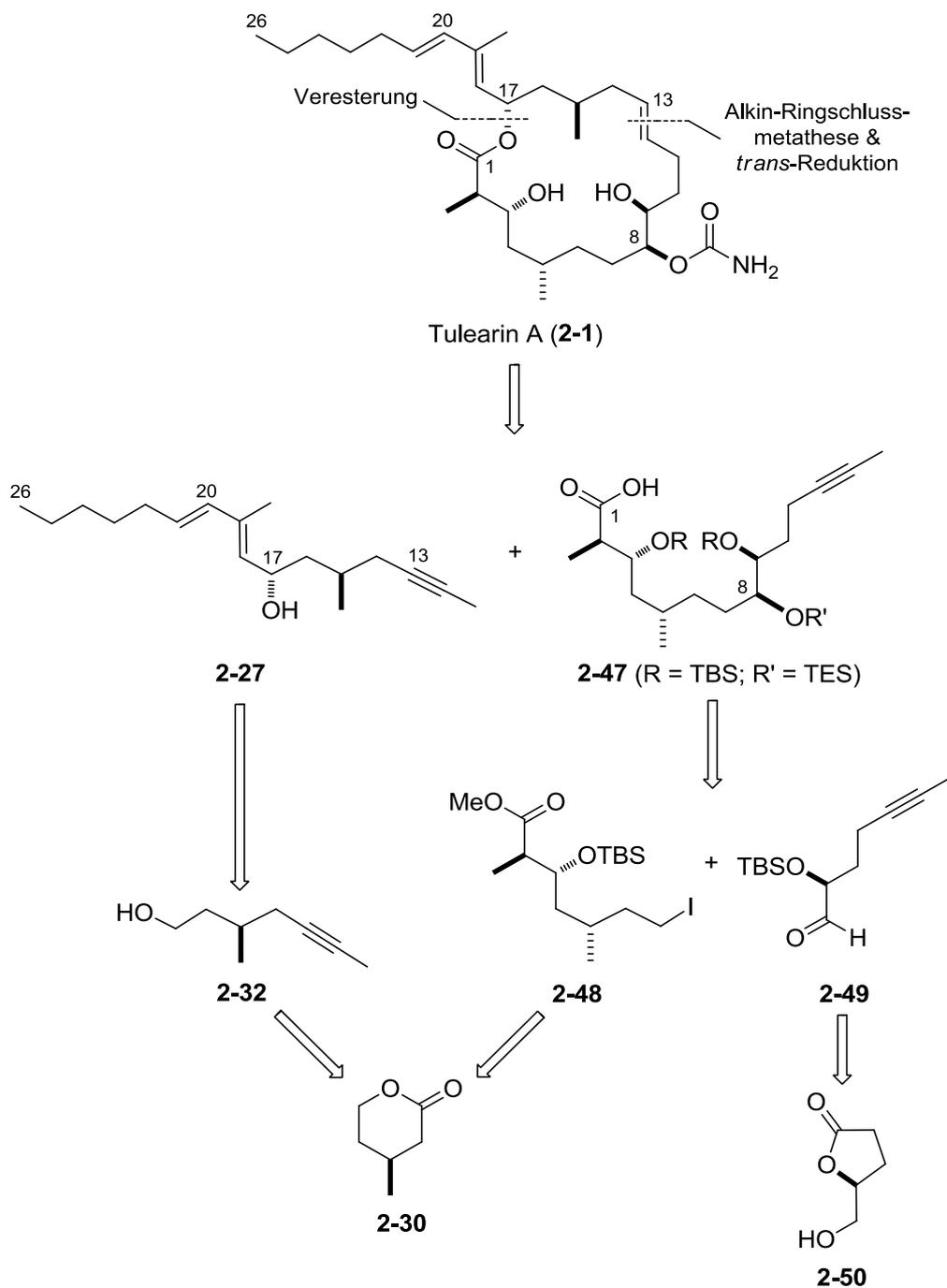
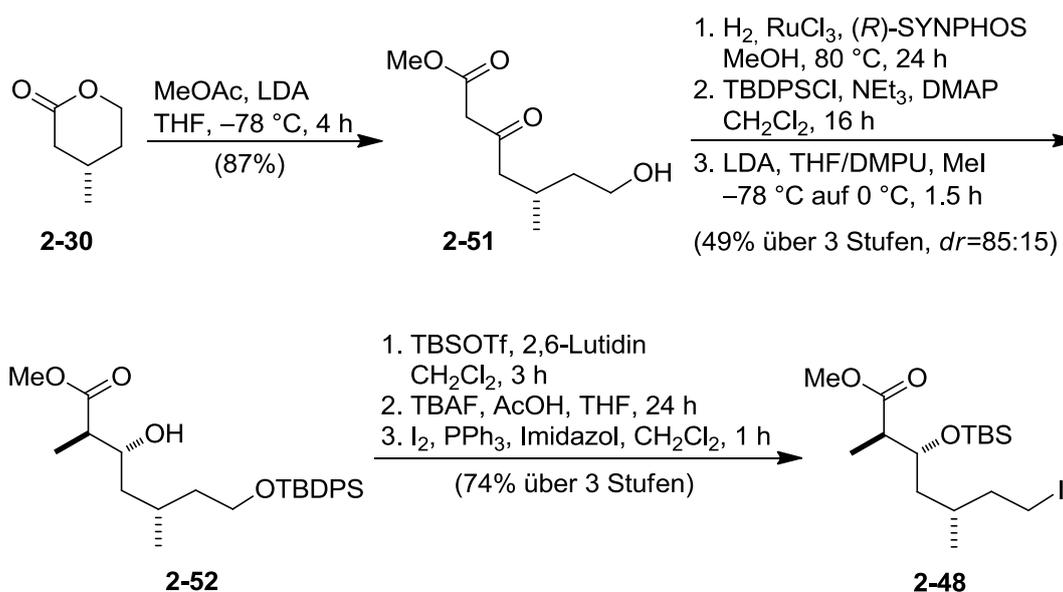


Abbildung 2.6: Struktur von Tulearin A (**2-1**) und dessen Retrosynthese nach Fürstner.

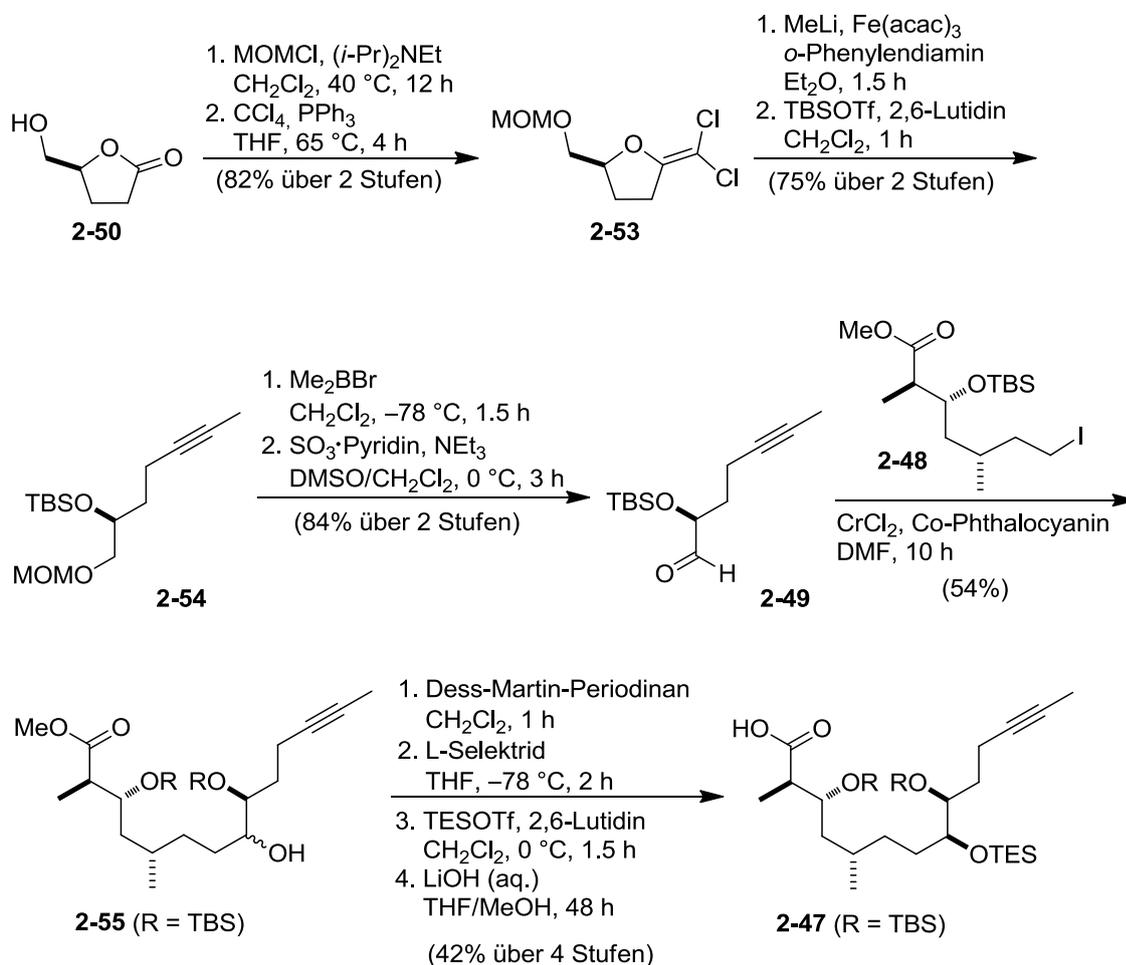
Bei einer genaueren Analyse der Retrosynthese (Abbildung 2.6) war festzustellen, dass das nördliche Fragment **2-27** (C13 bis C26) weder strukturell, noch dessen Syntheseweg ausgehend von Lacton **2-30** im Vergleich zur Erstpublikation verändert wurden (siehe hierfür Kapitel 2.1.3, Schema 2.4). Und auch das südliche Fragment **2-47** (C1 bis C12) unterschied sich vom ursprünglichen Baustein **2-28** nur in der Wahl der Silylschutzgruppe an der Hydroxyfunktion in C8-Position. Dieser Schutzgruppenwechsel machte jedoch eine Überarbeitung der Synthesesequenz erforderlich. Durch die Kupplung des Iodids **2-48**, das ebenfalls aus Lacton **2-30** zugänglich war, mit Aldehyd **2-49** konnte das Fragment **2-47** dargestellt werden. Aldehyd **2-49** wurde dabei über eine sechsstufige Synthese aus dem kommerziell erhältlichen Lacton **2-50** hergestellt. Die Schlüsselreaktionen zur Kupplung der beiden Fragmente **2-27** und **2-47** in Form einer Veresterung und einer Alkin-Ringschlussmetathese mit anschließender *trans*-Reduktion blieben bis auf geringe Optimierungen der Reaktionsbedingungen ebenfalls unverändert.



Schema 2.7: Synthese des C1-C7-Fragments **2-48**.

Um nun zu dem leicht modifizierten Fragment **2-47** zu gelangen, wurde zunächst wiederum Lacton **2-30** in einer Claisen-Kondensation zum β -Ketoester **2-51** in 87% umgesetzt, wobei in diesem Fall das *in-situ* gebildete Enolat von Essigsäuremethylester und nicht von Essigsäureethylester zum Einsatz kam (Schema 2.7). Die sich daran anschließenden weiteren drei Stufen zum β -Hydroxycarbonsäuremethylester **2-52** in Form einer asymmetrischen Reduktion mit Wasserstoff unter Ruthenium-Katalyse und mit (*R*)-SYNPHOS als Liganden, einer selektiver Schützung des primären Alkohols sowie einer stereoselektiven Methylierung in α -Position zum Carbonsäureester nach Fráter-Seebach verliefen analog zur Erstpublikation, wenn auch mit etwas geringerer Ausbeute

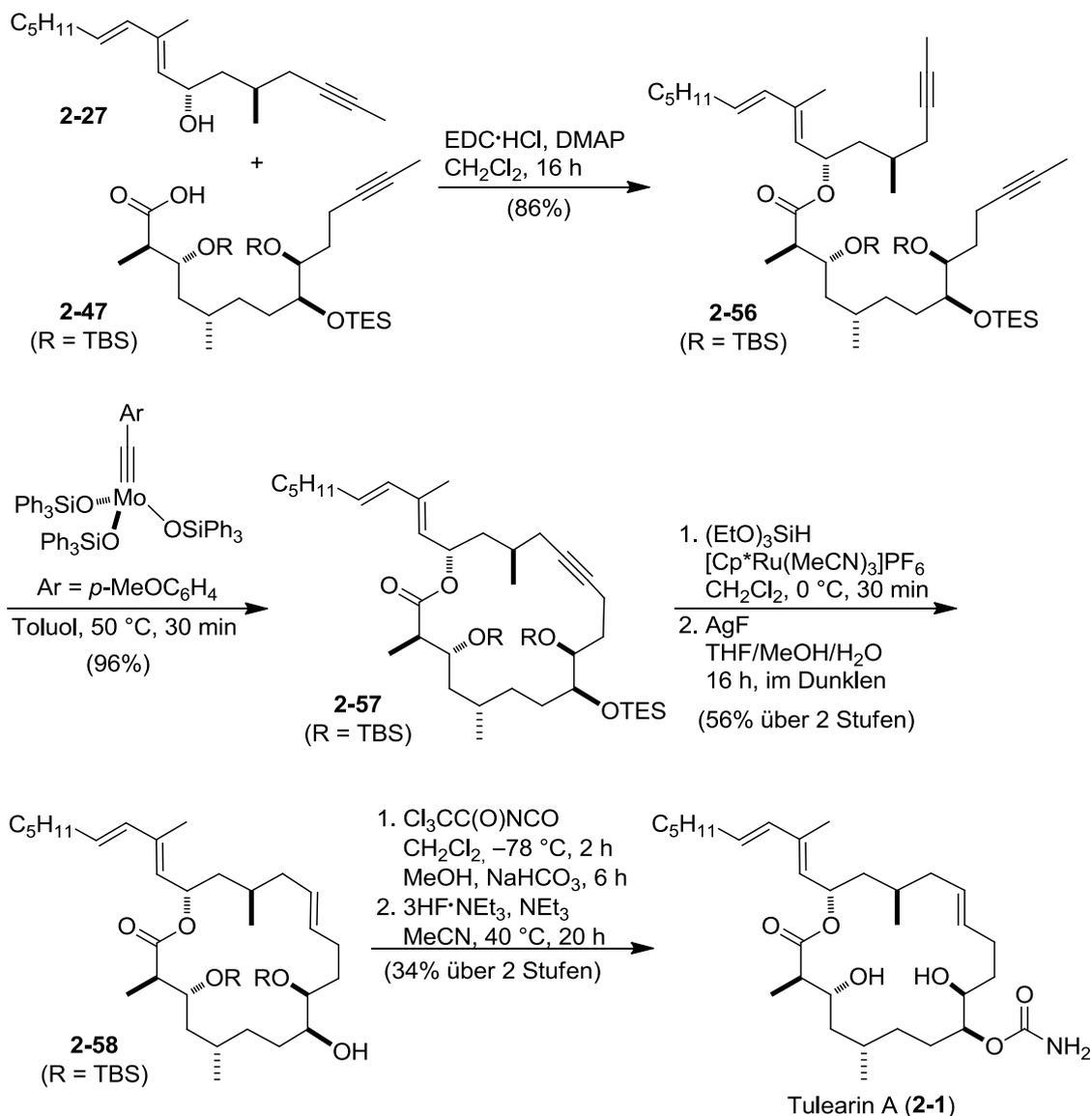
(49% über drei Stufen, *dr* = 85:15). Die Schützung der sekundären Alkoholfunktion erfolgte dann als TBS-Ether (zuvor als MOM-Schutzgruppe). Nach Entschützen der primären Hydroxylgruppe mit TBAF sowie deren Iodierung wurde Verbindung **2-48** in 74% Ausbeute über diese drei Stufen erhalten.



Schema 2.8: Synthese des C1-C12-Fragments **2-47**.

Kupplungspartner **2-49** wurde in einer sechsstufigen Reaktionssequenz aus Lacton **2-50** hergestellt (Schema 2.8). Hierzu wurde zunächst die primäre Hydroxylgruppe mit Methoxymethylchlorid (MOMCl) in Gegenwart von Hünig-Base geschützt und die Carbonylfunktion in einer Wittig-Reaktion mit Tetrachlorkohlenstoff (CCl₄) und Triphenylphosphan (PPh₃) zum *gem*-Dichloralken **2-53** umgesetzt (82% über zwei Stufen). Eisen-katalysierte reduktive Alkylierung mit Methyljodid (MeI), gefolgt von Schützung des entstandenen sekundären Alkohols als TBS-Ether führten zu Alkin **2-54** in 75% Ausbeute über zwei Stufen. Nach selektiver Entschützung der primären Hydroxylfunktion und anschließender Parikh-Doering-Oxidation mit dem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Triethylamin (NEt₃) wurde Aldehyd **2-49** erhalten (85% über zwei

Stufen). Dieser wurde aufgrund seiner Instabilität umgehend mit Alkyljodid **2-48** in Gegenwart von Chrom(II)-chlorid und katalytischen Mengen an Kobalt(II)-phthalocyanin zu **2-55** in 54% Ausbeute gekuppelt. Das erhaltene Diastereomergemisch wurde in einer Oxidations-Reduktions-Sequenz mit Dess-Martin-Periodinan und L-Selektrid vollständig in das gewünschte Diastereomer überführt. Abschließende Schützung der freien Hydroxylgruppe als Triethylsilylether (TES) und basische Esterspaltung mit Lithiumhydroxid führten zum C1-C12-Fragment **2-47** in 42% über diese vier Stufen.



Schema 2.9: Kupplung der Fragmente **2-27** und **2-47** zu Tularin A (**2-1**).

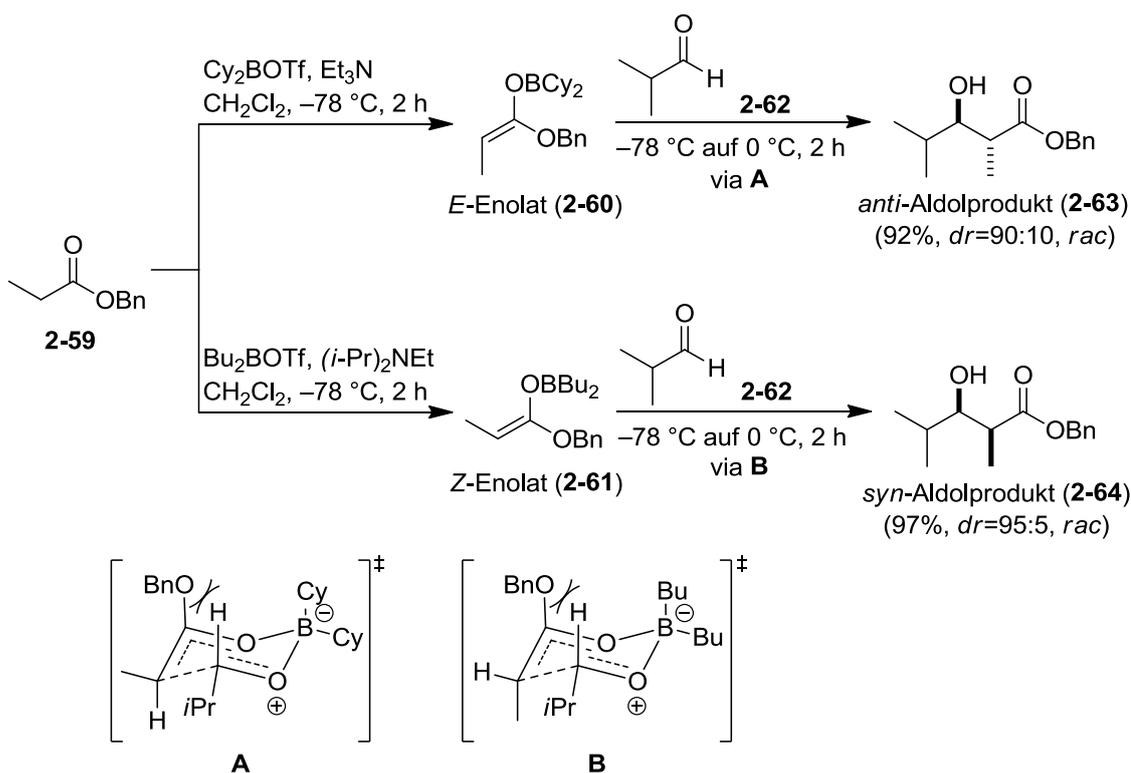
Die Kupplung der beiden Fragmente **2-27** und **2-47** erfolgte analog zur Totalsynthese von Tularin C (**2-5**) aus 2011 durch katalysierte intermolekulare Veresterung (**2-56** in 86%) sowie nachfolgender Alkin-Ringschlussmetathese (**2-57** in 96%), wobei in der vorliegenden Reaktion ein neutraler Molybdän-Alkyldin-Komplex anstelle des geladenen

Komplexes Verwendung fand (Schema 2.9). Die Überführung des Alkins **2-57** in das entsprechende *E*-Alken **2-58** wurde ebenfalls mit einer Ruthenium-katalysierten *trans*-Hydrosilylierung, gefolgt von einer Protodesilylierung mit Silberfluorid (AgF) in 56% Ausbeute durchgeführt. Aufgrund der gewählten Reaktionsbedingungen wurde gleichzeitig die etwas labilere TES-Schutzgruppe selektiv gegenüber den TBS-Ethern entschützt. Abschließendes Anbringen der Carbamatfunktionalität an der C8-Position des Makrozyklus mit Trichloracetylisocyanat sowie globaler Entschützung mit Triethylamintrihydrofluorid (3HF·NEt₃) lieferte Tulearin A (**2-1**) in 34% über zwei Stufen. Insgesamt umfasste die von Fürstner 2015 publizierte Totalsynthese von Tulearin A (**2-1**) somit insgesamt 33 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 1.58%.

2.2 Schlüsselreaktionen

2.2.1 *Anti*-selektive, asymmetrische Aldolreaktion (Masamune-Abiko-Aldolreaktion)

Die Grundlage für die Entwicklung der *anti*-selektiven, asymmetrischen Masamune-Abiko-Aldolreaktion bildeten Beobachtungen von Abiko, Liu und Masamune im Jahre 1996 im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Enolisierung von Carbonsäureestern mit Dialkylbortriflaten.^[42] Bis dato galten diese für eine Enolisierung von Carbonylverbindungen typischen Reagenzien als nicht geeignet für Carbonsäureester.^[43] Abiko *et al.* konnten am Beispiel von Propansäurebenzylester (**2-59**) jedoch erfolgreich zeigen, dass in Abhängigkeit des sterischen Anspruches der Alkylreste sowohl des Bortriflats als auch der verwendeten Aminbase eine differenzierte Bildung des *E*- bzw. *Z*-Enolats (**2-60** bzw. **2-61**) möglich war (Schema 2.10).

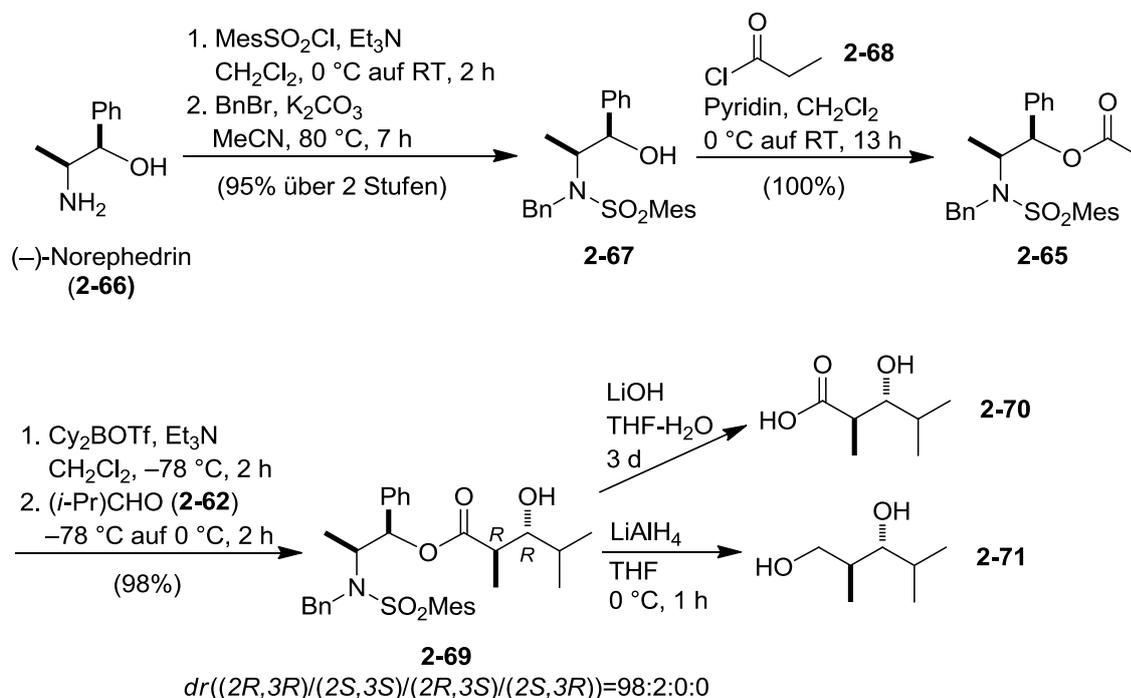


Schema 2.10: Diastereoselektive Aldolreaktion in Abhängigkeit des Dialkylbortriflats und der Aminbase.

Dabei führte die Kombination aus sterisch anspruchsvollem Bortriflat (Cy_2BOTf) und kleiner Aminbase (Et_3N) zum *E*-Enolat, wohingegen ein sterisch weniger anspruchsvolles Bortriflat (Bu_2BOTf) in Kombination mit einem voluminösen Trialkylamin ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$) das *Z*-Enolat ergab. Ferner konnte die kinetische Bildung des *E*-Enolats (bei niedrigen Temperaturen, z.B. $-78\text{ }^\circ\text{C}$) bzw. die Bildung des thermodynamisch stabileren *Z*-Enolats (bei

höheren Temperaturen, etwa 0 °C) durch eine Anpassung des Reaktionstemperaturverlaufs gesteuert werden. Bei der Umsetzung mit Aldehyd **2-62** konnte somit in der Folge gezielt das *anti*- oder *syn*-Aldolprodukt (**2-63** bzw. **2-64**) in hoher Ausbeute erhalten werden.

Als entscheidend für die beobachtete Diastereoselektivität können die hoch geordneten Übergangszustände **A** und **B** angeführt werden.^[44] Unter Einbeziehung von Bor-Enolaten weisen diese Zimmermann-Traxler-artigen, sechsgliedrigen, zyklischen Übergangszustände eine im Vergleich zu anderen Metall-enolaten kürzere (Halb-)Metall-Sauerstoff-Bindung auf, wodurch diese Anordnungen in verhältnismäßig enger und starrer Ausprägung vorliegen und somit die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen maßgeblich die Stereochemie diktieren. Auf diese Weise ist eine getreue Übertragung der stereochemischen Eigenschaften des Enolats auf das Aldolprodukt möglich.^[45]



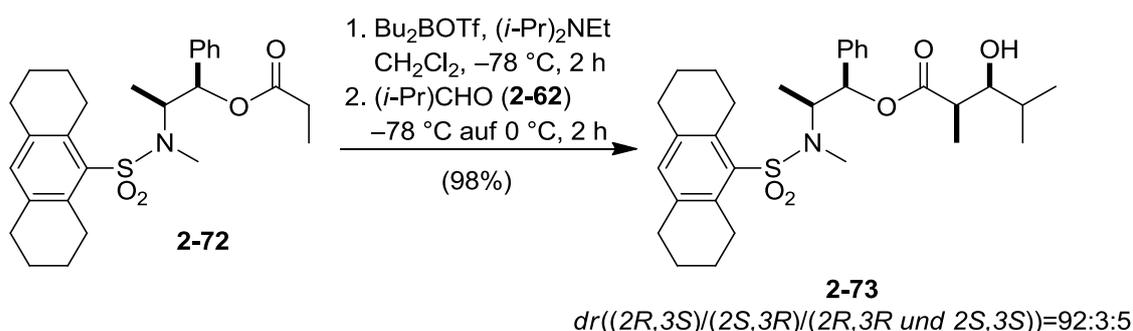
Schema 2.11: *Anti*-selektive, Bor-vermittelte asymmetrische Aldolreaktion.

Im Folgejahr publizierten dieselben Autoren die *anti*-selektive, Bor-vermittelte asymmetrische Aldolreaktion von Carbonsäureestern mit Aldehyden (Schema 2.11), die später als Masamune-Abiko-Aldolreaktion benannt wurde.^[46] Die Reaktionsbedingungen für die Enolatbildung und die C-C-Bindungsknüpfung waren im Vergleich zur vorangegangenen Veröffentlichung nahezu identisch, jedoch enthielt das eingesetzte Propansäurederivat **2-65** ein chirales Auxiliär. Dieses leitete sich von Norephedrin (**2-66**) ab, dessen beide

Enantiomere in Reinform kommerziell erhältlich sind. In einer dreistufigen Synthesesequenz via Alkohol **2-67** war der chirale Carbonsäureester **2-65** aus dem entsprechenden Säurechlorid **2-68** leicht zugänglich (95% Ausbeute über drei Stufen).^[47] Nachfolgende Kupplung mit *iso*-Butanal (**2-62**) in Gegenwart von Dicyclohexylbortriflat (Cy₂BOTf) und Triethylamin (Et₃N) führte in 98% Ausbeute zum *anti*-Aldolprodukt **2-69**,^[48] mit deutlicher Bevorzugung der Konfiguration (2*R*,3*R*) gegenüber (2*S*,3*S*) (Diastereomerenüberschuss von 96%). In welcher Form das chirale Auxiliar die Reaktivkonformation und somit die zu beobachtende faciale Selektivität beeinflusst, ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die möglichen *syn*-Aldolprodukte waren nicht detektierbar.

Die hervorragende *anti*-Selektivität (*anti/syn* > 98:2) sowie die sehr gute diastereofaciale Selektivität für das *anti*-Aldolprodukt (> 95:5) waren auch bei allen weiteren getesteten aliphatischen, aromatischen und α,β -ungesättigten Aldehyden als Kupplungspartner feststellbar. Um die Reaktionsprodukte in weiteren Umsetzungen sinnvoll nutzen zu können, wurden diese von Abiko *et al.* im Rahmen einer basischen Esterspaltung mit Lithiumhydroxid in die entsprechende Säure (**2-70**) oder unter reduktiven Bedingungen (LiAlH₄, LiBH₄ oder DIBAL-H) in den primären Alkohol (**2-71**), jeweils unter vollständigem Erhalt der Stereoinformationen, überführt. Die Gruppe um Menche konnte darüber hinaus eine effiziente Methode zum direkten Austausch des chiralen Auxiliars des Aldolproduktes durch ein Phosphonat oder ein Weinreb-Amid zeigen.^[49]

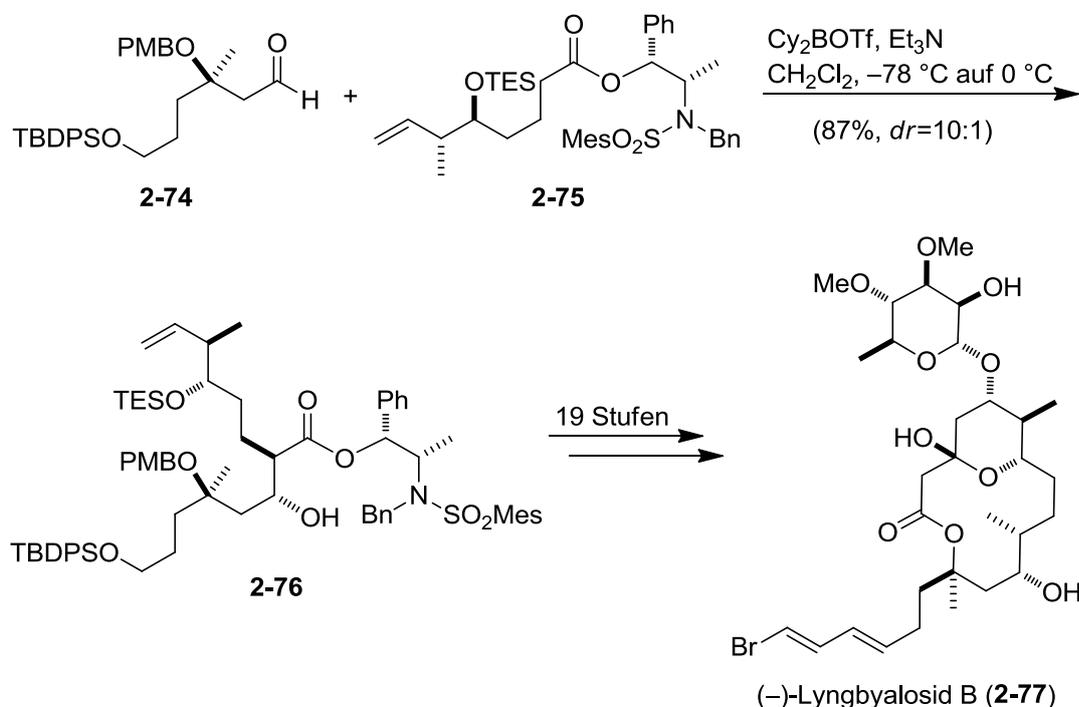
Die hier entwickelte Reaktionssequenz stellt somit eine einfache und unter milden Bedingungen durchführbare, jedoch hoch effiziente und verlässliche Methode zum stereoselektiven, asymmetrischen Aufbau von *anti*-3-Hydroxy-2-methylcarbonylssystemen dar. Vergleichbare, literaturbekannte Methoden, wie beispielsweise die Kombination von Metallenolaten mit chiralen Liganden oder mit chiralen Carbonylverbindungen oder die asymmetrische Mukaiyama-Aldolreaktion, weisen hingegen oft Probleme im Zusammenhang mit der Verfügbarkeit der Reagenzien, der Substratbreite oder den Reaktionsbedingungen auf.^[50]



Schema 2.12: *Syn*-selektive, Bor-vermittelte asymmetrische Aldolreaktion.

Auch die *syn*-selektive Masamune-Abiko-Aldolreaktion konnte durch die Verwendung eines chiralen Auxiliars, einem Addukt aus Ephedrin und 1,2,3,4,6,7,8,9-Octahydroanthracensulfonylchlorid, zu einer asymmetrischen Variante erweitert werden (Schema 2.12).^[51] Der über zwei Stufen und in 96% Ausbeute hergestellte Propansäureester **2-72** führte dabei mit Aldehyd **2-62** unter den bekannten Reaktionsbedingungen zu Produkt **2-73** in einer Gesamtausbeute von 98% mit guter *syn*-Selektivität (*syn/anti* = 95:5) als auch hoher diastereofacialer Selektivität für das *syn*-Aldolprodukt (ca. 97:3).

Naturstoffe, deren Biosynthesen auf Propansäurebausteinen beruhen, enthalten häufig *anti*- und/oder *syn*-3-Hydroxy-2-methylcarbonyleinheiten.^[42] Es ist daher nicht verwunderlich, dass die asymmetrische Masamune-Abiko-Aldolreaktion breite Anwendung in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe oder zumindest beim Aufbau wesentlicher Fragmente fand. Als Beispiele seien hier die Totalsynthesen von (-)-Clavosolid A,^[52] Bafilomycin A₁,^[53] (+)-Norvittalacton und (+)-Vittalacton,^[54] (-)-Amphidinolid O und P,^[55] Leiodermatolid,^[56] (+)-Lyngbyabellin M,^[57] (+)-Uprolid G Acetat^[58] und eines Analogs von Pladienolid B^[59] genannt.



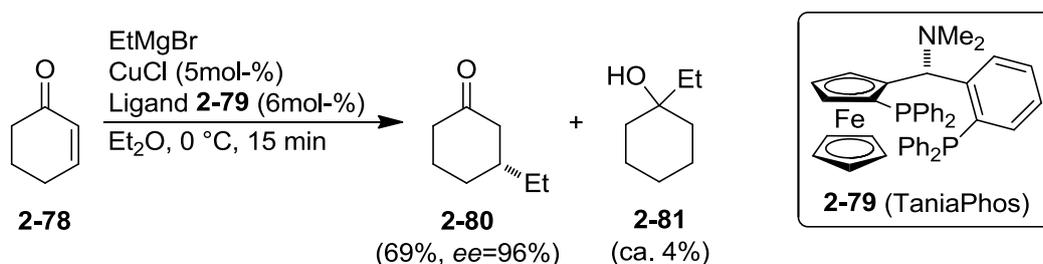
Schema 2.13: Masamune-Abiko-Aldolreaktion auf dem Weg zu (-)-Lyngbyaloid B (**2-77**).

In fast allen Reaktionsbeispielen von Masamune und Abiko sowie zuvor genannten Totalsynthesen wurde jeweils lediglich die mit einem Auxiliar veresterte, darüber hinaus aber unsubstituierte Propansäure in der Masamune-Abiko-Aldolreaktion eingesetzt. Dass jedoch auch komplexere Carbonsäureester unter den bekannten Reaktionsbedingungen umgesetzt werden können, zeigt die Totalsynthese des 14-gliedrigen, glykosidischen Makrolactons (-)-Lyngbyaloid B (**2-77**),^[60] das 2002 aus einem marinen Cyanobakterium isoliert wurde.^[61] Die Gruppe um Fuwa entwickelte, ausgehend von literaturbekannten Verbindungen, eine Syntheseroute mit zunächst insgesamt 14 Stufen zu den Schlüsseledukten **2-74** und **2-75** der *anti*-selektiven, asymmetrischen Aldolreaktion nach Masamune und Abiko (Schema 2.13). Unter unveränderten Standardreaktionsbedingungen führte die anschließende Bor-vermittelte Kupplung der beiden Fragmente zum *anti*-Aldolprodukt **2-76** in 87% Ausbeute und einem, verglichen zu den ursprünglichen Reaktionsbeispielen im Zuge der Methodenentwicklung, etwas schlechterem Diastereomerenverhältnis von 10:1. Dieses Ergebnis ist allerdings vor allem unter dem Hintergrund tolerierbar, dass es sich aufgrund der aufwendigen Strukturen des Carbonsäureesters **2-75** sowie des Aldehyds **2-74** bei der vorliegenden Reaktion um die bis dato komplexeste Anwendung der Masamune-Abiko-Aldolreaktion handelte. In der Folge wurde die Carbonsäureesterfunktionalität noch über eine Sequenz aus reduktiver Entfernung des Auxiliars, Tosylierung des entstandenen Alkohols sowie erneuter Reduktion in eine Methylgruppe überführt.

2.2.2 Asymmetrische, Kupfer-katalysierte konjugierte Addition von Grignard-Reagenzien (Feringa-Minnaard-Reaktion)

Die konjugierte Addition von Nucleophilen an Akzeptor-substituierte Alkene zählt wohl zu den fundamentalsten C-C-Bindungsknüpfungen in der organischen Synthese, wobei die Verwendung von Kupferorganen (Organocupraten) als nucleophile Spezies hierbei von besonderer Bedeutung ist.^[62] Durch den im Zuge der Additionsreaktion einhergehenden Hybridisierungswechsel der vinylischen Kohlenstoffatome von sp^2 nach sp^3 enthält das Reaktionsprodukt in der Regel mindestens ein neues Stereozentrum, wodurch größtes Interesse daran besteht, diese Reaktionen unter stereoselektiven Bedingungen ablaufen zu lassen. Die diastereoselektive Addition von achiralen Nucleophilen an Michael-Akzeptoren, die mit einem chiralen Auxiliar modifiziert wurden, stellt hierfür eine gängige Methode dar.^[63] Es ist jedoch ein gesteigerter Syntheseaufwand für das Anbringen und Abspalten des mindestens stöchiometrisch eingesetzten chiralen Auxiliars notwendig. Alternativ kann die Stereoinformation auch über ein chirales Kupferorganyl in das Additionsprodukt eingebracht werden. Anfänglich musste der chirale Kupferkomplex hierfür jedoch ebenfalls in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden.^[64] Eine Rückgewinnung des meist mittels aufwändiger und kostenintensiver Synthese hergestellten Komplexes war in der Regel nicht möglich. Die Gruppe um Alexakis publizierte 1993 ein erstes Beispiel für eine Kupfer-katalysierte (10 mol-%), enantioselektive konjugate Addition an Cyclohexenon mit Diethylzink als Nucleophil,^[65] woraufhin Zinkorganyle auch aufgrund ihrer Toleranz gegenüber einer Vielzahl an funktionellen Gruppen bei gleichzeitig hoher Enantioselektivität in dieser Art von Reaktionen in den kommenden Jahren Einzug hielten.^[66]

Den wohl bemerkenswertesten Durchbruch auf dem Gebiet der asymmetrischen, Kupfer-katalysierten konjugaten Addition erreichte 2004 die Gruppe um Feringa, als sie Grignard-Verbindungen regioselektiv als auch höchst stereospezifisch an α,β -ungesättigte, zyklische Ketone addierte (Schema 2.14).^[67,68]



Schema 2.14: Enantioselektive, Kupfer-katalysierte konjugate Addition von Ethylmagnesiumbromid an Cyclohexenon (**2-78**) nach Feringa.^[67]

Als ideales katalytisches System für die Umsetzung von Cyclohexenon (**2-78**) mit Ethylmagnesiumbromid zeigte sich dabei die Kombination aus Kupfer(I)-chlorid (5mol-%) und einem leichten Überschuss (6mol-%) des kommerziell erhältlichen, chiralen, Ferrocenbasierten Diphosphin-Liganden TaniaPhos (**2-79**).^[69] Unter milden Reaktionsbedingungen wurde auf diese Weise in nur 15 Minuten Reaktionszeit das gewünschte 1,4-Additionsprodukt **2-80** in 69% Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 96% erhalten, wohingegen das 1,2-Additionsprodukt **2-81** in nur etwa 4% gebildet wurde.

Sowohl die Regio- als auch die Stereoselektivität sind maßgeblich vom eingesetzten Kupferkatalysator und dem chiralen Liganden abhängig. Zum einen muss das katalytische System reaktiv genug sein, um die konkurrierende, ohne Beteiligung des Katalysators ablaufende 1,2-Addition der Grignard-Verbindung an die Carbonylfunktion zu unterdrücken. Wird beispielsweise Kupfer(I)-iodid anstelle von Kupfer(I)-chlorid und Ethylmagnesiumchlorid statt Ethylmagnesiumbromid unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt, so ändert sich das Verhältnis von 1,4-Addition zu 1,2-Addition von 95:5 zu 43:57. Diese Nebenreaktion spielte bei der Verwendung von Zinkorganylen aufgrund der geringeren Reaktivität gegenüber Carbonylfunktionalitäten nur eine untergeordnete Rolle.^[70] Zum anderen muss sichergestellt sein, dass das Gleichgewicht auf Seiten des reaktiven, chiralen Kupferkomplexes und nicht bei, ebenfalls in Lösung potentiell gegenwärtigen, achiralen Kupferspezies liegt, da sonst ein Verlust an Enantioselektivität unvermeidbar wäre. Durch die Verwendung eines Überschusses des Liganden in eher unpolarem, gering koordinierendem Lösungsmittel wird dem Rechnung getragen.

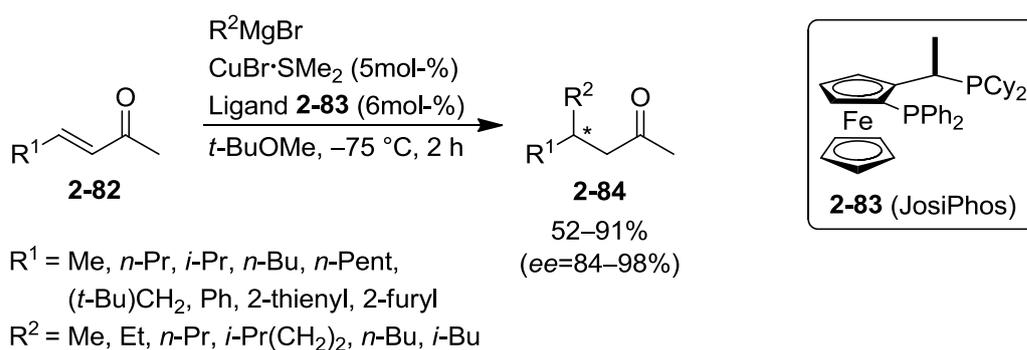
Im Vergleich zu den bis dato als Nukleophile eingesetzten Zinkorganylen weisen Grignard-Verbindungen zwei wesentliche Vorteile auf:

- Die Herstellung der Grignard-Reagenzien kann auf einfache und kostengünstige Weise aus den entsprechenden Alkyl- oder Arylhalogeniden und Magnesium im Multigramm-Maßstab erfolgen.^[71] Alternativ ist eine Vielzahl an Grignard-Verbindungen in verschiedenen Lösungsmitteln kommerziell verfügbar.
- Die bereits angesprochene, sich positiv auf die Reduzierung des 1,2-Additionsproduktes auswirkende, geringere Reaktivität der Zinkorganyle ist jedoch dahingehend nachteilig, dass reaktionsträgere Michael-Akzeptoren, wie z.B. α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate, nur sehr eingeschränkt einer asymmetrischen konjugaten Addition unterzogen werden können.^[72] Dass diese Einschränkungen bei den von Feringa *et al.* entwickelten Reaktionsbedingungen mit Grignard-Reagenzien als Nukleophile hingegen nicht bestehen, zeigte die Gruppe anhand vielfältiger Anwendungsbeispiele in diversen Folgepublikationen.

Einige, der in diesen Veröffentlichungen behandelten Substanzklassen an Michael-Akzeptoren sollen nachfolgend kurz dargestellt werden:

- α,β -ungesättigte, lineare Ketone^[73]

Optisch aktive, in β -Position substituierte, lineare Ketone (**2-84**) stellen typische Struktureinheiten in Naturstoffen dar und sind somit als Bausteine in der Totalsynthese dieser Moleküle von besonderem Interesse. Jedoch lassen sich die dafür notwendigen α,β -ungesättigten, linearen Ketone (**2-82**) aufgrund ihrer geringeren Reaktivität deutlich schlechter in einer konjugaten Addition umsetzen als ihre zyklischen Äquivalente. Durch leichte Modifikationen der Reaktionsbedingungen (Wechsel des Lösungsmittels, niedrigere Reaktionstemperaturen, längere Reaktionszeit) sowie des katalytischen Systems, nun bestehend aus Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid und dem chiralen JosiPhos-Liganden (**2-83**),^[74] konnte eine Vielzahl an Additionsprodukten in Ausbeuten zwischen 52% und 91% und mit Enantiomerenüberschüssen im Bereich von 84% bis 98% erhalten werden (Schema 2.15).

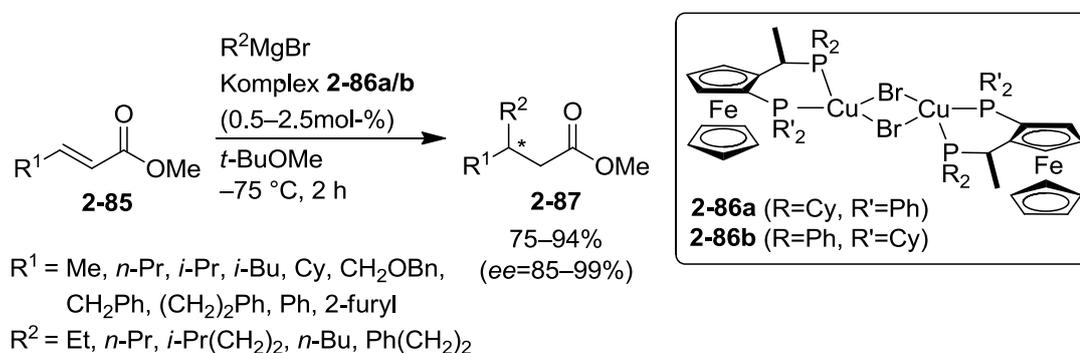


Schema 2.15: Asymmetrische konjugate Addition von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte, lineare Ketone (**2-82**).^[73]

Sterisch anspruchsvolle Gruppen entweder am Michael-Akzeptor (z.B. α,β -ungesättigte *tert*-Butylketone) oder am Grignard-Reagenz (z.B. *iso*-Propylmagnesiumbromid) sowie Arylmagnesiumhalogenide führen zu einer deutlichen Verschlechterung der Enantioselektivität ($ee = 40\%$ bis 76%). Bemerkenswert ist jedoch die Flexibilität dieser Methode. So müssen beispielsweise, um das komplementäre Enantiomer des Additionsproduktes **2-84** zu erhalten, lediglich die beiden Substituenten des Michael-Akzeptors (**2-82**, R^1) und der Grignard-Verbindung (R^2) miteinander getauscht werden, während die Konfiguration des chiralen Liganden unverändert bleiben kann.

- α,β -ungesättigte, lineare Carbonsäureester^[75]

Im Vergleich zu den bisher dargestellten Enonen weisen α,β -ungesättigte Carbonsäureester bei 1,4-Additionsreaktionen von Nucleophilen eine geringere intrinsische Reaktivität auf,^[76] wodurch diese nur sehr eingeschränkt in asymmetrischen Michael-Additionen eingesetzt werden konnten. Um trotzdem einen Zugang zu enantiomerenangereicherten, β -substituierten Esterderivaten zu schaffen, wurden reaktivere Ester-surrogate, wie beispielsweise Oxazolidinone, Pyrrolidinone oder Imide, als Edukte verwendet.^[77] Weder der Einsatz derartiger Estersurrogate zur Erhöhung der Reaktivitäten noch sterisch anspruchsvoller Carbonsäureester zur Unterdrückung der ungewünschten 1,2-Addition waren bei der von Feringa in der Folge entwickelten Variante notwendig.^[75a]



Schema 2.16: Asymmetrische konjugate Addition von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte, lineare Carbonsäuremethylester (**2-85**).^[75a]

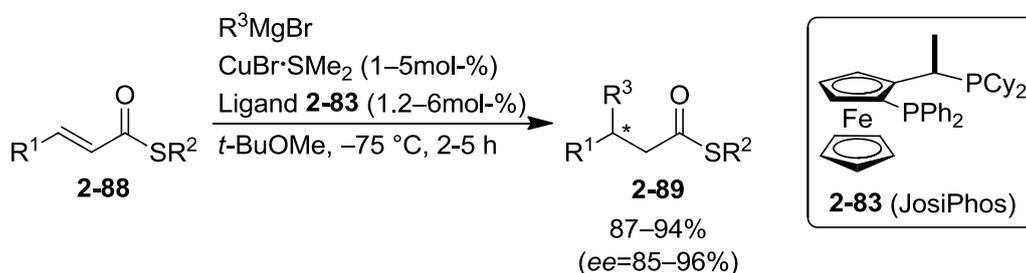
Prinzipiell führten hierbei die analogen Reaktionsbedingungen, die bereits für die Umsetzung von α,β -ungesättigten, linearen Ketonen Anwendung fanden (siehe Schema 2.15), zur erfolgreichen Produktbildung in guten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten. Im Rahmen der Methodenentwicklung wurde jedoch der dimere Kupferkomplex **2-86** als bevorzugte Form des Katalysators identifiziert (Schema 2.16). Dieser an Luft beständige Komplex kann entweder *in situ* gebildet oder aber zuvor durch einfache Umsetzung des entsprechenden Liganden mit Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid in Methyl-*tert*-butylether bei Raumtemperatur in größerem Maßstab hergestellt werden. Aufgrund dessen Stabilität ist es für die anschließende asymmetrische konjugate Addition nicht notwendig, gänzlich wasser- und sauerstofffreie Reaktionsbedingungen zu schaffen. Zudem könnte der Komplex nach erfolgter Reaktion zurückgewonnen und in weiteren Umsetzungen ohne merklichen Rückgang der Ausbeute und Enantioselektivität wiederverwendet werden.

Auf Basis dieses katalytischen Systems publizierten Feringa *et al.* vielseitige Reaktionsbeispiele mit verschiedenen Carbonsäuremethylestern (**2-85**) und Grignard-Reagenzien, wobei die entsprechend in β -Position substituierten Produkte **2-87** durchwegs in hohen bis sehr hohen Ausbeuten (75–94%) und bis zu exzellenten Enantiomerenüberschüssen (85–99%) erhalten wurden. Hierbei war zu beobachten, dass in γ -Position unverzweigte, und somit sterisch weniger anspruchsvolle Methylester **2-85** zu besseren Ergebnissen mit dem von JosiPhos abgeleiteten Kupferkomplex **2-86a** führen, wohingegen für sterisch anspruchsvollere Edukte Katalysator **2-86b** besser geeignet ist. Auch *Z*-konfigurierte, α,β -ungesättigte Carbonsäuremethylester lassen sich unter den gewählten Reaktionsbedingungen im Sinne einer asymmetrischen konjugaten Addition zu den Produkten mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration umsetzen. Jedoch werden hier beständig niedrigere Enantioselektivitäten erhalten, die auf eine *E/Z*-Isomerisierung während der Additionsreaktion zurückzuführen sind. Neben den bereits aus den Reaktionen von α,β -ungesättigten, linearen Ketonen bekannten Problemen mit aromatischen sowie sterisch anspruchsvollen aliphatischen Grignard-Verbindungen führt der Einsatz von Methylmagnesiumbromid bei Carbonsäureestern als Kupplungspartner zwar zu hoher Enantioselektivität, aber nur zu geringen Gesamtumsätzen zwischen 20% und 40%. Etwa fünf Jahre später konnte die Gruppe um Loh durch einen Wechsel des Katalysatorsystems zu Kupfer(I)-iodid und Tol-BINAP als Liganden eine asymmetrische, konjugierte Addition von Methyl-Grignard-Verbindungen an Carbonsäureester in guten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten realisieren.^[75b]

- α,β -ungesättigte, lineare Thioester^[78]

Da die enantioselektive Methylierung in β -Position zu Carbonylfunktionalitäten unter anderem eine zentrale Rolle bei der Synthese vieler Naturstoffe spielt, besteht ein gesteigertes Interesse an zuverlässigen und vielseitig anwendbaren Methoden als Zugang zu diesen Strukturmotiven. Die Gruppe um Feringa nahm dies zum Anlass, die bis dato entwickelte asymmetrische, Kupfer-katalysierte konjugate Addition insbesondere hinsichtlich der Verwendung von Methyl-Grignard-Reagenzien zu optimieren. Als ideale Michael-Akzeptoren stellten sich dabei α,β -ungesättigte Thioester **2-88** heraus, die in nur einer Stufe aus den entsprechenden Carbonsäuren, Carbonsäureestern, -anhydriden, -chloriden oder Aldehyden zugänglich sind. Thioester gelten aufgrund deren geringerer Delokalisation der Elektronen im Vergleich zu Oxoestern als deutlich reaktiver gegenüber Nukleophilen.

Unter den bereits von den asymmetrischen konjugaten Additionen an Enone bekannten Reaktionsbedingungen (Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid, JosiPhos (**2-83**), in Methyl-*tert*-butylether bei $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$) führte eine Vielzahl an Thioestern **2-88** mit Methylmagnesiumbromid, aber auch mit weiteren linearen Alkyl-Grignard-Reagenzien, zum alkylierten Produkt **2-89** in sehr guten Ausbeuten (87–94%) und Enantioselektivitäten ($ee = 85\text{--}96\%$) (Schema 2.17). 1,2-Additionen waren nicht feststellbar. Die Menge an eingesetztem Katalysator konnte dabei substratabhängig sogar auf 1mol-% reduziert werden. Sterisch anspruchsvolle Grignard-Verbindungen ($R^3 = i\text{-Pr}$ oder $i\text{-Bu}$) und R^1 -Substituenten am Thioester **2-88** ($R^1 = i\text{-Pr}$) lieferten jedoch wiederum nur niedrige Enantioselektivitäten.



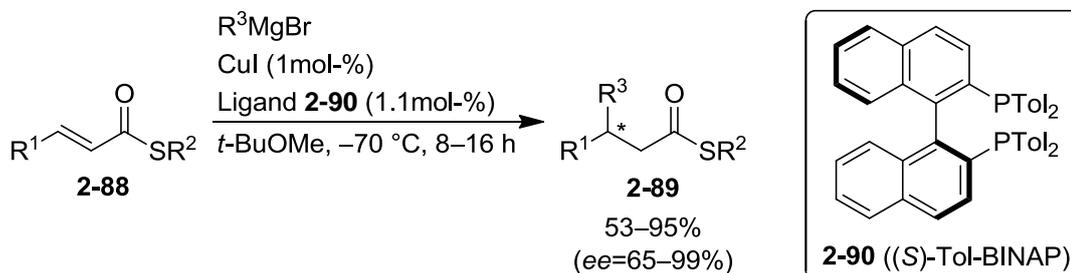
$R^1 = \text{Me, Et, } n\text{-Pr, } n\text{-Bu, } n\text{-Pent, Ph, BnO}(\text{CH}_2)_3$

$R^2 = \text{Me, Et}$

$R^3 = \text{Me, Et, } n\text{-Pr, } n\text{-Bu}$

Schema 2.17: Asymmetrische konjugate Addition von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte Thioester (**2-88**) mit JosiPhos (**2-83**) als Ligand.^[78a]

Um diese Einschränkung zu überwinden, entwickelten Feringa *et al.* ein katalytisches System auf der Basis von Kupfer(I)-iodid und (*S*)-Tol-BINAP (**2-90**) (Schema 2.18).



$R^1 = \text{Me, } i\text{-Pr, } n\text{-Pent, CH}_2\text{OTBDPS, Ph, } p\text{-Cl-Ph}$

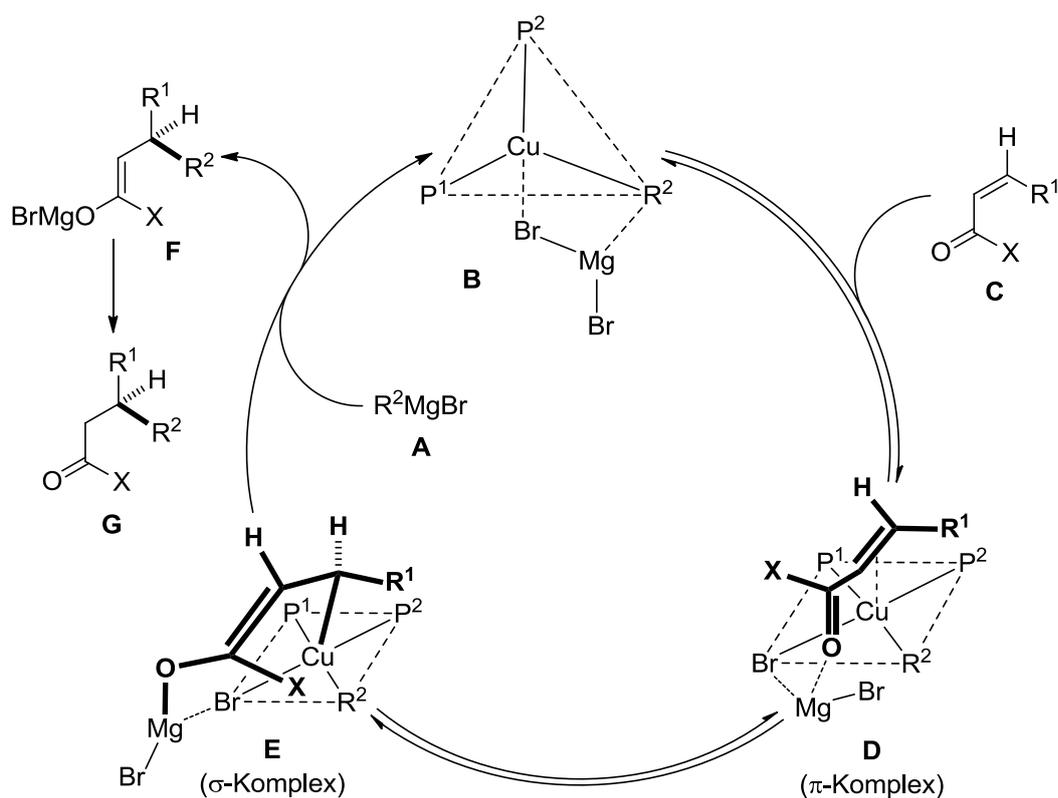
$R^2 = \text{Me, Et}$

$R^3 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr, } n\text{-Bu, } i\text{-Bu}$

Schema 2.18: Asymmetrische konjugate Addition von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte Thioester (**2-88**) mit (*S*)-Tol-BINAP (**2-90**) als Ligand.^[78b]

Auf diese Weise konnten die bei der Reaktion mit sterisch anspruchsvollen Grignard-Reagenzien erhaltenen Enantiomerenüberschüsse, bei gleichbleibend hohen Produktausbeuten, etwa um das Drei- bis Sechsfache angehoben werden. Aber auch unverzweigte Alkyl-Grignard-Verbindungen führten unter diesen Reaktionsbedingungen zu guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Für den in β -Position mit einem *iso*-Propylrest substituierten Thioester (**2-88** mit $R^1 = i\text{-Pr}$) wurde sogar der mit 99% bis dato höchste Enantiomerenüberschuss bei der asymmetrischen, Kupfer-katalysierten konjugaten Addition von Grignard-Reagenzien erzielt.

- Auf die auf der Grundlage der vorangehend dargestellten Methoden von der Gruppe um Feringa weiterhin entwickelten asymmetrischen, Kupfer-katalysierten konjugaten Additionen von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte Sulfone,^[79] Cumarine,^[80] und Pyranone^[81] sowie allylische Substitutionsreaktionen^[82] und enantioselektive konjugierte 1,6-Additionen an lineare Dienoate^[83] wird im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen.



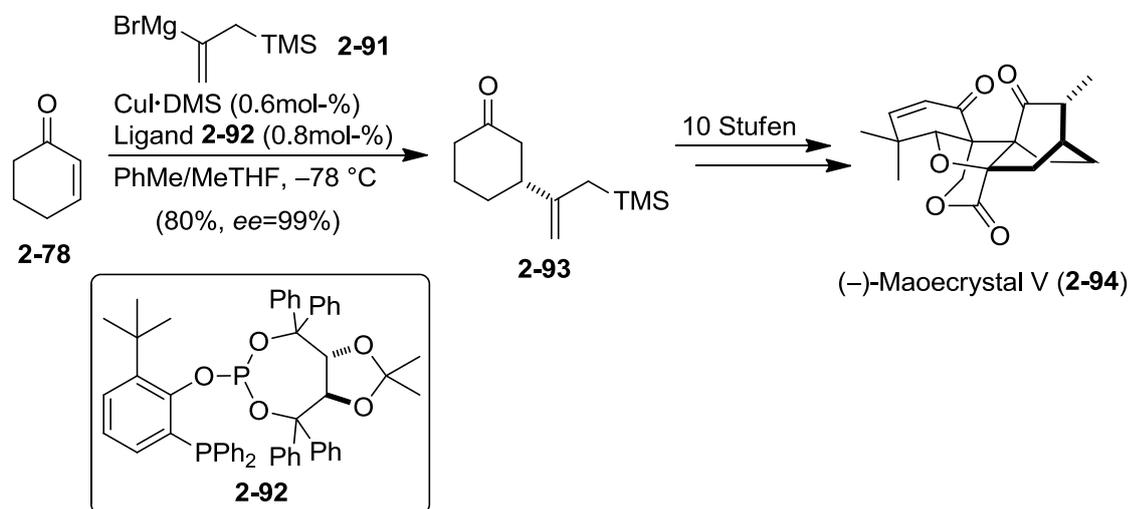
Schema 2.19: Vorgeschlagener Katalysezyklus der asymmetrischen, Kupfer-katalysierten konjugaten Addition von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.

Anhand umfangreicher experimenteller, kinetischer und spektroskopischer Untersuchungen wurde folgender Mechanismus bzw. Katalysezyklus der asymmetrischen, Kupfer-katalysierten konjugate Addition von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen vorgeschlagen (Schema 2.19):^[84]

Durch Transfer des Alkylrestes R^2 (Transmetallierung) von einer Grignard-Verbindung **A** auf den initial aus Kupfer(I)-bromid und einem zweizähnigen Liganden (P^1 und P^2) gebildeten Kupferkomplex entsteht die aktive Katalysatorspezies **B** (dieser Schritt ist aus Gründen der Übersichtlichkeit in Schema 2.19 nicht dargestellt). Dabei wird für **B** eine deformierte tetraedrische Struktur angenommen, an deren Unterseite das Magnesiumsalz positioniert ist. Die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **C** ($X = \text{Alkyl, O-Alkyl, S-Alkyl}$) nähert sich sodann von der am sterisch wenigsten gehinderten Seite. Hierdurch wird der Kupferkomplex in eine quadratisch pyramidale Anordnung **D** (π -Komplex) gezwungen, die durch eine π -Komplexierung der Doppelbindung von **C** an das Kupferatom sowie durch eine Interaktion zwischen dem Magnesiumatom und dem Carbonylsauerstoff stabilisiert wird. Via eines sesselartigen, siebengliedrigen Übergangszustandes kommt es dann zur Ausbildung einer σ -Bindung zwischen der sich von der Unterseite nähernden Kupferspezies und dem Kohlenstoffatom in β -Position von **C**, die zum Kupfer(III)-Intermediat **E** mit festgelegter absoluter Konfiguration führt (σ -Komplex). Im letzten und im Gegensatz zu den vorangehenden Stufen irreversiblen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird im Sinne einer reduktiven Eliminierung durch den Alkyltransfer von R^2 das Magnesiumenolat **F** und nach Aufarbeitung der Reaktion daraus das 1,4-Additionsprodukt **G** unter Erhalt der in **E** vorgegebenen Stereochemie gebildet. Durch ein weiteres Molekül der Grignard-Verbindung **A** wird der aus **E** zurückbleibende Kupferkomplex wieder in die aktive Katalysatorspezies **B** überführt und der Katalysezyklus geschlossen.

Aufgrund der Vielseitigkeit und Verlässlichkeit sowie der exzellenten Regio- und Stereoselektivitäten der von der Gruppe um Feringa entwickelten asymmetrischen, Kupfer-katalysierten konjugaten Additionen von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen fand diese Reaktion auch breite Anwendung in Synthesestrategien zum Aufbau von Naturstoffen. Als Beispiele seien hier die Totalsynthesen von β -D-Manosylphosphomycoketide,^[85] Phthioceransäure,^[86] Mycocerosäure,^[87] Mycolipen- und Mycolipanolsäure,^[88] Neopeltolid,^[89] (-)-Mintlacton,^[90] Metacycloprodigosin und Prodigiosin R1,^[91] (-)-Borreledin,^[92] (-)-Rasfonin,^[93] Amphidinolid Q,^[94] und Baulamycin A^[95] genannt.

Dass die Weiterentwicklung der von Feringa *et al.* maßgeblich eingeführten asymmetrischen, Kupfer-katalysierten konjugaten Additionen von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen keineswegs abgeschlossen ist, zeigte eine von der Gruppe um Baran im Jahr 2016 publizierte Variante (Schema 2.20).^[96]



Schema 2.20: Asymmetrische, Kupfer-katalysierte konjugate Addition des Vinyl-Grignard-Reagenzes **2-91** an Cyclohexenon (**2-78**) auf dem Weg zu (-)-Maoecrystal V (**2-94**).

Mittels Kupfer(I)-iodid-Dimethylsulfid und eines von TADDOL abgeleiteten Liganden **2-92**^[97] konnte die Vinyl-Grignard-Verbindung **2-91** mit Cyclohexenon (**2-78**) in einer Ausbeute von 80% und mit exzellenter Enantioselektivität ($ee = 99\%$) zum 1,4-Additionsprodukt **2-93** umgesetzt werden. Besonders bemerkenswert ist dabei, dass die Reaktion in einem 20-Gramm-Maßstab und mit lediglich 0.6mol-% Katalysatorbeladung durchgeführt wurde. Ausgehend von **2-93** wurde das Diterpen (-)-Maoecrystal V (**2-94**) in einer sehr prägnanten und effizienten Totalsynthese über zehn weitere Stufen erhalten.

3. Aufgabenstellung

Das 18-gliedrige Makrolacton Tulearin A (**2-1**), dessen Struktur drei olefinische Einheiten in *E*-Konfiguration, sieben Stereozentren sowie vier Sauerstofffunktionalitäten aufweist, wurde im Jahr 2007 aus dem Meeresschwamm *Fascaplysinopsis sp.* isoliert.^[23,24] In ersten biologischen Tests zeigte Tulearin A (**2-1**) vielversprechende proliferationshemmende Wirkung gegenüber zwei leukämischen Zelllinien des Menschen,^[29,30] wobei der antiproliferative Wirkmechanismus bisher nicht beschrieben wurde und somit als unbekannt anzunehmen ist. Zur detaillierten Erforschung der biologischen Aktivität dieses Naturstoffes wäre daher ein totalsynthetischer Zugang von großem Interesse, vor allem auch unter dem Hintergrund eines vielseitigen Syntheseweges zu möglichen Analoga für die Untersuchung der Struktur-Wirk-Beziehung dieser Substanzklasse.

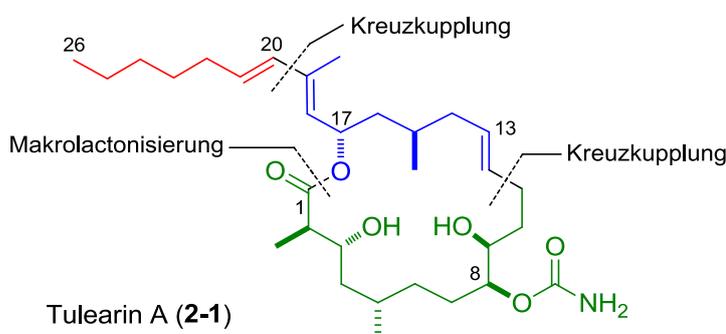


Abbildung 3.1: Retrosynthese von Tulearin A (**2-1**).

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die strategische Erarbeitung einer Totalsynthese von **2-1** unter den Aspekten der Konvergenz, Selektivität, Effizienz und Variabilität. Hierzu wird Tulearin A (**2-1**) in zwei Hauptfragmente unterteilt: **Fragment 1** (C1 bis C11) und ein zweites Hauptfragment, das aus synthesesstrategischen Überlegungen in die beiden Unterfragmente **2a** (C12 bis C19) und **2b** (C20 bis C26) aufgespalten wird (Abbildung 3.1). **Fragment 1** und **Unterfragment 2a** spannen dabei den Makrozyklus auf, **Unterfragment 2b** bildet den Großteil der ungesättigten Seitenkette. Alle drei Fragmente sollen von strukturell möglichst einfachen und kostengünstigen Ausgangsverbindungen, im vorliegenden Fall **Acrolein**, **1,3-Propandiol** und **1-Heptin**, abgeleitet werden, um der Konvergenz, aber auch der Wirtschaftlichkeit der Totalsynthese Rechnung zu tragen.

Zum Aufbau der Gesamtstruktur sollen zunächst die beiden Unterfragmente **2a** und **2b** mittels Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplung verbunden werden. Im Anschluss soll der Makrolactonringschluss mit **Fragment 1** via zweistufiger Synthesesequenz aus Kreuzkupplung und Makrolactonisierung erfolgen. Entfernung der Schutzgruppen und Einführung der Carbamatfunktionalität würden zu Tulearin A (**2-1**) führen.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Retrosynthese

Wie bereits in Kapitel 3 kurz skizziert, basierte der retrosynthetische Plan der vorliegenden Totalsynthese darauf, das Zielmolekül Tulearin A (**2-1**) zunächst in die beiden etwa gleich großen Hauptfragmente 1 (**4-1**, C1 bis C11) und 2 (**4-2**, C12 bis C26) zu unterteilen (Abbildung 4.1). Die Knüpfung der beiden Fragmente zum Aufbau des Makrolactonrings sollte dabei durch eine Kombination aus Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplung zwischen C11 und C12 und Makrolactonisierung zwischen C1 und C17 erfolgen.

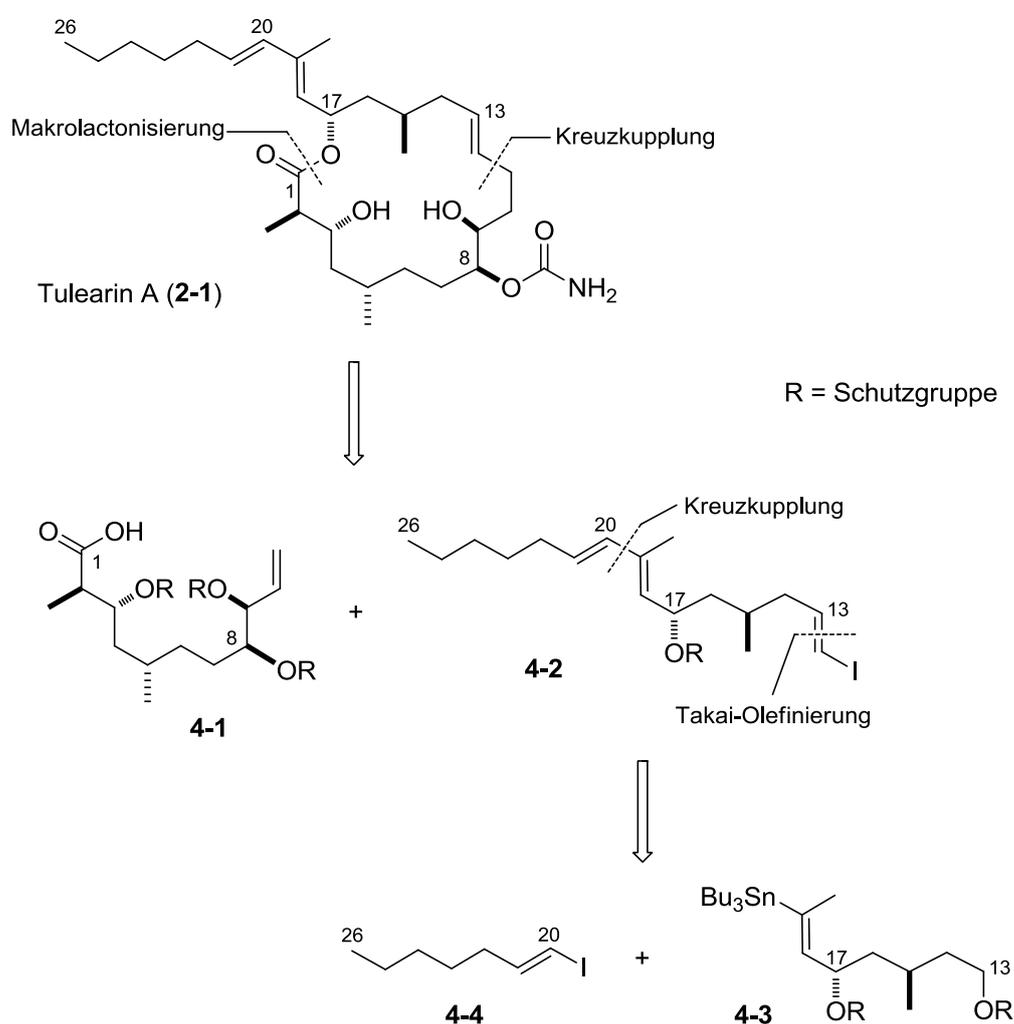


Abbildung 4.1: Retrosynthetische Analyse von Tulearin A (**2-1**).

Das Augenmerk war hierbei auf der Entwicklung einer konvergenten und stereoselektiven Totalsynthese gerichtet, aber auch die Kosteneffizienz bzw. Wirtschaftlichkeit des

Syntheseweges sollte berücksichtigt werden. Daher sollten die beiden Fragmente ausgehend aus strukturell möglichst einfachen und kostengünstigen Ausgangsverbindungen dargestellt werden.

So sollte Fragment **4-1** auf Acrolein (**4-7**) als Startmolekül zurückgeführt werden (Abbildung 4.2). Acrolein wird aufgrund seiner Bifunktionalität sowie hohen Reaktivität und trotz der Einstufung als giftige und krebserzeugende Substanz als idealer C3-Baustein häufig in der großtechnischen Industrie eingesetzt.^[98] Durch nukleophile Addition eines Lithiumorganyls an **4-7**, gefolgt von einer Johnson-Claisen-Umlagerung^[99] sollte der ungesättigte Carbonsäuremethylester **4-6** erhalten werden. Durch die Abfolge von unter anderem einer Sharpless-Dihydroxylierung^[100] und einer Feringa-Minnaard-Reaktion^[101] als Schlüsselreaktionen sollte Verbindung **4-5** zugänglich sein, die via einer *anti*-selektiven Masamune-Abiko-Aldolreaktion^[102] in das Hauptfragment 1 (**4-1**) überführt werden sollte.

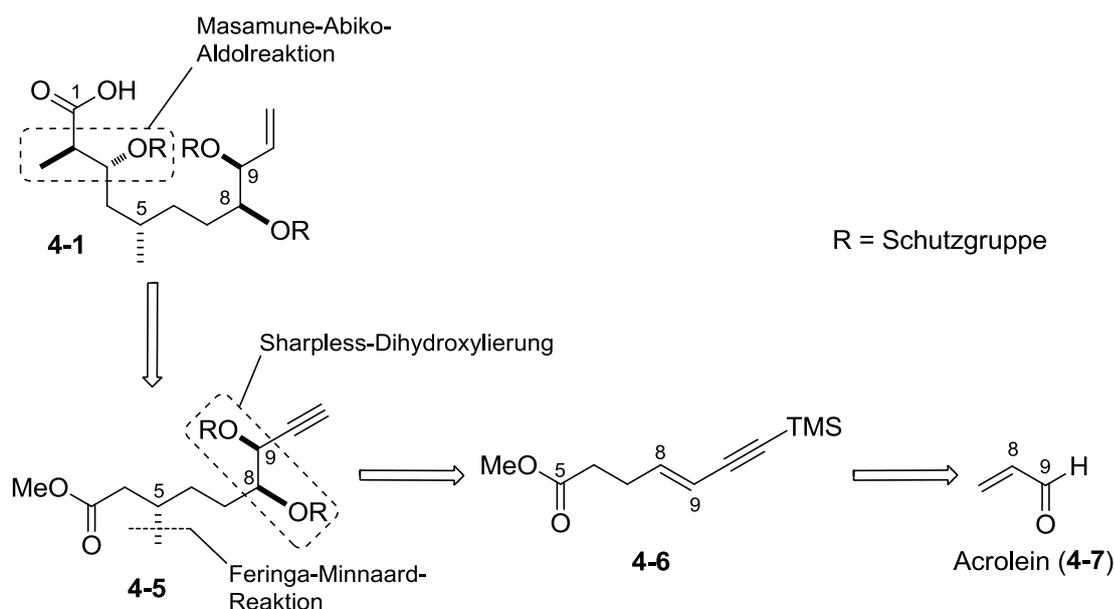


Abbildung 4.2: Retrosynthetische Analyse des Hauptfragments 1 (**4-1**).

Das zweite Hauptfragment (**4-2**) wird aus synthestrategischen Überlegungen zunächst in die beiden Unterfragmente 2a (**4-3**, C12 bis C19) und 2b (**4-4**, C20 bis C26) aufgespalten (Abbildung 4.1). Im Rahmen der Synthese sollten die beiden Unterfragmente dann mittels Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplung verknüpft und schließlich die fehlende C12-Einheit über eine Kettenverlängerung via Takai-Olefinierung^[103] eingeführt werden.

Das für die Kreuzkupplung angedachte Zinnorganyl **4-3** sollte auf 1,3-Propandiol (**4-9**) zurückgeführt werden (Abbildung 4.3), ein ebenso kostengünstiges Ausgangsmaterial.

Durch eine überlegte Abfolge von Swern-Oxidation,^[104] nukleophiler Addition sowie einer Oxidations-Reduktions-Kaskade (Swern-Oxidation gefolgt von einer asymmetrischen Transferhydrierung nach Noyori^[105]) sollte Alkin **4-8** zugänglich sein. Über eine Sequenz aus Swern-Wittig-Reaktion mit anschließender Feringa-Minnaard-Reaktion und abschließender Hydrostannylierung^[106] sollte dieses dann in Unterfragment 2a (**4-3**) überführt werden.

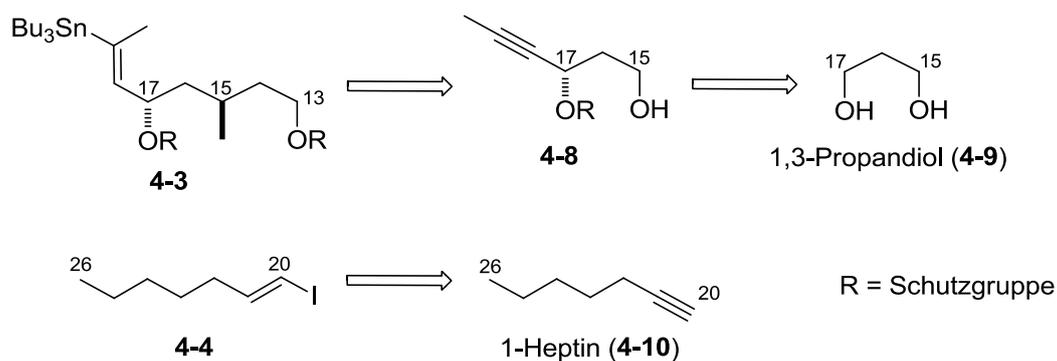


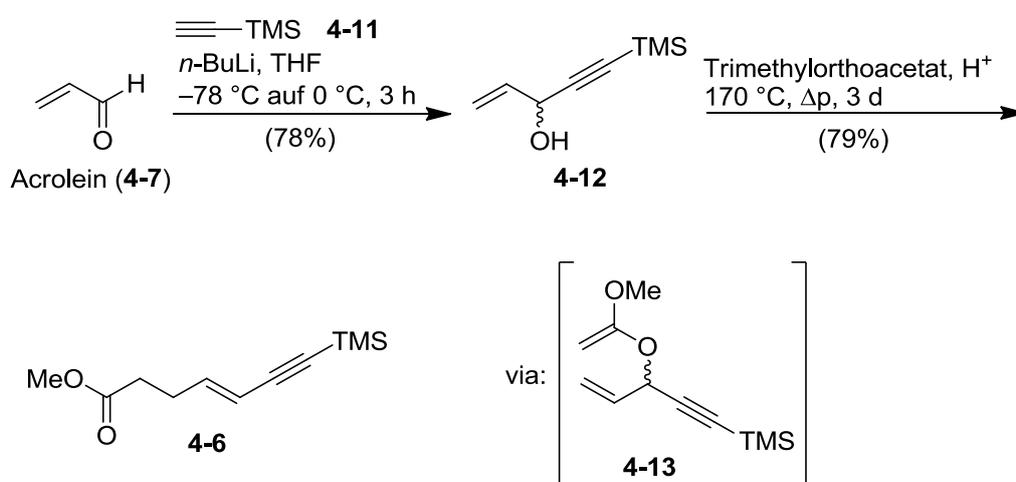
Abbildung 4.3: Retrosynthetische Analyse der Unterfragmente 2a (**4-3**) und 2b (**4-4**) des Hauptfragments 2 (**4-2**).

Das letzte Teilfragment, das die ungesättigte Seitenkette des Tulearin A (**2-1**) kompletieren sollte, Vinyliodid **4-4**, sollte direkt aus dem kommerziell erhältlichen 1-Heptin (**4-10**) dargestellt werden.

4.2 Synthese des Hauptfragments 1 (C1 bis C11)

4.2.1 Aufbau des Grundgerüsts C5 bis C11

Die ersten Schritte der Sequenz sollten zunächst dem raschen Kettenaufbau dienen. Hierfür wurde mit dem einfachen, kommerziell erhältlichen Molekül Acrolein (**4-7**) begonnen. Da Acrolein (**4-7**) zur Autopolymerisation neigt, wird es durch einen Zusatz von Hydrochinon stabilisiert.^[98] Für die geplante Reaktion musste es daher zunächst destillativ aufgereinigt werden, wobei aufgrund der Toxizität und Kanzerogenität des Stoffes besondere Achtsamkeit bei der Handhabung anzuraten ist.



Schema 4.1: Beginn der Sequenz ausgehend von Acrolein (**4-7**).

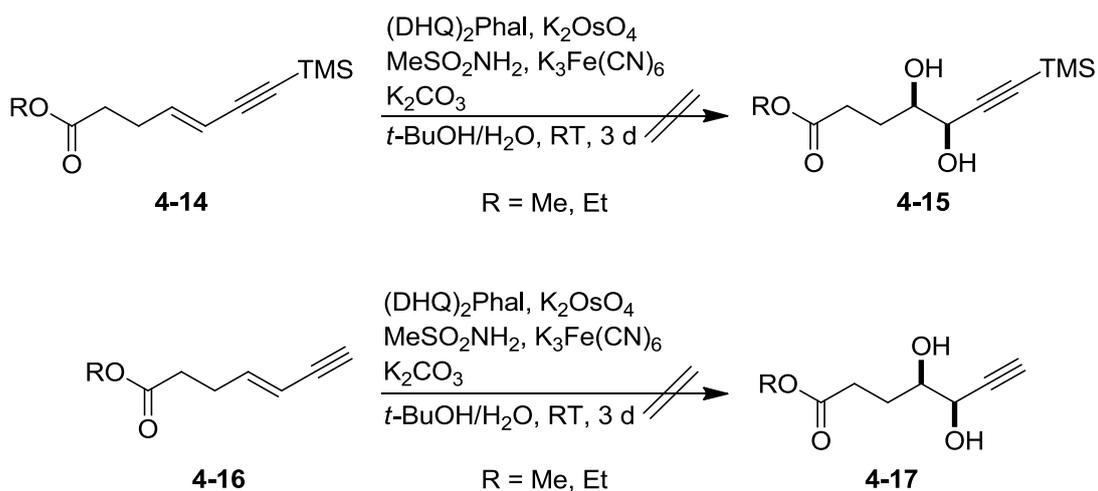
Das frisch destillierte Acrolein (**4-7**) wurde mit TMS-Acetylen (**4-11**) einer nukleophilen Addition unterzogen,^[107] wobei Allylalkohol **4-12** in einer Ausbeute von 78% generiert wurde, welcher ebenfalls destillativ aufzureinigen war (Schema 4.1). Hieran schloss sich eine Johnson-Claisen-Umlagerung^[99] mit einem Orthoacetat an, wodurch das Gerüst um zwei C-Atome erweitert werden sollte. Zunächst wurde ein Überschuss von fünf Äquivalenten Trimethylorthoacetat, einer katalytischen Menge an Propionsäure und Xylol als Lösungsmittel eingesetzt.^[108] Nach Erhitzen des Reaktionsgemisches für sechs Stunden unter Rückfluss konnte das Methyl esterprodukt **4-6** in nur etwa 50% Ausbeute isoliert werden. Gleichzeitig war das bei der Reaktion als Zwischenprodukt auftretende Acetal **4-13** als Hauptnebenprodukt identifizierbar. Die Verwendung von weniger bis gar keinem Lösungsmittel führte zu kaum besseren Ausbeuten an **4-6**. Zwar lagen die Edukte so in höherer Konzentration vor, jedoch waren aufgrund des im Vergleich zu Xylol tieferliegenden Siedepunktes des Orthoesters auch nur niedrige Reaktionstemperaturen möglich. Für die Umlagerung des sich bildenden Zwischenproduktes **4-13** wird jedoch eine höhere Aktivierungsenergie angenommen. Um diese zu erreichen, wurde die Reaktion

schließlich in einer Mikrowelle mit einer Leistung von 300 W durchgeführt,^[109] wodurch eine Ausbeute von 72% erzielt wurde. Die Reaktion in der Mikrowelle musste mit hierfür speziell vorgesehenen Reaktionsgefäßen durchgeführt werden, die die Ansatzgröße auf 300 mg Allylalkohol **4-12** limitierten. Für den Beginn der Totalsynthese war dies somit keine annehmbare Lösung.

Schließlich wurde die Reaktion in einem geschlossenen Schott-Gefäß durchgeführt. Dabei wurde das Druckgefäß zu etwa drei Vierteln mit dem Reaktionsgemisch gefüllt, wobei das Trimethylorthoacetat mit einem Überschuss von 5.4 Äquivalenten gleichzeitig als Reagenz und Lösungsmittel verwendet wurde. Das geschlossene System wurde sodann auf 170 °C erhitzt, wodurch sich der Druck im Reaktionsgefäß erhöhte. Auf diese Weise konnte, im Vergleich zum einfachen Erhitzen unter Rückfluss im offenen System (bei Atmosphärendruck), eine deutlich höhere Reaktionstemperatur erreicht werden, die letztlich zu Ausbeuten von bis zu 79% selbst im Multigrammaßstab führte.

4.2.2 Etablierung der ersten beiden Stereozentren mittels einer Sharpless-Dihydroxylierung

Als nächstes sah der Retrosyntheseplan vor, die ersten beiden Stereozentren in C8- und C9-Position mittels Sharpless-Dihydroxylierung^[100] des Methylesters von **4-14** (R = Me) einzuführen (Schema 4.2).

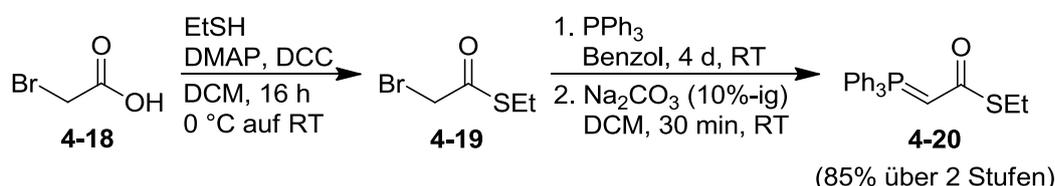


Schema 4.2: Versuche zur Sharpless-Dihydroxylierung an retrosynthetisch geplanter Stelle.

Die Reaktionsführung wurde entsprechend einer bereits in der Diplomarbeit etablierten Vorschrift unter Einsatz des sogenannten AD-Mix- α durchgeführt, der auch bereits mehrfach in der Literatur zur selektiven asymmetrischen Dihydroxylierung der Doppelbindung in konjugierten Eninen erfolgreich eingesetzt wurde.^[100b,110] Allerdings konnte überraschenderweise weder das gewünschte Produkt **4-15** noch das durch eine mögliche intramolekulare Zyklisierung entsprechende fünfgliedrige Lacton erhalten werden. Auch bei der Umsetzung strukturell leicht abgeänderter Moleküle, wie der Ethylester von **4-14** (R = Et) oder den desilylierten Carbonsäureestern **4-16** (R = Me, Et), konnte jeweils nur das entsprechende, unveränderte Edukt zurückerhalten werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Synthesepfad abgeändert, sodass die Sharpless-Dihydroxylierung erst gegen Ende der Synthese des Hauptfragments 1 durchgeführt werden sollte.

4.2.3 Retrosyntheseroute II: Erweiterung des Grundgerüsts mittels Wittig-Reaktion

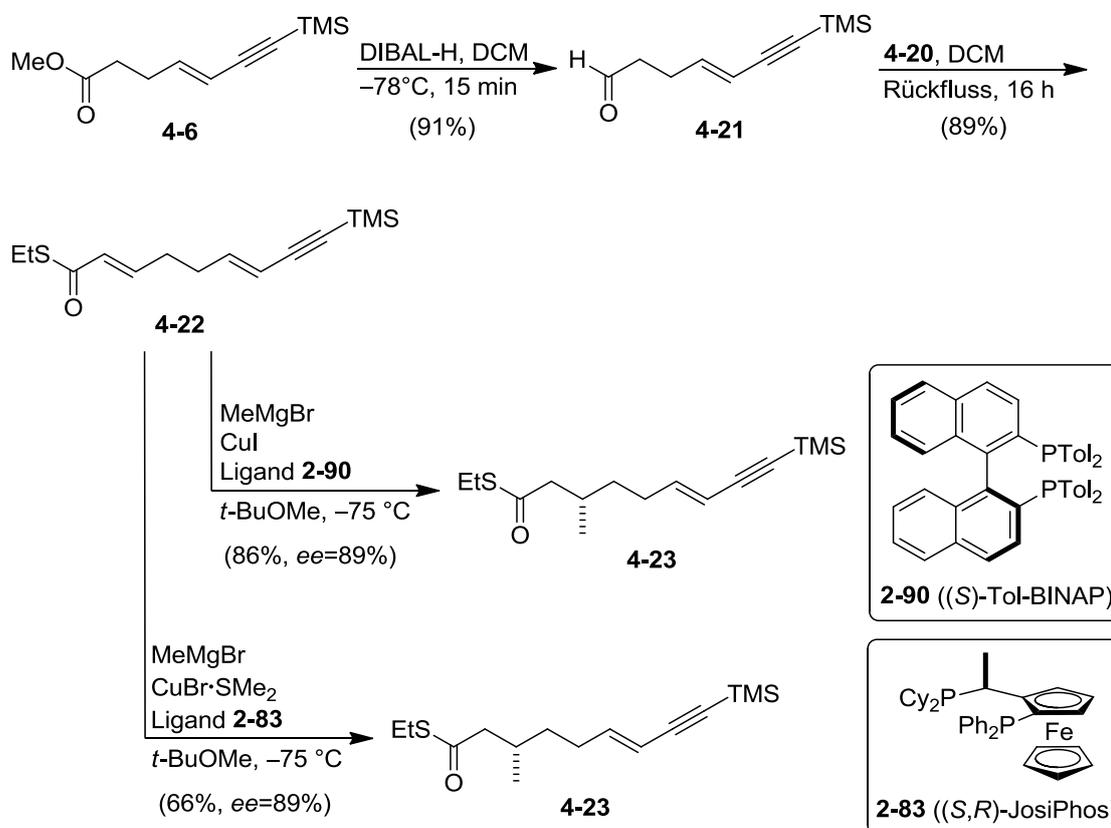
Zur Kettenverlängerung und Einführung der Kohlenstoffatome C3 und C4 des Grundgerüsts sollte eine Wittig-Reaktion^[111] durchgeführt werden. Hierfür wurde in einer literaturbekannten zweistufigen Reaktionssequenz zunächst das Wittig-Reagenz **4-20** hergestellt (Schema 4.3).^[112] Dabei reagierte Bromessigsäure (**4-18**) mit Ethandiol in einer Steglich-Veresterung^[113] zu Bromthioester **4-19**, der im nächsten Schritt mit Triphenylphosphin und einer Na_2CO_3 -Lösung als Base zum entsprechenden Ylid **4-20** umgesetzt wurde (85% Ausbeute über zwei Stufen). Im Hinblick darauf, dass sich eine stereoselektive Einführung einer Methylgruppe via Feringa-Minnaard-Reaktion an die Wittig-Reaktion anschließen sollte, wurde bereits bei der Synthese des Wittig-Reagenzes vorausschauend die Thioesterfunktionalität anstatt eines einfachen Oxoesters gewählt.



Schema 4.3: Darstellung des Wittig-Reagenzes **4-20**.

Um nun das Ylid **4-20** in einer Wittig-Reaktion umsetzen zu können, musste auch der weitere Reaktionspartner vorbereitet werden. Hierfür wurde der Methyl ester **4-6** in Dichlormethan gelöst und mit einer DIBAL-H-Lösung (1 M in Hexan) zu Aldehyd **4-21** reduziert (Schema 4.4). Bei dieser Reaktion galt es zu beachten, dass unabhängig von der

Größe des Reaktionsansatzes die gesamte Menge an DIBAL-H-Lösung in einer Portion zur Reaktionslösung hinzugegeben wird. Die Bildung des Aldehyds **4-21** wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach Rühren für maximal 15 bis 20 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktionslösung mit Methanol gequenchet und mit einer gesättigten Kalium-Natrium-Tartratlösung unverzüglich gequenchet. Ein Abweichen von der vorangehend beschriebenen Verfahrensweise führte zu einer vermehrten Bildung des entsprechenden Alkohols, der durch Weiterreduktion des Aldehyds entsteht. Die optimierten Reaktionsbedingungen stellen somit einen Spagat zwischen beinahe vollständig abreagiertem Ester **4-6** und kaum ausgebildetem Alkohol dar, wodurch Aldehyd **4-21** mit einer Ausbeute von 91% erhalten werden konnte.



Schema 4.4: Aufbau des C3-C11-Gerüsts und Einführung des ersten Stereozentrums über eine stereoselektive Feringa-Minnaard-Reaktion.

Schließlich wurde das stabilisierte Ylid **4-20** mit Aldehyd **4-21** unter Rückfluss in einer Wittig-Reaktion zum mehrfach ungesättigten Thioester **4-22** umgesetzt, welcher als einziges Isomer mit einer Ausbeute von 89% isoliert werden konnte.^[89b] Die *trans*-Konfiguration der neuen Doppelbindung konnte anhand der Kopplungskonstante von $J = 15.4\text{ Hz}$ bestätigt werden.

4.2.4 Retrosyntheseroute II: Etablierung des ersten Stereozentrums mittels Feringa-Minnaard Reaktion

Schließlich sollte das erste chirale Zentrum in Form einer Methylgruppe in β -Position des mehrfach ungesättigten Thioesters **4-23** stereoselektiv mittels Feringa-Minnaard-Reaktion^[101] eingeführt werden (Schema 4.4). Hierfür wurde der chirale Ligand (*S*)-Tol-BINAP (**2-90**) mit Kupfer(I)-iodid in *tert*-Butylmethylether gelöst, wobei sich ein dimerer Kupferkomplex ausbildete, der sich anschließend durch Zugabe des Methyl-Grignard-Reagenzes bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum reaktiven Kupferkomplex umwandelte.^[114] Das zu methylierende Wittig-Produkt **4-22** wurde über einen Zeitraum von einer Stunde zugetropft und das Reaktionsgemisch anschließend weitere zwei Stunden bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die stereoselektive Addition erfolgte mit einem Enantiomerenüberschuss von 89% und einer Ausbeute von 86%. Eine alternative Variante der Feringa-Minnaard-Reaktion, basierend auf dem chiralen Liganden (*S,R*)-Josiphos (**2-83**) und Kupfer(I)-iodid-Dimethylsulfid, führte bei gleichbleibend guter Enantioselektivität allerdings zu deutlich schlechterer Ausbeute,^[89b] weshalb fortan mit der ohnehin kostengünstigeren (*S*)-Tol-BINAP-Variante verfahren wurde. Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse des β -Methylthioesters **4-23** wurden unter Verwendung der chiralen GC-Säule AKS50 6-*tert*-Butyl-2,3-di-*O*-ethyl- β -cyclodextrin bestimmt (Abbildung 4.4). Das zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse ebenfalls benötigte Racemat wurde unter identischen Reaktionsbedingungen wie **4-23** hergestellt, jedoch wurde hier der chirale Ligand durch PPh_3 ersetzt.

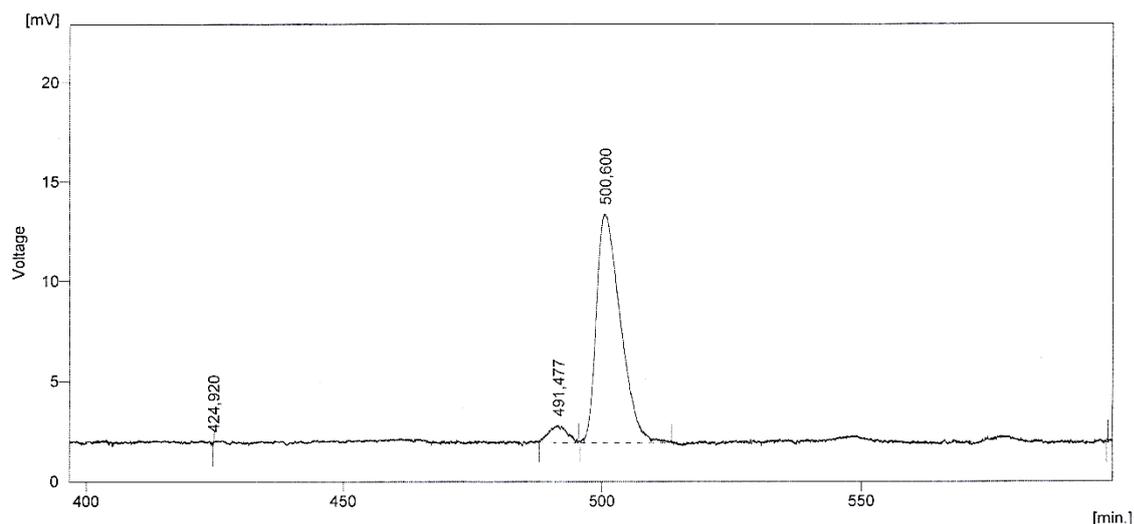
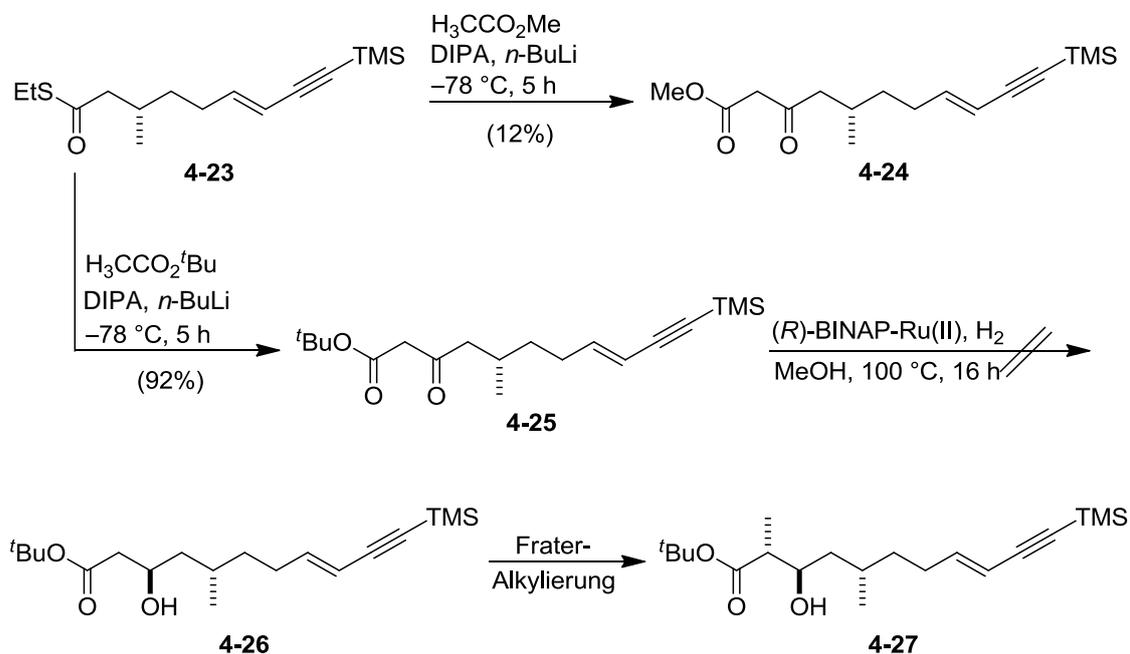


Abbildung 4.4 Chirale GC-Analyse der Verbindung **4-23** (Hauptenantiomer bei 500.6 min, Nebenenantiomer bei 491.5 min).

4.2.5 Retrosyntheseroute II: Einführung der *anti*-Konfiguration in C2- und C3-Position über eine Noyori-Hydrierung und Frater-Alkylierung

Im Folgenden sollte die Einführung der *anti*-Konfiguration der Stereozentren an C2 und C3 bewerkstelligt werden. Hierfür musste zunächst das Kohlenstoffgrundgerüst erneut um eine Ethyleinheit erweitert werden. Für diese Kettenverlängerung von **4-23** sollte eine Claisen-Kondensation^[115] gewählt werden. Nach selektiver Noyori-Hydrierung^[105d,116] des daraus resultierenden β -Ketoesters sollte abschließend die Methylgruppe in C2-Position mittels einer Frater-Seebach-Alkylierung^[117] in *anti*-Konfiguration zur benachbarten Hydroxylgruppe eingeführt werden.

Für die Durchführung der Claisen-Kondensation wurde zunächst LDA aus Diisopropylamin und *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan) bei 0 °C generiert, mit welchem darauffolgend das Enolat eines Essigsäureesters bei -78 °C dargestellt wurde, welches schließlich nukleophil am Thioester angreifen sollte (Schema 4.5).^[118] Mit Essigsäuremethylester als Enolatvorläufer wurde das Kondensationsprodukt **4-24** jedoch nur in Ausbeuten um 12% erhalten. Zudem war eine vollständige säulenchromatographische Aufreinigung des Produktes nicht möglich. *tert*-Butylacetat führte hingegen zum entsprechenden Claisen-Kondensationsprodukt **4-25** in einer Ausbeute von 92%.



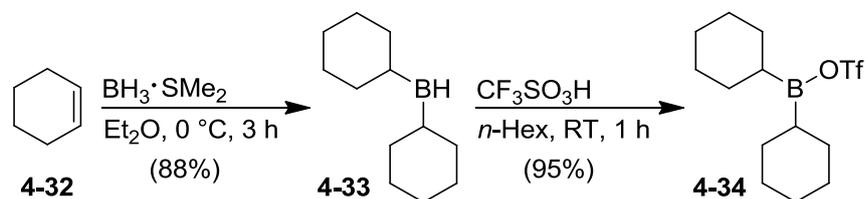
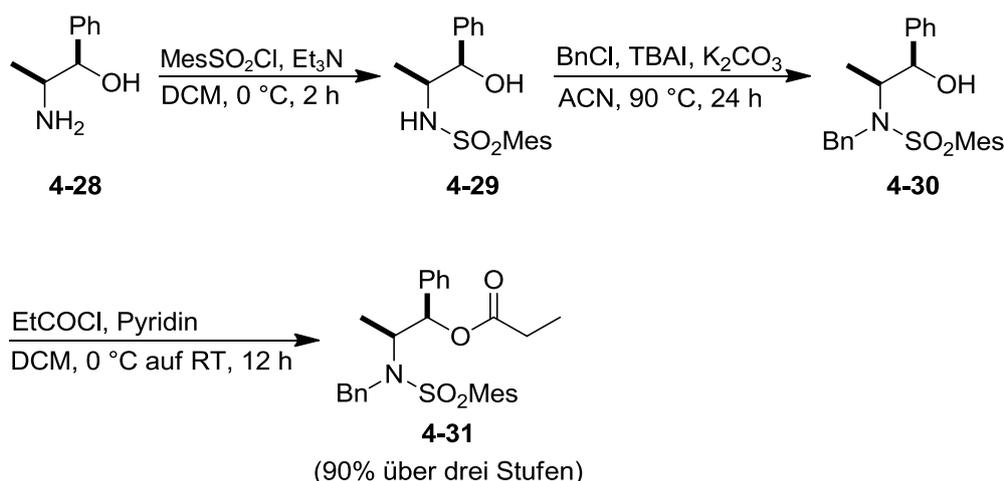
Schema 4.5: Versuche der Einführung der *anti*-Sequenz an C2 und C3.

Mit diesem Zugang zu ausreichenden Mengen an **4-25** sollte auf dieser Stufe die stereoselektive Noyori-Hydrierung folgen. Hierfür wurde zunächst das notwendige katalytische System aus (R) -BINAP und $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ generiert, mit welchem im Anschluss

die Hydrierung des Ketoesters **4-25** zu β -Hydroxyester **4-26** bei 100 °C und einem Wasserstoffdruck von 6 bar realisiert werden sollte.^[119] Die Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie zeigte nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden vollen Umsatz zu einem Hauptprodukt, das nach Isolierung jedoch lediglich als mutmaßliches Zersetzungsprodukt identifiziert werden konnte. Die abschließende Frater-Alkylierung zu Verbindung **4-27** war somit ebenfalls nicht durchführbar.

4.2.6 Retrosyntheseroute III

Eine weitere Variante zum Aufbau der *anti*-Konfiguration in C2- und C3-Position stellt die *anti*-selektive Masamune-Abiko-Aldolreaktion^[102] dar. Wie bereits in Kapitel 2.2.1 im Detail dargestellt, sind für diese Reaktion sowohl ein mit einem chiralen Auxiliar versehener Carbonsäureester^[47] als auch ein Dialkylbortriflat^[120] notwendig, die in einem ersten Schritt gemäß literaturbekannter Vorschrift synthetisiert wurden (Schema 4.6).

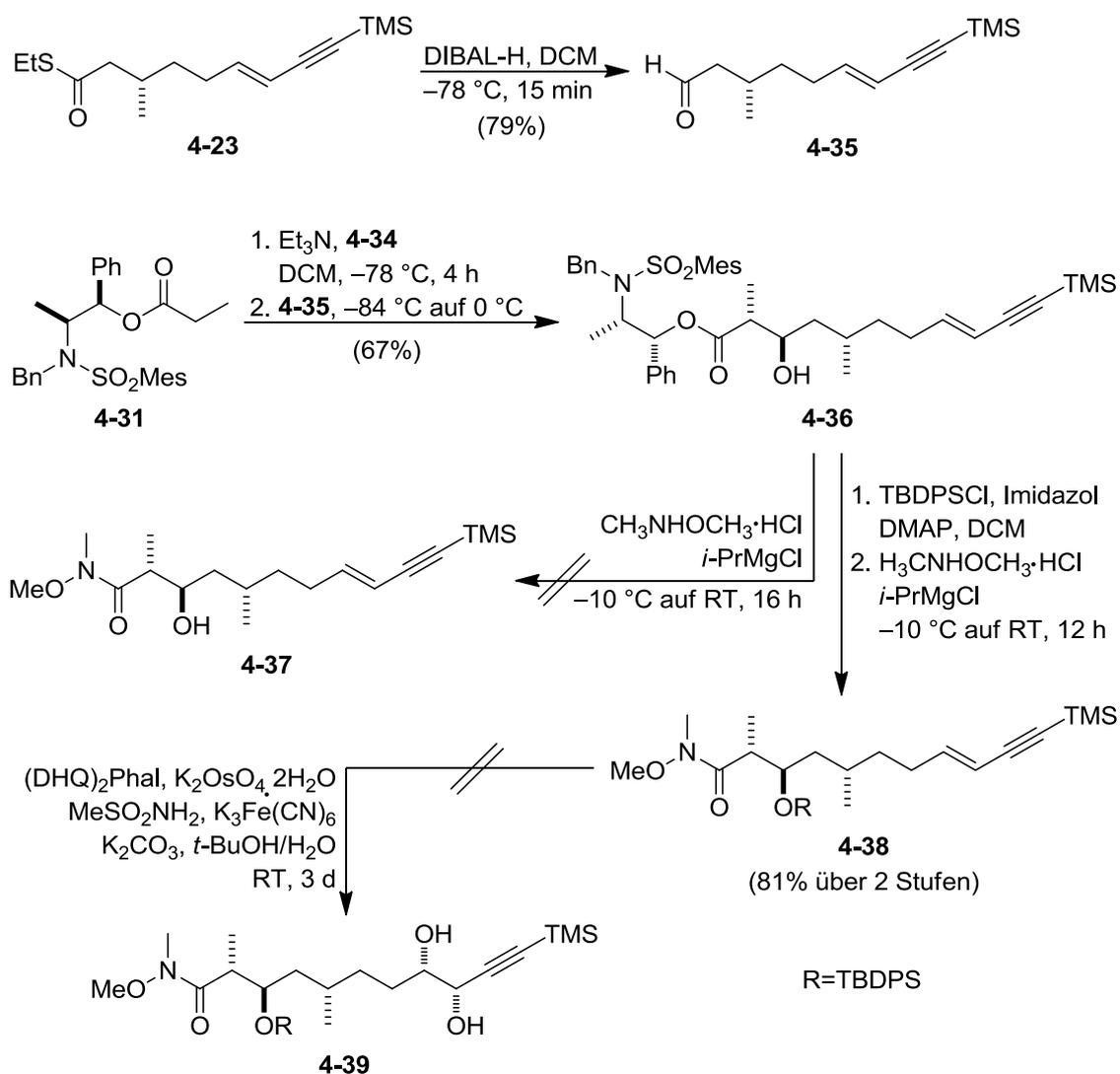


Schema 4.6: Darstellung der für die Masamune-Abiko-Aldolreaktion benötigten Reagenzien **4-31** und **4-34**.

Das chirale Abiko-Reagenz **4-31** wurde dabei ausgehend von (-)-Norephedrin (**4-28**) dargestellt, womit alle benötigten Stereozentren des Reagenzes bereits mit dem eingesetzten chiralen Edukt etabliert wurden. Nach Mesitylierung zu **4-29** und Benzylisierung des Amins zu **4-30** erfolgte im letzten Schritt die Propionylierung der benzylierten Hydroxylgruppe. Die einzige Aufreinigung dieser Reaktionssequenz wurde auf der Stufe des

Produktes **4-31** durch Umkristallisation aus Ethylacetat durchgeführt, wobei das Abiko-Reagenz **4-31** mit einer Ausbeute von 90% über drei Stufen ausgehend von (-)-Nor-ephedrin (**4-28**) erhalten werden konnte.^[47]

Das ebenfalls für die Masamune-Abiko-Aldolreaktion benötigte Dicyclohexylbortriflat **4-34** wurde ausgehend von frisch destilliertem Cyclohexen (**4-32**) dargestellt, das zunächst in einer Additionsreaktion mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex zum Dicyclohexylboran (**4-33**) in 88% Ausbeute umgesetzt und schließlich in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure in das entsprechende Bortriflat **4-34** überführt wurde (95% Ausbeute). Die erhaltenen, farblosen Kristalle des Dicyclohexylbortriflats (**4-34**) konnten unter Schutzgas problemlos über längere Zeit im Gefrierfach gelagert werden, wohingegen die für die Masamune-Abiko-Aldolreaktion benötigte Lösung hiervon (1 N in *n*-Hexan) stets frisch unmittelbar vor der Reaktionsdurchführung hergestellt werden musste.^[120]



Schema 4.7: Versuch der Fertigstellung des Hauptfragments 1 nach Retrosynthesepan III.

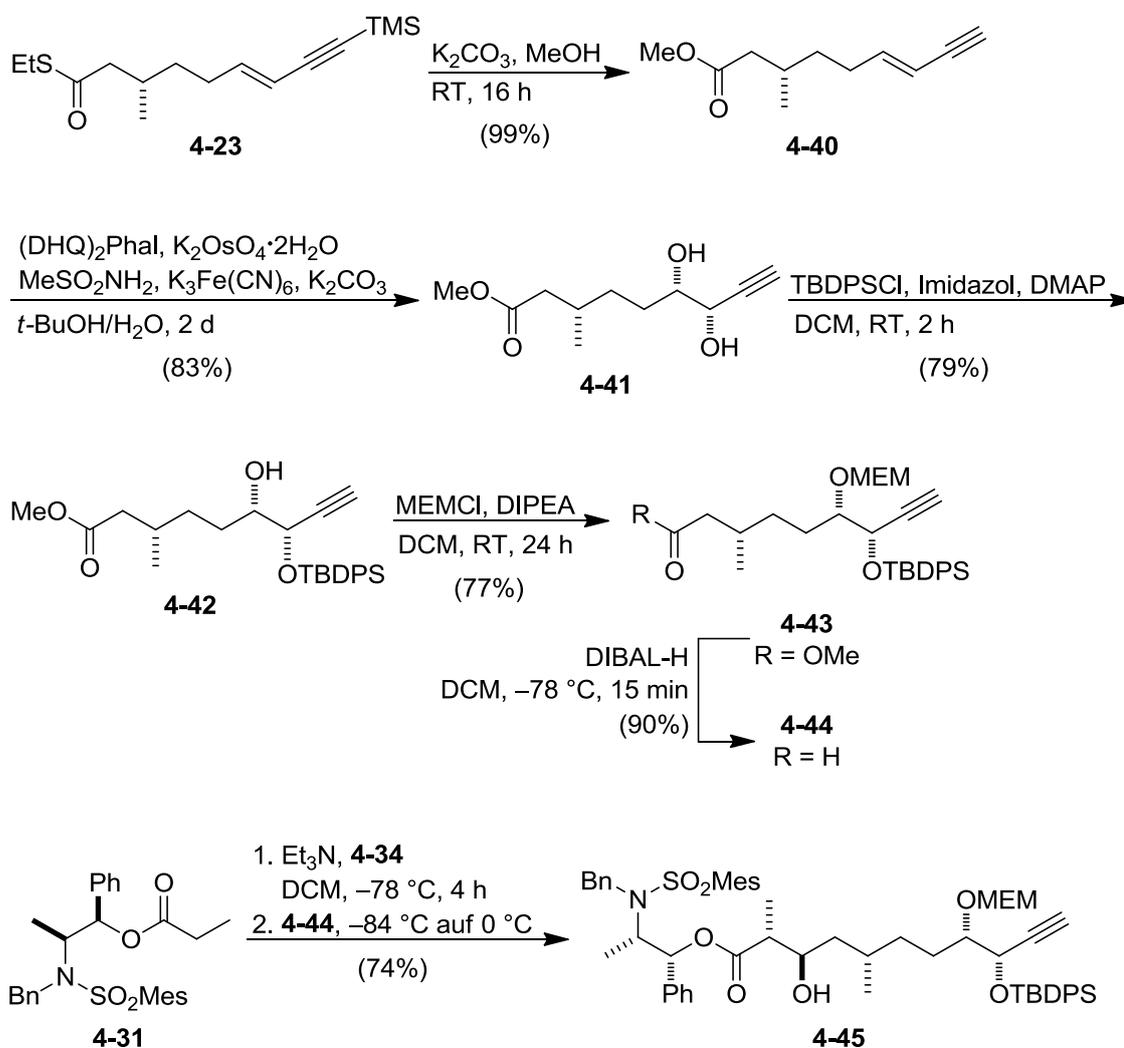
Vorbereitend für die *anti*-selektive Aldolreaktion musste nun noch der Thioester **4-23** zu Aldehyd **4-35** reduziert werden (Schema 4.7). Dies erfolgte mittels DIBAL-H (1 M in Hexan) bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ reibungslos in 79% Ausbeute.^[121] Mit nun allen drei Komponenten der Masamune-Abiko-Reaktion verfügbar, wurde zunächst das entsprechende Borenolat aus dem Abiko-Reagenz **4-31**, dem Dicyclohexylbortriflat **4-34** und Triethylamin als Base bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *in situ* generiert.^[48] Nach vier Stunden wurde bei nahezu gleichbleibender Temperatur eine Lösung des Aldehyds **4-35** in Dichlormethan zugetropft und das Reaktionsgemisch nach beendeter Zugabe auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Das gewünschte Aldolprodukt **4-36** konnte schließlich mit einer Ausbeute von 67% als einziges Diastereomer isoliert werden.

4.2.7 Retrosyntheseroute III: Abspaltung des Abiko-Auxiliars und Etablierung der chiralen Zentren an C8 und C9

In der Folge sollte nun das Abiko-Auxiliar unter Erhalt der Oxidationsstufe am C1-Atom des Grundgerüsts von **4-36** abgespalten werden (Schema 4.7). Hierfür bot sich die von der Gruppe um Menche entwickelte Methode zum direkten Austausch des Auxiliars durch ein Weinreb-Amid an.^[49] Dabei wird Isopropylmagnesiumchlorid zur Generierung der reaktiven Amidspezies verwendet, die in einer nukleophilen Substitution Verbindung **4-36** zum korrespondierenden Weinreb-Amid **4-37** umsetzen sollte. Allerdings konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Deprotonierung der leicht aciden sekundären Hydroxylgruppe von **4-36** durch das Grignard-Reagenz bzw. die aktivierte Weinreb-Amid-Spezies im Vergleich zur nukleophilen Substitution deutlich bevorzugt ablief.^[122] Um diese Problematik zu umgehen, wurde in einem weiteren Schritt die freie Hydroxylgruppe an C3 von **4-36** zunächst mit einer TBDPS-Schutzgruppe versehen und anschließend am geschützten Zwischenprodukt der Austausch des Abiko-Auxiliars durch ein Weinreb-Amid unter den zuvor genannten Reaktionsbedingungen vorgenommen, wodurch Verbindung **4-38** mit einer Ausbeute von 81% über zwei Stufen erhalten wurde. Schließlich sollte die bereits aufgeschobene Sharpless-Dihydroxylierung zur stereoselektiven Einführung der beiden Hydroxylgruppen an C8 und C9 erfolgen, jedoch war auch dieses Mal kein Reaktionsfortschritt hin zu **4-39** zu beobachten.

4.2.8 Retrosyntheseroute IV

Obwohl die Sharpless-Dihydroxylierung bei den Carbonsäureestern **4-14** und **4-16** bereits ebenfalls nicht erfolgreich war, sollte diese Reaktion trotzdem noch auf verschiedenen Stufen einer weiteren, auf Thioester **4-23** aufbauenden, modifizierten Synthesesequenz testweise durchgeführt werden, bevor eine vollständige Überarbeitung der retrosynthetischen Route notwendig werden würde. Die etablierte Sequenz betrachtend, waren die Molekülstrukturen bis hin zur Masamune-Abiko-Aldolreaktion, mit Ausnahme der naturgemäß eher instabilen Aldehyde, allerdings durchweg Thioesterderivate. Da jedoch Schwefelverbindungen als bekannte Katalysatorgifte gelten,^[123] erschienen die Thioester in Verbindung mit dem für die Sharpless-Dihydroxylierungsreaktion eingesetzten Osmium-Katalysator als eher ungeeignet.



Schema 4.8: Darstellung des Esters **4-45** unter Einführung aller verbleibenden chiralen Zentren.

Daher sollte zunächst eine Umesterung von **4-23** in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Methanol zum entsprechenden Oxoester vorgenommen werden (Schema 4.8). Unter den gewählten Reaktionsbedingungen kam es zudem zu einer Abspaltung der terminalen TMS-Gruppe, wodurch Methylester **4-40** in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert wurde.

Aufgrund der bereits mit den strukturell sehr ähnlichen Esterderivaten **4-14** und **4-16** gemachten negativen Erfahrungen wurde die stereoselektive Sharpless-Dihydroxylierung von **4-40** mit (DHQ)₂Phal als chiralen Liganden ohne größere Erwartungshaltung durchgeführt. Diesmal verlief die Reaktion erfolgreich und lieferte das gewünschte Diol **4-41** als einziges Diastereomer. Anhand der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie war ersichtlich, dass die Reaktion vor dem vollständigen Umsatz des Eduktes zum Erliegen kam, auch die weitere Zugabe des Katalysators brachte keine Verbesserung. Nichtsdestotrotz konnte durch säulenchromatographische Aufreinigung das Produkt **4-41** in einer guten Ausbeute von 83% isoliert und das nicht umgesetzte Edukt zurückgewonnen werden.

Für die zur Fertigstellung des ersten Hauptfragments noch bevorstehenden Reaktionen war es unumgänglich, dass die beiden in **4-41** neu eingeführten Hydroxylgruppen mit Schutzgruppen versehen werden. In unserem Arbeitskreis konnte bereits erfolgreich gezeigt werden, dass eine TBDPS-Schätzung an derartigen Systemen selektiv an der propargylischen Hydroxylgruppe abläuft.^[124] Dies sollte sich hier zu Nutze gemacht werden. Bei Einsatz eines Überschusses an TBDPSCI von 2.5 Äquivalenten konnte nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden das mono-geschützte Produkt **4-42** in 79% Ausbeute erhalten werden. Die zweite Hydroxylgruppe wurde in Gegenwart der nicht-nukleophilen Hünig-Base DIPEA und MEMCl mit einer MEM-Schutzgruppe versehen (Produkt **4-43**, 77% Ausbeute).^[125]

Die Einführung der *anti*-Konfiguration an C2 und C3 sollte nun wiederum analog zur Vorgehensweise der Retrosyntheseroute III mittels Masamune-Abiko-Aldolreaktion erfolgen. Hierzu musste zunächst der Methylester **4-43** in Gegenwart von DIBAL-H (1 M in Hexan) bei -78 °C zum Aldehyd **4-44** reduziert werden.^[121] Wie bereits bei der Reduktion von **4-6** nach **4-21** (Schema 4.4) musste auch hier darauf geachtet werden, dass die Zugabe der DIBAL-H-Lösung zügig in einer Portion erfolgte und anschließend nicht länger als 10 Minuten gerührt wurde, ehe das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur mit Methanol gequencht und umgehend mit einer gesättigten Kalium-Natrium-Tatratlösung versetzt wurde. Eine Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie war hier nicht möglich, da Edukt **4-43** und Produkt **4-44** sich weder im R_F-Wert unterschieden noch verschiedene Farbreaktionen im Zuge der gängigen Anfärbeverfahren zeigten. Bei zu

langer Reaktionszeit war dann lediglich die Bildung des durch erneute Reduktion entstandenen, korrespondierenden Alkohols via Dünnschichtchromatographie zu beobachten. Bei exakter Einhaltung des Reaktionsverlaufes konnte Aldehyd **4-44** mit sehr guter Ausbeute von 90% isoliert werden.

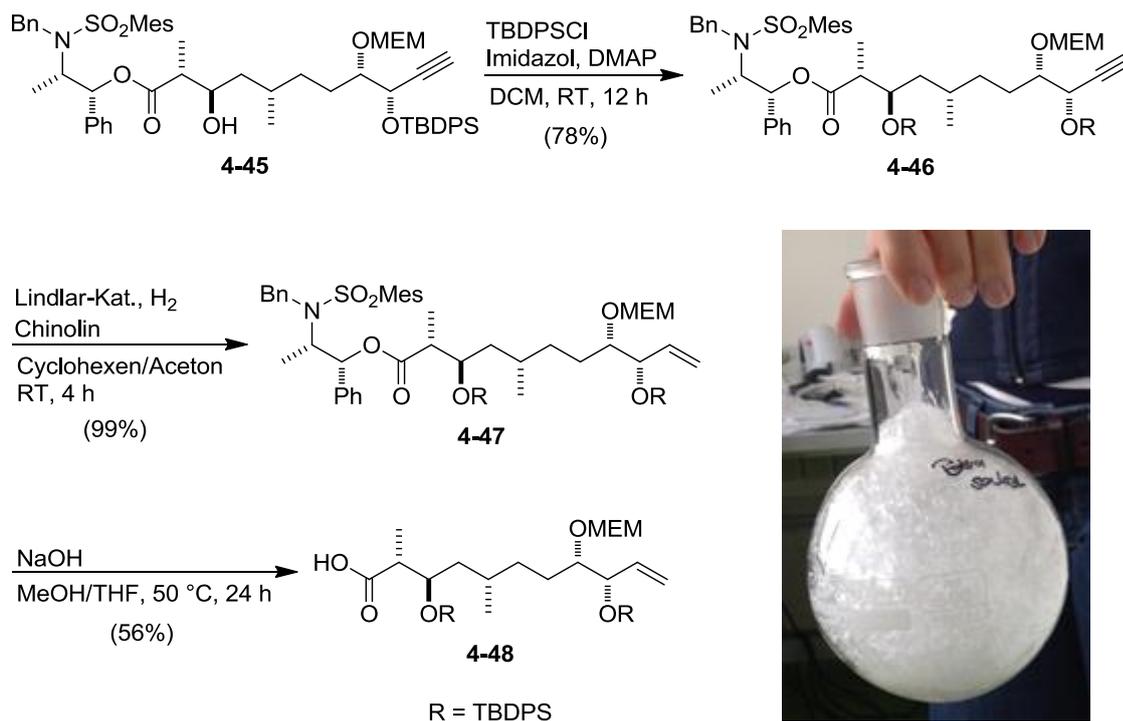
4.2.9 Retrosyntheseroute IV: Masamune-Abiko-Aldolreaktion

Nachdem nun wiederum alle für die Masamune-Abiko-Aldolreaktion notwendigen Reaktanden zugänglich waren, sollten nun die letzten beiden *anti*-konfigurierten, chiralen Zentren in C2- und C3-Position des ersten Hauptfragments analog der Überführung des Aldehyds **4-35** in das Aldolprodukt **4-36** (Schema 4.7) eingeführt werden. Hierfür wurde zunächst das entsprechende Borenolat aus dem Abiko-Reagenz **4-31**, einer 1 N-Lösung des Dicyclohexylbortriflats **4-34** in Hexan und Triethylamin bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ generiert, bevor der in Dichlormethan gelöste Aldehyd **4-44** langsam hinzuge tropft werden konnte.^[48] Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Reaktionsprodukt **4-45** mit einer Ausbeute von 74% isoliert und konnte mit Hilfe von NMR-spektrometrischen Untersuchungen als alleiniges Diastereomer bestätigt werden.

4.2.10 Fertigstellung des Hauptfragments 1

Die in der Masamune-Abiko-Aldolreaktion zu **4-45** neu entstandene Hydroxylgruppe wurde im folgenden Schritt mit einer TBDPS-Gruppe geschützt (Schema 4.9), wobei die Schützung unter den bereits etablierten Bedingungen mit TBDPSCI, Imidazol und DMAP in Dichlormethan zu Verbindung **4-46** mit einer Ausbeute von 78% führte. Es wurde bewusst die gleiche Schutzgruppe wie bei der Hydroxylfunktion in C9-Position gewählt, da im späteren Makrolacton diese beide Hydroxylgruppen im letzten Schritt der Totalsynthese simultan entschützt werden sollten.

Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung sowohl des Aldolproduktes **4-45** als auch der geschützten Variante **4-46** musste ein besonderes Augenmerk auf die Wahl des Gefäßes bzw. dessen Dimensionierung gelegt werden, in dem die flüchtigen Bestandteile mittels Rotationsverdampfer entfernt werden sollten. Beide reine Verbindungen bildeten beim Entfernen der letzten wenigen Milliliter Lösungsmittel einen weißen, sehr voluminösen Schaum (siehe Abbildung in Schema 4.9), der für etwa 10 bis 15 Minuten anhielt, bevor er in sich zusammenfiel. Um einen Verlust der Substanzen, bspw. durch unkontrollierten Eintrag in den Rotationsverdampfer, zu vermeiden, empfahl sich für etwa 500 mg der Substanz einen Rundkolben mit einem Volumen von mindestens 500 mL zu verwenden.



Schema 4.9: Fertigstellung des Hauptfragments 1 (**4-48**).

Vorbereitend für die im späteren Verlauf der Totalsynthese geplanten Kupplung der beiden Hauptfragmente 1 (**4-1**) und 2 (**4-2**) mussten abschließend noch das terminale Alkin zum Alken reduziert sowie das Abiko-Auxiliar abgespalten werden. Die Hydrierung der Dreifachbindung in **4-46** sollte dabei mittels Lindlar-Reduktion^[126] erfolgen. Als Lösungsmittel wurde ein Gemisch aus Cyclohexen und Aceton (1:1) gewählt. Das Cyclohexen nimmt hierbei sowohl die Funktion des Lösungsmittels sowie der „Opfersubstanz“ ein. Die Reduktion nach Lindlar birgt nämlich den Vorteil, dass Alkine sehr schnell, Alkene hingegen nur langsam reduziert werden. Liegt dann zudem eine Substanz im Überschuss vor, die leichter zu reduzieren ist als das aus der Reaktion hervorgehende Alken selbst, so wird diese „Opfersubstanz“ nach vollständiger Reduktion des Alkins bevorzugt angegriffen, sodass es zu keinen Einbußen hinsichtlich der Ausbeute des gewünschten Alkenproduktes kommt. Auf diese Weise konnte im vorliegenden Fall das Alken **4-47** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.

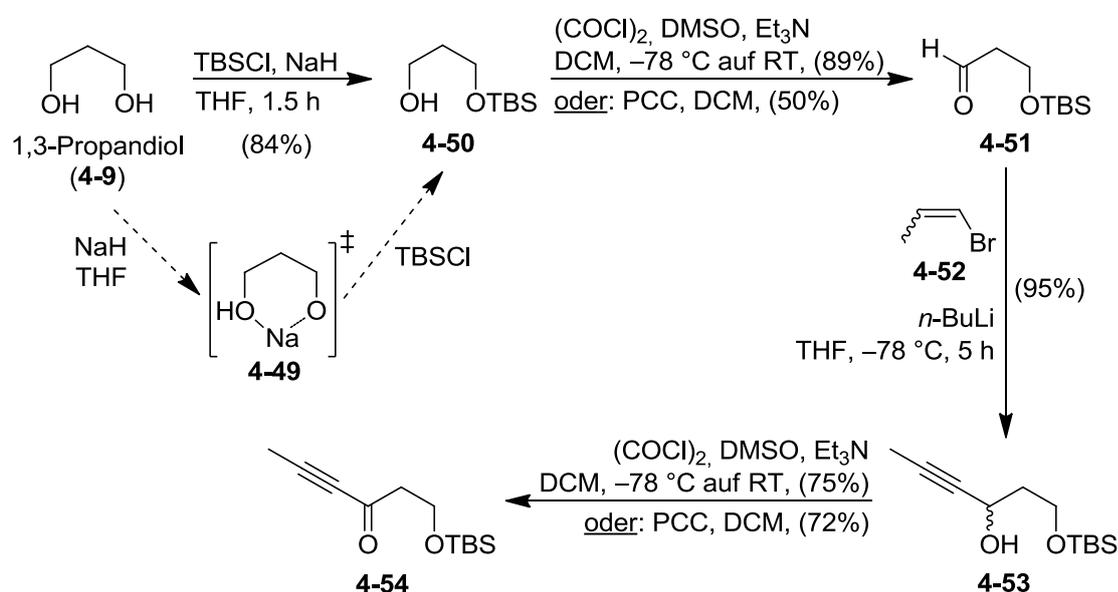
Zur Vollendung der Darstellung des Hauptfragments 1 fehlte nun nur noch die Abspaltung des Abiko-Auxiliars. Dies wurde mittels einer einfachen alkalischen Verseifung mit Natriumhydroxid (3 M in Wasser) und Methanol bei 50 °C Reaktionstemperatur vorgenommen.^[127] Zur besseren Löslichkeit von **4-47** wurde zusätzlich Tetrahydrofuran als Lösungsvermittler verwendet, sodass schließlich eine Mischung aus Methanol und

Tetrahydrofuran im Verhältnis von 1:1 eingesetzt wurde. Durch säulenchromatographische Aufreinigung, bei der das Kieselgel mit einem Zusatz von Essigsäure zum Laufmittel (PE/EtOAc/AcOH = 4:1:0.01) konditioniert werden musste, wurde die freie Carbonsäure **4-48** und somit das Hauptfragment 1 mit einer Ausbeute von 56% erhalten.

4.3 Synthese des Hauptfragments 2 (C12 bis C26)

4.3.1 Synthese des Grundgerüsts C15 bis C19

Ausgangspunkt für die Synthese des Hauptfragments 2 stellte 1,3-Propandiol (**4-9**) dar, das in einem ersten Schritt selektiv einer Einfachschützung unterzogen werden sollte (Schema 4.10). Hierfür wurden verschiedene literaturbekannte Vorschriften durchgeführt,^[128] jedoch führte nur die in unserem Arbeitskreis bereits zuvor verwendete Schützung des einfachen Natriumsalzes des Alkoxids **4-49** mit TBSCl zuverlässig zum monosilylierten Produkt **4-50** bei gleichzeitig zufriedenstellenden Ausbeuten bis 84%.^[129] Im zweiten Schritt schloss sich die ebenfalls literaturbekannte Swern-Oxidation der ungeschützt gebliebenen Hydroxylgruppe zum Aldehyd **4-51** an.^[130]



Schema 4.10: Synthese der (C15-C19)-Einheit (**4-54**).

An dieser Stelle ist folgendes anzumerken, was bisher in der Literatur nicht kommuniziert wurde: Die Swern-Oxidation des monogeschützten Diols **4-50** ist auf die in oben genannter Publikation verwendete Ansatzgröße von 6.4 g Edukt limitiert. Größere Ansätze führen zu erheblichen Ausbeuteverlusten (bis zu 60%) und zu inkonsistenten und somit nicht reproduzierbaren Ergebnissen. Ist die Oxidation dennoch, wie im vorliegenden Fall zu Beginn einer längeren linearen Reaktionssequenz im Rahmen einer Totalsynthese, in größeren Maßstäben gewünscht, empfiehlt es sich auf eine andere Methode zurückzugreifen. Die Ausbeuten für beispielsweise eine Oxidation von **4-50** mit Pyridiniumchlorochromat (PCC)^[131] liegen zwar nur bei um die 50%, bei großen Maßstäben mit über 6.4 g Edukt kann dieses Ergebnis jedoch durchaus mit dem der Swern-Oxidation konkurrieren. Die Oxidation mit PCC ist verglichen mit der Swern-Oxidation allerdings mit

deutlich geringerem Synthesaufwand verbunden und außerdem wirtschaftlicher. Bezüglich des erhaltenen Aldehyds **4-51** ist ferner darauf hinzuweisen, dass dieser leicht flüchtig und hitzeinstabil ist sowie sich schnell auf Kieselgel zersetzt. Sollte es die darauffolgende Reaktion erlauben, ist es daher empfehlenswert, den Aldehyd **4-51** ohne Aufreinigungsschritt weiterzuverwenden.

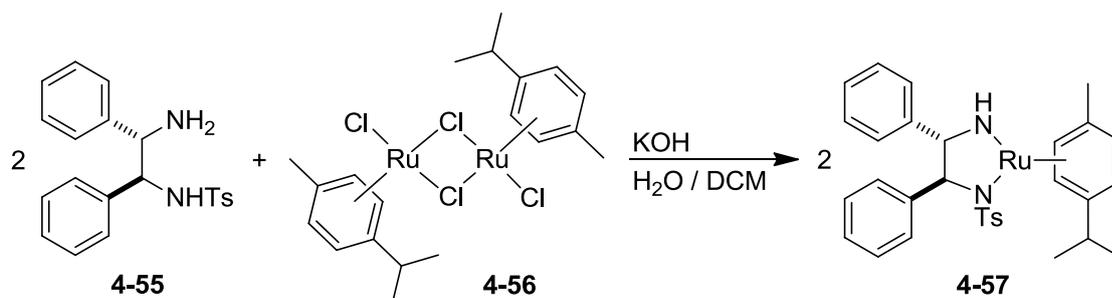
Im Anschluss an die Oxidation sollte eine Propin-Einheit eingeführt werden, die später in reduzierter Form Teil der Seitenkette werden sollte. Hierfür wurde zunächst das entsprechende Lithiumorganyl aus einem *E/Z*-Isomerengemisch von 1-Brom-1-propen (**4-52**) und *n*-Butyllithium bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *in situ* generiert und anschließend der Aldehyd **4-51** in gelöster Form zugetropft.^[132] Die Addition der Alkineinheit erfolgte in einer sehr guten Ausbeute von 95%, jedoch ohne jegliche Stereokontrolle, weshalb der resultierende, racemisch vorliegende Alkohol **4-53** über eine Oxidations-Reduktions-Kaskade in das gewünschte Stereoisomer überführt werden musste. Die Oxidation von **4-53** war auch hier wieder sowohl nach Swern als auch mit PCC möglich, wobei beide Methoden auch in großen Maßstäben Keton **4-54** in guten Ausbeuten um die 70% lieferten. Oxidationsversuche mit Braunstein führten hingegen nur zu Spuren des gewünschten Produktes.

4.3.2 Einführung des ersten Stereozentrums mittels Noyori-Transferhydrierung

Im nächsten Schritt sollte nun das erste von zwei Stereozentren des Unterfragments 2a (C12 bis C19) mittels asymmetrischer Noyori-Transferhydrierung^[105] eingeführt werden.

Enantioselektive Hydrierungen sind großtechnisch eine der wichtigsten und meist angewendeten asymmetrischen, katalytischen Prozesse.^[133] So werden beispielsweise Citronellol und Ibuprofen industriell mit Hilfe des von Noyori entwickelten Ruthenium-BINAP-Katalysators hergestellt.^[134] Dieser Katalysator kann sowohl zur Hydrierung von Olefinen als auch von Carbonylfunktionalitäten eingesetzt werden, wobei bei Anwesenheit beider funktioneller Gruppen die Hydrierung der Olefine bevorzugt abläuft.^[135] Umfangreiche Forschungsarbeiten von Noyori *et al.* führten zudem zu einer weiteren Hydrierungsmethode: durch Koordination eines Diamins an Ruthenium konnte die Hydrierung gezielt auf Ketone gelenkt werden, auch in Anwesenheit und unter Toleranz einer Vielzahl weiterer funktioneller Gruppen.^[105c] Ein Beispiel für ein solches Katalysatorsystem ist der auch nachfolgend in dieser Arbeit verwendete [(*p*-Cymol)Ru((*S,S*)-TsDPEN)]-Komplex (**4-57**).^[136] Eine weitere Verbesserung der Noyori-Transferhydrierung gegenüber der Noyori-Hydrierung war die Verwendung von einfachen Alkoholen, insbesondere *iso*-Pro-

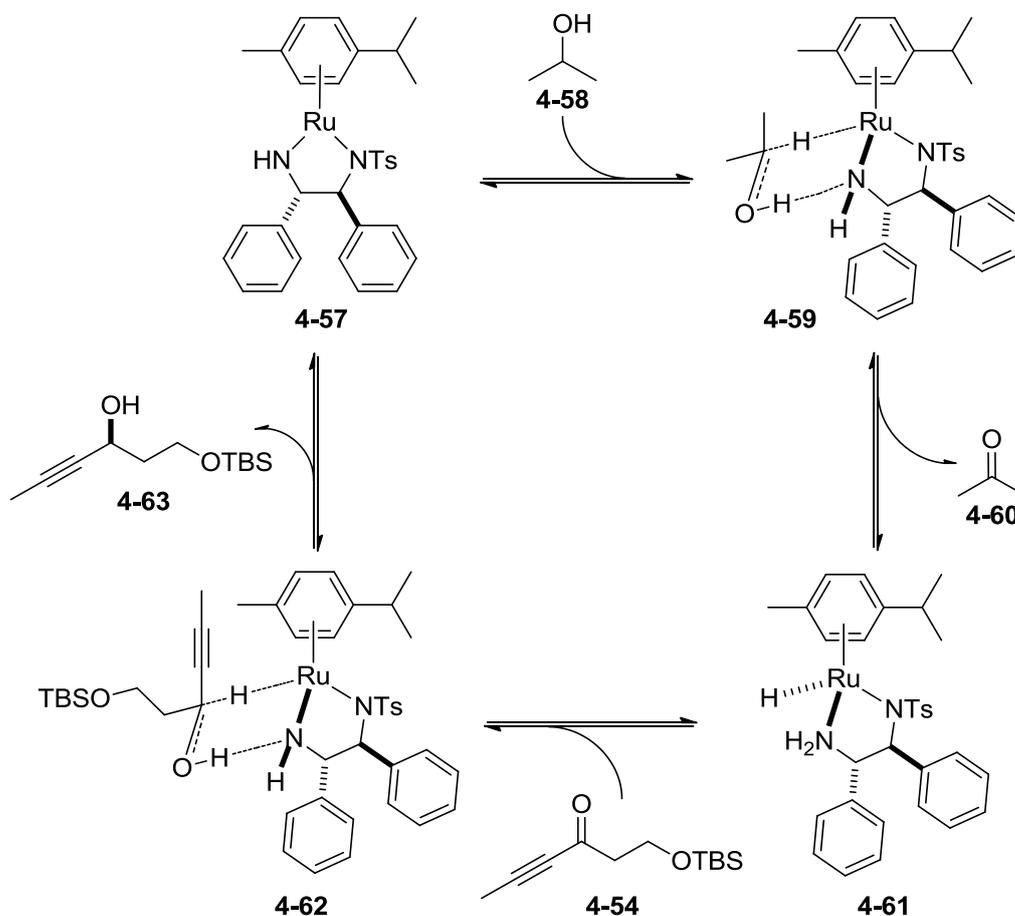
panol, als Wasserstoffdonoren anstelle von molekularem Wasserstoff als Wasserstoffquelle.^[105a] Auf diese Weise wurde nicht nur die Handhabung der Reaktion durch Vermeidung des hochentzündlichen Gases Wasserstoff deutlich sicherer, auch war dadurch der Einsatz aufwändiger Apparaturen wie Überdruckreaktoren überflüssig. Ein weiterer Vorteil ist zudem, dass der Wasserstoffdonor gleichzeitig als Lösungsmittel in der Reaktion eingesetzt werden kann.



Schema 4.11 Synthese des Noyori-Katalysators [(*p*-Cymol)Ru((*S,S*)-TsDPEN)] (**4-57**).

Als nachteilig sind bei der Noyori-Transferhydrierung die zugegebenermaßen recht hohen Kosten der Katalysatoren im Chemikalienhandel anzumerken. Allerdings lässt sich z. B. der Katalysator **4-57** durch eine einfache und schnelle, literaturbekannte Synthese aus (1*S*,2*S*)-*N*-*p*-Toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylenediamin (**4-55**) und dem Dichlor-(*p*-Cymol)ruthenium(II)-Dimer (**4-56**) in Gegenwart der Base Kaliumhydroxid deutlich wirtschaftlicher herstellen (Schema 4.11).^[136]

Um nun Keton **4-54** enantioselektiv mittels Noyori-Transferhydrierung zu reduzieren, wurde dieses in *iso*-Propanol (**4-58**) gelöst und der in einer geringen Menge Dichlormethan aufgenommene, violette Noyori-Katalysator **4-57** langsam hinzugesetzt. Schema 4.12 zeigt den für diese Reaktion vorgeschlagenen Katalysezyklus.^[137] Um die für die Hydrierung des Substrats verantwortliche Katalysatorform zu generieren, muss es zunächst zu einer Anlagerung des Wasserstoffdonors **4-58** an die eingesetzte Grundform des Katalysators **4-57** kommen, wodurch Intermediat **4-59** gebildet wird. Durch formalen Transfer eines Protons sowie eines Hydrids vom Alkohol auf das Katalysatorsystem entsteht neben Aceton (**4-60**) die aktive Katalysatorform **4-61**, die in einem weiteren Schritt wiederum ein Addukt mit dem zu hydrierenden Substrat **4-54** bildet (Intermediat **4-62**). Der Rücktransfer des Hydrids und des Protons vom Katalysator auf die Carbonylfunktionalität des Substrats erfolgt schließlich aufgrund der vergleichsweise starren Anordnung und des sterischen Einflusses des Ligandensystems stereospezifisch, wodurch Propargylalkohol **4-63** als bevorzugtes Enantiomer sowie die Katalysatorgrundform **4-57** erhalten wird.



Schema 4.12 Katalysezyklus der Noyori-Transferhydrierung zur Darstellung des Propargylalkohols **4-63**.

Tabelle 4.1 Untersuchung des Einflusses der Reaktionstemperatur auf die Noyori-Transferhydrierung von **4-54**.

	Reaktions- temperatur	Umsatz nach 2 Stunden*	Umsatz nach 12 Stunden*	Ausbeute von 4-63	ee von 4-63
1	RT	quantitativ	-	63%	85%
2	-20 °C	50%	quantitativ	79%	93%
3	-30 °C	10%	30%	nicht be- stimmt	nicht be- stimmt
4	-40 °C	10%	25%	nicht be- stimmt	nicht be- stimmt

*Angaben sind Circawerte, die per DC-Kontrolle abgeschätzt wurden

Mittels Dünnschichtchromatographie konnte für diese Reaktion bei Raumtemperatur bereits nach einer Stunde voller Umsatz beobachtet werden (Tabelle 4.1, Eintrag 1). Aus dem Rohproduktgemisch konnte der sekundäre Alkohol **4-63** jedoch nur mit einer Ausbeute von 63% isoliert werden. Unter Verwendung der chiralen GC-Säule „AKS50 6-*tert*-Butyl-2,3-di-*O*-ethyl- β -cyclodextrin“ wurde der Enantiomerenüberschuss auf 85% bestimmt (Abbildung 4.5). Als Racemat wurde hierbei der, durch unselektive Addition entstandene, Alkohol **4-53** für die Messung verwendet.

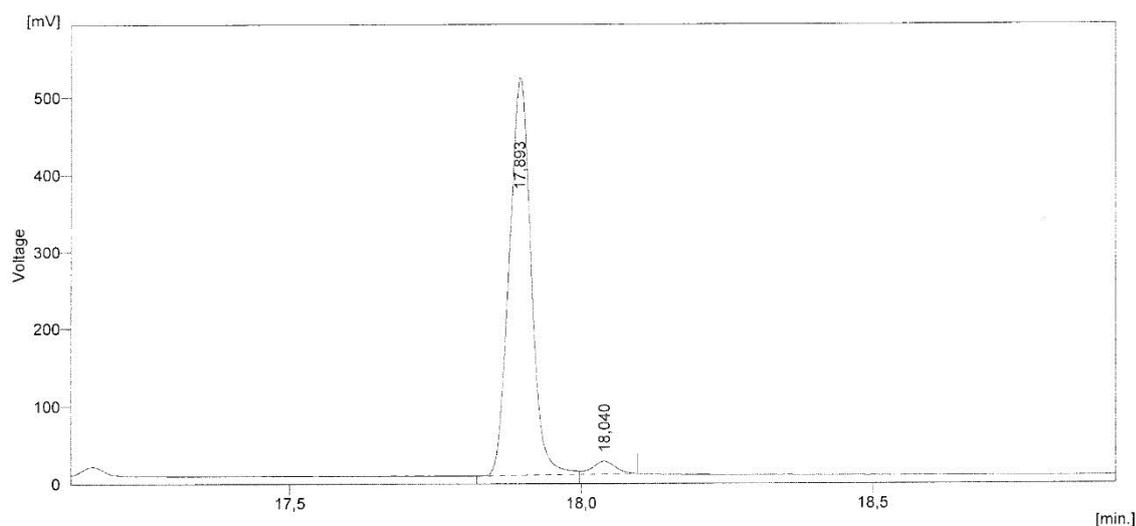
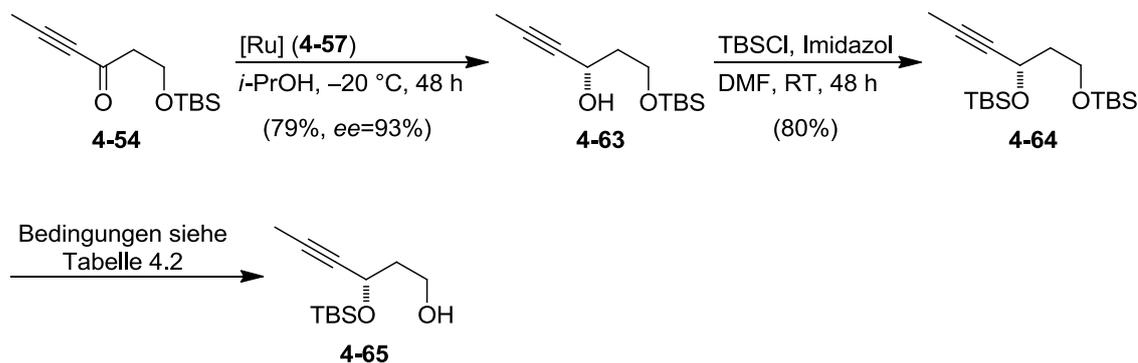


Abbildung 4.5 Chirale GC-Analyse der Verbindung **4-63** (Hauptisomer bei 17.89 min, Nebenisomer bei 18.04 min).

Da sowohl die Enantioselektivität als auch die Ausbeute lediglich befriedigend ausfielen und nicht den aus der Literatur entnommenen Erwartungen entsprachen,^[105c] wurde in der Folge der Einfluss der Reaktionstemperatur auf das Ergebnis der Noyori-Transferhydrierung untersucht. Dabei wurde sowohl die Zugabe des Katalysators als auch das anschließende Rühren des Reaktionsgemisches bei verschiedenen Temperaturen ausgeführt. Aus Tabelle 4.1 ist zu entnehmen, dass bei einer Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ die besten Ergebnisse mit einer Ausbeute von 79% und einem ee von 93% erzielt wurden (Eintrag 2; Schema 4-13). Im Vergleich zur Reaktion bei Raumtemperatur verlief die Hydrierung bei dieser Temperatur deutlich langsamer, sodass nach zwei Stunden nur etwa 50% des Eduktes umgesetzt waren. Um die vergleichsweise lange Reaktionsdauer zu kompensieren und vollständigen Umsatz zu erreichen, wurde die Reaktionsplanung auf ein Ansetzen der Reaktion am Abend und Rühren über Nacht angepasst. Eine weitere Verringerung der Reaktionstemperatur auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Eintrag 3) oder $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Eintrag 4) führten selbst nach 12 Stunden Reaktionszeit nur zu Umsätzen von 30% bzw. 25%, weshalb diese synthetisch nicht sinnvollen Varianten verworfen wurden.



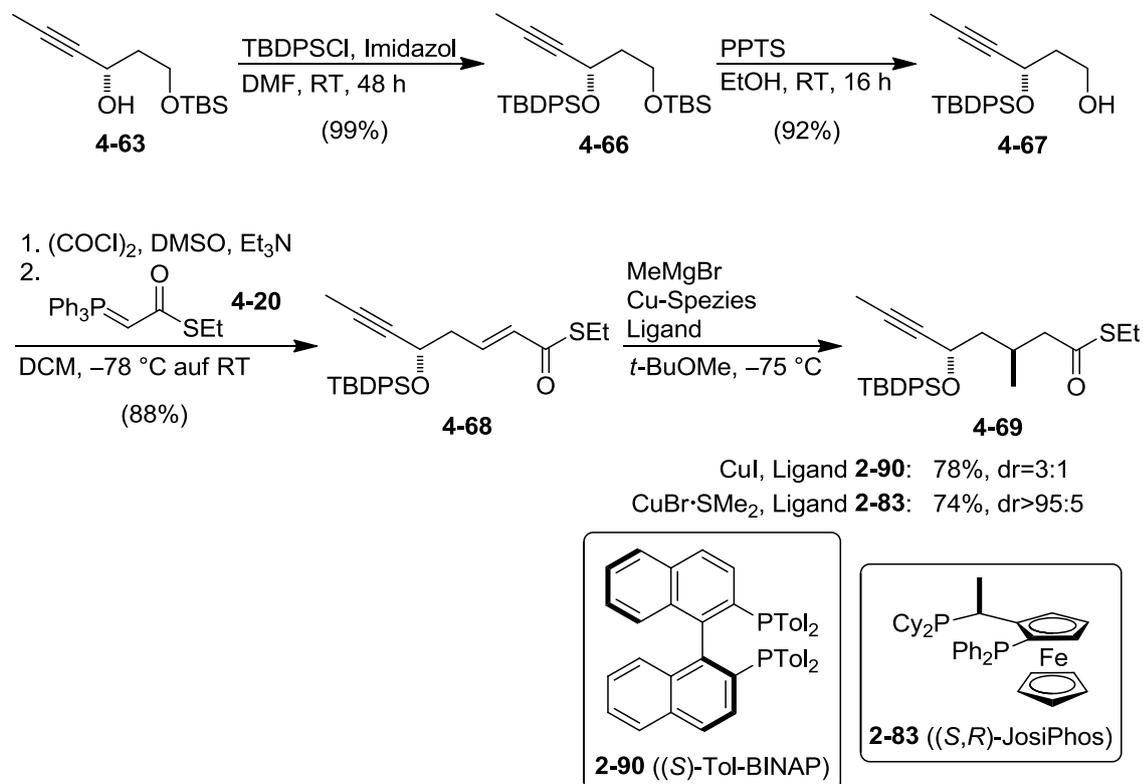
Schema 4.13 Stereoselektive Reduktion und Schützungs-Entschützungs-Kaskade.

In Vorbereitung für die anstehende Kettenverlängerung war es nun notwendig, die in Propargylalkohol **4-63** neu entstandene Hydroxylfunktion zu schützen und im Anschluss die bereits vorhandene TBS-Schutzgruppe selektiv zu entfernen (Schema 4-13). In der Literatur sind zahlreiche Methoden beschrieben, wie primäre, silylierte Alkoholfunktionalitäten in Anwesenheit sekundärer, ebenfalls silylierter Hydroxylgruppen selektiv entschützt werden können.^[138] Hierbei waren auch Beispiele zu finden, bei denen beide Alkohole mit einer TBS-Gruppe versehen waren. Aus diesem Grund wurde zunächst Verbindung **4-63** mit TBS-Cl unter Verwendung von Imidazol als Base geschützt. Das in 80% Ausbeute erhaltene Produkt **4-64** sollte dann in der Folge zu **4-65** entschützt werden. Es wurden insgesamt fünf, für eine derartige Umsetzung typische, aber hinsichtlich der Bedingungen grundverschiedene Reaktionssysteme getestet (Tabelle 4.2), wobei nur PPTS in Ethanol überhaupt zu einer Bildung von **4-65** im messbaren Bereich führte (Eintrag 5).

Tabelle 4.2 Versuche zur selektiven Abspaltung der TBS-Schutzgruppe am primären Alkohol von **4-64**.

	Reagenzien und Bedingungen	Ergebnis
1	ZnBr ₂ , DCM, RT, 4 h ^[138a]	Zersetzung, kein Produkt
2	NBS, DMSO/H ₂ O, RT, 12 h ^[138b]	Zersetzung, kein Produkt
3	[Bu ₄ N] ⁺ [HSO ₄] ⁻ , <i>p</i> -Toluolsulfonsäure, MeOH, RT, 1 h ^[138c]	Zersetzung, Spuren an Produkt
4	saures CHCl ₃ , RT, 4 h ^[138d]	Zersetzung, Spuren an Produkt
5	PPTS, EtOH, RT, 48 h ^[138e]	40% Ausbeute an Produkt

Das grundsätzliche Scheitern dieser Varianten ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass es sich im vorliegenden Fall bei Alkin **4-64** nicht um eine sekundäre, sondern um eine propargylische Hydroxylgruppe handelt, deren Reaktivität anders zu beurteilen ist.



Schema 4.14 Vorbereitung und Durchführung der Feringa-Minnaard-Reaktion zur Einführung des zweiten Stereozentrums.

Aus diesem Grund wurde stattdessen auf eine orthogonale Schützung der beiden Hydroxylfunktionen im Molekül **4-63** zurückgegriffen. Hierfür wurde die freie Hydroxylgruppe mit TBDPS-Cl in Gegenwart von Imidazol in nahezu quantitativer Ausbeute zu **4-66** umgesetzt (Schema 4.14). Die sich anschließende Entschützung der primären Alkoholfunktion zu Verbindung **4-67** konnte dann problemlos mit PPTS in einer Ausbeute von 92% realisiert werden.

Für die darauf folgende Kettenverlängerung bot sich eine Swern-Wittig-Reaktion an, wobei hierfür das gleiche Wittig-Reagenz **4-20** verwendet werden konnte, das bereits zuvor bei der Synthese des Hauptfragments 1 hergestellt und erfolgreich in einer Wittig-Reaktion eingesetzt wurde (Schemata 4-3 und 4-4). Und auch für die Swern-Oxidation wurden Reaktionsbedingungen gewählt, die schon im Rahmen dieser Arbeit zur Darstellung der Aldehyde **4-51** und **4-54** angewandt wurden (Schema 4.10). Nach stufenweiser Zugabe der für die Swern-Oxidation notwendigen Reagenzien und des primären Alkohols **4-67** bei -78 °C wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht und

für eine Stunde gerührt. Die Vollständigkeit der Oxidation wurde mittels Dünnschichtchromatographie überprüft, ehe ohne jegliche Zwischenaufarbeitung das in Dichlormethan gelöste Wittig-Reagenz **4-20** hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Reaktionslösung verfärbte sich hierbei von hellgelb zu orangerot. In der sich anschließenden Aufarbeitung konnte trotz gewissenhafter Sorgfalt das im Überschuss eingesetzte und somit teilweise nicht abreagierte Wittig-Reagenz nur unvollständig vom Rohprodukt abgetrennt werden. Im Aufreinigungsschritt mittels Säulenchromatographie ergab sich dadurch das Problem, dass die Rückstände des Wittig-Reagenzes bei Kontakt mit dem vergleichsweise unpolaren Laufmittel eine feste Kruste bildeten und somit ein standardmäßiges Auftragen des Rohproduktgemisches in Lösung nicht praktikabel war. Daher wurde das Rohprodukt mit Hilfe der sogenannten Slurry-Methode auf die Säule aufgebracht. Hierbei wird das Rohprodukt in einem Rundkolben in wenig polarem Lösungsmittel gelöst, anschließend Kieselgel hinzugefügt und unter reduziertem Druck bis zur Trockene eingeeengt. Das so entstandene, rieselnde Gemisch aus Rohprodukt und Kieselgel lässt sich nun problemlos auf die Oberfläche der vorbereiteten Säule aufbringen. Auf diese Weise konnte Produkt **4-68** in einer Ausbeute von 88% isoliert werden.

4.3.3 Feringa-Minnaard-Reaktion

Das zweite und letzte Stereozentrum des Hauptfragments **2** (**4-2**) bzw. des Unterfragments **2a** (**4-3**) sollte in β -Position des Thioesters in Form einer Methylgruppe eingeführt werden. Hierfür bot sich die bereits bei der Synthese des Hauptfragments **1** bewährte Feringa-Minnaard-Reaktion an. Unter analogen Reaktionsbedingungen (Methylmagnesiumbromid, Kupfer(I)-iodid und (*S*)-Tol-BINAP (**2-90**) als chiraler Ligand) wie zur stereoselektiven Einführung der Methylgruppe in Thioester **4-22** (Schema 4.4) sollte nun **4-68** zu **4-69** umgesetzt werden (Schema 4-14).

Nach Aufarbeitung der Reaktion musste anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums jedoch festgestellt werden, dass es zur Bildung zweier Diastereomere von **4-69** im Verhältnis von 3:1 gekommen war (Abbildung 4.6). Dieses Ergebnis war für das sich bisher als hoch stereospezifisch zeigende Katalysatorsystem aus Kupfer(I)-iodid und (*S*)-Tol-BINAP (**2-90**) unerwartet. Wie allerdings bei der Umsetzung von **4-22** nach **4-23** bereits demonstriert werden konnte, ist eine derartigen Alkylierung von α,β -ungesättigten Thioestern ebenfalls mit der Kombination aus Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid und (*S,R*)-JosiPhos (**2-83**) durchführbar. Dieses katalytische System gilt allgemein als weniger reaktiv,^[78b] weshalb

sich aufgrund der damit verbundenen Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit bessere Selektivitäten bei der Bildung von **4-69** erhofft wurden.

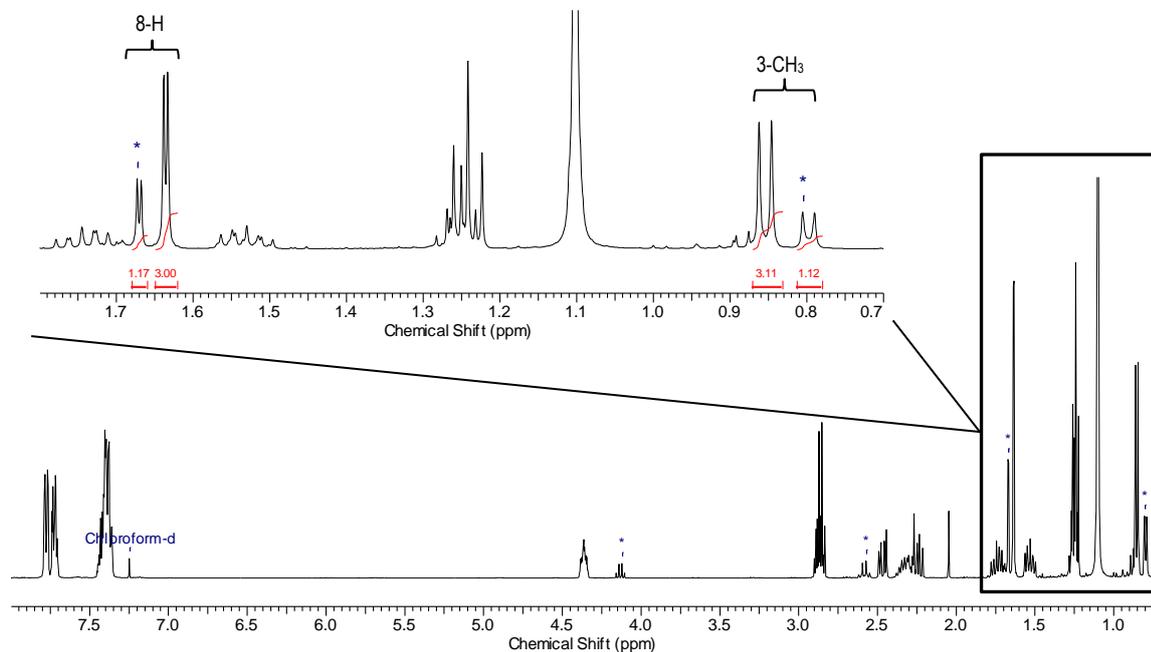
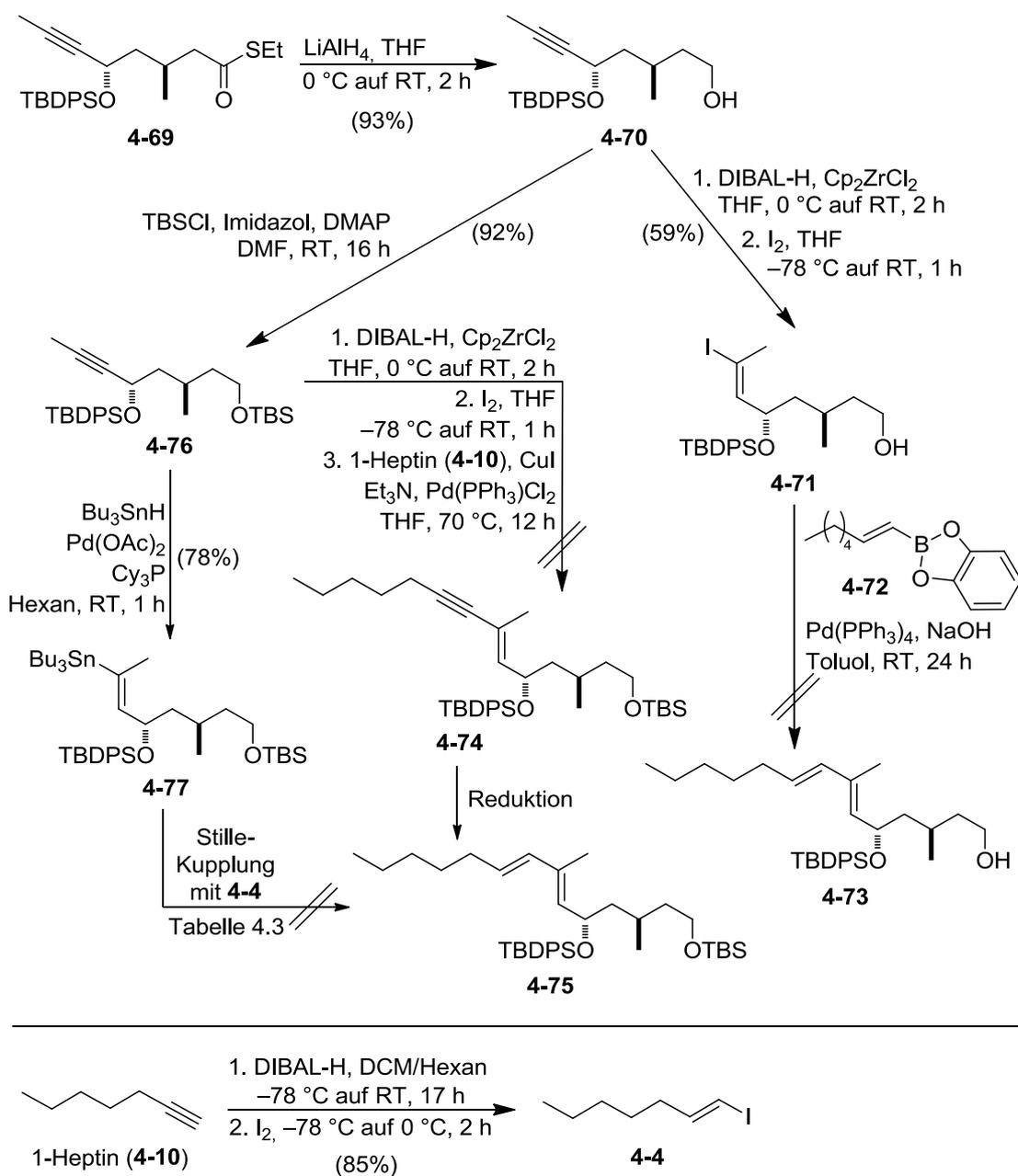


Abbildung 4.6 Mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmtes Diastereomerenverhältnis (3:1) des Feringa-Minnaard-Produktes **4-69** bei Verwendung des BINAP-Liganden **2-90**.

Im Rahmen von Optimierungsversuchen konnte herausgefunden werden, dass neben dem katalytischen System auch die Art der Reaktionsführung einen merklichen Einfluss auf die Selektivität der Addition aufwies. So musste unbedingt darauf geachtet werden, dass das zu alkylierende Edukt **4-68** langsam über einen Zeitraum von nicht weniger als zwei Stunden zu der Reaktionslösung mit dem vorgelegten Katalysator hinzuge tropft und die Reaktionstemperatur über den gesamten Zeitraum bei $-75\text{ }^\circ\text{C}$ gehalten wurde. Auf diese Weise konnte der gewünschte Thioester **4-69** unter Verwendung von Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid und (*S,R*)-JosiPhos (**2-83**) als einzig detektierbares Diastereomer (sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum) mit einer Ausbeute von 74% isoliert werden.

Die Reduktion der Thioesterfunktionalität in **4-69** zum entsprechenden primären Alkohol **4-70** erfolgte unter Standardreaktionsbedingungen mit Lithiumaluminiumhydrid in 93% Ausbeute (Schema 4.15). Ausgehend von **4-70** wurden zwei Strategien zur Kupplung der Heptenyl-Seitenkette (Unterfragment 2b) verfolgt. In einer ersten Variante sollte die Alkineinheit in **4-70** in das Vinylidiod **4-71** mittels Kombination aus Hydrozirconierung mit Hilfe vom Schwartz Reagenz (DIBAL-H und Cp_2ZrCl_2 in Tetrahydrofuran) und Iodierung

überführt werden.^[139] Zur Überprüfung, ob es sich bei dem in nur mäßiger Ausbeute (59%) erhaltenen Produkt **4-71** um die gewünschte *E*-Konfiguration handelte, wurde ein H,H-NOESY-Spektrum aufgenommen. Wie aus der Abbildung 4.7 ersichtlich, war hierbei eine Kopplung zwischen den Wasserstoffatomen der endständigen Methylgruppe (C8-Position) und dem Wasserstoffatom am Stereozentrum der C5-Position detektierbar (Abbildung 4.7 links), wohingegen keine Kopplung mit dem Wasserstoffatom der Doppelbindung (C6) bestand (rechts). Letzteres wäre der Fall, wenn das Alken in *Z*-konfigurierter Weise vorgelegen hätte. Somit konnte die gewünschte *E*-Konfiguration der Doppelbindung bewiesen werden.



Schema 4.15 Versuche zur Kupplung der beiden Unterfragmente 2a und 2b.

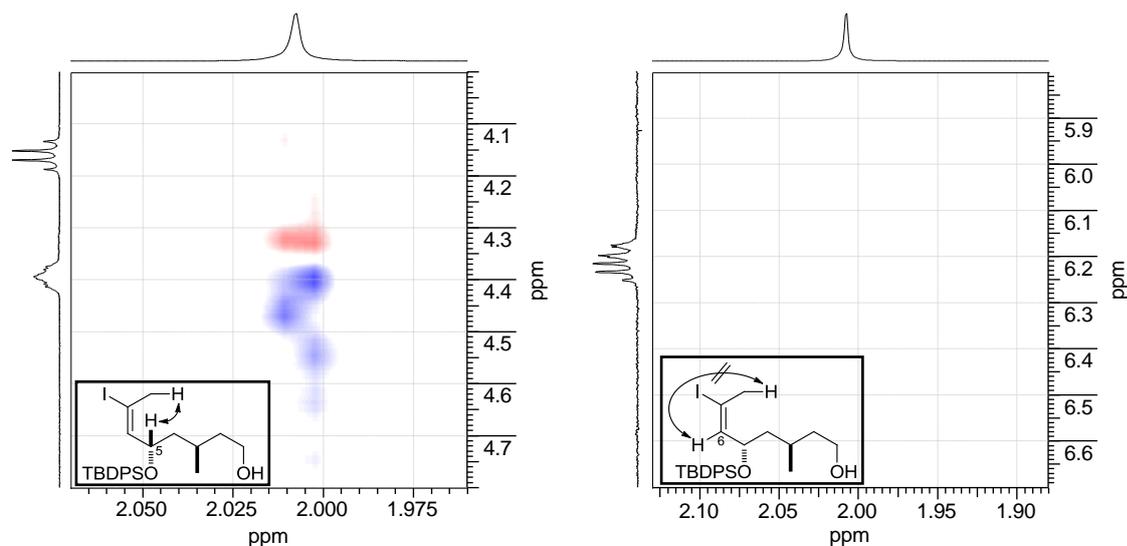


Abbildung 4.7 Auszüge aus dem NOESY-Spektrum des Vinyliodids **4-71**.

4.3.4 Kupplungsreaktionen

Mit dem erfolgreichen Zugang zum gewünschten Vinyliodid **4-71** in der korrekten Konfiguration sollte nun die noch verbleibende Seitenkette unter Bildung der konjugierten *E,E*-Doppelbindungen via Palladium-katalysierter Kreuzkupplung nach Suzuki eingeführt werden (Schema 4.15).^[140] Hierfür wurde zunächst der entsprechende Boronsäureester **4-72** aus 1-Heptin, Catecholboran und Dicyclohexylboran gemäß Literaturvorschrift hergestellt.^[129a] Die so erhaltene Lösung des Boronsäureesters **4-72** in Toluol wurde anschließend zum Reaktionsgemisch aus dem Vinyliodid **4-71** und Pd(PPh₃)₄ in Toluol hinzugegeben und mit 2 M wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt. Nach anschließendem Rühren bei Raumtemperatur über mehrere Stunden konnten nur Spuren an Produkt **4-73** isoliert werden. Auch das Erhitzen des Gemisches zum Rückfluss führte zu keiner Erhöhung der Ausbeute. Allerdings war hierbei bereits während des Hochheizens ein Ausfallen von kolloidalem Palladium feststellbar.

Als Alternativweg wurde die Möglichkeit überprüft, den fehlenden Teil der Seitenkette als 1-Heptin (**4-10**) über eine Sonogashira-Kupplung^[141] in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid, Triethylamin und eines Pd(II)-Salzes einzuführen,^[142] deren Alkinprodukt **4-74** in einem weiteren Schritt selektiv zu *E*-Alken **4-75** zu reduzieren wäre.^[143] Aber bereits das gewünschte Sonogashira-Kupplungsprodukt war im Rahmen der Aufreinigung des komplexen Rohproduktgemisches nicht identifizierbar.

Da die Lebensdauer von Vinyljodiden im Allgemeinen als vergleichsweise kurz anzunehmen ist, wurde **4-71** immer wieder eigens für die Kupplungsversuche neu aus der Vorstufe **4-70** synthetisiert. Jedoch schlug die zuvor etablierte und bis dato dreimal problemlos funktionierende Synthese von **4-71** ab einem gewissen Zeitpunkt unerwartet fehl. Mögliche Fehlerquellen im Zusammenhang mit den verwendeten Reagenzien sowie den absolutierten Lösungsmitteln wurden aufwendig überprüft. Jedoch konnte die Umsetzung zu **4-71** nicht wieder in Gang gebracht werden, sodass weitere Kupplungsversuche basierend auf diesem Vinyljodid in der Folge nicht mehr möglich waren.

Um nun Alkinol **4-70** weiterhin nutzen zu können, sollte zur Einführung der Seitenkette eine alternative Reaktionssequenz mit einer Stille-Kupplung^[144] als Schlüsselschritt entwickelt werden. Hierzu musste zunächst die freie primäre Hydroxylgruppe mit einer TBS-Schutzgruppe versehen werden. Das dabei in einer Ausbeute von 92% erhaltene Alkin **4-76** wurde dann in Gegenwart von Tributylzinnhydrid, Palladium(II)-acetat und Tricyclohexylphosphin umgesetzt.^[93,145] Nach Abtrennung des überschüssigen Tributylzinnhydrids mittels Filtration des Rohproduktgemisches durch Kieselgel, das zuvor mit Triethylamin zu konditionieren ist, wurde das Stannan **4-77** in 78% isoliert und direkt in der Stille-Kupplung eingesetzt. Als Kupplungspartner wurde das Seitenkettenfragment in Form des Vinyljodids **4-4** vorgelegt, das in einer zweistufigen, literaturbekannten Synthesesequenz aus 1-Heptin (**4-10**) in 85% Ausbeute zugänglich ist (Schema 4.15).^[38]

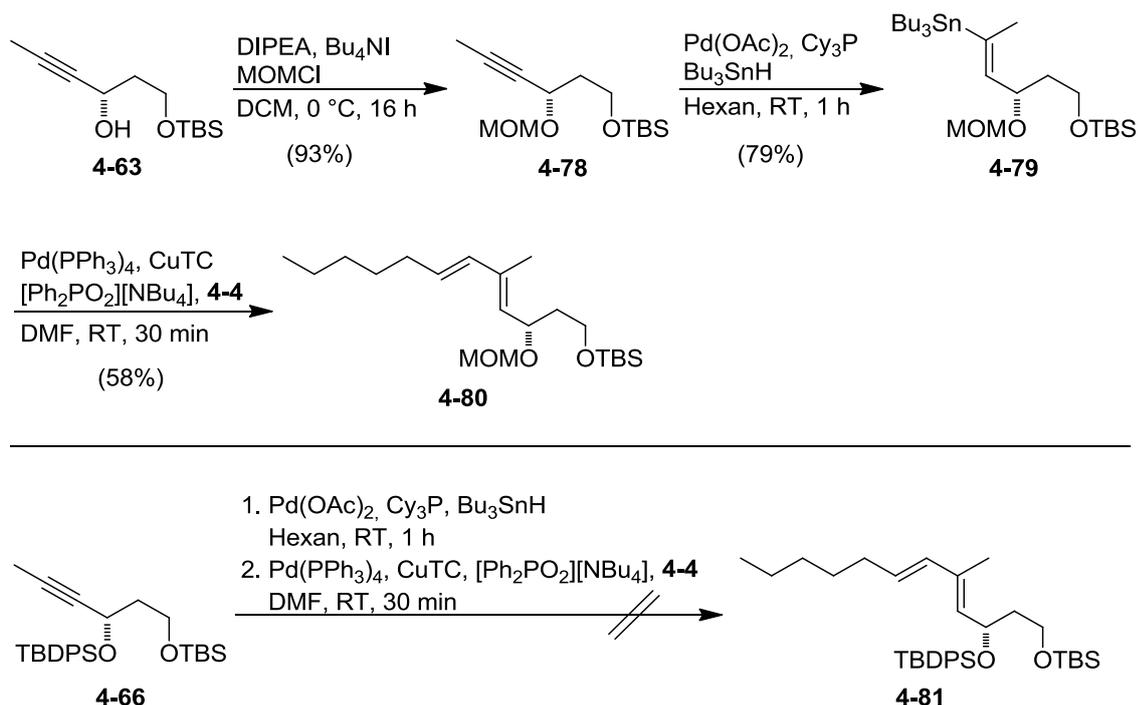
Tabelle 4.3 Reagenzien und Reaktionsbedingungen zur Stille-Kupplung von **4-77** mit **4-4**.

	Reagenzien und Bedingungen	Ergebnis
1	CuTC, [Ph ₂ PO ₂][NBu ₄], Pd(PPh ₃) ₄ DMF, RT, 4 h ^[146]	Zersetzung
2	Pd ₂ (dba) ₃ , AsPh ₃ , LiCl, N-Methylpyrrolidinon, RT, 16 h ^[35]	Zersetzung

Für die Stille-Kupplung wurden zwei deutlich verschiedene Sätze an Reagenzien bzw. Reaktionsbedingungen aus der Literatur ausgewählt (Tabelle 4.3).^[35,146] Jedoch konnte in beiden Fällen jeweils nur eine Zersetzung der Edukte und keine Bildung des gewünschten Produktes **4-75** beobachtet werden.

Aufgrund des Scheiterns von mittlerweile nun drei unterschiedlichen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen stand auch die Frage im Raum, ob die sterisch sehr anspruchs-

volle TBDPS-Schutzgruppe am sekundären Alkohol der Substrate eventuell einen negativen Einfluss auf die Kupplungsreaktionen haben könnte. Der TBDPS-Ether erschien im Verhältnis zum restlichen Molekül unverhältnismäßig groß und war zudem in der Nähe des Kupplungszentrums platziert. Ferner wäre auch eine Faltung des Moleküls zugunsten von π - π -Wechselwirkungen zwischen den Phenylresten der Schutzgruppe und der Doppelbindung des jeweiligen Moleküls denkbar, die eine derartige Kupplung erheblich behindern oder gar unmöglich machen würden.

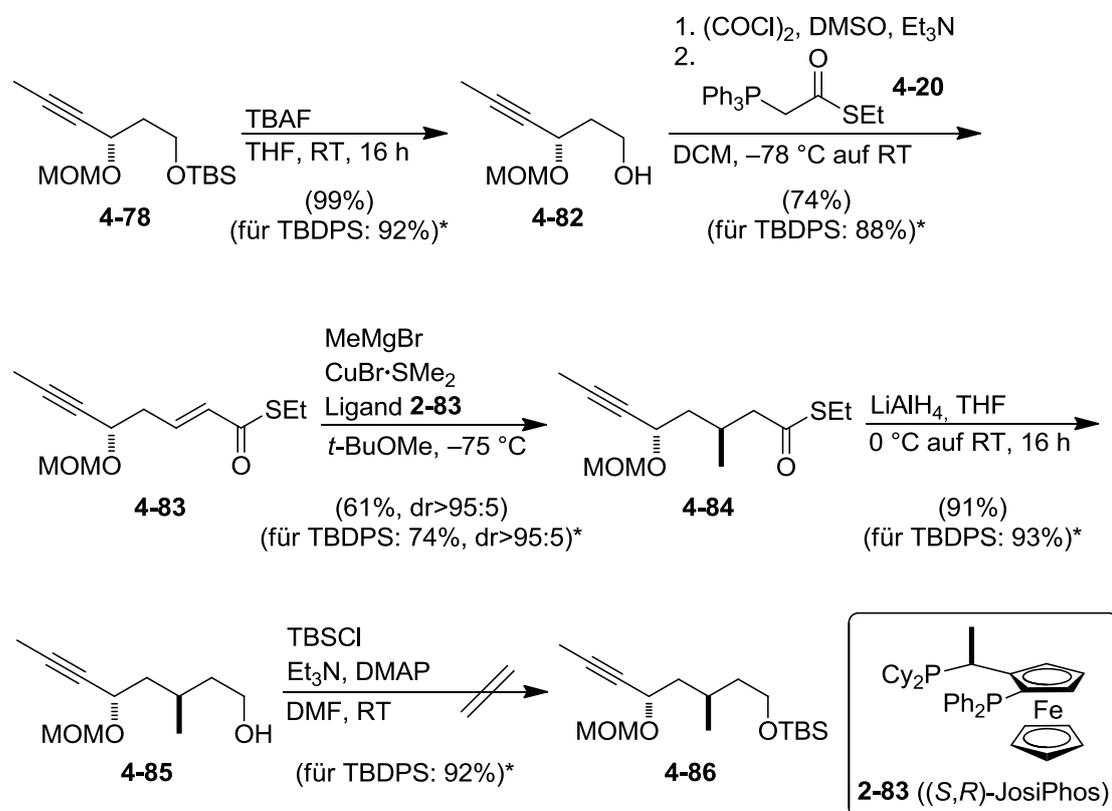


Schema 4.16 Kupplungsversuche an den Testmolekülen **4-63** und **4-66**.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde das Produkt der Noyori-Transferhydrierung (**4-63**) zunächst mit der im Vergleich sehr viel kleineren MOM-Schutzgruppe versehen und das entstandene doppelt-geschützte Alkin **4-78** unter den bereits etablierten Reaktionsbedingungen in das Vinylstannan **4-79** überführt (Schema 4.16; 73% Ausbeute über zwei Stufen). Weitere Regio- oder Stereoisomere von **4-79** wurden nicht isoliert. Auch für die sich anschließende Stille-Kupplung von **4-79** mit **4-4** wurden die zuvor verwendeten Bedingungen aus Tabelle 4.3 Eintrag 1 gewählt, um eine direkte Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Ohne jegliche Optimierungen konnte auf diese Weise das Kupplungsprodukt **4-80** nach 30 Minuten Reaktionszeit in 58% Ausbeute erhalten werden.

Um nun auszuschließen, dass der Erfolg der Stille-Kupplung durch eine im Vergleich zu Stannan **4-77** vorgenommene strukturelle Vereinfachung im Modellsystem **4-79** zustande kam, bzw. somit zu bestätigen, dass die Wahl der Schutzgruppe essentiell für

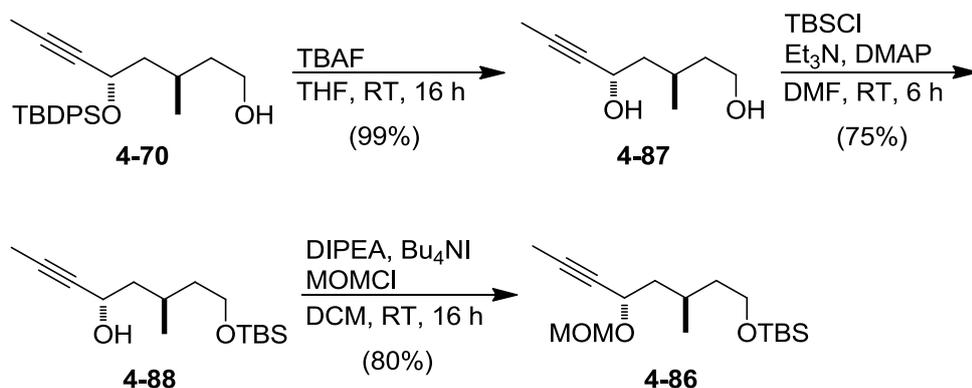
das Ergebnis ist, wurden zwei weitere Testsequenzen durchgeführt: Zum einen wurde unter identischen Reaktionsbedingungen die Stille-Kupplung des TBDPS-geschützten Modellsystems **4-66** mit **4-4** vollzogen (Schema 4.16), wobei erwartungsgemäß keine Bildung des Kupplungsproduktes **4-81** zu beobachten war. Zum zweiten wurde zudem am Realsystem **4-76** ein Austausch der TBDPS-Schutzgruppe durch eine MOM-Schutzgruppe vorgenommen, das entstandene Produkt hydrostannyliert und zuletzt erfolgreich mit Vinyljodid **4-4** unter Stille-Bedingungen gekuppelt. Da dieser Weg, wie sich später herausstellte, der alleinig zielführende war, soll an dieser Stelle auf eine Detailbeschreibung der Sequenz verzichtet und auf die nachfolgenden Ausführungen und die Schemata 4.18 und 4.19 verwiesen werden.



Schema 4.17 Vergleich der Sequenz bei unterschiedlicher Wahl der Schutzgruppen (Anmerkung: Die mit einem * gekennzeichneten Ausbeuten gelten für die analogen Verbindungen mit einer TBDPS- anstelle einer MOM-Schutzgruppe).

Aufgrund dieser Erkenntnisse war es nun notwendig geworden, eine ausreichende Menge des MOM-geschützten Analogons von **4-76** herzustellen. Konsequenterweise sollte der strategische Wechsel der Schutzgruppen nicht erst auf der Stufe von **4-76**, sondern zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in der Totalsynthese erfolgen. Geeignet hierfür erschien das doppelt-geschützte Alkindiol **4-78** als Ausgangsverbindung, das

analog der für die TBDPS-Variante etablierten Reaktionssequenz umgesetzt werden sollte (für TBDPS-Variante, siehe Schemata 4.14 und 4.15). Hierfür wurde zunächst die primäre Hydroxylgruppe von **4-78** mittels TBAF in nahezu quantitativer Ausbeute entschützt (Schema 4.17). Aber bereits die sich anschließende Swern-Wittig-Reaktion von **4-82** bereitete enorme Schwierigkeiten, da das gewünschte Produkt **4-83** nur schwer von den weiteren Nebenprodukten abzutrennen war, wodurch unter anderem auch die deutlichen Einbußen von 14% in der Ausbeute im Vergleich zur TBDPS-geschützten Verbindung erklärbar waren. Auch bei der darauffolgenden Feringa-Minnaard-Reaktion von **4-83** nach **4-84** war ein Ausbeuterückgang um 13% auf 61% bei unverändert hoher Stereoselektivität zu beobachten. Überraschenderweise scheiterte die Reaktionssequenz jedoch dann an der letzten Stufe, in der der durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in 91% Ausbeute generierte Alkohol **4-85** mit einer TBS-Schutzgruppe unter Standardreaktionsbedingungen versehen werden sollte.^[147] Hierbei konnte das gewünschte, doppelt-geschützte Produkt **4-86** nicht aufgereinigt werden, da es während der Säulenchromatographie zu Zersetzungsprozessen kam. Auch eine vorausgehende Desaktivierung des Kieselgels mit Triethylamin brachte keine Verbesserung. Versuche, das Rohproduktgemisch von **4-86** direkt in der Hydrostannylierung und der anschließenden Stille-Kupplung einzusetzen, waren ebenfalls nicht erfolgreich, da die Komplexität des neu erhaltenen Produktgemisches die säulenchromatographische Trennleistung deutlich überstieg.



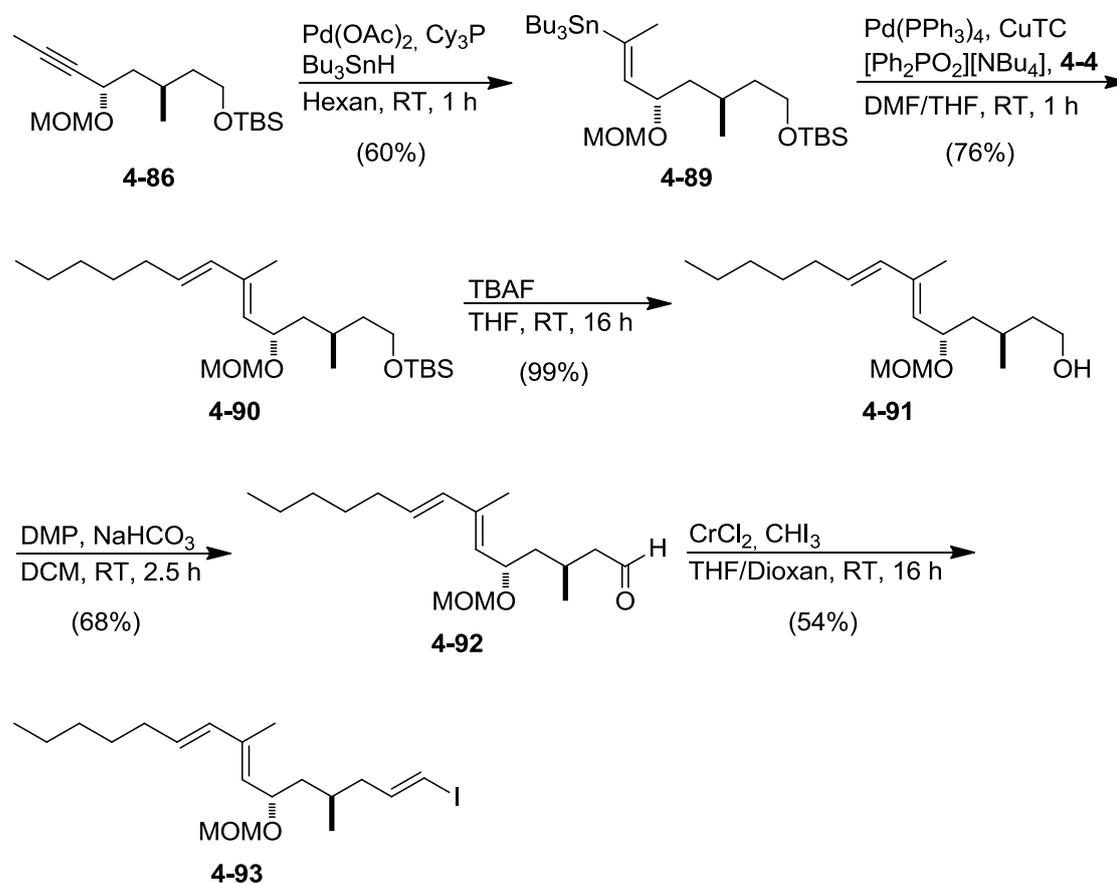
Schema 4.18 Umschützung von **4-70** zu **4-86**.

Aufgrund des Scheiterns der in Schema 4.17 dargestellten Reaktionsfolge sollte der bereits im Rahmen der Testsequenzen zur Überprüfung der Schutzgruppenabhängigkeit der Stille-Kupplung angewandte, direkte Austausch der im Molekül vorhandenen TBDPS-Schutzgruppe optimiert werden. Dabei zeigte sich das monogeschützte Alkin-diol **4-70** (TBDPS-Analogon von **4-85**) besser geeignet als **4-76** selbst. Daher wurde **4-70** zunächst mit TBAF zu **4-87** in nahezu quantitativer Ausbeute vollständig entschützt

(Schema 4.18).^[148] Gemäß den bereits bekannten Reaktivitätsunterschieden der beiden Alkoholfunktionalität konnte in einem zweiten Schritt die endständige TBS-Schutzgruppe unter Standardreaktionsbedingungen eingeführt werden (Verbindung **4-88**, 75% Ausbeute).^[147] Die bereits im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich angewandten Reaktionsbedingungen aus MOM-Cl, Tetrabutylammoniumiodid und Hünig-Base lieferten abschließend das gewünschte MOM-geschützte Produkt **4-86** in 80% Ausbeute. Durch den hier notwendig gewordenen Schutzgruppenwechsel verlängerte sich die Synthesesequenz zwar um zwei Stufen, jedoch konnte auf diese Weise ein erfolgsversprechender Vorläufer für die Kupplung der beiden Unterfragmente 2a und 2b erhalten werden, ohne die bereits ausgearbeitete Reaktionssequenz grundlegend zu überarbeiten.

4.3.5 Fertigstellung der Sequenz

Die sich anschließende Hydrostannylierung von **4-86** konnte unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie für die Umsetzung des TBDPS-Analogons **4-76** zu **4-77** durchgeführt werden (Schema 4.19). Jedoch lieferte die Aufreinigung des Rohproduktgemisches Stannan **4-89** in etwas geringerer Ausbeute (60% im Vergleich zu 78% für **4-77**).



Schema 4.19 Fertigstellung des Hauptfragments 2 (**4-93**).

Die sich bisher bei der TBDPS-Variante als kritische Schlüsselreaktion zur Bindungsknüpfung der beiden Unterfragmente herausgestellte Stille-Kreuzkupplung sollte nun auf das MOM-geschützte Derivat **4-89** übertragen werden. Dabei fiel die Wahl erneut auf die in der Literatur als vielseitig anwendbar beschriebene Methode,^[146] die sich dadurch auszeichnet, dass das Additiv $[\text{Ph}_2\text{PO}_2][\text{NBu}_4]$ als Zinnabfangreagenz sowie CuTC als Co-Katalysator eingesetzt werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen verlief die Kupplung von Stannan **4-89** mit Vinyljodid **4-4** dieses Mal erfolgreich, wobei das gewünschte Kupplungsprodukt **4-90** in 76% Ausbeute isoliert wurde. Das von Fürstner *et al.* gewählte Lösungsmittel DMF erwies sich als nicht uneingeschränkt geeignet, da keine vollständige Löslichkeit des Stannans **4-89** erreicht werden konnte, sodass eine Mischung aus DMF und THF als Lösungsvermittler im Verhältnis 2:1 eingesetzt wurde.

Um nun das Hauptfragment 2 zu vervollständigen, musste das Grundgerüst von Verbindung **4-90** noch um ein zusätzliches Kohlenstoffatom erweitert sowie für die abschließende Kupplung der beiden Hauptfragmente vorbereitet werden. Hierfür wurde zunächst die TBS-Schutzgruppe mit TBAF bei Raumtemperatur über Nacht abgespalten, wodurch Alkohol **4-91** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Eine ebenfalls getestete oxidative Entschützung der primären Hydroxylfunktion mit DDQ verlief hingegen erfolglos. Das erhaltene Produkt **4-91** erwies sich als äußerst säureempfindlich und führte bereits unter leicht sauren Bedingungen eine Art Autopolymerisation aus. Die säulenchromatographische Aufreinigung musste daher durch Zusatz von Triethylamin unter leicht basischen Bedingungen erfolgen und selbst das für NMR-spektroskopische Untersuchungen standardmäßig verwendete, deuterierte Chloroform musste durch Benzol- d_6 als Lösungsmittel ersetzt werden, um die Polymerisationsvorgänge zu unterbinden.

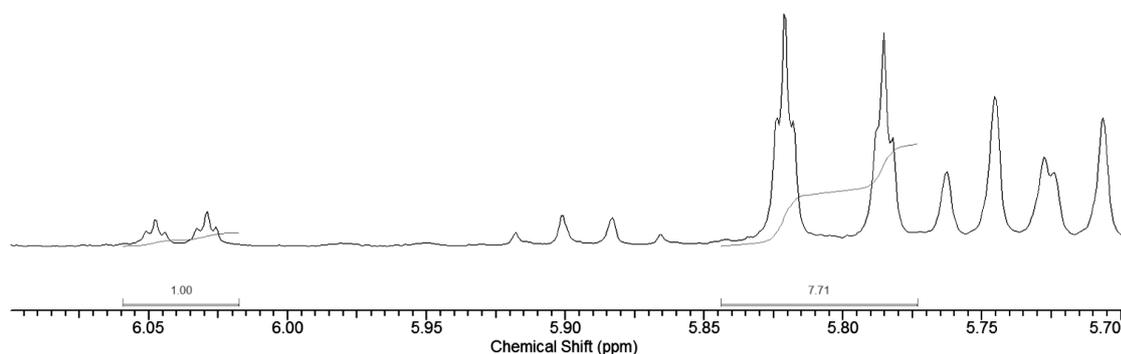


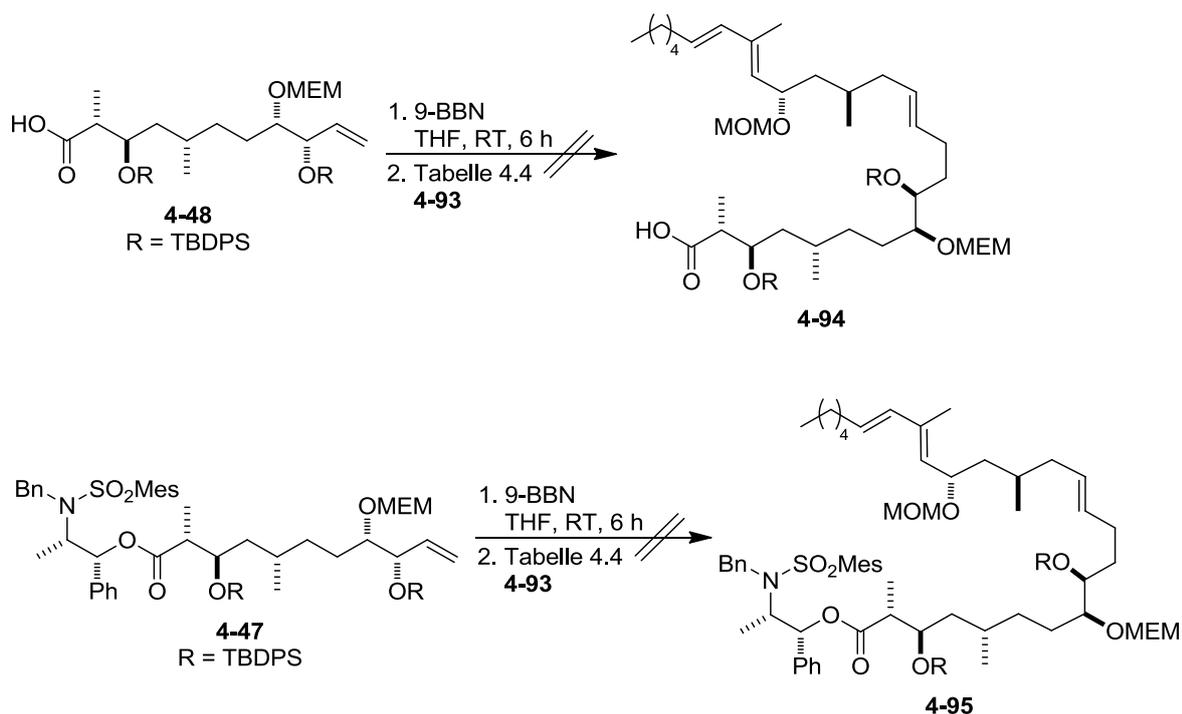
Abbildung 4.8 Mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmtes Diastereomerenverhältnis ($E/Z = 7.7:1$) des Takai-Olefinierungsproduktes **4-93**.

Der somit frei vorliegende primäre Alkohol **4-91** wurde schließlich mit DMP oxidiert und der in 68% Ausbeute erhaltene Aldehyd **4-92** mittels Takai-Olefinierung mit Iodoform in Gegenwart von Chrom(II)-chlorid in das um ein Kohlenstoffatom verlängerte Vinylidid **4-93** überführt.^[149] Anhand kleinerer Optimierungsversuche war zu beobachten, dass die Takai-Olefinierung in einem Lösungsmittelgemisch aus Dioxan und Tetrahydrofuran (Verhältnis 6:1) zu deutlich besseren Ausbeuten (bis zu 54%) und einem besseren *E/Z*-Verhältnis (bis zu 7.7:1; siehe Abbildung 4.8) führte als mit reinem Tetrahydrofuran (36% Ausbeute, *E/Z* = 2.5:1). Sowohl Aldehyd **4-92** als auch das Hauptfragment 2 (**4-93**) wurden vorsichtshalber ebenfalls unter basischen Bedingungen säulenchromatographisch aufgereinigt und die NMR-Spektren als Lösung in C₆D₆ aufgenommen.

4.4 Kupplung der beiden Hauptfragmente

4.4.1 Suzuki-Kupplung der Fragmente

Zur Vervollständigung der Totalsynthese des Naturstoffes Tulearin A (**2-1**) waren fortan nur noch wenige Schritte notwendig: Kupplung der beiden Hauptfragmente **4-48** und **4-93**, Schließung des Makrolactonrings, selektiver Austausch der MEM-Schutzgruppe durch ein Carbamat in C8-Position sowie gemeinsame Entschützung der Hydroxylgruppen in C3- und C9-Position.



Schema 4.20 Kupplungsversuche der beiden Hauptfragmente.

Tabelle 4.4 Reaktionsbedingungen zu den Kupplungsversuchen der beiden Hauptfragmente.

	Reagenzien und Bedingungen	Ergebnis
1	Pd(PPh ₃) ₄ , NaOH, Toluol, RT ^[129a]	keine Produktbildung
2	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ , DMF, RT ^[150]	keine Produktbildung
3	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₂ CO ₃ , DMF/H ₂ O, RT auf 80 °C ^[151]	keine Produktbildung
4	PdCl ₂ (dppf), Ph ₃ As, Cs ₂ CO ₃ , DMF/H ₂ O, RT auf 80 °C ^[152]	keine Produktbildung

Die angesprochene Kupplung der beiden Hauptfragmente **4-48** und **4-93** sollte dabei unter Suzuki-Bedingungen durchgeführt werden. Das hierfür benötigte *E*-konfigurierte Vinylidiod **4-93** lag bereits vor, wohingegen der auf einer Boronsäure basierende Kupplungspartner noch aus dem Hauptfragment 1 (**4-48**) dargestellt werden musste (Schema 4.20). Hierzu wurde das terminale Alken **4-48** zunächst in absolutiertem und entgastem Tetrahydrofuran vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt.^[152] Nach Zugabe von 9-BBN (1.3 eq.) wurde das entstandene Gemisch bei Raumtemperatur für sechs Stunden gerührt, bevor es zum Reaktionsgemisch aus dem Vinylidiod **4-93** und den weiteren Komponenten der Suzuki-Kreuzkupplung (Tabelle 4.4) tropfenweise zugegeben wurde. Insgesamt wurden vier, hinsichtlich der eingesetzten Katalysatoren, Additiva, Lösungsmittel und der Reaktionsführung deutlich unterschiedliche Suzuki-Protokolle getestet (Tabelle 4.4),^[129a,150–152] jedoch konnte das gewünschte Kupplungsprodukt **4-94** nicht detektiert werden.

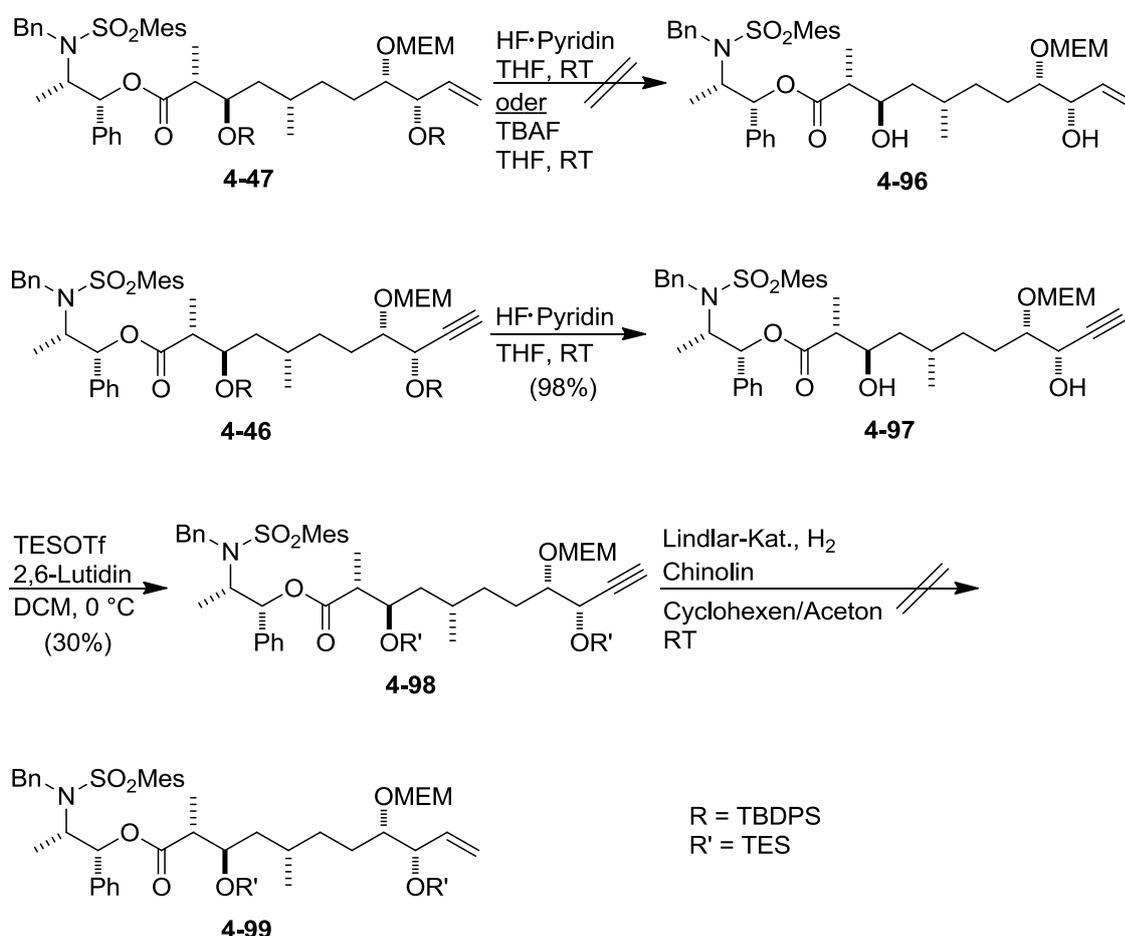
In der Regel werden in einer Suzuki-Kreuzkupplung eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert,^[153] jedoch sollte auch in diesem konkreten Beispiel ein eventuell störender Einfluss der freien Carbonsäuregruppe des Hauptfragments 1 (**4-48**) überprüft werden. Da mit der Vorstufe zu **4-48**, bei der das Abiko-Auxiliar noch nicht abgespalten war, bereits ein geschütztes Carbonsäurederivat vollständig charakterisiert vorlag, wurden die vier verschiedenen Suzuki-Varianten aus Tabelle 4.4 mit Verbindung **4-47** analog durchgeführt. Allerdings konnte auch hier das entsprechende Kupplungsprodukt **4-95** nicht festgestellt werden.

Um ein Scheitern der Kreuzkupplung bereits auf der Stufe der *in situ*-Bildung des Borans mit 9-BBN weitestgehend auszuschließen, wurden ferner einige verschiedene Hydroborierungsreagenzien und -bedingungen getestet (Tabelle 4.5).^[151,154,155] Aber auch hier war abermals keine Bildung des Kreuzkupplungsprodukts zu beobachten. Auf einen indirekten Nachweis des Hydroborierungsprodukts, beispielsweise durch oxidative Aufarbeitung, wurde aus zeitlichen Gründen und aufgrund eingeschränkt zur Verfügung stehender Menge an Ausgangsverbindung **4-48** verzichtet.

Tabelle 4.5 Hydroborierungsversuche des Hauptfragments 1 (**4-48**).

	Reagenzien und Bedingungen	Ergebnis
1	CatBH, Toluol, RT ^[154]	keine Produktbildung
2	BH ₃ ·THF, Pinakol, THF, RT ^[151]	keine Produktbildung
3	PyBH ₂ I, Pinakol, NaOH, DCM, 0 °C ^[155]	keine Produktbildung

Eine gewisse Parallele zu den ersten Kupplungsversuchen der Seitenkette des Hauptfragments 2 ist zu erkennen. Wie auch bei **4-48** bzw. **4-47** befand sich in unmittelbarer Nähe zum Kupplungszentrum eine TBDPS-geschützte Hydroxylgruppe, die sich im Fall der Kupplung der Seitenkette als sterisches Hindernis erwies und keine Produktbildung zuließ (Schema 4.15). Ein Ersetzen der sterisch anspruchsvollen TBDPS-Schutzgruppe durch die deutlich kleinere MOM-Gruppe brachte schließlich aber den Erfolg in der Synthesesequenz des Hauptfragments 2 (Schema 4.19). In vergleichbarer Weise sollte nun auch die vorliegende Suzuki-Kreuzkupplung durch eine Umschätzung der TBDPS-geschützten Hydroxylgruppen des Hauptfragments 1 zum Laufen gebracht werden.



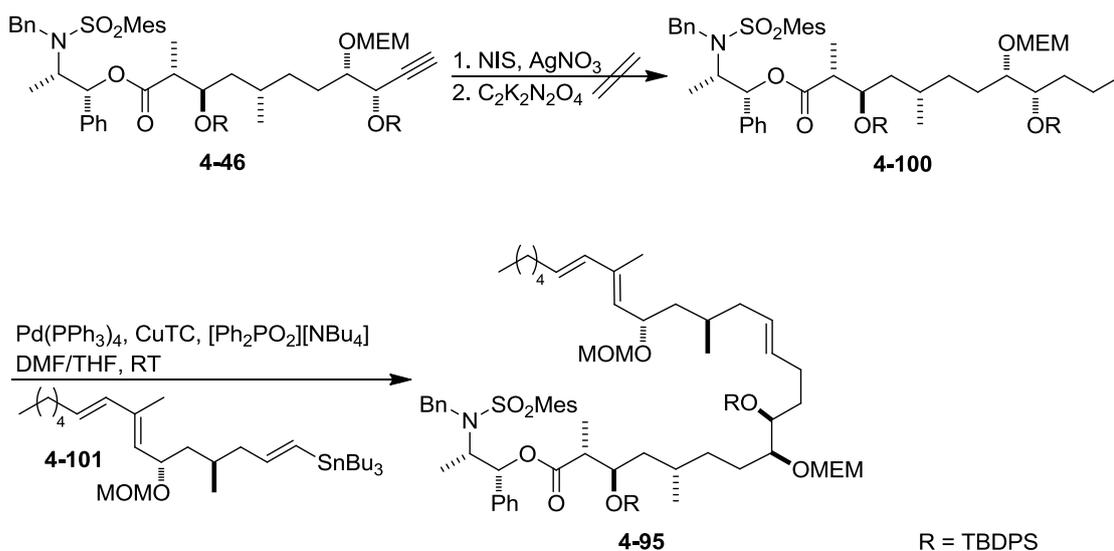
Schema 4.21 Schutzgruppenwechsel an den Hydroxylgruppen des Hauptfragments 1.

Hierzu wurden zunächst an dem noch mit dem Abiko-Auxiliar versehenen Alken **4-47** Abspaltungsversuche der beiden TBDPS-Schutzgruppen mit HF·Pyridin^[124b] bzw. mit wasserfreiem TBAF^[148] durchgeführt, wobei entweder Zersetzungsprodukte (TBAF) oder lediglich eine unselektive Mono-Entschätzung (HF·Pyridin) feststellbar waren. Das gewünschte Endiol **4-96** war hingegen nicht detektierbar (Schema 4.21). Wurde jedoch die Alkin-Vorstufe **4-46** mit HF·Pyridin umgesetzt, konnte das entsprechende Diol in 98%

Ausbeute erhalten und dieses anschließend in einem zweiten Schritt mit Hilfe von TESOTf und der Base 2,6-Lutidin in das vollumfänglich geschützte Alkin **4-98** mit einer Ausbeute von 30% überführt werden.^[156] Die abschließend notwendige und bisher zuverlässig funktionierende Lindlar-Reduktion des terminalen Alkins zum Alken **4-99** führte im vorliegenden Fall jedoch zur Zersetzung der Substanz. Da im Zuge der Umschütungsstrategie mit jeder Stufe weitere Probleme auftraten, sollte dieser Weg nun verworfen werden und die bis dato geplante Suzuki-Kupplung der beiden Hauptfragmente durch eine alternative Kupplungsreaktion ersetzt werden.

4.4.2 Alternative Kupplungsmethode

Die Wahl fiel dabei auf die Stille-Kupplung eines terminalen Iodids des Hauptfragments 1 (**4-100**) und eines Vinylstannans des Hauptfragments 2 (**4-101**, Schema 4.22).

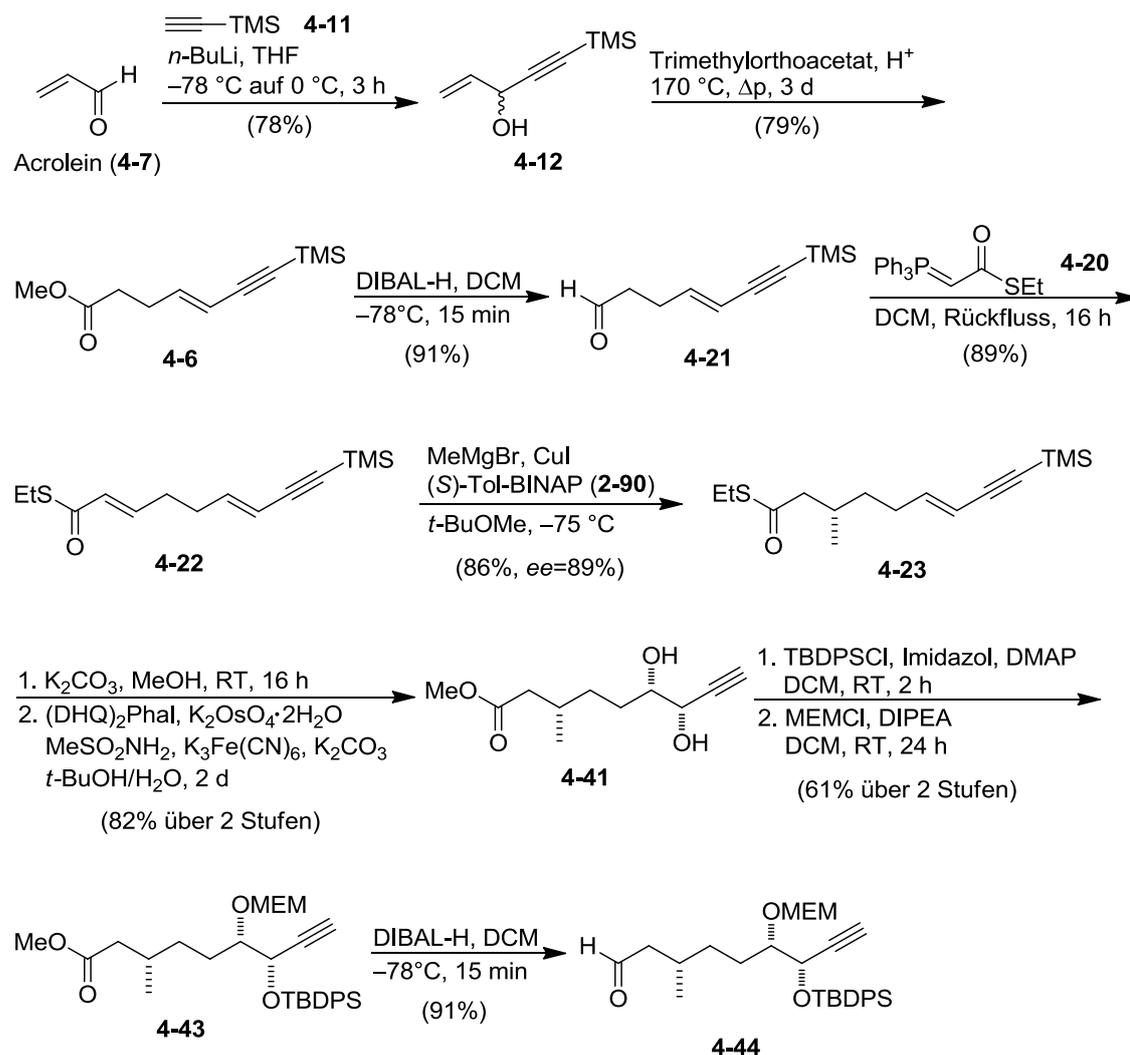


Schema 4.22 Veränderte Strategie zur Kupplung der beiden Hauptfragmente.

Vorbereitend wurde hierzu das wiederum mit dem Abiko-Auxiliar geschützte Alkin **4-46** in Gegenwart von *N*-Iodsuccinimid und Silbernitrat unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur iodiert und anschließend die Reduktion der Dreifachbindung mit dem aus Kaliumazodicarboxylat (4 Äquivalente) *in situ* hergestellten Diimin vollzogen.^[157] Dies führte jedoch zu einem Gemisch aus Spuren des vollständig reduzierten Iodids **4-100** und dem entsprechenden, nur einfach reduzierten Vinyliodids als Hauptprodukt. Eine Optimierung der Reduktionsbedingungen sowie die Durchführung des Iod-Zinn-Austausches zum Erhalt des Vinylstannans **4-101** konnten an dieser Stelle aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchgeführt werden.

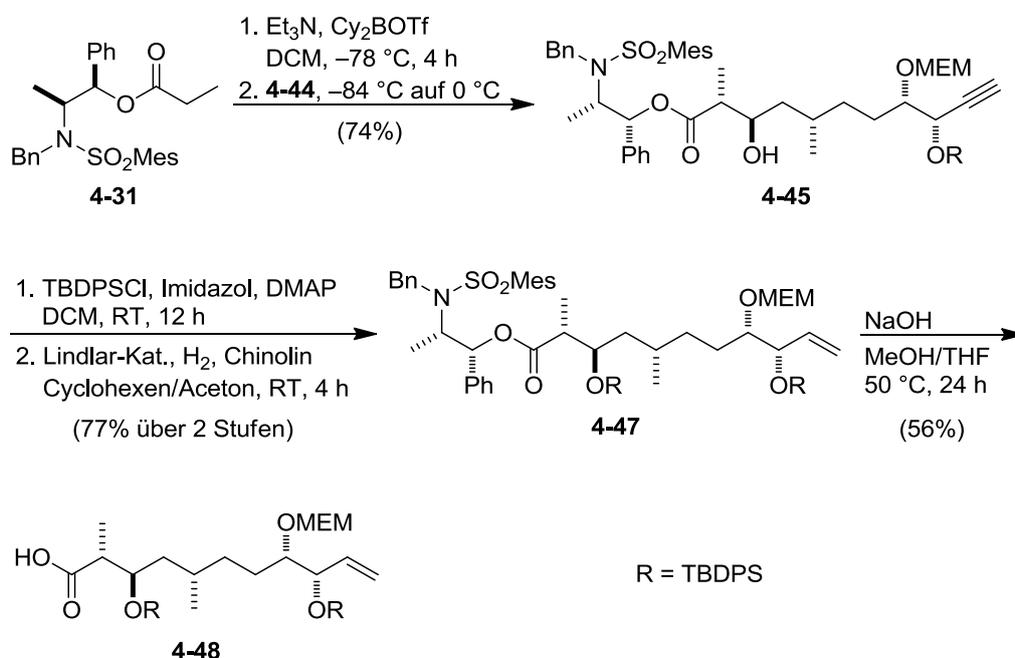
5. Zusammenfassung und Ausblick

Das im Jahr 2007 aus dem Meeresschwamm *Fascaplysinopsis sp.* isolierte, 18-gliedrige Makrolacton Tulearin A (**2-1**) wies in ersten biologischen Tests eine vielversprechende proliferationshemmende Wirkung gegenüber zwei leukämischen Zelllinien des Menschen auf, wobei der antiproliferative Wirkmechanismus bisher als unbekannt gilt. Ein totalsynthetischer Zugang zu **2-1** sowie zu davon abgeleiteten Analoga könnte daher die Basis für weiterführende Untersuchungen zur biologischen Aktivität und der Struktur-Wirk-Beziehung dieser Substanzklasse bilden. Ziel der vorliegenden Dissertation war es daher, die Totalsynthese von Tulearin A (**2-1**) unter den Aspekten der Konvergenz, Selektivität, Effizienz und Variabilität zu erarbeiten. Die Synthesesequenz sollte dabei auf strukturell möglichst einfachen und kostengünstigen Ausgangsverbindungen basieren, um auch dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit Rechnung zu tragen. Aus synthestrategischen Überlegungen wurde der Naturstoff dafür in zwei Hauptfragmente unterteilt, deren Synthesesequenzen im Folgenden nochmals zusammenfassend dargestellt sind.



Schema 5.1: Synthese des Hauptfragments 1 (Teil 1).

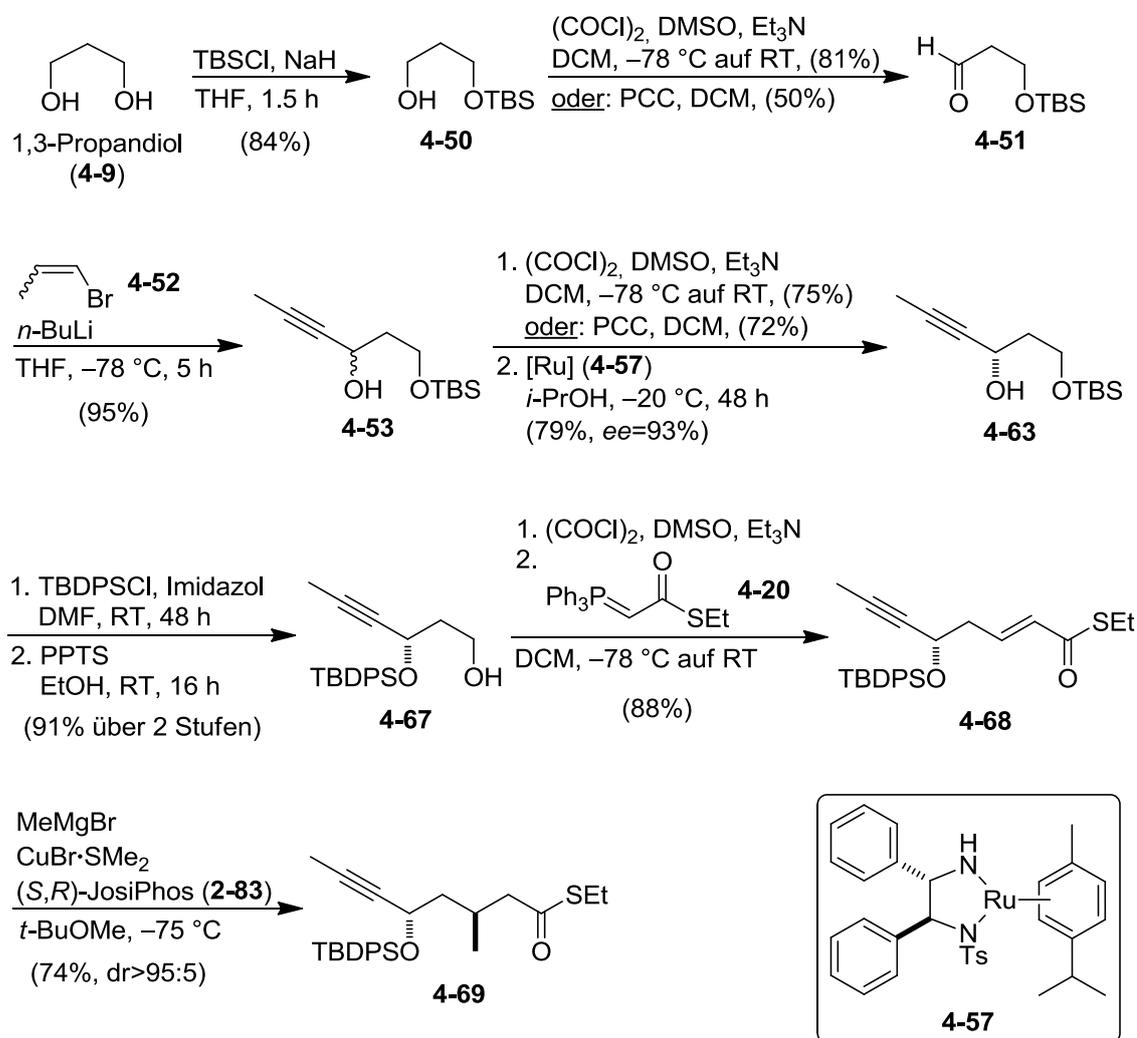
Der Aufbau des Hauptfragments 1 ging von kommerziell erhältlichem Acrolein (**4-7**) aus, das in einem ersten Reaktionsschritt einer nukleophilen Addition mit TMS-Acetylen (**4-11**) unterzogen wurde (Schema 5.1). An dem daraus resultierenden Alkohol **4-12** konnte anschließend eine Kettenverlängerung mittels Johnson-Claisen-Umlagerung in Gegenwart von Trimethylorthoacetat und unter erhöhtem Druck erfolgreich durchgeführt werden. Nach Reduktion des entstandenen Methylesters **4-6** zu Aldehyd **4-21** unter Standardbedingungen mit DIBAL-H schloss sich eine Wittig-Reaktion mit dem literaturbekannten Ylid **4-20** an, wodurch Thioester **4-22** isomerenrein gebildet wurde. Durch die vorausschauende Einführung der Thioesterfunktionalität konnte dann ohne weitere Zwischenschritte in deren β -Position das erste chirale Zentrum in Form einer Methylgruppe via Feringa-Minnaard-Reaktion mit einem Katalysatorsystem aus (*S*)-Tol-BINAP (**2-90**) und Kupfer(I)-iodid stereoselektiv installiert werden. Umwandlung des Thioesters **4-23** in den entsprechenden Oxoester bei gleichzeitiger Abspaltung der terminalen TMS-Gruppe sowie anschließender stereoselektiver Sharpless-Dihydroxylierung führten zu Diol **4-41** als einzelnes Diastereomer. Dessen freie Hydroxylgruppen wurden dann sukzessive und regioselektiv mit einer TBDPS- und einer MEM-Schutzgruppe versehen (Produkt **4-43**). In Vorbereitung der Einführung der *anti*-Konfiguration an C2 und C3 mittels Masamune-Abiko-Aldolreaktion musste letztlich Methylester **4-43** in Gegenwart von DIBAL-H zu Aldehyd **4-44** reduziert werden.



Schema 5.2: Synthese des Hauptfragments 1 (Teil 2).

Das für die Masamune-Abiko-Aldolreaktion notwendige Borenolat wurde anschließend aus dem Abiko-Reagenz **4-31**, Dicyclohexylbortriflat und Triethylamin *in situ* generiert

(Schema 5.2). Nach langsamer Zugabe des Aldehyds **4-44** bei gleichbleibend tiefer Temperatur konnte das gewünschte Aldolprodukt **4-45** als alleiniges Diastereomer isoliert werden. Schützung der neu entstandenen Hydroxylgruppe mit TBDPSCI unter Standardbedingungen – hier wurde bewusst die gleiche Schutzgruppe wie bei der Hydroxylfunktion in C9-Position gewählt, da auf diese Weise im späteren Makrolacton eine simultane Entschützung möglich wäre – und die selektive Reduktion der Alkinfunktionalität zum terminalen Alken nach Lindlar führten zu Verbindung **4-47**. Nach Abspaltung des Abiko-Auxiliars mittels basischer Verseifung konnte Hauptfragment 1 (**4-48**) somit in 14 Stufen (längste lineare Sequenz) und mit einer Gesamtausbeute von 6.2% dargestellt werden.

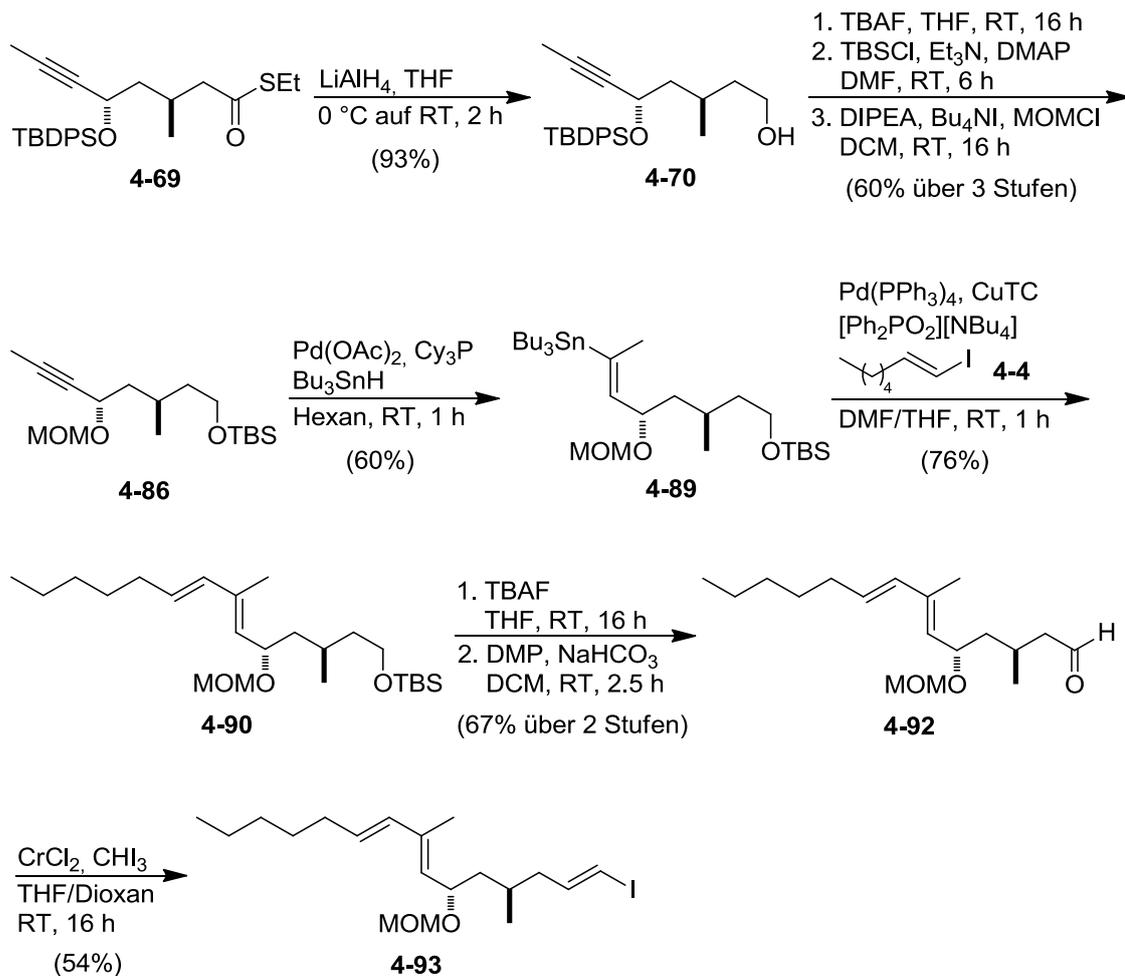


Schema 5.3: Synthese des Hauptfragments 2 (Teil 1).

Auch der Aufbau des Hauptfragments 2 ging von dem strukturell sehr einfachen und kostengünstigen Molekül 1,3-Propandiol (**4-9**) aus, das in einem ersten Schritt über das einfache Natriumsalz des entsprechenden Alkoxids selektiv monosilyliert wurde

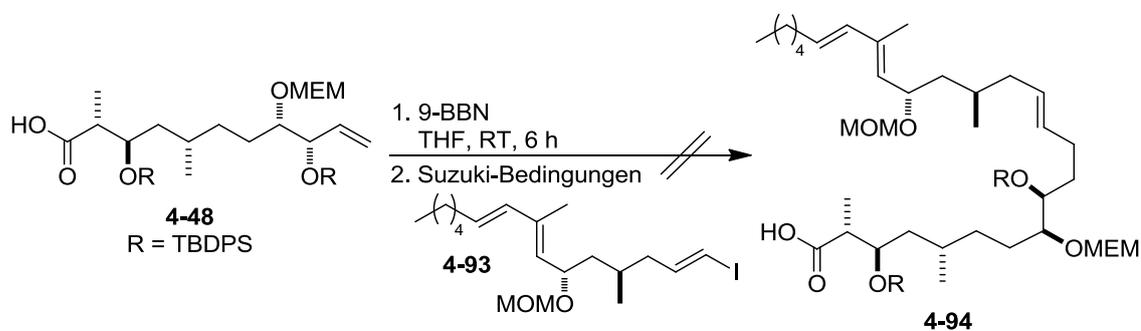
(Schema 5.3). Die weiterhin ungeschützte Hydroxylgruppe von Produkt **4-50** wurde anschließend zum entsprechenden Aldehyd **4-51** oxidiert, wobei sich für Ansatzgrößen bis etwa 6.4 g des Eduktes eine Swern-Oxidation eignete, bei Ansätzen darüber allerdings die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) trotz geringerer Gesamtausbeute deutliche Vorteile aufwies. Die nachfolgende Einführung der Propin-Einheit über das Lithiumorganyl von 1-Brom-1-propen (**4-51**) lieferte den racemisch vorliegenden Alkohol **4-53**, der dann über eine Oxidations-Reduktions-Kaskade in das gewünschte Stereoisomer überführt wurde. Die Oxidation wurde dabei wiederum nach Swern bzw. mit PCC realisiert, die Reduktion zu **4-63** erfolgte in Form einer asymmetrischen Noyori-Transferhydrierung mit Rutheniumkatalysator **4-57** bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in guter Ausbeute und hoher Enantioselektivität. Der, durch Schützung der neu gebildeten propargylischen Hydroxylgruppe mit TBDPSCI und konsekutiver Entschützung der endständigen TBS-Gruppe mit PPTS, erhaltene primäre Alkohol **4-67** wurde einer Swern-Wittig-Reaktion mit dem bereits zuvor verwendeten Ylid **4-20** unterzogen. Für die Einführung des zweiten und letzten Stereozentrums des Hauptfragments 2, einer Methylgruppe in β -Position, wurde der nun kettenverlängerte Thioester **4-68** einer Feringa-Minnaard-Reaktion unterzogen. Hierbei wurde auf die, bei der Synthese des Hauptfragments 1, bewährten Reaktionsbedingungen zurückgegriffen. Allerdings zeigte sich hier das etwas unreaktivere Katalysatorsystem aus Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid und (*S,R*)-Josiphos (**2-83**) insbesondere hinsichtlich der Diastereoselektivität des Produktes **4-69** als überlegen.

An die Reduktion des Thioesters **4-69** mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Alkohol **4-70** schloss sich eine dreistufige Schutzgruppentransformation an (Schema 5.4). Neben der geplanten Schützung des primären Alkohols wurde auch ein Austausch der TBDPS-Gruppe an der propargylischen Hydroxylfunktion durch eine MOM-Schutzgruppe vorgenommen, da die in der Nähe des Kupplungszentrums platzierte, sterisch sehr anspruchsvolle Silylschutzgruppe eine erfolgreiche Stille-Kreuzkupplung nicht zuließ. Mit der vergleichsweise deutlich kleineren MOM-Schutzgruppe am Alkindiol-Derivat **4-86** gelang sowohl die Hydrostannylierung zu **4-89** als auch die darauffolgende Stille-Kupplung mit Vinyljodid **4-4** nach der von Fürstner entwickelten Variante. Nach abschließender Entschützung und Oxidation der primären Hydroxylgruppe von **4-90** zum Aldehyd **4-92** wurde das noch fehlende Kohlenstoffatom des Grundgerüsts mittels Takai-Olefinierung mit Iodoform in Gegenwart von Chrom(II)-chlorid eingeführt. Auf diese Weise konnte das Hauptfragment 2 in Form des Vinyljodids **4-93** in 18 Stufen (längste lineare Sequenz) und mit einer Gesamtausbeute von 2.1% erhalten werden.



Schema 5.4: Synthese des Hauptfragments 2 (Teil 2).

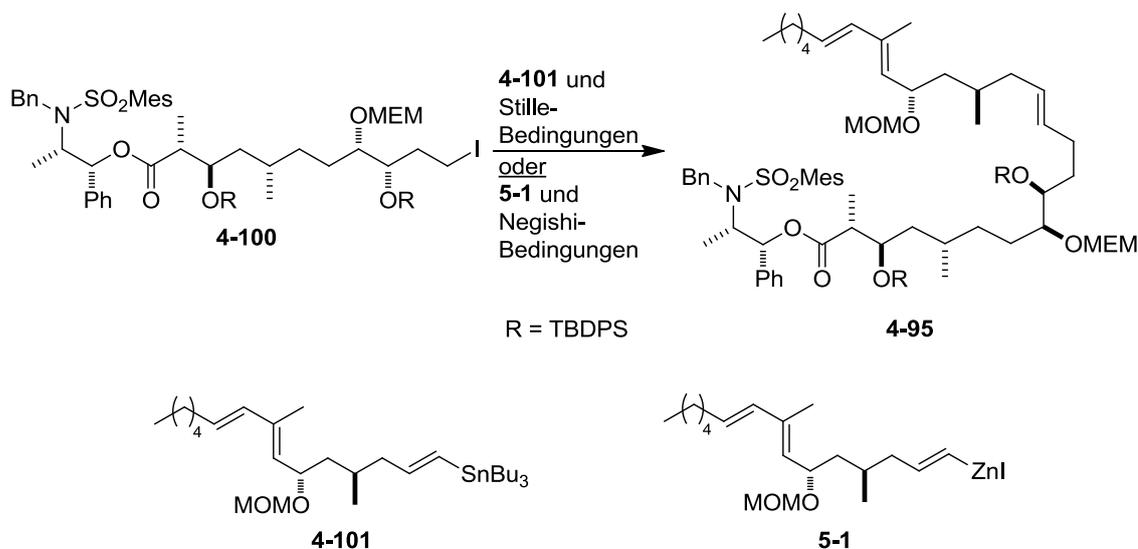
Für die Knüpfung der beiden Hauptfragmente war eine zweistufige Synthesesequenz aus *in situ*-Hydroborierung des Hauptfragments 1 (4-48) und anschließender Kreuzkupplung mit Vinyljodid 4-93 (Hauptfragment 2) unter Suzuki-Bedingungen geplant (Schema 5.5).



Schema 5.5: Kupplungsversuche der beiden Hauptfragmente unter Suzuki-Bedingungen.

Insgesamt wurden jeweils vier, sich deutlich unterscheidende Suzuki- sowie Hydroborierungsprotokolle getestet, eine Produktbildung war jedoch in keiner Variante feststellbar. Es musste davon ausgegangen werden, dass, wie schon zuvor im Rahmen dieser Arbeit beobachtet, die sich in unmittelbarer Nähe zum Kupplungszentrum befindliche, sterisch anspruchsvolle TBDPS-Schutzgruppe als Hindernis für die Suzuki-Kreuzkupplung erwies. Erste Anstrengungen in Bezug auf die Knüpfung der beiden Fragmente mittels Stille-Kreuzkupplung blieben erfolglos, konnten jedoch aus zeitlichen Gründen an dieser Stelle nicht mehr weiter ausgeführt werden.

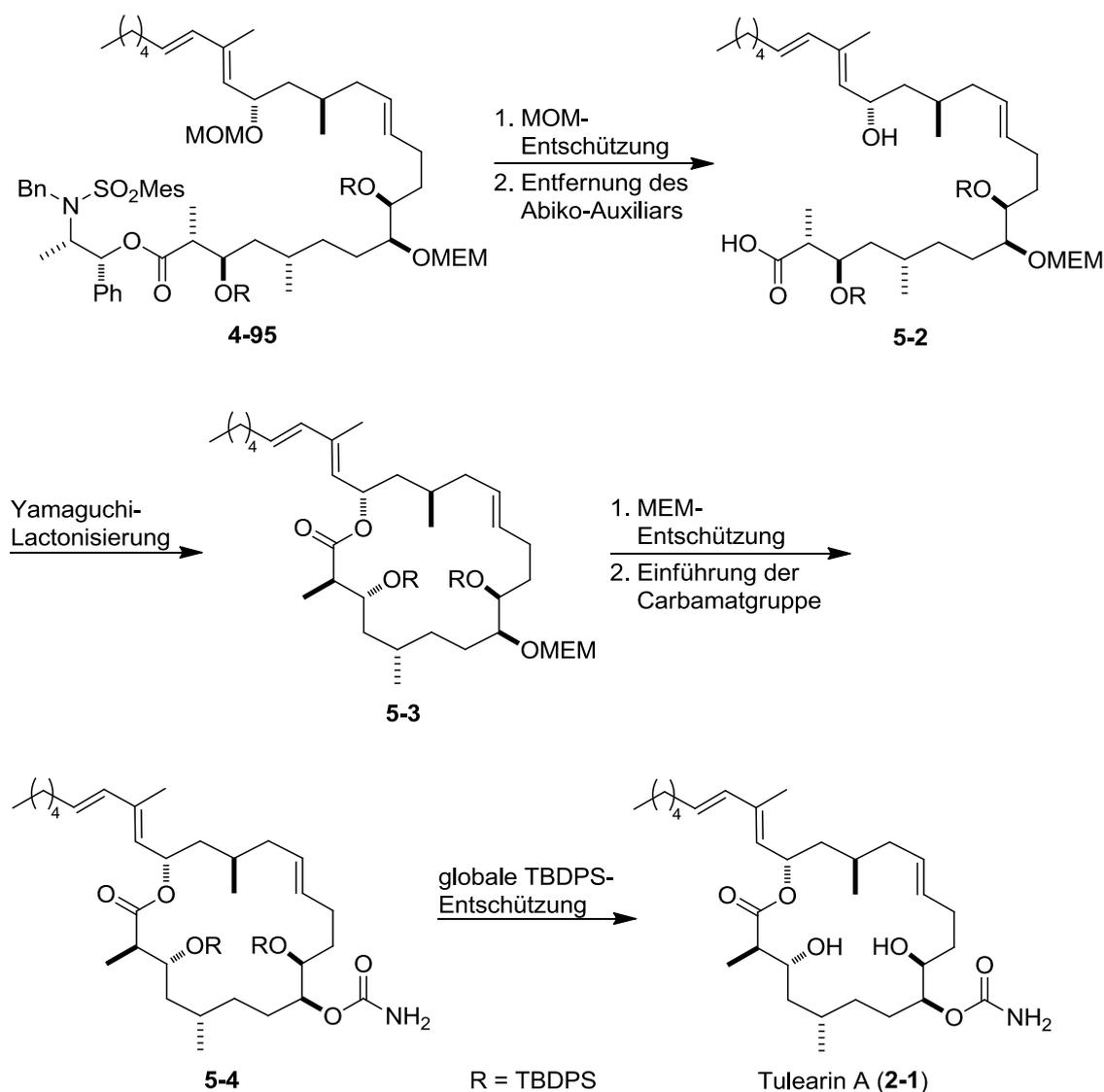
Die bereits in Kapitel 4.4 kurz angeschnittene Variante zur Kupplung der beiden Hauptfragmente mittels Stille-Kreuzkupplung könnte durchaus eine gute Alternative zur ursprünglich angestrebten Suzuki-Kupplung darstellen. Hierfür müsste das Hauptfragment 1 in das terminale Iodid **4-100** und Hauptfragment 2 in das Vinylstannan **4-101** überführt werden (Schema 5.6). Um einen möglicherweise negativen Einfluss der freien Carbonsäuregruppe in C1-Position zu vermeiden, sollten die Reaktionen weiterhin mit dem Abiko-Auxiliar als Schutzgruppe ausgeführt werden. Erste Versuche zur Darstellung von **4-100** aus dem entsprechenden terminalen Alkin **4-46** mittels Iodierung und anschließender Reduktion in Gegenwart von *in situ* hergestelltem Diimin führte vorwiegend zum korrespondierenden Vinyljodid.^[157] Um nun eine vollständige Reduktion zum Alkyljodid **4-100** zu erhalten, könnte ein deutlicher Überschuss an Diimin bzw. dessen Vorläufer^[158] eingesetzt werden oder beispielsweise die von der Gruppe um Herzon entwickelte Cobalt-katalysierte selektive Hydrierung von Vinyl- zu Alkylhalogeniden direkt angeschlossen werden.^[159] Alternativ könnte auch das durch die Lindlar-Reduktion erhaltene terminale Alken **4-47** (Schema 4.9) über eine Nickel-katalysierte Hydrozirkonierung und Weiterreaktion mit elementarem Iod als Elektrophil zu **4-100** umgesetzt werden.^[160] Als Kupplungspartner von **4-100** sollte das Hauptfragment 2 in das Vinylstannan **4-101** überführt werden. Hierzu würde sich ein Halogen-Zinn-Austausch von Verbindung **4-93** anbieten.^[161] Alternativ könnte auch die Aldehydvorstufe **4-92** mittels der Seyferth-Gilbert-Homologisierung^[162] in das entsprechende terminale Alkin überführt und dieses anschließend zu **4-101** regio- und stereoselektiv hydrostannyliert werden.^[163] Die eigentliche Stille-Kreuzkupplung zu **4-95** könnte dann analog zu den sich bereits im Rahmen dieser Arbeit bei der Kupplung der beiden Unterfragmente 2a und 2b bewährten Reaktionsbedingungen erfolgen (Kapitel 4.3.5).^[146]



Schema 5.6: Stille- bzw. Negishi-Kupplung der beiden modifizierten Hauptfragmente.

Eine weitere mögliche Kupplungsmethode könnte auch die Negishi-Kreuzkupplung darstellen (Schema 5.6).^[164] Hierfür wird anstelle des Stannans **4-101** das entsprechende Zinkorganyl **5-1** benötigt, das wiederum aus dem Vinyliodid **4-93** über das intermediär gebildete, korrespondierende Lithiumorganyl und abschließender Transmetallierung in Gegenwart von Zinkiodid zugänglich wäre.^[165] Auch hinsichtlich der Giftigkeit wäre das Zinkorganyl eine gute Alternative zum Stannan. Die Kupplung der beiden Fragmente könnte dann unter literaturbekannten Negishi-Bedingungen ablaufen.^[166] Da im Rahmen der in dieser Arbeit dargestellten Synthesen sowohl das Hauptfragment 1 als Alkyliodid (Verbindung **4-100**) als auch das Hauptfragment 2 als Vinyliodid (Verbindung **4-93**) zugänglich sind, wäre selbstverständlich auch eine Umkehr der Kupplungspartnerfunktionalitäten möglich. So ließe sich das Alkyliodid **4-100** unter literaturbekannten Bedingungen in das entsprechende Zinkorganyl überführen und anschließend mit Vinyliodid **4-93** kuppeln.^[167]

Eine Umkehr der Funktionalitäten wäre auch für die Kupplung der beiden Hauptfragmente nach Suzuki-Bedingungen leicht realisierbar. Hierfür müsste Vinyliodid **4-93** über das Lithium- in das entsprechende Bororganyl überführt werden,^[168] das anschließend mit dem bereits beschriebenen Alkyliodid **4-100** zur Reaktion zu bringen wäre.^[169] Ob sich hierdurch die bisher vermutete, sterische Hinderung durch den TBDPS-Ether in C9-Position abschwächen ließe und somit eine Kupplung erfolgreich wäre, könnte voraussichtlich nur durch das Experiment geklärt werden. Eine generelle Abänderung der Schutzgruppenstrategie, d.h. ein Austausch der als kritisch erachteten TBDPS-Schutzgruppe(n), soll im Rahmen dieses Ausblicks nicht behandelt werden, da dies eine grundlegende Überarbeitung der gesamten Totalsynthese nach sich ziehen würde.



Schema 5.7: Mögliche Synthesesequenz zur Vollendung der Totalsynthese von Tularin A (2-1).

Zur Vervollständigung der Totalsynthese des Naturstoffes Tularin A (2-1) wären nach der erfolgreichen Kupplung der beiden Hauptfragmente fortan nur noch wenige Schritte notwendig (Schema 5.7). Für die als nächstes anstehende Schließung des Makrolactonrings müssen sowohl die Carbonsäuregruppe (C1-Position) als auch die Hydroxylfunktionalität in C17-Position in freier Form vorliegen. Die Abspaltung der MOM-Schutzgruppe in C17-Position könnte dabei zunächst klassisch mit Salzsäure getestet werden.^[151,170] Sollte eine simultane Labilität der ebenfalls im Molekül gegenwärtigen MEM-Gruppe zu beobachten sein, so wäre eine selektive Entfernung der MOM-Schutzgruppe beispielsweise durch die Verwendung von MgBr₂·Et₂O und BuSH als Reagenzien möglich.^[171] Die weiteren TBDPS-Ether sowie die MEM-Schutzgruppe sollten hierbei jeweils unbe-

rührt bleiben. Das je nach Wahl der Kupplungsmethode gegebenenfalls noch vorhandene Abiko-Auxiliar könnte, wie bereits bei der Umsetzung von **4-47** zu **4-48** (Kapitel 4.2.10), mittels basischer Verseifung entfernt werden.^[127] Für den darauffolgenden Ringschluss würde sich eine Yamaguchi-Lactonisierung anbieten.^[172] Hierfür könnte nach dem Beispiel der Makrolactonisierung der Kernstruktur des Naturstoffes (-)-Leiodermatolid vorgegangen werden, die bereits in unserem Arbeitskreis durchgeführt und publiziert wurde.^[173] Nach vollendetem Ringschluss sollte der selektive Austausch des MEM-Ethers durch die Carbamatfunktionalität in C8-Position stattfinden. Die Abspaltung der Schutzgruppe könnte dabei nach der bereits im Arbeitskreis in der Totalsynthese von Pladienolide B erfolgreich angewandten Methode mit Hilfe von PPTS in Methanol durchgeführt werden.^[174] Für die daraufhin geplante Einführung des Carbamats an der nun freien Hydroxylgruppe würden sich die von Cossy *et al.* im Zuge der Synthese eines Stereoisomers von Tulearin A (**2-1**) entwickelten Reaktionsbedingungen anbieten.^[35] Die globale Entschützung der verbliebenen TBDPS-geschützten Hydroxylgruppen, beispielsweise mit HF·Pyridin,^[124b,175] würde dann den letzten Schritt der Totalsynthese bilden, wodurch Tulearin A (**2-1**) idealerweise in einer längsten linearen Sequenz von 26 Stufen bzw. über insgesamt 40 Stufen von kommerziell erhältlichen Verbindungen dargestellt werden könnte.

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

6.1.1 Arbeitstechniken

Reaktionen in nicht-wässrigen Lösungsmitteln wurden unter einer Inertgasatmosphäre (Stickstoffatmosphäre) zum Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit durchgeführt. Hierfür wurden alle Glasgeräte in einem Trockenschrank bei ca. 70 °C vorgetrocknet, anschließend mit Hilfe einer Ölvakuumpumpe je dreimal evakuiert und mit Inertgas geflutet. Flüssigkeiten wurden mittels Spritzen über Septen in die Glasgefäße eingebracht, die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Inertgas-Gegenstrom.

6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese und Analytik verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Alfa Aesar, BASF, Fluka, Merck, Roth, Sigma-Aldrich, Strem und TCI Europe bezogen. Diese wurden, wenn nicht anders beschrieben, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden die Lösungsmittel nach gängigen Methoden absolutiert. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40 bis 60 °C. Kaliumcarbonat wurde mindestens 24 h bei ca. 70°C getrocknet, bevor es verwendet wurde.

6.1.3 Säulen- und Dünnschichtchromatographie

Zur säulenchromatographischen Aufreinigung der Produkte wurde Kieselgel der Firma MACHEREY & NAGEL mit einer Korngröße von 40 bis 63 µm verwendet. Die Säulenchromatographie wurde als Flashchromatographie mit einem Überdruck von 0.1 bis 0.5 bar durchgeführt. Auch hier wurden die verwendeten Lösungsmittel vor dem Gebrauch destilliert, das jeweilige Lösungsmittelgemisch ist in den Synthesevorschriften angegeben.

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigfolien des Typs SIL G/UV254 der Firma Macherey & Nagel verwendet. Die Detektion der Verbindungen erfolgte mittels UV-Licht der Wellenlänge 254 nm sowie durch Anfärben mittels Kaliumpermanganat- oder Molybdat-Lösung.

Kaliumpermanganat-Reagenz: 3 g Kaliumpermanganat und 20 g Kaliumcarbonat in einem Gemisch aus 5 mL 5%-iger Natronlauge und 300 mL Wasser.

Molybdat-Reagenz: 20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g Cer(IV)-sulfat in 400 mL 10%-iger Schwefelsäure.

p-Anisaldehyd-Lösung: 15 mL *p*-Anisaldehyd und 15 mL konzentrierter Schwefelsäure in 300 mL Ethanol.

6.2 Spektroskopie und analytische Methoden

6.2.1 Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Alle NMR-Spektren wurden mit einem BRUKER AVANCE 400 UltraShield-Spektrometer bei einer Magnetfeldstärke von 9.4 T aufgenommen. Dies entspricht einer Resonanzfrequenz von 400 MHz für ^1H - und 100 MHz für ^{13}C -Kerne. Alle ^{13}C -Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt aufgenommen. Chemische Verschiebungen δ sind in ppm und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 und C_6D_6 verwendet. Die chemischen Verschiebungen wurden bei ^1H -Spektren auf das jeweilige Restprotonensignal der nicht-deutierten Lösungsmittelanteile (CHCl_3 : 7.25 ppm, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$: 7.16 ppm), bei ^{13}C -Spektren auf den mittleren Peak des Lösemittelsignals (CDCl_3 : 77.0 ppm, C_6D_6 : 128.0 ppm) referenziert. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten in ^1H -Spektren wurden folgende Abkürzungen bzw. Kombinationen hieraus verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett) und m (Multipllett). Zur genauen Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale wurden des weiteren DEPT-125 sowie 2D-Experimente wie H,H-COSY und HSQC aufgenommen. Die Auswertung der NMR-Daten wurde mit Hilfe der ACD 5.0 Software der Firma Advanced Chemistry-Development vorgenommen.

6.2.2 Polarimetrie

Die Drehwerte chiraler Substanzen wurden mit Hilfe eines PERKIN-ELMER-341-Polarimeters bzw. eines JASCO Modell P-1020 bestimmt. Die optische Rotation α [°] wurde in einer Küvette von 1 dm Länge bei 20 °C gemessen. Die Werte der Substanzen werden

als spezifische Drehwerte wie folgt angegeben: $[\alpha]_D^{20}$ (Konzentration c , Lösungsmittel). Die Konzentration wird in der Einheit g/100 mL angegeben.

6.2.3 Hochauflösende Massenspektrometrie

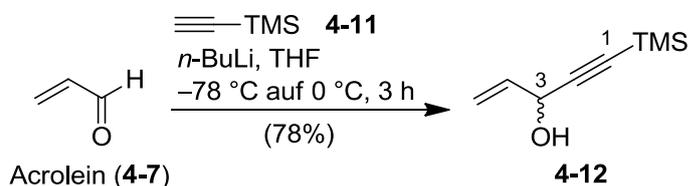
Die hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) wurden an einem Apex (II) FT-ICR-Gerät bzw. einem maXis 4G TOF Gerät jeweils der Firma BRUKER DALTONICS aufgenommen. Die Ionisation erfolgte bei beiden Geräte mittels Elektrospray-Ionisierung (ESI).

6.2.4 Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen (ee)

Die angegebenen Enantiomerenüberschüsse (ee-Werte) wurden mit Hilfe eines Gaschromatographen HP 5800 FID bestimmt, in dem eine mit 30% 2,3-Diacetyl-6-TBDMS- β -CD beladene Säule von 28 m Länge und 0.25 mm Durchmesser verbaut war. Als Trägergas wurde Wasserstoff verwendet. Die Injektortemperatur betrug 82 °C, die Temperatur am Detektor 250 °C.

6.3 Synthesevorschriften

6.3.1 1-(Trimethylsilyl)pent-4-en-1-in-3-ol (4-12)



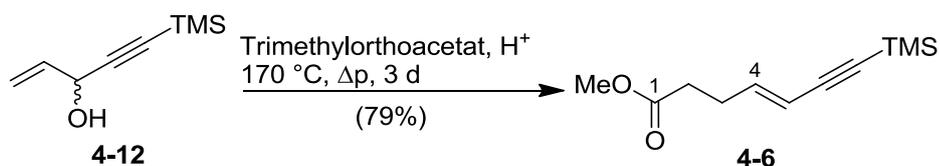
TMS-Acetylen (**4-11**) (18 mL, 6.06 g, 0.127 mol), in THF (400 mL) gelöst, wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 76.3 mL, 0.191 mol) versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor eine Lösung aus Acrolein (**4-7**) (10.2 mL, 0.152 mol) in THF (250 mL) langsam zugetropft wird. Danach wird das Reaktionsgemisch innerhalb von 1.5 h auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gebracht und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Schließlich wird gesättigte NH_4Cl -Lösung (300 mL) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und die leicht flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das leicht gelbliche Rohprodukt wird destillativ aufgereinigt (Siedepunkt $38\text{ }^\circ\text{C}$ bei 0.21 mbar), wodurch der racemische Alkohol **4-12** (15.3 g, 0.099 mol, 78%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc, 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.16 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.09 (s, 1H, OH), 4.84–4.86 (m, 1H, 3-H), 5.19–5.22 (dt, $J = 10.1\text{ Hz}$, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 5.43–5.47 (dt, $J = 17.1\text{ Hz}$, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 5.90–5.98 (m, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 63.5 (C-5), 91.0 (C-1), 104.0 (C-2), 116.6 (C-4), 136.7 (C-3);

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Werten der Literatur überein.^[107]

6.3.2 (E)-7-(Trimethylsilyl)hept-4-en-6-insäuremethylester (4-6)

Der racemische Alkohol **4-12** (6.51 g, 42.2 mmol) wird in Trimethylorthoacetat (95 mL) gelöst und mit fünf Tropfen Propionsäure versetzt. Die Reaktionslösung wird in einem verschlossenen Schott-Sicherheitsglas auf 170 °C erhitzt und bei dieser Temperatur drei Tage gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches werden die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das gelb-orangene Rohprodukt wird schließlich säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 20:1), wodurch Methylester **4-6** (7.00 g, 33.3 mmol, 79%) als farbloses, viskoses Öl erhalten wird.

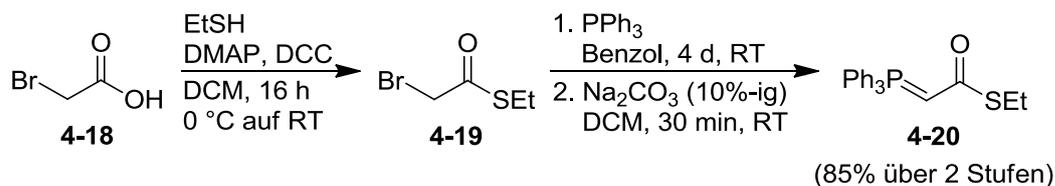
$R_f = 0.52$ (PE/EtOAc, 6:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.36–2.44 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 5.51 (dt, $J = 15.9$ Hz, 1.5 Hz, 1H, 5-H), 6.13–6.20 (m, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –0.1 (Si(CH₃)₃), 28.1 (C-3), 32.9 (C-2), 51.6 (OCH₃), 93.5 (C-7), 103.4 (C-6), 111.0 (C-5), 143.3 (C-4), 172.9 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₈O₂Si: 233.09683, gefunden: 233.096778.

6.3.3 S-Ethyl-triphenylphosphoranylidentioacetat (4-20)

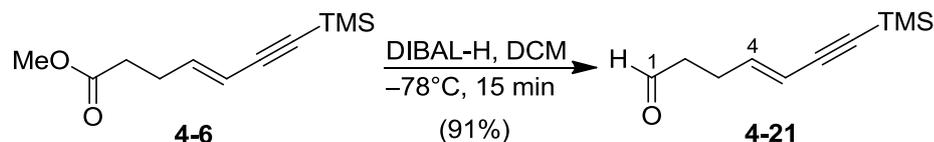


Bromessigsäure (**4-18**) (20.9 g, 150 mmol) wird in DCM (675 mL) gelöst und mit Ethanthiol (14.5 mL, 196 mmol) und DMAP (1.83 g, 15 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C herab gekühlt und in drei Portionen mit DCC (32.6 g, 158 mmol) versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert und der Rückstand mit DCM (5 × 80 mL) gewaschen. Danach wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Man erhält das Zwischenprodukt **4-19** (26.0 g, ca. 142 mmol) als gelbliche, ölige Flüssigkeit.

Ohne weitere Aufreinigung wird **4-19** in Benzol (225 mL) gelöst und Triphenylphosphin (39.5 g, 150 mmol) in kleinen Mengen hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde stark gerührt und anschließend vier Tage bei RT stehen gelassen. Schließlich wird der im Reaktionsgemisch ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Toluol (70 mL) gewaschen. Danach wird der Feststoff in DCM (225 mL) suspendiert und mit 10%-iger Na₂CO₃-Lösung eine halbe Stunde lang stark gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (2 × 50 mL) extrahiert. Ein Teil des DCM wird unter vermindertem Druck entfernt und die Reaktionslösung mit Pentan verdünnt, bis ein farbloser Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und der Vorgang wiederholt. Das Wittig-Reagenz **4-20** (46.2 g, 127 mmol, 85% über zwei Stufen) wird in Form von farblosen, glitzernden Kristallen erhalten.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen den Werten der Literatur.^[95]

6.3.4 (*E*)-7-(Trimethylsilyl)hept-4-en-6-in-1-al (**4-21**)



Der Methylester **4-6** (5.00 g, 27.8 mmol) wird in DCM (60 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. DIBAL-H (1 M in Hexan, 31.6 mL, 31.6 mmol) wird in einer Portion zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und weitere 15-20 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch bei gleichbleibender Temperatur vorsichtig mit MeOH (60 mL) gequenchet, bevor es auf gesättigte K^+/Na^+ -Tartrat-Lösung (400 mL) gekippt und unter Rühren über 2 h auf RT gebracht wird. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert (4 x 50 mL). Die organischen Phasen werden vereint, mit Wasser (50 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Zum Schluss wird das Trockenmittel abfiltriert, die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum bei RT entfernt (bei Erhitzung über $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ droht Zersetzung des Produktes) und das zurückbleibende Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 15:1), wodurch Aldehyd **4-21** (4.54 g, 25.2 mmol, 91%) als leicht gelbliches Öl erhalten wird.

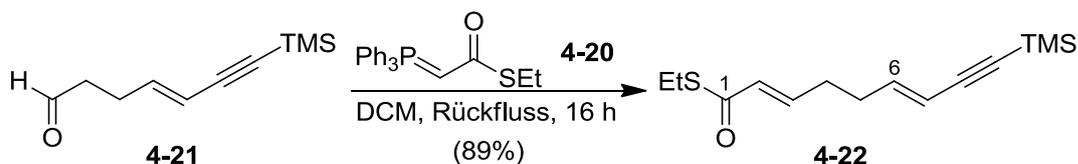
$R_f = 0.47$ (PE/EtOAc, 6:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.13 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.36–2.42 (m, 2H, 3-H), 2.50–2.56 (m, 2H, 2-H), 5.50 (dt, $J = 15.9\text{ Hz}, 1.5\text{ Hz}$, 1H, 5-H), 6.10–6.18 (m, 1H, 4-H), 9.73 (t, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 25.3 (C-3), 42.5 (C-2), 93.7 (C-7), 103.3 (C-6), 111.1 (C-5), 143.0 (C-4), 200.8 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{OSi}$: 235.11248, gefunden: 235.112380.

6.3.5 (2E,6E)-9-(Trimethylsilyl)nona-2,6-dien-8-inthiosäure-S-ethylester (4-22)



Aldehyd **4-21** (4.28 g, 23.7 mmol) wird in DCM (350 mL) gelöst und mit dem in DCM (50 mL) gelösten Ylid **4-20** (13.0 g, 35.6 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 50 °C zum Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf RT mit Kieselgel (1 g) versetzt. Die leichtflüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (PE/EtOAc, 12:1), wodurch Thioester **4-22** (5.63 g, 21.1 mmol, 89%) als leicht gelbliches viskoses Öl erhalten wird.

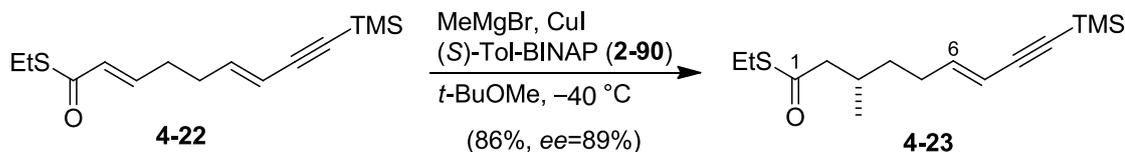
$R_f = 0.37$ (PE/EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.14 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, SCH_2CH_3), 2.23–2.26 (m, 4H, 4-H, 5-H), 2.90 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, SCH_2CH_3), 5.50 (dt, $J = 15.9$ Hz, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 6.07 (dt, $J = 15.4$ Hz, 1.3 Hz, 1H, 2-H), 6.08–6.16 (m, 1H, 6-H), 6.76–6.86 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.7 (SCH_2CH_3), 23.0 (SCH_2CH_3), 31.0 (C-5), 31.3 (C-4), 93.5 (C-9), 103.4 (C-8), 111.0 (C-7), 129.3 (C-2), 143.1 (C-6), 143.4 (C-3), 189.8 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{OSSi}$: 289.105297, gefunden: 289.10528.

6.3.6 (3*S*,6*E*)-3-Methyl-9-(trimethylsilyl)non-6-en-8-inthiosäure-S-ethylester (4-23)



In einem Drei-Hals-Kolben werden CuI (28.0 mg, 0.15 mmol) und (S)-Tol-BINAP (**2-90**) (151 mg, 0.22 mmol) in *t*-BuOMe (30 mL) gelöst und eine Stunde bei RT gerührt. Die orange Lösung wird auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, mit MeMgBr (3 M in Et₂O, 25 mL, 74.1 mmol) versetzt und weitere 10 min gerührt. Der Thioester **4-22** (3.95 g, 14.8 mmol) wird in *t*-BuOMe (9 mL) gelöst und über den Zeitraum von einer Stunde zum Reaktionsgemisch bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ hinzugegossen. Nach Rühren für weitere 2 h wird das Reaktionsgemisch mit MeOH (40 mL) versetzt, auf RT gebracht und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (60 mL) versetzt. Die entstandenen zwei Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (4 × 25 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 30:1) wird das reine Produkt **4-23** (3.60 g, 12.7 mmol, 86%, ee = 89%) als farbloses, leicht viskoses Öl erhalten.

$R_f = 0.38$ (PE/EtOAc, 20:1);

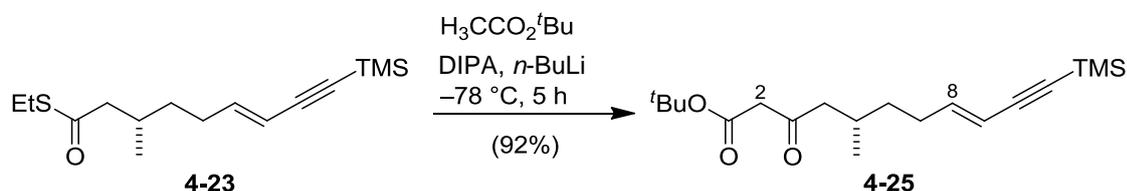
Drehwert: $\alpha_D^{20} = -10.4$ (*c* 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, SCH₂CH₃), 1.22–1.44 (m, 2H, 4-H), 1.95–2.16 (m, 3H, 3-H, 5-H), 2.29–2.48 (m, 2H, 2-H), 2.82 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, SCH₂CH₃), 5.46 (dt, *J* = 15.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 6.09–6.16 (m, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.1 (Si(CH₃)₃), 14.7 (SCH₂CH₃), 19.2 (3-CH₃), 23.2 (SCH₂CH₃), 30.3 (C-5), 30.4 (C-3), 35.2 (C-4), 51.0 (C-2), 92.7 (C-9), 103.9 (C-8), 109.9 (C-7), 145.3 (C-6), 198.7 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₂₆OSSi: 305.13658, gefunden: 305.136708.

6.3.7 (5*S*,8*E*)-5-Methyl-3-oxo-11-(trimethylsilyl)undec-8-en-10-insäure-*tert*-butylester (4-25)



Diisopropylamin (0.125 mL, 0.89 mmol) wird in THF (1 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 0.355 mL, 0.89 mmol) versetzt. Das LDA-Gemisch wird weitere 30 min bei 0 °C gerührt und schließlich auf –78 °C abgekühlt. Das *tert*-Butylacetat (0.120 mL, 0.89 mmol) wird tropfenweise hinzugegeben und weitere 45 min gerührt, bevor der in THF (0.5 mL) gelöste Thioester **4-23** (50 mg, 0.18 mmol) hinzugegropft wird. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei –78 °C gerührt, dann auf 0 °C erwärmt und weitere 2 h gerührt, bevor gesättigte NH₄Cl-Lösung (3 mL) hinzugegeben wird. Die entstandenen zwei Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 2 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Schließlich wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EtOAc, 12:1) wird Produkt **4-25** (56 mg, 0.17 mmol, 92%) als farbloses, leicht viskoses Öl erhalten.

$R_f = 0.5$ (PE/EtOAc, 10:1);

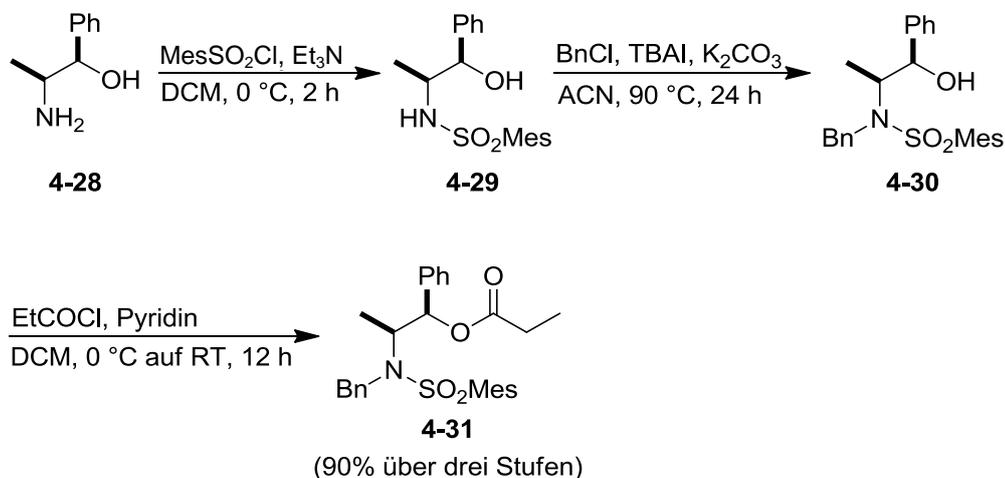
Drehwert: $\alpha_D^{20} = -14.3$ (*c* 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.16 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.18-1.42 (m, 2H, 6-H), 1.45 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.98–2.12 (m, 3H, 5-H, 7-H), 2.31–2.56 (m, 2H, 4-H), 3.29 (s, 2H, 2-H), 5.49 (dt, *J* = 15.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, 9-H), 6.12–6.20 (m, 1H, 8-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –0.1 (Si(CH₃)₃), 19.4 (5-CH₃), 27.9 (OC(CH₃)₃), 28.3 (C-7), 30.5 (C-5), 35.5 (C-6), 50.1 (C-4), 51.1 (C-2), 81.9 (OC(CH₃)₃), 92.8 (C-11), 103.9 (C-10), 109.9 (C-9), 145.3 (C-8), 166.4 (C-1), 202.7 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₂O₃Si: 359.20184, gefunden: 359.20191.

6.3.8 Propansäure-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-*N*-mesitylsulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl)ester (**4-31**)



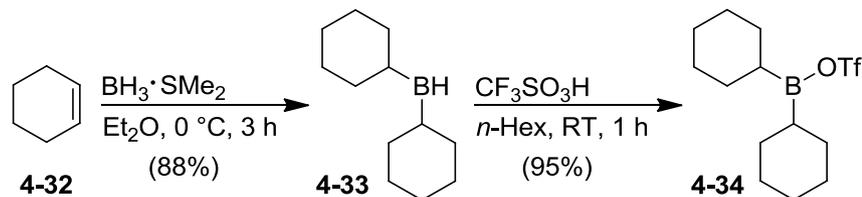
(–)-Norephedrin (**4-28**) (6.0 g, 40.0 mmol) und Triethylamin (6.7 mL, 48.0 mmol) werden in DCM (80 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Danach wird das Mesitylen-2-sulfonylchlorid (8.8 g, 40.0 mmol) zugegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Schließlich wird das Reaktionsgemisch mit Et₂O (160 mL) verdünnt und mit Wasser, 1 N Salzsäure und erneut mit Wasser sowie gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung (je 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt, wodurch Mesitylsulfonamid **4-29** (13.1 g, 39.2 mmol, 98%) in Form farbloser Kristalle erhalten wird.

Mesitylsulfonamid **4-29** (13.0 g, 39.0 mmol) wird in Acetonitril (100 mL) gelöst und die Lösung mit Benzylchlorid (5.38 mL, 46.8 mmol), Tetrabutylammoniumiodid (144 mg, 0.39 mmol) und trockenem K₂CO₃ (6.47 g, 46.8 mmol) versetzt. Die Suspension wird 24 h am Rückfluss erhitzt und der entstandene Niederschlag schließlich bei RT aus dem Reaktionsgemisch abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Et₂O (100 mL) gewaschen und die flüchtigen Bestandteile des Filtrats im Vakuum entfernt, wodurch Alkohol **4-30** (15.7 g, 37.0 mmol, 95%) in Form leicht gelblicher Kristalle erhalten wird.

Alkohol **4-30** (15.0 g, 35.4 mmol) wird in DCM (200 mL) gelöst und anschließend mit Pyridin (3.80 mL, 46.0 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und frisch destilliertes Propionylchlorid (3.80 mL, 44.0 mmol) zugetropft. Das Kühlbad wird entfernt und das gelbliche Reaktionsgemisch schließlich über Nacht bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionslösung mit Et₂O (300 mL) verdünnt und sukzessive mit Wasser, 1 N Salzsäure, Wasser, gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung (je 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Die resultierenden, fahlgelben Kristalle werden aus EtOAc (100 mL, 60 °C) umkristallisiert, wodurch das Abiko-Reagenz **4-31** (16.3 g, 34.0 mmol, 96%) in Form von farblosen Kristallen erhalten wird.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen den Werten der Literatur.^[47]

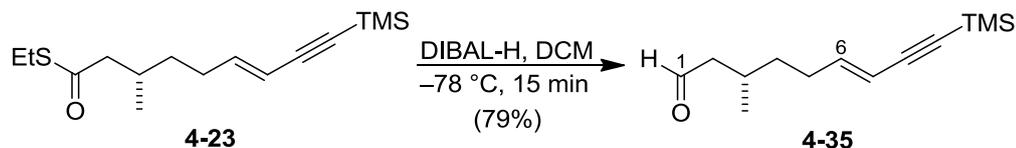
6.3.9 Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat (4-34)



Cyclohexen (**4-32**) (10.7 mL, 105 mmol) wird in Et₂O (40 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und schließlich mit BH₃·SMe₂ (5.05 mL, 50.0 mmol) über einen Zeitraum von 30 min tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung wird weitere 3 h bei 0 °C gerührt, wobei sich ein farbloser Niederschlag ausbildet. Die Suspension wird unter inerten Bedingungen filtriert und der Niederschlag unter Eiskühlung im Vakuum (ca. 1 mbar) getrocknet, wodurch Dicyclohexylboran (**4-33**) (7.87 g, 44.2 mmol, 88%) als farbloser Feststoff erhalten wird.

Trockenes Dicyclohexylboran (**4-33**) (27.0 g, 152 mmol) wird in *n*-Hexan (140 mL) suspendiert und langsam mit Trifluormethansulfonsäure (14.0 mL, 160 mmol) mittels Tropftrichter versetzt. Dabei kommt es zu einer starken Gasentwicklung und es bildet sich eine klare Lösung. Das Reaktionsgemisch wird nach Beendigung des Zutropfens eine weitere Stunde bei RT gerührt, bevor der Rührer abgeschaltet wird und man über Nacht eine halbfeste Phase absetzen lässt. Die obere, flüssige Phase wird mittels Kanüle in einen inerten Schlenkkolben überführt und dieser für 36 h bei –25 °C in den Gefrierschrank gestellt. Anschließend wird die Mutterlauge erneut mittels Kanüle von den sich gebildeten Kristallen abgetrennt und in einen zweiten, inerten Schlenkkolben überführt. Es wird auf das halbe Volumen eingeeengt und der Kolben zur Kristallisation erneut 36 h bei –25 °C in den Gefrierschrank gestellt, bevor die Mutterlauge letztendlich verworfen wird. Die farblosen Kristalle beider Chargen werden 2 h bei 0 °C im Vakuum (ca. 1 mbar) getrocknet. Anschließend wird das farblose, kristalline Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat (**4-34**) (47.1 g, 144 mmol, 95%) in absolutem *n*-Hexan (140 mL) gelöst, so dass eine etwa 1 N Lösung erhalten wird.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen den Werten der Literatur.^[120]

6.3.10 (3*S*,6*E*)-3-Methyl-9-(trimethylsilyl)non-6-en-8-in-1-al (4-35)

Thioester **4-23** (2.70 g, 9.56 mmol) wird in DCM (25 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. DIBAL-H (1 M in Hexan, 12.4 mL, 12.4 mmol) wird in einer Portion zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und weitere 15 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit MeOH (25 mL) verdünnt, bevor es auf gesättigte K^+/Na^+ -Tartrat-Lösung (400 mL) gekippt und eine weitere Stunde gerührt wird. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (4 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint und über MgSO_4 getrocknet. Zum Schluss wird das Trockenmittel abfiltriert, die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum bei RT entfernt und das zurückbleibende Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 25:1), wodurch Aldehyd **4-35** (1.66 g, 7.57 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.42$ (PE/EtOAc, 15:1);

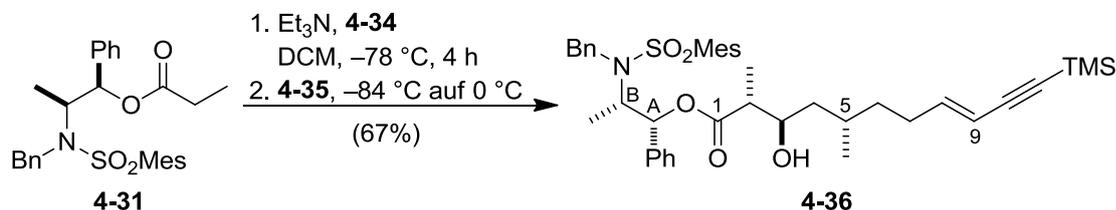
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -14.2$ (c 1.0, DCM);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.15 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.19–1.46 (m, 2H, 4-H), 2.00–2.17 (m, 3H, 3-H, 5-H), 2.19–2.40 (m, 2H, 2-H), 5.49 (dt, $J = 15.9$ Hz, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 6.12–6.19 (m, 1H, 6-H), 9.72 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.6 (3- CH_3), 27.4 (C-5), 30.4 (C-3), 35.5 (C-4), 50.8 (C-2), 92.9 (C-9), 103.8 (C-8), 110.1 (C-7), 145.2 (C-6), 202.5 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{OSi}$: 277.15943, gefunden: 277.159401.

6.3.11 (2*R*,3*R*,5*S*)-3-Hydroxy-2,5-dimethyl-11-(trimethylsilyl)undec-8-en-10-ensäure-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-*N*-mesitylsulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl)ester (4-36)



Das Abiko-Reagenz **4-31** (539 mg, 1.12 mmol) wird in einem ausgeheizten Drei-Hals-Kolben in DCM (10 mL) vorgelegt und mit Triethylamin (0.31 mL, 2.25 mmol) versetzt. Das Gemisch wird auf -78 °C gekühlt und Cy₂BOTf (**4-34**) (1 N in *n*-Hexan, 1.69 mL, 1.69 mmol) zugegeben. Nach Rühren für 4 h bei -78 °C wird eine Lösung des Aldehyds **4-35** (250 mg, 1.12 mmol) in DCM (2.5 mL) langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei -84 °C gerührt und danach unter Rühren innerhalb von 5 h auf 0 °C erwärmt. Anschließend wird pH7-Phosphatpuffer (5 mL) und MeOH (12.2 mL) hinzugegeben. Schließlich wird langsam eine Mischung aus H₂O₂ (30%ig, 5 mL) und MeOH (12.2 mL) zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und über Nacht bei 0 °C gerührt. Die entstandene Lösung wird am Vakuum eingedunstet und der zurückbleibende ölige Rückstand mit Wasser (10 mL) und DCM (10 mL) wieder aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/EtOAc, 6:1) wird 3-Hydroxyester **4-36** (542 mg, 0.753 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.41 (Hexan/EtOAc, 4:1);

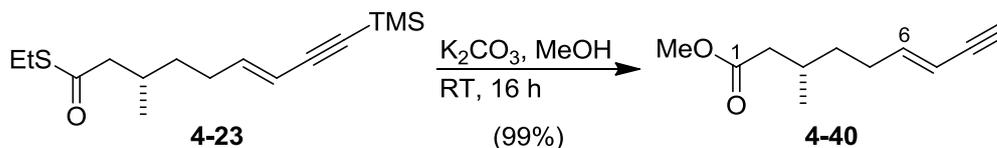
Drehwert: [α]_D²⁰ = 12.1 (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.07–1.11 (m, 1H, 5-H), 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, B-CH₃), 1.21–1.30 (m, 2H, 6-H), 1.31–1.42 (m, 2H, 4-H), 1.70 (bs, 1H, OH), 2.02–2.14 (m, 2H, 7-H), 2.27 (s, 3H, *p*CH₃ von Mesityl), 2.36–2.43 (m, 1H, 2-H), 2.47 (s, 6H, *o*CH₃ von Mesityl), 3.65–3.70 (m, 1H, 3-H), 4.10–4.18 (m, 1H, B), 4.51 (A von ABq, *J* = 16.7 Hz, 1H, PhCH₂), 4.72 (B von ABq, *J* = 16.4 Hz, 1H, PhCH₂), 5.46–5.50 (m, 1H, 9-H), 5.84 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, A), 6.14–6.22 (m, 1H, 8-H), 6.85–6.89 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.16–7.27 (m, 8H, CH_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.0 (Si(CH₃)₃), 13.5 (B-CH₃), 14.1 (2-CH₃), 18.6 (5-CH₃), 20.9 (*p*CH₃ von Mesityl), 22.9 (*o*CH₃ von Mesityl), 28.5 (C-5), 30.6 (C-7), 36.7 (C-6), 41.7 (C-4), 46.1 (C-2), 48.2 (PhCH₂), 56.6 (B), 70.8 (C-3), 78.2 (A), 92.6 (C-11), 104.1 (C-10), 109.6 (C-9), 126.0 (2×CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.6 (2×CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.3 (2×CH_{Ar}), 128.4 (2×CH_{Ar}), 132.1 (2×CH_{Ar} von Mesityl), 133.3 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 138.3 (C_{Ar}), 140.2 (2×C_{Ar}), 142.5 (C_{Ar}), 146.1 (C-8), 174.6 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₁H₅₅NO₅SSi: 724.34679, gefunden: 724.34688.

6.3.12 (3*S*,6*E*)-3-Methylnon-6-en-8-insäuremethylester (4-40)



Das Feringa-Minnaard Produkt **4-23** (1.70 g, 6.02 mmol) wird in MeOH (45 mL) gelöst und die Lösung mit trockenem K_2CO_3 (4.16 g, 30.1 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei RT über Nacht gerührt und anschließend mit Wasser (30 mL) verdünnt. Es wird mit Et_2O extrahiert (3 x 20 mL), die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum abgezogen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EtOAc, 20:1) wird Methylester **4-40** (1.08 g, 5.98 mmol, 99%) als farbloses, viskoses Öl erhalten.

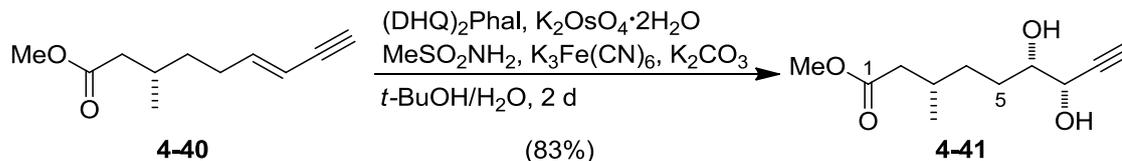
$R_f = 0.45$ (PE/EtOAc, 15:1);

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -9.3$ (c 1.0, DCM);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.14–1.40 (m, 2H, 4-H), 1.81–2.12 (m, 3H, 3-H, 5-H), 1.95–2.30 (m, 2H, 2-H), 2.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 9-H), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 5.33–5.39 (m, 1H, 7-H), 6.07–6.15 (m, 1H, 6-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.2 (3- CH_3), 29.5 (C-3), 30.2 (C-5), 35.1 (C-4), 41.1 (C-2), 51.1 (OCH_3), 75.8 (C-9), 82.1 (C-8), 108.6 (C-7), 145.3 (C-6), 173.0 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 203.10425, gefunden: 203.10431.

6.3.13 (3S,6S,7S)-6,7-Dihydroxy-3-methylnon-8-insäuremethylester (4-41)

In einem Gemisch aus *t*-BuOH (26 mL) und Wasser (26 mL) werden (DHQ)₂Phal (41.0 mg, 0.053 mmol), K₂OsO₄·2H₂O (7.8 mg, 0.021 mmol), K₃Fe(CN)₆ (5.21 g, 1.13 mmol) und K₂CO₃ (2.19 g, 1.13 mmol) gelöst und eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird MeSO₂NH₂ (501 mg, 5.27 mmol) zu der orangenen Lösung zugegeben, das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und weitere 20 min gerührt, bevor Methyl ester **4-40** (950 mg, 5.27 mmol) langsam zugetropft wird. Das Reaktionsgemisch wird zwei Tage bei RT gerührt, bis keine weitere Umsetzung des Eduktes mehr beobachtet werden kann (Reaktionskontrolle mittels DC (PE/EtOAc, 2:1)). Die braune Reaktionslösung wird mit Na₂SO₃ (7.0 g) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 × 30 mL). Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 1:1), wodurch Diol **4-41** (0.94 g, 4.37 mmol, 83%) als farblose, hochviskose Flüssigkeit sowie nicht umgesetztes Edukt **4-40** (114 mg, 0.63 mmol) erhalten werden.

$R_f = 0.42$ (PE/EtOAc, 1:2);

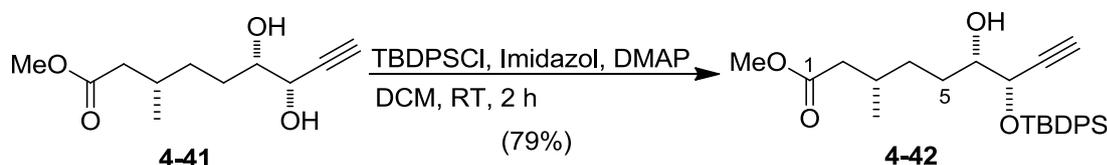
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -18.8$ (*c* 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.22–1.58 (m, 2H, 4-H), 1.22–1.76 (m, 2H, 5-H), 1.90–2.02 (m, 1H, 3-H), 2.09–2.34 (m, 2H, 2-H), 2.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 9-H), 3.00 (bs, 2H, OH), 3.57–3.64 (m, 1H, 6-H), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (dd, *J* = 6.4 Hz, 2.2 Hz, 1H, 7-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.5 (3-CH₃), 29.5 (C-5), 29.8 (C-3), 32.1 (C-4), 41.5 (C-2), 51.5 (OCH₃), 65.9 (C-7), 74.4 (C-9), 74.5 (C-6), 82.3 (C-8), 173.9 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₈O₄: 237.10973, gefunden: 237.10992.

6.3.14 (3*S*,6*S*,7*S*)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-6-hydroxy-3-methylnon-8-ensäuremethylester (**4-42**)



Diol **4-41** (350 mg, 1.63 mmol) wird in DCM (10 mL) gelöst, mit Imidazol (245 mg, 3.59 mmol) und einer katalytischen Menge DMAP versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird TBDPSCI (1.06 mL, 4.09 mmol) zugegeben und weiterhin bei RT gerührt, wobei der Reaktionsverlauf per DC verfolgt wird. Nach ca. 2 h ist die Reaktion beendet. Das Gemisch wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3 × 10 mL). Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung (15 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 4:1), wodurch Methyl-ester **4-42** (584 mg, 1.29 mmol, 79%) als farblose, hochviskose Flüssigkeit isoliert wird.

$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc, 5:1);

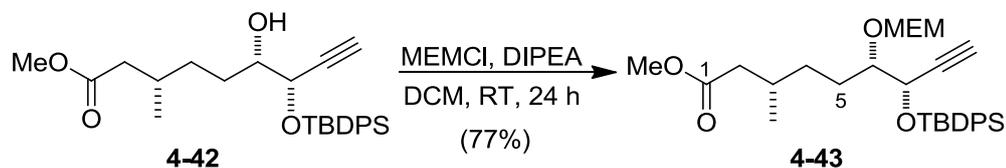
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 10.7$ (c 1.0, DCM);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.09 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 1.31–1.46 (m, 2H, 4-H), 1.31–1.77 (m, 2H, 5-H), 1.85–1.99 (m, 1H, 3-H), 2.05–2.35 (m, 2H, 2-H), 2.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 9-H), 2.36 (bs, 1H, OH), 3.53–3.64 (m, 1H, 6-H), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (dd, $J = 6.3$ Hz, 2.0 Hz, 1H, 7-H), 7.35–7.45 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.67–7.74 (m, 4H, CH_{Ar});

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.3 (3- CH_3), 19.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 26.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 29.2 (C-5), 30.0 (C-3), 32.5 (C-4), 41.6 (C-2), 51.3 (OCH_3), 67.8 (C-7), 74.7 (C-6), 74.9 (C-9), 82.0 (C-8), 127.4 (2x CH_{Ar}), 127.7 (2x CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 135.8 (2x CH_{Ar}), 136.1 (2x CH_{Ar}), 173.5 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$: 475.22751, gefunden: 475.22739.

6.3.15 (3S,6S,7S)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)-3-methylnon-8-insäuremethylester (4-43)



Das monogeschützte Diol **4-42** (433 mg, 0.96 mmol) wird in DCM (4 mL) gelöst, mit DIPEA (0.33 mL, 1.92 mmol) versetzt und 5 min bei RT gerührt. Anschließend wird langsam MEMCI (0.22 mL, 1.92 mmol) zur Reaktionslösung hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei RT gerührt, bevor es mit Et₂O (15 mL) verdünnt und mit Wasser (15 mL) gequenchet wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 2:1), wodurch Methylester **4-43** (398 mg, 0.73 mmol, 77%) als farblose, viskose Flüssigkeit sowie nicht umgesetztes Edukt **4-42** (57 mg, 0.13 mmol) erhalten werden.

$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc, 4:1);

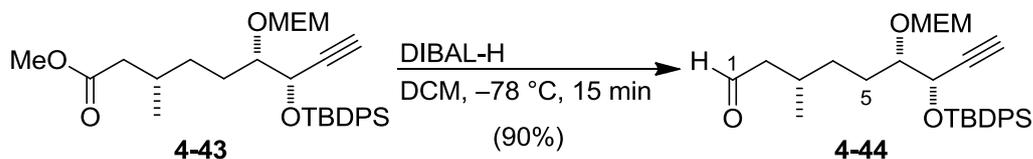
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 1.0$ (c 2.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.07 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.31–1.44 (m, 2H, 4-H), 1.60–1.74 (m, 1H, 5-H), 1.86–1.92 (m, 1H, 5-H), 1.92–2.05 (m, 1H, 3-H), 2.10–2.38 (m, 2H, 2-H), 2.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 9-H), 3.28 (s, 3H, C₂H₄OCH₃), 3.31–3.42 (td, $J = 17.1$ Hz, 4.9 Hz, 4.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 3.35–3.42 (m, 1H, 6-H), 3.56 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 4.50–4.56 (m, 1H, 7-H), 4.52 (A von ABq, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.60 (B von ABq, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH₂O), 7.35–7.44 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.65–7.73 (m, 4H, CH_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.2 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 19.5 (3-CH₃), 26.8 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 27.0 (C-5), 30.3 (C-3), 32.6 (C-4), 41.6 (C-2), 51.3 (OCH₃), 58.9 (C₂H₄OCH₃), 65.8 (C-7), 67.1 (OCH₂CH₂O), 71.4 (OCH₂CH₂O), 74.0 (C-9), 80.8 (C-6), 82.3 (C-8), 96.1 (OCH₂O), 127.4 (2xCH_{Ar}), 127.7 (2xCH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 133.0 (2xCH_{Ar}), 135.7 (2xCH_{Ar}), 136.0 (2xCH_{Ar}), 173.5 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₁H₄₄O₆Si: 563.27994, gefunden: 563.28072.

6.3.16 (3S,6S,7S)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)-3-methylnon-8-inal (4-44)



Methylester **4-43** (390 mg, 0.74 mmol) wird in DCM (3 mL) gelöst und die resultierende Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt. Anschließend wird DIBAL-H (1 M in Hexan, 0.88 mL, 0.88 mmol) in einer Portion zugegeben und für weitere 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit absolutem MeOH (5 mL) versetzt und auf RT erwärmt, bevor eine gesättigte Na^+/K^+ -Tartratlösung (10 mL) zugegeben und weitere 30 min gerührt wird. Das resultierende Gemisch wird mit Et_2O extrahiert ($5 \times 5\text{ mL}$), die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum eingeeengt. Das gelb-orangene Rohprodukt wird schließlich säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 2:1), wodurch Aldehyd **4-44** (338 mg, 0.66 mmol, 90%) als leicht gelbliches, viskoses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc, 4:1);

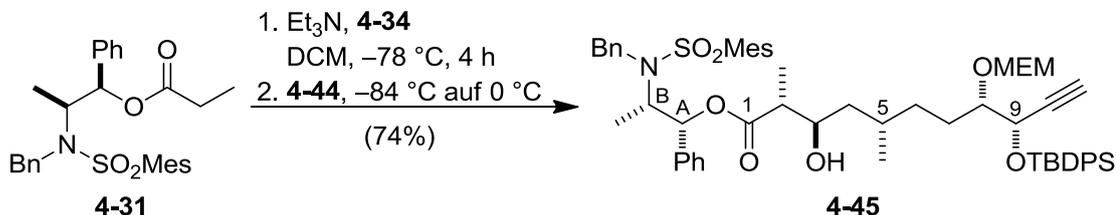
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 6.7$ (c 1.0, DCM);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.97 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H, 3- CH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 1.33–1.46 (m, 2H, 4-H), 1.66–1.75 (m, 1H, 5-H), 1.85–1.95 (m, 1H, 5-H), 2.01–2.10 (m, 1H, 3-H), 2.20–2.44 (m, 2H, 2-H), 2.30 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H, 9-H), 3.27 (s, 3H, $\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3.30–3.42 (m, 3H, 6-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.56 (t, $J = 4.7\text{ Hz}$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.49–4.60 (m, 3H, 7-H, OCH_2O), 7.31–7.43 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.65–7.73 (m, 4H, CH_{Ar}), 9.74 (t, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 19.6 (3- CH_3), 26.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 26.9 (C-5), 28.0 (C-3), 32.7 (C-4), 50.9 (C-2), 58.8 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$), 65.8 (C-7), 67.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 74.0 (C-9), 80.7 (C-6), 82.2 (C-8), 96.0 (OCH_2O), 127.4 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.7 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 129.7 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 135.7 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 135.9 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 202.7 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$ berechnet für $\text{C}_{58}\text{H}_{75}\text{NO}_9\text{SSi}$: 565.29559, gefunden: 565.29531.

6.3.17 (2*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*S*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-8-((2-methoxyethoxy)methoxy)-2,5-dimethylundec-10-insäure-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-*N*-mesitylsulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl)ester (4-45)



Das Abiko-Reagenz **4-31** (141 mg, 0.294 mmol) wird in einem ausgeheizten Drei-Hals-Kolben in DCM (10 mL) vorgelegt und mit Triethylamin (0.08 mL, 0.588 mmol) versetzt. Das Gemisch wird auf -78 °C gekühlt und langsam Cy₂BOTf (**4-34**) (1 N in *n*-Hexan, 0.44 mL, 0.44 mmol) zugegeben. Nach Rühren für 4 h bei -78 °C wird eine Lösung des Aldehyds **4-44** (141 mg, 0.294 mmol) in DCM (2.5 mL) langsam hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei -84 °C gerührt und danach unter Rühren innerhalb von 5 h auf 0 °C erwärmt. Anschließend wird pH7-Phosphatpuffer (1.3 mL) und MeOH (3.2 mL) hinzugegeben. Schließlich wird langsam eine Mischung aus H₂O₂ (30%ig, 1.3 mL) und MeOH (3.2 mL) zum Reaktionsgemisch hinzuge tropft und über Nacht bei 0 °C gerührt. Die entstandene Lösung wird am Vakuum eingeeengt und der zurückbleibende ölige Rückstand mit Wasser (2.6 mL) und DCM (2.6 mL) wieder aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser (3 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EtOAc, 4:1) wird Hydroxyester **4-45** (214 mg, 0.216 mmol, 74%) als farbloser, voluminöser Schaum erhalten.

R_f = 0.30 (PE/EtOAc, 3:1);

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 16.8$ (c 1.0, DCM);

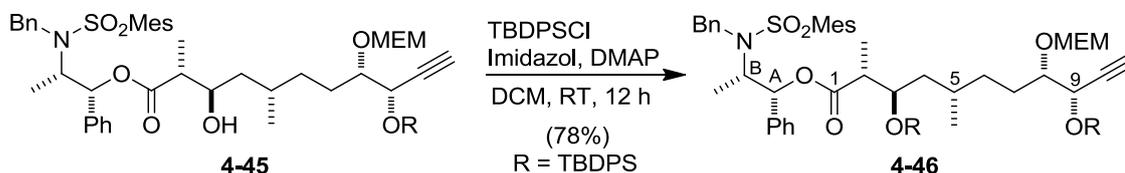
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.13–1.57 (m, 2H, 4-H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, B-CH₃), 1.29–1.36 (m, 2H, 6-H), 1.60–1.76 (m, 1H, 5-H), 1.60–1.97 (m, 2H, 7-H), 2.25–2.27 (m, 1H, 11-H), 2.26 (s, 3H, *p*CH₃ von Mesityl), 2.35–2.44 (m, 1H, 2-H), 2.47 (s, 6H, *o*CH₃ von Mesityl), 3.26 (s, 3H, C₂H₄OCH₃), 3.26–3.39 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.37–3.44 (m, 1H, 8-H), 3.50–3.59 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.68–3.76 (m, 1H, 3-H), 4.07–4.13 (m, 1H, B), 4.52 (A von ABq, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂O), 4.53 (A von ABq, *J* = 16.2 Hz, 1H, PhCH₂), 4.48–4.57 (m, 1H, 9-H), 4.60 (B von ABq, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂O), 4.75

(B von ABq, $J = 16.4$ Hz, 1H, PhCH₂), 5.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, A), 6.85–6.91 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.14–7.29 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.33–7.43 (m, 6H, CH_{Ar} von TBDPS), 7.64–7.73 (m, 4H, CH_{Ar} von TBDPS);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.5 (B-CH₃), 13.9 (2-CH₃), 18.5 (5-CH₃), 19.2 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 20.8 (*p*CH₃ von Mesityl), 22.9 (*o*CH₃ von Mesityl), 26.8 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 26.8 (C-7), 28.8 (C-5), 33.8 (C-6), 41.8 (C-4), 46.3 (C-2), 48.2 (PhCH₂), 56.6 (B), 58.9 (C₂H₄OCH₃), 65.9 (C-9), 67.1 (OCH₂CH₂O), 70.9 (C-3), 71.5 (OCH₂CH₂O), 74.0 (C-11), 78.1 (A), 80.8 (C-8), 82.3 (C-10), 96.0 (OCH₂O), 126.0 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.4 (2×CH_{Ar}), 127.6 (2×CH_{Ar}), 127.7 (3×CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.3 (3×CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}, C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 132.0 (2×CH_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 133.3 (2×C_{Ar}), 135.7 (2×CH_{Ar}), 136.0 (2×CH_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 142.5 (C_{Ar}), 174.4 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₅₈H₇₅NO₉SSi: 1012.48240, gefunden: 1012.48281.

6.3.18 (2*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*S*)-3,9-Di(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-8-((2-methoxyethoxy)-methoxy)-2,5-dimethylundec-10-insäure-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-*N*-mesitylen-sulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl)ester (4-46)



Das Abiko-Aldol-Produkt **4-45** (214 mg, 0.22 mmol) wird in DCM (2 mL) gelöst, mit Imidazol (31 mg, 0.45 mmol) versetzt und das Gemisch 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird TBDPSCI (1.06 mL, 4.09 mmol) und eine katalytische Menge DMAP zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 mL) gequenchet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 4:1), wodurch Produkt **4-46** (211 mg, 0.17 mmol, 78%) als farbloser, voluminöser Schaum erhalten wird.

$R_f = 0.25$ (PE/EtOAc, 5:1);

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -2.2$ (c 1.2, DCM);

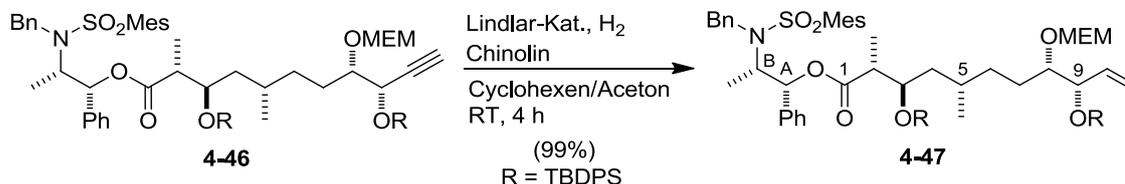
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5-CH₃), 0.65–0.76 (m, 1H, 4-H), 0.99–1.16 (m, 2H, 6-H), 1.03 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.05–1.08 (m, 3H, B-CH₃), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.11–1.47 (m, 1H, 5-H), 1.48–1.58 (m, 1H, 4-H), 1.48–1.83 (m, 2H, 7-H), 2.26–2.29 (m, 1H, 11-H), 2.27 (s, 3H, *p*CH₃ von Mesityl), 2.38 (s, 6H, *o*CH₃ von Mesityl), 2.48–2.57 (m, 1H, 2-H), 3.25–3.32 (m, 1H, 8-H), 3.28 (s, 3H, C₂H₄OCH₃), 3.30–3.38 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.50–3.59 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.96–4.03 (m, 1H, B), 4.03–4.08 (m, 1H, 3-H), 4.39 (A von ABq, $J = 16.4$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.50 (A von ABq, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.53 (dd, $J = 5.2$ Hz, 2.2 Hz, 1H, 9-H), 4.60 (B von ABq, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.65 (B von ABq, $J = 16.4$ Hz, 1H, PhCH₂), 5.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, A), 6.75–6.76 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.82–6.84 (m, 2H, *m*CH_{Ar} von Mesityl), 7.06–7.10 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.13–7.24 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.30–7.45 (m, 12H, CH_{Ar} von TBDPS), 7.58–7.75 (m, 8H, CH_{Ar} von TBDPS);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.4 (2-CH₃), 14.1 (B-CH₃), 18.4 (5-CH₃), 19.2 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 19.4 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 20.8 (*p*CH₃ von Mesityl), 22.8 (*o*CH₃ von Mesityl), 26.8 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 26.9 (C-7), 27.0 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 28.7 (C-5), 34.0 (C-6), 40.0

(C-4), 45.6 (C-2), 47.9 (PhCH₂), 56.4 (B), 58.8 (C₂H₄OCH₃), 65.8 (C-9), 66.9 (OCH₂CH₂O), 71.1 (C-3), 71.4 (OCH₂CH₂O), 73.9 (C-11), 77.5 (A), 81.3 (C-8), 82.3 (C-10), 96.0 (OCH₂O), 126.4 (2×CH_{Ar}), 128.3 (2×CH_{Ar}), 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 128.1, 129.6, 129.7, 129.8 (insgesamt 18×CH_{Ar}), 132.0 (2×CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 135.7 (CH_{Ar}), 135.8 (CH_{Ar}), 135.9 (CH_{Ar}), 135.9 (CH_{Ar}), 138.0 (2×C_{Ar}), 138.2 (2×C_{Ar}), 140.2 (4×C_{Ar}), 142.3 (2×C_{Ar}), 171.7 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₇₄H₉₃NO₉SSi₂: 1250.60018, gefunden: 1250.60045.

6.3.19 (2*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*S*)-3,9-Di(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-8-((2-methoxyethoxy)-methoxy)-2,5-dimethylundec-10-ensäure-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-*N*-mesitylen-sulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl)ester (4-47)



Alkin **4-46** (1.00 g, 0.814 mmol) wird in einer Mischung aus absolutem Cyclohexen und absolutem Aceton (1:1, je 38 mL) gelöst und Chinolin (1.16 g, 1.06 mL, 9.00 mmol) sowie der Lindlar-Katalysator (Pd auf CaCO₃; mit Pb vergiftet) (326 mg, 0.163 mmol) zugegeben. Anschließend wird durch die Lösung Wasserstoffgas hindurchgeleitet und unter diesen Bedingungen das Reaktionsgemisch 4 h bei RT heftig gerührt. Danach wird das Lösungsmittelgemisch am Vakuum abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/ EtOAc, 5:1), wodurch Alken **4-47** (1.00 g, 0.814 mmol, 99%) als farbloses, hoch viskoses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.33$ (PE/EtOAc, 5:1);

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -10.9$ (c 6.8, DCM);

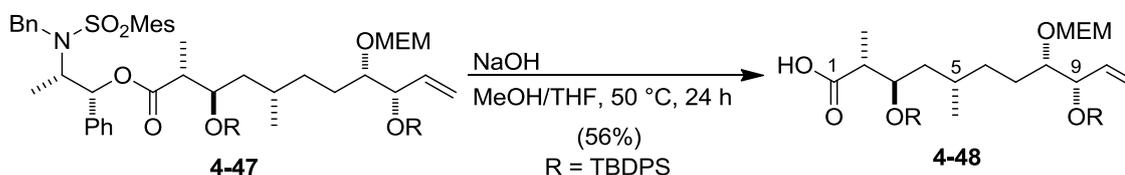
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5-CH₃), 0.65–0.70 (m, 1H, 4-H), 0.79–0.94 (m, 2H, 6-H), 1.03 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.06 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H, B-CH₃), 1.08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.10–1.25 (m, 1H, 7-H), 1.30–1.40 (m, 1H, 5-H), 1.46–1.64 (m, 2H, 4-H, 7-H), 2.27 (s, 3H, *p*CH₃ von Mesityl), 2.39 (s, 6H, *o*CH₃ von Mesityl), 2.47–2.55 (m, 1H, 2-H), 3.16–3.22 (m, 1H, 8-H), 3.29 (s, 3H, C₂H₄OCH₃), 3.31–3.40 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.49–3.52 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.96–4.02 (m, 1H, B), 4.04–4.07 (m, 1H, 3-H), 4.28–4.34 (m, 1H, 9-H), 4.39 (A von ABq, $J = 16.9$ Hz, 1H, PhCH₂), 4.40 (A von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.50 (B von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.65 (B von ABq, $J = 16.4$ Hz, 1H, PhCH₂), 5.07–5.10 (m, 1H, 11-H_{cis}), 5.11–5.16 (m, 1H, 11-H_{trans}), 5.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, A), 5.75–5.89 (m, 1H, 10-H), 6.75–6.76 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.83 (s, 2H, *m*CH_{Ar} von Mesityl), 7.06–7.09 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.13–7.24 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.31–7.43 (m, 12H, CH_{Ar} von TBDPS), 7.58–7.67 (m, 8H, CH_{Ar} von TBDPS);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.4 (2-CH₃), 14.2 (B-CH₃), 18.6 (5-CH₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 19.4 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 20.9 (*p*CH₃ von Mesityl), 22.9 (*o*CH₃ von Mesityl), 26.7 (C-7), 27.0 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 27.1 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 28.9 (C-5), 34.5 (C-6), 40.0

(C-4), 45.6 (C-2), 48.0 (PhCH₂), 56.4 (B), 59.0 (C₂H₄OCH₃), 67.0 (OCH₂CH₂O), 71.2 (C-3), 71.5 (OCH₂CH₂O), 74.9 (C-9), 77.5 (A), 81.9 (C-8), 95.9 (OCH₂O), 116.3 (C-11), 126.4 (2×CH_{Ar}), 127.2, 127.4, 127.5, 127.6, 127.8, 128.2, 128.3, 129.6, 129.7, 129.7 (insgesamt 22×CH_{Ar}), 132.1 (2×CH_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 135.9, 135.9, 136.0 (insgesamt 6×CH_{Ar}), 136.4 (C-10), 138.1, 138.2, 140.3, 142.4 (insgesamt 5×C_{Ar}), 171.8 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₇₄H₉₅NO₉SSi₂: 1252.61583, gefunden: 1252.61606.

6.3.20 (2R,3R,5S,8S,9S)-3,9-Di(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-8-((2-methoxyethoxy)-methoxy)-2,5-dimethylundec-10-ensäure (4-48)



Alkenester **4-47** (100 mg, 0.082 mmol) wird in einer Mischung aus absolutem MeOH und absolutem THF (1:1, je 10 mL) gelöst und mit einer NaOH-Lösung (3 M in Wasser, 10 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 50 °C erhitzt und bei dieser Temperatur 24 h gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird mit EtOAc (10 mL) und Wasser (15 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 7 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden am Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc/AcOH, 4:1:0.01), wodurch Produkt **4-48** (38 mg, 0.046 mmol, 56%) als leicht gelbliches, viskoses Öl isoliert wird.

$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc, 4:1);

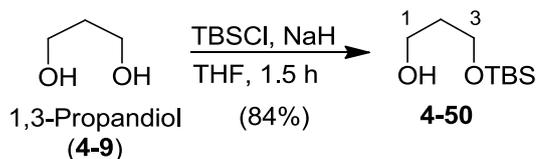
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -37.6$ (c 1.3, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 5-CH₃), 0.85–0.99 (m, 2H, 6-H, 7-H), 1.01–1.25 (m, 2H, 4-H, 6-H), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.09 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.26–1.34 (m, 1H, 5-H), 1.51–1.60 (m, 2H, 4-H, 7-H), 2.65–2.72 (m, 1H, 2-H), 3.17–3.21 (m, 1H, 8-H), 3.29 (s, 3H, C₂H₄OCH₃), 3.32–3.41 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.49–3.55 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.10–4.13 (m, 1H, 3-H), 4.30–4.32 (m, 1H, 9-H), 4.39 (A von ABq, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.49 (B von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH₂O), 5.07–5.10 (m, 1H, 11-H_{cis}), 5.12–5.16 (m, 1H, 11-H_{trans}), 5.79–5.88 (m, 1H, 10-H), 7.33–7.44 (m, 12H, CH_{Ar} von TBDPS), 7.63–7.70 (m, 8H, CH_{Ar} von TBDPS);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.9 (2-CH₃), 19.0 (5-CH₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 19.4 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 26.6 (C-7), 27.0 (2 × SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 29.0 (C-5), 33.8 (C-6), 41.2 (C-4), 45.4 (C-2), 58.9 (C₂H₄OCH₃), 66.9 (OCH₂CH₂O), 71.5 (OCH₂CH₂O), 72.1 (C-3), 74.9 (C-9), 81.8 (C-8), 95.9 (OCH₂O), 116.3 (C-11), 127.4, 127.5, 127.6, 128.2, 128.6, 128.9, 129.6, 129.7, 129.7, 129.7 (insgesamt 12 × CH_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 135.8, 135.9, 136.0 (insgesamt 8 × CH_{Ar}), 136.4 (C-10), 179.0 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₄₉H₆₈O₇Si₂: 847.43958, gefunden: 847.43954.

6.3.21 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol (**4-50**)



NaH (0.96 g, 40.0 mmol) wird in absolutem THF (80 mL) suspendiert und dann tropfenweise mit 1,3-Propanediol (**4-9**) (3.04 g, 40.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 45 min bei RT gerührt und anschließend TBSCl (6.03 g, 40.0 mmol) zugegeben. Nach Rühren für weitere 45 min wird mit Et₂O (700 mL) verdünnt, das Gemisch mit K₂CO₃-Lösung (10%-ig, 200 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Vakuum abgezogen und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 2:1), wodurch das monogeschützte Diol **4-50** (6.40 g, 33.6 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

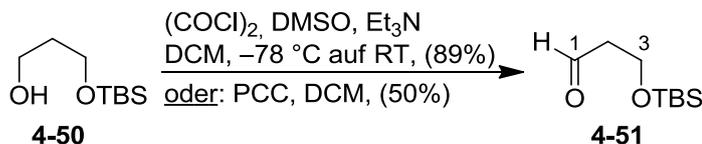
$R_f = 0.61$ (PE/EtOAc, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.78 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.61–1.67 (m, 2H, 2-H), 3.62 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, 3-H), 3.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.7 (Si(CH₃)₂), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 34.4 (C-2), 60.9 (C-3), 61.7 (C-1).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Werten der Literatur überein.^[176]

6.3.22 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propanal (4-51)



Variante 1: Swern-Oxidation

Frisch destilliertes Oxalylchlorid (3.2 mL, 38.0 mmol) wird in absolutem DCM (300 mL) vorgelegt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ herabgekühlt. Destilliertes DMSO (5.5 mL, 77.0 mmol) wird langsam zugetropft und die Lösung 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Das monogeschützte Diol **4-50** (6.40 g, 33.6 mmol) wird in DCM (45 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Erneut wird 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor Triethylamin (28.5 mL, 200 mmol) zugegeben wird. Nach Rühren für weitere 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird das Gemisch innerhalb von 30 min auf RT erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (200 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit DCM ($3 \times 80\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 11:1), wodurch Aldehyd **4-51** (5.61 g, 29.8 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

Variante 2: Oxidation mit PCC

Das monogeschützte Diol **4-50** (16.5 g, 78.7 mmol) wird in absolutem DCM (750 mL) gelöst, mit PCC (33.9 g, 157.4 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Celite filtriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 11:1), wodurch Aldehyd **4-51** (7.44 g, 39.5 mmol, 50%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

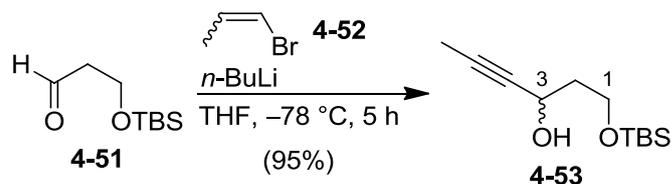
$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc, 11:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.56 (td, $J = 6.0\text{ Hz, } 2.2\text{ Hz}$, 2H, 2-H), 3.95 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2H, 3-H), 9.76 (t, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 46.5 (C-2), 57.3 (C-3), 201.9 (C-1).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Werten der Literatur überein.^[176]

6.3.23 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-4-in-3-ol (**4-53**)



Ein Isomerengemisch von 1-Brom-1-propen (**4-52**) (4.25 mL, 49.6 mmol) wird in absolutem THF (30 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ herabgekühlt und innerhalb von 10 min mit *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 28.2 mL, 70.4 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und danach der in THF (16 mL) gelöste Aldehyd **4-51** (6.00 g, 32.0 mmol) langsam hinzugegeben. Das Gemisch wird eine weitere Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann über einen Zeitraum von 2 h auf RT erwärmt. Danach wird mit einer gesättigten NH_4Cl -Lösung (30 mL) gequench, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl -Lösung ($2 \times 15\text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 7:1), wodurch das racemische Produkt **4-53** (6.94 g, 30.4 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten wird.

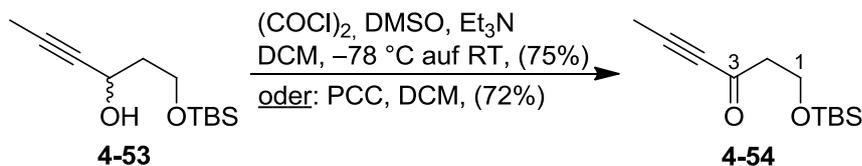
$R_f = 0.56$ (PE/EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.01 (s, 3H, SiCH_3), 0.02 (s, 3H, SiCH_3), 0.83 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.73–1.91 (m, 2H, 2-H), 1.77 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 3H, 6-H), 3.31 (bs, 1H, OH), 3.71–3.95 (m, 2H, 1-H), 4.47–4.51 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.7 (SiCH_3), -5.7 (SiCH_3), 3.4 (C-6), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 39.1 (C-2), 60.9 (C-1), 61.6 (C-3), 79.9 (C-5), 80.6 (C-4).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Werten der Literatur überein.^[177]

6.3.24 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-4-in-3-on (4-54)



Variante 1: Swern-Oxidation

Frisch destilliertes Oxalylchlorid (2.7 mL, 31.8 mmol) wird in absolutem DCM (250 mL) vorgelegt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ herabgekühlt. Destilliertes DMSO (4.6 mL, 64.5 mmol) wird langsam zugetropft und die Lösung 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Das monogeschützte Diol **4-53** (6.50 g, 28.5 mmol) wird in DCM (35 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Erneut wird 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor Triethylamin (23.9 mL, 168 mmol) zugegeben wird. Nach Rühren für weitere 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird das Gemisch innerhalb von 30 min auf RT erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (200 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit DCM ($3 \times 70\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 7:1), wodurch Keton **4-54** (4.8 g, 21.4 mmol, 75%) als gelbliches Öl erhalten wird.

Variante 2: Oxidation mit PCC

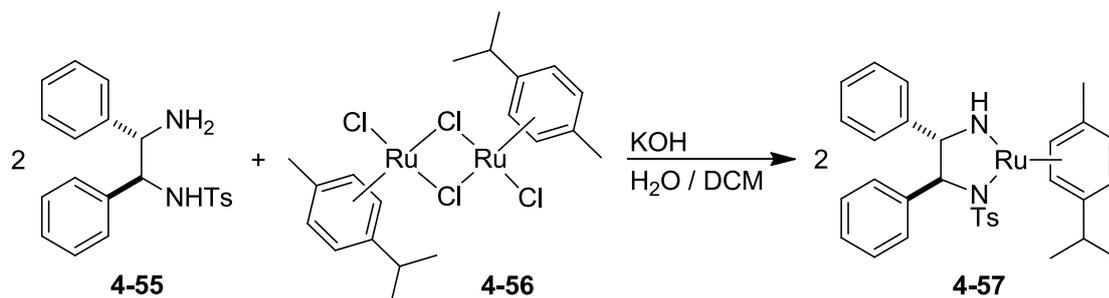
Das monogeschützte Diol **4-53** (16.5 g, 72.2 mmol) wird in absolutem DCM (700 mL) gelöst, mit PCC (31.1 g, 144.5 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Celite filtriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 7:1), wodurch Keton **4-54** (11.7 g, 52.0 mmol, 72%) als gelbliches Öl erhalten wird.

$R_f = 0.44$ (PE/EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.02 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.98 (s, 3H, 6-H), 2.69 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H, 2-H), 3.93 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H, 1-H);

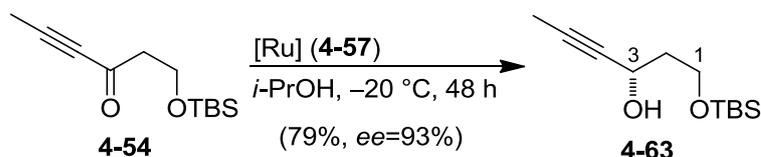
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 4.0 (C-6), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 48.3 (C-2), 58.4 (C-1), 80.2 (C-5), 90.2 (C-4), 186.4 (C-3).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Werten der Literatur überein.^[178]

6.3.25 RuCl[(*S,S*)-NTsCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂(η^6 -Cymol)] (**4-57**)

In einem ausgeheizten und mit inertisierten Stickstoffkolben werden (1*S*,2*S*)-*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylenediamin (**4-55**) (353 mg, 0.952 mmol), Dichlor-*p*-cymol-ruthenium(II)-Dimer (**4-56**) (300 mg, 0.477 mmol) und Kaliumhydroxid (395 mg, 7.00 mmol) in absolutem DCM (17 mL) gelöst. Die orangene Lösung wird 10 min bei RT gerührt, bevor sie mit Wasser (17 mL) versetzt wird. Das Reaktionsgemisch wird weitere 10 min gerührt, wobei sich die Reaktionslösung tief violett färbt. Die darauffolgende Aufarbeitung wird ebenfalls komplett unter inertem Bedingungen durchgeführt, da es ansonsten zu einer Oxidation des Katalysators käme, was sich durch ein Verfärben der Lösung in Richtung orange-braun bemerkbar machen würde. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (20 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit entgastem DCM extrahiert (3 × 10 mL). Die vereinten organischen Phasen werden solange über CaH₂ getrocknet, bis bei neuer Zugabe von CaH₂ keine Wasserstoffentwicklung mehr zu beobachten ist. Schließlich wird das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel ebenfalls unter inertem Bedingungen bei vermindertem Druck abgezogen. Zurück bleibt Rutheniumkatalysator **4-57**. (496 mg, 0.806 mmol, 85%) als glänzend violetter Feststoff.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen den Werten der Literatur.^[136]

6.3.26 (S)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-4-in-3-ol (**4-63**)

Keton **4-54** (3.03 g, 13.3 mmol) wird in absolutem *i*-PrOH (140 mL) gelöst, auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ herabgekühlt und mit dem Ru-Katalysator $\text{RuCl}[(\text{S,S})\text{-NTsCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2(\eta^6\text{-Cymol})]$ (**4-57**) (0.123 g, 0.20 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt werden. Durch säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes (PE/EtOAc, 6:1) wird das enantiomerenreine, monogeschützte Diol **4-63** (2.39 g, 10.5 mmol, 79%, 93% ee) als farbloses Öl erhalten.

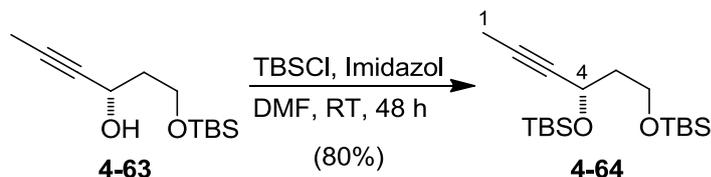
$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc, 6:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, SiCH_3), 0.03 (s, 3H, SiCH_3), 0.79 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.69–1.85 (m, 2H, 2-H), 1.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 6-H), 3.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, OH), 3.67–3.89 (m, 2H, 1-H), 4.43–4.44 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.8 (SiCH_3), -5.8 (SiCH_3), 3.2 (C-6), 17.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 39.1 (C-2), 60.6 (C-1), 61.6 (C-3), 79.8 (C-5), 80.4 (C-4).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Werten der Literatur überein.^[177]

6.3.27 (S)-4,6-Bis-(tert-butylidimethylsilyloxy)hex-2-in (4-64)



Das monogeschützte Diol **4-63** (300 mg, 1.31 mmol) wird in absolutem DMF (10 mL) gelöst, mit Imidazol (224 mg, 3.28 mmol) versetzt und 15 min bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit TBSCl (297 mg, 1.97 mmol) versetzt und 48 h bei RT gerührt. Schließlich wird mit Wasser (10 mL) gequenchet, mit Et₂O (5 × 5 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das zurückbleibende Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 6:1), wodurch das doppeltgeschützte Alkindiol **4-64** (358 mg, 1.05 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten wird.

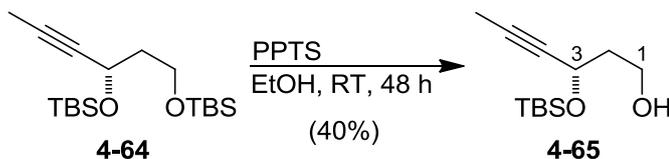
$R_f = 0.64$ (PE/EtOAc, 15:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.74–1.89 (m, 2H, 5-H), 1.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 1-H), 3.67–3.73 (m, 2H, 6-H), 4.47–4.53 (m, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.4 (SiCH₃), –5.3 (SiCH₃), –5.1 (SiCH₃), –4.5 (SiCH₃), 3.5 (C-1), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 42.1 (C-5), 59.2 (C-6), 60.0 (C-4), 80.0 (C-2), 80.9 (C-3).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Werten der Literatur überein.^[177]

6.3.28 (S)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-4-in-1-ol (**4-65**)



Das vollständig geschützte Diol **4-64** (50.0 mg, 0.146 mmol) wird in Ethanol (1.5 mL) gelöst und mit PPTS (4.0 mg, 0.015 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei RT gerührt, bevor es mit gesättigter NaCl-Lösung (1 mL) gequenchet und mit Et₂O (3x1.5 mL) extrahiert wird. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel schließlich am Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 10:1), wodurch das mono-geschützte Alkyndiol **4-65** (13.3 mg, 0.058 mmol, 40%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc, 6:1);

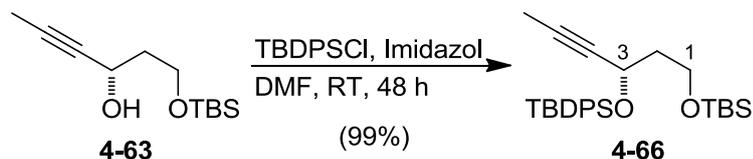
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -59.7$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.82–1.83 (m, 3H, 6-H), 1.83–1.96 (m, 2H, 2-H), 2.13 (bs, 1H, OH), 3.73–3.79 (m, 1H, 1-H), 3.90–3.95 (m, 1H, 1-H), 4.57–4.64 (m, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.2 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), 3.5 (C-6), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 40.2 (C-2), 60.4 (C-1), 62.7 (C-3), 80.0 (C-5), 81.2 (C-4);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₁₂H₂₄O₂Si: 251.14433, gefunden: 251.14415.

**6.3.29 (S)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hex-4-in
(4-66)**



Das enantiomerenreine, monogeschützte Alkindiol **4-63** (9.70 g, 42.5 mmol) wird in absolutem DMF (330 mL) gelöst, mit Imidazol (224 mg, 3.28 mmol) versetzt und 45 min bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit TBDPSCI (16.5 mL, 63.7 mmol) versetzt und 48 h bei RT gerührt. Schließlich wird mit Wasser (10 mL) gequench, mit Et₂O (5 × 5 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert, die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt und das zurückbleibende Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 10:1), wodurch das doppeltgeschützte Diol **4-66** (19.6 g, 42.0 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten wird.

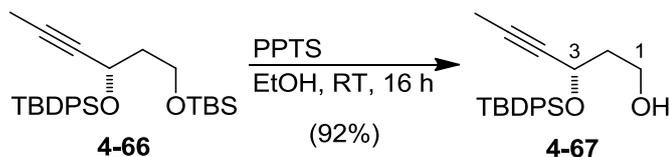
$R_f = 0.66$ (PE/EtOAc, 15:1);

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -34.1$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.23 (s, 3H, SiCH₃), -0.01 (s, 3H, SiCH₃), 0.83 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.07 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 6-H), 1.77–1.98 (m, 2H, 2-H), 3.70–3.79 (m, 2H, 1-H), 4.50–4.53 (m, 1H, 3-H), 7.33–7.42 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.68–7.75 (m, 4H, CH_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.4 (SiCH₃), -5.4 (SiCH₃), 3.3 (C-6), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 26.9 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 41.8 (C-2), 59.5 (C-1), 61.4 (C-3), 80.4 (C-5), 81.2 (C-4), 127.2 (2xCH_{Ar}), 127.5 (2xCH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 135.8 (2xCH_{Ar}), 136.0 (2xCH_{Ar});

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₈H₄₃O₂Si₂: 489.261555, gefunden: 489.261197.

6.3.30 (S)-3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)hex-4-in-1-ol (4-67)

Das geschützte Diol **4-66** (3.39 g, 7.26 mmol) wird in absolutem EtOH (70 mL) gelöst, mit PPTS (194 mg, 0.771 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) gequenchet, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das zurückbleibende Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 6:1), wobei das monogeschützte Diol **4-67** (2.34 g, 6.68 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.37$ (PE/EtOAc, 4:1);

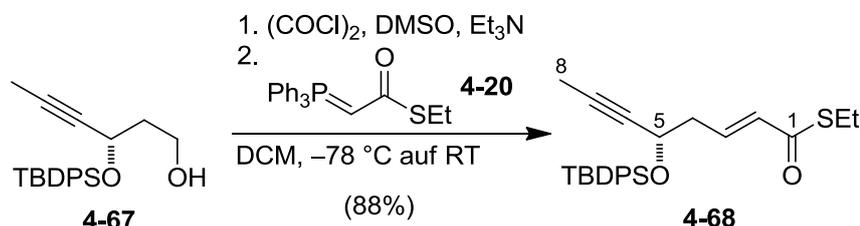
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -74.9$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H, 6-H), 1.79–2.00 (m, 2H, 2-H), 2.27 (bs, 1H, OH), 3.76–3.96 (m, 2H, 1-H), 4.54–4.58 (m, 1H, 3-H), 7.35–7.45 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.69–7.77 (m, 4H, CH_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.3 (C-6), 19.2 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 26.9 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 40.1 (C-2), 59.9 (C-1), 63.0 (C-3), 79.7 (C-5), 82.3 (C-4), 127.3 (2xCH_{Ar}), 127.6 (2xCH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 135.8 (2xCH_{Ar}), 136.0 (2xCH_{Ar});

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₂₈O₂Si: 375.175078, gefunden: 375.174929.

**6.3.31 (2E,5S)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)oct-2-en-6-inthiosäure-S-ethylester
(4-68)**



Oxalylchlorid (1.17 mL, 13.7 mmol) wird in absolutem DCM (110 mL) vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt. Danach wird DMSO (1.94 mL, 27.3 mmol) langsam zugetropft und die Lösung für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das monogeschützte Diol **4-67** (3.85 g, 10.9 mmol) wird in DCM (11 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Erneut wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor Triethylamin (9.1 mL, 65.5 mmol) zugegeben wird. Nach Rühren für weitere 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird das Gemisch innerhalb von 30 min auf RT erwärmt und nochmals eine Stunde gerührt. Das Ylid **4-20** (5.97 g, 16.4 mmol) wird in DCM (40 mL) gelöst, zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und dieses über Nacht bei RT gerührt. Schließlich wird das Gemisch mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit DCM (5 × 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels werden die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Slurry-Methode) aufgereinigt (PE/EtOAc, 40:1), wodurch Thioester **4-68** (4.18 g, 9.61 mmol, 88%) als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten wird.

$R_f = 0.52$ (PE/EtOAc, 15:1);

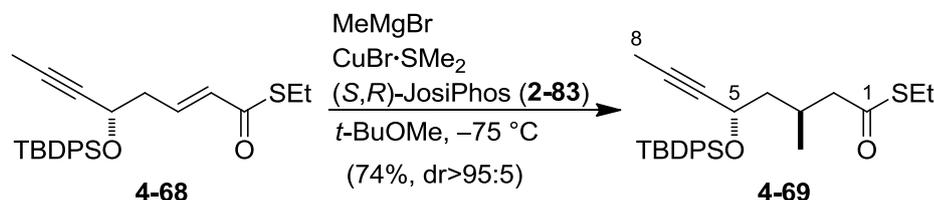
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -24.2$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, SCH₂CH₃), 1.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 8-H), 2.46–2.51 (m, 2H, 4-H), 2.95 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, SCH₂CH₃), 4.40–4.44 (m, 1H, 5-H), 6.10 (dt, $J = 15.6$ Hz, 1.3 Hz, 1H, 2-H), 6.87–6.95 (m, 1H, 3-H), 7.35–7.45 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.67–7.75 (m, 4H, CH_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.4 (C-8), 14.8 (SCH₂CH₃), 19.2 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 23.0 (SCH₂CH₃), 26.9 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 41.4 (C-4), 62.7 (C-5), 79.4 (C-7), 82.2 (C-6), 127.3 (2xCH_{Ar}), 127.6 (2xCH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 131.1 (C-2), 133.4 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 135.8 (2xCH_{Ar}), 136.0 (2xCH_{Ar}), 140.2 (C-3), 189.9 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₆H₃₂O₂SSi: 459.178449, gefunden: 459.178253.

6.3.32 (3*R*,5*S*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyloct-6-inthiosäure-S-ethylester (4-69)



$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (163 mg, 0.795 mmol) und der Ligand (*S,R*)-Josiphos (**2-83**) (17 mg, 0.027 mmol) werden in *t*-BuOMe (6.5 mL) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Danach wird die orangene Reaktionslösung auf $-75\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, MeMgBr (3 M in Et_2O , 10.6 mL, 31.8 mmol) zugetropft und weitere 10 min bei $-75\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Das Wittig-Produkt **4-68** (11.6 g, 0.027 mol) wird in *t*-BuOMe (30 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 2 h zur Reaktionslösung hinzugetropft. Das Gemisch wird über Nacht bei $-75\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor es mit absolutem MeOH (20 mL) gequenchet und auf RT erwärmt wird. Nach Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (20 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende orangene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 39:1), wodurch das Feringa-Minnaard-Produkt **4-69** (8.89 g, 0.020 mol, 74%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.46$ (PE/EtOAc, 15:1);

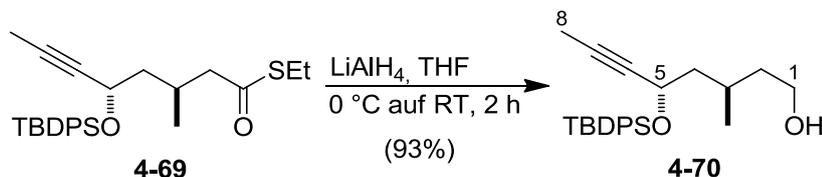
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -46.3$ (c 1.0, DCM);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.10 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, SCH_2CH_3), 1.46–1.80 (m, 2H, 4-H), 1.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 8-H), 2.21–2.48 (m, 2H, 2-H), 2.27–2.39 (m, 1H, 3-H), 2.86 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, SCH_2CH_3), 4.34–4.37 (m, 1H, 5-H), 7.35–7.45 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.71–7.78 (m, 4H, CH_{Ar});

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.3 (C-8), 14.8 (SCH_2CH_3), 19.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 19.3 (3- CH_3), 23.2 (SCH_2CH_3), 26.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 27.6 (C-3), 45.3 (C-4), 51.0 (C-2), 62.0 (C-5), 80.4 (C-7), 81.5 (C-6), 127.1 (2 $\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.5 (2 $\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 129.4 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 135.9 (2 $\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 136.0 (2 $\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 198.6 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SSi}$: 475.209749, gefunden: 475.209945.

6.3.33 (3*R*,5*S*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyloct-6-in-1-ol (**4-70**)



LiAlH₄ (97 mg, 2.55 mmol) wird in absolutem THF (30 mL) suspendiert und auf 0 °C herabgekühlt. Das Feringa-Minnaard-Produkt **4-69** (960 mg, 2.12 mmol) wird in absolutem THF (8 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Das Gemisch wird 2 h bei RT bis zur vollständigen Umsetzung gerührt, bevor es wieder auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit einer gesättigten Na⁺/K⁺-Tartratlösung (30 mL) gequenchet wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 4:1), wodurch Alkinol **4-70** (775 mg, 1.97 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten wird.

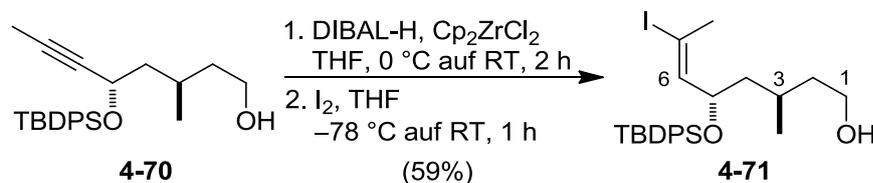
R_f = 0.35 (PE/EtOAc, 4:1);

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -63.3$ (*c* 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.07 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.20–1.49 (m, 2H, 4-H), 1.40–1.73 (m, 2H, 2-H), 1.51 (bs, 1H, OH), 1.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H, 8-H), 1.75–1.85 (m, 1H, 3-H), 3.52–3.61 (m, 2H, 1-H), 4.33–4.37 (m, 1H, 5-H), 7.34–7.43 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.68–7.76 (m, 4H, CH_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.3 (C-8), 19.3 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 19.8 (3-CH₃), 26.0 (C-3), 27.0 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 39.7 (C-4), 46.0 (C-2), 60.9 (C-1), 62.4 (C-5), 80.9 (C-7), 81.1 (C-6), 127.2 (2xCH_{Ar}), 127.5 (2xCH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 135.9 (2xCH_{Ar}), 136.1 (2xCH_{Ar});

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₅H₃₄O₂Si: 417.22203, gefunden: 417.22136.

6.3.34 (3*R*,5*S*,6*E*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-7-iod-3-methyloct-6-en-1-ol (4-71)

Alkinol **4-70** (30 mg, 0.066 mmol) wird in absolutem THF (1 mL) gelöst und auf 0 °C herabgekühlt. DIBAL-H (1 M in Hexan, 0.07 mL, 0.066 mmol) wird hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei 0 °C gerührt. In einem weiteren Glaskolben wird unterdessen Cp₂ZrCl₂ (23.3 mg, 0.07 mmol) in absolutem THF (2.2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, ebenfalls mit DIBAL-H (1 M in Hexan, 0.07 mL, 0.066 mmol) versetzt und für 30 min bei 0 °C gerührt. Hierzu wird dann die Reaktionslösung mit dem Alkinol **4-70** langsam zugetropft, wobei sich die Lösung trübt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und so lange gerührt, bis die Lösung klar wird (ca. 45 min). Dann wird auf –78 °C gekühlt und das in absolutem THF (0.2 mL) gelöste Iod (34 mg, 0.133 mmol) tropfenweise zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch innerhalb einer Stunde auf RT gebracht, bevor es mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Na₂S₂O₃-Lösung (1 M, 2 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum eingengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 20:1), wodurch das Vinyljodid **4-71** (20 mg, 0.038 mmol, 59%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.45$ (PE/EtOAc, 10:1);

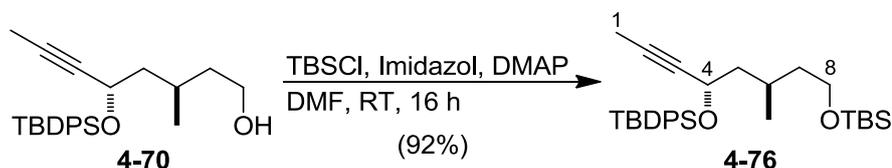
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -40.3$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.74 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.04 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.08 (bs, 1H, OH), 1.18–1.31 (m, 2H, 4-H, 2-H), 1.37–1.46 (m, 1H, 4-H), 1.57–1.67 (m, 2H, 2-H, 3-H), 1.83 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 8-H), 3.56–3.57 (m, 2H, 1-H), 4.25–4.31 (m, 1H, 5-H), 6.13–6.16 (m, 1H, 6-H), 7.35–7.44 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.65–7.67 (m, 4H, CH_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.3 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 19.8 (3-CH₃), 25.6 (C-3), 26.9 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 27.8 (C-8), 40.0 (C-4), 45.2 (C-2), 60.9 (C-1), 69.1 (C-5), 95.9 (C-7), 127.5 (2xCH_{Ar}), 126.5 (2xCH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 135.9 (2xCH_{Ar}), 136.0 (2xCH_{Ar}), 144.4 (C-6);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₅H₃₅I O₂Si: 545.13487, gefunden: 545.13479.

6.3.35 (4*S*,6*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-6-methyloct-2-in (4-76)



Das Alkinol **4-70** (236 mg, 0.599 mmol) wird in absolutem DMF (5 mL) gelöst, mit Imidazol (109 mg, 1.60 mmol) versetzt und eine halbe Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird eine katalytische Menge DMAP und TBSCl (145 mg, 0.962 mmol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Et₂O (10 mL) verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (7 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 15:1), wodurch Alkin **4-76** (279 mg, 0.551 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.40$ (PE/EtOAc, 40:1);

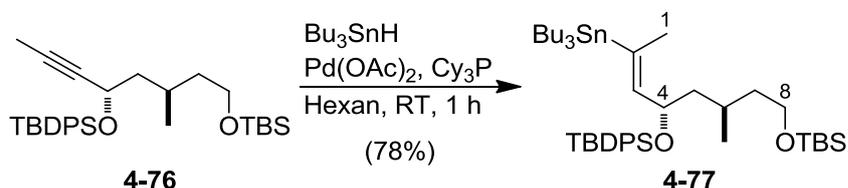
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -46.0$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6-CH₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 1.15–1.47 (m, 2H, 7-H), 1.39–1.74 (m, 2H, 5-H), 1.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 1-H), 1.76–1.86 (m, 1H, 6-H), 3.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 8-H), 4.32–4.36 (m, 1H, 4-H), 7.33–7.42 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.68–7.76 (m, 4H, CH_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.3 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃), 3.3 (C-1), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 19.5 (6-CH₃), 26.0 (C-6), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 27.0 (SiC(CH₃)₃(Ph)₂), 39.9 (C-7), 46.4 (C-5), 61.3 (C-8), 62.3 (C-4), 81.0 (C-2), 81.0 (C-3), 127.1 (2xCH_{Ar}), 127.5 (2xCH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 135.9 (2xCH_{Ar}), 136.1 (2xCH_{Ar});

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₁H₄₈O₂Si₂: 531.30850, gefunden: 531.30767.

6.3.36 (2*E*,4*S*,6*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-(tributylstannyl)-6-methyloct-2-en (4-77)



In einem ausgeheizten und inertisierten Kolben wird $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.3 mg, 0.006 mmol) und Cy_3P (3.2 mg, 0.011 mmol) in absolutem Hexan (2 mL) vorgelegt und 20 min bei RT gerührt. Das Alkin **4-76** (58 mg, 0.114 mmol) wird in Hexan (0.5 mL) gelöst und tropfenweise zugegeben, gefolgt von Bu_3SnH (0.12 mL, 0.456 mmol), welches über einen Zeitraum von 5 min hinzugetroppft wird. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde bei RT gerührt, bevor eine kleine Menge Kieselgel und wenige Tropfen Triethylamin zugegeben (Slurry-Methode) und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt werden. Das so erhaltene Feststoffgemisch wird anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt, wobei zunächst zur Abtrennung des überschüssigen Bu_3SnH ein Laufmittelgemisch aus Hexan und 0.1% Triethylamin verwendet wird. Die übrigen Fraktionen werden dann mit einem Gemisch aus PE und EtOAc 40:1 unter Zusatz von 0.1% Triethylamin eluiert, wodurch Vinylstannan **4-77** (71 mg, 0.089 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten wird.

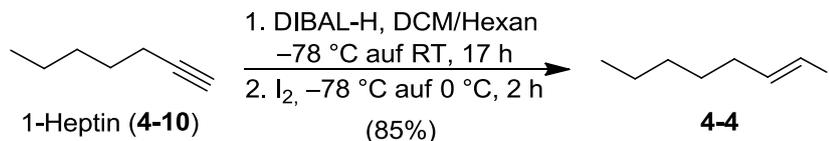
$R_f = 0.52$ (PE/EtOAc, 30:1);

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -54.8$ (c 1.0, DCM);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.02 (s, 3H, SiCH_3), 0.02 (s, 3H, SiCH_3), 0.74–0.91 (m, 27H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7)_3$, $\text{Sn}(\text{C}_3\text{H}_6\text{CH}_3)_3$, 6- CH_3), 1.03 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 1.22–1.31 (m, 8H, 7-H, 5-H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_3)_3$), 1.36–1.44 (m, 8H, 7-H, 5-H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_3)_3$), 1.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, 1-H), 1.59–1.67 (m, 1H, 6-H), 3.51–3.62 (m, 2H, 8-H), 4.53–4.58 (m, 1H, 4-H), 5.54 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.8 Hz, 1H, 3-H), 7.30–7.41 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.65–7.69 (m, 4H, CH_{Ar});

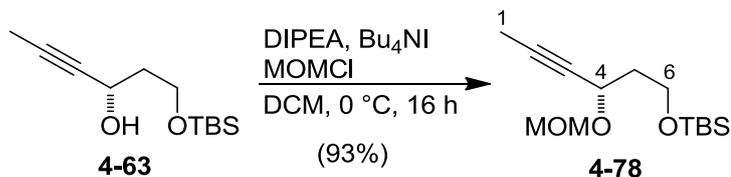
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –5.3 (SiCH_3), 8.9 ($\text{Sn}(\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7)_3$), 13.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 19.3 (C-1), 19.7 (6- CH_3), 25.9 (C-6), 26.0 ($\text{Sn}(\text{C}_3\text{H}_6\text{CH}_3)_3$), 27.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{Ph})_2$), 27.4 ($\text{Sn}(\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_3)_3$), 29.1 ($\text{Sn}(\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_3)_3$), 40.4 (C-7), 46.0 (C-5), 61.5 (C-8), 67.4 (C-4), 127.2 (2x CH_{Ar}), 127.4 (2x CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 136.0 (4x CH_{Ar}), 137.4 (C-3), 144.5 (C-2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_2\text{Si}_2\text{Sn}$: 823.43035, gefunden: 823.43039.

6.3.37 (E)-1-Iodhept-1-en (4-4)

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung aus 1-Heptin (7.9 mL, 60.0 mmol) in *n*-Hexan (30 mL) wird DIBAL-H (1.0 M in DCM, 60 mL, 60.0 mmol) hinzugetropft und das Gemisch bei dieser Temperatur für 30 min gerührt, bevor es auf RT gebracht und für weitere 16 h gerührt wird. Nach Entfernen der flüchtigen Komponenten im Vakuum wird der Rückstand in THF (30 mL) aufgenommen, die Lösung erneut auf -78 °C gekühlt und eine Lösung aus Iod (16.8 g, 66.0 mmol) in THF (60 mL) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min gerührt, dann auf 0 °C erwärmt, wiederum für eine Stunde gerührt und schließlich durch Zugabe von Wasser (100 mL) und gesättigter $Na_2S_2O_3$ -Lösung (50 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wird mit Et_2O ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum bei RT entfernt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Pentan), wodurch Vinyljodid **4-4** (11.5 g, 51.1 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten wird.

Die erhaltenen analytischen Daten entsprechen den Werten der Literatur.^[38]

6.3.38 (S)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-(methoxymethoxy)hex-2-*in* (4-78)

Das monogeschützte Alkindiol **4-63** (1.50 g, 6.57 mmol) wird in absolutem DCM (30 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Tetrabutylammoniumiodid (256 mg, 0.788 mmol) versetzt. Danach wird nacheinander DIPEA (1.8 mL, 12.5 mmol) und MOM-Cl (1.26 mL, 19.7 mmol) zugetropft, der Kolben lichtdicht verpackt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Schließlich wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (15 mL) gequenchet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 15:1), wodurch Alkin **4-78** (279 mg, 0.551 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.49$ (PE/EtOAc, 15:1);

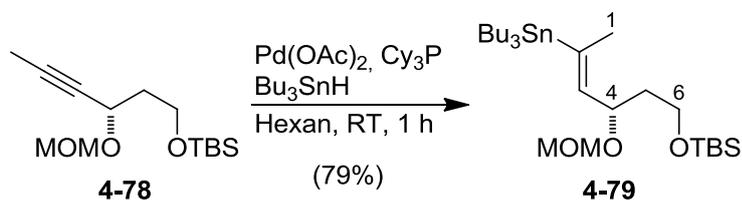
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -86.4$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 1-H), 1.84–1.96 (m, 2H, 5-H), 3.34 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.69–3.77 (m, 2H, 6-H), 4.43–4.47 (m, 1H, 4-H), 4.55 (A von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 4.91 (B von ABq, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH₂OCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.4 (Si(CH₃)₂), 3.5 (C-1), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 39.2 (C-5), 55.5 (CH₂OCH₃), 59.1 (C-6), 62.8 (C-4), 77.6 (C-2), 81.6 (C-3), 93.9 (CH₂OCH₃);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₁₄H₃₈O₃Si: 295.169992, gefunden: 295.170235.

6.3.39 (2*E*,4*S*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(tributylstannyl)-4-(methoxymethoxy)hex-2-en (4-79)



In einem ausgeheizten und inertisierten Kolben wird Pd(OAc)_2 (8.2 mg, 0.037 mmol) und Cy_3P (12 mg, 0.043 mmol) in absolutem Hexan (8 mL) gelöst und 20 min bei RT gerührt. Das Alkin **4-78** (200 mg, 0.734 mmol) wird in Hexan (1 mL) gelöst und tropfenweise zugegeben, gefolgt von Bu_3SnH (0.46 mL, 1.71 mmol), welches über einen Zeitraum von 5 min hinzugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde bei RT gerührt, bevor eine kleine Menge Kieselgel und wenige Tropfen Triethylamin zugegeben (Slurry-Methode) und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt werden. Das so erhaltene Feststoffgemisch wird anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt, wobei zunächst zur Abtrennung des überschüssigen Bu_3SnH ein Laufmittelgemisch aus Hexan und 0.1% Triethylamin verwendet wird. Die übrigen Fraktionen werden dann mit einem Gemisch aus PE und EtOAc 40:1 unter Zusatz von 0.1% Triethylamin eluiert, wodurch Vinylstannan **4-79** (335 mg, 0.580 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.33$ (PE/EtOAc, 40:1);

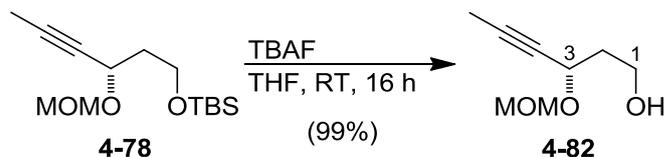
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -40.9$ (c 1.0, DCM);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, SiCH_3), 0.04 (s, 3H, SiCH_3), 0.79–0.96 (m, 24H, $\text{SiC(CH}_3)_3$, $\text{Sn(CH}_2\text{C}_3\text{H}_7)_3$, $\text{Sn(C}_3\text{H}_6\text{CH}_3)_3$), 1.18–1.55 (m, 12H, $\text{Sn(CH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_3)_3$), 1.57–1.86 (m, 2H, 5-H), 1.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, 1-H), 3.35 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3.60–3.77 (m, 2H, 6-H), 4.49 (A von ABq, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 4.65–4.71 (m, 1H, 4-H), 4.66 (B von ABq, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 5.35 (dq, $J = 8.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –5.4 (SiCH_3), –5.3 (SiCH_3), 9.1 ($\text{Sn(C}_4\text{H}_9)_3$), 13.7 ($\text{Sn(C}_4\text{H}_9)_3$), 18.2 ($\text{SiC(CH}_3)_3$), 19.6 (C-1), 25.9 ($\text{SiC(CH}_3)_3$), 27.3 ($\text{Sn(C}_4\text{H}_9)_3$), 29.1 ($\text{Sn(C}_4\text{H}_9)_3$), 38.7 (C-5), 55.2 (CH_2OCH_3), 59.5 (C-6), 67.4 (C-4), 93.5 (CH_2OCH_3), 140.5 (C-3), 143.2 (C-2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{SiSn}$: 587.291756, gefunden: 587.291633.

6.3.41 (S)-3-(Methoxymethoxy)hex-4-in-1-ol (4-82)



Das doppeltgeschützte Alkindiol **4-78** (2.88 g, 10.6 mmol) wird in THF (80 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit TBAF-Trihydrat (6.67 g, 11.6 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und schließlich mit Wasser (50 mL) gequencht. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 2:1), wodurch das monogeschützte Alkindiol **4-82** (1.66 g, 10.5 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc, 1:1);

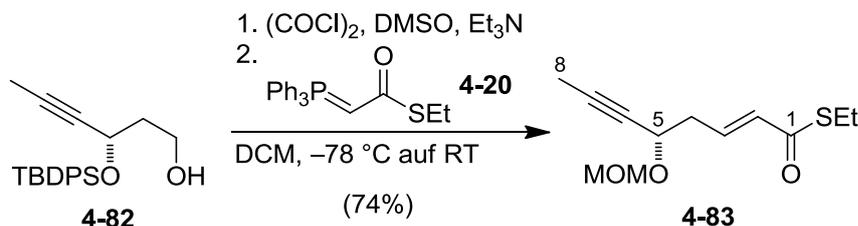
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -219.3$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 6-H), 1.92–2.01 (m, 2H, 2-H), 2.12 (bs, 1H, OH), 3.37 (m, 3H, CH₂OCH₃), 3.75–3.90 (m, 2H, 1-H), 4.51–4.54 (m, 1H, 3-H), 4.57 (A von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 4.95 (B von ABq, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH₂OCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.5 (C-6), 38.1 (C-2), 55.7 (CH₂OCH₃), 60.0 (C-1), 64.6 (C-3), 76.9 (C-5), 82.6 (C-4), 93.8 (CH₂OCH₃);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₈H₁₄O₃: 181.083515, gefunden: 181.083541.

6.3.42 (2E,5S)-5-(Methoxymethoxy)oct-2-en-6-inthiosäure-S-ethylester (4-83)



Oxalylchlorid (0.28 mL, 3.24 mmol) wird in absolutem DCM (2.5 mL) vorgelegt und auf -78 °C herabgekühlt. Danach wird DMSO (0.46 mL, 6.48 mmol) langsam zugetropft und die Lösung 30 min bei -78 °C gerührt. Das monogeschützte Alkindiol **4-82** (0.41 g, 2.59 mmol) wird in DCM (2.5 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Erneut wird für 30 min bei -78 °C gerührt, bevor Triethylamin (2.16 mL, 15.6 mmol) zugegeben wird. Nach Rühren für weitere 30 min bei -78 °C wird das Gemisch innerhalb von 30 min auf RT erwärmt und nochmals eine Stunde gerührt. Das Ylid **4-20** (1.42 g, 3.89 mmol) wird in DCM (9.5 mL) gelöst, zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und dieses über Nacht bei RT gerührt. Schließlich wird das Gemisch mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (10 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit DCM ($5 \times 5\text{ mL}$) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels werden die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Slurry-Methode) aufgereinigt (PE/EtOAc, 9:1), wodurch Thioester **4-83** (0.47 g, 1.92 mmol, 74%) als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten wird.

$R_f = 0.42$ (PE/EtOAc, 9:1);

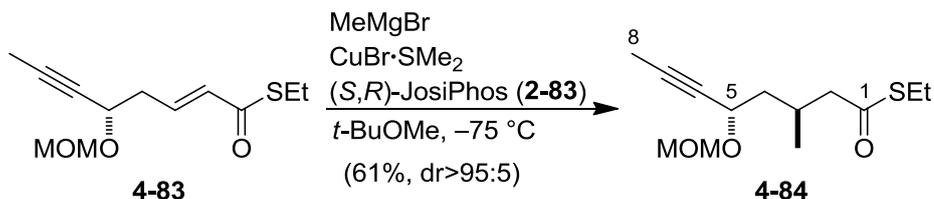
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -114.1$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.24 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H, SCH_2CH_3), 1.82 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 3H, 8-H), 2.54–2.58 (m, 2H, 4-H), 2.91 (q, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H, SCH_2CH_3), 3.33 (s, 3H, CH_2OCH_3), 4.36–4.40 (m, 1H, 5-H), 4.53 (A von ABq, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H, CH_2OCH_3), 4.90 (B von ABq, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H, CH_2OCH_3), 6.17 (dt, $J = 15.5\text{ Hz}$, 1.4 Hz, 1H, 2-H), 6.85–6.92 (m, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.5 (C-8), 14.7 (SCH_2CH_3), 23.0 (SCH_2CH_3), 38.6 (C-4), 55.7 (CH_2OCH_3), 64.2 (C-5), 76.4 (C-7), 82.9 (C-6), 93.8 (CH_2OCH_3), 131.0 (C-2), 139.7 (C-3), 189.8 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: 265.086886, gefunden: 265.086888.

6.3.43 (3*R*,5*S*)-5-(Methoxymethoxy)-3-methyloct-6-inthiosäure-S-ethylester (4-84)



CuBr·Me₂S (12 mg, 0.056 mmol) und der Ligand (*S,R*)-Josiphos (43 mg, 0.067 mmol) werden in *t*-BuOMe (16 mL) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Danach wird die orangene Reaktionslösung auf $-75\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, MeMgBr (3 M in Et₂O, 0.75 mL, 2.23 mmol) zugegeben und weitere 10 min bei $-75\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Das Wittig-Produkt **4-83** (0.45 g, 1.86 mmol) wird in *t*-BuOMe (2 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 2 h zur Reaktionslösung hinzugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei $-75\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor es mit absolutem MeOH (10 mL) gequenchet und auf RT erwärmt wird. Nach Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum eingedunstet. Das zurückbleibende orangene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 9:1), wodurch das Feringa-Minnaard-Produkt **4-84** (293 mg, 1.13 mmol, 61%) als farbloses Öl erhalten wird.

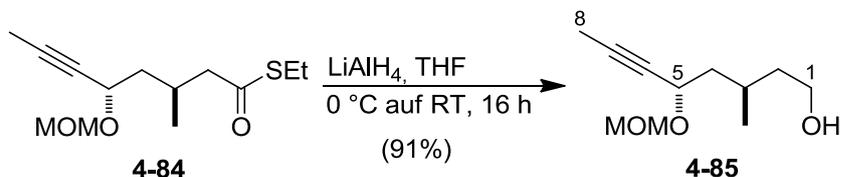
$R_f = 0.45$ (PE/EtOAc, 9:1);

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -128.0$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, SCH₂CH₃), 1.46–1.53 (m, 1H, 4-H), 1.72–1.79 (m, 1H, 4-H), 1.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 8-H), 2.23–2.37 (m, 2H, 2-H, 3-H), 2.53–2.62 (m, 1H, 2-H), 2.82 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, SCH₂CH₃), 3.32 (s, 3H, CH₂OCH₃), 4.29–4.33 (m, 1H, 5-H), 4.50 (A von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 4.90 (B von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂OCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.4 (C-8), 14.7 (SCH₂CH₃), 19.1 (3-CH₃), 23.2 (SCH₂CH₃), 27.7 (C-3), 42.6 (C-4), 51.0 (C-2), 55.6 (CH₂OCH₃), 63.5 (C-5), 77.5 (C-7), 81.7 (C-6), 93.7 (CH₂OCH₃), 198.5 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für C₁₃H₂₂O₃S: 281.118186, gefunden: 281.118223.

6.3.44 (3*R*,5*S*)-5-(Methoxymethoxy)-3-methyloct-6-in-1-ol (**4-85**)

LiAlH₄ (87 mg, 2.28 mmol) wird in absolutem THF (25 mL) suspendiert und auf 0 °C herabgekühlt. Das Feringa-Minnaard-Produkt **4-84** (490 mg, 1.90 mmol) wird in absolutem THF (2 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt, bevor es wieder auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit einer gesättigten Na⁺/K⁺-Tartratlösung (20 mL) gequenchet wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 1:1), wodurch Alkinol **4-85** (347 mg, 1.73 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten wird.

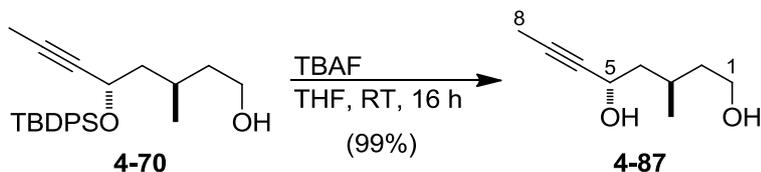
R_f = 0.38 (PE/EtOAc, 1:1);

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -219.8$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.35–1.47 (m, 2H, 2-H, 4-H), 1.49–1.58 (m, 1H, 2-H), 1.73–1.88 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, 8-H), 2.14 (bs, 1H, OH), 3.32 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.58–3.70 (m, 2H, 1-H), 4.31–4.36 (m, 1H, 5-H), 4.51 (A von ABq, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 4.91 (B von ABq, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH₂OCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.5 (C-8), 19.5 (3-CH₃), 26.1 (C-3), 39.9 (C-2), 43.3 (C-4), 55.7 (CH₂OCH₃), 60.8 (C-1), 64.0 (C-5), 78.0 (C-7), 81.5 (C-6), 93.8 (CH₂OCH₃);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₂₀O₃: 223.130466, gefunden: 223.130355.

6.3.45 (3*R*,5*S*)-3-Methyloct-6-in-1,5-diol (4-87)

Das monogeschützte Alkindiol **4-70** (6.85 g, 17.4 mmol) wird in THF (100 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit TBAF-Trihydrat (8.24 g, 26.1 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und schließlich mit Wasser (60 mL) gequencht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 2:1), wodurch Alkindiol **4-87** (2.69 g, 17.2 mmol, 99%) als farbloses viskoses Öl erhalten wird.

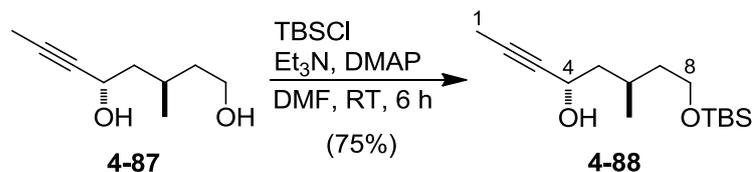
$R_f = 0.39$ (PE/EtOAc, 3:1);

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -28.8$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.37–1.56 (m, 3H, 2-H, 4-H), 1.72–1.89 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 8-H), 2.88 (bs, 2H, 2xOH), 3.59–3.71 (m, 2H, 1-H), 4.35–4.39 (m, 1H, 5-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.5 (C-8), 19.7 (3-CH₃), 25.8 (C-3), 39.6 (C-2), 45.0 (C-4), 60.2 (C-1), 60.5 (C-5), 80.4 (C-7), 80.9 (C-6);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₉H₁₆O₂: 179.104251, gefunden: 179.104312.

6.3.46 (4*S*,6*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyloct-2-yn-4-ol (4-88)

Diol **4-87** (1.27 g, 8.12 mmol) wird in absolutem DMF (60 mL) gelöst, mit Triethylamin (1.7 mL, 12.2 mmol) versetzt und eine halbe Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird eine katalytische Menge DMAP und TBSCl (1.82 g, 8.94 mmol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (40 mL) verdünnt und mit Et₂O (5 × 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 4:1), wodurch das monogeschützte Alkindiol **4-88** (1.65 g, 6.09 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.56$ (PE/EtOAc, 4:1);

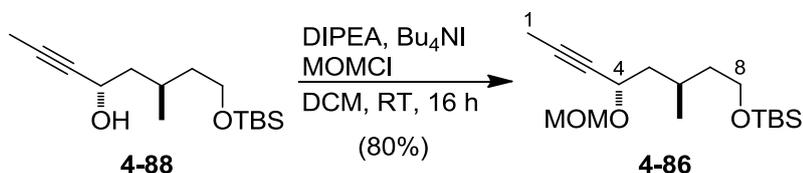
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -6.1$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.33–1.41 (m, 1H, 7-H), 1.43–1.50 (m, 1H, 5-H), 1.52–1.60 (m, 1H, 7-H), 1.68–1.75 (m, 1H, 5-H), 1.79–1.89 (m, 1H, 6-H), 1.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 1-H), 3.59–3.69 (m, 2H, 8-H), 4.36–4.41 (m, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.4 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃), 3.5 (C-1), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 19.7 (6-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 26.4 (C-6), 39.7 (C-7), 45.6 (C-5), 60.9 (C-4), 61.1 (C-8), 80.6 (C-2), 80.8 (C-3);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₁₅H₃₀O₂Si: 293.19073, gefunden: 293.19087.

6.3.47 (4*S*,6*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-(methoxymethoxy)-6-methyloct-2-in (4-86)



Das monogeschützte Diol **4-88** (1.19 g, 4.40 mmol) wird in absolutem. DCM (25 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Tetrabutylammoniumiodid (202 mg, 0.528 mmol) versetzt. Danach wird nacheinander DIPEA (1.42 mL, 8.36 mmol) und MOM-Cl (1.0 mL, 13.2 mmol) zugetropft, der Kolben lichtdicht verpackt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Schließlich wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (15 mL) gequenchet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 6:1), wodurch das doppeltgeschützte Alkindiol **4-86** (1.10 g, 3.52 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.35$ (PE/EtOAc, 20:1);

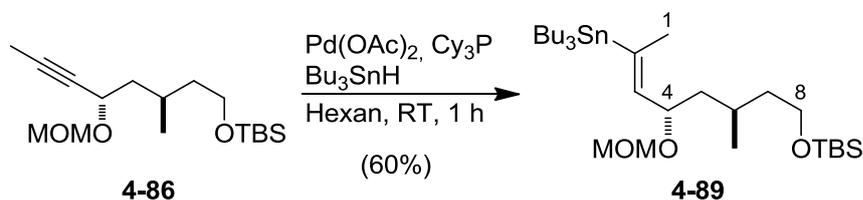
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -120.7$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.26–1.35 (m, 1H, 7-H), 1.40–1.47 (m, 1H, 5-H), 1.49–1.58 (m, 1H, 7-H), 1.69–1.76 (m, 1H, 5-H), 1.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 1-H), 1.81–1.88 (m, 1H, 6-H), 3.31 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.56–3.65 (m, 2H, 8-H), 4.30–4.34 (m, 1H, 4-H), 4.50 (A von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 4.90 (B von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂OCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.4 (SiCH₃), –5.4 (SiCH₃), 3.4 (C-1), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 19.2 (6-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (C-6), 39.9 (C-7), 43.6 (C-5), 55.5 (CH₂OCH₃), 61.0 (C-8), 63.8 (C-4), 78.1 (C-2), 81.2 (C-3), 93.7 (CH₂OCH₃);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₁₇H₃₄O₃Si: 337.216943, gefunden: 337.216730.

6.3.48 (2E,4S,6R)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(tributylstannyl)-4-(methoxymethoxy)-6-methyloct-2-en (4-89)



In einem ausgeheizten, inertisierten Kolben wird Pd(OAc)₂ (39.2 mg, 0.175 mmol) und Cy₃P (98 mg, 0.349 mmol) in absolutem Hexan (10 mL) gelöst und 20 min bei RT gerührt. Das in Hexan (1.5 mL) gelöste Alkin **4-86** (1.10 g, 3.49 mmol) wird tropfenweise zugegeben, gefolgt von Bu₃SnH (3.76 mL, 14.0 mmol), welches über einen Zeitraum von 5 min hinzutropft wird. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde bei RT gerührt, bevor eine kleine Menge Kieselgel und wenige Tropfen Triethylamin zugegeben (Slurry-Methode) und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt werden. Das so erhaltene Feststoffgemisch wird anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt, wobei zunächst zur Abtrennung des überschüssigen Bu₃SnH ein Laufmittelgemisch aus Hexan und 0.1% Triethylamin verwendet wird. Die übrigen Fraktionen werden dann mit einem Gemisch aus PE und EtOAc 100:1 unter Zusatz von 0.1% Triethylamin eluiert, wodurch Vinylstannan **4-89** (1.26 g, 2.10 mmol, 60%) als farbloses Öl erhalten wird

$R_f = 0.44$ (PE/EtOAc, 20:1);

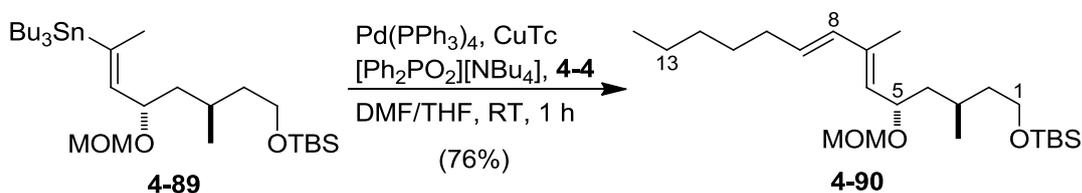
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -58.2$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 6H, SiCH₃), 0.85–0.89 (m, 24H, SiC(CH₃)₃, Sn(CH₂C₃H₇)₃, Sn(C₃H₆CH₃)₃), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.14–1.21 (m, 1H, 5-H), 1.24–1.67 (m, 15H, 7-H, 5-H, Sn(CH₂C₂H₄CH₃)₃), 1.70–1.80 (m, 1H, 6-H), 1.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, 1-H), 3.35 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.59–3.69 (m, 2H, 8-H), 4.45 (A von ABq, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 4.56–4.62 (m, 1H, 4-H), 4.65 (B von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 5.34 (dq, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.3 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃), 9.1 (Sn(CH₂C₃H₇)₃), 13.7 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 19.5 (C-1), 19.5 (6-CH₃), 26.0 (Sn(C₃H₆CH₃)₃), 26.1 (C-6), 27.3 (Sn(CH₂C₂H₄CH₃)₃), 29.1 (Sn(CH₂C₂H₄CH₃)₃), 40.5 (C-7), 43.1 (C-5), 55.4 (CH₂OCH₃), 61.4 (C-8), 68.2 (C-4), 93.4 (CH₂OCH₃), 141.3 (C-3), 142.4 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₉H₆₂O₃SiSn: 627.338276, gefunden: 627.338356.

6.3.49 (3*R*,5*S*,6*E*,8*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-3,7-dimethyltetradeca-6,8-dien (4-90)



Pd(PPh₃)₄ (241 mg, 0.209 mmol), CuTc (597 mg, 3.13 mmol), [Ph₂PO₂][NBu₄] (997 mg, 2.30 mmol), Stannan **4-89** (1.26 g, 2.09 mmol) und Vinyljodid **4-4** (514 mg, 2.30 mmol) werden in einem ausgeheizten und inertisierten Kolben in einem Gemisch aus absolutem DMF (10 mL) und absolutem THF (5 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei RT gerührt, der Reaktionsfortschritt per DC überwacht und nach beendeter Reaktion schließlich mit Wasser (8 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und schließlich das Lösungsmittel am Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 60:1), wodurch Dien **4-90** (654 mg, 1.59 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc, 30:1);

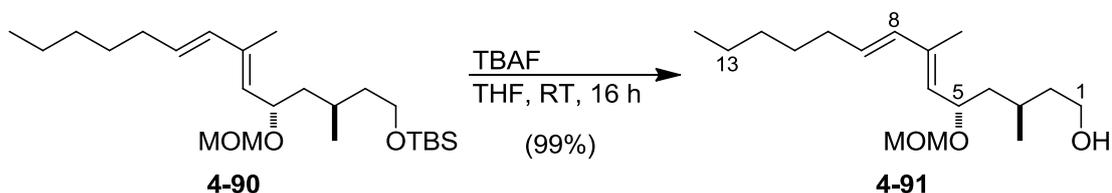
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -54.6$ (*c* 0.44, DCM);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.02 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.86–0.89 (m, 12H, SiC(CH₃)₃, 14-H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.16–1.24 (m, 1H, 4-H), 1.25–1.31 (m, 4H, 2-H, 12-H, 13-H), 1.32–1.41 (m, 3H, 11-H, 13-H), 1.52–1.60 (m, 1H, 2-H), 1.61–1.68 (m, 1H, 4-H), 1.75–1.79 (m, 1H, 3-H), 1.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 7-CH₃), 2.05–2.10 (m, 2H, 10-H), 3.34 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.58–3.68 (m, 2H, 1-H), 4.42 (A von ABq, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 4.50–4.56 (m, 1H, 5-H), 4.62 (B von ABq, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 5.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 6-H), 5.62–5.69 (m, 1H, 9-H), 6.03 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 8-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.4 (SiCH₃), –5.3 (SiCH₃), 12.9 (7-CH₃), 14.0 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 19.4 (3-CH₃), 22.5 (C-12), 25.9 (C-3, C-14), 29.2 (C-11), 31.5 (C-13), 32.8 (C-10), 40.3 (C-2), 43.4 (C-4), 55.3 (CH₂OCH₃), 61.2 (C-1), 69.4 (C-5), 93.3 (CH₂OCH₃), 130.2 (C-6), 130.2 (C-9), 134.0 (C-8), 136.5 (C-7);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₄₈O₃Si: 435.326493, gefunden: 435.326647.

**6.3.50 (3*R*,5*S*,6*E*,8*E*)-5-(Methoxymethoxy)-3,7-dimethyltetradeca-6,8-dien-1-ol
(4-91)**



Das Kupplungsprodukt **4-90** (47 mg, 0.114 mmol) wird in THF (2.5 mL) gelöst und mit TBAF-Trihydrat (40 mg, 0.125 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wird das Lösungsmittel, ohne vorherige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, am Vakuum eingengt. Der so erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 2:1 + 0.01% Et₃N), wodurch Dienol **4-91** (34 mg, 0.113 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.20$ (PE/EtOAc, 4:1);

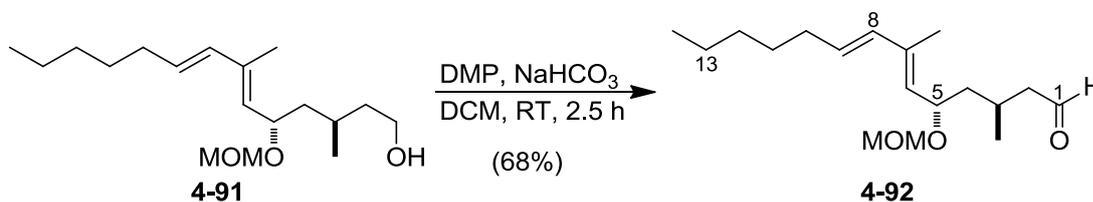
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -139.3$ (c 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.83 (bs, 1H, OH), 0.86–0.89 (m, 3H, 14-H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.20–1.29 (m, 5H, 4-H, 12-H, 13-H), 1.30–1.38 (m, 3H, 2-H, 11-H), 1.42–1.50 (m, 1H, 2-H), 1.79–1.86 (m, 1H, 4-H), 1.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 7-CH₃), 1.91–1.99 (m, 1H, 3-H), 2.01–2.07 (m, 2H, 10-H), 3.23 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.41–3.52 (m, 2H, 1-H), 4.41 (A von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 4.70–4.75 (m, 1H, 5-H), 4.76 (B von ABq, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂OCH₃), 5.37 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 6-H), 5.60–5.67 (m, 1H, 9-H), 6.16 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, 8-H);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 13.0 (7-CH₃), 14.2 (C-3), 19.8 (3-CH₃), 22.9 (C-12), 26.3 (C-14), 29.6 (C-11), 31.8 (C-13), 33.2 (C-10), 40.8 (C-2), 43.6 (C-4), 55.2 (CH₂OCH₃), 60.6 (C-1), 69.6 (C-5), 93.5 (CH₂OCH₃), 130.1 (C-6), 131.1 (C-9), 134.8 (C-8), 136.8 (C-7);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₁₈H₃₄O₃: 321.24002, gefunden: 321.24045.

**6.3.51 (3*R*,5*S*,6*E*,8*E*)-5-(Methoxymethoxy)-3,7-dimethyltetradeca-6,8-dien-1-al
(4-92)**



Der primäre Alkohol **4-91** (50 mg, 0.168 mmol) wird in absolutem DCM (4 mL) gelöst und mit NaHCO₃ (140 mg, 1.68 mmol) sowie Dess-Martin-Periodinan (79 mg, 0.185 mmol) versetzt. Der Reaktionsverlauf wird per DC verfolgt. Nach beendeter Reaktion (ca. 2.5 h) werden die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch (Slurry-Methode) aufgereinigt (PE/EtOAc, 4:1 + 0.01% Et₃N), wodurch Aldehyd **4-92** (34 mg, 0.114 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.57$ (PE/EtOAc, 4:1);

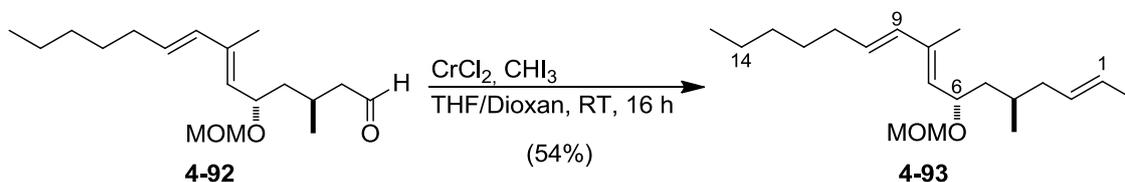
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -126.2$ (*c* 1.0, DCM);

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.85–0.89 (m, 6H, 3-CH₃, 14-H), 1.11–1.19 (m, 1H, 4-H), 1.20–1.30 (m, 4H, 12-H, 13-H), 1.30–1.39 (m, 2H, 11-H), 1.61–1.68 (m, 1H, 4-H), 1.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 7-CH₃), 1.78–1.84 (m, 1H, 2-H), 1.94–2.00 (m, 1H, 2-H), 2.02–2.07 (m, 2H, 10-H), 2.22–2.32 (m, 1H, 3-H), 3.20 (s, 3H, CH₂OCH₃), 4.37 (A von ABq, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 4.60–4.66 (m, 1H, 5-H), 4.72 (B von ABq, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 5.28 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 6-H), 5.59–5.67 (m, 1H, 9-H), 6.13 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, 8-H), 9.38 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 13.0 (7-CH₃), 14.2 (3-CH₃), 19.6 (C-14), 22.9 (C-13), 24.8 (C-3), 29.6 (C-11), 31.8 (C-12), 33.2 (C-10), 43.1 (C-4), 51.5 (C-2), 55.2 (CH₂OCH₃), 69.2 (C-5), 93.4 (CH₂OCH₃), 130.3 (C-9), 130.6 (C-6), 134.6 (C-8), 137.0 (C-7), 200.6 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₃₂O₃: 319.22437, gefunden: 319.22468.

6.3.52 (1*E*,4*R*,6*S*,7*E*,9*E*)-1-Iod-6-(methoxymethoxy)-4,8-dimethylpentadeca-1,7,9-trien (4-93)



Chrom(II)-chlorid (37 mg, 0.30 mmol) wird in absolutem THF (0.15 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Separat wird der Aldehyd **4-92** (10 mg, 0.04 mmol) und Iodoform (30 mg, 0.08 mmol) in frisch destilliertem Dioxan (0.7 mL) gelöst und diese Lösung dann langsam zu der kalten Suspension aus Chrom(II)-chlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und schließlich mit Et_2O (5 mL) verdünnt, bevor mit Wasser (3 mL) gequenchet wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 15:1 + 0.01% Et_3N), wodurch Vinyljodid **4-93** (9 mg, 0.02 mmol, 54%) als farbloses Öl erhalten wird.

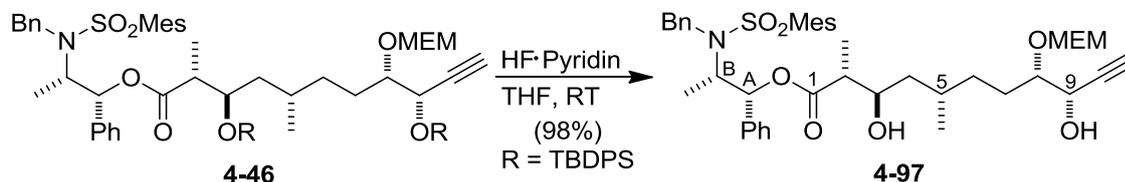
$R_f = 0.48$ (PE/EtOAc, 15:1);

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -70.8$ (c 1.0, DCM);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 4- CH_3), 0.95–0.98 (m, 3H, 15-H), 1.15–1.25 (m, 1H, 5-H), 1.26–1.39 (m, 4H, 13-H, 14-H), 1.40–1.48 (m, 2H, 12-H), 1.65–1.73 (m, 1H, 3-H), 1.74–1.79 (m, 1H, 5-H), 1.80–1.89 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 8- CH_3), 2.11–2.17 (m, 2H, 11-H), 3.29 (s, 3H, CH_2OCH_3), 4.47 (A von ABq, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 4.71–4.77 (m, 1H, 6-H), 4.82 (B von ABq, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 5.39 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 7-H), 5.69–5.76 (m, 1H, 10-H), 5.81 (dt, $J = 14.4$ Hz, 1.0 Hz, 1H, 1-H), 6.24 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 9-H), 6.40–6.48 (m, 1H, 2-H);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{IO}_2$: 443.14175, gefunden: 443.14185.

6.3.53 (2R,3R,5S,8S,9S)-3,9-Dihydroxy-8-((2-methoxyethoxy)methoxy)-2,5-dimethylundec-10-insäure-((1R,2S)-2-(N-benzyl-N-mesitylsulfonyl)-amino-1-phenyl-1-propyl)ester (4-97)



Das Alkin **4-46** (190 mg, 0.155 mmol) wird in absolutem THF (5 mL) gelöst, mit HF·Pyridin (70%, 0.45 mL) versetzt und 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird mittels K_2CO_3 ein pH von 8 eingestellt, filtriert, mit EtOAc gut nachgespült und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EtOAc, 1:1) wird das Produkt **4-97** (117 mg, 0.152 mmol, 98%) als farbloses, hoch viskoses Öl erhalten.

$R_f = 0.32$ (PE/EtOAc, 2:1);

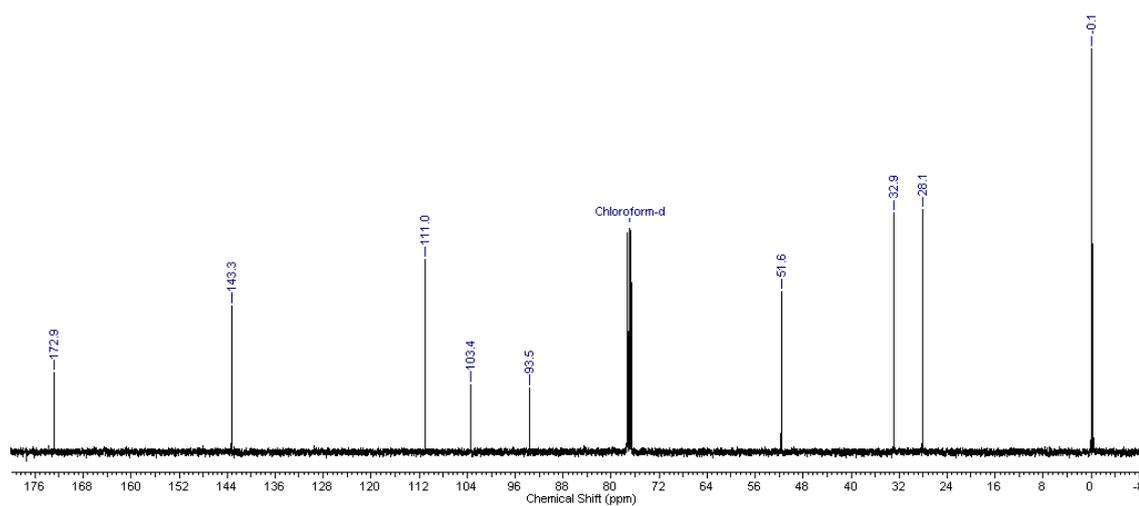
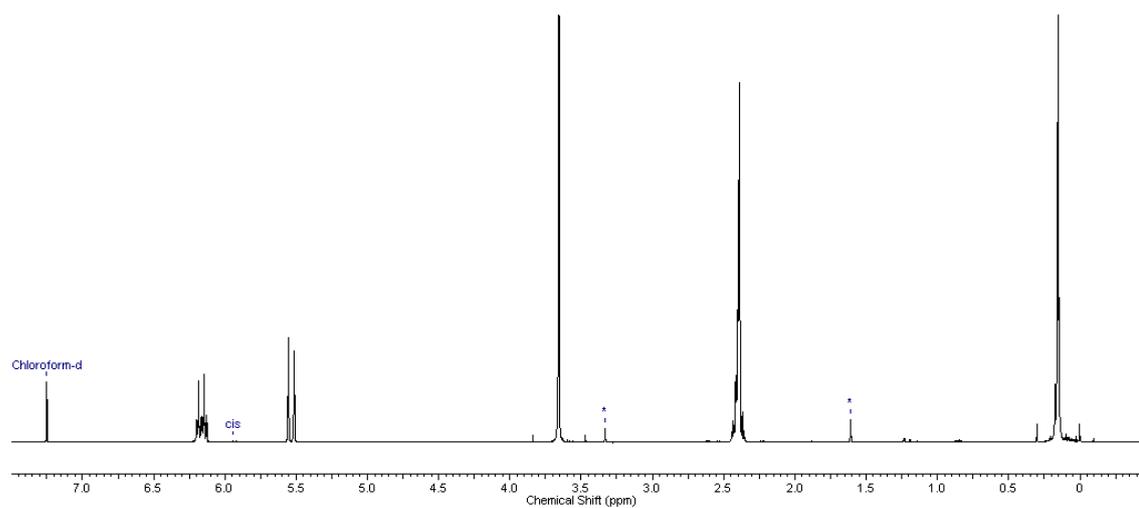
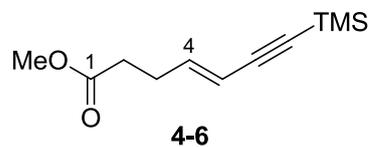
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 16.1$ (c 1.0, DCM)

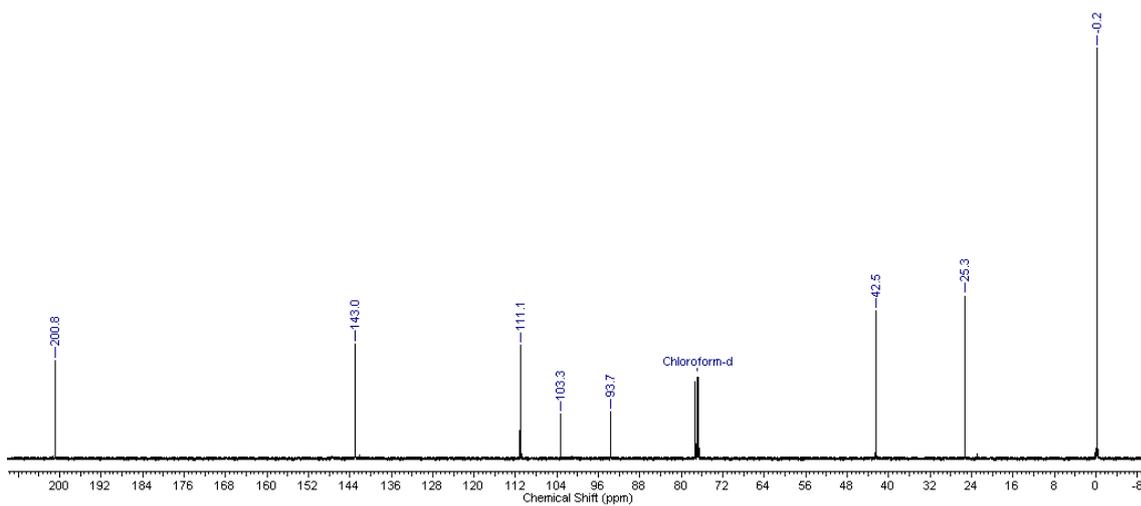
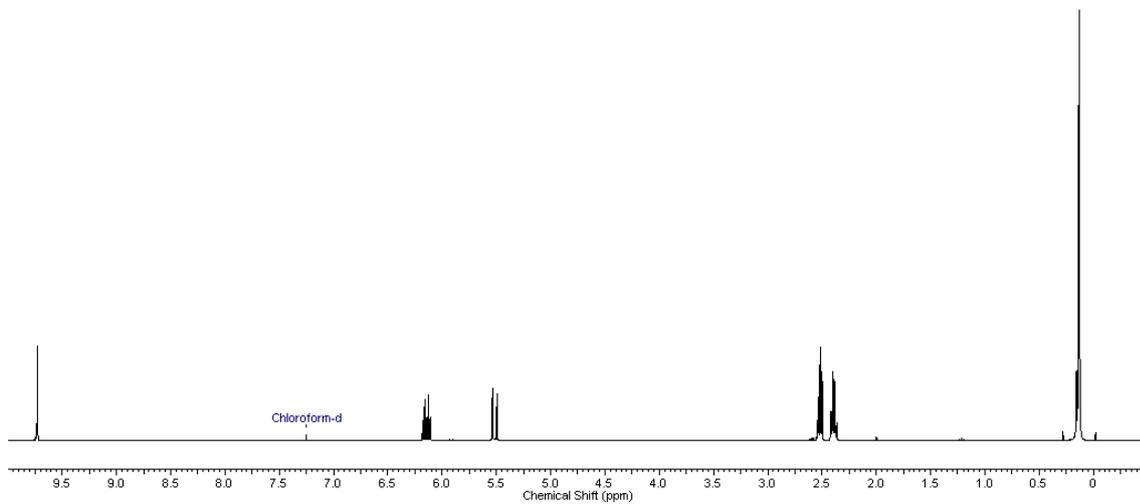
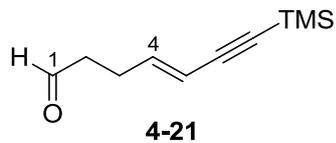
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.08–1.34 (m, 3H, 4-H, 6-H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, B- CH_3), 1.36–1.44 (m, 1H, 4-H), 1.56–1.65 (m, 1H, 7-H), 1.67–1.78 (m, 2H, 5-H, 7-H), 2.27 (s, 3H, $p\text{CH}_3$ von Mesityl), 2.36–2.42 (m, 1H, 2-H), 2.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 11), 2.47 (s, 6H, $o\text{CH}_3$ von Mesityl), 3.37 (s, 3H, $\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3.49–3.59 (m, 1H, 8-H), 3.54 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.66–3.74 (m, 2H, 3-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.78–3.84 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.09–4.15 (m, 1H, B), 4.29 (dd, $J = 6.4$ Hz, 2.2 Hz, 1H, 9-H), 4.51 (A von ABq, $J = 16.4$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.73 (B von ABq, $J = 16.7$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.75 (A von ABq, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.88 (B von ABq, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH_2O), 5.83 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, A), 6.85–6.91 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.15–7.27 (m, 8H, CH_{Ar});

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13.5 (B- CH_3), 14.1 (2- CH_3), 18.6 (5- CH_3), 20.9 ($p\text{CH}_3$ von Mesityl), 22.9 ($o\text{CH}_3$ von Mesityl), 28.6 (C-7), 29.1 (C-5), 33.2 (C-6), 41.8 (C-4), 46.2 (C-2), 48.2 (PhCH_2), 56.7 (B), 59.0 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$), 64.9 (C-9), 67.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.9 (C-3), 71.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 73.9 (C-10), 77.2 (C-11), 78.2 (A), 82.4 (C-8), 96.2 (OCH_2O), 126.0 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.2, 127.7, 128.0, 128.4, 128.4 (insgesamt $8 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 132.1 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 133.3, 138.1, 138.4, 140.2, 142.6 (insgesamt $6 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 174.6 (C-1);

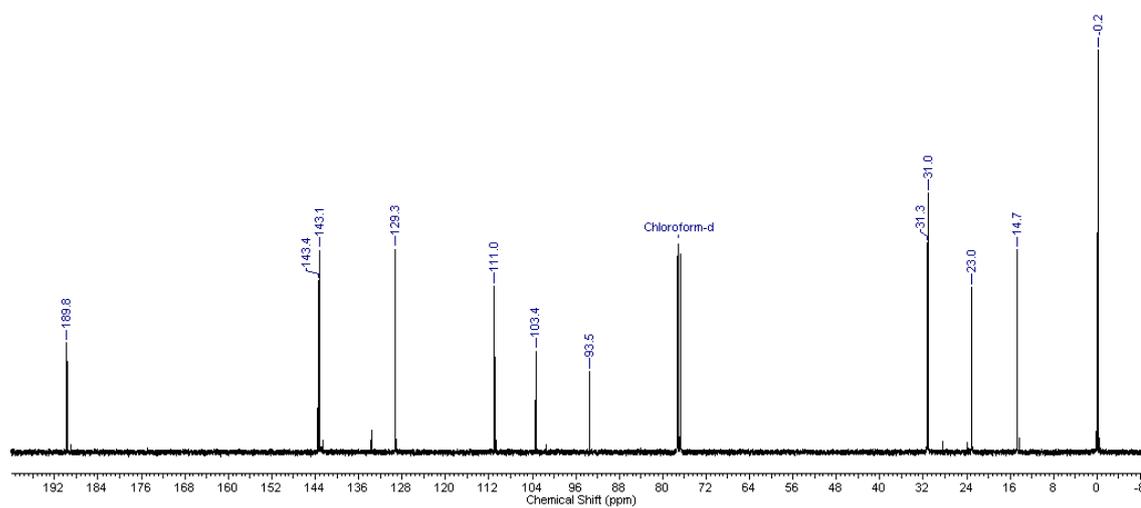
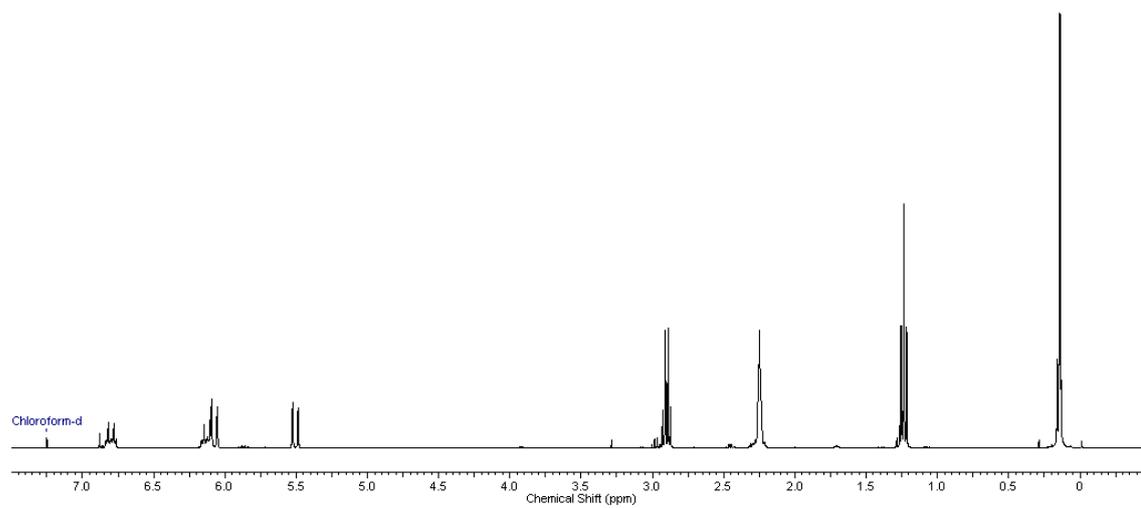
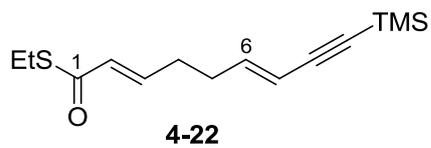
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{NO}_9\text{S}$: 774.36462, gefunden: 774.36457.

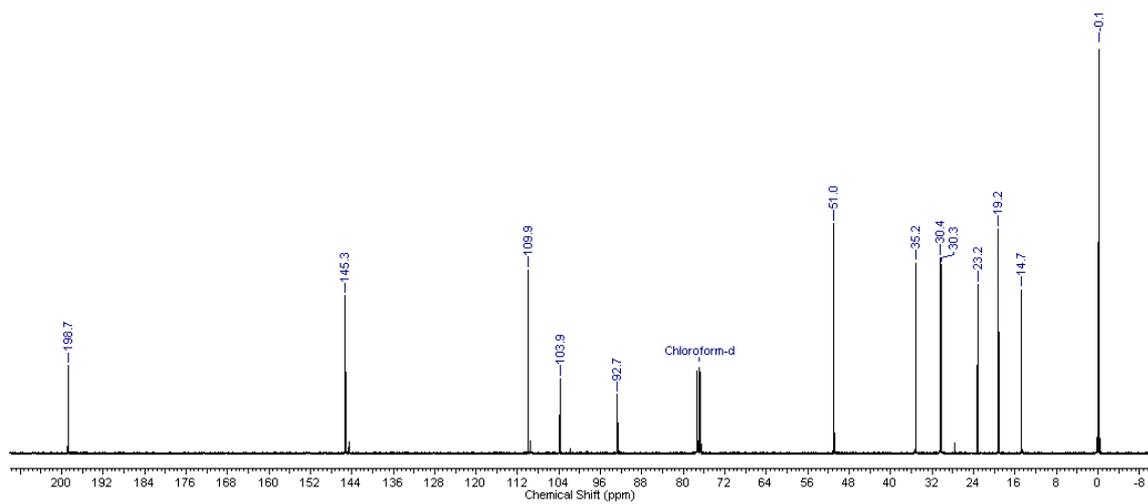
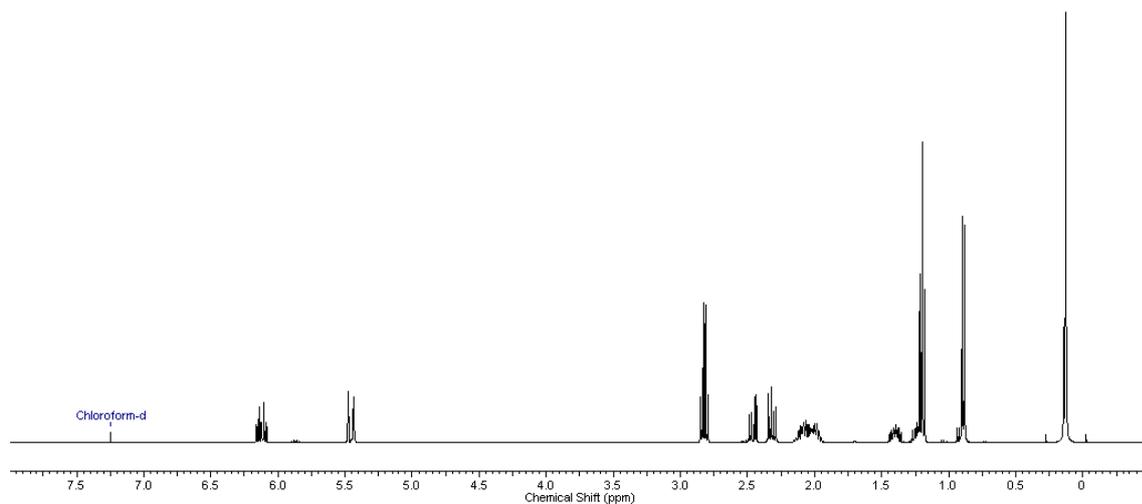
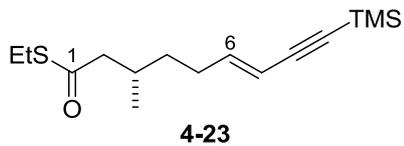
7. Spektrenanhang

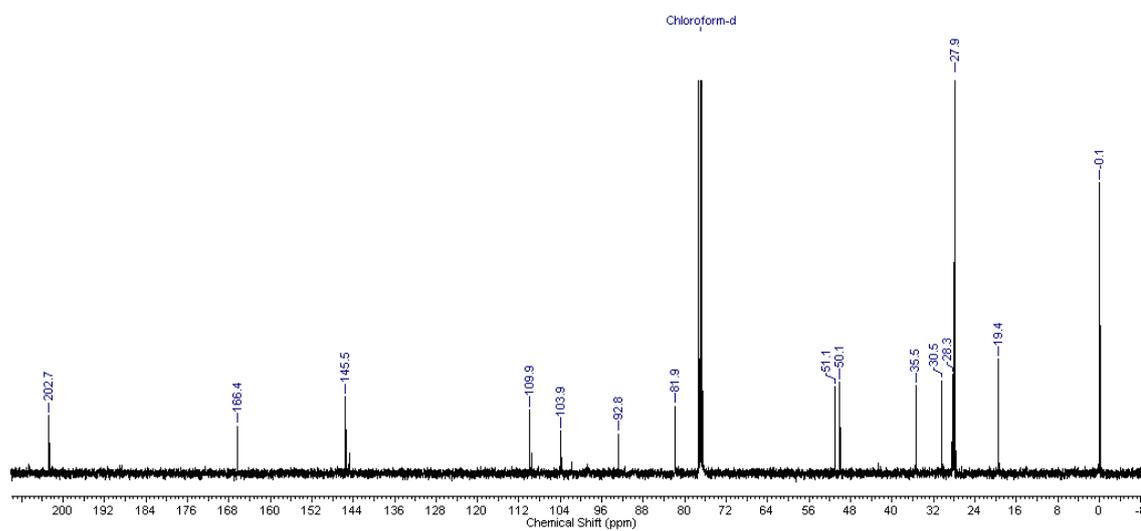
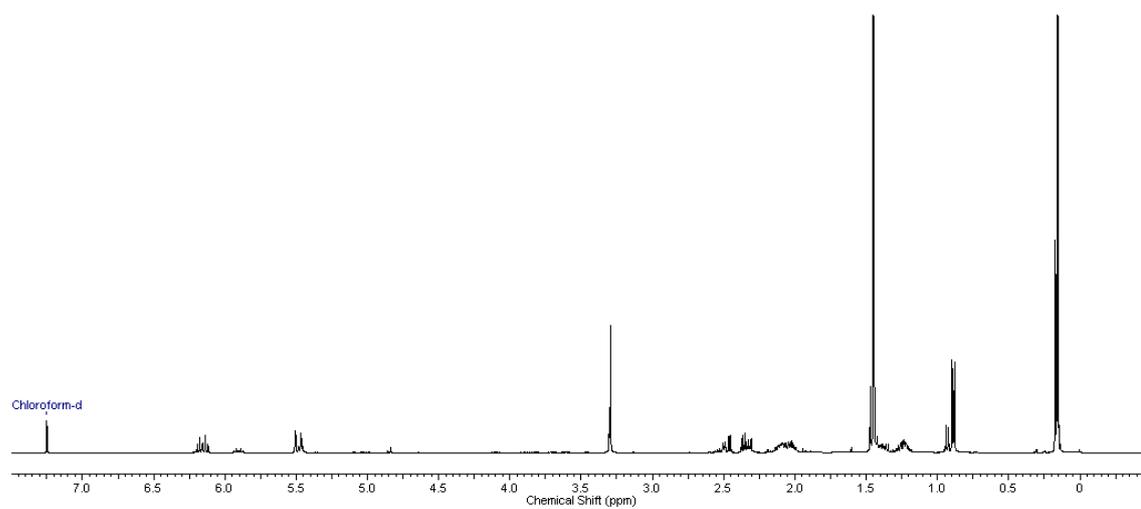
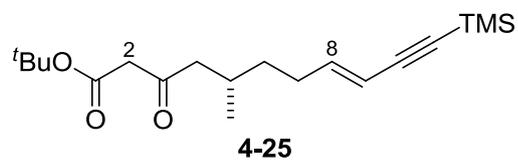
7.1 (*E*)-7-(Trimethylsilyl)hept-4-en-6-insäuremethylester (4-6)

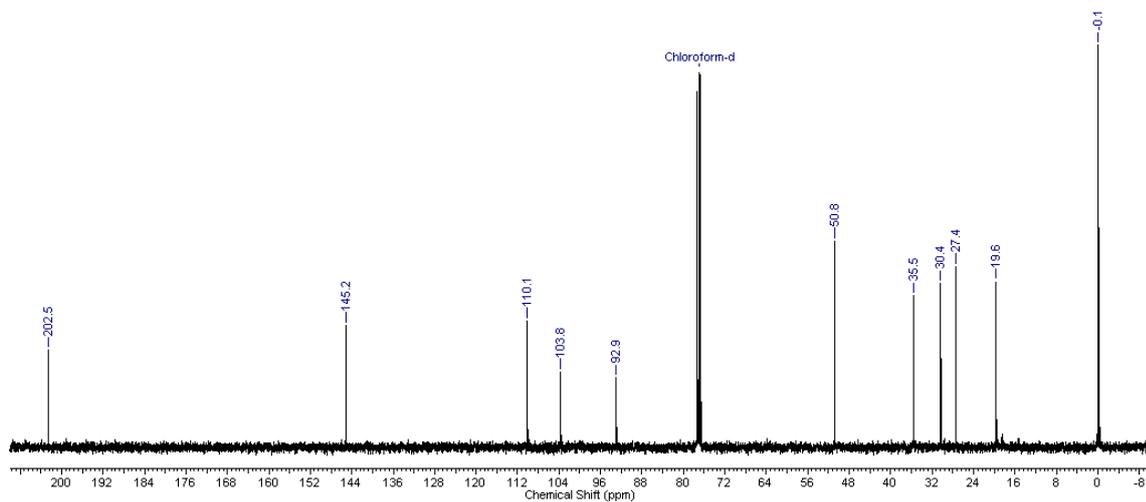
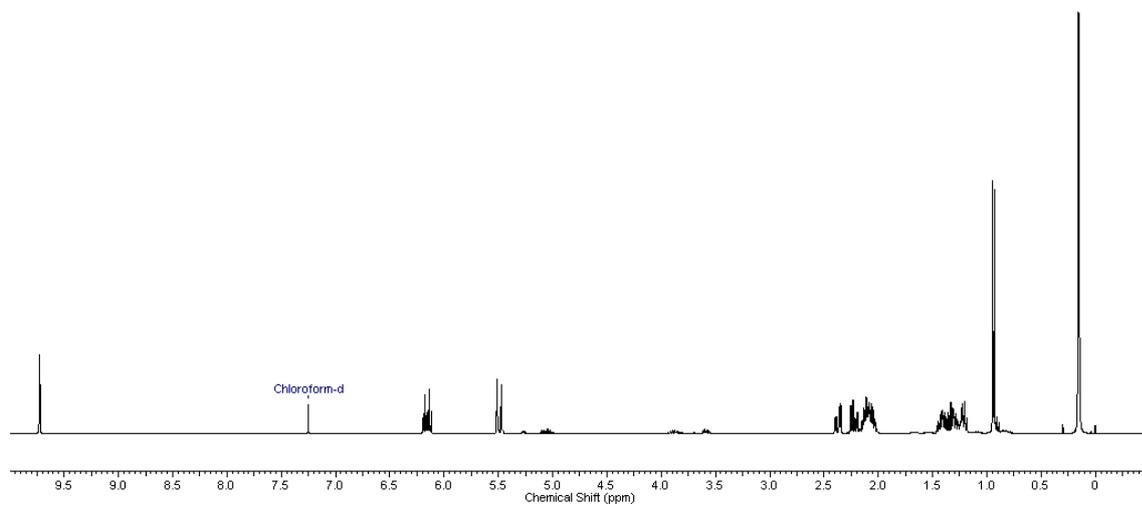
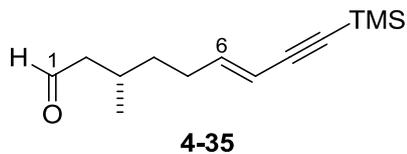
7.2 (*E*)-7-(Trimethylsilyl)hept-4-en-6-in-1-al (4-21)

7.3 (2E,6E)-9-(Trimethylsilyl)nona-2,6-dien-8-inthiosäure-S-ethylester (4-22)

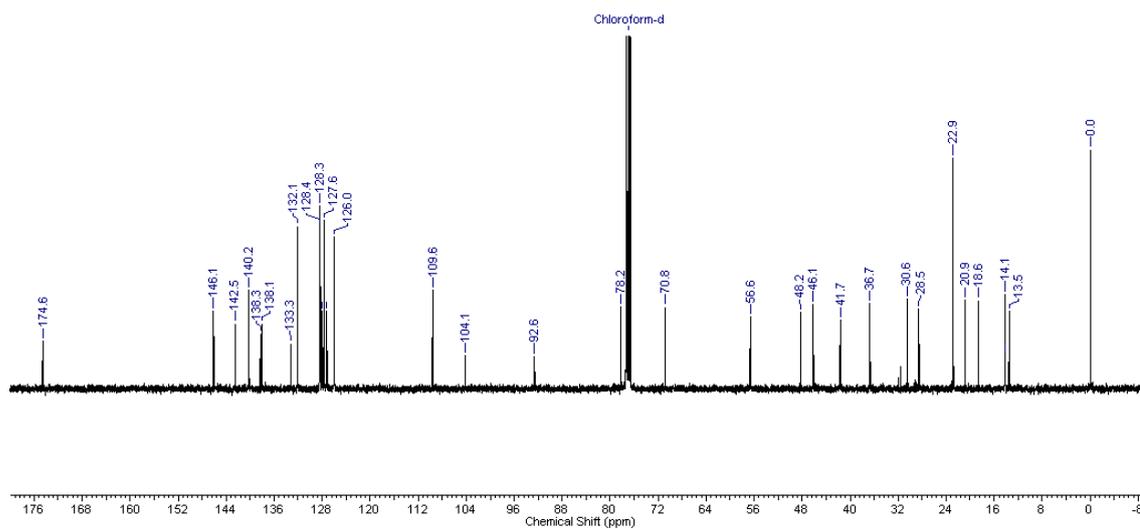
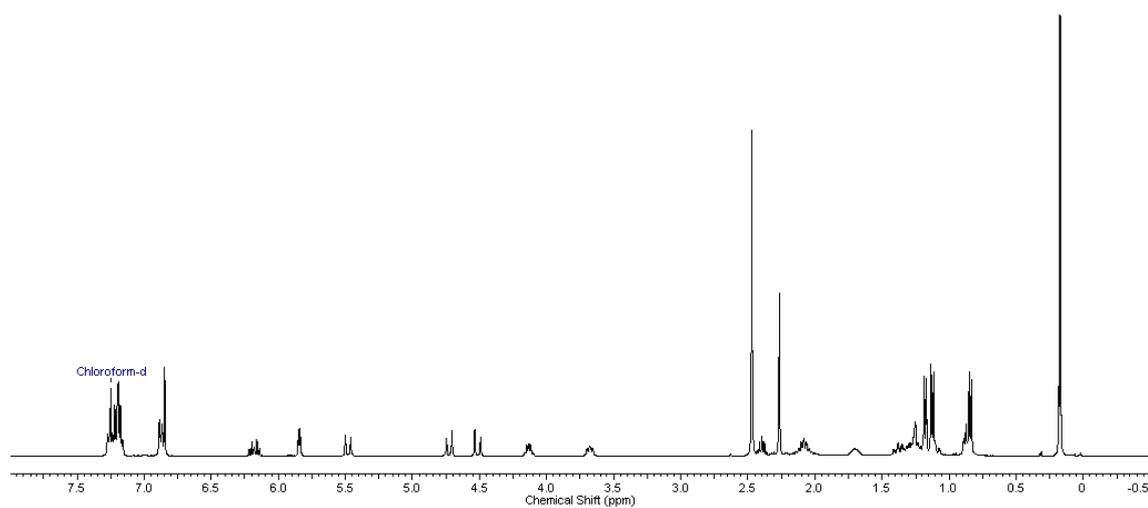
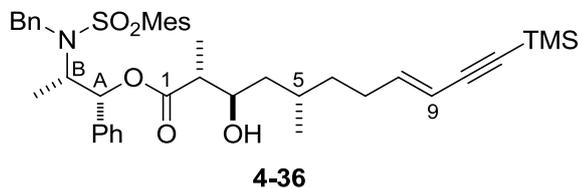


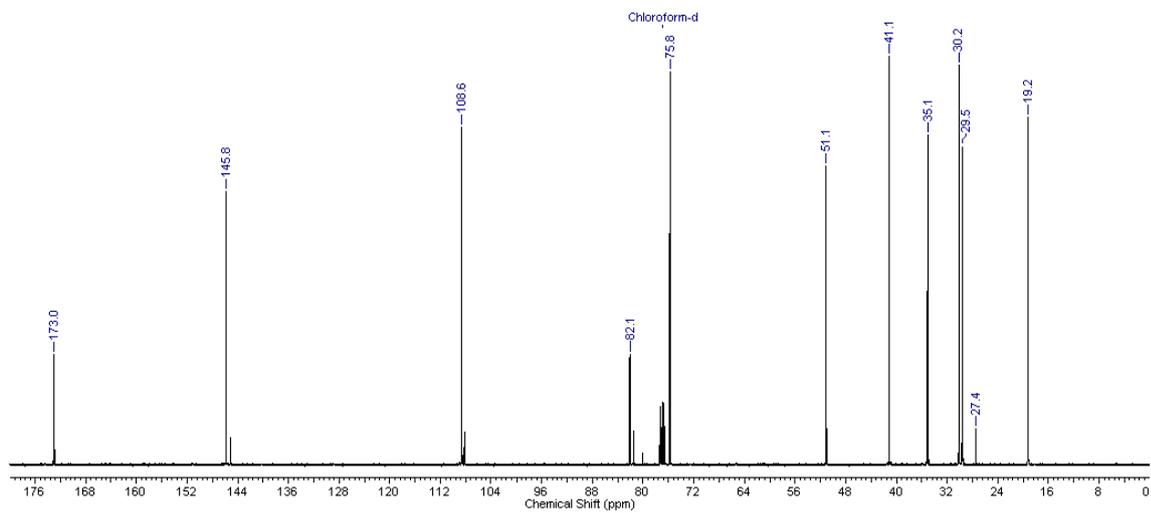
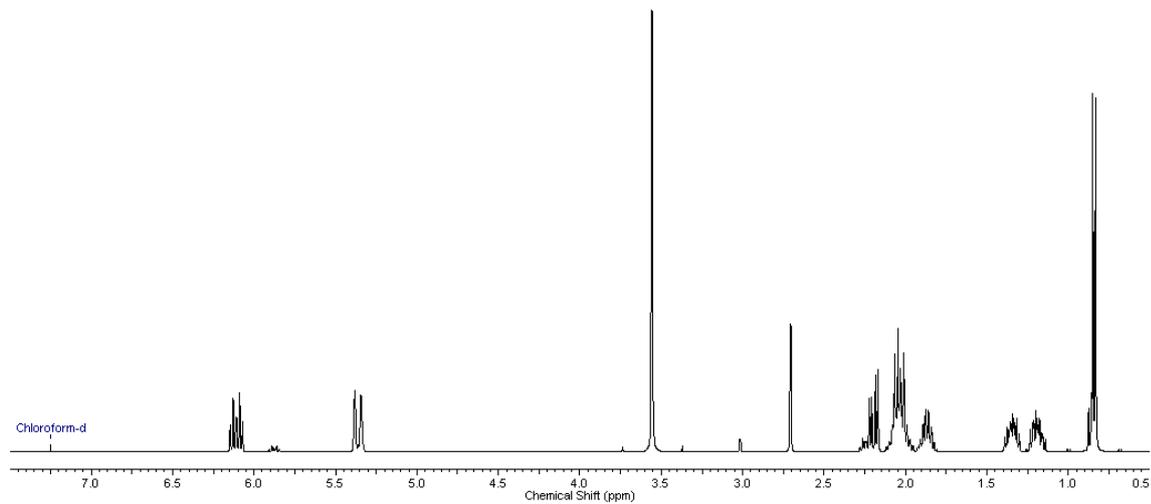
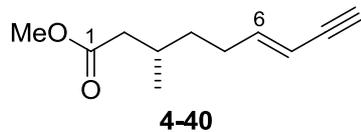
7.4 (3*S*,6*E*)-3-Methyl-9-(trimethylsilyl)non-6-en-8-inthiosäure-S-ethylester (4-23)

7.5 (5*S*,8*E*)-5-Methyl-3-oxo-11-(trimethylsilyl)undec-8-en-10-insäure-*tert*-butylester (4-25)

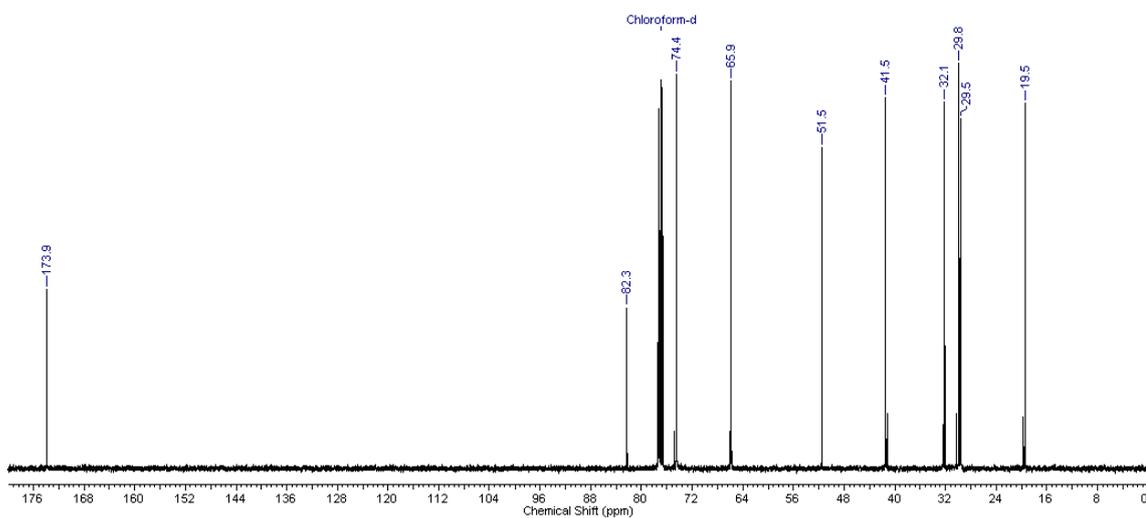
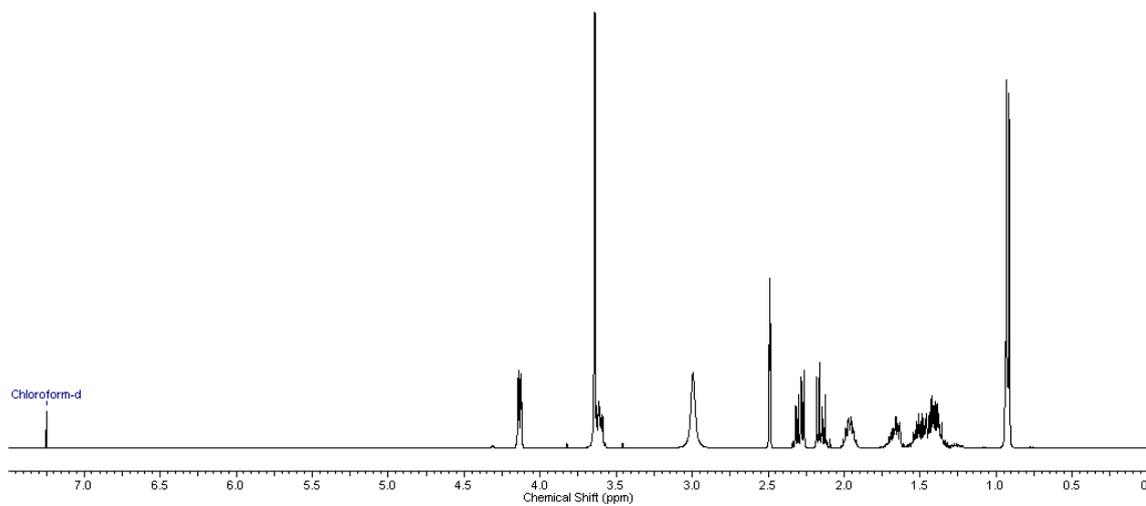
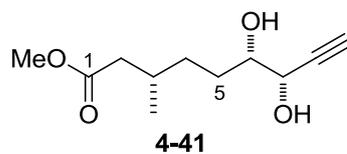
7.6 (3*S*,6*E*)-3-Methyl-9-(trimethylsilyl)non-6-en-8-in-1-al (4-35)

7.7 (2*R*,3*R*,5*S*)-3-Hydroxy-2,5-dimethyl-11-(trimethylsilyl)undec-8-en-10-insäure-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-*N*-mesitylsulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl)ester (4-36)

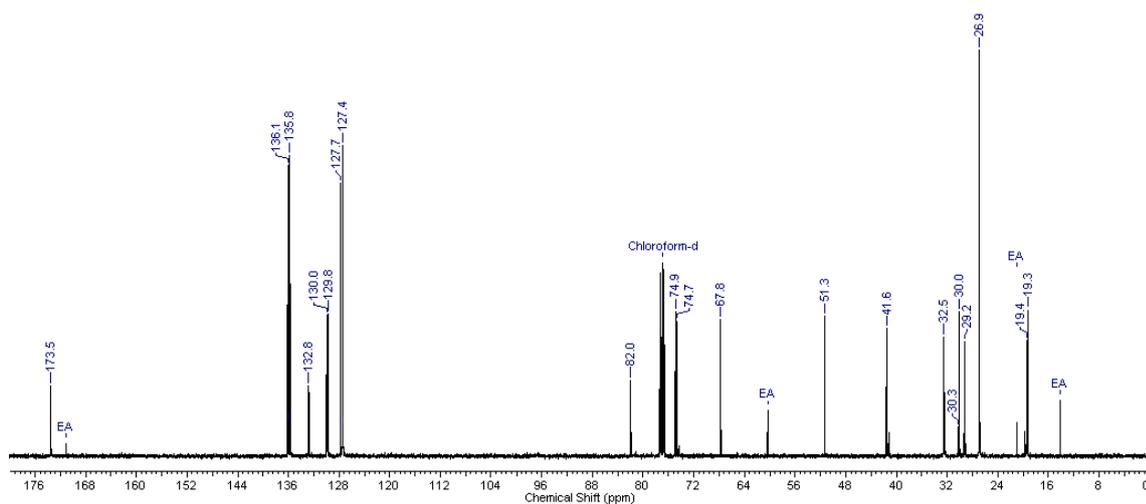
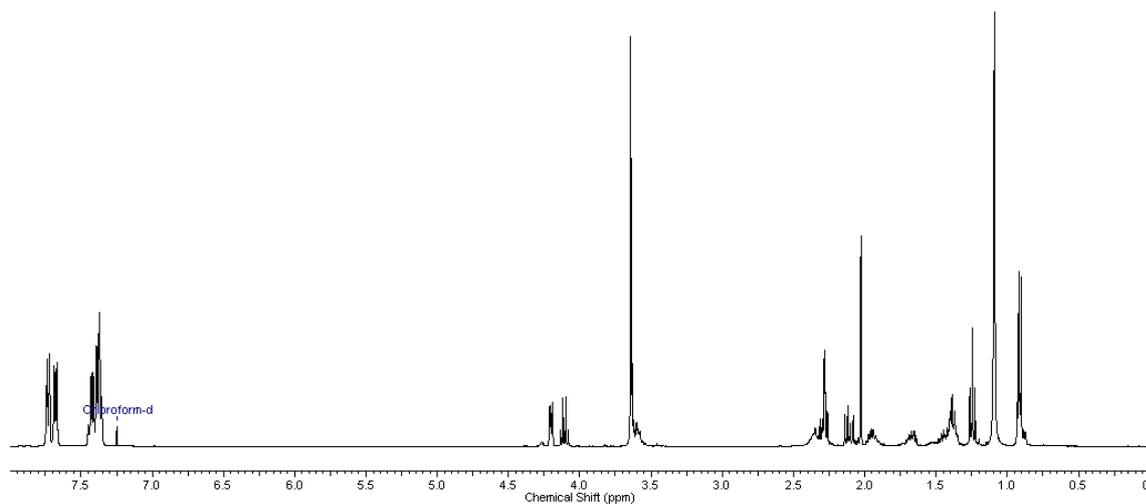
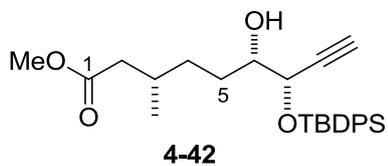


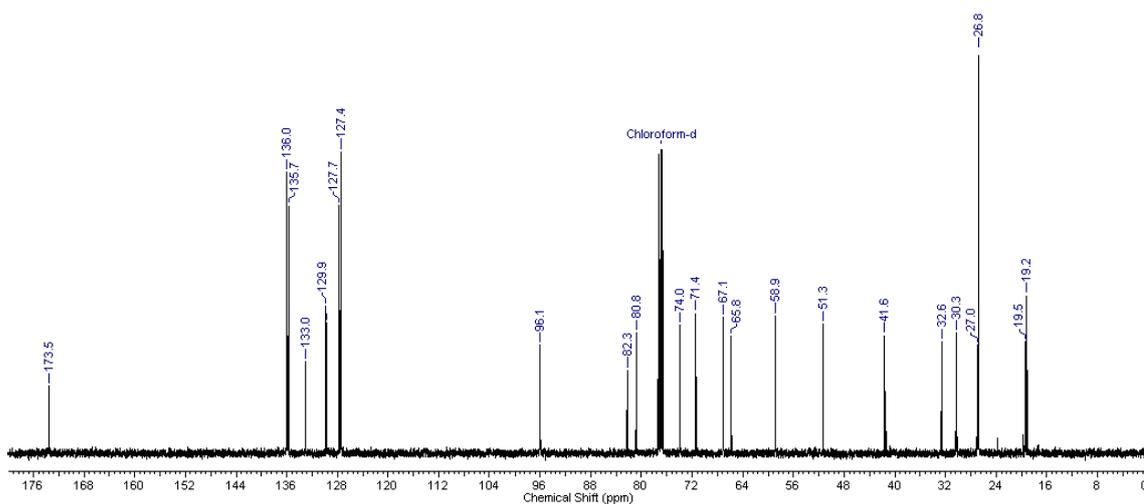
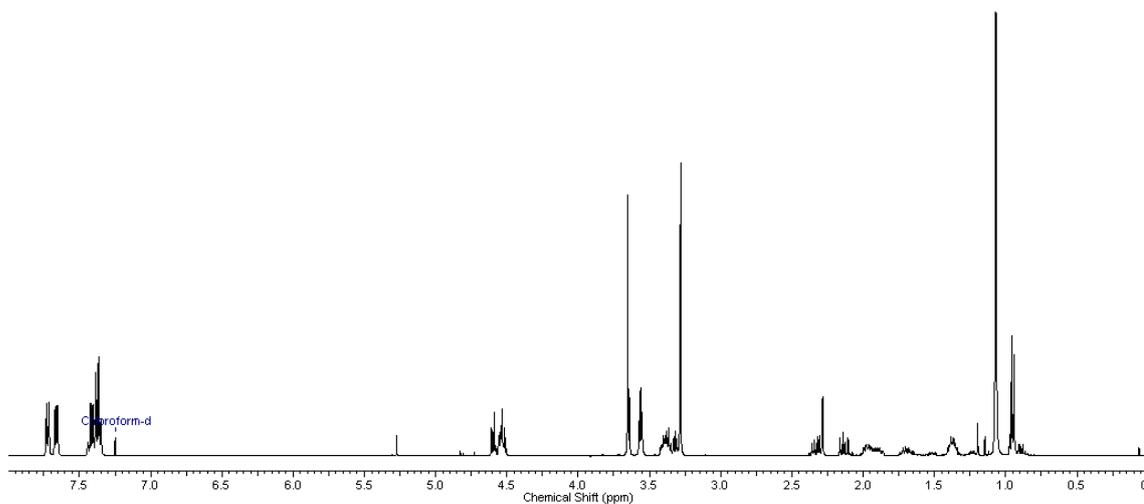
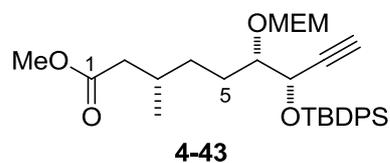
7.8 (3*S*,6*E*)-3-Methylnon-6-en-8-insäuremethylester (4-40)

7.9 (3S,6S,7S)-6,7-Dihydroxy-3-methylnon-8-insäuremethylester (4-41)

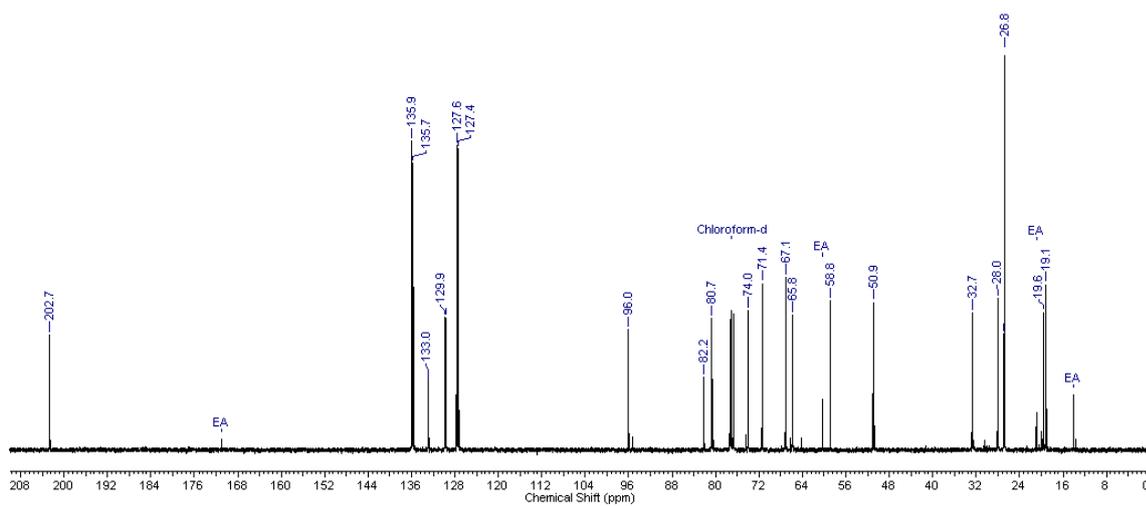
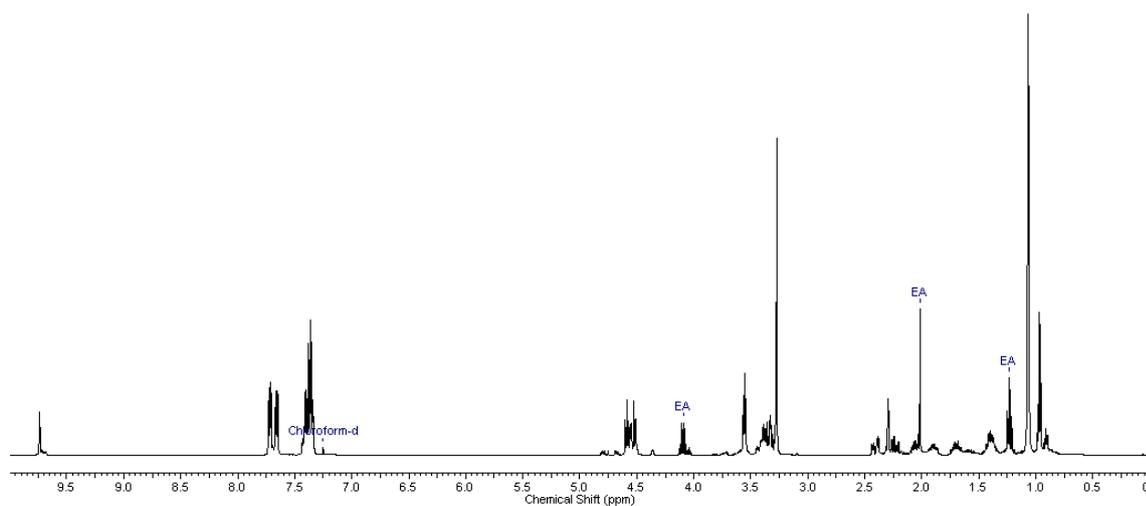
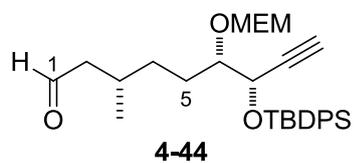


7.10 (3S,6S,7S)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-6-hydroxy-3-methylnon-8-ensäure-methylester (4-42)

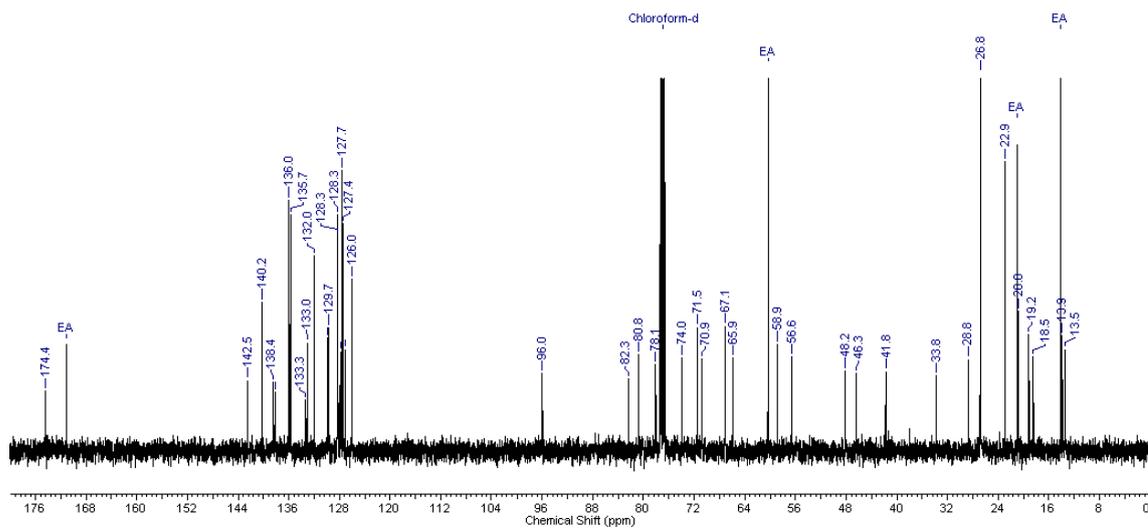
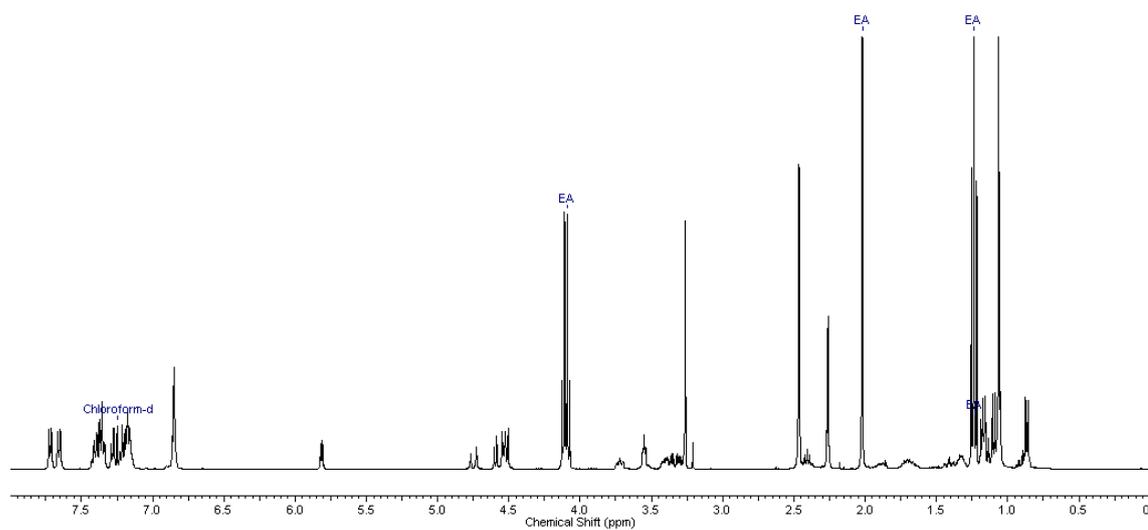
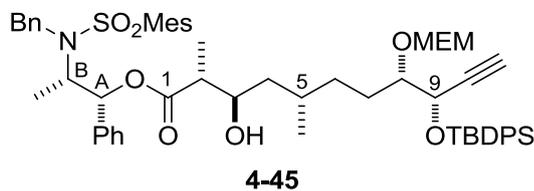


7.11 (3S,6S,7S)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)-3-methylnon-8-insäuremethylester (4-43)

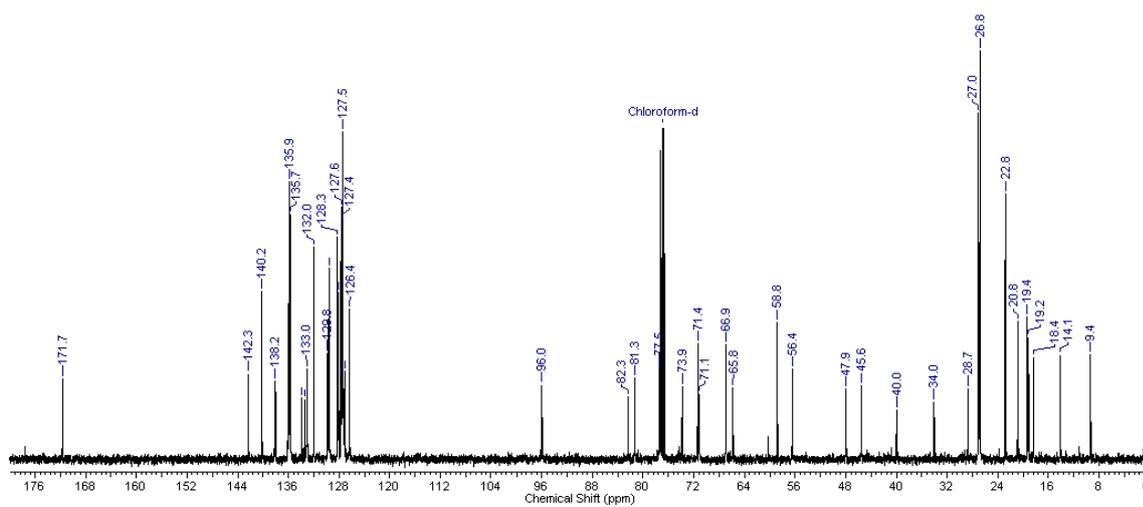
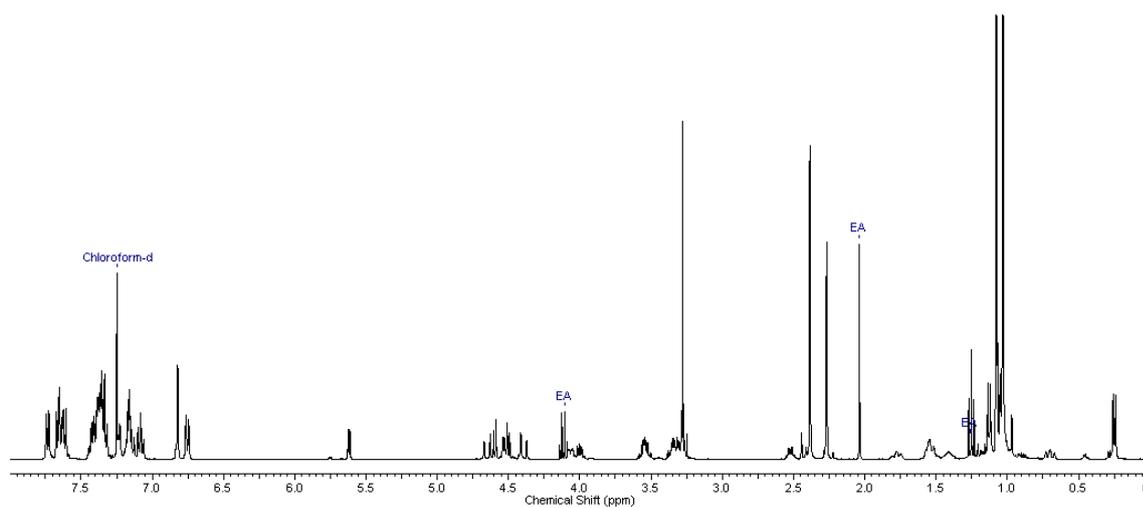
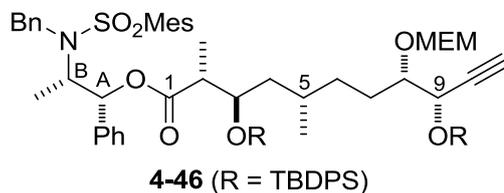
7.12 (3S,6S,7S)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)-3-methylnon-8-inal (4-44)



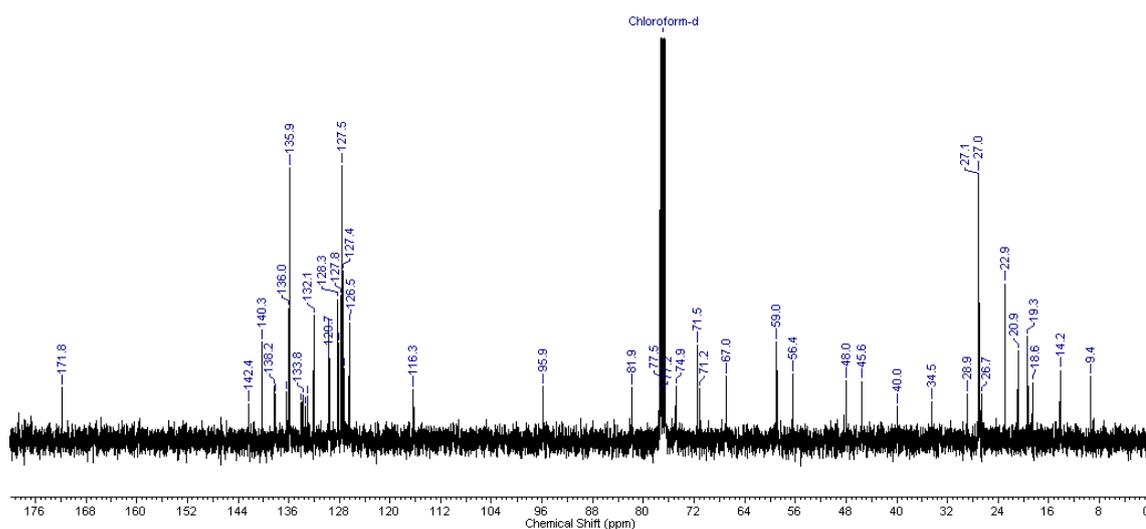
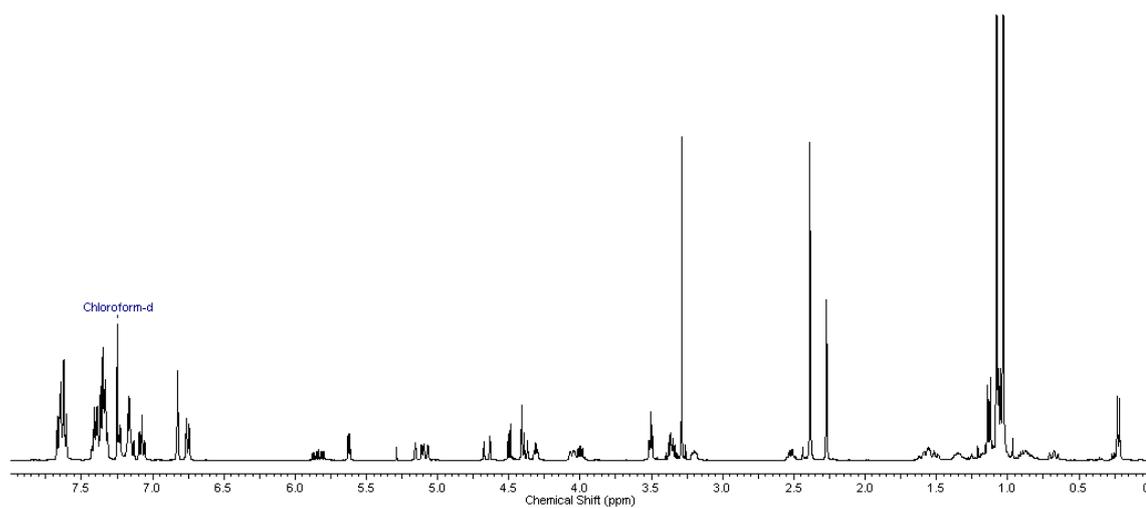
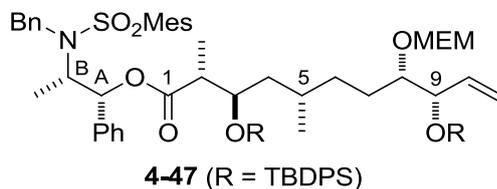
7.13 (2*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*S*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-8-((2-methoxyethoxy)methoxy)-2,5-dimethylundec-10-insäure-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-*N*-methylsulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl)ester (4-45)

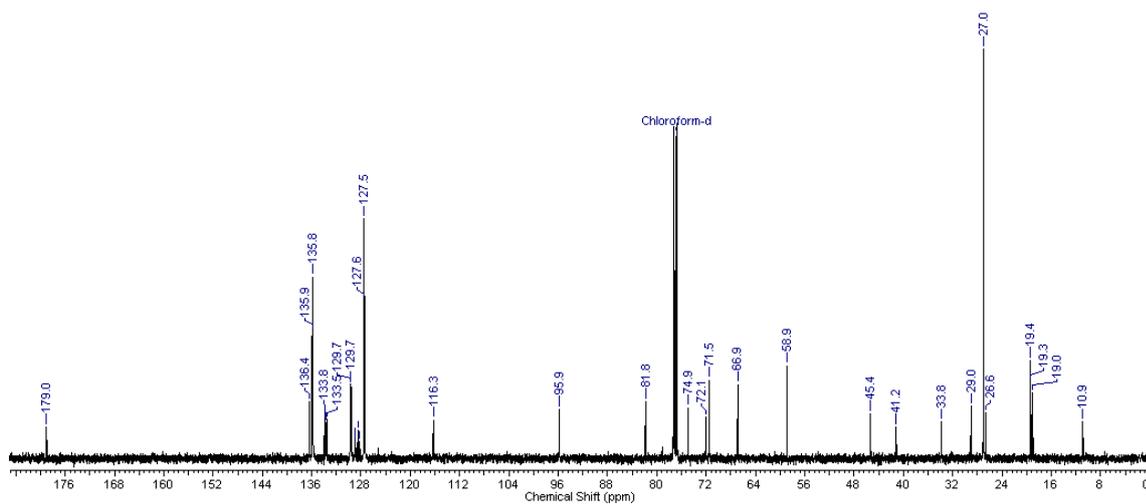
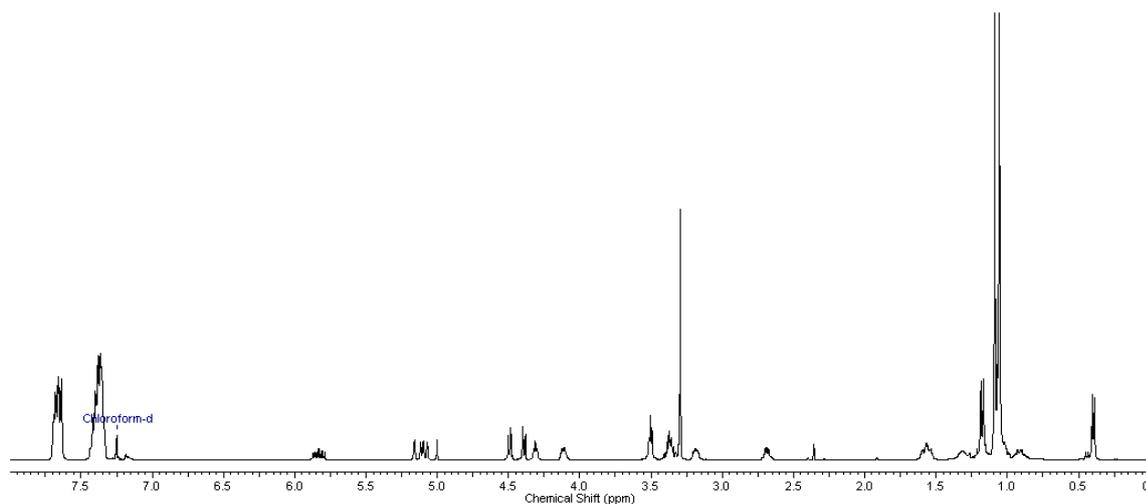
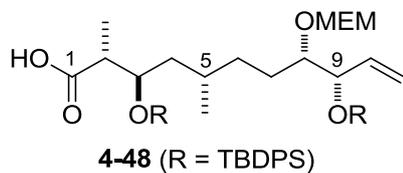


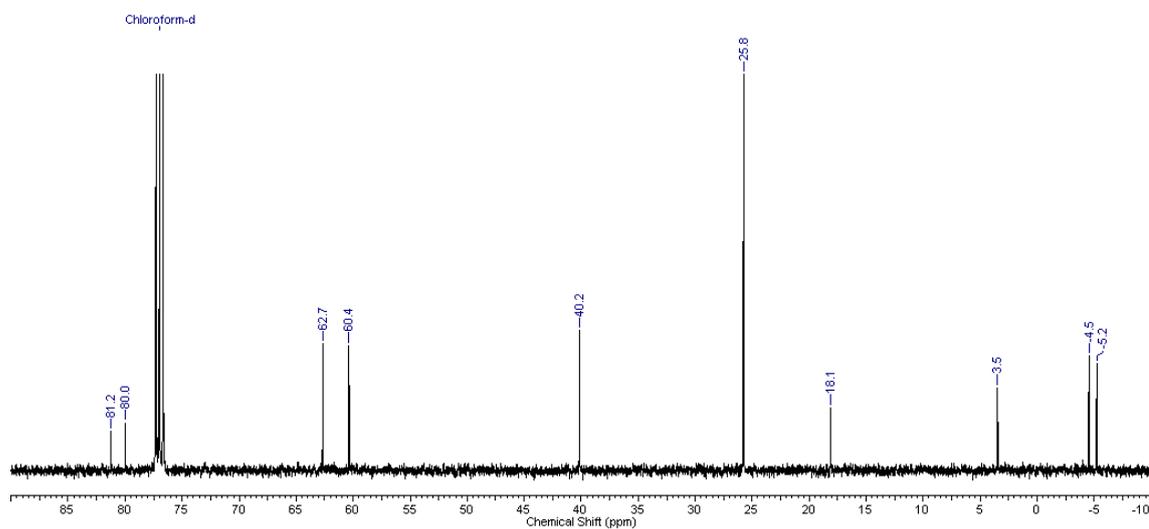
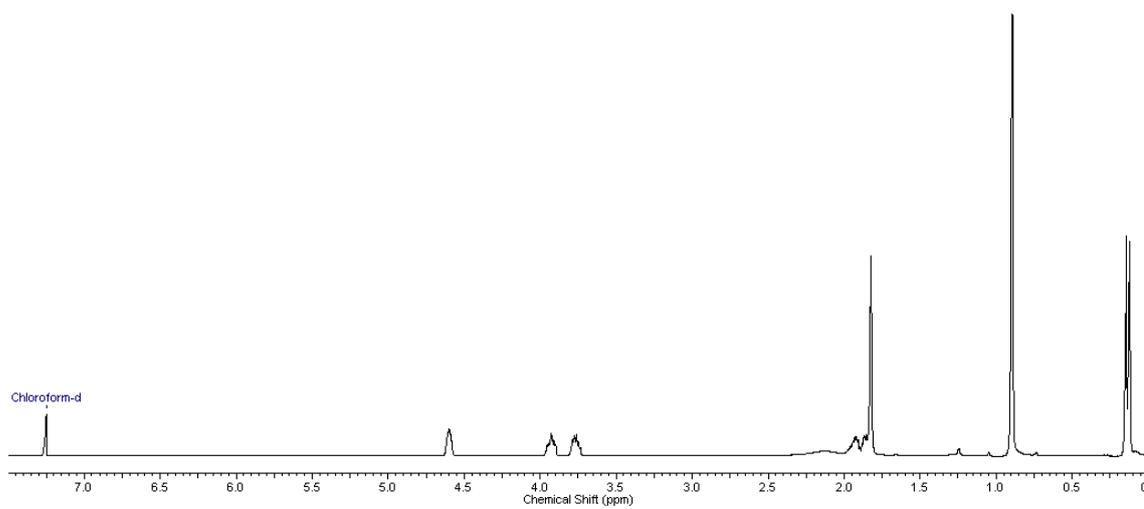
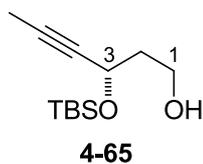
7.14 (2R,3R,5S,8S,9S)-3,9-Di(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-8-((2-methoxyethoxy)-methoxy)-2,5-dimethylundec-10-insäure-((1R,2S)-2-(*N*-benzyl-*N*-mesitylen-sulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl)ester (4-46)

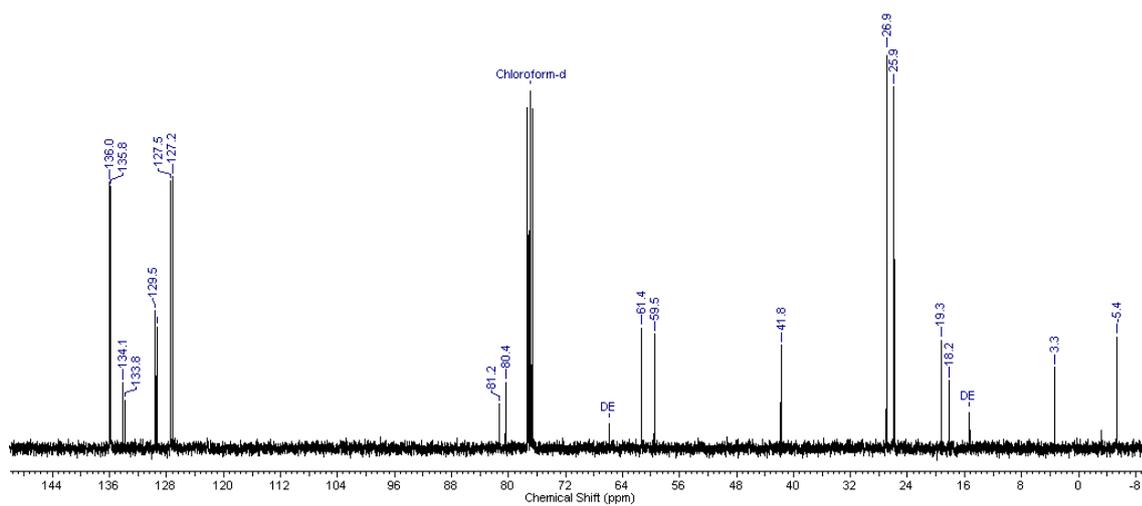
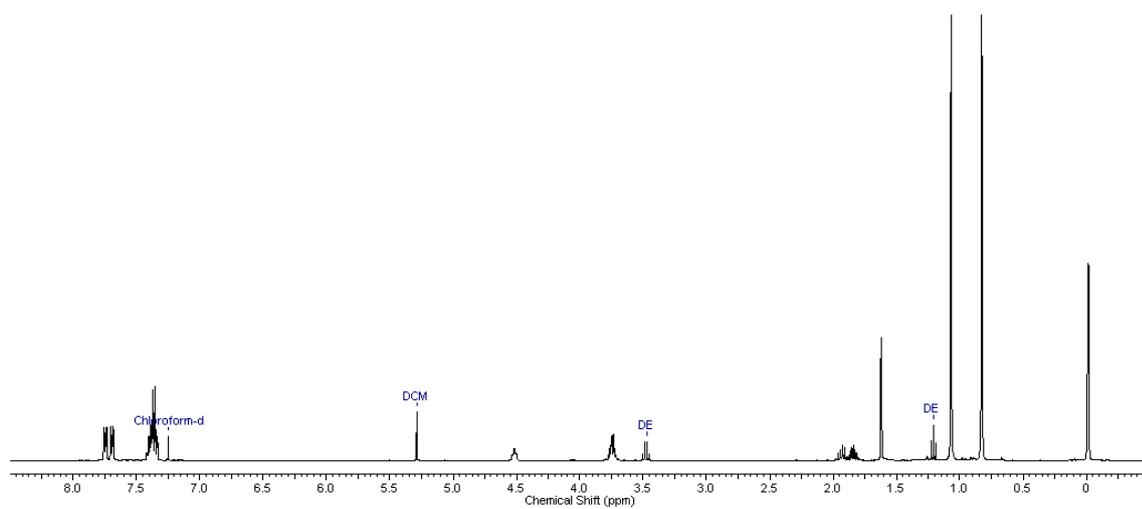
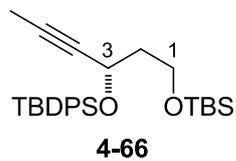


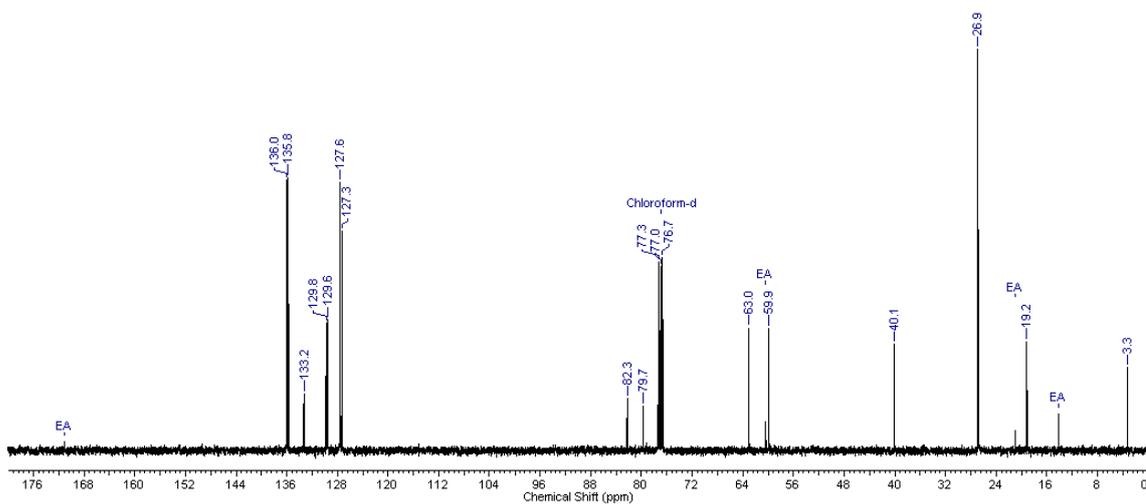
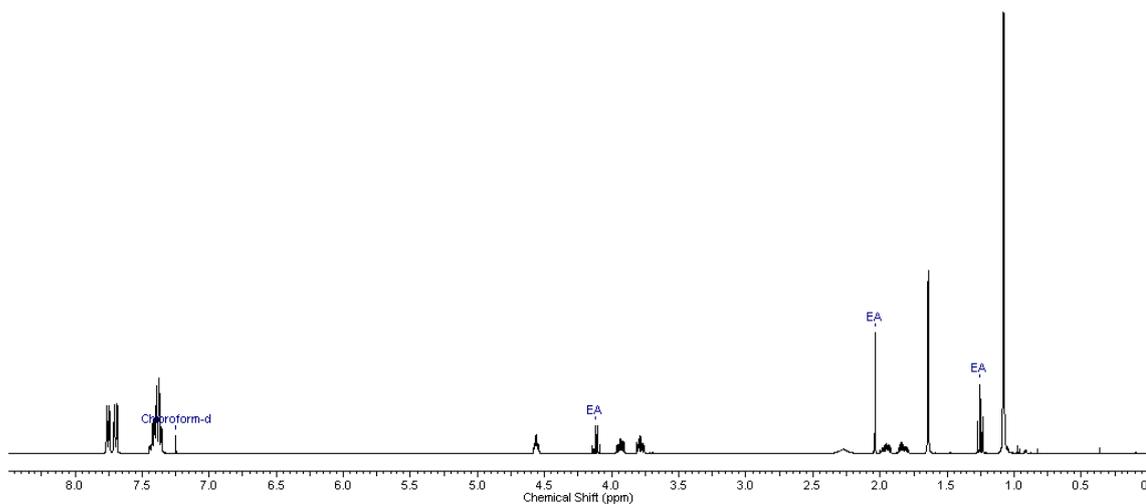
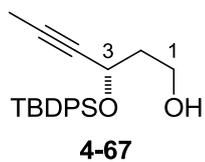
7.15 (2*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*S*)-3,9-Di(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-8-((2-methoxyethoxy)-methoxy)-2,5-dimethylundec-10-ensäure-((1*R*,2*S*)-2-(*N*-benzyl-*N*-mesitylen-sulfonyl)amino-1-phenyl-1-propyl)ester (4-47)

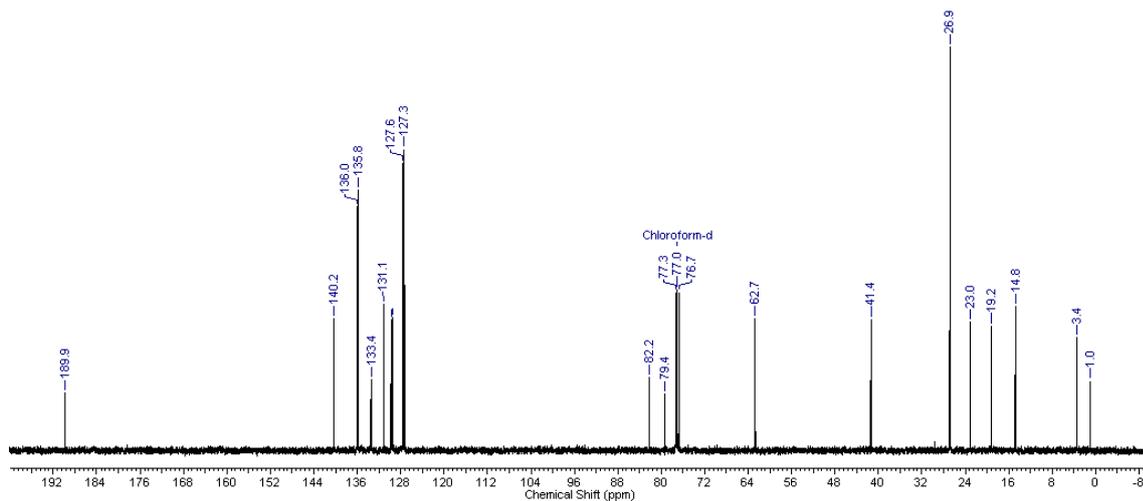
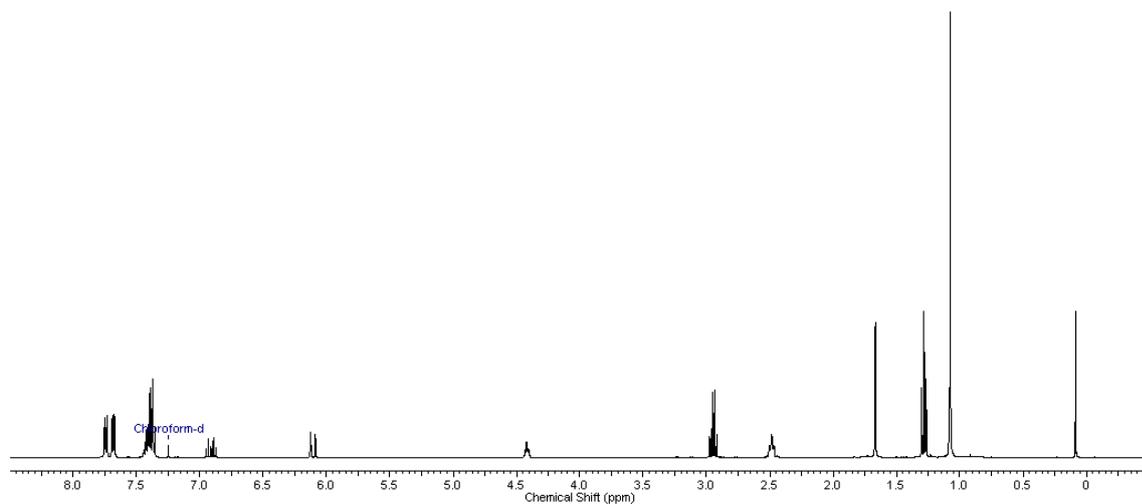
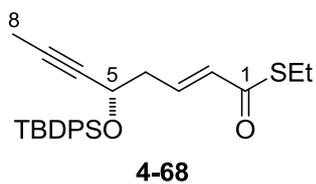


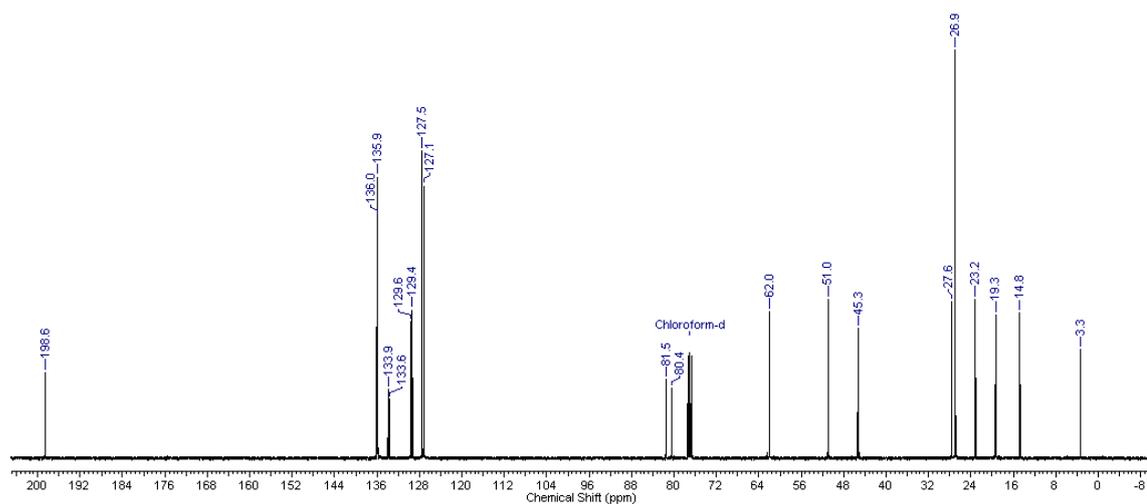
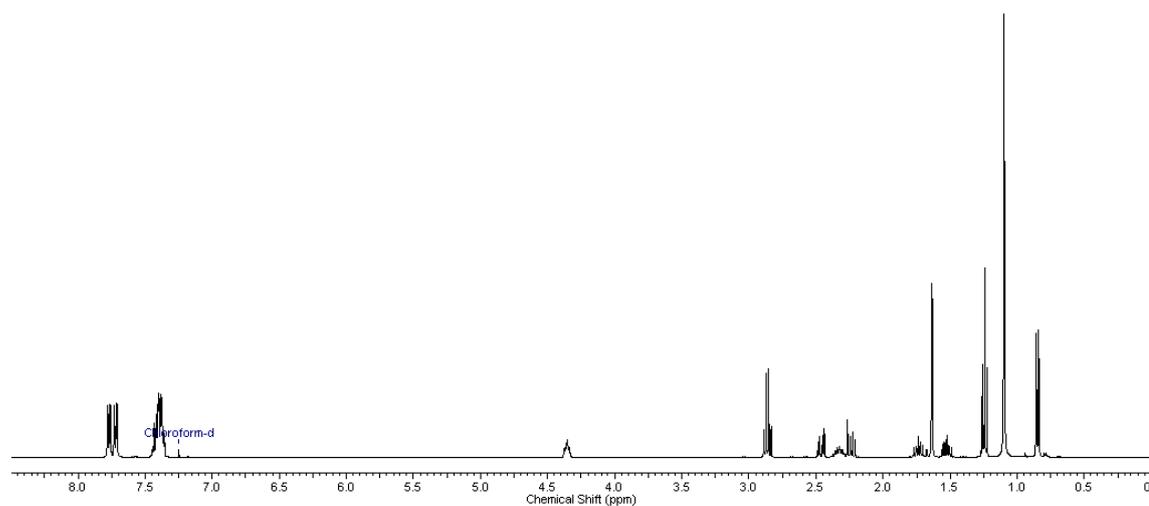
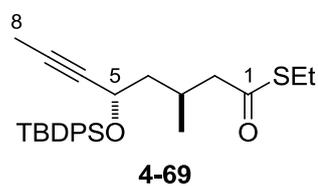
7.16 (2R,3R,5S,8S,9S)-3,9-Di(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-8-((2-methoxyethoxy)-methoxy)-2,5-dimethylundec-10-ensäure (4-48)

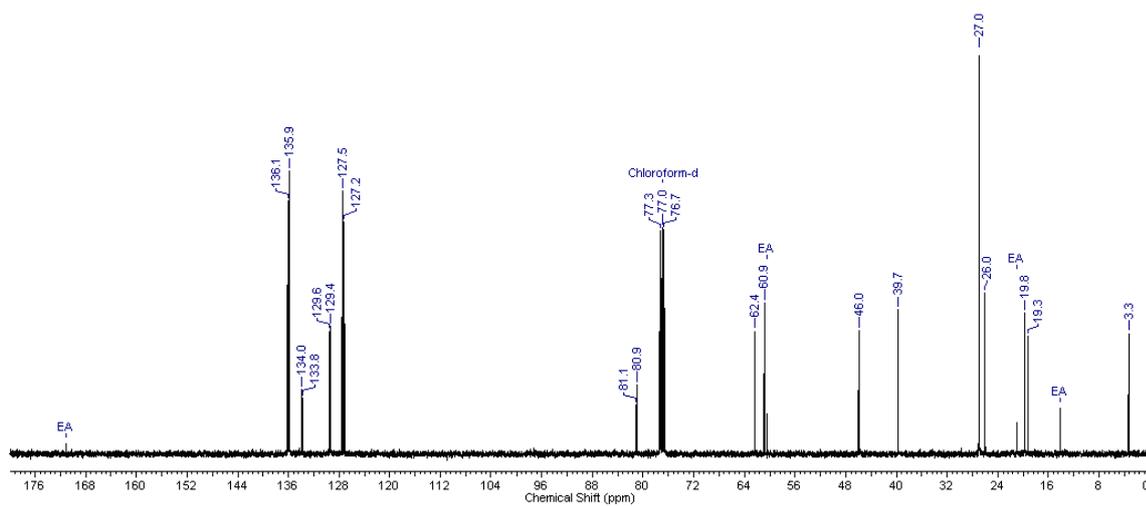
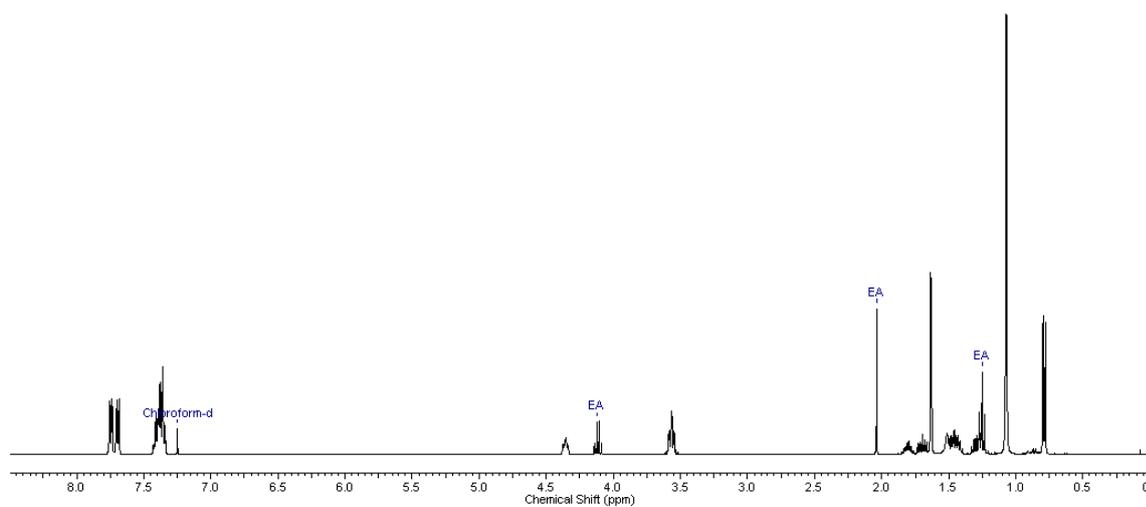
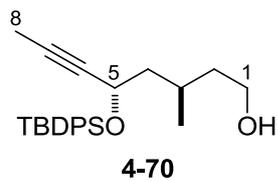
7.17 (S)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-4-yn-1-ol (4-65)

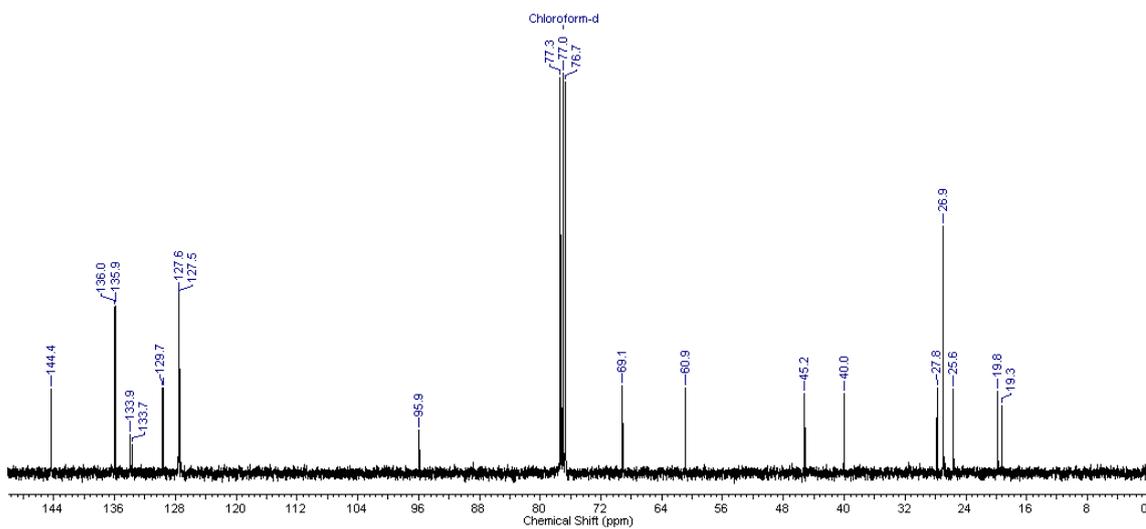
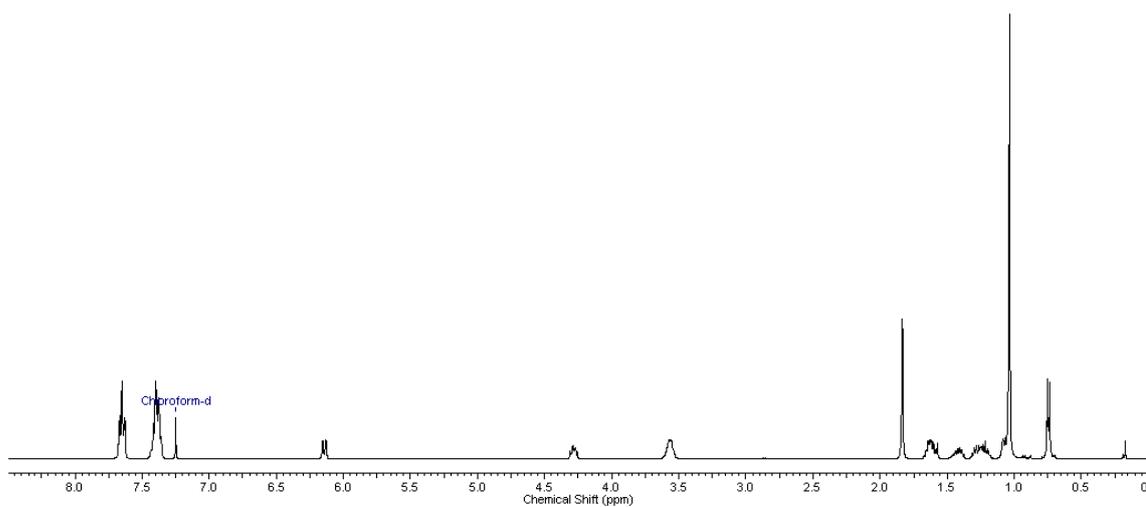
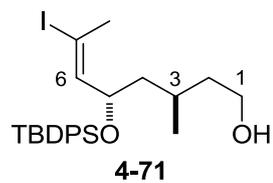
**7.18 (S)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hex-4-in
(4-66)**

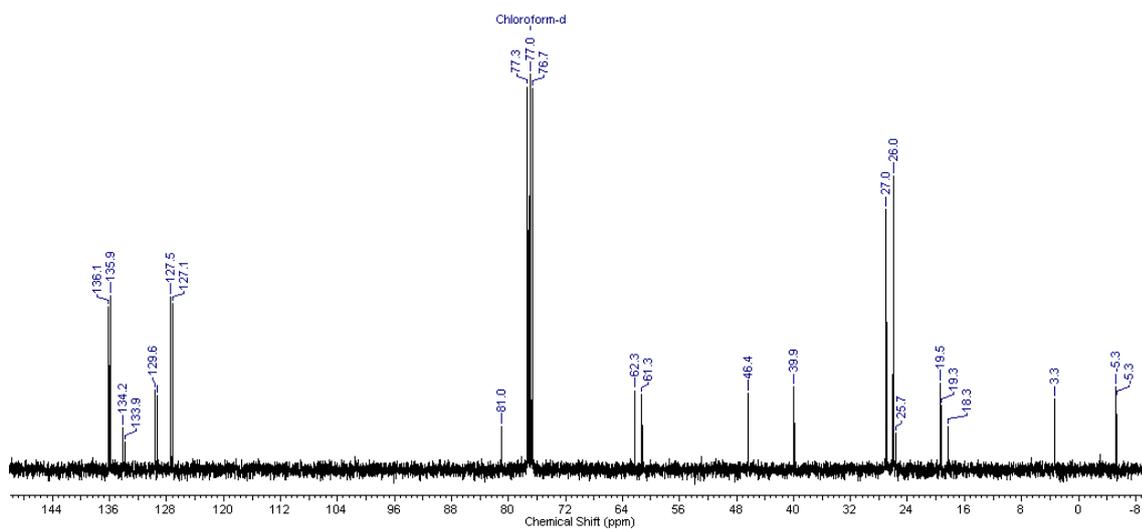
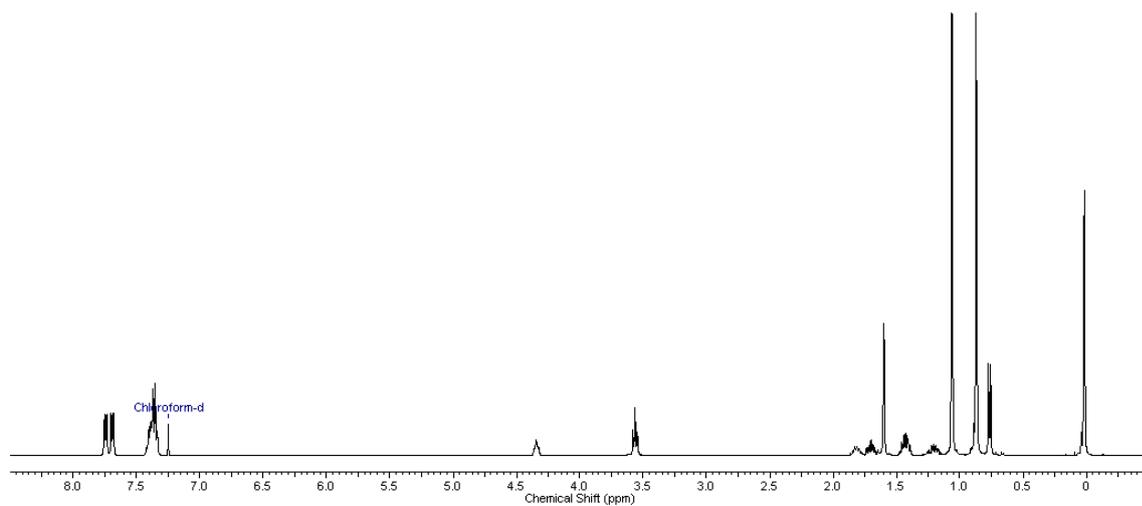
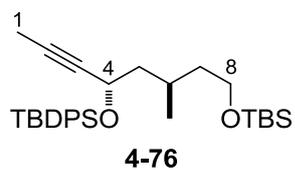
7.19 (S)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)hex-4-in-1-ol (4-67)

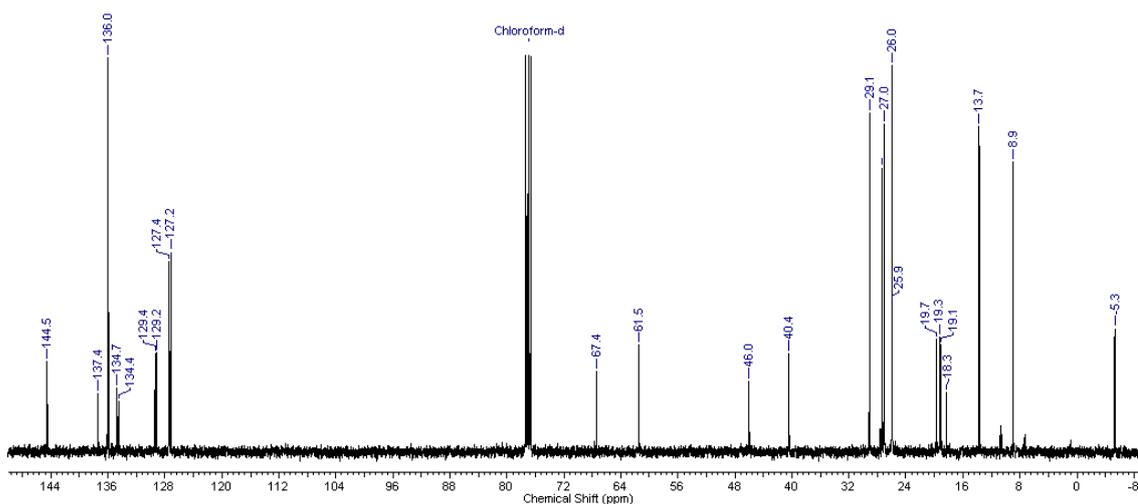
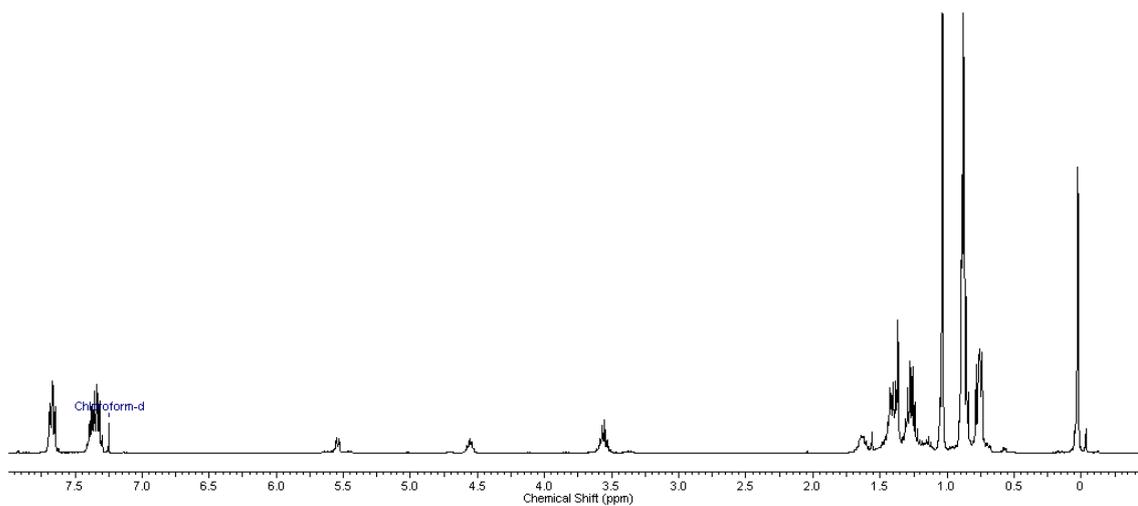
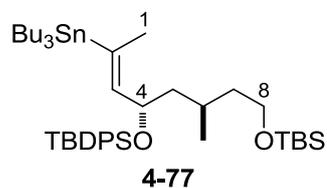
7.20 (2E,5S)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)oct-2-en-6-inthiosäure-S-ethylester (4-68)

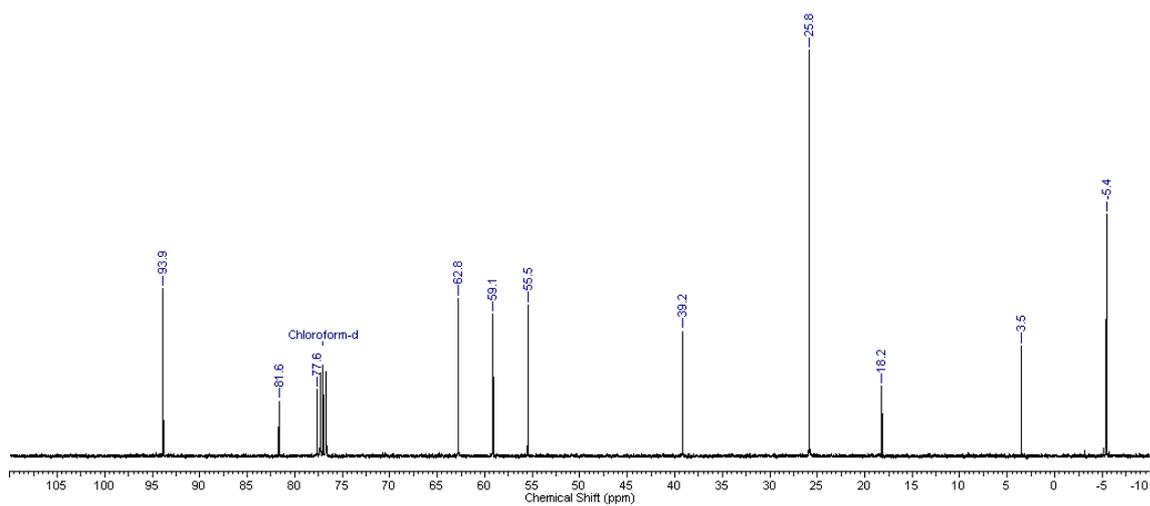
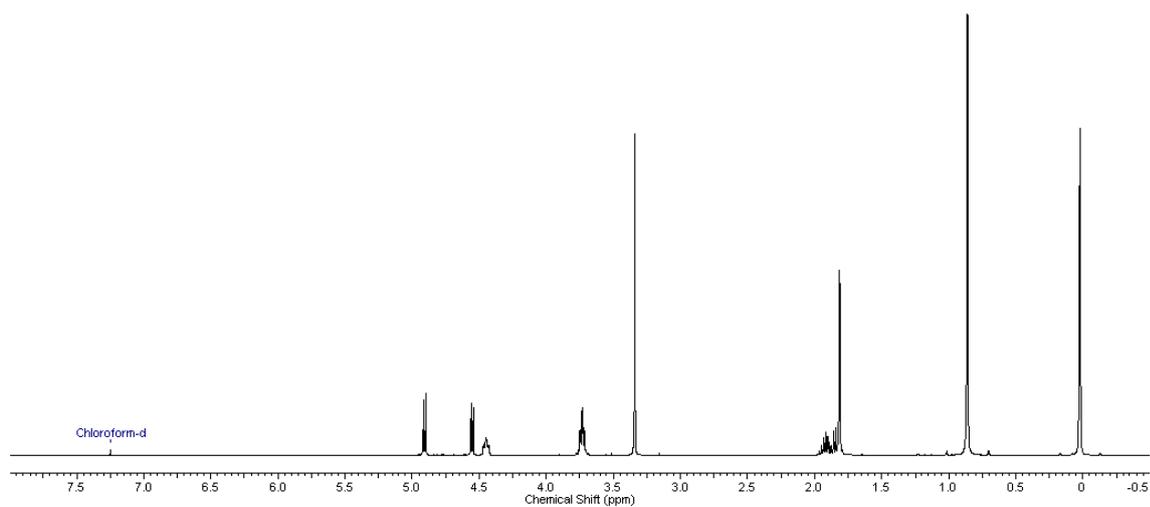
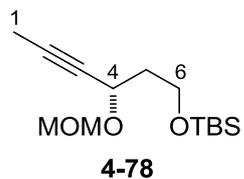
7.21 (3*R*,5*S*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyloct-6-inthiosäure-*S*-ethyl-ester (4-69)

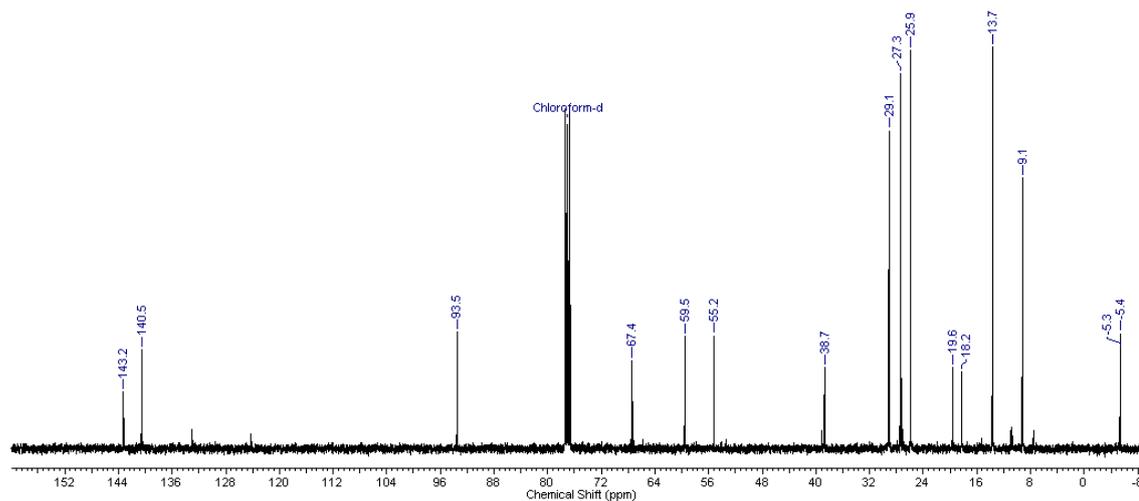
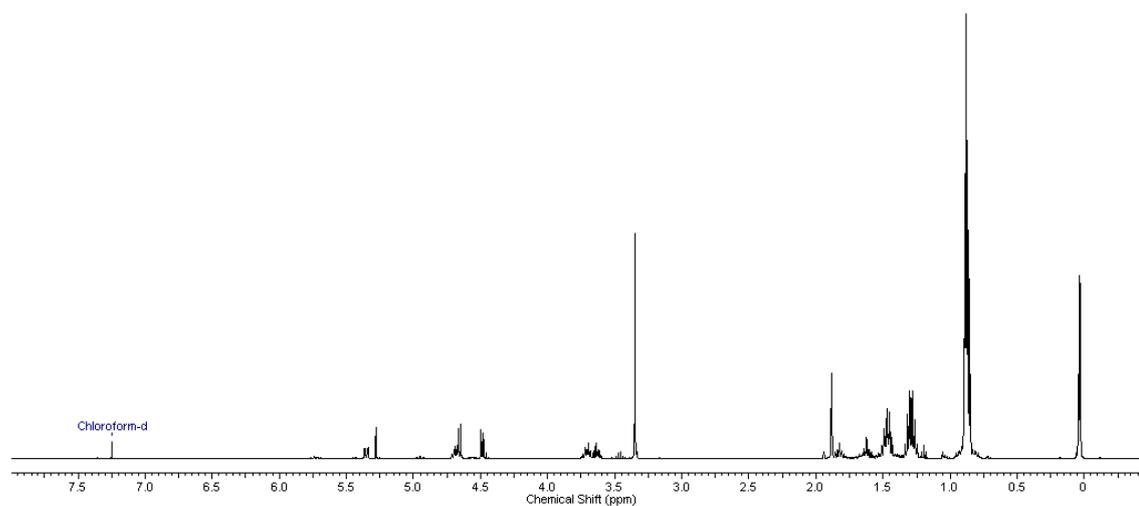
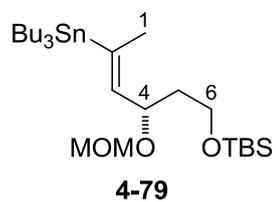
7.22 (3*R*,5*S*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyloct-6-yn-1-ol (4-70)

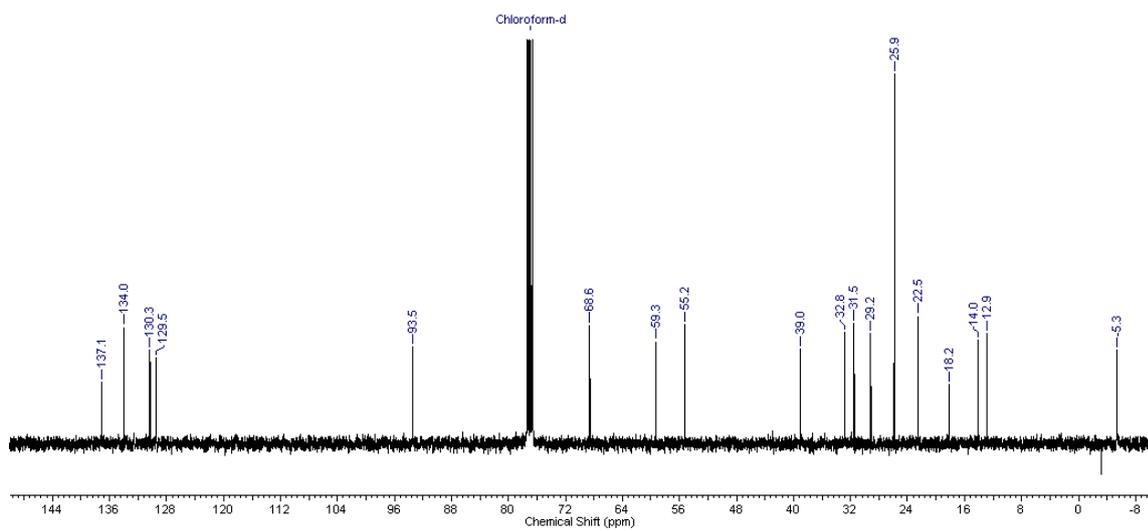
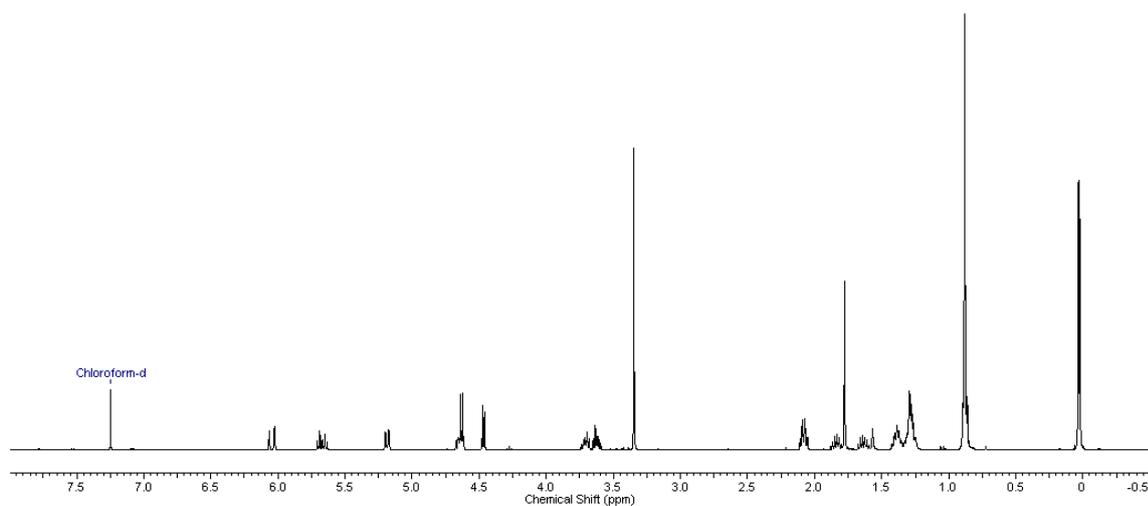
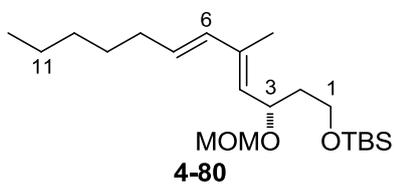
7.23 (3*R*,5*S*,6*E*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-7-iod-3-methyloct-6-en-1-ol (4-71)

7.24 (4*S*,6*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-6-methyloct-2-in (4-76)

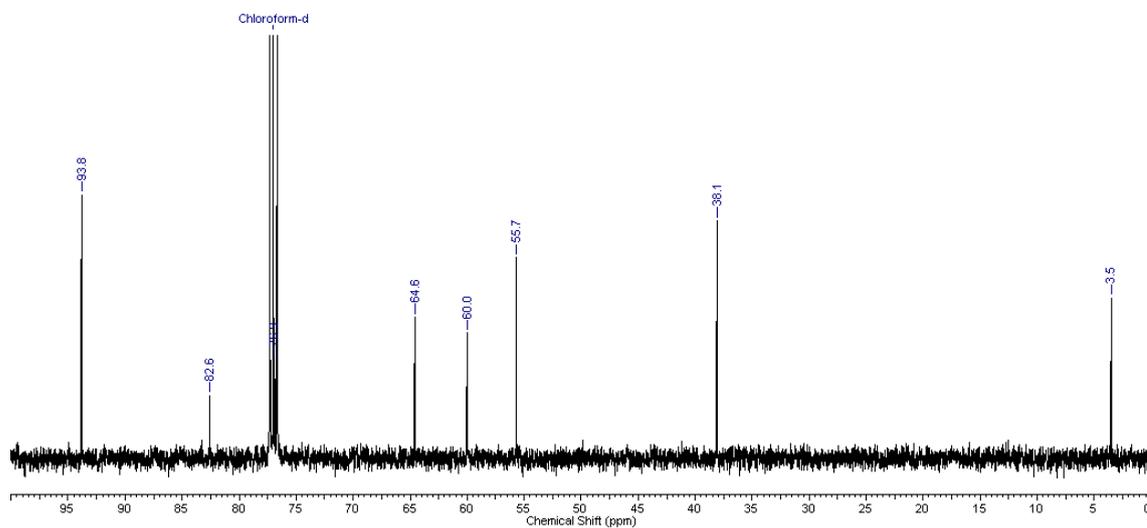
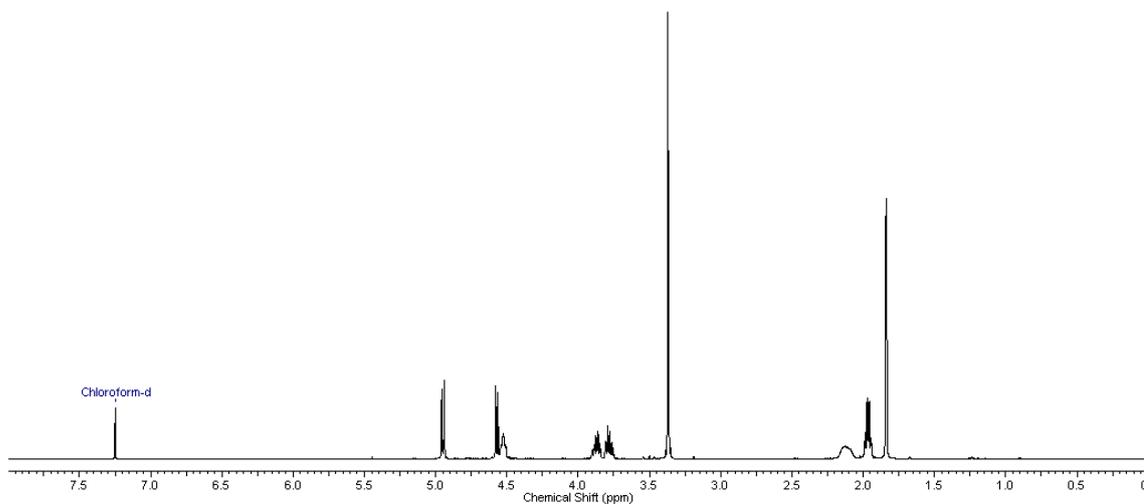
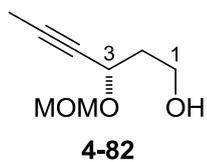
7.25 (2E,4S,6R)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-(tributylstannyl)-6-methyloct-2-en (4-77)

7.26 (S)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-(methoxymethoxy)hex-2-yn (4-78)

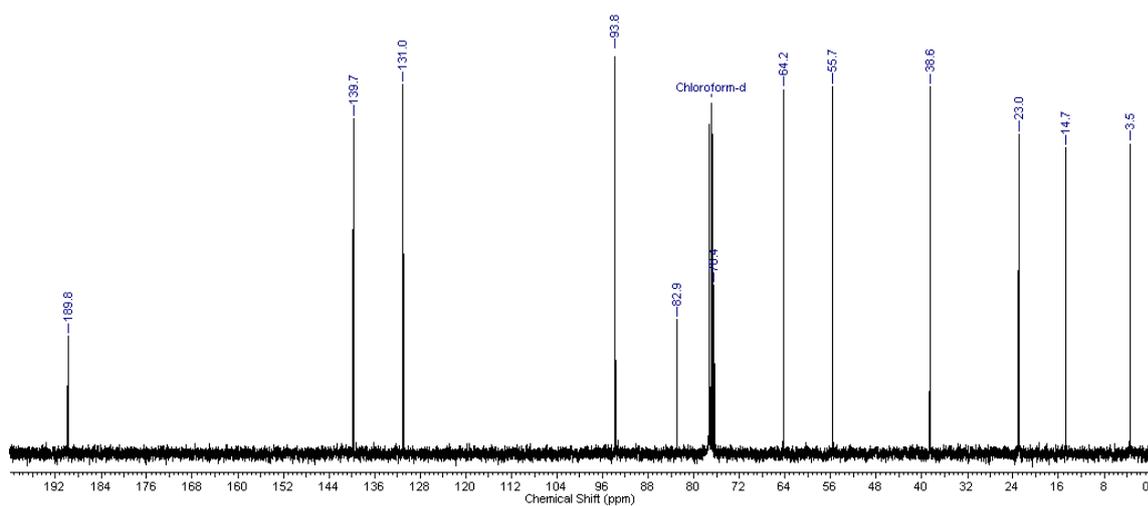
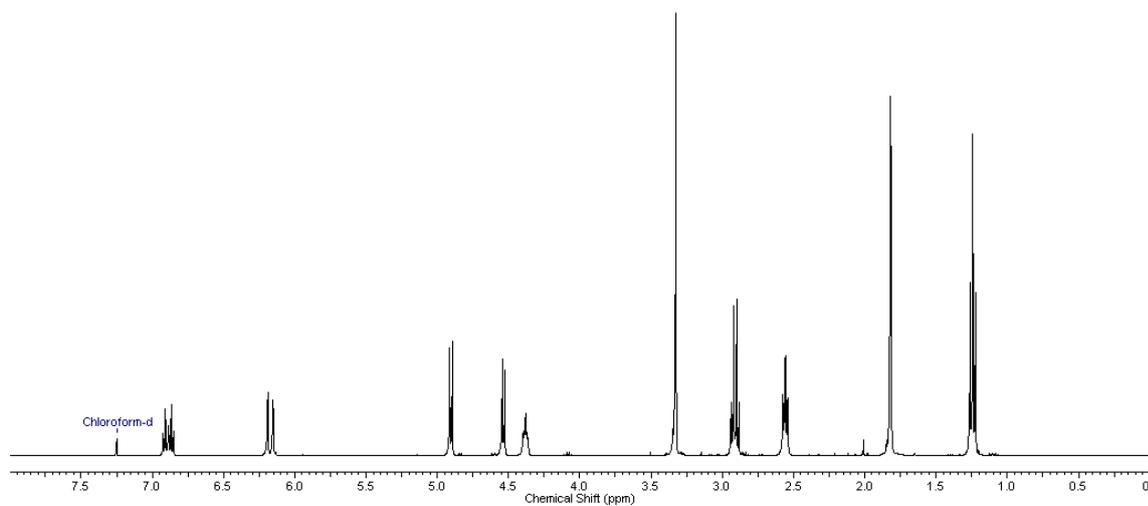
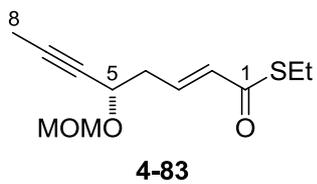
7.27 (2E,4S)-6-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(tributylstannyl)-4-(methoxymethoxy)hex-2-en (4-79)

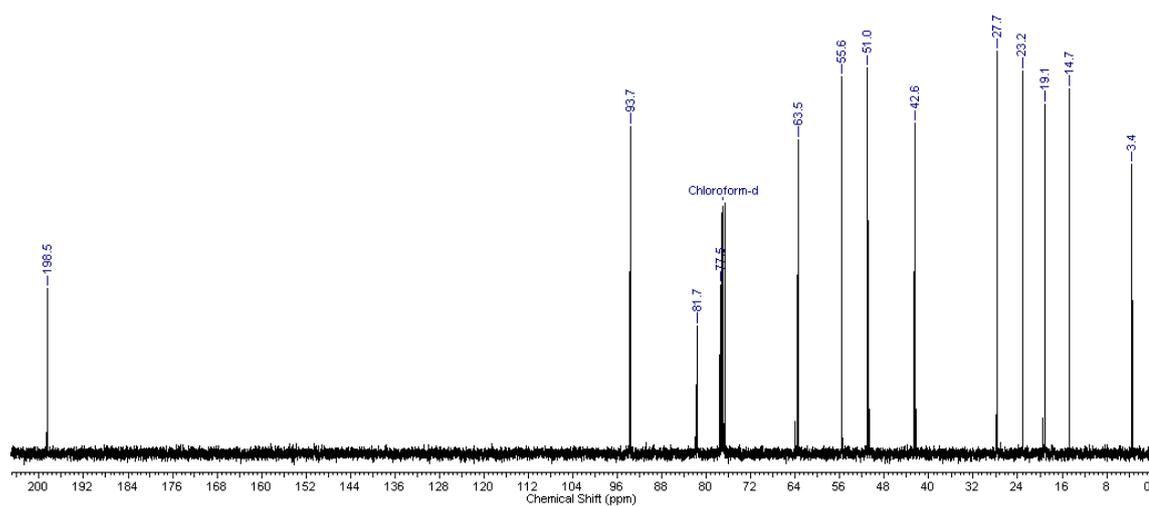
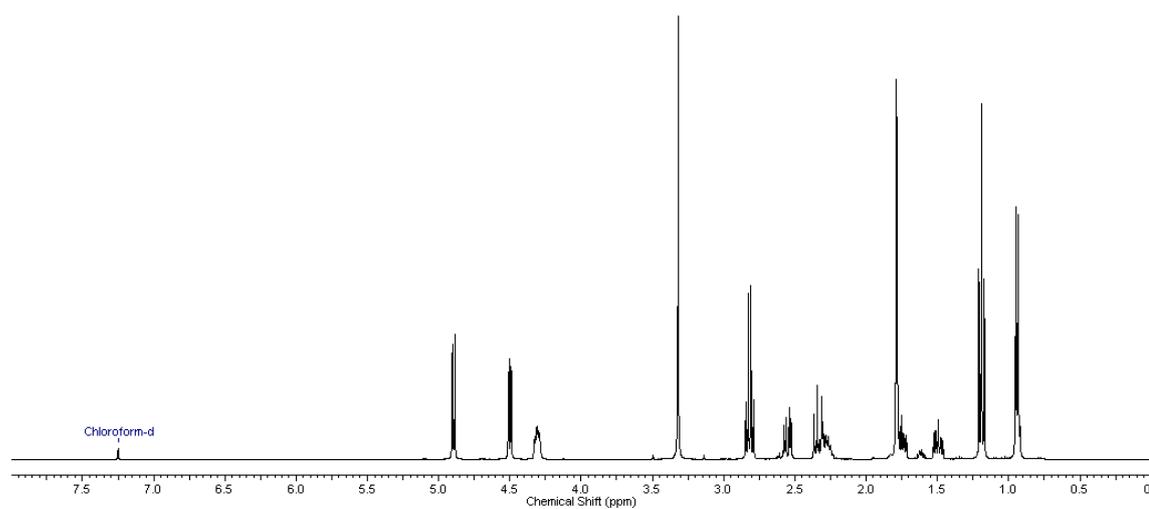
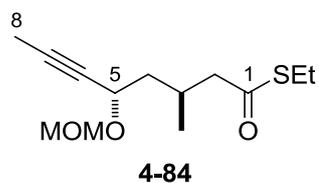
7.28 (3S,4E,6E)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-(methoxymethoxy)-5-methyl-dodeca-4,6-dien (4-80)

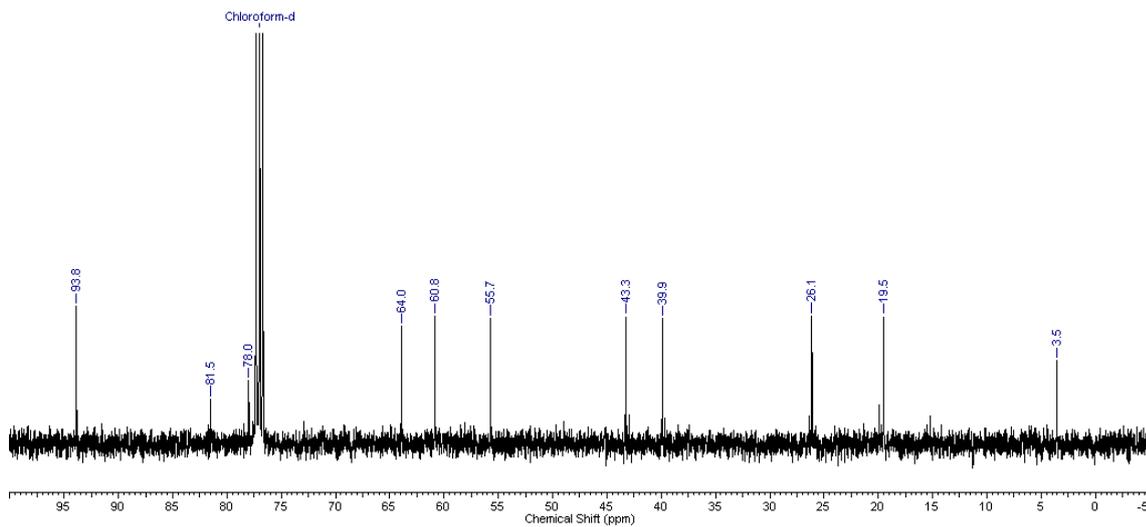
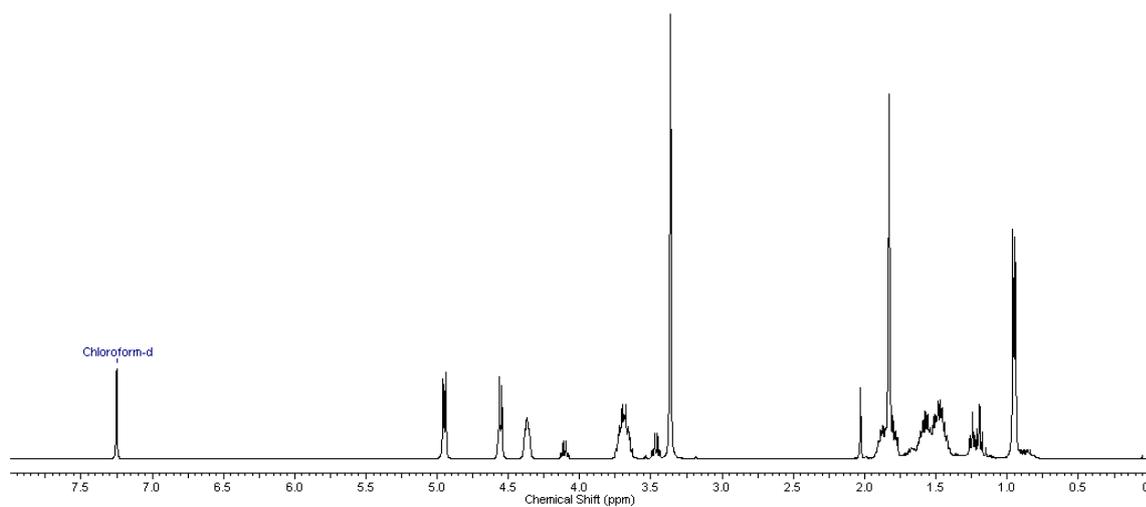
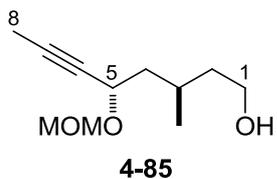
7.29 (S)-3-(Methoxymethoxy)hex-4-yn-1-ol (4-82)

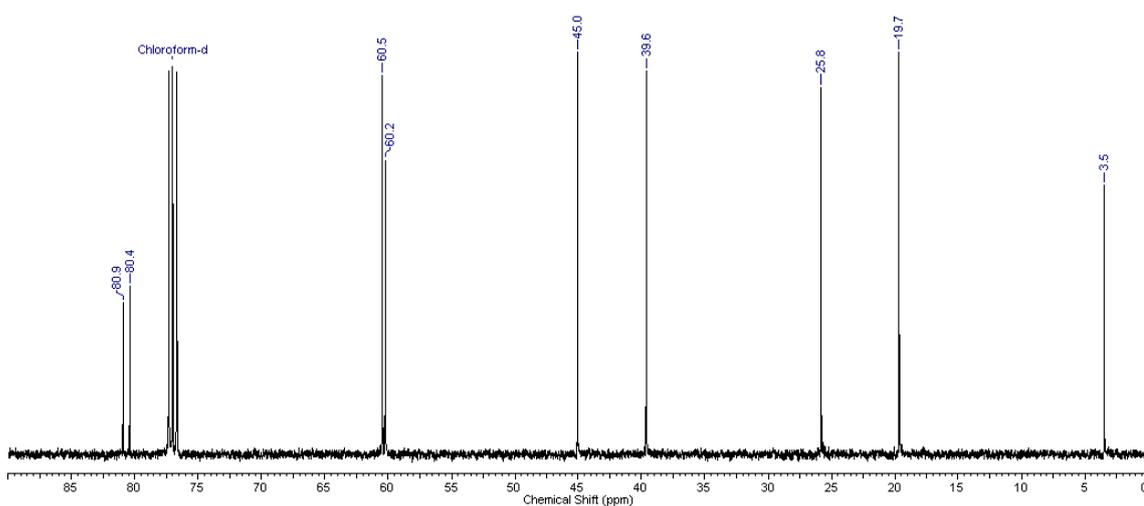
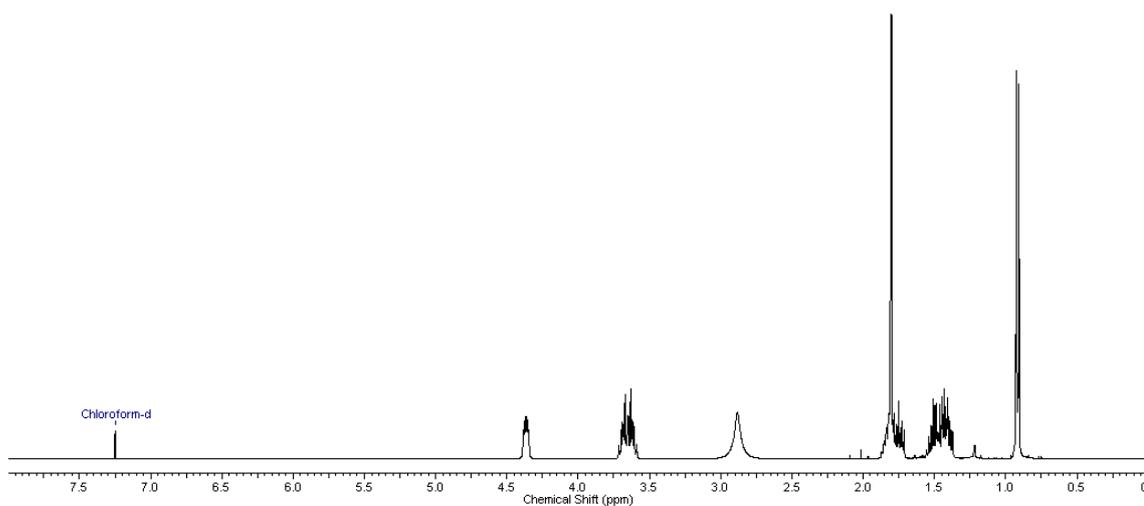
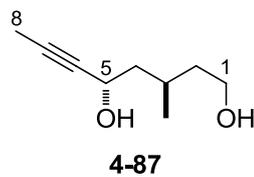


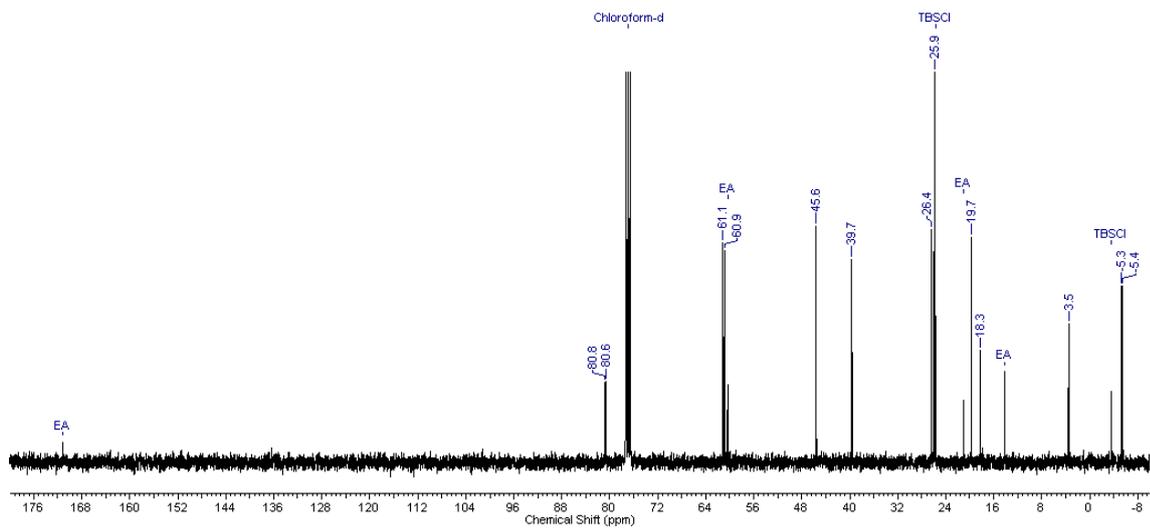
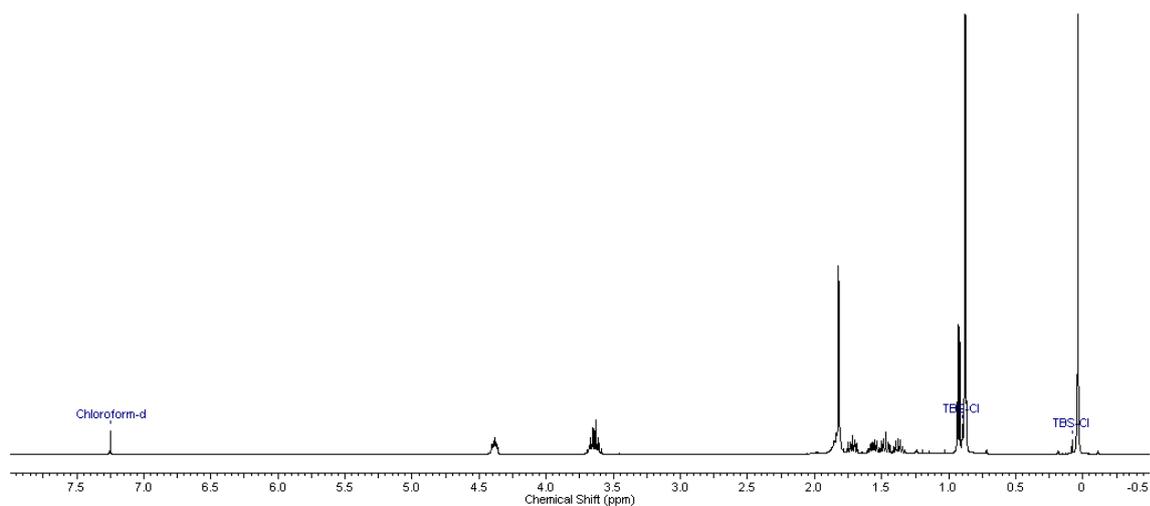
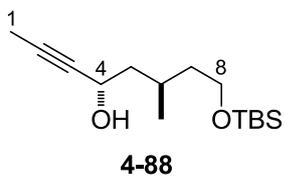
7.30 (2E,5S)-5-(Methoxymethoxy)oct-2-en-6-inthiosäure-S-ethylester (4-83)

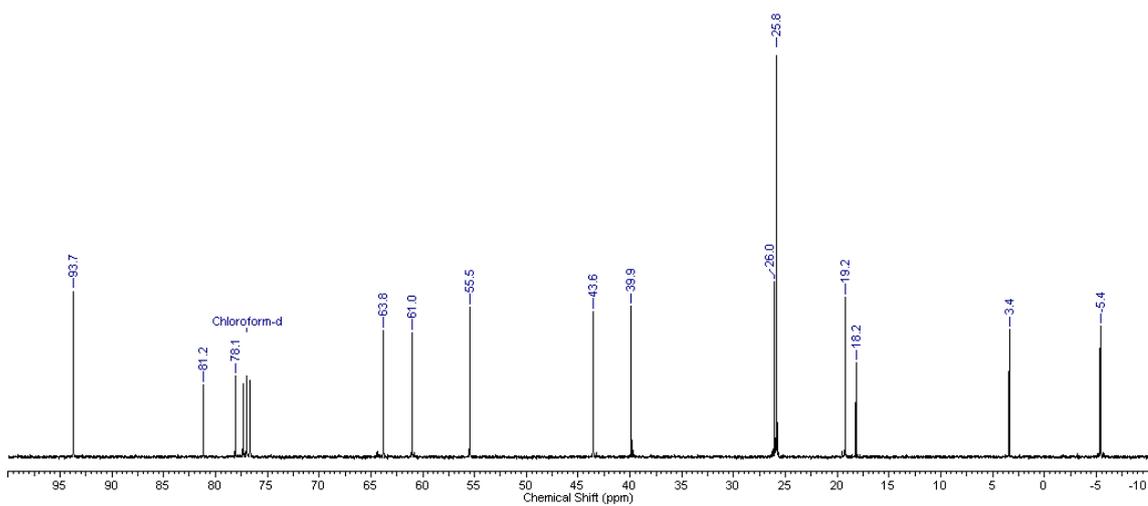
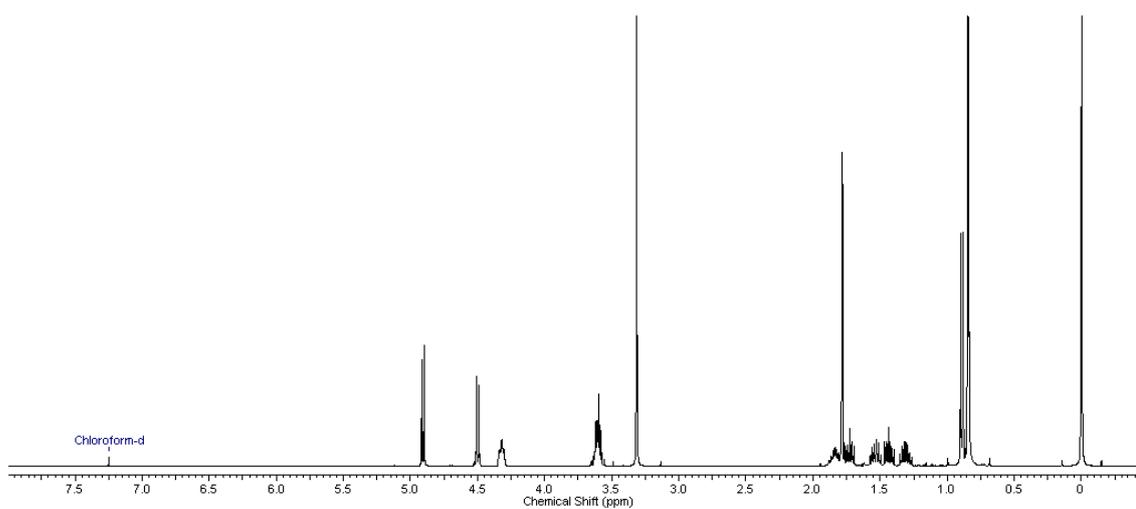
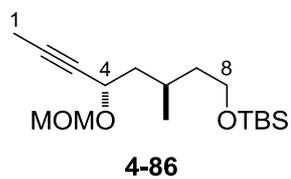


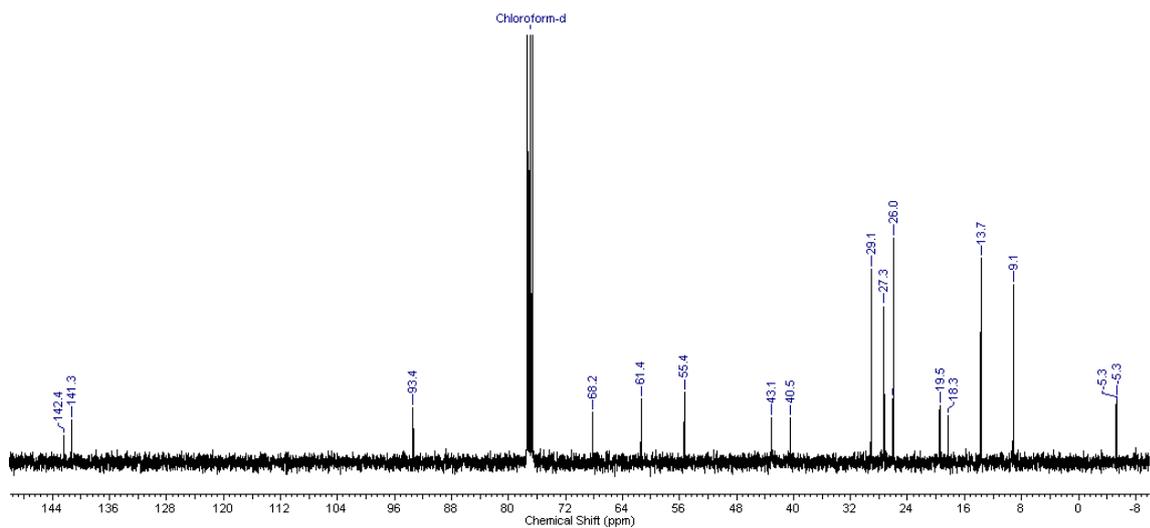
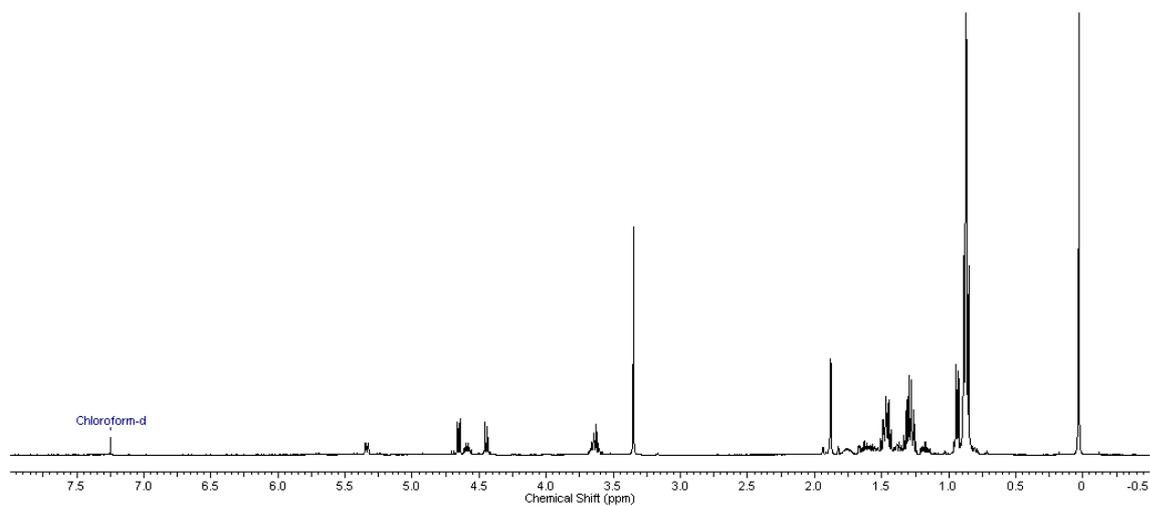
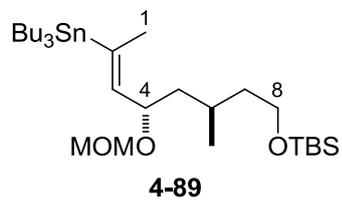
7.31 (3*R*,5*S*)-5-(Methoxymethoxy)-3-methyloct-6-inothiosäure-S-ethylester (4-84)

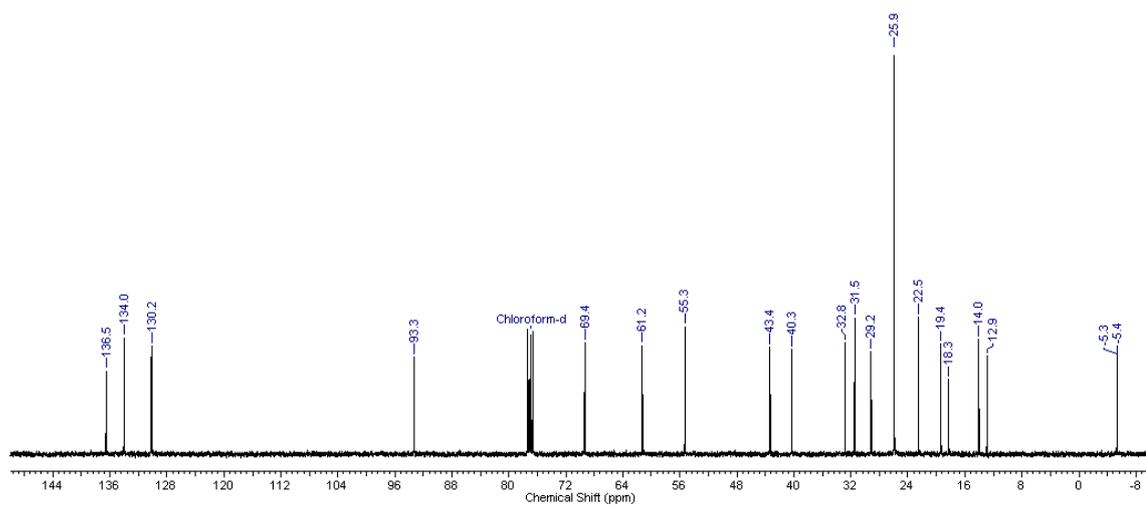
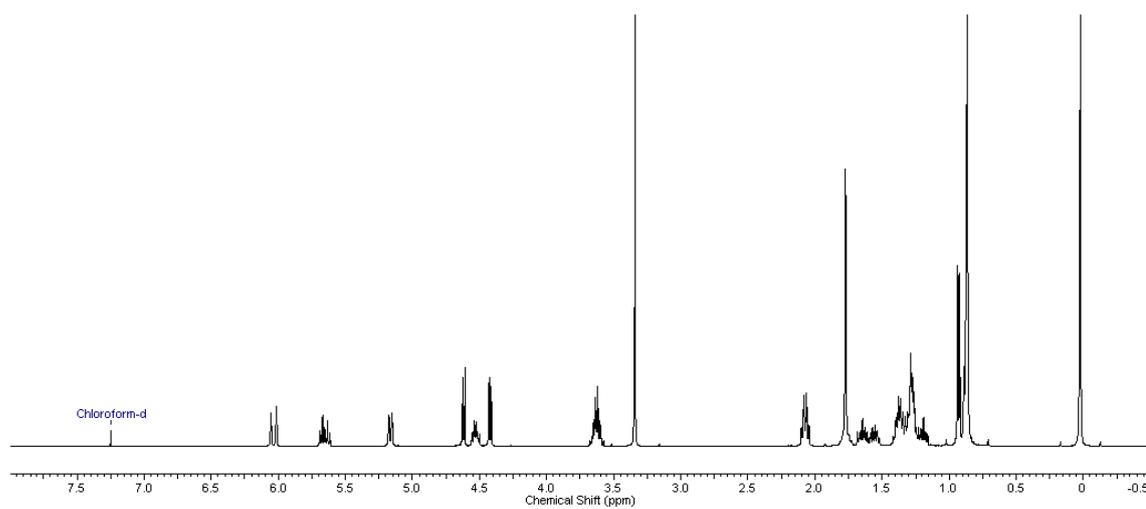
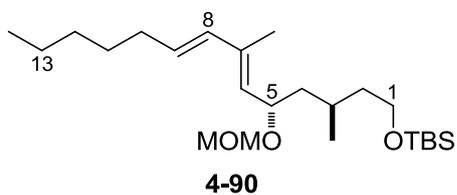
7.32 (3*R*,5*S*)-5-(Methoxymethoxy)-3-methyloct-6-yn-1-ol (4-85)

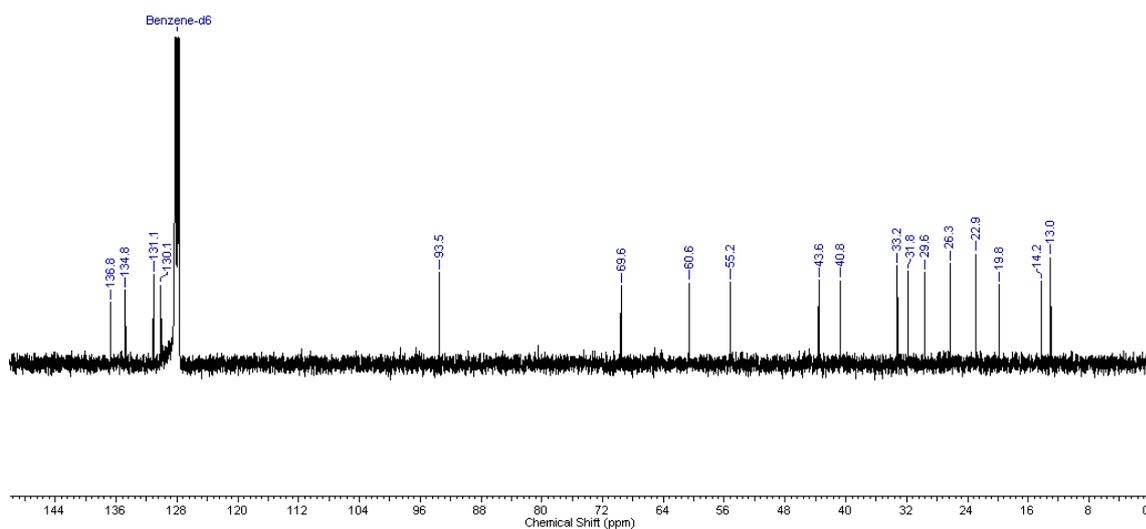
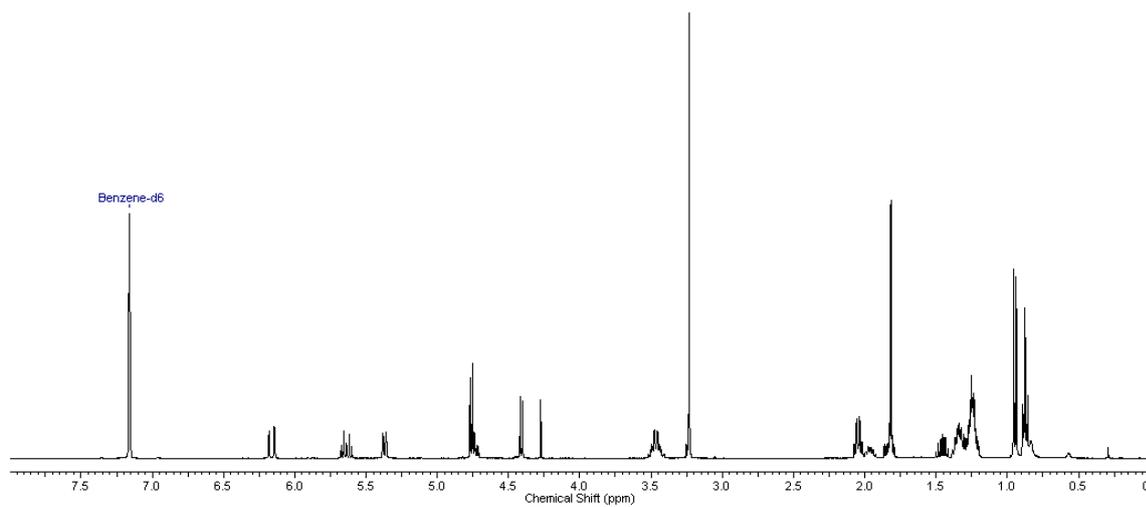
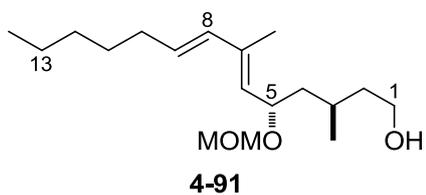
7.33 (3*R*,5*S*)-3-Methyloct-6-in-1,5-diol (4-87)

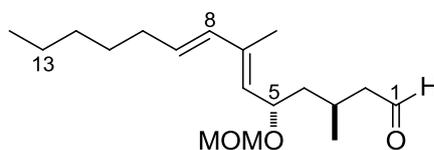
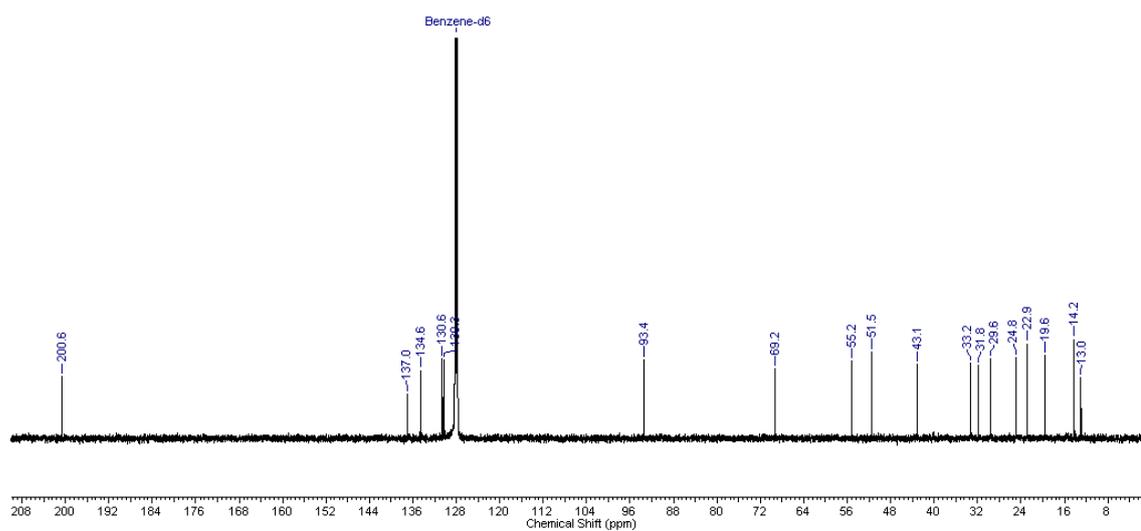
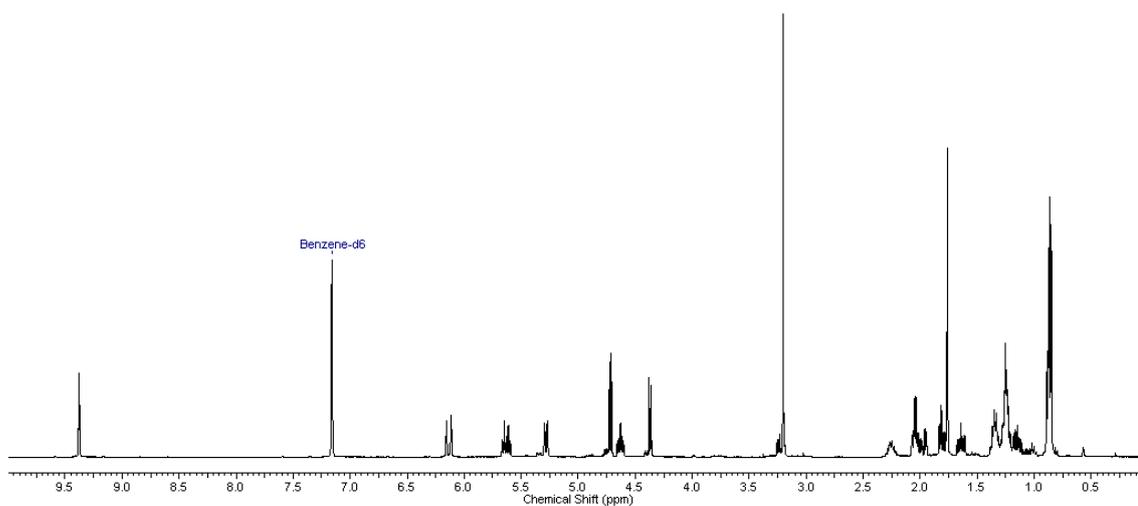
7.34 (4*S*,6*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-methyloct-2-yn-4-ol (4-88)

7.35 (4S,6R)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-(methoxymethoxy)-6-methyloct-2-in (4-86)

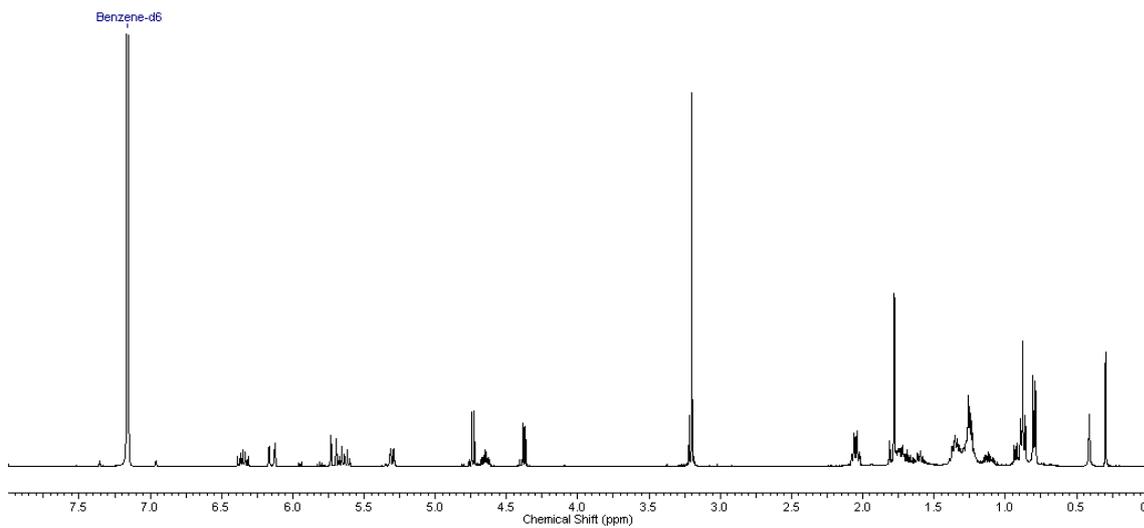
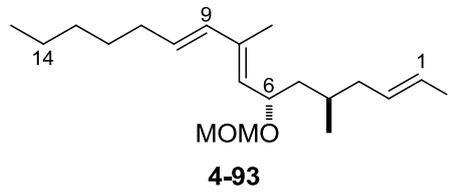
7.36 (2E,4S,6R)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(tributylstannyl)-4-(methoxymethoxy)-6-methyloct-2-en (4-89)

7.37 (3*R*,5*S*,6*E*,8*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-3,7-dimethyltetradeca-6,8-dien (4-90)

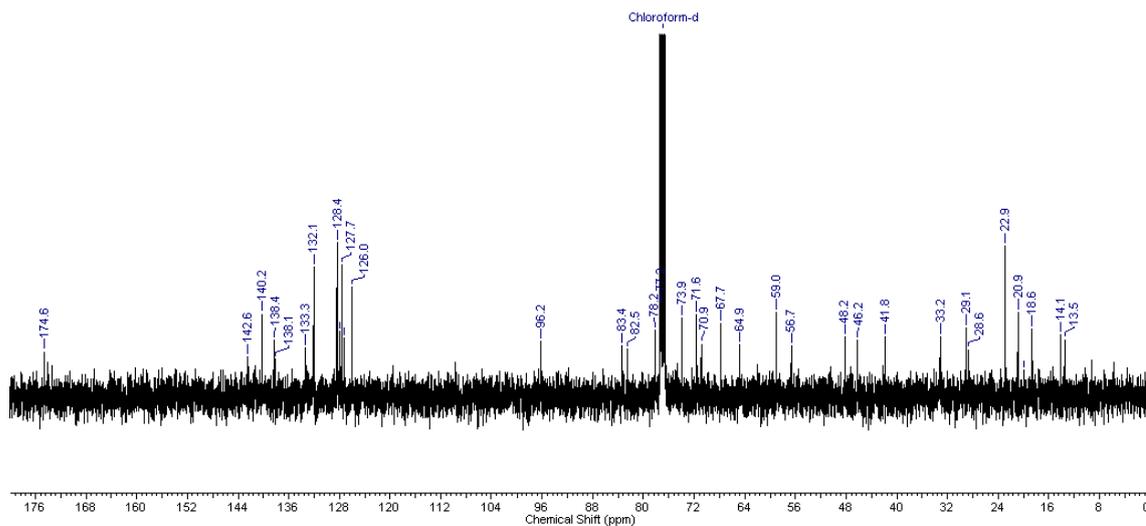
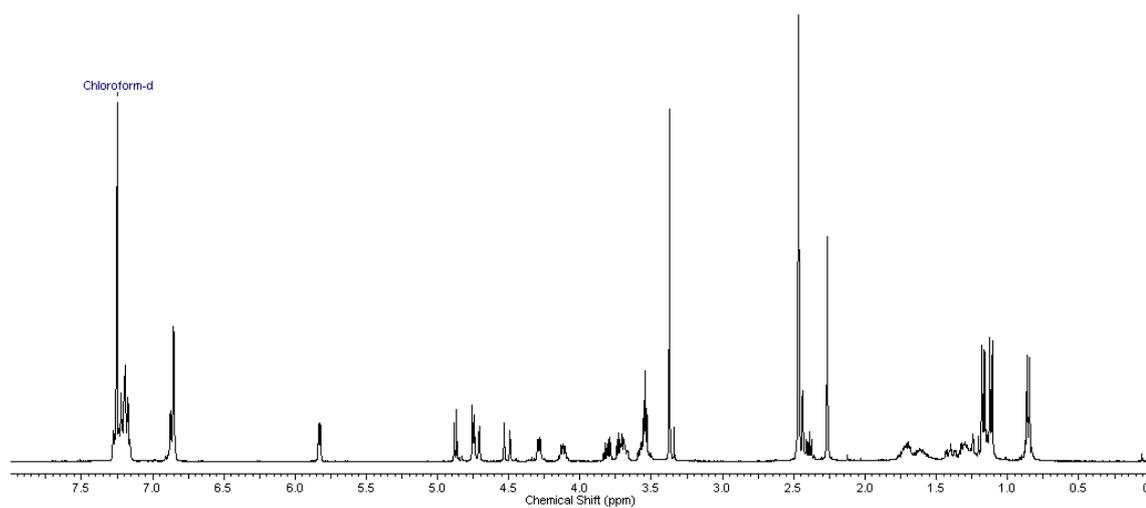
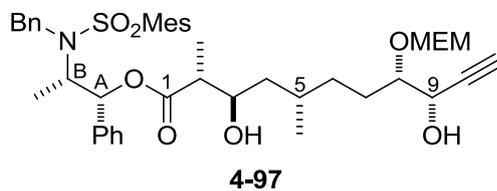
**7.38 (3*R*,5*S*,6*E*,8*E*)-5-(Methoxymethoxy)-3,7-dimethyltetradeca-6,8-dien-1-ol
(4-91)**

**7.39 (3*R*,5*S*,6*E*,8*E*)-5-(Methoxymethoxy)-3,7-dimethyltetradeca-6,8-dien-1-al
(4-92)****4-92**

7.40 (1*E*,4*R*,6*S*,7*E*,9*E*)-1-Iod-6-(methoxymethoxy)-4,8-dimethylpentadeca-1,7,9-trien (4-93)



7.41 (2R,3R,5S,8S,9S)-3,9-Dihydroxy-8-((2-methoxyethoxy)methoxy)-2,5-dimethylundec-10-insäure-((1R,2S)-2-(N-benzyl-N-mesitylsulfonyl)-amino-1-phenyl-1-propyl)ester (4-97)



8. Literaturverzeichnis

- [1] S. A. Dyshlovoy, F. Honecker, *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 20.
- [2] R. R. Ellison, J. F. Holland, M. Weil, C. Jacquillat, M. Boiron, J. Bernard, A. Sawitsky, F. Rosner, B. Gussoff, R. T. Silver, A. Karanas, J. Cuttner, C. L. Spurr, D. M. Hayes, J. Blom, L. A. Leone, F. Haurani, R. Kyle, J. L. Hutchinson, R. J. Forcier, J. H. Moon, *Blood* **1968**, *32*, 507-523.
- [3] M. Ferencik, J. Rovensky, V. Matha, E. Jensen-Jarolim in *Wörterbuch Allergologie und Immunologie*, Springer-Verlag, Wien **2004**, 34.
- [4] S. S. Cohen, *Cancer* **1977**, *40*, 509-518.
- [5] a) M. Y. Chu, G. A. Fisher, *Biochem. Pharmacol.* **1962**, *11*, 423-430; b) M. Karon, W. Benedict, N. Rucker, *Cancer Res.* **1972**, *32*, 2612-2615.
- [6] D. J. Newman, G. M. Gragg, *Planta Med.* **2016**, *82*, 775-789.
- [7] V. Stonik, *Acta Nat.* **2009**, *2*, 15-25.
- [8] W. Bergmann, R. J. Feeney, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981-987.
- [9] W. Bergmann, D. C. Burke, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1501-1507.
- [10] <https://www.midwestern.edu/departments/marinepharmacology/clinical-pipeline.xml>; abgerufen am: 26.04.2020.
- [11] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1-48.
- [12] J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. Munro, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 144-222.
- [13] A. R. Carroll, B. R. Copp, R. A. Davis, R. A. Keyzers, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 175-223.
- [14] E. L. Cooper, D. Yao, *Drug Discovery Today* **2012**, *17*, 636-648.
- [15] S. A. M. Khalifa, N. Elias, M. A. Farag, L. Chen, A. Saeed, M.-E. F. Hegazy, M. S. Moustafa, A. Abd El-Wahed, S. M. Al-Mousawi, S. G. Musharraf, F.-R. Chang, A. Iwasaki, K. Suenaga, M. Alajlani, U. Göransson, H. R. El-Seedi, *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 491.

- [16] G. R. Pettit, Z. A. Chicacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302-1304.
- [17] R. Bai, Z. A. Cichacz, C. L. Herald, G. R. Pettit, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.* **1993**, *44*, 757-766.
- [18] W. H. Gerwick, B. S. Moore, *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 85-98.
- [19] T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 69-85.
- [20] D. J. Newman, *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 324.
- [21] K. C. Nicolaou, S. Rigol, *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1404-1435.
- [22] Für revidierte Strukturen von Salarin A und B, siehe: N. Ben-Califa, A. Bishara, Y. Kashman, D. Neumann, *Invest. New Drugs* **2012**, *30*, 98-104.
- [23] A. Bishara, A. Rudi, M. Aknin, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 153-156.
- [24] Y. Kashman, M. Aknin, A. Rudi, A. Bishara, D. Neumann, N. Ben-Califa, *PCT International Application* **2008**, WO 2009/040817.
- [25] A. Bishara, A. Rudi, I. Goldberg, M. Aknin, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3820-3822.
- [26] a) A. Bishara, A. Rudi, I. Goldberg, M. Aknin, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3538-3541; b) M. Aknin, E. Gros, J. Vacelet, Y. Kashman, A. Gauvin-Bialecki, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2961-2975; c) L. G. Zur, A. Bishara, M. Aknin, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 4487-4509; d) Y. Kashman, A. Bishara, M. Aknin, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2810-2836.
- [27] T. R. A. Thomas, D. P. Kavlekar, P. A. Lokabharathi, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 1417-1468.
- [28] https://www.floridamuseum.ufl.edu/wp-content/uploads/sites/57/2017/07/Fascaplysinopsis-reticulata-Guam-407-13_1.jpg auf <https://www.floridamuseum.ufl.edu/iz/resources/guam-reefs/porifera/>; abgerufen am 01.05.2020.
- [29] C. B. Lozzio, B. B. Lozzio, *Blood* **1975**, *45*, 321-323.

- [30] N. Komatsu, H. Nakauchi, A. Miwa, T. Ishihara, M. Eguchi, M. Moroi, M. Okada, Y. Sato, H. Wada, Y. Yawata, T. Suda, Y. Miura, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 341-348.
- [31] G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1111-1112.
- [32] a) I. Paterson, S. M. Dalby, J. C. Roberts, G. J. Naylor, E. A. Guzmán, R. Isbrucker, T. P. Pitts, P. Linley, D. Divlianska, J. K. Reed, A. E. Wright, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3277-3281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3219-3223; b) E. A. Guzmán, Q. Xu, T. P. Pitts, K. O. Mitsuhashi, C. Baker, P. A. Linley, J. Oestreicher, K. Tendyke, P. L. Winder, E. M. Suh, A. E. Wright, *Int. J. Cancer* **2016**, *139*, 2116-2126.
- [33] R. A. Isbrucker, J. Cummins, S. A. Pomponi, R. E. Longley, A. E. Wright, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 75-82.
- [34] N. Kumar, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 10435-10441.
- [35] A. L. Mandel, V. Bellosta, D. P. Curran, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3282-3285.
- [36] D. Amans, V. Bellosta, J. Cossy, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6002-6006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5870-5874.
- [37] R. Breitenbach, C. K.-F. Chiu, S. S. Massett, M. Meltz, C. W. Murtiashaw, S. L. Pezzullo, T. Staigers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 435-442.
- [38] K. Lehr, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11575-11579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11373-11377.
- [39] a) L. K. P. Lam, R. A. H. F. Hui, J. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2047-2050; b) Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675-3678.
- [40] J. S. Yadav, M. Venkatesh, N. Swapnil, A. R. Prasad, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2336-2339.
- [41] K. Lehr, S. Schulthoff, Y. Ueda, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 219-227.
- [42] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591.

- [43] a) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111; b) H. C. Brown, R. K. Dhar, K. Ganesan, B. J. Singaram, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499-504.
- [44] A. Abiko in *Boron Reagents in Synthesis* (Ed. A. Coca, ACS Symposium Series Vol. 1236), American Chemical Society, Washington D.C. **2016**, 123-171.
- [45] A. Abiko, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387-395.
- [46] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.
- [47] A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 109-112; *Org. Synth.* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 55-58.
- [48] A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 116-121; *Org. Synth.* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 343-348.
- [49] J. Li, P. Li, D. Menche, *Synlett* **2009**, *15*, 2417-2420.
- [50] T. Inoue, J.-F. Liu, D. C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256.
- [51] J.-F. Liu, A. Abiko, Z. Pei, D. C. Buske, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1873-1876.
- [52] A. B. Smith III., V. Simov, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3315-3318.
- [53] a) F. Kleinbeck, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 586-589; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 578-581; b) F. Kleinbeck, G. J. Fettesm L. D. Fader, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3598-3610.
- [54] C. F. Weise, M. C. Pischl, A. Pfaltz, C. Schneider, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1477-1488.
- [55] M. Hwang, S.-J. Han, D.-H. Lee, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3318-3321.
- [56] D. Mailhol, J. Willwacher, N. Kausch-Busies, E. E. Rubitski, Z. Sobol, M. Schuler, M.-H. Lam, S. Musto, F. Loganzo, A. Maderna, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15719-15729.
- [57] R. V. Pirovani, G. A. Brito, R. C. Barcelos, R. A. Pilli, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 3309-3324.
- [58] L. Zhu, Y. Liu, R. Ma, R. Tong, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 637-642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 627-632.

- [59] S. Müller, T. Mayer, F. Sasse, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3940-3943.
- [60] a) H. Fuwa, Y. Okuaki, N. Yamagata, M. Sasaki, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 882-887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 868-873; b) H. Fuwa, N. Yamagata, Y. Okuaki, Y. Ogata, A. Saito, M. Sasaki, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6815-6829.
- [61] H. Luesch, W. Y. Yoshida, G. G. Harrigan, J. P. Doom, R. E. Moore, V. J. Paul, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1945-1948.
- [62] P. Perlmutter in *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford **1992**.
- [63] G. Roos in *Key Chiral Auxiliary Applications – Conjugate Addition II* (2. Ausgabe, Ed. G. Roos), Academic Press / Elsevier, Waltham / Amsterdam / Oxford **2014**, 463-524.
- [64] Für ein Beispiel, siehe: B. E. Rossiter, M. Eguchi, G. Miao, N. M. Swingle, A. E. Hernandez, D. Vickers, E. Fuckinger, R. G. Patterson, K. V. Reddy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 965–986.
- [65] A. Alexakis, J. C. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430.
- [66] a) P. Knochel, R. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188; b) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pámies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823.
- [67] B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Pena, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5834-5838.
- [68] Bereits 1988 berichteten Lippard et al. die erste enantioselektive (9-78% ee) konjugate Addition von Grignard-Verbindungen an α,β -ungesättigte, zyklische Ketone unter Verwendung katalytischer Mengen eines chiralen Kupferkomplexes; siehe hierfür: a) G. M. Villacorta, C. P. Rao, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175-3182; b) K.-H. Ahn, R. B. Klassen, S. J. Lippard, *Organometallics* **1990**, *9*, 3178-3181.
- [69] a) T. Ireland, G. Grossheimann, C. Wieser-Jeunesse, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3397-3400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212-3215; b) T. Ireland, K. Tappe, G. Grossheimann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843-852.

- [70] B. L. Feringa, R. Naasz, R. Imbos, L. A. Arnold in *Modern Organocopper Chemistry – Copper-catalyzed Enantioselective Conjugate Addition Reactions of Organozinc Reagents* (Ed. N. Krause), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim **2002**, 224-258.
- [71] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld in *Organikum – Organisch-chemisches Grundpraktikum* (22. Auflage), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim **2004**, 562.
- [72] B. H. Lipshutz in *Organometallics in Synthesis: Fourth Manual – Organocopper Chemistry* (Ed. B. H. Lipshutz), John Wiley & Sons Inc., Hoboken / New Jersey **2013**, 1-33.
- [73] F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784-12785.
- [74] A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062-4066.
- [75] a) F. López, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2812-2816; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752-2756; b) S.-Y. Wang, T.-P. Loh, *Chem. Commun* **2010**, *46*, 8694-8703.
- [76] S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Okuda, S. Harada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7559-7570.
- [77] Für ein Beispiel, siehe: A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1314-1317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1276-1279.
- [78] a) R. Des Mazery, M. Pullez, F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966-9967; b) B. Maciá Riuz, K. Geurts, M. A. Fernández-Ibáñez, B. ter Horst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5123-5126.
- [79] P. H. Bos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4219-4222.
- [80] J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2679-2681.
- [81] B. Mao, M. Fananás-Mastral, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 286-289.

- [82] a) F. López, A. W. van Zijl, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2006**, 409-411; b) K. Geurts, S. P. Fletcher, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15572-15573.
- [83] T. den Hartog, S. R. Harutyunyan, D. Font, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 404-407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 398-401.
- [84] S. R. Harutyunyan, F. López, W. R. Browne, A. Correa, D. Pena, R. Badorrey, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103-9118.
- [85] R. P. van Summeren, D. B. Moody, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4546-4547.
- [86] B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3013-3015.
- [87] B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2007**, 489-491.
- [88] B. ter Horst, J. van Wermeskerken, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 38-41.
- [89] a) V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1239-1242; b) V. V. Vintonyak, B. Kunze, F. Sasse, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11132-11140.
- [90] R. W. Bates, S. Sridhar, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8104-8105.
- [91] M. D. Clift, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14579-14583.
- [92] A. V. R. Madduri, A. J. Minnaard, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11726-11731.
- [93] Y. Huang, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 29-31.
- [94] V. K. Mishra, P. C. Ravikumar, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9728-9737.
- [95] J. R. Thielman, D. H. Sherman, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3812-3823.
- [96] A. Cernijenko, R. Risgaard, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9425-9428.
- [97] T. Robert, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7832-7835; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7718-7721.

- [98] D. Arntz, A. Fischer, M. Höpp, S. Jacobi, J. Sauer, T. Ohara, T. Sato, N. Shimizu, H. Schwind in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2012**, Vol. 1, 329-346.
- [99] a) W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743; b) A. M. Martín Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.
- [100] a) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [101] Siehe Kapitel 2.2.2 und die darin angegebenen Literaturverweise.
- [102] Siehe Kapitel 2.2.1 und die darin angegebenen Literaturverweise.
- [103] a) K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410; b) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045; c) L. A. Wessjohann, G. Scheid, *Synthesis* **1999**, *No. 1*, 1-36.
- [104] a) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482; b) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, *No. 3*, 165-185; c) J. J. Li in *Name Reactions*, Springer Nature Switzerland AG, Cham **2021**, 533-535.
- [105] a) S. Hashiguchi, A. Fuji, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563; b) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739; c) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102; d) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108-2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [106] N. D. Smith, J. Mancuso, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257-3282.
- [107] A. S. Ratnayake, T. Hemscheidt, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4667-4669.
- [108] K. A. Parker, R. W. Kosley Jr., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *9*, 691-694.
- [109] F. Mehl, I. Bombarda, C. Franklin, E. M. Gaydou, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 462-468.
- [110] a) P. Brozik, *Diplomarbeit*, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2010**; b) K.-S. Jeong, P. Sjö, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3833-3836; c) M.-J. Chen, C.-Y. Lo, R.-S. Liu, *Synlett* **2000**, *8*, 1205-1207; d) H. Burghart-Stoll, O.

- Böhnke, R. Brückner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1020-1023; e) A. Ghosh, A. C. Brueckner, P. H.-Y. Cheong, R. G. Carter, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9196-9214.
- [111] a) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330; b) G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654-1666; c) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927; d) M. Edmonds, A. Abell in *Modern Carbonyl Olefination (Ed. T. Takeda)*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2004**, 1-17.
- [112] G. E. Keck, E. P. Boden, S. A. Mabury, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 709-710.
- [113] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524.
- [114] S.-Y. Wang, S.-J. Ji, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 276-277.
- [115] a) L. Claisen, O. Lowman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 651-654; b) J. J. Li in *Name Reactions*, Springer International Publishing Switzerland, Cham **2014**, 136-137.
- [116] a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934; b) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858; c) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3070.
- [117] a) G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825-2828; b) D. Seebach, D. Wasmuth, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 197-200.
- [118] C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393-5407.
- [119] M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 1-8; *Org. Synth.* **1998**, *Coll. Vol. 9*, 589-596.
- [120] A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 103-105; *Org. Synth.* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 273-275.
- [121] B. M. Trost, B. M. O'Doyle, D. Hund, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15061-15074.
- [122] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
- [123] H. Kinza, W. Fiebig, J. Reichelt, P. Starke, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1965**, *337*, 128-141.

- [124] a) J. Jägel, A. Schmauder, M. Binanzer, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 13006-13017; b) J. Jägel, M. E. Maier, *Synthesis* **2009**, *17*, 2881-2892.
- [125] E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 809-812.
- [126] a) H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446-450; b) H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth.* **1966**, *46*, 89-90; *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 880-881.
- [127] T. Malinky Gierasch, M. Chytil, M. T. Didiuk, J. Y. Park, J. J. Urban, S. P. Nolan, G. L. Verdine, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3999-4002.
- [128] a) C. U. Grüninger, B. Breit, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 979-982; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 967-970; b) N. Kakutani, M. Murai, N. Sakiyama, H. Miyoshi, *Biochemistry* **2010**, *49*, 4794-4803; c) H. J. Reich, E. K. Eisenhart, R. E. Olson, M. J. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7791-7800.
- [129] a) J. Jägel, M. E. Maier, *Synlett* **2006**, *5*, 693-696; b) J. Jägel, *Diplomarbeit*, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2006**; c) P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. Im Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.
- [130] S. Lou, J. A. Westbrook, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11440-11441.
- [131] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.
- [132] J. Suffert, D. Toussaint, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3550-3553.
- [133] H. U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103-151.
- [134] a) R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117-7119; b) H. Kumobayashi, T. Miura, N. Sayo, T. Saito, X. Zhang, *Synlett* **2001**, 1055-1064.
- [135] a) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051-1069; b) M. J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045-2061.
- [136] J. A. Marshall, P. Eidam, H. Schenck Eidam, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 120-128; *Org. Synth.* **2009**, *Coll. Vol. 11*, 9-16.
- [137] a) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297-300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285-288; b) R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944.

- [138] a) A. El Marrouni, A. Fukuda, M. Heras, S. Arseniyadis, J. Cosy, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8478-8486; b) N. Tsukada, T. Shimada, Y. S. Gyoung, N. Asao, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 143-148; c) D. A. Evans, J. T. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531-13540; d) U. Bhatt, M. Christmann, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885-1893; e) J. A. Marshall, K. C. Ellis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1729-1732; f) T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, 1031-1069.
- [139] P. Sawant, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, 3002-3004.
- [140] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 2457-2483; c) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, *15*, 2419-2440.
- [141] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470; b) K. Sonogashira in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds. F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim **1998**, 203-229; c) E.-I. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2017.
- [142] a) T. Honda, S. Horiuchi, H. Mizutani, K. Kanai, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4944-4948; b) B. Karadogan, N. Edwards, P. J. Parsons, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5931-5934; c) H. Yamamoto, K. Maruoka, *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 2063-2068.
- [143] a) K. Radkowski, B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 373-378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 355-360; b) M. Leutzsch, L. M. Wolf, P. Gupta, M. Fuchs, W. Thiel, C. Farès, A. Fürstner, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12608-12613; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12431-12436; c) T. G. Frihed, A. Fürstner, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 135-160; d) M. K. Karunananda, N. P. Mankad, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14598-14601; e) S. Musa, A. Ghosh, L. Vaccaro, L. Ackermann, D. Gelman, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2351-2357.
- [144] a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638; b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524; c) K. Fugami, M. Kosugi in *Cross-Coupling Reactions* (Ed. N. Miyaura, Top. Curr. Chem.), Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York **2002**, S. 87 ff.
- [145] M. F. Semmelhack, R. J. Hooley, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5737-5739.

- [146] A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873-2875.
- [147] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99-102.
- [148] S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 2975-2977.
- [149] a) H. Röhm, *Dissertation*, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2010**; b) D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4497-4513.
- [150] P. D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D. J. Pollart, D. W. Thomas, M. I. Dawson, *Chem. Commun.* **1996**, 923-924.
- [151] C. Rink, *Dissertation*, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2011**.
- [152] A. Khartulyari, *Dissertation*, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2007**.
- [153] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461-1473.
- [154] C. B. Fritsch, S. M. Wernitz, C. M. Vogels, M. P. Shaver, A. Decken, A. Bell, S. A. Westcott, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 779-785.
- [155] A. G. Karatjas, E. Vedejs, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9508-9510.
- [156] D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281-1308.
- [157] L. Bialy, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2759-2780.
- [158] N. Fleary-Roberts, G. Lemiére, J. Clayden, *Tetrahedron* **2015**, 71, 7204-7208.
- [159] S. M. King, X. Ma, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6884-6887.
- [160] S. Vettel, A. Vaupel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1023-1026.
- [161] a) M. G. Moloney, J. T. Pinhey, M. J. Stoermer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2645-2655; b) Y. Shi, S. M. Peterson, W. W. Haberaecker, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2168-2169; c) M. Holmes, D. Kwon, M. Taron, R. Britton, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3868-3871.
- [162] a) D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379-1386; b) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4997-4998; c) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1837-1845; d) D. Habrant, V. Rauhala, A. M. P. Koskinen, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2007-2017.
- [163] a) L.-J. Cheng, N. P. Mankad, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 3710-3716; b) M. Magre, M. Szewczyk, M. Rueping, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1594-1598.

- [164] a) S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729-6731; b) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684; c) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823; d) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.
- [165] C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983-3985.
- [166] D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540-1552.
- [167] A. Krasovskiy, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3822-3825.
- [168] H. C. Brown, N. G. Bhat, S. Rajagopalan, *Organometallics* **1986**, *5*, 816-818.
- [169] a) J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662-13663; b) J. S. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340-1341; c) Y. Li, Y. Luo, L. Peng, Y. Li, B. Zhao, W. Wang, H. Pang, Y. Deng, R. Bai, Y. Lan, G. Yin, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 417; d) L.-J. Cheng, N. P. Mankad, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8036-8064.
- [170] a) J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 298-299; b) L. Kämmler, *Dissertation*, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2017**; c) A. I. Meyers, J. L. Durandetta, R. Munavu, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2025-2029.
- [171] a) S. Kim, I. S. Kee, Y. H. Park, J. H. Park, *Synlett* **1991**, 183-184; b) L. N. Mander, R. J. Thomson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1654-1670.
- [172] a) I. Junji, H. Kuniko, S. Hiroko, K. Tsutomu, Y. Masaru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993; b) I. Dhimitruka, J. SantaLucia, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 47-50.
- [173] a) A. Reiss, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4246-4255; b) A. Reiss, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3146-3149.
- [174] S. Müller, F. Sasse, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1025-1036.
- [175] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1222-1224.
- [176] A. B. Smith, R. J. Fox, J. A. Vanecko, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099-3102.
- [177] J. Wu, J. S. Panek, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6301-6304; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6165-6168.
- [178] J. Wu, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9900-9918.