





**Synthese der Kernstruktur  
von Apicularen A**

**DISSERTATION**

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften**

**2002**

**vorgelegt von**

**Sven Matthias Kühnert**



Meinen Eltern

Tag der mündlichen Prüfung:

06. September 2002

Dekan:

Prof. Dr. H. Probst

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. M. E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Th. Ziegler

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 2000 bis September 2002 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier danke ich sehr für die Überlassung des interessanten Themas und die stets sehr gute Betreuung mit vielen Anregungen und Ratschlägen, sowie für die Möglichkeit unter hervorragenden technischen Voraussetzungen arbeiten zu können.

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

Bei allen Kollegen die mich während der Zeit im Arbeitskreis von Prof. Maier begleitet haben, im Besonderen bei Alexander Bayer, Matthias Bauer, Chiara Giammasi, Christian Herb, Dr. Christoph Hermann, Dr. Tzvetelina Marquardt und Frank Scheufler bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und zahlreiche Diskussionen.

Frau Ingrid Werner danke ich für die Aufbereitung und prompte Nachlieferung von Lösungsmitteln und Verbrauchskemikalien.

Ebenso bedanke ich mich bei den Kollegen der Nachbararbeitskreise, die in mancher Not-situation mit Tipps und Chemikalien zur Stelle waren.

Bei den Mitarbeitern des Hauses bedanke ich mich für die schnelle und zuverlässige Messung verschiedenster Spektren, speziell bei Herrn Paul Schuler für die Aufnahme von NMR-Spektren und bei Herrn Graeme Nicholson für die Messung der FT-ICR Spektren.

Größter Dank gebührt meiner gesamten Familie, die mir meine Fähigkeiten stets bewusst gemacht und mich immer unterstützt hat. Allen voran Heike, die über all die Jahre volles Vertrauen in mich gelegt hat und mir immer zur Seite stand.

## **Publikationen:**

„Total Synthesis of Hapalosin and Two Ring Expanded Analogs“ C. Hermann, G. S. C. Pais, A. Geyer, S. M. Kühnert, M. E. Maier, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8461-8471

„Synthese von Macrolactonen aus der Salicylihalamid Reihe“ Vortrag – Tag der Organischen Chemie der Universität Stuttgart, **2001**

„Synthesis of the Core Structure of Apicularen A by Transannular Cyclization“ S. M. Kühnert, M. E. Maier, *Organic Letters*, **2002**, 4, 643-646



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Aufgabenstellung</b>	<b>5</b>
<b>3 Theoretische Grundlagen</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Apicularen A und seine biologische Aktivität</b>	<b>6</b>
<b>3.2 Synthesestrategien</b>	<b>10</b>
3.2.1 Aufbau des Ringsystems	10
3.2.2 Aufbau der Seitenkette	12
<b>3.3 Literaturbekannte Apicularen A Synthesen</b>	<b>14</b>
3.3.1 Totalsynthese nach J. K. De Brabander et al.	14
3.3.2 Formale Totalsynthese nach J. K. Taylor et al.	18
<b>3.4 Retrosynthese der Apicularen Analoga</b>	<b>21</b>
<b>3.5 Zugänglichkeit chiraler Epoxide</b>	<b>24</b>
3.5.1 Katalytische Asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung von Olefinen (AD)	24
3.5.2 Racemattrennung von terminalen Epoxiden nach Jacobsen	27
3.5.3 Chirale Epoxide aus natürlichen Verbindungen	29
3.5.3.1 Die Aminosäure L-Serin als Ausgangsverbindung	29
3.5.3.2 Die natürliche ( <i>S</i> )-Apfelsäure als Ausgangsverbindung	30
3.5.3.3 D-Glucose als Ausgangsverbindung	30
<b>3.6 Die Stille-Kupplung</b>	<b>32</b>
<b>3.7 Die Macrolactonisierung</b>	<b>35</b>
3.7.1 Methode nach E. J. Corey und K. C. Nicolaou	36
3.7.2 Methode nach Mukaiyama et al.	36
3.7.3 Methode nach Mitsunobu et al.	37
3.7.4 Methode nach Yamaguchi et al.	38
3.7.5 Weitere interessante Methoden	38

---

<b>4 Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>39</b>
<b>4.1 Molekülbaustein A (65)</b>	<b>39</b>
<b>4.2 Molekülbaustein B-TBDMS (135)</b>	<b>43</b>
4.2.1 (2 <i>S</i> )-1,2,5-Pentantriol	43
4.2.2 Wege zum (2 <i>S</i> )-1,2-Epoxy-5-TBDMS-oxy-pentan 150	45
4.2.3 Die Dithian-Bausteine 68 und 154	49
4.2.4 Epoxid-Öffnungen an 150	50
4.2.5 Dithian-Abspaltung und Reduktion zum <i>syn</i> -1,3-Diol	52
4.2.6 Acetylen-Einführung via Halogenierung	59
4.2.7 Radikalische Hydrostannylierung	61
<b>4.3 Testreaktionen zur Optimierung der metallkatalysierten Kupplung</b>	<b>63</b>
4.3.1 (1 <i>E</i> )- und (1 <i>Z</i> )-Tri-butyl-hex-1-enylstannan 177 / 178	63
4.3.2 Verschiedene Kupplungsreaktionen	64
<b>4.4 Umsetzung des Bausteins A mit Baustein B-TBDMS und Folgereaktionen</b>	<b>68</b>
4.4.1 Stille Kupplung mit den Bausteinen A und B-TBDMS	68
4.4.2 Entschützen des Kupplungsprodukts 183	69
4.4.3 Macrolactonisierung	70
<b>4.5 Molekülbaustein B-Bn (187)</b>	<b>73</b>
4.5.1 (2 <i>S</i> )-5- <i>O</i> -Benzyl-pentan-1,2,5-triol 188	73
4.5.2 Bildung des Epoxids 191	75
4.5.3 Epoxidöffnung an 191 mit Dithian 68	77
4.5.4 Dithianabspaltung zum Dihydroxyketon 194	78
4.5.5 <i>Syn</i> -Reduktion und Acetalisierung zu 198	80
4.5.6 Acetyleneinführung	82
4.5.7 Hydrostannylierung	83
<b>4.6 Umsetzung des Bausteins A (65) mit Baustein B-Bn (187) und Folgereaktionen</b>	<b>84</b>
4.6.1 Stille-Kupplung mit den Bausteinen A und B-Bn	84
4.6.2 Entschützen des Kupplungsprodukts 202	85

4.6.3 Macrolactonisierung	86
4.6.4 Transannulare Ringschlussreaktion	88
4.6.5 Radikalische Selenabspaltung	93
4.6.6 Spaltung der Methyl- und Benzylether	94
4.6.7 TBDMS-Schützen und selektive TBDMS-Spaltung	97
4.6.8 Dess-Martin Oxidation zum Endprodukt 64	98
<b>4.7 Testreaktionen zur Enamid-Seitenkette</b>	<b>99</b>
4.7.1 Silylimine aus Aldehyden	99
4.7.2 Dimeres Enamid	100
4.7.3 Ketimine	101
<b>5 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>105</b>
<b>6 Experimenteller Teil</b>	<b>109</b>
<b>6.1 Allgemeine Angaben</b>	<b>109</b>
6.1.1 Arbeitstechniken	109
6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel	109
6.1.3 Dünnschichtchromatographie (DC)	109
6.1.4 Säulenchromatographie	110
6.1.5 High Performance Flüssigkeits Chromatographie (HPLC)	110
6.1.6 Kernresonanzspektroskopie (NMR)	110
6.1.7 Massenspektrometrie (MS)	111
6.1.8 Infrarotspektroskopie (IR)	111
6.1.9 Polarimetrie	111
6.1.10 Schmelz- und Siedepunkte	112
<b>6.2 Arbeitsvorschriften</b>	<b>112</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>168</b>

# Abkürzungsverzeichnis

6-APA	6-Aminopenicillinsäure
9- <i>I</i> -9-BBN	9-Iodo-9-borabicyclo[3.3.1]nonan
Ac	Acetyl
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
AIBN	$\alpha,\alpha'$ -Azobisisobutyronitril
API-ES	Atmospheric pressure electrospray ionization
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
bzw.	Beziehungsweise
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tag
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DHQ	Dihydroquinin
DHQD	Dihydroquinidin
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPF	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
<i>E</i>	Entgegen = <i>trans</i>
EDA	Ethylendiamin
EI	Elektronenstoß Ionisation
ESI	Electrospray Ionization
Et	Ethyl
et al.	und andere
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat

FD	Feld Desorption
FT	Fourier transform
FT-ICR	Fourier transform ion cyclotron resonance
GI50	50% Growth Inhibition
h	Stunde
HKR	Hochselektive, hydrolytische, kinetische Racemattrennung
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
<i>i</i>	<i>iso</i>
Im	Imidazol-1-yl
IC50	50% Inhibition Concentration
Ipc	Isopinocampheyl
IR	Infrarot
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LDL	Low density lipoproteins
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
M	Molar
m	milli = $10^{-3}$
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
min	Minute
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl = Methansulfonyl
$\mu$	mikro = $10^{-6}$
N	Normal
n	nano = $10^{-9}$
<i>n</i>	unverzweigt
NCI	National Cancer Institute
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect

---

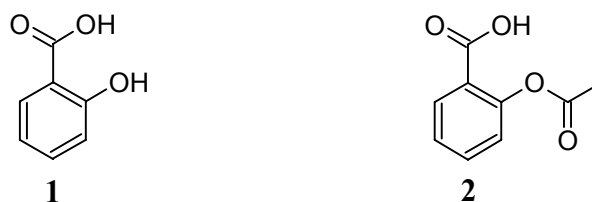
<i>N</i> -PSP	<i>N</i> -Phenylselenophthalimid
<i>N</i> -PSS	<i>N</i> -Phenylselenosuccinimid
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
PG	Protecting Group
PGA	Penicillin G Acylase
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
PPTS	<i>para</i> -Pyridiniumtoluolsulfonat
Pr	Propyl
<i>R</i>	<i>Rectus</i> (rechtsherum nach Cahn-Ingold-Prelog-System)
RT	Raumtemperatur
<i>S</i>	<i>Sinister</i> (linksherum nach Cahn-Ingold-Prelog-System)
s	Sekunde
<i>t</i>	<i>tertiär</i>
TBAF	<i>tertiär</i> Butylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tertiär</i> Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat = Trifluormethansulfonyl
TFP	Tri-2-furylphosphin
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Tos	Toluolsulfonyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
TPS	Triphenylsilyl
V-ATPase	vacuoläre (H <sup>+</sup> )-ATPase
<i>Z</i>	Zusammen = <i>cis</i>
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

Naturstoffe haben eine sehr große Bedeutung als Arzneimittel. Diese Tatsache war der Menschheit von je her bekannt. Schon vor hunderten von Jahren wurden Tinkturen aus Pflanzenextrakten zur Heilung aller nur denkbaren Krankheiten herangezogen - mit mehr oder weniger großem Erfolg. Damals fragte auch niemand warum etwas wirkte, Hauptsache war, dass es wirkte.

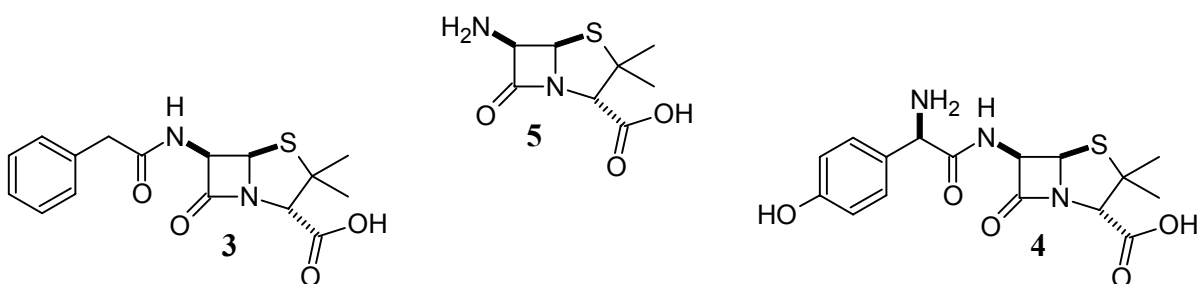
Heute dagegen will der Mensch bekanntlich alles wissen und verstehen. Seit den Anfängen der Chemie, mit dem Bekanntwerden von Elementen und Strukturen, wurden immer wieder neue Naturstoffe entdeckt, isoliert und genau charakterisiert. War ein biologisch wirksamer Stoff gefunden, dann wurde er auch im großen Maßstab produziert. Doch wie werden diese Substanzen gefunden?

Neben den Methoden der klassischen Chemie, bei denen gezielt neue Moleküle synthetisiert werden und in letzter Zeit auch der kombinatorischen Chemie, mit welchen schnell Millionen neuer Substanzen erzeugt werden können, bieten an dieser Stelle die „alten Tinkturen“ einen Ausgangspunkt. Zieht man z.B. das Aspirin<sup>®</sup> heran, so wurde früher der Saft der Weidenrinde (*Salicaceae*) als Schmerzmittel benutzt, dessen Bestandteil Salicin im Körper zu Salicylalkohol gespalten und in der Leber zur wirksamen Salicylsäure oxidiert wird. Diese wurde dann in ersten chemischen Synthesen aus dem isolierten Naturstoff Salicin synthetisiert. Nach Aufklärung der Struktur konnte die Salicylsäure **1** dann industriell hergestellt werden. Dabei lag der Preis bei einem Zehntel des Naturprodukts. Die Salicylsäure hatte jedoch unangenehme Nebenwirkungen wie Magenschädigungen und -blutungen. Erst als es dem Chemiker Dr. Felix Hoffmann der Firma Bayer 1897 gelang, die Salicylsäure zur wesentlich verträglicheren Acetylsalicylsäure **2** umzusetzen, war Aspirin<sup>®</sup> geboren und ist bis heute das wohl bekannteste Arzneimittel der Welt.



**Abbildung 1:** Salicylsäure **1** und Acetylsalicylsäure **2**, auch bekannt als Aspirin<sup>®</sup>

Ein anderes Beispiel ist die Entdeckung des Penicillins. In diesem Fall gab es gegen die Bakterien kein bekanntes Naturheilmittel, also keinen Ansatzpunkt für die Isolierung eines Wirkstoffs. Deswegen wurde danach gesucht. Dazu kultivierte 1928 der schottische Physiker Alexander Flemming die Staphylokokken aus Wunden und testete sie auf Empfindlichkeit gegen verschiedene Substanzen. Als er eines Tages den Deckel einer seiner Petrischalen zu lange geöffnet hielt, kam ihm der Zufall zu Hilfe und Pilzsporen in die Petrischale. Als er nach Tagen aus dem Urlaub zurückkam, breiteten sich um den Pilz herum keine Bakterien aus. Daraus zog er den Schluss, dass der Pilz *penicillium notatum* eine Substanz abgeben musste, welche Bakterien tötet, und isolierte diese. Damit war das Penicillin G **3** gefunden.



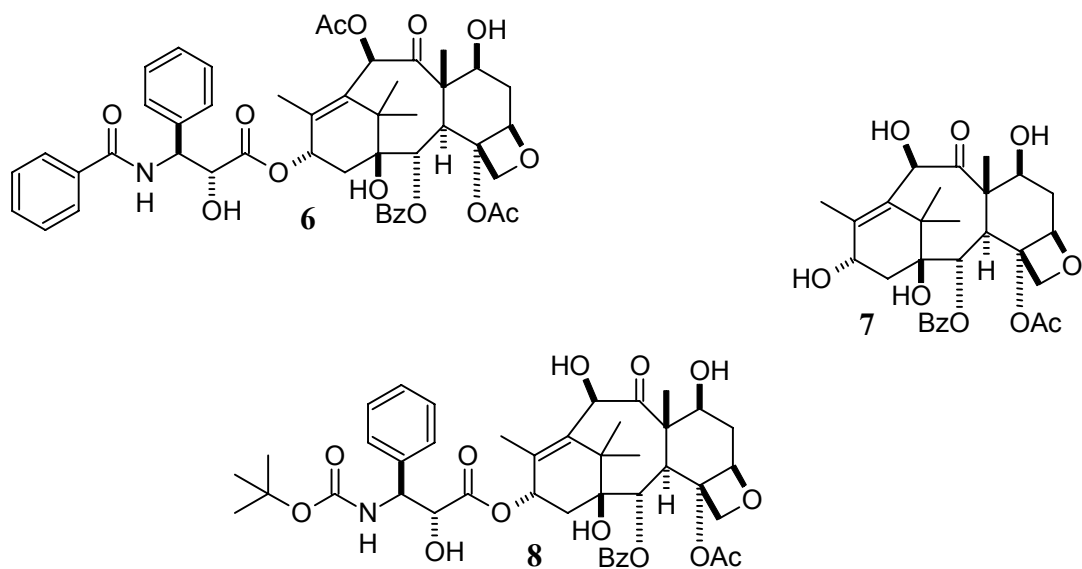
**Abbildung 2:** Penicillin G **3**, Amoxicillin **4** und 6-Aminopenicillinsäure (6-APA) **5**

Das Penicillin G selbst hat den Nachteil, dass es zum einen säurelabil ist, sich also im Magen zersetzt und zum anderen gegen Gram negative Bakterien unwirksam ist. Deshalb wurde zunächst das Penicillin V entwickelt, das oral eingenommen werden kann. Im Laufe der Zeit wurden dann viele andere Derivate der 6-Aminopenicillinsäure (6-APA) **5** entwickelt. Eines davon ist das Amoxicillin **4**, das gegen Gram positive und negative Bakterien wirkt. Hergestellt wird dieses heute durch Fermentation des Pilzes *penicillium chrysogenum*, bei der zunächst das Penicillin G erhalten wird. Aus diesem wird durch enzymatische Spaltung mit der Penicillin G Acylase (PGA) die 6-APA hergestellt. Daraus wird ebenfalls enzymatisch das Amoxicillin produziert. Verkauft wird es dann als Amoxyhexal<sup>®</sup> oder Amoxypen<sup>®</sup>.

Die Suche nach Wirkstoffen wurde immer fortschrittlicher und systematischer. Ein erfolgreiches Beispiel dafür, ist das Taxol<sup>®</sup>. Nach Gründung des National Cancer Institute (NCI) in den USA, wurden dort verschiedene Substanzen auf ihre Aktivität gegen Krebszellen getestet. 1963 zeigte dabei ein Extrakt der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) Wirkung gegen Krebszellen vom Typ 9KB. 1966 wurde dann das aktive Taxol<sup>®</sup> isoliert und 1971 die Struktur veröffentlicht. Über die Jahre wurden dann erfolgreiche Tests gegen Mäuseleukämie, Mäuse



Melanom und schließlich menschliche Brustkrebszellen durchgeführt. Erst 1983 begannen nach Abschluss der Tierexperimente die klinischen Phase I Tests am Menschen. Hier werden anhand von Patienten, bei denen bisherige Methoden versagten, die Wirkung und Nebenwirkungen festgestellt, sowie Darreichungsform und Dosierung ermittelt. 1985 folgte dann Phase II (Genauere Untersuchung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen, auch in Kombination mit anderen Medikamenten) und 1990 Phase III (Standardisierung erfolgreicher Therapieverfahren), bevor das Taxol<sup>®</sup> schließlich im Dezember 1992 in den USA als Medikament gegen Eierstockkrebs zugelassen wurde. Zur Durchführung aller Tests wurden ungefähr 100 t der Pazifischen Eibe benötigt.

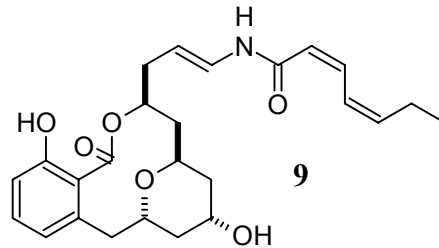


**Abbildung 3:** Taxol<sup>®</sup> 6, Baccatin III 7 und Docetaxel<sup>®</sup> 8

Heute wird das Taxol 6 semi-synthetisch aus Baccatin III 7 hergestellt. Dieses wird aus den Nadeln der nachwachsenden Eibe (*Taxus baccata*) gewonnen und dann chemisch zu Taxol<sup>®</sup> bzw. Docetaxel<sup>®</sup> 8 umgesetzt. Docetaxel<sup>®</sup> besitzt ähnliche cytotoxische Eigenschaften und soll leichter synthetisierbar sein, wurde aber wohl aus patentrechtlichen Gründen hergestellt.

Heute werden alle nur denkbaren Quellen für Naturstoffe ausgeschöpft. Dazu werden Extrakte aus verschiedenen Pflanzen gesammelt, Land- und Meerestiere ausgenutzt und sogar Pilze und Bakterien fermentiert. Aus solch einer Fermentation der Myxobakterie *Chondromyces robustus* wurde 1998 von B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle und H. Reichenbach der Naturstoff Apicularen A 9 extrahiert, isoliert, gereinigt und charakterisiert<sup>[1]</sup>. Dieser zeigte eine sehr hohe Wirksamkeit gegen verschiedene Krebszelltypen, unter anderem auch gegen

eine bisher multi-drug resistente Reihe (KB-V1). Synthetisch konnte das Apicularen A erstmals 2001 von A. Bhattacharjee, O. R. Sereguil und J. K. De Brabander hergestellt werden<sup>[2]</sup>. Möglicherweise handelt es sich hierbei um das Cytostatikum der Zukunft.



**Abbildung 4:** Apicularen A 9

## 2 Aufgabenstellung

Beim Apicularen A handelt es sich um ein potentielles Cytostatikum. Tests mit menschlichen Krebszellen ergaben eine außerordentlich hohe Cytotoxizität ( $IC_{50} \sim 1 \text{ ng/ml}$ )<sup>[1,3]</sup>.

Für das Absolvieren verschiedener Testphasen und im Idealfall für den Einsatz als Cytostatikum werden große Mengen an Apicularen A benötigt. Da dieses durch Fermentation aus der Myxobakterie *Chondromyces robustus*<sup>[1]</sup> mit lediglich 1.3 mg/l erhalten wurde, bietet es sich an, eine chemische Synthese im Labor zu finden.

In vielen Fällen anderer Naturstoffe, die als Pharmazeutika benutzt werden, hat sich gezeigt, dass auf chemischen Weg veränderte Analoga eine höhere Aktivität besitzen. Dies könnte auch auf das Apicularen A **9** zutreffen.

Daher war es das Ziel dieser Dissertation mit der Synthese der Kernstruktur **10** den Grundstein für die Darstellung von Apicularen A Analoga zu legen. Gegenüber dem Apicularen A selbst, wurde zur Variation die OH-Gruppe am C<sub>11</sub>-Atom weggelassen. Dies bewirkte gleichzeitig eine Vereinfachung der Synthese.

Mit der funktionellen, geschützten OH-Gruppe am C<sub>18</sub>-Atom sollte die Möglichkeit gegeben werden, bei späteren Synthesen die Enamid-Seitenkette anzufügen.

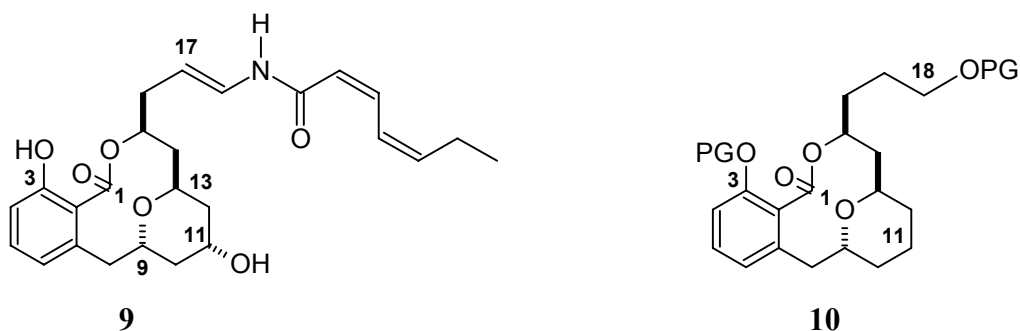


Abbildung 5: Apicularen A **9** und Zielmolekül **10**

## 3 Theoretische Grundlagen

### 3.1 Apicularen A und seine biologische Aktivität

Bei der Fermentation von Myxobakterien des Typs *Chondromyces robustus* wurden von B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle und H. Reichenbach<sup>[1,3]</sup> der Metabolit Apicularen A **9** und der Co-Metabolit, das *N*-Acetyl-glucosamid Glycosid, Apicularen B **11**, isoliert. Dabei wurden je Liter Fermenterlösung 1.3 mg Apicularen A bzw. 1.8 mg Apicularen B erhalten.

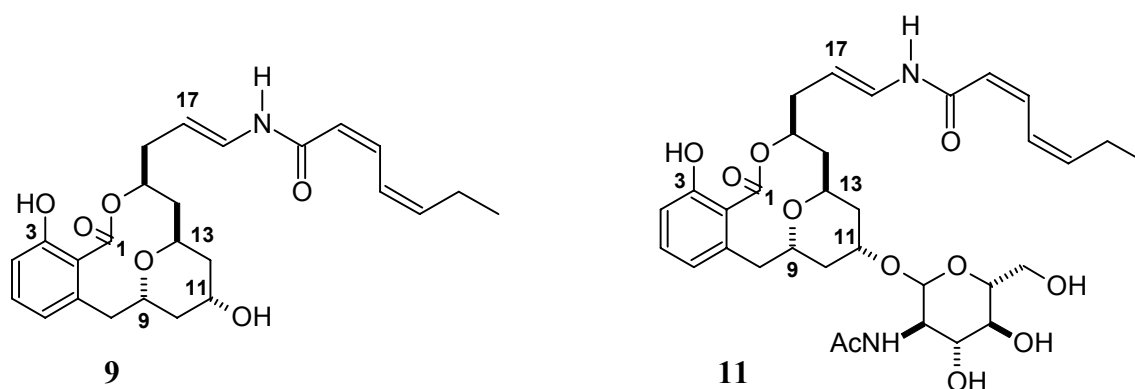


Abbildung 6: Apicularen A **9** und Apicularen B **11**

Die Strukturaufklärung ergab eine sehr hohe Ähnlichkeit mit den kurz zuvor entdeckten Salicylhalamiden A und B<sup>[4]</sup>. Die Moleküle dieser Benzolacton-Enamid Substanzklasse enthalten eine Salicylsäure-Einheit, ein Macrolacton und eine Enamid-Seitenkette. Weitere Vertreter dieser Gruppe sind die Lobatamide A-F<sup>[5]</sup>, die Oximidine I + II<sup>[6]</sup>, die Verbindung YM-75518<sup>[7]</sup> (= Lobatamid A), sowie die Verbindungen CJ-12,950 und CJ-13,357<sup>[8]</sup>.

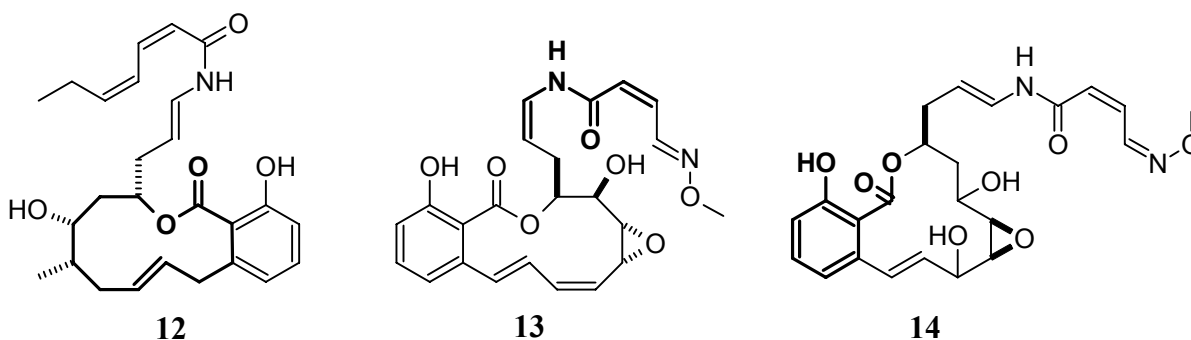


Abbildung 7: Macrolacton markiert am Salicylhalamid A **12**, Enamid markiert am Oximidin I **13** und Salicylsäure markiert am CJ-12,950 **14**

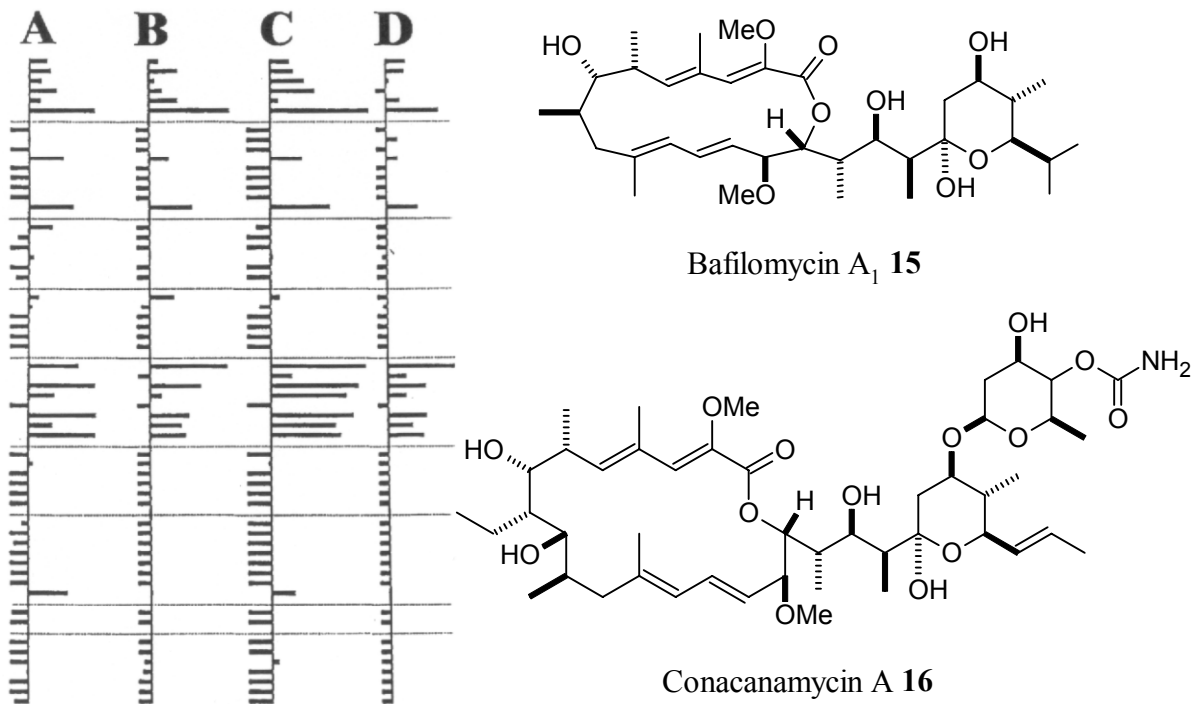
Neben ihren strukturellen Gemeinsamkeiten, besitzen alle diese Moleküle auch eine hohe cytotoxische Wirkung. Leider wurden die Substanzen dabei auf unterschiedliche Weise getestet. In Tabelle 1 sind die jeweiligen Ergebnisse dargestellt. Dabei stehen der  $GI_{50}$ - bzw. der  $IC_{50}$ -Wert für die Konzentration, bei der das Zellwachstum auf 50% eingeschränkt wurde. Weitere Informationen dazu sind beim National Cancer Institute der USA (NCI) erhältlich<sup>[9]</sup>.

Substanz	Quelle	Wirksamkeit / Test
Apicularen A + B	Myxobakterie <i>Chondromyces robustus</i>	$IC_{50}$ 0.3-3 ng/ml menschliche Krebszellen
Salicylhalamid A + B	Meeresschwamm <i>Haliclona</i> sp.	$GI_{50}$ 15 nM NCI 60 cell-screen
Oximidin I + II	<i>Pseudomonas</i> sp. Q52002	$IC_{50}$ 9-62 ng/ml oncogen transformierte Zellen
Lobatamide A-F	Tunikat <i>Aplidium lobatum</i>	$GI_{50}$ 1.6 nM NCI 60 cell-screen
YM-75518 = Lobatamid A	<i>Pseudomonas</i> sp.	siehe Lobatamide
CJ-12,950 + CJ-13,357	Zygomycet <i>Mortierella verticillata</i>	100 nM LDL Erhöhung

**Tabelle 1:** Vorkommen und Wirksamkeit von Naturstoffen

Selbst bisher multi-drug resistente Krebszellen, also Zellen die sich gegen verschiedenste Cytopharmaka als resistent gezeigt und bisherige Chemotherapien überlebt haben, wie z.B. der Typ KB-V1, waren gegenüber diesen Substanzen anfällig<sup>[1]</sup>.

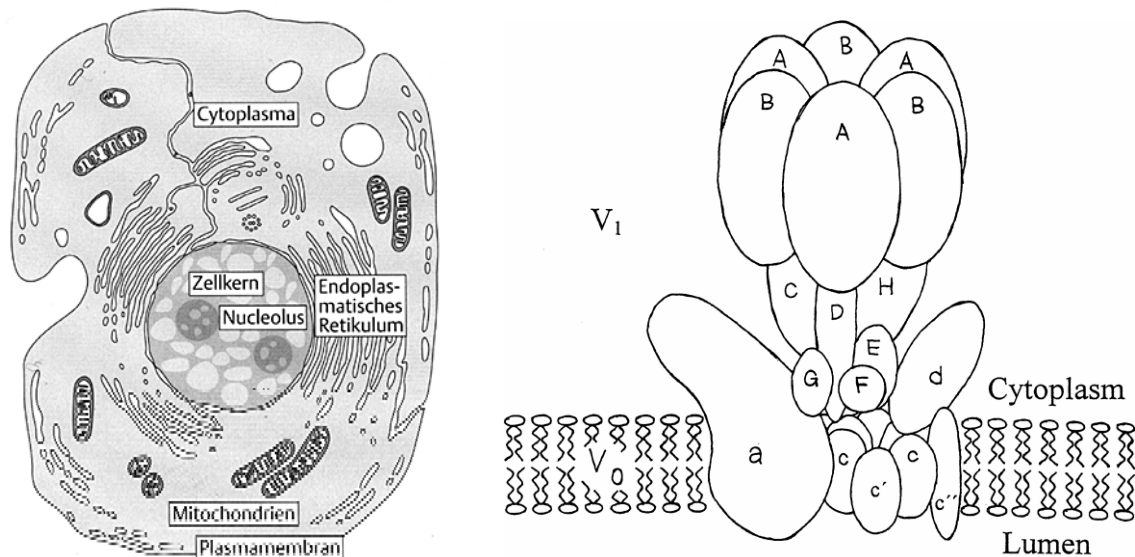
Auffällig ist hier, dass obwohl diese Naturstoffe aus stark verschiedenen Quellen (Tabelle 1) wie Meeresschwämmen, Bakterien oder Manteltieren stammen, sie alle eine ähnliche, bisher unbekannte, Wirksamkeit zeigen. Besonders stark aufgefallen war dies an den Profilen von Salicylhalamid A, Lobatamid A und Oximidin II im NCI 60 cell-screen. Hier werden verschiedene Konzentration der Naturstoffe auf Hemmung des Wachstums 60 verschiedener Krebszellkulturen, getestet<sup>[9]</sup> (Abbildung 8). Apicularen A wurde speziell hier noch nicht getestet, es ist aber davon auszugehen, dass es ein ähnliches Profil zeigt<sup>[10]</sup>.



**Abbildung 8:** links: Profile von Bafilomycin A<sub>1</sub> (A), Salicylhalamid A (B), Lobatamid A (C) und Oximidin II (D) im 60 cell-screen des NCI. Dabei stellen die waagrechten Balken die Abweichung der Empfindlichkeit einzelner Zellkulturen gegenüber der durchschnittlichen Empfindlichkeit der Zellkulturen (senkrechte Linie) dar. Nach rechts bedeutet stärker, nach links weniger empfindlich. Die waagrechten Linien teilen die verschiedenen Krebsstypen auf (von oben nach unten): Leukämie, Lungen-, Darm-, Hirn-, Haut-, Eierstock-, Nieren-, Prostata- und Brustkrebs; rechts: Bafilomycin A<sub>1</sub> **15** und Conacanamycin A **16**

Um der bisher unbekanntenen Wirkungsweise der Benzolacton-Enamide auf den Grund zu gehen, wurde die Profile des NCI 60 cell-screen mit den Profilen aller bisher getesteten Substanzen verglichen. Dabei zeigte sich eine sehr große Ähnlichkeit mit den Profilen von Bafilomycin A<sub>1</sub> **15** und von Conacanamycin A **16**. Diese beiden Substanzen sind als Inhibitoren der vacuolären (H<sup>+</sup>)-ATPase (V-ATPase) bekannt<sup>[10]</sup>. Eine Weiterentwicklung als Cytostatika scheiterte bisher aber an der äußerst hohen Toxizität dieser Verbindungen.

Die V-ATPasen sind in Eukaryonten weit verbreitete Protonenpumpen<sup>[11,12,13]</sup>, die sich in den Membranen von Vacuolen, Lysosomen und anderen Bestandteilen des endomembranen Systems finden. Dabei sind sie so angeordnet, dass sie Protonen aus dem Cytoplasma in die Organelle oder den Zellzwischenraum pumpen (Abbildung 9). So kann der pH-Wert innerhalb der Zelle reguliert werden. Diese Regulation des pH-Werts wurde in Zusammenhang mit der Resistenz gegen Cytostatika gebracht<sup>[14]</sup>. Das gezielte Ausschalten der V-ATPase führt letztendlich zum Zelltod.



**Abbildung 9:** Eukaryont (links) und vacuoläre (H<sup>+</sup>)-ATPase (rechts)

Um die Vermutung zu bestätigen, dass die Benzolacton-Enamide ebenfalls die V-ATPase inhibieren, wurden das Salicylhalamid A, die Lobatamide A-F und die Oximidine I + II sowie die bisher bekannten Inhibitoren Bafilomycin A<sub>1</sub> und Conacanamycin A, konkret auf Inhibition der V-ATPasen, sowohl aus der menschlichen Niere, Leber und Osteoklasten als auch aus dem Pilz *N.crassa*<sup>[10]</sup>, getestet.

Tatsächlich war die Inhibition der menschlichen V-ATPasen für das Salicylhalamid A fast genauso hoch wie für das Bafilomycin A<sub>1</sub>. Die Werte der anderen Benzolacton-Enamide lagen nur etwas niedriger. Für die Inhibition der Pilz V-ATPase lagen die Werte für das Bafilomycin A<sub>1</sub> und das Conacanamycin A im bereits bekannten Bereich. Die Benzolacton-Enamide zeigten hier allerdings kaum Wirkung. So zeigte das Salicylhalamid A, das bei der Inhibition der vom Säugetier stammenden V-ATPase noch ausgezeichnete Werte ergab (0.58 nM), bei der Inhibition der nicht vom Säugetier stammenden V-ATPase eine sehr schwache Wirkung ab einer 10 µM Konzentration.

Damit kann zusammenfassend gesagt werden, dass mit den Benzolacton-Enamiden eine neue Klasse von Inhibitoren der V-ATPase gefunden wurde, die sich von anderen bisher bekannten Inhibitoren nicht nur durch ihre Struktur, sondern vor allem durch die selektive Inhibition der Säugetier V-ATPase unterscheiden. Leider konnte bisher noch keine stichhaltige Beziehung zwischen der V-ATPase Inhibition und der cytotoxischen Wirkung nachgewiesen werden, dies könnte aber durch weitere Forschung mit den neu gefundenen Substanzen gelingen.

## 3.2 Synthesestrategien

Zur retrosynthetischen Analyse des Apicularen A muss seine Struktur zuerst beschrieben werden. Dabei ist zu erkennen, dass das Molekül einen Salicylsäure-Baustein enthält. Auffällig ist auch die stark ungesättigte Enamid-Seitenkette. Weiter ist ein Macrolacton enthalten. Dieses ist durch einen *trans*-Pyranring zusätzlich überbrückt. Insgesamt besitzt die Verbindung 4 Stereozentren.

Zum Aufbau des Moleküls wird nun nach möglichen Schnittstellen zur Verbindung einzelner Bausteine gesucht. Gleichzeitig ist die Bildung der Stereozentren mit einzubeziehen.

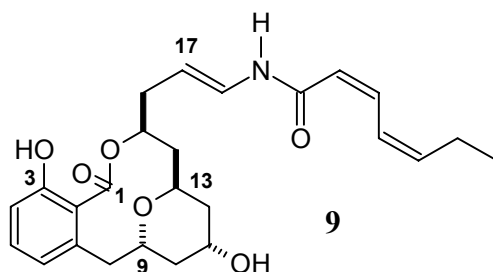


Abbildung 10: Apicularen A 9

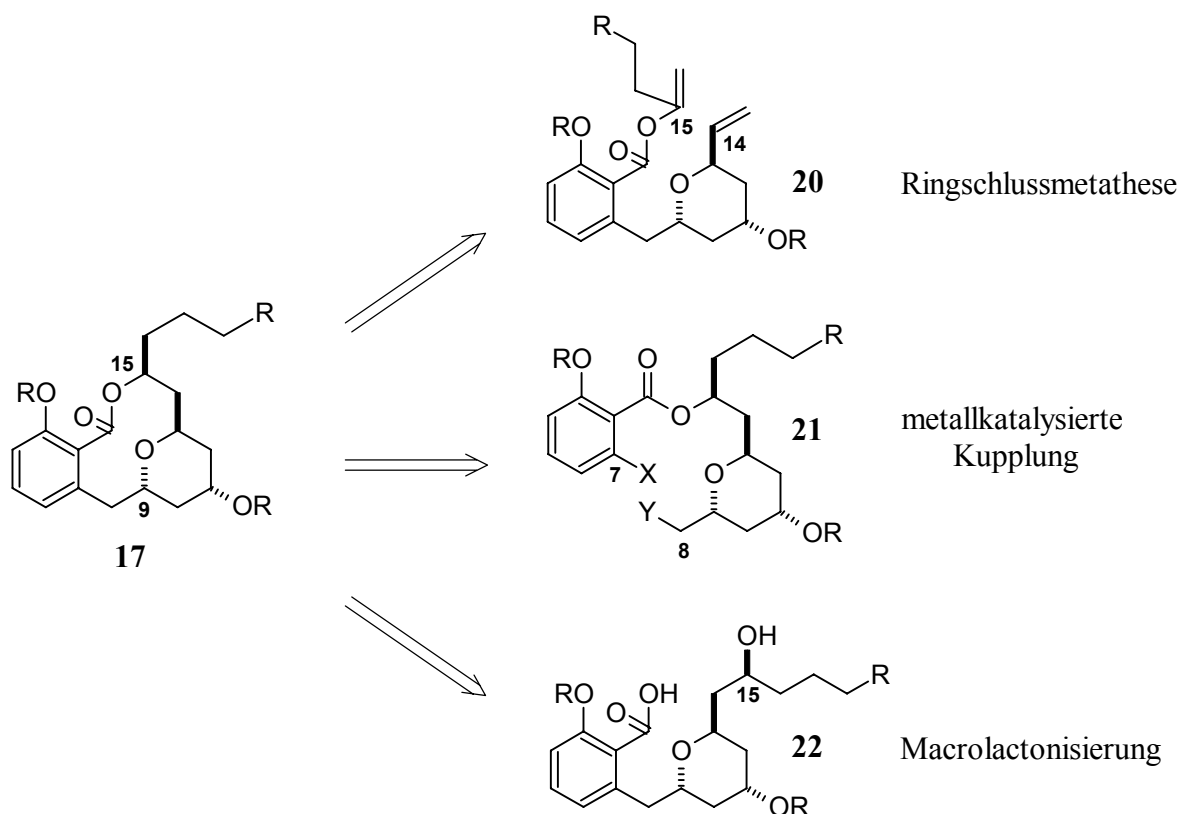
Da die Seitenkette nicht sehr stabil ist, worauf sehr wahrscheinlich auch die biologische Aktivität beruht, sollte zuerst das Grundgerüst aufgebaut und später die Enamid-Seitenkette ankondensiert werden.

### 3.2.1 Aufbau des Ringsystems

Prinzipiell stellt sich die Frage, ob der *trans*-Pyranring vor oder nach dem Ringschluss zum Macrolacton aufgebaut werden soll. Damit verbunden ist gleichzeitig die Frage, an welcher Stelle im Molekül der Ringschluss vollzogen werden soll. Hauptmöglichkeiten sind in diesem Fall zum einen die Macrolactonisierung einer OH-Gruppe am C<sub>15</sub>-Atom mit der Salicylsäuregruppe, zum anderen eine metallkatalysierte Kupplung zwischen den Atomen C<sub>7</sub> und C<sub>8</sub>. Ebenfalls ist eine Ringschlussmetathese in Betracht zu ziehen. Des Weiteren ist auch eine

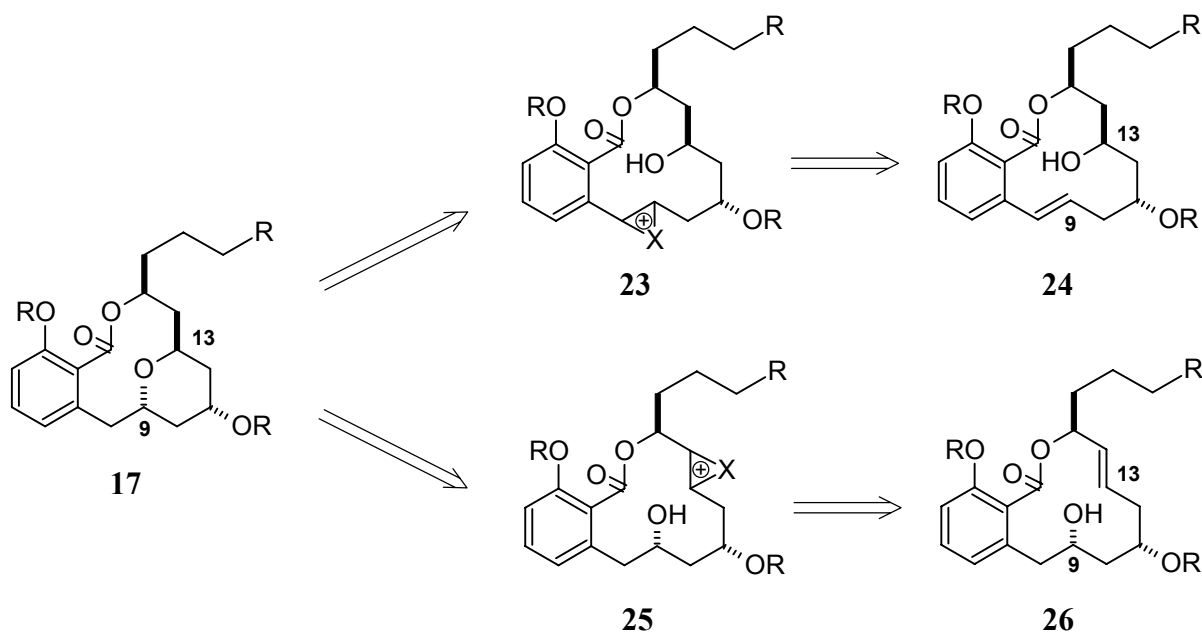


Kupplung an eine der beiden Seiten des Pyranrings denkbar. Dies wird aber eher schwierig zu realisieren sein.



**Abbildung 11:** Ringschlussbildung nach Pyranring-Synthese

In Abbildung 11 sind die Hauptringschlussvarianten bei einer vorangegangenen Pyranringsynthese dargestellt. Ein Erfolg der Ringschlussmetathese stellt sich unwahrscheinlich dar, da die Vorstufe kaum darstellbar sein dürfte. Gelingt es dennoch, muss anschließend am C<sub>15</sub>-Atom ein Stereozentrum kreiert werden, was zusätzlich erschwerend ist. Die intramolekulare Kupplung kann sich ebenfalls schwierig gestalten, da zwei geeignete Gruppen X und Y nacheinander in das Molekül eingeführt werden müssten, ohne dass eine von beiden wieder gespalten wird. Besonders problematisch ist die Y-Position, da sich der Pyranring in  $\beta$ -Stellung befindet. Dort muss das Stereozentrum erhalten bleiben und es kann weder an eine Doppel-, noch an eine Dreifachbindung addiert werden. Schließlich bleibt die Macrolactonisierung als vorzuziehende Reaktion. Zwar handelt es sich um ein sehr gespanntes System und um eine ungünstige Ringgröße, dennoch lässt diese Möglichkeit eine vorangehende stereoselektive Synthese eher zu und gibt sich vielversprechend. Zu diesem Schluss kamen auch die Arbeitsgruppen von J. K. De Brabander<sup>[2,15]</sup> und J. K. Taylor<sup>[16]</sup>, die diesen Weg in ihren Synthesen umgesetzt haben (siehe Abschnitt 3.3).



**Abbildung 12:** Transannulare Ringschlussreaktion nach Aufbau des 12-Rings

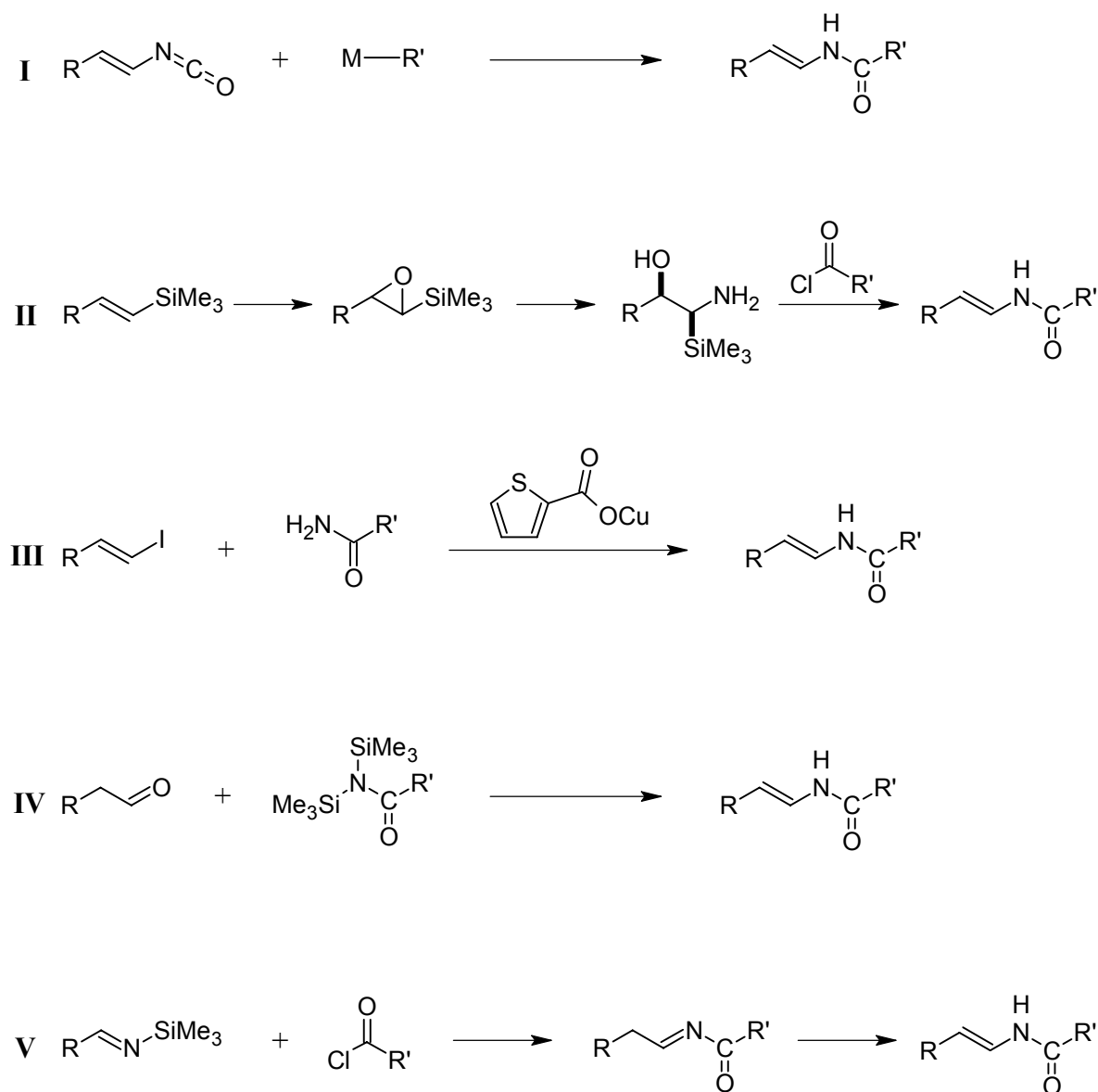
Beim Ansatz den *trans*-Pyranring nach dem Ringschluss aufzubauen, stellt eine stereoselektive Addition an eine Doppelbindung, bedingt durch die Ringkonformation, eine gute Möglichkeit dar. Dabei gibt es die Auswahl, von einer OH-Gruppe am C<sub>9</sub>-Atom oder C<sub>13</sub>-Atom auszugehen. Die Lage der Doppelbindung sollte dabei so gewählt werden, dass bei der Ringbildung ein 6-Ring und ein 7-Ring in Konkurrenz stehen (Abbildung 12). Dann wäre die Bildung des 6-Rings stark bevorzugt. Bei der Differenzierung zwischen einem 5-Ring und einem 6-Ring muss mit mehreren Produkten gerechnet werden.

Wird davon ausgegangen, dass eine stereoselektive, transannulare Cyclisierung realisierbar ist, dann bietet sich im weiteren Verlauf der Retrosynthese für die Verbindung **24** sowohl eine Macrolactonisierung, als auch eine Metathese an. Für die Verbindung **26** steht eine Macrolactonisierung und eine metallkatalysierte Kupplung zur Disposition.

Für alle drei Moleküle **22**, **24** und **26** könnte eine erfolgversprechende Synthese gefunden werden. An dieser Stelle wurde für ein Vorgehen mit **26** als Zwischenstufe entschieden.

### 3.2.2 Aufbau der Seitenkette

Zum Aufbau des Enamids sind inzwischen mehrere Möglichkeiten bekannt. Diese und weitere theoretische Ideen, die erfolgversprechend scheinen, sind in Abbildung 13 dargestellt.



**Abbildung 13:** Ausgewählte Synthesen und Ideen zu Enamiden

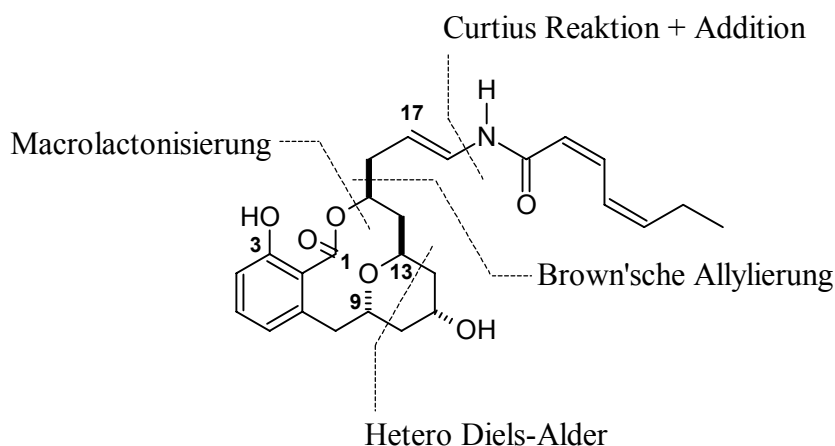
Die Synthese **I** wurde bereits in die Tat umgesetzt und findet sich in der Totalsynthese von Apicularen A nach De Brabander et al. wieder<sup>[2]</sup>. Dort wird 1-Lithium-1,3-Hexadien an das Isocyanat addiert. Der Weg **II** wurde von Fürstner et al. für viele Beispielverbindungen durchgeführt<sup>[17]</sup>. Hier werden Vinylsilane zuerst epoxidiert und dann mit einem Azid geöffnet. Nach Reduktion zum Amin wird mit einem Säurechlorid gekuppelt und anschließend zum Enamid eliminiert. Bei der Darstellung **III** handelt es sich um eine Kupfer(I) katalysierte Kupplung eines Vinyljodids an ein Amid, die mit vielen Beispielen bei Porco Jr. et al. nachgelesen werden kann<sup>[18]</sup>. Die Addition von disilylierten Amiden an Aldehyde **IV** findet sich mit einfachen Beispielen bei Boa et al.<sup>[19]</sup>. Die Möglichkeit **V**, bei der Silylimine mit ungesättigten Säurechloriden zu Amidinen reagieren, die anschließend zu Enamiden umlagern könnten, findet sich für sekundäre Silylimine bei Würthwein et al.<sup>[20]</sup>.

### 3.3 Literaturbekannte Apicularen A Synthesen

Bisher wurden eine Totalsynthese für das Apicularen A und eine formale Totalsynthese für das (-)-Enantiomer veröffentlicht. In beiden Synthesen wurde dabei zunächst ein *trans*-Pyranring aufgebaut und danach der Ringschluss durch eine Macrolactonisierung vollzogen. Der Anbau der Enamid-Seitenkette erfolgte dabei durch die Umsetzung eines Isocyanats am Grundgerüst des Apicularen A mit lithiumorganischen Verbindungen.

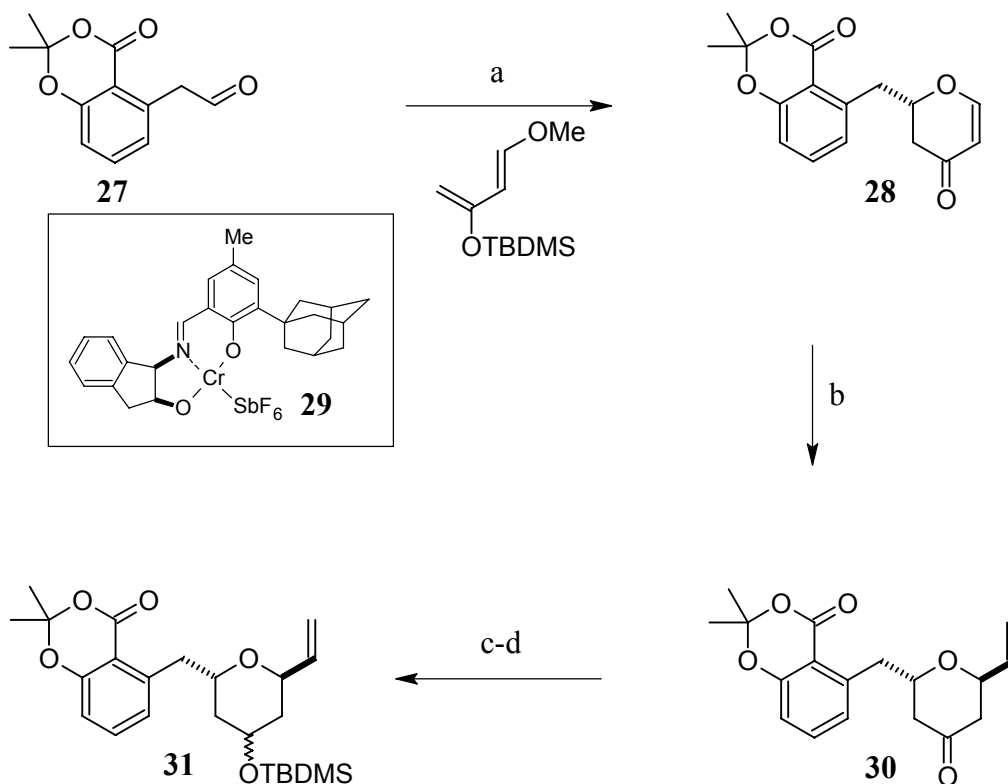
#### 3.3.1 Totalsynthese nach J. K. De Brabander et al. [2,15]

Im August 2000 veröffentlichten Jef K. De Brabander und sein Mitarbeiter Ashoke Bhattacharjee die erste Synthese für das Apicularen Grundgerüst. Vier Monate später folgte dann die Totalsynthese unter Beteiligung von Olga R. Seguil.



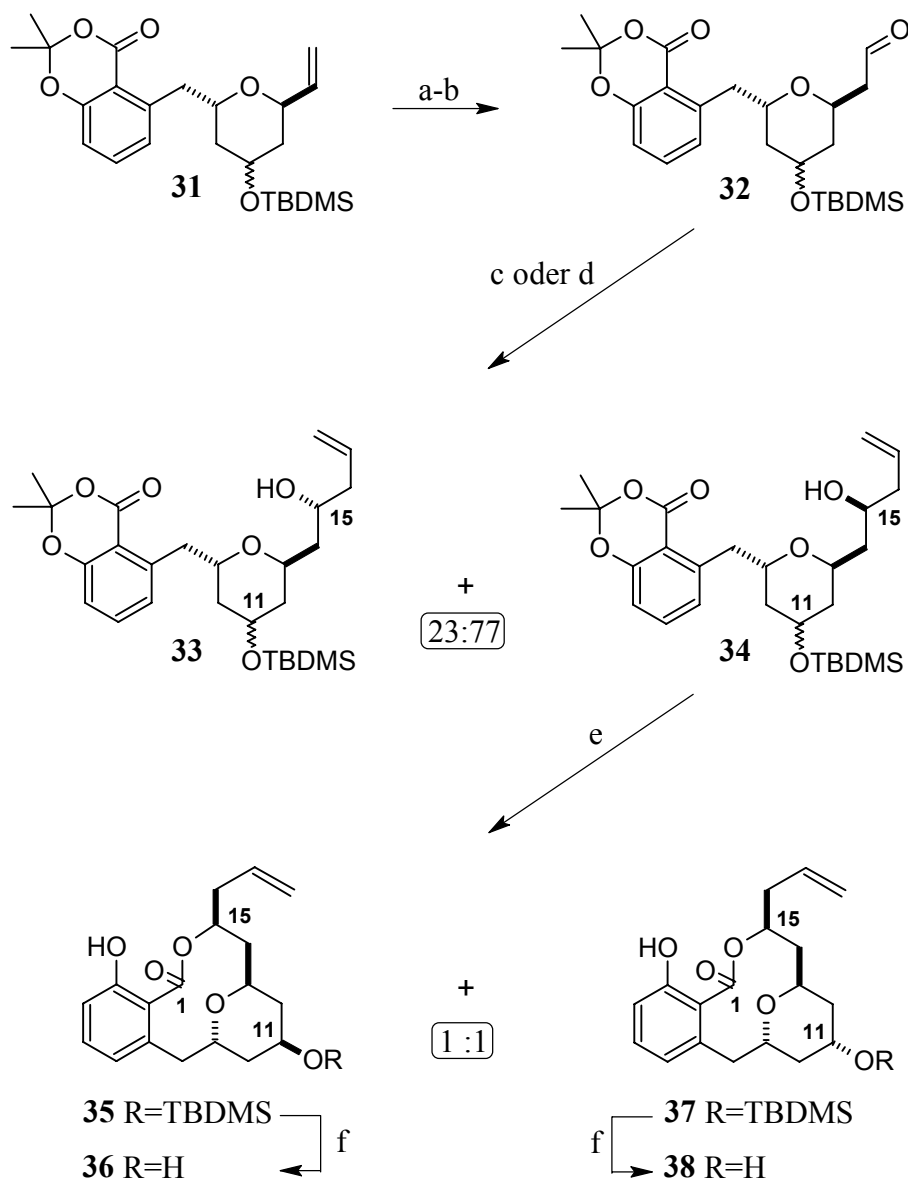
**Abbildung 14:** Schlüsselreaktionen der Totalsynthese nach De Brabander et al.

Die Arbeitsgruppe De Brabander's hat sich dafür entschieden, zuerst den *trans*-Pyranring durch eine Hetero-Diels-Alder [4+2] Cycloaddition aufzubauen. Das Schließen zum 12-Ring wurde durch eine Macrolactonisierung realisiert. Zum Anbringen der Seitenkette wurde eine Curtius-Umlagerung am Grundgerüst durchgeführt. An das gebildete Isocyanat wurde ein lithiumorganischer Rest addiert.



**Abbildung 15:** Synthese nach De Brabander, Reaktionsbedingungen: (a) i. kat. **29**, 4 Å Molsieb, Aceton, RT, 24 h; ii.  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h (60%); (b)  $\text{VinylMgBr}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{DMPU}$ ,  $\text{TMSCl}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 3 h  $\rightarrow$   $-40^\circ\text{C}$ , 1 h, (78%); (c)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ , (99%); (d)  $\text{TBDMSCl}$ , Imidazol, kat.  $\text{DMAP}$ ,  $\text{DMF}$  (99%)

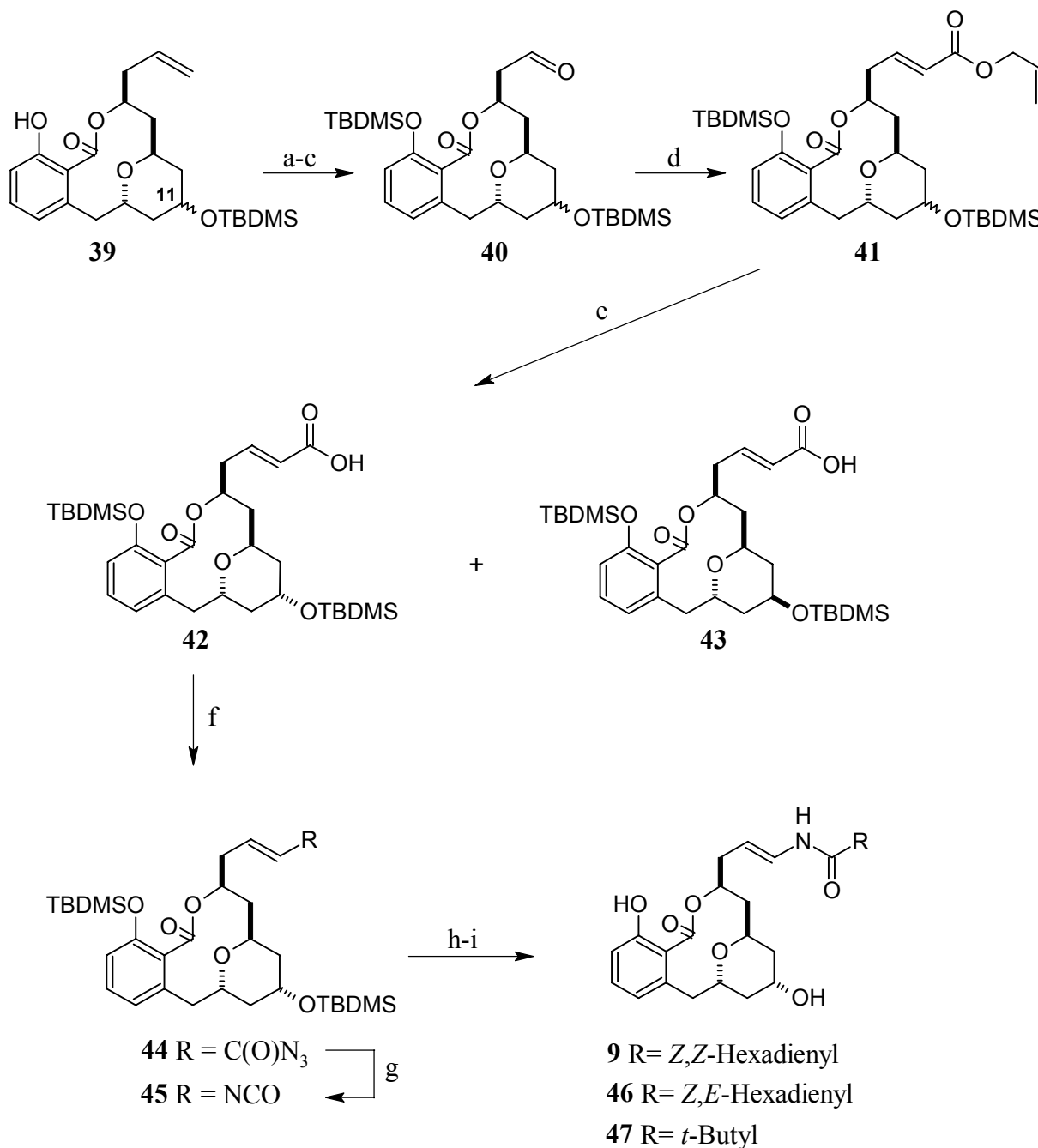
Angegebene Ausgangsverbindung ist der Salicylsäure-Baustein **27**. Durch eine Hetero-Diels-Alder [4+2] Cycloaddition mit dem Danishefsky-Dien<sup>[21,22]</sup> wurde das Dihydropyranon **28** aufgebaut. Gleichzeitig ist unter Einsatz des chiralen Jacobsen Katalysators<sup>[23]</sup> **29** das erste Stereozentrum gebildet worden. Die Durchführung einer Kupfer(I)-katalysierten, konjugierten Addition<sup>[24]</sup> von Vinylmagnesiumbromid ergab, neben Einführung eines weiteren Stereozentrums, das diastereomerenreine *trans*-Tetrahydropyranon **30**. Unglücklicherweise ergaben alle Versuche das Keton stereoselektiv zu reduzieren nur 1:1 Mischungen der epimeren Alkohole. Deshalb wurde die Synthese mit dem Gemisch fortgesetzt. Nach Schützen mit  $\text{TBDMSCl}$  wurde die Silylethermischung **31** erhalten.



**Abbildung 16:** Synthese nach De Brabander, Reaktionsbedingungen: (a) i.  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF; ii. aq.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , aq. NaOH (65%); (b) kat. TPAP, NMO, 4 Å Molsieb,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (67%); (c)  $\text{AllylB}^d\text{Ipc}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  (65%); (d)  $\text{AllylTMS}$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  (72%); (e) NaH, THF (70%); (f) Amberlyst-15, MeOH (99%)

Der Aldehyd **32** konnte aus der endständigen Doppelbindung von **31**, durch Hydroborierung, Spaltung mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  und anschließender Oxidation des primären Alkohols mit Tetrapropylammoniumperruthenat<sup>[25]</sup> (TPAP), erhalten werden. Um eine selektive 1,3-*anti*-Addition<sup>[26]</sup> an den  $\beta$ -Alkoxy Aldehyd **32** zu erreichen, kam eine Brown'sche Allylierung<sup>[27]</sup> mit *B*-Allyldiisopinocampheylboran zum Einsatz. Dabei ist im Bezug auf diese Reaktion ein Diastereomenverhältnis von 77:23 (**34:33**, syn:anti) erreicht worden. Ein anderer Versuch mit Titan-tetrachlorid als Lewis-Säure ergab dasselbe Resultat. Das *syn*-Produkt **34** (immer

noch C<sub>11</sub>-Epimere) wurde mit NaH macrolactonisiert. Nach Abspaltung der TBDMS-Gruppe mit Amberlyst-15 konnten die C<sub>11</sub>-Epimere **36** und **38** chromatographisch getrennt werden. Trotzdem wurde die Synthese mit dem Gemisch fortgesetzt.

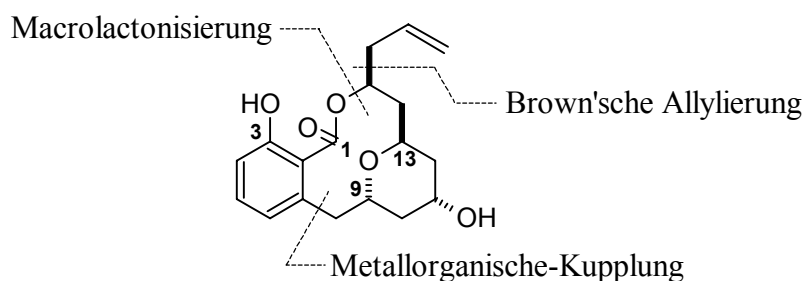


**Abbildung 17:** Synthese nach De Brabander, Reaktionsbedingungen: (a) TBDMSCl, Imidazol, kat. DMAP, RT, 12 h, (99%); (b) kat. OsO<sub>4</sub>, NMO, Aceton/H<sub>2</sub>O, RT, 12 h, (85%); (c) NaIO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 30 min, (97%); (d) Allyldiethylphosphonoacetat, NaH, THF, 0°C, 40 min, (99%); (e) kat. Pd[(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], PPh<sub>3</sub>, HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, THF, RT, 18 h, (65%); (f) (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, Benzol, RT, 12 h, (75%); (g) Benzol, 82°C, 6 h; (h) 1-Brom-1,3-hexadien, *t*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78°C, 1 h; (i) HF·Pyridin, Pyridin/THF, (10% über 3 Stufen)

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde jetzt die phenolische OH-Gruppe mit TBDMSCl unter Einsatz von Imidazol verethert, die terminale Doppelbindung mit OsO<sub>4</sub> oxidiert und mit NaIO<sub>4</sub> oxidativ gespalten. Der erhaltene Aldehyd **40** wurde mit Allyldiethylphosphonoacetat selektiv zum (17*E*) Allyl ester **41** umgesetzt<sup>[28]</sup>. Nach palladiumkatalysierter Esterspaltung wurden die C<sub>11</sub>-epimeren Carbonsäuren **42** und **43** chromatographisch getrennt. Mit der, dem Apicularen A stereochemisch entsprechenden Säure **44** wurde eine Curtius-Umlagerung durchgeführt. An das erhaltene Isocyanat **45** wurde eine 1:1 Mischung von 1*Z*,3*Z*- und 1*Z*,3*E*-1-Lithium-1,3-hexadien<sup>[29]</sup> addiert. Dabei entstand nach Abspaltung der Schutzgruppen aufgrund der Reaktionsbedingungen das Apicularen A **9**, neben dem C<sub>22</sub>-(*Z*)-Analoga **46** und dem *t*-Butyl Additionsprodukt **47**. Diese wurden mittels HPLC getrennt.

### 3.3.2 Formale Totalsynthese nach J. K. Taylor et al.<sup>[16]</sup>

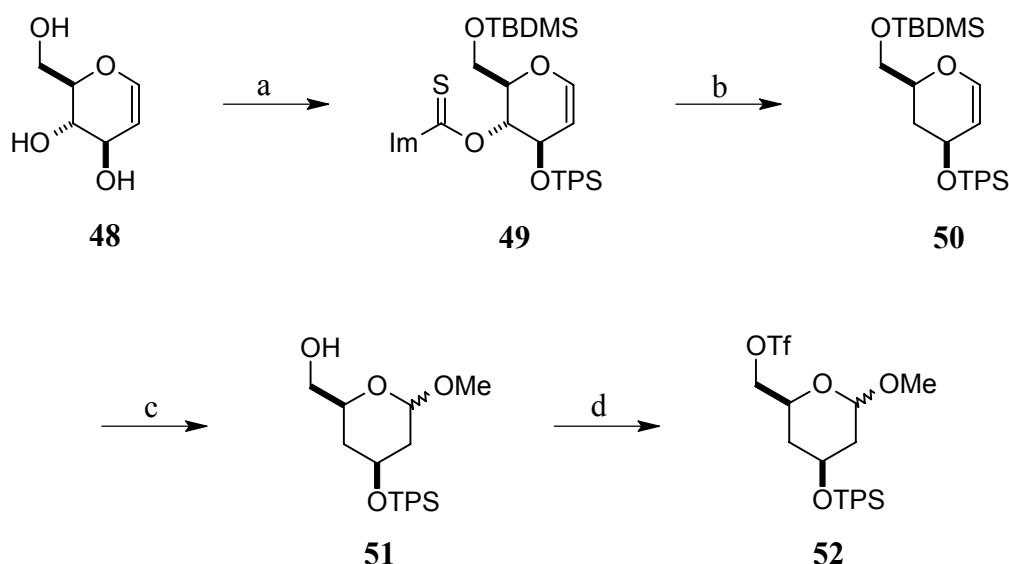
J. K. Taylor veröffentlichte mit seinen Mitarbeitern A. Lewis, I. Stefanutti, S. A. Swain und S. A. Smith im Juni 2001 eine formale Totalsynthese des Grundgerüsts von Apicularen A, mit einer terminalen Doppelbindung am C<sub>17</sub>-Atom. Dieses Molekül ist das (-)-Enantiomer einer Zwischenstufe der Synthese nach De Brabander et al.



**Abbildung 18:** Schlüsselreaktionen zur stereoselektiven Synthese nach Taylor et al.

Bei dem Syntheseweg nach Taylor et al. wurde der Pyranring aus D-Glucal gebildet und an einen Benzofuryl-Baustein, der als Vorstufe von Benzoesäure dient, gekuppelt. Nach Oxidation des Benzofuryl-Restes zu einer Salicylsäure-Einheit wurde die Kette zweimal durch Allylierung verlängert. Zum Abschluss wurde die Macrolactonisierung durchgeführt.



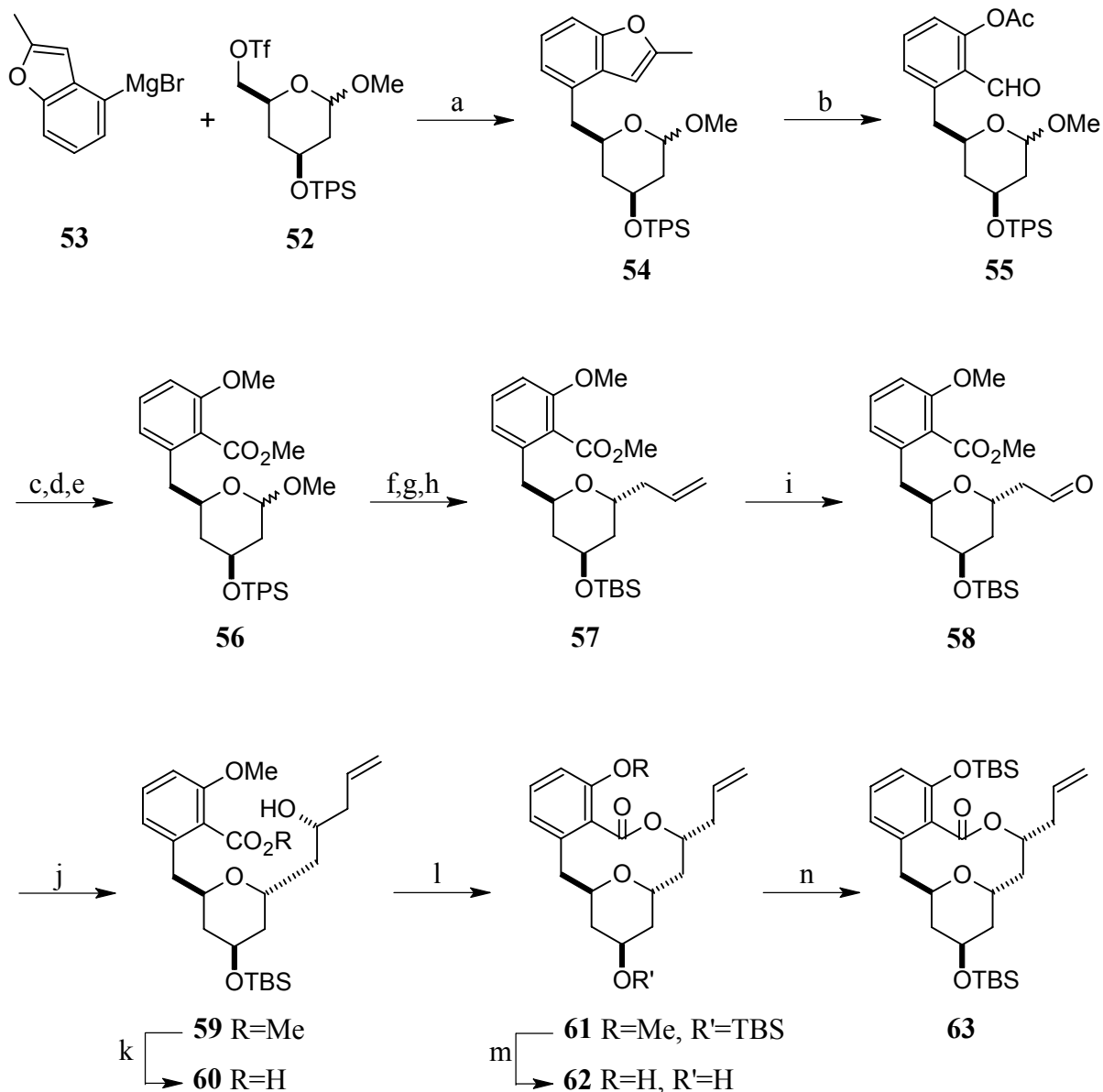


**Abbildung 19:** Synthese nach Taylor, Reaktionsbedingungen: (a) i. TBDMSCl, Imidazol, ii. TPSCl, Imidazol, iii. (Im)<sub>2</sub>CS, (65%); (b) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, Toluol, Δ, (85%); (c) MeOH, Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>HBr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 16 h, (65%); (d) Tf<sub>2</sub>O, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -12°C, 10 min, (96%)

Das D-Glucal **48** wurde in einem Schritt durch aufeinanderfolgende Zugabe von TBDMSCl, TPSCl und (Im)<sub>2</sub>CS in das (Thiocarbonyl)imidazol **49** umgewandelt (Abbildung 19). Dieses wurde mit Tri-*n*-butylzinnhydrid dehydrogeniert<sup>[30]</sup>. An das erhaltene Dihydropyran wurde säurekatalysiert Methanol addiert<sup>[31]</sup> und gleichzeitig die primäre OH-Gruppe entschützt. Schließlich wurde der Baustein **52** durch Veresterung mit Trifluormethansulfonsäure fertiggestellt.

Durch eine Kupfer(I) katalysierte Kupplung wurde das Triflat **52** an Kotsuki's Benzofuryl Grignard Reagenz<sup>[32]</sup> angefügt (Abbildung 20). Nach oxidativer Spaltung des Furyl-Rings wurde der Salicylaldehyd **55** erhalten. Weitere Oxidation, Entschützen der phenolischen OH-Gruppe und Methoxyschützen der beiden dann freien OH-Funktionen ergab den Salicylsäureester **56**. Eine mit Lewis-Säure katalysierte, stereoselektive Substitution der Methoxy-Gruppe des Acetals durch Allyltrimethylsilan ergab das diastereomerenreine Produkt<sup>[33]</sup>. Da bei dieser Reaktion die sekundäre OH-Gruppe teilweise entschützt wurde, ist der Triphenylsilylether vollständig gespalten und durch einen *tert*-Butyldimethylsilylether ersetzt worden. Das erhaltene terminale Olefin **57** wurde durch eine Ozonolyse in den entsprechenden Aldehyd **58** überführt. Auch hier wurde die Brown'sche Allylierung mit Diisopinocampheyl(allyl)boran<sup>[34]</sup> durchgeführt und ergab eine 90:10 (syn:anti) Mischung der diastereomeren Alkohole. Nach Spaltung des Methylesters wurde eine Macrolactonisierung unter Keck's Bedingungen<sup>[35]</sup> durchgeführt, welche die beiden voneinander trennbaren C<sub>15</sub>-

Epimere von **61** ergab. Am gewünschten Isomer wurde der Methylether mit 9-Iodo-9-BBN gespalten<sup>[36]</sup> und gegen einen *tert*-Butyldimethylsilylether ausgetauscht, um das (-)-Enantiomer **63** der Zwischenstufe von De Brabander zu ergeben.



**Abbildung 20:** Synthese nach Taylor, Reaktionsbedingungen: (a) 0.1 equiv. CuBr, THF, 0°C, 14 h, (59%); (b) i. O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, ii. PPh<sub>3</sub>, -78°C → RT, 2 h, (68%); (c) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaClO<sub>4</sub>, NaHSO<sub>3</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, MeCN, 3 h; (d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 0.5 h; (e) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aceton, Δ, 24 h, (75% über 3 Stufen); (f) TMSOTf, Allyltrimethylsilan, MeCN, -78°C; (g) TBAF, THF, 16 h; (h) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, (81% über 3 Stufen), (i) i. O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, ii. Ph<sub>3</sub>P, -78°C → RT, 3 h, (98%); (j) (-)-*B*-Allyl-β-(diisopinocampheyl)-boran, Et<sub>2</sub>O, -78°C, (60%); (k) LiI, Pyridin, Δ, 24 h, (55%); (l) DCC, DMAP, DMAP·HCl, CHCl<sub>3</sub>, Δ, (30%); (m) 9-Iodo-9-BBN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2 h, (70%); (n) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, (80%)

### 3.4 Retrosynthese der Apicularen Analoga

Um eventuell eine höhere biologische Aktivität zu erzielen und gleichzeitig den Syntheseablauf zu erleichtern, wurde die OH-Gruppe am C<sub>11</sub>-Atom weggelassen. Außerdem wurde nur der Grundkörper der Analoga betrachtet. Um die Einführung einer Seitenkette zu ermöglichen, wurde die Struktur **64**, mit einem Aldehyd am C<sub>18</sub>-Atom und einer TBDMS geschützten, phenolischen OH-Gruppe, anvisiert.

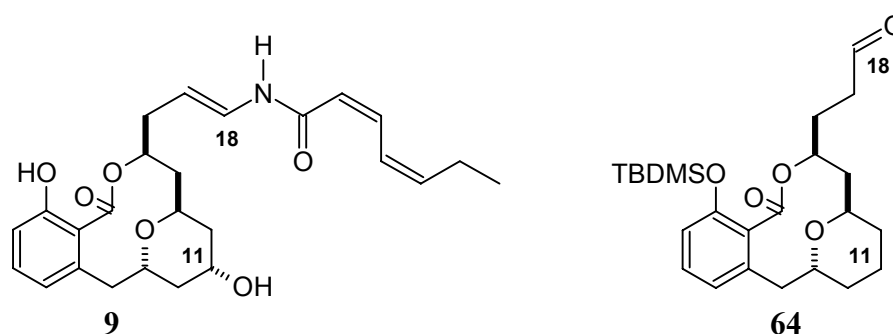


Abbildung 21: Apicularen A **9** und Grundgerüst für C<sub>11</sub>-Analoga **64**

Als Schlüsselreaktion zum Aufbau des Grundkörpers von **64** wurde eine transannulare Cyclisierung einer OH-Gruppe am C<sub>13</sub>-Atom an eine Doppelbindung zwischen den Atomen C<sub>8</sub> und C<sub>9</sub> in Betracht gezogen. Zum Schließen des 12-Rings wurde eine Macrolactonisierung favorisiert. Die Verknüpfung der beiden in Abbildung 22 dargestellten Bausteine **A** und **B** sollte mit einer Stille-Kupplung realisiert werden.

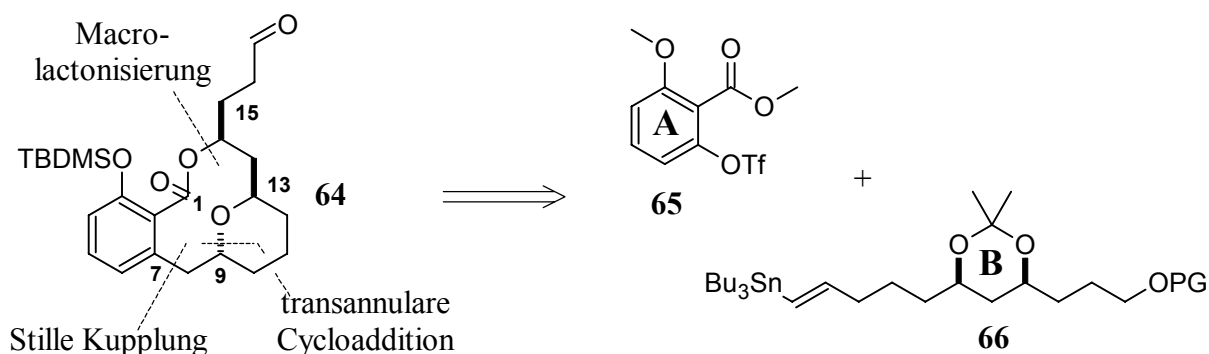


Abbildung 22: Aufspaltung in Molekülbausteine

Zur stereoselektiven Synthese muss die optische Information mit dem Baustein **B** (**66**) eingebracht werden. Dazu ist der Einsatz von optisch aktiven Ausgangsverbindungen ein einfacher und guter Weg. Als geeignete Verbindung wurde die natürliche L-Glutaminsäure **73** gefunden. Aus dieser kann enantiomerenreines (2*S*)-1,2,5-Pentantriol **72** gewonnen werden, das nach Schützen in das Epoxid **69** überführt werden kann. Die Öffnung des Epoxids kann mit dem Dithian **68** erfolgen, welches leicht aus 2,3-Dihydrofuran zugänglich ist. Die Einführung eines weiteren Stereozentrums kann durch eine *syn*-Hydroxylierung von **70** bewerkstelligt werden. Diese Verbindung kann selektiv als Acetonid geschützt und die primäre OH-Gruppe in ein Iodid überführt werden. Letztendlich kann durch Umsetzung mit Lithiumacetylid und anschließender Hydrostannylierung der Baustein **B** (**66**) erhalten werden. Als Schutzgruppen (PG) wurde für die Synthese zunächst TBDMS vorgesehen. Später zeigte sich aber, dass eine Benzyl-Schutzgruppe besser geeignet ist.

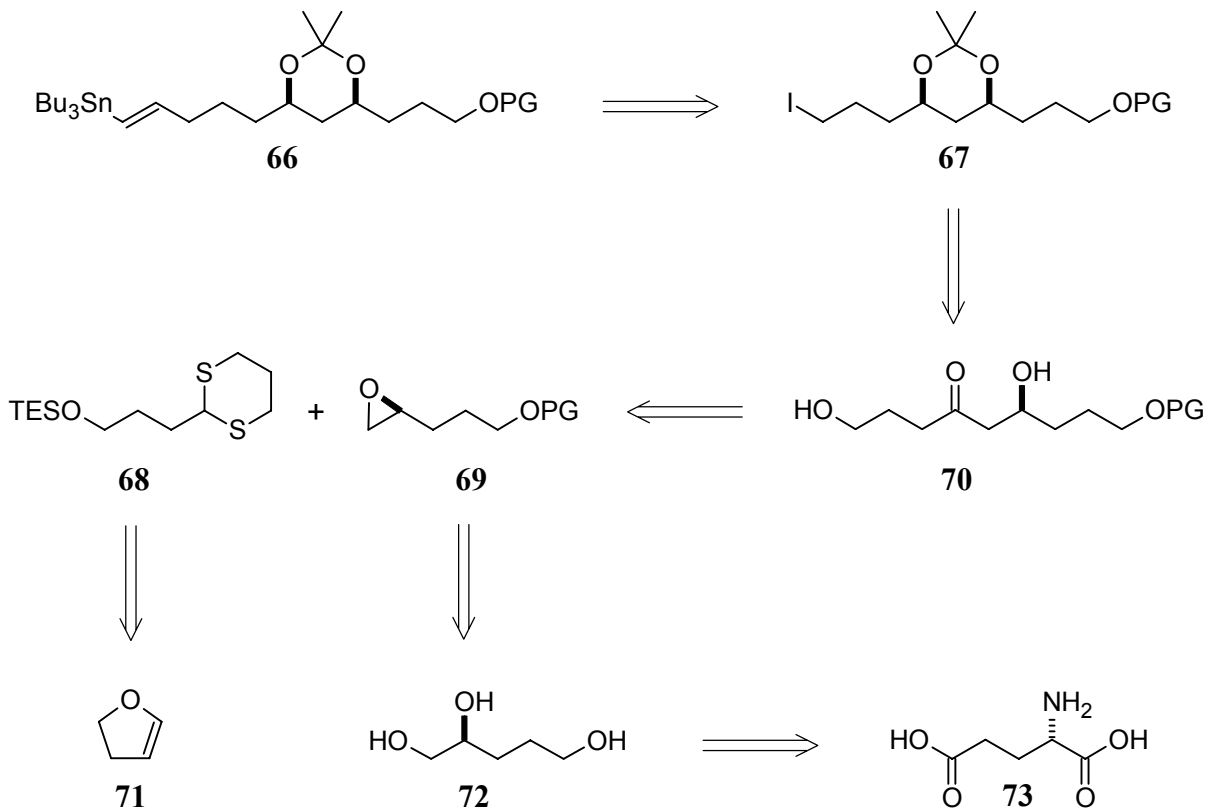
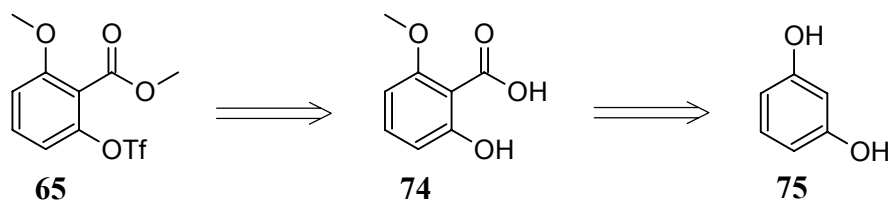


Abbildung 23: Retrosynthese des Baustein **B** (**66**)

Eine Synthese des Molekülbausteins **A (65)** durch Carboxylierung von OH-geschütztem Resorcin, anschließender Veresterung der Säuregruppe mit Methanol und Aktivierung der OH-Funktion als Trifluormethansulfonsäureester, erschien leicht durchführbar.



**Abbildung 24:** Retrosynthese des Bausteins **A (65)**

## 3.5 Zugänglichkeit chiraler Epoxide

Epoxide sind bedeutungsvolle Bausteine in vielen Synthesen. Dies rührt nicht zuletzt daher, dass sie in vielen Naturstoffen vorkommen. Die wichtigste Einsatzmöglichkeit ist aber die Öffnung des gespannten Dreirings, wobei oft neue C-C Bindungen geknüpft werden. Reaktionen von Epoxiden mit Nucleophilen, Lewis-Säuren, Radikalen, Reduktions- und Oxidationsmitteln sowie Säuren und Basen sind wohl bekannt und wurden oft bei Synthesen eingesetzt. Im besonderen sind chirale Epoxide für die stereoselektive Synthese von Interesse, da mit Epoxid-Einheiten neue Stereozentren in ein Molekül eingebracht werden können.

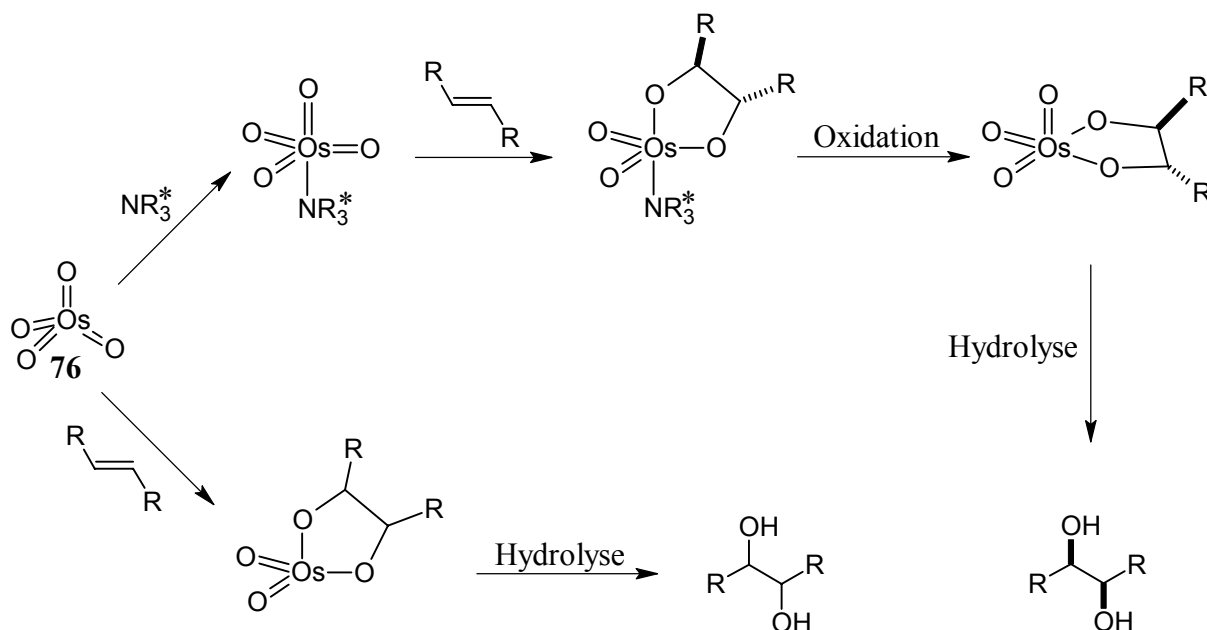
Auf dem Syntheseweg zu Apicularen A Analoga kam ein terminales, chirales Epoxid zum Einsatz. Hier soll nun auf die Möglichkeiten eingegangen werden, wie diese enantiomerenangereicherten Epoxide prinzipiell erhalten werden können. Hauptmöglichkeiten hierzu sind die Sharpless-Dihydroxylierung von Olefinen, die Racemattrennung von Epoxiden nach Jacobsen und die Umwandlung von natürlichen, chiralen Verbindungen in optisch aktive Epoxide. Neben anderen weniger bedeutenden Darstellungsmethoden ist auch die direkte Sharpless-Epoxidierung von Olefinen bekannt, auf die hier aber nicht eingegangen werden soll, da die Epoxide aus Diolen leicht zugänglich sind.

### 3.5.1 Katalytische Asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung von Olefinen (AD)

Zur Darstellung von Diolen ist die *cis*-Dihydroxylierung von Olefinen mit Osmiumtetroxid **76** schon lange bekannt<sup>[37-39]</sup>. Die Entwicklung ging bis heute über die katalytische Dihydroxylierung und die stöchiometrische, asymmetrische Dihydroxylierung bis zur katalytischen, asymmetrischen Dihydroxylierung (AD).

Beim Übergang von der stöchiometrischen zur katalytischen Dihydroxylierung wurde früher Natrium- oder Kaliumchlorat als Cooxidationsmittel eingesetzt<sup>[40]</sup>. Dadurch wird nach Oxidation des Osmiumaddukts und Hydrolyse wieder Osmiumtetroxid frei, das dann wieder an ein Olefin addieren kann. Später wurde eine Mischung aus Wasserstoffperoxid in *t*-Butanol als alternatives Oxidants eingeführt<sup>[41]</sup>. Da die Überoxidation oft ein Problem war, hat sich die Wahl der Oxidationsmittel ständig verbessert. Heute werden das von Sharpless und Akashi<sup>[42]</sup>

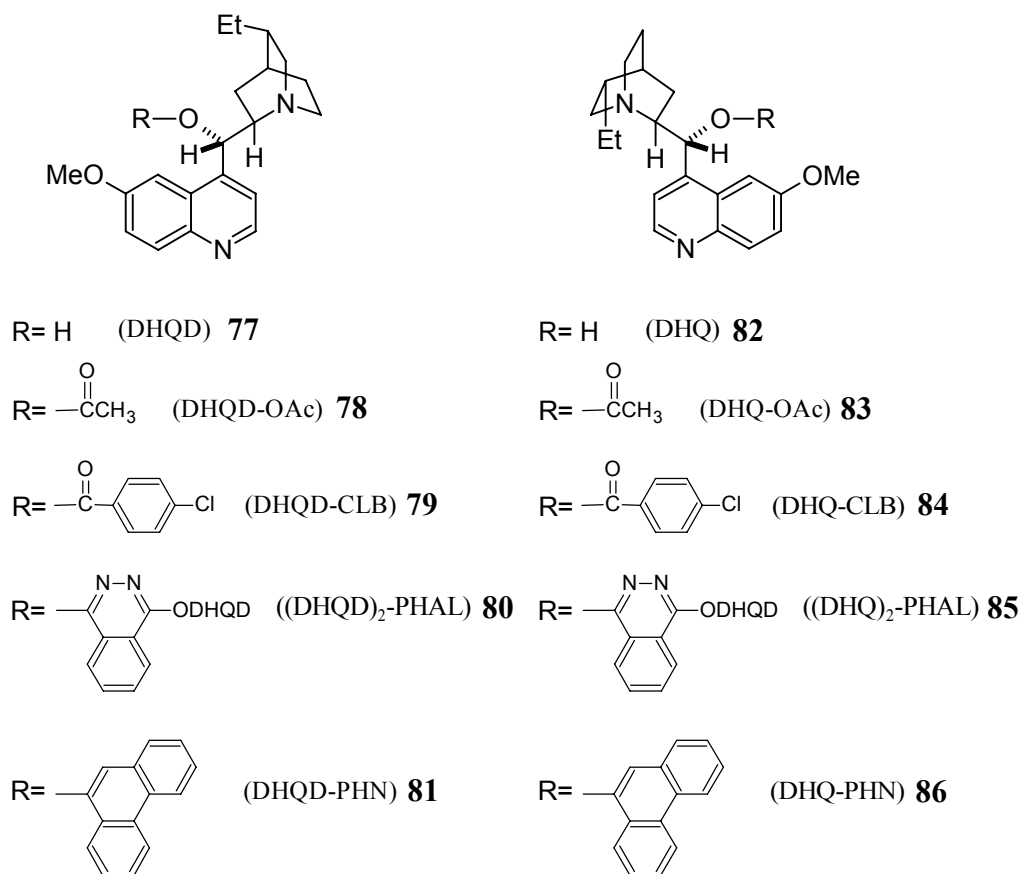
eingeführte *t*-Butylhydroperoxid, das tertiäre *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid<sup>[43]</sup> und das sehr wichtig gewordene Kaliumhexacyanoferrat<sup>[44]</sup> eingesetzt.



**Abbildung 25:** Unkontrollierte, stöchiometrische und katalytische, asymmetrische Dihydroxylierung im Vergleich

Eine Beschleunigung der Osmiumaddition wurde erstmals von Criegee et al.<sup>[45]</sup> durch Zugabe von Pyridin festgestellt. Später hat sich gezeigt, dass dieses Verhalten auch von anderen tertiären Aminen unterstützt wird. Dies war der Ansatzpunkt zur Entwicklung der asymmetrischen Dihydroxylierung (AD). Dazu wurden chirale Amine als Hilfsmittel zur Steuerung der Stereochemie angewandt. Neben vielen anderen Aminen haben sich dabei Dihydroquinidin (DHQD) **77-81** und Dihydroquinin (DHQ) **82-86** Derivate als sehr geeignet herausgestellt<sup>[46]</sup>. In Abbildung 26 ist hierfür eine Auswahl verschiedener Reste aufgestellt. Diese können je nach Aufbau des eingesetzten Olefins verwendet werden.

Als Osmiumquelle wird heute kaum mehr das Osmiumtetroxid selbst eingesetzt. An seine Stelle sind Osmium(III)chloridhydrate [OsCl<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O] oder Kaliumosmat(VI)dihydrat K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub> getreten<sup>[47]</sup>. Das liegt vor allem daran, dass Osmiumtetroxid den Ruf hat toxisch zu sein.

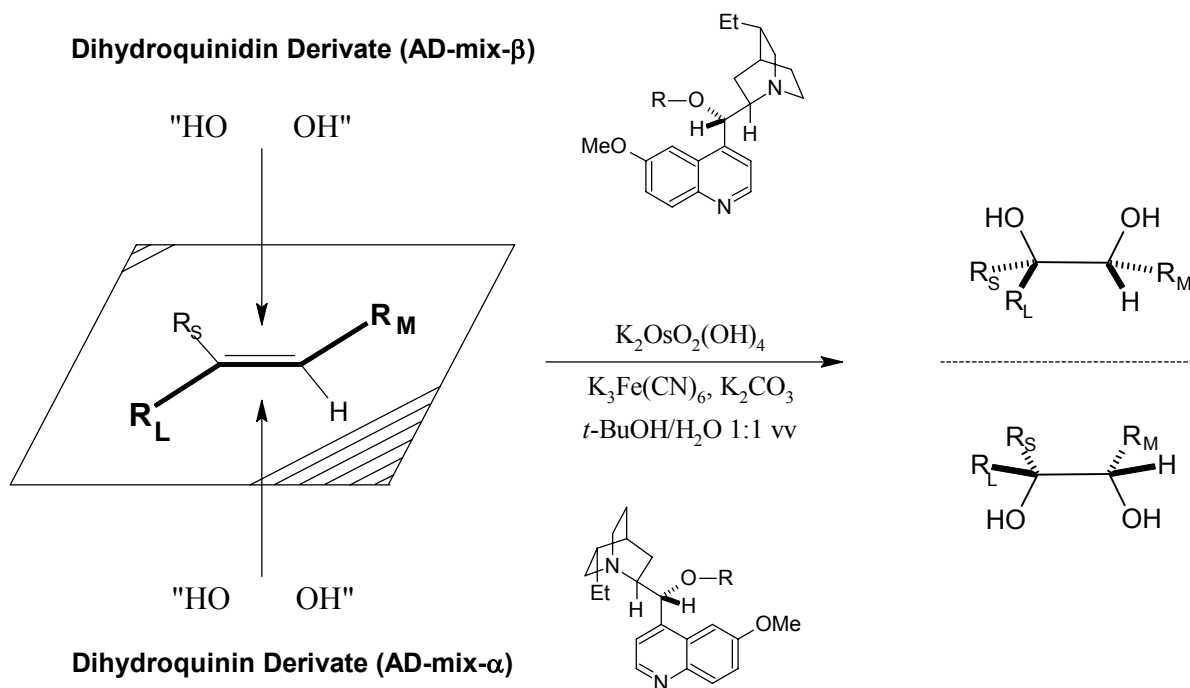


**Abbildung 26:** Dihydroquinidin (DHQD) **77-81** und Dihydroquinin (DHQ) **82-86** Derivate

Im Laufe der Zeit hat sich eine bestimmte Mischung aus Osmiumquelle, Cooxidationsmittel und chiralem Amin als für viele ADs am besten nutzbar herauskristallisiert. Diese setzt sich aus Kaliumhexacyanoferrat, Kaliumcarbonat, Kaliumosmat(VI)dihydrat und (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL **85** (AD-mix-β) oder (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL (AD-mix-α) **80** zusammen<sup>[48]</sup>. Als Lösungsmittel wird eine 1:1 Mischung aus *t*-Butanol und Wasser eingesetzt. Die optimale Reaktionstemperatur ist dabei 0°C.

Dabei ist in Abbildung 27 dargestellt, wie die chiralen Amin-Liganden das Osmium sterisch beeinträchtigen, so dass das Olefin nur noch von einer Seite angegriffen werden kann<sup>[49]</sup>. Dies hängt selbstverständlich von der Größe der verschiedenen Reste R<sub>L</sub>, R<sub>M</sub> und R<sub>S</sub> ab. Mit den besten Enantiomerenverhältnissen (ee) lassen sich dabei *trans*-substituierte Olefine dihydroxylieren. Weniger gut geeignet, aber möglich, sind terminale Olefine, sehr schlecht ist eine Enantioselektivität bei *cis*-substituierten Olefinen erreichbar. Generell wurde der Einsatz von den α- und β-Mischungen zum Erhalt des jeweiligen Produktes empirisch herausgefunden. Eine genaue Voraussage lässt sich meist nur für *trans*-substituierte Olefine treffen.





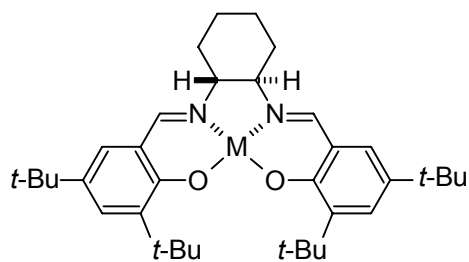
**Abbildung 27:** Stereoselektivität unter Einsatz von AD-mix- $\alpha$  bzw. AD-mix- $\beta$

Die AD ist eine sehr gute Methode mit der viele enantiomerenangereicherte Diole aus Olefinen zugänglich sind. Für weitere Ausführungen und Beispiele sowie genaue Angaben ist ein Artikel von Sharpless und Johnson zu empfehlen<sup>[50]</sup>.

Aus den so erhaltenen asymmetrischen Diolen lassen sich leicht die entsprechenden Epoxide über literaturbekannte Methoden herstellen<sup>[51-54]</sup>.

### 3.5.2 Hoch selektive, hydrolytische, kinetische Trennung von terminalen Epoxiden nach Jacobsen (HKR)

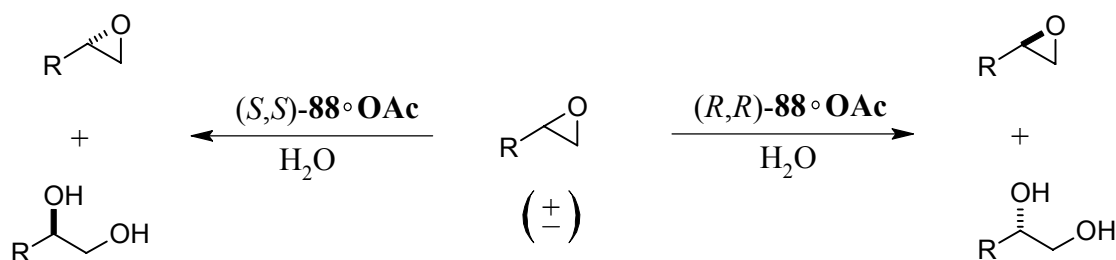
Eine hervorragende Methode um terminale, enantiomerenangereicherte Epoxide zu erhalten, ist die Racematspaltung (HKR) nach Jacobsen<sup>[55]</sup>. Hier wird ein Enantiomer katalytisch hydrolysiert, wobei das andere als Epoxid erhalten bleibt. Dies geschieht unter Einsatz der chiralen (Salen)Metall-Komplexen **87-89**. Bisher bekannte Zentralatome sind Kobalt und Mangan. Bei der Verwendung kann dabei jeweils die (*R,R*) bzw. die (*S,S*)-Form eingesetzt werden, je nachdem welches Produkt erhalten werden soll (Abbildung 28).



**87** M = Co: (*R,R*)

**88** M = Co(OAc): (*R,R*)

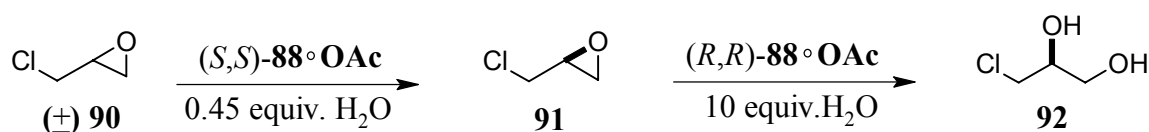
**89** M = MnCl: (*R,R*)



**Abbildung 28:** Die hydrolytische kinetische Racematspaltung (HKR)

Der Katalysator für die HKR ist sehr leicht aus dem Liganden durch Zugabe von Metallacetat zu erhalten. Der Ligand selbst ist gewerblich erhältlich oder kann sehr einfach selbst dargestellt werden<sup>[56]</sup>. Zudem kann er nach Gebrauch wiedergewonnen werden.

Für die Reaktionsbedingungen muss unterschieden werden, welche Form erhalten werden soll. Soll das Epoxid als Produkt gewonnen werden, wird mit 0.45 Äquivalenten Wasser hydrolysiert, bei Diolen mit 0.55 Äquivalenten Wasser. Für den Fall, dass das Diol die richtige Stereochemie besitzt, kann dieses sehr leicht in das entsprechende Epoxid überführt werden<sup>[51-54]</sup>. Dies gilt auch für die doppelte Racematspaltung wie sie in Abbildung 29 am Beispiel des ( $\pm$ )-Epichlorhydrin **90** dargestellt ist. Dabei wird zuerst zum Erhalt des gewünschten Epoxids abreagiert und danach zum Diol hydrolysiert. So können sehr hohe Enantiomerenverhältnisse (>99% ee) erzielt werden.



**Abbildung 29:** Doppelte Racematspaltung am Beispiel von Epichlorhydrin

Bei der Wahl des Lösungsmittels für die Reaktion ist darauf zu achten, dass sie mit Wasser mischbar sein müssen. Im besten Fall ist die Ausgangsverbindung selbst flüssig, dann wird kein zusätzliches Lösungsmittel benötigt. Für viele Reaktionen haben sich Tetrahydrofuran, Isopropanol und 1,2-Diole als sehr geeignet herausgestellt.

Der Mechanismus der HKR ist noch nicht vollständig aufgeklärt, beruht aber wohl darauf, dass sich jeweils nur ein Enantiomer wegen sterischer Abschirmung an den Katalysator anlagern kann und hydrolysiert wird. Ein Enantiomerenverhältnis von 100% kann nur deshalb nicht erreicht werden, da immer ein Teil der Epoxide mit Wasser alleine hydrolysiert wird.

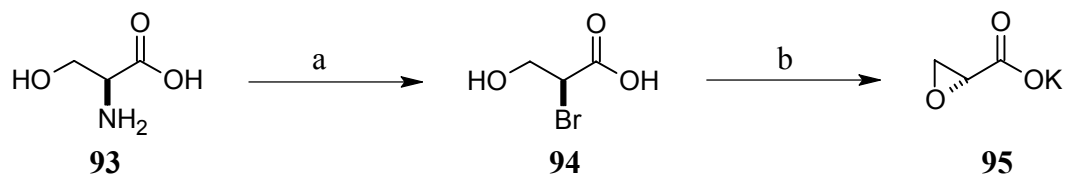
Die HKR kann auf sehr viele terminale Epoxide angewandt werden. Seien es aliphatische, halogenierte Epoxide, solche mit Ether- oder Ester-Funktionen oder Aryl, Vinyl oder Alkinyl Epoxide. Dabei werden stets sehr hohe Enantiomerenverhältnisse erreicht. Eine genauere Beschreibung der jeweiligen Reaktionsbedingungen mit Beispielen und weiterführenden kinetischen Erklärungen ist bei Jacobsen nachzulesen<sup>[55]</sup>.

### 3.5.3 Chirale Epoxide aus natürlichen Verbindungen

Die Nutzung natürlich vorkommender Verbindungen mit chiralen Zentren ist ein einfacher und eleganter Weg ein optisch aktives Molekül aufzubauen. Leider kann nicht immer ein geeigneter Naturbaustein gefunden werden, der sich in gewünschter Weise in die Synthese mit einbeziehen lässt. Im Folgenden sind einige erfolgreiche Beispiele aufgeführt. Dieses Prinzip wird auch im Laufe dieser Synthese zu Apicularen A Analoga aufgegriffen.

#### 3.5.3.1 Die Aminosäure L-Serin als Ausgangsverbindung

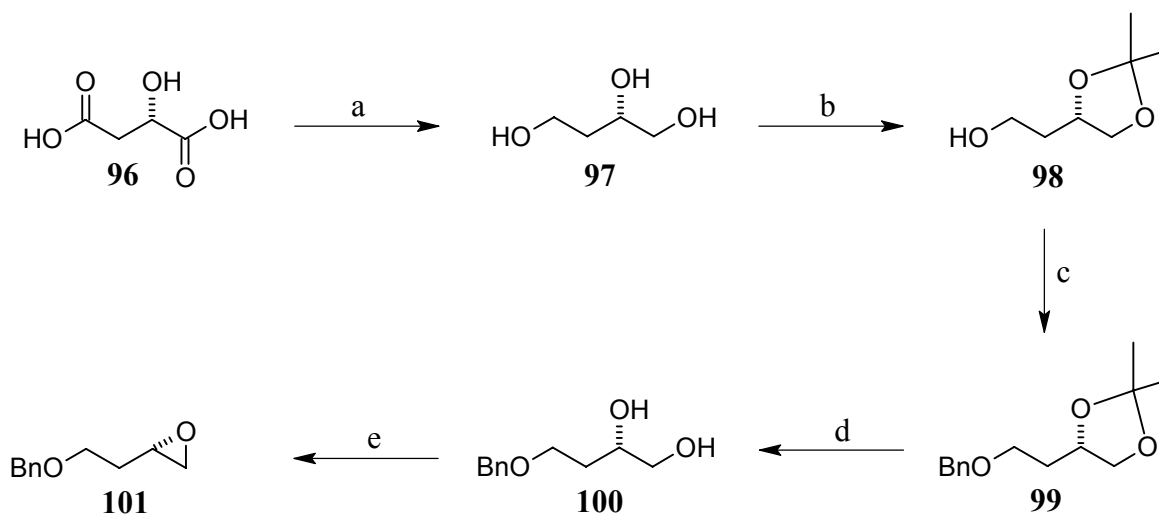
Wie in Abbildung 30 dargestellt, kann die natürliche Aminosäure L-Serin **93** diazotiert werden, und unter doppelter Inversion (zuerst substituiert die Carboxyl-OH-Gruppe den austretenden Stickstoff, danach Substitution durch das Bromid) in die  $\alpha$ -Brom-Carbonsäure **94** überführt werden. Mit ethanolischer Kaliumhydroxidlösung wird das Bromid schließlich vom Alkoholat verdrängt, wodurch das Epoxid **95** erhalten wird<sup>[57]</sup>.



**Abbildung 30:** Epoxid **95** aus der Aminosäure L-Serin **93**: (a)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HBr}$ ; (b)  $\text{KOH}$ ,  $\text{EtOH}$

### 3.5.3.2 Die natürliche (*S*)-Apfelsäure als Ausgangsverbindung

Die (*S*)-Apfelsäure **96** ist Ausgangsstoff für viele chemische Synthesen. So auch für die Bildung von chiralen Epoxiden, wie hier gezeigt wird<sup>[58,59]</sup>. Die (*S*)-Apfelsäure wird zuerst mit Bortrifluorid zum Triol **97** reduziert. Anschließend wird selektiv zum 1,2-Acetonid **98** geschützt und der primäre Alkohol mit Benzylbromid verethert. Nach Abspaltung des Acetals mit Essigsäure, wird das erhaltene 1,2-Diol **100** an der primären OH-Gruppe mit Tosylchlorid verestert und danach mit Kaliumcarbonat in das Epoxid **101** überführt.

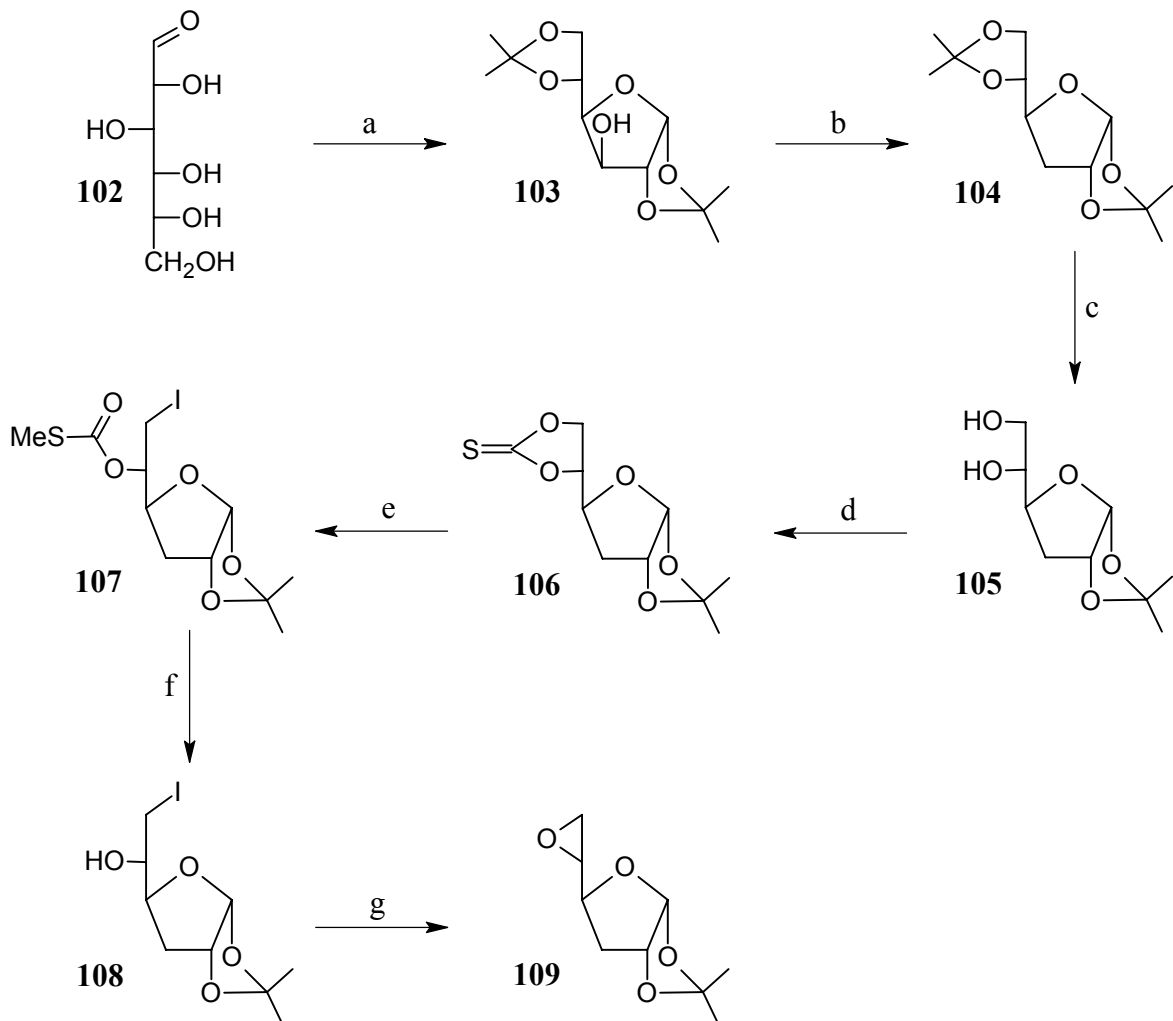


**Abbildung 31:** Epoxid aus (*S*)-Apfelsäure: (a)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ; (b) *p*-TosH,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ ; (c)  $\text{NaH}$ ,  $\text{BnBr}$ ; (d) 80%  $\text{AcOH}$ ; (e) i.  $\text{TosCl}$ ; ii.  $\text{K}_2\text{CO}_3$

### 3.5.3.3 D-Glucose als Ausgangsverbindung

Die D-Glucose **102** ist nicht nur im menschlichen Körper Ausgangsstoff für viele Produkte, sondern auch in der chemischen Synthese. Dazu ist im folgenden die Darstellung des chiralen Epoxids **109** aufgeführt<sup>[60,61]</sup>.

Die D-Glucose **102** wird mit Bortrifluorid gleichzeitig in das  $\alpha$ -Furanosid **103** überführt und mit Aceton unter Wasserabspaltung doppelt 1,2- und 5,6-acetalisiert. Anschließend wird die freie C<sub>3</sub>-OH-Gruppe in das Xanthogenat überführt und radikalisch mit Tri-*n*-butylzinnhydrid abgespalten. Nach selektiver Öffnung des 5,6-Acetonids mit Essigsäure kann das Diol **105** in das entsprechende Epoxid **109** überführt werden. Dazu wird hier das Diol **105** in das Thiocarbonat **106** umgewandelt. Dieses wird dann mit Methyljodid geöffnet, wobei das Iodid selektiv am primären Kohlenstoffatom angreift. Nach Spalten des erhaltenen Esters **107** mit DIBAL-H, wird das Epoxid **109** durch Umsetzen mit Natriummethanolat in Methanol erhalten.



**Abbildung 32:** Epoxid aus D-Glucose: (a)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , Aceton, 4 Å Molekularsieb; (b) i. NaH,  $\text{CS}_2$ ; ii.  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ; (c) 80% AcOH; (d)  $(\text{Im})_2\text{C}=\text{S}$ ; (e)  $\text{CH}_3\text{I}$ ; (f) DIBAL-H; (g) NaOMe, MeOH

## 3.6 Die Stille-Kupplung

Die Übergangs-Metall katalysierte Kreuzkupplungsreaktion ist eine sehr wichtige Reaktion in der organischen Chemie geworden<sup>[62]</sup>.



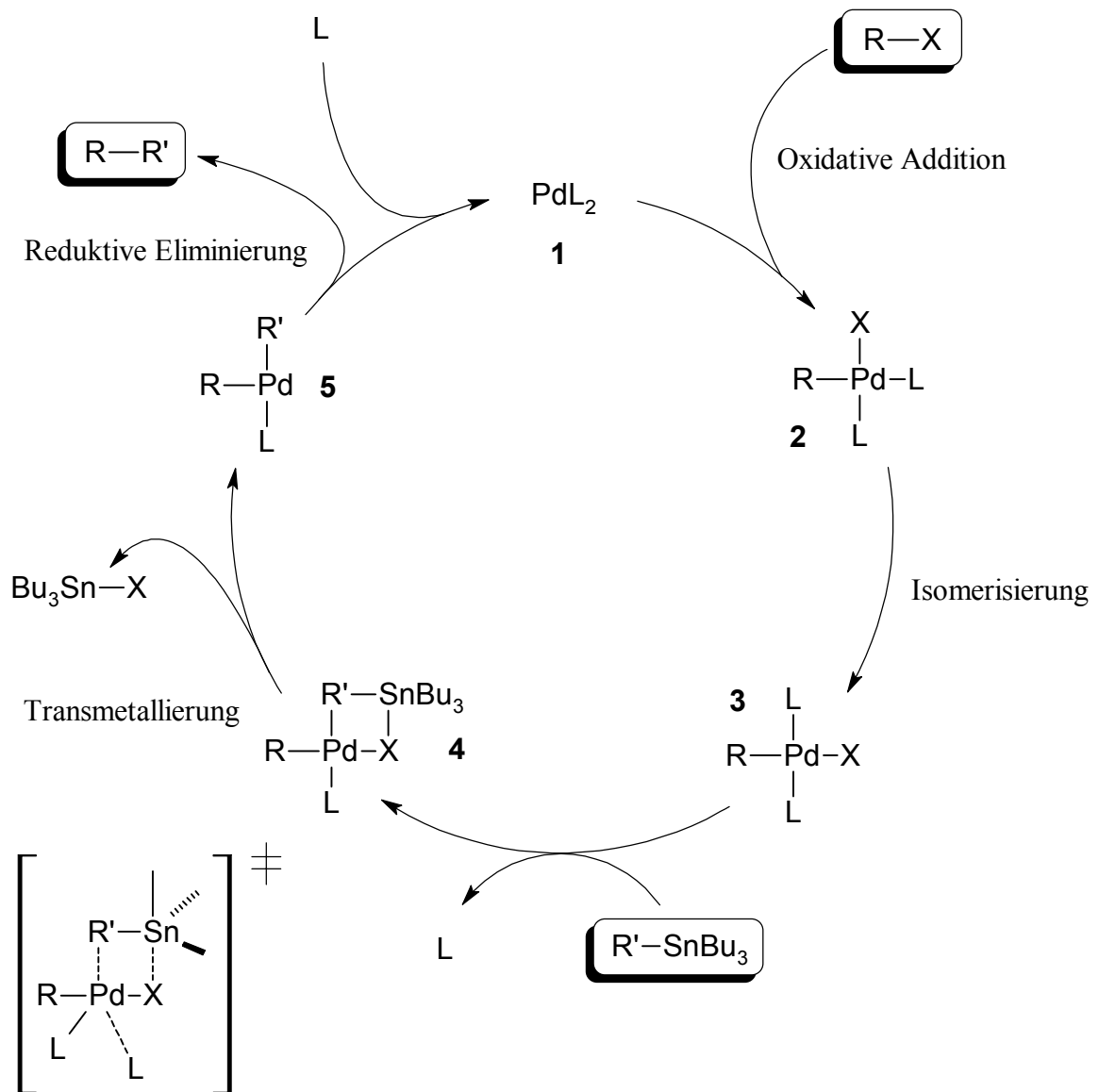
**Abbildung 33:** Die Stille-Kupplung, Umsetzung von zinnorganischen Verbindungen mit organischen Elektrophilen

Ein essentielles Beispiel dazu ist die palladiumkatalysierte Kupplung<sup>[63,64]</sup> von zinnorganischen Verbindungen mit organischen Elektrophilen (Arylhalogenide, Alkenylhalogenide bzw. entsprechende Triflate)<sup>[65,66]</sup>. Diese wird Stille-Kupplung genannt.

Die Bedeutung dieser Reaktion liegt nicht zuletzt darin, dass die umzusetzenden Verbindungen eine Vielzahl an funktionellen Gruppen enthalten dürfen. Ein weiterer Vorteil ist die leichte Zugänglichkeit von Stannanen<sup>[67]</sup>, die ihrerseits wenig luft- oder feuchtigkeitsempfindlich sind.

Viele dieser Kupplungen laufen schon bei Raumtemperatur ab. Dennoch muss bei manchen Substanzen bis auf 100 °C erhitzt werden, was die Anzahl an möglichen Substraten aufgrund thermischer Labilität etwas herabsetzt.

Der mechanistische Ablauf der Reaktion ist noch nicht vollständig geklärt. Bekannte Schritte sind in Abbildung 34 dargestellt. Zuerst erfolgt eine oxidative Addition der Halogen bzw. Triflat Verbindung an **1**. Zuletzt wird das Produkt durch eine reduktive Eliminierung aus **5** erhalten. Diese beiden Prozesse finden recht schnell statt. Als geschwindigkeitsbestimmender Schritt bleibt nur die Transmetallierung übrig. Dabei haben Untersuchungen der Reaktion eine Abhängigkeit 1. Ordnung von der Stannan-Konzentration ergeben. Weiter wurde durch das Testen verschiedener Liganden festgestellt, dass ein Schlüsselschritt bei der Transmetallierung die Ablösung eines Liganden L ist, die relativ langsam abläuft. Ein weiterer, stark einflussnehmender, Faktor ist sicherlich die Polarität des gewählten Lösungsmittels.



**Abbildung 34:** Zyklus der Stille Kupplung mit Übergangszustand der Transmetallierung

Zur Verwendung als Katalysator kommen verschiedene Palladium-Quellen in Frage. Gleichzeitig ist auch die Wahl der Liganden zu beachten. So bringt Tetrakis-triphenylphosphin-palladium  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  seine Liganden schon mit sich. Allerdings hat es sich gezeigt, dass sich ein Überschuss an Ligand schlecht auf die Umsatzrate auswirkt. Deshalb wurde Bis-triphenylphosphin-palladium  $\text{Pd(PPh}_3)_2$  eingesetzt, das in situ aus  $\text{Pd(II)}$  erzeugt wird. Auf der anderen Seite gibt es die sogenannten „ligandenlosen“ Katalysatoren wie Bis-acetonitril-dichloropalladium  $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ . Dadurch, dass hier keine starken Liganden wie Phosphine vorhanden sind, lassen sich schon bei Raumtemperatur gute Ergebnisse erzielen. Allerdings sind diese Katalysatoren empfindlicher und zersetzen sich leicht. Deshalb ist ihr Einsatz beschränkt.

Um diese Katalysatoren weiter zu verbessern und verschiedenste Liganden einsetzen zu können, wird meistens eine Palladiumquelle mit schwachen Liganden benutzt, aus der durch Zugabe des gewünschten Liganden im Verhältnis 2:1 (Ligand / Palladium) der aktive Katalysator hergestellt wird. Dazu wird oft Tris-dibenzylidenaceton-dipalladium  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  verwendet.

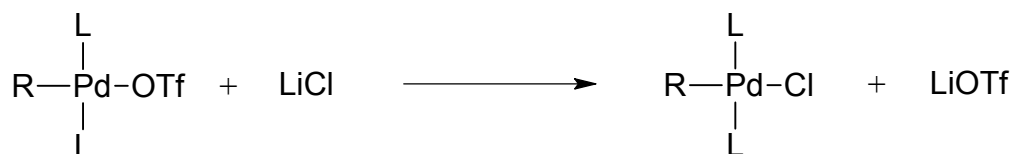
Als geeigneter Ligand wurde zu Beginn das lang bekannte Triphenylphosphin eingesetzt. Durch praktische Erfahrungen konnte mit anderen Liganden sowohl höhere Ausbeuten erzielt, als auch die Umsetzungsgeschwindigkeit erhöht werden. Dabei ist noch nicht genau aufgeklärt, welche Liganden wie beeinflussen. Das einzig bekannte ist, dass  $\sigma$ -Donoren die Transmetallierung verlangsamen. Letztendlich spielt es aber sicher eine Rolle, wie stark bzw. leicht die Liganden vom Palladium dissoziieren. Einige sehr erfolgreiche Liganden sind Triphenylarsin oder Tri-2-furyl-phosphin. Überbrückte oder sauerstoffhaltige Liganden bewirken keine Verbesserung.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Wahl des Lösungsmittels. Dabei hat sich gezeigt, dass protische Lösungsmittel den Reaktionsverlauf verlangsamen. Andererseits müssen polare Lösungsmittel verwendet werden, um die vielen auftretenden Ionen zu solvatisieren und Anlagerungs- bzw. Abspaltprozesse zu ermöglichen. In Frage kommen z.B. THF, DMF oder Dioxan. Ein weiteres beliebtes Lösungsmittel ist *N*-Methyl-2-Pyrrolidon (NMP), das äußerst polar ist und so eine noch bessere Lösung der Komponenten gewährleistet. Ein weiterer Aspekt ist hier auch eine mögliche Koordination des Lösungsmittels an das Palladium.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass in manchen Fällen die Umwandlungsraten durch Zugabe von Kupfer(Diodid drastisch (100fach) erhöht werden können. Zum einen wird dafür eine hohe Affinität des Kupferiodids zu freien Liganden verantwortlich gemacht, wodurch der Ligand eventuell besser vom Palladium abgespalten wird. Zum anderen ist auch eine Reaktion von Kupfer mit Organostannanen zu kupferorganischen Verbindungen bekannt, die dann die Transmetallierung durchlaufen.

Zum Abschluss muss noch ein Wort zu der Umsetzung von Triflaten gesagt werden. Hier ist die Zugabe von LiCl dringend erforderlich. Dabei wird die Transmetallierung erst durch den Austausch von Triflat-Anionen am Palladium-Komplex durch Chlorid-Ionen ermöglicht. Ohne Zugabe von, üblicherweise 3 Äquivalenten, Lithiumchlorid findet keine Reaktion statt.



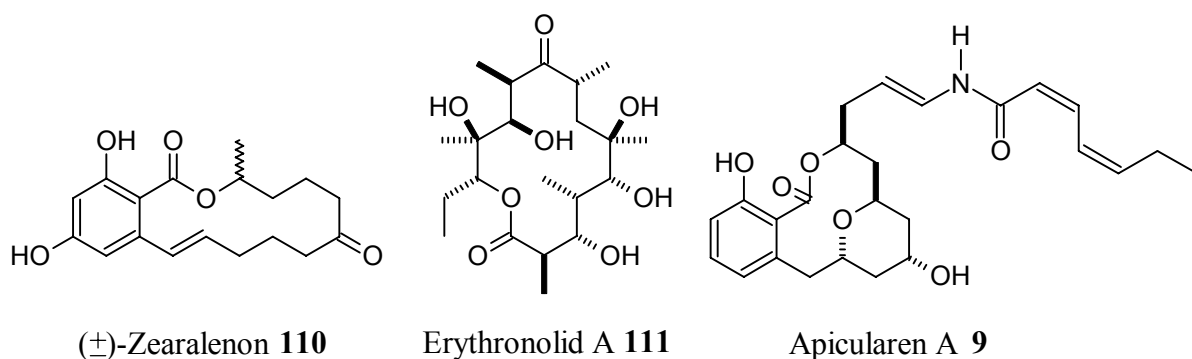


**Abbildung 35:** Zwingend notwendiger Austausch von Triflat gegen Chlorid

Für eine erschöpfende Menge an Beispielreaktionen unter Einsatz diverser Katalysatoren und verschiedensten Bedingungen ist die Studie der angegebenen Literaturstellen zu empfehlen. Besonders ist auf Stille selbst zu verweisen<sup>[68-70]</sup> und auch auf die Arbeiten von Farina et al.<sup>[71,72]</sup> und die dort angegebenen Literaturstellen.

### 3.7 Die Macrolactonisierung

Lactone finden sich heute in sehr vielen Naturstoffen. Bei deren Synthese im Labor spielt die Macrolactonisierung der entsprechenden seco-Säuren eine wichtige Rolle. Obwohl es sich bei einer Lactonisierung lediglich um eine intramolekulare Veresterung handelt, war es noch vor 30 Jahren sehr schwierig eine Macrolactonisierung zu höhergliedrigen Ringen (>6) zu erhalten. Das Hauptproblem liegt darin, eine intramolekulare Reaktion zu erhalten und gleichzeitig eine Polymerbildung zu verhindern. Deshalb werden die Reaktionen meist in sehr hoher Verdünnung durchgeführt. Dadurch kommt es oft zu langen Reaktionszeiten. Im besonderen für die schwer zu bildenden 8-13 Ringe gelingt es hier nicht, hohe Ausbeuten an monomerem Lacton zu erzielen, statt dessen wird oft das thermodynamisch günstigere Dimer erhalten. Außerdem sind meist drastische Bedingungen notwendig, um eine direkte säure- oder basenkatalysierte Macrolactonisierung zu erreichen.

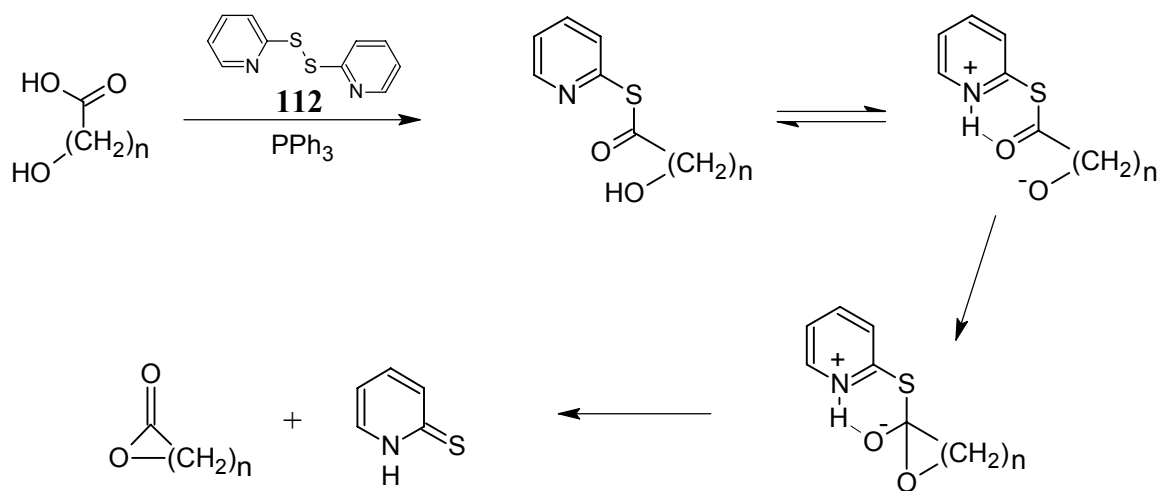


**Abbildung 36:** Beispiele für Macrolactone in Naturstoffen

Aus diesem Grund wurden von verschiedenen Wissenschaftlern nützliche Reagenzien entwickelt, welche die Macrolactonisierung über Zwischenprodukte erleichtern. Die bekanntesten und erfolgreichsten Methoden sind im Folgenden aufgeführt.

### 3.7.1 Methode nach E. J. Corey und K. C. Nicolaou<sup>[73]</sup>

Bei dieser Methode wird zunächst der Thioester durch Umsetzen mit 2,2'-Dipyridyldisulfid **112** und Triphenylphosphin erzeugt. Durch Protonenübertragung vom Alkohol zum Pyridinthiolrest wird die Carbonylfunktion durch Wasserstoffbrückenbildung aktiviert und gleichzeitig das ebenfalls aktivierte Alkoholat erhalten.



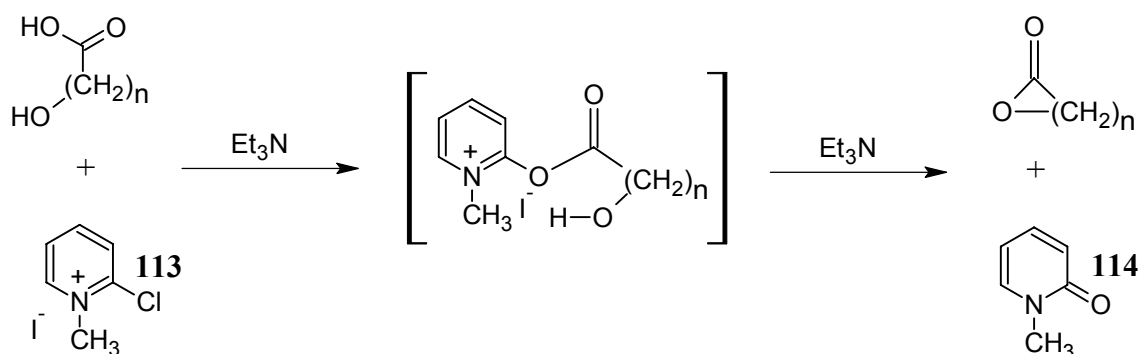
**Abbildung 37:** Macrolactonisierung mit 2,2'-Dipyridyldisulfid nach Corey und Nicolaou

Nach Angriff des Alkoholats am Carbonyl-Kohlenstoffatom, wird die Macrolactonisierung schließlich durch die günstige Eliminierung von 2-Pyridithion herbeigeführt. Leider ist auch ein dimerer Übergangszustand denkbar, wodurch bei dieser Reaktion im besonderen bei der Synthese von 8- bis 13-Ringen dimere Lactone erhalten werden.

### 3.7.2 Methode nach Mukaiyama et al.<sup>[74]</sup>

Diese Methode benutzt das von Mukaiyama eingeführte, nach ihm benannte und für viele Veresterungen eingesetzte Reagenz, das 2-Chlor-1-methylpyridinium-iodid **113**. Die Funktionsweise liegt hier darin, dass zunächst das Chlor am Mukaiyama-Reagenz durch die nucleophile Carbonylgruppe substituiert wird. Die treibende Kraft zu Veresterung ist dann die

Bildung des *N*-Methyl-Pyridons **114** unter Substitution am Carbonylkohlenstoffatom, wobei der Stickstoff seine positive Ladung verliert.

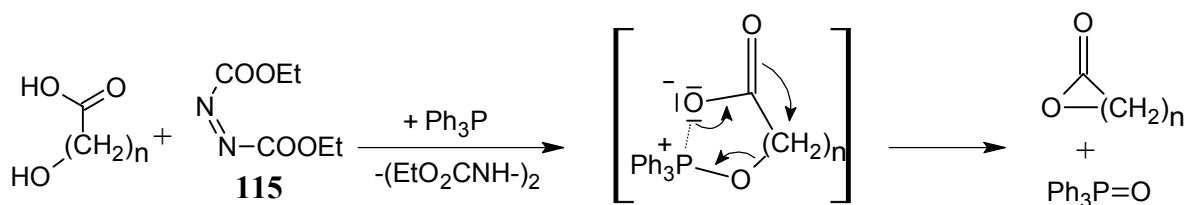


**Abbildung 38:** Macrolactonisierung 2-Chlor-1-methylpyridinium-iodid **113** nach Mukaiyama

Im Falle von Hydroxy-Säuren kann die Veresterung intramolekular geschehen, wodurch das Macrolacton gebildet wird (Abbildung 38). Leider kommt es auch hier zur Dimerisierung. Im speziellen für die schwer zugänglichen Lactone mit einer Ringgröße von 8-13 werden zu einem erheblichem Anteil Dimere erhalten. Für den Fall des 8-gliedrigen Rings sogar fast nur das 16-gliedrige Dimer. Ab einer Ringgröße von 14 funktioniert dieses Reagenz aber hervorragend.

### 3.7.3 Methode nach Mitsunobu et al.<sup>[75]</sup>

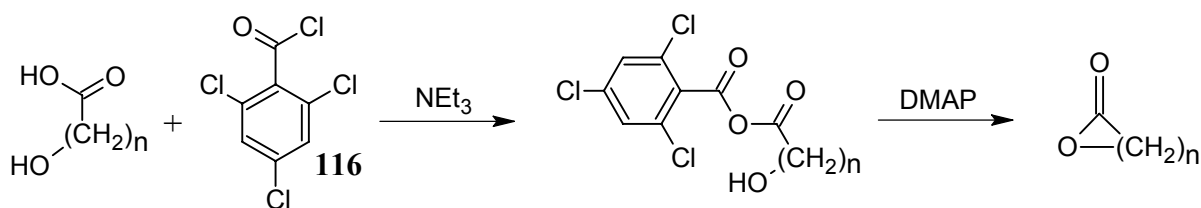
Das Mitsunobu-Verfahren nutzt die hohe Affinität des Phosphors zum Sauerstoff aus, wobei der Phosphor oxidiert wird. Als Hilfsmittel dient bei dieser Reaktion Diethyl-azo-dicarboxylat (DEAD) **115**, das die Protonen aufnimmt und reduziert wird (Abbildung 39). Wendet man dieses Verfahren auf chirale, sekundäre Alkohole an, erhält man eine Inversion des Stereozentrums. Außerdem werden wie in allen anderen Fällen hier auch Dimere erhalten.



**Abbildung 39:** Lactonisierung mit Triphenylphosphin und DEAD nach Mitsunobu

### 3.7.4 Methode nach Yamaguchi et al.<sup>[76]</sup>

Bei der Yamaguchi-Methode wird ein gemischtes Anhydrid gebildet, welches dann intramolekular mit einer Alkoholfunktion zu einem Ester und einer freien Säure reagiert. Dabei gibt es zwei Möglichkeiten, welche Säure entsteht. Yamaguchi hat mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid **116** ein Reagenz gefunden, das nach Bildung des gemischten Anhydrids eine gute Abgangsgruppe und gleichzeitig sterisch gehindert ist. Dadurch wird selektiv zu Trichlorbenzoesäure und dem gewünschten Macrolacton gespalten.



**Abbildung 40:** Yamaguchi-Lactonisierung mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid **116** und DMAP

Leider kann aber auch hier eine Dimerisierung oder gar Polymerisierung nicht direkt verhindert werden. Aber durch die hohe Reaktivität des Anhydrids und durch Basen-Zusatz (hier DMAP) kann bei sehr hoher Verdünnung mit dennoch akzeptablen Reaktionszeiten gearbeitet werden.

### 3.7.5 Weitere interessante Methoden

Eine effektive Methode die auch für Standard-Veresterungen benutzt wird, ist die Macrolactonisierung mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)<sup>[35]</sup>. Ebenfalls erfolgreich ist die Lactonisierung mit Alkylzinnnoxiden (z.B.  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ )<sup>[77]</sup>. Eine der Mukaiyama-Methode sehr ähnliche, ist die unter Einsatz von  $N,N,N',N'$ -Tetramethylchloroformamidiniumchlorid nach Sato et al.<sup>[78]</sup>. Darüber hinaus gibt es inzwischen eine Vielzahl anderer Methoden, die aber meist auf den bereits genannten Prinzipien beruhen.

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Molekülbaustein A (65)

Bei der Retrosynthese des Apicularen A, hat sich gezeigt, dass ein Molekülbaustein synthetisiert werden muss, der einer 2,6-funktionalisierten Benzoesäure entspricht. Dieser könnte dann via einer metallorganischen Kupplung mit einem anderen Baustein zusammengeführt werden. Als erstes stachen dabei zwei Verbindungstypen ins Auge.

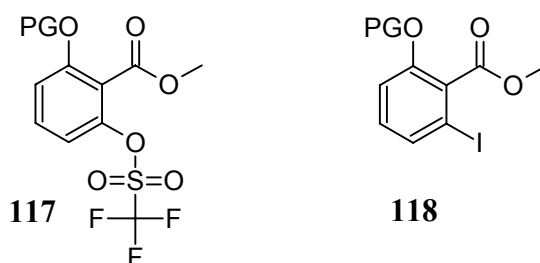


Abbildung 41: Ideen zur Synthese des Molekülbausteins A

Hier wurde entschieden, zuerst die Synthese des 2,6-Dihydroxybenzoesäure-Derivats **117** anzugehen. Wie sich später zeigte, war dies bereits erfolgreich und die Synthese des 6-Iodo-Salicylsäure-Derivats **118** somit überflüssig.

Mehrere Synthesen die zu 6-Methoxy-2-hydroxy-Benzoesäureestern **119** führen, waren schon literaturbekannt. Dabei wird entweder eine Monoschützung<sup>[79]</sup> von 2,6-Dihydroxybenzoesäureestern **120** oder eine Monospaltung<sup>[80]</sup> von 2,6-Dimethoxybenzoesäureestern **121** durchgeführt. Beides ist allerdings mit Schwierigkeiten verbunden und führt zu Mischungen.

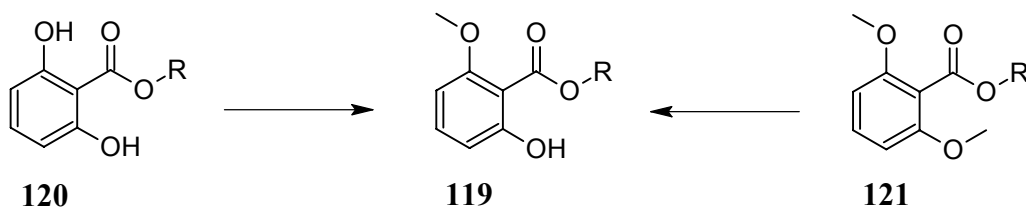
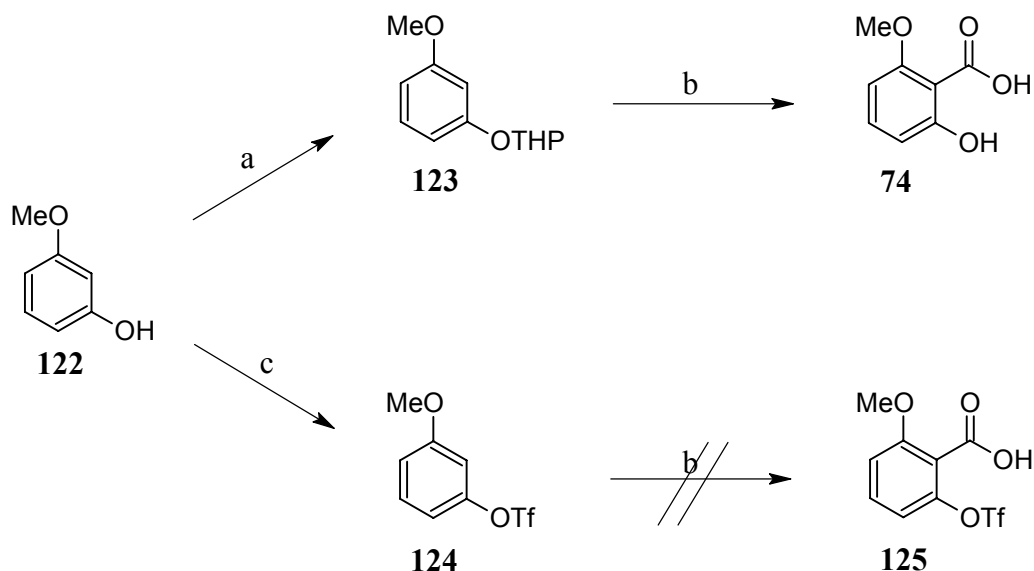


Abbildung 42: Ideen zur Synthese des Molekülbausteins A

Deshalb, und weil die Einführung von anderen Schutzgruppen ebenfalls ermöglicht werden sollte, wurde nach anderen Möglichkeiten gesucht. Dabei bestand die Idee einer Carboxylierung eines Aromaten. Dies sollte durch direkte Metallierung, die bekanntlich eine wichtige Rolle in der Funktionalisierung von Aromaten<sup>[81]</sup> spielt, gefolgt von einer Kohlendioxid-Addition, erreicht werden. Für die Deprotonierung von 1-Alkoxy- oder 1,3-Dialkoxybenzolen in der erwünschten und zu erwartenden *ortho*-Position, konnten mehrere Beispiele gefunden werden<sup>[82-84]</sup>.

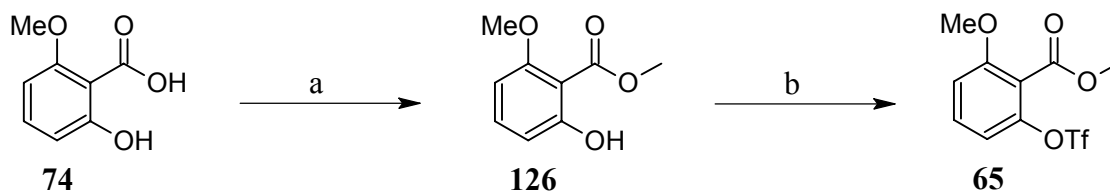
Bei der Wahl der Alkohol-Schutzgruppe (PG) in **117** war zu bedenken, dass diese früh eingeführt wird und erst nach mehreren Reaktionen, unter verschiedensten Bedingungen, wieder gespalten wird. Deshalb musste hier eine sowohl gegen Säuren als auch gegen Basen recht stabile Schutzgruppe gewählt werden. In Betracht wurde dazu ein Methyl- (OMe) und ein Methoxymethyl- (OMOM) Ether gezogen.

Ausgangsstoff für die Synthese mit der Methoxy-Schutzgruppe war Anisol **122**. Bevor hier in 2-Position deprotoniert werden konnte, musste die freie OH-Gruppe geschützt werden. Als geeignet zeigte sich hier eine Tetrahydropyran-Gruppe (THP), welche literaturbekannt<sup>[82]</sup> war, und auch leicht wieder abgespalten werden kann.



**Abbildung 43:** Versuche zur Synthese von 6-Methoxysalicylsäure: (a) 3,4-Dihydro-2H-Pyran, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16 h, (63%); (b) i. *n*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, 0°C → RT, 16 h; ii. CO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, (74%); (c) i. CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5°C; ii. DMAP, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 4 h, (73%)

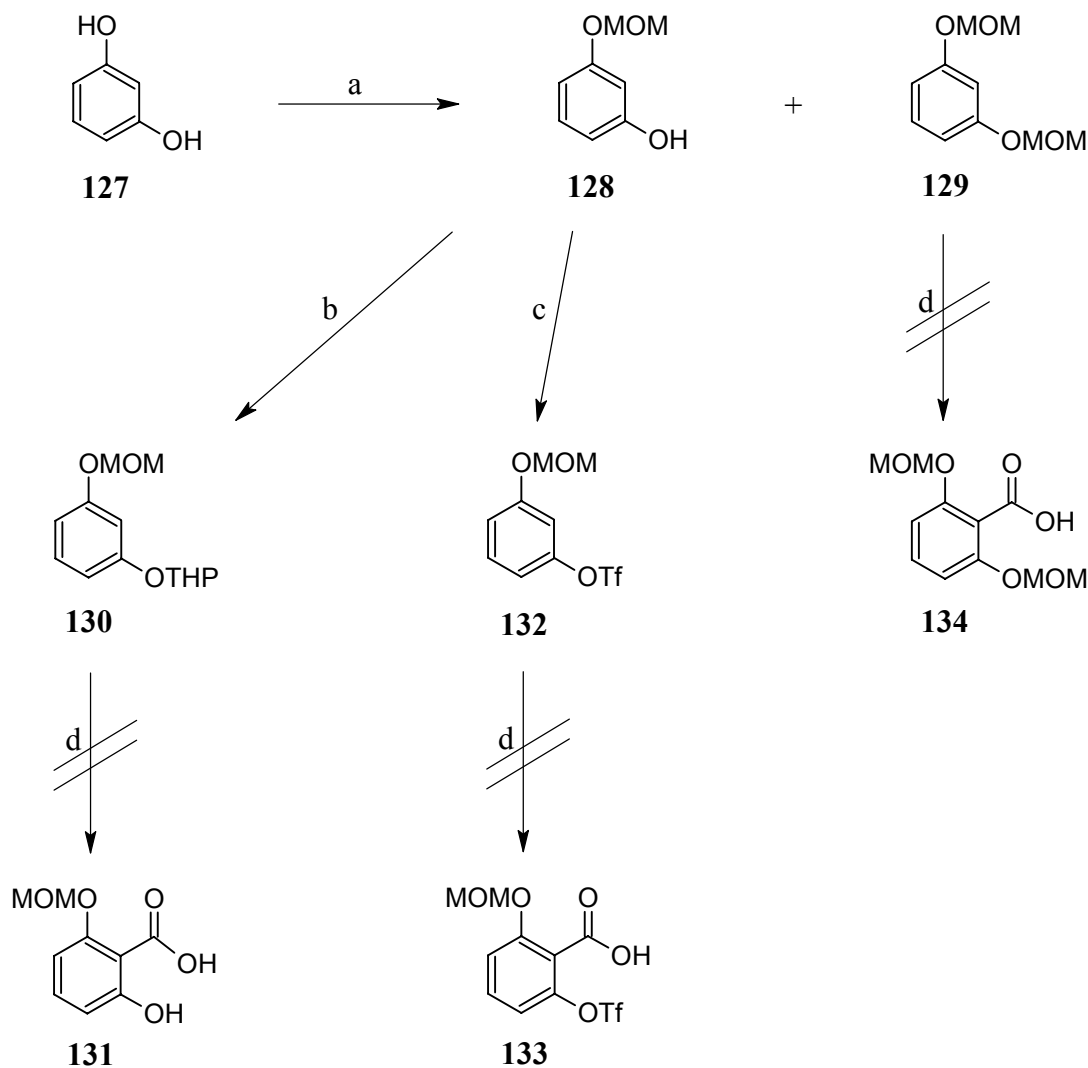
Unerwartet, aber erfreulicherweise wurde bei der Carboxylierung zu **74** gleichzeitig die THP-Schutzgruppe abgespalten. Dies liegt sehr wahrscheinlich an der Aufarbeitung mit konzentrierter Salzsäure bei pH 1. Die Abspaltung der THP-Gruppe könnte aber auch schon vorher, intramolekular durch die neu eingeführte Säurefunktion erfolgt sein. Die erhaltene Hydroxysäure wurde nun leicht mit Methyljodid zu **126** verestert<sup>[85]</sup> und anschließend in das entsprechende Triflat **65** umgewandelt<sup>[86]</sup>.



**Abbildung 44:** Synthese des Molekülbausteins A (**65**): (a) CH<sub>3</sub>I, DBU, THF, 0°C→RT, 24 h, (85%); (b) CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Pyridin, RT, 20 h, (93%)

Es wurde auch versucht, zuerst die Trifluormethansulfonsäure-Gruppe einzuführen und anschließend zu carboxylieren (Abbildung 43), dies scheiterte aber daran, dass die Triflat-Gruppe in **124** mit *n*-BuLi sofort gespalten wird und man Anisol **122** zurückerhält.

Parallel zur erfolgreichen Synthese mit der Methoxy-Schutzgruppe, wurde die Synthese mit der MOM-Schutzgruppe durchgeführt (Abbildung 45). Dazu wurde von Resorcin **127** ausgegangen, das mit Methoxymethylchlorid zu **128** monogeschützt wurde. Da ein doppeltes Schützen der beiden OH-Gruppen nie ausgeschlossen werden kann, wurde ebenfalls ein kleiner Teil (7%) des digeschützten Produkts **129** erhalten. Dieser wurde genutzt und auch zu carboxylieren versucht. Dieser Versuch schlug leider fehl, da die MOM-Gruppe gegenüber *n*-BuLi zu instabil ist und gespalten wird. Danach wird der Alkohol deprotoniert und nicht mehr der Aromat. Das gleiche gilt auch für den Versuch das digeschützte Resorcin **130** zu carboxylieren. Man erhält lediglich Mischungen aus unterschiedlich substituierten Resorcinen. Die Idee, das mono MOM-geschützte Resorcin zunächst in das Triflat **132** umzuwandeln und dann die Carboxylierung durchzuführen, endete in der Zurückgewinnung von Resorcin **127**, da beide Gruppen an **132** mit *n*-BuLi abgespalten wurden. Letztendlich ist dieser Weg, eine MOM-Schutzgruppe am Salicylsäurebaustein zu erhalten, nicht durchführbar. Aufgrund der unerwarteten Labilität dieser Schutzgruppe ist von ihrem Einsatz im weiteren Verlauf der Synthese aber sowieso abzusehen.



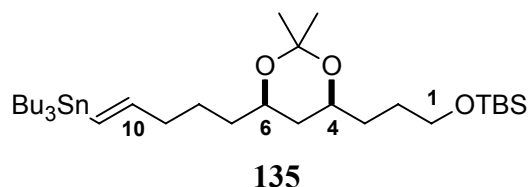
**Abbildung 45:** Einführung der MOM-Schutzgruppe: (a) MOMCl, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aceton, 0°C, 2.5 h, (44% **128**, 7% **129**); (b) 3,4-Dihydro-2*H*-Pyran, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16 h, (71%); (c) i. CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5°C; ii. DMAP, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 4 h, (64%); (d) i. *n*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, 0°C → RT, 16 h; ii. CO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O

Mit der Synthese von **65** ist es gelungen, einen geeigneten Baustein zum Aufbau von Apicularen A zu finden. Ausgegangen von Anisol **122**, ist die Durchführung mit einer Ausbeute von 40% über 4 Stufen sehr erfolgreich. Besonders erwähnenswert ist, dass sowohl die Hydroxysäure **74**, deren Methylester **126** und auch das entsprechende Triflat **65**, Feststoffe sind und auskristallisiert werden können. Das erleichtert die Reinigung enorm und macht so die ganze Synthese schnell und einfach durchführbar.



## 4.2 Molekülbaustein B-TBDMS (135)

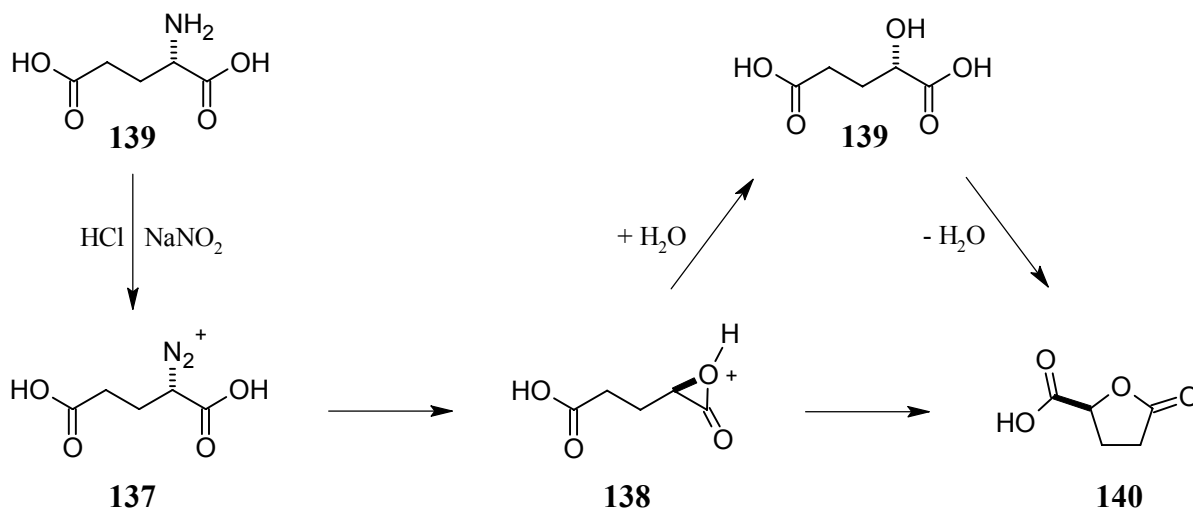
Der Molekülbaustein **B-TBDMS (135)**, besitzt zwei Stereozentren und eine Doppelbindung. Die Synthese des Moleküls unter Einhaltung der richtigen Konfiguration wird im folgenden besprochen.



**Abbildung 46:** Molekülbaustein **B-TBDMS (135)** (*4S,6R,10E*)-1-TBDMS-oxy-4,6-*O*-isopropyliden-11-(tributylstannyl)-10-undecen-4,6-diol

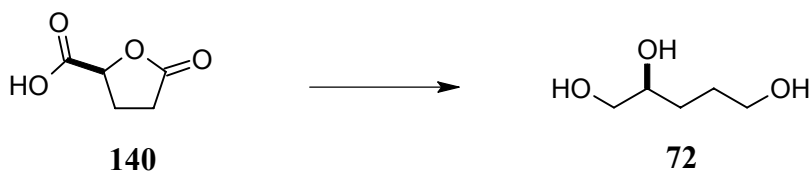
### 4.2.1 (*2S*)-1,2,5-Pentantriol

Wie schon im Abschnitt Retrosynthese (3.4) besprochen, wird zur Einführung des 1. Stereozentrums von Glutaminsäure ausgegangen. Dazu wird L-Glutaminsäure **136** mit Salzsäure und Natriumnitrit versetzt und in das (*2S*)-Butyrolacton **140** umgewandelt<sup>[87,88]</sup>. Dies geschieht unter Netto-Retention der Konfiguration. In Abbildung 47 ist der Reaktionsmechanismus dargestellt. Zunächst wird die Aminogruppe diazotiert (**137**). Die Substitution dieser erfolgt als Inversion durch Rückseitenangriff der direkt benachbarten  $\alpha$ -Carboxyl-Gruppe, wobei ein direkter Angriff der  $\gamma$ -Carboxyl-Gruppe stark benachteiligt ist. Dieser ergäbe **140** unter Inversion der Konfiguration, was aber nicht beobachtet wird. Das  $\alpha$ -Lacton **138** kann jetzt direkt durch Rückseitenangriff der  $\gamma$ -Carboxyl-Gruppe unter Inversion umlactonisiert werden. Dadurch erhält man **140**, als Folge der doppelten Inversion, unter Netto-Retention der Konfiguration. Eine andere, ebenfalls stattfindende, Reaktion ist die Hydrolyse des  $\alpha$ -Lactons **138** zur (*S*)-Glutarsäure **139**. Dies findet unter einer zweiten Inversion statt, was wiederum eine Retention der Konfiguration zur Folge hat. Die Glutarsäure kann unter Beibehaltung der Konfiguration am C<sub>2</sub>-Atom lactonisieren, wodurch sich wieder die (*2S*)-5-Oxotetrahydrofuran-2-carbonsäure **140** ergibt<sup>[89]</sup>.



**Abbildung 47:** Mechanismus der Reaktion unter Netto-Retention der Konfiguration

Die Säure **140** fällt als weißer Feststoff an, der ohne Schwierigkeiten mit heissem Ethylacetat umkristallisiert werden kann. Der gefundene Drehwert ( $[\alpha]_D^{20} = +15.5^\circ$  ( $c = 2.0$ , EtOH)) entspricht den Literaturwerten. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Verbindung so gut wie enantiomerenrein ist.

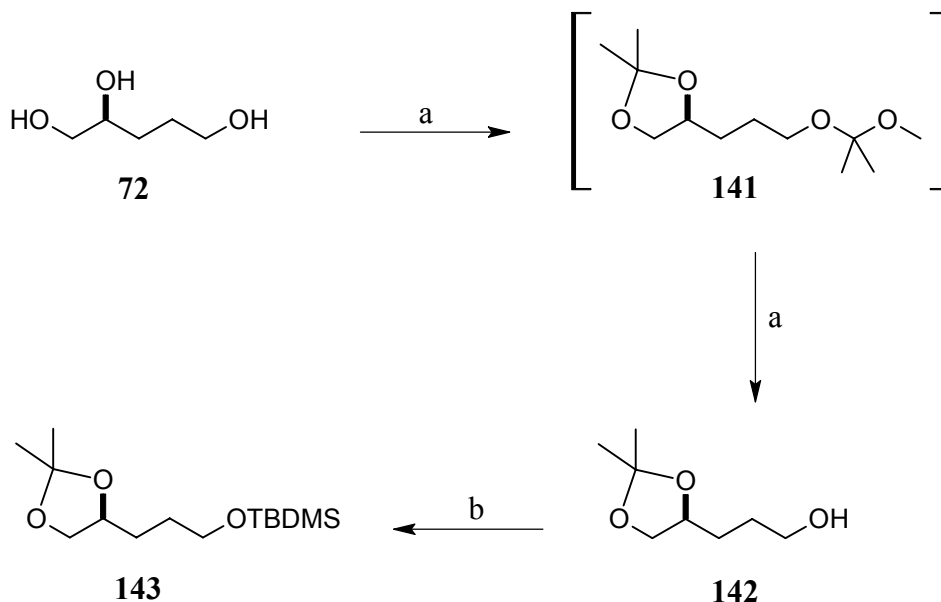


**Abbildung 48:** (2S)-1,2,5 Pentantriol durch Reduktion (LiAlH<sub>4</sub>, THF, 80°C, 20 h, (70%))

Durch übliche Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid kann das (2S)-1,2,5 Pentantriol **72** erhalten werden. Nach einer Vorschrift von Brunner und Lautenschlager<sup>[90]</sup> wird das Rohprodukt im Hochvakuum destilliert (115-130 °C, 0.013 mbar). Die dabei erreichte Ausbeute lag bei nur 50%. Durch konstantes Entfernen von Wasser im Hochvakuum (60 °C, 0.02 mbar, 3 d) anstelle einer Destillation konnte die Ausbeute auf 70% gesteigert werden. Dies ist allerdings nur möglich, wenn das Lithiumaluminiumhydrid mit wässriger Schwefelsäure exakt neutralisiert wird und somit die anorganischen Salze abfiltriert werden können. Das dabei erhaltene Produkt ist hochrein.

## 4.2.2 Wege zum (2*S*)-1,2-Epoxy-5-TBDMS-oxy-pentan **150**

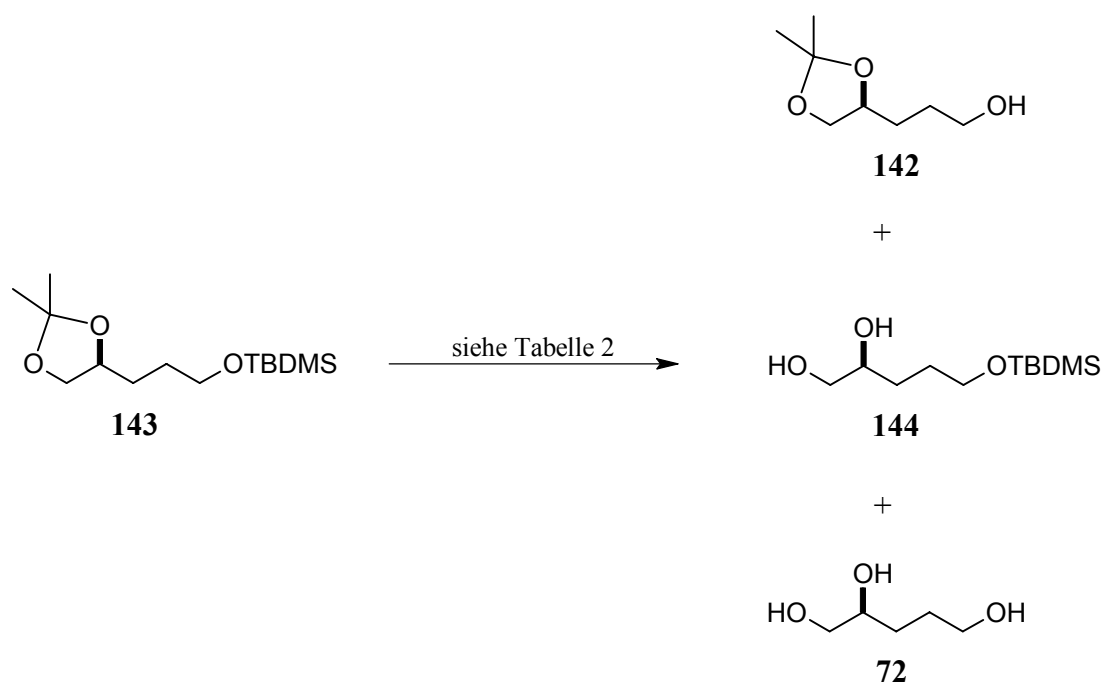
Der erste Ansatz um zum Epoxid **150** zu gelangen, war das Triol **72** selektiv, durch Einführen und Abspalten verschiedener Schutzgruppen, an der C<sub>5</sub>-OH Gruppe zu schützen, um so das Diol **144** zu erhalten. Dieses kann dann leicht in das entsprechende Epoxid überführt werden.



**Abbildung 49:** Erster Ansatz auf dem Weg zum Epoxid **150**: (a) i. (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (±)-CSA, Aceton, 35°C, 3 h; ii. (±)-CSA, EtOAc, RT, 10 min, (91%); (b) TBDMS-Cl, Imidazol, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → RT, 16 h, (76%)

Bei der Acetalisierung von **72** mit 2,2-Dimethoxypropan<sup>[91,92]</sup> unter Säurekatalyse mit (±)-Camphersulfonsäure in Aceton trat als Zwischenprodukt das doppelte Acetal **141** auf. Das gemischte Acetal am C<sub>5</sub>-Atom ist allerdings sehr viel weniger stabil als der 5-Ring in 1,2-Position. Deshalb konnte dieses nach Aufnahme in Ethylacetat leicht mit einer katalytischen Menge (±)-Camphersulfonsäure selektiv gespalten werden. Die Bildung des TBDMS-Ethers **143** erfolgte unter Standardbedingungen<sup>[93]</sup>.

Wie der Abbildung 50 und der Tabelle 2 zu entnehmen ist, hat sich die selektive Spaltung des geschützten Triols **143** zum Diol **144** schwierig gestaltet. Versuche mit 1N Salzsäure oder 80% Essigsäure bei 100 °C endeten im kompletten Entschützen zu **72**.



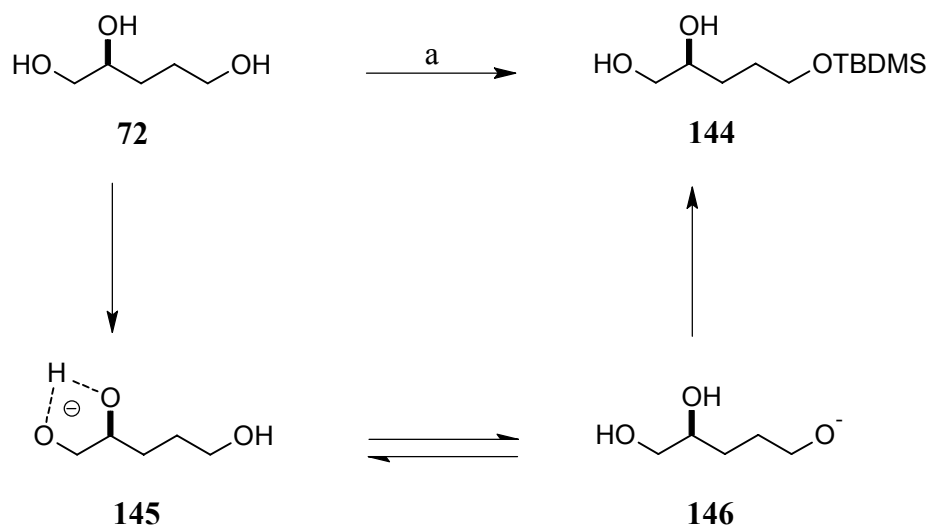
**Abbildung 50:** Selektive Spaltung des geschützten Triols **143**

Auch bei Raumtemperatur konnte mit 80% Essigsäure nach 5 min nur ein Gemisch aus Diol und Triol erhalten werden, bei längerer Reaktionszeit wurde vollständig entschützt. Mit 10% Trifluoressigsäure oder einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure ebenfalls. Als geeignete Methode hat sich die Spaltung mit Dimethylaluminiumchlorid<sup>[94]</sup> herausgestellt. Durch Zugabe von 1.1 Äquivalenten bei Raumtemperatur konnte neben dem Edukt das gewünschte Diol **144** zu 10% erhalten werden. Eine Verbesserung bewirkte der Einsatz von 2.2 Äquivalenten bei 70 °C und in Chloroform. Hier konnte das Diol **144** zu 58% neben 20% Edukt und 20% des primären Alkohols **142** erhalten werden.

Reagenz	Lösungsmittel	Reaktionszeit / -temperatur	Produkt
HCl (1N)	H <sub>2</sub> O / THF	10 s / RT	<b>72</b>
AcOH (80%)	H <sub>2</sub> O	30 min / 100 °C	<b>72</b>
AcOH (80%)	H <sub>2</sub> O	5-30 min / RT	<b>72 + 144</b>
CF <sub>3</sub> COOH (10%)	H <sub>2</sub> O	5 min / RT	<b>72</b>
Kat. <i>p</i> -TosOH	MeOH	5-30 min / RT	<b>72 + 143 + 144</b>
Me <sub>2</sub> AlCl (1.1 equiv)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24 h / RT	<b>143 + 144</b>
Me <sub>2</sub> AlCl (1.1 equiv)	CHCl <sub>3</sub>	2.5 h / 70 °C	<b>142 + 143 + 144</b>

**Tabelle 2:** Methoden zur selektiven Spaltung des geschützten Triols **143**

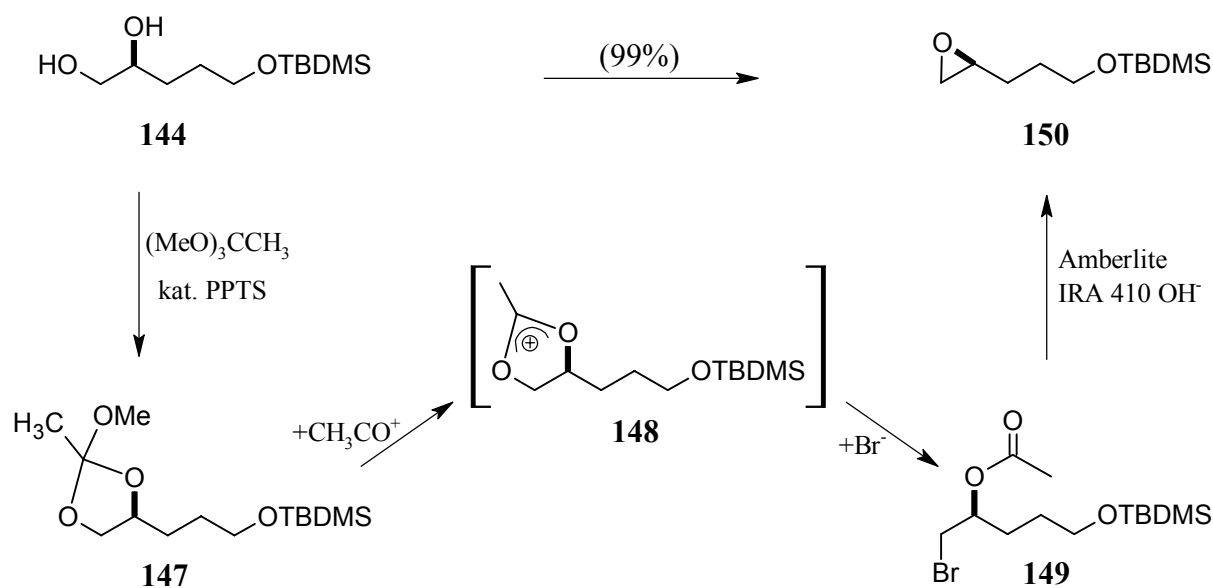
Somit ergibt sich für diese Prozedur vom (2*S*)-1,2,5-Pentantriol **72** zum (2*S*)-5-*O*-TBDMS-pentan-1,2,5-triol **144** über 3 Stufen eine Ausbeute von lediglich 40%. Für den Arbeitsaufwand war dies entschieden zu wenig. Deshalb wurde nach einer alternativen Route gesucht und diese wurde auch gefunden.



**Abbildung 51:** Alternative Route zum Diol **144**: (a) TBDMSCl, Imidazol, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → RT, 16 h, (50%)

Durch die direkte Veretherung des Triols mit 1.0 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, DMAP und Imidazol als Basen, konnte, neben 25% Edukt und 25% doppelt, primär geschütztem Triol, das Diol **144** zu 50% erhalten werden. Dies ist dadurch zu erklären, dass beim deprotonierten Triol ein Gleichgewicht zwischen **145** und **146** vorliegt. Der sekundäre Alkohol ist sterisch und elektronisch sowieso benachteiligt. Es kann lediglich zu einer Konkurrenzreaktion der beiden primären Alkoholate kommen. Dabei ist das Alkoholat am C<sub>1</sub>-Atom von **145** durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung relativ zum Alkoholat **146** deaktiviert. Dadurch kann das primäre Alkoholat **146** besser mit dem TBDMSCl abreagieren. Durch diese Methode erhält man das Diol **144** direkt aus dem Triol **72**. Das sind 2 Stufen weniger als zuvor, was gleichzeitig weniger Arbeits- und Zeitaufwand bedeutet. Dazu konnte auch noch eine höhere Gesamtausbeute erzielt werden.

Die weitere Reaktion des Diols **144** zum Epoxid **150** erfolgt nach einer Methode von Sharpless et al.<sup>[51]</sup>. Wie in Abbildung 52 beschrieben, wird dabei zunächst mit Trimethylorthoacetat versetzt, das mit dem Diol das gemischte *Ortho*acetat **147** bildet.



**Abbildung 52:** Reaktion zum Epoxid **150**: i. (MeO)<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>, kat. PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 20 min;  
ii. AcBr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 45 min; iii. Amberlite IRA410[OH<sup>-</sup>], MeOH, RT, 3 h, (99%)

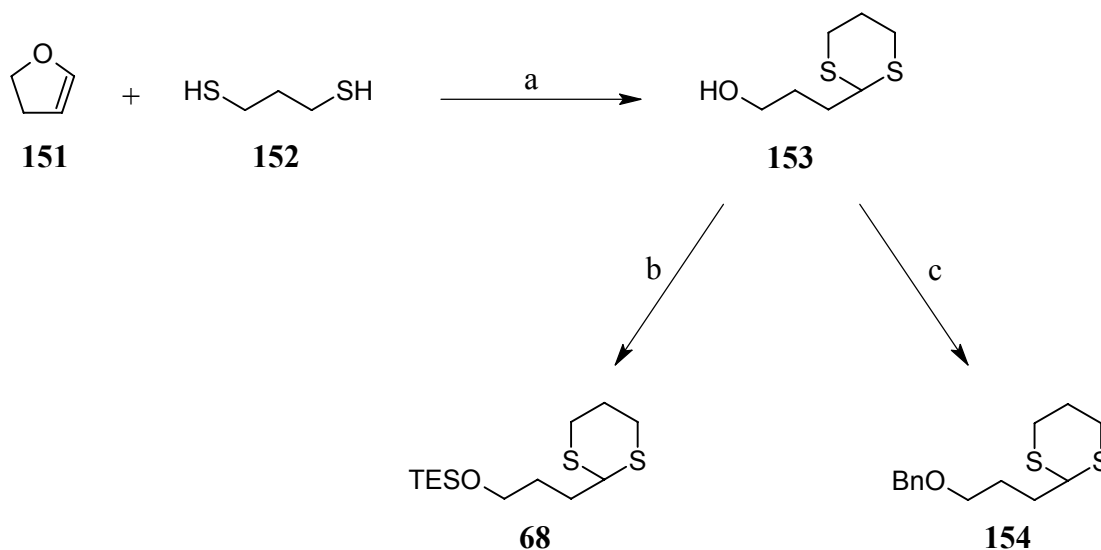
Durch Addition von Acetyl bromid erfolgt der Angriff des Acyl-Kations an der Methoxy-Gruppe. Folglich wird Essigsäuremethylester abgespalten. An dem zurückbleibenden delokalisierten Kation **150** kann das Bromid angreifen. Bei terminalen Diolen ist dabei die Substitution am äußeren Kohlenstoffatom stark begünstigt, d.h. diese geschieht fast ausschließlich. Deshalb erhält man den acetylierten α-Brom-Alkohol **149**. Aus diesem kann nach der Vorschrift von Sharpless et al. das Epoxid **150** mit Kaliumcarbonat in Methanol gewonnen werden. Leider ist das hier nicht möglich, da die TBDMS-Gruppe unter diesen Bedingungen gespalten wird. In einer Vorschrift von Takahata et al.<sup>[95]</sup> wird für das gleiche Molekül - das Diol wurde hier allerdings durch Sharpless-Dihydroxylierung erhalten - statt dessen der Ionentauscher Amberlite IRA 410 in der [OH<sup>-</sup>]-Form eingesetzt. Dadurch wird das Acetat gespalten und das Brom durch das sekundäre Alkoholat zum Epoxid **150** substituiert. Dabei wurde in der angegebenen Literatur eine Ausbeute von nur 85% erzielt. Mit durchgängigem Arbeiten unter Schutzgas zwischen allen Reaktionsschritten, konnte diese auf 99% gesteigert werden.

Auf beschriebene Weise konnte aus dem (2*S*)-1,2,5-Pentantriol **72** in nur zwei Schritten das Epoxid **150** dargestellt werden. Dieses wird im Folgenden geöffnet und dient somit zum Knüpfen einer neuen C-C Bindung unter gleichzeitiger Einführung eines Stereozentrums.

### 4.2.3 Die Dithian-Bausteine **68** und **154**

Das Dithian an sich ist ein wertvolles Hilfsmittel um eine Carbonylfunktion einzuführen<sup>[96-98]</sup>. Durch die Tarnung als Dithian und der damit verbundenen Umpolung, kann am C<sub>1</sub>-Atom deprotoniert werden. Vermutungen bezüglich der Stabilisierung der Thioacetal-Anionen führen zu stereoelektronischen Effekten des  $\sigma\sigma^*$  und  $n\pi$  Typs (Anomerer Effekt bzw. Konjugation), die auf *d*-Orbitale des Schwefels zurückzuführen, aber noch nicht bewiesen sind<sup>[99-101]</sup>. Diese Anionen können vielseitig als nucleophile Reagenzien eingesetzt werden.

In diesem Fall sollte das Epoxid **150** mit einem Dithian geöffnet werden. Für weitere Reaktionen sollte dazu in  $\omega$ -Position des Dithians eine weitere funktionelle Gruppe vorhanden sein. Diese musste natürlich bei der Epoxidöffnung geschützt sein. Unter Einhaltung der richtigen Anzahl an Kohlenstoffatomen für die weitere Synthese, wurde das  $\omega$ -Hydroxy-Dithian **153** als passender Baustein gefunden.

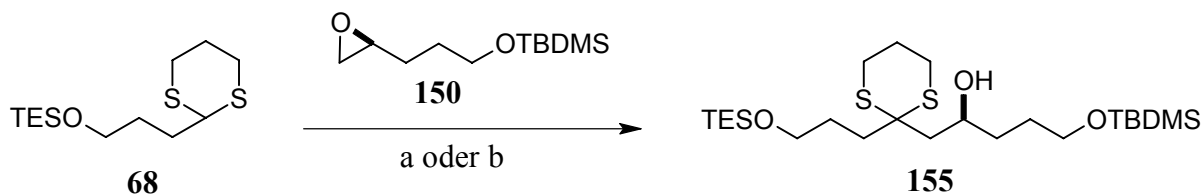


**Abbildung 53:** Synthese der Dithian-Bausteine: (a)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h, (88%); (b) TESCl, DMAP, Pyridin, RT, 20 h, (99%); (c) BnBr, NaH, THF, RT, 20 h, (96%)

Dieses war, wie in Abbildung 53 aufgezeigt, nach bekannter Methode<sup>[102]</sup> aus 3,4-Dihydro-2H-Pyran **151** herzustellen. Zum Schützen der OH-Gruppe wurden ein Triethylsilylether **68** und ein Benzylether **154** gewählt. Deren Einführung erfolgte unter Standardbedingungen. Damit konnte in jeweils 2 Schritten ein doppelt funktionalisierter Baustein zur Verlängerung des Kohlenstoffgerüsts um 4 C-Atome synthetisiert werden. Die Ausbeuten sind dabei sehr hoch.

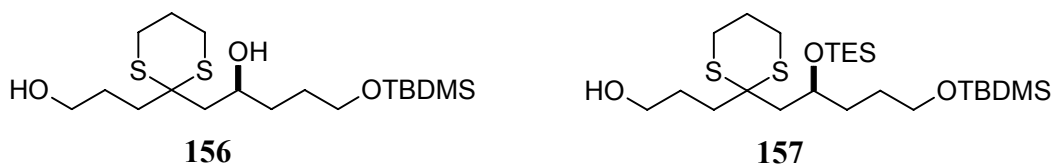
## 4.2.4 Epoxid-Öffnungen an **150**

Als erster wurde versucht das Epoxid **150** mit 1-(Triethylsilyloxy)-3-(1,3-dithian-2-yl)propan **68** zu öffnen. Dazu muss das Dithian deprotoniert werden. Hierfür wurde zuerst *n*-BuLi verwendet<sup>[103,104]</sup>. Die Ausbeute an **155** betrug dabei lediglich 30%. Leider konnte sie auch durch Variation der Temperatur und Veränderung der Reaktionszeit nicht über 30% gesteigert werden.



**Abbildung 54:** Epoxidöffnung mit Dithian **68**: (a) i. *n*-BuLi, THF, -30°C, 2 h; ii. **150**, -20°C, 16 h, (30%); (b) i. LDA, THF, -78°C, 2.5 h; ii. **150**, -30°C, 72 h, (55%)

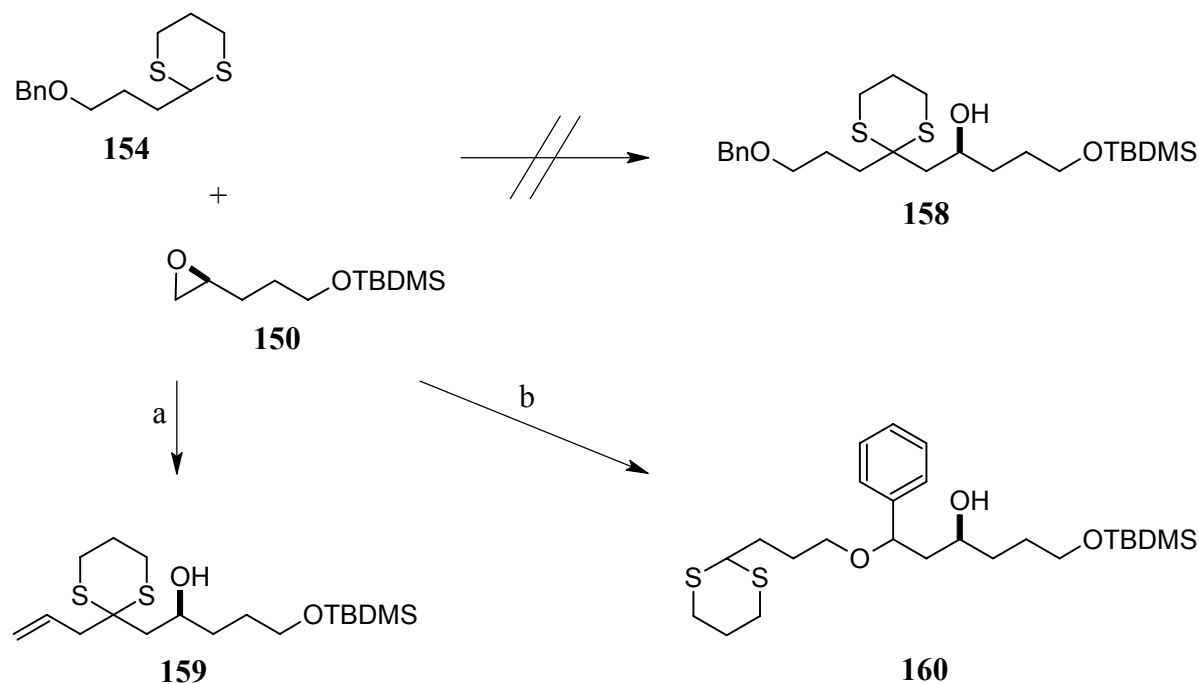
Unter diesen Bedingungen war das Problem, dass die Triethylsilyl-Gruppe von überschüssigem *n*-BuLi angegriffen und abgespalten werden, bzw. sogar an die sekundäre OH-Funktion wandern kann. Die sollte mit der Wahl eines anderen Deprotonierungsmittels umgangen werden.



**Abbildung 55:** Nebenprodukte der Epoxidöffnung mit *n*-BuLi

Dazu wurde das *n*-BuLi mit Diisopropylamin im Voraus zu LDA umgesetzt. Dieses war dann nicht mehr stark genug, um am Silicium des Triethylsilyl ethers anzugreifen. Allerdings ergab sich hier ein anderes Problem. Das LDA war zu schwach um das Dithian vollständig zu deprotonieren<sup>[105]</sup>. Trotzdem konnte die Ausbeute an gewünschtem Produkt **155** auf 55% erhöht werden. Auch hier war eine weitere Veränderung der Reaktionstemperatur oder –zeit erfolglos. Als Nebenprodukte sind mehrere unidentifizierte Verbindungen entstanden, die wohl einer Addition von LDA oder *n*-BuLi an das Epoxid entstammen. Da das Ergebnis dieser Reaktion nicht zufriedenstellend war, wurde das 2-[3-(Benzyloxy)propyl]-1,3-dithiane **154** synthetisiert. Damit wurde eine klarer Reaktionsverlauf erhofft.





**Abbildung 56:** Epoxidöffnung mit Dithian **154**: (a) i. *n*-BuLi, THF, -40°C, 2 h;  
 ii. **150**, -25°C, 48 h, (46%); (b) i. *n*-BuLi, THF/HMPT (10:1 vv), 0°C, 10 min;  
 ii. **150**, 0°C, 30 min, (20%)

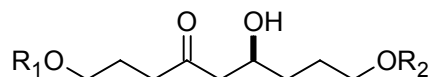
Da nun keine TES-Gruppe mehr gespalten werden konnte, wurde wiederum zuerst der Einsatz von *n*-BuLi erprobt<sup>[106]</sup>. Den Erwartungen entsprechend wurde das Epoxid **150** auch mit dem Dithian **154** geöffnet, doch leider fand gleichzeitig eine Eliminierung der Benzylether-Gruppe statt, der wohl eine Deprotonierung der benzylichen CH<sub>2</sub>-Gruppe vorausging. Dabei lag die Ausbeute an dem unerwünschten terminalen Olefin **159** bei 46%.

Die Reagenzien schienen also geeignet zu sein, es musste nur noch ein Weg gefunden werden, die Benzylether-Eliminierung zu verhindern. Um das zu erreichen, wurde bei einem weiteren Versuch die Reaktion in Anwesenheit von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) durchgeführt<sup>[107]</sup>. Wieder konnte das gewünschte Produkt **158** nicht erhalten werden. In diesem Fall wurde die Eliminierung zwar verhindert, dadurch wurde aber das an der benzylichen CH<sub>2</sub>-Gruppe deprotonierte Dithian selbst zur reaktiven Verbindung und hat das Epoxid geöffnet. Neben der Rückgewinnung der Edukte wurde das Dithian **160** zu 20% erhalten.

Aufgrund der vielen Schwierigkeiten wurde die Öffnung des Epoxids **150** mit dem Triethylsilyl-geschützten Dithian **68** unter 55% Ausbeute zunächst hingenommen. Im weiteren Verlauf der Forschung sollten allerdings noch bessere Bedingungen entdeckt werden, welche die Ausbeute für ähnliche Verbindungen auf knapp 90% steigerten.

#### 4.2.5 Dithian-Abspaltung und Reduktion zum *syn*-1,3-Diol

Als nächstes stand die Rekonvertierung des Dithians **155** zum Keton an. Die einfachste dafür bekannte Methode ist die Abspaltung mit Methyljodid und Calciumcarbonat in einer 4:1 Mischung aus Acetonitril und Wasser<sup>[108,109]</sup>. Diese wurde vorerst angewandt. Dabei wird der Schwefel alkyliert und anschließend wird zum Keton hydrolysiert. Diese Methode funktionierte nur bedingt, da mehrere Reaktionen gleichzeitig stattfinden können. Neben der Abspaltung des Dithians werden bei diesen basischen Bedingungen auch die Silylether gespalten. Dabei ist der *tert*-Butyldimethylsilylether weniger empfindlich als der Triethylsilyl-Ether. Zwar konnte unter diesen Bedingungen das Dithian abgespalten werden, doch wurden die 3 Produkte **161**, **162** und **163** erhalten.



**161** R<sub>1</sub>=TES; R<sub>2</sub>=TBDMS

**162** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=TBDMS

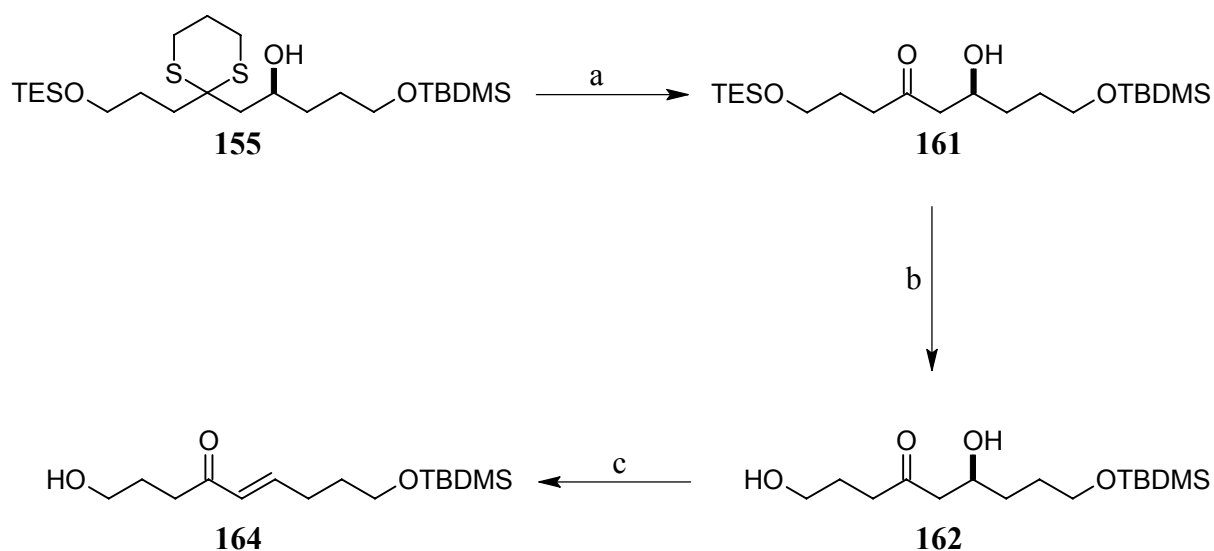
**163** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=H

**Abbildung 57:** Produkte der Dithianabspaltung mit MeI und CaCO<sub>3</sub>

Hier stellte sich die Frage nach der richtigen Reaktionszeit. Egal wie lange gerührt wurde, es entstanden immer alle drei Produkte. Bei kurzen Zeiten mehr **161**, bei langen mehr **163**. Durch Variation der Bedingungen konnte eine maximale Ausbeute von 38% für die „mittlere“ Verbindungen **162** erzielt werden.

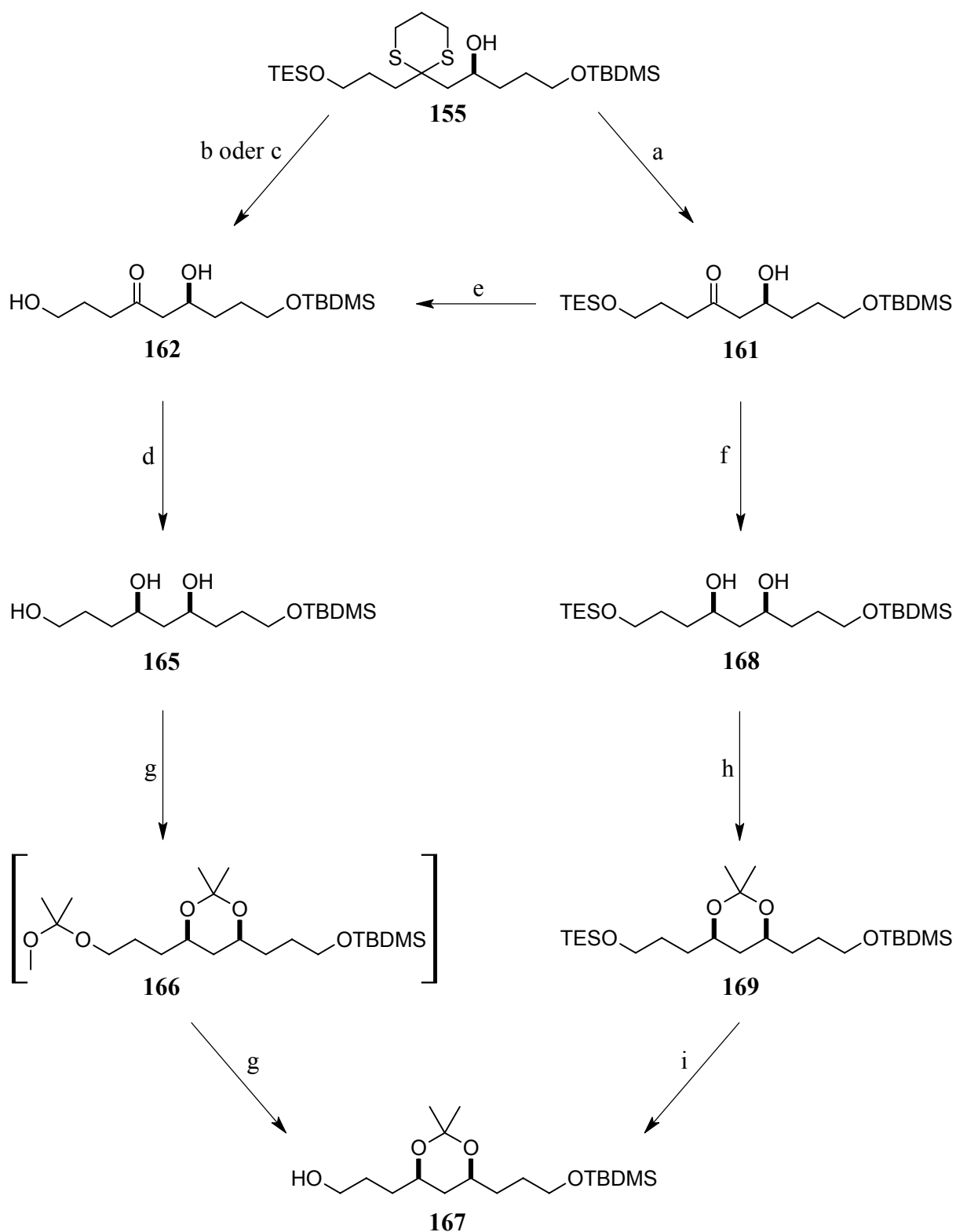
Da dies kein zufriedenstellendes Ergebnis war, mussten andere Methoden in Betracht gezogen werden. Die zweite bekannte Standardmethode ist die Abspaltung mit Quecksilber(II)-oxid und Quecksilber(II)-chlorid in wässrigem, 80% Aceton<sup>[106,110]</sup>. Eine Weiterentwicklung dieser Abspaltung mit Quecksilber, ist eine Methode mit Quecksilber(II)-perchlorat<sup>[111,112]</sup> und verschiedenen Basen in THF. Beliebte ist hier Calciumcarbonat, das aber aus oben genannten Gründen nicht verwendet wurde. Statt dessen wurde Diisopropylamin als Base eingesetzt.

Leider trat hier ebenfalls wieder das Problem der Schutzgruppenabspaltung auf. Dieses Mal aber nicht basen-, sondern säurekatalysiert. Bei der Reaktion des  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$  mit dem Dithian, wobei das Quecksilber aufgrund seiner hohen Affinität an den Schwefel bindet, wird intermediär Perchlorsäure freigesetzt. Diese wurde mit 1.25 Äquivalenten Diisopropylamin in Bezug auf Quecksilber(II) abgefangen. Dadurch wurde die Lösung gegen Ende der Reaktion zunehmend sauer. Um das richtige Produkt abfangen zu können, wurde die Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie überwacht. Dabei wurde festgestellt, dass der *tert*-Butyldimethylsilylether nicht gespalten wird, wohl aber der Triethylsilylether. Trotzdem konnte bei einer Reaktionszeit von 60 min das gewünschte, doppelt silylierte Produkt **161** zu immerhin 65% erhalten werden. Bei einer Verlängerung der Reaktionszeit um 30 min, wurde das TES-entschützte Produkt **162** mit 78% Ausbeute erhalten. Eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit war nicht möglich, da dann als Nebenreaktion die Eliminierung der OH-Gruppe des  $\beta$ -Hydroxy-Ketons zum  $\alpha$ -ungesättigten Keton **164** erfolgte. Diese Verbindung ist durch den Verlust des Stereozentrums unbrauchbar.



**Abbildung 58:** Produkte der Umsetzung von **155** mit  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  und Diisopropylamin in THF bei Raumtemperatur nach (a) 60 min, (b) 90 min und (c) länger

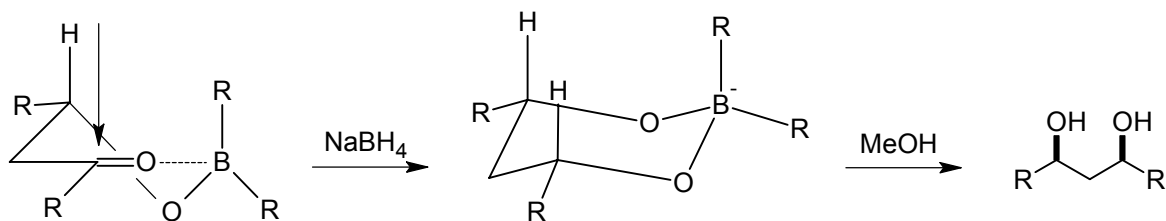
Mit den beiden Produkten **161** und **162** in akzeptablen Ausbeuten wurde der Syntheseweg weiter beschritten. Die Verbindung **162** wurde ebenfalls schon durch die Spaltung mit Methyljodid und Calciumcarbonat erhalten. Um die Synthese eingeleisig zu gestalten, wurde versucht den Triethylsilylether **161** selektiv zum Alkohol **162** zu spalten. Dies gelang, wie auch in Abbildung 59 dargestellt, mit einer Mischung aus Essigsäure, Wasser und THF (8:1:8), mit sehr guter Ausbeute.



**Abbildung 59:** Überblick: Vom Dithian **155** zum Alkohol **167**: (a) Diisopropylamin,  $\text{HgClO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , THF, RT, (65%); (b) = a + 30 min, (78%); (c)  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (4:1), RT, (38%); (d) i.  $\text{Et}_2\text{BOMe}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , THF/MeOH (4:1),  $-78^\circ\text{C}$ , 3h; ii. MeOH, RT, 15 min, 5x, (77%); (e)  $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  (8:1:8), RT, 1.5 h, (85%); (f) = d, (78%); (g) i.  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ , ( $\pm$ )-CSA, RT, 1 h; ii. ( $\pm$ )-CSA, EtOAc, RT, 30 min, (98%); (h)  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ , ( $\pm$ )-CSA, RT, 1 h, (71%); (i) = e, (91%)

So konnte die Synthese nach Vereinigung aller Produkte auf einem Hauptweg fortgesetzt werden.

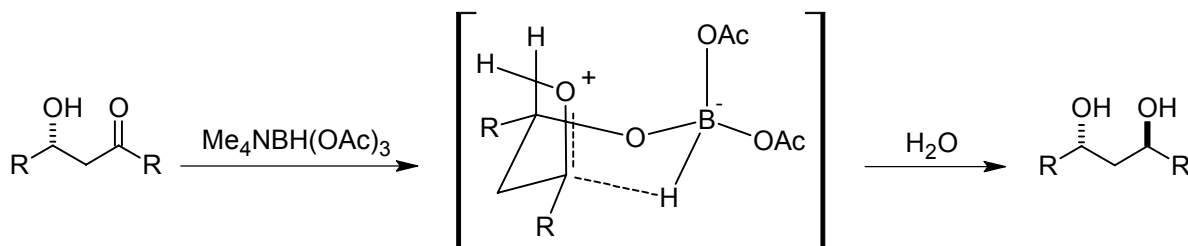
An dieser Stelle folgte die Einführung eines weiteren Stereozentrums. Dies geschah durch stereoselektive Reduktion des  $\beta$ -Hydroxy-Ketons **162** zum entsprechenden *syn*-1,3-Diol **165**. Als dirigierendes Reagenz kam dabei Diethylmethoxyboran<sup>[113-115]</sup> zum Einsatz. Dieses bildet mit den beiden freien OH-Gruppen die Borinsäureester. Der Ester an der primären OH-Gruppe beeinflusst den Verlauf der Reaktion nicht und wird im Zuge der Aufarbeitung wieder gespalten. Es muss lediglich die doppelte, stöchiometrische Menge an Dialkylboran eingesetzt werden. Der Borinsäureester an der sekundären OH-Gruppe wird durch die Keto-Gruppe chelatisiert (Abbildung 60).



**Abbildung 60:** Übergangszustand und Produkt der selektiven Reduktion zum *syn*-1,3-Diol

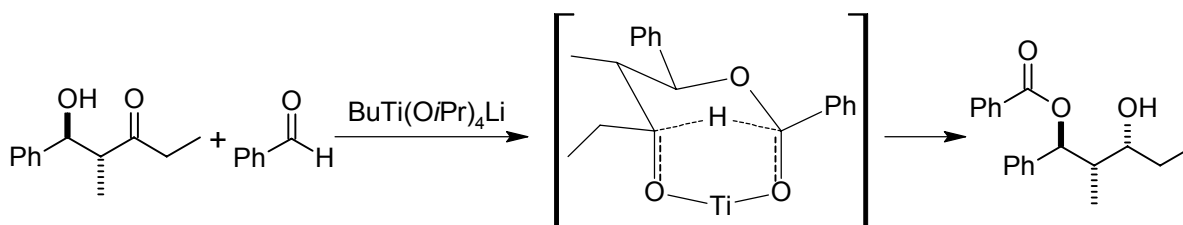
Die energetisch günstigste Anordnung ist dabei, dass die beiden Alkylreste R jeweils äquatorial stehen. Bei der folgenden Reduktion mit Natriumborhydrid kann der Angriff des Wasserstoffs dann nur noch von der markierten Seite her erfolgen, um einen sessel-ähnlichen, energetisch günstigen, Übergangszustand zu erreichen. Als Produkt ergibt sich dann das *syn*-1,3-Diol. Die intermediär entstandenen Borsäureester wurden dabei durch mehrmaliges Aufnehmen in Methanol umgeestert. Der Borsäuremethylesters wurde dabei jeweils im Vakuum aus dem Gleichgewicht entfernt.

Die stereoselektive *anti*-Reduktion von  $\beta$ -Hydroxy-Ketonen ist ebenfalls möglich. Dies konnten z.B. Evans et al.<sup>[116]</sup> mit dem Einsatz von Tetramethylammonium-triacetoxyborhydrid  $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$  zeigen. Hier substituiert der sekundäre Alkohol zuerst einen Acetylrest am Triacetoxyborhydrid-Anion. Wie in Abbildung 61 gezeigt, wird für die Reduktion auch hier wieder ein sessel-förmiger, günstiger Übergangszustand, bei welchem die beiden Alkylresten R äquatorial stehen erreicht. Aus diesem wird die *anti*-1,3-Diol durch intramolekulare Hydridübertragung erhalten. Da aber auch die direkte Reduktion ohne vorherige Anlagerung möglich ist, erhält man Diastereomerenverhältnisse von 20-50 : 1.



**Abbildung 61:** Übergangszustand und Produkt der selektiven Reduktion zum *trans*-1,3-Diol

Eine weitere gute Methode um stereoselektiv 1,3-Diole zu erhalten ist die intramolekulare Tishchenko Reaktion. Diese kommt dabei oft als Tandem-Reaktion mit einer vorausgehenden Aldol Reaktion vor (Aldol-Tishchenko-Reaktion). Als Beispiel für eine asymmetrische Synthese von *anti*-1,3-Diolen ist eine Titan-katalysierte, intramolekulare Tishchenko-Reaktion nach Mahrwald und Costisella<sup>[117]</sup> angegeben (Abbildung 62). Hier wird zuerst das Alkoholat am  $\beta$ -Hydroxyketon gebildet, das dann am Benzaldehyd angreift. Anschließend wird in einem 6-gliedrigen Übergangszustand, unter gleichzeitiger Bildung eines Benzoessäureesters, ein Hydrid auf die Keto-funktion intramolekular übertragen. Der erhaltene Ester kann dann leicht mit Methanol und einer Base gespalten werden. Weitere Beispiele mit vielen anderen Aldehyden und anderen stereochemisch dirigierenden Reagenzien sind bereits in der Literatur beschrieben<sup>[118-120]</sup>.



**Abbildung 62:** Titankatalysierte, intramolekulare Tishchenko-Reaktion

Für den Fall der selektiven *syn*-Reduktion findet die Theorie ihre exakte Bestätigung in der Praxis. Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte das entsprechende *anti*-Diastereomer zum *syn*-Diol **165** nicht gefunden werden. Im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum für diese Verbindung wurden ebenfalls keine Signale, die für ein Diastereomer sprechen, gefunden. Eine weitere Bestätigung war, dass nach Acetalisierung zum Acetonid **167** nur ein Signal im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum für das Acetal-Kohlenstoffatom gefunden wurde. Dieses Signal lag bei einer chemischen Verschiebung von 98.6 ppm, was eindeutig für ein *syn*-Diol spricht.

Die Werte für das *anti*-Acetal-Kohlenstoffatom müssten bei über 100 ppm liegen<sup>[121]</sup>. Unter diesen Gesichtspunkten kann für die *syn*-Reduktion ein sehr hoher Diastereomeren-Überschuss (de >99%) angenommen werden.

Wie schon erwähnt, wurde aus dem Triol **165** selektiv das Acetonid **167** dargestellt. Dies geschah mit 2,2-Dimethoxypropan als reagierendes Lösungsmittel und katalytischen Mengen an ( $\pm$ )-Camphersulfonsäure (Abbildung 59)<sup>[91,92]</sup>. Dabei wurde intermediär auch die primäre OH-Gruppe zum gemischten Acetal **166** geschützt. Die ist aber sehr labil und wird selektiv in EtOAc mit ( $\pm$ )-Camphersulfonsäure wieder gespalten. So kann das Acetal **167** mit 98% Ausbeute hergestellt werden. Zur Verdeutlichung, dass nur das *syn*-Produkt synthetisiert wurde, ist in Abbildung 63 das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **167** dargestellt. Der Bereich um 100 ppm ist dabei zusätzlich vergrößert.

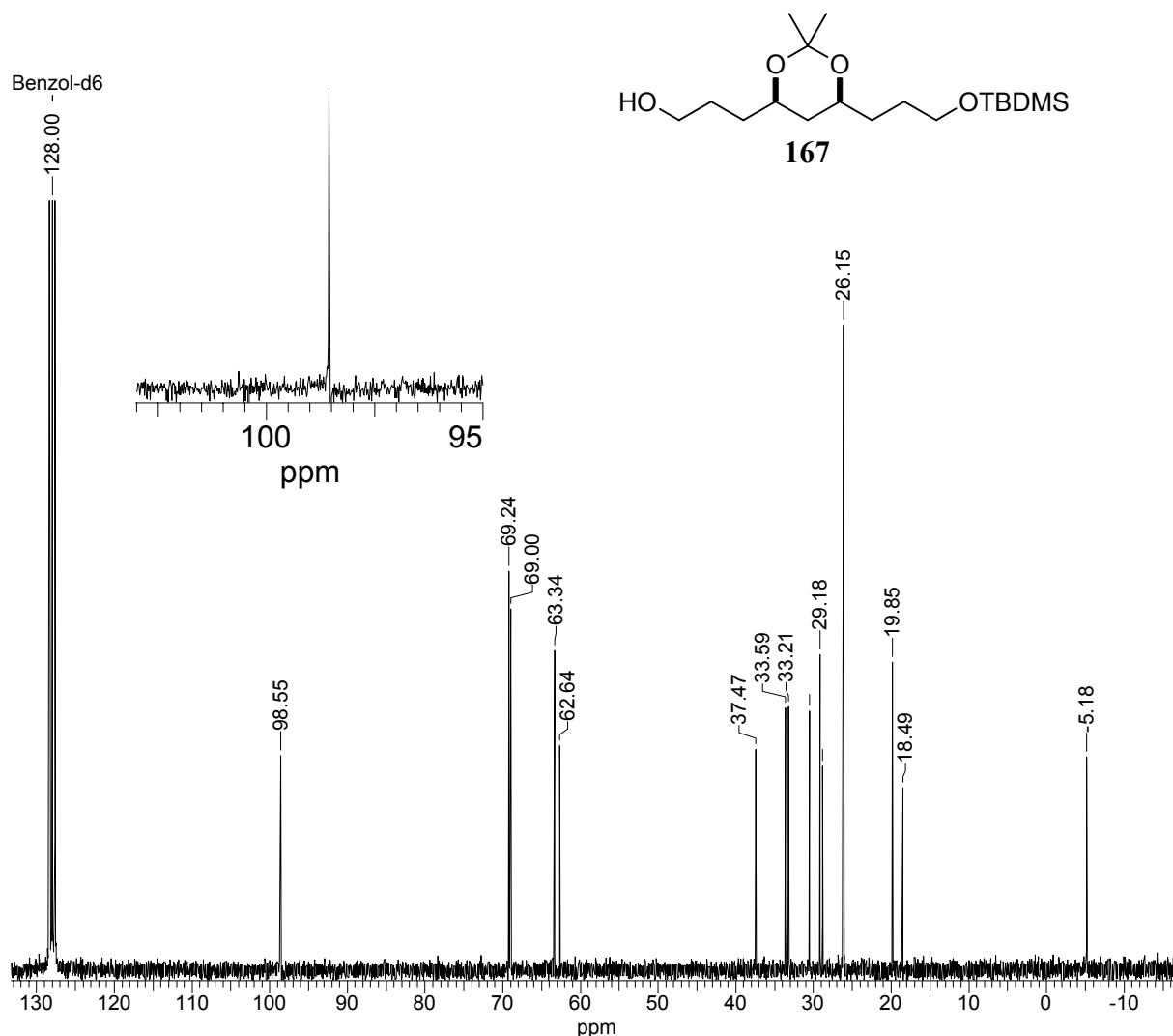


Abbildung 63: <sup>13</sup>C-NMR Spektrum des geschützten *syn*-Diols **167**

Die Route aus dem Dithian **155**, über die Abspaltung zum  $\beta$ -Hydroxyketon **162** und die selektive Reduktion zum *syn*-Diol **165**, das Acetonid **167** zu erhalten, ist nach der Optimierung leicht und reproduzierbar durchzuführen. Dabei ist die Ausbeute mit 59% über 3 Stufen (84% pro Reaktion) sehr annehmbar.

Da der Erfolg des bereits gezeigten Weges nicht im Voraus abzusehen war, wurde mit einer kleinen Menge an disilylgeschütztem **161** parallel ohne vorherige Spaltung des Triethylsilyl-ethers fortgesetzt (Abbildung 59).

Die selektive Reduktion zum *syn*-Diol **168** erfolgte in analoger Weise zu der Darstellung von **165** mit Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid. Hier musste lediglich nur ein Äquivalent an Diethylmethoxyboran eingesetzt werden. Mit einer Ausbeute von 78% ergibt sich ein ähnliches Ergebnis wie für das Analogon.

Die Acetalisierung zum komplett geschützten Tetraol **169** mit 2,2-Dimethoxypropan und ( $\pm$ )-Camphersulfonsäure war bei dieser Verbindung mit etwas weniger Aufwand verbunden, da die primäre OH-Gruppe hier geschützt ist und sich so kein störendes gemischtes Acetal vom Typ **166** bilden kann. Trotzdem lag in diesem Fall die Ausbeute deutlich tiefer (nur 71% gegenüber 98% für die analoge Reaktion zu **167**). Das liegt daran, dass die Triethylsilylgruppe zu empfindlich gegenüber der Camphersulfonsäure ist und teilweise gespalten wurde.

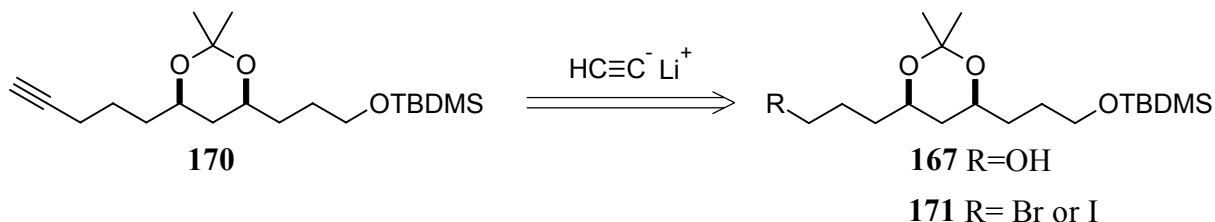
Um schließlich auch auf diesem Wege den primären Alkohol **167** zu erhalten musste jetzt noch selektiv der Triethylsilylether gespalten werden. Ein sehr schönes Ergebnis mit 91% Ausbeute konnte durch Rühren in einer Mischung aus Essigsäure, Wasser und THF (8:1:8) erzielt werden<sup>[122]</sup>. Dies funktioniert aufgrund der relativ starken Säurelabilität des Triethylsilylethers<sup>[123]</sup> im Vergleich zum *tert*-Butyldimethylsilylether und dem Acetal.

Dieser Syntheseweg wäre durchaus auch denkbar, doch wird hier eine Stufe mehr benötigt um vom Dithian **155** zum Alkohol **167** zu gelangen. Außerdem ist die Gesamtausbeute mit 33% über 4 Stufen (76% je Stufe) im Endeffekt nur halb so hoch wie beim ersten Weg. Deshalb wurde bei weiteren Synthesen auf der Stufe des Dithians **155** immer unter Triethylsilyl-Etherspaltung zum Keton umgewandelt. Dennoch konnten an dieser Stelle zusätzliche Informationen zur Stabilität der Schutzgruppen gewonnen werden. Dies sollte im weiteren Verlauf der Forschung von Nutzen sein.



## 4.2.6 Acetylen-Einführung via Halogenierung

Zur Einführung eines Acetylens war geplant, den primären Alkohol **167** in ein Halogenid zu überführen und anschließend in einer Wurtz-Fittig-artigen Reaktion mit Lithiumacetylid umzusetzen.



**Abbildung 64:** Geplante Einführung des Acetylens zu **170**

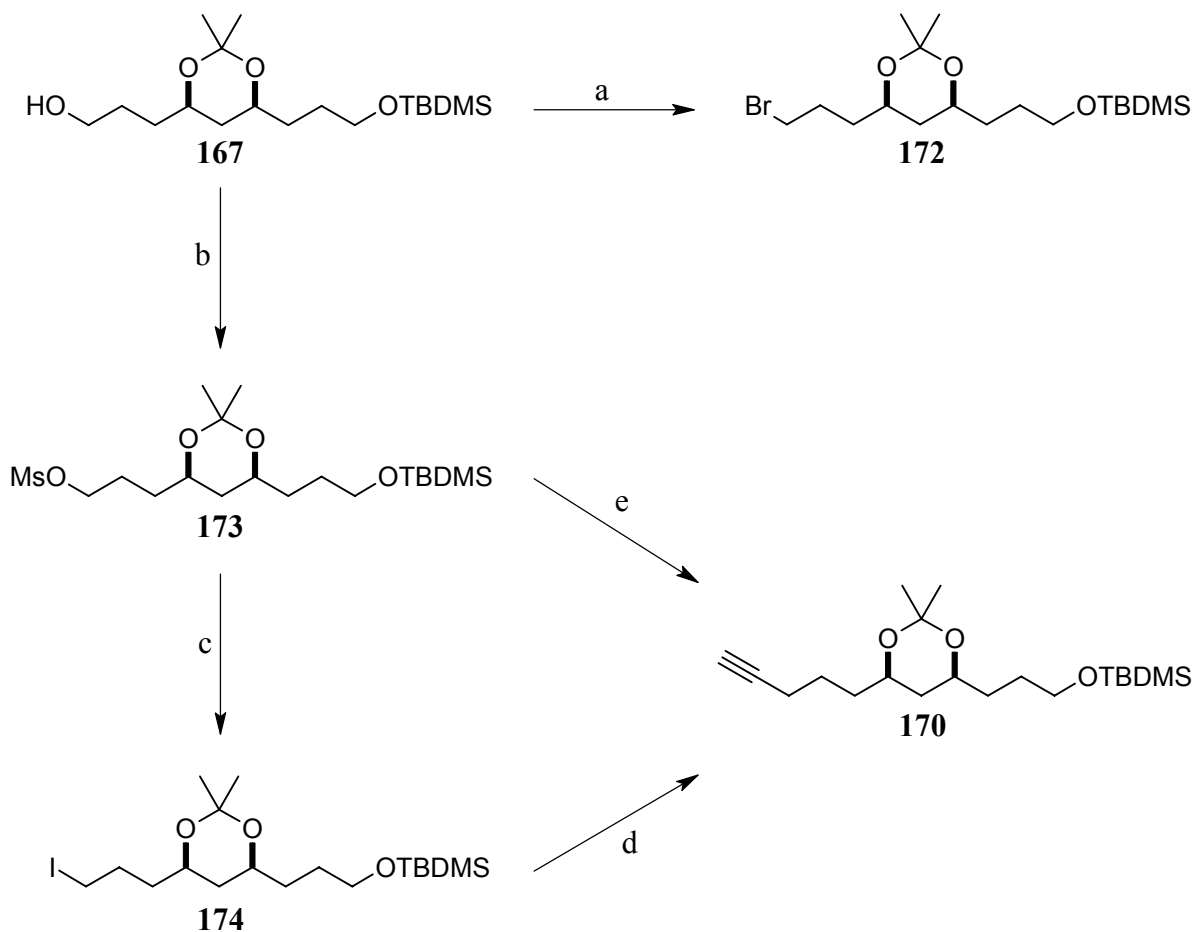
Zunächst wurde dabei an die direkte Substitution des Alkohols durch ein Bromid mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin gedacht<sup>[124,125]</sup>. Bei der Durchführung nach dieser Methode ergab sich für das Bromid **172** aber eine schlechte Ausbeute (22%). Dies ist darauf zurückzuführen, dass der *tert*-Butyldimethylsilylether unter diesen Bedingungen nicht stabil genug ist. Es wurde sogar eine intermolekulare Wanderung der Silyl-Gruppe unter Bildung einer doppelt silylierten Verbindung beobachtet. Deswegen musste nach anderen Möglichkeiten gesucht werden.

Da Iodverbindungen im allgemeinen reaktiver sind als Bromverbindungen, wurde von einem weiteren Versuch ein Bromid einzuführen, abgesehen. Statt dessen wurde die Synthese der Iodverbindung **174** angegangen. Eine geschickte Methode dazu ist, zuerst die OH-Gruppe zu mesylieren (bessere Abgangsgruppe) und dann das Mesylat gegen Iod zu substituieren<sup>[126,127]</sup>. Des weiteren soll später eine Acetylen-Kupplung angefügt werden, die eventuell auch mit dem Mesylat möglich wäre.

Die praktische Erzeugung des Mesylats erfolgte durch Umsetzung des primären Alkohols **167** mit Mesylchlorid in Anwesenheit von Diisopropylethylamin<sup>[128]</sup>. Dabei war die Umsetzung so gut wie quantitativ (99%) und das Mesylat **173** konnte hochrein erhalten werden.

Es wurde versucht, das Acetylen direkt durch Substitution der Mesylgruppe von **173** mit Lithiumacetylid (als Ethylendiamin-Komplex) durchzuführen<sup>[129,130]</sup>. Dies konnte auch erreicht werden, jedoch blieb die Ausbeute an Acetylen **170** mit nur 18% weit hinter den

Erwartungen zurück. Dies lag vor allem daran, dass das Mesylat mit dem Lithiumacetylid hauptsächlich wieder zum Alkohol gespalten wurde, bevor es noch reagieren konnte. Deshalb wurde das Mesylat **173** im weiteren Verlauf direkt zum Iodid **174** umgesetzt.



**Abbildung 65:** Reaktionen auf dem Weg zum Acetylen **170**: (a)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-60^\circ\text{C} \rightarrow -25^\circ\text{C}$ , 1.5 h, (22%); (b)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ , Diisopropylethylamin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 30 min, (99%); (c)  $\text{NaI}$ , Aceton, RT, 2 d, (93%); (d)  $\text{Li-C}\equiv\text{CH}\cdot\text{EDA}$ , DMSO, RT, 2 d, (89%); (e)  $\text{Li-C}\equiv\text{CH}\cdot\text{EDA}$ , DMSO, RT, 2 d, (18%)

Die praktische Umsetzung des Mesylats **173** zum Iodid **174** ist durch 48 h langes Rühren in Aceton bei Raumtemperatur erfolgt<sup>[126,127]</sup>. Die isolierte Ausbeute betrug dabei 93%.

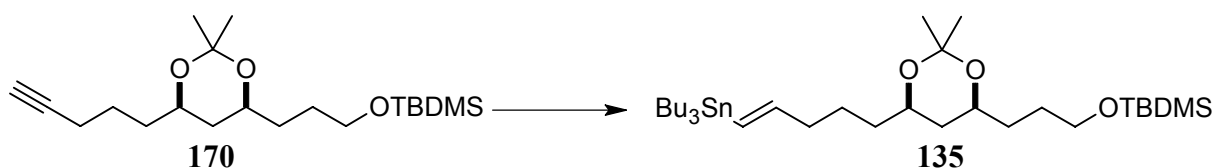
Die Weiterreaktion zum Acetylen **170** erfolgte unter denselben Bedingungen wie bei der Reaktion des Mesylats<sup>[129,130]</sup>. Doch konnte hier mit 89% eine sehr gute Ausbeute erzielt werden. Damit hat sich die zusätzliche Stufe zur Überführung des Mesylats **173** in das Iodid **174** bezahlt gemacht.

Der gefundene Weg hat sich schließlich als höchst effizient erwiesen. Die Gesamtausbeute für den Verlauf vom Alkohol **167** zum Acetylen **170** liegt bei 82% für 3 Stufen (94% je Stufe). Zudem können das Mesylat und das Iodid direkt ohne weitere Aufreinigung als Rohprodukte eingesetzt werden, was eine sehr große Arbeitserleichterung ausmacht.

Andere Wege wie z. B. über die Bromverbindung **172** hätten sicher noch optimiert werden können, wurden aber aufgrund des guten Ergebnis mit Iod nicht mehr weiterverfolgt.

## 4.2.7 Radikalische Hydrostannylierung

Um ein kupplungsfähiges Molekül zu erhalten, musste an das Acetylen **170** Tri-*n*-butylzinnhydrid addiert werden. Dies wurde unter Standardbedingungen<sup>[131,132]</sup> radikalisch mit  $\alpha,\alpha$ -Azobisisobutyronitril (AIBN) in Toluol unter Rückfluss durchgeführt.

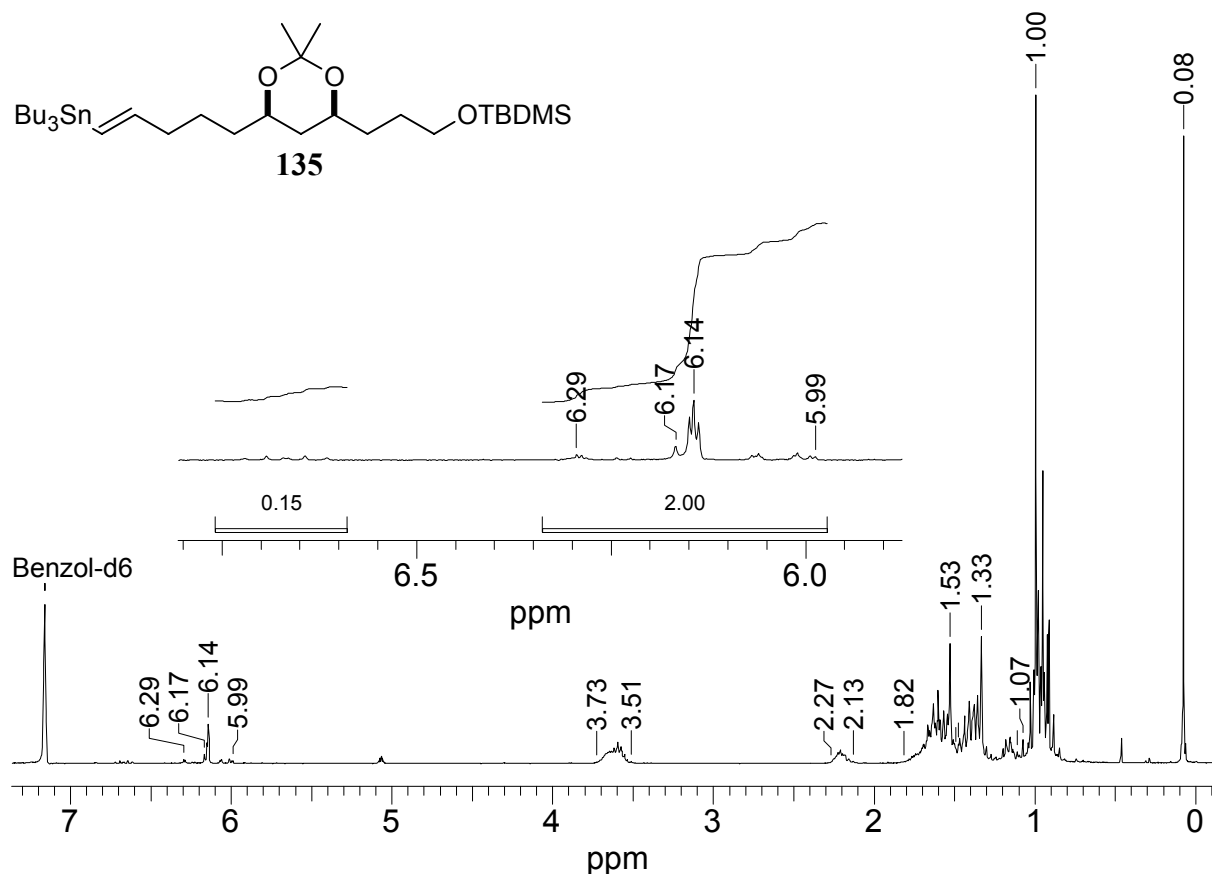


**Abbildung 66:** Stannylierung zu **135**: AIBN,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , Toluol,  $120^\circ\text{C}$ , 1 d, (61%)

Leider wurde dabei ein *cis/trans*-Gemisch an **135** mit lediglich 61% Ausbeute erhalten. Durch Integration des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **135** (Abbildung 67) konnte ein Verhältnis von 87:13 (*trans*:*cis*) bestimmt werden. Säulenchromatographisch ist dieses Gemisch unglücklicherweise nicht zu trennen.

Eine andere Möglichkeit das Stannan **135** zu erzeugen, wäre eine palladiumkatalysierte Addition von Tri-*n*-butylzinnhydrid<sup>[133]</sup>. Dabei würde eine Mischung aus *trans*- und  $\Delta^2$ -Produkten erhalten, wovon sich das *trans*-Isomer dann abtrennen ließe. Die Ausbeute fällt dann aber im Vergleich zur optimierten radikalischen Reaktion deutlich niedriger aus.

Da das *cis*-Isomer den weiteren Reaktionsverlauf nicht beeinflusste und später abgetrennt werden konnte, wurde das Ergebnis an dieser Stelle als zufriedenstellend betrachtet. Im weiteren Verlauf der Forschung wurde dies aber für einen anderen Baustein noch optimiert.



**Abbildung 67:**  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **135**, Ausschnitt des Doppelbindungs-Bereichs: links 1 Proton des *cis*-Isomers, rechts 2 Protonen des *trans*-Isomers

Durch die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten und Aufspaltungen in mehrere nutzbare Produkte, kann der Baustein **B-TBDMS (135)** über verschiedene Wege erreicht werden. Der längste, erste Testweg, beinhaltet 17 Reaktionsschritte, der kürzeste, optimierte Weg nur 14 Stufen. Das Produkt wurde optisch sehr rein erhalten. Die Ausbeute von 3.7 % über diese 14 Stufen (79 % je Stufe) ist zwar zufriedenstellend, kann aber noch erhöht werden (z.B. durch Wahl anderer Schutzgruppen).

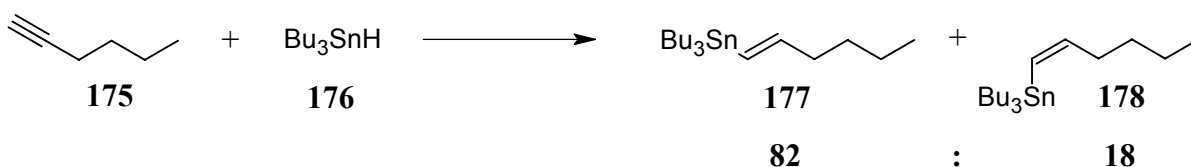
Somit konnte der Baustein **B-TBDMS (135)** ordentlich dargestellt werden und kann nun an den Baustein **A (65)** gekuppelt werden.

## 4.3 Testreaktionen zur Optimierung der metallkatalysierten Kupplung

Im Vorfeld der Kupplung mit den richtigen Bausteinen wurden die Bedingungen optimiert. Als Testsubstanz konnte dazu der richtige Baustein **A (65)** verwendet werden, da dieser über eine 4-stufige Synthese schnell in großen Mengen hergestellt werden kann. Als Kupplungsgegenstück wurde Tri-*n*-butyl[(1*E*)-hex-1-enyl]stannan **177** ausgesucht. Dieses kann leicht radikalisch hergestellt werden<sup>[132]</sup> und simuliert einen langkettigen Kupplungsrest.

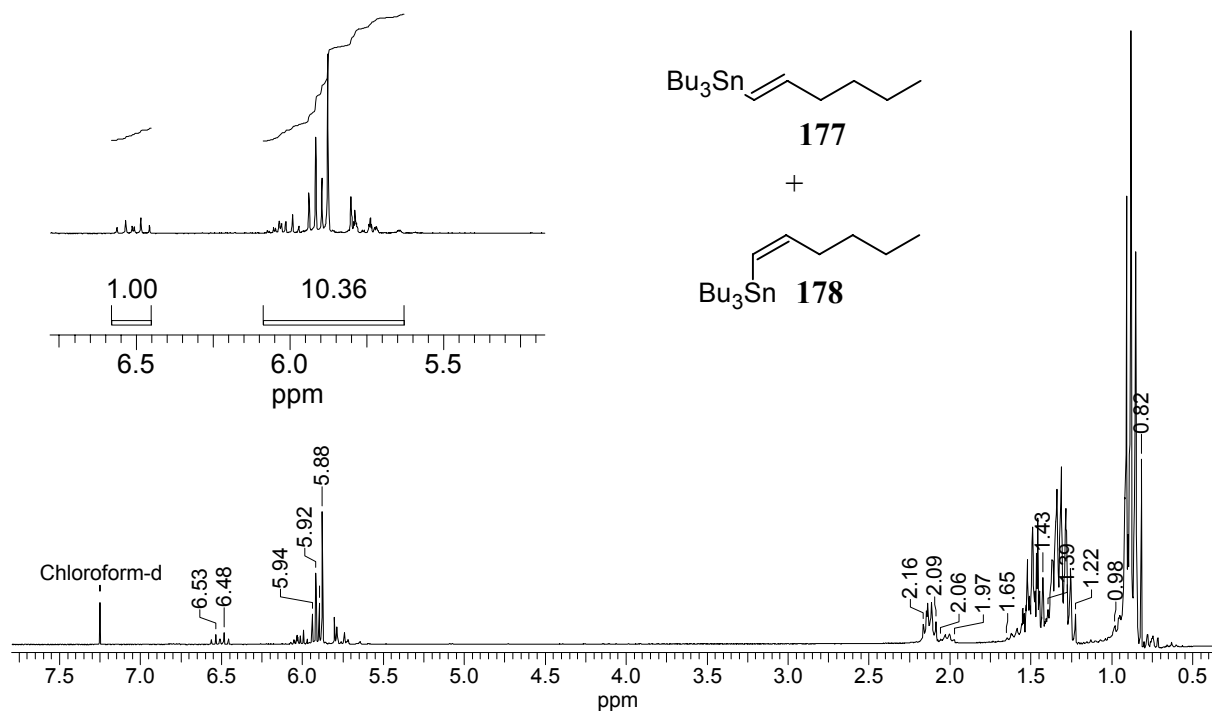
### 4.3.1 (1*E*)- und (1*Z*)-Tri-butyl-hex-1-enylstannan **177** / **178**

Die Synthese des Tri-*n*-butyl-hex-1-enylstannan erfolgte radikalisch mit AIBN in Toluol unter Rückfluss. Bei dieser Reaktion wird die *trans*-Addition zwar bevorzugt, doch es entstehen auch *cis*-Produkte. So konnte nur eine Mischung der beiden Stannane **177** und **178** erhalten werden. Das Verhältnis wurde durch Integration der Protonen im <sup>1</sup>H-NMR bestimmt. In Abbildung 69 ist ein Ausschnitt des Doppelbindungsbereichs zu sehen. Bei tieferem Feld liegt das Signal des *cis*-C<sub>1</sub>-H, dessen Integral auf 1.00 gesetzt wurde. Etwas höher fallen die beiden *trans*-Doppelbindungsprotonen mit dem zweiten *cis*-Proton zusammen. Dieses Integral hat den Wert 10.36. Aus diesen Werten ergibt sich ein *cis/trans*-Verhältnis von 9.36 : 2, was gleich 82 : 18 ist.



**Abbildung 68:** Reaktion zu **177** und **178**, AIBN, Toluol, 120°C, 16 h, 95%, *E/Z* = 82:18

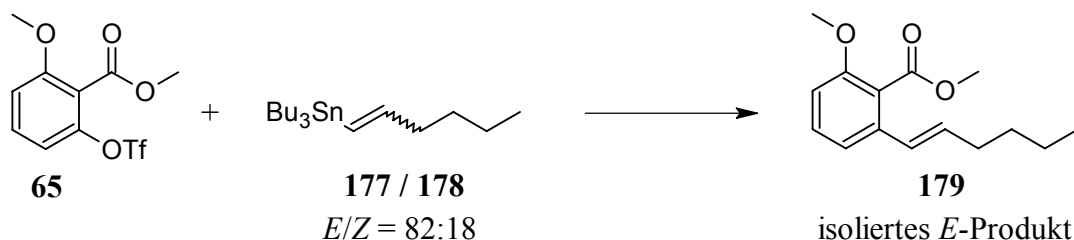
Da nun das genaue Verhältnis der Mischung bekannt war, konnte diese für die verschiedenen Testreaktionen eingesetzt werden.



**Abbildung 69:**  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum einer Mischung aus **177** und **178**,  
Ausschnitt: links 1 *cis*-Proton, rechts 1 *cis*-Proton + 2 *trans*-Protonen

### 4.3.2 Verschiedene Kupplungsreaktionen

In Abbildung 70 ist die Reaktionsgleichung für die Umsetzung der Mischung aus Stannan **177** und **178** mit dem Synthesebaustein **A (65)** dargestellt. Isoliert wurde bei allen Testreaktionen immer nur das erwünschte *trans*-Produkt **179**. Dieses konnte chromatographisch abgetrennt werden.



**Abbildung 70:** Kupplung zu Methyl 2-(1*E*)-hex-1-enyl-6-methoxybenzoat **179**

Um Reaktionsbedingungen zu finden, die es erlauben, mit möglichst kleinem Aufwand hohe Ausbeuten zu erzielen, wurden alle Chemikalien (außer den Lösungsmitteln) ohne Aufreinigung bzw. Trocknen eingesetzt. Für manche metallkatalysierte Reaktionen erwartet man

unter diesen Voraussetzungen kein Ergebnis. Dieser Fall trat auch bei durchgeführten Beispielen ein. Jedoch konnten bei anderen Reaktionen, bei denen ein Erfolg genauso unwahrscheinlich schien, erstaunlich hohe Ausbeuten erzielt werden. So konnten durch dieses Vorgehen die optimalen ökonomischen Bedingungen für diese metallkatalysierte Kupplung ermittelt werden.

Nr.	Metall	Ligand	Salz	Lösungs- Mittel	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute %
1*	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	PPh <sub>3</sub>	LiCl	Dioxan	RT	6	49
2*	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	LiCl	DMF	RT	3	51
3	---	---	---	Dioxan	130	4	k.R.
4*	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	PPh <sub>3</sub>	LiCl	Dioxan	RT	16	79
5*	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	LiCl	DMF	RT	7	80
6	CuBr	---	---	THF	60	16	k.R.
7	CuBr	---	---	Et <sub>2</sub> O	60	16	k.R.
8	CuBr	---	---	Dioxan	60	16	k.R.
9	CuCl	---	---	NMP	RT	16	k.R.
10	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	LiCl	NMP	60	16	89
<b>11</b>	<b>Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub></b>	<b>(2-Furyl)<sub>3</sub>P</b>	<b>LiCl</b>	<b>NMP</b>	<b>60</b>	<b>16</b>	<b>97</b>
12	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	(2-Furyl) <sub>3</sub> P	ZnCl <sub>2</sub>	THF	60	16	< 2
13	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	ZnCl <sub>2</sub>	THF	60	16	< 2
14	10% Pd/C	AsPh <sub>3</sub>	CuI	NMP	60	16	6
15	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	AsPh <sub>3</sub>	ZnCl <sub>2</sub>	THF	60	16	< 2
16	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	AsPh <sub>3</sub>	LiCl	NMP	60	16	93

**Tabelle 3:** Kupplungsreaktionen; \* unter Zusatz von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol

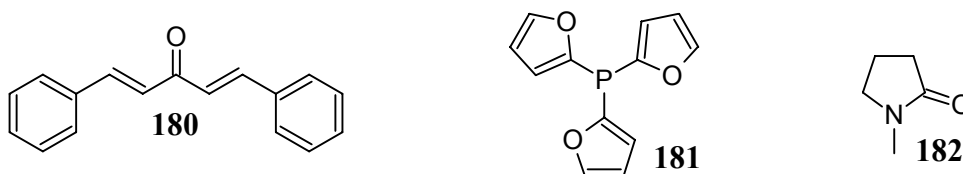
Die Versuche in Tabelle 3 sind chronologisch nach ihrer Durchführung aufgelistet. Alle palladium-katalysierten Reaktionen wurden mit 2 mol% Palladium und 8 mol% Ligand sowie 3 Äquivalenten LiCl bzw. ZnCl<sub>2</sub> durchgeführt. Bei dem Einsatz von CuBr und CuI wurde jeweils 1.5 Äquivalente verwendet. Auf den ersten Blick ist zu sehen, dass andere Reaktionen

als die palladiumkatalysierte Stille-Kupplung, welche schon im Theoretischen Teil ausführlich behandelt wurde, nicht zum Erfolg führten. Die Reaktionen Nr. 6-9 mit Kupfer(I)chlorid und Kupfer(I)bromid ohne weiteren Zusatz wurden aufgrund einer Arbeit von Tanaka et al.<sup>[134]</sup> durchgeführt. Dort wurde diese Methode erfolgreich auf vinylische Triflat-Gruppen angewandt, allerdings unter Verschiebung der Doppelbindung.

Zum Einstieg wurden Reaktionen nach den von Stille und Echavarren<sup>[69,70]</sup> entwickelten, originalen Bedingungen durchgeführt. Dabei wurden die Reaktionen Nr.1,2,4,5 in Dioxan bzw. DMF als Lösungsmittel und mit Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) bzw. Bis-triphenylphosphin-palladium(II)-dichlorid als Palladiumquelle, mit jeweils schon aktiven Liganden, durchgeführt. Als weitere Ionenquelle wurde Lithiumchlorid verwendet und zum verhindern einer Polymerisierung kamen Spuren von 2,4-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol zum Einsatz, das aber überflüssig scheint. Schon unter diesen Bedingungen konnten bei entsprechender Reaktionszeit gute Ausbeuten erhalten werden. Doch 80% waren noch nicht zufriedenstellend..

Deshalb wurde nach anderen, verbesserten Möglichkeiten gesucht. Hier hat V. Farina mit vielen Verbesserungen der Stille-Kupplung in Hinsicht auf Katalysatoren, Liganden und Lösungsmittel beigetragen<sup>[71,72]</sup>.

Nach sorgfältigem Studium dieser und vieler anderer Vorschriften, wurde der Schluss, gezogen, folgende Bedingungen zu testen: Als Palladiumquelle wurde Tris-dibenzyliden-aceton-dipalladium ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ) eingesetzt, mit Triphenylphosphin bzw. Tri-2-furylphosphin (TFP) **181** als Liganden. Dabei wird der aktive Komplex vor der Reaktion frisch aus der Palladiumquelle und dem nötigen Liganden dargestellt. Als Lösungsmittel schien *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) **182** sehr geeignet. Dieses begünstigt durch seine Polarität die Lösung von Ionen und lagert eventuell selbst am Katalysator an. Dringend notwendig scheint auch das Lithiumchlorid zu sein, wobei die Chlorid-Ionen hier Triflat-Ionen am Katalysator austauschen. Als Reaktionszeit wurden 16 h bei einer Temperatur von 60 °C veranschlagt.



**Abbildung 71:** dba **180**, TFP **181** und NMP **182**



Glücklicherweise haben sich genau diese Konditionen, mit NMP als Lösungsmittel und Triphenylphosphin als Liganden (Nr. 10), als hervorragend herausgestellt. So konnte für die Kupplung von **65** mit **177** / **178** unter diesen Bedingungen das gewünschte Produkt **179** zu 89% erhalten werden.

Eine weitere Steigerung ergab der Einsatz von Tri-2-furyl-phosphin als Ligand (Nr. 11). Dadurch konnte die Ausbeute auf überragende 97% gesteigert werden. Auch der Einsatz von Triphenylarsin erbrachte eine Steigerung der Ausbeute auf 93% (Nr. 16).

Zum Vergleich wurden die Reaktionen unter gleichen Bedingungen mit Zinkchlorid in THF (Nr. 12, Nr. 13 und Nr. 15) durchgeführt. Hier konnte fast keine Reaktion festgestellt werden (Ausbeute < 2%).

Wegen den geringeren Kosten wurde ein weiterer Versuch der Katalyse unter Einsatz von Palladium auf Aktivkohle (10%), Triphenylarsin und Kupfer(I)-iodid als Beschleuniger durchgeführt<sup>[135]</sup>. Hier konnte zwar das Produkt **179** gefunden werden, jedoch mit nur 6% in sehr schlechter Ausbeute.

Andere ebenfalls erfolgversprechende Bedingungen, wie die Katalyse mit dem „ligandenlosen“ Bis(acetonitril)palladium(II)chlorid<sup>[136]</sup> oder mit Palladium(II)acetat als Katalysator und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (DPPF) als Liganden<sup>[137]</sup>, wurden wegen der bereits erhaltenen sehr guten Ergebnisse nicht mehr getestet.

Später haben sich die gefundenen Bedingungen auch für die Kupplung der richtigen Synthesebausteine als sehr geeignet herausgestellt. So waren keine weiteren Testreaktionen mehr notwendig.

## 4.4 Umsetzung des Bausteins A (65) mit Baustein B-TBDMS (135) und Folgereaktionen

### 4.4.1 Stille Kupplung mit den Bausteinen A und B-TBDMS

Zur Stille-Kupplung<sup>[69,70]</sup> mit den Bausteinen A (65) und B-TBDMS (135) wurden die in Abschnitt 4.3 optimierten Bedingungen angewandt. Als Lösungsmittel wurde *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) verwendet, als Palladiumquelle Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (dba=dibenzylidenacetone) und als Ligand Tri-2-furyl-phosphin (TFP)<sup>[71,72]</sup>.

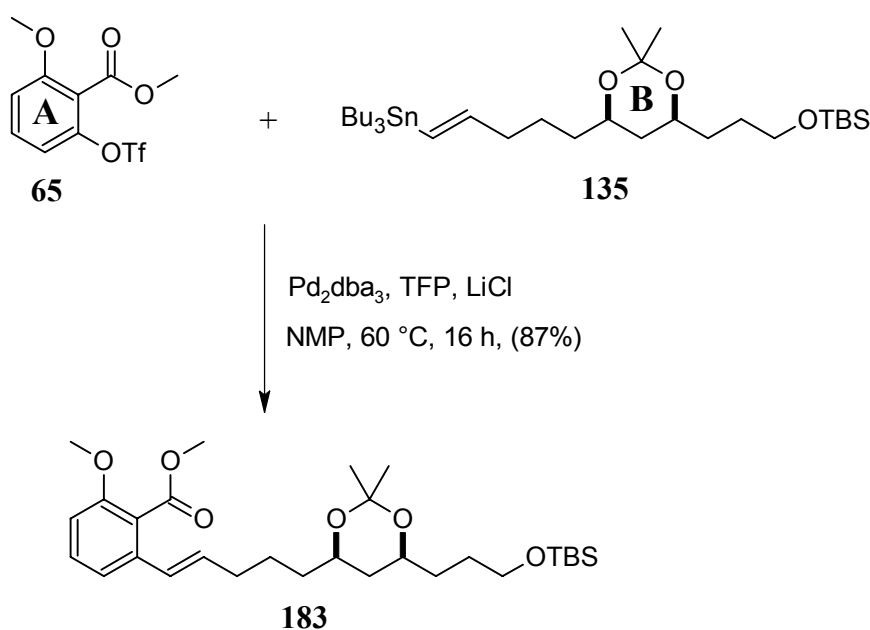


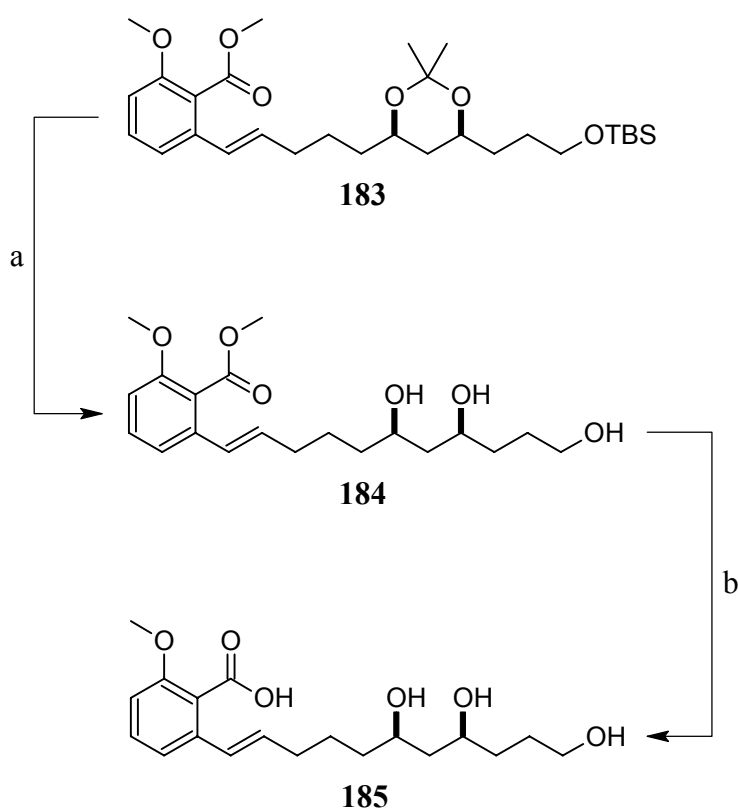
Abbildung 72: Stille Kupplung zum Styrol 183

Die Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 87% erwartungsgemäß. Ein Vorteil dieser Reaktion ist, dass alle festen Komponenten (Katalysator, Ligand, LiCl, Salicylsäureester 65) in NMP gelöst werden, und das Stannan nach kurzem Rühren zugegeben wird. Dann muss nur noch für 16 h erhitzt werden. Eine weitere Variation der Reaktionsbedingungen schien hinsichtlich dieses Ergebnisses überflüssig.

## 4.4.2 Entschützen des Kupplungsprodukts 183

Zur Vorbereitung der Macrolactonisierung müssen sowohl die aliphatischen Alkohole als auch der Methylester entschützt werden. Die geschützte, phenolische OH-Gruppe kann zu einem späteren Zeitpunkt gespalten werden.

Zuerst wurde dabei die Spaltung des Acetals und des Silylethers angegangen. Dabei wäre eine selektive Spaltung der Acetals gut gewesen. Doch schon beim Aufbau des Bausteins **B** sollte ein 5-Ring Acetal selektiv gegenüber dem *tert*-Butyldimethylsilylether gespalten werden. Hier wurden gemischte Produkte erhalten und das gewünschte Diol nur zu 58%. Eine selektive Spaltung des noch stabileren 6-Ring Acetals in diesem Fall, gegenüber dem TBDMS-Ether schien unmöglich und wurde aufgrund der geringen verfügbaren Substanzmenge nicht angegangen. Statt dessen wurden beide Schutzgruppen im Säuren (80% AcOH) entfernt<sup>[138]</sup>. Diese Reaktion verlief mit 98% Ausbeute praktisch quantitativ.



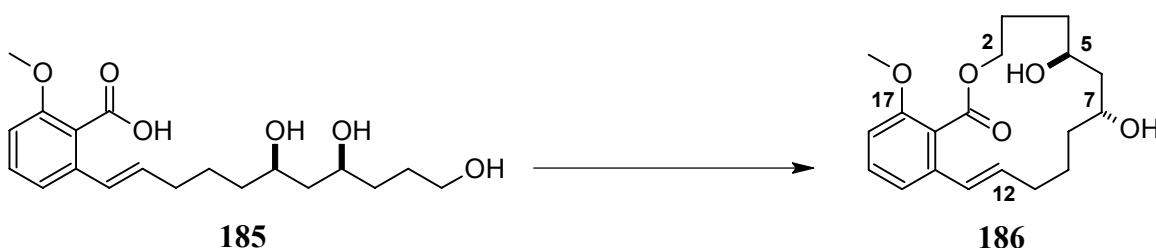
**Abbildung 73:** Spaltung der Alkyl-Alkohole zu Triol **184**: (a) 80% AcOH, RT, 80 min, (98%) und Verseifung zur Säure **185**: (b) 2N LiOH, MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1), 47°C, 2 d, (94%)

An dieser Stelle, auf Stufe des Triols **184**, hätte die primäre OH-Funktion selektiv geschützt werden können. Aber angesichts der weit fortgeschrittenen Synthese und der zahlreichen dabei durchgeführten Stufen, wurde entschieden, nicht noch mehr Stufen auf das Molekül anzuwenden. Statt dessen sollte der Methylester gespalten werden und bei der folgenden Macrolactonisierung wurde erhofft, das richtige 12-Ring Produkt zu einem kleinen Anteil zu erhalten.

Also wurde der Methylester mit 2N Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser (2:1) umgesetzt<sup>[139]</sup>. Zur vollständigen Spaltung war hier eine Dauer von 2 Tagen bei 47 °C nötig. Dafür konnte die Säure mit hervorragenden 94% Ausbeute erhalten werden.

### 4.4.3 Macrolactonisierung

Zur Macrolactonisierung wurde von der Vielzahl der im Theoretischen Teil besprochenen Möglichkeiten die Yamaguchi-Methode<sup>[76]</sup> mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid als Methode der Wahl ausgesucht.



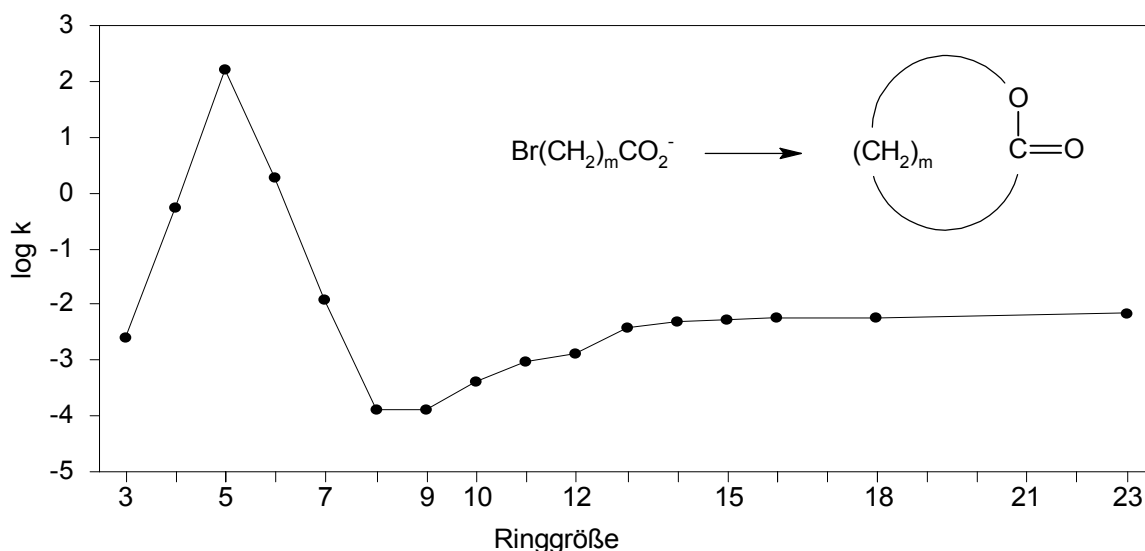
**Abbildung 74:** Yamaguchi-Macrolactonisierung zu (6*S*,8*R*)-6,8-Dihydroxy-17-methoxy-4,5,6,7,8,9,10,11-octa-hydro-2-benzoxacyclotradecan-1(3*H*)-on **186**: i. NEt<sub>3</sub>, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, THF, RT, 2 h; ii. DMAP, Benzol, 6 d, 110°C, (28%)

Aufgrund der drei freien Alkohol OH-Gruppen bestand die Möglichkeit ein 10, 12 oder 15-Ring-Lacton zu bilden. Dabei waren verschiedene Ringschlussgeschwindigkeiten zu erwarten und damit die bevorzugte Bildung eines Produktes.

In Abbildung 75 sind die Ringschlussgeschwindigkeiten von  $\omega$ -Bromalkancarboxylaten zu den entsprechenden Lactonen dargestellt<sup>[140]</sup>. Aufgrund der Ringspannung ist die Bildung von 3- und 4-Ringen gegenüber 5- und 6-Ringen benachteiligt. Des weiteren muss zum Ringschluss die richtige Orientierung vorliegen. Auch hier sind 5- und 6-Ringe energetisch

im Vorteil. Bei 8- und 9-Ringen ist die Aktivierung aufgrund der Orientierung stark erschwert, was mit Erhöhung der Ringgröße allerdings wieder abnimmt.

In dem hier zu betrachtenden Bereich von 10- bis 15-Ringen sind in Bezug auf die Reaktionskonstanten Unterschiede von ungefähr einem Faktor 10 zu erkennen, wobei die Reaktionsgeschwindigkeiten allgemein sehr langsam sind.



**Abbildung 75:** Ringschlussgeschwindigkeiten von  $\omega$ -Bromalkancarboxylaten

Davon ausgehend, dass dieses Beispielsystem auf das konkrete Problem übertragbar ist, wurde damit gerechnet, neben dem wahrscheinlichen 15-Ring auch etwas an 12-Ring-Lacton zu erhalten, womit die Synthese hätte vorangetrieben werden können. Doch leider konnte als einziges isolierbares Produkt das 15-Ring Lacton **186** erhalten werden. Dabei lag die Ausbeute mit 28% sehr niedrig.

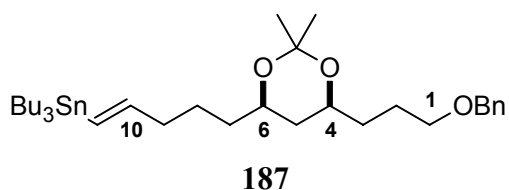
Trotz des schlechten Verlaufs und der geringen Ausbeute konnte hieraus gelernt werden, dass schon ein geringer Unterschied der Reaktionskonstanten (ungefähr Faktor 5) zur Bildung von 15-Ringen und 12-Ringen ausreicht, um ausschließlich ein Produkt zu erhalten. Möglicherweise könnte so auch zwischen der Bildung eines 10-Rings und eines 12-Rings unterschieden werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse hätte die primäre OH-Gruppe nun doch selektiv geschützt werden müssen. Das hätte die Synthese allerdings um 2 Stufen verlängert. Deshalb wurde entschieden, die Synthese von Beginn an mit einer Benzyl-Schutzgruppe an Stelle der *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe durchzuführen. Dadurch bliebe der Benzylether des Stille-

Kupplungsprodukts nach der Spaltung des Acetals und des Benzoessäuremethylesters erhalten. Damit könnte dann eine Macrolactonisierung durchgeführt werden, die nur noch zwischen einem 10- und einem 12-Ring differenzieren müsste. Außerdem war bei einem Syntheseweg mit einer Benzyl-Schutzgruppe anstatt einer *tert*-Butyldimethyl-Schutzgruppe eine höhere Stabilität der Verbindungen und damit insgesamt eine höhere Ausbeute zu erwarten.

## 4.5 Molekülbaustein B-Bn (187)

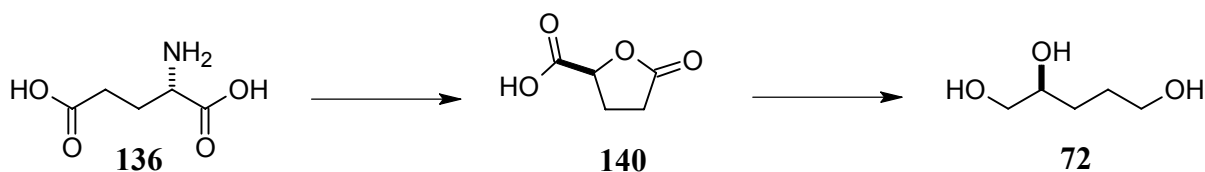
Der Baustein **B-Bn (187)** hat die gleichen Eigenschaften wie der unter 4.2 beschriebene Baustein **B-TBDMS (135)**. Hier ist der TBDMS-Ether lediglich durch einen Benzylether ersetzt. Er besitzt ebenfalls zwei Stereozentren und eine Doppelbindung. Der Aufbau erfolgt im wesentlichen nach denselben Methoden wie für den **B-TBDMS** Baustein. Hier sind die einzelnen Schritte jedoch klarer und es werden deutlich höhere Ausbeuten erzielt.



**Abbildung 76:** Molekülbaustein **B-Bn (187)** (*4S,6R,10E*)-1-(Benzyloxy)-4,6-*O*-isopropyliden-11-(tributylstannyl)-10-undecen-4,6-diol

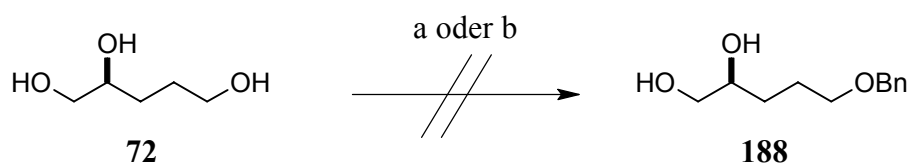
### 4.5.1 (*2S*)-5-*O*-Benzyl-pentan-1,2,5-triol **188**

Die Synthese zum benzylgeschützten (*2S*)-1,2,5 Pentantriol **188** geht ebenfalls von L-Glutaminsäure **136** aus, die in (*2S*)-1,2,5 Pentantriol **72** umgewandelt wird<sup>[87,88,90]</sup>. Der Reaktionsablauf dazu wurde schon in Abschnitt 4.2.1 besprochen.



**Abbildung 77:** (*2S*)-1,2,5-Pentantriol **72** aus L-Glutaminsäure **136** (siehe Abschnitt 4.2.1)

Die isolierte, primäre OH-Gruppe am C<sub>5</sub>-Atom konnte bei der Synthese des TBDMS-Baustein teilweise selektiv mit einer Ausbeute von immerhin 50% unter Einsatz von TBDMSCl, DMAP und Imidazol als Basen, in Dichlormethan geschützt werden. Dieses schöne Ergebnis sollte beim Schützen zum Benzylanalogon **188** wiederholt werden.

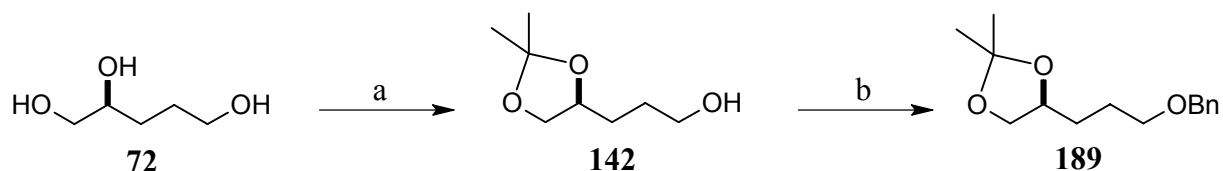


**Abbildung 78:** Versuche der direkten Reaktion vom ungeschützten zum monobenzyloxygeschützten Triol **188**: (a) BnBr, Imidazol, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 24 h, keine Reaktion; (b) BnBr, NaH, THF, RT, 24 h, Mischprodukte

Leider führte hier die Umsetzung mit Benzylbromid unter ansonsten analogen Bedingungen zu keiner Reaktion. Das liegt in diesem Fall an der zu schwachen Basizität der eingesetzten Amine. Deshalb wurde versucht ein selektives Schützen unter den Standardbedingungen zum Benzylschützen zu erzielen. Dazu wurde die Reaktion mit Benzylbromid und Natriumhydrid in THF durchgeführt. Unglücklicherweise verlief diese Reaktion den Erwartungen der Chemie entsprechend und es wurden alle möglichen Mischprodukte, die an verschiedenen OH-Gruppen benzyliert waren, gefunden.

Da dieser Trick des Monoschützens hier nicht durchführbar war, mussten wieder konventionelle Wege beschritten werden.

Dazu wurde das (2*S*)-1,2,5-Pentantriol zunächst, auf bereits gezeigte Weise mit 2,2-Dimethoxypropan unter (±)-Camphersulfonsäure-Katalyse in Aceton, selektiv zum 1,2-Acetonid **142** geschützt<sup>[91,92]</sup>. Anschließend wurde der primäre Alkohol mit Benzylbromid und Natriumhydrid in THF unter Standardbedingungen<sup>[138]</sup> zum vollgeschützten Triol **189** umgesetzt.



**Abbildung 79:** Komplettschützen des Triols **72**: (a) i. (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (±)-CSA, Aceton, 35°C, 3 h; ii. (±)-CSA, EtOAc, RT, 10 min, (91%); (b) BnBr, NaH, THF, RT, 16 h, (84%)



Im weiteren Verlauf war die selektive Spaltung des Acetonids gegenüber dem Benzylether, der bei allen Bedingungen deutlich stabiler ist, kein Problem. So konnte diese mit 80% Essigsäure bei Raumtemperatur durchgeführt<sup>[138]</sup> und das (2*S*)-1,2-Diol **188** erhalten werden. Dabei wurde mit einer Ausbeute von 93% ein sehr gutes Ergebnis erzielt.

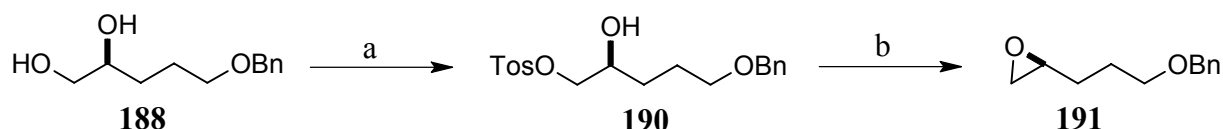


**Abbildung 80:** Selektive Spaltung des Acetonids zum (2*S*)-5-*O*-Benzyl-pentan-1,2,5-triol **188**: 80% EtOAc, RT, 3 h, (93%)

Bei dieser Syntheseabfolge ist besonders erwähnenswert, dass ab der Reduktion der (2*S*)-5-Oxotetrahydrofuran-2-carbonsäure **140** alle Produkte roh weiter eingesetzt werden können. Nach erfolgreicher Synthese und jeweiliger säulenchromatographischer Trennung der Einzelstufen, wurden bei der wiederholten Synthese jeweils die Rohprodukte umgesetzt. Dadurch musste nach vier Reaktionen lediglich das (2*S*)-5-*O*-Benzyl-pentan-1,2,5-triol **188** aufgereinigt werden. So ist diese Reihe mit einer Ausbeute von 50% über 4 Stufen (84% je Stufe) ohne Zwischenaufreinigung ein hervorragendes Ergebnis.

## 4.5.2 Bildung des Epoxids **191**

An dieser Stelle der Synthese ist nun der TBDMS-Ether gegen den im basischen eher stabilen Benzylether ausgetauscht. So sollte die Darstellung des Epoxids **191** mit einer lang bekannten Standardmethode, über das Tosylat mit anschließender Substitution unter Einsatz von Kaliumcarbonat, erfolgen<sup>[141]</sup>.

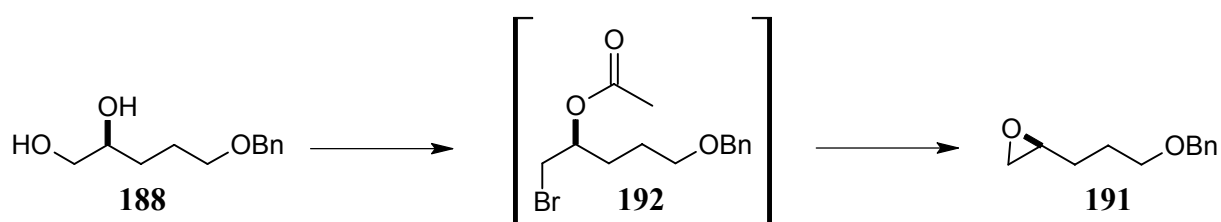


**Abbildung 81:** Darstellung des (2*S*)-1,2-Epoxy-5-(benzyloxy)-pentan **191** über das Tosylat **190**: (a) TosCl, CHCl<sub>3</sub>/Pyridin (13:1), 0°C, 2 h, RT, 2 h, (85%); (b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, -10°C, 3 h, RT, 2 h, (59%)

Dazu wurde die Umwandlung der primären OH-Gruppe in das Tosylat durch Veresterung mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in einer Mischung aus Chloroform/Pyridin (13:1) durchgeführt. Das Ergebnis war hier mit 85% Ausbeute akzeptabel. Das Produkt **190** konnte sogar ohne Aufreinigung direkt weiter eingesetzt werden.

Die Reaktion des Tosylats **190** zum (2*S*)-1,2-Epoxy-5-(benzyloxy)-pentan **191** hatte dann mit Kaliumcarbonat in Methanol wie erwartet funktioniert. Leider blieb hier die Ausbeute mit 59% etwas hinter den Erwartungen zurück.

So ist die Reaktion mit den relativ günstigen Chemikalien Tosylchlorid, Kaliumcarbonat und Methanol zwar erfolgreich, doch rechtfertigt eine 50% Ausbeute vom Diol zum Epoxid **191**, gegenüber einer Ausbeute von 99% an TBDMS-Epoxids **150** nach der Sharpless Methode, wohl kaum deren Einsatz. Deshalb kamen auch hier Trimethylorthoacetat und Acetylbromid nach der Methode von Sharpless<sup>[51]</sup> (siehe Abschnitt 4.2.2) zum Einsatz.

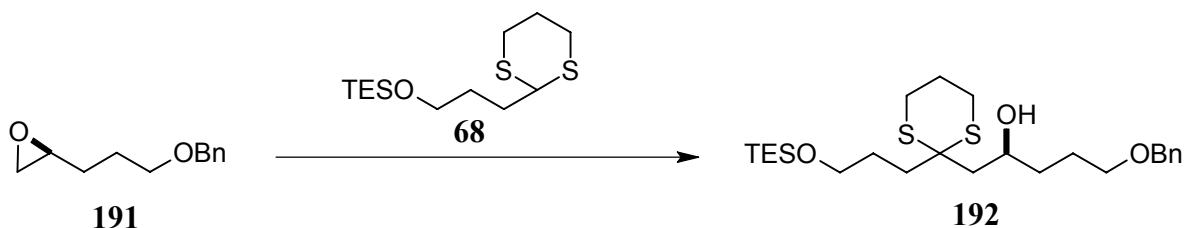


**Abbildung 82:** Darstellung von (2*S*)-1,2-Epoxy-5-(benzyloxy)-pentan **191** nach der Sharpless-Methode: i. (MeO)<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>, kat. PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 20 min; ii. AcBr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 45 min; iii. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 2 h, (99%)

Auch bei dieser Reaktion spielt die höhere Stabilität des Benzylethers gegenüber dem Silylether eine Rolle. Denn hier kann die finale Spaltung des Acetats und die folgende Substitution des Bromids zum Epoxid, an Stelle von Amberlite, ganz gewöhnlich mit Kaliumcarbonat abgewickelt werden. Die Ausbeute liegt ebenfalls bei 99%, also fast quantitativ, und eine Aufreinigung ist ebenfalls nicht notwendig, so dass das Epoxid **191** direkt weiter eingesetzt und geöffnet werden kann.

### 4.5.3 Epoxidöffnung an **191** mit Dithian **68**

Das 1-(Triethylsilyloxy)-3-(1,3-dithian-2-yl)propan **68** wurde über 2 Stufen aus 3,4-Dihydrofuran und 1,3-Propandithiol hergestellt und bereits in Abschnitt 4.2.4 behandelt.



**Abbildung 83:** Epoxidöffnung an **191**, optimale Bedingungen: i. **68**, TMEDA, *t*-BuLi, -20°C, 3 h; ii. **191**, -20°C, 1.5 h, (89%)

Die Öffnung des Epoxids **191** wurde bewusst ohne Beachtung des Vorwissens über die Öffnung des TBDMS-Epoxids **150** angegangen. Dazu wurde eine Reihe von Reaktionsbedingungen, wie in Tabelle 4 angegeben, ausprobiert.

	Deprotonierung	Dithian Zugabe	Epoxid Zugabe	Ergebnis
1	<i>n</i> -BuLi	-30°C / 1.3 eq / 2 h	-10°C / 24 h	TES-Spaltung
2	LDA	-78°C / 1.3 eq / 2.5 h	-10°C / 24 h	TES-Spaltung
3	LDA	-78°C / 1.3 eq / 2.5 h	-35°C / 16 h	Keine Reaktion
4	<i>t</i> -BuLi, TMEDA	-20°C / 2.0 eq / 2 h	-20°C / 1 h	80% <b>192</b>
5	<i>t</i> -BuLi, TMEDA	-20°C / 2.0 eq / 3 h	-20°C / 1.5 h	89% <b>192</b>

**Tabelle 4:** Verschiedene Reaktionsbedingungen zur Epoxidöffnung an **191**

Bei allen Versuchen wurde zuerst das Dithian mit dem Deprotonierungsmittel versetzt. Nach den verschiedenen Zeitspannen wurde das Epoxid zugegeben und die angegebene Zeit weiter gerührt. Die Temperaturen und Reaktionszeiten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Zuerst wurden die einfachsten Bedingungen mit *n*-Butyllithium getestet<sup>[103,104]</sup> (1). Bei dieser Reaktion wurde allerdings lediglich der Triethylsilylether am Dithian **68** gespalten. Das Epoxid konnte nicht geöffnet werden.

Um unter milderen Bedingungen zu arbeiten und eine TES-Spaltung zu vermeiden, wurde das *n*-Butyllithium gegen Lithiumdiisopropylamin (LDA) ersetzt<sup>[105]</sup> (2). Allerdings wurde hier, obwohl die Deprotonierung bei tieferen Temperaturen erfolgte, der TES-Ether ebenfalls gespalten. Die Schlussfolgerung daraus war, dass die Temperatur mit  $-10^{\circ}\text{C}$  nach der Epoxid-Zugabe zu hoch war.

Deshalb wurde bei der nächsten Reaktion (3) die Reaktionstemperatur nach Epoxid-Zugabe auf  $-35^{\circ}\text{C}$  gesenkt. Wie erwartet wurde der TES-Ether nun nicht mehr gespalten, dafür konnte aber erstaunlicherweise eine Deprotonierung des Dithians nicht mehr festgestellt werden. Dazu hätte die Temperatur wieder erhöht werden müssen, was mit diesen Reagenzien nicht möglich war.

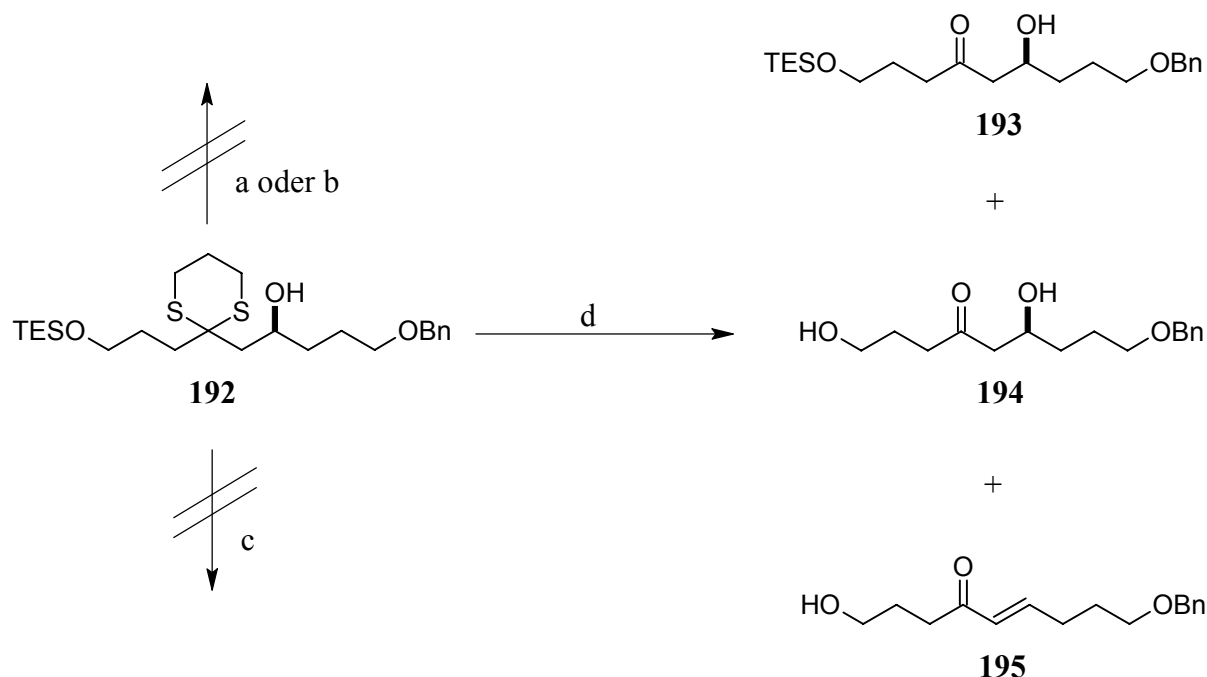
Aus diesem Grund musste nach anderen Möglichkeiten gesucht werden. Dabei wurde mit *t*-Butyllithium mit *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) ein Deprotonierungsmittel gefunden<sup>[142]</sup>, mit dem der TES-Ether nicht gespalten wird (4). Dadurch konnte die Reaktionstemperatur auf  $-20^{\circ}\text{C}$  erhöht werden, um eine bessere Deprotonierung zu ermöglichen. Zusätzlich wurde die Menge an Dithian auf 2.0 Äquivalente erhöht, da dieses nicht vollständig deprotoniert wurde. Überschüssiges Dithian konnte nach Aufarbeitung zurückgewonnen werden. So konnte unter diesen Bedingungen und den in der Tabelle angegebenen Reaktionszeiten und -temperaturen eine Ausbeute von 80% erhalten werden.

Eine Steigerung der Ausbeute war einfach durch Erhöhen der Deprotonierungs- und Reaktionszeit mit dem Epoxid möglich (5). So konnte letztendlich bei der Öffnung des Epoxids **191** mit dem Dithian **68** eine Ausbeute von 89% an (6*S*)-1-(Triethylsilyloxy)-4,4-*S*-*S*-propyliden-6-hydroxy-9-(benzyloxy)-nonan **192** erhalten werden.

#### 4.5.4 Dithianabspaltung zum Dihydroxyketon **194**

Nach den schlechten Erfahrungen mit der Dithianabspaltung unter Einsatz von Quecksilber(II)perchlorat-hydrat<sup>[106,110]</sup> (Abschnitt 4.2.5), wurde zunächst wieder die Abspaltung mit Calciumcarbonat und Methyljodid in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser (4:1) versucht<sup>[108,109]</sup>. Leider kam es hier bei Raumtemperatur auch nach 3 Tagen zu keiner Reaktion. Eine Erhöhung der Temperatur wurde, hinsichtlich der Zersetzungsgefahr des Moleküls und des Erfolges bei parallel durchgeführten Reaktionen, verworfen.

Eine weitere Abspaltreaktion wurde mit *N*-Chlorsuccinimid, Silbernitrat und Collidin in einer Acetonitril/Wasser (4:1) Mischung versucht. Jedoch wurde unter diesen Bedingungen eine Vielzahl verschiedener Produkte erhalten, die nicht weiter aufgeklärt wurden.



**Abbildung 84:** Versuche zur Dithianabspaltung: (a) MeI, CaCO<sub>3</sub>, 80% aq. MeCN, RT, 3 d, keine Reaktion; (b) NCS, AgNO<sub>3</sub>, Collidin, 80% aq. MeCN, RT, 3 min, mehrere Produkte; (c) Hg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O, THF, RT, 10 min, mehrere Produkte; (d) Hg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O, Diisopropylamin, THF, RT, variable Reaktionszeit, **193** (85%) bzw. **195** (90%)

Letztendlich wurde doch wieder auf die Dithianabspaltung mit Hg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O zurückgegriffen. Der erste Gedanke war dieses mal, den TES-Ether gleichzeitig mit zu spalten. Deswegen wurde die Base Diisopropylamin, welche die entstehende Perchlorsäure abfängt, weggelassen. Dadurch sollte eine Spaltung des TES-Ethers erreicht werden. Diese gelang auch, doch leider fand zum großen Teil auch eine Eliminierung der OH-Gruppe des  $\beta$ -Hydroxyketons **194** zum  $\alpha$ -ungesättigten Keton **195** statt. Außerdem sind weitere Nebenprodukte entstanden, die nicht weiter charakterisiert wurden. Somit war dieser Ansatz ebenfalls unbrauchbar.

So mussten doch die Bedingungen mit Hg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O angewandt werden, die bei der Spaltung am TBDMS-Analoga **155** gefunden wurden. Dazu wurde in einer Testreaktion eine kleine Menge (0.62 mmol) an Dithian **192** mit dem Quecksilber(II)perchlorathydrat und Diisopropylamin umgesetzt. Anschließend wurde über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung

konnte die Verbindung **193**, bei der das Dithian gespalten war, der Triethylsilylether aber nicht, mit erstaunlicher hoher Ausbeute von 85% isoliert werden. Dieses Ergebnis war sehr zufriedenstellend und sollte mit einer größeren Menge Dithian reproduziert werden.

Dazu wurden alle Komponenten verhältnismäßig erhöht, sogar das Lösungsmittel, und ein größerer Ansatz (17.3 mmol) durchgeführt. Alle Reaktionsbedingungen wurde wie beim ersten, kleineren Versuch beibehalten, außer der Reaktionszeit, welche auf 3 h herabgesetzt wurde. So war es umso erstaunlicher, dass bei dieser Reaktion die Verbindung **194** zu 59% erhalten wurde, bei der sowohl das Dithian als auch der Triethylsilylether gespalten wurden.

Auf der Suche nach möglichen Erklärungen, wurde schließlich das  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  gefunden. Der Hydratanteil dieses käuflich erworbenen Salzes, liegt zwischen 3 und 5. Wird nun eine Lösung mit immer der gleichen Masse angesetzt, so erhält man schließlich in der Reaktionslösung, nach vollendeter bzw. während der Zugabe der Quecksilberlösung, einen immer anderen pH-Wert. Dies führte einmal zur TES-Spaltung (gewünschtes Produkt **194**) und einmal nicht (Nebenprodukt **193**). Sollte der pH-Wert sogar zu niedrig werden, dann wird die OH-Gruppe des  $\beta$ -Hydroxyketons zur Verbindung **195** eliminiert.

Mit all diesem Wissen, wurde bei weiteren Abspaltungs-Reaktionen die Quecksilber(II)-Lösung langsam zugetropft und das Ergebnis mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. So konnte, unter gleichen Bedingungen bei rechtzeitigem Abbruch der Reaktion, das gewünschte (6*S*)-1,6-Dihydroxy-9-(benzyloxy)-nonan-4-on **194** reproduzierbar mit einer Ausbeute von 80-90% erhalten werden.

### 4.5.5 *Syn*-Reduktion und Acetalisierung zu **198**

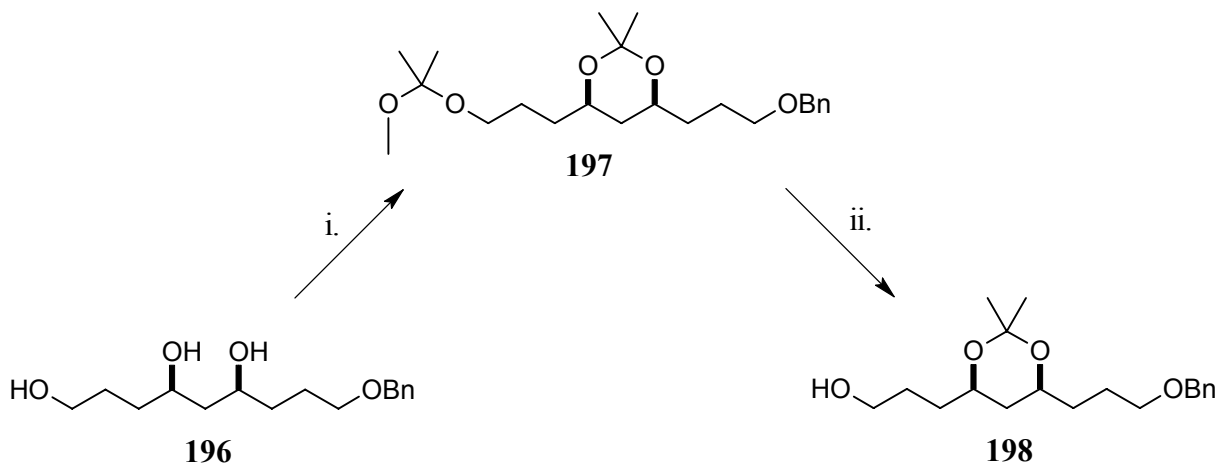
Die Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons **194** erfolgte unter den beim TBDMS-Analoga erprobten Bedingungen (Abschnitt 4.2.5) mit Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid<sup>[113]</sup>. Entsprechend der Bildung des mono-TBDMS-geschützten Tetraols **154** müssen auch hier 2 Äquivalente Boran eingesetzt werden, da die freie primäre OH-Gruppe ebenfalls abreagiert. Der Mechanismus der *syn*-Steuerung bei der anschließenden Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  wurde bereits beschrieben. Auch hier müssen die Borinate durch mehrfaches Umestern mit Methanol gespalten werden. So kann das (4*R*,6*S*)-9-(Benzyloxy)-1,4,6-nonantriol **196** hier mit einer

sehr guten Ausbeute von 93% erhalten werden. Die Ausbeutesteigerung gegenüber dem TBDMS-Analoga (77%) lässt sich auf die höhere Stabilität des Benzylethers zurückführen.



**Abbildung 85:** *syn*-Reduktion zum Triol **196**: i. Et<sub>2</sub>BOMe, NaBH<sub>4</sub>, THF/MeOH (4:1), -78°C, 3h; ii. MeOH, RT, 15 min, 5x, (93%)

Die folgende Acetalisierung zum primären Alkohol **198** wurde hier ebenfalls mit 2,2-Dimethoxypropan durchgeführt. Auf Aceton als Lösungsmittel wurde dieses Mal verzichtet, statt dessen wurde die Reaktion in reinem 2,2-Dimethoxypropan durchgeführt<sup>[91,92]</sup>. Zur Säurekatalyse wurde wieder (±)-Camphersulfonsäure eingesetzt. Als Zwischenprodukt tritt hier ebenfalls das gemischte Acetal der primären OH-Gruppe auf, das aber nicht isoliert, sondern direkt wieder gespalten wurde.

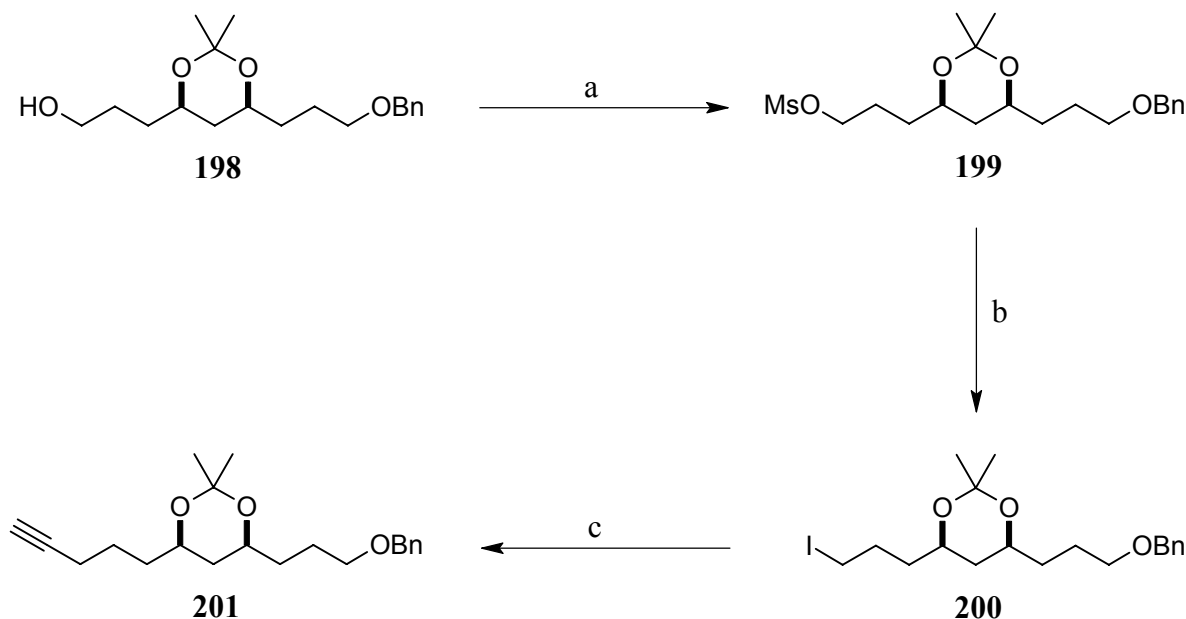


**Abbildung 86:** Acetalisierung zum primären Alkohol **198**: i. (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (±)-CSA, RT, 40 min; ii. (±)-CSA, EtOAc, RT, 30 min, (97%)

Am Ende wird das (4*R*,6*S*)-9-(Benzyloxy)-4,6-*O*-isopropyliden-1,4,6-nonantriol **198** mit einer Ausbeute von 97% erhalten. Auch hier ist im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum nur ein Acetal-Kohlenstoffatom zu sehen, dessen Lage bei 98.6 ppm eindeutig für ein *syn*-Acetal (< 100 ppm) spricht. Das ist ein weiterer Beweis für die sehr gute Diastereoselektivität der Hydroborierung.

## 4.5.6 Acetyleneinführung

Zur Acetyleneinführung wurden die für das TBDMS-Analogon (Abschnitt 4.2.6) gefundenen und optimierten Bedingungen übernommen. Dabei wird der primäre Alkohol **198** zuerst mesyliert und anschließend zum Iodid **200** substituiert<sup>[126,127]</sup>. Durch die Kupplung mit Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex wird das Acetylen schließlich unter Knüpfen einer neuen C-C Bindung eingeführt<sup>[129,130]</sup>.

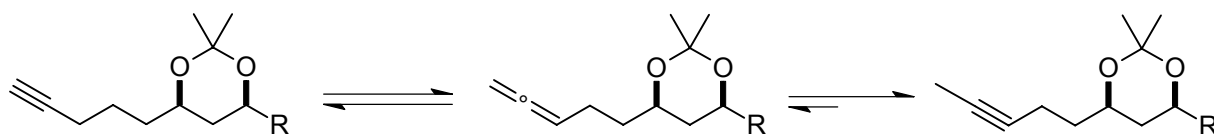


**Abbildung 87:** Acetyleneinführung über das Mesylat **199** und das Iodid **200** zum Acetylen **201**: (a) *i*-Pr<sub>2</sub>NH, MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → RT, 25 min, (93%); (b) NaI, Aceton, RT, 48 h, (92%); (c) LiC≡CH·EDA, DMSO, RT, 4 d, (77%)

Die Mesylierung und die folgende Iodierung verlaufen dabei mit 93% bzw. 92% Ausbeute einwandfrei. Außerdem müssen die Produkte **199** und **200** nicht gereinigt werden und können direkt weiter eingesetzt werden. Die Acetylierung verläuft mit 77% Ausbeute zufriedenstellend. Ein Nachteil ist hier die lange Reaktionszeit. Durch Erwärmen der Reaktionslösung auf 40-60°C wurde versucht den Ablauf zu beschleunigen. Leider führte dies zu der in Abbildung 88 dargestellten Isomerisierung.

Dennoch ist die Einführung des Acetylens mit einer Gesamtausbeute von 66% über 3 Stufen (87% je Stufe) vom Alkohol **198** zum (4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-4,6-*O*-isopropyliden-10-undecin-4,6-diol **200** gut gelungen.

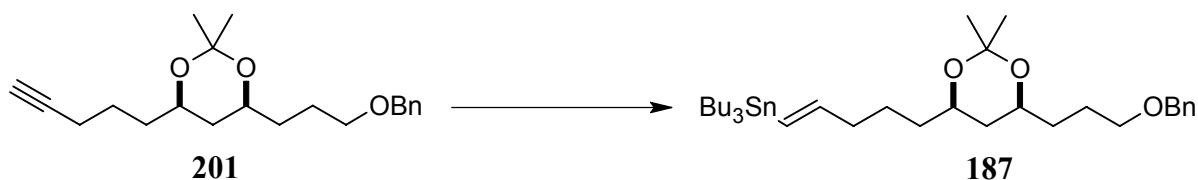




**Abbildung 88:** Isomerisierung der endständigen Dreifachbindung zum Allen und weiter zur gewanderten Dreifachbindung unter Wärmezufuhr und Anwesenheit von Lithiumacetylid

### 4.5.7 Hydrostannylierung

Die Möglichkeiten der Stannylierung wurden schon beim TBDMS-Analogon in Abschnitt 4.2.7 behandelt. Dort wurde auch auf mögliche Produktgemische eingegangen. Mit diesem Wissen wurde für eine radikalische Hydrostannylierung entschieden<sup>[131,132]</sup>.



**Abbildung 89:** Radikalische Hydrostannylierung zu (4*S*,6*R*,10*E*)-1-(Benzyloxy)-4,6-*O*-isopropyliden-11-(tributylstannyl)-10-undecen-4,6-diol **187**:  
 $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, Toluol, 120°C, 16 h, (91%)

Dazu wurde das Acetylen **201** mit Tri-*n*-butylzinnhydrid und AIBN in Toluol 16 h unter Rückfluss erhitzt. Hier konnte die Ausbeute auf erwartungsgemäße 91% gegenüber dem TBDMS-Analogon **135** (61%) gesteigert werden. Auch in diesem Fall ist das mit der erhöhten Stabilität des Benzylethers zu begründen.

Leider wurde hier ebenfalls eine Mischung aus *cis/trans*-Isomeren erhalten. Dabei lag allerdings der *cis*-Anteil so gering, dass er im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum gerade noch festgestellt werden konnte und bei unter 10% lag (Spektrum siehe Anhang). Da davon ausgegangen wurde, dass dies den Reaktionsverlauf nicht weiter beeinflusst, wurde die Synthese mit der Mischung fortgesetzt. Auf einer späteren Stufe konnte das *cis*-Isomer abgetrennt werden und hatte einen tatsächlichen Anteil von ungefähr 5%.

Insgesamt ist die Darstellung des Bausteins **B-Bn (187)** hervorragend verlaufen. Bei den einzelnen Reaktionen konnten exzellente Ausbeuten erzielt werden. Dabei konnten Reaktionen in Kleinstmengen (20 mg) und größeren Mengen (20-100 g) durchgeführt werden. Die Gesamtanzahl aufeinanderfolgender Stufen dieser Synthese ausgehend von L-Glutaminsäure und 3,4-Dihydrofuran liegt bei 14. Bei einer Gesamtausbeute von 16.2% entspricht dies einer Ausbeute von 88% je Stufe.

Damit ist eine erhebliche Steigerung gegenüber dem Baustein **B-TBDMS (135)** erreicht worden. Zudem sind jetzt mit dem Benzylether und dem Acetal zwei leicht differenziert spaltbare Schutzgruppen im Molekül vorhanden, was sich als sehr großer Vorteil herausgestellt hat. Jetzt kann an den Baustein **A (65)** gekuppelt werden.

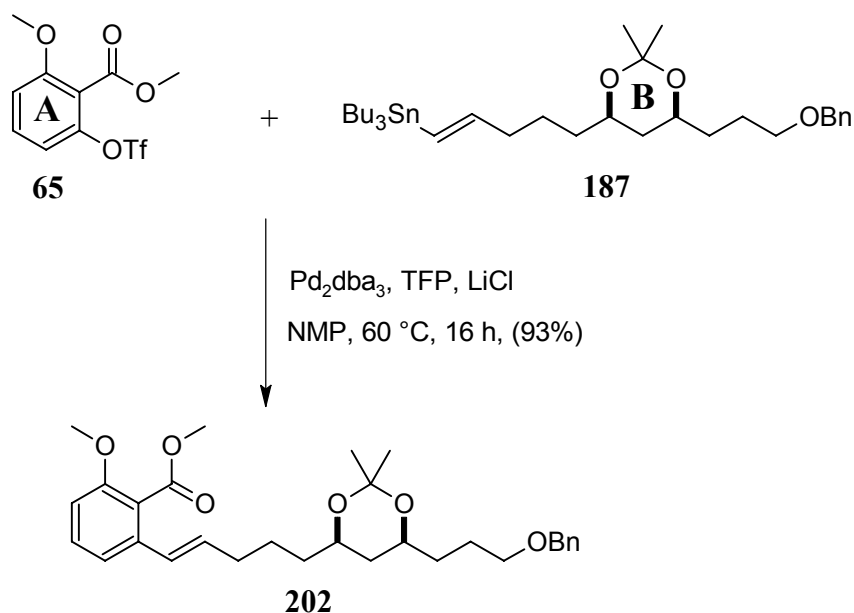
## 4.6 Umsetzung des Bausteins **A (65)** mit Baustein **B-Bn (187)** und Folgereaktionen

### 4.6.1 Stille-Kupplung mit den Bausteinen **A** und **B-Bn**

Auch für die Stille-Kupplung<sup>[69,70]</sup> mit den Bausteinen **A (65)** und **B-Bn (187)** wurden die in Abschnitt 4.3 ermittelten, optimalen Reaktionsbedingungen verwendet. Dabei wurde *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) als Lösungsmittel, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (dba=dibenzylidenaceton) als Palladiumquelle und Tri-2-furylphosphin (TFP) als Ligand benutzt<sup>[71,72]</sup>.

In diesem Fall, der Darstellung des Methyl 2-[(1*E*,6*R*,8*S*)-11-(benzyloxy)-6,8-dihydroxy-6,8-*O*-isopropyliden-1-undecenyl]-6-methoxybenzoats **202**, lag die Ausbeute sogar bei 93%. Die Komponenten werden hier einfach zusammen in NMP gelöst und für 16 h auf 60°C erhitzt. Nach einfacher Aufarbeitung können störende Nebenprodukte (Stannane) einfach säulenchromatographisch abgetrennt werden.

Alles in allem hat sich die Stille-Kupplung für alle durchgeführten Kupplungsreaktionen als hervorragend geeignet erwiesen. Die optimierten Reaktionsbedingungen können mit großer Wahrscheinlichkeit auf viele ähnliche Systeme mit gleich guten Ergebnissen angewandt werden.



**Abbildung 90:** Stille Kupplung zu Methyl 2-[(1*E*,6*R*,8*S*)-11-(benzyloxy)-6,8-dihydroxy-6,8-*O*-isopropyliden-1-undecenyl]-6-methoxybenzoat **202**

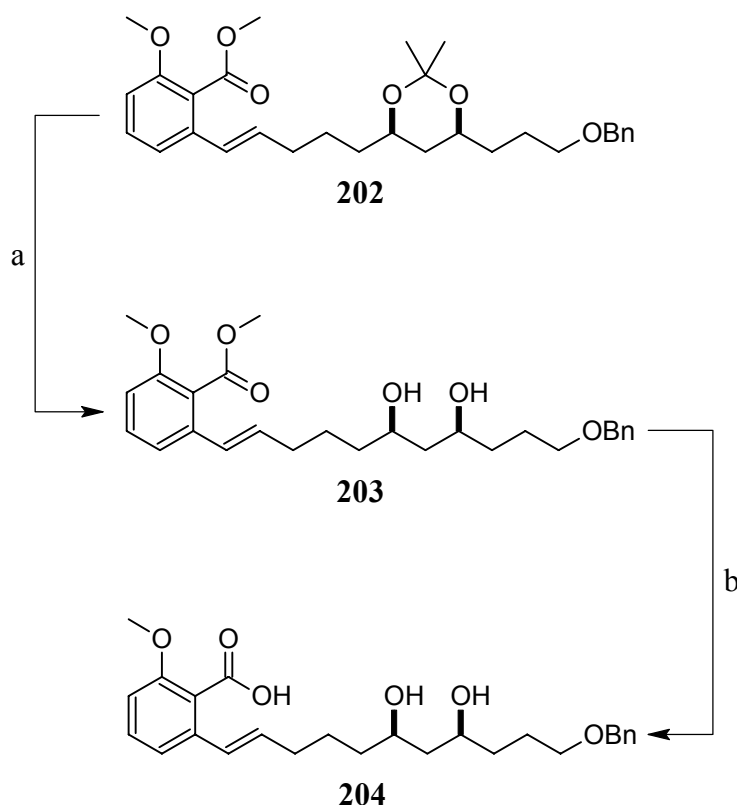
## 4.6.2 Entschützen des Kupplungsprodukts 202

Zur Vorbereitung der Macrolactonisierung, bei der zwischen einem 10-Ring und einem 12-Ring differenziert werden soll, muss das Acetal gespalten und der Methylester verseift werden. Dabei müssen der Benzylether und der phenolische Methylether erhalten bleiben, um eine selektive Weiterreaktion zu ermöglichen. Diese beiden Schutzgruppen werden erst später entfernt.

Im ersten Schritt wurde die Spaltung des Acetals in Angriff genommen. Da alle anderen funktionellen Gruppen relativ säurebeständig waren, konnte das Acetal **202** dazu in 80% Essigsäure gelöst werden<sup>[138]</sup>. Nach 80 min Rühren bei Raumtemperatur war das Acetal dann komplett gespalten und das Diol **203** konnte mit 99% Ausbeute fast quantitativ erhalten werden.

Um die Verseifung des Methylesters zu erzielen, mussten drastische basische Bedingungen herangezogen werden. Dabei durfte der phenolische Methylether natürlich nicht beeinflusst werden. Dies gelang bei der Umsetzung mit einer 2N Lithiumhydroxid-Lösung in Methanol/Wasser (2:1)<sup>[139]</sup>. Zur vollständigen Reaktion musste allerdings 3 Tage auf 60°C

erhitzt werden. Dadurch konnte die Dihydroxysäure **204** allerdings mit hervorragenden 99% Ausbeute, also ebenfalls so gut wie quantitativ, erhalten werden.



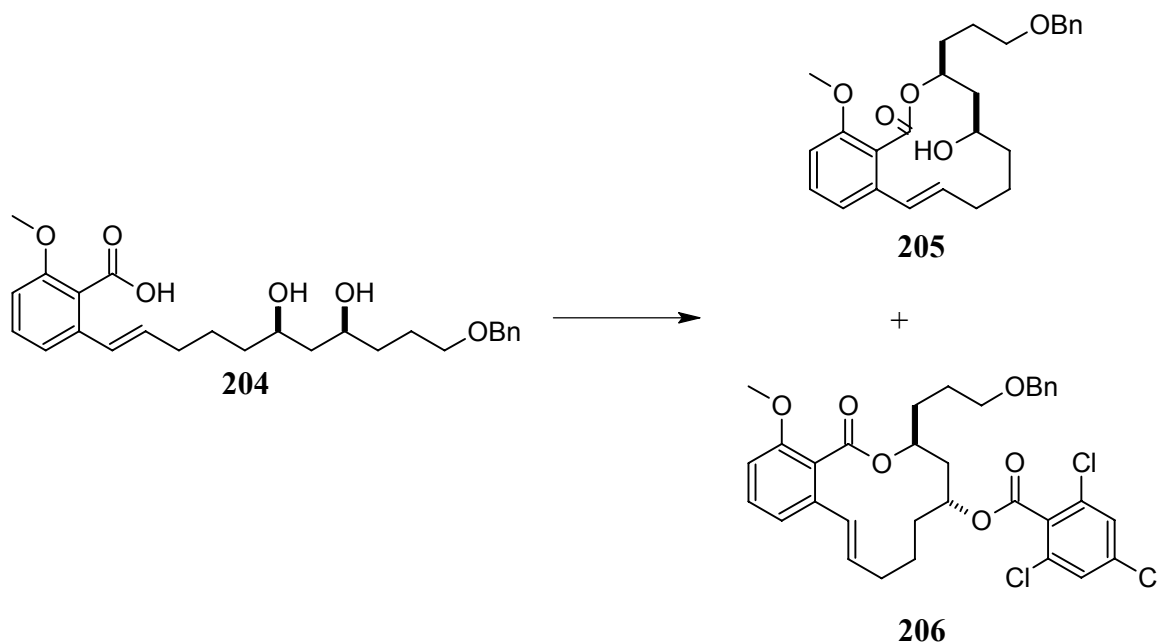
**Abbildung 91:** Spaltung des Acetals **202** zum Diol **203**: (a) 80%AcOH, RT, 80 min, (99%) und Verseifung zur 2-[(1*E*,6*R*,8*S*)-11-(Benzyloxy)-6,8-dihydroxy-1-undecenyl]-6-methoxybenzoesäure **204**: (b) 2N LiOH, MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1), 60°C, 3 d, (99%)

### 4.6.3 Macrolactonisierung

Hier kam die Macrolactonisierung nach der Yamaguchi-Methode<sup>[76]</sup> zum Einsatz. Eine ausführliche Beschreibung verschiedener Lactonisierungsverfahren findet sich im Theoretischen Teil (Abschnitt 3.7).

Dabei bestand die Möglichkeit einen 10-Ring und einen 12-Ring zu bilden. Die Ringschlussgeschwindigkeiten zur Bildung der Lactone aus  $\omega$ -Bromalkancarboxylaten wurden bereits bei der Macrolactonisierung zum 15-Ring **186** (Abschnitt 4.4.3) aufgeführt. Für den speziellen Fall der Konkurrenz eines 10-Rings mit einem 12-Ring, liegt die Reaktionskonstante für den 10-Ring bei  $4 \times 10^{-4}$  und die für den 12-Ring bei  $1.3 \times 10^{-3}$ . Das ist ungefähr ein Faktor 3<sup>[140]</sup>.

Mit diesem Wissen wurde nun die Macrolactonisierung durchgeführt, in der Hoffnung, den 12-Ring als stark überwiegendes Produkt zu erhalten.

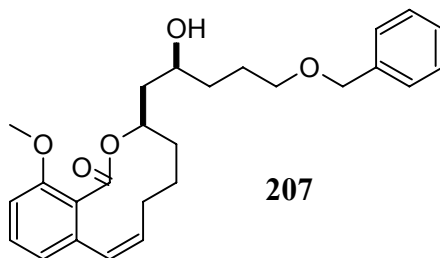


**Abbildung 92:** Macrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen zum 12-Ring Hauptprodukt **205** und dem veresterten Nebenprodukt **206**: i.  $\text{NEt}_3$ , 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, THF, RT, 2 h; ii. DMAP, Toluol, 1 d,  $110^\circ\text{C}$ , (50%) **205**, (10%) **206**

Tatsächlich verlief die Reaktion ausschließlich zum 12-Ring Lacton (3*S*,5*R*)-3-[3-(Benzyl-oxy)-propyl]-5-hydroxy-14-methoxy- 3,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on **205**. Dabei konnte eine akzeptable Ausbeute von 50% erreicht werden. Es konnten weder Polymere noch ein 10-Ring Produkt isoliert werden. Statt dessen wurde als Nebenprodukt das an der freien OH-Gruppe mit dem Yamaguchi-Reagenz veresterte Lacton **206** erhalten. Im Hinblick auf die vermutlich sehr schwer durchführbare selektive Spaltung dieses Benzoessäureesters gegenüber dem Lacton und auf die geringe Ausbeute von nur 10% wurde mit dieser Substanz kein weiterer Reaktionsweg verfolgt. Insgesamt verlief die Macrolactonisierung den Erwartungen zur Synthese von 12-gliedrigen Ringen entsprechend. Das Ergebnis ist in Hinblick auf Ausbeute und Reaktionsbedingungen zufriedenstellend.

Erwähnenswert ist, dass bei der chromatographischen Reinigung des Lactons **205** ein sehr geringer Anteil einer weiteren Substanz isoliert werden konnte (9 mg, <5%). NMR-spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass es sich um ein *cis*-10-Ring Lacton handelt. Der Erhalt dieses (3*R*)-3-[(2*S*)-5-(benzyloxy)-2-hydroxypentyl]-12-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-2-benzoxec-in-1-on **207** ist auf die Hydrostannylierung zu **187** zurückzuführen.

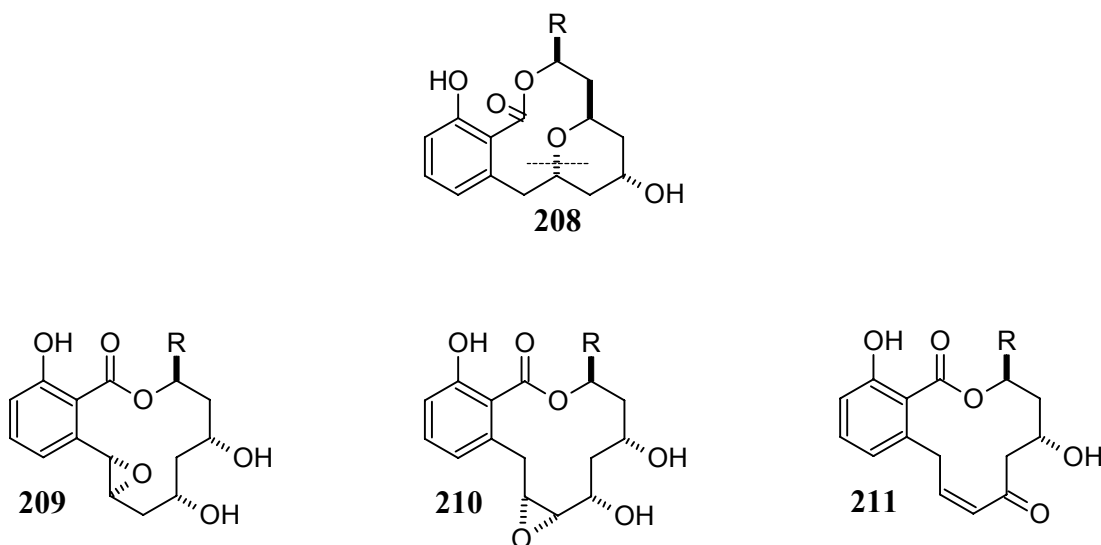
Dort wurde ein sehr geringer Anteil der *cis*-Verbindung erhalten, der wie sich hier herausgestellt hat, bei unter 5% liegt.



**Abbildung 93:** *cis*-10-Ring Lacton **207**

#### 4.6.4 Transannulare Ringschlussreaktion

Es wurde davon ausgegangen, dass die Biosynthese des *trans*-Pyranrings im Apicularen durch eine transannulare Cyclisierung erfolgt. In Abbildung 94 sind dazu mögliche Vorstufen dargestellt.

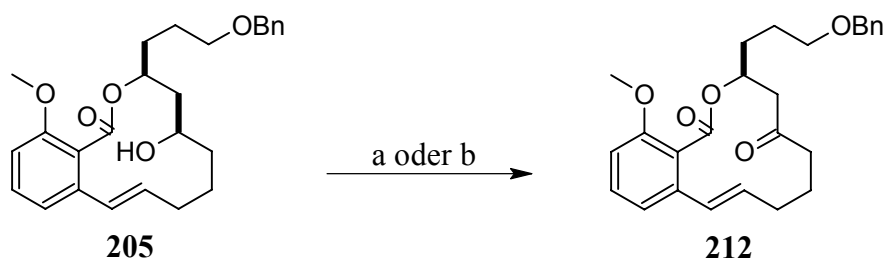


**Abbildung 94:** Mögliche biosynthetische Vorstufen von Apicularen A

Unter dieser Annahme wurde jetzt versucht, die Addition der OH-Gruppe am C<sub>5</sub>-Atom an die vorhandene *trans*-Doppelbindung am C<sub>9</sub>-Atom zu erreichen. Dabei wurde als Produkt, der Natur entsprechend, ein *trans*-Pyranring erwartet.

Zuerst wurde die Reaktion mit Trifluoracetylperhenat durchgeführt<sup>[143-144]</sup>. Hier sollte die freie OH-Gruppe den Trifluoracetylrest am Rhenium (VII) substituieren. Anschließend sollte in einer [3+2] *syn*-Cycloaddition an die Doppelbindung addiert werden, wobei das Rhenium reduziert wird. Leider trat anstelle des Additionsschritts eine einfache Oxidation des Alkohols **205** zum Keton **212** ein.

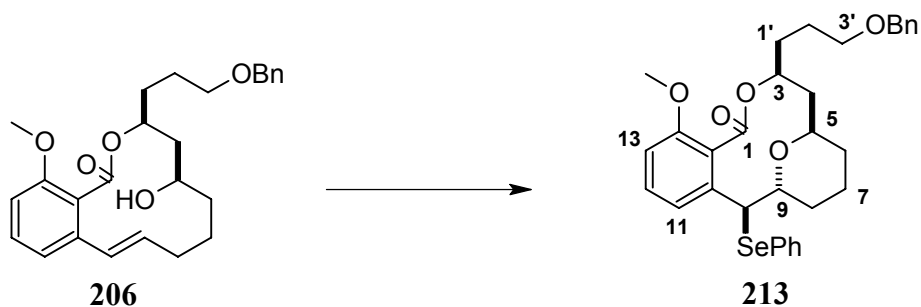
Als wesentlich einfacheres Reagenz und weniger starkes Oxidationsmittel wurde dieselbe Reaktion mit elementarem Iod angegangen. Hier sollte das Iod mit der Doppelbindung zunächst ein Iodonium-Ion bilden, das dann von der freien OH-Gruppe hätte geöffnet werden sollen. Doch leider wurde auch in diesem Fall die Oxidation zum Keton **212** beobachtet.



**Abbildung 95:** Unerwünschte Oxidation zu (3*S*)-3-[3-(benzyloxy)propyl]-14-methoxy-3,4,7,8-tetra-hydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1,5(6*H*)-dion **212**: (a) i.  $\text{Re}_2\text{O}_7$ ,  $\text{O}(\text{COCF}_3)_2$ , THF, RT, 1 h; ii.  $\text{O}(\text{COCF}_3)_2$ , **205**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 16 h, (84%); (b)  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 60°C, 2 d, (18%)

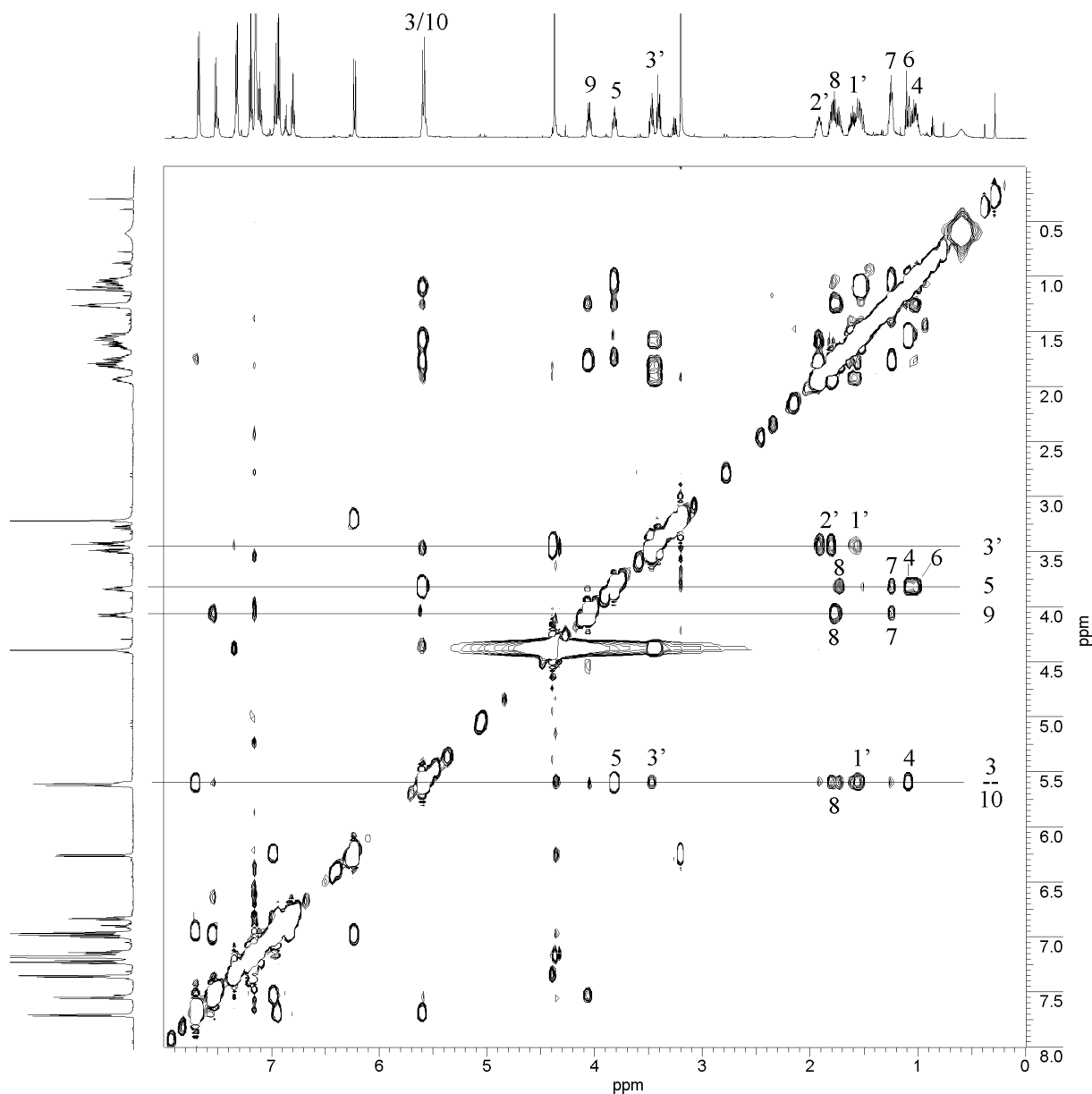
Nach diesen Fehlschlägen musste ein Weg gefunden werden, bei dem keine Oxidation stattfindet und trotzdem an die Doppelbindung addiert werden kann.

Dabei kam eine Methode von Nicolaou et al.<sup>[146,147]</sup> in Betracht, bei der unter Bildung von Seleniranium-Ionen die Addition von Alkoholen oder Säuren an Doppelbindungen erreicht wurde. Durch intramolekulare Reaktionen konnten hier auch Ringschlüsse erzielt werden, wobei die Addition von Selen und Nucleophil an die Doppelbindung immer *trans* erfolgt. Als Reagenzien wurden Benzolselenenylchlorid  $\text{PhSeCl}$ , *N*-Phenylselenosuccinimid (N-PSS) oder *N*-Phenylselenophthalimid (N-PSP) eingesetzt. Gerade letzteres schien als besonders mildes Reagenz besonders geeignet zu sein. Deshalb wurde der nächste Versuch, den transannularen Ringschluss zu erhalten, mit N-PSP durchgeführt.



**Abbildung 96:** Transannulare Reaktion zu **213**: ( $\pm$ )-CSA, N-PSP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h, (60%)

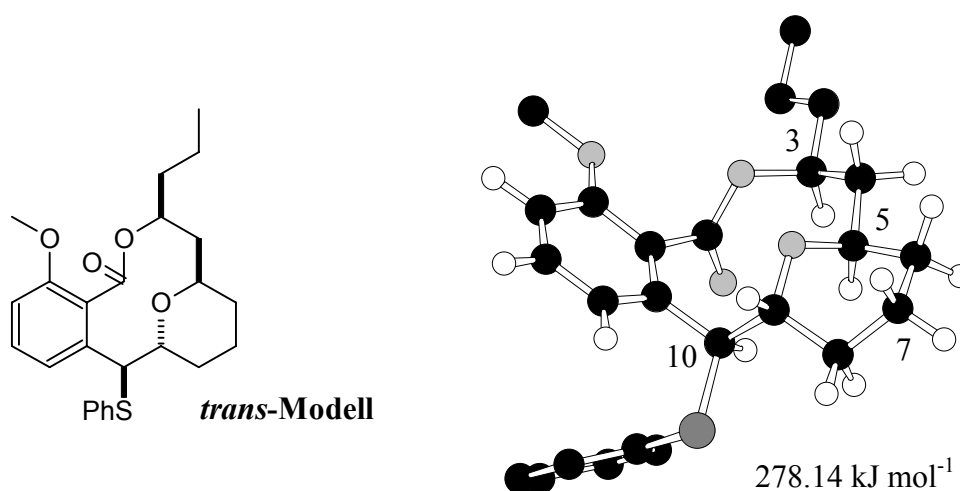
Tatsächlich konnte unter diesen Bedingungen der Pyranring geschlossen werden. An dieser Stelle war die Frage, welche Konfiguration erhalten wurde.



**Abbildung 97:** NOE-Spektrum von **213** mit Zuordnung der Kreuzpeaks



Dazu wurde ein NOE-NMR-Spektrum (Abbildung 97) aufgenommen. Gleichzeitig wurde das Energieminimum für das *trans*-Produkt berechnet (Macro-Model 7.0<sup>[148,149]</sup>, berechnete Energie 278.14 kJmol<sup>-1</sup>). Dabei wurde zur Vereinfachung die Seitenkette durch einen Propylrest ersetzt. Aufgrund fehlender Parameter musste das Selen durch Schwefel ausgetauscht werden. Die erhaltene Struktur (Abbildung 98) soll auch nur einen Anhaltspunkt zur Erklärung vorhandener und nicht vorhandener NOE-Kreuzpeaks sein.

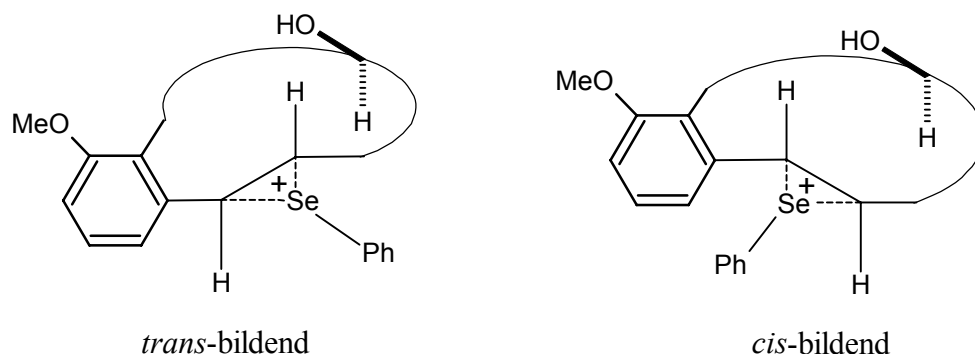


**Abbildung 98:** *trans*-Struktur mit niedrigster Energie, berechnet mit Macro-Model 7.0

Mit diesen Daten kann die Entstehung des *trans*-Pyran **213** eindeutig bewiesen werden. So finden sich kein Kreuzpeak von H-5 mit H-9, der bei einem *cis*-Pyran unbedingt vorhanden sein müsste. Statt dessen finden sich für H-5 Kreuzpeaks mit H-4 und H-6, die direkt benachbart sind und außerdem Kreuzpeaks mit H-7, H-8 und H-3 über den Ring. Für H-9 finden sich Kreuzpeaks mit H-8 (benachbart) und H-7 über den Ring. Außerdem sind noch weitere Signale zu erkennen, die für die Güte des NOE-Spektrums sprechen und in Abbildung 97 dargestellt sind.

Durch dieses Ergebnis konnte die Annahme bekräftigt werden, dass eine transannulare Reaktion dem Biosyntheseweg entspricht. Schließlich gilt es noch die Frage zu klären, wie der mechanistische Ablauf dieser transannularen Reaktion über das Seleniranium-Ion ist.

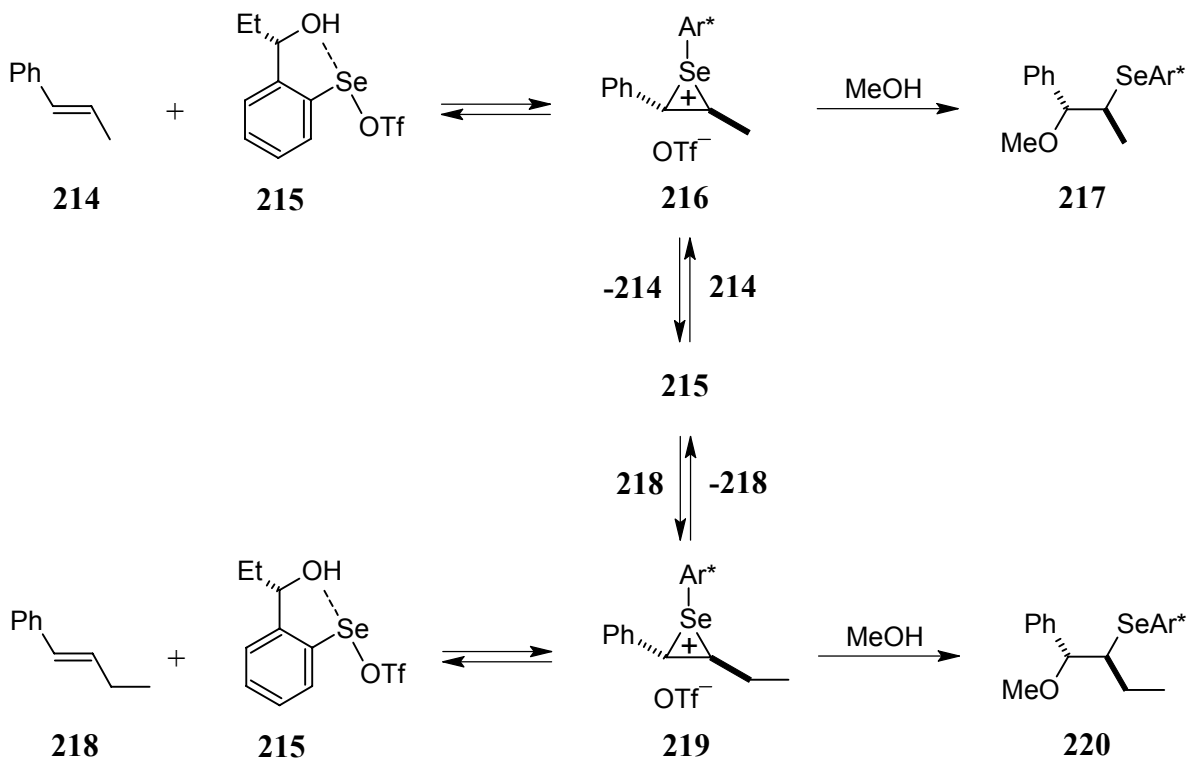
Auf jeden Fall muss das Phenylselen zuerst an die Doppelbindung addieren. Für das entstehende Seleniranium-Ion gibt es nur zwei Isomere, da sterisch bedingt nur von der Ringaußenseite angegriffen werden kann. Aus dem einen Isomer entstünde nach Öffnung mit der OH-Gruppe der *trans*-Pyranring, aus dem anderen der *cis*-Pyranring.



**Abbildung 99:** *cis*- bzw. *trans*-Pyranring bildende Seleniranium-Ionen

Dafür, dass ausschließlich das *trans*-Pyran **213** erhalten wird, gibt es zwei mögliche Erklärungen. Entweder kann das Phenylselen nur *trans* bildend addiert werden oder der Übergangszustand für die Öffnung des intermediären Seleniranium-Ions liegt für das *trans*-Produkt energetisch niedriger als für das *cis*-Produkt.

Wenn davon ausgegangen wird, dass die Doppelbindung im 12-Ring Lacton **205** frei beweglich ist, dann kann sowohl das *trans*- als auch das *cis*-bildende Seleniranium-Ion entstehen. Also muss die Abreaktion aus einem *trans*-Übergangszustand stark bevorzugt erfolgen, da nur dieses Produkt erhalten wurde.



**Abbildung 100:** Nachweis zur Reversibilität der Seleniranium-Ion-Bildung nach Wirth et al.

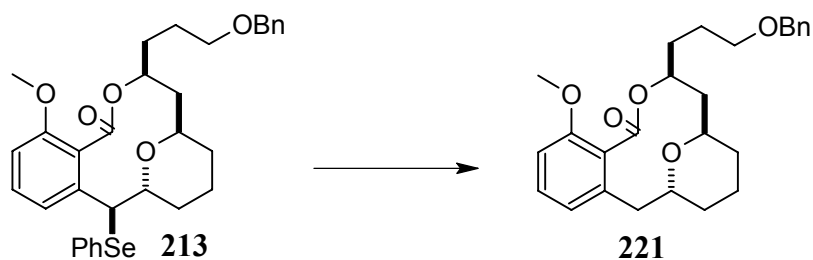
Schließlich bleibt die Frage offen, was mit dem *cis*-bildenden Seleniranium-Ion passiert. Dazu konnte Wirth et al.<sup>[150]</sup> beweisen, dass die Phenylselen-Addition an die Doppelbindung reversibel verläuft. Bei der in Abbildung 100 dargestellten Reaktion wurde ein chirales Arylselen eingesetzt, was für die Reversibilität allerdings keine Rolle spielt. Nach der Bildung des Seleniranium-Ions **216** aus dem Arylselen **215** und dem (*E*)-1-Phenylpropen **214** wurde bei  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (*E*)-1-Phenylbuten **218** zugegeben. Nach Quenchen mit Methanol, wurden beide Additionsprodukte **217** und **220** erhalten. Dies spricht eindeutig für eine reversible Bildung der Seleniranium-Ionen **216** bzw. **219**. Als Gegenprobe wurde zuerst das Seleniranium-Ion **219** gebildet und dann (*E*)-1-Phenylpropen **214** zugegeben, wobei nach Quenchen mit Methanol wieder beide Produkte **217** und **220** erhalten wurden.

Wird dieses Ergebnis auf die hier stattfindende transannulare Reaktion übertragen, dann ist klar, dass sich aus dem *cis*-bildenden Seleniranium-Ionen immer wieder ein Arylselenium-Ion und die Doppelbindung bilden können. Aus diesen kann dann wieder ein *trans*-bildenden Seleniranium-Ion erhalten werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nach Entfernen der *trans*-bildenden Seleniranium-Ionen durch Abreaktion zum Produkt **213** (geschwindigkeitsbestimmender Schritt), immer wieder neue *trans*-bildende Seleniranium-Ionen nachgeliefert werden. Am Ende der Reaktion wird fast ausschließlich der *trans*-Pyranring erhalten, da ein Übergangszustand mit einem *trans*-bildenden Seleniranium-Ion energetisch stark bevorzugt sein muss.

## 4.6.5 Radikalische Selenabspaltung

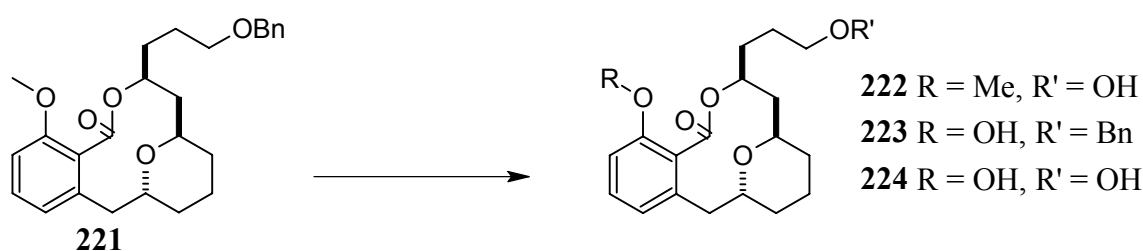
Die Abspaltung des Phenylselenyl-Rests erfolgte radikalisch unter Standardbedingungen<sup>[151]</sup> mit AIBN und Tri-*n*-butylzinnhydrid zum (3*S*,5*R*,9*R*)-3-[3-(Benzyloxy)propyl]-14-methoxy-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on **221**.



**Abbildung 101:** Selenabspaltung zu **221**:  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, Toluol,  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 h, (99%)

### 4.6.6 Spaltung der Methyl- und Benzylether

Um die Synthese weiter voran zu treiben, musste im nächsten Schritt die primäre Alkoholfunktion wieder zugänglich gemacht werden. Außerdem musste auf dieser Stufe auch der phenolische Methylether gespalten werden, da eine spätere Spaltung dieses sehr stabilen Ethers auch zur Zerstörung neu eingeführter Funktionen führt (z.B. Enamid). Im besten Fall gelingt die Spaltung des primären Benzylethers und die Spaltung des phenolischen Methylethers in einer Reaktion.

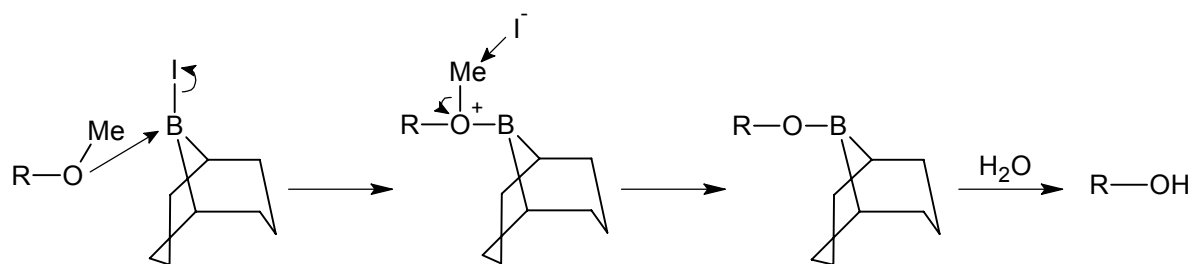


**Abbildung 102:** Etherspaltungen, Bedingungen siehe Tabelle 5

Reagenz	Menge	Temperatur / Zeit	Produkt
$\text{BBr}_3$	3 Equiv.	$-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT} / 30 \text{ min}$	Molekül zerstört
$\text{BBr}_3$	2 Equiv.	$-78^\circ\text{C} / 30 \text{ min}$	<b>221</b> (70%), <b>222</b> (30%)
$\text{BBr}_3$	4 Equiv.	$-78^\circ\text{C} / 30 \text{ min}$	Molekül zerstört
9-Iodo-9-BBN	1.05 Equiv.	RT / 1 d	<b>222</b> , <b>223</b> , <b>224</b>
9-Iodo-9-BBN	4 Equiv.	RT / 10 min	<b>224</b> (20%), Rest zerstört
9-Iodo-9-BBN	4 Equiv.	RT / 20 s	<b>224</b> (92%)

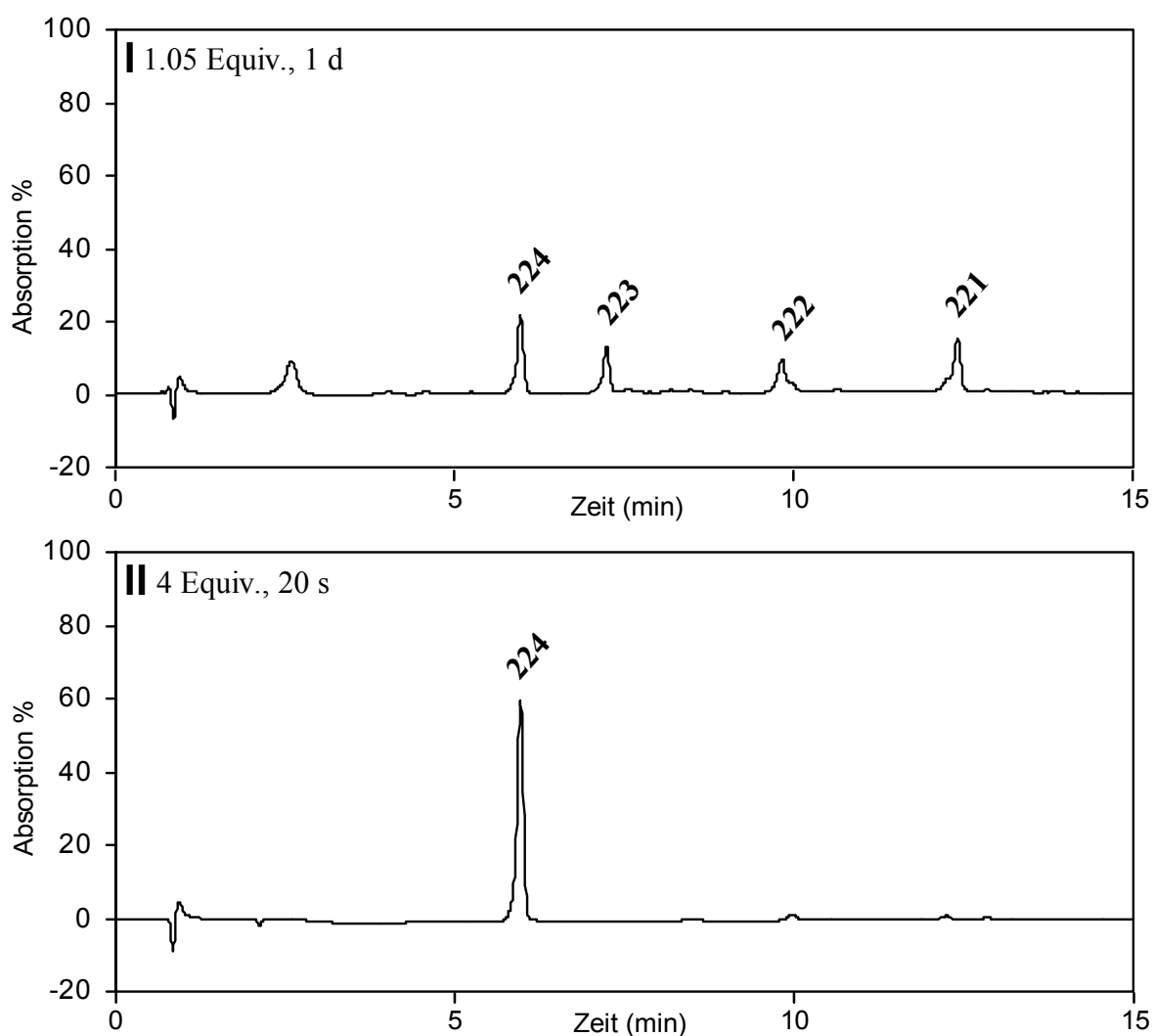
**Tabelle 5:** Reaktionsbedingungen und Produkte der Etherspaltung in Dichlormethan

In ersten Versuchen wurde Bortribromid eingesetzt<sup>[28,152]</sup>. Leider konnte bei Raumtemperatur kein Ergebnis erzielt werden (Tabelle 5), da das komplette Molekül gespalten wurde (Lacton, Schutzgruppen). Bei  $-78^\circ\text{C}$  konnte mit 2 Äquivalenten  $\text{BBr}_3$  lediglich eine 30% Spaltung des Benzylethers erzielt werden. Dieses Produkt war für weitere Reaktionen ungeeignet. Deshalb wurde versucht durch Erhöhung der  $\text{BBr}_3$ -Menge auch eine Spaltung des Methylethers zu erreichen, leider wurde dabei wieder das Molekül zerstört. Da die Spaltung des Benzylethers gelang, musste ein ähnliches Reagenz gefunden werden, mit dem auch die Methyletherspaltung möglich war. Hierfür schien 9-Iodo-9-bora-bicyclo[3.3.1]nonan<sup>[36,153]</sup> geeignet.



**Abbildung 103:** Mechanismus der Spaltung mit 9-I-9-BBN am Beispiel des Methylethers

Bei der Spaltung mit 9-Iodo-9-BBN greift zuerst der Sauerstoff des Ethers am Bor an und substituiert das Iod (Abbildung 103). Das Iodid-Ion greift seinerseits am leichter zugänglichen und elektrophileren Alkyrest an, wodurch ein Borinsäureester zurückbleibt. Dieser wird mit Wasser zum entsprechenden Alkohol gespalten.

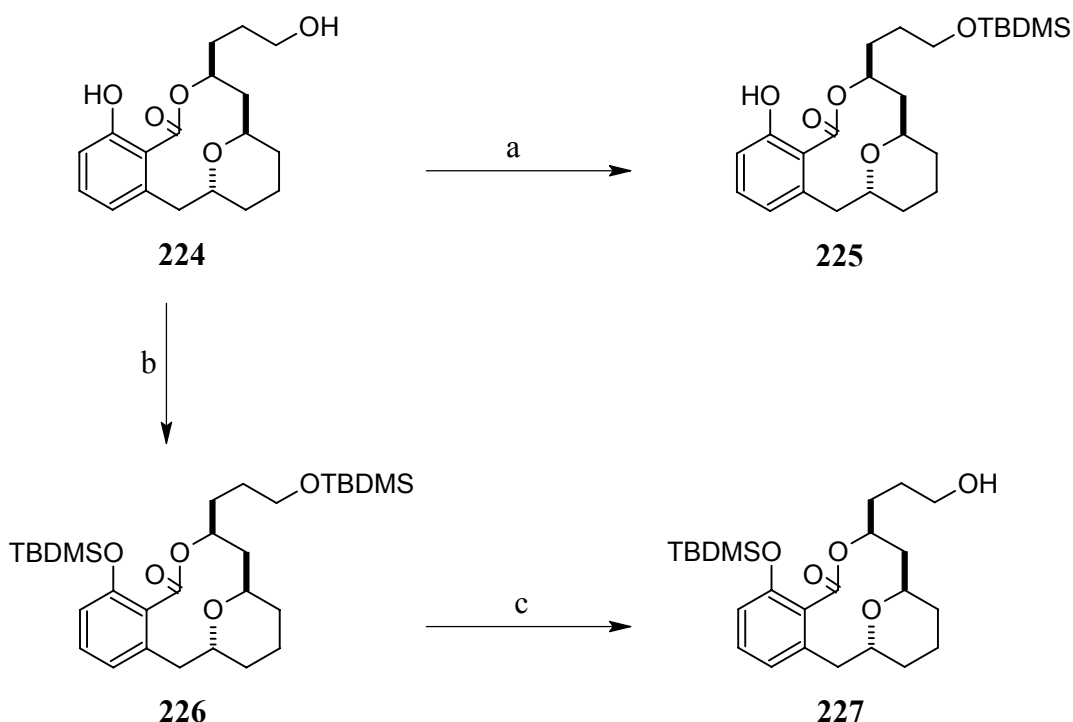


**Abbildung 104:** Spaltung mit 9-Iodo-9-BBN, HPLC-UV Detektion (254 nm)

Tatsächlich gelang die Spaltung sowohl des Benzylethers als auch des Methylethers mit 1.05 Äquivalenten 9-Iodo-9-BBN bei Raumtemperatur. Allerdings wurden auch die Monospaltprodukte **222**, **223** und das Edukt **221** erhalten und unglücklicherweise sogar das Molekül komplett zerstört. Deshalb schien eine Erhöhung der Reaktionszeit wenig sinnvoll. Statt dessen wurde die Menge an 9-Iodo-9-BBN erhöht. Mit 4 Äquivalenten war nach 10 min kein Edukt mehr vorhanden. Allerdings konnten nach der Aufarbeitung nur 20% Diol **224** erhalten werden. Deshalb wurde eine weitere Reaktion unter gleichen Bedingungen mittels HPLC verfolgt. Das erstaunliche Ergebnis war, dass unmittelbar nach der 9-Iodo-9-BBN Zugabe das Edukt **221** komplett zum Diol **224** umgesetzt war, und bei längerer Reaktion nur noch Spaltprodukte entstehen. So konnten, mit 20 Sekunden Reaktionszeit und 4 Äquivalenten 9-Iodo-9-BBN, die optimalen Reaktionsbedingungen gefunden werden, mit denen das (3*S*,5*R*,9*R*)-14-Hydroxy-3-(3-hydroxypropyl)-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on **224** zu 92% erhalten wurde.

### 4.6.7 TBDMS-Schützen und selektive TBDMS-Spaltung

Um ein selektives Weiterarbeiten mit der primären OH-Gruppe zu ermöglichen, musste die phenolische OH-Gruppe selektiv geschützt werden. Da der primäre Alkohol aber sehr viel reaktiver ist, blieb nur der Weg, beide Alkohole zu schützen und danach den primären Alkohol wieder zu entschützen. Als Schutzgruppe, die nach Vollendung der Synthese verhältnismäßig leicht wieder abgespalten werden kann, wurde ein *tert*-Butyldimethylsilylether gewählt.



**Abbildung 105:** Diverse Reaktionen auf dem Weg zum Alkohol **227**: (a) DMAP, 2.5 eq. Imidazol, 2.2 eq. TBDMSCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 30 min, (63%); (b) DMAP, 8.0 eq. Imidazol, 4.0 eq. TBDMSCl, RT, 16 h, (93%); (c) Sc(OTf)<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, RT, 1 h, (88%)

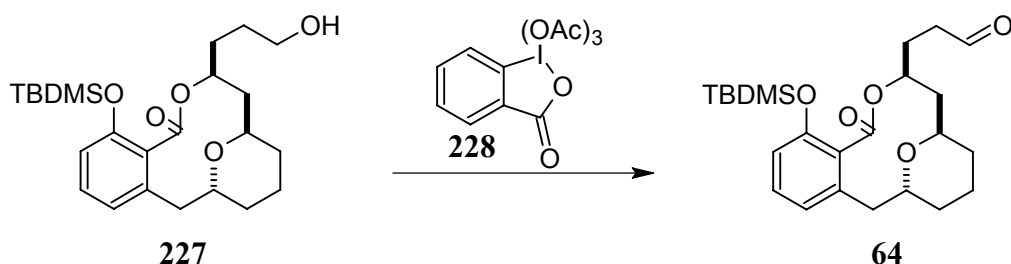
Erste Versuche beide Alkohole unter Standardbedingungen mit 2.2 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, 2.5 Äquivalenten Imidazol und katalytischen Mengen 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin zu schützen, endeten nach einer Reaktionszeit von 2.5 h lediglich im Monoschützen der primären OH-Gruppe. Da keine Nebenreaktionen auftraten und auch nicht zu erwarten waren, wurde die TBDMSCl-Menge auf 4.0 Äquivalente, die Imidazol Menge entsprechend auf 8.0 Äquivalente und die Reaktionszeit auf 16 h erhöht. Unter diesen Bedingungen wurde das doppelt geschützte (3*S*,5*R*,9*R*)-14-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-

3- (3- {[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)- 3,4,5,6,7,8,9,10- octahydro- 1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on **226** mit hervorragenden 93% Ausbeute erhalten.

Die anschließende selektive Spaltung des primären Silylethers konnte sehr leicht mit katalytischen Mengen Scandium(III)triflat<sup>[154]</sup> (0.005 Äquivalente) und Wasser (5 Äquivalente) in Acetonitril durchgeführt werden. Dabei wurde der primäre Alkohol **227** mit sehr guten 88% Ausbeute erhalten.

#### 4.6.8 Dess-Martin Oxidation zum Endprodukt **64**

Die abschließende Oxidation des Alkohols **227** zum (3*S*,5*R*,9*R*)-14- {[*tert*-Butyl (dimethyl)silyl]oxy}- 3-(3-propanalyl)- 3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro- 1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on **64** wurde mit dem Dess-Martin-Periodan<sup>[155]</sup> **228** durchgeführt. Dabei konnte bei einer Reaktionszeit von 2 h in Dichlormethan eine Ausbeute von 70% erzielt werden. Diese lässt sich sicher noch steigern, da aber davon ausgegangen wurde, dass der Aldehyd nicht besonders stabil ist und es sich hier um die letzte Stufe der Synthese handelt, wurden keine weiteren Reaktionen zur Optimierung durchgeführt.



**Abbildung 106:** Dess-Martin Oxidation zum Aldehyd **64**:

Periodan **228**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h, (70%)

Ausgehend von den im Handel erhältlichen Grundchemikalien, L-Glutaminsäure, Anisol und Dihydrofuran wurden insgesamt 30 Reaktionsstufen durchgeführt. Von der L-Glutaminsäure bis zum Endprodukt, dem Aldehyd **64**, wurden 24 aufeinanderfolgende Stufen unter Einführung verschiedener Bausteine realisiert. Dabei wurde eine Gesamtausbeute von 2.31% erzielt, was hervorragenden 85% je Einzelreaktion entspricht! Nach der Selenabspaltung zu **221** (20 Stufen, 4.4%) wurden 654.0 mg (1.54 mmol) Substanz erhalten. Ein Teil davon wurde zu 101.0 mg (232.7 µmol) des Alkohols **227** umgesetzt, davon wiederum ein Teil zum Aldehyd **68** (21.0 mg, 48.6 µmol). Damit ist diese Synthese gut gelungen und liefert die Grundlage für die Totalsynthese von Apicularen A selbst und Analoga davon.

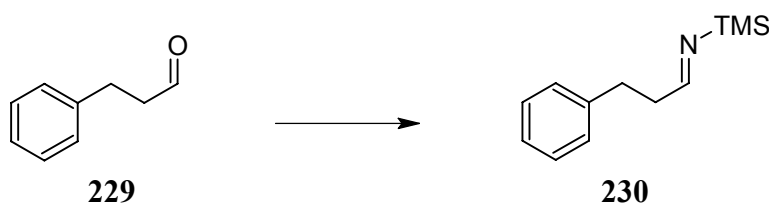


## 4.7 Testreaktionen zur Enamid-Seitenkette

Stellvertretend für den Aldehyd **64** aus der Apicularen Analoga Synthese wurde Dihydrozimtaldehyd **229** ausgewählt, um daran die Enamid-Seitenkette aufzubauen. Dabei sollte der Aldehyd in ein Silylimin überführt werden, an das wiederum ein Säurechlorid addiert werden sollte<sup>[20,156,157]</sup>.

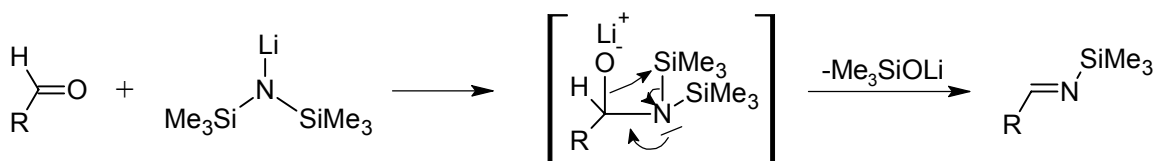
### 4.7.1 Silylimine aus Aldehyden

Aus dem Dihydrozimtaldehyd **229** konnte das Silylimin durch Umsetzung mit Lithiumhexamethyldisilazan (LHMDS) erhalten werden, das zuvor aus Hexamethyldisilazan (HMDS) und *n*-BuLi frisch hergestellt wurde. Nach Zugabe von Trimethylsilylchlorid, um entstandenes Trimethylsilanol abzufangen, wurde das *N*-[(1*E*)-3-phenylpropyliden]-*N*-(trimethylsilyl)amin **230** fast quantitativ erhalten.



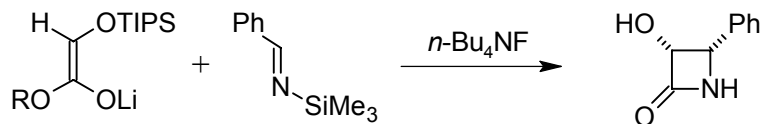
**Abbildung 107:** Synthese von Silyliminen aus Aldehyden  
i. LHMDS, THF, -40 °C, 1 h; ii. TMSCl, RT, 1.5 h, quant.

An den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren des Rohprodukts, lässt sich erkennen, dass nur eine neue Verbindung mit zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen, also kein Enamin, entstanden ist (Spektren siehe Anhang, CH=N δ=8.32 ppm). Aus dem Reaktionsmechanismus ist ersichtlich, weshalb nur das *trans*-Silylimin **230** entstanden ist (Addition-Elimination).



**Abbildung 108:** Mechanismus der Silylimin-Bildung

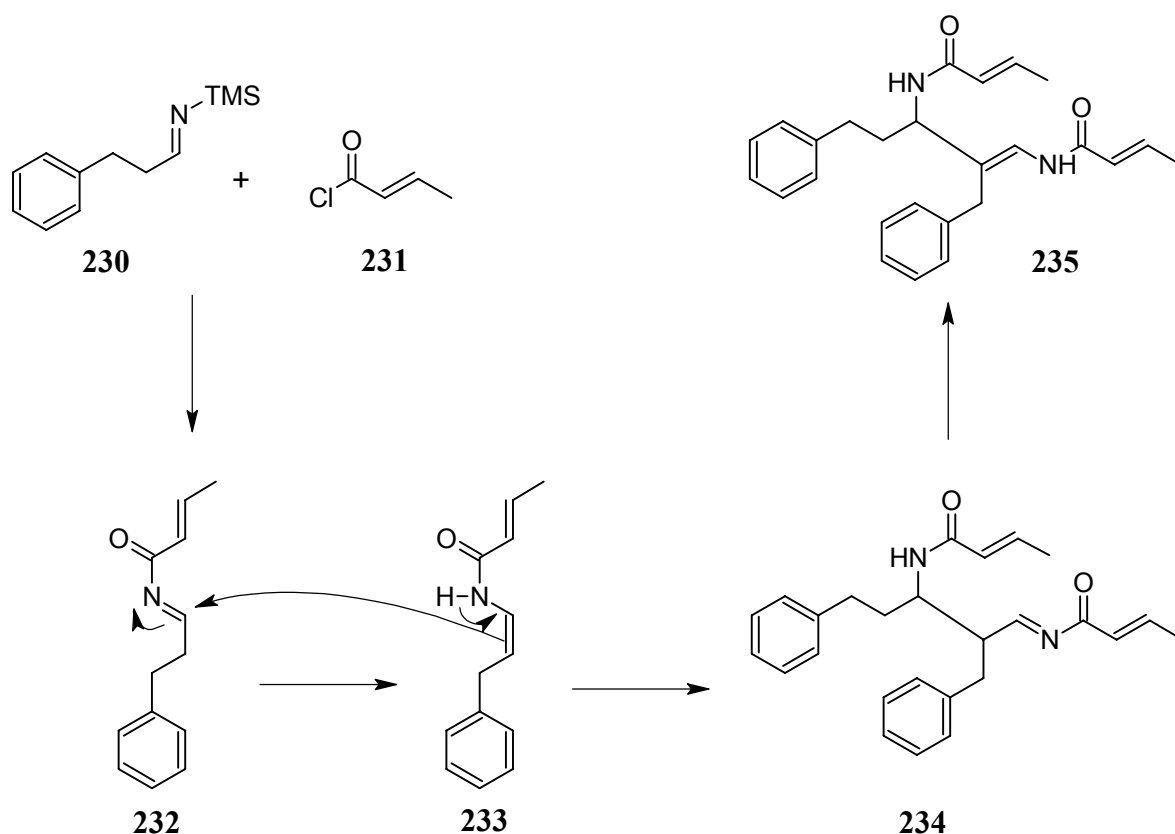
Silylimine vom Typ  $\text{CH}=\text{NSiR}_3$  (z.B.: R= Methyl, *t*-Butyl, *i*-Pr) sind lange literaturbekannt und werden unter anderem bei wichtigen [2+2] Cycloadditionen eingesetzt<sup>[158,159]</sup>. Als Beispielreaktion ist hier die Umsetzung mit Esterenolaten zu  $\beta$ -Lactamen dargestellt<sup>[156]</sup>.



**Abbildung 109:** [2+2] Cycloaddition zu  $\beta$ -Lactamen, 99% ee

## 4.7.2 Dimeres Enamid

Das Trimethylsilylimin **230** wurde zusammen mit *trans*-Crotonsäurechlorid **231** 24 h lang in Dichlormethan gerührt. Als Produkt wurde das dimere (*2E*)-*N*-[(*2E*)-2-Benzyl-3-[(*2E*)-but-2-enoylamino]-1-(2-phenylethyl)prop-2-enyl]but-2-enamid **235** erhalten. Dabei verläuft die Reaktion offensichtlich zunächst zum Ketimin **232**, das zum Enamid **233** tautomerisiert. Dieses kann dann an noch vorhandenem Ketimin angreifen. Insgesamt entspricht das einer Dimerisierung zum Ketimin-Amid **234**. Letztlich tautomerisiert dieses dann zum dimeren Enamid-Amid **235**. Die Ausbeute von 64% ist hier akzeptabel, doch leider führt die Reaktion zum unerwünschten Produkt. Ziel war es, das Enamid **233** zu erhalten.



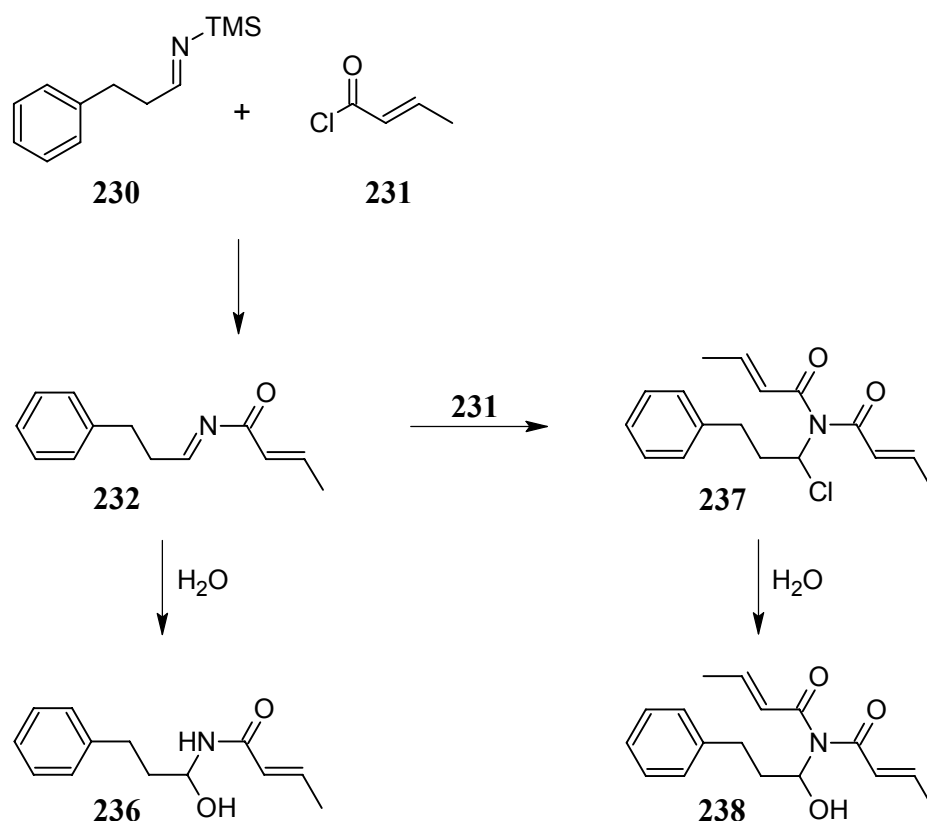
**Abbildung 110:** Dimeres Enamid **235** aus der Umsetzung des Silylimins **230** mit dem Säurechlorid **231**:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24 h, RT, (64%)

### 4.7.3 Ketimine

Da die vorangegangene Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und daraus das Dimer **235** erhalten wurde, schien es sinnvoll die Temperatur herabzusetzen und so den Angriff des Enamids **233** an das Ketimin **232** zu vermeiden.

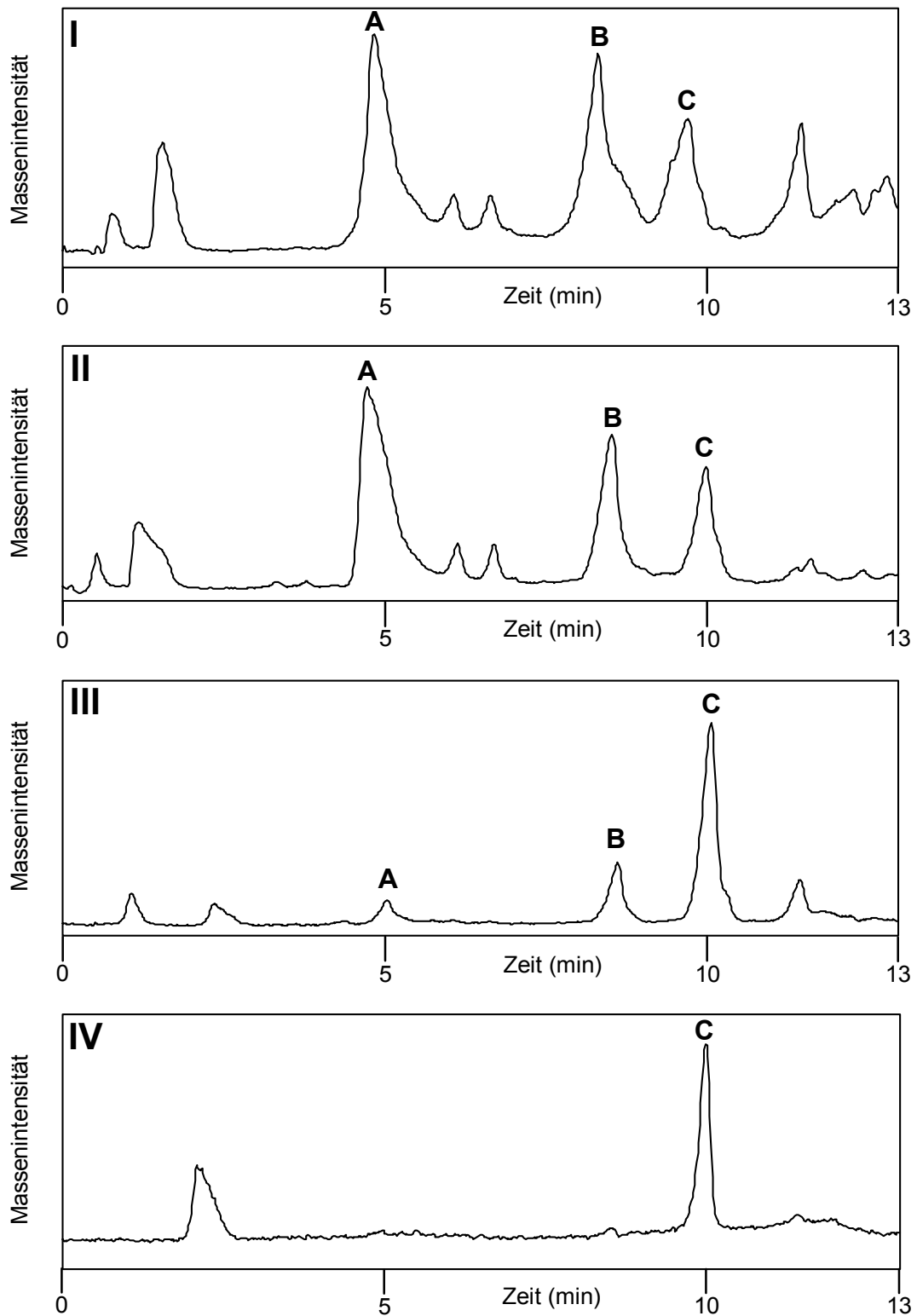
Diese Idee hat funktioniert, doch leider wurde bei einer Temperatur von  $-78^\circ\text{C}$  auch die Tautomerisierung von **232** zu **233** unterbunden. Dadurch befand sich in der Reaktionslösung sehr viel Ketimin **232**. Da dieses sehr reaktiv ist, hat es sich zum Teil mit einem weiteren Molekül Säurechlorid **231** vermutlich zum doppelten Additionsprodukt **237** umgesetzt. Nachgewiesen konnte hier allerdings nur die Struktur der hydrolysierten Verbindung **238** werden. So wurde nach Hydrolyse bei  $-78^\circ\text{C}$  zum einen das hydrolysierte Ketimin **236** und zum anderen das hydrolysierte doppelte Säurechlorid-Additionsprodukt **238** erhalten. Da das

Säurechlorid stöchiometrisch eingesetzt wurde, konnte außerdem das hydrolysierte Silylimin, also der Dihydrozimtaldehyd **229**, zurückerhalten werden.



**Abbildung 111:** Umsetzung des Trimethylsilylimins **230** mit *trans*-Crotonsäurechlorid **231**: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 16 h, (*2E*)-*N*-(1-hydroxy-3-phenylpropyl)but-2-enamide **236** (13%), *N,N*-Bis[(*2E*)-but-2-enoyl]-1-amino-3-phenylpropan-1-ol **238** (30%)

Der Reaktionsverlauf wurde mittels HPLC-MS verfolgt (Abbildung 112). Allerdings wurden unter wässrigen Bedingungen immer nur die hydrolysierten Produkte **236** und **238** bzw. das Edukt **229** detektiert. Dabei ist im Spektrum **I** nach 1 min zu sehen, dass bereits Ketimin **232** entstanden war und teilweise zum Diadditionsprodukt **237** weiter reagiert hatte. Nach 45 min (**II**) ergibt sich ein ähnliches Bild. Dies war der Grund die Reaktion über 16 h ablaufen zu lassen. Danach ist schließlich zu sehen (**III**), dass sich das Edukt fast vollständig zum Ketimin **232** umgesetzt hat, welches wiederum zum Diadditionsprodukt **237** weiter reagiert hat. Eine vollständige Reaktion zu **237** war nicht möglich, da zu wenig Säurechlorid eingesetzt wurde. Im Spektrum **IV** wurde schließlich ein Vergleichslauf mit dem säulenchromatographisch gereinigten, reinen Diamid **238** durchgeführt. Aus der Massendetektion konnte für **A** = **229** eine Masse von 135.2 [M+H<sup>+</sup>], für **B** = **236** eine Masse von 242.1 [M+Na<sup>+</sup>] und für **C** = **238** eine Masse von 309.2 [M+Na<sup>+</sup>] ermittelt werden.



**Abbildung 112:** HPLC-MS Massendetektion; **A** = hydrolysiertes Edukt (Dihydrozimmtaldehyd) **229**, **B** = hydrolysiertes Enamin **236**, **C** = hydrolysiertes Diamid **238**; Reaktionsverlauf nach **I** 1 min, **II** 45 min, **III** 16 h, **IV** reines Diamid **238**

Mit diesen beiden Versuchen zur Umsetzung des Trimethylsilylimins **230** mit dem *trans*-Crotonsäurechlorid **231** konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Enamid **233** durchaus erhalten werden kann. Das Problem bei diesem Reaktionstyp besteht darin, dass zuerst das Ketimin **232** gebildet wird, welches zum stabileren Enamid **233** tautomerisiert. Dabei müsste die Tautomerisierung schneller erfolgen als die Weiterreaktion mit in der Lösung befindlichen Molekülen.

Eine andere Möglichkeit wäre, das Ketimin **237** gezielt mit einem Reagenz (z.B. Thiole etc.) abzufangen, wobei sich das Produkt später zum Enamid eliminieren lassen sollte. Hier wäre auch eine Eliminierung von *trans*-Crotonsäure am *N,N*-Bis[(2*E*)-but-2-enoyl]-1-amino-3-phenyl-propan-1-ol **238** denkbar.

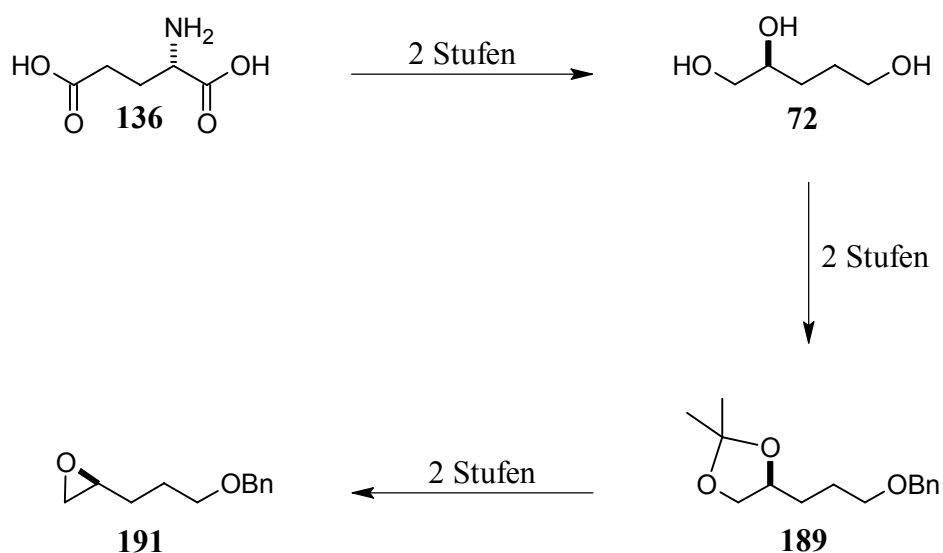
Prinzipiell sollte es möglich sein, Enamide auf diesem Weg aus Aldehyden und Säurechloriden zu erhalten. Sicher bedarf es noch einer Optimierung der Reaktionsbedingungen, die hier aber nicht weiter verfolgt wurde.

Die unter Abschnitt 3.2.2 bereits erwähnte Umsetzung von Vinyljodiden mit Amidien nach Porco Jr. et al.<sup>[18]</sup> scheint eine vielversprechende Alternative zu sein, der nach Scheitern des angegangenen Weges in Angriff genommen werden könnte.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

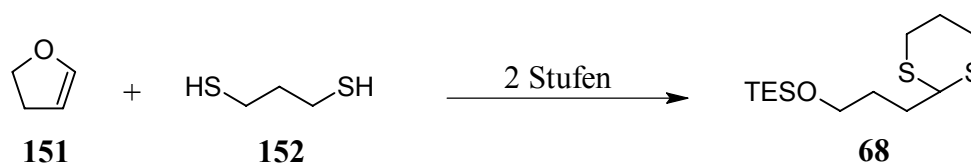
Mit dem Apicularen A wurde ein Naturstoff gefunden, der gegen Krebszellen sehr wirkungsvoll ist und möglicherweise als Cytostatikum eingesetzt werden kann. Analoga dieses Moleküls können dabei eventuell eine höhere Wirksamkeit erzielen. In dieser Arbeit wurde die Kernstruktur von Apicularen A synthetisiert und damit der Grundstein für eine Totalsynthese sowohl von Analoga als auch von Apicularen A selbst gelegt.

Begonnen wurde die Synthese mit L-Glutaminsäure **136**. Hier konnte das natürlich vorhandene Stereozentrum ausgenutzt und in die Synthese eingebracht werden.



**Abbildung 113:** Syntheseweg zum Epoxid (2*S*)-1,2-Epoxy-5-(benzyloxy)-pentan **191**

Die L-Glutaminsäure **136** wurde dabei mit Natriumnitrit und Salzsäure in (2*S*)-5-Oxotetrahydro-furan-2-carbonsäure umgewandelt und danach mit Lithiumaluminiumhydrid zum Triol **72** reduziert. Nach Schützen zu **189** wurde das Acetal zum Diol gespalten und aus diesem nach der Sharpless-Methode das Epoxid **191** dargestellt.



**Abbildung 114:** Synthese des Dithians **68**

Die Öffnung des Epoxids erfolgte mit dem Dithian **68**. Dieses wurde nach Umsetzen von 3,4-Dihydrofuran **151** mit 1,3-Propandithiol **152** unter Lewis-Säure Katalyse und anschließendem Schützen mit Triethylsilylchlorid erhalten.

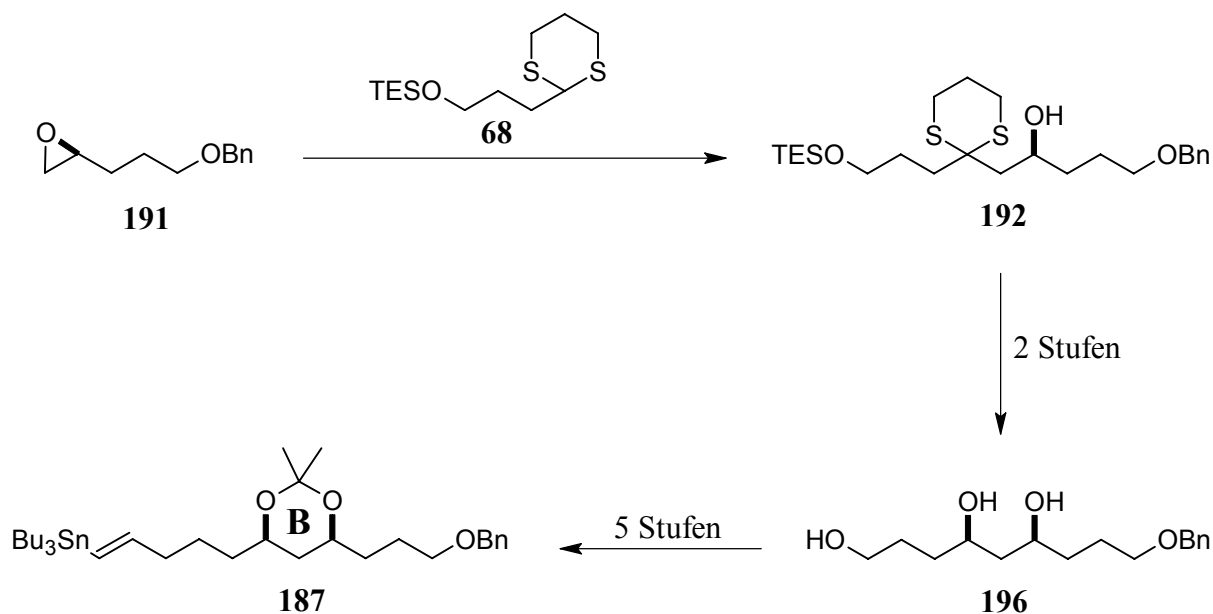


Abbildung 115: Syntheseweg zum Baustein **B-Bn (187)**

Nach Öffnen des Epoxids, wurde das erhaltene Dithian mit Quecksilber(II)perchlorat unter gleichzeitiger Spaltung des Triethylsilylethers abgespalten. Anschließend wurde mit Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid selektiv zum *syn*-Diol reduziert, wodurch das zweite Stereozentrum aufgebaut wurde. Nach Acetalisierung und Umwandlung der primären OH-Gruppe in das Iodid, wurde mit Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex gekuppelt und das endständige Acetylen auf diese Weise eingeführt. Aus diesem konnte durch einfache, radikalische Hydrostannylierung mit AIBN und Tri-*n*-butylzinnhydrid der Molekülbaustein **B-Bn (187)** erhalten werden.

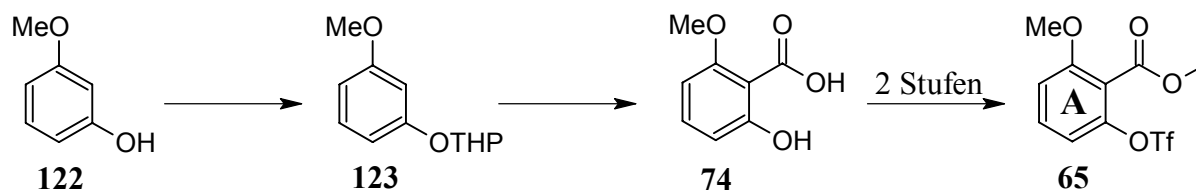
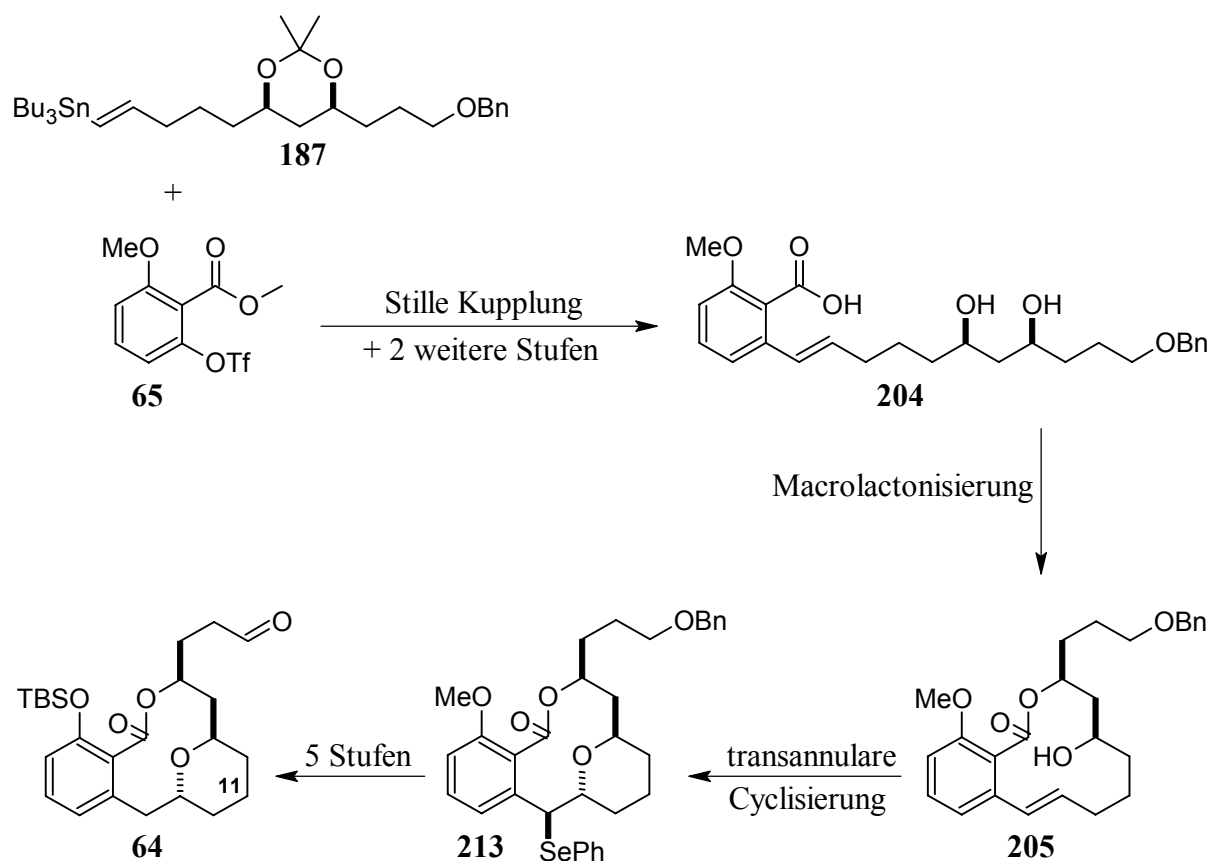


Abbildung 116: Syntheseweg zum Baustein **A (65)**

Weiter wurde das Methyl 2-methoxy-6-[(trifluormethyl)sulfonyl]oxybenzoat **65** als Molekülbaustein **A** dargestellt. Dazu wurde von Anisol **122** ausgegangen, das zunächst mit



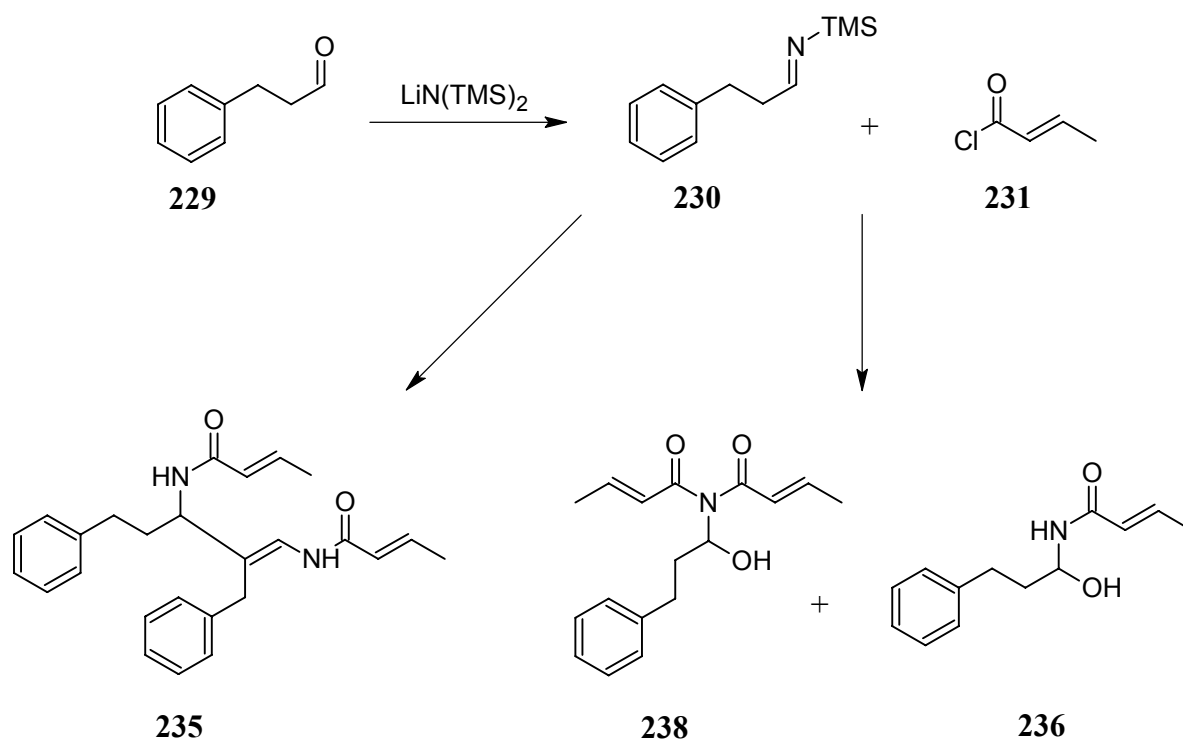
Dihydropyran zum Acetal geschützt wurde. Nach Deprotonieren in *ortho,ortho*-Position mit *n*-BuLi, konnte die Säurefunktion durch Umsetzen mit festem Kohlendioxid eingeführt werden. Bei der Aufarbeitung mit Salzsäure wurde die Tetrahydropyranyl-Gruppe abgespalten. Anschließend konnte durch einfache Veresterung der Carbonsäure mit Methyljodid und DBU, gefolgt von Veresterung der phenolischen OH-Gruppe mit Trifluormethansulfonsäure, der Molekülbaustein **A**, das Triflat **65**, erhalten werden.



**Abbildung 117:** Vollendung der Synthese zum Aldehyd **64** via Stille-Kupplung, Yamaguchi-Macrolactonisierung und transannularer Cyclisierung

Nach Erhalt der beiden Einzelkomponenten **A** (**65**) und **B-Bn** (**187**), wurden diese mit einer Stille-Kupplung zusammengeführt. Danach wurde das Acetal in 80% Essigsäure gespalten und der Methyl ester mit Lithiumhydroxid verseift. Mit der Dihydroxycarbonsäure **204** wurde dann eine selektive Macrolactonisierung zum 12-Ring **205** unter Yamaguchi-Bedingungen durchgeführt. Der Pyranring konnte durch eine transannuläre Cyclisierung aufgebaut werden, bei der ein Episelenium-Ion intermediär mit *N*-Phenylselenophthalimid an der Doppelbindung erzeugt und anschließend mit der freien OH-Funktion geöffnet wurde. Von der erhaltenen Selen-Verbindung **213** wurde das Selen zunächst radikalisch mit Tri-*n*-butylzinnhydrid durch

Wasserstoff ersetzt. Anschließend wurden der phenolische Methylether und der Benzylether gleichzeitig mit 9-Iodo-9-BBN gespalten. Nach erneutem Schützen der beiden freien OH-Funktionen als *tert*-Butyldimethylsilylether, wurde der primäre Silylether selektiv mit Scandium(III)-triflat gespalten. Die folgende Dess-Martin-Oxidation ergab das Apicularen A analoge Grundgerüst **64** ohne die OH-Gruppe am C<sub>11</sub>-Atom. An diesen Aldehyd kann die Seitenkette mit verschiedenen Methoden gekuppelt werden.



**Abbildung 118:** Testreaktionen zur Einführung der Enamid-Seitenkette

Neben der bekannte Methode zur Einführung der Enamid-Seitenkette über Isocyanate, wurde mit der Konvertierung des Aldehyds **229** in das Silylimin **230** und anschließender Reaktion mit dem  $\alpha$ -ungesättigten Säurechlorid **231** eine neue Methode in Angriff genommen. Auch hier konnte mit dem bisher erhaltenen dimeren Produkt **235**, dem doppelt addierten und hydrolysierten Produkt **236** und dem hydrolysierten Produkt **238** eine Grundlage geschaffen werden, die es in naher Zukunft zu optimieren gilt.

Da die Einführung der Seitenkette bekannt und machbar ist, bleibt für die Zukunft die Aufgabe bestehen, das korrekte Apicularen A Grundgerüst mit stereospezifischer OH-Gruppe am C<sub>11</sub>-Atom darzustellen. Dies wird auf einem ähnlichen Syntheseweg wie dem gezeigten geschehen und demnächst realisiert werden. Weiter besteht auch die Möglichkeit sowohl am Apicularen A als auch am Analogon die Seitenkette zu variieren und so eine Vielzahl an Verbindungen mit möglicherweise höherer Cytotoxizität zu erhalten.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Angaben

#### 6.1.1 Arbeitstechniken

Alle Reaktionen in nicht wässrigen Medien wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Dazu wurden die Reaktionsgefäße evakuiert und mit Stickstoff der Reinheit 5.0 geflutet. Bei Reaktionen mit metallorganischen Reagenzien wurden die Apparaturen vor Gebrauch mit einem Heissluftfön bei 600 °C im Vakuum ausgeheizt. Die Zugabe flüssiger Stoffe erfolgte mittels Einmalspritzen durch Septen, Feststoffe wurden im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Das benutzte Vakuum wurde mit einer Drehschieberölpumpe RV 5 der Firma Edwards (Großbritannien) erzeugt und mit einem Druckmessgerät VAP 5 mit Sensor Typ TPR 010 der Firma Vacubrand (Wertheim) ermittelt und lag in einem Bereich von  $2 \times 10^{-1}$  bis  $5 \times 10^{-2}$  mbar.

#### 6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Die bei der Synthese eingesetzten Feinchemikalien wurden von den Firmen Acros (Ulm), Aldrich (Steinheim), Fluka (Buchs, Schweiz) und Merck (Darmstadt) bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und vor dem Einsatz bei luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen absolutiert. Dies erfolgte nach den gängigen Methoden<sup>[160]</sup>.

#### 6.1.3 Dünnschichtchromatographie (DC)

Zum Anfertigen der Dünnschichtchromatogramme sind mit Kieselgel beschichtete Fertigfolien der Firma Machery-Nagel (Düren) vom Typ Polygram SIL G/UV<sub>254</sub> benutzt worden. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht (254 nm) und durch Anfärben mittels Eintauchen entweder in ein Molybdat- oder ein Permanganat-Reagenz. Zur Herstellung des Molybdat-Reagenz werden Ammoniummolybdat (10.0 g) und Cer(IV)-sulfat (0.2 g) in 10% Schwefelsäure (200 ml) gelöst. Das Permanganat-Reagenz wird durch Lösen von Kalium-

permanganat (2.5 g) und Natriumcarbonat (12.5 g) in Wasser (250 ml) hergestellt. Zum Entwickeln der Folien wurde mit einem Heissluftfön bei 250 °C gleichmäßig erwärmt.

### 6.1.4 Säulenchromatographie

Die Durchführung der Säulenchromatographie erfolgte als Flash-Chromatographie bei einem Überdruck von 0.1-0.3 bar (Druckluft). Dabei wurde Kieselgel (Korngröße 40-63 µm) der Firmen Machery-Nagel (Düren) und Merck (Darmstadt) verwendet. Als Lösungsmittel dienten Petrolether (Siedebereich 40-60 °C) und Ethylacetat, die vor Gebrauch destilliert wurden.

### 6.1.5 High Performance Flüssigkeits Chromatographie (HPLC)

Analytische HPLC wurde an einem, LC/MS gekoppelten Gerät der Firma Agilent, 1100 Series LS/MS D G1946C, durchgeführt. Dabei wurde eine reversed-phase Kieselgelsäule der Firma Machery-Nagel vom Typ CC70/3 Nucleosil 100-5 C18 HD verwendet. Diese hat eine C<sub>18</sub>-modifizierte Kieselgeloberfläche, eine Korngröße von 5 µm, eine Porengröße von 100 Å und eine Länge von 100 mm. Als Lösungsmittel wurden Wasser und Acetonitril eingesetzt, welchen jeweils 0.1 Vol.% Ameisensäure zugesetzt wurden.

### 6.1.6 Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Messung der <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR Spektren erfolgte an Bruker AC 250, Bruker ARX 400, Bruker Avance 400 und Bruker AMX 600 Geräten. Als Referenz für die chemischen Verschiebungen diente das Restprotonen- und <sup>13</sup>C-Signal der verwendeten deuterierten Lösungsmittel. Die Aufnahme aller Spektren erfolgte in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (7.16 ppm, 128.00 ppm), CDCl<sub>3</sub> (7.25 ppm, 77.00 ppm), CD<sub>3</sub>OD (3.30 ppm, 49.00 ppm), CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2.04 ppm, 29.80 ppm) und D<sub>2</sub>O (4.80 ppm). Die jeweils verwendeten Lösungsmittel und Messfrequenzen sind den spektroskopischen Daten beigefügt. Alle chemischen Verschiebungen δ sind in [ppm], die Kopplungskonstanten *J* in [Hz] angegeben. Zur Charakterisierung der Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen benutzt : s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), dd (Dublett von Dublett), dt (Dublett von Triplet), ddd (Dublett von Dublett von Dublett).

Die Zuordnung der Signale erfolgte elektronisch mit Hilfe von 2D-NMR Spektren (HSQC und HMBC) unter Benutzung von 1D/2D-NMR Software ACD 5.0 der Firma Advanced Chemistry Development (Canada) und XWINNMR 3.1 der Firma Bruker (Rheinstetten). Die benötigte Nomenklatur entspricht den IUPAC-Regeln und wurde mit der Software ACD/Name 5.0 ebenfalls der Firma Advanced Chemistry Developments ermittelt.

### 6.1.7 Massenspektrometrie (MS)

Atmospheric-Pressure-Ionization-Electrospray-Spektren (API-ES) wurden an einem Massenspektrometer eines Agilent 1100 Series LC/MS D Geräts Typ G1946C aufgenommen. Zur Messung der Elektronenstoss-Ionisations-Spektren (EI) wurde ein Finnigan-MAT TSQ-70 Triple-Stage-Quadrupol-Massenspektrometer benutzt. Hochaufgelöste (EI)-Spektren und Feld-Desorptionsspektren (FD) wurden an einem Finnigan-Mat AMD-Intectra MAT-711A gemessen. Hochaufgelöste FT-ICR Spektren wurden an einem Bruker Daltonic APEX II Spektrometer mit Electrospray-Ionization (ESI) aufgenommen. Dabei sind die Signale als Masse zu Ladungs Verhältnis ( $m/z$ ) und die Intensitäten relativ zum stärksten Signal (100%) in Prozent (%) angegeben.

### 6.1.8 Infrarotspektroskopie (IR)

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an einem FT-IR-430 Spektrometer der Firma JASCO. Feste Substanzen wurden in einem Gemisch mit KBr durch Reflexion vermessen. Flüssigkeiten wurden zwischen zwei KBr Kristallen als Film aufgetragen und durch Transmission vermessen. Angegeben ist jeweils die Lage der Absorptionsbanden in Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ]. Die relativen Bandenintensitäten sind wie folgt abgekürzt: w (schwach), m (mittel), s (stark).

### 6.1.9 Polarimetrie

Die Messung der optischen Rotation (Drehwert) erfolgte an einem JASCO P-1020 Polarimeter. Es wurde eine Messzelle mit 3.0 mm Durchmesser und 100.0 mm Länge verwendet. Angegeben sind die spezifischen Drehwerte  $[\alpha]_D^{20}$  und die Konzentration  $c$  in [g/100 ml] im jeweiligen, absoluten Lösungsmittel.

### 6.1.10 Schmelz- und Siedepunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem B-540 Apparat der Firma Büchi gemessen und sind als Fp. (Festpunkt) abgekürzt. Die Siedepunkte sind als Kp. (Kochpunkt) abgekürzt und unter Angabe des Drucks in [mbar] aufgeführt (soweit nicht bei Normaldruck gemessen).

## 6.2 Arbeitsvorschriften

### **(3*S*,5*R*,9*R*)-14-*{tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy}-3-(3-propanalyl)-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (64)**

Zu einer Lösung des primären Alkohols **227** (30 mg, 0.07 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 ml) wird Dess-Martin-Periodan (44 mg, 0.10 mmol) gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) verdünnt und eine 1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (3.5 ml) zugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (4 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4:1) mit dem Rückstand ergibt den Aldehyd **64** (21 mg, 0.05 mmol, 70%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 4:1): R<sub>f</sub> = 0.40;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43.6^{\circ}$  ( $c = 0.7$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 0.12 (s, 3H, SiCH<sub>3b</sub>), 0.18 (s, 3H, SiCH<sub>3a</sub>), 0.85-0.95 (m, 1H, C<sub>4</sub>-Hb), 0.99 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.02-1.11 (m, 1H, C<sub>6</sub>-Hb), 1.13-1.47 (m, 5H, C<sub>6</sub>-Ha, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H), 1.64-1.76 (m, 3H, C<sub>4</sub>-Ha, C<sub>1</sub>-H), 2.09 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H, C<sub>10</sub>-Hb), 2.24 (t,  $J = 3.6$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H), 3.43 (dd,  $J = 10.1, 14.4$  Hz, 1H, C<sub>10</sub>-Ha), 3.83-3.95 (m, 2H, C<sub>9</sub>-H, C<sub>5</sub>-H), 5.53-5.58 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 6.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, C<sub>11</sub>-H), 6.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, C<sub>13</sub>-H), 6.96 (dd,  $J = 7.6, 8.1$  Hz, 1H, C<sub>12</sub>-H), 9.48 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = -4.06$  ( $\text{SiC}_b\text{H}_3$ ),  $-4.02$  ( $\text{SiC}_a\text{H}_3$ ),  $18.6$  ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ),  $19.9$  ( $\text{C}_7$ ),  $25.9$  ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ),  $27.3$  ( $\text{C}_{1'}$ ),  $30.06$  ( $\text{C}_8$ ),  $30.14$  ( $\text{C}_6$ ),  $38.3$  ( $\text{C}_4$ ),  $38.9$  ( $\text{C}_{10}$ ),  $39.8$  ( $\text{C}_{2'}$ ),  $69.2$  ( $\text{C}_5$ ),  $72.7$  ( $\text{C}_3$ ),  $74.2$  ( $\text{C}_9$ ),  $117.5$  ( $\text{C}_{13}$ ),  $123.6$  ( $\text{C}_{11}$ ),  $129.3$  ( $\text{C}_{12}$ ),  $129.4$  ( $\text{C}_{14a}$ ),  $140.0$  ( $\text{C}_{10a}$ ),  $152.3$  ( $\text{C}_{14}$ ),  $169.2$  ( $\text{C}_1$ ),  $199.9$  ( $\text{C}_{3'}$ );

MS (API-ES, 50 V),  $m/z$  (%):  $455.2$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] (25),  $433.2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] (100),  $415.2$  (20);

HRMS (FT-ICR): berechnet für [ $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{SiO}_5 + \text{Na}^+$ ] 455.22242, gefunden 455.22358.

## Methyl 2-methoxy-6- {[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy}benzoat (65)

Zu einer Lösung des Methylesters **126** (7.00 g, 39 mmol) in Pyridin (120 ml) wird Trifluormethansulfonsäure (7.4 ml, 45 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird mit Wasser (350 ml) versetzt. Nach Verdünnen mit 2N HCl (400 ml) wird mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert und mit EtOAc (3 x 350 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (200 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Durch Filtrieren und Einengen des Filtrats im Vakuum erhält man das reine Triflat **65** (11.20 g, 36 mmol, 93%) als schwach gelben Feststoff.

DC (PE/EtOAc, 4:1):  $R_f = 0.33$ ;

Fp.  $37\text{ }^\circ\text{C}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 3.87$  (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ),  $3.93$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $6.93$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ),  $6.96$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ),  $7.44$  (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 52.7$  ( $\text{COOCH}_3$ ),  $56.5$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $111.2$  ( $\text{C}_3$ ),  $113.4$  ( $\text{C}_5$ ),  $117.4$  ( $\text{C}_1$ ),  $118.5$  (q,  $J = 320.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ),  $131.9$  ( $\text{C}_4$ ),  $146.8$  ( $\text{C}_6$ ),  $158.3$  ( $\text{C}_2$ ),  $163.5$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

## 1-(Triethylsilyloxy)-3-(1,3-dithian-2-yl)propan (68)

Zu einer Lösung des Alkohols **153** (49.20 g, 276.4 mmol) und DMAP (6.80 g, 56 mmol) in Pyridin (350 ml) wird Chlortriethylsilan (55.7 ml, 332 mmol) getropft und anschließend 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 ml) verdünnt

und mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (350 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 350 ml) extrahiert. Das Trocknen der vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$ , Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum liefert den reinen geschützten Dithianylalkohol **68** (80.70 g, 276.4 mmol, 100%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 1:1):  $R_f = 0.78$ ;

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.57 (q,  $J = 8.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.99 (t,  $J = 8.1$  Hz, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40-1.48 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-Ha}$ ), 1.53-1.65 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-Hb}$ ), 1.81 (tt,  $J = 7.6, 6.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.96 (dt,  $J = 6.9, 7.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 2.31-2.42 (m, 4H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.48 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.92 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 4.8 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 7.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{C}_5$ ), 30.29 ( $\text{C}_2$ ), 30.34 ( $\text{C}_4$ ), 32.4 ( $\text{C}_3$ ), 47.8 ( $\text{C}_2$ ), 62.3 ( $\text{C}_1$ );

**MS** (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 292 (18), 263 (35), 217 (20), 132 (60), 103 (45), 71 (100), 57 (50);

**HRMS** (EI): berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{OS}_2\text{Si}]$  292.135083, gefunden 292.133756.

## (2S)-1,2,5-Pentantriol (72)

$\text{LiAlH}_4$  (29.60 g, 779 mmol) wird portionsweise in THF (600 ml) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Dazu wird eine Lösung von (2S)-5-Oxotetrahydrofuran-2-carbonsäure **140** (39.00 g, 0.30 mol) in THF (500 ml) getropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und neutralisiert mit 20%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (ca. 400 ml). Die entstandenen anorganischen Salze werden abfiltriert und mit THF (100 ml) nachgewaschen. Nach Einengen des Filtrats im Vakuum und Entfernen des restlichen Wassers im Hochvakuum ( $5 \times 10^{-2}$  mbar, 60 °C, 3 d) erhält man das reine Pentantriol **72** (25.50 g, 0.21 mol, 70%) als farblose Flüssigkeit.

**Kp.** 136 °C ( $1 \times 10^{-2}$  mbar);

**$^1\text{H NMR}$**  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.62-2.05 (m, 4H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.54 (dd,  $J = 11.6, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-Ha}$ ), 3.63-3.71 (m, 3H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.73-3.82 (m, 1H,  $\text{C}_1\text{-Hb}$ ), 4.80 (s, 3H, OH);

**$^{13}\text{C NMR}$**  (63 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ [ppm] = 30.2 ( $\text{C}_4$ ), 31.4 ( $\text{C}_3$ ), 64.2 ( $\text{C}_5$ ), 68.0 ( $\text{C}_1$ ), 74.1 ( $\text{C}_2$ ).



## 2-Hydroxy-6-methoxybenzoesäure (74)

Zu einer Lösung des doppelt geschützten Resorcins **123** (17.50 g, 84 mmol) in Et<sub>2</sub>O (400 ml) wird bei 0 °C *n*-Butyllithium (37.4 ml, 2.7 M in Hexan, 101 mmol) zugetropft. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird diese Lösung unter Luftausschluss in einen Tropftrichter überführt und unter Schutzgas auf zerkleinertes Trockeneis (1000 g) getropft. Nach beendeter Zugabe wird mit Et<sub>2</sub>O (400 ml) verdünnt. Das überschüssige CO<sub>2</sub> lässt man verdampfen. Anschließend wird mit Wasser (3 x 200 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert. Nach Abfiltrieren des entstandenen weißen Niederschlags und Waschen mit kaltem Wasser erhält man die reine Säure **74** (10.60 g, 63.1 mmol, 74%).

**DC** (PE/EtOAc, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.53;

**Fp.** 136.5 °C;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.47 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 6.67 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.38 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 11.33 (s, 1H, COOH), 12.13 (s, 1H, OH);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 57.0 (OCH<sub>3</sub>), 101.3 (C<sub>5</sub>), 101.4 (C<sub>1</sub>), 112.2 (C<sub>3</sub>), 135.6 (C<sub>4</sub>), 158.4 (C<sub>6</sub>), 164.1 (C<sub>2</sub>), 170.1 (C=O).

## 2-(3-Methoxyphenoxy)tetrahydro-2H-pyran (123)

Zu einer Lösung von 3-Methoxyphenol (1.43 ml, 13 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) werden 3,4-dihydro-2H-pyran (1.29 ml, 14 mmol) und PPTS (1.31 g, 5.2 mmol) gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit EtOAc (25 ml) aufgenommen und mit einer 5% NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 8:1) durchgeführt, die das doppelt geschützte Resorcin **123** (1.70 g, 8.2 mmol, 63%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 8:1): R<sub>f</sub> = 0.64;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 1.55-1.74 (m, 3H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>4</sub>-Ha), 1.84-1.88 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H), 1.95-2.07 (m, 1H, C<sub>4</sub>-Hb), 3.58-3.64 (m, 1H, C<sub>6</sub>-Ha), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.90-3.96 (m, 1H, C<sub>6</sub>-Hb), 5.41 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 6.55 (ddd, *J* = 1.0, 2.3, 8.1 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 6.65 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 6.67 (ddd, *J* = 1.0, 2.3, 8.1 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 7.18 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 18.7 (C<sub>4</sub>), 25.1 (C<sub>5</sub>), 30.3 (C<sub>3</sub>), 55.1 (O-CH<sub>3</sub>), 62.0 (C<sub>6</sub>), 96.3 (C<sub>2</sub>), 102.7 (C<sub>2</sub><sup>⋅</sup>), 107.2 (C<sub>4</sub><sup>⋅</sup>), 108.6 (C<sub>6</sub><sup>⋅</sup>), 129.7 (C<sub>5</sub><sup>⋅</sup>), 158.2 (C<sub>3</sub><sup>⋅</sup>), 160.6 (C<sub>1</sub><sup>⋅</sup>).

### 3-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat (124)

3-Methoxyphenol (1.53 ml, 14 mmol) wird zusammen mit Trifluormethansulfonsäurechlorid (1.52 ml, 14 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) gelöst und auf 5–10 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von DMAP (122 mg, 1.0 mmol) und Triethylamin (1.98 ml, 14 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) zugetropft. Anschließend wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird dann mit Wasser (16 ml) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Filtrieren, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) ergibt das Triflat **124** (2.60 g, 10 mmol, 73%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 8:1): R<sub>f</sub> = 0.71;

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.80 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 6.86 (ddd, *J* = 0.9, 2.4, 8.2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 6.92 (ddd, *J* = 0.9, 2.4, 8.2 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 7.33 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 55.6 (CH<sub>3</sub>), 107.5 (C<sub>2</sub>), 113.2 (C<sub>4</sub>), 114.1 (C<sub>6</sub>), 119.1 (q, *J* = 320.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 130.5 (C<sub>5</sub>), 150.2 (C<sub>1</sub>), 160.9 (C<sub>3</sub>).

### Methyl 2-hydroxy-6-methoxybenzoat (126)

Die Hydroxysäure **74** (8.90 g, 53.0 mmol) wird in THF (250 ml) gelöst und abgekühlt (Eisbad). Zu dieser Lösung wird DBU (7.9 ml, 53 mmol) innerhalb von 10 min zugetropft.

Anschließend wird Methyljodid (3.3 ml, 53 mmol) zugegeben und das Gemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Ammoniumjodid wird abfiltriert und mit THF (30 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 1:1) getrennt. Man erhält den Methylester **126** (8.20 g, 45 mmol, 85%) als weißen Feststoff.

**DC** (PE/EtOAc, 4:1):  $R_f = 0.52$ ;

**Fp.** 51 °C;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ [ppm] = 3.83 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.41 (dd,  $J = 8.3, 0.9$  Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 6.60 (dd,  $J = 8.3, 0.9$  Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.31 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 12.13 (s, 1H, OH);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ [ppm] = 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 102.2 (C<sub>5</sub>), 103.1 (C<sub>1</sub>), 110.1 (C<sub>3</sub>), 135.1 (C<sub>4</sub>), 160.8 (C<sub>6</sub>), 163.5 (C<sub>2</sub>), 171.6 (C=O).

### **3-(Methoxymethoxy)phenol (128) und 1,3-Bis(methoxymethoxy)benzol (129)**

Resorcin (10.00 g, 91 mmol) wird in Aceton (90 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26.90 g, 82.5 mmol) zugegeben und Chlormethylmethylether (6.3 ml, 83 mmol) zugetropft. Dann wird bei 0 °C 2.5 h gerührt. Die unlöslichen Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) durchgeführt, die das einfach geschützte Resorcin **128** (5.60 g, 36 mmol, 44%) und das doppelt geschützte Resorcin **129** (1.10 g, 6 mmol, 7%) jeweils als farblose Flüssigkeit ergibt.

#### **Hauptprodukt 128:**

**DC** (PE/EtOAc, 2:1):  $R_f = 0.33$ ;

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ [ppm] = 3.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.02-6.32 (s, 1H, OH), 6.49 (ddd,  $J = 0.9, 2.4, 8.2$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 6.56 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 6.61 (ddd,  $J = 0.9, 2.4, 8.2$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 7.12 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ [ppm] = 55.9 (CH<sub>3</sub>), 94.3 (CH<sub>2</sub>), 103.8 (C<sub>2</sub>), 108.5 (C<sub>4</sub>), 109.2 (C<sub>6</sub>), 130.2 (C<sub>5</sub>), 156.8 (C<sub>1</sub>), 158.3 (C<sub>3</sub>).

**Nebenprodukt 129:**

DC (PE/EtOAc, 2:1):  $R_f = 0.53$ ;

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 3.47$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.15 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.70 (dd,  $J = 2.4, 8.2$  Hz, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 6.74 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7.18 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 55.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 94.4 ( $\text{CH}_2$ ), 105.0 ( $\text{C}_2$ ), 109.6 ( $\text{C}_4$ ), 129.9 ( $\text{C}_5$ ), 158.3 ( $\text{C}_1$ ).

**2-[3-(Methoxymethoxy)phenoxy]tetrahydro-2H-pyran  
(130)**

Zu einer Lösung des monogeschützten Resorcins **128** (2.00 g, 13.0 mmol) und PPTS (1.30 g, 5.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) wird 3,4-Dihydro-2H-pyran (1.3 ml, 14 mmol) gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit EtOAc (25 ml) aufgenommen und mit einer 5%  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 6:1) durchgeführt, die das doppelt geschützte Resorcin **130** (2.20 g, 9 mmol, 71%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

DC (PE/EtOAc, 8:1):  $R_f = 0.45$ ;

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.50\text{-}1.74$  (m, 3H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-Ha}$ ), 1.81-1.87 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.89-2.09 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-Hb}$ ), 3.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55-3.64 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-Ha}$ ), 3.86-3.99 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-Hb}$ ), 5.15 (s, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-O}$ ), 5.40 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6.67 (ddd,  $J = 0.9, 2.1, 8.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 6.72 (ddd,  $J = 0.9, 2.1, 8.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 6.76 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7.17 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 18.7$  ( $\text{C}_4$ ), 25.1 ( $\text{C}_5$ ), 30.3 ( $\text{C}_3$ ), 55.9 ( $\text{O-CH}_3$ ), 62.0 ( $\text{C}_6$ ), 94.4 ( $\text{O-CH}_2\text{-O}$ ), 96.4 ( $\text{C}_2$ ), 105.1 ( $\text{C}_2'$ ), 109.4 ( $\text{C}_4'$ ), 109.8 ( $\text{C}_6'$ ), 129.8 ( $\text{C}_5'$ ), 158.26 ( $\text{C}_3'$ ), 158.31 ( $\text{C}_1'$ ).

**3-(Methoxymethoxy)phenyl-trifluormethansulfonat (132)**

Das monogeschützte Resorcin **128** (2.14 g, 13.9 mmol) wird zusammen mit Trifluormethansulfonsäurechlorid (1.52 ml, 14 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) gelöst und auf 5–10 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von DMAP (122 mg, 1.0 mmol) und Triethylamin (1.98 ml, 14 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) zugetropft. Anschließend wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird dann mit Wasser (16 ml) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Filtrieren, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) mit dem Rückstand ergibt das Triflat **132** (2.55 g, 8.9 mmol, 64%) als farblose Flüssigkeit.

DC (PE/EtOAc, 8:1): R<sub>f</sub> = 0.65;

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 3.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.91 (ddd, *J* = 0.9, 2.4, 8.2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 6.97 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 7.06 (ddd, *J* = 0.9, 2.4, 8.2 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 7.33 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H);

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 56.2 (CH<sub>3</sub>), 94.6 (CH<sub>2</sub>), 109.9 (C<sub>2</sub>), 114.4 (C<sub>4</sub>), 116.2 (C<sub>6</sub>), 121.3 (CF<sub>3</sub>), 130.5 (C<sub>5</sub>), 150.0 (C<sub>1</sub>), 158.5 (C<sub>3</sub>).

### **(4*S*,6*R*,10*E*)-1-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-4,6-*O*-isopropyliden-11-(tri-*n*-butylstannyl)-10-undecen-4,6-diol (135)**

Das Acetylen **170** (314 mg, 0.89 mmol) wird zusammen mit Tri-*n*-butylzinnhydrid (292 µl, 1.10 mmol) und AIBN (22 mg, 0.13 mmol) in Toluol (5 ml) gelöst und 1 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 19:1) durchgeführt, die das Stannan **135** (349 mg, 0.54 mmol, 61%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

DC (PE/EtOAc, 19:1): R<sub>f</sub> = 0.62;

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 0.08 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.85-1.11 (m, 8H, SnCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>-H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.00 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07-1.20 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H), 1.24-1.83 (m, 18H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>8</sub>-H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SnCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.53 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.13-2.27 (m, 2H, C<sub>9</sub>-H), 3.51-3.73 (m, 4H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H), 5.99-6.29 (m, 2H, C<sub>10</sub>-H, C<sub>11</sub>-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = -5.2$  ( $\text{SiCH}_3$ ), 9.8 ( $\text{SnCH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.9 ( $\text{C}_8$ ), 26.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.9 ( $\text{C}_2$ ), 29.6 ( $\text{SnCH}_2\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 33.4 ( $\text{C}_3$ ), 36.5 ( $\text{C}_7$ ), 37.7 ( $\text{C}_5$ ), 38.3 ( $\text{C}_9$ ), 63.4 ( $\text{C}_1$ ), 69.01 ( $\text{C}_6$ ), 69.02 ( $\text{C}_4$ ), 98.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 127.5 ( $\text{C}_{10}$ ), 150.0 ( $\text{C}_{11}$ ).

## (2S)-5-Oxotetrahydrofuran-2-carbonsäure (140)

In Anlehnung an eine Vorschrift von Ravid et al.<sup>[87]</sup> wird (*S*)-Glutaminsäure (147.10 g, 1.00 mol) in 2N HCl (700 ml) gelöst und auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zu der Reaktionslösung wird Natriumnitrit (89.70 g, 1.30 mol) in vier gleichen Portionen innerhalb 1 h zugefügt. Anschließend wird 16 h bei  $20\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Entfernen des Wassers im Vakuum (50 mbar,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 4 h) wird der Rückstand mit Aceton (1600 ml) aufgenommen und 1 h bei  $40\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die warme Lösung wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit EtOAc (1600 ml) aufgenommen und 1 h bei  $40\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die warme Lösung wird abdekantiert und im Vakuum eingengt. Das feste, schwach gelbe Rohprodukt wird aus warmem EtOAc umkristallisiert, um die reine (*S*)-Carbonsäure **140** (98.40 g, 757 mmol, 76%) in Form weißer Kristalle zu erhalten.

**Fp.** 71-72  $^\circ\text{C}$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +15.5^\circ$  ( $c = 2.0$ , EtOH);

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 2.32$  (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-Ha}$ ), 2.52-2.72 (m, 3H,  $\text{C}_3\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.95-5.06 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 9.63 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 25.8$  ( $\text{C}_3$ ), 26.7 ( $\text{C}_4$ ), 75.2 ( $\text{C}_2$ ), 174.6 ( $\text{C}_5$ ), 176.2 (COOH).

## (2S)-1,2-O-Isopropyliden-pentan-1,2,5-triol (142)

Zu einer Lösung des Triols **72** (20.00 g, 167 mmol) und 2,2-Dimethoxypropan (160.0 ml, 1.30 mol) in Aceton (800 ml) wird ( $\pm$ )-Camphersulfonsäure (4.00 g, 17.2 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h bei  $35\text{ }^\circ\text{C}$  und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Triethylamin (24 ml) gequenchet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit EtOAc (40 ml) aufgenommen und die unlöslichen

Ammoniumsalze werden abfiltriert und mit EtOAc (100 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit EtOAc (750 ml) erneut aufgenommen. Zu dieser Lösung wird ( $\pm$ )-Camphersulfonsäure (4.90 g, 21.1 mmol) gegeben und 10 min gerührt. Danach wird durch Zugabe einer 10%  $K_2CO_3$ -Lösung gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet. Durch Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man den reinen primären Alkohol **142** (24.30 g, 151 mmol, 91%) als farblose Flüssigkeit.

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

$[\alpha]_D^{20} = +16.1^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.33 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.56-1.71 (m, 4H,  $C_4$ -H,  $C_3$ -H), 2.44 (s, 1H, OH), 3.50 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $C_1$ -Ha), 3.57-3.68 (m, 2H,  $C_5$ -H), 4.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $C_1$ -Hb), 4.02-4.14 (m, 1H,  $C_2$ -H);

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 25.7 ( $CH_3$ ), 26.8 ( $CH_3$ ), 29.1 ( $C_4$ ), 30.2 ( $C_3$ ), 62.5 ( $C_5$ ), 69.4 ( $C_1$ ), 75.9 ( $C_2$ ), 108.9 ( $CH_3CCH_3$ ).

### **(2S)-1,2-O-Isopropyliden-5-O-[tert-butyl(dimethyl)silyl]- pentan-1,2,5-triol (143)**

Der primäre Alkohol **142** (19.00 g, 118 mmol) wird zusammen mit Imidazol (20.10 g, 296 mmol) und DMAP (2.90 g, 24 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (800 ml) gelöst und auf 0 °C (Eisbad) abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird 30 min gerührt und anschließend TBDMSCl (26.80 g, 178 mmol) zugegeben. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit einer gesättigten NaCl-Lösung (200 ml) versetzt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 5% HCl (2 x 200 ml), einer gesättigten  $NaHCO_3$ -Lösung (200 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen. Nach Trocknen über  $MgSO_4$ , Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 9:1) durchgeführt. Diese ergibt das geschützte Triol **143** (24.70 g, 90 mmol, 76%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 9:1):  $R_f = 0.84$ ;

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 0.00 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.36 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42-1.69 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 3.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-Ha), 3.59 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, C<sub>5</sub>-H), 4.03-4.12 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 5.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-Hb);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = -5.4 (SiCH<sub>3</sub>), 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.9 (C<sub>3</sub>), 30.0 (C<sub>4</sub>), 62.8 (C<sub>5</sub>), 69.4 (C<sub>1</sub>), 75.9 (C<sub>2</sub>), 108.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## **(2*S*)-5-*O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-pentan-1,2,5-triol (144)**

### **Ausgehend von 72:**

Das Triol **72** (6.60 g, 55 mmol) wird zusammen mit Imidazol (9.40 g, 138 mmol) und DMAP (1.40 g, 11 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 ml) gelöst und auf 0 °C (Eisbad) abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird 30 min gerührt und anschließend TBDMSCl (7.50 g, 50 mmol) zugegeben. Nach weiteren 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:5) durchgeführt, die das 1,2-Diol **144** (5.80 g, 25 mmol, 50%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

### **Ausgehend von 143:**

Das dreifach geschützte Triol **143** (10.00 g, 37 mmol) wird in CHCl<sub>3</sub> (130 ml) gelöst. Zu der Reaktionslösung wird Dimethylaluminiumchlorid (73.0 ml, 1.0 M in Hexan, 73.0 mmol) langsam eingespritzt. Nach 2.5 h Erhitzen unter Rückfluss wird mit EtOAc (250 ml) und einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 ml) verdünnt. Die entstandenen unlöslichen Salze werden abfiltriert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) mit dem Rückstand ergibt das 1,2-Diol **144** (3.90 g, 17 mmol, 46%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.29;



**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 0.04 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38-1.70 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 2.32 (s, 2H, OH), 3.43 (dd, *J* = 7.3, 11.1 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-Ha), 3.59 (dd, *J* = 3.2, 11.1 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-Hb), 3.59-3.73 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>5</sub>-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = -5.5 (SiCH<sub>3</sub>), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (C<sub>4</sub>), 30.6 (C<sub>3</sub>), 63.5 (C<sub>5</sub>), 66.7 (C<sub>1</sub>), 72.0 (C<sub>2</sub>).

## (2*S*)-1,2-Epoxy-5-*{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy*-pentan (150)

PPTS (75 mg, 0.3 mmol) wird zu einer Lösung des Diols **144** (7.00 g, 30 mmol) und Trimethylorthoacetat (5.0 ml, 39 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml) gegeben und 20 min gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) aufgenommen. Nach Zugabe von Acetylbromid (2.6 ml, 35 mmol) wird weitere 45 min gerührt. Dann wird mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 ml) unter Kühlen (Eisbad) gequench und weitere 30 min heftig gerührt. Anschließend wird mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (300 ml) verdünnt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 120 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit MeOH (40 ml) aufgenommen und mit Amberlite IRA410[OH<sup>-</sup>] (22.0 g, Erhalten aus der Amberlite IRA410[Cl<sup>-</sup>]-Form der Firma Fluka (ca. 35 g) durch 30 min Rühren mit 2N NaOH (200 ml), Neutralwaschen mit Wasser (ca. 1.5 l), Nachwaschen mit trockenem Methanol (3 x 100 ml) und Trocknen im Hochvakuum (40 °C, 1.5 h)) versetzt. Nach 3 h Rühren wird durch Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) durchgeführt, die das Epoxid **150** (6.40 g, 30 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.29;

$[\alpha]_D^{20} = -5.9^\circ$  (*c* = 0.18, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 0.03 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.52-1.74 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 2.45 (dd, *J* = 2.8, 4.9 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-Ha), 2.73 (dd, *J* = 4.0, 4.9 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-Hb), 2.89-2.96 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 3.59-3.68 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = -5.4 (SiCH<sub>3</sub>), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (C<sub>4</sub>), 29.1 (C<sub>3</sub>), 47.7 (C<sub>1</sub>), 52.1 (C<sub>2</sub>), 62.6 (C<sub>5</sub>);

**MS** (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 159.1 (30), 141.1 (25), 129.1 (25), 101.1 (45), 75.1 (100);

**HRMS** (EI): berechnet für  $[C_7H_{15}O_2Si]$  (M -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) 159.084126, gefunden 159.081989.

### 3-(1,3-Dithian-2-yl)-1-propanol (**153**)

Zu einer Lösung von 2,3-Dihydrofuran (37.8 ml, 0.50 mol) und Methanol (40.5 ml, 1.00 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) wird bei Raumtemperatur BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (19.0 ml, 0.15 mol) getropft. Anschließend wird 20 min gerührt, 1,3-Propanthiol (50.2 ml, 0.50 mol) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Nach Verdünnen der Reaktionslösung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) wird mit Wasser (150 ml), einer 20% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (100 ml) und Wasser (3 x 75 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Vakuumdestillation (~0.5 mbar) des Rückstandes ergibt den Dithianylalkohol **153** (78.70 g, 442 mmol, 88%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.47;

**Kp.** 110 °C (0.7 mbar);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 1.11 (s, 1H, OH), 1.41-1.48 (m, 1H, C<sub>5</sub>'-Ha), 1.53-1.63 (m, 1H, C<sub>5</sub>'-Hb), 1.66 (tt,  $J = 7.9, 6.3$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H), 1.83 (dt,  $J = 7.9, 6.9$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H), 2.31-2.42 (m, 4H, C<sub>4</sub>'-H), 3.29 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, C<sub>1</sub>-H), 3.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>'-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 26.1 (C<sub>5</sub>'), 30.1 (C<sub>2</sub>), 30.2 (C<sub>4</sub>'), 32.3 (C<sub>3</sub>), 47.7 (C<sub>1</sub>), 62.0 (C<sub>2</sub>').

### 2-[3-(Benzyloxy)propyl]-1,3-dithian (**154**)

Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (1.57 g, 60% in Mineralöl, 39 mmol) in THF (100 ml) wird der primäre Alkohol **153** (6.64 g, 37.3 mmol) gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden Benzylbromid (4.54 ml, 38 mmol) und Tetra-*n*-butylammoniumbromid (119 mg, 0.37 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Filtrieren durch Kieselgur ergibt den geschützten Alkohol **154** (9.60 g, 36 mmol, 96%) als farblose Flüssigkeit, die keiner weiteren Reinigung bedarf.

**DC** (PE/EtOAc, 6:1):  $R_f = 0.45$ ;

**$^1\text{H NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.76\text{-}1.93$  (m, 4H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.00-2.08 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-Ha}$ ), 2.08-2.16 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-Hb}$ ), 2.81-2.86 (m, 4H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.47-3.51 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 4.03 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.23-7.40 (m, 5H,  $[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 26.0$  ( $\text{C}_5$ ), 26.8 ( $\text{C}_2$ ), 30.4 ( $\text{C}_4$ ), 32.3 ( $\text{C}_1$ ), 47.4 ( $\text{C}_2$ ), 69.6 ( $\text{C}_3$ ), 72.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.6 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 127.7 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.4 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 138.8 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ).

### **(6*S*)-1-(Triethylsilyloxy)-4,4-*S-S*-propyliden-6-hydroxy-9- {*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-nonan (155)**

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (1.0 ml, 7 mmol) in THF (60 ml) wird bei 0 °C *n*-BuLi (4.5 ml, 1.6 M in Hexan, 7 mmol) getropft und 1 h gerührt. Anschließend wird auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung des Dithians **68** (1.80 g, 6 mmol) in THF (12 ml) zugetropft. Nach 2.5 h Rühren bei -78 °C wird eine Lösung des Epoxids **150** (1.00 g, 5 mmol) in THF (9 ml) zugetropft und weitere 72 h bei -30 °C gerührt. Dann wird die Reaktionslösung mit Wasser (60 ml) versetzt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (90 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:1) durchgeführt, die das Thioacetal **155** (1.30 g, 3 mmol, 55%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 6:1):  $R_f = 0.50$ ;

**$^1\text{H NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 0.04$  (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.58 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H,  $\text{SiCH}_2$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44-1.79 (m, 6H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.80-2.10 (m, 5H,  $\text{C}_5\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.26 (dd,  $J = 9.0, 15.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-Ha}$ ), 2.73-3.01 (m, 4H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.50 (s, 1H, OH), 3.59-3.65 (m, 4H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 3.91-3.99 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = -5.3$  ( $\text{SiCH}_3$ ), 4.4 ( $\text{SiCH}_2$ ), 6.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.0 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{SC}_a\text{H}_2$ ), 26.3 ( $\text{SC}_b\text{H}_2$ ), 27.5 ( $\text{C}_2$ ), 28.9 ( $\text{C}_8$ ), 34.6 ( $\text{C}_7$ ), 35.8 ( $\text{C}_3$ ), 45.1 ( $\text{C}_5$ ), 52.1 ( $\text{C}_4$ ), 62.5 ( $\text{C}_1$ ), 63.2 ( $\text{C}_9$ ), 68.1 ( $\text{C}_6$ );

**MS** (FD, 8.081V),  $m/z$  (%): 508.2 (100), 452.2 (2).

**(2S)-1-(2-allyl-1,3-dithian-2-yl)-5-*{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy*pentan-2-ol (159)**

Zu einer auf  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlten Lösung des Dithians **154** (183 mg, 0.68 mmol) in THF (3 ml) wird *n*-BuLi (0.47 ml, 1.6 M in Hexan, 0.8 mmol) zugetropft und 2 h bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung des Epoxids **150** (134 mg, 0.62 mmol) in THF (1 ml) zugetropft und die Mischung wird weitere 48 h bei  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wird mit einer gesättigten  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (0.5 ml) gequench und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit EtOAc (3 x 2 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (1 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (1 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4:1) durchgeführt, die das Olefin **159** (107 mg, 0.28 mmol, 46%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 6:1):  $R_f = 0.32$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.04 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.49-1.67 (m, 4H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 1.89-2.03 (m, 3H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-Ha}$ ), 2.18-2.28 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-Hb}$ ), 2.69-2.97 (m, 6H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.45 (s, 1H, OH), 3.60-3.66 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.95-4.01 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.12 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}_3\text{-Hb}$ ), 5.18 (s, 1H,  $\text{C}_3\text{-Ha}$ ), 5.82-5.94 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = -5.4 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.9 ( $\text{C}_5$ ), 26.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{C}_4$ ), 26.4 ( $\text{C}_6$ ), 28.9 ( $\text{C}_4$ ), 34.6 ( $\text{C}_3$ ), 44.1 ( $\text{C}_1$ ), 45.0 ( $\text{C}_1$ ), 51.5 ( $\text{C}_2$ ), 63.2 ( $\text{C}_5$ ), 68.3 ( $\text{C}_2$ ), 118.9 ( $\text{C}_3$ ), 132.6 ( $\text{C}_2$ ).

**(3S)-6-*{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy*-1-[3-(1,3-dithian-2-yl)propoxy]-1-phenylhexan-3-ol (160)**

Das Dithian **154** (660 mg, 2.46 mmol) wird in einer Mischung aus THF/Hexamethylphosphorsäuretriamid (10:1, 20 ml) gelöst und auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Eisbad) abgekühlt. Innerhalb von 3 min wird *n*-BuLi (1.80 ml, 1.6 M in Hexan, 2.9 mmol) zugetropft und weitere 5 min gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Epoxids **150** (330 mg, 1.53 mmol) in einer Mischung aus THF/Hexamethylphosphorsäuretriamid (10:1, 2 ml) binnen 3 min zugetropft. Nach weiteren 30 min Rühren bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird mit Wasser (30 ml) verdünnt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (50

ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 6:1) mit dem Rückstand ergibt den sekundären Alkohol **160** (150 mg, 0.31 mmol, 20%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 6:1):  $R_f = 0.31$ ;

**$^1\text{H NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.04 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.44-2.09 (m, 12H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 2.75-2.81 (m, 4H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.23-3.32 (m, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.59 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.72-3.83 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.85-3.99 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ , OH), 4.42-4.47 (m, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 7.22-7.35 (m, 5H,  $[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = -5.4 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{C}_5\text{-}$ ), 26.9 ( $\text{C}_2\text{-}$ ), 28.9 ( $\text{C}_3\text{-}$ ), 30.5 ( $\text{C}_4\text{-}$ ), 32.1 ( $\text{C}_5$ ), 34.4 ( $\text{C}_4$ ), 45.3 ( $\text{C}_2$ ), 47.1 ( $\text{C}_2\text{-}$ ), 63.4 ( $\text{C}_6$ ), 67.9 ( $\text{C}_1\text{-}$ ), 71.2 ( $\text{C}_3$ ), 83.2 ( $\text{C}_1$ ), 126.5 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 127.8 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.6 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 142.0 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ).

### **(6*S*)-9- $\{[tert\text{-Butyl}(\text{dimethyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ -1-(triethylsilyloxy)-6-hydroxynonan-4-on (161)**

Eine Lösung des Thioacetals **155** (430 mg, 0.84 mmol) in THF (20 ml) wird mit Diisopropylamin (350  $\mu\text{l}$ , 2.50 mmol) versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von  $\text{HgClO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  ( $x = 3\text{-}5$ , 954 mg,  $\sim 2$  mmol) in THF (4 ml) innerhalb 1 h zugetropft. Danach wird sofort durch Kieselgur filtriert, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 ml) nachgewaschen und das Filtrat mit einer 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (16 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird mit einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (12 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 6:1) durchgeführt. Diese ergibt das  $\beta$ -Hydroxyketon **194** (230 mg, 0.55 mmol, 65%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 6:1):  $R_f = 0.27$ ;

**$^1\text{H NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.04 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.57 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H,  $\text{SiCH}_2$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.93 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44-1.59 (m, 4H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.76-1.81 (m, 2H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 2.49-2.58 (m, 4H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.50 (s, 1H, OH), 3.57-3.66 (m, 4H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 3.97-4.09 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}] = -5.3$  ( $\text{SiCH}_3$ ), 4.4 ( $\text{SiCH}_2$ ), 6.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.7 ( $\text{C}_2$ ), 28.9 ( $\text{C}_8$ ), 33.5 ( $\text{C}_7$ ), 40.1 ( $\text{C}_3$ ), 49.4 ( $\text{C}_5$ ), 61.8 ( $\text{C}_1$ ), 63.2 ( $\text{C}_9$ ), 67.6 ( $\text{C}_6$ ), 211.0 ( $\text{C}_4$ );

MS (FD, 2.482V),  $m/z$  (%): 419.4 (100), 361.1 (55), 115.3 (10).

## (6S)-9- $\{[tert\text{-Butyl}(\text{dimethyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ -1,6-dihydroxynonan-4-on (162)

### Ausgehend von 155:

#### Methode A

Die Reaktionsdurchführung entspricht der Darstellung des  $\beta$ -Hydroxyketons **161**. Hier wird jedoch nach vollständiger Zugabe der  $\text{HgClO}_4$ -Lösung noch weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Ausgehend vom Thioacetal **155** (4.10 g, 8.1 mmol) ergibt die Durchführung einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:6) das Dihydroxyketon **162** (1.90 g, 6 mmol, 78%) als farblose Flüssigkeit.

#### Methode B

Zu einer Lösung des Thioacetals **155** (100 mg, 0.02 mmol) in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser (4:1, 10 ml) werden  $\text{CaCO}_3$  (197 mg, 0.02 mmol) und Methyljodid (1.2 ml, 19.2 mmol) gegeben. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur wird durch Kieselgur filtriert und im Vakuum eingengt. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:6) durchgeführt, die das Dihydroxyketon **162** (23 mg, 0.08 mmol, 38%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

### Ausgehend von 161:

Das  $\beta$ -Hydroxyketons **161** (220 mg, 0.53 mmol) wird in einer Mischung aus Essigsäure, Wasser und THF (8:1:8, 5 ml) gelöst und 1.5 h gerührt. Anschließend wird mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gequenchet und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (40 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine

Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:6) durchgeführt, die das Dihydroxyketon **162** (136 mg, 0.44 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 1:2):  $R_f = 0.20$ ;

**$^1\text{H NMR}$**  (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 0.07$  (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.42-1.55 (m, 2H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.57-1.81 (m, 4H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.60 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 1.89-2.05 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-Hb}$ ), 2.10-2.14 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 2.15-2.30 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-Ha}$ ), 3.33-3.38 (m, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.52-3.57 (m, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 3.65 (s, 1H,  $\text{CH-OH}$ ), 3.97-4.03 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (63 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = -5.2$  ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.6 ( $\text{C}_2$ ), 29.3 ( $\text{C}_8$ ), 33.9 ( $\text{C}_7$ ), 40.0 ( $\text{C}_3$ ), 49.7 ( $\text{C}_5$ ), 61.8 ( $\text{C}_1$ ), 63.4 ( $\text{C}_9$ ), 67.9 ( $\text{C}_6$ ), 211.1 ( $\text{C}_4$ ).

### **(4*R*,6*S*)-9- $\{[tert\text{-Butyl(dimethyl)silyl]oxy\}$ nonan-1,4,6-triol (165)**

Das Dihydroxyketon **162** (1.66 g, 5.5 mmol) wird in einer Mischung aus THF und Methanol (4:1, 60 ml) gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird Diethylmethoxyboran (12.0 ml, 1.0 M in THF, 12.0 mmol) zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wird  $\text{NaBH}_4$  (235 mg, 6.2 mmol) zugegeben und weitere 3 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wird mit Wasser (25 ml) gequench und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Verdünnen mit Wasser (30 ml) und EtOAc (130 ml) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 130 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 ml) und einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 ml) gewaschen. Anschließend wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit trockenem Methanol (20 ml) aufgenommen, 20 min bei  $35\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt und wieder im Vakuum eingengt. Dieser Vorgang wird 5 mal wiederholt um Borsäureester, die als Zwischenprodukte auftreten können, zu spalten. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:10) durchgeführt, die das Triol **165** (1.30 g, 4.3 mmol, 77%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 1:5):  $R_f = 0.42$ ;

**$^1\text{H NMR}$**  (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 0.08$  (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.98 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.33 (dt,  $J = 2.4, 14.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-Ha}$ ), 1.44-1.58 (m, 4H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.59-1.75 (m, 5H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-Hb}$ ,

C<sub>8</sub>-H), 3.53-3.68 (m, 4H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>9</sub>-H), 3.76-3.87 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H), 4.64 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-OH), 5.15 (s, 2H, CH-OH);

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = -5.2 (SiCH<sub>3</sub>), 18.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.3 (C<sub>8</sub>), 29.4 (C<sub>2</sub>), 35.5 (C<sub>7</sub>), 35.8 (C<sub>3</sub>), 43.6 (C<sub>5</sub>), 62.8 (C<sub>1</sub>), 63.7 (C<sub>9</sub>), 72.67 (C<sub>4</sub>), 72.71 (C<sub>4</sub>).

### **(4*R*,6*S*)-9-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-4,6-*O*-isopropyliden-1,4,6-nonantriol (167)**

#### **Ausgehend von 165:**

Zu einer Lösung des Triols **165** (1.15 g, 3.8 mmol) in 2,2-Dimethoxypropan (30 ml) wird (±)-Camphersulfonsäure (23 mg, 0.10 mmol) gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (15 ml) gequench und mit Wasser (10 ml) verdünnt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 x 150 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird der Rückstand mit EtOAc (25 ml) aufgenommen und mit (±)-Camphersulfonsäure (135 mg, 0.58 mmol) versetzt (Spaltung des intermediären gemischten Acetals der primären OH-Gruppe **166**). Diese Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einer 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (15 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man den reinen primären Alkohol **167** (1.28 g, 3.7 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit.

### **Zwischenprodukt (4*R*,6*S*)-1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-9-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-4,6-*O*-isopropyliden-4,6-nonandiol (166)**

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 0.07 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.06-1.24 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H), 1.31 (s, 6H, C<sub>1</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3H, C<sub>4</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44-1.86 (m, 8H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H), 1.53 (s, 3H, C<sub>4</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40-3.73 (m, 6H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>9</sub>-H);



$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = -5.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.9 ( $\text{C}_4\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.7 ( $\text{C}_1\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.3 ( $\text{C}_2$ ), 28.9 ( $\text{C}_8$ ), 30.7 ( $\text{C}_4\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 33.3 ( $\text{C}_7$ ), 33.9 ( $\text{C}_3$ ), 37.6 ( $\text{C}_5$ ), 48.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.7 ( $\text{C}_1$ ), 63.4 ( $\text{C}_9$ ), 69.0 ( $\text{C}_4$ ), 69.1 ( $\text{C}_6$ ), 98.4 ( $\text{C}_4\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 99.8 ( $\text{C}_1\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ).

### Ausgehend von 169:

Der disilylgeschützte Alkohol **169** (225 mg, 0.49 mmol) wird in einer Mischung aus Essigsäure, Wasser und THF (8:1:8, 5 ml) gelöst und 1 h gerührt. Anschließend wird mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (65 ml) verdünnt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (40 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1) durchgeführt, die den primären Alkohol **167** (154 mg, 0.45 mmol, 91%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

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

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.07 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.06-1.13 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.36-1.75 (m, 8H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.50 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.99 (s, 1H, OH), 3.48-3.65 (m, 6H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = -5.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.9 ( $\text{C}_8$ ), 29.2 ( $\text{C}_2$ ), 30.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 33.2 ( $\text{C}_7$ ), 33.6 ( $\text{C}_3$ ), 37.5 ( $\text{C}_5$ ), 62.6 ( $\text{C}_1$ ), 63.3 ( $\text{C}_9$ ), 69.0 ( $\text{C}_4$ ), 69.2 ( $\text{C}_6$ ), 98.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 347.3 (1), 331.3 (5), 289.2 (4), 271.2 (7), 231.2 (9), 213.2 (9), 145.1 (55), 75.1 (50), 71.1 (100);

HRMS (EI): berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}]$  (M -  $\text{CH}_3$ ) 331.230447, gefunden 331.233219.

## (4*S*,6*R*)-1- $\{[tert\text{-Butyl}(\text{dimethyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ -9-(triethylsilyloxy)-4,6-nonandiol (**168**)

Das  $\beta$ -Hydroxyketon **161** (627 mg, 1.50 mmol) wird in einer Mischung aus THF und Methanol (4:1, 20 ml) gelöst und auf  $-78$  °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird Diethylmethoxyboran (1.6 ml, 1.0 M in THF, 1.6 mmol) zugetropft und 30 min gerührt.

Anschließend wird NaBH<sub>4</sub> (61 mg, 1.6 mmol) zugegeben und weitere 3 h bei -78 °C gerührt. Danach wird mit Wasser (6 ml) gequench und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Verdünnen mit EtOAc (30 ml) und Wasser (10 ml) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (12 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (12 ml) gewaschen. Anschließend wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit trockenem Methanol (10 ml) aufgenommen, 20 min bei 35 °C gerührt und wieder im Vakuum eingeeengt. Dieser Vorgang wird 5 mal wiederholt um Borsäureester, die als Zwischenprodukte auftreten können, zu spalten. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 6:1) durchgeführt, die das Diol **168** (456 mg, 1.08 mmol, 78%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 6:1): R<sub>f</sub> = 0.51;

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 0.04 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.57 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, SiCH<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40-1.68 (m, 10H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H), 3.62-3.66 (m, 4H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>9</sub>-H), 3.81-3.88 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H) 4.38 (s, 2H, OH);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = -5.3 (SiCH<sub>3</sub>), 4.4 (SiCH<sub>2</sub>), 6.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (C<sub>8</sub>), 29.1 (C<sub>2</sub>), 35.3 (C<sub>7</sub>), 35.5 (C<sub>3</sub>), 43.2 (C<sub>5</sub>), 63.1 (C<sub>9</sub>), 63.6 (C<sub>1</sub>), 72.6 (C<sub>6</sub>), 72.9 (C<sub>4</sub>);

**MS** (FD, 2.823V), *m/z* (%): 421.3 (100), 391.2 (20), 363.1 (40), 307.1 (40), 249.2 (10).

### **(4*S*,6*R*)-1-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy}-4,6-*O*-isopropyliden-9-(triethylsilyloxy)-4,6-nonandiol (169)**

Das Diol **168** (100 mg, 24 mmol) wird in 2,2-Dimethoxypropan (2 ml) gelöst und mit (±)-Camphersulfonsäure (2 mg, 0.01 mmol) versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequench und anschließend mit Et<sub>2</sub>O (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) mit dem Rückstand ergibt das Acetal **169** (78 mg, 0.17 mmol, 71%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 10:1): R<sub>f</sub> = 0.60;

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.07 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.62 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H,  $\text{SiCH}_2$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.03 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.11-1.18 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.42-1.83 (m, 8H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.53 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.51-3.71 (m, 6H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = -5.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), 4.9 ( $\text{SiCH}_2$ ), 7.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.9 ( $\text{C}_2$ ), 29.0 ( $\text{C}_8$ ), 30.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 33.32 ( $\text{C}_7$ ), 33.33 ( $\text{C}_3$ ), 37.7 ( $\text{C}_5$ ), 63.0 ( $\text{C}_9$ ), 63.4 ( $\text{C}_1$ ), 68.99 ( $\text{C}_6$ ), 69.03 ( $\text{C}_4$ ), 98.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

## **(4*S*,6*R*)-1- $\{[tert\text{-Butyl}(\text{dimethyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ -4,6-*O*-isopropyliden-10-undecin-4,6-diol (170)**

### **Ausgehend von 173:**

Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex (34 mg, 0.37 mmol) wird in DMSO (3 ml) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Mesylats **173** (130 mg, 0.31 mmol) in DMSO (3 ml) zugegeben und 2 d gerührt. Nach Quenchen mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1 ml) wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (4 ml) und einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (4 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 15:1) durchgeführt, die das Acetylen **170** (20 mg, 0.06 mmol, 18%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

### **Ausgehend von 174:**

Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex (35 mg, 0.38 mmol) wird in DMSO (3 ml) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Iodids **174** (146 mg, 0.32 mmol) in DMSO (3 ml) zugegeben und 2 d gerührt. Nach Quenchen mit Wasser (0.5 ml) wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (4 ml) und einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (4 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 9:1) durchgeführt, die das Acetylen **170** (101 mg, 29 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 9:1):  $R_f = 0.51$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 0.08$  (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.95-1.05 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.21-1.35 (m, 1H,  $\text{C}_7\text{-Ha}$ ), 1.28 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.36-1.80 (m, 7H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79-1.81 (m, 1H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ), 1.98-2.03 (m, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 3.46-3.62 (m, 4H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = -5.2$  ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.6 ( $\text{C}_9$ ), 19.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.5 ( $\text{C}_8$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.9 ( $\text{C}_2$ ), 30.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 33.3 ( $\text{C}_3$ ), 35.8 ( $\text{C}_7$ ), 37.5 ( $\text{C}_5$ ), 63.3 ( $\text{C}_1$ ), 68.5 ( $\text{C}_6$ ), 68.92 ( $\text{C}_4$ ), 68.93 ( $\text{C}_{11}$ ), 84.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 98.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

**MS** (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 339.2 (20), 297.2 (5), 239.1 (20), 145.1 (100), 85.8 (40), 83.8 (60), 75.0 (50), 49.0 (70);

**HRMS** (EI): berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}]$  ( $\text{M} - \text{CH}_3$ ) 339.235537, gefunden 339.238079.

## **(4*R*,6*S*)-1-Brom-4,6-*O*-isopropyliden-9- $\{[tert\text{-butyl}(\text{dimethylsilyl})\text{oxy}]\}$ -4,6-nonandiol (172)**

Der primäre Alkohol **167** (100 mg, 0.29 mmol) wird zusammen mit Triphenylphosphin (93 mg, 0.35 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) gelöst und auf  $-60^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nach Zugabe von Tetrabromkohlenstoff (117 mg, 0.35 mmol) wird innerhalb von 45 min auf  $-25^\circ\text{C}$  erwärmt und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2 ml) gequench und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (3 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 13:1) durchgeführt, die das Bromid **172** (26 mg, 0.06 mmol, 22%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 9:1):  $R_f = 0.56$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 0.08$  (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.85-0.97 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.31-1.39 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.44-1.80 (m, 6H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.95-3.07 (m, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.38-3.49 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.55-3.62 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = -5.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.8 ( $\text{C}_8$ ), 30.51 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 30.52 ( $\text{C}_2$ ), 33.2 ( $\text{C}_7$ ), 33.7 ( $\text{C}_1$ ), 35.1 ( $\text{C}_3$ ), 37.3 ( $\text{C}_5$ ), 63.3 ( $\text{C}_9$ ), 68.2 ( $\text{C}_4$ ), 68.9 ( $\text{C}_6$ ), 98.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

### **(4*R*,6*S*)-1-Methylsulfonyloxy-4,6-*O*-Isopropyliden-9- $\{[tert\text{-butyl}(\text{dimethyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ -4,6-nonandiol (173)**

Zu einer gekühlten Lösung (Eisbad) des primären Alkohols **167** (120 mg, 0.35 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) wird Diisopropylethylamin (83  $\mu\text{l}$ , 0.49 mmol) gegeben und anschließend Methansulfonylchlorid (32  $\mu\text{l}$ , 0.42 mmol) binnen 5 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 20 min auf Raumtemperatur erwärmt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (8 ml) und einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5 ml) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (5 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergeben das Methansulfonat **173** (146 mg, 0.34 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit, die direkt weiter eingesetzt werden kann.

DC (PE/EtOAc, 2:1):  $R_f = 0.52$ ;

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.08 (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.93-1.06 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.18-1.40 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.28 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.44-1.81 (m, 6H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3.40-3.51 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.52-3.67 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 3.78-3.95 (m, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = -5.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.3 ( $\text{C}_2$ ), 26.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.9 ( $\text{C}_8$ ), 30.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 32.4 ( $\text{C}_3$ ), 33.2 ( $\text{C}_7$ ), 36.7 ( $\text{SCH}_3$ ), 37.3 ( $\text{C}_5$ ), 63.3 ( $\text{C}_9$ ), 68.4 ( $\text{C}_4$ ), 68.9 ( $\text{C}_6$ ), 69.6 ( $\text{C}_1$ ), 98.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

### **(4*R*,6*S*)-1-Iod-4,6-*O*-isopropyliden-9- $\{[tert\text{-butyl}(\text{dimethyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ -4,6-nonandiol (174)**

Das Methansulfonat **173** (146 mg, 0.34 mmol) wird in Aceton (3 ml) gelöst und mit  $\text{NaI}$  (103 mg, 0.69 mmol) versetzt. Nach 2 d Rühren bei Raumtemperatur wird mit EtOAc (5 ml) und Wasser (3 ml) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc

(2 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (3 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergeben das Iodid **174** (146 mg, 0.32 mmol, 93%) als farblose Flüssigkeit, die direkt weiter eingesetzt werden kann.

**DC** (PE/EtOAc, 5:1): R<sub>f</sub> = 0.78;

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 0.08 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.94-1.03 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H), 0.99 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19-1.35 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H), 1.24 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42-1.83 (m, 6H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H), 1.46 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.70-2.85 (m, 2H, C<sub>1</sub>-H), 3.38-3.50 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 3.51-3.66 (m, 3H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>9</sub>-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = -5.2 (SiCH<sub>3</sub>), 6.7 (C<sub>1</sub>), 18.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.9 (C<sub>8</sub>), 29.6 (C<sub>2</sub>), 30.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33.2 (C<sub>7</sub>), 37.37 (C<sub>5</sub>), 37.42 (C<sub>3</sub>), 63.3 (C<sub>9</sub>), 68.1 (C<sub>4</sub>), 68.9 (C<sub>6</sub>), 98.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## **Tri-*n*-butyl[(1*E*)-hex-1-enyl]stannan (177)**

**und**

## **Tri-*n*-butyl[(1*Z*)-hex-1-enyl]stannan (178)**

Zu einer Lösung von Tri-*n*-butylzinnhydrid (31.8 ml, 120 mmol) und 1-Hexin (11.5 ml, 100 mmol) in Toluol (100 ml) wird AIBN gegeben und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mit dem Rückstand wird eine Hochvakuum-Destillation ( $7 \times 10^{-3}$  mbar) durchgeführt, die ein Gemisch der Stannane **177** und **178** (*E/Z* 82:18, 35.5 g, 95 mmol, 95%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**Kp.** 102-104 °C (0.007 mbar).

### ***E* – Isomer :**

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 0.82-0.98 (m, 18H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>'-H), 1.22-1.41 (m, 10H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>'-H, C<sub>5</sub>'-H), 1.42-1.62 (m, 6H, C<sub>3</sub>-H), 2.13 (dt, *J* = 5.2, 7.0 Hz, 2H, C<sub>3</sub>'-H), 5.90-6.07 (m, 1H, C<sub>2</sub>'-H), 5.91 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, C<sub>1</sub>'-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 9.4 (C<sub>1</sub>), 13.7 (C<sub>4</sub>), 14.0 (C<sub>6</sub>'), 22.2 (C<sub>5</sub>'), 27.3 (C<sub>3</sub>), 29.1 (C<sub>2</sub>), 31.2 (C<sub>4</sub>'), 37.6 (C<sub>3</sub>'), 126.9 (C<sub>2</sub>'), 149.8 (C<sub>1</sub>').

**Z – Isomer :**

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 0.82-0.98 (m, 18H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>'-H), 1.22-1.41 (m, 10H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>'-H, C<sub>5</sub>'-H), 1.42-1.62 (m, 6H, C<sub>3</sub>-H), 2.01 (dt, *J* = 6.2, 7.0 Hz, 2H, C<sub>3</sub>'-H), 5.72-5.80 (m, 1H, C<sub>1</sub>'-H), 6.51 (dt, *J* = 7.0, 12.2 Hz, 1H, C<sub>2</sub>'-H);

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 10.2 (C<sub>1</sub>), 13.7 (C<sub>4</sub>), 14.0 (C<sub>6</sub>'), 22.5 (C<sub>5</sub>'), 27.3 (C<sub>3</sub>), 29.2 (C<sub>2</sub>), 32.2 (C<sub>4</sub>'), 36.9 (C<sub>3</sub>'), 127.6 (C<sub>2</sub>'), 149.3 (C<sub>1</sub>').

**Methyl 2-[(1*E*)-hex-1-enyl]-6-methoxybenzoat (179)**

Das Triflat **65** (200.0 mg, 637 μmol) wird zusammen LiCl (80.8 mg, 1.9 mmol), Tri-2-furyl-phoshin (11.8 mg, 51 μmol) und Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium (5.9 mg, 6 μmol) in *N*-methyl-2-pyrrolidon (5 ml) gelöst und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird ein Gemisch der *E/Z*-Stannane **177** und **178** (*E/Z* 82:18, 285 mg, 0.76 mmol) zugegeben und 16 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Hexan (200 ml), einer gesättigten KF-Lösung (50 ml) und Wasser (50 ml) verdünnt und 30 min heftig gerührt. Die Reaktionslösung wird dann filtriert und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4:1) durchgeführt, die das reine *E*-Hexenylbenzoat **179** (126 mg, 0.51 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

DC (PE/EtOAc, 4:1): R<sub>f</sub> = 0.64;

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C<sub>6</sub>'-H), 1.22-1.41 (m, 4H, C<sub>4</sub>'-H, C<sub>5</sub>'-H), 2.11 (dt, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 2H, C<sub>3</sub>'-H), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.07-6.26 (m, 1H, C<sub>2</sub>'-H), 6.23 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C<sub>1</sub>'-H), 6.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7.20 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H);

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 13.9 (C<sub>6</sub>'), 22.2 (C<sub>5</sub>'), 31.3 (C<sub>4</sub>'), 32.9 (C<sub>3</sub>'), 52.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 109.2 (C<sub>5</sub>), 117.8 (C<sub>3</sub>), 122.5 (C<sub>1</sub>), 126.1 (C<sub>1</sub>'), 130.3 (C<sub>4</sub>), 134.8 (C<sub>2</sub>'), 136.7 (C<sub>2</sub>), 156.4 (C<sub>6</sub>), 168.8 (C=O).

## Methyl 2-[(1*E*,6*R*,8*S*)-11-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-6,8-dihydroxy-6,8-*O*-isopropyliden-1-undecenyl]-6-methoxybenzoat (**183**)

Zu einer Lösung des Triflats **65** (141.7 mg, 451  $\mu\text{mol}$ ) in *N*-methyl-2-pyrrolidon (14 ml) werden LiCl (59.5 mg, 1.4 mmol), Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium (4.1 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ) und Tri-2-furyl-phoshin (8.4 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ) gegeben und 10 min gerührt. Anschließend wird das Stannan **135** (349.0 mg, 541  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben und die Reaktionslösung 16 h auf 60 °C erhitzt. Nach Verdünnen mit PE (140 ml) und Versetzen mit einer gesättigten KF-Lösung (35 ml) und Wasser (35 ml) wird 45 min heftig gerührt. Danach wird filtriert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit PE (60 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Filtrieren, Einengen im Vakuum und Durchführen einer Säulenchromatographie mit dem Rückstand (PE/EtOAc, 6:1) ergeben das Styrol **183** (204 mg, 0.39 mmol, 87%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 6:1):  $R_f = 0.50$ ;

**$^1\text{H NMR}$**  (250 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 0.04$  (s, 6H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.94-1.18 (m, 2H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.20-1.34 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-Ha}$ ), 1.27 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.35-1.63 (m, 7H,  $\text{C}_4\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$ ,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.14-2.24 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.63 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ), 3.77-3.83 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.84-3.93 (m, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 6.20-6.35 (m, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.32 (dd,  $J = 7.9, 8.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (63 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta[\text{ppm}] = -5.4$  ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.2 ( $\text{C}_4$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.6 ( $\text{C}_{10}$ ), 30.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 33.45 ( $\text{C}_9$ ), 33.46 ( $\text{C}_3$ ), 36.5 ( $\text{C}_5$ ), 37.9 ( $\text{C}_7$ ), 52.0 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 63.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 69.18 ( $\text{C}_6$ ), 69.20 ( $\text{C}_8$ ), 98.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 110.2 ( $\text{C}_5$ ), 118.1 ( $\text{C}_3$ ), 126.6 ( $\text{C}_1$ ), 127.3 ( $\text{C}_1$ ), 130.8 ( $\text{C}_4$ ), 134.7 ( $\text{C}_2$ ), 136.8 ( $\text{C}_2$ ), 157.2 ( $\text{C}_6$ ), 168.5 ( $\text{C}=\text{O}$ );

**MS** (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 505.3 (10), 463.4 (20), 462.3 (20), 405.3 (20), 373.2 (30), 355.2 (10), 281.2 (50), 187.2 (50), 145.1 (75), 89.1 (40), 75.1 (100);

**HRMS** (EI): berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}_6\text{Si}]$  ( $\text{M} - \text{CH}_3$ ) 505.298518, gefunden 505.300192.



## Methyl 2-[(1*E*,6*R*,8*S*)-6,8,11-trihydroxy-1-undecenyl]-6-methoxybenzoat (**184**)

Das Styrol **183** (204 mg, 0.39 mmol) wird in 80% Essigsäure (4 ml) gelöst und 80 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (80 ml) gequenchet und mit EtOAc (3 x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt das reine Triol **184** (141 mg, 0.39 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1): R<sub>f</sub> = 0.46;

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1.34-1.72 (m, 10H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>9</sub>-H, C<sub>10</sub>-H), 2.12-2.22 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H), 3.55-3.70 (m, 2H, C<sub>11</sub>-H), 3.78-3.93 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>8</sub>-H), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.52 (s, 3H, OH), 6.09-6.38 (m, 2H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>2</sub>-H), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7.26 (dd, *J* = 7.9, 8.2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 24.8 (C<sub>4</sub>), 28.7 (C<sub>10</sub>), 32.9 (C<sub>3</sub>), 35.4 (C<sub>9</sub>), 37.4 (C<sub>5</sub>), 42.7 (C<sub>7</sub>), 52.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 62.8 (C<sub>11</sub>), 72.63 (C<sub>8</sub>), 72.64 (C<sub>6</sub>), 109.3 (C<sub>5</sub>), 117.8 (C<sub>3</sub>), 126.2 (C<sub>1</sub>), 126.6 (C<sub>1</sub>), 130.3 (C<sub>4</sub>), 134.1 (C<sub>2</sub>), 136.6 (C<sub>2</sub>), 156.4 (C<sub>6</sub>), 168.8 (C=O);

**MS** (EI, 70 eV), *m/z* (%): 367.1 (25), 334.2 (15), 316.1 (30), 299.3 (50), 298.1 (40), 229.2 (40), 185.0 (90), 161.0 (100), 143.9 (40), 115.1 (70), 71.1 (90);

**HRMS** (EI): berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>] 366.204212, gefunden 366.205931.

## 2-[(1*E*,6*R*,8*S*)-6,8,11-Trihydroxy-1-undecenyl]-6-methoxybenzoesäure (**185**)

Zu einer Lösung von LiOH·H<sub>2</sub>O (1.26 g, 30 mmol) in einer Mischung aus MeOH (10 ml) und Wasser (5 ml) wird der Methylester **184** (141 mg, 0.39 mmol) gegeben und 2 d auf 47 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit konz. HCl auf pH 3 angesäuert. Anschließend wird mit Wasser (35 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Entfernen des

Lösungsmittels im Vakuum ergibt die reine Benzoesäure **185** (128 mg, 0.36 mmol, 94%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 7:3): R<sub>f</sub> = 0.56;

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, MeOD): δ[ppm] = 1.35-1.60 (m, 10H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>9</sub>-H, C<sub>10</sub>-H), 2.12-2.17 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H), 3.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, C<sub>11</sub>-H), 3.65-3.80 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>8</sub>-H), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.84 (s, 4H, OH), 6.15-6.27 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 6.37 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7.26 (dd, *J* = 7.9, 8.2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, MeOD): δ[ppm] = 26.0 (C<sub>4</sub>), 29.6 (C<sub>10</sub>), 34.1 (C<sub>3</sub>), 35.0 (C<sub>9</sub>), 38.0 (C<sub>5</sub>), 45.0 (C<sub>7</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 63.0 (C<sub>11</sub>), 71.39 (C<sub>8</sub>), 71.40 (C<sub>6</sub>), 110.4 (C<sub>5</sub>), 118.6 (C<sub>3</sub>), 125.1 (C<sub>1</sub>), 127.9 (C<sub>1</sub>), 131.0 (C<sub>4</sub>), 135.0 (C<sub>2</sub>), 136.7 (C<sub>2</sub>), 157.3 (C<sub>6</sub>), 185.4 (C=O);

**MS** (EI, 70 eV), *m/z* (%): 338.0 [M<sup>+</sup>+H-CH<sub>3</sub>] (5), 235.0 (10), 250.0 (10), 144.2 (25), 105.1 (25), 91.0 (50), 75.1 (65), 71.1 (60), 43.0 (60), 36.0 (100).

### **(6*S*,8*R*)-6,8-Dihydroxy-17-methoxy-4,5,6,7,8,9,10,11-octahydro-2-benzoxacyclopentadecin-1(3*H*)-on (186)**

Die Trihydroxybenzoesäure **185** (128 mg, 0.36 mmol) wird in THF (3 ml) gelöst, mit Triethylamin (60 µl, 0.44 mmol) versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (63 µl, 0.40 mmol) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Nach Abfiltrieren der unlöslichen Salze unter Stickstoffatmosphäre wird mit Benzol (70 ml) verdünnt und unter Luftausschluss mit einer Spritze aufgezogen. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wird über 40 h zu einer unter Rückfluss kochenden Lösung aus DMAP (440 mg, 3.6 mmol) in Benzol (140 ml) getropft und weitere 5 d unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit EtOAc (50 ml) aufgenommen. Diese Lösung wird mit 20% Zitronensäure (10 ml), einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1, reines EtOAc) durchgeführt, die das 15-Ring Lacton **186** (34 mg, 0.10 mmol, 28%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1): R<sub>f</sub> = 0.51;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1.37-1.73 (m, 6H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>9</sub>-H, C<sub>10</sub>-H), 1.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, C<sub>7</sub>-H) 1.75-1.86 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H), 2.21-2.26 (m, 2H, C<sub>11</sub>-H), 2.44 (s, 2H, OH), 3.74-3.83 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>8</sub>-H), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.32-4.37 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 4.45-4.51 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Hb), 6.11-6.19 (m, 1H, C<sub>12</sub>-H), 6.38 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, C<sub>13</sub>-H), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>16</sub>-H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>14</sub>-H), 7.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>15</sub>-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 22.8 (C<sub>10</sub>), 24.1 (C<sub>4</sub>), 31.5 (C<sub>11</sub>), 33.7 (C<sub>5</sub>), 35.3 (C<sub>9</sub>), 44.8 (C<sub>7</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 65.0 (C<sub>3</sub>), 69.0 (C<sub>6</sub>), 69.1 (C<sub>8</sub>), 109.3 (C<sub>16</sub>), 117.9 (C<sub>14</sub>), 126.9 (C<sub>17a</sub>), 127.1 (C<sub>13</sub>), 130.2 (C<sub>15</sub>), 134.3 (C<sub>12</sub>), 136.1 (C<sub>13a</sub>), 156.3 (C<sub>17</sub>), 168.4 (C<sub>1</sub>);

**MS** (EI, 70 eV), *m/z* (%): 334.1 (10), 316.1 (15), 298.1 (25), 273.1 (10), 246.0 (15), 231.1 (35), 213.2 (25), 187.1 (80), 175.1 (65), 101.0 (100), 155.0 (30), 128.2 (25), 115.1 (35);

**HRMS** (EI): berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>] 334.17802, gefunden 334.17997.

### **(4*S*,6*R*,10*E*)-1-(Benzyloxy)-4,6-*O*-isopropyliden-11-(tri-*n*-butylstannyl)-10-undecen-4,6-diol (**187**)**

Eine Lösung des Acetyls **201** (660 mg, 2.0 mmol), Tri-*n*-butylzinnhydrid (635 µl, 2.39 mmol) und AIBN (50.4 mg, 0.30 mmol) in Toluol (10 ml) wird 16 h unter Rückfluss erhitzt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 19:1) mit dem Rückstand ergibt das Stannan **187** (1.13 g, 1.8 mmol, 91%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 19:1): R<sub>f</sub> = 0.43;

$[\alpha]_D^{20} = -0.9^\circ$  (*c* = 1.66, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94-1.02 (m, 6H, SnCH<sub>2</sub>), 1.02-1.16 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34-1.44 (m, 7H, C<sub>7</sub>-Ha, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46-1.57 (m, 2H, C<sub>8</sub>-Ha, C<sub>3</sub>-Ha), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.57-1.72 (m, 10H, C<sub>7</sub>-Hb, C<sub>3</sub>-Hb, SnCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>-Hb, C<sub>2</sub>-Ha), 1.77-1.87 (m, 1H, C<sub>2</sub>-Hb), 2.15-2.27 (m, 2H, C<sub>9</sub>-H), 3.30-3.40 (m, 2H, C<sub>1</sub>-H), 3.59-3.67 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.00-6.25 (m, 2H, C<sub>10</sub>-H, C<sub>11</sub>-H), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.19 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 9.7$  ( $\text{SnCH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{C}_8$ ), 25.9 ( $\text{C}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{SnCH}_2\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_3$ ), 33.6 ( $\text{C}_3$ ), 36.5 ( $\text{C}_7$ ), 37.6 ( $\text{C}_5$ ), 38.4 ( $\text{C}_9$ ), 68.9 ( $\text{C}_6$ ), 69.0 ( $\text{C}_4$ ), 70.5 ( $\text{C}_1$ ), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 98.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 127.5 ( $\text{C}_{10}$ ), 127.6 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 127.7 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.5 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 139.5 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 150.0 ( $\text{C}_{11}$ );

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 621 (2), 565 (35), 507 (30), 329 (80), 177 (30), 91 (100), 71 (15);

HRMS (EI): berechnet für  $[\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{Sn}]$  ( $\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$ ) 565.270355, gefunden 565.267963.

## (2S)-5-O-Benzyl-pentan-1,2,5-triol (188)

Das rohe geschützte Triol **189** (40.6 g) wird in 80% Essigsäure (180 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 12N NaOH (180 ml) unter Kühlen (Eisbad) gequenchet. Nach Zugabe einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (180 ml) wird mit EtOAc (3 x 700 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren, Einengen im Vakuum und Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) mit dem Rückstand ergibt sich das Diol **188** (27.3 g, 130 mmol, 78% über 2 Stufen, 93% für diesen Schritt) als farblose Flüssigkeit.

DC (PE/EtOAc, 1:4):  $R_f = 0.28$ ;

$[\alpha]_D^{20} = -4.83^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.36$ -1.41 (m, 2H,  $\text{C}_3$ -H), 1.51-1.61 (m, 1H,  $\text{C}_4$ -Ha), 1.62-1.70 (m, 1H,  $\text{C}_4$ -Hb), 2.40-2.89 (s, 1H,  $\text{CH}_2$ -OH), 3.05-3.25 (s, 1H, CH-OH), 3.25 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_5$ -H), 3.28-3.35 (m, 1H,  $\text{C}_1$ -Ha), 3.38-3.47 (m, 1H,  $\text{C}_1$ -Hb), 3.50-3.60 (m, 1H,  $\text{C}_2$ -H), 4.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.10 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ -H), 7.18 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ -H), 7.27 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ -H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 26.4$  ( $\text{C}_4$ ), 30.7 ( $\text{C}_3$ ), 67.0 ( $\text{C}_1$ ), 70.5 ( $\text{C}_5$ ), 72.2 ( $\text{C}_2$ ), 73.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.8 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.0 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.6 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 139.0 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ).

## (2S)-1,2-O-Isopropyliden-5-O-benzyl-pentan-1,2,5-triol (189)

Zu einer Suspension von NaH (6.90 g, 60% in Mineralöl, 172 mmol) in THF (400 ml) wird eine Lösung des primären Alkohols **142** (25.00 g, 156 mmol) in THF (100 ml) getropft. Nach

vollständiger Zugabe wird noch 45 min gerührt und dann Benzylbromid (20.4 ml, 172 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Et<sub>2</sub>O (1000 ml) verdünnt. Dann wird mit einer 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (370 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene rohe geschützte Triol **189** (40.6 g) wird ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt. Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge im Vakuum (~100 mbar) destilliert. Man erhält reines geschütztes Triol **189** (84%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 6:1): R<sub>f</sub> = 0.58;

**Kp.** 83 °C (100 mbar);

$[\alpha]_D^{20} = +11.8^\circ$  ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.58-1.80 (m, 4H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>3</sub>-H), 3.50 (m, 3H, C<sub>1</sub>-Ha, C<sub>5</sub>-H), 3.99-4.14 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>1</sub>-Hb), 4.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.23-7.37 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 25.8 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (C<sub>4</sub>), 30.9 (C<sub>3</sub>), 69.4 (C<sub>1</sub>), 70.0 (C<sub>5</sub>), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.9 (C<sub>2</sub>), 108.7 (CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 127.6 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.7 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.5 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 138.6 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]).

### (2S)-5-(Benzyloxy)-2-hydroxypentyl 4-methylbenzolsulfonat (**190**)

Das Diol **188** (1.91 g, 9.1 mmol) wird in einer Mischung aus CHCl<sub>3</sub>/Pyridin (13:1, 21 ml) gelöst, auf 0 °C (Eisbad) abgekühlt und 5 min gerührt. Bei dieser Temperatur wird *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.73 g, 9.1 mmol) innerhalb von 2 min zugetropft und 2 h gerührt. Nach weiteren 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit Et<sub>2</sub>O (80 ml) verdünnt und mit Wasser (2 x 7 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über CaCl<sub>2</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Tosylat **190** (2.80 g, 7.7 mmol, 85%) wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

**DC** (PE/EtOAc, 1:4): R<sub>f</sub> = 0.78;

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1.46-1.57 (m, 1H, C<sub>4</sub>-Ha), 1.58-1.64 (m, 1H, C<sub>4</sub>-Hb), 1.67-1.75 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.75 (s, 1H, OH), 3.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, C<sub>5</sub>-H), 3.77-4.03 (m, 3H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>2</sub>-H), 4.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.25-7.37 (m, 7H, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H, C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]-H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 21.7 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (C<sub>4</sub>), 30.4 (C<sub>3</sub>), 69.2 (C<sub>2</sub>), 70.1 (C<sub>5</sub>), 73.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.7 (C<sub>1</sub>), 127.7 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.8 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]), 128.0 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.5 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 129.9 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]), 132.5 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]), 138.4 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 145.0 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]).

## (2*S*)-1,2-Epoxy-5-(benzyloxy)-pentan (191)

### Ausgehend von 190:

Zu einer auf -10°C abgekühlten Lösung des Tosylats **190** (2.80 g, 7.7 mmol) in Methanol (11 ml) wird K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.30 g, 9.4 mmol) gegeben und 3 h gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird weitere 2 h gerührt. Anschließend wird mit Et<sub>2</sub>O (20 ml) verdünnt, durch Kieselgur filtriert und mit Et<sub>2</sub>O (40 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 6:1) durchgeführt, die das Epoxid **191** (875 mg, 4.6 mmol, 59%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

### Ausgehend von 188:

PPTS (251 mg, 1.00 mmol) wird zu einer Lösung des Diols **188** (21.00 g, 100.0 mmol) und Trimethylorthoacetat (15.3 ml, 120 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) gegeben und 20 min gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingengt und der Rückstand erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) aufgenommen. Nach Zugabe von Acetylbromid (8.9 ml, 120 mmol) wird weitere 45 min gerührt. Wieder wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit MeOH (350 ml) aufgenommen. Dann wird K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18.00 g, 130.0 mmol) zugegeben und weiter 2 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in eine gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (650 ml) gegossen und danach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das reine Epoxid **191** (29.10 g, 99.4 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 6:1): R<sub>f</sub> = 0.50;

$[\alpha]_D^{20} = -7.4^\circ$  ( $c = 2.08$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.34-1.48 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.49-1.63 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 2.06-2.08 (m, 1H,  $\text{C}_1\text{-Ha}$ ), 2.31-2.34 (m, 1H,  $\text{C}_1\text{-Hb}$ ), 2.57-2.62 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.20-3.29 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 4.28 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.10 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ), 7.19 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ), 7.27 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 26.6 ( $\text{C}_4$ ), 29.6 ( $\text{C}_3$ ), 46.3 ( $\text{C}_1$ ), 51.6 ( $\text{C}_2$ ), 69.9 ( $\text{C}_5$ ), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.6 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 127.7 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.5 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 139.4 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ).

### (6S)-1-(Triethylsilyloxy)-4,4-S-S-propyliden-6-hydroxy-9-(benzyloxy)-nonan (192)

Das Dithian **68** (28.80 g, 98.6 mmol) wird zusammen mit TMEDA (29.8 ml, 97 mmol) in THF (340 ml) gelöst und auf  $-20^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird  $t\text{-BuLi}$  (65.7 ml, 1.5 M in Pentan, 98 mmol) zugegeben und 3 h gerührt. Anschließend wird das Epoxid **191** (9.50 g, 49.5 mmol) zugegeben und die Lösung weitere 2 h bei  $-20^\circ\text{C}$  gerührt. Man lässt die Reaktionslösung eine Temperatur von  $-5^\circ\text{C}$  erreichen. Dann wird mit Wasser (100 ml) gequench und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (600 ml) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (200 ml) und einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (200 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/ $\text{EtOAc}$ , 5:1) durchgeführt. Man erhält das Dithian **68** (11.50 g, 39.4 mmol, 40%) zurück und das gewünschte Produkt **192** (21.20 g, 43.9 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit.

DC (PE/ $\text{EtOAc}$ , 4:1):  $R_f = 0.51$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +10.1^\circ$  ( $c = 2.16$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.60 (q,  $J = 8.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.01 (t,  $J = 8.1$  Hz, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37-1.49 (m, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.51-1.60 (m, 1H,  $\text{C}_7\text{-Ha}$ ), 1.61-1.70 (m, 1H,  $\text{C}_7\text{-Hb}$ ), 1.72-1.85 (m, 2H,  $\text{C}_8\text{-Ha}$ ,  $\text{C}_2\text{-Ha}$ ), 1.86-1.97 (m, 3H,  $\text{C}_8\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_5\text{-Ha}$ ,  $\text{C}_2\text{-Hb}$ ), 2.07-2.15 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-Ha}$ ), 2.17-2.21 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-Hb}$ ), 2.24-2.45 (m, 4H,  $\text{SCHaCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{C}_5\text{-Hb}$ ), 2.51-2.57 (m, 1H,  $\text{CHbCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.36-3.40 (m, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 3.41 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, OH), 3.53 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 4.11-4.18 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4.34 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.10 (d,  $J = 7.3$

Hz, 1H, C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.18 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 4.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 7.1 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 26.0 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 26.3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 26.4 (C<sub>8</sub>), 28.1 (C<sub>2</sub>), 35.6 (C<sub>7</sub>), 36.4 (C<sub>3</sub>), 45.7 (C<sub>5</sub>), 52.6 (C<sub>4</sub>), 62.8 (C<sub>1</sub>), 68.2 (C<sub>6</sub>), 70.6 (C<sub>9</sub>), 73.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 127.5 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.8 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.5 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 139.4 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]);

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 484 (10), 377 (10), 291 (10), 277 (10), 179 (25), 91 (100), 71 (55);

HRMS (EI): berechnet für [C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Si] 484.250103, gefunden 484.251379.

### (6S)-1,6-Dihydroxy-9-(benzyloxy)-nonan-4-on (194)

Eine Lösung des Thioacetals **192** (8.70 g, 18.0 mmol) in THF (435 ml) wird mit Diisopropylamin (7.2 ml, 51 mmol) versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von HgClO<sub>4</sub>·xH<sub>2</sub>O (x = 3-5, 18.20 g, 39.6 mmol) in THF (80 ml) innerhalb 1 h zugetropft. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC (PE/EtOAc, 4:1 und 1:4) verfolgt. Sobald das Edukt vollständig umgesetzt ist, wird sofort durch Kieselgur filtriert, mit Et<sub>2</sub>O (1000 ml) nachgewaschen und das Filtrat mit einer 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (380 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird mit einer gesättigten NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:6) durchgeführt. Diese ergibt das  $\beta$ -Hydroxyketon **194** (4.50 g, 16.1 mmol, 90%) als farblose Flüssigkeit.

DC (PE/EtOAc, 1:6): R<sub>f</sub> = 0.23;

$[\alpha]_D^{20} = +13.2^\circ$  (c = 2.1, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 1.39-1.52 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H), 1.56-1.69 (m, 3H, C<sub>8</sub>-Ha, C<sub>2</sub>-H), 1.70-1.79 (m, 1H, C<sub>8</sub>-Hb), 2.08 (dd,  $J = 3.3, 16.4$  Hz, 1H, C<sub>5</sub>-Ha), 2.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H), 2.20-2.36 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-OH), 2.27 (dd,  $J = 9.4, 16.4$  Hz, 1H, C<sub>5</sub>-Hb), 3.32 (dt,  $J = 2.3, 6.1$  Hz, 2H, C<sub>9</sub>-H), 3.39 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C<sub>1</sub>-H), 3.56-3.64 (s, 1H, CH-OH), 3.97-4.06 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.10 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.20 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.30 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);



$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 26.3 ( $\text{C}_8$ ), 26.7 ( $\text{C}_2$ ), 34.2 ( $\text{C}_7$ ), 40.1 ( $\text{C}_3$ ), 49.8 ( $\text{C}_5$ ), 61.7 ( $\text{C}_1$ ), 67.8 ( $\text{C}_6$ ), 70.4 ( $\text{C}_9$ ), 73.0 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.7 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 127.8 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.6 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 139.2 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 211.1 ( $\text{C}_4$ );

HRMS (EI): berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2]$  ( $\text{M} + \text{H}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$ ) 245.154146, gefunden 245.150701.

### (4*R*,6*S*)-9-(Benzyloxy)-1,4,6-nonatriol (196)

Zu einer Lösung des  $\beta$ -Hydroxyketons **194** (4.40 g, 15.7 mmol) in THF/MeOH (4:1, 180 ml) wird bei  $-78^\circ\text{C}$  Diethylmethoxyboran (34.6 ml, 1.0 M in THF, 34.6 mmol) getropft und die Reaktionslösung noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird  $\text{NaBH}_4$  (654 mg, 17.3 mmol) zugegeben und weitere 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (76 ml) gequenchet und innerhalb von 1.5 h auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wird mit EtOAc (3 x 380 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mit trockenem Methanol (50 ml) aufgenommen, 20 min bei  $35^\circ\text{C}$  gerührt und wieder im Vakuum eingedunstet. Dieser Vorgang wird 5 mal wiederholt um Borsäureester, die als Zwischenprodukte auftreten können, zu spalten. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:4) durchgeführt. Dabei erhält man das Triol **196** (4.10 g, 14.6 mmol, 93%) als weißen Feststoff.

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

Fp.  $39^\circ\text{C}$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +1.2^\circ$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.22-1.26 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-Ha}$ ), 1.41-1.51 (m, 4H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 1.53-1.61 (m, 3H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-Hb}$ ), 1.63-1.73 (m, 2H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 3.30 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 3.49-3.59 (m, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 3.53-3.70 (s, 3H, OH), 3.69-3.81 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4.29 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.10 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ), 7.17 (dd,  $J = 7.3$ , 7.3 Hz, 2H,  $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ), 7.28 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 26.3 ( $\text{C}_8$ ), 29.4 ( $\text{C}_2$ ), 35.7 ( $\text{C}_7$ ), 35.8 ( $\text{C}_3$ ), 43.5 ( $\text{C}_5$ ), 62.8 ( $\text{C}_1$ ), 70.6 ( $\text{C}_9$ ), 72.68 ( $\text{C}_4$ ), 72.69 ( $\text{C}_6$ ), 73.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.7 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 127.8 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.6 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 138.9 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ );

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 283 (0.6), 223 (1), 205 (1.5), 160 (15), 115 (15), 91 (100), 71 (35);

**HRMS** (FT-ICR): berechnet für  $[C_{16}H_{26}O_4 + Na^+]$  305.1723304, gefunden 305.1720.

## (4*R*,6*S*)-9-(Benzyloxy)-4,6-*O*-isopropyliden-1,4,6-nonantriol (**198**)

Eine Lösung des Triols **196** (7.70 g, 27.3 mmol) in 2,2-Dimethoxypropan (196.7 ml, 1.6 mol) wird mit (±)-Camphersulfonsäure (159 mg, 0.68 mmol) versetzt und 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit einer gesättigten  $NaHCO_3$ -Lösung (110 ml) gequenchet und weitere 20 min gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser (130 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 290 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten  $NaCl$ -Lösung (130 ml) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit EtOAc (160 ml) aufgenommen, erneut mit (±)-Camphersulfonsäure (159 mg, 0.68 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit einer 10%  $K_2CO_3$ -Lösung (100 ml) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 320 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) unterzogen, die den Alkohol **198** (8.50 g, 26.4 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 1:1):  $R_f = 0.41$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +3.1^\circ$  ( $c = 0.96$ ,  $CHCl_3$ );

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.00-1.13 (m, 2H,  $C_5$ -H), 1.28 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.32-1.40 (m, 1H,  $C_3$ -Ha), 1.43-1.56 (m, 4H,  $C_3$ -Hb,  $C_7$ -Ha,  $C_2$ -H), 1.50 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.57-1.63 (m, 1H,  $C_7$ -Hb), 1.64-1.70 (m, 1H,  $C_8$ -Ha), 1.67-1.85 (s, 1H, OH), 1.74-1.84 (m, 1H,  $C_8$ -Hb), 3.27-3.39 (m, 2H,  $C_9$ -H), 3.45-3.50 (m, 2H,  $C_1$ -H), 3.51-3.61 (m, 2H,  $C_4$ -H,  $C_6$ -H), 4.34 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 7.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $C_4[C_6H_5]$ -H), 7.18 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H,  $C_3[C_6H_5]$ -H), 7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $C_2[C_6H_5]$ -H);

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 19.8 ( $CH_3$ ), 25.9 ( $C_8$ ), 29.2 ( $C_2$ ), 30.5 ( $CH_3$ ), 33.5 ( $C_7$ ), 33.6 ( $C_3$ ), 37.4 ( $C_5$ ), 62.7 ( $C_1$ ), 68.9 ( $C_6$ ), 69.2 ( $C_4$ ), 70.4 ( $C_9$ ), 73.0 ( $CH_2Ph$ ), 98.6 ( $((CH_3)_2C$ ), 127.6 ( $C_4[C_6H_5]$ ), 127.7 ( $C_2[C_6H_5]$ ), 128.5 ( $C_3[C_6H_5]$ ), 139.5 ( $C_1[C_6H_5]$ );

**MS** (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 322 (0.5), 307 (1), 265 (1), 247 (6), 205 (10), 155 (20), 91 (100), 71 (40);

**HRMS** (EI): berechnet für  $[C_{18}H_{27}O_4]$  (M -  $CH_3$ ) 307.190916, gefunden 307.188882.

## (4*R*,6*S*)-1-Methylsulfonyloxy-4,6-*O*-isopropyliden-9-(benzyloxy)-4,6-nonandiol (**199**)

Zu einer gekühlten Lösung (Eisbad) des Alkohols **198** (7.00 g, 21.7 mmol) und Diisopropylamin (5.2 ml, 37 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (315 ml) wird Methansulfonsäurechlorid (2.0 ml, 26 mmol) innerhalb von 5 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird dann binnen 20 min auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird mit Et<sub>2</sub>O (630 ml) verdünnt und in eine gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (380 ml) gegossen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 x 380 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (250 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das rohe Mesylat **199** (10.30 g), das direkt weiter eingesetzt werden kann. Für analytische Zwecke wird eine kleine Menge einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) unterzogen, die das Mesylat **199** (93%) als farbloses Öl ergibt.

DC (PE/EtOAc, 2:1): R<sub>f</sub> = 0.40;

$[\alpha]_D^{20} = +2.1^\circ$  ( $c = 1.04$ , CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 0.95-1.04 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H), 1.19-1.28 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29-1.37 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Hb), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.48-1.53 (m, 2H, C<sub>7</sub>-Ha, C<sub>2</sub>-Ha), 1.56-1.71 (m, 3H, C<sub>7</sub>-Hb, C<sub>2</sub>-Hb, C<sub>8</sub>-Ha), 1.74-1.84 (m, 1H, C<sub>8</sub>-Hb), 2.20 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.31-3.39 (m, 2H, C<sub>9</sub>-H), 3.40-3.47 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 3.54-3.60 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H), 3.81-3.87 (m, 1H, C<sub>1</sub>-Ha), 3.88-3.94 (m, 1H, C<sub>1</sub>-Hb), 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.12 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.19 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 19.8 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (C<sub>2</sub>), 25.9 (C<sub>8</sub>), 30.5 (CH<sub>3</sub>), 32.3 (C<sub>3</sub>), 33.5 (C<sub>7</sub>), 36.6 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.2 (C<sub>5</sub>), 68.3 (C<sub>4</sub>), 68.8 (C<sub>6</sub>), 69.6 (C<sub>1</sub>), 70.4 (C<sub>9</sub>), 73.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 98.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 127.6 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.7 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.5 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 139.4 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]);

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 385 (5), 235 (30), 160 (10), 91 (100), 71 (30);

HRMS (EI): berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>S] (M-CH<sub>3</sub>) 385.168458, gefunden 385.166300.

## **(4*R*,6*S*)-1-Iod-4,6-*O*-isopropyliden-9-(benzyloxy)-4,6-nonandiol (200)**

Zu einer Lösung des rohen Mesylats **199** (10.30 g) in Aceton (210 ml) wird NaI (13.00 g, 87.0 mmol) gegeben. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit EtOAc (350 ml) und Wasser (175 ml) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 350 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Filtrieren und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum ergibt das rohe Iodid **200** (9.3 g), das direkt weiter eingesetzt werden kann. Für analytische Zwecke wird mit einer kleinen Menge eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 9:1) durchgeführt, die das Iodid **200** (86% über 2 Stufen, 92% für diesen Schritt) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 9:1):  $R_f = 0.46$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +2.3^\circ$  ( $c = 0.90$ , CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 0.91-1.03 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19-1.28 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Ha), 1.30-1.37 (m, 1H, C<sub>3</sub>-Hb), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44-1.52 (m, 1H, C<sub>7</sub>-Ha), 1.53-1.84 (m, 5H, C<sub>7</sub>-Hb, C<sub>8</sub>-H, C<sub>2</sub>-H), 2.72-2.82 (m, 2H, C<sub>1</sub>-H), 3.30-3.40 (m, 2H, C<sub>9</sub>-H), 3.38-3.44 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 3.50-3.57 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H), 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.19 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 6.8 (C<sub>1</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (C<sub>8</sub>), 29.6 (C<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (C<sub>7</sub>), 37.3 (C<sub>5</sub>), 37.4 (C<sub>3</sub>), 68.1 (C<sub>4</sub>), 68.8 (C<sub>6</sub>), 70.4 (C<sub>9</sub>), 73.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 98.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 127.6 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.7 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.5 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 139.5 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]);

**MS** (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 417 (10), 374 (5), 283 (10), 207 (35), 91 (100), 71 (20);

**HRMS** (EI): berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>IO<sub>3</sub>] (M -CH<sub>3</sub>) 417.092684, gefunden 417.094761.

## **(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-4,6-*O*-isopropyliden-10-undecin-4,6-diol (201)**

Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex (4.00 g, 43.5 mmol) wird in DMSO (140 ml) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das rohe Iodid **200** (9.3 g) wird in

DMSO (110 ml) gelöst und zur Suspension gegeben. Die Reaktionslösung wird 4 d bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser (70 ml) versetzt. Anschließend wird mit Et<sub>2</sub>O (3 x 900 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (200 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 9:1) durchgeführt, die das Acetylen **201** (4.70 g, 14.3 mmol, 66% über 3 Stufen, 77% für diesen Schritt) als farblose Flüssigkeit ergibt.

DC (PE/EtOAc, 9:1): R<sub>f</sub> = 0.52;

$[\alpha]_D^{20} = +2.1^\circ$  ( $c = 2.12$ , CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 0.97-1.07 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32-1.37 (m, 1H, C<sub>7</sub>-Ha), 1.39-1.52 (m, 3H, C<sub>8</sub>-Ha, C<sub>3</sub>-Ha, C<sub>7</sub>-Hb), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.54-1.70 (m, 3H, C<sub>3</sub>-Hb, C<sub>8</sub>-Hb, C<sub>2</sub>-Ha), 1.74-1.82 (m, 1H, C<sub>2</sub>-Hb), 1.81 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H, C<sub>11</sub>-H), 1.97-2.02 (m, 2H, C<sub>9</sub>-H), 3.29-3.39 (m, 2H, C<sub>1</sub>-H), 3.46-3.52 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H), 3.52-3.59 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.19 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 18.6 (C<sub>9</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (C<sub>8</sub>), 25.9 (C<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (C<sub>3</sub>), 35.7 (C<sub>7</sub>), 37.4 (C<sub>5</sub>), 68.5 (C<sub>6</sub>), 68.8 (C<sub>4</sub>), 69.0 (C<sub>11</sub>), 70.4 (C<sub>1</sub>), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 84.3 (C<sub>10</sub>), 98.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 127.6 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.7 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.5 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 139.5 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]);

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 315 (5), 181 (5), 165 (5), 123 (10), 107 (5), 91 (100), 71 (30);

HRMS (EI): berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>] (M -CH<sub>3</sub>) 315.196006, gefunden 315.197448.

## Methyl 2-[(1*E*,6*R*,8*S*)-11-(benzyloxy)-6,8-dihydroxy-6,8-*O*-isopropyliden-1-undecenyl]-6-methoxybenzoat (**202**)

Das Triflat **65** (211.0 mg, 672 μmol), Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium (6.2 mg, 7 μmol), Tri-2-furyl-phoshin (12.5 mg, 54 μmol) und LiCl (85.0 mg, 2.0 mmol) werden in *N*-methyl-2-pyrrolidon (18 ml) gelöst und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Stannan **187** (500.0 mg, 805 μmol), gelöst in *N*-methyl-2-pyrrolidon (10 ml), zur Reaktion gegeben und das Gemisch weitere 16 h bei 60 °C gerührt. Dann wird mit PE (280 ml), einer gesättigten KF-Lösung (70 ml) und Wasser (70 ml) verdünnt und 30 min bei

Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit PE (150 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4:1) durchgeführt. Man erhält das Styrol **202** (310 mg, 0.63 mmol, 93%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 4:1): R<sub>f</sub> = 0.50;

$[\alpha]_D^{20} = +1.1^\circ$  ( $c = 2.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 1.03-1.12 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H), 1.26-1.36 (m, 1H, C<sub>5</sub>-Ha), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36-1.44 (m, 1H, C<sub>4</sub>-Ha), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47-1.73 (m, 5H, C<sub>9</sub>-H, C<sub>5</sub>-Hb, C<sub>4</sub>-Hb, C<sub>10</sub>-Ha), 1.76-1.87 (m, 1H, C<sub>10</sub>-Hb), 2.04-2.09 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H), 3.23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.31-3.41 (m, 2H, C<sub>11</sub>-H), 3.54-3.60 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H), 3.61-3.65 (m, 1H, C<sub>8</sub>-H), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.17 (dt,  $J = 15.9, 7.1$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 6.35 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 6.69 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H), 7.03 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 7.08 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.19 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 19.9 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (C<sub>4</sub>), 25.9 (C<sub>10</sub>), 30.7 (CH<sub>3</sub>), 33.4 (C<sub>3</sub>), 33.6 (C<sub>9</sub>), 36.3 (C<sub>5</sub>), 37.5 (C<sub>7</sub>), 51.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 68.90 (C<sub>6</sub>), 68.91 (C<sub>8</sub>), 70.5 (C<sub>11</sub>), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 98.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 109.5 (C<sub>5</sub>), 118.0 (C<sub>3</sub>), 126.8 (C<sub>1</sub>), 127.3 (C<sub>1</sub>), 127.5 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.7 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.5 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 130.1 (C<sub>4</sub>), 134.3 (C<sub>2</sub>), 137.1 (C<sub>2</sub>), 139.5 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 157.0 (C<sub>6</sub>), 168.3 (C=O);

**MS** (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 497 (0.5), 481 (2), 439 (5), 406 (10), 389 (10), 347 (10), 91 (100), 71 (25);

**HRMS** (EI): berechnet für [C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>O<sub>6</sub>] (M -CH<sub>3</sub>) 481.258987, gefunden 481.255961.

## **Methyl 2-[(1*E*,6*R*,8*S*)-11-(benzyloxy)-6,8-dihydroxy-1-undecenyl]-6-methoxybenzoat (203)**

Eine Lösung des Methylbenzoats **202** (310 mg, 0.63 mmol) in 80% AcOH (15 ml) wird 80 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 12N NaOH (15 ml) unter Kühlen (Eisbad) gequench und mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (17 ml) verdünnt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen

Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) unterzogen, die das Methyl-dihydroxybenzoat **203** (282 mg, 0.62 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

DC (PE/EtOAc, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.26;

$[\alpha]_D^{20} = -0.2^\circ$  ( $c = 2.0$ , CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 1.23-1.28 (m, 1H, C<sub>7</sub>-Ha), 1.29-1.36 (m, 1H, C<sub>5</sub>-Ha), 1.37-1.50 (m, 5H, C<sub>9</sub>-H, C<sub>5</sub>-Hb, C<sub>4</sub>-Ha, C<sub>7</sub>-Hb), 1.52-1.57 (m, 1H, C<sub>4</sub>-Hb), 1.59-1.68 (m, 2H, C<sub>10</sub>-H), 2.06-2.11 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H), 3.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.24-3.30 (m, 2H, C<sub>11</sub>-H), 3.25-3.60 (s, 2H, OH), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66-3.73 (m, 2H, C<sub>8</sub>-H, C<sub>6</sub>-H), 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.19 (dt,  $J = 15.7, 7.1$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 6.35 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H), 6.70 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H), 7.03 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 7.08 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7.10 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.17 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.27 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 25.1 (C<sub>4</sub>), 26.4 (C<sub>10</sub>), 33.4 (C<sub>3</sub>), 36.0 (C<sub>9</sub>), 37.8 (C<sub>5</sub>), 43.7 (C<sub>7</sub>), 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 70.5 (C<sub>11</sub>), 72.6 (C<sub>6</sub>), 72.8 (C<sub>8</sub>), 73.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 109.5 (C<sub>5</sub>), 118.0 (C<sub>3</sub>), 126.8 (C<sub>1</sub>), 127.3 (C<sub>1</sub>), 127.7 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.8 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.6 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 130.1 (C<sub>4</sub>), 134.5 (C<sub>2</sub>), 137.5 (C<sub>2</sub>), 138.8 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 157.0 (C<sub>6</sub>), 168.4 (C=O);

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 256 (0.2), 406 (5), 315 (10), 227 (15), 187 (20), 185 (35), 155 (20), 91 (100), 71 (40);

HRMS (EI): berechnet für [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>] (M +H<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub> -2H<sub>2</sub>O) 406.214391, gefunden 406.213152.

## 2-[(1*E*,6*R*,8*S*)-11-(Benzyloxy)-6,8-dihydroxy-1-undecenyl]-6-methoxybenzoesäure (**204**)

Zu einer Lösung des Methyl-dihydroxybenzoats **203** (248 mg, 0.54 mmol) in einer Mischung aus MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1, 15 ml) wird Lithiumhydroxid-monohydrat (1.30 g, 31.0 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 72 h bei 60 °C gerührt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wird mit konz. HCl unter Kühlen (Eisbad) auf pH 3 angesäuert und mit Wasser (45 ml) verdünnt. Anschließend wird mit EtOAc (3 x 85 ml) extrahiert und die

vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:9) durchgeführt. Dadurch ergibt sich die Benzoesäure **204** (238 mg, 0.54 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 1:9):  $R_f = 0.35$ ;

$[\alpha]_D^{20} = -3.1^\circ$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.28\text{-}1.80$  (m, 10H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$ ,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 2.12-2.27 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.28 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.32-3.35 (m, 2H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ), 3.83-3.93 (m, 2H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4.33 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.21 (dt,  $J = 15.7, 6.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6.23-6.73 (s, 3H, OH), 6.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 6.86 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 7.03 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.07 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ), 7.20 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ), 7.30 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 24.6$  ( $\text{C}_4$ ), 26.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 32.8 ( $\text{C}_3$ ), 35.2 ( $\text{C}_9$ ), 37.0 ( $\text{C}_5$ ), 43.1 ( $\text{C}_7$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 70.6 ( $\text{C}_{11}$ ), 72.5 ( $\text{C}_6$ ), 72.6 ( $\text{C}_8$ ), 73.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 109.6 ( $\text{C}_5$ ), 118.4 ( $\text{C}_3$ ), 123.8 ( $\text{C}_1$ ), 127.88 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 127.89 ( $\text{C}_1$ ), 128.1 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.6 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 130.8 ( $\text{C}_4$ ), 134.3 ( $\text{C}_2$ ), 137.3 ( $\text{C}_2$ ), 139.0 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 156.8 ( $\text{C}_6$ ), 170.9 ( $\text{C}=\text{O}$ );

**MS** (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 443 (5), 424 (5), 406 (40), 388 (15), 315 (10), 187 (15), 185 (30), 155 (20), 91 (100), 71 (35);

**HRMS** (EI): berechnet für  $[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4]$  (M -  $2\text{H}_2\text{O}$ ) 406.214391, gefunden 406.212753.

**(3*S*,5*R*)-3-[3-(Benzyloxy)propyl]-5-hydroxy-14-methoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on  
(205)**

**und**

**(3*S*,5*R*)-3-[3-(benzyloxy)propyl]-14-methoxy-1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-5-yl  
2,4,6-trichlorbenzoat (206)**

Die Dihydroxybenzoesäure **204** (427 mg, 0.97 mmol) wird in THF (20 ml) gelöst, mit Triethylamin (161  $\mu\text{l}$ , 1.2 mmol) versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird



2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (166  $\mu\text{l}$ , 1.1 mmol) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Toluol (200 ml) verdünnt und unter Luftausschluss in einen Tropftrichter überführt. Innerhalb von 2 h wird zu einer unter Rückfluss kochenden Lösung von DMAP (1.20 g, 9.8 mmol) in Toluol (400 ml) getropft. Nach weiteren 16 h Erhitzen unter Rückfluss wird die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit EtOAc (200 ml) aufgenommen und mit 10% Zitronensäure (40 ml), einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (40 ml) und einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (40 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Durchführung einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) mit dem Rückstand ergibt das 12-Ring Lacton **205** (203 mg, 0.48 mmol, 50%) und den 2,4,6-Trichlorbenzoesäureester des 12-Ring Lactons an der freien OH-Gruppe **206** (58 mg, 0.09 mmol, 10%) jeweils als farblose Flüssigkeit.

### Hauptprodukt **205**:

DC (PE/EtOAc, 2:1):  $R_f = 0.36$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +92.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 0.57$  (s, 1H, OH), 1.14-1.25 (m, 1H,  $\text{C}_6$ -Ha), 1.34-1.43 (m, 1H,  $\text{C}_7$ -Ha), 1.48-1.54 (m, 1H,  $\text{C}_7$ -Hb), 1.55-1.71 (m, 3H,  $\text{C}_6$ -Hb,  $\text{C}_4$ -H), 1.72-1.87 (m, 3H,  $\text{C}_1$ -Ha,  $\text{C}_2$ -H), 1.88-1.94 (m, 1H,  $\text{C}_1$ -Hb), 2.03-2.07 (m, 2H,  $\text{C}_8$ -H), 3.25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.35-3.42 (m, 2H,  $\text{C}_3$ -H), 3.90-3.98 (m, 1H,  $\text{C}_5$ -H), 4.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.33-5.39 (m, 1H,  $\text{C}_3$ -H), 5.84 (dt,  $J = 15.7, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_9$ -H), 6.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{13}$ -H), 6.44 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{10}$ -H), 6.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_{11}$ -H), 7.00 (dd,  $J = 7.6, 8.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{12}$ -H), 7.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ -H), 7.20 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ -H), 7.32 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ -H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 22.2$  ( $\text{C}_7$ ), 26.2 ( $\text{C}_2$ ), 32.3 ( $\text{C}_1$ ), 32.7 ( $\text{C}_8$ ), 34.8 ( $\text{C}_6$ ), 41.0 ( $\text{C}_4$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 66.3 ( $\text{C}_5$ ), 70.3 ( $\text{C}_3$ ), 72.6 ( $\text{C}_3$ ), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 109.6 ( $\text{C}_{13}$ ), 120.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{14a}$ ), 127.5 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 127.9 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.5 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 129.6 ( $\text{C}_{10}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{12}$ ), 135.7 ( $\text{C}_9$ ), 138.1 ( $\text{C}_{10a}$ ), 139.5 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 156.5 ( $\text{C}_{14}$ ), 167.6 ( $\text{C}_1$ );

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 425 (2), 406 (30), 388 (10), 333 (15), 315 (75), 297 (35), 263 (30), 245 (35), 231 (40), 227 (55), 201 (40), 185 (75), 91 (100);

HRMS (EI): berechnet für  $[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4]$  (M -  $\text{H}_2\text{O}$ ) 406.21441, gefunden 406.21634.

**Nebenprodukt 206:**

DC (PE/EtOAc, 2:1):  $R_f = 0.91$ ;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.37\text{-}1.49$  (m, 1H,  $\text{C}_7\text{-Ha}$ ),  $1.63\text{-}1.81$  (m, 5H,  $\text{C}_7\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_8\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_2\text{-Ha}$ ),  $1.83\text{-}2.01$  (m, 3H,  $\text{C}_4\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_8\text{-Ha}$ ,  $\text{C}_2\text{-Hb}$ ),  $2.12\text{-}2.30$  (m, 2H,  $\text{C}_6\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_4\text{-Ha}$ ),  $2.37\text{-}2.50$  (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-Ha}$ ),  $3.29$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.35\text{-}3.40$  (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ),  $4.34$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  $5.29\text{-}5.60$  (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ),  $5.90\text{-}5.99$  (m, 1H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ),  $6.35$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{13}\text{-H}$ ),  $6.68$  (s, 2H,  $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_2]\text{-H}$ ),  $6.69$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ),  $6.75$  (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ),  $6.98$  (dd,  $J = 7.6, 8.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ ),  $7.12$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ),  $7.18$  (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ),  $7.31$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 21.7$  ( $\text{C}_7$ ),  $26.6$  ( $\text{C}_2$ ),  $30.7$  ( $\text{C}_8$ ),  $31.7$  ( $\text{C}_6$ ),  $32.8$  ( $\text{C}_1$ ),  $38.1$  ( $\text{C}_4$ ),  $55.9$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $70.7$  ( $\text{C}_3$ ),  $71.7$  ( $\text{C}_3$ ),  $73.2$  ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  $73.4$  ( $\text{C}_5$ ),  $110.0$  ( $\text{C}_{13}$ ),  $121.0$  ( $\text{C}_{11}$ ),  $122.1$  ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_2]$ ),  $124.9$  ( $\text{C}_{14a}$ ),  $128.0$  ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ),  $128.3$  ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ),  $128.9$  ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ),  $130.3$  ( $\text{C}_{12}$ ),  $131.0$  ( $\text{C}_{10}$ ),  $132.8$  ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_2]$ ),  $133.6$  ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_2]$ ),  $135.4$  ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_2]$ ),  $136.2$  ( $\text{C}_9$ ),  $138.6$  ( $\text{C}_{10a}$ ),  $139.9$  ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ),  $157.0$  ( $\text{C}_{14}$ ),  $163.9$  ( $\text{C}=\text{O}(\text{C}_6\text{H}_2)$ ),  $168.1$  ( $\text{C}_1$ );

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%):  $635.1$  (1),  $631.0$  (2),  $630.0$  (2),  $613.0$  (10),  $612.0$  (10),  $542.1$  (5),  $540.1$  (5),  $526.0$  (10),  $523.0$  (25),  $522.0$  (35),  $406.2$  (10),  $388.2$  (15),  $315.1$  (80),  $298.2$  (80),  $297.2$  (100),  $279.1$  (25),  $245.1$  (75),  $208.9$  (75),  $207.9$  (65),  $91.1$  (65).

**(3R)-3-[(2S)-5-(Benzyloxy)-2-hydroxypentyl]-12-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-1H-2-benzoxecin-1-on (207)**

Das Edukt (*E*-Isomer von **204**) der Umsetzung zum Macrolacton **205** enthält, wie sich im Lauf der Reaktion zeigt, Spuren (< 5%) des *Z*-Isomers. Dieses reagiert zum *Z*-10-Ring-Lacton **207** (9 mg). Davon wurden folgende analytische Daten erfasst.

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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.05\text{-}1.13$  (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-Hb}$ ),  $1.20\text{-}1.34$  (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_1\text{-Hb}$ ),  $1.55\text{-}1.65$  (m, 3H,  $\text{C}_5\text{-Ha}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ),  $1.72\text{-}1.84$  (m, 2H,  $\text{C}_6\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_4\text{-Hb}$ ),  $1.85\text{-}1.94$  (m, 2H,  $\text{C}_1\text{-Ha}$ ,  $\text{C}_4\text{-Ha}$ ),  $2.04\text{-}2.15$  (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-Ha}$ ),  $2.56\text{-}2.67$  (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-Ha}$ ),  $2.96$  (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, OH),  $3.26$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.40$  (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ),  $3.77\text{-}3.83$  (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  $4.35$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  $5.42\text{-}5.48$  (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ),  $5.49$  (dd,  $J = 4.3, 11.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ),  $6.26$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ),  $6.50$  (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ),  $6.68$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ),  $6.96$  (dd,

$J = 7.8, 8.3$  Hz, 1H, C<sub>10</sub>-H), 7.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.20 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.32 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 23.3 (C<sub>5</sub>), 26.5 (C<sub>4</sub>'), 28.0 (C<sub>6</sub>), 29.0 (C<sub>4</sub>), 34.9 (C<sub>3</sub>'), 40.0 (C<sub>1</sub>'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 70.68 (C<sub>5</sub>'), 70.74 (C<sub>2</sub>'), 73.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.7 (C<sub>3</sub>), 109.2 (C<sub>11</sub>), 121.8 (C<sub>9</sub>), 124.8 (C<sub>12a</sub>), 127.6 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.8 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.1 (C<sub>8</sub>), 128.5 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 129.7 (C<sub>10</sub>), 134.7 (C<sub>7</sub>), 136.6 (C<sub>8a</sub>), 139.4 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 155.6 (C<sub>12</sub>), 167.7 (C<sub>1</sub>).

## **(3*S*)-3-[3-(Benzyloxy)propyl]-14-methoxy-3,4,7,8-tetrahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1,5(6*H*)-dion (212)**

### **Methode A**

Eine Lösung des Hydroxylactons **205** (17 mg, 0.40 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (5 ml) wird mit NaHCO<sub>3</sub> (10 mg, 0.12 mmol) und I<sub>2</sub> (31 mg, 0.12 mmol) versetzt und 48 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Et<sub>2</sub>O (20 ml) verdünnt und nacheinander mit Wasser (5 ml), einer 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (5 ml), Wasser (5 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) durchgeführt, welche das Edukt **205** (11 mg, 0.03 mmol, 62%) zurückgewinnt und das Ketolacton **212** (4 mg, 0.01 mmol, 18%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

### **Methode B**

Zu einer Lösung von Rhenium(VII)-Oxid (70.3 mg, 145  $\mu$ mol) in THF (3 ml) wird Trifluoressigsäureanhydrid (23  $\mu$ l, 0.16 mmol) gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Alle folgenden Reaktionsschritte bis zur Aufarbeitung werden bei 0 °C durchgeführt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum ( $2 \times 10^{-3}$  mbar) entfernt. Der Rückstand wird zweimal mit Pentan (je 3 ml) aufgenommen und jeweils im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der feste weiße Rückstand wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) aufgenommen und mit Trifluoressigsäureanhydrid (21  $\mu$ l, 0.15  $\mu$ mol) versetzt. Danach wird das Hydroxylacton **205** (30.0 mg, 71  $\mu$ mol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml), zugegeben. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit Pentan (3 ml) und Et<sub>2</sub>O (3 ml) verdünnt. Filtrieren durch Kieselgur und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum ergibt das Ketolacton **212** (26 mg, 0.06 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit.

**DC** (PE/EtOAc, 2:1):  $R_f = 0.60$ ;

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.14\text{-}1.26$  (m, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}_b$ ),  $1.63\text{-}1.78$  (m, 3H,  $\text{C}_1\text{-H}_b$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  $1.78\text{-}1.98$  (m, 4H,  $\text{C}_4\text{-H}_a$ ,  $\text{C}_6\text{-H}_a$ ,  $\text{C}_7\text{-H}_a$ ,  $\text{C}_1\text{-H}_a$ ),  $2.00\text{-}2.09$  (m, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}_b$ ),  $2.15\text{-}2.23$  (m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}_b$ ),  $2.30\text{-}2.37$  (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}_b$ ),  $2.57\text{-}2.67$  (m, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}_a$ ),  $3.23$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.32$  (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ),  $4.32$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  $5.55\text{-}5.63$  (m, 1H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ),  $5.70\text{-}5.80$  (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ),  $6.32$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{13}\text{-H}$ ),  $6.38$  (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ),  $6.86$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ),  $6.99$  (dd,  $J = 7.6, 8.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ ),  $7.12$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ),  $7.20$  (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ),  $7.32$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 21.1$  ( $\text{C}_7$ ),  $25.8$  ( $\text{C}_2$ ),  $30.4$  ( $\text{C}_8$ ),  $32.1$  ( $\text{C}_1$ ),  $41.8$  ( $\text{C}_6$ ),  $46.1$  ( $\text{C}_4$ ),  $55.5$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $70.0$  ( $\text{C}_3$ ),  $72.9$  ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  $73.4$  ( $\text{C}_3$ ),  $109.7$  ( $\text{C}_{13}$ ),  $118.7$  ( $\text{C}_{11}$ ),  $124.3$  ( $\text{C}_{14a}$ ),  $127.5$  ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ),  $127.8$  ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ),  $128.5$  ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ),  $130.3$  ( $\text{C}_{12}$ ),  $131.0$  ( $\text{C}_{10}$ ),  $132.7$  ( $\text{C}_9$ ),  $138.0$  ( $\text{C}_{10a}$ ),  $139.4$  ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ),  $156.5$  ( $\text{C}_{14}$ ),  $166.6$  ( $\text{C}_1$ ),  $207.6$  ( $\text{C}_5$ );

**MS** (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 422.2 (1), 404.3 (2), 331.2 (5), 314.3 (15), 295.2 (5), 243.2 (10), 185.2 (10), 163.2 (10), 115.2 (10), 91.2 (100), 71.2 (25), 55.2 (15);

**HRMS** (EI): berechnet für  $[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5]$  422.209302, gefunden 422.207797.

### **(3*S*,5*R*,9*R*)-3-[3-(Benzyloxy)propyl]-14-methoxy-10-(phenylseleno)-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (213)**

Zu einer Lösung des Lactons **205** (123 mg, 0.29 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) werden ( $\pm$ )-Camphersulfonsäure (7 mg, 0.03 mmol) und *N*-Phenylselenophthalimid (105 mg, 0.35 mmol) gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml) und Wasser (2 ml) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 2 ml) und einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (2 ml) gewaschen. Anschließend wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4:1) durchgeführt um das Pyran **213** (101 mg, 0.17 mmol, 60%) als gelbe Flüssigkeit zu erhalten.

**DC** (PE/EtOAc, 4:1):  $R_f = 0.50$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +74.1^\circ$  ( $c = 2.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 0.99-1.14 (m, 3H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>4</sub>-Ha), 1.23-1.29 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H), 1.48-1.68 (m, 3H, C<sub>4</sub>-Hb, C<sub>1</sub>'-H), 1.70-1.86 (m, 3H, C<sub>8</sub>-H, C<sub>2</sub>'-Ha), 1.88-1.99 (m, 1H, C<sub>2</sub>'-Hb), 3.21 (s, OCH<sub>3</sub>), 3.39-3.51 (m, 2H, C<sub>3</sub>'-H), 3.83 (dt, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 4.06 (dt, *J* = 19.4, 6.8 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.56-5.63 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 5.60 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, C<sub>10</sub>-H), 6.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>13</sub>-H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, C<sub>11</sub>-H), 6.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>[SeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 6.97 (dd, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 1H, C<sub>12</sub>-H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>[CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.21 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, C<sub>3</sub>[CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>[CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>4</sub>[SeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, C<sub>2</sub>[SeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 19.2 (C<sub>7</sub>), 26.2 (C<sub>2</sub>'), 27.5 (C<sub>8</sub>), 30.6 (C<sub>6</sub>), 31.6 (C<sub>1</sub>'), 41.9 (C<sub>4</sub>), 46.1 (C<sub>10</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 68.0 (C<sub>5</sub>), 69.9 (C<sub>3</sub>'), 72.9 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 73.9 (C<sub>3</sub>), 80.6 (C<sub>9</sub>), 109.7 (C<sub>13</sub>), 121.8 (C<sub>4</sub>[SeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 126.8 (C<sub>11</sub>), 127.6 (C<sub>2</sub>[CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.9 (C<sub>4</sub>[CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.5 (C<sub>3</sub>[CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.6 (C<sub>1</sub>[SeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 129.4 (C<sub>3</sub>[SeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 130.0 (C<sub>12</sub>), 131.5 (C<sub>14a</sub>), 132.3 (C<sub>2</sub>[SeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 139.5 (C<sub>1</sub>[CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 141.5 (C<sub>10a</sub>), 155.5 (C<sub>14</sub>), 170.2 (C<sub>1</sub>);

**MS** (EI, 70 eV), *m/z* (%): 314 (10), 234 (3), 157 (15), 147 (100), 104 (90), 76 (95), 50 (50);

**HRMS** (FT-ICR): berechnet für [C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>SeO<sub>5</sub> + Na<sup>+</sup>] 603.16202, gefunden 603.1607.

**(3*S*,5*R*,9*R*)-3-[3-(Benzyloxy)propyl]-14-methoxy-  
3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-  
benzoxacyclododecin-1-on (221)**

Zu einer Lösung des Selenids **213** (30 mg, 0.05 mmol) und Tri-*n*-butylzinnhydrid (27 µl, 0.01 mmol) in Toluol (3 ml) wird AIBN (0.2 mg, 1 µmol) gegeben. Nach 1 h Erhitzen unter Rückfluss wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durchführen einer Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4:1) mit dem Rückstand ergibt das Macrolacton **221** (22 mg, 0.05 mmol, 99%) als weißen Feststoff.

**DC** (PE/EtOAc, 4:1): R<sub>f</sub> = 0.35;

**Fp.** 111 °C;

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -1.2° (*c* = 2.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 1.05-1.14 (m, 2H, C<sub>4</sub>-Ha, C<sub>6</sub>-Ha), 1.17-1.24 (m, 1H, C<sub>8</sub>-Ha), 1.25-1.32 (m, 1H, C<sub>6</sub>-Hb), 1.33-1.46 (m, 3H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-Hb), 1.56-1.80 (m, 3H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>4</sub>-Hb), 1.82-1.89 (m, 1H, C<sub>2</sub>-Ha), 1.93-2.03 (m, 1H, C<sub>2</sub>-Hb), 2.10 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, C<sub>10</sub>-Ha), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.41-3.53 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H), 3.54-3.60 (m, 1H, C<sub>10</sub>-Hb), 3.88-3.93 (m, 1H, C<sub>9</sub>-H), 3.97-4.03 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 4.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.65-5.71 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 6.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>13</sub>-H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C<sub>11</sub>-H), 7.08 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H, C<sub>12</sub>-H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>[CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.21 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, C<sub>3</sub>[CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>[CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 20.0 (C<sub>7</sub>), 26.2 (C<sub>2</sub>'), 29.9 (C<sub>8</sub>), 30.5 (C<sub>6</sub>), 32.0 (C<sub>1</sub>'), 38.3 (C<sub>10</sub>), 40.0 (C<sub>4</sub>), 55.5 (O-CH<sub>3</sub>), 69.0 (C<sub>5</sub>), 70.0 (C<sub>3</sub>'), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.3 (C<sub>3</sub>), 74.8 (C<sub>9</sub>), 109.4 (C<sub>13</sub>), 123.0 (C<sub>11</sub>), 127.3 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 127.5 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.5 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 129.4 (C<sub>12</sub>), 133.5 (C<sub>14a</sub>), 139.5 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 139.7 (C<sub>10a</sub>), 156.4 (C<sub>14</sub>), 169.4 (C<sub>1</sub>);

**MS** (API-ES, 50 V), *m/z* (%): 447.2 [M+Na<sup>+</sup>] (42), 425.2 [M+H<sup>+</sup>] (75), 317.2 (100);

**HRMS** (FT-ICR): berechnet für [C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> + Na<sup>+</sup>] 447.21420, gefunden 447.2140.

### **(3*S*,5*R*,9*R*)-3-(3-Hydroxypropyl)-14-methoxy-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (222)**

Das geschützte Macrolacton **221** (30 mg, 0.07 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Dazu wird BBr<sub>3</sub> (142 µl, 1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 142 µmol) gegeben und 30 min gerührt. Anschließend wird bei -78 °C mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 ml) und einer 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (2 ml) gequench und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (3 ml) gewaschen. Danach wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) durchgeführt, die das Edukt **221** (21 mg, 0.05 mmol, 70%) zurückgewinnt und den primären Alkohol **222** (7 mg, 0.02 mmol, 29%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.24;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 0.55 (s, 1H, OH), 1.04-1.14 (m, 2H, C<sub>4</sub>-Ha, C<sub>6</sub>-Ha), 1.16-1.31 (m, 3H, C<sub>6</sub>-Hb, C<sub>8</sub>-Ha, C<sub>1</sub>-Hb), 1.33-1.51 (m, 4H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-Hb, C<sub>1</sub>-Hb), 1.55-1.78 (m, 3H, C<sub>4</sub>-Hb, C<sub>2</sub>-H), 2.09 (dd, *J* = 1.5, 14.4 Hz, 1H, C<sub>10</sub>-Ha), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50-3.62

(m, 3H, C<sub>10</sub>-Hb, C<sub>3</sub>'-H), 3.86-3.92 (m, 1H, C<sub>9</sub>-H), 3.96-4.02 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 5.62-5.69 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 6.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C<sub>13</sub>-H), 6.59 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, C<sub>11</sub>-H), 7.00 (dd,  $J = 7.6, 8.3$  Hz, 1H, C<sub>12</sub>-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 20.0 (C<sub>7</sub>), 29.2 (C<sub>2</sub>'), 29.7 (C<sub>8</sub>), 30.6 (C<sub>6</sub>), 31.1 (C<sub>1</sub>'), 38.1 (C<sub>10</sub>), 40.2 (C<sub>4</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 62.0 (C<sub>3</sub>'), 68.8 (C<sub>5</sub>), 73.8 (C<sub>3</sub>), 75.0 (C<sub>9</sub>), 109.3 (C<sub>13</sub>), 122.8 (C<sub>11</sub>), 129.5 (C<sub>12</sub>), 133.8 (C<sub>14a</sub>), 139.8 (C<sub>10a</sub>), 156.2 (C<sub>14</sub>), 169.5 (C<sub>1</sub>);

MS (API-ES, 50 V),  $m/z$  (%): 357.2 [M+Na<sup>+</sup>] (25), 335.2 [M+H<sup>+</sup>] (100), 317.2 (20).

### **(3*S*,5*R*,9*R*)-14-Hydroxy-3-(3-hydroxypropyl)- 3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2- benzoxacyclododecin-1-on (224)**

Das Lacton **221** (150 mg, 0.35 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Bei Raumtemperatur wird 9-Iod-9-BBN (1.42 ml, 1.0 M in Hexan, 1.42 mmol) schnell eingespritzt und 20 s gerührt. Anschließend wird sofort mit Ethanolamin (3.22 ml, 1.1 M in THF, 3.5 mmol) gequencht und 1 h weiter gerührt. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:2) durchgeführt um das Dihydroxylacton **224** (104 mg, 0.33 mmol, 92%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

DC (PE/EtOAc, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.35;

Fp. 47-49 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +37.4^\circ$  ( $c = 1.8$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 1.06 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-Hb), 1.06-1.24 (m, 2H, C<sub>8</sub>-Ha, C<sub>6</sub>-Ha), 1.25-1.44 (m, 5H, C<sub>6</sub>-Hb, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-Hb, C<sub>1</sub>'-Hb), 1.58-1.78 (m, 4H, C<sub>2</sub>'-H, C<sub>1</sub>'-Ha, C<sub>4</sub>-Ha), 2.09 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H, C<sub>10</sub>-Ha), 3.54-3.67 (m, 3H, C<sub>3</sub>'-H, C<sub>10</sub>-Hb), 3.75-3.85 (m, 1H, C<sub>9</sub>-H), 3.93-4.07 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 4.29 (s, 1H, OH), 4.38 (s, 1H, OH), 5.48-5.60 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 6.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, C<sub>11</sub>-H), 6.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, C<sub>13</sub>-H), 7.02 (dd,  $J = 7.6, 8.1$  Hz, 1H, C<sub>12</sub>-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 19.7 (C<sub>7</sub>), 29.0 (C<sub>2</sub>'), 29.2 (C<sub>8</sub>), 30.4 (C<sub>6</sub>), 30.7 (C<sub>1</sub>'), 38.2 (C<sub>10</sub>), 40.3 (C<sub>4</sub>), 61.8 (C<sub>3</sub>'), 68.8 (C<sub>5</sub>), 74.7 (C<sub>3</sub>), 75.3 (C<sub>9</sub>), 114.8 (C<sub>13</sub>), 122.1 (C<sub>11</sub>), 124.8 (C<sub>14a</sub>), 130.2 (C<sub>12</sub>), 139.7 (C<sub>10a</sub>), 153.8 (C<sub>14</sub>), 170.2 (C<sub>1</sub>);

MS (API-ES, 50 V),  $m/z$  (%): 343.2 [M+Na<sup>+</sup>] (15), 321.2 [M+H<sup>+</sup>] (100), 303.2 (65);

HRMS (FT-ICR): berechnet für  $[C_{18}H_{24}O_5 + Na^+]$  343.15159, gefunden 447.151406.

**(3*S*,5*R*,9*R*)-3-(3- $\{[tert$ -Butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)-14-hydroxy-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (225)**

Das Diol **224** (14 mg, 0.44 mmol) wird zusammen mit DMAP (1 mg, 0.01 mmol) und Imidazol (7 mg, 0.11 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (10 ml) gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird TBDMSCl (15 mg, 0.1 mmol) zugegeben und weitere 2.5 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) durchgeführt, die den monogeschützten Alkohol **225** (13 mg, 0.03 mmol, 68%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

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

$^1H$  NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.09 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.03-1.44 (m, 7H, C<sub>4</sub>-H<sub>b</sub>, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-H), 1.48-1.65 (m, 4H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>2</sub>-H), 1.67-1.76 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H<sub>a</sub>), 2.07 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, C<sub>10</sub>-H<sub>b</sub>), 3.46-3.57 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H), 3.63 (dd,  $J = 12.6, 13.1$  Hz, 1H, C<sub>10</sub>-H<sub>a</sub>), 3.65-3.72 (m, 1H, C<sub>9</sub>-H), 3.92-3.97 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 5.43-5.48 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 6.49 (s, 1H, OH), 6.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, C<sub>11</sub>-H), 6.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, C<sub>13</sub>-H), 6.95 (dd,  $J = 7.6, 8.1$  Hz, 1H, C<sub>12</sub>-H);

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$ [ppm] = -5.2 (SiCH<sub>3</sub>), 18.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.3 (C<sub>7</sub>), 26.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (C<sub>8</sub>), 29.2 (C<sub>2</sub>), 30.2 (C<sub>6</sub>), 31.3 (C<sub>1</sub>), 38.5 (C<sub>10</sub>), 40.4 (C<sub>4</sub>), 62.7 (C<sub>3</sub>), 67.8 (C<sub>5</sub>), 74.99 (C<sub>3</sub>), 75.01 (C<sub>9</sub>), 115.2 (C<sub>13</sub>), 122.5 (C<sub>11</sub>), 123.7 (C<sub>14a</sub>), 130.8 (C<sub>12</sub>), 140.0 (C<sub>10a</sub>), 154.0 (C<sub>14</sub>), 169.2 (C<sub>1</sub>);

MS (API-ES, 50 V),  $m/z$  (%): 457.2  $[M+Na^+]$  (25), 435.2  $[M+H^+]$  (100), 303.2 (20).

**(3*S*,5*R*,9*R*)-14- $\{[tert$ -Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(3- $\{[tert$ -butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (226)**

Zu einer Lösung des Dihydroxylactons **224** (81 mg, 0.25 mmol) in  $CH_2Cl_2$  werden TBDMSCl (152 mg, 1.0 mmol), DMAP (6 mg, 0.05 mmol) und Imidazol (137 mg, 2.0 mmol) gegeben.



Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 9:1) mit dem Rückstand ergibt das doppelt geschützte Lacton **226** (129 mg, 0.24 mmol, 93%) als farblose Flüssigkeit.

DC (PE/EtOAc, 9:1):  $R_f = 0.59$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +30.9^\circ$  ( $c = 3.1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.10 (s, 3H, AlkOSiCH<sub>3a</sub>), 0.11 (s, 3H, AlkOSiCH<sub>3b</sub>), 0.16 (s, 3H, ArOSiCH<sub>3b</sub>), 0.23 (s, 3H, ArOSiCH<sub>3a</sub>), 1.01 (s, 9H, AlkOSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.05 (s, 9H, ArOSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.03-1.20 (m, 3H, C<sub>6</sub>-Ha, C<sub>4</sub>-Hb, C<sub>8</sub>-Hb), 1.25-1.44 (m, 4H, C<sub>6</sub>-Hb, C<sub>7</sub>-H, C<sub>8</sub>-Ha), 1.64-1.89 (m, 5H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>-Ha), 2.10 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H, C<sub>10</sub>-Hb), 3.50 (dd,  $J = 10.4, 14.4$  Hz, 1H, C<sub>10</sub>-Ha), 3.61-3.71 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H), 3.87-4.02 (m, 2H, C<sub>9</sub>-H, C<sub>5</sub>-H), 5.70-5.78 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 6.59 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, C<sub>11</sub>-H), 6.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, C<sub>13</sub>-H), 6.97 (dd,  $J = 7.6, 8.1$  Hz, 1H, C<sub>12</sub>-H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = -5.2 (AlkOSiCH<sub>3</sub>), -4.02 (ArOSiC<sub>b</sub>H<sub>3</sub>), -3.96 (ArOSiC<sub>a</sub>H<sub>3</sub>), 18.5 (AlkOSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (ArOSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.0 (C<sub>7</sub>), 26.1 (ArOSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (AlkOSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (C<sub>2</sub>), 30.1 (C<sub>8</sub>), 30.4 (C<sub>6</sub>), 32.1 (C<sub>1</sub>), 38.8 (C<sub>10</sub>), 38.9 (C<sub>4</sub>), 63.2 (C<sub>3</sub>), 69.2 (C<sub>5</sub>), 73.7 (C<sub>3</sub>), 74.4 (C<sub>9</sub>), 117.5 (C<sub>13</sub>), 123.5 (C<sub>11</sub>), 129.2 (C<sub>12</sub>), 129.8 (C<sub>14a</sub>), 140.1 (C<sub>10a</sub>), 152.5 (C<sub>14</sub>), 169.5 (C<sub>1</sub>);

MS (API-ES, 50 V),  $m/z$  (%): 571.3 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] (35), 549.4 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] (100), 531.3 (40), 417.2 (15), 399.3 (25);

HRMS (FT-ICR): berechnet für  $[\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{Si}_2\text{O}_5 + \text{Na}^+]$  571.32455, gefunden 571.32464.

### **(3*S*,5*R*,9*R*)-14-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-(3-hydroxypropyl)-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (227)**

Das doppelt geschützte Lacton **226** (115 mg, 0.21 mmol) wird in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8 ml) gelöst und mit Wasser (19  $\mu\text{l}$ , 1 mmol) und  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (0.5 mg, 1  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 ml) und einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 ml) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Mit dem Rückstand wird eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1)

durchgeführt, die den primären Alkohol **227** (80 mg, 0.18  $\mu$ mol, 88%) als farblose Flüssigkeit ergibt.

**DC** (PE/EtOAc, 2:1):  $R_f = 0.37$ ;

$[\alpha]_D^{20} = +43.0^\circ$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 0.15 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3\text{a}$ ), 0.22 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3\text{b}$ ), 1.04 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.03-1.13 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-Hb}$ ,  $\text{C}_6\text{-Hb}$ ), 1.13-1.23 (m, 1H,  $\text{C}_8\text{-Ha}$ ) 1.24-1.46 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{-Ha}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-Hb}$ ), 1.54-1.71 (m, 4H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.77-1.86 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-Ha}$ ), 2.11 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_{10}\text{-Ha}$ ), 3.42-3.53 (m, 3H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_{10}\text{-Hb}$ ), 3.87-4.02 (m, 2H,  $\text{C}_9\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 4.29 (s, 1H, OH), 5.65-5.72 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 6.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ), 6.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{13}\text{-H}$ ), 6.97 (dd,  $J = 7.6, 8.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = -4.05 ( $\text{SiC}_\text{b}\text{H}_3$ ), -4.02 ( $\text{SiC}_\text{a}\text{H}_3$ ), 18.6 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.0 ( $\text{C}_7$ ), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.7 ( $\text{C}_2\text{-H}$ ), 30.1 ( $\text{C}_8$ ), 30.3 ( $\text{C}_6$ ), 31.7 ( $\text{C}_1\text{-H}$ ), 38.6 ( $\text{C}_4$ ), 38.8 ( $\text{C}_{10}$ ), 62.4 ( $\text{C}_3\text{-H}$ ), 69.3 ( $\text{C}_5$ ), 73.7 ( $\text{C}_3$ ), 74.3 ( $\text{C}_9$ ), 117.5 ( $\text{C}_{13}$ ), 123.6 ( $\text{C}_{11}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{14\text{a}}$ ), 140.0 ( $\text{C}_{10\text{a}}$ ), 152.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 169.5 ( $\text{C}_1$ );

**MS** (API-ES, 50 V),  $m/z$  (%): 457.3 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] (5), 435.3 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] (75), 417.3 (100), 399.3 (15);

**HRMS** (FT-ICR): berechnet für [ $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{SiO}_5 + \text{Na}^+$ ] 457.23807, gefunden 457.23792.

## ***N*-[(1*E*)-3-Phenylpropyliden]-*N*-(trimethylsilyl)amin (**230**)**

Zu einer Lösung von Hexamethyldisilazan (8.0 ml, 38 mmol) in THF (200 ml) wird bei 0 °C *n*-BuLi (16.7 ml, 2.5 M in Hexan, 42 mmol) innerhalb von 5 min zugetropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird auf -40 °C abgekühlt und Hydrozimaldehyd (5.0 ml, 38 mmol) zugegeben. Anschließend wird bei -40 °C 1 h weiter gerührt. Danach wird auf Raumtemperatur erwärmt, TMSCl (5.32 ml, 42 mmol) zugegeben und weitere 1.5 h gerührt. Diese Lösung des Imins **230** (~ 0.17 M) wird für weitere Reaktionen weiter eingesetzt. Für analytische Untersuchungen wurde nach Absitzen des entstandenen LiCl eine kleine Menge entnommen und im Vakuum eingeeengt. Dabei wird das Imin **230** als farblose Flüssigkeit erhalten, die keinen Aldehyd mehr enthält.

**IR** (Film) : 2973.7 (s), 2871.6 (s), 1967.2 (w), 1674.9 (w), 1460.8 (m), 1364.4 (w), 1247.7 (m), 1070.3 (s), 911.2 (s);

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 0.16 (s, 9H, SiCH<sub>3</sub>), 2.42 (dd, *J* = 3.0, 7.6 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H), 7.03-7.19 (m, 5H, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 8.32 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, C<sub>1</sub>-H);

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = -1.2 (SiCH<sub>3</sub>), 31.0 (C<sub>2</sub>), 43.0 (C<sub>3</sub>), 126.1 (C<sub>4</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.6 (C<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 128.8 (C<sub>3</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 142.2 (C<sub>1</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]), 172.5 (C<sub>1</sub>).

### **(2E)-N-[(2E)-2-Benzyl-3-[(2E)-but-2-enoylamino]-1-(2-phenylethyl)prop-2-enyl]but-2-enamid (235)**

Eine Lösung des Imins **230** (44.7 ml, ~0.17 M in THF/Hexan 12:1, 7.6 mmol) wird im Vakuum eingengt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) aufgenommen. Bei 0 °C wird eine Lösung von *trans*-Crotonsäurechlorid (802 µl, 8.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) innerhalb von 30 min zugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird durch Kieselgur filtriert und im Vakuum eingengt. Eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:2) ergibt das Butenamid **235** (0.98 g, 2.4 mmol, 64%) als weißen Feststoff, der sich beim Erhitzen zersetzt.

**DC** (PE/EtOAc, 3:2): R<sub>f</sub> = 0.5;

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 1.38 (dd, *J* = 1.3, 6.8 Hz, 3H, C<sub>4</sub>-H), 1.42 (dd, *J* = 1.5, 6.8 Hz, 3H, C<sub>4</sub>′-H), 1.67-1.83 (m, 2H, C<sub>1</sub>′-H), 2.36-2.49 (m, 2H, C<sub>2</sub>′-H), 3.19 (s, 2H, C<sub>1</sub>′′), 4.95-5.01 (m, 1H, C<sub>1</sub>′-H), 5.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-H), 5.75 (s, 1H, O=C<sub>1</sub>NH), 6.25 (dd, *J* = 1.5, 15.4 Hz, 1H, C<sub>2</sub>′′-H), 6.76-6.85 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 6.97-7.20 (m, 12H, C<sub>3</sub>′-H, C<sub>3</sub>′′-H, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]-H), 10.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, O=C<sub>1</sub>′′NH);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ[ppm] = 17.4 (C<sub>4</sub>), 17.5 (C<sub>4</sub>′), 33.0 (C<sub>2</sub>′), 33.9 (C<sub>1</sub>′), 37.3 (C<sub>1</sub>′′), 48.3 (C<sub>1</sub>′), 121.8 (C<sub>2</sub>′), 125.0 (C<sub>2</sub>), 125.4 (C<sub>2</sub>′′), [126.1, 126.3, 126.5, 128.68, 128.72, 129.3] (6C, C<sub>2</sub>[C<sub>1</sub>′′-Ph], C<sub>3</sub>[C<sub>1</sub>′′-Ph], C<sub>4</sub>[C<sub>1</sub>′′-Ph], C<sub>2</sub>[C<sub>2</sub>′-Ph], C<sub>3</sub>[C<sub>2</sub>′-Ph], C<sub>4</sub>[C<sub>2</sub>′-Ph]), 128.3 (C<sub>3</sub>′), 140.3 (C<sub>1</sub>[C<sub>1</sub>′′-Ph]), 140.4 (C<sub>1</sub>[C<sub>2</sub>′-Ph]), 140.9 (C<sub>3</sub>), 141.5 (C<sub>3</sub>′), 163.9 (C<sub>1</sub>), 166.4 (C<sub>1</sub>′);

**MS** (API-ES, 50 V), *m/z* (%): 425.2 [M+Na<sup>+</sup>] (15), 403.3 [M+H<sup>+</sup>] (100), 318.2 (25), 202.1 (10), 170.1 (10).

**(2E)-N-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)but-2-enamide (236)****und****N,N-Bis[(2E)-but-2-enoyl]-1-amino-3-phenylpropan-1-ol (238)**

Eine Lösung des Imins **230** (5.9 ml, ~0.17 M in THF/Hexan 12:1, 1.0 mmol) wird mit THF (10 ml) verdünnt und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird *trans*-Crotonsäurechlorid (105  $\mu\text{l}$ , 1.1 mmol) zugegeben und 16 h gerührt. Nach Quenchen mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5 ml) wird auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 x 40 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum wird mit dem Rückstand eine Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) durchgeführt, die das Butenamid **236** (29 mg, 0.13 mmol, 13%) und das Propanol **238** (87 mg, 0.30 mmol, 30%) ergibt.

**236:**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.59$  (dd,  $J = 1.5, 6.8$  Hz, 3H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 1.83-1.92 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-Ha}$ ), 1.95-2.04 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-Hb}$ ), 2.58-2.73 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.22 (s, 1H, OH), 5.50 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 5.91 (dd,  $J = 1.5, 15.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6.80-6.89 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.02 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ), 7.09-7.15 (m, 4H,  $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ,  $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ), 7.29-7.36 (m, 1H, NH);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 17.4$  ( $\text{C}_4$ ), 31.7 ( $\text{C}_2$ ), 37.9 ( $\text{C}_3$ ), 73.4 ( $\text{C}_1$ ), 125.4 ( $\text{C}_2$ ), 126.2 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.67 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.70 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 141.0 ( $\text{C}_3$ ), 141.9 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 167.3 ( $\text{C}_1$ );

**MS** (API-ES, 50 V),  $m/z$  (%): 242.1 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] (15), 202.2 (55), 117.1 (60), 86.2 (100).

**238:**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.56$  (dd,  $J = 1.5, 6.8$  Hz, 6H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 2.14-2.20 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.58-2.62 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.20-3.26 (s, 1H, OH), 5.57 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 5.84 (dd,  $J = 1.5, 15.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6.78-6.87 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.03 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ), 7.08-7.15 (m, 4H,  $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ ,  $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]\text{-H}$ );

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 17.3$  ( $\text{C}_{4'}$ ), 32.3 ( $\text{C}_2$ ), 35.9 ( $\text{C}_3$ ), 57.4 ( $\text{C}_1$ ), 125.2 ( $\text{C}_{2'}$ ), 126.2 ( $\text{C}_4[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.67 ( $\text{C}_2[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 128.68 ( $\text{C}_3[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 140.8 ( $\text{C}_{3'}$ ), 141.5 ( $\text{C}_1[\text{C}_6\text{H}_5]$ ), 167.0 ( $\text{C}_{1'}$ );

**MS** (API-ES, 50 V),  $m/z$  (%): 309.2 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] (10), 287.2 [ $\text{M}^+$ ] (20), 202.2 (100), 117.1 (5), 86.2 (15).

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.*, **1998**, *51*, 1075-1080
- [2] A. Bhattacharjee, O. R. Seguil, J. K. De Brabander, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1217-1220
- [3] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, *6*, 913-919
- [4] K. L. Erickson, J. A. Beutler, J. H. Cardellina, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8188-8192
- [5] T. C. McKee, D. L. Galinis, L. K. Pannell, J. H. Cardellina II, J. Laakso, C. M. Ireland, L. Murray, R. J. Capon, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7805-7810
- [6] J. W. Kim, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 153-155
- [7] K.-I. Suzumura, I. Takahashi, H. Matsumoto, K. Nagai, B. Setiawan, R. M. Rantiatmodjo, K.-I. Suzuki, N. Nagano, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7573-7576
- [8] K. A. Dekker, R. J. Aiello, H. Hirai, T. Inagaki, T. Sakakibara, Y. Suzuki, J. F. Thompson, Y. Yamauchi, N. Kojima, *J. Antibiot.*, **1998**, *51*, 14-20
- [9] <http://www.cancer.gov>
- [10] M. R. Boyd, C. Farina, P. Belfiore, S. Gagliardi, J. W. Kim, Y. Hayakawa, J. A. Beutler, T. C. McKee, B. J. Bowman, E. J. Bowman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001**, *297*, 114-120
- [11] M. E. Finbow, M. A. Harrison, *J. Biochem.*, **1997**, *324*, 697-712
- [12] T. H. Stevens, M. Forgacs, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **1997**, *13*, 779-808
- [13] N. Nelson, W. R. Harvey, *Physiol. Rev.*, **1999**, *51*, 361-385
- [14] R. Martinez-Zagulian, N. Raghunand, R. M. Lynch, W. Bellamy, G. M. Martinez, B. Rojas, D. Smith, W. S. Dalton, R. J. Gilles, *Biochem. Pharmacol.*, **1999**, *57*, 1037-1046
- [15] A. Bhattacharjee, J. K. De Brabander, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8069-8073
- [16] A. Lewis, I. Stefanuti, S. A. Swain, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5549-5552
- [17] A. Fürstner, C. Brehm, Y. Canchio-Grande, *Org. Lett.*, **2001**, *24*, 3955-3957
- [18] R. Shen, J. A. Porco Jr., *Org. Lett.*, **2000**, *9*, 1333-1336
- [19] A. P. Johnson, R. W. Luke, G. Singh, A. N. Boa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, 907-914
- [20] R. Kupfer, S. Meier, E.-U. Würthwein, *Synthesis*, **1984**, 688-690
- [21] S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 400-406
- [22] S. Danishefsky, *Chemtracts: Org. Chem.*, **1989**, *2*, 273-297

- [23] A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2398-2400; *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 2549-2552
- [24] A. B. Smith, P. R. Verhoest, K. P. Minbirole, J. Lim, *J. Org. Chem.*, **1999**, *1*, 909-912
- [25] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis*, **1994**, 639-666
- [26] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4322-4343
- [27] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 401-404
- [28] Y. Wu, O. R. Seguil, J. K. De Brabander, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 4241-4244
- [29] Y. Wu, L. Esser, J. K. De Brabander, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 4308-4310; *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 4478-4480
- [30] J. R. Rasmussen, C. J. Slinger, R. J. Kordish, D. D. Newman-Evans, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 24843-4846
- [31] V. Bollit, C. J. Mioskowski, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5812-5813
- [32] H. Kotsuki, T. Araki, A. Miyazaki, M. Iwasaki, P. K. Datta, *J. Org. Chem.*, **1999**, *1*, 499-502
- [33] O. Gaertzen, A. M. Misske, P. Wolbers, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6359-6363
- [34] P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 432-439
- [35] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2394-2395
- [36] A. Fürstner, G. Seidel, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2332-2336
- [37] R. Criegee, *Liebigs Ann. Chem.*, **1936**, 75-96
- [38] M. Schröder, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 187-213
- [39] M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2487-2547
- [40] K. A. Hofmann, *Chem. Ber.*, **1912**, *38*, 2398-2400
- [41] N. A. Milas, S. J. Sussmani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, *58*, 1302-1304
- [42] K. B. Sharpless, K. J. Akashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1986-1987
- [43] V. Van Rheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1973-1976
- [44] M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 766-768
- [45] R. Criegee, B. Marchand, H. Wannowius, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1942**, *550*, 99-133
- [46] S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 4263-4265
- [47] K. B. Sharpless, W. Amberg, M. Beller, H. Chen, J. Hartung, Y. Kawanami, D. Lübber, E. Manoury, Y. Ogino, T. Shibata, T. Ukita, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4585-4588
- [48] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771

- [49] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1968-1970
- [50] R. A. Johnson, K. B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Second Edition, Edited by I. Ojima, Wiley-VCH, Inc., **2000**, 357-398
- [51] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 10515-10530
- [52] M. S. Newman, D. R. Olson, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 4203-4204
- [53] P. Dansette, D. Jerina, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *94*, 1224-1225
- [54] W. Harmann, H. G. Heine, D. Wendisch, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2263-2266
- [55] S. E. Schauss, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1307-1315
- [56] E. N. Jacobsen, *Org. Synth.*, **1997**, *75*, 1-11
- [57] M. Larcheveque, Y. Petit, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *18*, 1993-1996
- [58] J. C. Martin, D. F. Smee, J. P. H. Verheyden, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 755-759
- [59] P. de March, M. Figueredo, J. Font, M. Monsalvatje, *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 331-342
- [60] R. Albert, K. Dax, R. Pleschko, A. E. Stutz, *Carbohydr. Res.*, **1985**, *137*, 282-290
- [61] M. Adiyaman, S. P. Khanapure, S. W. Hwang, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *41*, 7367-7370
- [62] J. P. Collmann, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, **1987**, University Science Books, Mill Valley, Californien (USA), **1987**, 391-392
- [63] J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 508-524; *Angew. Chem.*, **1986**, *98*, 504-519
- [64] I. P. Belatskaya, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *250*, 551-564
- [65] V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.*, **1997**, *50*, 1-652
- [66] A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8978-8985
- [67] M. Pereyre, J. P. Quintard, A. Rahm, *Tin in Organic Synthesis*, **1987**, Butterworths: London (Großbritannien)
- [68] J. K. Stille, J. H. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2138-2152
- [69] A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5478-5486
- [70] A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1557-1565
- [71] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9585-9595
- [72] V. Farina, S. R. Baker, D. A. Benigni, S. I. Hauck, C. Sapino Jr., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5833-5847
- [73] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5614-5616
- [74] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.*, **1976**, 49-50
- [75] T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *28*, 2455-2458



- [76] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*,
- [77] K. Steliou, A. Szczygielska-Nowosielska, A. Favre, M. A. Poupart, S. Hanessian, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7579-7581
- [78] T. Fujisawa, T. Mori, K. Fukumoto, T. Sato, *Chem. Lett.*, **1982**, 1891-1894
- [79] T. Maugh II, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3237-3248
- [80] H. F. Kung, R. Kasliwal, S. Pan, M. P. Kung, R. H. Mach, Y. Z. Guo, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1039-1043
- [81] V. Snieckus, *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 879-933
- [82] B. Zacharie, G. Attardo, N. Barriault, C. Penney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2925
- [83] R. Levine, J. R. Sommers, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3559-3564
- [84] M. R. Winkle, R. C. Ronald, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2101-2108
- [85] D. Mal, *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 331-335
- [86] F. Bracher, B. Schulte, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, 2619-2622
- [87] U. Ravid, R. M. Silverstein, L. R. Smith, R. Leverett, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1449-1452
- [88] A. G. Cole, J. Wilkie, D. Gani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 2695-2707
- [89] J. H. Marktgraf, H. A. Davis, *J. Chem. Educ.*, **1990**, *67*, 173-174
- [90] H. Brunner, H. J. Lautenschlager, *Synthesis*, **1989**, 706-709
- [91] J. M. Escudier, M. Baltas, L. Gorrichon, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5253-5266
- [92] K. C. Nicolauo, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4672-4685
- [93] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *2*, 99-102
- [94] H. Dollt, V. Zabel, *Aust. J. Chem.*, **1999**, *52*, 259-270
- [95] H. Takahata, M. Kubota, T. Momose, *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, *8*, 2801-2810
- [96] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1965**, *4*, 1075-1077, *Angew. Chem.*, **1965**, *77*, 1134-1135
- [97] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1965**, *4*, 1077-1078, *Angew. Chem.*, **1965**, *77*, 1135-1136
- [98] D. Seebach, *Synthesis*, **1969**, 17-36
- [99] S. Wolfe, L. La John, F. Bernardi, A. Mangini, G. Tonachini, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3789-3792
- [100] K. B. Wiberg, H. Castejion, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10489-10497
- [101] I. V. Koval, T. G. Panasenko, R. M. Minaev, I. S. Panachenko, *Zh. Org. Khim.*, **1987**, *23*, 325-327
- [102] G. Solladie, I. Fernandez, C. Maestro, *Tetrahedron Asymm.*, **1991**, *2*, 801-819
- [103] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, *8*, 639-649

- [104] Y. Mori, H. Fukawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 2161-2163
- [105] B. H. Lippschutz, E. Garcia, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7261-7264
- [106] M. F. Semmelhack, P. Helquist, L. D. Jones, L. Keller, L. Mendelson, L. Speltz Ryno, J. Gorzynski Smith, R. D. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6460-6461
- [107] Hid. Watanabe, Hir. Watanabe, M. Bando, M. Kido, T. Kitahara, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 9755-9776
- [108] T. Nakata, T. Suenaga, K. Nakashima, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6529-6532
- [109] Y. Mori, H. Kageyama, M. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 2574-2576
- [110] K. Toshima, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 2369-2381
- [111] R. Bernardi, D. Ghiringhelli, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5021-5022
- [112] Y. Nagao, E. Fujita, K. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26*, 3743-3751
- [113] K. M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 155-158
- [114] Y. Mori, M. Asai, A. Okumura, H. Furukawa, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5299-5314
- [115] A. S. Franklin, S. K. Ly, G. H. Mackin, L. E. Overman, A. J. Shaka, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1512-1519
- [116] D. A. Evans, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5939-5942
- [117] R. Mahrwald, B. Costisella, *Synthesis*, **1996**, 1087-1089
- [118] P. M. Bodnar, J. T. Shaw, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5674-5675
- [119] O. Loog, U. Mäeorg, *Tetrahedron Asymm.*, **1999**, *10*, 2411-2415
- [120] C. M. Mascarenhas, S. P. Miller, P. S. White, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 601-603, *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 621-623,
- [121] S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3511-3515
- [122] K. Toshima, S. Mukaiyama, M. Kinoshita, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6413-6416
- [123] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 2056-2083; *Angew. Chem.*, **1996**, *108*, 2192-2119
- [124] M. Sodeoka, Y. Ogawa, Y. Kirio, M. Shibasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 309-322
- [125] C. Barbaud, M. Bols, I. Lundt, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9063-9078
- [126] H. Nagaoka, M. Iwashima, H. Abe, K. Iguchi, Y. Yamda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, *40*, 1742-1749
- [127] Y. Morimoto, C. Yokoe, H. Kurihara, T. Kinoshita, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12197-12214
- [128] J. D. Kahl, M. M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 597-604
- [129] J. N. Nyström, T. D. McCanna, P. Helquist, R. Amouroux, *Synthesis*, **1988**, *124*, 56-58
- [130] A. Kalivretenos, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2883-2894

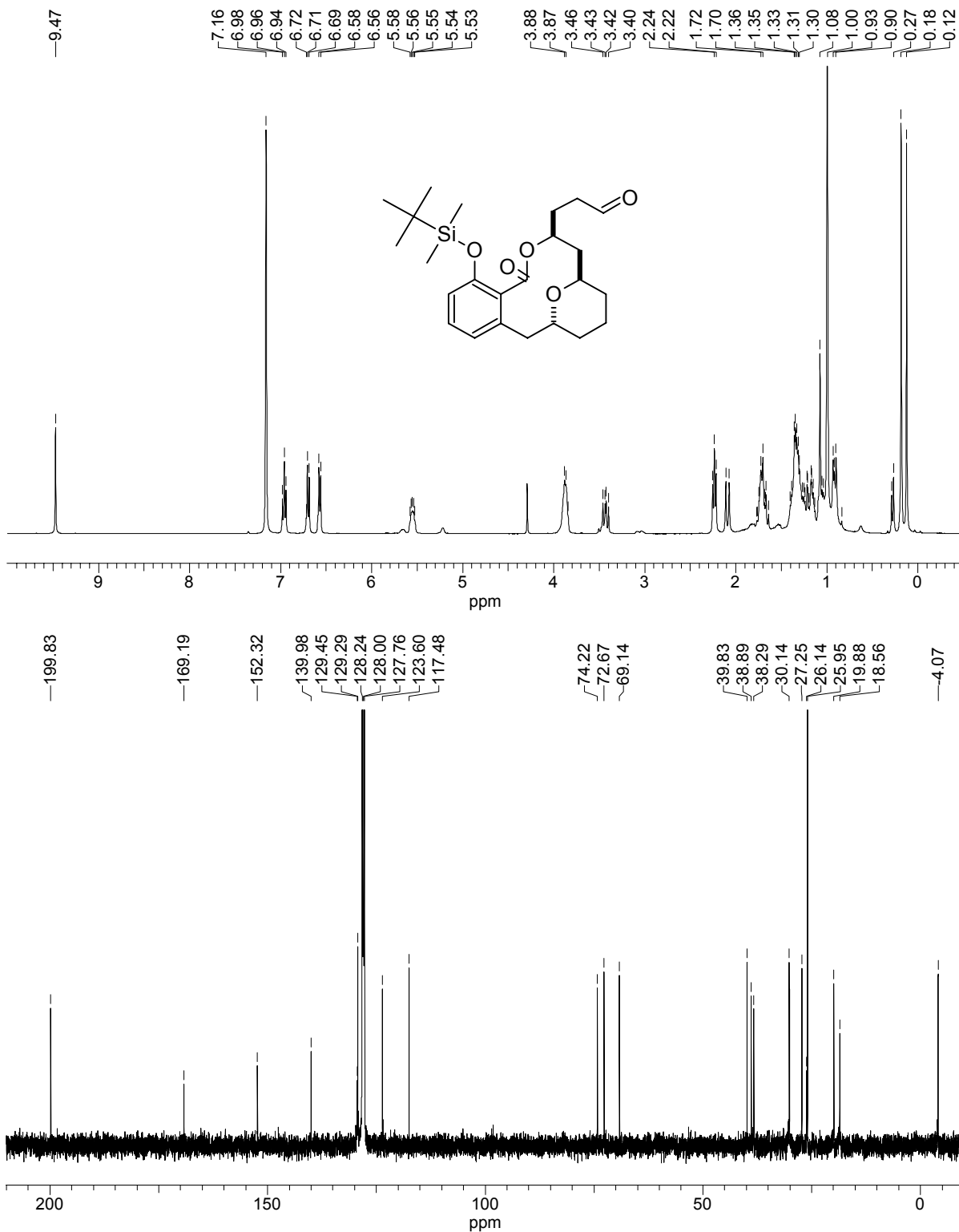
- [131] M. E. Jung, L. A. Light, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3851-3854
- [132] E. Lee, C. Uk Hur, C. Min Park, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5039-5040
- [133] H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1857-1867
- [134] H. Tanaka, S. Sumida, S. Torii, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5967-5970
- [135] G. P. Roth, V. Farina, L. S. Liebeskind, E. Pena-Carbrera, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2191-2194
- [136] G. K. Cook, W. J. Hornback, C. L. Jordan, J. H. McDonald III, J. E. Munroe, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5828-5830
- [137] K. Olofsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5076-5079
- [138] J. Berninger, U. Koert, C. Eisenberg-Höhl, P. Knochel, *Chem. Ber.*, **1995**, *128*, 1021-1028
- [139] E. J. Corey, I. Szekely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *18*, 3529-3532
- [140] G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 95-98
- [141] Y.-J. Liu, B. E. Tropp, R. Engel, *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 206-209
- [142] P. G. Steel, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 371-380
- [143] F. E. McDonald, T. B. Towne, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5750-5751
- [144] F. E. McDonald, A. D. Singhi, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *44*, 7683-7686
- [145] T. B. Towne, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6022-6028
- [146] K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, W. E. Barnette, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3704-3706
- [147] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, W. J. Sipio, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3884-3893
- [148] M. Saunders, K. N. Houk, Y.-D. Wu, W. C. Still, M. Lipton, G. Chang, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1419-1427
- [149] I. Kolossvary, W. C. Guida, *J. Comput. Chem.*, **1993**, *14*, 691-698
- [150] T. Wirth, G. Fragale, M. Spichy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3376-3381
- [151] K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 293-312; *Angew. Chem.*, **1978**, *90*, 360-379
- [152] T. P. Kogan, B. Dupre, K. M. Keller, I. L. Scott, H. Bui, R. V. Market, P. J. Beck, J. A. Voytus, B. M. Revelle, D. Scott, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4976-4984
- [153] M. V. Bhatt, *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *156*, 221-226
- [154] T. Oriyama, Y. Kobayashi, K. Noda, *Synlett*, **1998**, 1047-1048
- [155] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4156-4158
- [156] M. Panunzio, P. Zarantonello, *Org. Proc. Res. Dev.*, **1998**, *2*, 49-59

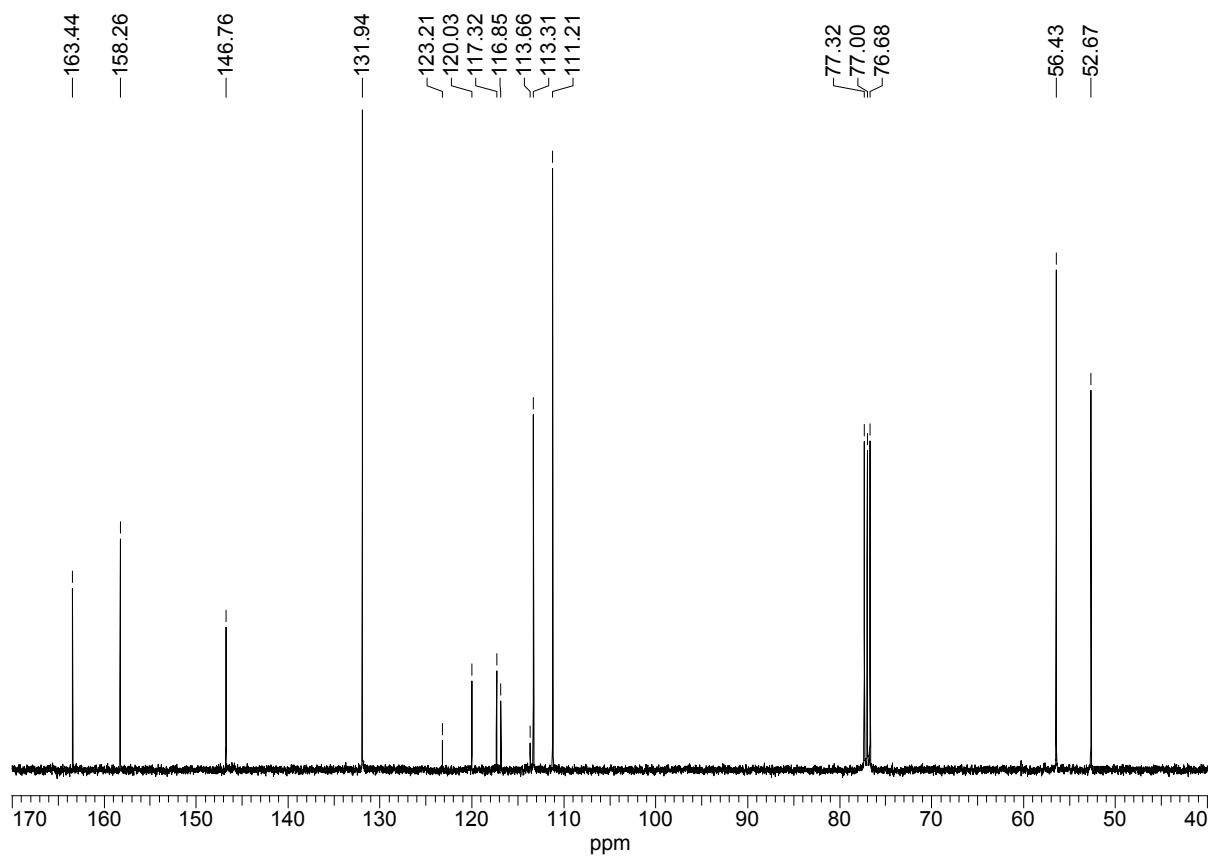
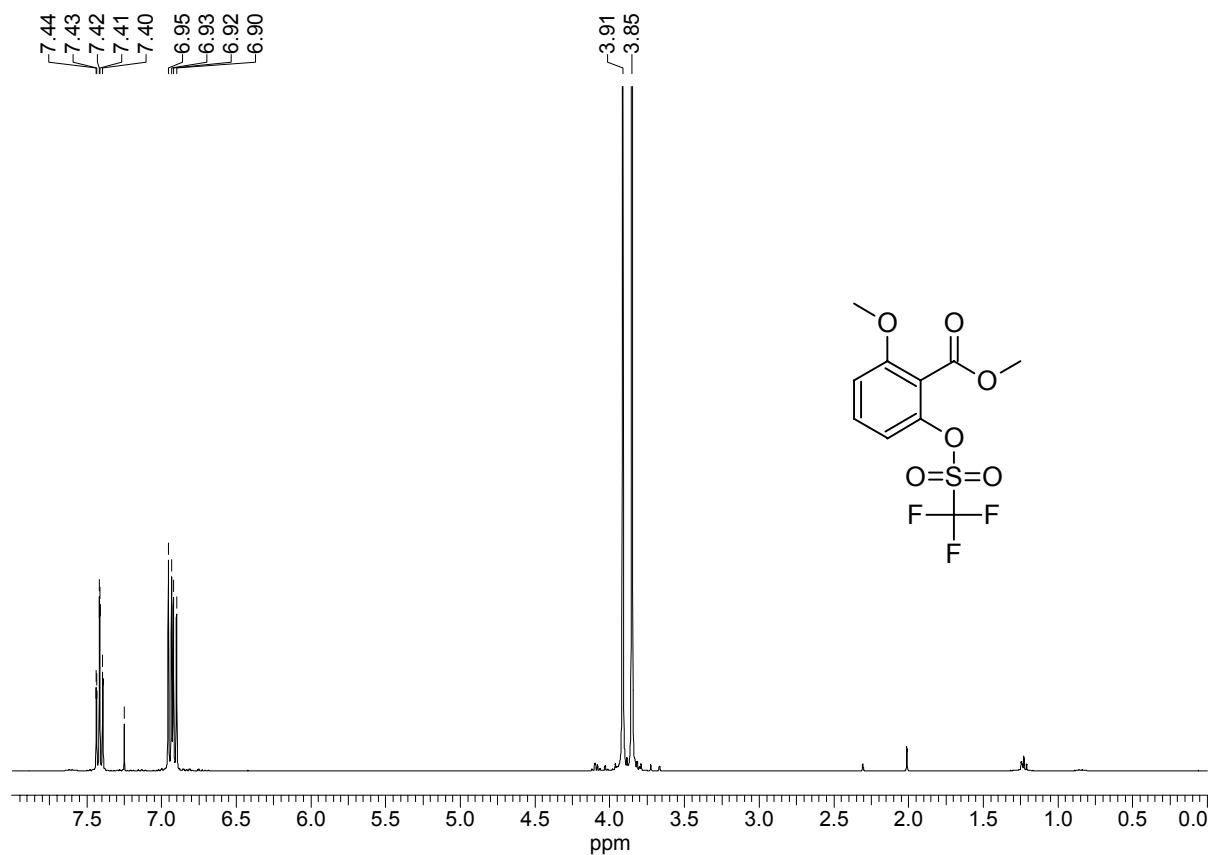
- [157] A. Bongini, M. Panunzio, G. Piersanti, E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, A. Venturini, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2379-2390
- [158] G. Cainelli, M. Panunzio, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 121-124
- [159] G. Cainelli, D. Giacomini, P. Galetti, *Synthesis*, **1997**, 886-890
- [160] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, **1980**, Pergamon Press, London

# Anhang

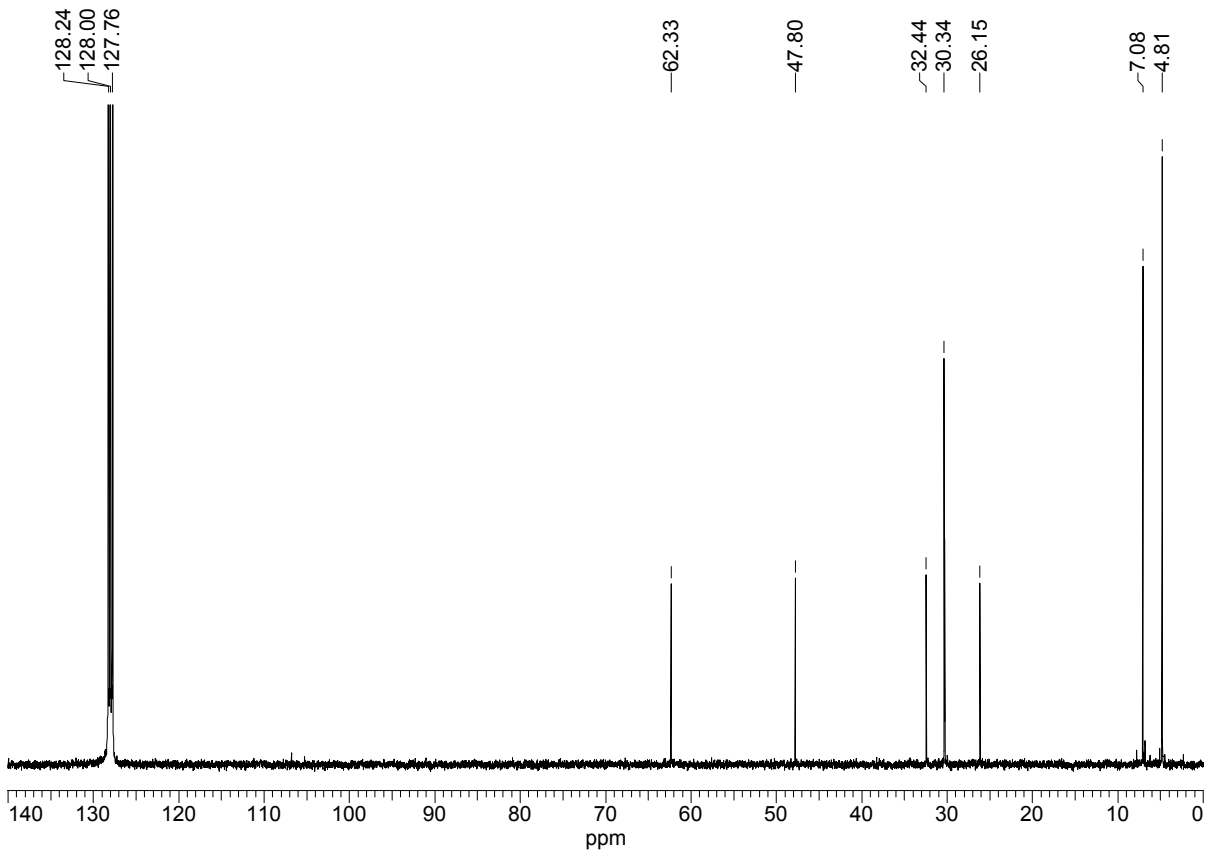
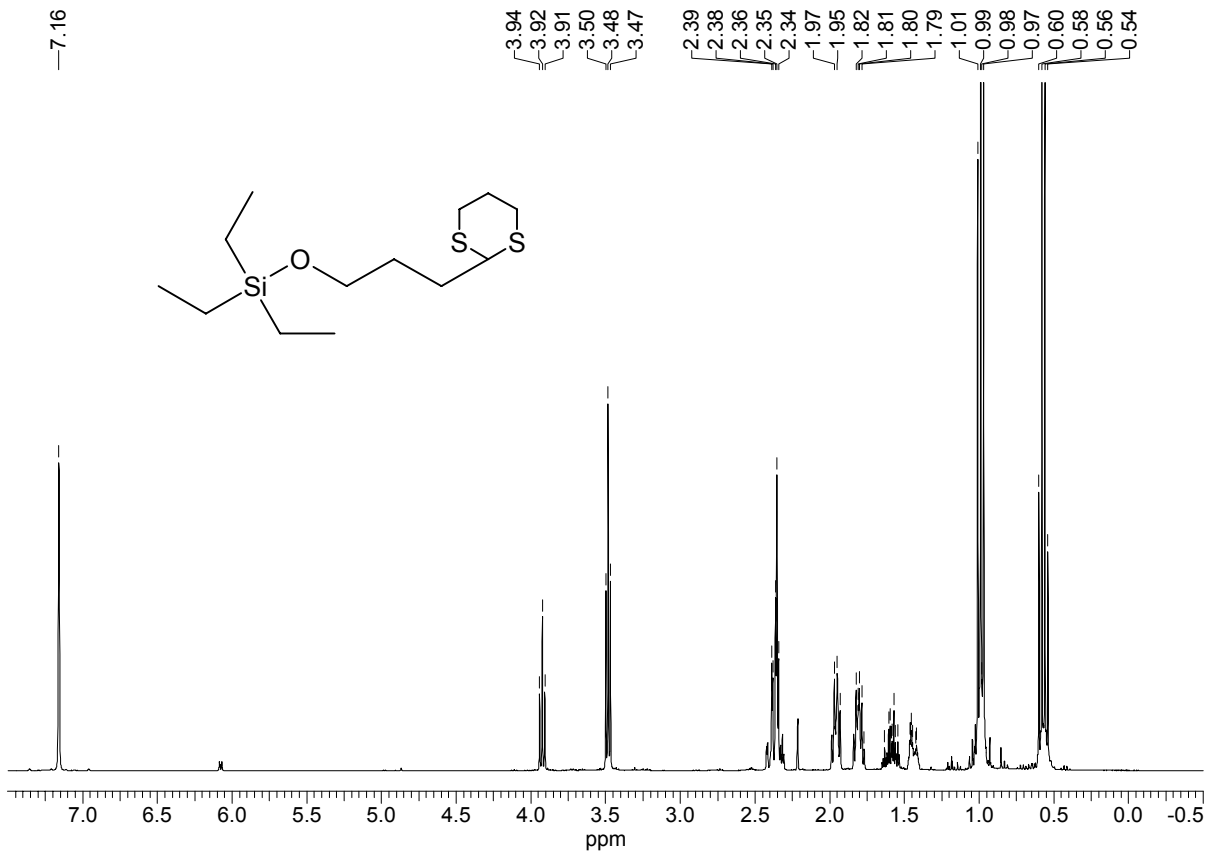
## NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

(3*S*,5*R*,9*R*)-14-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-(3-propanal)-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1*H*-5,9-epoxy-2-benzoxacyclododecin-1-on (64)

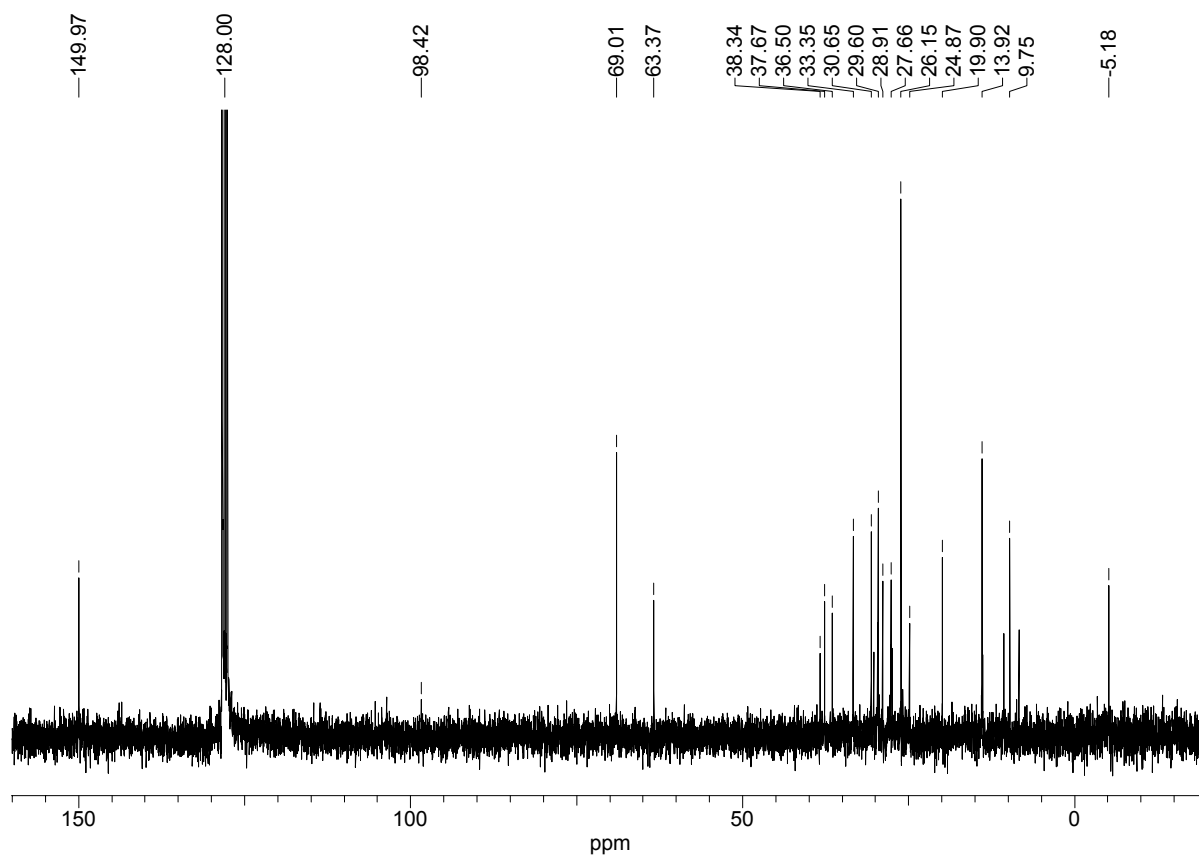
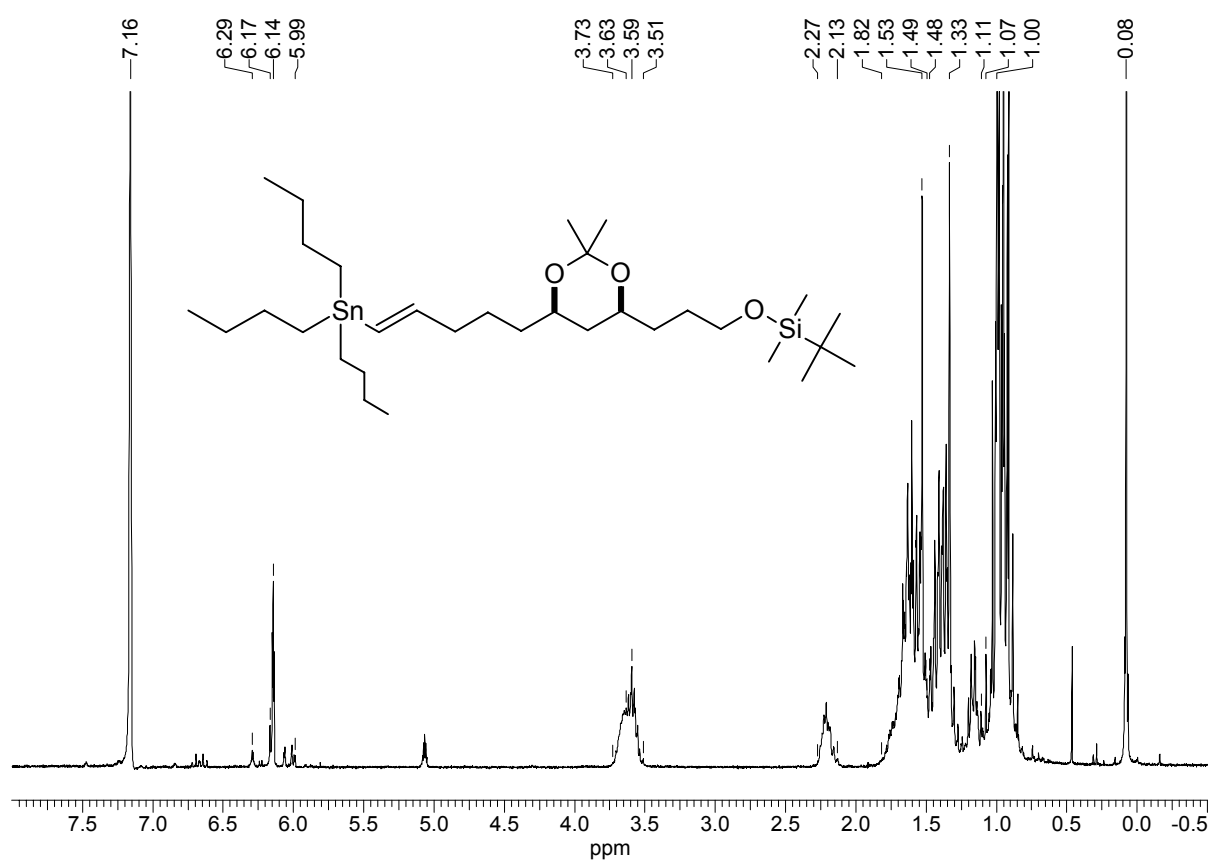


**Methyl 2-methoxy-6-[[trifluoromethyl]sulfonyl]oxy}benzoat (65)**

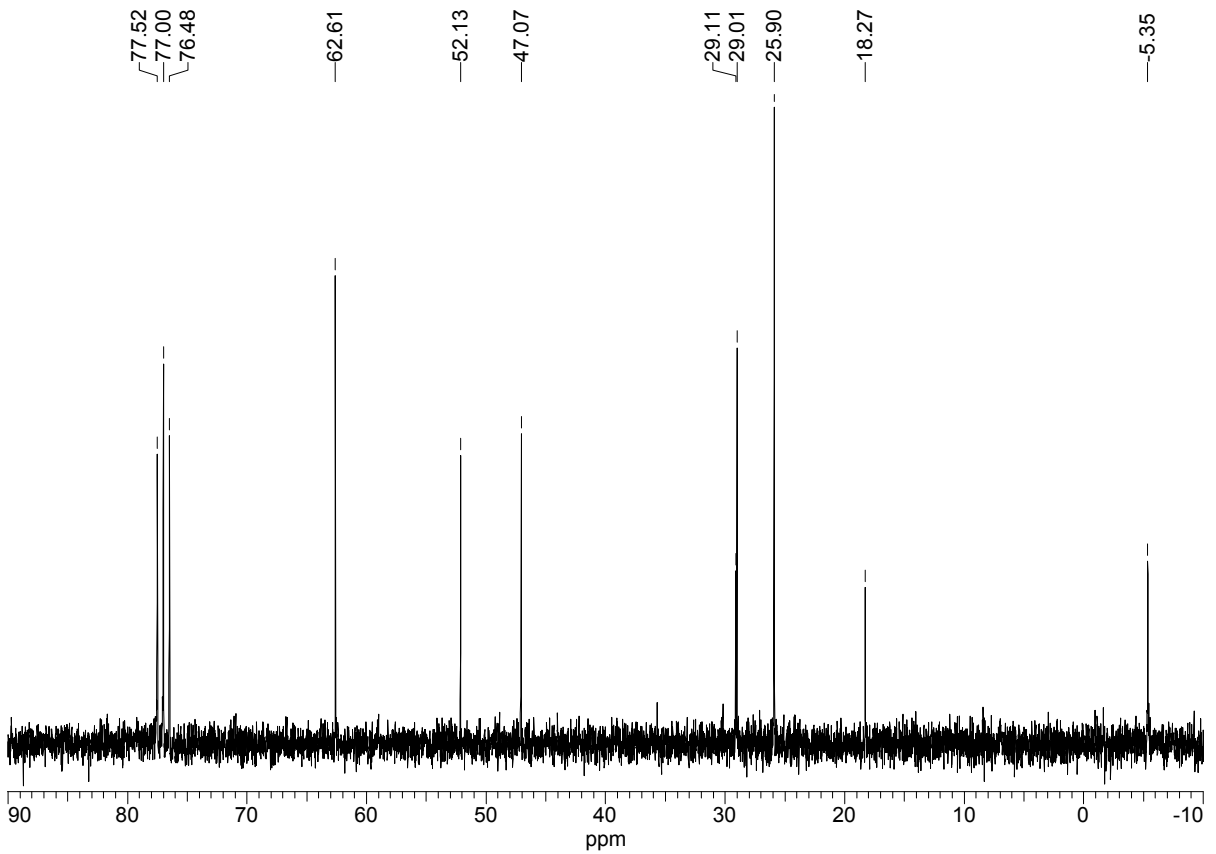
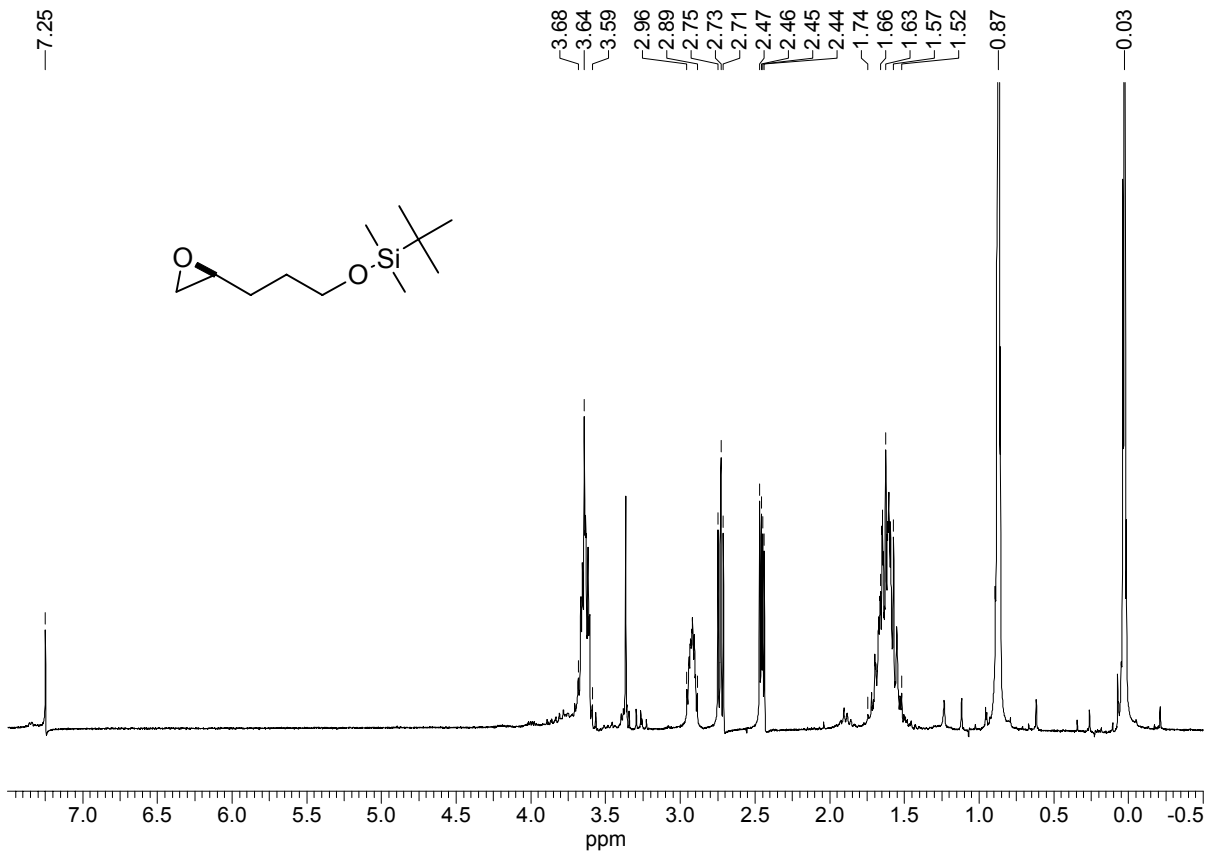
## 1-(Triethylsilyloxy)-3-(1,3-dithian-2-yl)propan (68)



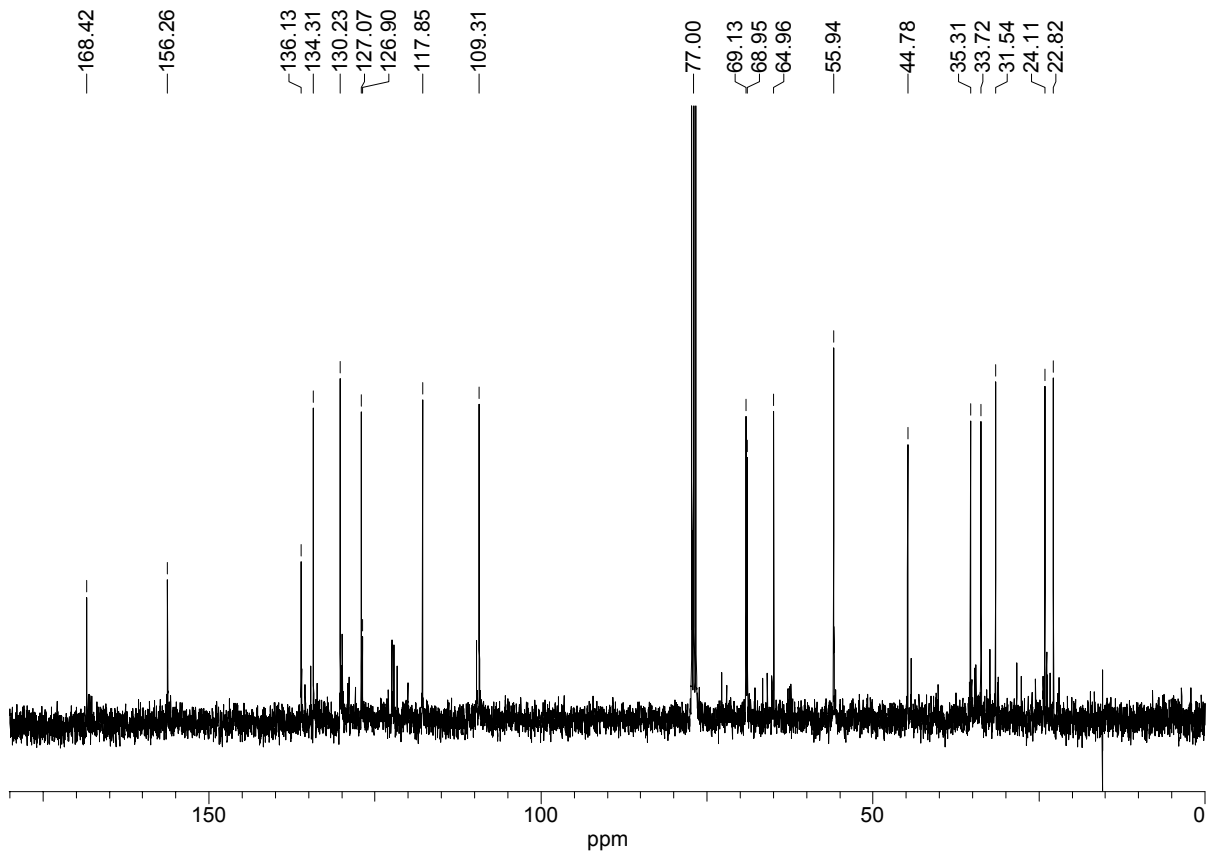
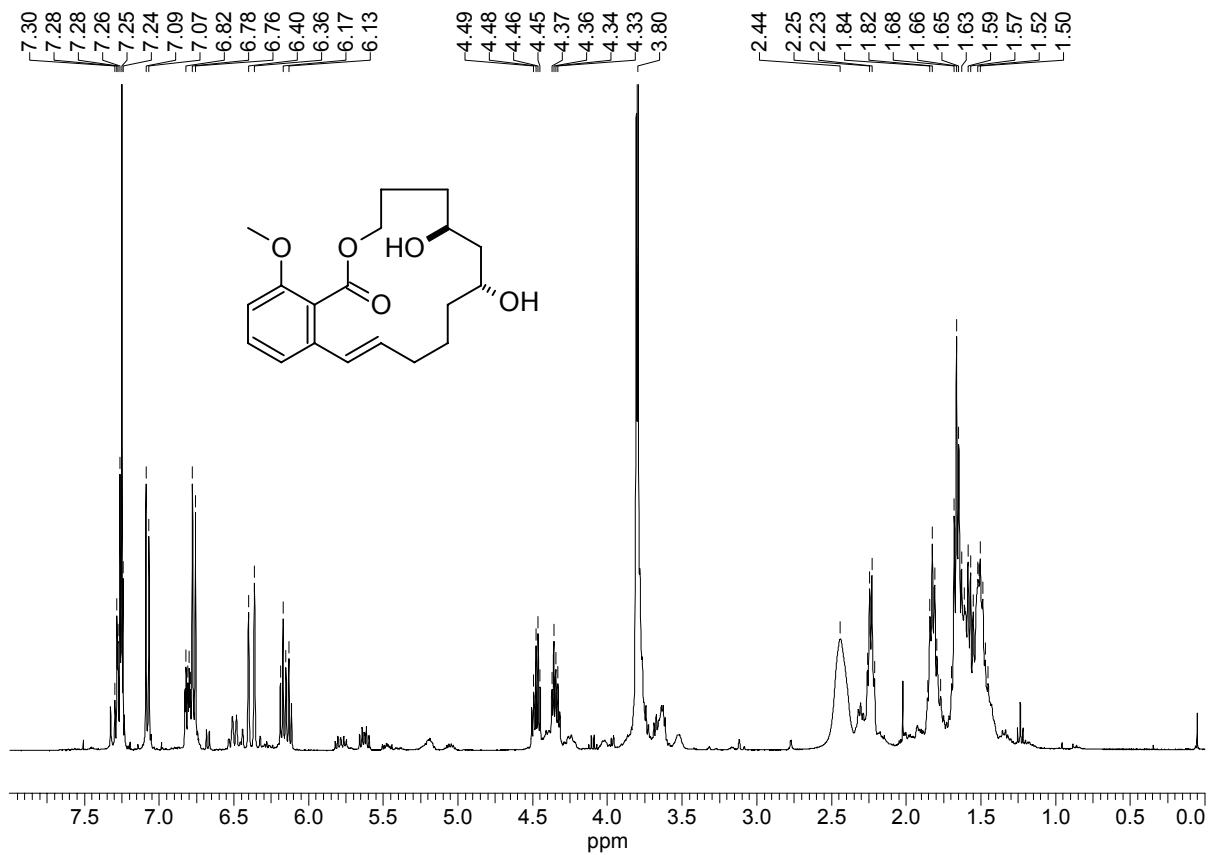
(4*S*,6*R*,10*E*)-1-*{tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy}-4,6-*O*-isopropyliden-11-(tri-*n*-butylstannyl)-10-undecen-4,6-diol (135)



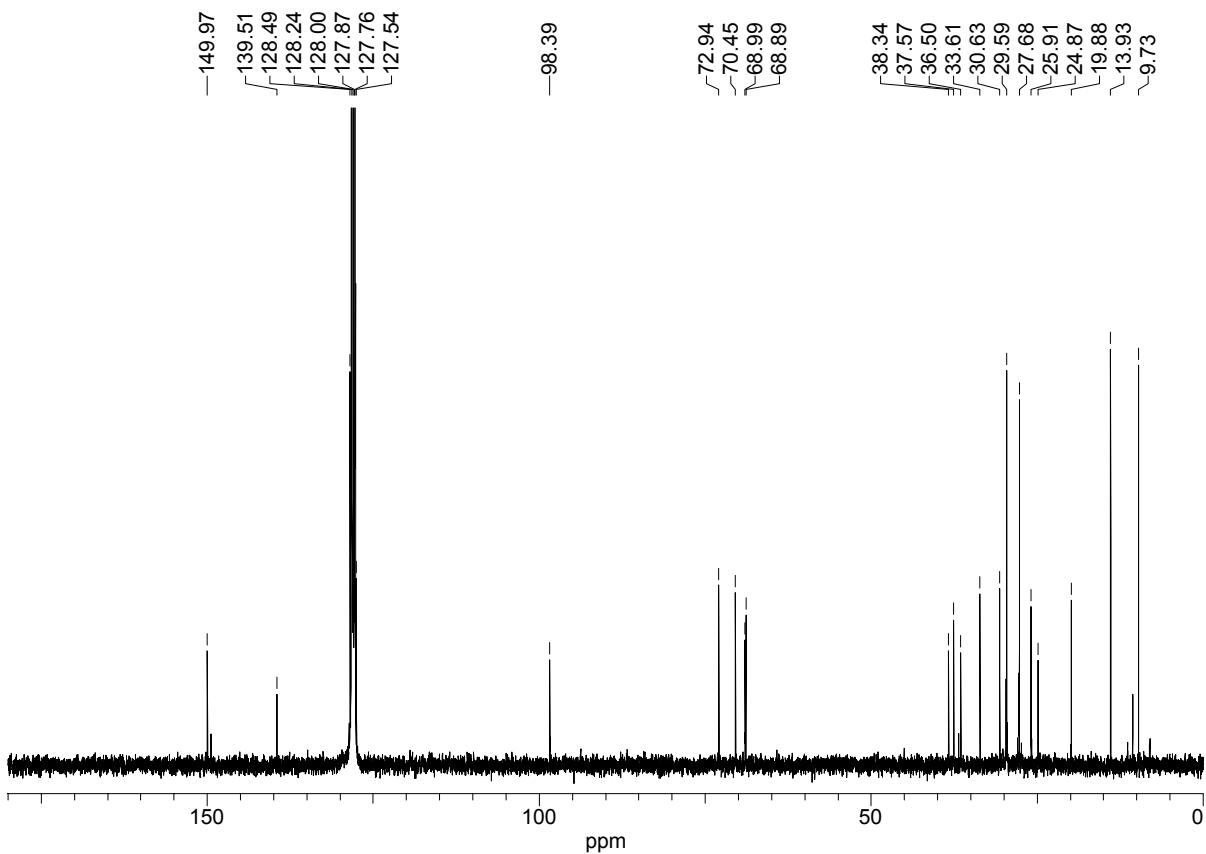
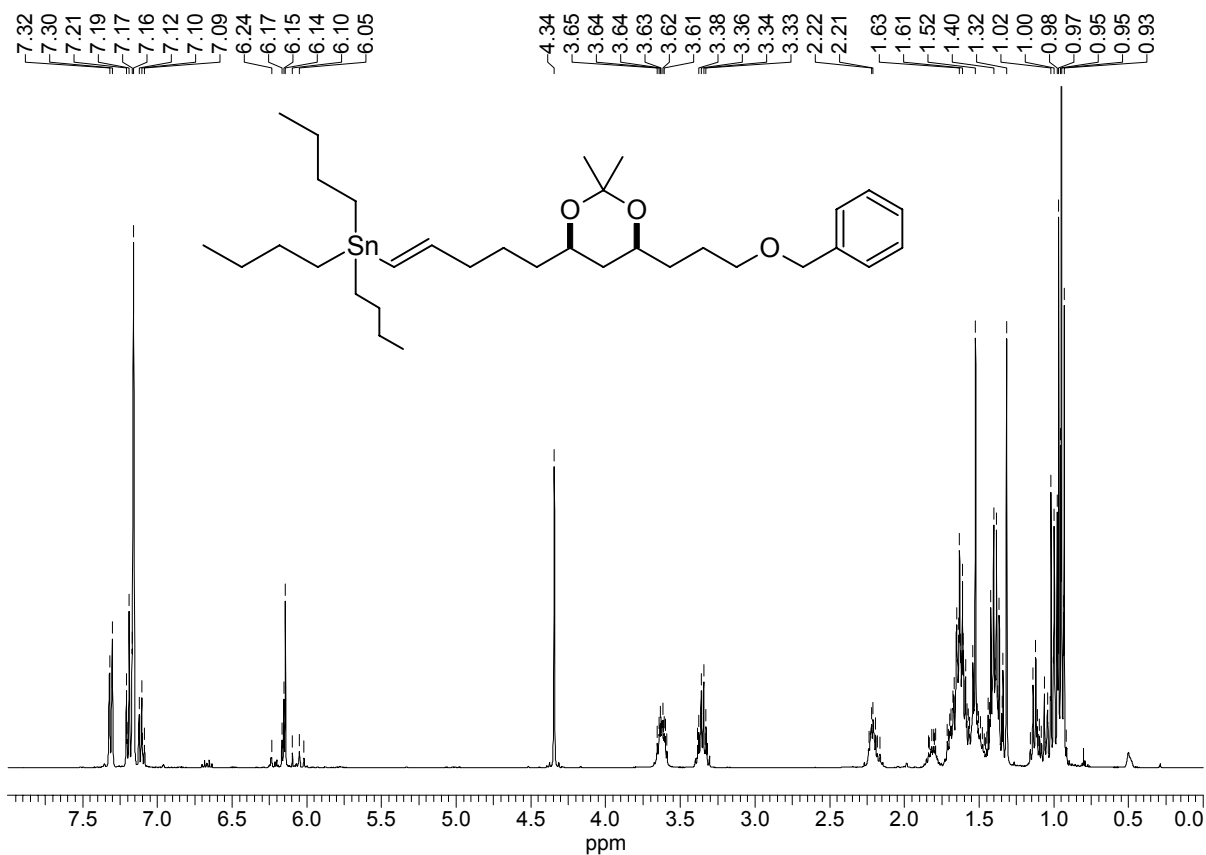


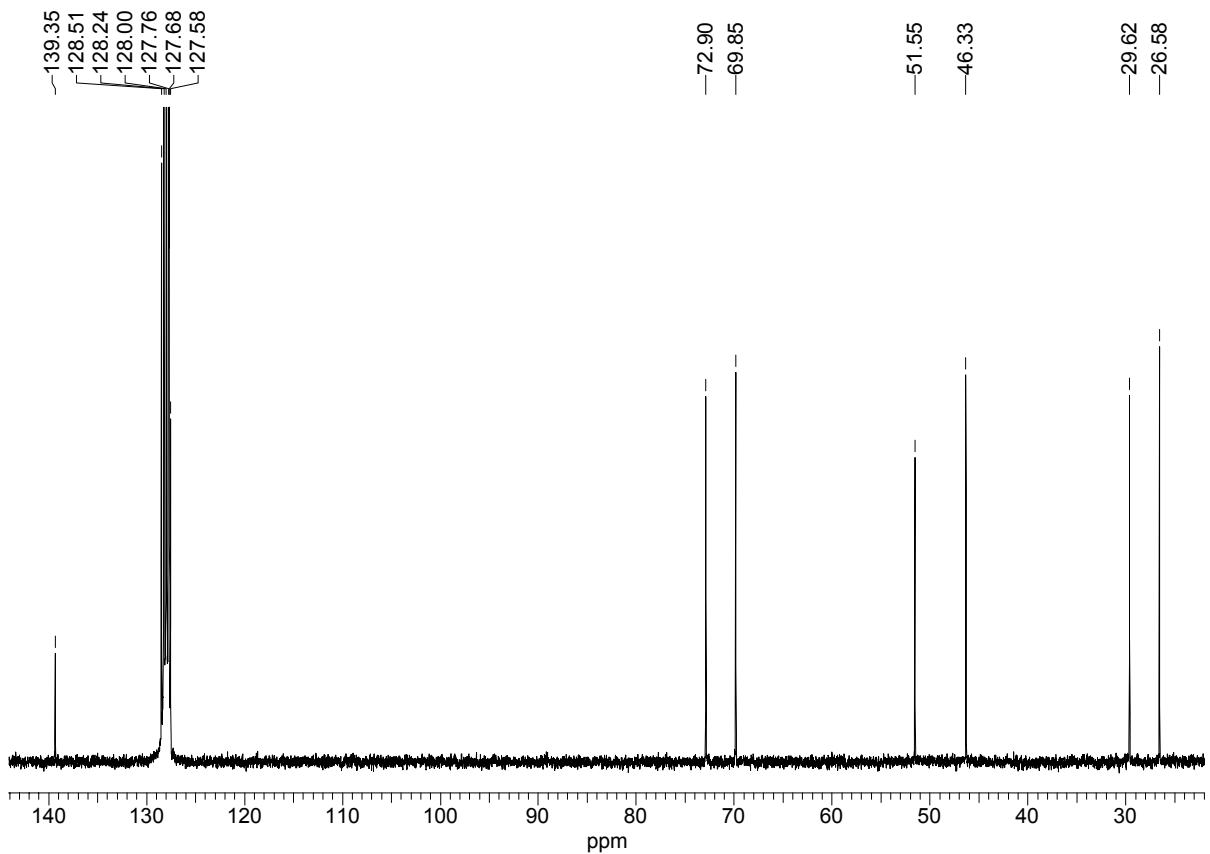
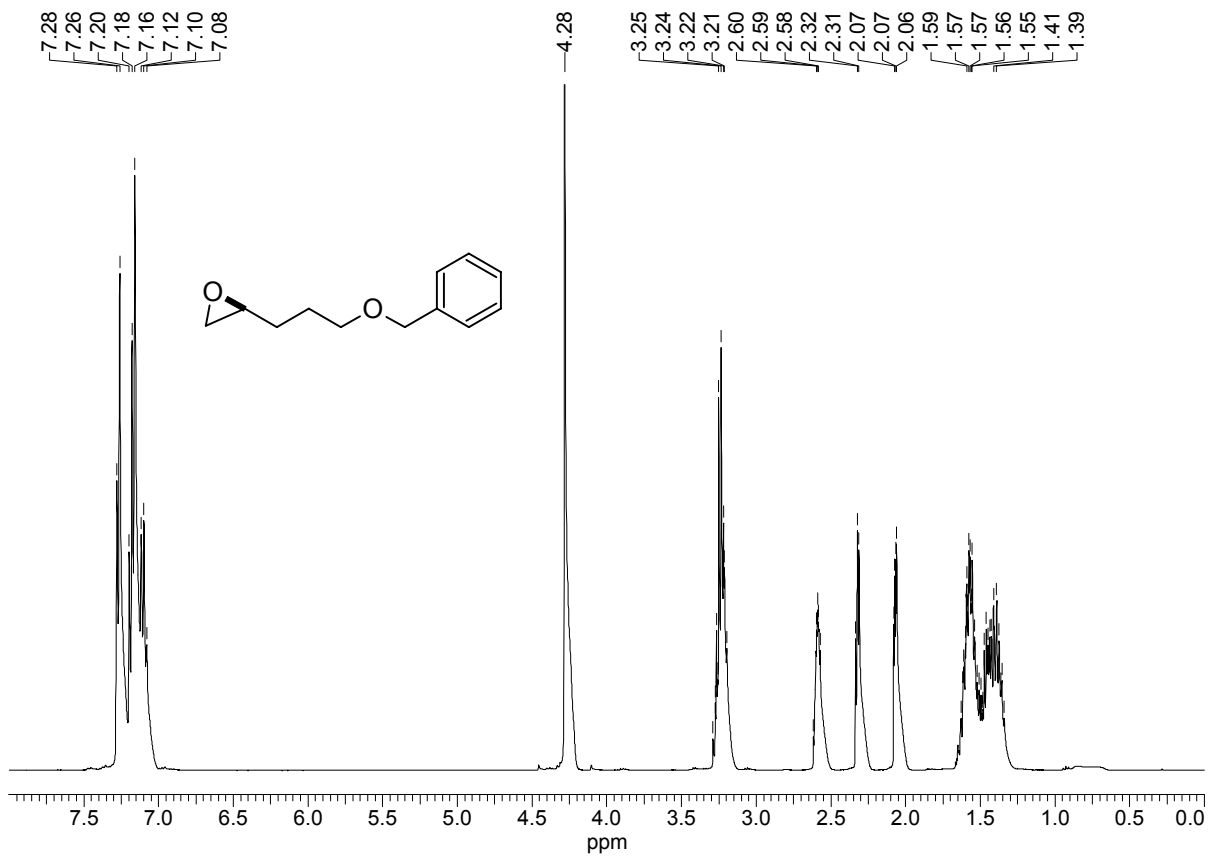
**(2S)-1,2-Epoxy-5-*{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy*-pentan (150)**

(6*S*,8*R*)-6,8-Dihydroxy-17-methoxy-4,5,6,7,8,9,10,11-octa-hydro-2-benzoxacyclopentadecin-1(3*H*)-on (186)

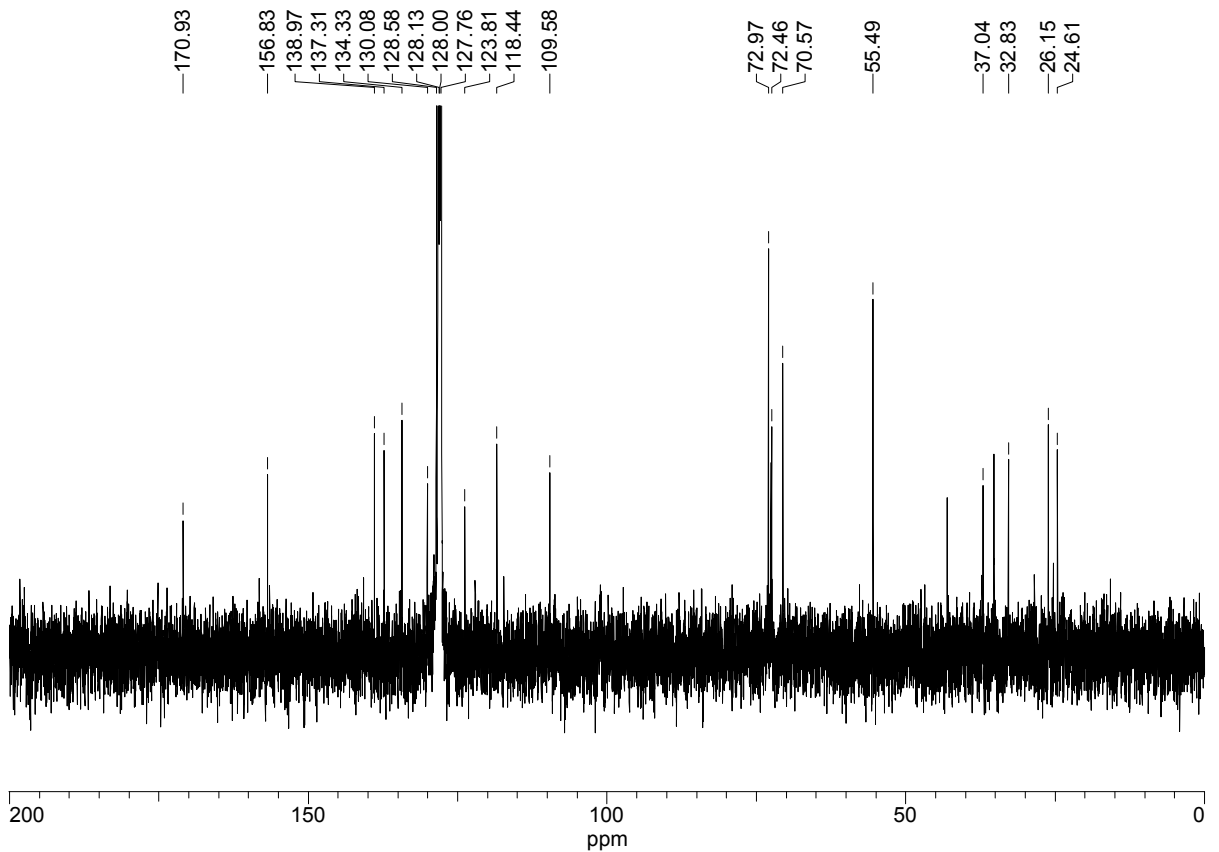
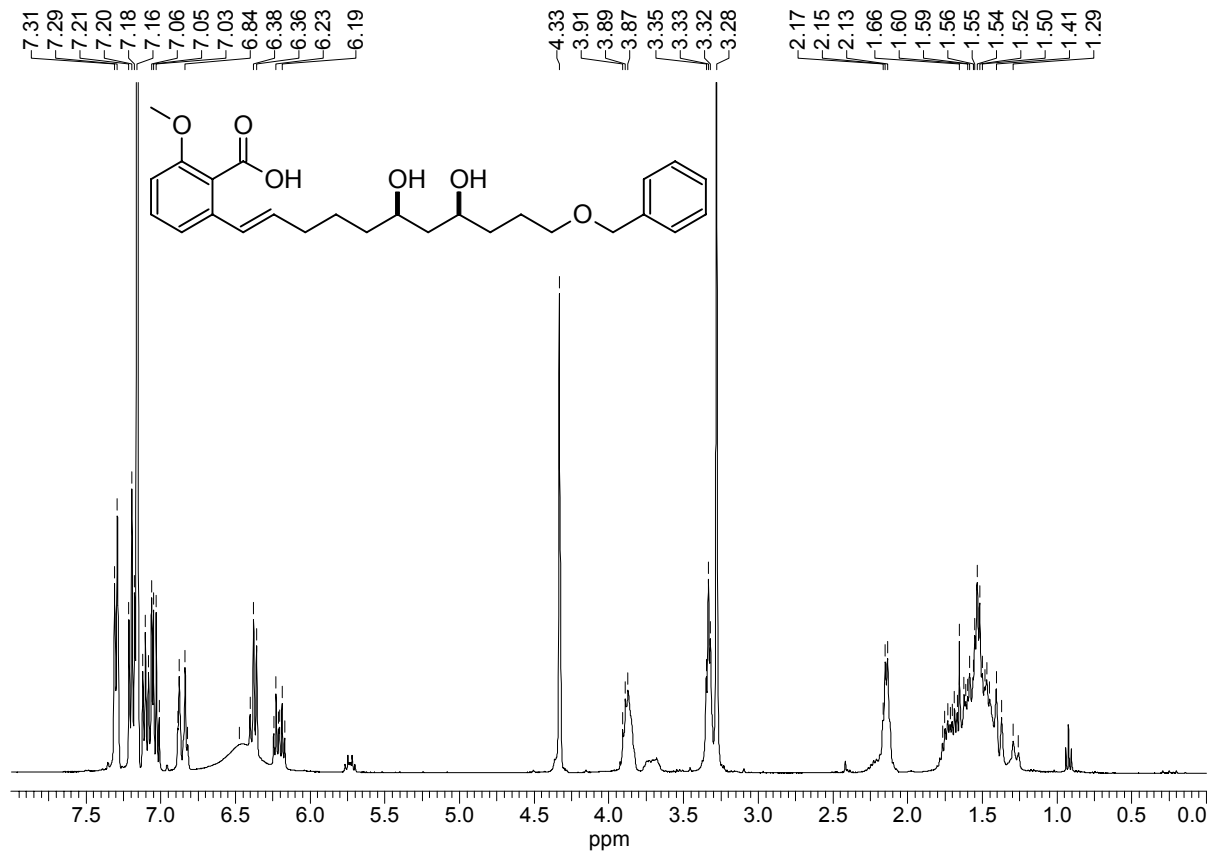


(4*S*,6*R*,10*E*)-1-(Benzyloxy)-4,6-*O*-isopropyliden-11-(tributylstannyl)-10-undecen-4,6-diol (187)

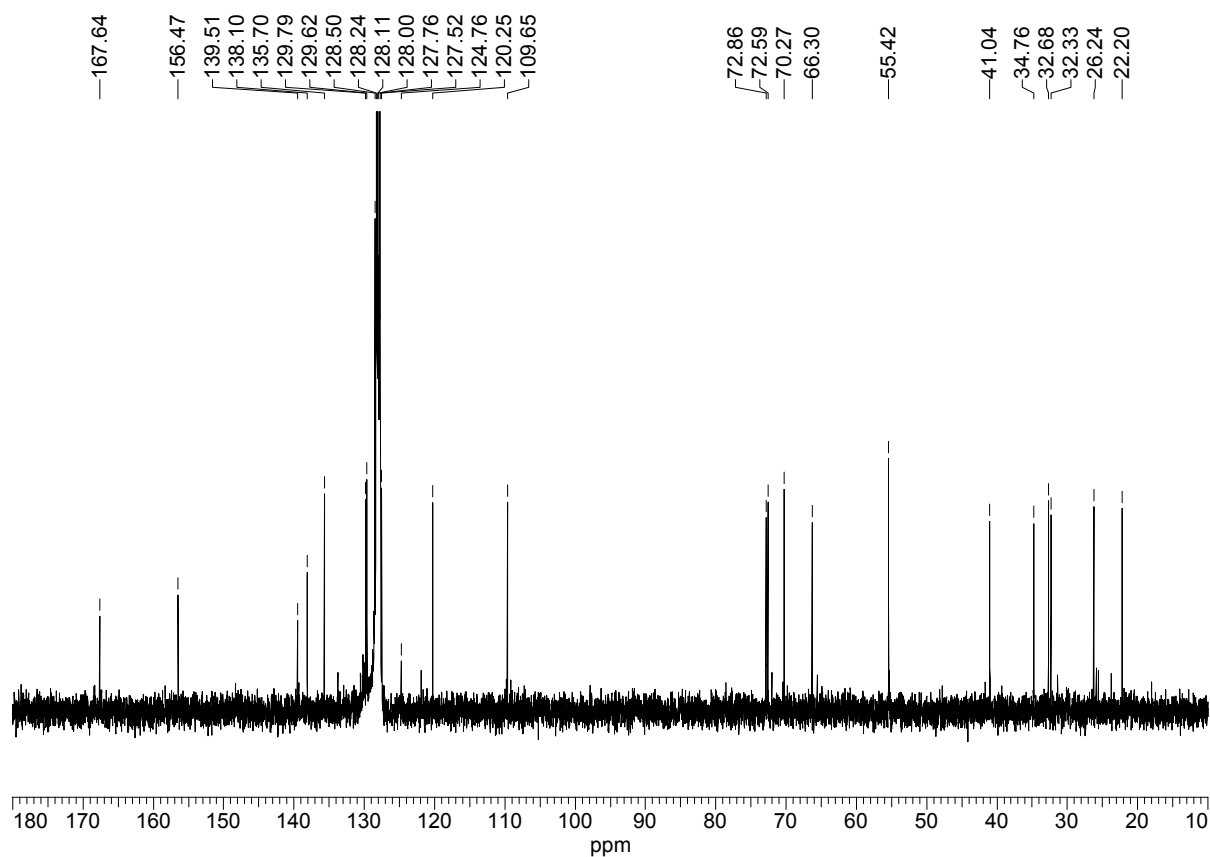
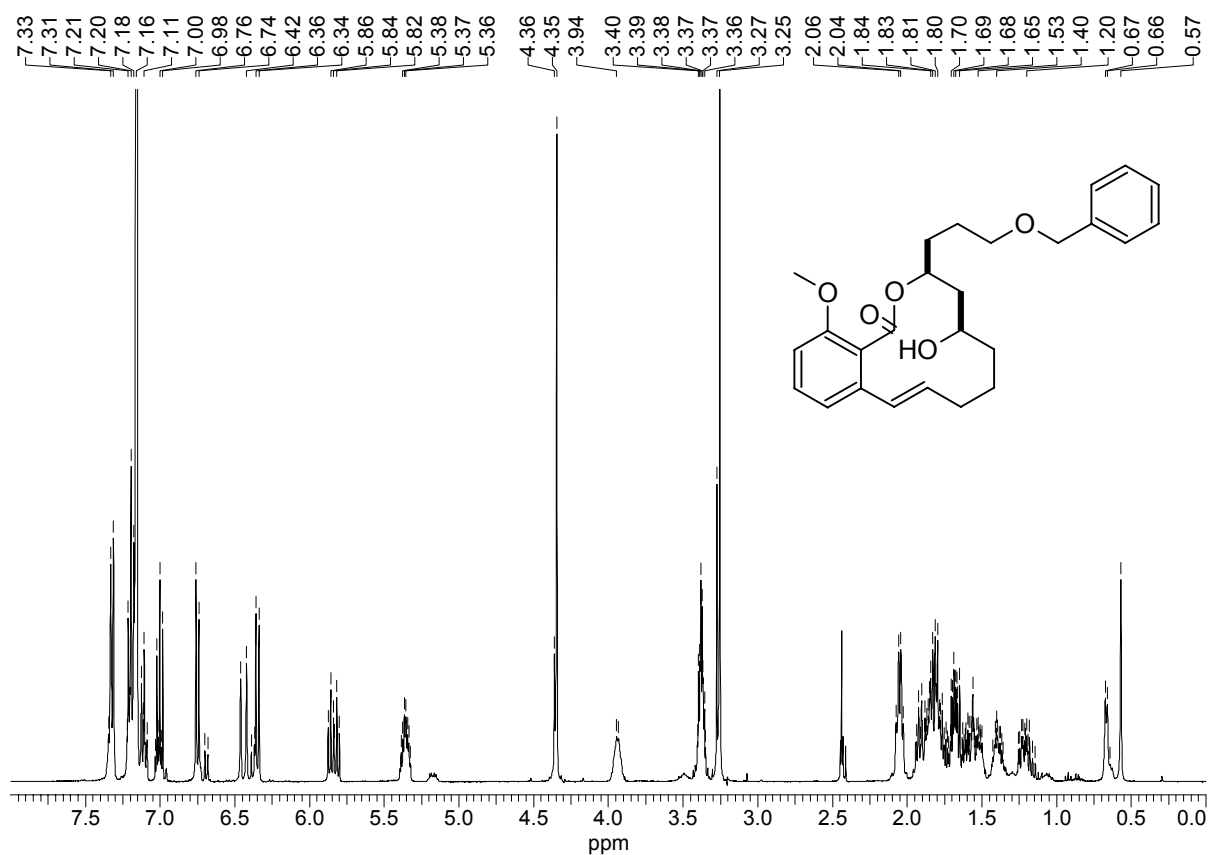


**(2S)-1,2-Epoxy-5-(benzyloxy)-pentan (191)**

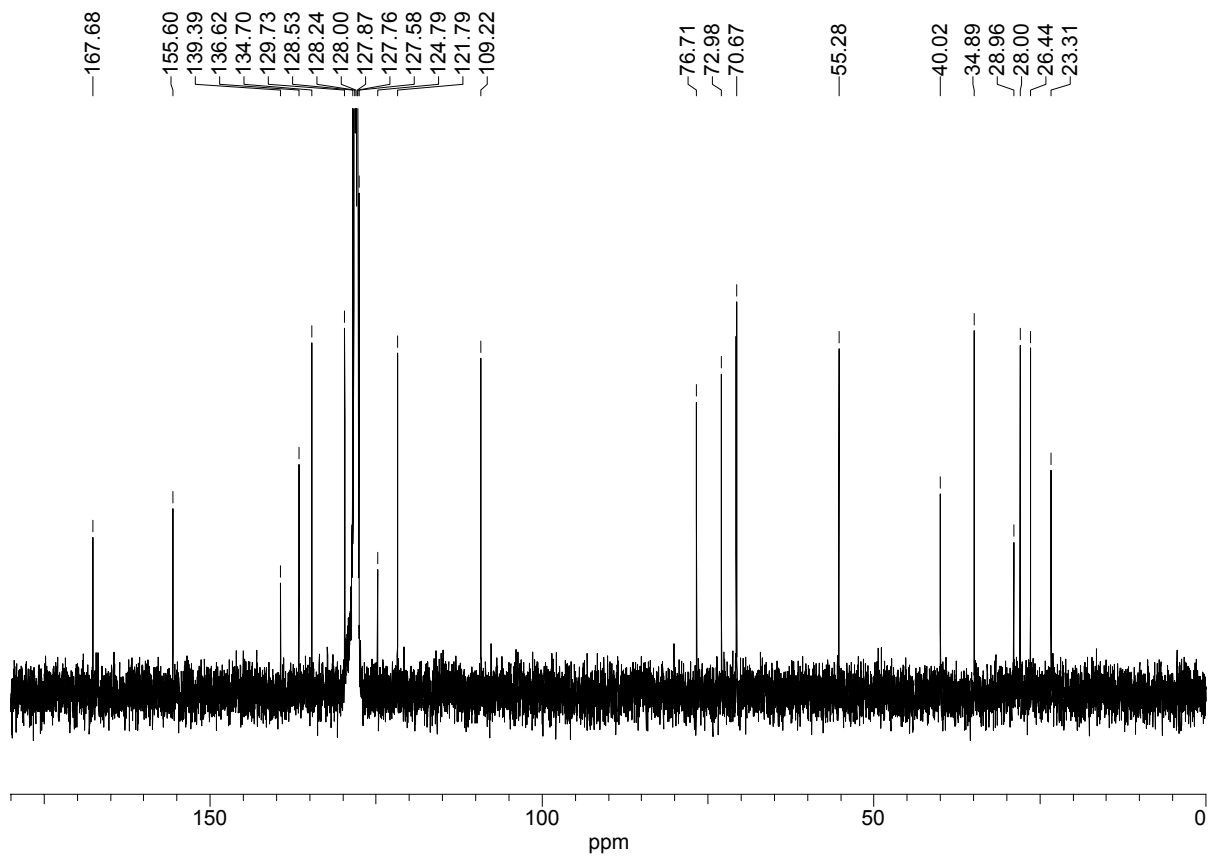
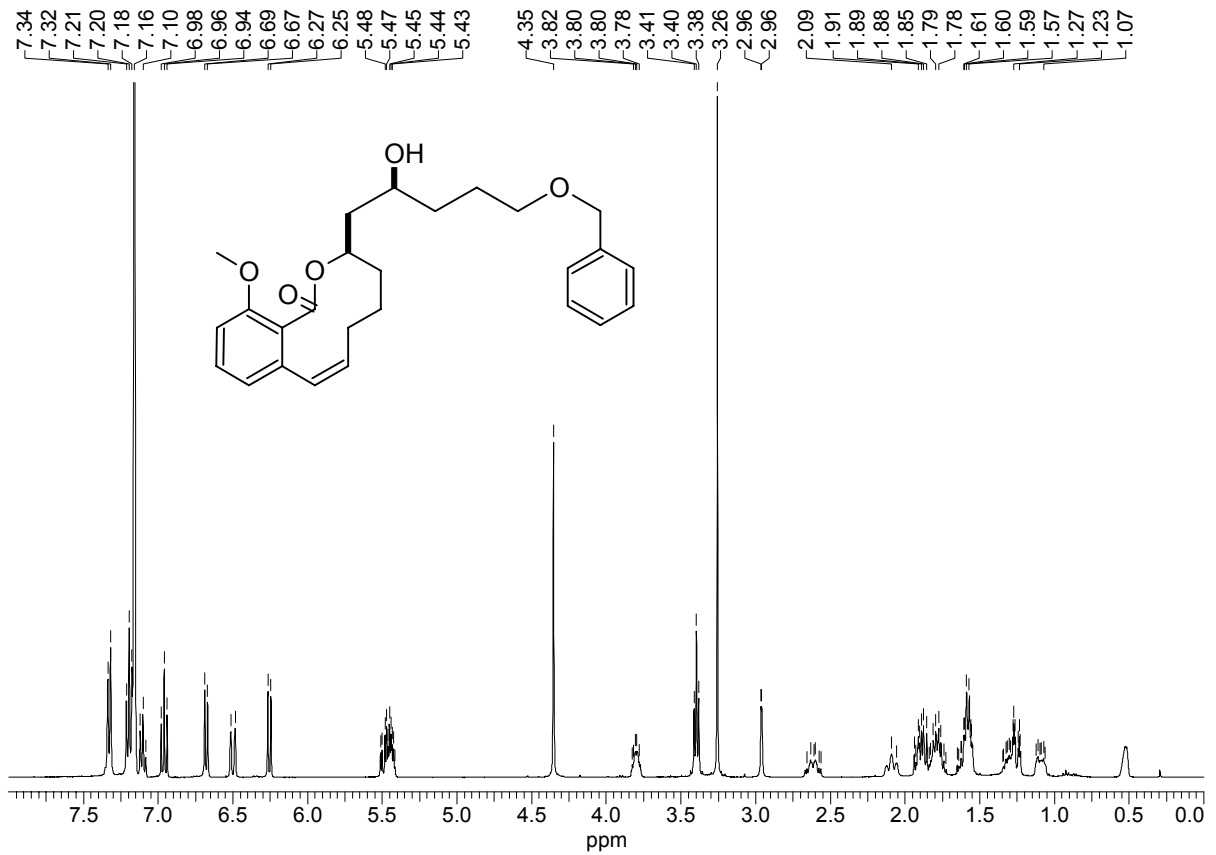
**2-[(1*E*,6*R*,8*S*)-11-(Benzyloxy)-6,8-dihydroxy-1-undecenyl]-6-methoxybenzoesäure (204)**



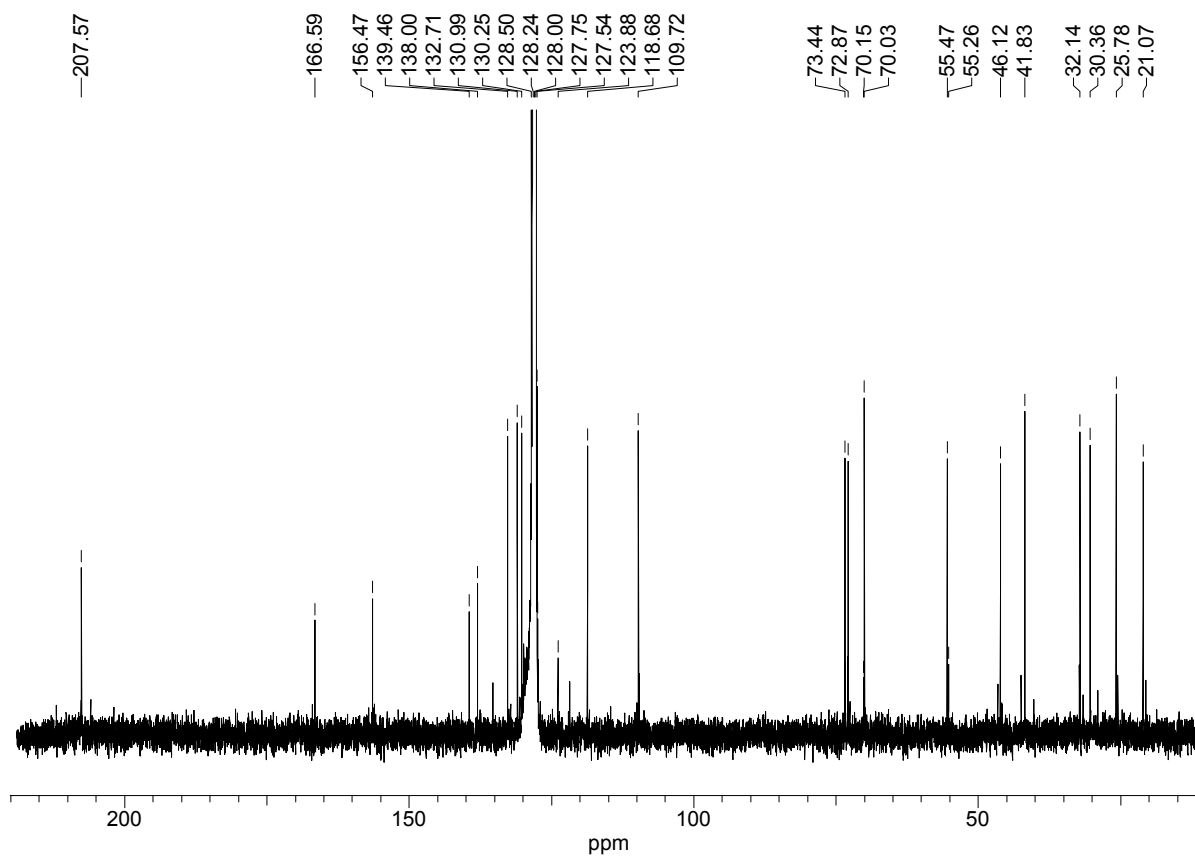
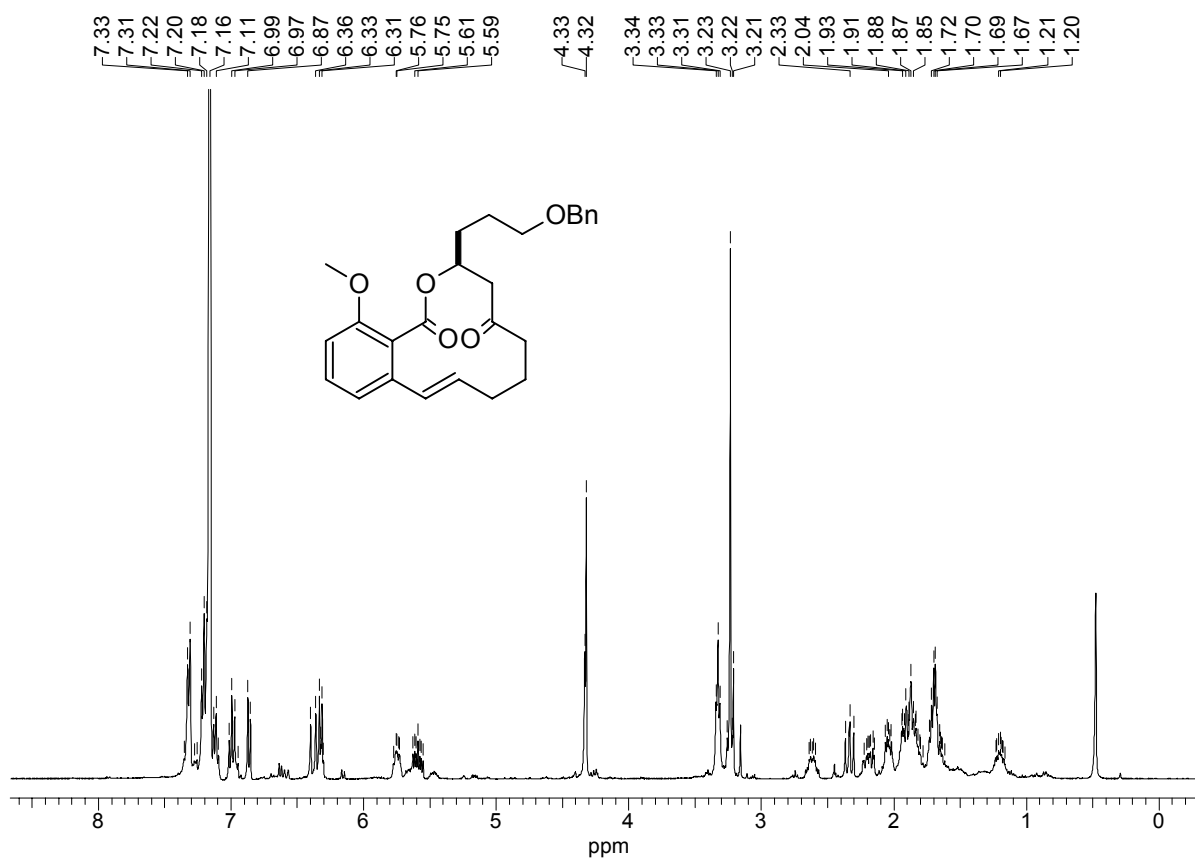
**(3*S*,5*R*)-3-[3-(Benzyloxy)propyl]-5-hydroxy-14-methoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (205)**



**(3*R*)-3-[(2*S*)-5-(benzyloxy)-2-hydroxypentyl]-12-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-2-benzoxecin-1-on (207)**

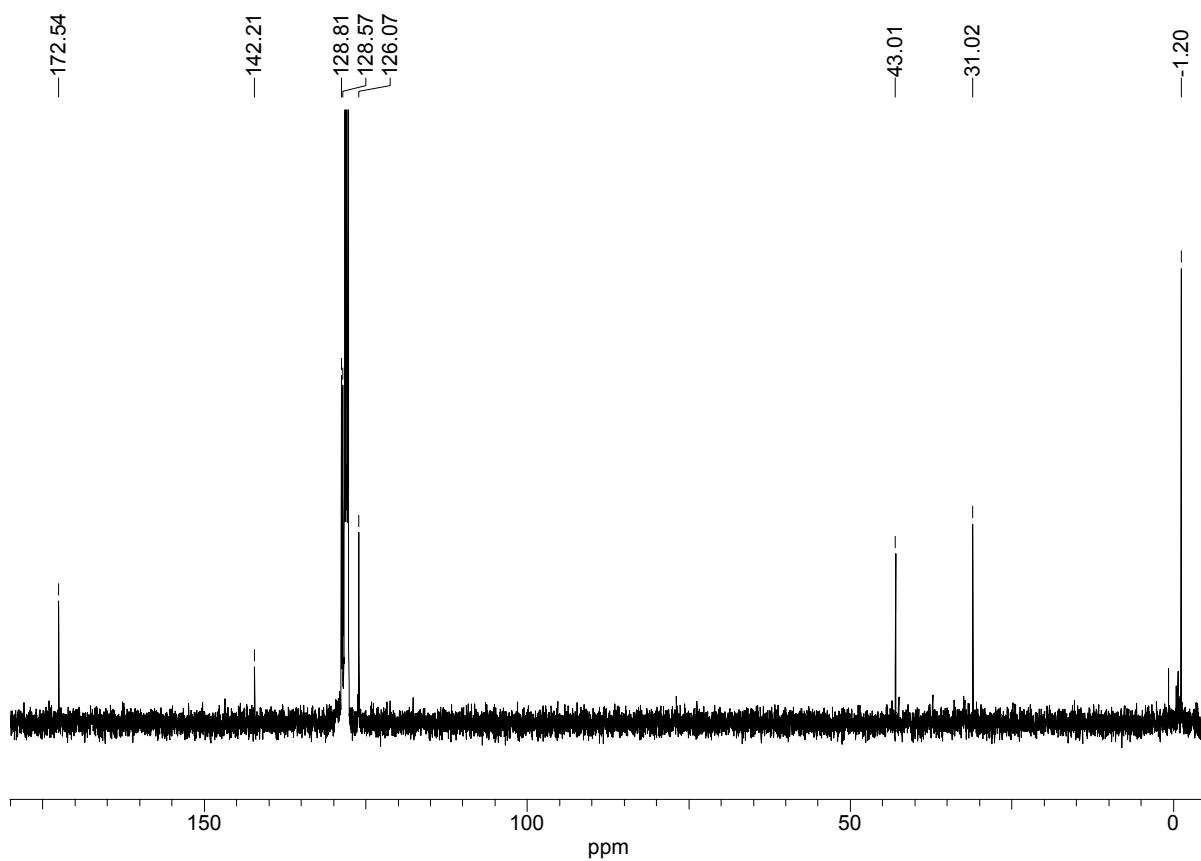
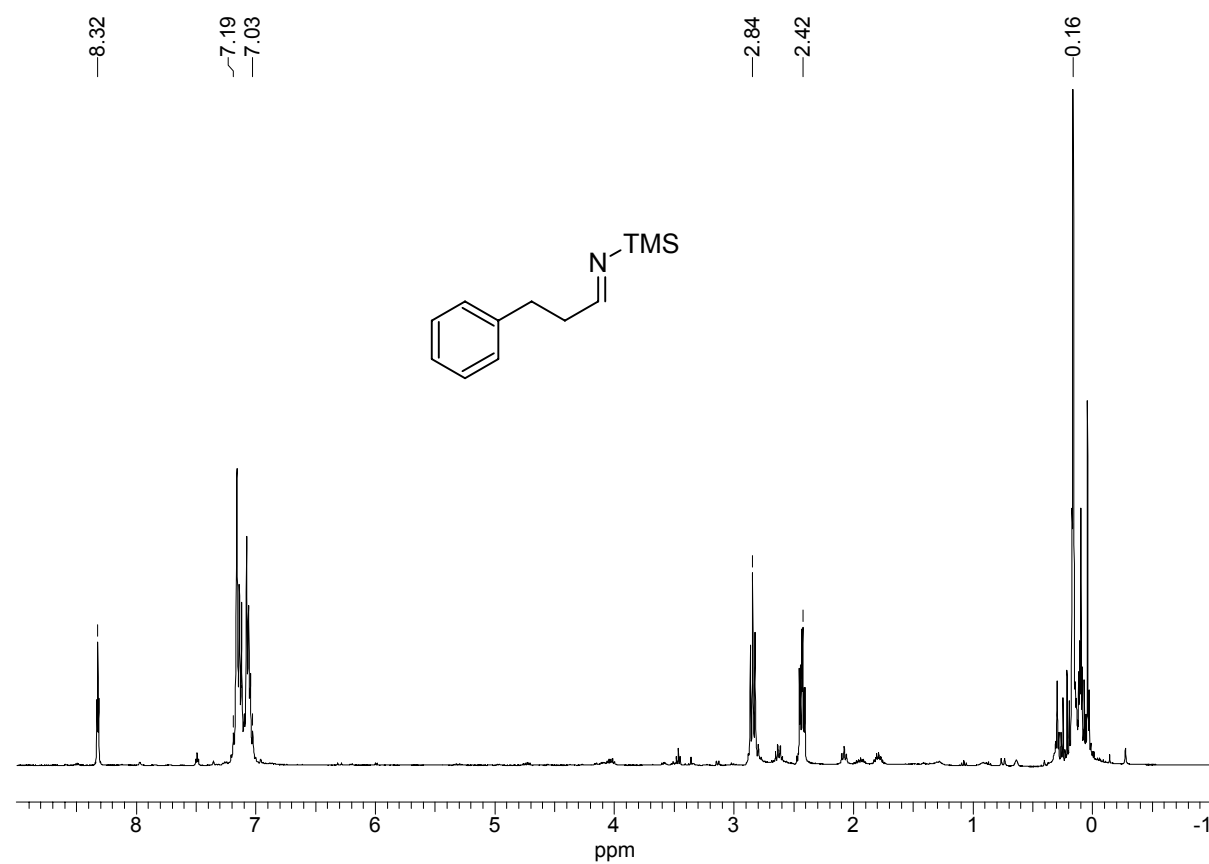


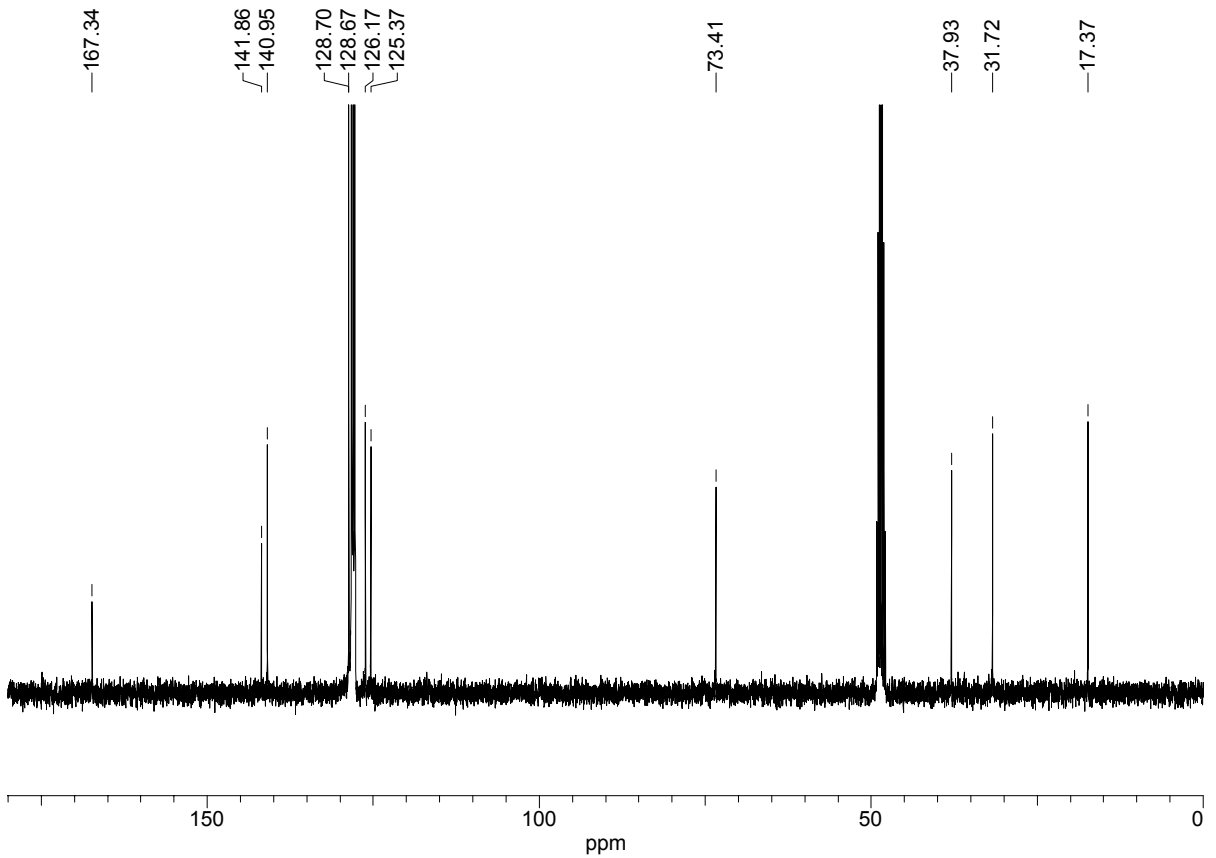
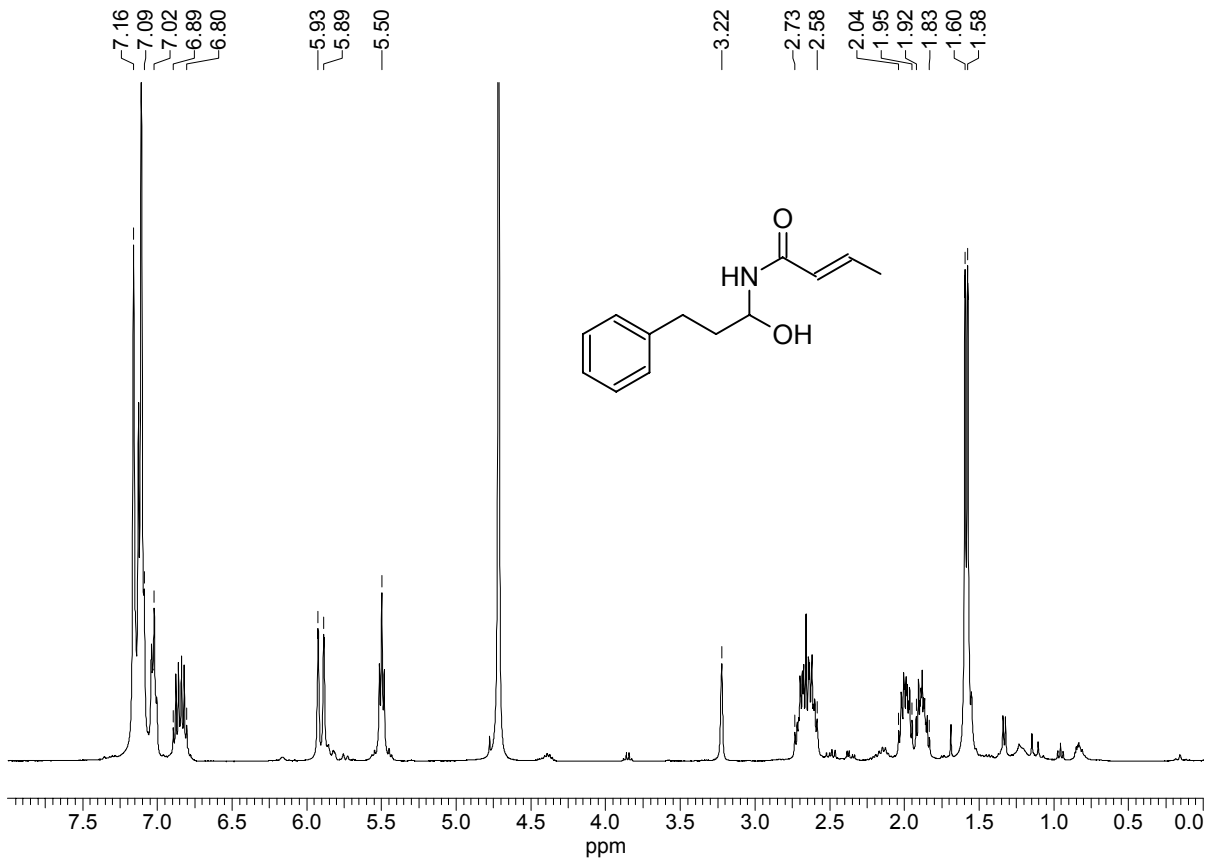
(3*S*)-3-[3-(benzyloxy)propyl]-14-methoxy-3,4,7,8-tetrahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1,5(6*H*)-dion (212)

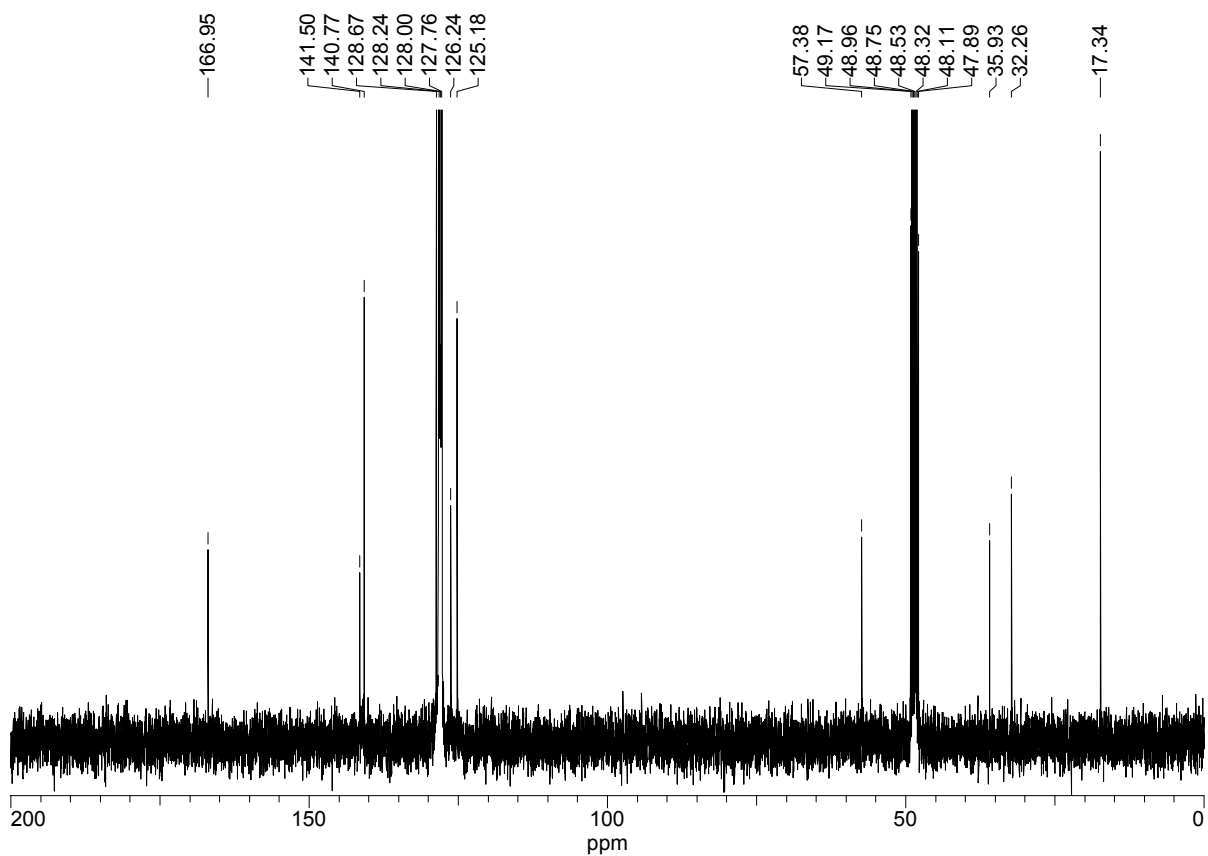
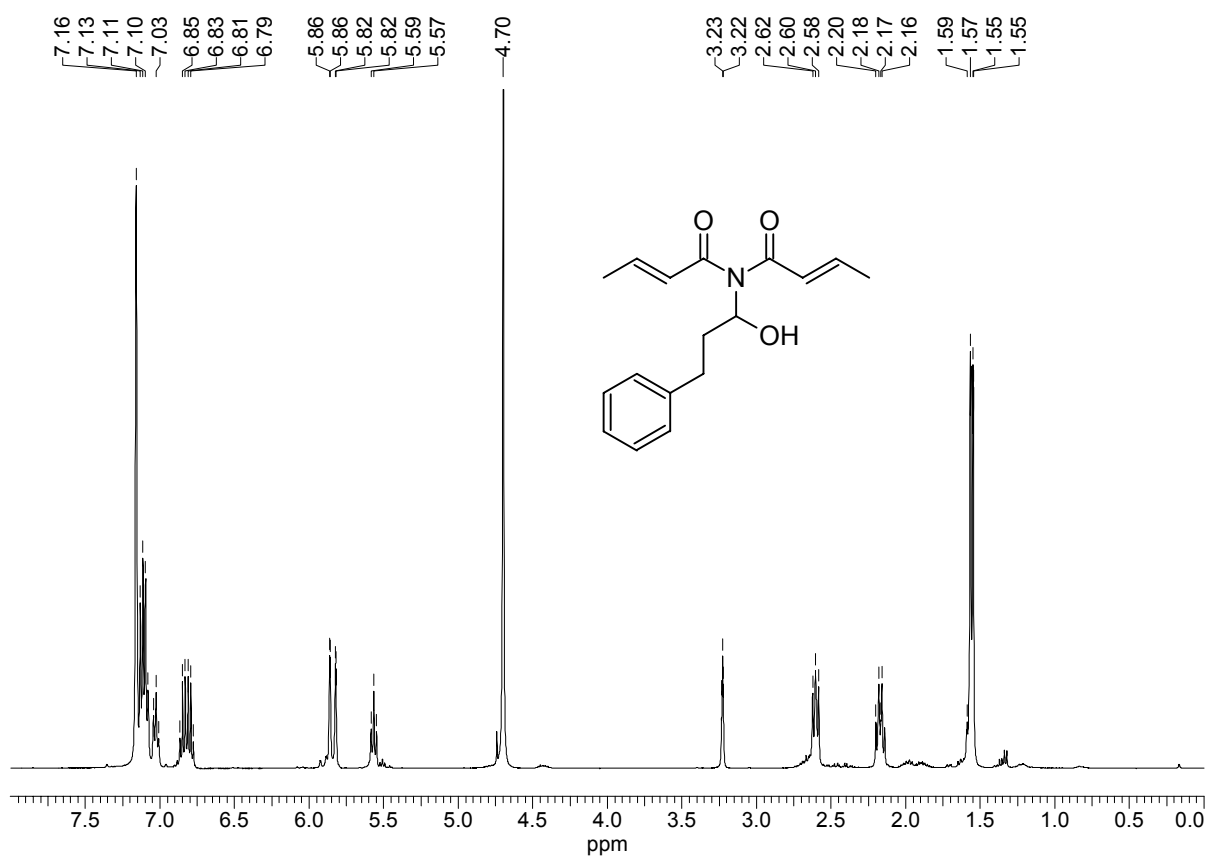






**[(1*E*)-3-Phenylpropyliden]-*N*-(trimethylsilyl)amin (230)**

**(2E)-N-(1-Hydroxy-3-phenylpropyl)but-2-enamide (236)**

***N,N*-Bis[(2*E*)-but-2-enoyl]-1-amino-3-phenylpropan-1-ol (238)**

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten:

K. Albert, H. Eckstein, G. Gauglitz, W. Göpel, G. Häfelinger, H. Hagenmaier, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffmann, G. Jung, S. Kemmler-Sack, W. Koch, B. Koppenhöfer, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, M. E. Maier, H.-G. Mack, H. Mayer, U. Nagel, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann, G. Pausewang, H. Pommer, B. Rieger, V. Schurig, E. Schweda, F. F. Seelig, H.-U. Siehl, H. Stegmann, J. Strähle, W. Voelter, K.-P. Zeller, C. Ziegler.



# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name	Sven Matthias Kühnert
Geburtstag	11. Dezember 1973
Geburtsort	Leonberg
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

## Schulbildung

08.80 – 07.84	Friedrich-Schiller GHS Renningen
08.85 – 01.87	Gymnasium Renningen
02.87 – 05.93	Gymnasium in der Glemsaue Ditzingen
11. Mai 1993	Abschluss – Abitur

## Hochschulbildung

10.93 – 12.99	Studium der Chemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
04.94 – 03.95	Wehrdienst, FschPzAbwBtl 283, Münsingen
16. Oktober 1996	Vordiplom
Mai 1999	mündliche Diplomprüfungen
07.99 – 12.99	Diplomarbeit im Arbeitskreis Prof. Dr. M. E. Maier an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen „Umsetzung von Vinylisocyanaten mit metallorganischen Reagenzien – Studien zur Etablierung der Salicylhalamid-Seitenkette“
30. Dezember 1999	Abschluss – Diplom-Chemiker
01.00 – 09.02	Promotion im Arbeitskreis Prof. Dr. M. E. Maier an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen „Synthese der Kernstruktur von Apicularen A“
06. September 2002	mündliche Promotionsprüfung Abschluss – Dr. rer. nat.







