

**Synthese verschiedener Naturstoffe
mit
vicinalen Stereozentren**

Dissertation

Der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2009

vorgelegt von

Markus Ugele

Tag der mündlichen Prüfung:

17.12.2009

Dekan:

Prof. Dr. L. Wesemann

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. M. E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. G. Häfelinger

Diese Arbeit wurde im Zeitraum von Juni 2006 bis Dezember 2009 am Institut für Organische Chemie, der Fakultät für Chemie und Pharmazie, der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. E. Maier durchgeführt.

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

„Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Einzelteile“

(Aristoteles)

Für die Bereitstellung der interessanten Themen sowie deren Betreuung möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. E. Maier sehr herzlich bedanken. Durch seine freundliche, motivierende und stets hilfsbereiten Art, sowie seinem ständigen Interesse am Fortgang meiner Arbeit und Vielzahl an Hilfestellungen konnte ich diese unter bestmöglichen Bedingungen durchführen. Zudem möchte ich mich für die Möglichkeiten der Teilnahme an zahlreichen Tagungen, sowie dem mir entgegengebrachtem Vertrauen vielmals bedanken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des chemischen Instituts, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben. Für die Durchführung der HRMS-Messungen danke ich G. Nicholson und Frau Dr. D. Wistuba, sowie Frau Dr. C. Maichle-Moessmer für die durchgeführten Kristallstrukturanalysen. Mein besonderer Dank gilt Frau Maria Munari für Ihre stets freundliche und hilfsbereite Art, die mir das Arbeiten im Labor erleichterte und sehr angenehm machte.

Mein weitere Dank gilt allen Mitarbeitern des Arbeitskreises von Prof. M. E. Maier, speziell Dr. Anton S. Khartulyari, Dr. Jan Ritschel, Anke Schmauder, Julia Jägel Christian Rink, Hartmut Röhm, Dr. M. Kapur, Dr. Evgeny Prusov.

Prof. Dr. G. Häfelinger danke ich für seine spontane Bereitschaft als Berichterstatter zu fungieren, für seine wertvollen Anregungen sowie seine stets höfliche und freundliche Art.

Nicht genug bedanken kann ich mich bei meiner Familie, die mir durch Ihre unendliche Liebe, ständigen Motivation und Ihren Rückhalt sowie durch Ihre finanzielle Unterstützung über all die Jahre, es mir erst möglich machten, mit der entsprechenden Intension dieses Ziel zu erreichen.

Ein herzlicher Dank gilt auch Sandra Baumann für eine phantastische, treue Freundschaft, sowie Ihrer Unterstützung und Hilfe, die mir in vielen Situationen den nötigen Rückhalt und Antrieb gab.

Bei Stefanie Gawron und Kai Märtens möchte ich mich für die wunderbare Freundschaft, sowie Ihrer Unterstützung, der Vielzahl an Hilfestellungen und Anregungen bedanken.

Für seine Unterstützung in vielen meiner Lebenssituationen möchte ich mich auch sehr herzlich bei Herrn Franz Riegger bedanken.

Um erfolgreich sein zu können, bedarf es neben der Vielzahl an Chemikalien Freunde, die einem das dafür nötige Umfeld schaffen. Daher bedanke ich mich herzlich bei Lisa F. W., Marius B., Arne + Neli, Frank + Alice, Marc S., Joachim B., Axel V., Lisa W., Johanna + Lorenz + Achim, Irmgard + Heinz + Nadine, Torsten S., Steffen H., Florian D., Marc C. S.

Publikationen:

M. Ugele, F. Sasse, S. Knapp, O. Fedorov, A. Zubriene, D. Matulis, M. E. Maier, Propionat Analogues of Zearalenone bind to Hsp90. *ChemBioChem* **2009**, 10, 13, 2203-2212.

M. Ugele, M. E. Maier, Synthesis of the alkaloid Tyroscherin. *Tetrahedron* 2010 in press.

Poster Präsentationen:

M. Ugele, M. E. Maier, Propionate scanning in Curvularin. 11th Belgian Organic Synthesis Symposium, Ghent, Belgian, 2008.

M. Ugele, M. E. Maier, Propionate scanning in Zearalenone. 5th Status Seminar Chemical Biology, Frankfurt, Germany, 2008.

Vorträge:

Propionate scanning in benzolactones, TOCUS 2008, 12. Tag der Organischen Chemie, Stuttgart, Germany.

KAPITEL 1	EIN SYNTHESWEG ZUM MACROLID QUEENSLANDON	
1.	EINLEITUNG.....	1
1.1.	BENZOLACTONE.....	1
1.2	SYNTHESE 14-GLIEDRIGER BENZOLACTONE.....	7
1.3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	13
1.3.1	RETROSYNTHESE.....	13
1.3.2	SYNTHESE DER HAUPTFRAGMENTE.....	16
1.3.3	SYNTHESE DES GESCHÜTZTEN (<i>R</i>)- δ -HYDROXYHEXANAL (1-44).....	18
1.3.4	SYNTHESE DES CHIRALEN GLYCOLAT-BAUSTEINS.....	18
1.3.5	VERSUCHE ZUR SYNTHES VON QUEENSLANDON.....	19
1.3.6	ZUSAMMENFASSUNG.....	34
KAPITEL 2	PROPIONAT-SCANNING IN BENZOLACTONEN	
2	EINLEITUNG.....	39
2.1	KANN EIN PROPIONAT EINEN UNTERSCHIED MACHEN?.....	40
2.2	HSP90.....	41
2.3	DIFFERENTIAL-SCANNING-FLUORIMETRIE (DSF).....	43
2.4	BEISPIELE VON SYNTHESEN ZU ZEARALENON UND CURVULARIN.....	45
2.4.1	ZEARALENON.....	45
2.4.2	CURVULARIN.....	49
2.5	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	55
2.5.1	RETROSYNTHESE.....	55
2.6	SYNTHESE DER HAUPTFRAGMENTE.....	56
2.6.1	SYNTHESE DES AROMATENBAUSTEINS.....	56
2.6.2	SYNTHESE DES ALIPHATISCHEN FRAGMENTES.....	57
2.7	PROPIONAT-SCANNING IN CURVULARIN.....	69
2.7.1	RETROSYNTHESE.....	69

2.7.2 SYNTHESE DES AROMATEN 2-80.....	70
2.7.3 SYNTHESE DES ALIPHATISCHEN FRAGMENTES.....	71
2.7.4 SYNTHESE VON CURVULARIN.....	77
2.7.5 BIOLOGISCHE AKTIVITÄT DER CURVULARIN-ANALOGA	78
2.8. ZUSAMMENFASSUNG.....	79
KAPITEL 3 EIN SYNTHESIEWEG ZUM ALKALOID TYROSCHERIN.....	
3 EINLEITUNG.....	85
3.1 BEISPIELE BEKANNTER ALKALOIDE	86
3.1.1 STRYCHNIN	86
3.1.2 KOKAIN	86
3.1.3 MORPHIN	87
3.2 IGF	89
3.3 LITERATUR SYNTHESSEN	90
3.4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION	98
3.4.1 RETROSYNTHESE	98
3.5 SYNTHESE DER HAUPTFRAGMENTE.....	99
3.5.1 SYNTHESE DES ACYLIERTEN AUXILIARS	99
3.5.2 SYNTHESE DES ALIPHATISCHEN ALDEHYDS.....	101
3.6 ZUSAMMENFASSUNG.....	113
KAPITEL 4 SYNTHESESTRATEGIE ZUM AUFBAU VERSCHIEDENER KOHLENHYDRATE	
4 EINLEITUNG.....	119
4.1 L-HEXOSEN	120
4.4 LITERATURSYNTHESSEN	121
4.4.1 FORMALSYNTHESE ALLER ACHT <i>L</i> -HEXOSEN.....	121
4.4.2 SYNTHESE DER <i>L</i> -MANNOSE UND <i>L</i> -ALTROSE	123
4.5 AUFGABENSTELLUNG	129

4.6 ERGEBNISSE UND DISKUSSION	130
4.6.1 RETROSYNTHESE FÜR DIE HEXOSEN	130
4.7 SYNTHESE DER ZUCKER	131
4.7.1 SYNTHESE EINER HEXOSE	131
4.7.2 SYNTHESE DER DIASTEREOMEREN HEXOSE	135
4.7.3 SYNTHESE EINER PENTOSE	138
4.8 ZUSAMMENFASSUNG.....	142
5 EXPERIMENTELLER TEIL	
5.1. ARBEITSTECHNIKEN	145
5.1.1 CHEMIKALIEN UND LÖSUNGEN	145
5.1.2 DÜNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE.....	139
5.1.3 SÄULENCHROMATOGRAPHIE.....	146
5.1.5. KERNRESONANZSPEKTROSKOPIE (NMR).....	146
5.1.6. INFRAROTSPEKTROSKOPIE (IR)	147
5.1.7. MASSENSPEKTROMETRIE (MS).....	147
5.1.8. POLARIMETRIE.....	147
5.1.9. SCHMELZPUNKTE	147
5.2 ARBEITSVORSCHRIFTEN.....	148
6 ANHANG	315
6.1 NMR SPEKTREN WICHTIGER VERBINDUNGEN	315

Abkürzungen

abs.	absolut
Ac	Acetyl
aq.	wässrig
ar. (arom.)	aromatisch
ATP	Adenosin 5'-triphosphat
BBN (9-)	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
Boc	tert. Butoxycarbonyl
br	breit (NMR)
BuLi	Butyllithium
c	Konzentration
CAN	Cer(IV) ammoniumnitrat
COSY	Korrelations Spektroskopie
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
δ	Chemische Verschiebung in ppm (NMR)
d	Dublett (NMR)
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
de	Diastereomerenüberschuss
DE, Et ₂ O	Diethylether
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAD	Dimethylazodicarboxylat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen

dr	Diastereomerenverhältnis
E	trans
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenionisation
EtOH	Ethanol
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
HMDS	Hexamethyldisilazid
HOMO	Höchst besetztes Molekülorbital
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Herz
IC ₅₀	Mittlere Inhibitorische Konzentration
IR	Infrarotspektroskopie
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LA	Lewis-Säure
LAH	Lithium-Aluminiumhydrid
LC	Flüssigchromatographie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LUMO	Niederst besetztes Molekülorbital
m	Multiplett (NMR)
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxymethyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
mmol	Millimol
MOM	Methoxymethyl
<i>m/z</i>	Masse/Ladung Verhältnis
NBS	N-Bromsuccinimid
NMO	N-Methylmorpholin-N-Oxid

NMP	N-Methyl-2-pyrrolidin
NMR	Kernspinspektroskopie
NOESY	Kern Overhauser Effekt
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petroleumether
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonat
PT	Phenyltetrazol
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett
quart.	quartär
RCM	Ringschlussmetathese
R _f	Retentionsfaktor (DC)
Rt	Raumtemperatur (ca. 23 °C)
s	Singulet (NMR)
Sdp.	Siedepunkt
t	Triplett (NMR)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilan
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilan
TCBC	Trichlorbenzoesäurechlorid
TfO	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilan
TfO	Trifluormethansulfonat
TMS	Trimethylsilan
Tos (Ts)	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
Z	cis

Kapitel 1

Ein Syntheseweg zum Macrolid Queenslandon

1. Einleitung

1.1. Benzolactone

Unter den Naturstoffen bilden die Polyketide eine der größten Stoffklassen. Aufgrund ihrer antifungalen, antiviralen, immunsepressiven, usw. Wirkung sind sie mitunter für die pharmazeutische Industrie von großem Interesse.^[1] Ihre eigentliche Funktion in den produzierenden Organismen ist oftmals unbekannt. Die Polyketide können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden, in die aliphatischen und die aromatischen Polyketide.

Von den heute rund 10000 bekannten Verbindungen dieser Stoffklasse gehören das Cytostatikum Epothilon A (**1-1**) und das Antibiotikum Monensin A (**1-2**) zu den aliphatischen Polyketiden (Abb. 1):

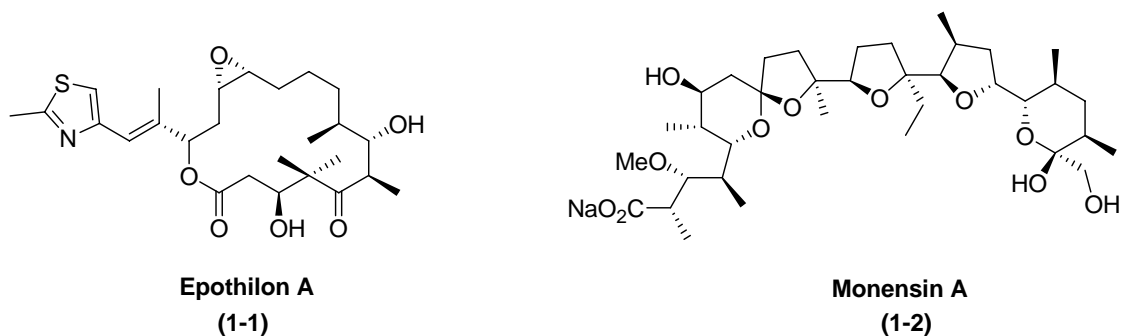


Abbildung 1. Beispiele für aliphatische Polyketide

Zu den aromatischen Polyketiden gehören u.a. die 6-Methylsalicylsäure (**1-3**) und das Aflatoxin (**1-4**) (Abb. 2):

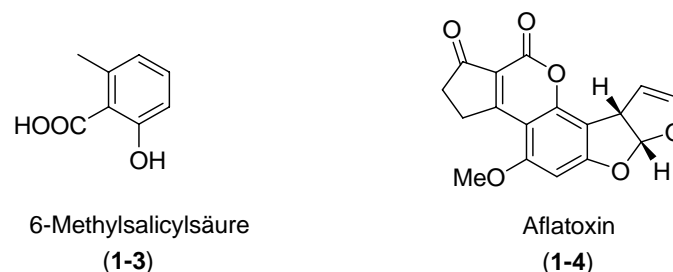


Abbildung 2. Beispiele für aromatische Polyketide

Obwohl die Polyketide eine große Strukturvielfalt aufweisen, haben sie alle einen gemeinsamen Biosyntheseursprung. Sie enthalten ein Kohlenstoffgrundgerüst, das aus einfachen, kleinen Fettsäuren wie der Essig- oder Propionsäure aufgebaut ist. Bereits 1957

erkannte Arthur Birch, dass viele Naturstoffe eine Struktur aufweisen, welche durch eine Kopf-Schwanz-Kupplung von Essigsäure-Bausteinen aufgebaut werden kann.

Die daraus resultierenden hypothetischen Poly- β -Ketone können durch klassische organische Reaktionen wie Aldol-Kondensationen, Eliminierungen, Alkylierungen, Redoxreaktionen, usw. zum Endprodukt umgewandelt werden (Abb. 3).

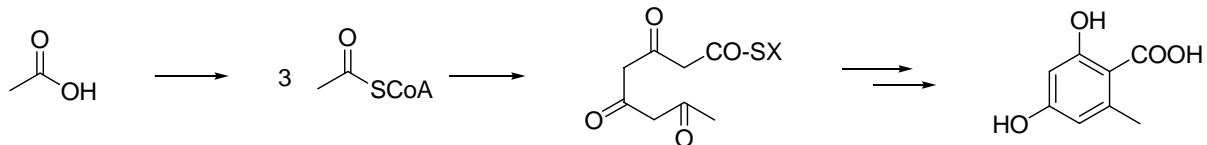


Abbildung 3. Biosynthese der 2,4-Dihydroxy-6-methyl-benzoessäure

Ausgehend vom β -Ketoester kann in der β -Position eine Keto-, Alkohol-, ungesättigte oder gesättigte Gruppe generiert werden (Abb. 4):

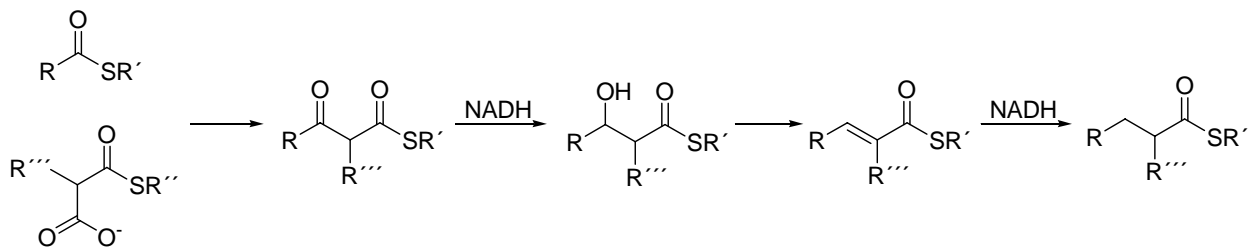


Abbildung 4. Mögliche Umwandlungen der β -Polyketone

Unter den Polyketiden stellen die Benzolactone eine wichtige Untereinheit dar.^[2] Diese enthalten einen der Resorcyssäure ähnlichen aromatischen Teil, welcher in den meisten Fällen in einen 12- oder 14-gliedrigen Macrolactonring eingebunden ist. Die Benzolactone werden auch als privilegierte Strukturen bezeichnet, was bedeutet, dass sie trotz eines ähnlichen Grundgerüsts ein breites Spektrum an biologischer Aktivität zeigen. Dies ist anhand von Radicicol^[3] (**1-5**), Hypothemycin^[4] (**1-6**), Aigialomycin D^[5] (**1-7**) und Zearalenon^[6] (**1-8**) gut ersichtlich (Abb. 5).

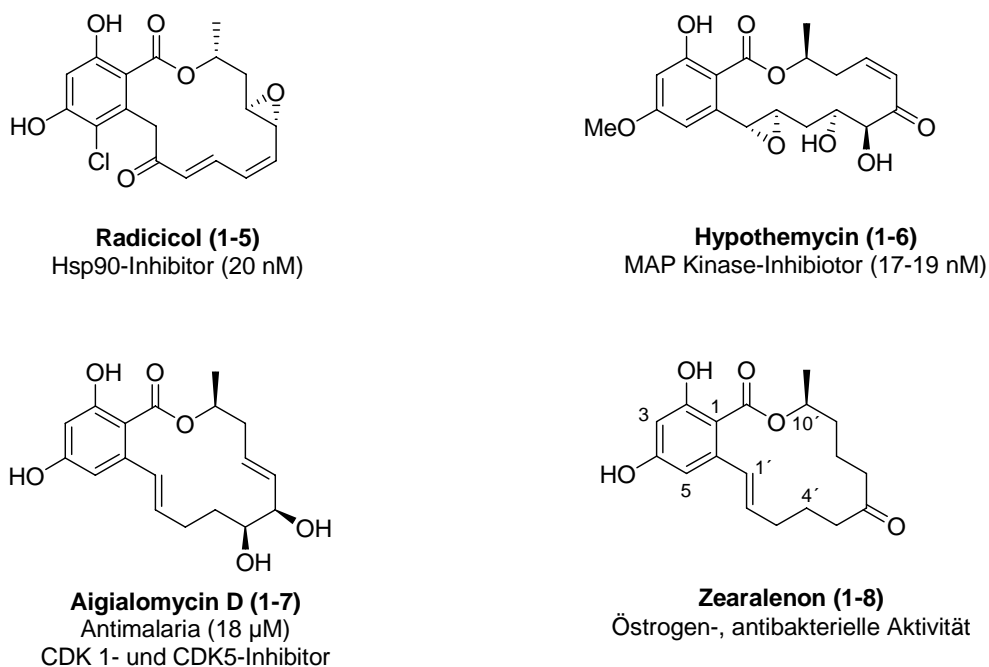


Abbildung 5. Auswahl bekannter Benzolactone

Alle oben aufgeführten Benzolactone haben die Resorcylsäure als aromatischen Teil, einen 14-gliedrigen Macrolactonring und ein Stereozentrum an Position 10'. Zudem haben zwei der vier Macrolactone (Aigialomycin D (**1-7**) und Zearalenon (**1-8**)), jeweils eine *trans*-Doppelbindung im Lactonring. Trotz dieser Gemeinsamkeiten, zeigen diese Benzolactone sehr unterschiedliche Aktivitäten.

Zearalenon (**1-8**) stellt den klassischen Vertreter der Benzolactone dar. Es wurde 1962 aus dem Pilz *Giberella zae* isoliert und zeigte östrogene und antibakterielle Aktivität.^[39] Zearalenon hat eine Konformation, die der des 17-Estradiol ähnelt, wodurch sich die östrogene Aktivität erklären lässt.

Ein anderes, ebenfalls sehr bekanntes Benzolacton ist Radicol.^[7] Es wurde 1953 aus *Monosporium bonorden* isoliert. Ursprünglich zeigte es eine leicht sedative und antibiotische Aktivität. Erst einige Zeit später wurde Radicol als Hsp90-Inhibitor entdeckt und obwohl es keine strukturelle Ähnlichkeit mit ATP hat, konkurriert es mit diesem um die ATP-Bindungstasche des Hsp90. Das Problem bei Radicol ist, dass es trotz starker Aktivität in vitro keine antitumor Aktivität zeigt, da es in Gegenwart von Nucleophilen zu einer Michael-Addition kommt und dies zu inaktiven Strukturen führt.

Im Jahr 2002 wurde das Benzolacton Aigialomycin D (**1-7**) aus dem Mangroven Pilz *Aigialus parvus* isoliert und zeigte eine mittlere Aktivität gegenüber dem Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* K1, sowie eine cytotoxische Wirkung in zwei Krebslinien (KB und BC-1), die der des Hypothemycins entspricht.^[4] Weitere Untersuchungen ergaben, dass Aigialomycin D zudem als Inhibitor gegenüber einer Vielzahl von Kinasen wirkt (CDK1/cyclinB, CDK5/p25 und GSK3). Hypothemycin wurde 1980 aus *Hypomyces tricothecoides* isoliert und wirkt als MEK1-Inhibitor.

Die Resorcylsäure-Lactone (RAL's) haben alle eine gemeinsame Polyketid-Biosynthese. Die daran beteiligten Polyketid-Synthasen (PKS's) sind Multidomän-Enzyme, welche wiederholend die Claisen-Kondensation von neun Acetat-Einheiten katalysieren. Das Kondensationsprodukt aus den neun Acetat-Einheiten unterliegt dann einer intramolekularen Aldolkondensation und bildet die Benzoesäure-Derivate (Abb. 6).



Abbildung 6. Intramolekulare Aldolkondensation zur Benzoesäure

Allgemein lassen sich die Polyketid-Synthasen je nach Struktur und Wirkungsweise in unterschiedliche Typen unterteilen.^[8] Wie bei der Fettsäuresynthese-Nomenklatur bezeichnet der Typ-I linear angeordnete und kovalent verknüpfte katalytische Domänen in einem großen multifunktionellen Enzym. Dagegen umfasst der Typ-II dissoziierbare Komplexe diskreter und gewöhnlich monofunktioneller Enzyme. Unter den Typ-III-PKS werden multifunktionelle Enzyme vom Chalconsynthese-Typ zusammengefasst.

Desweiteren werden die PKS außer anhand ihrer Enzym- (Komplex-) Struktur auch nach ihren iterativen und nichtiterativen Katalyseeigenschaften klassifiziert, d.h. ob eine KS- (β -Ketoacylsynthase) Domäne mehr als eine Verlängerungsrunde katalysiert oder nicht.

Nichtiterative Typ-I-PKS wie die archetypische Erythromycin-PKS sind riesige multimodulare Megasyntasen die fast ausschließlich in Prokaryoten vorkommen. Dabei besteht ein einzelnes Modul aus einem Satz von KS-, AT-, und ACP-Domänen sowie eventuellen β -Keto-Umwandlungsdomänen und sind gewöhnlich nur für einen Elongationszyklus verantwortlich. Ein Prinzip der Kollinearität ergibt sich durch die vorhandene eins zu eins Beziehung zwischen der PKS-Architektur und der Metabolitstruktur. Manche bakterielle

modulare Typ-I-PKS passen nicht in dieses Schema, da einige Module einmal verwendet, oder übersprungen werden oder die Architektur des Moduls nicht mit dem entstehenden Metaboliten zusammenpasst.

Iterative Typ-I-PKS wie die Lovastatin-Synthasen sind für die Polyketid-Biosynthese in Pilzen typisch. Je nach Vorhandensein oder Fehlen von β -Keto-Prozessierungsdomänen werden Pilz-PKS in nichtreduzierenden (non reducing, NR-), teilweise reduzierende (partially reducing, PR-) oder hoch reduzierende (highly reducing, HR-) PKS unterteilt. Dabei kann trotz der gewöhnlich iterativ wirkenden Multidomänenzymen der Reduktionsgrad in jeder verlängerten Einheit variiert werden. In jedem Verlängerungszyklus werden entweder KR-, DH-, ER- oder sogar Methyltransferase- (MT-) Domänen eingesetzt, wodurch das Substitutionsmuster festgelegt wird.

Iterative Typ-II-PKS sind auf Prokaryoten beschränkt. Bei ihnen wird ein minimaler Satz iterativ eingesetzter Enzyme, die jeweils durch unterschiedliche Gene expremiert werden, für den Polyketid-Aufbau benötigt. Diese minimalen PKS enthalten zwei Ketosynthasen (K_{α}/K_{β}) und einem ACP, das zum Anbinden der wachsenden Polyketid-Kette dient. Zusätzliche PKS Untereinheiten bestimmen das Faltungsmuster der entstehenden Poly- β -Keto Zwischenstufen. Typ-III-PKS sind aus der Familie der pflanzlichen Chalcon/Stilben-Synthasen (CHS/STS), die Verbindungen wie Noringenin-chalcon produzieren bekannt. Diese Enzyme sind multifunktionell, d.h. sie wählen die Starteinheit aus, bauen die Kette auf und unterstützen deren Faltung. Lange galten die Typ-III-PKS als Besonderheit der Pflanzen, jedoch wurden in den letzten Jahrzehnten auch einige in Bakterien und Pilzen entdeckt.

Anders als bei bakteriellen modularen Typ-I-PKS, jedoch gleich zur FAS wird die Länge des durch die iterative PKS gebildete Polyketid-Rückgrats sehr wahrscheinlich durch die Größe des Hohlraumes innerhalb des Komplexes festgelegt.

In der vorgeschlagenen Biosynthese von Zearalenon sind zwei PKS's enthalten. Die erste katalysiert die Kondensation von fünf Acetat-Einheiten und etabliert die benötigten Oxidationsstufen an den einzelnen Kohlenstoffatomen **(1)**. Die zweite PKS führt die restlichen drei Kondensationsschritte durch, ohne dabei die Carbonylfunktionen zu reduzieren **(2)**. Das daraus entstandene Polyketon ist eine hochreaktive Verbindung und führt eine Cylisierung/Aromatisierung durch **(3)**. Im letzten Schritt der Biosynthese erfolgt danach dann der Ringschluss zum Macrolacton **(4)**. Dabei wird durch unterschiedliche Abläufe in den ersten fünf Kondensationsschritten die Funktionalität des Lactonringes festgelegt (Abb. 7).

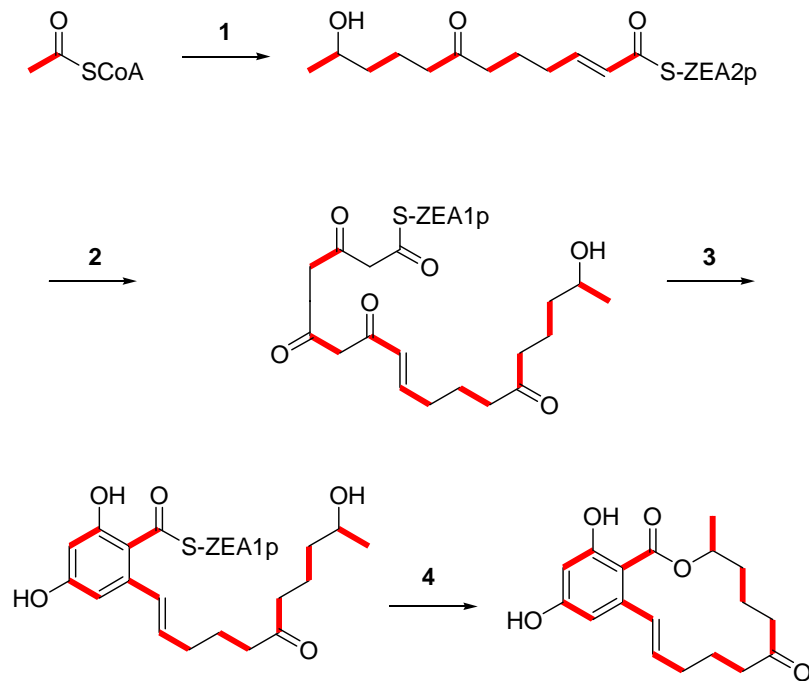
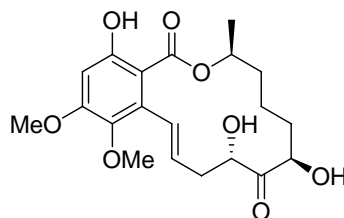


Abbildung 7. Biosynthese des Zearalenon

Als weiteres interessantes Benzolacton wurde im Jahr 2002 Queenslandon aus *Chrysosporium queenslandicum* IFM51121 isoliert.^[9] Die Strukturaufklärung des Naturstoffes brachte die unten dargestellte Struktur hervor. Queenslandon (**1-9**) zeigte eine antifungale Aktivität, jedoch keine antibakterielle Aktivität (Abb. 8).



Queenslandon (**1-9**)

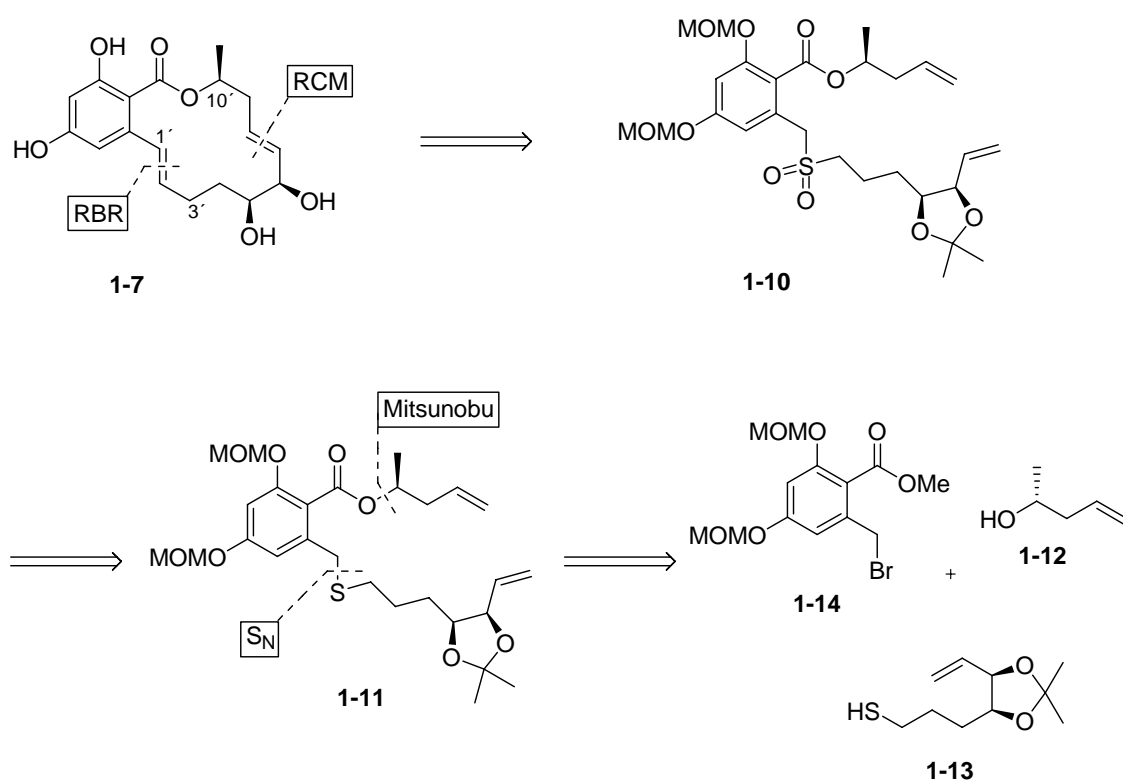
Abbildung 8. Struktur von Queenslandon (**1-9**)

Queenslandon enthält die für Benzolactone typischen Funktionalitäten, wie einen 14-gliedrigen Macrolactonring, einen der Salicylsäure ähnlichen aromatischen Teil mit zwei zusätzlichen Methoxygruppen, sowie einer Esterfunktion, die aus der aromatischen Säure und dem entsprechenden sekundären (*S*)-Alkohol erzeugt wurde. Bis heute wurde noch keine Totalsynthese dieses Naturstoffes veröffentlicht. Daher wäre es von Interesse einen geeigneten Syntheseweg zu entwickeln, um zum Einen die veröffentlichte Stereochemie auf ihre Richtigkeit zu überprüfen und zum Anderen größere Mengen des Naturstoffes herzustellen, um eine ausführliche Testreihe hinsichtlich der biologischen Aktivität von Queenslandon durchführen zu können.

1.2 Synthese 14-gliedriger Benzolactone

Die Benzolactone sind nicht nur aufgrund ihrer oben beschriebenen vielfältigen biologischen Aktivitäten interessant, sie bieten zudem durch ihre teilweise sehr komplexen Strukturen und Funktionalitäten für die Synthesechemie ein großes und vielfältiges Feld um neue Synthesestrategien bzw. Methoden zu entwickeln und zu etablieren.^[1]

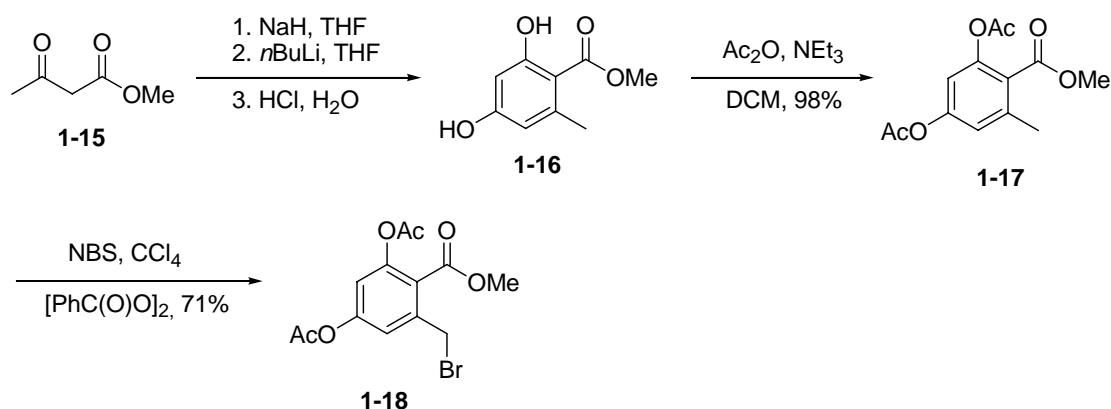
Im Jahr 2009 wurde von Harvey et al. eine neue Totalsynthese zu Aigialomycin D (**1-7**) veröffentlicht.^[10] In den bisher veröffentlichten Synthesen von Aigialomycin D war oft eine Ringschlussmetathese eine Schlüsselreaktion zum Aufbau des Macrolactons. Allerdings gab es oft Probleme wenn die Metathese an einem Triensystem durchgeführt wurde, bei dem bereits ein Alken des Naturstoffes etabliert war, da es oftmals zu Nebenreaktionen kam. Daher schien es für dieses Problem eine mögliche Lösung zu sein, eine der benötigten Doppelbindungen während der Ringschlussmetathese (RCM) zu maskieren. Um die Synthese des Macrolactons **1-7** durchführen zu können, wurde daher die Ramberg-Bäcklund-Reaktion (RBR) gewählt, wodurch das Alken an C1'-C2' etabliert werden kann, nachdem die Doppelbindung an C7'-C8' mittels einer RCM generiert wurde (Schema 1).



Schema 1. Retrosynthese zu Aigialomycin D (**1-7**)

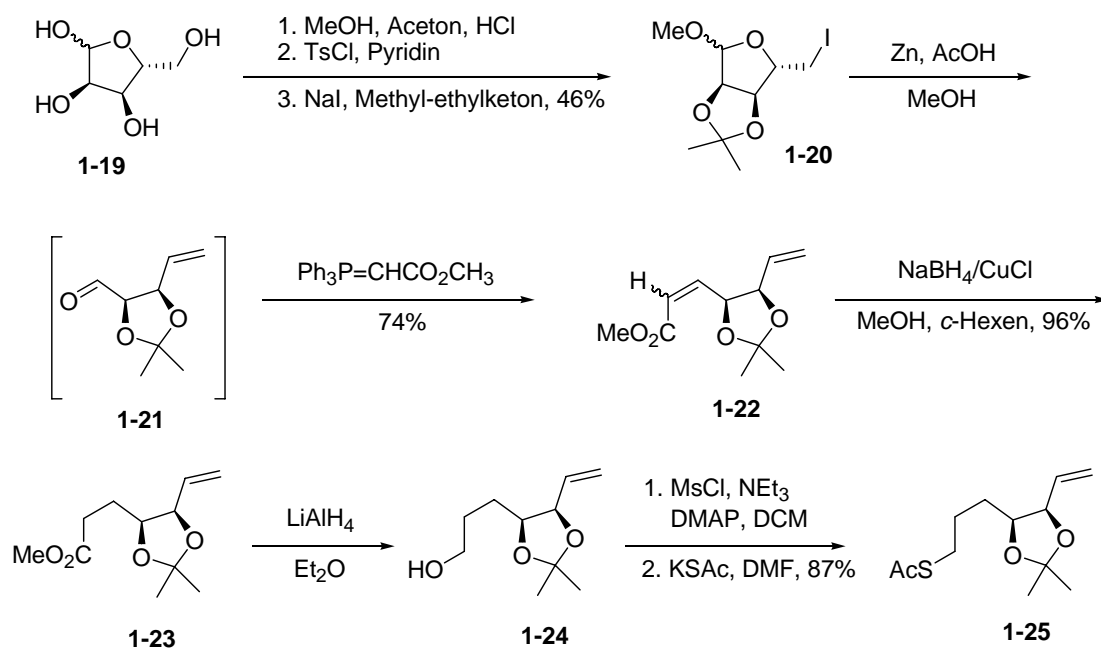
Die Retrosynthese führte zum Sulfon enthaltenen Dien **1-10**, das durch eine Ramberg-Bäcklund-Reaktion erhalten wurde. Das Dien **1-10** enthält eine stabile Vorstufe des C1'-C2'-Alkens in Form des Sulfons, welches unter den Bedingungen der Ringschlussmetathese stabil ist. Verbindung **1-10** wurde aus dem entsprechenden Thioether **1-11** erhalten, welcher aus dem Thiol **1-13**, dem aromatischen Teil **1-14** und dem kommerziell erhältlichen Allylalkohol **1-12** dargestellt werden kann. Durch Substitution des benzylichen Bromids mit dem Thiol **1-13**, gefolgt von einer Esterhydrolyse und einer Mitsunobu-Reaktion mit dem Alkohol **1-12**, kann das komplette Grundgerüst von **1-7** aufgebaut werden. Anschließend erfolgt die Oxidation zum Sulfon **1-10**, eine RCM und die RBR, wodurch dann das Aigialomycin D erhalten wird.

Das Benzylbromid **1-14** kann in drei Stufen ausgehend von Methylorsellinat **1-15** synthetisiert werden. Der erhaltene Aromat **1-16** wurde anschließend zu **1-17** acyliert, um ihn für die anschließende Bromierung zu deaktivieren, wodurch **1-18** in einer Ausbeute von 71% erhalten werden konnte (Schema 2).



Schema 2. Synthese des Aromaten (**1-18**)

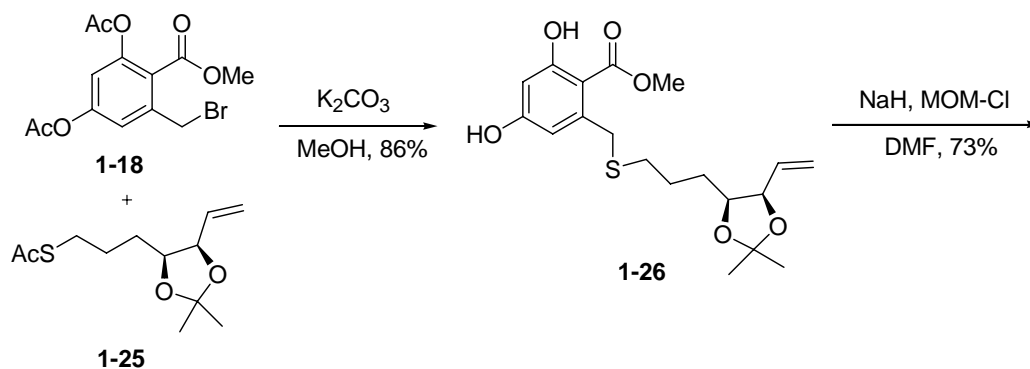
Das Thiol **1-13** wurde in seiner Thioacetat geschützten Form **1-25** in acht Stufen ausgehend von D-Ribose über den bekannten Aldehyd **1-21** dargestellt. Nach der Methylierung des Alkohols am anomeren Kohlenstoff und der Generierung des Isopropylidenacetals wurde der noch verbleibende Alkohol über das entsprechende Tosylat in das Iodid **1-20** überführt. Dieses wurde unter reduktiven Bedingungen zum ω -Enal **1-21** geöffnet, welches dann anschließend unter Wittig-Bedingungen zum α,β -ungesättigten Ester **1-22** in einem E/Z Verhältnis von 1:4.7 umgesetzt wurde. Durch die Kombination NaBH₄/CuCl konnte der gesättigte Ester **1-23** in einer Ausbeute von 96% erhalten werden. Danach wurde der Ester **1-23** zum Alkohol **1-24** reduziert, dieser durch Mesylierung in das entsprechende Sulfonat und dieses mittels Kaliumthioacetat zu Verbindung **1-25** umgesetzt (Schema 3).

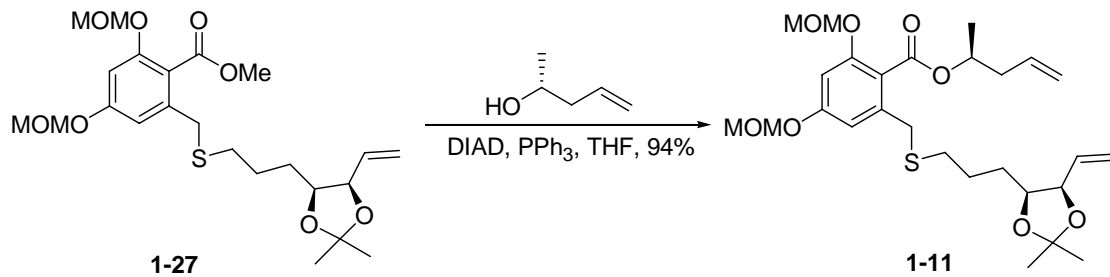


Schema 3. Synthese des Bausteins 1-25

Das Thiol **1-13** erwies sich als zu instabil um längere Zeit gelagert werden zu können, weshalb es in situ aus dem Thioacetat **1-25** erzeugt wurde.

Der Thioether **1-26** konnte durch Methanolyse des Thioacetals **1-25** mit anschließender nucleophiler Substitution des benzyllischen Bromids in **1-18** durch das entstandene Thiolat in einer Ausbeute von 86% erhalten werden. Da unter den basischen Bedingungen die Acetatgruppen abgespalten wurden und die Esterhydrolyse mit den freien Phenolfunktionen zur Decarboxylierung führte, wurden diese in die entsprechenden MOM-Ether **1-27** überführt. Anschließend erfolgte mit KOH die Verseifung von **1-27** zur freien Säure, welche dann mit (*R*)-4-Penten-2-ol unter Mitsunobu Bedingungen zu **1-11** umgesetzt wurde.

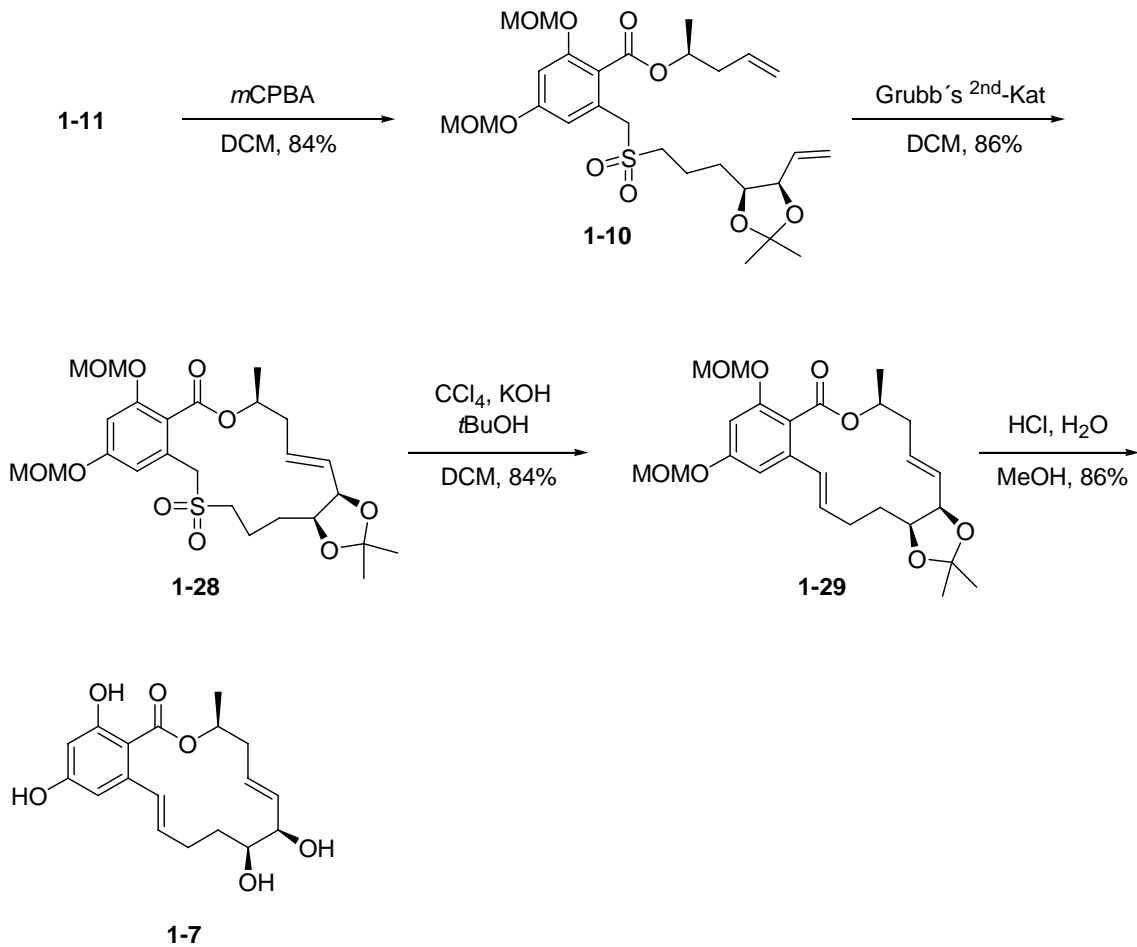




Schema 4. Synthese des Diens 1-11

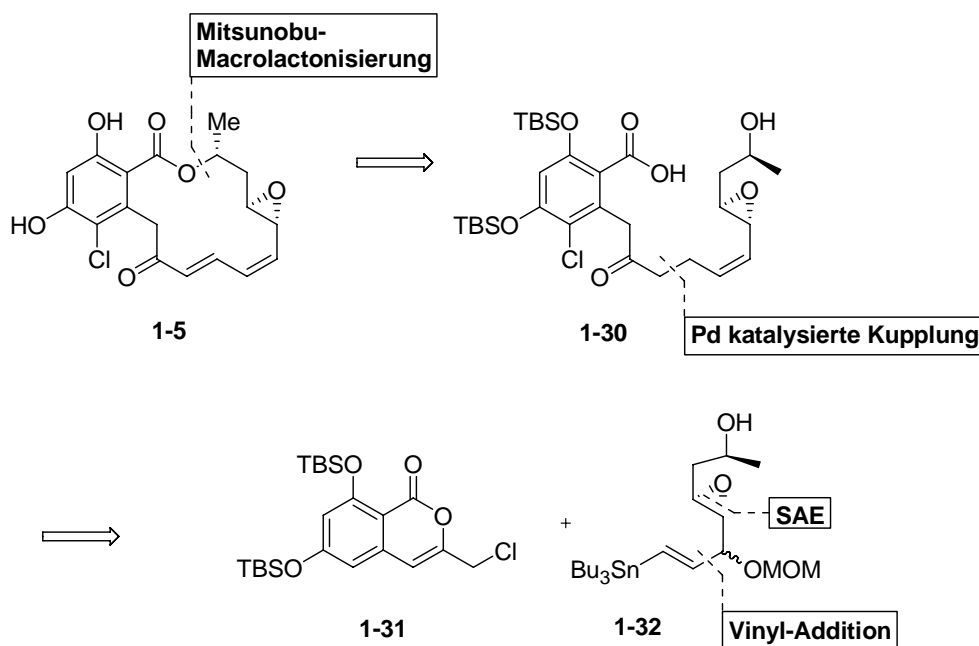
Der Thioether **1-11** wurde dann mittels *m*CPBA zum Sulfon **1-10** oxidiert, gefolgt von einer RCM unter Einstrahlung von Mikrowellen, was den Macrocyclus **1-28** ausschließlich als *E*-Isomer in einer Ausbeute von 86% ergab.

Verbindung **1-28** wurde danach in einer RBR umgesetzt, wodurch die Verbindung **1-29** ohne Nebenprodukte ausschließlich als *E*-Isomer in einer Ausbeute von 84% dargestellt werden konnte. Schließlich wurde durch eine säurekatalytische Abspaltung der Schutzgruppen das gewünschte Produkt **1-7** in einer Ausbeute von 86% erhalten (Schema 5).



Schema 5. Synthese von Aigialomycin D (1-7)

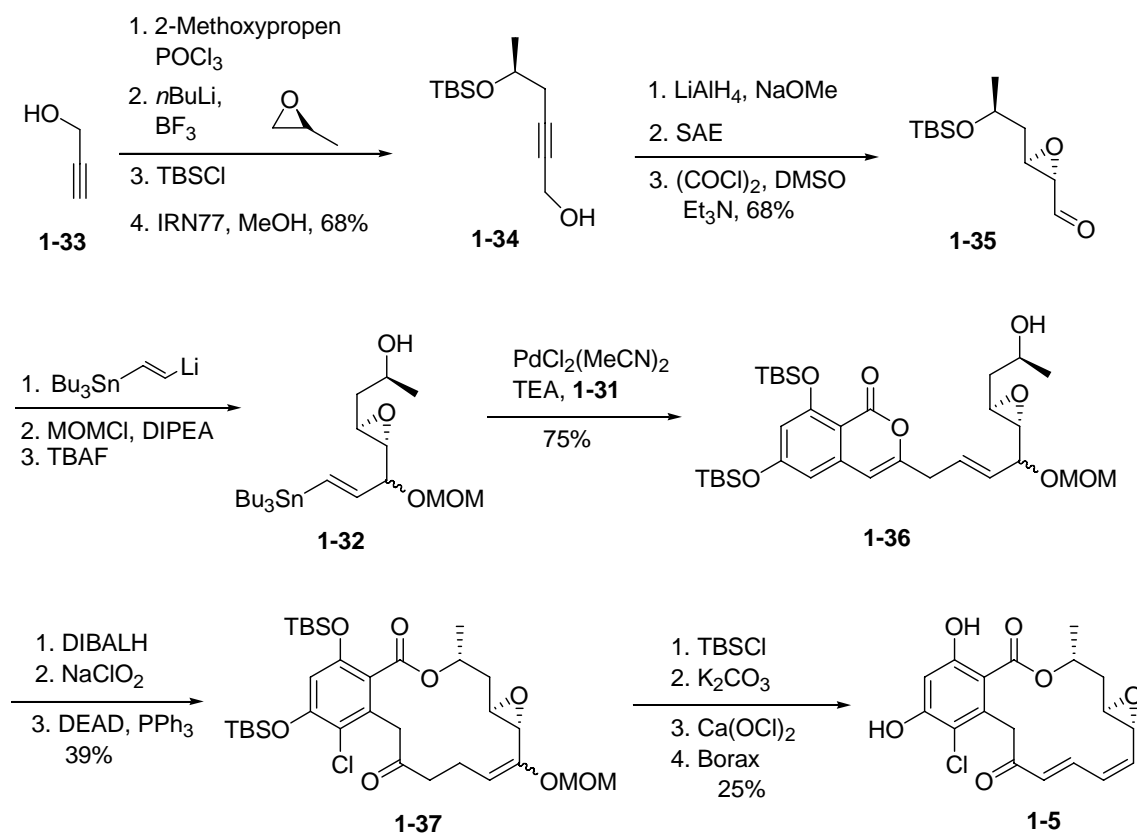
Im Jahr 1992 wurde von Lett und Lampilas die erste Totalsynthese von Radicicol und die Richtigkeit der absoluten Konfiguration der drei Stereozentren veröffentlicht.^[7] Aufgrund der Existenz einer labilen Epoxidfunktion und einer leicht zu enolisierenden Ketofunktion in benzylicher Position, wurden eine Stille-Kupplung und eine Mitsunobu-Macrolactonisierung als Schlüsselreaktionen gewählt (Schema 6).



Schema 6. Retrosynthese für Radicicol nach Lett und Lampilas

Die Isocumaringruppe in **1-31** dient als versteckte Ketofunktion, um das leicht zu enolisierende Keton erst möglichst spät in der Synthese einzuführen. Das Stannan **1-32** wurde in 10 Stufen mit einer Ausbeute von 24% ausgehend vom Propargylalkohol **1-33** erhalten. Die Schlüsselreaktionen hierzu waren unter anderem eine Epoxidöffnung, eine Reduktion des Alkins und eine asymmetrische Sharpless Epoxidierung. Das Stannan **1-32** wurde dann mit dem chlorierten Isocoumarin **1-31** mittels einer Stille-Kupplung zu Verbindung **1-36** in einer Ausbeute von 75% gekuppelt.

Nun folgte die Isocoumarinöffnung, Oxidation des Aldehyds, eine Mitsunobu-Macrolactonisierung, Freisetzung des konjugierten Dienon und Chlorierung des Aromaten als Hauptschritte, um Radicicol in einer Ausbeute von 10% über 7 Stufen zu erhalten (Schema 7).



Schema 7. Synthese von Radicicol (1-5)

Ein interessanter Aspekt in dieser Synthese ist, dass es bei der Mitsunobu-Macrolactonisierung mit dem ungeschützten Phenol in der *ortho*-Position zu einer Steigerung der Ausbeute kam. Auf diesem Weg erhielten Lett und Mitarbeiter Radicicol in einer Gesamtausbeute von 2% über 18 Stufen und konnten die absolute Konfiguration der drei chiralen Zentren in Radicicol bestätigen.

1.3 Ergebnisse und Diskussion

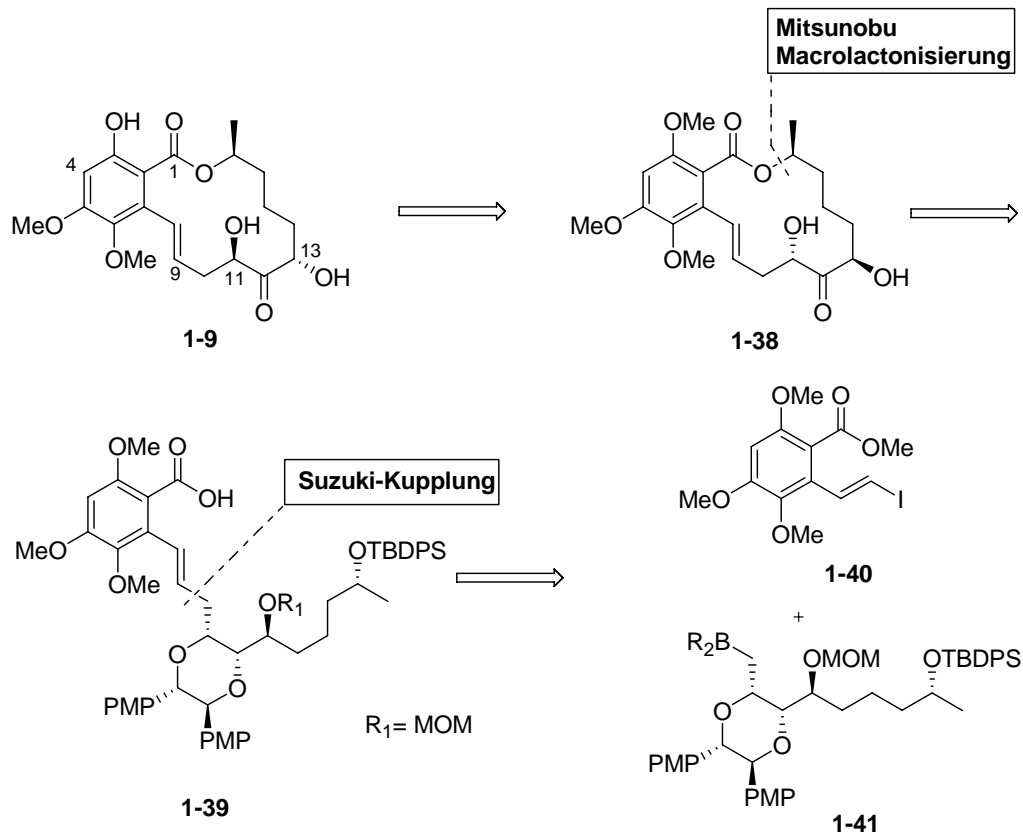
1.3.1 Retrosynthese

Im Rahmen dieser Arbeit sollten mögliche Syntheserouten zu Queensland erprobt werden. Besonderes Augenmerk sollte auf eine geschickte Anknüpfung des aliphatischen Teils an den Aromaten unter Berücksichtigung der Stereochemie im Dihydroxyketon-Bereich gelegt werden.

Der Naturstoff Queensland kann in vier Hauptfragmente aufgeteilt werden:

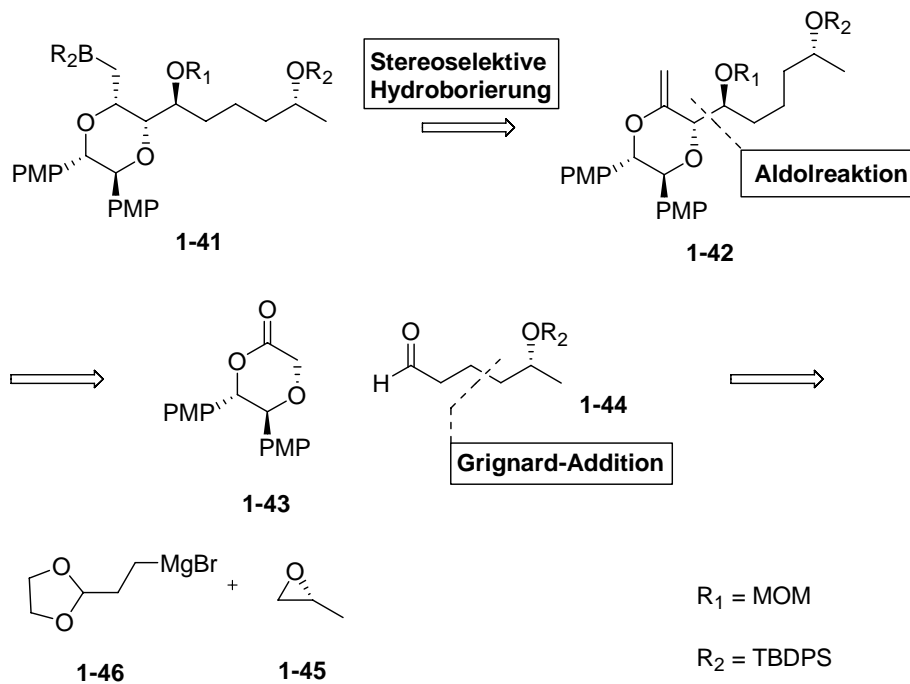
- Einem der Salicylsäure ähnlichen aromatischen Teil mit zwei zusätzlichen Methoxygruppen
- eine Esterfunktion, welche den aromatischen- und den aliphatischen Teil verknüpft
- eine *trans*-Doppelbindung, welche die zweite Verbindung zwischen dem aromatischen und aliphatischen Teil darstellt
- ein α,α' -Dihydroxyketon im aliphatischen Teil

Die Schlüsselreaktionen der Synthese sind in der folgenden Abbildung dargestellt. Die größte Herausforderung in der Synthese besteht darin, den aromatischen mit dem aliphatischen Teil zu verknüpfen. Um dies zu bewerkstelligen wurden eine Mitsunobu-Macrolactonisierung zwischen der freien Säure und der freien Alkoholfunktion, sowie eine Suzuki-Kupplung zwischen dem hydroborierten aliphatischen Teil und dem aromatischen Vinyliodid gewählt (Schema 8).



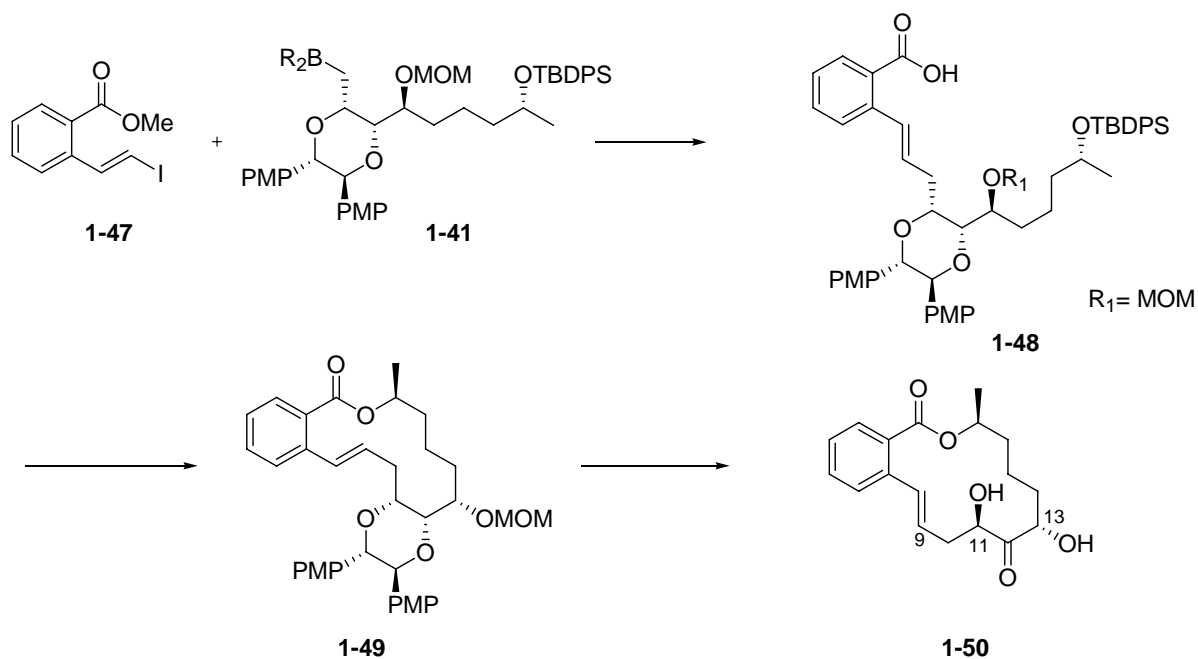
Schema 8. Retrosynthese zu Queenslandon (1-9)

Das für die Suzuki-Kupplung benötigte Alkylboran **1-41** müsste über eine diastereoselektive Hydroborierung des exocyclischen Enolether **1-42** erhältlich sein. Das Stereozentrum an C-13 ist über eine Glycolat-Aldolreaktion zwischen dem geschützten δ -Hydroxyaldehyd **1-44** und dem cyclischen Dioxanon **1-43** generierbar (Schema 9).



Schema 9. Retrosynthese zum hydroborierten aliphatischen Fragment 1-41

Im Vorfeld der Synthese wurde bereits von Dr. A. S. Khartulyari und Dr. M. Kapur zum vorgeschlagene Syntheseweg zu Queensland eine Modelstudie durchgeführt, um ihn auf seine Durchführbarkeit sowie auf den richtigen Erhalt der Stereochemie zu prüfen.^[11] Hierbei wurde der für den Naturstoff nötige aliphatische Teil **1-41** synthetisiert und mit einem vereinfachten aromatischen Teil **1-47** gekuppelt. Für den aromatischen Teil diente dabei die 2-Formylbenzoesäure als Ausgangspunkt, welche dann zum entsprechenden Iodstyrol **1-47** umgesetzt wurde (Schema 10).



Schema 10. Syntheseweg zur Modelstudie von Queensland

Mit dem erhaltenen vereinfachten aromatischen Baustein und dem richtigen aliphatischen Teil wurde nun der vorgeschlagene Syntheseweg durchgeführt und der vereinfachte Naturstoff **1-50** erhalten. Somit konnte die Synthese mit den für den Naturstoff benötigten Fragmenten begonnen werden. Für den aromatischen Teil wurden Benzoesäuren mit einer zunehmenden Zahl an Methoxygruppen synthetisiert. Konkret handelte es sich dabei um die Verbindungen **1-40**, **1-51** und **1-52** (Abb. 9).

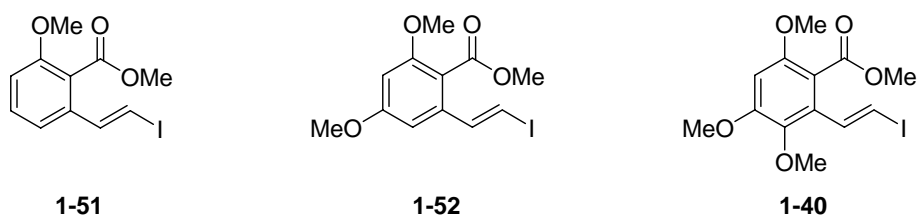
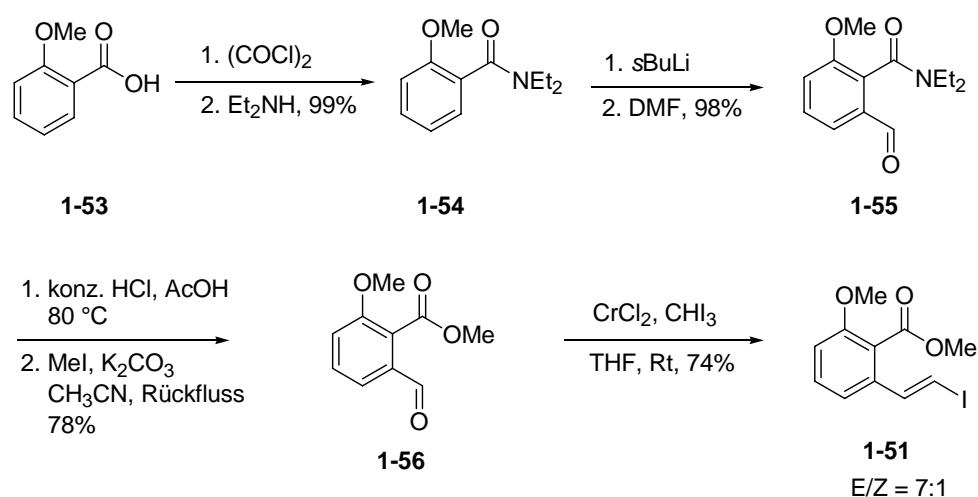


Abbildung 9. Aromatische Vinylidide

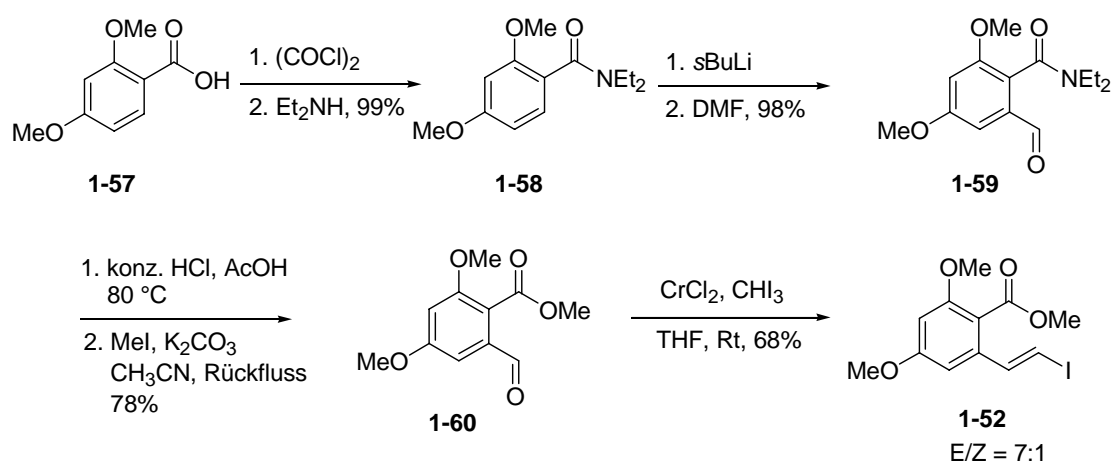
1.3.2 Synthese der Hauptfragmente

Zuerst wurde die 2-Methoxybenzoesäure **1-53** in das entsprechende aromatische Vinylidiod **1-51** überführt. Dazu wurde die Säure im ersten Schritt in das entsprechende Amid **1-54** überführt, welches anschließend durch eine *ortho*-Metallierung mit *sec*-BuLi und Zugabe von DMF den entsprechenden Aldehyd **1-55** ergab.^[12] Als nächstes folgte die Hydrolyse des Amids unter sauren Bedingungen bei 80 °C, da es bei höheren Temperaturen (Rückfluss) zu Nebenreaktionen und einer geringeren Ausbeute kam. Die nun folgende Veresterung in Acetonitril mit K₂CO₃ und MeI ergab den 2-Formyl-6-methoxy-benzoesäuremethylester **1-56**, welcher dann mittels CHI₃ und in situ erzeugtem CrCl₂ (Erhitzen von wasserfreiem CrCl₃ und Zinkpulver) in einer Takai-Reaktion zum Vinylidiod **1-51** (*E/Z* = 7:1) umgesetzt wurde (Schema 11).^[13]

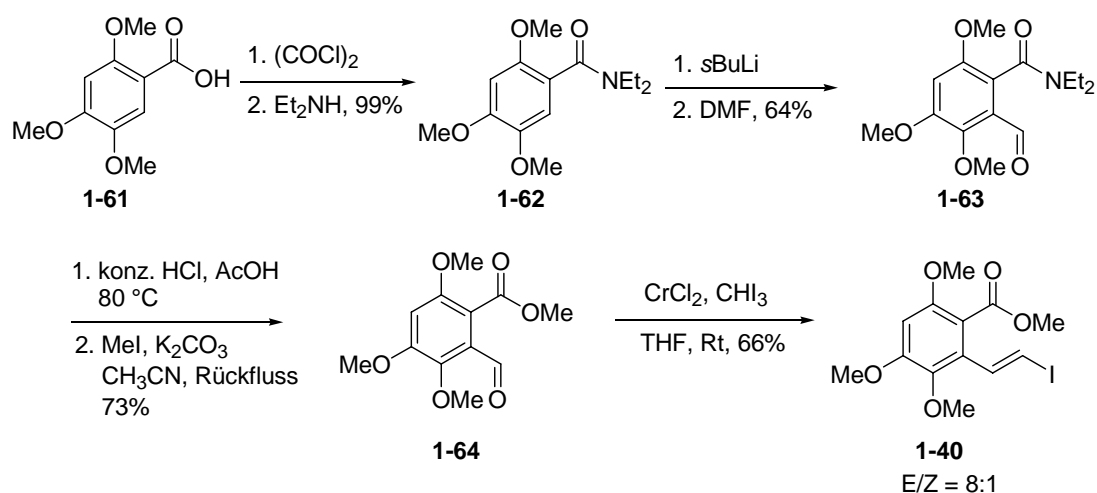


Schema 11. Synthese des Vinylidiods **1-51**

In gleicher Weise wurden auch die höher substituierten Benzoesäuren derselben Reaktionssequenz unterzogen (Schema 12).

Schema 12. Synthese des Vinyliodids **1-52**

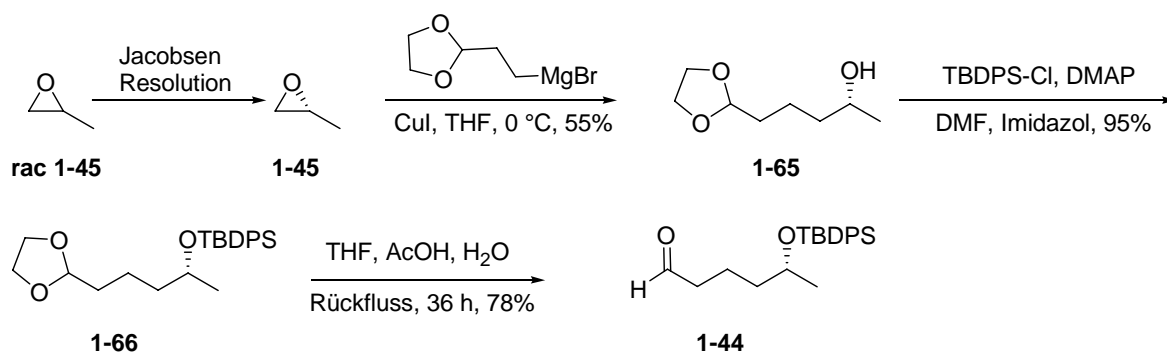
Die Synthese des 2-Vinylidid-4,6-dimethoxybenzoesäuremethylesters **1-52** konnte ebenfalls wie die des 2-Vinylidid-6-methoxybenzoesäuremethylesters **1-51** durchgeführt werden. Im Fall des 2,4,5-Trimethoxyaromaten kam es jedoch in einigen Schritten zu einer geringeren Ausbeute. Bei der *ortho*-Metallierung und Zugabe von DMF betrug die Ausbeute im Vergleich zu den vorherigen Reaktionen mit einer bzw. zwei Methoxygruppen am Aromat nur 65%. Es traten jedoch keine Nebenreaktionen auf, sodass das nicht umgesetzte Edukt wieder zurückgewonnen werden konnte. Auch im Fall der Takai-Reaktion kam es zu einer geringeren Ausbeute, jedoch war in diesem Fall das *E/Z*-Verhältnis etwas besser und betrug nun 8:1 (Schema 13). Eine Trennung der Isomere konnte chromatographisch nicht bewerkstelligt werden und wurde deshalb als Gemisch in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Allgemein nahm bei der Takai-Reaktion die Ausbeute kontinuierlich mit jeder weiteren Methoxygruppe am Aromat ab.

Schema 13. Synthese des Vinyliodids **1-40**

Eine zusätzliche Erwähnung bedarf die Formylierung mit DMF. Um diese Ausbeuten zu erhalten, muss die Reaktionstemperatur $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ betragen und das DMF in einer Portion zugegeben werden, da es sonst zu sehr geringen Ausbeuten kommt. Jedoch lieferten Reaktionen bei noch tieferen Temperaturen ($-105\text{ }^{\circ}\text{C}$) keine besseren Ausbeuten.

1.3.3 Synthesen des geschützten (*R*)- δ -Hydroxyhexanal (1-44)

Der TBDPS-geschützte Aldehyd **1-44** wurde in vier Stufen, ausgehend vom racemischen Propylenoxid dargestellt. Die Darstellung des enantiomerenreinen (*R*)-Epoxids erfolgte über eine Jacobsen-Resolution ($>99\%$ ee).^[14] Anschließend wurde das Epoxid **1-45** mit dem Grignard-Reagenz **1-46** in Gegenwart einer katalytischen Menge CuI geöffnet und ergab den sekundären Alkohol **1-65**.^[15] Dieser wurde mittels *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPS-Cl) geschützt und ergab anschließend nach einer Hydrolyse des Acetals unter sauren Bedingungen den Aldehyd **1-44** (Schema 14).

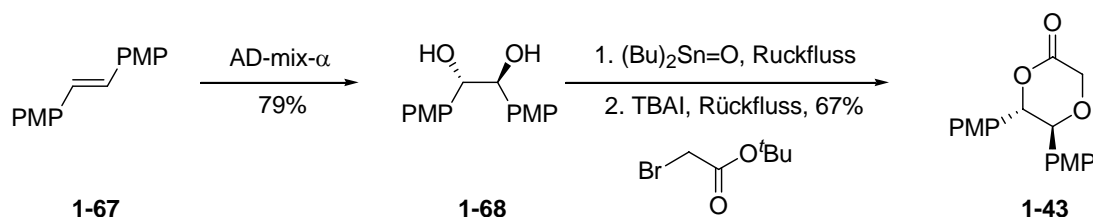


1.3.4 Synthese des chiralen Glycolat-Bausteins

Das Glycolat wurde im Arbeitskreis von M. B. Andrus entwickelt.^[16] Während der Modelstudien zu Queenslandon wurde die Synthese in unserem Arbeitskreis modifiziert, da ein Schritt nur eine mäßige Ausbeute lieferte.^[17] Dadurch lag das für die Synthese des Auxiliars benötigte *trans*-Stilben in großen Mengen vor und musste nicht neu synthetisiert werden.

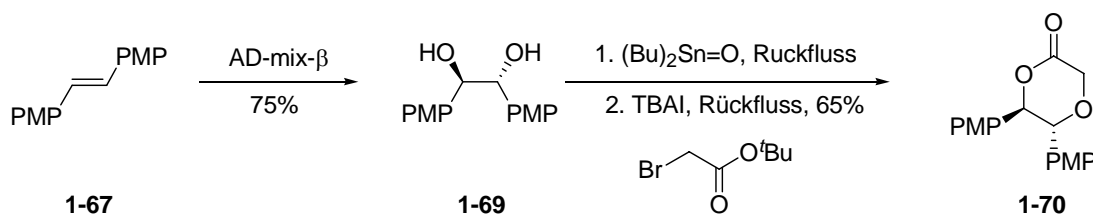
Mit dem *trans*-Stilben **1-67** und dem AD-mix- α wurde eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung durchgeführt, wodurch das Diol **1-68** in guter Ausbeute und in optisch

reiner Form erhalten werden konnte.^[18] Das erhaltene Diol **1-68** wurde mit $(\text{Bu})_2\text{Sn}=\text{O}$ in Benzol am Rückfluss erhitzt, anschließend erfolgte die Zugabe von *tert*-Butylbromacetat, TBAI und erneutes Erhitzen am Rückfluss, wodurch dann schließlich das Dioxanon **1-43** in guter Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 15).



Schema 15. Synthese des *S,S*-Auxiliars **1-43**

Analog erhielt man durch Verwenden des AD-mix- β das enantiomere Dioxanon **1-70** (Schema 16).



Schema 16. Synthese des *R,R*-Auxiliars **1-70**

1.3.5 Versuche zur Synthese von Queenslandon

Als Erstes erfolgte die Verknüpfung des Auxiliars **1-43** mit dem TBDPS-Aldehyd **1-44** in einer selektiven *anti*-Aldolreaktion. Dies wurde erreicht indem man mit NEt_3 und Dicyclohexylbortriflat das *E*-Dicyclohexylborenolat erzeugte und dadurch das gewünschte *anti*-Aldolprodukt **1-71** erhielt.^[16] Die Bildung des *anti*-Diastereomers kann über einen sesselartigen Übergangszustand erklärt werden:

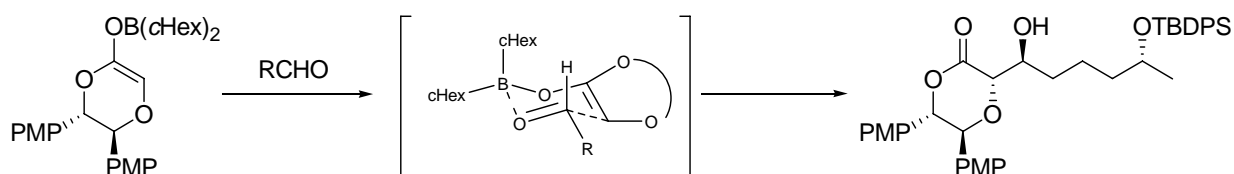
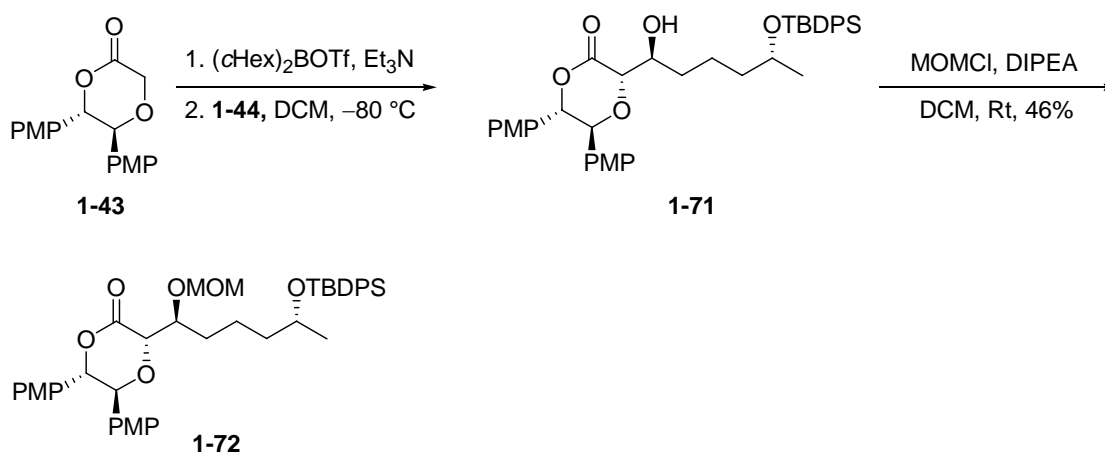


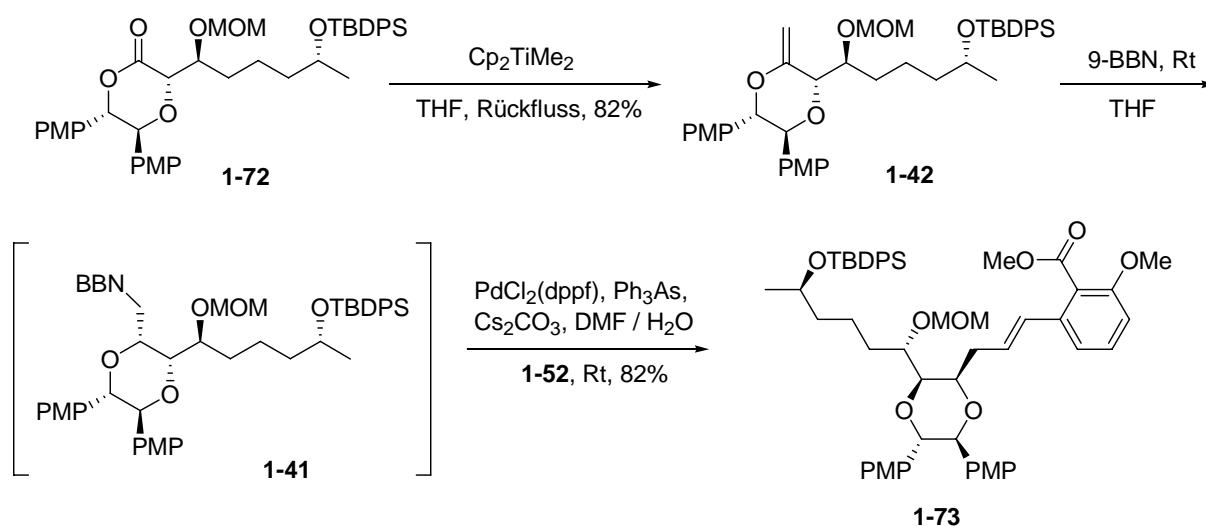
Abbildung 10. Übergangszustand der *anti*-Aldolreaktion

Die Reaktion wurde aufgearbeitet und ohne weitere Aufreinigung der Reaktionsmischung wurde der sekundäre Alkohol als MOM-Ether **1-72** geschützt, da es bei der chromatographischen Reinigung des Aldolproduktes zu starken Einbußen der Ausbeute kam (Schema 17).



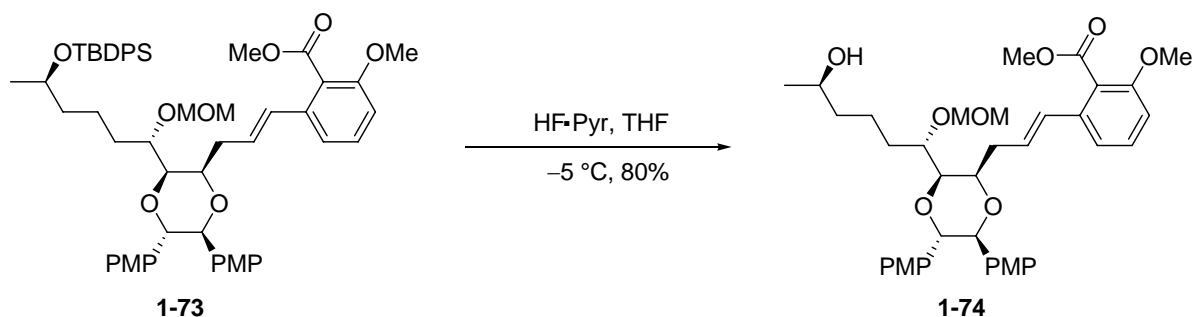
Schema 17. Synthese des aliphatischen Fragments **1-72**

Um später eine Hydroborierung mit anschließender Suzuki-Kupplung durchführen zu können, wurde die Carboxylfunktion des Dioxanons mittels einer Tebbe-Olefinierung in den entsprechenden Enolether **1-42** überführt.^[19] Dabei wurde Verbindung **1-72** in abs. THF gelöst, das Petasis-Reagenz zugegeben und unter einer N_2 -Atmosphäre für 10 h am Rückfluss erhitzt, wodurch das Produkt in hoher Ausbeute dargestellt werden konnte. Durch die aus vorherigen Reaktionen bekannte Instabilität des Enolethers **1-42**, wurde dieser nach einer Aufreinigung mittels einer basischen Al_2O_3 -Säule sofort in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Anschließend erfolgte eine Hydroborierung des Enolethers **1-42** mit 9-BBN zur Zwischenstufe **1-41**, diese wurde dann direkt mit dem Iodstyrol **1-52** in die Suzuki-Reaktion eingesetzt.^[20] Dabei reagiert das *trans*-Iodstyrol schneller ab als das *cis*-Iodstyrol, weshalb das Iodstyrol im Überschuss eingesetzt wurde um somit das Abreagieren mit dem *cis*-Iodstyrol möglichst gering zu halten (Schema 18).



Schema 18. Synthese des Fragments 1-73 mittels einer Suzuki-Kupplung

Da nun das Produkt **1-73** der Suzuki-Kupplung nahezu ausschließlich in der gewünschten *trans*-Konfiguration vorlag, wurde als nächstes die TBDPS-Gruppe abgespalten. Dies wurde mit Hilfe des HF·Pyridin-Komplexes durchgeführt, da bereits bei der Modelstudie zu Queenslandon verschiedene Bedingungen getestet wurden um diesen Silylether abzuspalten und sich nur bei dieser Synthesevorschrift das gewünschte Produkt **1-74** isolieren ließ. Ein interessanter Aspekt hierbei ist, dass es bei der Durchführung der Reaktion bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ möglich war, die Silylgruppe abzuspalten und trotz der stark sauren Bedingungen die MOM-Gruppe intakt blieb (Schema 19).



Schema 19. Abspaltung der TBDPS-Gruppe mit dem HF·Pyridin-Komplex

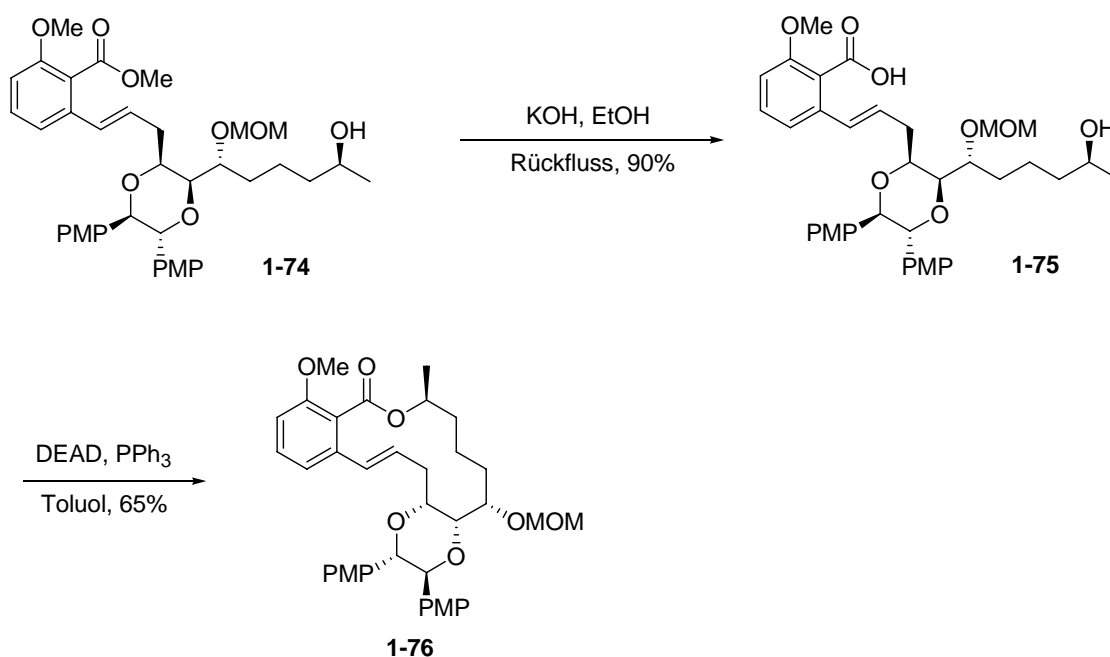
Um die Mitsunobu-Macrolactonisierung durchführen zu können, musste nun noch der Ester **1-74** hydrolysiert werden. Hierfür wurden verschiedene Bedingungen getestet:

Tabelle 1. Verschiedene Bedingungen zur Hydrolyse des Esters 1-74

Lösungsmittel	Bedingungen	Ergebniss
MeOH/THF/H ₂ O = 4:2:2	LiOH, 6 h, Rückfluss	Keine Hydrolyse
MeOH/THF/H ₂ O = 4:2:2	KOH, 6 h, Rückfluss	5% Produkt
Dioxan/H ₂ O = 3:1	Ba(OH) ₂ , 6 h, Rückfluss	Keine Hydrolyse
Dioxan/H ₂ O = 3:1	KOH, 8 h, Rückfluss	5% Produkt
EtOH/H ₂ O = 15:1	KOH, 12 h, Rückfluss	90% Produkt

Nachdem die ersten Versuche nur relativ unbefriedigende Ergebnisse hervorbrachten, konnte der Ester **1-74** dann in einem Ethanol/Wasser-Gemisch in Gegenwart von KOH in hoher Ausbeute zur freien *seco*-Säure **1-75** hydrolysiert werden.

Als nächstes folgte nun die Mitsunobu-Macrolactonisierung indem die *seco*-Säure in Toluol stark verdünnt (3.5 mM) gelöst, PPh₃ zugegeben und dann bei 0 °C langsam innerhalb von 25 min DEAD zugegeben wurde.^[21] Das Lacton **1-76** konnte in einer Ausbeute von 65% dargestellt werden, die damit etwas geringer war als im Fall des Aromaten ohne Methoxygruppen (Schema 20).^[22]

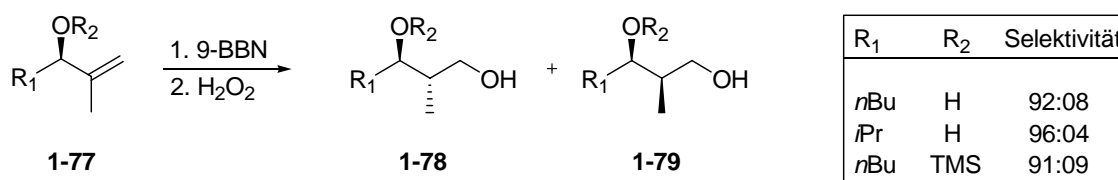


Schema 20. Synthese des Lactons 1-76

Da das Lacton **1-76** schon fast der Endstufe eines Queenslandon-Analogons entsprach und die Schlüsselschritte zur Verknüpfung des aromatischen mit dem aliphatischen Teil erfolgreich bewerkstelligt werden konnten, wurde nun versucht, dieselbe Reaktionssequenz mit dem für das Queenslandon benötigten Aromaten durchzuführen.

Diastereoselektive Hydroborierung

Die Hydroborierung von Olefinen ist von hohem Interesse, besonders wenn diese stereoselektiv, unter Einfluss eines bereits existierenden Stereozentrums, erfolgt. Die dabei auftretenden Stereoselektivitäten können auf elektronische und sterische Faktoren zurückgeführt werden.^[23]

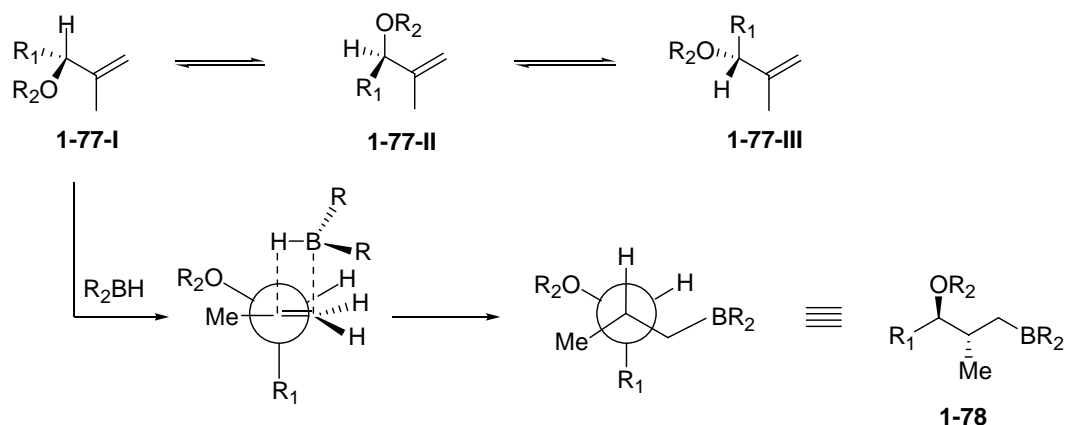


Schema 21 Selektive Hydroborierung bei acyclischen Allylkoholen

Dabei ist die Konformation **1-77-I** die reaktivste, da es hierbei zu einer guten HOMO-LUMO-Interaktion kommt. Diese Reaktivkonformation ist durch Hyperkonjugation zwischen dem

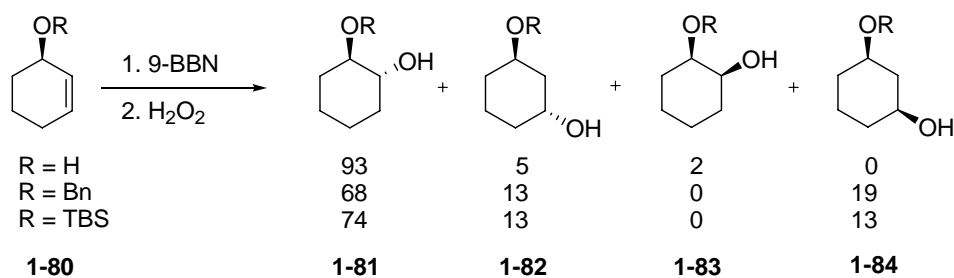
σ -C-R₁ Orbital des asymmetrischen Zentrums und dem π -Orbital des Alkens begünstigt, die letztendlich das HOMO-Orbital anhebt und somit nucleophiler macht.

Diese Wechselwirkung wird maximal wenn das σ -Orbital dieselbe Energie wie das π -Orbital des Alkens hat, was z. B. dann der Fall ist, wenn eine Alkylgruppe in *anti*-Position zur eintretenden Borspezies ist. Durch den Angriff von der sterisch weniger gehinderten Seite wird das *anti*-Produkt gebildet (Schema 22).



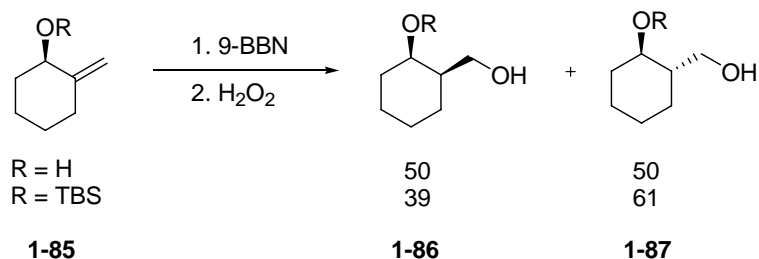
Schema 22. Hydroborierung über das günstigste Konformer

Die Hydroborierung bei cyclischen Allylalkoholen erfolgt von der am wenigsten gehinderten Seite (gegenüber der Alkoxygruppe), um eine 1,3 diaxiale Wechselwirkung zu vermeiden, wodurch bevorzugt das 1,2 *anti*-Produkt entsteht (Schema 23).^[24]



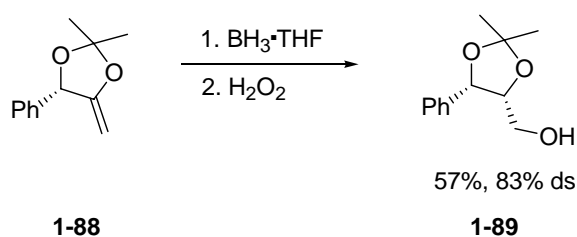
Schema 23. Hydroborierung bei cyclischen Allylalkoholen

Bei exocyclischen Allylalkoholen ergibt die Hydroborierung mit 9-BBN nur relativ schlechte Selektivitäten, da es nur zu geringen sterischen Wechselwirkungen kommt, welche die Bildung eines Produktes bevorzugen würden (Schema 24).



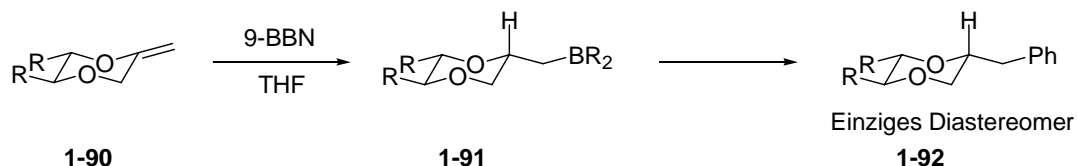
Schema 24. Hydroborierung bei exocyclischen Allylalkoholen

Jedoch kommt es bei komplexeren Ringsystemen mit exocyclischen Doppelbindungen zu deutlich besseren Selektivitäten. Bei der Verbindung (**1-88**) wird eine Diastereoselektivität von 83% erreicht, was auf sterische Faktoren zurückgeführt werden kann (Schema 25).^[25]



Schema 25. Hydroborierung bei komplexeren exocyclischen Allylalkoholen

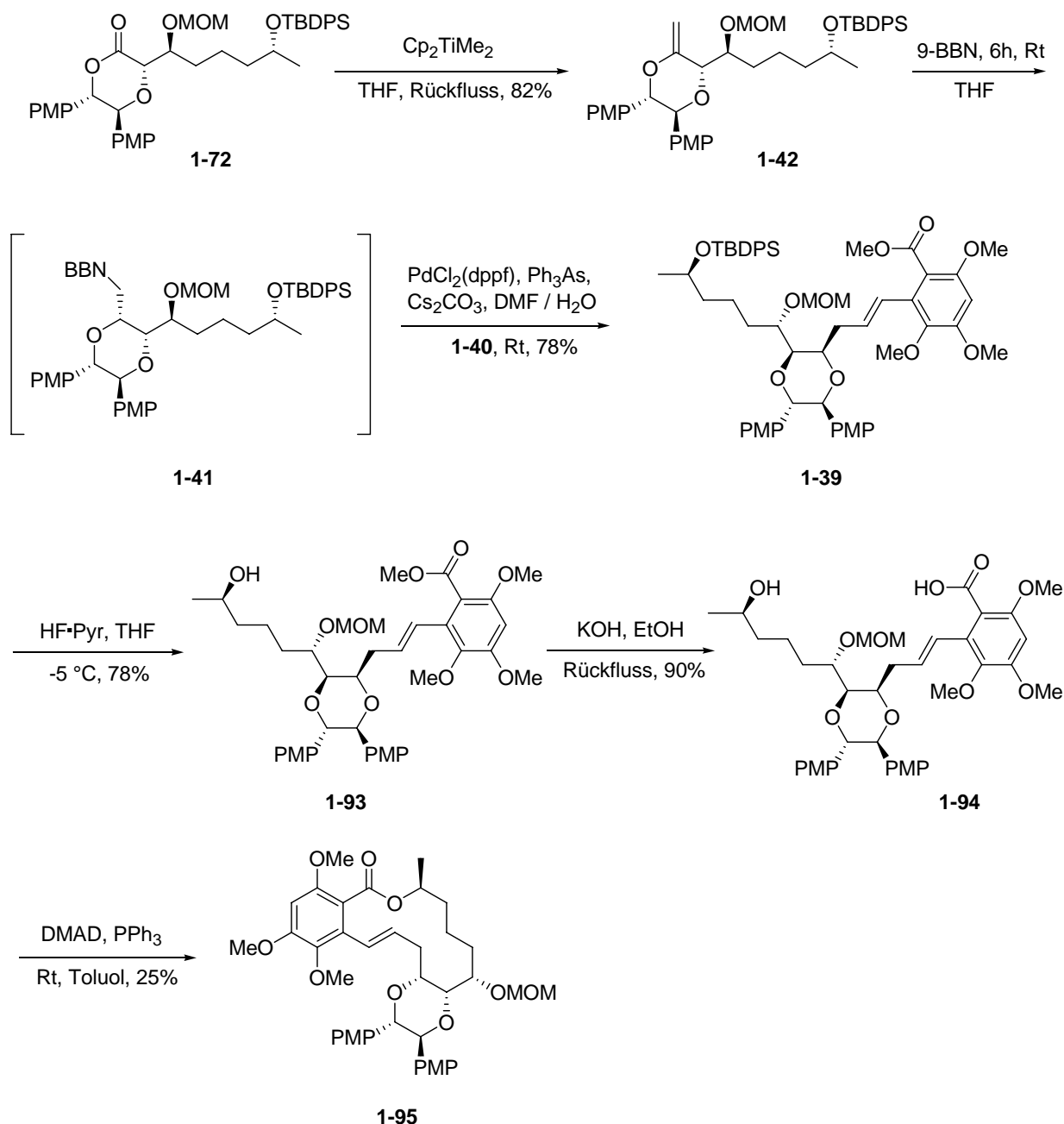
Auch im Falle von Verbindung **1-90** lässt sich die hohe Diastereoselektivität^[26] durch den sterischen Einfluss der PMP-Gruppen erklären:



Schema 26. Hydroborierung des Enolethers 1-90; R = PMP

Es wurde nun die Suzuki-Kupplung unter denselben Bedingungen wie im vorherigen Fall nur anstelle des Aromaten **1-51** mit dem Aromaten **1-40** durchgeführt. Das Produkt **1-39** konnte in guter Ausbeute isoliert werden. Anschließend erfolgte die TBDPS-Abspaltung zu **1-93** und die Hydrolyse des Esters zur Säure **1-94**. Im Falle des Esters **1-78** dauerte die Hydrolyse unter denselben Bedingungen wie bei Verbindung **1-74** anstatt 12 Stunden, acht Tage bis es zur vollständigen Umsetzung gekommen war. Jedoch konnte das Produkt in hoher Ausbeute und ohne Nebenprodukte isoliert werden.

Die anschließende Mitsunobu-Macrolactonisierung verlief allerdings nur in einer Ausbeute von 25% (Schema 27).

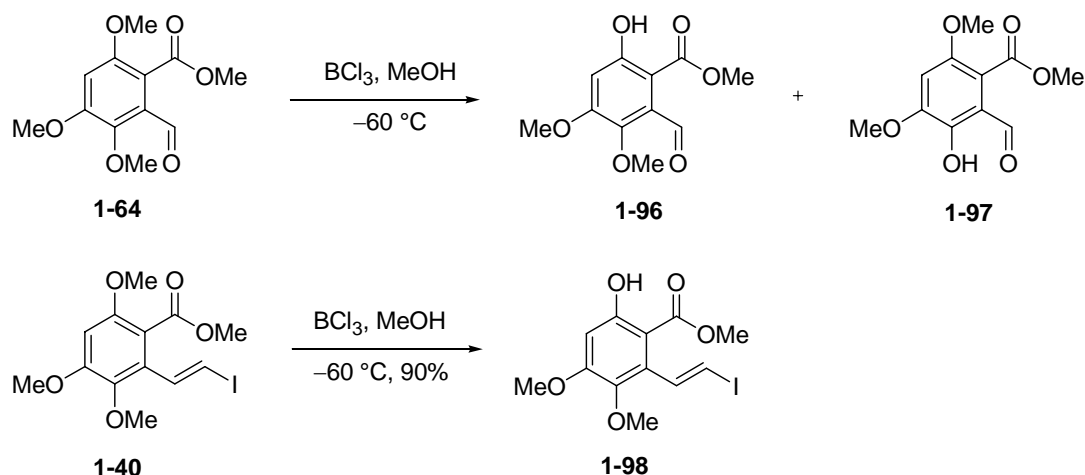


Schema 27. Synthese des Lactons 1-95

Da eine Ausbeute von 25% für die Macrolactonisierung zu gering war, wurde versucht diese Ausbeute zu erhöhen. Eine mögliche Option könnte die Durchführung derselben Reaktionssequenz mit der freien Hydroxyfunktion in der *ortho*-Position zur Esterfunktion sein, da dies bereits bei der Synthese von Radicol zu einer Erhöhung der Ausbeute führte.

Da eine nachträgliche Spaltung des Methyl ethers in der *ortho*-Position zur Carboxylfunktion aufgrund der säurelabilen MOM-Gruppe nicht nach der Suzuki-Kupplung erfolgen kann, musste dieser vor der Kupplung gespalten werden und die gesamte Reaktionssequenz nochmals durchlaufen werden.

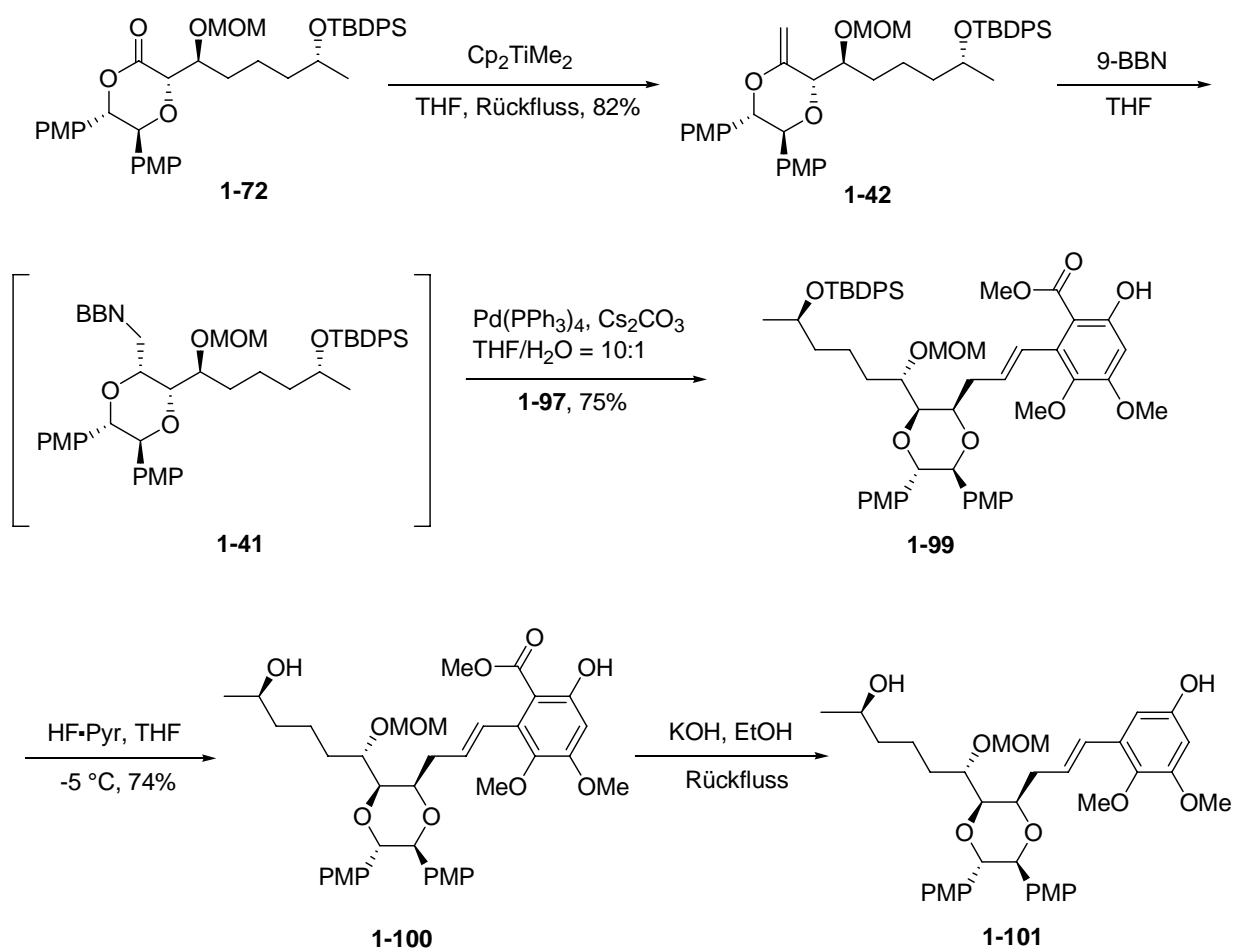
Der Versuch, diesen Methylether auf der Stufe des Formylesters **1-64** abzuspalten, führte zu einem Produktgemisch aus Verbindung **1-96** und **1-97**. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde nun versucht den Methylether bei Verbindung **1-40** abzuspalten, da bei dieser keine zusätzliche Carbonylfunktion vorhanden war, welche zu Nebenprodukten führen könnte. Schließlich konnte mit BCl_3 bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ das gewünschte Produkt **1-98** in sehr guter Ausbeute erhalten werden (Schema 28).



Schema 28. Synthese des Phenols **1-98**

Es folgte nun erneut die Suzuki-Kupplung des Phenols **1-98** mit dem hydroborierten aliphatischen Baustein **1-41**, was jedoch unter denselben Bedingungen wie bei **1-51** nur in mäßiger Ausbeute (ca. 15%) erfolgte. Jedoch konnte durch Verwendung von $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ statt $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ als Katalysator und eines $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisches (10:1) statt DMF als Lösungsmittel das gewünschte Produkt **1-99** in guter Ausbeute erhalten werden.^[27]

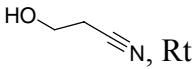
Als nächstes wurde nun ebenfalls die TBDPS-Gruppe mit dem $\text{HF}\cdot\text{Pyridin}$ -Komplex abgespalten, was den Alkohol **1-100** ergab. Anschließend musste dann wiederum der Ester hydrolysiert werden, um dann durch eine anschließende Mitsunobu-Reaktion zur Kernstruktur des Queenslandon zu gelangen. Die Abspaltung der TBDPS-Gruppe konnte erfolgreich bewerkstelligt werden, jedoch kam es nun bei der Hydrolyse des Esters zu Problemen. Zwar erfolgte die Hydrolyse des Esters zur Säure, die dann aber gleichzeitig unter Decarboxylierung zu Verbindung **1-101** weiterreagierte (Schema 29).



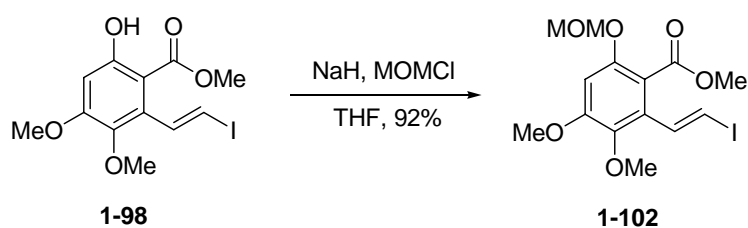
Schema 29. Syntheseversuch von Queenslandon mit dem Phenol 1-97

Da der Ester nicht unter den zuvor verwendeten Bedingungen (EtOH/KOH) hydrolysiert werden konnte, wurden alternative Bedingungen erprobt. Wie die nachfolgende Tabelle zeigt, brachten die unterschiedlichen Bedingungen jedoch nicht das gewünschte Produkt hervor (Tabelle 2).

Tabelle 2. Bedingungen zur Verseifung des Esters 1-100

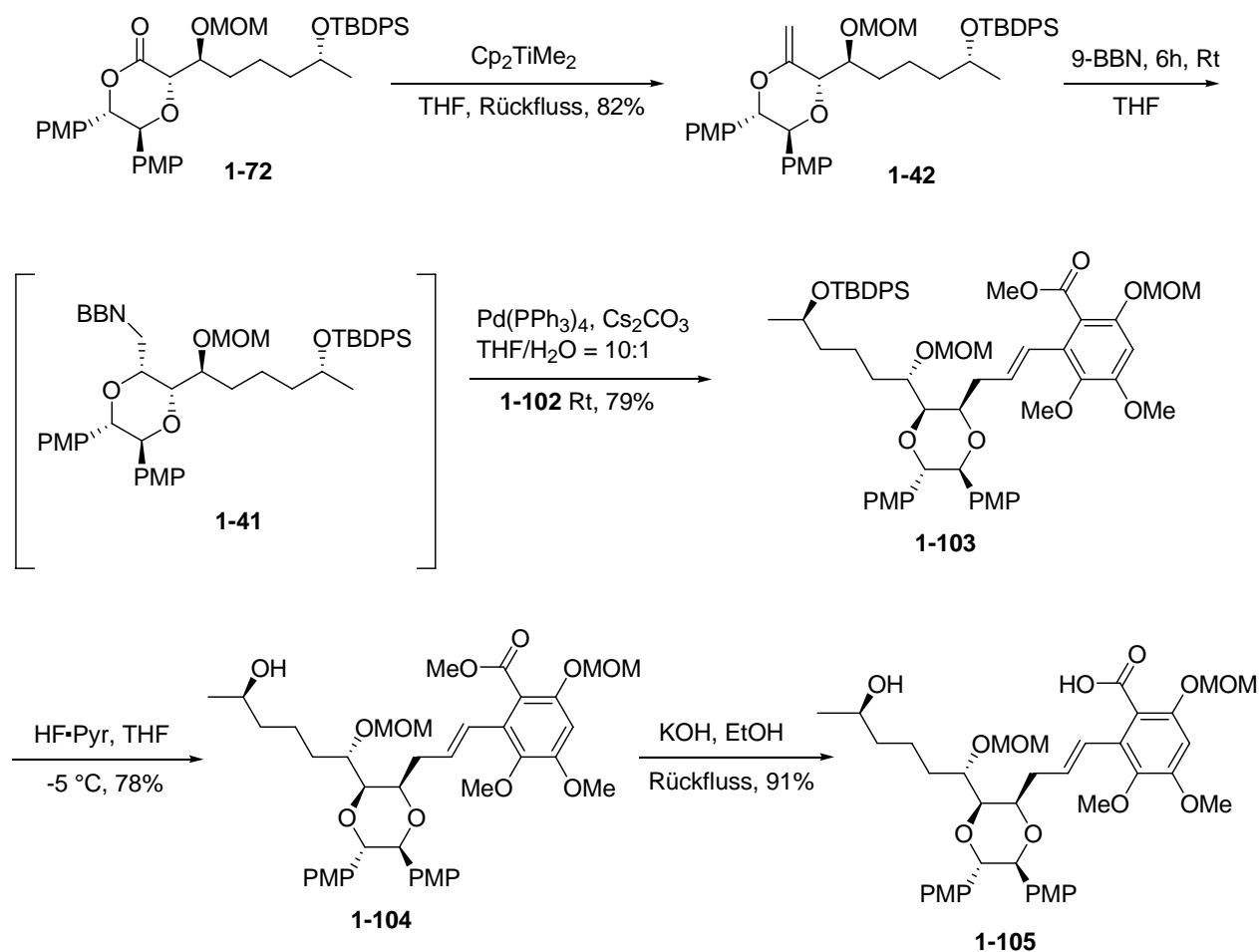
Bedingungen	Ausbeute
THF/MeOH/H ₂ O (5:2:1), LiOH	0%; Edukt
EtOH, KOH, Rückfluss	<i>Decarboxylierung</i>
(Bu ₃ Sn) ₂ O, Toluol, 85 °C ^[28]	0%; Edukt
NMP, PhSH, KF, 90 °C	0%; Edukt
NMP, EtSNa, Rt	0%; Edukt
THF,  , Rt	0% ; Edukt

Da es auf diesem Weg nicht gelang den Ester zu hydrolysieren, konnte der Einfluss der freien *ortho*-Hydroxyfunktion auf die Ausbeute der Mitsunobu-Macrolactonisierung nicht getestet werden. Daher musste die Reaktionssequenz erneut geändert werden. Da es bei einer geschützten Hydroxyfunktion nicht zu einer Decarboxylierung der Säure zu Verbindung **1-101** kam, musste nun für die Phenolfunktion eine geeignete Schutzgruppe gefunden werden. Diese neue Schutzgruppe musste unter sauren (HF·Pyridin-Komplex) und basischen Bedingungen (EtOH/KOH) stabil sein. Da die MOM-Gruppe im aliphatischen Teil die sauren Bedingungen des HF·Pyridin-Komplexes bei -5 °C ohne Probleme übersteht, gegenüber basischen Bedingungen stabil ist und zudem am Ende der Synthese leicht abzuspalten sein sollte, wurde nun die Phenolfunktion als MOM-Ether geschützt. Hierfür wurde Verbindung **1-98** mit NaH und MOM-Cl umgesetzt und das geschützte Phenol **1-102** in sehr guter Ausbeute erhalten (Schema 30).



Schema 30. Synthese des Vinylidids 1-102

Mit dem Aromaten **1-102** wurde erneut eine Suzuki-Kupplung durchgeführt und anschließend die TBDPS-Gruppe abgespalten. Als nächstes erfolgte die Esterhydrolyse, welche mit der MOM-Schutzgruppe ohne Probleme zu Verbindung **1-103** in guter Ausbeute verlief (Schema 31).



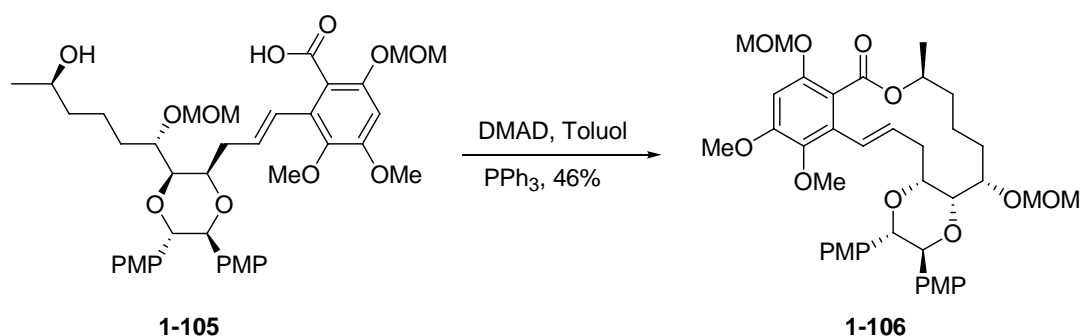
Schema 31. Darstellung der *seco*-Säure **1-105**

Mit der erhaltenen *seco*-Säure **1-105** konnte die Mitsunobu-Macrolactonisierung durchgeführt werden, um zur Kernstruktur von Queenslandon zu gelangen. Jedoch konnte das Macrolacton unter Standardbedingungen (DEAD, PPh₃) nur in sehr geringen Ausbeuten (20%) erhalten werden. Daher wurden verschiedene Bedingungen getestet (Tabelle 3):

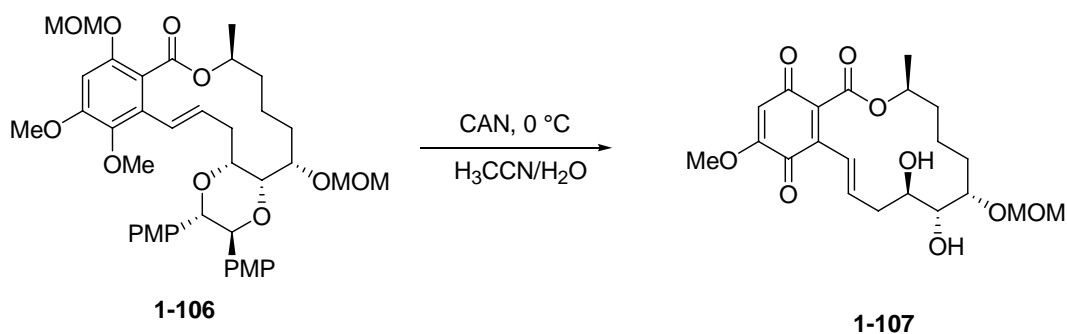
Tabelle 3. Optimierungsversuche zur Mitsunobu-Macrolactonisierung mit der *seco*-Säure 1-105

Bedingungen	Ausbeute
DEAD, PPh ₃ , Toluol, Rt ^[29]	20%
DMAD, PPh₃, Toluol, Rt	46%
DMAD, PPh ₃ , THF, Rt	10%
DBAD, PPh ₃ , Toluol, Rt	0%
ADDP, PPh ₃ , Toluol, Rt ^[30]	0%
ADDP, PBU ₃ , Toluol, Rt	0%

Schließlich ergab die Macrolactonisierung mit DMAD eine deutlich höhere Ausbeute als zuvor mit DEAD. Die Ausbeute (46%) lag somit im Fall des MOM-geschützten Phenols **1-105** auch deutlich höher als im Falle von Verbindung **1-94** mit drei Methoxygruppen am Aromat. Alle anderen Versuche die Ausbeute zu erhöhen wie der Wechsel des Lösungsmittels von THF zu Toluol oder die Verwendung verschiedener Azoverbindungen brachten nicht den gewünschten Effekt.

Schema 32. Mitsunobu-Macrolactonisierung der *seco*-Säure 1-105 zum Macrolacton 1-106

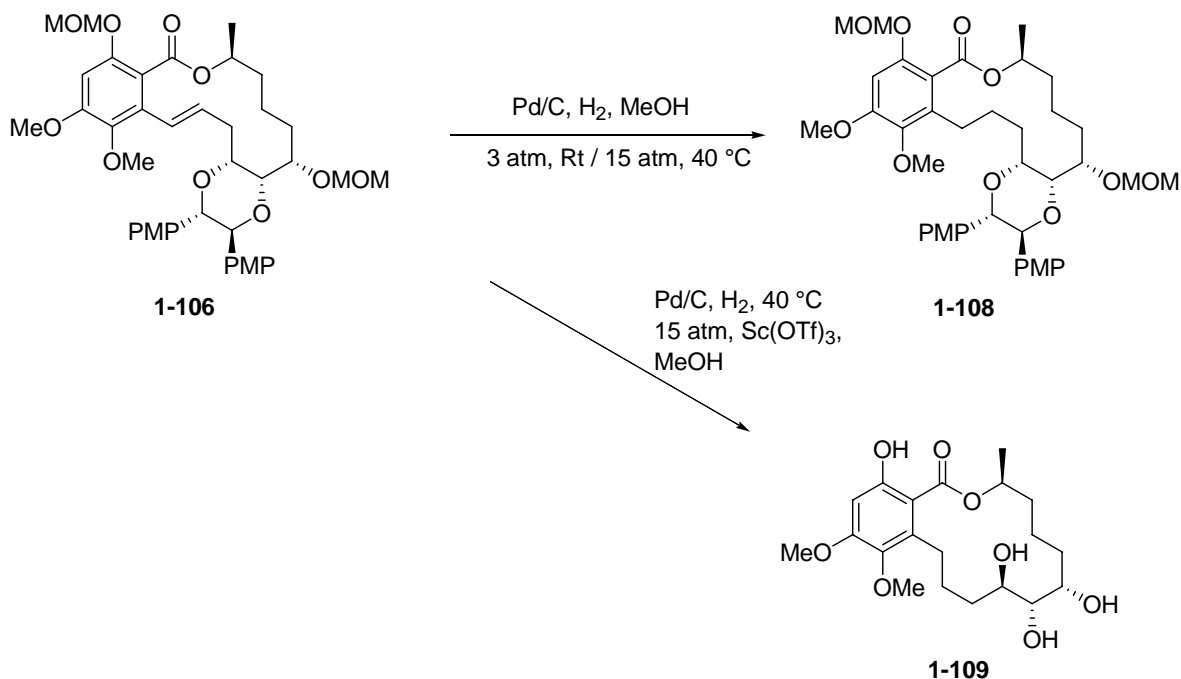
Nachdem die Kernstruktur des Queenslandon generiert worden war, musste das 1,4-Dioxanon chemoselektiv entlang der benzylicischen Etherbindung gespalten werden, was wie in der Modelstudie mit CAN in Acetonitril erfolgen sollte. Allerdings konnte unter diesen Bedingungen nur das Chinon **1-107** in geringer Menge nachgewiesen werden (HPLC/MS), ohne dabei das gewünschte Produkt in Spuren detektieren zu können (Schema 33).



Schema 33. Versuch zur Abspaltung der PMP-Gruppen mit CAN

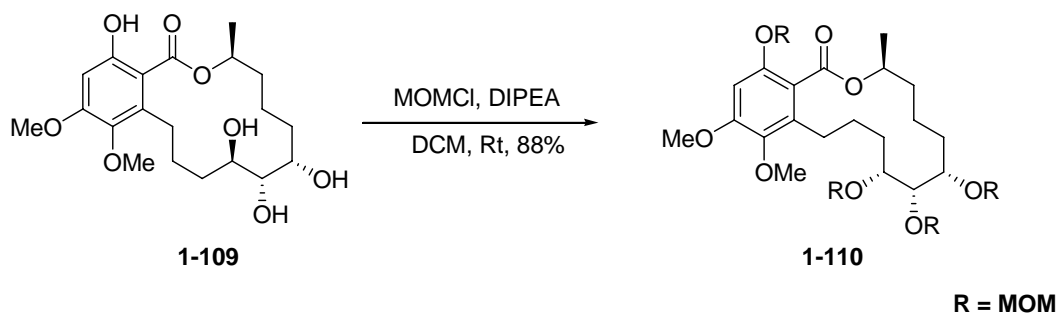
Versuche zur Spaltung des Dioxans mit DDQ in DCM brachten ebenfalls keinen Erfolg. Eine reduktive Abspaltung kam für die Synthese des Naturstoffes nicht in Frage, da hierbei auch gleichzeitig die vorhandene Doppelbindung reduziert würde. Dies wurde jedoch dennoch durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Diol Schutzgruppe eventuell unter reduktiven Bedingungen abspalten ließe. Mit Triethylsilan/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in Acetonitril fand keine Abspaltung statt. Mit Pd/C und 3 atm H_2 kam es zur Reduktion der Doppelbindung, ohne dabei das Dioxanon zu spalten.^[16] Auch eine Erhöhung des Druckes auf 15 atm und 40 °C in einem Autoklaven brachte keine Veränderung.

Erst nach Zugabe von katalytischen Mengen $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ zur Reaktionsmischung, konnte das Dioxanon gespalten werden. Allerdings wurden unter Einwirkung der Lewis-Säure auch die MOM-Schutzgruppen abgespalten (Schema 34).^[31]



Schema 34. Abspaltung der PMP-Gruppen unter reduktiven Bedingungen

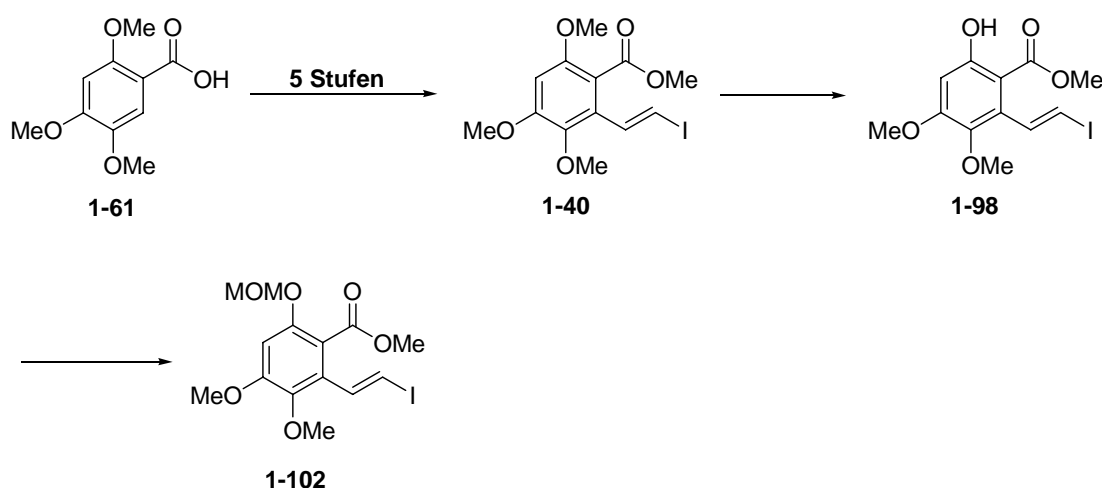
Die erhaltene Verbindung **1-109** hatte vier freie Alkoholfunktionen, darunter eine phenolische und drei sekundäre Hydroxyfunktionen. Aufgrund der hohen Polarität der Verbindung war eine chromatographische Reinigung schwierig, daher wurde die Reaktionsmischung nach der Reduktion nur über Celite gefiltert und anschließend alle Hydroxyfunktionen als MOM-Ether geschützt, was dann schließlich Verbindung **1-110** ergab (Schema 35).



Schema 35. Schützung der Alkoholfunktionen als MOM-Ether

1.3.6 Zusammenfassung

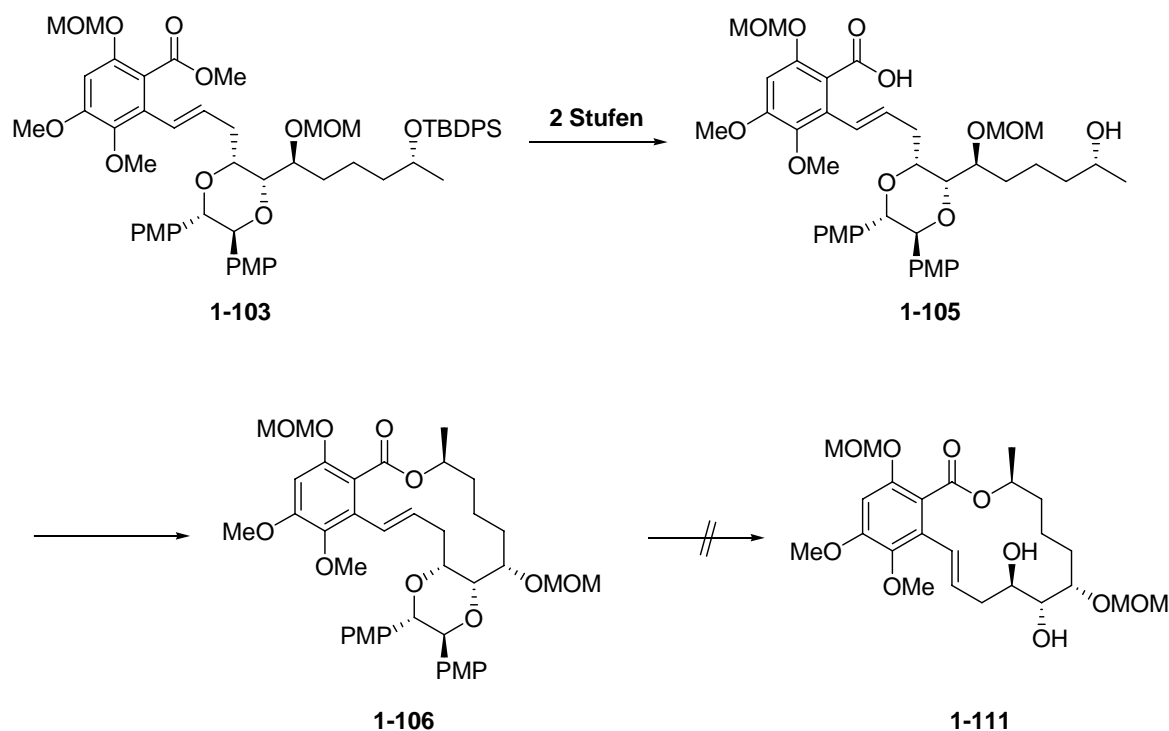
Im Verlauf der Studien zur Synthese des Naturstoff Queenslandon gelang es, das Vinyljodid **1-40** ausgehend von der 2,4,5-Trimethoxybenzoesäure **1-61** in hoher Ausbeute zu erhalten. Des Weiteren konnte die selektive Spaltung des *ortho*-Methylether in **1-40** zum Phenol **1-96** mit BCl_3 , sowie die anschließende Schützung als MOM-Ether **1-102** in hoher Ausbeute realisiert werden (Schema 36).



Schema 36. Darstellung des Fragments **1-102**

Zudem gelang es das hochsubstituierte aromatische Vinyljodid mit der freien und der als MOM-Ether geschützten Phenolfunktion in guter Ausbeute mit dem aliphatischen Teil zu koppeln.

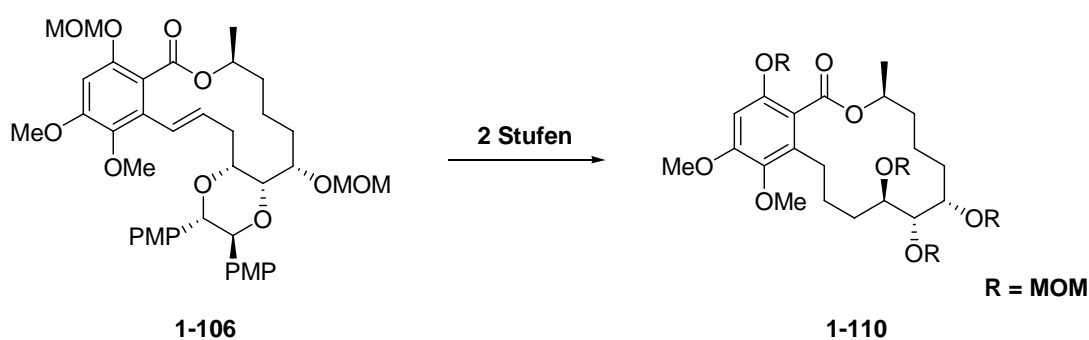
Mit der erhaltenen Säure **1-105** konnte dann auch die Makrolactonisierung realisiert und durch modifizierte Bedingungen die Ausbeute von anfänglichen 25% auf 46% erhöht werden. Allerdings gelang es nicht das Dioxan abzuspalten, ohne dabei den Rest des Moleküls anzugreifen, so dass die Synthese von Queenslandon auf diesem Weg nicht gelang (Schema 37).



Schema 37. Versuchter Syntheseweg zur Darstellung des Lactons 1-111

Eine weitere Erkenntnis aus dieser Synthese ist, dass sich das Dioxanon unter verschiedenen Bedingungen nur schwer spalten ließ, wodurch es sich wohl kaum zu einer breiten Anwendung eignet.

Unter reduktiven Bedingungen und durch Zusatz katalytischer Mengen $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ konnte das Dioxan schließlich doch abgespalten werden, jedoch mit dem Verlust der für den Naturstoff benötigten Doppelbindung (Schema 38).



Schema 38. Darstellung des Lactons 1-110

Kapitel 2

Propionat-Scanning in Benzolactonen

2 Einleitung

Im Jahr 2007 betrug der Umsatz der zehn wichtigsten Pharmaunternehmen (u.a. Pfitzer, Novartis, Smith-Kline, Merck) in den USA zusammengenommen 263.5 Milliarden US-Dollar.^[32] Dies entspricht etwas mehr als der Hälfte des Bundesetat oder dem Sozialetat und dem Schuldendienst der Bundesrepublik Deutschland zusammen, den beiden größten Posten auf der Ausgabeliste des Bundes.

Der Gewinn aus diesem Umsatz lag bei 66.5 Milliarden US-Dollar, was einer Umsatzrendite von über 25% entspricht. Von einem solchen Umsatz-Gewinn-Verhältnis träumen so gut wie alle Industriezweige und erst recht der Einzelhandel, der sich mit einer Rendite von rund 2% begnügen muss.

In vielen der heutzutage verwendeten Medikamente sind Wirkstoffe enthalten, welche auf der Basis von Naturstoffen entstanden sind oder durch diese inspiriert worden sind. Ein allgemeines Verfahren bei der Suche nach neuen Wirkstoffen ist die *biology-oriented-synthesis* (**BIOS**).^[33] Hierbei werden zwei unterschiedliche Verfahren angewandt. Zum einen ist dies das *natural-product-derived* Verfahren, bei welchem die Synthese darin besteht, dass ein Naturstoff unterschiedlichen Transformationen unterzogen wird, bei denen unterschiedliche Substituenten an Positionen des Naturstoffes angebracht werden, die von der Natur bereits vorgegeben sind.

Das zweite Verfahren wird als *natural-product-inspired* bezeichnet. Hierbei wird ein Naturstoff nach und nach aufgebaut, jedoch werden nun unterschiedliche Substituenten und funktionelle Gruppen eingebaut, die nicht zwingend an Positionen sein müssen, an denen im ursprünglichen Naturstoff welche vorhanden waren. Primär orientiert man sich hier an Gerüsten oder Teilgerüsten von Naturstoffen.

Das Spektrum der Polyketide umfasst Verbindungen wie die Benzolactone, die nur aus Acetateinheiten bestehen, solchen wie Dyclostatin (**2-1**) die sowohl aus Acetat- als auch aus Propionateinheiten bestehen und schließlich diejenigen die nur aus Propionaten bestehen, wie das Erythronolid B (**2-2**) (Abb. 11). Dabei bilden die „gemischten“ Polyketide die größte Gruppe. Im Vergleich dazu bilden die rein aus Acetateinheiten aufgebauten Benzolactone nur eine relativ kleine Gruppe unter den Polyketiden und es stellt sich die Frage, warum sich nicht auch in den Benzolactonen Propionateinheiten finden lassen?

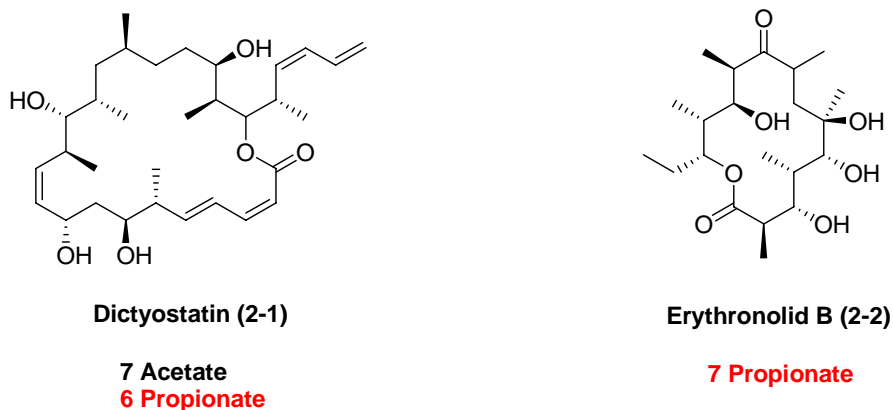


Abbildung 11. Struktur des Dictyostatins (2-1) und Erythronolid B (2-2)

Um zu untersuchen, welchen Effekt der Austausch einer Acetat- durch eine Propionateinheit hat, wurde das Konzept des Propionat-Scannings entwickelt.^[34] Dieses Prinzip ähnelt dem des Alanin-Scan, bei dem in einem Protein nach und nach einzelne Aminosäuren durch Alanin ersetzt werden, um dadurch die Bedeutung der einzelnen Aminosäuren zu analysieren. Im Falle des Propionat-Scannings wird nun in den Benzolactonen an verschiedenen Positionen eine Acetat- durch eine Propionateinheit ersetzt.

2.1 Kann ein Propionat einen Unterschied machen?

Durch den Austausch einer Acetat- durch eine Propionateinheit wird Netto eine zusätzliche Methylgruppe und damit ein Stereozentrum generiert. Diese zusätzliche Methylgruppe könnte konformative Effekte zur Folge haben und könnte außerdem dem Molekül helfen hydrophobe Taschen in einem Enzym aufzufinden, was zu einer Zunahme der Bindungsstärke führen könnte. Eventuell könnte auch eine stärkere Anbindung an interessante Proteine wie dem Hsp90 festgestellt werden, was im Falle des Zearalenons in relativ schwacher Weise bereits der Fall ist.

Ein bekanntes Beispiel, bei welchem eine zusätzliche Methylgruppe einen großen Effekt bewirkt hat, sind die Epothilone. Durch die Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe an der Epoxidfunktion wurde beim Epothilon B (2-4) eine 10-fach höhere Aktivität als beim Epothilon A (2-3) festgestellt.^[35] Somit ist es nicht verwunderlich, dass alle Epothilon-Derivate die sich in klinischen Tests befinden, auf der Struktur des Epothilon B (Abb. 12) basieren.

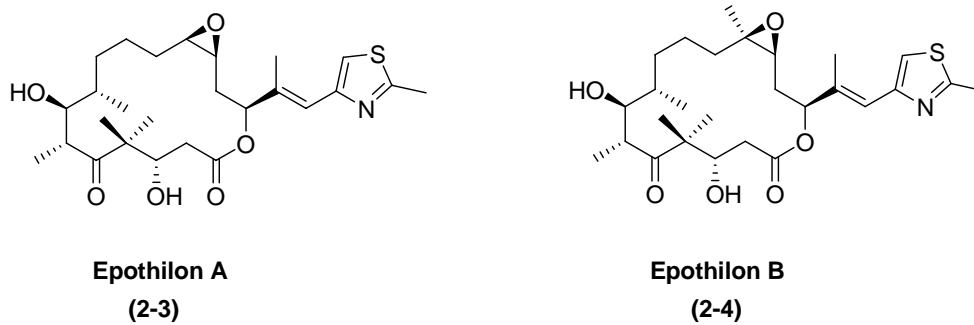


Abbildung 12. Struktur des Epothilon A (2-3) und Epothilon B (2-4)

Im Falle der 12- bzw. 14-gliedrigen Benzolactone (z.B. Curvularin (2-5)/Zearalenon (1-8)) die aus 8 bzw. 9 Acetateinheiten aufgebaut sind, ergeben sich mehrere Möglichkeiten, um eine Acetat- mit einer Propionateinheit zu ersetzen (Abb. 13):

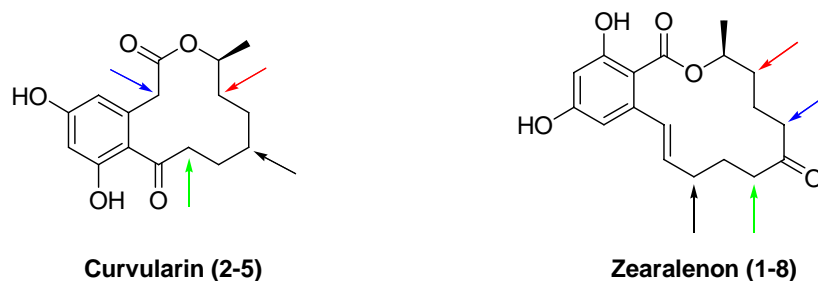


Abbildung 13. Mögliche Positionen an denen in Curvularin (2-5) und Zearalenon (1-8) Acetat- durch Propionateinheiten ersetzt werden können

Ersetzt man nun an diesen vier verschiedenen Positionen in den Benzolactonen die Acetat- durch eine Propionateinheit und hat dann die dadurch zusätzliche Methylgruppe einmal die *R*- und einmal die *S*-Konfiguration, so können auf diesem Wege acht Diastereomere des entsprechenden Benzolactons generiert werden.

2.2 Hsp90

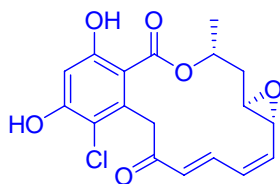
Das 90 kDa Hitzeschockprotein (Hsp90) ist ein molekulares Chaperon, welches mit 1-2% des gesamt löslichen Zellproteins zu den am häufigsten vorkommenden Proteinen in der Zelle gehört. Es kommt ubiquitär in Bakterien und allen Klassen von Eukaryoten vor, jedoch nicht in Archaeen. Das Hsp90-Chaperon ist für die konformative Ausbildung neu synthetisierter Proteine verantwortlich, sowie für die Aktivierung, Stabilisierung und Renaturierung von Proteinen.^[36]

Durch zellulären Stress wie erhöhte Temperatur, einem unnormalen pH-Wert oder Fehlen von Nährstoffen kommt es sowohl zur Denaturierung der gefalteten Proteine als auch zur

Synthese von neuen Proteinen. Unter diesen Bedingungen kommt es zur erhöhten Produktion bzw. Expression von Hsp90, um die denaturierten Proteine wieder in deren aktive Form zu bringen. Hsp90 wird auch unter Normalbedingungen produziert aber unter Stressbedingungen eben vermehrt, um den Renaturierungsprozess zu unterstützen. So gesehen kann man Hsp90 als denjenigen Puffer ansehen, der die Aufgabe hat die Anzahl der nicht korrekt gefalteten Proteine zu minimieren und die Zahl der korrekt gefalteten Proteine zu maximieren.

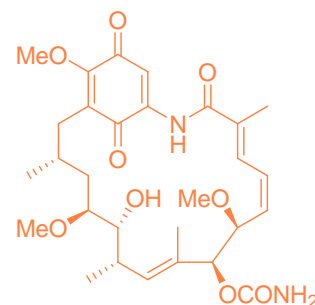
Der von Hsp90 durchgeführte Faltungsprozess ist ATP-abhängig, weshalb Hsp90 bei Anwesenheit von Inhibitoren, die an die ATP-Tasche binden, nicht in der Lage ist Proteine in ihre aktive Form zu überführen und somit zum Abbau der Proteine führt. Daher hat sich Hsp90 als viel versprechendes *anti-cancer-target* entpuppt, da viele oncogene Proteine durch die Inhibierung von Hsp90 gleichzeitig abgebaut werden können.

Zwei der bekanntesten Hsp90-Inhibitoren sind das Geldanamycin und das Radicolol (Abb. 14). Sowohl das Geldanamycin als auch das Radicolol binden an die aminotermine Domäne des Hsp90 und das obwohl beide Verbindungen strukturell sehr verschieden sind. Die Bindungsaffinität des Geldanamycins ist etwa 500-mal höher als die des ATP.



Radicolol
Hsp90-Inhibitor (20 nM)

(1-5)



Geldanamycin
ED₅₀ (NCI 60 panel) = 180 nM

(2-6)

Abbildung14. Struktur des Radicolol (1-5; blau) und Geldanamycin (2-6; orange)

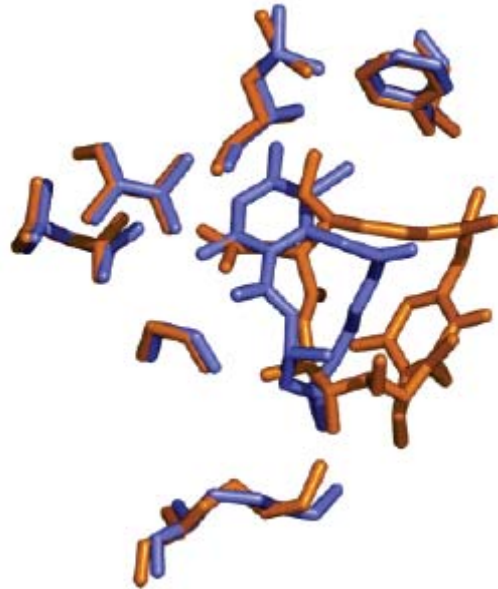


Abbildung 15. Vereinfachte Kristallstruktur der an HSP90 gebundenen Benzolactone Radicicol (blau) und Geldanamycin (orange)

In obigem Bild (Abb. 15) ist eine vereinfachte Abbildung der Kristallstruktur der an Hsp90 gebundenen Verbindungen Radicicol (blau) und Geldanamycin (orange) gezeigt.^[37] Anhand dieser Abbildung ist die unterschiedliche Bindungsweise der beiden Verbindungen gut zu erkennen. Besonders auffällig ist, dass die jeweiligen Aromaten der beiden Verbindungen in ganz unterschiedlichen Regionen der N-terminalen Bindungsseite des Hsp90 liegen.

2.3 Differential-Scanning-Fluorimetrie (DSF)

Die Differential-Scanning-Fluorimetrie (DSF) stellt heutzutage eine schnelle und günstige Methode dar, um die Bindungsaffinität von niedermolekularen Verbindungen zu Proteinen und deren Stabilisierung zu ermitteln.^[38]

Die Temperatur, bei der es zur Auffaltung des Proteins kommt, wird indirekt durch einen Anstieg der Fluoreszenz ermittelt. Als Fluoreszenzquelle dient hierbei ein Farbstoff der eine Affinität für hydrophobe Oberflächen hat, wie sie beim Auffalten eines Proteins freigesetzt werden. Mittels einer geeigneten Methode kann der Mittelpunkt des Übergangs ermittelt werden, wobei der Temperaturunterschied zwischen dem Wert in Gegenwart und Abwesenheit des Liganden mit der Bindungsaffinität des Moleküls korreliert. Nimmt man eine reversible Zwei-Stufen Auffaltung an, dann ist die „Schmelztemperatur“ des Proteins mit der Änderung der Freien-Gibbs-Energie des Auffaltens (ΔG_u) verknüpft, wobei eine lineare

Korrelation der „Schmelztemperatur“ und Bindungskonstante normalerweise auch bei irreversibel auffaltenden Enzymsystemen gilt.

Um die Proteinstabilität zu ermitteln, wird die Temperatur nach und nach erhöht und dabei die Zunahme der Fluoreszenz eines Farbstoffes, die als Indikator für den nativen Zustand des Proteins dient, gemessen. In einem idealen System nimmt mit steigender Temperatur die Proteinstabilität und ΔG_u ab. Oberhalb einer bestimmten Temperatur ist die native Konformation des Proteins ungünstig und es faltet auf.

Liegt ein Gleichgewicht vor, was bedeutet dass die Konzentration an gefalteten und ungefalteten Proteinen gleich ist, ist ΔG_u gleich Null. Die Temperatur bei der dieser Zustand vorliegt, wird als „Schmelztemperatur“ T_m bezeichnet. T_m ist als Mittelpunkt innerhalb einer thermischen Übergangskurve definiert und repräsentiert die Temperatur bei der die Freie-Energie des nativen und nicht nativen Proteins gleich ist. Das Model des thermischen Gleichgewichts kann allerdings nur angewendet werden, wenn man annimmt, dass die Proteinauffaltung in einem reversiblen Zwei-Stufen Prozess abläuft. Es wurde gezeigt, dass auch bei größeren Enzymsystemen, die in mehreren Stufen irreversibel auffalten, der stabilisierende Effekt einer Verbindung durch deren Bindung die Bindungsaffinität des Liganden abgeschätzt werden kann.

Bei der DSF wird die Fluoreszenzintensität gegen die Temperatur aufgetragen, was eine sigmoidale Kurve ergibt, die durch einen Zwei-Stufen-Übergang beschrieben wird und mittels der Boltzmann-Gleichung (Abb. 16) berechnet werden kann. Dabei entspricht LL dem Minimum, LU dem Maximum der Intensität und a der Krümmung der Kurve innerhalb von T_m . Temperaturverschiebungen über 2 °C sind experimentell reproduzierbar und bedeuten signifikante Ligand-Protein Wechselwirkungen.

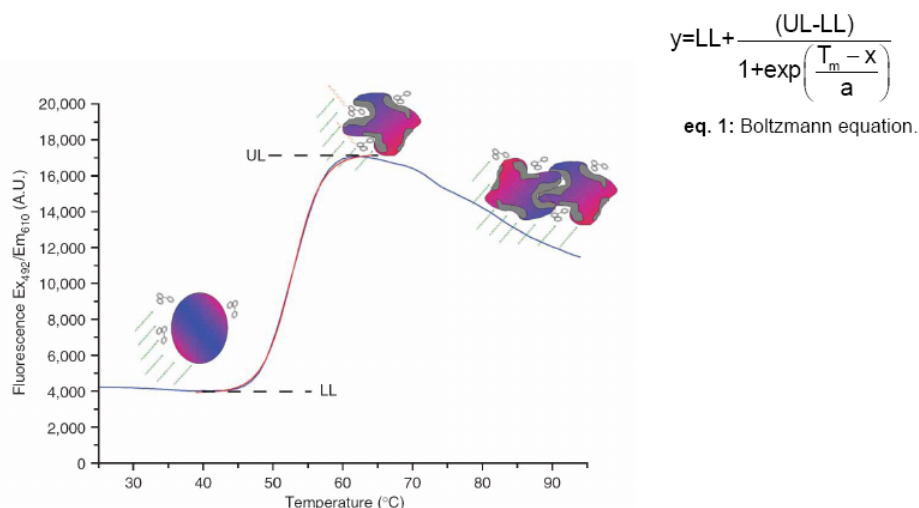


Abbildung16. Systematische Darstellung einer mittels DSF aufgenommenen Kurve

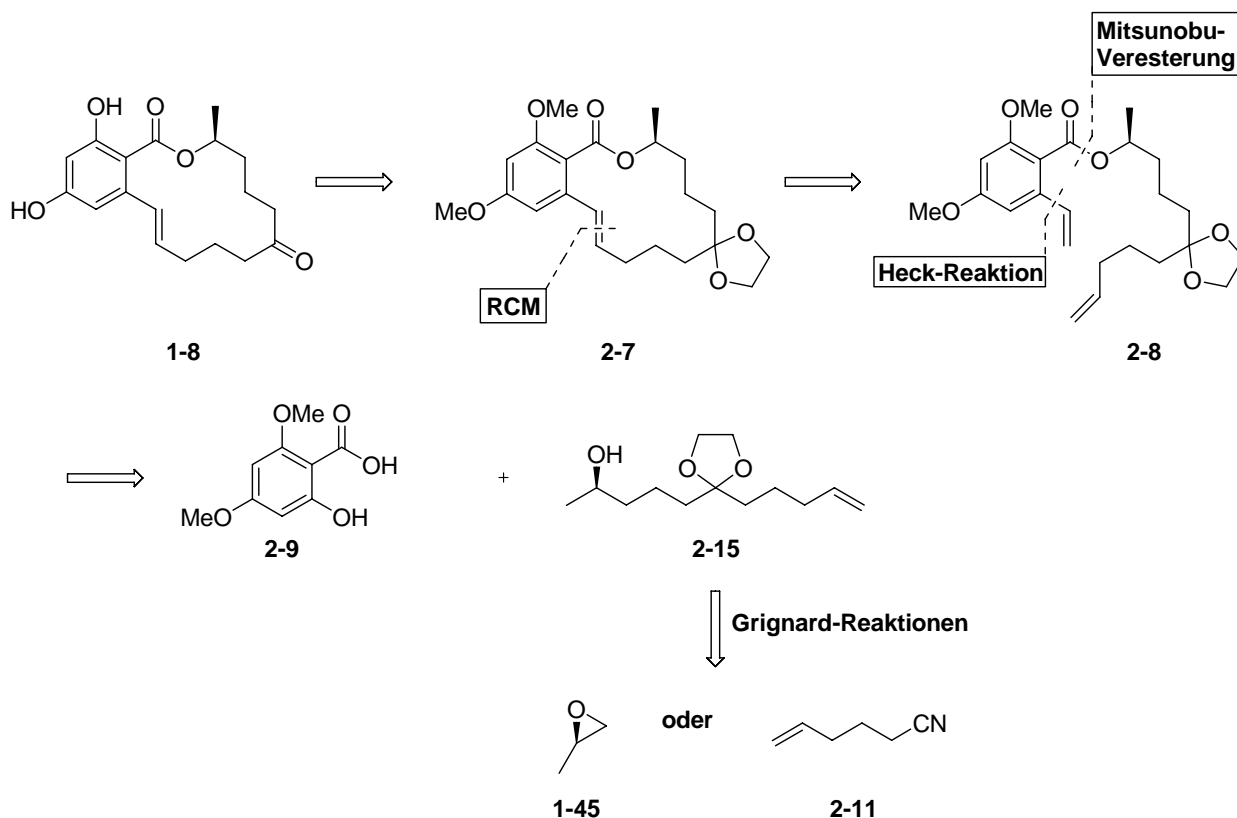
2.4 Beispiele von Synthesen zu Zearalenon und Curvularin

2.4.1 Zearalenon

Zearalenon ist ein Resorcylsäurelacton und bindet als ein nicht Östrogen an die Östrogen-Rezeptoren. Zearalenon verursacht in Tieren Fortpflanzungskomplikationen und wird als Primärverursacher hepatischer Tumoren in Betracht gezogen. In vivo wird Zearalenon zum α -Zearalenol reduziert, welches eine höhere östrogene Wirkung hat.^[39] Der Befall von Getreide durch Fusarien (Schimmelpilze), vor allem Mais, hat einen höheren Zearalenongehalt in den Nahrungsmitteln zur Folge und stellt damit ein Problem für die Gesundheit für Mensch und Tier dar.

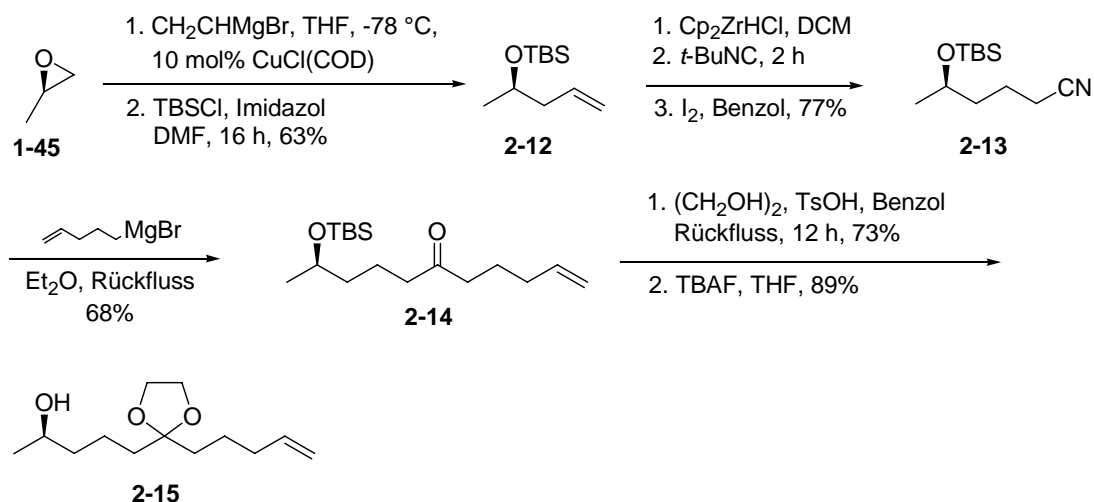
Hier soll exemplarisch eine Synthese aufgezeigt werden die im Jahre 2000 von Fürstner et al. veröffentlicht wurde.^[40] Die Synthese enthält eine Ringschluss-Metathese als Schlüsselreaktion, welche auch in der Synthese der Propionatanaloga des Zearalenons angewendet werden soll.

Die Retrosynthese ergab eine Ringschluss-Metathese des Diens **2-8** zum 14-gliedrigen Macrolacton. Das Dien **2-8** wurde durch eine Mitsunobu-Veresterung des aliphatischen Alkohols **2-10** und der Salicylsäure **2-9** erhalten (Schema 39).



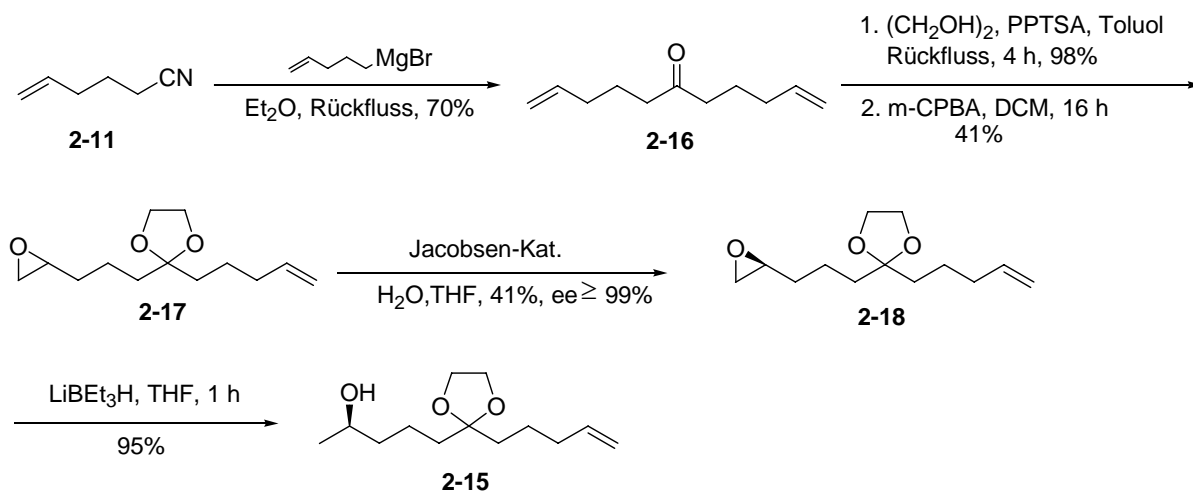
Schema 39. Retrosynthese zu Zearalenon nach Fürstner et al.

Die Darstellung des aliphatischen Alkohols **2-15** erfolgte auf zwei unterschiedlichen Wegen. Beim Ersten diente (*R*)-Propenoxid **1-45** als Ausgangspunkt, welches über eine Jacobsen-Hydrolyse enantiomerenrein erhalten werden konnte. Dies wurde in Gegenwart katalytischer Mengen Kupfer mit Vinylmagnesiumbromid zum Alkohol geöffnet, der dann sofort mit TBS zu **2-12** geschützt wurde. Anschließend erfolgte eine Hydrozirkonierung der Doppelbindung, gefolgt von der Reaktion mit *t*BuNC und Jod, wodurch das Nitril **2-13** in einer Ausbeute von 77% anfiel. Durch Zugabe von 4-Pentenmagnesiumbromid zum Nitril **2-13** konnte das Keton **2-14**, welches anschließend als Acetal geschützt wurde, dargestellt werden. Danach erfolgte die Abspaltung der TBS-Gruppe mit TBAF, unter Bildung des Alkohols **2-15** (Schema 40).



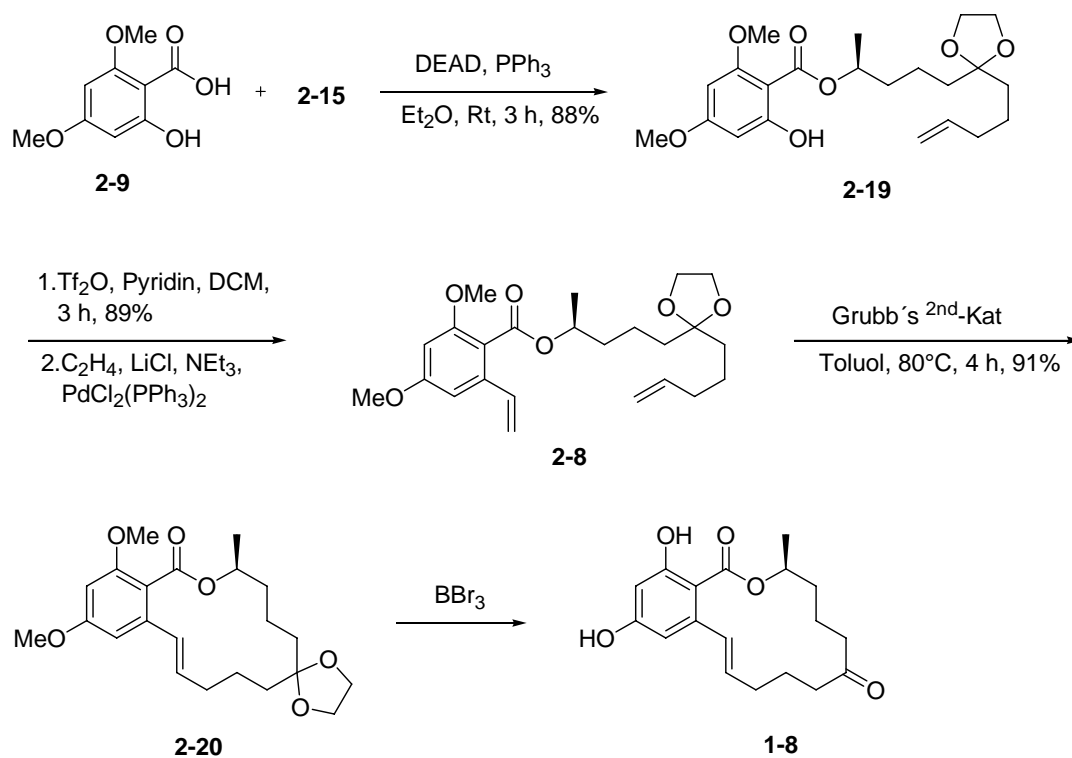
Schema 40. Synthese des aliphatischen Alkohols 2-15

Beim zweiten Syntheseweg zum aliphatischen Alkohol **2-15** diente die Verbindung **2-11** als Ausgangsstoff, welcher durch die Reaktion mit 4-Pentenylmagnesiumbromid in kochendem Et₂O das symmetrische Keton **2-16** ergab. Als nächstes erfolgte die Schützung des Ketons als Dioxolan, gefolgt von einer selektiven Monoepoxidierung zu Verbindung **2-17**. Durch eine Jacobsen-Hydrolyse konnte das Epoxid **2-18** enantiomerenrein erhalten werden. Im letzten Schritt wurde dann das Epoxid reaktiv zum Alkohol **2-15** geöffnet (Schema 41).



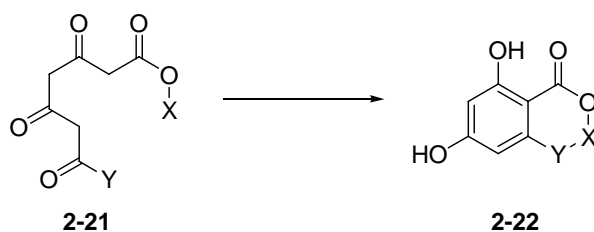
Schema 41. Alternativer Weg zur Darstellung des Alkohols 2-15

Mit dem erhaltenen Alkohol **2-15** und der Salicylsäure **2-9** wurde eine Mitsunobu-Veresterung zum Dien **2-19** durchgeführt. Durch anschließende Überführung des Phenols ins Triflat konnte dann durch eine Heck-Reaktion die Vinylfunktion am Aromat etabliert werden. Als nächstes wurde mit dem Grubb's^{2nd}-Katalysator der Ringschluss zum Lacton **2-20** durchgeführt. Durch die Hydrolyse des Acetals konnte die zuvor geschützte Ketofunktion wieder erhalten werden. Die Spaltung der Methylether am Aromaten lieferte das Zearalenon **1-8** in enantiomerenreiner Form (Schema 42).



Schema 42. Darstellung von Zearalenon 1-8

Eine weitere interessante Synthese des Zearalenon wurde im Jahre 2008 von Barrett et al. publiziert.^[41] Der Hauptschritt der Synthese bestand in einer Bildung des Aromaten durch die Cyclisierung eines 2,4,6-Triketoesters mit anschließender Macrolactonisierung (Schema 43).

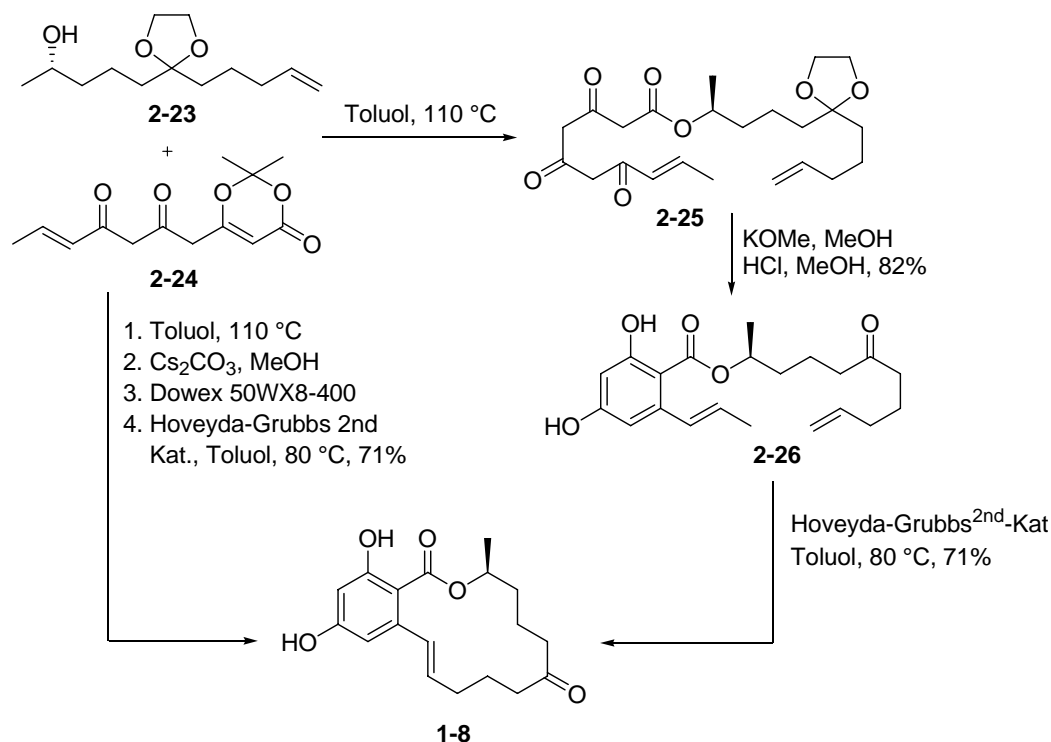


Schema 43. Aromatisierung und Cyclisierung des Triketoesters 2-21

Hierfür wurden die beiden Fragmente **2-23** und **2-24** benötigt. Verbindung **2-23** kann in vier Stufen aus (\pm)-5-Hexanolid durch eine Lipase vermittelte kinetische Racematrennung erhalten werden. Verbindung **2-24** kann über eine Mukaiyama-Aldolreaktion dargestellt werden.

Durch Thermolyse des Dioxinons **2-24** und das in situ Abfangen des Triketo-Ketens mit dem Alkohol **2-23** kann der Triketoester **2-25** erhalten werden. Durch eine anschließende Aromatisierung und entschützen des Ketals kann das Resorcyolat **2-26** generiert werden. Durch eine Ringschlussmetathese mit dem Hoveyda-Grubb's^{2nd}-Katalysator und anschließender Trennung der Isomere (E/Z=86:14) konnte das (S)-(-)-Zearalenon in einer Ausbeute von 71% isoliert werden.

Durch eine modifizierte Synthese konnte das (S)-Zearalenon (**1-8**) ausgehend von **2-23** und **2-24** in vier Stufen in einer Ausbeute von 71% erhalten werden, ohne dabei die einzelnen Zwischenstufen zu isolieren (Schema 44).



Schema 44. Synthese des Zearalenon ausgehend von **2-23** und **2-24**

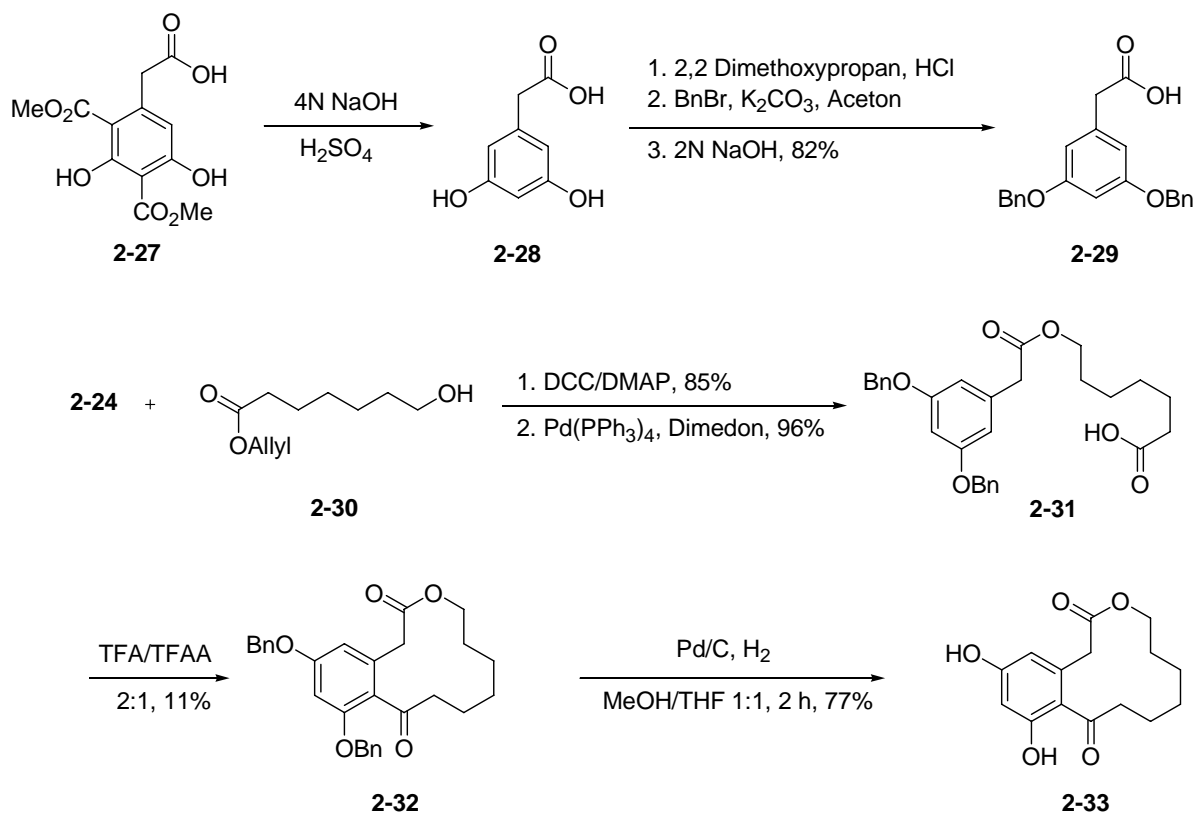
2.4.2 Curvularin

Curvularin ist ein Vertreter der 12-gliedrigen Macrolactone und wird bei der Polyketid-Biosynthese von den Pilzen *Curvularia*, *Alternaria* und *Penicillium* als Metabolitbaustein synthetisiert. Die biologische Aktivität des Curvularin beruht auf der Unterbrechung des Aufbaus des Spindelapparates bei der Zellteilung sowie einer phytotoxischen Wirkung. Seine relative Aktivität scheint jedoch nur moderat zu sein.^[42]

Aufgrund seiner Funktionalitäten und seiner biologischen Aktivitäten, bietet Curvularin Anreiz zur Totalsynthese. Daher wurden schon zahlreiche Totalsynthesen sowohl zu Curvularin als auch zu Curvularin-Derivaten in der Literatur beschrieben.^[43]

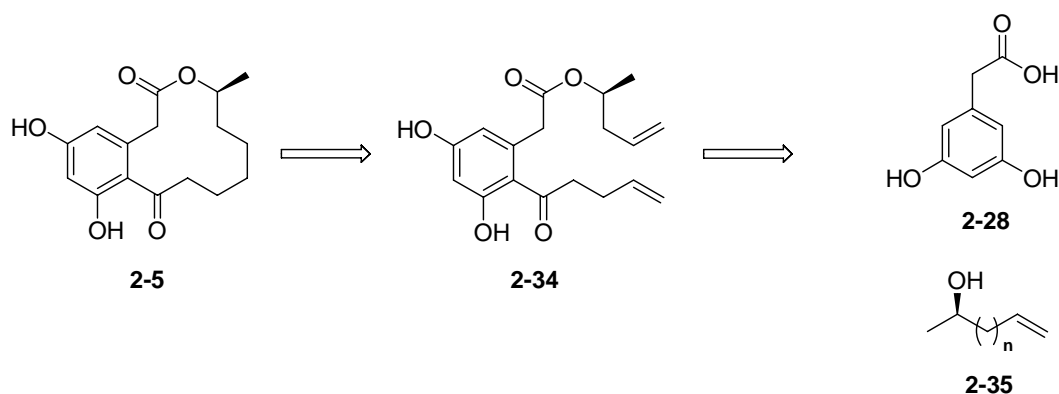
Im Jahre 2008 erschien von Kunz et al. eine Publikation in der verschiedene Ringanaloge von Curvularin synthetisiert wurden.^[44] Ausgehend von Verbindung **2-27** wurde die

3,5-Dihydroxyphenylessigsäure **2-28** dargestellt, welche dann zur Säure **2-29** umgesetzt wurde. Die Umsetzung von **2-29** mit Allyl-7-hydroxyheptanoat **2-30** und nachfolgender Umsetzung unter Pd-Katalyse ergab die Säure **2-31**. Anschließend erfolgte die Cyclisierung zum Lacton **2-32** mittels TFA/TFAA im Sinne einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung. Nach der Spaltung der Benzylether konnte das 15-Desmethylcurvularin **2-33** erhalten werden (Schema 45).



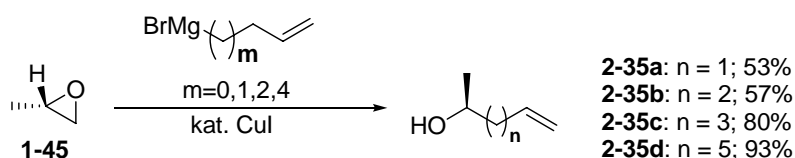
Schema 45. Synthese des 15-Desmethylcurvularin **2-33** nach Kunz *et al.*

Da die Ausbeute der Cyclisierung mittels TFA/TFAA nicht besonders hoch war, wurde bei der Synthese der Ringanaloge stattdessen eine Ringschlussmetathese (RCM) gewählt, da diese bereits von Fürstner *et al.* bei der Synthese des Citreofuran erfolgreich angewandt wurde. Die Retrosynthese ergab die folgenden Hauptfragmente (Schema 46):



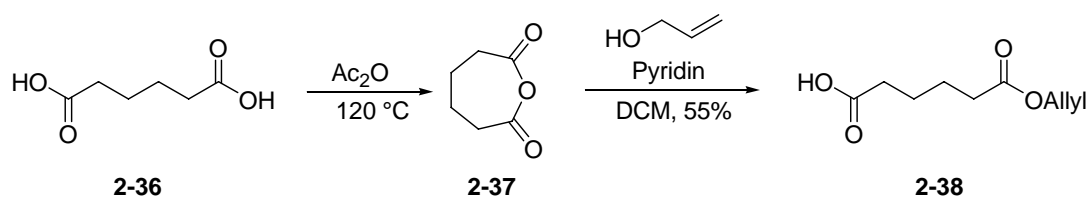
Schema 46. Retrosynthese zu den Curvularin Ringhomologen

Je nach Variation des sekundären Alkohols **2-35** konnten so unterschiedliche Ringhomologe dargestellt werden. Die sekundären Alkohole **2-35a-d** wurden dabei durch eine kupferkatalysierte Öffnung des (*S*)-Propylenoxids (**1-45**) mit verschiedenen Grignard-Reagenzien erhalten (Schema 47).



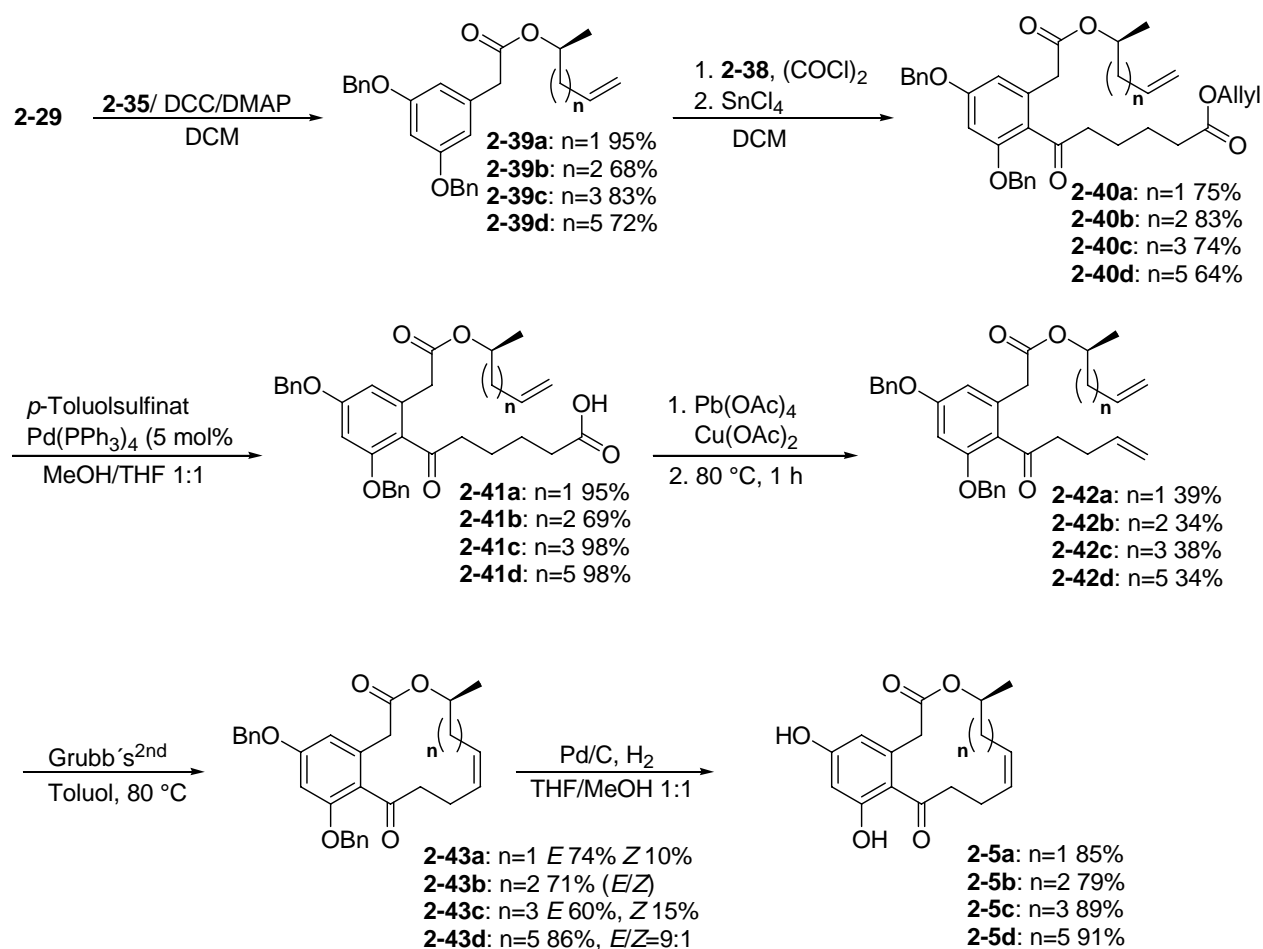
Schema 47. Darstellung der Alkohole 2-35a-d

Zur Darstellung der anderen Seitenkette wurde Adipinsäure (**2-36**) über das cyclische Anhydrid **2-37** in den Adipinsäuremonoallylester (**2-38**) überführt (Schema 48).



Schema 48. Darstellung des Monoallylesters 2-38

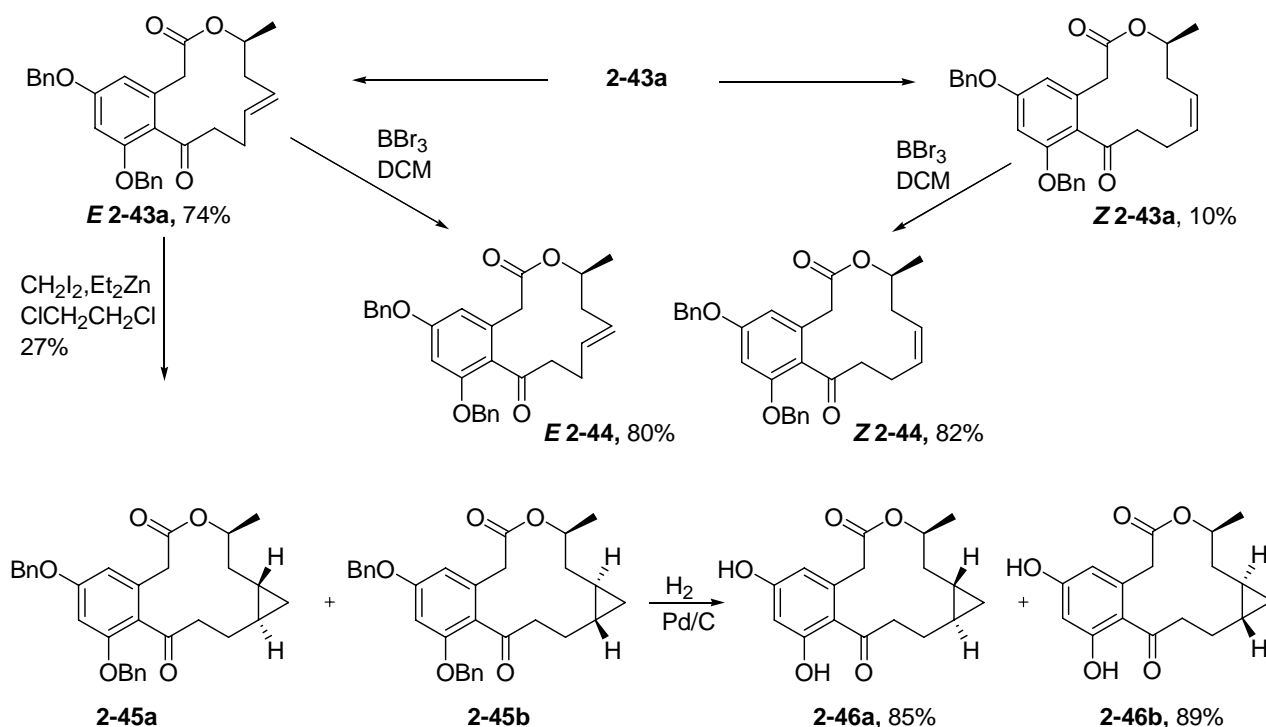
Nachdem alle benötigten Fragmente synthetisiert waren, erfolgte die Veresterung der Säure **2-29** mit dem (*S*)-Alkohol **2-35** zum Ester **2-39** (Schema 41). Danach konnte über eine Friedel-Crafts-Acylierung zwischen dem Ester **2-39** und dem Monoester **2-38** der Diester **2-40** dargestellt werden. Anschließend konnte durch die Spaltung des Allylesters zur freien Säure und deren anschließender Decarboxylierung das Dien **2-42** erhalten werden. Mit dem Grubb's^{2nd}-Katalysator erfolgte dann der Ringschluss zum ungesättigten Lacton **2-43**. Nach der chromatographischen Trennung der Isomere wurden mittels einer Hydrierung die Benzylether gespalten, wodurch die Ringhomologe des Curvularins (**2-5**) erhalten werden konnten (Schema 49).



Schema 49. Synthese der Curvularin Ringhomologe 2-5a-d

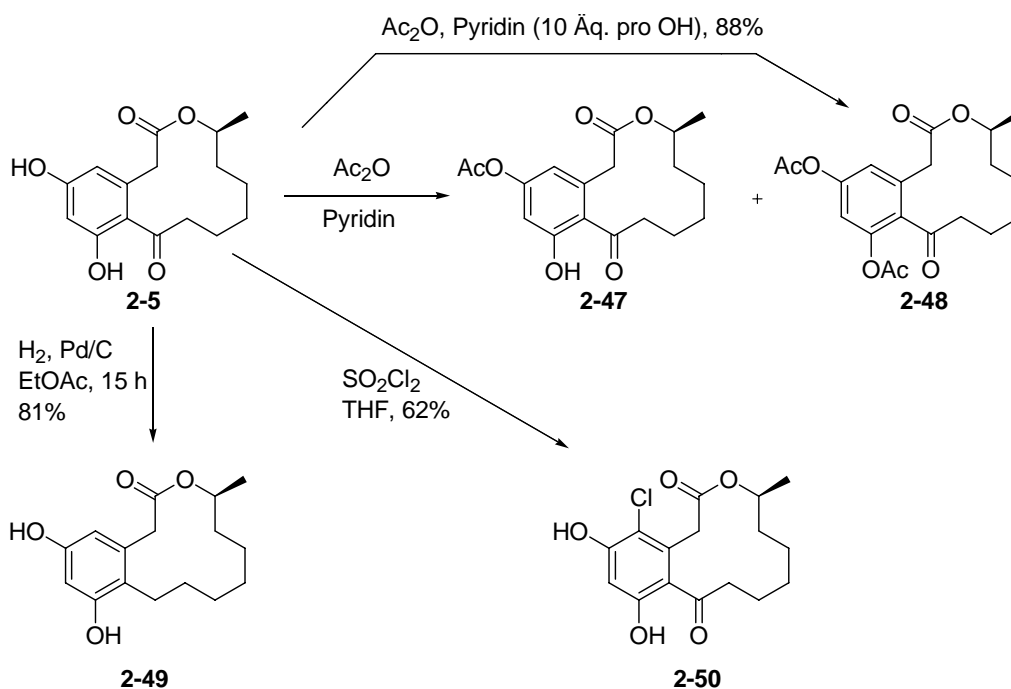
Ausgehend von **2-43a** wurden noch weitere Analoga dargestellt. Nach der chromatographischen Trennung der Isomere **2-43a**, erfolgte an *E* **2-43a** und *Z* **2-43a** die Spaltung der Benzylether mit BBr_3 wodurch *E* **2-44** und *Z* **2-44** erhalten wurden.

Weitere Analoga konnten durch Cyclopropanierung des Alkens **2-43a** unter Simmon-Smith-Bedingungen erhalten werden, wodurch **2-45** als Diastereomengemisch (1.5:1) anfiel. Durch Schutzgruppenabspaltung gelang man zu den Isomeren **2-46a** und **2-46b** (Schema 50).



Schema 50. Darstellung weitere Curvularin-Analoga

Über eine Hydrierung konnte aus dem Curvularin (**2-5**) auch das 9-Desoxycurvularin (**2-49**) erhalten werden. Durch die Umsetzung von **2-5** mit Ac_2O /Pyridin wurden das 5-*O*-Acetyl- (**2-47**) und das 5,7-Di-*O*-Acetylcurvularin (**2-48**) dargestellt. Als schließlich letzte Variante wurde das Curvularin (**2-5**) mit Sulfurylchlorid umgesetzt, wodurch das 4-Chlorcurvularin (**2-50**) erhalten wurde (Schema 51).



Schema 51. Vier weitere Curvularin-Analoga 2-47-2-50

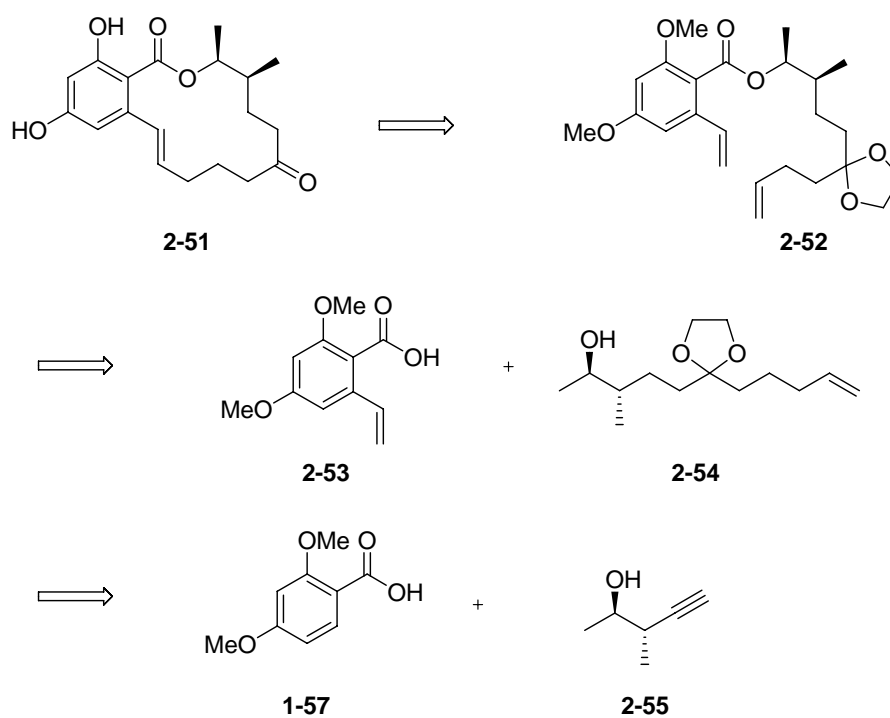
Bei Messungen, bei denen die Hemmung der Entzündungsinduktion bei transfektierten Zellen mit iNOS-Promoter- und GAS-Promoter-Rezeptor Genen gemessen wurde, zeigte das (*S*)-Curvularin die höchste Aktivität. Keines der Ringhomologe konnte den Wert des Naturstoffes erreichen. Allerdings zeigten das 4-Chloro- und 5,7-Di-*O*-acetylcurvularin eine vier bis fünffach höhere Aktivität, bei geringerer Cytotoxizität als die Stammverbindung.

2.5 Ergebnisse und Diskussion

Wie zuvor dargestellt, gibt es im Zearalenon mehrere Positionen an denen ein Acetat- durch ein Propionat-Baustein ersetzt werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun ein Syntheseweg ausgearbeitet werden, auf dem mögliche Monopropionatanaloga des Zearalenon dargestellt werden können. Als Zielmolekül wurde das Zearalenon-Analoga gewählt, das anstelle des zweiten Acetats ein Propionat enthalten soll.

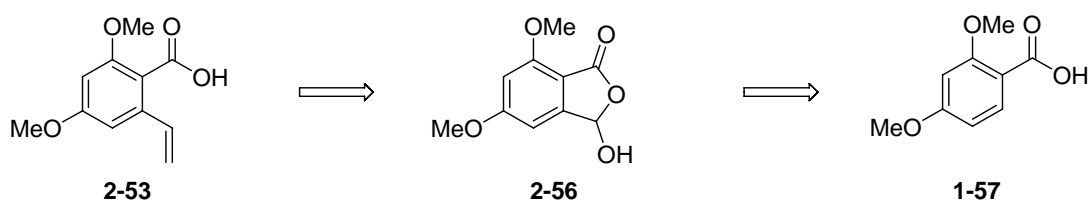
2.5.1 Retrosynthese

Die Retrosynthese ist repräsentativ für das Propionat-Analoga **2-51** illustriert und ergibt als Hauptfragmente den aromatischen Baustein **2-53** und das aliphatische Fragment **2-54**. Am Aromat befinden sich eine Säurefunktion und eine Vinylfunktion. Die Säurefunktion soll im Laufe der Synthese in einer Mitsunobu-Reaktion mit dem aliphatischen Teil verknüpft werden. Danach erfolgt mit der Vinylfunktion des Aromaten und der im aliphatischen Teil vorhandenen Doppelbindung eine Ringschlussmetathese zur Kernstruktur des Zearalenon-Analogons (Schema 52).



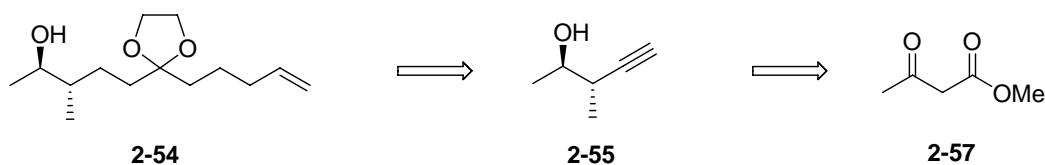
Schema 52. Retrosynthese zur Darstellung der Zearalenon-Propionat-Analoga

Der Aromat **2-53** kann ausgehend von der bereits in der Queenslandon-Synthese verwendeten aromatischen Säure **1-57** innerhalb weniger Stufen dargestellt werden (Schema 53).



Schema 53. Retrosynthese zum Aromat **2-53**

Der aliphatische Teil kann ausgehend vom Alkin **2-55** durch Kettenverlängerungen erhalten werden. Das Alkin **2-55** wiederum lässt sich auf den β -Ketoester **2-57** zurückführen (Schema 54).

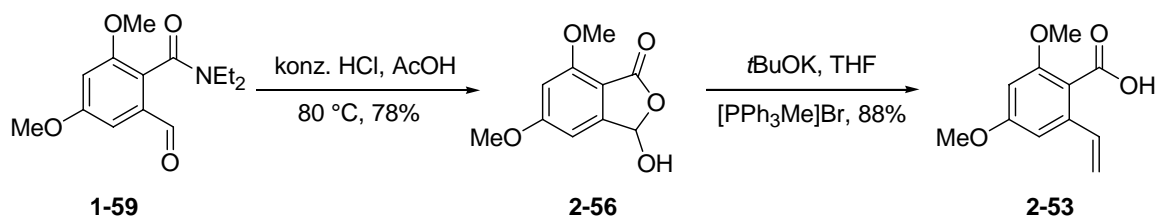


Schema 54. Retrosynthese zum aliphatischen Alkohol **2-54**

2.6 Synthese der Hauptfragmente

2.6.1 Synthese des Aromatenbausteins

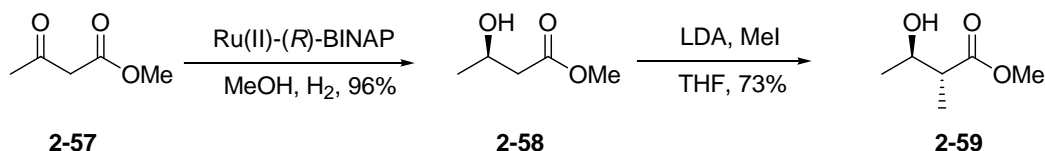
Der Aldehyd **1-59**, der bereits bei der Synthese von Queenslandon synthetisiert worden war, wurde ins Phthalid **2-56** überführt und anschließend in einer Wittig-Reaktion mittels $[P(Ph_3)Me]Br$ zur Säure **2-53** umgesetzt (Schema 55).



Schema 55. Darstellung der aromatischen Säure **2-53**

2.6.2 Synthese des aliphatischen Fragments

Die Synthese des aliphatischen Fragments begann mit der enantioselektiven Reduktion des β -Ketoesters **2-57** unter Noyori Bedingungen.^[45] Im Anschluss an die Reduktion erfolgte eine Frater-Alkylierung des Hydroxyesters **2-58** mit LDA und Methyljodid zu Verbindung **2-59** (Schema 56).^[46]



Schema 56. Synthese des β -Hydroxyesters **2-59**

Bei der Frater-Alkylierung wird zunächst aus dem β -Hydroxyester das Dianion generiert. Aufgrund der Chelatisierung kommt es zur Ausbildung einer Halbsesselkonformation, die aufgrund stereoelektronischer Effekte bevorzugt *anti* zum Rest an der 3-Position alkyliert wird. Hierbei werden Selektivitäten erreicht, die in der Regel bei 95:5 liegen (Abb. 17).

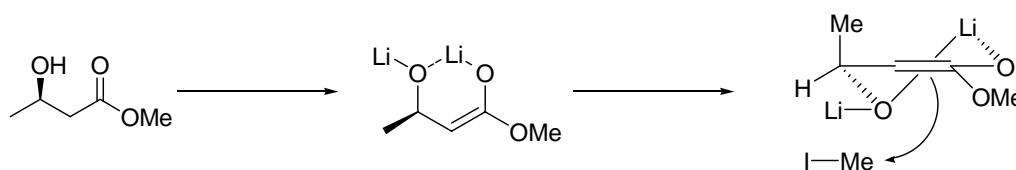
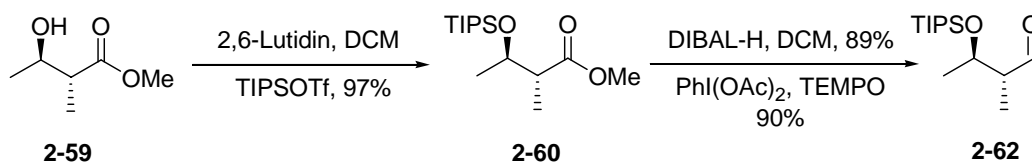


Abbildung 17. Übergangszustand der Frater-Alkylierung

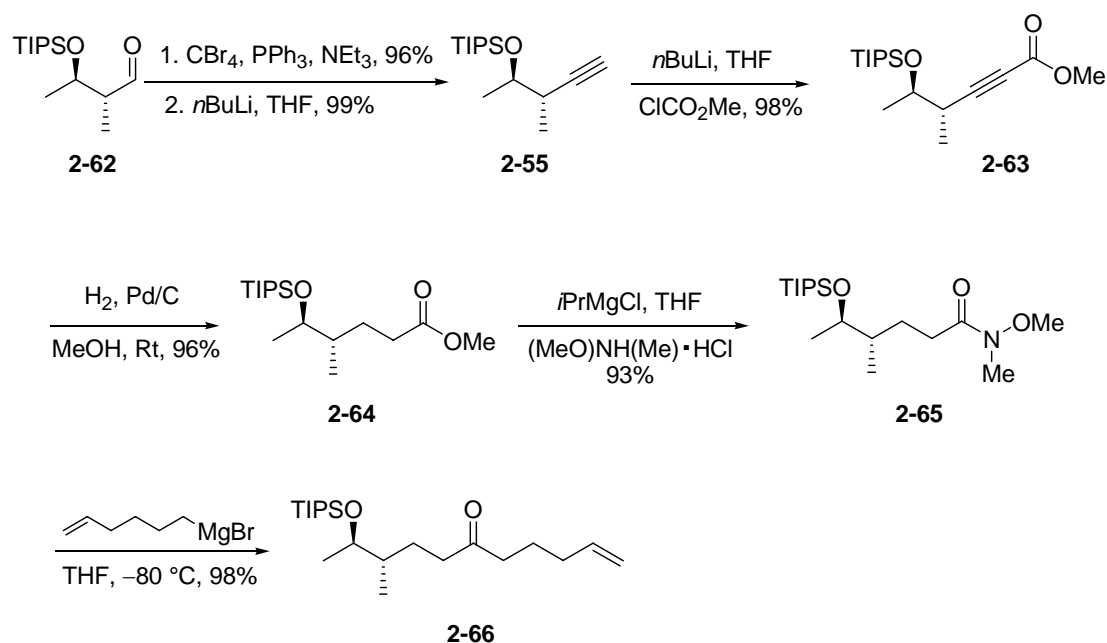
Nach der Alkylierung erfolgte die Schützung des sekundären Alkohols mit TIPS-OTf zu **2-60**, gefolgt von der Reduktion des Esters mit DIBAL-H. Jedoch konnte die Reduktion nicht auf der Stufe des Aldehyds gestoppt werden, sondern es wurde stets der entsprechende Alkohol erhalten, der dann anschließend mittels $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{TEMPO}$ zum Aldehyd **2-61** oxidiert wurde (Schema 57).^[47]



Schema 57. Synthese des Aldehyds **2-62**

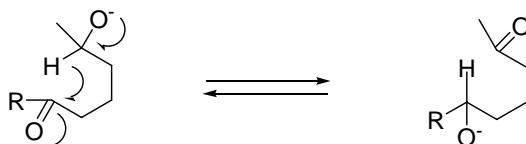
Beim erhaltenen Aldehyd **2-62** erwies sich die TIPS-Schutzgruppe als vorteilhaft, da dadurch der Aldehyd leicht zu isolieren und nicht flüchtig war. Dieser wurde dann mittels einer Corey-Fuchs-Reaktion in das Alkin **2-55** überführt, das als farbloses stabiles Öl erhalten wurde.^[48]

Wichtig war bei der durchgeführten Reaktion die Verwendung von NEt_3 , da es ansonsten zu Nebenreaktionen und einer geringeren Ausbeute kam. Versuche das Alkin über eine Seyferth-Gilbert-Homologisierung darzustellen, führten nicht zum gewünschten Produkt. Mit dem erhaltenen Alkin **2-55** wurde eine Kettenverlängerung zum ungesättigten Ester **2-63** durchgeführt, der anschließend zum entsprechend gesättigten Ester **2-64** reduziert wurde. Dieser wurde dann in das entsprechende Weinreb-Amid **2-65** überführt und über eine Grignard-Reaktion zum Keton **2-66** verlängert (Schema 58).^[49]



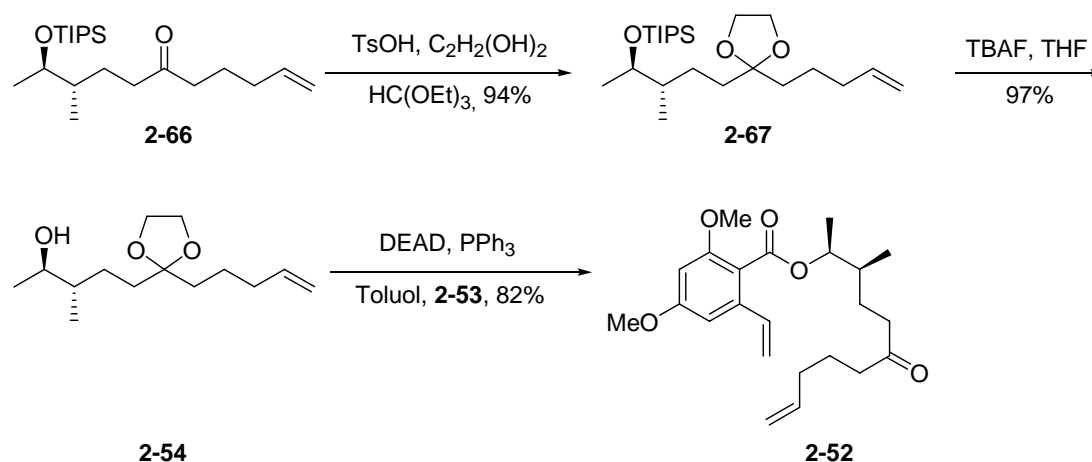
Schema 58. Synthese des Ketons **2-66**

Mit dem Erhalt des Ketons **2-66** war der aliphatische Teil soweit fertig. Allerdings musste vor der Entschützung des Alkohols noch die Ketofunktion als Acetal geschützt werden, da es ansonsten wie von Fürstner et al. beschrieben zum Verlust der stereochemischen Information durch eine intramolekulare Hydridverschiebung kommt (Schema 59):^[40]



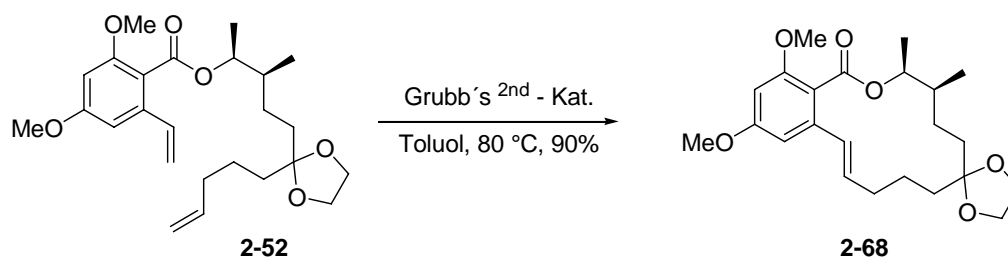
Schema 59. Hydridverschiebung bei ungeschützter Alkoholfunktion im Keton **2-66**

Daher wurde das Keton **2-66** zunächst als Acetal **2-67** geschützt, anschließend die TIPS-Gruppe mit TBAF abgespalten und mit dem erhaltenen sekundären Alkohol **2-54** und dem Aromaten **2-53** eine Mitsunobu-Reaktion zum Ester **2-52** durchgeführt (Schema 60).

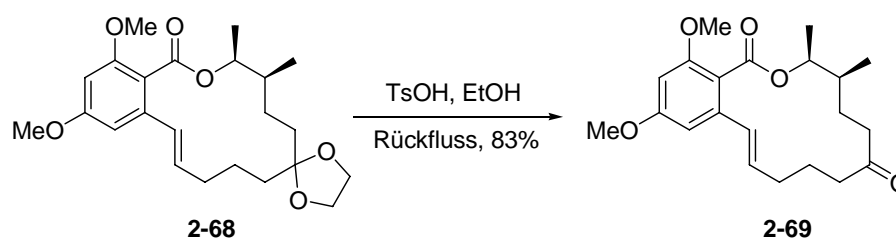


Schema 60. Synthese des Diens 2-52

Mit dem aus der Mitsunobu-Reaktion erhaltenen Dien **2-52** wurde mit dem Grubb's^{2nd}-Katalysator eine Ringschluss-Metathese durchgeführt, wodurch das Macrolacton **2-68** in sehr guter Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 61).^[40]

Schema 61. Ringschlussmetathese mit Dien 2-52 und dem Grubb's^{2nd}-Kat. zum Lacton 2-68

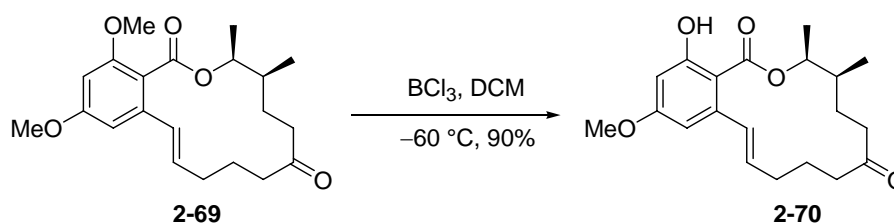
Mit dem Macrolacton **2-68** war nun die Kernstruktur des Zearalenon-Analogen synthetisiert und es musste nur noch das Acetal zur Ketofunktion zurück hydrolysiert und die Methylether am Aromaten gespalten werden. Das Acetal **2-68** wurde unter sauren Bedingungen mit TsOH in Ethanol am Rückfluss erhitzt und das Keton **2-69** in guter Ausbeute erhalten (Schema 62).



Schema 62. Hydrolyse des Acetals zur Ketofunktion

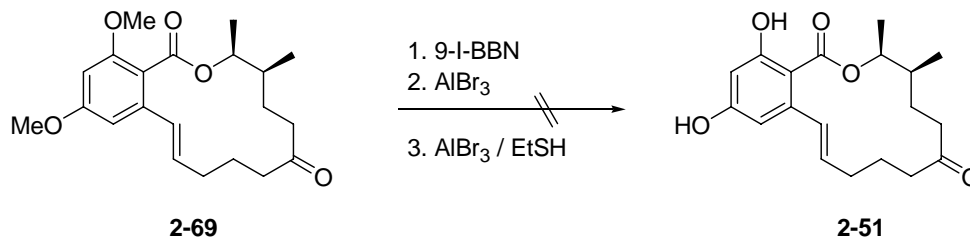
Als nächstes mussten nun noch die Methylether am Aromaten abgespalten werden. Um ein möglichst breites Spektrum an Zearalenon-Analoga und eine Struktur-Aktivitäts-Beziehung zu erhalten, wurde zunächst nur ein Methylether abgespalten.

Dies konnte mit BCl_3 bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ erreicht werden und ergab Verbindung **2-70** in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 63).



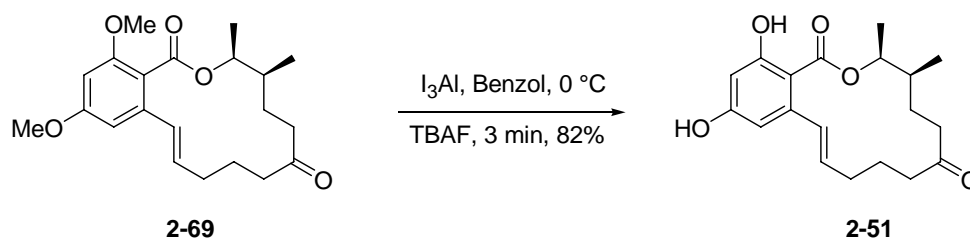
Schema 63. Spaltung des *ortho*-Methylethers mit BCl_3

Die Abspaltung beider Methylether stellte sich zunächst als etwas größere Herausforderung dar. Im Gegensatz zur beschriebenen Abspaltung beider Methylether in einer früheren Synthese von Zearalenon mit BBr_3 , konnte in diesem Fall das gewünschte Produkt nicht sauber erhalten werden, da nur eine Mischung aus mono- und dientschütztem Ether anfiel und die beiden Produkte nicht getrennt werden konnten.^[50] Nach längeren Reaktionszeiten kam es dann zu Nebenreaktionen und zur Zersetzung des Produktes. Auch Versuche, die Methylether mit 9-I-BBN, AlBr_3 oder der Kombination $\text{AlBr}_3/\text{EtSH}$ zu spalten, führten nicht zum Erfolg (Schema 64).



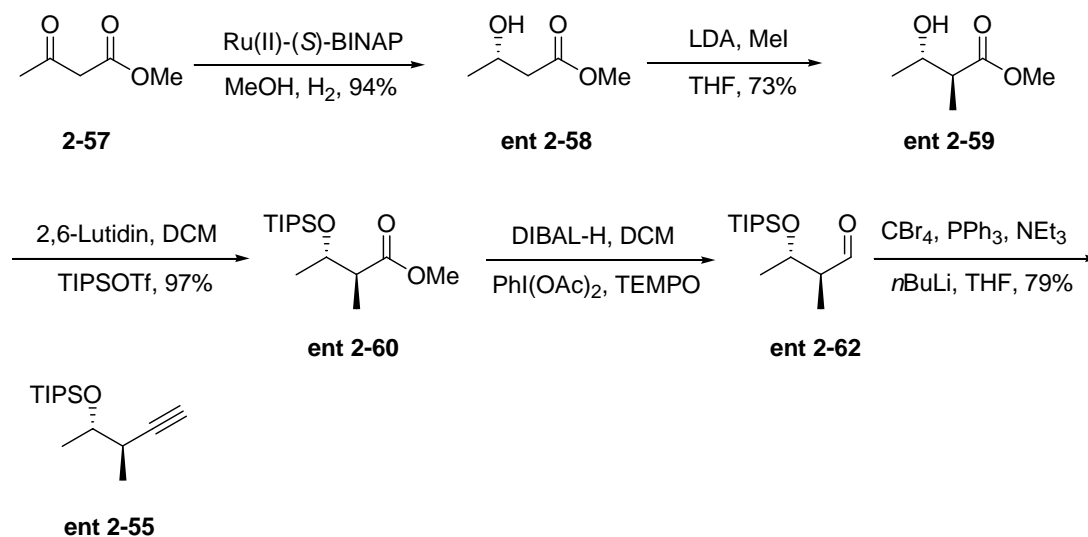
Schema 64. Versuche zur Spaltung beider Methylether

Jedoch sollte es wie im Falle des Curvularins mit I_3Al möglich sein beide Methylether in einem Schritt abzuspalten. Hierbei wird das hochreaktive I_3Al in situ aus Aluminiumpulver und Iod erzeugt und der Methylether dann bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben.^[51] Mittels dieser Methode konnte das gewünschte Produkt **2-51** in der Tat in guter Ausbeute bereits nach drei Minuten Reaktionszeit erhalten werden (Schema 65).



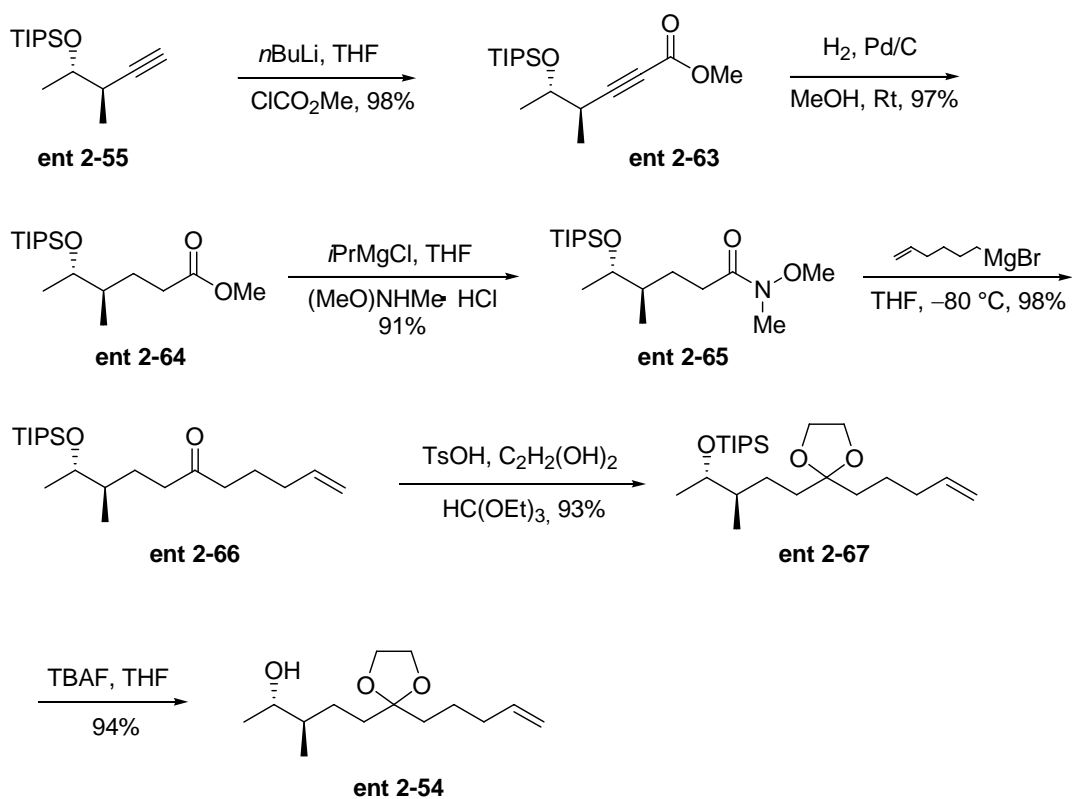
Schema 65. Spaltung beider Methylether mit I_3Al

Da nun ein Syntheseweg gefunden war, auf welchem man die Zearalenon-Propionat-Analoga synthetisieren kann, wurde mit der Synthese des anderen Diastereomers begonnen. Hierfür wurde das Enantiomer des Alkohols **2-58** benötigt, welcher leicht durch die Verwendung des (*R*)-BINAP-Liganden und dem β -Ketoester **2-57** erhalten werden konnte. Es folgten eine Frater-Alkylierung zu **ent 2-59**, Schützung, Reduktion, Oxidation und Überführung des Aldehyds in das Alkin **ent 2-55** (Schema 66).



Schema 66. Synthese des enantiomeren Alkins **ent 2-55**

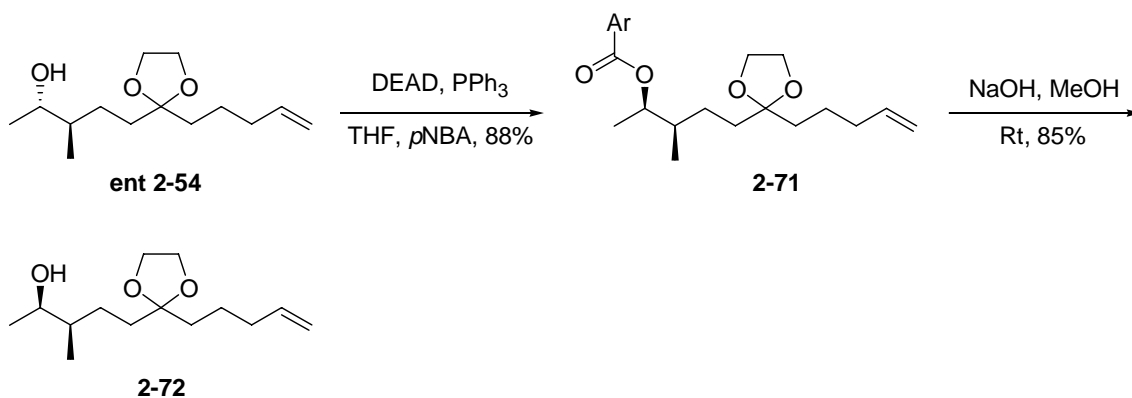
Analog wie bei der Synthese von **2-54**, erfolgte die Kettenverlängerung mit ClCO_2Me , Reduktion des ungesättigten Esters zu **ent 2-64**. Dieser wurde ins Weinreb-Amid **ent 2-65** überführt, gefolgt von einer Grignard-Reaktion zu **ent 2-66**. Erneut erfolgte die Schützung des Ketons als Acetal zu **ent 2-67** und Abspaltung der Silylgruppe zum sekundären Alkohol **ent 2-54** (Schema 67).



Schema 67. Synthese des enantiomeren Alkohols ent 2-54

Der sekundäre Alkohol **ent 2-54** sollte nun mit dem Aromaten **2-53** über eine Veresterungsreaktion gekuppelt werden. Sämtliche Versuche einer Veresterung, wie z.B. über eine Steglich- oder Schotten-Baumann-Veresterung führten nicht zum gewünschten Produkt.^[52]

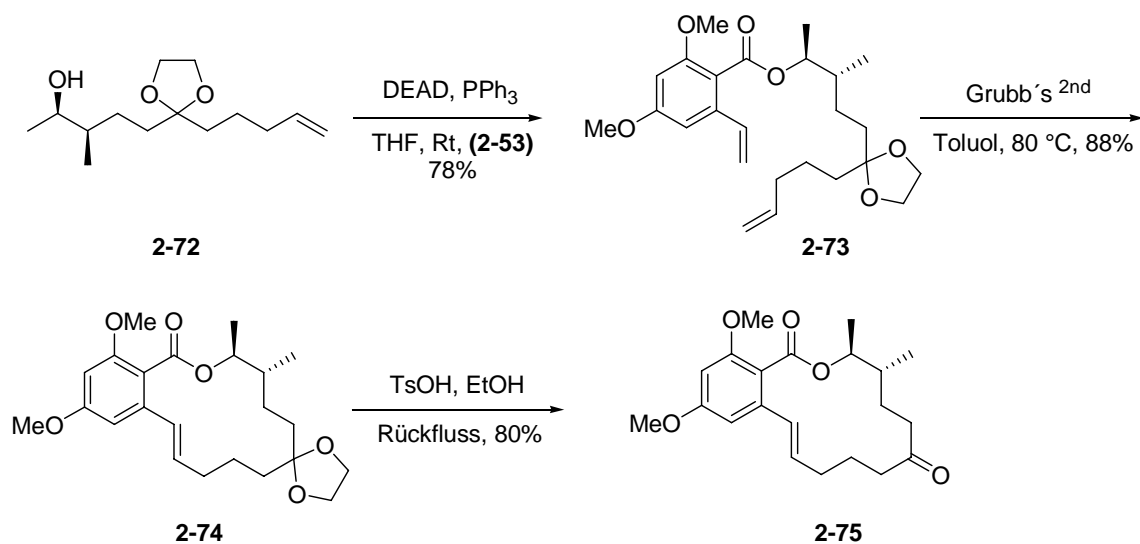
Eine der sonst noch gängigen Methode ist die Mitsunobu-Reaktion, welche ja auch bei der Synthese von **2-51** verwendet wurde. Allerdings würde diese Reaktion mit dem Alkohol **ent 2-54** die falsche Stereochemie liefern. Daher wurde nun zunächst mittels einer Mitsunobu-Reaktion der *para*-Nitrobenzoesäureester **2-71** dargestellt, welcher dann nach der Hydrolyse den *syn*-Alkohol **2-72** lieferte (Schema 68).



Schema 68. Synthese des Alkohols 2-72 aus dem Alkohol ent 2-54 mittels einer Mitsunobu-Reaktion

Mit dem erhaltenen Alkohol **2-72** wurde erneut eine Mitsunobu-Reaktion durchgeführt, um den aliphatischen Teil **2-72** mit dem Aromaten **2-53** zu verknüpfen. Auf diesem Wege gelang es die Veresterung zu **2-73** durchzuführen.

Erneut folgte nun eine Ringschluss-Metathese zu **2-74** unter der Bildung des Macrolactons. Die Hydrolyse des Acetals zur Ketofunktion ergab die Kernstruktur des zweiten Zearalenon-Analoga **2-75** (Schema 69).



Schema 69. Synthese des Lactons **2-75**

Die Verbindung **2-75** wurde nach der chromatographischen Aufreinigung als farbloser Feststoff erhalten, welcher anschließend aus Ethanol umkristallisiert werden konnte. Die Röntgenstrukturanalyse der erhaltenen Kristalle brachte die unten dargestellte Struktur hervor (Abb. 18).

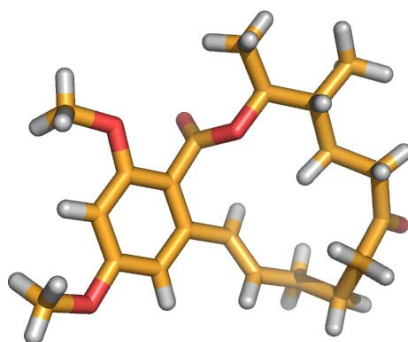
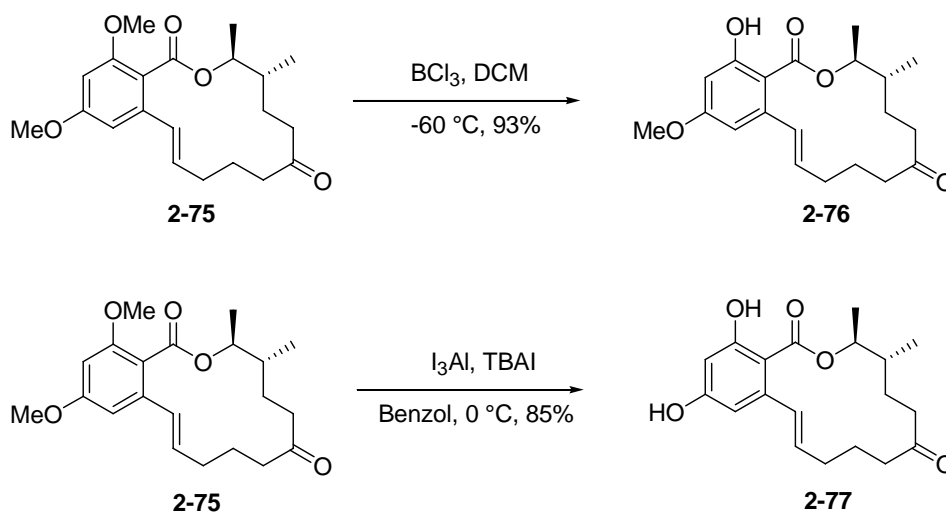


Abbildung 18. Erhaltene Kristallstruktur des Macrolactons **2-75**

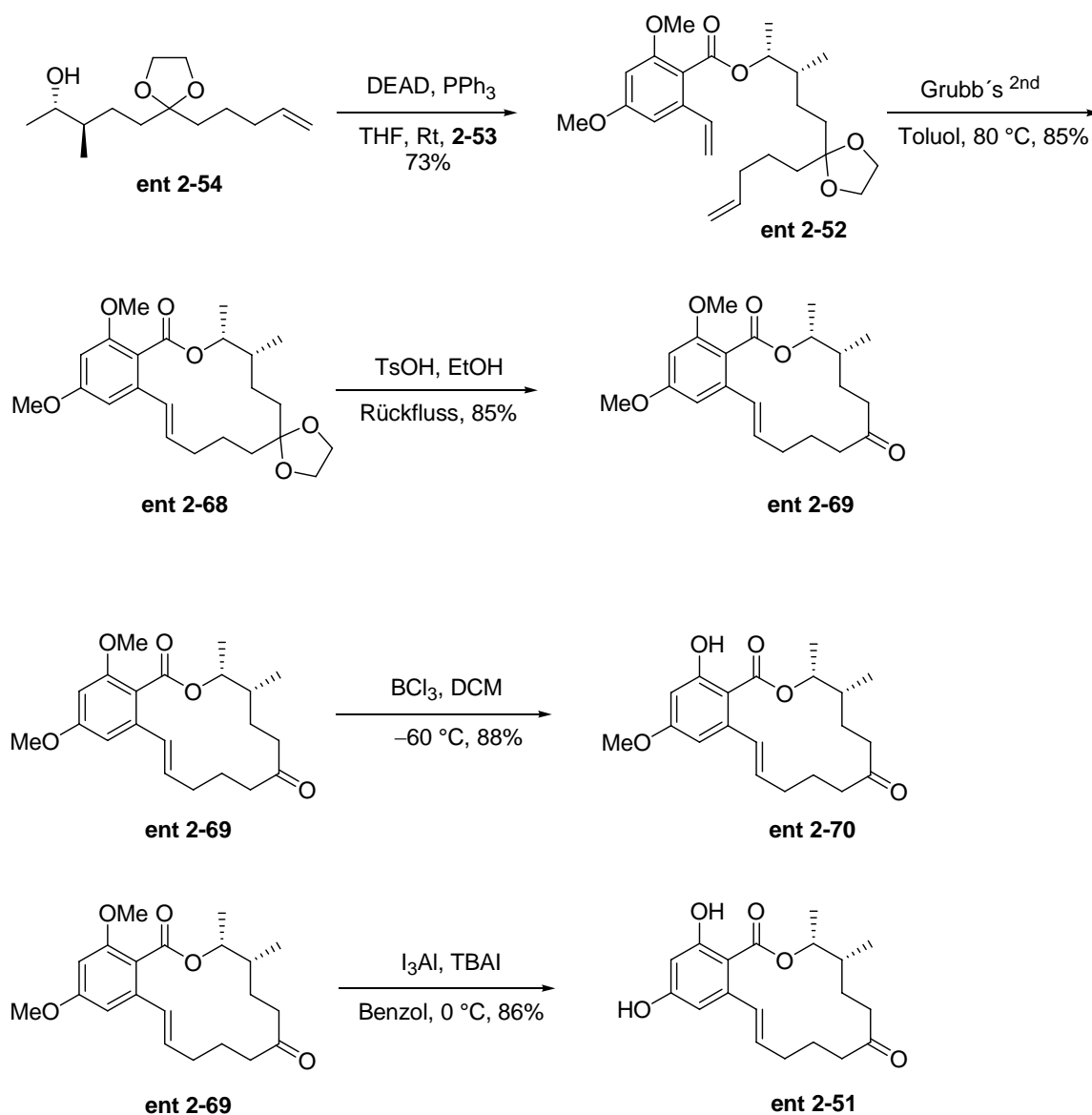
Als nächstes folgte nun noch die Spaltung der Methylether am Aromaten, was unter denselben Bedingungen wie im vorherigen Falle in guter Ausbeute gelang (Schema 70).



Schema 70. Darstellung der Lactone 2-76 und 2-77

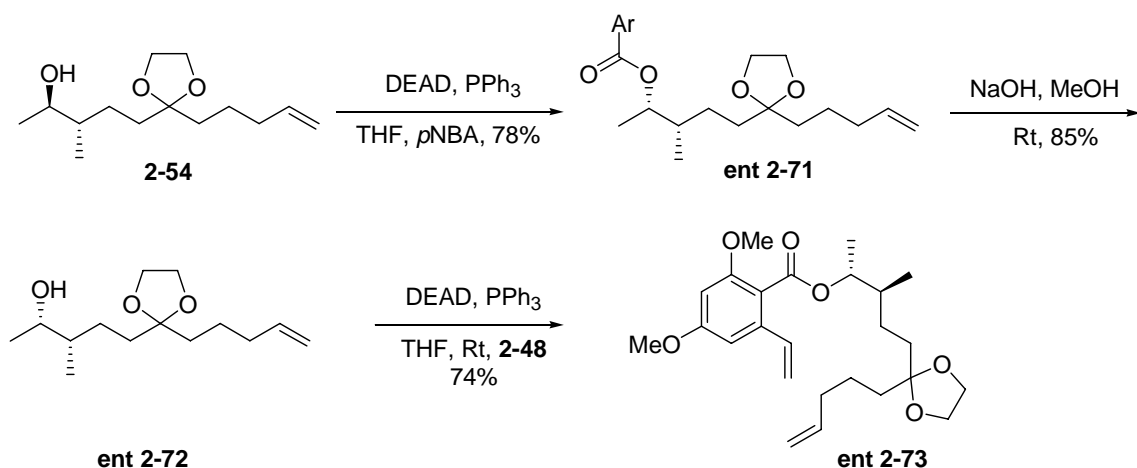
Anschließend an die Synthese der Zearalenon–Analoge bei denen die Methylgruppe benachbart zur Esterfunktion des Lactons die (*S*)-Konfiguration hatte, wurde mit der Synthese der Analoga begonnen, bei welchen diese Methylgruppe die (*R*)-Konfiguration hat. Zwar haben nahezu die meisten Benzolactone die (*S*)-Konfiguration an dieser Position, jedoch hat der beste bisher bekannte Hsp90-Inhibitor Radicol die (*R*)-Konfiguration an dieser Position.

Für die Synthese dieser Analoga wurden dieselben aliphatischen Teile wie zuvor verwendet, nur wurden sie jetzt in unterschiedlicher Weise mit dem Aromaten gekuppelt. Zuerst wurde der Alkohol **ent 2-54** unter Mitsunobu Bedingungen mit dem Aromaten **2-53** zu Verbindung **ent 2-52** verestert. Anschließend erfolgte dann wieder der Ringschluss mittels des Grubb's^{2nd}-Katalysators, Hydrolyse des Acetals zu **ent 2-69** und schließlich die Spaltung der Methylether am Aromaten zu **ent 2-70** und **ent 2-51** (Schema 71).



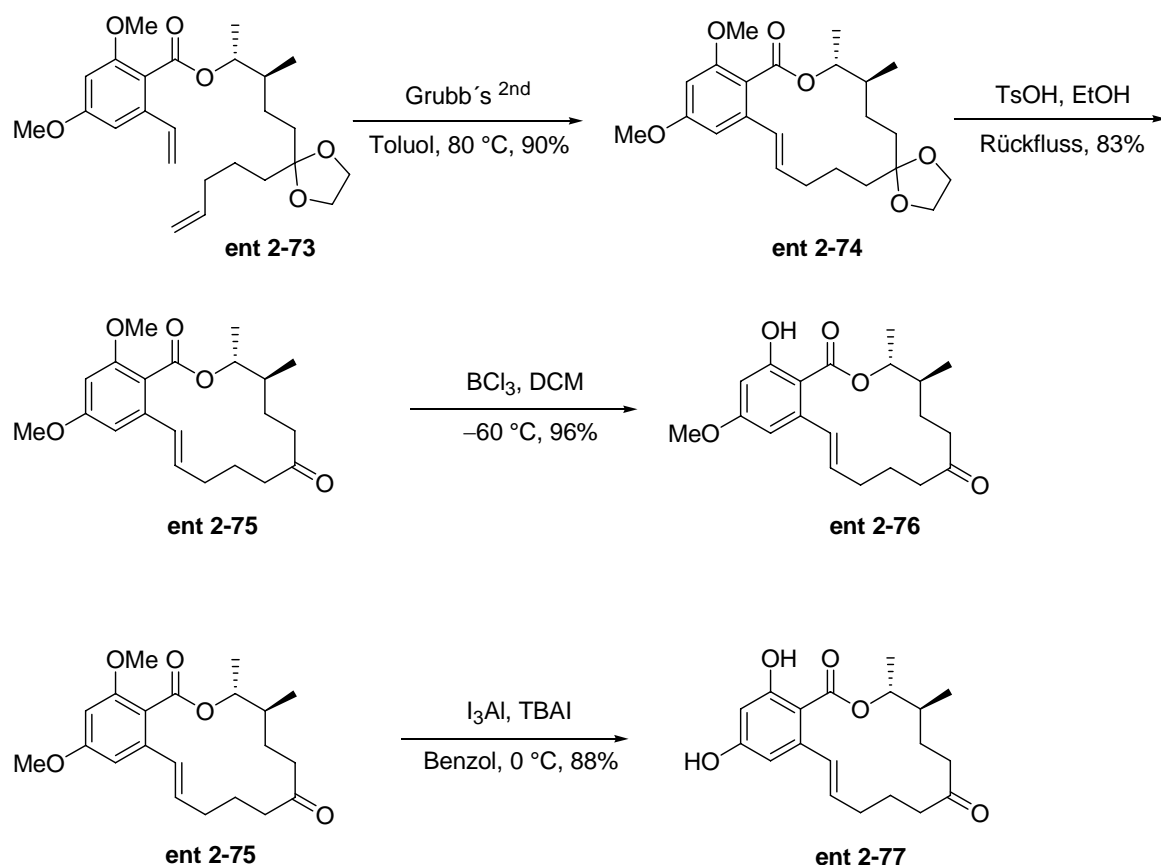
Schema 71. Darstellung der Lactone **ent 2-70** und **ent 2-51**

Der Alkohol **2-54**, mit welchem zuvor die Mitsunobu-Reaktion zu **2-52** durchgeführt wurde, wurde wie zuvor der Alkohol **ent 2-54** mittels einer Mitsunobu-Reaktion in den Ester **ent 2-71** überführt, welcher nach der Hydrolyse den Alkohol **ent 2-72** ergab. Dieser wurde anschließend nochmals in einer Mitsunobu-Reaktion mit der Säure **2-53** umgesetzt, wodurch der Ester **ent 2-73** mit der entsprechenden Methylgruppe in der (*R*)-Konfiguration erhalten wurde (Schema 72).



Schema 72. Synthese des Diens ent 2-73

Wiederum wurde mit Verbindung ent 2-73 eine Ringschluss-Metathese zu ent 2-74 durchgeführt, das Acetals zu ent 2-75 hydrolysiert und die Methylether abgespalten, wodurch Verbindungen ent 2-76 und ent 2-77 erhalten wurden (Schema 73).



Schema 73. Darstellung der Lactone ent 2-76 und ent 2-77

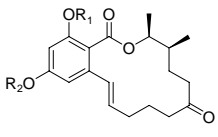
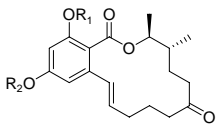
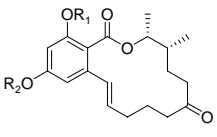
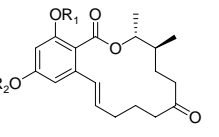
2.6.3. Biologische Aktivität der Zearalenon-Analoga

Mit dem Erhalt dieser weiteren sechs Verbindungen wurden insgesamt 12 verschiedene Zearalenon-Analoga synthetisiert, wobei es sich dabei um sechs Enantiomerenpaare handelt.

Es wurden sechs Zearalenon-Analoga synthetisiert, bei denen die Methylgruppe benachbart zur Esterfunktion des Lactons die (*S*)-Konfiguration hat und die benachbarte Methylgruppe bei drei Verbindungen die (*S*)- und bei den anderen drei die (*R*)-Konfiguration hatten. Bei den anderen sechs Verbindungen hatte die Methylgruppe benachbart zur Esterfunktion des Lactons die (*R*)-Konfiguration und die benachbarte Methylgruppe wiederum bei drei die (*S*)- und bei den anderen drei die (*R*)-Konfiguration. Die jeweils drei Verbindungen unterschieden sich durch die Variation an gespalteten Methylethern am Aromaten. Alle diese Verbindungen wurden auf ihre biologische Aktivität hin getestet.

Eine Übersicht über die Aktivität gegenüber den Maus-Fibroblasten L926 ist in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst^[53] (Tabelle 4):

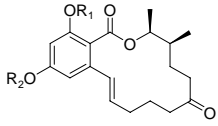
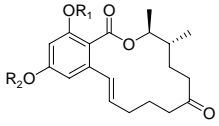
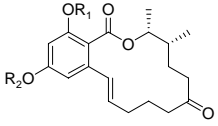
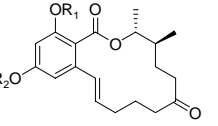
Tabelle 4. Biologische Aktivität gegenüber den Mausfibroblasten L929 der synthetisierten Zearalenon-Propionat-Analoga

	Substanz	IC ₅₀		Substanz	IC ₅₀		Substanz	IC ₅₀		Substanz	IC ₅₀
	2-69	44.4 μM		2-75	33.3 μM		ent 2-69	36.1 μM		ent 2-75	55.5 μM
	2-70	10.4 μM		2-76	46.2 μM		ent 2-70	72.2 μM		ent 2-76	115.5 μM
	2-51	6.9 μM		2-77	14.4 μM		ent 2-51	10.2 μM		ent 2-77	15.0 μM

Die Zearalenone zeigen eine mittlere Aktivität im unteren mikromolaren Bereich. Die aktivsten Analoga sind die zueinander enantiomeren Verbindungen **2-51** und **ent 2-51** mit 6.9 bzw. 10.2 μM. Allgemein sind die Verbindungen, bei denen beide Phenolfunktionen ungeschützt sind, die aktivsten innerhalb der jeweiligen Gruppe. Allerdings zeigen die Verbindungen bei denen beide Phenolfunktionen als Methylether vorliegen fast durchweg eine höhere Aktivität als die Verbindungen bei denen nur eine Phenolfunktion geschützt ist. Das Zearalenon selbst zeigt in diesem Assay einen IC₅₀-Wert von 9.4 μM.^[54]

Zusätzlich zur Ermittlung der IC_{50} -Werte wurde bei den Zearalenonen untersucht, ob bei ihnen eine Bindung an das Hsp90 festgestellt werden kann. Hierfür wurde das DSF-Verfahren angewendet. Die daraus erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst^[55] (Tabelle 5):

Tabelle 5. Daten der Propionat-Analoga die mittels der DSF erhalten wurden

							
Verbindung	T_M	Verbindung	T_M	Verbindung	T_M	Verbindung	T_M
2-69	0.3 °C	2-75	0.2 °C	ent 2-69	0.8 °C	ent 2-75	0.8 °C
2-70	2.1 °C	2-76	0.3 °C	ent 2-70	0.8 °C	ent 2-76	0.8 °C
2-51	3.6 °C	2-77	2.5 °C	ent 2-51	3.9 °C	ent 2-77	3.2 °C

Aus der Tabelle ist zu erkennen, dass nur die Verbindungen bei denen wie im Naturstoff beide Phenolfunktionen ungeschützt vorliegen einen hohen T_M -Wert (Schmelztemperatur) aufweisen. Bei allen anderen Verbindungen ist kaum eine signifikante Änderung festzustellen.

Um einen besseren Vergleich und eine Einschätzung der Werte zu bekommen werden die Werte der Verbindungen mit den besten Werten (**2-51**, **ent 2-51**, **ent 2-77**) im folgenden Diagramm mit anderen Naturstoffen, welche an Hsp90 binden, verglichen (Abb. 19).

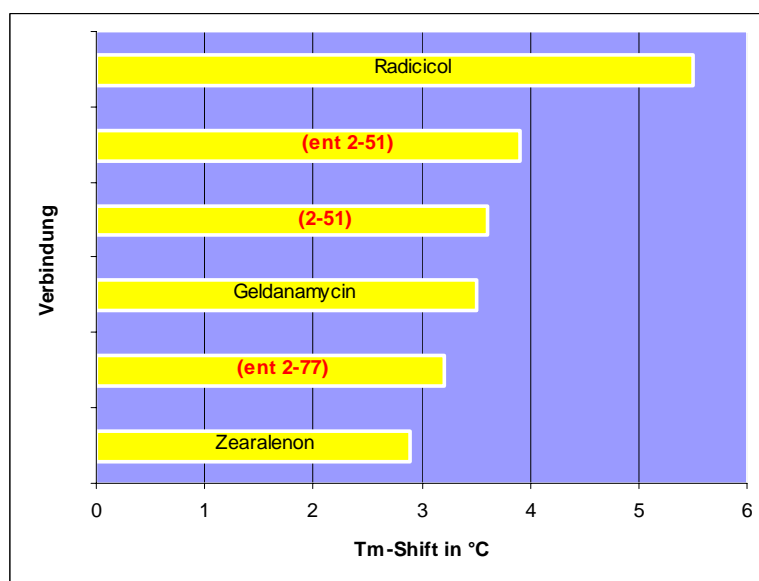


Abbildung 19. Vergleich zwischen den besten Hsp90-Inhibitoren (Radicol/Geldanamycin) mit den Zearalenon-Analoga

Die Testreihe der Hsp90-Inhibierung brachte einige sehr interessante Ergebnisse hervor. So stellte sich heraus, dass die Verbindung **2-51** und **ent 2-51** Bindung an Hsp90 zeigen, die höher als die des Geldanamycins ist und wesentlich höher wie die des natürlichen Zearalenons. Jedoch war die Affinität nicht ganz so hoch wie beim Radicol, welches die höchste Affinität gegenüber Hsp90 zeigt. Dieses Ergebnis ist im Vergleich zu Radicol recht gut, da es sich bei dem Zearalenon-Analoga strukturell um eine viel weniger komplexe Verbindung handelt als es beim Radicol und Geldanamycin der Fall ist. Interessant ist auch, dass die beiden Enantiomere **2-51** und **ent 2-51** den nahezu gleichen Effekt haben.

Auch innerhalb der Propionat-Analoga des Zearalenon nehmen diese Propionat-Analoga eine Sonderstellung ein, da bei ihnen im Gegensatz zu dem zuvor synthetisierten Propionat-Analoga des Zearalenon von T. J. Zimmermann eine Bindungsaffinität gegenüber dem Hsp90 nachgewiesen werden konnte. Bei dem Zearalenon-Analoga von T. J. Zimmermann konnte dagegen eine selektive Inhibierung der CBR1 (Carbonylreduktase 1) beobachtet werden.^[56]

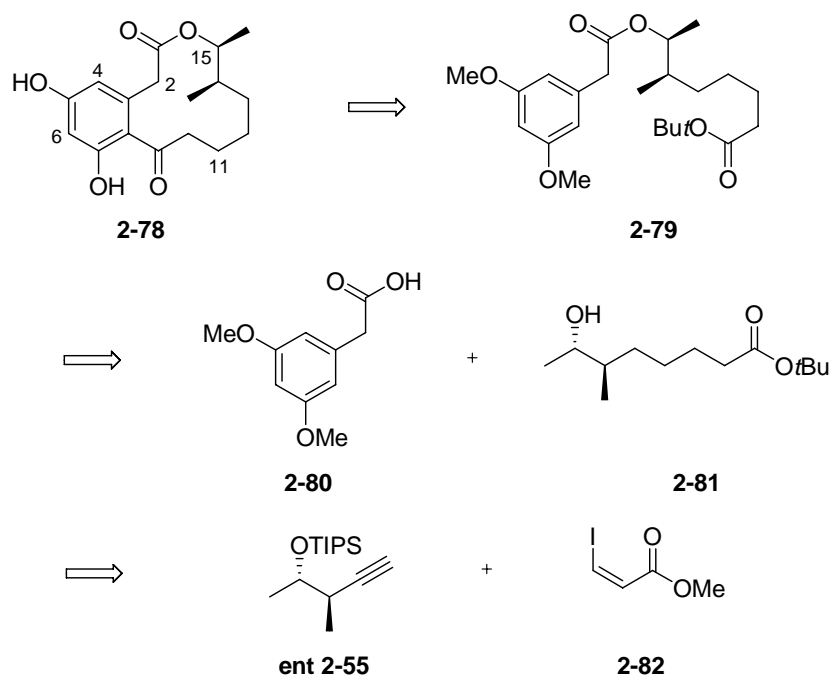
2.7 Propionat-Scanning in Curvularin

Nachdem die Synthese der Zearalenon-Analoga erfolgreich abgeschlossen werden konnte, wurde nun mit der Synthese von Curvularin-Analoga begonnen. Wie im Falle des 14-gliedrigen Lactons Zearalenons, wurde nun im 12-gliedrigen Lacton Curvularin eine der acht Acetateinheiten durch eine Propionateinheit ersetzt. Die Aufgabe bestand darin ebenfalls die zweite Acetat- durch eine Propionateinheit zu ersetzen. Nach Möglichkeit sollte für die Synthese der Curvularin-Analoga wie bei der Synthese der Zearalenon-Analoga die Alkinbausteine als Ausgangsverbindungen verwendet werden.

2.7.1 Retrosynthese

Die Retrosynthese dieser Curvularin-Analoga ergab folgende Schlüsselreaktionen (Schema 75):

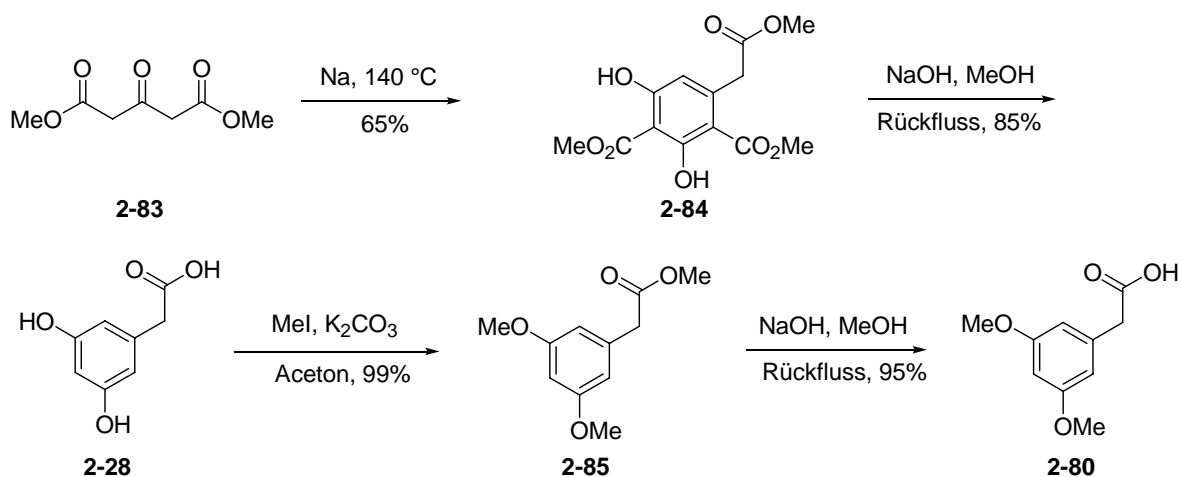
- eine Friedel-Crafts-Acylierung zum Ringschluss
- eine Veresterung des aromatischen- mit dem aliphatischen Teil
- eine Sonogashira-Kupplung zwischen Alkin **ent 2-55** und Alken **2-82**



Schema 74. Retrosynthese zur Darstellung der Curvularin-Propionat-Analoga

2.7.2 Synthese des Aromaten 2-80

Die Synthese des Aromaten **2-80** konnte innerhalb weniger Reaktionsschritte nach literaturbekannten Verfahren realisiert werden. Ausgehend vom Acetondicaboxylat **2-83** konnte mittels einer Claisen-Kondensation der Aromat **2-84** dargestellt werden, welcher dann unter alkalischen Bedingungen zu **2-28** verseift und decarboxyliert wurde.^[57] Danach erfolgte die Methylierung der Phenolfunktionen und der Säurefunktion mittels K_2CO_3 und MeI. Der Arylessigester **2-85** wurde nun unter alkalischen Bedingungen verseift, wobei die Esterfunktion zur freien Säure **2-80** in sehr guter Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 75).

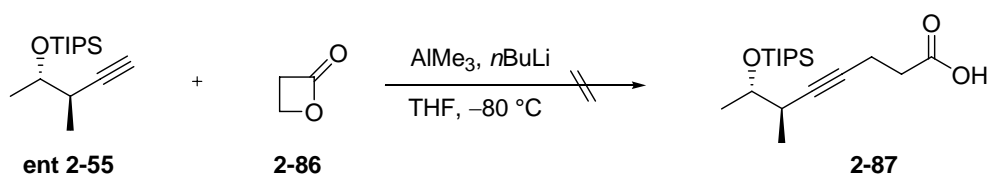


Schema 75. Synthese der 3,5-Dimethoxyphenyl-essigsäure 2-80

2.7.3 Synthese des aliphatischen Fragmentes

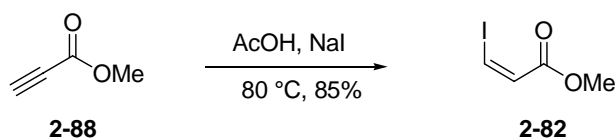
Das für das aliphatische Fragment benötigte Alkin **ent 2-55** war bereits aus der Synthese der Zearalenon-Analoga bekannt. Somit musste nur eine geeignete Reaktion gefunden werden, um die Kettenverlängerung durchzuführen.

Eine Möglichkeit war die Öffnung des β -Propiolactons **2-86**, wodurch die benötigte Kettenlänge erreicht werden würde und die für die anschließende Friedel-Crafts-Acylierung benötigte Säurefunktion beinhalten würde. Jedoch konnte unter den beschriebenen Bedingungen nicht das gewünschte Produkt erhalten werden und selbst bei höheren Temperaturen erfolgte keine Produktbildung (Schema 76).^[58]



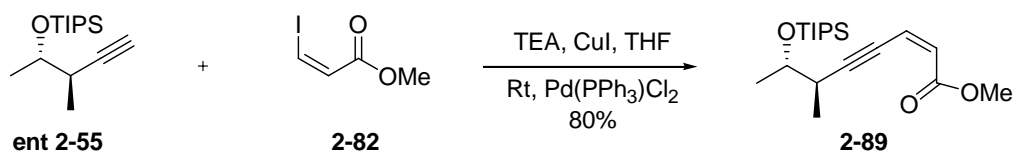
Schema 76. Versuch zur Öffnung des β -Propiolactons **2-86** zur Säure **2-87**

Eine andere Möglichkeit zur Kettenverlängerung bestand in der Durchführung einer Sonogashira-Kupplung.^[59] Das dafür benötigte Alken **2-82** konnte in einer Stufe ausgehend vom Propionsäuremethylester **2-88** dargestellt werden (Schema 77).^[60]



Schema 77. Darstellung des Iodmethylacrylats **2-82** für die Sonogashira-Kupplung

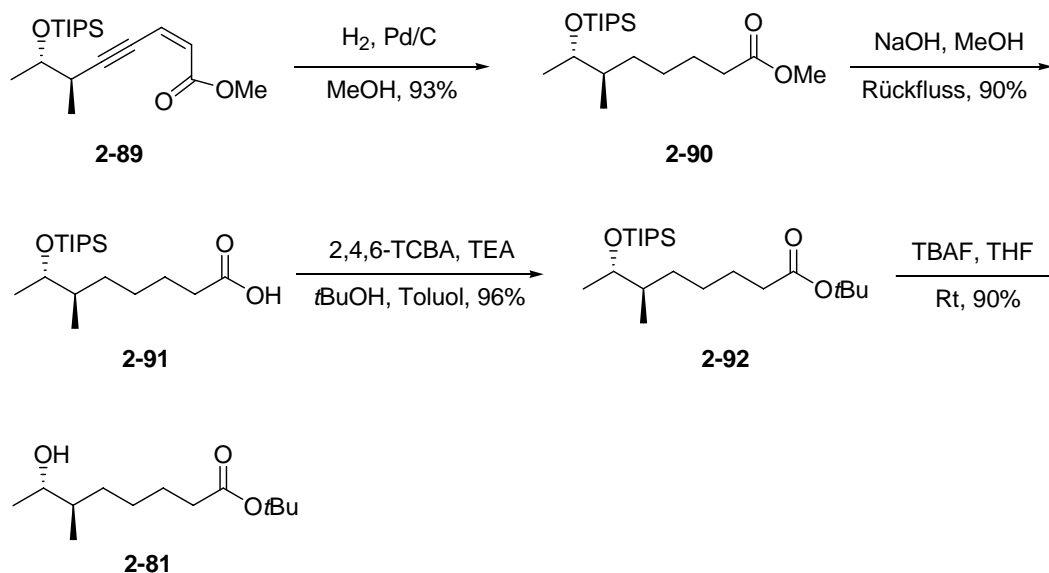
Mit dem nun erhaltenen Vinyljodid **2-82** konnte nun die Sonogashira-Reaktion durchgeführt werden, welche das gewünschte Produkt **2-89** in guter Ausbeute ergab (Schema 78).



Schema 78. Sonogashira-Kupplung zwischen dem Alkin **ent 2-55** und dem Vinyljodid **2-82**

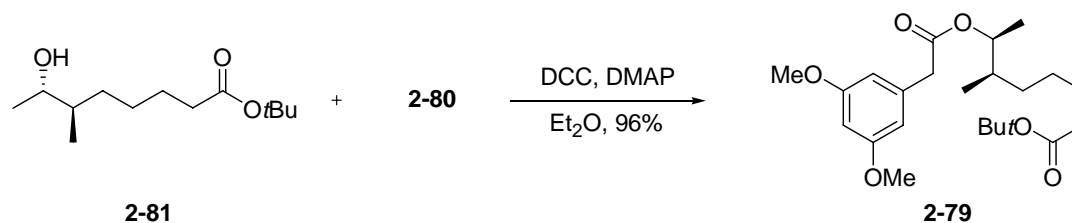
Der erhaltene ungesättigte Ester **2-89** wurde unter Standard-Bedingungen zum Ester **2-90** reduziert, anschließend wurde der Ester zur Säure **2-91** verseift, mittels einer Yamaguchi-Reaktion in den Ester **2-92** überführt und mit TBAF die TIPS-Gruppe zum Hydroxyester **2-81** abgespalten (Schema 79).^[61] Die Umesterung vom Methyl ester **2-90** zum *tert*-Butylester **2-**

92 sollte nach Veresterung der OH-Gruppe eine chemoselektive Freisetzung der Säurefunktion gewährleisten, da eine entsprechende Freisetzung aus dem Methyl ester nicht realisiert werden konnte.



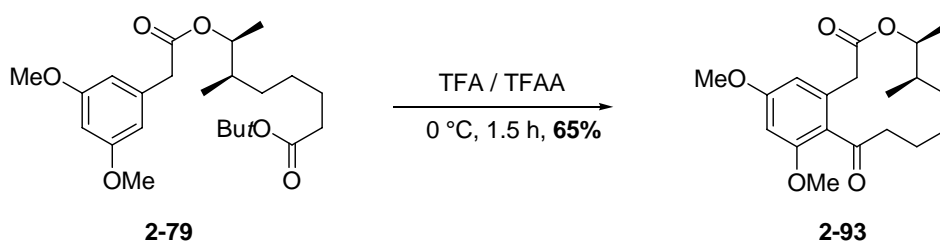
Schema 79. Darstellung des Hydroxyesters **2-81**

Der sekundäre Alkohol **2-81** wurde dann mit dem zuvor dargestellten Aromat **2-80** über eine Steglich-Veresterung zum Ester **2-79** in nahezu quantitativer Ausbeute umgesetzt (Schema 80).



Schema 80. Veresterung zwischen dem Alkohol **2-81** und dem Säurebaustein **2-80**

Verbindung **2-79** wurde nun anschließend unter Friedel-Crafts-Bedingungen ins Lacton **2-93** überführt, was zur Kernstruktur des Curvularin-Analogen führte (Schema 81).^[62] Die Ausbeute dieser Cyclisierung lag deutlich höher als im Fall des ursprünglichen Curvularins, welches keine zusätzliche Methylgruppe im Lactonring hat. Die höhere Ausbeute könnte eventuell dadurch zustande kommen, dass aufgrund der zusätzlichen Methylgruppe die Freiheitsgrade des aliphatischen Teils geringer sind und dadurch die Cyclisierung begünstigt wird.



Schema 81. Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung zum Lacton 2-93

Nach der chromatographischen Aufreinigung konnte das Lacton **2-93** als farbloser Feststoff erhalten werden und aus einem 1:1-Gemisch DCM/MeOH umkristallisiert werden. Die Kristallstrukturanalyse brachte die unten abgebildete Struktur hervor, anhand welcher die Stereochemie bestätigt werden konnte (Abb. 20).

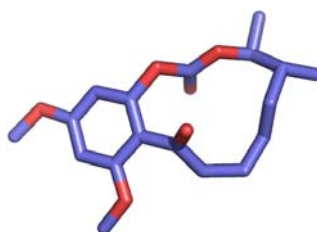


Abbildung 20. Erhaltene Kristallstruktur des Lactons 2-93

Allerdings konnte für die Verbindung **2-93** im entsprechenden ^1H NMR nicht für alle Protonen ein scharfes Signal erhalten werden. Die Protonen der benzylichen CH_2 -Gruppe lieferten anstatt einem scharfen nur einen sehr breiten Peak (2.63-3.14 ppm), was darauf hindeuten könnte, dass diese Verbindung in Lösung in mehreren Konformationen vorliegt oder aufgrund der Konformation die jeweiligen Protonen nicht entsprechend relaxieren können (Abb. 21).

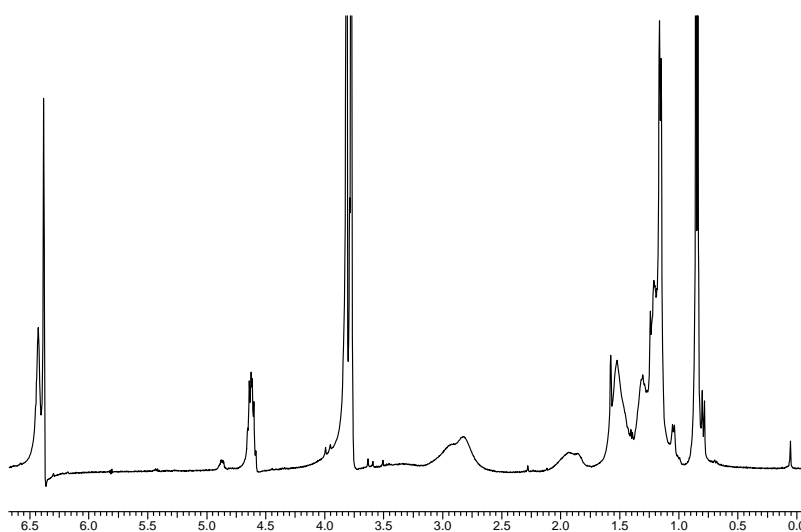
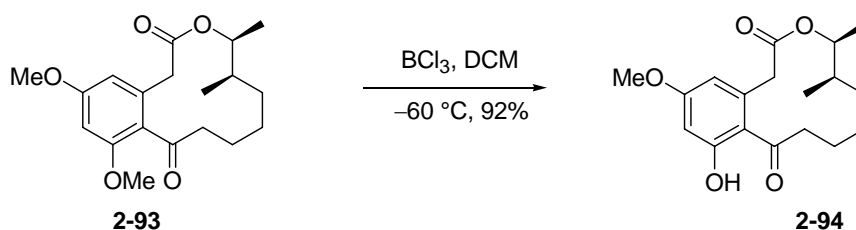


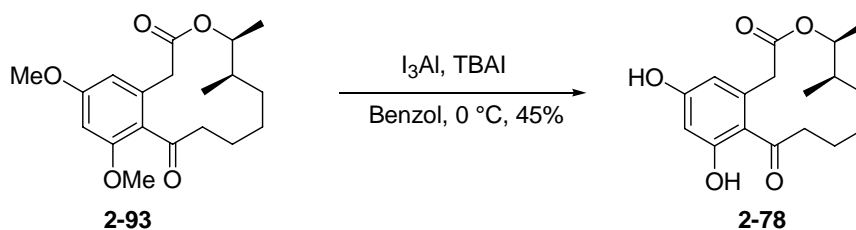
Abbildung 21. Erhaltenes ^1H NMR des Lactons 2-93

Um nun das gewünschte Curvularin-Analogon zu erhalten, mussten noch die Methylether am Aromaten abgespalten werden. Wie bei den Zearalenon-Analoga wurde versucht zuerst nur einen der Methylether abzuspalten und dann schließlich beide Methylether. Die selektive Spaltung des einen Methylether in der *ortho*-Position zur Carbonylfunktion, konnte wie beim Zearalenon selektiv und in hoher Ausbeute mit BCl_3 bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ zu Verbindung **2-94** erreicht werden (Schema 82).



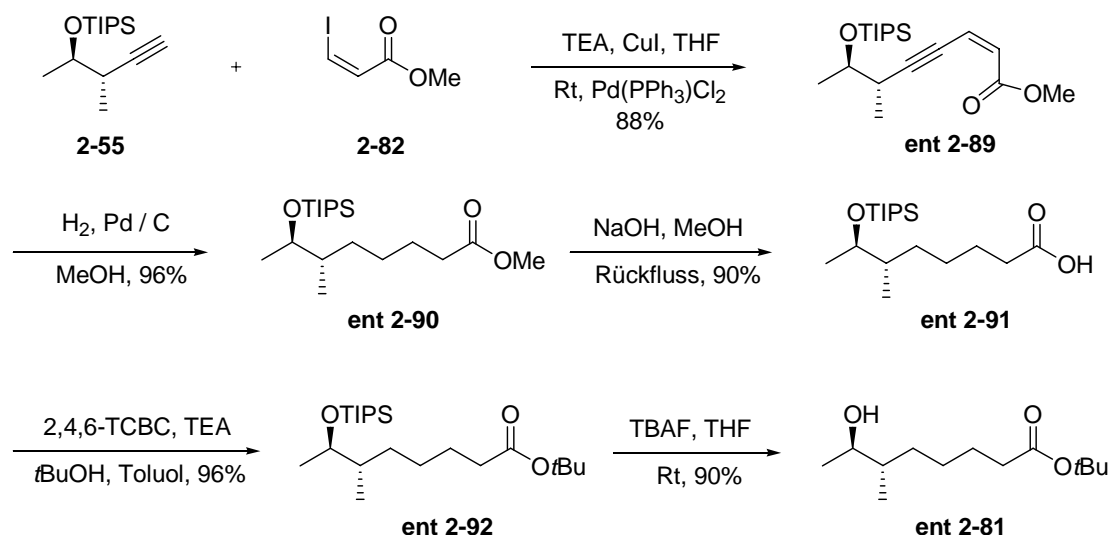
Schema 82. Spaltung des *ortho*-Methylether mit BCl_3

Dagegen erwies sich die Spaltung beider Methylether im Falle des Curvularin-Analogons **2-93** als relativ schwierig. Wie beim Zearalenon wurde dies dann mit I_3Al bewerkstelligt, jedoch musste die Reaktion nach Zugabe von I_3Al nach 3-5 Minuten aufgearbeitet werden (Schema 83).^[62] Bei längerem Rühren der Reaktion nahm die Ausbeute stark ab, dagegen bei kürzerem Rühren war noch Edukt vorhanden, welches vom Produkt schwer abzutrennen war. Andere Methoden, welche BBr_3 , AlBr_3 , $\text{AlBr}_3/\text{EtSH}$ oder NaSEt in DMF benutzten, führten nicht zum gewünschten Produkt.^[63]

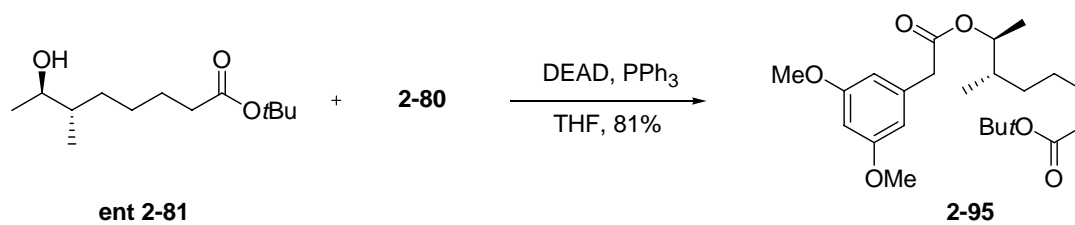


Schema 83. Spaltung beider Methylether mittels I_3Al

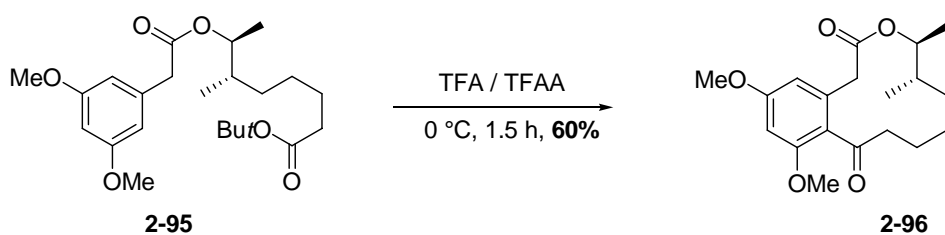
Nachdem das erste Analogon **2-78** dargestellt war, wurde auf demselben Syntheseweg auch das Diastereomer zu Verbindung **2-73** dargestellt. Dafür wurde die Sonogashira-Kupplung mit dem Alkin **2-55** durchgeführt, wodurch Verbindung **ent 2-89** erhalten werden konnte und danach wie zuvor in vier Stufen zum sekundären Alkohol **ent 2-81** umgesetzt werden (Schema 84).

Schema 84. Synthese des enantiomeren Alkohols **ent 2-81**

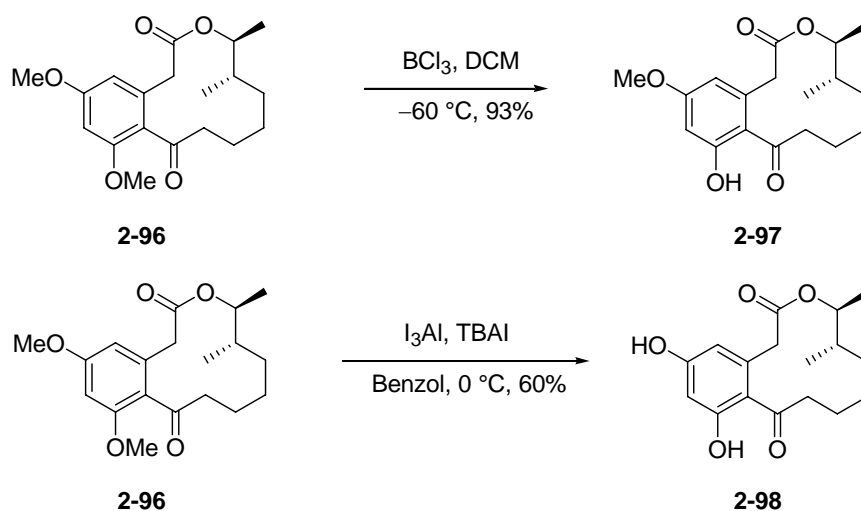
Der Alkohol **ent 2-81** und der Aromat **2-80** wurden dann unter Mitsunobu Bedingungen zu Verbindung **2-95** verestert (Schema 85).

Schema 85. Veresterung des Alkohols **ent 2-81** mit dem Säurebaustein **2-80**

Anschließend wurde Verbindung **2-95** mit TFA/TFAA zum Lacton **2-96** cyclisiert (Schema 86).

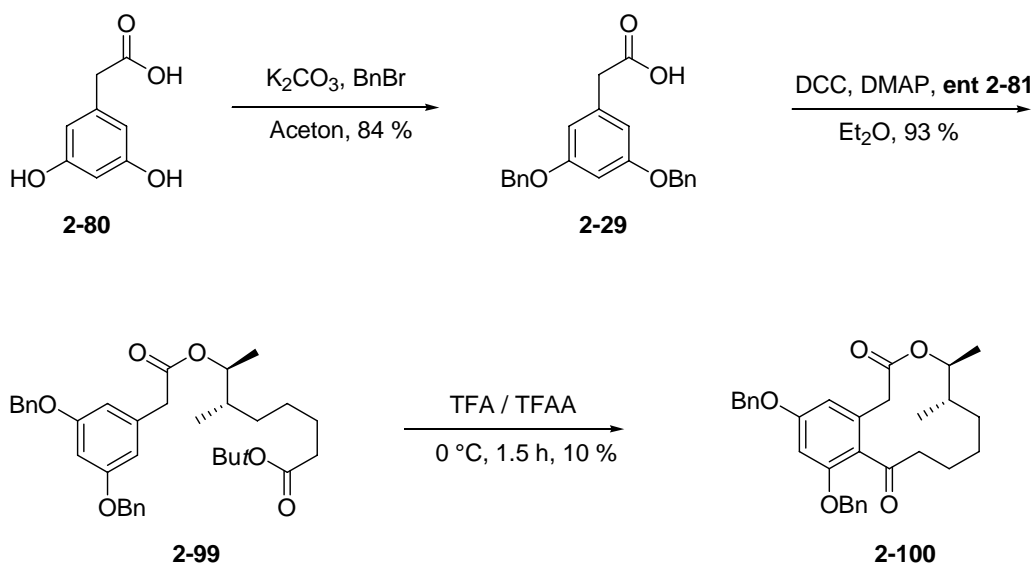
Schema 86. Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung zum Lacton **2-96**

Auch im Falle des Lactons **2-96** konnte im entsprechenden ^1H NMR für die benzyliischen Protonen kein scharfes Signal erhalten werden. Als nächstes wurde dann nacheinander zuerst ein, dann beide Methylether am Aromaten zu den Verbindungen **2-97** und **2-98** abgespalten (Schema 87).



Schema 87. Spaltung eines bzw. beider Methylether am Lacton 2-96

Da die Ausbeute bei der doppelten Methyletherspaltung am Aromaten mit nicht ganz so guter Ausbeute verlief, wurde versucht die Phenolfunktionen am Aromaten anders zu schützen. In der Synthese von Curvularin wurden diese mit der Benzylgruppe geschützt, welche dann am Ende der Synthese leicht unter reduktiven Bedingungen abspaltbar sein sollten. Daher wurde analog dieser Synthese der entsprechende Aromat **2-29** dargestellt, mit dem Alkohol **ent 2-81** verestert und dann mit TFA/TFAA zum Lacton **2-100** cyclisiert (Schema 88).^[44]

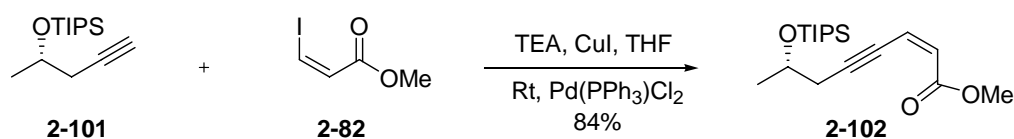


Schema 88. Alternativer Syntheseversuch des Curvularin-Analoga

Die Ausbeuten der einzelnen Schritte waren nahezu dieselben wie zuvor, jedoch war die Ausbeute bei der Cyclisierung sehr schlecht und es gab mehrere Nebenprodukte, so dass dieser Weg keine geeignete Option darstellte.

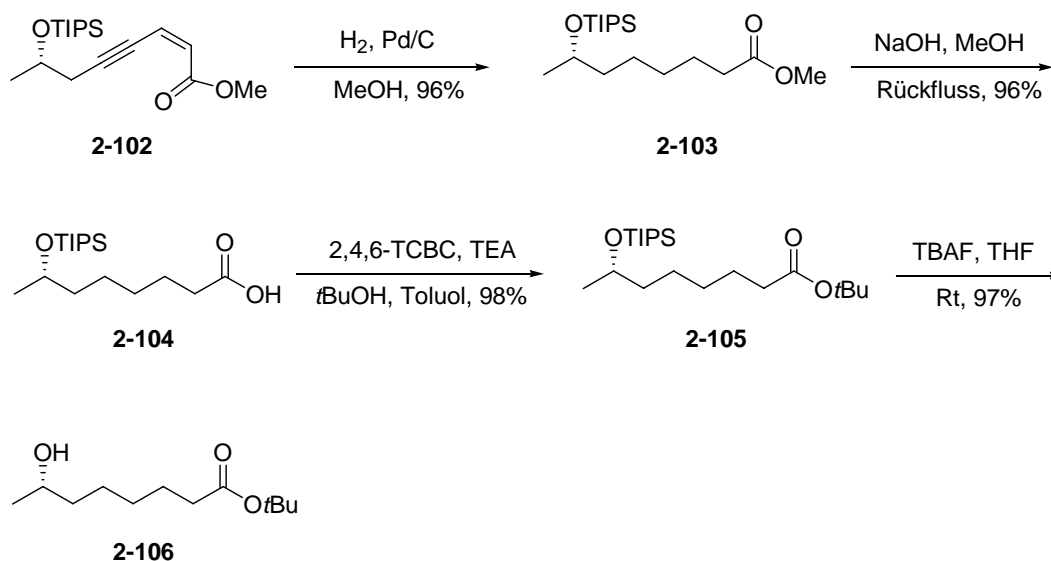
2.7.4 Synthese von Curvularin

Neben den Propionat-Analoga von Curvularin wurde auch noch der ursprüngliche Naturstoff dargestellt um ihn mit den Propionat-Analoga zu vergleichen und um die biologische Aktivität zu ermitteln. Die Synthese bestand aus derselben Reaktionssequenz wie bei den Propionat-Analoga, jedoch wurde für die Sonogashira-Kupplung ein anderes Alkin **2-101** eingesetzt (Schema 89), welches ausgehend von (*S*)-Propenoxid in wenigen Schritten dargestellt werden konnte.^[64]



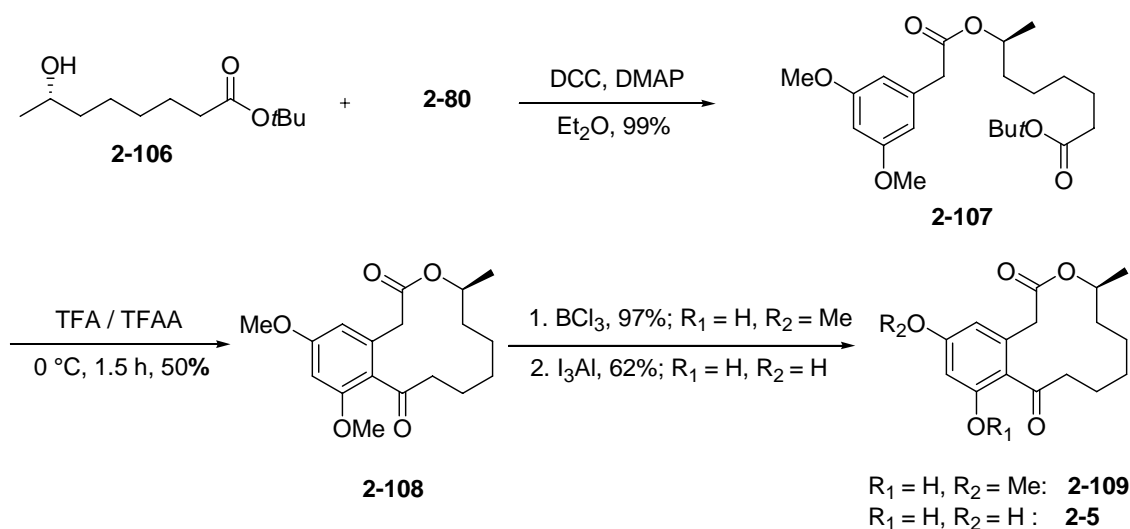
Schema 89. Sonogashira-Kupplung des Alkins **2-101** mit dem (*Z*)-Iodmethylacrylat (**2-82**)

Nach dieser Kupplung wurde dann wiederum in vier Stufen der Alkohol **2-106** in guter Ausbeute erhalten (Schema 90).



Schema 90. Synthese des Alkohols **2-106**

Der Alkohol **2-106** wurde dann mit dem Aromaten **2-80** unter Steglich-Bedingungen zu Verbindung **2-107** verestert, zu **2-108** cyclisiert und dann die Methylether abgespalten, was zu den Verbindungen **2-109** und **2-5** führte (Schema 91).



Schema 91. Synthese von Curvularin (2-5) und einem Analogon 2-109

2.7.5 Biologische Aktivität der Curvularin-Analoga

Nachdem die Propionat-Analoga des Curvularins und das Curvularin selbst synthetisiert waren, wurden diese Verbindungen auf ihre biologische Aktivität hin getestet, um den Effekt der zusätzlich eingeführten stereogenen Methylgruppe feststellen zu können. Die erhaltenen Werte sind in der folgenden Tabelle zusammen gefasst (Tabelle 6)^[53]:

Tabelle 6. Biologische Aktivität der Curvularin-Propionat-Analoga gegenüber Mausfibroblasten L929

Substanz	IC ₅₀	Substanz	IC ₅₀	Substanz	IC ₅₀
	54 μM		57 μM		50 μM
	40 μM		9 μM		21 μM
	75 μM		62 μM		109 μM

Die erhaltenen Werte der einzelnen Verbindungen zeigten eine mittlere Aktivität im mikromolaren Bereich. Erstaunlich ist, dass alle Verbindungen mit zwei freien Phenolfunktionen weniger aktiv sind als diejenigen mit einer bzw. zwei als Methylethern geschützten Funktionen. Die aktivste Verbindung ist Verbindung **2-97** welche die beiden

Methylgruppen in einer *anti*-Konfiguration hat und bei der nur eine Phenolfunktion geschützt ist.

Alle Monopropionatanaloga des Curvularin zeigten eine höhere Aktivität als das natürliche Curvularin. Im Gegensatz zu den Zearalenon-Analoga konnte bei den Curvularin-Derivaten keine Bindung an das Hsp90 beobachtet werden. Eine interessante Beobachtung konnte bei der Zellteilung in Gegenwart der aktivsten Verbindung **2-97** gemacht werden. Diese zeigte einen bis dahin noch nie beobachteten Phänotyp des Spindelapparates. Die unten dargestellten Bilder zeigen den Spindelapparat bei der Zellteilung in Gegenwart des Curvularin-Analogen **2-97** (Abb. 22).

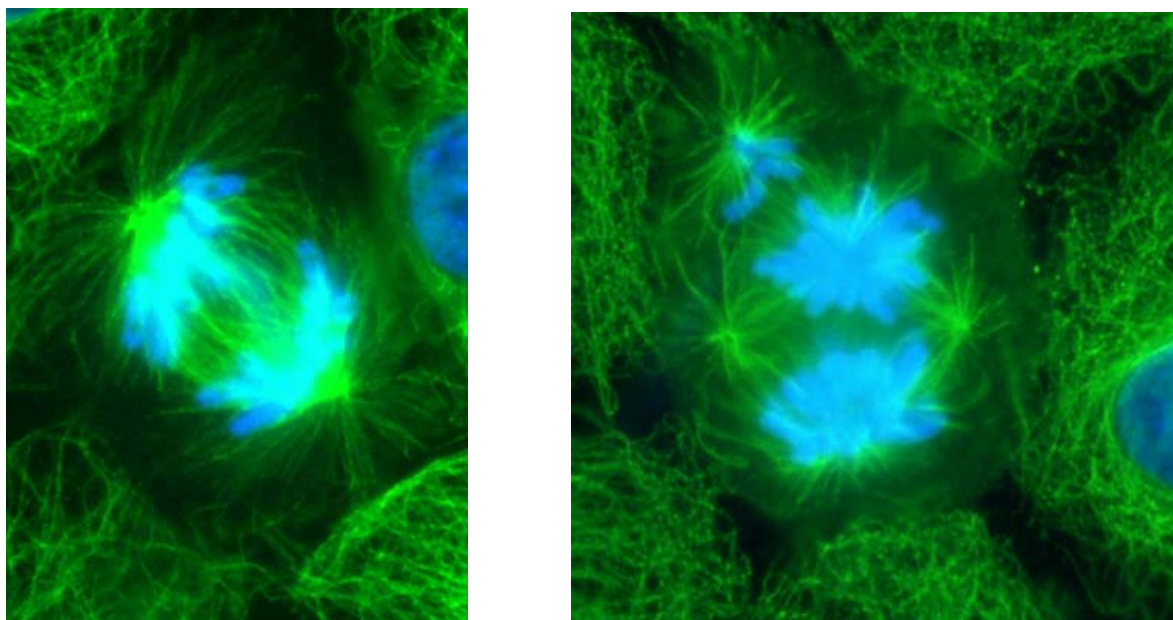
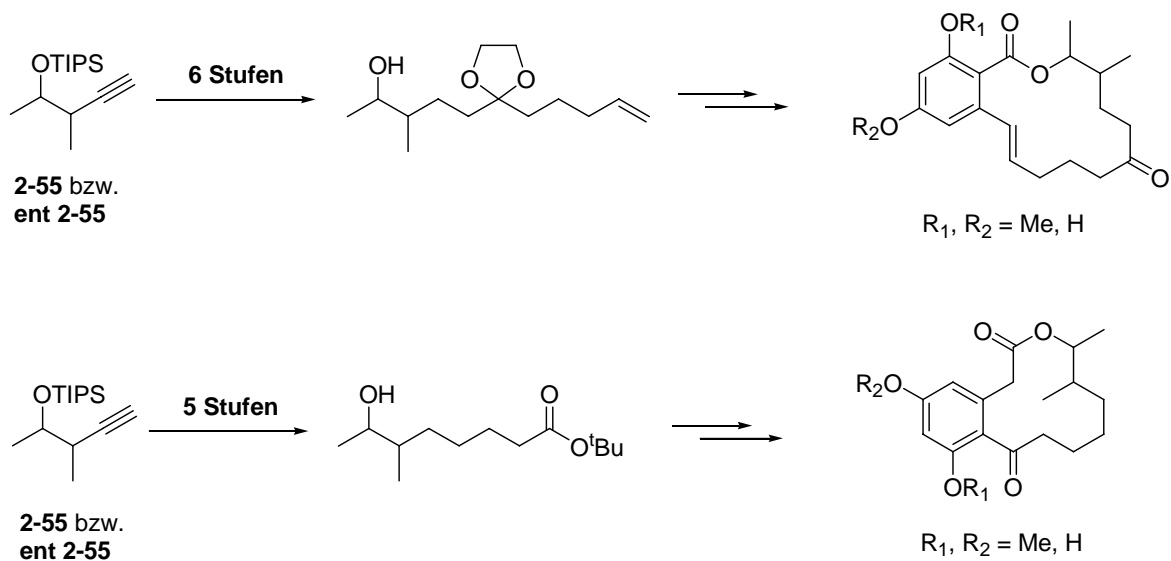


Abbildung 22. Rechts: Aufnahmen des Spindelapparates in Gegenwart des Curvularin-Propionat-Analogen 2-97; Links: Kontrollaufnahme

2.8. Zusammenfassung

Ausgehend von den beiden Alkinen **2-55** und **ent 2-55** konnte durch unterschiedliche Vorgehensweise eine Kettenverlängerung zu den jeweiligen aliphatischen Fragmenten der Benzolactone Zearalenon und Curvularin erreicht werden. Durch geeignete Kupplungsreaktionen und anschließender Cyclisierung konnten die entsprechenden Benzolactone in guter Ausbeute erhalten werden.



Schema 92. Übersicht der Propionat-Analoga Synthese

Auf diese Weise konnten 12 Propionat-Analoga des Zearalenons und sechs des Curvularins dargestellt werden. Im Falle der erhaltenen Curvularin-Analoga konnte im Vergleich zum natürlichen Curvularin eine Aktivitätssteigerung beobachtet werden. In Gegenwart der Curvularin-Analoga konnte sogar die Ausbildung eines bisher noch nie beobachteten Phänotyps des Spindelapparates beobachtet werden.

Im Falle der Zearalenon-Analoga konnten einige Verbindungen mit einer höheren Aktivität als das ursprüngliche Zearalenon identifiziert werden. Eine noch wichtigere Beobachtung war die, dass man bei den Verbindungen **2-51**, **ent 2-51** und **ent 2-70** eine deutlich bessere Anbindung an das Hsp90 Protein feststellen konnte. Diese Affinität ist nicht nur höher wie die des Zearalenon, sondern bei den Verbindungen **2-51** und **ent 2-51** auch höher als die des Geldanamycin. Leider konnte die Bindungsaffinität des Radicol nicht ganz erreicht werden. Anhand der erhaltenen Werte wurde auch ersichtlich, dass zwischen den cytotoxischen Werten und dem T_M -Shift keine Beziehung hergestellt werden kann. Am deutlichsten wird es im Falle des Geldanamycin, das eine wesentlich höhere Aktivität hat ($0.0086 \mu\text{M}$) als die Zearalenon-Analoga ($7\text{-}10 \mu\text{M}$), jedoch eine geringere Affinität gegenüber dem Hsp90 zeigt. Abschließend lässt sich jedoch feststellen, dass es beim Vergleich der Strukturen ein sehr positives Ergebnis ist, da die Zearalenon-Analoga strukturell viel weniger komplex aufgebaut sind als das Radicol und das Geldanamycin.

Kapitel 3

Ein Syntheseweg zum Alkaloid Tyroscherin

3 Einleitung

Eine andere interessante Naturstoffklasse stellen die Alkaloide dar. Sie zeichnen sich durch eine enorme Strukturvielfalt aus. Bis zum heutigen Tag wurde eine enorme Anzahl von Alkaloiden aus tierischen Organismen und Pflanzen isoliert. Nach groben Schätzungen zufolge beläuft sich diese Zahl auf rund 10000 Alkaloide.^[65]

Alkaloide sind sekundäre Pflanzenstoffe, also Stoffe welche im Primärstoffwechsel der Pflanze keine Rolle spielen und liegen meistens in den Pflanzen als wasserlösliche Salze organischer Säuren vor.

Die Bezeichnung Alkaloid setzt sich aus den Wörtern Alkali und εἶδος (griech. Art, Ähnlichkeit) bzw. εἶδω (griech. sehen, aussehen) zusammen. Damit soll der den Substanzen innewohnende ähnliche Charakter zum Ausdruck gebracht werden. Bis Mitte des 18. Jahrhunderts wurde durch das Auslaugen von Laubasche und anschließendem Eindampfen dieser Lauge in Pöten das so genannte Alkali gewonnen, wodurch sich der Begriff der Pottasche ableitet.

Heutzutage zählt man stickstoffhaltige Naturstoffe die hauptsächlich pflanzlicher, manchmal auch tierischer Herkunft sind, die häufig alkalisch reagieren und schon in kleinen Dosen auf den menschlichen Organismus wirken (z.B. beruhigend, krampflösend, psychoaktiv, usw.) zu den Alkaloiden.

Jedoch zählen die meisten stickstoffhaltigen Naturstoffe wie Aminosäuren, Peptide, Proteine, Aminozucker, stickstoffhaltige Antibiotika natürlicher Herkunft, sowie Nucleotide, Nucleoside nicht zu den Alkaloiden. Allerdings werden einige Cyclopeptide (Peptidalkaloide) und Lactame biogener Polypeptide den Alkaloiden zugeordnet.

3.1 Beispiele bekannter Alkaloide

3.1.1 Strychnin

Strychnin (3-4) wurde im Jahr 1818 erstmals vom franz. Apotheker P. J. Pelletier und J. B. Caventou isoliert. 1946 gelang dann Sir Robert Robinson die Aufklärung der komplexen Struktur des Strychnins (Abb. 23). Bereits acht Jahre später, 1954, gelang R. B. Woodward die erste Totalsynthese des Strychnins, wofür er dann unter anderem im Jahre 1965 den Nobelpreis erhielt.^[66]

Strychnin zählt zu den giftigsten Alkaloiden und kommt in den Samen der gewöhnlichen Brechnuss und der Ignatius Bohne *Ignatia amora* vor. Strychnin bewirkt bereits in geringen Dosen eine Starrheit der Muskeln und fand früher Einsatz als Rattengift. In der Heilkunde wird es in entsprechender Dosierung als Analeptikum eingesetzt und zählt in Form der Brechnussamen zu den angewandten homöopathischen Arzneimitteln. Bereits eine Menge von 30-120 mg Strychnin kann für einen erwachsenen Menschen tödlich sein. Symptome einer Vergiftung äußern sich in Atemnot, Zittern und schweren Krämpfen.

Im Gegensatz zu Kriminalromanen eignet sich Strychnin kaum zum Mord, da es bereits in einer Verdünnung von 1:130000 geschmacklich wahrnehmbar ist.

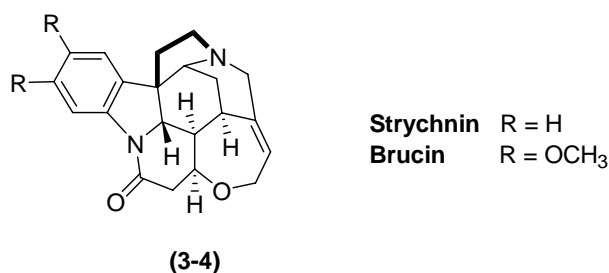


Abbildung 23. Struktur des Strychnins (3-4)

3.1.2 Kokain

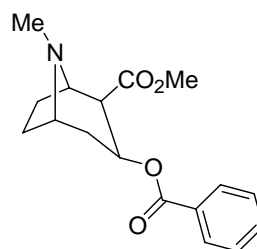
Kokain (3-5) ist ein starkes Stimulans und eine weltweit verbreitete Rauschdroge mit hohem Abhängigkeitspotential. Auf physiologischer Ebene kommt die stimulierende Wirkung von Kokain durch eine vermehrte Ausschüttung der Transmitter Dopamin und Noradrenalin sowie eine Hemmung der Wiederaufnahme in die präsynaptische Membran zustande.^[67] Dadurch kommt es zur Ansammlung der Transmitter im synaptischen Spalt, wodurch es zu einer

höheren Aktivität kommt. Des Weiteren wird der Abbau von Adrenalin verhindert, was zum ansteigen der Herzfrequenz und des Blutdrucks führt. Durch ein Blockieren der Natrium-Kanäle werden die Schmerzrezeptoren gehemmt, was das Empfinden von Schmerz, Wärme, Kälte und Druck beeinflusst.

Chemisch strukturell gehört es zu den Tropan-Alkaloiden.^[68] Im Jahr 1750 kamen die ersten Cocasträucher nach Europa. Im Jahr 1859/60 isolierte A. Nieman die aktive Komponente des Cocastrauches und gab ihr den Namen Kokain (Abb. 24). Jedoch soll diese Verbindung bereits schon 1855 von F. Gädcke und 1858 von P. Montyazza isoliert worden sein. Im Jahr 1898 gelang dann R. Willstätter während seiner Doktorarbeit die Strukturaufklärung des Kokains.^[69]

Bis im Jahre 1906 enthielt die Rezeptur des Erfrischungsgetränks *Coca-Cola* noch Extrakte der Cocablätter, sodass 1 Liter dieses Getränks rund 250 mg Kokain enthielten.^[70]

Kokain gilt als eines der ältesten Lokalanästhetika, da es reversibel die Erregbarkeit der Nervenfasern herabsetzt wodurch das Schmerzempfinden bei vollem Bewusstsein blockiert wird. 1884 wurde es erstmals in der Augenheilkunde als Betäubungsmittel eingesetzt. Zudem diente die Struktur und Wirkung des Kokains als Anstoß zur Entwicklung anderer, heute noch gebräuchlicher Anästhetika.



(3-5)

Abbildung 24. Struktur des Kokains (3-5)

3.1.3 Morphin

Morphin (3-6) ist das Hauptalkaloid des Opiums und zählt daher zu den Opiaten (Abb. 25). Es wird aus dem getrockneten Milchsafte des Schlafmohns gewonnen und wird in der Medizin als eines der stärksten bekannten Schmerzmittel (Analgetikum) eingesetzt. Morphin war das erste in Reinform isolierte Alkaloid, es wurde 1803/04 von F. W. A. Sertürner isoliert.^[71] Die korrekte Summenformel wurde jedoch erst 1848 von Laurent ermittelt. Der Name Morphin leitet sich von Morpheus dem griechischen Gott des Schlafes ab.

Morphin bewirkt eine Abstumpfung des Schmerzes in bestimmten Zentren der Hirnrinde. Alle anderen Sinneswahrnehmungen wie Hören und Sehen bleiben intakt. Der Schmerz wird unter der Wirkung des Morphins zwar noch wahrgenommen, jedoch nicht mehr als quälend empfunden. Zusätzlich wirkt Morphin beruhigend, in höheren Dosen schlaffördernd und häufig löst es ein Gefühl des allgemeinen Wohlbefindens aus.

Eng verwandt mit dem Morphin ist das Heroin, welches durch Acylierung der beiden freien OH-Funktionen im Morphin mit Essigsäureanhydrid oder Essigsäurechlorid erhalten werden kann. Heroin (Diacetylmorphin) ist das stärkste Rauschmittel und starkes analgetisches Opium mit einem sehr hohen Abhängigkeitspotential.^[72] Die Geschichte der betäubenden und euphorisierenden Opiaten reicht bis 3000 v. Chr. in das alte Ägypten zurück. Heroin wurde bis 1904, als seine schnelle Gewöhnung und Abhängigkeit erkannt wurde, als Schmerz- und Hustenmittel vermarktet. Heute wird Codein als Hustenmittel verwendet, dessen Suchtpotential sehr gering ist.

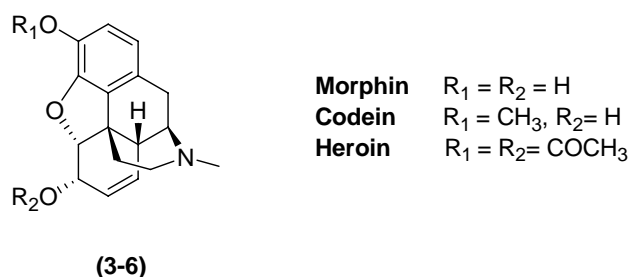


Abbildung 25. Struktur des Morphins (3-6) und dessen Derivate

Viele Rauschmittel wie Kokain, LSD oder Meskalin sind letztlich Alkaloide oder deren chemische Abwandlungen. Viele Alkaloide finden heute auch Einsatz als Mittel gegen Krebs. So hemmen manche Alkaloide das Zellwachstum von Tumorzellen. Auch das in Malaria Medikamenten enthaltene Chinin ist ein Alkaloid.

Im Jahr 2004 konnte von Watanabe et al. das Alkaloid Tyroscherin aus der Pilzlinie des *Pseudallescheria sp.* isoliert werden. Tyroscherin erwies sich als selektiver IGF1-Inhibitor bei menschlichen MCF-7 Lungenkrebszellen, mit einem IC₅₀-Wert von 9.7 ng/mL.^[73] Da bislang noch keine Synthese zur Darstellung von Tyroscherin veröffentlicht wurde, war es von Interesse einen geeigneten Syntheseweg zu etablieren.

3.2 IGF

Die Insulin-like growth factors (IGF; Insulinähnliche Wachstumsfaktoren) sind Polypeptide, die eine hohe Sequenzhomologie zu Insulin aufweisen.^[74] Die IGF's sind Teil eines sehr komplexen Systems, welches Körperzellen nutzen um mit Ihrer Umgebung zu kommunizieren.

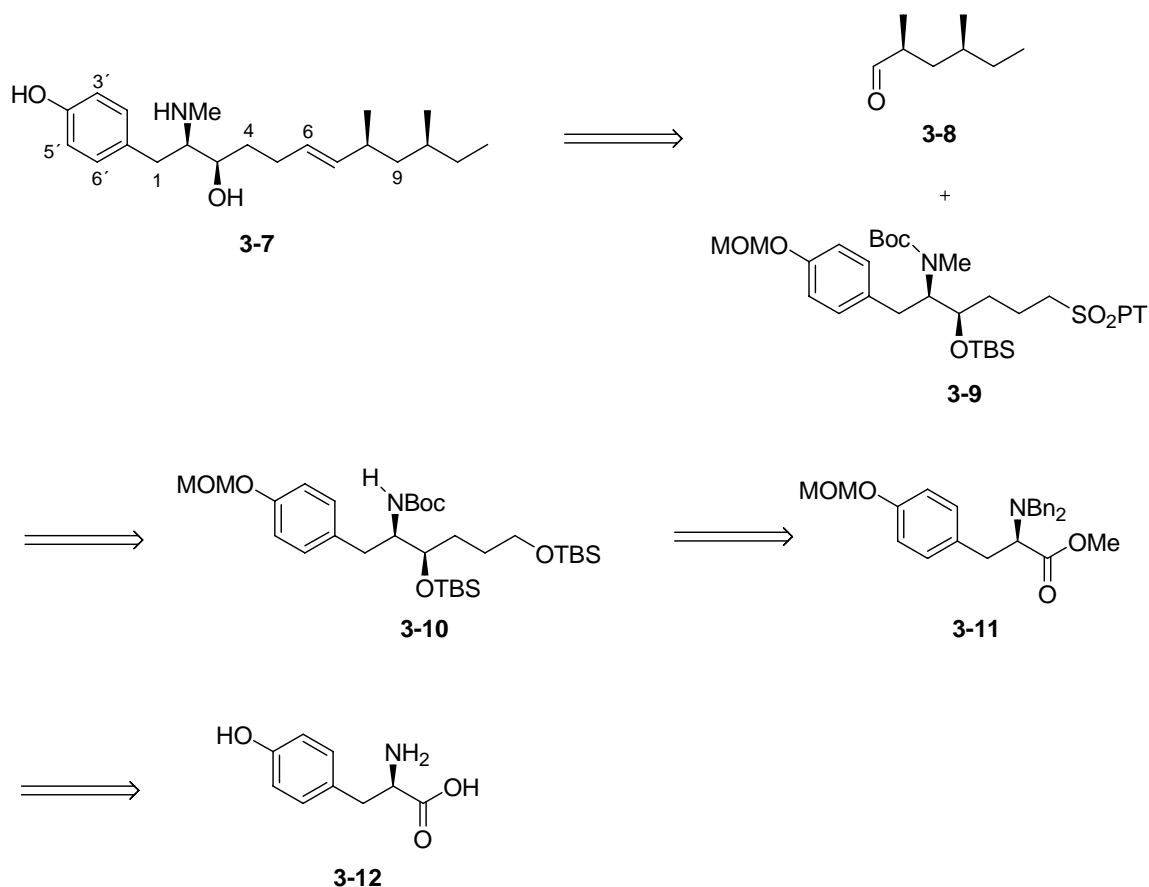
Insgesamt besteht das System aus zwei Membranrezeptoren (IGF 1R, IGF 2R), zwei Liganden, sechs IGF-Bindungsproteinen (IGFBP 1-6) sowie einige IGFBP-assoziierten Proteasen. Diese sechs IGFBP's regulieren die Wirkung der IGF's. Eine Unregelmäßigkeit im IGF-System wird mit einer Vielzahl von Krankheitsprozessen, wie verschiedenen Krebsarten, der Arteriosklerose, neuromuskulären Erkrankungen, sowie bei diabetischen Komplikationen in Verbindung gebracht.

Studien zeigten, dass IGF1 Einfluss auf die Regulation von physiologischen- und pathologischen Zuständen bei der Krebsentwicklung hat. Der Einfluss zeigte sich vor allem bei der Zellproliferation und der Apoptoseverhinderung.

IGF2 (auch Somatotredin A genannt) scheint bei der frühen Zellentwicklung eine Rolle zu spielen, wohingegen das IGF1 eher zu einem späteren Zeitpunkt, bei der Wachstumsmaximierung eine Rolle zu spielen scheint.

3.3 Literatursynthesen

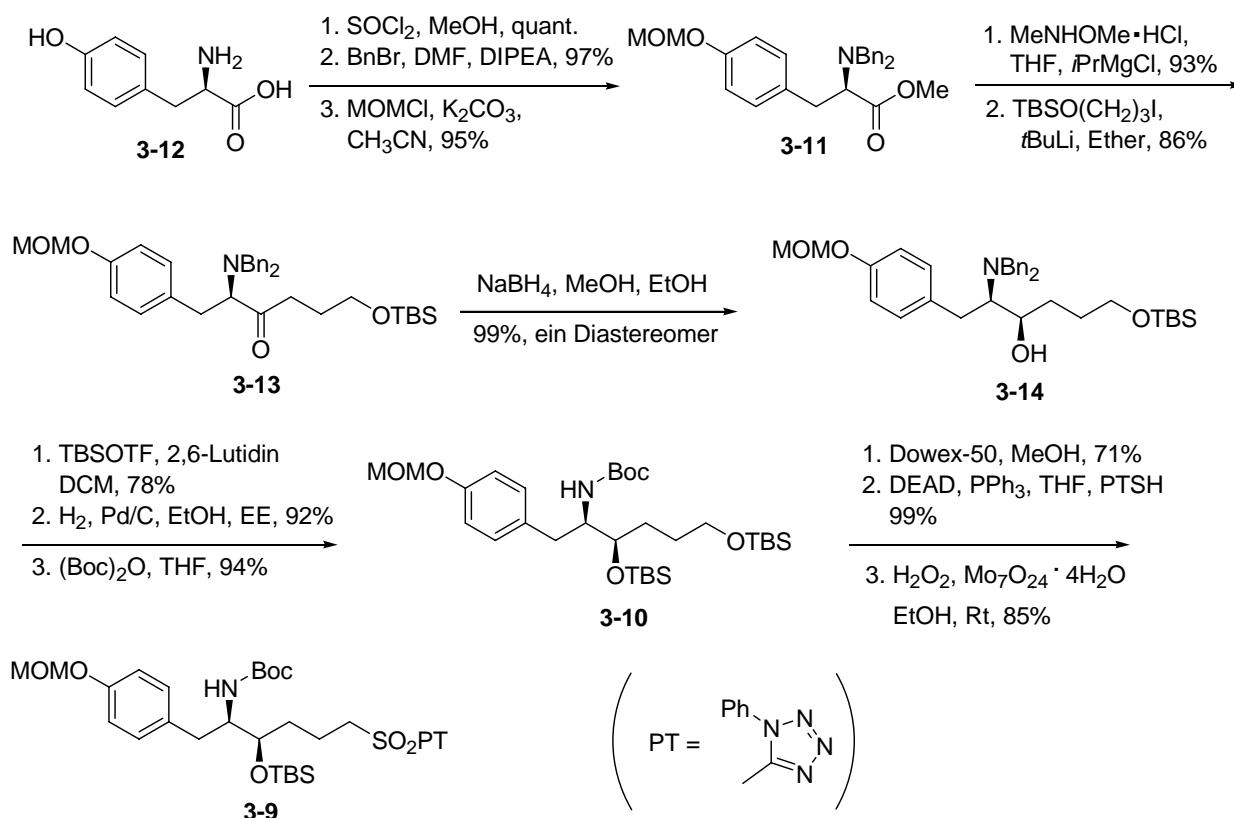
Zum Zeitpunkt als mit der Synthese von Tyroscherin begonnen wurde, gab es keine in der Literatur beschriebene Synthese für dieses Alkaloid. Im Verlauf unserer Arbeit wurde jedoch von Watanabe et al. eine Totalsynthese zu Tyroscherin veröffentlicht.^[75] Die Retrosynthese zum ursprünglich publizierten Stereoisomer ergab folgende Hauptfragmente (Schema 93):



Schema 93. Retrosynthese für Tyroscherin nach Watanabe *et al.*

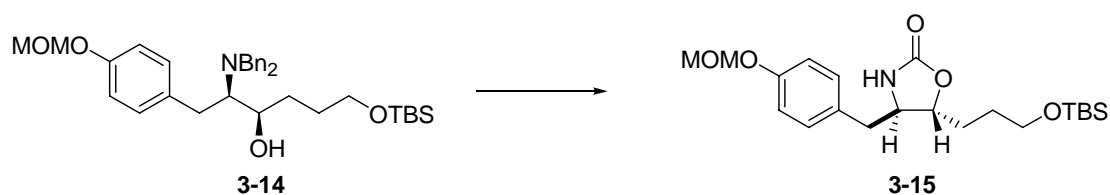
Als Hauptschritt in der Synthese von Tyroscherin wurde mittels einer Julia-Kupplung der Aldehyd **3-8** mit dem Sulfon **3-9** unter selektiver Ausbildung einer *trans*-Doppelbindung gekuppelt. Das Sulfon **3-9** konnte ausgehend vom *syn*-Aminoalkohol **3-10** erzeugt werden und der Aldehyd **3-8** wurde mittels literaturbekannter Synthesen dargestellt. Der *syn*-Aminoalkohol **3-10** konnte auf den Ester **3-11** zurückgeführt werden, welcher selbst wiederum aus D-Tyrosin **3-12** erhalten werden kann.

Die Synthese von Tyroscherin ging von D-Tyrosin **3-12** aus. Dieses wurde nach gängigen Methoden in den Ester **3-11** überführt, gefolgt von einer C3-Kettenverlängerung über das Weinreb-Amid, aus dem dann das Keton **3-13** erhalten wurde. Das Keton **3-13** wurde anschließend stereoselektiv zum *syn*-Aminoalkohol **3-14** reduziert. Nach einer Schutzgruppen-Entschützungssequenz und einer anschließenden Mitsunobu-Reaktion konnte das PT-Sulfon **3-9** isoliert werden (Schema 94).



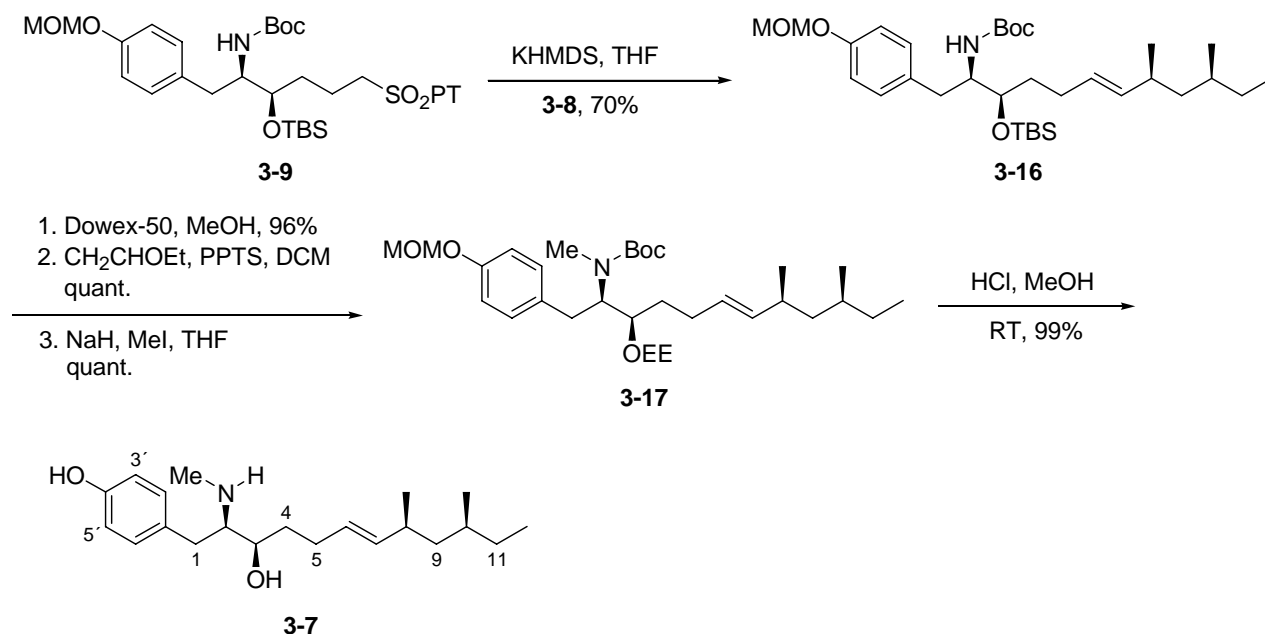
Schema 94. Synthese des Sulfons **3-9**

Der erhaltene *syn*-Aminoalkohol **3-14** wurde in das cyclische Carbamat **3-15** überführt, anhand diesem man durch NOE-Experimente die Stereochemie bestätigen konnte (Schema 95).



Schema 95. Darstellung des cyclischen Carbamats **3-15**

Als nächstes wurde nun das PT-Sulfon **3-9** mit dem Aldehyd **3-8** in einer Julia-Kupplung selektiv zum (*E*)-Olefin **3-16** umgesetzt. Die anschließende direkte N-Methylierung von **3-16** konnte nicht durchgeführt werden, sondern erst nachdem die Silylschutzgruppe gegen eine Acetalschutzgruppe ausgetauscht wurde, wodurch dann schließlich das Zielmolekül **3-7** in guter Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 96).



Schema 96. Synthese von Tyroscherin (**3-7**)

Watanabe et al. stellten allerdings fest, dass die Spektraldaten der synthetisierten Verbindung **3-7** nicht mit denen des Naturstoffs übereinstimmten, vor allem die chemische Verschiebung der ¹H NMR Signale der Protonen 1-H, 2-H und 3-H zeigten deutliche Unterschiede gegenüber denen im Naturstoff (Tabelle 7):

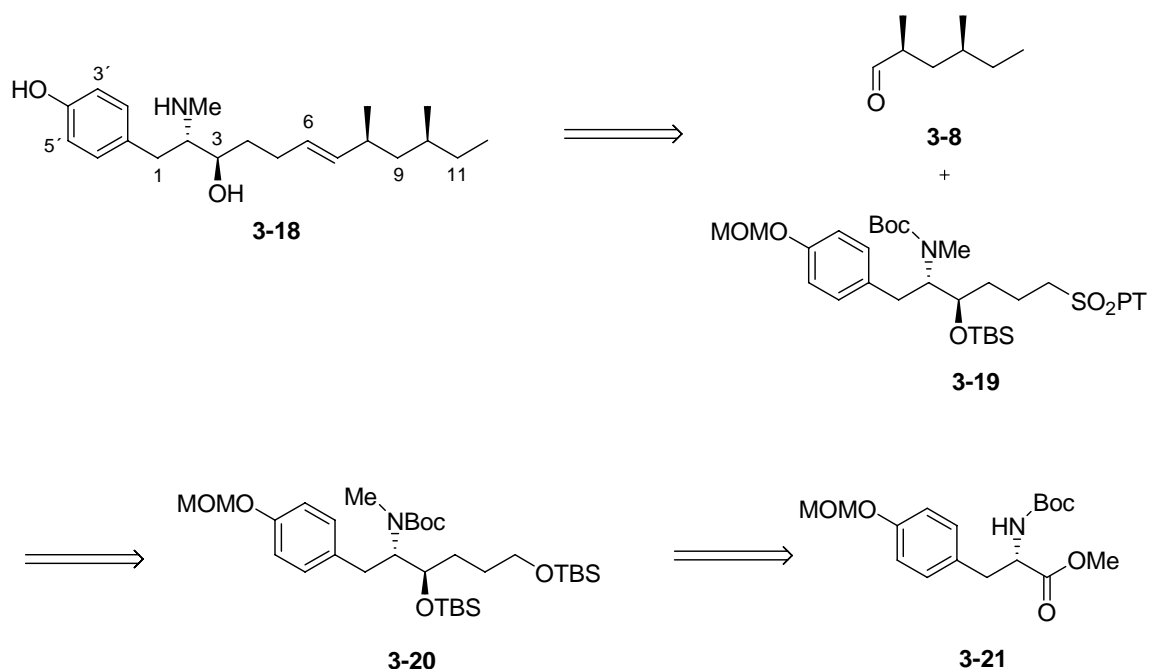
¹H NMR (ppm, Multiplizität, Hz):

Tabelle 7. Vergleich der chem. Verschiebung von natürlichem- und synthetischem Tyroscherin (500 MHz, CDCl₃)

	1-H _a	1-H _b	2-H	3-H	12-H	8-Me	10-Me
Natürliches Tyroscherin	2.86 dd, 14.0, 7.0	2.91 dd, 14.0, 7.0	3.34 ddd 7.0, 7.0, 3.0	3.83 dt 10.0, 3.0	0.84 t 7.0	0.91 d 6.6	0.82 d 6.5
Synthetisiertes Tyroscherin	2.87 dd 13.8, 8.3	2.96 dd 13.8, 6.0	3.22 ddd 8.3, 6.0, 4.7	3.62 ddd 6.8, 5.3, 4.7	0.85 t 7.0	0.89 d 6.2	0.81 d 6.5

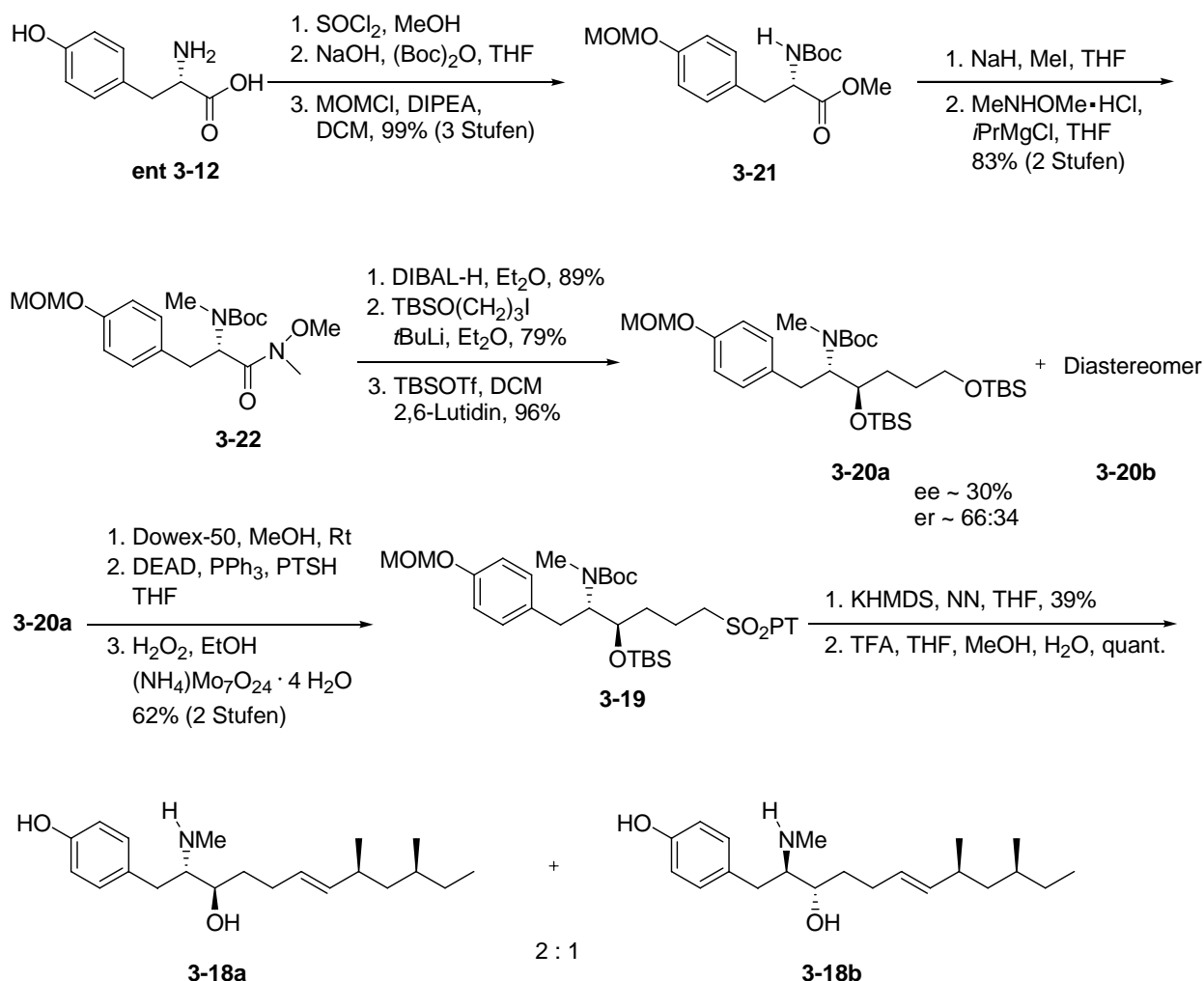
Zudem betrug der Drehwert der synthetisierten Verbindung **3-7** $[\alpha]_D^{24} = +11$ ($c = 0.35$, MeOH) wohingegen der des Naturstoffes $[\alpha]_D^{24} = -21$ ($c = 0.35$, MeOH) beträgt. Somit war die ursprünglich angenommene Stereochemie falsch. Hayakawa et al. bestimmten die Stereochemie an C-2 und C-3 durch die Analyse der ^1H - ^1H - und ^1H - ^{13}C -Kopplungskonstanten, nachdem die absolute Konfiguration an C-3 durch Bildung des Mosher-Esters bestimmt werden konnte. Es wurde angenommen, dass die korrekte relative Stereochemie des Naturstoffes 2,3-*anti* ist. Daher wurde um die korrekte Struktur des Naturstoffes zu ermitteln die Synthese des 2,3-*anti*-Stereoisomers von **3-7** begonnen.

Die Synthese des *anti*-Stereoisomers **3-18** hatte dieselben Schlüsselschritte, jedoch wurden andere Zwischenstufen durchlaufen (Schema 97):



Schema 97. Retrosynthese für das *anti*-Stereoisomer **3-18**

Für die Synthese des 2,3-*anti*-Isomers wurde mit der Aminosäure L-Tyrosin (**ent 3-12**) begonnen (Schema 98).

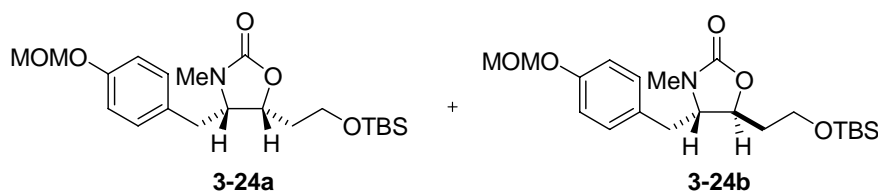


Schema 98. Synthese der *anti*-Stereoisomere 3-18a und 3-18b

Ausgehend von L-Tyrosin (**ent 3-12**) konnte der Ester **3-21** in guter Ausbeute synthetisiert werden. Dieser wurde anschließend N-methyliert und in das Weinreb-Amid **3-22** überführt (Schema 98). Jedoch erfolgte eine partielle Racemisierung, so dass Verbindung **3-22** nur mit einem *ee*-Wert von 33% erhalten werden konnte. Verbindung **3-22** wurde dann zum Aldehyd umgesetzt, welcher anschließend mit Siloxypropyllithium zu einer Mischung aus dem *syn*- und *anti*-Aminoalkohol führte. Nach der Schützung der Hydroxyfunktion, konnten die Isomere **3-20a** und **3-20b** mittels einer Kieselgelsäule getrennt werden (**3-20a**: **3-20b** = 7:1). In der gleichen Weise wie zuvor wurde Verbindung **3-20a** zum PT-Sulfon **3-19** umgesetzt, welches nach der Umsetzung mit dem Aldehyd **3-8** in einer Julia-Kupplung und anschließender Abspaltung der Schutzgruppen eine 2:1-Mischung der Isomere **3-18a** und

3-18b ergab. Das NMR der Mischung zeigte jedoch, dass die Signale der Hauptkomponente nicht mit denen des Naturstoffes übereinstimmten, jedoch die der Nebenkomponente.

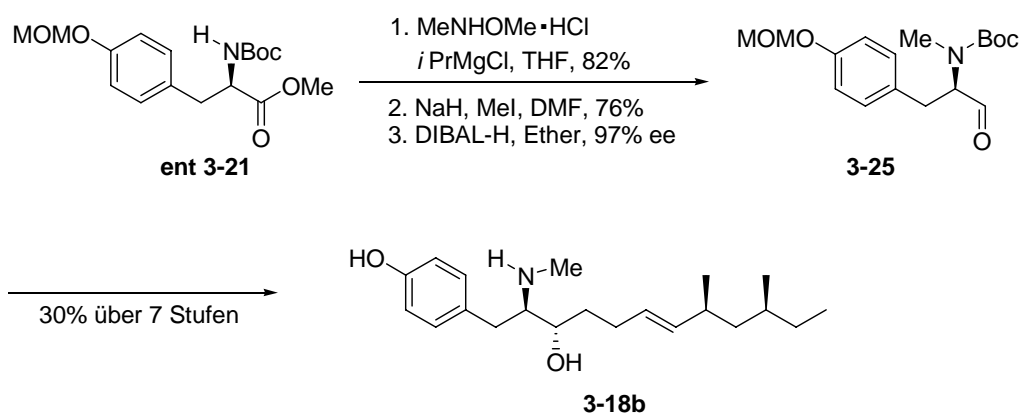
Die *syn*- und *anti*-Aminoalkohole wurden ebenfalls in die cyclischen Carbamate **3-24a** und **3-24b** überführt um die Stereochemie an C-3 mittels NOE-Experimenten zu bestätigen (Schema 99).



Schema 99. Die cyclischen Carbamate **3-24a** und **3-24b**

Anhand dieser Ergebnisse, wurde angenommen, dass die Stereochemie des Nebenproduktes derjenigen des Tyroscherins entspricht. Hayakawa et al. hatten die absolute Konfiguration an C-3 mittels einer modifizierten Mosher-Methode identifiziert und die an C-8 und C-10 anhand von Degradierungs-Methoden ermittelt.^[75] Des Weiteren weisen viele Pilzmetaboliten eine ähnliche (*S,S*)-Dimethylalkyleinheit auf, sodass angenommen wurde, dass Tyroscherin dieselbe Stereochemie an C-8 und C-10 aufweist wie diese Verbindungen.^[76] Anhand dieser Feststellungen wurde nun mit der stereoselektiven Synthese von **3-18b** begonnen.

Der Ester **ent 3-21**, welcher ausgehend von D-Tyrosin dargestellt werden konnte, wurde ins entsprechende Weinreb-Amid überführt, dieses wurde N-methyliert und reduziert, wodurch der Aldehyd **3-25** mit einem *ee*-Wert von 97% erhalten wurde (Schema 100). Analog zu vorheriger Synthesesequenz wurde der Aldehyd zu Verbindung **3-18b** umgesetzt, welche anschließend durch Umkristallisation diastereomerenrein erhalten werden konnte.



Schema 100. Synthese des *anti*-Stereoisomers **3-18b**

Das entsprechende ^1H NMR von **3-18b** zeigte praktisch dieselben chemischen Verschiebungen wie das natürliche Tyroscherin, jedoch hatte die synthetisierte Verbindung **3-18b** nahezu genau den entgegengesetzten Drehwert ($[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +20$ ($c = 0.35$ in MeOH)) wie der Naturstoff ($[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -21$ ($c = 0.35$ in MeOH)). Anhand dieses Ergebnisses musste der Naturstoff die Stereochemie wie **3-26** haben was dem Enantiomer von **3-18b** entspricht (Abb. 26).

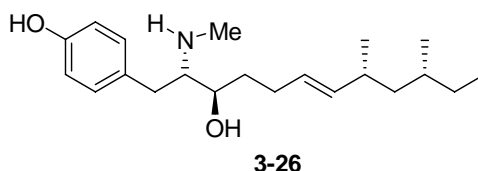
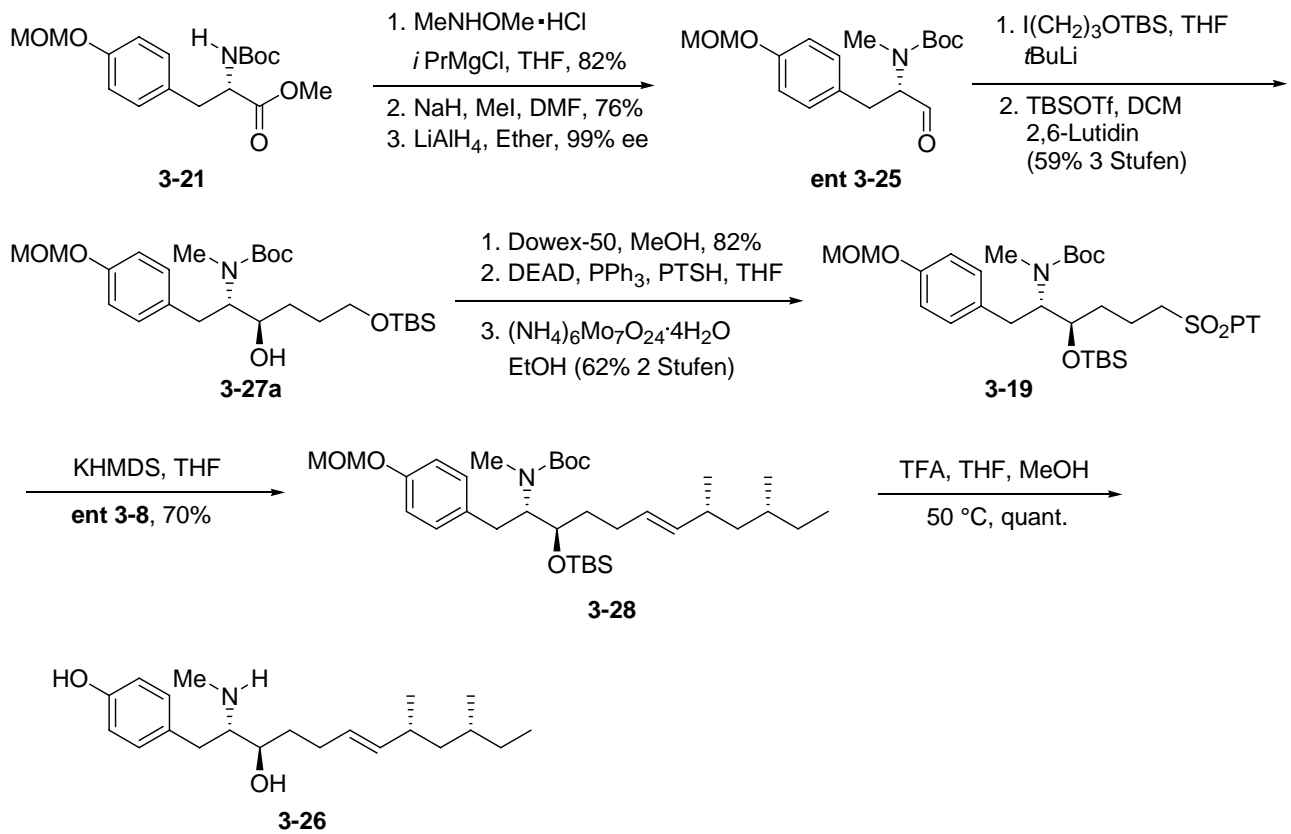


Abbildung. 26 Struktur des natürlichen Tyroscherins

Für die Synthese von **3-26** wurde vom Ester **3-21** ausgegangen, dieser ins Weinreb-Amid überführt und mit LiAlH_4 zum Aldehyd **ent-3-25** reduziert ($>99\%$ ee) (Schema 101). Der erhaltene Aldehyd wurde mit Siloxypropyllithium in THF umgesetzt und anschließend als TBS-Ether geschützt, wodurch das *anti*-Isomer **3-27a** erhalten wurde (**3-27a**: **3-27b** = 13:1). **3-27a** wurde dann ins Sulfon **3-28** überführt und dieses mit dem Aldehyd **ent 3-8** in einer Julia-Kupplung selektiv zum *trans*-Olefin **3-19** umgesetzt. Durch die anschließende Entschützung von **3-19** konnte schließlich Verbindung **3-26** isoliert werden ($[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -21$ ($c = 0.35$ in MeOH)).



Schema 101. Synthese des Tyroscherins

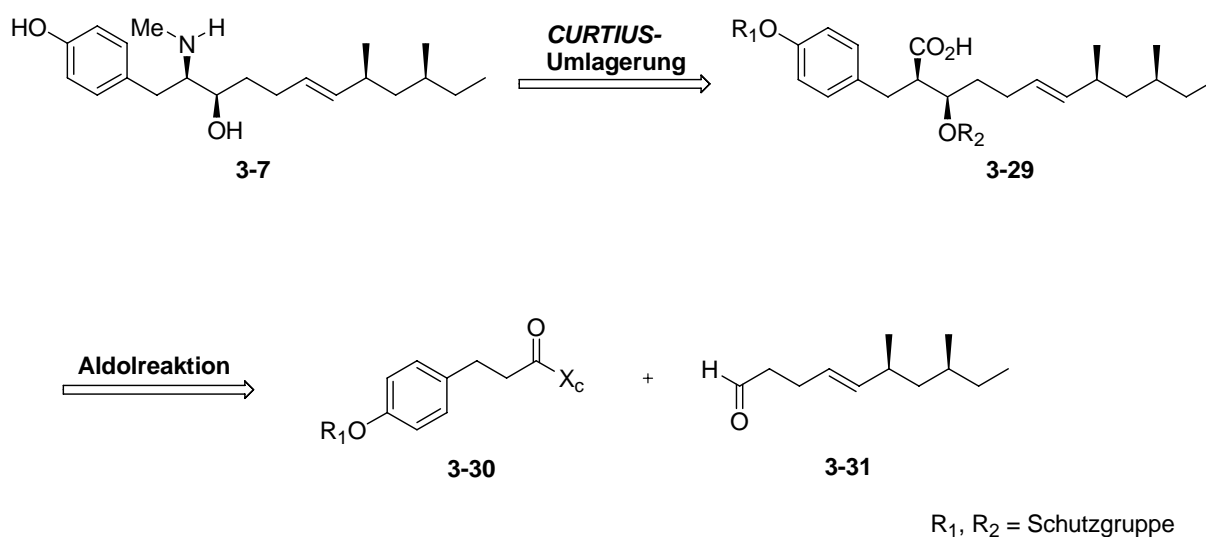
Hiermit konnte die erste Totalsynthese von Tyroscherin in einer Ausbeute von 14.4% ausgehend von L-Tyrosin bewerkstelligt und die richtige Stereochemie des Naturstoffes etabliert werden.

3.4 Ergebnisse und Diskussion

3.4.1 Retrosynthese

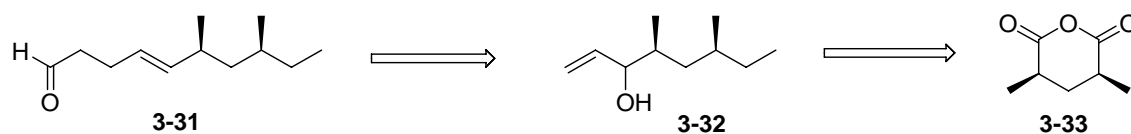
Das Alkaloid Tyroscherin bietet eine Vielzahl an Stereozentren und Funktionalitäten auf. Es beinhaltet vier Stereozentren, darunter eine Alkoholfunktion und eine Aminfunktion, eine *trans*-Doppelbindung sowie eine freie Phenolfunktion am Aromaten. Die zwei stereogenen Methylgruppen stehen in einer *syn*-Konfiguration, die Alkoholfunktion und das benachbarte Amin stehen in einer *anti*-Konfiguration zueinander. Im Folgenden sind die Schlüsselreaktionen zur Synthese des Alkaloids anhand der ursprünglich publizierte Struktur **3-7** dargestellt.

Die benötigte Aminfunktion kann durch eine Curtius-Umlagerung aus der entsprechenden Säure **3-29** unter Retention der Stereochemie erhalten werden. Eine weitere Schlüsselreaktion ist die Verknüpfung des aliphatischen **3-31** mit dem aromatischen Teil **3-30** mittels einer Aldolreaktion (Schema 102).



Schema 102. Retrosynthese für Tyroscherin

Das acylierte Auxiliar vom Typ **3-30** kann in wenigen Stufen aus der käuflichen *p*-Hydroxyphenylpropionsäure (**3-34**) dargestellt werden. Der Aldehyd **3-31** kann ausgehend vom Glutarsäureanhydrid **3-33** durch Kettenverlängerung und eine Claisen-Umlagerung erhalten werden (Schema 103).

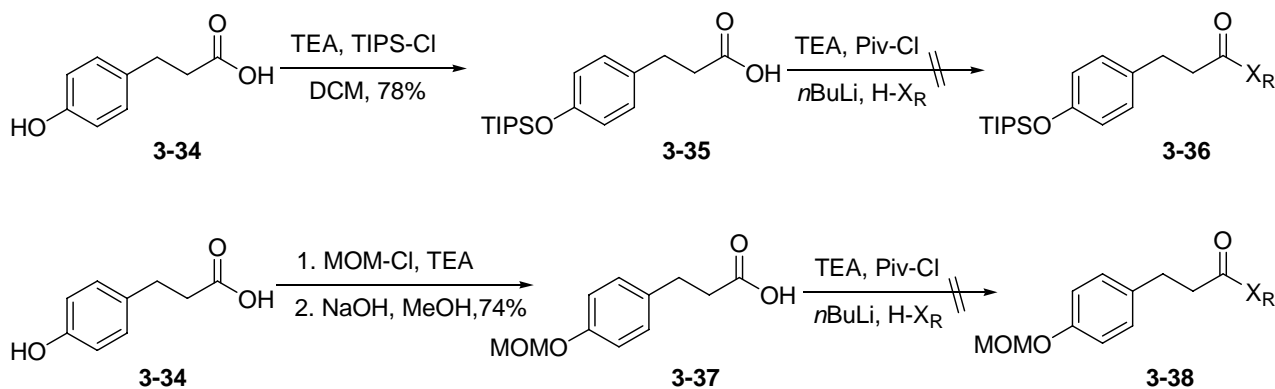


Schema 103. Retrosynthese für den Aldehyd 3-33

3.5 Synthese der Hauptfragmente

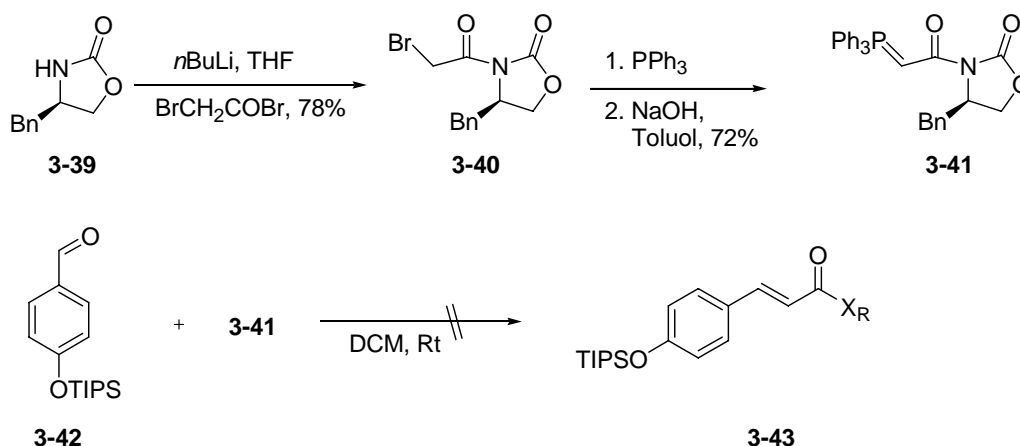
3.5.1 Synthese des acylierten Auxiliars

Die Synthese des acylierten Auxiliars ging von der 4-Hydroxyphenylpropionsäure (**3-34**) aus. Dabei wurde die Phenolfunktion mit TIPS geschützt, wodurch Verbindung **3-35** in hoher Ausbeute erhalten werden konnte. Jedoch brachte die anschließende Acylierung zwischen der freien Säure **3-35** und dem (*R*)-Auxiliar (X_R) **3-39** über das in situ erzeugte Anhydrid nicht das gewünschte Produkt **3-36** hervor. Die analoge Durchführung mit der als MOM-Ether geschützten Phenolfunktion lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Produkt **3-38** (Schema 104).



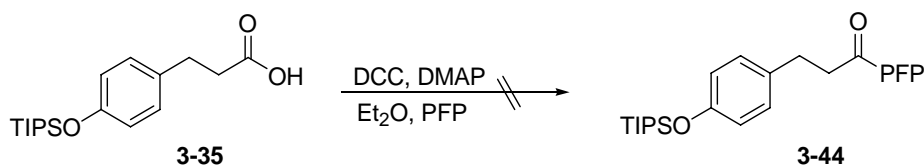
Schema 104. Syntheseversuche zur Darstellung des acylierten Auxiliars

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung des acylierten Auxiliars bestand darin, eine Wittig-Reaktion zwischen dem geschützten *p*-Hydroxybenzaldehyd (**3-39**) und dem in zwei Stufen darstellbarem Phosphoran **3-41** zur ungesättigten Verbindung **3-43** durchzuführen (Schema 105).^[77] Die dadurch erhaltene Verbindung **3-43** müsste dann anschließend noch zur gesättigten Verbindung **3-36** reduziert werden.



Schema 105. Alternativer Syntheseweg zur Darstellung des acylierten Auxiliars

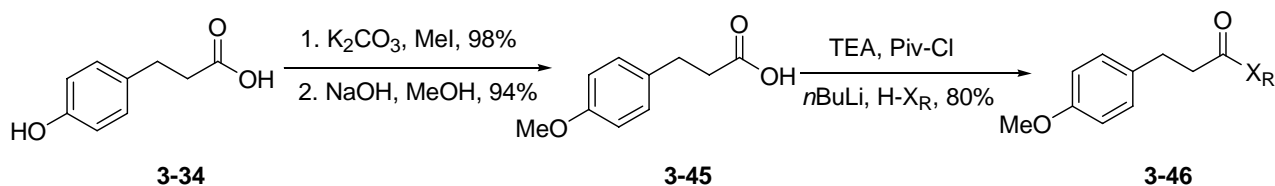
Auch auf diesem Weg konnte nicht das gewünschte Produkt **3-43** isoliert werden. Eine weitere Möglichkeit bestand in der Darstellung eines Aktivesters **3-44** welcher dann mit dem lithiierten Auxiliar zu Verbindung **3-36** umgesetzt werden sollte (Schema 106).^[78]



Schema 106. Versuch zur Darstellung des acylierten Auxiliars über einen Aktivester

Wie bereits in den vorherigen Versuchen, konnte auch auf diesem Weg nicht das gewünschte Produkt dargestellt werden. Da es nach mehreren verschiedenen Versuchen nicht gelang die Verbindungen **3-36** bzw. **3-38** darzustellen, wurde an der Phenolfunktion eine andere Schutzgruppe etabliert.

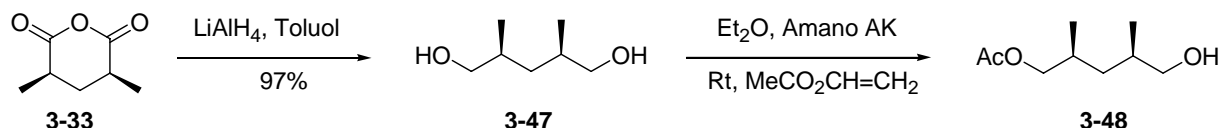
Als nächstes wurde die Phenolfunktion als Methylether geschützt und anschließend das Auxiliar **3-39** mit dem in situ aus der freien Säure **3-34** und Pivaloylchlorid erzeugten Anhydrid zu acylieren (Schema 107). Sowohl die Schützung zum Methylether **3-45** als auch das gewünschte acylierte Auxiliar **3-46** konnte über drei Stufen in guter Ausbeute erhalten werden.^[79]



Schema 107. Synthese des acylierten Auxiliars über das gemischte Anhydrid

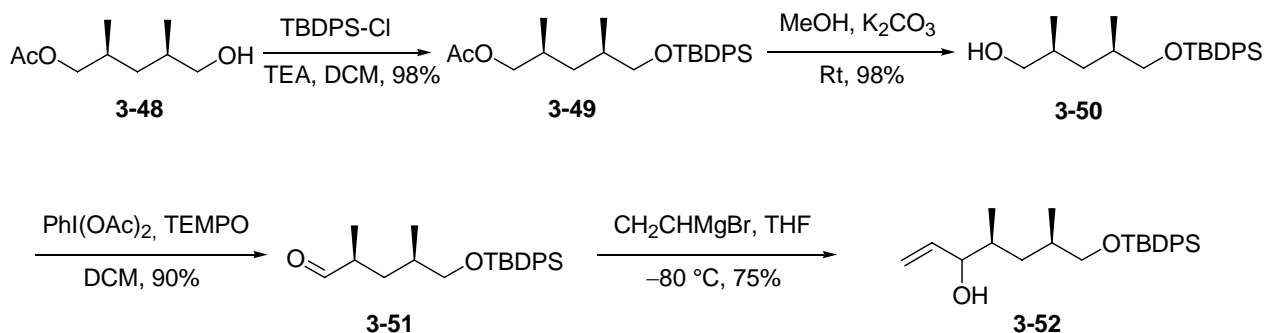
3.5.2 Synthese des aliphatischen Aldehyds

Die Synthese des Aldehyds ging vom monogeschützten Diol **3-48** aus, welches durch literaturbekannte Reaktionen aus dem Dimethylglutarsäureanhydrid **3-33** in zwei Stufen erhalten werden konnte (Schema 108).^[80] Der Schlüsselschritt hierbei ist die gruppenselektive Acylierung einer OH-Gruppe unter Enzymkatalyse.



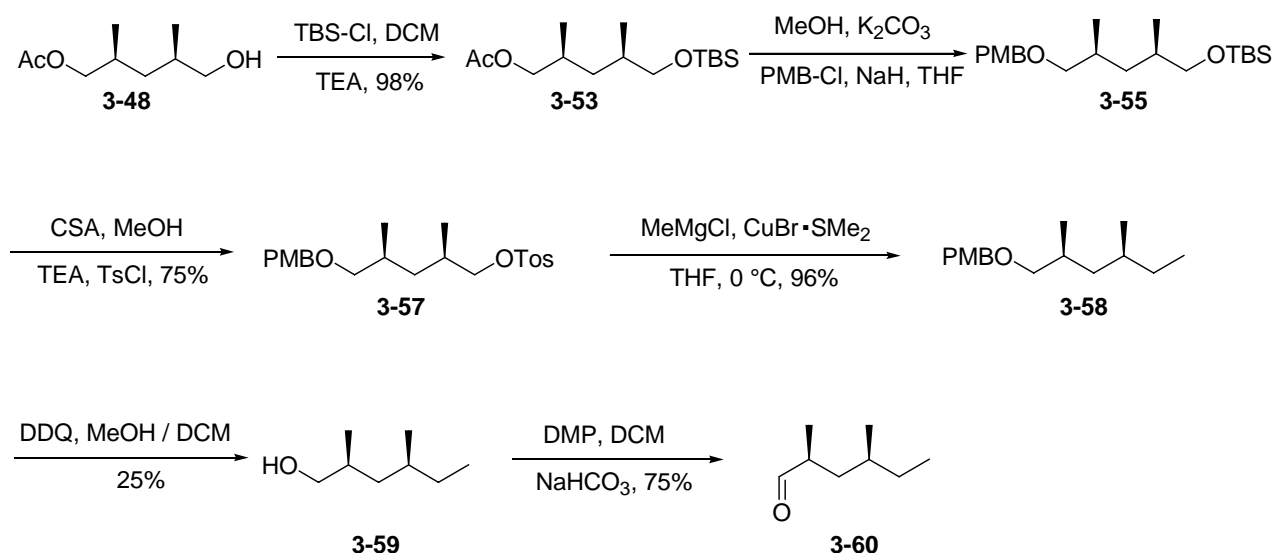
Schema 108. Synthese des Monoacylierten Diols **3-48**

Verbindung **3-48** ergab nach zwei Stufen den Alkohol **3-50**, dieser wurde zum Aldehyd **3-51** oxidiert^[80] und anschließend mit Vinylmagnesiumbromid zum Vinylalkohol **3-52** umgesetzt (Schema 109).^[81] Die Addition führte zu einem 2:1-Gemisch zweier Diastereomere, die jedoch nicht voneinander abgetrennt werden mussten.



Schema 109. Synthese des Vinylalkohols **3-52**

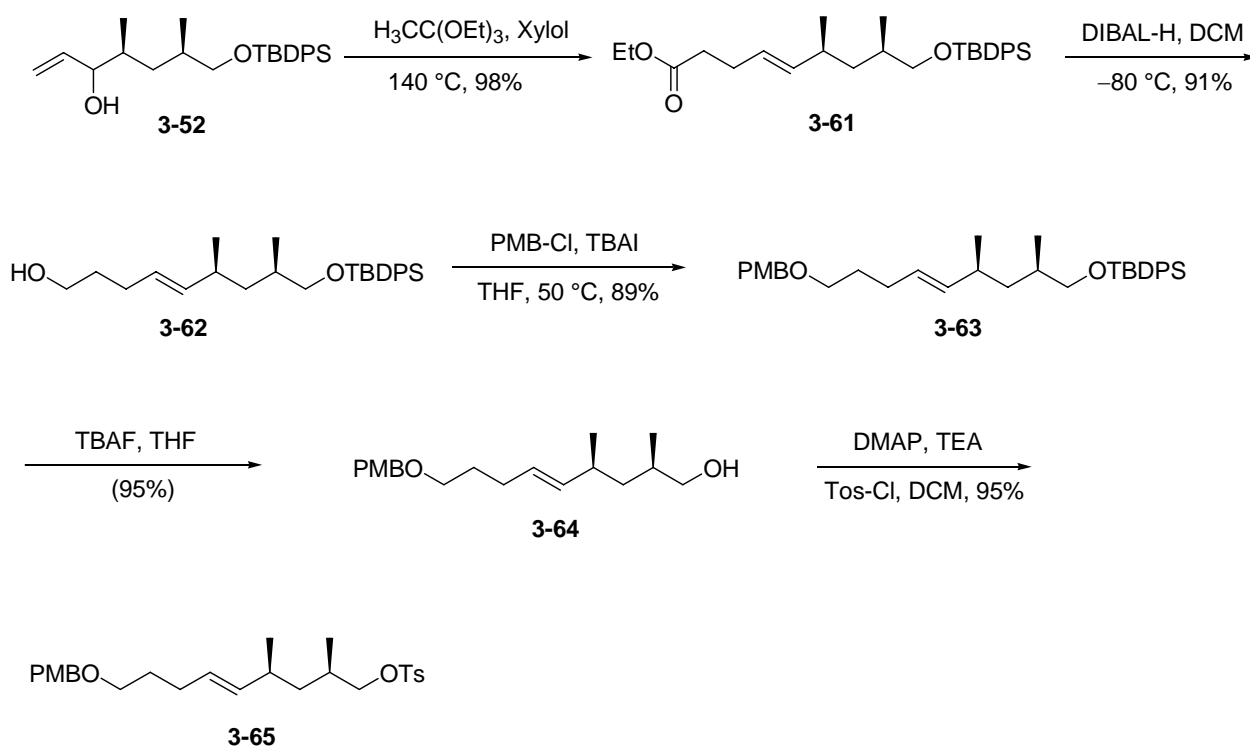
Parallel zu diesem Syntheseweg wurde noch ein anderer durchgeführt. Hierbei wurde der freie Alkohol von **3-48** mit TBS zu **3-53** geschützt, die Acylgruppe abgespalten, der erhaltene Alkohol **3-54** als PMB-Ether geschützt, die TBS-Gruppe abgespalten und der resultierende Alkohol **3-56** ins Tosylat **3-57** überführt. Das Tosylat **3-57** wurde anschließend unter Cu(I)-Katalyse zu Verbindung **3-58** umgesetzt (Schema 110).^[82] Danach wurde die PMB-Gruppe mit DDQ abgespalten und der Alkohol **3-59** dann zum literaturbekannten (*S,S*)-2,4-Dimethylhexanal **3-60** oxidiert. Dieses sollte dann mit Vinylmagnesiumbromid zum Vinylalkohol umgesetzt werden und mittels einer Johnson-Claisen-Umlagerung das Grundgerüst des benötigten Aldehyds **3-31** liefern.



Schema 110. Synthese des literaturbekannten Aldehyds **3-60**

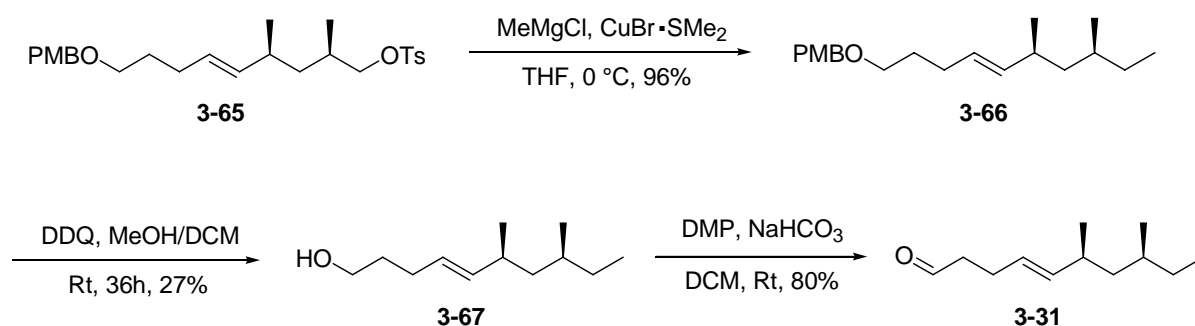
Allerdings war die Ausbeute an Alkohol **3-59** und dem Aldehyd **3-60** nicht besonders hoch und die Handhabung aufgrund ihrer Flüchtigkeit schwierig, weshalb der zuvor beschriebene Syntheseweg weitergeführt wurde.^[83] Dieser umfasste zwar mehr Stufen, jedoch waren alle Zwischenstufen gut isolierbar, charakterisierbar und verliefen in hohen Ausbeuten.

Mit dem Alkohol **3-52** wurde dann eine Johnson-Claisen-Umlagerung durchgeführt, wodurch selektiv und in nahezu quantitativer Ausbeute der Ester **3-61** mit der *trans*-Doppelbindung erhalten werden konnte.^[84] Dieser wurde dann mit DIBAL-H zum Alkohol **3-62** reduziert, dieser mit PMB geschützt, die TBDPS-Gruppe mit TBAF abgespalten und der entstandene Alkohol **3-64** ins Tosylat **3-65** überführt (Schema 111).



Schema 111. Synthese des aliphatischen Fragments 3-65

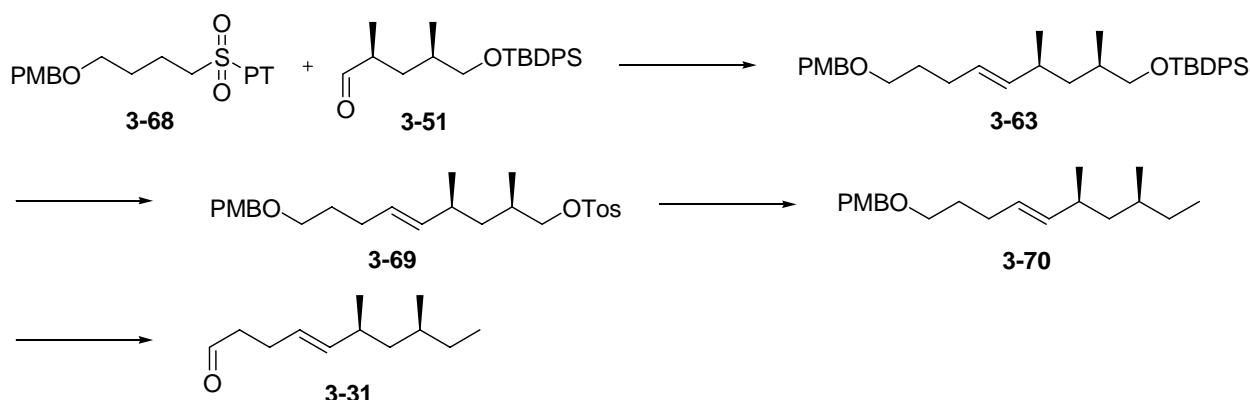
Als nächstes wurde dann die Tosylatgruppe durch ein Methylgruppe substituiert was Verbindung **3-66** ergab, anschließend die PMB-Gruppe mit DDQ abgespalten und der Alkohol **3-67** unter Dess-Martin-Bedingungen zum Aldehyd **3-31** oxidiert (Schema 112).^[85]



Schema 112. Synthese des Aldehyds 3-31

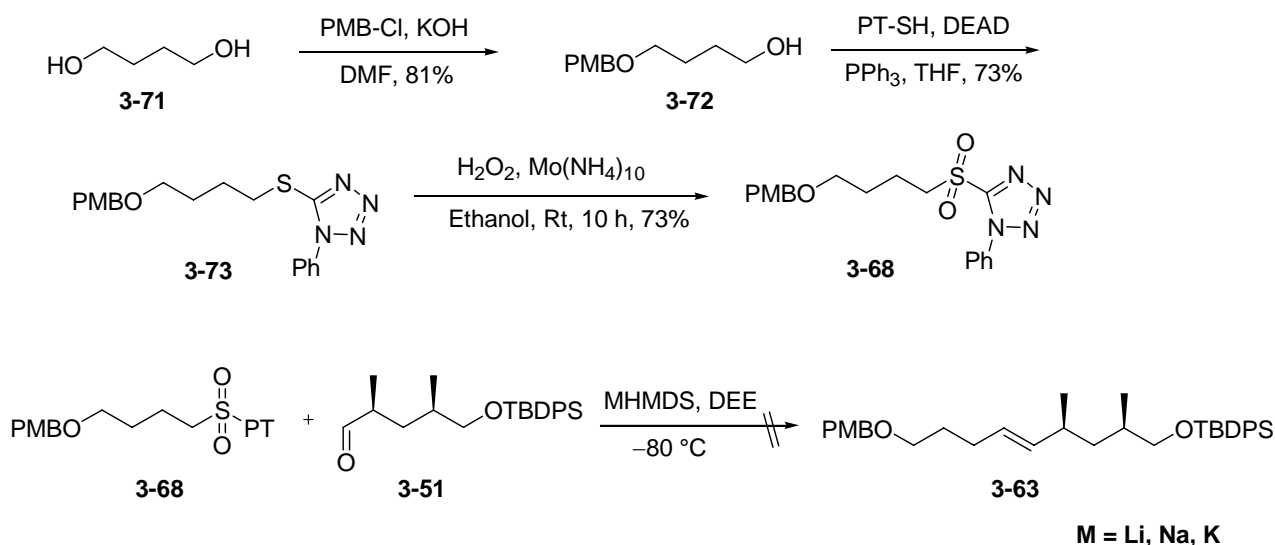
Allerdings erwies sich die PMB-Gruppe als ungeeignete Schutzgruppe in dieser Reaktionssequenz, da die Ausbeute bei der Abspaltung zum Alkohol **3-67** sehr schlecht war. Obwohl der erhaltene Aldehyd **3-31** ein höheres Molekulargewicht als der Aldehyd **3-60** hat, war dieser dennoch relativ flüchtig und bedurfte einer vorsichtigen Handhabung.

Eine andere Variante zur Darstellung des Aldehyds wurde parallel zur obigen Synthese durchgeführt. Hierbei sollte das Grundgerüst des Aldehyds durch eine Julia-Kociensky-Olefinierung zwischen dem C₄-Bausteins **3-68** und dem C₅-Bausteins **3-51** dargestellt werden (Schema 113).^[86] Anschließend sollte dann die TBDPS-Gruppe abgespalten werden, der Alkohol ins Tosylat **3-69** überführt werden und danach dann die Ethyleinheit in **3-70** generiert werden. Nach Abspaltung der PMB-Gruppe sollte nach einer anschließenden Oxidation der gewünschte Aldehyd **3-31** erhalten werden. Auf diesem Weg könnten einige Stufen gegenüber dem vorherigen Weg eingespart werden.



Schema 113. Synthesepfad eines alternativen Synthesewegs für Aldehyd **3-31**

Das PT-Sulfon **3-68** konnte ausgehend von 1,4-Butandiol (**3-71**) innerhalb von 3 Stufen in guter Ausbeute dargestellt werden (Schema 114).^[87]

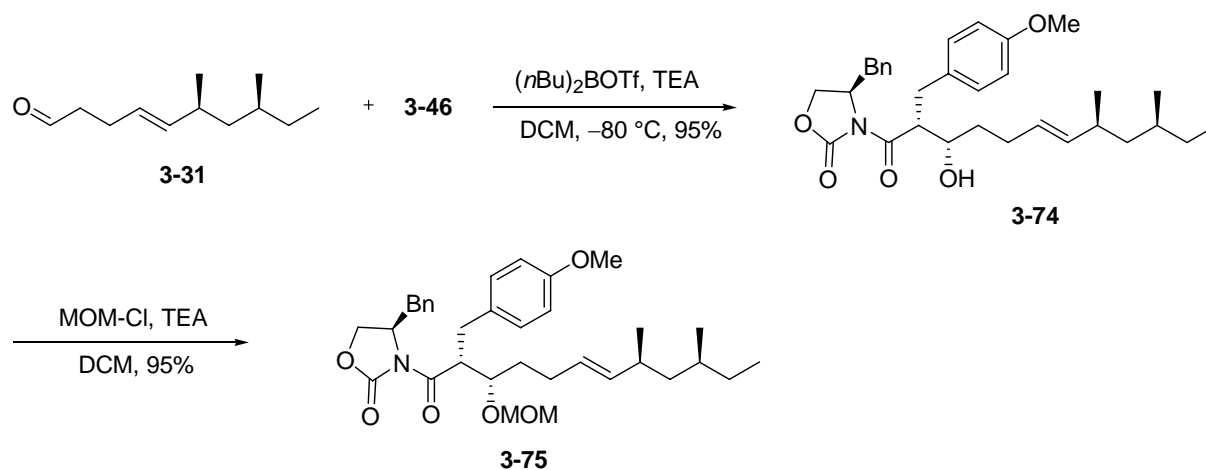


Schema 114. Alternativer Syntheserversuch für das Fragment **3-63**

Das synthetisierte PT-Sulfon **3-68** konnte jedoch nicht mit dem Aldehyd **3-51** zum gewünschten Olefin **3-63** gekuppelt werden. Die Reaktion wurde zuerst mit KHMDS in Diethoxyethan durchgeführt, da unter diesen Bedingungen die *E/Z*-Selektivität am besten zu Gunsten des *E*-Olefins ausfallen sollte.^[88] Allerdings konnte mit diesem und den Li-, Na-Basen auch keine Reaktion zum Produkt festgestellt werden. Auch die Verwendung eines anderen Lösungsmittels wie THF und Diethylether brachte nicht den erwarteten Erfolg. Somit wurde dieser Syntheseweg zum Aldehyd **3-31** nach mehreren fehlgeschlagenen Versuchen nicht weiter verfolgt und der Aldehyd auf dem bisherigen Weg dargestellt.

3.5.3 Synthese von Tyroscherin

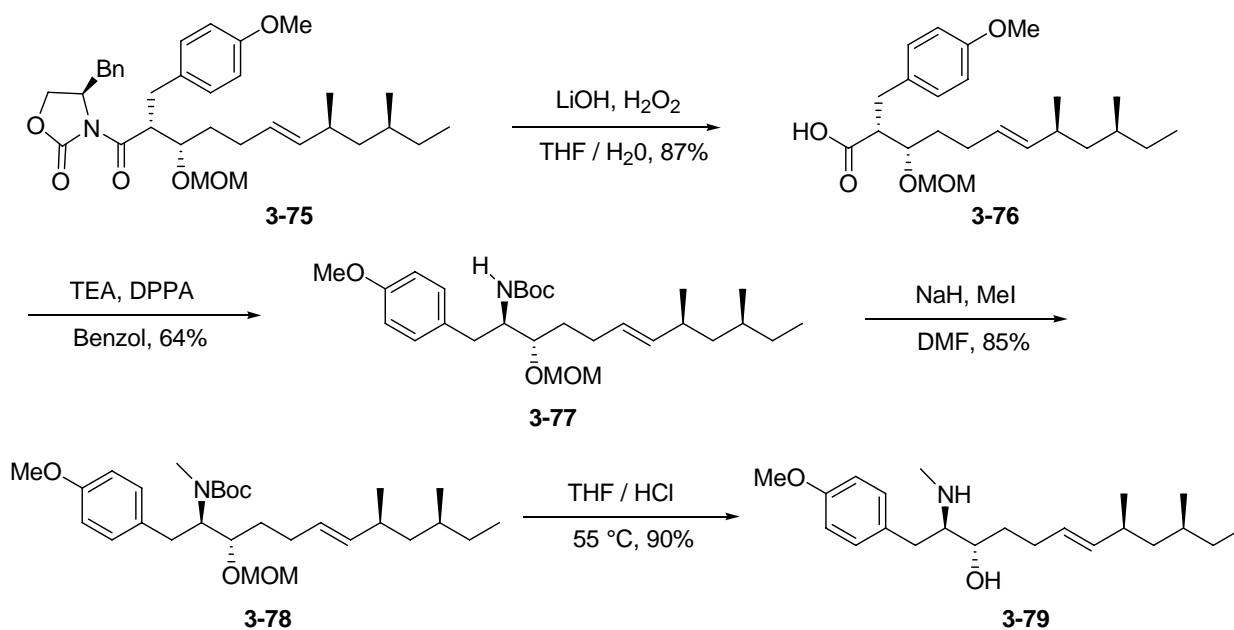
Es war nun vorgesehen den zuvor dargestellten Aldehyd **3-31** mit dem acylierten Auxiliar **3-46** über eine Aldolreaktion zu verknüpfen (Schema 115). Dies wurde mittels $(n\text{Bu})_2\text{BOTf}$ und NEt_3 versucht, wodurch das gewünschte Aldolprodukt **3-74** in hoher Ausbeute erhalten werden konnte.^[89] Der entstandene Alkohol wurde anschließend als MOM-Ether **3-75** geschützt.



Schema 115. Synthese von Verbindung **3-75** mittels einer Aldolreaktion

Im Weiteren wurde dann das Auxiliar unter basischen Bedingungen abgespalten, wodurch die Säure **3-76** erhalten werden konnte. Diese wurde anschließend durch eine Curtius-Umlagerung in das Boc-geschützte Amin **3-77** überführt (Schema 116).^[90] Danach wurde das Amin methyliert (**3-78**) und anschließend unter sauren Bedingungen gleichzeitig die Boc- und MOM-Gruppe in THF abgespalten, was den Aminoalkohol **3-79** ergab.^[91] Unter den sonst zur

Abspaltung einer BOC-Gruppe verwendeten Bedingungen, mit TFA/DCM, konnte in diesem Fall nicht das gewünschte Produkt erhalten werden.



Schema 116. Synthese des Aminoalkohols **3-79**

Mit dem Erhalt des Aminoalkohols **3-79** war die Synthese eines Diastereomers des Alkaloids fast beendet. Doch zu diesem Zeitpunkt erschien eine Veröffentlichung von Watanabe *et al.*, in welcher die bisher angenommene und zuvor veröffentlichte Struktur **3-7** revidiert wurde. Mittels spektroskopischer Daten konnte die richtige Struktur des Tyroscherins als diejenige von Verbindung **3-26** identifiziert werden (Abb. 27).^[73] Da bei der Synthese von Verbindung **3-79** die Aldol/Curtius-Strategie bereits perfekt zur Darstellung der 2,3-*anti*-Konfiguration angewendet werden konnte, kann diese auch zur Synthese des Tyroscherins mit der revidierten Struktur angewendet werden.

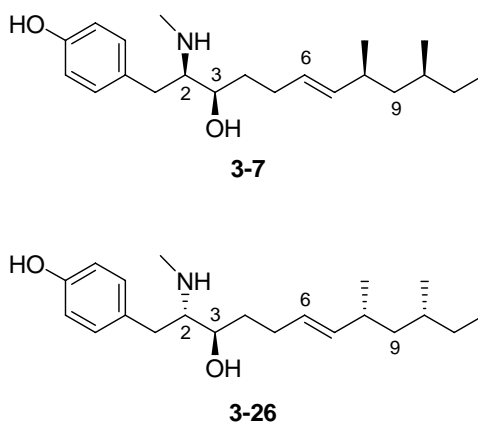
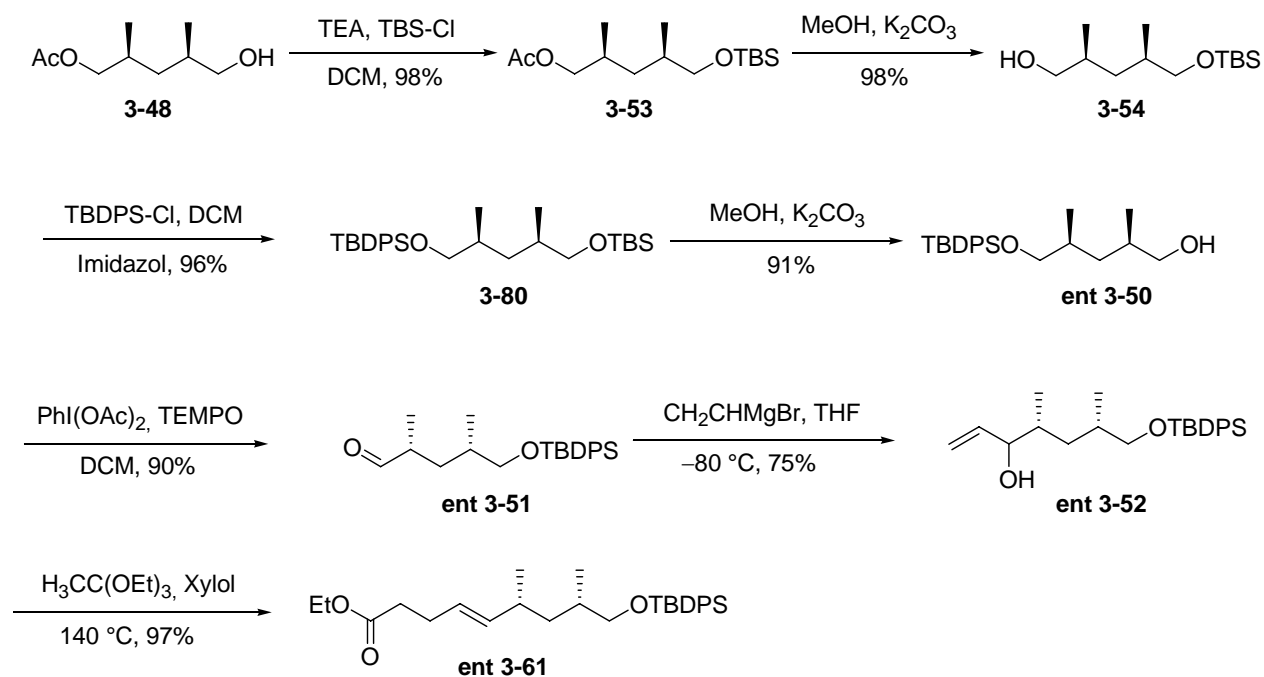


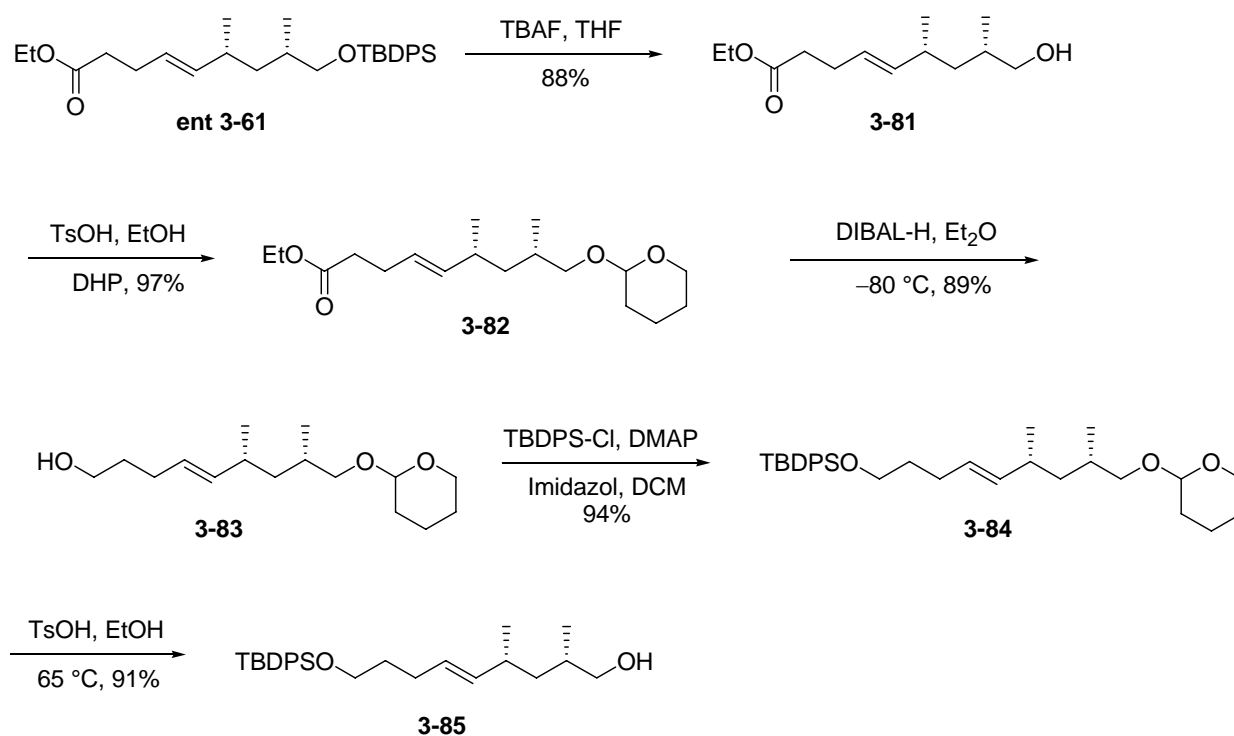
Abbildung 27. Ursprünglich veröffentlichte Struktur des Tyroscherins (**3-7**) und die revidierte Struktur **3-26**

Mit diesen neu gewonnenen Erkenntnissen musste die zuvor durchgeführte Synthesesequenz etwas abgeändert werden. Der Ausgangsstoff für den aliphatischen Aldehyd blieb derselbe, jedoch musste nun die Kettenverlängerung auf der entgegengesetzten Seite wie zuvor durchgeführt werden, um den entsprechenden enantiomeren Aldehyd **ent 3-31** zu erhalten. Der Ester **ent 3-61** konnte ausgehend vom monoacylierten Alkohol **3-48** über 7 Stufen in hoher Ausbeute dargestellt werden (Schema 117).



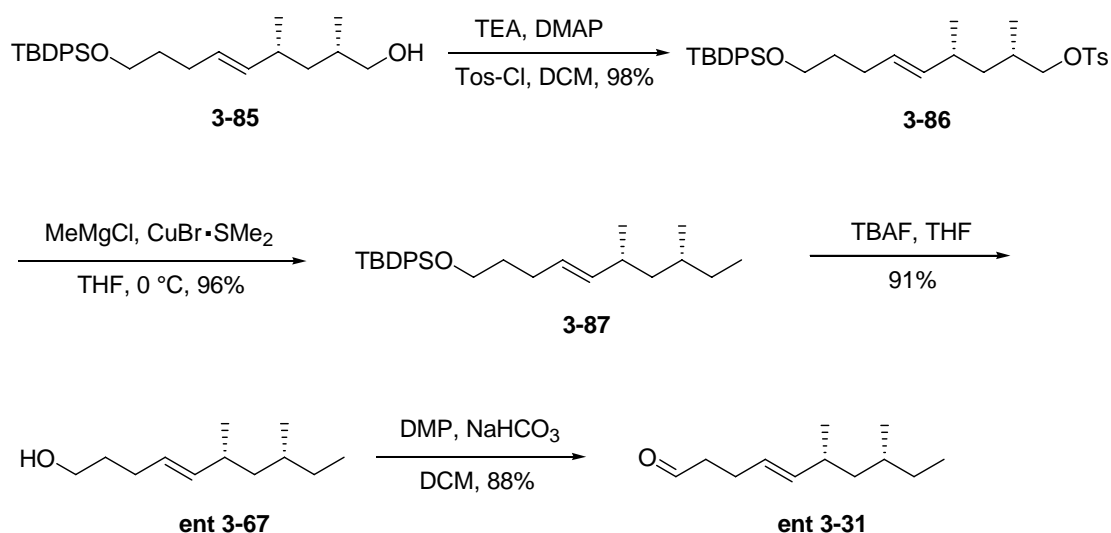
Schema 117. Synthese des Esters **ent 3-61**

Ausgehend vom erhaltenen Ester **ent 3-61** konnte in fünf weiteren Stufen der Alkohol **3-85** in guter Ausbeute erhalten werden (Schema 118).



Schema 118. Synthese des Alkohols 3-85

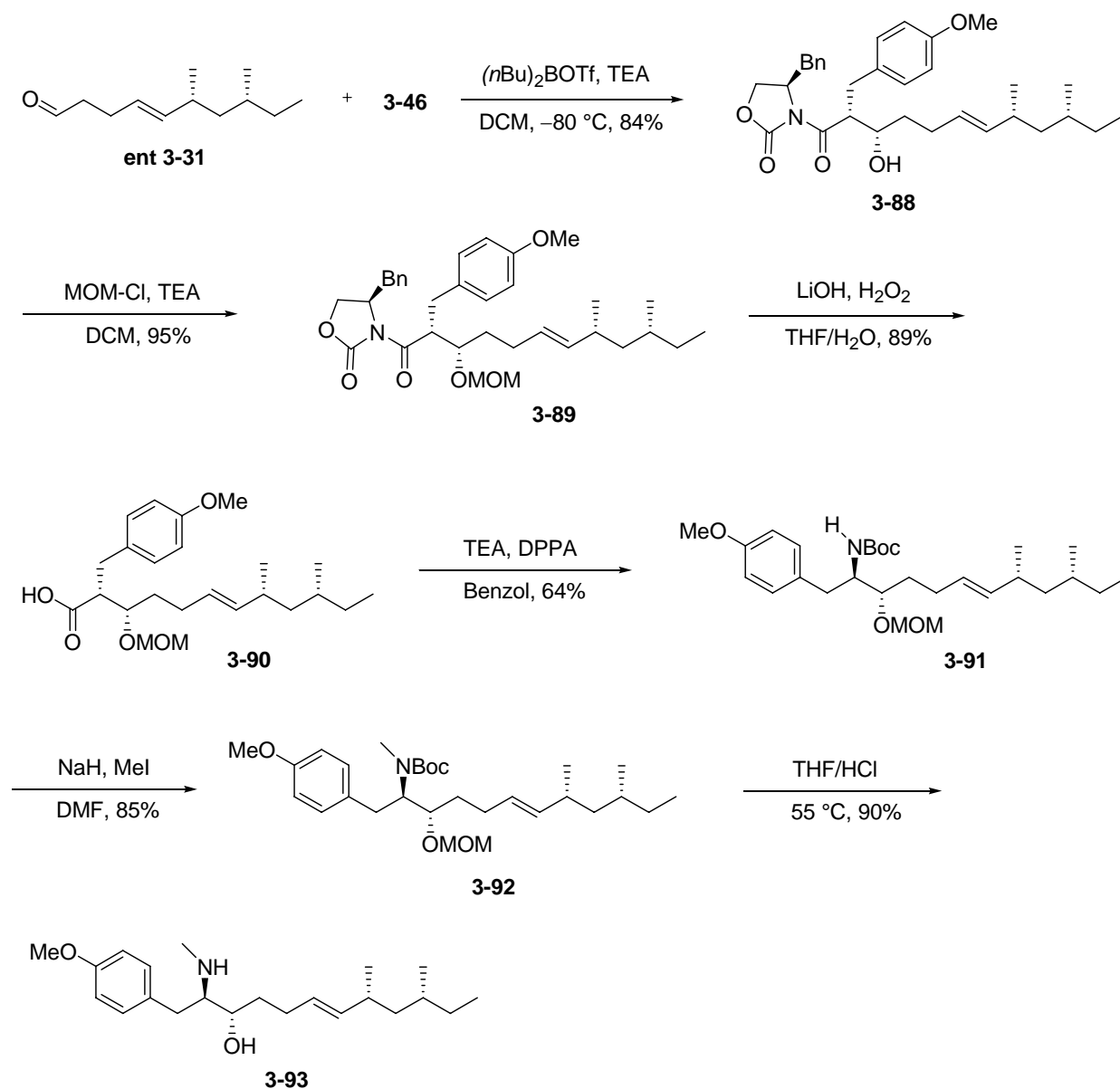
Der Alkohol **3-85** wurde anschließend ins Tosylat **3-86** überführt, welches wiederum durch eine Methylgruppe substituiert wurde, danach wurde die TBDPS-Gruppe abgespalten und der Alkohol **ent 3-67** unter Dess-Martin-Bedingungen zum Aldehyd **ent 3-31** oxidiert (Schema 119).



Schema 119. Synthese des enantiomeren Aldehyds ent 3-31

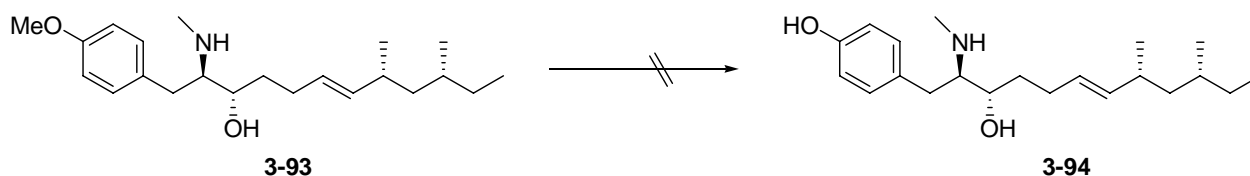
Mit dem erhaltenen Aldehyd **ent 3-31** erfolgte wiederum eine Aldolreaktion mit anschließender MOM-Schutzung des Alkohols **3-88**, die Auxiliar-Abspaltung zur Säure **3-90**,

eine Curtius-Umlagerung zu Verbindung **3-91** und Abspaltung von der Boc- und MOM-Schutzgruppe zum Aminoalkohol **3-93** (Schema 120).



Schema 120. Synthese des Aminoalkohols **3-93**

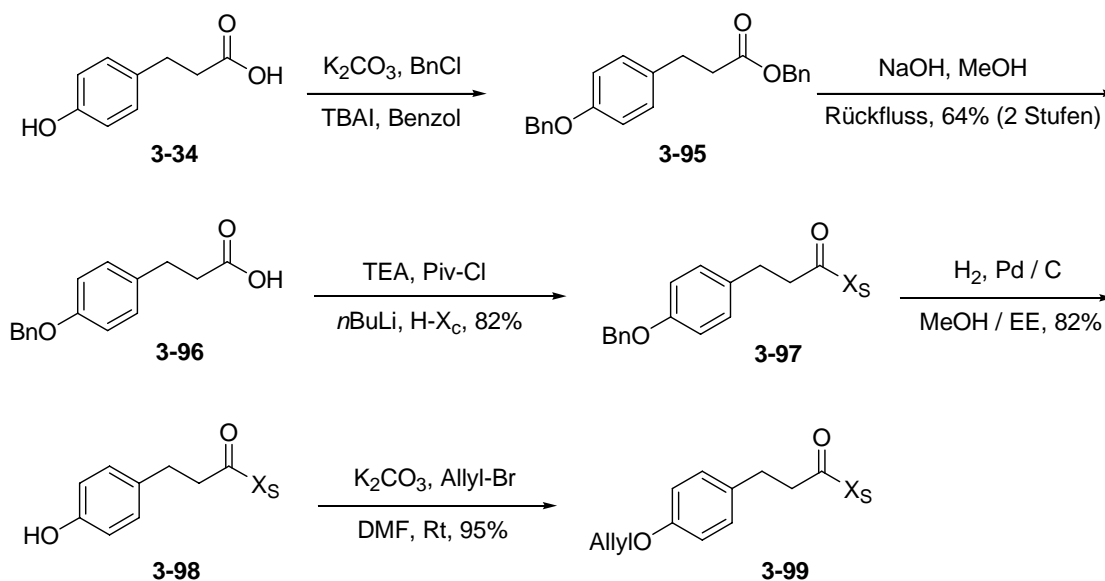
Zum Abschluss der Synthese, musste nur noch der Methylether am Aromat gespalten werden (Schema 121). Dies erwies sich als schwierig, da zwar mittels gängiger Methoden wie BBr_3 , 9-I-BBN, EtSNa/DMF der Methylether gespalten werden konnte, es jedoch in allen Fällen zu Nebenreaktionen kam.^[63] Diese bestanden je nach verwendetem Reagenz in einer Addition von HBr, HI oder EtSH an die *trans*-Doppelbindung des Moleküls. Da die Nebenprodukte nicht vom Produkt abzutrennen waren, musste eine andere Schutzgruppe für die Phenolfunktion gefunden werden.



Schema 121. Versuch zur Spaltung des Methylethers in 3-94

Um eine andere Schutzgruppe am Phenol zu etablieren, wurde ein anderer Syntheseweg für das benötigte aromatische Fragment gewählt. Mit einer Benzylgruppe am Phenol **3-96** konnte das Auxiliar acyliert werden, jedoch musste die Benzylgruppe dann wieder abgespalten werden, da eine spätere Abspaltung aufgrund der im Molekül vorhandenen Doppelbindung nicht möglich war.^[92]

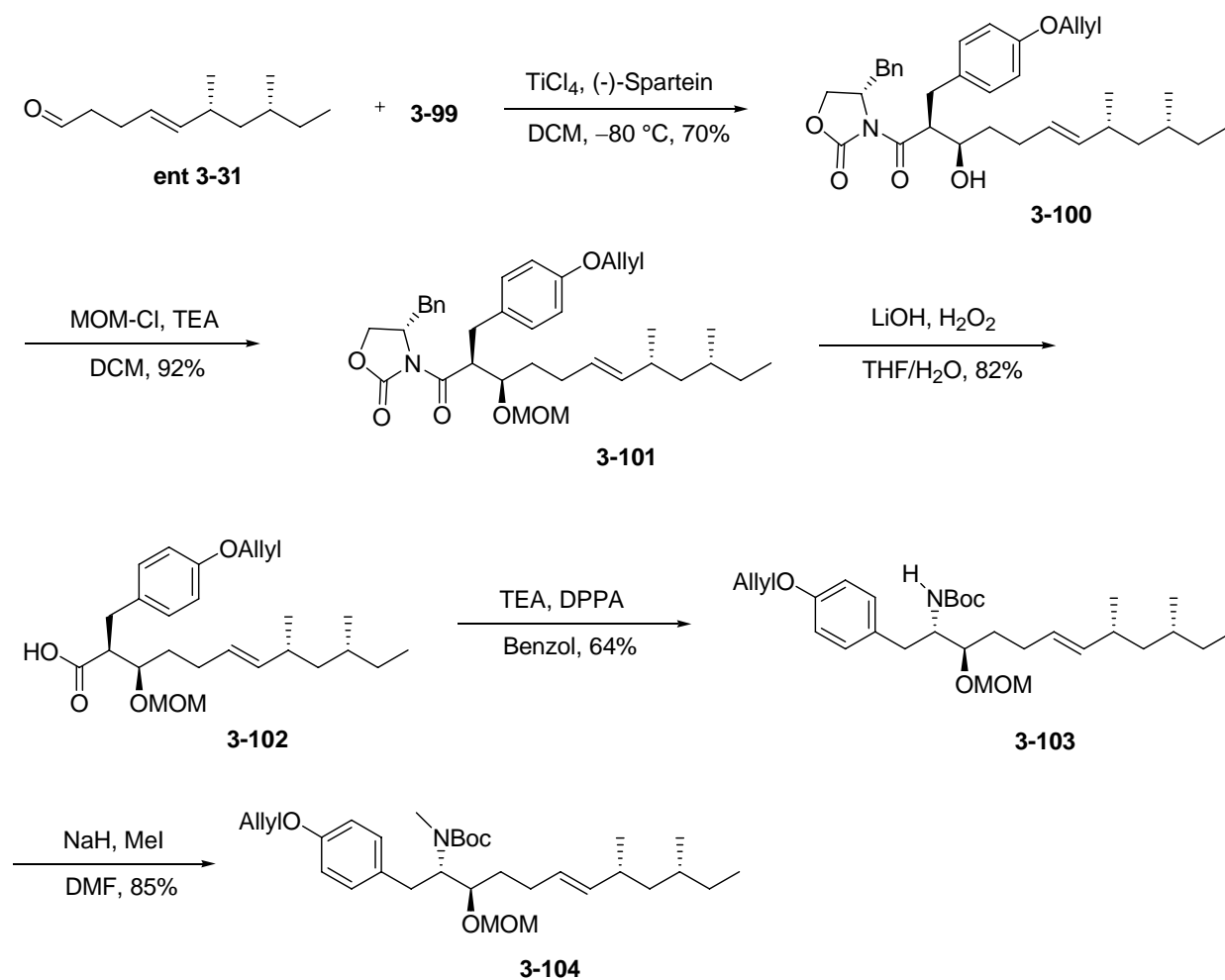
Daher wurde nach der Acylierung die Benzylgruppe reaktiv abgespalten und das Phenol **3-98** als Allylether **3-99** geschützt (Schema 121).^[93] Alle anderen Versuche die Acylierung des Auxiliars, mit anderen Schutzgruppen als eines Methyl- oder Benzylethers am Aromat durchzuführen, brachten nicht das gewünschte Produkt hervor. Daher wurde der Umweg über den Benzylether gegangen und die Allylgruppe dann nach der Acylierung eingeführt.



Schema 122. Etablierung einer Allyl-Schutzgruppe am Aromat

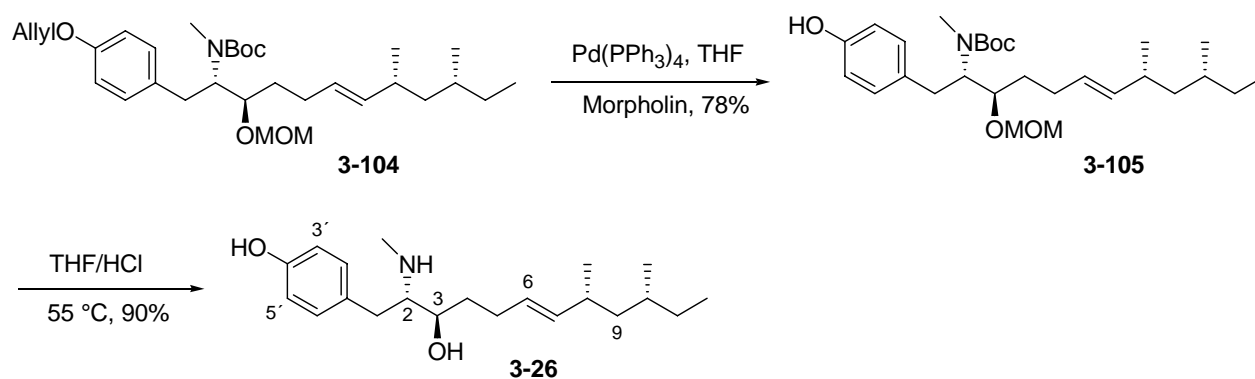
Mit dem acylierten Auxiliar **3-99** und dem Aldehyd **ent 3-31** wurde wiederum die Aldolreaktion durchgeführt, allerdings wurde mit der Allylgruppe an der Phenolfunktion das gewünschte Aldolprodukt unter den vorherigen Bedingungen ($\text{NEt}_3/(\text{nBu})_2\text{BOTf}$) nicht erhalten. Dagegen mit der Kombination aus $\text{TiCl}_4/(-)\text{Sparteine}$ konnte das Aldolprodukt **3-100** in guter Ausbeute dargestellt werden (Schema 123).^[94] Danach erfolgte wieder die MOM-

Schützung (**3-101**), die Auxiliarabspaltung (**3-102**), die Curtius-Umlagerung (**3-103**) und die Methylierung desamins zu Verbindung **3-104**.



Schema 123. Synthese des geschützten Aminoalkohols **3-104**

Als nächste wurde nun durch eine $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -katalysierte Reaktion der Allylether gespalten, wodurch das freie Phenol **3-105** erhalten wurde (Schema 124).^[93] Unter sauren Bedingungen wurden nun wiederum die Boc- und MOM-Gruppe in einem Schritt abgespalten und das Alkaloid **3-26** in hoher Ausbeute erhalten.



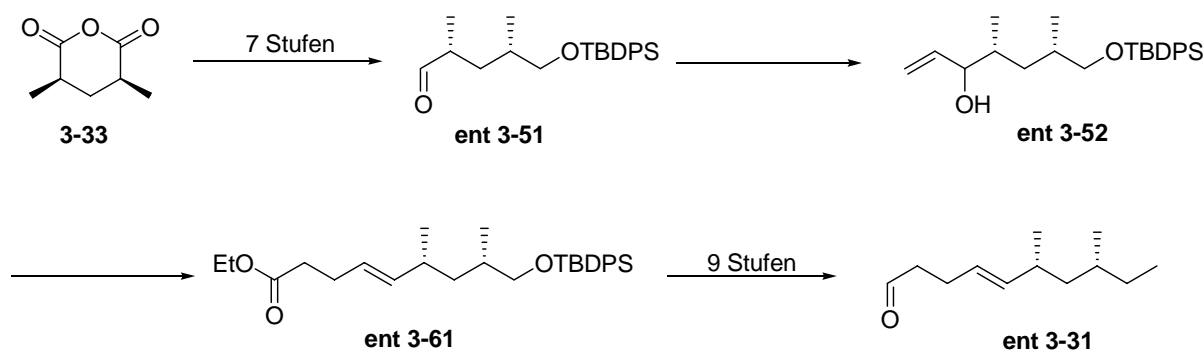
Schema 124. Darstellung von Tyroscherin (3-26)

Die NMR-Daten sowie der Drehwert des Alkaloids stimmten mit denen in der Literatur beschriebenen überein. Zwar stimmten die chemischen Verschiebungen überein, jedoch konnte keine scharfe Aufspaltung der Signale erreicht werden. Versuche zu einer besseren Aufspaltung der Signale, wie der Messung bei unterschiedlichen Temperaturen, brachte ebenso wenig den gewünschten Effekt wie die Darstellung des entsprechenden Trifluoressigsäure-Salzes.^[95]

3.6 Zusammenfassung

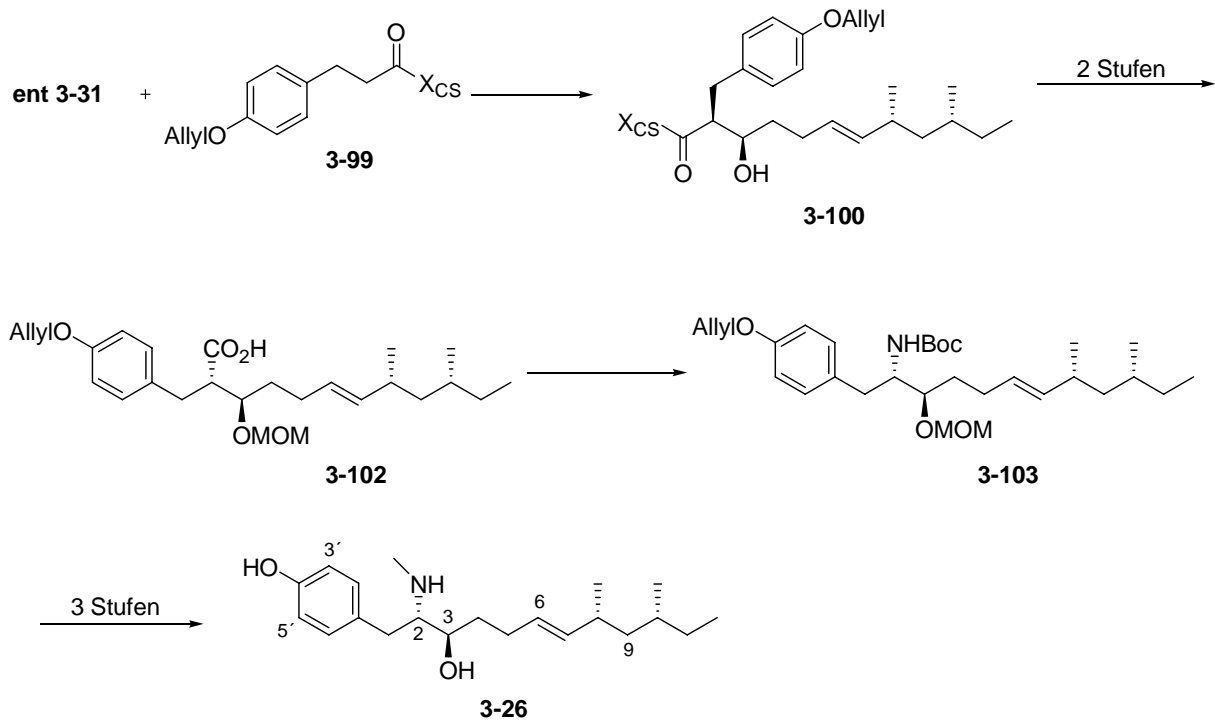
Mit der zuvor beschriebenen Synthese konnte ein weiterer Syntheseweg zur Darstellung des Alkaloids Tyroscherin (**3-26**) etabliert werden. Die Schlüsselschritte zu dessen Realisierung waren eine Claisen-Umlagerung, eine Aldolreaktion und eine Curtius-Umlagerung.

Ausgehend vom Dimethylglutarsäureanhydrid (**3-33**) konnte der Aldehyd **ent 3-51** dargestellt werden, welcher mit Vinylmagnesiumbromid zum Alkohol **ent 3-52** umgesetzt wurde und mittels einer Johnson-Claisen-Umlagerung selektiv den Ester **ent 3-61** mit der *E*-Doppelbindung ergab. Anschließend wurde der Ester zum Aldehyd **ent 3-31** umgesetzt (Schema 125).



Schema 125. Synthese des Aldehyds **ent 3-31**

Danach wurde der Aldehyd **ent 3-31** mit dem acylierten Evans-Auxiliar **3-99**, welches in 5 Stufen ausgehend von der 4-Hydroxypropionsäure (**3-34**) dargestellt werden konnte, in einer *syn*-Aldolreaktion umgesetzt. Mit der freien Säure **3-102** erfolgte in einer Curtius-Umlagerung die Etablierung der Boc-geschützten Aminfunktion, wodurch Verbindung **3-103** in guter Ausbeute dargestellt werden konnte. Nach einer N-Methylierung und einer Entschützungssequenz konnte in drei weiteren Schritten ausgehend von Verbindung **3-103** das Zielmolekül **3-26** in guter Ausbeute isoliert werden (Schema 125).



Schema 126. Darstellung des Alkaloids Tyroscherin (3-26)

Kapitel 4

**Eine Synthesestrategie zur Darstellung natürlicher
und nicht natürlicher Kohlenhydrate**

4 Einleitung

Die Kohlenhydrate stellen eine wichtige Klasse von Naturstoffen dar. Sie sind die biologischen Hauptsubstanzen, von denen jährlich Billionen Tonnen durch Photosynthese in Pflanzen und durch Mikroorganismen produziert werden. Sie sind die Hauptbestandteile der Insekten-, Krabben- und Hummerkörper, und das Stützgewebe von Pflanzen, außerdem sind sie auch Teil nahezu aller Zellwände, sowohl von Mikroben als auch von Säugetieren.^[96]

Auch in unserem täglichen Leben spielen Kohlenhydrate eine große Rolle. Sei es als Süßungsmittel für Lebensmittel, als Ballaststoffe bei der Ernährung oder aus medizinischer Sicht im Falle einer Ernährung bei Diabetes.

Jahrzehnte lang wurden sie nur als reine Energiequelle angesehen, welche die Energie für alle wichtigen biologische Prozesse liefert. Zudem standen sie lange im Schatten der beiden großen Biomoleküle, den Proteinen und den Nucleinsäuren, bis man die Verbindung zwischen der strukturellen Vielfalt der Kohlenhydrate und deren Rolle in biologischen Prozessen erkannte.

Heutzutage weiß man, dass Kohlenhydrate bei interzellulären Erkennungen, bakteriellen und virologischen Infektionen, bei der Feinabstimmung der Proteinstruktur, bei Entzündungen und sogar teilweise bei Krebserkrankungen eine Rolle spielen.^[97]

Der Name dieser Naturstoffe kam ursprünglich dadurch zustande, dass sie neben Kohlenstoff noch Wasserstoff und Sauerstoff (und zwar im Verhältnis 2:1) enthalten. Diese Definition ist heute allerdings nicht mehr streng gültig, da zahlreiche natürliche Zucker existieren, in denen Wasserstoff und Sauerstoff nicht im Verhältnis des Wassers vorkommen. Obwohl andere Stoffe vom Charakter her auch zu den Kohlenhydraten gehören würden, aber eine andere Zusammensetzung besitzen und auch die Milchsäure ($C_3H_6O_3$) und Essigsäure ($C_2H_4O_2$) keine Kohlenhydrate sind, hat man den Sammelbegriff beibehalten.^[98]

Auch für Zucker die neben C, H und O auch Stickstoff und Schwefel beinhalten, hat man den allgemeinen Sammelbegriff beibehalten.

Das umfangreiche Gebiet der Kohlenhydrate kann aufgrund ihrer Konstitution und ihrem physikalischen und chemischen Verhalten in drei Hauptgruppen eingeteilt werden.^[68]

Das sind zum einen die Monosaccharide (einfache Zucker), zu denen u.a. die Pentosen ($C_5H_{10}O_5$, z.B. die Ribose) und die Hexosen ($C_6H_{12}O_6$, z.B. Glucose) gehören.

Die zweite Hauptgruppe wird von den Oligosacchariden gebildet, worunter man die acetalartige Verknüpfung von zwei bis sechs Monosacchariden miteinander versteht. Die Oligosaccharide werden wiederum in Disaccharide (Saccharose (Rohrzucker), Maltose (Malzzucker), Lactose (Milchzucker)), Trisaccharide (Raffinose), in Tetra-, Penta-, Hexasaccharide sowie in Polysaccharide unterteilt.

Die dritte große Hauptgruppe bilden die Glycokongugate. Bei Ihnen liegt eine systematisch fortgesetzte Verknüpfung von einfachen Zuckern vor, deren Eigenschaft aber wesentlich von denen der Mono- und Oligosacchariden abweichen. Diese können auch neben einem Kohlenhydratanteil noch einen lipophilen Rest (Glycolipide) oder einen Eiweißanteil (Glycoproteine) enthalten.

4.1 L-Hexosen

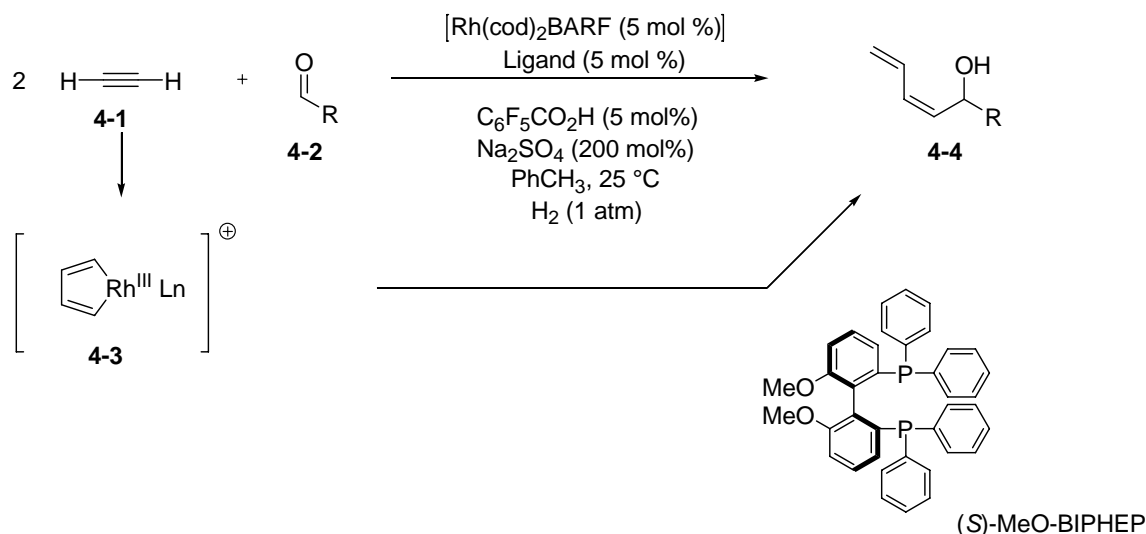
Unter den Zuckern stellen die Zucker der L-Reihe einen Sonderfall dar, da diese nicht oder nur sehr selten in der Natur vorkommen. Vor allem die seltenen L-Hexosen sind oft Schlüsselverbindungen vieler wichtiger Oligosaccharide, Glycopeptide, Steroidglycoside, Antibiotika und anderer biologisch aktiver Naturstoffe. Zum Beispiel ist die L-Altrose ein Bestandteil des extrazellulären Polysaccharids, der *Buturivibrio fibrisolvents* Kette CF3.^[99] Die L-Gulose ist ein Bestandteil der Disaccharid-Untereinheit von Bleomycin A3, der Hauptverbindung der Glycopeptid-Antibiotika.^[100] Die L-Idose ist Bestandteil des Heparins und des Heparansulfats, die auf Zelloberflächen und der extrazellulären Matrix aller Eukaryoten gefunden werden, wo sie eine zentrale Rolle in einer Vielzahl biologischer Vorgänge spielen.^[101] L-Mannose wurde in den Zuckereinheiten der Steroidglycoside gefunden.^[102] Des weiteren zeigten einige L-Hexosen, dass sie Potential als kalorienfreies Süßungsmittel^[103], als Abführmittel^[104] und als selektives Insektizid haben.^[105]

4.4 Literatursynthesen

4.4.1 Formalsynthese aller acht *L*-Hexosen

Bis zum heutigen Tag wurden zahlreiche Synthesen zur Darstellung verschiedener Kohlenhydrate veröffentlicht. Dabei sind die Synthesen welche die seltenen Kohlenhydrate als Produkte haben von besonderem Interesse. Hierfür kommen die unterschiedlichsten Verfahren wie die enzymatische Synthese^[106], die Manipulation bereits bestehender Kohlenhydrate und der de Novo Synthese zum Einsatz.

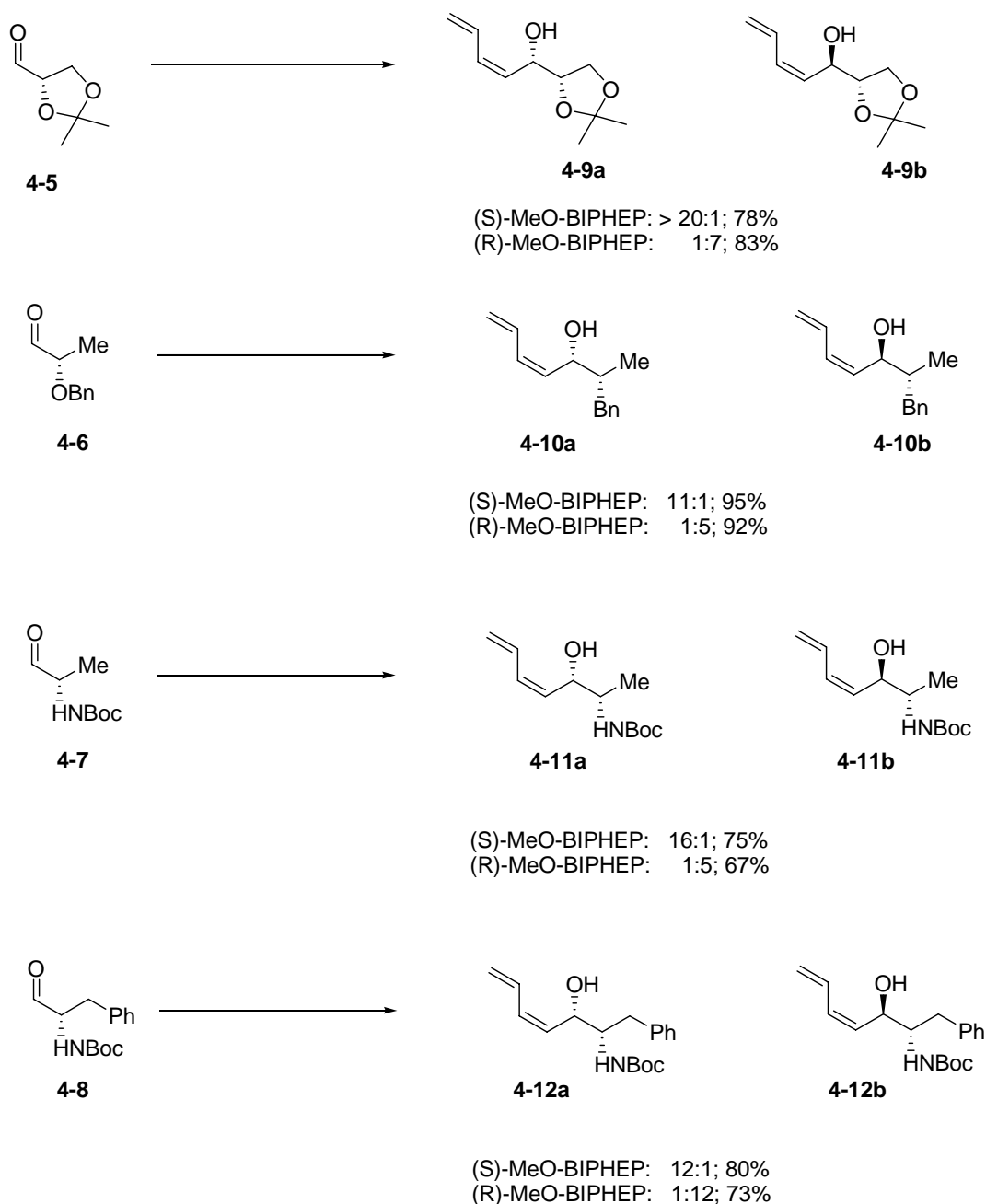
Im Jahr 2008 wurde von Krische und Mitarbeiter eine Formalsynthese zur Darstellung aller acht *L*-Hexosen veröffentlicht.^[107] In dieser Synthese wurde das von ihnen entwickelte Verfahren der katalytischen enantioselektiven hydrierenden C-C-Kupplung von Acetylenen mittels eines Rh-Katalysators angewandt (Schema 127).



Schema 127. Synthese des Diens **4-4** mittels eines Rh-Katalysators

Durch die Verwendung eines chiralen Katalysators mit (*S*)-MeO-BIPHEP als Ligand konnten die Produkte **4-9a** und **4-9b** in einem Diastereomerenverhältnis von $\geq 20:1$ erhalten werden (Schema 128). Durch die Verwendung von (*R*)-MeO-BIPHEP als Ligand konnte **4-9a** und **4-9b** in einem Diastereomerenverhältnis von 1:7 erhalten werden.

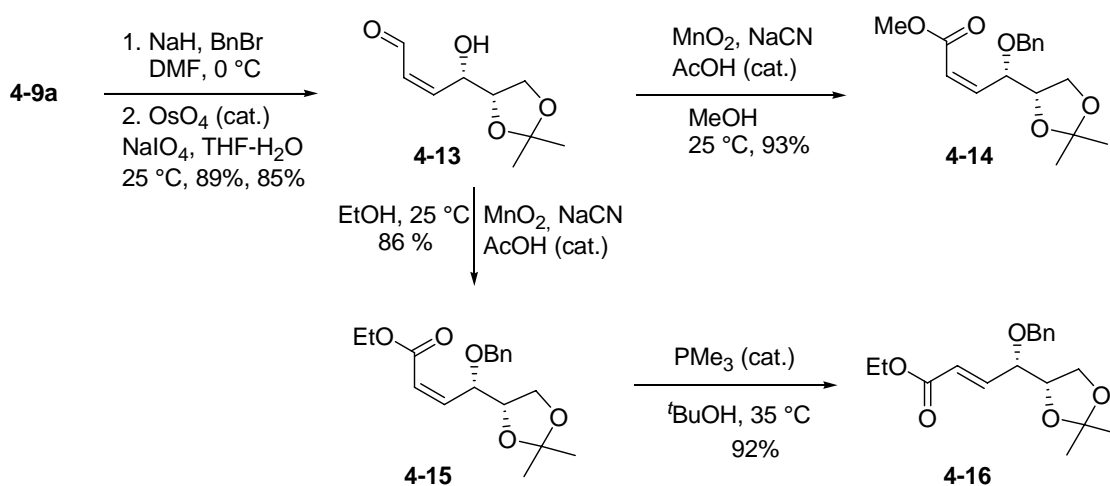
Auf demselben Weg konnten auch die Aldehyde **4-6** bis **4-8** in guter Ausbeute umgesetzt werden. Im Falle der α -Alkoxyaldehyde **4-5** und **4-6** sowie von N-Boc-L-alaninal **4-7**, erfolgte die C-C-Kupplung nach dem *anti*-Felkin-Ahn-Model. Im Falle von Verbindung **4-8** wurde bei beiden Katalysator-Enantiomeren dieselbe Diastereoselektivität erhalten.



Schema 128. Darstellung der Diene 4-9, 4-10, 4-11, und 4-12 mittels Rh-Katalyse

Um den Nutzen dieser Synthese zu verdeutlichen wurde das Additionsprodukt **4-9a** in das *cis*-Enoat **4-14** und das *trans*-Enoat **4-16** überführt. Durch eine oxidative Spaltung unter Johnson-Lemieux Bedingungen konnten aus **4-9a** das Enal **4-13** erhalten werden.

Durch die Reaktion mit MnO_2 in Gegenwart von NaCN in Methanol konnten das Methyl-*cis*-enoat **4-14** erhalten werden (Schema 129). Das entsprechende *trans*-Enoat **4-15** wurde auf ähnliche Weise erhalten. Die Verbindungen **4-15** ergab mit Trimethylphosphin in verdünntem Butanol das entsprechenden Ethyl-*trans*-enoat **4-16**.



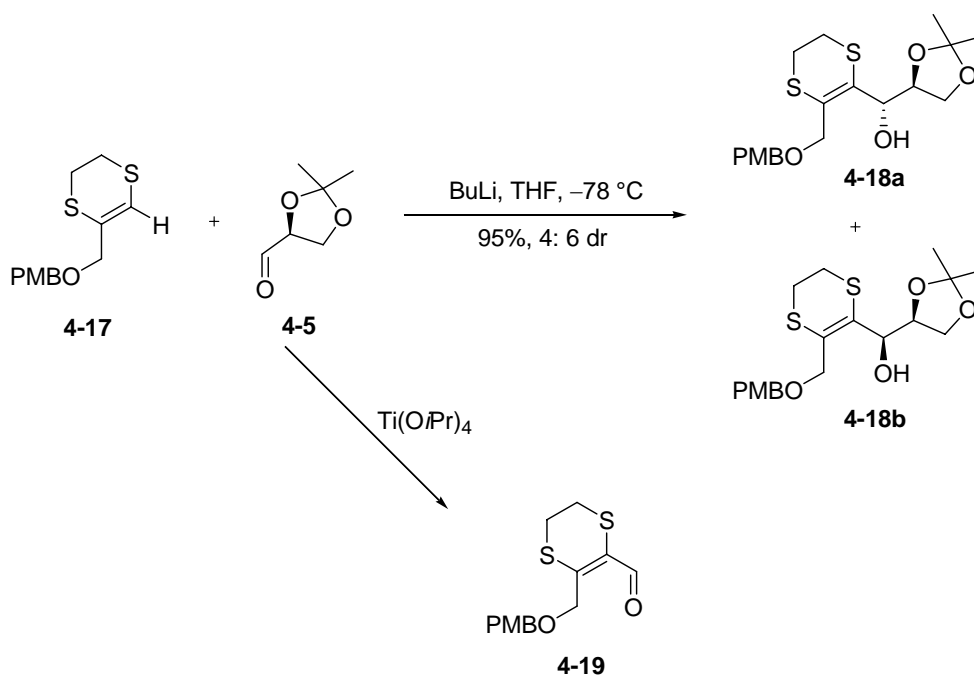
Schema 129. Darstellung der cis- (4-14) und trans-Ester (4-16)

Mit Verbindung **4-9b** wurde dieselbe Reaktionssequenz durchlaufen, wodurch man die entsprechenden diastereomeren Verbindungen zu **4-14** und **4-16** erhielt. Nun können, wie bereits von Sasaki beschrieben, die Enoate mittels einer asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless in die entsprechenden Diole überführt werden, aus denen dann je nach verwendetem Enoat dann die L-Talose, L-Gulose, L-Mannose, L-Allose, L-Idose, L-Galactose, L-Altrose oder L-Glucose erhalten werden können.

4.4.2 Synthese der L-Mannose und L-Altrose

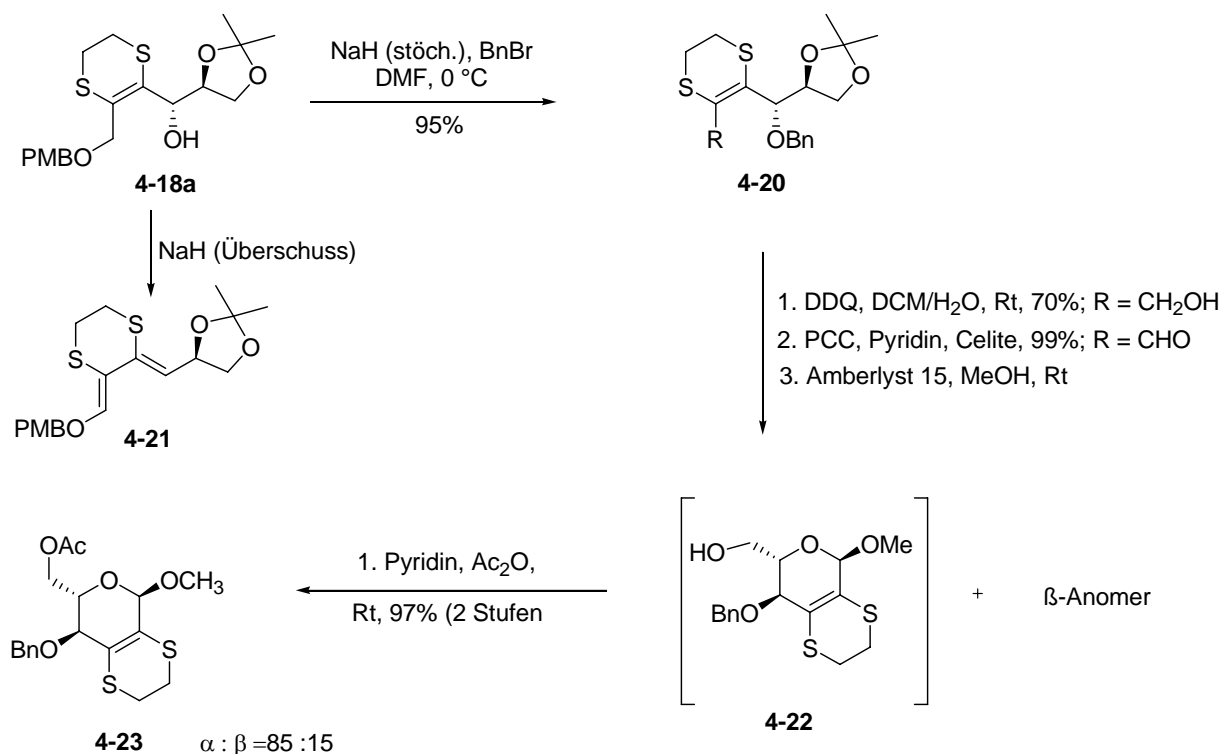
Eine weitere Synthese zur Darstellung von L-Hexosen wurde im Jahr 2006 von Palumbo et al. publiziert.^[108] Bei dieser Synthese stellten der L-Glyceraldehyd **4-5** und der C3-Baustein **4-21** die Ausgangsstoffe dar.

Zu Beginn der Synthese wurde Verbindung **4-17**, welche in wenigen Stufen aus Methylpyruvat dargestellt werden kann, in Form des Anions an den Aldehyd **4-5** addiert, wodurch dann ein Diastereomergemisch (4:6, **4-18a** : **4-18b**) des sekundären Alkohols **4-18** erhalten wurde (Schema 130). Die dabei auftretende Bevorzugung des *syn*-Produktes **4-18b** steht im Einklang mit einer über das nicht-chelatisierende-Felkin-Ahn Modell verlaufenden Reaktion. Wurde Ti(OiPr)₄ als Katalysator verwendet, konnte dagegen selbst bei tiefen Temperaturen nur der Aldehyd **4-19** erhalten werden.



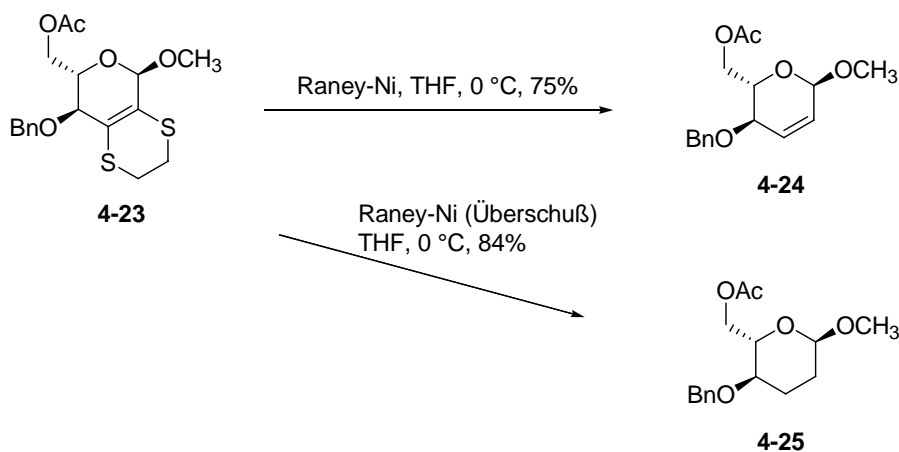
Schema 130. Darstellung der Alkohole **4-18a** und **4-18b**

Nach der Trennung der Diastereomere wurde das *anti*-Diastereomer **4-18a** zu Verbindung **4-20** umgesetzt, jedoch führte ein Überschuss an dem verwendeten NaH zum Nebenprodukt **4-21** (Schema 131). Als nächstes erfolgte nun mit DDQ die Abspaltung der PMB-Gruppe und anschließend mittels PCC die Oxidation zum Aldehyd. Der erhaltene Aldehyd wurde nun in Gegenwart von Amberlyst15 in Methanol zum Bicyclus **4-22** umgesetzt. Nach einer Acetylierung wurde in einer Ausbeute von 97% (über 2 Stufen) ein α/β -Diastereomerengemisch (85:15 dr) von Verbindung **4-23** erhalten.



Schema 131. Darstellung des Dithians 4-23

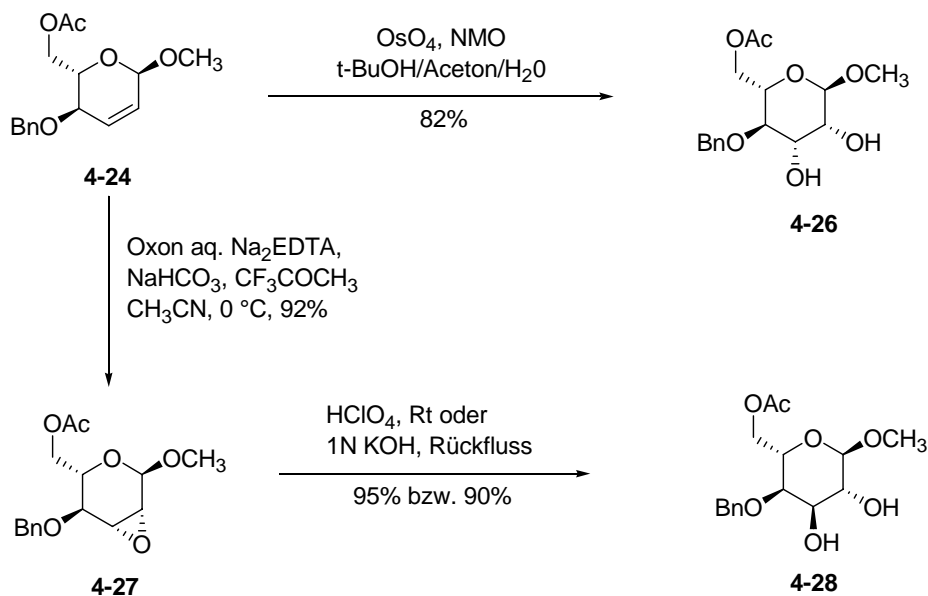
Nach der Umkristallisation aus Methanol konnte das reine α -Anomer erhalten werden. Eine anschließende Desulfurierung mit Raney-Nickel in THF ergab dann das ungesättigte Pyranosid-Derivat **4-24**. Bei der Verwendung eines Überschusses an Raney-Nickel kam es zur Bildung des gesättigten Pyranosids **4-25** (Schema 132).



Schema 132. Darstellung des ungesättigten-und gesättigten Pyranosids (4-24 bzw. 4-25)

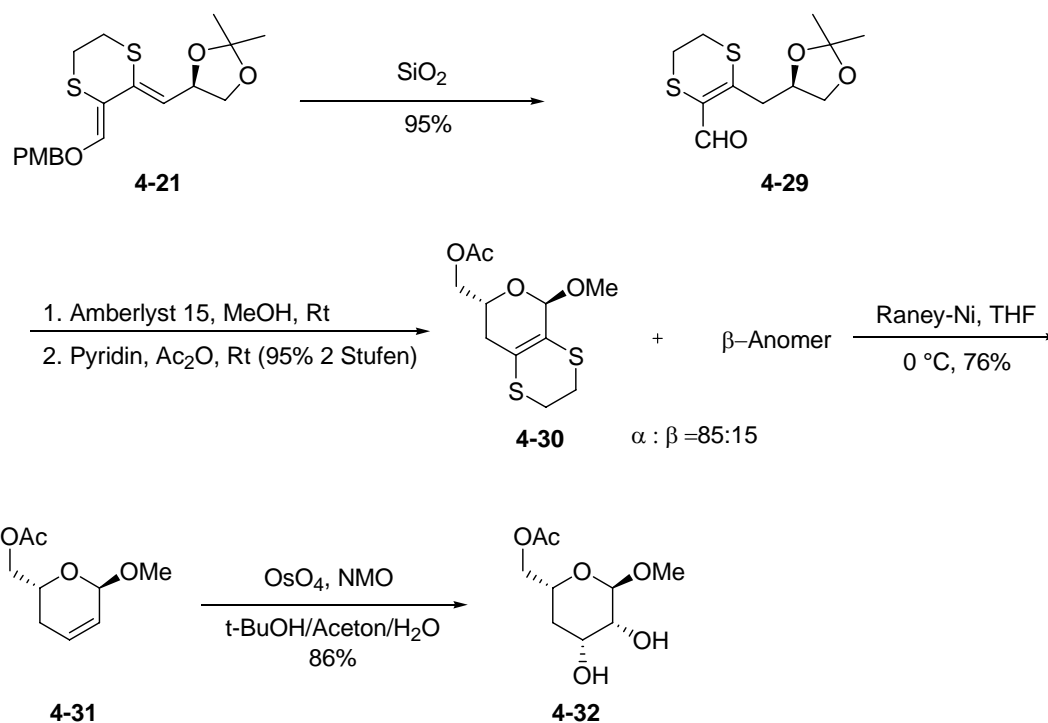
Durch eine stereoselektive Dihydroxylierung von Verbindung **4-24** konnte das L-Mannopyranosid **4-28** diastereomerenrein in einer Ausbeute von 82% erhalten werden.

Zur Darstellung der L-Altrose wurde an der Doppelbindung von Verbindung **4-24** eine Epoxidierung durchgeführt, wodurch ausschließlich das *anti*-Epoxid **4-27** in einer Ausbeute von 92% erhalten wurde. Durch eine nun folgende säure- oder basenkatalysierte Hydrolyse wurde Verbindung **4-28** in einer Ausbeute von 95% bzw. 90% erhalten. Jedoch wurde sowohl unter sauren wie basischen Bedingungen eine teilweise C-6-O-Deacetalisierung beobachtet (Schema 133).



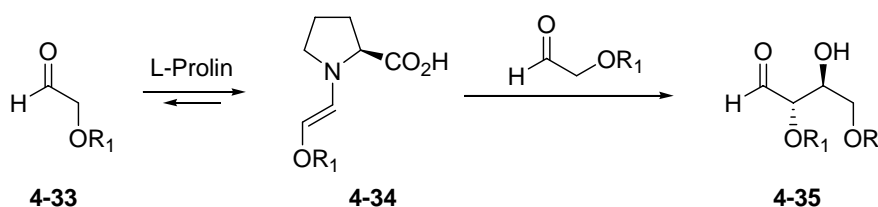
Schema 133. Darstellung der L-Mannose **4-26** und der L-Altrose **4-28**

Durch chromatographische Aufreinigung des Nebenproduktes **4-21** konnte der Aldehyd **4-29** nahezu quantitativ erhalten werden. Wird mit diesem nun dieselbe Reaktionssequenz durchlaufen, wie zuvor beschrieben, erhält man Verbindung **4-30**, die nach der Desulfurierung (76%) und Osmylierung der Doppelbindung das Methyl-4-desoxy-L-lyxohexapyranosid (**4-32**) als einziges Diastereomer hervorbringt (Schema 134).



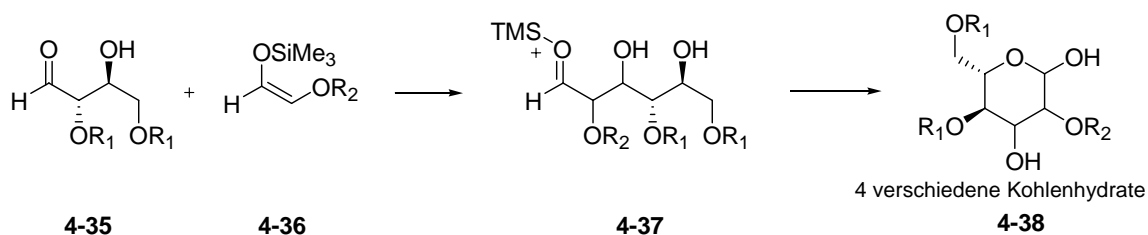
Schema 134. Synthese der Methyl-4-desoxy-L-lyxohexapyranosids 4-32

Ein weiterer sehr interessanter Syntheseweg zu verschiedenen Kohlenhydraten wurde 2004 von MacMillan et al. veröffentlicht.^[109] Hierbei erfolgte die Darstellung in zwei Stufen. In der ersten erfolgte eine organokatalytische enantioselective Aldehyd-Dimerisierung (Schema 135).



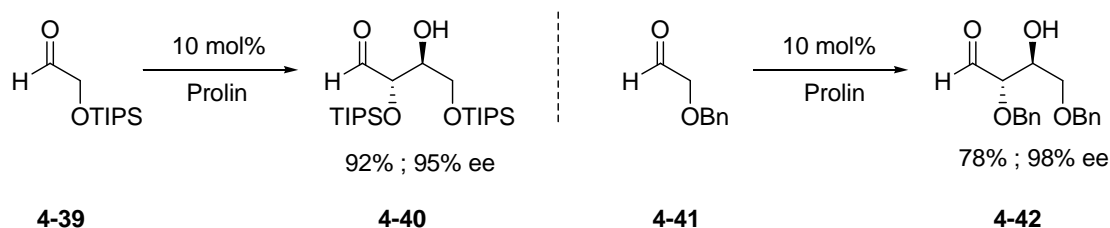
Schema 135. Enantioselective Aldolreaktion mittels Prolin-Katalyse

In der zweiten Stufe erfolgte dann eine Mukaiyama-Aldol-Reaktion zwischen dem substituierten Butanal (4-35), dem Produkt aus der ersten Stufe und eines α -Oxyaldehyd-Enolats mit anschließender Cyclisierung (Schema 136).



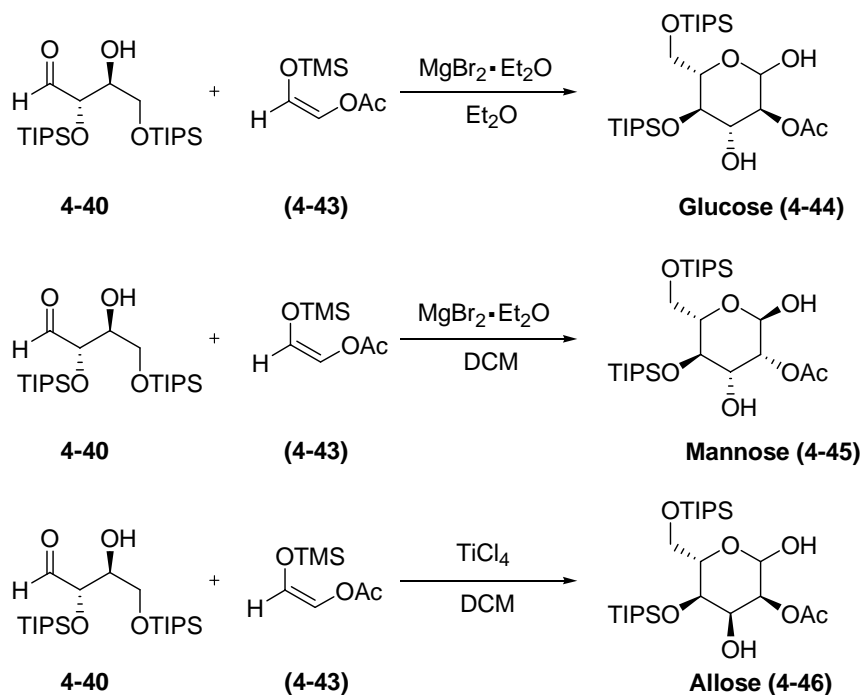
Schema 136. Mukaiyama-Aldolreaktion mit anschließender Lewis-Säure katalysierter Cyclisierung

Im ersten Schritt fungiert der eingesetzte α -Oxyaldehyd sowohl als Elektrophil als auch als Nucleophil, wobei das entstehende Produkt, ebenfalls ein α -Oxyaldehyd nicht weiter reagiert. Über die Prolin katalysierte α -Oxy-Aldolreaktion konnten diverse geschützte *anti*-1,2-Triole dargestellt werden. Mit dem α -OTIPS-Aldehyd **4-39**, 10% Prolin konnte das gewünschte Aldolprodukt **4-40** in einer Ausbeute von 92% und 95% ee erhalten werden (α -OBn, 72%, 98% ee) (Schema 137).



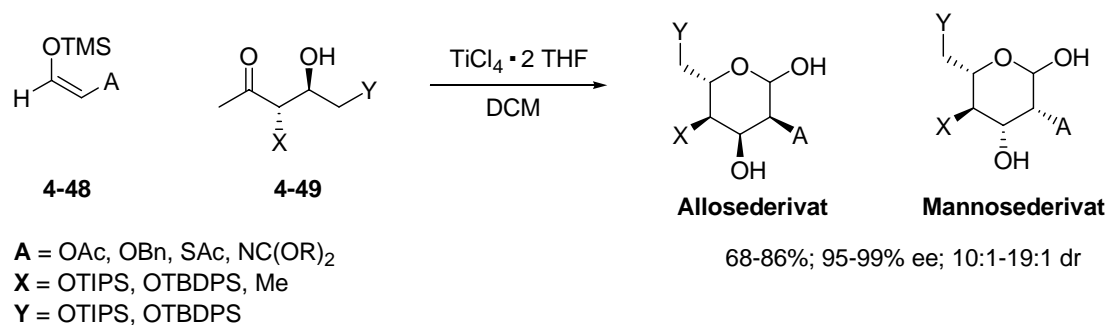
Schema 137. Aldolreaktionen mit verschiedenen α -Oxyaldehyden

Im zweiten Schritt wurde der TIPS-geschützte β -Oxy-Aldehyd **4-40** mit dem α -Acetoxyenolsilan **4-43** in Gegenwart einer Lewis-Säure umgesetzt. Dabei konnte je nach verwendetem Lösungsmittel und verwendeter Lewis-Säure selektiv die verschiedenen Kohlenhydrate Glucose (**4-44**), Mannose (**4-45**) und Allose (**4-46**) dargestellt werden (Schema 138).



Schema 138. Je nach Bedingungen werden verschiedene Kohlenhydrate erhalten

Auch konnten durch die Verwendung von Amino- und Thiosubstituierter Enolsilane auch die entsprechenden nichtnatürlichen Kohlenhydrate synthetisiert werden, bei denen statt der ursprünglichen Hydroxyfunktion Kohlenstoff-, Schwefel- und Stickstoffsubstituenten vorhanden sind (Schema 139).



Schema 139. Darstellung verschiedene nicht natürlicher Kohlenhydrate

4.5 Aufgabenstellung

Wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, gibt es unterschiedliche Strategien um die verschiedenen Kohlenhydrate darzustellen. Von besonderem Interesse sind dabei Synthesen welche die nicht natürlichen Zucker (L-Zucker) als Endprodukt haben. Die Zucker der L-Reihe kommen nicht in der Natur vor bzw. nur vereinzelt in Naturstoffen.

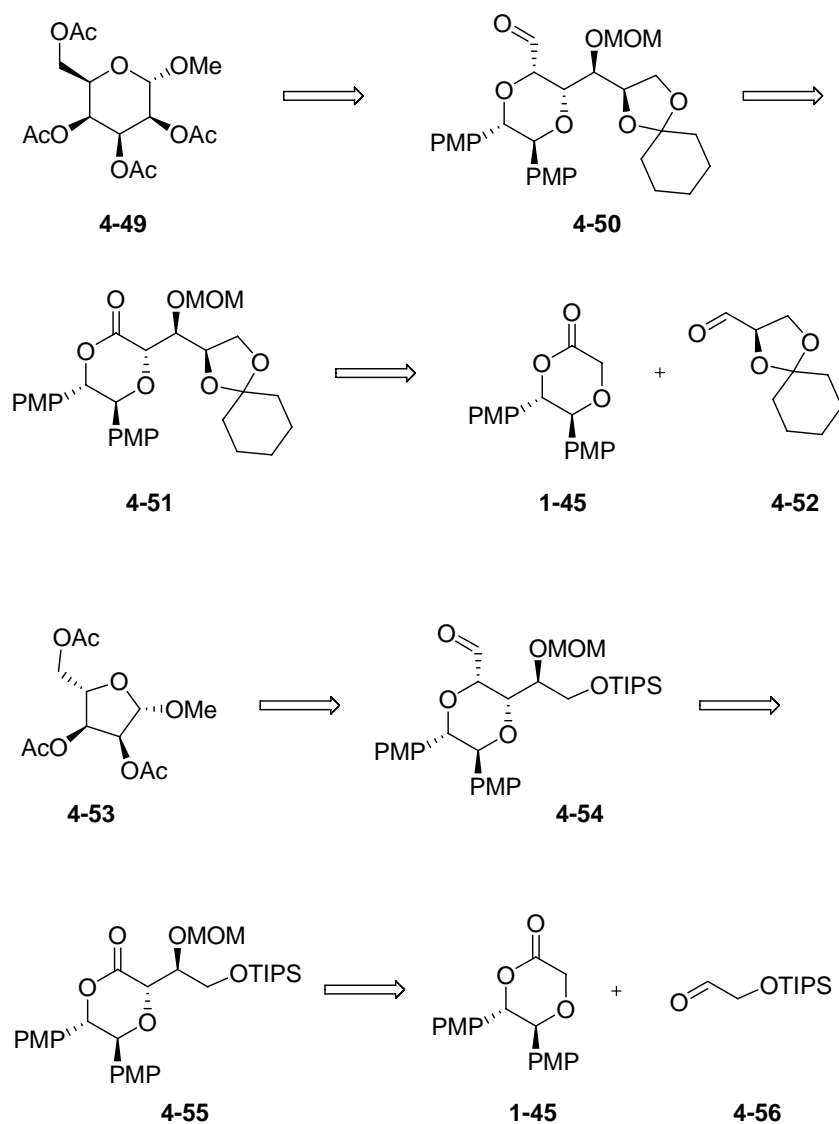
Als Spin-off aus dem Queenslandon-Projekt stellte sich die Frage, ob nicht die Kombination aus Aldolreaktion zwischen dem Glycolat **1-45** bzw. **1-72** und dem Glycerinaldehyd **4-52**, gefolgt von der Tebbe-Olefinierung sowie abschließender Hydroborierung einen raschen Zugang zu kohlenhydratähnlichen Strukturen eröffnen könnte.

4.6 Ergebnisse und Diskussion

4.6.1 Retrosynthese für die Hexosen

Die retrosynthetische Analyse der Hexosen brachte die folgenden Hauptschritte hervor (Schema 140):

- Cyclisierung des Aldehyds **4-50/4-54** zum Acetal **4-49/4-53**
- Darstellung des Aldehyds **4-50/4-54** aus dem Aldolprodukt **4-51/4-55**
- Eine selektive *anti*-Aldolreaktion zwischen dem Auxiliar **1-45** und dem Aldehyd **4-52/4-56**.



Schema 140. Retrosynthese zur Darstellung der Hexose **4-49** und der Pentose **4-53**

Ausgehend vom *S,S*-Glycolat **1-45** und dem Aldehyd **4-52** sollte das *anti*-Aldolprodukt **4-58** erhalten werden. Dieses sollte anschließend als MOM-Ether geschützt werden, da dieser am Ende der Synthese unter sauren Bedingungen leicht abspaltbar sein sollte und anschließend dann sofort das Acetal bilden sollte.

Das MOM-Aldolprodukt sollte dann wie bei der Synthese des Queenslandon unter Petasis-Bedingungen in den Enolether überführt werden. Dieser wird dann durch eine Hydroborierung/Oxidations-Sequenz in den Alkohol überführt und dann durch eine weitere Oxidation zum Aldehyd **4-50** umgesetzt werden. Danach sollte dann unter sauren Bedingungen der MOM-Ether und das Cyclohexanonacetal gespalten werden und eine Cyclisierung zum Acetal stattfinden. Danach werden die freien Alkoholfunktionen acyliert, die PMP-Gruppen abgespalten und die entstandenen Alkoholfunktionen wiederum acetyliert, wodurch dann Verbindung **4-49** erhalten werden sollte.

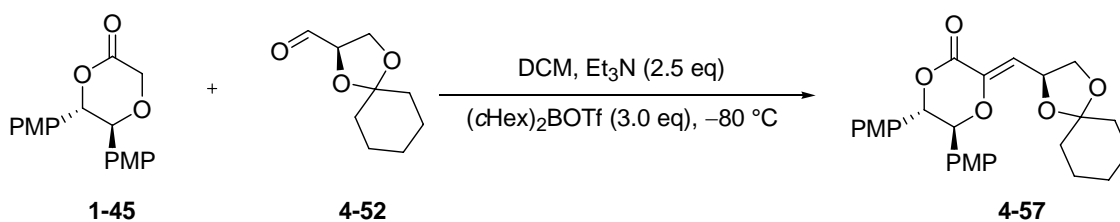
Um die Anwendungsbreite dieser Methode zu zeigen, sollte neben den Hexosen auch eine Pentose dargestellt werden. Auch in diesem Fall wurde das Auxiliar **1-45** als Ausgangsstoff verwendet, jedoch wurde nun der Aldehyd **4-56** eingesetzt (Schema 140).

Der Aldehyd **4-56** konnte ausgehend vom Ethylenglycol in zwei Stufen erhalten werden. Danach sollte erneut eine *anti*-Aldolreaktion, eine MOM-Schützung, Überführung in den Aldehyd **4-54**, Cyclisierung zum Acetal, PMP-Abspaltung und dann eine Acylierung der freien Alkoholfunktionen erfolgen, wodurch Verbindung **4-53** erhalten werden sollte.

4.7 Synthese der Zucker

4.7.1 Synthese einer Hexose

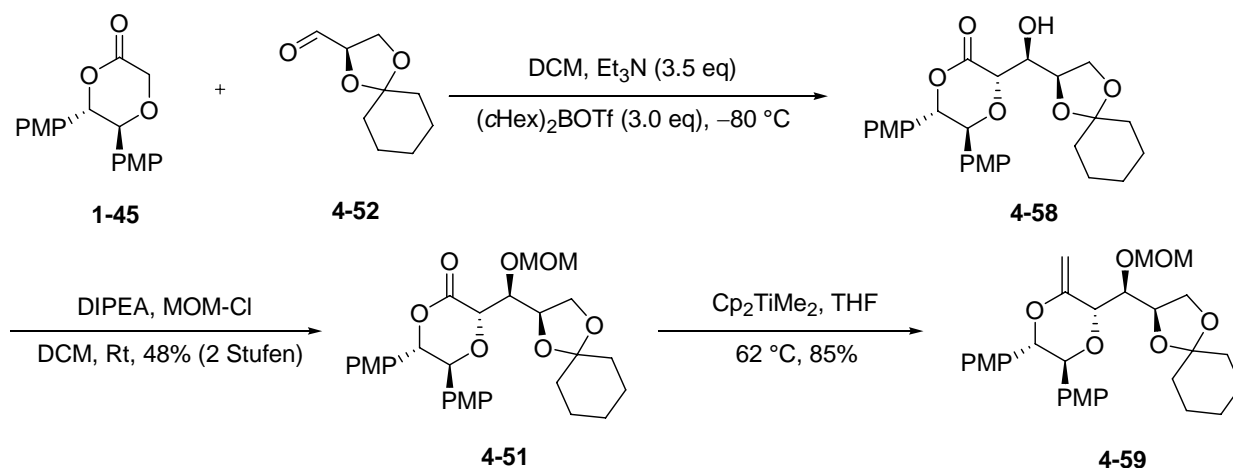
Der erste Schritt der Synthese war die *anti*-Aldolreaktion zwischen dem Auxiliar **1-45** und dem Aldehyd **4-52**.^[110] Die Reaktion wurde zuerst unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen durchgeführt, was jedoch nicht zum gewünschten Produkt führte.^[111] Stattdessen kam es zur Aldolreaktion mit anschließender Aldolkondensation wodurch ein untrennbares Gemisch aus dem Kondensationsprodukt **4-57** und dem Aldolprodukt (**4-58**) erhalten wurde.



Schema 141. Aldolkondensation zu Verbindung 4-57

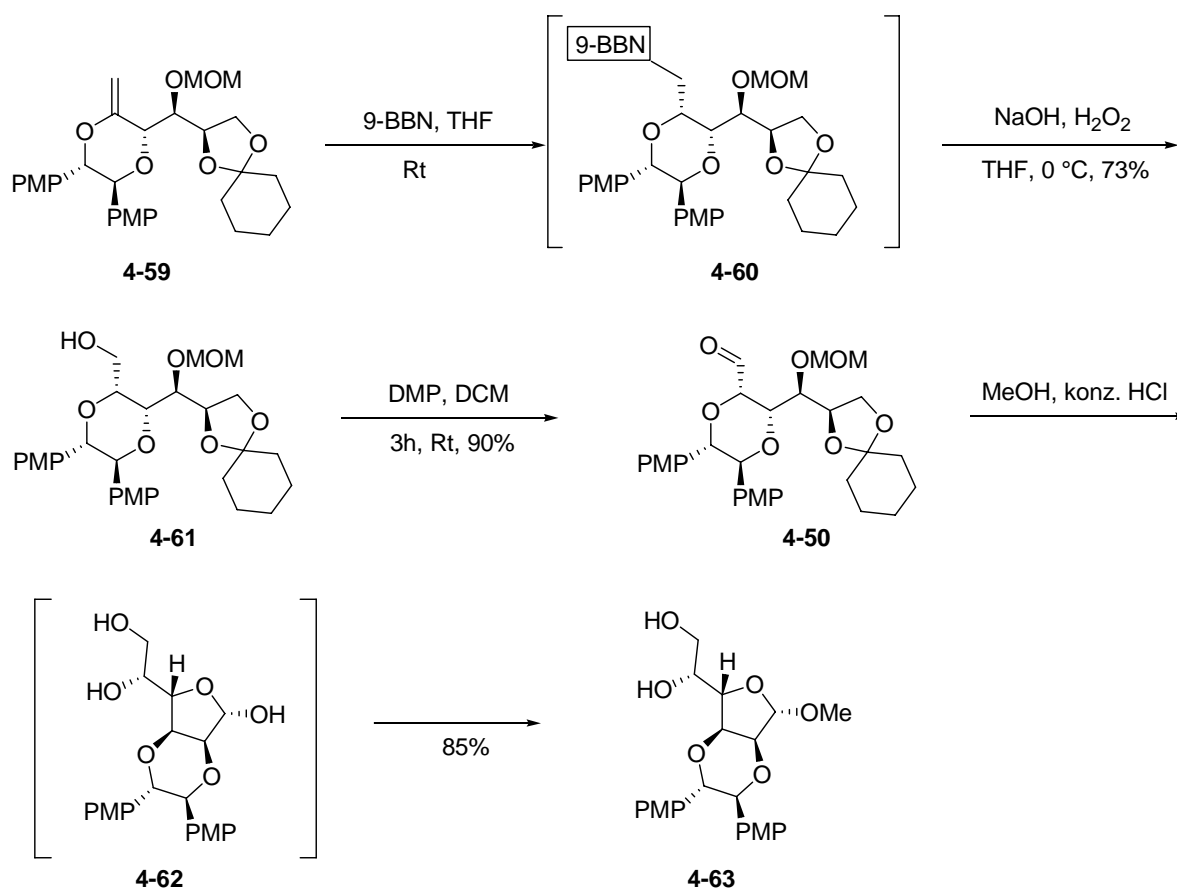
Als nächstes wurde ein Überschuss an Base (NEt₃) zugegeben, um einen eventuell vorhandenen Überschuss an Säure aus dem Bortriflat zu neutralisieren um eine säurekatalysierte Kondensation zu unterbinden. In der Tat konnte so das gewünschte Aldolprodukt **4-58** erhalten werden, jedoch lief diese Reaktion im Gegensatz zur Aldolkondensation nicht vollständig ab, sodass immer noch Edukt vorhanden war. Die Reaktion wurde anschließend aufgearbeitet und ohne weitere Reinigung wurde die Alkoholfunktion als MOM-Ether zu Verbindung **4-51** geschützt.

Als nächstes wurde nun die Esterfunktion unter Petasis-Bedingungen in den entsprechenden Enolether **4-59** überführt. Anschließend wurde die Reaktion aufgearbeitet und mittels einer kurzen Säule mit basischem Aluminiumoxid chromatographisch gereinigt und sofort in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt (Schema 142).



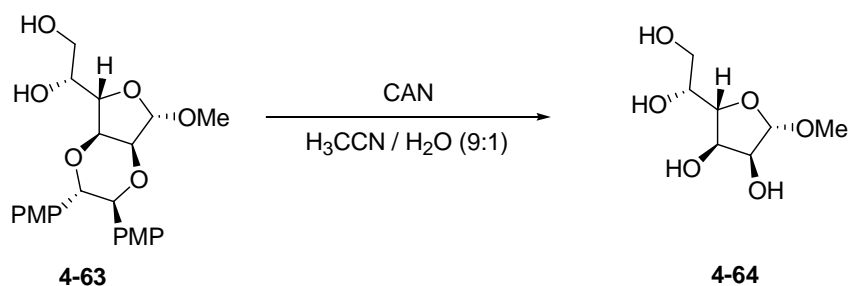
Schema 142. Synthese des Enolethers 4-59

Der so erhaltene Enolether **4-59** wurde anschließend in einer diastereoselektiven Hydroborierung mit 9-BBN zu **4-60** umgesetzt und mit NaOH/H₂O₂ zum Alkohol **4-61** oxidiert (Schema 143).^[112] Der Alkohol **4-61** wurde dann mit DMP schließlich zum Aldehyd **4-50** umgesetzt. Der Aldehyd **4-50** wurde in Methanol gelöst, konz. HCl zugegeben, wodurch der MOM-Ether und das Cyclohexanonacetal gespalten wurden, gefolgt von einer Cyclisierung zum Halb- (**4-62**) und schließlich weiter zum Vollacetal **4-63**.



Schema 143. Synthese des Diols 4-63

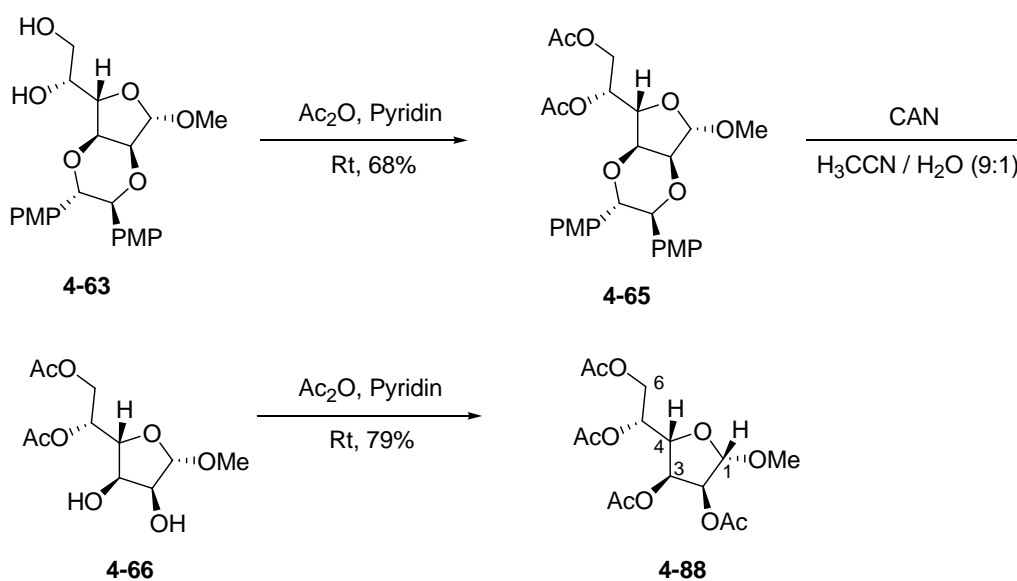
Nachdem sich das Acetal **4-63** gebildet hatte, wurde das Lösungsmittel abgezogen und das noch restliche Cyclohexanon am Hochvakuum entfernt. Als nächstes wurden die PMP-Gruppen mit CAN abgespalten. Mittels HPLC/MS konnte die Produktmasse von Verbindung **4-64** zwar nachgewiesen werden, jedoch konnte nach der Aufarbeitung und anschließender chromatographischer Reinigung kein Produkt isoliert werden (Schema 144).



Schema 144. Abspaltung der PMP-Gruppen mit CAN

Daher wurden zunächst die Alkoholfunktionen am Acetal **4-63** acetyliert und erst danach die PMP-Gruppen mit CAN abgespalten um ein nicht zu polares Molekül zu erhalten.^[113] Anschließend wurden dann die PMP-Gruppen abgespalten, wodurch das Diol **4-66** erhalten wurde. Jedoch war auch die chromatographische Reinigung mit diesem Diol schwierig,

weshalb dieses ohne weitere Aufarbeitung acyliert wurde und das nun leicht zu isolierende Produkt **4-88** über zwei Stufen in guter Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 145).



Schema 145. Synthese der Methyl 2,3,5,6-tetra-O-acetyl- α -D-talofuranosid (**4-88**)

Statt wie vor Beginn der Synthese und in der Retrosynthese angenommen, erfolgte die Cyclisierung der Hexose unter Bildung der Furanose- und nicht der Pyranoseform. Ein erstes Anzeichen darauf ergab der Vergleich mit den Literaturdaten, da diese für die entsprechende Pyranose nicht übereinstimmten. Die entgültige Bestätigung der Furanoseform konnte mittels spektroskopischer Methoden erfolgen (^1H -, ^{13}C -NMR, ^1H , ^1H -COSY, ^{13}C , ^1H -COSY, NOESY, HMBC). Nachdem die Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffatome erfolgt war, konnte anhand des erhaltenen HMBC-Spektrums die Furanoseform bestätigt werden. In diesem sind die $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungen zwischen dem 1-H mit C-3 und C-4 zu sehen, was bei der Bildung einer Pyranoseform nicht der Fall wäre (Abb. 14). Ein weiterer Hinweis auf die Furanoseform ist die höhere chem. Verschiebung des Acetal-C-Atoms mit 105.7 ppm (entsprechende Pyranose ca. 99.3 ppm), da allgemein die Furanosen weniger abgeschirmt sind als die entsprechenden Pyranosen.^[114] Die Bestimmung der Konfiguration am anomeren C-Atom erfolgte mittels des NOESY-Spektrums, da hierbei eine Kopplung zu 2-H beobachtet wurde, was darauf schließen lässt, dass sich das anomere Proton in der α -Position befindet.

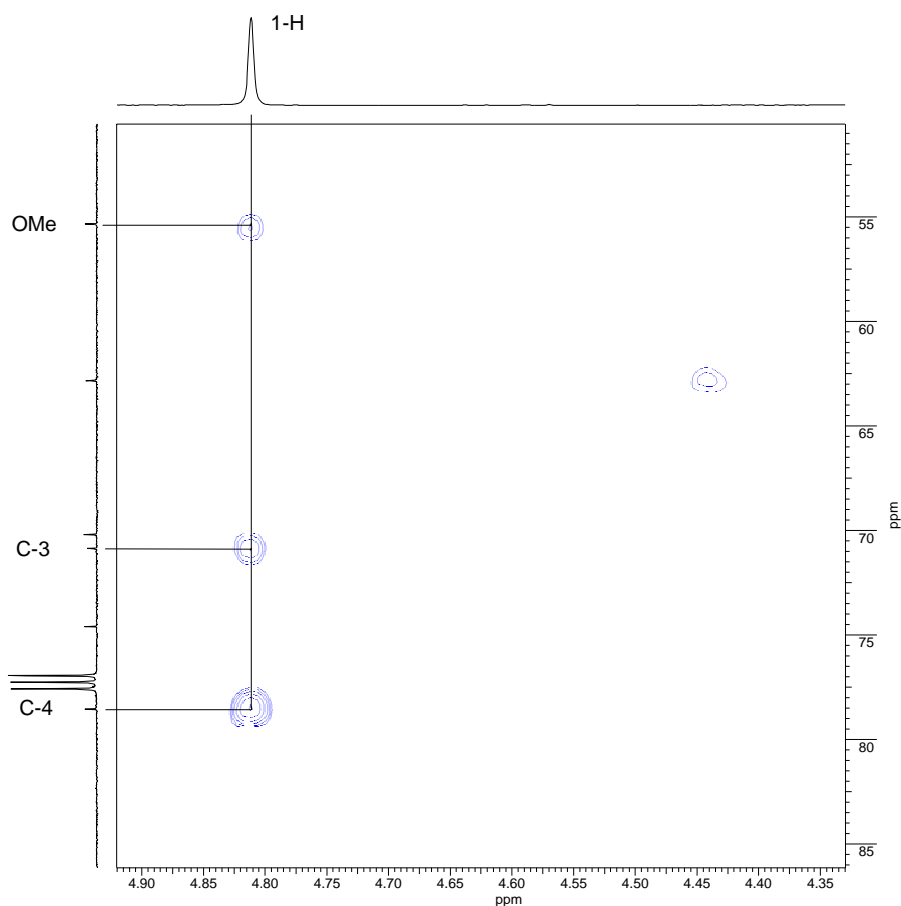
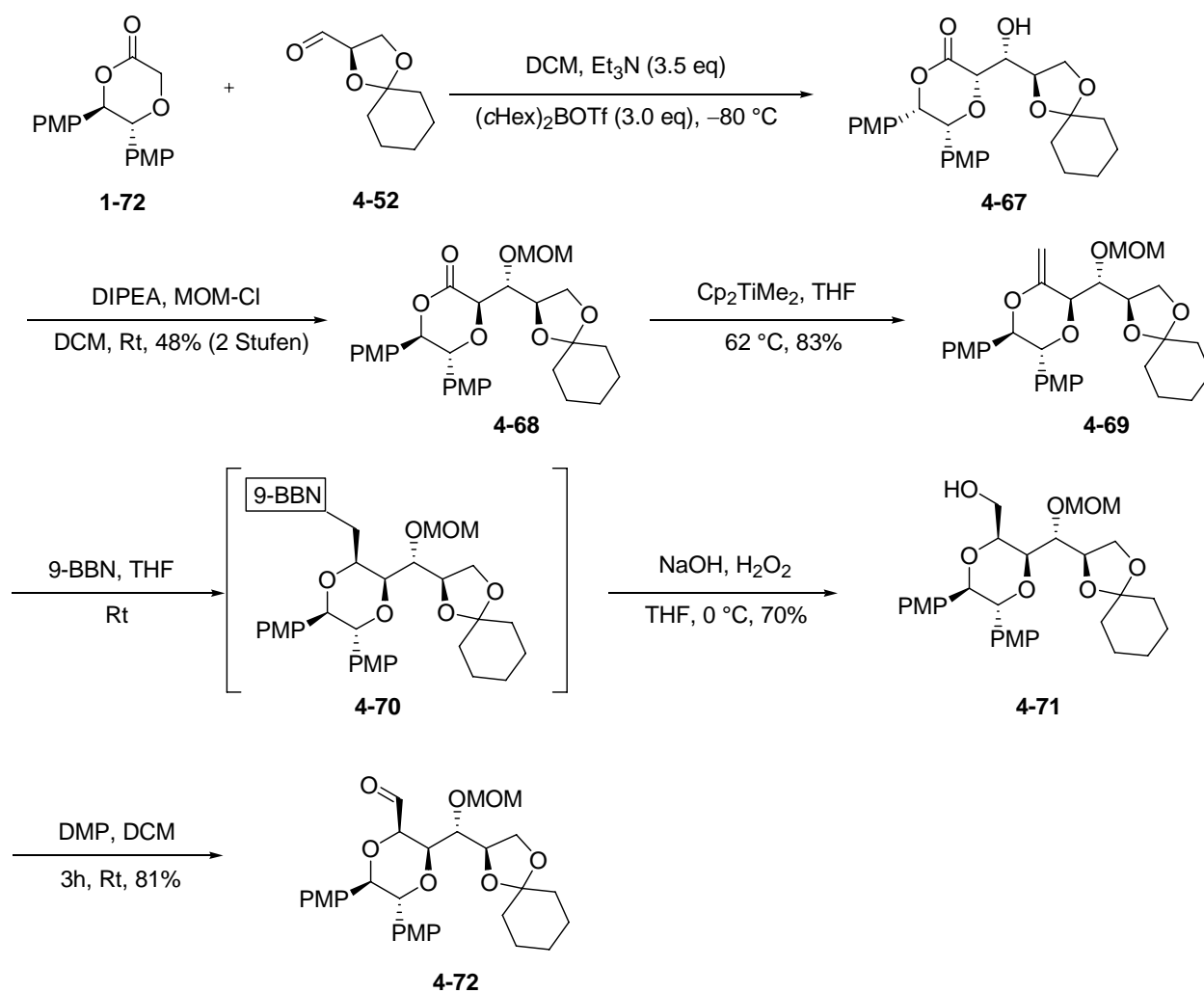


Abbildung 14. HMBC-Spektrum der Furanose 4-88

4.7.2 Synthese der diastereomeren Hexose

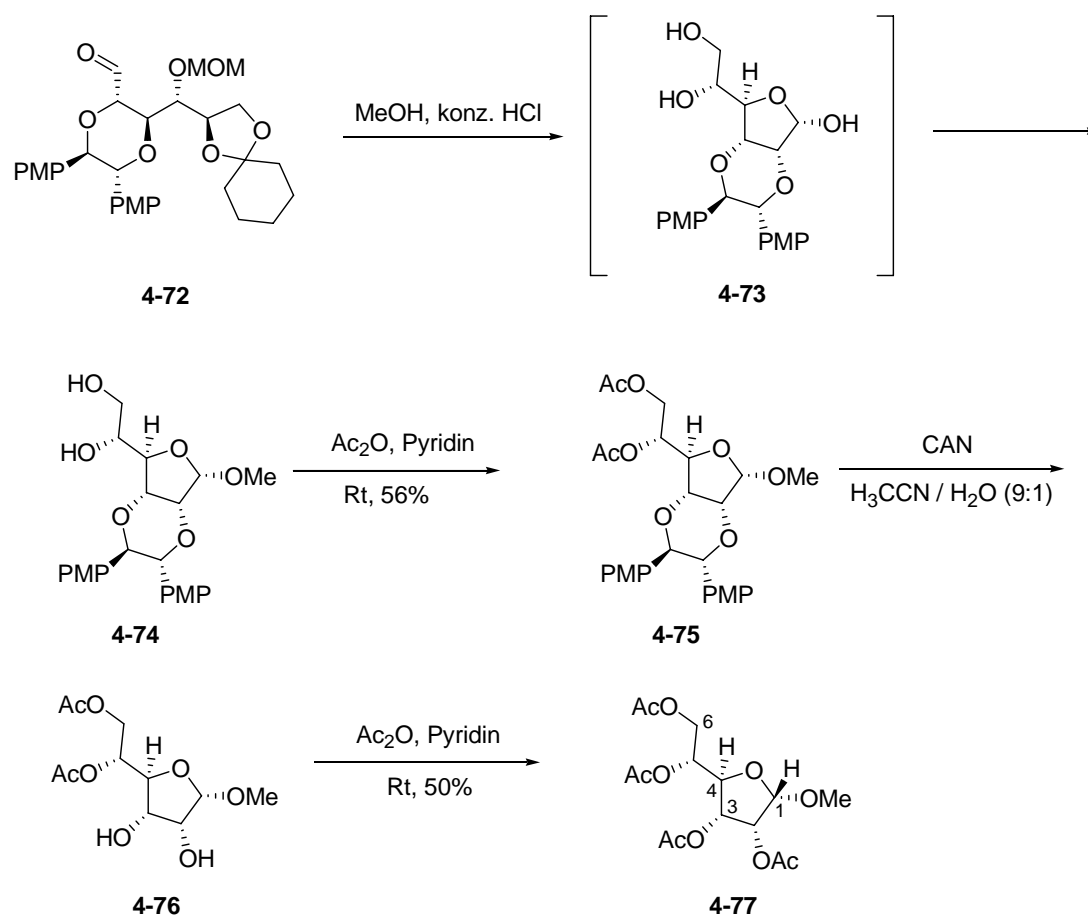
Da nun ein Syntheseweg gefunden war auf dem man Hexosen darstellen kann, wurde auch mit dem enantiomeren *R,R*-Glycolat **1-72** diese Synthesesequenz durchlaufen um eine weitere, zur vorherigen diastereomere Hexose, zu erhalten.

Wiederum begann die Synthese mit einer *anti*-Aldolreaktion zum Alkohol **4-67**, gefolgt von der MOM-Schützung zu **4-68** und Darstellung des Enolethers **4-69** durch das Petasis-Reagenz (Schema 146). Anschließend erfolgte die diastereoselektive Hydroborierung des Enolethers **4-70**, die Oxidation zum Alkohol **4-71** und schließlich die zweite Oxidation zum Aldehyd **4-72** mit DMP.



Schema 146. Synthese des Aldehyds **4-72**

Danach folgte die Spaltung des MOM-Ethers und des Cyclohexylacetals unter sauren Bedingungen, wodurch sich das Acetal **4-74** bildete (Schema 147). Die freien Alkoholfunktionen wurden wieder acyliert was Verbindung **4-75** ergab. Nach der Abspaltung der PMP-Gruppen mit CAN zu Verbindung **4-76** und Acylierung der dadurch erhaltenen Alkoholfunktionen ergab das Methyl-2,3,5,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-allofuranosid (**4-77**) in guter Ausbeute.

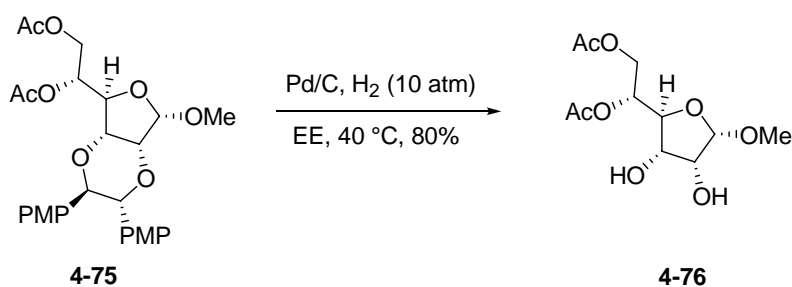


Schema 147. Synthese von Methyl-2,3,5,6-tetra-O-acetyl- α -D-allofuranosid (4-77)

Da die Ausbeute im Falle der PMP-Abspaltung mit CAN nicht besonders hoch war, wurde alternativ versucht die PMP-Gruppen unter reduktiven Bedingungen abzuspalten. Laut Literatur sollten diese mit Pd/C/H_2 abspaltbar sein.^[111] Allerdings erwies sich dies, wie schon im Falle der Queenslandon-Synthese, als schwierig und unter den angegebenen Bedingungen konnte keine Abspaltung festgestellt werden.

Daraufhin wurde die Synthese als nächstes in einem Autoklaven durchgeführt. Da keine ungesättigten Funktionen im Molekül vorhanden waren und die restlichen Gruppen unter reduktiven Bedingungen ebenfalls stabil sein sollten, wurde die Reaktion bei einem Druck von 10 atm durchgeführt. Unter diesen Bedingungen konnte dann nach 12 h eine teilweise Abspaltung festgestellt werden. Daraufhin wurde die Reaktion bei höheren Temperaturen durchgeführt und bei einer Temperatur von 40 °C, einem Druck von 10 atm konnten die Abspaltung der PMP-Gruppen innerhalb von 8 h erreicht werden (Schema 148).

Im Gegensatz zur Queenslandon-Synthese wurde hier keine Lewis-Säure ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) benötigt um die Abspaltung durchzuführen.



Schema 148. Reduktive Abspaltung der PMP-Gruppen mittels Pd/C

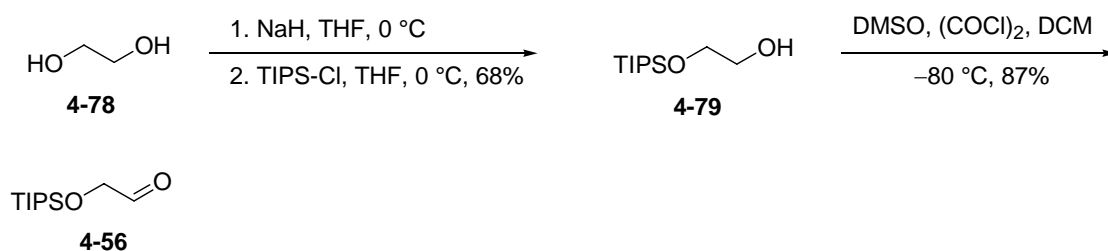
Analog zur Hexose **4-88** wurde auch die Hexose **4-77** in der Furanoseform erhalten. Auch in diesem Fall konnte die Konfiguration mittels spektroskopischer Methoden bestätigt werden. Das HMBC-Spektrum zeigte dasselbe Kopplungsmuster wie bei Verbindung **4-88**. Des Weiteren konnte auch bei dieser Verbindung eine erhöhte chem. Verschiebung des anomeren C-Atoms (106.6 ppm) festgestellt werden. Die Konfiguration am anomeren C-Atom wurde wiederum mittels des NOESY-Spektrums ermittelt, bei dem ebenfalls eine Kopplung zum 2-H beobachtet werden kann und sich somit das anomere H-Atom in der α -Position befindet. Somit ist in beiden Fällen das anomere H-Atom auf derselben Seite wie das 2-H

Somit konnten auf diesem Reaktionsweg zwei diastereomere Hexosen in wenigen Schritten und guter Ausbeute dargestellt werden. Um eine möglichst breite Anwendbarkeit für diesen Syntheseweg zu haben, wurde nun als nächstes versucht eine Pentose auf diesem Wege darzustellen.

4.7.3 Synthese einer Pentose

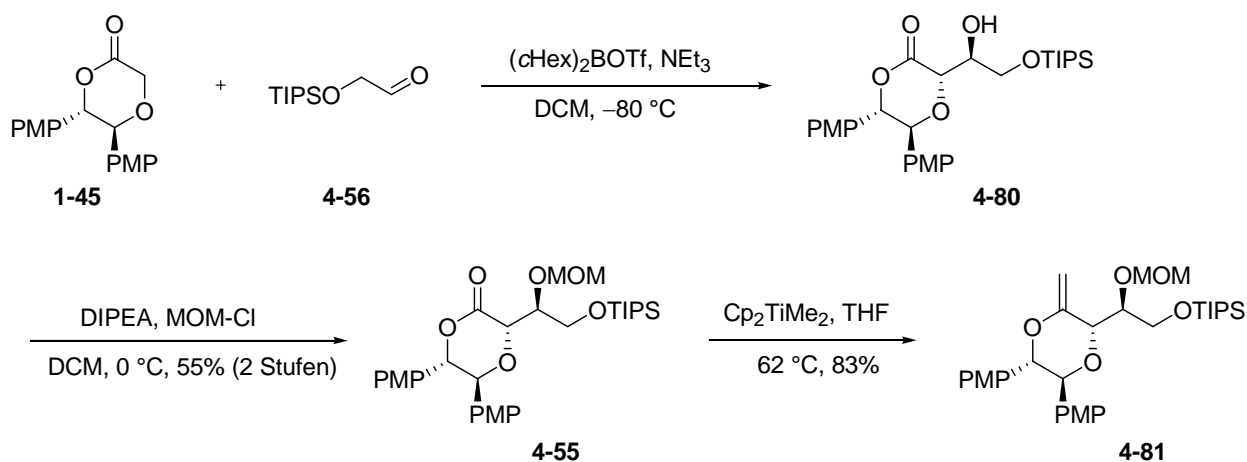
Hierfür wurde ein Aldehyd benötigt, welcher um ein C-Atom kürzer war als der zuvor verwendete Aldehyd **4-52**. Als Ausgangsstoff für diesen Aldehyd diente Ethylenglycol, welches nach der Schützung einer Alkoholfunktion zum C₂-Aldehyd **4-56** oxidiert werden sollte.

Somit wurde eine Alkoholfunktion des Ethylenglykols **4-78** mit TIPS geschützt und die noch freie Alkoholfunktion an **4-79** anschließend mittels einer Swern-Oxidation in guter Ausbeute zum entsprechenden Aldehyd **4-56** oxidiert (Schema 149).^[115]



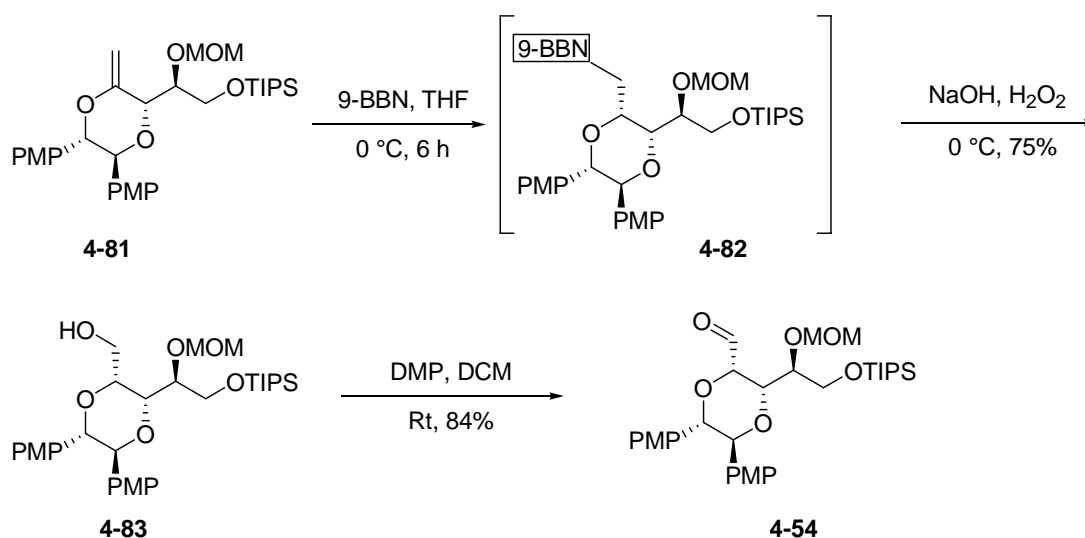
Schema 149. Darstellung des Aldehyds 4-56

Mit dem erhaltenen Aldehyd **4-56** wurde dann unter denselben Bedingungen wie zuvor die *anti*-Aldolreaktion zu **4-80** durchgeführt, gefolgt von der MOM-Schützung des Alkohols zu Verbindung **4-55** und der Petasis-Olefinierung zum Enolether **4-81** (Schema 150).



Schema 150. Darstellung des Enolethers 4-81

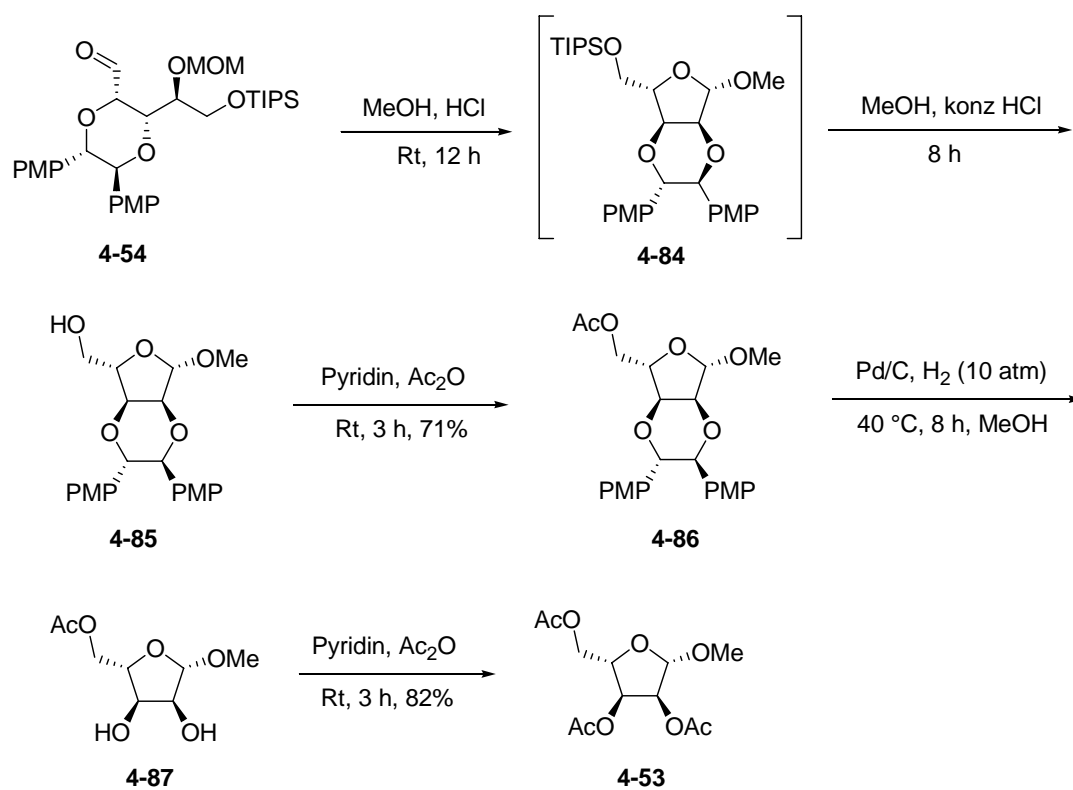
Der so erhaltene Enolether **4-81** wurde anschließend mittels 9-BBN hydroboriert (**4-82**) und durch Zugabe von NaOH/H₂O₂ zur Reaktionsmischung zum Alkohol **4-83** oxidiert. Eine weitere Oxidation des Alkohols ergab dann den Aldehyd **4-54** in sehr guter Ausbeute (Schema 151).



Schema 151. Darstellung des Aldehyds 4-54

Aus dem Aldehyd **4-54** sollte nun unter Bildung eines Acetals die Cyclisierung zur Furanose erfolgen. Hierfür musste selektiv die MOM-Gruppe abgespalten werden, jedoch sollte die TIPS-Gruppe intakt bleiben. Dies gelang selektiv, indem der Aldehyd **4-54** in Methanol gelöst und eine katalytische Menge an konz. HCl zugegeben wurde. Die Reaktion wurde mittels HPLC/MS verfolgt, wobei die Masse der Furanose mit der intakten TIPS-Schützung **4-84** nachgewiesen werden konnte. Die Abspaltung der TIPS-Gruppe erfolgte erst nach weiterer Zugabe von konz. HCl und nach weiterem Rühren von 8 h zu Verbindung **4-85**, was ebenfalls mit Hilfe der HPLC/-MS verfolgt wurde (Schema 152).

Nach beendeter Reaktion wurde dann das Lösungsmittel abgezogen und die freien Alkoholfunktionen acyliert. Somit mussten nur noch die PMP-Gruppen abgespalten werden, was wie im Falle von Verbindung **4-86** unter reduktiven Bedingungen (40 °C, 10 atm H₂) gemacht wurde, da die Ausbeute höher und die Aufarbeitung wesentlich leichter war als im Falle der Abspaltung mit CAN. Anschließend wurde ohne weitere Aufreinigung das erhaltene Diol **4-87** acyliert, wodurch dann das Zielmolekül **4-53** in hoher Ausbeute erhalten werden konnte. Somit konnte mittels dieser Synthese auch ein C5-Zucker dargestellt werden.



Schema 152. Synthese der Methyl 2,3,5-*O*-triacetyl-β-L-ribofuranose (4-53)

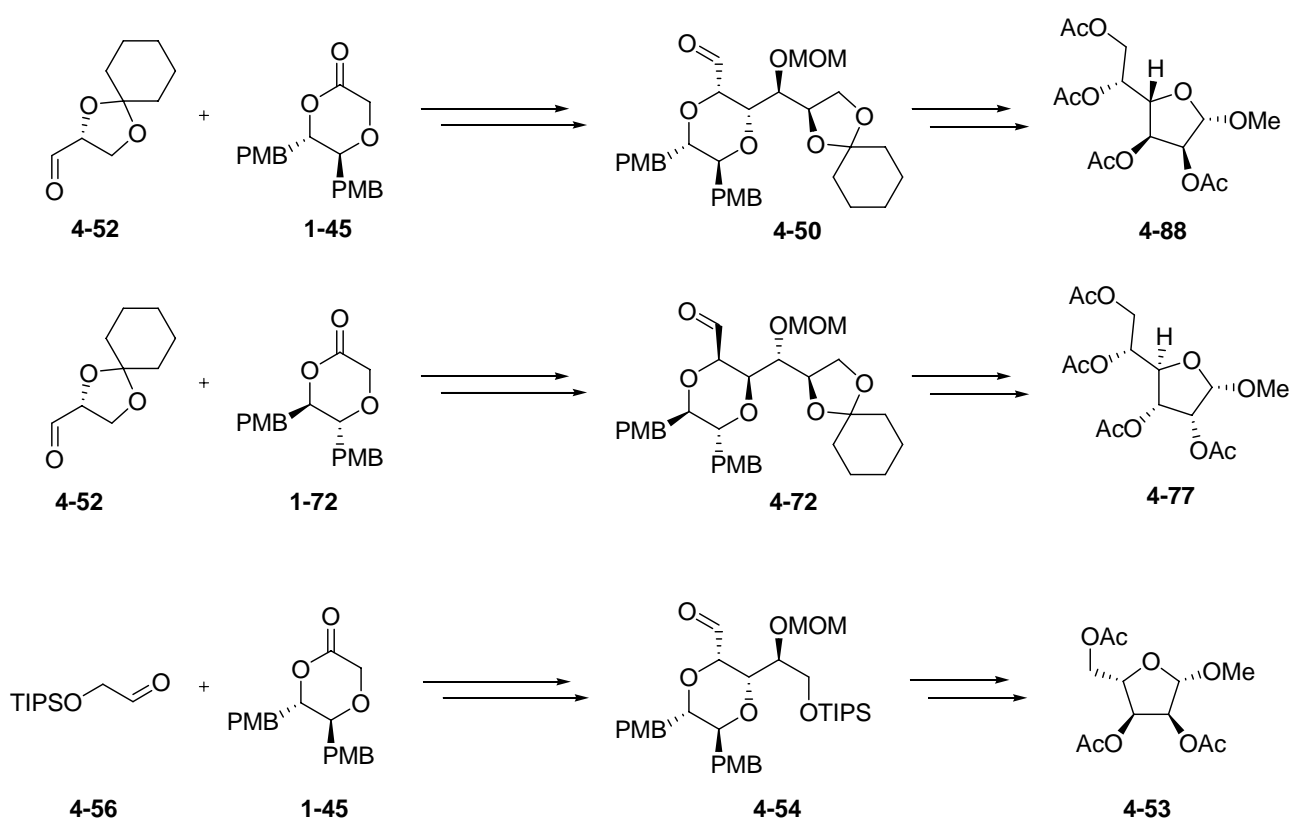
Die erhaltene Pentose **4-53** war bereits literaturbekannt, wodurch die erhaltenen Daten mit diesen verglichen werden konnten, um die Richtigkeit der Struktur zu überprüfen. Die für Verbindung **4-53** erhaltenen ¹H NMR Daten stimmten mit denen in der Literatur berichteten überein (Tabelle 8).^[116]

Tabelle 8. Vergleich der Literaturdaten mit den erhaltenen Werten für 4-53

	3-OAc	2-OAc	5-OAc	OMe	5-H	4-H	5-H	1-H	2-H	3-H
Literatur (CDCl ₃ , 300 MHz)	2.06 s	2.10 s	2.12 s	3.39 s	4.11 dd	4.30 m	4.37 dd	4.91 s	5.23 d	5.34 dd
4-53 (CDCl ₃ , 400 MHz)	2.05 s	2.09 s	2.10 s	3.37 s	4.10 dd	4.27-4.31 m	4.35 dd	4.89 s	5.21 d	5.32 dd

4.8 Zusammenfassung

Mit dieser Strategie konnte eine Möglichkeit zur Synthese von bestimmten Hexosen und Pentosen aufgezeigt werden. Ausgehend von den Aldehyden **4-52** und **4-56** und den enantiomeren Glycolaten **1-45** und **1-72** konnten somit zwei diastereomere Hexosen **4-88** bzw. **4-77** und eine Pentose **4-53** in wenigen Schritten und in guter Ausbeute synthetisiert werden (Schema 153).



Schema 153 Übersicht der synthetisierten Zucker

Durch die Verwendung des zum Aldehyd **4-52** enantiomeren (*S*)-Aldehyd, könnten über diese Methode auch die Zucker der L-Reihe dargestellt werden. Somit bietet diese Methode die Möglichkeit, je nach verwendetem Auxiliar und verwendetem Aldehyd, die Synthese verschiedener Hexosen und Pentosen der D- und L-Reihe.

5. Experimenteller Teil

5.1. Arbeitstechniken

Alle Reaktionen in nicht-wässrigen Lösungen wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Die Gewährleistung einer Schutzgasatmosphäre wurde durch Evakuieren mit Hilfe einer Drehschieberölpumpe RV 5 der Firma EDWARDS und anschließendem Fluten mit Stickstoff 5.0 erreicht. Bei besonders empfindlichen Reagenzien wurde die verwendete Apparatur mit einem Heißluftfön unter Hochvakuum ausgeheizt. Flüssigkeiten wurden mittels Spritzen über Septen hindurch zugegeben. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Stickstoffgegenstrom.

5.1.1 Chemikalien und Lösungen

Sämtliche verwendete Chemikalien wurden von den Firmen ACROS, ALDRICH, FLUKA, MERCK und ALPHA AESER bezogen. Sie wurden, wenn nicht anders erwähnt, ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Die benötigten Lösungsmittel wurden je nach erhaltener Qualität direkt verwendet oder vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach gängigen Methoden absolutiert.

Der Grubb's^{2nd}-Katalysator wurde von der Firma STREM bezogen und in einer Glovebox, unter Schutzatmosphäre in kleine Portionen zu je 20 mg abgewogen. Der Noyori-Katalysator^[45], das Petasis-Reagenz^[117] sowie das Dicyclohexylbortriflat^[118] wurden nach literaturbekannten Synthesen dargestellt. Das DMF wurde über CaH₂ getrocknet und anschließend unter einer Schutzgasatmosphäre destilliert.

5.1.2 Dünnschichtchromatographie

Die Reaktionskontrolle erfolgte auf Fertigfolien SIL G/UV254 der Firma MACHERY & NAGEL. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht mit 254 nm Wellenlänge und durch Tauchreagenzien (Permanganat-, Anisaldehyd und Molybdänblau-Lösung) die thermisch entwickelt wurden.

5.1.3 Säulenchromatographie

Die Reinigung der Substanzen durch Flash-Chromatographie wurde mit Kieselgel (40-63 μm Korngrösse) der Firma MACHERY & NAGEL und MERCK unter 0.2 bis 0.4 bar Überdruck (Druckluft) durchgeführt. Die Säulenlänge betrug standardgemäß ca. 15 cm.

Das basische Al_2O_3 (Brockmann-Aktivität I, 150 mesh, 58 \AA , P-Nr.: 199443) wurde von der Firma Fluka bezogen und ohne weitere Behandlung zur Flash-Chromatographie eingesetzt.

5.1.4 High-Performance-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische HPLC-MS-Messungen erfolgten auf einem HP 1100 Series Chromatographen der Firma HEWLETT PACKARD, der mit einem Massenspektrometer 1100 Series der Firma AGILENT gekoppelt war. Die Reaktionskontrollen wurden über eine reversed-phase Kieselgelsäule (Nucleosil 100-5 C18 HD, 5 μm , 70 \times 3 mm ID) der Firma MACHERY NAGEL unter Verwendung von 5 mM wässriger Natriumchlorid-Lösung und Acetonitril durchgeführt. Dabei wurde ein Gradient von 0-10-15-17-20 min mit 20-80-80-90-90% Acetonitril in NaCl-Lösung gefahren. Die Flussrate betrug konstant 0.5 mL/min bei einer Säulentemperatur von 25 °C. Die Detektion erfolgte im Positiv-Modus mit einer Fragmentor-Spannung von 40 eV. Die Zerstäuberkammer wurde mit einem Stickstoff-Strom von 13 L/min betrieben. Unter diesen Bedingungen wurden im Massenspektrometer jeweils das $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -, teilweise das $[\text{M}+2\text{Na}]^+$ - und $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Signal detektiert.

5.1.5. Kernresonanzspektroskopie (NMR)

NMR-Spektren wurden an einem AVANCE 400 – Spektrometer der Firma BRUKER mit 400 MHz Aufnahme Frequenz für die Protonenspektren und 100 MHz bei der ^{13}C -NMR-Spektroskopie aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 , THF- d_8 , Aceton- d_6 , Benzol- d_6 und Methanol- d_4 verwendet. Zur Standardisierung dienen die Restsignale von Chloroform (7.25 und 77.0 ppm), THF (3.58 und 67.4 ppm), Aceton (2.04 und 29.8 ppm) Benzol (7.16 und 128.0 ppm) und Methanol (4.78 und 49.0 ppm). Die chemische Verschiebungen δ sind in [ppm] und die Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizität dienen die Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t

(Triplet), q (Quartett), ddd (Duplett vom Duplett vom Duplett), dd (Dublett vom Dublett), dt (Dublett vom Triplet), br (breit). Zur Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale wurden ^{13}C -DEPT-, HSQC-, ^1H , ^1H -COSY- und ^{13}C , ^1H -COSY-Spektren aufgenommen.

5.1.6. Infrarotspektroskopie (IR)

IR-Spektroskopie wurde am Spektrometer FT-IR-430 der Firma JASCO durchgeführt. Flüssigkeiten wurden im Transmissions-Verfahren zwischen Kaliumfluorid-Platten vermessen. Feststoffe mittels Reflexion durch ein Kaliumbromid/Substanz-Verreibung. Die Lage der Absorptionsbanden ist in cm^{-1} .

5.1.7. Massenspektrometrie (MS)

Sämtliche Elektronenstoss-Ionisations-(EI)-Massenspektren wurden an einem TSQ-70 Triple Stage-Quadrupol-Massenspektrometer mit 70 eV Beschleunigungsspannung der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Hochauflösende (EI)-Spektren wurden an einem AMD-modifizierten 711-A-Gerät der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen.

5.1.8. Polarimetrie

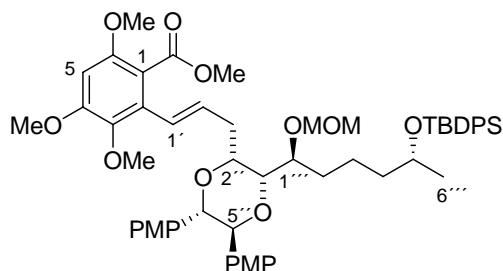
Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer Polarimeter Model 341 gemessen. Sie werden wie folgt dargestellt: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{Temperatur}}$ (Konzentration, Lösungsmittel). Die Einheit von c ist g/100 mL. Als Lösungsmittel wurde absolutes CH_2Cl_2 und MeOH verwendet. Für die Messung wurde die Natrium D-Linie = 589 nm und eine Küvette mit einer Länge von 10 cm verwendet.

5.1.9. Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden an einem B-540 Schmelzpunktapparat der Firma BÜCHI ermittelt.

5.2 Arbeitsvorschriften

Methyl 2-((1*E*)-3-((2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-((1*S*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)hexyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl]prop-1-enyl)-3,4,6-trimethoxybenzoat (**1-39**)



Man löst den Enolether **1-42** (1.1 g, 1.54 mmol) in THF (8 mL), kühlt auf 0 °C, gibt tropfenweise 9-BBN (4 mL, 0.5 M in THF) zu und rührt die Mischung für 5 h bei Rt. Danach löst man das Iodid **1-40** (978 mg, 3.85 mmol) in DMF, gibt AsPh₃ (24 mg, 0.077 mmol), PdCl₂(dppf) (63 mg, 0.077 mmol) und Cs₂CO₃ (1010 mg, 3.08 mmol) zu. Nun gibt man den hydroborierten Enolether **1-41** zur Katalysatormischung, fügt Wasser (50 µL) hinzu und rührt die Reaktionsmischung für 4 h bei Rt.

Anschließend gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktionsmischung, verdünnt mit Wasser, extrahiert mit EE (3 × 60 mL) und trocknet über MgSO₄. Nun wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Produkt **1-39** wurde als leicht bräunliches Öl in einer Ausbeute von 1.16 g (78%) erhalten.

R_f = 0.19 (PE/EE = 3:1)

[α]_D²⁰ = + 7.4 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

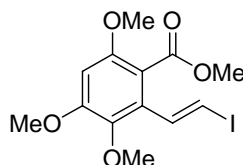
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.99–1.00 (m, 12H, (CH₃)₃CSi, 6'''-H), 1.30–1.63 (m, 5H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 1.69–1.76 (m, 1H, 2'''-H), 2.43–2.58 (m, 2H, 3'-H), 3.37, 3.56, 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.80–3.83 (m, 1H, 3''-H), 3.87–3.90 (m, 1H, 1'''-H), 4.14–4.18 (m, 1H, 2''-H), 4.32 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 5''-H), 4.38 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 6''-H), 4.42–4.47 (m, 1H, 5'''-H), 4.72 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, OCH₂OCH₃), 6.14–6.22 (m, 1H, 2'-H), 6.38 (s, 1H, 5-H), 6.51 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, 1'-H), 6.67–6.70 (m, 4H, PMP), 6.90 (dd, *J* = 8.1, 6.1 Hz, 4H, PMP), 7.27–7.39 (m, 6H, Phenyl), 7.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, Phenyl);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 19.2 (C(CH₃)₃), 22.3 (C-3'''), 23.0 (C-6'''), 27.0 (C(CH₃)₃), 31.7 (C-2'''), 36.3 (C-3'), 39.9 (C-4'''), 52.1, 55.1, 56.0, 56.3, 56.5, 60.4 (OCH₃), 69.7 (C-5'''), 73.4 (C-5''), 74.6 (C-6''), 77.8 (C-1'''), 79.4 (C-3''), 84.8 (C-2''), 95.9

(OCH₂OCH₃), 96.8 (C-5), 104.1 (C-1), 113.2, 113.3 (CH PMP), 124.8 (C-2'), 127.3 (CH Phenyl), 128.7 (CH PMP), 129.3 (CH Phenyl), 130.5, 130.7 (quart C PMP), 133.5 (C-1'), 134.9 (quart C PMP), 135.8 (CH Phenyl), 140.6 (C-3), 153.1 (C-6), 154.0 (C-4), 159.1 (quart C PMP), 168.5 (CO₂).

HRMS (ESI): für [C₅₆H₇₀O₁₂Si+Na]⁺: ber. 985.45342, gef. 985.45359

Methyl 2-[(*E*)-2-iodovinyl]-3,4,6-trimethoxybenzoat (**1-40**)



Man gibt wasserfreies CrCl₃ (6.36 g, 40.12 mmol), Zink (1.31 g, 20.06 mmol), Natriumiodid (5.02 g, 33.43 mmol) in einen Kolben und gibt THF (50 mL) hinzu. Nach der Zugabe startet die Reaktion und die Lösung färbt sich grün, was die Bildung von CrCl₂ anzeigt. Nach 15 min wird nun gleichzeitig der in THF (10 mL) gelöste Aldehyd **1-64** (1.7 g, 6.69 mmol), CHI₃ (3.95 g, 10.03 mmol) zugegeben und die Reaktion 3 h bei Rt gerührt.

Danach versetzt man mit Eis (35 g), extrahiert mit EE (3 × 100 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Produkt **1-40** wurde als leicht grünlicher Feststoff in einer Ausbeute von 1.66 g (66%), (E/Z = 8:1) erhalten.

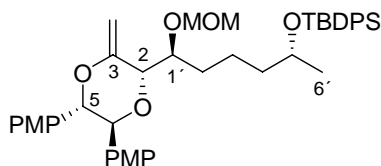
R_f = 0.57 (PE/EE = 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.70, 3.81, 3.86, 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.46 (s, 1H, 5-H), 6.94 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, 1'-H), 7.42 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, 2'-H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 52.6, 56.1, 56.5, 60.5 (s, 3H, OCH₃), 83.2 (C-2'), 96.9 (C-5), 114.6 (C-1), 130.0 (C-2), 138.1 (C-1'), 140.2 (C-2), 153.2 (C-3), 154.3 (C-4), 167.8 (CO₂).

HRMS (ESI): für [C₁₃H₁₅IO₅+Na]⁺: ber. 400.98619, gef. 400.98610

(3*S*,5*S*,6*S*)-3-[(1*S*,5*R*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-1-(methoxymethoxy)hexyl]-2-methyliden-5,6-bis-(4-methoxyphenyl)-[1,4]-dioxan-2-on (1-42)



Zur Lösung aus dem Aldolprodukt **1-72** (500 mg, 0.70 mmol) in THF (12 mL), gibt man das Petasis-Reagenz^[117] (880 mg, 4.23 mmol; 20 % wt in Toluol) und erhitzt die Mischung für 12 h bei 60 °C unter Lichtausschluss.

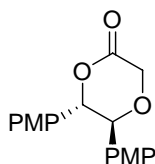
Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen, gibt Pentan zu und filtriert die ausfallenden Feststoffe ab. Anschließend wird das Filtrat eingengt und der Rückstand über eine Säule mit basischem Aluminiumoxid (PE/EE = 8:1) gereinigt. Das Produkt **1-42** wurde als zähes gelbliches Öl in einer Ausbeute von 409 mg (82%) erhalten und sofort in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

$R_f = 0.35$ (PE/EE = 9:1)

¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): $\delta = 1.06$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6'-H), 1.18 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.43–1.60 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 1.60–1.79 (m, 3H, CH₂), 1.84–1.93 (m, 1H, 2'-H), 3.18 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.85–3.95 (m, 1H, 5'-H), 4.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 3-H), 4.59 (m, 1H, 1'-H), 4.60 (s, 1H, C=CH₂), 4.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.84 (dd, $J = 11.0, 9.5$ Hz, 2H, OCH₂OCH₃), 4.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.91 (s, 1H, C=CH₂), 6.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, PMP), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMP), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMP), 7.17–7.24 (m, 6H, arom. TBDPS), 7.75–7.84 (m, 4H, arom. TBDPS);

¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): $\delta = 19.5$ ((CH₃)₃CSi), 20.3 (C-3'), 23.2 (C-6'), 27.3 ((CH₃)₃CSi), 31.9 (C-2'), 40.1 (C-4'), 54.6 (OCH₃), 55.7 (OCH₂OCH₃), 70.0 (C-5'), 74.3 (C-6), 75.4 (C-5), 77.7 (C-1'), 86.0 (C-3), 96.3 (C=CH₂), 96.9 (OCH₂OCH₃), 113.7, 127.8, 129.8, 130.0, 130.1, 135.0, 135.2, 136.3 (arom. C), 156.8 (C-2), 159.8, 159.9 (quart C PMP).

(5*S*,6*S*)-5,6-Bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-on (1-43)



Das Diol **1-68** (5.6 g, 20.41 mmol) wird in einem Kolben mit einem Wasserabscheider in Benzol (300 mL) gelöst, Dibutylzinnoxid (5.9 g, 22.46 mmol) zugegeben und die Mischung für 24 h am Rückfluss erhitzt. Danach lässt man die Mischung auf Rt kommen, gibt Tetrabutylammoniumiodid (1.2 g, 32.66 mmol) und *t*-Butyl-bromacetat (8.0 g, 40.830 mmol) zu und erhitzt die Mischung für weitere 48 h am Rückfluss.

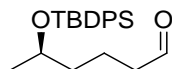
Nun lässt man die Mischung auf Rt kommen, gibt Et₂O (200 mL) zu, filtriert den Niederschlag ab und wäscht die org. Phase mit einer Na₂S₂O₃-Lösung (10%). Danach wird die wässrige Phase mit Et₂O (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1) gereinigt. Das Produkt **1-43** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 4.25 g (67%) erhalten.

R_f = 0.45 (PE/EE = 2:1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 5-H), 4.54 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH₂), 4.73 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH₂), 5.39 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 6-H), 6.72–6.78 (m, 4H, Aryl), 6.92–6.98 (m, 4H, Aryl);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 55.2 (OCH₃), 66.2 (CH₂), 80.3 (C-5), 86.1 (C-6), 113.7 (CH PMP), 113.7 (CH PMP), 126.8 (quart C PMP), 127.1 (quart C PMP), 128.5 (CH PMP), 128.6 (CH PMP), 159.8 (COMe PMP), 167.2 (CO₂).

(5*R*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hexanal (**1-44**)



Das Acetal **1-66** (10.0 g, 25.09 mmol) wird in einer 2:1-Mischung aus AcOH/THF (160 mL) gelöst, Wasser (5 mL) zugegeben und die Mischung für ca. 36 h am Rückfluss erhitzt.

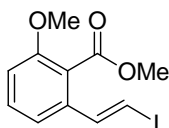
Anschließend wird das Lösungsmittel am Vakuum abgezogen und der Rückstand in Et₂O gelöst (100 mL). Die Lösung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, die org. Phase über MgSO₄ getrocknet, eingengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (PE/EE = 10:1) getrennt. Das Produkt **1-44** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 6.9 g (78%) erhalten.

R_f = 0.4 (PE/EE = 10:1)

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.05 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H, CH₃OSi), 1.36–1.53 (m, 2H, 4-CH₃), 1.58–1.67 (m, 2H, CH₂CH₂CHO), 2.27 (ddd, J = 1.8, 7.3, 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 3.80–3.90 (m, 1H, CH₃CHOSi), 7.35–7.45 (m, 6H, Phenyl), 7.65–7.70 (m, 4H, Phenyl), 9.67 (s, 1H, CHO);

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.7 (C-3), 19.2 ((CH₃)₃CSi), 23.1 (C-6), 27.0 ((CH₃)₃CSi), 38.6 (C-4), 43.7 (C-2), 69.0 (C-5), 127.4, 127.5, 129.4, 129.5, 134.3, 134.6, 135.8, 135.9 (C arom.), 202.6 (CHO).

Methyl 2-[(*E*)-2-iodovinyl]-6-methoxybenzoat (1-51)



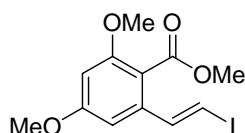
Man gibt wasserfreies CrCl₂ (380 mg, 3.09 mmol) in abs. THF (5 mL), kühlt die Mischung auf 0 °C ab und gibt das in THF (4 mL) gelöste Iodoform (406 mg, 1.03 mmol) und den Aldehyd **1-56** (100 mg, 0.51 mmol) zu. Danach lässt man die Reaktionsmischung für 4 h bei dieser Temperatur rühren, gibt dann Eis (10 g) hinzu und extrahiert die Mischung mit EE (3× 40 mL). Die org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 5:1) gereinigt. Das Produkt war ein leicht bräunlicher Feststoff und wurde in einer Ausbeute von 121 mg (74%) erhalten.

R_f = 0.4 (PE/EE = 5:1)

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.87, 3.98 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (d, J = 14.8 Hz, 1H, 8-H), 6.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 5-H), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 7.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H, 7-H);

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 53.9, 57.4 (OCH₃), 81.6 (C-2'), 112.0 (C-5), 119.2 (C-3), 121.9 (C-1), 132.0 (C-4), 137.7 (C-2), 142.9 (C-1'), 157.8 (C-6), 169.3 (CO₂).

Methyl 2-[(*E*)-2-iodovinyl]-4,6-dimethoxybenzoat (1-52)



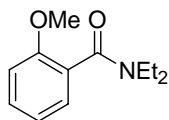
Man gibt wasserfreies CrCl_3 (14.87 g, 93.93 mmol), Zink (3.07 g, 46.97 mmol), NaI (11.73 g, 78.28 mmol) in einen Kolben und gibt THF (150 mL) zu.^[13] Nach der Zugabe von THF startet die Reaktion und die Lösung färbt sich grün, was die Bildung des CrCl_2 anzeigt. Nach 15 min wird der in THF (75 mL) gelöste Aldehyd **1-60** (3.48 g, 15.65 mmol) zusammen mit Iodoform (9.25 g, 23.48 mmol) zugegeben und die Reaktion für 3 h bei Rt gerührt.

Danach versetzt man die Mischung mit Eis (60 g), extrahiert mit EE (3×130 mL), trocknet org. Phasen über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel ab. Der erhaltene Rückstand wird durch Flashchromatographie (PE/EE = 3/1) gereinigt. Das Produkt war ein leicht gelblicher Feststoff in einer Ausbeute von 3.7 g (68%) erhalten.

$R_f = 0.48$ (PE/EE = 3:1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.79, 3.80, 3.88$ (s, 3H, OCH_3), 6.40 (s, 1H, 3-H), 6.45 (s, 1H, 5-H), 6.83 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, 8-H), 7.40 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 7-H); **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 52.4, 55.5, 56.0$ (OCH_3), 80.1 (C-2'), 98.6 (C-5), 101.9 (C-3), 114.7 (C-1), 137.8 (C-2), 142.0 (C-1'), 158.2 (C-6), 161.5 (C-4), 167.7 (CO_2).

***N,N*-Diethyl-2-methoxybenzamid (1-54)**



Die 2-Methoxybenzoesäure (**1-53**) (10.0 g, 65.73 mmol) wird in DCM (75 mL) gelöst, Oxalylchlorid (16.75 mL, 24.91 mmol) zugegeben und für 3 h am Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand am Hochvakuum getrocknet, wieder in DCM (75 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nun wird das Diethylamin (25.77 mL, 24.91 mmol) zugegeben, lässt die Mischung auf Rt kommen und für 2 h rühren.

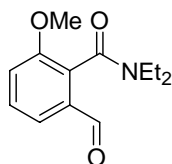
Nun wird ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben, die Mischung mit EE (3×120 mL) extrahiert, die org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird dann durch Flashchromatographie (PE/EE = 1/1) gereinigt. Das Amid **1-54** ist ein farbloser Feststoff und wurde in einer Ausbeute von 13.49 g (99%) erhalten.^[12]

$R_f = 0.22$ (PE/EE = 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.55 (dt, J = 11.3, 6.5 (2H, CH₂CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 3-H), 6.95 (dt, J = 7.5 Hz, 0.8 Hz, 1H, 5-H), 7.17 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H, 6-H), 7.30 (ddd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, 4-H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 12.9 (CH₂CH₃), 13.9 (CH₂CH₃), 38.7 (CH₂CH₃), 42.7 (CH₂CH₃), 55.5 (OCH₃), 110.9 (C-3), 120.1 (C-5), 127.0 (C-1), 127.4 (C-4), 129.8 (C-6), 155.1 (C-2), 168.7 (CON).

***N,N*-Diethyl-2-formyl-6-methoxybenzamid (1-55)**

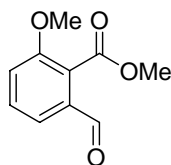


Verbindung **1-54** (5.0 g, 24.12 mmol) wurde in THF (50 mL) gelöst, auf -80 °C gekühlt, TMEDA (4.4 mL, 28.94 mmol) zugegeben, langsam *s*-BuLi (35.3 mL, 45.83 mmol) zugetropft und für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt.^[12] Danach wird die Mischung auf -100 °C gekühlt und DMF (7.6 mL, 96.48 mmol) in einer Portion zugegeben. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen, gibt ges. NH₄Cl-Lösung zu, extrahiert mit EE (3 \times 120 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 5.56 g (98%) erhalten.^[12]

R_f = 0.23 (PE/EE = 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.49 – 3.61 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.67 – 3.82 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.16 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, 4-H), 7.43–7.55 (m, 2H, 3-H, 5-H), 9.99 (s, 1H, CHO);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 12.6 (CH₃CH₂), 13.7 (CH₃CH₂), 39.0 (CH₂CH₃), 42.8 (CH₂CH₃), 56.0 (OCH₃), 116.4 (C-5), 121.1 (C-1), 129.1 (C-3), 129.9 (C-4), 133.6 (C-2), 155.6 (C-6), 165.9 (CON), 190.6 (CHO)

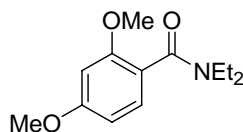
Methyl 2-formyl-6-methoxybenzoat (1-56)

Das Amid **1-55** (4.0 g, 17.007 mmol) wurde in einer 1:1-Mischung aus Essigsäure/konz. HCl (80 mL) gelöst und für 12 h bei 80 °C erhitzt. Bei höheren Temperaturen kam es zu Nebenreaktionen. Danach wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Nun wurde der Rückstand in Acetonitril (40 mL) gelöst, wasserfreies K₂CO₃ (19.74 g, 142.89 mmol), MeI (33.13 mL, 357.15 mmol) zugegeben und für 14 h bei 40 °C (mit Rückfluss!) erhitzt. Danach wurden die Feststoffe abfiltriert, die Feststoffe mit Acetonitril (2 × 40 mL) gewaschen, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt. Das Produkt war ein farbloser Feststoff und wurde in einer Ausbeute von 2.58 g (78%) erhalten.

R_f = 0.56 (PE/EE = 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.87, 3.96 (s, 3H, OCH₃), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 3-H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 5-H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 9.95 (s, 1H, CHO);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 52.8, 56.3 (OCH₃), 116.9 (C-5), 123.2 (C-3), 131.0 (C-4), 134.2 (C-2), 156.6 (C-6), 167.2 (CO₂), 190.3 (CHO).

***N,N*-Diethyl-2,4-dimethoxybenzamid (1-58)**

Man löst 2,4-Dimethoxybenzoesäure **1-57** (12.0 g, 65.868 mmol) in DCM (80 mL), tropft langsam Oxalylchlorid (16.8 mL, 197.607 mmol) zu und erhitzt die Mischung nach der Zugabe 3 h am Rückfluss. Anschließend wird das DCM abgezogen und das ausgefallene Säurechlorid am Hochvakuum getrocknet. Nun wird der Rückstand in DCM (80 mL) gelöst, in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und anschließend langsam Diethylamin (20.5 mL, 197.6 mmol) zugegeben. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen und noch 1 h bei Rt rühren.

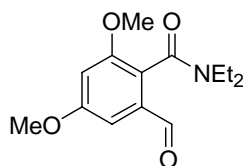
Nun gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktionsmischung, extrahiert mit EE ($3 \times 120 \text{ mL}$), trocknet über MgSO_4 , engt ein und filtriert den Rückstand durch eine kurze Kieselgelsäule (PE/EE = 1:1). Das Amid **1-58** ist ein farbloser Feststoff und wurde in einer Ausbeute von 15.1 g (96%) erhalten.

$R_f = 0.37$ (PE/EE = 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 1.21 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 3.14 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 3.54 (s, 2H, CH_2CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.44 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 6.47 (dd, $J = 8.3, 2.3 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.10 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, 6-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.9$ (CH_2CH_3), 14.0 (CH_2CH_3), 38.8 (CH_2CH_3), 42.8 (CH_2CH_3), 55.4 (OCH₃), 98.6 (C-3), 104.5 (C-5), 119.9 (C-1), 128.3 (C-6), 156.6 (C-2), 161.2 (C-4), 168.8 (CON).

***N,N*-Diethyl-2-formyl-4,6-dimethoxybenzamid (1-59)**



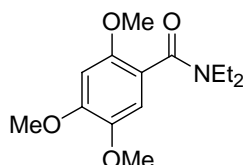
Das Amid **1-58** (3.0 g, 12.6 mmol) wird in THF (50 mL) gelöst, auf $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, TMEDA (2.48 mL, 16.4 mmol) und anschließend *s*-BuLi (14.6 mL, 19.96 mmol, 1.6M in Hexan) zugegeben. Danach wird die Mischung für 100 min bei $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, anschließend auf $-100 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und DMF (3.94 mL, 50.57 mmol) in einer Portion zugegeben. Nun lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen, gibt Wasser (20 mL) und 1N HCl (15 mL) zu, extrahiert mit EE ($3 \times 80 \text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:2). Das Produkt **1-59** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 3.29 g (98%) erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/EE = 1:2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 1.27 (t, 3H, CH_2CH_3), 3.12 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 3.49-3.74 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.69 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7.02 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 9.95 (s, 1H, CHO);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.7$ (CH_2CH_3), 13.8 (CH_2CH_3), 39.1 (CH_2CH_3), 42.9 (CH_2CH_3), 55.7 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 102.3 (C-3), 104.8 (C-5), 123.5 (C-1), 134.3 (C-6), 156.9 (C-2), 161.0 (C-4), 165.7 (CON), 190.3 (CHO).

***N,N*-Diethyl-2,4,5-trimethoxybenzamid (1-62)**



2,4,5-Trimethoxybenzoesäure (**1-61**) (8.0 g, 37.7 mmol) wird in DCM (75 mL) gelöst, Oxalylchlorid (9.6 mL, 113.1 mmol) zugetropft und anschließend für 3 h am Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in DCM (75 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und dann Diethylamin (11.7 mL, 113.1 mmol) zugegeben. Nun lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen und für 2 h rühren.

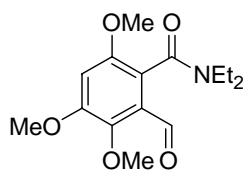
Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit EE (3 × 200 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:2) über eine kurze Säule. Das Amid **1-62** wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 9.98 g (99%) erhalten.

$R_f = 0.12$ (PE/EE = 1:2)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.02$ (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.10–3.23 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.39–3.65 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.77, 3.80, 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.48 (s, 1H, 3-H), 6.72 (s, 1H, 6-H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 12.8$, 14.0 (CH_2CH_3), 38.9, 42.0 (CH_2CH_3), 56.0, 56.6 (OCH_3), 97.6 (C-3), 111.2 (C-6), 118.0 (C-1), 143.2 (C-5), 149.6 (C-4), 150.0 (C-2), 168.5 (CON).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$: ber. 290.13683, gef. 290.13677

***N,N*-Diethyl-2-formyl-3,4,6-trimethoxybenzamid (1-63)**

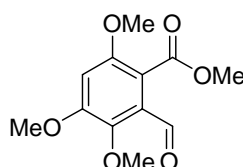
Das Amid **1-62** (2.8 g, 10.47 mmol) wird in THF (35 mL) gelöst, auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, TMEDA (2.05 mL, 13.62 mmol), *s*-BuLi (16.2 mL, 20.95 mmol) zugegeben und für 1.5 h gerührt. Danach wird die Mischung auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und DMF (3.26 mL, 41.9 mmol) in einer Portion zugegeben. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen, gibt NH_4Cl -Lösung zu, extrahiert mit EE ($3 \times 100\text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:2). Das Produkt **1-635** wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 1.98 g (64%) erhalten.

$R_f = 0.23$ (PE/EE = 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.93$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.00 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.32–3.45 (m, 1H, CH_2CH_3), 3.60–3.72 (m, 1H, CH_2CH_3), 3.75, 3.84, 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.68 (s, 1H, 5-H), 10.30 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 12.1$, 13.4 (CH_2CH_3), 38.6, 42.5 (CH_2CH_3), 56.2, 56.5, 62.5 (OCH_3), 102.7 (C-5), 118.1 (C-1), 126.9 (C-2), 146.5 (C-3), 152.0 (C-4), 153.7 (C-6), 166.5 (CON), 189.6 (CHO).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5 + \text{H}]^+$: ber. 295.14197, gef. 295.14181

Methyl 2-formyl-3,4,6-trimethoxybenzoat (1-64)

Das Amid **1-63** (5.18 g, 17.56 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus Essigsäure/konz. HCl (100 mL) gelöst und für 12 h bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt, da es bei höheren Temperaturen zu Nebenreaktionen kam. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Anschließend wird der Rückstand in Acetonitril (50 mL) gelöst, wasserfreies K_2CO_3 (14.56 g, 105.3 mmol), MeI (24.4 mL, 263.4 mmol) zugegeben und für

14 h bei 40 °C (mit Rückfluss!) erhitzt. Danach werden die Feststoffe abfiltriert, die Feststoffe mit Acetonitril (2 × 40 mL) gewaschen, das Filtrat eingengt und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:2) gereinigt. Der Ester **1-64** wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 3.23 g (73%) erhalten.

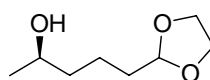
$R_f = 0.71$ (PE/EE = 1:2)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.82, 3.88, 3.89, 3.91$ (s, 3H, OCH_3), 6.73 (s, 1H, 5-H), 10.33 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 52.7, 56.2, 56.7, 62.6$ (OCH_3), 102.6 (C-5), 113.9 (C-1), 127.4 (C-2), 146.2 (C-3), 153.0 (C-4), 154.6 (C-6), 167.5 (CO_2), 189.1 (CHO).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: ber. 277.06881, gef. 277.06869

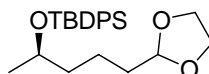
(5*R*)-5-Hydroxyhexanal ethandiol acetal (**1-65**)



Man gibt Magnesiumspäne (1.2 g, 48 mmol) in einen Kolben und gibt abs. THF (5 mL) zu bis diese mit Lösungsmittel bedeckt sind. Danach wird innerhalb von 30 min das in THF (20 mL) gelöste 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan (7.3 g, 4.8 mL, 40.0 mmol, $d^{20} = 1.515 \text{ g mL}^{-1}$) unter rühren zugegeben, während man die Reaktion mittels eines Wasserbades auf Rt hält. Nach beendeter Zugabe lässt man die Mischung für weitere 30 min rühren, kühlt dann mit einem Eisbad auf 0 °C und gibt CuI (ca. 15 mg) zu.^[15] Nun gibt man das in THF (20 mL) gelöste (*R*)-Propylenoxid (**1-45**) (4.0 mL, 3.28 g, 56.0 mmol) innerhalb von 45 min zu, lässt die Reaktionsmischung auf Rt kommen und anschließend für 6 h bei Rt rühren.

Anschließend gibt man ges. NH_4Cl -Lösung (75 mL) hinzu, extrahiert mit Et_2O (3 × 90 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl -Lösung und trocknet die org. Phasen über MgSO_4 . Nun wird das Lösungsmittel abgezogen und man erhält ein gelb-braunes Öl. Mittels einer Vakuumdestillation konnte das (5*R*)-5-Hydroxyhexanal-ethandiol-acetal (**1-65**) in einer Ausbeute von 3.5 g (55%) als farbloses Öl erhalten werden.

b.p.: 72–76 °C (1 mbar)

(5*R*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)hexanal ethandioldiacetal (1-66)

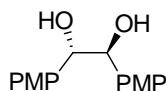
Das Hydroxyacetal **1-65** (3.5 g, 22 mmol) wird in abs. DMF (20 mL) gelöst, Imidazol (1.68 g, 24 mmol), DMAP (50 mg), TBDPS-Cl (6.68 g, 27 mmol) zugegeben und für 20 h bei Rt gerührt.

Danach wird Eis (75 g) zur Reaktionsmischung gegeben, dann mit Et₂O (3 × 75 mL) extrahiert, org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, eingengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (PE/EE = 10:1) aufgereinigt. Das Produkt **1-66** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 8.3 g (95%) erhalten.

R_f = 0.45 (PE/EE = 10:1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.04 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 1.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, CH₃OSi), 1.38–1.58 (m, 6H, (CH₂)₃), 3.80–3.85 (m, 3H, OCH₂CH₂O, CH₃CHOSi), 3.90–3.94 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.77 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H, CH₂CHO₂), 7.32–7.43 (m, 6H, Phenyl), 7.65–7.70 (m, 4H, Phenyl);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 19.2 ((CH₃)₃CSi), 19.7 (C-3), 23.1 (C-6), 27.0 ((CH₃)₃CSi), 33.9 (CH₂), 39.2 (C-4), 64.8 (C-5), 69.4 (C-5), 104.5 (CHO₂), 127.4, 127.4, 129.3, 129.4, 134.5, 134.9, 135.8 (C, Phenyl).

(1*S*,2*S*)-1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol (1-68)

Man löst (DHQ)₂PHAL (284 mg, 0.365 mmol), K₃Fe(CN)₆ (36.1 g, 109.4 mmol), K₂CO₃ (15.1 g, 109.4 mmol) und K₂OsO₄(OH)₄ (54 mg, 0.146 mmol) in einer 1:1-Mischung aus Wasser/*t*-BuOH (300 mL). Nun gibt man MeSO₂NH₂ (3.47 g, 36.5 mmol) zur Mischung hinzu und kühlt diese im Eisbad auf 0 °C. Anschließend gibt man das *trans*-Stilben **1-67** in einer Portion zu, lässt die Mischung auf Rt kommen und für 30 h rühren. Danach wird Na₂SO₃ (55 g) zur Reaktionsmischung gegeben und anschließend mit EE (3 × 120 mL) extrahiert. Die org. Phasen werden mit 2N KOH gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt **1-68** wurde durch Umkristallisation aus PE/EE = 3:2 als farblose Nadeln in einer Ausbeute von 79% (7.9 g) erhalten.

$R_f = 0.1$ (PE/EE = 2:1)

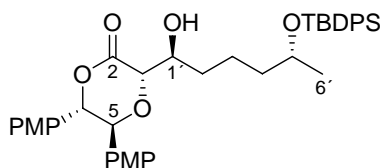
$[\alpha]_D^{20} = -120$ ($c = 1.5$ in CH_2Cl_2)

m.p.: 102–105 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.90$ (br, s, 2H, OH), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 4.58 (s, 2H, ArCHOH), 6.71–6.76 (m, 4H, PMP), 6.97–7.04 (m, 4H, PMP);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 55.1$ (OCH_3), 78.7 (ArCHOH), 113.4, 128.1, 132.0, 159.1 (C, PMP).

(3*S*,5*S*,6*S*)-3-((1*S*,5*R*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-hydroxyhexyl)-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-on (1-71)



Das Dioxanon **1-43** (1.5 g, 4.80 mmol) wird in DCM (95 mL) gelöst und auf -80 °C gekühlt. Nun gibt man Et_3N (1.8 mL, 12.88 mmol) zu, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von $(\text{c-Hex})_2\text{BOTf}^{[118]}$ (14.3 mL, 1M in CH_2Cl_2). Nach beendeter Zugabe lässt man die Mischung für 3 h bei -80 °C rühren und gibt dann den in DCM (15 mL) gelösten Aldehyd **1-44** (1.95 g, 5.49 mmol) langsam zu. Die Mischung wird nun für 12 h bei -80 °C gerührt und anschließend für 6 h bei -50 °C.

Danach gibt man pH 7 Puffer (7.5 mL), MeOH (6 mL), 30% iges H_2O_2 (1.5 mL) tropfenweise zu und lässt die Mischung auf Rt kommen. Anschließend wird die Mischung mit Et_2O (50 mL) verdünnt, dann mit Et_2O (3×80 mL) extrahiert, die org. Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde ohne weitere Aufarbeitung in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt, da eine chromatographische Reinigung zu einer starken Abnahme der Ausbeute führte.

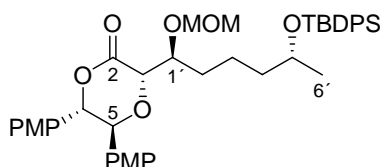
$R_f = 0.48$ (PE/EE = 4:1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.00$ – 1.06 (m, 12H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$, 6'-H), 1.35– 1.92 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (dd, $J =$

11.5, 6.0 Hz, 1H, 5'-H), 4.02–4.08 (m, 1H, *CHOH*), 4.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 5.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 6-H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH PMP), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH PMP), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH PMP), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH PMP), 7.30–7.41 (m, 6H, arom. TBDPS), 7.63–7.68 (m, 4H, arom. TBDPS);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 19.3$ ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 20.9 (C-3'), 23.1 (C-6'), 27.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 33.3 (C-2', C-4'), 39.1, 55.2 (OCH_3), 69.4 (C-5'), 73.0 (*CHOH*), 76.0 (C-3), 77.9 (C-5), 85.0 (C-6), 113.8, 126.6 (arom. PMP), 127.4, 127.5 (arom. TBDPS), 127.9, 128.5, 128.7 (arom. PMP), 129.4, 129.5 (arom. TBDPS), 134.6, 134.8 (arom. TBDPS), 135.8, 135.9 (arom. TBDPS), 159.7, 160.0 (quart C PMP), 170.2 (C=O).

(3*S*,5*S*,6*S*)-3-[(1*S*,5*R*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-(methoxymethoxy)-hexyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-on (1-72)



Das rohe Aldolprodukt **1-71** (3.4 g, 4.77 mmol) aus der vorherigen Stufe wird in DCM (40 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, Hünigs-Base (4.1 mL, 23.86 mmol), TBAI (352 mg, 0.95 mmol), MOM-Cl (1.15 mL, 14.32 mmol) zugegeben und unter Lichtausschluss für 3 Tage bei Rt gerührt.

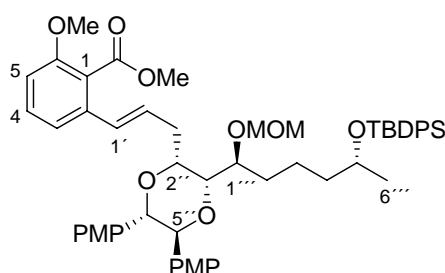
Danach gibt man ges. NaHCO_3 -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 50 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Das Produkt **1-72** wurde als leicht gelbliches zähes Öl in einer Ausbeute von 1.56 g (46%) über zwei Stufen erhalten.

$R_f = 0.18$ (PE/EE = 5:1)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.01$ –1.06 (m, 12H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$, 6'-H), 1.30–1.40 (m, 1H, CH_2), 1.42–1.55 (m, 3H, CH_2), 1.65–1.76 (m, 2H, 2'-H), 3.37 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.75, 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.80–3.88 (m, 1H, 5'-H), 4.04–4.10 (m, 1H, 1-H), 4.73 (dd, $J = 10.0, 7.0$ Hz, 2H, OCH_2OCH_3), 4.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5-H), 5.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 6-H), 6.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, PMP), 6.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, PMP), 6.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, PMP), 7.00 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, PMP), 7.33–7.42 (m, 6H, arom. TBDPS), 7.65–7.70 (m, 4H, arom. TBDPS);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 19.2$ ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 21.7 (C-3'), 23.2 (C-6'), 27.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 31.0, 39.3 (C-2', C-4'), 55.2 (OCH_3), 56.0 (OCH_2OCH_3), 69.4 (C-5'), 74.8 ($\text{CHOCH}_2\text{OCH}_3$), 78.0 (C-3), 81.1 (C-5), 84.8 (C-6), 96.7 (OCH_2OCH_3), 113.6, 113.7, 127.1 (arom. PMP), 127.4, 127.5 (arom. TBDPS), 128.0, 128.6, 128.7 (arom. PMP), 129.4, 129.5, 134.4, 134.8, 135.8 (arom. TBDPS), 156.7, 159.8 (quart C PMP), 167.8 (C=O).

Methyl 2-((1E)-3-[(2R,3R,5S,6S)-3-[(1S,5R)-5-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-(methoxymethoxy)hexyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl]prop-1-enyl)-6-methoxybenzoat (1-73)



Der Enolether **1-42** (462 mg, 0.65 mmol) in THF (6 mL), kühlt auf 0 °C, gibt tropfenweise 9-BBN (1.7 mL, 0.5M in THF) zu und rührt für 6 h bei Rt. Danach löst man das Iodid **1-52** (208 mg, 0.634 mmol) in DMF (6 mL), gibt AsPh_3 (10 mg, 0.032 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (27 mg, 0.032 mmol) und Cs_2CO_3 (509 mg, 1.56 mmol) zu. Nun gibt man den hydroborierten Enolether **1-41** zur Katalysatormischung, fügt Wasser (20 μL) hinzu und rührt die Mischung für 4 h bei Rt.

Anschließend gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, verdünnt mit Wasser, extrahiert die Mischung mit EE (3 \times 40 mL), trocknet über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel ab. Danach wird der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Produkt war ein leicht bräunliches zähes Öl und wurde in einer Ausbeute von 481 mg (82%).

$R_f = 0.34$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +13.5$ (c = 1.0 in CH_2Cl_2)

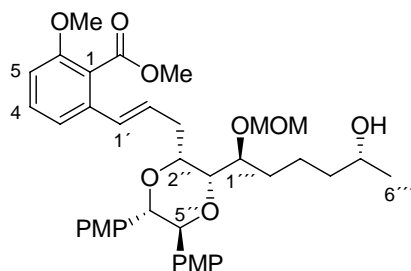
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.99$ –1.01 (m, 12H, *t*-Bu, 6'''-H), 1.27–1.89 (m, 6H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 2.46–2.61 (m, 2H, 3'-H), 3.39, 3.73, 3.74, 3.80, 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.76–3.89 (m, 2H, 3''-H, 5'''-H), 4.15–4.19 (m, 1H, 2''-H), 4.33 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5''-H), 4.41 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 6''-H), 4.45–4.49 (m, 1H, 1'''-H), 4.72 (dd, $J = 12.2, 6.9$ Hz, 2H, OCH_2OCH_3), 6.30–6.37 (m, 1H, 2'-H), 6.41 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, 1'-H), 6.71 (t, $J = 8.7$ Hz,

4H, PMP), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-H), 6.91 (dd, $J = 16.0, 8.7$ Hz, 4H, PMP), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 3-H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 4-H), 7.26–7.40 (m, 6H, CH Phenyl), 7.61–7.65 (m, 4H, CH Phenyl);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 18.9$ ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 19.2 (C-3'''), 23.1 (C-6'''), 27.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 30.7 (C-2'''), 35.8 (C-3'), 39.9 (C-4'''), 52.3, 55.1, 55.9, 56.3 (OCH_3), 69.7 (C-5'''), 73.3 (C-5'), 74.5 (C-6''), 77.8 (C-1'''), 79.4 (C-3''), 84.7 (C-2''), 96.7 (OCH_2OCH_3), 109.3 (C-5), 113.3 (CH PMP), 117.9 (C-3), 122.3 (C-1), 127.3, 127.4 (CH Phenyl), 128.0 (C-1'), 128.7, 128.8 (CH PMP), 129.3 (quart C PMP), 130.2, 130.3 (quart C Phenyl), 130.5 (C-2'), 131.0 (C-4), 134.6, 134.9 (quart C Phenyl), 135.8 (CH Phenyl), 156.3 (quart C PMP), 159.1 (C-6), 168.6 (CO_2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{54}\text{H}_{66}\text{O}_{10}\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 925.43175, gef. 925.43247

Methyl 2-((1*E*)-3-[(2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-[(1*S*,5*R*)-5-hydroxy-1-(methoxymethoxy)hexyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl]prop-1-enyl)-6-methoxybenzoat (1-74)



Die Verbindung **1-73** (597 mg, 0.662 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, in ein Teflonbehälter überführt und auf -30 °C abgekühlt. Danach gibt man vorsichtig, tropfenweise HF·Pyridin-Komplex (3.5 mL, FLUKA, 60% HF) hinzu. Danach lässt man die Mischung auf 0 °C erwärmen und 48 h bei dieser Temperatur rühren.

Nach beendeter Reaktion wird die Mischung auf -10 °C abgekühlt und vorsichtig K_2CO_3 zugegeben, bis die Mischung alkalisch ist. Nun werden die Feststoffe abfiltriert, der Rückstand mit Et_2O (30 mL) gewaschen und die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:1) gereinigt. Der Hydroxyester **1-74** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 352 mg (80%) erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/EE = 1:1)

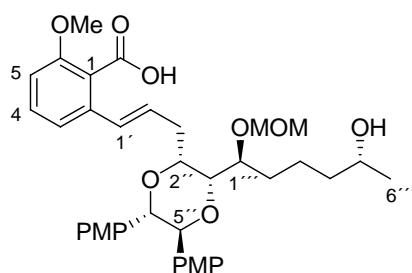
$[\alpha]_D^{20} = +13.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.07$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6'''-H), 1.32–1.43 (m, 2H, 4'''-H), 1.47–1.75 (m, 3H, 2'''-H, 3'''-H), 1.85–1.93 (m, 1H, 2'''-H), 2.46–2.63 (m, 2H, 3'-H), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.65–3.69 (m, 1H, 5'''-H), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 3.80, 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.82–3.87 (m, 1H, 3''-H), 4.17–4.21 (m, 1H, 2''-H), 4.33 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5''-H), 4.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 6''-H), 4.5–4.55 (m, 1H, 1'''-H), 4.78 (dd, $J = 11.7, 6.6$ Hz, 2H, OCH_2OCH_3), 6.29–6.37 (m, 1H, 2'-H), 6.41 (d, $J = 15.5, 14.7$ Hz, 1H, 1'-H), 6.71 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 4H, PMP), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-H), 6.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H, PMP), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 3-H), 7.23–7.27 (m, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 19.1$ (C-3'''), 23.3 (C-6'''), 29.9 (C-2'''), 35.7 (C-3'), 39.3 (C-4'''), 52.3, 55.1, 55.9, 56.4 (OCH_3), 67.3 (C-5'''), 73.4 (C-5''), 74.6 (C-6''), 78.1 (C-1'''), 79.3 (C-3''), 84.6 (C-2''), 96.8 (OCH_2OCH_3), 109.4 (C-5), 113.3, 113.4 (CH PMP), 117.9 (C-3), 122.3 (C-1), 128.2 (C-1'), 128.6, 128.7 (CH PMP), 130.0, 130.8 (quart C PMP), 130.2 (C-2'), 136.2 (C-4), 156.3 (C-6), 159.1, 159.2 (quart C PMP), 168.6 (CO_2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_{10}+\text{Na}]^+$: ber. 687.31397, gef. 687.31424

2-{(1*E*)-3-[(2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-[(1*S*,5*R*)-5-Hydroxy-1-(methoxymethoxy)hexyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl]prop-1-enyl}-6-methoxybenzoesäure (1-75)



Der Ester **1-74** (345 mg, 0.519 mmol) wird in EtOH (10 mL) gelöst, 2N KOH (1.5 mL) zugegeben und für 12 h am Rückfluss erhitzt.

Danach gibt man Wasser (5 mL) und Diethylether (5 mL) zur Reaktionsmischung, wäscht die org. Phasen mit 2N KOH (2 x 15 mL), säuert die wässrige Phase mit konz. HCl (1 mL) an, extrahiert mit Diethylether (3 x 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel ab. Das Produkt war ein farbloses zähes Öl und wurde in einer Ausbeute von 304 mg (90%) erhalten.

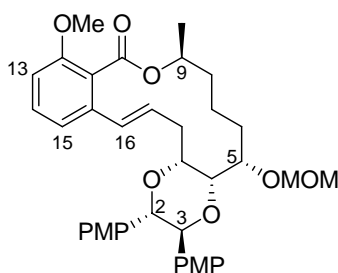
$R_f = 0.09$ (PE/EE = 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +4.2$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 18.1$ (C-3''), 23.4 (C-6''), 29.7 (C-2''), 35.1 (C-3'), 39.2 (C-4''), 55.1, 56.1, 56.3 (OCH₃), 68.5 (C-5''), 72.1 (C-5'), 74.1 (C-6'), 77.8 (C-1''), 85.2 (C-2'), 96.3 (OCH₂OCH₃), 109.6 (C-3), 113.3, 113.4 (CH PMP), 118.8 (C-1), 121.5 (C-5), 128.7 (C-1'), 128.8 (CH PMP), 129.8 (C-2'), 130.2, 130.3 (quart. C PMP), 137.3 (C-6), 156.4 (quart C PMP), 159.2 (C-2), 169.5 (CO₂)

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_{10}+\text{Na}]^+$: ber. 673.29887, gef. 673.29907

(2S,3S,4aR,5S,9S,18aR)-12-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,3-bis(4-methoxyphenyl)-9-methyl-2,3,4a,5,6,7,8,9,18,18a-decahydro-11H-[1,4]dioxino[2,3-h][2]benzoxacyclotetradecin-11-on (1-76)



Die Säure **1-75** (180 mg, 0.276 mmol) und PPh_3 (160 mg, 0.609 mmol) werden in Toluol (80 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und innerhalb von 10 min DEAD (0.253 mL, 0.58 mmol; 40% wt in Toluol) zugegeben. Danach lässt man die Mischung auf Rt kommen und 8 h bei Rt rühren.

Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Lacton **1-76** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 120 mg (69%) erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +60.3$ [$c = 0.6$ in CH_2Cl_2]

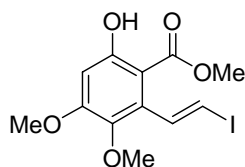
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.33$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 9-CH₃), 1.48–1.71 (m, 4H, 7-H, 8-H), 1.76–1.94 (m, 2H, 6-H), 2.49–2.55 (m, 1H, 18-H), 3.27–3.36 (m, 1H, 18-H), 3.54, 3.72, 3.74, 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (dd, $J = 4.7, 3.2$ Hz, 1H, 4-H), 4.23–4.29 (m, 1H, 5-H), 4.41–4.47 (m, 1H, 18a-H), 4.45 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 3-H), 4.69 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.27–5.33 (m, 1H, 9-H), 6.19

(dt, $J = 15.5, 10.2, 4.8$ Hz, 1H, 17-H), 6.64 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, 16-H), 6.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H, PMP), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 15-H), 6.95 (dd, $J = 16.0, 8.7$ Hz, 4H, PMP), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 13-H), 7.30 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 14-H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 19.8$ (9- CH_3), 21.0 (C-7), 31.2 (C-6), 35.4 (C-8), 35.7 (C-18), 55.1, 56.0, 56.3 (OCH_3), 71.4 (C-9), 73.0 (C-3), 77.2 (C-2), 78.5 (C-4), 79.5 (C-5), 86.1 (C-1), 95.9 (OCH_2OCH_3), 109.7 (C-13), 113.4 (CH PMP), 118.2 (C-15), 123.4 (C-11), 128.8, 128.9 (CH PMP), 129.9 (C-16), 130.0 (quart C PMP), 130.3 (C-17), 130.4 (C-14), 135.9 (C-15a), 159.2 (quart C PMP), 168.0 (CO_2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_9+\text{Na}]^+$: ber. 655.28775, gef. 655.28821

Methyl 6-hydroxy-2-[(*E*)-2-iodovinyl]-3,4-dimethoxybenzoat (**1-98**)



Das Iodid **1-40** (800 mg, 2.116 mmol) wird in DCM (7 mL) gelöst, auf -60 °C gekühlt und langsam BCl_3 (8.5 ml, 1M in Hexan) zugegeben. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmen, anschließend kühlt man wieder auf -30 °C und gibt MeOH (4 mL) zu. Man lässt die Reaktionsmischung auf Rt kommen, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das Phenol **1-98** wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 694 mg (90%) erhalten.

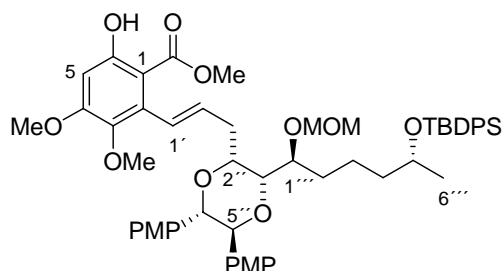
$R_f = 0.38$ (PE/EE = 9:1)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.62, 3.87, 3.91$ (s, 3H, OCH_3), 6.45 (s, 1H, 5-H), 6.56 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, 2'-H), 7.52 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, 1'-H), 11.36 (s, 1H, OH);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 52.5, 55.9, 60.4$ (OCH_3), 80.8 (C-2'), 100.3 (C-5), 102.7 (C-1), 133.0 (C-2), 139.2 (C-3), 140.1 (C-1'), 158.7 (C-2), 160.6 (C-4), 171.1 (CO_2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IO}_5+\text{Na}]^+$: ber. 363.98077, gef. 363.98071

Methyl 2-((1*E*)-3-((2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-((1*S*,5*R*)-5-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)-1-(methoxymethoxy)hexyl)-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl)prop-1-enyl)-6-hydroxy-3,4-dimethoxybenzoat (1-99)



Man löst das Iodid **1-98** (255 mg, 0.7 mmol) in einer 10:1-Mischung aus entgastem THF/H₂O (20 mL), gibt Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol), Cs₂CO₃ (213 mg, 0.652 mmol) und anschließend den hydroborierten Enolether **1-41** (0.5 mmol in 5 mL THF) zu und rührt die Mischung für 10 h bei Rt.

Danach gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktionsmischung, extrahiert mit EE (3 × 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Das Produkt **1-99** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 356 mg (75%) erhalten.

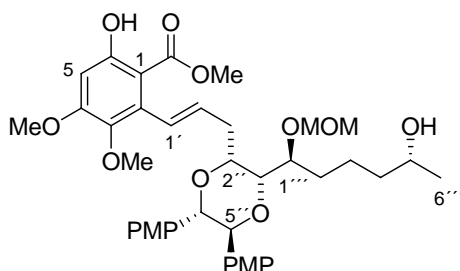
R_f = 0.25 (PE/EE = 4:1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.99–1.01 (m, 12H, (CH₃)₃CSi, 6'''-H), 1.30–1.54 (m, 1H, 2'''-H), 1.58–1.66 (m, 1H, 2'''-H), 2.49–2.65 (m, 2H, 3'-H), 3.40, 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 6H, OCH₃), 3.76, 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H, 3''-H), 4.20–4.24 (m, 1H, 1'''-H), 4.34 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 5''-H), 4.40 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 6''-H), 4.48–4.51 (m, 1H, 2''-H), 4.74 (dd, *J* = 14.8, 6.6 Hz, 2H, OCH₂OCH₃), 5.92 (dt, *J* = 15.7, 7.2 Hz, 1H, 2'-H), 6.39 (s, 1H, 5-H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 1'-H), 6.69–6.71 (m, 4H, PMP), 6.91 (t, *J* = 8.5 Hz, 4H, PMP), 7.25–7.30 (m, 6H, Aryl), 7.61–7.64 (m, 4H, Aryl), 11.25 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 19.2 (C(CH₃)₃), 22.0 (C-3'''), 23.0 (C-6'''), 27.0 (C(CH₃)₃), 32.0 (C-2'''), 36.1 (C-3'), 39.9 (C-4'''), 51.8, 55.1, 55.8, 56.3, 60.2 (OCH₃), 69.7 (C-5'''), 73.4 (C-5''), 74.6 (C-6''), 77.8 (C-1'''), 79.6 (C-3''), 84.9 (C-2''), 96.8 (OCH₂OCH₃), 99.2 (C-5), 103.7 (C-1), 113.2 (CH PMP), 126.2 (C-2'), 127.3, 127.4 (CH Phenyl), 128.6, 128.7 (CH PMP), 129.3 (CH PMP), 130.3, 130.5 (quart C PMP), 131.8 (CH Phenyl), 134.3 (C-1'), 134.6 (quart C Phenyl), 134.9 (C-2), 135.8 (CH Phenyl), 140.2 (C-3), 158.5 (C-6), 159.1 (C-4), 160.3 (quart C PMP), 171.7 (CO₂).

HRMS (ESI): für [C₅₅H₆₈O₁₂Si+Na]⁺: ber. 971.43777, gef. 971.43761

Methyl 6-hydroxy-2-[(1*E*)-3-[(2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-[(1*S*,5*R*)-5-hydroxy-1-(methoxymethoxy)hexyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl]prop-1-enyl]-3,4-dimethoxybenzoat (1-100)



Der Silylether **1-99** (426 mg, 0.45 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, in ein Teflonbehälter überführt, auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und langsam, tropfenweise HF·Pyridin-Komplex (3.5 mL, FLUKA, 60% HF) zugegeben und für 48 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

Nun kühlt man auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, gibt K_2CO_3 zu bis die Lösung alkalisch ist, filtriert die Feststoffe ab, wäscht den Rückstand mit Et_2O (30 mL) und wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung. Danach werden die org. Phasen über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:1) gereinigt. Der Hydroxyester **1-100** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 243 mg (74%) erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE/EE = 1:1)

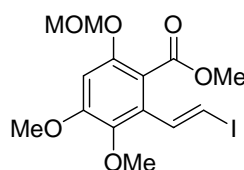
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.06$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6'''-H), 1.33–1.43 (m, 2H, 4'''-H), 1.49–1.74 (m, 3H, 2'''-H, 3'''-H), 1.85–1.94 (m, 1H, 2''-H), 2.48–2.65 (m, 2H, 3'-H), 3.46, 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (dd, $J = 11.8, 6.7$ Hz, 1H, 3''-H), 3.72, 3.73, 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.85–3.88 (m, 1H, 2''-H), 4.23 (ddd, $J = 8.3, 5.6, 2.7$ Hz, 1H, 1'''-H), 4.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 5''-H), 4.42 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 6''-H), 4.80 (dd, $J = 14.8, 6.9$ Hz, 2H, OCH_2OCH_3), 5.91 (dt, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H, 2'-H), 6.38 (s, 1H, 5-H), 6.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 1'-H), 6.70 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H, PMP), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, PMP), 11.23 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 19.1$ (C-3'''), 23.3 (C-6'''), 29.9 (C-2'''), 36.0 (C-3'), 39.2 (C-4'''), 51.8, 55.1, 55.8, 56.4, 60.2 (OCH_3), 67.2 (C-5'''), 73.5 (C-5''), 74.7 (C-6''), 78.0 (C-1'''), 79.6 (C-3''), 84.8 (C-2''), 96.9 (OCH_2OCH_3), 99.2 (C-5), 103.7 (C-1), 113.2, 113.4 (CH PMP), 126.2 (C-2'), 128.6, 128.7 (CH PMP), 130.0, 130.3 (quart C PMP), 131.7 (C-1'), 134.2 (C-2), 140.2 (C-3), 158.4 (C-6), 159.1, 159.2 (quart C PMP), 160.2 (C-4), 171.7 (CO_2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}_{12} + \text{Na}]^+$: ber. 733.32000, gef. 733.31987

Methyl 2-[(*E*)-2-iodovinyl]-3,4-dimethoxy-6-(methoxymethoxy)benzoat (1-102)



Das Phenol **1-98** (500 mg, 1.373 mmol) wird in DMF (5 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, NaH (99 mg, 4.12 mmol) zugegeben und für 1 h gerührt. Danach gibt man MOM-Cl (0.25 mL, 2.75 mmol) zu, lässt die Reaktionsmischung auf Rt kommen und 1 h bei Rt rühren.^[119]

Anschließend gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit EE (3 × 35 ml), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE= 3:1). Das Produkt **1-102** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 515 mg (92%) erhalten.

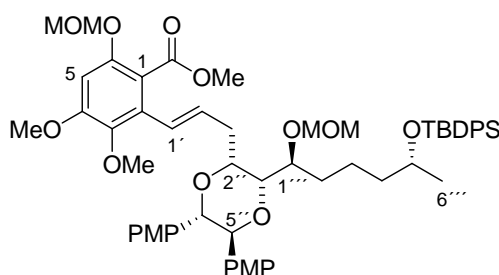
R_f = 0.42 (PE/EE = 2:1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.47, 3.71, 3.85, 3.86 (s, 3H, OCH₃), 5.12 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.72 (s, 1H, 3-H), 6.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 2'-H), 7.41 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 1'-H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 52.6, 56.0, 56.3, 60.5 (OCH₃), 83.2 (C-2'), 95.5 (OCH₂OCH₃), 100.6 (C-5), 115.9 (C-1), 129.7 (C-2), 138.0 (C-3), 141.3 (C-1'), 150.9 (C-6), 154.2 (C-4), 167.9 (CO₂).

HRMS (ESI): für [C₁₄H₁₇IO₆+Na]⁺: ber. 400.00699, gef. 400.00725

Methyl 2-{(1*E*)-3-[(2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-[(1*S*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)hexyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl]prop-1-enyl}-3,4-dimethoxy-6-(methoxymethoxy)benzoat (1-103)



Man gibt zu einer entgasten 10:1-Mischung aus THF/H₂O (10 mL), Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0.046 mmol), Iodid **1-102** (228 mg, 0.557 mmol), Cs₂CO₃ (756 mg, 2.32 mmol) sowie das Boran **1-41** (0.464 mmol) und lässt die Reaktion für 10 h bei Rt rühren.

Danach gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit EE (3 × 75 mL), trocknet org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Kupplungsprodukt **1-103** wurde als zähes leicht bräunliches Öl in einer Ausbeute von 364 mg (79%) erhalten.

R_f = 0.29 (PE/EE = 2:1).

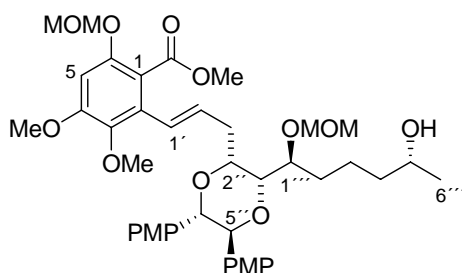
[α]_D²⁰ = +24.2 (c = 0.5 in CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.99–1.01 (m, 12H, (CH₃)₃CSi, 6'''-H), 1.21–1.63 (m, 4H, 3'''-H, 4'''-H), 1.71–1.79 (m, 1H, 2'''-H), 1.85–1.96 (m, 1H, 2'''-H), 2.43–2.59 (m, 2H, 3'-H), 3.38, 3.45, 3.57, 3.67, 3.73, 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.73–3.75 (m, 1H, 3''-H), 3.78–3.82 (m, 1H, 5'''-H), 4.14–4.17 (m, 1H, 2''-H), 4.32 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 5''-H), 4.38 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 6''-H), 4.44–4.46 (m, 1H, 1'''-H), 4.72 (dd, *J* = 12.2, 6.9 Hz, 2H, OCH₂OCH₃), 5.10 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.18 (dt, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H, 2'-H), 6.52 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, 1'-H), 6.63 (s, 1H, 5-H), 6.68 (m, 4H, PMP), 6.90 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 4H, PMP), 7.27–7.30 (m, 6H, CH Phenyl), 7.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H, CH Phenyl);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 18.8 (C(CH₃)₃), 19.2 (C-3'''), 23.0 (C-6'''), 27.0 (C(CH₃)₃), 29.7 (C-2'''), 30.8 (C-3'), 39.9 (C-4'''), 52.1, 55.1, 56.0, 56.2, 56.3, 60.4 (OCH₃), 69.7 (C-5'''), 73.5 (C-5''), 74.6 (C-6''), 77.8 (C-1'''), 79.4 (C-3''), 84.8 (C-2''), 95.5 (OCH₂OCH₃), 96.8 (OCH₂OCH₃), 99.6 (C-5), 113.2 (CH PMP), 124.7 (C-1), 127.3 (CH Phenyl), 127.4 (CH PMP), 128.7 (C-2'), 128.8 (CH Phenyl), 129.3 (quart C PMP), 133.5 (C-1'), 134.6 (quart C Phenyl), 135.0 (C-2), 135.8 (CH Phenyl), 159.0 (C-4), 159.1 (quart C PMP), 168.3 (CO₂).

HRMS (ESI): für [C₅₇H₇₂O₁₃Si+Na]⁺: ber. 1015.46344, gef. 1015.46260

Methyl 2-((1*E*)-3-[(2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-[(1*S*,5*R*)-5-hydroxy-1-(methoxymethoxy)hexyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl]prop-1-enyl)-3,4-dimethoxy-6-(methoxymethoxy)benzoat (1-104)



Man löst den geschützten Alkohol **1-103** (340 mg, 0.342 mmol) in THF (10 mL), kühlt auf $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ und gibt tropfenweise HF·Pyridin-Komplex (4 mL, FLUKA, 60% HF) zu, lässt die Reaktionsmischung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen und bei dieser Temperatur für 3 d rühren.

Danach gibt man bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ K_2CO_3 zur Reaktion, bis diese alkalisch ist. Nun werden die Feststoffe abfiltriert, der Filterkuchen mit Diethylether (60 mL) gewaschen, die org. Phasen über MgSO_4 getrocknet, eingengt und der Rückstand Durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:3) gereinigt. Der Hydroxyester **1-104** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 200 mg (78%) erhalten.

$R_f = 0.17$ (PE/EE = 1:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.6$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

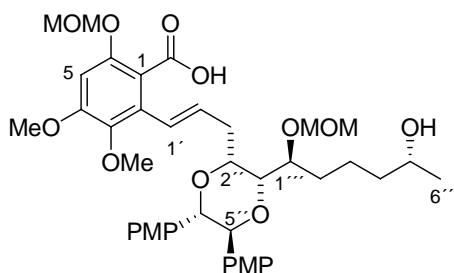
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.06$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6'''-H), 1.33–1.42 (m, 2H, 4'''-H), 1.49–1.74 (m, 3H, 2'''-H, 3'''-H), 1.84–1.93 (m, 1H, 2'''-H), 2.48 (ddd, $J = 14.7, 7.6, 7.4$ Hz, 1H, 3'-H), 2.55–2.62 (m, 1H, 3'-H), 3.46 (s, 6H, OCH_3), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 3.63–3.67 (m, 1H, 3''-H), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 3.81–3.84 (m, 1H, 2''-H), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.18 (ddd, $J = 8.5, 5.5, 2.5$ Hz, 1H, 1'''-H), 4.32 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5''-H), 4.41 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 6''-H), 4.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 4.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 5.10 (s, 2H, OCH_2OCH_3), 6.19 (dt, $J = 16.2, 7.0$ Hz, 1H, 2'-H), 6.52 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, 1'-H), 6.64 (s, 1H, 5-H), 6.70 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H, PMP), 6.91 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 4H, PMP);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 19.1$ (C-3'''), 23.3 (C-6'''), 29.9 (C-2'''), 36.3 (C-3'), 39.3 (C-4'''), 52.1, 55.1, 56.2, 56.4, 60.4 (OCH_3), 67.3 (C-5'''), 73.4 (C-5''), 74.7 (C-6''), 78.1 (C-1'''), 79.3 (C-3''), 84.7 (C-2''), 95.5 (OCH_2OCH_3), 96.9 (OCH_2OCH_3), 99.6 (C-5), 113.2, 113.4 (CH PMP), 116.4 (C-1), 124.8 (C-2'), 128.6, 128.7 (CH PMP), 130.0, 130.4

(quart C PMP), 130.7 (C-2), 133.3 (C-1'), 141.6 (C-3), 151.0 (C-6), 159.1 (C-4), 159.2 (quart C PMP), 168.3 (CO₂).

HRMS (ESI): für [C₄₁H₅₄O₁₃+Na]⁺: ber. 777.34621, gef. 777.34566

2-((1*E*)-3-[(2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-[(1*S*,5*R*)-5-hydroxy-1-(methoxymethoxy)hexyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl]prop-1-enyl)-3,4-dimethoxy-6-(methoxymethoxy)benzoesäure (1-105)



Der Ester **1-104** (200 mg, 0.266 mmol) wird in Ethanol (5 mL) gelöst, 2N KOH (0.5 mL) zugegeben und für 8 d am Rückfluss erhitzt.

Danach gibt man Wasser (5 mL) und Diethylether (5 mL) zur Reaktionsmischung, wäscht die org. Phase mit 2N KOH (2 × 15 mL), säuert die wässrige Phase vorsichtig mit konz. HCl (1 mL) an, extrahiert mit Diethylether (3 × 25 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄ und engt ein. Die Säure **1-105** wird als farbloses zähes Öl in einer Ausbeute von 187 mg (95%) erhalten.

R_f = 0.12 (PE/EE = 1:2).

[α]_D²⁰ = -3.1 (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

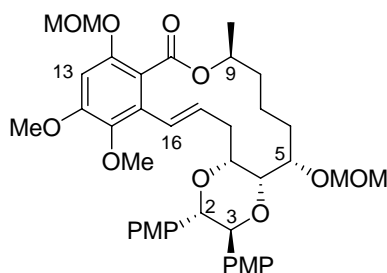
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 6'''-H), 1.38–1.71 (m, 4H, 3'''-H, 4'''-H), 1.77–1.84 (m, 1H, 2'''-H), 1.97–2.02 (m, 1H, 2'''-H), 2.54–2.68 (m, 2H, 3'-H), 3.43–3.49 (m, 1H, 3''-H), 3.46, 3.65, 3.72, 3.73, (s, 3H, OCH₃), 3.73–3.79 (m, 1H, 5'''-H), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (dd, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H, 1'''-H), 4.21–4.26 (m, 1H, 2''-H), 4.41 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 5''-H), 4.46 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 6''-H), 4.82 (dd, *J* = 18.6, 6.9 Hz, 2H, OCH₂OCH₃), 5.14 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.21–6.29 (m, 1H, 2'-H), 6.65 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 1'-H), 6.67–6.72 (m, 4H, PMP), 6.92 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 4H, PMP);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 20.0 (C-3'''), 23.3 (C-6'''), 30.4 (C-2'''), 35.9 (C-3'), 39.0 (C-4'''), 55.1, 56.0, 56.2, 60.4 (OCH₃), 68.2 (C-5'''), 72.2 (C-5'), 75.3 (C-6''), 78.0 (C-1'''), 78.9 (C-3'), 85.0 (C-2''), 95.6 (OCH₂OCH₃), 96.2 (OCH₂OCH₃), 99.8 (C-5), 113.3,

113.4 (CH PMP), 116.4 (C-1), 125.7 (C-2'), 128.7, 128.8 (CH PMP), 130.1, 130.3 (quart C PMP), 130.5 (C-1'), 132.0 (C-2), 141.7 (C-3), 150.7 (C-6), 154.0 (C-4), 159.2 (quart C PMP), 169.1 (CO₂).

HRMS (ESI): für [C₄₀H₅₂O₁₃+Na]⁺: ber. 763.33001, gef. 763.33066

(2S,3S,4aR,5S,9S,18aR)-14,15-Dimethoxy-5,12-bis(methoxymethoxy)-2,3-bis(4-methoxyphenyl)-9-methyl-2,3,4a,5,6,7,8,9,18,18a-decahydro-11H-[1,4]dioxino[2,3-h][2]benzoxacyclotetradecin-11-on (1-106)



Man löst die Säure **1-105** (20 mg, 0.027 mmol) und PPh₃ (17 mg, 0.065 mmol) in Toluol (7 mL) kühlt auf 0 °C und gibt langsam DMAD (100 µL, 0.056 mmol; 0.5 M in Toluol) zu. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen und für 8 h rühren.

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Diethylether (20 mL) gelöst, die org. Phase mit 2N KOH, 1N HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nun werden die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1) gereinigt. Das Lacton **1-106** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 9 mg (46%) erhalten.

R_f = 0.59 (PE/EE = 1:1).

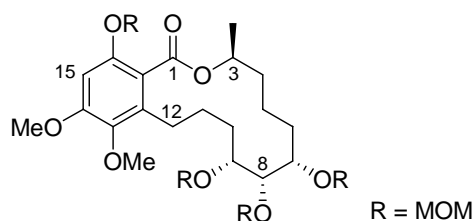
[α]_D²⁰ = -2.5 (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.41–1.78 (m, 5H, 7-H, 8-H, 6-H), 1.82–1.94 (m, 1H, 6-H), 2.59–2.66 (m, 1H, 18-H), 3.11–3.20 (m, 1H, 18-H), 3.48, 3.51, 3.72, 3.73, 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.98–3.99 (m, 1H, 4a-H), 4.19–4.24 (m, 1H, 5-H), 4.34 (ddd, *J* = 11.7, 3.2 Hz, 1H, 18a-H), 4.46 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 3-H), 4.81 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 2-H), 4.93 (dd, *J* = 12.0, 6.6 Hz, 2H, OCH₂OCH₃), 5.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.18–5.26 (m, 1H, 9-H), 6.32 (dt, *J* = 16.2, 6.9, 6.7 Hz, 1H, 17-H), 6.62 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, 16-H), 6.66 (s, 1H, 13-H), 6.71 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 4H, PMP), 6.97 (dd, *J* = 14.0, 8.7 Hz, 4H, PMP);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 20.5$ (9- CH_3), 20.8 (C-7), 31.2 (C-6), 35.3 (C-8), 35.7 (C-18), 55.1, 56.2, 56.3 (OCH_3), 60.4 (OCH_3), 69.8 (C-9), 72.5 (C-3), 77.2 (C-2), 77.5 (C-4a), 83.0 (C-5), 85.1 (C-18a), 95.3, 96.4, (OCH_2OCH_3), 99.5 (C-13), 113.3, 113.4 (CH PMP), 117.2 (C-11a), 124.8 (C-15a), 128.7, 128.8 (CH PMP), 129.5 (quart. C PMP), 130.7 (C-17), 132.1 (C-16), 141.6 (C-15), 150.3 (C-12), 153.8 (C-14), 159.1, 159.2 (quart. C PMP), 167.7 (CO_2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{O}_{12}+\text{Na}]^+$: ber. 745.31945, gef. 745.31991

(3*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-13,14-Dimethoxy-7,8,9,16-tetrakis(methoxymethoxy)-3-methyl-3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-decahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1-on (1-110)



Das Lacton **1-106** (20 mg, 0.035 mmol) wird in Methanol (6 mL), gelöst, Pd/C (3 mg) zugegeben und in einen Metallautoklaven (50 mL) überführt. Danach wird dieser verschlossen und die Mischung für 8 h bei 60 °C und 15 atm gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine kurze Flash-Säule ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 5:1$) gereinigt. Das Produkt **1-109** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten. Das nicht ganz saubere Produkt wird nun in DCM (3 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, Hünig's Base (0.5 mL) und MOM-Cl (0.25 mL) zugegeben und anschließend für 6 h bei Rt gerührt.

Nun gibt man ges. NaHCO_3 -Lösung zur Reaktionsmischung, extrahiert diese mit DCM (3×15 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Produkt **1-110** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 15 mg (78%) erhalten.

$R_f = 0.34$ (PE/EE = 2:1)

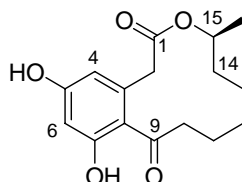
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.92$ (dd, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 2H, 5-H), 1.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.41–1.90 (m, 6H, 4-H, 6-H, 11-H), 2.51–2.57 (m, 1H, 10-H), 2.79–2.86 (m, 1H, 10-H), 3.33–3.40 (1H, 9-H), 3.36, 3.47 (s, 3H, OCH_3), 3.38 (s, 6H, OCH_3), 3.76, 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 8-H), 3.97–4.01 (bs, 1H, 7-H), 4.59 (dd, $J = 12.3, 6.7$ Hz, 2H,

OCH₂OCH₃), 4.68–4.74 (m, 4H, OCH₂OCH₃), 5.09 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 5.16–5.24 (m, 1H, 3-H), 6.59 (s, 1H, 15-H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 20.1 (3-CH₃), 21.5 (C-5), 25.0 (C-11), 26.0 (C-6), 27.7 (C-12), 31.2 (C-10), 34.8 (C-4), 55.5, 55.6, 55.7, 55.8, 56.2 (OCH₃), 61.0 (OCH₃), 70.1 (C-3), 70.3 (C-7), 79.5 (C-9), 79.7 (C-8), 95.3, 95.8 (OCH₂OCH₃), 98.8 (C-15), 118.0 (C-16a), 134.5 (C-12a), 144.4 (C-12), 145.4 (C-16), 153.8 (C-14), 167.8 (CO₂).

HRMS (ESI): für [C₂₈H₄₆O₁₂+Na]⁺: ber. 597.28815, gef. 597.28829

(4S)-11,13-Dihydroxy-4-methyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-3-benzoxacyclododecin-2,10(1H)-dion (2-5)



Man gibt fein gepulvertes Aluminium (44 mg, 1.61 mmol) sowie Iod (152 mg, 060 mmol) in einen Kolben, gibt Benzol (3 mL) zu und erhitzt die Mischung so lange am Rückfluss bis die violette Farbe des Iods nicht mehr zu sehen ist (ca.1 h). Nun lässt man die Mischung auf Rt kommen, kühlt diese dann im Eisbad, gibt TBAI (5.0 mg) und das in Benzol (1 mL) gelöste Lacton **2-108** (12 mg, 0.037 mmol) hinzu. Diese Mischung lässt man nun für 3 min rühren.

Danach versetzt man mit 2N HCl (5 mL), extrahiert mit EE (3 × 20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:1). Das Produkt **2-5** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 6.7 mg (62%) erhalten.

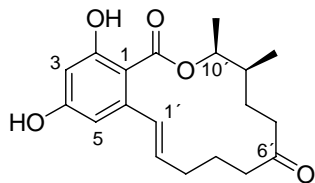
R_f = 0.36 (PE/EE = 1:1)

[α]_D²⁰ = -34.0 (c = 1.0 in EtOH)

¹H NMR (THF-d⁸, 400 MHz): δ = 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 15-CH₃), 1.23–1.58 (m, 8H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H), 2.74–2.79 (m, 1H, 10-H), 3.06 (ddd, J = 15.3, 8.6, 2.8 Hz, 1H, 10-H), 3.64–3.76 (m, 2H, 2'-H), 4.84–4.91 (m, 1H, 15-H), 6.17 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 2H, 2''-H, 4''-H), 8.70 (s, 1H, 3''-OH), 9.10 (s, 1H, 5''-OH);

¹³C NMR (THF-d⁸, 100 MHz): δ = 20.5 (15-CH₃), 23.7 (C-12), 24.7 (C-13), 27.6 (C-11), 33.1 (C-14), 39.8 (C-15), 44.0 (C-10), 72.3 (C-2'), 102.4 (C-4''), 111.8 (C-2''), 121.2 (C-6''), 136.9 (C-1''), 158.7 (C-5''), 160.5 (C-3''), 170.9 (C-1'), 205.8 (C-9).

(3*S*,4*S*)-14,16-Dihydroxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (2-51)



Man gibt fein gepulvertes Aluminium (6.5 mg, 0.239 mmol) und Iod (22.5 mg, 0.089 mmol) in einen Kolben, gibt Benzol (2 mL) hinzu und erhitzt die Mischung am Rückfluss, bis keine violette Farbe des Iods mehr zu sehen ist (1 h). Danach kühlt man mit einem Eisbad die Reaktionsmischung auf 0 °C ab, gibt TBAI (0.3 mg) und das in Benzol (0.5 mL) gelöste Lacton **2-69** (2 mg, 0.005 mmol) zu.

Nach 3 min gibt man 2N HCl hinzu, extrahiert mit EE (3 × 20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Das Lacton **2-51** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 1.5 mg (82%) erhalten.

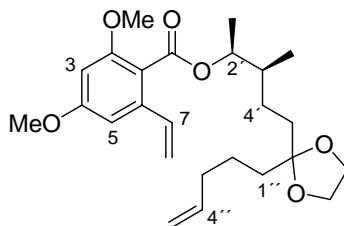
$R_f = 0.28$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = -10.5$ (c = 0.2 in MeOH)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 9'-CH₃), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.40–1.80 (m, 1H, 4'-H), 1.74–1.95 (m, 3H, 8'-H, 9'-H), 2.00–2.17 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 2.28–2.36 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.42–2.56 (m, 3H, 3'-H, 7'-H), 5.12–5.14 (m, 1H, 10'-H), 5.81–5.88 (m, 1H, 2'-H), 6.32 (s, 1H, 3-H), 6.45 (s, 1H, 5-H), 6.83 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 1'-H), 11.42 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.4 (9'-CH₃), 15.8 (10'-CH₃), 22.1 (C-4'), 24.9 (C-8'), 31.3 (C-3'), 36.9 (C-9'), 38.0 (C-7'), 41.8 (C-5'), 77.2 (C-10'), 102.4 (C-3), 105.2 (C-1), 107.7 (C-5), 132.2 (C-2'), 132.3 (C-1'), 142.7 (C-6), 160.1 (C-4), 164.5 (C-2), 170.7 (CO₂), 211.7 (C-6').

(1*S*,2*S*)-1,2-Dimethyl-4-(2-pent-4-enyl-1,3-dioxolan-2-yl)butyl 2,4-dimethoxy-6-vinylbenzoat (2-52)



Man löst den Alkohol **2-54** (21 mg, 0.088 mmol), die Säure **2-53** (24 mg, 0.115 mmol) und PPh_3 (73 mg, 0.277 mmol) in THF (3 mL) und kühlt die Mischung anschließend auf 0 °C. Danach gibt man tropfenweise DEAD (115 μL , 0.266 mmol) hinzu und lässt die Reaktionsmischung für 1.5 h bei Rt rühren.

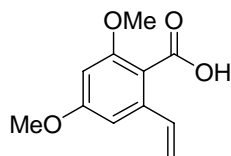
Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1) gereinigt. Der Ester **2-52** wird als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 31 mg (82%) erhalten.

$R_f = 0.34$ (PE/EE = 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = +0.6$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.19–1.30 (m, 1H, 4'-H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1'-H), 1.40–1.47 (m, 2H, 2''-H), 1.56–1.67 (m, 6H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 1''-H), 2.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 3''-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.93 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 5''-H), 4.98 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, 5''-H), 5.07–5.13 (m, 1H, 2'-H), 5.30 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 8-H), 5.69 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, 8-H), 5.74–5.82 (m, 1H, 4''-H), 6.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.72 (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8$ (3'- CH_3), 17.0 (C-1'), 23.0 (C-2''), 26.4 (C-4'), 33.9 (C-5'), 34.6 (C-1''), 36.6 (C-3''), 37.9 (C-3'), 55.4 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 64.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 74.9 (C-2'), 98.2 (C-3), 101.2 (C-5), 111.7 (C-1), 114.6 (C(OR) $_2$), 116.8 (C8), 116.9 (C-5'), 133.9 (C-7), 137.4 (C-4''), 138.6 (C-6), 157.9 (CO_2), 161.2 (C-2), 167.6 (C-4).

2,4-Dimethoxy-6-vinylbenzoesäure (2-53)

Die Lösung aus $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (1.36 g, 3.81 mmol) in THF (10 mL) wird auf 0 °C gekühlt und das $\text{KO}t\text{Bu}$ (428 mg, 3.81 mmol) zugegeben. Diese Mischung wird für 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend wird das Phthalid **2-56** (100 mg, 0.475 mmol) zugegeben und für 2 h bei Rt gerührt.

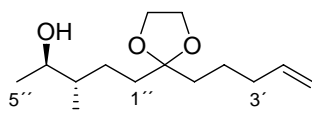
Danach gibt man Wasser zur Reaktionsmischung, extrahiert diese dann mit EE (2 × 35 mL), extrahiert org. Phasen mit 10% NaOH-Lsg (2 × 20 mL). Nun säuert man die wässrigen Phasen mit konz. HCl an (ca. 1 mL), extrahiert diese mit EE (3 × 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 und engt ein. Die Säure **2-53** wird als leicht bräunlicher Feststoff in einer Ausbeute von 87 mg (88%) erhalten.

$R_f = 0.47$ (PE/EE = 1:1)

^1H NMR (400 MHz, Aceton): $\delta = 3.82$ (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 5.31 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.82 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.85 (dd, $J = 17.4, 11.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 11.22 (s, br, 1H, CO_2H);

^{13}C NMR (100 MHz, Aceton): $\delta = 56.3$ (OCH_3), 56.8 (OCH_3), 99.5 (C-3), 102.6 (C-5), 117.5 (C-1), 118.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 138.4 (C-6), 159.4 (C-4), 162.9 (C-2), 169.0 (CO_2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$: ber. 207.06628, gef. 207.06627

(2R,3S)-3-Methyl-5-(2-pent-4-enyl-1,3-dioxolan-2-yl)pentan-2-ol (2-54)

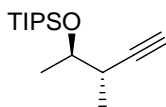
Der geschützte Alkohol **2-67** (995 mg, 2.50 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, TBAF (1.58 g, 4.99 mmol) zugegeben und 10 h bei Rt gerührt.

Anschließend gibt man ges. NH_4Cl -Lsg. zur Reaktionsmischung, extrahiert mit Diethylether ($3 \times 50 \text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Der Alkohol **2-54** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 588 mg (97%) erhalten.

$$R_f = 0.2 \text{ (PE/EE = 3/1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -0.125 \text{ (c = 1.0 in } \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

{[(1*R*,2*S*)-1,2-dimethylbut-3-ynyl]oxy}(triisopropyl)silan (**2-55**)



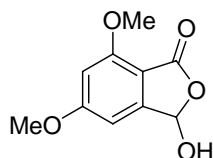
Man löst den Aldehyd **2-62** (1.33 g, 5.15 mmol) in DCM (12 mL), kühlt auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ ab und gibt das Triethylamin (2.24 mL, 15.97 mmol) zu. Danach gibt man eine zuvor hergestellte Lösung aus CBr_4 (4.05 g, 12.22 mmol) und PPh_3 (6.58 g, 25.09 mmol) in DCM (25 mL, bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben und für 15 min gerührt) langsam zur Aldehydlösung und rührt für 45 min bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$. Nun gibt man soviel Kieselgel (ca. 9 g) in die Reaktionsmischung, bis das Lösungsmittel vollständig durch das Kieselgel aufgenommen wurde und gibt dieses dann auf eine Kieselgelsäule. Nach Elution mit PE/EE = 25/1 erhält man das Dibromalken als farbloses Öl in einer Ausbeute von 1.95 g (92%).

$$R_f = 0.83 \text{ (PE/EE = 25:1)}.$$

Das Dibromid (1.95 g, 4.74 mmol) wird in THF gelöst (60 mL), auf $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, *n*-BuLi (7.3 mL, 18.95 mmol) langsam zugetropft und für 2 h bei $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zu und lässt die Reaktionsmischung auf Rt kommen. Nun wird mit Diethylether extrahiert ($3 \times 30 \text{ mL}$), die org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (PE/EE = 50:1) gereinigt und das Alkin **2-55** in einer Ausbeute von 1.1 g (92%) als farbloses Öl erhalten.

$$R_f = 0.75 \text{ (PE/EE = 25:1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -0.3 \text{ (c = 0.45 in } \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

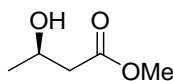
3-Hydroxy-5,7-dimethoxy-2-benzofuran-1(3H)-on (2-56)

Das Amid **1-59** (9.65 g, 36.37 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus AcOH/1N HCl (90 mL) gelöst und für 12 h am Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in 10% NaOH gelöst, mit DCM (2 × 150 mL) gewaschen und die org. Phasen verworfen. Die wässrige Phase wird mit konz. HCl angesäuert diese dann mit DCM (3 × 75 mL) extrahiert, die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Phthalid **2-56** wurde als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 4.97 g (65%) erhalten.

R_f = 0.17 (PE/EE = 1/1).

¹H NMR (400 MHz, Aceton): δ = 3.75 (s, 1H, OH), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 6.43 (s, 1H, CHOH), 6.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 6.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 4-H), 10.78 (s, br, 1H);

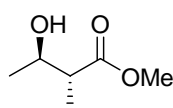
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.9 (OCH₃), 57.1 (OCH₃), 97.1 (COH), 97.2 (C-4), 101.0 (C-6), 101.4 (C-1), 153.7 (C-3), 160.7 (C-7), 166.7 (C-5), 168.4 (CO₂).

Methyl (3*R*)-3-hydroxybutanoat (2-58)Herstellung des Ruthenium-Katalysators:

Man gibt den Ruthenium-Komplex [RuCl₂(benzene)] (30.0 mg, 0.06 mmol; ALDRICH) in einen Schlenk-Kolben, gibt (*R*)-BINAP (75.0 mg, 0.12 mmol) zu und anschließend wird dieser mehrmals evakuiert und mit Argon begast. Nun wird DMF (1.5 mL) zugegeben und die Mischung für 10 min bei 100 °C gerührt, wobei die Lösung eine rot-braune Färbung annimmt. Danach lässt man die Mischung abkühlen und zieht bei ca. 50 °C unter starkem Rühren das Lösungsmittel ab (Hochvakuum). Anschließend lässt man den Rückstand noch 1 h am Hochvakuum trocknen, wodurch 120 mg des (*R*)-BINAP-Ru(II)-Katalysators als rot-brauner Feststoff erhalten wird.

Hydrierung:

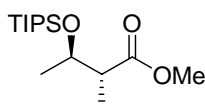
Man löst den β -Ketoester **2-57** (10.0 g, 0.086 mol) in destiliiertem MeOH (10 mL), gibt den frisch dargestellten Ru-(*R*)-BINAP-Katalysator (39 mg) hinzu, legt einen H₂-Überdruck (4 atm) an und lässt die Reaktion für 12 h bei 80 °C in der Hydrieranlage durchmischen. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der β -Hydroxyester **2-58** durch Destillation erhalten. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 9.76 g (96%) erhalten.

Methyl (2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-methylbutanoat (2-59)

Eine Lösung aus LDA wird hergestellt, indem man bei -30 °C *n*-BuLi (23.8 mL, 59.60 mmol) zu einer Lösung aus Diisopropylamin (8.04 mL, 56.89 mmol) in THF (35 mL) zutropft. Nach der Zugabe wird für 30 min bei -30 °C gerührt, anschließend auf -60 °C abgekühlt, der Hydroxyester **2-58** (3.2 g, 27.1 mmol) tropfenweise zugegeben und für 45 min gerührt. Danach gibt man das in HMPT (1 mL) gelöste MeI (409 mg, 0.18 mL, 3.46 mmol) zur Reaktionsmischung zu und lässt auf Rt kommen. Nun gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zu, extrahiert mit Diethylether (3 × 90 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE= 2:1). Das Produkt **2-59** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 2.54 g (71%) erhalten.

R_f = 0.46 (PE/EE = 1:1)

[α]_D²⁰ = -27.7 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

Methyl (2*R*,3*R*)-2-methyl-3-[(triisopropylsilyl)oxy]butanoat (2-60)

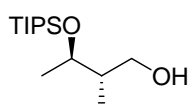
Man löst den Alkohol **2-59** (2.22 g, 16.8 mmol) in DCM (40 mL), kühlt auf 0 °C, gibt 2,6-Lutidin (2.94 mL, 25.2 mmol) und TIPSOTf (5.42 mL, 208.16 mmol) zu und lässt die Reaktionsmischung für 12 h bei Rt rühren. Danach gibt man NH₄Cl-Lösung zur Reaktions-

mischung, extrahiert mit DCM (3×50 mL), trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 35:1). Das Produkt **2-60** wurde in einer Ausbeute von 4.23 g (97%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.24$ (PE/EE = 35:1)

$[\alpha]_D^{20} = -38.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

(2*S*,3*R*)-2-Methyl-3-[(triisopropylsilyl)oxy]butan-1-ol (**2-61**)



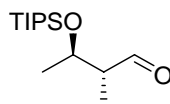
Zu einer Lösung des Esters **2-60** (4.4 g, 15.29 mmol) in DCM (50 mL) wird bei -80 °C DIBAL-H (33.63 mL, 33.63 mmol,) zugetropft und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen.

Anschließend gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktionsmischung, extrahiert mit DCM (3×50 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Der Alkohol **2-61** wurde in einer Ausbeute von 3.8 g (95%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.33$ (PE/EE = 9:1)

$[\alpha]_D^{20} = -8.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

(2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-[(triisopropylsilyl)oxy]butanal (**2-62**)



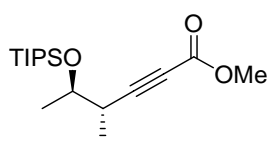
Zur Lösung aus Alkohol **2-61** (2.8 g, 10.88 mmol) und DCM (50 mL) gibt man $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (4.56 g, 14.14 mmol), TEMPO (340 mg, 2.18 mmol) und rührt für 2 h bei Rt. Danach gibt man eine 10%ige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (30 mL) zur Reaktion, rührt für 15 min, extrahiert mit DCM (3×15 mL), wäscht die org. Phasen mit NaHCO_3 -Lösung, Wasser, ges. NaCl -Lösung,

trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 50/1). Der Aldehyd **2-62** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 2.53 g (90%) erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE/EE = 50:1)

$[\alpha]_D^{20} = -33.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

Methyl (4*S*,5*R*)-4-methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]hex-2-ynoat (**2-63**)



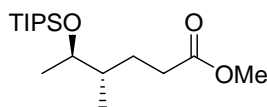
Das Alkin **2-55** (820 mg, 3.22 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, *n*-BuLi (1.5 mL, 4.03 mmol) zugegeben und für 2 h bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Danach gibt man Methylchloroformat (0.99 mL, 12.89 mmol) zu, rührt für 10 min bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ und lässt die Reaktionsmischung auf Rt kommen.

Nun gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktionsmischung, extrahiert mit Diethylether (3×40 mL), trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1). Der Ester **2-63** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 986 mg (98%) erhalten.

$R_f = 0.41$ (PE/EE = 25:1)

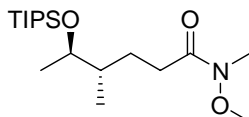
$[\alpha]_D^{20} = -3.4$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

Methyl (4*S*,5*R*)-4-methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]hexanoat (**2-64**)



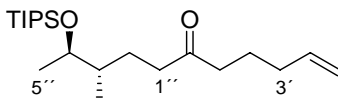
Der ungesättigte Ester **2-63** (986 mg, 3.16 mmol) wird in MeOH (12 mL) gelöst, Pd/C (10 mg) zugegeben, der Kolben unter eine H_2 -Atmosphäre gesetzt und für 8 h bei Rt gerührt.

Danach wird die Aktivkohle abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (PE/EE = 25:1) filtriert. Das Produkt **2-64** war ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 960 mg (96%).

$R_f = 0.33$ (PE/EE = 3:1) $[\alpha]_D^{20} = -4.4$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)**(4*S*,5*R*)-*N*-Methoxy-*N*,4-dimethyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]hexanamid (2-65)**

Man löst den Ester **2-64** (988 mg, 3.12 mmol) in THF (15 mL), kühlt auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$, gibt *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (518 mg, 5.31 mmol) zu und tropft langsam Isopropylmagnesiumchlorid (5.5 mL, 10.92 mmol, 3M in THF) zu. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen und dann für 30 min rühren.

Nun gibt man ges. NH_4Cl -Lösung hinzu, extrahiert mit Diethylether ($3 \times 50\text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 5:1). Das Amid **2-65** ist ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von 1.0 g (93%) erhalten.

 $R_f = 0.26$ (PE/EE = 5:1) $[\alpha]_D^{20} = -0.042$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)**(9*S*,10*R*)-9-Methyl-10-[(triisopropylsilyl)oxy]undec-1-en-6-on (2-66)**

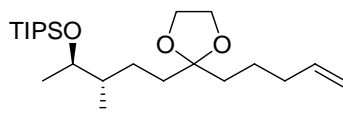
Man gibt Mg-Späne (98 mg, 4.04 mmol) in einen Kolben, bedeckt diese mit Diethylether (1 mL), gibt ein paar Tropfen 5-Brom-1-penten zu bis die Reaktion startet und sich die Lösung trübt. Danach tropft man langsam das in Diethylether (1.5 mL) gelöste 5-Brom-1-penten (583 mg, 3.91 mmol) zu und lässt die Reaktionsmischung für 45 min bei R_t rühren. Nun wird das Grignard-Reagenz bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ zu dem in THF gelösten Amid **2-65** (450 mg, 1.30 mmol) zugetropft, für 15 min bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend wird die Reaktionsmischung auf R_t gebracht.

Nun gibt man 1N HCl zur Reaktionsmischung bis sich der gebildete Niederschlag gelöst hat, extrahiert dann mit Diethylether (3×60 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet dann über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1). Das Keton **2-66** ist ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von 451 mg (98%) erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/EE = 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -5.2$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

2-((3S,4R)-4-Triisopropylsiloxy-3-methylpentyl)-2-(pent-4-enyl)-1,3-dioxolan (2-67)



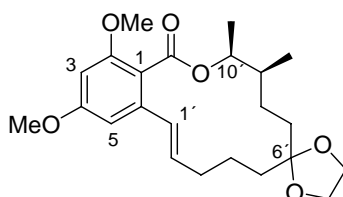
Das Keton **2-66** (960 mg, 2.71 mmol) wird in Ethylenglycol (4.5 mL) gelöst. Danach gibt man Triethylorthoformiat (2.3 mL, 13.54 mmol), PTSA (103 mg, 0.431 mmol) hinzu und rührt die Mischung für 10 h bei Rt.

Danach gibt man NaHCO_3 -Lsg. zur Reaktion, extrahiert mit Diethylether (3×60 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1). Das Acetal **2-67** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 1.02 g (94%) erhalten.

$R_f = 0.29$ (PE/EE = 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -0.043$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

(3S,4S)-14,16-Dimethoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydrospiro[2-benzoxacyclotetradecin-7,2'-[1,3]dioxolan]-1(8H)-on (2-68)



Das Dien **2-52** (10 mg, 0.023 mmol) wird in Toluol (5 mL) gelöst, der Grubb's^{2nd}-Katalysator (0.7 mg, 0.115 μ mol) zugegeben und das Gemisch für 4 h bei 80 °C erhitzt.

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Lacton **2-68** wurde als leicht bräunliches Öl in einer Ausbeute von 8.4 mg (90%) erhalten.

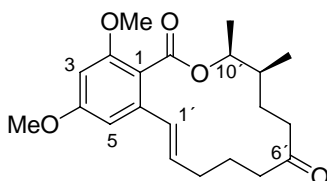
$R_f = 0.3$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +71.5$ (c = 2.0 in CH_2Cl_2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 9'- CH_3), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.24–1.32 (m, 1H, 3'-H), 1.40–1.48 (m, 1H, 5'-H), 1.55–1.72 (m, 5H, 3'-H, 4'-H, 8'-H), 1.85–1.92 (m, 1H, 5'-H), 1.95–2.00 (m, 1H, 7'-H), 2.10–2.17 (m, 1H, 7'-H), 2.30–2.39 (m, 1H, 9-H), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (dd, $J = 3.5, 1.3$ Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.14–5.20 (m, 1H, 10'-H), 6.22–6.29 (m, 1H, 2'-H), 6.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.37 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, 1'-H), 6.59 (d, $J = 2.0$, 1H, 5-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8$ (9'- CH_3), 15.2 (10'- CH_3), 21.1 (C-4'), 25.1 (C-8'), 30.2 (C-3'), 32.7 (C-9'), 33.6 (C-7'), 37.1 (C-5'), 55.4 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 64.3, 64.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 74.3 (C-10'), 97.5 (C-3), 100.7 (C-5), 112.1 (C-6'), 117.1 (C-1), 126.0 (C-1'), 132.8 (C-2'), 136.6 (C-6), 157.5 (C-2), 161.0 (C-4), 168.0 (CO_2).

(3S,4S)-14,16-Dimethoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1H-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8H)-dion (2-69)



Man löst das Acetal **2-68** (99 mg, 0.244 mmol) in wässrigem Aceton (6 mL), gibt *p*TsOH (5 mg, 0.024 mmol) hinzu und erhitzt die Mischung für 12 h am Rückfluss.

Danach gibt man NaHCO_3 -Lsg. zur Reaktionsmischung, extrahiert mit DCM (3 \times 15 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Das Lacton **2-69** wird als amorpher weißer Feststoff in einer Ausbeute von 73 mg (83%) erhalten.

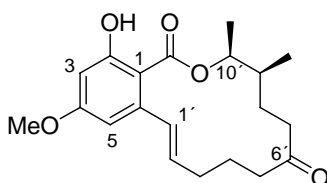
$R_f = 0.33$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +13.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 9'- CH_3), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.46–1.55 (m, 2H, 4'-H, 8'-H), 1.73–1.87 (m, 2H, 9'-H, 8'-H), 2.02–2.18 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 7'-H), 2.28–2.33 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.47–2.53 (m, 1H, 5'-H), 2.67–2.75 (m, 1H, 7'-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 5.24 (ddd, $J = 13.2, 6.6, 3.0$ Hz, 1H, 10'-H), 5.94–6.02 (m, 1H, 2'-H), 6.28 (dd, $J = 15.8, 1.0$ Hz, 1H, 1'-H), 6.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.5$ (9'- CH_3), 14.7 (10'- CH_3), 21.1 (C-4'), 26.5 (C-8'), 31.0 (C-3'), 35.4 (C-9'), 37.0 (C-7'), 40.9 (C-5'), 55.4 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 74.3 (C-10'), 97.7 (C-3), 100.9 (C-5), 116.2 (C-1), 128.9 (C-1'), 132.7 (C-2'), 136.8 (C-6), 157.8 (C-3), 161.3 (C-4), 167.2 (CO_2), 211.3 (C-6').

(3*S*,4*S*)-16-Hydroxy-14-methoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (2-70)



Das Lacton **2-69** (9 mg, 0.025 mmol) wird in DCM (2.5 mL) gelöst, auf -60 °C gekühlt und langsam eine Lösung aus BCl_3 (0.125 mL, 1M in Hexan) zur Reaktionsmischung hinzu gegeben. Nach der Zugabe lässt man die Mischung auf 0 °C (1 h) erwärmen, kühlt dann auf -30 °C und gibt MeOH (1 mL) zu. Nun lässt man die Mischung auf Rt kommen, rotiert das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Das Lacton **2-70** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 7.8 mg (90%) erhalten.

$R_f = 0.45$ (PE/EE = 3:1)

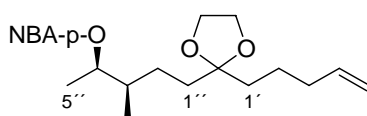
$[\alpha]_D^{20} = -43.3$ ($c = 0.5$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 9'- CH_3), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.42–1.48 (m, 1H, 4'-H), 1.75–1.86 (m, 1H, 8'-H), 1.87–1.94 (m, 2H, 8'-H, 9'-H), 2.02–2.07 (m, 1H, 5'-H), 2.10–2.15 (m, 1H, 5'-H), 2.30–2.36 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 2.43–2.56

(m, 3H, 3'-H, 7'-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.11–5.16 (m, 1H, 10'-H), 5.81–5.88 (m, 1H, 2'-H), 6.38 (s, 1H, 3-H), 6.50 (s, 1H, 5-H), 6.84 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 1'-H), 11.48 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.4$ (9'-CH₃), 15.8 (10'-CH₃), 22.2 (C-4'), 24.9 (C-8'), 31.3 (C-3'), 37.0 (C-9'), 38.0 (C-7'), 41.8 (C-5'), 55.4 (OCH₃), 76.9 (C-10'), 100.0 (C-5), 104.7 (C-3), 107.5 (C-1), 132.0 (C-1'), 132.5 (C-2'), 142.0 (C-6), 163.8 (C-2), 164.7 (C-4), 170.8 (CO₂), 211.6 (C-6').

-[(3*R*,4*R*)-3-Methyl-4-(4-nitrophenoxy)pentyl]-2-pent-4-enyl-1,3-dioxolan (2-71)



Der Alkohol **ent 2-54** (30 mg, 0.124 mmol), *p*-Nitrobenzoesäure (32 mg, 0.186 mmol) und PPh₃ (102 mg, 0.387 mmol) werden in THF (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nun gibt man tropfenweise DEAD (167 μ L, 0.384 mmol, 40% in Toluol) zu. Nach der Zugabe wird das Kühlbad entfernt und die Mischung für 45 min bei Rt gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1) gereinigt. Der Ester **2-71** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 41 mg (84%) erhalten.

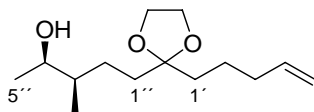
$R_f = 0.3$ (PE/EE = 9:1)

$[\alpha]_D^{20} = -22.5$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.25-1.28 (m, 1H, 3'-H), 1.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 1'-H), 1.39-1.45 (m, 2H, 5'-H), 1.55-1.73 (m, 6H, 4'-H, 1''-H, 2''-H), 2.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 3''-H), 3.90 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4.91 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 5''-H), 4.97 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, 5''-H), 5.10-5.17 (m, 1H, 2'-H), 5.69-5.80 (m, 1H, 4''-H), 8.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH-arom.), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH-arom.);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.9$ (3'-CH₃), 17.0 (C-1'), 23.1 (C-2''), 26.6 (C-4'), 33.8 (C-5'), 34.6 (C-1''), 36.5 (C-3''), 38.0 (C-3'), 64.9 (OCH₂CH₂O), 75.8 (C-2'), 111.6 (Acetal C), 114.7 (C-5''), 123.5 (CH-arom.), 130.6 (CH-arom.), 136.3 (C-arom.), 138.5 (C-4''), 150.4 (C-arom.), 164.2 (CO₂).

HRMS (ESI): für [C₂₁H₂₉NO₆+Na]⁺: ber. 414.18871, gef. 414.18885

(2*R*,3*R*)-3-Methyl-5-(2-pent-4-enyl-1,3-dioxolan-2-yl)pentan-2-ol (2-72)

Der Ester **2-17** (30 mg, 0.076 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus MeOH/5% NaOH gelöst und 45 min am Rückfluss erhitzt. Danach gibt man Wasser (5 mL) und DCM (5 mL) zur Reaktionsmischung, wäscht die org. Phase mit 5%iger NaOH-Lösung, säuert die vereinigten wässrigen Phasen mit konz. HCl an, extrahiert mit Diethylether (2 × 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Der Alkohol **2-72** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 17 mg (90%) erhalten.

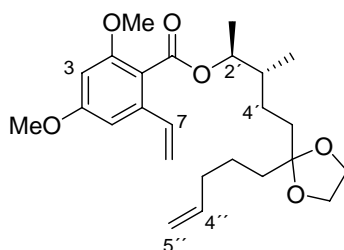
$R_f = 0.24$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +17.0$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 1-H), 1.11–1.22 (m, 1H, 3-H), 1.38–1.72 (m, 8H, 4-H, 5-H, 1'-H, 2'-H), 2.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H, 3'-H), 3.70 (s, 1H, 2-H), 3.91 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4.93 (d, J = 10.2 Hz, 1H, 5'-H), 4.99 (d, J = 17.3 Hz, 1H, 5'-H), 5.72–5.85 (m, 1H, 4'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (3-CH₃), 20.2 (C-1), 23.1 (C-2'), 26.5 (C-4), 33.8 (C-5), 34.8 (C-1'), 36.5 (C-3'), 39.9 (C-3), 64.9 (OCH₂CH₂O), 71.1 (C-2), 111.8 (Acetal C), 114.6 (C-5'), 138.6 (C-4').

HRMS (ESI): für [C₁₄H₂₆O₃+Na]⁺: ber. 265.17742, gef. 265.17742

(1*S*,2*R*)-1,2-Dimethyl-4-(2-pent-4-enyl-1,3-dioxolan-2-yl)butyl 2,4-dimethoxy-6-vinylbenzoat (2-73)

Man löst den Alkohol **2-72** (130 mg, 0.536 mmol), die Säure **2-53** (151 mg, 0.724 mmol) und PPh_3 (440 mg, 1.676 mmol) in THF (7 mL) und kühlt auf 0 °C. Nun wird DEAD (0.725 ml, 1.66 mmol, 40% in Toluol) tropfenweise zugegeben und anschließend 1 h bei Rt gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1–3:1) gereinigt. Das Dien **2-73** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 200mg (70%) erhalten.

$R_f = 0.33$ (PE/EE = 3:1)

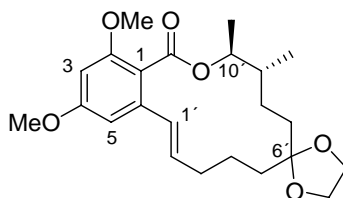
$[\alpha]_D^{20} = +9.9$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.12–1.19 (m, 1H, 3'-H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1'-H), 1.40–1.75 (m, 8H, 4'-H, 5'-H, 1''-H, 2''-H), 2.03 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, 3''-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.93 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, 5''-H), 4.98 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, 5''-H), 5.07 (ddd, $J = 12.7, 6.2, 6.0$ Hz, 1H, 2'-H), 5.30 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 8-H), 5.69 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, 8-H), 5.73–5.88 (m, 1H, 4''-H), 6.38 (s, 1H, 3-H), 6.63 (s, 1H, 5-H), 6.69–6.76 (m, 1H, 7-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (3'- CH_3), 15.5 (C-1'), 22.7 (C-2''), 26.1 (C-4'), 33.5 (C-5'), 34.2 (C-1''), 36.2 (C-3'), 37.0 (C-3'), 55.0 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 64.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 74.8 (C-2'), 97.8 (C-3), 100.9 (C-5), 111.3 (C-1), 114.2 (C-8), 114.8 (C-6'), 116.4 (C-5''), 133.4 (C-7), 137.0 (C-4'), 138.3 (C-6), 157.6 (CO_2), 160.8 (C-2), 167.1 (C-4).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: ber. 455.24041, gef. 455.24045

(3*S*,4*R*)-14,16-Dimethoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydrospiro[2-benzoxacyclotetradecin-7,2'-[1,3]dioxolan]-1(8*H*)-on (2-74)



Das Dien **2-73** (170 mg, 0.393 mmol) wird in entgastem Toluol (100 mL) gelöst, der Grubb's^{2nd}-Katalysator (12.5 mg, 0.02 mmol) zugegeben und 4 h bei 80 °C erhitzt.

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Lacton **2-74** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 125 mg (88%) erhalten.

$R_f = 0.34$ (PE/EE = 3:1)

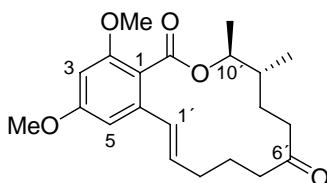
$[\alpha]_D^{20} = +92.0$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 9'- CH_3), 1.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.38–1.44 (m, 2H, 7'-H), 1.50–1.84 (m, 7H, 4'-H, 5'-H, 8'-H, 9'-H), 2.12–2.19 (m, 1H, 3'-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.86–4.93 (m, 1H, 10'-H), 6.21–6.27 (m, 1H, 2'-H), 6.33 (s, 1H, 3-H), 6.47 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 1'-H), 6.57 (s, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.2$ (9'- CH_3), 18.8 (10'- CH_3), 21.1 (C-4'), 27.6 (C-8'), 30.3 (C-3'), 31.6 (C-9'), 33.0 (C-7'), 37.8 (C-5'), 55.4 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 64.0, 64.3 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 75.5 (C-10'), 97.5 (C-3), 100.9 (C-5), 112.0 (C-6'), 117.0 (C-1), 126.4 (C-1'), 133.2 (C-2'), 136.6 (C-6), 157.6 (C-2), 161.1 (C-4), 168.1 (CO_2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: ber. 427.20911, gef. 427.20908

(3*S*,4*R*)-14,16-Dimethoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (2-75)



Das Ketal **2-74** (60 mg, 0.148 mmol) wird in wässrigem Aceton (4 mL) gelöst, PTSA (7.5 mg, 0.03 mmol) zugeben und das Gemisch für 10 h am Rückfluss erhitzt.

Danach gibt man ges. NaHCO_3 -Lösung hinzu, extrahiert mit DCM (3 \times 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Das freie Keton **2-75** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute 43 mg (80%) erhalten.

$R_f = 0.31$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +68.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

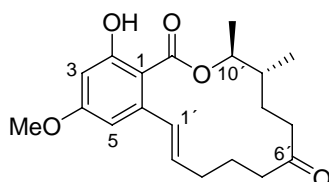
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 9'- CH_3), 1.20–1.25 (m, 1H, 8'-H), 1.33 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.48–1.53 (m, 1H, 4'-H), 1.59–1.65 (m, 1H, 9'-H), 1.90–2.02 (m, 2H, 10-H, 8'-H), 2.11–2.22 (m, 3H, 4'-H, 5'-H, 7'-H), 2.31–2.36 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.68–2.76 (m, 1H, 7'-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.84–4.91 (m, 1H, 10'-

H), 5.95–6.02 (m, 1H, 2'-H), 6.35 (s, 1H, 3-H), 6.37 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, 1'-H), 6.58 (s, 1H, 5-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.5$ (9'- CH_3), 18.7 (10'- CH_3), 21.7 (C-4'), 28.9 (C-8'), 31.4 (C-3'), 38.2 (C-7'), 39.5 (C-9'), 42.4 (C-5'), 55.4 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 75.8 (C-10'), 97.7 (C-3), 101.2 (C-5), 116.6 (C-1), 128.9 (C-1'), 133.6 (C-2'), 136.5 (C-6), 157.5 (C-2), 161.3 (C-4), 167.7 (CO₂).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5+\text{Na}]^+$: ber. 383.18290, gef. 383.18303

(3*S*,4*R*)-16-Hydroxy-14-methoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (2-76)



Das Lacton **2-75** (8 mg, 0.023 mmol) wird in DCM (2.5 mL) gelöst, auf -60 °C abgekühlt und dann eine BCl_3 -Lösung (0.111 mL, 1M in Hexan) langsam zugetropft. Anschließend lässt man die Mischung auf 0 °C erwärmen (1 h), kühlt wieder auf -30 °C ab und gibt nun MeOH (1 mL) zu. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Das Produkt **2-76** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 7.4 mg (93%) erhalten.

$R_f = 0.49$ (PE/EE = 3:1)

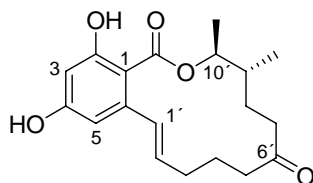
$[\alpha]_D^{20} = -69.7$ ($c = 0.5$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 9'- CH_3), 1.24–1.32 (m, 2H, 4'-H), 1.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.64–1.72 (m, 1H, 9'-H), 2.00–2.38 (m, 6H, CH_2), 2.51–2.54 (m, 1H, 3'-H), 2.82–2.89 (m, 1H, 7'-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.71–4.78 (m, 1H, 10'-H), 5.63–5.72 (m, 1H, 2'-H), 6.39 (s, 1H, 3-H), 6.45 (s, 1H, 5-H), 7.02 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, 1'-H), 12.18 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.9$ (9'- CH_3), 19.0 (10'- CH_3), 21.0 (C-4'), 29.0 (C-8'), 30.9 (C-3'), 36.3 (C-9'), 37.2 (C-7'), 40.1 (C-5'), 55.4 (OCH₃), 77.2 (C-10'), 99.9 (C-5), 103.5 (C-3), 108.1 (C-1), 132.7 (C-1'), 133.3 (C-2'), 143.4 (C-6), 164.1 (C-2), 165.8 (C-4), 171.4 (CO₂), 211.1 (C-6').

HRMS (ESI): für $[C_{20}H_{26}O_5+Na]^+$: ber. 369.16725 , gef. 369.16716

(3*S*,4*R*)-14,16-Dihydroxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (2-77)



Man gibt fein gepulvertes Aluminium (26 mg, 0.954 mmol) und Iod (90 mg, 0.355 mmol) in einen Kolben, nimmt diese in Benzol (3 mL) auf und erhitzt die Mischung am Rückfluss bis keine violette Farbe des Iods mehr zu sehen ist (1 h). Danach kühlt man mit einem Eisbad die Reaktionsmischung auf 0 °C ab, gibt TBAI (2 mg) und das in Benzol gelöste Lacton **2-75** (8 mg, 0.022 mmol) zu.

Nach 3 min gibt man 2N HCl hinzu (5 mL), extrahiert mit EE (3 × 25 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Das Produkt **2-77** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 6.2 mg (85%) erhalten.

$R_f = 0.29$ (PE/EE = 3:1).

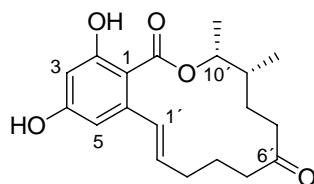
$[\alpha]_D^{20} = -60.0$ ($c = 0.5$ in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 9'-CH₃), 1.20–1.33 (m, 2H, 4'-H), 1.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.63–1.70 (m, 1H, 9'-H), 1.99–2.38 (m, 6H, 3'-H, 5'-H, 7'-H, 8'-H), 2.50–2.56 (m, 1H, 7'-H), 2.82–2.90 (m, 1H, 5'-H), 4.70–4.77 (m, 1H, 10'-H), 5.63–5.71 (m, 1H, 2'-H), 6.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 3-H), 7.02 (dd, $J = 15.3, 1.8$ Hz, 1H, 1'-H), 12.15 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.9$ (9'-CH₃), 19.0 (10'-CH₃), 21.0 (C-4'), 29.0 (C-8'), 30.9 (C-3'), 36.3 (C-9'), 37.3 (C-7'), 40.1 (C-5'), 77.2 (C-10'), 102.4 (C-3), 103.9 (C-1), 108.2 (C-5), 132.9 (C-2'), 133.1 (C-1'), 144.1 (C-6), 160.4 (C-4), 165.7 (C-2), 171.3 (CO₂), 211.3 (C-6').

HRMS (ESI): für $[C_{19}H_{24}O_5+Na]^+$: ber. 355.15159, gef. 355.15163

(3*R*,4*R*)-14,16-Dihydroxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (ent 2-51)



Man gibt in einen Kolben fein gepulvertes Aluminium (58 mg, 2.15 mmol) und Iod (203 mg, 0.80 mmol). Dazu gibt man Benzol (3 mL) und erhitzt die Mischung so lange am Rückfluss bis die violette Farbe verschwunden ist (ca. 1 h). Danach wird die Lösung auf 0 °C gekühlt, TBAI (1 mg) und das in Benzol (0.5 mL) gelöste Lacton **ent 2-69** (17.5 mg, 0.049 mmol) zugegeben.

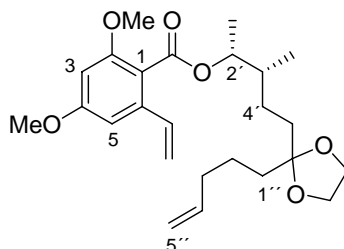
Nach 3 min wird HCl (2 mL, 2N) und H₂O (10 mL) zugegeben. Die Mischung wird mit EE (3 × 25 mL) extrahiert, die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird mittels einer Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Produkt war ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von 14 mg (86%) erhalten.

$R_f = 0.32$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +22.0$ (c = 0.5 in THF)

HRMS (ESI): für [C₁₉H₂₄O₅+Na]⁺: ber. 355.15159, gef. 355.15170

(1*R*,2*R*)-1,2-Dimethyl-4-(2-pent-4-enyl-1,3-dioxolan-2-yl)butyl 2,4-dimethoxy-6-vinylbenzoat (ent 2-52)



Der Alkohol **ent 2-49** (125 mg, 0.52 mmol), die Säure **2-53** (236 mg, 1.14 mmol) und PPh₃ (345 mg, 1.32 mmol) werden in THF (6 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und langsam das DEAD (0.562 mL, 1.29 mmol, 40% in Toluol) zugetropft. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen und für 1 h rühren.

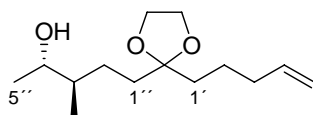
Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1) gereinigt. Das Dien **ent 2-52** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 173 mg (74%) erhalten.

$R_f = 0.34$ (PE/EE = 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = -0.4$ (c = 1.0 in CH_2Cl_2)

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: ber. 455.24041, gef. 455.24038

(2S,3R)-3-Methyl-5-(2-pent-4-enyl-1,3-dioxolan-2-yl)pentan-2-ol (ent 2-54)



Der geschützte Alkohol **ent 2-67** (54 mg, 0.135 mmol) wird in THF (3 mL) gelöst, TBAF (65 mg, 0.204 mmol) zugegeben und 10 h bei Rt gerührt.

Anschließend gibt man ges. NH_4Cl -Lsg. zur Reaktionsmischung, extrahiert mit Diethylether (3×30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Der Alkohol **ent 2-54** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 31 mg (94%) erhalten.

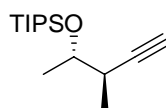
$R_f = 0.2$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +12.9$ (c = 1.0 in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 1-H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.39–1.61 (m, 8H, 4-H, 5-H, 1'-H, 2'-H), 2.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, 3'-H), 3.59–3.66 (m, 1H, 3-H), 3.91 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.93 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 5'-H), 4.98 (dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H, 5'-H), 5.72–5.83 (m, 1H, 4'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.7$ (3- CH_3), 19.5 (C-1), 23.1 (C-2'), 26.4 (C-4), 33.8 (C-5), 34.5 (C-1'), 36.5 (C-3'), 40.2 (C-3), 64.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.5 (C-2), 111.8 ($\text{C}(\text{OR})_2$), 114.6 (C-5'), 138.6 (C-4').

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 265.17742, gef. 265.17739

(3*R*,4*S*)-4-Triisopropylsiloxy-3-methylpent-1-in (ent 2-55)

Man löst den Aldehyd **ent 2-62** (120 mg, 0.464 mmol) in DCM (2 mL), kühlt auf 0 °C ab und gibt das Triethylamin (0.2 mL, 1.44 mmol) zu. Danach gibt man eine zuvor hergestellte Lösung aus CBr₄ (365 mg, 1.103 mmol) und PPh₃ (593 mg, 2.263 mmol) in DCM (3 mL, bei 0 °C zugegeben und für 15 min gerührt) langsam zur Aldehydlösung und rührt für 45 min bei 0 °C. Nun gibt man soviel Kieselgel (ca. 1.5 g) in die Reaktionsmischung, bis das Lösungsmittel vollständig durch das Kieselgel aufgenommen wurde und gibt dieses dann auf eine Kieselgelsäule. Nach Elution mit PE/EE = 25/1 erhält man das Dibromalken als farbloses Öl in einer Ausbeute von 183 mg (95%).

R_f = 0.83 (PE/EE = 25:1).

Das Dibromid (610 mg, 1.472 mmol) wird in THF gelöst (16 mL), auf -80 °C gekühlt, *n*-BuLi (2.25 mL, 5.89 mmol) langsam zugetropft und für 2 h bei -80 °C gerührt. Danach gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zu und lässt die Reaktionsmischung auf Rt kommen. Nun wird mit Diethylether extrahiert (3 × 30 mL), die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (PE/EE = 50:1) gereinigt und das Alkin **ent 2-55** in einer Ausbeute von 335 mg (90%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.4 (PE/EE = 50:1)

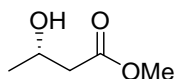
[α]_D²⁰ = +3.4 (c = 0.45 in CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (s, 21H, ((CH₃)₂CH)₃Si), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 5-H), 2.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 1-H), 2.58–2.65 (m, 1H, 3-H), 4.05–4.11 (m, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.4 (CHSi), 13.7 (3-CH₃), 18.08, 18.11 (((CH₃)₂CH)₃Si), 18.7 (C-5), 33.4 (C-3), 69.5 (C-4), 70.1 (C-1), 86.9 (C-2).

HRMS (ESI): für [C₁₅H₃₀OSi+Na]⁺: ber. 277.19581, gef. 277.19586

Methyl (3*S*)-3-hydroxybutanoat (ent 2-58)



Herstellung des Ruthenium-Katalysators:

Man gibt den Ruthenium-Komplex [RuCl₂(benzene)] (26.1 mg, 0.052 mmol; ALDRICH) in einen Schlenk-Kolben, gibt (*S*)-BINAP (68.2 mg, 0.11 mmol) zu und anschließend wird dieser mehrmals evakuiert und mit Argon begast. Nun wird DMF (1.5 mL) zugegeben und die Mischung für 10 min bei 100 °C gerührt, wobei die Lösung eine rot-braune Färbung annimmt. Danach lässt man die Mischung abkühlen und zieht bei ca. 50 °C unter starkem Rühren das Lösungsmittel ab (Hochvakuum). Anschließend lässt man den Rückstand noch 1 h am Hochvakuum trocknen, wodurch 100 mg des (*S*)-BINAP-Ru(II)-Katalysators als rot-brauner Feststoff erhalten wird.

Hydrierung:

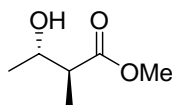
Man löst den β -Ketoester **2-57** (10.0 g, 0.086 mol) in destilliertem MeOH (10 mL), gibt den frisch dargestellten Ru-(*S*)-BINAP-Katalysator (35 mg) hinzu, legt einen H₂-Überdruck (4 atm) an und lässt die Reaktion für 12 h bei 80 °C in der Hydrieranlage durchmischen.^[45] Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der β -Hydroxyester **ent 2-58** durch Destillation erhalten. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 95% (9.66 g, 81.8 mmol) erhalten.

R_f = 0.45 (PE/EE = 1:1)

[α]_D²⁰ = +23.5 (pur); Lit: [α]_D²² = +23.5 (pur)^[45]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2-H), 2.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H, 2-H), 2.98 (br, 1H, OH), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.16–4.19 (m, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.4 (C-4), 42.5 (C-2), 51.7 (OCH₃), 64.2 (C-3), 173.3 (C-1).

Methyl (2S,3S)-3-hydroxy-2-methylbutanoat (ent 2-59)

Eine Lösung aus LDA wird hergestellt, indem man bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-BuLi (2.77 mL, 6.93 mmol) zu einer Lösung aus Diisopropylamin (0.98 mL, 6.925 mmol) in THF (9 mL) zutropft. Nach der Zugabe wird für 30 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, anschließend auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, der Hydroxyester **ent 2-58** tropfenweise zugegeben und für 45 min gerührt. Danach gibt man das in HMPT (1 mL) gelöste MeI (409 mg, 0.18 mL, 3.46 mmol) zur Reaktionsmischung zu und lässt auf Rt kommen. Nun gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zu, extrahiert mit Diethylether ($3 \times 40\text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE= 2:1). Das Produkt **ent 2-59** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 73% (334 mg) erhalten.

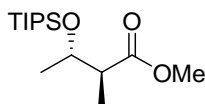
$R_f = 0.47$ (PE/EE = 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +26.9$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 4-H), 2.37–2.50 (m, 2H, 2-H), 2.71 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, OH), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.82–3.90 (m, 1H, 3-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (2- CH_3), 20.7 (C-4), 46.9 (C-2), 51.7 (OCH_3), 69.4 (C-3), 176.3 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ ber. 155.06841, gef.

Methyl (2S,3S)-2-methyl-3-[(triisopropylsilyl)oxy]butanoat (ent 2-60)

Man löst den Alkohol **ent 2-59** (2.0 g, 15.13 mmol) in DCM (40 mL), kühlt auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, gibt 2,6-Lutidin (2.65 mL, 22.7 mmol) und TIPSOTf (4.88 mL, 18.160 mmol) zu und lässt die Reaktionsmischung für 12 h bei Rt rühren. Danach gibt man NH_4Cl -Lösung zur Reaktionsmischung, extrahiert mit DCM ($3 \times 50\text{ mL}$), trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt den

Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 35:1). Das Produkt **ent 2-60** wurde in einer Ausbeute von 4.23 g (97%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.24$ (PE/EE = 35:1)

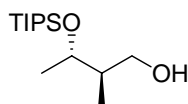
$[\alpha]_D^{20} = +28.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 4-H), 2.57–2.64 (m, 1H, 2-H), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 4.22–4.28 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.2$ (CHSi), 12.5 (2- CH_3), 18.0, 18.1 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 19.9 (C-4), 47.7 (C-2), 51.4 (OCH_3), 69.6 (C-3), 175.3 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 311.20125, gef. 311.20135

(2*R*,3*S*)-2-Methyl-3-[(triisopropylsilyl)oxy]butan-1-ol (**ent 2-61**)



Zu einer Lösung des Esters **ent 2-60** (1.12 g, 3.87 mmol) in DCM (20 mL) wird bei -80 °C DIBAL-H (4.26 mL, 4.26 mmol,) zugetropft und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen.

Anschließend gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktionsmischung, extrahiert mit DCM (3 \times 35 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Der Alkohol **ent 2-61** wurde in einer Ausbeute von 926 mg (92%) als farbloses Öl erhalten.

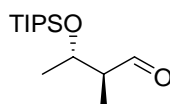
$R_f = 0.33$ (PE/EE = 9:1).

$[\alpha]_D^{20} = +9.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.07 (s, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 4-H), 1.62–1.70 (m, 1H, 2-H), 2.68 (br, 1H, OH), 3.53–3.58 (m, 1H, 1-H), 3.72–3.74 (m, 1H, 1-H), 3.97–4.03 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.7$ (CHSi), 13.9 (2- CH_3), 18.1, 18.2 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 21.6 (C-4), 42.2 (C-2), 66.0 (C-1), 73.4 (C-3).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 283.20638, gef. 283.20643

(2S,3S)-2-Methyl-3-[(triisopropylsilyl)oxy]butanal (ent 2-62)

Zur Lösung aus Alkohol **ent 2-61** (300 mg, 1.151 mmol) und DCM (5 mL) gibt man $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (593 mg, 1.84 mmol), TEMPO (35 mg, 0.23 mmol) und rührt für 2 h bei Rt.^[47] Danach gibt man eine 10%ige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (12 mL) zur Reaktion, rührt für 15 min, extrahiert mit DCM (3×15 mL), wäscht die org. Phasen mit NaHCO_3 -Lösung, Wasser, ges. NaCl -Lösung, trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 50/1). Der Aldehyd **ent 2-62** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 277 mg (93%) erhalten.

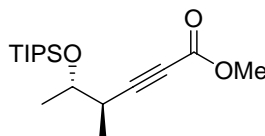
$R_f = 0.25$ (PE/EE = 50:1)

$\alpha = +32.8$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (s, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 4-H), 2.42–2.50 (m, 1H, 2-H), 4.24–4.30 (m, 1H, 3-H), 9.71 (s, 1H, CHO);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.7$ (2- CH_3), 12.5 (CHSi), 18.0, 18.13 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 21.3 (C-4), 54.0 (C-2), 69.4 (C-3), 204.9 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 281.46207, gef. 281.46219

Methyl (4R,5S)-4-methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]hex-2-ynoat (ent 2-63)

Das Alkin **ent 2-55** (25 mg, 0.098 mmol) wird in THF (2 mL) gelöst, auf -80 °C gekühlt, *n*-BuLi (45 μL , 0.109 mmol) zugegeben und für 2 h bei -80 °C gerührt. Danach gibt man Methylchloroformat (9.5 μL , 0.12 mmol) zu, rührt für 10 min. bei -80 °C und lässt die Reaktionsmischung auf Rt kommen.

Nun gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktionsmischung, extrahiert mit Diethylether (3×20 mL), trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie

(PE/EE = 25:1). Das Produkt **ent 2-63** ist ein farbloses Öl und wurde mit einer Ausbeute von 30 mg (98%) erhalten.

$R_f = 0.41$ (PE/EE = 25:1)

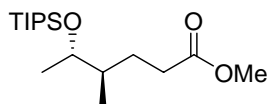
$[\alpha]_D^{20} = +3.3$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 1.21 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 6H, 6-H, 4- CH_3), 2.70–2.76 (m, 1H, 4-H), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.08–4.14 (m, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.4$ (CHSi), 13.2 (4- CH_3), 18.0, 18.1 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 19.4 (C-6), 33.8 (C-4), 52.5 (OCH_3), 69.9 (C-5), 74.1 (C-2), 91.4 (C-3), 154.2 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 335.20129, gef. 335.20128

Methyl (4*R*,5*S*)-4-methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]hexanoat (**ent 2-64**)



Der ungesättigte Ester **ent 2-63** (410 mg, 1.31 mmol) wird in MeOH (7 mL) gelöst, Pd/C (10 mg) zugegeben, der Kolben unter eine H_2 -Atmosphäre gesetzt und für 8 h bei Rt gerührt.

Danach wird die Aktivkohle abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (PE/EE = 25:1) filtriert. Das Produkt **ent 2-64** war ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 403 mg (97%).

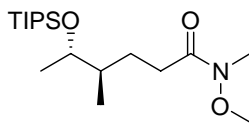
$R_f = 0.33$ (PE/EE = 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = +4.6$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6-H), 1.05 (s, 24H, 4- CH_3 , $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 1.34–1.42 (m, 1H, 4-H), 1.55–1.73 (m, 2H, 3-H), 2.31–2.33 (m, 2H, 2-H), 3.65 (s, OCH_3), 3.84–3.89 (m, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.9$ (CHSi), 13.6 (4- CH_3), 18.6 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 18.8 (C-6), 28.6 (C-3), 32.8 (C-2), 40.3 (C-4), 51.9 (OCH_3), 71.8 (C-5), 174.7 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 339.23259, gef. 339.23263

(4*R*,5*S*)-*N*-Methoxy-*N*,4-dimethyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]hexanamid (ent 2-65)

Man löst den Ester **ent 2-64** (27 mg, 0.085 mmol) in THF (4 mL), kühlt auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, gibt *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (14.2 mg, 0.145 mmol) zu und tropft langsam Isopropylmagnesiumchlorid (0.145 mL, 0.29 mmol, 3M in THF) zu. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen und dann für 30 min rühren.

Nun gibt man ges. NH_4Cl -Lösung hinzu, extrahiert mit Diethylether ($3 \times 30\text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 5:1). Das Amid **ent 2-65** ist ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von 27 mg (91%) erhalten.

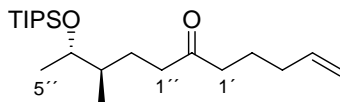
$R_f = 0.27$ (PE/EE = 5:1)

$[\alpha]_D^{20} = +0.028$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6-H), 1.03-1.05 (m, 24H, 4- CH_3 , $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 1.33-1.41 (m, 1H, 4-H), 1.57-1.71 (m, 2H, 3-H), 2.31-2.52 (m, 2H, 2-H), 3.16 (s, 3H, NCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.86-3.92 (m, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.9$ (CHSi), 12.7 (C-6), 17.6 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 17.7 (4- CH_3), 27.4 (C-3), 29.7 (C-2), 31.6 (NCH_3), 39.6 (C-4), 60.6 (OCH_3), 70.9 (C-5), 174.3 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 368.25914, gef. 368.25920

(9*R*,10*S*)-9-methyl-10-[(triisopropylsilyl)oxy]undec-1-en-6-on (ent 2-66)

Man gibt Mg-Späne (11 mg, 0.434 mmol) in einen Kolben, bedeckt diese mit Diethylether (1 mL), gibt ein paar Tropfen 5-Brom-1-penten zu bis die Reaktion startet und sich die Lösung trübt. Danach tropft man langsam das in Diethylether (0.5 mL) gelöste 5-Brom-1-penten (65 mg, 0.434 mmol) zu und lässt die Reaktionsmischung für 45 min bei Rt rühren. Nun wird das Grignard-Reagenz bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu dem in THF (2.5 mL) gelösten Amid **ent 2-65** (50 mg, 0.144

mmol) zugetropft, für 15 min bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend wird die Reaktionsmischung auf Rt gebracht.

Nun gibt man 1N HCl zur Reaktionsmischung bis sich der gebildete Niederschlag gelöst hat, extrahiert dann mit Diethylether ($3 \times 30\text{ mL}$), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet dann über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1). Das Keton **ent 2-66** ist ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von (50 mg (98%) erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/EE = 25:1)

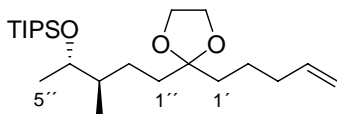
$[\alpha]_D^{20} = +5.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 11-H), 1.04–1.05 (m, 24H, 9- CH_3 , $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 1.24–1.34 (m, 2H, 8-H, 10-H), 1.49–1.56 (m, 1H, 9-H), 1.63–1.70 (m, 3H, 8-H, 4-H), 2.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, 3-H), 2.33–2.45 (m, 4H, 5-H, 7-H), 3.82–3.88 (m, 1H, 10-H), 4.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 1-H), 5.00 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, 1-H), 5.71–5.81 (m, 1H, 2-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.5$ (10- CH_3), 13.4 (9- CH_3), 18.1, 18.2 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 18.4 (C-5), 22.8 (C-11), 27.0 (C-8), 33.1 (C-3), 40.0 (C-7), 41.1 (C-9), 41.8 (C-6), 71.5 (C-10), 115.2 (C-1), 138.0 (C-2), 211.1 (C-6).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 377.28463, gef. 377.28479

2-((3*R*,4*S*)-4-Triisopropylsiloxy-3-methylpentyl)-2-(pent-4-enyl)-1,3-dioxolan (ent 2-67)



Das Keton **ent 2-66** (615 mg, 1.734 mmol) wird in Ethylenglycol (4 mL) gelöst. Danach gibt man Triethylorthoformiat (1.01 mL, 6.07 mmol), PTSA (30 mg, 0.173 mmol) hinzu und rührt die Mischung für 10 h bei Rt.

Danach gibt man NaHCO_3 -Lsg. zur Reaktion, extrahiert mit Diethylether ($3 \times 40\text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1). Das Acetal **ent 2-67** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 650 mg (93%) erhalten.

$R_f = 0.29$ (PE/EE = 25:1)

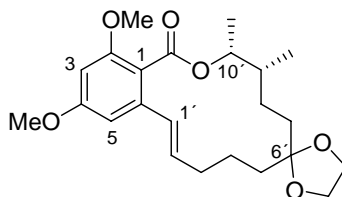
$[\alpha]_D^{20} = +4.1$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 5'-H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.04 (s, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 1.35–1.71 (m, 8H, 1-H, 2-H, 1'-H, 2'-H), 2.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, 3-H), 3.83–3.88 (m, 1H, 4'-H), 3.91 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.93–5.02 (m, 2H, 5-H), 5.73–5.84 (m, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.5$ (C-5'), 13.4 (3'- CH_3), 18.16, 18.19 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 23.1 (C-2), 27.3 (C-2'), 33.9 (C-1'), 35.2 (C-1), 36.5 (C-3), 40.6 (C-3'), 64.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.6 (C-4'), 111.8 (C(OR) $_2$), 114.6 (C-5), 138.7 (C-4).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 421.31084, gef. 421.31093

(3*R*,4*R*)-14,16-Dimethoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydrospiro[2-benzoxacyclotetradecin-7,2'-[1,3]dioxolan]-1(8*H*)-on (ent 2-68)



Das Dien **ent 2-52** (205 mg, 0.472 mmol) wird in abs. Toluol (120 mL) gelöst, der Grubb's^{2nd}-Katalysator (20.0 mg, 0.024 mmol) zugegeben und für 4 h bei 80 °C erhitzt.

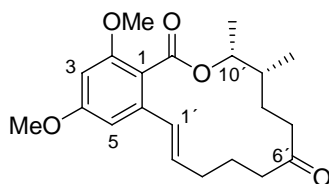
Anschließend wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Produkt war ein leicht bräunliches Öl und wurde in einer Ausbeute von 163 mg (85%) erhalten.

$R_f = 0.3$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = -67.6$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2)

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6+\text{Na}]^+$: ber. 427.20911, gef. 427.20915

(3*R*,4*R*)-14,16-Dimethoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (ent 2-69)



Zu einer Mischung aus Lacton **ent 2-68** in Aceton/H₂O (7 mL, 10:1) wird pTsoH (4 mg, 0.021 mmol) gegeben und für 12 h am Rückfluss erhitzt.

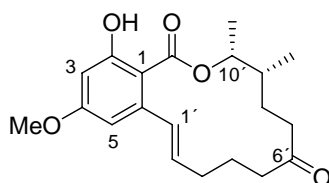
Danach wird ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben, die Mischung mit DCM (3 × 30 mL) extrahiert, die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Produkt war ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von 130 mg (85%) erhalten.

R_f = 0.33 (PE/EE = 3:1)

[α]_D²⁰ = -29.3 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

HRMS (ESI): für [C₂₁H₂₈O₅+Na]⁺: ber. 383.18290, gef. 383.18287

(3*R*,4*R*)-16-Hydroxy-14-methoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (ent 2-70)



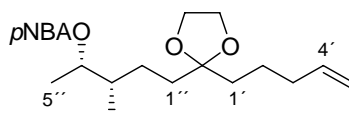
Das Lacton **ent 2-69** (11.0 mg, 0.031 mmol) wird in DCM (2.5 mL) gelöst, auf -60 °C gekühlt und tropfenweise das BCl₃ (0.24 mL, 1M in CH₂Cl₂) zugegeben. Danach lässt man die Mischung auf -20 °C kommen, rührt für 30 min und kühlt dann wieder auf -50 °C. Nun wird MeOH (1 mL) zugegeben, lässt die Mischung auf Rt kommen und zieht das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Produkt war ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von 9 mg (88%) erhalten.

R_f = 0.45 (PE/EE = 3:1)

[α]_D²⁰ = +43.3 (c = 0.5 in CH₂Cl₂)

HRMS (ESI): für $[C_{20}H_{26}O_5+Na]^+$: ber. 369.16725, gef. 369.16702

**(1*S*,2*S*)-1,2-Dimethyl-4-(2-pent-4-enyl-1,3-dioxolan-2-yl)butyl 4-nitrobenzoat
(ent 2-71)**



Der Alkohol **2-54** (240 mg, 0.99 mmol), die *para*-Nitrobenzoesäure (432 mg, 2.97 mmol) und PPh_3 (663 mg, 2.53 mmol) werden in THF (10 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und dann das DEAD (1.08 mL, 2.48 mmol, 40% in Toluol) langsam zugetropft. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen und für 45 min rühren.

Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1) gereinigt. Der Ester **ent 2-71** wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 286 mg (74%) erhalten.

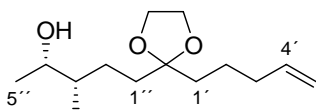
$R_f = 0.29$ (PE/EE = 9:1)

$[\alpha]_D^{20} = +21.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.01$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.25–1.28 (m, 1H, 3'-H), 1.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 1'-H), 1.39–1.45 (m, 2H, 5'-H), 1.55–1.73 (m, 6H, 4'-H, 1''-H, 2''-H), 2.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 3''-H), 3.90 (s, 4H, OCH_2CH_2O), 4.93–4.95 (m, 2H, 5''-H), 5.13–5.15 (m, 1H, 2'-H), 5.72–5.76 (m, 1H, 4''-H), 8.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH-arom.), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH-arom.);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.9$ (3'- CH_3), 17.0 (C-1), 23.1 (C-2''), 26.6 (C-4'), 33.8 (C-5'), 34.6 (C-1'), 36.5 (C-3''), 38.0 (C-3'), 64.9 (OCH_2CH_2O), 75.8 (C-2'), 111.6 (Acetal C), 114.7 (C-5''), 123.5 (CH-arom.), 130.6 (CH-arom.), 136.3 (C-arom.), 138.5 (C-4''), 150.4 (C-arom.), 164.2 (CO_2).

(2*S*,3*S*)-3-Methyl-5-(2-pent-4-enyl-1,3-dioxolan-2-yl)pentan-2-ol (ent 2-72)



Der Ester **ent 2-71** (286 mg, 0.733 mmol) wurde in einer 1:1-Mischung MeOH/5% NaOH (13 mL) gelöst und für 2 h am Rückfluss erhitzt.

Danach wurde DCM (10 mL) und Wasser (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt, die organische Phase mit 5% NaOH gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen wurden dann mit konz. HCl (1 mL) vorsichtig angesäuert, mit Diethylether (2 × 35 mL) extrahiert, die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Der Alkohol **ent 2-72** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 151 mg (85%) erhalten.

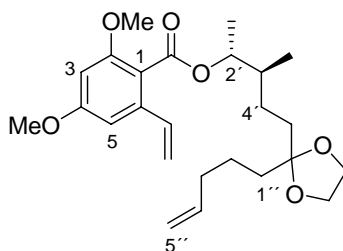
$R_f = 0.24$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = -6.0$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.9$, 3H, 3'-CH₃), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1-H), 1.11–1.22 (m, 1H, 3-H), 1.38–1.72 (m, 8H, 4-H, 5-H, 1'-H, 2'-H), 2.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, 3'-H), 3.70 (s, 1H, 2-H), 3.91 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4.96 (m, 2H, 5'-H), 5.77–5.79 (m, 1H, 4'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1$ (3-CH₃), 20.2 (C-1), 23.1 (C-2'), 26.5 (C-4), 33.8 (C-5), 34.8 (C-1'), 36.5 (C-3'), 39.9 (C-3), 64.9 (OCH₂CH₂O), 71.1 (C-2), 111.8 (Acetal C), 114.6 (C-5'), 138.6 (C-4').

(1*R*,2*S*)-1,2-Dimethyl-4-(2-pent-4-enyl-1,3-dioxolan-2-yl)butyl 2,4-dimethoxy-6-vinylbenzoat (ent 2-73)



Zu einer Lösung aus Alkohol **ent 2-72** (125 mg, 0.52 mmol), der Säure **2-48** (236 mg, 1.14 mmol) und PPh₃ (345 mg, 1.32 mmol) in THF (6 mL), wird langsam DEAD (225 mg, 0.56 mL, 40% in Toluol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe lässt man die Mischung für 3 h bei Rt rühren.

Danach zieht man das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Das Dien **ent 2-73** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 174 mg (74%) erhalten.

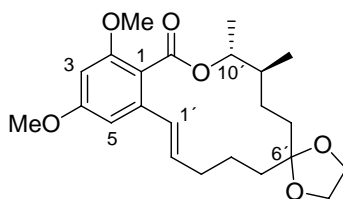
$R_f = 0.33$ (PE/EE = 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = -6.4$ [$c = 1.0$ in CH_2Cl_2]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.12–1.19 (m, 1H, 3'-H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1'-H), 1.40–1.75 (m, 8H, 5'-H, 5'-H, 1''-H, 2''-H), 2.03 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, 3''-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 4H $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.93 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, 5''-H), 4.98 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, 5''-H), 5.07 (ddd, $J = 12.7, 6.2, 6.0$ Hz, 1H, 2'-H), 5.30 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 8-H), 5.69 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, 8-H), 5.73–5.88 (m, 1H, 4''-H), 6.38 (s, 1H, 5-H), 6.63 (s, 1H, 5-H), 6.69–6.76 (m, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (3'- CH_3), 15.5 (C-1'), 22.7 (C-2''), 26.1 (C-4'), 33.5 (C-5'), 34.2 (C-1''), 36.2 (C-3''), 37.0 (C-3'), 55.0 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 64.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 74.8 (C-2'), 97.8 (C-3), 100.9 (C-5), 111.3 (C-1), 114.2 (C-8), 114.8 (C-6'), 116.4 (C-5''), 133.4 (C-7), 137.0 (C-4''), 138.3 (C-6), 157.6 (CO_2), 160.8 (C-2), 167.1 (C-4).

(3*R*,4*S*)-14,16-Dimethoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydrospiro[2-benzoxacyclotetradecine-7,2'-[1,3]dioxolan]-1(8*H*)-on (ent 2-74)



Das Dien **ent 2-73** (40 mg, 0.09 mmol) wird in abs. Toluol (25 mL) gelöst, der Grubb's^{2nd}-Katalysator (4.2 mg, 5.4 μmol) zugegeben und die Mischung für 5 h bei 80 °C erhitzt.

Danach lässt man die Reaktionsmischung abkühlen und zieht das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt und das Lacton **ent 2-74** als leicht bräunliches Öl in einer Ausbeute von 33.5 mg (90%) erhalten.

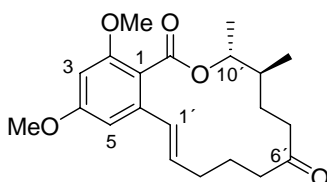
$R_f = 0.3$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = -91.1$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 9'-CH₃), 1.31 (d, J = 7.4 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.38–1.44 (m, 2H, 7'-H), 1.50–1.84 (m, 7H, 4'-H, 5'-H, 8'-H, 9'-H), 2.12–2.19 (m, 1H, 3'-H), 2.30–2.38 (m, 1H, 3'-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4.86–4.93 (m, 1H, 10'-H), 6.21–6.27 (m, 1H, 2'-H), 6.33 (s, 1H, 3-H), 6.47 (d, J = 16.0 Hz, 1H, 1'-H), 6.57 (s, 1H, 5-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.2 (9'-CH₃), 18.8 (10'-CH₃), 21.1 (C-4'), 27.6 (C-8'), 30.3 (C-3'), 31.6 (C-9'), 33.0 (C-7'), 37.8 (C-5'), 55.4 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 64.0, 64.3 (OCH₂CH₂O), 75.5 (C-10'), 97.5 (C-3), 100.9 (C-5), 112.0 (C-6'), 117.0 (C-1), 126.4 (C-1'), 133.2 (C-2'), 136.6 (C-6), 157.6 (C-2), 161.1 (C-4), 168.1 (CO₂).

(3*R*,4*S*)-14,16-Dimethoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (ent 2-75)



Das Lacton **ent 2-74** (120 mg, 0.30 mmol) wird in einer Aceton/H₂O-Mischung (4.5 mL, 10:1) gelöst, *p*TsOH (3 mg, 0.015 mmol) zugegeben und für 12 h am Rückfluss erhitzt.

Anschließend wird ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben, mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert, die org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Lacton **ent 2-75** wurde als farbloses in einer Ausbeute von 89 mg (83%) erhalten.

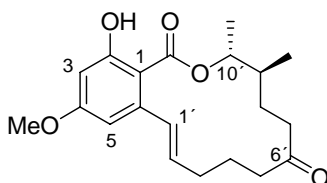
R_f = 0.31 (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = -64.2$ (c = 1.0 CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 9'-CH₃), 1.20–1.25 (m, 1H, 8'-H), 1.33 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.48–1.53 (m, 1H, 4'-H), 1.59–1.65 (m, 1H, 9'-H), 1.90–2.02 (m, 2H, 3'-H, 8'-H), 2.11–2.22 (m, 3H, 4'-H, 5'-H, 7'-H), 2.31–2.36 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.68–2.76 (m, 1H, 7'-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.84–4.91 (m, 1H, 10'-H), 5.95–6.02 (m, 1H, 5-H), 6.35 (s, 1H, 3-H), 6.37 (d, J = 14.2 Hz, 1H, 1'-H), 6.58 (s, 1H, 5-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.5 (9'-CH₃), 18.7 (10'-CH₃), 21.7 (C-4'), 28.9 (C-8'), 31.4 (C-3'), 38.2 (C-7'), 39.5 (C-9'), 42.4 (C-5'), 55.4 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 75.8 (C-10'), 97.7 (C-3), 101.2 (C-5), 116.6 (C-1), 128.9 (C-1'), 133.6 (C-2'), 136.5 (C-6), 157.5 (C-2), 161.3 (C-4), 167.7 (CO₂), 211.5 (C-6').

(3*R*,4*S*)-16-Hydroxy-14-methoxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (ent 2-76)



Zur Lösung aus ent 2-75 (12.0 mg, 0.033 mmol) in DCM (2.5 mL) wird langsam bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ das BCl_3 (0.27 mL, 1M in CH_2Cl_2) zugetropft. Danach lässt man die Mischung auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen und rührt für 30 min. Danach kühlt man auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$, gibt MeOH (1 mL) zu, lässt die Mischung auf Rt kommen und zieht das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Produkt war ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von 11 mg (96%) erhalten.

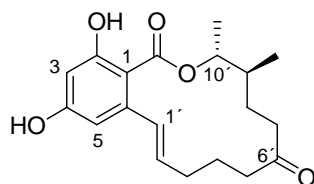
R_f = 0.51 (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20}$ = +55.2 (c = 0.5 in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 9'-CH₃), 1.24–1.32 (m, 2H, 4-H), 1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.64–1.72 (m, 1H, 9'-H), 2.00–2.38 (m, 6H, CH₂), 2.51–2.54 (m, 1H, 3'-H), 2.82–2.89 (m, 1H, 7'-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.71–4.78 (m, 1H, 10'-H), 5.63–5.72 (m, 1H, 2'-H), 6.39 (s, 1H, 3-H), 6.45 (s, 1H, 5-H), 7.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H, 1'-H), 12.18 (s, 1H, OH);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.9 (9'-CH₃), 19.0 (10'-CH₃), 21.0 (C-4'), 29.0 (C-8'), 30.9 (C-3'), 36.3 (C-9'), 37.2 (C-7'), 40.1 (C-5'), 55.4 (OCH₃), 77.2 (C-10'), 99.9 (C-5), 103.5 (C-3), 108.1 (C-1), 132.7 (C-1'), 133.3 (C-2'), 143.4 (C-6), 164.1 (C-2), 165.8 (C-4), 171.4 (CO₂), 211.1 (C-6').

(3*R*,4*S*)-14,16-Dihydroxy-3,4-dimethyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclotetradecin-1,7(8*H*)-dion (ent 2-77)



Man gibt fein gepulvertes Aluminium (49 mg, 1.79 mmol) und Iod (168 mg, 0.67 mmol) in einen Kolben, gibt Benzol (3 mL) hinzu und erhitzt die Mischung am Rückfluss, bis keine violette Farbe des Iods mehr zu sehen ist (1 h). Danach kühlt man mit einem Eisbad die Reaktionsmischung auf 0 °C ab, gibt TBAI (4 mg) und das in Benzol (1.0 mL) gelöste Lacton **2-75** (15 mg, 0.042 mmol) zu.

Nach 3 min gibt man 2N HCl hinzu, extrahiert mit EE (3 × 25 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Das Lacton **2-77** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 12.3 mg (88%) erhalten.

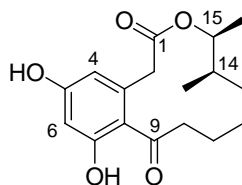
$R_f = 0.32$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +106.4$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 9'-CH₃), 1.20–1.33 (m, 2H, 4'-H), 1.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.63–1.70 (m, 1H, 9'-H), 1.99–2.38 (m, 6H, 3'-H, 5'-H, 7'-H, 8'-H), 2.50–2.56 (m, 1H, 7'-H), 2.82–2.90 (m, 1H, 5'-H), 4.70–4.77 (m, 1H, 10'-H), 5.63–5.71 (m, 1H, 2'-H), 6.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 3-H), 7.02 (dd, $J = 15.3, 1.8$ Hz, 1H, 1'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.9$ (9'-CH₃), 19.0 (10'-CH₃), 21.0 (C-4'), 29.0 (C-8'), 30.9 (C-3'), 36.3 (C-9'), 37.3 (C-7'), 40.1 (C-5'), 77.2 (C-10'), 102.4 (C-3), 103.9 (C-1), 108.2 (C-5), 132.9 (C-2'), 133.1 (C-1'), 144.1 (C-6), 160.4 (C-4), 165.7 (C-2), 171.3 (CO₂), 211.3 (C-6').

(4*S*,5*S*)-11,13-Dihydroxy-4,5-dimethyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-3-benzoxacyclododecine-2,10(1*H*)-dion (2-78)



Man gibt fein gepulvertes Aluminium (66 mg, 2.443 mmol) sowie Iod (231 mg, 0.909 mmol) in einen Kolben, gibt Benzol (3 mL) zu und erhitzt die Mischung so lange am Rückfluss bis die violette Farbe des Iods nicht mehr zu sehen ist (ca. 1 h). Nun lässt man die Mischung auf Rt kommen, kühlt diese dann im Eisbad, gibt TBAI (0.3 mg) und das in Benzol (1 mL) gelöste Lacton **2-93** (19 mg, 56.8 μmol) hinzu. Diese Mischung lässt man nun für 3 min rühren.

Danach versetzt man mit 2N HCl (5 mL), extrahiert mit EE (3 \times 20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:1). Das Produkt **2-73** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 9.7 mg (56%) erhalten.

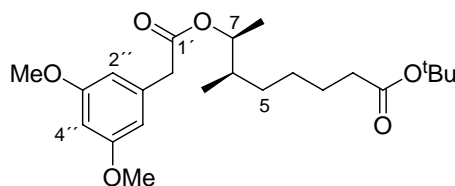
$R_f = 0.42$ (PE/EE = 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +3.9$ ($c = 0.28$ in MeOH)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 14- CH_3), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 15- CH_3), 1.27–1.35 (m, 1H, 14-H), 1.45–1.64 (m, 5H, 11-H, 12-H, 13-H), 1.97–2.06 (m, 1H, 11-H), 2.39–2.46 (m, 1H, 10-H), 3.26–3.33 (m, 1H, 10-H), 3.58 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.04 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.91–4.97 (m, 1H, 15-H), 6.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 6.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.3$ (14- CH_3), 17.1 (15- CH_3), 24.3 (C-11), 25.5 (C-12), 26.9 (C-13), 32.3 (C-14), 41.8 (C-2), 42.3 (C-10), 75.9 (C-15), 103.4 (C-6), 114.2 (C-4), 115.2 (schwach, C-8), 136.8 (C-3), 160.3 (C-7), 165.5 (C-5), 170.6 (C-1).

***tert*-Butyl (6*S*,7*S*)-7-[[[(3,5-dimethoxyphenyl)acetyl]oxy]-6-methyloctanoat (2-79)**



Zur Lösung aus Alkohol **2-81** (106 mg, 0.46 mmol) in Et₂O (7 mL) gibt man die Säure **2-80** (104 mg, 0.529 mmol), DCC (110 mg, 0.53 mmol), DMAP (3 mg, 0.023 mmol) und rührt die Mischung für 2 h bei Rt.

Danach wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1) gereinigt. Der Diester **2-79** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 179 mg (94%) erhalten.

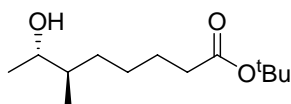
$R_f = 0.38$ (PE/EE = 6:1)

$[\alpha]_D^{20} = +1.0$ ($c = 1.0$ CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.82$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 7-CH₃), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.03–1.56 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.43 (s, 9H, *t*-Bu), 1.46–1.68 (m, 1H, 6-H), 2.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2-H), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 4.78 (ddd, $J = 12.4, 6.1$ Hz, 1H, 7-H), 6.35 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, 4''-H), 6.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, 2''-H, 6''-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.6$ (6-CH₃), 15.9 (7-CH₃), 25.2 (C-4), 26.5 (C-3), 28.1 (C(CH₃)₃), 32.1 (C-5), 35.5 (C-2), 37.1 (C-6), 41.8 (C-2'), 55.3 (OCH₃), 74.7 (C-7), 79.9 (C(CH₃)₃), 99.2 (C-4''), 107.2 (C-2'', C-6''), 136.4 (C-1''), 160.8 (C-3'', C-5''), 170.9 (C-1'), 173.1 (C-1).

***tert*-Butyl (6*R*,7*S*)-7-hydroxy-6-methyloctanoat (2-81)**



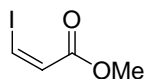
Der geschützte Alkohol **2-92** (413 mg, 1.07 mmol) wird in THF (9 mL) gelöst, TBAF (505 mg, 1.60 mmol) zugegeben und für 8 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung hinzu, extrahiert mit DCM (3×40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Der Hydroxyester **2-81** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 221 mg (90%) erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +15.6$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

Methyl (2Z)-3-iodoacrylat (2-82)



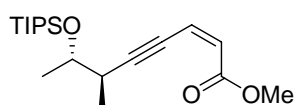
Eine Mischung aus Methylpropionat **2-88** (2.79 g, 33.28 mmol) und NaI (7.98 g, 53.25 mmol) in AcOH (10 mL) wird 1 h am Rückfluss erhitzt. Danach gießt man die Mischung in Wasser (25 mL), extrahiert mit Diethylether (3×50 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung (30 mL), 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, trocknet über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel ab. Nach der Destillation wurde das Produkt **2-82** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 85% erhalten.

b.p.: 80 °C (2mm Hg)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.76$ (s, 3H, OCH_3), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 2-H), 7.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.6$ (OCH_3), 95.1 (C-3), 129.5 (C-2), 165.0 (C-1).

Methyl (2Z,6R,7S)-6-methyl-7-[(triisopropylsilyl)oxy]oct-2-en-4-ynoat (2-89)



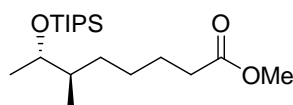
Das Alkin **ent 2-55** (54 mg, 0.212 mmol) und das Iodid **2-82** (34 mg, 0.163 mmol) werden in entgastem THF (4 mL) gelöst. Dazu wird NEt₃ (0.116 mL, 0.832 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8.6 mg, 0.012 mmol) und CuI (7.8 mg, 0.041 mmol) zugegeben. Diese Mischung wird für 45 min bei Rt gerührt.

Anschließend wird die Mischung über Celite filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 35:1) gereinigt. Der Ester **2-89** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 63 mg (88%) erhalten.

$$R_f = 0.36 \text{ (PE/EE = 25/1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +8.0 \text{ (c = 2.0 in CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Methyl (6*R*,7*S*)-6-methyl-7-[(triisopropylsilyl)oxy]octanoat (**2-90**)



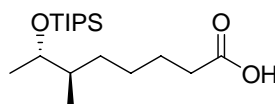
Zur Lösung des ungesättigten Esters **2-89** (655 mg, 1.93 mmol) in MeOH (8 mL), gibt man Pd/C (10 mg) und rührt diese Mischung unter einer H₂-Atmosphäre für 3 h bei Rt.

Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Ester **2-90** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 96% (643 mg) erhalten.

$$R_f = 0.56 \text{ (PE/EE = 25:1)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +4.0 \text{ (c = 0.5 in CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

(6*R*,7*S*)-6-Methyl-7-[(triisopropylsilyl)oxy]octansäure (**2-91**)



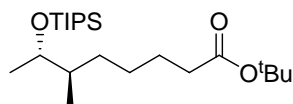
Der Ester **2-90** (445 mg, 1.29 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus 10% NaOH/MeOH (10 mL) gelöst und für 1 h am Rückfluss erhitzt.

Danach wird Wasser (10 mL) zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt, die org. Phase mit 10% NaOH (2 × 25 mL) gewaschen, die wässrigen Phasen vereinigt und mit konz. HCl angesäuert. Nun wird die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3 × 35 mL), die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Die Säure **2-91** wurde als farbloses zähes Öl in einer Ausbeute von 383 mg (90%) erhalten.

R_f = 0.18 (PE/EE = 4:1)

[α]_D²⁰ = +3.8 (c = 1.5 in CH₂Cl₂)

tert-Butyl (6R,7S)-6-methyl-7-[(triisopropylsilyl)oxy]octanoat (2-92)



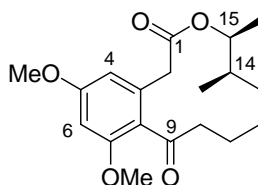
Die Säure **2-91** (50 mg, 0.15 mmol) wird in Toluol (5 mL) gelöst, TEA (0.063 mL, 0.45 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (41 mg, 0.166 mmol) zugegeben und die Mischung für 45 min bei Rt gerührt. Nun wird *t*-BuOH (23 mg, 0.302 mmol), DMAP (74 mg, 0.605 mmol) zugegeben und für weitere 45 min gerührt.

Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit EE (3 × 20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1). Der Ester **2-92** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 56 mg (96%) erhalten.

R_f = 0.45 (PE/EE = 25:1)

[α]_D²⁰ = +1.1 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

(4S,5S)-11,13-Dimethoxy-4,5-dimethyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-3-benzoxacyclododecin-2,10(1H)-dion (2-93)



Der Diester **2-79** (17 mg, 0.041 mmol) wird in TFA (2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise TFAA (0.4 mL) zugegeben. Danach lässt man die Mischung auf Rt kommen und für 1.5 h rühren.

Nun wird die Reaktionsmischung in eine gekühlte ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und danach mit Et₂O (3 × 30 mL) extrahiert. Die org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 5:1) gereinigt. Das Lacton **2-93** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 9 mg (65%) erhalten.

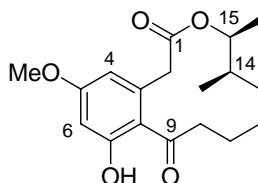
R_f = 0.24 (PE/EE = 5:1)

[α]_D²⁰ = +8.4 (c = 0.25 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 15-CH₃), 1.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, 14-CH₃), 1.18–1.51 (m, 6H, 11-H, 12-H, 13-H), 1.82–2.05 (m, 1H, 14-H), 2.71–3.06 (m, 2H, 10-H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.61 (dd, *J* = 9.5, 6.2 Hz, 1H, 15-H), 6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 6.41 (s, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.3 (14-CH₃), 18.5 (15-CH₃), 19.4 (C-11), 22.5 (C-12), 25.6 (C-13), 33.1 (C-14), 38.6 (C-2), 42.7 (C-10), 55.3 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 77.2 (C-15), 97.5 (C-6), 108.5 (C-4), 161.1 (C-5, C-7), 170.9 (C-1), 207.3 (C-9).

(4*S*,5*S*)-11-Hydroxy-13-methoxy-4,5-dimethyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-3-benzoxacyclododecine-2,10(1*H*)-dion (2-94)



Eine Lösung aus Lacton **2-93** (8 mg, 0.024 mmol) in DCM (3 mL) wird auf –60 °C gekühlt und BCl₃ (0.1 mL, 1M in CH₂Cl₂) tropfenweise zugegeben. Danach lässt man die Mischung auf 0 °C kommen und für 1.5 h rühren.

Nun wird die Mischung auf –40 °C gekühlt, MeOH (1 mL) zugegeben und danach lässt man die Mischung auf Rt kommen. Danach zieht man das Lösungsmittel ab und reinigt den

Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Lacton **2-94** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 7.1 mg (92%) erhalten.

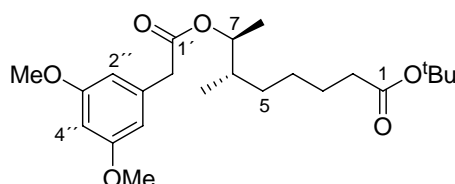
$R_f = 0.4$ (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +14.6$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 14- CH_3), 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 15- CH_3), 1.24–1.51 (m, 4H, 12-H, 13-H), 1.52–1.68 (m, 2H, 11-H, 14-H), 1.78–1.88 (m, 1H, 11-H), 2.65–2.72 (m, 1H, 10-H), 2.89–2.96 (m, 1H, 10-H), 3.78 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, 2-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, 2-H), 4.72–4.79 (m, 1H, 15-H), 6.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 6.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 6-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.8$ (14- CH_3), 19.5 (15- CH_3), 24.1 (C-11), 24.3 (C-12), 30.9 (C-13), 38.3 (C-14), 41.3 (C-2), 42.8 (C-10), 55.8 (OCH_3), 76.3 (C-15), 100.8 (C-6), 113.2 (C-4), 116.9 (C-8), 135.5 (C-3), 163.7 (C-5), 164.3 (C-7), 207.9 (C-9).

***tert*-Butyl (6*R*,7*S*)-7-[[[(3,5-dimethoxyphenyl)acetyl]oxy]-6-methyloctanoat (2-95)**



Zur Lösung aus dem Alkohol **ent 2-81** (30 mg, 0.13 mmol), der Säure **2-80** (36 mg, 0.182 mmol) und PPh_3 (76 mg, 0.29 mmol) in THF (3 mL) wird bei 0 °C langsam DEAD (0.125 mL, 0.287 mmol; 40% wt in Toluol) zugegeben und anschließend für 3 h bei Rt gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1) gereinigt. Der Diester **2-95** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 43 mg (81%) erhalten.

$R_f = 0.52$ (PE/EE = 4:1)

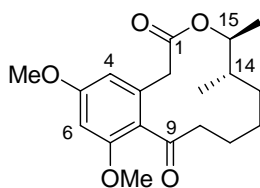
$[\alpha]_D^{20} = +15.8$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 7-CH₃), 1.19–1.32 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu), 1.45–1.58 (m, 3H, 3-H, 6-H), 2.15 (t, J = 7.5 Hz, 2-H), 3.50 (s, 2H, 2'-H), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 4.82 (ddd, J = 11.1, 6.4 Hz, 1H, 7-H), 6.34 (t, J = 2.3 Hz, 1H, 4''-H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.6 (6-CH₃), 16.8 (7-CH₃), 25.2 (C-3), 26.5 (C-4), 28.1 (C(CH₃)₃), 32.0 (C-5), 35.5 (C-2), 37.4 (C-6), 42.1 (C-2'), 55.3 (OCH₃), 74.3 (C-7), 79.9 (C(CH₃)₃), 99.1 (C-4''), 107.2 (C-2'', C-6''), 136.4 (C-1''), 160.8 (C-3'', C-5''), 170.9 (C-1'), 173.1 (C-1).

HRMS (ESI): für [C₂₀H₃₀O₆+Na]⁺: ber. 389.19346, gef. 389.19324

(4*S*,5*R*)-11,13-Dimethoxy-4,5-dimethyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-3-benzoxacyclododecine-2,10(1*H*)-dion (2-96)



Der Diester **2-95** (20 mg, 0.049 mmol) wird in TFA (2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise TFAA (0.4 mL) zugegeben. Danach lässt man die Mischung auf Rt kommen und für 1.5 h rühren.

Nun wird die Reaktionsmischung in eine gekühlte ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und danach mit Et₂O (3 × 30 mL) extrahiert. Die org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 5:1) gereinigt. Das Lacton **2-96** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 9.8 mg (60%) erhalten.

R_f = 0.34 (PE/EE = 5:1)

$[\alpha]_D^{20}$ = +3.5 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

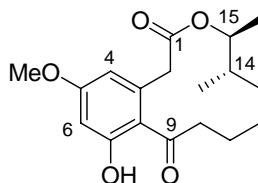
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 14-CH₃), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 15-CH₃), 1.20–1.58 (m, 6H, 11-H, 12-H, 13-H), 1.81–1.87 (m, 1H, 14-H), 2.65–2.80 (m, 1H,

10-H), 2.98–3.13 (m, 1H, 10-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.87 (ddd, $J = 13.2, 6.6, 3.2$ Hz, 1H, 15-H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 6.43 (s, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.4$ (14-CH₃), 17.4 (15-CH₃), 22.7 (C-11), 25.7 (C-12), 30.2 (C-13), 33.2 (C-14), 39.2 (C-2), 44.1 (C-10), 55.4 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 75.2 (C-15), 97.6 (C-6), 108.2 (C-4), 123.2 (C-8), 135.5 (C-3), 161.3 (C-5, C-7), 170.4 (C-1), 207.1 (C-9).

HRMS (ESI): für [C₁₉H₂₆O₅+Na]⁺: ber. 357.16725, gef. 357.16726

(4*S*,5*R*)-11-Hydroxy-13-methoxy-4,5-dimethyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-3-benzoxacyclododecin-2,10(1*H*)-dion (2-97)



Eine Lösung aus Lacton **2-96** (10 mg, 0.029 mmol) in DCM (3 mL) wird auf -60 °C gekühlt und BCl₃ (0.3 mL, 1M in CH₂Cl₂) tropfenweise zugegeben. Danach lässt man die Mischung auf 0 °C kommen und für 1.5 h rühren.

Nun wird die Mischung auf -40 °C gekühlt, MeOH (1 mL) zugegeben und danach lässt man die Mischung auf Rt kommen. Danach zieht man das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Lacton **2-97** wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 8.6 mg (93%) erhalten.

$R_f = 0.38$ (PE/EE = 2:1)

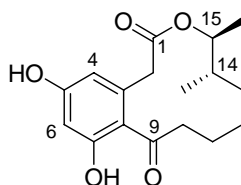
$[\alpha]_D^{20} = -9.6$ ($c = 0.5$ in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.86$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 14-CH₃), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 15-CH₃), 1.47–1.64 (m, 6H, 11-H, 12-H, 13-H), 2.00 (dq, $J = 14.2, 7.0, 3.7$ Hz, 1H, 14-H), 2.37–2.44 (m, 1H, 10-H), 3.26–3.33 (m, 1H, 10-H), 3.59 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.93 (dq, $J = 6.7, 3.4$ Hz, 1H, 15-H), 6.38 (q, $J = 2.6$ Hz, 2H, 4-H, 6-H), 12.57 (s, 1H, OH);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.4$ (14- CH_3), 17.0 (15- CH_3), 24.2 (C-11), 25.3 (C-12), 26.8 (C-13), 32.3 (C-14), 41.9 (C-2), 42.0 (C-10), 55.4 (OCH₃), 75.6 (C-15), 100.7 (C-4), 114.1 (C-8), 136.4 (C-3), 163.7 (C-5), 166.0 (C-7), 170.2 (C-1), 207.5 (C-9).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_3+\text{Na}]^+$: ber. 343.15214, gef. 343.15196

(4*S*,5*R*)-11,13-Dihydroxy-4,5-dimethyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-3-benzoxacyclododecin-2,10(1*H*)-dion (2-98)



Man gibt fein gepulvertes Aluminium (76 mg, 2.83 mmol) sowie Iod (536 mg, 2.112 mmol) in einen Kolben, gibt Benzol (3 mL) zu und erhitzt die Mischung so lange am Rückfluss bis die violette Farbe des Iods nicht mehr zu sehen ist (ca.1 h). Nun lässt man die Mischung auf Rt kommen, kühlt diese dann im Eisbad, gibt TBAI (6 mg) und das in Benzol (1 mL) gelöste Lacton **2-96** (22 mg, 66 μmol) hinzu. Diese Mischung lässt man nun für 3 min rühren.

Danach versetzt man mit 2N HCl (5 mL), extrahiert mit EE (3 \times 20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:1). Das Produkt **2-98** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 12.0 mg (60%) erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/EE = 1:1)

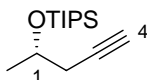
$[\alpha]_D^{20} = -11.2$ (c = 0.25 in MeOH)

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8): $\delta = 0.85$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 14- CH_3), 1.11 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 15- CH_3), 1.14–1.56 (m, 7H, 14-H), 2.71 (ddd, $J = 16.5, 9.3, 3.2$ Hz, 1H, 10-H), 3.06 (ddd, $J = 16.5, 8.1, 3.3$ Hz, 1H, 10-H), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.49–4.56 (m, 1H, 15-H), 6.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 6-H), 6.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 4-H), 8.49 (s, 1H, OH), 8.87 (s, 1H, OH);

^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8): $\delta = 18.4$ (14- CH_3), 19.6 (15- CH_3), 23.8 (C-11), 25.6 (C-12), 33.5 (C13), 38.4 (C-14), 39.8 (C-2), 43.2 (C-10), 76.4 (C-15), 102.3 (C-6), 111.9 (C-4), 121.7 (C-8), 136.7 (C-3), 158.4 (C-7), 160.4 (C-5), 170.8 (C-1), 205.6 (C-9).

HRMS (ESI): für $[C_{18}H_{38}O_3+Na]^+$: ber. 305.13945, gef. 305.13944

(4S)-4-Triisopropylsiloxypent-1-in (2-101)



Das Disilan **2-110** (105 mg, 0.336 mmol), das in wenigen Schritten aus (S)-Propylenoxid darstellbar ist^[120], wird in MeOH (2 mL) gelöst, K_2CO_3 (93 mg, 0.672 mmol) zugegeben und 3 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man H_2O (5 mL) zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3×30 mL), trocknet org. Phasen über $MgSO_4$, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 50:1). Das Alkin **2-101** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 68 mg (84%) erhalten.

$R_f = 0.54$ (PE/EE = 25:1)

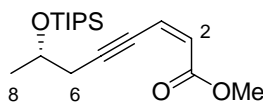
$[\alpha]_D^{20} = -18.2$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1.05$ (s, 21H, $((CH_3)_2CH)_3Si$), 1.29 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, 1- CH_3), 1.97 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 2.23–2.32 (m, 1H, 2-H), 2.39–2.46 (m, 1H, 2-H), 4.05–4.11 (m, 1H, 1-H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 12.3$ ($((CH_3)_2CH)_3Si$), 18.1 ($((CH_3)_2CH)_3Si$), 23.2 (1- CH_3), 29.6 (C-2), 67.4 (C-1), 69.8 (C-4), 81.7 (C-3).

HRMS (ESI): für $[C_{14}H_{28}OSi+Na]^+$: ber. 263.18016, gef. 263.18024

Methyl (2Z,7S)-7-[(triisopropylsilyl)oxy]oct-2-en-4-ynoat (2-102)



Das Alkin **2-101** (54 mg, 0.272 mmol) und Iodmethylacrylat **2-82** (44 mg, 0.21 mmol) werden in entgastem THF (4 mL) gelöst, $(PPh_3)_2PdCl_2$ (11 mg, 0.016 mmol), NEt_3 (150 μ L, 1.071 mmol), CuI (10 mg, 0.053 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 45 min bei Rt gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1) gereinigt. Der Ester **2-102** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 50 mg (84%) erhalten.

$R_f = 0.35$ (PE/EE = 25:1)

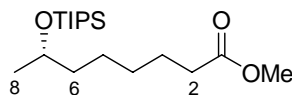
$[\alpha]_D^{20} = +9.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.05$ (s, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 1.33 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8-H), 2.52 (ddd, $J = 17.0, 8.1, 2.2$ Hz, 1H, 6-H), 2.69 (ddd, $J = 16.9, 4.5, 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.08–4.16 (m, 1H, 7-H), 6.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 2-H), 6.12 (dt, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 12.3$ ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 18.0 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 23.5 (C-8), 31.2 (C-6), 51.4 (OCH_3), 67.5 (C-7), 79.1 (C-4), 101.2 (C-5), 123.9 (C-2), 127.2 (C-3), 165.2 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 347.20129, gef. 347.20136

Methyl (7S)-7-[(triisopropylsilyl)oxy]octanoat (2-103)



Der ungesättigte Ester **2-102** (878 mg, 2.707 mmol) wird in Methanol (5 mL) gelöst, Pd/C auf Aktivkohle (10 mg) zugegeben und der Kolben mehrmals evakuiert und mit H_2 geflutet. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung für 8 h bei Rt unter H_2 -Atmosphäre rühren.

Danach wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (PE/EE = 25:1) gereinigt. Der Ester **2-103** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 850 mg (95%) erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/EE = 25:1)

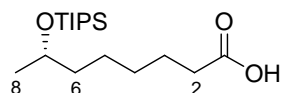
$[\alpha]_D^{20} = -1.3$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.04$ (s, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8-H), 1.27–1.52 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.58–1.65 (m, 2H, 3-H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2-H), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.88–3.93 (m, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 12.5$ (CH-Si), 18.2 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$), 23.5 (C-8), 24.9 (C-3), 25.0 (C-5), 29.4 (C-4), 34.1 (C-2), 39.7 (C-6), 51.4 (OCH_3), 68.5 (C-7), 174.3 (C-1).

HRMS (ESI): für $[C_{18}H_{38}O_3Si+Na]^+$: ber. 353.24824, gef. 353.24823

(7S)-7-[(Triisopropylsilyl)oxy]octansäure (2-104)



Der Ester **2-103** (350 mg, 1.06 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus 10% NaOH/MeOH (10 mL) gelöst und für 3 h am Rückfluss erhitzt.

Danach wird Wasser (10 mL) zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt, die org. Phase mit 10% NaOH (2 × 35 mL) gewaschen, die wässrigen Phasen vereinigt und mit konz. HCl angesäuert. Nun wird die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3 × 50 mL), die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Die Säure **2-104** wurde als farbloses zähes Öl in einer Ausbeute von 322 mg (96%) erhalten.

$R_f = 0.18$ (PE/EE = 1:1).

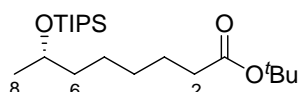
$[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (c = 1.25 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.04$ (s, 21H, ((CH₃)₂CH)₃Si), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8-H), 1.31–1.35 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.38–1.52 (m, 2H, 6-H), 1.60–1.67 (m, 2H, 3-H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2-H), 3.88–3.94 (m, 1H, 7-H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 12.5$ (CH-Si), 18.2 (((CH₃)₂CH)₃Si), 23.5 (C-8), 24.7 (C-3), 24.9 (C-5), 29.3 (C-4), 33.9 (C-2), 39.7 (C-6), 68.5 (C-7), 179.7 (C-1).

HRMS (ESI): für $[C_{17}H_{36}O_3Si+Na]^+$: ber. 339.23314, gef. 339.23298

tert-Butyl (7S)-7-[(triisopropylsilyl)oxy]octanoat (2-105)



Die Säure **2-104** (310 mg, 0.98 mmol) wird in Toluol (30 mL) gelöst, TEA (0.41 mL, 2.94 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (0.2 mg, 1.27 mmol) zugegeben und die

Mischung für 45 min bei Rt gerührt. Nun wird *t*-BuOH (145 mg, 1.96 mmol), DMAP (480 mg, 3.92 mmol) zugegeben und für weitere 45 min gerührt.

Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit EE (3 × 40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1). Der Ester **2-105** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 358 mg (98%) erhalten.

R_f = 0.45 (PE/EE = 25:1).

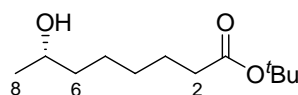
[α]_D²⁰ = -0.7 (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.04 (s, 21H, (((CH₃)₂CH)₃Si), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 8-H), 1.29–1.31 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.37–1.52 (m, 2H, 6-H), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.55–1.59 (m, 2H, 3-H), 2.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 3.90 (m, 1H, 7-H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 12.5 (CH-Si), 18.1 (((CH₃)₂CH)₃Si), 23.5 (C-8), 25.0 (C-3), 25.1 (C-5), 28.1 (CH₃)₃C), 29.3 (C-4), 35.6 (C-2), 39.8 (C-6), 68.5 (C-7), 79.9 (C(CH₃)₃), 173.3 (C-1).

HRMS (ESI): für [C₂₁H₄₄O₃Si+Na]⁺: ber. 395.29574, gef. 395.29555

tert-Butyl (7S)-7-hydroxyoctanoat (2-106)



Der geschützte Alkohol **2-105** (356 mg, 0.96 mmol) wird in THF (8 mL) gelöst, TBAF (603 mg, 1.91 mmol) zugegeben und für 8 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man ges. NH₄Cl-Lösung hinzu, extrahiert mit DCM (3 × 40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Der Hydroxyester **2-106** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 200 mg (97%) erhalten.

R_f = 0.38 (PE/EE = 3:1).

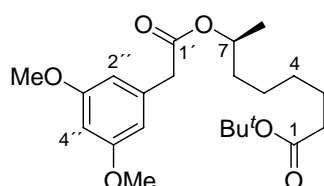
[α]_D²⁰ = +5.3 (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 8-H), 1.28–1.35 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.37–1.44 (m, 2H, 6-H), 1.42 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.53–1.61 (m, 2H, 3-H), 2.19 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 3.74–3.79 (m, 1H, 7-H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 23.5 (C-8), 25.0 (C-3), 25.4 (C-5), 28.1 ((CH₃)₃C), 29.0 (C-4), 35.5 (C-2), 39.1 (C-6), 68.0 (C-7), 80.0 (C(CH₃)₃), 173.2 (C-1).

HRMS (ESI): für [C₁₂H₂₄O₃+Na]⁺: ber. 239.16231, gef. 239.16221

***tert*-Butyl (7*S*)-7-[[*(*3,5-dimethoxyphenyl)acetyl]oxy]octanoat (2-107)**



Zur Lösung aus Alkohol **2-106** (198 mg, 0.92 mmol) in Et₂O (7 mL) gibt man die Säure **2-80** (234 mg, 0.19 mmol), DCC (245 mg, 1.19 mmol), DMAP (6 mg, 0.046 mmol) und rührt die Mischung für 2 h bei Rt.

Danach wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1) gereinigt. Der Diester **2-107** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 361 mg (99%) erhalten.

R_f = 0.58 (PE/EE = 5:1)

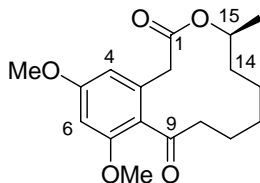
[α]_D²⁰ = +4.8 (c = 0.5 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 7-CH₃), 1.22–1.29 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.47–1.58 (m, 4H, 3-H, 6-H), 2.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 3.50 (s, 2H, 2-H), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 4.88 (ddd, J = 12.7, 6.2 Hz, 1H, 7-H), 6.35 (t, J = 2.3 Hz, 1H, 4''-H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 20.3 (7-CH₃), 25.3 (C-3), 25.4 (C-5), 28.5 ((CH₃)₃C), 29.3 (C-4), 35.8 (C-2), 36.1 (C-6), 42.4 (C-2'), 55.7 (OCH₃), 71.8 (C-7), 80.4 (C(CH₃)₃), 99.6 (C-4'), 107.6 (C-2'', C-4''), 136.8 (C-1''), 161.2 (C-3'', C-5''), 171.4 (C-1'), 173.5 (C-1).

HRMS (ESI): für [C₂₂H₃₄O₆+Na]⁺: ber. 417.22531, gef. 417.22515

(4S)-11,13-Dimethoxy-4-methyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-3-benzoxacyclododecin-2,10(1H)-dion (2-108)



Der Diester **2-107** (30 mg, 0.076 mmol) wird in TFA (4 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise TFAA (1.0 mL) zugegeben. Danach lässt man die Mischung auf Rt kommen und für 1.5 h rühren.

Nun wird die Reaktionsmischung in eine gekühlte ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und danach mit Et₂O (3 × 30 mL) extrahiert. Die org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 5:1) gereinigt. Das Lacton **2-108** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 12 mg (50%) erhalten.

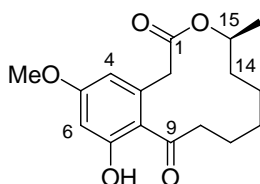
R_f = 0.36 (PE/EE = 5:1)

[α]_D²⁰ = -6.1 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 15-CH₃), 1.18–1.29 (m, 2H, 12-H), 1.33–1.41 (m, 4H, 13-H, 14-H), 1.52–1.55 (m, 1H, 11-H), 1.76 (br, 1H, 11-H), 2.75–2.91 (m, 2H, 10-H), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.90–4.93 (m, 1H, 15-H), 6.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 6.36 (br, 1H, 4-H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 20.3 (15-CH₃), 22.6 (C-12), 24.1 (C-13), 27.1 (w, C-11), 32.5 (w, C-14), 38.9 (w, C-2'), 43.4 (w, C-10), 55.4 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 73.0 (C-15), 97.6 (C-6), 108.4 (C-4), 161.2 (C-3'', C-5''), 170.9 (C-1'), 207.6 (w, C-9).

(4S)-11-Hydroxy-13-methoxy-4-methyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-3-benzoxacyclododecin-2,10(1H)-dion (2-109)



Eine Lösung aus Lacton **2-108** (12 mg, 0.037 mmol) in DCM (1.5 mL) wird auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und BCl_3 (0.38 mL, 1M in CH_2Cl_2) tropfenweise zugegeben. Danach lässt man die Mischung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kommen und für 1.5 h rühren.

Nun wird die Mischung auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, MeOH (1 mL) zugegeben und danach lässt man die Mischung auf Rt kommen. Danach zieht man das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Lacton **2-109** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 11.0 mg (97%) erhalten.

$R_f = 0.26$ (PE/EE = 2:1)

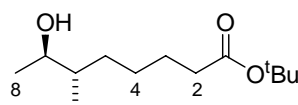
$[\alpha]_D^{20} = -15.8$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.22$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 15- CH_3), 1.35–1.66 (m, 7H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H), 1.70–1.73 (m, 1H, 11-H), 2.56–2.63 (m, 1H, 10-H), 3.01–3.08 (m, 1H, 10-H), 3.69 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, 2'-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, 2'-H), 5.05–5.11 (m, 1H, 15-H), 6.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 4''-H), 6.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 2''-H), 11.8 (s, 1H, OH);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 20.1$ (15- CH_3), 20.8 (C-12), 24.4 (C-13), 27.5 (C-11), 32.1 (C-14), 42.4 (C-2'), 42.6 (C-10), 55.8 (OCH_3), 101.0 (C-4''), 113.7 (C-2''), 116.3 (C-6''), 136.7 (C-1''), 163.9 (C-3''), 165.0 (C-5''), 170.9 (C-1'), 208.1 (C-9).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$: ber. 329.13594, gef. 329.13601

***tert*-Butyl (6*S*,7*R*)-7-hydroxy-6-methyloctanoat (ent 2-81)**



Der geschützte Alkohol **2-92** (345 mg, 0.89 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, TBAF (425 mg, 1.34 mmol) zugegeben und für 8 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung hinzu, extrahiert mit DCM (3×40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Der Hydroxyester **ent 2-81** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 181 mg (88%) erhalten.

$R_f = 0.26$ (PE/EE = 3:1)

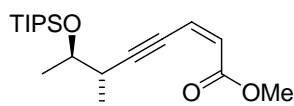
$[\alpha]_D^{20} = -16.3$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8-H), 1.20–1.63 (m, 7H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.43 (s, 9H, *t*-Bu), 2.20 (t, 7.5 Hz, 2H, 2-H), 3.61–3.67 (m, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.5$ (6- CH_3), 19.4 (C-8), 25.4 (C-4), 26.6 (C-3), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.1 (C-5), 35.5 (C-2), 39.9 (C-6), 71.7 (C-7), 80.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 173.2 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 253.17742, gef. 253.17731

Methyl (2Z,6S,7R)-6-methyl-7-[(triisopropylsilyl)oxy]oct-2-en-4-ynoat (ent 2-89)



Das Alkin **2-55** (450 mg, 1.77 mmol) und das Iodid **2-77** (306 mg, 1.44 mmol) werden in entgastem THF (14 mL) gelöst. Dazu wird NEt_3 (1.04 mL, 7.36 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (76 mg, 0.11 mmol) und CuI (69 mg, 0.361 mmol) zugegeben. Diese Mischung wird für 45 min bei Rt gerührt.

Anschließend wird die Mischung über Celite filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 35:1) gereinigt. Der Ester **2-89** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 490 mg (82%) erhalten.

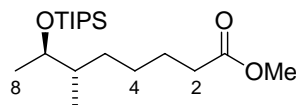
$R_f = 0.36$ (PE/EE = 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -7.8$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (s, 21H, TIPS), 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.25 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, 7- CH_3), 2.87 (m, 1H, 6-H), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (m, 1H, 7-H), 6.01 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, 2-H), 6.13 (dd, 1H, $J = 2.25$ Hz, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.8$ (CH-TIPS), 13.8 (6- CH_3), 18.5 (CH_3 -TIPS), 19.3 (7- CH_3), 35.2 (C-6), 51.7 (OCH_3), 70.5 (C-7), 79.4 (C-4), 106.4 (C-5), 124.2 (C-2), 127.6 (C-3), 165.7 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$: ber. 361.21694, gef. 361.21710

Methyl (6*S*,7*R*)-6-methyl-7-[(triisopropylsilyl)oxy]octanoat (ent 2-90)

Zur Lösung des ungesättigten Esters **ent 2-89** (410 mg, 1.19 mmol) in MeOH (10 mL), gibt man Pd/C (10 mg) und rührt diese Mischung unter einer H₂-Atmosphäre für 3 h bei Rt.

Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Ester **ent 2-90** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 400 mg (96%) erhalten.

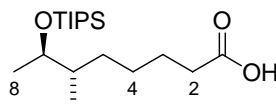
R_f = 0.56 (PE/EE = 25:1)

[α]_D²⁰ = -4.2 (c = 0.5 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 8-H), 1.04 (s, 21H, TIPS), 1.18–1.65 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2-H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.88–3.93 (m, 1H, 7-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.9 (CH-TIPS), 13.8 (6-CH₃), 18.6 (CH₃-TIPS), 18.7 (C-8), 25.7 (C-3), 27.6 (C-4), 33.3 (C-2), 34.5 (C-5), 40.6 (C-6), 51.8 (OCH₃), 72.0 (C-7), 174.7 (C-1).

HRMS (ESI): für [C₁₉H₂₄O₅+Na]⁺: ber. 367.26444, gef. 367.26429

(6*S*,7*R*)-6-Methyl-7-[(triisopropylsilyl)oxy]octansäure (ent 2-91)

Der Ester **ent 2-90** (395 mg, 1.15 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus 10% NaOH/MeOH (10 mL) gelöst und für 1 h am Rückfluss erhitzt.

Danach wird Wasser (10 mL) zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt, die org. Phase mit 10% NaOH (2 × 25 mL) gewaschen, die wässrigen Phasen vereinigt und mit konz. HCl angesäuert. Nun wird die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3 × 35 mL), die org. Phasen

über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Die Säure **ent 2-91** wurde als farbloses zähes Öl in einer Ausbeute von 341 mg (90%) erhalten.

$R_f = 0.18$ (PE/EE = 4:1)

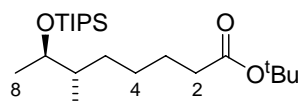
$[\alpha]_D^{20} = -4.2$ ($c = 1.5$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.9$ Hz, 6- CH_3), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8-H), 1.04 (s, 21H, TIPS), 1.24–1.65 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2-H), 3.88–3.94 (m, 1H, 7-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.5$ (CH-TIPS), 13.5 (6- CH_3), 18.2 (CH₃-TIPS), 18.3 (C-8), 25.0 (C-3), 27.1 (C-4), 32.9 (C-2), 34.0 (C-5), 40.2 (C-6), 71.6 (C-7), 179.8 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 353.24824, gef. 353.24835

***tert*-Butyl (6*S*,7*R*)-6-methyl-7-[(triisopropylsilyl)oxy]octanoat (**ent 2-92**)**



Die Säure **ent 2-91** (387 mg, 1.17 mmol) wird in Toluol (20 mL) gelöst, TEA (0.49 mL, 3.51 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (0.24 mg, 1.52 mmol) zugegeben und die Mischung für 45 min bei Rt gerührt. Nun wird *t*-BuOH (174 mg, 2.34 mmol), DMAP (573 mg, 4.68 mmol) zugegeben und für weitere 45 min gerührt.

Danach gibt man ges. NaHCO_3 -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit EE (3×40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1). Der Ester **ent 2-92** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 442 mg (98%) erhalten.

$R_f = 0.45$ (PE/EE = 25:1)

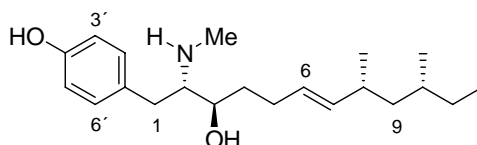
$[\alpha]_D^{20} = -1.3$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.84 (dd, J = 6.9 Hz, 3H, 6- CH_3), 1.01 (dd, J = 6.4, 3H, 8-H), 1.04 (s, 21H, TIPS), 1.20–1.39 (m, 2H, 5-H), 1.43 (s, 9H, *t*-Bu), 1.51–1.61 (m, 4H, 3-H, 4-H), 2.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H, C-2), 3.78–3.81 (m, 1H, 7-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.9 (CH-TIPS), 12.8 (6- CH_3), 17.5 (C-8), 17.6 (CH_3 -TIPS), 24.9 (C-4), 26.5 (C-3), 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.4 (C-5), 35.0 (C-2), 39.6 (C-6), 71.0 (C-7), 79.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 172.6 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_3+\text{Na}]^+$: ber. 409.31139, gef. 409.31202

4-[(2*S*,3*R*,6*E*,8*R*,10*R*)-3-Hydroxy-8,10-dimethyl-2-(methylamino)dodec-6-enyl]phenol (**3-26**)



Die Verbindung **3-105** (10 mg, 0.021 mmol) wird in MeOH (2 mL) gelöst, konz. HCl (30 μL) zugegeben und 1 h bei 50 $^\circ\text{C}$ erhitzt.

Danach wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 5:1) gegereinigt. Das Tyroscherin **3-26** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 6.3 mg (90%) erhalten.

Darstellung des TFA-Salzes:

Das Tyroscherin (6 mg, 0.02 mmol) (**3-26**) wurde in DCM (5 mL) gelöst, TFA (50 μL) zugegeben und die Mischung für 1 h bei Rt gerührt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt war ein leicht gelbliches Öl und wurde quantitativ zum Produkt umgesetzt

R_f = 0.31 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 5:1)

$[\alpha]_D^{20} = -19.0$ (c = 0.35 in MeOH)

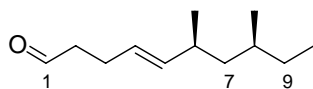
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 10- CH_3), 0.83–0.86 (m, 3H, 12-H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 8- CH_3), 0.98 (ddd, J = 13.2, 8.4, 5.3 Hz, 1H, 9-H), 1.07–1.16 (m, 1H, 11-H), 1.19–1.23 (m, 1H, 9-H), 1.24–1.33 (m, 2H, 10-H, 11-H), 1.45–1.60 (m, 2H, 4-H),

1.99 (dd, $J = 14.2, 7.4$ Hz, 1H, 5-H), 2.10–2.25 (m, 2H, 5-H, 8-H), 2.62 (s, 3H, NCH₃), 2.83–2.94 (m, 1H, 1-H), 3.31–3.38 (m, 1H, 2-H), 3.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 3-H), 5.18–5.24 (m, 1H, 7-H), 5.30–5.37 (m, 1H, 6-H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.7$ (C-12), 19.3 (10-CH₃), 22.3 (8-CH₃), 29.9 (C-5), 31.1 (C-11), 32.4 (NCH₃, C-1), 33.0 (C-4), 33.1 (C-10), 35.7 (C-8), 45.5 (C-9), 66.8 (C-2), 68.7 (C-3), 116.8 (C-3', C-5'), 127.6 (C-1'), 128.4 (C-6), 131.3 (C-2', C-6'), 138.7 (C-7), 157.9 (C-4').

HRMS (ESI): für [C₂₁H₃₆NO₂+H]⁺: ber. 334.27406, gef. 334.27418

(4E,6S,8S)-6,8-Dimethyldec-4-enal (3-31)



Man löst den Alkohol **3-67** (130 mg, 0.71 mmol) in DCM (2.5 mL), gibt DMP (600 mg, 1.41 mmol) sowie NaHCO₃ (200 mg, 2.38 mmol) hinzu und rührt die Reaktionsmischung für 2 h bei Rt.

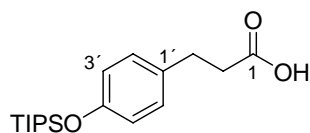
Danach gibt man Wasser zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 30 mL), wäscht die org. Phasen mit einer 1:1-Mischung aus NaHCO₃-/Na₂S₂O₃-Lösung (25 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Der Aldehyd **3-31** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 110 mg (85%) erhalten.

$R_f = 0.69$ (PE/EE = 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = +31.9$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂)

HRMS (ESI): für [C₁₂H₂₂O+MeOH+Na]⁺: ber. 237.15683, gef. 237.18246

(4R)-4-Benzyl-3-(3-{4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (3-35)



Das Phenol **3-34** (800 mg, 2.30 mmol) wird in DCM (8 mL) gelöst, NEt_3 (455 μL , 3.22 mmol), TIPSOTf (810 mg, 2.64 mmol) zugegeben und für 5 h bei Rt gerührt.

Anschließend gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3×30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das Produkt **3-35** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 973 mg (88%) erhalten.

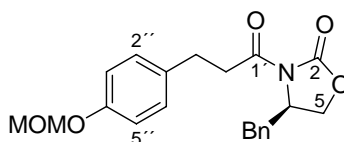
$R_f = 0.62$ (PE/EE = 25:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (d, $J = 7.4$ Hz, 18H, CH_3 -TIPS), 1.24–1.31 (m, 3H, CH-TIPS), 2.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 2-H), 2.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3-H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.9$ (CH-TIPS), 17.7 (CH_3 -TIPS), 30.3 (C-2), 37.6 (C-3), 115.3 (C-6, C-8), 129.3 (C-5, C-9), 132.6 (C-4), 154.1 (C-7), 173.4 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 504.25460, gef. 504.25433

**(4R)-4-Benzyl-3-{3-[4-(methoxymethoxy)phenyl]propanoyl}-1,3-oxazolidin-2-on
(3-38)**



Man löst das Phenol **3-98** (60 mg, 0.18 mmol) in DCM (3 mL), kühlt auf 0 °C, gibt DIPEA (130 μL , 0.74 mmol), MOM-Cl (30 μL , 0.37 mmol) zu, lässt die Mischung auf Rt kommen und für 8 h bei Rt rühren.

Danach gibt man ges. NaHCO_3 -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3×20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Produkt **3-38** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute 58 mg (86%) erhalten.

$R_f = 0.44$ (PE/EE = 2:1)

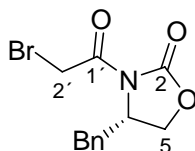
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.75$ (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H, CH_2 Benzyl), 2.94–2.98 (m, 2H, 3-H), 3.16–3.27 (m, 3H, 2'-H, CH_2 Benzyl), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 4.15–4.17 (m, 2H, 4-H),

4.62–4.68 (m, 1H, 5-H), 5.14 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.15–7.33 (m, 7H, 2''-H, 6''-H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 29.4$ (C-3'), 37.3 (CH₂ Benzyl), 37.8 (C-2'), 55.1 (C-4), 55.9 (OCH₃), 66.2 (C-5), 94.5 (OCH₂OCH₃), 116.3 (CH Aryl), 127.3 (CH Aryl), 128.9 (CH Aryl), 129.4 (CH Aryl), 129.6 (CH Aryl), 133.9 (quart. C Aryl), 135.2 (quart. C Aryl), 153.4 (C-2), 155.7 (MOMOC Aryl), 172.4 (C-1').

HRMS (ESI): für [C₂₁H₂₃NO₅+Na]⁺: ber. 392.14739, gef. 392.14722

(4S)-4-Benzyl-3-(bromoacetyl)-1,3-oxazolidin-2-on (3-40)



Man löst das Auxiliar **3-39** (20 mg, 0.113 mmol) in THF (2 mL), kühlt auf -80 °C, gibt *n*-BuLi (50 μ L, 0.124 mmol, 2.5M in Hexan) zu und rührt für 1 h bei -80 °C. Danach gibt man das Bromoacetyl bromid (12 μ L, 0.14 mmol) zu und lässt die Reaktionsmischung langsam auf Rt kommen.

Nach 2 h rühren bei Rt gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Mischung, extrahiert mit EE (3 \times 40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:2). Das acylierte Auxiliar **3-40** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 23 mg (70%) erhalten.

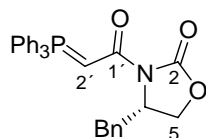
$R_f = 0.29$ (PE/EE = 3:2)

$[\alpha]_D^{20} = +71.1$ ($c = 0.3$ in CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.80$ (dd, $J = 13.5, 9.7$ Hz, 1H, CH₂ Benzyl), 3.32 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H, CH₂ Benzyl), 4.21–4.29 (m, 2H, 5-H), 4.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H, 2'-H), 4.66–4.72 (m, 1H, 4-H), 7.20–7.36 (m, 5H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.2$ (CH₂ Benzyl), 37.5 (C-2'), 55.4 (C-4), 66.7 (C-5), 127.5 (CH Aryl), 129.1 (CH Aryl), 129.4 (CH Aryl), 134.7 (quart. C Aryl), 152.9 (C-2), 166.0 (C-1').

**(4S)-4-Benzyl-3-[(triphenylphosphoranylidene)acetyl]-1,3-oxazolidin-2-on
(3-41)**



Triphenylphosphin (99 mg, 0.376 mmol) wird in Toluol (4 mL) gelöst, das 2-Bromacetyl-Derivat **3-40** (112 mg, 0.376 mmol) zugegeben und für 2 h bei Rt gerührt.^[77]

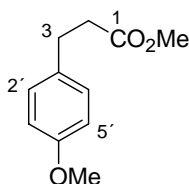
Danach gibt man Wasser zur Mischung, extrahiert mit Et₂O (3 × 25 mL), bringt die wässrige Phase mit 1N NaOH auf pH 10, filtriert das ausgefallene Phosphin ab, wäscht dieses mit kaltem Wasser und trocknet es anschließend am Hochvakuum. Das Phosphoran **3-41** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 141 mg (78%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +73.4$ (c = 2.0 in CHCl₃); Lit. für Enantiomer: -41.3 (c = 1.09 in CHCl₃)^[77]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.82–2.88 (m, 1H, 2'-H), 3.29 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CH₂ Benzyl), 4.04–4.02 (m, 1H, CH₂ Benzyl), 4.09–4.13 (m, 2H, 5-H), 4.78 (d, *J* = 23.0 Hz, 1H, 4-H), 7.22–7.29 (m, 3H, Aryl), 7.49–7.57 (m, 9H, Aryl), 7.68–7.74 (m, 8H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 38.9 (CH₂ Benzyl), 39.6 (C-4), 54.9 (C-5), 65.0 (C-2'), 126.8 (quart. C Aryl), 127.4, 128.6, 128.7, 128.9, 129.7 (CH Aryl), 132.2 (quart. C Aryl), 133.1, 133.2, 136.6 (CH Aryl), 155.1 (C-1'), 165.1 (C-2).

Methyl 3-(4-methoxyphenyl)propanoat (3-45a)



Man löst 4-Hydroxy-phenylpropionsäure (**3-34**) (1.0 g, 6.02 mmol) in Aceton (20 mL), gibt Me₂SO₄ (3.8 g, 30.09 mmol), K₂CO₃ (6.24 g, 45.14 mmol) hinzu und erhitzt die Mischung 10 h am Rückfluss.^[51]

Danach gibt man Wasser zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 120 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄, engt ein und reinigt den durch

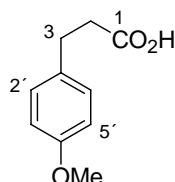
Flashchromatographie (PE/EE = 6:1). Der Ester **3-45a** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 1.13 g (97%) erhalten.

$R_f = 0.44$ (PE/EE = 5:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.65$ (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2-H), 2.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3-H), 3.79 (s, 6H, OCH_3), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H):

$^{13}\text{C NMR}$ (75.48 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.8$ (C-3), 35.9 (C-2), 55.3 (OCH_3), 114.0 (C-3', C-5'), 129.2 (C-2', C-6'), 132.3 (C-1'), 158.1 (C-4'), 178.8 (C-1).

3-(4-Methoxyphenyl)propansäure (**3-45b**)

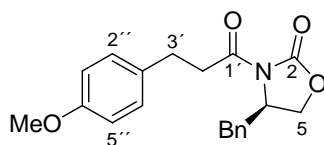


Der Ester **3-45a** (1.13 g, 5.84 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus MeOH/5%iger NaOH (10 mL) gelöst und für 1 h am Rückfluss erhitzt.

Danach gibt man Wasser zur Reaktion, extrahiert mit EE (70 mL) und wäscht die org. Phase mit 1N NaOH (2×70 mL). Nun werden die vereinigten wässrigen Phasen mit konz. HCl (12 mL) angesäuert, mit Et_2O (2×100 mL) extrahiert, die org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Die Säure **3-45b** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 968 mg (97%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.64$ (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 2-H), 2.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 3-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.12 (d, $J = 7.1$, 2H, 2'-H, 6'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.7$ (C-3), 35.8 (C-2), 55.3 (OCH_3), 114.0 (C-3', C-5'), 129.2 (C-2', C-6'), 132.2 (C-1'), 158.1 (C-4'), 178.7 (C-1).

(4*R*)-4-Benzyl-3-[3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (3-46)

Zur Lösung aus der Säure **3-45b** (20 mg, 0.111 mmol) und NEt_3 , wird bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ Pivaloylchlorid (15 μL , 0.117 mmol) zugegeben. Diese Mischung rührt man für 15 min bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend 30 min. bei Rt. In einem zweiten Kolben wird zur Lösung aus dem Auxiliar (20 mg, 0.111 mmol) in THF (5 mL) langsam *n*-BuLi (50 μL , 0.12 mmol; 2.5M in Hexan) zugetropft und für 15 min bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nun wird der erste Kolben wieder auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und das lithiierte Auxiliar langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe lässt man die Lösung langsam auf Rt kommen.^[79]

Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit EE (3 \times 20 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl -Lösung (30 mL), trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Das acylierte Auxiliar **3-46** wurde nach Umkristallisieren (PE/EE = 3:1) als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 30 mg (80%) erhalten

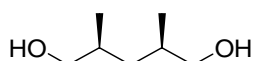
$R_f = 0.21$ (PE/EE = 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = -2.4$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.82$ (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H, CH_2 Benzyl), 3.02–3.06 (m, 2H, 3-H), 3.24–3.35 (m, 3H, 2-H, CH_2 Aryl), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.23–4.24 (m, 2H, 5-H), 4.70–4.76 (m, 1H, 4-H), 6.89–6.93 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.23–7.41 (m, 7H, 2''-H, 6''-H, Aryl);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.4$ (C-3), 37.4 (CH_2 Benzyl), 37.8 (C-2), 55.1 (C-4), 55.2 (OCH_3), 66.1 (C-5), 113.9 (CH Aryl), 127.3 (CH Aryl), 128.9 (CH Aryl), 129.4 (CH Aryl), 129.5 (CH Aryl). 132.5 (quart. C Aryl), 135.2 (quart. C Aryl), 153.4 (C-2), 158.1 (COCH_3 Aryl), 172.5 (C-1').

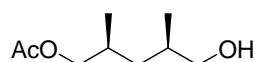
HRMS (ESI): für $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$: ber. 362.13683, gef. 362.13705

(2*R*,4*S*)-2,4-Dimethylpentan-1,5-diol (3-47)

Zu einer Mischung aus LiAlH_4 (9.1 g, 0.24 mol) in THF (150 mL), gibt man langsam das in THF (200 mL) gelöste 2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid (**3-33**) (28.4 g, 0.2 mol) zu und erhitzt die Mischung anschließend für 2 h am Rückfluss.^[121]

Danach wird die Mischung auf 0 °C gekühlt, Wasser (9 mL), Natronlauge (15%ig, 9 mL) und erneut Wasser (27 mL) zugegeben. Diese Suspension wird 1 h bei Rt gerührt, der farblose Niederschlag abfiltriert, der Niederschlag mit THF (200 mL) gewaschen und das Lösungsmittel abrotiert. Das Diol **3-47** wurde durch eine Hochvakuumdestillation ($2 \cdot 10^{-1}$ mbar, 87 °C) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 91% erhalten.

(2S,4R)-5-Hydroxy-2,4-dimethylpentyl acetat (**3-48**)

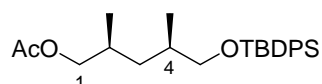


Zu einer Lösung aus dem *meso*-Diol **3-47** (14.0 g, 0.107 mol) und Vinylacetat (9.5 g, 10.0 mL, 0.055 mol) in Et_2O (300 mL) gibt man *Amano Lipase AK* (100 mg, *Pseudomonas fluorescence*) zu und rührt für 24 h bei Rt. Danach gibt man nochmals Vinylacetat (3 mL) zur Reaktionsmischung und rührt für vier weitere Tage (Überprüfung mittels DC).^[47]

Danach wird die Mischung über Kieselgur filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1) gereinigt. Das monoacetylierte Diol **3-48** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 78% erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.3$ (c = 1.0 in CHCl_3), Lit: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.4$ (c = 1.2 in CHCl_3)^[122]

(2S,4R)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethylpentyl acetat (**3-49**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **3-48** (5.0 g, 28.70 mmol), Imidazol (3.13 g, 45.914 mmol) und DMAP (176 mg, 1.435 mmol) in DCM (20 mL) wird bei 0 °C langsam das TBDPS-Cl (8.68 g, 31.57 mmol) zugegeben. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen und 1 h rühren.

Anschließend gibt man NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM ($3 \times 100 \text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1). Das Produkt **3-49** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 11.6 g (98%) erhalten.

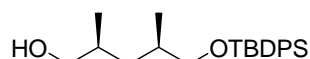
$R_f = 0.32$ (PE/EE = 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = +7.9$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 1.48–1.54 (m, 1H, 2-H), 1.70–1.87 (m, 2H, 3-H), 2.02 (s, 3H, CH_3CO_2), 3.46 (ddd, $J = 23.1, 9.9, 5.7$ Hz, 2H, 5-H), 3.78–3.82 (m, 1H, 1-H), 3.90–3.94 (m, 1H, 1-H), 7.35–7.42 (m, 6H, arom. CH), 7.66 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.4 Hz, 4H, arom. CH);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.6$ (4- CH_3), 17.7 (2- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 (CH_3CO_2), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.0 (C-2), 33.0 (C-4), 37.3 (C-3), 68.6 (C-1), 69.4 (C-5), 127.6 (CH Phenyl) 129.5 (CH Phenyl), 133.9 (quart. C Phenyl), 135.6 (CH phenyl), 171.3 (CH_3CO_2).

(2*S*,4*R*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethylpentan-1-ol (3-50)



Verbindung **3-49** (3.75 g, 9.09 mmol) wird in MeOH (20 mL) gelöst, K_2CO_3 (3.77 g, 27.26 mmol) zugegeben und für 1.5 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM ($3 \times 100 \text{ mL}$), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 5:1). Der Alkohol **3-50** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 3.3g (98%) erhalten.

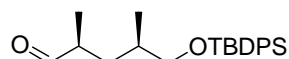
$R_f = 0.22$ (PE/EE = 9:1)

$[\alpha]_D^{20} = -9.0$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 4- CH_3), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.24–1.27 (m, 1H, 3-H), 1.42–1.48 (m, 1H, 3-H), 1.59–1.67 (m, 1H, 4-H), 1.69–1.77 (m, 1H, 2-H), 3.31–3.37 (m, 1H, 1-H), 3.40–3.53 (m, 3H, 1-H, 5-H), 7.35–7.43 (m, 6H, Phenyl), 7.65–7.67 (m, 4H, Phenyl);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 17.4 (4- CH_3), 17.9 (2- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.1 (C-2), 33.2 (C-4), 37.1 (C-3), 68.3 (C-5), 68.7 (C-5), 127.6 (C-arom.), 129.5 (C-arom.), 134.0 (q. C-arom.), 135.6 (C-arom.).

(2S,4R)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethylpentanal (3-51)



Der Alkohol **3-50** (3.97 g, 10.50 mmol) wird in DCM (50 mL) gelöst, dann $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (5.1 g, 15.75 mmol) sowie TEMPO (164 mg, 1.05 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man 10%-ige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) zur Reaktion, rührt für 15 min, extrahiert mit DCM (3 \times 75 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung, ges. NaCl -Lösung, trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 60:1). Der Aldehyd **3-51** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 3.4 g (88%) erhalten.

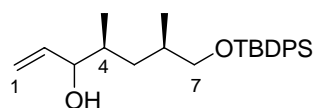
$R_f = 0.56$ (PE/EE = 9:1)

$[\alpha]_D^{20} = +6.0$ (c = 0.4 in CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 4- CH_3), 0.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H, 2- CH_3), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.95 (dd, $J = 19.9, 7.3$ Hz, 1H, 5-H), 1.52–1.61 (m, 1H, 4-H), 1.68–1.76 (m, 1H, 5-H), 2.17–2.26 (m, 1H, 2-H), 3.31 (ddd, $J = 12.0, 10.1, 5.9$ Hz, 2H, 3-H), 7.18–7.24 (m, 6H, Phenyl), 7.47–7.49 (m, 4H, Phenyl), 9.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 1-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (2- CH_3), 17.2 (4- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.3 (C-3), 34.5 (C-4), 44.0 (C-2), 68.4 (C-5), 127.6 (CH Phenyl) 129.6 (CH Phenyl), 133.8 (quart. C Phenyl) 135.6 (CH Phenyl), 205.3 (C-1).

(4S,6R)-7-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4,6-dimethylhept-1-en-3-ol (3-52)



Der Aldehyd **3-51** (2.63 g, 7.14 mmol) wird in THF (35 mL) gelöst, auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, das Vinylmagnesiumbromid (10.7 mL, 1M in THF) langsam zugetropft und anschließend langsam auf Rt gebracht.

Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit Et_2O ($3 \times 80\text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 12:1). Der Vinylalkohol **3-52** wurde in einer Ausbeute von 2.10g (73%) als farbloses Öl erhalten.

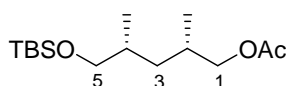
$R_f = 0.3$ (PE/EE = 12:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H, 6- CH_3), 0.86–0.93 (m, 1H, 5-H), 0.96 (m, 3H, 4- CH_3), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 1.50–1.57 (m, 1H, 6-H), 1.58–1.66 (m, 1H, 5-H), 1.72–1.80 (m, 1H, 4-H), 3.40–3.55 (m, 2H, 7-H), 3.92–3.95 (m, 1H, 3-H), 5.11–5.15 (m, 1H, 1-H), 5.18–5.23 (m, 1H, 1-H), 5.77–5.87 (m, 1H, 2-H), 7.35–7.44 (m, 6H, Phenyl), 7.66 (dd, $J = 7.8, 1.7\text{ Hz}$, 4H, Phenyl);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.6$ (6- CH_3), 18.2 (4- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.1 (C-9), 35.9 (C-4), 36.7 (C-6), 68.4 (C-7), 76.3 (C-3), 115.0 (C-1), 127.6 (CH Phenyl), 129.5 (CH Phenyl), 134.0 (quart. C Phenyl), 135.6 (CH Phenyl), 139.9 (C-2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 419.23768, gef. 419.23763

(2*S*,4*R*)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,4-dimethylpentyl acetat (**3-53**)



Man löst den Alkohol **3-48** (1.5 g, 8.6 mmol) in DCM (20 mL), kühlt auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, gibt Imidazol (940 mg, 13.8 mmol), TBS-Cl (1.56 g, 10.3 mmol) zu, entfernt das Eisbad und lässt die Reaktionsmischung auf Rt kommen und 30 min rühren.

Anschließend gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM ($3 \times 50\text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1). Das Produkt **3-53** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 2.36 (95%) erhalten.

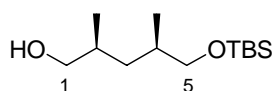
$R_f = 0.45$ (PE/EE = 25:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 6H, (CH₃)₂Si), 0.87 (s, 9H, *t*-Bu), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃), 0.90 (m, 1H, 3-H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.44 (m, 1H, 3-H), 1.67 (m, 4-H), 1.88 (m, 1H, 2-H), 2.02 (s, 3H, H₃CCO₂), 3.34 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H, 5-H), 3.41 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H, 5-H), 3.80 (dd, J = 10.9, 6.9 Hz, 1H, 1-H), 3.94 (dd, J = 10.9, 5.3 Hz, 1H, 1-H);

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃): δ = -5.4 ((CH₃)₂Si), 17.4 (4-CH₃), 17.8 (2-CH₃), 18.2 (C(CH₃)₃), 20.9 (CH₃CO₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 30.0 (C-2), 33.0 (C-4), 37.4 (C-3), 68.0 (C-5), 69.3 (C-1), 171.2 (CH₃CO₂).

(2*S*,4*R*)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,4-dimethylpentan-1-ol (3-54)



Zur Lösung aus Verbindung **ent 3-53** (7.8 g, 27.09 mmol) in MeOH (40 mL) wird K₂CO₃ (4.88 g, 35.2 mmol) zugegeben und 2 h bei Rt gerührt.

Danach werden die Feststoffe abfiltriert, die org. Phasen eingengt, der Rückstand in DCM (150 mL) gelöst und mit H₂O (3 × 80 mL) gewaschen. Die org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9/1) gereinigt. Das Produkt war ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von 6.61 g (98%) erhalten

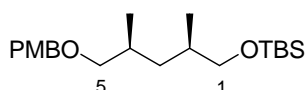
R_f = 0.3 (PE/EE = 9:1)

$[\alpha]_D^{20}$ = -2.0 (c = 1.0 in CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H), 0.87–0.92 (m, 13H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.43 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.61 (bs, 1H), 1.71 (m, 2H), 3.35–3.55 (m, 4H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.4 ((CH₃)₂SiC(CH₃)₃), 17.7 (4-CH₃), 17.8 (2-CH₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 33.2 (C-2), 33.3 (C-4), 37.3 (C-3), 68.2 (C-1), 68.3 (C-5).

***tert*-Butyl((2*R*,4*S*)-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylpentyl)oxy dimethylsilan (3-55)**



Der Alkohol **3-54** (2.0 g, 8.11 mmol) wird in THF (12 mL) gelöst, NaH zugegeben, 1 h bei Rt gerührt, das PMB-Cl (2.54 g, 16.23 mmol) zugegeben und für 48 h bei 50 °C gerührt.

Anschließend gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit Et₂O (3 × 70 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das geschützte Diol **3-55** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 2.73 g, (92%) erhalten.

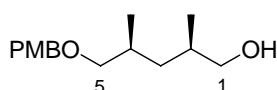
R_f = 0.58 (PE/EE = 9:1)

[α]_D²⁰ = -0.6 (c = 1.0 in CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, ((CH₃)₂SiC(CH₃)₃)), 0.83–0.93 (m, 13H, 2-CH₃, t-Bu, 3-H) 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.40 (m, 1H, 3-H), 1.68 (m, 1H, 2-H), 1.83 (m, 1H, 4-H), 3.15 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 1H, 1-H), 3.31 (m, 2H, 5-H), 3.45 (dd, *J* = 9.7, 5.3 Hz, 1H, 1-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, CH₂ PMP), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.4 ((CH₃)₂SiC(CH₃)₃), 17.7 (2-CH₃), 18.2 (4-CH₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 30.9 (C-2), 33.2 (C-4), 37.7 (C-3) 55.2 (OCH₃), 68.2 (C-1), 72.6 (CH₂ PMP), 75.7 (C-5), 113.7 (CH PMP), 129.0 (CH, PMP), 130.8 (quart C PMP), 159.0 (COCH₃ PMP).

(2*R*,4*S*)-5-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylpentan-1-ol (**3-56**)



Der TBS-Ether **3-55** (2.9 g, 7.91 mmol) wird in Methanol (13 mL) gelöst, CSA (92 mg, 0.396 mmol) zugegeben und für 2 h bei Rt gerührt.

Danach wird ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion gegeben, diese mit Et₂O (3 × 70 mL) extrahiert, die org. Phasen mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Der Alkohol **3-56** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 1.96 g (98%) erhalten.

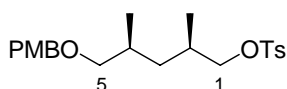
R_f = 0.29 (PE/EE = 3:1)

[α]_D²⁰ = -9.0 (c = 0.5 in CHCl₃)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.87–0.97 (m, 7H, 2- CH_3 , 3-H, 4- CH_3), 1.46 (m, 1H, 3-H), 1.68 (m, 1H, 2-H), 1.80 (bs, 1H, 3-H), 1.83 (m, 1H, 4-H), 3.21 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H, OH), 3.28 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 2H, 5-H), 3.42 (m, 2H, 1-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (d, J = 1.6 Hz, 2H, CH_2 PMP), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H, PMB);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.6 (4- CH_3), 18.1 (2- CH_3), 30.9 (C-4), 33.2 (C-2), 37.6 (C-3), 55.2 (OCH_3), 67.8 (C-1), 72.7 (CH_2 PMP), 75.6 (C-5), 113.7 (CH PMB), 129.1 (CH PMB), 130.6 (quart C PMB), 159.0 (COCH_3 PMB).

(2*R*,4*S*)-5-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylpentyl 4-methylbenzenesulfonat (3-57)



Der Alkohol **3-56** (1.39 g, 5.51 mmol) wird in DCM (35 mL) gelöst, Triethylamin (1.7 mL, 12.12 mmol), DMAP (40 mg, 0.33 mmol) sowie Tosylchlorid (1.21 g, 6.33 mmol) zugegeben und das Gemisch für 3.5 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man Wasser zur Reaktionsmischung, extrahiert mit DCM (3 \times 60 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Das Tosylat **3-57** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute 2.2 g (98%) erhalten.

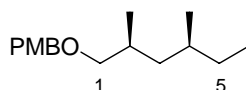
R_f = 0.54 (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20}$ = +5.0 (c = 1.0 in CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 6H, 2- CH_3 , 4- CH_3), 0.9. – 0... (m, 1H, 3-H), 1.38 (ddd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H, 3-H), 1.73 (ddd, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H, 4-H), 1.88 (ddd, J = 12.8, 6.9 Hz, 1H, 2-H), 2.43 (s, 3H, arom. CH_3), 3.18 (ddd, J = 27.3, 9.2, 6.0 Hz, 2H, 5-H), 3.74 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 2H, 1-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (d, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H, 1-H), 4.38 (d, J = 2.0 Hz, 2H, CH_2 PMP), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PMP), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, PMP), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Aryl), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Aryl);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.3 (4- CH_3), 17.8 (2- CH_3), 21.6 (C-7''), 30.4 (C-4), 30.7 (C-2), 37.2 (C-3), 55.3 (OCH_3), 72.6 (C-1'), 75.0 (C-5), 75.2 (C-1), 113.7 (CH PMP), 127.9 (CH Aryl), 129.1 (CH PMP), 129.8 (CH Aryl), 130.7 (quart. C PMP), 133.1 (quart C Aryl), 144.6 (quart. C Aryl), 159.1 (COCH_3 PMP).

1-({[(2*S*,4*S*)-2,4-Dimethylhexyl]oxy)methyl)-4-methoxybenzen (3-58)



Man löst das Tosylat **3-57** (50 mg, 0.12 mmol) in THF (2 mL), gibt den Cu(I)Br·SMe₂-Komplex (26 mg, 0.124 mmol) hinzu und kühlt die Mischung auf –80 °C. Nun gibt man MeMgCl (0.33 mL, 0.98 mmol, 3M in THF) langsam zur Reaktionsmischung, rührt für 1 h bei –80 °C, lässt dann die Reaktion auf 0 °C kommen und für 36 h rühren.

Danach gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit Et₂O (3 × 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Der PMB-Ether **3-58** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 30 mg (97%) erhalten.

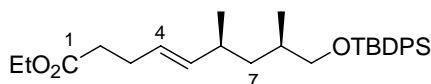
R_f = 0.77 (PE/EE = 9:1)

[α]_D²⁰ = +7.5 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82–0.86 (m, 6H, 4-CH₃, 6-H), 0.88–0.95 (m, 1H, 5-H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.99–1.12 (m, 1H, 5-H), 1.28–1.45 (m, 3H, 3-H, 4-H), 1.83 (ddd, *J* = 19.2, 6.9, 6.8 Hz, 1H, 2-H), 3.15 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 1H, 1-H), 3.31 (dd, *J* = 9.0, 5.2 Hz, 1H, 1-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂ PMP), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH PMP), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH PMP);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.2 (C-6), 18.0 (2-CH₃), 19.8 (4-CH₃), 29.1 (C-2), 30.9 (C-5), 31.6 (C-4), 41.1 (C-3), 55.3 (OCH₃), 72.6 (CH₂ PMP) 75.8 (C-1), 113.7 (CH PMP), 129.0 (CH PMP), 131.0 (quart. C PMP), 159.0 (COCH₃ PMP).

Ethyl (4*E*,6*S*,8*R*)-9-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-6,8-dimethylnon-4-enoat (3-61)



Der Allylkohol **3-52** (30 mg, 0.075 mmol) wird in Xylol (3 mL) gelöst, Triethylorthoacetat (38 mg, 0.227 mmol) und Propionsäure (15 µL) zugegeben. Diese Mischung wird nun für 5 h am Rückfluss erhitzt.

Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1) gereinigt. Der Ester **3-61** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 34 mg (96%) erhalten.

$R_f = 0.22$ (PE/EE = 25:1)

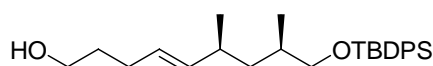
$[\alpha]_D^{20} = +13.8$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.98–1.03 (m, 1H, 7-H), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$), 1.32–1.39 (m, 1H, 7-H), 1.59–1.70 (m, 1H, 8-H), 2.09–2.19 (m, 1H, 6-H), 2.26–2.36 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.39–3.50 (m, 2H, 9-H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$), 5.21–5.26 (m, 1H, 5-H), 5.32–5.39 (m, 1H, 4-H), 7.35–7.43 (m, 6H, Phenyl), 7.66 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 4H, Phenyl);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$), 16.7 (8- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.8 (6- CH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.9 (C-3), 33.4 (C-2), 34.2 (C-8), 34.5 (C-6), 40.7 (C-7), 60.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$), 69.3 (C-9), 126.4 (C-4), 127.5 (CH Phenyl), 129.5 (CH Phenyl), 134.1 (quart C Phenyl), 135.6 (CH Phenyl), 137.5 (C-5), 173.2 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$: ber. 489.28009, gef. 489.27981

(4*E*,6*S*,8*R*)-9-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-6,8-dimethylnon-4-en-1-ol (**3-62**)



Der Ester **3-61** (568 mg, 1.22 mmol) wird in DCM (8 mL) gelöst, auf -80 °C gekühlt, DIBAL-H (2.8 mL, 2.8 mmol, 1M in Hexan) tropfenweise zugegeben und das Gemisch für 2 h bei -80 °C gerührt. Anschließend lässt man die Mischung dann -40 °C erwärmen und rührt für weitere 2 h.

Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung (30 mL) zur Reaktion und lässt diese dann auf Rt kommen. Nun wird mit DCM (3×75 mL) extrahiert, die org. Phasen über MgSO_4 getrocknet, eingengt und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 5:1) gereinigt. Der Alkohol **3-62** wurde in einer Ausbeute von 480 mg (93%) erhalten.

$R_f = 0.22$ (PE/EE = 7:1)

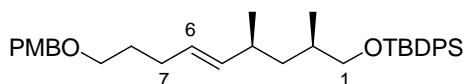
$[\alpha]_D^{20} = +12.2$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.95–1.03 (m, 1H, 7-H), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu), 1.20–1.25 (br, 1H, OH), 1.34–1.41 (m, 1H, 7-H), 1.61 (ddd, J = 14.1, 6.9, 6.7 Hz, 2H, 2-H), 1.65–1.71 (m, 1H, 8-H), 2.05 (q, J = 6.8 Hz, 2H, 3-H), 2.10–2.18 (m, 1H, 6-H), 3.39–3.50 (m, 2H, 9-H), 3.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H, 1-H), 5.19–5.25 (m, 1H, 4-H), 5.32–5.39 (m, 1H, 5-H), 7.34–7.43 (m, 6H, Phenyl), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, Phenyl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.7 (8-CH₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 21.9 (6-CH₃), 26.9 (C(CH₃)₃), 28.8 (C-3), 32.5 (C-2), 33.5 (C-6), 34.3 (C-8), 40.8 (C-7), 62.6 (C-1), 69.3 (C-9), 127.5 (CH-arom.), 127.7 (C-4), 129.5 (CH Phenyl), 134.2 (quart. C Phenyl), 135.6 (CH Phenyl), 137.0 (C-5).

HRMS (ESI): für [C₂₇H₄₀O₂Si+Na]⁺: ber. 447.26898, gef. 447.26878

***tert*-Butyl{[(2*R*,4*S*,5*E*)-9-(4-methoxyphenoxy)-2,4-dimethylnon-5-enyl]oxy}diphenylsilan (**3-63**)**



Der Alkohol **3-62** (2.1 g, 4.95 mmol) wird in DCM (10 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, das PMB-Imidat^[123] (2.1 mg, 7.42 mmol) und *p*TsOH (63 mg, 0.247 mmol) zugegeben. Nun rührt man 1 h bei 0 °C und anschließend für 36 h bei Rt.

Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 150 mL), trocknet über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 40:1). Der PMB-Ether **3-63** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 2.3 g (89%) erhalten.

R_f = 0.29 (PE/EE = 40:1)

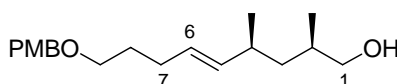
[α]_D²⁰ = +4.9 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.74 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 6H, 2-CH₃, 4-CH₃), 0.79–0.86 (m, 1H, 3-H), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 1.16–1.23 (m, 1H, 3-H), 1.46–1.56 (m, 3H, 2-H, 8-H), 1.89 (q, J = 6.8 Hz, 2H, 7-H), 1.94–2.01 (m, 1H, 4-H), 3.23–3.34 (m, 4H, 1-H, 9-H), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 4.26 (s, 2H, OCH₂PMP), 4.99–5.05 (m, 1H, 5-H), 5.14–5.21 (m, 1H, 6-H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Phenyl), 7.08–7.11 (m, 2H, Phenyl), 7.19–7.27 (m, 6H, Phenyl), 7.50 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 4H, Phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.7$ (2- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.9 (4- CH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.1 (C-8), 29.7 (C-7), 33.4 (C-2), 34.3 (C-4), 40.8 (C-3), 55.2 (OCH_3), 69.3 (C-1), 69.5 (OCH_2PMP), 72.5 (C-9), 113.7 (CH Phenyl), 127.5 (CH Phenyl), 127.8 (C-6), 129.2 (CH Phenyl), 129.4 (CH Phenyl), 130.8 (quart C Phenyl), 135.6 (CH Phenyl), 136.7 (C-5), 159.1 (COCH_3 PMP).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_3+\text{Na}]^+$: ber. 567.32649, gef. 567.32681

(2*R*,4*S*,5*E*)-9-(4-Methoxyphenoxy)-2,4-dimethylnon-5-en-1-ol (3-64)



Der Silylether **3-63** (1.5 g, 2.75 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, TBAF (1.3 g, 4.13 mmol) zugegeben und für 10 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung (20 mL) zur Reaktion, extrahiert mit Et_2O (3×125 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Der Alkohol **3-64** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 862 mg (95%) erhalten.

$R_f = 0.29$ (PE/EE = 3:1)

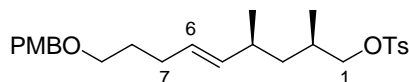
$[\alpha]_D^{20} = +23.3$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2- CH_3), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 4- CH_3), 0.97–1.06 (m, 1H, 3-H), 1.25–1.32 (m, 1H, 3-H), 1.34 (s, 1H, OH), 1.56–1.68 (m, 3H, 8-H, 2-H), 2.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, 7-H), 2.10–2.19 (m, 1H, 4-H), 3.34–3.45 (m, 2H, 1-H), 3.42 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 9-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (s, 2H, OCH_2PMP), 5.15–5.21 (m, 1H, 5-H), 5.31–5.39 (m, 1H, 6-H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Aryl), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Aryl);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.3$ (2- CH_3), 22.1 (4- CH_3), 29.0 (C-8), 29.6 (C-7), 33.5 (C-2), 34.4 (C-4), 40.7 (C-3), 55.3 (OCH_3), 68.8 (C-1), 69.4 (OCH_2PMP), 72.5 (C-9), 113.7 (CH Aryl), 128.2 (C-6), 129.2 (CH Aryl), 130.7 (quart C Aryl), 136.4 (C-5), 159.1 (COCH_3 PMP)

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 329.20926, gef. 329.20909

(2*R*,4*S*,5*E*)-9-(4-Methoxyphenoxy)-2,4-dimethylnon-5-enyl 4-methylbenzenesulfonat (3-65)



Der Alkohol **3-64** (109 mg, 0.36 mmol) wird in DCM (3 mL) gelöst, Triethylamin (0.1 mL, 0.71 mmol), DMAP (2 mg, 0.018 mmol) sowie Tosylchlorid (78 mg, 0.409 mmol) zugegeben und das Gemisch für 3.5 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man Wasser zur Reaktionsmischung, extrahiert mit DCM (3 × 45 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Das Tosylat **3-65** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute 159 mg (97%) erhalten.

R_f = 0.42 (PE/EE = 4:1)

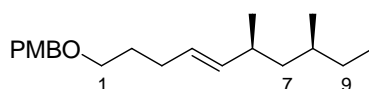
[α]_D²⁰ = +3.3 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃), 0.96–1.03 (m, 1H, 3-H), 1.16–1.25 (m, 1H, 3-H), 1.59–1.65 (m, 2H, 8-H), 1.72–1.80 (m, 1H, 2-H), 2.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, 7-H), 2.05–2.11 (m, 1H, 4-H), 2.43 (s, 3H, arom. CH₃), 3.41 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 9-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.73–3.85 (m, 2H, 1-H), 4.41 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.08 (dd, *J* = 15.3, 8.4 Hz, 1H, 5-H), 5.27–5.34 (m, 1H, 6-H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Aryl), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Aryl), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Aryl), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (2-CH₃), 21.6 (4-CH₃), 21.8 (arom. CH₃), 29.0 (C-8), 29.6 (C-7), 30.6 (C-6), 34.2 (C-4), 40.0 (C-3), 55.3 (OCH₃), 69.4 (OCH₂PMP), 72.5 (C-9), 75.6 (C-1), 113.7 (CH Aryl), 127.9 (CH Aryl), 128.7 (C-6), 129.2 (CH Aryl), 129.8 (CH Aryl), 130.7 (quart C Aryl), 133.2 (quart C Aryl), 135.6 (C-5), 144.6 (quart. C Aryl), 159.1 (COCH₃ PMP)

HRMS (ESI): für [C₂₆H₃₆O₅S+Na]⁺: ber. 483.21757, gef. 483.21727

1-[[[(4*E*,6*S*,8*S*)-6,8-Dimethyldec-4-enyl]oxy]-4-methoxybenzen (3-66)



Man löst das Tosylat **3-65** (52 mg, 0.113 mmol) in THF (2 mL), gibt den Cu(I)Br·SMe₂-Komplex (26 mg, 0.124 mmol) hinzu und kühlt die Mischung auf –80 °C. Nun gibt man MeMgCl (0.38 mL, 1.13 mmol, 3M in THF) langsam zur Reaktionsmischung, rührt für 1 h bei –80 °C, lässt dann die Reaktion auf 0 °C kommen und für 36 h rühren.

Danach gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit Et₂O (3 × 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Der PMB-Ether **3-66** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 34 mg (98%) erhalten.

R_f = 0.78 (PE/EE = 4:1)

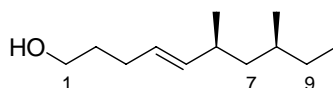
[α]_D²⁰ = +18.0 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.82–0.89 (m, 3H, 10-H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.94–1.01 (m, 1H, 7-H), 1.05–1.14 (m, 1H, 7-H), 1.17–1.36 (m, 3H, 8-H, 9-H), 1.62–1.69 (m, 2H, 2-H), 2.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, 3-H), 2.10–2.19 (m, 1H, 6-H), 3.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.16–5.22 (m, 1H, 5-H), 5.29–5.36 (m, 1H, 4-H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Aryl), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-10), 18.9 (8-CH₃), 21.9 (6-CH₃), 29.1 (C-2), 29.7 (C-3), 30.0 (C-9), 31.9 (C-8), 34.4 (C-6), 44.4 (C-7), 55.3 (OCH₃), 69.5 (OCH₂PMP), 72.5 (C-1), 113.7 (CH Aryl), 127.6 (C-4), 129.2 (CH Aryl), 130.8 (quart. C Aryl), 137.0 (C-5), 159.1 (COCH₃ PMP).

HRMS (ESI): für [C₂₀H₃₂O₂+Na]⁺: ber. 327.22945, gef. 327.22957

(4*E*,6*S*,8*S*)-6,8-Dimethyldec-4-en-1-ol (**3-67**)



Der PMB-Ether **3-66** (500 mg, 1.64 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus CH₂Cl₂/MeOH (20 mL) gelöst, DDQ (788 mg, 3.45 mmol) zugegeben und das Gemisch für 48 h bei Rt gerührt.

Anschließend gibt man ges. NaHCO₃-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 80 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4/1). Es wird eine Mischung aus Alkohol und dem nicht

abtrennbaren PMB-Aldehyd erhalten. Diese Mischung wird in MeOH (6 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, NaBH₄ (188 mg, 4.947 mmol) zugegeben und für 12 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man 1N HCl zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 70 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Der Alkohol **3-67** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 196 mg (25%) erhalten.

R_f = 0.36 (PE/EE=4:1)

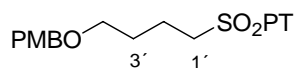
[α]_D²⁰ = +16.4 (c = 0.5 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.81–0.85 (m, 3H, 10-H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.94–1.01 (m, 1H, 7-H), 1.05–1.14 (m, 1H, 7-H), 1.18–1.35 (m, 3H, 8-H, 9-H), 1.42 (br, 1H, OH), 1.58–1.65 (m, 2H, 2-H), 2.06 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, 3-H), 2.16 (ddd, *J* = 14.4, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 5.20–5.26 (m, 1H, 5-H), 5.32–5.39 (m, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-10), 18.8 (8-CH₃), 21.8 (6-CH₃), 28.9 (C-3), 30.0 (C-9), 31.9 (C-2), 32.5 (C-8), 34.4 (C-6), 44.4 (C-7), 62.6 (C-1), 127.5 (C-4), 137.2 (C-5).

HRMS (ESI): für [C₁₂H₂₄O+Na]⁺: ber. 207.17248, gef. 207.17221

5-({4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]butyl)sulfonyl}-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**3-68**)



Man löst den Alkohol **3-73** (150 mg, 0.71 mmol), PPh₃ (225 mg, 0.86 mmol), Phenyltetrazolthiol (152 mg, 0.86 mmol) in THF (7 mL), gibt bei Rt DEAD (0.15 mL, 0.856 mmol, 40% in Toluol) hinzu und rührt für 3 h bei Rt. Danach wird die Mischung mit EtOH (5 mL) verdünnt, auf 0 °C gekühlt, eine Lösung aus H₂O₂ (1.8 mL, 30% in H₂O) und Ammoniummolybdat (260 mg, 0.21 mmol) zugegeben und über Nacht bei Rt gerührt.

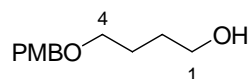
Anschließend gibt man H₂O zur Reaktionsmischung, extrahiert mit DCM (3 × 40 mL), wäscht die org. Phasen mit H₂O, ges. NaCl-Lösung, trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 5:2). Das Sulfon **3-68** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 237 mg (80%) erhalten.

R_f = 0.20 (PE/EE = 3:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.75–1.81 (m, 2H, 3'-H), 2.02–2.10 (m, 2H, 2'-H), 3.46–3.49 (m, 2H, 4'-H), 3.74–3.78 (m, 2H, 1'-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (s, 2H, CH_2 PMP), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Aryl), 7.22–7.25 (m, 2H, Aryl), 7.57–7.62 (m, 3H, Aryl), 7.66–7.68 (m, 2H, Aryl);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.5 (C-3'), 28.1 (C-2'), 55.8 (OCH_3), 65.8 (C-1'), 68.0 (C-4'), 72.7 (CH_2 PMP), 113.9 (CH Aryl), 125.1 (CH Aryl), 129.3 (CH Aryl), 129.9 (CH Aryl), 130.2 (quart. C Aryl), 131.4 (quart. C Aryl), 133.0 (CH Aryl), 159.2 (COCH_3 Aryl).

4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]butan-1-ol (**3-72**)



Die Lösung aus 1,4-Butandiol (**3-71**) (200 mg, 2.22 mmol) und DMSO (3 mL) wird auf 0 °C gekühlt, gepulvertes KOH (127 mg) und PMB-Cl (178 mg, 1.11 mmol) zugegeben. Diese Mischung wird nun für 1.5 h bei Rt gerührt.

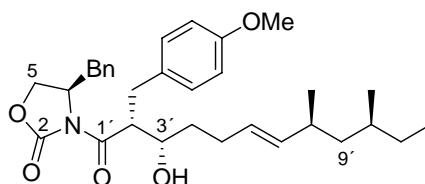
Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung, extrahiert mit Et_2O (3 \times 20 mL), wäscht die org. Phase mit ges. NaCl -Lösung, trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:1). Der monogeschützte PMB-Ether **3-72** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 443 mg (95%) erhalten.

R_f = 0.27 (PE/EE = 1:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.62–1.73 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.48 (t, J = 5.7 Hz, 2H, 4-H), 3.62 (t, J = 5.3 Hz, 2H, 1-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.44 (s, 2H, CH_2 PMP), 6.85–6.88 (m, 2H, Aryl), 7.23–7.26 (m, 2H, Aryl);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 26.8 (C-3), 30.2 (C-2), 55.2 (OCH_3), 62.7 (C-1), 70.0 (C-4), 72.7 (CH_2 PMP), 113.8 (CH PMP), 129.4 (CH PMP), 130.2 (quart C PMP), 159.2 (COCH_3 PMP).

(4*R*)-4-Benzyl-3-[(2*R*,3*S*,6*E*,8*S*,10*S*)-3-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)-8,10-dimethyldodec-6-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (3-74)



Das Oxazolidinon **3-46** (31 mg, 0.091 mmol) wird in DCM (3 mL) gelöst, die Mischung auf 0 °C gekühlt, Bu₂BOTf (120 µL, 0.12 mmol, 1M in CH₂Cl₂), NEt₃ (17 µL, 0.12 mmol) zugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Danach kühlt man die Mischung auf –80 °C, gibt den in DCM (0.5 mL) gelösten Aldehyd **3-31** (20 mg, 0.11 mmol) langsam zur Reaktionsmischung, rührt für 1 h bei –80 °C, lässt die Mischung dann innerhalb 1 h auf Rt kommen und rührt dann für 2 h bei Rt.

Danach kühlt man auf –10 °C, gibt pH 7-Puffer (3 mL), MeOH (2 mL) und H₂O₂ (0.5 mL) zur Reaktion und rührt für 1 h bei 0 °C. Danach extrahiert man mit DCM (3 × 40 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Aldolprodukt **3-74** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 45 mg (95%) erhalten.

R_f = 0.42 (PE/EE = 2:1)

[α]_D²⁰ = –35.5 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

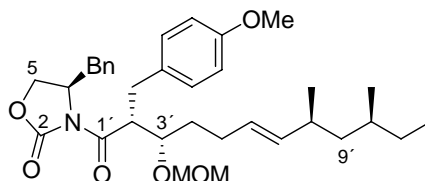
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 10'-CH₃), 0.82–0.86 (m, 3H, 12'-H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8'-CH₃), 0.96–1.02 (m, 1H, 9'-H), 1.07–1.14 (m, 1H, 9'-H), 1.19–1.37 (m, 3H, 10'-H, 11'-H), 1.58–1.70 (m, 2H, 4'-H), 2.02–2.11 (m, 1H, 5'-H), 2.14–2.27 (m, 2H, 5'-H, 8'-H), 2.24 (dd, *J* = 13.6, 9.3 Hz, 1H, CH₂ Benzyl), 2.57 (br, 1H, OH), 2.90 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1H, CH₂ PMP), 2.96 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H, CH₂ PMP), 3.05–3.11 (m, 1H, CH₂ Benzyl), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.93–3.95 (m, 1H, 2'-H), 3.98 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H, 4-H), 4.08 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, 3'-H), 4.50–4.55 (m, 1H, 5-H), 4.59–4.65 (m, 1H, 5-H), 5.24–5.29 (m, 1H, 7'-H), 5.33–5.40 (m, 1H, 6'-H), 6.80 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.94 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.18–7.25 (m, 5H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12), 19.0 (10-CH₃), 21.8 (8-CH₃), 29.0 (C-5'), 29.9 (C-11'), 31.8 (C-10'), 32.3 (C-4'), 33.7 (CH₂ PMP), 34.3 (CH₂ Benzyl), 37.3 (C-8'), 44.3 (C-9'), 49.4 (C-2'), 55.0 (OCH₃), 55.2 (C-4), 65.6 (C-5), 71.9 (C-3'), 113.8 (CH Aryl), 127.2 (CH Aryl), 127.3 (C-6'), 128.9 (CH Aryl), 129.2 (CH Aryl), 130.4 (CH Aryl), 130.7

(quart. C Aryl), 135.1 (quart. C Aryl), 137.4 (C-7'), 153.3 (quart. C Aryl), 158.3 COCH₃ Aryl), 175.1 (C-1').

HRMS (ESI): für [C₃₂H₄₃NO₅+Na]⁺: ber. 544.30334, gef. 544.30331

(4R)-4-Benzyl-3-[(2R,3S,6E,8S,10S)-2-(4-methoxybenzyl)-3-(methoxymethoxy)-8,10-dimethyldodec-6-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (3-75)



Man löst die Verbindung **3-74** (195 mg, 0.37 mmol) in DCM (4 mL), kühlt auf 0 °C, gibt DIPEA (185 µL, 1.119 mmol) und MOM-Cl (150 µL, 1.865 mmol) zu. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen und rührt für 12 h.

Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 20 mL), trocknet über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Der MOM-Ether **3-75** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 199 mg (95%) erhalten.

R_f = 0.48 (PE/EE = 2:1)

[α]_D²⁰ = -35.3 (c = 0.5 in CH₂Cl₂)

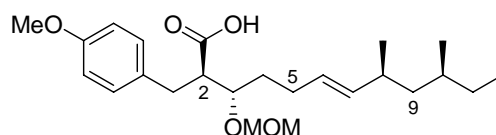
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 10'-CH₃), 0.82–0.85 (m, 3H, 12'-H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 8'-CH₃), 0.95–1.02 (m, 1H, 9'-H), 1.07–1.14 (m, 1H, 9'-H), 1.18–1.37 (m, 3H, 10'-H, 11'-H), 1.62–1.79 (m, 2H, 4'-H), 1.98–2.07 (m, 1H, 5'-H), 2.11–2.24 (m, 2H, 5'-H, 8'-H), 2.41 (dd, *J* = 13.5, 9.2 Hz, 1H, CH₂ Benzyl), 2.86–2.94 (m, 2H, CH₂ Benzyl, CH₂ PMP), 3.07 (dd, *J* = 13.6, 11.1 Hz, 1H, CH₂ PMP), 3.37 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (ddd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H, 3'-H), 4.01 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H, 5-H), 4.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 4.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.59–4.62 (m, 1H, 2'-H), 4.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.21–5.27 (m, 1H, 7'-H), 5.35 (ddd, *J* = 15.3, 6.5 Hz, 1H, 6'-H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.93 (dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.18–7.24 (m, 5H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12'), 19.0 (10'-CH₃), 21.8 (8'-CH₃), 28.8 (C'-5), 29.9 (C-11'), 31.8 (C-10'), 32.5 (C-4'), 33.2 (CH₂ PMP), 34.3 (CH₂ Benzyl), 37.3 (C-8'),

44.4 (C-9'), 48.1 (C-2'), 55.2 (OCH₃), 55.4 (OCH₂OCH₃), 56.2 (C-4), 65.6 (C-5), 78.4 (C-3'), 96.4 (OCH₂OCH₃), 113.8 (CH Aryl), 127.2 (CH Aryl), 127.4 (C-6'), 128.8 (CH Aryl), 129.4 (CH Aryl), 130.2 (CH Aryl), 131.0 (quart. C Aryl), 135.2 (quart. C Aryl), 137.2 (C-7'), 153.0 (C-2), 158.2 (COCH₃ Aryl), 173.5 (C-1').

HRMS (ESI): für [C₃₄H₄₇NO₆+Na]⁺: ber. 588.33011, gef.

(2R,3S,6E,8S,10S)-2-(4-Methoxybenzyl)-3-(methoxymethoxy)-8,10-dimethyldodec-6-enonsäure (3-76)



Die Verbindung **3-75** (32 mg, 0.057 mmol) wird in einer THF/H₂O-Mischung (3 mL, 10:1) gelöst, auf 0 °C gekühlt, LiOH (9.5 mg, 0.23 mmol), H₂O₂ (35 µL, 0.31 mmol, 30% in H₂O) zugegeben und für 2 h bei Rt gerührt.

Anschließend gibt man eine 10%ige Na₂S₂O₃-Lösung zur Reaktion, säuert mit 1N HCl an, extrahiert mit EE (3 × 15 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand auf durch Flashchromatographie(PE/EE = 3:2). Die Säure **3-76** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 20 mg (87%) erhalten.

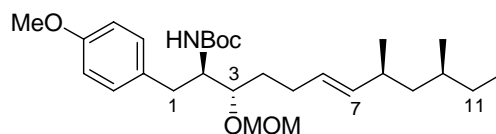
R_f = 0.59 (PE/EE = 2:1)

[α]_D²⁰ = +1.6 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 10-CH₃), 0.82–0.85 (m, 3H, 12-H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.94–1.01 (m, 1H, 9-H), 1.05–1.14 (m, 1H, 9-H), 1.17–1.36 (m, 3H, 10-H, 11-H), 1.64–1.70 (m, 2H, 4-H), 1.96–2.07 (m, 1H, 5-H), 2.11–2.20 (m, 2H, 5-H, 8-H), 2.75 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH₂ PMP), 2.93–3.00 (m, 1H, 2-H), 2.97 (dd, *J* = 6.2, 1.9 Hz, 1H, CH₂ PMP), 3.38 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.19–5.24 (m, 1H, 7-H), 5.30 (ddd, *J* = 15.4, 6.4, 6.2 Hz, 1H, 6-H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12), 19.0 (10-CH₃), 21.7 (8-CH₃), 28.5 (C-5), 29.9 (C-11), 31.6 (C-10), 31.8 (C-4), 32.6 (C-8), 34.3 (CH₂ PMP), 44.3 (C-9), 51.3 (C-2), 55.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₂OCH₃), 78.2 (C-3), 96.6 (OCH₂OCH₃), 113.9 (CH Aryl), 127.1 (C-6), 129.7 (CH Aryl), 131.1 (quart C Aryl), 137.5 (C-7), 158.1 (COCH₃ Aryl), 177.8 (C-1).

(5*S*,6*R*)-5-[(3*E*,5*S*,7*S*)-5,7-Dimethylnon-3-enyl]-6-(4-methoxybenzyl)-10,10-dimethyl-9-oxo-2,4,8-trioxa-7-azaundecan (3-77)



Die Säure **3-76** (60 mg, 0.148 mmol) wird in Benzol (3 mL) gelöst, NEt_3 (62 μL , 0.44 mmol), DPPA (64 μL , 0.30 mmol) zugegeben und für 2 h am Rückfluss erhitzt. Nun lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen, gibt *t*-BuOH (141 μL , 1.48 mmol) sowie $\text{KO}t\text{-Bu}$ (166 mg, 1.48 mmol) zu und erhitzt die Mischung für 1.5 h am Rückfluss.

Danach gibt man H_2O zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 \times 15 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das Boc-Amin **3-77** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 45 mg (64%) erhalten.

$R_f = 0.5$ (PE/EE = 4:1)

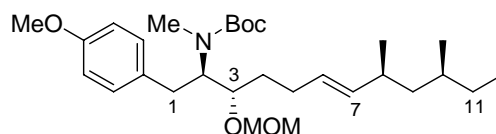
$[\alpha]_D^{20} = +46.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10- CH_3), 0.81–0.85 (m, 3H, 12-H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.94–1.01 (m, 1H, 9-H), 1.05–1.13 (m, 1H, 9-H), 1.17–1.27 (m, 3H, 10-H, 11-H), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 1.47–1.68 (m, 2H, 4-H), 2.00 (ddd, $J = 14.7, 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 2.09–2.18 (m, 2H, 5-H, 8-H), 2.59 (dd, $J = 13.0, 10.4$ Hz, 1H, 1-H), 2.83 (dd, $J = 14.2, 4.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.42 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.56–3.61 (m, 1H, 3-H), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.89–3.96 (m, 1H, 2-H), 4.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 4.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 4.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 5.18–5.24 (m, 1H, 7-H), 5.27–5.34 (m, 1H, 6-H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (C-12), 18.9 (10- CH_3), 21.8 (8- CH_3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 (C-4), 29.9 (C-5), 31.8 (C-10), 34.3 (C-1), 34.9 (C-8), 44.3 (C-9), 54.0 (C-2), 55.2 (OCH_3), 55.8 (OCH_2OCH_3), 78.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.4 (C-3), 97.3 (OCH_2OCH_3), 113.7 (C-3', C-5'), 127.2 (C-6), 130.1 (C-2', C-6'), 130.6 (C-1'), 137.4 (C-7), 155.4 (CO_2), 158.0 (C-4').

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_5 + \text{K}]^+$: ber. 516.30858, gef. 516.30853

(5*S*,6*R*)-5-[(3*E*,5*S*,7*S*)-5,7-Dimethylnon-3-enyl]-6-(4-methoxybenzyl)-7,10,10-trimethyl-9-oxo-2,4,8-trioxa-7-azaundecan (3-78)



Das Boc-Amin **3-77** (67 mg, 0.140 mmol) wird in DMF (2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, NaH (7 mg, 0.28 mmol) zugegeben und für 20 min gerührt. Danach gibt man Methyljodid (22 µL, 0.35 mmol) zur Reaktionsmischung, lässt diese auf Rt kommen und rührt für 10 h bei dieser Temperatur.

Anschließend gibt man Wasser zur Reaktion, extrahiert dann mit DCM (3 × 20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das methylierte Amin **3-78** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 58 mg (85%) erhalten.

R_f = 0.57 (PE/EE = 4:1)

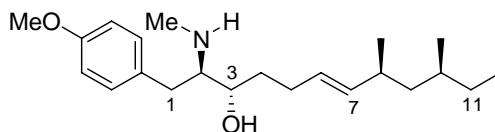
[α]_D²⁰ = +96.6 (c = 2.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10-CH₃), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 12-H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.94–1.01 (m, 1H, 9-H), 1.04–1.12 (m, 1H, 9-H), 1.15–1.27 (m, 3H, 10-H, 11-H), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 1.46–1.54 (m, 1H, 4-H), 1.62–1.71 (m, 1H, 4-H), 2.01–2.16 (m, 3H, 5-H, 8-H), 2.54 (s, 3H, NCH₃), 2.68 (br, 2H, 1-H), 3.07 (dd, *J* = 14.0, 3.1 Hz, 1H, 3-H), 3.43 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.19–4.34 (m, 1H, 2-H), 4.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.17–5.23 (m, 1H 7-H), 5.27–5.36 (m, 1H, 6-H), 6.79 (dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12), 18.9 (10-CH₃), 21.8 (8-CH₃), 28.1 (NCH₃), 28.3 (C(CH₃)₃, C-11), 29.9 (C-5), 31.2 (C-4), 31.8 (C-1), 34.3 (C-8), 44.4 (C-9), 55.3 (OCH₃), 56.0 (C-2), 56.1 (OCH₂OCH₃), 79.0, 79.1 (C(CH₃)₃), 79.4 (C-3), 96.5, 96.6 (OCH₂OCH₃), 113.6, 113.8 (C-3', C-5'), 127.7 (C-6), 127.9 (C-1'), 129.8, 129.9 (C-2', C-6'), 136.9 (C-7), 155.6 (CO₂), 158.1 (C-4').

HRMS (ESI): für [C₂₉H₄₉NO₅+Na]⁺: ber. 514.35029, gef. 514.35018

(2*R*,3*S*,6*E*,8*S*,10*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)-8,10-dimethyl-2-(methylamino)dodec-6-en-3-ol (3-79)

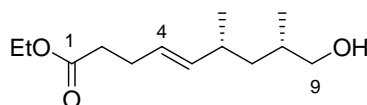


Das Carbamat **3-78** (22 mg, 0.045 mmol) wird in THF (2.5 mL) gelöst, konz. HCl (30 μ L) zugegeben und das Gemisch für 1.5 h bei 55 °C erhitzt.

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (CHCl₃/MeOH = 20:1) gereinigt. Der Aminoalkohol **3-79** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 12.0 mg (80%) erhalten.

$R_f = 0.56$ (CHCl₃/MeOH = 5:1)

Ethyl (4*E*,6*R*,8*S*)-9-hydroxy-6,8-dimethylnon-4-enoat (3-81)



Der Ester **ent 3-61** (101 mg, 0.22 mmol) wird in THF (3 mL) gelöst, TBAF (102 mg, 0.33 mmol) zugegeben und für 3 h bei Rt gerührt.

Anschließend gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit Et₂O (3 \times 40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Der Alkohol **3-81** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 45 mg (92%) erhalten.

$R_f = 0.5$ (PE/EE = 2:1)

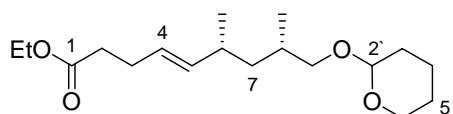
$[\alpha]_D^{20} = -23.8$ [$c = 1.0$ in CH₂Cl₂]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.86$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6-CH₃), 0.98–1.04 (m, 1H, 7-H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂CO₂), 1.28–1.34 (m, 1H, 7-H), 1.55–1.63 (m, 1H, 8-H), 2.11–2.20 (m, 1H, 6-H), 2.26–2.36 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.36–3.45 (m, 2H, 9-H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₃CH₂CO₂), 5.20–5.26 (m, 1H, 5-H), 5.33–5.40 (m, 1H, 4-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$), 16.3 (8- CH_3), 21.9 (6- CH_3), 27.9 (C-3), 33.5 (C-8), 34.4 (C-2), 34.5 (C-6), 40.7 (C-7), 60.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$), 68.7 (C-9), 126.7 (C-4), 137.3 (C-5), 173.3 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3+\text{Na}]^+$: ber. 251.16231, gef. 251.16207

**Ethyl (4*E*,6*R*,8*S*)-6,8-dimethyl-9-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)non-4-enoat
(3-82)**



Der Hydroxyester **3-81** (1.65 g, 7.23 mmol) wird in DCM (12 mL) gelöst, 3,4-Dihydropyran (1.0 mL, 10.8 mmol), *p*TsOH (181 mg) zugegeben und für 3 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man ges. NaHCO_3 -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 \times 60 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 12:1). Das THP-Acetal **3-82** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 2.19 g (97%) erhalten.

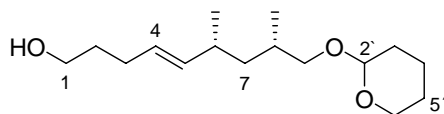
$R_f = 0.4$ (PE/EE = 12:1)

$[\alpha]_D^{20} = -6.5$ [$c = 1.0$ in CH_2Cl_2]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (dd, $J = 8.5, 6.7$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.97–1.04 (m, 1H, 7-H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$), 1.28–1.37 (m, 1H, 7-H), 1.48–1.60 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 1.65–1.73 (m, 2H, 3'-H), 1.78–1.85 (m, 1H, 8-H), 2.12–2.23 (m, 1H, 6-H), 2.25–2.35 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.07–3.20 (m, 1H, 9-H), 3.42–3.56 (m, 2H, 6'-H), 3.80–3.86 (m, 1H, 9-H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$), 4.51–4.55 (m, 1H, 1'-H), 5.21–5.28 (m, 1H, 5-H), 5.32–5.39 (m, 1H, 4-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$), 16.8, 16.9 (8- CH_3), 19.5, 19.6 (C-4'), 21.8 (6- CH_3), 25.5 (C-5'), 27.9 (C-3), 30.7 (C-3'), 31.0, 31.1 (C-8), 34.2 (C-2), 34.5 (C-6), 41.0, 41.1 (C-7), 60.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$), 62.0, 62.2 (C-6'), 73.3, 73.5 (C-9), 98.7, 99.0 (C-2'), 126.5 (C-4), 137.3 (C-5), 173.2 (C-1).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_4+\text{Na}]^+$: ber. 335.21983, gef.

(4E,6R,8S)-6,8-Dimethyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)non-4-en-1-ol (3-83)

Zur Lösung des Ester **3-82** (2.18 g, 7.0 mmol) in abs. Et₂O (18 mL) wird langsam DIBAL-H (21 mL, 1M in Hexan) bei -40 °C zugetropft. Man rührt das Gemisch für 40 min bei dieser Temperatur, lässt die Reaktionsmischung auf 0 °C kommen und rührt für weitere 4 h.

Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lösung zur Reaktion, lässt die Mischung auf Rt kommen, extrahiert mit Et₂O (3 × 50 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Der Alkohol **3-83** wird in einer Ausbeute von (1.77 g (94%)) als farbloses Öl erhalten.

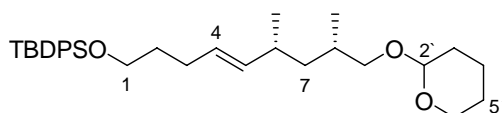
R_f = 0.4 (PE/EE = 2:1)

[α]_D²⁰ = -8.3 (c = 2.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.98–1.05 (m, 1H, 7-H), 1.44–1.58 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 1.59–1.63 (m, 2H, 2-H), 1.65–1.75 (m, 2H, 3'-H), 1.77–1.84 (m, 1H, 8-H), 2.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 3-H), 2.13–2.23 (m, 1H, 6-H), 3.08–3.21 (m, 1H, 9-H), 3.43–3.58 (m, 2H, 6'-H), 3.63 (q, *J* = 5.8, 2H, 1-H) 3.82–3.86 (m, 1H, 9-H), 4.52–4.55 (m, 1H, 1'-H), 5.20–5.26 (m, 1H, 5-H), 5.33–5.40 (m, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.9 (8-CH₃), 19.5, 19.6 (C-4'), 21.9, 22.0 (6-CH₃), 25.5 (C-5'), 28.8 (C-3), 30.7 (C-3'), 31.0, 31.1 (C-2), 32.4 (C-8), 34.3, 34.4 (C-6), 41.1 (C-7), 62.0 (C-1), 62.3, 62.4 (C-6'), 73.3, 73.5 (C-9), 98.7, 99.1 (C-1'), 127.9 (C-4), 136.8 (C-5).

HRMS (ESI): für [C₁₆H₃₀O₃+Na]⁺: ber. 293.205918, gef. 293.20575

tert-Butyl[[(4E,6R,8S)-6,8-dimethyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)non-4-enyl]oxy]diphenylsilan (3-84)

Der Alkohol **3-83** (1.82 g, 6.73 mmol) wird in DCM (12 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, Imidazol (642 mg, 9.4 mmol), DMAP (83 mg, 0.67 mmol) und TBDPS-Cl (2.04 mg, 7.40 mmol) zugegeben. Danach lässt man die Mischung auf Rt kommen und 1 h rühren.

Anschließend gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM ($3 \times 50 \text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 15:1). Der Silylether **3-84** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 3.22 g (94%) erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/EE = 15:1)

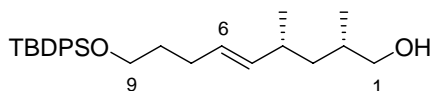
$[\alpha]_D^{20} = -5.2$ [$c = 1.0$ in CH_2Cl_2]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (dd, $J = 9.7, 6.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.96–1.02 (m, 1H, 7-H), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu), 1.25–1.37 (m, 1H, 7-H), 1.49–1.65 (m, 6H, 2-H, 4'-H, 5'-H), 1.66–1.85 (m, 3H, 8-H, 2'-H) 2.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, 3-H), 2.13–2.20 (m, 1H, 6-H), 3.08–3.21 (m, 1H, 9-H), 3.45–3.50 (m, 2H, 6'-H), 3.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 1-H), 3.82–3.87 (m, 1H, 9-H), 4.52–4.56 (m, 1H, 1'-H), 5.16–5.22 (m, 1H, 5-H), 5.30–5.37 (m, 1H, 4-H), 7.35–7.43 (m, 6H, Aryl), 7.63 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 4H, Aryl)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.9, 17.0$ (8- CH_3), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.5, 19.7 (C-4'), 21.9, 22.0 (6- CH_3), 25.5 (C-5'), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.8 (C-2), 30.7 (C-2'), 31.7 (C-8), 32.6 (C-3), 34.2, 34.3 (C-6), 41.2 (C-7), 62.0, 62.2 (C-6'), 62.3, 62.4 (C-1), 73.3, 73.5 (C-9), 98.7, 99.1 (C-1'), 127.6 (CH Aryl), 128.2 (CH Aryl), 129.5 (CH Aryl), 134.1 (quart. C Aryl), 135.6 (CH Aryl), 136.3, 136.4 (C-5).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 531.32704, gef.

(2*S*,4*R*,5*E*)-9-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethylnon-5-en-1-ol (**3-85**)



Die THP-Ether **3-84** (3.11 g, 6.12 mmol) wird in EtOH (20 mL) gelöst, PPTS (77 mg, 0.31 mmol) zugegeben und für 8 h bei 55 °C gerührt.

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1) gereinigt. Der Alkohol **3-85** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 2.36 g (91%) erhalten.

$R_f = 0.47$ (PE/EE = 4:1)

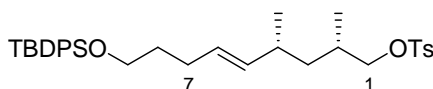
$[\alpha]_D^{20} = -14.7$ [$c = 1.0$ in CH_2Cl_2]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃), 0.97–1.03 (m, 1H, 3-H), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 1.27–1.33 (m, 1H, 3-H), 1.56–1.66 (m, 3H, 2-H, 2-H), 2.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H, 7-H), 2.12–2.21 (m, 1H, 4-H), 3.34–3.47 (m, 2H, 1-H), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 9-H), 5.15–5.21 (m, 1H, 5-H), 5.31–5.38 (m, 1H, 6-H), 7.35–7.44 (m, 6H, Aryl), 7.66–.68 (m, 4H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (2-CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 22.1 (4-CH₃), 26.9 (C(CH₃)₃), 28.7 (C-8), 32.5 (C-7), 33.5 (C-2), 34.3 (C-4), 46.7 (C-3), 63.3 (C-9), 68.8 (C-1), 127.6 (CH Aryl), 128.4 (C-6), 129.5 (CH Aryl), 134.1 (quart. C Aryl), 135.5 (CH Aryl), 136.2 (C-5).

HRMS (ESI): für [C₂₇H₄₀O₂Si+Na]⁺: ber. 447.26952, gef. 447.26935

(2S,4R,5E)-9-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethylnon-5-enyl 4-methylbenzenesulfonat (3-86)



Der Alkohol **3-85** (2.28 g, 5.37 mmol) wird in DCM (15 mL) gelöst, NEt₃ (1.74 mL, 12.35 mmol), DMAP (132 mg, 1.07 mmol) sowie Tos-Cl (1.2 g, 6.154 mmol) zugegeben und für 2 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 50 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das Tosylat **3-86** wird in einer Ausbeute von 3.04 g (98%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.41 (PE/EE = 9:1)

[α]_D²⁰ = -3.8 [c = 1.0 in CH₂Cl₂]

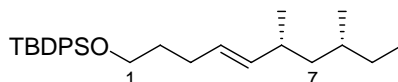
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃), 0.96–1.02 (m, 1H, 3-H), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu), 1.16–1.23 (m, 1H, 3-H), 1.59 (ddd, J = 14.1, 6.9, 6.7 Hz, 2H, 8-H), 1.72–1.80 (m, 1H, 2-H), 2.01–2.10 (m, 3H, 4-H, 7-H), 2.43 (s, 3H, arom. CH₃), 3.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 9-H), 3.75 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 1H, 1-H), 3.82–3.85 (m, 1H, 1-H), 5.08 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H, 5-H), 5.26–5.33 (m, 1H, 6-H), 7.31–7.41 (m, 9H, Aryl), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 4H, Aryl), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (2-CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 21.6 (4-CH₃), 21.8 (CH₃ Aryl), 26.9 (C(CH₃)₃), 28.7 (C-7), 30.6 (C-2), 32.4 (C-8), 34.2 (C-4), 40.0 (C-3), 63.3 (C-9),

75.7 (C-1), 127.6 (CH Aryl), 127.9 (CH Aryl), 128.9 (C-6), 129.5 (CH Aryl), 129.8 (CH Aryl), 133.2 (quart. C Aryl), 134.0 (quart. C Aryl), 135.4 (C-5), 135.5 (CH Aryl), 144.5 (CCH₃ Aryl).

HRMS (ESI): für [C₃₄H₄₆O₄SSi+Na]⁺: ber. 601.27837, gef. 601.27831

(4*E*,6*S*,8*S*)-1-(*tert*-Butyl-diphenylsilan)-6,8-dimethyldec-4-ene (3-87)



Das Tosylat **3-86** (2.95 g, 5.09 mmol) wird in THF (45 mL) gelöst, der Cu(I)Br·SMe₂-Komplex (1.26 g, 6.11 mmol) zugegeben und auf –80 °C gekühlt. Nun gibt man tropfenweise MeMgCl (18.7 mL, 3M in THF) zur Reaktionsmischung, rührt 1 h bei –80 °C, lässt die Mischung auf 0 °C kommen und für 36 h rühren.^[82]

Danach gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit Et₂O (3 × 70 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Der Silylalkohol **3-87** wird als leicht bräunliches Öl in einer Ausbeute von 2.06 g (96%) erhalten.

R_f = 0.83 (PE/EE = 9:1)

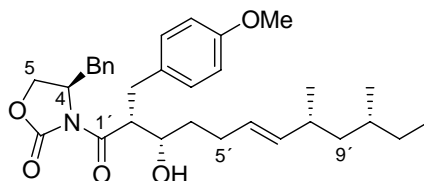
[α]_D²⁰ = –9.9 [c = 1.0 in CH₂Cl₂]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.81–0.85 (m, 3H, 10-H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.94–1.01 (m, 1H, 7-H), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 1.07–1.14 (m, 1H, 7-H), 1.17–1.36 (m, 3H, 8-H, 9-H), 1.58–1.65 (m, 2H, 2-H), 2.07 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, 3-H), 2.11–2.17 (m, 1H, 6-H), 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 5.16–5.22 (m, 1H, 5-H), 5.28–5.35 (m, 1H, 6-H), 7.35–7.42 (m, 6H, Aryl), 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 4H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-10), 19.0 (8-CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 21.8 (6-CH₃), 28.8 (C-2), 30.0 (C-9), 31.8 (C-3), 32.6 (C-8), 34.4 (C-6), 44.4 (C-7), 63.3 (C-1), 127.6 (CH Aryl), 127.8 (C-4), 129.5 (CH Aryl), 134.2 (quart. C Aryl), 135.6 (CH Aryl), 136.8 (C-5).

HRMS (ESI): für [C₂₈H₄₂O₂Si+Na]⁺: ber. 445.29026, gef. 445.29036

(4*R*)-4-Benzyl-3-[(2*R*,3*S*,6*E*,8*R*,10*R*)-3-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)-8,10-dimethyldodec-6-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (3-88)



Das Oxazolidinon **3-46** (600 mg, 1.77 mmol) wird in DCM (12 mL) gelöst, die Mischung auf 0 °C gekühlt, Bu₂BOTf (2.1 ml, 2.12 mmol, 1M in CH₂Cl₂), NEt₃ (325 µL, 2.3 mmol) zugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Danach kühlt man die Mischung auf –80 °C, gibt den in DCM (1.5 mL) gelösten Aldehyd **ent 3-31** (403 mg, 2.21 mmol) langsam zur Reaktionsmischung, rührt für 1 h bei –80 °C, lässt die Mischung dann innerhalb 1 h auf Rt kommen und rührt dann für 2 h bei Rt.

Danach kühlt man auf –10 °C, gibt pH 7-Puffer (3 mL), MeOH (2 mL) und H₂O₂ (0.5 mL) zur Reaktion und rührt für 1 h bei 0 °C. Danach extrahiert man mit DCM (3 × 60 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Aldolprodukt **3-75** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 774 mg (84%) erhalten.

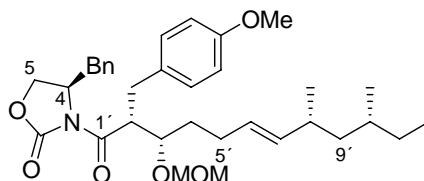
R_f = 0.52 (PE/EE = 2:1)

[α]_D²⁰ = –42.2 (c = 0.85 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10'-CH₃), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 12'-H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 8'-CH₃), 0.96–1.02 (m, 1H, 9'-H), 1.07–1.14 (m, 1H, 9'-H), 1.19–1.37 (m, 3H, 10'-H, 11'-H), 1.53–1.71 (m, 2H, 4'-H), 2.05–2.27 (m, 3H, 5'-H, 8'-H), 2.24 (dd, *J* = 13.6, 9.5 Hz, 1H, CH₂ Benzyl), 2.89 (dd, *J* = 13.6, 3.2 Hz, 1H, CH₂ PMP), 2.96 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H, CH₂ PMP), 3.05–3.11 (m, 1H, CH₂ Benzyl), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.92–3.96 (m, 1H, 2'-H), 4.05–4.10 (m, 1H, 3'H), 4.49–4.54 (m, 1H, 5-H), 4.59–4.64 (m, 1H, 5-H), 5.23–5.40 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 3''-H, 5''-H), 6.93–6.95 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.18–7.24 (m, 5H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12'), 18.9 (10'-CH₃), 21.7 (8'-CH₃), 29.1 (C-5'), 29.9 (C-11'), 31.9 (C-10'), 32.3 (C-4'), 33.7 (C-1'), 34.4 (CH₂ Benzyl), 37.3 (C-8'), 44.3 (C-9'), 49.4 (C-2'), 55.0 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 65.6 (C-3'), 71.9 (C-4), 113.8 (CH Aryl), 127.2 (CH Aryl), 127.4 (C-6), 128.9 (CH Aryl), 129.3 (CH Aryl), 130.4 (CH Aryl), 130.7 (quart. C Aryl), 135.1 (quart. C Benzyl), 137.4 (C-7'), 153.3 (C-2), 158.3 (COCH₃ Aryl), 175.2 (C-1').

(4*R*)-4-Benzyl-3-[(2*R*,3*S*,6*E*,8*R*,10*R*)-2-(4-methoxybenzyl)-3-(methoxymethoxy)-8,10-dimethyldodec-6-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (3-89)



Man löst die Verbindung **3-88** (700 mg, 1.34 mmol) in DCM (10 mL), kühlt auf 0 °C, gibt DIPEA (920 µL, 5.37 mmol) und MOM-Cl (550 µL, 3.7 mmol) zu. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen und rührt für 12 h.

Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 40 mL), trocknet über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Der MOM-Ether **3-89** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 697 mg (92%) erhalten.

R_f = 0.4 (PE/EE = 3:1)

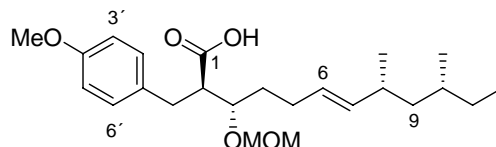
[α]_D²⁰ = -44.5 (c = 0.45 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10'-CH₃), 0.82–0.86 (m, 3H, 12'-H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8'-CH₃), 0.95–1.02 (m, 1H, 9'-H), 1.06–1.14 (m, 1H, 9'-H), 1.28–1.37 (m, 3H 10'-H, 11'-H), 1.63–1.89 (m, 2H, 4'-H), 1.99–2.08 (m, 1H, 8'-H), 2.12–2.23 (m, 2H, 5'-H), 2.41 (dd, *J* = 13.5, 9.2 Hz, 1H, CH₂ Benzyl), 2.86–2.94 (m, 2H, CH₂ PMP), 3.07 (dd, *J* = 13.7, 10.9 Hz, 1H, CH₂ Benzyl), 3.38 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.81–3.85 (m, 1H, 2'-H), 4.01 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H, 4-H), 4.09 (t, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H, 3'-H), 4.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.58–4.62 (m, 1H, 5-H), 4.70 (d, *J* = 7.1 Hz, OCH₂OCH₃), 5.22–5.27 (m, 1H, 7'-H), 5.32–5.39 (m, 1H, 6'-H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMP), 6.93 (dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 2H, PMP), 7.18–7.23 (m, 5H, Benzyl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12'), 18.9 (10'-CH₃), 21.7 (8'-CH₃), 28.9 (C-5'), 29.9 (C-11'), 31.8 (C-10'), 32.5 (C-4'), 33.2 (C-1'), 34.3 (CH₂ Benzyl), 37.3 (C-8'), 44.4 (C-9'), 48.1 (C-2'), 55.2 (OCH₃), 55.4 (CH₂OCH₃), 56.1 (C-4), 65.5 (C-5), 78.5 (C-3'), 96.3 (OCH₂OCH₃), 113.8 (CH PMP), 127.2 (CH Benzyl), 127.4 (C-6'), 128.8 (CH Benzyl), 129.3 (CH Benzyl), 130.2 (CH PMP), 131.0 (quart. C PMP), 135.1 (quart. C Benzyl), 137.1 (C-7'), 153.0 (C-2), 158.2 (COCH₃ PMP), 173.5 (C-1').

HRMS (ESI): für [C₃₄H₄₇NO₆+Na]⁺: ber. 588.33011, gef. 588.32978

(2*R*,3*S*,6*E*,8*R*,10*R*)-2-(4-Methoxybenzyl)-3-(methoxymethoxy)-8,10-dimethyldodec-6-ensäure (3-90)



Die Verbindung **3-89** (820 mg, 1.45 mmol) wird in einer THF/H₂O-Mischung (10 mL, 10:1) gelöst, auf 0 °C gekühlt, LiOH (244 mg, 5.8 mmol), H₂O₂ (0.9 mL, 7.97 mmol, 30% in H₂O) zugegeben und für 2 h bei Rt gerührt.

Anschließend gibt man eine 10%ige Na₂S₂O₃-Lösung zur Reaktion, säuert mit 1N HCl an, extrahiert mit EE (3 × 45 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand auf durch Flashchromatographie(PE/EE = 3:2). Die Säure **3-90** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 524 mg (89%) erhalten.

R_f = 0.53 (PE/EE = 2:1)

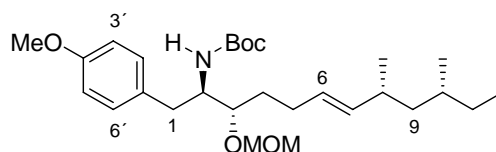
[α]_D²⁰ = -24.3 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 10-CH₃), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 12-H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.95–1.02 (m, 1H, 9-H), 1.05–1.14 (m, 1H, 9-H), 1.18–1.36 (m, 3H, 10-H, 11-H), 1.64–1.70 (m, 2H, 4-H), 1.97–2.06 (m, 1H, 8-H), 2.11–2.20 (m, 2H, 5-H), 2.72–2.78 (m, 1H, 2-H), 2.92–2.99 (m, 2H, CH₂ PMP), 3.38 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.78–3.81 (m, 1H, 3-H), 4.66 (dd, *J* = 16.8, 6.9 Hz, 2H, OCH₂OCH₃), 5.19–5.25 (m, 1H, 7-H), 5.28–5.35 (m, 1H, 6-H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12), 18.9 (10-CH₃), 21.7 (8-CH₃), 28.5 (C-5), 29.3 (C-11), 31.7 (C-10), 31.9 (C-4), 32.6 (CH₂ PMP), 34.3 (C-8), 44.3 (C-9), 51.4 (C-2), 55.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₂OCH₃), 78.2 (C-3), 96.5 (OCH₂OCH₃), 113.9 (CH PMP), 127.1 (C-6), 129.7 (CH PMP), 131.2 (quart. C PMP), 137.5 (C-7), 158.1 (COCH₃ PMP) 178.0 (C-1).

HRMS (ESI): für [C₂₄H₃₈O₅+Na]⁺: ber. 429.26169, gef. 429.26144

(5*S*,6*R*)-5-[(3*E*,5*R*,7*R*)-5,7-Dimethylnon-3-enyl]-6-(4-methoxybenzyl)-10,10-dimethyl-9-oxo-2,4,8-trioxa-7-azaundecan (3-91)



Die Säure **3-90** (60 mg, 0.148 mmol) wird in Benzol (3 mL) gelöst, NEt₃ (62 µL, 0.44 mmol), DPPA (64 µL, 0.30 mmol) zugegeben und für 2 h am Rückfluss erhitzt. Nun lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen, gibt *t*-BuOH (141 µL, 1.48 mmol) sowie KO*t*-Bu (166 mg, 1.48 mmol) zu und erhitzt die Mischung für 1.5 h am Rückfluss.

Danach gibt man H₂O zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 15 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das Boc-Amin **3-91** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 46 mg (65%) erhalten.

R_f = 0.5 (PE/EE = 4:1)

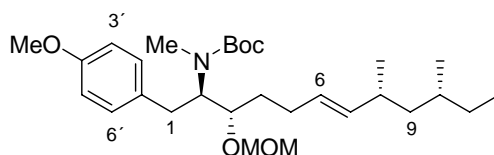
[α]_D²⁰ = +13.2 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10-CH₃), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 12-H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.94–1.01 (m, 1H, 9-H), 1.07–1.14 (m, 1H, 9-H), 1.18–1.27 (m, 3H, 10-H, 11-H), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 1.48–1.69 (m, 2H, 4-H), 1.96–2.05 (m, 1H, 8-H), 2.09–2.19 (m, 2H, 5-H), 2.56–2.62 (m, 1H, 1-H), 2.84 (dd, *J* = 14.2, 4.8 Hz, 1H, 1-H), 3.42 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.58–3.59 (m, 1H, 3-H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.89–3.96 (m, 1H, 2-H), 4.67 (dd, *J* = 17.0, 6.9 Hz, 2H, OCH₂OCH₃), 4.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NH), 5.18–5.24 (m, 1H, 7-H), 5.28–5.35 (m, 1H, 6-H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12), 18.9 (10-CH₃), 21.7 (8-CH₃), 28.3 (C(CH₃)₃), 29.7 (C-11), 30.0 (C-5), 31.9 (C-10), 32.0 (C-4), 34.4 (C-8), 34.9 (C-1), 44.3 (C-9), 54.0 (OCH₃), 55.2 (OCH₂OCH₃), 55.8 (C-2), 78.9 (C(CH₃)₃), 81.5 (C-3), 97.3 (OCH₂OCH₃), 113.7 (CH PMP), 127.3 (quart. C PMP), 130.1 (C-6), 130.6 (CH PMP), 137.3 (C-7), 155.4 (CO₂), 158.0 (COCH₃ PMP).

HRMS (ESI): für [C₂₈H₄₇NO₅+Na]⁺: ber. 500.33519, gef. 500.33482

(5*S*,6*R*)-5-[(3*E*,5*R*,7*R*)-5,7-Dimethylnon-3-enyl]-6-(4-methoxybenzyl)-7,10,10-trimethyl-9-oxo-2,4,8-trioxa-7-azaundecan (3-92)



Das Boc-Amin **3-91** (83 mg, 0.17 mmol) wird in DMF (2.5 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, NaH (9 mg, 0.35 mmol) zugegeben und für 20 min gerührt. Danach gibt man Methyljodid (27 µL, 0.43 mmol) zur Reaktionsmischung, lässt diese auf Rt kommen und rührt für 10 h bei dieser Temperatur.

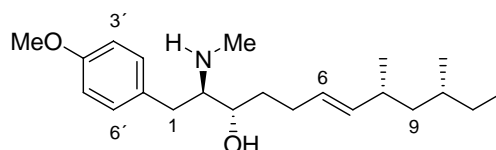
Anschließend gibt man Wasser zur Reaktion, extrahiert dann mit DCM (3 × 20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das methylierte Amin **3-92** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 72 mg (85%) erhalten.

R_f = 0.51 (PE/EE = 4:1)

[α]_D²⁰ = +11.2 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79-0.84 (m, 6H, 10-CH₃, 12-H), 0.87-1.00 (m, 2H, 9-H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.06-1.13 (m, 1H, 11-H), 1.17-1.26 (m, 3H, 8-H, 10-H, 11-H), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 1.45-1.55 (m, 1H, 4-H), 1.60-1.70 (m, 1H, 4-H), 2.05-2.18 (m, 2H, 5-H), 2.54 (s, 3H, NCH₃), 2.68 (br, 2H, 1-H), 3.05-3.10 (m, 1H, 3-H), 3.43 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.65-4.68 (m, 1H, OCH₂OCH₃), 4.71-4.75 (m, 1H, OCH₂OCH₃), 5.17-5.23 (m, 1H, 7-H), 5.28-5.36 (m, 1H, 6-H), 6.77-6.80 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.04-7.11 (m, 2H, 2'-H, 6'-H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12), 18.9 (10-CH₃), 21.8 (8-CH₃), 27.5 (C-5), 28.1 (C(CH₃)₃), 28.3 (NCH₃), 29.9 (C-11), 31.2 (C-10), 33.2 (C-1), 34.4 (C-8), 44.4 (C-9), 55.3 (OCH₃), 56.1 (OCH₂OCH₃), 62.2 (C-2, fehlt), 78.2 (C(CH₃)₃), 79.4 (C-3), 96.4, 96.5 (OCH₂OCH₃), 113.6, 113.8 (C-3', C-5'), 127.7 (C-1'), 129.8 (C-6), 129.9 (C-2', C-6'), 136.9 (C-7), 155.6 (CO₂), 158.1 (C-4').

(2*R*,3*S*,6*E*,8*R*,10*R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-8,10-dimethyl-2-(methylamino)dodec-6-en-3-ol (3-93)

Das Carbamat **3-92** (15 mg, 0.03 mmol) wird in THF (2.5 mL) gelöst, konz. HCl (30 μ L) zugegeben und das Gemisch für 1.5 h bei 55 °C erhitzt.

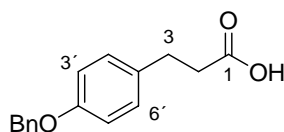
Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (CHCl₃/MeOH = 20:1) gereinigt. Der Aminoalkohol **3-93** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 8.6 mg (80%) erhalten.

$R_f = 0.57$ (PE/EE = 5:1)

$[\alpha]_D^{20} = -3.9$ ($c = 0.25$ in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.78$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 10-CH₃), 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 12-H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 0.92–1.00 (m, 1H, 9-H), 1.03–1.12 (m, 1H, 9-H), 1.15–1.21 (m, 1H, 10-H), 1.22–1.31 (m, 3H, 11-H, 4-H), 1.44–1.53 (m, 1H, 4-H), 1.64–1.72 (m, 2H, 5-H), 1.97–2.06 (m, 1H, 8-H), 2.08–2.24 (m, 2H, 1-H), 2.50 (s, 3H, NCH₃), 3.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 2-H), 3.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 5.18–5.23 (m, 1H, 7-H), 5.26–5.33 (m, 1H, 6-H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.3$ (C-12), 18.9 (10-CH₃), 21.6 (8-CH₃), 29.0 (C-5), 29.9 (C-11), 31.7 (C-10), 31.8 (C-4), 32.7 (N-CH₃), 33.3 (C-8), 34.3 (C-1), 44.3 (C-9), 55.2 (OCH₃), 67.3 (C-2), 69.6 (C-3), 114.4 (CH PMP), 126.7 (C-6), 128.7 (quart. C PMP), 130.1 (CH PMP), 137.7 (C-7), 158.7 (COCH₃ PMP).

3-[4-(Benzyloxy)phenyl]propionsäure (3-96)

Eine Mischung aus 3-(4'-Hydroxyphenyl)propionsäure (**3-34**) (4.99 g, 30 mmol), Benzylchlorid (13.9 mL, 120 mmol), KI (19.92 g, 120 mmol) und K₂CO₃ (16.59 g, 120 mmol) in

Aceton (70 mL) wird 36 h am Rückfluss erhitzt.^[124] Danach wird Wasser zur Reaktionsmischung gegeben und diese mit DCM (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und anschließend eingengt.

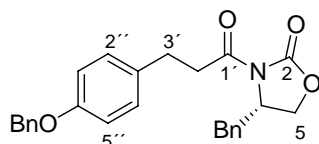
Das Rohprodukt (**3-95**) wird in einer 1:1-Mischung aus H₂O/20% NaOH (100 mL) gelöst und für 2 h am Rückfluss erhitzt. Nun gibt man DCM (100 mL) zur Reaktionsmischung, extrahiert die org. Phase mit 5% NaOH (2 × 40 mL), säuert die wässrige Phase mit konz. HCl an, extrahiert diese dann mit DCM (3 × 80 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄ und zieht das Lösungsmittel ab. Die Säure **3-99** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 6.30 g (82%) erhalten.

R_f = 0.15 (PE/EE = 1:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2-H), 2.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3-H), 5.03 (s, 2H, CH₂ Aryl), 6.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Aryl), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Aryl), 7.29–7.33 (m, 1H, Aryl), 7.35–7.43 (m, 4H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.8 (C-3), 35.7 (C-2), 70.1 (CH₂ Aryl), 114.9 (CH Aryl), 127.5, 127.9, 128.6 (CH Aryl), 129.3 (CH Aryl), 132.5 (quart. C Aryl), 137.1 (quart. C Aryl), 157.4 (CO Aryl), 178.2 (C-1).

(4*S*)-4-Benzyl-3-{3-[4-(benzyloxy)phenyl]propanoyl}-1,3-oxazolidin-2-on (**3-97**)



Man löst 3-(4'-Benzyloxyphenyl)propionsäure (**3-96**) (2.0 g, 7.80 mmol) in THF (60 mL), gibt NEt₃ (3.3 mL, 23.4 mmol) zu und kühlt auf –20 °C ab. Nun gibt man tropfenweise Pivaloylchlorid (1.0 mL, 8.19 mmol) zu und rührt die Mischung für 30 min bei –20 °C und anschließend für 30 min bei Rt. Danach wird die Mischung auf –80 °C gekühlt und das mit *n*-BuLi (3.28 mL, 8.194 mmol, 2.5M in Hexan) lithiierte (*R*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (1.38 g, 7.80 mmol; in 8 mL THF) tropfenweise zugegeben. Anschließend lässt man die Mischung langsam auf Rt kommen, gibt ges. NaHCO₃-Lösung zu und extrahiert mit EE (3 × 60 mL). Danach wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel

abgezogen und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Das Produkt **3-97** wurde in Form farbloser Nadeln in einer Ausbeute von 2.65 g (82%) erhalten.

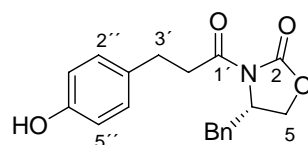
$R_f = 0.23$ (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +48.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.74$ (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H, PhCH_2), 2.94–2.98 (m, 2H, 3'-H), 3.16–3.32 (m, 3H, 2'-H, PhCH_2), 4.14–4.16 (m, 2H, 4-H), 4.62–4.68 (m, 1H, 5-H), 5.04 (s, 2H, PhCH_2O), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Aryl), 7.16–7.43 (m, 7H, Aryl);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.4$ (C-3'), 37.3 (PhCH_2), 37.8 (C-2'), 55.1 (C-4), 66.2 (PhCH_2O), 70.0 (C-5), 114.8 (CH Aryl), 127.3 (CH Aryl), 127.4 (CH Aryl), 127.9 (CH Aryl), 128.5 (CH Aryl), 128.9 (CH Aryl), 129.4 (CH Aryl), 129.5 (CH Aryl), 132.8 (quart. C Aryl), 135.2 (quart. C Aryl) 137.1 (quart. C Aryl), 153.4 (C-2), 157.4 (CO Aryl), 172.5 (C-1').

(4S)-4-Benzyl-3-[3-(4-hydroxyphenyl)propanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (**3-98**)



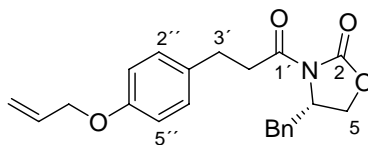
Die Verbindung **3-97** (1.75 g, 4.21 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus MeOH/Ethylacetat gelöst, Pd/C (200 mg) zugegeben und für 1.5 h bei Rt unter einer H_2 -Atmosphäre gerührt.^[124] Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Produkt aus PE/EE = 1:8 umkristallisiert. Das Phenol **3-98** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 92% (1.26 g, 3.87 mmol) erhalten.

$R_f = 0.32$ (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -61.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.74$ (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H, PhCH_2), 2.92–2.97 (m, 2H, 3'-H), 3.15–3.31 (m, 3H, 2'-H, PhCH_2), 4.14–4.17 (m, 2H, 4-H), 4.62–4.68 (m, 1H, 5-H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Aryl), 7.11–7.33 (m, 7H, Aryl);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.5$ (C-3'), 37.4 (PhCH_2), 37.8 (C-2'), 55.1 (C-4), 66.2 (C-5), 115.3 (CH Aryl), 127.4 (CH Aryl), 129.0 (CH Aryl), 129.4 (CH Aryl), 129.7 (CH Aryl), 132.5 (quart. C Aryl), 135.2 (quart. C Aryl), 153.5 (C-2), 154.0 (CO Aryl), 172.5 (C-1').

(4S)-3-{3-[4-(Allyloxy)phenyl]propanoyl}-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (3-99)

Das Phenol **3-98** (152 mg, 0.467 mmol) wird in DMF (2 mL) gelöst, K_2CO_3 (162 mg, 1.168 mmol) und Allylbromid (82 μ L, 0.934 mmol) zugegeben und für 10 h bei Rt gerührt.^[93]

Danach gibt man H_2O zur Reaktionslösung, extrahiert mit EE (3 \times 25 mL), wäscht die org. Phasen mit H_2O (10 mL), trocknet über $MgSO_4$, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 1:1). Der Allylether **3-99** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 162 mg (95%) erhalten.

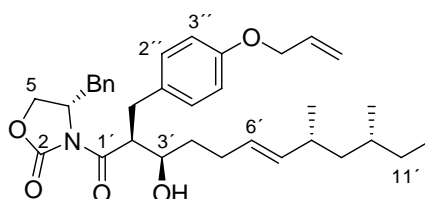
$R_f = 0.56$ (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +44.3$ (c = 1.0 in CH_2Cl_2)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.74$ (dd, $J = 13.5, 9.7$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 2.96 (ddd, $J = 7.7, 2.8$ Hz, 2H, 3'-H), 3.16–3.32 (m, 3H, 2'-H, $PhCH_2$), 4.14–4.17 (m, 2H, 4-H), 4.50 (dt, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 2H, 1'''), 4.65 (ddd, $J = 13.0, 6.8, 3.6$ Hz, 1H, 5-H), 5.26 (dd, $J = 10.6, 1.4$ Hz, 1H, 3'''), 5.39 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, 3'''-H), 5.99–6.09 (m, 1H, 2'''-H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Aryl), 7.15–7.18 (m, 4H, Aryl), 7.25–7.33 (m, 4H, Aryl);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 29.4$ (C-3'), 37.3 ($PhCH_2$), 37.8 (C-2'), 55.1 (C-5), 66.1 (C-4), 68.8 (C-1'''), 114.7 (CH Aryl), 117.5 (C-3'''), 127.3 (CH Aryl), 128.9 (CH Aryl), 129.5 (CH Aryl), 132.7 (C-2'''), 133.4 (quart. C Aryl), 135.2 (quart. C Aryl), 153.4 (C-2), 157.1 (CO Aryl), 172.5 (C-1').

HRMS (ESI): für $[C_{22}H_{23}NO_4+Na]^+$: ber. 388.15248, gef. 388.15256

(4S)-3-((2S,3R,6E,8R,10R)-2-[4-(Allyloxy)benzyl]-3-hydroxy-8,10-dimethyldodec-6-enoyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (3-100)

Man löst das acylierte Auxiliar **3-99** (100 mg, 0.274 mmol) in DCM (4.0 mL), kühlt auf 0 °C, gibt dann langsam TiCl₄ (32 µL, 0.288 mmol) zu und anschließend sofort das (–)-Sparteinein (160 µL, 0.684 mmol). Nun lässt man die Mischung für 1.5 h bei 0 °C rühren, kühlt dann auf –80 °C und gibt tropfenweise den in DCM (1 mL) gelösten Aldehyd **ent 3-31** (54 mg, 0.301 mmol) zu.^[94] Danach lässt man die Reaktionsmischung auf 0 °C kommen. Nun gibt man ges. NH₄Cl-Lösung (2 mL) zur Reaktion, lässt diese auf Rt kommen und extrahiert dann mit DCM (3 × 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Aldolprodukt **3-100** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 105 mg (70%) erhalten.

R_f = 0.23 (PE/EE = 3:1)

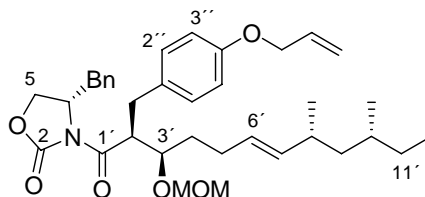
[α]_D²⁰ = +3.3 (c = 0.25 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 10'-CH₃), 0.81–0.85 (m, 3H, 12'-H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8'-CH₃), 0.96–1.01 (m, 1H, 9'-H), 1.07–1.14 (m, 1H, 9'-H), 1.18–1.35 (m, 3H, 10'-H, 11'-H), 1.50–1.66 (m, 2H, 4'-H), 2.02–2.24 (m, 3H, 5'-H, 8'-H), 2.88 (dd, *J* = 13.5, 3.1 Hz, 1H, CH₂ Aryl), 2.96 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H, CH₂ Aryl), 3.04–3.10 (m, 1H, CH₂ Aryl), 3.92–4.00 (m, 2H, 3'-H, 4-H), 4.08 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 4.45 (dd, *J* = 5.3, 4.1 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.50–4.55 (m, 1H, 2'-H), 4.59–4.64 (m, 1H, 5-H), 5.21 (dd, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H, 7'-H), 5.25–5.29 (m, 1H, CHCH=CH₂), 5.32–5.37 (m, 2H, 6'-H, CHCH=CH₂), 5.94–6.05 (m, 1H, CHCH=CH₂), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Aryl), 6.94–6.96 (m, 2H, Aryl), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Aryl), 7.23–7.25 (m, 3H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12'), 19.0 (10'-CH₃), 21.8 (8'-CH₃), 29.1 (C-5'), 29.9 (C-11'), 31.8 (C-10'), 32.3 (C-4'), 33.7 (CH₂ Aryl), 34.3 (CH₂ Aryl), 37.3 (C-8'), 44.4 (C-9'), 49.3 (C-2'), 55.0 (C-5), 65.6 (C-4), 68.8 (CH₂CH=CH₂), 71.9 (C-3'), 114.7 (CH Aryl), 117.6 (CHCH=CH₂), 127.2 (CH Aryl), 127.3 (C-6'), 128.9 (CH Aryl), 129.3 (CH Aryl), 130.4 (CH Aryl), 130.8 (quart. C Aryl), 133.3 (CH₂CH=CH₂), 135.1 (quart. C Aryl), 137.4 (C-7'), 153.3 (C-2), 157.3 (CO Aryl), 175.2 (C-1').

HRMS (ESI): für [C₃₄H₄₅NO₅+Na]⁺: ber. 570.31899, gef. 570.31908

(4S)-3-[(2S,3R,6E,8R,10R)-2-[4-(Allyloxy)benzyl]-3-(methoxymethoxy)-8,10-dimethyldodec-6-enoyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (3-101)



Man löst die Verbindung **3-100** (100 mg, 0.18 mmol) in DCM (4 mL), kühlt auf 0 °C, gibt DIPEA (220 µL, 1.28 mmol) und MOM-Cl (160 µL, 1.83 mmol) zu. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen und rührt für 12 h.

Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 40 mL), trocknet über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Der MOM-Ether **3-101** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 97 mg (90%) erhalten.

R_f = 0.49 (PE/EE = 3:1)

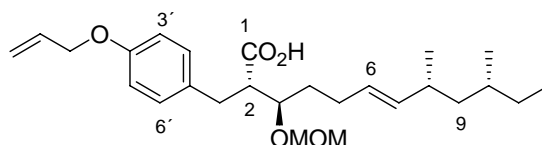
[α]_D²⁰ = +59.1 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 10'-CH₃), 0.82–0.85 (m, 3H, 12'-H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8'-CH₃), 0.96–1.02 (m, 1H, 9'-H), 1.06–1.14 (m, 1H, 9'-H), 1.18–1.38 (m, 3H, 10'-H, 11'-H), 1.66–1.79 (m, 2H, 4'-H), 1.98–2.08 (m, 1H, 5'-H), 2.12–2.24 (m, 2H, 5'-H, 8'-H), 2.39 (dd, *J* = 13.5, 9.2 Hz, 1H, PhCH₂), 2.86–2.93 (m, 2H, PhCH₂, CH₂ Aryl), 3.04–3.10 (m, 1H, CH₂ Aryl), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.81–3.85 (m, 1H, 3'-H), 4.01 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H, 5-H), 4.08 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, 2'-H), 4.45–4.47 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.55–4.61 (m, 2H, 4-H), 4.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.20–5.27 (m, 2H, 7'-H, CH₂CH=CH₂), 5.32–5.37 (m, 2H, 6'-H, CH₂CH=CH₂), 5.95–6.05 (m, 1H, CH₂CH=CH₂) 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Aryl), 6.94 (dd, *J* = 6.6, 2.5 Hz, 2H, Aryl), 7.17–7.24 (m, 5H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12'), 19.0 (10'-CH₃), 21.8 (8'-CH₃), 28.9 (C-5'), 29.9 (C-11'), 31.8 (C-10'), 32.6 (C-4'), 33.2 (CH₂ Aryl), 34.3 (CH₂ Aryl), 37.3 (C-8'), 44.4 (C-5'), 48.1 (C-2'), 55.4 (OCH₃), 56.2 (C-4), 65.6 (C-5), 68.8 (CH₂CH=CH₂), 78.4 (C-3'), 96.4 (OCH₂OCH₃), 114.7 (CH Aryl), 117.5 (CH₂CH=CH₂'), 127.2 (CH Aryl), 127.4 (C-6'), 128.8 (CH Aryl), 129.4 (CH Aryl), 130.2 (CH Aryl), 131.2 (quart. C Aryl), 133.4 (CH₂CH=CH₂), 135.2 (quart. C Aryl), 137.2 (C-7'), 153.0 (C-2), 157.2 (CO Aryl), 173.5 (C-1').

HRMS (ESI): für $[C_{36}H_{49}NO_6+H]^+$: ber. 592.36326, gef. 592.36352

(2*S*,3*R*,6*E*,8*R*,10*R*)-2-[4-(Allyloxy)benzyl]-3-(methoxymethoxy)-8,10-dimethyldodec-6-ensäure (3-102)



Die Verbindung **3-101** (215 mg, 0.36 mmol) wird in einer THF/H₂O-Mischung (6 mL, 10:1) gelöst, auf 0 °C gekühlt, LiOH (61 mg, 1.45 mmol), H₂O₂ (230 µL, 0.31 mmol, 30% in H₂O) zugegeben und für 2 h bei Rt gerührt.

Anschließend gibt man eine 10%ige Na₂S₂O₃-Lösung zur Reaktion, säuert mit 1N HCl an, extrahiert mit EE (3 × 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand auf durch Flashchromatographie(PE/EE = 3:2). Die Säure **3-102** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 130 mg (85%) erhalten.

R_f = 0.46 (PE/EE = 2:1)

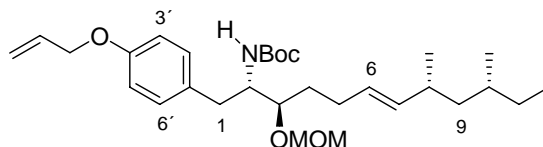
$[\alpha]_D^{20} = -3.0$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 10-CH₃), 0.82–0.85 (m, 3H, 12-H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.94–1.01 (m, 1H, 9-H), 1.05–1.14 (m, 1H, 9-H), 1.17–1.36 (m, 3H, 10-H, 11-H), 1.64–1.69 (m, 2H, 4-H), 1.96–2.07 (m, 1H, 5-H), 2.10–2.20 (m, 2H, 5-H, 8-H), 2.71–2.77 (m, 1H, CH₂ Aryl), 2.93–3.00 (m, 2H, CH₂ Aryl, 2-H), 3.38 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.76–3.80 (m, 1H, 3-H), 4.48–4.50 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.66 (dd, *J* = 18.6, 6.9 Hz, 2H, OCH₂OCH₃), 5.19–5.34 (m, 3H, 6-H, 7-H, CH₂CH=CH₂), 5.37–5.41 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.99–6.09 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12), 19.0 (10-CH₃), 21.7 (8-CH₃), 28.5 (C-5), 29.9 (C-11), 31.6 (C-10), 31.8 (C-4), 32.6 (C-1), 34.3 (C-8), 44.3 (C-9), 51.3 (C-2), 56.0 (OCH₃), 68.8 (CH₂CH=CH₂), 78.2 (C-3), 96.6 (OCH₂OCH₃), 114.8 (CH Aryl), 117.6 (CH₂CH=CH₂), 127.1 (C-6), 129.7 (CH Aryl), 131.3 (quart. C Aryl), 133.4 (CH₂CH=CH₂), 137.5 (C-7), 157.2 (CO Aryl), 177.6 (CO₂).

HRMS (ESI): für $[C_{26}H_{40}O_5+Na]^+$: ber. 455.27680, gef. 455.27682

***tert*-Butyl (1*S*,2*R*,5*E*,7*R*,9*R*)-1-[4-(allyloxy)benzyl]-2-(methoxymethoxy)-7,9-dimethylundec-5-enylcarbamat (3-103)**



Die Säure **3-102** (57 mg, 0.13 mmol) wird in Benzol (3 mL) gelöst, NEt_3 (56 μL , 0.37 mmol), DPPA (73 μL , 0.26 mmol) zugegeben und für 2 h am Rückfluss erhitzt. Nun lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen, gibt *t*-BuOH (100 μL , 1.06 mmol) sowie $\text{KO}t\text{-Bu}$ (120 mg, 1.06 mmol) zu und erhitzt die Mischung für 1.5 h am Rückfluss.

Danach gibt man H_2O zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3×20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das Boc-Amin **3-103** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 41 mg (63%) erhalten.

$R_f = 0.54$ (PE/EE = 4:1)

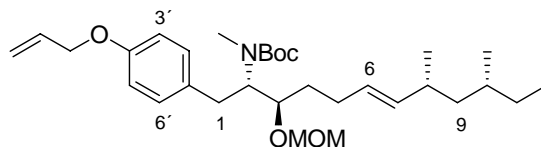
$[\alpha]_D^{20} = -36.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 10- CH_3), 0.81–0.85 (m, 3H, 12-H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.94–1.02 (m, 1H, 9-H), 1.05–1.13 (m, 1H, 9-H), 1.17–1.27 (m, 3H, 10-H, 11-H), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 1.48–1.57 (m, 1H, 4-H), 1.60–1.69 (m, 1H, 4-H), 1.97–2.09 (m, 1H, 5-H), 2.10–2.18 (m, 2H, 5-H, 8-H), 2.56–2.62 (m, 1H, 1-H), 2.83 (dd, $J = 14.2, 4.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (br, 1H, 3-H), 3.93 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 2-H), 4.49 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.66 (dd, $J = 24.2, 6.9$ Hz, 2H, OCH_2OCH_3), 4.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 5.18–5.34 (m, 3H, 6-H, 7-H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.38 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.98–6.00 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (C-12), 18.9 (10- CH_3), 21.7 (8- CH_3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 (C-11), 29.9 (C-5), 31.8 (C-10), 31.9 (C-4), 34.3 (C-1), 34.9 (C-8), 44.4 (C-9), 54.0 (OCH_3), 55.8 (C-7), 68.8 (C-7'), 78.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.4 (C-3), 97.3 (OCH_2OCH_3), 114.6 (C-3', C-5'), 117.5 (C-9'), 127.2 (C-6), 129.6 (C-1'), 130.1 (C-2', C-6'), 133.5 (C-8'), 137.4 (C-7), 155.4 (CO_2), 157.1 (C-4').

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{NO}_5+\text{H}]^+$: ber. 504.36835, gef. 504.36841

***tert*-Butyl (1*S*,2*R*,5*E*,7*R*,9*R*)-1-[4-(allyloxy)benzyl]-2-(methoxymethoxy)-7,9-dimethylundec-5-enyl(methyl)carbamat (3-104)**



Das Boc-Amin **3-103** (39 mg, 0.08 mmol) wird in DMF (2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, NaH (6 mg, 0.16 mmol) zugegeben und für 20 min gerührt. Danach gibt man Methyljodid (12 µL, 0.19 mmol) zur Reaktionsmischung, lässt diese auf Rt kommen und rührt für 10 h bei dieser Temperatur.

Anschließend gibt man Wasser zur Reaktion, extrahiert dann mit DCM (3 × 20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das methylierte Amin **3-104** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 38 mg (95%) erhalten.

R_f = 0.21 (PE/EE = 7:1)

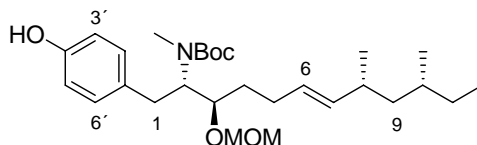
[α]_D²⁰ = -40.0 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 10-CH₃), 0.79–0.84 (m, 3H, 12-H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.94–1.02 (m, 1H, 9-H), 1.05–1.12 (m, 1H, 9-H), 1.15–1.39 (m, 3H, 10-H, 11-H), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu), 1.44–1.53 (m, 1H, 4-H), 1.60–1.70 (m, 1H, 4-H), 2.06–2.18 (m, 3H, 5-H, 8-H), 2.54 (s, 3H, NCH₃), 2.68 (br, 2H, 1-H), 3.04–3.10 (m, 1H, 3-H), 3.42 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.61–3.80 (m, 1H, 2-H), 4.48 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.17–5.33 (m, 3H, 6-H, 7-H, CH₂CH=CH₂), 5.37 (dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.97–6.07 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.79–6.81 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12), 18.9 (10-CH₃), 21.7 (8-CH₃), 27.5 (C(CH₃)₃), 28.1 (C-11), 28.3 (NCH₃), 29.9 (C-5), 31.2 (C-10), 31.8 (C-4), 33.2 (C-1), 34.3 (C-8), 44.4 (C-9), 56.0 (C-2), 56.1 (OCH₂OCH₃), 68.9 (CH₂CH=CH₂), 79.1 (C(CH₃)₃), 79.5 (C-3), 96.5 (OCH₂OCH₃), 114.5, 114.6 (C-3', C-5'), 117.5 (CH₂CH=CH₂), 127.7 (CH₂CH=CH₂), 127.9 (C-1'), 129.8, 129.9 (C-2', C-6'), 133.4 (C-8'), 136.9 (C-7), 155.6 (CO₂), 157.1 (C-4').

HRMS (ESI): für [C₃₁H₅₁NO₅+Na]⁺: ber. 540.36594, gef. 540.36508

***tert*-Butyl (1*S*,2*R*,5*E*,7*R*,9*R*)-1-(4-hydroxybenzyl)-2-(methoxymethoxy)-7,9-dimethylundec-5-enyl(methyl)carbamate (3-105)**



Der Allylether **3-104** (38 mg, 0.073 mmol) wird in entgastem THF (2 mL) gelöst. Danach gibt man Pd(PPh₃)₄ (8.5 mg, 0.01 mmol) und Morpholin (65 µL, 0.8 mmol) hinzu und lässt die Mischung für 12 h bei Rt rühren.^[93]

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Phenol **3-105** wurde in einer Ausbeute von 28 mg (79%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.25 (PE/EE = 3:1)

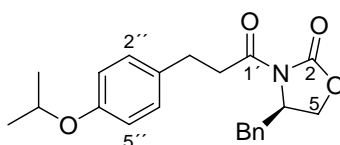
[α]_D²⁰ = -54.7 (c = 0.5 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 10-CH₃), 0.80–0.84 (m, 3H, 12-H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.95–1.00 (m, 1H, 9-H), 1.04–1.28 (m, 4H, 9-H, 10-H, 11-H), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu), 1.44–1.55 (m, 1H, 4-H), 1.60–1.72 (m, 1H, 4-H), 2.03–2.17 (m, 3H, 5-H, 8-H), 2.58 (s, 3H, NCH₃), 2.74 (br, 2H, 1-H), 3.06 (dd, *J* = 13.7, 2.3 Hz, 3-H), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 3.61–3.76 (m, 1H, 2-H), 4.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.18–5.23 (m, 1H, 7-H), 5.28–5.35 (m, 1H, 6-H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12), 18.9 (10-CH₃), 21.8 (8-CH₃), 27.5 (C(CH₃)₃), 28.1 (C-11), 28.3 (NCH₃), 29.9 (C-5), 31.2 (C-10), 31.8 (C-10), 33.2 (C-1), 34.3 (C-8), 44.4 (C-9), 55.0 (OCH₂OCH₃), 55.1 (C-2), 79.1 (C(CH₃)₃), 80.0 (C-3), 96.5 (OCH₂OCH₃), 115.1, 115.2 (C-3', C-5'), 127.7 (C-6), 127.9 (C-1'), 129.8, 130.0 (C-2', C-6'), 137.0 (C-7), 154.8 (CO₂), 155.9 (C-4').

HRMS (ESI): für [C₂₈H₄₇NO₅+Na]⁺: ber. 500.33464, gef. 500.33460

(4*R*)-4-Benzyl-3-[3-(4-isopropoxyphenyl)propanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (3-109)



Das Phenol **3-98** (40 mg, 0.123 mmol) wird in DMF (1.5 mL) gelöst, K₂CO₃ (39 mg, 0.28 mmol), 2-Brompropan (25 µL, 0.246 mmol) zugegeben und für 2 d bei Rt gerührt.^[125]

Danach gibt man H₂O zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 10 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Das Produkt **3-109** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 36 mg (80%) erhalten.

R_f = 0.54 (PE/EE = 2:1)

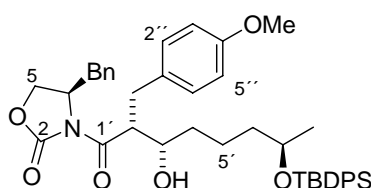
[α]_D²⁰ = -39.4 (c = 0.7 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, CH₃ *i*Pr), 2.74 (dd, *J* = 13.4, 9.5 Hz, 1H, CH₂ Benzyl), 2.93–2.97 (m, 2H, 3'-H), 3.17–3.27 (m, 3H, 2'-H, CH₂ Benzyl), 4.14–4.16 (m, 2H, 4-H), 4.47–4.53 (m, 1H, CH *i*Pr), 4.62–4.67 (m, 1H, 5-H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.15–7.33 (m, 7H, 2''-H, 6''-H, Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.1 (CH₃ *i*Pr), 29.4 (C-3'), 37.4 (CH₂ Benzyl), 37.8 (C-2'), 55.1 (C-4), 66.1 (CH *i*Pr), 69.6 (C-5), 115.9 (CH Aryl), 127.3 (CH Aryl), 128.9 (CH Aryl), 129.4 (CH Aryl), 129.5 (CH Aryl), 132.3 (quart. C Aryl), 135.2 (quart. C Aryl), 153.3 (C-2), 156.4 (*i*PrOC Aryl), 172.5 (C1').

HRMS (ESI): für [C₂₂H₂₅NO₄+Na]⁺: ber. 390.16813, gef. 390.16794

(4*R*)-4-Benzyl-3-[(2*R*,3*S*,7*R*)-7-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)octanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (3-110)



Man löst Verbindung **3-46** (32 mg, 0.087 mmol) in DCM (2 mL), kühlt auf 0 °C, gibt *n*-Dibutylbortriflat (104 µL, 0.104 mmol, 1M in CH₂Cl₂), NEt₃ (19 µL, 0.13 mmol) zu und rührt für 1 h bei 0 °C. Dann wird die Mischung auf -80 °C gekühlt, der in DCM gelöste Aldehyd **1-44** (44 mg, 0.122 mmol) tropfenweise zur Reaktionslösung zugegeben und anschließend für 1 h bei -80 °C gerührt.^[89] Nun lässt man die Mischung auf Rt kommen und 2 h bei dieser Temperatur rühren.

Danach wird die Mischung auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, MeOH (1 mL), pH 7 Puffer (1.5 mL), H_2O_2 (0.5 mL, 30%ig in H_2O) zugegeben und für 30 min gerührt. Man extrahiert dann mit DCM ($3 \times 20\text{ mL}$), trocknet über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Das Aldolprodukt **3-110** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 34 mg (58%) erhalten.

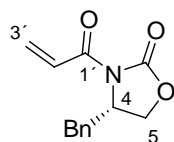
$R_f = 0.16$ (PE/EE = 4:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90\text{--}0.92$ (m, 12H, 8'-H, t-Bu), 1.05 (t, $J = 6.99\text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 1.15-1.38 (m, 5H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 2.08 (dd, $J = 13.5, 9.4\text{ Hz}$, 1H, CH_2 Benzyl), 2.71-2.78 (m, 2H, CH_2 PMP), 2.86-2.92 (m, 1H, CH_2 Benzyl), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 3.65-3.71 (m, 2H, 5-H), 3.82 (dd, $J = 9.0, 2.9\text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 3.90 (d, $J = 17.0\text{ Hz}$, 1H, 4-H), 4.29-4.39 (m, 1H, OH), 4.42-4.48 (m, 1H, 7'-H), 6.65 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.78 (dd, $J = 7.3, 2.2\text{ Hz}$, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.02 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, Aryl), 7.07-7.08 (m, 3H, Aryl), 7.18-7.27 (m, 6H, Aryl), 7.51-7.54 (m, 4H, Aryl);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.2$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.9 (C-5'), 23.2 (C-8'), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.2 (C-4'), 33.9 (CH_2 PMP) 37.2 (CH_2 Benzyl) 39.3 (C-6'), 49.5 (C-2'), 54.9 (OCH_3), 55.2 (C-4), 65.6 (C-5), 69.5 (C-7'), 72.2 (C-3'), 113.8 (CH Aryl), 127.2 (CH Aryl), 127.4 (CH Aryl), 127.5 (CH Aryl), 128.8 (CH Aryl), 129.2 (CH Aryl), 129.4 (quart. C Aryl), 130.3 (CH Aryl), 130.6 (quart. C Aryl) 134.5, 134.8 (quart. C Aryl), 135.0 (quart C Aryl), 135.8 (CH Aryl), 153.3 (C-2), 158.2 (COCH_3 Aryl), 175.1 (C-1').

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{NO}_6\text{Si} + \text{Na}]^+$: ber. 716.33833, gef. 716.33841

(4S)-3-Acryloyl-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (3-111)



Man löst das Auxiliar **3-39** (500 mg, 2.82 mmol) in THF (9 mL), kühlt auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, gibt tropfenweise $n\text{-BuLi}$ (1.29 mL, 3.25 mmol, 2.5M in Hexan) zu und rührt für 1 h bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nun gibt man das Acrylsäurechlorid (0.275 mL, 3.39 mmol) zu, lässt die Reaktionsmischung für 20 min bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren und anschließend langsam auf Rt kommen.

Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Mischung, extrahiert mit Et_2O ($3 \times 35\text{ mL}$), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch

Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Das acylierte Auxiliar **3-111** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 522 mg (80%) erhalten.

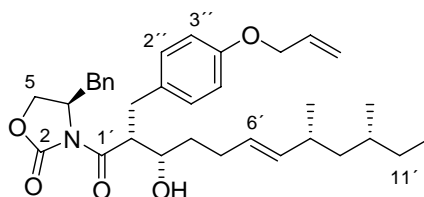
$R_f = 0.34$ (PE/EE = 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = +68.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.80$ (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H, CH_2 Benzyl), 3.34 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H, CH_2 Benzyl), 4.17–4.25 (m, 2H, 5-H), 4.70–4.76 (m, 1H, 4-H), 5.93 (dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 1H, 3'-H), 6.60 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H, 3'-H), 7.20–7.35 (m, 5H, Aryl), 7.51 (dd, $J = 16.9, 10.6$ Hz, 1H, 2'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.8$ (CH_2 Benzyl), 55.3 (C-4), 66.3 (C-5), 127.4 (CH Aryl, C-3'), 129.0 (CH Aryl), 129.4 (CH Aryl), 131.9 (C-2'), 135.2 (quart. C Aryl), 153.3 (C-2), 164.9 (C-1').

(4R)-3-((2R,3S,6E,8R,10R)-2-[4-(Allyloxy)benzyl]-3-hydroxy-8,10-dimethyldodec-6-enoyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (3-112)



Man löst das acylierte Auxiliar **ent 3-99** (150 mg, 0.41 mmol) in DCM (5.0 mL), kühlt auf 0 °C, gibt dann langsam TiCl_4 (50 μL , 0.43 mmol) zu und anschließend sofort das (–)-Sparteine (235 μL , 1.03 mmol). Nun lässt man die Mischung für 1.5 h bei 0 °C rühren, kühlt dann auf –80 °C und gibt tropfenweise den in DCM (1 mL) gelösten Aldehyd **ent 3-31** (90 mg, 0.49 mmol) zu. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf 0 °C kommen. Nun gibt man ges. NH_4Cl -Lösung (2 mL) zur Reaktion, lässt diese auf Rt kommen und extrahiert dann mit DCM (3 \times 40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Das Aldolprodukt **3-112** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 153 mg (68%) erhalten.

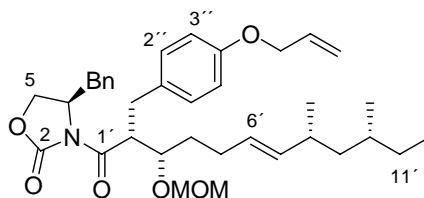
$R_f = 0.55$ (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -42.2$ ($c = 0.85$ in CH_2Cl_2)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80–0.86 (m, 6H, 10'-CH₃, 12'-H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 8'-CH₃), 0.96–1.02 (m, 1H, 9'-H), 1.07–1.14 (m, 1H, 9'-H), 1.19–1.35 (m, 3H, 10'-H, 11'-H), 1.59–1.69 (m, 2H, 4'-H), 2.21 (dd, J = 13.6, 9.5 Hz, 2H, 5'-H), 2.88 (dd, J = 13.5, 3.3 Hz, 1H, CH₂ Aryl), 2.94–2.98 (m, 1H, CH₂ PMP), 3.04–3.10 (m, 1H, CH₂ PMP), 3.20–3.27 (m, 1H, CH₂ Aryl), 3.92–3.97 (m, 1H, 2'-H), 3.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 5'-H), 4.07 (t, J = 8.5 Hz, 1H, 3'-H), 4.14–4.17 (m, 1H, 5'-H), 4.44–4.51 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.58–4.67 (m, 1H, 4-H), 5.19–5.29 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 5.32–5.37 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.94–6.09 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.80–6.85 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.93–6.96 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.16–7.25 (m, 5H, CH Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12'), 18.9 (10'-CH₃), 21.7 (8'-CH₃), 29.1 (C-5'), 30.0 (C-11'), 31.9 (C-10'), 32.3 (C-4'), 33.7 (CH₂ PMP), 34.4 (CH₂ Aryl), 37.3 (C-8'), 44.4 (C-9'), 49.4 (C-2'), 55.0 (C-4), 65.6 (C-5), 68.8 (CH₂CH=CH₂), 71.9 (C-3'), 114.7 (C-4'', C-6''), 117.6 (CH₂CH=CH₂), 127.4 (CH Aryl), 128.9 (C-6'), 129.3 (CH Aryl), 129.5 (CH Aryl), 130.4 (CH Aryl), 130.9 (quart. C Aryl), 133.3 (CH₂CH=CH₂), 135.1 (quart. C Aryl), 137.4 (C-7'), 153.3 (C-2), 157.3 (CO Aryl), 175.2 (C-1').

(4R)-3-[(2R,3S,6E,8R,10R)-2-[4-(Allyloxy)benzyl]-3-(methoxymethoxy)-8,10-dimethyldodec-6-enoyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (3-113)



Man löst die Verbindung **3-112** (150 mg, 0.27 mmol) in DCM (6 mL), kühlt auf 0 °C, gibt DIPEA (325 μ L, 1.89 mmol) und MOM-Cl (110 μ L, 1.83 mmol) zu. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen und rührt für 12 h.

Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 \times 40 mL), trocknet über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1). Der MOM-Ether **3-113** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 142 mg (89%) erhalten.

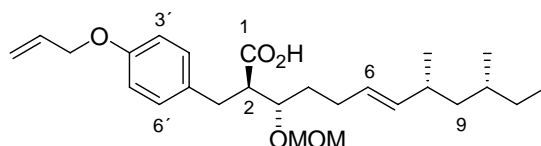
R_f = 0.46 (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20}$ = -44.5 (c = 0.45 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80–0.86 (m, 6H, 10'-CH₃, 12'-H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 8'-CH₃), 0.96–1.02 (m, 1H, 9'-H), 1.07–1.14 (m, 1H, 9'-H), 1.19–1.36 (m, 3H, 10'-H, 11'-H), 1.65–1.78 (m, 2H, 4'-H), 1.99–2.08 (m, 1H, 5'-H), 2.12–2.22 (m, 2H, 5'-H, 8'-H), 2.36–2.41 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H, CH₂ Aryl), 2.86–2.93 (m, 2H, CH₂ PMP), 3.03–3.09 (m, 1H, CH₂ Aryl), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.81–3.85 (m, 1H, 3'-H), 4.00 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H, 5-H), 4.06–4.10 (m, 1H, 2'-H), 4.45–4.47 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.55–4.62 (m, 3H, 4-H, OCH₂OCH₃), 4.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 5-H), 5.20–5.27 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 5.32–5.37 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.95–6.05 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.93–6.95 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.17–7.23 (m, 5H, CH Aryl);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (C-12'), 19.4 (10'-CH₃), 22.2 (8'-CH₃), 29.3 (C-5'), 30.4 (C-11'), 32.2 (C-10'), 32.9 (C-4'), 33.7 (CH₂ PMP), 34.8 (CH₂ Aryl), 37.7 (C-8'), 44.8 (C-9'), 48.5 (C-2'), 55.8 (OCH₃), 56.6 (C-4), 66.0 (C-5), 69.2 (CH₂CH=CH₂), 78.9 (C-3'), 96.8 (OCH₂OCH₃), 115.1 (C-3'', C-5''), 118.0 (CH₂CH=CH₂), 127.6 (CH Aryl), 127.9 (C-6'), 129.2 (CH Aryl), 129.8 (CH Aryl), 130.6 (C-2'', C-6''), 131.6 (C-1''), 133.8 (CH₂CH=CH₂), 135.6 (quart C Aryl), 137.6 (C-7'), 153.4 (C-2), 157.6 (C-4''), 173.9 (C-1').

(2*R*,3*S*,6*E*,8*R*,10*R*)-2-[4-(Allyloxy)benzyl]-3-(methoxymethoxy)-8,10-dimethyldodec-6-ensäure (3-114)



Die Verbindung **3-113** (112 mg, 0.19 mmol) wird in einer THF/H₂O-Mischung (6 mL, 10:1) gelöst, auf 0 °C gekühlt, LiOH (32 mg, 0.76 mmol), H₂O₂ (120 μ L, 1.04 mmol, 30% in H₂O) zugegeben und für 2 h bei Rt gerührt.

Anschließend gibt man eine 10%ige Na₂S₂O₃-Lösung zur Reaktion, säuert mit 1N HCl an, extrahiert mit EE (3 \times 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand auf durch Flashchromatographie(PE/EE = 3:2). Die Säure **3-114** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 70 mg (85%) erhalten.

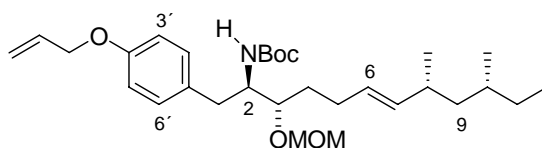
R_f = 0.49 (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20}$ = -28.1 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.80–0.86 (m, 6H, 10- CH_3 , 12-H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 8- CH_3), 0.95–1.02 (m, 1H, 9-H), 1.06–1.14 (m, 1H, 9-H), 1.18–1.35 (m, 3H, 10-H, 11-H), 1.64–1.71 (m, 2H, 4-H), 1.99–2.06 (m, 1H, 5-H), 2.12–2.19 (m, 2H, 5-H, 8-H), 2.60–2.66 (m, 1H, 2-H), 2.91–2.96 (m, 2H, CH_2 PMP), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.78–3.83 (m, 1H, 3-H), 4.49 (d, J = 5.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.63–4.69 (m, 2H, OCH_2OCH_3), 5.20–5.35 (m, 3H, 6-H, 7-H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.39 (dd, J = 17.3, 1.5 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.99–6.09 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.3 (C-12), 18.9 (10- CH_3), 21.7 (10- CH_3), 28.5 (C-5), 29.3 (C-11), 31.7 (C-10), 31.9 (C-4), 32.6 (CH_2 PMP), 34.3 (C-8), 44.3 (C-9), 51.4 (C-2), 56.0 (OCH_3), 68.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 78.2 (C-3), 96.5 (OCH_2OCH_3), 114.7 (C-3', C-5'), 117.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.1 (C-6), 129.7 (C-2', C-6'), 131.4 (C-1'), 133.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.5 (C-7), 157.2 (C-4'), 178.5 (C-1).

***tert*-Butyl (1*R*,2*S*,5*E*,7*R*,9*R*)-1-[4-(allyloxy)benzyl]-2-(methoxymethoxy)-7,9-dimethylundec-5-enylcarbammat (3-115)**



Die Säure **3-114** (39 mg, 0.1 mmol) wird in Benzol (4 mL) gelöst, NEt_3 (40 μL , 0.27 mmol), DPPA (40 μL , 0.18 mmol) zugegeben und für 2 h am Rückfluss erhitzt. Nun lässt man die Reaktionsmischung auf Rt kommen, gibt *t*-BuOH (70 μL , 0.72 mmol) sowie $\text{KO}t\text{-Bu}$ (81 mg, 0.72 mmol) zu und erhitzt die Mischung für 1.5 h am Rückfluss.

Danach gibt man H_2O zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 \times 20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das Boc-Amin **3-115** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 34 mg (67%) erhalten.

R_f = 0.56 (PE/EE = 4:1)

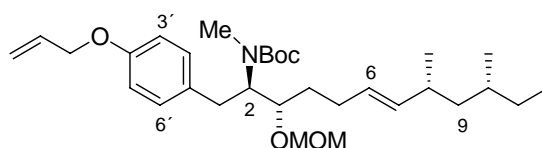
$[\alpha]_D^{20}$ = +12.8 (c = 1.0 in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.79–0.86 (m, 6H, 10- CH_3 , 12-H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 8- CH_3), 0.94–1.03 (m, 1H, 9-H), 1.09–1.16 (m, 2H, 9-H, 10-H), 1.18–1.25 (m, 2H, 11-H), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 1.49–1.69 (m, 2H, 4-H), 1.96–2.05 (m, 1H, 5-H), 2.08–2.16 (m, 2H, 5-H,

8-H), 2.55–2.61 (m, 1H, 1-H), 2.83 (dd, $J = 14.2, 4.6$ Hz, 1H, 1-H), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (br, 1H, 3-H), 3.87–3.95 (m, 1H, 2-H), 4.49 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.69–4.70 (m, 1H, OCH₂OCH₃), 4.97 (d, $J = 9.2$ Hz, NH), 5.18–5.33 (m, 3H, 6-H, 7-H, CH₂CH=CH₂), 5.38 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.98–6.08 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.3$ (C-12), 18.9 (10-CH₃), 21.7 (8-CH₃), 28.3 (C(CH₃)₃), 28.8 (C-11), 29.7 (C-5), 30.0 (C-10), 31.9 (C-4), 34.4 (C-1), 34.9 (C-8), 44.3 (C-9), 55.8 (OCH₂OCH₃), 68.8 (CH₂CH=CH₂), 78.9 (C(CH₃)₃), 81.5 (C-3), 97.3 (OCH₂OCH₃), 114.6 (C-3', C-5'), 117.5 (CH₂CH=CH₂), 127.3 (C-1'), 130.1 (C-2', C-6'), 130.8 (C-6), 133.5 (CH₂CH=CH₂), 137.3 (C-7), 155.4 (CO₂), 157.1 (C-4').

***tert*-Butyl (1*R*,2*S*,5*E*,7*R*,9*R*)-1-[4-(allyloxy)benzyl]-2-(methoxymethoxy)-7,9-dimethylundec-5-enyl(methyl)carbammat (3-116)**



Das Boc-Amin **3-115** (34 mg, 0.07 mmol) wird in DMF (2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, NaH (5 mg, 0.14 mmol) zugegeben und für 20 min gerührt. Danach gibt man Methyljodid (11 μ L, 0.17 mmol) zur Reaktionsmischung, lässt diese auf Rt kommen und rührt für 10 h bei dieser Temperatur.

Anschließend gibt man Wasser zur Reaktion, extrahiert dann mit DCM (3 \times 20 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das methylierte Amin **3-116** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 28 mg (80%) erhalten.

$R_f = 0.3$ (PE/EE = 7:1)

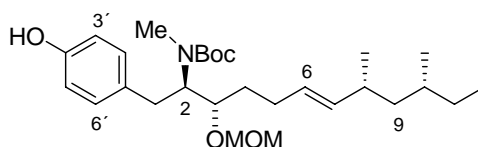
$[\alpha]_D^{20} = +17.7$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10-CH₃), 0.81–0.84 (m, 3H, 12-H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 0.94–1.00 (m, 1H, 9-H), 1.04–1.13 (m, 1H, 9-H), 1.17–1.28 (m, 3H, 10-H, 11-H), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 1.44–1.70 (m, 2H, 4-H), 2.03–2.18 (m, 3H, 5-H, 8-H), 2.54 (s, 3H, NCH₃), 2.68 (br, 2H, 1-H), 3.05–3.10 (m, 1H, 3-H), 3.43 (s, 3H, OCH₃),

3.63–3.66 (m, 1H, 2H), 4.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.65–4.68 (m, 1H, OCH_2OCH_3), 4.71–4.75 (m, 1H, OCH_2OCH_3), 5.17–5.33 (m, 3H, 6-H, 7-H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.38 (dd, $J = 17.3, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.97–6.08 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.79–6.81 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (C-12), 19.0 (10- CH_3), 21.8 (8- CH_3), 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.2 (C-11), 28.3 (NCH_3), 29.9 (C-5), 31.3 (C-10), 31.8 (C-4), 33.2 (C-1), 34.3 (C-8), 44.4 (C-9), 56.0 (C-2), 56.1 (OCH_2OCH_3), 68.9 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.4 (C-3), 96.5 (OCH_2OCH_3), 114.5, 114.6 (C-3', C-5'), 117.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.7 (C-6), 127.9 (C-1'), 129.8, 129.9 (C-2', C-6'), 133.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.0 (C-7), 155.7 (CO_2), 157.1 (C-4').

***tert*-Butyl (1*R*,2*S*,5*E*,7*R*,9*R*)-1-(4-hydroxybenzyl)-2-(methoxymethoxy)-7,9-dimethylundec-5-enyl(methyl)carbammat (3-117)**



Der Allylether **3-16** (17 mg, 0.033 mmol) wird in entgastem THF (2 mL) gelöst. Danach gibt man $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.5 mg, 0.33 μmol) und Morpholin (32 μL , 0.33 mmol) hinzu und lässt die Mischung für 12 h bei Rt rühren.

Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Phenol **3-117** wurde in einer Ausbeute von 12 mg (78%) als farbloses Öl erhalten.

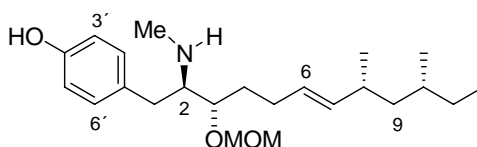
$R_f = 0.35$ (PE/EE = 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = +9.2$ ($c = 0.5$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10- CH_3), 0.81–0.84 (m, 3H, 12-H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.94–1.01 (m, 1H, 9-H), 1.06–1.27 (m, 4H, 9-H, 10-H, 11-H), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu), 1.43–1.55 (m, 1H, 4-H), 1.61–1.70 (m, 1H, 4-H), 2.03–2.17 (m, 3H, 5-H, 8-H), 2.58 (s, 3H, NCH_3), 2.73 (br, 2H, 1-H), 3.06 (dd, $J = 13.9, 2.7$ Hz, 1H, 3-H), 3.43 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.63–3.72 (m, 1H, 2-H), 4.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 4.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 5.18–5.23 (m, 1H, 7-H), 5.28–5.35 (m, 1H, 6-H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (C-12), 19.0 (10-CH₃), 21.8 (8-CH₃), 27.5 (C(CH₃)₃), 28.1 (C-5), 28.3 (NCH₃), 29.9 (C-11), 30.0 (C-10), 31.3 (C-4), 31.9 (C-8), 34.3 (C-1), 44.4 (C-9), 56.1 (OCH₂OCH₃), 63.8 (C-2), 79.4 (C(CH₃)₃), 96.5 (OCH₂OCH₃), 115.2 (C-3', C-5'), 127.7 (C-6), 127.9 (C-1'), 130.0 (C-2', C-6'), 137.0 (C-7), 154.7 (CO₂), 155.9 (C-4').

4-[(2*R*,3*S*,6*E*,8*R*,10*R*)-3-Hydroxy-8,10-dimethyl-2-(methylamino)dodec-6-enyl]phenol (3-118)



Die Verbindung **3-117** (10 mg, 0.021 mmol) wird in MeOH (2 mL) gelöst, konz. HCl (30 μ L) zugegeben und 1 h bei 50 °C erhitzt.

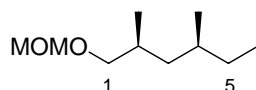
Danach wird das Reaktionsgemisch eingengt und der Rückstand durch Flashchromatographie (CHCl₃/MeOH = 5:1) gegereinigt. Verbindung **3-118** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 6.3 mg (90%) erhalten.

R_f = 0.33 (CHCl₃/MeOH = 5:1)

$[\alpha]_D^{20}$ = -6.0 (c = 0.45 in MeOH)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, J = 5.9 Hz, 3H, 10-CH₃), 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 3H, 12-H), 0.91 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.94–1.03 (m, 1H, 9-H), 1.07–1.17 (m, 1H, 11-H), 1.18–1.33 (m, 3H, 9-H, 10-H, 11-H), 1.46–1.58 (m, 2H, 4-H), 1.93–2.04 (m, 1H, 5-H), 2.10–2.22 (m, 2H, 5-H, 8-H), 2.62 (s, 3H, NCH₃), 2.82–2.96 (m, 1H, 1-H), 3.26–3.39 (m, 1H, 2-H), 3.81–3.88 (m, 1H, 3-H), 5.22 (dd, J = 14.1, 7.8 Hz, 1H, 7-H), 5.31–5.39 (m, 1H, 6-H), 6.77 (bs, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.12 (bs, 2H, 2'-H, 6'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (C-12), 19.3 (10-CH₃), 22.3 (8-CH₃), 29.9 (C-5), 31.1 (C-11), 32.4 (NCH₃, C-1), 33.1 (C-4), 33.3 (C-10), 35.7 (C-8), 45.5 (C-9), 66.7 (C-2), 68.8 (C-3), 116.9 (C-3', C-5'), 127.6 (C-1'), 128.4 (C-6), 131.3 (C-2', C-6'), 138.6 (C-7), 157.9 (C-4').

(2S,4S)-1-(Methoxymethoxy)-2,4-dimethylhexan (3-120)

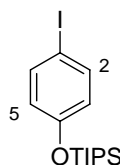
Man löst das Tosylat **3-119** (50 mg, 0.15 mmol) in THF (2 mL), gibt den Cu(I)Br·SMe₂-Komplex (35 mg, 0.124 mmol) hinzu und kühlt die Mischung auf –80 °C. Nun gibt man MeMgCl (0.51 mL, 1.7 mmol, 3M in THF) langsam zur Reaktionsmischung, rührt für 1 h bei –80 °C, lässt dann die Reaktion auf 0 °C kommen und für 36 h rühren.

Danach gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion, extrahiert mit Et₂O (3 × 30 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Der MOM-Ether **3-120** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 13 mg (56%) erhalten.

R_f = 0.75 (PE/EE = 9:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 6-H 2-CH₃, 6-H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.02–1.13 (m, 1H, 3-H), 1.29–1.46 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.76–1.84 (m, 1H, 2-H), 3.25 (dd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1H, 1-H), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.37–3.40 (m, 1H, 1-H), 4.60 (s, 2H, OCH₂OCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.2 (C-6), 17.9 (C-2), 19.7 (C-4), 29.1 (C-2), 30.9 (C-5), 31.6 (C-4), 41.0 (C-3), 55.1 (OCH₃), 73.3 (C-1), 96.6 (OCH₂OCH₃).

1-Iodo-4-(triisopropylsilyloxy)-benzen (3-121)

Das 4-Iodphenol (1.16 g, 5.25 mmol) wird in DCM (10 mL) gelöst, NEt₃ (1.18 mL, 8.4 mmol), DMAP (64 mg, 0.53 mmol) und TIPS-Cl (1.11 g, 5.78 mmol) zu. Diese Mischung wird nun für 5 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktion, extrahiert diese mit DCM (3 × 50 mL), trocknet diese über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie

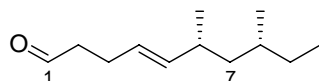
(PE/EE = 50/1). Das Produkt **3-121** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 1.62 g (82%) erhalten.

$R_f = 0.67$ (PE/EE = 50:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07\text{--}1.09$ (m, 18H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHSi}$), 1.18–1.27 (m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHSi}$), 6.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 2-H, 6-H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-H, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.6$ ($(\text{CH}_3)_2\text{CHSi}$), 17.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHSi}$), 83.2 (C-4), 122.3 (C-2, C-6), 138.2 (C-3, C-5), 156.0 (C-1).

(4E,6R,8R)-6,8-Dimethyldec-4-enal (ent **3-31**)



Man löst den Alkohol **3-67** (990 mg, 5.37 mmol) in DCM (20 mL), gibt DMP (3.99 g, 9.4 mmol) sowie NaHCO_3 (2.1g, 24.17 mmol) hinzu und rührt die Reaktionsmischung für 2 h bei Rt.

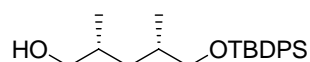
Danach gibt man Wasser zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3×70 mL), wäscht die org. Phasen mit einer 1:1-Mischung aus NaHCO_3 -/ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (50 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Der Aldehyd **3-32** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 860 mg (88%) erhalten.

$R_f = 0.7$ (PE/EE = 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = -32.6$ [$c = 1.0$ in CH_2Cl_2]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 10-H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.94–1.01 (m, 1H, 7-H), 1.05–1.14 (m, 1H, 7-H), 1.18–1.34 (m, 3H, 8-H, 9-H), 2.10–2.20 (m, 1H, 6-H), 2.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, 3-H), 2.45–2.49 (m, 2H, 2-H), 5.23–5.28 (m, 1H, 5-H), 5.35 (dt, $J = 15.3, 6.2$ Hz, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (C-10), 18.9 (8- CH_3), 21.6 (6- CH_3), 25.2 (C-3), 29.9 (C-9), 31.9 (C-8), 34.3 (C-6), 43.6 (C-2), 44.2 (C-7), 125.8 (C-4), 138.0 (C-4), 202.5 (C-1).

(2*R*,4*S*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethylpentan-1-ol (ent 3-50)

Verbindung **3-54** (5.28 g, 21.44 mmol) wird in DCM (20 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, Imidazol (2.0 g, 30.0 mmol), DMAP (187 mg, 1.53 mmol) und TBDPS-Cl (6.76 g, 24.66 mmol) zugegeben. Danach wird das Eisbad entfernt, man lässt die Reaktionsmischung auf Rt kommen und für 45 min rühren.

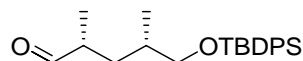
Nun gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktionsmischung, extrahiert diese mit DCM (3 × 65 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das Produkt (**3-80**) wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 10.0 g (96%) erhalten.

Das Rohprodukt **3-80** aus vorheriger Reaktion wird in MeOH (35 mL) gelöst, CSA (170 mg, 0.732 mmol) zugegeben und das Gemisch für 2.5 h bei Rt gerührt.

Danach versetzt man mit NEt₃ (1 mL), zieht das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in DCM (90 mL) wäscht die org. Phase mit ges. NH₄Cl-Lösung, trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 5:1). Der Alkohol **ent 3-62** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 6.94 g (91%) erhalten.

R_f = 0.43 (PE/EE = 5:1)

[α]_D²⁰ = +1.7 (c = 0.2 in CHCl₃); Lit: +1.8 (c = 0.23 in CHCl₃)^[126]

(2*R*,4*S*)-5-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,4-dimethylpentanal (ent 3-51)

Der Alkohol **3-52** (8.31 g, 22.0 mmol) wird in DCM (90 mL) gelöst, dann PhI(OAc)₂ (10.6 g, 33.0 mmol) sowie TEMPO (348 mg, 2.2 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei Rt gerührt.

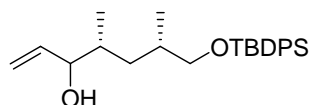
Danach gibt man 10%-ige Na₂S₂O₃-Lösung (40 mL) zur Reaktion, rührt für 15 min, extrahiert mit DCM (3 × 110 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung, ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄, engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie

(PE/EE = 60:1). Der Aldehyd **ent 3-53** war ein leicht orangenes Öl und wurde in einer Ausbeute von 7.29 g (90%) erhalten.

$R_f = 0.24$ (PE/EE = 60:1)

$[\alpha]_D^{20} = -6.6$ ($c = 0.4$ in CHCl_3) ; Lit: -6.3 ($c = 0.4$ in CHCl_3)^[126]

(4*R*,6*S*)-7-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4,6-dimethylhept-1-en-3-ol (ent 3-52)

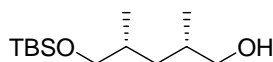


Der Aldehyd **ent 3-51** (6.77 g, 18.4 mmol) wird in THF (90 mL) gelöst, auf -90 °C gekühlt, das Vinylmagnesiumbromid (27.6 mL, 1M in THF) langsam zugetropft und anschließend langsam auf Rt gebracht.

Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit Et_2O (3×120 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 12:1). Der Vinylalkohol **3-52** wurde in einer Ausbeute von 5.76 g (79%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.31$ (PE/EE = 12:1)

(2*S*,4*R*)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,4-dimethylpentan-1-ol (ent 3-54)



Zur Lösung aus Verbindung **ent 3-53** (2.48 g, 8.61 mmol) in MeOH (12 mL) wird K_2CO_3 (1.55 g, 11.19 mmol) zugegeben und 2 h bei Rt gerührt.

Danach werden die Feststoffe abfiltriert, die org. Phasen eingengt, der Rückstand in DCM (75 mL) gelöst und mit H_2O (3×50 mL) gewaschen. Die org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9/1) gereinigt. Das Produkt war ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von 2.1 g (98%) erhalten

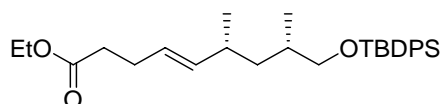
$R_f = 0.31$ (PE/EE = 9:1)

$[\alpha]_D^{20} = +1.0$ ($c = 0.3$ in CHCl_3); Lit: $+0.8$ (0.32 in CHCl_3)^[126]

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.88 (m, 1H, 3-H), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 4- CH_3), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.42 (m, 1H, 3-H), 1.70 (m, 1H, 4-H), 1.81 (m, 1H, 2-H), 3.32–3.52 (m, 4H, 1-H, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 17.7 (4- CH_3), 17.8 (2- CH_3), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.2 (C-2), 33.3 (C-4), 37.3 (C-3), 68.1 (C-5), 68.3 (C-1).

**Ethyl (4*E*,6*R*,8*S*)-9-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-6,8-dimethylnon-4-enoat
(ent 3-61)**



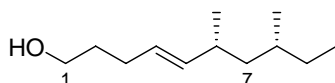
Der Allylalkohol **ent 3-52** (6.1 g, 15.38 mmol) wird in Xylol (50 mL) gelöst, Triethylorthoacetat (8.7 mL, 46.14 mmol) und Propionsäure (50 μL) zugegeben. Diese Mischung wird nun für 5 h am Rückfluss erhitzt.

Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 25:1) gereinigt. Der Ester **3-61** wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 6.96 g (97%) erhalten.

$R_f = 0.22$ (PE/EE = 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -6.65$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2)

(4*E*,6*R*,8*R*)-6,8-Dimethyldec-4-en-1-ol (ent 3-67)



Der Silylether **3-87** (1.78 g, 4.21 mmol) wird in THF (10 mL) gelöst, TBAF (1.86 g, 5.9 mmol) zugegeben und 4 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man ges. NH_4Cl -Lösung zur Reaktion, extrahiert mit Et_2O (3×40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch

Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Der Alkohol **ent 3-67** ist ein farbloses Öl und wurde in einer Ausbeute von 706 mg (91%) erhalten.

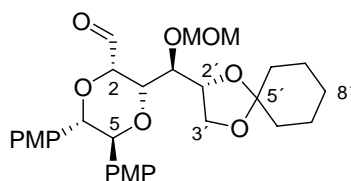
$R_f = 0.39$ (PE/EE = 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = -33.4$ [$c = 1.0$ in CH_2Cl_2]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.81–0.85 (m, 3H, 10-H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.94–1.01 (m, 1H, 7-H), 1.05–1.14 (m, 1H, 7-H), 1.18–1.35 (m, 3H, 8-H, 9-H), 1.42 (br, 1H, OH), 1.58–1.65 (m, 2H, 2-H), 2.06 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, 3-H), 2.16 (ddd, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 1H, 6-H), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 1-H), 5.20–5.26 (m, 1H, 5-H), 5.32–5.39 (m, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (C-10), 18.9 (8- CH_3), 21.8 (6- CH_3), 28.9 (C-3), 30.0 (C-9), 31.9 (C-2), 32.5 (C-8), 34.4 (C-6), 44.4 (C-7), 62.6 (C-1), 127.5 (C-4), 137.2 (C-5).

(2S,3S,5S,6S)-3-[(S)-(2R)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-yl(methoxymethoxy)methyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-carbaldehyd (4-50)



Man löst den Alkohol **4-61** (100 mg, 0.183 mmol) in DCM (7 mL), kühlt auf 0 °C, gibt das *Dess-Martin-Reagenz* (0.785 mL, 15% in CH_2Cl_2) zu und rührt die Mischung für 3 h bei Rt.

Anschließend gibt man H_2O (5 mL) zur Mischung, extrahiert mit DCM (3×30 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -, ges. NaHCO_3 -Lösung, H_2O , ges. NaCl -Lösung, trocknet diese anschließend über MgSO_4 und engt ein. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1) gereinigt. Der Aldehyd **4-50** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 89 mg (90%) erhalten.

$R_f = 0.77$ (PE/EE = 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -26.3$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

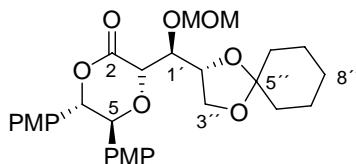
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.54$ –1.64 (m, 10H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 10'-H), 3.51 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.74, 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.78–3.84 (m, 1H, 3'-H), 3.98–4.02 (m, 1H, 3'-H), 4.25 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, 2'-H), 4.34–4.38 (m, 1H, 1'-H), 4.45 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.48 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 3-H), 4.56 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 2-H), 4.60 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 6-H),

4.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 4.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 6.73 (t, $J = 8.5$ Hz, 4H, PMP), 6.94 (dd, $J = 20.0, 8.5$ Hz, 4H, PMP), 9.58 (s, 1H, CHO);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 23.9$ (C-7'), 24.0 (C-9'), 25.1 (C-8'), 34.9 (C-6'), 36.0 (C-10'), 55.2 (OCH_3), 57.3 (OCH_2OCH_3), 65.7 (C-3'), 72.7 (C-3), 74.4 (C-6), 77.2 (C-CHOMOM), 77.9 (C-2'), 82.5 (C-5), 85.5 (C-2), 97.8 (OCH_2OCH_3), 109.6 (C-5'), 113.5 (CH PMP), 128.8, 128.9 (CH PMP), 129.0 (quart. C PMP), 159.5 (COCH_3 PMP), 194.5 (CHO).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_9 + \text{Na}]^+$: ber. 565.24080, gef. 565.24111

(3S,5S,6S)-3-[(S)-(2R)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl(methoxymethoxy)methyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-on (4-51)



Man löst das Rohprodukt **4-58** (2.1 g, 1.59 mmol) aus der Aldolreaktion in DCM (30 mL), kühlt auf 0 °C, gibt DIPEA (1.5 mL, 9.55 mmol) sowie MOM-Cl (0.77 mL, 7.96 mmol) zu, lässt die Mischung auf Rt kommen und für 3 d rühren.

Danach gibt man ges. NaHCO_3 -Lsg. zur Reaktion, lässt diese dann für 30 min rühren, extrahiert mit DCM (3 \times 40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Der MOM-Ether **4-51** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 513 mg (61%) erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE/EE = 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = -91.1$ (c = 0.9 in CH_2Cl_2)

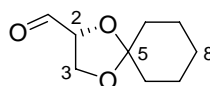
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.57$ – 1.68 (m, 10H, 6''-H, 7''-H, 8''-H, 9''-H, 10''-H), 3.33–3.37 (m, 1H, 1'-H), 3.75, 3.76, 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.11–4.17 (m, 2H, 3''-H, 3-H), 4.56 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 3''-H), 4.60 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, 2''-H), 4.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 5.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 5.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 5-H), 5.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 6-H), 6.75 (dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 4H, PMP), 6.98 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 4H, PMP);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 23.9$ (C-7''), 24.0 (C-9''), 25.1 (C-8''), 35.1 (C-6''), 36.3 (C-10''), 55.2 (OCH_3), 56.7 (OCH_2OCH_3), 65.8 (C-3''), 74.1 (C-1'), 76.6 (C-3), 77.4 (C-2''),

81.7 (C-5), 85.4 (C-6), 97.7 (OCH₂OCH₃), 110.2 (C-5''), 113.7, 113.8 (CH PMP), 126.9 (quart. C PMP), 127.8 (quart. C PMP), 128.6, 128.7 (CH PMP), 159.7, 159.9 (COCH₃ PMP), 167.4 (C-2).

HRMS (ESI): für [C₂₉H₃₆O₉+Na]⁺: ber. 551.22515, gef. 551.22526

(2*R*)-1,4-Dioxaspiro[4.5]decane-2-carbaldehyd (4-52)

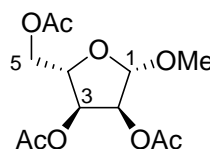


Man löst 1,2: 5,6-Di-*O*-cyclohexyliden-D-mannitol (4.0 g, 11.681 mmol) in einer 3:2-Mischung aus Acetonitril/H₂O (60 mL), kühlt auf -10 °C und gibt über 40 min NaIO₄ (5.0 g, 23.36 mmol) portionsweise zur Lösung zu. Diese Mischung rührt man anschließend für 1 h bei -10 °C.^[110]

Danach filtriert man die Reaktionsmischung ab, gibt Wasser (30 mL) zum Filtrat hinzu, extrahiert mit DCM (3 × 45 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand unter Vakuum (Sdp. 100 °C bei 10 mm Hg). Der Aldehyd **4-52** wurde in einer Ausbeute von 1.49 g (75%) erhalten.

R_f = 0.28 (PE/EE = 2:1)

Methyl 2,3,5-*O*-triacetyl-β-*L*-ribofuranosid (4-53)



Das Pyranosid **4-86** (10 mg, 0.03 mmol) wird in einer 12:1-Mischung aus Acetonitril/H₂O (6.5 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und CAN (86 mg, 0.16 mmol) portionsweise zugegeben. Danach lässt man die Mischung für 2.5 h bei 0 °C rühren.

Anschließend gibt man ges. NH₄Cl-Lsg zur Reaktion, extrahiert mit EE (5 × 15 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄ und engt ein. Der Rückstand wird in Pyridin (3 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, Acetanhydrid (1.0 mL) zugegeben und anschließend für 2 h bei Rt gerührt.

Danach gibt man Eis (10 g) zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3×15 mL), trocknet über MgSO_4 , engt ein und gibt den Rückstand auf eine Kieselgelsäule (PE/EE = 2:1). Die D-Ribose **4-53** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 3.5 mg (40%) erhalten.

Die reduktive Abspaltung der PMP-Gruppen erfolgte mittels Pd/C. Das PMP-geschützte Diol **4-86** (20 mg, 0.044 mmol) wurde in Ethylacetat (5 mL) gelöst, in einen Autoklaven überführt, Pd/C (3 mg) zugegeben und für 8 h bei 40 °C und 10 bar H_2 gerührt.

Anschließend wurde die Mischung auf Rt gebracht, der Katalysator abgefiltert und das Lösungsmittel abgezogen. Nun wird der Rückstand in Pyridin (3 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, Ac_2O (0.5 mL) zugegeben und anschließend für 2 h bei Rt gerührt.

Danach wird Eis (10 g) zugegeben, die Mischung mit DCM (3×20 mL) extrahiert, die org. Phasen über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand auf eine Kieselgelsäule (PE/EE = 2:1). Die Furanose **4-53** war ein farbloses Öl welches in einer Ausbeute von 10 mg (82%) über 2 Stufen erhalten wurde.

$R_f = 0.27$ (PE/EE = 2:1)

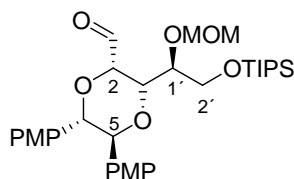
$[\alpha]_D^{20} = +6.2$ ($c = 0.4$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.05$ (s, 3H, 3- CH_3CO_2), 2.09 (s, 3H, 2- CH_3CO_2), 2.10 (s, 3H, 5- CH_3CO_2), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (dd, $J = 11.7, 5.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.27–4.31 (m, 1H, 4-H), 4.35 (dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz 1H, 5-H), 4.89 (s, 1H, 1-H), 5.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 2-H), 5.32 (dd, $J = 6.7, 5.0$ Hz, 3-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (3- CH_3CO_2), 20.6 (5- CH_3CO_2), 20.8 (2- CH_3CO_2), 55.3 (OCH_3), 64.4 (C-5), 71.5 (C-3), 74.6 (C-4), 78.5 (C-2), 106.2 (C-1), 169.7 (3- CH_3CO_2 , 2- CH_3CO_2), 170.7 (5- CH_3CO_2)

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_8 \text{Na}]^+$: ber. 313.08939, gef. 313.08944

3-(1-Methoxymethoxy-2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-5,6-bis-(4-methoxyphenyl)-[1,4]dioxan-2-carbaldehyd (**4-54**)



Man löst den Alkohol **4-83** (157 mg, 0.27 mmol) in DCM (7 mL), kühlt auf 0 °C, gibt das *Dess-Martin-Reagenz* (680 mg, 1.60 mmol) zu und rührt die Mischung für 3 h bei Rt.

Anschließend gibt man H₂O (5 mL) zur Mischung, extrahiert mit DCM (3 × 30 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. Na₂S₂O₃-, ges. NaHCO₃-Lösung, H₂O, ges. NaCl-Lösung, trocknet diese anschließend über MgSO₄ und engt ein. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1) gereinigt. Die Aldehyd **4-54** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 131 mg (84%) erhalten.

R_f = 0.5 (PE/EE = 3:1)

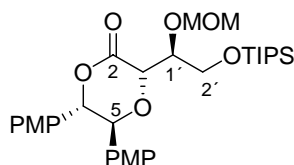
$[\alpha]_D^{20} = -34.6$ (c = 0.7 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, *J* = 5.3 Hz, 18H, CH₃-TIPS), 1.03–1.10 (m, 3H, CH-TIPS), 3.47 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.75 (s, 6H, OCH₃), 3.87 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 4.10 (dd, *J* = 11.2, 1.5 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 4.42–4.46 (m, 2H, 2-H, 6-H), 4.50–4.53 (m, 1H, 5-H), 4.57 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 3-H), 4.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 1'-H), 4.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 6.72 (dd, *J* = 12.1, 8.8 Hz, 4H, PMP), 6.93 (dd, *J* = 31.0, 8.7 Hz, 4H, PMP);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.8 (CH₃-TIPS), 17.9 (CH-TIPS), 55.1 (OCH₃), 56.7 (OCH₂OCH₃), 63.3 (CH₂OTIPS), 72.1 (C-6), 72.5 (C-5), 77.1 (C-3), 82.4 (CHOMOM), 84.8 (C-2), 96.4 (OCH₂OCH₃), 113.3, 113.5 (CH PMP), 128.6 (quart. C PMP), 128.7 (CH PMP), 129.2 (quart. C PMP), 159.3, 159.5 (COCH₃ PMP), 194.5 (CHO).

HRMS (ESI): für [C₃₂H₄₈O₈Si+Na]⁺: ber. 611.30161, gef.

(3*S*,5*S*,6*S*)-3-((1*S*)-1-(Methoxymethoxy)-2-[(triisopropylsilyl)oxy]ethyl)-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-on (4-55)



Man löst das Rohprodukt **4-80** (5.1 g, 3.98 mmol) aus der Aldolreaktion in DCM (40 mL), kühlt auf 0 °C, gibt DIPEA (3.8 mL, 23.9 mmol) sowie MOM-Cl (1.93 mL, 19.9 mmol) zu, lässt die Mischung auf Rt kommen und für 3 d rühren.

Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lsg. zur Reaktion, lässt diese dann für 30 min rühren, extrahiert mit DCM (3 × 40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das

Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Der MOM-Ether **4-55** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 982 mg (43%) erhalten.

$R_f = 0.56$ (PE/EE = 3:1)

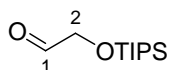
$[\alpha]_D^{20} = -89.9$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ (s, 18H, CH_3 -TIPS), 1.11–1.14 (m, 3H, CH-TIPS), 3.38 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 3.95–3.99 (m, 1H, CH_2OTIPS), 4.03–4.08 (m, 1H, CH_2OTIPS), 4.26–4.30 (m, 1H, 1'-H), 4.81 (s, 2H, OCH_2OCH_3), 4.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 3-H), 5.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 5-H), 5.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 6-H), 6.74 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 4H, CH PMP), 6.99 (t, $J = 8.7$ Hz, 4H, CH PMP);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.9$ (CH-TIPS), 17.9 (CH_3 -TIPS), 55.2 (OCH_3), 56.0 (OCH_2OCH_3), 62.3 (C-2'), 73.9 (C-5), 77.5 (C-3), 82.2 (C-6), 85.4 (C-1'), 97.1 (OCH_2OCH_3), 113.5 (CH PMP), 113.7 (CH PMP), 127.4 (quart. C PMP), 128.1 (quart. PMP), 128.6 CH PMP), 128.7 (CH PMP), 159.7 (COCH_3 PMP), 159.8 (COCH_3 PMP), 167.1 (C-2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{Si}+\text{Na}]^+$: ber. 597.28596, gef.

[(Triisopropylsilyl)oxy]acetaldehyd (**4-56**)



Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (1.4 mL, 16.31 mmol) in DCM (85 mL), wird bei -85 °C das DMSO (2.32 mL, 32.63 mmol) schnellst möglich zugegeben, jedoch so, daß die Temperatur unterhalb von -70 °C bleibt. Nach der Zugabe wird die Lösung für 10 min gerührt, anschließend der in DCM (15 mL) gelöste Alkohol **4-79** (2.55 g, 11.65 mmol) zutropft und für 2 h bei derselben Temperatur gerührt. Nun gibt man NEt_3 (7.21 mL, 51.27 mmol) zu, rührt für 30 min bei -80 °C und lässt die Mischung auf Rt kommen.

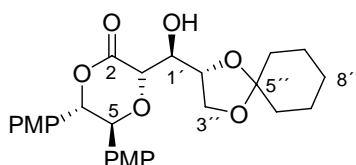
Danach gibt man Petrolether (150 mL), hinzu, wäscht die org. Phasen mit 1M NaHSO_4 (2×100 mL), mit H_2O (2×100 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 , engt ein und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 20:1). Der Aldehyd **4-56** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 2.08 g (83%) erhalten.

$R_f = 0.47$ (PE/EE = 9:1)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (s, 21H, TIPS), 4.25 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, 2-H), 9.73 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H, CHO);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.8$ (CH-TIPS), 17.8 (CH_3 -TIPS), 69.7 (C-2), 203.0 (C-1).

(3S,5S,6S)-3-[(S)-(2R)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl(hydroxy)methyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-on (4-58)

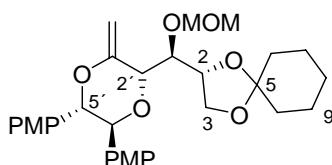


Man löst das (-)-Dioxanon **1-45** (500 mg, 1.59 mmol) in DCM (25 mL), kühlt auf -80 °C, gibt TEA (0.56 mL, 3.978 mmol) und tropfenweise (*c*Hex) $_2$ BOTf (4.8 mL, 4.773 mmol, 1M in DCM) zu. Danach rührt man die Mischung für 3 h bei -80 °C und gibt man den in DCM (3 mL) gelösten Aldehyd **4-52** (352 mg, 2.07 mmol) tropfenweise zur Mischung und rührt für 36 h bei -80 °C.

Anschließend gibt man pH 7 Puffer (2.5 mL), MeOH (2 mL), H_2O_2 (2.5 mL, 30%ig in H_2O) tropfenweise zur Reaktion und lässt die Mischung auf Rt kommen. Danach gibt man H_2O (30 mL) zur Mischung, extrahiert mit DCM (3×40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

$R_f = 0.45$ (PE/EE = 2:1)

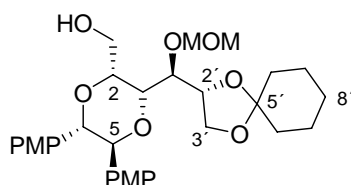
(2R)-2-[(S)-[(2S,5S,6S)-5,6-Bis(4-methoxyphenyl)-3-methylene-1,4-dioxan-2-yl](methoxymethoxy)methyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (4-59)



Man löst die Verbindung **4-51** (120 mg, 0.227 mmol) in THF, gibt das Petasis-Reagenz (1.7 mL, 1.362 mmol) hinzu und erhitzt die Mischung unter Lichtausschluss für 12 h am Rückfluss.

Danach lässt man die Mischung auf Rt kommen, gibt Pentan zu, filtriert den Niederschlag ab, engt ein und gibt den Rückstand auf eine Säule mit basischem Aluminiumoxid (PE/EE = 4:1). Das Produkt wurde als gelbes Öl in einer Ausbeute von 102 mg (85%) erhalten. Der erhaltene Enolether **4-59** Produkt wurde sofort in die nächste Reaktion eingesetzt.

[(2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-[(*S*)-(2*R*)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl(methoxymethoxy)methyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl]methanol (4-61**)**



Man löst den Enolether **4-59** (225 mg, 0.43 mmol) THF (6 mL), kühlt auf 0 °C, gibt dann tropfenweise 9-BBN (1.1 mL, 0.5 M in THF) zu und lässt die Mischung für 5 h bei Rt rühren. Danach kühlt man wieder auf 0 °C, gibt 5%ige-NaOH (1 mL) und H₂O₂ (1 mL, 30%ig in H₂O) zu und rührt die Mischung für 1 h bei dieser Temperatur.

Nun gibt man H₂O (10 mL) zur Mischung, extrahiert mit DCM (3 × 25 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Der Alkohol **4-61** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute 169 mg (73%) isoliert.

$R_f = 0.47$ (PE/EE = 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -45.3$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂)

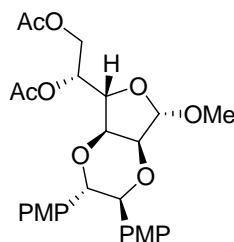
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.53\text{--}1.62$ (m, 10H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 10'-H), 3.52 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.74 (s, 6H, OCH₃), 3.77–3.84 (m, 2H, 3'-H, CH₂OH), 3.87–3.92 (m, 1H, CH₂OH), 3.98 (dd, $J = 8.3, 6.2$ Hz, 1H, 3'-H), 4.04 (dd, $J = 9.4, 3.1$ Hz, 1H, 2'-H), 4.23–4.28 (m, 1H, 3-H), 4.34–4.39 (m, 3H, 1'-H, 2-H, 5-H), 4.43–4.45 (m, 1H, 6-H), 4.98 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.71 (t, $J = 8.5$ Hz, 4H, PMP), 6.91 (t, $J = 9.2$ Hz, 4H, PMP);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 23.9$ (C-7'), 24.1 (C-9'), 25.1 (C-8'), 34.9 (C-6'), 36.1 (C-10'), 55.2 (OCH₃), 57.4 (OCH₂OCH₃), 62.2 (CH₂OH), 66.5 (C-3'), 72.8 (C-2'), 74.9 (C-5),

78.3 (C-3, CHOMOM), 78.5 (C-2), 79.8 (C-6), 98.7 (OCH₂OCH₃), 109.0 (C-5'), 113.4 (CH PMP), 128.6, 128.7 (CH PMP), 129.3 (quart. C PMP), 129.7 (quart. C PMP), 159.3 (COCH₃ PMP).

HRMS (ESI): für [C₃₀H₄₀O₉+Na]⁺: ber. 567.25645, gef. 567.25677

Methyl 5,6-di-O-acetyl-2,3-bis-(4-methoxy-phenyl)- α -D-talofuranoside (4-65)



Man löst den Aldehyd **4-50** (72 mg, 0.13 mmol) in MeOH (5 mL), gibt konz. HCl (0.1 mL) zu und rührt die Mischung für 10 h bei Rt. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und das Cyclohexanon am Hochvakuum abgezogen (3 h). Der Rückstand wird dann in Pyridin (3 mL) gelöst, die Mischung auf 0 °C abgekühlt und Acetanhydrid (1 mL) zugegeben. Nun lässt man die Mischung auf Rt kommen und rührt für 2 h.

Danach wird Eis (10 g) zur Reaktion gegeben, mit DCM (3 × 20 mL) extrahiert, die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1) gereinigt. Das Pyranosid **4-65** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 46 mg (68%) erhalten.

R_f = 0.69 (PE/EE = 2:1)

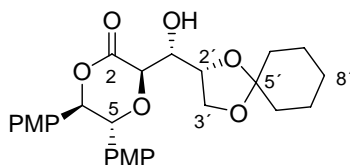
$[\alpha]_D^{20} = -48.4$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.93 (s, 3H, 4-CH₃CO₂), 2.12 (s, 3H, 7-CH₃CO₂), 3.36 (s, 3H, 1-CH₃CO₂), 3.73 (s, 6H, OCH₃), 4.14–4.18 (m, 1H, 7-H), 4.20 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 2-H), 4.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, 9-H), 4.41 (dd, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 1H, 7-H), 4.50–4.52 (m, 1H, 3-H), 4.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 8-H), 4.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, 4-H), 4.91 (s, 1H, 1-H), 5.25 (ddd, *J* = 6.4, 3.3 Hz, 1H, 5-H), 6.70 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 4H, PMP), 6.91 (t, *J* = 8.3 Hz, 4H, PMP);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 20.7 (7-CH₃CO₂), 21.0 (4-CH₃CO₂), 55.0 (1-OCH₃), 55.1, 55.2 (OCH₃), 62.8 (C-7), 73.0 (C-5), 73.9 (C-3), 74.2 (C-4), 76.9 (C-8, C-2), 81.3 (C-3), 106.6 (C-1), 113.3, 113.4 (CH PMP), 128.5, 128.8 (CH PMP), 129.1, 129.4 (quart C PMP), 159.3 (C-13), 170.3 (7-CH₃CO₂), 170.5 (4-CH₃CO₂).

HRMS (ESI): für $[C_{27}H_{32}O_{10}+Na]^+$: ber. 539.18877, gef. 539.18875

(3*R*,5*R*,6*R*)-3-[(*R*)-(2*R*)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl(hydroxy)methyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-on (4-67)

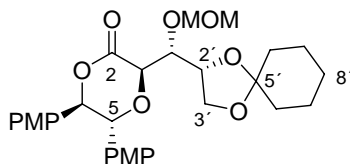


Man löst das (+)-Dioxanon **1-72** (555 mg, 1.76 mmol) in DCM (50 mL), kühlt auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, gibt TEA (0.72 mL, 5.11 mmol) und tropfenweise (*c*Hex)₂BOTf (5.3 mL, 5.29 mmol, 1M in DCM) zu. Danach rührt man die Mischung für 3 h bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ und gibt man den in DCM (3 mL) gelösten Aldehyd **4-52** (450 mg, 2.64 mmol) tropfenweise zur Mischung und rührt für 36 h bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Anschließend gibt man pH 7 Puffer (2.5 mL), MeOH (2 mL), H₂O₂ (2.5 mL, 30%ig in H₂O) tropfenweise zur Reaktion und lässt die Mischung auf Rt kommen. Danach gibt man H₂O (30 mL) zur Mischung, extrahiert mit DCM (3 × 40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄ und zieht das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

$R_f = 0.40$ (PE/EE = 2:1)

(3*R*,5*R*,6*R*)-3-[(*R*)-(2*R*)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl(methoxymethoxy)methyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-on (4-68)



Man löst das Rohprodukt **4-67** (2.7 g, 1.76 mmol) aus der Aldolreaktion in DCM (30 mL), kühlt auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, gibt DIPEA (1.7 mL, 10.57 mmol) sowie MOM-Cl (0.9 mL, 8.8 mmol) zu, lässt die Mischung auf Rt kommen und für 3 d rühren.

Danach gibt man ges. NaHCO₃-Lsg. zur Reaktion, lässt diese dann für 30 min rühren, extrahiert mit DCM (3 × 40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 4:1). Der MOM-Ether **4-68** wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 428 mg (46%) erhalten.

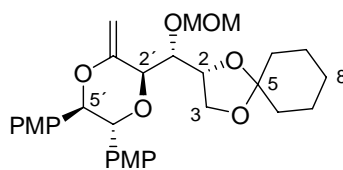
R_f = 0.70 (PE/EE = 2:1)

[α]_D²⁰ = +76.5 (c = 1.5 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.64–1.69 (m, 10H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 10'-H), 3.38 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.46 (q, J = 7.1 Hz, 1H, 1'-H), 3.73, 3.74 (s, 6H, OCH₃), 3.98 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H, 3'-H), 4.16 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H, 3'-H), 4.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H, 2'-H), 4.72–4.79 (m, 2H, OCH₂OCH₃), 5.07 (s, 1H, 3-H), 5.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H, 5-H), 5.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 6-H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 4H, PMP), 6.90 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 4H, PMP);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 23.9 (C-7', C-9'), 25.1 (C-8'), 35.0 (C-10'), 35.6 (C-6'), 55.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₂OCH₃), 67.2 (C-3'), 73.0 (CHOMOM), 74.5 (C-3), 77.4 (C-2'), 82.2 (C-5), 85.5 (C-6), 96.9 (OCH₂OCH₃), 111.0 (C-5'), 113.5, 113.6 (CH PMP), 127.3, 127.9 (quart. C PMP), 128.6, 128.8 (CH PMP), 159.7 (COCH₃ PMP), 167.5 (C-2).

(2R)-2-[(R)-[(2R,5R,6R)-5,6-Bis(4-methoxyphenyl)-3-methylen-1,4-dioxan-2-yl](methoxymethoxy)methyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (4-69)

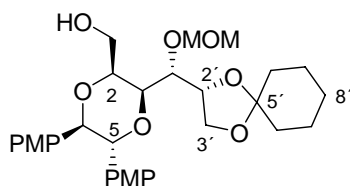


Man löst die Verbindung **4-68** (245 mg, 0.46 mmol) in THF (15 mL), gibt das Petasis-Reagenz (6.1 mL, 2.78 mmol) hinzu und erhitzt die Mischung unter Lichtausschluss für 12 h am Rückfluss.

Danach lässt man die Mischung auf Rt kommen, gibt Pentan zu, filtriert den Niederschlag ab, engt ein und gibt den Rückstand auf eine Säule mit basischem Aluminiumoxid (PE/EE = 4:1). Das Produkt wurde als gelbes Öl in einer Ausbeute von 206 mg (85%) erhalten. Der erhaltene Enolether **4-69** Produkt wurde sofort in die nächste Reaktion eingesetzt.

R_f = 0.38 (PE/EE = 4:1)

[(2*S*,3*S*,5*R*,6*R*)-3-[(*R*)-(2*R*)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl(methoxymethoxy)methyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-yl]methanol (4-71)



Man löst den Enolether **4-69** (70 mg, 0.13 mmol) THF (6 mL), kühlt auf 0 °C, gibt dann tropfenweise 9-BBN (0.35 mL, 0.5 M in THF) zu und lässt die Mischung für 5 h bei Rt rühren. Danach kühlt man wieder auf 0 °C, gibt 5%ige-NaOH (1 mL) und H₂O₂ (1 mL, 30%ig in H₂O) zu und rührt die Mischung für 1 h bei dieser Temperatur.

Nun gibt man H₂O (10 mL) zur Mischung, extrahiert mit DCM (3 × 25 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Der Alkohol **4-71** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute 50 mg (70%) isoliert.

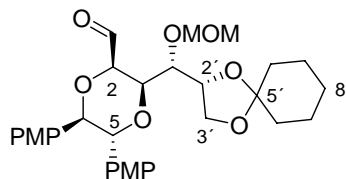
R_f = 0.18 (PE/EE = 2:1)

[α]_D²⁰ = +20.3 (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.49–1.65 (m, 10H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 10'-H), 3.49 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.70–3.82 (m, 2H, 1'-H, 3'-H), 3.74 (s, 6H, OCH₃), 3.87–4.01 (m, 3H, 3'-H, CH₂OH), 4.31 (ddd, J = 7.0, 3.1 Hz, 1H, 2'-H), 4.34–4.41 (m, 1H, 2-H), 4.36 (d, J = 9.4 Hz, 1H, 5-H), 4.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H, 6-H), 4.85 (dd, J = 9.7, 1.5 Hz, 1H, 3-H), 4.95 (d, J = 5.9 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 4H, PMP), 6.91 (dd, J = 17.6, 8.7 Hz, 4H, PMP);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 23.7 (C-7'), 24.0 (C-9'), 25.1 (C-8'), 34.6 (C-10'), 35.9 (C-6'), 55.1 (OCH₃), 57.4 (OCH₂OCH₃), 61.7 (CH₂OH), 63.4 (C-3'), 71.5 (C-3), 72.7 (CHOMOM), 76.2 (C-5), 78.3 (C-2), 78.8 (C-2'), 84.2 (C-6), 99.2 (OCH₂OCH₃), 109.5 (C-5'), 113.4 (CH PMP), 128.6 (CH PMP), 129.4, 129.6 (quart. C PMP), 159.3 (COCH₃ PMP).

(2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-3-[(*R*)-(2*R*)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl(methoxymethoxy)methyl]-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-carbaldehyd (4-72)



Man löst den Alkohol **4-71** (105 mg, 0.19 mmol) in DCM (7 mL), kühlt auf 0 °C, gibt das *Dess-Martin-Reagenz* (2.1 mL, 15% in CH₂Cl₂) zu und rührt die Mischung für 3 h bei Rt.

Anschließend gibt man H₂O (5 mL) zur Mischung, extrahiert mit DCM (3 × 30 mL), wäscht die org. Phasen mit ges. Na₂S₂O₃-, ges. NaHCO₃-Lösung, H₂O, ges. NaCl-Lösung, trocknet diese anschließend über MgSO₄ und engt ein. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1) gereinigt. Die Aldehyd **4-72** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 85 mg (81%) erhalten.

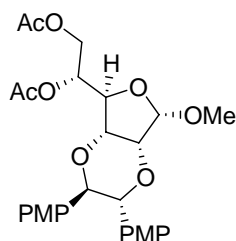
$R_f = 0.37$ (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +22.0$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.35\text{--}1.39$ (m, 2H, 8'-H), 1.48–1.65 (m, 8H, 6'-H, 7'-H, 9'-H, 10'-H), 3.50 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.74, 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.94–4.01 (m, 2H, 3'-H), 4.13 (dd, $J = 9.9, 3.1$ Hz, 1H, 3-H), 4.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 2'-H), 4.46 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 5-H), 4.53 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.67 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 6-H), 4.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.83–4.84 (m, 1H, 1'-H), 4.99 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 6.73 (dd, $J = 8.7, 3.6$ Hz, 4H, PMP), 6.96 (dd, $J = 21.1, 8.7$ Hz, 4H, PMP), 9.59 (s, 1H, CHO);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 23.6$ (C-7'), 23.9 (C-9'), 25.1 (C-8'), 34.2 (C-10'), 35.8 (C-6'), 55.2 (OCH₃), 57.4 (OCH₂OCH₃), 63.1 (C-3'), 65.8 (C-3), 69.6 (C-5), 74.2 (CHOMOM), 76.1 (C-2'), 82.3 (C-2), 84.8 (C-6), 97.9 (OCH₂OCH₃), 109.8 (C-5'), 113.9 (CH PMP), 128.7 (quart C PMP), 159.5 (COCH₃ PMP), 195.2 (CHO).

Methyl 5,6-di-O-acetyl-2,3-bis-(4-methoxy-phenyl)- α -D-allofuranoside (4-75)



Man löst den Aldehyd **4-72** (60 mg, 0.11 mmol) in MeOH (5 mL), gibt konz. HCl (0.1 mL) zu und rührt die Mischung für 10 h bei Rt. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und das Cyclohexanon am Hochvakuum abgezogen (3 h). Der Rückstand wird dann in Pyridin (3 mL) gelöst, die Mischung auf 0 °C abgekühlt und Acetanhydrid (1 mL) zugegeben. Nun lässt man die Mischung auf Rt kommen und rührt für 2 h.

Danach wird Eis (10 g) zur Reaktion gegeben, mit DCM (3 × 20 mL) extrahiert, die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1) gereinigt. Das Pyranosid **4-75** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 32 mg (56%) erhalten.

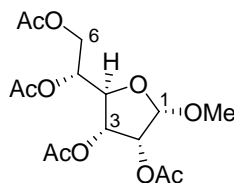
$R_f = 0.36$ (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +67.7$ (c = 1.6 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.00 (s, 3H, 4-CH₃CO₂), 2.02 (s, 3H, 6-CH₃CO₂), 3.35 (s, 3H, 1-OCH₃), 3.73 (s, 6H, OCH₃), 4.18 (d, J = 3.3 Hz, 1H, 2-H), 4.23 (dd, J = 12.2, 6.9 Hz, 1H, 7-H), 4.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H, 1'-H), 4.42 (dd, J = 12.1, 3.2 Hz, 1H, 7-H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H, 2'-H), 4.67–4.73 (m, 2H, 3-H, 4-H), 4.89 (s, 1H, 1-H), 5.33–5.37 (m, 1H, 5-H), 6.70 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 4H, PMP), 6.92 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 4H, PMP);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 20.8 (7-CH₃CO₂), 20.9 (4-CH₃CO₂), 55.2 (OCH₃), 55.4 (1-OCH₃), 62.7 (C-7), 72.1 (C-5), 73.8 (C-4), 74.2 (C-3), 76.6 (C-2'), 77.5 (C-2), 81.3 (C-1'), 106.9 (C-1), 113.2, 113.4 (CH PMP), 128.5, 128.8 (CH PMP), 129.4 (quart C PMP), 159.2, 159.3 (quart C PMP), 170.3 (7-CH₃CO₂), 170.6 (4-CH₃CO₂).

Methyl 2,3,5,6-tetra-O-acetyl-D-allofuranosid (4-77)



Das Pyranosid **4-75** (16 mg, 0.03 mmol) wird in einer 12:1-Mischung aus Acetonitril/H₂O (6.5 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und CAN (186 mg, 0.34 mmol) portionsweise zugegeben. Danach lässt man die Mischung für 2.5 h bei 0 °C rühren.

Anschließend gibt man ges. NH₄Cl-Lsg zur Reaktion, extrahiert mit EE (5 × 15 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄ und engt ein. Der Rückstand wird in Pyridin (3 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, Acetanhydrid (0.8 mL) zugegeben und anschließend für 2 h bei Rt gerührt. Danach gibt man Eis (10 g) zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 15 mL), trocknet über MgSO₄, engt ein und gibt den Rückstand auf eine Kieselgelsäule (PE/EE = 2:1). Die D-Allose **4-77** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 5 mg (50%) erhalten.

R_f = 0.29 (PE/EE = 2:1)

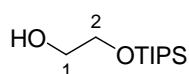
[α]_D²⁰ = -14.7 (c = 0.3 in CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.04 (s, 3H, 2-CH₃CO₂), 2.05 (s, 3H, 6-CH₃CO₂), 2.06 (s, 3H, 5-CH₃CO₂), 2.10 (s, 3H, 3-CH₃CO₂), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (dd, *J* = 12.1, 5.8 Hz, 1H, 6-H), 4.24 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, 4-H), 4.44 (dd, *J* = 12.3, 3.4 Hz, 1H, 6-H), 4.88 (s, 1H, 1-H), 5.15–5.18 (m, 1H, 5-H), 5.20 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 2-H), 5.48 (dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 1H, 3-H);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 20.5 (2-CH₃CO₂), 20.6 (6-CH₃CO₂), 20.7 (5-CH₃CO₂), 20.8 (3-CH₃CO₂), 55.7 (OCH₃), 62.4 (C-6), 71.5 (C-5), 71.7 (C-3), 74.9 (C-2), 78.9 (C-4), 106.6 (C-1), 169.3 (3-CH₃CO₂), 169.6 (2-CH₃CO₂), 169.9 (6-CH₃CO₂), 170.6 (5-CH₃CO₂).

HRMS (ESI): für [C₁₅H₂₂O₁₀+Na]⁺: ber. 385.11052, gef. 385.11050

2-[(Triisopropylsilyl)oxy]ethanol (4-79)



Man löst Ethylenglycol (**4-78**) (500 mg, 8.06 mmol) in THF (10 mL), kühlt auf 0 °C, gibt NaH (203 mg, 8.47 mmol) zu und lässt die Reaktionsmischung für 1 h bei Rt rühren.

Anschließend kühlt man die Mischung wieder auf 0 °C ab, gibt langsam das in THF (8 mL) gelöste TIPS-Cl (1.56 g, 8.06 mmol) zu und lässt die Mischung langsam auf Rt kommen und für 1.5 h rühren.

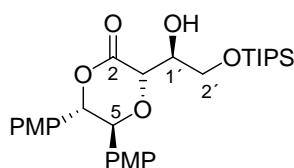
Danach gibt man H₂O hinzu, extrahiert mit DCM (3 × 60 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 9:1). Das monogeschützte Diol **4-79** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 1.2 g (68%) erhalten.

R_f = 0.38 (PE/EE = 9:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04–1.13 (m, 3H, CH-TIPS), 1.06 (s, 18H, CH₃-TIPS), 2.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, OH), 3.63–3.67 (m, 2H, 2-H), 3.77–3.80 (m, 2H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (CH-TIPS), 17.9 (CH₃-TIPS), 63.8 (C-1), 64.3 (C-2).

(3*S*,5*S*,6*S*)-3-{(1*S*)-1-Hydroxy-2-[(triisopropylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxan-2-on (4-80)

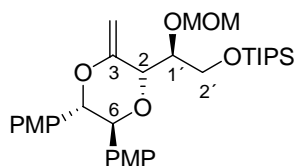


Man löst das (-)-Dioxanon **1-45** (1.25 g, 3.98 mmol) in DCM (75 mL), kühlt auf -80 °C, gibt TEA (2.8 mL, 19.88 mmol) und tropfenweise (cHex)₂BOTf (12 mL, 11.9 mmol, 1M in CH₂Cl₂) zu. Danach rührt man die Mischung für 3 h bei -80 °C und gibt man den in DCM (3 mL) gelösten Aldehyd **4-56** (1.1 g, 4.77 mmol) tropfenweise zur Mischung und rührt für 36 h bei -80 °C.

Anschließend gibt man pH 7 Puffer (2.5 mL), MeOH (2 mL), H₂O₂ (2.5 mL, 30%ig in H₂O) tropfenweise zur Reaktion und lässt die Mischung auf Rt kommen. Danach gibt man H₂O (30 mL) zur Mischung, extrahiert mit DCM (3 × 40 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄ und zieht das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

R_f = 0.45 (PE/EE = 3:1)

{2-[5,6-Bis-(4-methoxy-phenyl)-3-methylene-[1,4]dioxan-2-yl]-2-methoxymethoxy-ethoxy}-triisopropyl-silan (4-81)

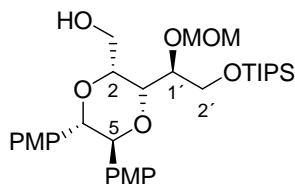


Man löst die Verbindung **4-55** (405 mg, 0.71 mmol) in THF (12 mL), gibt das Petasis-Reagenz (4.5 mL, 3.18 mmol) hinzu und erhitzt die Mischung unter Lichtausschluss für 12 h am Rückfluss.

Danach lässt man die Mischung auf Rt kommen, gibt Pentan zu, filtriert den Niederschlag ab, engt ein und gibt den Rückstand auf eine Säule mit basischem Aluminiumoxid (PE/EE = 4:1). Das Produkt wurde als gelbes Öl in einer Ausbeute von 335 mg (83%) erhalten. Der erhaltene Enolether **4-81** Produkt wurde sofort in die nächste Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.63$ (PE/EE = 4:1)

[3-(1-Methoxymethoxy-2-triisopropylsilanyloxy-ethyl)-5,6-bis-(4-methoxy-phenyl)-[1,4]dioxan-2-yl]-methanol (4-83)



Man löst den Enolether **4-81** (275 mg, 0.48 mmol) in THF (7 mL), kühlt auf 0 °C, gibt dann tropfenweise 9-BBN (1.35 mL, 0.5 M in THF) zu und lässt die Mischung für 5 h bei Rt rühren. Danach kühlt man wieder auf 0 °C, gibt 5%ige-NaOH (1 mL) und H₂O₂ (1 mL, 30%ig in H₂O) zu und rührt die Mischung für 1 h bei dieser Temperatur.

Nun gibt man H₂O (10 mL) zur Mischung, extrahiert mit DCM (3 × 25 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1). Der Alkohol **4-83** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 178 mg (63%) isoliert.

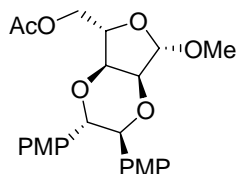
$R_f = 0.37$ (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -101.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ – 1.04 (m, 3H, CH-TIPS), 1.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H, CH_3 -TIPS), 3.49 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 3.75–3.89 (m, 3H, CH_2OH , CH_2OTIPS), 4.01 (dd, $J = 9.5, 2.9$ Hz, 1H, 5), 4.14 (dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.33–4.37 (m, 2H, 2-H, 3-H), 4.41–4.44 (m, 1H, 1'-H), 4.51 (ddd, $J = 9.5, 5.5, 2.0$ Hz, 1H, 6-H), 4.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 5.02 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 6.71 (dd, $J = 10.7, 8.9$ Hz, 4H, CH PMP), 6.91 (dd, $J = 20.6, 8.7$ Hz, 4H, CH PMP);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.9$ (CH-TIPS), 17.9, 18.0 (CH_3 -TIPS), 55.2 (OCH_3), 56.9 (OCH_2OCH_3), 62.1 (CH_2OTIPS), 64.0 (CH_2OH), 71.4 (C-5), 74.8 (C-6), 77.9 (C-2), 78.9 (C-3), 84.3 (CHOMOM), 97.3 (OCH_2OCH_3), 113.2, 113.4 (CH PMP), 128.6 (CH PMP), 129.7 (quart. C PMP), 130.0 (CH PMP), 159.2, 159.3 (COCH_3 PMP).

Methyl 5-O-acetyl-2,3-bis (4-methoxy-phenyl)- β -L-ribofuranoside (4-86)



Man löst den Aldehyd **4-54** (19 mg, 0.03 mmol) in MeOH (4 mL), gibt 1N HCl (0.1 mL) zu und rührt die Mischung für 5 h bei Rt. Anschließend wird konz. HCl (0.3 mL) zugegeben und für weitere 8 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und das Cyclohexanon am Hochvakuum abgezogen (3 h). Der Rückstand wird dann in Pyridin (3 mL) gelöst, die Mischung auf 0 °C abgekühlt und Acetanhydrid (1 mL) zugegeben. Nun lässt man die Mischung auf Rt kommen und rührt für 2 h.

Danach wird Eis (10 g) zur Reaktion gegeben, mit DCM (3 × 20 mL) extrahiert, die org. Phasen über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (PE/EE = 2:1) gereinigt. Das Pyranosid **4-86** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 10 mg (71%) erhalten.

$R_f = 0.46$ (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -75.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2)

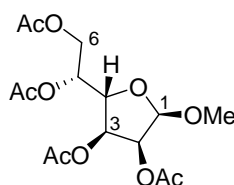
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.10$ (s, 3H, CH_3CO_2), 3.38 (s, 3H, 1- OCH_3), 3.73 (s, 6H, OCH_3), 4.16 (dd, $J = 11.7, 6.9$ Hz, 1H, 5-H), 4.22 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, 3-H), 4.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 2'-H), 4.43 (dd, $J = 11.8$ Hz, 2.7 Hz, 1H, 5-H), 4.51 (dd, $J = 8.0, 4.2$ Hz, 1H, 1'-H),

4.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 4-H), 4.82 (ddd, $J = 7.4, 2.7$ Hz, 1H, 1'-H), 4.93 (s, 1H, 1-H), 6.76 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 4H, 5'-H, 7'-H), 6.91–6.95 (m, 4H, 4'-H, 8'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.9$ (CH_3CO_2), 55.0 (1-O CH_3), 55.2 (O CH_3), 66.1 (C-5), 73.9 (C-1'), 74.2 (C-2'), 77.0 (C-3), 77.2 (C-4), 81.2 (C-2), 106.9 (C-1), 113.4 (C-5', C-7'), 113.5 (C-5', C-7'), 128.5 (C-4', C-8'), 128.8 (C-4', C-8'), 129.2 (C-3'), 129.4 (C-3'), 159.3 (C-6'), 159.4 (C-6'), 170.9 (CH_3CO_2).

HRMS (ESI): für $[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8+\text{Na}]^+$: ber. 467.16764, gef. 467.16760

Methyl 2,3,5,6-tetra-*O*-acetyl-D-talofuranosid (4-88)



Das Pyranosid **4-65** (20 mg, 0.039 mmol) wird in einer 12:1-Mischung aus Acetonitril/ H_2O (6.5 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und CAN (255 mg, 0.465 mmol) portionsweise zugegeben. Danach lässt man die Mischung für 2.5 h bei 0 °C rühren.

Anschließend gibt man ges. NH_4Cl -Lsg zur Reaktion, extrahiert mit EE (5 × 15 mL), trocknet die org. Phasen über MgSO_4 und engt ein. Der Rückstand wird in Pyridin (3 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, Acetanhydrid (0.8 ml) zugegeben und anschließend für 2 h bei Rt gerührt. Danach gibt man Eis (10 g) zur Reaktion, extrahiert mit DCM (3 × 15 mL), trocknet über MgSO_4 , engt ein und gibt den Rückstand auf eine Kieselgelsäule (PE/EE = 2:1). Das Tetraacetyltalofuranosid **4-49** wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 11 mg (79%) erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE/EE = 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +13.0$ ($c = 0.55$ in CHCl_3)

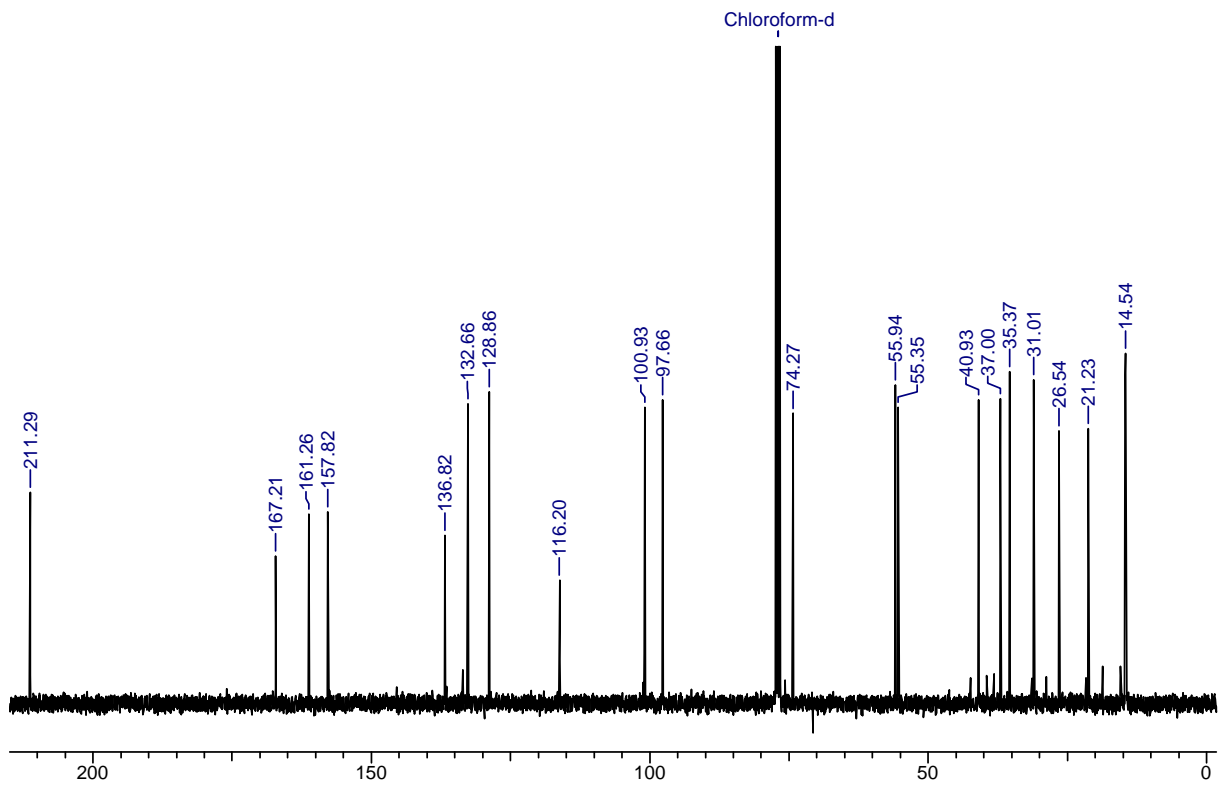
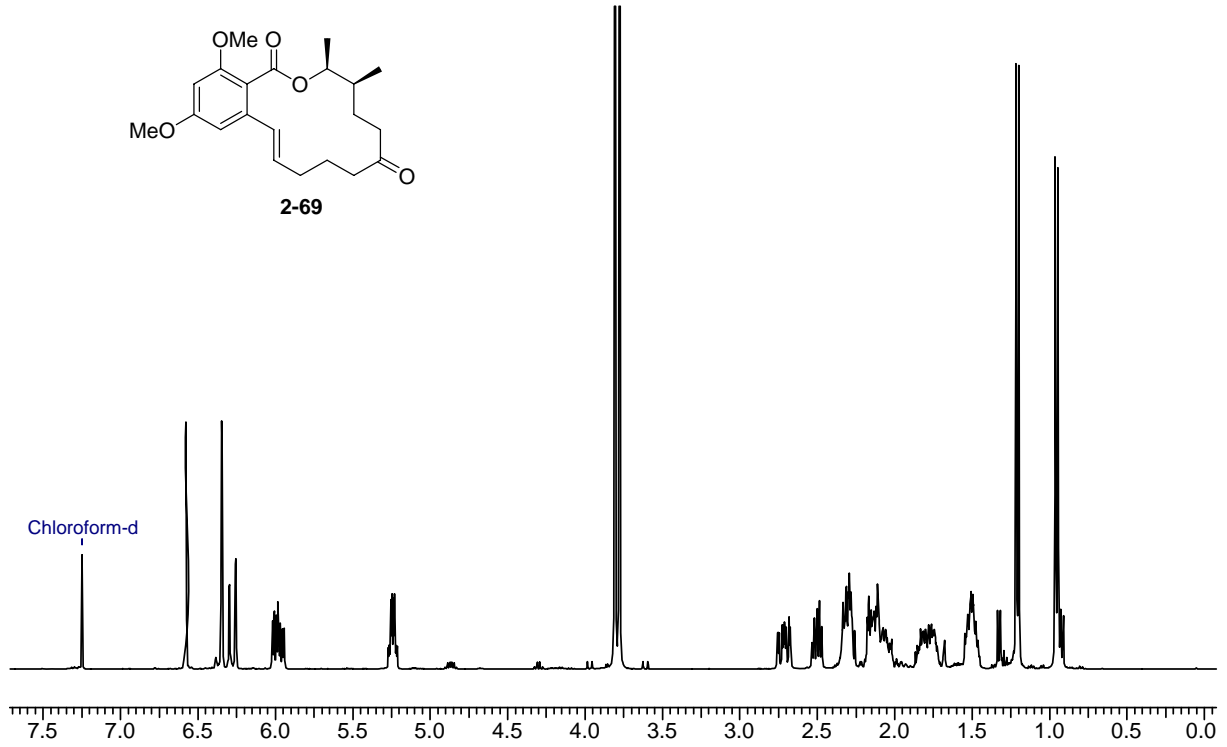
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.03$ (s, 3H, 2- CH_3CO_2), 2.05 (s, 3H, 6- CH_3CO_2), 2.10 (s, 3H, 5- CH_3CO_2), 2.11 (s, 3H, 3- CH_3CO_2), 3.37 (s, 3H, O CH_3), 4.17 (dd, $J = 11.8, 6.7$ Hz, 1H, 6-H), 4.29 (ddd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 2H, 4-H, 6-H), 4.86 (s, 1H, 1-H), 5.18 (ddd, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 1H, 5-H), 5.20 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, 2-H), 5.28 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H, 3-H);

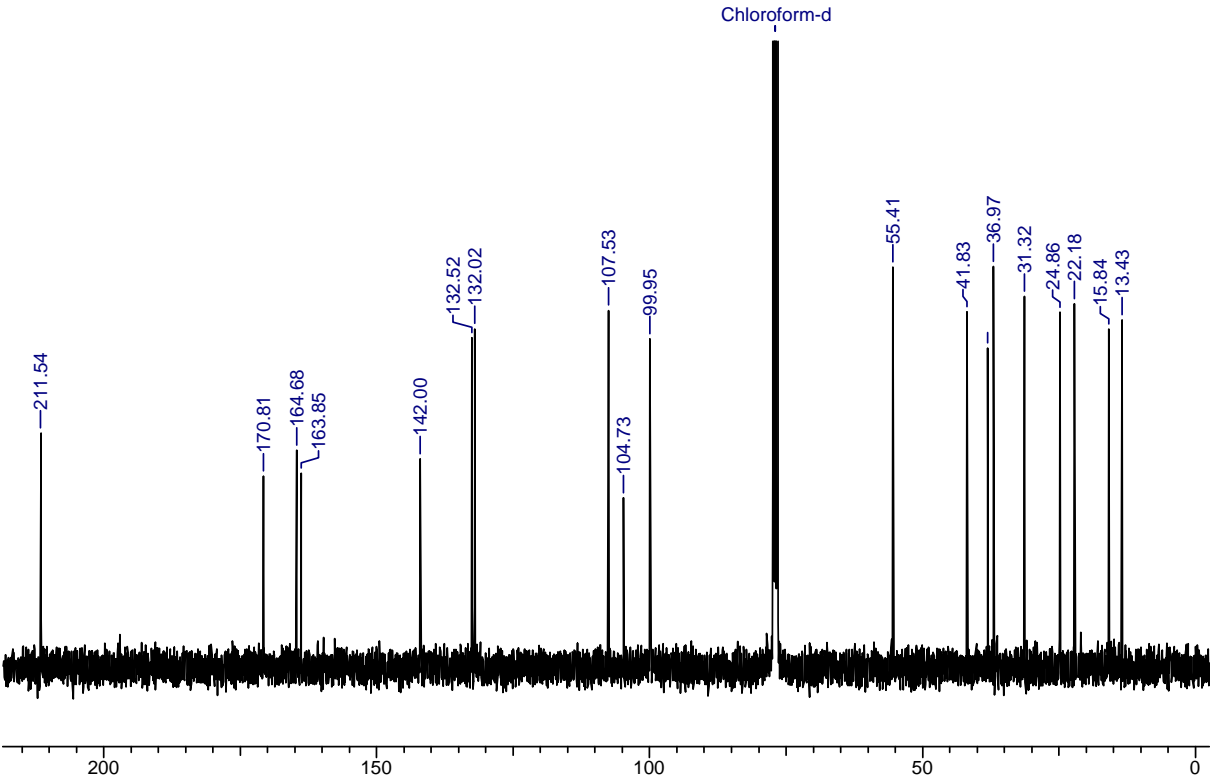
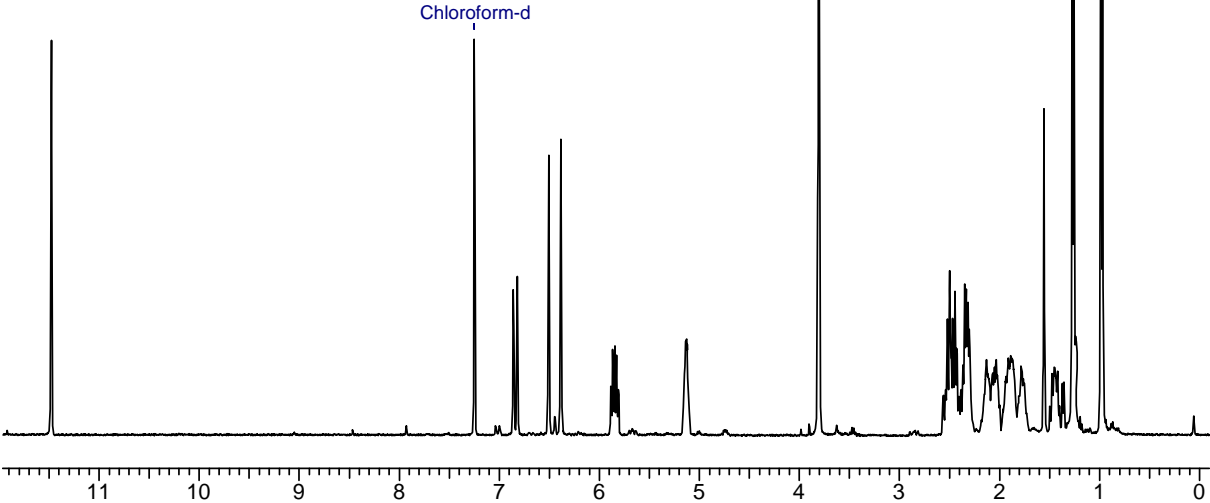
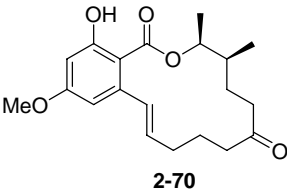
^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 20.4 (2-CH₃CO₂), 20.6 (4-CH₃CO₂), 20.7 (3-CH₃CO₂), 20.8 (6-CH₃CO₂), 55.1 (OCH₃), 62.6 (C-6), 69.9 (C-5), 70.6 (C-3), 74.3 (C-2), 78.3 (C-4), 105.7 (C-1), 169.5 (2-CH₃CO₂), 169.6 (4-CH₃CO₂), 170.1 (3-CH₃CO₂), 170.5 (6-CH₃CO₂).

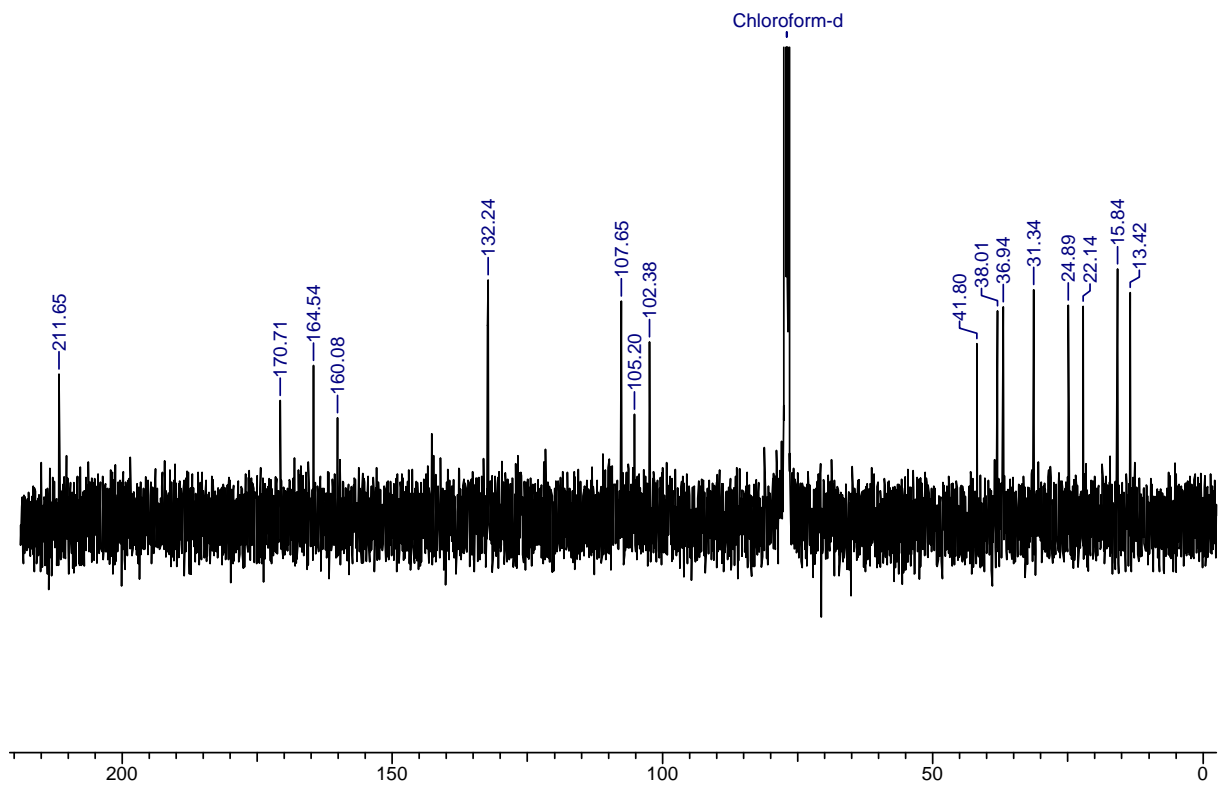
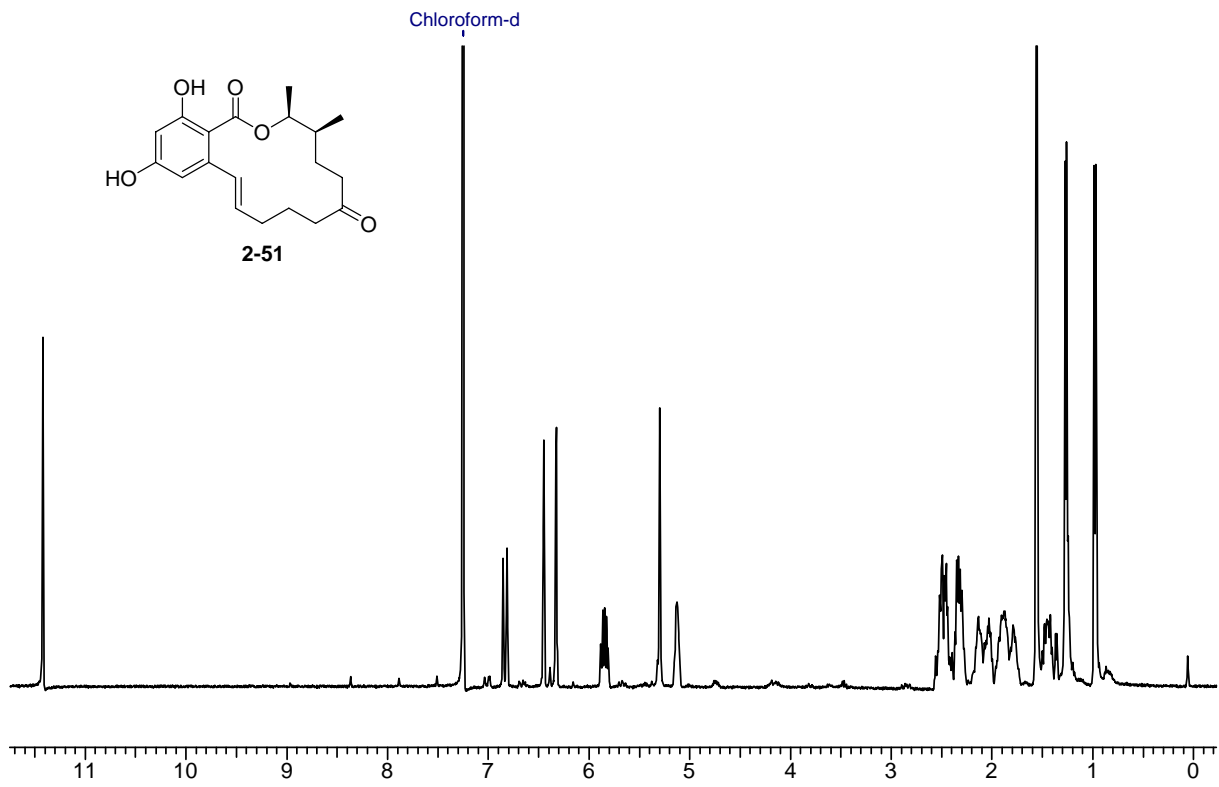
HRMS (ESI): für [C₁₅H₂₂O₁₀+Na]⁺: ber. 385.11052 gef. 385.11048

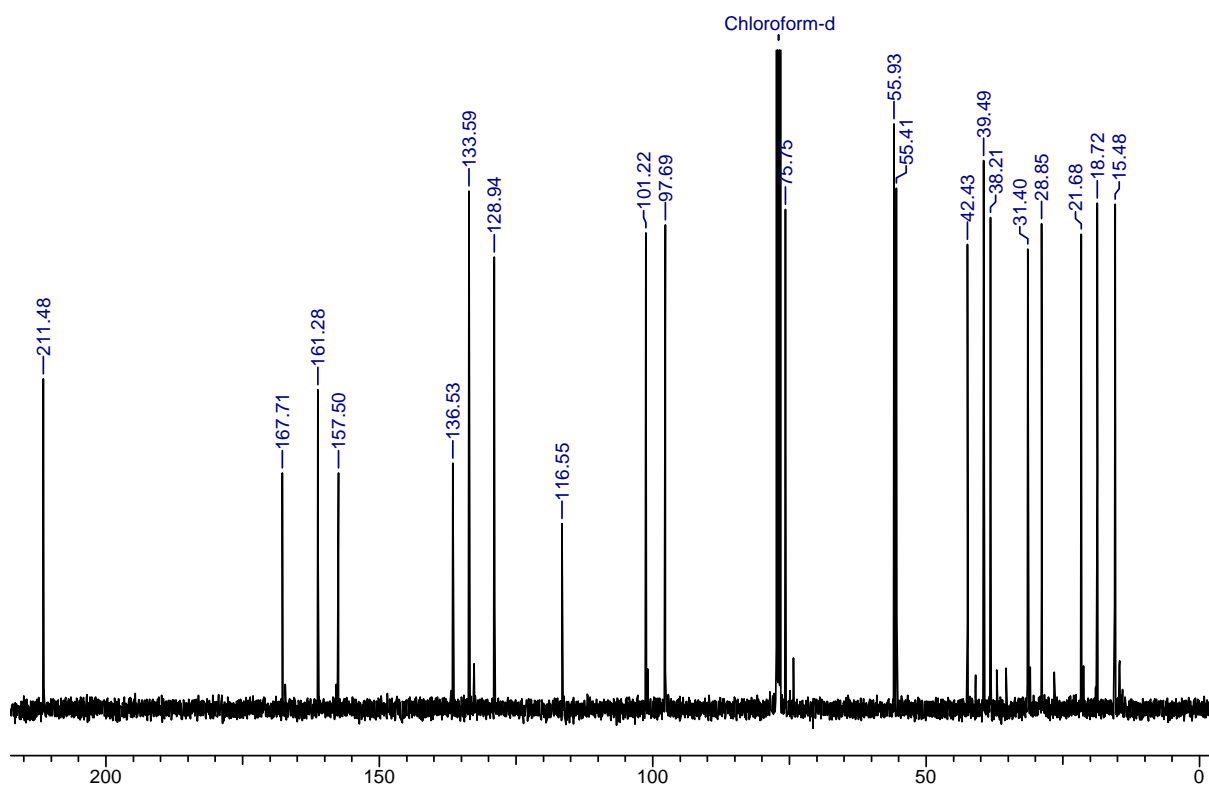
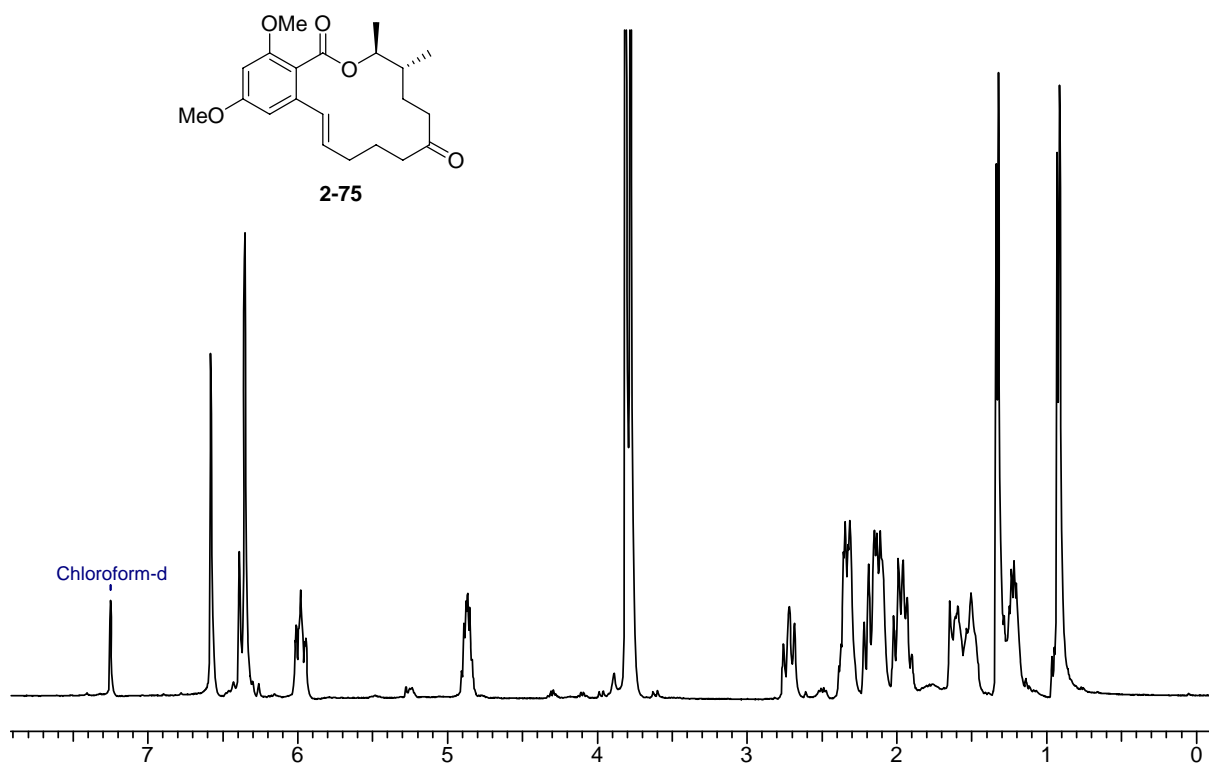
6 Anhang

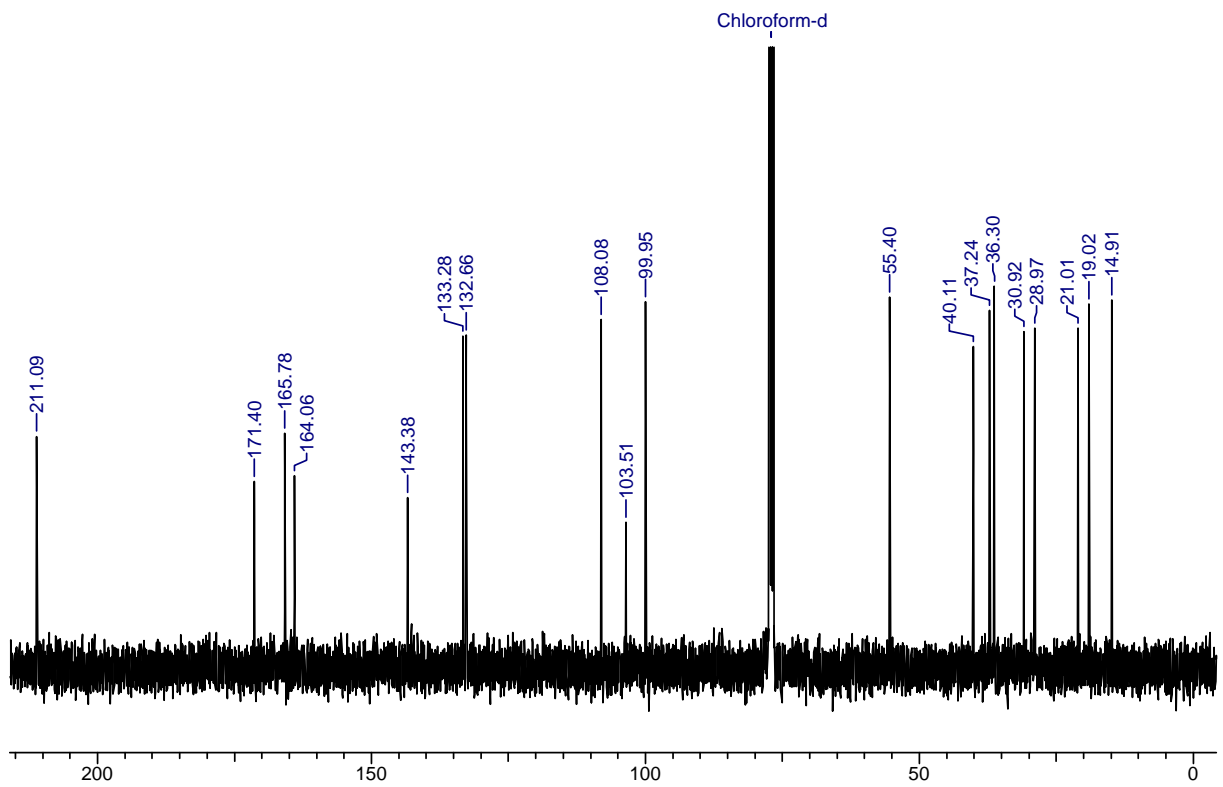
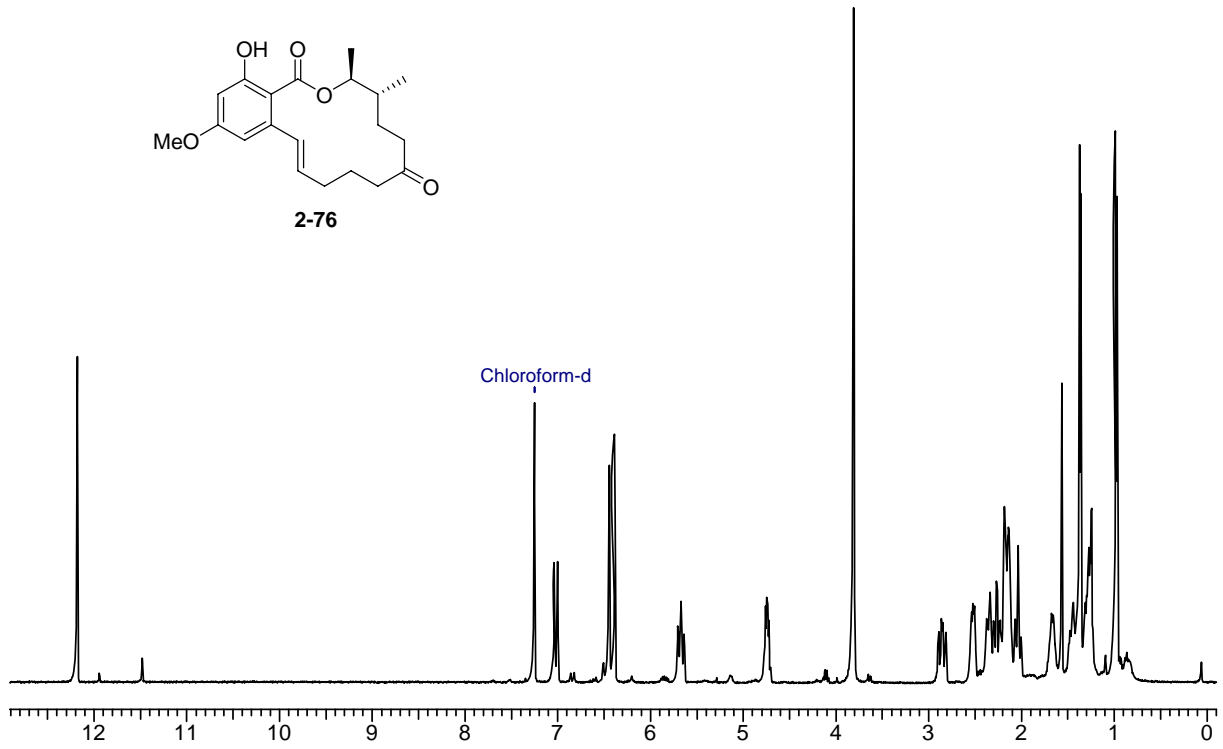
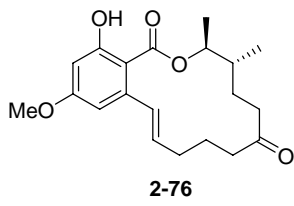
6.1 NMR Spektren wichtiger Verbindungen

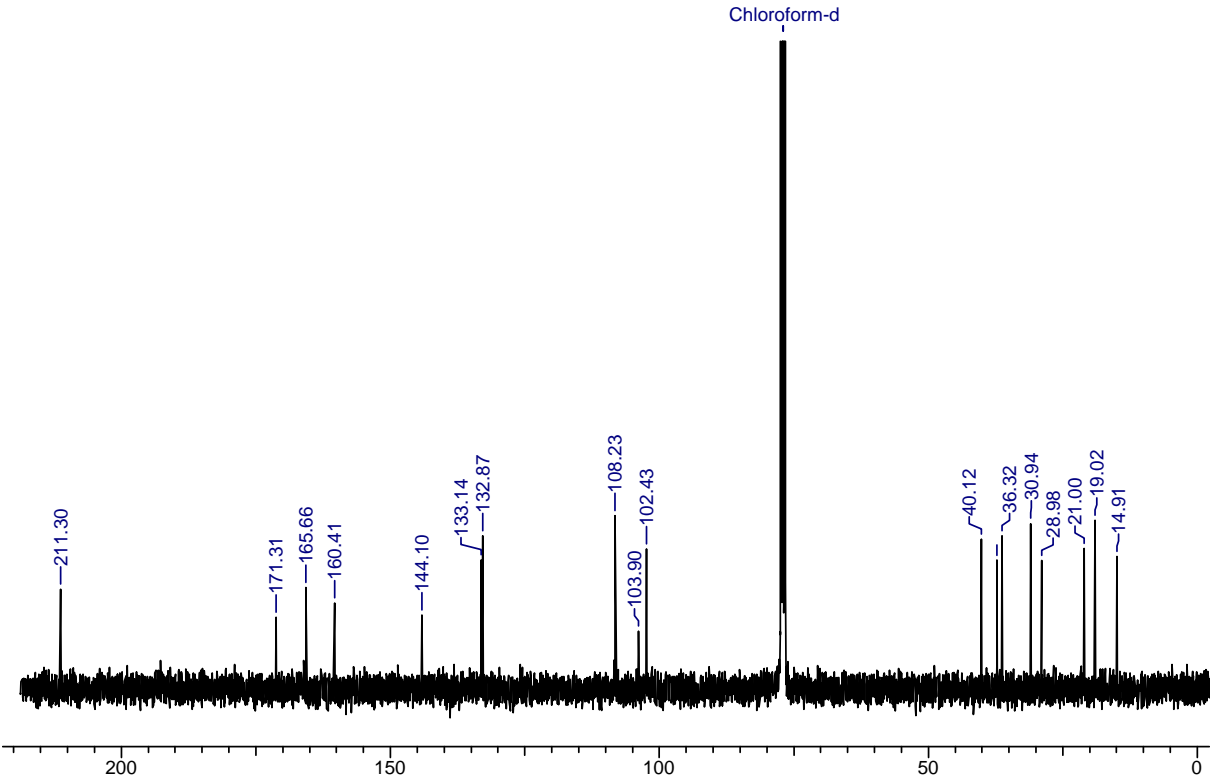
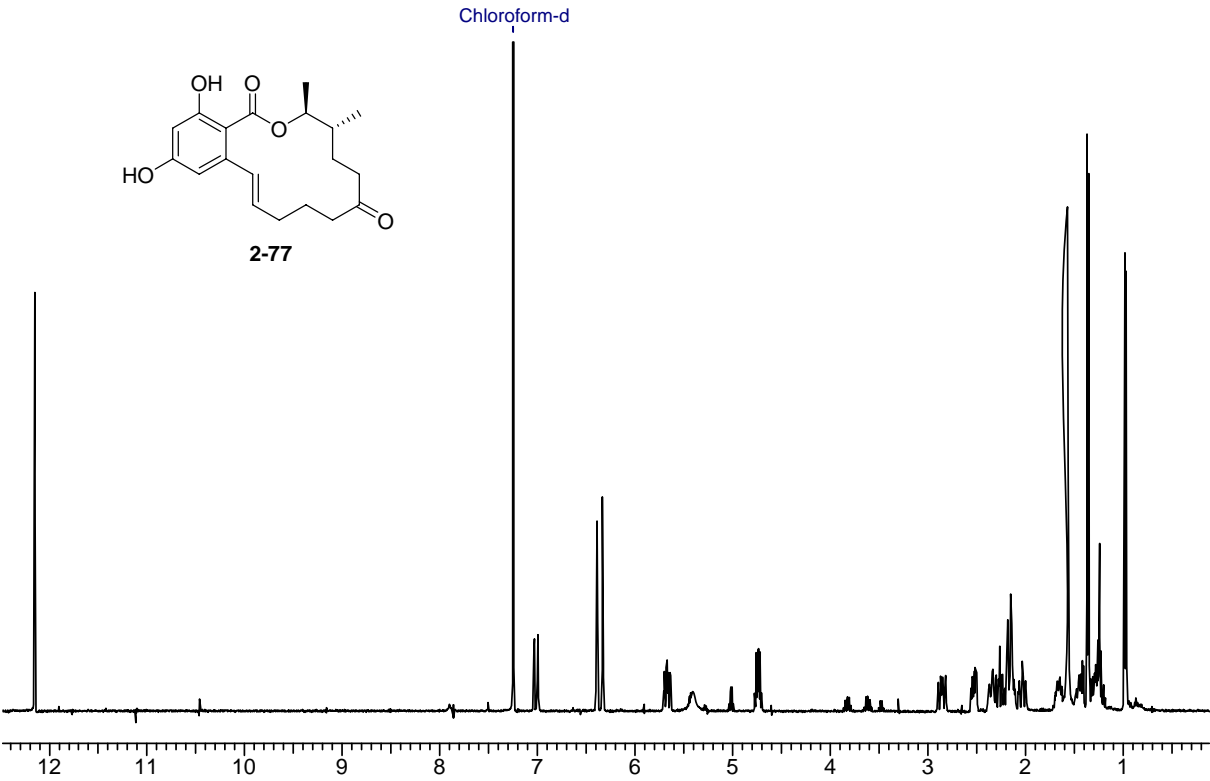


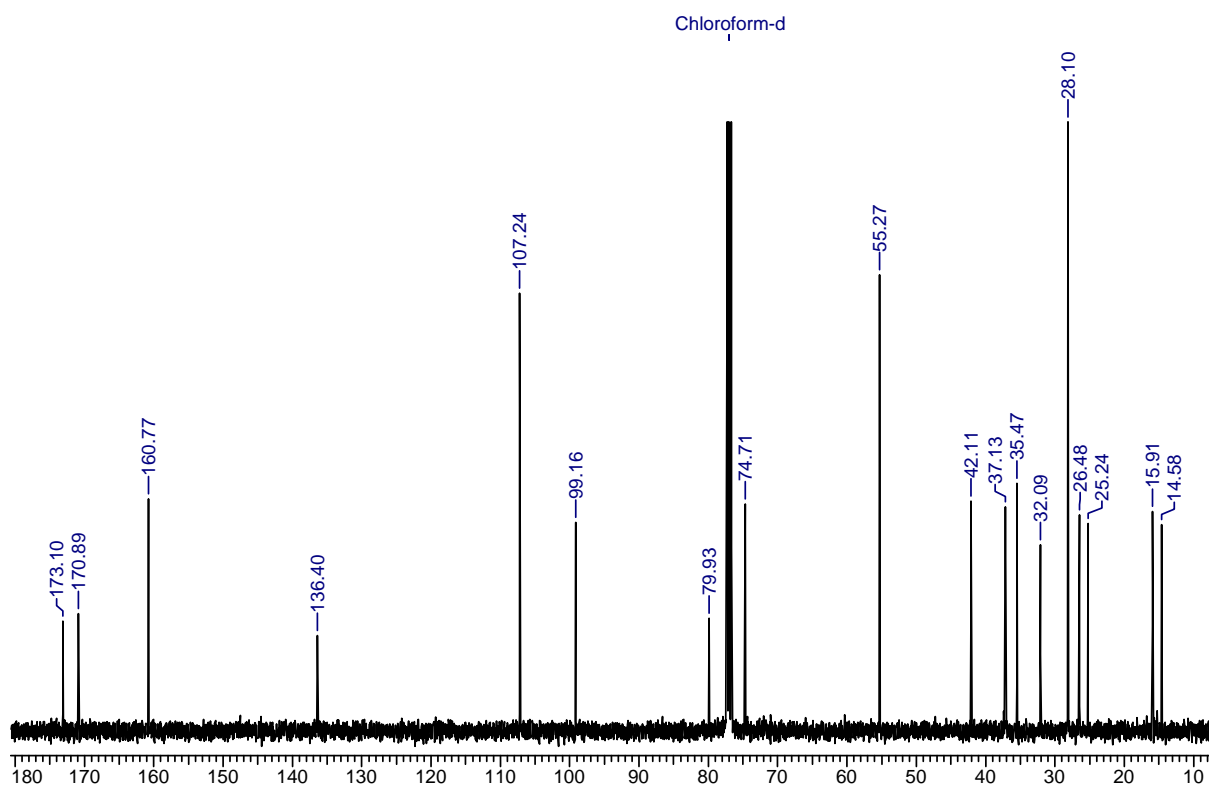
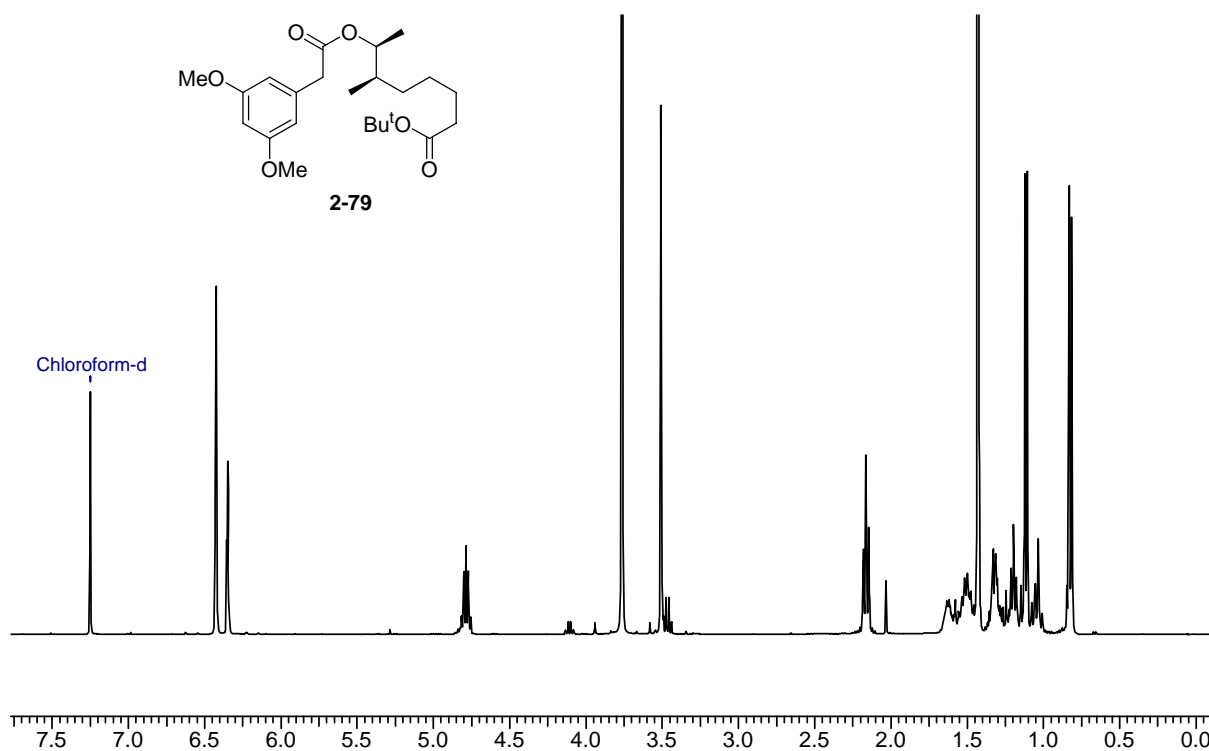


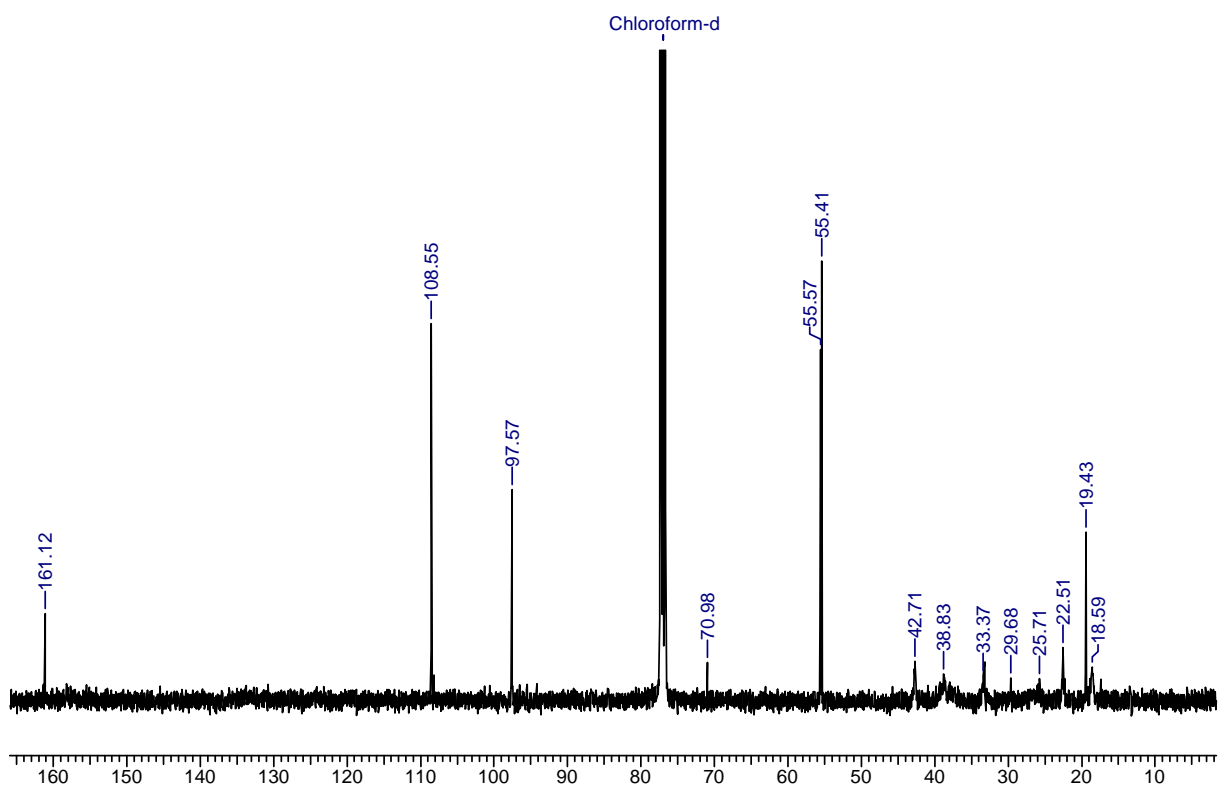
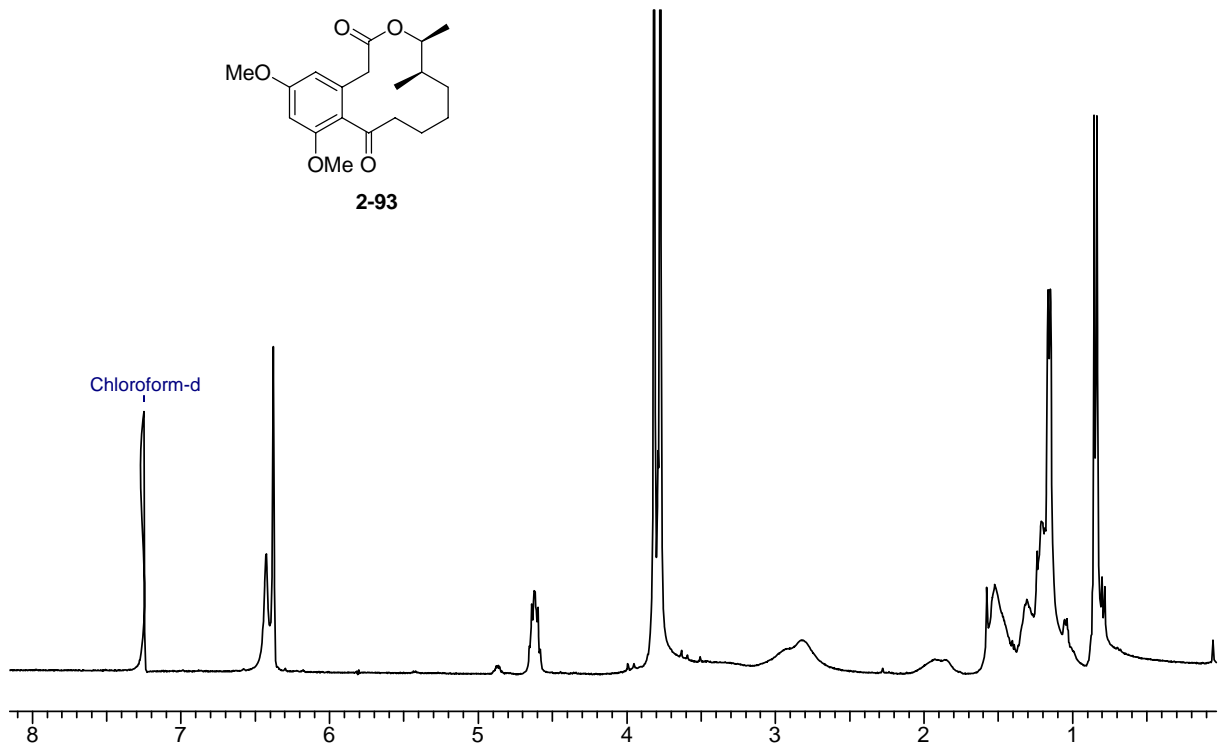
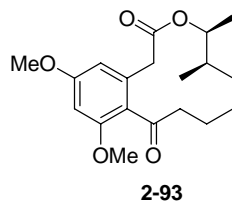


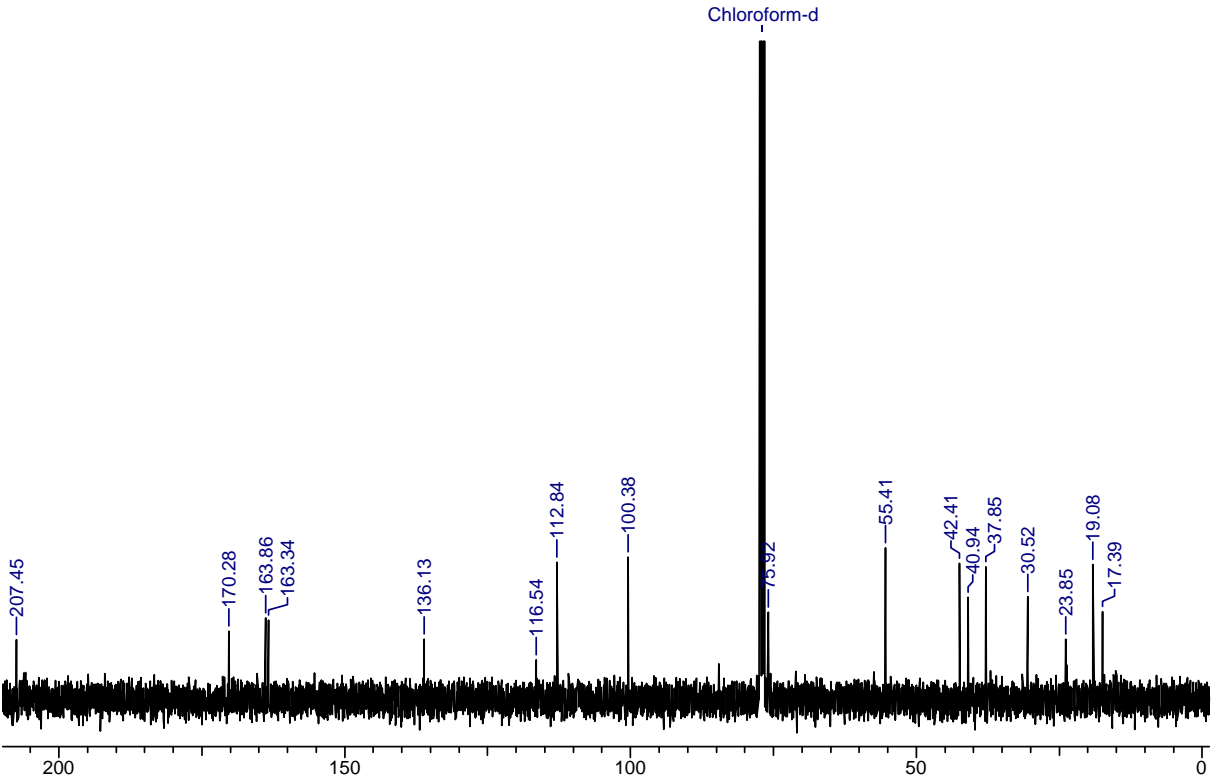
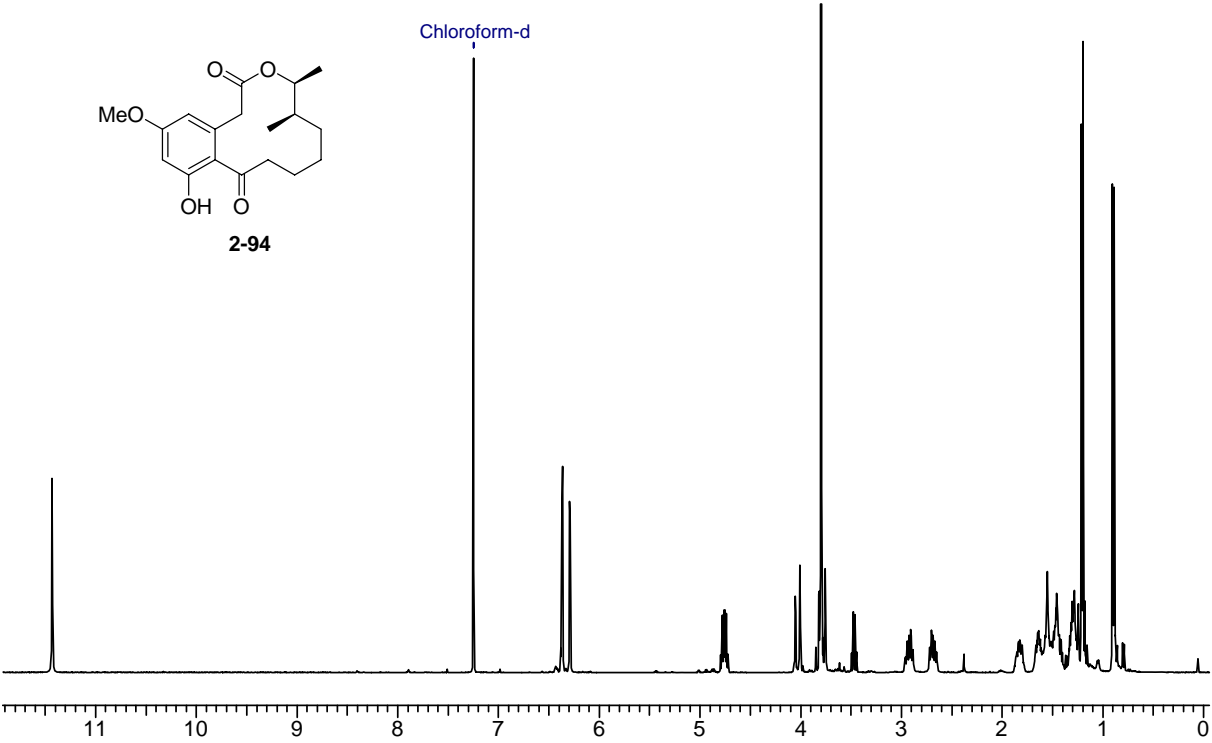


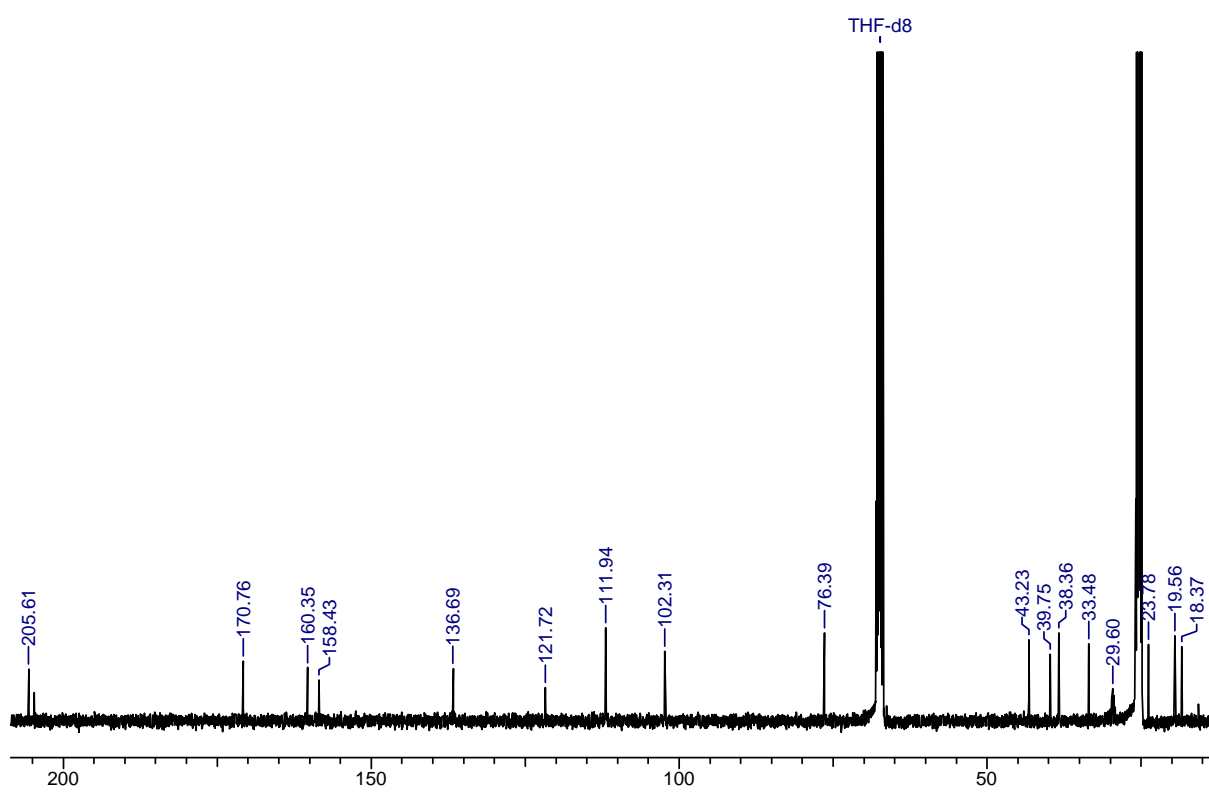
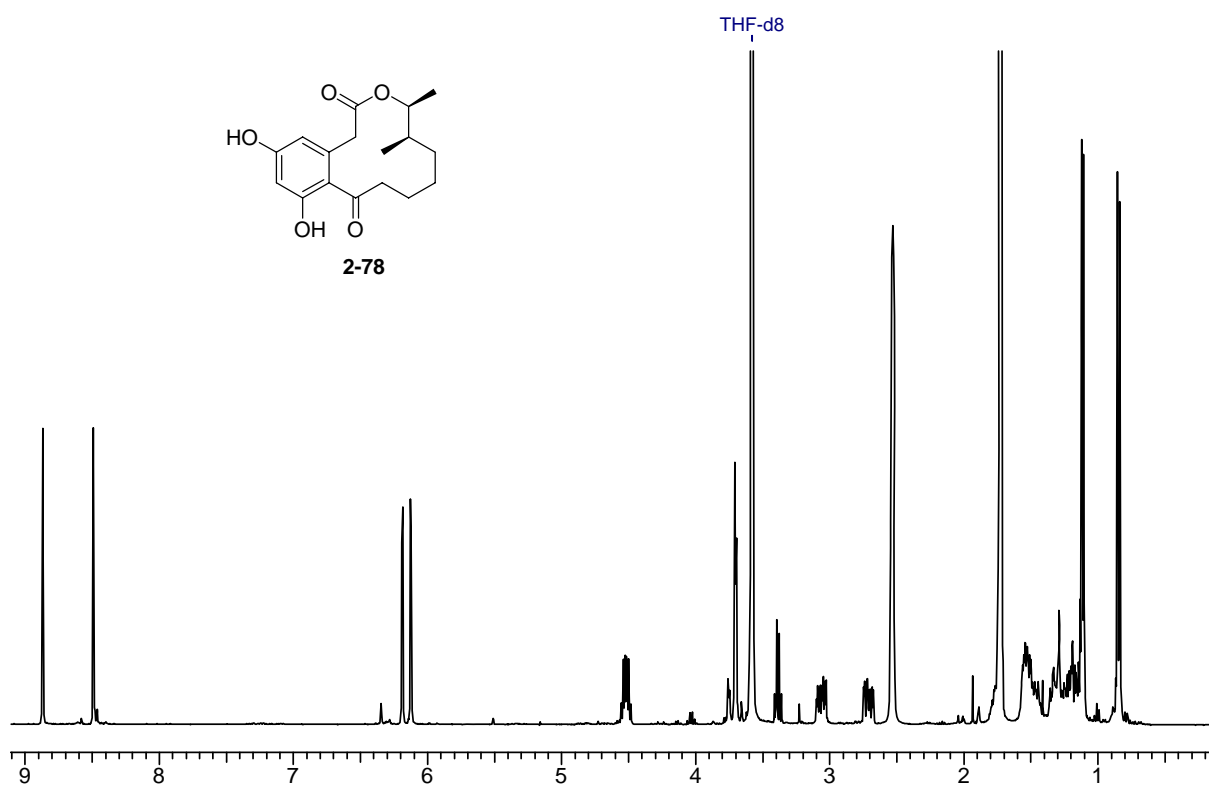


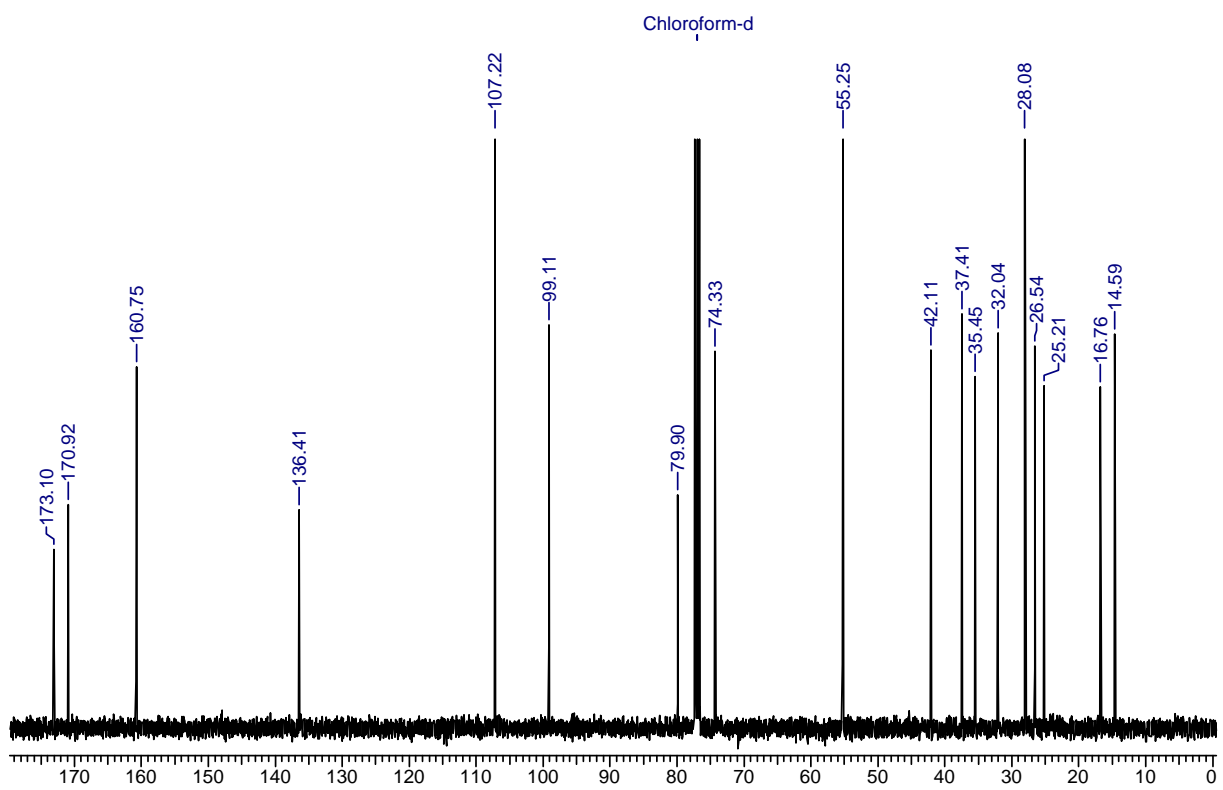
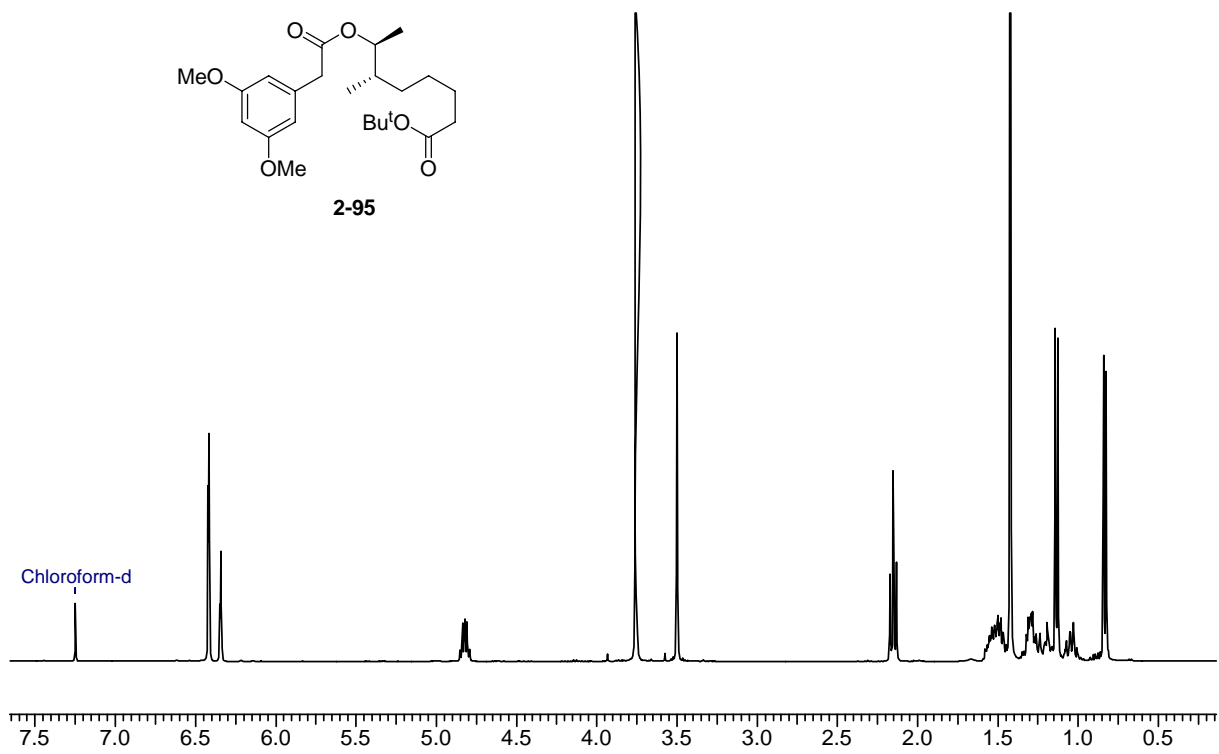


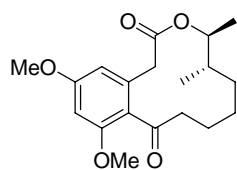




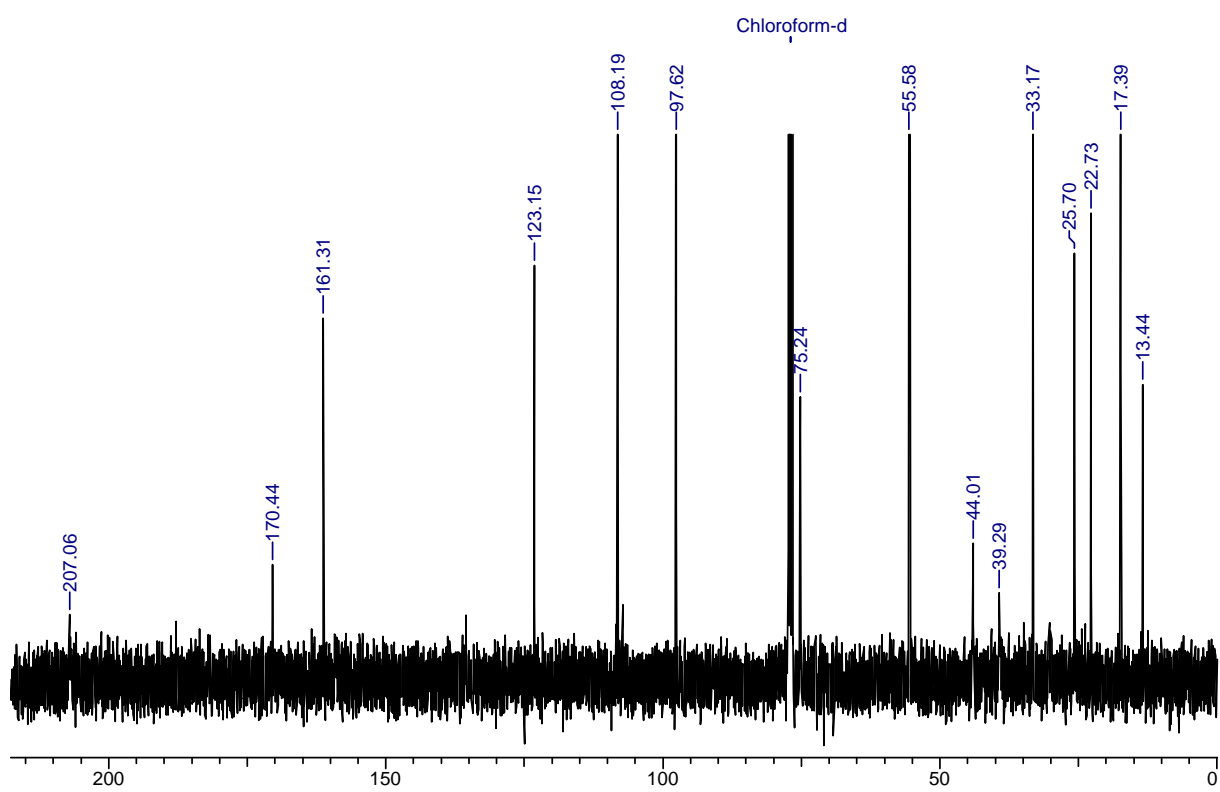
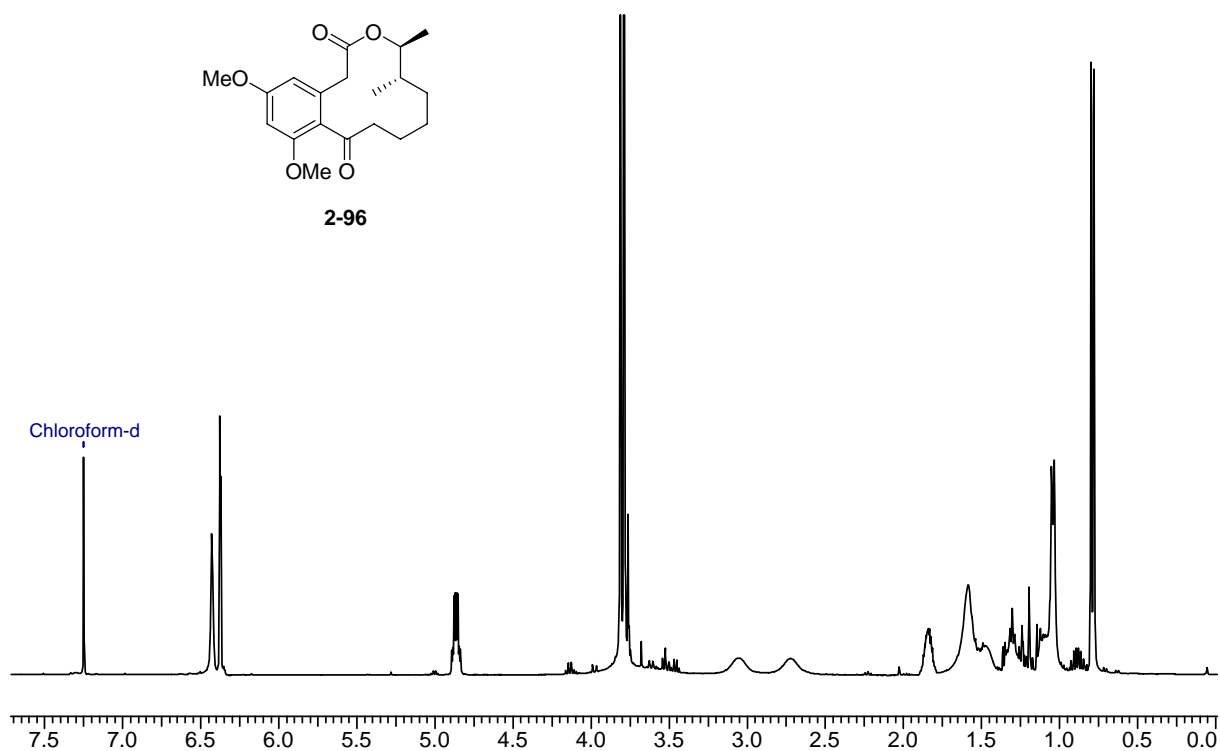


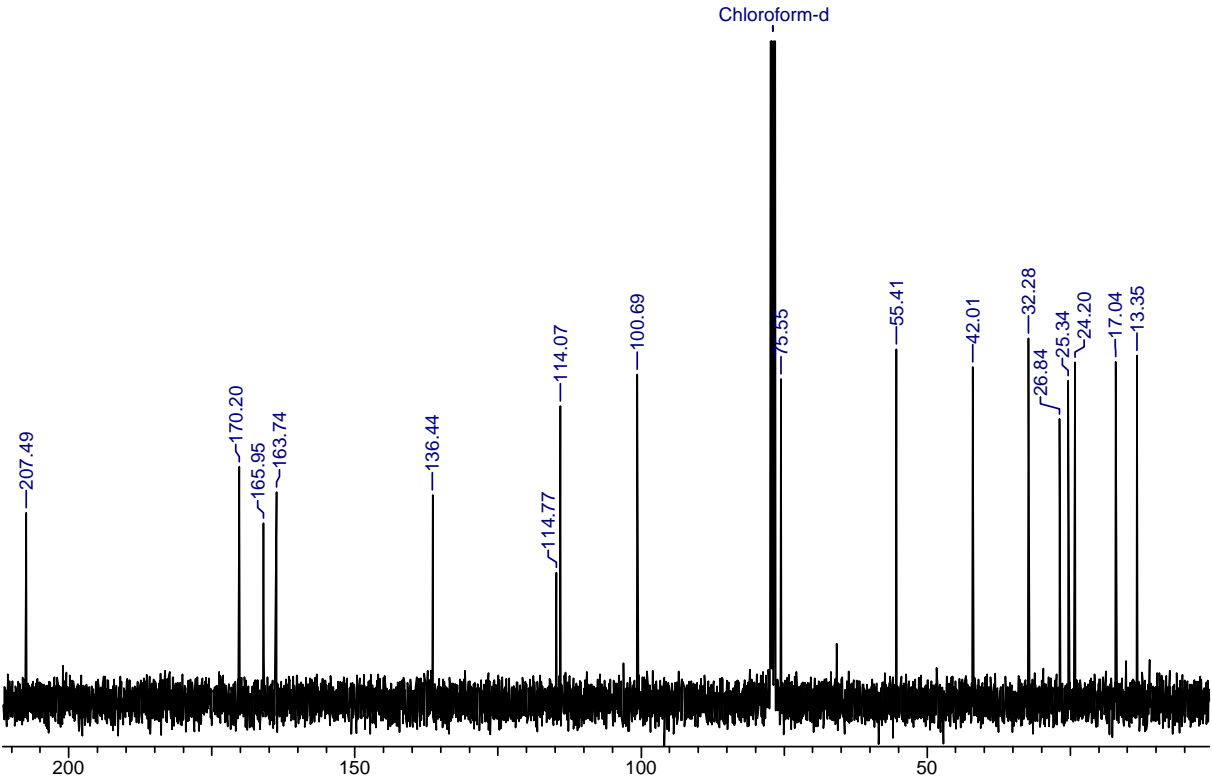
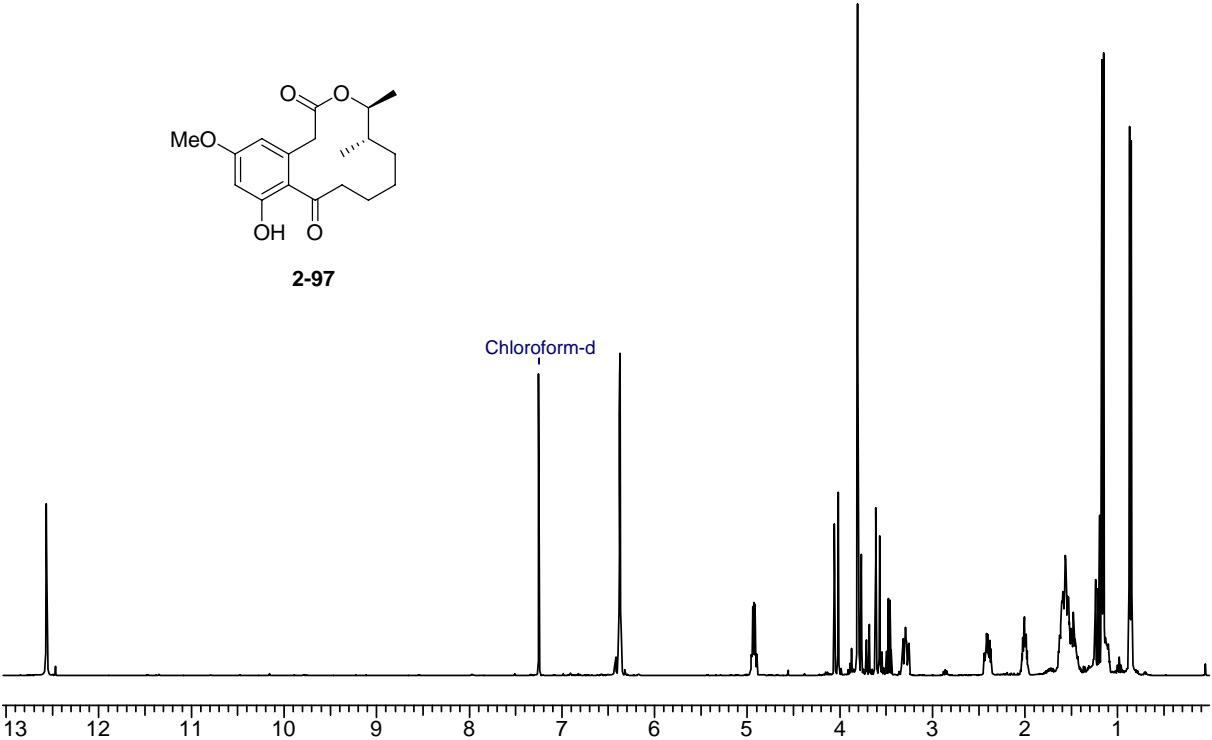
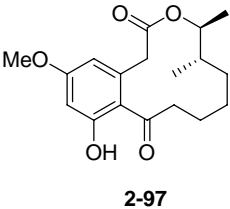


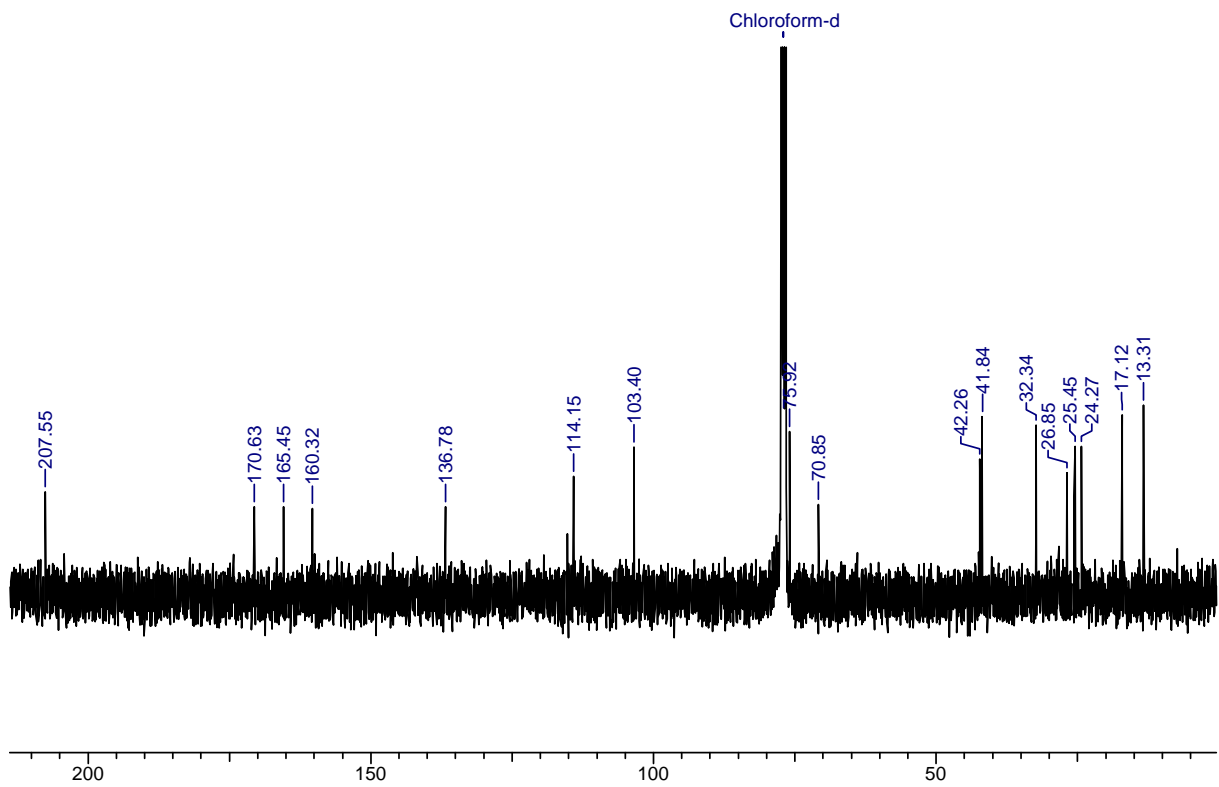
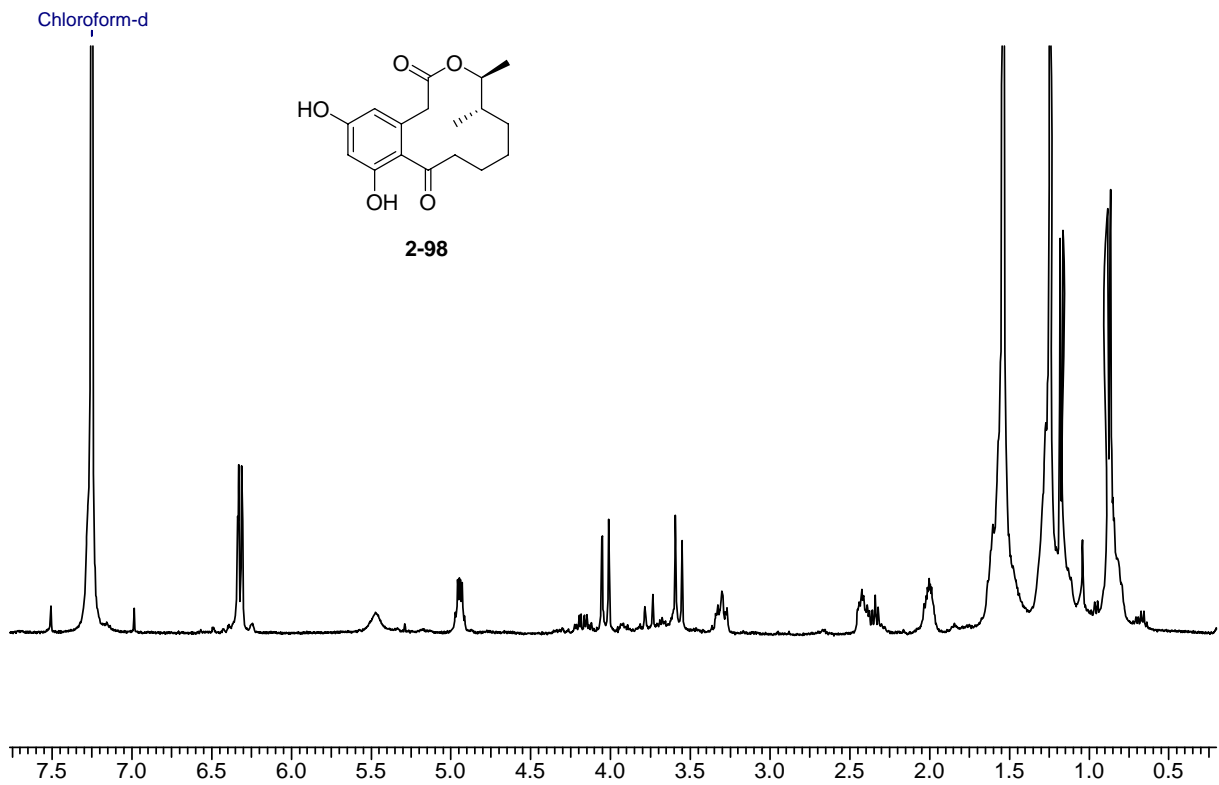


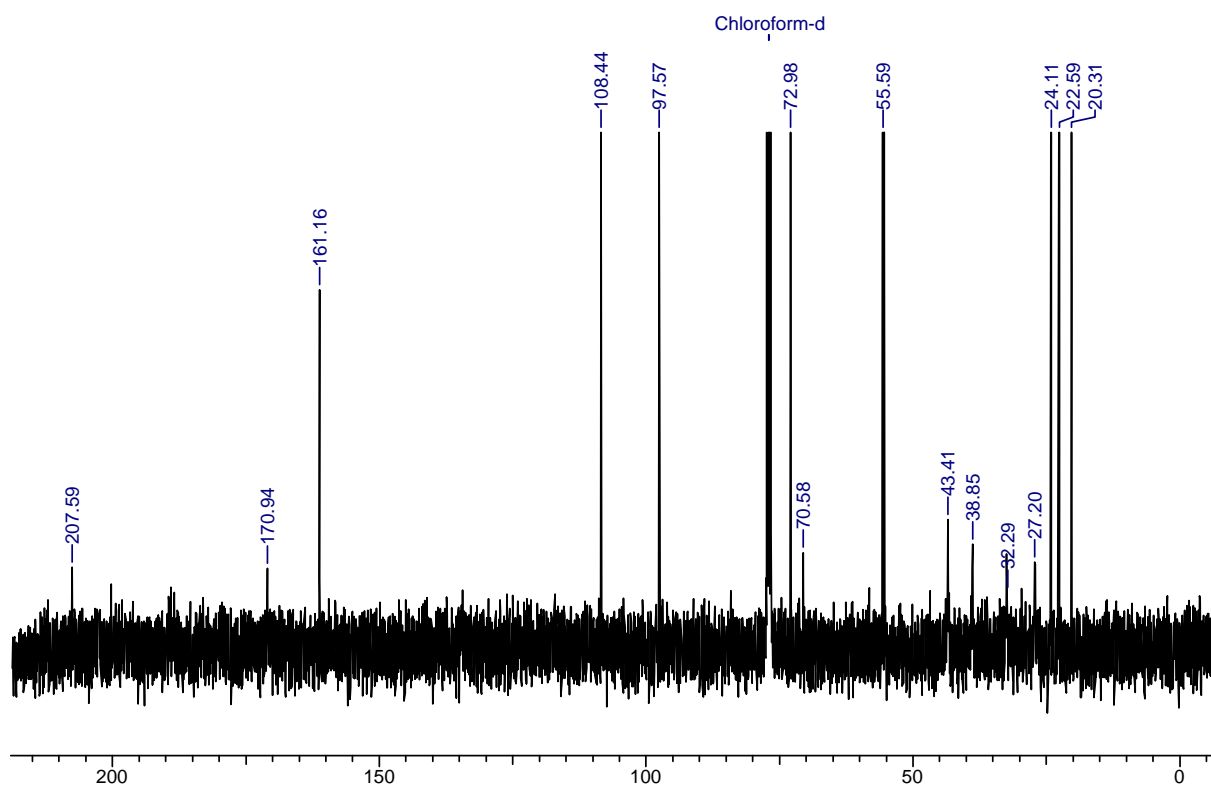
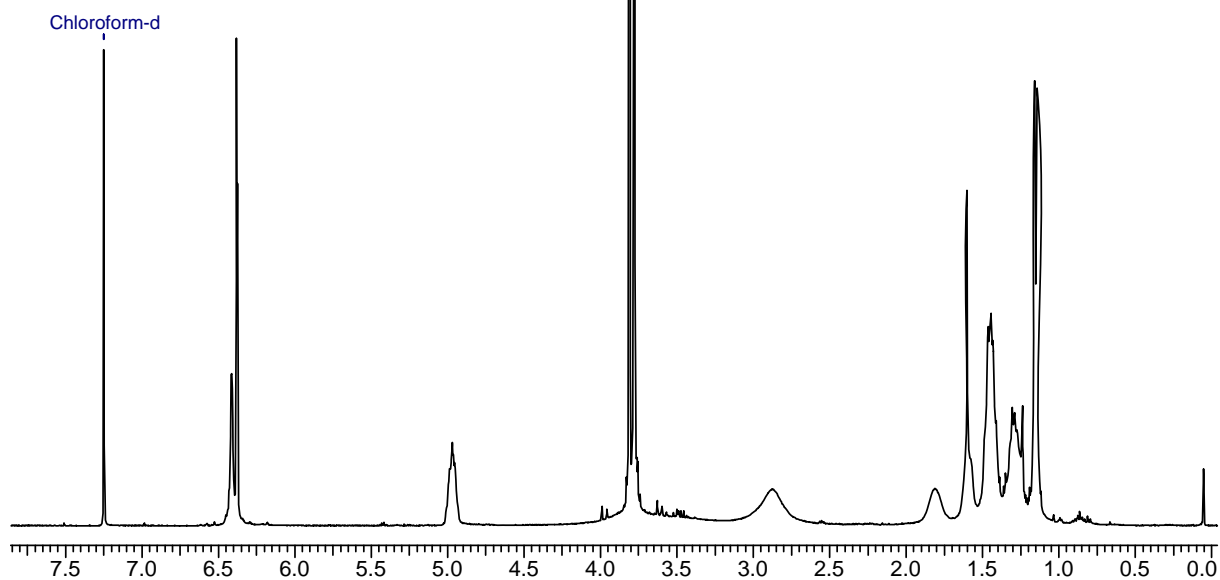
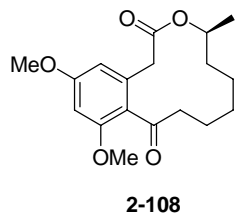


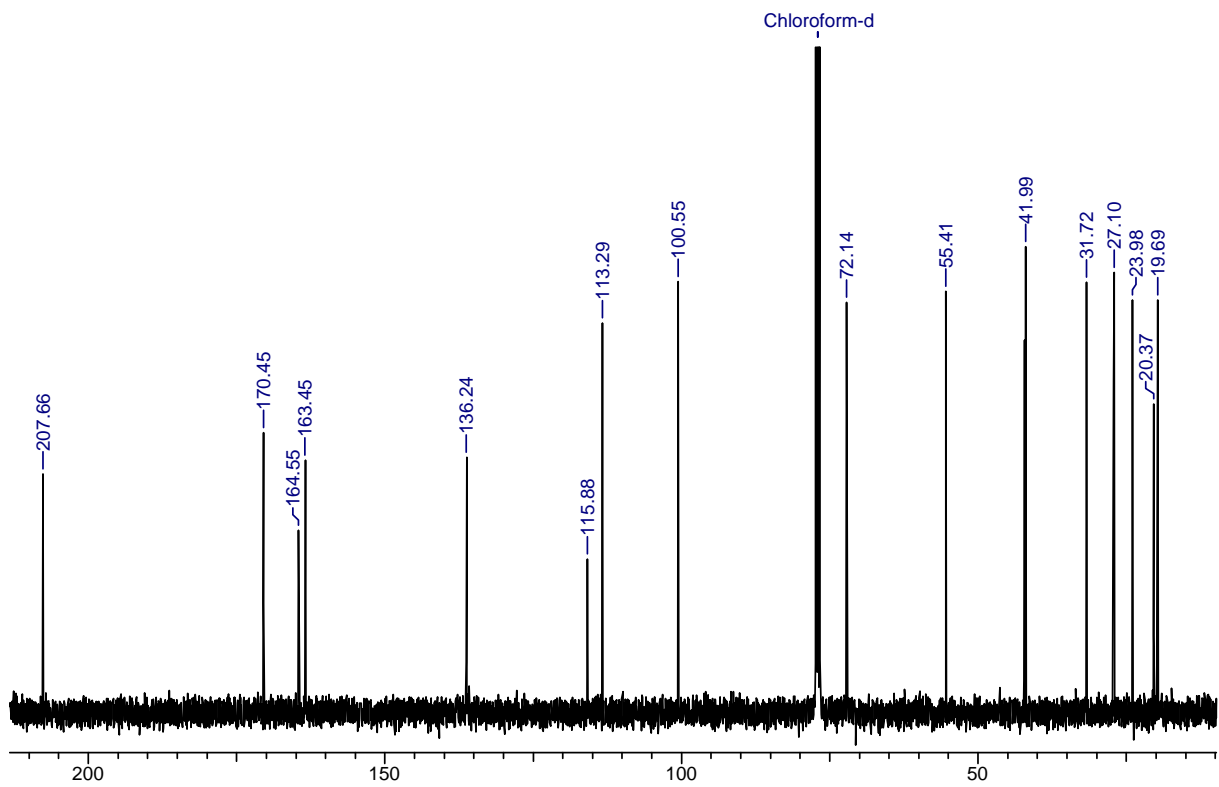
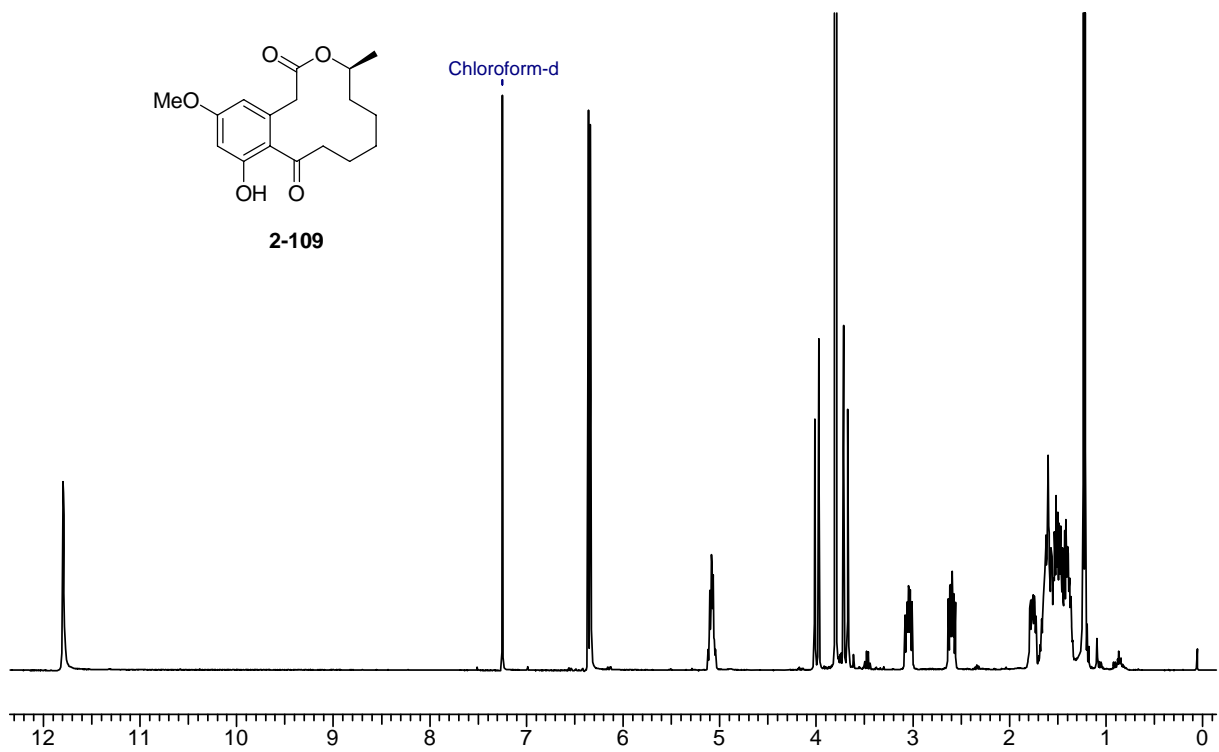
2-96

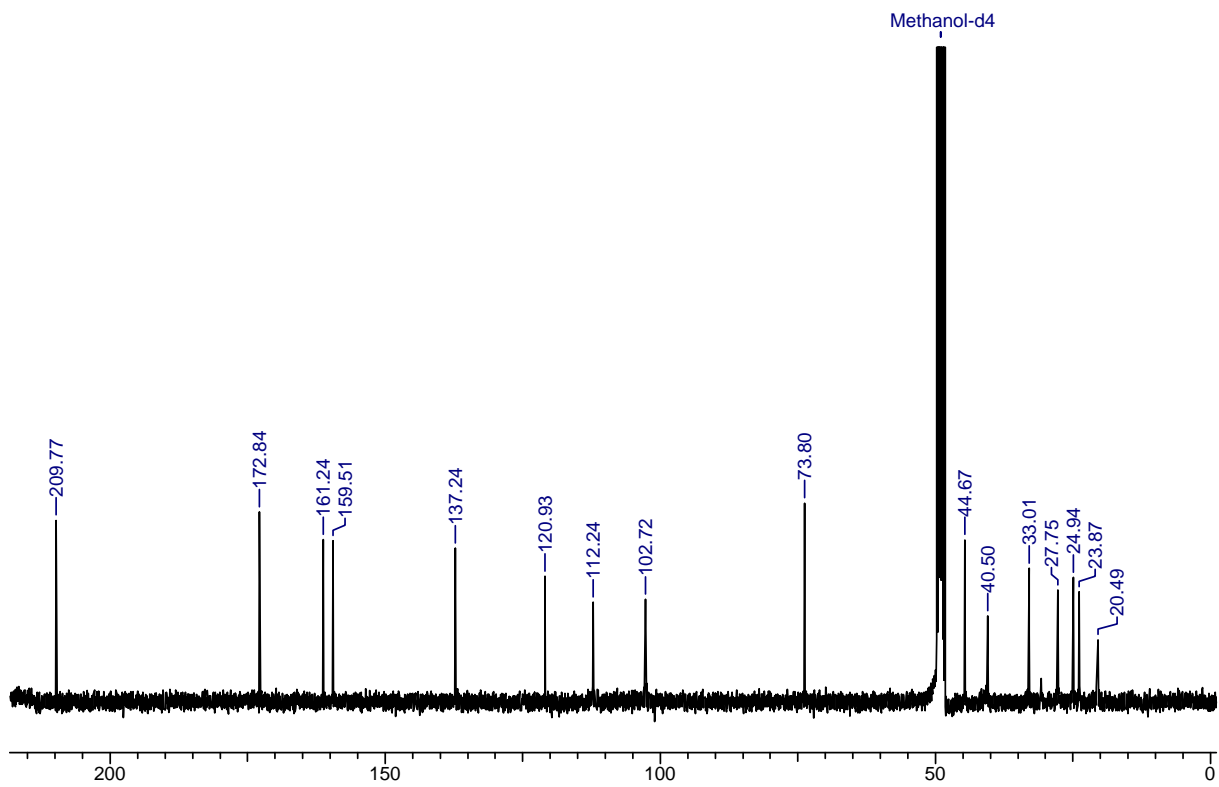
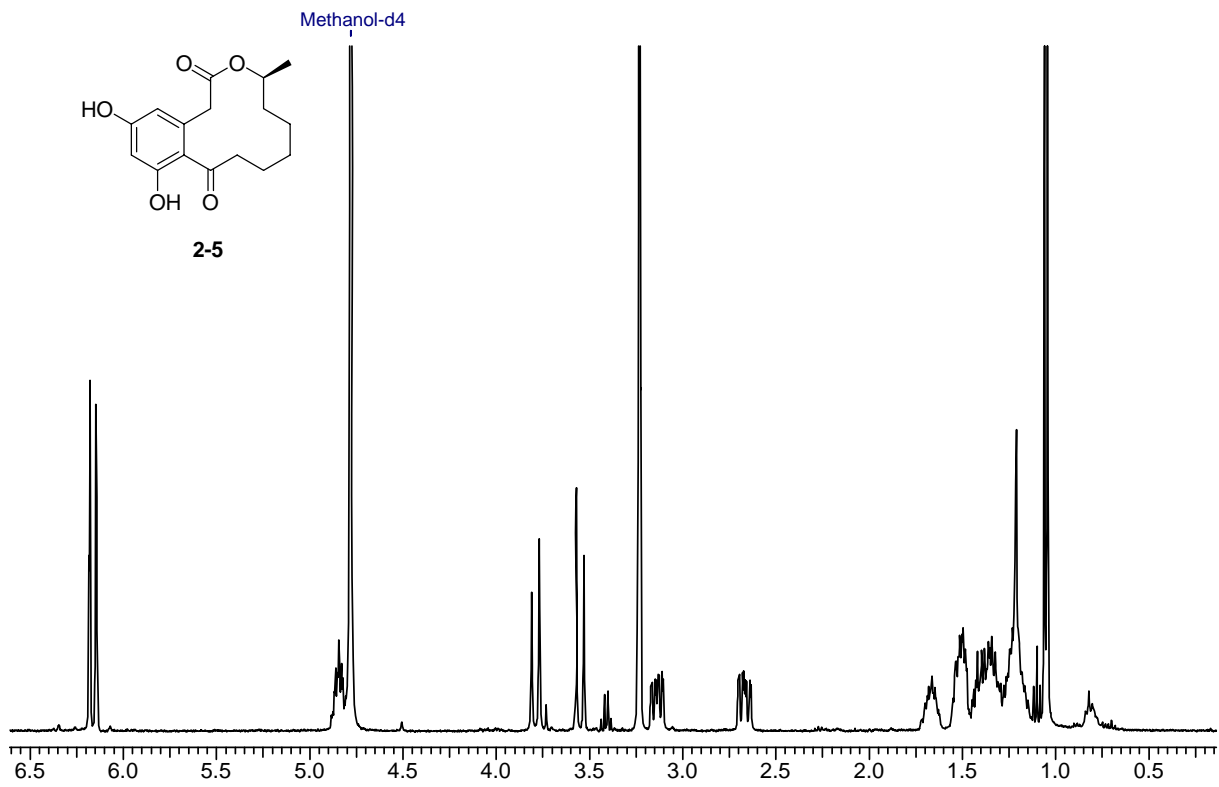


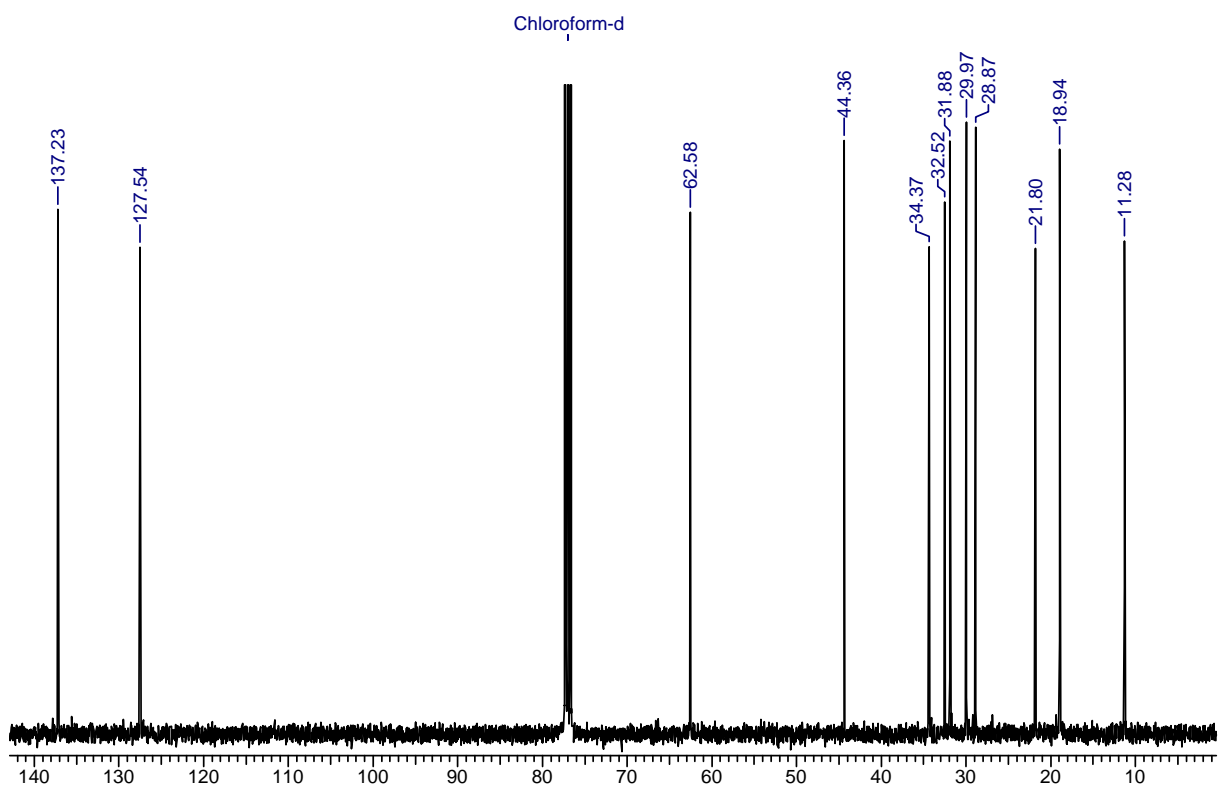
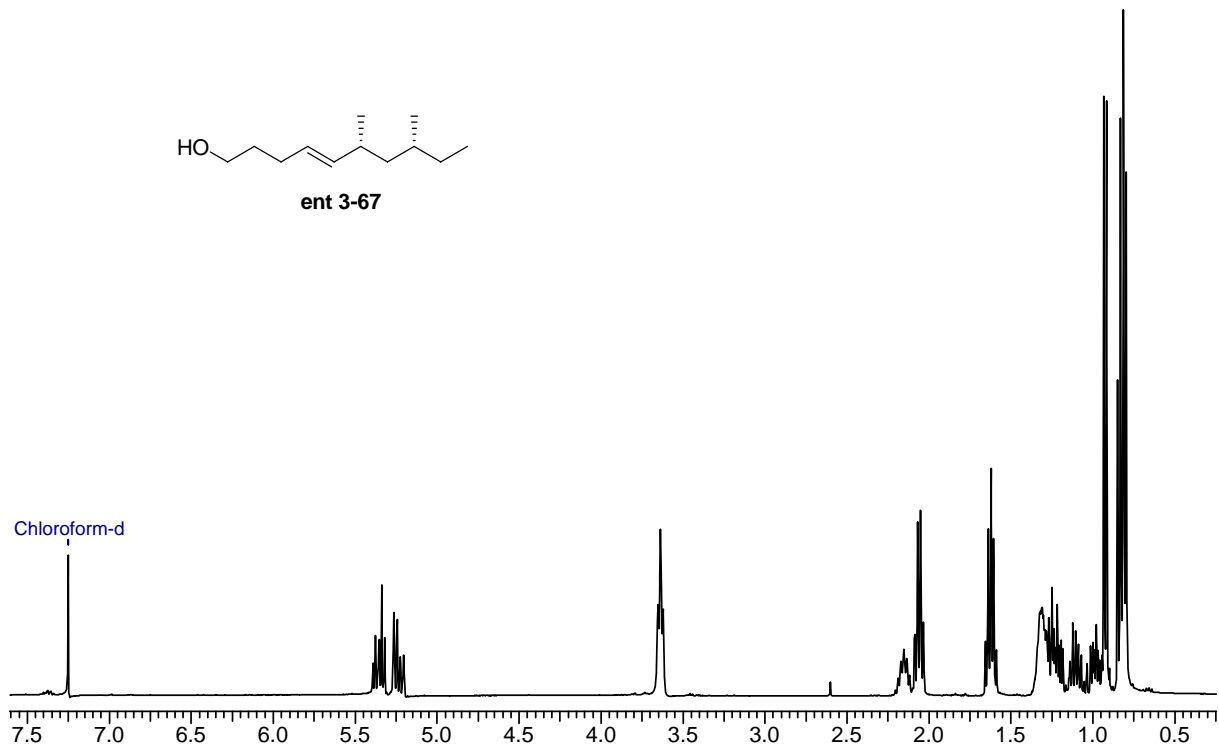
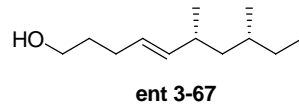


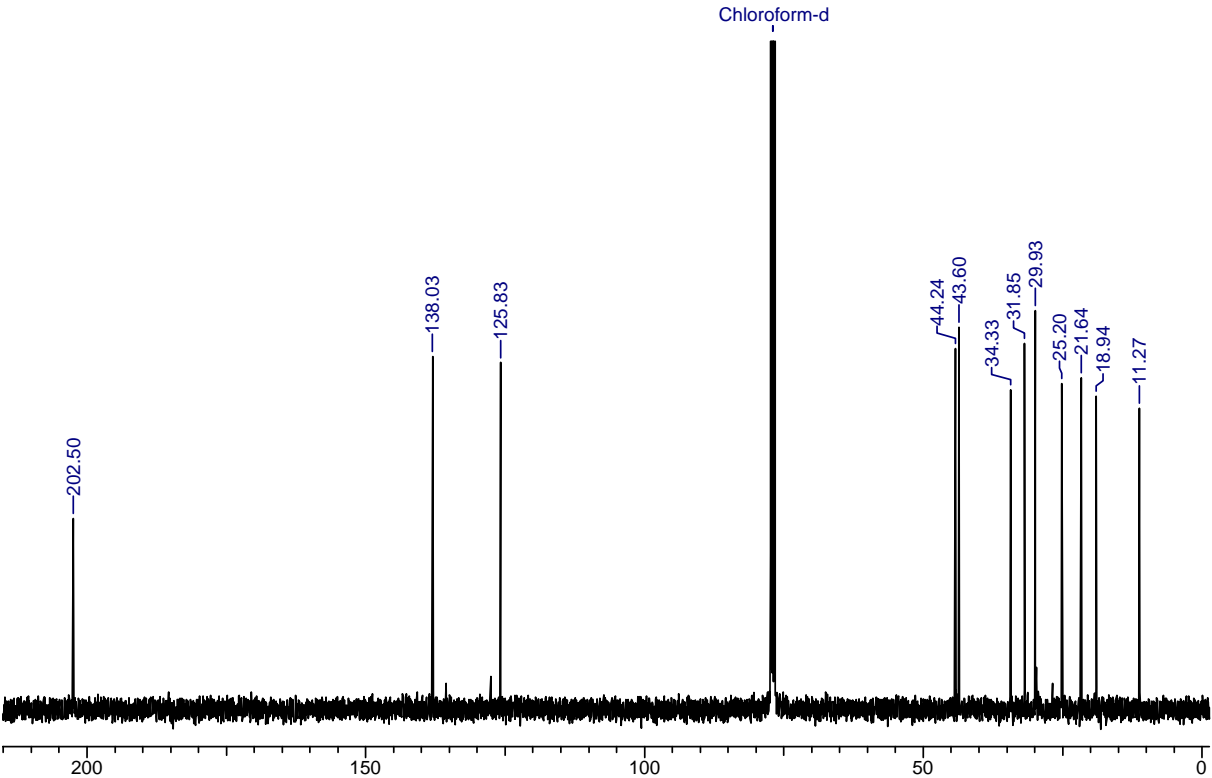
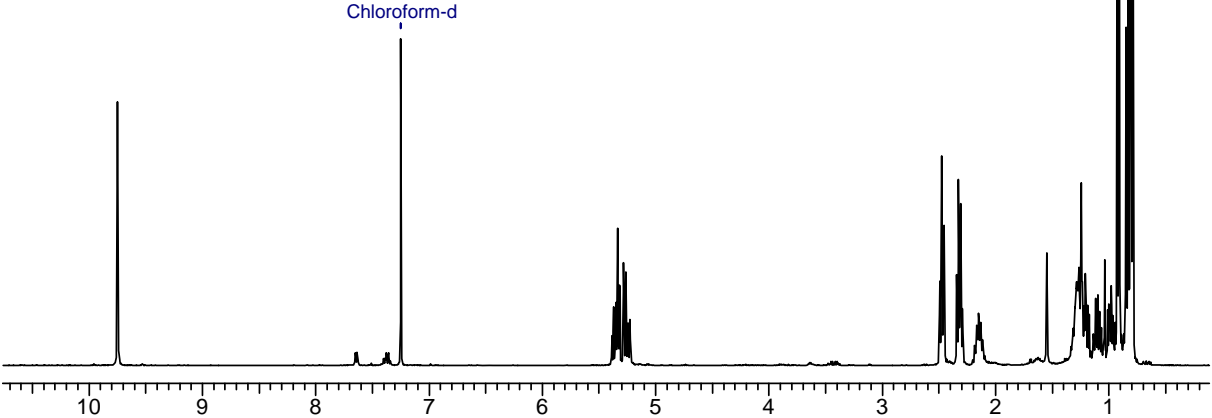
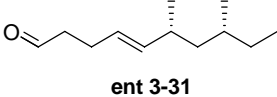


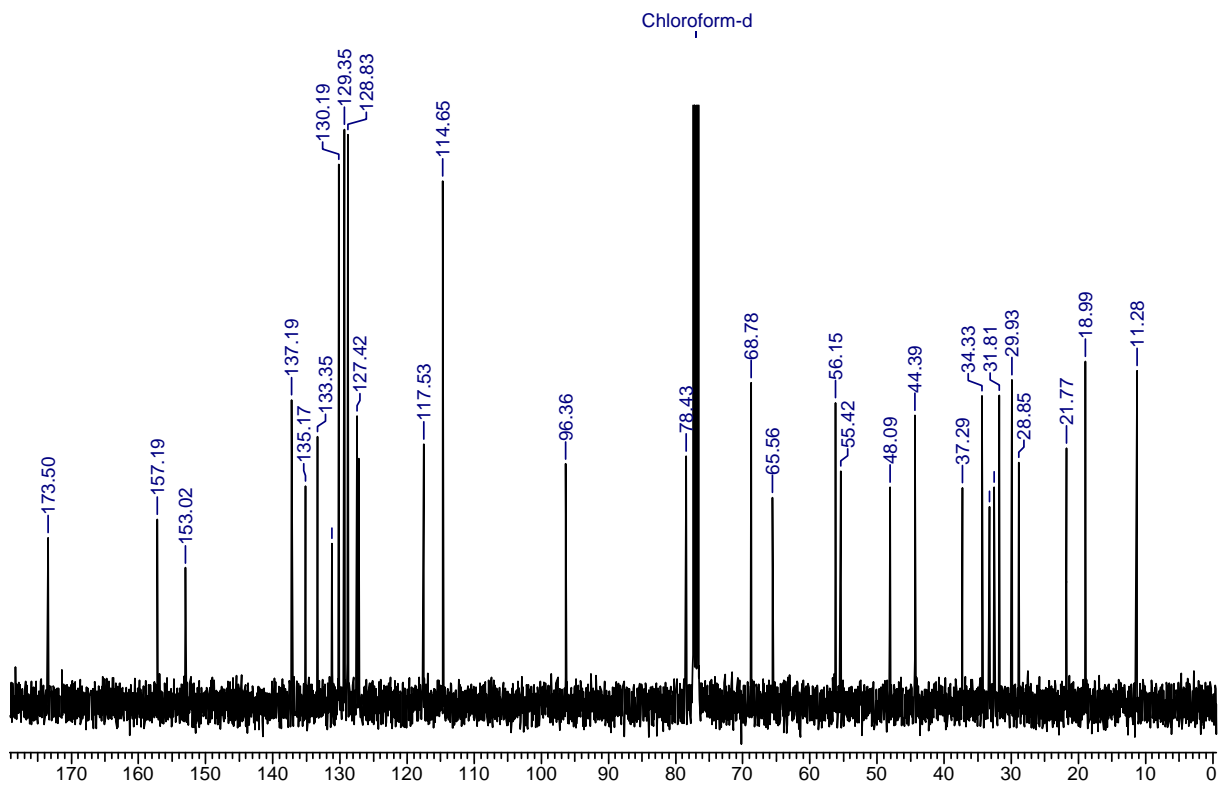
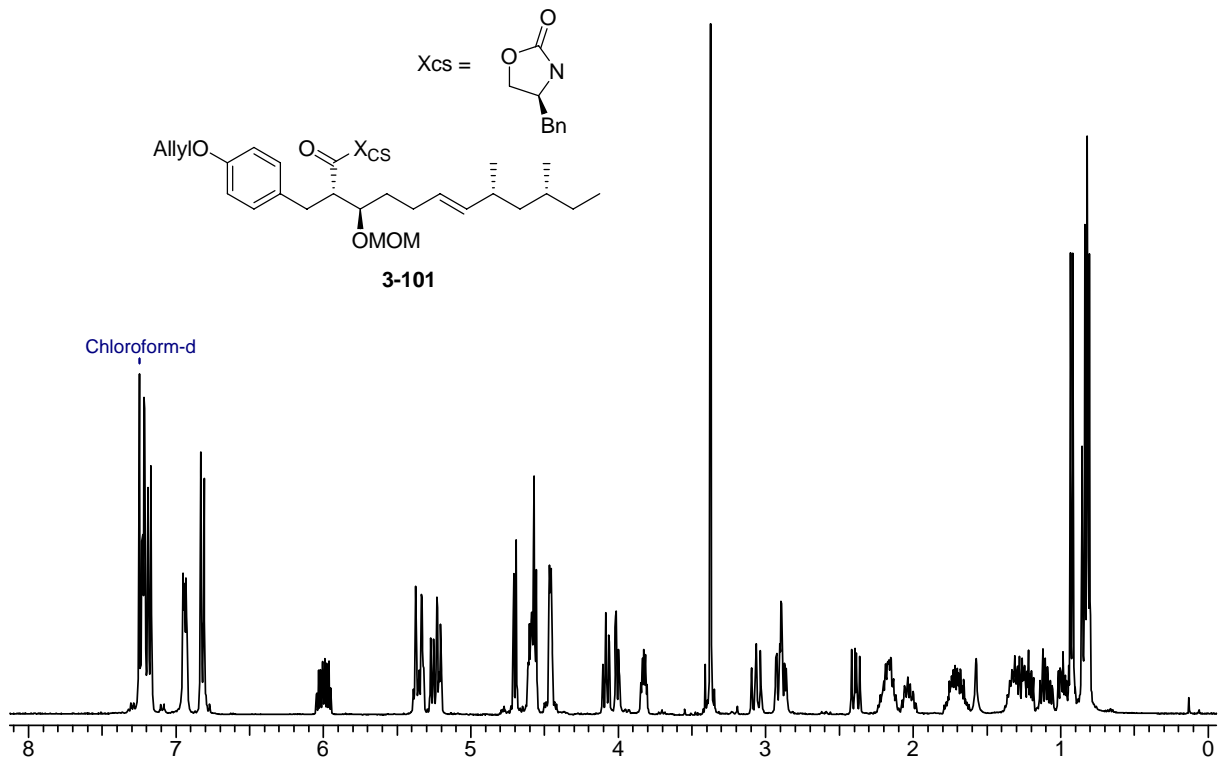


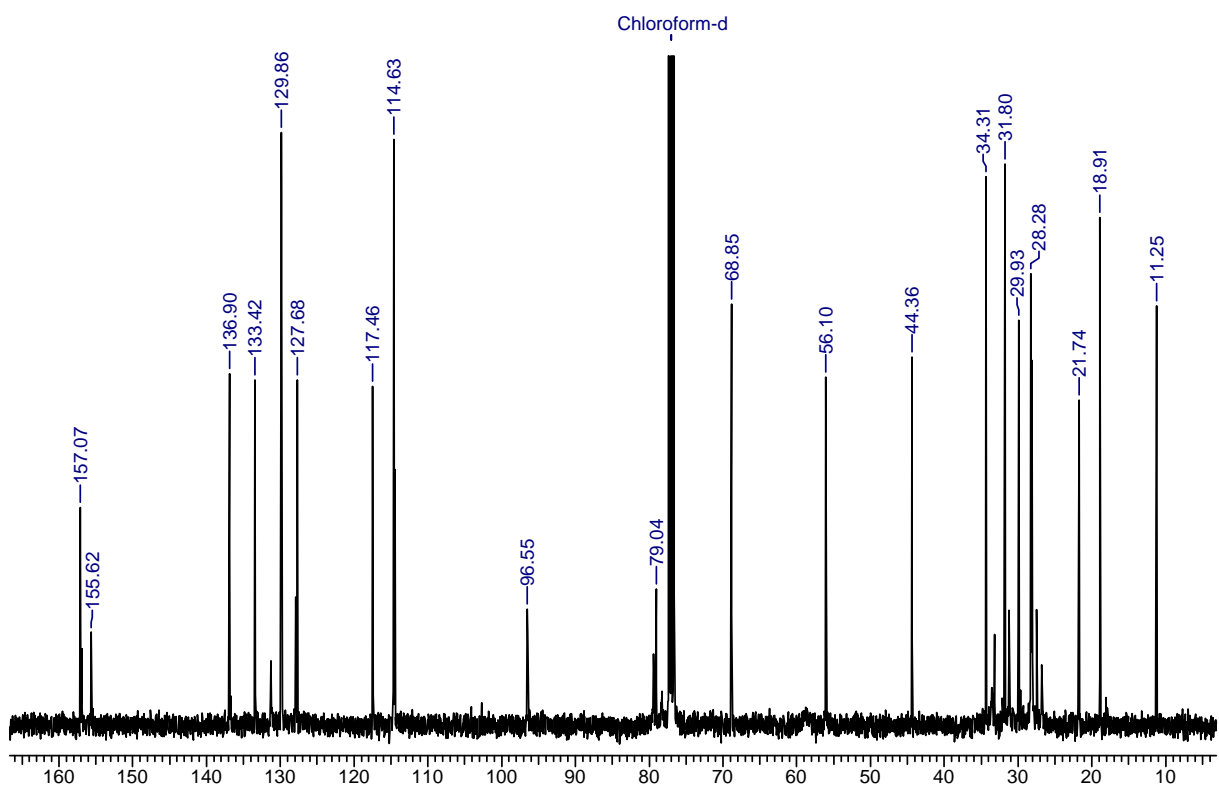
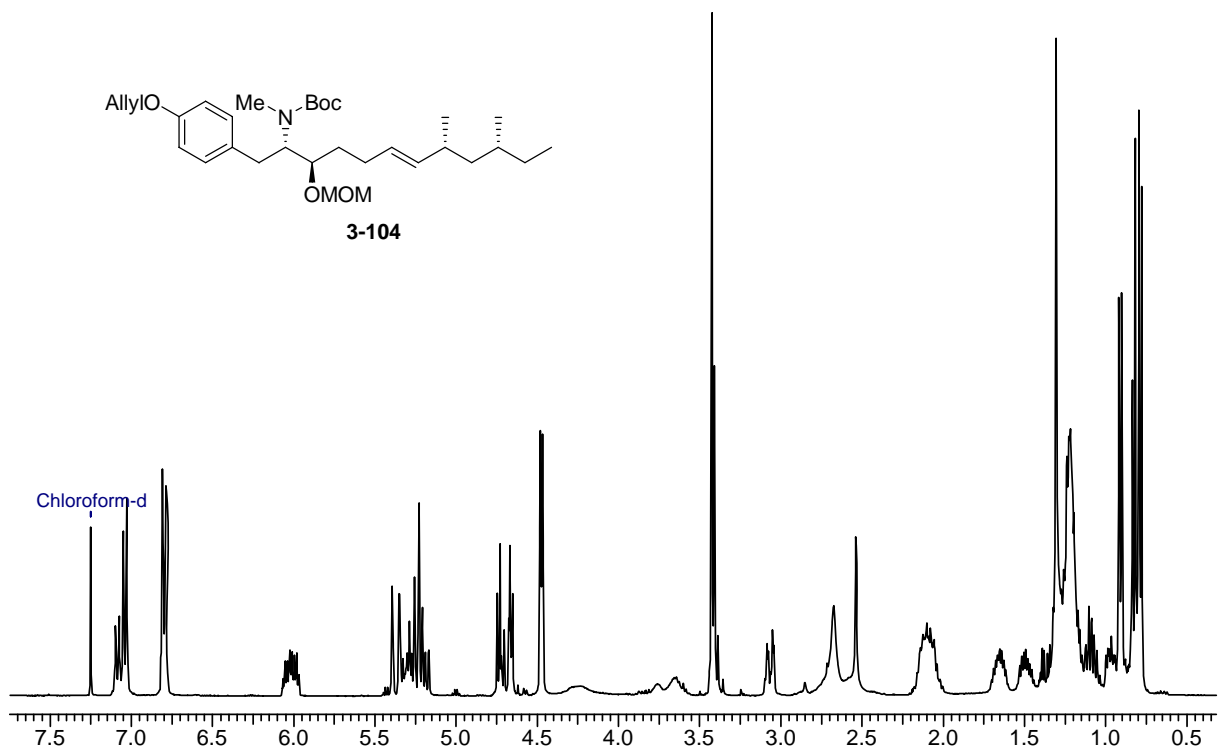


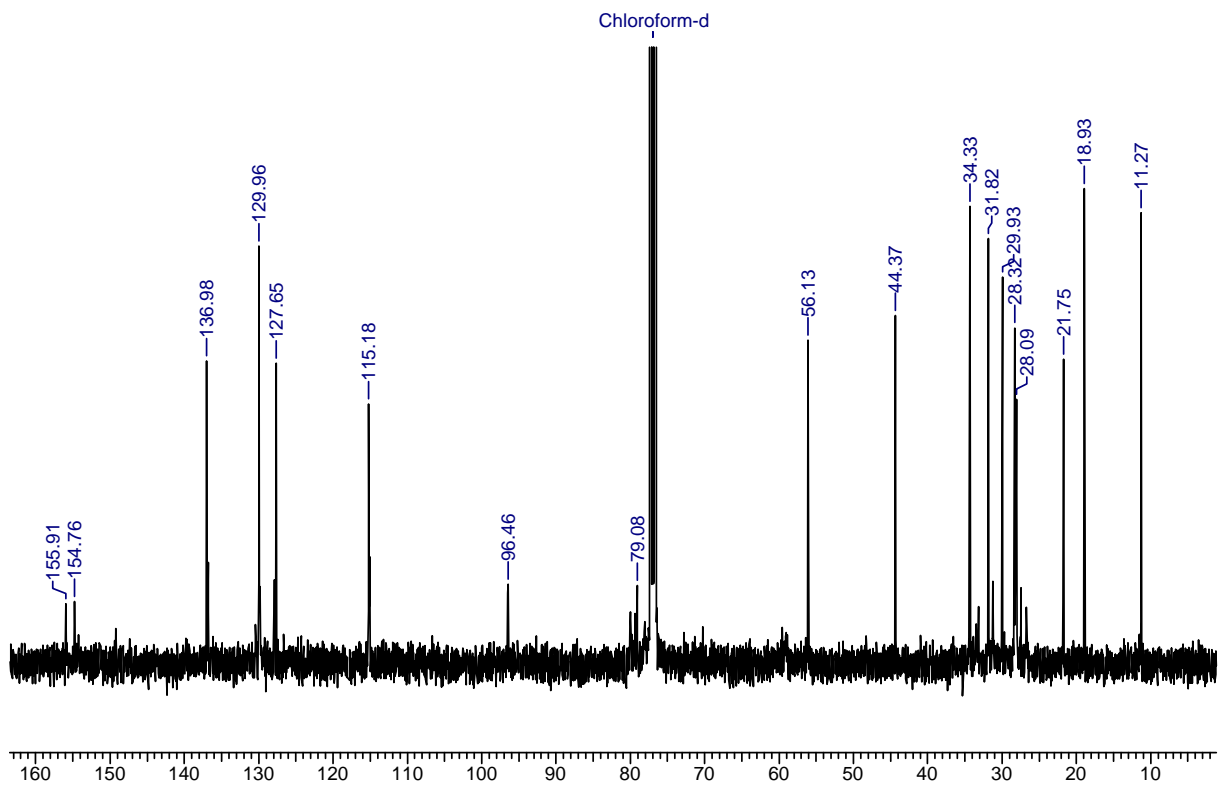
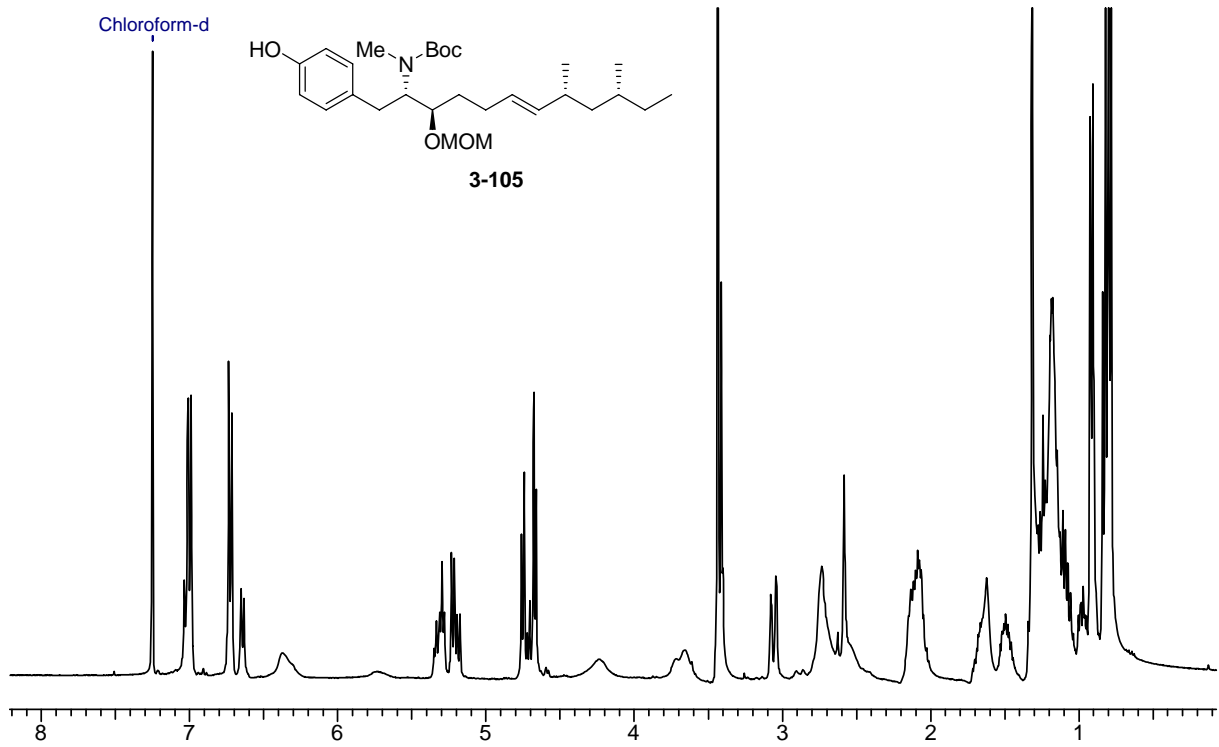


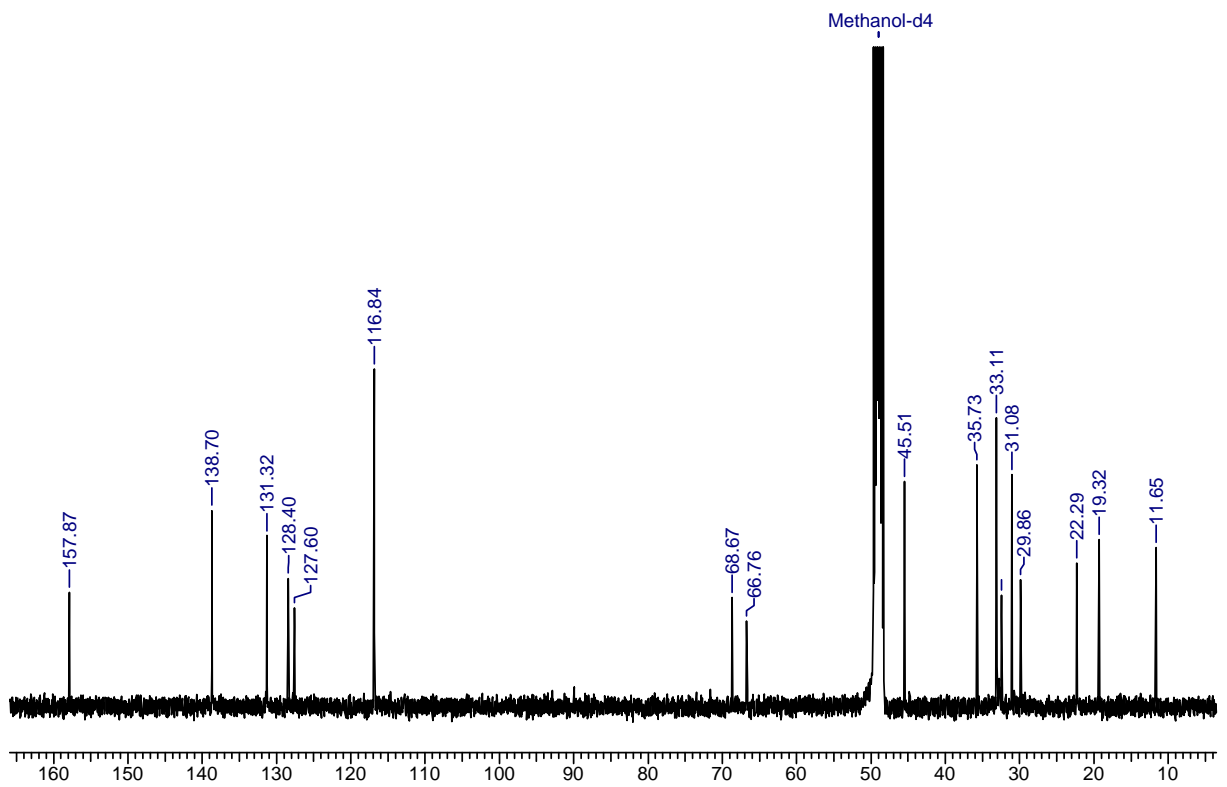
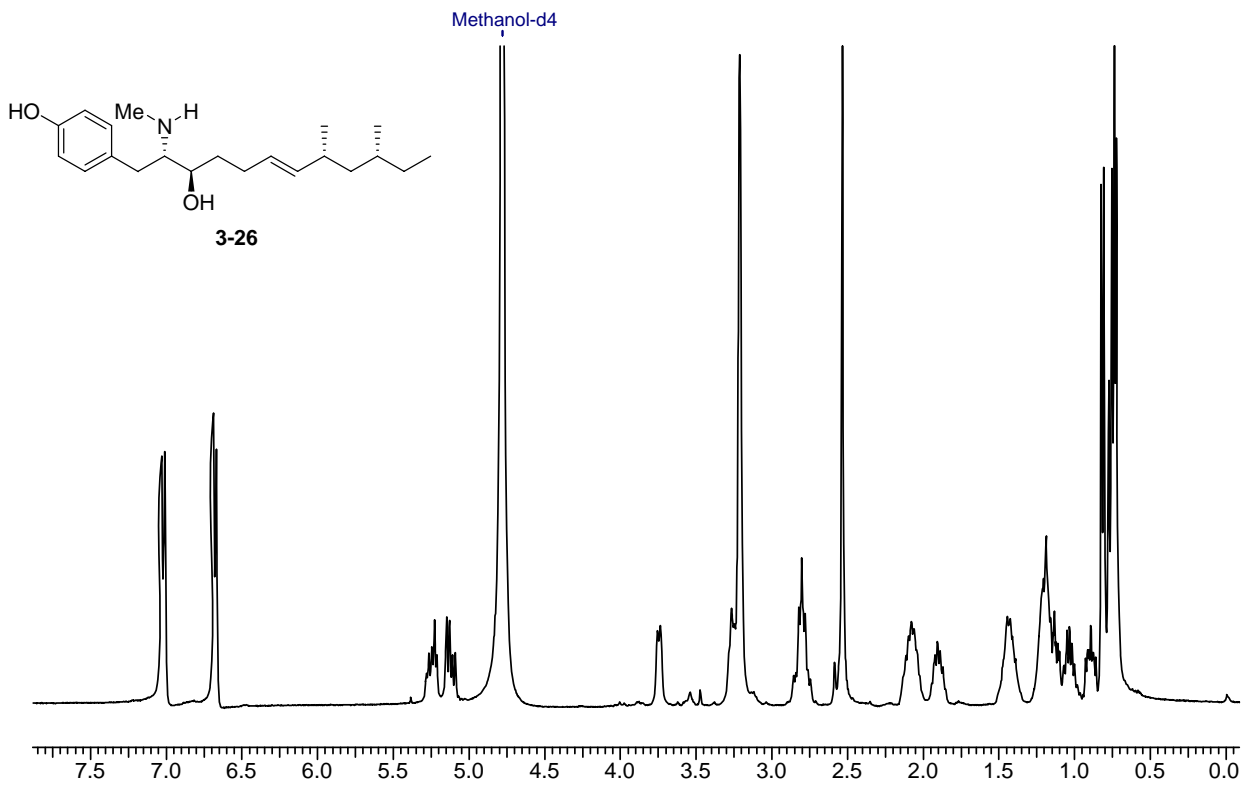


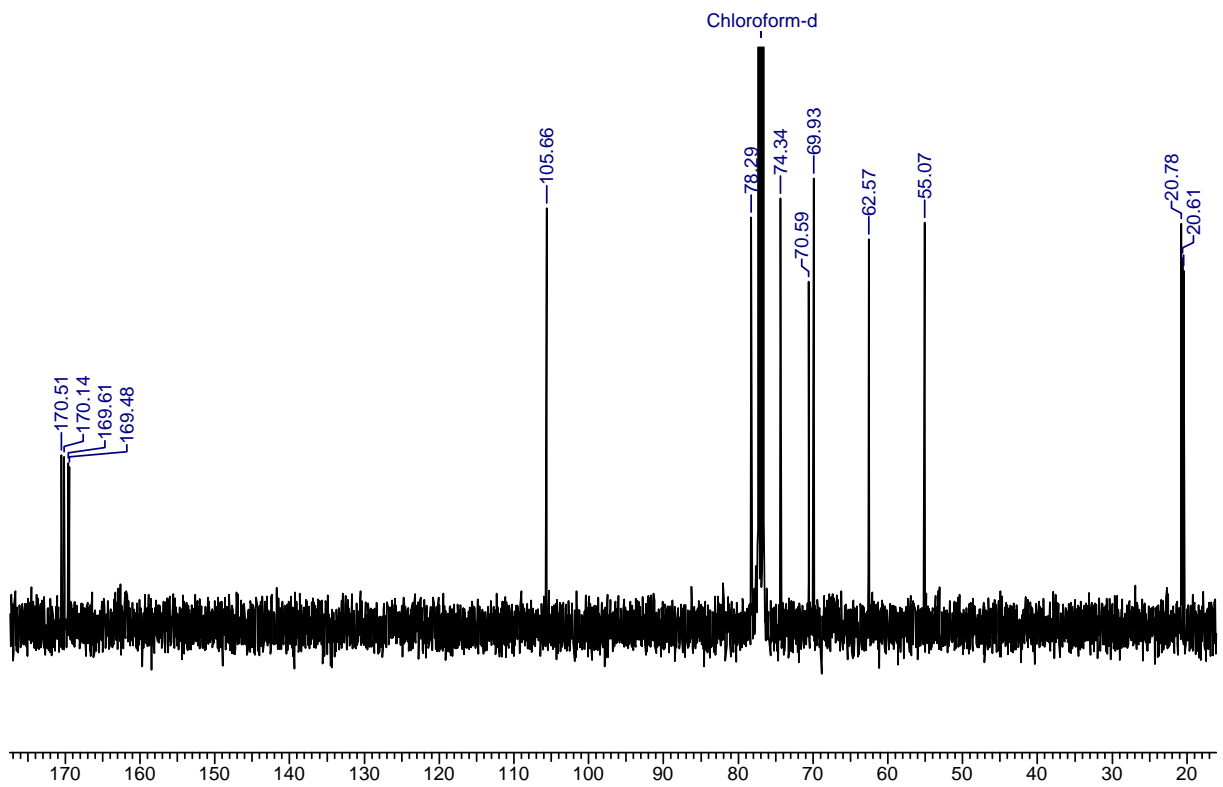
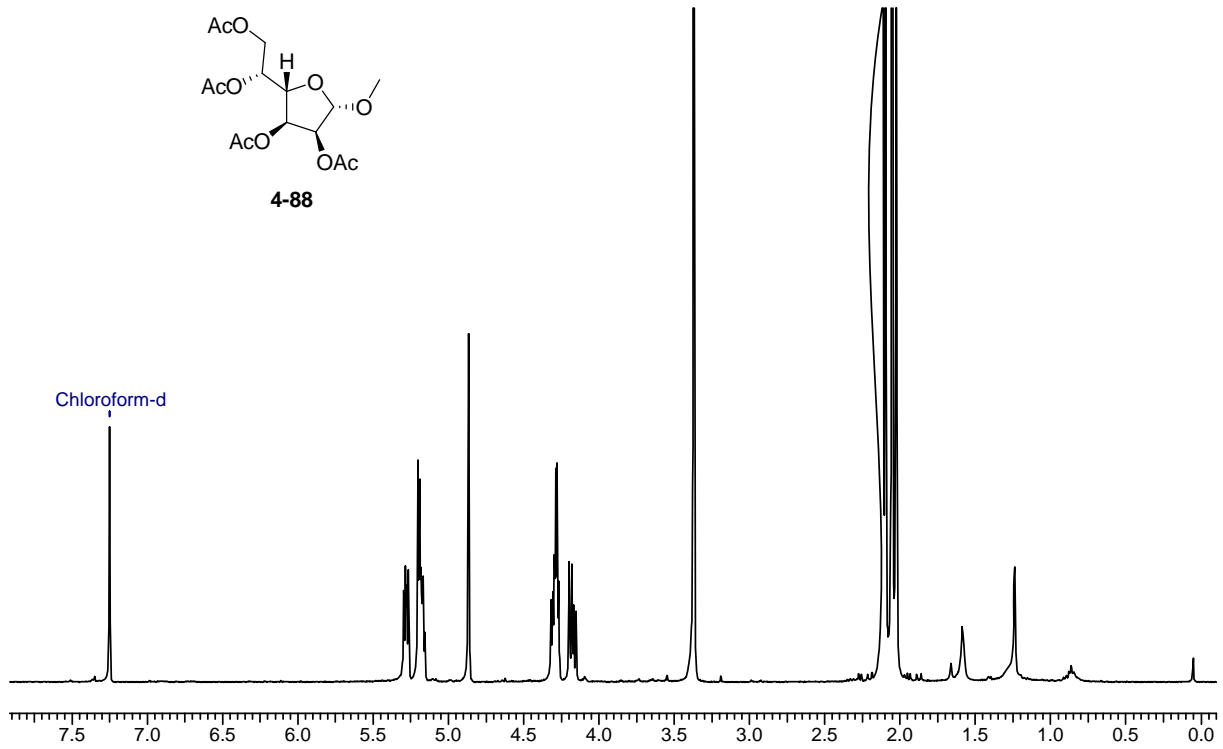
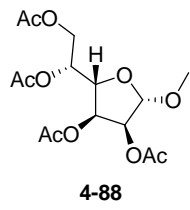


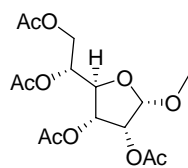




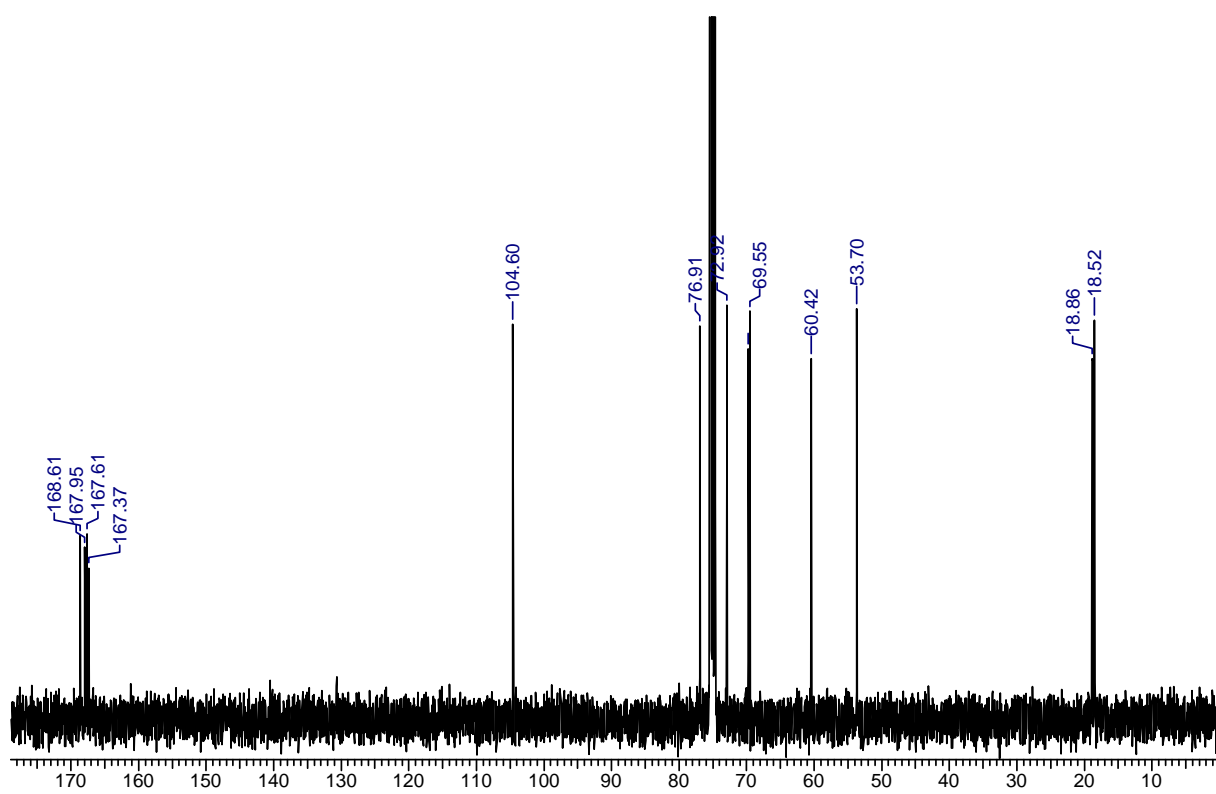
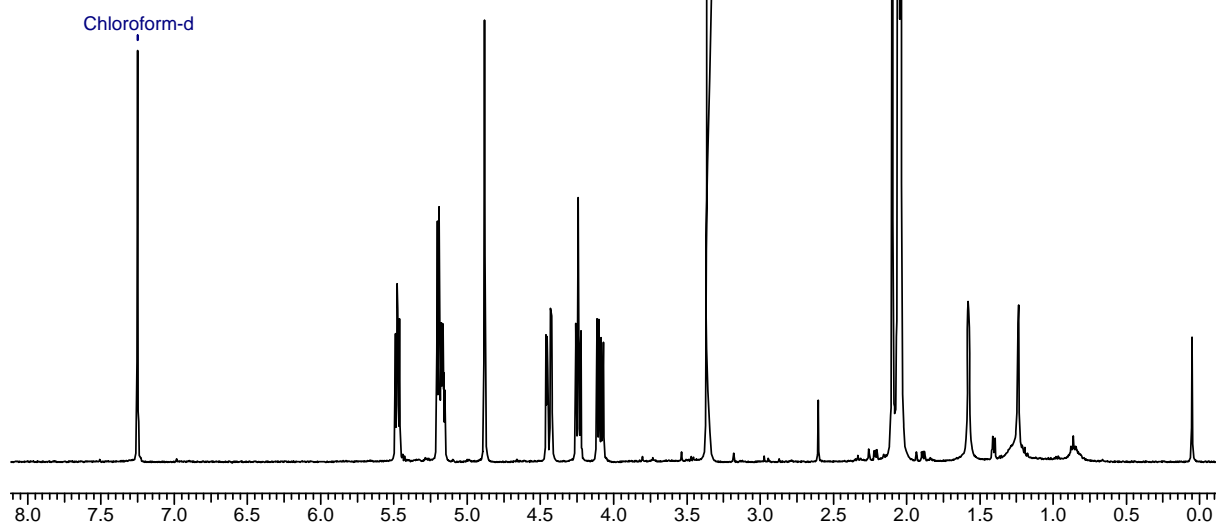


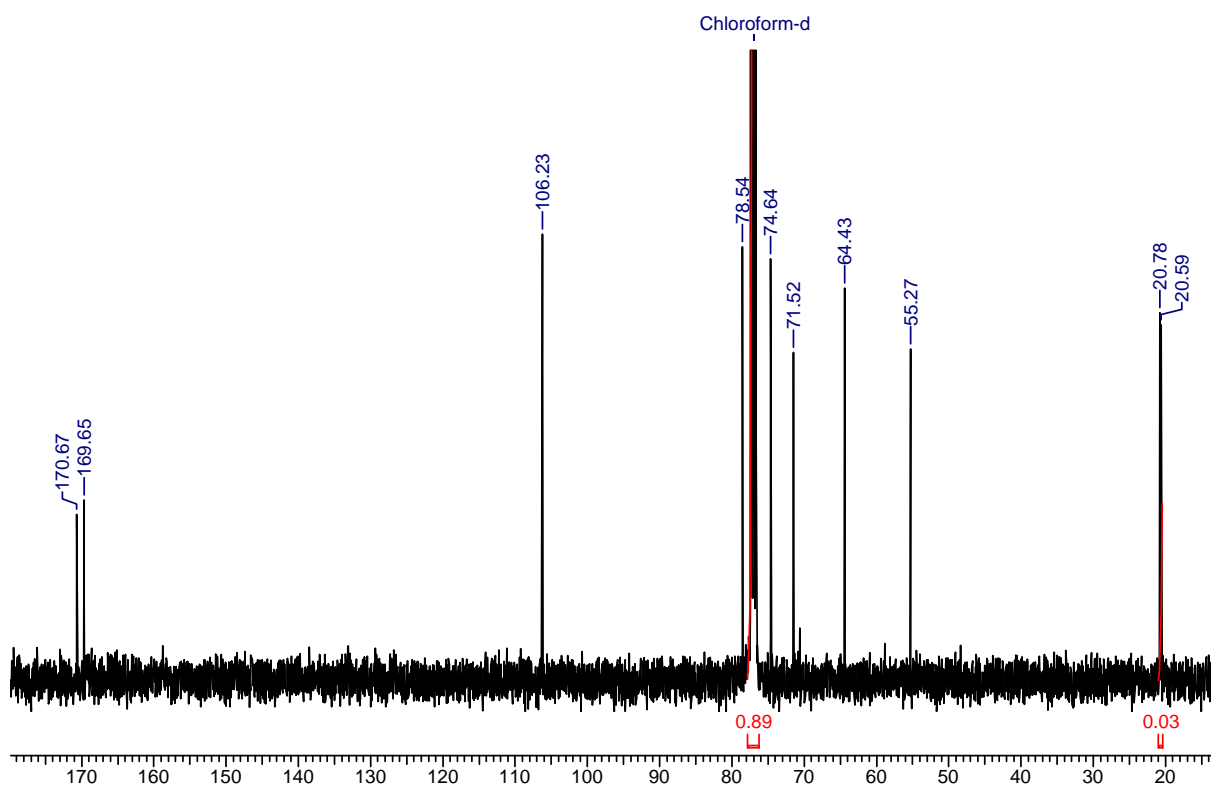
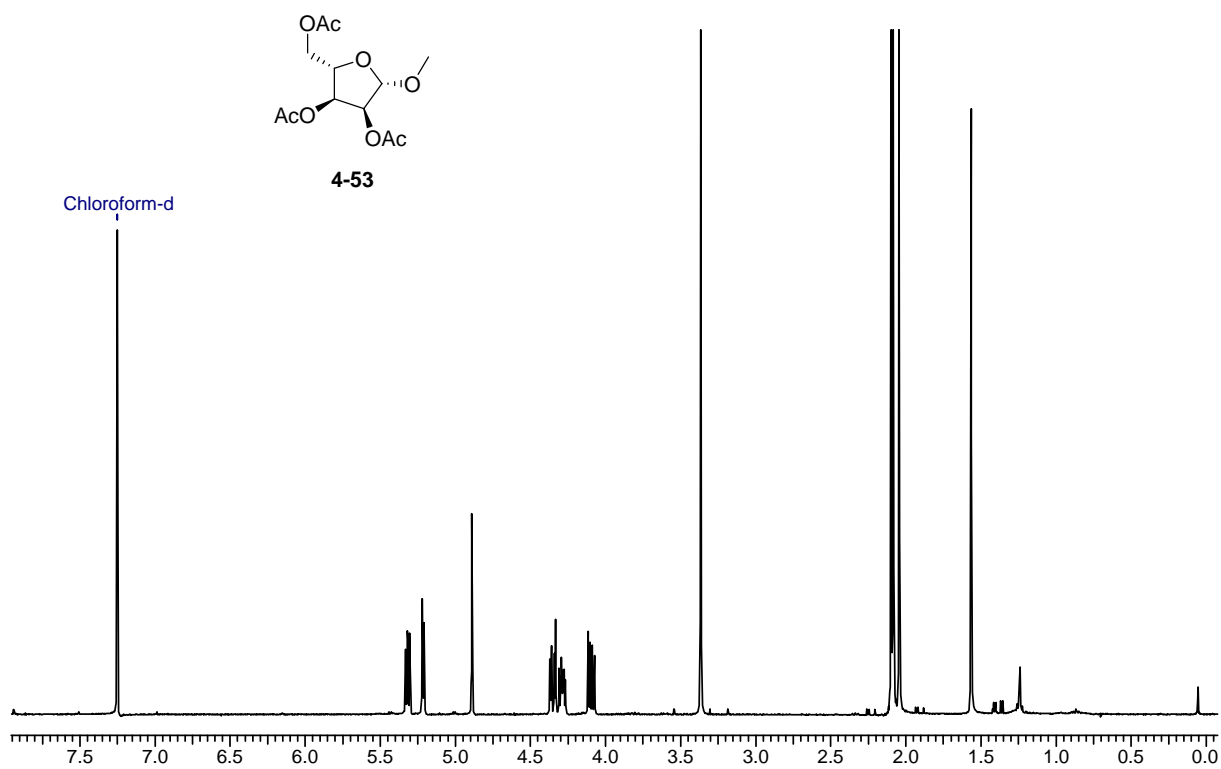






4-77





Referenzen

- [¹] N. Winssinger, S. Barluenga, *Chem. Commun.* **2007**, 22-36.
- [²] (a) S. B. Zotchev, A. V. Stepanchikova, A. P. Sergeyko, B. N. Sobolev, D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2077-2087. (b) J. G. Lergie, L. J. Broadbelt, V. Hatzimanikatis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9930-9938. (c) J. Staunton, K. Weissman, *Nat. Prod. Rev.* **2001**, *18*, 380-416.
- [³] P. Delmotte, J. Delmotte-Plaque, *Nature* **1953**, *171*, 344.
- [⁴] M. S. R. Nair, S. T. Carey, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2011-2012.
- [⁵] (a) S. Barluenga, P. Y. Dakas, Y. Ferandin, L. Meijer, N. Winssinger, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3951-3954. (b) S. Barluenga, P. Y. Dakas, Y. Ferandin, L. Meijer, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4055-4058.
- [⁶] T. Taub, N. N. Girota, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, S. Weber, N. L. Wendler, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2443.
- [⁷] (a) M. Lampilas, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 773-776; (b) M. Lampilas, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 777-778.
- [⁸] C. Hertweck, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4782-4811.
- [⁹] Y. Hosino, V.B. Ivanova, K. Yazawa, A. Ando, Y. Mikami, S. M. Zaki, a.-Z. A. Karam, Y. A. Youssef, U. Gräfe, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 516-519.
- [¹⁰] Lynton J. Baird, Mattie S. M. Timmer, Paul H. Teesdale-Spittle, Joanne E. Harvey, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2271-2277.
- [¹¹] A. S. Khartulyari, M. Kapur, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5833-5836.
- [¹²] (a) S. O. de Silva, J. N. Reed, R. J. Billedeau, X. Wang, D. J. Norris, V. Snieckus, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4863-4878. (b) X. Wang, S. O. De Silva, J. N. Reed, R. Billadeau, E. J. Griffen, A. Chan, V. Snieckus, *Org. Synth.* **1995**, *72*, 163-167.
- [¹³] J. Auge, V. Boucard, R. Gil, N. Lubin-Germain, J. Picard, J. Uziel, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3733-3739.
- [¹⁴] (a) N. E. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421-431. (b) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496.
- [¹⁵] C. Huynh, F. Derguini-Boumechal, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *17*, 1503-1506.
- [¹⁶] M. B. Andrus, B. B. S. V. Sekhar, E. L. Meredith, N. K. Dalley, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3035-3037.
- [¹⁷] A. S. Khartulyari, *Dissertation, Univ. Tübingen* **2007**, 108-110.

- [18] (a) 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. (b) H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [19] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *JACS* **1990**, *112*, 6392-6394.
- [20] (a) A. Suzuki, *Chem. Commun.* 2005, 4759-4763. (b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* 2005, *117*, 4516-4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, *44*, 4442-4489.
- [21] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [22] A. S. Khartulyari, *Dissertation, Univ. Tübingen* **2007**, 130.
- [23] (a) K. N. Houk, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, J. T. Metz, M. N. Paddon-Row, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2257-2274. (b) K. Burgess, J. Cassidy, M. J. Ohlmeyer, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1020-1027.
- [24] D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6917-6918.
- [25] E. Untersteller, Y. C. Xin, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2537-2540.
- [26] A. S. Khartulyari, *Dissertation, Univ. Tübingen* **2007**, 120-127.
- [27] G. A. Molander, F. Dehmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313-10318.
- [28] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 443-463.
- [29] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
- [30] D. L. Boger, J. A. McKie, T. Nishi, T. Ogiku, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2301-2302.
- [31] J. S. Panek, H.-L. Qin, J. T. Lowe, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 38-39.
- [32] http://www.wdr.de/tv/servicezeit/gesundheit/sendungsbeitraege/2008/1222/02_geschaeft_medikament.jsp.
- [33] (a) M. A. Koch, L.-O. Wittenberg, S. Basu, D. A. Jeyaraj, E. Gourzoulidou, K. Reinecke, A. Odermatt, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci* **2004**, *101*, 16721-16726. (b) L. Arve, T. Voigt, H. Waldmann, *QSAR Comb. Sci* **2006**, *25*, 449-456. (c) J. D. Umarye, T. Lessmann, A. B. Garcia, V. Mamane, S. Sommer, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *14*, 443-451.
- [34] V. J. Hruby, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 847-858.
- [35] (a) K. C. Nicolaou, A. Ritzén, K. Namoto, *Chem. Commun.* **2001**, 1523-1535. (b) K.-H. Altman, F. Cachoux, G. Caravatti, T. Isarno, M. Wartmann, *ARKIVOC* **2006**, 131-141.
- [36] B. S. J. Blagg, T. D. Kerr, *Medicinal Research Reviews* **2006**, *26*, 3, 310-338.
- [37] P. Thepchatrri, T. Eliseo, D. O. Cicero, D. Myles, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc* **2007**, *129*, 3127-3134.
- [38] F. H. Niesen, H. Berglund, M. Vedadi, *Nature Protocols* **2007**, *2*, 2212-2221.

- [39] M. Stob, R. S. Baldwin, J. Tuite, F. N. Andrews, K. G. Gillette, *Nature* **1962**, *196*, 1318.
- [40] A. Fürstner, O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartkovska, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990-7995.
- [41] I. Navarro, J.-F. Basset, S. Hebbe, S. M. Major, T. Werner, C. Howsham, J. Brackow, A. G. M. Barrett *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10293-10298.
- [42] A. Kobayashi, T. Hino, S. Yata, T. J. Itoh, H. Sato, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.*, **1988**, *52*, 3119-3123.
- [43] (a) F. Bracher, B. Schulte, *Liebigs Ann. Recueil* **1997**, 1979-1982. (b) Q. Liang, Y. Sun, B. Yu, X. She, X. Pan, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9846-9849.
- [44] S. Elzner, D. Schmidt, D. Schollmeyer, G. Erkel, T. Anke, H. Kleinert, U. Förstermann, H. Kunz, *ChemMedChem.* **2008**, *3*, 924-939.
- [45] M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1-13; *Org. Synth. Coll.*, Vol. 9, **1998**, 589-597.
- [46] G. Frater, *Helvetica Chimica Acta* **1979**, *62*, 2825-2828.
- [47] E. Prusov, H. Röhm, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1025-1028.
- [48] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769-3772.
- [49] S. Y. Lee, R. C. Clark, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9860-9861.
- [50] I. Vlattas, I. T. Harrison, L. Tökes, J. H. Fried, A. D. Cross, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4176-4179.
- [51] Q. Liang, Y. Sun, B. Yu, X. She, X. Pan, *J. Org. Chem.* **2007**, *22*, 9846-9849.
- [52] E. Baumann, *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 3218-3222.
- [53] Messung der IC₅₀-Werte gegenüber den Mausfibroblasten wurde von Dr. F. Sasse am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig gemessen.
- [54] M. Ugele, F. Sasse, S. Knapp, O. Fedorov, A. Zubriene, D. Matulis, M. E. Maier, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2203-2212.
- [55] Die DSF-Werte wurde von Dr. O. Fedorov am Structural Genomics Consortium an der Universität Oxford ermittelt.
- [56] T. J. Zimmermann, F. H. Niesen, E. S. Pilka, S. Knapp, U. Oppermann, M. E. Maier, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 530-536.
- [57] Q. Liang, J. Zhang, W. Quan, Y. Sun, X. She, X. Pan, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2694-2697.
- [58] M. Shinoda, K. Iseki, T. Oguri, Y. Hayasi, S. Yamada, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 87-90.
- [59] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
- [60] E. Piers, T. Wong, P. D. Coish, C. Rogers, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1816-1819.

- [61] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [62] Q. Liang, Y. Sun, B. Yu, X. She, X. Pan, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9846-9849.
- [63] M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni, *Synthesis* **1983**, 249-282.
- [64] J. D. White, C. T. Somers, N. G. Reddy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4991-4998.
- [65] Alkaloide, E. Breitmaier, Vieweg+Teubner, Wiesbaden, 2008
- [66] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 456.
- [67] http://www.thema-drogen.net/Drogen/Coca/Coca_Kokain.html.
- [68] *Lehrbuch der Organischen Chemie*, H. Beyer, W. Walter, Hirzel Verlag, Stuttgart 2004.
- [69] R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1534-1553.
- [70] Gold M. S. Cocaine (and Crack): Clinical Aspects. In: Lowinson J. H.; Ruiz P.; Millman R. B. und Langrod J. G. (Hrsg.) *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook 2*, 2. Aufl., Baltimore, Williams & Wilkins, **1992**, S. 205.
- [71] R. J. Huxtable, S. K. Schwarz: The isolation of morphine--first principles in science and ethics, *Mol Interv.* **2001** Oct;1(4):189-191.
- [72] <http://www.dhs.de/web/daten/Heroin.pdf>.
- [73] Y. Hayakawa, T. Yamashita, T. Mori, K. Nagai, K. Shin-Ya, H. Watanabe, *J. Antibiotics* **2004**, *57*, 10, 634-638.
- [74] T. L. Blundell, R. E. Humble, *Nature* **1980**, *287*, 781-787.
- [75] R. Katsuta, C. Shibata, K. Ishigami, H. Watanabe, T. Kitahara, *Tetrahedron. Lett.* **2008**, *49*, 7042-7045.
- [76] P. J. Sidebottom R. M. Highcock, S. J. Lane, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *J. Antibiotics*, **1992**, *45*, 648-658.
- [77] M. Suzuki, T. Yamazaki, H. Ohta, K. Shima, K. Ohi, S. Nishiyama, T. Sugai, *Synlett* **2000**, *2*, 189-192.
- [78] D. Lim, F. Fang, G. Zhou, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4139-4142.
- [79] V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2007**, *4*, 655-658.
- [80] E. Prusov, H. Röhm, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *6*, 1025-1028.
- [81] G. A. Nishiguchi, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5249-5256.
- [82] P. van Summeren, S. J. W. Reijmer, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2005**, 1387-1389.
- [83] M. G. Organ, Y. V. Bilokin, S. Bratovanov, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176-5183.

- [⁸⁴] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.
- [⁸⁵] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [⁸⁶] P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563-2585.
- [⁸⁷] A. B. Smith III, R. J. Fox, J. A. Vanecko, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 14, 3099-3102.
- [⁸⁸] P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563-2585.
- [⁸⁹] S. Sasmal, A. Geyer, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6260-6263.
- [⁹⁰] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205.
- [⁹¹] S. Ogawa, Y. K. Matsunaga, Y. Suzuki, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2002**, *10*, 1967-1972.
- [⁹²] N. G. Bandur, K. Harms, U. Koert, *Synthesis* **2007**, *17*, 2720-2730.
- [⁹³] T. Eicher, M. Ott, A. Speicher, *Synthesis* **1996**, 755-762.
- [⁹⁴] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *JACS* **1997**, *119*, 7883-7884.
- [⁹⁵] E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen, K. Rissanen, *Org. Lett* **2007**, *9*, 5043-5045.
- [⁹⁶] *Carbohydrates: The Sweet Molecules of Life*, Robert V. Stick, ISBN-10: 0-12-670960-2.
- [⁹⁷] T. L. Lowary, E. Eichler, D. R. Bundle, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 1112-1130.
- [⁹⁸] *Organische Chemie Bd. II*, R. Christen, F. Vögtle, Verlag Sauerländer, Frankfurt am Main 1990.
- [⁹⁹] R. J. Stack, *FEMS Microbiol. Lett.* **1987**, *48*, 83-87.
- [¹⁰⁰] A. Dondoni, A. Marra, A. Massi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6261-6267.
- [¹⁰¹] (a) C. A. A. van Boeckel, T. Beetz, A. J. M. Vos, A. J. M. de Jong, S. F. van Aelst, R. H. Van den Bosch, J. M. R. Mertens, F. A. Van der Vlugt, *J. Carbohydr. Chem* **1985**, *4*, 293-321. (b) A. Prabhu, A. Venot, G.-J. Boons, *Org. Lett.* **2003**, *26*, 4975-4978. (c) J. Kovensky, P. Duchaussoy, F. Bono, M. Salmivirta, P. Sizun, J.-M. Herbert, M. Petitou, P. Sinay, *Med. Chem.* **1999**, *7*, 1567-1580.
- [¹⁰²] W. Kubelka, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1805-1808.
- [¹⁰³] R. S. Shallenberger, T. E. Acree, C. Y. Lee, *Nature* **1961**, *221*, 555-556.
- [¹⁰⁴] Jr. S. M. Tarka, S. A. Shively, J. L. Apgar, K. L. Koch, U.S. Patent 1981, 5219573.
- [¹⁰⁵] G. V. Levin, L. R. Zehner, U.S. Patent 1992, 5166193.
- [¹⁰⁶] T. Hudlicky, D. A. Entwistle, K. K. Pitzer, A. J. Thorpe, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195-1220.
- [¹⁰⁷] S. B. Han, J. R. Kong, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4133-4135.
- [¹⁰⁸] A. Guaragna, C. Napolitano, D. D'Alonzo, S. Pedatella, G. Palumbo, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4863-4866.

- [109] (a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1752-1755. (b) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2152-2154.
- [110] A. Chattopadhyay, V. R. Mamdapur, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 585-587.
- [111] M. B. Andrus, B. B. S. V. Sekhar, E. L. Meredith, N. K. Dalley, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3035-3037.
- [112] M. Kapur, A. S. Khartulyari, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1629-1632.
- [113] S. Amano, N. Ogawa, M. Ohtsuka, N. Chida, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8, 2205-2224.
- [114] A. S. Perlin, N. Cyr, H. J. Koch, B. Borsch, *Annals of the New York Academy of Science* **2006**, *222*, 935-942.
- [115] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- [116] Z.-D. Shi, B.-H. Y, Y.-L. W, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3287-3296.
- [117] J. S. Payack, D. L. Hughes, D. Cai, I. F. Cottrell, T. R. Verhoeven, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 19; *Org. Synth. Coll.*, **2004**, *10*, 335.
- [118] A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 103; *Org. Synth. Coll.*, **2004**, *10*, 273.
- [119] M. Süsse, S. Johne, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 457.
- [120] J. D. White, T. C. Somers, N. G. Reddy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4991-4998.
- [121] K. Fujita, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 493-502.
- [122] G.-Q. Lin, W.-C. Xu, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5707-5912.
- [123] Y. Ichikawa, H. Egawa, T. Ito, M. Isobe, K. Nakano, H. Kotsuki, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5737-5740.
- [124] N. G. Bandur, K. Harms, U. Koert, *Synlett* **2007**, *1*, 99-102.
- [125] N. Audic, H. Clavier, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *J. Am. Chem. Soc* **2003**, *125*, 9248-9249.
- [126] T. Nagamitsu, M. Daisuke, F. Kaori, K. Furuya, K. Otaguro, K. Takeda, I. Kuwajima, Y. Harigaya, S. Omura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2744-2756.

Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Dr. G. Gauglitz

Prof. Dr. V. Hoffmann

Prof. Dr. E. Lindner

Prof. Dr. M. E. Maier

Prof. Dr. U. Nagel

Prof. Dr. C. Ochsenfeld

Prof. Dr. J. Strähle

Prof. Dr. L. Wesemann

Prof. Dr. Th. Ziegler

Prof. Dr. J. Pietruszka

Prof. Dr. H. Eckstein

Prof. Dr. D. Oelkrug

Prof. Dr. G. J. Wagner

Dr. A. S. Khartulyari

Dr. M. Kapur

Prof. Dr. G. Häfelinger

Prof. Dr. D. Krug

Prof. Dr. H. A. Mayer

Prof. Dr. H.-J. Meyer

Prof. Dr. H. Oberhammer

Prof. Dr. V. Schurig

Prof. Dr. E. Schweda

Prof. Dr. K.-P. Zeller

Prof. Dr. D. Christen

Prof. Dr. H. Pauschmann

Prof. Dr. Th. Chasse

Prof. Dr. K. Albert

Dr. E. Prusov