

Zearalenon-Analoga als Hsp90-Inhibitoren sowie Studien zur Synthese von Leiodermatolid

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Christian Rink

aus Bonn

Tübingen

2011

Tag der mündlichen Qualifikation:

18.08.2011

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

Publikationen aus dieser Arbeit:

C. Rink, F. Sasse, A. Zubriene, D. Matulis, M. E. Maier, Probing the Influence of an Allylic Methyl Group in Zearlenone Analogues on Binding to Hsp90, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14469–14478.

V. Navickas, C. Rink, M. E. Maier, Synthetic Studies towards Leiodermatolide: Rapid Stereoselective Syntheses of Key Fragments, *Synlett* **2011**, 191–194.

C. Rink, V. Navickas, M. E. Maier, An Approach to the Core Structure of Leiodermatolide, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2334–2337.

Posterpräsentationen:

C. Rink, V. Navickas, M. E. Maier, Studies Towards the Synthesis of Leiodermatolide, Twelfth Tetrahedron Symposium, Sitges, Spanien, 21.-24. Juni 2011.

Vorträge:

Studies Towards the Synthesis of Leiodermatolide, Bayer CropScience GmbH, Monheim, Deutschland, 24. Februar 2011.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2008 bis Juli 2011 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen angefertigt.

*all denjenigen in Liebe und Dankbarkeit gewidmet,
die mich bei der Entscheidung
diese Arbeit zu beginnen und bei der Durchführung
unterstützt haben*

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier für die Überlassung des interessanten Themas, die hervorragenden Arbeitsbedingungen, sowie die sehr gute Betreuung mit zahlreichen Anregungen und Ratschlägen, die sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Zudem möchte ich mich für die Möglichkeit der Teilnahme an Tagungen und Vorträgen sowie für das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Sehr herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein weiterer Dank gilt allen Kollegen, die mich während der Zeit im Arbeitskreis von Prof. Maier in guter Zusammenarbeit und angenehmer Arbeitsatmosphäre begleitet haben. Im Besonderen bei Dr. Jan Ritschel bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit im Labor, für die interessanten Diskussionen und zahlreichen Hilfestellungen, aber auch bei Dr. Vaidotas Navickas, Dr. Anke Schmauder, Dr. Markus Ugele und Claudia Braun möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein Dank gilt ebenso Frau Maria Munari für das Aufbereiten der Lösungsmittel, die Verwaltung der Chemikalien und Ihre stets freundliche und uneingeschränkt hilfsbereite Art, die das Arbeiten im Labor sehr erleichterte und angenehm machte, sowie bei Herrn Eberhard Braun und Herrn Walter Schaal für die technische Unterstützung.

Für die finanzielle Unterstützung bedanke ich mich beim Bundesland Baden-Württemberg und bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Matulis und Herrn Dr. Sasse für die Durchführung der biologischen Untersuchungen und Frau Dr. Dorothee Wistuba für die Messung der hochaufgelösten FT-ICR-Massenspektren und die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse.

Über den Laboralltag hinaus danke ich meinen Eltern von ganzem Herzen, die es mir durch Ihre unendliche Liebe und Ihren Rückhalt, sowie durch Ihre finanzielle Unterstützung über all die Jahre, ermöglichten, diese Arbeit mit der entsprechenden Intension durchzuführen.

Ein herzlicher Dank gilt auch meiner Freundin Carolin Schwehm für eine phantastische, treue Freundschaft, sowie Ihrer Unterstützung und Hilfe, die mir in vielen Situationen den nötigen Rückhalt und Antrieb gaben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Kapitel 1: Zearalenon-Analoga als Hsp90-Inhibitoren	9
2.1 Theoretischer Teil	9
2.1.1 Resorcylsäurelactone	9
2.1.2 Biosynthese von Resorcylsäure-Lactonen	10
2.1.3 Propionat-Scanning.....	12
2.1.4 Differential-Scanning-Fluorimetrie (DSF) und Zytotoxizitätstest	13
2.1.5 Hsp90 und seine Rolle in der Krebsforschung	14
2.1.6 Totalsynthesen von Zearalenon.....	16
2.2 Aufgabenstellung.....	18
2.3 Ergebnisse und Diskussion.....	20
2.3.1 Retrosynthese	20
2.3.2 Synthese der Bausteine der Zearalenon-Analoga	21
2.3.3 Kupplung der Bausteine der Zearalenon-Analoga.....	26
2.3.4 Synthese der enantiomeren Zearalenon-Analoga.....	31
2.4 Biologische Ergebnisse.....	33
2.5 Zusammenfassung	37
3. Kapitel 2: Studien zur Synthese von Leiodermatolid	43
3.1 Theoretischer Teil	43
3.1.1 Mitosehemmstoffe	43
3.1.2 Der Zellzyklus und die Mitose	43
3.1.3 Der Spindelapparat	45
3.1.4. Leiodermatolid.....	46

3.2 Ergebnisse und Diskussion.....	50
3.2.1 Retrosynthese	50
3.2.2 Synthese der Seitenkette	51
3.2.3 Synthese der beiden Bausteine des Macrozyklus.....	64
3.2.4 Kupplung der Bausteine des Macrozyklus	98
3.3 Ausblick.....	112
3.4 Zusammenfassung	114
4. Experimenteller Teil	121
4.1 Arbeitstechniken.....	121
4.2 Spektroskopie und Analytik.....	122
4.3 Arbeitsvorschriften	124
5. Anhang	241
6. Literaturverzeichnis.....	259

Abkürzungsverzeichnis

°	Grad
abs.	absoluiert
Ac	Acetyl
ACP	Acylcarrier-Protein-Untereinheit
ADDP	1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin
AIBN	Azobisisobutyronitril
ar	aromatisch
AT	β -Ketoacyltransferase
ATP	Adenosintriphosphat
aq.	in wässriger Lösung (<i>aqua</i>)
Äquiv.	Äquivalent(e)
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>s</i> BuLi	<i>sek</i> -Butyllithium
<i>t</i> BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
Bz	Benzoyl
<i>c</i>	Konzentration
ca.	circa
CDCl ₃	Deuteriochloroform
Celite	Gemisch aus Eisen- und Aluminiumoxiden (Kieselgur)
<i>cis</i>	zusammen
COSY	Korrelationsspektroskopie (<i>Correlation Spectroscopy</i>)
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure (<i>Camphorsulfonic acid</i>)
CuTC	Kupfer-thiophen-2-carboxylat
Cy	Cyclohexyl
δ	Chemische Verschiebung in ppm
d	Dublett
dba	<i>E,E</i> -Dibenzylidenaceton

DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (<i>2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone</i>)
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester (Diethylazodicarboxylat)
DET	Weinsäurediethylester (Diethyltartrat)
DH	Dehydratasen
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Hünig-Base (Diisopropylethylamin)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMS	Dimethylsulfat
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Desoxyribonucleic acid</i>)
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>)
DSF	Differential-Scanning-Fluorimetrie
dppf	1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen
<i>E</i>	entgegen (<i>trans</i>)
<i>et al.</i>	und andere (<i>et alii</i>)
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
<i>ent</i>	Enantiomer
EtOAc	Ethylacetat
Et ₂ O	Diethylether
ER	Enoylreduktasen
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
eq.	molare Äquivalente (<i>equivalents</i>)
g	Gramm

GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HMDS	Hexamethyldisilazid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>)
Hsp90	90 kDa Hitzeschockprotein
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ID	Innendurchmesser
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>K_d</i>	Dissoziationskonstante
konz.	konzentriert(e)
KR	β-Ketoacylreduktasen
KS	β-Ketoacylsynthase
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
m	milli (x 10 ⁻³)
μ	mikro (x 10 ⁻⁶)
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure (<i>m-Chloroperoxybenzoic acid</i>)
Me	Methyl
Me ₃ Al	Trimethylaluminium
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MeOD	Deuteromethanol

MHz	Megahertz
min	Minute(n)
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MOM	Methoxymethyl-
mol	Mol
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
N	Normal
n	nano ($\times 10^{-9}$)
<i>n</i>	unverzweigt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
NOESY	Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie (<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
NP	Nebenprodukt
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PG	Schutzgruppe (<i>protecting group</i>)
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Protonenaktivität (<i>potentia Hydrogenii</i>)
Ph	Phenyl-
Piv	Pivaloyl-
PKS	Polyketid-Synthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
PPh ₃	Triphenylphosphin
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure (<i>para-Toluol sulfonic acid</i>)
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -Toluolsulfonat
ppm	parts per million

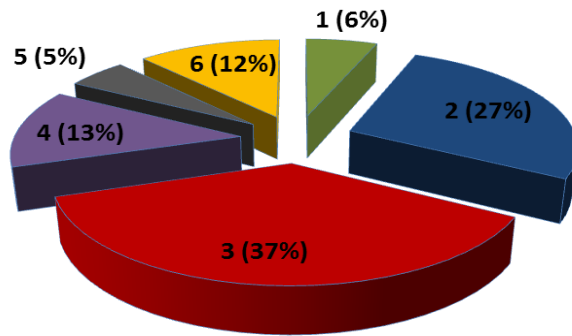
Pr	Propyl
q	Quartett
R	rechts (<i>rectus</i>)
R	Rest
<i>rac</i>	Racemat
RAL	Resorcinsäurelacton (<i>Resorcylic acid lacton</i>)
RCM	Ringschlussmetathese (<i>ring closing metathesis</i>)
R_f	Retentionsfaktor (DC)
Rkt.	Reaktion
RT	Raumtemperatur
S	links (<i>sinister</i>)
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i>	<i>tertiär</i>
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl-
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
T_m	Protein-“Schmelztemperatur”
TMS	Trimethylsilyl
t_R	Retentionszeit
UV	Ultraviolett
Verb.	Verbindung
ZP	Zwischenprodukt
Z	Z

1. Einleitung

Krebs ist eine komplizierte Krankheit bedingt durch ein unkontrolliertes Wachstum von krankhaft mutierten Zellen und deren Ausbreitung im Körper.¹ Im Jahre 2006 wurden in Europa 3.2 Millionen Krebserkrankungen diagnostiziert und 1.7 Millionen Menschen starben im selben Jahr daran.² Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) nimmt an, das im Jahr 2005 weltweit von insgesamt 58 Millionen Toten, 7.6 Millionen Menschen an Krebs gestorben sind, wodurch es weltweit die zweithäufigste Todesursache ist.³ Dabei sind Krebserkrankungen kein neues Phänomen unserer Tage, sondern begleiten den Menschen seit prähistorischer Zeit.⁴

Aber wie kommt es zu einer Tumorerkrankung? Wichtig zur Aufrechterhaltung des Lebens sind die Regulierung der Zellvermehrung (Proliferation) und der programmierte Zelltod (Apoptose). Krebszellen entziehen sich diesen Regelmechanismen durch vorherige Mutation, wodurch Reparaturvorgänge nicht mehr eingeleitet werden, der programmierte Zelltod nicht ausgelöst wird und eine unkontrollierte Zellvermehrung eintritt. In der Folge wächst der Tumor in das angrenzende Gewebe hinein und es kommt zur Neubildung von Blutgefäßen zur Versorgung der Tumoren. Daraus folgt die Abgabe von Krebszellen an das Blut- oder Lymphsystem und durch Anwachsen in anderen Organen zu Metastasen.⁵

Das Heranwachsen einer Krebszelle zu einem Tumor kann an einer ganzen Reihe von Entwicklungsstadien durch potente Wirkstoffe gestört werden (**Abbildung 1**). Dabei spielt die Wirkstoffentwicklung aus Naturstoffen bis heute eine große Rolle. Etwa ein Drittel der meistverkauften Medikamente auf dem Markt wurden auf der Grundlage von Naturstoffen entwickelt⁶. Der direkte Einsatz eines Naturstoffes als marktreifes Krebsmedikament ist dabei sehr selten, vor allem weil Faktoren wie die strukturelle Komplexität, limitierte Verfügbarkeit und nicht optimierte pharmakologische Eigenschaften dem im Weg stehen.⁷ Sehr oft dient aber ein isolierter Naturstoff als Leitstruktur für die Synthese von Analoga mit optimierten pharmakologischen Eigenschaften und guter Verfügbarkeit. Die Entwicklung von Derivaten eines Naturstoffes erfolgt in der Regel durch Modifikation, Einführung oder Weglassen von funktionellen Gruppen und Stereozentren oder auch durch Änderungen am Grundgerüst. **Diagramm 1** zeigt wie wichtig Naturstoffe für die Entwicklung neuer Wirkstoffe sind.

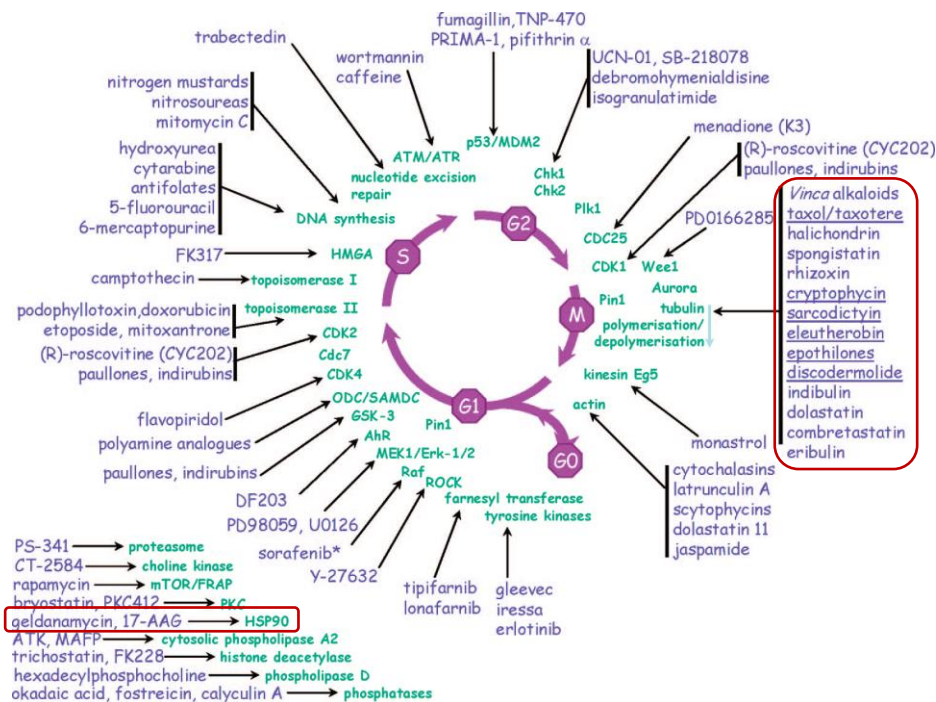
**Wirkstoff basiert auf:**

- 1: Naturstoff
- 2: modifizierter Naturstoff
- 3: synthetische Verbindung
- 4: synthetisches Molekül, konkurrenzfähige Wirkung zu Naturstoff
- 5: synthetische Verbindung mit Naturstoff-Pharmakophor
- 6: synthetische Verbindung mit Naturstoff-Pharmakophor, konkurrenzfähige Wirkung zu Naturstoff

Diagramm 1: Quellen der zwischen 1981-2006 entwickelten neuen Wirkstoffe⁷

Wichtige Angriffspunkte, auf die jeweils eine oder mehrere Klassen von Antitumor-Wirkstoffe zielen, sind die Replikation der DNA, die Zellteilung und die Signaltransduktion.⁸

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der Naturstoffe und ihrer Derivate auf, wie sie in die Abläufe in den Krebszellen eingreifen. Ein Eingriff in die Zellteilung (Mitose), sowie eine Inhibierung des 90 kDa Hitzeschockproteins (Hsp90) sind für diese Arbeit von besonderem Interesse.

**Abbildung 1:** Übersicht über Naturstoffe in der Krebsbehandlung und ihr Wirkort im Zellzyklus⁷

Essentiell für die Mitose ist die Ausbildung des Spindelapparats.⁹ Dieser besteht aus röhrenförmigen Proteinfasern, den Mikrotubuli. Sie sind mitverantwortlich für die mechanische Stabilisierung der Zelle, für aktive Bewegungen der Zelle als Ganzes, sowie für Bewegungen und Transporte innerhalb der Zelle. Stört man das dynamische Gleichgewicht dieser Mikrotubuli, kann sich die Krebszelle nicht weiter mitotisch teilen. Dadurch wird ein

Eingriff in die Zellteilung zu einem bevorzugten Angriffsziel in der Krebstherapie. Der erste Durchbruch gelang als Anfang der 1960er Jahre im Wald von Oregon in der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia* Nutt) eine für die Krebsforschung hochinteressante Verbindung entdeckt wurde.¹⁰ Aus dem Extrakt dieser Rinde konnte die Verbindung Paclitaxel (**1-1**) gewonnen werden, welche sehr gute zytotoxische Eigenschaften gegen Leukämiezellen und eine Reihe von Tumoren aufwies, und im Jahre 1993 als das bahnbrechende Krebsmedikament Taxol[®] auf dem Markt erschien (**Abbildung 2**). Auf Paclitaxel (**1-1**) aufbauende Struktur-Wirkungs-Beziehungen legten den Grundstein für viele hundert Analoga.¹¹ Inzwischen wurden eine Reihe anderer Naturstoffe mit ähnlichem Wirkmechanismus entdeckt. Die wichtigsten und auch klinisch am weitesten entwickelten Wirkstoffe stammen aus der Klasse der Epothilone. Das sind 16-gliedrige Macrolactone, die erstmals 1987 aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert wurden, wovon sich sowohl das Epothilon B (**1-3**) (Naturstoff), sowie sechs weitere Naturstoff-Analoga in der klinischen Entwicklung befinden.¹² Eines dieser Analoga, das Ixabepilon (Ixempra[®]) (**1-4**), ist auch bereits von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA im Jahr 2007 für den Markt freigegeben worden¹³ und weitere werden vermutlich folgen.

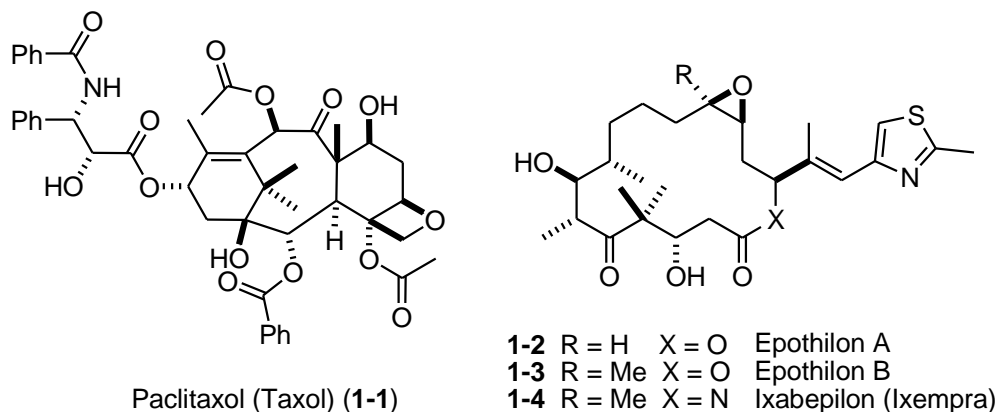


Abbildung 2: Paclitaxel (**1-1**) und Epothilone (**1-2** bis **1-4**) als vielversprechende Wirkstoffe für die Krebstherapie

Die meisten auf Naturstoffen basierenden Krebsmedikamente sind aus Pflanzen und Organismen aus nicht marinen Quellen gewonnen, aber auch das Meer ist eine immer beliebtere Quelle für die Suche nach neuen Wirkstoffen auf diesem Gebiet.¹⁴ Bedenkt man, dass 70% der Erdoberfläche Meeresgebiet sind und 90% aller Lebewesen in mariner Umgebung leben, ist es überraschend, dass so wenig Naturstoffe und Medikamente aus diesem Umfeld stammen¹⁵. Während der letzten drei Jahrzehnte wurden marine Organismen als Quelle für hochpotente zytotoxische und/oder antiproliferative Wirkstoffe entdeckt.¹⁶ Viele Interaktionen im marinen Lebensraum, wie die Abwehr von Räubern und das

Verdrängen von Konkurrenten, beruhen auf der Akkumulation und Abgabe strukturell komplexer und biologisch hochaktiver Verbindungen.¹⁷

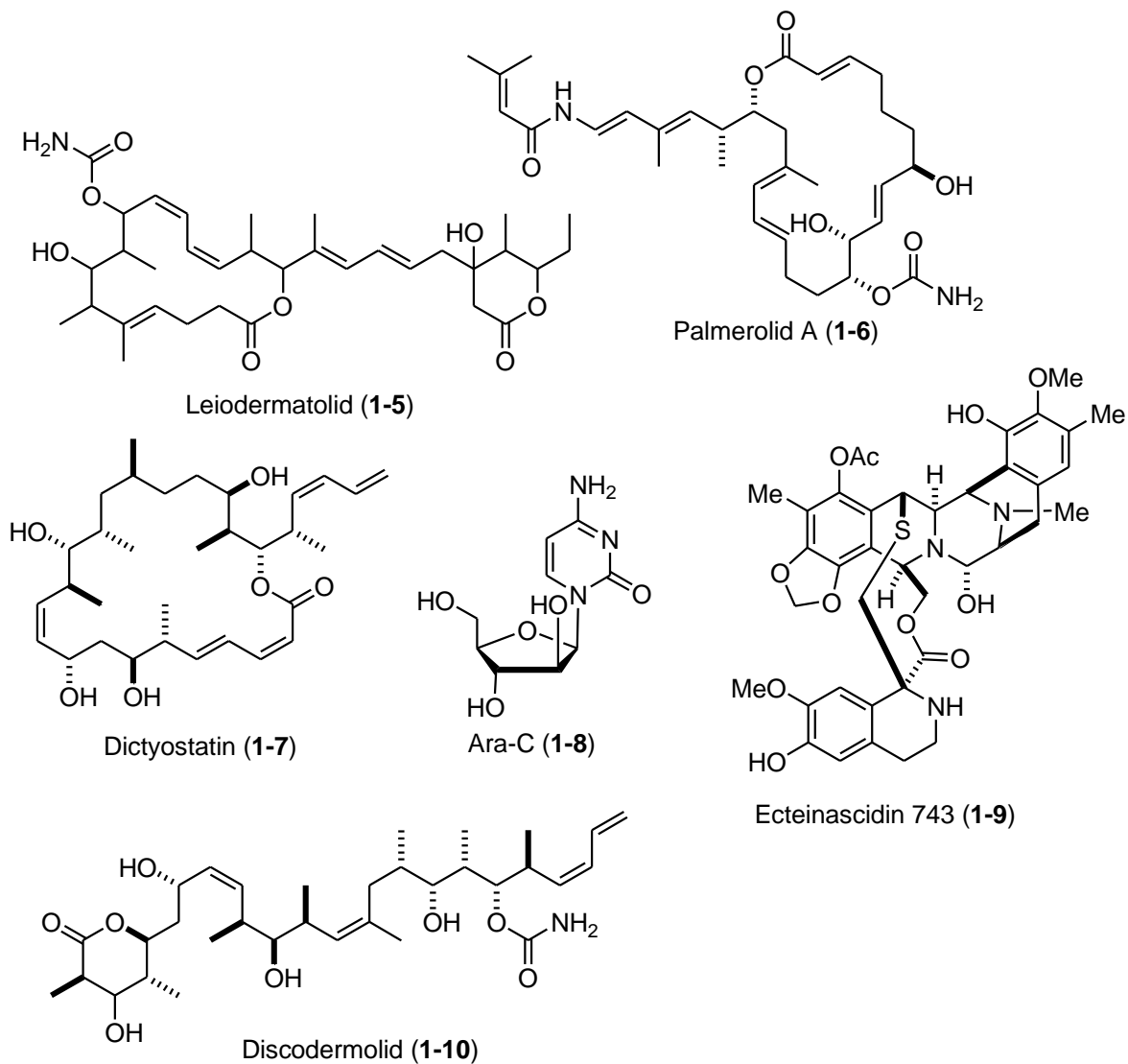


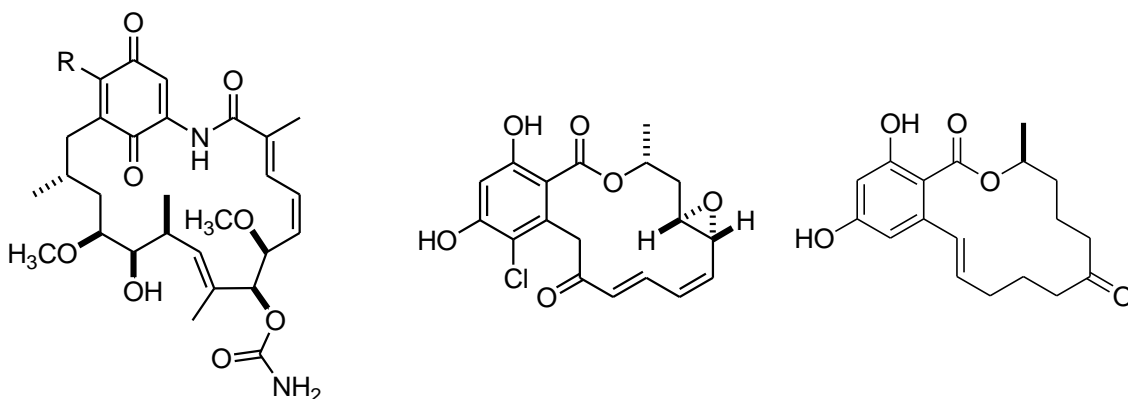
Abbildung 3: Marine Naturstoffe als vielversprechende Wirkstoffe für die Krebsmedikation

Die dabei aktiven Verbindungen lassen sich meist ursächlich auf Mikroorganismen (Bakterien, Cyanobakterien, Pilze, Mikroalgen) als Produzenten zurückzuführen. Es existieren auch hier bereits zugelassene Medikamente wie Yondelis[®] (Ecteinascidin 743) (1-9) und Cytosar-U[®] (Cytarabine, Arabinofuranosylcytidin (Ara-C)) (1-8), sowie zahlreiche Verbindungen aus marinen Quellen in Phase I-III der klinischen Prüfung (Abbildung 3).¹⁸ Auch neuere marine Naturstoffe wie Palmerolid A¹⁹ (1-6), Discodermolid²⁰ (1-10), sowie Dictyostatin²¹ (1-7) sind interessante neue Moleküle und waren daher auch teilweise von totalsynthetischem Interesse in unserer Arbeitsgruppe. Eine weitere neue Entdeckung ist das Leiodermatolid²² (1-5), das erst im Jahr 2008 aus dem Schwamm *Leiodermatium* in 400 Meter Meerestiefe isoliert wurde. Leiodermatolid (1-5) ist wegen seiner außergewöhnlichen Struktur und vor allem wegen seiner biologischen Eigenschaften interessant, da es eine

Zytotoxizität gegenüber menschlichen Tumorzellen aufweist, die im unteren nanomolaren Bereich liegt, während gesunde Zelltypen dabei weitestgehend verschont bleiben. Das macht diesen Naturstoff interessant für Studien zur Totalsynthese, welche ein wesentlicher Bestandteil der hier angefertigten Arbeit sind.

Das für diese Arbeit zweite wichtige Wirkprinzip zur Krebsbekämpfung ist wie bereits oben angesprochen die Inhibierung des Hsp90. Es ist ein molekulares Chaperon, welches mit 1-2 % des gesamten löslichen Zellproteins in allen Bakterien und Eukaryoten zu dem am häufigsten vorkommenden Protein in der Zelle gehört. Dabei ist es für die konformative Ausbildung neu synthetisierter Proteine verantwortlich, sowie für die Aktivierung, Stabilisierung und Renaturierung von Proteinen.²³ Vielversprechend ist vor allem, dass in Krebszellen vorkommendes Hsp90 in einer erhöhten, aktivierten Form vorliegt, also Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Zellen um ein vielfaches empfänglicher sind für eine Inhibition. Diese Eigenschaften führten zur Entwicklung von Hsp90-Inhibitoren als eine neue Strategie in der Antitumor-Therapie.

Der erste entdeckte und gleichzeitig beste natürliche Hsp90-Inhibitor war Radicolol (**1-13**), welches 1962 aus dem Pilz *Monosporium bonorden* isoliert wurde. Leider zeigt es trotz seiner guten Aktivität *in vivo* keine Inhibition und keine gute Selektivität. Darauf folgte die Isolierung von Geldanamycin (**1-11**) aus *Actinomyceten*-Bakterien im Jahre 1970. Dieser klassische Hsp90-Inhibitor ist ein potenter Antitumor-Wirkstoff²⁴, jedoch wurde er wegen seiner Hepatoxizität nie in klinischen Studien verwendet (**Abbildung 4**).²⁵



1-11 R = OCH₃ Geldanamycin
1-12 R = NHCH=CH₂ 17-AAG

Radicolol (**1-13**)

Zearalenon (**1-14**)

Abbildung 4: Die Hsp90-Inhibitoren Geldanamycin (**1-11**) und 17-AAG (**1-12**), sowie die Macrolactone Radicolol (**1-13**) und Zearalenon (**1-14**)

Der erste Hsp90-Inhibitor, der es in die klinischen Studien schaffte war ein Derivat des Geldanamycins, das ähnliche biologische Aktivitäten zeigte, aber deutlich besser leberverträglich war.²⁶ Es befindet sich momentan unter dem Namen 17-AAG (17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin) oder Tanepimycin (**1-12**) in Phase III der klinischen Entwicklung. Viele weitere Verbindungen zeigen eine mittlere Aktivität auf diesem Gebiet, unter anderem der Naturstoff Zearalenon (**1-14**). Die Forschung an Derivaten und strukturverwandten Verbindungen zur Inhibition von Hsp90 ist also durchaus interessant. In der hier vorliegenden Arbeit sollen Derivate hergestellt werden, die eine erhöhte Affinität zu diesem Protein aufweisen.

Die Arbeit ist in zwei Kapitel unterteilt. Im ersten Kapitel wird der Einfluss einer allylischen Methylgruppe durch Propionat-Scanning in Zearalenon-Analoga auf die Bindung an Hsp90 überprüft und im zweiten Kapitel werden Studien zur Totalsynthese von Leiodermatolid (**1-5**) durchgeführt.

2. Kapitel 1: Zearalenon-Analoga als Hsp90-Inhibitoren

2.1 Theoretischer Teil

2.1.1 Resorcylsäurelactone

Zearalenon (**1-14**) ist ein Resorcylsäurelacton (RAL) das zu der Klasse der Benzolactone gehört. Diese repräsentieren eine äußerst interessante Stoffklasse von Naturstoffen, die im Vergleich zu vielen anderen Naturstoffen einen relativ einfachen Aufbau haben und trotzdem sehr interessante und vielfältige biologische Verhaltensmuster aufweisen, was sie zu sogenannten privilegierten Strukturen macht.²⁷ Trotz ihres strukturellen Unterschieds zu ATP zeigen sie eine beachtliche Affinität zur ATP-Bindungstasche der ATPase und sind bekannt als Kinase- und ATPase-Inhibitoren.²⁸

Ein klassischer Vertreter der Resorcylsäurelactone ist das Zearalenon (**1-14**) (**Abbildung 5**), welches 1962 aus dem Pilz *Gibberella zea* isoliert wurde²⁹. Sein Name leitet sich aus dem Namen des Pilzes und seiner Struktur ab (*Gibberella zea*, *resorcylic acid lactone*, *-ene* (*Doppelbindung C-1/C-2*), *one* (*Keton C-6*)). Zearalenon (**1-14**) zeigt eine östrogene, antibakterielle und anabolische Aktivität.²⁹ Die östrogene Aktivität erklärt sich dadurch, dass es eine ähnliche räumliche Konformation aufweist, wie das in der Gebärmutter produzierte Estradiol. Aufzufinden ist Zearalenon (**1-14**) in niedrigen Konzentrationen in Nutzpflanzen, wie Mais, Weizen und Getreide. Der Befall von z.B. Mais durch Schimmelpilze hat jedoch einen erhöhten Gehalt von Zearalenon (**1-14**) zur Folge und kann zu einem Problem für die Gesundheit von Mensch und Tier werden, da es zu Fortpflanzungskomplikationen, Fehlgeburten und anderen Symptomen kommen kann. *In vivo* wird Zearalenon (**1-14**) zum Zearalenol (**2-3**) metabolisiert, welches eine noch höhere östrogene Wirkung hat.²⁹ Zearalenol (**2-3**) (Ralgro[®]) wurde bei Nutztieren als Anabolika verwendet, ist aber auf dem europäischen Markt nicht mehr zugelassen.³⁰ Weitere potente Verbindungen, wie die Kinase-Inhibitoren Hypothemycin (**2-2**) und Agialomycin (**2-1**) und der hochpotente Hsp90-Inhibitor Radicicol (**1-13**) (**Abbildung 5**) weckten das breite Interesse für die Stoffklasse der

Resorcylsäurelactone.³¹ Von besonderem Interesse ist für diese Arbeit neben dem Zearalenon (**1-14**) das Radicol (**1-13**). Dieses wurde 1953 im Rahmen eines biologischen Screenings aus der Kultur *Monosporium bonorden* isoliert.³² Zunächst erkannte man nur seine geringe sedative und antibiotische Wirkung und erst einige Zeit später wurde Radicol (**1-13**) als hochpotenter Hsp90-Inhibitor entdeckt. Obwohl auch hier keine Ähnlichkeit mit ATP vorliegt, konkurriert es mit diesem um die ATP-Bindungstasche des Hsp90. Radicol (**1-13**) ist der potenteste Hsp90-Inhibitor und wird daher immer als Referenz herangezogen, wenn es um die Bindungsaffinität zu Hsp90 geht.

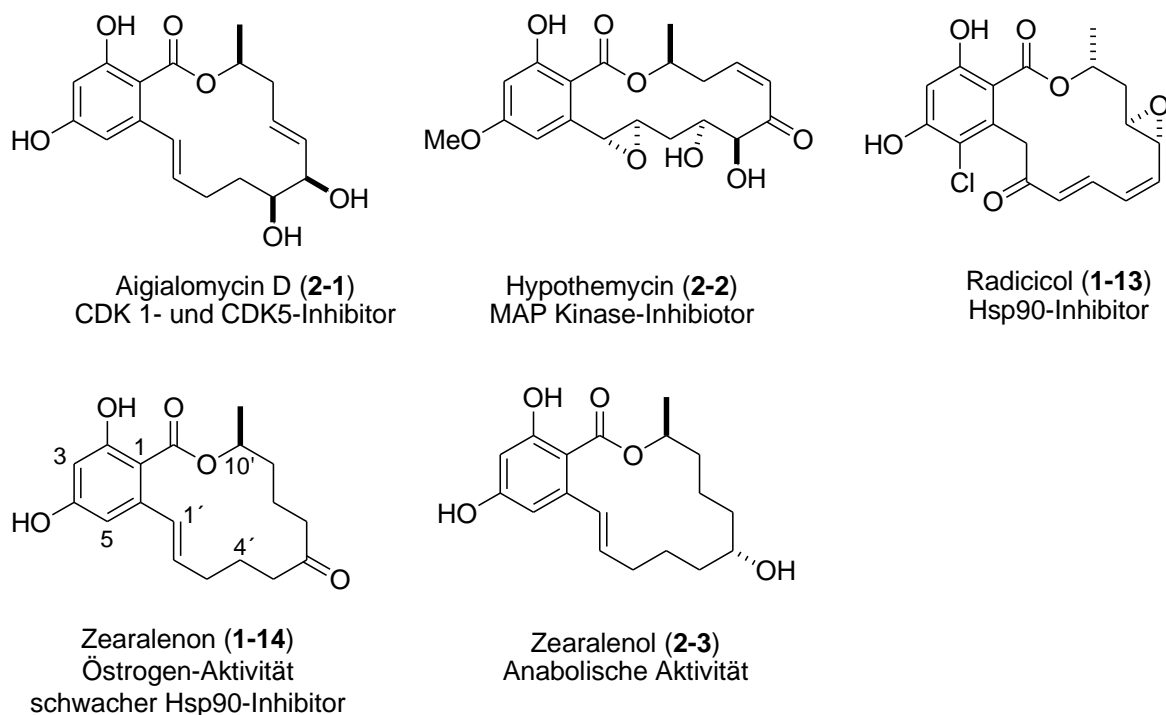


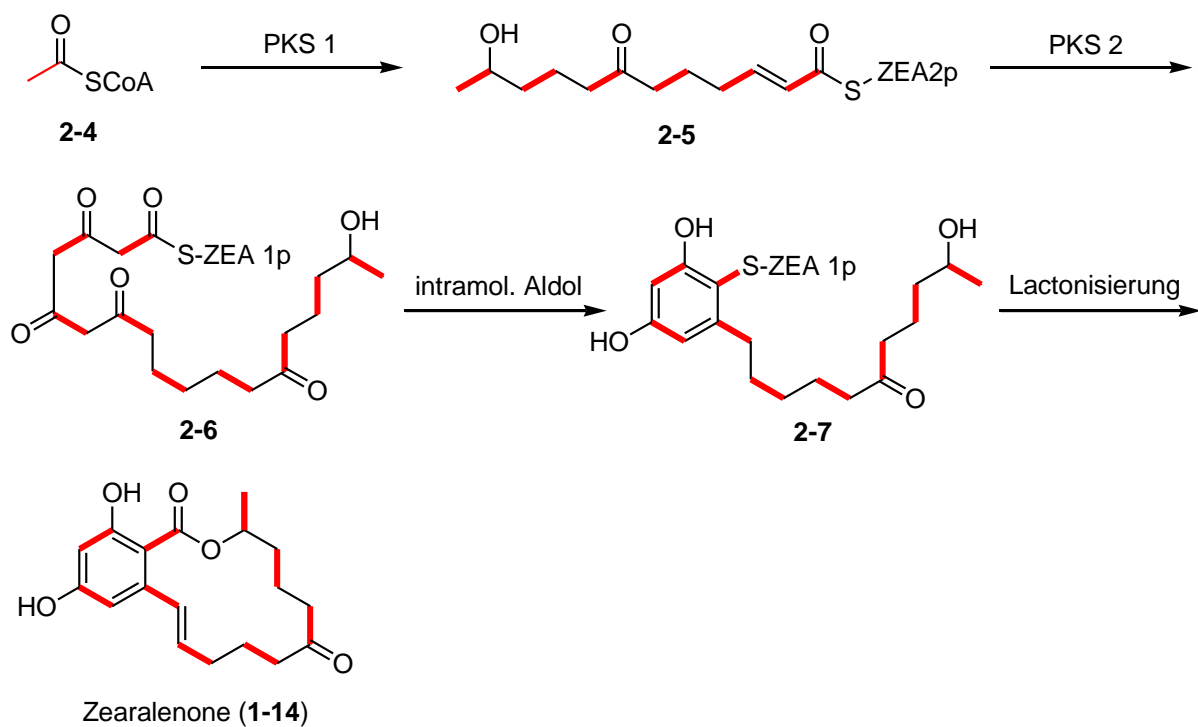
Abbildung 5: Biologisch relevante Resorcylsäurelactone als interessante Vertreter dieser Stoffklasse

2.1.2 Biosynthese von Resorcylsäure-Lactonen

Alle Resorcylsäure-Lactone haben als Vertreter der Polyketide eine sehr ähnliche Biosynthese die von der Polyketid-Synthase (PKS) durchgeführt wird. Die in der RAL involvierten Enzyme sind große Multidomän-Enzyme die wiederholend mehrere Kondensationsschritte von Coenzym A Thioestern (Acetate und Malonate) katalysieren.³¹ Die Grundbausteine, die jede PKS mindestens aufweist sind die β -Ketoacylsynthase (KS), die β -Ketoacyltransferase (AT) und eine Acylcarrier-Protein-Untereinheit (ACP). Sie können aber noch weitere Domänen beinhalten, wie z. B. β -Ketoacylreduktasen (KR), Dehydratasen (DH), Enoylreduktasen (ER), Methyltransferasen und verschiedenste Cyclasen.

Allgemein wird durch unterschiedliche biosynthetische Katalysen in den ersten fünf Kondensationsschritten die Funktionalität der aliphatischen Teilstruktur des Benzolactons festgelegt und ist somit für alle RAL ähnlich und übertragbar.

Der für das Zearalenon (**1-14**) vorgeschlagene Biosyntheseweg erfordert das Mitwirken zweier PKS. Die erste PKS (ZEA 2p) ist dabei verantwortlich für die Anordnung der ersten fünf Acetate und etabliert durch Reduktion die entsprechenden Oxidationsstufen in dieser Teilstruktur durch das Mitwirken von KR, DH und ER (**Schema 1**). Die Carbonyl-Gruppe kann dabei zum Alken teilreduziert oder zum Alkan durchreduziert werden. Die zweite PKS (ZEA 1p) führt die letzten drei Kondensationsschritte durch und reduziert die dadurch neu eingeführten Carbonylgruppen durch die Abwesenheit von KR, ER und DH nicht. Das so entstehende Polyketon **2-6** führt über intramolekulare Aldolkondensation und Enolisierung zu einer Aromatisierung ohne enzymatischen Einfluss. Eine anschließende Lactonisierung führt zum gewünschten Naturstoff Zearalenon (**1-14**).³³



Schema 1: Vorgeschlagener Mechanismus für die Biosynthese von Zearalenon (**1-14**)³³

2.1.3 Propionat-Scanning

Wie bereits in **Abbildung 5** veranschaulicht sind RALs trotz ihres eher einfachen Strukturaufbaus und der fast gleichen Biosynthese in ihrer biologischen Wirkung und Vielfalt eine sehr vielversprechende Stoffklasse. Obwohl bisher zahlreiche Naturstoffe dieser Art isoliert wurden, scheint die Zahl der theoretisch möglichen RALs aus der Polyketid-Biosynthese um ein vielfaches höher. Bedenkt man, dass die Natur in vielen dieser Verbindungen auf den Einbau von Propionaten anstelle von Acetaten verzichtet hat, obwohl dies eine deutlich größere Vielfalt an Verbindungen mit vielleicht verbesserten Eigenschaften am Rezeptor liefern könnte, ist das Potenzial hier lang nicht ausgeschöpft. Nimmt man das klassische Beispiel der bereits erwähnten, äußerst wichtigen Polyketide, Epothilon A und B als Grundlage für diese Hypothese, erkennt man, dass eine zusätzliche Methylgruppe, also biosynthetisch gesehen das Austauschen eines Acetats gegen ein Propionat, eine zehnfach höhere Aktivität von Epothilon B im Vergleich mit Epothilon A bewirkt³⁴ (**Abbildung 6**).

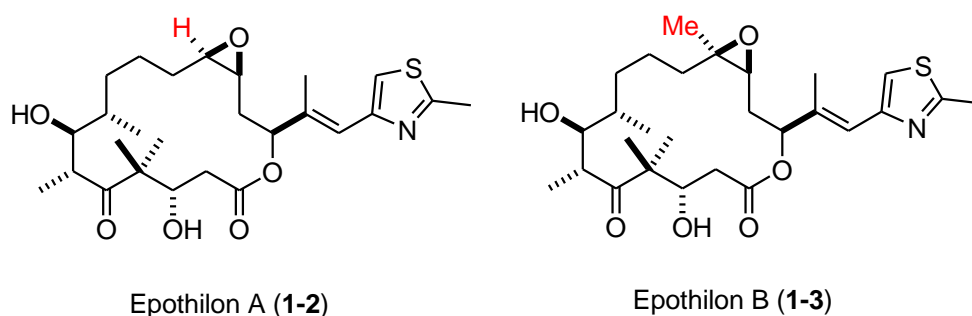


Abbildung 6: Die beiden Polyketide, Epothilon A und B als Beispiel für einen erfolgreichen Austausch der Natur von einem Acetat-Baustein gegen einen Propionat-Baustein

Das durch die Natur inspirierte Verfahren des chemischen, nicht biosynthetischen Austauschs von Acetat gegen Propionat-Einheiten in Naturstoffen zur Generierung von Analoga wird als Propionat-Scanning bezeichnet. Das bedeutet die Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe in den Naturstoff, was konformative stabilisierende Effekte oder andere räumliche Anordnungen der aliphatischen Teilstruktur zur Folge haben könnte. Diese könnten dazu führen dass hydrophobe Taschen am Rezeptorenzym besser ausgefüllt sein könnten, was eine Zunahme der Bindungsaffinität zur Folge hätte. Außerdem könnte die Selektivität durch die geringere Flexibilität des Moleküls gesteigert werden. Dieses Verfahren soll in der vorliegenden Arbeit anhand des Naturstoffes Zearalenon (**1-14**) erprobt werden, der eine schwache Affinität zum 90 kDa Hitzeschockprotein (Hsp90) aufweist.

2.1.4 Differential-Scanning-Fluorimetrie (DSF)³⁵ und Zytotoxizitätstest

Die Anwendung der Differential-Scanning-Fluorimetrie (DSF) zur Bestimmung der Bindungsaffinität von niedermolekularen Verbindungen zu Proteinen ist eine kostengünstige und schnelle Methode. Dabei wird indirekt die Temperatur ermittelt, bei der es zur Auffaltung (Denaturierung) des Hsp90-Proteins kommt, zu dem die vermutete Verbindung eine Affinität aufweisen soll. Zeigt ein Ligand eine signifikante Affinität, kommt es zu einer verzögerten Denaturierung des Proteins, die erst bei einer höheren Temperatur erfolgt. Die Ermittlung dieser Temperatur erfolgt indirekt über einen Fluoreszenzanstieg, der dadurch hervorgerufen wird, dass ein hinzugegebener fluoreszierender Indikator an die hydrophobe Oberfläche des Proteins anlagert. Diese hydrophobe Oberfläche nimmt beim Denaturieren des Proteins deutlich zu. Zur indirekten Ermittlung der Temperatur, bei der das Protein denaturiert, wird die Temperatur im Testsystem kontinuierlich erhöht und dabei die Zunahme der Fluoreszenz ermittelt. Mit ansteigender Temperatur nimmt die Proteinestabilität ab und das Protein faltet auf. Die sogenannte Schmelztemperatur T_m des Proteins ist erreicht, wenn ein Gleichgewicht aus gefalteten und ungefalteten Proteinen vorliegt. Die Fluoreszenzintensität kann nun gegen die Temperatur aufgetragen werden (**Abbildung 7**), was eine sigmoidale Kurve ergibt, die durch einen Zwei-Stufen-Übergang beschrieben wird.

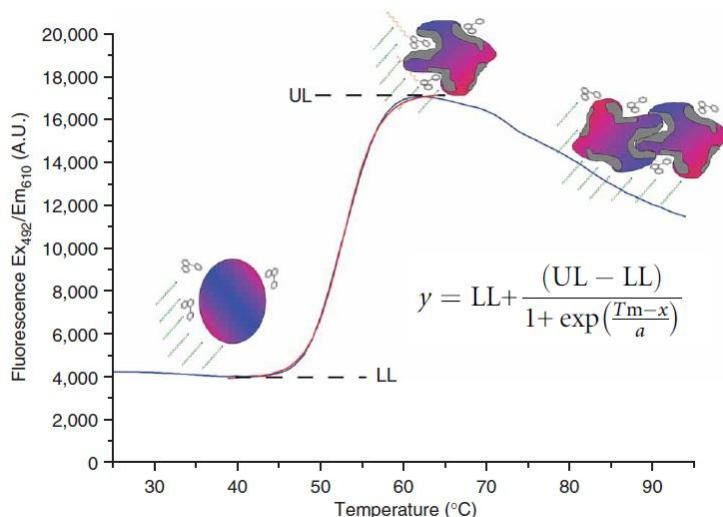


Abbildung 7: Diagramm einer DSF-Messung

Mit Hilfe der Boltzmann-Gleichung kann T_m nun als Mittelpunkt des Übergangs der Denaturierung berechnet werden. Da die Temperaturdifferenz aus den Messungen in Anwesenheit und Abwesenheit des Liganden mit der Bindungsaffinität korreliert, kann ΔT_m

als Maß für die Affinität eines Liganden herangezogen werden. Temperaturerhöhungen über 2 °C sind experimentell reproduzierbar und bedeuten signifikante Bindungsaffinitäten des Liganden zum Protein. Führt man den DSF bei unterschiedlichen Ligandenkonzentrationen durch und trägt die Schmelztemperatur T_m gegen die Konzentration an Ligand auf, ermöglicht dies die Ermittlung der Dissoziationskonstante K_d des Ligand-Protein-Gleichgewichtes.³⁶

Für routinemäßige Zytotoxizitätstests wird die L929 Mausfibroblasten-Zelllinie eingesetzt. Die Fibroblasten stammen aus normalem areolaren und adipotischen Gewebe einer männlichen Maus. Die L929-Zellkultur ist ein sensibles *in vitro*-Testsystem und ist seit Jahrzehnten etabliert. L929-Zellen sind einfach zu kultivieren und werden für Zytotoxizitätstests routinemäßig eingesetzt. Die Versuche zeichnen sich durch reproduzierbare Ergebnisse aus. In der vorliegenden Arbeit dient der Test zur Einschätzung der generellen Potenz einer Verbindung.

2.1.5 Hsp90 und seine Rolle in der Krebsforschung

Das 90 kDa Hitzeschockprotein (Hsp90) (**Abbildung 8**) kommt im Zytosol vor und gehört zu den am häufigsten vorkommenden Proteinen in den Zellen von Bakterien und Eukaryoten. Hsp90 ist ein molekulares Chaperon, welches für die konformative Ausbildung synthetisierter Proteine, also deren Faltungsprozess, und für die Aktivierung und Stabilisierung von neu synthetisierten Proteinen verantwortlich ist.²³ Außerdem ist es maßgeblich am Entfaltungsprozess von denaturierten Proteinen beteiligt. Hsp90 spielt eine entscheidende Rolle in der Stabilisierung der Konformation von vielen Signalproteinen und beeinflusst somit ihre Funktionen.³⁷

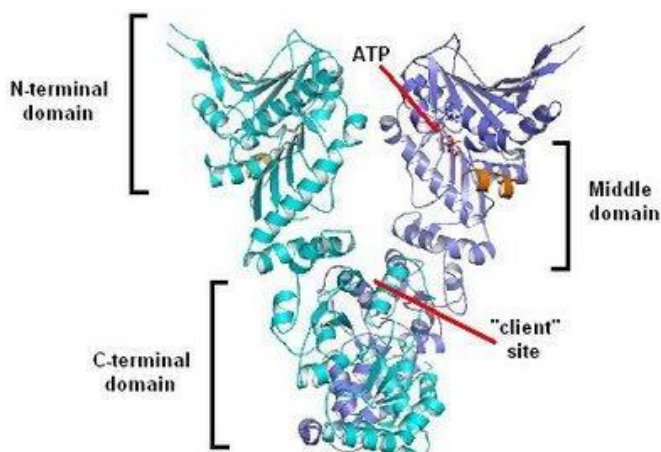


Abbildung 8: Das Hsp90-Protein schematisch dargestellt

Diese Prozesse erfordern das Mitwirken von Cochaperons und Partnerproteinen um einen Hsp90-Multiproteinkomplex gewährleisten zu können. Da der Prozess zur Ausbildung dieses Proteinkomplex ATP-abhängig ist, können viele Proteine in Anwesenheit von ATPase-Inhibitoren nicht mehr in ihre aktive Form überführt werden, was unweigerlich zum Abbau der Proteine führt. Das macht Hsp90 so interessant für die Krebsforschung, da viele onkogene Proteine durch die Inhibierung von Hsp90 abgebaut werden können. Viele Proteine, hauptsächlich Kinasen, Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren sind direkt in die Entwicklung von Tumorzellen involviert und werden durch Inhibierung von Hsp90 gehemmt. In vielen Fällen sind Hsp90-Substratproteine in Krebszellen mutiert, dadurch um das 2-10 fache expremiert und damit äußerst wichtig für die bösartige Entwicklung und das Überleben der Tumorzelle.^{38,39} Hinzu kommt, dass eine therapeutische Selektivität bei Krebszellen in Vergleich zu gesunden Zellen beobachtet wird. Das liegt vermutlich daran das in Krebszellen vorkommendes Hsp90 in einer erhöhten, aktivierten Form vorliegt, das empfänglicher ist für eine Inhibition durch Wirkstoffe.⁴⁰ Studien haben gezeigt, dass aus Krebszellen extrahiertes Hsp90 100mal besser an den Wirkstoff 17-AAG (**1-12**) bindet als Hsp90 aus normalen Zellen.

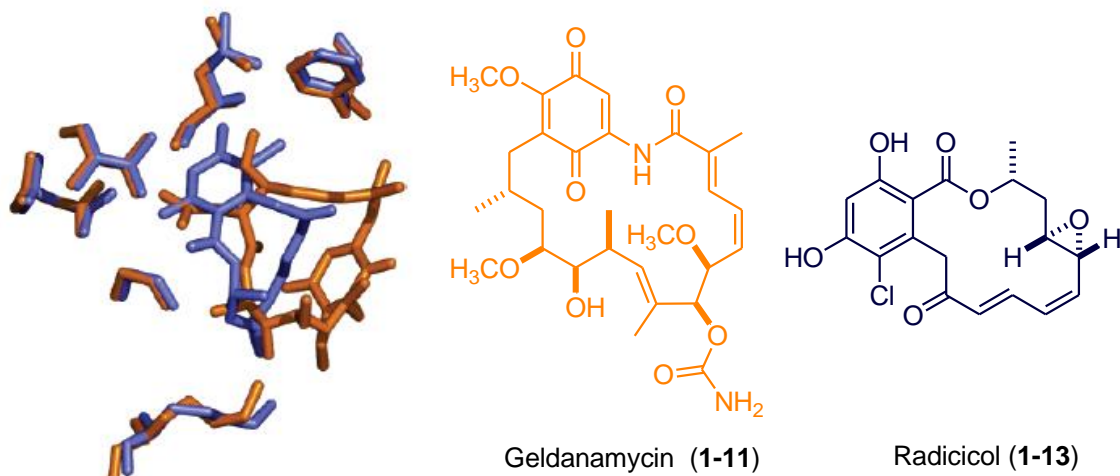


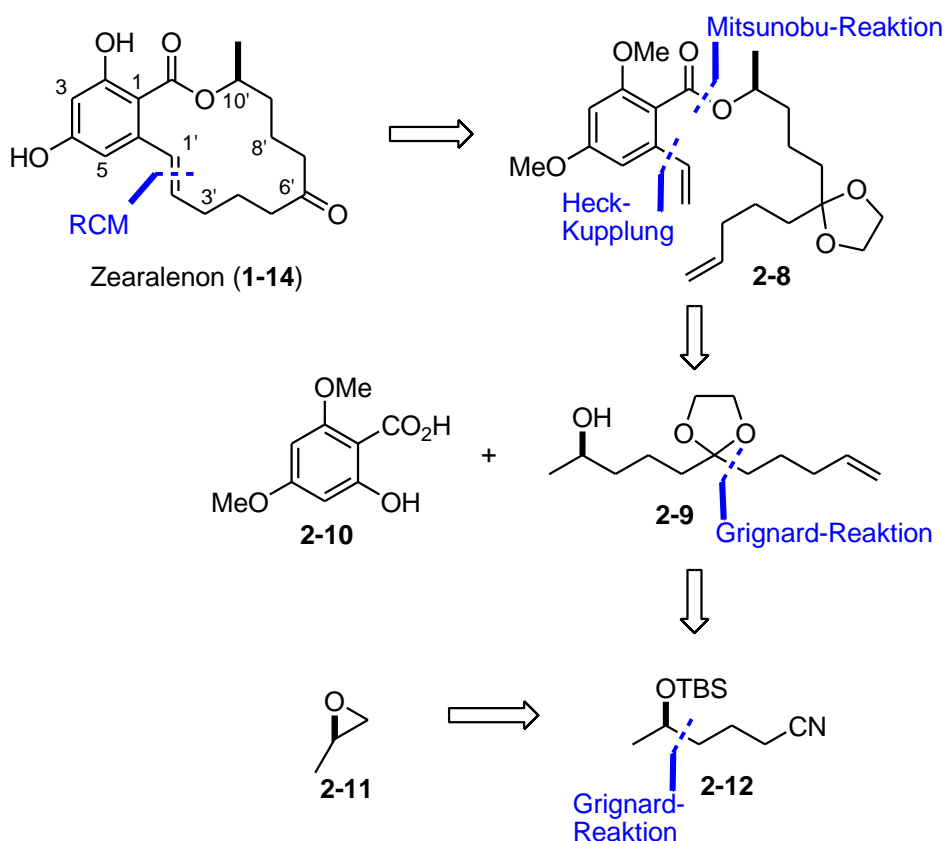
Abbildung 9: Kristallstruktur der an Hsp90 gebundenen Inhibitoren Radicicol (**1-13**) (blau) und Geldanamycin (**1-11**) (orange)

Die zwei bekanntesten Hsp90-Inhibitoren, das Geldanamycin (**1-11**) und das Radicicol (**1-13**) wurden schon eingangs erwähnt. Beide binden an die *N*-terminale Domäne des Hsp90, obwohl beide Verbindungen strukturell sehr unterschiedlich sind. Die Bindungsaffinität des Geldanamycins (**1-11**) ist dabei etwa 500-mal höher als die des ATP. Die Kristallstruktur der beiden an Hsp90 gebundenen Verbindungen Geldanamycin (**1-11**) und Radicicol (**1-13**) zeigt deutlich das unterschiedliche Bindungsverhalten (**Abbildung 9**).⁴¹ Dabei fällt besonders auf, dass die jeweilige aromatische Teilstruktur in ganz unterschiedlichen Regionen der *N*-terminalen Bindungsseite des Hsp90 liegt.

Während sich ein Derivat des Geldanamycin (**1-11**), das 17-AAG (**1-12**) momentan in Phase III der klinischen Entwicklung befindet, ist Radicol (**1-13**) nicht dafür geeignet. Obwohl Radicol (**1-13**) der potenteste Hsp90-Inhibitor ist⁴² und deutlich weniger lebertoxisch ist als Geldanamycin, zeigt es doch eine schlechte Selektivität im Vergleich zu Geldanamycin und seinen Derivaten.⁴³ Außerdem zeigt Radicol (**1-13**) *in vivo* keine Aktivität, da es in Gegenwart von Nucleophilen zu einer Addition an das Michael-System oder zur Öffnung des Epoxids kommt und daraus eine inaktive Substanz resultiert.

2.1.6 Totalsynthesen von Zearalenon

Seit der ersten Totalsynthese im Jahr 1968 von Wendler *et al.*⁴⁴ erschienen zahlreiche weitere Synthesen. Hier sei exemplarisch nur eine Synthese von Fürstner *et al.*⁴⁵ aus dem Jahr 2000 retrosynthetisch aufgezeigt (**Schema 2**).



Schema 2: Retrosynthese von Zearalenon (**1-14**) nach Fürstner *et al.*⁴⁵ aus dem Jahr 2000

Schlüsselschritt dieser Synthese ist eine Ringschlussmetathese (RCM) zur Lactonisierung und eine Mitsunobu-Veresterung⁴⁶ zur Kupplung der Benzoesäure **2-10** mit dem aliphatischen Alkohol **2-9**. Alkohol **2-9** kann über zwei Wege dargestellt werden, wovon hier nur einer

aufgezeigt ist. Dabei wurde von (*R*)-2-Methyloxiran (**2-11**) ausgegangen, wobei Alkohol **2-9** über zwei Grignard-Reaktionen als Schlüsselreaktionen in 8 Stufen erhalten wurde.

Eine neuere Synthese wurde 2010 von Barrett *et al.*⁴⁷ veröffentlicht.

2.2 Aufgabenstellung

Das Verfahren des Propionat-Scannings sollte in der vorliegenden Arbeit anhand des Naturstoffes Zearalenon (**1-14**) erfolgen, der eine schwache Affinität zum 90 kDa Hitzeschockprotein aufweist. Die Motivation bei der Synthese dieser Analoga war eine verbesserte biologische Eigenschaft zu erzielen, die anhand der Zytotoxizität an L929 Mausfibroblasten und darauffolgend an der Affinität zum Chaperon Hsp90 durch Anwendung der Differential-Scanning-Fluorimetrie (DSF) quantifiziert werden sollte.

Im Falle des 14-gliedrigen Benzolactons Zearalenon (**1-14**), das aus 9 Acetateinheiten aufgebaut ist, ergeben sich vier Möglichkeiten des Austauschs eines Acetats gegen ein Propionat, wenn man nur die Acetate der aliphatischen Teilstruktur berücksichtigt und nur die Positionen relevant sein sollen, die auch theoretisch durch einen biosynthetischen Austausch möglich wären. Dabei ergeben sich vier mögliche Serien von Analoga (**Abbildung 10**), wobei die durch Claisen-Kondensation biosynthetisch eingeführten Acetate 2 bis 5 ausgetauscht werden können (Analogo-Serie 1 bis 4).

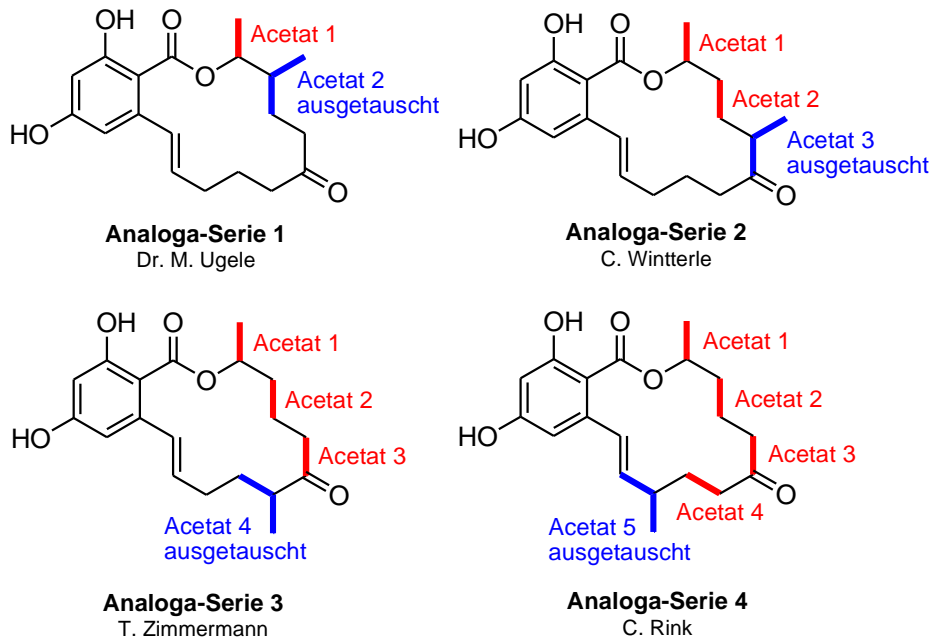


Abbildung 10: Mögliche Zearalenon-Analoga durch Propionat-Scanning

Jede Serie ermöglicht die Darstellung weiterer Derivate, wenn man bedenkt, dass durch die Anwesenheit von zwei Stereozentren vier mögliche Stereoisomere möglich sind. In unserer Arbeitsgruppe wurden bereits Arbeiten auf diesem Gebiet durchgeführt. Aus der Analogo-Serie 3 wurde ein Derivat synthetisiert, das zwar keine Affinität zum Hsp90 zeigte, jedoch

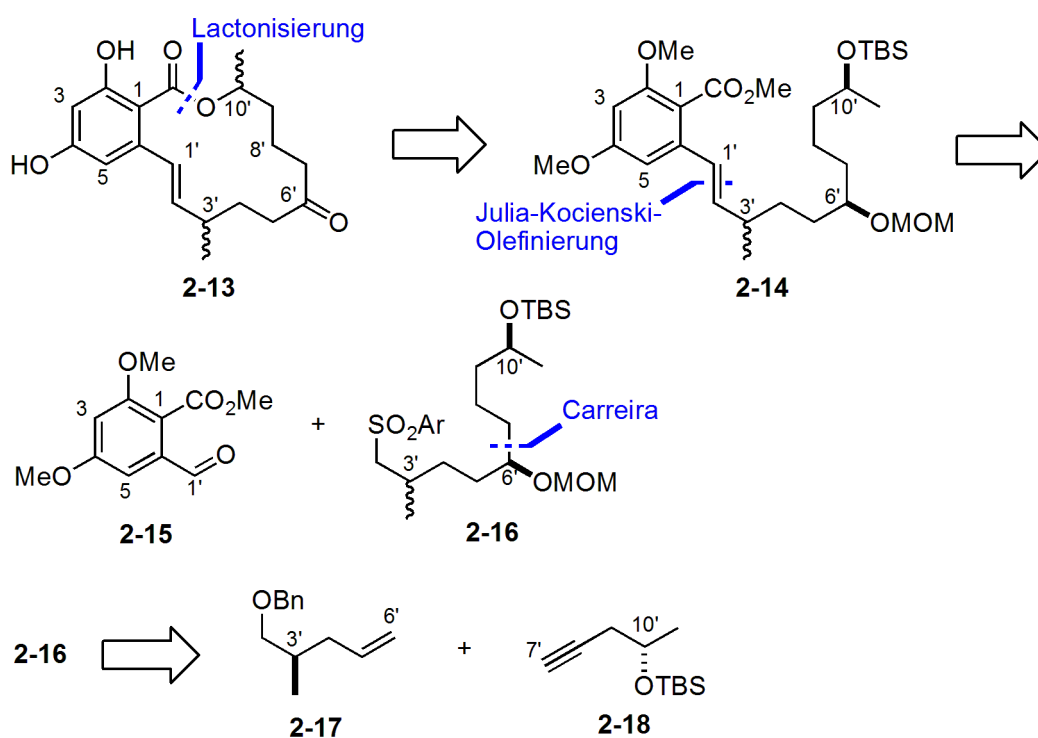
eine Affinität zur menschlichen Carbonylreduktase.⁴⁸ Des Weiteren ist die Synthese von Analoga-Serie 2 in Arbeit und von Analoga-Serie 1 wurden alle vier Diastereomere bereits hergestellt und auf ihre Hsp90-Affinität überprüft⁴⁹. In der vorliegenden Arbeit soll nun die Synthese aller vier stereoisomeren Zearalenon-Monopropionatanaloga von Analoga-Serie 4 erfolgen, die sich durch die beiden Stereozentren an C3' und C10' ergeben.

2.3 Ergebnisse und Diskussion

Im Folgenden soll nun zunächst eine retrosynthetische Betrachtung der geplanten Vorgehensweise aufgezeigt werden. Danach soll genauer auf die Synthese der einzelnen Fragmente eingegangen werden, bevor die Beschreibung der Synthese zu den finalen Derivaten des Zearalenons (**1-14**) folgt. Im Anschluss sollen die ermittelten biologischen Daten diskutiert werden.

2.3.1 Retrosynthese

Die Synthese sollte so aufgebaut werden, dass die Darstellung der verschiedenen Diastereomere an C-10' zu einem späten Zeitpunkt in der Synthese möglich sein sollte, was den Ringschluss über verschiedene Lactonisierungs-Methoden nahe legte (**Schema 3**). Auf den Einsatz einer Ringschlussmetathese wurde verzichtet, da es aufgrund der sterischen Hinderung an C-3' während des Ringschlusses zu Komplikationen kommen könnte.



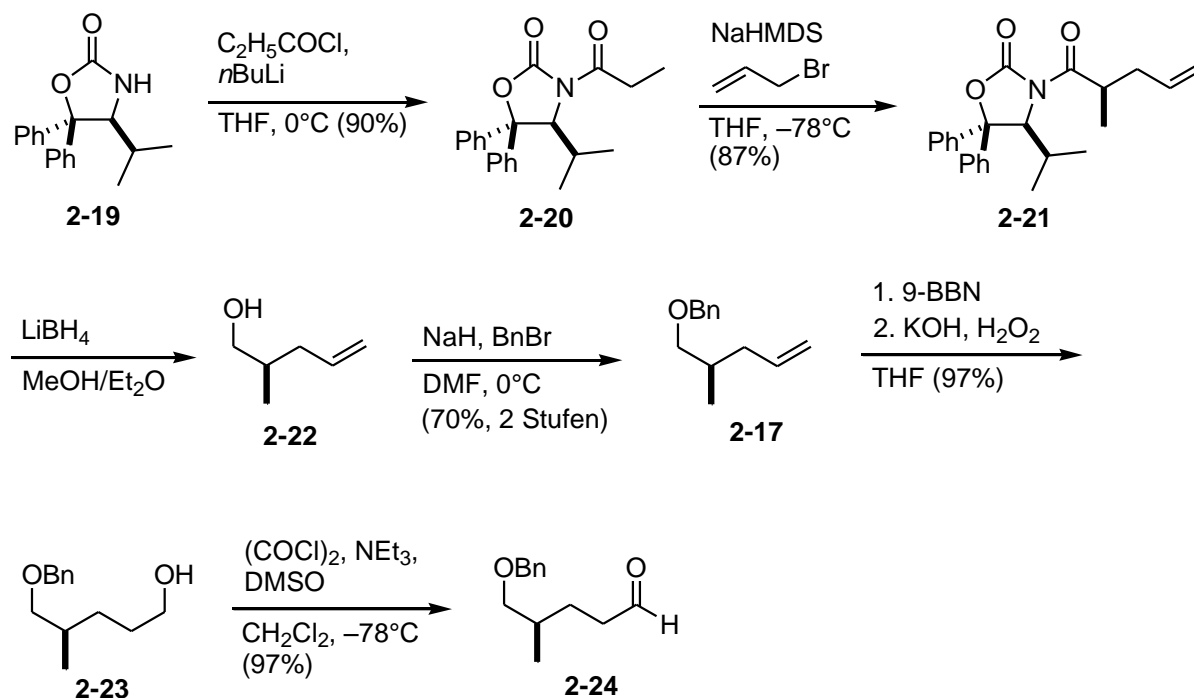
Schema 3: Retrosynthese der Zearalenon-Monopropionatanaloga der Analoga-Serie 4

Der Aufbau des Macrolactonringes der Zearalenon-Derivate **2-13** sollte daher über eine intramolekulare Lactonisierung erfolgen. Abhängig vom gewünschten Stereoisomer musste eine geeignete Lactonisierungsmethode gewählt werden. Zum einen sollte die Lactonisierung unter Retention der Konfiguration am C-10'-Alkohol durchgeführt werden (Yamaguchi-Veresterung^{50,51} u.a.), zum anderen unter Inversion des Stereozentrums (Mitsunobu-Veresterung). Dadurch sollte die Synthese aller Analoga möglich sein. Vorstufen der *seco*-Säure, wie der Ester **2-14** sollten durch eine Julia-Kocienski-Olefinierung⁵² darstellbar sein. Das würde zu einem aromatischen Baustein **2-15** und zu einem Sulfon **2-16** führen. Der Aromat **2-15** sollte über drei Stufen aus 2,4-Dimethoxybenzoesäure hergestellt werden. Die Darstellung des Sulfons **2-16** sollte über eine Carreira-Reaktion⁵³ des Alkins **2-18** und dem aus dem Alken **2-17** hergestellten Aldehyd erfolgen. Während der Durchführung der Synthese musste diese Überlegung allerdings überarbeitet werden.

2.3.2 Synthese der Bausteine der Zearalenon-Analoga

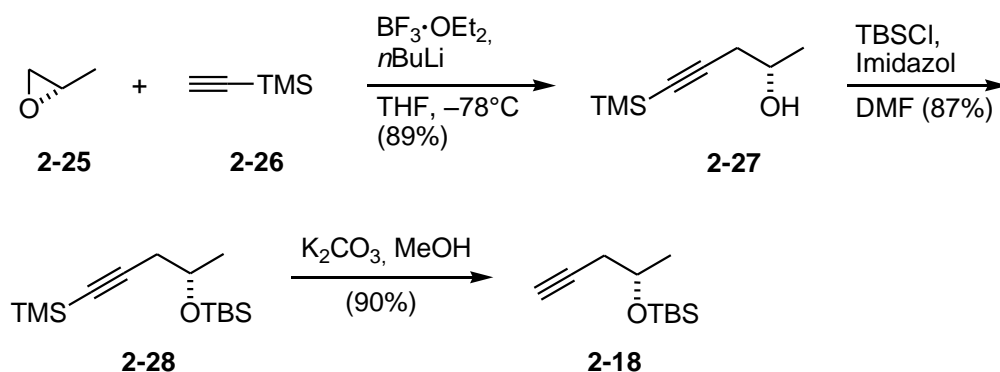
Bei der Synthese des ersten Schlüsselfragmentes für die Carreira-Reaktion wurde vom bekannten Seebach-Auxiliar⁵⁴ **2-19** ausgegangen. Dieses wurde nach einem literaturbekannten Verfahren⁵⁵ nach Seebach *et al.* dargestellt und durch Deprotonierung mit *n*BuLi bei 0 °C und Quenchen mit Propionsäurechlorid in das Propionyloxazolidinon⁵⁴ **2-20** überführt (**Schema 4**). Darauf folgende Enolisierung mit NaHMDS und selektive Alkylierung⁵⁶ mit Allylbromid bei einer Temperatur von -78 °C lieferte Alken **2-21** als ein einziges Diastereomer (Bestimmung mittels NMR). Nach erfolgreicher Etablierung des ersten Stereozentrums musste das Auxiliar **2-19** wieder reaktiv abgespalten werden. Alle Reduktionsversuche mit NaBH₄ in Wasser/Methanol ergaben keinen Umsatz. Die Reduktion mit LiAlH₄ in Diethylether war erfolgreich,⁵⁴ führte aber zum Verlust des Auxiliars **2-19**, das unter diesen Bedingungen nicht zurückgewonnen werden konnte. Daher wurde die Reduktion zu Alkohol⁵⁷ **2-22** mit Lithiumborhydrid⁵⁸ in Ethanol/Diethylether durchgeführt und das Auxiliar **2-19** konnte mit einer Ausbeute von 80% zurück gewonnen werden. Alkohol **2-22** wurde nach der Aufarbeitung wegen seiner Flüchtigkeit nur unter geringem vermindertem Druck (700 mbar) und bei milden Temperaturen (30 °C) aufkonzentriert. Darauf folgte eine Benzylierung mit Natriumborhydrid und Benzylbromid bei 0 °C. Der daraus resultierende Benzylether⁵⁷ **2-17** konnte trotz der Flüchtigkeit der Vorstufe in 70% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden,

und wurde im Folgenden mit 9-BBN in THF hydroboriert und durch Zugabe von Kalilauge und Wasserstoffperoxid zum primären Alkohol⁵⁷ **2-23** oxidiert. Eine nachfolgende Swern-Oxidation⁵⁹ lieferte als erstes Schlüsselfragment den Aldehyd⁵⁷ **2-24**.



Scheme 4: Synthese von Aldehyd **2-24**

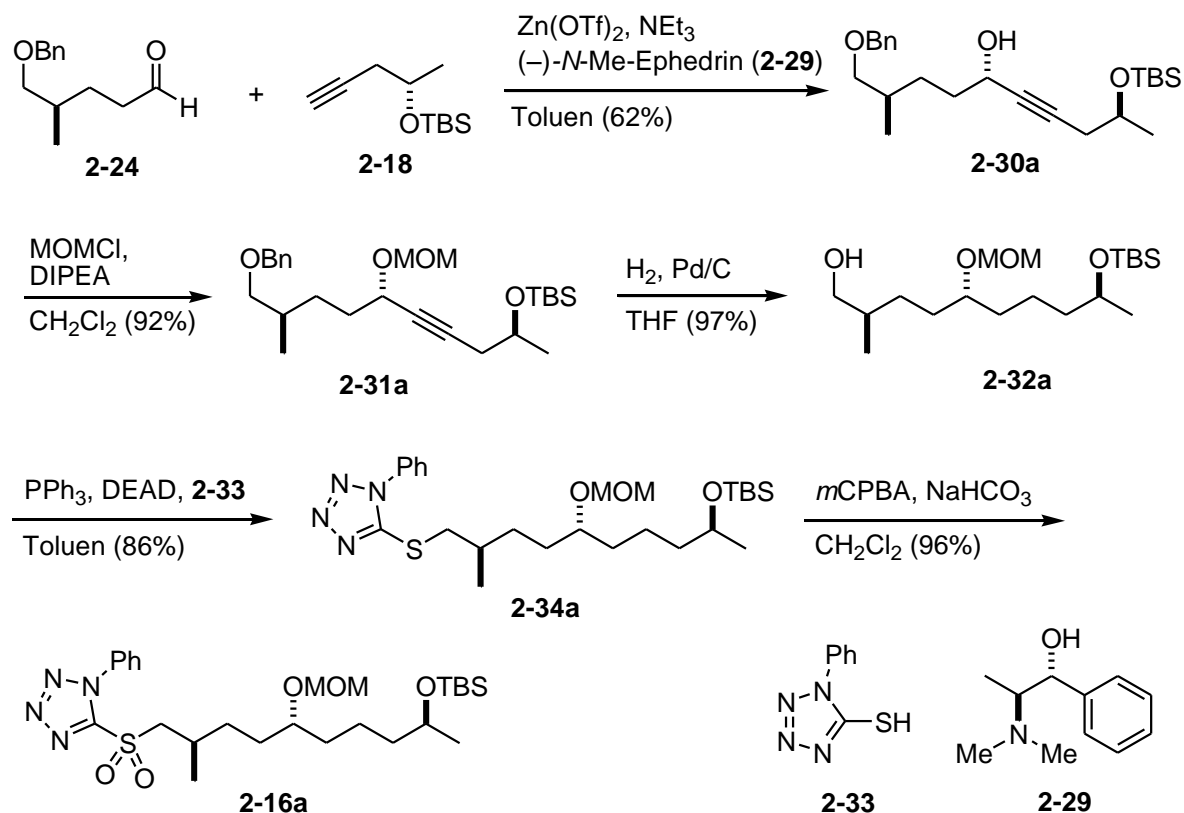
Nach erfolgreicher Synthese des ersten Schlüsselfragmentes konnte mit der Darstellung des Alkins **2-18** begonnen werden. Dabei wurde von (*S*)-2-Methyloxiran⁶⁰ (**2-25**) ausgegangen, welches durch literaturbekannte Jacobsen-Trennung⁶¹ erhalten und der *ee* Wert (*ee*= 97%) mittels GC bestimmt werden konnte. Über eine Epoxidöffnung⁶² mit TMS-Acetylid **2-26** bei -78°C konnte Alkohol^{63,64} **2-27** in Anwesenheit von Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure in Oxiran **2-25** überführt werden (Scheme 5).



Scheme 5: Synthese von Alkin **2-18**

Dieser wurde nun als Silylether⁶⁴ **2-28** unter Verwendung von TBS-Chlorid und Imidazol in DMF geschützt und im Folgenden die TMS-Schutzgruppe durch Rühren mit Kaliumcarbonat in Methanol entfernt. Alkin^{65,64} **2-18** wurde so als zweites wichtiges Schlüsselfragment erhalten.

Die nun folgende stereoselektive Acetylid-Addition von Alkin **2-18** an Aldehyd **2-24** zu Propargylalkohol **2-30a** war nicht zwingend notwendig, doch um einheitliche Spektren zu bekommen wählten wir die Carreira-Reaktion⁵³ die selektiv nur ein Diastereomer liefern sollte. Dazu wurde zunächst das Alkin **2-18** und später Aldehyd **2-24** zu einer vorgelegten Suspension aus trockenem Zinktriflat (1.1 eq.), Triethylamin (1.5 eq.) und (-)-*N*-Methylephedrin (**2-29**) (1.1 eq.) in Toluol hinzugegeben (**Schema 6**).

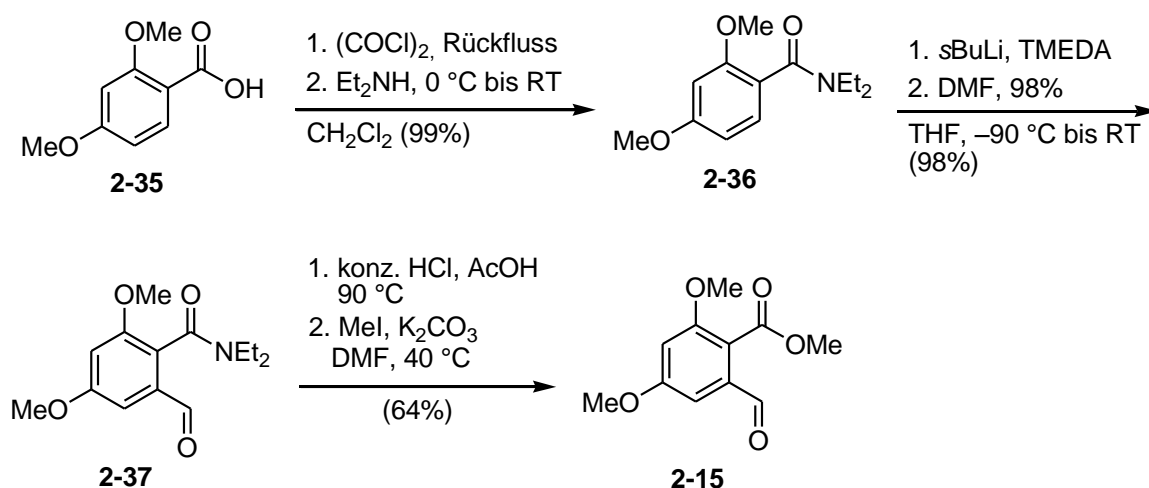


Schema 6: Synthese von Sulfon **2-16a**

Die Zugabe des Aldehyds **2-24** erfolgte dabei über mehrere Stunden um Nebenprodukte, welche durch Aldol-Reaktionen entstehen könnten, zu vermeiden. Propargylalkohol **2-30a** konnte dadurch als reines Diastereomer (Bestimmung über NMR) mit einer für die Reaktion nicht untypischen moderaten Ausbeute von 62% erhalten werden. Die darauffolgende Schützung des freien Alkohols **2-30a** als MOM-Ether **2-31a** wurde durch Umsetzung mit MOM-Chlorid in Anwesenheit von DIPEA gewährleistet, bevor der geschützte Propargylalkohol **2-31a** unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) und Palladium-Katalyse (Pd/C)

zum gesättigten Alkohol **2-32a** reduziert wurde. Die bei der Reduktion der Dreifach- zur Einfachbindung ebenfalls entschützte primäre Hydroxyfunktion konnte nun in einer klassischen Mitsunobu-Reaktion (DEAD, PPh₃) mit dem Thiol **2-33** umgesetzt werden und lieferte Thioether **2-34a**. Die anschließende Oxidation zum Sulfon **2-16a** wurde zunächst mit Ammoniummolybdat⁶⁶ ((NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O) und wässriger Wasserstoffperoxid-Lösung in Ethanol erprobt, da diese Methode in der Regel eine sehr selektive Oxidation von Schwefel ermöglicht.⁶⁷ Leider führte dies immer zu einer teilweisen Entschützung der primären TBS-Schutzgruppe. Daher wurde auf eine klassische mit NaHCO₃ gepufferte Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure zurückgegriffen, was die Darstellung von Sulfon **2-16a** ermöglichte.

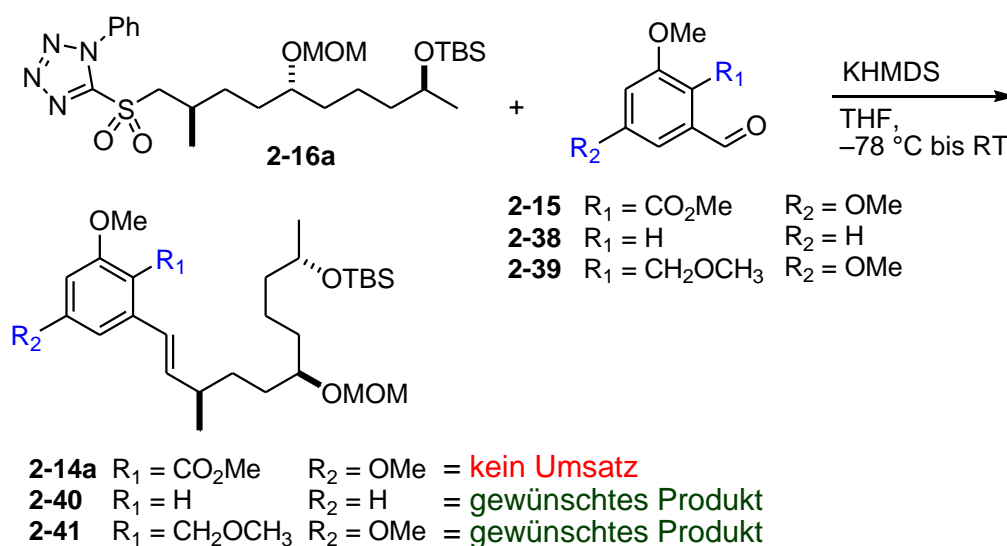
Die Synthese des für die Julia-Olefinierung notwendigen Benzaldehyds **2-15** war bereits literaturbekannt⁴⁸ und begann mit käuflich erhältlicher 2,4-Dimethoxybenzoesäure (**2-35**). Diese wurde durch Erhitzen mit Oxalylchlorid in Dichlormethan unter Rückfluss ins Säurechlorid überführt und nach Einengen der Lösung mit Diethylamin in das Amid **2-36** überführt, welches dann mit *s*BuLi in *o*-Position lithiiert und das gebildete Carbanion mit DMF gequenchet wurde (**Schema 7**). Das so erhaltene Formylamid **2-37** wurde mit 3N Salzsäure hydrolysiert und das dabei entstehende intramolekulare Cyclisierungsprodukt (Halbacetal) mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in DMF bei 40 °C in Formylester **2-15** überführt.



Schema 7: Synthese des literaturbekannten Benzaldehyds **2-15**

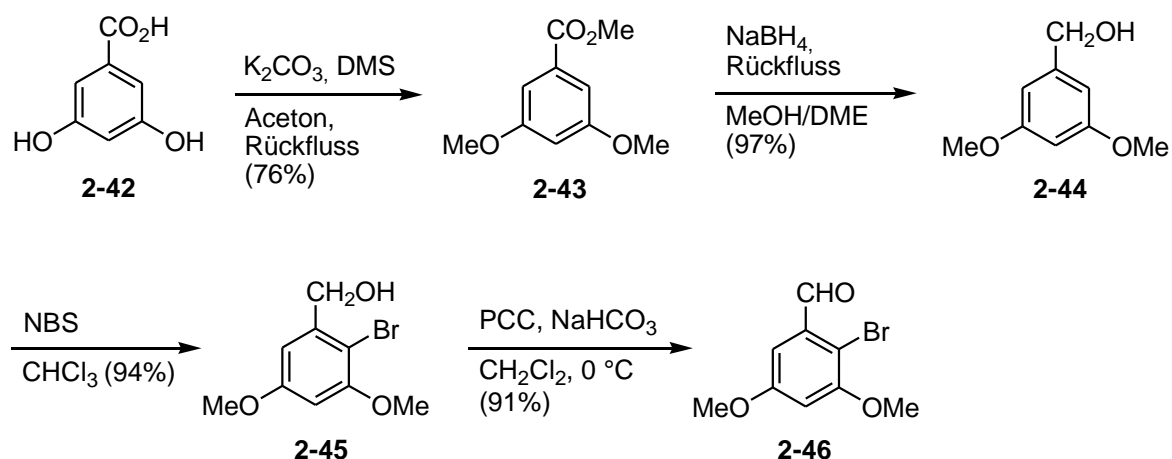
Da die Synthese der beiden Schlüsselfragmente, Sulfon **2-16a** und Benzaldehyd⁴⁸ **2-15**, nun erfolgreich durchgeführt war, konnte die Kupplung der beiden Bausteine über eine Julia-Kocienski-Olefinierung ausgearbeitet werden. Bei der Synthese von Sulfon **2-16a** wurde ganz bewusst das Thiol (PTSH **2-33**) gewählt, da es sich bei Julia-Olefinierungen am besten

bewährt hat.⁶⁸ Erste Versuche der Umsetzung durch Zugabe von Benzaldehyd **2-15** zu einer Lösung aus Sulfon **2-16a** und KHMDS in THF bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ führten auch nach Erwärmen auf RT zu keiner Umsetzung zum gewünschten Alken **2-14a** (**Schema 8**). Da die Vermutung nahe lag, dass die *o*-Ester-Funktion des Benzaldehyds **2-15** die Reaktion stören könnte, wurde die Umsetzung des Sulfons **2-16a** mit anderen aromatischen Bausteinen unter gleichen Bedingungen erprobt. Dabei bestätigte sich diese Vermutung, da sowohl Benzaldehyd (**2-38**) als auch der sterisch stärker beeinträchtigte Dimethoxy-*o*-Ether-Benzaldehyd **2-39** das entsprechende Kupplungsprodukt **2-40** bzw. **2-41** lieferten (**Schema 8**). Demzufolge musste eine Möglichkeit gefunden werden die *o*-Säure-Funktion zu maskieren oder erst nach der Kupplungsreaktion einzuführen.



Schema 8: Versuche zur Julia-Olefinierung mit verschiedenen Aromaten und Sulfon **2-16a**

Bei der Totalsynthese der Resorcinolsäurelactons Aigialomycin (**2-1**) aus dem Jahre 2006 von Pan *et al.*⁶⁹ wurde ein sehr ähnlicher aromatischer Baustein über eine Julia-Kocienski-Olefinierung gekuppelt und dabei der *o*-Säure-Benzaldehyd durch einen entsprechenden *o*-Brom-Benzaldehyd ersetzt, was die Einführung der Säure-Funktion zu einem späteren Zeitpunkt erforderte. Dieses Vorgehen wurde als Vorbild für eine modifizierte Synthese gewählt, wozu ein geeigneter aromatischer Baustein synthetisiert werden musste. Ausgehend von käuflicher 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**2-42**) konnte zunächst 3,5-Dimethoxybenzylalkohol (**2-44**) nach einem literaturbekanntem Verfahren⁷⁰ über zwei Stufen hergestellt werden (**Schema 9**).

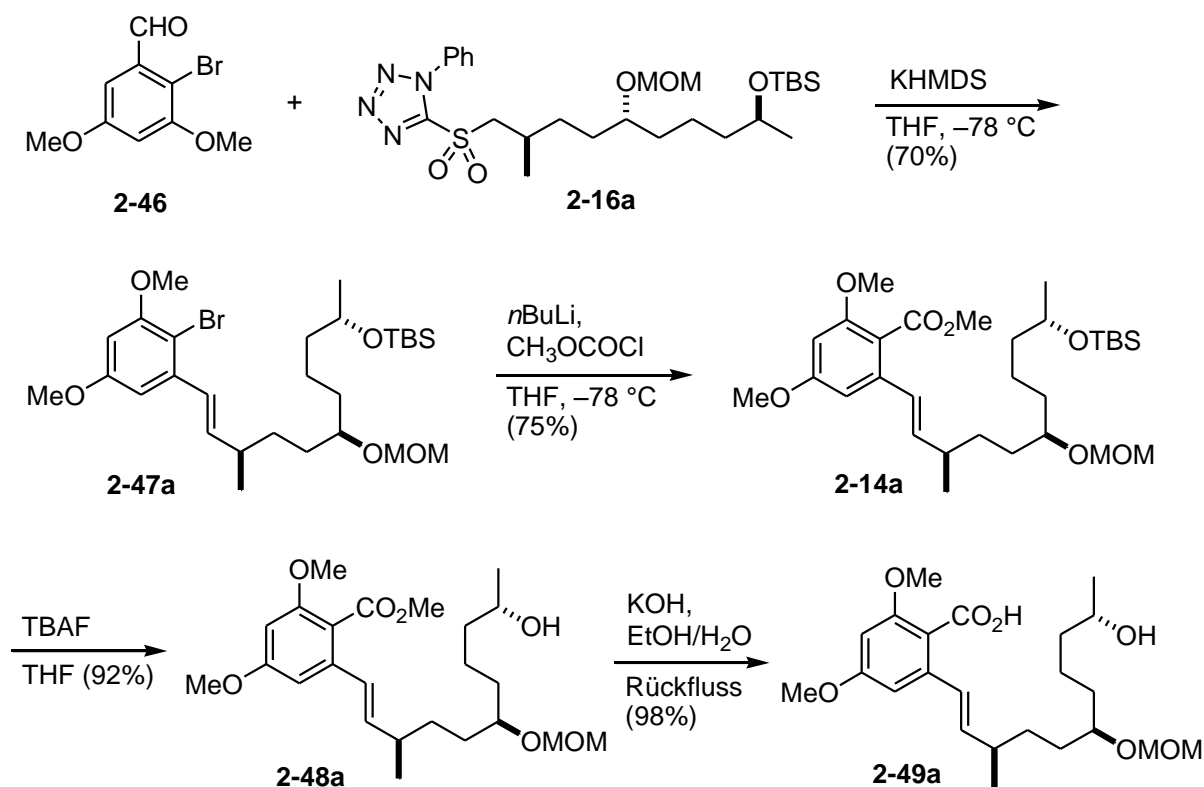


Schema 9: Synthese von Aromat **2-48**

Dies wurde durch Methylierung mit Dimethylsulfat (DMS) und Kaliumcarbonat in Aceton unter Rückfluss und anschließender Reduktion des Methylesters mit Natriumborhydrid in Methanol/Dimethoxyethan ebenfalls unter Rückfluss gewährleistet. Resorcylether **2-44** konnte mit *N*-Bromsuccinimid in Chloroform selektiv und fast quantitativ zum Bromid⁷¹ **2-45** überführt werden, welches dann mit PCC in Dichlormethan zum *o*-Brom-Benzaldehyd⁷¹ **2-46** umgesetzt werden konnte.

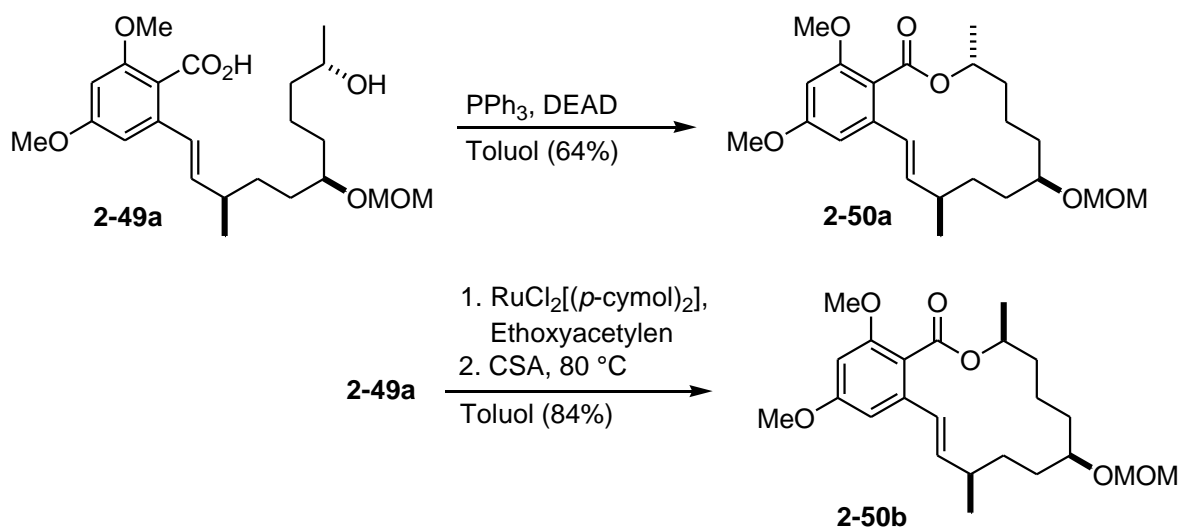
2.3.3 Kupplung der Bausteine der Zearalenon-Analoga

Nun konnte ohne die störende Ester-Funktion die Julia-Olefinierung durch Zugabe des neu synthetisierten aromatischen Bausteins **2-46** zu einer Lösung aus Sulfon **2-16a** und KHMDS (1.3 eq.) in THF bei einer Temperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgreich durchgeführt werden und lieferte Bromid **2-47a** (**Schema 10**) in einer Ausbeute von 70%. Die anschließende Metallierung und Carboxylierung machte einige Schwierigkeiten. Das durch Zugabe von *n*BuLi zu Bromid **2-47a** bei einer Temperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ generierte Aryl-Lithium-Intermediat lieferte durch Quenchen mit Kohlendioxid (fest oder gasförmig) nur schlechte Ausbeuten der entsprechenden Säure. Daher wurde das lithiierte Intermediat mit Chlorameisensäuremethylester versetzt und ermöglichte somit die Darstellung von Benzoesäureester **2-14a** mit einer Ausbeute von 75%. Geringe Modifikationen durch Entschützung des Silylethers mit TBAF zu Alkohol **2-48a** und Verseifung der Ester-Funktion mit Kalilauge in Ethanol unter Rückfluss lieferten *seco*-Säure **2-49a**.



Schema 10: Erfolgreiche Kupplung der Bausteine über Julia-Kocienski-Olefinierung und darauffolgende Modifikationen zu *seco*-Säure **2-49a**

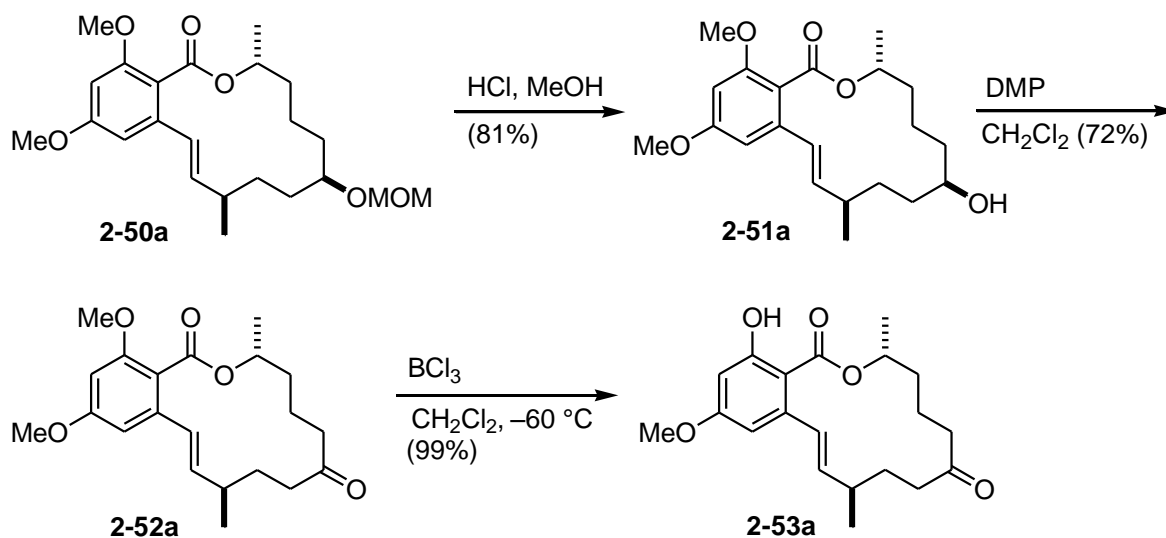
Aus den vorherigen Projekten auf diesem Gebiet^{48,49} war anzunehmen, dass eine intramolekulare Mitsunobu-Reaktion (Inversion des Stereozentrums an C10') an solch sterisch gehinderten Alkoholen möglich sein sollte, wenn auch mit moderaten Ausbeuten. Daher wurde *seco*-Säure **2-49a** in Toluol (0.005 M) mit Triphenylphosphin (2.3 eq.) versetzt und über einen Zeitraum von fünf Stunden DEAD (2.2 eq.) zugetropft, was Lacton **2-50a** mit einer Ausbeute von 64% (unter Inversion des Stereozentrums an C10') lieferte (**Schema 11**).



Schema 11: Macrolactonisierung von *seco*-Säure **2-49a** über Mitsunobu- und Trost-Kita-Lactonisierung

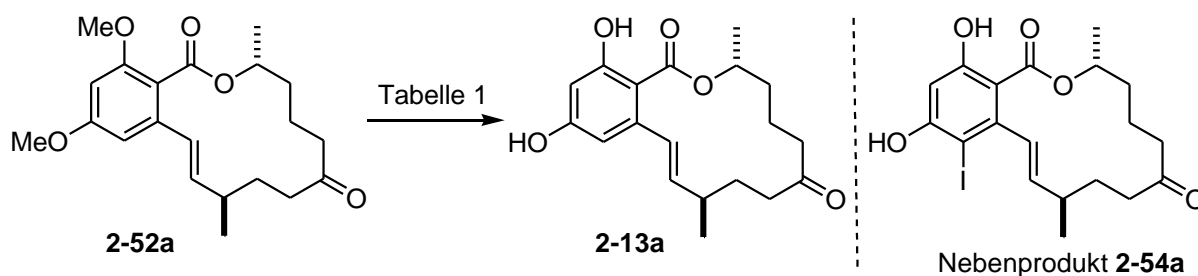
Da die Synthese der anderen Diastereomere an C-10' auch erforderlich war, wurde eine Lactonisierung mittels Carbonsäure-Aktivierung ebenfalls durchgeführt (unter Retention des Stereozentrums an C10'). Da die Versuche einer Yamaguchi-Macrolactonisierung unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (5 eq.), Triethylamin (6 eq.) und DMAP (20 eq.) in Toluol an der sehr geringen Ausbeute von unter 10% scheiterten, wurde eine Trost-Kita-Reaktion⁷² in Betracht gezogen, die bereits sehr erfolgreich in unserem Arbeitskreis eingesetzt wurde.⁷³ Dazu wurde *seco*-Säure **2-49a** unter Ruthenium(II)-katalysierter Addition von $\text{RuCl}_2[\textit{p}\text{-cymol}]_2$ (0.02 eq.) an Ethoxyacetylen (1.5 eq.) in ein gemischtes Anhydrid überführt, welches dann zu einer Lösung aus CSA (0.2 eq.) in Toluol (0.001 M) bei 80 °C über drei Stunden zugetropft wurde. Diese Methode lieferte Lacton **2-50b** mit einer guten Ausbeute von 84%.

Zunächst wurde mit Lacton **2-50a** weiter gearbeitet, welches aus der Mitsunobu-Lactonisierung resultierte. Dazu wurde der MOM-Ether **2-50a** im Sauren (Methanol, Salzsäure) abgespalten und der resultierende Alkohol **2-51a** durch Dess-Martin-Oxidation⁷⁴ mit Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ in das Keton **2-52a** überführt (**Schema 12**). Die Darstellung des einfach entschützten Phenols **2-53a** musste zusätzlich zur vollständigen Entschützung der Methylether erfolgen, da diese Verbindungen später ebenfalls auf ihre Zytotoxizität hin überprüft werden sollte. Daher wurde eine selektive Entschützung des Dimethoxyaromaten **2-52a** mit Bortrichlorid bei einer Temperatur von -60 °C durchgeführt und lieferte Phenol **2-53a** in fast quantitativer Ausbeute.



Schema 12: Synthese zum einfach entschützten Phenol-Derivat **2-53a** ausgehend von Lacton **2-50a** der Mitsunobu Cyclisierung

Bei der Spaltung der beiden aromatischen Methylether am Dimethoxyaromaten **2-52a** ergaben sich einige Schwierigkeiten. In den literaturbekannten Synthesen zum Naturstoff Zearalenon (**1-14**), in denen ebenfalls Methylether-Schutzgruppen am Aromaten verwendet wurden, wie z.B. bei oben erwähnten Totalsynthese von Fürstner *et al.*,⁴⁵ erfolgt die Entschützung in der Regel mit Bortribromid. Diese Methode war allerdings im vorliegenden Falle nicht erfolgreich, da sie immer nur die Abspaltung des Methylethers zur Folge hatte, der in β -Position zur Carboxylgruppe stand (**Schema 13**).



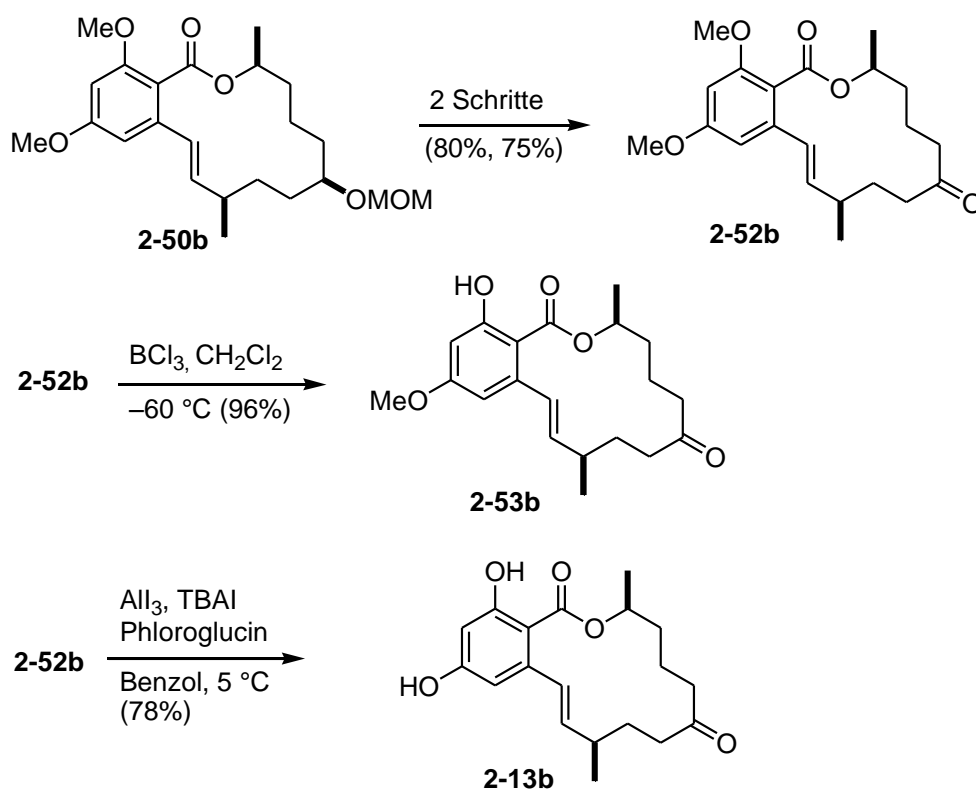
Schema 13: Versuche zur doppelten Methylether-Entschützung

Diese Chemoselektivität, welche bereits bekannt war und auch ausgenutzt werden kann,⁷⁶ kommt durch die Komplexbildung der Lewis-Säure zu dieser Carbonylfunktion zustande. Die stärkere Lewis-Säure Aluminiumtriodid, welche *in situ* aus Aluminium und Iod durch Erhitzen in Benzol generiert werden kann, lieferte stets ein nicht separierbares Gemisch aus Edukt **2-52a**, Produkt **2-13a** und einem am Aromaten iodierten Nebenprodukt **2-54a** (Ansatz 1-3, **Tabelle 1**).

Tabelle 1: Versuche zur doppelten Methylether-Entschützung im Detail (**E** = Edukt **2-52a**, **P** = Produkt **2-13a**, **NP** = iodiertes Nebenprodukt **2-54a**, **ZP** = einfach entschütztes Zwischenprodukt **2-53a**)

	Reagenzien	Lösungs- mittel	Temp.	Rkt.- Zeit	Ergebnis
1	Al, I ₂ , TBAI	Benzol	5 °C	2 min	Gemisch E/P
2	Al, I ₂ , TBAI	Benzol	5 °C	7 min	Gemisch E/P/NP
3	Al, I ₂ , TBAI	Benzol	5 °C	15 min	Gemisch P/NP
4	Al, I ₂ , TBAI	MeCN	RT bis 50 °C	10 h	kein Umsatz
5	Al, I ₂ , TBAI	Toluol	RT	10 h	ZP
6	C ₂ H ₅ SH, NaH	DMF	120 °C	10 h	ZP, später Zersetzung
7	9-Iod-9-BBN	CH ₂ Cl ₂	RT	5 h	ZP, später Zersetzung
8	BCl ₃ , TBAI	CH ₂ Cl ₂	0 °C bis RT	1 h	Gemisch E/ZP
9	BBr ₃	CH ₂ Cl ₂	0 °C bis RT	1 h	ZP, später Zersetzung
10	AlBr ₃ , C ₂ H ₅ SH	CH ₂ Cl ₂	0 °C	5 h	Zersetzung
11	Al, I ₂ , TBAI, Phloroglucin	Benzol	5 °C	15 min	Produkt (80%)

Daher wurden einige weitere Methoden⁷⁷ ausprobiert (Ansatz 4-10, **Tabelle 1**). Da all diese Bedingungen nicht selektiv das gewünschte Endprodukt lieferten, sondern meistens auch nur das einfach entschützte Phenol-Derivat **2-53a**, wurde wieder auf das Aluminiumtriiodid zurückgegriffen und eine Opfersubstanz (*Scavenger*) zugesetzt. Dazu wurde Phloroglucin (1,3,5-Trihydroxybenzol) verwendet, welches gegenüber einem elektrophilen aromatischen Angriff des Iods reaktiver sein sollte als Edukt und Produkt der Reaktion, was wiederum die Entstehung eines iodierten Nebenproduktes **2-54a** unterbinden könnte. Dazu wurde das Aluminiumtriiodid *in situ* durch Kochen von Iod (16.0 eq.) und Aluminium (43.0 eq.) in Benzol vorgelegt und der *Scavenger* (5.0 eq.), sowie der Dimethoxyaromat **2-52a** bei 5 °C hinzugegeben. Der gewünschte Effekt trat unter diesen Bedingungen bedingt ein (Ansatz 11, **Tabelle 1**), da nur noch geringe Mengen an Nebenprodukt entstanden. Dadurch konnte das erste Zearalenon-Analoga **2-13a** mit einer Ausbeute von 78% erhalten werden.

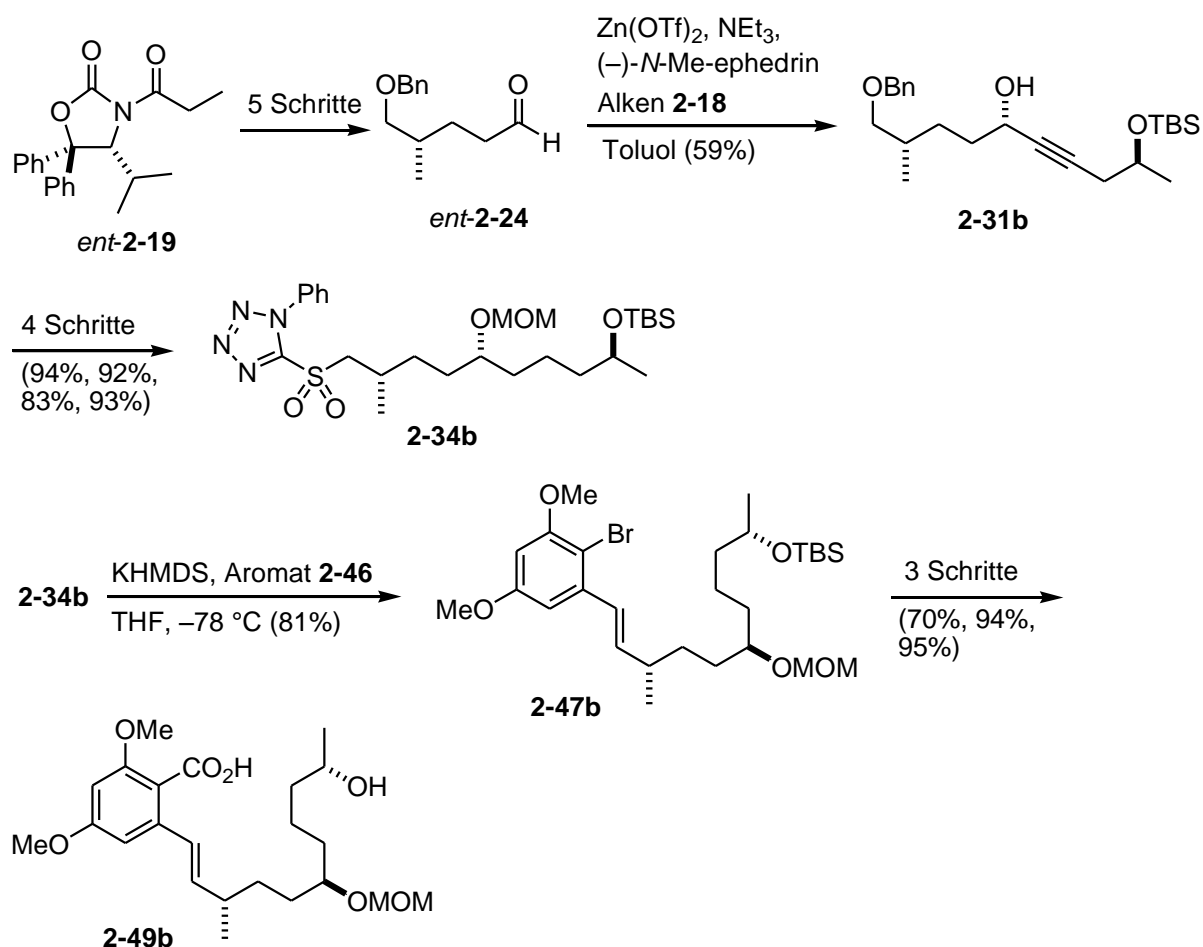


Schema 14: Synthese zum einfach entschützten Phenol-Derivat **2-53b** und zum finalen Zearalenon-Analoga **2-13b** ausgehend von Lacton **2-50b** der Trost-Kita-Cyclisierung

Nach erfolgreicher Synthese des ersten Zearalenon-Analoga **2-13a** wurde nun mit Lacton **2-50b** aus der Trost-Kita-Macrolactonisierung analog verfahren. Die MOM-Schutzgruppe wurde sauer entfernt, der resultierende Alkohol zum Keton **2-52b** oxidiert und im Folgenden durch einfache Methylether-Entschützung Phenol **2-53b** und durch doppelte Entschützung Zearalenon-Analoga **2-13b** erhalten (**Schema 14**).

2.3.4 Synthese der enantiomeren Zearalenon-Analoga

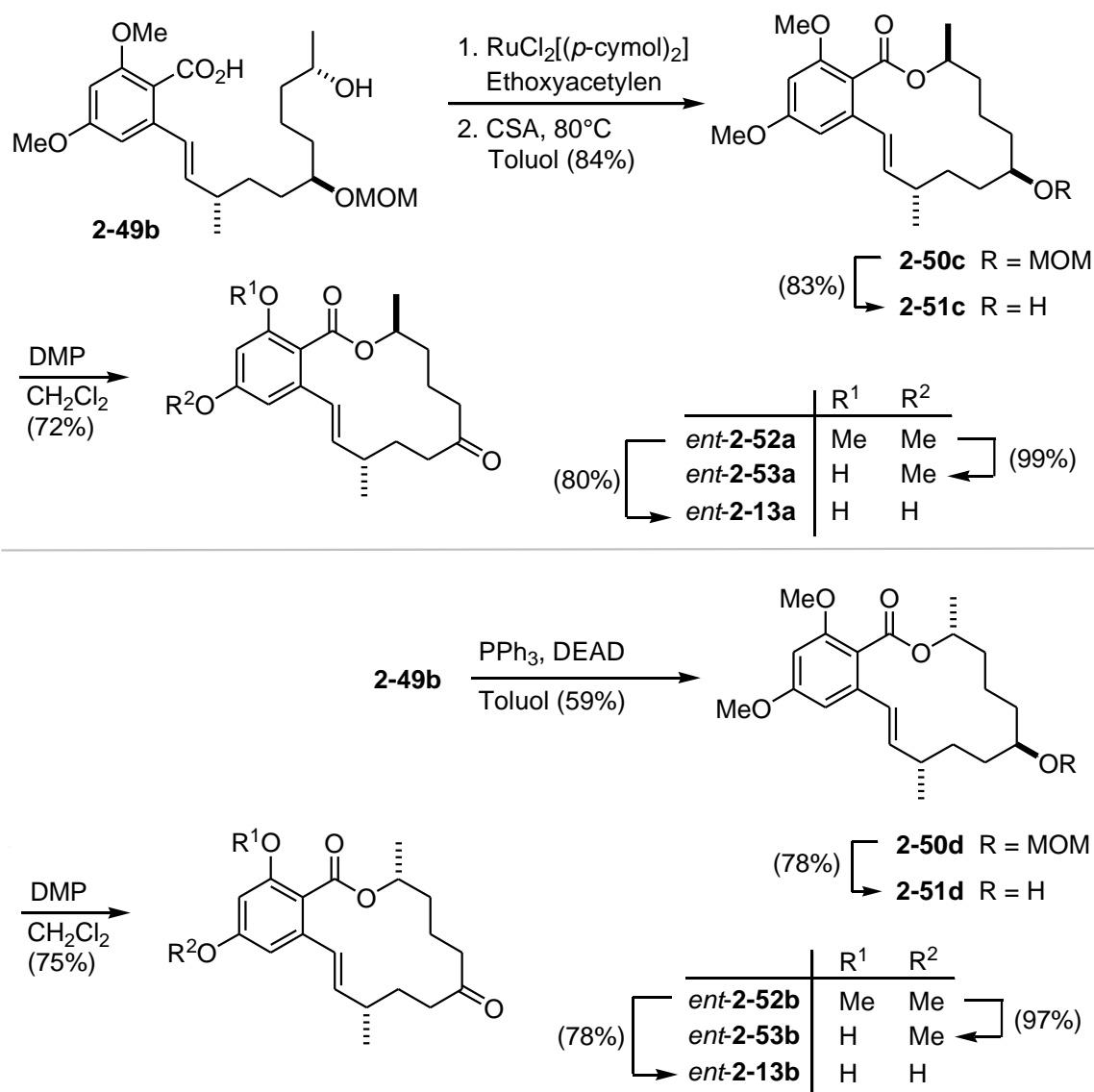
Die ausgearbeitete Syntheseroute konnte wie beschrieben dann auch für die enantiomere Reihe der Zearalenon-Analoga durchgeführt werden. Dazu startete man von Propionyloxazolidinon *ent*-**2-19** und führte wie bereits zuvor beschrieben die Alkylierung und die reduktive Entfernung des Auxiliars durch, gefolgt von der Benzylierung des primären Alkohol *ent*-**2-17**, der Hydroborierung der Doppelbindung und der Oxidation zum Aldehyd *ent*-**2-24** (Schema 15).



Schema 15: Synthese der enantiomeren Serie zur *seco*-Säure **2-49b**

Dieser konnte dann wieder zusammen mit Alkin **2-18** in einer Carreira-Reaktion umgesetzt werden, gefolgt von MOM-Schützung, Reduktion und Etablierung des Thiols **2-33** durch Mitsunobu-Reaktion und anschließender Oxidation zu Sulfon **2-34b**. Dieses konnte nun in der Julia-Kocienski-Olefinierung mit Aromat **2-46** umgesetzt werden. Im Weiteren wurde auch hier das Bromid **2-47b** in den Ester überführt und nach Spaltung des Silylethers und Verseifung des Esters konnte *seco*-Säure **2-49b** erhalten werden.

Seco-Säure **2-49b** wurde auch hier über eine Trost-Kita- und über Mitsunobu-Reaktion lactonisiert und aus beiden Lactonen **2-50c** und **2-50d** über MOM-Entschützung und Oxidation die Dimethoxyresorcinolsäure-Derivate *ent*-**2-52a** und *ent*-**2-52b** erhalten. Diese wurden dann im Folgenden einfach- und doppelt entschützt zu den Derivaten *ent*-**2-53b**, *ent*-**2-53b**, *ent*-**2-13a** und *ent*-**2-13b** (Schema 16).



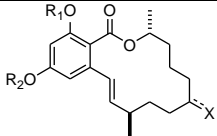
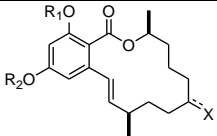
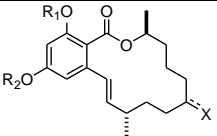
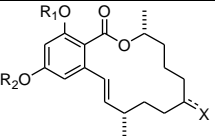
Schema 16: Synthese der enantiomeren Serie zu den finalen Analoga

Die nun erfolgreich synthetisierten vier Zearalenon-Analoga **2-13a**, **2-13b**, *ent*-**2-13a** und *ent*-**2-13b** sowie die jeweils einfach entschützten Phenol-Derivate **2-53a**, **2-53b**, *ent*-**2-53a** und *ent*-**2-53b**, die doppelt geschützten Dimethylether-Derivate **2-52a**, **2-52b**, *ent*-**2-52a** und *ent*-**2-52b** und die C6'-Alkohol-Derivate **2-51 a**, **b**, **c** und **d** waren für die folgenden biologischen Betrachtungen von Interesse.

2.4 Biologische Ergebnisse

Alle im obigen Abschnitt beschriebenen Zearalenon-Analoga und ihre interessanten Vorstufen wurden auf der L929 Mausfibroblasten-Zelllinie bezüglich ihre Zytotoxizität am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig getestet (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Biologische Aktivität der Zearalenon-Analoga gegenüber den L929 Mausfibroblasten der hier synthetisierten Analoga

Reihe	Stereo.-Serie			1		2		3		4	
	Substituenten										
	R ₁	R ₂	X	Verb.	IC ₅₀ [μM]	Verb.	IC ₅₀ [μM]	Verb.	IC ₅₀ [μM]	Verb.	IC ₅₀ [μM]
1	Me	Me	(R)-OH	2-51a	38.6	2-51b	69.0	2-51c	44.1	2-51d	44.1
2	Me	Me	O	2-52a	36.1	2-52b	>100	<i>ent-2-52a</i>	38.8	<i>ent-2-52b</i>	47.2
3	OH	Me	O	2-53a	27.1	2-53b	26.0	<i>ent-2-53a</i>	20.2	<i>ent-2-53b</i>	20.2
4	OH	OH	O	2-13a	17.8	2-13b	6.6	<i>ent-2-13a</i>	12.0	<i>ent-2-13b</i>	13.8

Allgemein kann man sagen, dass die Zearalenon-Analoga eine mittlere Aktivität im unteren mikromolaren Bereich zeigen.

Vergleicht man die C6'-Hydroxy-Derivate (**Tabelle 2**, Reihe 1) mit den C6'-Keto-Derivaten (**Tabelle 2**, Reihe 2) ist deutlich zu erkennen, dass die C6'-Keto-Gruppe für die Zytotoxizität nicht essentiell ist, bzw. eine freie Hydroxyfunktion in dieser Position ebenfalls eine ähnliche oder sogar gleiche Aktivität liefern kann. Dies ist nicht verwunderlich, da das bereits erwähnte Zearalenol (**2-3**) eine höhere östrogene Aktivität aufweist als Zearalenon (**1-14**) selbst. Wären bei dieser Serie der C6'-Hydroxyderivate die phenolischen Hydroxygruppen ungeschützt, dann wäre unter Umständen auch ihre Aktivität höher als beim Zearalenon (**1-14**). Vergleicht man die doppelt geschützten Derivate (**Tabelle 2**, Reihe 2) mit den einfach entschützten Phenol-Derivaten (**Tabelle 2**, Reihe 3) erkennt man eine deutliche Steigerung der Zytotoxizität. Dieser Trend setzt sich beim Vergleich der einfach entschützten Phenol-Derivate (**Tabelle 2**, Reihe 3) und der finalen Resorcinol-Derivate (**Tabelle 2**, Reihe 4) weiter fort. Das bedeutet, dass die Zytotoxizität stark abhängig ist von den freien Hydroxyfunktion im Aromaten, da hier vermutlich eine relevante Wasserstoffbrückenbindung zum Rezeptor-Protein ausgebildet wird. Vergleicht man die verschiedenen Stereoisomere (**Tabelle 2**, Stereo.-Serie 1-4) erkennt man, dass die stereoisomeren Serien in ihrer Aktivität im Vergleich

sehr ähnlich sind, die Konfiguration des aliphatischen Teilfragments also durch die Anordnung der beiden unterschiedlichen stereogenen Methylgruppen hier nicht wesentlich beeinflusst wurde, bzw. die Bindungstaschen der Rezeptor-Proteine hier eine gewisse Varianz tolerieren. Auffällig ist lediglich eine geringere Affinität einer stereoisomeren Serie (**Tabelle 2**, Stereo.-Serie 2) und insbesondere von Verbindung **2-52b**. Diese Serie liefert aber gleichzeitig die aktivste Verbindung, das Zearalenon-Analoga **2-13b** mit einer Aktivität von 6.6 μM . Das finale Zearalenon-Analoga dieser Reihe weisen eine höhere Aktivität auf als das Zearalenon (**1-14**) selbst, welches in diesem Assay einen IC_{50} -Wert von 9.4 μM zeigt.⁷⁸ Das bedeutet, dass unser Propionat-Scanning in Hinsicht auf die Zytotoxizität tatsächlich eine aktivere Verbindung geliefert hat.

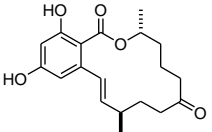
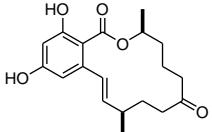
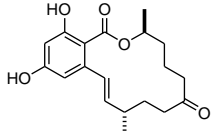
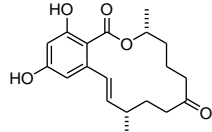
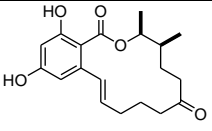
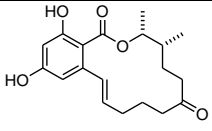
Tabelle 3: Biologische Aktivität gegenüber den L929 Mousfibroblasten der bereits zuvor synthetisierten Zearalenon-Analoga von Dr. Ugele⁴⁹

Reihe	Stereo.-Serie			1		2		3		4	
	Substituenten										
	R ₁	R ₂	X	Verb.	IC ₅₀ [μM]	Verb.	IC ₅₀ [μM]	Verb.	IC ₅₀ [μM]	Verb.	IC ₅₀ [μM]
1	Me	Me	(R)-OH	nicht gemessen							
2	Me	Me	O	2-54a	56	2-54b	36	<i>ent</i> - 2-54a	33.3	<i>ent</i> - 2-54b	44
3	OH	Me	O	2-55a	>100	2-55b	10.4	<i>ent</i> - 2-55a	46	<i>ent</i> - 2-55b	72
4	OH	OH	O	2-56a	15.0	2-56b	6.9	<i>ent</i> - 2-56a	14.4	<i>ent</i> - 2-56b	10.2

Ähnliche Resultate wie bei Zearalenon-Serie 4 (Derivate in dieser Arbeit) konnten auch aus den biologischen Untersuchungen der Zearalenon-Analoga der Serie 1 (Derivate von Dr. Ugele, siehe auch **Abbildung 10**) erhalten werden.^{49,79} Auch dort liefern die finalen Resorcinol-Derivate (**Tabelle 3**, Reihe 4) die besten Aktivitäten und das Zearalenon-Analoga **2-56b** weist mit 6.9 μM eine höhere Aktivität auf als Zearalenon (**1-14**) selbst (9.4 μM). Allgemein zeigen die Verbindungen dieser Serie (**Tabelle 3**) eine ähnliche Aktivität, wie die in dieser Arbeit synthetisierten Derivate (**Tabelle 2**). Das bedeutet, dass eine zusätzliche Methylgruppe in C3'-Position und in C9'-Position eine höhere Zytotoxizität zur Folge haben kann, als es im Naturstoff der Fall ist.

Da nur die eigentlichen Zearalenon-Derivate **2-13a**, **2-13b**, *ent*-**2-13a** und *ent*-**2-13b** (Tabelle 2, Reihe 4) eine signifikante Zytotoxizität aufweisen, wurden für den Affinitätstest zu Hsp90 auch nur diese vier Derivate am *Laboratory of Biothermodynamics and Drug Design* in Vilnius (Litauen) getestet. Dazu wurde, wie bereits im theoretischen Teil beschrieben, die Bindungsaffinität zu Hsp90 mittels einer Differential-Scanning-Fluorimetrie⁸⁰ bestimmt und bei verschiedenen Ligandenkonzentrationen die K_d -Werte ermittelt, um die Derivate mit Radicol (**1-13**) und Geldanamycin (**1-11**) vergleichen zu können. Die menschliche N-terminale Hsp90 α Domäne wurde nach literaturbekanntem Verfahren hergestellt.⁸¹ Die Ergebnisse des Tests sind zusammen mit den beiden besten Ergebnissen aus der Serie 1 in **Tabelle 4** aufgezeigt.

Tabelle 4: K_d -Werte für die Affinität zu Hsp90 bestimmt durch Messung der T_m -Werte mittels DSF bei variierenden Konzentrationen im Vergleich zu Radicol (**1-13**) und Geldanamycin (**1-11**)

			
2-13a	2-13b	<i>ent</i> - 2-13a	<i>ent</i> - 2-13b
9.1 μM	0.13 μM	26 μM	182 μM
		Geldanamycin (1-11)	Radicol (1-13)
2-56b	<i>ent</i> - 2-56b		
0.25 μM	0.33 μM	0.78 μM ⁸²	0.001 μM

Es ist deutlich zu erkennen, dass die stereogenen Methylgruppen hier einen deutlich höheren Einfluss haben, als dies bei den Zytotoxizitätstests der Fall war. Die K_d -Werte der beiden Enantiomere **2-13b** und *ent*-**2-13b** sind mit K_d -Werten von 0.13 μM und 182 μM sehr verschieden. Derivat **2-13b** liefert den besten Wert und weist zusammen mit den Verbindungen **2-56b** und *ent*-**2-56b** der Serie 1 bessere Werte auf als es beim Geldanamycin (**1-11**) der Fall ist. Die äußerst hohe Affinität des hoch potenten Radicol (**1-13**) kann allerdings nicht erreicht werden. **Diagramm 2** zeigt graphisch die Ergebnisse dieses Tests auf.

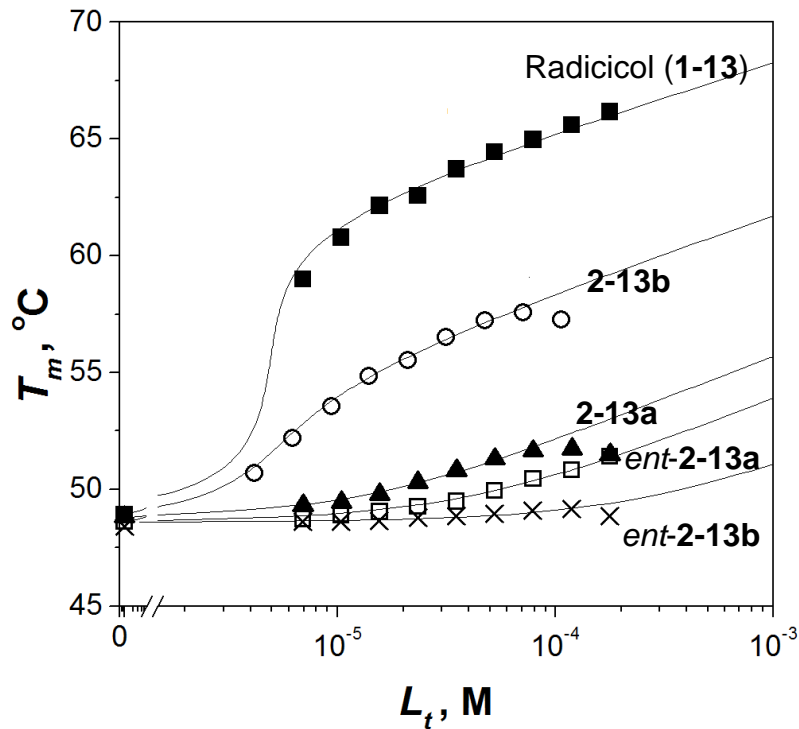
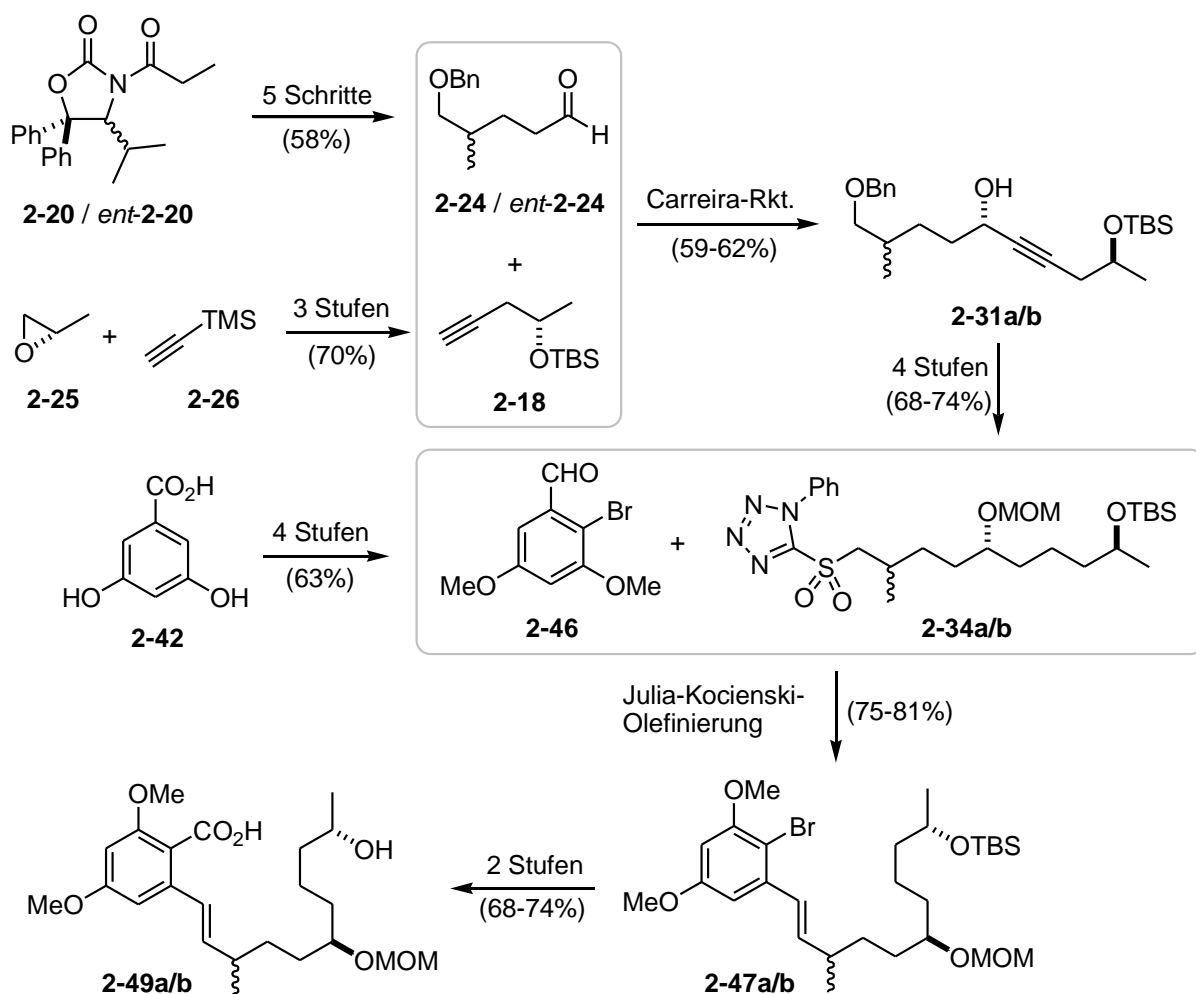


Diagramm 2: Bestimmung der K_d -Werte für die Affinität zu Hsp90 durch Messung der T_m -Werte mittels DSF bei variierenden Konzentrationen im Vergleich zu Radicolol (1-13)

Das Einführen einer zusätzlichen Methyl-Gruppe durch Propionat-Scanning ist also eine geeignete Methode, um Derivate des Naturstoffes mit höherer Affinität z. B. zu Hsp90 erzielen zu können. Es scheint also möglich zu sein, hydrophobe Bindungstaschen in Proteinrezeptoren durch nur eine zusätzliche Methylgruppe besser ausfüllen zu können.

2.5 Zusammenfassung

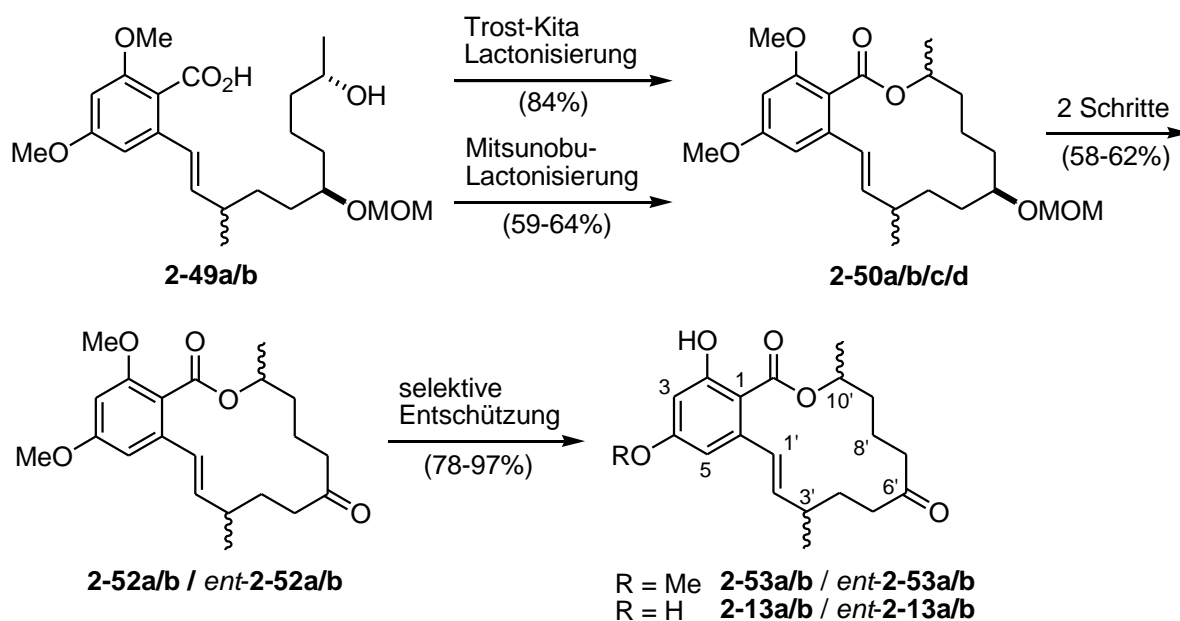
Das Verfahren des Propionat-Scannings sollte in der vorliegenden Arbeit anhand des Naturstoffes Zearalenon (**1-14**) erfolgen, der bereits eine schwache Affinität zum 90 kDa Hitzeschockprotein (Hsp90) aufweist. Die Motivation bei der Synthese dieser Analoga war es eine verbesserte biologische Aktivität zu erzielen, die anhand der Zytotoxizität an L929 Mausfibroblasten und darauffolgend an der Affinität zum Chaperon Hsp90 quantifiziert werden sollte. Unter Berücksichtigung der Biosynthese war der Austausch der Acetate 2-5 für ein vollständiges Propionat-Scanning nötig. Da die Synthesen zum Austausch der Acetate 2 bis 4 bereits abgeschlossen oder von anderen Mitgliedern des Arbeitskreises in Arbeit war, sollte in der vorliegenden Arbeit der Austausch von Acetat 5 durchgeführt werden und die Synthese aller Zearalenon-Monopropionatanaloga (4 Stereoisomere durch Stereozentren an C3' und C10') dieser Serie erfolgen.



Schema 17: Zusammenfassung der Synthese bis zu den *seco*-Säuren **2-51a/b**

Es konnte erfolgreich ein Syntheseweg ausgearbeitet werden, der die Darstellung von allen für die biologischen Untersuchungen notwendigen Zearalenon-Derivate ermöglichte. Dabei wurde vom (*R*)- und vom (*S*)-Propionyloxazolidinon (**2-20** und *ent*-**2-20**) ausgegangen und parallel wurden die beiden enantiomeren Aldehyde **2-24** und *ent*-**2-24** über 5 Stufen dargestellt (**Schema 17**). Diese wurden mit dem über drei Stufen aus (*S*)-2-Methyloxiran (**2-25**) und TMS-Acetylen (**2-26**) hergestellten Alkin **2-18** in einer Carreira-Reaktion zu den Propargylalkoholen **2-31a** bzw. **2-31b** umgesetzt und in weiteren vier Stufen in die Sulfone **2-33a** bzw. **2-34b** überführt. Julia-Kocienski-Olefinierung des gut zugänglichen Aromaten **2-46**, erhältlich aus 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**2-42**) über 4 Stufen, und den Sulfonen **2-34a** bzw. **2-34b** ermöglichte die Darstellung der Bromide **2-47a** bzw. **2-47b**, die in weiteren zwei Stufen in die *seco*-Säuren **2-49a** bzw. **2-49b** überführt werden konnten.

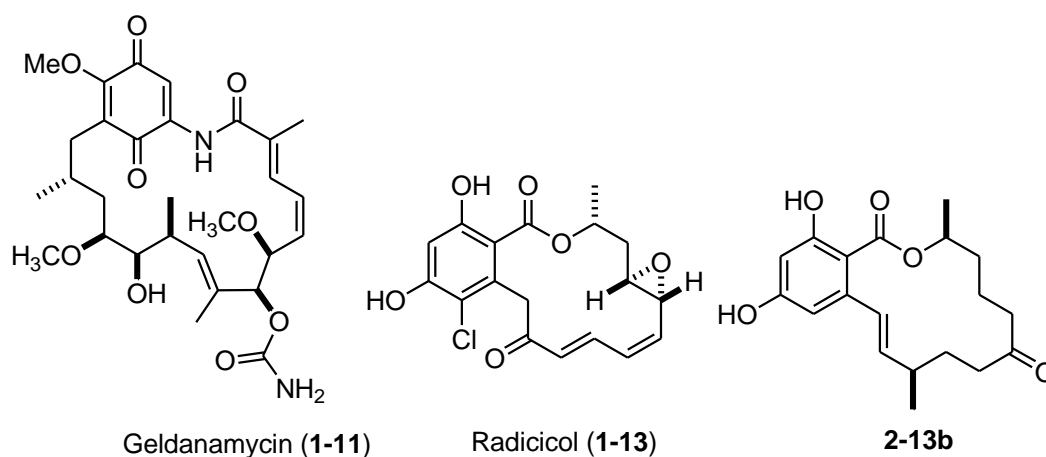
Durch Verwendung unterschiedlicher Lactonisierungsmethoden konnten, je nach Methode, unterschiedliche diastereomere Lactone synthetisiert werden. Während die Mitsunobu-Macrolactonisierung unter Inversion der C10'-Methylgruppe erfolgt, bleibt die Konfiguration bei der Trost-Kita-Lactonisierung erhalten (**Schema 18**).



Schema 18: Zusammenfassung der Synthese bis zu den finalen Zearalenon-Analoga

Die so dargestellten vier Macrolactone **2-50a/b/c** bzw. **d** konnten über zwei Stufen in die Ketone **2-52a/b** bzw. *ent*-**2-54a/b** überführt werden. Im Anschluss war die selektive Abspaltung einer oder beider Methylether-Schutzgruppen möglich. Dies lieferte die einfach geschützten Phenol-Derivate **2-53a/b** bzw. *ent*-**2-53a/b** und die finalen Zearalenon-Analoga **2-13a/b** bzw. *ent*-**2-13a/b**.

Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, welchen Einfluss eine zusätzlich eingeführte Methylgruppe in den Pilzmetaboliten Zearalenon (**1-14**) auf dessen Zytotoxizität und auf die Bindungsaffinität zu Hsp90 hat. Insgesamt wurden 16 verschiedene Verbindungen (finale Zearalenon-Analoga und einige Vorstufen) auf ihre Zytotoxizität an L929 Mausfibroblasten getestet. Dabei zeigte sich, dass das 2,4-Dihydroxyphenyl-System sowohl für die Zytotoxizität als auch für die Affinität zu Hsp90 essentiell ist. Das synthetisierte Zearalenon-Analoga **2-13b** wies eine signifikant höhere Zytotoxizität auf, als der Naturstoff Zearalenon (**1-14**) selbst. Die Aktivität von Geldanamycin (**1-11**) und Radicicol (**1-13**) konnte allerdings nicht erzielt werden (**Abbildung 11**). Bei der Bestimmung der Affinität zu Hsp90 mittels DSF stellte sich heraus, dass das Zearalenon-Derivat **2-13b** einen K_d -Wert von $0.13 \mu\text{M}$ aufwies und damit eine bessere Aktivität zeigte als Geldanamycin (**1-11**). Auch wenn die Aktivität von Radicicol (**1-13**) als potentester Hsp90-Inhibitor nicht erreicht wurde, so war dies doch ein bemerkenswertes Ergebnis.



Zytotoxizität [IC₅₀]	0.0086 μM	0.58 μM	6.6 μM
K_d (Hsp90)	0.78 μM	0.001 μM	0.13 μM

Abbildung 11: Zusammenfassung der besten Resultate aus Zytotoxizitätstest (IC₅₀ an L929 Mausfibroblasten) und Affinitätstests zu Hsp90 (K_d aus DSF) im Vergleich zu Geldanamycin (**1-11**) und Radicicol (**1-13**)

Diese Studie hat gezeigt, dass durch die Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe eine markante Steigerung der Bindungsaffinität erzielt werden kann. Es scheint also möglich zu sein, hydrophobe Bindungstaschen in Proteinrezeptoren durch nur eine zusätzliche Methylgruppe besser ausfüllen zu können. In der Tat nutzt die Natur dieses Prinzip ausgiebig in Polyketiden und anderen Naturstoffklassen.

3. Kapitel 2: Studien zur Synthese von Leiodermatolid

3.1 Theoretischer Teil

3.1.1 Mitosehemmstoffe

Das Heranwachsen eines Tumors kann durch Zytostatika in einer ganzen Reihe von Entwicklungsstadien gestört werden. Die wichtigsten Angriffspunkte sind dabei die Replikation der DNA (Alkylantien, Platin-Komplexe, etc.), die Zellteilung (Antitubuline) und die Angiogenese (Signaltransduktionsinhibitoren).⁸³ Für diese Arbeit von Interesse sind diejenigen Zytostatika, die die Zellteilung beeinträchtigen. Um ein Verständnis von diesem Vorgang zu bekommen soll im Folgenden kurz der menschliche Zellzyklus erklärt werden.

3.1.2 Der Zellzyklus und die Mitose

Die Dauer eines Zellzyklus im Menschen liegt je nach Zelltyp 10 bis 120 Stunden und beträgt im Durchschnitt ca. 24 Stunden. Der Zyklus wird unterteilt in die Mitose (M-Phase) und die Interphase, welche sich wiederum aus drei weitere Phasen zusammengesetzt (G₁-Phase, S-Phase und G₂-Phase) (**Abbildung 12**, links).

In der ersten Wachstumsphase (G₁-Phase) erfolgt das Zellwachstum, die Zellorganellen-Bildung und die Ribonucleinsäure- und Proteinsäurebiosynthese. Die Chromosomen liegen in dieser Phase dekondensiert vor. In der darauffolgenden Synthasephase (S-Phase) wird die Verdopplung der Ein-Chromatiden-Chromosomen zu dekondensierten Zwei-Chromatiden-Chromosomen durch Replikation der DNA vorgenommen. Im Anschluss erfolgt die Überprüfung der replizierten DNA auf Fehler, bevor die dipolaren Chromosomen in der

postsynthetischen Wachstumsphase (G_2 -Phase) kondensieren. Irreparable Fehler werden durch Apoptose der entsprechenden Zellen ausgemerzt. Gelingt es nicht diese Fehler zu reparieren oder zu erkennen, kann die neu entstehende Zelle im weiteren Verlauf zu einer Krebszelle mutieren. Die Zellen, die nach der Überprüfung keine Fehler mehr aufweisen können nun in die Mitose-Phase übergehen. Diese M-Phase unterteilt sich wiederum in fünf weitere Phasen (**Abbildung 12**, rechts).

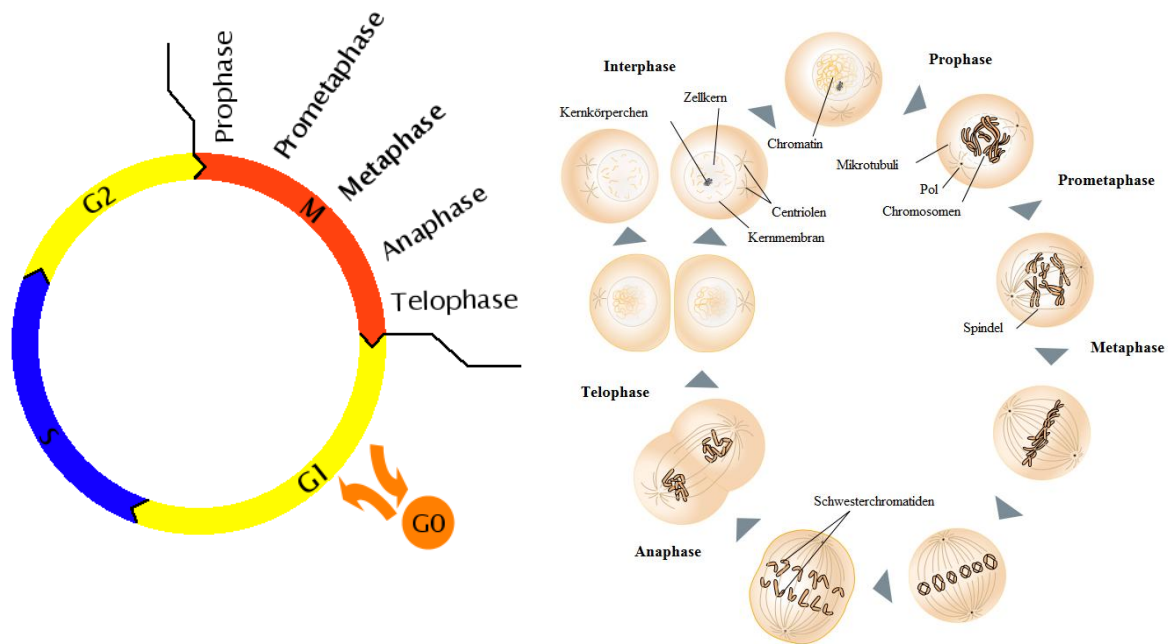


Abbildung 13: Zellzyklus (links) und Mitose-Phase (rechts)

In der *Prophase (1)* kondensieren die Chromosomen und die während der S-Phase reduplizierten Zentriolen organisieren den Spindelapparat und wandern zu den gegenüberliegenden Seiten der Zelle. In der anschließenden *Prometaphase (2)* kommt es zur Auflösung der Kernhülle und zum Abschluss der Chromosomenkondensation. Außerdem erfolgt die Polymerisation von Mikrotubuli, was die Ausrichtung und Teilung der Chromosomen ermöglicht. Auf diese Mikrotubuli soll später noch genauer eingegangen werden. In der nachfolgenden *Metaphase (3)* richten sich die verkürzten Chromosomen durch einen gleichmäßigen Zug des Spindelapparates in der Äquatorialebene aus und werden in Polrichtung auseinander gezogen. Jetzt kann die *Anaphase (4)* eintreten in der sich die Chromatiden eines Chromosoms trennen und die resultierenden Tochterchromosomen durch sich verkürzende Mikrotubulifasern zu den Polen wandern. Zuletzt erfolgt die *Telophase (5)*, in der die Chromosomensätze die Pole erreichen und dort decondensieren, worauf hin es zur Auflösung des Spindelapparates kommt. Nach der Fusion der Plasmamembranen sind die beiden identischen Zellen vollständig voneinander getrennt.^{84,85}

3.1.3 Der Spindelapparat

Der Spindelapparat (**Abbildung 13**), der für die Zellteilung essentiell ist, besteht aus röhrenförmigen Proteinfasern, den Mikrotubuli (**Abbildung 14**, links). Sie sind als Bestandteil des Zytoskeletts hauptsächlich mitverantwortlich für die mechanische Stabilisierung der Zellen und für Transporte innerhalb der Zelle. Die röhrenförmigen Proteinfilamente (**Abbildung 14**, Mitte) bestehen aus helikal angeordneten Proteinen, dem α - und β -Tubulin, die jeweils eine Größe von ca. 450 Aminosäuren aufweisen. Beide Tubuline bilden zusammen ein Heterodimer (**Abbildung 14**, rechts), an das zwei Moleküle Guanosintriphosphat (GTP) gebunden sind. Dabei ist ein GTP fest gebunden, während das zweite leicht ausgetauscht werden kann und entscheidend am Auf- und Abbau des Mikrotubulin beteiligt ist.

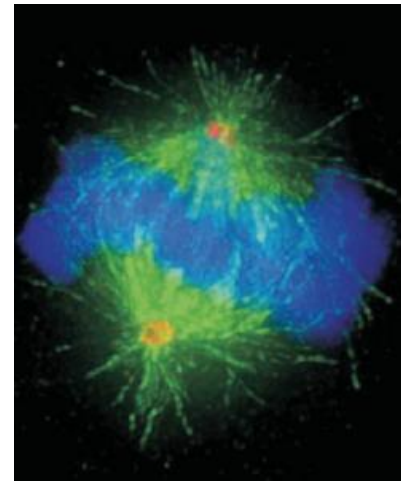


Abbildung 13: Immunfluoreszenzmikroskopische Aufnahme einer sich teilenden Zelle. Chromosomen (blau), Spindelapparat (grün)

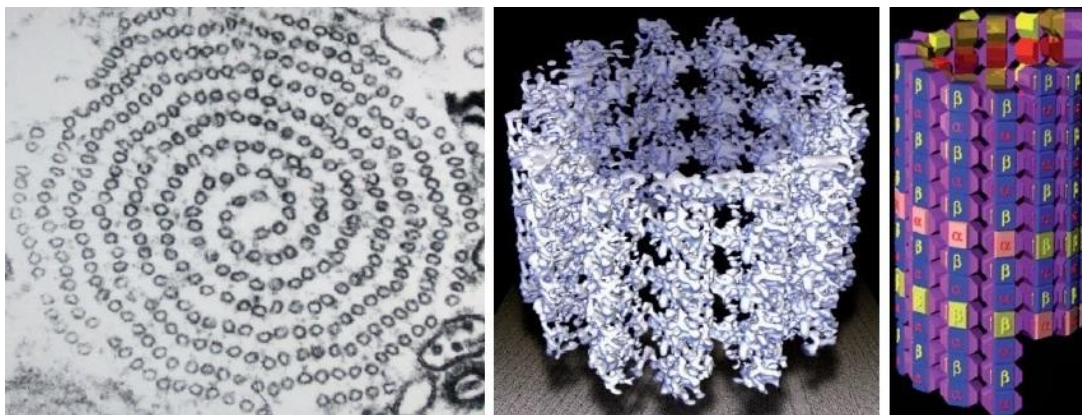


Abbildung 14: Querschnitt durch die Struktur der Mikrotubuli unter dem Elektronenmikroskop (links), 3D-Rekonstruktion eines Mikrotubulus (Mitte), Modell für den Aufbau der α,β -Mikrotubulin-Dimere

Durch Kopf-Schwanz-Verknüpfungen bilden die Heterodimere lange Proteinfasern, die sich zu 13 Filamenten in Form einer Röhre, dem Mikrotubulus, nebeneinander anordnen. Diese Mikrotubuli existieren in einem Gleichgewicht, bei dem Heterodimere sich permanent an das eine Ende (Plus-Ende) addieren und sich vom anderen Ende (Minus-Ende) ablösen. Das GTP des β -Tubulins wird kurz nach der Anlagerung an ein weiteres Heterodimer zu GDP hydrolysiert, während das GTP an der Dimer-Grenzfläche der Heterodimere von einem Loop

des β -Tubulins eingeschlossen und so vor der Hydrolyse geschützt wird. Dadurch wird die Stabilität der Mikrotubuli beeinflusst, was dazu führt, dass diese leichter vom Minus-Ende in Richtung Plus-Ende depolymerisieren. Beide Vorgänge (Polymerisation, Depolymerisation) laufen in der Zelle gleichzeitig ab und begründen damit die Dynamik des Mikrotubuli-Netzwerkes. Dieses Gleichgewicht zwischen Addition und Ablösung steuert die Länge der Mikrotubuli und ist eine grundlegende Voraussetzung für die vitalen Vorgänge in der Zelle vor allem während der Mitose. Stört man dieses dynamische Gleichgewicht der Mikrotubuli, kann sich eine Zelle nicht weiter mitotisch teilen. Daher sind die Mikrotubuli ein bevorzugtes Angriffsziel in der Krebstherapie. Dabei wirken die verschiedenen Naturstoffe, die als Zytostatika in die Mitose eingreifen, ganz unterschiedlich. Während z.B. Colchicin⁸⁶ die Polymerisation des Tubulins stört, hemmen die Taxane und Epothilone (siehe **Abbildung 2**) die Depolymerisation.⁸⁷

3.1.4. Leiodermatolid

Leiodermatolid (**1-5**) ist ein Macrolid, das aus einem in 401 Meter Tiefe gefundenen Meeresschwamm *Leioderatum* von der Gruppe von Wright *et al.* vom *Harbor Branch Oceanographic Institute* der Universität von Florida isoliert wurde und dessen flache Struktur im Jahre 2008 von derselben Arbeitsgruppe patentiert wurde.²² Eine vorläufige Struktur von Leiodermatolid (**1-5a**) mit Stereoinformationen wurde anschließend auf der Internetseite des Instituts veröffentlicht,⁸⁸ auf der die durchgeführten Studien dieser Arbeit zur Totalsynthese des Naturstoffes basieren. Erst wenige Wochen vor Abschluss dieser Studien erschien von Paterson *et al.*⁸⁹ eine vermeintlich korrekte Struktur (Leiodermatolid (**1-5b**)) des marinen Polyketids, welche dem 6,8-*epi*-Isomer der ersten Struktur (Leiodermatolid (**1-5a**)) entspricht (**Abbildung 15**).

Eine gewisse Unsicherheit ist aber auch bei diesem Strukturvorschlag immer noch gegeben, da für die durchgeführten NMR-Verschiebungs-Berechnungen und die computerbasierten Rechenverfahren auf dem 16-gliedrigen Macrolacton und der Seitenkette im Einzelnen basieren, d.h. das Molekül wurde nicht als Ganzes bei den Berechnungen in Betracht gezogen.

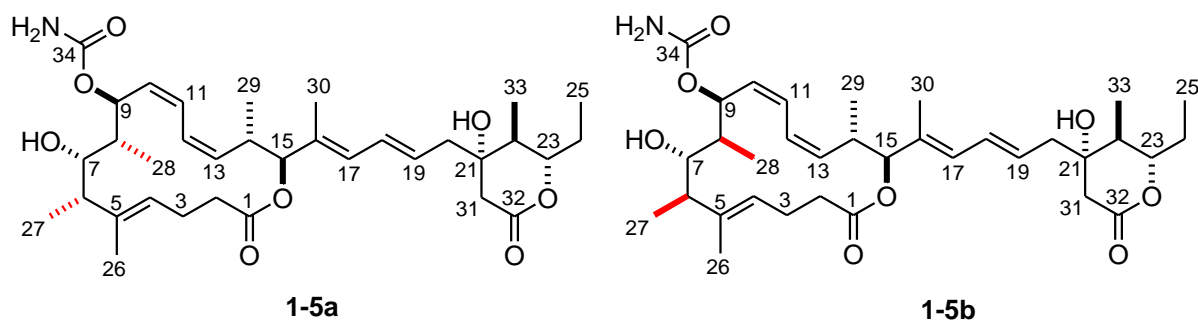


Abbildung 15: Veröffentlichte Struktur von Leiodermatolid (**1-5a**) auf der Instituts-Internetseite (links) und die kürzlich publizierte Struktur **1-5b** (rechts)

Es ergaben sich somit pro berechnetem Fragment zwei mögliche Stereoisomere die zueinander enantiomer sind und somit in achiraler Umgebung gleiche chemische und physikalische Eigenschaften aufweisen, wodurch sie in den Berechnungen nicht unterschieden werden können. Da es sich um zwei separat berechnete Fragmente handelt ergeben sich also vier mögliche Stereoisomere, die durch weiterführende Energieberechnungen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Struktur **1-5b** eingegrenzt werden konnten. **Abbildung 16** zeigt die räumliche Struktur der errechneten Anordnung von Leiodermatolid nach Paterson *et al.*⁸⁹ (**1-5b**).

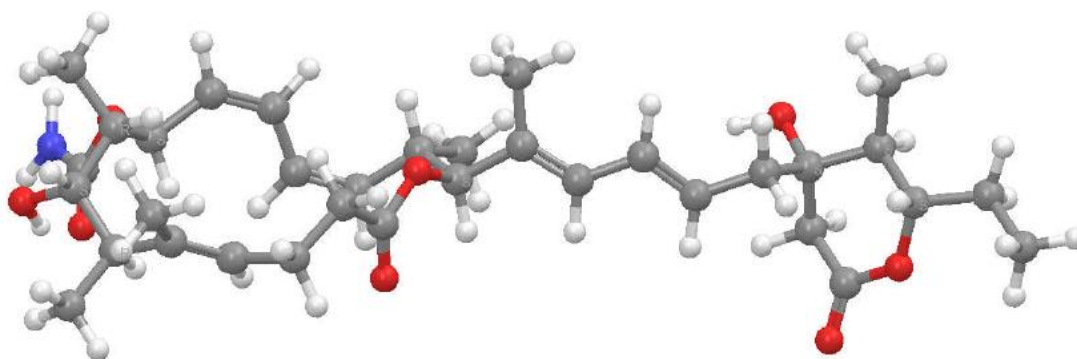


Abbildung 16: Berechnete räumliche Struktur von Leiodermatolid (**1-5b**)

Der Naturstoff ist wie bereits erwähnt aus einem 16-gliedrigen Macrozyklus und einer Seitenkette, bestehend aus einem 6-gliedrigen Lacton, aufgebaut. Er weist insgesamt neun Stereozentren, ein konjugiertes *Z,Z*-Diensystem und ein konjugiertes *E,E*-Diensystem auf. Außerdem sind noch zwei weitere hochsubstituierte *Z*-Doppelbindungen ersichtlich und in C9-Position befindet sich eine Carbamat-Funktion. Diese ungewöhnliche Struktur hat wenig gemeinsam mit bisher bekannten zytotoxischen Polyketiden (**Abbildung 17**). Zumindest weist es genau wie Discodermolid⁹⁰ (**1-10**) und Palmerolid⁹¹ (**1-6**) eine Carbamat-Funktion auf.

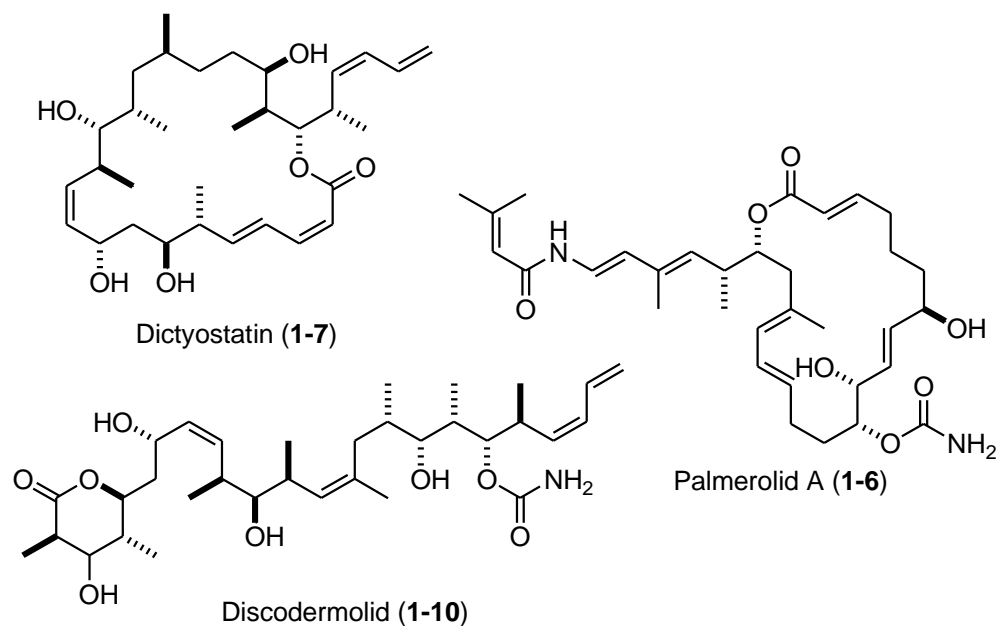


Abbildung 17: Struktur von Dictyostatin (1-7), Discodermolid (1-10) und Palmerolid A (1-6)

Neben der außergewöhnlichen Struktur ist aber vor allem auch seine biologische Aktivität interessant. Es weist eine Zytotoxizität gegenüber menschlichen Tumorzellen auf, die im unteren nanomolaren Bereich liegt, während gesunde Zelltypen dabei weitestgehend verschont bleiben (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Zytotoxizität von Leiodermatolid (1-5) gegen verschiedene Zellen (IC_{50} -Werte):

A549: Menschliches Lungenadenokarzinom, **PANC-1:** Menschliches Pankreaskarzinom, **NCI-ADR-Res:** Menschliche Krebszelllinie (Adriamycin-resistent), **DLD-1:** Menschliches Kollateralkarzinom, **P388:** murine Leukämiezelle, **VMK:** Kidney-Affen Vero-Zelllinie

Zelllinie	A 549	NCI-ADR-Res	P388	PANC-1	DLD-1	VMK
	3.3 nM	233 nM	3.3 nM	5.0 nM	8.3 nM	211 nM

Der Wirkmechanismus dieses neuartigen Polyketids ist dabei noch nicht aufgeklärt. Erste Versuche haben gezeigt, dass Leiodermatolid (1-5) zwar den G2/M-Übergangszellzyklus blockiert, ein Eingriff in die Depolymerisation oder Polymerisation von Tubulin, wie es beim Taxol oder den Epothilonen der Fall ist, jedoch durch erste Tests ausgeschlossen werden konnte. Dennoch führt eine Konzentration von 10 nM des Naturstoffes bereits zu einer abnormalen Spindel-Formation (**Abbildung 18**). Man erkennt deutlich, dass der normale Spindelaufbau in der Kontrolle (siehe auch **Abbildung 13**) eine funktionierende Mitose aufzeigt, bei der die Chromosomen (rot) durch das Tubulin (grün) auf die finale Zellteilung vorbereitet werden. Durch die Zugabe des neuartigen Mitosehemmstoffes kommt es dann aber zu einer Deformierung der Zellstruktur und dadurch zum Absterben der Zellen.

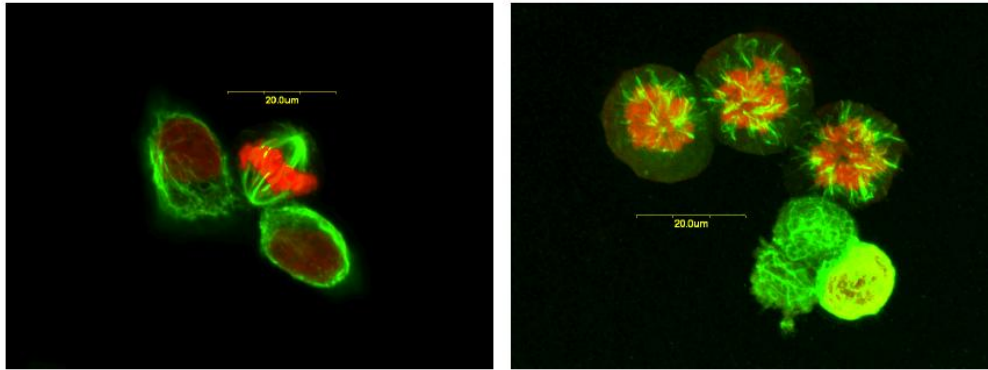
**Methanol (Kontrolle)****10 nM Leiodermatolid (1-5)**

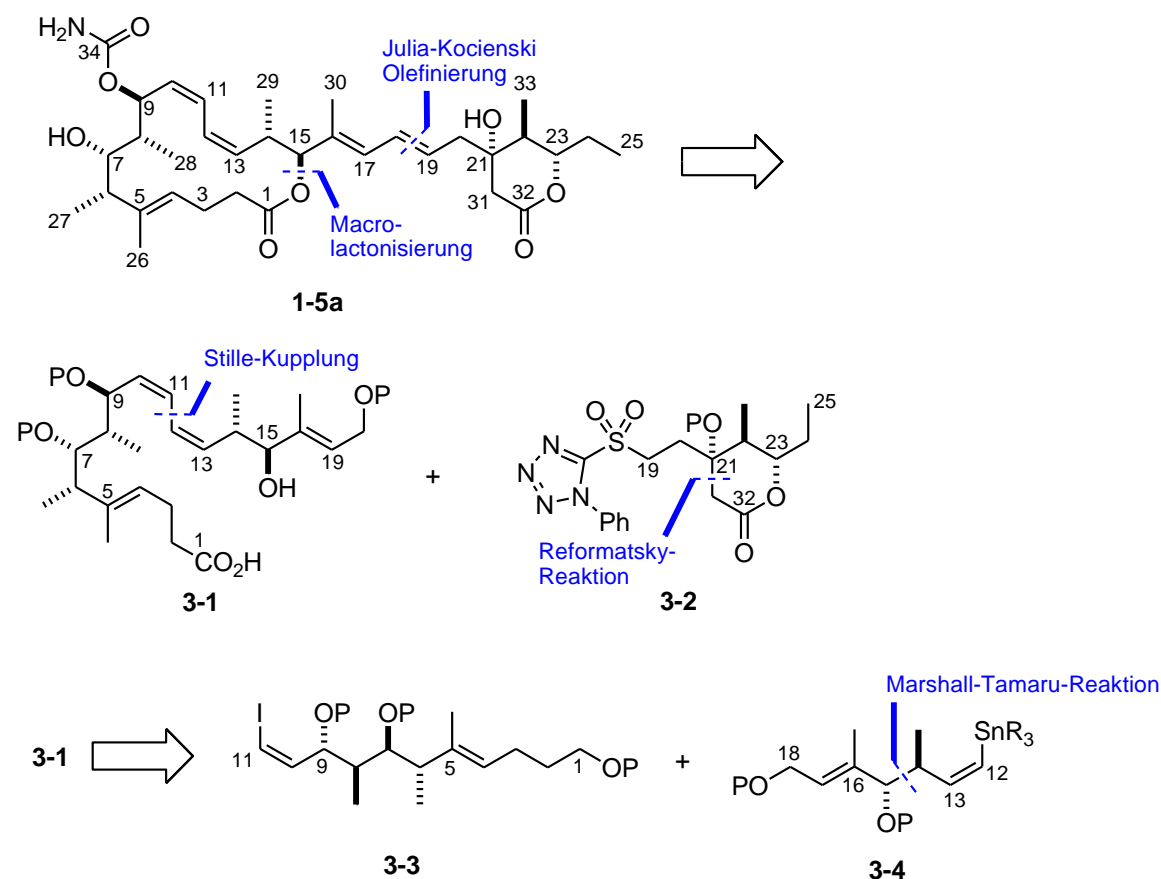
Abbildung 18: Immunofluoreszenz-Ansicht einer PANC-1-Tumorzelle versetzt mit anti- α -Tubulin (grün) und Propidiumiodid (rot) zur Anfärbung der Chromosomen.

Der Meeresschwamm *Leiodermatium*, der den Naturstoff enthält wurde in einer Meerestiefe von 401 Meter vor der Küste von Fort Lauderdale in Florida gewonnen und aus 1.04 kg dieses Schwammes konnten durch Extraktion und chromatographische Trennverfahren 11.8 mg des Naturstoffes isoliert werden. Das entspricht einer Ausbeute von 0.0011 %, wobei die Konzentration an Naturstoff im Schwamm von nicht detektierbaren Mengen bis 12 mg/kg schwanken kann. Die Isolierung von größeren Mengen ist also nicht möglich bzw. mit einem immensen Aufwand verbunden.

Wegen seiner ungewöhnlichen Struktur, der vielversprechenden biologischen Aktivität und der schlechten Verfügbarkeit aus seiner natürlichen Quelle ist dieser Naturstoff sehr interessant für die Totalsynthese, um zunächst den Strukturvorschlag zu überprüfen. Im Folgenden könnten dann größere Mengen des Naturstoffes und Derivate des Naturstoffes hergestellt werden, um den genauen Wirkmechanismus näher untersuchen zu können. Dazu sollen die Studien zur Totalsynthese im folgenden Kapitel einen wertvollen Beitrag liefern.

3.2 Ergebnisse und Diskussion

3.2.1 Retrosynthese



Schema 19: Retrosynthetische Betrachtung des Naturstoffes Leiodermatolid (**1-5a**)

Die Seitenkette, bestehend aus einem 6-gliedrigen Lactonring, sollte über eine Julia-Kocienski-Olefinierung eingeführt werden, welche die C18/C19-*trans*-Doppelbindung selektiv liefern sollte. Das dazu notwendige Sulfon **3-2** mit dem Hydroxylacton sollte über eine intramolekulare Reformatsky-Reaktion⁹² aufgebaut werden (**Schema 19**). Das 16-gliedrige Lacton-Grundgerüst sollte durch eine klassische Macrolactonisierung aus *seco*-Säure **3-1** zugänglich gemacht werden, welche wiederum durch einen retrosynthetischen Schnitt an der konjugierten *Z,Z*-Doppelbindung über Kreuzkupplungsreaktionen, wie z.B. einer Stille-Reaktion,⁹³ aus dem Vinyljodid **3-3** und Stannan **3-4** erhalten werden sollte. Die Synthese des Stannans **3-4** sollte über eine

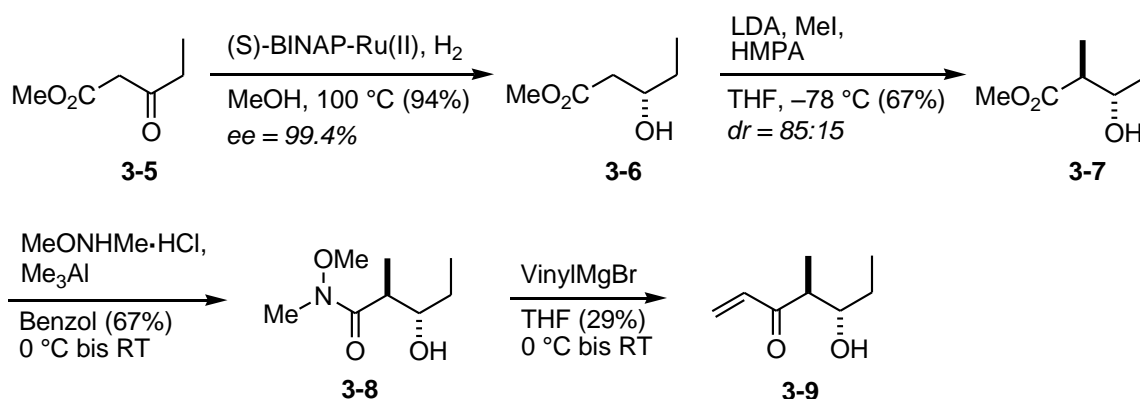
Marshall-Tamaru-Reaktion⁹⁴ relativ leicht möglich sein. Für Vinyljodid **3-3** kamen einige retrosynthetische Schritte bzw. Strategien in Betracht und es waren diverse Studien nötig um den Zugang zu diesem Fragment zu gewährleisten. Die retrosynthetische Vorgehensweise soll daher zu Beginn der jeweiligen Synthesestudie erläutert werden.

3.2.2 Synthese der Seitenkette

Da die Stereochemie zu Beginn des Projektes noch nicht zuverlässig aufgeklärt war, sollte zunächst versucht werden das Hydroxylacton **3-2** darzustellen, wobei die Stereochemie an C-21 nicht so wichtig erschien, da dies gegebenenfalls später zu korrigieren war.

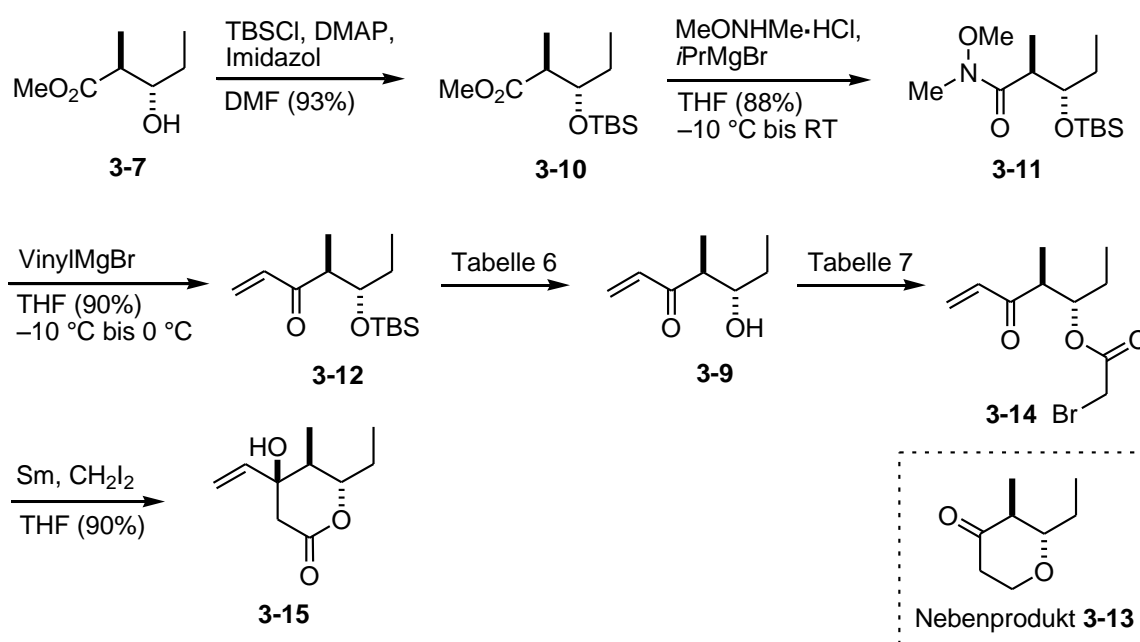
Die Darstellung dieser Seitenkette begann mit dem kommerziell erhältlichem Methyl-3-oxo-pentanoat (**3-5**), welches in einer Noyori-Hydrierung⁹⁵ durch Verwendung von (*S*)-BINAP-Ru(II) reduziert wurde (**Schema 20**). Der Katalysator wurde zunächst aus (*S*)-BINAP und [RuCl₂(benzol)]₂ generiert und im Anschluss zusammen mit Keto-Pentanoat **3-5** unter einem Wasserstoffdruck von 6 bar bei 100 °C für 16 Stunden gerührt. Dadurch erhielt man (*3S*)-3-Hydroxypentanoat⁹⁶ (**3-6**) mit einer exzellenten Selektivität (*ee*=99.4%). Der Enantiomeren-Überschuss des isolierten Hydroxyesters **3-6** wurde mittels chiraler GC bestimmt. Als nächster Schritt folgte eine Fráter-Alkylierung⁹⁷ durch Verwendung von LDA (2.1 eq.) und Methyljodid (1.4 eq.). Die Reaktionstemperatur, die Reaktionszeiten und der Zeitpunkt der Zugabe von HMPA wurden variiert und die Ausbeute an methylierter Hydroxysäure⁹⁸ **3-7** konnte auf 70% optimiert werden. Dazu war eine Zugabe von HMPA bei einer Temperatur von -78 °C vor der Zugabe von Methyljodid in HMPA notwendig. Nach beendeter Zugabe musste zwei Stunden bei -60 °C gerührt werden, bevor das Gemisch auf RT erwärmt wurde. Das literaturbeschreibende Diastereomerenverhältnis⁹⁹ von 91:9 konnte jedoch nicht erreicht werden. Das mittels NMR ermittelte *dr* von 85:15 war aber ausreichend für die weitere Synthese und das Hauptisomer konnte im Laufe der nächsten Stufen zum gewünschten reinen Diastereomer angereichert werden. Ester **3-7**¹⁰⁰ wurde im Folgenden in das Weinreb-Amid¹⁰¹ **3-8** überführt. Verwendung von *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid und Isopropylmagnesiumbromid in THF lieferte nur einen geringen

Umsatz, aber durch die Verwendung von Trimethylaluminium und demselben Hydroxylamin in Benzol konnte ein Umsatz von 67% zum gewünschten Weinreb-Amid **3-8** gewährleistet werden.¹⁰² Die darauffolgende Grignard-Reaktion an diesem ungeschützten Weinreb-Amid **3-8** liefert allerdings lediglich eine Ausbeute von 29% an Vinylketon **3-9**, was an der ungeschützten Hydroxyfunktion liegen dürfte, wie bereits an einem ähnlichen System in der Literatur von Blechert *et al.* beschrieben.¹⁰³ Das machte die Einführung einer Schutzgruppe auf einer vorherigen Stufe notwendig.



Schema 20: Synthese des α,β -ungesättigten Ketons **3-9**

Daher wurde Hydroxyester **3-7** zunächst in Silylether **3-10** überführt, um darauf aufbauend wieder die Umsetzung in das entsprechende Weinreb-Amid **3-11** durchzuführen (**Schema 21**).



Schema 21: Synthese von Lacton **3-15**

Im Falle des geschützten Esters **3-10** ergaben die oben angewendeten Bedingungen (Trimethylaluminium, Benzol) allerdings keinen Umsatz, dafür führt hier eine Umsetzung mit Isopropylmagnesiumbromid und *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid in THF zum gewünschten Weinreb-Amid **3-11**, welches nun nach erfolgreich eingeführter Schutzgruppe unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid (4.0 eq) in Vinylketon **3-12** mit einer Ausbeute von 90% überführt werden konnte.

Bei der anschließenden Entschützung des sekundären Alkohols **3-12** kam es unter Verwendung von TBAF in THF, HF·Pyridin in THF und HCl in Methanol immer zu einem unerwünschten Nebenprodukt **3-13** durch intramolekularen säurekatalysierten Angriff der entschützten Hydroxyfunktion an das Michael-System. Die Verwendung von wässriger HF in Acetonitril bei -20 °C führt aber zum gewünschten Alkohol **3-9** in guter Ausbeute (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Versuche zur Entschützung der sekundären Silyl-Schutzgruppe zu Alkohol **3-9**

Reagenzien	Temperatur	Ergebnis
TBAF, THF	RT	Gemisch Produkt 3-9 : Nebenprodukt 3-13 , 1:1
HF·Pyridin, THF	-30 °C bis -10 °C	Gemisch Produkt 3-9 : Nebenprodukt 3-13 , 1:1
wässrige HF, MeCN	-20 °C	Produkt 3-9 (99%)
Salzsäure, MeOH	RT	Nebenprodukt 3-13 (98%)

Auch bei der darauffolgenden Veresterung zu Bromid **3-14** konnte das gewünschte Produkt nur durch Verwendung von Bromacetylchlorid und Pyridin in Dichormethan erhalten werden, während zahlreiche andere Reaktionsbedingungen hier scheiterten (**Tabelle 7**).

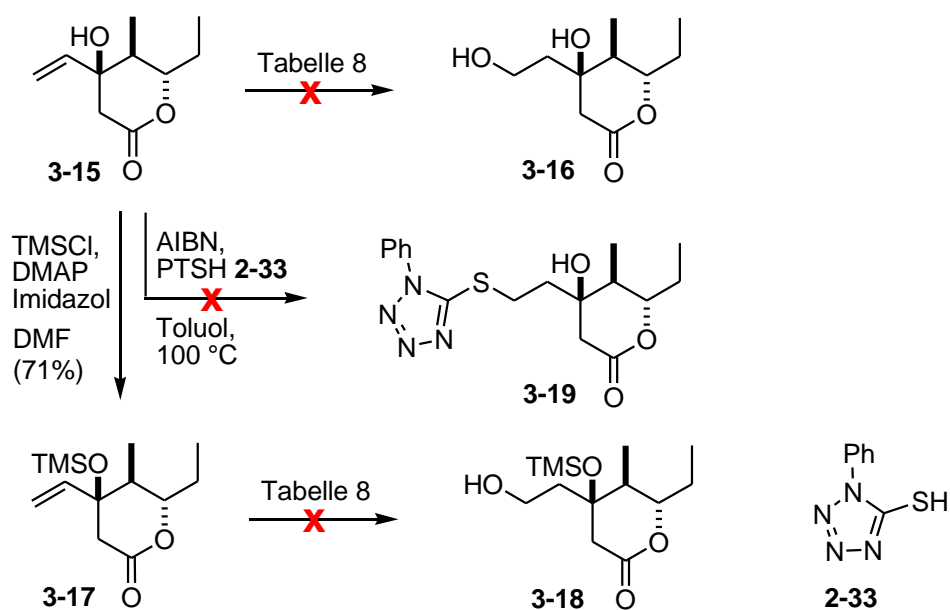
Tabelle 7: Versuche zur Veresterung von Alkohol **3-9** zu Bromid **3-14**

Reagenzien	Temperatur	Ergebnis
DCC, DMAP, Bromessigsäure, CH_2Cl_2	0 °C bis RT	kein Umsatz
PTSA, Bromessigsäure, Benzol	Rückfluss	kein Umsatz
Bromacetylchlorid, THF	RT bis 60 °C	Zersetzung
Bromacetylchlorid, Et_3N , CH_2Cl_2	0 °C bis RT	kein Umsatz
Bromacetylchlorid, Pyridin, CH_2Cl_2	-78 °C bis RT	Produkt 3-14 (89%)

Mit dem erfolgreich dargestellten Bromid **3-14** war das Ausgangsmaterial für die intramolekulare Reformatsky-Reaktion als Schlüsselreaktion des Seitenketten-

Fragmentes dargestellt. Hierfür sollte *in situ* generiertes Samarium(II)-iodid verwendet werden, da dieses gegenüber dem klassisch verwendeten Zink und auch gegenüber anderen verwendeten Metallen laut Literatur einige Vorteile aufweist. Während die Verwendung von Zink häufig lange Reaktionszeiten und hohe Temperaturen erfordert, was zu schlechten Ausbeuten und zu Eliminierungen des Broms führt,¹⁰⁴ zeichnen sich Samarium-generierte intramolekulare Reformatsky-Reaktionen¹⁰⁵ oft durch gute Selektivitäten und hohe Ausbeuten aus. Das liegt nicht zuletzt an der hohen Oxophilie des Samariums und seinen guten Eigenschaften als Chelatbildner.¹⁰⁶ Der Nachteil von Samarium(II)-iodid ist allerdings seine hohe Feuchtigkeitsempfindlichkeit, was den Einsatz von extrem wasserfreiem Lösungsmittel und das strikte Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre notwendig macht. Eine Oxidation des Samarium(II)-iodids war allerdings klar am Farbumschlag von grünblau nach gelb zu erkennen. Bei der Umsetzung von Bromid **3-14** zu Lacton **3-15** musste wegen der hohen Empfindlichkeit mit einem Überschuss an getrocknetem und reinen Samarium (4.4 eq.) und Diiodmethan (4.0 eq.) gearbeitet werden. Bei sorgfältiger Arbeitsweise konnte durch langsame Zugabe von Diiodmethan zu einer schwarzen Suspension aus Samarium in frisch absolutiertem THF nach einiger Zeit eine grünblaue Samarium(II)-iodid-Lösung erhalten werden. Zu dieser grünblauen Lösung erfolgte daraufhin die Zugabe von Bromid **3-14** bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**Schema 21**). Eine eintretende Gelbfärbung zeigte an, dass das Samarium(II)-iodid abreagiert war bzw. durch Restfeuchtigkeit zersetzt worden war. Eine weitere Edukt-Zugabe war in diesem Fall nicht mehr sinnvoll. Bei korrekter Vorgehensweise konnte Lacton **3-15** allerdings in guter Ausbeute als ein einziges Diastereomer erhalten werden. Eine Abschätzung der Selektivität erfolgte über $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Betrachtung während die Konfiguration des Diastereomers über eine NOESY-Auswertung erfolgte. Diese ergab, dass es sich bei Lacton **3-15** um das gezeigte Isomer handelt. Eine genauere Betrachtung hierzu soll später an einem sehr ähnlichen Lacton erfolgen, das ebenfalls nach diesen Bedingungen dargestellt wurde.

Nach erfolgreicher Synthese des Lactons **3-15** sollte nun durch Hydroborierung und anschließender oxidativer Aufarbeitung ein primärer Alkohol **3-16** dargestellt werden. Alle Versuche der Hydroborierung unter Verwendung von 9-BBN, $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ oder $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ scheiterten und es konnte kein Umsatz erzielt werden (**Schema 22, Tabelle 8**).



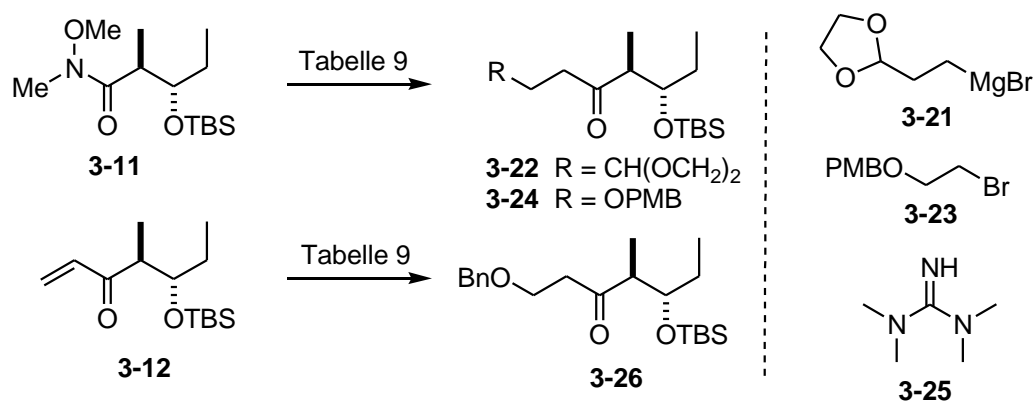
Schema 22: Versuche zur Modifizierung von Alken **3-15**

Auch die Einführung einer TMS-Schutzgruppe am quartären Alkohol zum geschützten Lacton **3-17** und darauffolgende Versuche zur Hydroborierung an diesem Baustein ergaben keinen Umsatz. Die Einführung einer TES-Schutzgruppe unter Verwendung von TESOTf und die Einführung einer MOM-Schutzgruppe waren nicht erfolgreich. Auch die radikalische Einführung des für die spätere Julia-Kocienski-Olefinierung notwendigen Tetrazol-Bausteins (PTSH **2-33**) zu Verbindung **3-19** war unter den in **Schema 22** beschriebenen Bedingungen nicht möglich.

Tabelle 8: Versuche zur Modifizierung von Alken **3-15** im Detail

Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
ungeschütztes Lacton 3-15	9-BBN, KOH, H ₂ O ₂ , THF	kein Umsatz
ungeschütztes Lacton 3-15	BH ₃ ·THF, KOH, H ₂ O ₂ , THF	kein Umsatz
ungeschütztes Lacton 3-15	BH ₃ ·SMe ₂ , KOH, H ₂ O ₂ , THF	kein Umsatz
geschütztes Lacton 3-17	9-BBN, KOH, H ₂ O ₂ , THF	kein Umsatz
geschütztes Lacton 3-17	BH ₃ ·THF, KOH, H ₂ O ₂ , THF	kein Umsatz
geschütztes Lacton 3-17	BH ₃ ·SMe ₂ , KOH, H ₂ O ₂ , THF	kein Umsatz

Dies führte letztendlich dazu, dass die Strategie zur Synthese der Seitenkette überarbeitet werden musste um die Einführung der primären Hydroxyfunktion zu einem früheren Zeitpunkt zu ermöglichen.



Schema 23: Versuche zur Modifizierung von Weinreb-Amid **3-11** und dem α,β-ungesättigtem Keton **3-12**

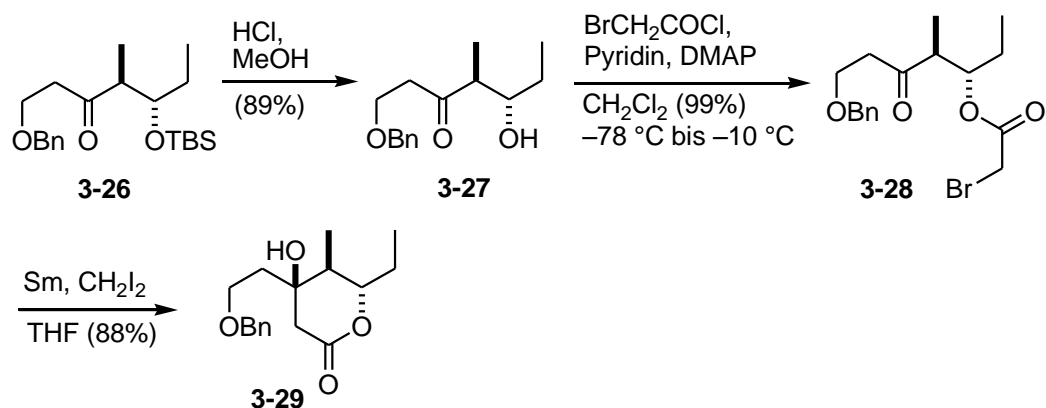
Hierfür wurde auf der Stufe des Weinreb-Amids **3-11** versucht ein geeignetes Grignard-Reagenz anzuwenden bzw. auf der Stufe des Alkenons **3-12** eine Michael-Addition¹⁰⁷ durchzuführen (**Schema 23, Tabelle 9**).

Tabelle 9: Versuche zur Modifizierung von Weinreb-Amid **3-11** und dem α,β-ungesättigtem Keton **3-12** im Detail

Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Weinreb-Amid 3-11	1. Bromid 3-23 , Mg, Rückfluss 2. Eduktzugabe bei 0 °C	Eliminierung des <i>in situ</i> generierten Grignard-Reagenz, kein Umsatz zu 3-24
Weinreb-Amid 3-11	Grignard-Reagenz 3-21 ,	vermutlich Produkt 3-22 , Zersetzung bei Aufreinigung
Alkenon 3-12	NaH, BnOH, BF ₃ ·OEt ₂ , THF	kein Umsatz zu 3-26
Alkenon 3-12	Guanidin-Base 3-25 , BnOH	Michael-Produkt 3-26 (76%)

Die Funktionalisierung gelang an Alkenon **3-12** durch Verwendung von 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (**3-25**) in Benzylalkohol bei RT¹⁰⁸ und lieferte Michael-Addukt **3-26** in guter Ausbeute.

Eine Spaltung des Silylethers **3-26** resultierte in Alkohol **3-27**, der im folgenden Schritt verestert werden sollte (**Schema 24**). Dies war möglich mit dem zuvor verwendeten Bromacetylchlorid, Pyridin und DMAP in Dichlormethan bei tiefen Temperaturen (–78 °C bis –10 °C) und lieferte Bromid **3-28** in guten Ausbeuten als neues Edukt für die intramolekulare Reformatsky-Reaktion.



Schema 24: Synthese von Lacton **3-29**

Diese wurde, wie bereits bei der Umsetzung von Bromid **3-28** zu Lacton **3-29** beschrieben, durchgeführt und lieferte durch Verwendung von Bromid **3-28**, Samarium (5.5 eq.) und Diiodmethan (5.0 eq.) auch hier selektiv das gewünschte Lacton **3-29**. Wie oben wurde auch hier eine genaue Überprüfung der Konfiguration durch NOESY-Messungen vorgenommen. Für die Reaktion waren prinzipiell zwei Übergangszustände denkbar die über einen sesselartigen Übergangszustand verlaufen (**Abbildung 19**).

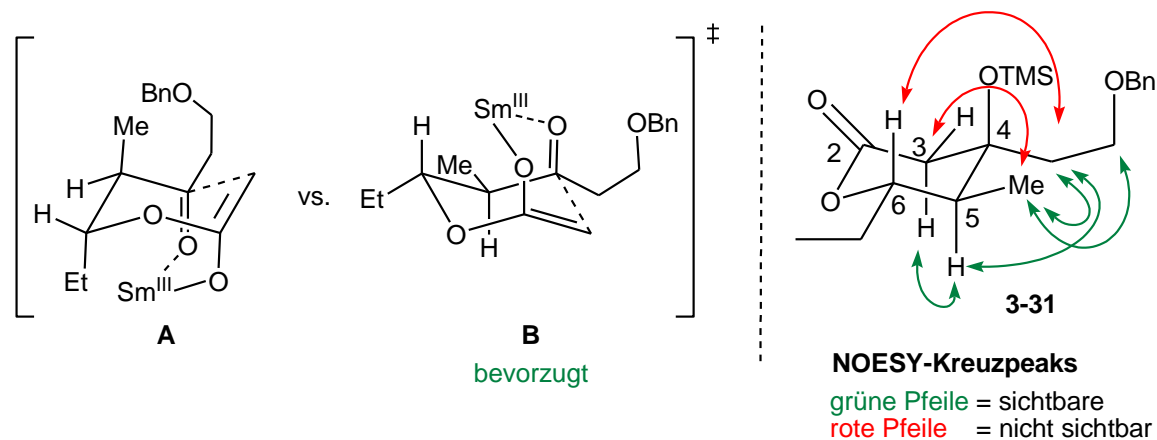


Abbildung 19: Denkbare sesselartige Übergangszustände der intramolekularen Samarium generierten Reformatsky-Reaktion und die beobachteten Kreuzpeaks im NOESY-Spektrum des Silyl-geschützten Produktes **3-31**

Aus der Literatur war bereits bekannt, dass Übergangszustand (ÜZ) **A** in der Regel gegenüber ÜZ **B** bevorzugt ist, speziell wenn der Rest, wo in unserem Fall die $\text{C}_2\text{H}_4\text{OBn}$ -Gruppe etabliert war, möglichst groß ist, da dieser im Produkt später in der energetisch günstigeren äquatorialen Position ausgerichtet ist.¹⁰⁶ Daher war die Stereochemie, wie sie in Lacton **3-29** vorzufinden war, zu erwarten. Ein Beweis konnte aber nur eine Auswertung des dazugehörigen NOESY-Spektrums liefern (**Abbildung 19** und **20**).

Dabei war ersichtlich, dass nur Kreuzpeaks auftraten, die im gezeigten Lacton **3-29** bzw. **3-31** möglich waren (grüne Pfeile), während die Kreuzpeaks die dabei nicht möglich sein sollten auch nicht erkennbar waren (rote Pfeile). Vor allem der fehlende Kreuzpeak von 6-H zu 4-CH₂ und der vorhandene Peak von 5-H zu 4-CH₂ bewiesen die prognostizierte Stereochemie.

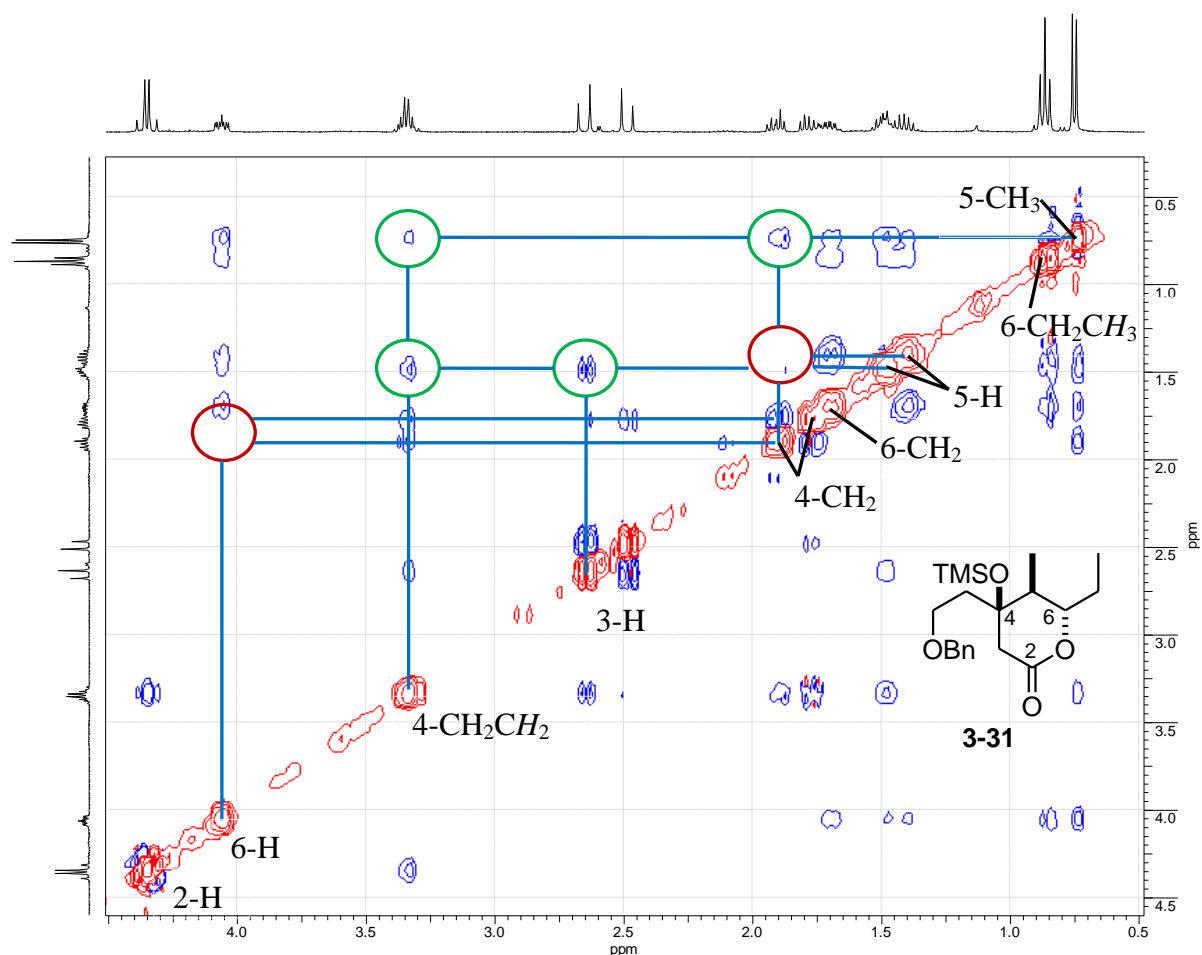


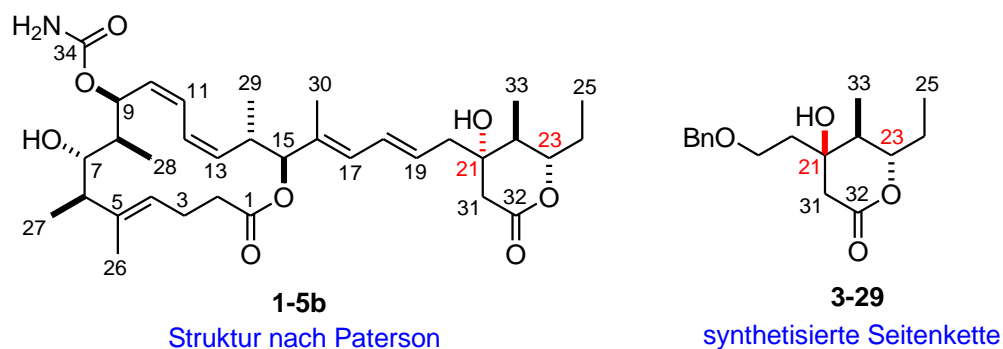
Abbildung 20: NOESY-Spektrum von Lacton **3-31** gemessen in MeOD: grün eingekreiste Kreuzpeaks und rot eingekreiste fehlende Kreuzpeaks sprechen für Isomer **3-31**

Ein Vergleich der Verschiebungen der Kohlenstoffatome C-21 und C-23 von Hydroxylacton **3-29** im ¹³C-NMR mit den Verschiebungen dieser C-Atome aus dem Naturstoff-Spektrum sollten einen ersten Anhaltspunkt liefern, ob die Stereochemie im synthetisierten Fragment der Seitenkette mit der im Naturstoff übereinstimmen könnte (**Tabelle 10**).

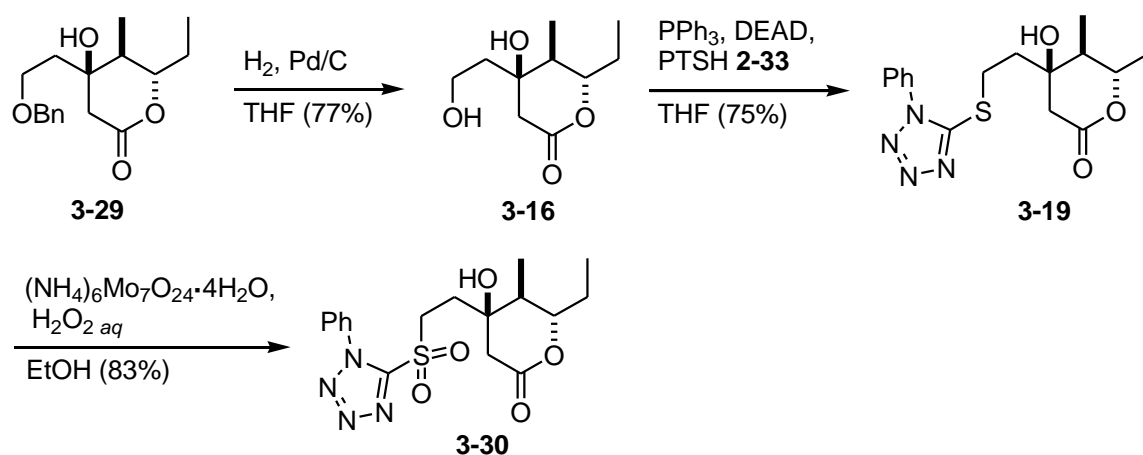
Tabelle 10: Vergleich der chemischen Verschiebungen von Lacton **3-29** und dem Naturstoff Leiodermatolid (**1-5**) im ^{13}C -NMR (gemessen in MeOD)

Kohlenstoff-Atom	Hydroxylacton 3-29	Naturstoff 1-5
C-21	71.97 ppm	72.73 ppm
C-23	84.53 ppm	85.53 ppm

Dabei erkennt man eine gute Übereinstimmung der Verschiebungen, was ein erstes Anzeichen dafür sein könnte, dass die Stereochemie hier übereinstimmen konnte. Zum Zeitpunkt dieser Studien war die korrigierte Struktur (**1-5b**) von Paterson *et al.*⁸⁹ noch nicht erschienen (**Abbildung 21**). Die Stereochemie, wie in Leiodermatolid (**1-5a**) vorgeschlagen, war also unter Umständen falsch prognostiziert. Letztlich kann nur eine Totalsynthese die korrekte Struktur sicher aufklären.

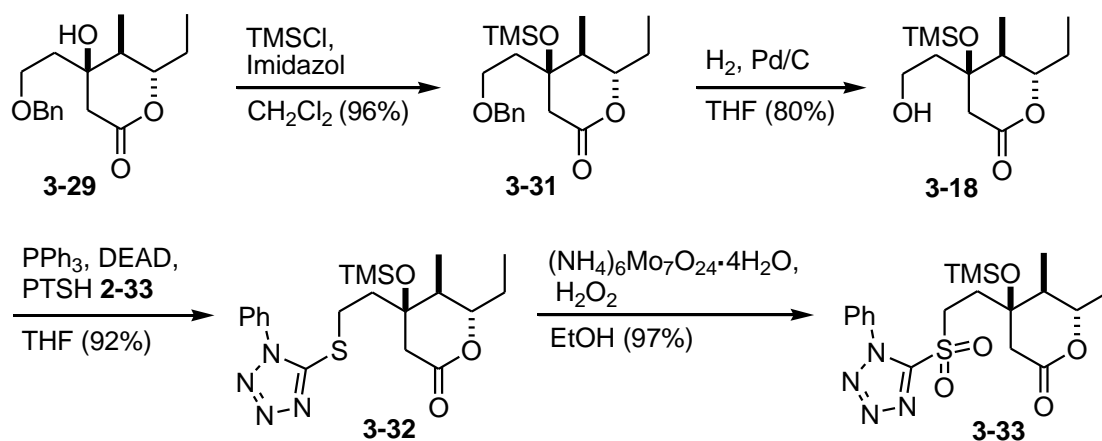
**Abbildung 21:** Vergleich der errechneten Struktur von Leiodermatolid (**1-5b**) von Paterson *et al.*⁸⁹ und der dargestellten Seitenkette **3-29**

Lacton **3-29** konnte nun durch palladiumkatalysierte Hydrierung am primären Alkohol geschützt werden (**Schema 25**), bevor es mit dem Thiol (PTSH **2-33**) über eine Mitsunobu-Reaktion verknüpft wurde. Der daraus resultierende Thioether **3-19** wurde anschließend zum Sulfon **3-30** oxidiert. Dies wurde zunächst unter Verwendung von zuvor getrockneter *m*CPBA und NaHCO_3 in Dichlormethan erprobt, lieferte aber nur eine geringe Umsetzung zum gewünschten Produkt. Vielversprechender war die Oxidation mit Ammoniummolybdat $((\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O})$ und 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung in Ethanol, welche die Darstellung von Sulfon **3-30** gewährleistete.



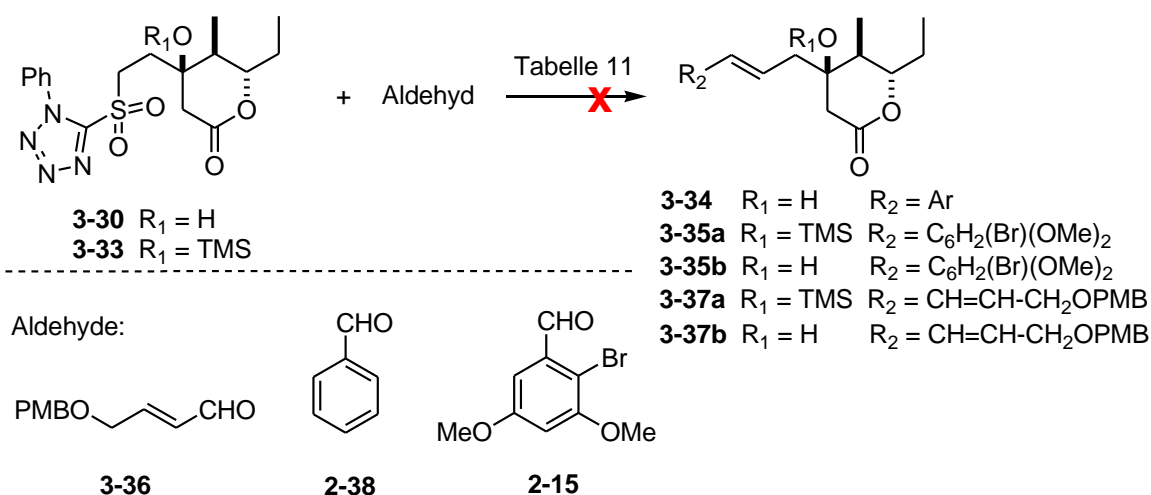
Schema 25: Synthese des ungeschützten Sulfons **3-30**

Auf dieselbe Weise wurde auch Sulfon **3-33** mit geschützter tertiärer Hydroxygruppe ausgehend von Alkohol **3-29**, nach durchgeführter Schützung als TMS-Ether **3-31**, dargestellt. Nach Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe, nachfolgender Etablierung des Thiols (PTSH **2-33**) durch Mitsunobu-Reaktion zu Thioether **3-32** und Oxidation des Schwefels erhielt man das geschützte Sulfon **3-33** (**Schema 26**). Der geschützte tertiäre Alkohol sollte verhindern, dass die vorhandene Hydroxyfunktion sich störend auf die Julia-Kupplung auswirken könnte. Außerdem konnten bessere Ausbeuten bei der Darstellung des geschützten Sulfon **3-33** erzielt werden.



Schema 26: Synthese vom geschützten Sulfon **3-33**

Somit war die Synthese der Seitenkette bewerkstelligt. Erste Testversuche mit einfachen Aldehyden zur Julia-Kocienski-Olefinierung waren jedoch nicht erfolgreich (**Schema 27**, **Tabelle 11**).



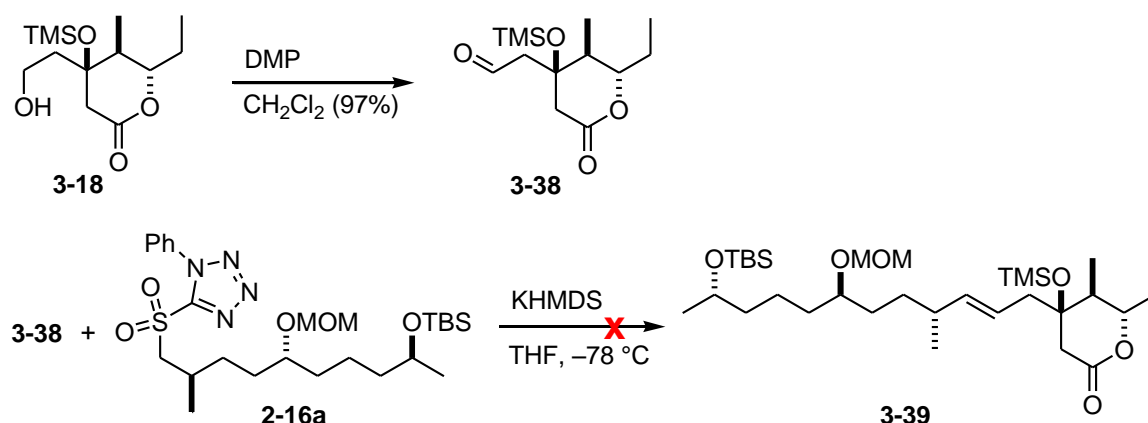
Schema 27: Versuche zur Umsetzung von Sulfon **3-30** bzw. **3-33** in einer Julia-Kocienski-Reaktion

Als einfachster aromatischer Aldehyd wurde zunächst Benzaldehyd (**2-38**) eingesetzt. Außerdem wurde die Umsetzung mit Aldehyd **2-15** getestet, der bereits erfolgreich in Kapitel 1 dieser Arbeit in einer Julia-Kupplung angewendet worden war und ein aliphatischer Aldehyd **3-36**, der dem späteren Kupplungspartner am ähnlichsten war. Die Versuche erfolgten unter verschiedenen Reaktionsbedingungen unter Variation der Basen, Lösungsmitteln und der Reaktionstemperaturen, aber es konnte in keinem Fall ein Umsatz zum jeweiligen Produkt **3-34**, **3-35a/b** und **3-37a/b** beobachtet werden.

Tabelle 11: Versuche zur Umsetzung von Sulfon **3-30** bzw. **3-33** in einer Julia-Kocienski-Reaktion im Detail

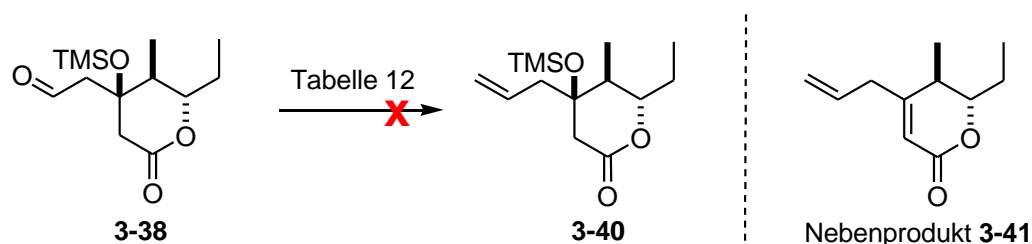
Sulfon mit R_1	Aldehyd	Base	Lösungsmittel	Reaktions-temperatur	Ergebnis
$R_1 = H$	2-38	KHMDS	THF	-78 °C bis RT	kein Umsatz
$R_1 = TMS$	2-15	KHMDS	THF	-78 °C bis RT	kein Umsatz
$R_1 = H$	2-15	KHMDS	THF	-78 °C bis RT	kein Umsatz
$R_1 = H$	3-36	KHMDS	THF	-78 °C bis RT	kein Umsatz
$R_1 = TMS$	2-15	KHMDS	THF	-78 °C bis RT	kein Umsatz
$R_1 = TMS$	2-15	LiHMDS	DMF/HMPA	-35 °C bis RT	Zersetzung
$R_1 = TMS$	2-15	KHMDS	DME	-35 °C bis RT	kein Umsatz
$R_1 = TMS$	2-15	<i>t</i> BuLi	DMF/HMPA	-78 °C bis RT	Zersetzung
$R_1 = TMS$	2-15	<i>n</i> BuLi	DMF/HMPA	-78 °C bis RT	Zersetzung
$R_1 = TMS$	2-15	NaHMDS	DME	-78 °C bis RT	kein Umsatz
$R_1 = TMS$	3-36	KHMDS	THF	-78 °C bis RT	kein Umsatz

Um den eventuell störenden Einfluss des Lactonesters **3-33** bei der Deprotonierung zu minimieren sollte die Julia-Kocienski-Olefinierung auch unter inversen Bedingungen erprobt werden, wo die Seitenkette als Aldehyd eingesetzt, mit einem beliebigen Sulfon umgesetzt werden sollte. Dazu wurde Alkohol **3-18** mit Dess-Martin-Periodinan in einer Dess-Martin-Oxidation in Aldehyd **3-38** überführt und dann wurde versucht dieser Aldehyd **3-38** in einer Julia-Reaktion mit Sulfon **2-16a** umzusetzen (**Schema 28**). Auch dieser Baustein **2-16a** wurde bereits erfolgreich in Kapitel 1 verwendet, führte aber hier auch nicht zum gewünschten Alken **3-39**.



Schema 28: Versuche zur Umsetzung von Aldehyd **3-38** in einer Julia-Kocienski-Reaktion mit dem bereits erfolgreich verwendeten Sulfon **2-16a**

Da auch dieser Versuch der Kupplung unter Julia-Bedingungen nicht erfolgreich verlief, wurden Versuche zur Umsetzung von Aldehyd **3-38** in einer Wittig-Reaktion¹⁰⁹ mit einem einfachen Wittig-Salz zu Alken **3-40** untersucht (**Schema 29, Tabelle 12**).



Schema 29: Versuche zur Umsetzung von Aldehyd **3-35** in Tebbe- oder Wittig-Reaktionen

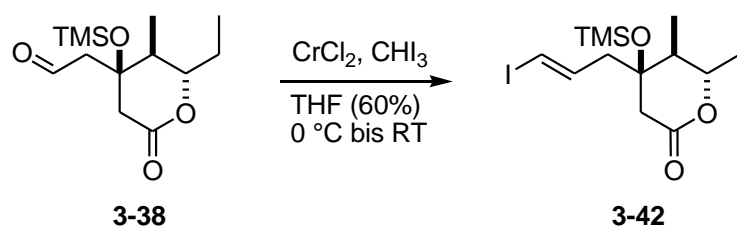
Dies führte jedoch zu keinem Umsatz unter milden basischen Bedingungen oder zu einem Nebenprodukt **3-41** durch Eliminierung unter drastischeren basischen Bedingungen. Daher wurde eine Tebbe-Reaktion¹¹⁰ in Betracht bezogen, um ein terminales Alken generieren zu können, dass dann später mit der Leiodermatolid-Grundstruktur über

Kreuzkupplungs- oder Metathese-Reaktionen gekuppelt werden könnte. Auch dieser Versuch führten aber nicht zu Alken **3-40**.

Tabelle 12: Versuche zur Umsetzung von Aldehyd **3-38** in Tebbe- oder Wittig-Reaktionen im Detail

Reagenzien	Temperatur	Ergebnis
Ph ₃ P·MeI, NaHMDS, THF	0 °C bis RT	kein Umsatz zu 3-40
Ph ₃ P·MeI, <i>n</i> BuLi, THF	0 °C	Nebenprodukt 3-41 (65%)
CH ₂ I ₂ , TiCl ₄ , Zn, PbCl ₂ , THF	65 °C	Zersetzung von 3-38
Cp ₂ TiCl ₂ , AlMe ₃ , THF	-78 °C bis RT	Zersetzung von 3-38

Eine weitere Möglichkeit zur Kupplung der Seitenkette mit dem Macrolacton wäre eine Heckreaktion mit einem Vinyljodid in der Lacton-haltigen Seitenkette. Aus diesem Grund wurde in einer letzten Untersuchung eine Takai-Reaktion¹¹¹ erprobt.



Schema 30: Takai-Reaktion von Aldehyd **3-38** zu Vinyljodid **3-42**

Dazu wurde eine Suspension aus trockenem Chrom(II)chlorid (6.0 eq.) in THF mit Iodoform (2.0 eq.) und Aldehyd **3-38** bei einer Temperatur von 0 °C versetzt und nach zweistündigem Rühren bei RT erhielt man Vinyljodid **3-42** mit einer Ausbeute von 60% (**Schema 30**).

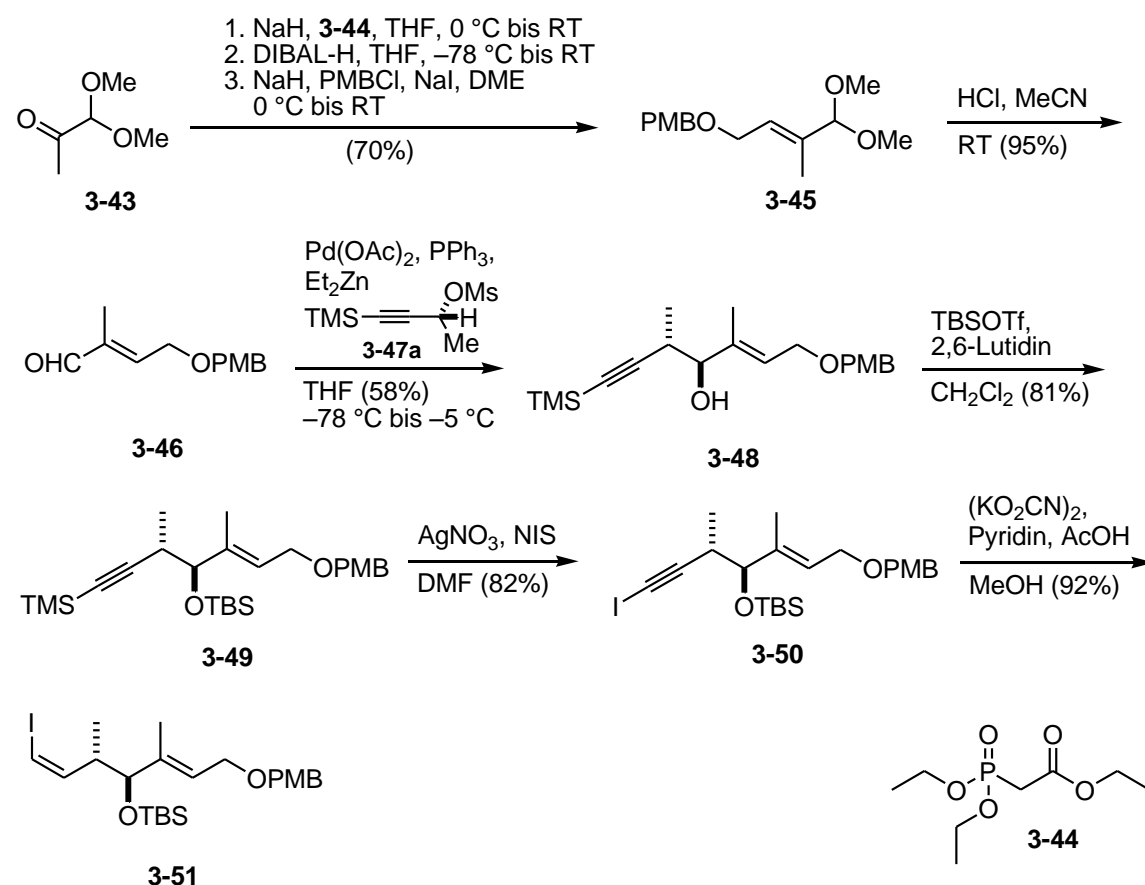
Damit sollten die Vorversuche zur Kupplung der Seitenkette abgeschlossen werden und der Fokus auf die Synthese der beiden Bausteine des Macrozyklus gerichtet werden. Die Darstellung der Seitenkette ist in einer Kurzmitteilung publiziert worden.¹¹²

3.2.3 Synthese der beiden Bausteine des Macrozyklus

3.2.3.1 Synthese des C12-C18-Bausteins

Entsprechend dem Retrosynthese-Plan (**Schema 19**) sollte der Macrolactonring von Leiodermatolid (**1-5a**) aus einem C1-C11-Baustein und einem C12-C18-Fragment aufgebaut werden.

Die Synthese des kleineren C12-C18-Fragments **3-4** startete vom käuflich erhältlichen Methylglyoxal-1,1-dimethylacetal **3-43**, das nach literaturbekanntem Verfahren¹¹³ über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion¹¹⁴ mit Triethylphosphonoacetat **3-44**, darauffolgender Reduktion mit DIBAL-H und Schützung des resultierenden primären Alkohols mit PMB-Chlorid in Acetal **3-45** überführt wurde (**Schema 31**). Dieses Acetal **3-45** lag zunächst als *E/Z*-Gemisch (*E/Z* = 10/1) vor.

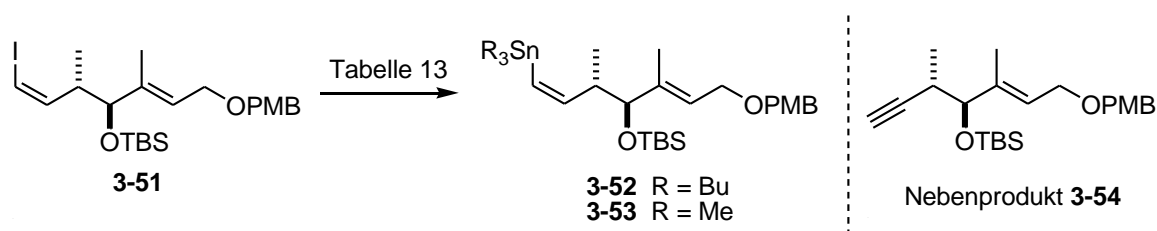


Schema 31: Synthese von Vinylodid **3-51**

Bei der anschließenden säurekatalysierten Entschützung der Acetal-Gruppe isomerisierte das *E/Z*-Gemisch jedoch selektiv zum *E*-Alkenal **3-46**. Die darauf aufbauende Synthese wurde von Herrn Dr. Navickas bis zum Vinyljodid¹¹² **3-51** entwickelt und die Darstellung wurde weitestgehend nach seinen Arbeitsvorschriften durchgeführt.

Dabei wurde Aldehyd **3-46** in einer Marshall-Tamaru-Reaktion mit dem literaturbekannten (*R*)-Mesylat¹¹⁵ **3-47a** unter Verwendung von Diethylzink, Triphenylphosphin und Palladium(II)acetat in THF zu Alkohol **3-48** umgesetzt, der im Anschluss als Silylether **3-49** geschützt wurde (**Schema 31**).

Weitergehende Funktionalisierung des Alkins **3-49** durch terminale Iodierung mit *N*-Iodsuccinimid in Anwesenheit von Silbernitrat¹¹⁶ lieferte Iodalkin **3-50** das im Anschluss über eine *Z*-selektive Diimidreduktion¹¹⁷ durch langsame Zugabe von Essigsäure zu einer Lösung aus Iodalkin **3-50**, Kaliumdiazodicarboxylat und Pyridin in Methanol zu Vinyljodid **3-51** reduziert wurde.



Schema 32: Versuche zur Synthese der Stannane **3-52** und **3-53**

Anschließend wurde Vinyljodid **3-51** versucht in die Stannane **3-52** und **3-53** zu überführen (**Schema 32**). Die Palladium-katalysierte Umsetzung¹¹⁸ zu Methylstannan **3-53** war nicht erfolgreich, wohl aber die Generierung des Butylstannans **3-52**.

Tabelle 13: Versuche zur Synthese der Stannane **3-52** und **3-53** im Detail

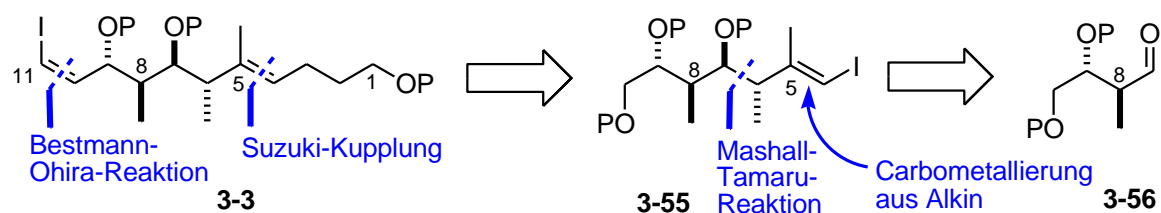
Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Me_6Sn_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, RT, 60 °C	unvollständiger Umsatz zu 3-53 , später Zersetzung
Me_6Sn_2 , Pd_2dba_3 , NMP, RT	zahlreiche Nebenprodukte, kein Produkt 3-53
Bu_6Sn_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, RT, 60 °C	kein Umsatz zu 3-52
1. <i>n</i> BuLi, THF, -78 °C 2. <i>n</i> Bu ₃ SnCl, -78 °C	Eliminierung zu 3-54 , kein Produkt 3-52
1. <i>n</i> Bu ₃ SnCl, THF, -78 °C 2. <i>n</i> BuLi, -78 °C	Produkt 3-52 (90%)

Dies erfolgte durch Zugabe von *n*BuLi (2.0 eq.) zu einer Lösung aus Vinyljodid **3-51** und Tri-*n*-Butylzinnchlorid (1.5 eq.) in THF bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**Tabelle 13**). Wichtig hierbei war, dass die Zugabe von Tri-*n*-Butylzinnchlorid, anders als in der Literatur beschrieben, vor der *n*BuLi-Zugabe erfolgte, da es anderenfalls zu einer Eliminierung kam und Alkin **3-54** erhalten wurde. Anfangs verwirrend waren die für *Z*-Doppelbindungen hohen Kopplungskonstanten (12.4 Hz) der beiden vinyllischen Protonen im $^1\text{H-NMR}$. Bei normal-funktionalisierten Doppelbindungen spricht dies für gewöhnlich für eine *E*-Doppelbindung, im Falle eines Stannan-Substituenten sind solch hohe Konstanten für *Z*-Stannane jedoch üblich (12.6 Hz¹¹⁸, 12.4 Hz¹¹⁹, 13.0 Hz¹²⁰, 12.3 Hz¹²¹), während *E*-Stannane höhere Kopplungskonstanten aufweisen (15.3 Hz¹²², 18.9 Hz¹²³). Neben den H,H-Kopplungskonstanten können auch die gemessenen Sn,H-Kopplungen ($^2J_{\text{Sn-H}} = 67.1\text{ Hz}$, $^3J_{\text{Sn-Htrans}} = 143.3\text{ Hz}$) durch den Vergleich mit der Literatur¹¹⁸ ($^2J_{\text{Sn-H}} = 56.7\text{ Hz}$, $^3J_{\text{Sn-Htrans}} = 136.4\text{ Hz}$) als Beweis für die *Z*-Konfiguration gesehen werden.

3.2.3.2 Synthese des C1-C11-Bausteins

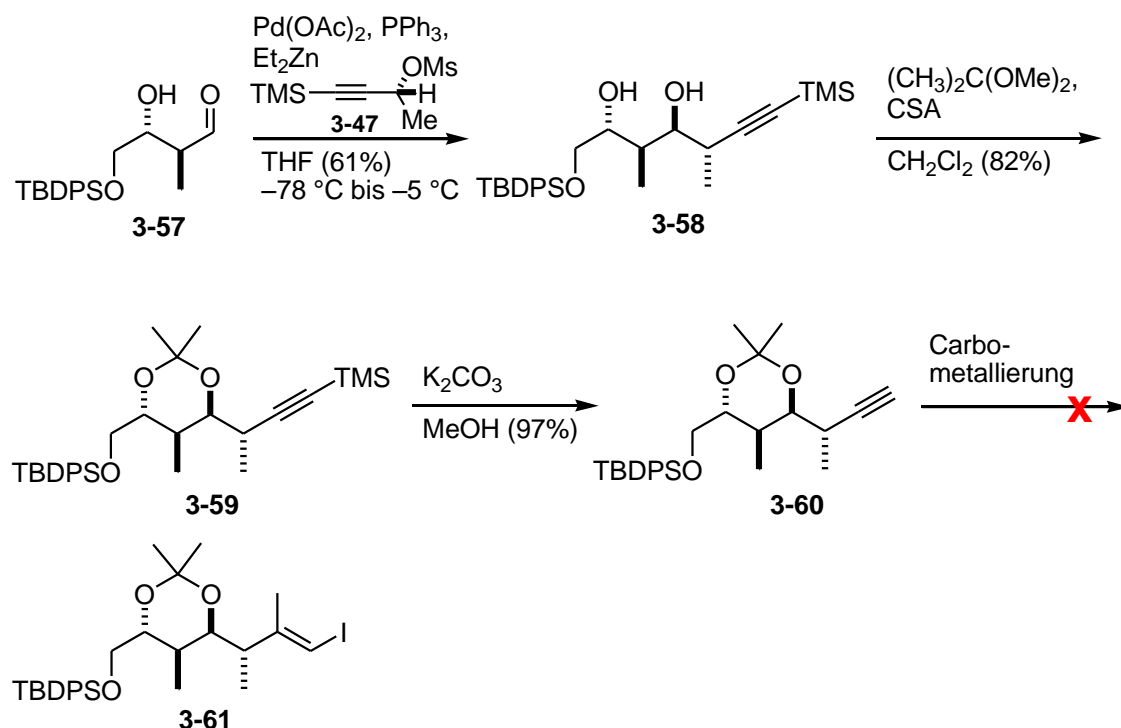
Bisherige Versuche zur Synthese:

Die in diesem Abschnitt aufgezeigten Studien zur Synthese dieses Bausteins **3-3** wurden von Herrn Dr. Navickas¹²⁴ parallel zu den Studien in dieser Arbeit durchgeführt. Dabei sollte ein C4-C14-Baustein mit einem Vinyljodid-Terminus über eine Suzuki-Kupplung verlängert werden und das dazu nötige Vinyljodid **3-55** aus der Dreifachbindung durch Carbometallierung¹²⁵ dargestellt werden (**Schema 33**). Als Ausgangsverbindung sollte der literaturbekannte Aldehyd **3-56** dienen, der über eine Marshall-Tamaru-Reaktion zum Edukt für die Carbometallierung führen sollte.



Schema 33: Retrosynthese von Baustein **3-3** in bisherigen Studien

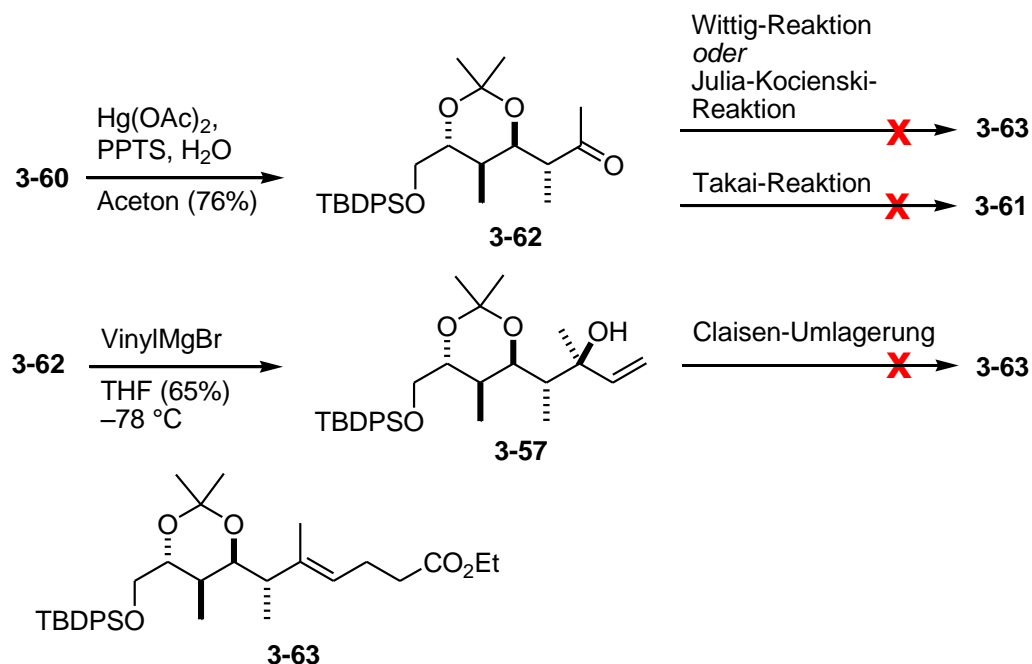
Dieser Aldehyd¹²⁶ **3-57** konnte über eine L-Prolin katalysierte Kreuz-Aldol-Reaktion aus α -Silyloxyacetaldehyd erhalten werden und im Weiteren als β -Hydroxyaldehyd **3-57** in einer Marshall-Tamaru-Reaktion eingesetzt werden (**Schema 34**). Das so erhaltene 1,3-*anti*-Diol **3-58** wurde dann als Dimethylacetal **3-59** geschützt und die TMS-Schutzgruppe unter basischen Bedingungen entfernt, was zum terminalen Alkin **3-60** führte. Die darauffolgenden Versuche zur Carbometallierung scheiterten allerdings. Eine Wasser-katalysierte Variante der Reaktion¹²⁷ führte lediglich zur Entschützung des 1,3-Diols **3-60**, aber zu keinem Umsatz zu Vinyljodid **3-61**.



Schema 34: Synthese von Alkin **3-60** und Versuche zu dessen Carbometallierung

Im weiteren Verlauf wurde Alkin **3-60** daher über eine Kutscheroff-Hydratisierung¹²⁸ in Keton **3-62** überführt um durch Einsatz dieses Ketons **3-62** in einer Wittig-Reaktion oder einer Julia-Kocienski-Reaktion¹²⁹ eventuell zu Kupplungsprodukt **3-63** zu gelangen (**Schema 35**). Außerdem wurde versucht das Keton in einer Takai-Reaktion¹¹¹ in Vinyljodid **3-61** zu überführen. Da all diese Versuche fehlschlagen, entschloss man sich zur Darstellung von β -Hydroxyalken **3-57** aus Keton **3-62** über eine Grignard-Reaktion zur Erprobung einer anschließenden Claisen-Umlagerung.¹³⁰ Die Umlagerung von β -Hydroxyalken **3-57** wurde durch Erhitzen mit 1,1,1-Trimethoxyethan in Anwesenheit katalytischer Mengen an Propionsäure durchgeführt. Dabei war kein Umsatz zum gewünschten Ester **3-63** zu beobachten, sondern lediglich eine Zersetzung des β -

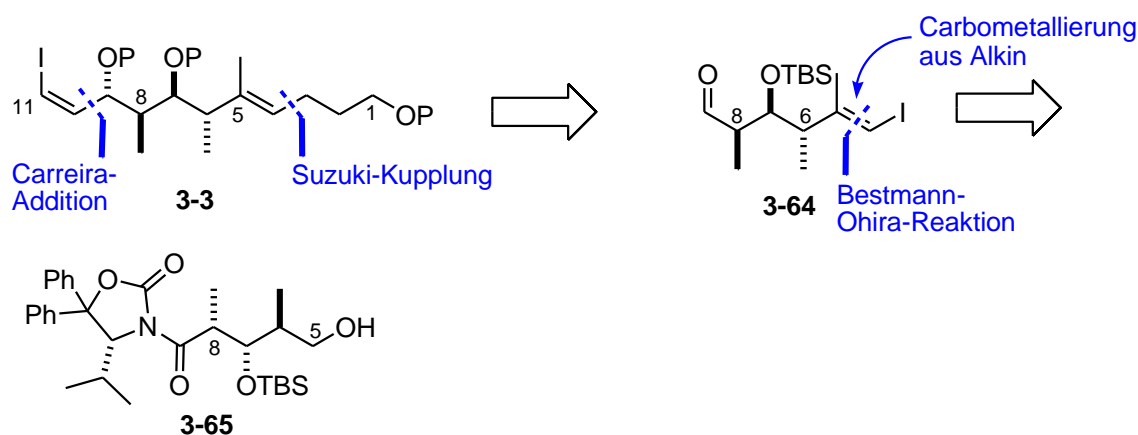
Hydroxyalkens **3-57**. Aus diesem Grund wurden die Versuche auf diesem Reaktionsweg eingestellt.



Schema 35: Versuche zur weiteren Umsetzung von Alkin **3-60**

Synthesestrategie 1:

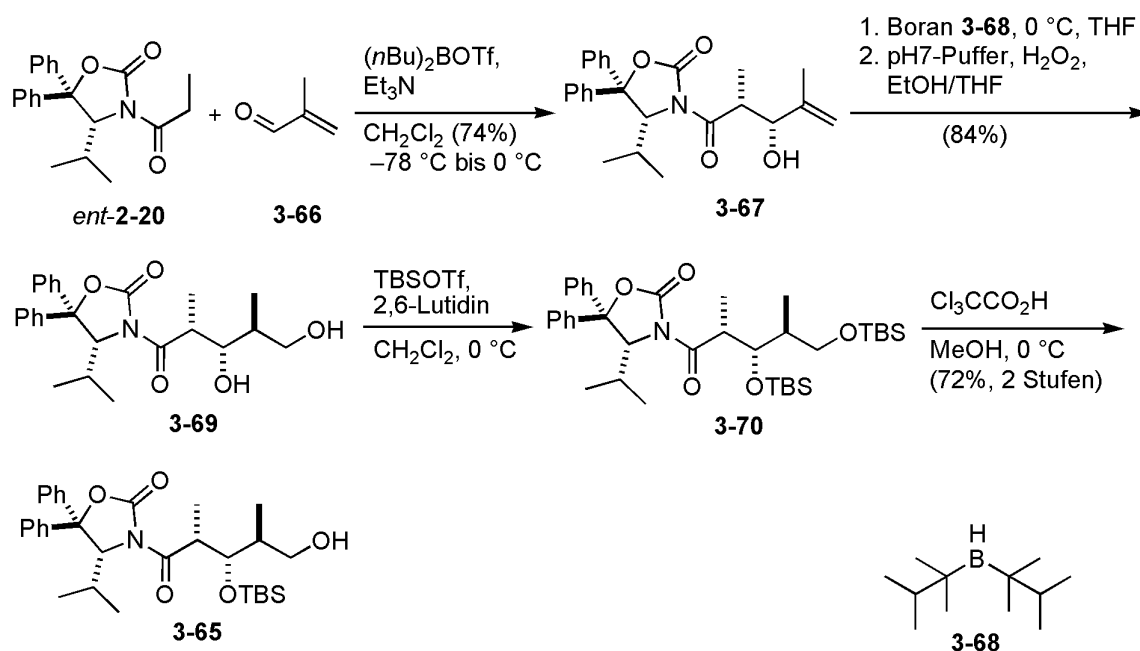
Im ersten eigenen Synthesekonzept zur Darstellung von Baustein **3-3** sollte die C9/C10-Bindung durch eine stereoselektive Acetylid-Addition an einen Aldehyd **6-64** aufgebaut werden und die C3/C4-Doppelbindung über eine Suzuki-Reaktion etabliert werden, was die Darstellung eines Vinyljodids **3-64** erfordern würde (**Schema 36**).



Schema 36: Retrosynthese von Baustein **3-3** bei Synthesestrategie 1

Dieses sollte aus dem literaturbekannten und einfach zugänglichen Alkohol **2-65** über eine Carbometallierung gewährleistet werden.

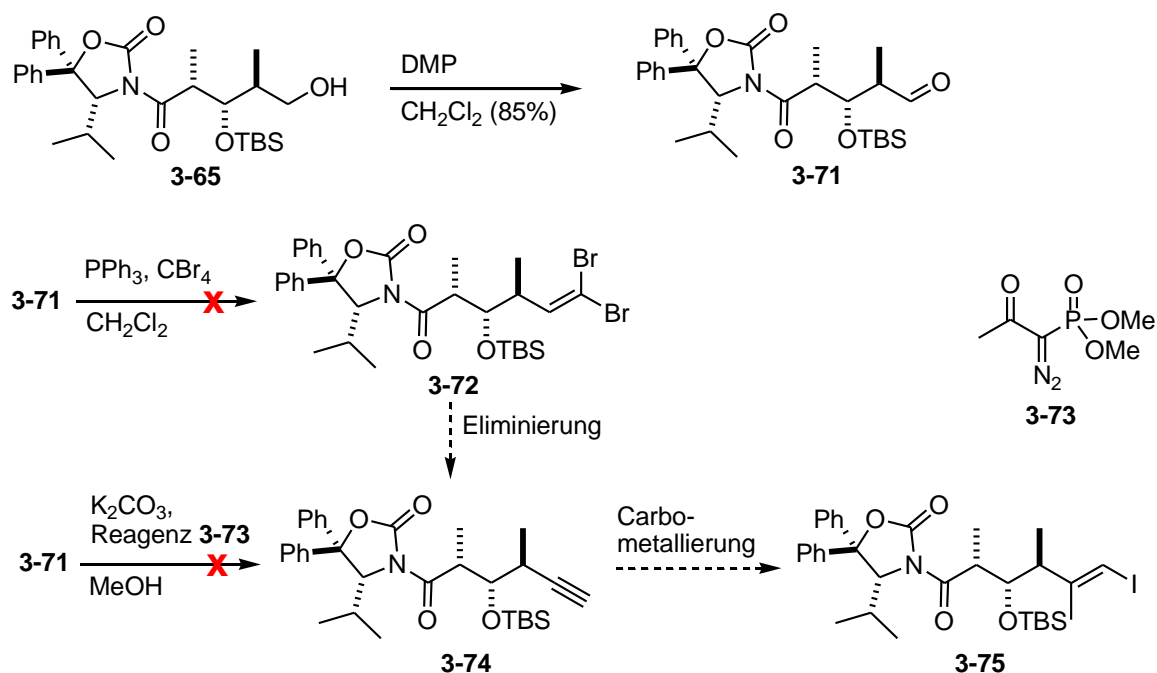
Die Synthese von Alkohol **3-65** wurde von Novartis als wichtiger Baustein für die Darstellung größerer Mengen von Discodermolid (**1-10**) ausgearbeitet und begann mit Propionyloxazolidinon *ent*-**2-20** das in einer Aldol Reaktion mit Methacrolein (**3-66**) umgesetzt wurde. (**Schema 37**).¹³¹



Schema 37: Synthese von Alkohol **3-65**

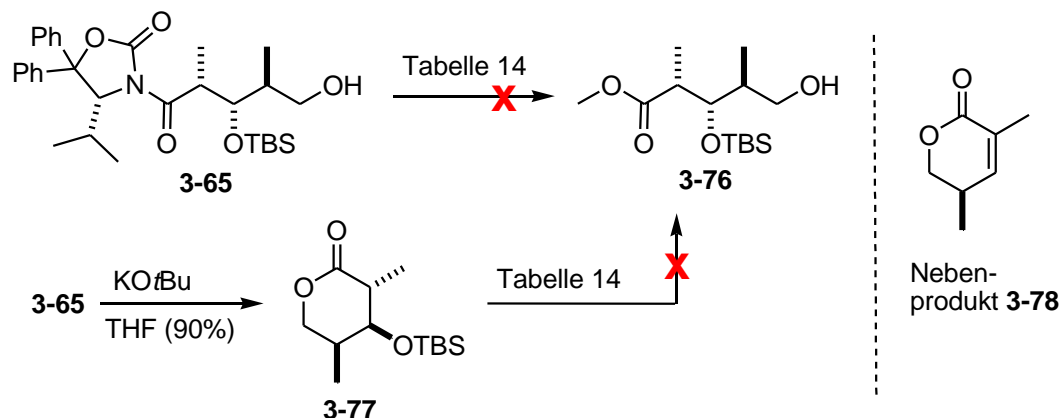
Das so erhaltene Aldol-Produkt **3-67** konnte jetzt stereoselektiv unter Verwendung von Thexylboran (**3-68**) hydroboriert werden¹³² und nach oxidativer Aufarbeitung erhielt man Diol **3-69** als das gewünschte Diastereomer. Weiterführende Schützung beider Hydroxyfunktionen als Silylether **3-70** und anschließende selektive Entschützung der primären Hydroxyfunktion lieferte Aldolprodukt **3-65**.

Alkohol **3-65** konnte jetzt in einer Dess-Martin-Reaktion zu Aldehyd **3-71** oxidiert werden (**Schema 38**). Versuche zur Bereitstellung von Alkin **3-74** aus Aldehyd **3-71** über eine Corey-Fuchs-Reaktion¹³³ scheiterten bereits an der Überführung in das Dibromid **3-72**, da es hier zu keinem Umsatz kam. Eine direkte Darstellung von Alkin **3-74** über eine Bestmann-Ohira-Reaktion¹³⁴ war ebenfalls nicht erfolgreich, da es hier zur Zersetzung des Aldehyds **3-71** kam.



Schema 38: Versuche zur Synthese von Vinylidiod **3-75**

Um einen störenden Einfluss durch das Auxiliar auszuschließen sollte dieses abgespalten werden. Eine reduktive Entfernung kam dabei nicht in Frage, da das resultierende Diol in weiteren Reaktionen nicht mehr selektiv funktionalisiert werden könnte.



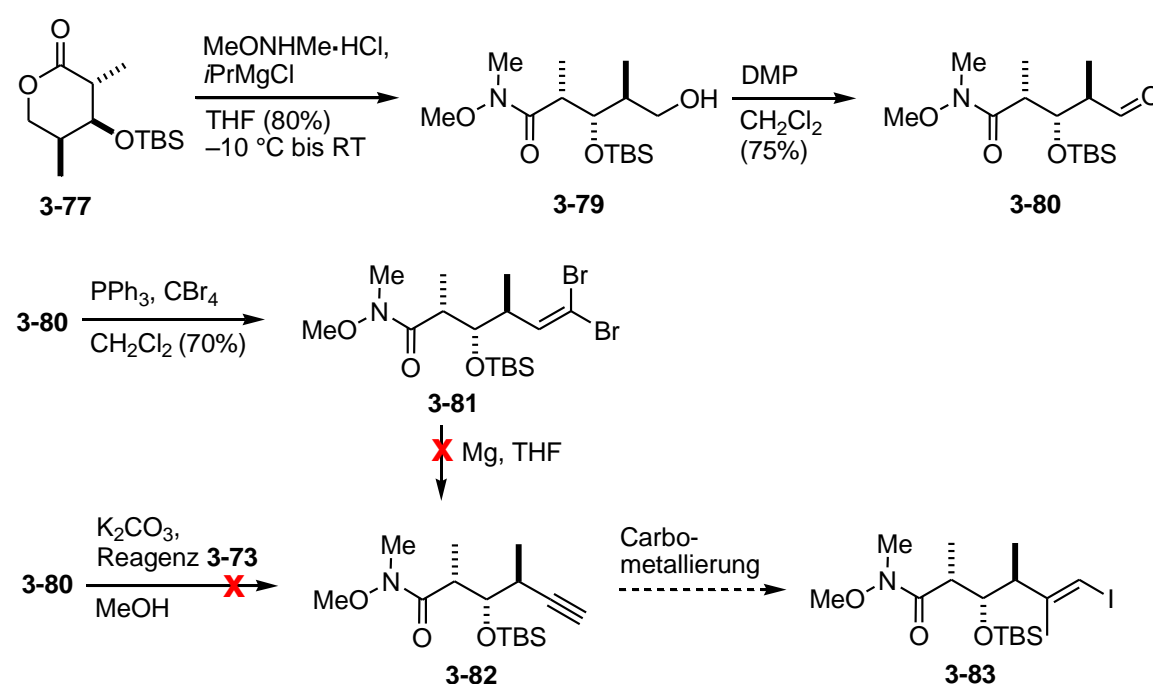
Schema 39: Versuche zur Synthese von Hydroxyester **3-73**

Daher wurde eine Umsetzung des Amid-Derivats **3-65** zum Ester **3-76** unter verschiedenen basischen Bedingungen ausprobiert (**Schema 39, Tabelle 14**). Da es zu keinem Umsatz kam, musste ein Umweg über Lacton **3-77** eingeschlagen werden, welches durch katalytische Mengen an Kalium-*tert*-butylat in THF erhalten wurde. Eine basische Umesterung ausgehend von Lacton **3-77** zu Ester **3-76** konnte allerdings auch hier unter diversen basischen Bedingungen nicht erzielt werden, da es immer durch Eliminierung zum Nebenprodukt **3-78** kam.

Tabelle 14: Versuche zur Synthese von Hydroxyester **3-76** im Detail

Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Alkohol 3-65	NaOMe, MeOH/CH ₂ Cl ₂	kein Umsatz zu 3-76
Alkohol 3-65	LiBr, MeOH/THF	kein Umsatz zu 3-76
Lacton 3-77	NaOMe, MeOH	eliminiertes Nebenprodukt 3-78
Lacton 3-77	K ₂ CO ₃ , MeOH	eliminiertes Nebenprodukt 3-78

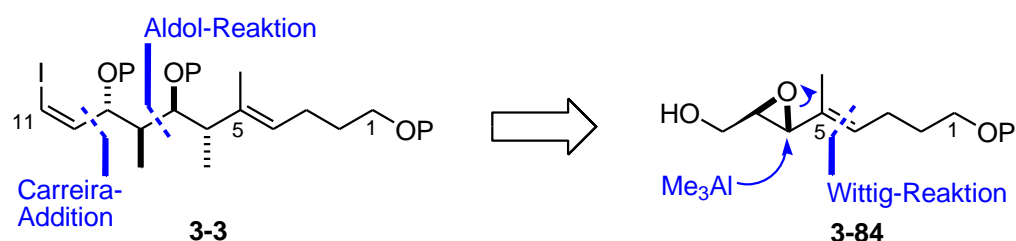
Lacton **3-77** konnte aber erfolgreich in das Weinreb-Amid **3-79**, durch Verwendung von *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid und Isopropylmagnesiumchlorid überführt werden (**Schema 40**).

**Schema 40:** Versuche zur Synthese von Vinylidiod **3-83**

Um die Corey-Fuchs- und die Bestmann-Ohira-Reaktion auch am Weinreb-Amid **3-80** zu erproben, wurde Alkohol **3-79** auch hier unter Dess-Martin-Bedingungen in Aldehyd **3-80** überführt. Die Durchführung der Bestmann-Ohira-Reaktion lieferten auch hier kein Alkin **3-82**, allerdings konnte das Dibromid **3-81** über Corey-Fuchs-Bedingungen generiert werden. Die anschließende Eliminierung zu Alkin **3-82** war aber auch hier nicht möglich. Somit konnte die Carbometallierung zu Vinylidiod **3-83** als eigentlich kritische Reaktion nicht untersucht werden. Die bisherigen Studien in dieser Arbeit haben aber gezeigt, dass diese Reaktion sehr substratspezifisch zu sein scheint. Daher wurde im Weiteren versucht von dieser Reaktion Abstand zu nehmen.

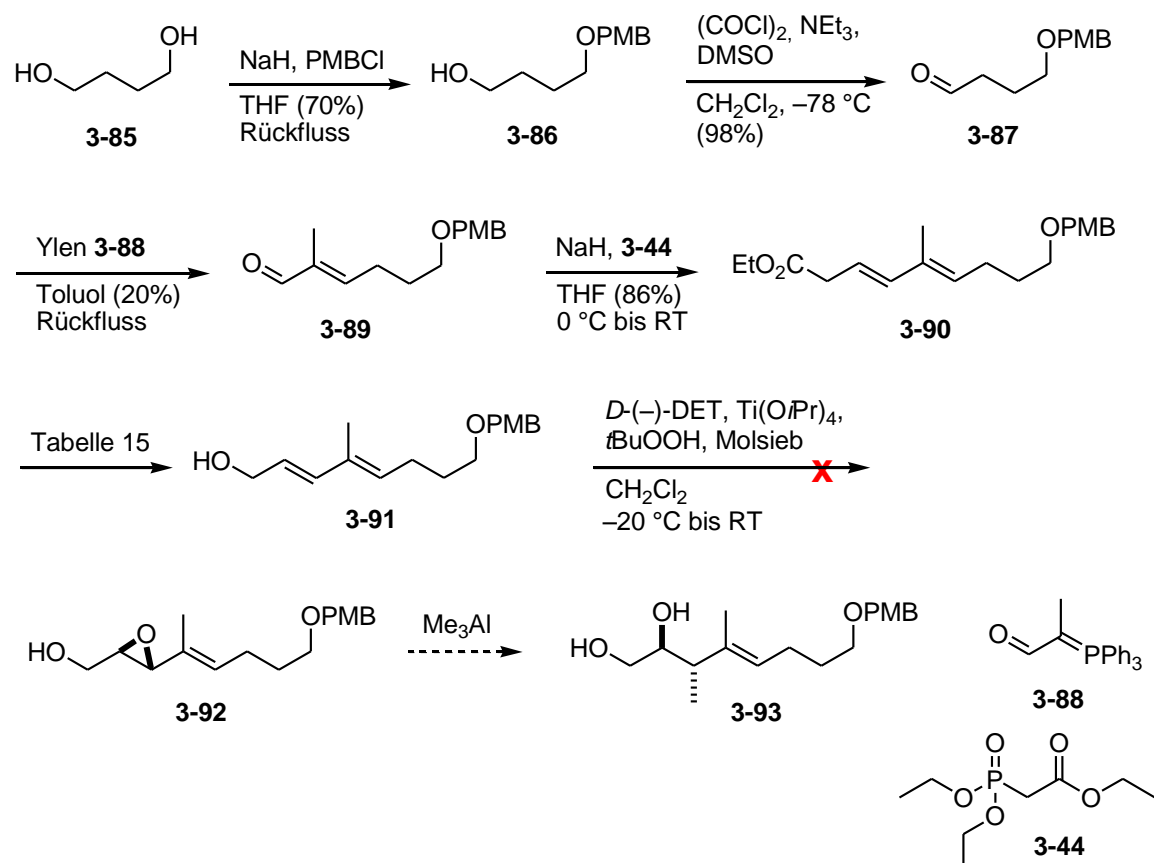
Synthesestrategie 2:

Auch im zweiten Synthesekonzept zur Darstellung von Baustein **3-3** sollte die C9/C10-Bindung über eine Carreira-Reaktion geknüpft werden (**Schema 41**). Die C7/C8-Bindung sollte über eine Aldol-Reaktion unter Ausbildung der benachbarten Stereozentren möglich sein. Um die Carbometallierung zu umgehen sollte die C4/C5-Doppelbindung an einer einfachen Vorstufe über eine Wittig-Reaktion durchgeführt werden. Die Stereozentren an C6 und C7 sollten im Anschluss über eine stereo- und regioselektive Öffnung eines über Sharpless-Epoxidierung¹³⁵ erhaltenen Epoxids **3-84** mit Trimethylaluminium erfolgen. Derartige selektive Öffnungen waren in der Literatur an einfachen Systemen bekannt.¹³⁶



Schema 41: Retrosynthese von Baustein **3-3** bei Synthesestrategie 2

Dabei wurde von Butandiol (**3-85**) ausgegangen, welches zunächst selektiv als PMB-Ether **3-86** geschützt und dann unter Swern-Bedingungen zum bekannten Aldehyd¹³⁷ **3-87** oxidiert wurde (**Schema 42**). Dieser wurde in einer Wittig-Reaktion mit dem literaturbekannten Ylen¹³⁸ **3-88** durch Erhitzen unter Rückfluss zu Aldehyd **3-89** umgesetzt. Trotz mehrtägigem Rühren und Erprobung verschiedener Lösungsmittel konnte kein höherer Umsatz als 20% erzielt werden, die Edukte **3-87** und **3-88** konnten jedoch mit nur geringem Verlust zurückgewonnen werden. Durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Aldehyd **3-89** mit deprotoniertem Phosphonat **3-44** konnte Ester **3-90** erhalten werden, der anschließend zu Alkohol **3-91** reduziert werden musste. Durch Verwendung von DIBAL-H bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und LiAlH_4 bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhielt man jedoch immer *E/Z*-Gemische durch Isomerisierung der C4/C5-Doppelbindung (**Tabelle 15**).



Schema 42: Versuche zur regio- und enantioselektiven Synthese von Diol **3-93**

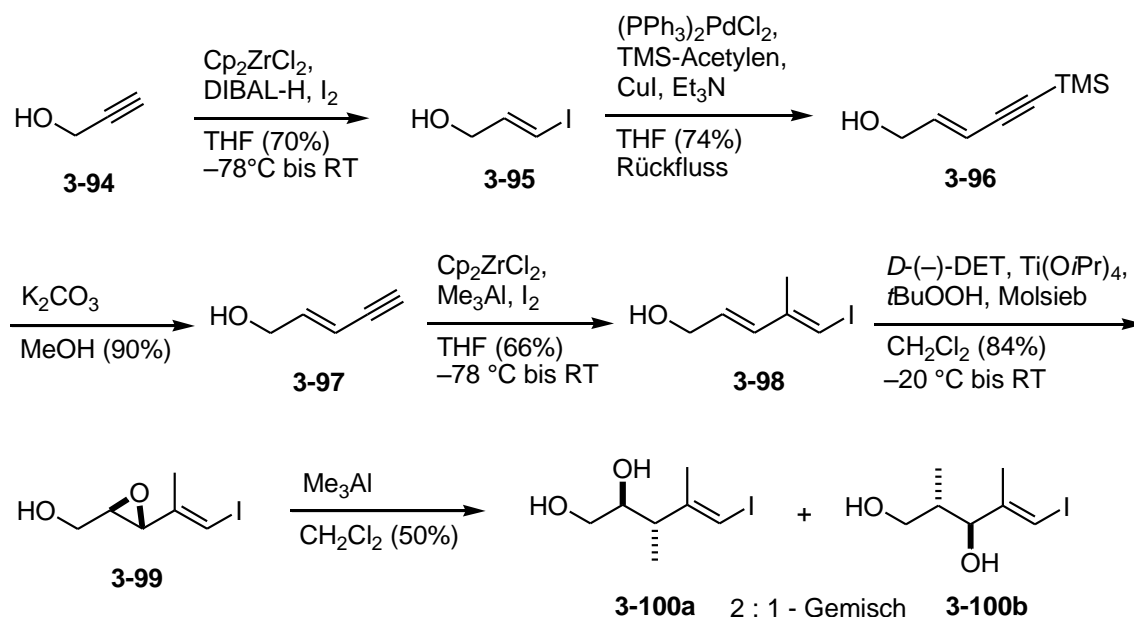
Der Einsatz von LiAlH_4 bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ermöglichte dagegen die isomerenreine Darstellung von Alkohol **3-91**. Leider war eine darauffolgende Sharpless-Epoxidierung zu Epoxid **3-92** unter Verwendung von $(-)$ -Diethyltartrat, Titan(IV)propoxid und *tert*-Butylperoxid in Dichlormethan nicht erfolgreich.

Tabelle 15: Versuche zur Reduktion von Ester **3-90**

Reaktionsbedingungen	Ergebnis
DIBAL-H, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	Produkt 3-91 (95%) als <i>E/Z</i> -Gemisch (<i>E/Z</i> = 6/4)
LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT	Produkt 3-91 (60%) als <i>E/Z</i> -Gemisch (<i>E/Z</i> = 94/6)
LiAlH_4 , Et_2O , $-20\text{ }^\circ\text{C}$	Produkt 3-91 (70%) als reines <i>E</i> -Isomer

Diese Synthesestrategie sollte aber noch nicht verworfen werden. Daher wurde eine ähnliche Syntheseroute eingeschlagen, die ein ähnliches β -Hydroxyoxiran ohne die Anwesenheit der PMB-Ether-Kette (C1-C3) darstellen sollte.

Die Synthese ausgehend von Propargylalkohol (**3-94**) zu Vinylidid **3-98** war bereits von Negishi *et al.*¹³⁹ bekannt, erfordert aber den Einsatz eines teuren Katalysators ($\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{DPEphos})$). Daher wurde die Synthese entsprechend abgeändert (**Schema 43**).

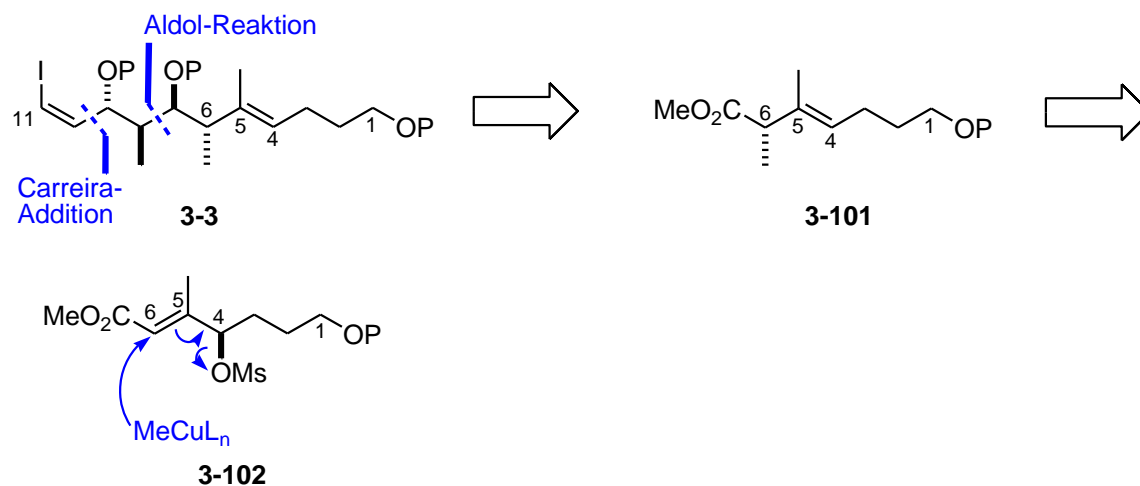


Schema 43: Versuche zur regio- und enantioselektiven Synthese von Diol **3-100a**

Man startete ebenfalls von Propargylalkohol (**3-94**) der mit *in situ* generiertem HZrCp_2Cl reduziert und durch Quenchen mit Iod in Vinyljodid **3-95** überführt wurde. Darauf folgte eine Sonogashira-Reaktion durch Einsatz von $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, CuI und TMS-Acetylen unter Rückfluss, gefolgt von TMS-Entschützung des Sonogashira-Produktes **3-96** zum terminalen Alkin **3-97**. Die Carbometallierung war an diesem einfachen Fragment bereits bekannt und lieferte Vinyljodid **3-98**. Dazu wurde eine Lösung aus Alkin **3-97**, Trimethylaluminium und Cp_2ZrCl_2 in Dichlormethan über Nacht bei -10°C gerührt und im Anschluss eine Lösung aus Iod in THF bei einer Temperatur von -78°C zugetropft. Damit war die Ausgangsverbindung für die Sharpless-Epoxidierung bereitgestellt, die unter Anwendung derselben Bedingungen wie im obigen Fall erfolgreich verlief und Epoxid **3-99** in guter Ausbeute lieferte. Die Bestimmung des *ee*-Wertes dieses Epoxids **3-99** wurde hier nicht vorgenommen, da die Synthesestrategie auf der nächsten Stufe scheiterte. Die nachfolgende Schlüsselreaktion, die stereo- und regioselektive Öffnung des Epoxids mit Trimethylaluminium verlief nicht in der erhofften Selektivität. Auch bei tieferen Temperaturen konnten nur Gemische aus Regioisomeren erhalten werden, die im günstigsten Fall in einem Regioisomerenverhältnis von 3:1 (**3-100a** : **3-100b**) endeten. Das Gemisch konnte zwar in der nächsten Stufe durch Periodat-Spaltung getrennt werden, die moderaten Ausbeuten und vor allem das schlechte Regioisomerenverhältnis führten aber dazu, dass die Studien zu diesem Syntheseweg eingestellt wurden.

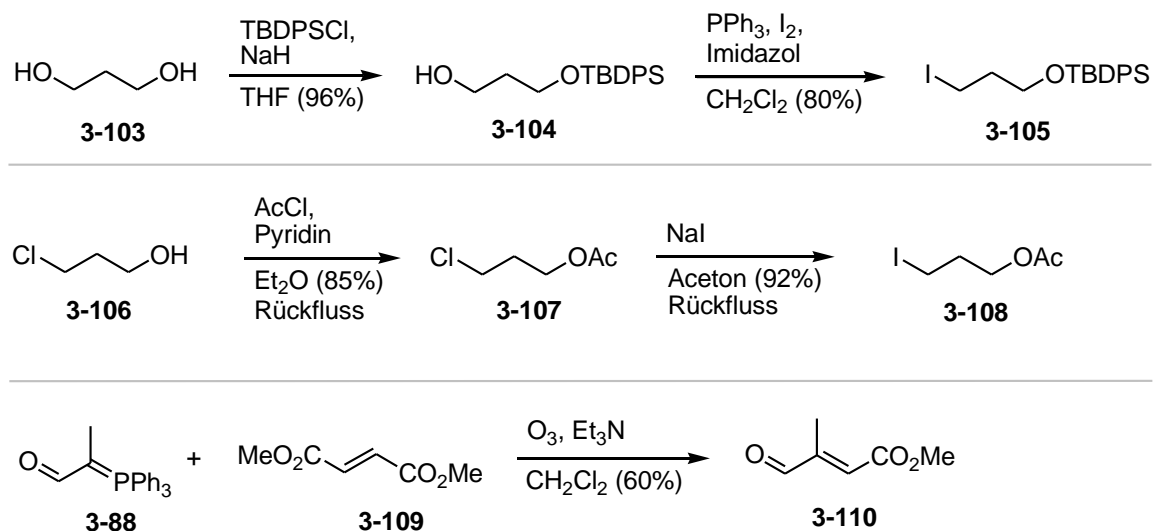
Synthesestrategie 3:

Auch im dritten Synthesekonzept zur Darstellung von Baustein **3-3** sollte auf die Carreira-Reaktion an C9/C10 und eine Aldol-Reaktion an C7/C8 gesetzt werden, was retrosynthetisch zu einem Ester **3-101** führte (**Schema 44**). Die C4- bis C6-Region sollte durch den *anti*-selektiven Angriff eines Cuprats an eine bei C5/C6-ständige Doppelbindung und darauffolgende Umlagerung der Doppelbindung unter Austritt einer Abgangsgruppe an C4 erfolgen, so wie dies in der Literatur bereits an einigen Beispielen beschrieben war.¹⁴⁰ Die Darstellung der Methyl-funktionalisierten Doppelbindung in α -Position zur stereogenen Mesylat-Funktion (Verbindung **3-102**) sollte durch eine asymmetrische Addition eines entsprechenden Zinkorganyls an einen α,β -ungesättigten Aldehyd nach einer Methode von Knochel *et al.*¹⁴¹ durchgeführt werden.



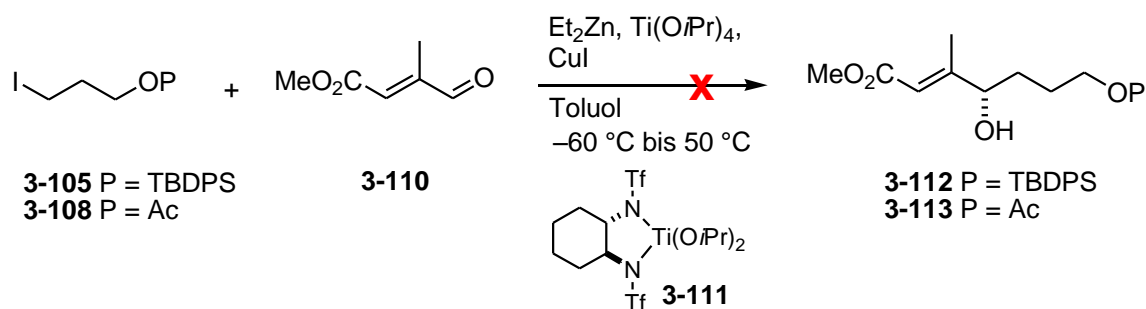
Schema 44: Retrosynthese von Baustein **3-3** bei Synthesestrategie 3

Bei der Synthese wurde von Propandiol (**3-103**) ausgegangen, welches in einem ersten Schritt als Silylether **3-104** einfach geschützt wurde, gefolgt von einer Appel-Reaktion¹⁴² zum Austausch der Hydroxyfunktion gegen Iodid (**Schema 45**). Somit erhielt man das silylgeschützte Iodid¹⁴³ **3-105**. Außerdem wurde ausgehend von Chlorpropanol (**3-106**) das entsprechende analoge Acetat-geschützte Iodid¹⁴⁴ **3-108** durch Einführung der Acetat-Schutzgruppe zu Acetat **3-107**, gefolgt von einer Finkelstein-Reaktion¹⁴⁵ zur Einführung des Iods, dargestellt. Der α,β -ungesättigte Aldehyd **3-110** konnte aus der Umsetzung des bereits verwendeten Ylen¹³⁸ **3-88** mit Fumarsäuredimethylester (**3-109**) in einem Schritt erhalten werden.¹⁴⁶



Schema 45: Synthese der Iodide **3-105** und **3-108**, sowie von Aldehyd **3-110**

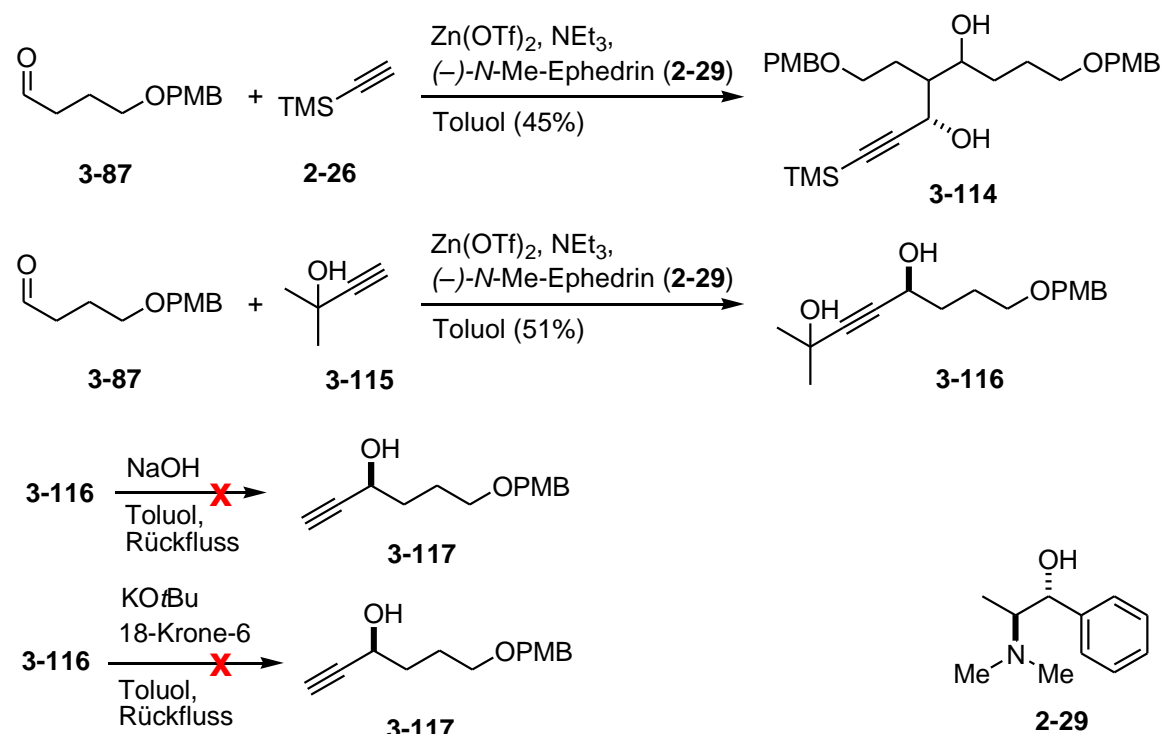
Nun konnte nach einer Versuchsvorschrift von der Gruppe um Knochel *et al.*¹⁴¹ die Aktivierung der Iodide **3-105** und **3-108** durch Erhitzen mit Kupferiodid in reinem Diethylzink bei 50 °C über Nacht erfolgen. Das dadurch generierte Zinkorganyl wurde nach Entfernung des überschüssigen Diethylzinks im Vakuum zu einer Lösung aus dem chiralen Liganden **3-111** in Toluol bei einer Temperatur von –60 °C zugetropft, gefolgt von der Zugabe von Aldehyd **3-110** (**Schema 46**). Dabei konnte beim Einsatz der Iodide **3-105** und **3-108** jedoch immer nur eine Zersetzung des Aldehyds **3-110** festgestellt werden und nie ein Umsatz zum gewünschten Produkt.



Schema 46: Versuche zur enantioselektiven Synthese von Alkohol **3-112** und **3-113**

Da bereits diese stereoselektive Umsetzung zu Alkohol **3-112** oder **3-113** nicht bewerkstelligt werden konnte und einige weitere Versuche zur Synthese eines racemischen Alkohols durch Grignard-Reaktion von Aldehyd **3-110** mit Allylmagnesiumbromid an der anschließenden Hydroborierung scheiterten, wurde dieser Reaktionsweg nicht weiter verfolgt, sondern eine andere Strategie zur Darstellung eines solchen Alkohols erprobt.

Dazu sollte die Stereoinformation über eine Carreira-Reaktion am bereits aus obigen Reaktionen bekannten Aldehyd **3-87** mit TMS-Acetylen (**2-26**), Zinktriflat, Triethylamin und dem chiralen Liganden (-)-*N*-Methylephedrin (**2-29**) etabliert werden (**Schema 47**).



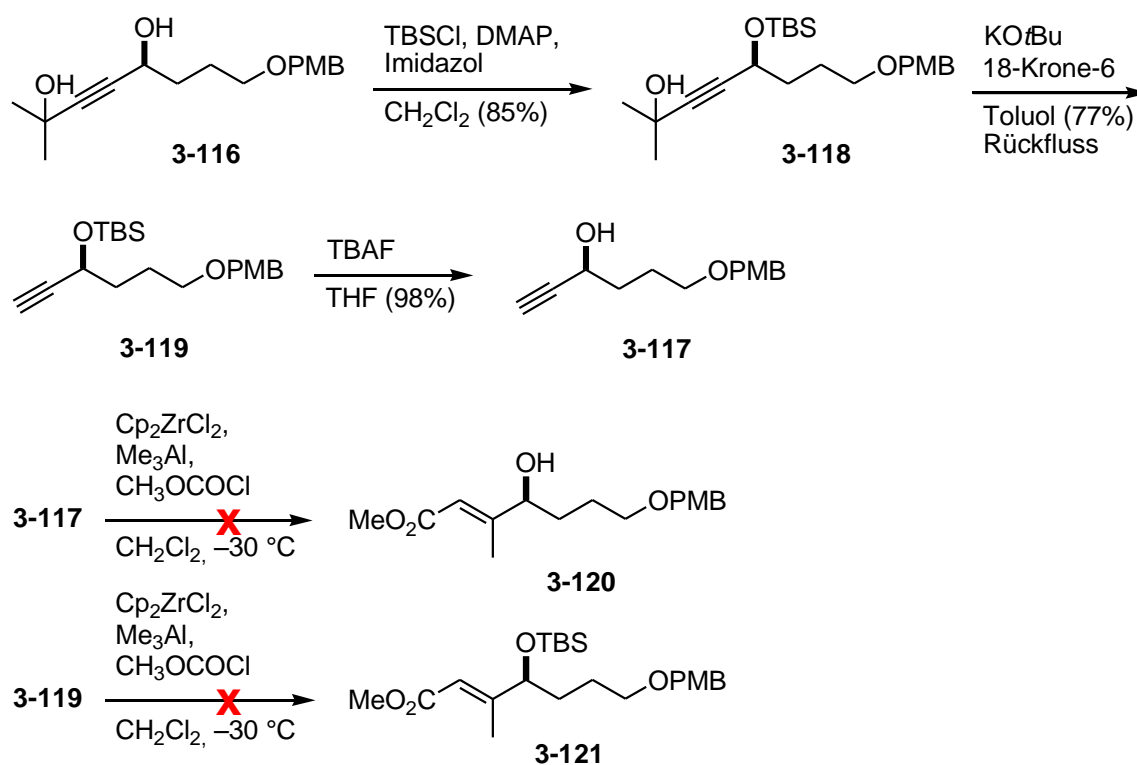
Schema 47: Versuche zur Carreira-Reaktion von Aldehyd **3-87** und darauffolgende Entschützung

Da trotz langsamer Zugabe von TMS-Acetylen (**2-26**) nur ein Nebenprodukt **3-114** durch Aldol-Reaktion zweier Aldehyde **3-87** und nachfolgender stereoselektiver Addition an das Alkin **2-26** erfolgte, wurde die Umsetzung mit 2-Methyl-3-butin-2-ol (**3-115**) als alternatives Alkin mit Aldehyd **3-87** unter Verwendung von trockenem Zinktriflat (1.3 eq.), Triethylamin (1.5 eq.) und (-)-*N*-Methylephedrin (**2-29**) (1.3 eq.) in Toluol erprobt, wodurch Alkindiol **3-116** in einer Ausbeute von 51% dargestellt werden konnte. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschuss sollte ursprünglich auf einer späteren Stufe über die Synthese eines Mosher-Esters erfolgen, bei der nur die relevante sekundäre Hydroxyfunktion reagieren konnte. Diese wurde dann aber nicht vorgenommen, da sich dieser Reaktionsweg sehr bald als nicht vielversprechend herausstellte. Im Allgemeinen resultieren aus Carreira-Reaktionen jedoch sehr gute Enantiomerenverhältnisse.⁵³

Um die nötigen weiteren Funktionalisierungen der Dreifachbindung vornehmen zu können, musste zunächst die formale Aceton-Schutzgruppe am Alkin **3-116** entfernt

werden. Dies geschieht üblicherweise unter basischen Bedingungen, wie hier angewendet, jedoch erfolgte kein Umsatz zu Propargylalkohol **3-117**.

Daher wurde die sekundäre propargylische Hydroxyfunktion in Anwesenheit der tertiären selektiv als Silylether **3-118** geschützt und die Entschützung des terminalen Alkins **3-119** erneut erprobt. Durch den Einsatz von Kalium-*tert*-butylat und 18-Krone-6 in Toluol unter Rückfluss konnte Propargylalkohol **3-119** erhalten werden (**Schema 48**). Zur Entfernung des entweichenden Acetons aus dem Reaktionsgleichgewicht wurde ein schwacher Stickstoffstrom über der Lösungsmitteloberfläche gewährleistet.



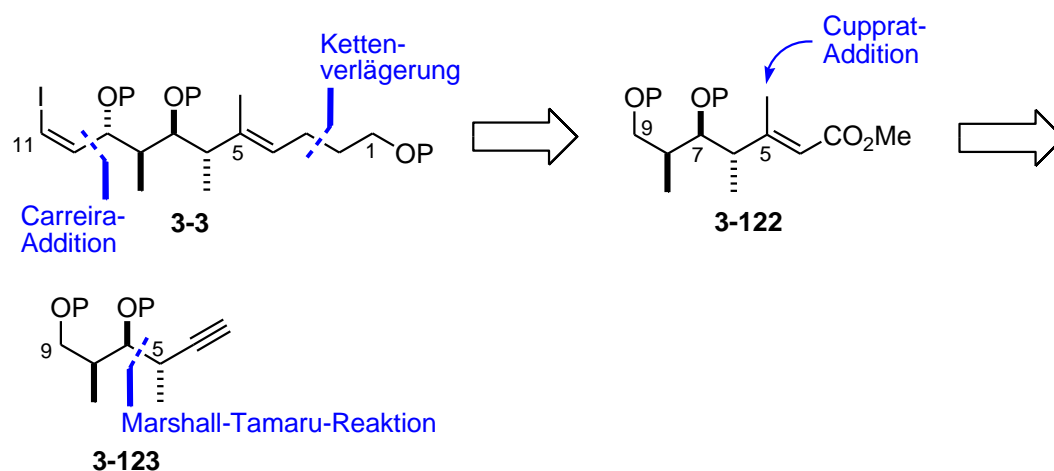
Schema 48: Versuche zur Synthese von Ester **3-120** oder **3-121**

Darauf folgte die Entschützung des Silylethers **3-119**, bevor der freien Propargylalkohol **3-117** und der silyl-geschützten Propargylalkohol **3-119** in eine modifizierte Carbometalierung eingesetzt wurden. Dabei sollte das aus Cp_2ZrCl_2 und Trimethylaluminium generierte, reduzierte Aluminiumorganyl mit Chlorameisensäuremethylester anstatt mit Iod gequencht werden. Dies war jedoch an beiden Alkinen **3-117** und **3-119** zu den Estern **3-120** und **3-121** nicht erfolgreich, da es zu keinem Umsatz kam und nur die Edukte wiedergewonnen werden konnten.

Aus diesem Grund musste auch dieser Reaktionsweg verworfen werden, bevor die eigentliche kritische Reaktion dieses Konzeptes, die *anti*-selektive Cuprat-Addition unter Umlagerung und Austritt einer Abgangsgruppe, überhaupt getestet werden konnte.

Synthesestrategie 4:

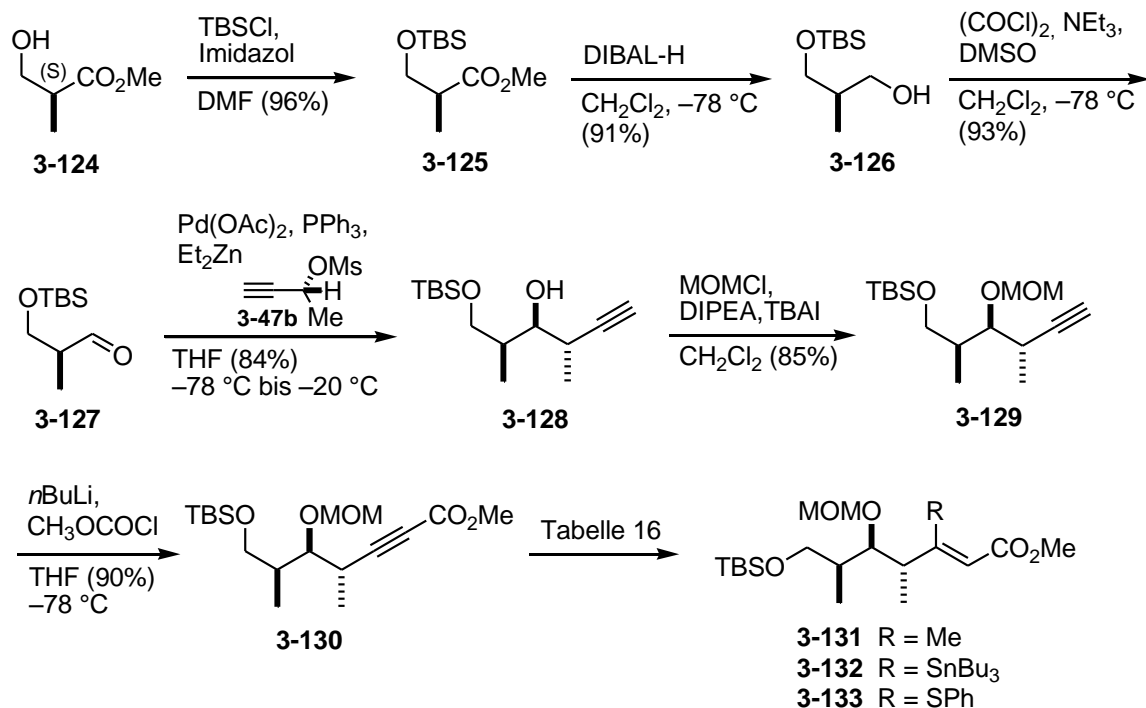
Ein sehr vielversprechender Weg soll im Folgenden aufgezeigt werden. Dabei wurde auch wieder die Knüpfung der C10/C11-Bindung über eine Carreira-Reaktion angedacht. Die C4- bis C9-Region sollte elegant über eine Marshall-Tamaru-Reaktion ausgehend von (*S*)-Roche-Ester¹⁴⁷ (**3-124**) und dem bereits in vorherigen Synthesen verwendeten Mesylats **3-47** zu Alkin **3-123** aufgebaut werden (**Schema 49**). Durch Etablierung einer Esterfunktion am terminalen Alkin **3-123** und darauffolgender Methyl-Cuprat-Addition zur Generierung der *E*-Doppelbindung an C4/C5 (Verbindung **3-122**) sollte auf eine Carbometallierung verzichtet werden können. Allerdings war eine Kettenverlängerung zur Gewährleistung der linearen C1 bis C3-Region notwendig.



Schema 49: Retrosynthese von Baustein **3-3** bei Synthesestrategie 4

Wie erwähnt startete die Synthese von käuflich erhältlichem (*S*)-Roche-Ester **3-124**, der zunächst wie in der Literatur beschrieben zu Aldehyd¹⁴⁸ **3-127** umgesetzt wurde. Dazu wurde der Hydroxyester **3-124** als Silylether¹⁴⁸ **3-125** geschützt, bevor die Esterfunktion zum Alkohol¹⁴⁸ **3-126** reduziert und dieser im Folgenden über eine Swern-Oxidation zum Aldehyd¹⁴⁸ **3-127** oxidiert werden konnte (**Schema 50**). Die Reduktion direkt zum Aldehyd **3-127** ausgehend von Ester **3-124** bei tiefen Temperaturen war nicht erfolgreich, jedoch war das Abfangen eines Großteils an Aldehyd **3-127** möglich, wenn das

Reaktionsgemisch bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach Abreagieren von Ester **3-125** direkt abgebrochen wurde, anstatt das Gemisch auf eine Temperatur von $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen zu lassen, wie in der Literatur beschrieben.



Schema 50: Synthese von 3-Phenylthioenoat **3-133**

Aldehyd **3-127** konnte dann in einer Marshall-Tamaru-Reaktion mit (*R*)-Mesylat¹⁵⁰ **3-47b** umgesetzt werden. Dazu wurde zu einer Lösung aus Palladium(II)acetat (0.05 eq.) und Triphenylphosphin (0.05 eq.) in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Aldehyd **3-127** (1.0 eq.) und Mesylat **3-47b** (1.4 eq.) hinzugegeben, gefolgt von der Zugabe von Diethylzink (3.0 eq.). Nach Erwärmen auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Rühren bei dieser Temperatur über 2 Tage erhielt man Homopropargylalkohol **3-128** als das gewünschte Diastereomer mit einer Ausbeute von 84%. Der Diastereomerenüberschuss der Reaktion wurde über die Darstellung des Mosher-Esters **3-134** aus Alkohol **3-128** durch Rühren mit (*S*)-Mosher-Säure, DMAP und DCC in Dichlormethan und anschließende NMR-Auswertung ermittelt.¹⁴⁹ Das $^1\text{H-NMR}$ des Mosher-Esters **3-134** (Abbildung 22) zeigte nur einen Signalsatz für H-3' als Dublett vom Dublett, was die Enantiomeren- bzw. Diastereomerenreinheit bewies.

Mesylat¹⁵⁰ **3-47b** konnte durch eine Lipase katalysierte Racemat-Trennung aus 4-Trimethylsilyl-3-butin-2-ol oder durch enantioselektive Noyori-Reduktion aus 4-Trimethylsilyl-3-butin-2-on nach literaturbekannten Versuchsvorschriften mit einem *ee*

von 99.9% erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler GC bestimmt.

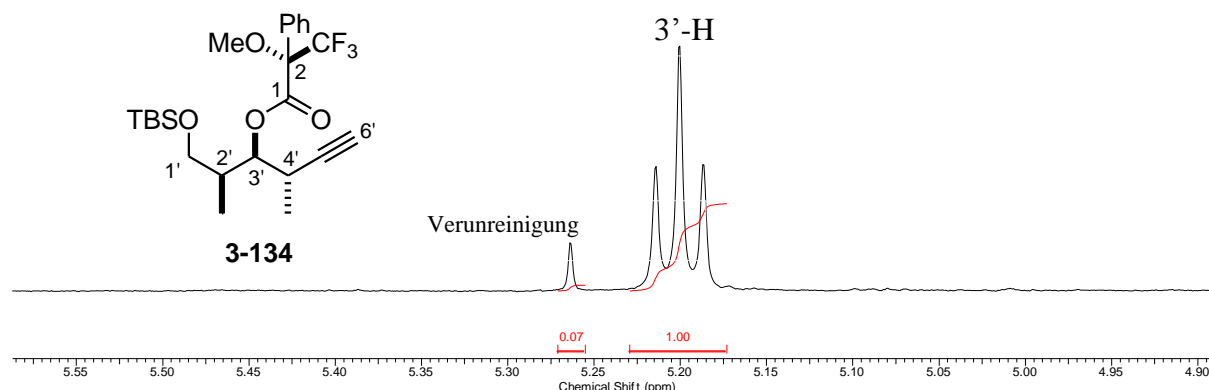


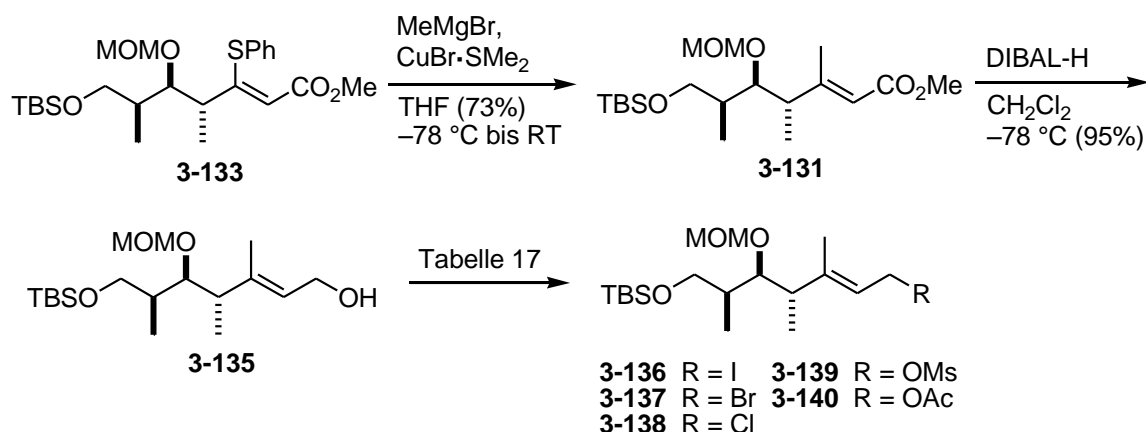
Abbildung 22: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ von Mosher-Ester **3-134**

Alkohol **3-128** wurde im Folgenden als MOM-Ether **3-129** geschützt, im Weiteren mit $n\text{BuLi}$ deprotoniert und das resultierende Acetylid mit Chlorameisensäuremethylester gequenchet. Im Folgenden wurde das Propiolat-Derivat **3-130** versucht in β -Position durch konjugierte Addition an der Dreifachbindung zu modifizieren (**Schema 50, Tabelle 16**).

Tabelle 16: Versuche zur Synthese unterschiedlich substituierter Ester **3-131** bis **3-133**

Reaktionsbedingungen	Temperatur	Produkt	Ergebnis
MeLi , CuI , TMSCl , THF	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT	3-131 R = Me	kein Umsatz
$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, MeMgBr , THF	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT	3-131 R = Me	unbekanntes Nebenprodukt
TMSSnBu_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF	Rückfluss	3-132 R = SnBu_3	kein Umsatz
Bu_3SnH , $n\text{BuLi}$, CuCN , THF	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT	3-132 R = SnBu_3	Zersetzung
PhSH , NaOMe , MeOH	RT	3-133 R = SPh	Produkt (88%)

Dazu wurden verschiedene Cuprat-Additionen¹⁵¹ und katalysierte Additionen¹⁵² zur Einführung von Stannanen oder zur direkten Einführung der benötigten Methylgruppe ausprobiert,¹⁵³ diese führten aber nicht zu den gewünschten Produkten. Allerdings gelang eine simple basenkatalysierte Einführung eines Thiophenols zu Additionsprodukt **3-133**, welches im Anschluss über eine Cuprat-Reaktion unter Substitution des Thiophenols gegen ein Methyl-Cuprat zu Verbindung **3-131** führte (**Schema 51**).¹⁵⁴ Der angestrebte β -Methyl-Vinyl-Ester **3-131** wurde erhalten durch Zugabe von Methylmagnesiumbromid zu einer Suspension aus Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex in THF bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließender Zugabe von 3-Phenylthioenolat **3-133** bei einer Temperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$.



Schema 51: Versuche zur Synthese der Halogene **3-136** bis **3-138**, des Mesylats **3-139** und des Acetats **3-140**

Die Regioselektivität und das *E/Z*-Isomerenverhältnis der Thiophenol-Addition und der anschließenden Cuprat-Addition konnten durch Vergleich der Verschiebungen der jeweiligen olefinischen Protonen der Verbindung **3-133** und **3-131** im $^1\text{H-NMR}$ mit der Literatur^{155,156} ermittelt werden, welche für *Z*- und *E*-selektive Thiophenol-Additionen und für die darauffolgende Cuprat-Reaktion Vergleichswerte angibt. Dadurch konnte die *Z*-selektive Konformation (*Z* = Thiophenol bzw. Methyl-Gruppe *cis* zu Ester) bewiesen werden. (**Abbildung 23**).

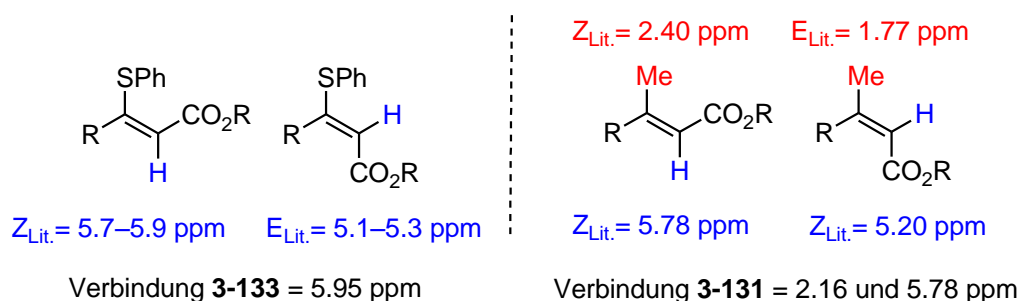


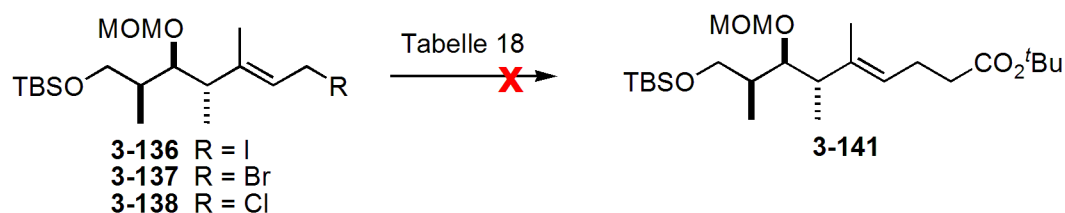
Abbildung 23: Vergleich der chemischen Verschiebungen von Verbindung **3-133** und **3-131** im $^1\text{H-NMR}$ mit der Literatur.

Nach erfolgreicher Cuprat-Addition wurde Ester **3-133** mit DIBAL-H zum Alkohol **3-135** reduziert, um dann nach Einführung einer guten Abgangsgruppe die Kettenverlängerung durchführen zu können (**Schema 51**). Die Halogenierung von Alkohol **3-135** zum entsprechenden Chlorid **3-138**, Bromid **3-137** und Iodid **3-136** und die Mesylierung zu Mesylat **3-139** konnten zwar mittels DC beobachtet werden, aber alle Versuche der Isolierung der reinen Produkte waren erfolglos, da sich die Halogene anscheinend spätestens während der Chromatographie zersetzen.

Tabelle 17: Versuche zur Synthese der Halogene **3-136**, **3-167**, **3-138**, des Mesylats **3-139** und des Acetats **3-140** im Detail

Reaktionsbedingungen	Produkt	Ergebnis
PPh ₃ , I ₂ , Imidazol, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	Iodid 3-136	Zersetzung während Aufreinigung
(PhO) ₃ P ⁺ MeI, DMF, 0 °C bis RT	Iodid 3-136	Zersetzung während Aufreinigung
PBr ₃ , Et ₂ O, -60 °C	Bromid 3-137	Zersetzung während Aufreinigung
PPh ₃ , CBr ₄ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C bis RT	Bromid 3-137	Zersetzung während Aufreinigung
PPh ₃ , CCl ₄ , Rückfluss	Chlorid 3-138	Zersetzung während Aufreinigung
MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -30 °C	Mesylat 3-139	Zersetzung
Ac ₂ O, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , RT	Acetat 3-140	Produkt (99%)

Die Stabilität nahm dabei wie zu erwarten vom Chlorid **3-138** zum Iodid **3-136** hin ab. Das Mesylat **3-139** zersetzt sich vermutlich schon während der analytischen DC. Die Versuche zur Darstellung der Halogene **3-136**, **3-167**, **3-138**, des Mesylats **3-139** und des Acetats **3-140** sind in **Tabelle 17** zusammengefasst.

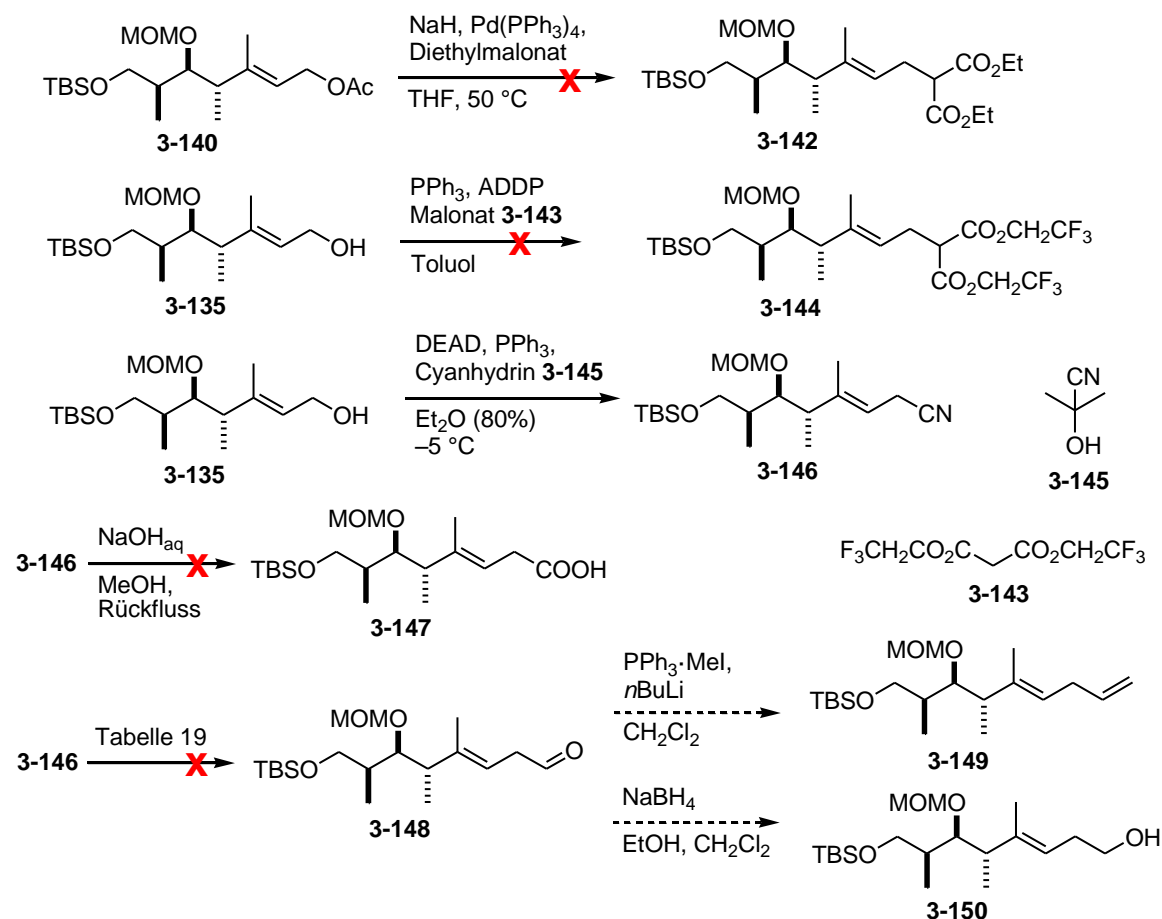
**Schema 52:** Versuche zur Kettenverlängerung zu Ester **3-141**

Die Erprobung der Umsetzung der Rohprodukte aller Halogene mit deprotoniertem *tert*-Butylacetat zu Ester **3-141** zwecks C2-Kettenverlängerung bei einer Temperatur von -78 °C bis RT waren unter Einsatz verschiedener Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich (**Schema 52**, **Tabelle 18**).

Tabelle 18: Versuche zur Kettenverlängerung zu Ester **3-141** im Detail

Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Bromid 3-137	LDA, <i>t</i> BuOAc, THF, HMPA, -78 °C bis RT	kein Umsatz, später Zersetzung
Iodid 3-136	LDA, <i>t</i> BuOAc, THF, CuI, -78 °C bis RT	kein Umsatz, später Zersetzung
Bromid 3-137	NaHMDS, <i>t</i> BuOAc, THF, -78 °C	kein Umsatz
Chlorid 3-138	LDA, <i>t</i> BuOAc, THF, HMPA, -78 °C bis RT	kein Umsatz

Die Synthese des Acetats **3-140** war problemlos möglich, eignete sich aber nicht ohne weiteres zur Kettenverlängerung. Eine erfolgreiche Reaktion zu Diester **3-142**, darauffolgende Verseifung und Kohlendioxid-Abspaltung hätte jedoch die Kettenverlängerung ermöglichen können (**Schema 53**).



Schema 53: Versuche zur Kettenverlängerung von Alkohol **3-135**

Eine literaturbekannte Methode von Knochel *et al.*¹⁵⁷ zur palladiumkatalysierten Umsetzung des Acetats **3-140** mit Diethylmalonat war jedoch ebenfalls nicht erfolgreich. Auch die Umsetzung von Alkohol **3-135** in einer Mitsunobu-Reaktion mit Bis(2,2,2-trifluoroethyl)malonat¹⁵⁸ (**3-143**) zu Diester **3-144** war nicht möglich. Daher sollte zunächst die Verlängerung der Kette um einen C1-Baustein durch Mitsunobu-Reaktion des Alkohols **3-135** mit dem Cyanhydrin **3-145** erfolgen, was unter Verwendung von DEAD und Triphenylphosphin bei -5 °C gelang und Nitril **3-146** lieferte.¹⁵⁹ Die Durchführung einer weiteren Mitsunobu-Reaktion würde die C2-Kettenverlängerung vervollständigen. Dafür war aber zunächst die Reduktion des Nitrils **3-146** mit DIBAL-H zum Aldehyd **3-148** notwendig. Aber auch dieser Aldehyd schien sich bei der

chromatographischen Aufreinigung zu zersetzen und eine weitere Umsetzung des Rohproduktes in einer Reduktion zum Alkohol **3-150** oder einer Wittig-Reaktion zu Alken **3-149** war nicht erfolgreich (**Schema 53, Tabelle 19**).

Tabelle 19: Versuche zur Reduktion von Nitril **3-146** zu Aldehyd **3-148**

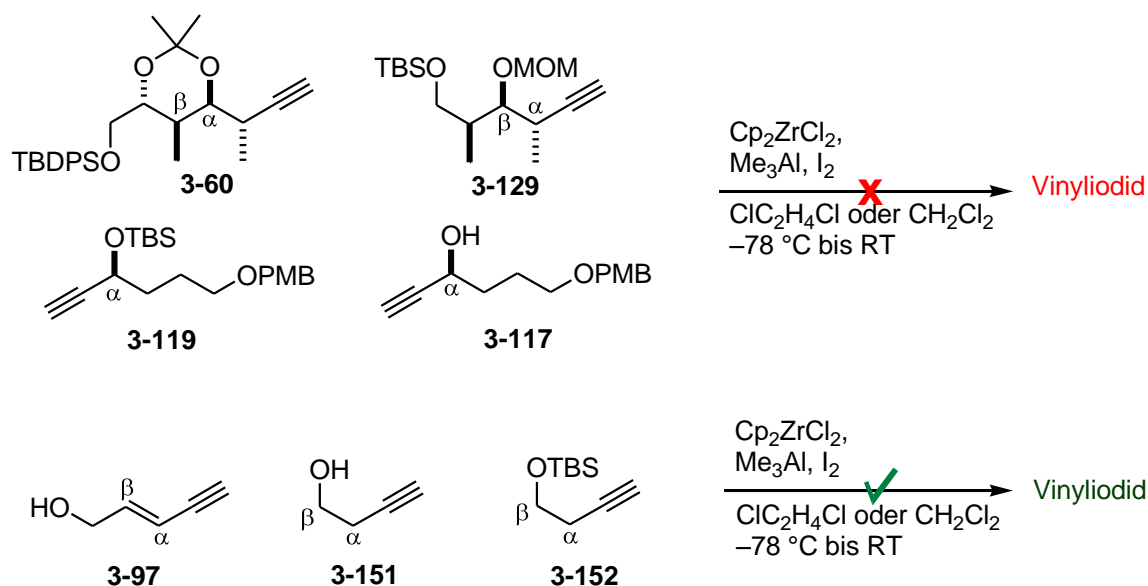
Reduktionsbedingungen	Äquiv.	Temperatur	Ergebnis
DIBAL-H in Toluol	1.4	-78 °C bis RT	geringer Umsatz, später Zersetzung
DIBAL-H in Toluol	6.0	-90 °C bis -40 °C	Zersetzung
DIBAL-H in CH ₂ Cl ₂	1.3	-78 °C bis RT	geringer Umsatz, später Zersetzung
DIBAL-H in CH ₂ Cl ₂	2	-78 °C bis RT	geringer Umsatz, später Zersetzung
DIBAL-H in CH ₂ Cl ₂	3.6	-78 °C bis -40 °C	geringer Umsatz, später Zersetzung
DIBAL-H in CH ₂ Cl ₂	6	-90 °C bis -40 °C	Zersetzung
Li(EtO) ₃ AlH in Et ₂ O	1.1	-30 °C bis RT	unbekanntes Nebenprodukt
Raney-Ni, NaH ₂ PO ₃ Pyridin/AcOH/Wasser (2/1/1)	Überschuss	-78 °C	Zersetzung

Da auch die Hydrolyse von Nitril **3-146** unter basischen Bedingungen zu Carbonsäure **3-147** nicht möglich war, musste auch diese Synthesestrategie verworfen werden.

Synthesestrategie 5:

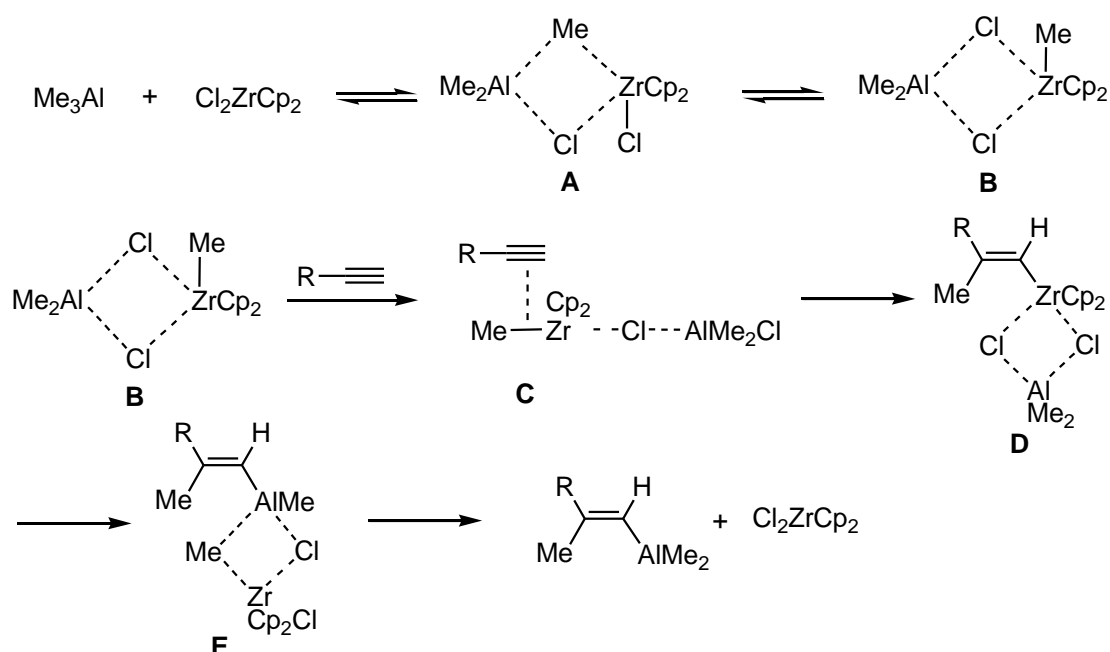
Im Laufe der Studien zur Synthese des Bausteins **3-3** wurde die Carbometallierung als eine wichtige Schlüsselreaktion an einigen höher funktionalisierten Verbindungen **3-60**, **3-129**, **3-117** und **3-119** erprobt, war aber nie erfolgreich. Eine Anwendung derselben Reaktionsbedingungen an den einfacheren Alkinen **3-151** und **3-152** und des in vorherigen Studien verwendete Alkin **3-97** waren hingegen möglich (**Schema 54**).

Dies lässt vermuten, dass die Reaktion blockiert wird, wenn in Alkinen in α -Position oder in β -Position zusätzlich zur Hydroxyfunktion weitere Reste vorhanden sind.



Schema 54: Versuche zur Carbometallierung an verschiedenen Bausteinen

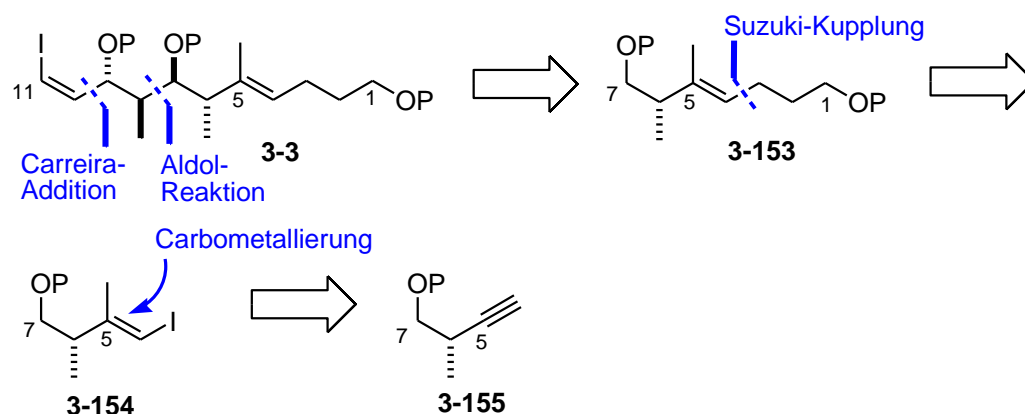
Über den Grund kann nur spekuliert werden. Möglicherweise stört die Hydroxyfunktion bei der Ausbildung des Übergangszustand **C** der Carbometallierung (**Schema 55**), wenn diese durch weitere benachbarte Substituenten in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt ist.



Schema 55: Mechanismus der Carbometallierung mit Cp_2ZrCl_2 und Me_3Al ¹²⁵

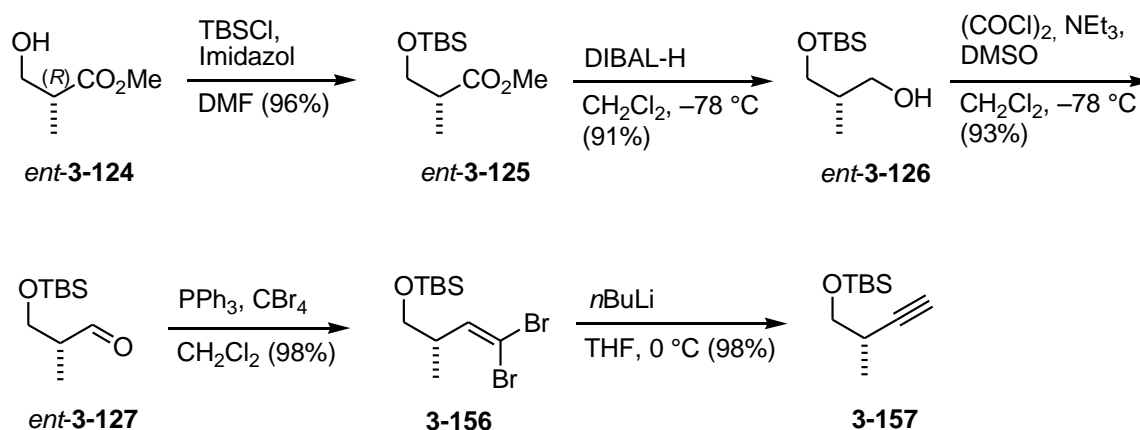
Die Idee auf dem die neue Synthesestrategie beruhte, war die Etablierung der Carbometallierung als Schlüsselreaktion in einer sehr frühen Phase der Synthesekaskade, um diese störenden Faktoren ausschließen zu können.

Dabei sollte von (*R*)-Roche-Ester (*ent*-**3-124**) ausgegangen werden und die Carbometallierung bereits an Alkin **3-155** zu Vinyljodid **3-154** getestet werden, gefolgt von einer Suzuki-Reaktion zur Einführung der linearen Region C1 bis C4 (**Schema 56**). Die Etablierung der weiteren Stereoinformationen sollte dann über eine Aldol- und anschließender Carreira-Reaktion an Verbindung **3-153** erfolgen.



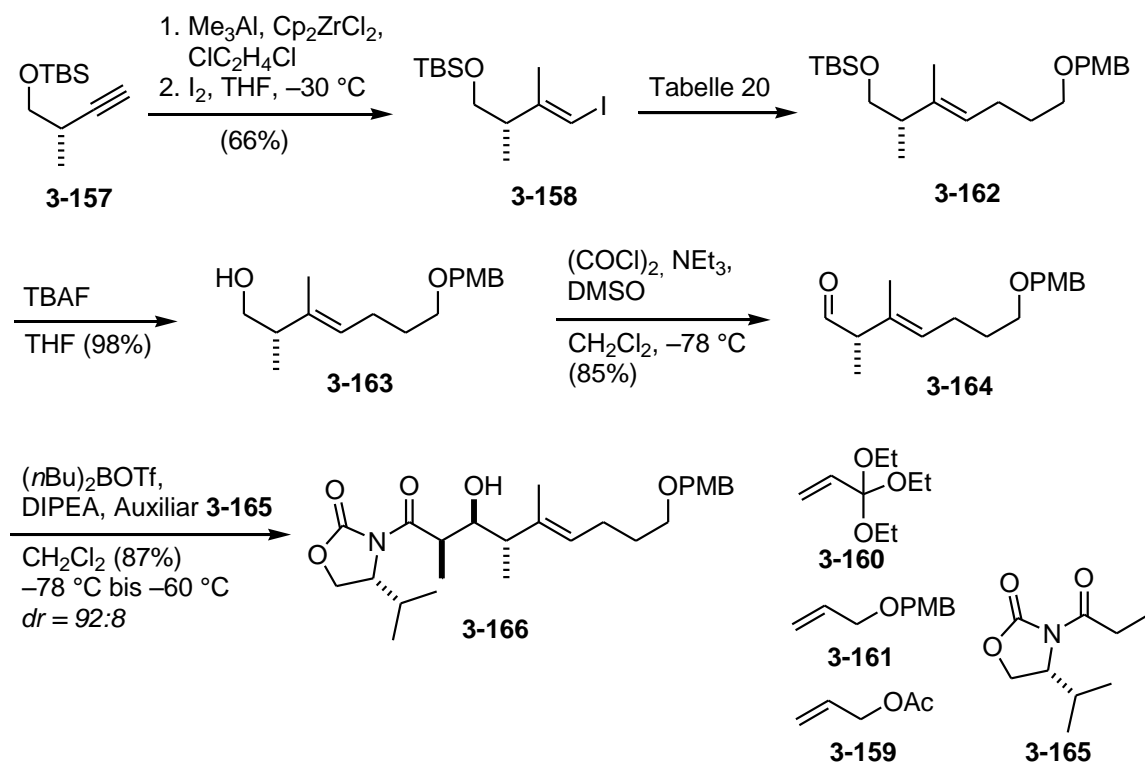
Schema 56: Retrosynthese von Baustein **3-3** bei Synthesestrategie 5

Wie geplant wurde die Synthese zu Alkin **3-157** nach einer bekannten Synthesesequenz¹⁴⁸ mit (*R*)-Roche-Ester (*ent*-**3-124**) begonnen (**Schema 57**).



Schema 57: Synthese von Alkin **3-157**

Dieser wurde wie bereits in Syntheseweg 4 für die enantiomere Serie als Silylether *ent*-**3-125** geschützt, anschließend zu Alkohol *ent*-**3-126** mit DIBAL-H reduziert um dann zu Aldehyd *ent*-**3-127** oxidiert zu werden. Aldehyd *ent*-**3-127** wurde dann in einer Corey-Fuchs-Reaktion durch Überführung in Dibromid¹⁶⁰ **3-156** und darauffolgender Eliminierung zu Alkin¹⁶⁰ **3-157** umgesetzt. An Alkin **3-157** konnte nun die Carbometallierung durchgeführt werden (**Schema 58**).



Schema 58: Synthese von Aldol-Produkt **3-166**

Dazu wurde eine Lösung aus Cp_2ZrCl_2 (1.5 eq.) in Dichlorethan bei RT mit Trimethylaluminium (2.2 eq.) und Alkin **3-157** versetzt und nach zweitägigem Rühren bei RT mit Iod-Lösung (2.0 eq.) bei einer Temperatur von $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gequenchet. Dadurch erhielt man Vinyljodid **3-158** mit einer für die Reaktion üblichen moderaten Ausbeute von 66%. Das Vinyljodid **3-158** konnte nun einer Suzuki-Reaktion¹⁶¹ unterzogen werden. Dazu wurde zunächst die Kupplung von Acetat-geschütztem Allylalkohol **3-159** mit Vinyljodid **3-158** ausprobiert, was trotz Einsatz verschiedener Katalysatoren und Additive nicht gelang (**Tabelle 20**). Auch die Umsetzung von Orthoacrylat **3-160** war nicht erfolgreich. Daher wurde der PMB-geschützte Allylalkohol¹⁶² **3-161** dargestellt, welcher die Kupplung unter Einsatz von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) und K_2CO_3 in DMF/ H_2O bei RT mit einer Ausbeute von 81% zu Suzuki-Produkt **3-162** ermöglichte.

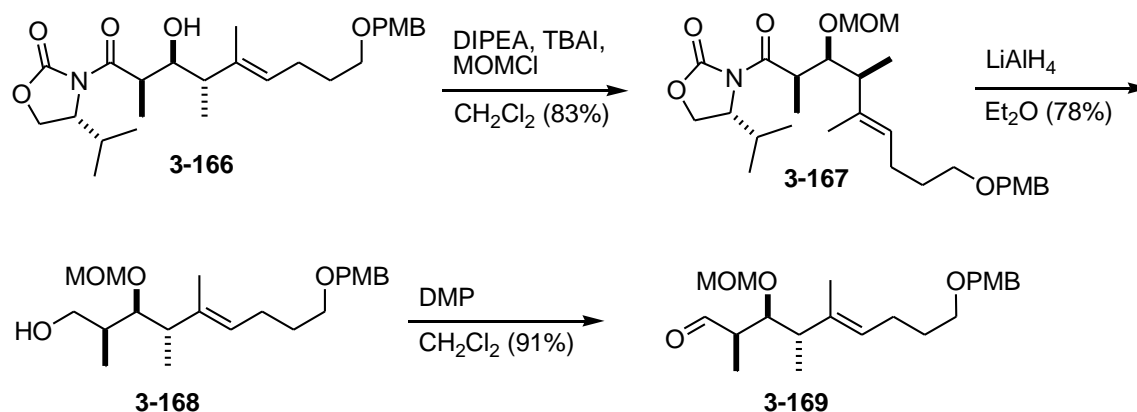
Dieses wurde dann in den nächsten zwei Schritten durch Spaltung des Silylethers **3-162** und Swern-Oxidation des resultierenden Alkohols **3-163** in Aldehyd **3-164** überführt (**Schema 58**). Die nun folgende Evans-Aldol-Reaktion¹⁶³ unter Verwendung des literaturbekannten Evans-Auxiliars¹⁶⁴ **3-165** lieferte Aldol-Produkt **3-166** in einer Ausbeute von 87%. Dazu wurde Propionyloxazolidinon **3-165** (1.4 eq.) in Dichlormethan

mit $(n\text{Bu})_2\text{BOTf}^{165}$ (1.4 eq.) und DIPEA (1.6 eq.) versetzt und bei einer Temperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgte die Zugabe von Aldehyd **3-164**. Wichtig für eine gute Ausbeute war das Rühren über Nacht bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ und die Verwendung von frisch hergestelltem $(n\text{Bu})_2\text{BOTf}$.

Tabelle 20: Versuche zur Suzuki-Kupplung von Vinyljodid **3-158** mit verschiedenen Alkenen

Hydroborierungsbedingungen	Kupplungsbedingungen	Ergebnis
Acetat 3-159 , 9-BBN, THF	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Ph_3As , Cs_2CO_3 , DMF/ H_2O , RT bis $80\text{ }^\circ\text{C}$	kein Umsatz
Acetat 3-159 , 9-BBN, THF	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , DMF/ H_2O , RT bis $80\text{ }^\circ\text{C}$	kein Umsatz
Acetat 3-159 , 9-BBN, THF	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, K_3PO_4 , DMF/ H_2O , RT bis $80\text{ }^\circ\text{C}$	kein Umsatz
Orthoacrylat 3-160 , 9-BBN, THF	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , DMF/ H_2O , RT	kein Umsatz
PMB-Ether 3-161 , 9-BBN, THF	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Ph_3As , Cs_2CO_3 , DMF/ H_2O , RT bis $80\text{ }^\circ\text{C}$	unvollständiger Umsatz
PMB-Ether 3-161 , 9-BBN, THF	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , DMF/ H_2O , RT	Produkt 3-162 (81%)

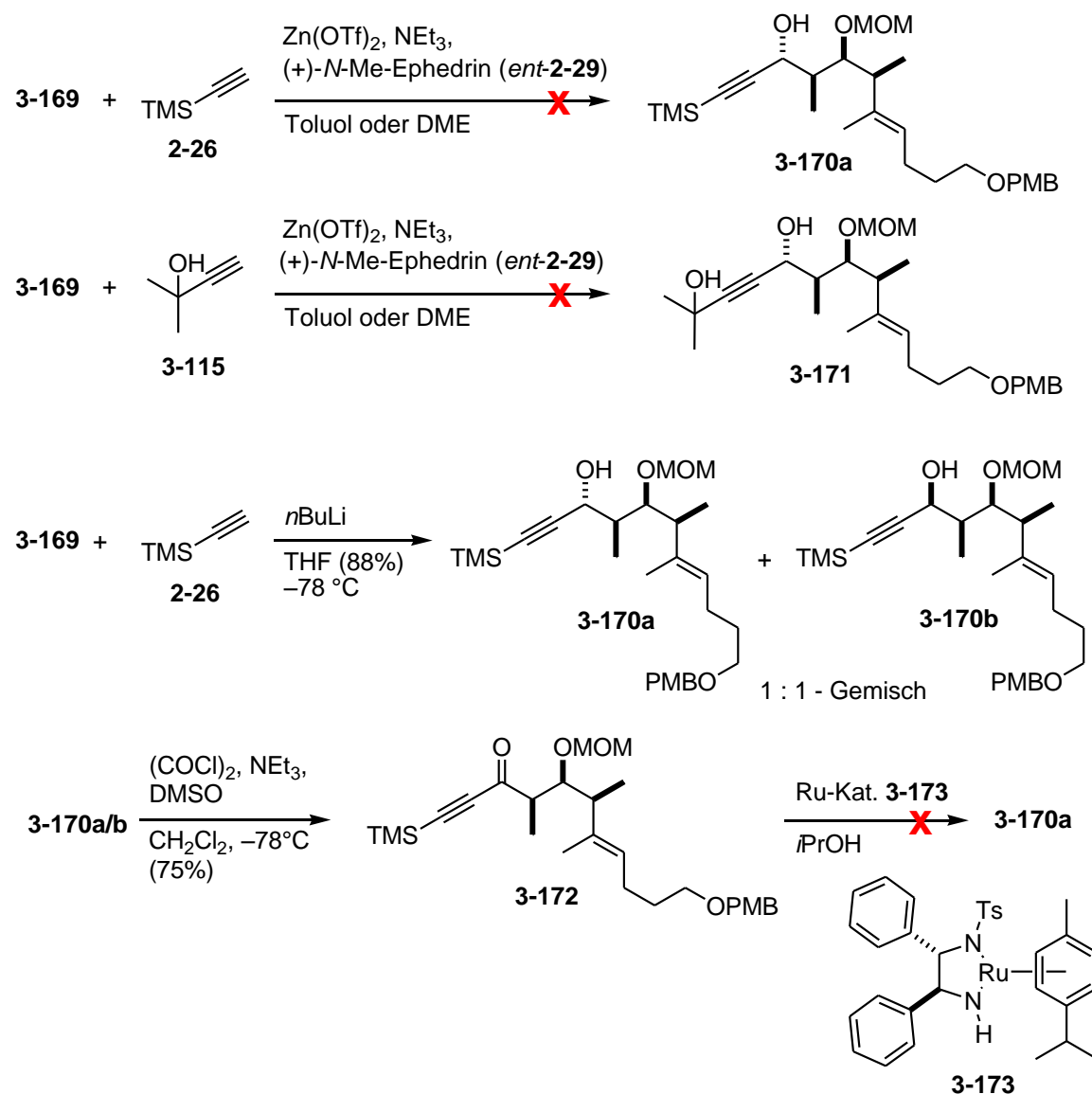
Da für die Etablierung des 1,3-*anti*-Diol-Systems zunächst eine Carreira-Reaktion im Mittelpunkt stand, wurde Alkohol **3-166** zunächst als MOM-Ether **3-167** geschützt und darauf folgend das Auxiliar unter reduktiven Bedingungen abgespalten (**Schema 59**).



Schema 59: Synthese von Aldehyd **3-169**

Neben dem zurückgewonnenen Oxazolidinon erhielt man so Alkohol **3-168**, der nach der Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan in Aldehyd **3-169** das Ausgangsprodukt für die Carreira-Reaktion lieferte.

Die Versuche zur Carreira-Reaktion erfolgten unter den in vorherigen Versuchen bereits erfolgreich verwendeten Reaktionsbedingungen, also durch den Einsatz von getrocknetem Zinktriflat, Triethylamin und (+)-*N*-Methyl-Ephedrin (*ent*-**2-29**) (**Schema 60**).

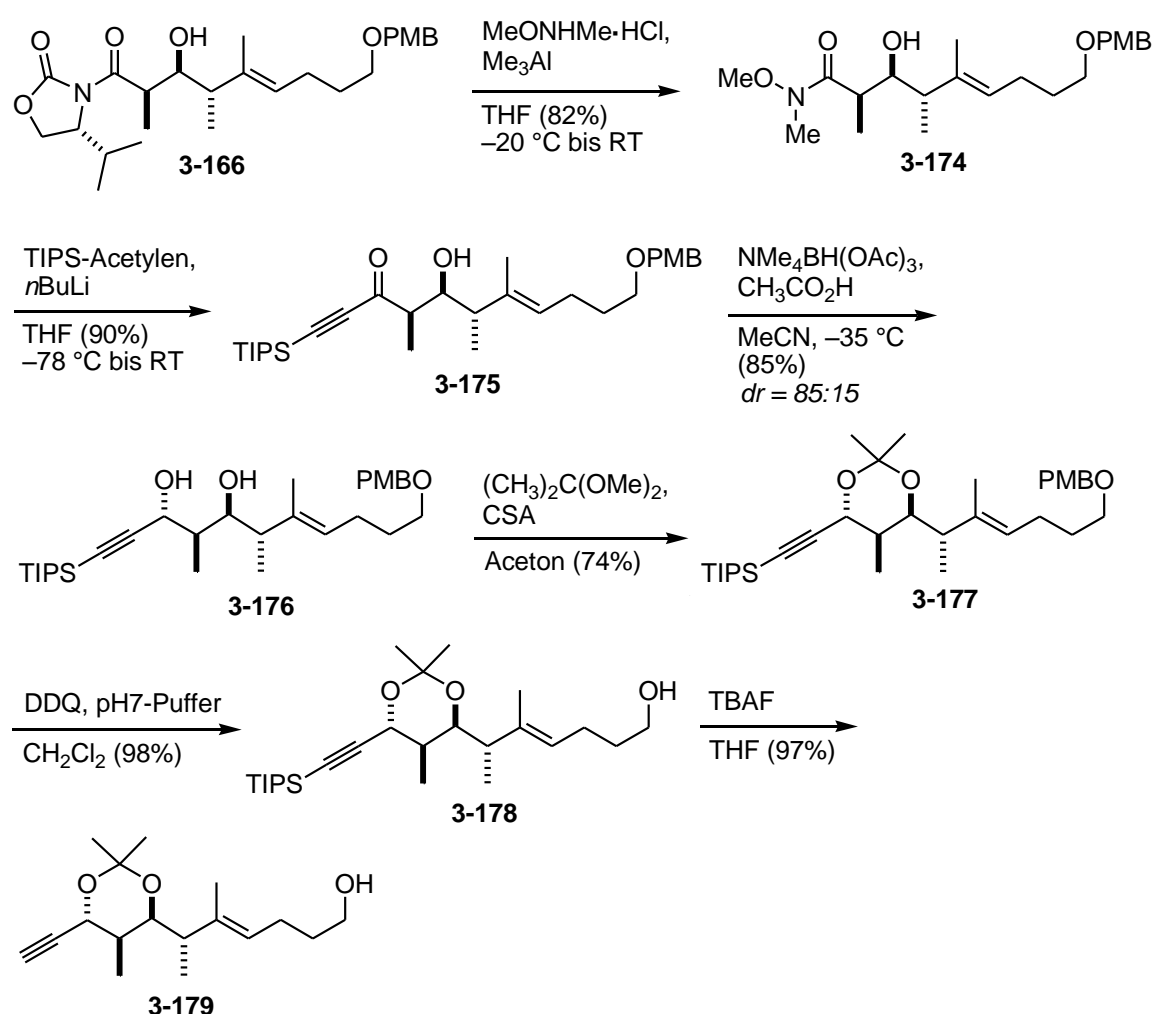


Schema 60: Versuche zur diastereoselektiven Synthese von 1,3-*anti*-Diol **3-169a**

Als Lösungsmittel wurden Dimethoxyethan und Toluol verwendet und es wurde die Umsetzung von Aldehyd **3-169** mit TMS-Acetylen (**2-26**) und 2-Methyl-3-butin-2-ol (**3-115**) erprobt. Es konnte jedoch unter keiner der verwendeten Bedingungen der gewünschte Umsatz zu Diol **3-170a** oder **3-171** beobachtet werden. Aus diesem Grund sollte die Bereitstellung des 1,3-*anti*-Diol-Systems über eine Noyori-Reduktion ausgetestet werden. Dazu musste Aldehyd **3-169** zunächst durch Umsetzung mit TMS-Acetylid bei tiefen Temperaturen in das Diastereomeren-Gemisch **3-170a/3-170b** (*R/S* =

1/1) überführt werden, gefolgt von der Oxidation der racemischen Hydroxyfunktion unter Swern-Bedingungen zu Alkinon **3-172**. Im Folgenden wurde versucht dieses Alkinon **3-172** in 1,3-*anti*-Diol **3-170a** zu überführen, was durch den Einsatz einer stereoselektiven Noyori-Reduktion¹⁶⁶ mit Hilfe des Komplexes **3-173** erfolgen sollte. Da dies nur mit unvollständigen Umsatz, sehr geringen Ausbeuten und in sehr schlechten 1,3-*syn/anti*-Selektivitäten möglich war, musste die Synthesestrategie leicht abgeändert werden.

Dazu wurde Aldol-Produkt **3-166** unter Einsatz von Trimethylaluminium¹⁶⁷ und *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid in das Weinreb-Amid **3-174** umgewandelt, welches dann mit TIPS-Acetylid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Alkinon **3-175** überführt wurde (Schema 61).



Schema 61: Synthese von Alkinol **3-179**

Da für einen vollständigen Umsatz zu Alkinon **3-175** die Zugabe von drei Äquivalenten an Acetylid notwendig war, konnte kein TMS-Acetylid verwendet werden, da aufgrund des Überschusses an Base immer eine teilweise TMS-Entschützung beobachtet wurde.

Der Überschuss war notwendig, um die freie Hydroxyfunktion ebenfalls zu deprotonieren. Diese konnte nicht einfach durch eine Mehrzugabe von Lithium-Base erfolgen, da es dann zu einem Angriff von *n*BuLi an das Weinreb-Amid kam. Eine Verwendung von Ethynylmagnesiumbromid oder auch TMS-Ethynylmagnesiumbromid war nicht erfolgreich, da es hier immer zu einer Vielzahl von Nebenprodukten kam.

Zur Etablierung des 1,3-*anti*-Diol-Systems sollte nun eine Hydrid-basierte selektive Reduktionsmethode verwendet werden, wofür in der Literatur sowohl Methoden bekannt sind, die zum 1,3-*syn*-Diol¹⁶⁸ führen als auch zum 1,3-*anti*-Diol. Dazu wurde das literaturbekannte *Tetra*-Methyl-amino-triacetoxyborhydrid¹⁶⁹ (5.0 eq.) eingesetzt, das mit Essigsäure in Acetonitril vorgelegt und bei einer Temperatur von $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Alkinon **3-175** versetzt wurde. Nachdem das Gemisch über einen Zeitraum von 2-3 Tagen bei dieser Temperatur gerührt worden war, erhielt man 1,3-*anti*-Diol **3-176** in einem Diastereomerenverhältnis von 85:15 mit einer Ausbeute von 74%. Das Isomerenverhältnis wurde durch die Auswertung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ermittelt. Eine Durchführung der Reaktion bei tieferen Temperaturen könnte dieses Verhältnis unter Umständen noch optimieren, war aber wegen der dann gefrierenden Essigsäure nicht möglich.

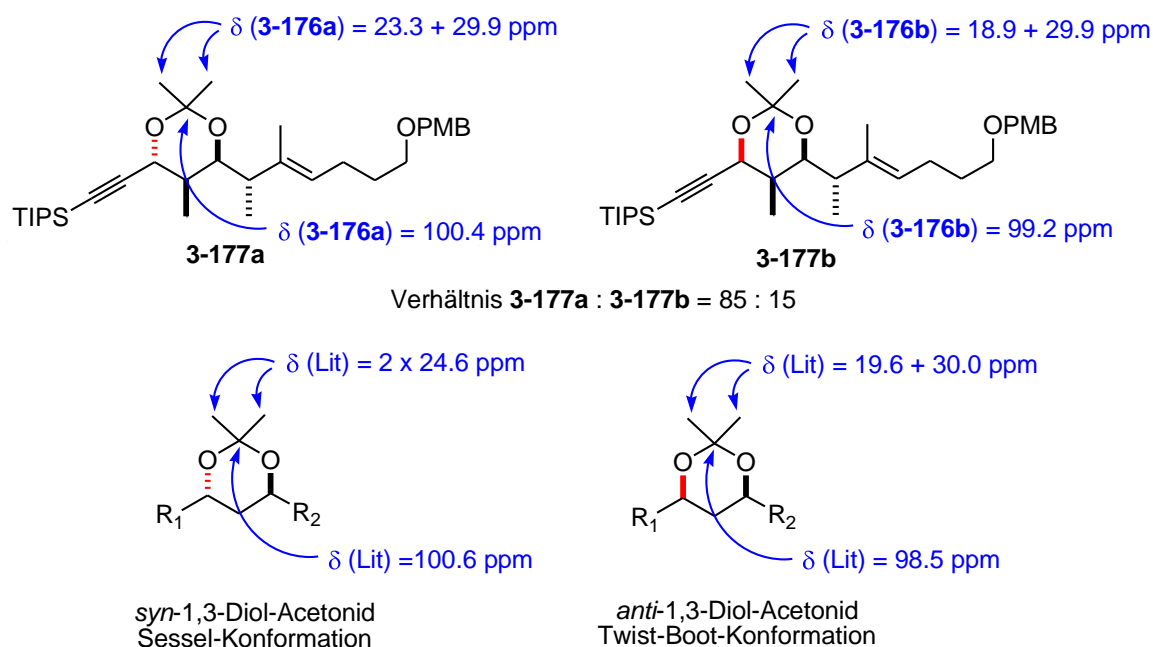


Abbildung 24: Vergleich der chemischen Verschiebungen des Haupt- und Nebenproduktes der 1,3-*anti*-selektiven Reduktion im $^{13}\text{C-NMR}$ mit der Literatur

Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses war erst nach der im Anschluss durchgeführten Dimethylacetal-Schätzung des Diols **3-176** als Dimethylacetal **3-177** mit Hilfe des ^{13}C -NMR-Spektrums möglich. Anhand der Verschiebungen der Methylgruppen und quartären Kohlenstoffatome der Acetalschutzgruppe im Vergleich mit der Literatur nach der Rychnovsky-Methode¹⁷⁰ konnte eine klare Zuordnung des *syn*- und des *anti*-Produktes vorgenommen werden (**Abbildung 24**). Die Trennung der Diastereomere war auf der Stufe des Acetals **3-177** durch Chromatographische Aufreinigung gut möglich.

Es soll noch erwähnt werden, dass die Einführung gleicher oder unterschiedlicher Silylschutzgruppen (TBS und TBS, TBS und TES, TES und TES) an den beiden Hydroxyfunktion des 1,3-Diols **3-176** vermutlich aus sterischen Gründen nicht möglich war (**Abbildung 25**). Die Umsetzung zum Mono-Silylether erfolgte immer selektiv an der 9-OH-Position, die später in das Carbamat überführt werden sollte. Eine Reaktion an 7-OH fand auch in Anwesenheit eines Überschusses an Silylchlorid oder Silyltriflat nicht statt. Daher wurde die Acetal-Schutzgruppe verwendet, in der Hoffnung das die spätere Einführung der Carbamat-Funktion ebenfalls selektiv an 9-OH stattfinden würde.

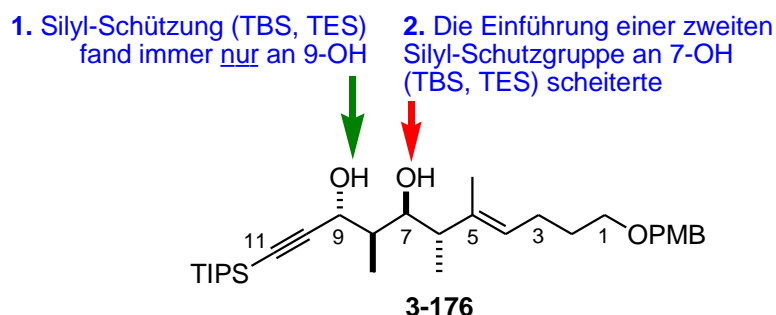
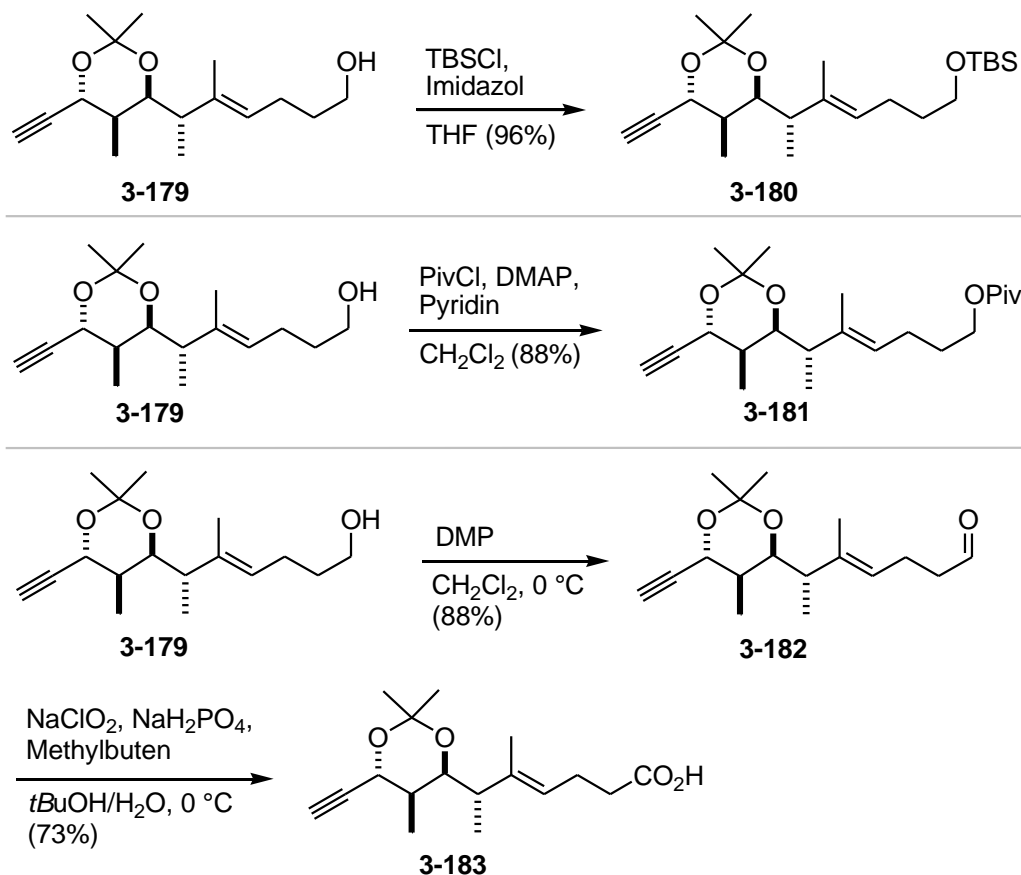


Abbildung 25: Versuche zur doppelten Schätzung von Diol **3-176**

Der folgende Schritt war die Entschätzung des PMB-Ethers **3-177** zum primären Alkohol **3-178**. Dies erfolgte mit DDQ in einem Dichlormethan/pH7-Puffer-Gemisch (10/1) (**Schema 61**).¹⁷¹ Das Verwenden der Pufferlösung anstelle von Wasser war für die gute Ausbeute essentiell, da es sonst zu einer teilweisen Entschätzung der Acetal-Schutzgruppe kam. Die Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe zu Alkinol **3-179** erfolgte klassisch mit TBAF.

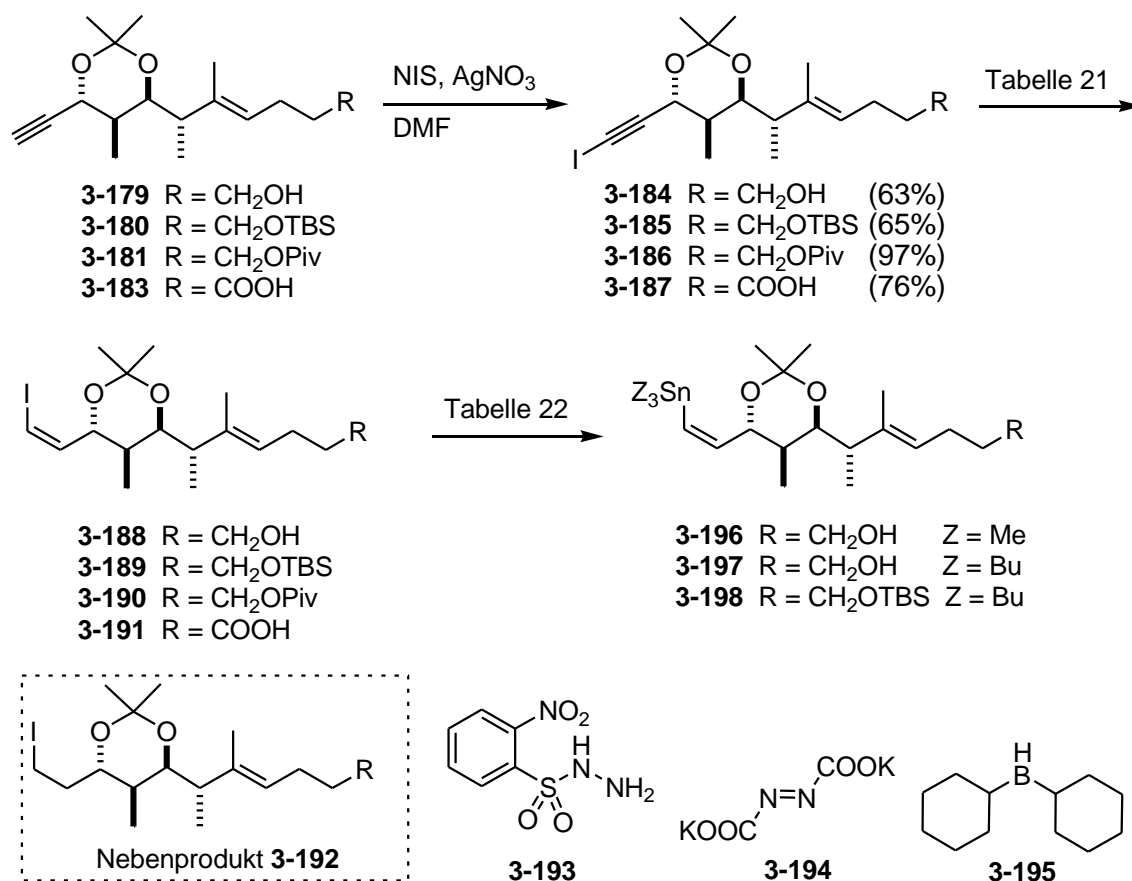
Alkinol **3-179** sollte im Folgenden an der terminalen Dreifachbindung iodiert und das Iodalkin dann *Z*-selektiv zum Vinyljodid reduziert werden. Diese weitere Umsetzung wurde sowohl ausgehend von Alkinol **3-179** ohne Maskierung der primären

Hydroxyfunktion durchgeführt, als auch an den geschützten Alkinen **3-180** und **3-181** (Schema 62).



Schema 62: Synthese der unterschiedlich modifizierten Alkine **3-180**, **3-181** und **3-183**

Die Einführung einer TES-Schutzgruppe an Alkinol **3-179** wurde auch vorgenommen, führte aber bei den folgenden Reaktionen aufgrund ihrer verhältnismäßig leichten Abspaltbarkeit immer zu entschützten Nebenprodukten. Daher wurde Alkin **3-179** zum einen in TBS-Ether **3-180** und zum anderen in Pivaloat **3-181** überführt. Außerdem erforderte eine spätere weiterführende Synthese die Darstellung von Carbonsäure **3-183**, die durch stufenweise Oxidation aus Alkinol **3-179** bereitgestellt wurde. Dazu wurde dieses zunächst mittels einer Swern-Oxidation zu Aldehyd **3-182** oxidiert um dann durch Anwendung einer Pinnick-Oxidation¹⁷² (Natriumchlorit und Natriumdihydrogenphosphat) zu Carbonsäure **3-183** zu gelangen.



Schema 63: Synthese der Vinyliodide **3-188** bis **3-191** und die Versuche der Synthese der Stannane **3-196** bis **3-198**

Die Iodierung der verschiedenen Alkine wurde durch Deprotonierung der terminalen Dreifachbindung mit *n*BuLi bei einer Temperatur von -78 °C und Quenchen mit Iod erprobt, lieferte aber in der Regel moderate Ausbeuten (40-70%). Daher wurde auf eine Iodierung der Alkine **3-179** bis **3-183** mit *N*-Iodsuccinimid unter Silbernitrat-Katalyse¹¹⁶ zurückgegriffen, da dadurch bessere Ausbeuten erzielt werden konnten (**Schema 63**).

Die *Z*-selektive Reduktion der Iodalkine **3-184** bis **3-187** bereitete einige Schwierigkeiten, da es meist zu einer erheblichen Überreduktion der vinyllischen Doppelbindung zu Iodalkan **3-192** kam (**Schema 63**, **Tabelle 21**). Der Einsatz einer *Z*-selektiven Diimid-Reduktion¹¹⁷ lieferte dabei in einigen Fällen fast ausschließlich das Nebenprodukt **3-192**.

Tabelle 21: Versuche zur Z-selektiven Reduktion der Iodalkine **3-184** bis **3-187** zu den Vinyljodiden **3-188** bis **3-191**

Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Iodalkin 3-185 (R = TBS)	KO ₂ CN=NCO ₂ K 3-193 , Pyridin, AcOH, MeOH, RT	Produkt 3-189 : NP 3-192 , 1:5
Iodalkin 3-185 (R = TBS)	Cy ₂ BH 3-195 , Et ₂ O, 0 °C	Zersetzung
Iodalkin 3-185 (R = TBS)	Sulfonylhydrazid 3-193 , Et ₃ N, <i>i</i> PrOH/THF 1/1, RT	Produkt 3-189 (80%), enthält ~ 20% NP 3-192
Iodalkin 3-185 (R = TBS)	HInCl ₂ , Et ₃ B, I ₂ , THF, -78 °C	geringer Umsatz zu 3-189
Iodalkin 3-186 (R = Piv)	KO ₂ CN=NCO ₂ K 3-194 , Pyridin, AcOH, MeOH, RT	Produkt 3-190 : NP 3-192 , 1:3
Iodalkin 3-186 (R = Piv)	Sulfonylhydrazid 3-193 , Et ₃ N, <i>i</i> PrOH/THF 1/1, RT	Produkt 3-190 (95%), enthält ~ 12% NP 3-192
Iodalkin 3-184 (R = OH)		Produkt 3-188 (65%), enthält ~ 20% NP 3-192
Iodalkin 3-187 (R = COOH)		Produkt 3-191 (86%), enthält ~20% NP 3-192

Eine Indiumhydrid-basierte Reduktion¹⁷³ führte zwar zum Produkt, der Umsatz war allerdings nur gering und eine chromatographische Abtrennung des Eduktes vom Produkt nicht möglich. Auch der Einsatz von *in situ* generiertem Dicyclohexylboran¹⁷⁴ **3-195** war nicht erfolgreich. Unter Verwendung von Sulfonylhydrazid¹⁷⁵ **3-193** (1.6 eq.) als selektives Reduktionsreagenz und Triethylamin (1.6 eq.) als Base konnte die Menge an Nebenprodukt **3-192** jedoch deutlich verringert werden und es konnten gute Ausbeuten erzielt werden.

Die Menge an enthaltenem Nebenprodukt **3-192** konnte mit Hilfe des ¹H-NMR-Spektrums ermittelt werden, was hier exemplarisch für das mit Sulfonylhydrazid **3-193** dargestellte TBS-geschützte Vinyljodid **3-189** geschehen soll. Dabei wurden z.B. die Integralverhältnisse von 1''-H und 2''-H im Produkt **3-189** mit 2''-H im Nebenprodukt **3-192a** verglichen (**Abbildung 26**). Beachtet man, dass das Integral von 2''-H im Nebenprodukt **192a** für zwei Protonen steht und vergleicht das Verhältnis mit dem Integral von 1''-H und 2''-H im Produkt **3-189** ergibt sich ein ungefährender Anteil von 20% an Nebenprodukt **3-192a**. Die Signale von 4-H und 1-H des Produktes **3-189** und des Nebenproduktes **3-192a** liegen übereinander und bestätigen diese Beobachtung durch ihr additives Integralverhältnis von 1.2. In diesem Fall ist das Produkt **3-189** also mit ca. 20% an Nebenprodukt **3-192a** verunreinigt.

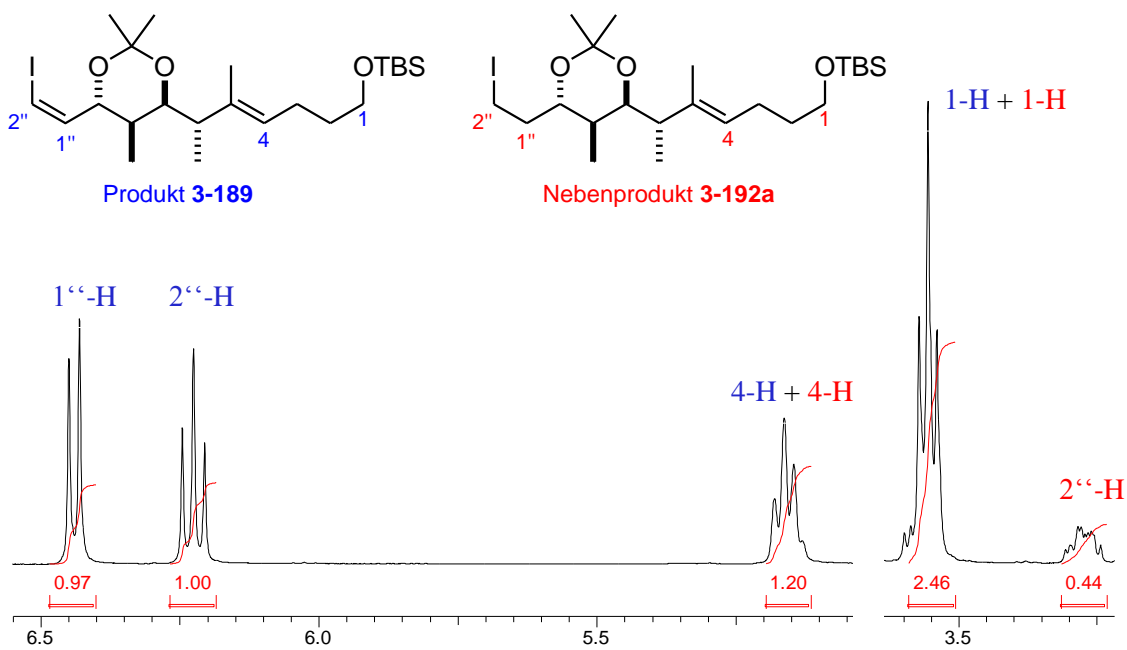


Abbildung 26: ^1H -NMR-Spektrum des TBS-geschützten Vinyljodids **3-189** mit ca. 20% Verunreinigung an Nebenprodukt **3-192**

Dieses enthaltene Nebenprodukt führte im weiteren Verlauf zu keinen Komplikationen, da es in den folgenden Kreuzkupplungsreaktionen nicht umgesetzt wurde, was eine einfache Aufreinigung ermöglichte. Somit konnten alle Vinyljodide **3-188** bis **3-191** dargestellt werden.

Zur Überführung in die Stannane **3-196** bis **3-198** sollten zunächst nur das ungeschützte Vinyljodid **3-188** und das TBS-geschützte Vinyljodid **3-189** verwendet werden (**Schema 63, Tabelle 22**).

Tabelle 22: Versuche zur Synthese der Stannane **3-196** bis **3-198**

Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Vinyljodid 3-188 (R=CH ₂ OH)	Me ₆ Sn ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , THF, RT bis 60 °C	Produkt 3-196 (40%), verunreinigt
Vinyljodid 3-188 (R=CH ₂ OH)	Bu ₆ Sn ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , THF, RT bis 60 °C	kein Umsatz zu 3-197
Vinyljodid 3-189 (R=CH ₂ OTBS)	1. <i>n</i> BuLi, THF, -78 °C 2. <i>n</i> Bu ₃ SnCl, -78 °C	Eliminierung zu 3-180
Vinyljodid 3-189 (R=CH ₂ OTBS)	1. <i>n</i> Bu ₃ SnCl, THF, -78 °C 2. <i>n</i> BuLi, -78 °C	Produkt 3-198 (63%)

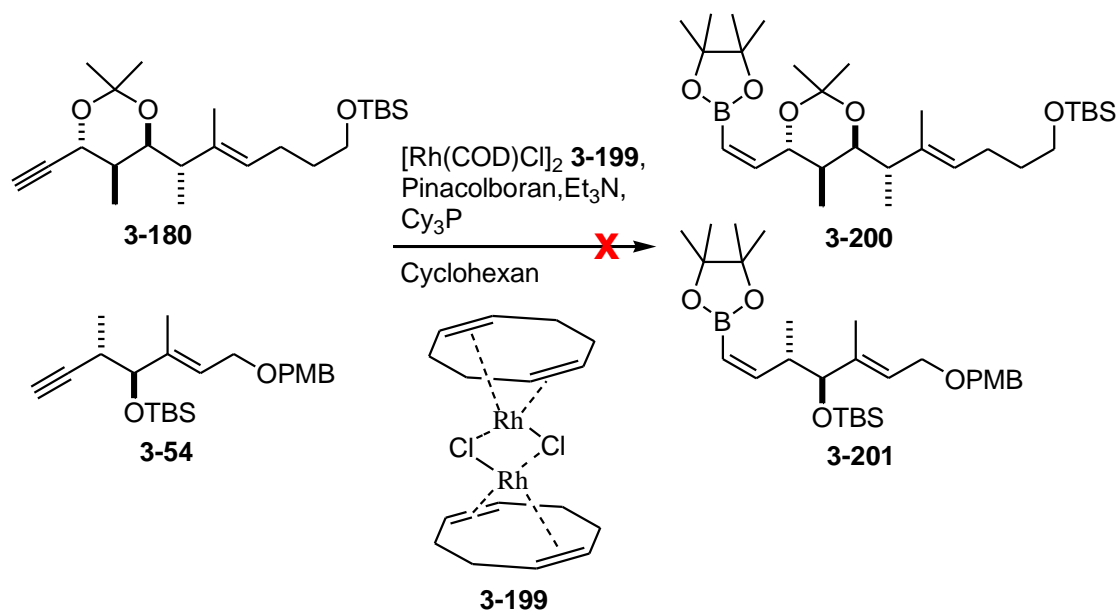
Eine palladiumkatalysierte Umsetzung von Vinyljodid **3-188** mit dem Dimer des Trimethylstannan gelang in THF bei 60 °C, wenn auch nur in moderaten Ausbeuten zu

Methylstannan **3-196**. Der Einsatz des Dimers des Tributylstannans führte unter gleichen Bedingungen nicht zum entsprechenden Butylstannan **3-198**. Die Stannylierung durch Lithiierung des Vinylidids **3-189** und Umsetzung mit Tri-*n*-butylzinnchlorid lieferte Vinylstannan **3-198** in ebenfalls moderater Ausbeute. Auch hier war die Reihenfolge der Zugabe von Trialkylzinnchlorid und *n*BuLi entscheidend.

3.2.4 Kupplung der Bausteine des Macrozyklus

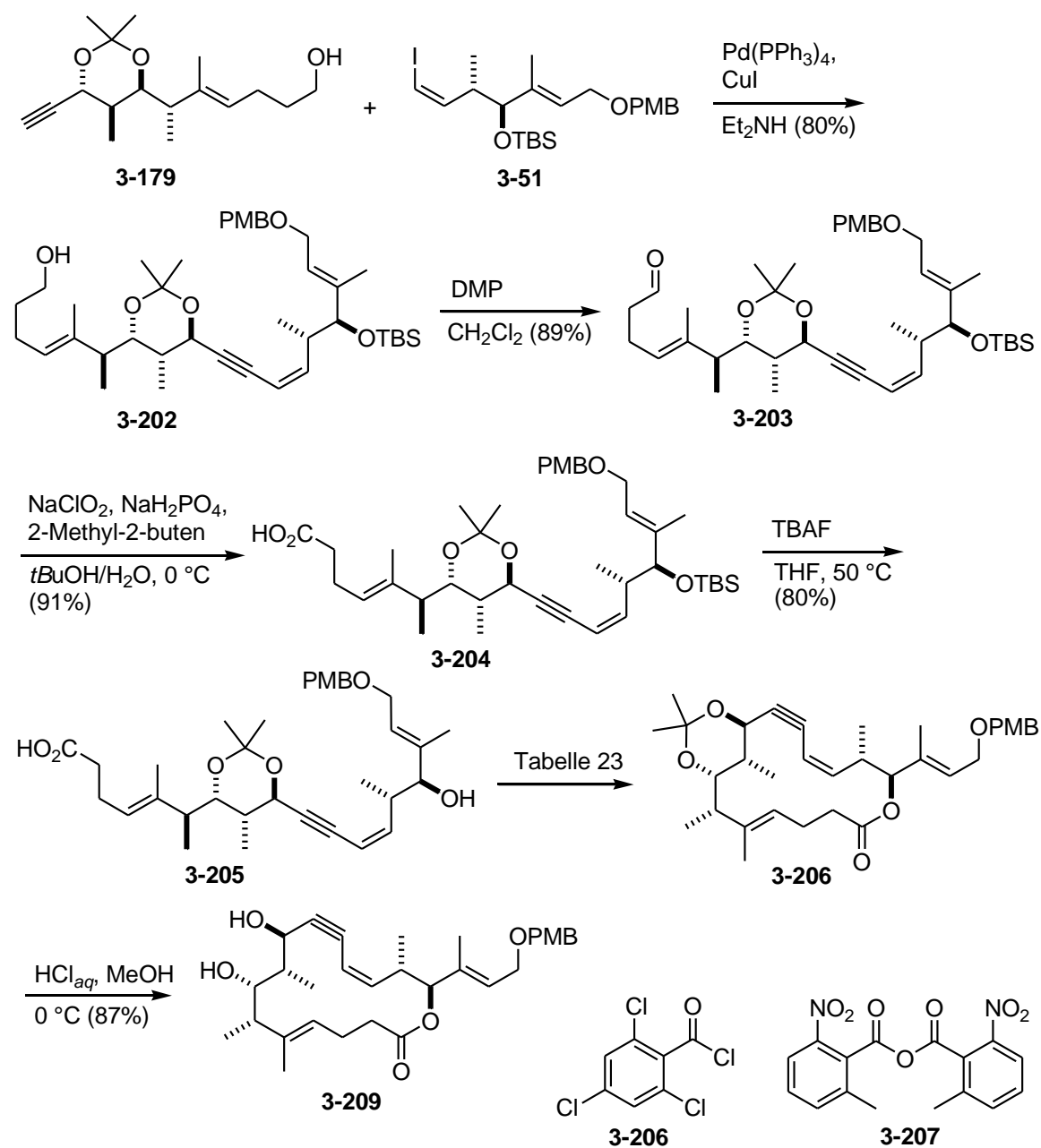
Die hier bereitgestellten Bausteine **3-188** und **3-189**, sowie **3-196** bis **3-198** für die Stille-Kupplung wurden in ersten Anläufen zur Umsetzung erfolglos eingesetzt (dazu später mehr) und während dieser Untersuchungen wurden noch weitere Möglichkeiten zur Verknüpfung der beiden Bausteine in Betracht gezogen.

Die Möglichkeiten zur Generierung eines *Z,Z*-Dien-Systems durch intermolekulare Verknüpfung der beiden einzelnen Doppelbindungen sind limitiert. Die Stille-Kupplung ist hier die am meisten verbreitete, aber auch eine Suzuki-Reaktion ist möglich. Diese scheitert aber meist daran, dass die Synthese der *Z*-Borane dadurch erschwert ist, dass Hydroborierungen in der Regel *E*-selektiv verlaufen. Eine Möglichkeit ist aber die *Z*-selektive rhodiumkatalysierte Addition¹⁷⁶ von Pinacolboran an Alkine unter Ausbildung eines *Z*-Borans.



Schema 64: Versuch der Synthese von *Z*-Boran **3-200** und **3-201**

Diese Methode wurde durch Zugabe der Alkin **3-180** oder Alkin **3-54** zu einer vorgelegten Suspension aus $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ¹⁷⁷ **3-199**, Tricyclohexylphosphin, Pinakolboran und Triethylamin in Cyclohexan ausgetestet (**Schema 64**). Dabei konnte in beiden Fällen auch nach längerem Rühren bei bis zu 70 °C kein Umsatz zu Boran **3-200** oder **3-201** festgestellt werden. Die weitere Zugabe von Pinakolboran oder Katalysator führte zu einem *E/Z*-Gemisch der Produkte. Weitere Methoden zur Synthese von *Z*-Boranen sind bekannt,¹¹⁸ wurden aber aufgrund der teuren Reagenzien nicht ausprobiert. Eine nachfolgende Suzuki-Reaktion konnte also hier nicht getestet werden.



Schema 65: Synthese von Diol **3-209**

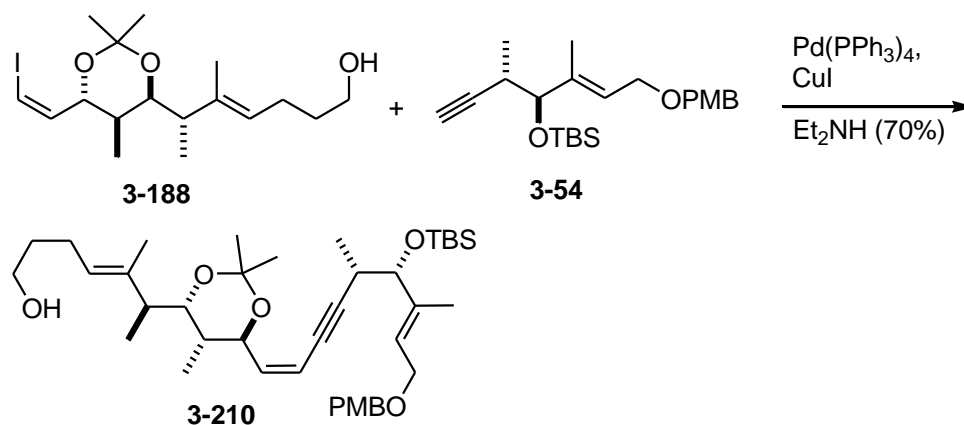
Daher wurde eine Sonogashira-Kupplung¹⁷⁸ von Vinyljodid **3-51** und Alkin **3-179** erprobt. Dies gelang durch den Einsatz von Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq.) und Kupfer(I)iodid (0.5 eq.), sowie Diethylamin als Lösungsmittel und lieferte Alkin **3-202** mit einer Ausbeute von 80% (**Schema 65**). Obwohl diese Kupplung der beiden Hautfragmente über eine Sonogashira-Reaktion recht einfach möglich war, lieferte sie natürlich nicht direkt das gewünschte *Z,Z*-Dien. Die eigentliche Herausforderung war dabei die nicht einfache selektive Reduktion der Dreifachbindung in dem resultierenden Enin zur Doppelbindung, vor allem da noch weitere Doppelbindungen im Molekül enthalten waren, die in Nebenreaktionen ebenfalls reduziert werden konnten. Enin **3-202** musste also direkt nach erfolgter Sonogashira-Reaktion, oder zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese, selektiv zur *Z,Z*-Dien-Einheit reduziert werden. Dafür sollten zunächst einige Bausteine zur Verfügung gestellt werden, insbesondere Lacton **3-209**.

Daher wurde Alkohol **3-202** zunächst, wie bereits aus vorherigen Schritten bekannt, über zwei Stufen zur Carbonsäure **3-204** oxidiert und zwar unter Anwendung einer Dess-Martin-Oxidation zu Aldehyd **3-203** und nachfolgender Pinnick-Oxidation zu Carbonsäure **3-204**. Nach erfolgreicher Synthese der *seco*-Säure **3-205**, welche durch Spaltung des Silylethers **3-204** mit TBAF in THF bei 50 °C gewährleistet wurde, konnten einige Methoden zum Ringschluss erprobt werden (**Tabelle 23**). Durch den Einsatz einer Trost-Kita-Macrolactonisierung wurden nur geringe Mengen Produkt isoliert. Bei der Shiina-Methode¹⁷⁹ kam es zu keinem Umsatz zum gewünschten Produkt. Der Einsatz von Yamaguchi-Bedingungen unter Darstellung des gemischten Anhydrids mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid **3-206** (5.0 eq.) und Triethylamin (6.0 eq.) in THF und darauffolgender langsamer Zugabe des Intermediates zu einer verdünnten Lösung aus DMAP (25.0 eq.) in Toluol (0.017M) lieferte mit einer moderaten Ausbeute von 45% das beste Resultat. Aus dem so erhaltenen Macrolacton **3-208** wurde unter sauren Bedingungen die Acetal-Schutzgruppe entfernt, was zu Diol **3-209** führte.

Tabelle 23: Versuche zur Macrolactonisierung von *seco*-Säure **3-205**

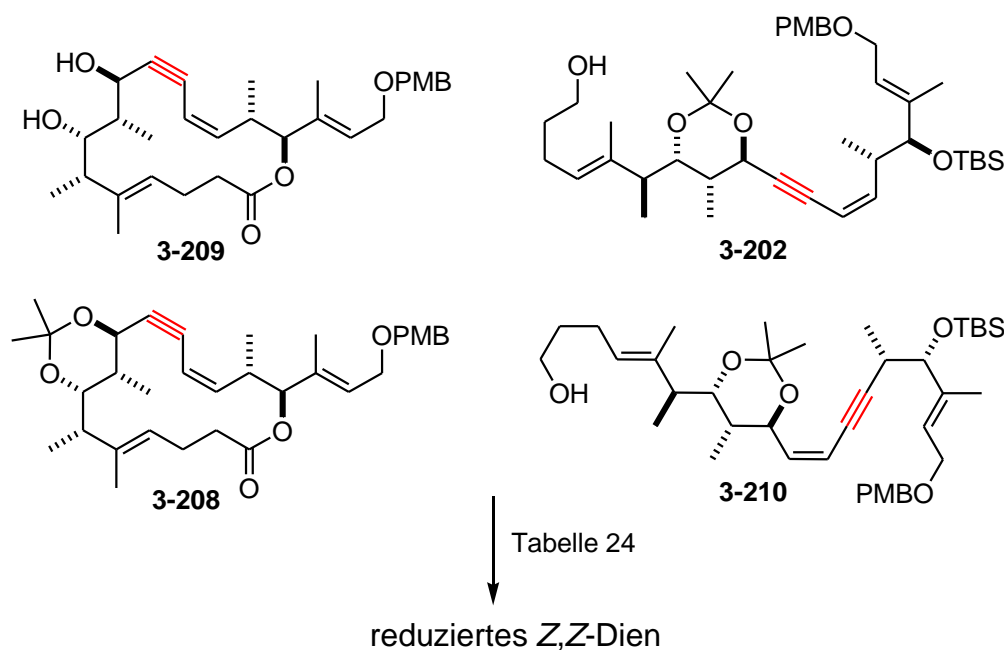
Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1. RuCl ₂ [(p-cymol) ₂], Ethoxyacetylen, Toluol 2. CSA, Toluol, 80 °C	Produkt (20%) + unbekanntes Nebenprodukt
MNBA 3-207 , DMAP, CH ₂ Cl ₂	kein Umsatz
1. Benzoylchlorid 3-206 , Et ₃ N, Toluol 2. DMAP, Toluol	Produkt 3-208 (45%)

Unter Verwendung von Vinylidiodid **3-188** und Alkin **3-54** in einer „inversen“ Sonogashira-Reaktion erhielt man Enin **3-210** (Schema 66). Dieses entsprach Enin **3-202**, in dem die Doppel- und die Dreifachbindung vertauscht war. Die Position der Dreifachbindung könnte einen Einfluss auf die Reaktivität in der anschließenden Reduktion zum *Z,Z*-Dien haben.



Schema 66: Synthese des „inversen“-Sonogashira-Produktes **3-210**

Zur Ermittlung geeigneter selektiver Reduktionsbedingungen wurden verschiedene Bedingungen an vier unterschiedlichen Alkinen erprobt. Zum Einsatz kamen die offenkettigen Alkohole **3-202** und das inverse System **3-210**, das Lacton **3-208**, sowie das Diol **3-209** (Schema 67).



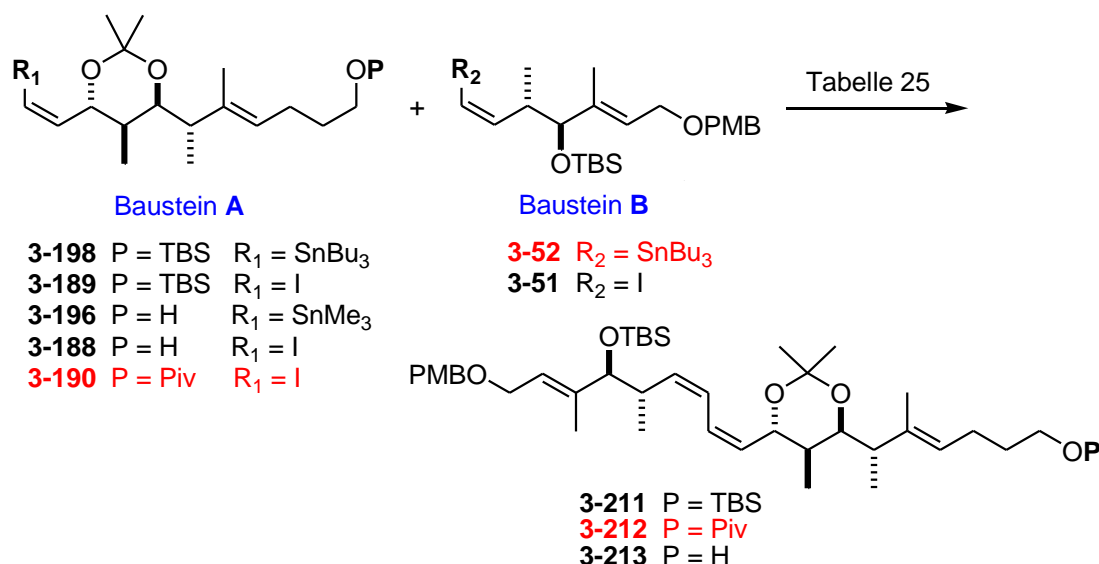
Schema 67: Reduktionsversuche zur selektiven Reduktion der verschiedenen Enine

Untersucht wurden primär klassische Lindlar-Bedingungen¹⁸⁰ mit variierenden Konzentrationen an Katalysator und katalysatorvergiftender Base, sowie variierenden Lösungsmittel(-Gemischen) (**Tabelle 24**). Dabei kam es in allen untersuchten Fällen an den vier Alkinen zu einem hohen Anteil an Nebenprodukten, durch Überreduktion an verschiedenen Doppelbindungen im Molekül. Eine säulenchromatographische Isolierung des Produktes von diesen Nebenprodukten war trotz intensiver Bemühungen nicht möglich, zumal dies nur zu sehr geringen Ausbeuten geführt hätte. Weitere selektive Reduktionsmethoden, die in der Literatur an ähnlich komplexen Systemen erfolgreich angewendet worden waren (Zink, NbCl₅;¹⁸¹ HZrCp₂Cl;¹⁸² *n*BuSnH, PdCl₂(PPh₃)₂;¹⁸³ CuCN, *n*BuLi, *n*BuSnH;¹⁸⁴ P2-Ni, H₂;¹⁸⁵ Rieke Zink¹⁸⁶), wurden hauptsächlich an Alkin **3-202** und **3-208** erprobt, führten aber auch nicht zum gewünschten Produkt. Dementsprechend wurde der Fokus auf die Etablierung der Stille-Kupplung für die Verknüpfung der Bausteine gerichtet.

Tabelle 24: Versuche zur selektiven Reduktion der verschiedenen Enine im Detail

Edukte	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Alkine 3-202 , 3-208 , 3-209 , 3-210	Pd/CaCO ₃ (5%), Chinolin, EtOAc/Hexen <i>Variation der Verhältnisse</i>	wenig Produkt, viel Nebenprodukt
Alkine 3-202 , 3-208	Pd/CaCO ₃ (5%), Chinolin, CH ₂ Cl ₂ <i>Variation der Verhältnisse</i>	wenig Produkt, viel Nebenprodukt
Alkin 3-202	Zink, NbCl ₅ , HMPA, THF	kein Umsatz
Alkine 3-202 , 3-208	HZrCp ₂ Cl, Toluol	kein Umsatz
Alkin 3-202	<i>n</i> BuSnH, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , Hexan/THF	kein Umsatz
Alkin 3-202	CuCN, <i>n</i> BuLi, <i>n</i> BuSnH, MeOH/THF, -78 °C bis RT	kein Umsatz
Alkin 3-202	P2-Ni, H ₂ , EtOH	Zersetzung
Alkin 3-202	Rieke Zink, THF, MeOH, H ₂ O	Zersetzung

Für die Ermittlung der letztendlich erfolgreichen Bedingungen für die Stille-Kupplung der Fragmente wurden die bereits einige Seiten zuvor beschriebenen Bausteine herangezogen (siehe **Schema 63**), die nun in einer Vielzahl von Experimenten unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen auf ihre erfolgreiche Umsetzung hin untersucht wurden. Dabei kamen zunächst die Stannane **3-196** und **3-198**, sowie Vinyljodid **3-51** zum Einsatz (**Schema 68**). Außerdem wurden das Butylstannan **3-52** mit dem ungeschützten Vinyljodid **3-188** und dem TBS-geschützten Vinyljodid **3-189** umgesetzt.

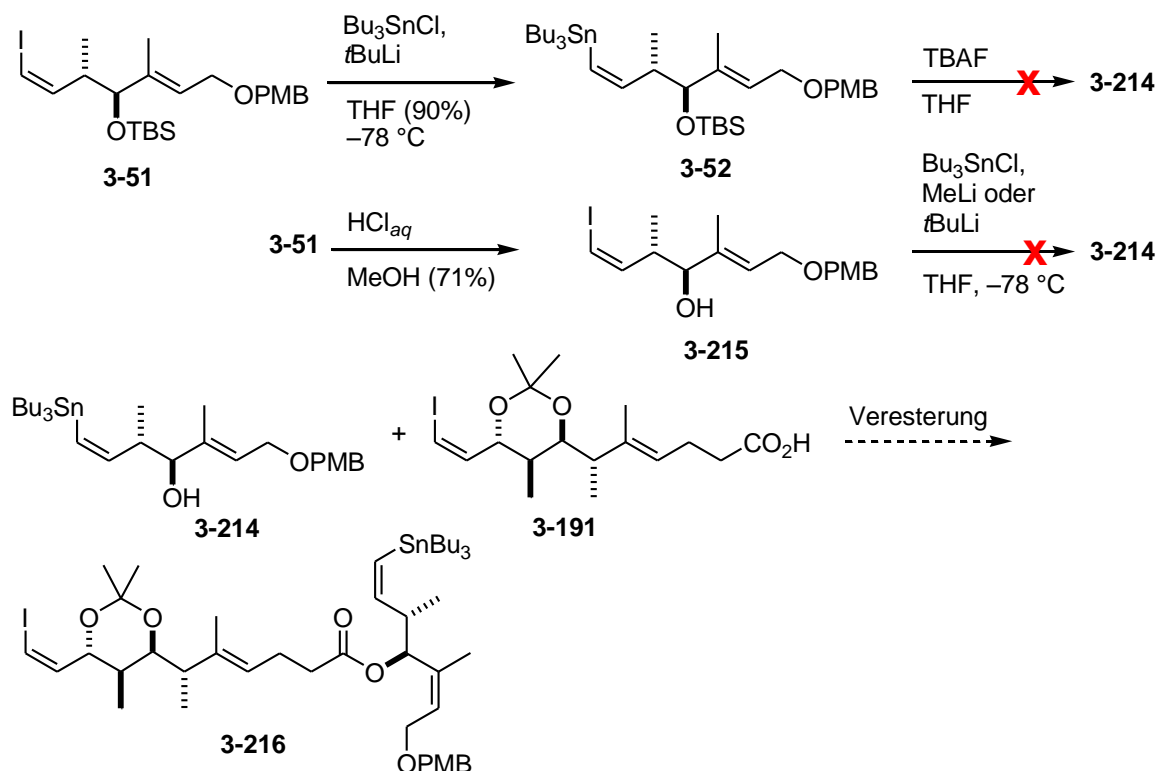
**Schema 68:** Versuche zur Stille-Kupplung der Bausteine

Getestet wurden dabei verschiedene Katalysatoren und Additive, sowie variierende Lösungsmittel(-Gemische), aber es konnte kein Umsatz beobachtet werden (**Tabelle 25**). Daraufhin wurde das Pivaloyl-geschützte Alkin **3-190** mit Stannan **3-52** in der Umsetzung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen erprobt, wovon eine letztendlich zum gewünschten Produkt führte. Dies war möglich unter eher unüblichen Bedingungen¹⁸⁷ durch Einsatz von Tetra-*n*-butylammoniumdiphenylphosphinat¹⁸⁸ ([Ph₂PO₂⁻][NBu₄⁺]) (1.1 eq.), Kupfer-thiophen-2-carboxylat¹⁸⁹ (CuTC **3-217**) (1.5 eq.) und Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq.) in DMF bei RT und lieferte Stille-Produkt **3-212** in einer Ausbeute von 90%.

Tabelle 25: Versuche zur Stille-Kupplung der Bausteine im Detail

Baustein A (R ₁ =)	Schutzgruppe (P =)	Baustein B (R ₂ =)	Katalysator	Additiv	Lösungsmittel	Ergebnis
I	TBS	Bu ₃ Sn	Pd(PPh ₃) ₄ oder Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ oder Pd(dba) ₂	Cu(I)Cl oder DIPEA oder Ph ₃ As, DIPEA oder DIPEA, (2-furyl) ₃ P	THF, DMSO, DMF, NMP, Gemische	Zersetzung von Stannan oder Vinyljodid oder keine Reaktion
I	OH	Bu ₃ Sn				
Me ₃ Sn	OH	I				
Bu ₃ Sn	TBS	I				
Bu ₃ Sn	TBS	I	Pd(PPh ₃) ₄	[Ph ₂ PO ₂ ⁻][NBu ₄ ⁺], CuTC (2-217)	DMF	keine Reaktion
I	Piv	Bu ₃ Sn	Pd(dba) ₂	Ph ₃ As, DIPEA	THF/DMF	keine Reaktion
I	Piv	Bu ₃ Sn	Pd(dba) ₂	DIPEA, (2-furyl) ₃ P	THF/DMF	keine Reaktion
I	Piv	Bu ₃ Sn	Pd(PPh ₃) ₄	[Ph ₂ PO ₂ ⁻][NBu ₄ ⁺], CuTC (2-217)	DMF	Produkt (90%)

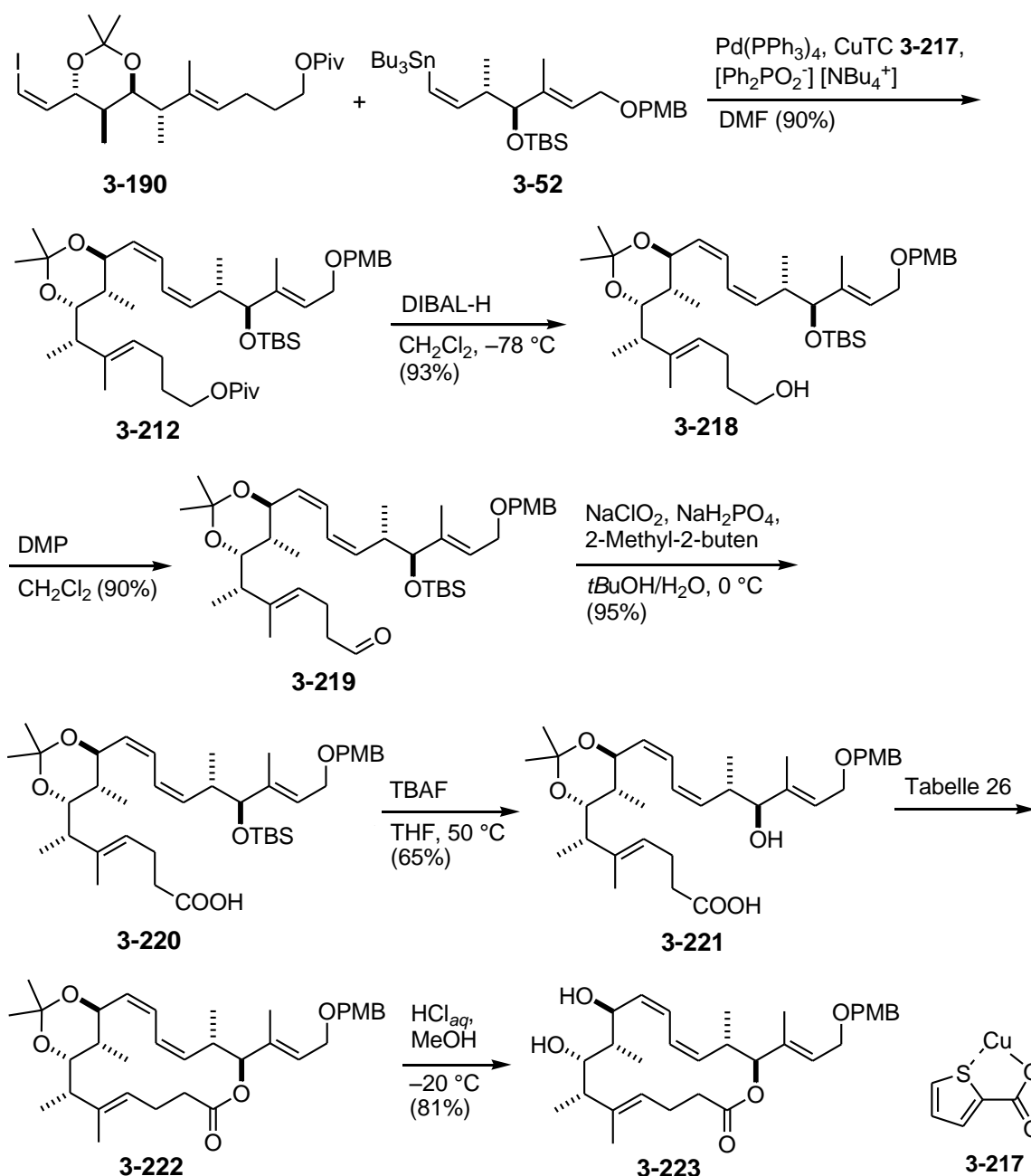
Parallel zu den anfänglich wenig vielversprechenden Versuchen der intermolekularen Kupplung der beiden Bausteine A und B (**Schema 68**) wurde eine intramolekulare Stille-Kupplung in Erwägung gezogen. Dazu hätten die beiden Fragmente über eine Veresterung miteinander verknüpft werden müssen, nachdem eines der Fragmente bereits das Stannan enthält. Die Darstellung eines Stannans aus Vinyljodid **3-191**, welches eine Carbonsäure-Funktion enthielt, erschien nicht sehr vielversprechend, da die Anwesenheit dieser funktionellen Gruppe eine saure säulenchromatographische Aufreinigung erfordern würde, was zu einer Zersetzung der Stannan-Funktionalität geführt hätte. Daher war nur die Etablierung des Stannans an Vinyljodid **3-51** möglich. Aus diesem Grund wurde dieses wie bereits beschrieben in Stannan **3-52** überführt, um im Anschluss den Silylether mit TBAF in THF zu Hydroxystannan **3-214** zu spalten, wie es in Anwesenheit des Stannans in der Literatur bereits bekannt war¹⁹⁰ (**Schema 69**).



Schema 69: Versuche zur Synthese des Iodstannans **3-216** im Hinblick auf eine intramolekulare Stille-Kupplung

Dies führte jedoch zu einer Zersetzung der Zinn-Funktionalität. Daher wurde ein umgekehrtes Vorgehen erprobt, bei dem zunächst der Silylether in Vinyljodid **3-51** gespalten wurde, um dann in Anwesenheit der freien Hydroxyfunktion das Stannan einzuführen. Die Silylether-Spaltung mit TBAF führte allerdings durch Eliminierung des

Iodids zu Alkin **3-54** als unerwünschtes Nebenprodukt. Die Spaltung des Ethers unter sauren Bedingungen war jedoch möglich und ermöglichte die Darstellung von Vinyljodid **3-215**. Eine selektive Überführung in Stannan **3-214** in Anwesenheit einer freien Hydroxyfunktion wie in der Literatur¹⁹¹ beschrieben mit Tri-*n*-butylzinnchlorid war durch Deprotonierung mit *t*BuLi oder MeLi nicht möglich. Da eine palladiumkatalysierte Umsetzung in die Stannane ja bereits in vorherigen Versuchen nicht erfolgreich war, konnte aus diesem Grund die Veresterung von Carbonsäure **3-191** und Hydroxystannan **3-214** zu Ester **3-216** nicht ausprobiert werden und dieses Vorhaben wurde eingestellt.



Schema 70: Synthese der Grundstruktur von Leiodermatolid (**1-5a**)

Glücklicherweise gelang wie bereits oben erwähnt die Umsetzung von Vinyljodid **3-190** und Stannan **3-52** in einer Stille-Kupplung unter Einsatz von $[\text{Ph}_2\text{PO}_2^-][\text{NBu}_4^+]$ als Ligand, CuTC **3-217** als Additiv und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Katalysator in DMF bei RT in einer Ausbeute von 90% (**Schema 70**).

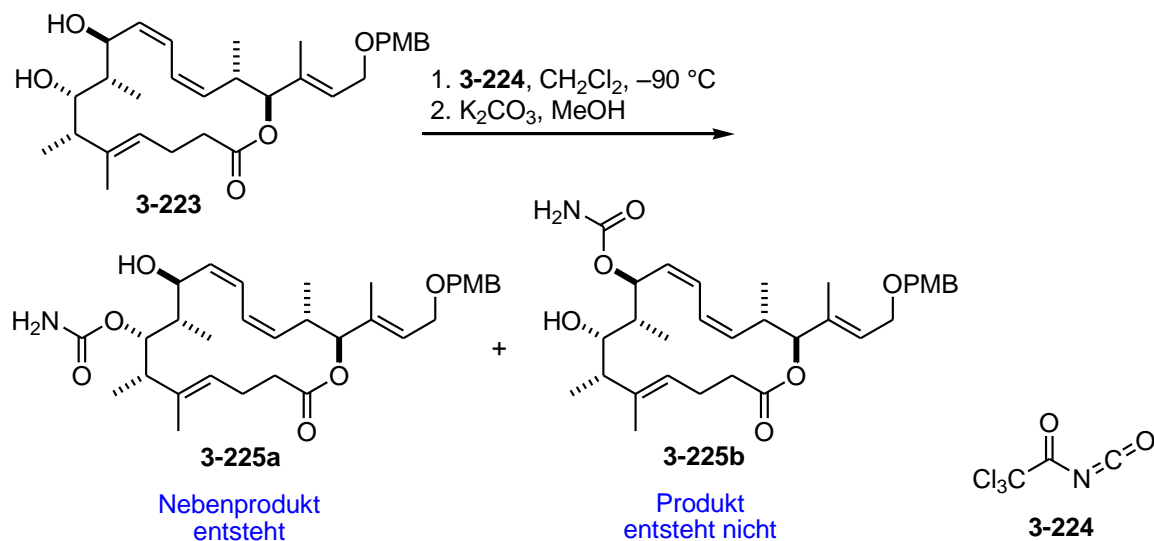
Auf diesem Stille-Produkt **3-212** aufbauend wurde nun die Pivaloyl-Schutzgruppe reduktiv mit DIBAL-H entfernt und der resultierende Alkohol wie bereits beschrieben über zwei Stufen (Dess-Martin- und Pinnick-Oxidation) über Aldehyd **3-219** zur Carbonsäure **3-220** oxidiert. Im weiteren Verlauf wurde auch hier der sterisch gehinderte sekundäre Silylether **3-220** durch den Einsatz von TBAF in THF bei 50 °C mit einer eher moderaten Ausbeute von 65% zu *seco*-Säure **3-221** gespalten. Andere Entschützungs-methoden (HF·Pyridin, wässrige HF in Acetonitril) lieferten hier deutlich schlechtere Ausbeuten. Für die nachfolgende Umsetzung von *seco*-Säure **3-221** in Lacton **3-222** wurden wieder einige Methoden (Trost-Kita, Shiina) untersucht, aber auch hier war die Yamaguchi-Lactonisierung die vielversprechendste Methode (**Tabelle 26**). Sie erfolgte wie bereits bei der Lactonisierung zu Lacton **3-208** beschrieben und ermöglichte die Darstellung von Lacton **3-222** mit einer moderaten Ausbeute von 45%. Da zunächst die Grundstruktur von Leiodermatolid (**1-5a**) hergestellt werden sollte, wurde nun noch die Acetal-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen entfernt und man erhielt Diol **3-223**, welches nun noch selektiv in Carbamat **3-225b** überführt wurde.

Tabelle 26: Versuche zur Macrolactonisierung zu Lacton **3-222**

Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1. $\text{RuCl}_2[(p\text{-cymol})_2]$, Ethoxyacetylen, Toluol 2. CSA, Toluol, 80 °C	Produkt (25%) + unbekanntes Nebenprodukt
MNBA 3-207 , DMAP, CH_2Cl_2	kein Umsatz
1. Benzoylchlorid 3-206 , Et_3N , Toluol 2. DMAP, Toluol	Produkt 3-222 (50%)

Zur Erinnerung sei erwähnt, dass elektrophile Angriffe an das Diol **3-176**, wie die Silyl-Schützung und die Carbamat-Insertion, immer selektiv an 9-OH stattfanden, während die 7-OH-Funktion nicht angegriffen wurde (siehe **Abbildung 25**). Daher sollte die Umsetzung von Diol **3-223** mit Isocyanat¹⁹² **3-224** in Dichlormethan und darauffolgende Basenzugabe in Methanol zum erwünschten Carbamat **3-225b** führen, welches der Grundstruktur von Leiodermatolid (**1-5a**) entspricht, und nicht zu Carbamat **3-225a**

(**Schema 71**). Der umgekehrte Fall trat aber ein, denn es entstand selektiv das Carbamat **3-225a**, welches das unerwünschte Regioisomer darstellt.



Schema 71: Versuche zur selektiven Carbamat-Insertion in Diol **3-223**

Das aufgezeigte H,H-COSY-Spektrum (**Abbildung 27**) des Carbamats **3-225b** soll dies verdeutlichen und gleichzeitig die Struktur des Leiodermatolid-Grundgerüsts (**1-5a**) beweisen.

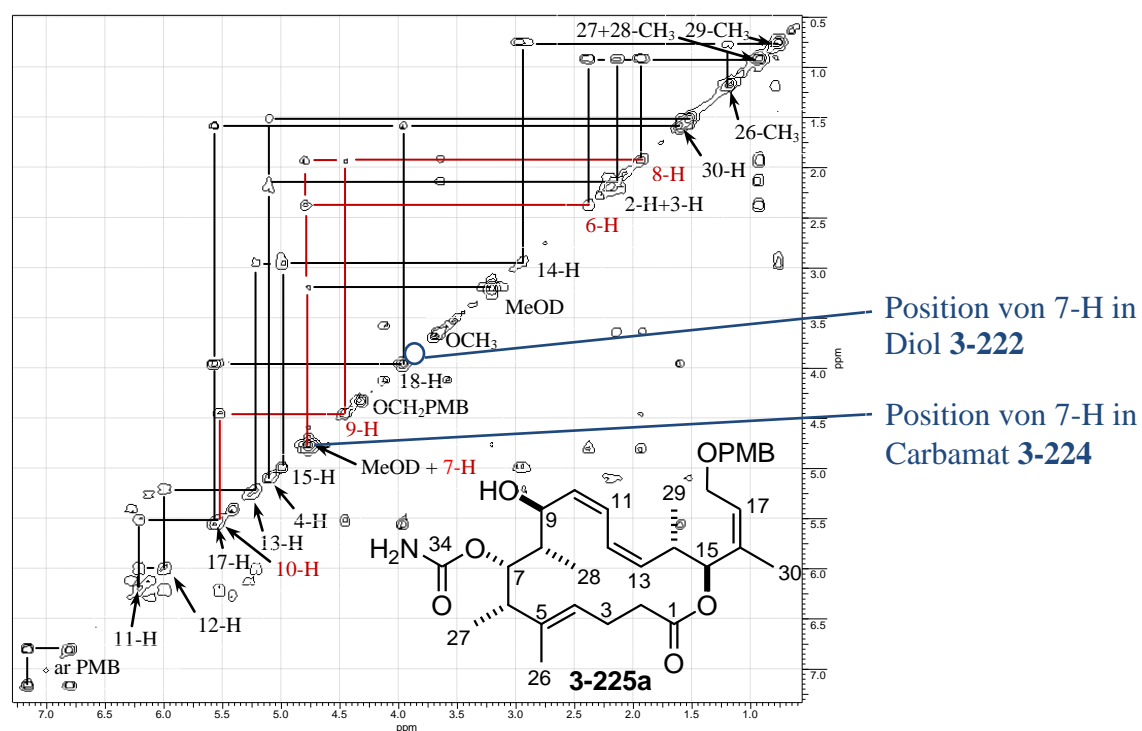


Abbildung 27: H,H-COSY-Spektrum von Carbamat **3-225a**

Zur Aufklärung der Position des Carbamats sind einige Kopplungen in Rot hervorgehoben. Sie zeigten, dass Signal 7-H unter dem Lösungsmittelsignal liegen musste. Während sich bei Proton 7-H im Vergleich zum Spektrum von Diol **3-223** eine Tieffeld-Verschiebung ergab, blieb die chemische Verschiebung von 9-H annähernd konstant. Dieses Phänomen konnte nur dann auftreten, wenn sich die Carbamat-Funktion an 7-OH befand, anstatt an 9-OH. Die Betrachtung der Integrale im $^1\text{H-NMR}$ ergab, dass es sich bis auf einige Verunreinigungen um eine Verbindung handelt, also kein Gemisch an regioisomeren Carbamaten **3-225a** und **3-225b** vorlag. Eine doppelte Reaktion des Carbamats konnte durch die Bestimmung der Masse ausgeschlossen werden.

Diese Beobachtung war wegen der bereits erwähnten möglichen selektiven Schützung von 9-OH in Diol **3-176** verwunderlich. Außerdem sollte 9-OH im Vergleich zu 7-OH weniger sterisch gehindert sein, was auch für eine Umsetzung von 9-OH sprechen würde (**Abbildung 28**). Denn während 9-OH dem wenig sterisch anspruchsvollen *Z,Z*-Dien und einer Methylgruppe benachbart ist, weist 7-OH zwei benachbarte Methylgruppen auf, was formal einem benachbarten doppelten Isopropylrest entspricht. Das Reaktionsverhalten in Macrolacton **3-223** verhielt sich also hier umgekehrt zu dem in Diol **3-176** und ist anscheinend nicht wesentlich durch die Sterik beeinflusst.

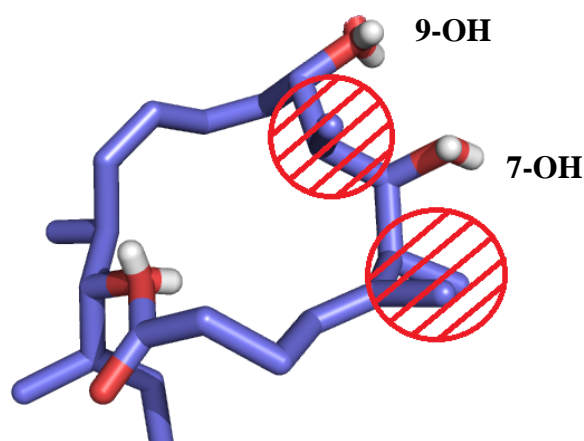
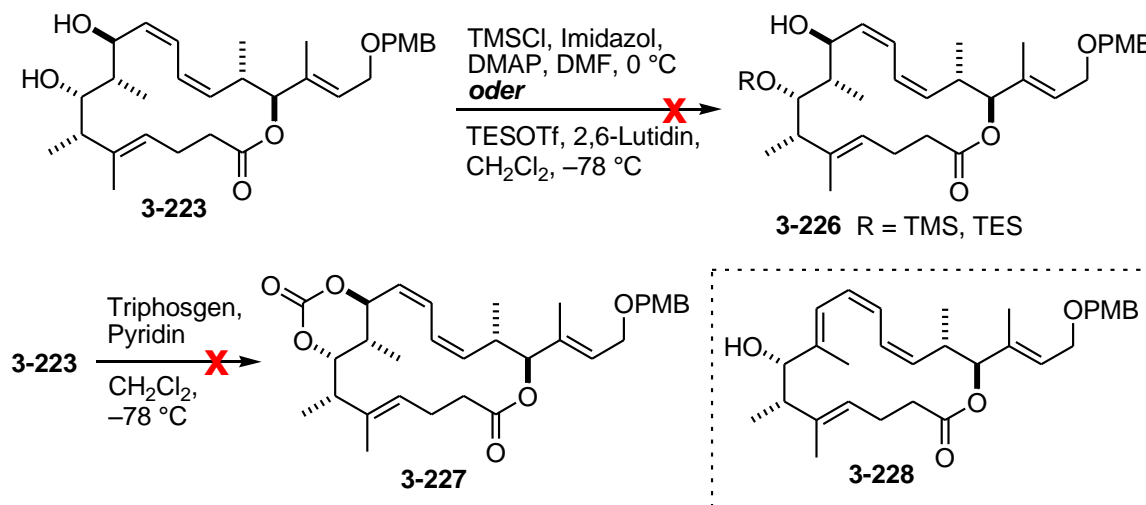


Abbildung 28: Errechnete (MacroModel 7.0) energieniedrigste Struktur des Leiodermatolid (**1-5a**)-Grundgerüsts zur Verdeutlichung der sterischen Hinderung an 7-OH im Vergleich mit 9-OH

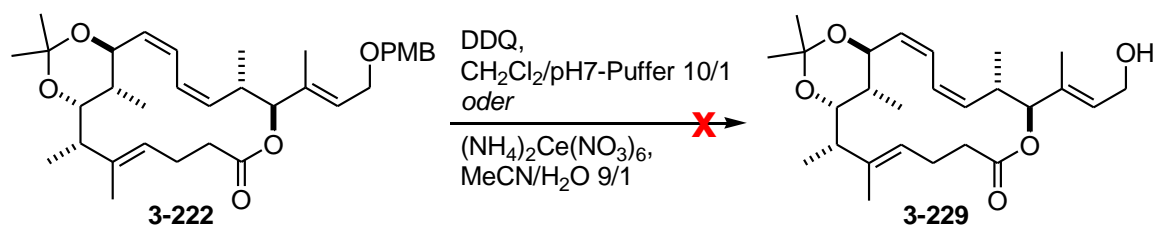
Daher sollte die höhere Reaktivität von 7-OH durch selektive Umsetzung zu C-7-Silylether **3-226** ausgenutzt werden. Versuche zur Schützung von Diol **3-223** scheiterten an der dafür notwendigen Anwesenheit von Base, die immer zu einer Eliminierung zum konjugierten Trien **3-228** führten (**Schema 72**). Auch bei dem Versuch der Umsetzung von Diol **3-223** zu einem Carbonat-Derivat **3-227** mit Triphosgen zwecks anschließender

Öffnung mit Ammoniak kam es durch die Anwesenheit von Pyridin zur Eliminierung zu Trien **3-228**.



Schema 72: Versuche zur selektiven Silyl-Schätzung und zur Generierung des Carbonats aus Diol **3-223**

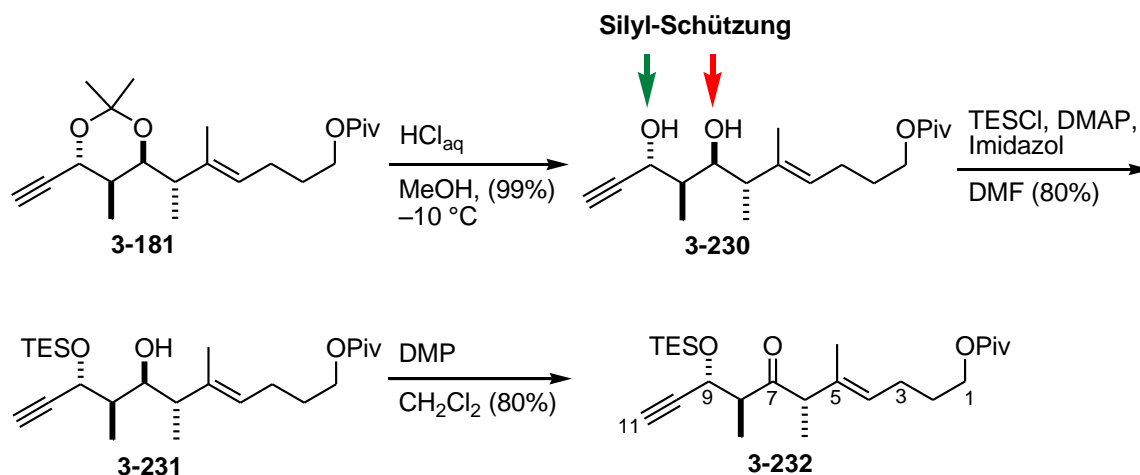
Zuletzt wurden noch Versuche unternommen die PMB-Schutzgruppe in PMB-Ether **3-222** abzuspalten (**Schema 73**), was zur Einführung der Seitenkette notwendig wäre. Unter Verwendung der erprobten Bedingungen ((NH₄)₂Ce(NO₃)₆, Acetonitril/Wasser 9/1; DDQ, CH₂Cl₂/pH7-Puffer 10/1) konnte jedoch kein Umsatz zu Alkohol **3-229** festgestellt werden, sondern es trat lediglich eine Zersetzung ein. In der Literatur ist bereits bekannt, dass es bei der Entschätzung von PMB-Ethern in Anwesenheit von konjugierten Dienen zu Problemen kommen kann.^{193,194}



Schema 73: Versuche zur Entschätzung des PMB-Ethers **3-222**

Um den Beweis anzustellen, dass eine Silylschätzung in 1,3-Diolen wie dem Pivaloyl-geschützten Diol **3-230** selektiv an 9-OH stattfand, während 7-OH unberührt bleibt, wurde die Acetalschutzgruppe aus Acetat **3-181** im Sauren entfernt und das Diol **3-230** unter klassischen Bedingungen mit dem sterisch relativ wenig anspruchsvollen TES-Chlorid umgesetzt (**Schema 74**). ¹H- und ¹³C-NMR, sowie die Analyse des

Molekulgewichtes bewiesen, dass es nur zu einer einfachen Silyl-Schützung zu Silylether **3-231** kam.



Schema 74: Synthese von β -Silyloxy-keton **3-232** zum Beweis der selektiven Reaktivität von Diol **3-230**

Nach der Oxidation des verbleibenden Alkohols **3-231** zu β -Silyloxy-Keton **3-232** wurde eine genauere Betrachtung des H,H-COSY-Spektrums vorgenommen (**Abbildung 29**). Dieses wies eindeutig einen Kreuzkopplungspeak von H-9 zu H-11 auf, welcher nur sichtbar sein konnte, wenn 9-OH und nicht 7-OH reagiert hatte.

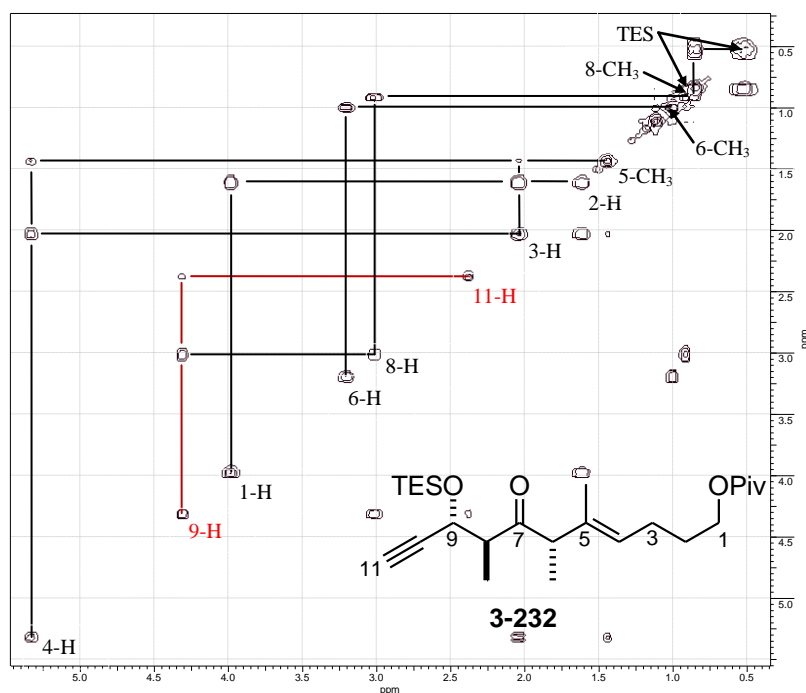


Abbildung 29: H,H-COSY-Spektrum von β -Silyloxy-keton **3-232** zum Beweis der Regioselektivität

Die Studien zur Synthese von Leiodermatolid (**1-5**) wurden an dieser Stelle eingestellt und die Seitenkette **3-33** und das Leiodermatolid-Grundgerüst **3-223** wurden veröffentlicht.^{112,195} Eine Fortführung des Projektes durch eine weitere Doktorandin ist jedoch in Arbeit und ein kurzer Ausblick im Folgenden soll diesem Projekt eine Hilfestellung geben.

3.3 Ausblick

Nach der Veröffentlichung der vermeintlich korrekten Struktur von Paterson *et al.*⁸⁹ müsste die Synthese zum Grundgerüst von Leiodermatolid (**1-5a**) geringfügig umgestellt werden (**Abbildung 30**).

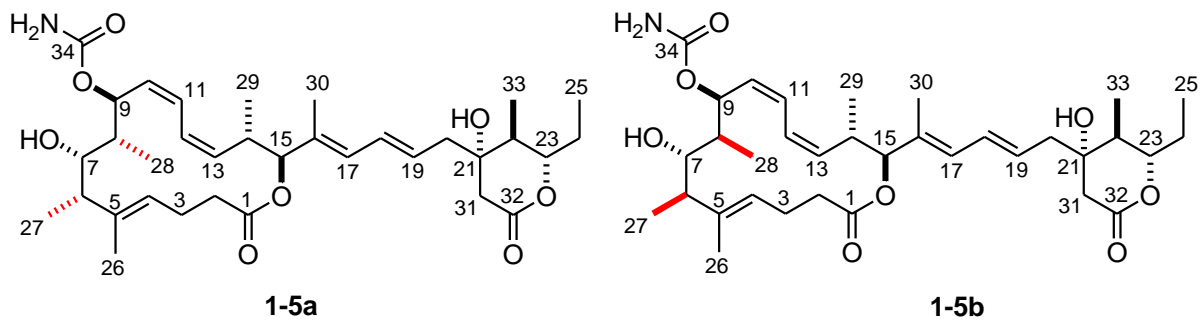
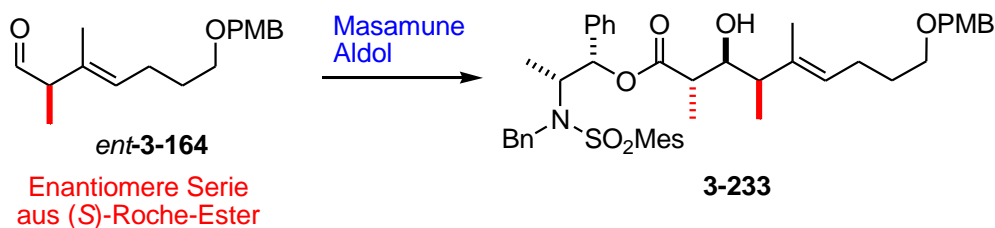


Abbildung 30: Vergleich der veröffentlichten Strukturen von Leiodermatolid (**1-5a**) und (**1-5b**)

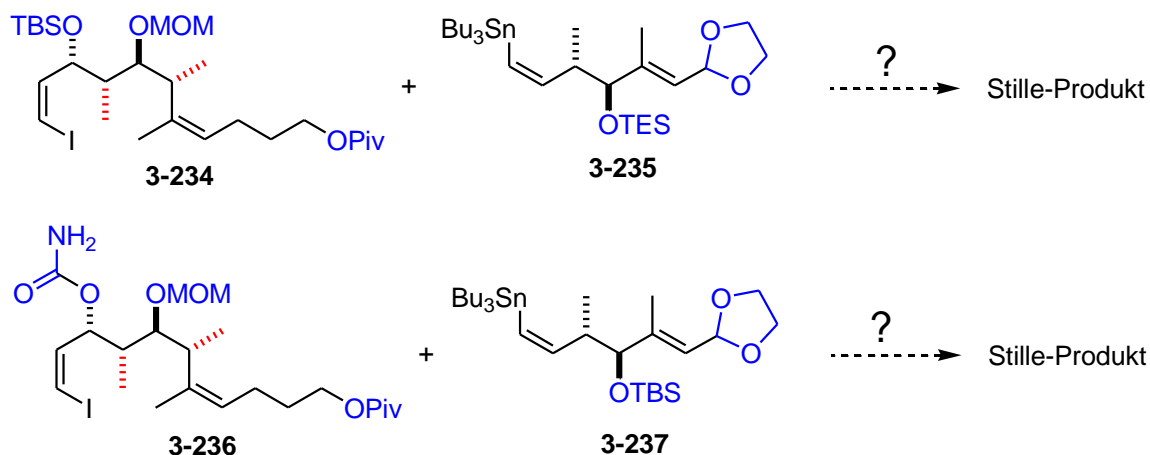
Um die Darstellung des 6,8-*epi*-Isomer **1-5b** ermöglichen zu können, müsste die Synthese zunächst mit dem enantiomeren (*S*)-Roche-Ester **3-124** begonnen werden, um die neue Stereoinformation an C-6 zu berücksichtigen. Die zweite Änderung in der Stereochemie könnte durch Etablierung einer *anti*-Aldol-Reaktion (z.B. Masamune-Aldol) anstelle der verwendeten klassischen *syn*-Evans-Aldol-Reaktion mit Aldehyd *ent*-**3-164** erfolgen, was Aldol-Produkt **3-233** liefern sollte (**Schema 75**).



Schema 75: Möglichkeit zur Abänderung der Syntheseroute zwecks Einbeziehung der korrigierten Stereochemie an C-6 und C-8

Die eigentliche Herausforderung wird eine geeignete Schutzgruppenstrategie für Baustein **3-3** sein. Wie bereits erwähnt, war das Einführen zweier Silylschutzgruppen am 1,3-*anti*-Diol-System nicht ohne weiteres möglich. Daher könnte über die Verwendung einer TBS-Schutzgruppe und einer zusätzlichen MOM-Schutzgruppe nachgedacht werden (Vinylidiodid **3-234**), falls die Einführung dieser als zweite Schutzgruppe möglich sein sollte (**Schema 76**). Eine Alternative wäre eine recht frühe Einführung der Carbamatfunktion (Verbindung **3-236**), was aber Probleme während der restlichen Synthese bereiten könnte. Ein Versuch ist es aber

wert, da Beispiele einer relativ frühen Einführung des Carbamats in der Naturstoffsynthese aus unserer Gruppe bekannt sind.¹⁹³ Sollte eine TBS-Schutzgruppe in Baustein **3-3** zum Einsatz kommen, müsste die TBS-Schutzgruppe im Stannan ausgetauscht werden. Hier wäre aber anstelle der TBS-Schutzgruppe eine TES-Gruppe denkbar (Stannan **3-235**). Ein Ersatz der PMB-Gruppe, wie in Stannan **3-235** und Stannan **3-237**, ist ebenfalls notwendig, da die Spaltung des PMB-Ethers an Lacton **3-222** problematisch war. Entsprechende Bausteine könnten dann wieder in einer Stille-Reaktion gekuppelt werden.



Schema 76: Möglichkeit zur Abänderung der Syntheseroute durch neue Schutzgruppenstrategie

Sollte die Synthese mit einem dieser abgeänderten Strategien erfolgreich in einem Lacton resultieren, das die Kupplung mit der Seitenkette ermöglicht, könnte diese zunächst mit dem bereits dargestellten Sulfon **3-33** in der Julia-Kocienski-Olefinierung erprobt werden, oder eine Kupplung mit Vinyljodid **3-42** in einer Kreuzkupplungsreaktion, was jedoch weitere Modifikationen am Macrolacton erfordern würde. Sollte sich die Stereochemie an C21 von Leiodermatolid (**1-5b**) in der Seitenkette, speziell an C21 als korrekt erweisen, müsste die Synthese der Seitenkette überarbeitet werden.

3.4 Zusammenfassung

Ziel war die Synthese des marinen Naturstoffes Leiodermatolid (**1-5**), dessen genaue Stereochemie zu Beginn dieses Projektes nur bedingt aufgeklärt war. Eine erste Struktur **1-5a** mit Stereoinformationen wurde auf einer Internetseite von Wright *et al.* veröffentlicht, die den Naturstoff zuvor isoliert hatten (**Abbildung 31**).⁸⁸ Erst einige Wochen vor Abschluss des Projektes erschien eine erste Veröffentlichung zu dem Thema, die validierte Stereoinformationen von Leiodermatolid (**1-5b**) enthielt.⁸⁹ Die Studien zur Synthese in dieser Arbeit basierten daher auf der ersten Struktur **1-5a**.

Die Totalsynthese von Leiodermatolid (**1-5**) war wegen seiner ungewöhnlichen Struktur, der vielversprechenden biologischen Aktivität und vor allem für die Aufklärung der korrekten Stereochemie von großem Interesse. Dazu sollten die Studien zur Totalsynthese in dieser Arbeit einen wertvollen Beitrag liefern.

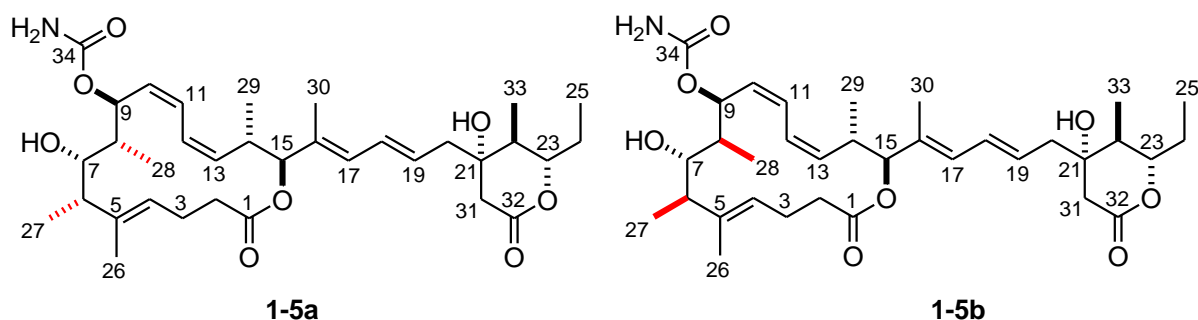
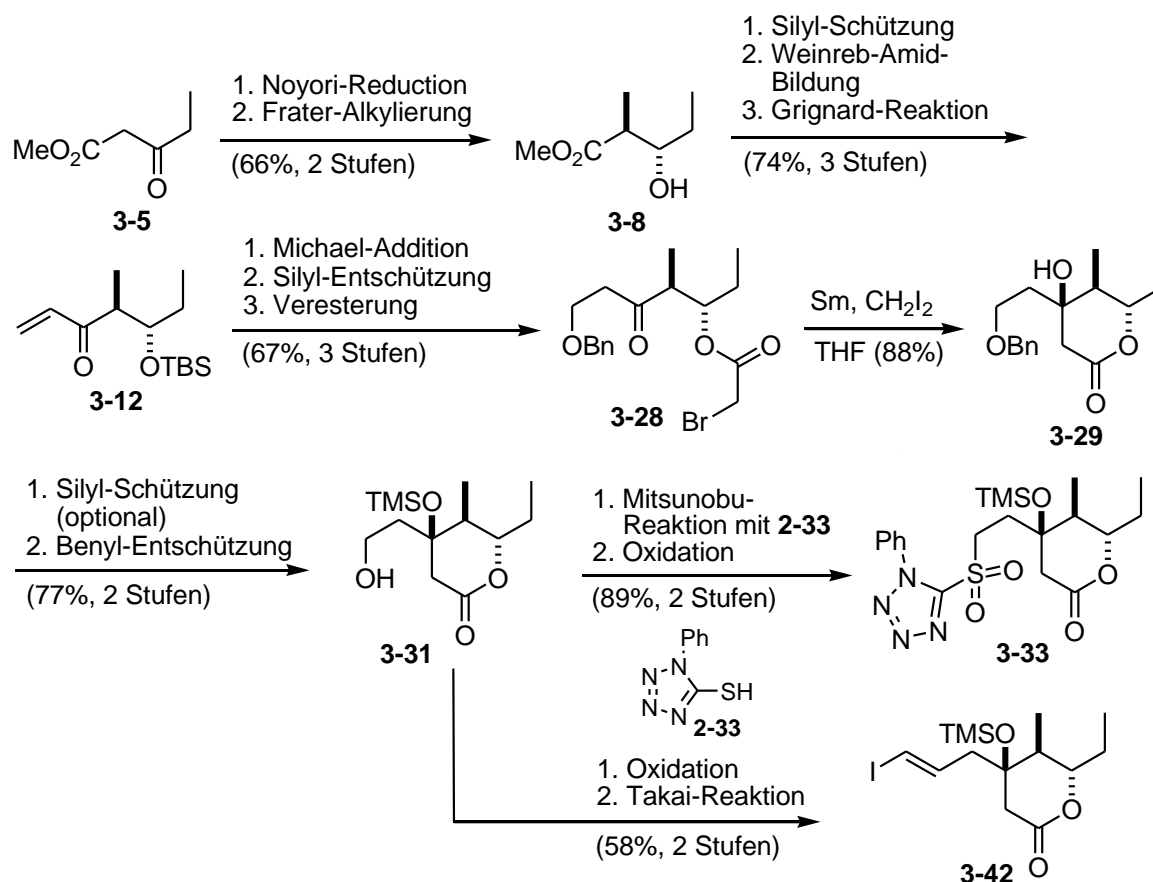


Abbildung 31: Vergleich der veröffentlichten Strukturen von Leiodermatolid (**1-5a**) und (**1-5b**)

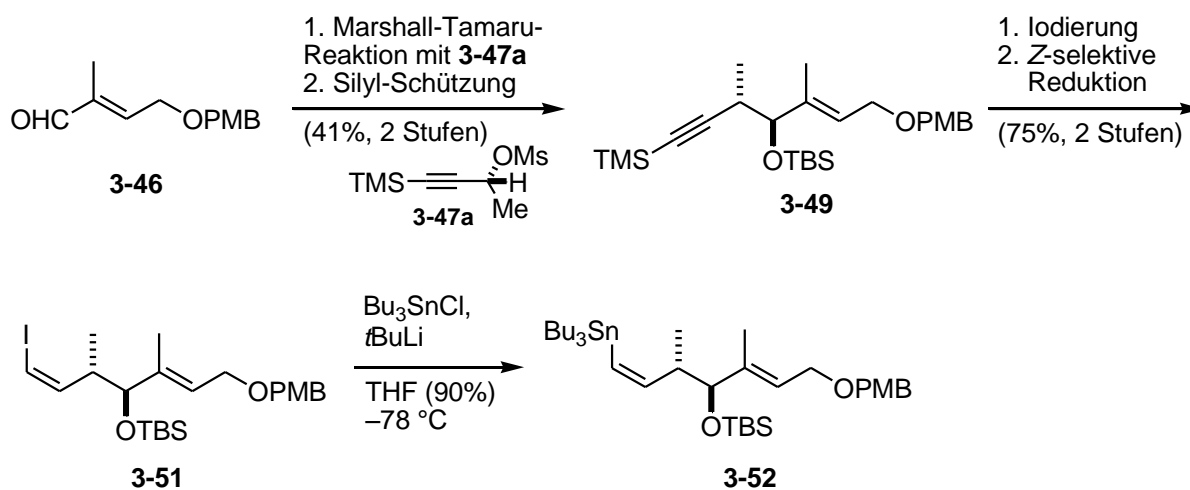
Bei der Synthese der Seitenkette wurde von β -Ketoester **3-5** ausgegangen, der über eine enantioselektive Noyori-Reduktion und einer diastereoselektiven Fráter-Alkylierung in Ester **3-8** überführt werden konnte (**Schema 77**). Dieser Ester **3-8** wurde ins Weinreb-Amid und durch weiterführende Grignardreaktion in das α,β -ungesättigte Keton **3-12** überführt. Nach einer Michael-Addition durch Angriff von Benzylalkohol und die darauffolgende Entschützung der Silyl-Schutzgruppe, gefolgt von einer Veresterung mit Bromacetylchlorid erhielt man Bromid **3-28**. In einer intramolekularen Samariumiodid-induzierten Reformatzky-Reaktion konnte Lacton **3-29** gewonnen werden und nach Mitsunobu-Reaktion mit Thiol **2-33** und Oxidation zum Sulfon **3-33** war die Seitenkette zur Verknüpfung mit dem Macrozyklus über eine Julia-Kocienski-Reaktion erfolgreich bereitgestellt. Alternativ wurde ausgehend von Alkohol **3-31** durch Oxidation und anschließender Takai-Reaktion Vinylidiod **3-42**

dargestellt, das ebenfalls zur Kupplung mit der Grundstruktur von Leiodermatolid (**1-5a**) über Kreuzkupplungsreaktionen herangezogen werden könnte.



Schema 77: Zusammenfassung der Synthese zu Seitenkette **3-33** bzw. **3-42** von Leiodermatolid (**1-5**)

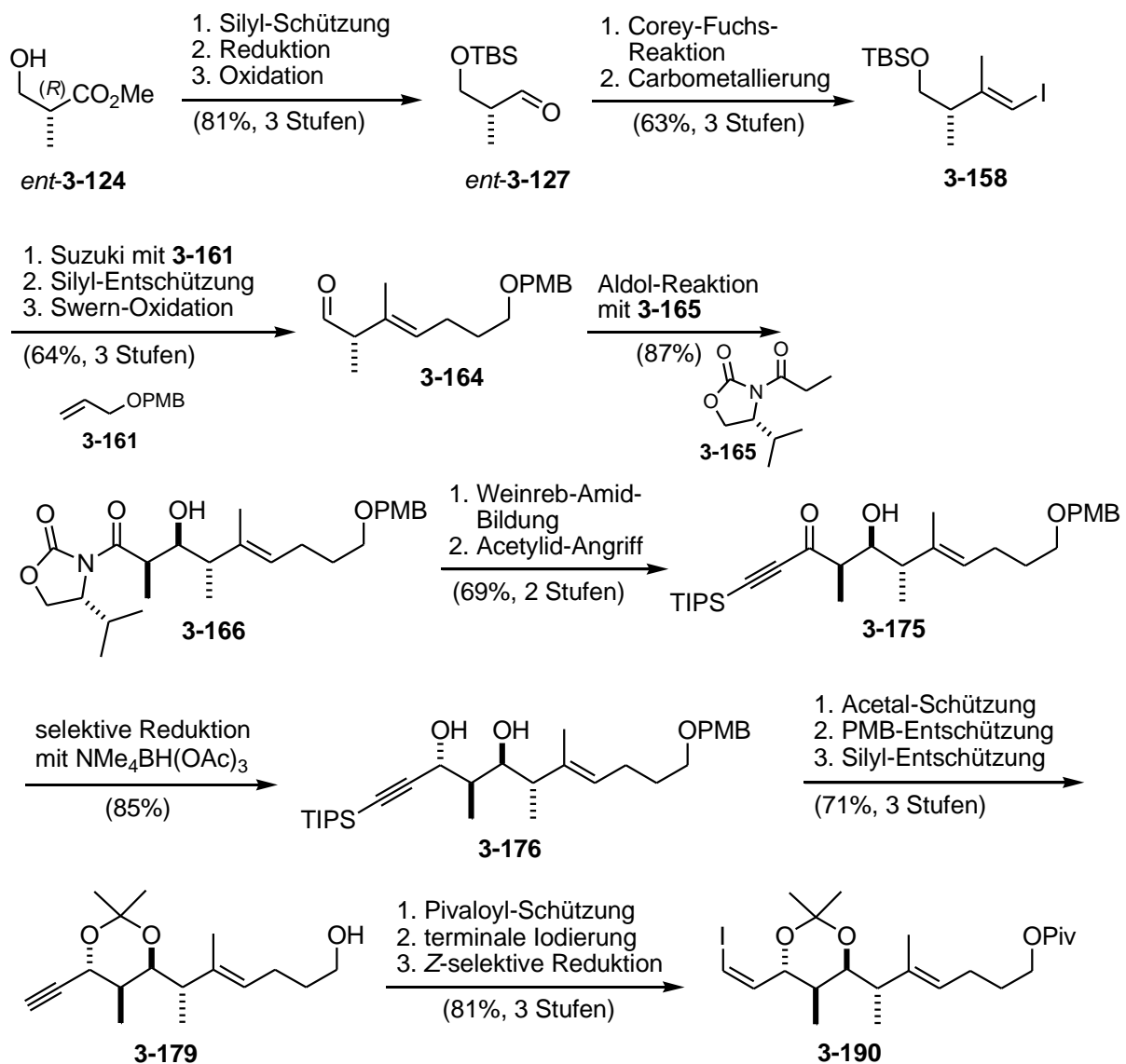
Die Darstellung von Stannan **3-52** erfolgte ausgehend vom literaturbekannten Aldehyd **3-46** über eine Marshall-Tamaru-Reaktion mit (*R*)-Mesylat **3-47a** und resultierte in Verbindung **3-49** nach Schützung der Hydroxyfunktion als Silylether (**Schema 78**).



Schema 78: Zusammenfassung der Synthese zu Stannan **3-52**

Im Weiteren wurde die Dreifachbindung iodiert und das resultierende Iodalkin Z-selektiv zum Vinyljodid **3-51** reduziert. Nach der Umwandlung in Stannan **3-52** war die Synthese für den ersten Baustein ausgearbeitet.

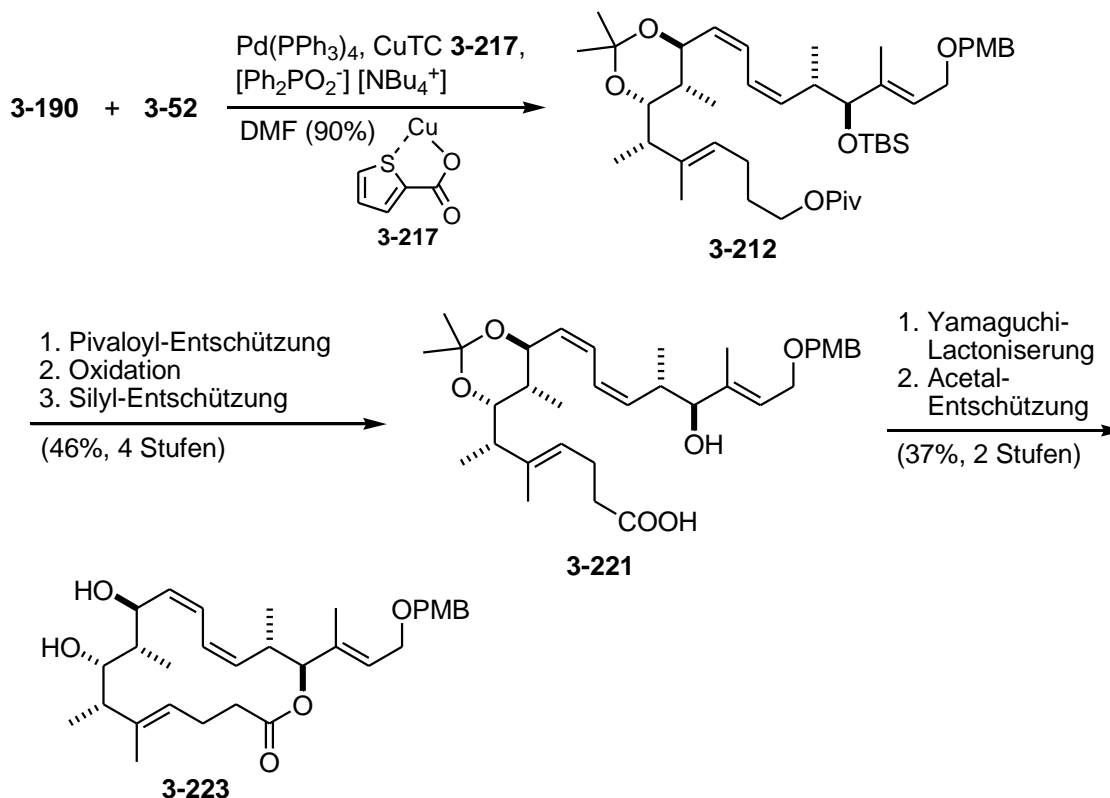
Die wesentlich herausforderndere Synthese zu Baustein **3-3** gelang nach zahlreichen gescheiterten Synthesestrategien letztendlich ausgehend von (*R*)-Roche-Ester (*ent*-**3-124**). Dieser wurde als Silylether geschützt, reduziert und daraufhin zum Aldehyd *ent*-**3-127** oxidiert (**Schema 79**).



Schema 79: Zusammenfassung der Synthese zu Vinyljodid **3-190**

In einer Corey-Fuchs-Reaktion gefolgt von einer Carbometallierung gelang die Darstellung von Vinyljodid **3-158**, welches im Anschluss einer Suzuki-Reaktion unterzogen wurde. Nach der Spaltung des Silylethers und Swern-Oxidation des resultierenden primären Alkohols zu Aldehyd **164** konnte eine *syn*-Aldol-Reaktion zu Verbindung **3-166** angeschlossen werden.

Nach Austausch des Oxazolidinons zum Weinreb-Amid und nachfolgender Substitution gegen TIPS-Acetylen erhielt man β -Hydroxyketon **3-175**, welches 1,3-*anti*-selektiv zu Diol **3-176** reduziert werden konnte. Weitere Schützungs- und Entschützungs-schritte ermöglichten die Synthese von Alkinol **3-179**, das nach Einführung einer Pivaloyl-Schutzgruppe, Iodierung des Alkins und *Z*-selektiver Reduktion in Vinylidiod **3-190** umgewandelt wurde.



Schema 80: Zusammenfassung der Synthese zum Grundgerüst von Leiodermatolid (**1-5a**)

Nach erfolgreicher Darstellung der beiden Bausteine konnten diese in einer Stille-Kupplung zu Verbindung **3-222** umgesetzt werden. Diese gelang letztendlich nach Untersuchung einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen aus dem Vinylidiod **3-190** und Stannan **3-52** durch den Einsatz von $[\text{Ph}_2\text{PO}_2^-][\text{NBu}_4^+]$ als Ligand, CuTC **3-217** als Additiv und $\text{Pd(PPh}_3)_4$ als Katalysator in DMF bei RT (**Schema 80**). Durch weitere Modifikationen am primären Alkohol durch Pivaloyl-Entschützung und stufenweiser Oxidation zur Carbonsäure, sowie durch Spaltung des sekundären Silylethers erhielt man *seco*-Säure **3-221**. Nach erfolgreichem Ringschluss zu Macrozyklus **3-223** über eine Yamaguchi-Macrolactonisierung wurde die Acetal-Schutzgruppe entfernt. Die so erhaltene Grundstruktur von Leiodermatolid (**1-5a**) konnte nicht erfolgreich in Carbamat **3-225b** überführt werden, was in kommenden Studien eine neue Schutzgruppenstrategie erforderlich macht. Außerdem muss die Synthese geringfügig abgeändert werden, um die neu veröffentlichte Stereochemie zu berücksichtigen.

Nach Abänderung der Syntheseroute und erfolgreicher Kupplung der Seitenkette **3-33** oder **3-42** sollte die Synthese von Leiodermatolid (**1-5a**) oder eines Diastereomers dieses Naturstoffes möglich sein und die Aufklärung der korrekten Stereochemie ermöglichen bzw. die neu prognostizierte Struktur bestätigen.

4. Experimenteller Teil

4.1 Arbeitstechniken

Arbeitsweise

Sämtliche Reaktionen mit feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt. Die Apparaturen hierfür wurden vor Gebrauch über Nacht im Ofen bei 75 °C vorgetrocknet, mit Hilfe einer Ölpumpe RV5 der Firma Edwards evakuiert und anschließend dreimal mit Stickstoff der Reinheit 5.0 geflutet. Bei Bedarf wurden die Glasgeräte von außen mit einem Heißluftfön (400 °C) erhitzt, dabei evakuiert und erneut geflutet. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mit Hilfe von Spritzen über Septen und die Zugabe von Feststoffen geschah im Inertgasgegenstrom.

Chemikalien und Lösungsmittel

Die in Synthese und Analytik verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Acros, Sigma-Aldrich, Fluka, Lancaster, TCI Europe, ABCR und Merck bezogen und, wenn nicht anders erwähnt, ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Das Methyl (*R*)-(+)-hydroxyisobutyrat ((*R*)-Roche-Ester) (*ent*-**3-123**) war eine Schenkung der Firma Kaneka Pharma Europe. Sämtliche Lösungsmittel für die Reaktionen und für die Säulenchromatographie wurden vor Gebrauch destilliert. Bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden die Lösungsmittel nach gängigen Methoden absolutiert. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40-60 °C. Die literaturbekannten Reagenzien wurden nach den Originalvorschriften hergestellt: Tetra-*n*-butylammoniumdiphenylphosphinat,¹⁸⁸ Kupfer-thiophen-2-carboxylat **3-217**,¹⁸⁹ Propionyloxazolidinon **2-20**,^{54,55} Evans-Auxiliars **3-165**,¹⁶⁴ *n*Bu₂BOTf,¹⁶⁵ NMe₄BH(OAc)₃,¹⁶⁹ Dess-Martin-Periodinan,⁷⁵ Ylen **3-88**¹³⁸ und Sulfonylhydrazid **3-193**¹⁷⁵. Die *m*-Chlorperbenzoesäure wurde kurzzeitig über Molekularsieb getrocknet, das Chrom(II)-chlorid bei 300°C im Hochvakuum über 3 h. Das 9-BBN wurde als 0.5M-Lösung in THF bei der Firma Sigma-Aldrich gekauft und sofort nach dem Öffnen verwendet.

4.2 Spektroskopie und Analytik

Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Fertigfolien vom Typ Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey & Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) und mittels Eintauchreagenzien (Permanganat-, Anisaldehyd- und Molybdänblau-Lösung) die thermisch mit Hilfe eines Heißluftföns (300 °C) entwickelt wurden.

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

Permanganat-Reagenz: hergestellt aus 3 g Kaliumpermanganat und 20 g K₂CO₃ in einem Gemisch aus 300 mL Wasser und 5 mL 5%iger Natronlauge

Anisaldehyd-Reagenz: hergestellt aus 10 mL *p*-Anisaldehyd in einem Gemisch aus 10 mL konz. Schwefelsäure und 200 mL EtOH

Säulenchromatographie

Die Aufreinigung der Rohsubstanzen wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Kieselgel (40-63 μ m Korngrösse) der Firma Machery & Nagel und der Firma Merck unter 0.2-0.4 bar Überdruck (Druckluft) durchgeführt. Bei säureempfindlichen Substanzen wurde basisches Aluminiumoxid (Brockmann-Aktivität I, 150 mesh, 58Å, P-Nr. 199443) der Firma Fluka verwendet. Die Lösungsmittel für die Chromatographie wurden vor Gebrauch destilliert.

High-Performance-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische HPLC-MS Messungen wurden auf einer Chromatographie-Anlage der Firma Agilent (1100-Serie) durchgeführt, die mit einem Elektronenspray-Ionisations-Massenspektrometer (Agilent, HP 1100-Serie, G1946C) gekoppelt ist. Die Messungen erfolgten auf einer RP-Säule (Nucleosil 100-5 C-18 HD, 5 μ m, 70×3 mm ID) der Firma Machery & Nagel unter Verwendung substanzabhängiger Gradienten mit den HPLC-reinen Fließmitteln 5 mM NaCl-Lösung/Acetonitril und 5mM NaCl-Lsg./MeOH.

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die ^1H -Spektren wurden mit einem Bruker Avance 400 Gerät (400 MHz) vorgenommen. Die Messungen der ^{13}C -NMR-Spektren erfolgten auf demselben Gerät mit einer Messfrequenz von 100 MHz. Alle ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -breitbandentkoppelt. Die chemischen Verschiebungen δ sind in parts per million (ppm) angegeben und auf das jeweilige deuterierte Lösungsmittel als interner Standard bezogen. Die Messungen erfolgten in CDCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7.25$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.0$ ppm), MeOH-d_4 ($\delta_{\text{H}} = 3.30$ ppm, 4.78 ppm, $\delta_{\text{C}} = 49.0$ ppm), DMSO-d_6 ($\delta_{\text{H}} = 2.49$, $\delta_{\text{C}} = 39.5$ ppm) oder Benzol-d_6 ($\delta_{\text{H}} = 7.16$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 128.0$ ppm). Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten dienen folgende Abkürzungen: br s (breites Singulett), s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett) und m (Multipllett). Für die Zuordnung der Signale wurden in der Regel 2D-NMR-Experimente durchgeführt. Die Prozessierung der NMR-Daten erfolgte mittels der Software ACD 5.0 der Firma Advanced Chemistry Development.

Polarimetrie

Die spezifischen Drehwerte α chiraler Substanzen mit der Einheit $[\alpha]$ wurden an einem Perkin-Elmer-Instruments Polarimeter Modell 341 bzw. einem Polarimeter P-1020 der Firma JASCO bei einer Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Werte für die optische Rotation wurden in einer Küvette von 10 cm Länge bei 20 °C aufgenommen. Alle Drehwerte sind wie folgt angegeben: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (Konzentration, Lösungsmittel), wobei die Konzentration c in g/100 mL angegeben ist.

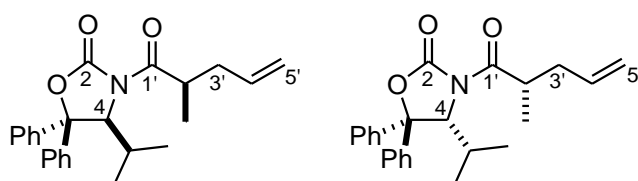
Massenspektrometrie

Die Elektronenstoß-Ionisations-(EI)-Massenspektren wurden an einem TSQ-70 Triple-Stage Quadrupol-Massenspektrometer der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen (Beschleunigungsspannung 70 eV). Die hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) werden durch FT-ICR-Spektrometrie mit Elektronenspray-Ionisierung (ESI) an einem DALTONIC APEX-2 der Firma BRUKER untersucht.

4.3 Arbeitsvorschriften

Die Nummerierung der Atome in den Strukturen in diesem Kapitel erfolgte in der Regel nach den IUPAC-Regeln. Im Fall der Macrolactone und der bereits dem Naturstoff ähnlichen Verbindungen erfolgt eine Nummerierung wie in den jeweiligen Naturstoffen üblich.

Es sind hauptsächlich neue, nicht literaturbekannte Verbindungen aufgeführt. Nur wenn es für die komplette Syntheseroute von Interesse ist wurden auch bereits in der Literatur bekannte Verbindungen und ihre Synthese aufgeführt und entsprechend gekennzeichnet.



(*S/R*)-4-Isopropyl-3-((*R/S*)-2'-methylpent-4'-enyl)-5,5-diphenyloxazolidin-2-on (2-21, *ent*-2-21).⁵⁴

Zu einer Lösung aus Oxazolidinon^{54,55} **2-20** bzw. *ent*-**2-20** (40.0 g, 0.119 mol, 1.0 eq.) in abs. THF (120 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Schutzgas NaHMDS (28.3 g, 0.154 mol, 1.3 eq.) in abs. THF (50 mL) zugetropft. Die hellgelbe Lösung wird 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und im Anschluss wird Allylbromid (51.6 mL, 0.593 mol, 5.0 eq.) zugetropft. Das Gemisch wird über einen Zeitraum von 16 h auf RT erwärmt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (250 mL) und EtOAc (250 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc ($3 \times 250\text{ mL}$) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (300 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Öls durch Umkristallisation aus Petrolether/EtOAc (300 mL/100 mL) liefert Oxazolidinon **2-21** bzw. *ent*-**2-21** (38.5 g, 87%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.50$ (Petrolether/EtOAc, 9:1);

$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-21}$: -221.1 (c 1.0, CH_2Cl_2), *ent*-**2-21**: $+230.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

{Literatur:⁵⁴ $[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-21}$: -203.4 (c 1.2, CHCl_3)};

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75$ (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H, 2'- CH_3), 0.83 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.95 (dq, $J = 13.7, 6.8\text{ Hz}$, 1H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.15 (dd, $J = 14.0, 7.0\text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 2.53 (dd, $J = 14.0, 7.0\text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 3.66

– 3.78 (m, 1H, 2'-H), 5.03 (dd, $J = 10.1, 0.8$ Hz, 1H, 5'-H), 5.07 (dd, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H, 5'-H), 5.37 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 4-H), 5.73–5.86 (m, 1H, 4'-H), 7.23–7.48 (m, 10H, ar H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.2$ (4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 16.3 (4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.7 (2'- CH_3), 29.7 (4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 36.9 (C-2'), 64.5 (C-4), 89.3 (C-5), 116.3 (C-5'), 117.0 (C-4'), 125.6 (ar C), 127.9 (ar C), 128.4 (ar C), 128.8 (ar C), 135.5 (ar C), 138.1 (ar C), 142.3 (ar C), 152.9 (C-2), 176.3 (C-1');

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ 400.18831, gefunden 400.18828.



(*R/S*)-2-Methylpent-4-en-1-ol (2-22, *ent*-2-22).^{57,58}

Zu einer Lösung aus Oxazolidinon **2-21** bzw. *ent*-**2-21** (40.3 g, 0.107 mol, 1.0 eq.) in abs. Et_2O (750 mL) und MeOH (13 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas portionsweise LiAlH_4 (12.2 g, 0.320 mol, 3.0 eq.) hinzugegeben. Die farblose Lösung wird 2 h bei RT gerührt, bevor sie mit ges. NH_4Cl -Lsg. (350 mL) versetzt wird. Das Gemisch wird 30 min heftig bei RT gerührt und das ausgefallene Auxiliar wird abfiltriert, bevor der Rückstand mit Wasser (2 \times 100 mL) und Et_2O (3 \times 100 mL) gewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 \times 400 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (300 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt (700 mbar, 30 °C). Aufreinigung des verbleibenden farblosen Öls durch Destillation im Vakuum (50 mbar, 120 °C) liefert Alkohol **2-22** bzw. *ent*-**2-22** als farbloses Öl. In der Regel wird das Rohprodukt allerdings ohne weitere Aufreinigung in den nächsten Schritt eingesetzt, wonach die Ausbeutebestimmung erfolgt.

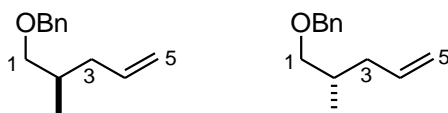
$R_f = 0.50$ (Petrolether/ Et_2O , 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-22}$: -5.7 (c 1.0, CH_2Cl_2), *ent*-**2-22**: $+4.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.65–1.79 (m, 1H, 2-H), 1.87–1.98 (m, 1H, 3-H), 2.10–2.23 (m, 1H, 3-H), 3.40–3.48 (dd, 2H, $J = 10.6, 6.2$ Hz, 2H, 1-H), 4.96–5.10 (m, 2H, 5-H), 5.74–5.88 (m, 1H, 4-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.3$ (2- CH_3), 35.6 (C-2), 37.8 (C-3), 67.9 (C), 116.1 (C-5), 137.0 (C-4);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ONa}$ 123.07858, Masse nicht gefunden.



(R/S)-1-((2-Methylpent-4-enyloxy)methyl)benzol (2-17, ent-2-17).⁵⁷

Zu einer Lösung aus NaH (9.0 g, 60% in Mineralöl, 101 mmol, 1.3 eq.) und Benzylbromid (12.0 mL, 101 mmol, 1.3 eq.) in abs. DMF (120 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas eine Lösung aus Alkohol **2-22** bzw. *ent-2-22* (9.0 g, 77.5 mmol, 1.0 eq.) in abs. Et₂O (25 mL) zugetropft und die viskose hellgelbe Suspension wird 30 min bei 0 °C gerührt. Das Gemisch wird im Anschluss über einen Zeitraum von 16 h auf RT erwärmt, bevor vorsichtig mit Wasser (150 mL) versetzt und 20 min heftig gerührt wird, gefolgt von der Zugabe von EtOAc (200 mL). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (200 mL) und ges. NaCl-Lsg. (250 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/CH₂Cl₂, 15:1) liefert Benzylalkohol **2-17** bzw. *ent-2-17* (14.2 g, 70% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.20$ (Petrolether/CH₂Cl₂, 9:1);

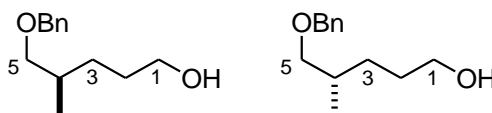
$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-17}$: -3.3 (*c* 1.0, CH₂Cl₂), *ent-2-17*: +3.2 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

{Literatur:^{196,197} $[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-17}$: -2.1 (*c* 2.2, CH₂Cl₂), *ent-2-17*: +2.4 (*c* 2.3, CHCl₃)};

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.77–1.98 (m, 2H, 2-H, 3-H), 2.13–2.29 (m, 1H, 2-H), 3.30 (dd, *J* = 9.0, 6.1 Hz, 2H, 1-H), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.93–5.07 (m, 2H, 5-H), 5.70–5.83 (m, 1H, 4-H), 7.21–7.42 (m, 5H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.8 (2-CH₃), 33.4 (C-3), 38.0 (2-C), 73.0 (C-1), 75.3 (OCH₂Ph), 115.9 (C-5), 127.9 (ar C), 127.5 (ar C), 128.3 (ar C), 134.0 (4-C), 138.8 (ar C);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₁₈ONa 213.12499, gefunden 213.12493.



(R/S)-5-(Benzyloxy)-4-methylpentan-1-ol (2-23, ent-2-23).⁵⁷

Zu einer Lösung aus Alken **2-17** bzw. *ent-2-17* (8.1 g, 43 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (60 mL) wird bei RT unter Schutzgas 9-BBN (98 mL, 0.5M in THF, 49 mmol, 1.15 eq.) zugetropft und die farblose Lösung wird 16 h bei RT gerührt. Nun wird bei 0 °C nacheinander KOH-Lsg. (25 mL, 2M in Wasser, 50 mmol, 1.15 eq.) und Wasserstoffperoxid (25 mL, 30% in Wasser) zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (150 mL) und EtOAc

(150 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden farblosen Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 1:1) liefert Alkohol **2-23** bzw. *ent-2-23* (9.6 g, 97%) als farbloses Öl.

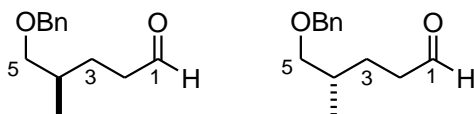
$R_f = 0.53$ (Petrolether/EtOAc, 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-23}$: +4.3 (*c* 1.0, CH₂Cl₂), *ent-2-23*: -6.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.03–1.21 (m, 1H, 3-H), 1.37–1.61 (m, 4H, 2-H, 3-H), 1.65–1.78 (m, 1H, 2-H), 1.96 (s, 1H, 1-OH), 3.22 (ddd, *J* = 18.7, 12.9, 9.1 Hz, 2H, 5-H), 3.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 4.42 (s, 2H, OCH₂Ph), 7.13–7.31 (m, 5H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.1 (4-CH₃), 29.7 (C-2 o. C-3), 30.1 (C-2 o. C-3), 33.2 (4-H), 63.2 (C-1), 73.0 (C-5), 75.8 (OCH₂Ph), 127.5 (ar C), 128.3 (ar C), 138.6 (ar C);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₀O₂Na 231.13555, gefunden 231.13552.



(*R/S*)-5-(Benzyloxy)-4-methylpentanal (2-24, *ent-2-24*).⁵⁷

Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (4.0 mL, 47 mmol, 1.4 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (350 mL) wird bei -90 °C unter Schutzgas abs. DMSO (6.70 mL, 94 mmol, 2.8 eq.) zugetropft und die farblose Lösung wird 15 min bei -90 °C gerührt, bevor eine Lösung aus Alkohol **2-23** bzw. *ent-2-23* (7.0 g, 34 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (30 mL) zugetropft wird. Die weiße Suspension wird 30 min bei -78 °C gerührt und Triethylamin (24 mL, 168 mmol, 5.0 eq.) wird zugetropft, woraus wieder eine farblose Lösung resultiert, welche eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt wird. Die nun weiße Suspension wird über einen Zeitraum von 3 h auf RT erwärmt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg. (200 mL) und CH₂Cl₂ (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 250 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 15:1) liefert Aldehyd **2-24** bzw. *ent-2-24* (7.5 g, 97%) als farbloses Öl.

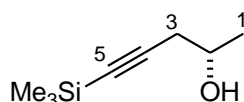
$R_f = 0.45$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-24}$: +5.3 (*c* 1.0, CH₂Cl₂), *ent-2-24*: -3.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4- CH_3), 1.41–1.58 (m, 1H, 3-H), 1.72–1.89 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.35–2.54 (m, 2H, 2-H), 3.30 (dd, J = 5.9, 2.2 Hz, 2H, 5-H), 4.48 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.22–7.39 (m, 5H, ar H), 9.75 (t, J = 1.6 Hz, 1H, 1-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.9 (4- CH_3), 25.9 (C-3), 33.0 (C-4), 41.6 (C-2), 73.0 (C-5), 75.3 (OCH_2Ph), 127.6 (ar C), 128.4 (ar C), 128.5 (ar C), 202.7 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ 229.11990, gefunden 229.12000.



(S)-5-(Trimethylsilyl)pent-4-in-2-ol (2-27).^{63,64}

Zu einer Lösung aus TMS-Acetylen (16.2 g, 165 mmol, 1.2 eq.) in abs. THF (500 mL) wird bei -78 °C unter Schutzgas $n\text{BuLi}$ (69 mL, 2.5M in Hexan, 172 mmol, 1.25 eq.) zugetropft und das Gemisch wird 15 min bei -78 °C gerührt. Nun wird nacheinander eine Lösung aus (S)-2-Methyl-oxiran **2-25** (8.0 g, 138 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (100 mL) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (26 mL, 206 mmol, 1.5 eq.) bei -78 °C zugetropft. Das Gemisch wird 45 min bei -78 °C gerührt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (300 mL) und Et_2O (300 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×350 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt (700 mbar, 30 °C). Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 15:1) liefert Alkinol **2-27** (26.3 g, 89%) als farbloses Öl.

Sdp.: 100 °C (bei 40 mbar);

R_f = 0.42 (Petrolether/ Et_2O , 3:1);

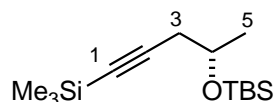
$[\alpha]_D^{20}$ = +13.9 (c 1.0, CH_2Cl_2);

{Literatur:¹⁹⁸ **$[\alpha]_D^{20}$** = +13.5 (c 7.5, CHCl_3)};

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.15 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 1-H), 1.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H, 2-OH), 2.38 (dd, J = 16.7, 5.8 Hz, 2H, 3-H), 3.83–4.03 (m, 1H, 2-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 22.2 (C-1), 30.5 (C-3), 62.2 (C-2), 87.6 (C-5), 103.2 (C-4);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{OSiNa}$ 179.08626, gefunden 179.08634.



(S)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yl ether (2-28).⁶⁴

Zu einer Lösung aus Alkohol **2-27** (10.3 g, 65.6 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (60 mL) wird bei RT unter Schutzgas TBS-Chlorid (24.7 g, 164 mmol, 2.5 eq.) und Imidazol (22.3 g, 328 mmol, 5.0 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 16 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) und Et₂O (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 300 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 20:1) liefert Silylether **2-28** (15.4 g, 87%) als farbloses Öl.

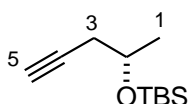
$R_f = 0.80$ (Petrolether/Et₂O, 5:1);

$[\alpha]_D^{20} = +14.7$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.07$ (d, *J* = 4.0 Hz, 3H, Si(CH₃)₂), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 5-H), 2.31 (dd, *J* = 16.5, 6.3 Hz, 2H, 3-H), 3.88–4.02 (m, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.6$ (Si(CH₃)₂), 0.1 (Si(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 23.5 (C-5), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 30.8 (C-3), 67.7 (C-4), 85.8 (C-1), 104.9 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₃₀OSi₂Na 293.17274, gefunden 293.17258.



(S)-*tert*-Butyldimethyl(pent-4-yn-2-yloxy)silan (2-18).^{63,64}

Zu einer Lösung aus TMS-Alkin **2-28** (27.5 g, 102 mmol, 1.0 eq.) in abs. MeOH (100 mL) wird bei RT unter Schutzgas trockenes K₂CO₃ (34.1 g, 254 mmol, 2.5 eq.) hinzugegeben. Die farblose Suspension wird 2 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (300 mL) und Et₂O (300 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 400 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt (700 mbar, 30 °C). Aufreinigung des verbleibenden farblosen Öls durch Destillation im Vakuum (0.1 mbar, 50 °C) liefert Alkohol **2-18** (15.4 g, 90%) als farbloses Öl.

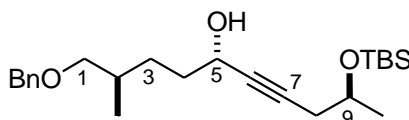
$R_f = 0.62$ (Petrolether/Et₂O, 20:1);

$[\alpha]_D^{20} = +254.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 1-H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 2.23 (ddd, *J* = 16.5, 5.6, 2.7 Hz, 1H, 3-H), 2.34 (ddd, *J* = 16.5, 7.1, 2.6 Hz, 1H, 3-H), 3.87–4.03 (m, 1H, 2-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.7 (Si(CH₃)₂), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 23.2 (C-1), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 29.4 (C-3), 67.5 (C-2), 69.7 (C-5), 81.9 (C-4);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₂₂SiNa 182.14908, Masse nicht gefunden.



(2*R*,5*S*,9*S*)-1-(Benzyloxy)-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methyldec-6-yn-5-ol (2-30a).

Zu einer Lösung aus (-)-*N*-Methylephedrin (**2-29**) (4.51 g, 25.2 mmol, 1.1 eq.) in abs. Toluol (40 mL) wird bei RT unter Schutzgas Triethylamin (4.76 mL, 34.3 mmol, 1.5 eq.) zugetropft. Diese Gemisch wird bei RT unter Schutzgas zu vorgetrocknetem (Hochvakuum, 150 °C, 3 h) Zinktriflat (9.15 g, 25.2 mmol, 1.1 eq.) hinzugegeben und diese hellgelbe Suspension wird 2 h bei RT heftig gerührt. Nun wird eine Lösung aus Alkin **2-18** (4.99 g, 25.2 mmol, 1.1 eq.) in abs. Toluol (5 mL) bei RT zugetropft. Diese Suspension wird 1 h bei RT heftig gerührt und eine Lösung aus Aldehyd **2-24** (4.72 g, 22.9 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (10 mL) wird mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 4 h zugetropft. Das hellgelbe Gemisch wird 16 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (150 mL) und EtOAc (150 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 15:1) liefert Propargylalkohol **2-30a** (5.7 g, 62%) als farbloses Öl.

R_f = 0.25 (Petrolether/EtOAc, 10:1);

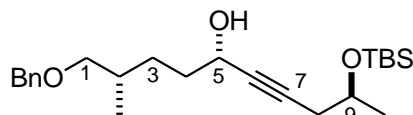
[α]_D²⁰ = +1.5 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.19–1.34 (m, 1H, 4-H), 1.51–1.89 (m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H), 2.25 (ddd, *J* = 16.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H, 8-H), 2.37 (ddd, *J* = 16.4, 5.6, 1.8 Hz, 1H, 8-H), 3.26 (dd, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H, 1-H), 3.32 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H, 1-H), 3.86–3.93 (m, 1H, 9-H), 4.28–4.37 (m, 1H, 5-H), 4.49 (s, 2H, OCH₂Ph), 7.22–7.39 (m, 5H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.6 (Si(CH₃)₂), 17.1 (2-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 23.3 (C-10), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 29.2 (C-8), 29.6 (C-3), 33.3 (C-2), 35.5 (C-4), 63.0 (C-5), 67.6 (C-9),

73.0 (C-1), 75.7 (OCH₂Ph), 82.6 (C-6 o. C-7), 82.9 (C-6 o. C-7), 127.5 (ar C), 128.3 (ar C), 138.7 (ar C);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₄₀O₃SiNa 427.26389, gefunden 427.26420.



(2*S*,5*S*,9*S*)-1-(Benzyloxy)-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methyldec-6-in-5-ol (2-30b).

Hergestellt wie für Diastereomer **2-30a** beschrieben, wird Alkin **2-18** (6.86 g, 34.6 mmol, 1.1 eq.) in abs. Toluol (15 mL) und Aldehyd *ent*-**2-24** (6.49 g, 31.5 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (7 mL) zu Propargylalkohol **2-30b** umgesetzt durch Verwendung von (–)-*N*-Methylephedrin (**2-29**) (6.20 g, 34.6 mmol, 1.1 eq.) in abs. Toluol (60 mL), Triethylamin (6.54 mL, 47.2 mmol, 1.5 eq.) und Zinktriflat (12.58 g, 34.6 mmol, 1.1 eq.); Ausbeute 7.5 g (59%) von **2-30b** als farbloses Öl.

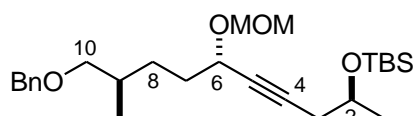
$R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = +2.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.82 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.17–1.30 (m, 1H, 4-H), 1.45–1.80 (m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H), 2.19 (ddd, *J* = 16.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H, 8-H), 2.31 (ddd, *J* = 16.4, 5.6, 1.5 Hz, 1H, 8-H), 3.21 (dd, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H, 2-H), 3.27 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H, 1-H), 3.80–3.92 (m, 1H, 9-H), 4.23–4.31 (m, 1H, 5-H), 4.43 (s, 2H, OCH₂Ph), 7.17–7.32 (m, 5H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7$ (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), 17.2 (2-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 23.3 (C-10), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 29.1 (C-8), 29.6 (C-3), 33.2 (C-2), 35.5 (C-4), 62.9 (C-5), 67.6 (C-9), 73.0 (C-1), 75.7 (OCH₂Ph), 82.7 (C-6 o. C-7), 82.8 (C-6 o. C-7), 127.4 (ar C), 127.5 (ar C), 128.3 (ar C), 138.7 (ar C);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₄₀O₃SiNa 427.26389, gefunden 427.254070.



((2*R*,6*S*,9*R*)-10-(Benzyloxy)-6-(methoxymethoxy)-9-methyldec-4-in-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (2-31a).

Zu einer Lösung aus Propargylalkohol **2-30a** (1.25 g, 3.09 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (30 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas nacheinander Diisopropylethylamin (5.38 mL, 30.9 mmol, 10.0 eq.) und Methoxymethylchlorid (1.52 mL, 15.5 mmol, 5.0 eq.) zugetropft und

Tetrabutylammoniumiodid (114 mg, 0.31 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben und die gelbe Lösung wird 16 h bei RT gerührt. Da der Umsatz nicht vollständig ist, wird bei 0 °C weiteres Diisopropylethylamin (2.69 mL, 15.5 mmol, 5.0 eq.) und Methoxymethylchlorid (0.76 mL, 7.73 mmol, 2.5 eq.) zugetropft und das Gemisch wird weitere 16 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) und CH₂Cl₂ (100 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (80 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 30:1) liefert MOM-Ether **2-31a** (1.3 g, 92%) als farbloses Öl.

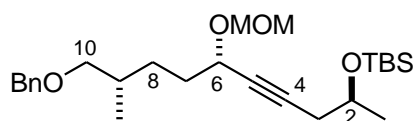
$R_f = 0.50$ (Petrolether/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = -90.8$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.05$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 9-CH₃), 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.20–1.37 (m, 1H, 7-H), 1.51–1.88 (m, 4H, 7-H, 8-H, 9-H), 2.25 (ddd, $J = 16.5, 7.3, 1.8$ Hz, 1H, 3-H), 2.37 (ddd, $J = 16.4, 5.3, 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.25 (dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 1H, 10-H), 3.33 (dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 1H, 10-H), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.86–4.01 (m, 1H, 2-H), 4.24–4.31 (m, 1H, 6-H), 4.49 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 6-OCH₂OCH₃), 4.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 6-OCH₂OCH₃), 7.21–7.39 (m, 5H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7$ (Si(CH₃)₂), 17.1 (9-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 23.4 (2-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 29.3 (C-3 o. C-8), 29.6 (C-3 o. C-8), 33.3 (C-9), 33.5 (C-7), 55.6 (OCH₃), 66.1 (C-6), 67.6 C-2), 73.0 (C-10), 75.8 (OCH₂Ph), 80.1 (C-5), 83.5 (C-4), 93.9 (6-OCH₂OCH₃), 127.5 (ar C), 128.3 (ar C), 138.8 (ar C);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₄₄O₄SiNa 471.29011, gefunden 471.29003.



((2*S*,6*S*,9*R*)-10-(Benzyloxy)-6-(methoxymethoxy)-9-methyldec-4-in-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (2-31b**).**

Hergestellt wie für Diastereomer **2-31a** beschrieben, wird Propargylalkohol **2-30a** (2.45 g, 6.06 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (60 mL) zu MOM-Ether **2-31b** umgesetzt durch Verwendung von Diisopropylethylamin (10.54 mL, 60.5 mmol, 10.0 eq.), Methoxymethylchlorid (2.95 mL, 30.4 mmol, 5.0 eq.), und Tetrabutylammoniumiodid (2.98 g, 0.61 mmol, 0.1 eq.); Ausbeute 2.6 g (94%) von **2-31b** als farbloses Öl.

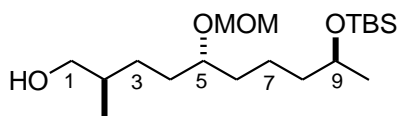
$R_f = 0.50$ (Petrolether/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = -38.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 10- CH_3), 1.15 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.19–1.35 (m, 1H, 7-H), 1.44–1.82 (m, 5H, 7-H, 8-H, 9-H), 2.20 (ddd, $J = 16.5, 7.3, 1.8$ Hz, 1H, 3-H), 2.32 (ddd, $J = 16.4, 5.3, 1.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.20 (dd, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H, 10-H), 3.28 (dd, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H, 10-H), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.79–3.92 (m, 1H, 2-H), 4.18–4.28 (m, 1H, 6-H), 4.44 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 6- OCH_2OCH_3), 4.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 6- OCH_2OCH_3), 7.17–7.31 (m, 5H, ar H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.1 (9- CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 23.3 (2- CH_3), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.3 (C-3 o. C-8), 29.6 (C-3 o. C-8), 33.3 (C-9), 33.5 (C-7), 55.6 (OCH_3), 66.0 (C-6), 67.6 (C-2), 73.0 (C-10), 75.8 (OCH_2Ph), 80.1 (C-4), 83.4 (C-5), 93.9 (6- OCH_2OCH_3), 127.5 (ar C), 128.3 (ar C), 138.8 (ar C);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}$ 471.29011, gefunden 471.290506.



((2*R*,5*R*,9*S*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-2-methyldecan-1-ol (2-32a).

Zu einer Lösung aus Alkin **2-31a** (5.5 g, 12.24 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (100 mL) wird bei RT eine katalytische Menge an Palladium auf Aktivkohle (10% Pd/C, 100 mg) hinzugegeben und die schwarze Suspension wird 72 h unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) bei RT heftig gerührt. Der Rückstand wird über Kieselgur filtriert, mit THF (100 mL) nachgewaschen und das Filtrat wird im Vakuum vollständig eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden farblosen Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:1) liefert Alkohol **2-32a** (4.3 g, 97%) als farbloses Öl.

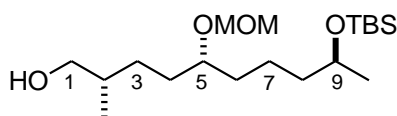
$R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = +16.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 (d, $J = 6.82$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 9- CH_3), 1.20–1.70 (m, 11H, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-H), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.31–3.43 (dd, $J = 10.6, 6.3$ Hz, 1H, 1-H) 3.46–3.55 (m, 1H, 9-H), 3.50 (dd, $J = 10.6, 6.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.71–3.84 (m, 1H, 5-H), 4.64 (s, 2H, 5- OCH_2OCH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 16.6 (2- CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.7 (C-7), 23.8 (9- CH_3), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.5 (C-4), 31.5 (C-3), 34.4 (C-6),

35.9 (C-2), 39.9 (C-8), 55.5 (OCH₃), 68.2 (C-1), 68.6 (C-9), 77.8 (C-5), 95.5 (5-OCH₂OCH₃);
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₄₂O₄SiNa 385.27446, gefunden 385.17449.



((2*S*,5*R*,9*S*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-2-methyldecan-1-ol (2-32b).

Hergestellt wie für Diastereomer **2-32a** beschrieben, wird Alkin **2-31b** (4.7 g, 11.06 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (90 mL) zu Alkohol **2-32b** umgesetzt durch Verwendung von Palladium auf Aktivkohle (10% Pd/C, 100 mg); Ausbeute 3.69 g (92%) von **2-32b** als farbloses Öl.

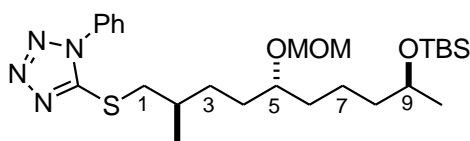
$R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = +4.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.08–1.64 (m, 11H, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-H), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.40 (dd, *J* = 10.5, 6.2 Hz, 1H, 1-H), 3.46 (dd, *J* = 10.5, 6.2 Hz, 1H, 1-H), 3.42–3.52 (m, 1H, 9-H), 3.68–3.78 (m, 1H, 5-H), 4.61 (s, 2H, 5-OCH₂OCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7$ (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), 16.6 (2-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 21.7 (C-7), 23.8 (9-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 28.5 (C-4), 31.5 (C-3), 34.4 (C-6), 35.9 (C-2), 39.9 (C-8), 55.5 (OCH₃), 68.1 (C-1), 68.6 (C-9), 77.8 (C-5), 95.4 (5-OCH₂OCH₃);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₄₂O₄SiNa 385.27446, gefunden 385.274295.



5-((2*R*,5*R*,9*S*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-2-methyldecylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (2-34a).

Zu einer Lösung aus Alkohol **2-32a** (3.22 g, 8.88 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (120 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**2-33**) (1.90 g, 10.66 mmol, 1.2 eq.) und Triphenylphosphin (9.32 g, 35.5 mmol, 4.0 eq.) hinzugegeben und es wird *N,N*-Diethylazodicarboxylat (16.28 mL, 40% in Toluol, 35.5 mmol, 4.0 eq.) zugetropft. Die braune Suspension wird 2 h auf RT gerührt, bevor mit Wasser (200 mL) und EtOAc (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 250 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des

verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 9:1) liefert Thioether **2-34a** (4.0 g, 86%) als farbloses Öl.

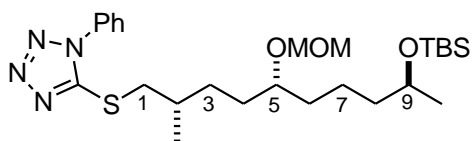
$R_f = 0.74$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +11.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (d, $J = 2.5$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 9- CH_3), 1.15–1.75 (m, 10H, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-H), 1.86–2.00 (m, 1H, 2-H), 3.27 (dd, $J = 12.6, 7.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (dd, $J = 12.6, 7.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.47–3.54 (m, 1H, 9-H), 3.71–3.83 (m, 1H, 5-H), 4.62 (s, 2H, 5- OCH_2OCH_3), 7.46–7.63 (m, 5H, ar H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 (2- CH_3), 21.6 (9- CH_3), 23.8 (C-7), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 (C-4), 31.5 (C-1), 33.1 (C-2), 34.4 (C-3), 39.8 (C-6), 40.4 (C-8), 55.6 (OCH_3), 68.5 (C-9), 77.4 (C-5), 95.4 (5- OCH_2OCH_3), 123.9 (ar C), 129.8 (ar C), 130.1 (ar C), 133.8 (ar C), 154.6 (hetaryl C);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSiNa}$ 545.29521, gefunden 545.294970.



5-((2*S*,5*R*,9*S*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-2-methyldecylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (2-34b).

Hergestellt wie für Diastereomer **2-34a** beschrieben, wird Alkohol **2-32b** (3.22 g, 7.01 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (100 mL) zu Thioether **2-34b** umgesetzt durch Verwendung von Tetrazol **2-33** (1.50 g, 8.41 mmol, 1.2 eq.), Triphenylphosphin (7.35 g, 28.01 mmol, 4 eq.) und *N,N*-Diethylazodicarboxylat (12.84 mL, 40% in Toluol, 28.01 mmol, 4.0 eq.); Ausbeute 3.0 g (83%) von **2-34b** als farbloses Öl.

$R_f = 0.74$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

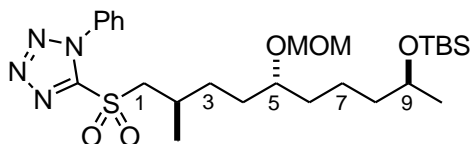
$[\alpha]_D^{20} = +2.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 9- CH_3), 1.19–1.65 (m, 11H, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-H), 1.87–1.99 (m, 1H, 2-H), 3.24 (dd, $J = 12.8, 7.5$ Hz, 1H, 1-H), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (dd, $J = 12.8, 7.5$ Hz, 1H, 1-H), 3.45–3.56 (m, 1H, 9-H), 3.71–3.81 (m, 1H, 5-H), 4.59 (s, 2H, 5- OCH_2OCH_3), 7.49–7.61 (m, 5H, ar H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.0 (2- CH_3), 21.7 (9- CH_3), 23.8 (C-7), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 (C-4), 31.5 (C-1), 33.1 (C-2), 34.5

(C-3), 39.9 (C-6), 40.5 (C-8), 55.5 (OCH₃), 68.5 (C-9), 77.7 (C-5), 95.5 (5-OCH₂OCH₃), 123.9 (ar C), 129.8 (ar C), 130.1 (ar C), 133.8 (ar C), 154.7 (hetaryl C);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₄₆N₄O₃SSiNa 545.29521, gefunden 545.294970.



5-((2R,5R,9S)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-2-methyldecyl-sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (2-16a).

Zu einer Lösung aus Thioether **2-34a** (1.0 g, 1.91 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (15 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas eine Suspension aus vorgetrockneter *m*-Chlorperbenzoesäure (1.42 g, 5.74 mmol, 3.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) zugetropft und die weiße Suspension wird 24 h bei RT gerührt. Da der Umsatz nicht vollständig ist wird erneut eine Suspension aus *m*-Chlorperbenzoesäure (0.95 g, 3.83 mmol, 2.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) zugetropft und das Gemisch wird 24 h bei RT gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg./1 M NaOH-Lsg. (1:1, 70 mL) und CH₂Cl₂ (70 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 9:1) liefert Sulfon **2-16a** (1.0 g, 96%) als farbloses Öl.

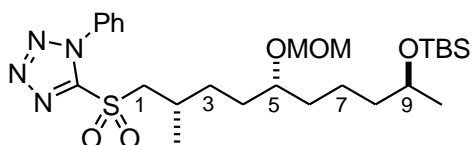
R_f = 0.6 (Petrolether/EtOAc, 2:1);

[α]_D²⁰ = +12.1 (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.20–1.72 (m, 10H, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-H), 2.27–2.40 (m, 1H, 2-H), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.46–3.54 (m, 1H, 5-H), 3.59 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1H, 1-H), 3.71–3.80 (m, 1H, 9-H), 3.81 (dd, *J* = 14.7, 4.8 Hz, 1H, 1-H), 4.59–4.67 (m, 2H, 5-OCH₂OCH₃), 7.55–7.72 (m, 5H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.7 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 19.6 (2-CH₃), 21.6 (C-7), 23.8 (9-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 28.5 (C-2), 31.1 (C-4), 32.1 (C-3), 34.4 (C-6), 39.8 (C-8), 55.6 (C-1), 61.7 (OCH₃), 68.5 (C-9), 77.3 (C-5), 95.5 (5-OCH₂OCH₃), 125.1 (ar C), 129.7 (ar C), 131.5 (ar C), 133.1 (ar C), 154.0 (hetaryl C);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₄₆N₄O₅SSiNa 577.28504, gefunden 577.28505.



5-((2*S*,5*R*,9*S*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-2-methyldecyl-sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (2-16b).

Hergestellt wie für Diastereomer **2-16a** beschrieben, wird Thioether **2-34b** (1.5 g, 2.87 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (25 mL) zu Sulfon **2-16b** umgesetzt durch Verwendung von *m*-Chlorperbenzoesäure (2.13 g, 8.61 mmol, 3.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL); Ausbeute 1.45 g (93%) von **2-16b** als farbloses Öl.

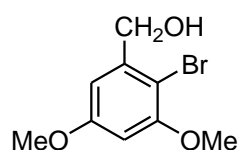
$R_f = 0.6$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = -1.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.83 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.20–1.65 (m, 10H, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-H), 2.23–2.36 (m, 1H, 2-H), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.43–3.51 (m, 1H, 5-H), 3.56 (dd, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H, 1-H), 3.68–3.78 (m, 1H, 9-H), 3.79 (dd, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H, 1-H), 4.59 (dd, *J* = 8.8, 7.8 Hz, 2H, 5-OCH₂OCH₃), 7.52–7.68 (m, 5H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7$ (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 19.6 (2-CH₃), 21.6 (C-7), 23.8 (9-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 28.5 (C-2), 31.1 (C-4), 32.0 (C-3), 34.5 (C-6), 39.8 (C-8), 55.6 (C-1), 61.9 (OCH₃), 68.5 (C-9), 77.6 (C-5), 95.6 (5-OCH₂OCH₃), 125.1 (ar C), 129.7 (ar C), 131.5 (ar C), 133.1 (ar C), 154.1 (hetaryl C);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₄₆N₄O₅SSiNa 577.28504, gefunden 577.284706.



(2-Brom-3,5-dimethoxyphenyl)methanol (2-45).⁷¹

Zu einer Lösung aus Alkohol⁷⁰ **2-44** (7.3 g, 43.4 mmol, 1.0 eq.) in abs. Chloroform (180 mL) wird bei RT unter Schutzgas *N*-Bromsuccinimid (7.73 g, 43.4 mmol, 1.0 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 30 min bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg./ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (1:1, 250 mL) und CH₂Cl₂ (250 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 300 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Rückstandes

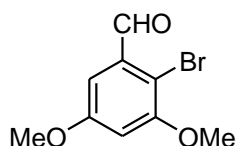
mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:1) liefert Benzylalkohol **2-45** (10.0 g, 94 %) als weißen Feststoff.

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

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.07$ (s, 1H, 1- CH_2OH), 3.81 (s, 3H, 3- OCH_3 o. 5- OCH_3), 3.86 (s, 3H, 3- OCH_3 o. 5- OCH_3), 4.72 (s, 2H, 1- CH_2OH), 6.43 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, ar H), 6.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, ar H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.6$ (3- OCH_3 o. 5- OCH_3), 56.3 (3- OCH_3 o. 5- OCH_3), 65.3 (1- CH_2OH), 98.9 (ar C), 102.3 (C-2), 104.8 (ar C), 141.7 (C-1), 156.6 (C-3 o. C-5), 160.0 (C-3 o. C-5);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{BrNa}$ 268.97838, gefunden 268.97832.



2-Brom-3,5-dimethoxybenzaldehyd (2-46).⁷¹

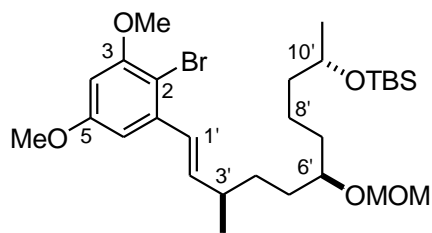
Zu einer Lösung aus Benzylalkohol **2-45** (3.0 g, 12.1 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (120 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas NaHCO_3 (1.53 g, 18.2 mmol, 1.5 eq.) und Pyridiniumchlorchromat (3.93 g, 18.2 mmol, 1.5 eq.) hinzugegeben und das Gemisch wird 4 h bei RT gerührt. Der Rückstand wird über Celite abfiltriert, mit EtOAc (3 × 30 mL) nachgewaschen und das Filtrat wird vollständig im Vakuum eingeengt. Aufreinigung des verbleibenden orangen Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 6:1) liefert Benzaldehyd **2-46** (2.7 g, 91%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.50$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.84$ (s, 3H, 3- OCH_3 o. 5- OCH_3), 3.90 (s, 3H, 3- OCH_3 o. 5- OCH_3), 6.70 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, ar H), 7.03 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, ar H), 10.41 (s, 1H, 1-CHO);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.6$ (3- OCH_3 o. 5- OCH_3), 56.6 (3- OCH_3 o. 5- OCH_3), 103.4 (C-2), 105.9 (ar C), 109.1 (ar C), 134.7 (C-1), 157.1 (C-3 o. C-5), 160.0 (C-3 o. C-5), 192.1 (1-CHO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3\text{Na}$ 266.96273, gefunden 266.96264.



2-Brom-1-((3'*R*,6'*R*,10'*S*,*E*)-10'-*tert*-butyldimethylsilyloxy-6'-(methoxymethoxy)-3-methylundec-1'-enyl)-3,5-dimethoxybenzol (2-47a).

Zu einer Lösung aus Sulfon **2-16a** (100 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (8 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Schutzgas KHMDS-Lsg. (0.47 mL, 0.5M in Toluol, 0.234 mmol, 1.3 eq.) zugetropft und die gelbe Lösung wird 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nun wird eine Lösung aus Aldehyd **2-46** (46 mg, 0.189 mmol, 1.05 eq.) in abs. THF (2 mL) zugetropft und das Gemisch wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die hellgelbe Lösung wird über einen Zeitraum von 1 h auf RT erwärmt, bevor mit ges. NaCl-Lsg. (70 mL) und EtOAc (70 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc ($3 \times 100\text{ mL}$) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 15:1) liefert Styren **2-47a** (74.5 mg, 83%) als farbloses Öl.

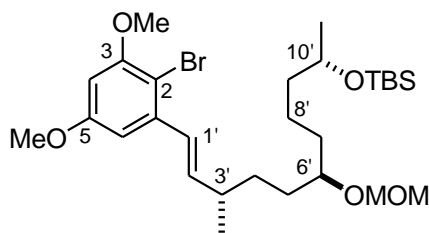
$R_f = 0.63$ (Petrolether/EtOAc, 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = -5.85$ ($c\ 1.0$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.09 (d, $J = 6.1\text{ Hz}$, 3H, 3'- CH_3 o. 10'- CH_3), 1.10 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H, 3'- CH_3 o. 10'- CH_3), 1.18–1.65 (m, 10H, 4'-, 5'-, 7'-, 8'-, 9'-H), 2.24–2.40 (m, 1H, 3'-H), 3.37 (s, 3H, 6'- OCH_2OCH_3), 3.48–3.59 (m, 1H, 6'-H), 3.68–3.84 (m, 1H, 10'-H), 3.81 (s, 3H, ar OCH_3), 3.85 (s, 3H, ar OCH_3), 4.64 (s, 2H, 6'- OCH_2OCH_3), 5.98 (dd, $J = 15.8, 8.0\text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 6.37 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H, ar H), 6.63 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H, ar H), 6.72 (d, $J = 15.2\text{ Hz}$, 1H, 1'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.6 (3'- CH_3), 21.7 (C-8'), 23.8 (10'- CH_3), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.0 (C-4'), 32.3 (C-5'), 34.5 (C-6'), 37.5 (C-9'), 39.9 (C-3'), 55.4 (ar OCH_3), 55.5 (ar OCH_3), 56.3 (OCH_3), 68.6 (C-10'), 77.2 (C-6'), 95.4 (6'- OCH_2OCH_3), 98.4 (C-2), 102.9 (ar C), 104.2 (ar C), 127.8 (C-1'), 139.3 (C-1), 139.7 (C-2'), 156.7 (C-3 o. C-5), 159.5 (C-3 o. C-5);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{K}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{BrO}_5\text{SiK}$ 611.21642, gefunden 611.21601.



2-Brom-1-((3'*S*,6'*R*,10'*S*,*E*)-10'-*tert*-butyldimethylsilyloxy-6'-(methoxymethoxy)-3'-methylundec-1'-enyl)-3,5-dimethoxybenzol (2-47b).

Hergestellt wie für Diastereomer **2-47a** beschrieben, wird Sulfon **2-16b** (1.50 g, 2.70 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (90 mL) und Aldehyd **2-46** (0.70 mg, 2.84 mmol, 1.05 eq.) zu Styren **2-47b** umgesetzt durch Verwendung von KHMDS-Lsg. (6.49 mL, 0.5M in Toluol, 3.24 mmol, 1.3 eq.); Ausbeute 1.26 g (81%) von **2-47b** als farbloses Öl.

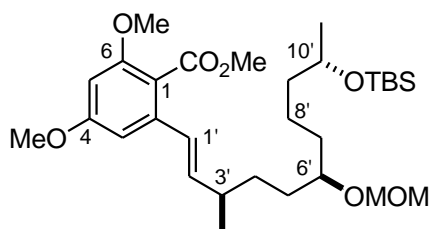
$R_f = 0.63$ (Petrolether/EE, 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = -13.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.09 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, 3'- CH_3 o. 10'- CH_3), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3'- CH_3 o. 10'- CH_3), 1.18–1.62 (m, 10H, 4'-, 5'-, 7'-, 8'-, 9'-H), 2.23–2.39 (m, 1H, 3'-H), 3.36 (s, 3H, 6'- OCH_2OCH_3), 3.46–3.59 (m, 1H, 6'-H), 3.71–3.83 (m, 1H, 10'-H), 3.81 (s, 3H, ar OCH_3), 3.85 (s, 3H, ar OCH_3), 4.64 (s, 2H, 6'- OCH_2OCH_3), 6.00 (dd, $J = 15.8, 8.0$ Hz, 1H, 2'-H), 6.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ar H), 6.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, ar H), 6.73 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, 1'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.5 (3'- CH_3), 21.7 (C-8'), 23.8 (10'- CH_3), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.0 (C-4'), 32.3 (C-5'), 34.5 (C-6'), 37.5 (C-9'), 39.9 (C-3'), 55.5 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 56.4 (6'- OCH_2OCH_3) 68.6 (C-10'), 77.2 (C-6'), 95.4 (6'- OCH_2OCH_3), 98.4 (C-2), 102.9 (ar C), 105.7 (ar C), 127.8 (C-1'), 139.3 (C-1), 139.7 (C-2'), 156.7 (C-3 o. C-5), 159.5 (C-3 o. C-5);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{BrO}_5\text{SiNa}$ 595.24248, gefunden 595.242596.



Methyl 2-((3'*R*,6'*R*,10'*S*,*E*)-10'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6'-(methoxymethoxy)-3'-methylundec-1'-enyl)-4,6-dimethoxybenzoat (2-14a).

Zu einer Lösung aus Arylbromid **2-47a** (50.0 mg, 0.087 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (4 mL) wird bei -78 °C unter Schutzgas $n\text{BuLi}$ (0.113 mL, 2.5M in Hexan, 0.192 mmol, 2.2 eq.)

zugetropft und die gelbe Lösung wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nun wird Methylchlorcarbonat ($36\text{ }\mu\text{L}$, 0.436 mmol , 5.0 eq.) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft und das Gemisch wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die hellgelbe Lösung wird über einen Zeitraum von 1 h auf RT erwärmt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (50 mL) und EtOAc (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc ($3 \times 50\text{ mL}$) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:1) liefert Benzoat **2-14a** (35.8 mg , 75%) als farbloses Öl.

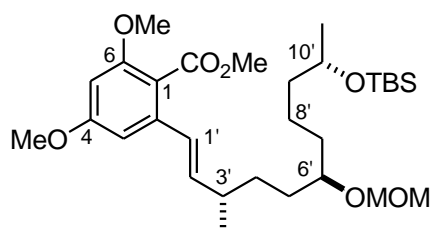
$R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc, 9:1);

$[\alpha]_D^{20} = -13.0$ ($c\ 0.6$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H, $3'\text{-CH}_3$ o. $10'\text{-CH}_3$), 1.09 (d, $J = 6.1\text{ Hz}$, 3H, $3'\text{-CH}_3$ o. $10'\text{-CH}_3$), $1.18\text{--}1.66$ (m, 10H, $4'\text{-}$, $5'\text{-}$, $7'\text{-}$, $8'\text{-}$, $9'\text{-H}$), $2.15\text{--}2.35$ (m, 1H, $3'\text{-H}$), 3.36 (s, 3H, $6'\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), $3.47\text{--}3.55$ (m, 1H, $6'\text{-H}$), $3.72\text{--}3.81$ (m, 1H, $10'\text{-H}$), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.63 (s, 2H, $6'\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), 6.00 (dd, $J = 15.7, 7.8\text{ Hz}$, 1H, $2'\text{-H}$), 6.29 (d, $J = 15.7\text{ Hz}$, 1H, ar H), 6.33 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H, ar H), 6.56 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H, $1'\text{-H}$);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz , CDCl_3): $\delta = -4.7$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.5 ($3'\text{-CH}_3$), 21.7 ($\text{C-}8'$), 23.8 ($10'\text{-CH}_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.0 ($\text{C-}7'$), 32.3 ($\text{C-}5'$), 34.5 ($\text{C-}4'$), 37.6 ($\text{C-}3'$), 39.9 ($\text{C-}9'$), 52.2 ($2\text{-CO}_2\text{CH}_3$), 55.4 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 56.0 ($6'\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), 68.6 ($\text{C-}10'$), 77.4 ($\text{C-}6'$), 95.45 ($6'\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), 97.4 (ar C), 101.6 (ar C), 115.4 ($\text{C-}1$), 125.3 ($\text{C-}1'$), 138.0 ($\text{C-}2'$), 139.8 ($\text{C-}2$), 158.0 ($\text{C-}3$ o. $\text{C-}5$), 161.4 ($\text{C-}3$ o. $\text{C-}5$), 168.6 ($2\text{-CO}_2\text{CH}_3$);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{SiNa}$ 575.33745 , gefunden 575.33750 .



Methyl 2-((3'S,6'R,10'S,E)-10'-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-6'-(methoxymethoxy)-3'-methylundec-1'-enyl)-4,6-dimethoxybenzoat (2-14b).

Hergestellt wie für Diastereomer **2-14a** beschrieben, wird Arylbromid **2-47b** (1.26 g , 2.20 mmol , 1.0 eq.) in abs. THF (30 mL) zu Benzoat **2-14b** umgesetzt durch Verwendung von

*n*BuLi (1.68 mL, 2.5M in Hexan, 2.86 mmol, 2.2 eq.), und Methylchlorcarbonat (0.55 mL, 6.59 mmol, 5 eq.); Ausbeute 0.85 g (70%) von **2-14b** als farbloses Öl.

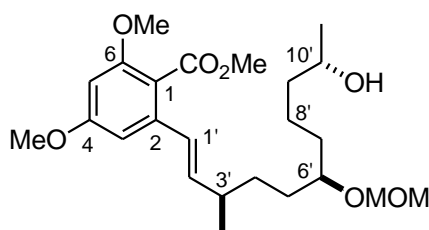
$R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc, 9:1);

$[\alpha]_D^{20} = +18.1$ (*c* 0.7, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.02$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3'-CH₃ o. 10'-CH₃), 1.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-CH₃ o. 10'-CH₃), 1.23–1.66 (m, 10H, 4'-, 5'-, 7'-, 8'-, 9'-H), 2.17–2.29 (m, 1H, 3'-H), 3.36 (s, 3H, 6'-OCH₂OCH₃), 3.46–3.56 (m, 1H, 6'-H), 3.70–3.81 (m, 1H, 10'-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.62 (s, 2H 6'-OCH₂OCH₃), 6.01 (dd, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1H, 2'-H), 6.30 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, ar H), 6.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ar H), 6.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 1'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7$ (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 20.4 (3'-CH₃), 21.7 (C-8'), 23.8 (10'-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 31.9 (C-7'), 32.3 (C-5'), 34.5 (C-4'), 37.5 (C-3'), 39.9 (C-9'), 52.1 (CO₂CH₃), 55.4 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 56.0 (6'-OCH₂OCH₃), 68.6 (C-10'), 77.4 (C-6'), 95.4 (6'-OCH₂OCH₃), 97.3 (ar C), 101.7 (ar C), 115.4 (C-1), 125.2 (C-1'), 138.0 (C-2'), 139.9 (C-2), 158.0 (C-3 o. C-5), 161.4 (C-3 o. C-5), 168.6 (2-CO₂CH₃);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₅₂O₇SiNa 575.33745, gefunden 575.337793.



Methyl 2-((3'*R*,6'*R*,10'*S*,*E*)-10'-hydroxy-6'-(methoxymethoxy)-3'-methylundec-1'-enyl)-4,6-dimethoxybenzoat (2-48a**).**

Zu einer Lösung aus Silylether **2-14a** (235 mg, 0.436 mmol, 1.0 eq.) in THF (2 mL) wird Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (275 mg, 0.872 mmol, 2.0 eq.) bei 0 °C hinzugegeben. Das Gemisch wird 24 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaCl -Lsg. (50 mL) und Et₂O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) liefert Hydroxyester **2-48a** (176 mg, 92%) als farbloses Öl.

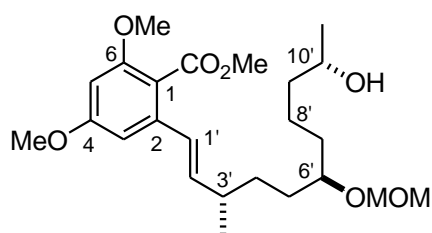
$R_f = 0.12$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = -15.7$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.15–1.69 (m, 10H, 4'-, 5'-, 7'-, 8'-, 9'-H), 2.15–2.38 (m, 1H, 3'-H), 3.37 (s, 3H, 6'-OCH₂OCH₃), 3.48–3.57 (m, 1H, 6'-H), 3.68–3.89 (m, 1H, 10'-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.64 (s, 2H, 6'-OCH₂OCH₃), 5.99 (dd, *J* = 15.7, 8.3 Hz, 1H, 2'-H), 6.29 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 1'-H), 6.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ar H), 6.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.6 (3'-CH₃), 21.5 (C-8'), 23.5 (10'-CH₃), 31.9 (C-7'), 32.2 (C-5'), 34.3 (C-4'), 37.5 (C-3'), 39.4 (C-9'), 52.2 (1-CO₂CH₃), 55.4 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 68.0 (C-10'), 77.5 (C-6'), 95.4 (6'-OCH₂OCH₃), 97.4 (ar C), 101.6 (ar C), 115.4 (C-1), 125.3 (C-1'), 137.9 (C-2), 139.7 (C-2'), 158.0 (C-4 o. C-6), 161.4 (C-4 o. C-6), 168.6 (1-CO₂CH₃);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₉H₃₈O₇Na 461.25097, gefunden 461.250741.



Methyl 2-((3'*S*,6'*R*,10'*S*,*E*)-10'-hydroxy-6'-(methoxymethoxy)-3'-methylundec-1'-enyl)-4,6-dimethoxybenzoat (2-48b).

Hergestellt wie für Diastereomer **2-48a** beschrieben, wird Silylether **2-14b** (0.85 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (8.0 mL) zu Hydroxyester **2-48b** umgesetzt durch Verwendung von Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (0.97 mg, 3.08 mmol, 2.0 eq.); Ausbeute 0.63 g (94%) von **2-48b** als farbloses Öl.

R_f = 0.12 (Petrolether/EtOAc, 2:1);

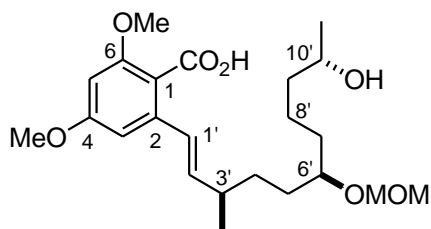
[α]_D²⁰ = +26.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.25–1.72 (m, 10H, 4'-, 5'-, 7'-, 8'-, 9'-H), 2.15–2.32 (m, 1H, 3'-H), 3.36 (s, 3H, 6'-OCH₂OCH₃), 3.44–3.58 (m, 1H, 6'-H), 3.58–3.69 (m, 1H, 10'-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.62 (s, 2H, 6'-OCH₂OCH₃), 5.99 (dd, *J* = 15.7, 8.1 Hz, 1H, 2'-H), 6.29 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 1'-H), 6.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ar H), 6.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.9 (3'-CH₃), 21.8 (C-8'), 23.8 (10'-CH₃), 32.2 (C-7'), 32.5 (C-5'), 34.6 (C-4'), 37.8 (C-3'), 39.7 (C-9'), 52.5 (1-CO₂CH₃), 55.9 (OCH₃), 56.0

(OCH₃), 56.3 (OCH₃), 68.3 (C-10'), 77.8 (C-6'), 95.7 (6'-OCH₂OCH₃), 97.7 (ar C), 101.9 (ar C), 115.7 (C-1), 125.6 (C-1'), 138.2 (C-2), 140.0 (C-2'), 158.3 (C-4 o. C-6), 161.7 (C-4 o. C-6), 168.9 (1-CO₂CH₃);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₉H₃₈O₇Na 461.25097, gefunden 461.250852.



2-((3'R,6'R,10'S,E)-10'-Hydroxy-6'-(methoxymethoxy)-3'-methylundec-1'-enyl)-4,6-dimethoxybenzoic acid (2-49a).

Eine Lösung aus Hydroxyester **2-48a** (50.0 mg, 0.114 mmol, 1.0 eq.) in einer 10%igen Lösung aus KOH in EtOH/Wasser (95:5, 1.5 mL) wird 36 h unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wird auf RT abgekühlt und mit Wasser (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 50 mL) ausgeschüttelt, bevor die wässrige Phase mit 1M HCl-Lsg. vorsichtig angesäuert wird (pH 3). Die saure wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 50 mL) ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen aus der zweiten Extraktion werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 10:20:0.01) liefert *seco*-Säure **2-49a** (48.0 mg, 98%) als farbloses Öl.

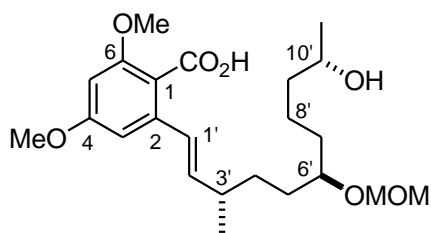
R_f = 0.28 (Petrolether/EtOAc/AcOH, 10:30:0.01);

[α]_D²⁰ = -9.3 (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.21–1.68 (m, 10H, 4'-, 5'-, 7'-, 8'-, 9'-H), 2.17–2.38 (m, 1H, 3'-H), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.42–3.59 (m, 1H, 6'-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.78–3.95 (m, 1H, 10'-H), 4.51–4.55 (m, 2H, 6'-OCH₂OCH₃), 5.89 (dd, *J* = 15.7, 8.3 Hz, 1H, 2'-H), 6.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ar H), 6.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ar H), 6.65 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 1'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (3'-CH₃), 21.5 (C-8'), 23.6 (10'-CH₃), 31.4 (C-7'), 31.8 (C-5'), 34.0 (C-4'), 37.1 (C-3'), 39.1 (C-9'), 55.4 (ar OCH₃), 56.2 (6'-OCH₂OCH₃), 68.6 (C-10'), 77.6 (C-6'), 95.2 (6'-OCH₂OCH₃), 97.4 (ar C), 103.3 (ar C), 114.0 (ar C), 127.0 (C-1'), 139.6 (C-2'), 140.1 (C-2), 158.3 (C-4 o. C-6), 161.6 (C-4 o. C-6), 169.0 (1-CO₂H);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₃H₃₆O₇Na 447.23532, gefunden 447.23534.



2-((3'S,6'R,10'S,E)-10'-Hydroxy-6'-(methoxymethoxy)-3'-methylundec-1'-enyl)-4,6-dimethoxybenzoic acid (2-49b).

Hergestellt wie für Diastereomer **2-49a** beschrieben, wird Hydroxyester **2-48b** (0.54 g, 1.23 mmol, 1.0 eq.) zu *seco*-Säure **2-51b** umgesetzt durch Verwendung von 10%iger Lösung aus KOH in EtOH/Wasser (95:5, 20 mL); Ausbeute 0.50 g (95%) von **2-49b** als farbloses Öl.

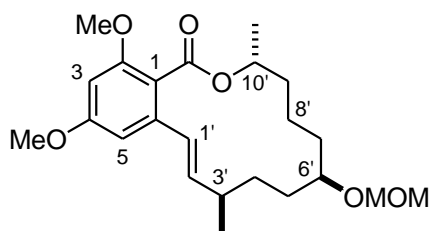
$R_f = 0.28$ (Petrolether/EtOAc/AcOH, 10:30:0.01);

$[\alpha]_D^{20} = +28.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.27–1.70 (m, 10H, 4'-, 5'-, 7'-, 8'-, 9'-H), 2.19–2.33 (m, 1H, 3'-H), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.48–3.59 (m, 1H, 6'-H), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.79–3.90 (m, 1H, 10'-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.60–4.69 (m, 2H, 6'- OCH_2OCH_3), 5.89 (dd, $J = 15.7, 8.1$ Hz, 1H, 2'-H), 6.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H), 6.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H), 6.68 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 1'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.8$ (3'- CH_3), 21.0 (C-8'), 23.5 (10'- CH_3), 31.8 (C-7'), 32.5 (C-5'), 34.0 (C-4'), 37.6 (C-3'), 39.1 (C-9'), 55.4 (ar OCH_3), 55.5 (ar OCH_3), 56.2 (6'- OCH_2OCH_3), 68.3 (C-10'), 77.7 (C-6'), 95.3 (6'- OCH_2OCH_3), 97.3 (ar C), 103.5 (ar C), 113.7 (ar C), 127.2 (C-1'), 139.7 (C-2'), 140.4 (C-2), 158.4 (C-4 o. C-6), 161.7 (C-4 o. C-6), 169.0 (1- CO_2H);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ 447.23532, gefunden 447.235696.



(3'R,10'R)-Macrolacton 2-50a.

Zu einer Lösung aus *seco*-Säure **2-49a** (80.0 mg, 0.188 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (40 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Triphenylphosphin (114 mg, 0.433 mmol, 2.3 eq.) hinzugegeben, bevor *N,N*-Diethylazodicarboxylat (1.90 mL, 40% in Toluol, 0.415 mmol, 2.2 eq.) mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 5 h bei 0 °C zugetropft wird. Das Gemisch wird 16 h bei RT gerührt und im Anschluss im Vakuum vollständig eingengt.

Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) liefert Lacton **2-50a** (49.0 mg, 64%) als farbloses Öl.

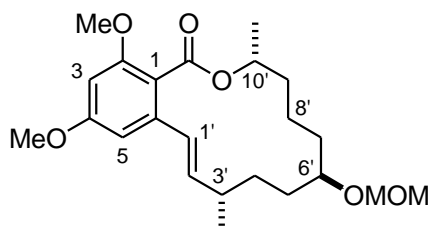
$R_f = 0.65$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = -215.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.32–1.80 (m, 10H, 9'-H, 8'-H, 7'-H, 5'-H, 4'-H), 2.15–2.33 (m, 1H, 3'-H), 3.37 (s, 3H, 6'- OCH_2OCH_3), 3.55–3.71 (m, 1H, 6'-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.57–4.68 (m, 2H, 6'- OCH_2OCH_3), 5.13–5.26 (m, 1H, 10'-H), 6.20 (dd, $J = 16.2, 7.1$ Hz, 1H, 2'-H), 6.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H), 6.41 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, 1'-H), 6.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (10'- CH_3), 20.6 (C-8'), 21.2 (3'- CH_3), 22.6 (C-5'), 27.6 (C-7'C), 29.0 (C-9'), 30.9 (C-4'), 35.4 (C-3'), 35.7 (6'- OCH_2OCH_3), 55.2 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 64.2 (6'- CH_2OCH_3), 70.7 (C-10'), 75.2 (C-6'), 94.6 (6'- CH_2OCH_3), 97.5 (ar C), 101.5 (ar C), 116.5 (C-1), 124.5 (C-1'), 136.8 (C-6), 138.8 (C-2'), 157.8 (C-2), 161.0 (C-4), 168.0 (CO_2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ 429.22476, gefunden 429.22476.



(3'S,10'R)-Macrolacton **2-50d**.

Hergestellt wie für Diastereomer **2-50a** beschrieben, wird *seco*-Säure **2-49b** (150 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (75 mL) zu Lacton **2-50d** umgesetzt durch Verwendung von Triphenylphosphin (213 mg, 0.81 mmol, 2.3 eq.) und *N,N*-Diethylazodicarboxylat (0.36 mL, 40% in Toluol, 0.78 mmol, 2.2 eq.); Ausbeute 0.50 g (95%) von **2-50d** als farbloses Öl.

$R_f = 0.65$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

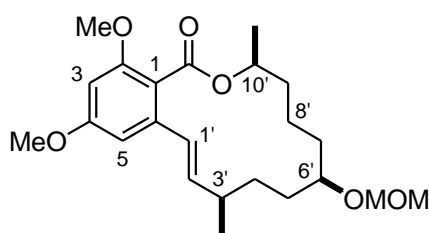
$[\alpha]_D^{20} = -34.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.09–1.86 (m, 10H, 9'-, 8'-, 7'-, 5'-, 4'-H), 2.28–2.43 (m, 1H, 1H, 3'-H), 3.35 (s, 3H, 6'- CH_2OCH_3), 3.42–3.54 (m, 1H, 6'-H), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.57 (dd, $J = 14.9, 6.8$ Hz, 1H, 6'- OCH_2OCH_3), 4.67 (dd, $J = 14.9, 6.8$ Hz, 1H, 6'- OCH_2OCH_3),

5.16–5.29 (m, 1H, 10'-H), 5.85 (dd, $J = 15.9, 7.6$ Hz, 1H, 2'-H), 6.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ar H), 6.46 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 1'-H), 6.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.0$ (10'- CH_3), 20.6 (C-8'), 21.1 (3'- CH_3), 28.8 (C-5'), 30.5 (C-7'), 32.0 (C-9'), 35.2 (C-4'), 36.7 (C-3'), 55.3 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 55.9 (6'- OCH_2OCH_3), 70.5 (C-10'), 77.2 (C-6'), 94.8 (6'- OCH_2OCH_3), 97.4 (ar CH), 101.9 (ar CH), 116.6 (C-1), 126.6 (C-1'), 137.5 (C-6), 139.7 (C-2'), 157.5 (C-2), 161.2 (C-4), 168.1 (CO_2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ 429.22476, gefunden 429.224738.



(3'R,10'S)-Macrolacton 2-50b.

Zu einer Lösung aus *seco*-Säure **2-49a** (150 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (15 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Di- μ -chlor-bis[chlor(*p*-cymol)ruthenium(II)-Komplex (4.3 mg, 0.007 mmol, 0.02 eq.) und Ethoxyacetylen (0.113 mL, 40% in Hexan, 0.53 mmol, 1.5 eq.) hinzugegeben und die dunkel-braune Lösung wird 3 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird vollständig im Vakuum eingeengt und wieder in Toluol (15 mL) aufgenommen. Diese braune Lösung wird dann zu einer Lösung aus (\pm)-Camphersulfonsäure (16.4 mg, 0.071 mmol, 0.2 eq.) in Toluol (100 mL) unter Schutzgas mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 3 h bei 80 °C zugetropft und das Gemisch wird nach beendeter Zugabe weitere 30 min bei 80 °C gerührt. Diese hellbraune Lösung wird 16 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (100 mL) und EtOAc (100 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 \times 100 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeengt. Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) liefert Lacton **2-50b** (64.0 mg, 84%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.65$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

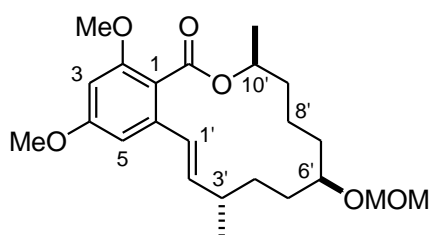
$[\alpha]_D^{20} = +5.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.16–1.86 (m, 10H, 9'-, 8'-, 7'-, 5'-, 4'-H), 2.28–2.44 (m, 1H, 3'-H), 3.31 (s, 3H, 6'- OCH_2OCH_3), 3.42–3.57 (m, 1H, 6'-H), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 6'- OCH_2OCH_3), 4.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 6'- OCH_2OCH_3), 5.30–5.41 (m, 1H,

10'-H), 5.75 (dd, $J = 15.7, 9.4$ Hz, 1H, 2'-H), 6.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ar H), 6.32 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 1'-H), 6.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.4$ (10'- CH_3), 20.2 (C-8'), 21.9 (3'- CH_3), 30.9 (C-5'), 32.2 (C-7'), 33.6 (C-9'), 35.0 (C-4'), 36.3 (C-3'), 55.4 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 60.3 (6'- OCH_2OCH_3), 70.7 (C-10'), 75.0 (C-6'), 94.9 (6'- OCH_2OCH_3), 97.6 (ar CH), 101.1 (ar CH), 116.7 (C-1), 126.7 (C-1'), 136.8 (C-6), 139.2 (C-2'), 157.4 (C-2), 161.2 (C-4), 167.8 (CO_2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ 429.22476, gefunden 429.225013.



(3'S,10'S)-Macrolacton 2-50c.

Hergestellt wie für Diastereomer **2-50b** beschrieben, wird *seco*-Säure **2-49b** (200 mg, 0.47 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (20 mL) zu Lacton **2-50c** umgesetzt durch Verwendung von Di- μ -chlor-bis[chlor(*p*-cymol)ruthenium(II)-Komplex (5.8 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.), Ethoxyacetylen (0.15 mL, 40% in Hexan, 0.71 mmol, 1.5 eq.) und (\pm)-Camphorsulfonsäure (0.02 mg, 0.09 mmol, 0.2 eq.) in Toluol (140 mL); Ausbeute 160 mg (84%) von **2-50c** als farbloses Öl.

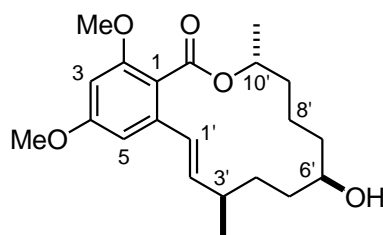
$R_f = 0.65$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +44.7$ (c 0.5, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.11–1.76 (m, 10H, 9', 8', 7', 5', 4'-H), 2.11–2.24 (m, 1H, 3'-H), 3.28 (s, 3H, 6'- OCH_2OCH_3), 3.49–3.60 (m, 1H, 6'-H), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.47–4.65 (m, 2H, 6'- OCH_2OCH_3), 5.08–5.19 (m, 1H, 10'-H), 6.21–6.31 (m, 3H, ar H, 2'-H, 1'-H), 6.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.1$ (10'- CH_3), 20.2 (C-8'), 22.7 (3'- CH_3), 30.4 (C-5'), 31.4 (C-7'), 35.0 (C-9'), 35.9 (C-4'), 55.2 (C-3'), 55.4 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 60.7 (6'- OCH_2OCH_3), 70.6 (C-10'), 76.1 (C-6'), 94.7 (6'- OCH_2OCH_3), 97.5 (ar CH), 100.8 (ar CH), 117.1 (C-1), 123.6 (C-1'), 136.3 (C-6), 138.1 (C-2'), 157.5 (C-2), 161.0 (C-4), 168.4 (CO_2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ 429.22476, gefunden 429.225165.

**(3'R,10'R)-Macrolacton 2-51a.**

Zu einer Lösung aus MOM-geschütztem Lacton **2-50a** (50.0 mg, 0.123 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (2.5 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas konz. HCl (0.12 mL) zugetropft und das Gemisch wird 36 h bei RT gerührt. Im Anschluss wird das Gemisch auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig bis pH 7 mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt, gefolgt von der Zugabe von EtOAc (50 mL). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) liefert Hydroxylacton **2-51a** (36.1 mg, 81%) als farbloses Öl.

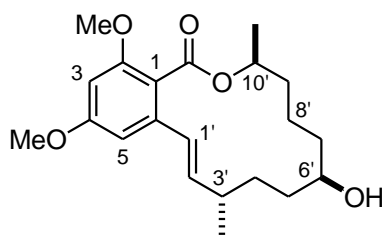
$R_f = 0.21$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = -24.3$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.07$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.14–1.88 (m, 10H, 9'-, 8'-, 7'-, 5'-, 4'-H), 2.17–2.33 (m, 1H, 3'-H), 3.67–3.85 (m, 1H, 6'-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.12–5.27 (m, 1H, 10'-H), 6.16 (dd, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H, 2'-H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, ar H), 6.42 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, 1'-H), 6.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.6$ (3'-CH₃), 21.3 (10'-C), 22.5 (C-8'), 27.4 (C-9'), 31.4 (C-5'), 34.2 (C-7'), 35.4 (C-4'), 35.6 (C-3'), 55.4 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 70.3 (C-6' o. C-10'), 70.7 (C-6' o. C-10'), 97.5 (ar CH), 101.6 (ar CH), 116.4 (C-1), 124.7 (C-1'), 137.0 (C-6), 138.9 (C-2'), 157.8 (C-2), 161.1 (C-4), 168.0 (CO₂);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₁H₃₀O₅Na 385.19855, gefunden 385.19871



(3'S,10'S)-Macrolacton 2-51c.

Hergestellt wie für Diastereomer **2-51a** beschrieben, wird das MOM-geschützte Lacton **2-50c** (80.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (4 mL) zu Hydroxylacton **2-51c** umgesetzt durch Verwendung von konz. HCl (0.2 mL); Ausbeute 59 mg (83%) von **2-51c** als farbloses Öl.

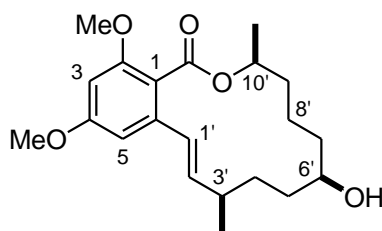
$R_f = 0.21$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +55.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.19–1.85 (m, 10H, 9'-, 8'-, 7'-, 5'-, 4'-H), 2.18–2.31 (m, 1H, 3'-H), 3.71–3.81 (m, 1H, 6'-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 5.14–5.25 (m, 1H, 10'-H), 6.25–6.37 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 6.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H), 6.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.7$ (3'- CH_3), 20.1 (10'- CH_3), 22.7 (C-8'), 31.1 (C-9'), 33.1 (C-5'), 33.2 (C-7'), 34.8 (C-4'), 35.8 (C-3'), 55.4 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 70.7 (C-10' o. C-6'), 71.2 (C-10' o. C-6'), 97.5 (ar CH), 100.9 (ar CH), 117.1 (C-1), 123.6 (C-1'), 136.3 (C-6), 138.1 (C-2'), 157.5 (C-2), 161.0 (C-4), 168.4 (CO_2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ 385.19855, gefunden 385.198207.



(3'R,10'S)-Macrolacton 2-51b.

Hergestellt wie für Diastereomer **2-51a** beschrieben, wird das MOM-geschützte Lacton **2-50b** (70.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (4 mL) zu Hydroxylacton **2-51b** umgesetzt durch Verwendung von konz. HCl (0.2 mL); Ausbeute 49.6 mg (80%) von **2-51b** als farbloses Öl.

$R_f = 0.21$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

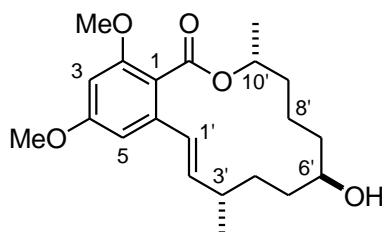
$[\alpha]_D^{20} = +24.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.07–1.81 (m, 10H, 9'-, 8'-, 7'-, 5'-, 4'-H), 2.20–2.37 (m, 1H, 3'-H), 3.50–3.63 (m, 1H, 6'-H), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 5.27–5.38 (m, 1H, 10'-H), 5.74 (dd, $J =$

15.7, 9.4 Hz, 1H, 2'-H), 6.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H), 6.32 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 1'-H), 6.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.2$ (3'- CH_3), 19.9 (10'- CH_3), 21.9 (C-8'), 32.0 (C-9'), 32.9 (C-5'), 34.7 (C-7'), 36.3 (C-4'), 37.5 (C-3'), 55.5 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 69.3 (C-10' o. C-6'), 70.8 (C-10' o. C-6'), 97.6 (ar H), 101.1 (ar H), 116.7 (C-1), 126.8 (C-1'), 136.8 (C-6), 139.2 (C-2'), 157.4 (C-2), 161.2 (C-4), 167.8 (CO₂);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ 385.19855, gefunden 385.198616.



(3'S,10'R)-Macrolacton **2-51d**.

Hergestellt wie für Diastereomer **2-51a** beschrieben, wird das MOM-geschützte Lacton **2-50d** (90.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (4 mL) zu Hydroxylacton **2-51d** umgesetzt durch Verwendung von konz. HCl (0.2 mL); Ausbeute 62.4 mg (78%) von **2-51d** als farbloses Öl.

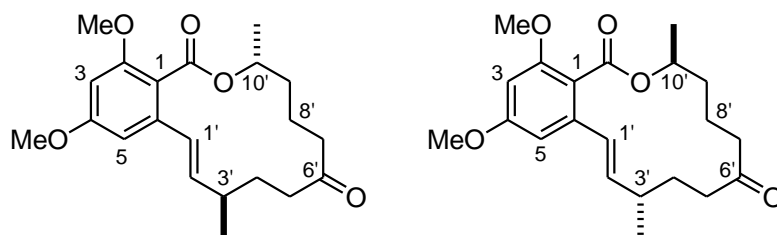
$R_f = 0.21$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = -61.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 10'- CH_3), 1.14–1.84 (m, 10H, 9', 8', 7', 5', 4'-H), 2.23–2.42 (m, 1H, 3'-H), 3.52–3.66 (m, 1H, 6'-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 5.14–5.30 (m, 1H, 10'-H), 5.83 (dd, $J = 15.8, 7.7$ Hz, 1H, 2'-H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, ar H), 6.48 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 1'-H), 6.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, ar H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.6$ (3- CH_3), 19.8 (10'- CH_3), 21.2 (C-8'), 30.6 (C-9'), 31.8 (C-5'), 35.1 (C-7'), 35.3 (C-4'), 37.0 (C-3'), 55.5 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 70.4 (C-10' o. C-6'), 72.2 (C-10' o. C-6'), 97.5 (ar CH), 102.0 (ar CH), 116.5 (C-1), 126.7 (C-1'), 137.7 (C-6), 139.9 (C-2'), 157.6 (C-2), 161.2 (C-4), 168.1 (CO₂);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ 385.19855, gefunden 385.198196.



(3'R,10'R)-Macrolactone 2-52a und *ent*-2-52a.

Zu einer Lösung aus Hydroxylacton **2-51a** bzw. **2-51c** (32.0 mg, 0.088 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (1.5 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ (74.9 mg, 0.177 mmol, 2.0 eq.) hinzugegeben und die farblose Lösung wird 16 h bei RT gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg./ges. NaHCO₃-Lsg./Wasser (1:1:1, 30 mL) und CH₂Cl₂ (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) liefert Ketolacton **2-52a** bzw. *ent*-**2-52a** (22.8 mg, 72%) als weißen Feststoff.

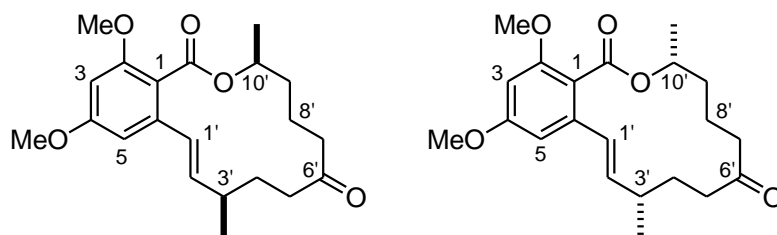
$R_f = 0.39$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-52a: +9.0}$ (c 1.0, CH₂Cl₂), *ent*-**2-52a: -7.3** (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.06$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.41–1.54 (m, 1 H, 4'-H), 1.57–1.71 (m, 2H, 9'-H), 1.66–1.85 (m, 2H, 8'-H), 1.83–1.95 (m, 1H, 4'-H), 2.17 (dt, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 1H, 7'-H), 2.24–2.37 (m, 1H, 3'-H), 2.43 (dd, $J = 7.6, 5.8$ Hz, 2H, 5'-H), 2.55 (dt, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H, 7'-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 5.24–5.37 (m, 1H, 10'-H), 5.94 (dd, $J = 15.9, 8.1$ Hz, 1H, 2'-H), 6.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H), 6.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ar H), 6.58 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 1'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.3$ (10'-CH₃), 21.5 (C-8'), 21.9 (3'-CH₃), 29.5 (C-4'), 35.4 (C-9'), 36.1 (C-3'), 38.0 (C-5'), 42.8 (C-7'), 55.4 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 70.7 (C-10'), 97.7 (ar CH), 102.5 (ar CH), 115.5 (C-1), 126.8 (C-1'), 138.0 (C-6), 138.7 (C-2'), 158.4 (CO₂ o. C-4 o. C-2), 161.4 (CO₂ o. C-4 o. C-2), 167.4 (CO₂ o. C-4 o. C-2), 212.0 (C-6');

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₁H₂₈O₅Na 383.18290, **2-52a**: gefunden 383.18313, *ent*-**2-52a**: gefunden 383.182893.

**(3'R,10'S)-Macrolactone 2-52b und ent-2-52b.**

Hergestellt wie für Diastereomer **2-52a** bzw. *ent-2-52a* beschrieben, wird Hydroxylacton **2-51b** bzw. **2-51d** (64.0 mg, 0.176 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (3 mL) zu Ketolacton **2-52b** bzw. *ent-2-52b* umgesetzt durch Verwendung von Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ (149.8 mg, 0.35 mmol, 2.0 eq.); Ausbeute 47.5 mg (75%) von **2-52b** bzw. *ent-2-52b* als weißer Feststoff.

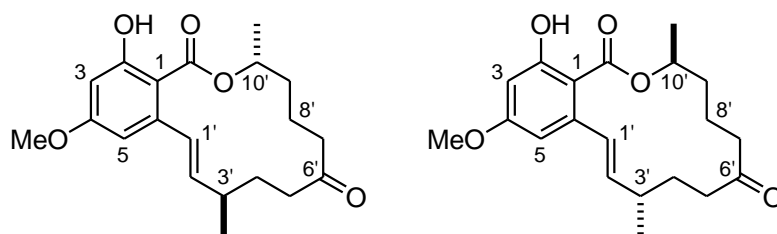
$R_f = 0.46$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-52b: +34.3}$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂), *ent-2-52b: -38.2* (*c* 0.7, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.05$ (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.17–1.30 (m, 1H, 4'-H), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.46–1.88 (m, 4H, 9'-H, 8'-H), 1.99–2.30 (m, 4H, 7', 5', 4', 3'-H), 2.68 (ddd, *J* = 20.2, 12.6, 3.5 Hz, 1H, 7'-H), 2.44 (ddd, *J* = 13.5, 9.7, 4.2 Hz, 1H, 5'-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 5.23–5.35 (m, 1H, 10'-H), 5.81 (dd, *J* = 15.4, 9.9 Hz, 1H, 2'-H), 6.31 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, 1'-H), 6.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ar H), 6.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ar H):

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.0$ (10'-CH₃), 21.2 (C-8'), 22.2 (3'-CH₃), 30.5 (C-4'), 35.0 (C-9'), 37.3 (C-3'), 37.9 (C-5'), 44.3 (C-7'), 55.5 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 71.3 (C-10'), 97.7 (ar CH), 100.1 (ar CH), 116.6 (C-1), 127.4 (C-1'), 136.4 (C-6), 138.6 (C-2'), 157.6 (CO₂ o. C-4 o. C-2), 161.3 (CO₂ o. C-4 o. C-2), 167.7 (CO₂ o. C-4 o. C-2), 211.4 (C-6');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₁H₂₈O₅Na 383.18290, **2-54b**: gefunden 383.182525, *ent-2-54b*: gefunden 383.182974.

**(3'R,10'R)-Macrolactone 2-53a und ent-2-53a.**

Zu einer Lösung aus Resorcinolether **2-52a** bzw. *ent-2-52a* (7.0 mg, 0.019 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (0.5 mL) wird bei –60 °C unter Schutzgas BCl₃ (0.386 mL, 1M in CH₂Cl₂, 0.386 mmol, 20.0 eq.) zugetropft und die dunkel-braune Lösung wird über einen Zeitraum von 1 h auf RT erwärmt. Das Gemisch wird wieder auf –60 °C abgekühlt und MeOH wird zugetropft

(1 mL). Die braune Suspension wird erneut innerhalb von 10 min auf RT erwärmt und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelbbraunen Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether//Et₂O, 3:1) liefert das einfach entschützte Lacton **2-53a** bzw. *ent-2-53a* (6.5 mg, 99%) als weißen Feststoff.

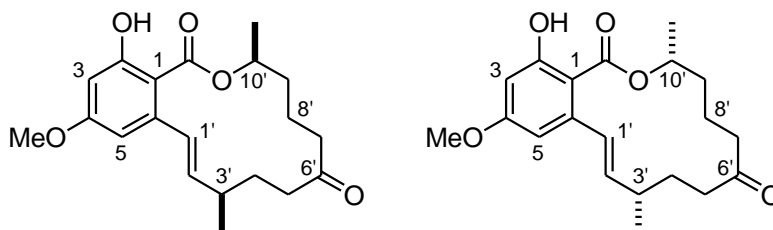
$R_f = 0.65$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-53a}$: +147.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂), *ent-2-53a*: -130.1 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01$ (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.01–1.28 (m, 2H, 5'-H), 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.38–1.79 (m, 4H, 9'-H, 8'-H, 5'-H), 1.96–2.15 (m, 2H, 7'-H, 4'-H), 2.18–2.36 (m, 1H, 3'-H), 2.48–2.61 (dt, *J* = 12.4, 8.8 Hz, 1H, 7'-H), 2.70–2.85 (dt, *J* = 18.7, 12.6 Hz, 1H, 4'-H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.93–5.05 (m, 1H, 10'-H), 5.45 (dd, *J* = 15.3, 10.0 Hz, 1H, 2'-H), 6.33 (s, 1H, ar H), 6.38 (s, 1H, ar H), 6.96 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, 1'-H), 12.11 (s, 1H, 2-OH);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.1$ (10'-CH₃), 22.4 (C-8'), 22.7 (3'-CH₃), 29.6 (C-4'), 34.7 (9'-C), 36.7 (C-3'), 37.3 (C-7'), 42.9 (C-5'), 55.4 (OCH₃), 73.4 (C-10'), 99.8 (ar CH), 103.5 (C-1), 108.5 (ar CH), 131.9 (C-1'), 138.2 (C-2'), 143.4 (C-6), 164.0 (C-2), 165.8 (C-4), 171.4 (CO₂), 211.1 (C-6');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₂₆O₅Na 369.16725, **2-53a**: gefunden 369.16735, *ent-2-53a*: gefunden 369.167249.



(3'R,10'S)-Macrolactone **2-53b** und *ent-2-53b*.

Hergestellt wie für Diastereomer **2-53a** bzw. *ent-2-53a* beschrieben, wird Resorcinoether **2-52b** bzw. *ent-2-52b* (10.0 mg, 0.028 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (0.8 mL) zum einfach entschützten Lacton **2-53b** bzw. *ent-2-53b* umgesetzt durch Verwendung von BCl₃ (0.55 mL, 1M in CH₂Cl₂, 0.07 mmol, 20.0 eq.); Ausbeute 9.6 mg (96%) von **2-53b** bzw. *ent-2-53b* als weißer Feststoff.

$R_f = 0.70$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

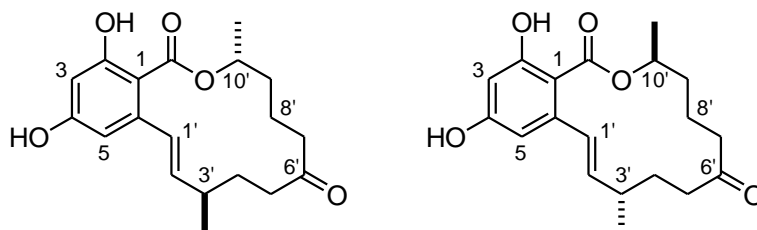
$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-53b}$: -5.7 (*c* 0.5, CH₂Cl₂), *ent-2-53b*: +2.5 (*c* 0.5, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.06$ (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.39–1.50 (m, 1H, 5'-H), 1.68–2.04 (m, 5H, 9'-H, 8'-H, 5'-H), 2.29 (ddd, *J* = 13.5,

9.7, 3.5 Hz, 1H, 7'-H), 2.32–2.42 (m, 1H, 3'-H), 2.44 (dd, $J = 5.6, 4.0$ Hz, 1H, 4'-H), 2.51 (ddd, $J = 13.5, 9.7, 3.5$ Hz, 1H, 7'-H), 2.63 (ddd, $J = 18.4, 10.9, 3.8$ Hz, 1H, 4'-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.05–5.14 (m, 1H, 10'-H), 5.85 (dd, $J = 15.7, 8.6$ Hz, 1H, 2'-H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ar H), 6.54 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H, ar H), 6.71 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 1'-H), 11.10 (s, 1H, 2-OH);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.6$ (10'-CH₃), 19.9 (C-8'), 21.6 (3'-CH₃), 29.1 (C-4'), 33.8 (9'-C), 36.4 (C-3'), 36.6 (C-7'), 43.0 (C-5'), 55.4 (OCH₃), 73.3 (C-10'), 99.7 (ar CH), 105.3 (C-1), 107.1 (ar CH), 129.7 (C-1'), 136.8 (C-2'), 141.7 (C-6), 163.7 (C-2), 164.0 (C-4), 171.1 (CO₂), 211.5 (C-6');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₂₆O₅Na 369.16725, **2-53b**: gefunden 369.167298, *ent*-**2-53b**: gefunden 369.167121.



(3'*R*,10'*R*)-Macrolactone **2-13a** und *ent*-**2-13a**.

Eine schwarze Suspension aus trockenem Aluminium-Pulver (29.0 mg, 1.074 mmol, 43.0 eq.) in abs. Benzol (2 mL) wird bei RT unter Schutzgas mit Iod (101 mg, 0.400 mmol, 16.0 eq.) versetzt und das Gemisch wird 30 min unter Rückfluss gerührt bis sich eine farblose Suspension einstellt. Das Gemisch wird auf 5 °C abgekühlt und einige Kristalle Tetra-*N*-butylammoniumiodid und Phloroglucin (15.8 mg, 0.125 mmol, 5 eq.) werden hinzugegeben. Zu dieser Suspension wird bei 5 °C unter Schutzgas eine Lösung aus Lacton **2-52a** bzw. *ent*-**2-52a** (9.0 mg, 0.025 mmol, 1.0 eq.) in abs. Benzol (0.3 mL) zugetropft und die grün-braune Suspension wird 30 min bei 5 °C gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (30 mL) und EtOAc (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:1) liefert Zearalenon-Derivat **2-13a** bzw. *ent*-**2-13a** (28.5 mg, 80%) als weißen Feststoff.

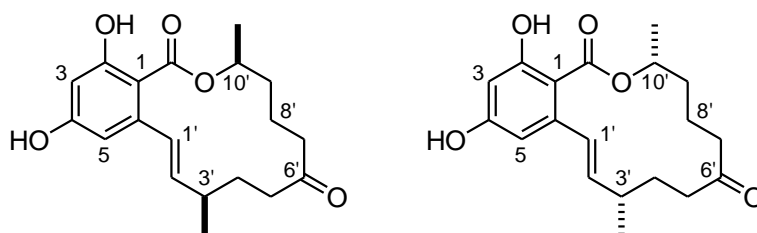
$R_f = 0.54$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{2-13}$: +107.1 (c 0.5, CH₂Cl₂), *ent*-**2-13a**: -109.1 (c 0.5, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3'-CH₃) 1.04–1.27 (m, 1H, 5'-H), 1.31 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.43–1.77 (m, 5H, 9', 8', 5'-H), 1.98–2.15 (m, 2H, 7'-H, 4'-H), 2.21–2.35 (m, 1H, 3'-H), 2.56 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H, 7'-H), 2.79 (ddd, *J* = 18.7, 12.5, 2.2 Hz, 1H, 4'-H), 4.88–4.98 (m, 1H, 10'-H), 5.46 (dd, *J* = 15.3, 10.0 Hz, 1H, 2'-H), 6.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ar H), 6.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ar H), 7.01 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, 1'-H), 12.07 (s, 1H, 2-OH);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.1 (10'-CH₃), 22.4 (C-8'), 22.7 (3'-CH₃), 29.6 (C-9'), 34.7 (C-4'), 36.8 (C-3'), 37.3 (C-5'), 42.9 (C-7'), 73.5 (C-10'), 102.4 (ar CH), 103.9 (C-1), 108.5 (ar CH), 131.8 (C-1'), 138.4 (C-2'), 144.2 (C-6), 160.4 (CO₂ o. C-4 o. C-2), 165.6 (CO₂ o. C-4 o. C-2), 171.3 (CO₂ o. C-4 o. C-2), 211.3 (C-6');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₂₄O₅Na 355.15159, **2-13**: gefunden 355.151720, *ent*-**2-13a**: gefunden 355.151846.



(3'R,10'S)-Macrolactone 2-13b und *ent*-2-13b.

Hergestellt wie für Diastereomer **2-13a** bzw. *ent*-**2-13a** beschrieben, wird Lacton **2-52b** bzw. *ent*-**2-52b** (6.0 mg, 0.017 mmol, 1.0 eq.) in abs. Benzol (0.4 mL) zum Zearalenon-Derivat **2-13b** bzw. *ent*-**2-13b** umgesetzt durch Verwendung von Phloroglucin (0.009 mg, 0.083 mmol, 5.0 eq.), einigen Kristallen von Tetra-*N*-butylammoniumiodid und Aluminiumtriodid, generiert *in situ* aus Aluminium-Pulver (19.3 mg, 0.716 mmol, 43.0 eq.) in abs. Benzol (0.4 mL) und Iod (67.6 mg, 0.27 mmol, 16.0 eq.); Ausbeute 4.7 mg (78%) von **2-13b** bzw. *ent*-**2-13b** als weißer Feststoff.

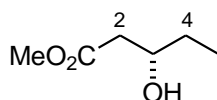
R_f = 0.49 (Petrolether/EtOAc, 2:1);

[α]_D²⁰ = **2-13b**: -3.8 (c 0.5, CH₂Cl₂), *ent*-**2-13b**: +4.7 (c 0.3, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 10'-CH₃), 1.38–1.49 (m, 1H, 5'-H), 1.50–2.05 (m, 5H, 9'-H, 8'-H, 5'-H), 2.23 (dd, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 1H, 7'-H), 2.24–2.47 (m, 2H, 4'-H, 3'-H), 2.47 (dd, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 1H, 7'-H), 2.58 (ddd, *J* = 18.4, 11.1, 3.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.05–5.15 (m, 1H, 10'-H), 5.34 (bs, 1H, 2-OH), 5.79 (dd, *J* = 15.4, 8.6 Hz, 1H, 2'-H), 6.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ar H), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ar H), 6.65 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 1'-H), 10.97 (s, 1H, 2-OH);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.5$ ($10'$ - CH_3), 19.9 (C-8'), 21.6 ($3'$ - CH_3), 29.1 (C-9'), 33.8 (C-4'), 36.4 (C-3'), 36.6 (C-5'), 43.0 (C-7'), 73.3 (C-10'), 102.2 (ar CH), 105.7 (C-1), 107.2 (ar CH), 129.6 (C-1'), 137.0 (C-2'), 142.3 (C-6), 160.0 (CO_2 o. C-4 o. C-2), 163.9 (CO_2 o. C-4 o. C-2), 171.0 (CO_2 o. C-4 o. C-2), 211.9 (C-6');

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 355.15159, **2-13a**: gefunden 355.151926, **ent-2-13b**: gefunden 355.151785.



Methyl (3*S*)-3-hydroxypentanoat (**3-6**).⁹⁶

Eine Lösung aus Benzolruthenium(II)-chlorid (38.3 mg, 0.076 mmol, 0.0002 eq.) und (*S*)-BINAP (100.0 mg, 0.161 mmol, 0.0004 eq.) in abs. entgastem DMF (4.7 mL) wird 10 min bei 100 °C gerührt. Die resultierende rot-braune Lösung wird auf 50 °C abgekühlt, im Hochvakuum unter heftigem Rühren vollständig eingengt und 1 h bei RT im Hochvakuum getrocknet. Nun wird mit einer Lösung aus Methyl-3-oxo-pentanoat (**3-5**) (47.0 g, 0.391 mol, 1.0 eq.) in abs. entgastem MeOH (47 mL) unter Schutzgas bei RT versetzt und die resultierende gelb-orange Lösung erneut dreimal entgast, bevor das Gemisch bei 100 °C unter Wasserstoff-Atmosphäre (6 bar) für 16 h heftig gerührt wird. Die nun dunkel-orange Lösung wird im Vakuum vollständig eingengt. Aufreinigung des verbleibenden orangen Öls mittels Destillation (16 mbar, 70 °C) liefert Hydroxyester **3-6** (44.8 g, 94%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.40$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +31.7$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2);

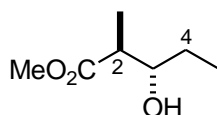
{Literatur:¹⁹⁹ $[\alpha]_D^{20} = +28.9$ (*c* 0.9, CHCl_3)};

ee = 99.4% (GC: Hewlett-Packard HP6890/HP5973, Säule: 25 m × 0.25 mm ID, $d_F = 0.13$ μm , 30% Lipodex E (Octakis-(2,6-di-*n*-pentyl-3-butyryl- γ -cyclodextrin) in Dimethylpolysiloxan PS 255 (70%), split Injektion, Injektionstemperatur: 230 °C, Gradient: 50 °C, 8 min isotherm, 2.5 °C min^{-1} bis 95 °C, Trägergas: Helium, Druck: 102 kPa, Hauptenantiomer 18.4 min, Nebenenantiomer 16.8 min);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 5-H), 1.35–1.55 (m, 2H, 4-H), 2.35 (dd, $J = 16.4, 9.1$ Hz, 1H, 2-H), 2.46 (dd, $J = 16.4, 3.0$ Hz, 1H, 2-H), 2.65 (br s, 1H, 3-OH), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (m, 1H, 3-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.2$ (C-5), 29.8 (C-4), 41.1 (C-2), 52.1 (OCH_3), 69.7 (C-3), 173.9 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ 155.06787, gefunden 155.067993.



Methyl (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-methylpentanoat (3-7).^{98,100}

Zu einer Lösung aus Diisopropylamin (46.8 mL, 0.333 mol, 2.2 eq.) in abs. THF (60 mL) wird bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Schutzgas *n*BuLi (127 mL, 0.318 mmol, 2.5M in Hexan, 2.1 eq.) zugetropft und die gelbe Lösung wird 30 min bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nun wird das Gemisch auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und eine Lösung aus Hydroxyester **3-6** (20.0 g, 151 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (60 mL) wird zugetropft. Diese hellgelbe Lösung wird 1 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und HMPA (30 mL) wird hinzugegeben, bevor eine Lösung aus Methyljodid (13.26 mL, 212.0 mmol, 1.4 eq.) in HMPA (50 mL) zugetropft wird. Das Gemisch wird 2 h bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann über einen Zeitraum von 16 h auf RT erwärmt, bevor mit kalter 1M HCl-Lsg. (300 mL) und Et₂O (300 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 300 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 3:1) liefert Methyl-Hydroxyester **3-7** (15.3 g, 70%) als farbloses Öl mit einem *dr* von 85:15.

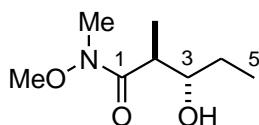
$R_f = 0.46$ (Petrolether/EtOAc, 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = +8.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 5-H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.30–1.44 (m, 1H, 4-H), 1.44–1.58 (m, 1H, 4-H), 2.44–2.54 (m, 1H, 2-H), 2.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, 3-OH), 3.48–3.59 (m, 1H, 3-H), 3.64 (s, 3H, OCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.7$ (C-5), 14.1 (2-CH₃), 27.3 (C-4), 44.8 (C-2), 51.6 (OCH₃), 74.5 (C-3), 176.4 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₇H₁₄O₃Na 169.08352, gefunden 169.083523.



(2*S*,3*S*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpentanamid (3-8).¹⁰¹

Zu einer Suspension aus *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (166.9 mg, 1.71 mmol, 5.0 eq.), in abs. Benzol (1.0 mL) wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Schutzgas Me₃Al (0.86 mL, 1.71 mmol, 2.0M in Hexan, 5.0 eq.) zugetropft und das Gemisch wird 1 h bei RT gerührt. Nun wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung aus Ester **3-7** (50.0 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.) in abs. Benzol (1.5 mL)

zugetropft. Die gelbe Lösung wird über einen Zeitraum von 1 h auf RT erwärmt und 1 h bei RT gerührt, bevor mit 1M HCl (20 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 5:1) liefert Weinreb-Amid **3-8** (40.2 mg, 67%) als farbloses Öl.

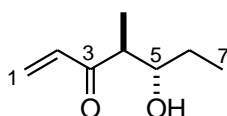
$R_f = 0.26$ (Petrolether/Et₂O, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = +6.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.94$ (t, $J = 7.3$ Hz, 5-H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2-CH₃), 1.33–1.57 (m, 2H, 4-H), 2.80–3.00 (m, 1H, 2-H), 3.15 (s, 3H, N-CH₃), 3.36 (br s, 1H, 3-OH), 3.45–3.57 (m, 1H, 3-H), 3.67 (s, 3H, OCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.1$ (C-5), 15.0 (2-CH₃), 28.2 (C-4), 31.7 (N-CH₃), 39.6 (C-2), 61.5 (OCH₃), 75.3 (C-3), 177.4 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₈H₁₇NO₃Na 198.11006, gefunden 198.109961.



(4S,5S)-5-Hydroxy-4-methylhept-1-en-3-on (3-9).

aus Weinreb-Amid 3-8:

Zu einer Lösung aus Weinreb-Amid **3-8** (38.0 g, 0.22 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (1.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Vinylmagnesiumbromid (1.30 mL, 1.30 mmol, 1M in THF, 6.0 eq.) zugetropft und das Gemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt. Die gelbe Lösung wird bei RT gerührt, bevor mit 1M HCl (20 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 1:1) liefert Enon **3-9** (9.2 mg, 29%) als farbloses Öl.

aus Silylether 3-12:

Zu einer Lösung aus Silylether **3-12** (0.74 g, 2.89 mmol, 1.0 eq.) in Acetonitril (15 mL) wird bei –20 °C wässrige HF-Lösung (15 mL, 48%ig) zugetropft und das Gemisch wird 16 h bei –20 °C gerührt, bevor mit Triethylamin (10 mL) und CH₂Cl₂ (100 mL) versetzt wird. Die

Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3×100 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 1:1) liefert Enon **3-9** (403.6 mg, 99%) als farbloses Öl.

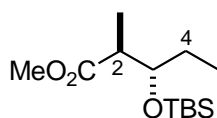
$R_f = 0.23$ (Petrolether/ Et_2O , 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = -15.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 7-H), 1.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.37–1.62 (m, 2H, 6-H), 2.94 (dq, $J = 7.0$ Hz, 1H, 4-H), 3.62–3.72 (m, 1H, 5-H), 5.84 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, 1-H), 6.28 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, 1-H), 6.41 (dd, $J = 17.4, 10.4$ Hz, 1H, 2-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.0$ (C-7), 14.5 (4- CH_3), 27.5 (C-6), 47.8 (C-4), 74.9 (C-5), 129.0 (C-1), 135.9 (C-2), 205.3 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ 165.08860, gefunden 165.088711.



Methyl (2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpentanoat (**3-10**).¹⁰⁰

Zu einer Lösung aus Methyl-Hydroxyester **3-7** (14.60 g, 100 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (200 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas nacheinander TBS-Chlorid (22.6 g, 150 mmol, 1.5 eq.), DMAP (244 mg, 2.0 mmol, 0.02 eq.) und Imidazol (20.4 g, 300 mmol, 3.0 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 16 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) und Et_2O (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×300 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 30:1) liefert Methyl-Silyloxyester **3-10** (24.3 g, 93%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.16$ (Petrolether/ EtOAc , 15:1);

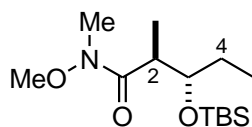
$[\alpha]_D^{20} = +31.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

{Literatur:¹⁰⁰ $[\alpha]_D^{20} = +34.6$ (c 1.0, CHCl_3)};

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 5-H), 0.85 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.38–1.52 (m, 1H, 4-H), 2.57–2.68 (m, 1H, 2-H), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.85–3.92 (m, 1H, 3-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.5$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 8.3 (C-5), 12.2 (2- CH_3), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 (C-4), 44.8 (C-2), 51.4 (OCH_3), 74.3 (C-3), 175.6 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$ 283.16999, gefunden 283.169711.



(2*S*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpentanamid (3-11).

Zu einer Lösung aus *N,O*-Dimethylhydroxyamin-Hydrochlorid (13.12 g, 134.5 mmol, 2.0 eq.) in abs. THF (250 mL) wird bei -10 °C unter Schutzgas Isopropylmagnesiumbromid (134.5 mL, 269 mmol, 2M in THF, 5.0 eq.) zugetropft und das Gemisch wird 15 min bei -10 °C gerührt, bevor eine Lösung aus Methyl-Silyloxyester **3-10** (14.0 g, 53.8 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (250 mL) zugetropft wird. Die gelbe Lösung wird über einen Zeitraum von 2 h auf RT erwärmt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (200 mL) und Et_2O (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×250 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 7:1) liefert Weinreb-Amid **3-11** (13.5 g, 88%) als farbloses Öl.

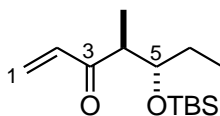
$R_f = 0.26$ (Petrolether/ Et_2O , 5:1);

$[\alpha]_D^{20} = +37.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 5-H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz 3H, 2- CH_3), 1.52–1.59 (m, 2H, 4-H), 3.04–3.16 (m, 1H, 2-H), 3.15 (s, 3H, NCH_3), 3.69 (s, 3H, NOCH_3), 3.96 (dt, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H, 3-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.8$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 7.3 (C-5), 13.2 (2- CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 (C-4), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.9 (NCH_3), 39.4 (C-2), 61.3 (NOCH_3), 73.8 (C-3), 176.3 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{SiNa}$ 312.19654, gefunden 312.196636.



(4*S*,5*S*)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy]-4-methylhex-1-en-3-on (3-12).

Zu einer Lösung aus Weinreb-Amid **3-11** (9.11 g, 31.5 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (180 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Vinylmagnesiumbromid (112.5 mL, 78.8 mmol, 1M in THF, 2.5 eq.) zugetropft und das Gemisch wird 15 min bei –10 °C gerührt. Die gelbe Lösung wird 2 h bei 0 °C gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (250 mL) und Et₂O (250 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 300 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 50:1) liefert Enon **3-12** (7.26 g, 90%) als farbloses Öl.

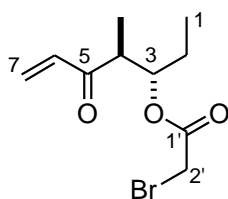
$R_f = 0.23$ (Petrolether/Et₂O, 40:1);

$[\alpha]_D^{20} = +61.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.83 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 7-H), 0.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.39–1.56 (m, 2H, 6-H), 3.00–3.10 (m, 1H, 3-H), 3.88–3.96 (m, 1H, 5-H), 5.74 (dd, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H, 1-H), 6.22 (dd, *J* = 17.4, 1.3 Hz, 1-H), 6.43 (dd, *J* = 17.6, 10.5 Hz, 1H, 2-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.9$ (Si(CH₃)₂), 4.5 (Si(CH₃)₂), 7.9 (C-7), 12.4 (4-CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 26.1 (C-6), 47.7 (C-4), 74.4 (C-5), 127.8 (C-1), 136.6 (C-2), 203.7 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₈O₂SiNa 179.17563, gefunden 179.17538.



(3*S*,4*S*)-4-Methyl-5-oxohept-6-en-3-yl -2'-bromacetat (3-14).

Zu einer Lösung aus Hydroxyketon **3-9** (150.0 mg, 1.06 mmol, 1.0 eq.) und Pyridin (94 μ L, 1.16 mmol, 1.1 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (5.0 mL) wird bei –78 °C unter Schutzgas Bromacetylchlorid (122 μ L, 1.16 mmol, 1.1 eq.) zugetropft und die Mischung 1 h bei –78 °C gerührt, bevor mit Wasser (20 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt.

Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 6:1) liefert Bromid **3-14** (246.5 mg, 89%) als farbloses Öl.

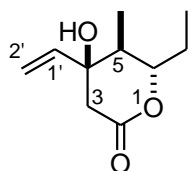
$R_f = 0.57$ (Petrolether/Et₂O, 6:1);

$[\alpha]_D^{20} = -2.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 1-H), 1.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.54–1.72 (m, 2H, 2-H), 3.21 (dq, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 4-H), 3.77 (s, 2H, 2'-H), 5.14 (dt, *J* = 7.5, 3.7 Hz, 1H, 3-H), 5.84 (dd, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 6.34 (dd, *J* = 17.6, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 6.46 (dd, *J* = 17.4, 10.4 Hz, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.2$ (C-1), 11.8 (4-CH₃), 23.3 (C-2), 25.8 (C-2'), 46.1 (C-4), 77.7 (C-3), 129.2 (C-7), 135.1 (C-6), 166.73 (C-1'), 200.4 (C-5)

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₅BrO₃Na 285.00968, gefunden 285.009675.



(4*S*,5*S*,6*S*)-6-Ethyl-4-hydroxy-5-methyl-4-vinyl-tetrahydropyran-2-on (3-15).

Zu einer schwarzen Suspension aus Samarium (396.4 mg, 2.64 mmol, 4.4 eq.) in frischem abs. THF (5.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Diiodmethan (192 μ L, 2.40 mmol, 4.0 eq.) zugetropft und die Suspension wird 2 h bei RT gerührt, wobei ein Farbumschlag von schwarz zu grün-blau (nicht gelb) stattfinden muss. Zu diesem Gemisch wird bei –78 °C eine Lösung aus Bromid **3-14** (157.0 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq.) in frischem abs. THF (3.0 mL) zugetropft und das gelb-grüne Gemisch wird 1 h bei –78 °C gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 \times 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 2:3) liefert Lacton **3-15** (99.0 mg, 90%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (Petrolether/Et₂O, 2:3);

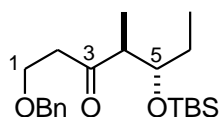
$[\alpha]_D^{20} = -24.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.89$ (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.01 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 1.58 (dq, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1.66–1.79 (m, 1H, 5-H), 1.86 (dq, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 6-CH₂CH₃), 1.94 (br s, 1H, 4-OH), 2.58 (s, 2H, 3-H), 4.35 (dt, *J* = 10.3, 7.4 Hz,

¹H, 6-H), 5.24 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, 2'-H), 5.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 2'-H), 5.79 (dd, $J = 17.2$, 10.9 Hz, 1H, 1'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.6$ (6-CH₂CH₃), 10.3 (5-CH₃), 25.9 (6-CH₂CH₃), 39.2 (C-5), 43.5 (C-3), 73.2 (C-4), 82.6 (C-6), 114.4 (C-2'), 141.6 (C-1'), 170.0 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₆O₃Na 207.09917, gefunden 207.099037.



(4S,5S)-1-(Benzyloxy)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methylheptan-3-on (3-26).

Zu einer Lösung aus Enon **3-12** (5.56 g, 21.7 mmol, 1.0 eq.) in frisch destilliertem Benzylalkohol (6.74 mL, 65 mmol, 3.0 eq.) wird bei RT unter Schutzgas 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (1.36 g, 11 mmol, 0.5 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 2 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (200 mL) und Et₂O (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 250 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 15:1) liefert Benzyloxyketon **3-26** (5.9 g, 76%) als farbloses Öl.

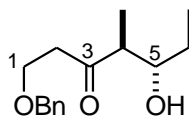
$R_f = 0.32$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

$[\alpha]_D^{20} = +41.8$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 7-H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.34–1.54 (m, 2H, 6-H), 2.70–2.86 (m, 3H, 2-H, 4-H), 3.66–3.78 (m, 2H, 1-H), 3.86–3.93 (m, 1H, 5-H), 4.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, OCH₂Ph), 7.23–7.37 (m, 5H, ar-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.6$ (Si(CH₃)₂), 4.9 (Si(CH₃)₂), 7.9 (C-7), 12.1 (4-CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 26.1 (C-6), 43.7 (C-2), 50.7 (C-4), 65.2 (C-1), 73.2 (OCH₂Ph), 74.4 (C-5), 127.7 (ar-C), 128.3 (ar-C), 212.1 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₁H₃₆O₃SiNa 387.23314, gefunden 387.23341.



(4*S*,5*S*)-1-(Benzyloxy)-5-hydroxy-4-methylheptan-3-on (3-27).

Zu einer Lösung aus Silylether **3-26** (2.66 g, 7.30 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (60 mL) wird bei 0 °C konz. Salzsäure (3 mL) zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (150 mL) und Et₂O (150 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:2) liefert Hydroxyketon **3-27** (1.68 g, 89%) als farbloses Öl.

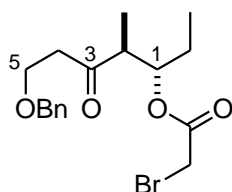
$R_f = 0.21$ (Petrolether/Et₂O, 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = +4.20$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 7-H), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.27–1.41 (m, 1H, 6-H), 1.44–1.58 (m, 1H, 6-H), 2.44 (br s, 1H, 5-OH), 2.56–2.71 (m, 2H, 2-H), 2.72–2.82 (m, 1H, 4-H), 3.52–3.60 (m, 1H, 5-H), 3.63–3.76 (m, 2H, 1-H), 4.44 (s, 2H, OCH₂Ph), 7.17–7.33 (m, 5H, ar-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.7$ (7-C), 13.6 (4-CH₃), 27.3 (C-6), 42.4 (C-2), 51.8 (C-4), 65.3 (C-1), 73.3 (C-5), 74.9 (OCH₂Ph), 127.7 (ar-C), 128.4 (ar-C), 137.9 (ar-C), 214.2 (3-C);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₁₅H₂₂O₃Na 273.14612, gefunden 273.145971.



(1*S*,2*S*)-5-(Benzyloxy)-1-ethyl-2-methyl-3-oxopentyl bromacetat (3-28).

Zu einer Lösung aus Hydroxyketon **3-27** (1.50 g, 6.0 mmol, 1.0 eq.), Pyridin (0.72 mL, 9.0 mmol, 1.5 eq.) und DMAP (73.3 mg, 0.60 mmol, 0.1 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (6.0 mL) wird bei –78 °C unter Schutzgas Bromacetylchlorid (0.95 mL, 9.0 mmol, 1.5 eq.) zugetropft und das Gemisch wird 15 min bei –78 °C gerührt. Die gelbe Lösung wird über einen Zeitraum von 1 h auf –10 °C erwärmt, bevor mit Wasser (50 mL) und CH₂Cl₂ (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden

gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 1:1) liefert Bromoacetat **3-28** (2.22 g, 99%) als farbloses Öl.

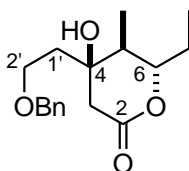
$R_f = 0.47$ (Petrolether/Et₂O, 3:2);

$[\alpha]_D^{20} = +12.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.94$ (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2'-H), 1.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.48–1.62 (m, 1H, 1-CH₂CH₃), 1.62–1.75 (m, 1H, 1-CH₂CH₃), 2.77 (dt, *J* = 6.1, 2.9 Hz, 1H, 4-H), 2.87–2.97 (m, 1H, 2-H), 3.66–3.80 (m, 4H, 5-H, CH₂Br), 4.48 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.13 (dt, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 1H, 1-H), 7.23–7.37 (m, 5H, ar-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.9$ (1-CH₂CH₃), 11.9 (2-CH₃), 23.6 (1-CH₂CH₃), 25.7 (CH₂Br), 42.1 (C-4), 49.2 (C-2), 65.0 (C-5), 73.3 (OCH₂Ph), 77.6 (C-1), 127.7 (ar-C), 128.4 (ar-C), 138.0 (ar-C), 166.6 (CO₂), 209.6 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₃BrO₄Na 393.06719, gefunden 393.067568.



(4*S*,5*S*,6*S*)-4-(2'-(Benzyloxy)ethyl)-6-ethyl-4-hydroxy-5-methyl-tetrahydropyran-2-on (3-29).

Zu einer schwarzen Suspension aus Samarium (4.96 g, 33.0 mmol, 5.5 eq.) in frischem abs. THF (70 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Diiodmethan (2.41 mL, 30.0 mmol, 5.0 eq.) zugetropft und die Suspension wird 2.5 h bei RT gerührt, wobei ein Farbumschlag von schwarz zu grün-blau (nicht gelb) stattfinden muss. Zu diesem Gemisch wird bei –78 °C eine Lösung aus Bromid **3-28** (2.22 g, 6.0 mmol, 1.0 eq.) in frischem abs. THF (30 mL) zugetropft und das gelb-grüne Gemisch wird 15 min bei –78 °C gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (150 mL) und Et₂O (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 1:4) liefert Lacton **3-29** (1.48 g, 88%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.16$ (Petrolether/Et₂O, 1:2);

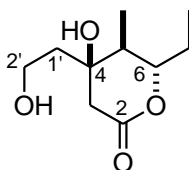
$[\alpha]_D^{20} = -7.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 6-CH₂CH₃), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.38–1.58 (m, 3H, 6-CH₂CH₃, 5-H, 1'-H), 1.80 (dq, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 2H,

CH_2CH_3), 2.14 (dt, $J = 15.1, 10.6$ Hz, 1H, 1'-H), 2.37 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.73 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, 3-H), 3.58–3.75 (m, 2H, 2'-H), 4.25 (dt, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 1H, 6-H), 4.46 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 7.18–7.34 (m, 5H, ar-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.5$ (CH_3), 9.8 (CH_3), 25.7 (6- CH_2CH_3), 37.7 (C-1'), 40.7 (C-5), 42.2 (C-3), 66.2 (C-2'), 71.3 (OCH_2Ph), 73.7 (C-4), 82.1 (C-6), 127.8 (ar-C), 128.1 (ar-C), 128.6 (ar-C), 137.0 (ar-C), 170.8 (C-2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 315.15668, gefunden 315.156699.



(4S,5S,6S)-6-Ethyl-4-hydroxy-4-(2'-hydroxyethyl)-5-methyl-tetrahydropyran-2-on (3-16).

Zu einer Lösung aus Lacton **3-29** (70.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (1.0 mL) wird bei RT eine katalytische Menge Palladium auf Aktivkohle (10% Pd/C) hinzugegeben und die schwarze Suspension wird 2 h unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) bei RT heftig gerührt. Der Rückstand wird über Celite filtriert, mit THF (3×30 mL) nachgewaschen und das Filtrat wird im Vakuum vollständig eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (EtOAc) liefert Diol **3-16** (37 mg, 77%) als farbloses Öl.

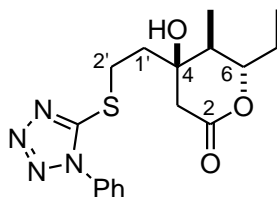
$R_f = 0.13$ (Et_2O);

$[\alpha]_D^{20} = -27.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5- CH_3), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6- CH_2CH_3), 1.44 (dt, $J = 14.7, 3.5$ Hz, 1H, 1'-H), 1.48–1.64 (m, 2H, 1''-H, 5-H), 1.79–1.91 (m, 1H, 6- CH_2CH_3), 2.03–2.15 (m, 1H, 1'-H), 2.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.86 (d, $J = 17.2$, 1H, 3-H), 3.43 (br s, 2H, OH), 3.83–4.00 (m, 1H, 2'-H), 4.25–4.35 (m, 2H, 6-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.6$ (6- CH_2CH_3 o. 5- CH_3), 9.9 (6- CH_2CH_3 o. 5- CH_3), 25.8 (6- CH_2CH_3), 39.0 (1'-C), 40.7 (5-C), 42.2 (3-C), 58.5 (2'-C), 71.7 (4-C), 82.5 (6-C), 171.7 (2-C);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ 225.10973, gefunden 225.109635.



(4*R*,5*S*,6*S*)-6-Ethyl-4-hydroxy-5-methyl-4-(2'-(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylthio)ethyl)-tetrahydropyran-2-on (3-19).

Zu einer Lösung aus Diol **3-16** (33.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (2.5 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**2-33**) (34.9 mg, 0.20 mmol, 1.2 eq.) und Triphenylphosphin (171.3 mg, 0.43 mmol, 4.0 eq.) hinzugegeben und *N,N*-Diethyl azodicarboxylat (0.30 mL, 40% in Toluol, 0.65 mmol, 4.0 eq.) zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (50 mL) und Et₂O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 1:4) liefert Thioether **3-19** (50.2 mg, 85%) als farbloses Öl.

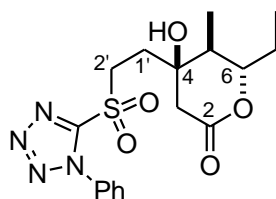
$R_f = 0.31$ (Et₂O);

$[\alpha]_D^{20} = -26.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.01 (t, *J* = 7.3, 3H, 6-CH₂CH₃), 1.49–1.72 (m, 2H, 1''-H, 5-H), 1.78–1.92 (m, 1H, 6-CH₂CH₃), 1.99–2.11 (m, 1H, 1'-H), 2.18–2.30 (m, 1H, 1'-H), 2.55 (d, *J* = 17.2, 1H, 3-H), 2.78 (d, *J* = 16.9, 1H, 3-H), 3.11 (br s, 1H, OH), 3.25–3.37 (m, 1H, 2'-H), 3.46–3.57 (m, 1H, 2'-H), 4.28–4.37 (m, 1H, 6-H), 7.49–7.61 (m, 5H, ar-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.6 (6-CH₂CH₃ o. 5-CH₃), 9.8 (6-CH₂CH₃ o. 5-CH₃), 25.7 (6-CH₂CH₃), 26.8 (2'-C), 39.7 (1'-C), 40.6 (5-C), 41.8 (3-C), 71.6 (4-C), 82.2 (6-C), 123.7 (ar-C), 130.0 (ar-C), 130.3 (ar-C), 133.3 (ar-C), 154.2 (ar-C), 170.5 (2-C);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₂N₄O₃SNa 385.13048, gefunden 385.130560.



(4*R*,5*S*,6*S*)-6-Ethyl-4-hydroxy-5-methyl-4-(2'-(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfonyl)ethyl)-tetrahydropyran-2-on (3-30).

Zu einer Lösung aus Thioether **3-19** (30.0 mg, 0.083 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (0.8 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (29.3 mg, 0.017 mmol, 0.2 eq.) in H_2O_2 (0.03 mL, 30% in Wasser, 10.0 eq.) zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (50 mL) und Et_2O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 1:10) liefert Sulfon **3-30** (24.4 mg, 75%) als farbloses Öl.

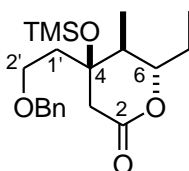
$R_f = 0.45$ (Et_2O);

$[\alpha]_D^{20} = -24.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 6- CH_2CH_3), 1.60 (dq, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H, 6- CH_2CH_3), 1.72 (dq, $J = 10.3, 6.8$ Hz, 1H, 5-H), 1.87 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H, 1''-H), 2.06 (dt, $J = 14.3, 10.9$ Hz, 1H, 1'-H), 2.39 (dt, $J = 14.5, 10.8$ Hz, 1H, 1'-H), 2.51 (d, $J = 16.9$, 1H, 3-H), 2.73 (d, $J = 16.9$, 1H, 3-H), 2.91 (br s, 1H, OH), 3.81 (dt, $J = 15.0, 10.9$ Hz, 1H, 2'-H), 3.94 (dt, $J = 15.0, 10.9$ Hz, 1H, 2'-H), 4.30 (dt, $J = 10.3, 7.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.56–7.72 (m, 5H, ar-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.6$ (6- CH_2CH_3 o. 5- CH_3), 9.8 (6- CH_2CH_3 o. 5- CH_3), 25.7 (6- CH_2CH_3), 32.4 (1'-C), 40.6 (5-C), 41.7 (3-C), 51.1 (2'-C), 70.9 (4-C), 82.1 (6-C), 125.0 (ar-C), 129.8 (ar-C), 131.7 (ar-C), 132.8 (ar-C), 153.2 (ar-C), 169.5 (2-C);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ 417.12031, gefunden 417.120664.



(4*S*,5*S*,6*S*)-4-(2'-(Benzyloxy)ethyl)-6-ethyl-5-methyl-4-(trimethylsilyloxy)-tetrahydropyran-2-on (3-31).

Zu einer Lösung aus Hydroxylacton **3-29** (1.0 g, 3.42 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (20 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas nacheinander Imidazol (1.17 g, 17.1 mmol, 5.0 eq.), DMAP (0.21 g, 1.71 mmol, 0.5 eq.) und TMS-Chlorid (0.93 g, 8.56 mmol, 2.5 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 4 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) und Et₂O (100 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 100 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 2:1) liefert geschütztes Lacton **3-31** (1.2 g, 96%) als farbloses Öl.

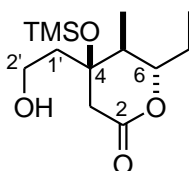
$R_f = 0.25$ (Petrolether/Et₂O, 1:2);

$[\alpha]_D^{20} = -7.5$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.11$ (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5-CH₃), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 1.46–1.67 (m, 1H, 6-CH₂CH₃, 5-H), 1.76–1.86 (m, 1H, 6-CH₂CH₃), 1.86–1.94 (m, 1H, 1'-H), 1.97–2.07 (m, 1H, 1'-H), 2.60 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, 3-H), 2.76 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, 3-H), 3.40–3.52 (m, 2H, 2'-H), 4.13–4.22 (m, 1H, 6-H), 4.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂Ph), 7.21–7.39 (m, 5H, ar-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.3$ (Si(CH₃)₃), 8.7 (CH₃), 10.2 (CH₃), 25.8 (6-CH₂CH₃), 38.4 (C-5), 39.1 (C-1'), 43.5 (C-3), 66.0 (C-2'), 73.3 (CH₂Ph), 74.9 (C-4), 82.7 (C-6), 127.7 (ar-C), 127.8 (ar-C), 128.5 (ar-C), 137.7 (ar-C), 170.8 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₃₂O₄SiNa 387.19621, gefunden 387.195881.



(4*S*,5*S*,6*S*)-6-Ethyl-4-(2'-hydroxyethyl)-5-methyl-4-(trimethylsilyloxy)-tetrahydropyran-2-on (3-18).

Zu einer Lösung aus Benzylether **3-31** (1.2 g, 3.30 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (20 mL) wird bei RT eine katalytische Menge Palladium auf Aktivkohle (10% Pd/C) hinzugegeben und die

schwarze Suspension wird 2 h unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) bei RT heftig gerührt. Der Rückstand wird über Celite filtriert, mit THF (200 mL) nachgewaschen und das Filtrat wird im Vakuum vollständig eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 1:10) liefert primären Alkohol **3-18** (0.72 g, 80%) als farbloses Öl.

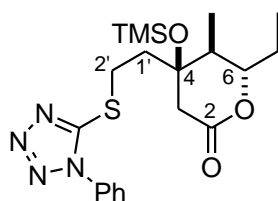
$R_f = 0.27$ (Petrolether/Et₂O, 1:10);

$[\alpha]_D^{20} = -15.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.13$ (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 1.48–1.72 (m, 2H, 6-CH₂CH₃, 5-H), 1.77–1.89 (m, 2H, 6-CH₂CH₃, 1'-H), 1.95–2.06 (m, 1H, 1'-H), 2.63 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, 3-H), 2.76 (d, *J* = 17.2, 1H, 3-H), 3.60–3.77 (m, 1H, 2'-H), 4.15–4.22 (m, 2H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.3$ (Si(CH₃)₃), 8.8 (CH₃), 10.2 (CH₃), 25.8 (6-CH₂CH₃), 39.0 (C-3), 41.8 (C-1'), 43.5 (C-5), 58.6 (C-2'), 74.8 (C-4), 82.8 (C-6), 171.0 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₆O₄SiNa 297.14981, gefunden 297.14954.



(4R,5S,6S)-6-Ethyl-5-methyl-4-(2'-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-ylthio)ethyl)-4-(trimethylsilyloxy)-tetrahydropyran-2-on (3-32).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-18** (45.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (3 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (**2-33**) (35.1 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) und Triphenylphosphin (172.2 mg, 0.66 mmol, 4.0 eq.) hinzugegeben und *N,N*-Diethyl azodicarboxylat (0.30 mL, 40% in Toluol, 0.66 mmol, 4.0 eq.) zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (50 mL) und Et₂O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 1:4) liefert Thioether **3-32** (65.6 mg, 92%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.36$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

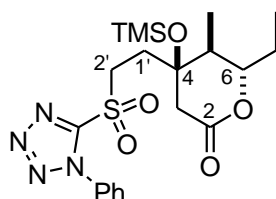
$[\alpha]_D^{20} = -14.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.13$ (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 1.51–1.64 (m, 1H, 6-CH₂CH₃), 1.65–1.76 (m, 1H, 5-H),

1.87 (dq, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 1H, 6- CH_2CH_3), 2.03 (dt, $J = 12.8, 4.6$ Hz, 1H, 1'-H), 2.29 (dq, $J = 12.9, 5.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.68 (dd, $J = 22.7, 17.2$ Hz, 2H, 3-H), 3.16 (dt, $J = 12.6, 4.6$ Hz, 2'-H), 3.39 (dt, $J = 12.5, 4.8$, 1H, 2'-H), 4.16–4.24 (m, 1H, 6-H), 7.53–7.60 (m, 5H, ar-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 8.7 (CH_3), 10.1 (CH_3), 25.8 (CH_2CH_3), 28.0 (C-2'), 39.1 (C-5), 39.6 (C-1'), 42.5 (C-3), 75.2 (C-4), 82.7 (C-6), 123.7 (ar-C), 130.0 (ar-C), 130.3 (ar-C), 133.5 (ar-C), 153.6 (ar-C), 170.0 (C-2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSiNa}$ 457.17056, gefunden 457.17027.



(4R,5S,6S)-6-Ethyl-5-methyl-4-(2'-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfonyl)ethyl)-4-(trimethylsilyloxy)-tetrahydropyran-2-on (3-33).

Zu einer Lösung aus Thioether **3-32** (50.0 mg, 0.115 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (0.8 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (61.0 mg, 0.035 mmol, 0.3 eq.) in H_2O_2 (0.08 mL, 30% in Wasser, 20.0 eq.) zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (50 mL) und Et_2O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 \times 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) liefert Sulfon **3-33** (52.0 mg, 97%) als farbloses Öl.

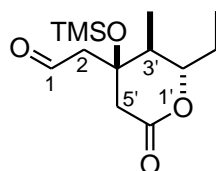
$R_f = 0.49$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = -16.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.16$ (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, $J = 6.8$, Hz, 5- CH_3), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 6- CH_2CH_3), 1.52–1.70 (m, 2H, 5-H), 1.88 (dq, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 1H, 6- CH_2CH_3), 2.18–2.33 (m, 2H, 6- CH_2CH_3), 2.56 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.75 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, 3-H), 3.60–3.81 (m, 2H, 2'-H), 4.17 (dt, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 1H, 6-H), 7.56–7.73 (m, 5H, ar-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 8.7 (CH_3), 10.2 (CH_3), 25.7 (6- CH_2CH_3), 32.4 (C-1'), 40.0 (C-5), 42.5 (C-3), 52.0 (C-2'), 74.4 (C-4), 82.5 (C-6), 124.9 (ar-C), 129.8 (ar-C), 131.6 (ar-C), 132.8 (ar-C), 153.2 (ar-C), 169.2 (C-2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ 417.12031, gefunden 417.120664.



2-((2S,3S,4R)-2'-Ethyl-3'-methyl-6'-oxo-4'-(trimethylsilyloxy)-tetrahydro-2'H-pyran-4'-yl)acetaldehyd (3-38).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-18** (100.0 mg, 0.365 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (6.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ (201.1 mg, 0.474 mmol, 1.3 eq.) hinzugegeben und die farblose Lösung wird 30 min bei RT gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg./ges. NaHCO₃-Lsg./Wasser (1:1:1, 20 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 1:1) liefert Aldehyd **3-38** (98.2 mg, 97%) als farbloses Öl.

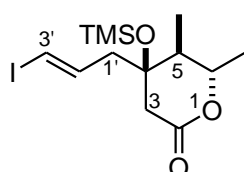
$R_f = 0.52$ (Petrolether/Et₂O, 1:4);

$[\alpha]_D^{20} = -14.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.15$ (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 2'-CH₂CH₃), 1.56 (dt, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 1H, 2'-CH₂CH₃), 1.78–1.93 (m, 2H, 3'-H, 2'-CH₂CH₃), 2.65 (dd, *J* = 16.4, 1.8 Hz, 1H, 2-H), 2.72 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, 5'-H), 2.83 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, 5'-H), 2.90 (dd, *J* = 16.4, 2.0 Hz, 1H, 2-H), 4.21 (dt, *J* = 10.3, 7.3 Hz, 1H, 2'-H), 9.75 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.2$ (Si(CH₃)₃), 8.6 (2'-CH₂CH₃), 10.2 (3'-CH₃), 25.8 (2'-CH₂CH₃), 39.2 (C-3'), 43.4 (C-5'), 52.5 (C-2), 73.8 (C-4'), 82.5 (C-2'), 169.5 (C-6), 198.8 (C-1);

HRMS (ESI): [M+CH₃OH]⁺ berechnet für C₁₄H₂₈O₅Si 327.15982, gefunden 327.159794.



(4R,5S,6S,E)-6-Ethyl-4-(3'-iodallyl)-5-methyl-4-(trimethylsilyloxy)-tetrahydropyran-2-on (3-42).

Zu einer Suspension aus Chrom(II)-chlorid (46.1 mg, 37.5 mmol, 6.0 eq.) in abs. THF (0.6 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas eine Lösung aus Aldehyd **3-38** (17.0 mg, 0.062 mmol, 1.0

eq.) und Iodoform (49.2 mg, 0.125 mmol, 2.0 eq.) in abs. THF (0.2 mL) zugetropft. Die dunkelbraune Suspension wird 2 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (20 mL) und EtOAc (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 7:1) liefert Vinyliodid **3-42** (15.4 mg, 60%) als farbloses Öl.

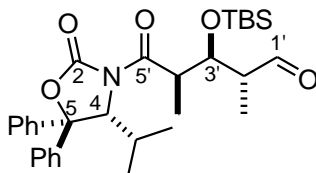
$R_f = 0.30$ (Petrolether/EtOAc, 7:1);

$[\alpha]_D^{20} = -33.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.13$ (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 1.49–1.62 (m, 2H, 5-H, 6-CH₂CH₃), 1.84 (dq, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 2.24 (dd, *J* = 13.8, 8.2 Hz, 1H, 1'-H), 2.44 (dd, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H, 1'-H), 2.56 (dd, *J* = 22.2, 17.3 Hz, 2H, 3-H), 4.17 (dt, *J* = 10.2, 7.5 Hz, 1H, 6-H), 6.24 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, 3'-H), 6.37 (dt, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H, 3'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.3$ (Si(CH₃)₃), 8.8 (6-CH₂CH₃), 9.8 (5-CH₃), 25.9 (6-CH₂CH₃), 39.0 (C-5), 42.4 (C-3), 46.2 (C-1'), 74.7 (C-4), 79.8 (C-3'), 82.7 (C-6), 139.9 (C-2), 170.2 (C-2');

HRMS (ESI): [M+H]⁺ berechnet für C₁₄H₂₆IO₃Si 397.06904, gefunden 397.069321.



(2'*R*,3'*S*,4'*R*)-3'-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5'-((*R*)-4-isopropyl-2-oxo-5,5-diphenyloxazolidin-3-yl)-2',4'-dimethyl-5'-oxopentanal (3-71**).**

Zu einer Lösung aus Alkohol¹³¹ **3-65** (200.0 mg, 0.371 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (6.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ (235.9 mg, 0.556 mmol, 1.5 eq.) hinzugegeben und die farblose Lösung wird 30 min bei RT gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg./ges. NaHCO₃-Lsg./Wasser (1:1:1, 20 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) liefert Aldehyd **3-71** (169.2 mg, 85%) als farbloses Öl.

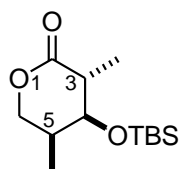
$R_f = 0.49$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +81.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 4'- CH_3), 1.90–2.03 (m, 2H, 2'-H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.74–3.86 (m, 1H, 4'-H), 4.15 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H, 3'-H), 5.31 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, 4-H), 7.22–7.50 (m, 10H, ar H), 9.46 (s, 1H, 1'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 9.7 (4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 16.4 (4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 16.6 (4'- CH_3), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$), 21.7 (2'- CH_3), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$), 29.8 (4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 42.1 (C-4'), 52.2 (C-2'), 64.7 (C-4), 74.5 (C-3'), 89.6 (C-5), 125.5 (ar C), 125.8 (ar C), 128.4 (ar C), 129.1 (ar C), 137.7 (ar C), 142.0 (ar C), 152.4 (C-2), 175.3 (C-5'), 201.6 (C-1');

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiNa}$ 560.28027, gefunden 560.280625.



(3R,4S,5S)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethyl-tetrahydropyran-2-on (3-77).¹³¹

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-65** (350.0 mg, 0.649 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (1.5 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas eine Lösung aus Kalium-*tert*-butylat (1.5 mg, 0.013 mmol, 0.02 eq.) in abs. THF (1.0 mL) zugetropft und die farblose Lösung wird 1 h bei RT gerührt, bevor die Lösung vollständig im Vakuum eingengt und mit Heptan (20 mL) aufgenommen wird. Nach 20 minütigem Rühren wird das ausgefallene Auxiliar abfiltriert und mit Heptan nachgewaschen (3×5 mL), bevor das Filtrat im Vakuum vollständig eingengt wird. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 8:1) liefert Lacton **3-77** (151.2 mg, 90%) als farbloses Öl.

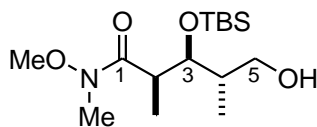
$R_f = 0.56$ (Petrolether/EtOAc, 3:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, 3- CH_3), 2.18 (dtq, $J = 14.1, 9.4, 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 2.60 (dq, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H, 3-H), 4.11 (dd, $J = 10.9, 4.8$ Hz, 1H, 6-H), 4.23 (dd, $J = 10.9, 9.9$ Hz, 1H, 6-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.8$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.0 (3-CH_3 o. 5-CH_3), 16.2 (3-CH_3 o. 5-CH_3), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.3 (C-5), 43.6 (C-3), 10.1 (C-6), 73.5 (C-4), 173.8 (C-2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SiNa}$ 281.15434, gefunden 281.154375.



(2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2,4-trimethylpentanamid (3-79).¹³¹

Zu einer Lösung aus Lacton¹³¹ **3-77** (154.0 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (5.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid hinzugegeben und die farblose Lösung wird auf -15 °C abgekühlt, bevor Isopropylmagnesiumchlorid (1.49 mL, 2.98 mmol, 2.0 M in THF, 5.0 eq.) zugetropft wird. Das Gemisch wird 1 h bei -15 °C gerührt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (20 mL) und Et_2O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 3:2) liefert Lacton **3-79** (150.2 mg, 80%) als farbloses Öl.

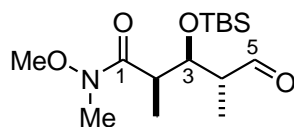
$R_f = 0.27$ (Petrolether/ EtOAc , 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = +9.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, DMSO): $\delta = 0.06$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, 2- CH_3), $2.14\text{--}2.26$ (m, 1H, 4-H), $2.40\text{--}2.52$ (m, 4H, 2-H, 1- NCH_3), 3.31 (s, 3H, 1- NOCH_3), 3.80 (dd, $J = 4.8, 3.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.04 (dd, $J = 10.9, 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.17 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H, 5-H);

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): $\delta = -4.9$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 11.3 (3-CH_3 o. 5-CH_3), 15.2 (3-CH_3 o. 5-CH_3), 17.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.9 (1- NCH_3), 40.1 (C-2), 42.7 (C-4), 69.7 (C-5), 69.7 (1- NOCH_3), 72.5 (C-3), 172.9 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{SiNa}$ 342.20765, gefunden 342.20714.



(2R,3S,4R)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-methoxy-*N*,2,4-trimethyl-5-oxopentanamid (3-80).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-79** (60.0 mg, 0.188 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (2.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ (103.6 mg, 0.244 mmol, 1.3 eq.) hinzugegeben und die farblose Lösung wird 2 h bei RT gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg./ges. NaHCO₃-Lsg./Wasser (1:1:1, 20 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) liefert Aldehyd **3-80** (45.2 mg, 75%) als farbloses Öl.

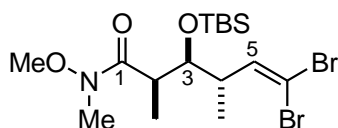
$R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = -21.1$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.10$ (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-CH₃), 2.47 (ddq, $J = 7.0, 2.2, 2.0$ Hz, 1H, 4-H), 3.04–3.20 (m, 4H, 1-NCH₃, 2-H), 3.70 (s, 3H, 1-NOCH₃), 4.24 (dd, $J = 9.0, 2.4$, 1H, 3-H), 9.70 (s, 1H, 5-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.1$ (Si(CH₃)₂), 9.4 (3-CH₃ o. 5-CH₃), 14.9 (3-CH₃ o. 5-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 32.1 (1-NCH₃), 40.2 (C-2), 44.5 (C-4), 61.5 (1-NOCH₃), 73.6 (C-5), 75.9 (C-3), 176.8 (C-1), 195.1 (C-5);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₁₅H₃₁NO₄SiNa 340.19274, gefunden 340.19246.



(2R,3S,4S)-6,6-Dibrom-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N*-methoxy-*N*,2,4-trimethylhex-5-enamid (3-81).

Zu einer Lösung aus Aldehyd **3-80** (15.0 mg, 0.047 mmol, 1.0 eq.) und Triphenylphosphin (49.6 mg, 0.189 mmol, 4.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (0.3 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas eine Lösung aus Tetrabrommethan (31.4 mg, 0.095 mmol, 2.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (0.2 mL) zugegeben. Die rot-braune Suspension wird 2 h bei RT gerührt, bevor mit (20 mL) Petrolether versetzt wird. Der Rückstand wird über Celite abfiltriert und mit Petrolether (3 × 5 mL)

gewaschen und das Filtrat vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 10:1) liefert Dibromid **3-81** (15.3 mg, 70%) als farbloses Öl.

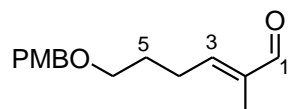
$R_f = 0.48$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = +5.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.09$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.93 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 2.60 (ddq, $J = 16.3, 6.9, 2.4$ Hz, 1H, 4-H), 2.76–2.88 (m, 1H, 2-H), 3.17 (s, 3H, 1- NCH_3), 3.71 (s, 3H, 1- NOCH_3), 3.90 (dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz, 1H, 3-H), 6.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 9.8 (3- CH_3 o. 5- CH_3), 16.3 (3- CH_3 o. 5- CH_3), 17.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.1 (1- NCH_3), 41.6 (C-2), 43.6 (C-4), 61.8 (1- NOCH_3), 75.6 (C-3), 90.3 (C-6), 134.6 (C-5), 175.9 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{NO}_3\text{SiNa}$ 494.03322, gefunden 494.033387.



(E)-6-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methylhex-2-enal (3-89).

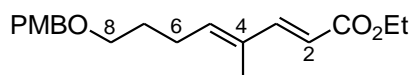
Zu einer Lösung aus Aldehyd¹³⁷ **3-87** (1.80 g, 8.65 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (90 mL) wird Ylen¹³⁸ **3-88** (3.03 g, 9.52 mmol, 1.1 eq.) hinzugegeben und die gelbe Suspension wird drei Tage unter Rückfluss gerührt. Trotz Unvollständigkeit der Reaktion wird das Gemisch vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 6:1) liefert Produkt-Aldehyd **3-89** (367.1 mg, 20%) und Edukt-Aldehyd **3-87** (1.3 g, 72%) als farblose Öle.

$R_f = 0.52$ (Petrolether/EtOAc, 5:2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.75$ (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.77–1.86 (m, 1H, 5-H), 2.46 (dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H, 4-H), 3.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 6-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.44 (s, 2H, OCH_2PMP), 6.49 (dt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.2$ (2- CH_3), 25.8 (C-4), 28.5 (C-5), 55.3 (OCH_3), 68.9 (C-6), 72.7 (OCH_2PMP), 113.8 (ar PMB), 129.3 (ar PMB), 130.3 (ar PMB), 139.7 (C-2), 154.1 (C-3), 159.2 (ar PMB), 195.3 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ 271.13047, gefunden 271.130503.



(2E,4E)-Ethyl 8-(4-methoxybenzyloxy)-4-methylocta-2,4-dienoat (3-90).

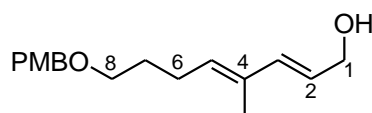
Zu einer Suspension aus NaH (73.2 mg, 60%ig in Mineralöl, 1.83 mmol, 1.3 eq.) in abs. THF (10 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas portionsweise Triethylphosphonoacetat (**3-44**) (363 µL, 1.83 mmol, 1.3 eq.) hinzugegeben und die Suspension wird 1 h bei RT gerührt, bevor eine Lösung aus Aldehyd **3-89** (350.0 mg, 1.41 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (3.0 mL) bei RT zugetropft wird. Das Gemisch wird 1 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) und EtOAc (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:1) liefert Ester **3-90** (368.8 mg, 86%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 1-CO₂CH₂CH₃), 1.71 (dt, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 2H, 7-H), 1.75 (s, 3H, 4-CH₃), 2.28 (dt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, 6-H), 3.43 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 8-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 1-CO₂CH₂CH₃), 4.41 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.78 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 2-H), 5.87 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H, 5-H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ar PMB); 7.29 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.1 (1-CO₂CH₂CH₃), 14.3 (4-CH₃), 25.5 (C-6), 29.1 (C-7), 55.2 (OCH₃), 60.1 (1-CO₂CH₂CH₃), 69.2 (C-8), 72.6 (OCH₂PMP), 113.8 (ar PMB), 115.6 (ar PMB), 129.2 (ar PMB), 130.5 (ar PMB o. C-4), 133.2 (ar PMB o. C-4), 141.3 (C-5), 149.5 (C-3), 159.2 (ar PMB), 167.6 (C-1);

HRMS (ESI): [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₂₇O₄ 319.19039, gefunden 319.190614.



(2E,4E)-8-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methylocta-2,4-dien-1-ol (3-91).

Eine Lösung aus Ester **3-90** (30.0 mg, 0.094 mmol, 1.0 eq.) in abs. Et₂O (1.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas mit LiAlH₄ (5.4 mg, 0.141 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Die Suspension wird 30 min bei RT gerührt, bevor mit 1M NaOH-Lsg. (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt und 30 min nachgerührt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels

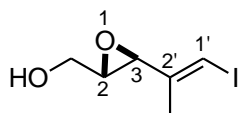
Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) liefert Alkohol **3-91** (18.1 mg, 70%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.68$ (tt, $J = 14.1, 6.9$ Hz, 2H, 7-H), 1.74 (s, 3H, 4- CH_3), 2.21 (dt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H, 6-H), 3.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 8-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 1-H), 4.41 (s, 2H, OCH_2PMP), 5.47 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1H, 5-H), 5.72 (ddd, $J = 15.5, 6.3, 6.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.24 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, 3-H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.4$ (4- CH_3), 24.8 (C-6), 29.5 (C-7), 55.3 (OCH_3), 64.0 (C-1), 69.4 (C-8), 72.6 (OCH_2PMP), 113.8 (ar PMB), 125.2 (C-2), 129.2 (ar PMB), 130.6 (ar PMB o. C-4), 132.8 (C-5), 133.4 (ar PMB o. C-4), 136.7 (C-3), 159.1 (ar PMB o. C-4);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ 299.16177, gefunden 299.161897.



((2S,3S)-3-((E)-1'-Iodprop-1'-en-2'-yl)oxiran-2-yl) methanol (3-99).

Eine Suspension aus 4Å Molsieb (350.0 mg) in abs. CH_2Cl_2 (6.0 mL) wird bei -25 °C unter Schutzgas nacheinander mit Titan(IV)-isopropylat (18 μL , 0.060 mmol, 0.05 eq.) und D(-)-Weinsäurediethylester (16 μL , 0.084 mmol, 0.07 eq.) versetzt. Nach 30 minütigem Rühren wird abs. *tert*-Butylhydroperoxid (0.66 mL, 0.084 mmol, 5.5 M in Decan, 3.0 eq.) zugetropft und weitere 30 min bei -25 °C gerührt, bevor eine Lösung aus Alkohol **3-98** (270.0 mg, 1.21 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (1.0 mL) zugetropft wird. Das Gemisch wird 16 h bei -25 °C gerührt, bevor mit Wasser (20 mL) und CH_2Cl_2 (20 mL) versetzt und 30 min nachgerührt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 1:1) liefert Epoxid **3-99** (243.5 mg, 84%) als farbloses Öl.

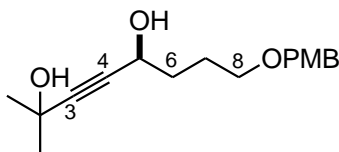
$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = +20.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.73$ (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1.77 (br s, 1H, OH), 3.13 (dt, $J = 4.2, 2.3$ Hz, 1H, 2-H), 3.65–3.74 (m, 1H, CH_2OH), 3.95 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2OH), 6.43 (s, 1H, 1'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.1$ ($2'$ - CH_3), 57.0 (C-3), 58.1 (C-2), 60.9 (CH_2OH), 80.0 (C-1'), 143.4 (C-2');

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_6\text{H}_9\text{IO}_2\text{Na}$ 294.98016, gefunden 294.980032.



(S)-8-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methyloct-3-yn-2,5-diol (3-116).

Zu einer Suspension aus (-)-*N*-Methylephedrin (**2-29**) (2.86 g, 9.56 mmol, 1.3 eq.) in abs. Toluol (12 mL) wird bei RT unter Schutzgas Triethylamin (1.53 mL, 11.03 mmol, 1.5 eq.) hinzugegeben. Diese Mischung wird zu trockenem (Hochvakuum, 150 °C, 3h) Zinktriflat (3.47 g, 9.56 mmol, 1.3 eq.) bei RT unter Schutzgas hinzugegeben und 2 h heftig gerührt, bevor eine Lösung aus 2-Methyl-3-butin-2-ol (**3-115**) (742.1 mg, 8.82 mmol, 1.2 eq.) in abs. Toluol (1.2 mL) zugetropft wird. Die hellgelbe Suspension wird 1 h bei RT gerührt und eine Lösung aus Aldehyd **3-87** (1.53 g, 7.35 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (3.0 mL) mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 2 h zugetropft. Das Gemisch wird 16 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (30 mL) und EtOAc (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:3) liefert Propargylalkohol **3-116** (1.09 g, 51%) als farbloses Öl.

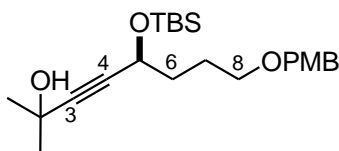
$R_f = 0.32$ (Petrolether/EtOAc, 2:3);

$[\alpha]_D^{20} = -8.9$ (c 2.5, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (s, 6H, 1-H), 1.68–1.88 (m, 4H, 6-H, 7-H), 2.47 (br s, 1H, OH), 3.44–3.53 (m, 2H, 8-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, 5-H), 4.44 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, OCH_2PMP), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.5$ (C-6), 31.4 (C-1), 35.3 (C-7), 55.3 (OCH_3), 62.0 (C-5), 65.1 (C-2), 69.8 (C-8), 72.6 (OCH_2PMP), 82.9 (C-4), 89.4 (C-3), 113.8 (ar PMB), 129.4 (ar PMB), 130.0 (ar PMB), 159.2 (ar PMB);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 315.15668, gefunden 315.156539.



(S)-8-(4-Methoxybenzyloxy)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-3-in-2-ol (3-118).

Zu einer Lösung aus Propargylalkohol **3-116** (520.0 mg, 1.78 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (12.0 mL) wird bei RT unter Schutzgas nacheinander Imidazol (145.3 mg, 2.13 mmol, 1.2 eq.), DMAP (108.6 mg, 0.534 mmol, 0.3 eq.) und TBS-Chlorid (321.7 mg, 2.13 mmol, 1.2 eq.) hinzugegeben. Die hellgelbe Lösung wird 16 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (30 mL) und EtOAc (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) liefert geschützten Propargylalkohol **3-118** (614.6 mg, 85%) als farbloses Öl.

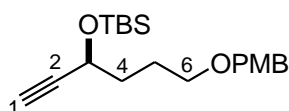
$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc, 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = -22.1$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.08$ (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.48 (s, 6H, 1-H), 1.61–1.78 (m, 5H, 6-H, 7-H, OH), 3.42–3.48 (m, 2H, 8-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.33–4.39 (m, 1H, 5-H), 4.42 (OCH₂PMP), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.6 (C-6), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 31.4 (C-1), 35.3 (C-7), 55.3 (OCH₃), 62.7 (C-5), 65.1 (C-2), 69.7 (C-8), 72.5 (OCH₂PMP), 83.7 (C-4), 88.6 (C-3), 113.7 (ar PMB), 129.2 (ar PMB), 130.6 (ar PMB), 159.1 (ar PMB);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₃H₃₈O₄SiNa 429.24316, gefunden 429.243459.



(S)-6-(4-Methoxybenzyloxy)hex-1-in-3-yloxy(tert-butyl)dimethylsilan (3-119).

Zu einer Lösung aus geschütztem Propargylalkohol **3-118** (572.0 mg, 1.41 mmol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (10 mL) wird bei RT unter Schutzgas Kalium-*tert*-butylat (236.8 mg, 2.11 mmol, 1.5 eq.) und 18-Krone-6 (18.6 mg, 0.070 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben und das Gemisch wird 24 h bei 35 °C unter einem ständigen leichten Stickstoffstrom über der Lösungsmitteloberfläche gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (30 mL) und EtOAc (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 30

mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) liefert Alkin **3-119** (377.2 mg, 77%) als farbloses Öl.

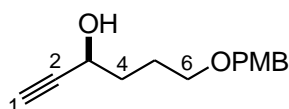
$R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

$[\alpha]_D^{20} = -31.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.10$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.13 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.71–1.82 (m, 5H, 4-H, 5-H), 2.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 1-H), 3.43–3.51 (m, 2H, 6-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.34–4.39 (m, 1H, 3-H), 4.42 (s, 2H, OCH_2PMP), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.1$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.4 (C-5), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 35.3 (C-4), 55.3 (OCH_3), 62.5 (C-3), 69.7 (C-1 o. C-6), 72.1 (C-1 o. C-6), 72.5 (OCH_2PMP), 85.5 (C-2), 113.7 (ar PMB), 129.2 (ar PMB), 130.7 (ar PMB), 159.1 (ar PMB);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$ 371.20129, gefunden 371.201318.



(S)-6-(4-Methoxybenzyloxy)hex-1-in-3-ol (3-117).

Eine Lösung aus Silylether **3-119** (250.0 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.) in THF (3.0 mL) wird bei 0 °C mit Tetra-*n*-butyl-ammoniumfluorid-Trihydrat (452.6 mg, 1.44 mmol, 2.0 eq.) versetzt und 5 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (20 mL) und EtOAc (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 \times 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) liefert Propargylalkohol **3-117** (164.5 mg, 98%) als farbloses Öl.

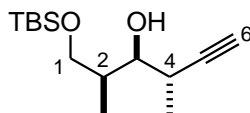
$R_f = 0.16$ (Petrolether/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = -20.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.65$ –1.97 (m, 4H, 4-H, 5-H), 2.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.08 (br s, 1H, OH), 3.43–3.55 (m, 2H, 6-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.35–4.42 (m, 1H, 3-H), 4.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H, OCH_2PMP), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.4 (C-5), 35.1 (C-4), 55.2 (OCH_3), 61.8 (C-3), 69.7 (C-6), 72.6 (C-1), 72.6 (OCH_2PMP), 84.9 (C-2), 113.8 (ar PMB), 129.4 (ar PMB), 130.0 (ar PMB), 159.2 (ar PMB);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ 257.11482, gefunden 227.11476.



(2*S*,3*S*,4*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethylhex-5-yn-3-ol (3-128).

Zu einer Lösung aus Palladium(II)-acetat (260.7 mg, 1.16 mmol, 0.05 eq.) und Triphenylphosphin (304.6 mg, 1.16 mmol, 0.05 eq.) in abs. THF (130 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter Schutzgas zunächst eine Lösung aus Aldehyd **3-127** (4.70 g, 23.2 mmol, 1.0 eq.) und (*R*)-Mesylat¹⁵⁰ **3-47b** (4.82 g, 32.5 mmol, 1.4 eq.) in abs. THF (20 mL) gefolgt von Diethylzink (69.7 mL, 69.7 mmol, 1.0M in Hexan, 3.0 eq.) zugetropft. Das Gemisch wird über einen Zeitraum von 1 h auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und bei dieser Temperatur 2 d gerührt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (200 mL) und Et_2O (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O ($3 \times 200\text{ mL}$) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Aktivkohle (10 g) versetzt und 15 min bei RT heftig gerührt. Die Kohle wird abfiltriert und mit Et_2O ($3 \times 10\text{ mL}$) nachgewaschen. Das Filtrat wird über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ EtOAc , 25:1 \rightarrow 15:1) liefert Alkohol **3-128** (5.0 g, 84%) als farbloses Öl.

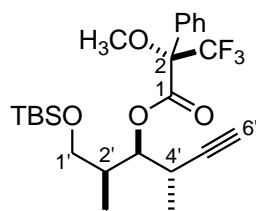
R_f = 0.22 (Petrolether/ EtOAc , 15:1);

$[\alpha]_D^{20}$ = -2.3 (c 1.3, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2- CH_3), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4- CH_3), 1.72–1.87 (m, 1H, 2-H), 2.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 6-H), 2.65 (dq, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H, 4-H), 3.59 (dd, J = 7.0, 3.7 Hz, 1H, 3-H), 3.67 (ddd, J = 13.0, 9.9, 4.7 Hz, 2H, 1-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 10.3 (2- CH_3), 17.6 (4- CH_3), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.5 (C-4), 37.4 (C-2), 67.3 (C-1), 70.1 (C-6), 76.3 (C-3), 86.5 (C-5);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$ 279.17508, gefunden 279.175100.



(R)-((2'S,3'S,4'S)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2',4'-dimethylhex-5'-in-3'-yl) 3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoate (3-134).¹⁴⁹

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-128** (6.0 mg, 0.023 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (0.6 mL) wird bei RT unter Schutzgas (*S*)-Mosher-Säure (8.2 mg, 0.035 mmol, 1.0 eq.), DCC (13.7 mg, 0.040 mmol, 1.7 eq.) und DMAP (0.3 mg, 0.002 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben und das Gemisch wird 3 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 40:1) liefert Mosher-Ester **3-134** (8.1 mg, 80%) als farbloses Öl.

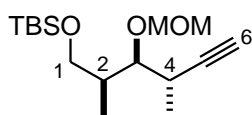
$R_f = 0.28$ (Petrolether/Et₂O, 40:1);

$[\alpha]_D^{20} = +3.1$ (*c* 0.8, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.02$ (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4'-CH₃), 1.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 6'-H), 2.05–2.16 (m, 1H, 2'-H), 2.90 (ddq, *J* = 12.4, 7.1, 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 3.43–3.57 (m, 2H, 1-H), 3.52 (s, 3H, 2-OCH₃), 5.23 (dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz 1H, 3-H), 7.34–7.44 (m, 3H, ar H), 7.55–7.65 (m, 2H, ar H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.6$ (Si(CH₃)₂), 12.0 (2'-CH₃), 17.7 (4'-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 28.7 (C-4'), 37.8 (C-2'), 55.4 (2-OCH₃), 65.0 (C-1'), 70.4 (C-6'), 77.2 (C-3'), 78. (C-2'), 84.4 (C-5'), 115.0 (2-CF₃), 121.9 (2-CF₃), 124.8 (2-CF₃), 128.0 (ar C), 128.3 (ar C), 129.6 (ar C), 131.6 (ar C), 168.1 (C-1');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₃₅F₃O₄SiNa 495.21489, gefunden 495.214515.



tert-Butyl((2*S*,3*S*,4*S*)-3-(methoxymethoxy)-2,4-dimethylhex-5-inyloxy)dimethylsilan (3-129).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-128** (7.5 g, 29.4 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (300 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas nacheinander Diisopropylethylamin (49.7 mL, 292.4 mmol, 10.0

eq.), Methoxymethylchlorid (41.8 mL, 146.2 mmol, 5.0 eq.), und Tetrabutylammoniumiodid (1.08 g, 2.92 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben. Die gelb-braune Lösung wird 24 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg. (200 mL) und CH₂Cl₂ (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 30:1) liefert MOM-Ether **3-129** (7.5 g, 85%) als farbloses Öl.

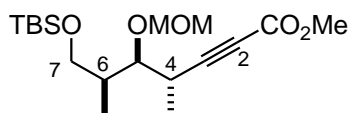
$R_f = 0.30$ (Petrolether/EtOAc, 25:1);

$[\alpha]_D^{20} = +19.5$ (c 1.9, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.92 (dtq, $J = 6.5, 6.3, 4.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.07 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.75 (dq, $J = 12.8, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.41 (s, 3H, 3-OCH₂OCH₃), 3.47–3.60 (m, 3H, 1H, 3-H), 4.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 3-OCH₂OCH₃), 4.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 3-OCH₂OCH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (Si(CH₃)₂), 11.8 (2-CH₃), 18.1 (4-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 29.7 (C-4), 38.5 (C-2), 56.1 (3-OCH₂OCH₃), 65.5 (C-1), 69.6 (C-6), 82.0 (C-3), 86.7 (C-5), 98.3 (3-OCH₂OCH₃);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₃₂O₃SiNa 323.20129, gefunden 323.201223.



(4S,5S,6S)-Methyl 7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-4,6-dimethylhept-2-inoat (3-130).

Zu einer Lösung aus Alkin **3-129** (7.4 g, 24.6 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (100 mL) wird bei –78 °C unter Schutzgas *n*BuLi (11.8 mL, 29.6 mmol, 2.5M in Hexan, 1.2 eq.) zugetropft und die gelbe Lösung wird 45 min bei –78 °C gerührt, bevor Methylchloroformiat (2.28 mL, 29.6 mmol, 1.2 eq.) zugetropft wird. Das Gemisch wird über einen Zeitraum von 2 h auf RT erwärmt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) und EtOAc (100 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 150 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) liefert Propiolat **3-130** (7.9 g, 90%) als farbloses Öl.

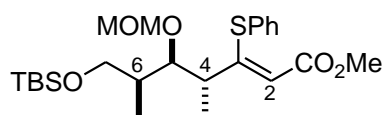
$R_f = 0.31$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

$[\alpha]_D^{20} = +14.1$ (c 1.9, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.85 (dtq, $J = 13.1, 6.8, 4.2$ Hz, 1H, 6-H), 2.85 (dq, $J = 7.1, 6.8$ Hz, 1H, 4-H), 3.37 (s, 3H, 5- OCH_2OCH_3), 3.43–3.58 (m, 3H, 5-H, 7-H), 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.85 (dd, $J = 10.1, 6.6$ Hz, 2H, 5- OCH_2OCH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 11.4 (6- CH_3), 17.0 (4- CH_3), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.2 (C-4), 38.5 (C-6), 52.5 (CO_2CH_3), 56.1 (5- OCH_2OCH_3), 65.3 (C-5 o. C-7), 74.0 (C-2), 81.3 (C-5 o. C-7), 91.6 (C-3), 98.3 (5- OCH_2OCH_3), 154.2 (C-7);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SiNa}$ 381.20677, gefunden 381.206545.



(4R,5R,6S,Z)-Methyl 7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-4,6-dimethyl-3-(phenylthio)hept-2-enoat (3-133).

Zu einer Lösung aus Natriummethanolat (223.0 mg, 4.13 mmol, 0.2 eq.) in abs. MeOH (50 mL) wird bei RT unter Schutzgas nacheinander Thiophenol (2.74 mL, 26.8 mmol, 1.3 eq.) und eine Lösung aus Propiolat **3-130** (7.4 g, 20.6 mmol, 1.0 eq.) in abs. MeOH (15 mL) hinzugegeben und das Gemisch wird 18 h bei RT gerührt. Die gelbe Lösung wird vollständig im Vakuum eingengt und Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) liefert 3-Phenylthioenoat **3-133** (8.5 g, 88%) als farbloses Öl.

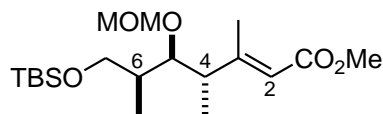
$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 15:1);

$[\alpha]_D^{20} = -26.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.00 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 6- CH_3), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 4- CH_3), 1.62–1.73 (m, 1H, 6-H), 2.62 (dq, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.28–3.36 (m, 1H, 7-H), 3.32 (s, 3H, 5- OCH_2OCH_3), 3.42 (dd, $J = 9.7, 8.0$ Hz, 1H, 7-H), 3.59 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H, 5-H), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 5- OCH_2OCH_3), 4.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 5- OCH_2OCH_3), 5.95 (s, 1H, 2-H), 7.31–7.40 (m, 3H, ar H), 7.50–7.58 (m, 2H, ar H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 9.7 (6- CH_3), 18.2 (4- CH_3), 18.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 37.8 (C-6), 40.0 (C-4), 51.1 (CO_2CH_3), 56.2 (5- OCH_2OCH_3), 65.5 (C-7), 82.5 (C-5), 98.2 (5- OCH_2OCH_3), 110.5 (C-2), 129.0 (ar C), 129.3 (ar C), 130.8 (ar C), 136.3 (ar C), 166.3 (C-1 o. C-3), 166.8 (C-1 o. C-3);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{24}H_{40}O_5SSiNa$ 491.22579, gefunden 491.225698.



(4*S*,5*S*,6*S*,*E*)-Methyl 7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-3,4,6-trimethylhept-2-enoat (3-131).

Zu einer Suspension aus Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid-Komplex (5.26 g, 25.6 mmol, 10.0 eq.) in abs. THF (15 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Methylmagnesiumbromid (8.53 mL, 25.6 mmol, 3.0M in Et₂O, 10.0 eq.) zugetropft. Die Suspension wird 1 h bei 0 °C gerührt und dann auf – 78 °C abgekühlt, bevor eine Lösung aus 3-Phenylthioenoat **3-133** (1.20 g, 2.56 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (15 mL) zugetropft wird. Das Gemisch wird über einen Zeitraum von 3 h auf RT erwärmt und 32 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (30 mL) und EtOAc (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) liefert Ester **3-131** (700 mg, 73%) als farbloses Öl.

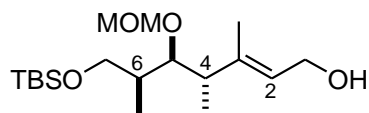
$R_f = 0.31$ (Petrolether/EtOAc, 15:1);

$[\alpha]_D^{20} = +7.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 6-CH₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 4-CH₃), 1.75–1.86 (m, 1H, 6-H), 2.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.44–2.53 (m, 1H, 4-H), 3.28 (s, 3H, 5-OCH₂OCH₃), 3.41–3.51 (m, 2H, 7-H), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.74 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H, 5-H), 4.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, 5-OCH₂OCH₃), 4.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 5-OCH₂OCH₃), 5.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, 2-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (Si(CH₃)₂), 9.9 (6-CH₃), 15.9 (4-CH₃), 16.1 (3-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 37.5 (C-6), 47.1 (C-4), 50.8 (CO₂CH₃), 55.9 (5-OCH₂OCH₃), 65.5 (C-7), 79.8 (C-5), 97.9 (5-OCH₂OCH₃), 116.6 (C-2), 162.8 (C-1 o. C-3), 167.2 (C-1 o. C-3);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{19}H_{38}O_5SiNa$ 397.23807, gefunden 397.238100.



(4*S*,5*S*,6*S*,*E*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-3,4,6-trimethylhept-2-en-1-ol (3-135).

Zu einer Lösung aus Ester **3-131** (647.0 mg, 1.73 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (15 mL) wird bei – 78 °C unter Schutzgas DIBAL-H (3.63 mL, 3.63 mmol, 1.0M in Hexan, 2.0 eq) zugetropft. Die farblose Lösung wird über einen Zeitraum von 1 h auf – 40 °C erwärmt, bevor mit MeOH (2 mL) versetzt wird. Dieses Gemisch wird auf Rochelle Salz/CH₂Cl₂ (1:1, 80 mL) gegossen und 30 min nachgerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 40 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:2) liefert Alkohol **3-135** (570.3 mg, 95%) als farbloses Öl.

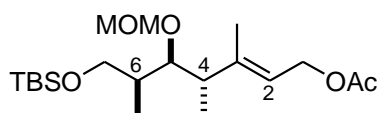
$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +19.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 6-CH₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 4-CH₃), 1.68 (s, 3H, 3-CH₃), 1.74–1.86 (m, 1H, 6-H), 2.37 (dq, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H, 4-H), 3.31 (s, 3H, 5-OCH₂OCH₃), 3.41–3.52 (m, 2H, 7-H), 3.65 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H, 5-H), 3.65 (m, 2H, 1-H), 4.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, 5-OCH₂OCH₃), 4.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, 5-OCH₂OCH₃), 5.52 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1H, 2-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (Si(CH₃)₂), 9.9 (6-CH₃), 13.8 (3-CH₃), 16.1 (4-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 37.4 (C-6), 45.4 (C-4), 55.9 (5-OCH₂OCH₃), 59.2 (C-1), 65.7 (C-7), 80.5 (C-5), 98.1 (5-OCH₂OCH₃), 124.7 (C-2), 142.2 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₃₈O₄SiNa 369.24316, gefunden 369.243083.



(4*S*,5*S*,6*S*,*E*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(methoxymethoxy)-3,4,6-trimethylhept-2-enylacetat (3-138).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-135** (30.0 mg, 0.087 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (1.0 mL) werden bei RT unter Schutzgas nacheinander Essigsäureanhydrid (16 µL, 0.173 mmol, 2.0 eq.), Triethylamin (24 µL, 0.173 mmol, 2.0 eq.) und DMAP (110 µg, 0.9 µmol, 0.01 eq.)

hinzugegeben. Das Gemisch wird 1 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (30 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 15:1) liefert geschützten Acetat **3-190** (33.5 mg, 99%) als farbloses Öl.

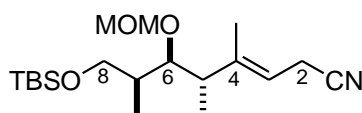
$R_f = 0.33$ (Petrolether/EtOAc, 15:1);

$[\alpha]_D^{20} = +20.6$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6-CH₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.68 (s, 3H, 3-CH₃), 1.73–1.84 (m, 1H, 6-H), 2.02 (s, 3H, 1-OCOCH₃), 2.40 (dq, $J = 8.3, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.30 (s, 3H, 5-OCH₂OCH₃), 3.39–3.54 (m, 2H, 7-H), 3.64 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 5-OCH₂OCH₃), 4.55–4.61 (m, 3H, 1-H, 5-OCH₂OCH₃), 5.43 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H, 2-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (Si(CH₃)₂), 10.0 (6-CH₃), 13.5 (3-CH₃), 16.0 (4-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 21.0 (1-OCOCH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 37.5 (C-6), 45.8 (C-4), 55.9 (5-OCH₂OCH₃), 61.3 (C-1), 65.8 (C-7), 77.8 (C-5), 97.8 (5-OCH₂OCH₃), 119.9 (C-2), 144.3 (C-3), 171.1 (1-OCOCH₃);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₀H₄₀O₅SiNa 411.25372, gefunden 411.253951.



(5*S*,6*S*,7*S*,*E*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-(methoxymethoxy)-4,5,7-trimethyloct-3-enitril (3-146).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-135** (350.0 mg, 1.01 mmol, 1.0 eq.) in abs. Et₂O (4.0 mL) wird bei – 5 °C unter Schutzgas Triphenylphosphin (529.8 mg, 2.02 mmol, 2.0 eq.) hinzugegeben und das Gemisch wird 10 min bei – 5 °C gerührt, bevor *N,N*-Diethylazodicarboxylat (0.93 mL, 2.02 mmol, 40% in Toluol, 2.0 eq.) zugetropft wird. Die Suspension wird 20 min gerührt, Acetoncyanhydrin (185 μ L, 2.02 mmol, 2.0 eq.) wird zugetropft und es wird weitere 2 h bei – 5 °C gerührt. Im Anschluss wird das Gemisch über einen Zeitraum von 16 h auf RT erwärmt, mit Petrolether/Et₂O (1:1, 20 mL) versetzt und der Rückstand abfiltriert. Es wird mit Petrolether/Et₂O (1:1, 3 × 5 mL) nachgewaschen und das Filtrat wird vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls

mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 3:1) liefert Nitril **3-146** (286.5 mg, 80%) als farbloses Öl.

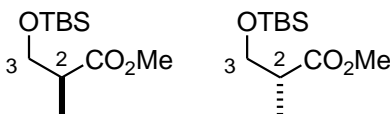
$R_f = 0.27$ (Petrolether/Et₂O, 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = +19.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 7-CH₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 5-CH₃), 1.67 (s, 3H, 4-CH₃), 1.71–1.84 (m, 1H, 7-H), 2.42 (dq, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H, 5-H), 3.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, 2-H), 3.31 (s, 3H, 6-OCH₂OCH₃), 3.42–3.51 (m, 2H, 8-H), 3.64 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H, 6-H), 4.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, 6-OCH₂OCH₃), 4.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, 6-OCH₂OCH₃), 5.28 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (Si(CH₃)₂), 9.9 (7-CH₃), 13.4 (4-CH₃), 16.0 (5-CH₃), 16.2 (C-2), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 37.5 (C-7), 45.7 (C-5), 55.9 (6-OCH₂OCH₃), 65.8 (C-8), 79.8 (C-6), 97.9 (6-OCH₂OCH₃), 112.9 (C-3), 118.3 (C-1), 145.0 (C-4);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₇NO₃SiNa 378.24349, gefunden 378.243661.



(*S/R*)-Methyl 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropanoat (3-125**, *ent*-**3-125**).**¹⁴⁸

Zu einer Lösung aus Methyl (*S/R*)-(-/+)-hydroxyisobutyrat (**3-124** bzw. *ent*-**3-124**) (10.8 g, 91.4 mmol, 1.0 eq.) und Imidazol (12.4 g, 182.8 mmol, 2.0 eq.) in abs. DMF (180 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas TBS-Chlorid (16.5 g, 109.7 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und die gelbe Lösung wird 16 h bei RT gerührt. Im Anschluss wird mit MeOH (30 mL) versetzt und das Gemisch wird weitere 20 min bei RT gerührt, bevor mit Wasser (150 mL) und Petrolether/EtOAc (2:1, 250 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Petrolether/EtOAc (2:1, 3 × 300 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) liefert Silylether **3-125** bzw. *ent*-**3-125** (22.8 g, 96%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc, 20:1);

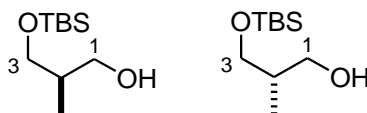
$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{3-125: +18.2}$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂), *ent*-**3-125: -23.5** (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

{*Literatur*:^{200,201} $[\alpha]_D^{20} = \mathbf{3-125: +18.8}$ (*c* 1.0, CHCl₃), *ent*-**3-125: -18.2** (*c* 0.9, CHCl₃)};

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 2.63 (tq, 1H, $J = 13.3, 7.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.63 (dd, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (dd, $J = 9.7, 7.0$ Hz, 2H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 13.4 (2- CH_3), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 42.5 (C-2), 51.5 (OCH_3), 65.2 (C-3), 175.5 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{SiNa}$ 255.13869, gefunden 255.138519.



(*S/R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropan-1-ol (3-126, *ent*-3-126).¹⁴⁸

Zu einer Lösung aus Ester¹⁴⁸ **3-125** bzw. *ent*-**3-125** (21.0 g, 90.4 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (800 mL) wird bei -78 °C unter Schutzgas DIBAL-H (189.8 mL, 189.8 mmol, 1.0M in Hexan, 2.1 eq.) zugetropft und das Gemisch wird 1 h bei -78 °C gerührt. Im Anschluss wird mit MeOH (20 mL) versetzt und die hellgelbe Lösung wird 15 min bei -78 °C gerührt, bevor das Gemisch mit ges. Rochelle Salz-Lsg./ CH_2Cl_2 (1:1, 500 mL) versetzt und weitere 2 h heftig bei RT gerührt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Petrolether/EtOAc (1:3, 3 \times 400 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 10:1 \rightarrow 5:1) liefert Alkohol **3-126** bzw. *ent*-**3-126** (16.8 g, 91%) als farbloses Öl.

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

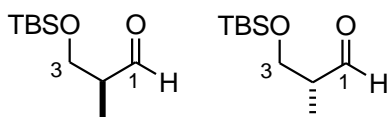
$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{3-126}$: +10.2 (*c* 1.0, CH_2Cl_2), *ent*-**3-126**: -11.2 (*c* 1.0, CH_2Cl_2);

{*Literatur*:^{200,202} $[\alpha]_D^{20} = \mathbf{3-126}$: +14.3 (*c* 1.0, CHCl_3), *ent*-**3-126**: -10.0 (*c* 2.0, CH_2Cl_2)};

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.06$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2- CH_3), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.86–1.98 (m, 1H, 2-H), 2.57 (br s, 1H, 1-OH), 3.53 (dd, $J = 9.9, 7.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.56–3.67 (m, 2H, 1-H), 3.72 (dd, $J = 9.9, 3.8$ Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 13.1 (2- CH_3), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 37.0 (C-2), 68.3 (C-1 o. C-3), 68.7 (C-1 o. C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SiNa}$ 277.14378, gefunden 277.143621.



(*S/R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropanal (3-127, *ent*-3-127).¹⁴⁸

Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (9.44 mL, 110.0 mmol, 1.5 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (700 mL) wird bei –78 °C unter Schutzgas abs. DMSO (15.6 mL, 220.2 mmol, 3.0 eq.) zugetropft und die farblose Lösung wird 10 min bei –78 °C gerührt, bevor eine Lösung aus Alkohol¹⁴⁸ **3-126** bzw. *ent*-**3-126** (15.0 g, 73.4 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (40 mL) zugetropft wird. Die weiße Suspension wird 30 min bei –78 °C gerührt und Triethylamin (66.1 mL, 477 mmol, 6.5 eq.) wird zugetropft, woraus wieder eine farblose Lösung resultiert, welche eine weitere h bei –78 °C gerührt wird. Die nun weiße Suspension wird über einen Zeitraum von 1 h auf –40 °C erwärmt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (300 mL) und CH₂Cl₂ (300 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 300 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 15:1) liefert Aldehyd **3-127** bzw. *ent*-**3-127** (13.8 g, 93%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.59$ (Petrolether/EtOAc, 5:1);

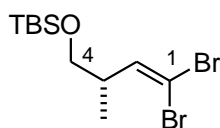
$[\alpha]_D^{20} = \mathbf{3-127}$: +38.2 (*c* 1.0, CH₂Cl₂), *ent*-**3-127**: –42.7 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

{*Literatur*:^{203,204} $[\alpha]_D^{20} = \mathbf{3-127}$: +32.5 (*c* 1.0, CHCl₃), *ent*-**3-127**: –36.7 (*c* 2.2, CH₂Cl₂)};

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.04$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 2.47–2.57 (m, 1H, 2-H), 3.82 (dd, *J* = 10.2, 5.8 Hz, 2H, 3-H), 9.73 (s, 1H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.5$ (Si(CH₃)₂), –5.5 (Si(CH₃)₂), 10.3 (2-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 48.8 (C-2), 63.4 (C-3), 204.7 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₂₂O₂SiNa 257.15434, gefunden 257.154299.



(*S*)-1,1-Dibrom-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3-methylbut-1-en (3-156).¹⁶⁰

Zu einer Lösung aus Aldehyd *ent*-**3-127** (17.6 g, 87.0 mmol, 1.0 eq.) und Triphenylphosphin (91.3 g, 347.9 mmol, 4.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (400 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas portionsweise Tetrabrommethan (57.7 g, 173.9 mmol, 2.0 eq.) zugegeben. Die rot-braune Suspension wird 1 h bei RT gerührt, bevor mit Petrolether (1200 mL) versetzt wird. Der

Rückstand wird über Celite abfiltriert, mit Petrolether (3 × 300 mL) gewaschen und das Filtrat vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 100:1) liefert Dibromid **3-156** (30.5 g, 98%) als farbloses Öl.

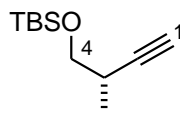
$R_f = 0.77$ (Petrolether/Et₂O, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = +16.9$ (*c* 1.2, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.04$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.55–2.68 (m, 1H, 3-H), 3.50 (dd, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 1H, 2-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (Si(CH₃)₂), -5.4 (Si(CH₃)₂), 15.5 (3-CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 41.1 (C-3), 66.0 (C-4), 88.4 (C-1), 141.4 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₂₂Br₂OSiNa 356.98794, Masse nicht gefunden.



(S)-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-3-methylbut-1-in (3-157).¹⁶⁰

Zu einer Lösung aus Dibromid **3-156** (23.7 g, 66.2 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (600 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas *n*BuLi (57.0 mL, 142.4 mmol, 2.5M in Hexan, 2.2 eq.) zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei RT gerührt, bevor vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lsg. (400 mL) und Et₂O (300 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 300 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 50:1) liefert Alkin **3-157** (12.9 g, 98%) als farbloses Öl.

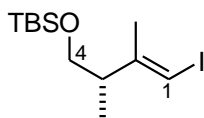
$R_f = 0.13$ (Petrolether);

$[\alpha]_D^{20} = -5.5$ (*c* 1.2, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.06$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.02 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 1-H), 2.51–2.62 (m, 1H, 3-H), 3.46 (dd, *J* = 9.6, 7.8 Hz, 1H, 4-H), 3.69 (dd, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.7$ (Si(CH₃)₂), -5.2 (Si(CH₃)₂), 17.2 (3-CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 28.9 (C-3), 67.1 (C-4), 68.9 (C-1), 86.6 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₂₂OSiNa 221.13321, gefunden 221.133119.



(*S,E*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-iodo-2,3-dimethylbut-1-en (3-158).

Zu einer Lösung aus Bis(cyclopentadienyl)-zirconium(IV)-dichlorid (21.4 g, 71.8 mmol, 1.5 eq.) in abs. Dichlorethan (270 mL) wird bei RT unter Schutzgas Me₃Al (95.8 mL, 191.6 mmol, 2.0M in Hexan, 2.2 eq.) zugetropft. Die gelbe Lösung wird 30 min bei RT gerührt und eine Lösung aus Alkin **3-157** (9.5 g, 47.9 mmol, 1.0 eq.) in abs. Dichlorethan (90 mL) wird zugetropft. Das Gemisch wird 48 h bei RT gerührt, dann auf –30 °C abgekühlt und eine Lösung aus Iod (24.3 g, 95.8 mmol, 2.0 eq.) in abs. THF (220 mL) zugetropft. Die rot-braune Lösung wird 20 min bei –30 °C gerührt, bevor vorsichtig mit pH 7 Puffer (500 mL) und CH₂Cl₂ (500 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt (schlechte Phasentrennung) und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 400 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 80:1) liefert Vinyljodid **3-158** (10.8 g, 66%) als farbloses Öl.

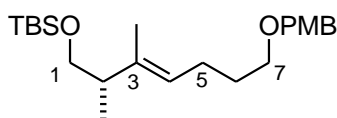
$R_f = 0.45$ (Petrolether/Et₂O, 80:1);

$[\alpha]_D^{20} = -9.2$ (c 1.8, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.01$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 2-CH₃), 2.49–2.58 (m, 1H, 3-H), 3.44 (dd, $J = 10.0$, 6.4 Hz, 1H, 4-H), 3.44 (dd, $J = 9.9$, 6.6 Hz, 1H, 4-H), 5.95 (s, 1H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (Si(CH₃)₂), 15.6 (3-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 21.8 (2-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 45.7 (C-3), 66.2 (C-4), 76.1 (C-1), 149.7 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₅IOSiNa 341.07921, gefunden 341.079323.



(*S,E*)-(7-(4-Methoxybenzyloxy)-2,3-dimethylhept-3-enyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (3-162).

Zu einer Lösung aus Allyl-*p*-Methoxybenzylether (**3-161**) (5.50 g, 30.9 mmol, 1.1 eq.) in entgastem abs. THF (545 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas 9-BBN (74.1 mL, 37.03 mmol, 0.5M in THF, 1.3 eq.) zugetropft und die farblose Lösung wird 5 h bei RT gerührt.

Eine Lösung aus Vinyljodid **3-158** (9.45 g, 27.8 mmol, 1.0 eq.) in entgastem DMF/Wasser (20:1, 180 mL) wird zu einem Gemisch aus Pd(PPh₃)₄ (1.78 g, 1.54 mmol, 0.05 eq.) und

K_2CO_3 (17.06 g, 123.4 mmol, 4.0 eq.) hinzugegeben und obige Lösung des Borans wird bei RT unter Schutzgas zugetropft. Die gelb-braune Suspension wird 16 h heftig bei RT gerührt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (250 mL) und Et_2O (300 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×300 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 20:1→10:1) liefert Kupplungsprodukt **3-162** (9.8 g, 81%) als farbloses Öl.

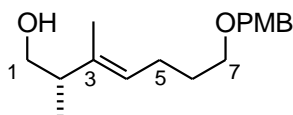
$R_f = 0.28$ (Petrolether/ Et_2O , 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = -3.7$ (c 1.3, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.54 (s, 3H, 3- CH_3), 1.59–1.68 (m, 2H, 6-H), 2.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 5-H), 2.17–2.29 (m, 1H, 2-H), 3.36 (dd, $J = 9.9, 7.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.43 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 7-H), 3.54 (dd, $J = 9.9$ Hz, 6.3 Hz, 1H, 1-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (s, OCH_2PMP), 5.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 13.8 (3- CH_3), 15.9 (2- CH_3), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.3 (C-5), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.8 (C-6), 45.0 (C-2), 55.3 (OCH_3), 67.2 (C-1), 69.6 (C-7), 72.5 (OCH_2PMP), 113.7 (ar PMB), 124.2 (C-4), 129.2 (ar PMB), 130.8 (ar PMB), 137.5 (C-3), 159.1 (ar PMB);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$ 415.26389, gefunden 415.264033.



(*S,E*)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-2,3-dimethylhept-3-en-1-ol (3-163).

Zu einer Lösung aus Silylether **3-162** (8.36 g, 21.3 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (100 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Tetra-*n*-butyl-ammoniumfluorid-Trihydrat (13.44 g, 42.58 mmol, 2.0 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 4 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaCl -Lsg. (80 mL) und Et_2O (80 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×80 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 1:2) liefert Alkohol **3-163** (5.8 g, 98%) als farbloses Öl.

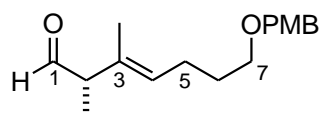
$R_f = 0.34$ (Petrolether/ Et_2O , 1:2);

$[\alpha]_D^{20} = -3.3$ (c 1.3, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.54 (s, 3H, 3- CH_3), 1.65 (tt, $J = 7.0, 6.9$ Hz, 2H, 6-H), 2.10 (dt, $J = 7.3, 7.2$ Hz, 2H, 5-H), 2.29 (dq, $J = 7.1, 6.8$ Hz, 1H, 2-H), 3.38–3.46 (m, 4H, 1-H, 7-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (s, 2H, OCH_2PMP), 5.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.6$ (3- CH_3), 15.4 (2- CH_3), 24.5 (C-5), 29.7 (C-6), 45.2 (C-2), 55.3 (OCH_3), 65.1 (C-1), 69.5 (C-7), 72.6 (OCH_2PMP), 113.7 (ar PMB), 126.6 (C-4), 129.3 (ar PMB), 130.6 (ar PMB), 136.2 (C-3), 159.1 (ar PMB);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SiNa}$ 301.17742, gefunden 301.177192.



(*S,E*)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-2,3-dimethylhept-3-enal (3-164).

Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (2.90 mL, 33.8 mmol, 1.5 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (230 mL) wird bei -78 °C unter Schutzgas abs. DMSO (4.82 mL, 67.7 mmol, 3.0 eq.) zugetropft und die farblose Lösung wird 10 min bei -78 °C gerührt, bevor eine Lösung aus Alkohol **3-163** (6.28 g, 22.6 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (30 mL) zugetropft wird. Die weiße Suspension wird 30 min bei -78 °C gerührt und Triethylamin (20.3 mL, 147.0 mmol, 6.5 eq.) wird zugetropft, woraus wieder eine farblose Lösung resultiert, welche eine weitere h bei -78 °C gerührt wird. Die nun weiße Suspension wird über einen Zeitraum von 1 h auf -40 °C erwärmt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (200 mL) und CH_2Cl_2 (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3×200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 4:1) liefert Aldehyd **3-164** (5.3 g, 85%) als farbloses Öl.

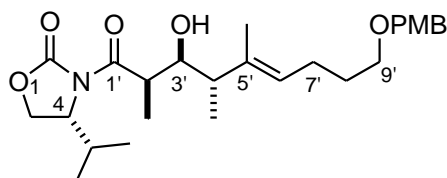
$R_f = 0.66$ (Petrolether/ Et_2O , 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = +84.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.58 (s, 3H, 3- CH_3), 1.67 (tt, $J = 7.1, 7.0$ Hz, 2H, 6-H), 2.15 (dt, $J = 7.3, 7.2$ Hz, 2H, 5-H), 2.95 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 7-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (s, 2H, OCH_2PMP), 5.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, 4-H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 9.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 1-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.2$ (3- CH_3), 14.7 (2- CH_3), 24.7 (C-5), 29.5 (C-6), 55.3 (OCH_3), 55.8 (C-2), 69.2 (C-7), 72.6 (OCH_2PMP), 113.7 (ar PMB), 129.2 (ar PMB), 130.6 (C-3 o. C-4), 131.9 (C-3 o. C-4), 159.1 (ar PMB), 202.3 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ 299.16177, gefunden 299.161824.



(R)-3-((2'R,3'S,4'S,E)-9'-(4-Methoxybenzyloxy)-3'-hydroxy-2',4',5'-trimethylnon-5'-enyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (3-166).

Zu einer Lösung aus (R)-4-Isopropyl-3-propionylloxazolidin-2-on¹⁶⁴ (**3-165**) (4.69 g, 25.3 mmol, 1.4 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (20 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas frisch destilliertes $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ¹⁶⁵ (Sdp. 37 °C, 0.2 mbar) (25.2 mL, 25.3 mmol, 1.0M in CH_2Cl_2 , 1.4 eq.) und $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (4.92 mL, 29.0 mmol, 1.6 eq.) zugetropft und die hellorange Lösung wird 45 min bei 0 °C gerührt. Das Gemisch wird auf –78 °C abgekühlt und eine Lösung aus Aldehyd **3-164** (5.0 g, 18.1 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (20 mL) wird unter Schutzgas zugetropft. Die hellgelbe Lösung wird 1 h bei –78 °C und weitere 16 h bei –60 °C gerührt, bevor nacheinander vorsichtig pH 7 Puffer (20 mL), MeOH (60 mL) und MeOH/30%ige wässrige H_2O_2 -Lsg.(2:1, 60 mL) zugetropft werden, wobei die Temperatur –20 °C nicht überschreiten darf. Das Gemisch wird 1 h bei 0 °C gerührt, dann im Vakuum stark aufkonzentriert und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (100 mL) und Et_2O (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 100 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 2:1→1:1) liefert Aldolprodukt **3-166** (7.27 g, 87%) als farbloses Öl mit einem *dr* von 92:8.

$R_f = 0.20$ (Petrolether/ Et_2O , 10:1);

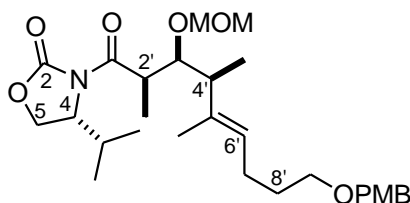
$[\alpha]_D^{20} = -23.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4'- CH_3), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1.56 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H, 5'- CH_3), 1.64 (dt, $J = 6.8, 6.7$ Hz, 2H, 8'-H), 2.10 (dt, $J = 7.3, 7.2$ Hz, 2H, 7'-H), 2.17–2.27 (m, 1H, 4'-H), 2.35–2.46 (m, 1H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 9'-H), 3.76–3.83 (m, 1H, 3'-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (dq, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 1H, 2'-H), 4.16–4.30

(m, 2H, 5-H), 4.39–4.47 (m, 1H, 4-H), 4.40 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.26 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, 6'-H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.6$ (2'-CH₃), 12.1 (5'-CH₃), 14.5 (CH(CH₃)₂), 15.4 (4'-CH₃), 17.9 (CH(CH₃)₂), 24.4 (C-7'), 28.2 (CH(CH₃)₂), 29.6 (C-8'), 39.5 (C-2'), 46.2 (C-4'), 55.2 (OCH₃), 58.6 (C-4), 63.2 (C-5), 69.4 (C-9'), 71.6 (C-3'), 72.5 (OCH₂PMP), 113.7 (ar PMB), 127.1 (C-6'), 129.2 (ar PMB), 130.6 (ar PMB), 137.1 (C-5'), 153.6 (C-2), 159.1 (ar PMB), 176.6 (C-1');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₃₉NO₆Na 484.26696, gefunden 484.267123.



(R)-3-((2'R,3'S,4'S,E)-9'-(4-Methoxybenzyloxy)-3'-(methoxymethoxy)-2',4',5'-trimethylnon-5'-enyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (3-167).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-166** (790.0 mg, 1.71 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (16 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas nacheinander Diisopropylethylamin (2.95 mL, 17.1 mmol, 10.0 eq.), Methoxymethylchlorid (0.711 mL, 8.56 mmol, 5.0 eq.), und Tetrabutylammoniumiodid (63.3 mg, 0.171 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben. Die gelb-braune Lösung wird 22 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg. (30 mL) und CH₂Cl₂ (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 1:1) liefert geschützten Alkohol **3-167** (718.6 mg, 83%) als farbloses Öl.

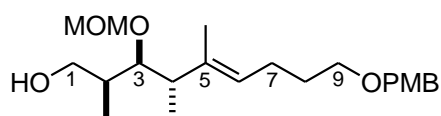
$R_f = 0.29$ (Petrolether/Et₂O, 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = -25.0$ (c 1.4, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.85$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH(CH₃)₂), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4-CH(CH₃)₂), 1.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 4'-CH₃), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.52–1.65 (m, 2H, 8'-H), 1.57 (s, 3H, 5'-CH₃), 2.01 (dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H, 7'-H), 2.29–2.42 (m, 2H, 4'-H, 4-CH(CH₃)₂), 3.29 (s, 3H, 3'-OCH₂OCH₃), 3.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 9'-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.84–3.91 (m, 2H, 2'-H, 3'-H), 4.13 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 4.21 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.27–4.33 (m, 1H, 4-H), 4.40 (s, 2H, OCH₂PMP), 4.49 (s, 2H, 3'-OCH₂OCH₃), 5.14 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 6'-H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.0 (2'- CH_3), 13.8 (4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.6 (4'- CH_3), 15.1 (4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 (C-5'), 24.4 (C-7'), 28.4 (4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.6 (C-8'), 40.1 (C-4'), 46.1 (C-2'), 55.2 (OCH_3 o. 3'- OCH_2OCH_3), 56.3 (OCH_3 o. 3'- OCH_2OCH_3), 58.9 (C-4), 63.2 (C-5), 69.6 (C-9' o. OCH_2PMP), 72.5 (C-9' o. OCH_2PMP), 81.3 (C-3'), 98.1 (3'- OCH_2OCH_3), 113.7 (ar PMB), 126.0 (C-6'), 129.2 (ar PMB), 130.7 (ar PMB), 137.2 (C-5'), 153.7 (C-2'), 159.1 (ar PMB), 175.1 (C-1');

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{Na}$ 528.29317, gefunden 528.293509.



(2*S*,3*S*,4*S*,*E*)-9-(4-Methoxybenzyloxy)-3-(methoxymethoxy)-2,4,5-trimethylnon-5-en-1-ol (3-168).

Zu einer Lösung aus Oxazolidinon **3-167** (61.2 mg, 1.21 mmol, 1.0 eq.) in abs. Et_2O (15 mL) und abs. MeOH (0.2 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas portionsweise LiAlH_4 (65.9 mg, 3.03 mmol, 2.5 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 1 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (30 mL) und CH_2Cl_2 (30 mL) versetzt und 30 min heftig gerührt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 2:3) liefert Alkohol **3-168** (359.4 mg, 78%) als farbloses Öl.

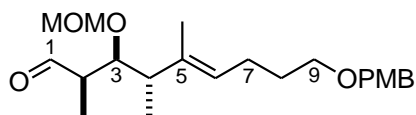
R_f = 0.25 (Petrolether/ Et_2O , 2:3);

$[\alpha]_D^{20}$ = +31.9 (c 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2- CH_3), 0.89 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 4- CH_3), 1.57 (s, 3H, 5- CH_3), 1.58–1.69 (m, 2H, 8-H), 1.83–1.95 (m, 1H, 2-H), 2.06 (dt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H, 7-H), 2.31 (dp, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H, 4-H), 3.37 (s, 3H, 3- OCH_2OCH_3), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 9-H), 2.45–3.52 (m, 2H, 1-H), 3.63 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H, 3-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.45 (d, J = 1.3 Hz, 2H, 3- OCH_2OCH_3), 5.26 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H, 6-H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ar PMB);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 9.2 (2- CH_3), 13.2 (5- CH_3), 15.7 (4- CH_3), 24.5 (C-7), 29.7 (C-8), 36.3 (C-2), 45.7 (C-4), 55.3 (OCH_3), 56.1 (3- OCH_2OCH_3), 64.9 (C-1), 69.7 (C-9), 72.6 (OCH_2PMP), 80.0 (C-3), 98.3 (3- OCH_2OCH_3), 113.8 (ar PMB), 126.4 (C-6), 129.2 (ar PMB), 130.7 (ar PMB), 136.8 (C-5), 159.1 (ar PMB);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Na}$ 403.24550, gefunden 403.245669.



(2*R*,3*S*,4*S*,*E*)-9-(4-Methoxybenzyloxy)-3-(methoxymethoxy)-2,4,5-trimethylnon-5-enal (3-169).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-168** (334.0 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (15 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ (484.0 mg, 1.14 mmol, 1.3 eq.) hinzugegeben und die farblose Lösung wird 4 h bei RT gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg./ges. NaHCO₃-Lsg./Wasser (1:1:1, 30 mL) und CH₂Cl₂ (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 2:1) liefert Aldehyd **3-169** (303.8 mg, 91%) als farbloses Öl.

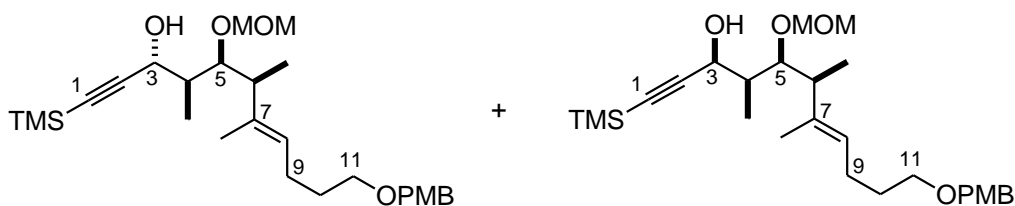
R_f = 0.60 (Petrolether/Et₂O, 2:3);

[α]_D²⁰ = -10.4 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.60 (s, 3H, 5-CH₃), 1.55–1.69 (m, 2H, 8-H), 2.06 (dt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, 7-H), 2.37 (dp, *J* = 7.1, 7.2 Hz, 1H, 4-H), 2.46 (dq, *J* = 7.0, 2.9 Hz, 1H, 2-H), 3.22 (s, 3H, 3-OCH₂OCH₃), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 9-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (dd, *J* = 8.1, 3.0 Hz, 1H, 3-H), 4.41 (s, 2H, OCH₂PMP), 4.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 3-OCH₂OCH₃), 4.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.25 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, 6-H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 (2-CH₃), 13.6 (5-CH₃), 16.1 (4-CH₃), 24.5 (C-7), 29.5 (C-8), 45.4 (C-2), 48.8 (C-4), 55.3 (OCH₃), 55.8 (3-OCH₂OCH₃), 69.6 (C-9), 72.6 (OCH₂PMP), 79.5 (C-3), 97.3 (3-OCH₂OCH₃), 113.7 (ar PMB), 127.1 (C-6), 129.2 (ar PMB), 130.7 (ar PMB), 136.2 (C-5), 159.1 (ar PMB), 204.1 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₃₄O₅Na 401.22985, gefunden 401.229875.

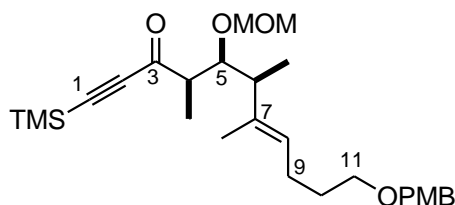


(4*S*,5*S*,6*S*,*E*)-11-(4-Methoxybenzyloxy)-5-(methoxymethoxy)-4,6,7-trimethyl-1-(trimethylsilyl)undec-7-en-1-in-3-ol (3-170a/b).

Zu einer Lösung aus TMS-Acetylen (151 μ L, 1.07 mmol, 1.5 eq.) in abs. THF (5.0 mL) wird bei -78 °C unter Schutzgas *n*BuLi (0.342 mL, 0.86 mmol, 2.5M in Hexan, 1.2 eq.) zugetropft und die farblose Lösung wird 30 min bei -78 °C gerührt. Nun wird eine Lösung aus Aldehyd **3-169** (270.0 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (5.0 mL) zugetropft und das Gemisch wird 1 h bei -78 °C gerührt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (20 mL) und Et_2O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 5:2) liefert Propargylalkohol **3-170a/b** (298.2 mg, 88%) als farbloses Öl in einem 1:1-Diastereomeren-Gemisch.

$R_f = 0.62$ und 0.66 (Petrolether/ Et_2O , 2:3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{SiNa}$ 499.28502, gefunden 499.285067.



(4*R*,5*S*,6*S*,*E*)-11-(4-Methoxybenzyloxy)-5-(methoxymethoxy)-4,6,7-trimethyl-1-(trimethylsilyl)undec-7-en-1-in-3-on (3-172).

Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (27 μ L, 0.32 mmol, 1.5 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (3.0 mL) wird bei -78 °C unter Schutzgas abs. DMSO (45 μ L, 0.63 mmol, 3.0 eq.) zugetropft und die farblose Lösung wird 10 min bei -78 °C gerührt, bevor eine Lösung aus Propargylalkohol **3-170a/b** (100.0 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (1.0 mL) zugetropft wird. Die weiße Suspension wird 30 min bei -78 °C gerührt und Triethylamin (189 μ L, 1.36 mmol, 6.5 eq.) wird zugetropft, woraus wieder eine farblose Lösung resultiert, welche eine weitere h bei -78 °C gerührt wird. Die nun weiße Suspension wird über einen Zeitraum von 1 h auf -40 °C erwärmt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (20 mL) und CH_2Cl_2 (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) ausgeschüttelt. Die

vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 4:1) liefert Keton **3-172** (74.8 mg, 75%) als farbloses Öl.

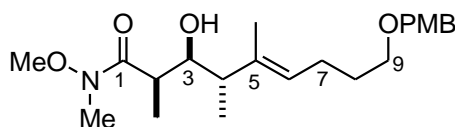
$R_f = 0.52$ (Petrolether/ Et_2O , 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +16.7$ (c 1.5, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.25$ (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.59–1.71 (m, 1H, 10-H), 1.63 (s, 3H, 7- CH_3), 2.08 (dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H, 9-H), 2.38 (dq, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H, 4-H), 2.68 (dq, $J = 7.0, 3.7$ Hz, 1H, 6-H), 3.28 (s, 3H, 5- OCH_2OCH_3), 3.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 11-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.19 (dd, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H, 5-H), 4.43 (s, 2H, OCH_2PMP), 4.51 (s, 2H, 5- OCH_2OCH_3), 5.24 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H, 8-H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.8$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 9.6 (4- CH_3), 13.6 (7- CH_3), 15.9 (6- CH_3), 24.5 (C-9), 29.5 (C-10), 46.0 (C-6), 50.5 (C-4), 55.2 (OCH_3), 55.9 (5- OCH_2OCH_3), 69.6 (C-11), 72.5 (OCH_2PMP), 79.8 (C-5), 97.3 (5- OCH_2OCH_3), 98.7 (C-1 o. C-2), 101.6 (C-1 o. C-2), 113.7 (ar PMB), 126.6 (ar PMB), 129.2 (ar PMB), 130.7 (ar PMB), 136.4 (C-7), 159.1 (ar PMB), 189.8 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{SiNa}$ 497.26937, gefunden 497.269963.



(2R,3S,4S,E)-9-(4-Methoxybenzyloxy)-3-hydroxy-N-methoxy-N,2,4,5-tetramethylnon-5-enamid (3-174).

Zu einer Lösung aus *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (4.63 g, 47.4 mmol, 3.0 eq.) in abs. THF (70 mL) wird Me_3Al (22.9 mL, 45.9 mmol, 2.0M in Hexan, 2.9 eq.) bei 0 °C unter Schutzgas zugetropft. Die gelbe Lösung wird 30 min bei 0 °C gerührt und auf –20 °C abgekühlt, bevor eine Lösung aus Aldolprodukt **3-166** (7.3 g, 15.8 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (70 mL) zugetropft wird. Das Gemisch wird 30 min bei –20 °C gerührt und dann über einen Zeitraum von 3 h auf RT erwärmt, wo es weitere 16 h gerührt wird, bevor es bei 0 °C mit 0.5M HCl-Lsg. (100 mL) und CH_2Cl_2 (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 1:3) liefert Weinreb-Amid **3-174** (5.1 g, 82%) als farbloses Öl.

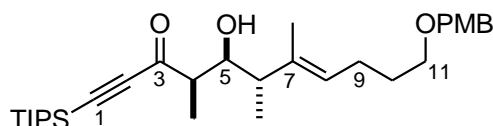
$R_f = 0.28$ (Petrolether/ Et_2O , 1:4);

$[\alpha]_D^{20} = +1.7$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.58 (s, 3H, 5-CH₃), 1.60–1.70 (m, 2H, 8-H), 2.10 (ddt, *J* = 14.4, 7.2, 3.4 Hz, 2H, 7-H), 2.24 (ddq, *J* = 9.5, 7.0, 6.8 Hz, 1H, 4-H), 2.95–3.07 (m, 1H, 2-H), 3.19 (s, 3H, NCH₃), 3.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 9-H), 3.70 (s, 3H, NOCH₃), 3.75 (dd, *J* = 9.6, 1.8 Hz, 1H, 3-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.41 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.24 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H, 6-H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.6 (2-CH₃), 12.1 (5-CH₃), 16.1 (4-CH₃), 24.3 (C-7), 29.7 (C-8), 35.9 (NCH₃), 45.6 (C-4), 55.2 (OCH₃), 61.4 (C-2), 69.5 (NOCH₃), 72.5 (C-9), 72.5 (C-3), 72.5 (OCH₂PMP), 113.7 (ar PMB), 125.9 (C-6), 129.2 (ar PMB), 130.8 (C-5), 137.6 (ar PMB), 159.0 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₃₅NO₅Na 416.24074, gefunden 416.240485.



(4*R*,5*S*,6*S*,*E*)-11-(4-Methoxybenzyloxy)-5-hydroxy-4,6,7-trimethyl-1-(triisopropylsilyl)undec-7-en-1-in-3-on (3-175).

Zu einer Lösung aus TIPS-Acetylen (11.6 mL, 51.8 mmol, 4.0 eq.) in abs. THF (140 mL) wird bei –78 °C unter Schutzgas *n*BuLi (20.7 mL, 51.8 mmol, 2.5M in Hexan, 4.0 eq.) zugetropft und das Gemisch wird über einen Zeitraum von 20 min auf RT erwärmt. Die farblose Lösung wird 20 min bei RT gerührt und dann wieder auf –78 °C abgekühlt. Nun wird eine Lösung aus Weinreb-Amid **3-174** (5.1 g, 13.0 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (50 mL) zugetropft und das Gemisch wird innerhalb von 3 h auf RT erwärmt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (200 mL) und Et₂O (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 3:1) liefert Alkinon **3-175** (6.0 g, 90%) als farbloses Öl.

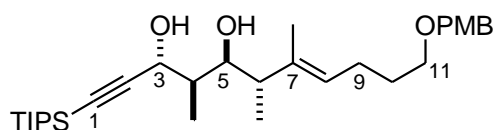
R_f = 0.27 (Petrolether/Et₂O, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +24.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.96–1.10 (m, 21H, 1-SiCH(CH₃)₂), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.52 (s, 1H, 7-CH₃), 1.58 (tt, *J* = 6.9, 6.7 Hz, 2H, 10-H), 1.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 5-OH), 2.05 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H, 9-H), 2.13 (dq, *J* =

9.7, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 2.59 (dq, $J = 6.7, 2.3$ Hz, 1H, 4-H), 3.35 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 11-H), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (dd, $J = 9.9, 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 4.34 (s, 3H, OCH₂PMP), 5.25 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H, 8-H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.3$ (4-CH₃), 11.0 (Si(CH(CH₃)₂)), 11.8 (7-CH₃), 15.4 (6-CH₃), 18.5 (Si(CH(CH₃)₂)), 24.6 (C-10), 29.6 (C-9), 46.7 (C-6), 50.2 (C-4), 55.3 (OCH₃), 69.4 (C-11), 71.8 (C-5), 72.6 (OCH₂PMP), 96.0 (C-1 o. C-2), 103.6 (C-1 o. C-2), 113.7 (ar PMB), 128.4 (C-8), 129.3 (ar PMB), 130.6 (ar PMB), 136.1 (C-7), 159.1 (ar PMB), 190.0 (C-3);
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₅₀O₄SiNa, 537.33706, gefunden 537.337081.



(3R,4R,5S,6S,E)-11-(4-Methoxybenzyloxy)-4,6,7-trimethyl-1-(triisopropylsilyl)undec-7-en-1-yn-3,5-diol (3-176).

Zu einer Suspension aus NMe₄BH(OAc)₃¹⁶⁹ (2.87 g, 10.9 mmol, 5.0 eq.) in abs. Acetonitril (80 mL) wird bei RT unter Schutzgas Eisessig (80 mL) zugetropft und die farblose Lösung wird 30 min bei RT gerührt. Das Gemisch wird auf –35 °C abgekühlt und eine Lösung aus Alkinon **3-175** (6.0 g, 11.7 mmol, 1.0 eq.) in abs. Acetonitril (80 mL) wird zugetropft. Die farblose Lösung wird 4 d bei –35 °C gerührt, bevor diese vorsichtig auf eiskalte ges. NaHCO₃-Lsg. (150 mL) gegossen wird. Das Gemisch wird heftig gerührt und es wird festes NaHCO₃ hinzugegeben, bis pH 7 gewährleistet ist. Die weiße Suspension mit ges. Rochelle Salz-Lsg./CH₂Cl₂ (1:1, 350 mL) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 250 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden hellgelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 2:1) liefert Diol **3-176** (5.1 g, 85%) als farbloses Öl mit einem *dr* von 85:15 (Aufreinigung auf der nächsten Stufe über Flash-Chromatographie möglich).

Hauptisomer:

$R_f = 0.29$ (Petrolether/Et₂O, 3:2);

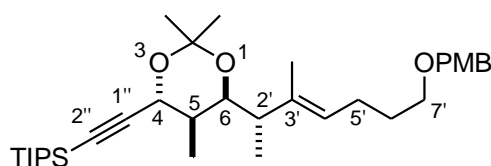
$[\alpha]_D^{20} = +27.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.05–1.09 (m, 21H, SiCH(CH₃)₂), 1.49–1.57 (m, 1H, 6-H), 1.55 (s, 3H, 7-CH₃), 1.66 (dt, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 2H, 10-H), 2.07–2.24 (m, 3H, 4-H, 9-H), 3.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 11-H), 3.63–3.74 (m, 1H, 3-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.20 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H, 5-H), 4.41 (d, $J =$

2.5 Hz, 2H, OCH₂PMP), 5.32 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H, 8-H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.3$ (4-CH₃), 11.2 (Si(CH(CH₃)₂)), 11.6 (7-CH₃), 14.9 (6-CH₃), 18.6 (Si(CH(CH₃)₂)), 24.7 (C-10), 29.6 (C-9), 38.9 (C-6), 46.7 (C-4), 55.2 (OCH₃), 67.9 (C-3), 69.5 (C-11), 71.9 (C-5), 72.6 (CH₂OPMP), 85.2 (C-1 o. C-2), 109.1 (C-1 o. C-2), 113.7 (ar PMB), 128.6 (C-8), 129.3 (ar PMB), 130.5 (ar PMB), 136.2 (C-7), 159.1 (ar PMB);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₅₂O₄SiNa 539.35271, gefunden 539.352722.



(4R,5R,6S)-4-(Triisopropylsilyl)ethynyl-6-((S,E)-7'-(4-methoxybenzyloxy)-3'-methylhept-3'-en-2'-yl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan (3-177).

Zu einer Lösung aus Diol **3-176** (4.5 g, 8.71 mmol, 1.0 eq.) in abs. Aceton (55 mL) wird bei RT unter Schutzgas 2,2-Dimethoxypropan (8.54 mL, 69.7 mmol, 8.0 eq.) und (±)-Camphersulfonsäure (0.20 g, 0.87 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben und die hellorange Lösung wird 90 min bei RT gerührt. Das Gemisch wird mit Triethylamin (3 mL) versetzt und im Vakuum stark aufkonzentriert wird, bevor das verbleibende hellgelbe Öl mit Wasser (200 mL) und Et₂O (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 20:1) liefert Acetal **3-177** (3.6 g, 74%) als farbloses Öl.

Hauptisomer:

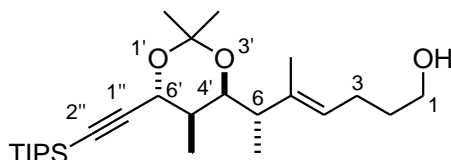
$R_f = 0.30$ (Petrolether/Et₂O, 7:1);

$[\alpha]_D^{20} = +23.3$ (c 1.2, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1.00–1.13 (m, 21H, SiCH(CH₃)₂), 1.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.30 (s, 3H, 2-C(CH₃)₂), 1.53 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.61 (s, 3H, 2-C(CH₃)₂), 1.57–1.66 (m, 2H, 6'-H), 1.75–1.83 (m, 1H, 2'-H), 1.99–2.13 (m, 2H, 5'-H), 2.13–2.23 (m, 1H, 5-H), 3.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 7'-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (dd, $J = 10.4, 2.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.40 (s, 2H, OCH₂PMP), 4.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 5.16 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 4'-H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.2$ (SiCH(CH₃)₂), 12.3 (3'-CH₃), 15.3 (5-CH₃), 18.6 (6-CH₃), 18.6 (SiCH(CH₃)₂), 23.3 (2-C(CH₃)₂), 24.2 (C-5'), 29.7 (C-6'), 29.9 (2-

C(CH₃)₂), 35.9 (C-5), 43.6 (C-5), 55.2 (OCH₃), 68.3 (C-6), 69.6 (C-4 o. C-7'), 69.6 (C-4 o. C-7'), 72.6 (OCH₂PMP), 86.7 (C-2'' o. C-1''), 100.4 (2-C(CH₃)₂), 108.9 (C-2'' o. C-1''), 113.7 (ar PMB), 124.8 (C-4'), 129.2 (ar PMB), 130.8 (ar PMB), 137.4 (C-3'), 159.1 (ar PMB);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₄H₅₆O₄SiNa 579.38401, gefunden 579.384070.



(*S,E*)-5-Methyl-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-2',2',5'-trimethyl-6'-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1',3'-dioxan-4'-yl)hept-4-en-1-ol (3-178).

Zu einer Lösung aus PMP-Ether **3-177** (3.54 g, 6.36 mmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂/pH 7 Puffer (10:1, 100 mL) wird bei 0 °C 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon (1.44 g, 6.36 mmol, 1.0 eq.) hinzugegeben. Die grüne Suspension wird 1 h heftig bei 0 °C gerührt und es wird weiteres 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon (0.72 g, 3.18 mmol, 0.5 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird weitere 2 h bei RT heftig gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg./ges. NaHCO₃-Lsg./Wasser (1:1:4, 100 mL) und CH₂Cl₂ (100 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 6:1→2:1) liefert Alkohol **3-178** (2.7 g, 98%) als farbloses Öl.

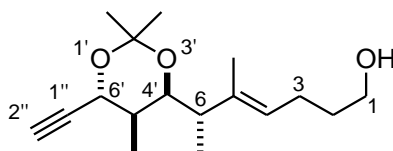
R_f = 0.17 (Petrolether/Et₂O, 4:1);

[α]_D²⁰ = +28.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.03–1.21 (m, 21H, SiCH(CH₃)₂), 1.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.32 (s, 3H, 2-C(CH₃)₂), 1.58 (s, 3H, 5-CH₃), 1.62 (s, 3H, 2-C(CH₃)₂), 1.60–1.69 (m, 2H, 2-H), 1.73–1.85 (m, 1H, 6-H), 2.01–2.11 (m, 1H, 3-H), 2.13–2.28 (m, 2H, 3-H, 5'-H), 3.57–3.69 (m, 2H, 1-H), 4.21 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H, 6'-H), 4.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 4'-H), 5.30 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 11.8 (5-CH₃), 14.9 (5'-CH₃), 18.6 (6-CH₃), 18.6 (SiCH(CH₃)₂), 23.3 (2-C(CH₃)₂), 25.2 (C-3), 29.6 (2-C(CH₃)₂), 32.4 (C-2), 35.9 (C-6), 44.0 (C-5'), 63.3 (C-1), 68.2 (C-4'), 69.4 (C-6'), 86.8 (C-1'' o. C-2''), 100.6 (2-C(CH₃)₂), 108.8 (C-1'' o. C-2''), 125.9 (C-4), 137.3 (C-5);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₄₈O₃SiNa 459.32649, gefunden 459.326571.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-Ethinyl-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-en-1-ol (3-179).

Zu einer Lösung aus TIPS-Acetylen **3-178** (0.55 g, 1.26 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 mL) wird bei 0 °C Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Trihydrat (0.48 g, 1.51 mmol, 1.2 eq.) hinzugegeben. Die farblose Lösung wird 1 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) und Et₂O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 60 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 4:1) liefert Alkinol **3-179** (0.34 g, 97%) als weißen Feststoff.

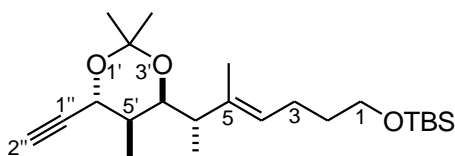
$R_f = 0.17$ (Petrolether/Et₂O, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = +26.7$ (*c* 1.2, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.32 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.59 (s, 3H, 5-CH₃), 1.64 (tt, $J = 7.1, 6.1$ Hz, 2H, 2-H), 1.87–1.96 (m, 1H, 6-H), 2.01–2.11 (m, 1H, 3-H), 2.12–2.29 (m, 2H, 3-H, 5'-H), 2.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 2''-H), 3.56–3.70 (m, 2H, 1-H), 4.01 (dd, $J = 10.6, 3.0$ Hz, 1H, 4'-H), 4.29 (dd, $J = 4.3, 2.3$ Hz, 1H, 6'-H), 5.30 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.3$ (6-CH₃), 12.0 (5-CH₃), 15.0 (5'-CH₃), 23.4 (2'-C(CH₃)₂), 25.3 (C-3), 27.6 (2'-C(CH₃)₂), 32.4 (C-2), 36.7 (C-6), 43.7 (C-5'), 63.3 (C-1), 66.8 (C-6'), 69.5 (C-4'), 73.8 (C-2''), 84.2 (C-1''), 101.0 (2'-C(CH₃)₂), 125.9 (C-4), 137.1 (C-5);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₈O₃SiNa 303.19307, gefunden 303.193360.



tert-Butyl((*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-ethinyl-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-enyloxy)dimethylsilyl ether (3-180).

Zu einer Lösung aus Alkinol **3-179** (100.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (2.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas nacheinander Imidazol (48.6 mg, 0.71 mmol, 2.0 eq.) und TBS-Chlorid (69.9 mg, 0.46 mmol, 1.3 eq.) hinzugegeben. Die hellgelbe Lösung wird 3 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen

werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 20:1) liefert Silylether **3-180** (135.2 mg, 96%) als farbloses Öl.

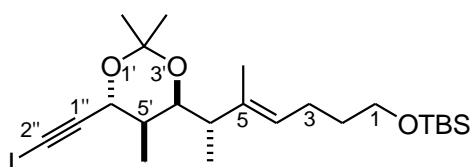
$R_f = 0.32$ (Petrolether/Et₂O, 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = +10.3$ (*c* 2.2, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.31 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.50 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.55 (s, 3H, 5-CH₃), 1.51–1.59 (m, 2H, 2-H), 1.90 (ddq, *J* = 10.1, 6.9, 4.2 Hz, 1H, 5'-H), 1.97–2.09 (m, 2H, 3-H), 2.19 (dq, *J* = 10.4, 7.1 Hz, 1H, 6-H), 2.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 2''-H), 3.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 3.99 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H, 4'-H), 4.30 (dd, *J* = 4.3, 2.3 Hz, 1H, 6'-H), 5.18 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (Si(CH₃)₃), 11.3 (5'-CH₃), 12.6 (5-CH₃), 15.4 (6-CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 23.4 (2'-C(CH₃)₂), 23.9 (C-3), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 28.0 (2'-C(CH₃)₂), 32.9 (C-2), 36.7 (C-5'), 43.3 (C-6), 62.6 (C-1), 67.0 (C-2''), 69.7 (C-6'), 73.7 (C-4'), 84.4 (C-1'), 100.8 (2'-C(CH₃)₂), 125.0 (C-4), 137.0 (C-5);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₃H₄₂O₃SiNa 417.27954, gefunden 417.279768.



tert-Butyl((*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-(*2''*-iodoethynyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-enyloxy)dimethylsilan (3-185).

Zu einer Lösung aus Alkin **3-180** (67.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (0.6 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss nacheinander *N*-Iodsuccinimid (42.0 mg, 0.19 mmol, 1.1 eq.) und Silbernitrat (3.5 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben. Die gelbe Lösung wird 2 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt, bevor mit Wasser (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 30:1) liefert Iodalkin **3-185** (57.1 mg, 65%) als farbloses Öl.

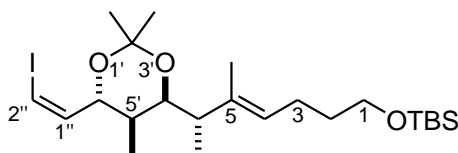
$R_f = 0.39$ (Petrolether/Et₂O, 20:1);

$[\alpha]_D^{20} = +20.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.30 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.47 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.49–1.58 (m, 2H, 2-H), 1.55 (s, 3H, 5-CH₃), 1.90 (ddq, *J* = 10.1, 6.9, 4.2 Hz, 1H, 5'-H), 1.97–2.10 (m, 2H, 3-H), 2.18 (dq, *J* = 10.4, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 3.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 3.94 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H, 4'-H), 4.45 (dd, *J* = 4.3, 1.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.17 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (Si(CH₃)₃), 2.2 (C-2''), 11.3 (5'-CH₃), 12.6 (5-CH₃), 15.4 (6-CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 23.3 (2'-C(CH₃)₂), 23.9 (C-3), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 27.9 (2'-C(CH₃)₂), 32.9 (C-2), 36.7 (C-5'), 43.3 (C-6), 62.6 (C-1), 68.6 (C-6'), 69.8 (C-4'), 94.8 (C-1'), 100.7 (2'-C(CH₃)₂), 125.0 (C-4), 137.0 (C-5);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₃H₄₁IO₃SiNa 543.17619, gefunden 543.176625.



***tert*-Butyl((*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-((*Z*)-2''-iodovinyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-enyloxy)dimethylsilan (**3-189**).**

Zu einer Lösung aus Iodalkin **3-185** (53.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF/*i*-PrOH (1:1, 1.6 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss nacheinander Triethylamin (24 µL, 0.17 mmol, 1.7 eq.) und *o*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid¹⁷⁵ (**3-193**) (39.8 mg, 0.18 mmol, 1.8 eq.) hinzugegeben. Die hellgelbe Lösung wird 20 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt, bevor mit Wasser (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 40:1) liefert Vinyliodid **3-189** (42.3 mg, 80%) als farbloses Öl, welches ca. 16 % überreduziertes Nebenprodukt enthält.

R_f = 0.31 (Petrolether/Et₂O, 20:1);

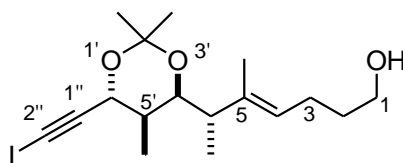
[α]_D²⁰ = +12.5 (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.84–0.92 (m, 12H, SiC(CH₃)₃, 6-CH₃), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.28 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.49–1.59 (m, 2H, 2-H), 1.55 (s, 3H, 5-CH₃), 1.95–2.09 (m, 1H, 5'-H), 1.97–2.10 (m, 2H, 3-H), 2.18–2.29 (m, 1H, 6-H), 3.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 3.71 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H, 4'-

H), 4.14 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H, 6'-H), 5.20 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.26 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H, 1''-H), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 2''-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 11.1 ($5'$ - CH_3), 12.7 (5 - CH_3), 15.8 (6 - CH_3), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 (C-3), 24.6 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.7 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.9 (C-2), 38.1 (C-5'), 42.7 (C-6), 62.6 (C-1), 70.7 (C-6'), 74.6 (C-4'), 84.8 (C-2''), 101.0 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 124.9 (C-4), 137.1 (C-5), 140.3 (C-1'');

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{IO}_3\text{SiNa}$ 545.19238, gefunden 545.19247.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-(2''iodoethynyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-en-1-ol (3-184).

Zu einer Lösung aus Alkin **3-179** (208.0 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (1.1 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss nacheinander *N*-Iodsuccinimid (217.0 mg, 0.96 mmol, 1.3 eq.) und Silbernitrat (25.2 mg, 0.15 mmol, 0.2 eq.) hinzugegeben. Die gelbe Lösung wird 2 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt, bevor mit Wasser (20 mL) und Et_2O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 \times 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 3:2) liefert Iodalkin **3-184** (189.3 mg, 63%) als farbloses Öl.

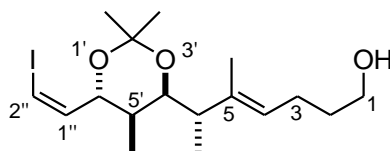
$R_f = 0.20$ (Petrolether/ Et_2O , 3:2);

$[\alpha]_D^{20} = +25.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $5'$ - CH_3), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6 - CH_3), 1.31 (s, 3H, $2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.48 (s, 3H, $2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.59 (s, 3H, 5 - CH_3), 1.65 (tt, $J = 7.3, 6.1$ Hz, 2-H), 2.06 (dq, $J = 6.8, 5.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.01–2.11 (m, 1H, 3-H), 2.12–2.28 (m, 2H, 3-H, $5'$ -H), 3.63 (dt, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 2H, 1-H), 3.96 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H, $4'$ -H), 4.44 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, $6'$ -H), 5.30 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.4$ (C-2''), 11.3 (6 - CH_3), 12.0 (5 - CH_3), 15.0 ($5'$ - CH_3), 23.3 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.2 (C-3), 27.5 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 32.4 (C-2), 36.7 (C-6), 43.8 (C-5'), 63.3 (C-1), 68.5 (C-6'), 69.6 (C-4'), 94.6 (C-1''), 100.9 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125.9 (C-4), 137.1 (C-5);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{IO}_3\text{Na}$ 429.09026, gefunden 429.089987.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-((*Z*)-2''-Iodovinyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-en-1-ol (3-188).

Zu einer Lösung aus Iodalkin **3-184** (160.0 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF/*i*-PrOH (1:1, 3.5 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss nacheinander Triethylamin (66 μ L, 0.47 mmol, 1.2 eq.) und *o*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid¹⁷⁵ (**3-193**) (102.6 mg, 0.47 mmol, 1.2 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 20 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt und weiteres Triethylamin (33 μ L, 0.24 mmol, 0.6 eq.) und *o*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid¹⁷⁵ (**3-192**) (51.3 mg, 0.24 mmol, 0.6 eq.) wird hinzugegeben. Die gelbe Lösung wird für weitere 3.5 h unter Lichtausschluss gerührt, bevor mit Wasser (30 mL) und Et₂O (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 \times 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 3:2) liefert Vinyliodid **3-188** (105.3 mg, 65%) als farbloses Öl, welches 20% überreduziertes Nebenprodukt enthält

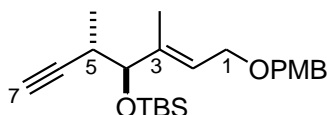
$R_f = 0.20$ (Petrolether/Et₂O, 3:2);

$[\alpha]_D^{20} = +13.7$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.87$ (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.28 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.57 (s, 3H, 5-CH₃), 1.64 (tt, *J* = 7.1, 6.1 Hz, 2-H), 1.77–1.88 (m, 1H, 5'-H), 1.99–2.11 (m, 1H, 3-H), 2.11–2.22 (m, 1H, 3-H), 2.22–2.34 (m, 1H, 6-H), 3.55–3.67 (m, 2H, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 4.12 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H, 6'-H), 5.31 (dd, *J* = 6.6 Hz, 1H, 4-H), 6.24 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1H, 1''-H), 6.46 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H, 2''-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.0$ (6-CH₃), 11.9 (5-CH₃), 15.3 (5'-CH₃), 24.3 (2'-C(CH₃)₂), 24.6 (C-3), 25.4 (2'-C(CH₃)₂), 32.4 (C-2), 38.0 (C-6), 43.1 (C-5'), 63.3 (C-1), 70.3 (C-6'), 74.4 (C-4'), 84.9 (C-2''), 101.2 (2'-C(CH₃)₂), 125.9 (C-4), 137.0 (C-5), 140.2 (C-1'');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₉IO₃Na 431.10591, gefunden 431.10581.



((4*S*,5*S*,*E*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-3,5-dimethylhept-2-en-6-in-4-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (3-54).

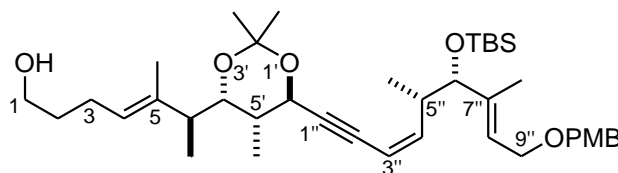
Zu einer Lösung aus TMS-Alkin **3-49** (300.0 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.) in abs. MeOH (1.0 mL) wird bei RT unter Schutzgas trockenes K₂CO₃ (218.4 mg, 1.63 mmol, 2.5 eq.) zugegeben und die Suspension wird 16 h bei RT gerührt, bevor mit Wasser (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 15:1) liefert Alkin **3-54** (225.1 mg, 89%) als farbloses Öl. $R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc, 15:1);

$[\alpha]_D^{20} = +14.0$ (c 1.4, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.01$ (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1.57 (s, 1H, 3-H), 2.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 7-H), 2.56 (ddq, $J = 14.7, 7.3, 2.3$ Hz, 1H, 5-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 4-H), 4.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 1-H), 4.42 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.55 (dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.9$ (Si(CH₃)₂), -4.7 (Si(CH₃)₂), 11.4 (C-3), 17.7 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 32.9 (C-5), 55.3 (OCH₃), 65.9 (C-1), 72.2 (OCH₂PMP), 78.9 (C-7), 81.7 (C-4), 86.2 (C-6), 113.8 (ar PMB), 125.0 (C-2), 129.3 (ar PMB), 130.5 (ar PMB), 139.2 (C-3), 159.2 (ar PMB);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₃H₃₆O₃SiNa 411.23259, gefunden 411.232553.



(*S*,*E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6-((3''*Z*,5''*S*,6''*S*,7''*E*)-9''-(4-Methoxybenzyloxy)-6''-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5'',7''-dimethylnona-3'',7''-dien-1''-inyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-en-1-ol (3-202).

Zu einer Lösung aus Alkin **3-179** (115.0 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) und Vinyljodid **3-51** (211.8 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) in abs. entgastem Diethylamin (8.0 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss nacheinander Kupfer(I)-jodid (39.1 mg, 0.21 mmol, 0.5 eq.) und

Pd(PPh₃)₄ (47.4 mg, 0.041 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben. Die gelb-braune Suspension wird 1 h unter Lichtausschluss bei RT heftig gerührt, bevor das Gemisch vollständig im Vakuum eingengt wird. Aufreinigung des verbleibenden braunroten Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/EtOAc, 10:1) liefert Eninol **3-202** (219.3 mg, 80%) als farbloses Öl.

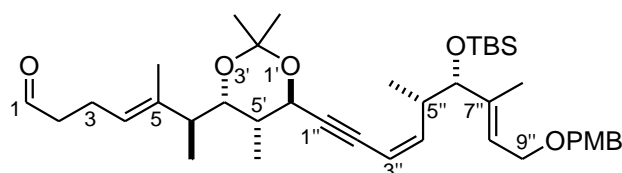
$R_f = 0.32$ (Petrolether/Et₂O, 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = +28.0$ (*c* 1.1, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.01$ (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 5''-CH₃), 0.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.34 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.54 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.60 (s, 3H, 5-CH₃), 1.60 (s, 3H, 7''-CH₃), 1.66 (tt, *J* = 7.1, 6.1 Hz, 2H, 2-H), 1.83–1.93 (m, 1H, 5'-H), 2.02–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.14–2.31 (m, 2H, 3-H, 5'-H), 2.89–2.99 (m, 1H, 6-H), 3.58–3.71 (m, 2H, 1-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, 4'-H), 4.01–4.10 (m, 3H, 6''-H, 9''-H), 4.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, OCH₂PMP), 4.48 (dd, *J* = 3.7, 1.9 Hz, 1H, 6'-H), 5.32 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H, 4-H), 5.50 (dd, *J* = 10.9, 1.8 Hz, 1H, 3''-H), 5.54 (dd, *J* = 6.3 Hz, 1H, 8''-H), 5.85 (dd, *J* = 10.2 Hz, 1H, 4''-H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ar PMB), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.1$ (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 11.3 (5'-CH₃), 12.0 (7''-CH₃), 12.3 (5-CH₃), 15.0 (5''-CH₃), 17.6 (6-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 23.4 (2'-C(CH₃)₂), 25.2 (C-3), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 28.1 (2'-C(CH₃)₂), 32.4 (C-2), 36.6 (C-6), 39.8 (C-5''), 43.8 (C-5'), 55.2 (OCH₃), 63.3 (C-1), 65.9 (C-9''), 67.8 (C-6'), 69.6 (OCH₂PMP), 71.3 (C-4'), 81.4 (C-2''), 82.8 (C-6''), 92.9 (C-1''), 100.6 (2'-C(CH₃)₂), 108.5 (C-3''), 113.7 (ar PMB), 123.5 (C-4), 125.8 (C-8''), 129.2 (ar PMB), 130.6 (ar PMB), 137.2 (C-7''), 140.0 (C-5), 147.0 (C-4''), 159.1 (ar PMB);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₀H₆₄O₆SiNa 691.43644, gefunden 691.436918.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6-((3''*Z*,5''*S*,6''*S*,7''*E*)-9''-(4-Methoxybenzyloxy)-6''-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5'',7''-dimethylnona-3'',7''-dien-1''-inyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-enal (3-203).

Zu einer Lösung aus Eninol **3-202** (153.0 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (4.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ (106.7 mg, 0.25 mmol, 1.1 eq.) hinzugegeben und die farblose Lösung wird 2 h bei 0 °C gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-

Lsg./ges. NaHCO₃-Lsg./Wasser (1:1:1, 20 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 4:1) liefert Eninal **3-203** (136.1 mg, 89%) als farbloses Öl.

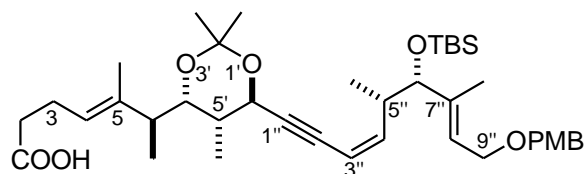
$R_f = 0.47$ (Petrolether/Et₂O, 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = +84.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.03$ (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 5''-CH₃), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.30 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.56 (s, 3H, 5-CH₃), 1.57 (s, 3H, 7''-CH₃), 1.85 (ddq, *J* = 10.2, 6.7, 3.4 Hz, 1H, 5'-H), 2.21 (ddq, *J* = 10.4, 7.0, 6.8 Hz, 1H, 5''-H), 2.26–2.39 (m, 2H, 3-H), 2.40–2.48 (m, 2H, 2-H), 2.92 (dq, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1H, 6-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, 4'-H), 3.99 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 6''-H), 4.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, 9''-H), 4.40 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, OCH₂PMP), 4.47 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 5.18 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H, 4-H), 5.48 (dd, *J* = 10.9, 1.8 Hz, 1H, 3''-H), 5.52 (dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 1H, 8''-H), 5.83 (dd, *J* = 10.4, 10.4 Hz, 1H, 4''-H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, ar PMB), 9.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.1$ (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 11.4 (5-CH₃), 12.3 (7''-CH₃), 12.5 (5'-CH₃), 15.2 (5''-CH₃), 17.6 (6-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 20.8 (C-3), 23.4 (2'-C(CH₃)₂), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 28.5 (2'-C(CH₃)₂), 36.5 (C-5'), 39.8 (C-6), 43.5 (C-5''), 43.8 (C-2), 55.3 (OCH₃), 65.9 (C-9''), 67.9 (C-6'), 69.6 (C-6''), 71.3 (OCH₂PMP), 81.4 (C-4'), 82.8 (C-2''), 93.0 (C-1''), 100.4 (2'-C(CH₃)₂), 108.5 (C-3'' o. C-8''), 113.8 (ar PMB), 123.0 (C-4), 123.6 (C-3'' o. C-8''), 129.3 (ar PMB), 130.6 (ar PMB), 138.6 (C-7''), 140.0 (C-5), 147.0 (C-4''), 159.1 (ar PMB), 202.8 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₀H₆₂O₆SiNa 721.44700, gefunden 721.446939.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6-((3''*Z*,5''*S*,6''*S*,7''*E*)-9''-(4-Methoxybenzyloxy)-6''-(*tert*-butylidimethylsilyloxy)-5'',7''-dimethylnona-3'',7''-dien-1''-inyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-ensäure (3-204).

Zu einer Lösung aus Eninal **3-203** (160.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.) in 2-Methyl-2-buten (1.0 mL) und *tert*-Butanol (10.0 mL) wird bei 0 °C eine Lösung aus Natriumchlorit (86.8 mg, 0.96 mmol, 4.0 eq.) und Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (149.7 mg, 0.96 mmol, 4.0 eq.) in Wasser (10.0 mL) zutropft. Das Gemisch wird 45 min bei 0 °C gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg./ges. NaCl-Lsg. (1:1, 30 mL) und Et₂O (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O/AcOH, 20:10:0.01) liefert Carbonsäure **3-204** (150.2 mg, 91%) als farbloses Öl.

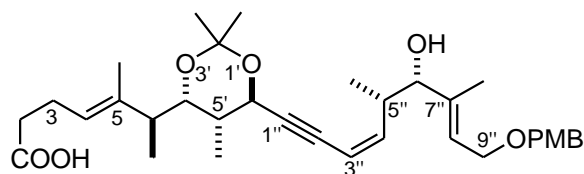
$R_f = 0.20$ (Petrolether/Et₂O, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +50.7$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.04$ (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 5''-CH₃), 0.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.30 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.57 (s, 3H, 5-CH₃), 1.57 (s, 3H, 7''-CH₃), 1.85 (ddq, *J* = 10.0, 6.5, 3.3 Hz, 1H, 5'-H), 2.15–2.25 (m, 1H, 5''-H), 2.26–2.41 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.86–2.97 (m, 1H, 6-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, 4'-H), 4.01 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 6''-H), 4.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, 9''-H), 4.41 (s, 2H, OCH₂PMP), 4.47 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.18 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, 4-H), 5.48 (dd, *J* = 11.1, 1.5 Hz, 1H, 3''-H), 5.52 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H, 8''-H), 5.83 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 1H, 4''-H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 11.4 (5-CH₃), 12.3 (7''-CH₃), 12.7 (5'-CH₃), 15.3 (5''-CH₃), 17.6 (6-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 23.1 (C-3), 23.4 (2'-C(CH₃)₂), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 28.5 (2'-C(CH₃)₂), 34.1 (C-5'), 36.6 (C-5''), 39.8 (C-6), 43.4 (C-2), 55.3 (OCH₃), 65.9 (C-9''), 67.9 (C-6'), 69.8 (C-6''), 71.3 (OCH₂PMP), 81.4 (C-4'), 82.8 (C-2''), 93.0 (C-1''), 100.4 (2'-C(CH₃)₂), 108.5 (C-3'' o. C-8''), 113.8 (ar PMB), 123.0 (C-4), 123.5 (C-3'' o. C-8''), 129.3 (ar PMB), 130.5 (ar PMB), 138.9 (C-7''), 140.1 (C-5), 147.0 (C-4''), 159.1 (ar PMB), 178.0 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{40}H_{62}O_7SiNa$ 705.41570, gefunden 705.415636.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6-((3''*Z*,5''*S*,6''*S*,7''*E*)-9''-(4-Methoxybenzyloxy)-6''-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5'',7''-dimethylnona-3'',7''-dien-1''-inyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-ensäure (3-205).

Eine Lösung aus Carbonsäure **3-204** (150.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.) in THF (3.0 mL) wird bei 0 °C mit Tetra-*n*-butyl-ammoniumfluorid-Trihydrat (198.0 mg, 0.44 mmol, 2.0 eq.) versetzt und 15 h bei 50 °C gerührt, bevor mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O/AcOH, 20:30:0.01) liefert *seco*-Säure **3-205** (100.3 mg, 80%) als farbloses Öl.

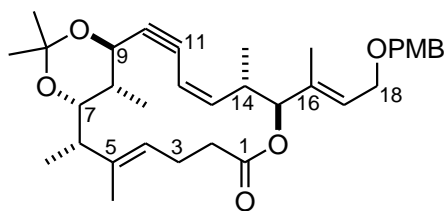
$R_f = 0.22$ (Petrolether/Et₂O, 1:2);

$[\alpha]_D^{20} = +39.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5''-CH₃), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.31 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.58 (s, 3H, 5-CH₃), 1.63 (s, 3H, 7''-CH₃), 1.87 (ddq, $J = 10.1, 6.8, 3.4$ Hz, 1H, 5'-H), 2.19 (ddq, $J = 10.3, 6.9, 6.9$ Hz, 1H, 5''-H), 2.26–2.40 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.90–3.02 (m, 1H, 6-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 4'-H), 4.00 (dd, $J = 10.4, 2.8$ Hz, 6''-H), 4.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 9''-H), 4.44 (s, 2H, OCH₂PMP), 4.49 (dd, $J = 3.4, 1.6$ Hz, 1H, 6'-H), 5.20 (dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 1H, 4-H), 5.57–5.68 (m, 2H, 3''-H, 8''-H), 5.83 (dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz, 1H, 4''-H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.3$ (5-CH₃), 11.8 (7''-CH₃), 13.3 (5'-CH₃), 15.3 (5''-CH₃), 17.2 (6-CH₃), 23.1 (C-3), 23.4 (2'-C(CH₃)₂), 28.4 (2'-C(CH₃)₂), 34.0 (C-5'), 36.6 (C-5''), 38.9 (C-6), 43.2 (C-2), 55.3 (OCH₃), 65.9 (C-9''), 67.9 (C-6'), 70.2 (C-6''), 71.9 (OCH₂PMP), 81.2 (C-4'), 82.2 (C-2''), 94.2 (C-1''), 100.5 (2'-C(CH₃)₂), 110.3 (C-3'' o. C-8''), 113.8 (ar PMB), 122.8 (C-4), 125.0 (C-3'' o. C-8''), 129.4 (ar PMB), 130.3 (ar PMB), 139.0 (C-7''), 139.0 (C-5), 145.7 (C-4''), 159.2 (ar PMB), 177.6 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na-H_2O]^+$ berechnet für $C_{34}H_{46}O_6Na$ 573.31866, gefunden 573.319090.



Macrolacton (3-208).

Zu einer Lösung aus *seco*-Säure **3-205** (88.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (6.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas nacheinander Triethylamin (184 µL, 0.93 mmol, 6.0 eq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (**3-206**) (0.30 mL, 0.77 mmol, 5.0 eq.) zugetropft und die hellgelbe Lösung wird 30 min bei 0 °C gerührt. Dieses Gemisch wird mit Toluol (8.0 mL) verdünnt und mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 8 h zu einer Lösung aus DMAP (472.6 mg, 3.87 mmol, 25.0 eq.) in Toluol (230 mL) bei RT zugetropft. Die weiße Suspension wird 16 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg. (150 mL) und Et₂O (150 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 150 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂/Et₂O, 50:1) liefert Macrolacton **3-208** (38.5 mg, 45%) als weißen Feststoff.

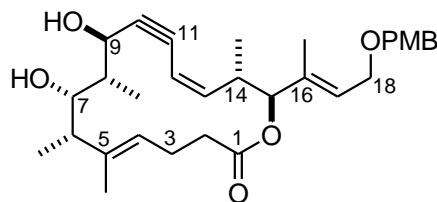
$R_f = 0.33$ (Petrolether/Et₂O, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +5.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 14-CH₃), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.63 (s, 3H, 16-CH₃), 1.67 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.72 (s, 3H, 5-CH₃), 1.69–1.76 (m, 1H, 8-H), 2.10 (ddq, *J* = 7.6, 7.5, 7.2 Hz, 1H, 6-H), 2.34–2.44 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.27 (ddq, *J* = 6.8, 4.0, 3.5 Hz, 1H, 14-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, 18-H), 4.26 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H, 7-H), 4.41 (s, 2H, OCH₂PMP), 4.59 (dd, *J* = 2.4, 1.4 Hz, 1H, 9-H), 5.10 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 15-H), 5.30 (dd, *J* = 5.5, 5.5 Hz, 1H, 17-H), 5.50 (dd, *J* = 10.6, 2.8 Hz, 1H, 12-H), 5.55 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H, 4-H), 5.79 (dd, *J* = 10.6, 10.6 Hz, 1H, 13-H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.4 (8-CH₃), 14.9 (16-CH₃), 15.1 (6-CH₃ o. 14-CH₃), 15.1 (6-CH₃ o. 14-CH₃), 18.7 (C-8), 23.2 (C-3), 23.4 (C(CH₃)₂), 30.8 (C(CH₃)₂), 34.9 (C-2), 35.4 (5-CH₃), 40.1 (C-14), 42.5 (C-6), 55.2 (OCH₃), 65.8 (C-18), 69.4 (C-9), 71.7 (OCH₂PMP), 74.1 (C-11), 79.3 (C-15), 82.4 (C-7), 95.1 (C-10), 100.1 (C(CH₃)₂), 109.7 (C-12), 113.8 (ar PMB), 120.3 (C-17), 125.4 (C-4), 129.4 (ar PMB), 130.3 (ar PMB), 134.4 (C-16), 141.4 (C-5), 144.8 (C-13), 159.2 (ar PMB), 172.2 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{34}H_{46}O_6Na$ 573.31921, gefunden 573.31954.



Macrolacton (3-209).

Zu einer Lösung aus Macrolacton **3-208** (5.0 mg, 9.1 μ mol, 1.0 eq.) in MeOH (1.5 mL) wird bei 0 °C konz. Salzsäure (25 μ L) zugetropft und die farblose Lösung wird 30 min bei RT gerührt. Das Gemisch wird vorsichtig mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. versetzt bis pH 7 gewährleistet ist und Et_2O (40 mL) wird hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 \times 40 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 2:3) liefert Diol **3-209** (4.0 mg, 87%) als weißen Feststoff.

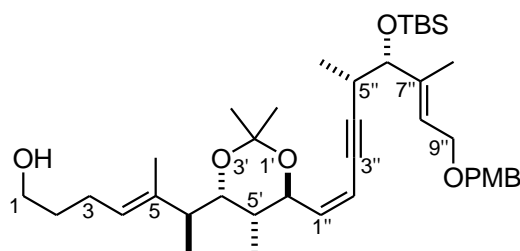
$R_f = 0.32$ (Petrolether/ Et_2O , 1:2);

$[\alpha]_D^{20} = +2.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.87$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 14- CH_3), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.62 (s, 3H, 16- CH_3), 1.69 (s, 3H, 5- CH_3), 1.86–1.95 (m, 1H, 8-H), 2.11 (ddq, $J = 9.7, 6.8, 6.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.28–2.51 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.27 (ddq, $J = 13.9, 9.8, 6.9$ Hz, 1H, 14-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 18-H), 4.41 (s, 2H, OCH_2PMP), 4.46–4.54 (m, 2H, 7-H, 9-H), 5.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 15-H), 5.49 (dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz, 1H, 4-H), 5.52 (dd, $J = 10.7, 2.2$ Hz, 1H, 12-H), 5.62 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, 17-H), 5.81 (dd, $J = 10.4, 10.4$ Hz, 1H, 13-H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, ar PMB);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.9$ (8- CH_3), 13.9 (16- CH_3), 15.9 (14- CH_3), 16.6 (6- CH_3), 17.9 (5- CH_3), 23.3 (C-3), 34.7 (C-2), 38.3 (C-8), 38.7 (C-14), 44.9 (C-6), 55.3 (OCH_3), 65.8 (C-18), 68.4 (C-9), 71.8 (OCH_2PMP), 75.3 (C-11), 81.1 (C-15), 82.8 (C-7), 95.1 (C-10), 109.5 (C-12), 113.8 (ar PMB), 122.4 (C-17), 126.8 (C-4), 129.5 (ar PMB), 130.2 (ar PMB), 134.8 (C-16), 139.1 (C-5), 145.3 (C-13), 159.2 (ar PMB), 172.3 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{31}H_{42}O_6Na$ 533.28736, gefunden 533.287634.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*S*,6'*S*)-6-((1''*Z*,5''*S*,6''*S*,7''*E*)-9''-(4-Methoxybenzyloxy)-6''-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5'',7''-dimethylnona-1'',7''-dien-3''-inyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-en-1-ol (3-210).

Zu einer Lösung aus Alkin **3-54** (64.7 mg, 0.167 mmol, 1.0 eq.) und Vinyljodid **3-188** (68.0 mg, 0.167 mmol, 1.0 eq.) in abs. entgastem Diethylamin (4.5 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss nacheinander Kupfer(I)-iodid (15.9 mg, 0.083 mmol, 0.5 eq.) und Pd(PPh₃)₄ (19.2 mg, 0.017 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben. Die gelb-braune Suspension wird 1 h unter Lichtausschluss bei RT heftig gerührt, bevor das Gemisch vollständig im Vakuum eingengt wird. Aufreinigung des verbleibenden braunroten Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 2:1) liefert Eninol **3-210** (mg, 70%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ (Petrolether/Et₂O, 1:1);

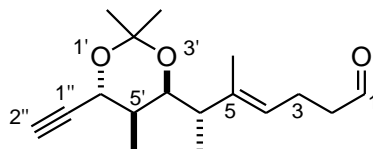
$[\alpha]_D^{20} = -28.8$ (*c* 1.2, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00$ (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 5''-CH₃), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.30 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.36 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.58 (s, 3H, 5-CH₃), 1.59 (s, 3H, 7''-CH₃), 1.62–1.70 (m, 1H, 5'-H), 1.74–1.84 (m, 1H, 5''-H), 2.00–2.13 (m, 2H, 2-H), 2.14–2.34 (m, 2H, 3-H), 2.69 (ddq, *J* = 14.4, 7.1, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 3.56–3.69 (m, 2H, 1-H), 3.73 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6''-H), 4.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, 9''-H), 4.37 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H, 6'-H), 4.41 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.33 (dd, *J* = 7.8, 6.6 Hz, 1H, 4-H), 5.55 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H, 8''-H), 5.58 (dd, *J* = 10.6, 1.8 Hz, 1H, 2''-H), 5.80 (dd, *J* = 10.6, 9.1 Hz, 1H, 1''-H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (Si(CH₃)₂), -4.7 (Si(CH₃)₂), 11.1 (6-CH₃), 11.5 (5-CH₃ o. 7''-CH₃), 11.8 (5-CH₃ o. 7''-CH₃), 15.3 (5''-CH₃), 17.5 (5'-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 23.9 (2'-C(CH₃)₂), 24.9 (2'-C(CH₃)₂), 25.5 (C-3), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 32.5 (C-5'), 32.7 (C-5''), 38.7 (C-6), 43.3 (C-2), 55.3 (OCH₃), 63.4 (C-1), 65.8 (C-9''), 70.4 (C-4'), 71.5 (C-6), 73.0 (OCH₂PMP), 77.7 (C-6''), 81.6 (C-3''), 98.8 (C-4''), 101.0 (2'-C(CH₃)₂), 112.0 (C-2'' o. C-

8''), 113.8 (ar PMB), 125.0 (C-2'' o. C-8''), 125.9 (C-4), 129.3 (ar PMB), 130.5 (ar PMB), 137.2 (C-7''), 139.2 (C-5), 140.0 (C-1''), 159.1 (ar PMB);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{40}H_{64}O_6SiNa$ 691.43699, gefunden 691.43718.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-Ethinyl-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-enal (3-182).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-179** (100.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (7.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ (166.4 mg, 0.39 mmol, 1.1 eq.) hinzugegeben und die farblose Lösung wird 3 h bei 0 °C gerührt, bevor mit ges. $Na_2S_2O_3$ -Lsg./ges. $NaHCO_3$ -Lsg./Wasser (1:1:1, 20 mL) und CH_2Cl_2 (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 7:2) liefert Aldehyd **3-182** (87.2 mg, 88%) als farbloses Öl.

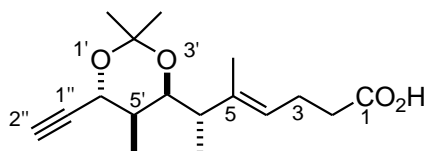
$R_f = 0.30$ (Petrolether/ Et_2O , 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +18.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.89$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 5'- CH_3), 1.30 (s, 3H, 2'- $C(CH_3)_2$), 1.49 (s, 3H, 2'- $C(CH_3)_2$), 1.58 (s, 3H, 5- CH_3), 1.86–1.94 (m, 1H, 5'-H), 2.20 (dq, $J = 10.5, 7.0$ Hz, 1H, 6-H), 2.33 (dt, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.40–2.47 (m, 2H, 2-H), 2.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 2''-H), 3.98 (d, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 4'-H), 4.31 (dd, $J = 4.2, 2.4$ Hz, 1H, 6'-H), 5.18 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H, 4-H), 9.74 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, 1-H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.3$ (5'- CH_3), 12.6 (5- CH_3), 15.3 (6- CH_3), 20.8 (2'- $C(CH_3)_2$), 23.4 (2'- $C(CH_3)_2$), 28.0 (C-3), 36.6 (C-5'), 43.3 (C-2), 43.8 (C-6), 66.9 (C-2''), 69.6 (C-6'), 73.8 (C-4'), 84.3 (C-1''), 100.8 (2'- $C(CH_3)_2$), 123.0 (C-4), 138.6 (C-5), 202.8 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{17}H_{28}O_3Na$ 301.17796, gefunden 301.17809.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-Ethinyl-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-ensäure (3-183).

Zu einer Lösung aus Aldehyd **3-182** (80.0 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq.) in 2-Methyl-2-buten (0.8 mL) und *tert*-Butanol (8.0 mL) wird bei 0 °C eine Lösung aus Natriumchlorit (104.0 mg, 1.15 mmol, 4.0 eq.) und Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (179.3 mg, 1.15 mmol, 4.0 eq.) in Wasser (8.0 mL) zutropft. Das Gemisch wird 20 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg./ges. NaCl-Lsg. (1:1, 30 mL) und Et₂O (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O/AcOH, 20:10:0.01) liefert Carbonsäure **3-183** (62.3 mg, 73%) als farbloses Öl.

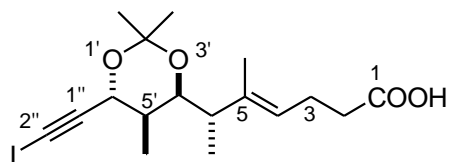
$R_f = 0.23$ (Petrolether/Et₂O, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +23.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.29 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.48 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.57 (s, 3H, 5-CH₃), 1.89 (ddq, *J* = 10.3, 6.8, 6.6 Hz, 1H, 5'-H), 2.19 (dq, *J* = 10.4, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 2.26–2.41 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 2''-H), 3.98 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H, 4'-H), 4.30 (dd, *J* = 4.2, 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 5.17 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (5'-CH₃), 12.6 (5-CH₃), 15.3 (6-CH₃), 23.1 (2'-C(CH₃)₂), 23.4 (2'-C(CH₃)₂), 27.9 (C-3), 34.1 (C-5'), 36.6 (C-2), 43.3 (C-6), 66.9 (C-2''), 69.7 (C-6'), 73.8 (C-4'), 84.3 (C-1''), 100.8 (2'-C(CH₃)₂), 123.0 (C-4), 138.8 (C-5), 178.7 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₆O₄Na 317.17288, gefunden



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-((2''-Iodethinyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-ensäure (3-187).

Zu einer Lösung aus Alkin **3-183** (45.0 mg, 0.153 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (0.6 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss nacheinander *N*-Iodsuccinimid (37.8 mg, 0.168 mmol, 1.1 eq.) und Silbernitrat (3.1 mg, 0.018 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben. Die gelbe Lösung wird 2 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt, bevor mit Wasser (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O/AcOH, 20:10:0.01) liefert Iodalkin **3-187** (48.5 mg, 76%) als farbloses Öl.

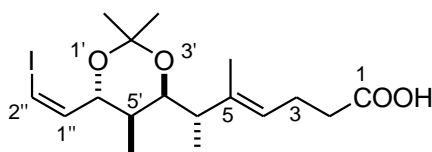
$R_f = 0.23$ (Petrolether/Et₂O, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +60.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.29 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.46 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.57 (s, 3H, 5-CH₃), 1.90 (ddq, *J* = 10.2, 6.9, 6.6 Hz, 1H, 5'-H), 2.19 (dq, *J* = 10.4, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 2.26–2.40 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 2''-H), 3.94 (dd, *J* = 10.6, 3.0 Hz, 1H, 4'-H), 4.44 (dd, *J* = 4.3, 0.5 Hz, 1H, 6'-H), 5.17 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, 4-H), 6.61 (br s, 1H, 1-COOH);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 2.3 (C-2''), 11.3 (5'-CH₃), 12.6 (5-CH₃), 15.3 (6-CH₃), 23.1 (2'-C(CH₃)₂), 23.3 (2'-C(CH₃)₂), 27.8 (C-3), 34.2 (C-5'), 36.7 (C-2), 43.3 (C-6), 68.6 (C-6'), 69.7 (C-4'), 94.7 (C-1''), 100.7 (2'-C(CH₃)₂), 123.1 (C-4), 138.7 (C-5), 177.1 (C-1);

HRMS (ESI): [M+H]⁺ berechnet für C₁₇H₂₆IO₄ 419.07248, gefunden 419.072474.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-((*Z*)-2''-Iodovinyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-ensäure (3-191).

Zu einer Lösung aus Iodalkin **3-187** (9.0 mg, 0.021 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF/*i*-PrOH (1:1, 0.3 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss nacheinander Triethylamin (6.0 μL, 0.043 mmol, 2.0 eq.) und *o*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid¹⁷⁵ (**3-193**) (8.4 mg, 0.039

mmol. 1.8 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 3 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt und weiteres *o*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid¹⁷⁵ (**3-193**) (1.4 mg, 6.5 μ mol, 0.3 eq.) wird hinzugegeben. Die gelbe Lösung wird 1 h unter Lichtausschluss gerührt, bevor mit Wasser (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 \times 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O/AcOH, 20:10:0.01) liefert Vinyliodid **3-191** (139.2 mg, 86%) als farbloses Öl, welches 20% überreduziertes Nebenprodukt enthält.

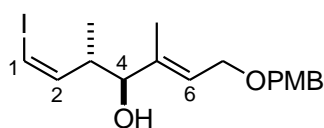
$R_f = 0.23$ (Petrolether/Et₂O, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = +9.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.28 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.58 (s, 3H, 5-CH₃), 1.84 (ddq, *J* = 9.4, 7.3, 4.8 Hz, 1H, 5'-H), 2.25 (dq, *J* = 10.9, 6.8 Hz, 1H, 6-H), 2.29–2.40 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.71 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 4.14 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H, 6'-H), 5.21 (dd, *J* = 5.2, 5. Hz, 1H, 4-H), 6.26 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H, 1'-H), 6.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 2''-H), 5.40 (br s, 1H, 1-COOH);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.1$ (5'-CH₃), 12.8 (5-CH₃), 15.8 (6-CH₃), 23.3 (C-5'), 24.6 (2'-C(CH₃)₂), 24.7 (2'-C(CH₃)₂), 29.7 (C-3), 38.1 (C-2), 42.6 (C-6), 70.7 (C-4'), 77.2 (C-6'), 84.9 (C-2''), 101.1 (2'-C(CH₃)₂), 123.1 (C-4), 138.8 (C-5), 140.3 (C-1''), 178.1 (C-1);

HRMS (ESI): [M+H]⁺ berechnet für C₁₇H₂₈IO₄ 421.08813, gefunden 421.088185.



(1Z,3S,4S,5E)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-1-iodo-3,5-dimethylhepta-1,5-dien-4-ol (3-215).

Zu einer Lösung aus Silylether **3-51** (10.0 mg, 0.019 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (0.5 mL) wird bei 0 °C konz. Salzsäure (10 μ L) zugetropft und die farblose Lösung wird 4 h bei 0 °C gerührt. Das Gemisch wird vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt, bis pH 7 gewährleistet ist und Et₂O (30 mL) wird hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 \times 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 2:1 \rightarrow 1:1) liefert Alkohol **3-215** (5.7 mg, 71%) als farbloses Öl.

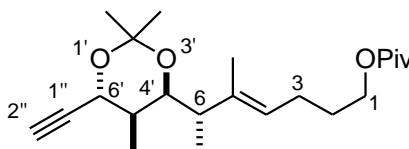
$R_f = 0.16$ (Petrolether/Et₂O, 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = -10.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.66 (s, 3H, 5-CH₃), 2.70–2.81 (m, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H, 4-H), 4.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, 7-H), 4.43 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.62 (dd, *J* = 6.3 Hz, 1H, 6-H), 6.11 (dd, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1H, 2-H), 6.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1-H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.2$ (3-CH₃), 16.3 (5-CH₃), 43.0 (C-3), 55.3 (OCH₃), 65.9 (C-7), 71.9 (OCH₂PMP), 80.4 (C-1), 83.2 (C-4), 113.8 (ar PMB), 124.5 (C-6), 129.4 (ar PMB), 130.4 (ar PMB), 139.2 (C-5), 143.0 (C-2), 159.2 (ar PMB);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₃IO₃Na 425.05896, gefunden 425.05907.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-Ethynyl-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-enylpivalat (3-181).

Zu einer Lösung aus Alkinol **3-179** (300 mg, 1.07 mmol, 1.0 eq.), DMAP (26.1 mg, 0.21 mmol, 0.2 eq.) und Pyridin (0.97 mL, 2.14 mmol, 2.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (3 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Pivaloylchlorid (0.20 mL, 1.61 mmol, 1.5 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (1.2 mL) zuge tropft. Die farblose Lösung wird 3 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) und Et₂O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 8:1) liefert Pivalat **3-181** (343 mg, 88%) als farbloses Öl.

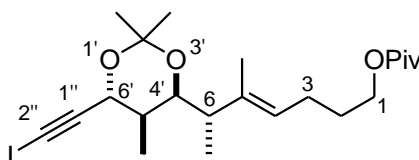
$R_f = 0.29$ (Petrolether/Et₂O, 8:1);

$[\alpha]_D^{20} = +11.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.17 (s, 9H, 1-OPiv), 1.29 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.48 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.53 (s, 3H, 5-CH₃), 1.56–1.71 (m, 2H, 2-H), 1.88 (ddq, *J* = 10.3, 6.8, 3.9 Hz, 1H, 5'-H), 1.96–2.15 (m, 2H, 3-H), 2.20 (dq, *J* = 10.4, 7.1 Hz, 1H, 6-H), 3.95–4.07 (m, 3H, 1-H, 4'-H), 4.29 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 5.15 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H, 4-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ ($5'$ - CH_3), 12.3 (6 - CH_3), 15.2 (5 - CH_3), 23.3 (C-3), 23.8 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.2 (1-OPiv), 28.0 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.5 (C-2), 36.5 (C- $5'$), 38.7 (1-OPiv), 43.5 (C-6), 63.5 (C-1), 66.9 (C- $6'$), 69.5 (C- $4'$), 73.8 (C- $2''$), 84.4 (C- $1''$), 100.8 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 124.2 (C-4), 137.8 (C-5), 178.5 (CO Piv);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$ 387.25058, gefunden 387.250448.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6'-(Iodethinyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-enylpivalat (3-186).

Zu einer Lösung aus Alkin **3-181** (307 mg, 0.84 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (1.6 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss nacheinander Silbernitrat (28.6 mg, 0.17 mmol, 0.2 eq.) und *N*-Iodsuccinimid (246 mg, 1.10 mmol, 1.3 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 40 min bei RT unter Lichtausschluss gerührt, bevor mit Wasser (50 mL) und Et_2O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 8:1) liefert Iodalkin **3-186** (400 mg, 97%) als farbloses Öl.

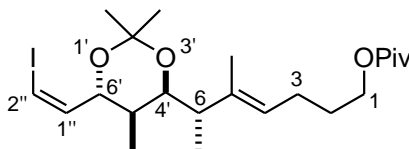
$R_f = 0.30$ (Petrolether/ Et_2O , 8:1);

$[\alpha]_D^{20} = +24.0$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 5'- CH_3), 1.17 (s, 9H, 1-OPiv), 1.29 (s, 3H, $2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.53 (s, 3H, 5- CH_3), 1.56 – 1.71 (m, 2H, 2-H), 1.82 – 1.94 (m, 1H, 5'-H), 1.96 – 2.14 (m, 2H, 3-H), 2.19 (dq, $J = 10.4$, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 3.92 (dd, $J = 10.6$, 3.0 Hz, 4'-H), 3.95 – 4.07 (m, 2H, 1-H), 4.44 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, 6'-H), 5.15 (dd, $J = 7.2$, 7.2 Hz, 1H, 4-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ ($5'$ - CH_3), 12.3 (5- CH_3), 15.2 (6- CH_3), 23.2 (C-3), 23.8 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.2 (1-OPiv), 27.9 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.5 (C-2), 36.6 (C- $5'$), 43.5 (C-6), 63.5 (C-1), 68.6 (C- $6'$), 69.5 (C- $4'$), 77.0 (C- $2''$), 94.7 (C- $1''$), 100.7 ($2'$ - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 124.3 (C-4), 137.7 (C-5), 178.5 (Piv);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{IO}_4\text{Na}$ 513.14722, gefunden 513.143619.



(*S,E*)-6-((4'*S*,5'*R*,6'*R*)-6-((*Z*)-2''-Iodovinyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-5-methylhept-4-enylpivalat (3-190).

Zu einer Lösung aus Iodalkin **3-186** (394 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) und Triethylamin (0.13 mL, 0.96 mmol, 1.2 eq.) in abs. THF/*i*-PrOH (1:1, 8 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss portionsweise *o*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid¹⁷⁵ (**3-193**) (209 mg, 0.96 mmol, 1.2 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 16 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt und weiteres Triethylamin (0.045 mL, 0.32 mmol, 0.4 eq.) und *o*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid¹⁷⁵ (**3-193**) (70 mg, 0.32 mmol, 0.4 eq.) wird hinzugegeben. Die gelbe Lösung wird für weitere 3 h unter Lichtausschluss gerührt, bevor mit Wasser (50 mL) und Et₂O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 8:1) liefert Vinyljodid **3-190** (376 mg, 95%) als farbloses Öl, welches 12% überreduziertes Nebenprodukt enthält.

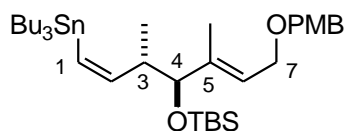
$R_f = 0.30$ (Petrolether/Et₂O, 8:1);

$[\alpha]_D^{20} = +11.9$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.17 (s, 9H, 1-OPiv), 1.27 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, 2'-C(CH₃)₂), 1.53 (s, 3H, 5-CH₃), 1.57–1.72 (m, 2H, 2-H), 1.78–1.90 (m, 1H, 5'-H), 1.96–2.15 (m, 2H, 3-H), 2.20–2.31 (m, 1H, 6-H), 3.70 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H, 4'-H), 3.96–4.09 (m, 2H, 1-H), 4.13 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.18 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, 4-H), 6.25 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H, 1''-H), 6.47 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H, 2''-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.1 (5'-CH₃), 12.4 (5-CH₃), 15.7 (6-CH₃), 23.8 (C-3), 24.6 (2'-C(CH₃)₂), 24.6 (2'-C(CH₃)₂), 27.2 (1-OPiv), 28.5 (C-2), 38.0 (C-5'), 42.9 (C-6), 63.6 (C-1), 70.4 (C-4'), 77.2 (C-6'), 84.9 (C-2''), 101.0 (2'-C(CH₃)₂), 124.1 (C-4), 137.9 (C-5), 140.3 (C-1''), 178.5 (Piv CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₃₇IO₄Na 515.16287, gefunden 515.162735.



((1Z,3S,4S,5E)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-3,5-dimethyl-1-(tributylstannyl)hepta-1,5-dien-4-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (3-52).

Zu einer Lösung aus Vinyljodid **3-51** (726 mg, 1.41 mmol, 1.0 eq.) und Tri-*n*-Butylzinnchlorid (0.57 mL, 2.11 mmol, 1.5 eq.) in abs. THF (13 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Schutzgas *t*BuLi (1.76 mL, 2.81 mmol, 2.5M in Pentan, 2.0 eq.) zugetropft. Das Gemisch wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor mit ges. NH_4Cl -Lsg. (50 mL) und Et_2O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O ($3 \times 50\text{ mL}$) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie über neutralem Aluminiumoxid (Petrolether/ Et_2O , 50:1 \rightarrow 40:1) liefert Stannan **3-52** (860 mg, 90%) als farbloses Öl.

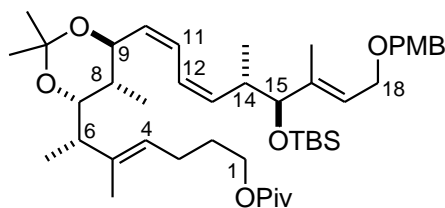
$R_f = 0.53$ (Petrolether/ Et_2O , 20:1);

$[\alpha]_D^{20} = +18.0$ (*c* 1.1, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.10$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.12 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 3H, 3- CH_3), 0.93–1.05 (m, 18H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Sn}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$), 1.06–1.13 (m, 6H, $\text{Sn}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$), 1.37–1.49 (m, 6H, $\text{Sn}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$), 1.57–1.74 (m, 9H, $\text{Sn}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$, 5- CH_3), 2.24–2.35 (m, 1H, 3-H), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H, 4-H), 4.03 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 2H, 7-H), 4.41 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 2H, OCH_2PMP), 5.65 (dd, $J = 5.9, 5.9\text{ Hz}$, 1H, 6-H), 6.03 (d, $J = 12.4\text{ Hz}$, $^2J_{\text{Sn-H}} = 72.7\text{ Hz}$, 1H, 1-H), 6.49 (dd, $J = 12.4, 9.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{Sn-H trans}} = 143.3\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 6.82 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H, ar PMB), 7.30 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H, ar PMB);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = -4.6$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 10.7 ($\text{Sn}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$), 11.7 (5- CH_3), 13.9 (3- CH_3), 18.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.9 ($\text{Sn}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$), 29.7 ($\text{Sn}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$), 46.6 (C-3), 54.7 (OCH_3), 66.1 (C-7), 72.0 (OCH_2PMP), 83.2 (C-4), 114.1 (ar PMB), 125.4 (C-1), 129.4 (ar PMB), 131.2 (C-5), 139.9 (C-2), 153.3 (ar PMB), 159.7 (ar PMB), 177.9 (ar PMB);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{64}\text{O}_3\text{SiSnNa}$ 703.354641, gefunden 703.354502.



(*S,E*)-6-((4*S*,5*S*,6*S*)-6-((1*Z*,3*Z*,5*S*,6*S*,7*E*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethylnona-1,3,7-trienyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-methylhept-4-enylpivalat (3-212).

Zu einer Lösung aus Vinyljodid **3-190** (330 mg, 0.67 mmol, 1.0 eq.) und Vinylstannan **3-52** (478 mg, 0.72 mmol, 1.1 eq.) in entgastem abs. DMF (22 mL) wird bei RT unter Schutzgas und unter Lichtausschluss nacheinander $[\text{Ph}_2\text{PO}_2^-][\text{NBu}_4^+]$ ¹⁸⁸ (339 mg, 0.72 mmol, 1.1 eq.), CuTC ¹⁸⁹ **3-217** (192 mg, 1.01 mmol, 1.5 eq.) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (77.4 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.) hinzugegeben. Das Gemisch wird 2 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt, bevor mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) und Et_2O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 8:1→6:1) liefert *Z,Z*-Dien **3-212** (455 mg, 90%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.23$ (Petrolether/ Et_2O , 6:1);

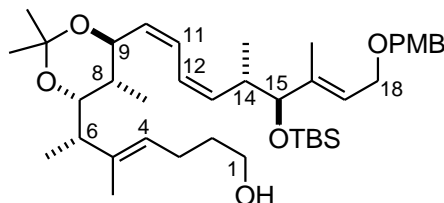
$[\alpha]_D^{20} = -8.0$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.10$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 14- CH_3), 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 8- CH_3), 0.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 6- CH_3), 1.18 (s, 9H, 1-OPiv), 1.27 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.54 (s, 3H, 16- CH_3), 1.57 (s, 3H, 5- CH_3), 1.59–1.79 (m, 4H, 2-H, 3-H, 8-H), 2.18–2.31 (m, 1H, 6-H), 2.72–2.84 (m, 1H, 14-H), 3.70 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H, 7-H), 3.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 15-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.94–4.10 (m, 4H, 1-H, 18-H), 4.21 (dd, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 9-H), 4.40 (s, 2H, OCH_2PMP), 5.18 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1H, 17-H), 5.40 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 1H, 10-H), 5.40 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 1H, 13-H), 5.50 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H, 4-H), 6.27 (dd, *J* = 11.2, 11.2 Hz, 1H, 11-H o. 12-H), 6.42 (dd, *J* = 11.4, 11.4 Hz, 1H, 11-H o. 12-H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 10.9 (14- CH_3), 11.9 (5- CH_3), 12.3 (16- CH_3), 15.7 (6- CH_3), 17.5 (8- CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$), 24.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$), 24.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.8 (1-OPiv), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 (C-2 o. C-3), 28.5 (C-2 o. C-3), 36.7 (C-14), 39.0 (C-8), 43.0 (C-6), 55.2 (OCH_3), 63.7 (C-1 o. C-18), 65.9 (C-1 o. C-18), 70.4 (C-7), 10.7 (C-9), 71.4 (OCH_2PMP), 82.2 (C-15), 100.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.7 (ar PMB), 123.1 (C-11 o. C-

12), 124.0 (C-4, C-17), 126.9 (C-11 o. C-12), 129.3 (ar PMB), 129.8 (C-10 o. C-13), 137.9 (C-10 o. C-13), 138.2 (C-16 o. C-5), 140.2 (C-16 o. C-5), 159.1 (ar PMB), 178.6 (Piv CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{45}H_{74}O_7SiNa$ 777.50960, gefunden 777.510058.



(*S,E*)-6-((4*S*,5*S*,6*S*)-6-((1*Z*,3*Z*,5*S*,6*S*,7*E*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethylnona-1,3,7-trienyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-methylhept-4-en-1-ol (3-218).

Zu einer Lösung aus Pivalat **3-212** (406 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (12 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ C$ unter Schutzgas DIBAL-H (1.18 mL, 1.18 mmol, 1.0M in Hexan, 2.2 eq.) zugetropft. Das Gemisch wird 1h bei $-78\text{ }^\circ C$ gerührt, bevor mit ges. Rochelle Salz-Lsg. (50 mL) und CH_2Cl_2 (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Rückstandes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 3:2 \rightarrow 1:1) liefert Alkohol **3-218** (336 mg, 93%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.17$ (Petrolether/ $EtOAc$, 3:2);

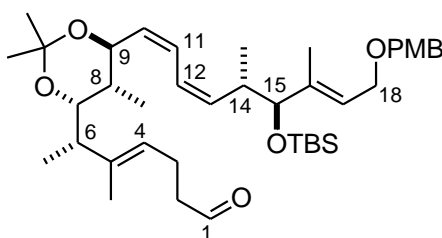
$[\alpha]_D^{20} = +2.0$ (c 2.0, CH_2Cl_2);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -0.05$ (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), -0.01 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.83 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 14- CH_3), 0.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.30 (s, 3H, $SiC(CH_3)_2$), 1.36 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.57 (s, 3H, 16- CH_3), 1.59 (s, 3H, 5- CH_3), 1.66 (tt, $J = 6.3, 6.2$ Hz, 1H, 2-H), 1.70–1.81 (m, 1H, 8-H), 1.96–2.11 (m, 2H, 2-H, 3-H), 2.13–2.24 (m, 1H, 3-H), 2.23–2.33 (m, 1H, 6-H), 2.72–2.84 (m, 1H, 14-H), 3.54–3.70 (m, 2H, 1-H), 3.69–3.77 (m, 2H, 7-H, 15-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 18-H), 4.21 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, 9-H), 4.40 (s, 2H, OCH_2PMP), 5.32 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H, 4-H), 5.40 (dd, $J = 9.9, 9.9$ Hz, 2H, 10-H, 13-H), 5.50 (dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 1H, 17-H), 6.27 (dd, $J = 11.5, 11.5$ Hz, 1H, 11-H), 6.42 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, 12-H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ar PMB);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -5.0$ ($Si(CH_3)_2$), -4.5 ($Si(CH_3)_2$), 10.9 (8- CH_3), 11.8 (5- CH_3), 15.3 (6- CH_3), 17.8 (14- CH_3), 18.0 ($SiC(CH_3)_2$), 18.1 (16- CH_3), 23.8 ($C(CH_3)_2$), 24.9 ($C(CH_3)_2$), 25.5 (C-3), 25.8 ($SiC(CH_3)_3$), 32.5 (C-2), 36.7 (C-14), 38.9 (C-8), 43.3 (C-6), 55.3

(OCH₃), 63.4 (C-1), 35.9 (C-18), 70.3 (C-7), 70.6 (C-9), 71.4 (OCH₂PMP), 82.2 (C-15), 101.0 (C(CH₃)₂), 113.7 (ar PMB), 123.0 (C-11), 124.0 (C-17), 125.8 (C-4), 127.0 (C-12), 129.3 (ar PMB), 129.8 (C-10 o. C-13), 137.3 (C-5 o. C-16), 138.0 (C-10 o. C-13), 140.2 (C-5 o. C-16), 159.1 (ar PMB);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₀H₆₆O₆SiNa 693.45209, gefunden 693.451933.



(*S,E*)-6-((4*S*,5*S*,6*S*)-6-((1*Z*,3*Z*,5*S*,6*S*,7*E*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethylnona-1,3,7-trienyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-methylhept-4-enal (3-219).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-218** (300 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ (209 mg, 0.49 mmol, 1.1 eq.) hinzugegeben und die farblose Lösung wird 1 h bei 0 °C und 1 h bei RT gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg./ges. NaHCO₃-Lsg./Wasser (1:1:1, 20 mL) und CH₂Cl₂ (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 12:1) liefert Aldehyd **3-219** (266 mg, 90%) als farbloses Öl.

R_f = 0.33 (Petrolether/EtOAc, 2:1);

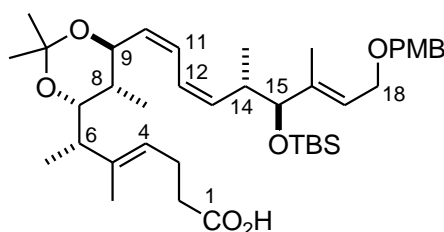
[α]_D²⁰ = +1.9 (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂), -0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.83 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 14-CH₃), 0.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.27 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.34 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.57 (s, 3H, 16-CH₃), 1.57 (s, 3H, 5-CH₃), 1.69–1.80 (m, 1H, 8-H), 2.17–2.29 (m, 1H, 6-H), 2.33 (dt, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 2H, 3-H), 2.45 (dt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 2H, 2-H), 2.72–2.84 (m, 1H, 14-H), 3.70 (dd, *J* = 10.7, 4.7 Hz, 1H, 7-H), 3.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, 15-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, 18-H), 4.21 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, 9-H), 4.40 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.19 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H, 4-H), 5.41 (dd, *J* = 9.7, 9.7 Hz, 1H, 10-H), 5.41 (dd, *J* = 9.7, 9.7 Hz, 1-H, 13-H), 5.50 (dd, *J* =

6.2 Hz, 1H, 17-H), 6.27 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, 11-H), 6.42 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, 12-H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ar PMB);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 10.9 (8- CH_3), 11.9 (5- CH_3 o. 16- CH_3), 12.7 (5- CH_3 o. 16- CH_3), 15.7 (6- CH_3), 17.8 (14- CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$), 20.8 (C-3), 24.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$), 24.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.7 (C-14), 39.0 (C-8), 42.8 (C-6), 43.8 (C-2), 55.3 (OCH_3), 65.9 (C-7), 70.5 (C-9), 71.4 (OCH_2PMP), 82.2 (C-15), 100.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.7 (ar PMB), 122.7 (C-4), 123.0 (C-11), 124.0 (C-17), 127.0 (C-12), 129.3 (ar PMB), 129.8 (C-10 o. C-13), 138.0 (C-10 o. C-13), 138.9 (C-5 o. C-16), 140.2 (C-5 o. C-16), 159.1 (ar PMB), 202.9 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{SiNa}$ 723.46265, gefunden 723.463258.



(*S,E*)-6-((4*S*,5*S*,6*S*)-6-((1*Z*,3*Z*,5*S*,6*S*,7*E*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethylnona-1,3,7-trienyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-methylhept-4-ensäure (3-220).

Zu einer Lösung aus Aldehyd **3-219** (256 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq.) in 2-Methyl-2-buten (1.9 mL) und *tert*-Butanol (19 mL) wird bei 0 °C eine Lösung aus Natriumchlorit (138 mg, 1.53 mmol, 4.0 eq.) und Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (239 mg, 1.53 mmol, 4.0 eq.) in Wasser (19 mL) zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei 0 °C gerührt, bevor mit ges. NaHCO_3 -Lsg./ges. NaCl -Lsg. (1:1, 100 mL) und Et_2O (100 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O /AcOH, 20:10:0.01) liefert Carbonsäure **3-220** (249 mg, 95%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$ (Petrolether/ Et_2O /AcOH, 30:20:0.01);

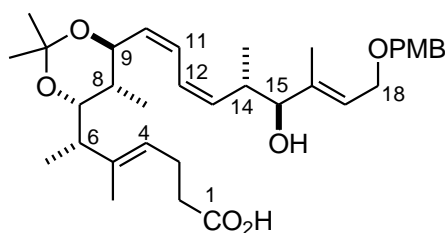
$[\alpha]_D^{20} = -5.6$ (c 2.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.04$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.00 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 14- CH_3), 0.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.28 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.58 (s, 3H, 16- CH_3), 1.58 (s, 3H, 5- CH_3), 1.69–1.82 (m, 1H, 8-H), 2.18–2.32 (m, 1H, 6-H), 2.28–2.47 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.73–2.85 (m, 1H, 14-H), 3.71 (dd, $J = 10.9, 4.6$ Hz, 1H, 7-H), 3.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H,

15-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 18-H), 4.22 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, 9-H), 4.41 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.14–5.25 (m, 1H, 4-H), 5.41 (dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, 1H, 10-H), 5.41 (dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, 1H, 13-H), 5.51 (dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 1H, 17-H), 6.28 (dd, $J = 11.5, 11.5$ Hz, 1H, 11-H), 6.43 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, 12-H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 10.9 (8-CH₃), 11.9 (5-CH₃ o. 16-CH₃), 12.7 (5-CH₃ o. 16-CH₃), 15.8 (6-CH₃), 17.8 (14-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₂), 23.1 (C-3), 24.2 (C(CH₃)₂), 24.9 (C(CH₃)₂), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 34.2 (C-2), 36.7 (C-14), 39.0 (C-8), 42.8 (C-6), 55.3 (OCH₃), 65.9 (C-7), 70.6 (C-9), 70.7 (C-18), 71.4 (OCH₂PMP), 82.0 (C-15), 100.8 (C(CH₃)₂), 113.8 (ar PMB), 122.8 (C-4), 123.0 (C-11), 123.9 (C-17), 127.0 (C-12), 129.3 (ar PMB), 129.8 (C-10 o. C-13), 138.0 (C-10 o. C-13), 139.2 (C-5 o. C-16), 140.2 (C-5 o. C-16), 159.1 (ar PMB), 178.3 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₀H₆₄O₇SiNa 683.43376, gefunden 683.434159.



(*S,E*)-6-((*4S,5S,6S*)-6-((*1Z,3Z,5S,6S,7E*)-6-Hydroxy-9-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethylnona-1,3,7-trienyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-methylhept-4-ensäure (3-221).

Eine Lösung aus Carbonsäure **3-220** (118 mg, 0.171 mmol, 1.0 eq.) in THF (2.5 mL) wird bei 0 °C mit Tetra-*n*-butyl-ammoniumfluorid-Trihydrat (155 mg, 0.35 mmol, 2.0 eq.) versetzt und 24 h bei 50 °C gerührt, bevor mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) und Et₂O (50 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O/AcOH, 10:20:0.01) liefert *seco*-Säure **3-221** (64.3 mg, 65%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.19$ (Petrolether/Et₂O/AcOH, 10:20:0.01);

$[\alpha]_D^{20} = -34.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

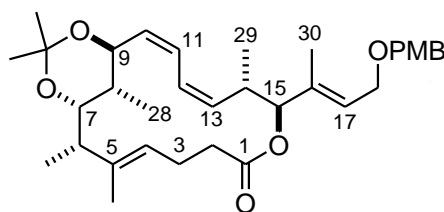
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.14$ – 0.93 (m, 9H, 6-CH₃, 8-CH₃, 14-CH₃), 1.28 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.57 (s, 3H, 5-CH₃), 1.64 (s, 3H, 16-CH₃), 1.70–1.83 (m, 1H, 8-H), 2.16–2.31 (m, 1H, 6-H), 2.25–2.41 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.83 (dq, $J = 7.1, 7.1$ Hz,

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 14- CH_3), 1.02 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 6- CH_3), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 8- CH_3), 1.31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.65

1H, 14-H), 3.66–3.76 (m, 2H, 7-H, 15-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 18-H), 4.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H, 9-H), 4.43 (s, 2H, OCH_2PMP), 5.16–5.25 (m, 1H, 4-H), 5.41 (dd, J = 9.1, 9.1 Hz, 1H, 10-H), 5.51 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H, 13-H), 5.61 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H, 17-H), 6.39–6.50 (m, 2H, 11-H, 12-H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ar PMB), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ar PMB);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.1 (6- CH_3 o. 8- CH_3 o. 14- CH_3), 11.5 (16- CH_3), 12.7 (5- CH_3), 15.7 (6- CH_3 o. 8- CH_3 o. 14- CH_3), 17.4 (6- CH_3 o. 8- CH_3 o. 14- CH_3), 23.1 (C-3), 24.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 34.2 (C-2), 35.9 (C-14), 38.9 (C-8), 42.7 (C-6), 55.2 (OCH_3), 65.9 (C-18), 70.5 (C-7), 70.7 (C-9), 71.8 (OCH_2PMP), 81.6 (C-15), 100.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.8 (ar PMB), 122.8 (C-4), 125.2 (C-11 o. C-12), 125.5 (C-11 o. C-12), 126.0 (C-17), 129.4 (ar PMB), 130.3 (C-10), 136.3 (C-13), 138.7 (C-5 o. C-16), 138.9 (C-5 o. C-16), 159.2 (ar PMB);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{Na}$ 569.34728, gefunden 569.346723.



Macrolacton 3-222.

Zu einer Lösung aus *seco*-Säure **3-221** (20.0 mg, 0.035 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (1.0 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas nacheinander Triethylamin (42 μL , 0.21 mmol, 6.0 eq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (**3-206**) (27 μL , 0.18 mmol, 5.0 eq.) zugetropft und die hellgelbe Lösung wird 45 min bei 0 °C gerührt. Dieses Gemisch wird mit Toluol (3.0 mL) verdünnt und mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 8 h zu einer Lösung aus DMAP (107 mg, 0.88 mmol, 25.0 eq.) in Toluol (50 mL) bei RT zugetropft. Die weiße Suspension wird 12 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (80 mL) und Et_2O (80 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×80 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 4:1) liefert Macrolacton **3-222** (9.5 mg, 50%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.33 (Petrolether/ Et_2O , 2:1);

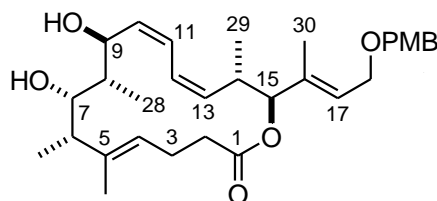
$[\alpha]_D^{20}$ = -82.0 (c 1.5, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 14- CH_3), 1.02 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 6- CH_3), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 8- CH_3), 1.31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.65

(s, 3H, 16-CH₃), 1.69 (s, 3H, 5-CH₃), 1.94–2.05 (m, 2H, 2-H), 2.05–2.13 (m, 1H, 6-H), 2.13–2.23 (m, 1H, 8-H), 2.22–2.36 (m, 2H, 3-H), 2.36–2.47 (m, 2H, 2-H), 2.97–3.11 (m, 1H, 14-H), 2.97–3.10 (m, 1-H, 14-H), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.01–4.10 (m, 1H, 7-H), 4.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 18-H), 4.33–4.39 (m, 1H, 9-H), 4.41 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.09 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, 15-H), 5.20 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H, 4-H), 5.38 (dd, $J = 10.1, 10.1$ Hz, 1H, 13-H), 5.67 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H, 17-H), 5.72 (dd, $J = 11.1, 11.1$ Hz, 1H, 10-H), 6.26 (dd, $J = 11.6, 11.6$ Hz, 1H, 11-H o. 12-H), 6.32 (dd, $J = 11.6, 11.6$ Hz, 1H, 11-H o. 12-H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 11.8$ (16-CH₃), 13.0 (8-CH₃), 15.4 (6-CH₃), 17.3 (14-CH₃), 18.9 (5-CH₃), 24.0 (C-3), 25.0 (C(CH₃)₂), 30.7 (C-14), 31.1 (C(CH₃)₂), 34.0 (C-8), 35.0 (C-13), 35.9 (C-2), 44.3 (C-6), 55.7 (OCH₃), 66.5 (C-7), 72.9 (OCH₂PMP), 75.8 (C-18), 80.1 (C-9), 84.6 (C-15), 101.2 (C(CH₃)₂), 114.8 (ar PMB), 122.9 (C-4), 123.3 (C-11 o. C-12), 125.8 (C-11 o. C-12), 129.3 (C-17), 130.7 (ar PMB), 135.4 (C-5 o. C-16), 137.0 (C-10), 138.0 (C-13), 124.4 (C-5 o. C-16), 160.9 (ar PMB), 174.8 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₄H₄₈O₆Na 575.33431, gefunden 576.334422.



Macrolacton 3-223.

Zu einer Lösung aus Macrolacton **3-222** (14.0 mg, 0.025 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (1.2 mL) wird bei –20 °C konz. Salzsäure (150 μ L) zugetropft und die farblose Lösung wird 30 min bei –20 °C gerührt. Das Gemisch wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt, bis pH 7 gewährleistet ist und Et₂O (50 mL) wird hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 \times 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 1:2) liefert Diol **3-223** (10.5 mg, 81%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.18$ (Petrolether/Et₂O, 1:2);

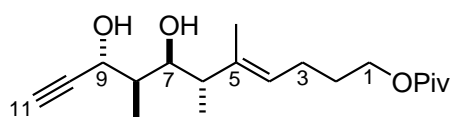
$[\alpha]_D^{20} = -37.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.88$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 14-CH₃), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.65 (s, 3H, 5-CH₃), 1.69 (s, 3H, 16-CH₃), 1.88–1.97 (m, 1H, 8-H), 2.18–2.38 (m, 5H, 2-H, 3-H, 6-H), 2.93–3.06 (m, 1H, 14-H), 3.74 (dd, $J = 4.8,$

4.0 Hz, 1H, 7-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 18-H), 4.42 (s, 2H, OCH₂PMP), 5.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 15-H), 5.16 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, 4-H), 5.30 (dd, $J = 10.5, 10.5$ Hz, 1H, 13-H), 5.59 (dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 1H, 10-H), 5.63 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H, 17-H), 6.13 (dd, $J = 11.5, 11.5$ Hz, 1H, 12-H), 6.29 (dd, $J = 11.5, 11.5$ Hz, 1H, 11-H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ar PMB);

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 11.8$ (16-CH₃), 13.0 (8-CH₃), 15.8 (6-CH₃), 17.5 (5-CH₃), 17.6 (14-CH₃), 23.6 (C-3), 35.4 (C-14), 35.9 (C-2), 42.1 (C-8), 49.3 (C-6), 55.7 (OCH₃), 66.5 (C-18), 73.0 (OCH₂PMP), 73.4 (C-9), 73.6 (C-7), 84.5 (C-15), 114.8 (ar PMB), 124.2 (C-11), 124.5 (C-4), 125.3 (C-12), 128.9 (C-17), 130.7 (ar PMB), 131.4 (ar PMB), 136.2 (ar PMB), 136.2 (C-11), 136.8 (C-14), 137.2 (C-5 o. C-16), 140.2 (C-5 o. C-16), 160.9 (ar PMB), 174.4 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₄₄O₆Na 535.30301, gefunden 535.302572.



(6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,*E*)-7,9-Dihydroxy-5,6,8-trimethylundec-4-en-10-ynylpivalat (3-228).

Zu einer Lösung aus Alkin **3-181** (65.0 mg, 0.178 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (5.5 mL) wird bei -10 °C konz. Salzsäure (0.5 mL) zugetropft und die farblose Lösung wird 1 h bei -10 °C gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg. (30 mL) und Et₂O (30 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 1:1) liefert Diol **3-228** (57.8 mg, 99%) als farbloses Öl.

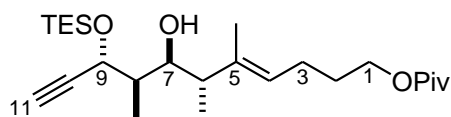
$R_f = 0.32$ (Petrolether/Et₂O, 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = +40.1$ (c 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.17 (s, 9H, 1-OPiv), 1.56 (s, 3H, 5-CH₃), 1.67 (tt, $J = 7.6, 6.8$ Hz, 2H, 2-H), 1.84 (dq, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H, 8-H), 2.09 (m, 2H, 3-H), 2.19 (dq, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1H, 6-H), 2.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 11-H), 3.95–4.11 (m, 3H, 1H, 7-H), 4.39 (ddd, $J = 13.4, 5.1, 2.0$ Hz, 1H, 9-H), 5.30 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.1$ (8-CH₃), 11.7 (5-CH₃), 14.9 (6-CH₃), 23.9 (C-3), 27.2 (1-OPiv), 28.6 (C-2), 38.7 (C-8), 46.7 (C-6), 63.5 (C-7), 66.8 (C-9), 71.4 (C-1), 73.2 (C-11), 84.9 (C-10), 127.6 (C-4), 137.1 (C-5), 178.5 (CO Piv);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₂O₄Na 347.21928, gefunden 347.219103.



(6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,*E*)-7-Hydroxy-5,6,8-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)undec-4-en-10-ynylpivalat (3-229).

Zu einer Lösung aus Diol **3-228** (10.0 mg, 0.031 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (0.2 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas nacheinander Imidazol (3.1 mg, 0.046 mmol, 1.5 eq.), DMAP (377 µg, 3.1 µmol, 0.1 eq.) und TES-Chlorid (5.4 µL, 0.032 mmol, 1.05 eq.) hinzugegeben. Die hellgelbe Lösung wird 3 h bei RT gerührt, bevor mit ges. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) und Et₂O (20 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Et₂O, 8:1) liefert Alkohol **3-229** (10.9 mg, 80%) als farbloses Öl.

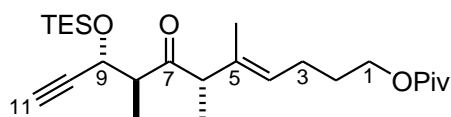
$R_f = 0.27$ (Petrolether/Et₂O, 8:1);

$[\alpha]_D^{20} = +31.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.59–0.74 (m, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.94–1.01 (m, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.18 (s, 9H, 1-OPiv), 1.57 (s, 3H, 5-CH₃), 1.63–1.73 (m, 2H, 2-H), 1.75–1.85 (m, 1H, 8-H), 2.05–2.15 (m, 2H, 3-H), 2.14–2.23 (m, 1H, 6-H), 2.26 (s, 1H, OH), 2.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 11-H), 3.96 (dd, *J* = 10.1, 1.2 Hz, 1H, 7-H), 3.98–4.12 (m, 2H, 1-H), 4.40 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H, 9-H), 5.27 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 4-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 4.6 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.8 (Si(CH₂CH₃)₃), 9.0 (8-CH₃), 11.7 (5-CH₃), 15.7 (6-CH₃), 24.0 (C-3), 27.2 (1-OPiv), 28.7 (C-2), 40.8 (C-8), 46.5 (C-6), 63.7 (C-7), 66.5 (C-9), 70.2 (C-1), 73.2 (C-11), 85.0 (C-10), 125.8 (C-4), 138.5 (C-5), 178.6 (CO Piv);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₅H₄₆O₄SiNa 461.30576, gefunden 461.305512.



(6*S*,8*S*,9*R*,*E*)-5,6,8-Trimethyl-7-oxo-9-(triethylsilyloxy)undec-4-en-10-ynylpivalat (3-230).

Zu einer Lösung aus Alkohol **3-229** (10.0 mg, 0.023 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (0.3 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgas Dess-Martin-Periodinan⁷⁵ (11.6 mg, 0.027 mmol, 1.2 eq.) hinzugegeben und die farblose Lösung wird 90 min bei RT gerührt, bevor mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg./ges. NaHCO₃-Lsg./Wasser (1:1:1, 20 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt wird. Die

Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Aufreinigung des verbleibenden gelben Öls mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/ Et_2O , 12:1) liefert Keton **3-230** (8.0 mg, 80%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.18$ (Petrolether/ Et_2O , 1:2);

$[\alpha]_D^{20} = +202.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2);

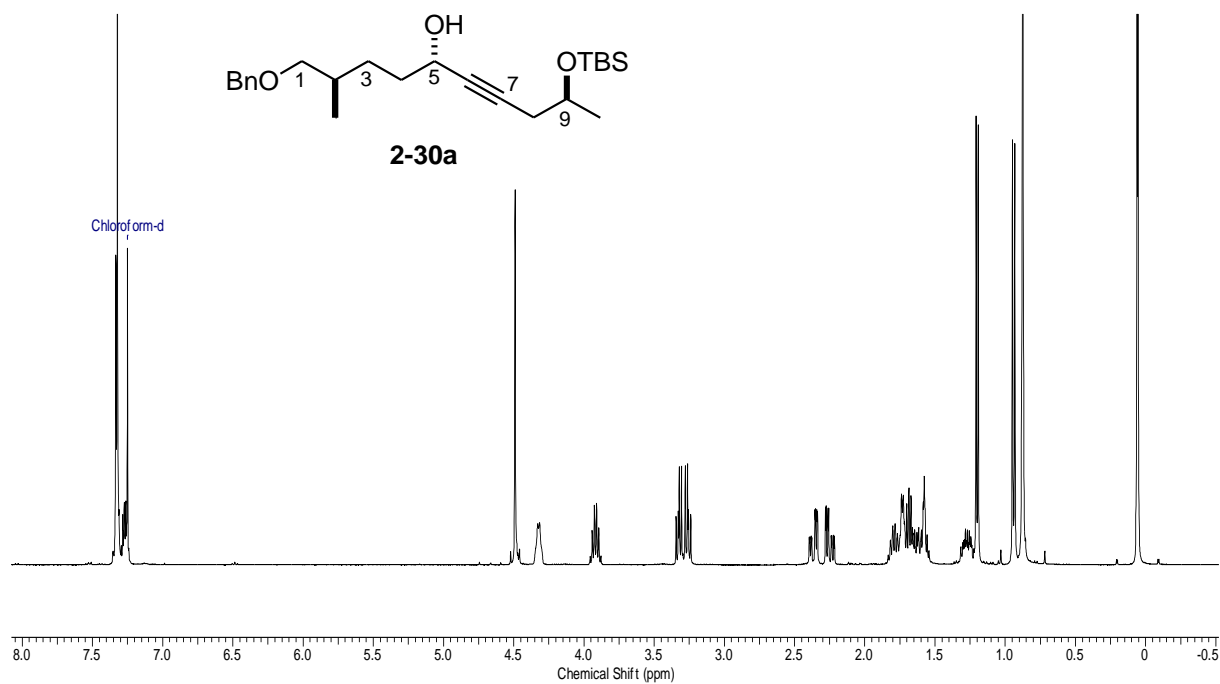
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.52\text{--}0.68$ (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.19 (s, 3H, 5- CH_3), 1.68 (tt, $J = 6.8, 6.3$ Hz, 2H, 2-H), 2.11 (dt, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2H, 3-H), 2.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 11-H), 3.08 (dq, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H, 8-H), 3.26 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, 6-H), 4.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 1-H), 4.37 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1H, 9-H), 5.38 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.6$ ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 6.7 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 13.7 (8- CH_3), 14.0 (5- CH_3), 14.3 (6- CH_3), 24.5 (C-3), 27.2 (1-OPiv), 28.5 (C-2), 50.5 (C-8), 58.5 (C-6), 63.7 (C-9), 66.4 (C-1), 73.9 (C-11), 83.9 (C-10), 128.5 (C-4), 134.3 (C-5), 178.5 (CO Piv), 213.1 (C-7);

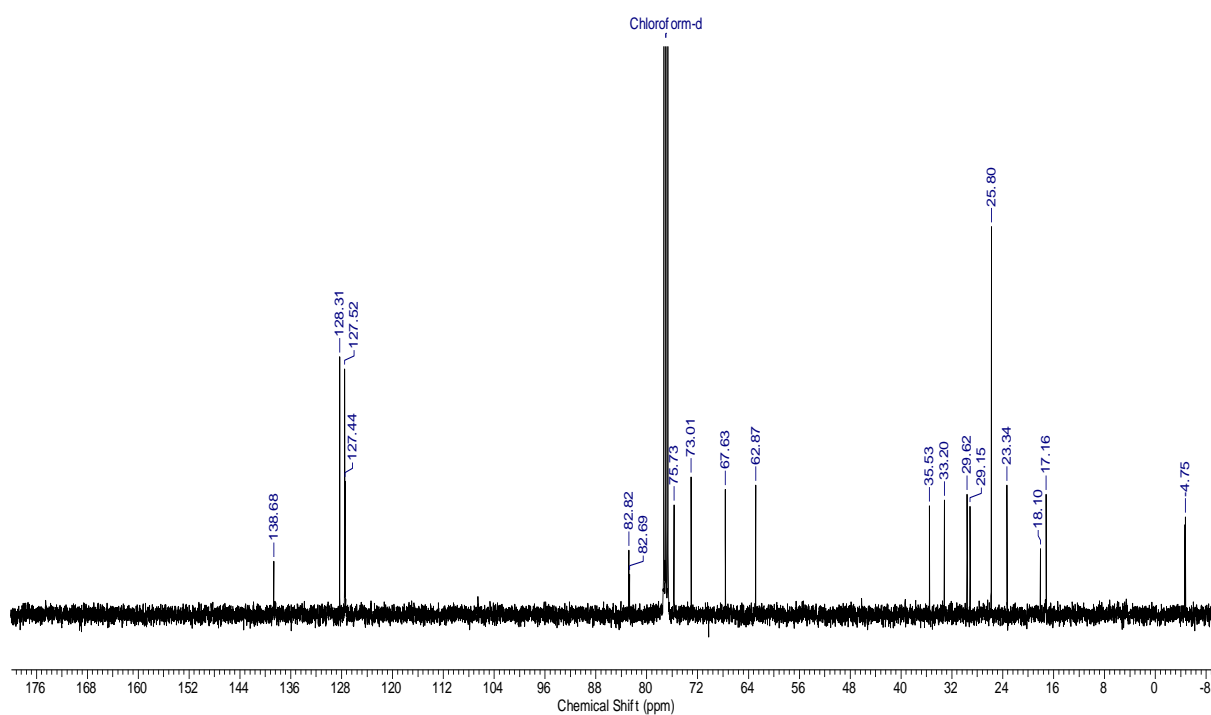
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}$ 459.29011, gefunden 459.289721.

5. Anhang

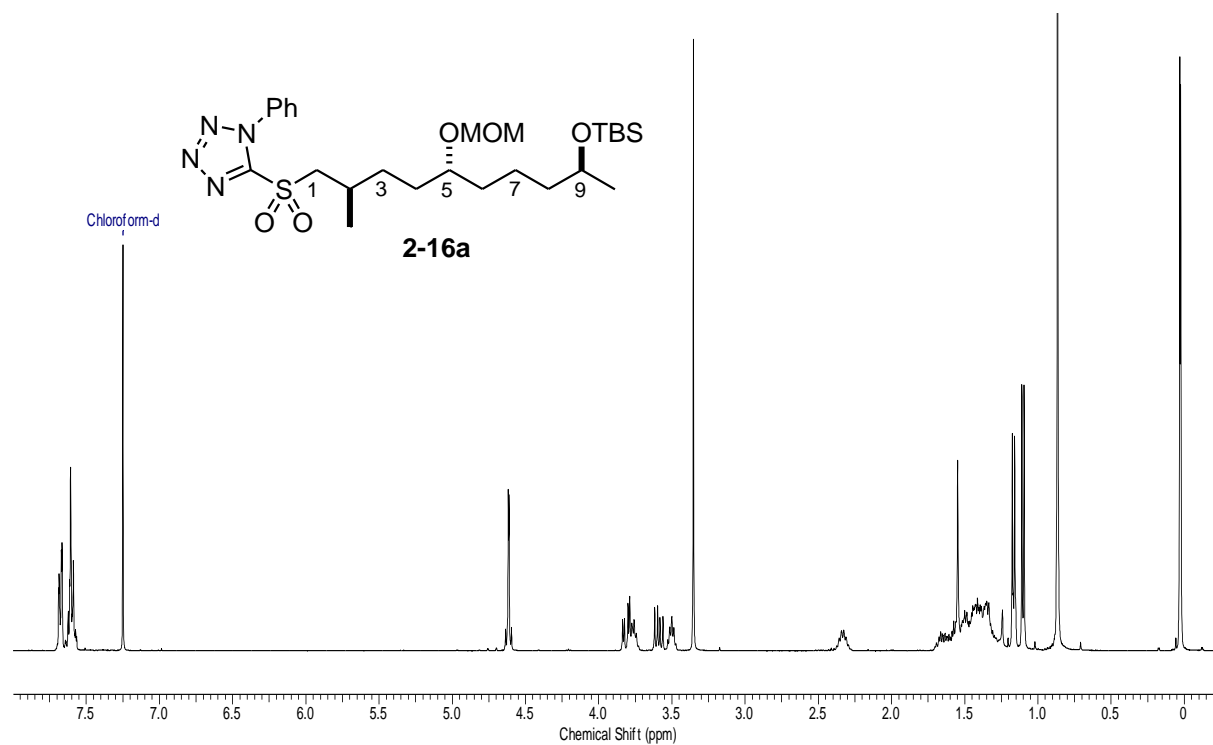
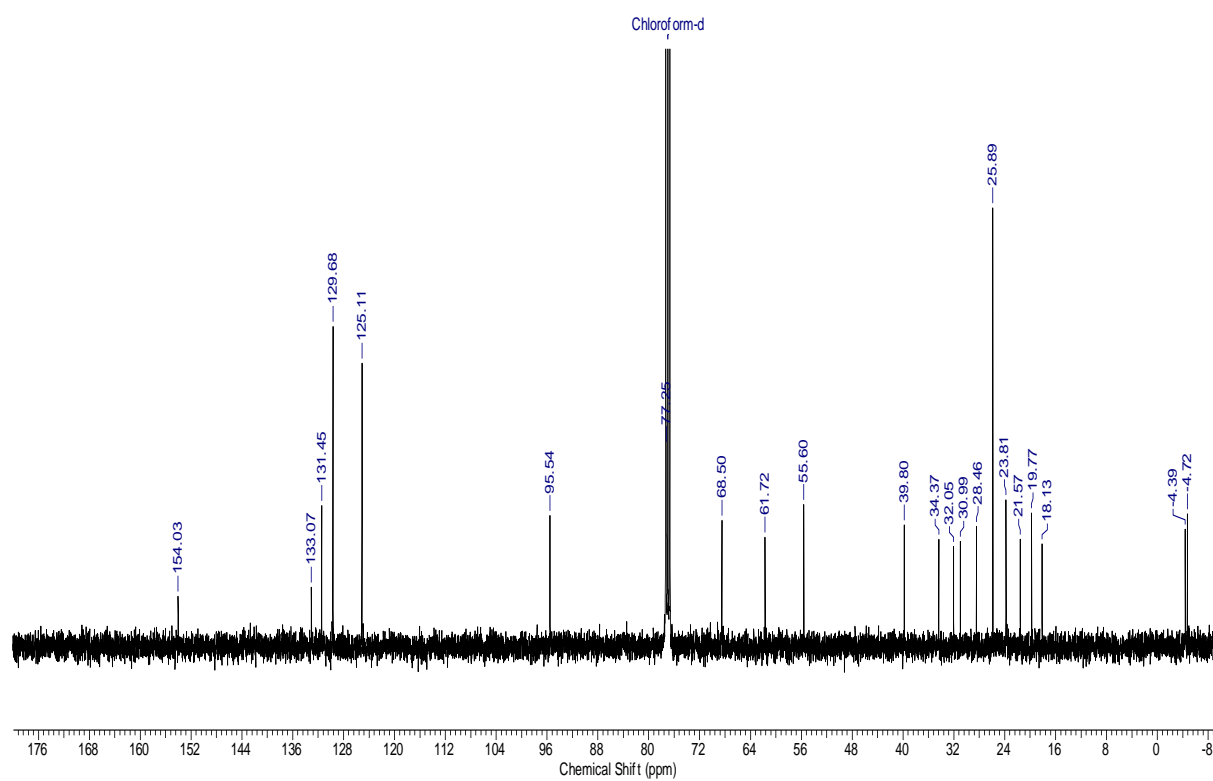
Weitere Abbildungen von ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren befinden sich in den *supporting information*-Teilen der Publikationen.^{78,112,195}

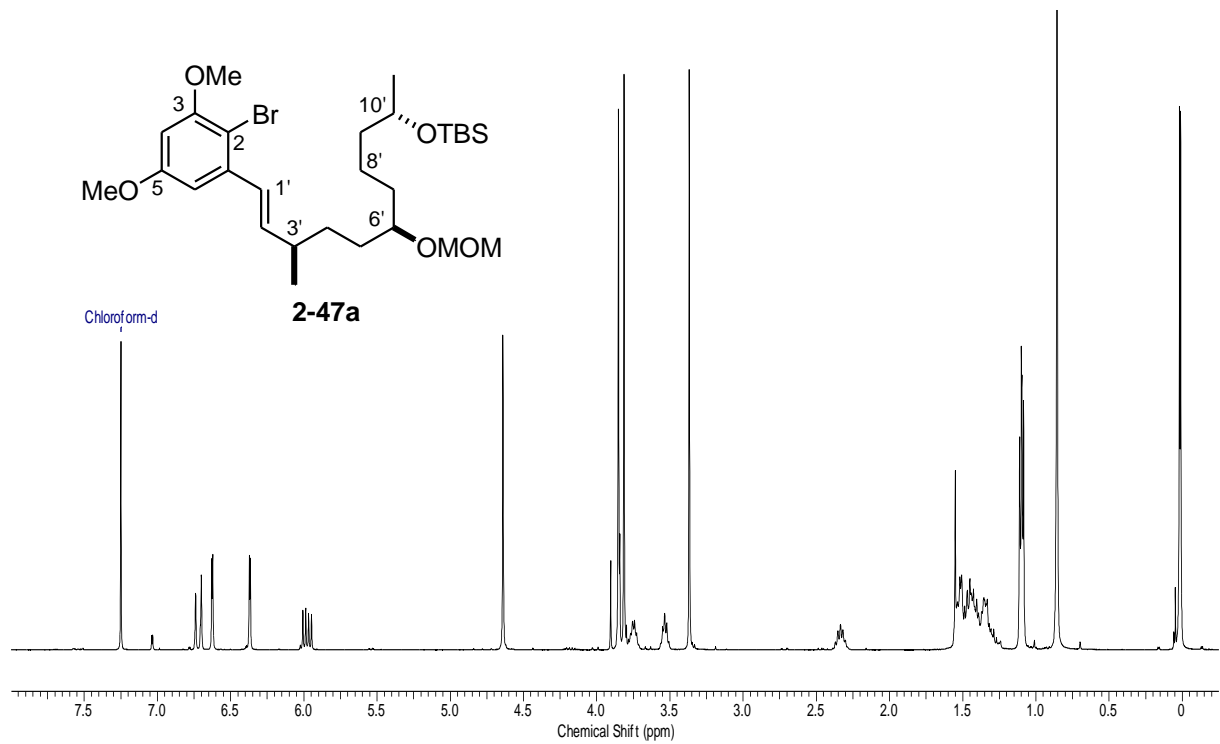


^1H -NMR-Spektrum von Carreira-Produkt **2-30a**

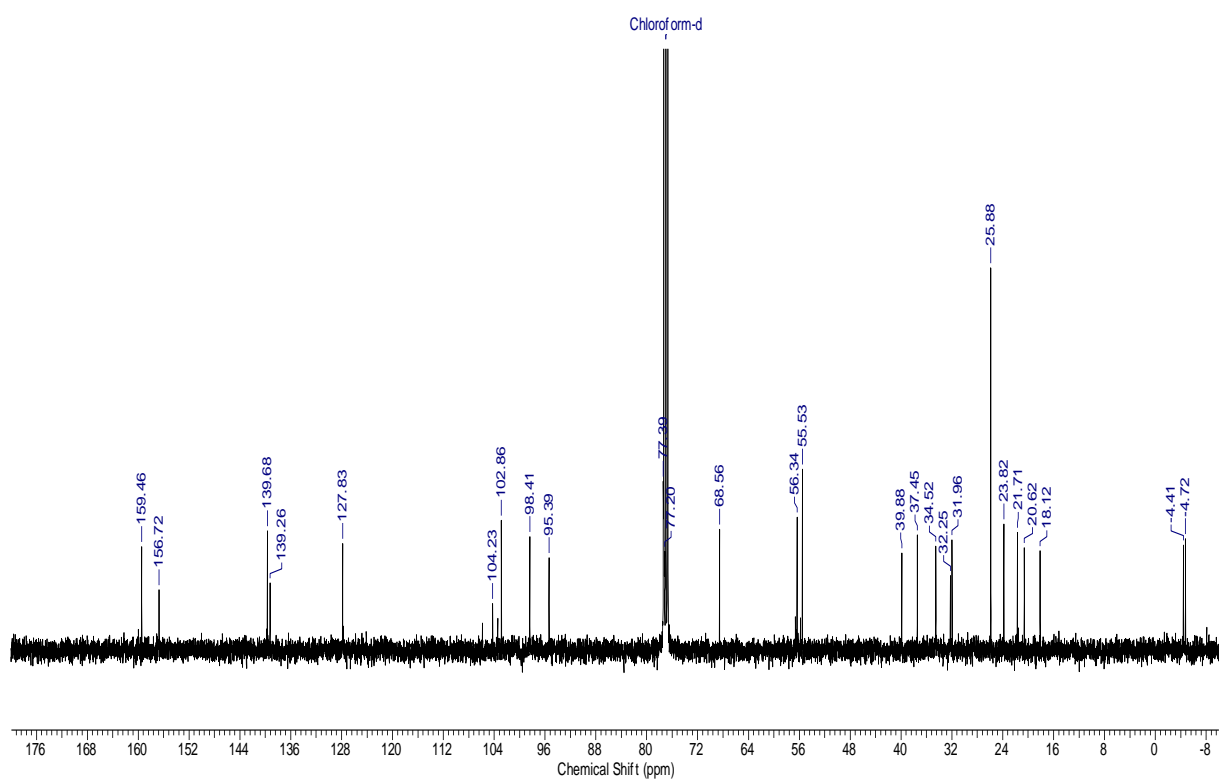


^{13}C -NMR-Spektrum von Carreira-Produkt **2-30a**

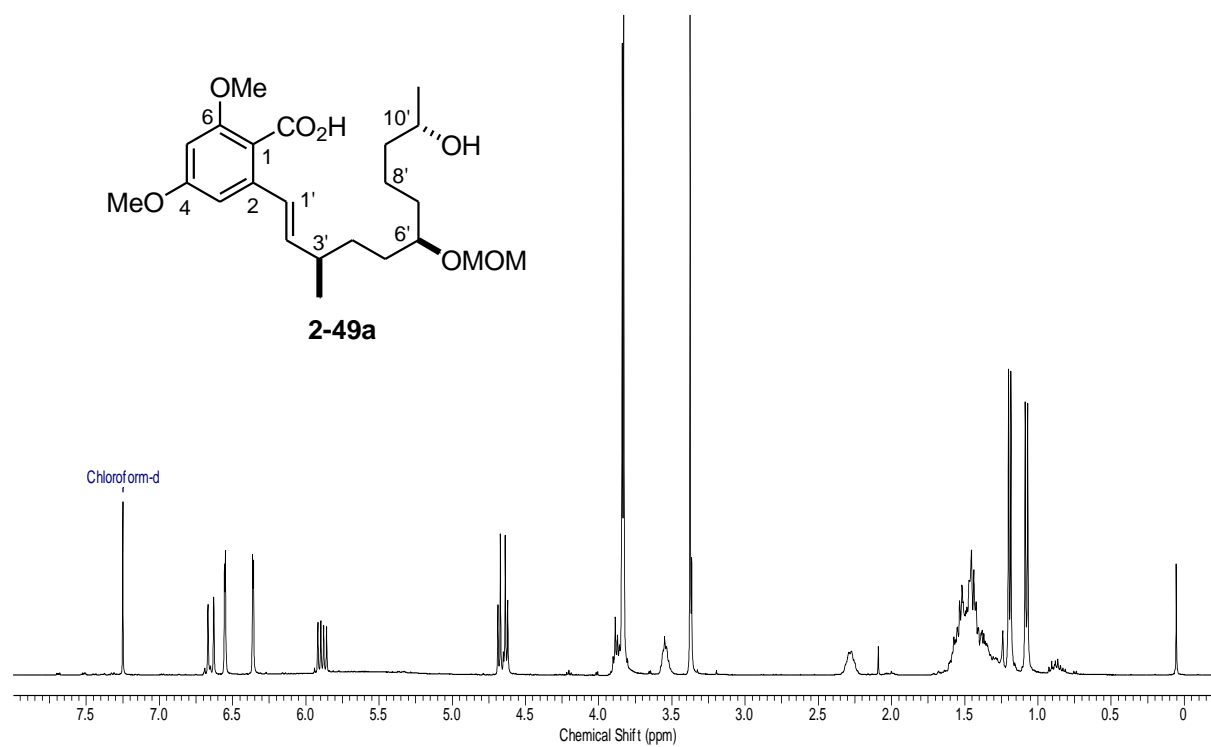
¹H-NMR-Spektrum von Sulfon **2-16a**¹³C-NMR-Spektrum von Sulfon **2-16a**



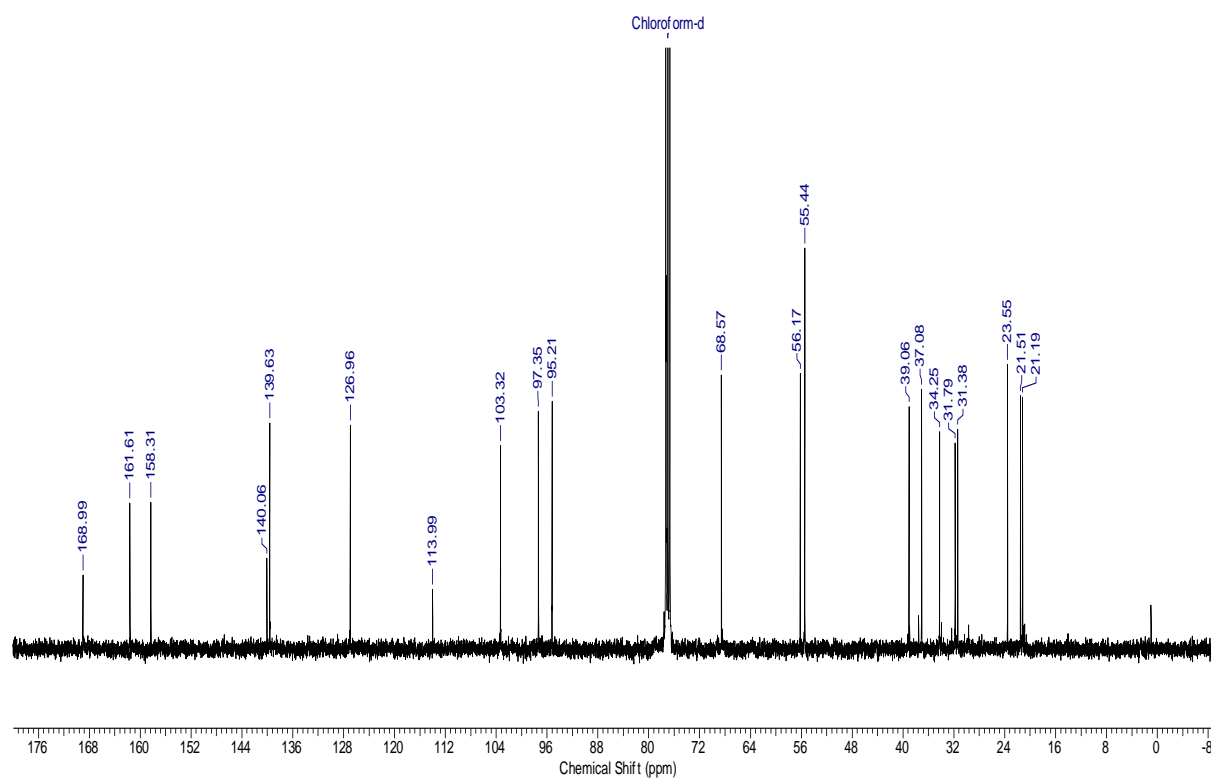
¹H-NMR-Spektrum von Julia-Produkt 2-47a



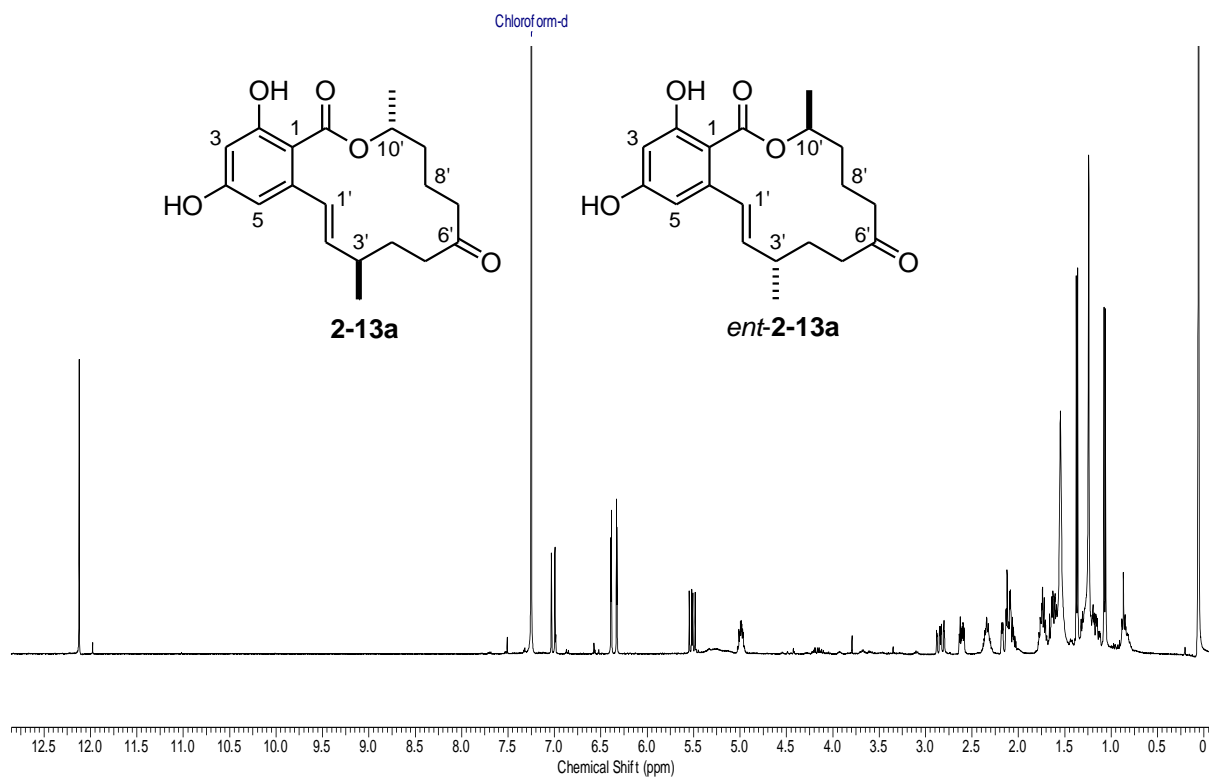
¹³C-NMR-Spektrum von Sulfon 2-47a



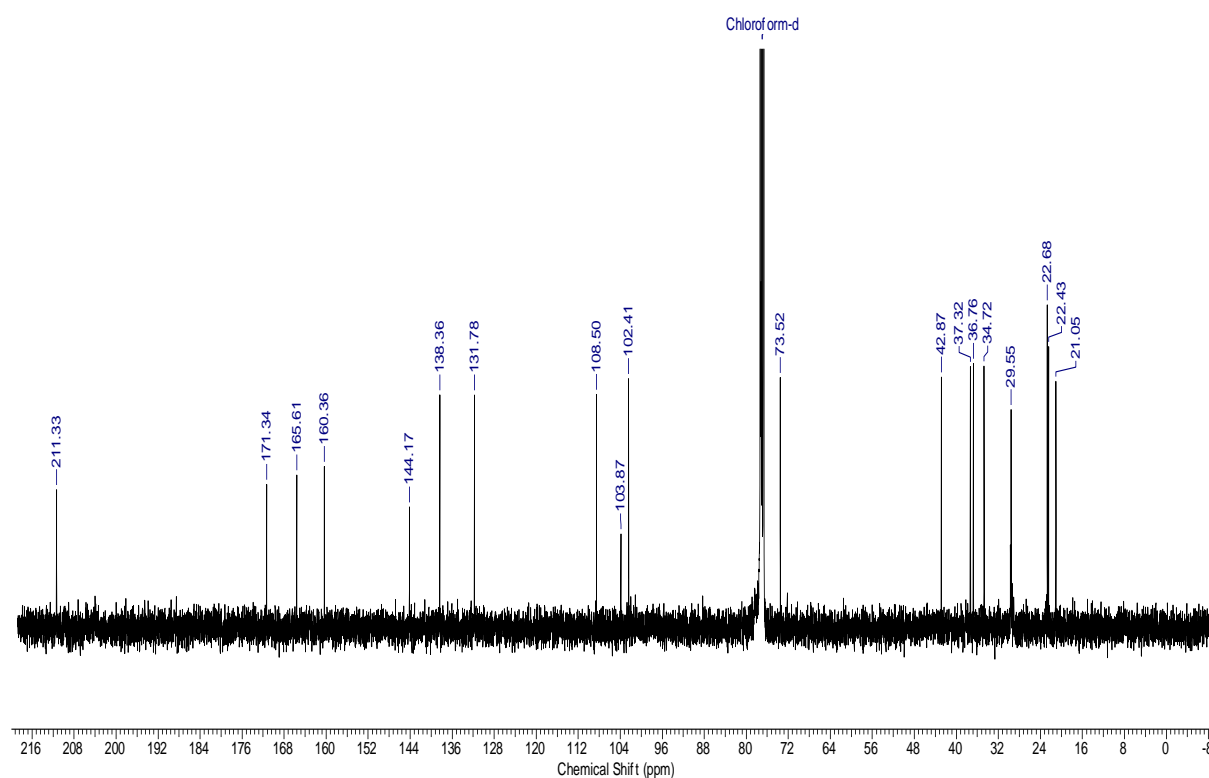
¹H-NMR-Spektrum von *seco*-Säure **2-49a**



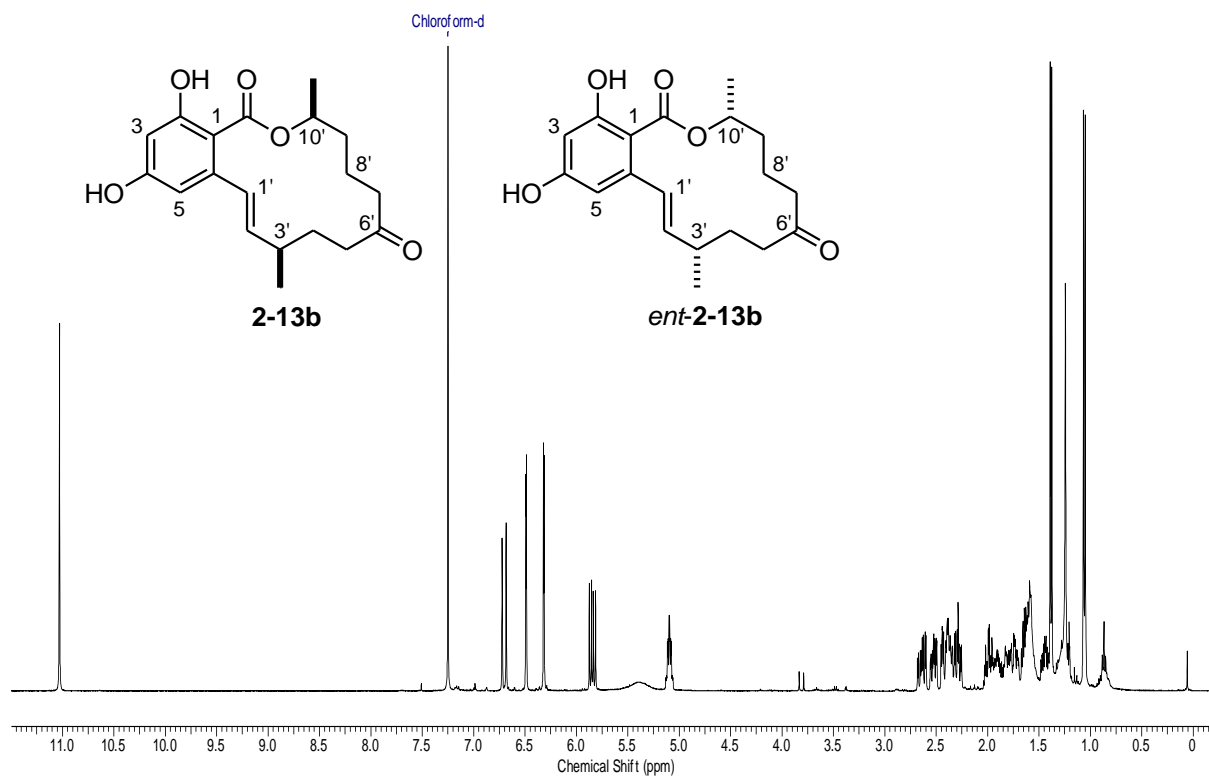
¹³C-NMR-Spektrum von *seco*-Säure **2-49a**



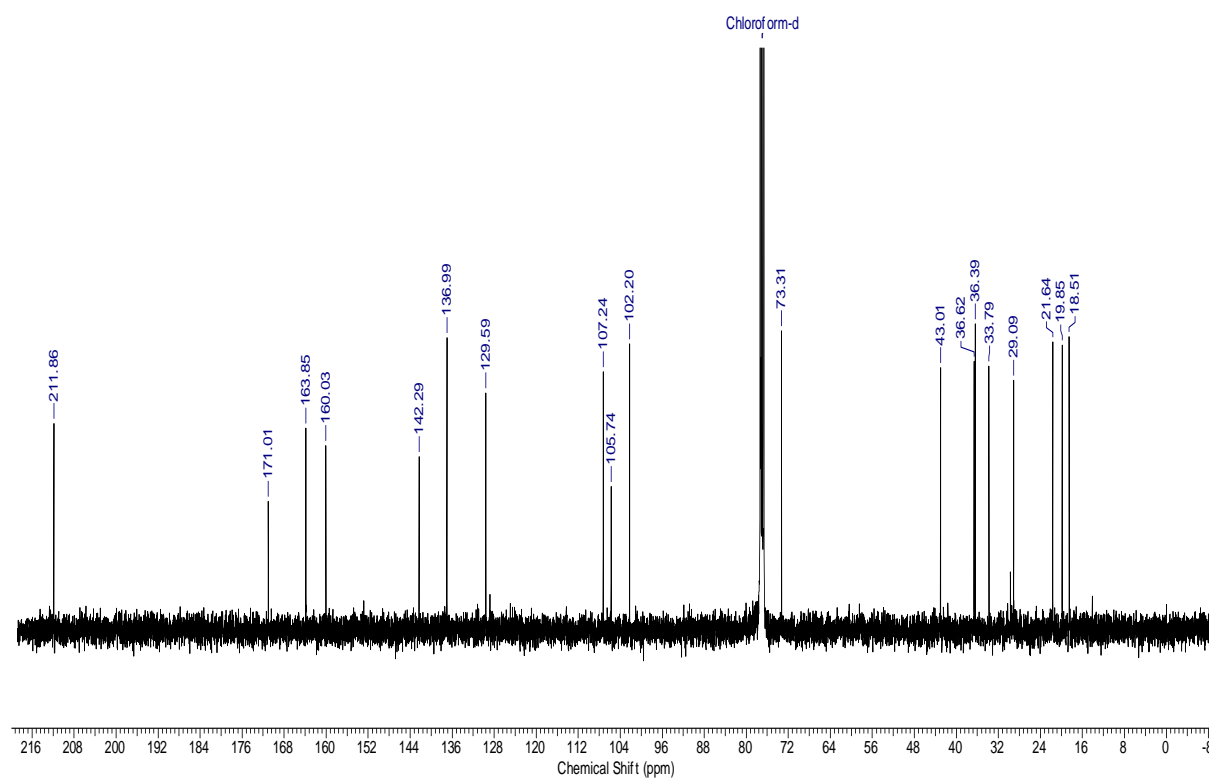
¹H-NMR-Spektrum von Zearalenon-Analoga **2-13a** und *ent*-**2-13a**



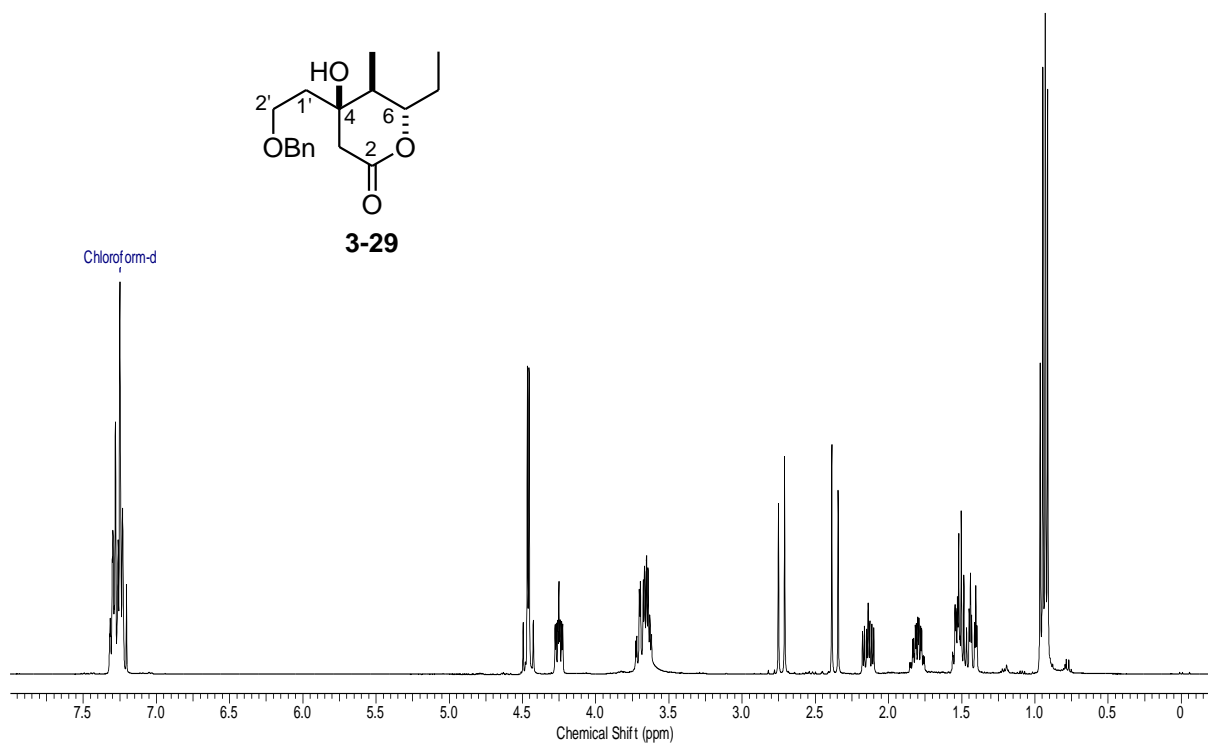
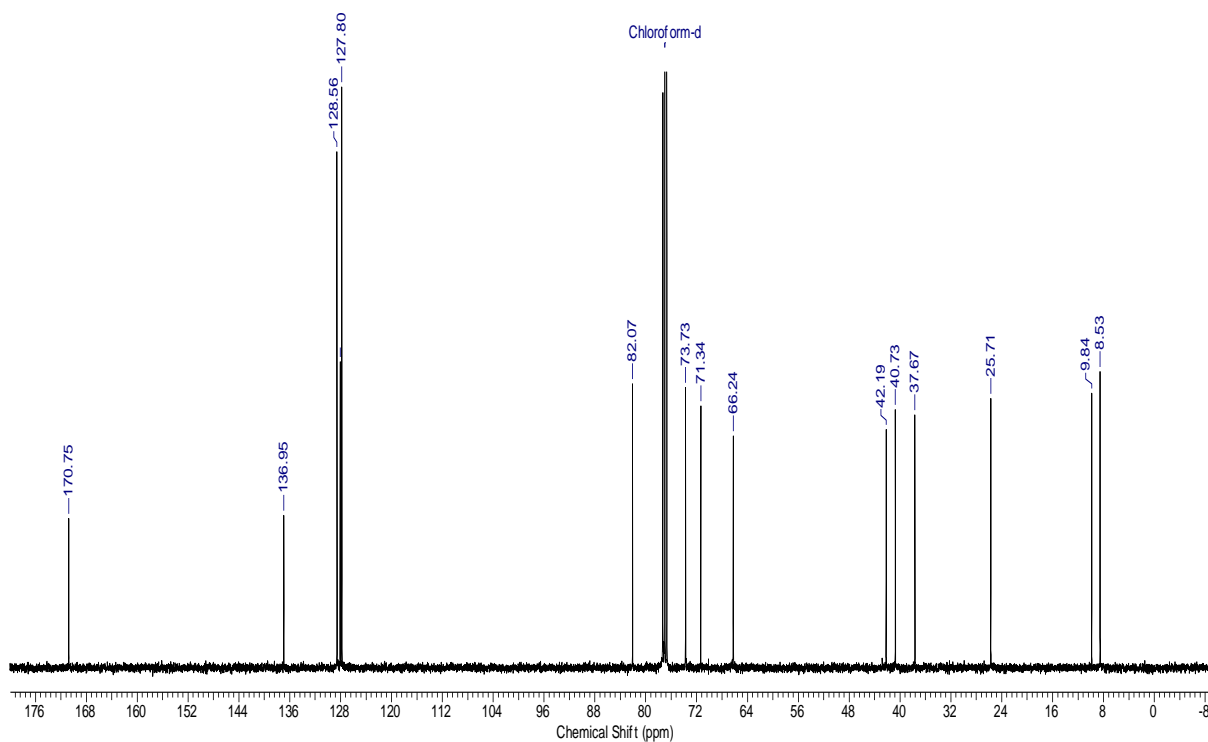
¹³C-NMR-Spektrum von Zearalenon-Analoga **2-13a** und *ent*-**2-13a**

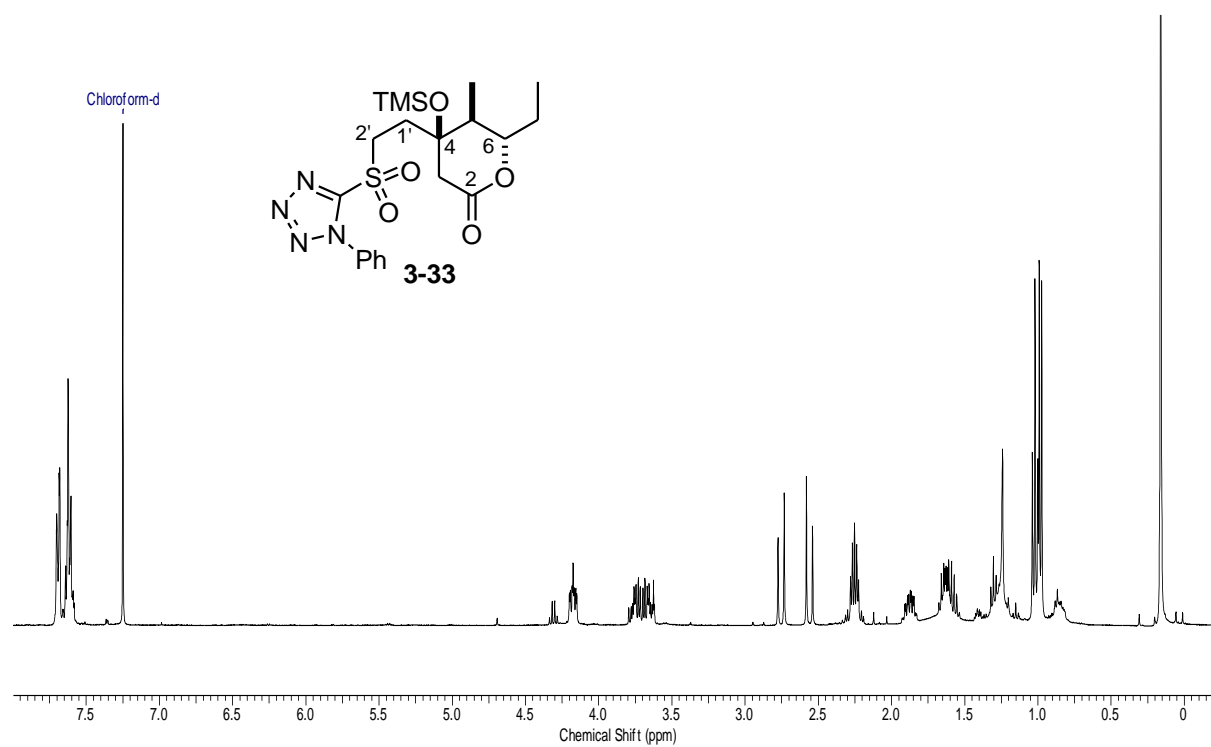


¹H-NMR-Spektrum von Zearalenon-Analoga **2-13b** und *ent-2-13b*

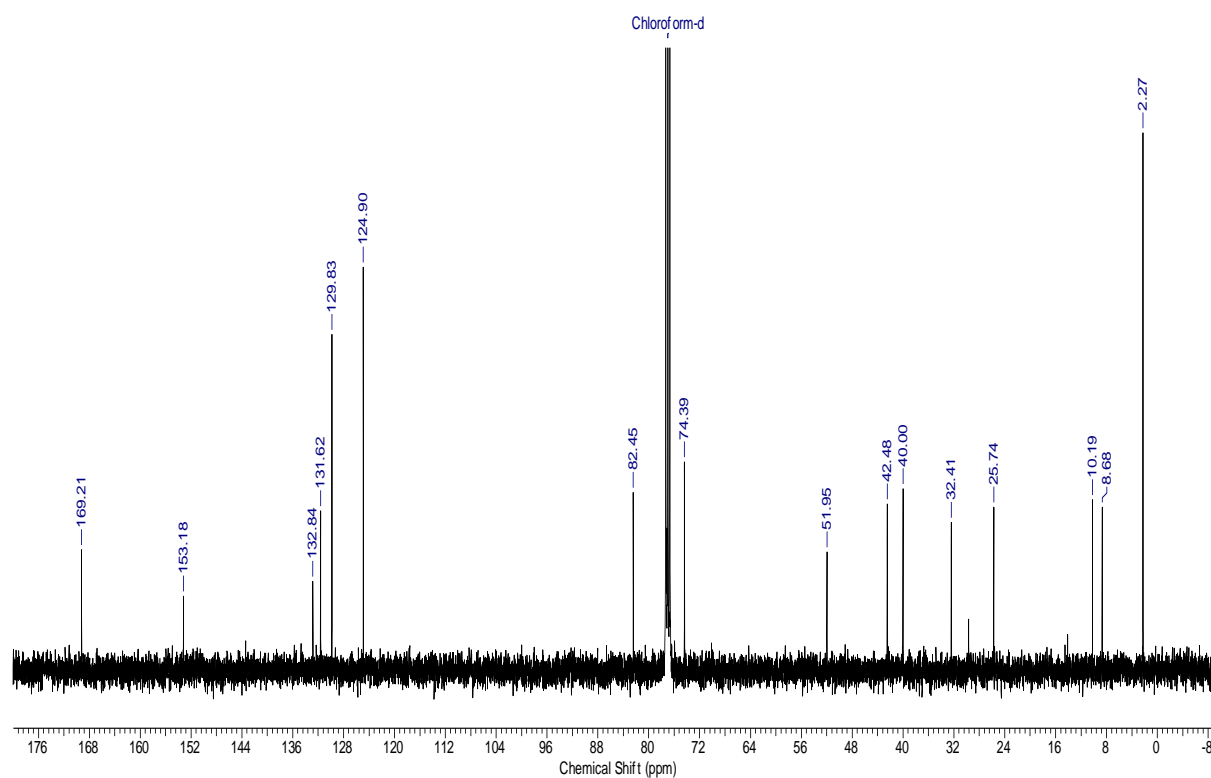


¹³C-NMR-Spektrum von Zearalenon-Analoga **2-13b** und *ent-2-13b*

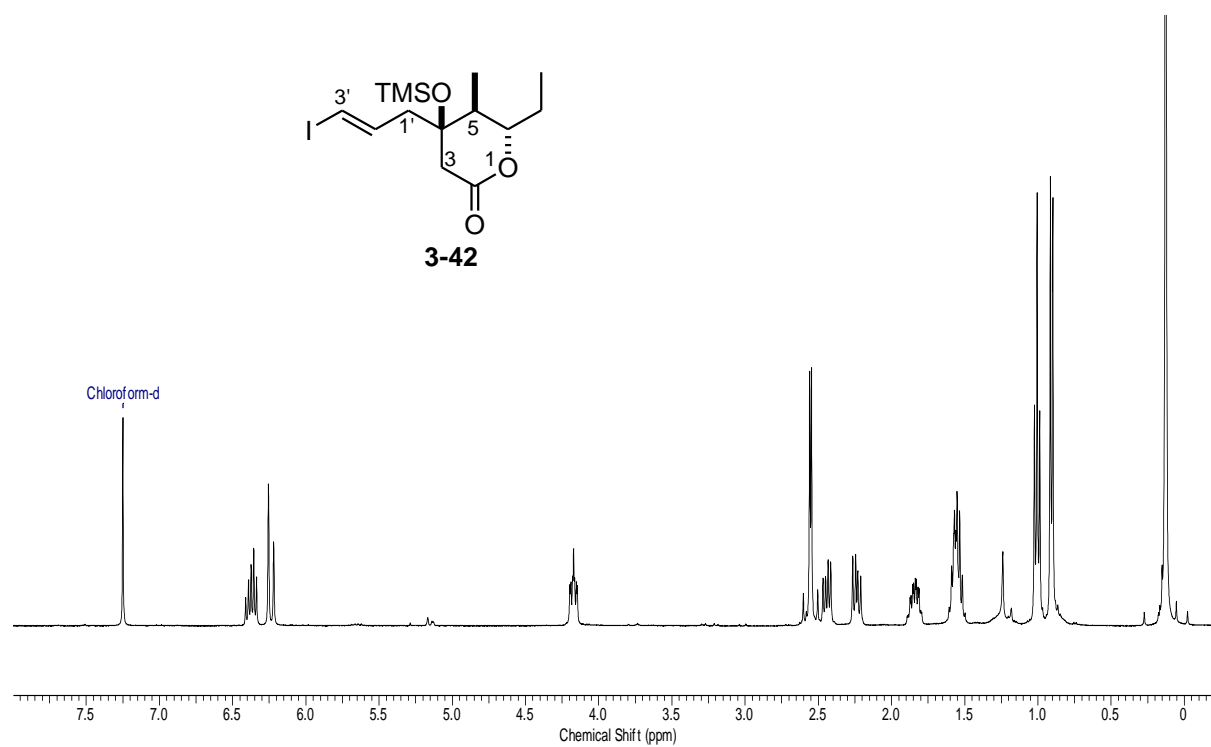
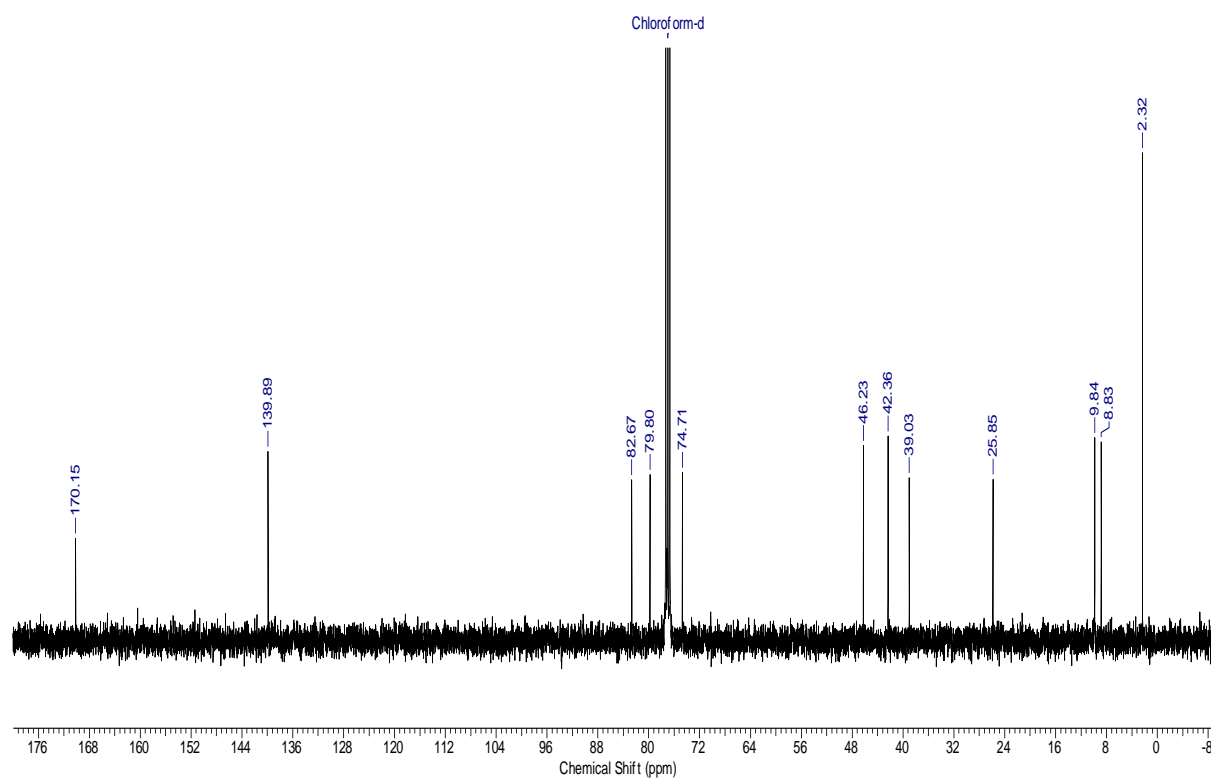
¹H-NMR-Spektrum von Lacton **3-29**¹³C-NMR-Spektrum von Lacton **3-29**

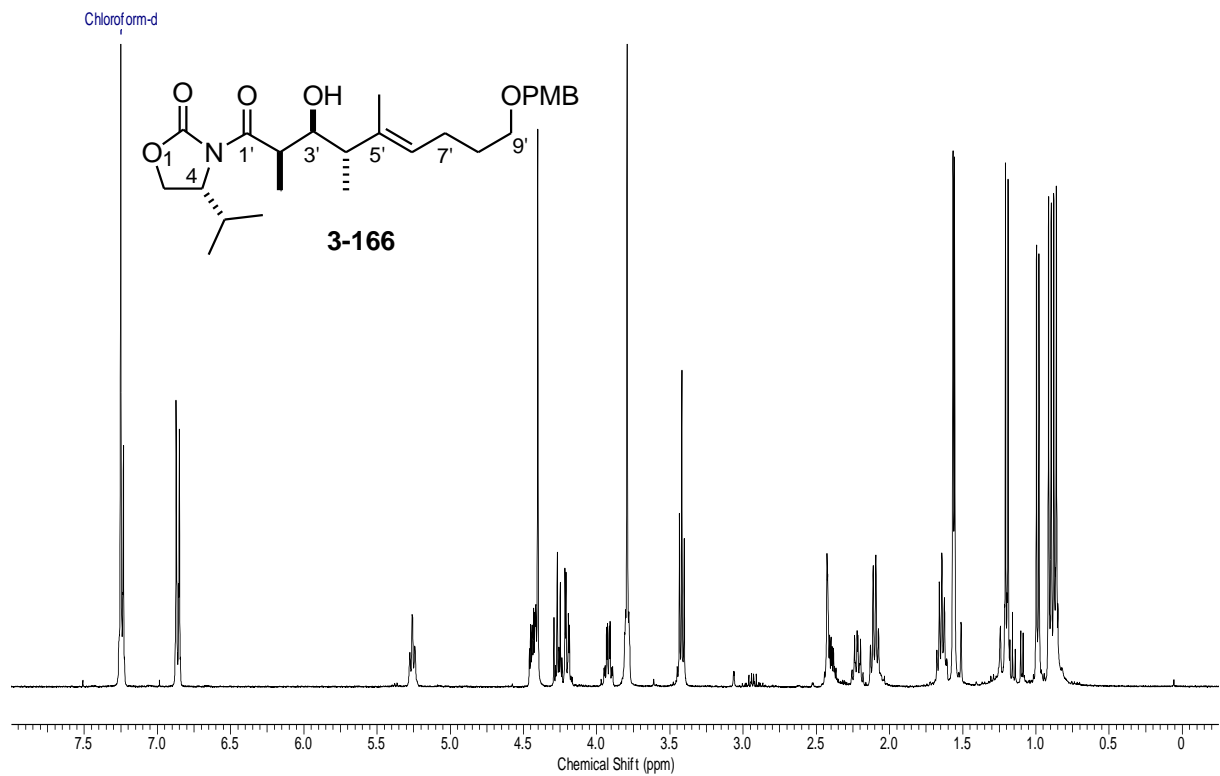


¹H-NMR-Spektrum von Sulfon **3-33**

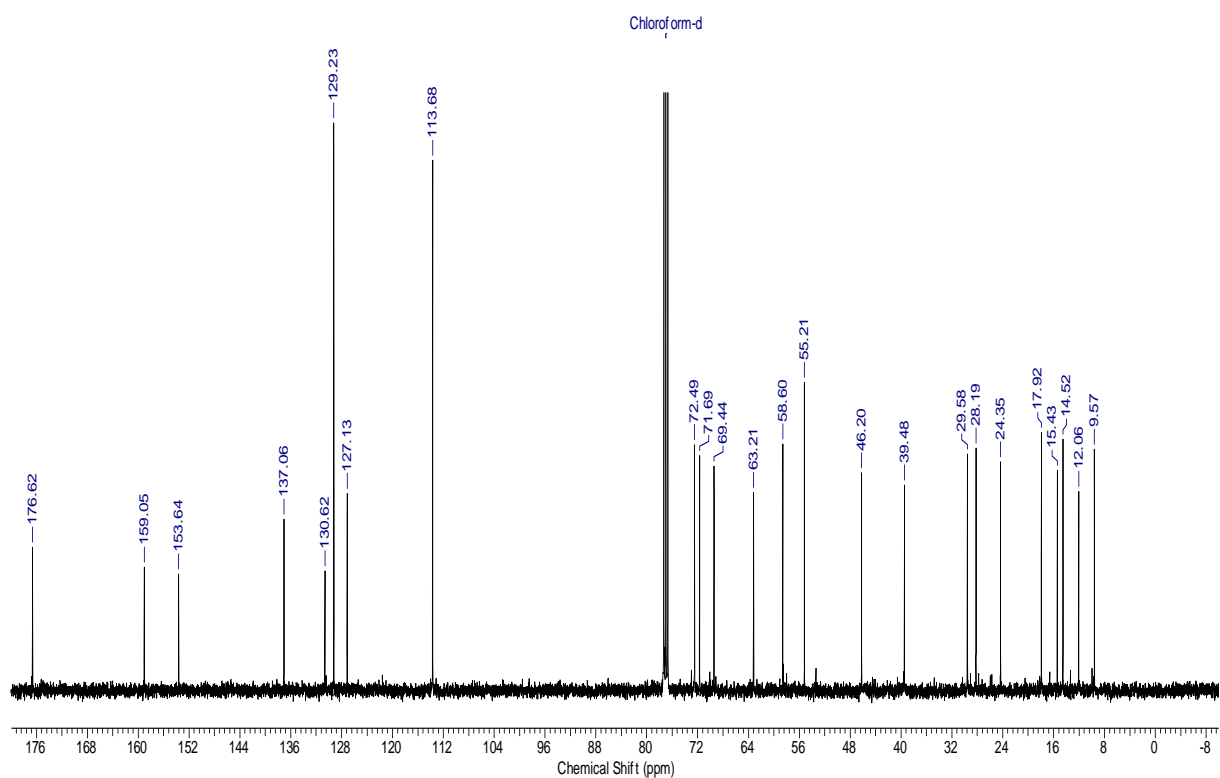


¹³C-NMR-Spektrum von Sulfon **3-33**

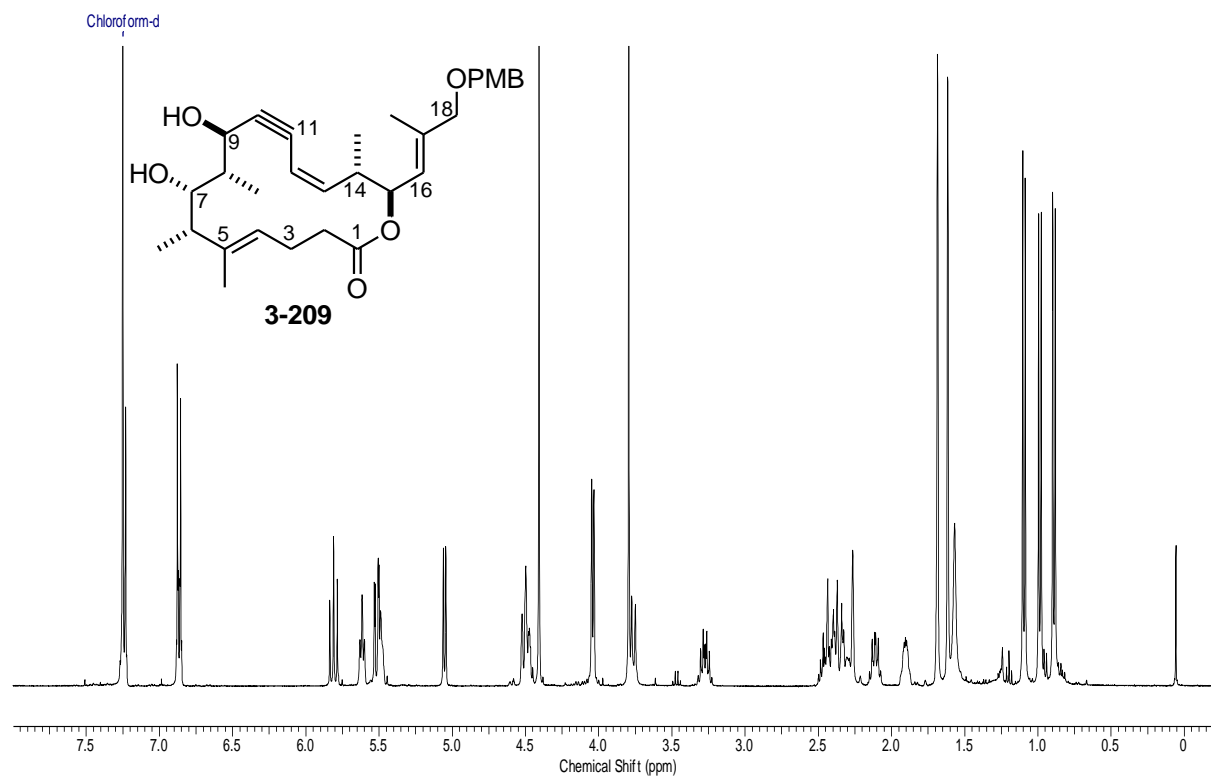
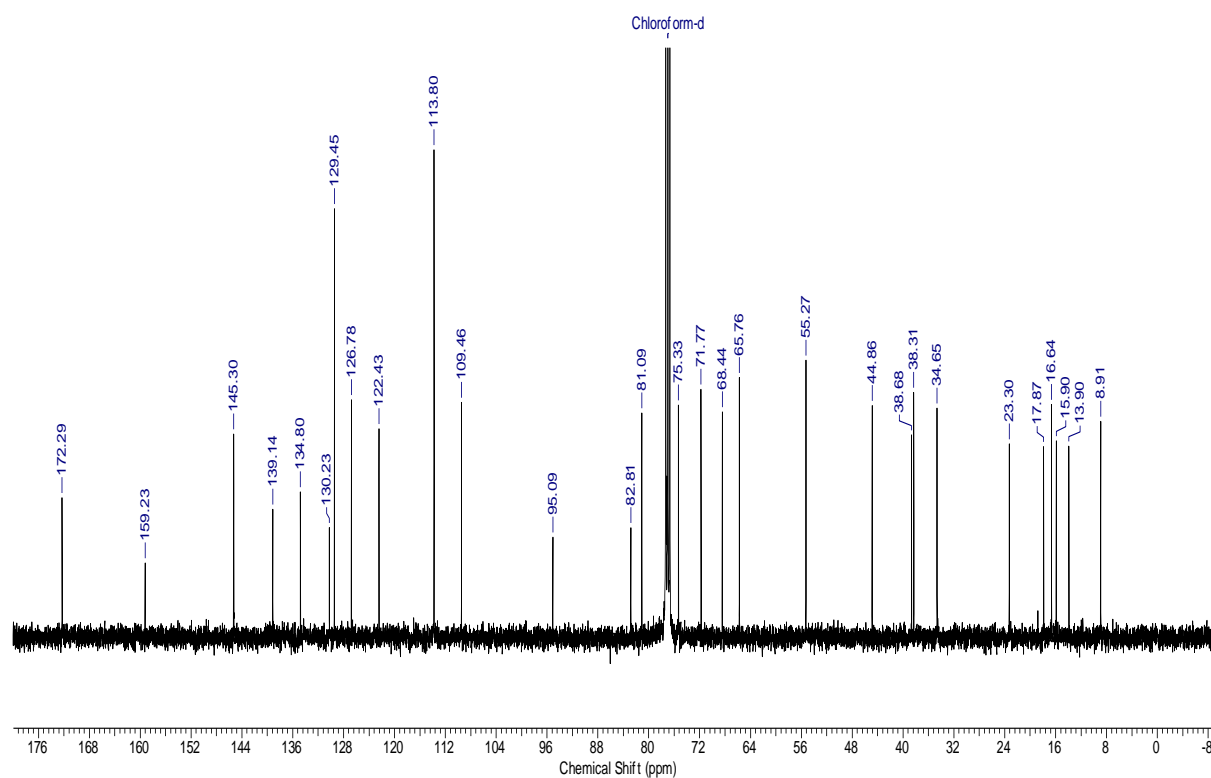
¹H-NMR-Spektrum von Vinyliodid **3-42**¹³C-NMR-Spektrum von Vinyliodid **3-42**

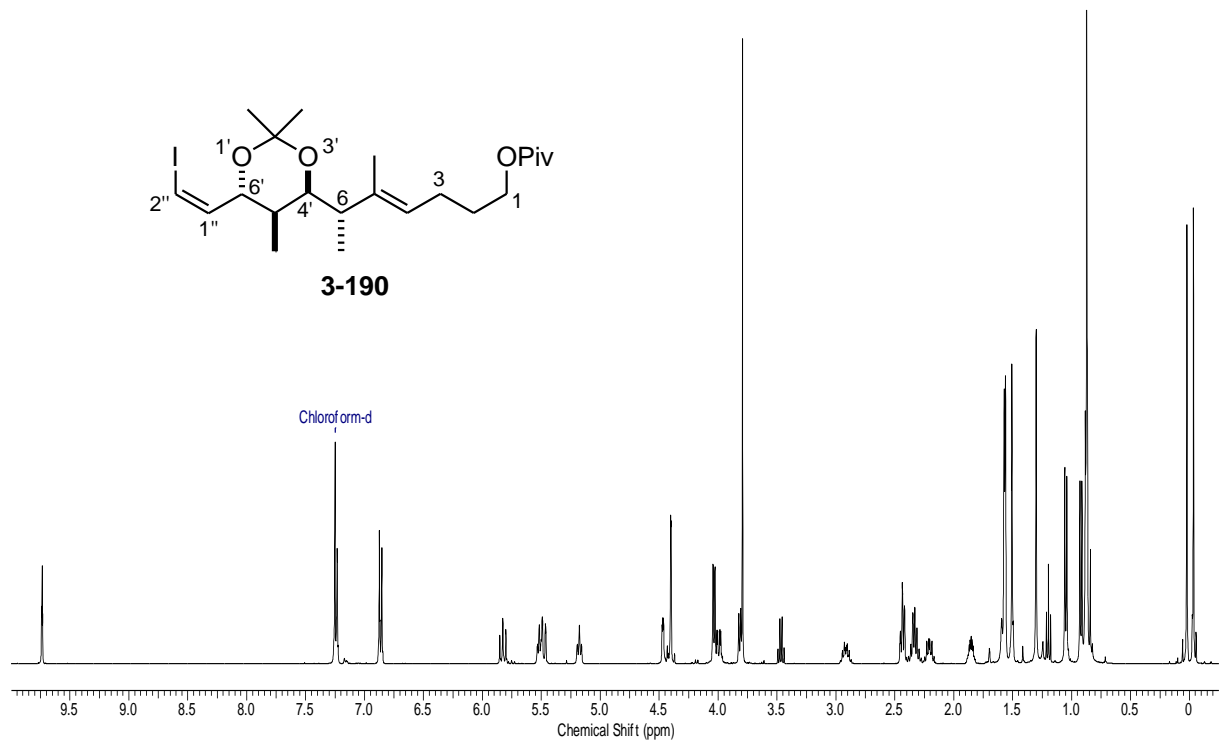
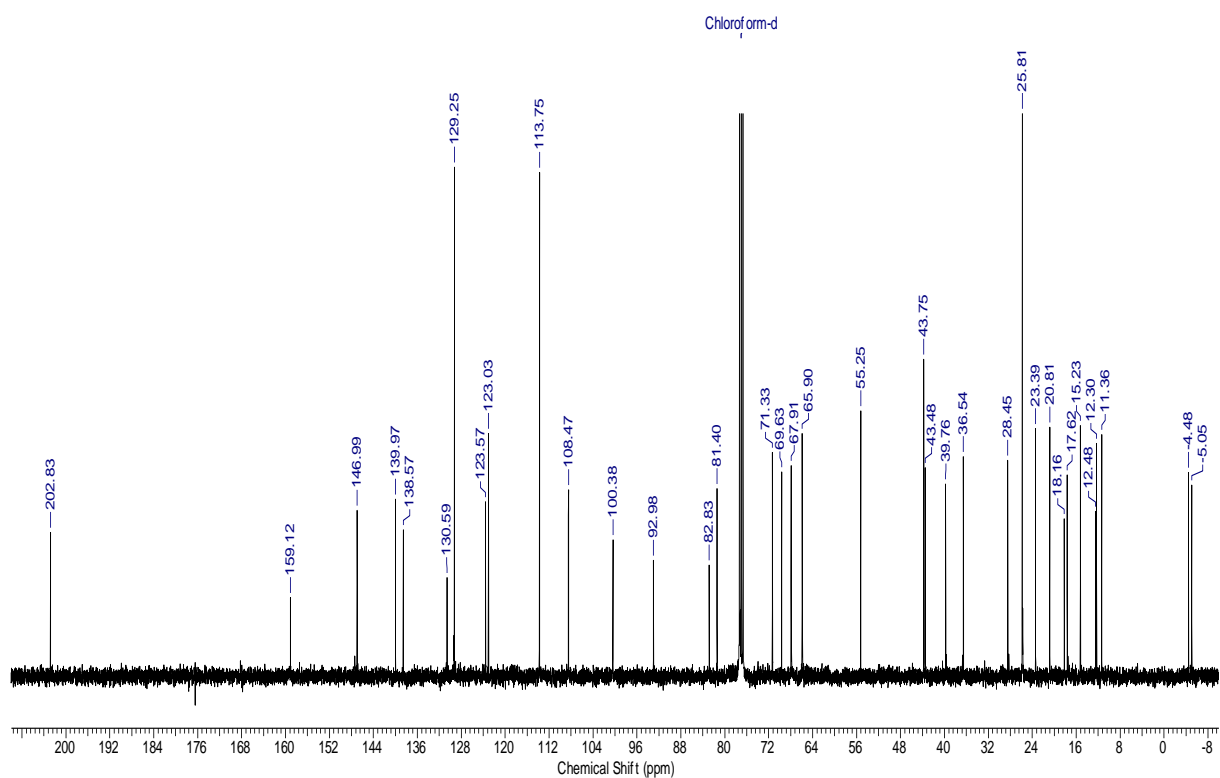


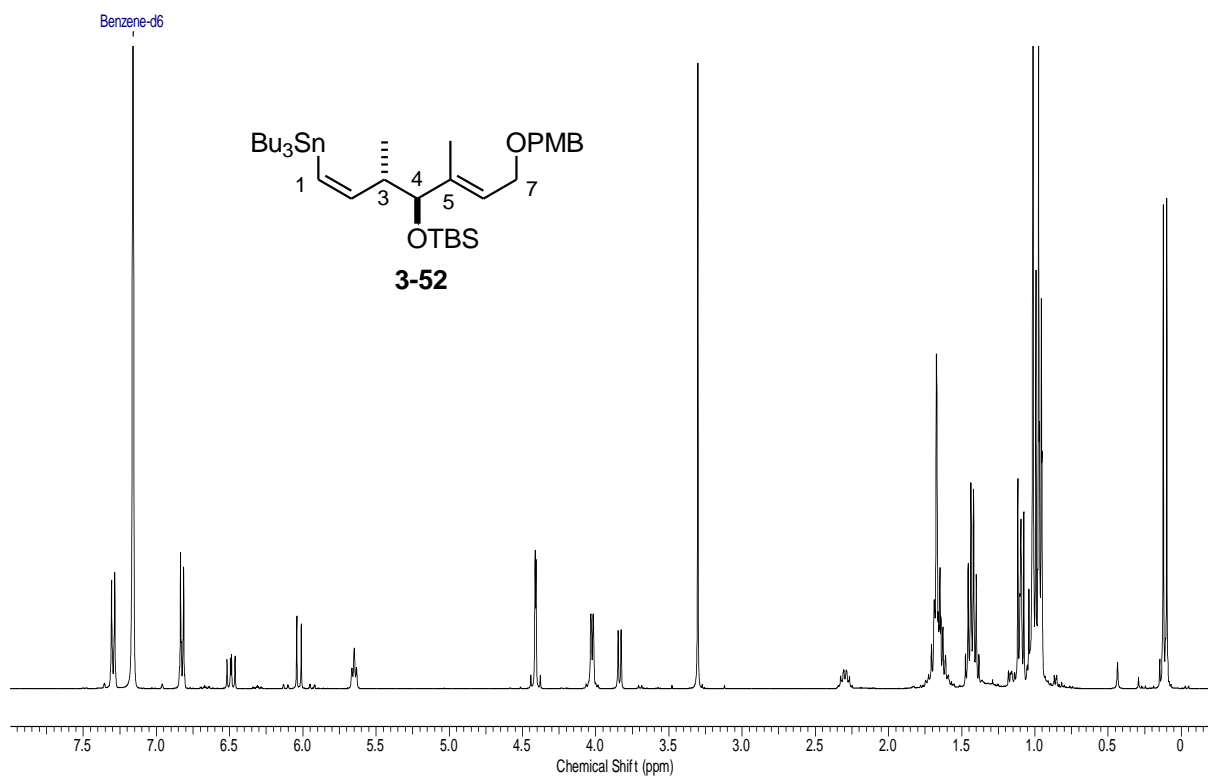
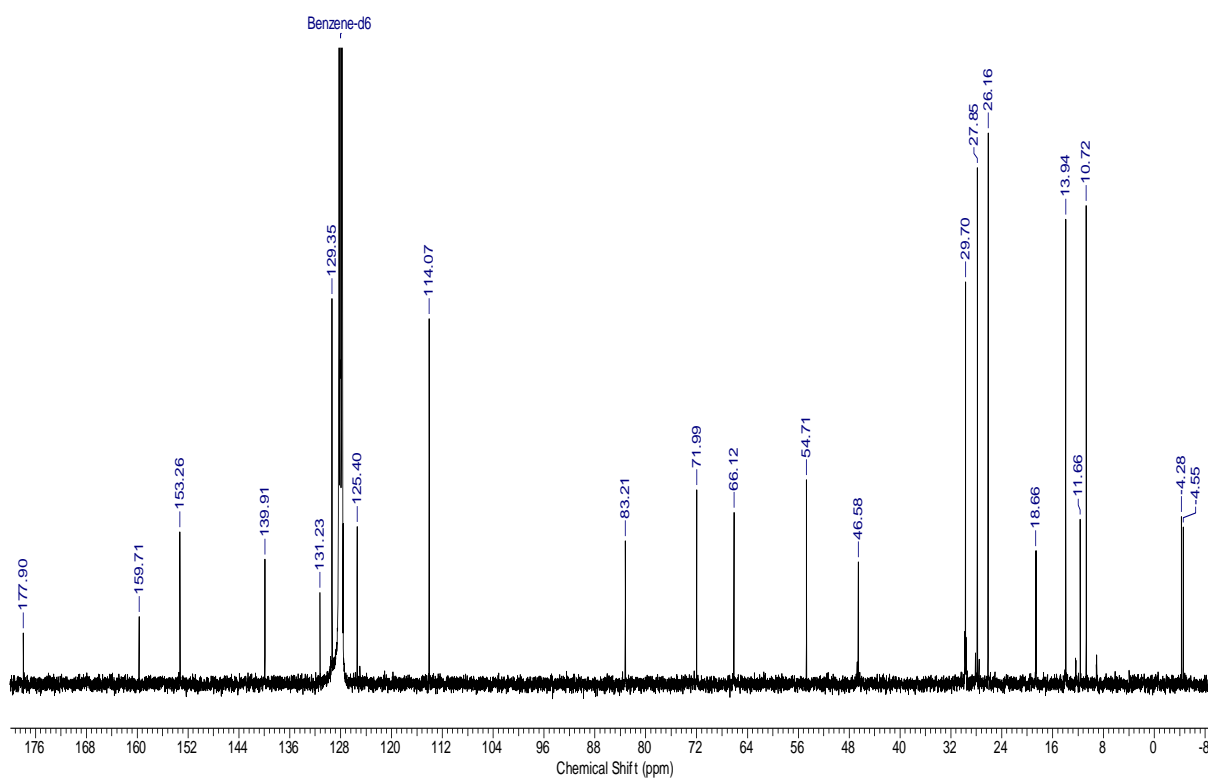
^1H -NMR-Spektrum von Aldol-Produkt **3-166**

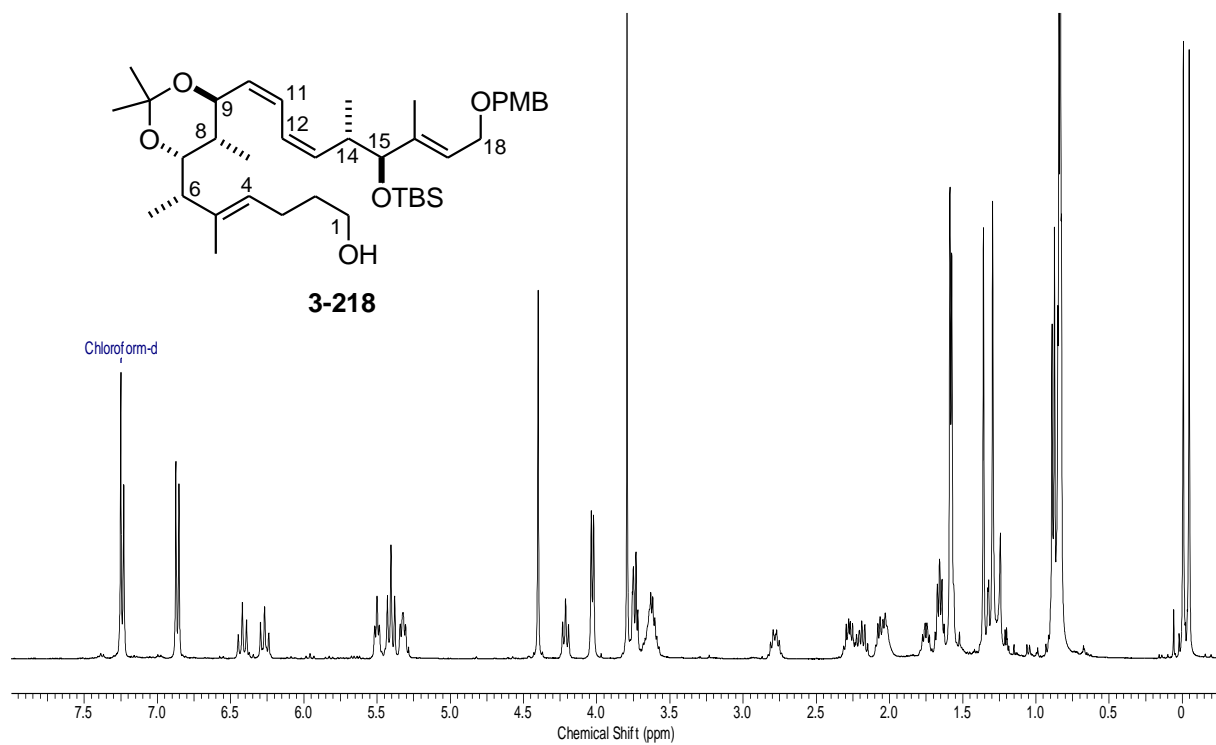
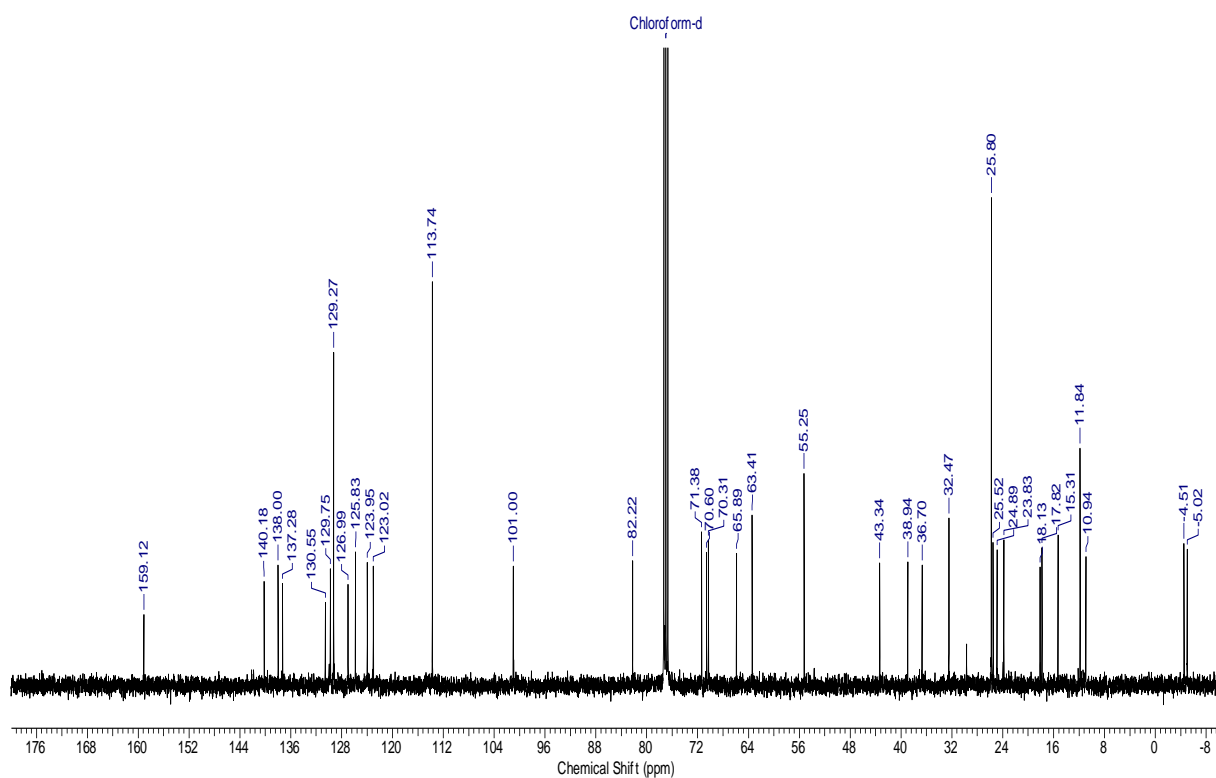


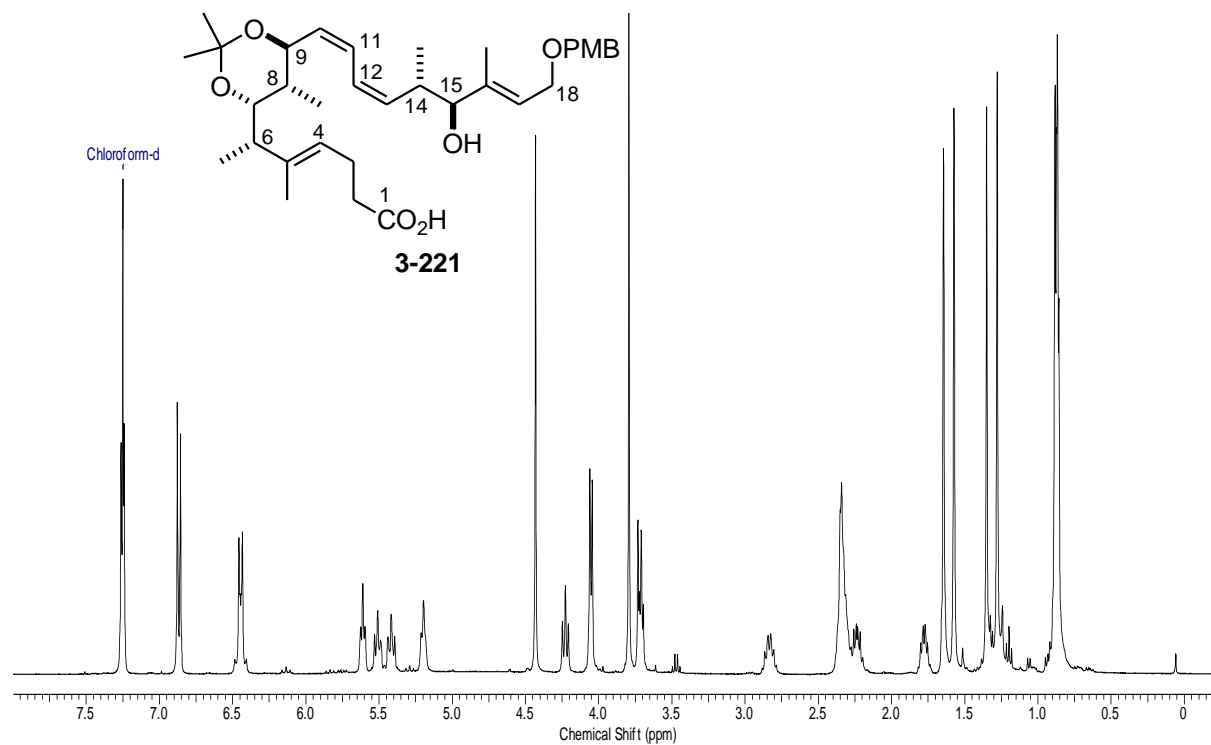
^{13}C -NMR-Spektrum von Aldol-Produkt **3-166**

¹H-NMR-Spektrum von Lacton **3-209**¹³C-NMR-Spektrum von Lacton **3-209**

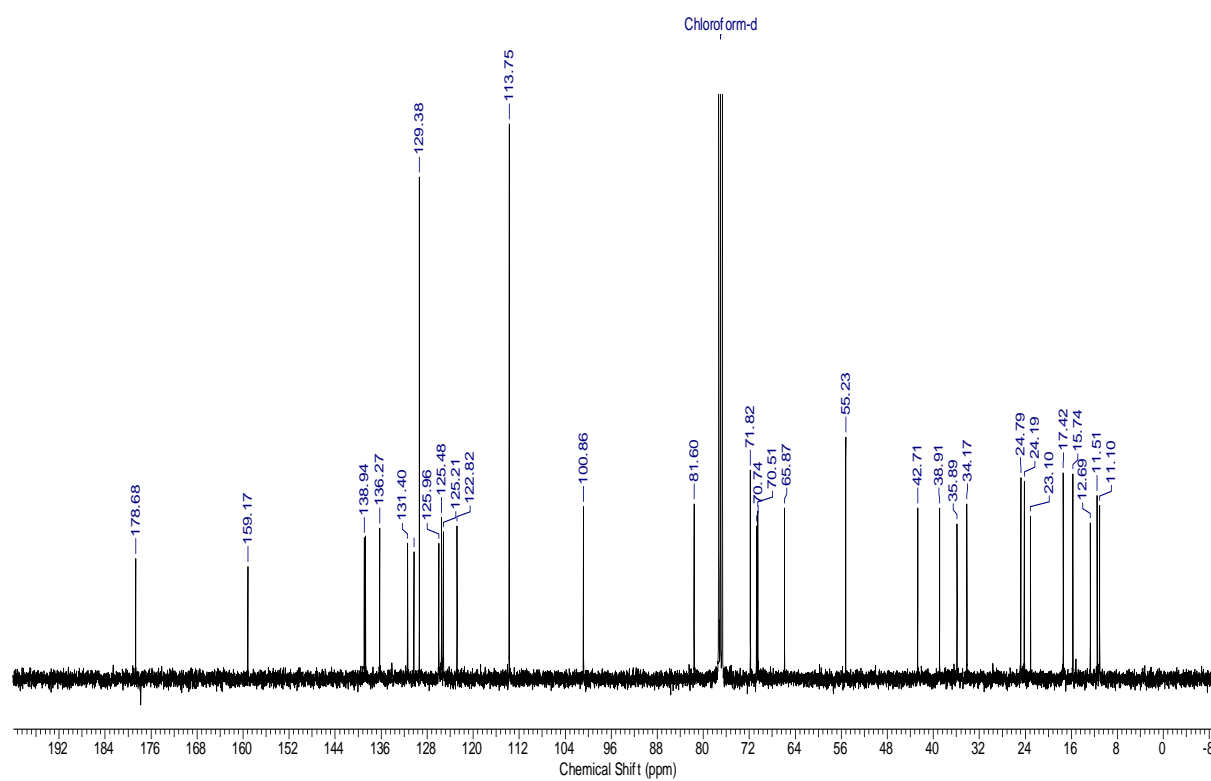
¹H-NMR-Spektrum von Vinylidiodid **3-190**¹³C-NMR-Spektrum von Vinylidiodid **3-190**

¹H-NMR-Spektrum von Stannan **3-52**¹³C-NMR-Spektrum von Stannan **3-52**

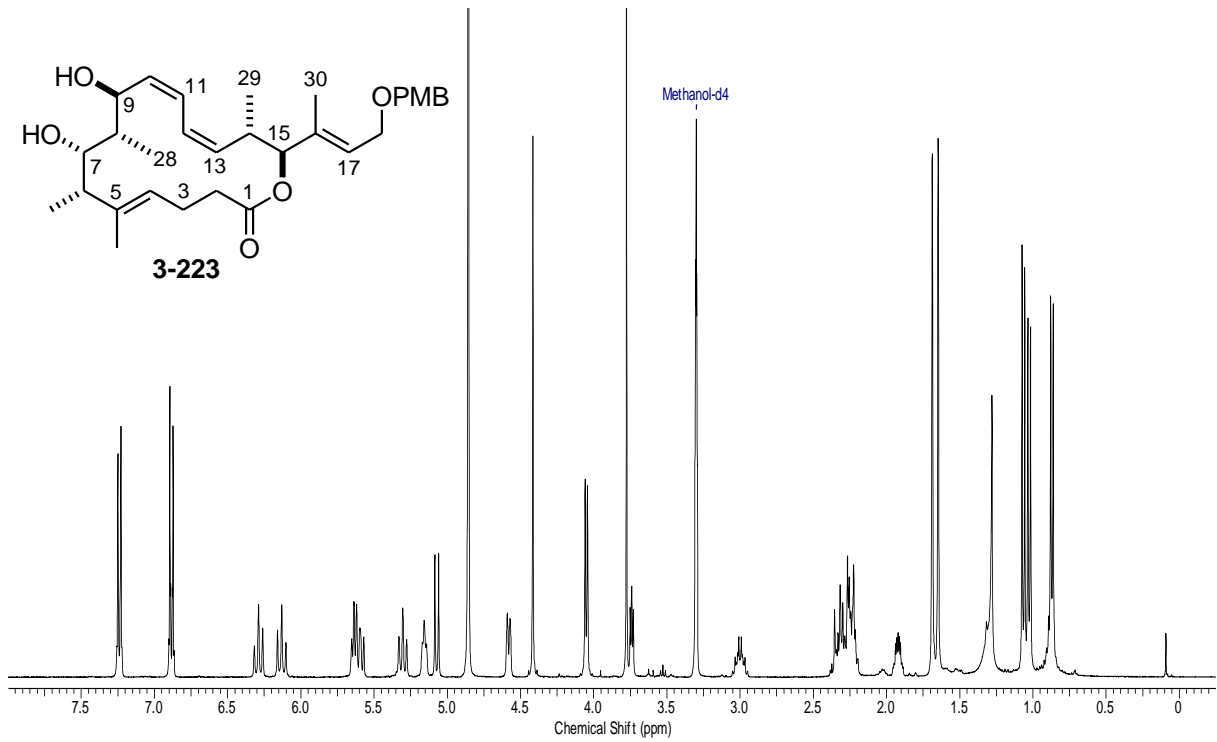
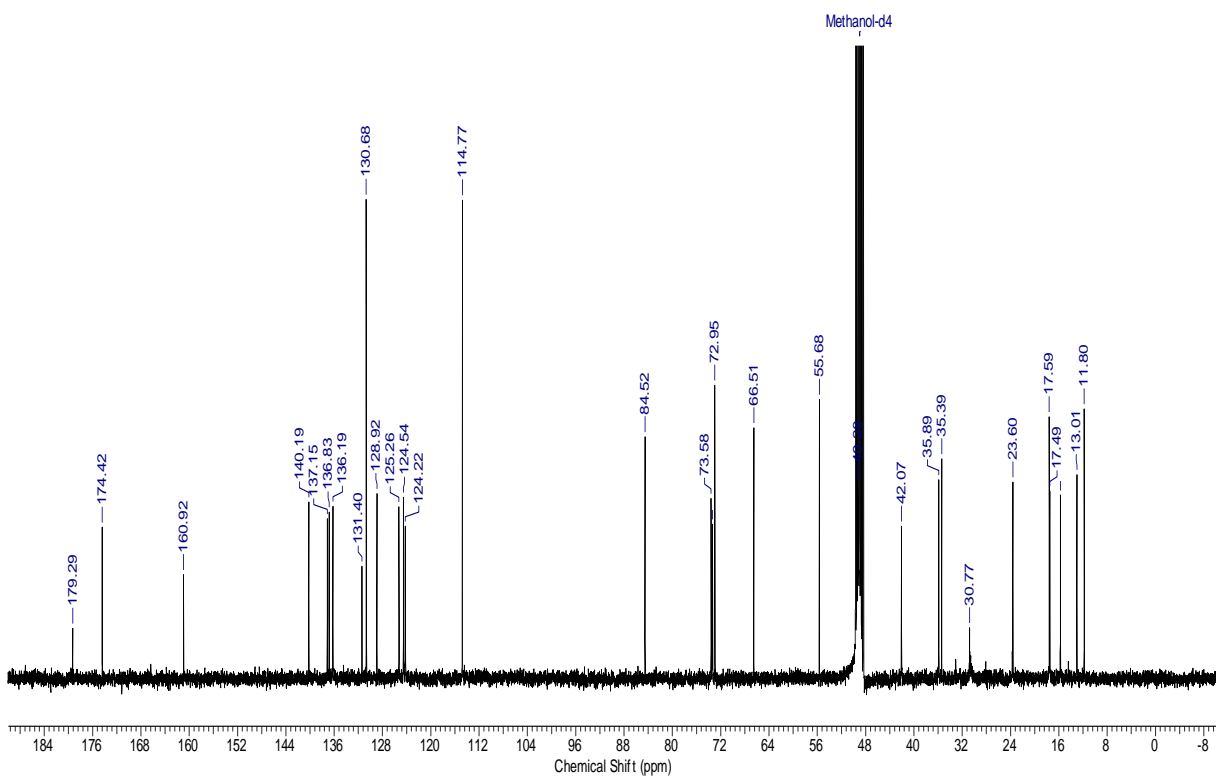
¹H-NMR-Spektrum von Alkohol 3-218¹³C-NMR-Spektrum von Alkohol 3-218



¹H-NMR-Spektrum von *seco*-Säure **3-221**



¹³C-NMR-Spektrum von *seco*-Säure **3-221**

 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Dihydroxylacton **3-223** $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Dihydroxylacton **3-223**

6. Literaturverzeichnis

- ¹ W. B. Pratt, R. W. Ruddon, W. D. Ensminger, J. Maybaum, *The Anticancer Drugs*, Oxford University Press, Oxford, **1994**.
- ² J. Ferlay, P. Autier, M. Boniol, M. Heanue, M. Colombet, P. Boyle, *Ann Oncol* **2007**, *18*, 581–92.
- ³ G. Pandey, *Journal of Pharmacy Research* **2009**, *2*, 1799–1803.
- ⁴ M. Reitz, *Neue Züricher Zeitung*, 7. April **2004**.
- ⁵ H. Gießen, *Pharm. unserer Zeit* **2003**, *32*, 90–91.
- ⁶ A. B. da Rocha, R. M. Lopes, G. Schwartzmann, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2001**, *1*, 364–369.
- ⁷ G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012–3043.
- ⁸ B. Kutscher, G. A. Curt, C. J. Allegra, R. L. Fine, H. Mujagic, G. C. Yeh, B. A. Chabner, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Weinheim, **2005**.
- ⁹ A. Jordan, J. A. Hadfield, N. J. Laurence, A. T. McGown, *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259–296.
- ¹⁰ a) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15–44; b) W. C. Shortle, R. Minocha, S. P. Raychaudhuri, K. Maramorosch, *Biotechnology and Plant Protection in Forestry Science*, **1999**, 1–11.
- ¹¹ D. G. I. Kingston, P. G. Jagtop, H. Yuan, L. Samala, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **2002**, *84*, 53–225.
- ¹² H. M. Coley, *Cancer Treat. Rev.* **2008**, *34*, 378–390.
- ¹³ E. S. Thomas, H. L. Gomez, R. K. Li, H. C. Chung, L. E. Fein, V. F. Chan, J. Jassem, X. B. Pivot, J. Klimovsky, F. Hurtado de Mendoza, B. Xu, M. Campone, G. L. Lerzo, R. A. Peck, P. Mukhopadhyay, L. T. Vahdat, H. H. Roche, *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 5210–5217.
- ¹⁴ P. Proksch, R. E. Ebel, R. Ebel, *Biol. Unserer Zeit* **2006**, *36*, 150–159.
- ¹⁵ Y. Qi, S. Ma, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 399–409.
- ¹⁶ a) M. Murata, T. Oishi, M. Yoshida, *Prog. Mol. Subcell. Biol.* **2006**, *42*, 203–220; b) S. Terracciano, M. Aquino, M. Rodriguez, M. C. Monti, A. Casapullo, R. Riccio, L. Gomez-Paloma, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1947–1969.
- ¹⁷ V. J. Paul, M. P. Puglisi, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 189–209.

-
- ¹⁸ a) P. Proksch, R. A. Edrada, W. H. Lin, *Frontiers in Marine Biotechnology*, Horizon, Norfolk, **2006**; b) I. Bhatnagar, S.-K. Kim, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2702–2720.
- ¹⁹ T. Diyabalanage, C. D. Amsler, J. B. McClintock, B. J. Bake, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5630–5631.
- ²⁰ S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912–4915.
- ²¹ G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, *J. Chem. Soc.* **1994**, 1111–1112.
- ²² A. E. Wright, J. K. Reed, J. Roberts, R. E. Longley, U.S. Pat. Appl. Publ.; US, **2008** 033035; pp. 14 pp; CAN 148:230104.
- ²³ B. S. J. Blagg, T. D. Kerr, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 310–338.
- ²⁴ L. Neckers, T. W. Schulte, E. Mimnaugh, *Invest. New Drugs*, **1999**, *17*, 361–373.
- ²⁵ J. G. Supko, R. L. Hickman, M. R. Grever, L. Malspeis, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1995**, *36*, 305–315.
- ²⁶ T. W. Schulte, L. M. Neckers, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, *42*, 273–279.
- ²⁷ Review: N. Winssinger, S. Barluenga, *Chem. Commun.* **2007**, 22–36.
- ²⁸ P.-Y. Dakas, S. Barluenga, F. Totzke, U. Zirrgiebel, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7023–7026.
- ²⁹ M. Stob, R. S. Baldwin, J. Tuite, F. N. Andrews, K. G. Gillette, *Nature* **1962**, *196*, 1318.
- ³⁰ J. W. Bennett, M. Klich, *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, *16*, 497–516.
- ³¹ N. Winssinger, S. Barluenga, *Chem. Commun.* **2007**, 22–36.
- ³² a) M. Lampilas, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 773–776; b) M. Lampilas, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 777–778.
- ³³ I. Gaffoor, F. Trail, *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 1793–1799.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ F. H. Niesen, H. Berglund, M. Vedadi, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2212–2221.
- ³⁶ C. A. Staton, S. M. Stribbling, S. Tazzyman, R. Hughes, N. J. Brown, C. E. Lewis, *Int. J. Exp. Path.* **2004**, *85*, 233–248.

- ³⁷ P. Workman, *Molecular Medicine* **2004**, *10*, 47–51.
- ³⁸ M. Ferrarini, S. Heltai, M. R. Zocchi, C. Rugarli, *Int J Cancer* **1992**, *51*, 613–619.
- ³⁹ A. Kamal A, L. Thao, J. Sensintaffar, *Nature* **2003**, *425*, 407–410.
- ⁴⁰ L. Whitesell, *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 349–358.
- ⁴¹ P. Thepchatri, T. Eliseo, D. O. Cicero, D. Myles, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc* **2007**, *129*, 3127–3134.
- ⁴² S. M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J. E. Ladbury, P. W. Piper, L. H. Pearl, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 260–266.
- ⁴³ G. Chiosis, B. Lucas, H. Huezio, D. Solit, A. Basso, N. Rosen, *Curr Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 371–376.
- ⁴⁴ D. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, S. Weber, N. L. Wendler, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2443–2461.
- ⁴⁵ A. Fürstner, O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartkovska, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990–7995.
- ⁴⁶ a) O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1967**, *40*, 2380–2382; b) D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335–656; c) D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 127–164.
- ⁴⁷ H. Miyatake-Onozabal, A. G. M. Barrett, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6331–6334.
- ⁴⁸ T. J. Zimmermann, F. H. Niesen, E. S. Pilka, S. Knapp, U. Oppermann, M. E. Maier, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 530–536.
- ⁴⁹ M. Ugele, F. Sassa, S. Knapp, O. Fedorov, A. Zubriene, D. Matulis, M. E. Maier, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2203–2212.
- ⁵⁰ Review: A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911–939.
- ⁵¹ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- ⁵² a) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26–28; b) P. R. Blakemore, P. J. Kocienski, S. Marzcek, J. Wicha, *Synthesis* **1999**, 1209–1215; c) P. J. Kocienski, A. Bell, P. R. Blakemore, *Synlett* **2000**, 365–366.
- ⁵³ D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807.
- ⁵⁴ T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093–2126.
- ⁵⁵ M. Brenner, L. La Vecchia, T. Leutert, D. Seebach, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 57–65.

- ⁵⁶ D. A. Evans, *Aldrichim. Acta.* **1982**, *15*, 23–32.
- ⁵⁷ D. K. Mohapatra, B. Chatterjee, M. K. Gurjar, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 755–758.
- ⁵⁸ A. Gille, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.
- ⁵⁹ a) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, *3*, 165–185; b) Review: T. T. Tidwell, *Org. React.* **1990**, *39*, 297–572.
- ⁶⁰ S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307–1315.
- ⁶¹ M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *227*, 936–938.
- ⁶² a) J. G. Smith, *Synthesis*, **1984**, *8*, 629–656; b) C. Schneider, *Synthesis* **2006**, *23*, 3919–3944.
- ⁶³ J. D. White, T. C. Somers, G. N. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5352–5323.
- ⁶⁴ H.G. Choi, J.B. Son, D.-S. Park, Y. J. Ham, J.-M. Hah, T. Sim, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4942–4946.
- ⁶⁵ D. Romo, R. M. Rzasa, H. A. Shea, K. Park, J. M. Langenhan, L. Sun, A. Akhiezer, J. O. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12237–12254.
- ⁶⁶ H. S. Schultz, H. B. Freyermuth, S.R. Buc, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1140.
- ⁶⁷ D. R. Williams, G. S. Cortez, S. L. Bogen, C. M. Rojas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4612.
- ⁶⁸ P. R. Blakemore, *Perkin Trans 1.* **2002**, 2563–2585.
- ⁶⁹ J. Lu, J. Ma, X. Xie, B. Chen, X. She, X. Pan, *Tetr. Assym.* **2006**, *17*, 1066–1073.
- ⁷⁰ G. N. Varseev, M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4885–4889; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4767–4771.
- ⁷¹ A. K. Sinhababu, R. T. Borchardt, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1941–1944.
- ⁷² a) B. M. Trost, J. D. Chisholm, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3743–3745; b) Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *Synlett* **1993**, 273–274.
- ⁷³ A. F. Petri, A. Bayer, M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5945–5947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5821–5823.
- ⁷⁴ a) A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. prakt. Chem.* **1996**, *388*, 588–590; b) M. Yamauchi, S. Katayama, T. Watanabe, *Chem. Comm.* **1985**, 1483–1484.

- ⁷⁵ R. K. Boeckman, Jr. P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141–152.
- ⁷⁶ a) F. M. Dean, J. Goodchild, L. E. Houghton, J. A. Martin, R. B. Morton, B. Parton, A. W. Price, N. Somvichien, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4153–4159; b) H. Nagaoka, G. Schmid, H. Iio, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 899–902; c) M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni, *Synthesis* **1983**, 249–282.
- ⁷⁷ Review: M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni, *Synthesis*, **1983**, 249–282.
- ⁷⁸ C. Rink, F. Sasse, A. Zubriene, D. Matulis, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14469–14478.
- ⁷⁹ M. Ugele, Dissertation, Eberhard Karls Universität, Tübingen, **2010**.
- ⁸⁰ a) M. W. Pantoliano, E. C. Petrella, J. D. Kwasnoski, V. S. Lobanov, J. Myslik, E. Graf, T. Carver, E. Asel, B. A. Springer, P. Lane, F. R. Salemme, *J. Biomol. Screening* **2001**, *6*, 429–440; b) D. Matulis, J. K. Kranz, F. R. Salemme, M. J. Todd, *Biochemistry* **2005**, *44*, 5258–5266; c) F. H. Niesen, H. Berglund, M. Vedadi, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2212–2221.
- ⁸¹ A. Zubriene, J. Matuliene, L. Baranauskiene, J. Jachno, J. Torresan, V. Michailoviene, P. Cimperman, D. Matulis, *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *10*, 2662–2680.
- ⁸² S. M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J. E. Ladbury, P. W. Piper, L. H. Pearl, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 260–266.
- ⁸³ B. Kutscher, G. A. Curt, C. J. Allegra, R. L. Fine, H. Mujagic, G. C. Yeh, B. A. Chabner, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Weinheim, **2005**.
- ⁸⁴ C. P. Hickman, L. S. Roberts, A. Larson, H. Anson, D. J. Eisenhour, *Zoologie*, Pearson Education, Frankfurt, **2008**.
- ⁸⁵ U. Welsch, *Sobotta – Lehrbuch Histologie*, Elsevier, München, **2006**.
- ⁸⁶ T. Graening, H. G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3230–3256.
- ⁸⁷ B. Schäfer, *Chem. Unserer Zeit* **2011**, *45*, 32–46.
- ⁸⁸ <http://www.rsmas.miami.edu/groups/ohh/courses/23nov12wrightmarinenaturalproductsdrugdiscovery.pdf>.
- ⁸⁹ I. Paterson, S. M. Dalby, J. C. Roberts, G. J. Naylor, E. A. Guzman, R. Isbrucker, T. P. Pitts, P. Linley, D. Divlianska, J. K. Reed, A. E. Wright, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 3277–3281.
- ⁹⁰ S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912–4915.

- ⁹¹ a) T. Diyabalanage, C. D. Amsler, J. B. McClintock, B. J. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5630–5631; b) X. Jiang, B. Liu, S. Lebreton, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6386–6389.
- ⁹² a) S. Reformatsky, *Ber.* **1887**, *20*, 1210–1211; b) Review: A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571–590.
- ⁹³ J. H. Meerifield, J. P. Godschal, J. K. Stille, *Organometallics* **1984**, *3*, 1108–1112.
- ⁹⁴ a) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812–3813; b) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201–5204. c) J. A. Marshall, P. Eidam, H. S. Eidam, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4840–4844.
- ⁹⁵ a) A. Miyahita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934; b) Review: R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- ⁹⁶ M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1–13; *Org. Synth., Coll. Vol. 9*, **1998**, 589–597.
- ⁹⁷ a) G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825–2828; b) M. Züger, T. Weller, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2005–2009; c) G. Fráter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269–1277; d) D. Seebach, J. Aebi, D. Wasmuth, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 109–120; *Org. Synth., Coll. Vol.* **1990**, *7*, 153–162.
- ⁹⁸ a) K. Mori, T. Ebata, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4685–4689; b) Y. Guan, J. Wu, L. Sun, W. M. Dai, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4953–4960; c) J. R. Dunetz, L. D. Julian, J. S. Newcom, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16407–16416.
- ⁹⁹ Y. Guan, J. Wu, L. Sun, W. Dai, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4953–4960.
- ¹⁰⁰ K. Mori, T. Ebata, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4685–4689.
- ¹⁰¹ M. A. Catter, X. Guo, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5308–5309.
- ¹⁰² a) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818; b) S. W. Grant, K. Zhu, Y. Zhang, S. L. Castle, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1867–1870; c) Review: J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340–347.
- ¹⁰³ J. Gebauer, D. Rost, S. Blechert, *Heterocycles* **2006**, *68*, 2129–2132.
- ¹⁰⁴ a) R. C. Fuson, N. J. Thomas, *Org. Chem.* **1953**, *18*, 1762–1765; b) F. H. Hulcher, T. A. Hosick, *Chem. Abstr.* **1964**, *60*, 10554; c) M. W. Rathke, *Org. React.* **1975**, *22*, 423–460.
- ¹⁰⁵ a) G. A. Molander, J. B. Etter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6556–6558; b) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3403.

- ¹⁰⁶ G. A. Molander, J. B. Etter, L. S. Harring, P. J. Thorel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8036–8045.
- ¹⁰⁷ a) T. Komnenos, *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *218*, 145–169; b) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349–356.
- ¹⁰⁸ a) C. Fehr, J. Galindo, *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 3128–3136; b) C. Fehr, J. Galindo, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3128–3136.
- ¹⁰⁹ a) M. Schlosser, K. F. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 126; b) Review: B. E. Marynoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- ¹¹⁰ a) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613; b) L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2386–2387; c) Review: R. C. Hartley, J. Li, C. A. Main, G. J. McKiernan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4825–4864.
- ¹¹¹ K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.
- ¹¹² V. Navickas, C. Rink, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, 191–194.
- ¹¹³ R. M. Kanada, D. Itoh, M. Nagai, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4428–4433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4350–4355.
- ¹¹⁴ W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- ¹¹⁵ a) J. A. Marshall, H. R. Chobanian, M. M. Yanik, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3369–3372; b) J. A. Marshall, M. M. Yanik, N. D. Adams, K. C. Ellis, H. R. Chobanian, *Org. Synth.* **2005**, *81*, 157–170.
- ¹¹⁶ T. Nishikawa, S. Shibuya, S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett* **1994**, 485–486.
- ¹¹⁷ S. E. Denmark, S. M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432–12440.
- ¹¹⁸ S. López, J. Montenegro, C. Saá, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9572–9581.
- ¹¹⁹ J. A. Henderson, A. J. Phillips, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8499–8501.
- ¹²⁰ R. Lavoie, A. Toro, P. Deslongchamp, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13037–13050.
- ¹²¹ C. M. König, B. Gebhardt, C. Schleth, M. Dauber, U. Koert, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2728–2731.
- ¹²² M. Sande, H. Gais, *Chem Eur. J.* **2007**, *13*, 1784–1795.
- ¹²³ M. V. Bellosta, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4761–4764.
- ¹²⁴ V. Navickas, Dissertation, Universität Tübingen, **2011**.

- ¹²⁵ a) K. S. Murray, P. J. Newman, D. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252–2254; b) E. Negishi, D. E. Van Horn, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639–6647.
- ¹²⁶ a) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154; b) A. B. Smith, T. Tomioka, C. A. Risatti, J. B. Sperry, C. Sfougataki, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4359–4362.
- ¹²⁷ P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1068–1071.
- ¹²⁸ a) M. Kutscheroff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 13–23; b) Review: L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis* **2007**, 1121–1150.
- ¹²⁹ P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26–28.
- ¹³⁰ a) L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3157–3166; b) Review: A. M. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002.
- ¹³¹ O. Loiseleur, G. Koch, T. Wagner, *Organic Process Research & Development* **2004**, *8*, 597–602.
- ¹³² a) W. C. Still, J. C. Barrish, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487–2489; b) D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448–3467.
- ¹³³ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769–3772.
- ¹³⁴ a) J. S. Baum, D. A. Shook, H. M. L. Davies, H. D. Smith, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709–1716; b) G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis* **2004**, 59–62.
- ¹³⁵ T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- ¹³⁶ einige Beispiele: a) A. M. Heapy, M. A. Brimble, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5424–5431; b) C. L. Pereira, Y. H. Chen, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6066–6067; c) P. B. Hurley, G. R. Dake, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4131–4138; d) M. Inoue, M. W. Carson, A. J. Frontier, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1878–1889; e) C. Pousset, M. Haddad, M. Larcheveque, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7163–7167.
- ¹³⁷ P. Kumar, S. V. Naidu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4207–4210.
- ¹³⁸ R. H. Schlessinger, M. A. Poss, S. Richardson, P. Lin, *Tetrahedron* **1985**, *26*, 2391–2394.
- ¹³⁹ N. Yin, G. Wang, M. Qian, E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2916–2920.
- ¹⁴⁰ a) S. Oishi, T. Kamano, A. Niida, Y. Odagaki, N. Hamanaka, M. Yamamoto, K. Ajito, H. Tamamura, A. Otaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6162–6173; b) S. Oishi, T. Kamano, A. Niida, Y. Odagaki, H. Tamamura, A. Otaka, N. Hamanaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.* **2002**, *47*, 1051–1054; c) S. Piguel, G. Ulibarri, D. S. Grierson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *40*, 295–298; d) Y. Pan, D. K. Hutchinson, H. H. Nantz, P. L. Fuchs, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 467–478.

- ¹⁴¹ M. J. Rozema, C. Eisenberg, H. Lütjens, R. Ostwald, K. Belyk, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3115–3118.
- ¹⁴² R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863–874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–812.
- ¹⁴³ M. Perez, P. Canoa, G. Gomez, C. Teran, Y. Fall, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5207–5209.
- ¹⁴⁴ K. Mirua, N. Fujisawa, H. Saito, D. Wang, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2591–2594.
- ¹⁴⁵ a) H. Finkelstein, *Ber.* **1910**, *43*, 1528–1532; b) Review: C. M. Sharts, W. A. Sheppard, *Org. React.* **1974**, *21*, 125–406.
- ¹⁴⁶ A. Fontana, R. Messina, A. Spinella, G. Cimino, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7559–7562.
- ¹⁴⁷ M. Qiu, D.-Y. Wang, X.-P. Hu, J.-D. Huang, S.-B. Yu, J. Deng, Z.-C. Duan, Z. Zheng, *Tetr. Assym.* **2009**, *20*, 210–213.
- ¹⁴⁸ F. Zeng, E. Negishi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 703–706.
- ¹⁴⁹ a) X. Hung, C. Craita, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4272–4275; b) H. Navratilova, *Chirality* **2001**, *13*, 731–735.
- ¹⁵⁰ a) J. A. Marshall, H. Chobanian, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 43–51; b) J. A. Marshall, P. Eidam, H. S. Eidam, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 120–128; c) G. Procter, A. T. Russell, P. J. Murphy, T. S. Tan, A. N. Mather, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3953–3973; d) J. A. Marshall, P. Eidam, H. S. Eidam, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4840–4844; e) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739.
- ¹⁵¹ D. R. Williams, M. J. Walsh, N. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038–9045.
- ¹⁵² D. B. Berkowitz, B. Wu, H. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 971–974.
- ¹⁵³ M. Körner, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4979–4982.
- ¹⁵⁴ F. Ding, M. P. Jennings, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2321–2324.
- ¹⁵⁵ a) S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Chemistry Letters*, **1974**, 705–708; b) S. Kobayashi, H. Takei, T. Mukaiyama, *Chemistry Letters*, **1973**, 1097–1100.
- ¹⁵⁶ K. Nilsson, T. Andersson, C. Ullenius, A. Gerold, N. Krause, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2051–2058.
- ¹⁵⁷ P. Knochel, J. F. Normant, *J. Org. Chem.* **1986**, *309*, 1–23.
- ¹⁵⁸ J. M. Takacs, Z. Xu, X. Jiang, A. P. Leonov, G. C. Theroit, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3843–3845.
- ¹⁵⁹ T. Gaich, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1311–1313.

- ¹⁶⁰ D. Romo, D. D. Johnson, L. Plamondon, T. Miwa, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5060–5063.
- ¹⁶¹ a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440; b) Review: N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; c) Review: F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 2419–2440.
- ¹⁶² R. Chenevert, M. J. Dasser, *Org. Chem.* **2000**, *65*, 4529–4531.
- ¹⁶³ J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83–91. *Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1993**; Collect. Vol. VIII, pp 339343.
- ¹⁶⁴ a) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111; b) L. Vo, J. Ciula, O. W. Gooding, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 514–520; c) V. Guerlavais, P. J. Carroll, M. M. Joullie, *Tetr. Assym.* **2002**, *13*, 675–680; d) C. D. Lu, A. Zakarian, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 158–171.
- ¹⁶⁵ D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111.
- ¹⁶⁶ J. A. Marshall, P. Eidam, P. Eidam, H. S. Eidam, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 120–128.
- ¹⁶⁷ a) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818; b) J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340–347.
- ¹⁶⁸ S. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3009–3012.
- ¹⁶⁹ D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- ¹⁷⁰ S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9–17.
- ¹⁷¹ M. Ball, A. Baron, B. Bradshaw, H. Omori, S. MacCormick, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8737–8740.
- ¹⁷² B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- ¹⁷³ K. Takamii, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2993–2995.
- ¹⁷⁴ S. E. Denmark, Z. Wang, *Org. Synth.* **2005**, *81*, 42–53.
- ¹⁷⁵ A. G. Myers, B. Zheng, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.
- ¹⁷⁶ H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 584–587.
- ¹⁷⁷ G. Giordano, R. H. Crabtree, R. M. Heintz, D. Forster, D. E. Morris, *Inorganic Syntheses* **1979**, *19*, 218–220.

- ¹⁷⁸ a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467–4470; b) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803–815; c) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734.
- ¹⁷⁹ a) I. Shiina, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1587–1599; b) I. Shiina, M. Hashizume, Y.-S. Yamai, H. Oshiumi, T. Shimazaki, Y.-J. Takasuna, R. Ibuka, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6601–6608.
- ¹⁸⁰ H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.
- ¹⁸¹ Y. Kataoka, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1615–1618.
- ¹⁸² M. Ramning, R. Gleiter, *J. Org. Chem.* **1997**, *17*, 5827.
- ¹⁸³ K. Kong, D. Romo, C. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7402–7407.
- ¹⁸⁴ D. Zuwerra, J. Gertsch, K. H. Altmann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2302–2305.
- ¹⁸⁵ a) C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 553–554; b) C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226–2230.
- ¹⁸⁶ W. N. Chou, D. L. Clark, J. B. White, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 299–302.
- ¹⁸⁷ A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873–2875.
- ¹⁸⁸ J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376–12377.
- ¹⁸⁹ W. P. Gallagher, R. E. Maleczka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6775–6779.
- ¹⁹⁰ einige Beispiele: a) C. T. Brain, A. Chen, A. Nelson, N. Tanikkul, E. J. Thomas, *Tetrahedron*, **2010**, *33*, 6613–6625; b) B. K. Senapati, L. Gao, S. I Lee, G.-S. Hwang, D. H. Ryu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5088–5091; c) E. Queron, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4539–4543.
- ¹⁹¹ T. A. Dineen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2043–2046.
- ¹⁹² P. Kocovsky, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5521–5524.
- ¹⁹³ J. Jägel, M. E. Maier, *Synthesis* **2009**, *17*, 2881–2892.
- ¹⁹⁴ T. Onoda, R. Shirai, S. Iwasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1443–1446.
- ¹⁹⁵ C. Rink, V. Navickas, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2334–2337.
- ¹⁹⁶ O. Kitagawa, M. Yoshikawa, H. Tanabe, T. Morita, M. Takahashi, Y. Dobashi, T. Taguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12923–12931.
- ¹⁹⁷ A. Wroblewski, K. Sahasrabudhe, J. Aube, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5475–5481.

- ¹⁹⁸ H. M. Ondozabal, A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5573–5575.
- ¹⁹⁹ J. Chang, H. Lee, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5544–5545.
- ²⁰⁰ M. Kalesse, K. P. Chary, M. Quitschalle, A. Burzlaff, C. Kasper, T. Scheper, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129–1136.
- ²⁰¹ P. T. O’Sullivan, W. Buhr, M. A. M. Fuhry, J. R. Harrison, J. E. Davies, N. Feeder, D. R. Marshall, J. W. Burton, A. B. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2194–2207.
- ²⁰² S. D. Burke, J. E. Cobb, K. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2138–2151.
- ²⁰³ E. C. Izgu, A. C. Burns, T. R. Hoye, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 703–705.
- ²⁰⁴ P. Perlmutter, W. Selajeren, F. Vounatsos, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2220–2228.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Christian Rink
Geburtsdatum	14 März 1982
Geburtsort	Bonn
Nationalität	Deutsch
Familienstatus	ledig

Ausbildung und Qualifikationen

April 2008 – August 2011	<p>Promotionsstudent an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen im Arbeitskreis von Prof. Dr. Martin E. Maier (inkl. 2 Semester Studium zur Anerkennung)</p> <p><i>Projekt:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Zearalenon-Analoga als Hsp90-Inhibitoren sowie Studien zur Synthese von Leiodermatolid
Januar 2007 – März 2008	<p>Chemiker in der Synthese bei der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Abteilung für Forschung und Entwicklung Onkologie in Wien (Österreich)</p> <p><i>Aufgabengebiet:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• selbstständige chemische Syntheseplanung und Ausführung• Geräteverantwortung für präparative HPLC/MS-Anlagen
März 2006 – Dezember 2006	<p>Diplomarbeit in der Synthese bei der Hofmann- La Roche AG, Abteilung für ZNS-Medizinalchemie in Basel (Schweiz)</p> <p><i>Projekt:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Synthese von triazolo- und imidazo-annelierten, bicyclischen Verbindungen und deren acylische Analoga als potentielle Modulatoren eines bestimmten G-Protein gekoppelten Rezeptors – Ableitung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen
Oktober 2005 – Februar 2006	<p>Nebenbeschäftigung bei DynITEC GmbH, Abteilung für Sprengstoffentwicklung in Troisdorf</p>

- Projekt:*
- Entwicklung eines alternativen Syntheseweges zu dem hochtemperaturstabilen Sprengstoff Dinitrodiazahexan
- Oktober 2004 – März 2005 Praxissemester bei der Bayer CropScience AG, Abteilung für Product Technology Analytics in Monheim
- Projekt:*
- Verfahrensoptimierung zur Isolierung und Strukturaufklärung von Nebenkomponenten aus technischen Wirkstoffen unter Anwendung der präparativen HPLC, der SPE-Technik zur Extraktion, sowie der Cryoproben-NMR
- September 2002 – August 2006 Chemie-Studium an der Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg in Rheinbach
- Abschluss:*
- Diplom-Chemiker (FH)
- September 2001 – Mai 2002 Militärdienst beim Verteidigungsministerium in Bonn (Deutschland)
- August 1998 – Juni 2001 Berufsausbildung an der Universität Bonn im Arbeitskreis von Prof. Dr. F. Vögtle
- Abschluss:*
- Chemielaborant
- August 1998 – Juni 2001 Goldenberg Berufskolleg in Köln
- Abschluss:*
- Fachhochschulreife (berufsbegleitend)
- September 1992 – Juli 1998 Realschule Hardtberg in Bonn
- Abschluss:*
- Mittlere Reife
- September 1988 – Juli 1992 Grundschule Finkenhof in Bonn