

Studie zur Synthese der Kernstruktur von (–)-Exiguolid

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Dipl. Chem. Alexander Riefert

aus Wjasemskij (Russland)

Tübingen

2016

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

Tag der mündlichen Qualifikation:

25.05.16

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

Diese Arbeit wurde im Zeitraum von August 2011 bis März 2016 am Institut für Organische Chemie, der Fakultät für Chemie und Pharmazie, der Eberhard Karls Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. E. Maier durchgeführt.

Posterpräsentationen:

Alexander Riefert, M. E. Maier: „Progress towards the synthesis of (-)-Exiguolide“; 15th Tetrahedron Symposium, London (2014).

In Liebe meiner Frau gewidmet

Für die Bereitstellung des herausfordernden und interessanten Themas möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier sehr herzlich bedanken. Seine motivierende und hilfsbereite Art, sowie die zahlreichen konstruktiven Hilfestellungen bei auftretenden Problemen und Fragen ergaben die bestmöglichen Bedingungen zur Anfertigung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler für die Übernahme des Zweitgutachtens. Frau Maria Munari danke ich für die Aufarbeitung der Lösungsmittel, die Bereitstellung sämtlicher Chemikalien sowie die stets freundliche Beantwortung sämtlicher Fragen bezüglich der Laborarbeiten und Chemikalien. Frau Dorothee Wistuba danke ich für die vielen MS-Messungen. Frau Claudia Braun danke ich für die erstklassige Synthese und Aufreinigung von wichtigen Zwischenstufen. Ebenso bedanke ich mich bei ihr für die sehr unterhaltsame Zeit, die wir gemeinsam verbracht haben.

Ich bedanke mich beim gesamten Arbeitskreis für das freundliche, hilfsbereite und kollegiale Auftreten und die vielen spannenden Diskussionen. Insbesondere meinen Arbeitskollegen Petra Brozik, Dominik Gaugele, Anita Reiss, Katarina Nostadt und Lena Kämmler möchte ich für das gute Arbeitsklima, die konstruktiven und interessanten Gespräche sowie die unterhaltsamen Mittagspausen danken.

Meiner Frau Marie danke ich ganz besonders für ihre unendliche Geduld und Unterstützung zur Anfertigung dieser Arbeit.

Meiner Familie danke ich herzlichst für den uneingeschränkten Rückhalt, ihre mentale Unterstützung und ihr Vertrauen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Krebserkrankungen und Therapiemethoden.....	1
2. Theoretischer Hintergrund	5
2.1 Die Phasen des Zellzyklus.....	5
2.2 Bryostatin 1 und (-)-Exiguolid.....	7
2.3 Struktur-Wirkungs-Beziehung des (-)-Exiguolid.....	9
2.4 Bisherige Synthesen von (-)-Exiguolid.....	11
2.4.1 Totalsynthese nach Fuwa.....	11
2.4.2 Totalsynthese nach Scheidt.....	17
2.4.3 Totalsynthese nach Song.....	21
2.5 Schlüsselreaktion.....	26
2.5.1 Die Meyer-Schuster-Umlagerung.....	26
2.5.2 Mechanismus.....	27
2.5.3 Aktuelle Erkenntnisse in der Meyer-Schuster-Reaktion.....	28
3. Aufgabenstellung	31
4. Ergebnisse und Diskussion	33
4.1 Synthese des Säurefragmentes C8-C16.....	33
4.1.1 Synthese des Aldehyds 4-3	33
4.1.2 Brown-Allylierung.....	34
4.1.3 Oxidative Spaltung des Olefins 4-2	36
4.1.4 Wittig-Reaktion.....	37
4.1.5 Darstellung der Carbonsäure 3-4	39
4.2 Synthese des Aldehyd-Fragmentes C17-C21.....	40
4.2.1 Propionat-Evans-Reagenz und TIPS-Acetylen.....	40
4.2.2 Darstellung des Aldehyds 4-24 und des Evans-Produktes 3-5	42
4.3 Synthese der ersten THP-Einheit bzw. des Fragmentes C6-C21.....	44
4.3.1 Addition der Carbonsäure und des Aldehyds 3-5	44
4.3.2 β -Lactonisierung/Decarboxylierungs-Sequenz.....	47

4.3.3 Alternative Versuche zur Einführung der Doppelbindung	49
4.3.4 Synthese des Propargylalkohols 3-3 und Meyer-Schuster/Oxo-Michael- Reaktionssequenz.....	52
4.4 Synthese des C1-C5-Fragmentes.....	57
4.5 Darstellung des Makrolactons 3-1	58
4.5.1 Einführung der zweiten THP-Einheit	59
4.5.2 Oxidation zur Secosäure 4-69 und Makrolactonisierung.....	63
4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	67
5. Ausblick	71
6. Experimenteller Teil.....	75
6.1 Arbeitsvorschriften	75
6.1.1 Arbeitstechniken	75
6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel	75
6.1.3 Säulenchromatographie.....	75
6.1.4 Dünnschichtchromatographie	75
6.1.5 NMR-Analytik	76
6.1.6 Massenspektrometrie	76
6.1.7 Polarimetrie.....	77
6.1.8 Ozonolyse	77
6.2 Synthesevorschriften	78
7. Anhang.....	123
7.1 NMR-Spektren wichtiger Verbindungen.....	123
8. Literaturverzeichnis.....	157

Abkürzungsverzeichnis

(-)-DET	(-)-Weinsäurediethylester
(<i>R</i>)-Tol-BINAP	(<i>R</i>)-(+)-2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl
abs.	absolut
Ac	Acetyl
aq.	wässrig
ar. (arom.)	aromatisch
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit (NMR)
BuLi	Butyllithium
c	Konzentration
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
COSY	Korrelations-Spektroskopie
CSA	Camphersulfonsäure
CuTc	Cu(I)-thiophen-2-carboxylat
d	Dublett (NMR)
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
<i>de</i>	Diastereomenüberschuss
DE, Et ₂ O	Diethylether
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	Diastereomenverhältnis
<i>E</i>	trans
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomenüberschuß)
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenionisation
EtOH	Ethanol

g	Gramm
GC	Gaschromatographie
GI ₅₀	growth inhibition of 50%
Grubbs II	Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphin)ruthenium
h	Stunde(n)
HMDS	Hexamethyldisilazid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
LA	Lewis-Säure
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	Multiplett (NMR)
m/z	Masse/Ladung-Verhältnis
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäure-anhydrid
MOM	Methoxymethyl
MPM	4-Methoxyphenylmethyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
nM	nanomolar
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
NMR	Kernspinspektroskopie
NOESY	Kern-Overhauser-Effekt
<i>p</i>	para

PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Protonenaktivität
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PKC	Protein Kinase C
PMB	p-Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonat
Py	Pyridin
q	Quartett
Rb	Retinoblastom
RCM	Ringschlussmetathese
Rf	Retentionsfaktor (DC)
RT	Raumtemperatur (ca. 23 °C)
s	Singulett (NMR)
SAR	structure-activity relationship
Sdp.	Siedepunkt
t	Triplet (NMR)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TfO	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TIPSCl	Triisopropylsilylchlorid
TMHD	2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptanedionat
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Tos (Ts)	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
UV	Ultraviolett
Z	cis
δ	Chemische Verschiebung in ppm (NMR)

μg Mikrogramm

μM mikromolar

1. Einleitung

1.1 Krebserkrankungen und Therapiemethoden

Jeder zweite Todesfall in der Europäischen Union (EU) wird auf Krebs oder eine chronische Krankheit zurückgeführt. Es wird geschätzt, dass jährlich mehr als zwei Millionen Menschen in den 27 Mitgliedsstaaten an diesen Erkrankungen sterben.¹ Allein in Deutschland erkrankten im Jahr 2015 rund 500.000 Menschen neu an Krebs.² Die häufigsten auftretenden Krebserkrankungen sind dabei geschlechtsspezifischer Natur wie z.B. der Brustkrebs bei Frauen, sowie der Prostatakrebs bei Männern. Übergreifend tritt Darmkrebs als zweihäufigste Erkrankung auf.³ Die fortschreitende Entwicklung in der Frühdiagnostik, sowie neue therapeutische Anwendungen erhöhen zwischenzeitlich die Heilungschancen deutlich.⁴

Die am häufigsten angewendeten Therapiemethoden zur Krebsbehandlung sind heute der chirurgische Eingriff zur Entfernung des bösartigen Gewebes, die Strahlen- und die Chemotherapie. Im Verlauf einer Chemotherapie werden dem Patienten dabei Zytostatika verabreicht, welche möglichst gezielt und nebenwirkungsfrei auf das erkrankte Gewebe einwirken sollen.⁵

Dies ist folgend ein Ansatzpunkt für die medizinische Chemie zur Entwicklung wirkungsstarker Chemotherapeutika ohne Nebenwirkungen wie z.B. Haarausfall, Übelkeit oder Erbrechen. D.h. es sind Wirkstoffe notwendig, die zwar das Wachstum und die Zellteilung der Zellen inhibieren und gleichzeitig jedoch zwischen den Tumor- und gesunden körpereigenen Zellen unterscheiden. Ein Ansatzpunkt für die Suche nach solchen spezifischen Substanzen bieten die Naturstoffe. Es ist bekannt, dass einige von ihnen gezielt in den Zellzyklus eingreifen können und teilweise über eine sehr hohe zytostatische Wirkung verfügen. Einige wichtige Vertreter solcher Wirkstoffe sind z.B. Paclitaxel (**1-1**, Taxol), Vinorelbin (**1-2**) und Streptozocin (**1-3**) (**Abb. 1**).

Paclitaxel (**1-1**) ist eine in der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) vorkommende Substanz aus der Gruppe der Taxane.⁶ Sie verfügt über eine zytostatische Wirkung indem sie durch die Bindung an das β -Tubulin den Abbau von Mikrotubuli stört, die bei der Mitose ein wichtiger Bestandteil der Mitosespindel sind.⁷

Vinorelbin (**1-2**) ist ein Alkaloid, welches in einem halbsynthetischen Verfahren aus dem Blattextrakt des Madagaskar-Immergrüns (*Catharanthus roseus*) gewonnen wird. Es verhindert die Bildung der Mikrotubuli der Zellspindel und stört somit die Zellteilung in der Anaphase.⁸

Streptozocin (**1-3**) wird unter dem Handelsnamen Zanosar[®] vertrieben und wird therapeutisch zur Behandlung von als Insulinomen bezeichneten Betazellen verwendet. Es gehört zur Substanzklasse der Nitrosoharnstoffe und besitzt eine alkylierende Wirkung, die zum Einbau von Alkylgruppen in die DNA führt. Als Folge einer solchen Schädigung der DNA wird die Zellteilung gestört.⁹

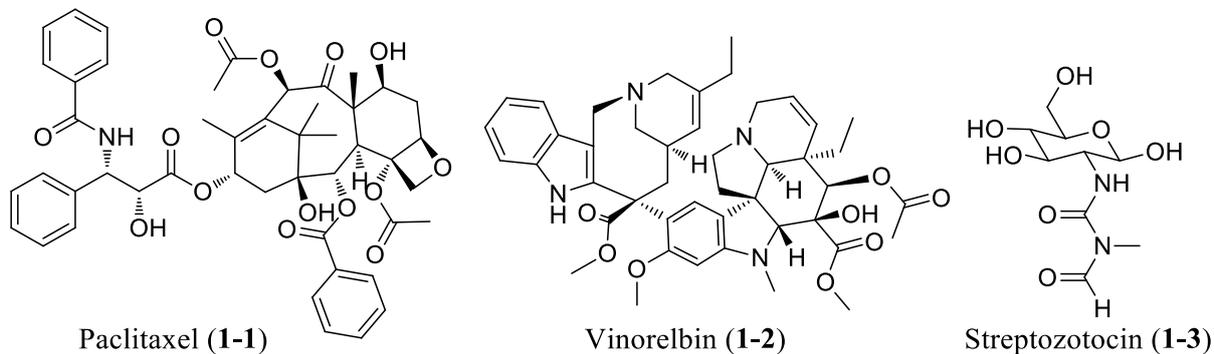
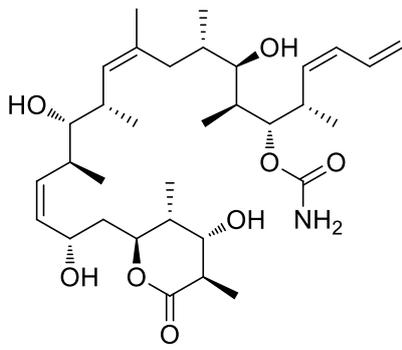


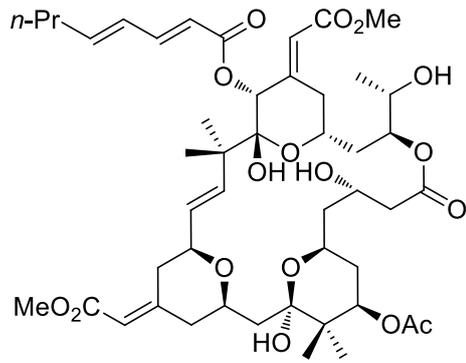
Abb. 1: Strukturen einiger Chemotherapeutika

Aufgrund des großen klinischen und kommerziellen Erfolges von Paclitaxel und seines strukturverwandten Docetaxel wird intensiv an der Entwicklung neuer Mikrotubuli-stabilisierender Wirkstoffe geforscht. So sind in den vergangenen Jahren zahlreiche Substanzen aus Meeresorganismen isoliert worden, die zwar strukturell nicht mit den Taxanen verwandt sind, jedoch über eine ähnliche Wirkungsweise verfügen. Viele dieser neuen Wirkstoffe wie z.B. Discodermolid¹⁰ (**1-4**), Bryostatin¹¹ (**1-5**), sowie (-)-Exiguolid¹² (**1-6**) gehören zu der Stoffgruppe der Polyketide (**Abb. 2**). Aufgrund ihrer biologischen Aktivität sind sie zu interessanten Zielen für die Synthesechemie geworden.

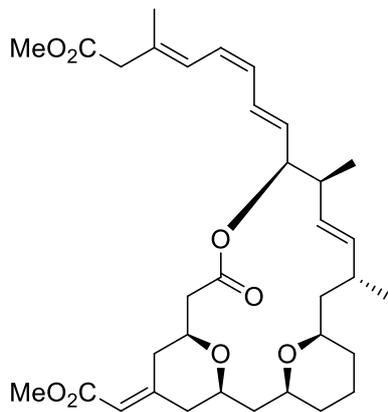
Da die Wirkung der meisten Chemotherapeutika im Verlaufe einer Zellteilung einsetzt, soll diese im nächsten Kapitel zum besseren Verständnis kurz behandelt werden. Ferner soll die Wirkungsweise der strukturell sehr verwandten Polyketide Bryostatin 1 und (-)-Exiguolid beleuchtet, als auch die Ausarbeitung einer Synthese der Kernstruktur des (-)-Exiguolid vorgestellt werden.



(+)-Discodermolid (1-4)



Bryostatin 1 (1-5)



(-)-Exiguolid (1-6)

Abb. 2: Strukturen einiger mariner Wirkstoffe

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Die Phasen des Zellzyklus

Ein Zellzyklus besteht aus zwei Hauptphasen, der Mitose (M-Phase), sowie der Interphase, welche im Zeitraum zwischen zwei Mitosen liegt. Die Interphase wird dabei häufig in drei Unterphasen unterteilt: G₁-Phase, S-Phase und G₂-Phase (**Abb. 3**).

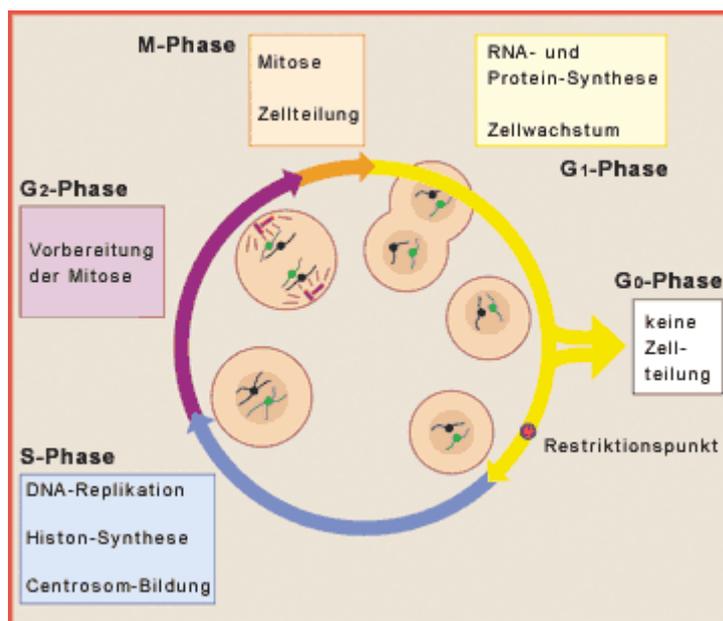


Abb. 3: Schematische Darstellung des Zellzyklus

Die erste Wachstumsphase (G₁-Phase) schließt sich unmittelbar an die Zellteilung an. Hier erfolgt das Zellwachstum durch die Bildung von RNA-, sowie der Proteinbiosynthese. Die Chromosomen liegen im Kern dabei dekondensiert vor und werden in diesem Stadium auf Fehler überprüft. In der darauf folgenden vergleichsweise sehr kurzen Synthesephase (S-Phase) erfolgt die Replikation der DNA durch die Verdoppelung der noch dekondensierten Zwei-Chromatiden-Chromosomen. Anschließend folgt die G₂-Phase in der die Vorbereitung auf die unmittelbare Mitose stattfindet.¹³

Die Mitose, an welche sich die Zellteilung anschließt, ist in fünf Phasen unterteilt (**Abb. 4**). In der Prophase, der ersten Phase der eigentlichen Mitose, kondensieren die einzelnen Chromatinfasern. Zeitgleich bildet sich im Zytoplasma die sogenannte frühe Mitosespindel.

Diese besteht aus den Zentrosomen und den immer länger werdenden Mikrotubuli. Durch das Wachstum der Pol-Mikrotubuli rücken die Zentrosome auseinander.

Die Prometaphase ist durch den Zerfall der Kernhülle ausgezeichnet. Dies ermöglicht den Mikrotubuli in den ehemaligen Kernbereich hineinzuwachsen und an die Chromatiden spezifisch anzuheften. Gleichzeitig findet die Ausbildung von Spindelpolen statt.

In der folgenden Metaphase liegen die Chromosomen auf einer Ebene in der Mitte der Zelle. Der Spindelapparat bildet sich vollständig aus. Die plötzliche Trennung der Centromere und damit die Trennung der Schwesterchromatiden markieren den Beginn der Anaphase. Die Kinetochor-Mikrotubuli der nun eigenständigen Chromosomen verkürzen sich. Somit wandern die Chromosomen auf je einen der beiden Zellpole, sodass sich dort jeweils ein vollständiger Chromosomensatz befindet.

Die letzte Phase bezeichnet man als Telophase. Im Verlauf dieser wurden aus der ursprünglichen Kernhülle und Teilen des ehemaligen inneren Membransystems die neuen Kernhüllen erstellt. Schließlich lockert sich die Spiralisierung der Chromosomen und Chromatinphasern entstehen. Diese Phase endet in der Teilung des Zellkerns in zwei gleichartige Tochterzellen.¹⁴

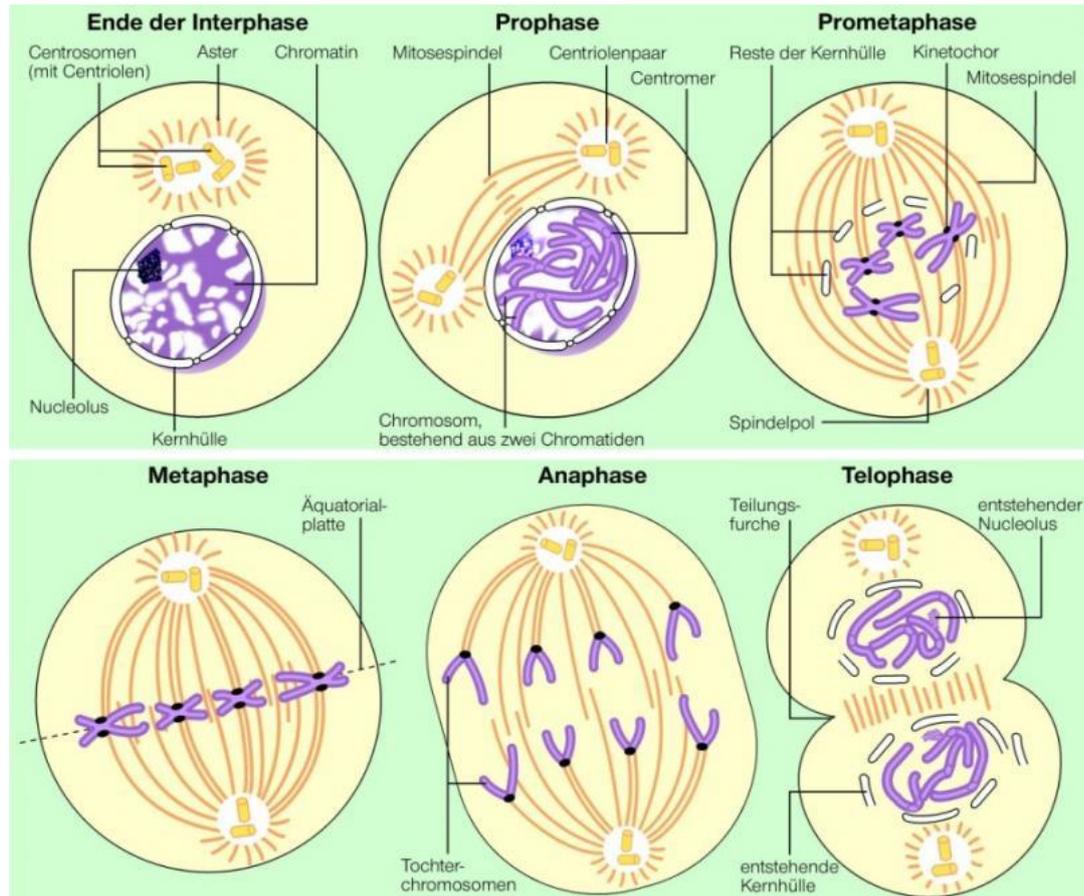


Abb. 4: Darstellung der Mitose mit den einzelnen Phasenvorgängen

2.2 Bryostatin 1 und (-)-Exiguolid

Seit langem ist bekannt, dass die unter Wasser lebenden Meeresschwämme und Organismen über eine Vielzahl an bioaktiven Metaboliten, unter anderem den Bryostatinen, verfügen. Die ersten Bryostatine wurden 1960 von Pettit *et al.*¹¹ aus dem Extrakt der wirbellosen Spezies *Bugula neritina* und *Amathia convulata*, welche der Familie der Bryozoa angehören, isoliert. Die nachfolgende Erforschung dieser beiden Spezies ergab weitere Entdeckungen von rund zwanzig Bryostatin-Analoga. Zusammenfassend kann man diese als 20-gliedrige Makrolactone mit drei Tetrahydropyran-Einheiten beschreiben, welche über eine (*E*)-Alken-, sowie über eine Methylenbrücke verknüpft sind. Bemerkenswerterweise zeigt die Familie der Bryostatine ein äußerst breites Wirkungsspektrum. So wurden Bryostatinen bioaktive Eigenschaften wie z.B. die Wiederherstellung der apoptotischen Funktion in Krebszellen¹⁵, die Wiederherstellung der Erinnerungsfähigkeit bei Säugetieren¹⁶, sowie die Einleitung der latenten HIV-Aktivierung¹⁷ nachgewiesen.

Obwohl der exakte Wirkungsmechanismus der Bryostatine bis heute noch nicht ganz aufgeklärt wurde, wird die Wirkungsweise auf die Bindung zu den C1 Domänen der PKC-Isozyme¹⁸, sowie zu anderen C1 Domänen enthaltenden Proteinen, wie z.B. dem Guanyl freisetzendem Protein RasGRP, den Chimerinen und den Munc13-Proteinen¹⁹, zurückgeführt. Folglich verfügen Bryostatine über eine sehr starke Bindungsaffinität zu einer Vielzahl an Proteinkinasen, welche wichtige Rollen bei kritischen Vorgängen innerhalb einer Zelle spielen. So sind sie für Signalprozesse verantwortlich, die zu Vorgängen, wie z.B. der Apoptose, Proliferation oder Zellmotilität führen.

Die Synthese der Bryostatine, sowie auch deren vereinfachter Analoga, ist eine große Herausforderung für die Chemiker. Die Komplexität dieser Verbindungen erfordert je nach gewählter Syntheseroute mindestens 25 Syntheseschritte. Dies senkt die letztendliche Ausbeute an Bryostatin in Folge der Synthese drastisch. Aus diesem Grund bieten sich strukturell verwandte, jedoch stark vereinfachte Naturstoffe wie z.B. das (-)-Exiguolid (**1-6**), welches 2006 von Ohta *et al.* entdeckt wurde¹², zur Erforschung an.

Im Jahr 2008 wies J. Cossy auf die strukturelle Gemeinsamkeit zwischen den Bryostatinen und dem im Meeresschwamm *Geodia exigua* Thiele vorkommenden Naturstoff (-)-Exiguolid.²⁰ Beide Naturstoffe sind als 20-gliedrige Makrolactone zu bezeichnen, wobei (-)-Exiguolid im Gegensatz zu Bryostatin 1 aber nur zwei statt drei *cis*-2,6-disubstituierten Tetrahydropyran-Einheiten enthält. Einer der Tetrahydropyranringe (THP) von (-)-Exiguolid (**1-6**) enthält dabei eine Enolat-Seitenkette, die auch in Bryostatin I (**1-5**) vorhanden ist (**Abb. 5**).

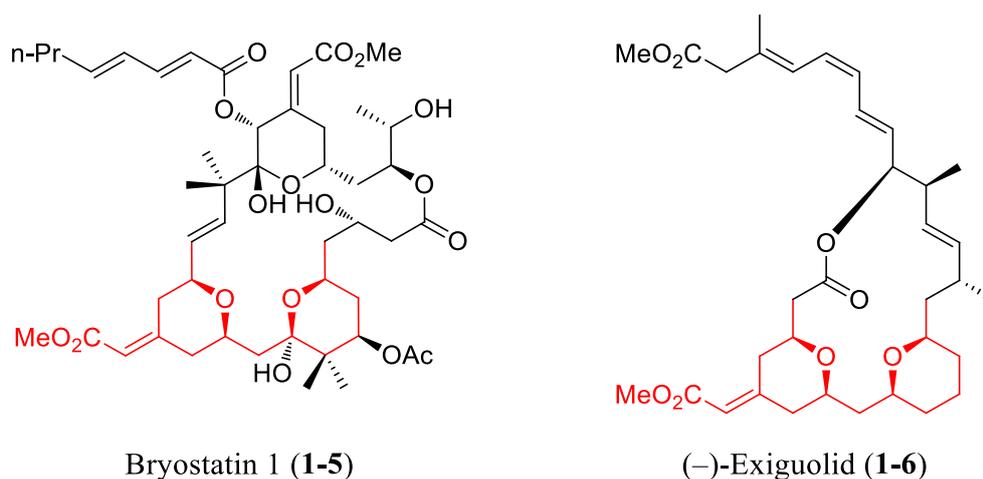


Abb. 5: Strukturelle Verwandtschaft der marinen Polyketide Bryostatin 1 und (-)-Exiguolid

Lange Zeit wurde angenommen, dass aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von **1-6** zu den Bryostatinen auch ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus in Bezug auf die biologische Aktivität zu erwarten sei.

Neuere COMPARE-Analysen wiesen jedoch daraufhin, dass die antiproliferative Wirkung von **1-6** im Vergleich zu anderen Antikrebsmitteln, wie z.B. Paclitaxel, Vincristin, Doxorubicin und damit auch den Bryostatinen, durch einen anderen Wirkmechanismus zu begründen ist.²¹ Fuwa *et al.* untermauerten im Jahr 2015 diese Erkenntnis durch einen Korrelationsvergleich von mehr als ein hundert bekannter Chemotherapeutika mit dem Wirkstoff (-)-Exiguolid.²² Es wurden lediglich drei leichte Korrelationen mit den Wirkstoffen Pararubicin, Mitomycin C, sowie SM-5887 gefunden (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Korrelation von (-)-Exiguolid mit Bekannten Wirkstoffen

	Rang	Wirkstoff	$r^{[\alpha]}$	Molekulares Ziel/Drug type
1	1	Pararubicin	0.561	DNA Interkalater
2	2	Mitomycin C	0.556	DNA alkylierend
3	3	SM-5887	0.537	DNA Topoisomerase II Inhibitor

$r^{[\alpha]}$ = Korrelationskoeffizient

Ebenso ergaben weitere *in vitro* Tests mit 39 menschlichen Krebszelllinien eine beeindruckende antiproliferative Wirkung von **1-6** bezüglich der Zelllinien NCI-H460 und A549 der menschlichen Lungenkarzinoma, sowie gegen die Linie SK-OV-3 der Ovariankarzinoma und die Linie MKN-74 der Gastrokarzinoma (**Tabelle 2**).²³

Tabelle 2: GI₅₀ gegen menschliche Krebszelllinien

	Zelllinie	Log GI ₅₀	GI ₅₀ [μM]	LC ₅₀ [μM]
1	NCI-H460	-8.00	0.01	>100
2	A549	-6.19	0.65	>100
3	SK-OV-3	-6.15	0.70	>100
4	MKN74	-6.16	0.69	>100

Im späteren Forschungsverlauf untersuchte die Arbeitsgruppe von Fuwa die Beziehung von **1-6** und dem Zellzyklusarrest mit Hilfe der Zelllinien NCI-H460 und A549²⁴. Dabei erhielten sie erste Hinweise auf den exakten Wirkungsmechanismus von (-)-Exiguolid. Es stellte sich heraus, dass eine Exposition dieser Zelllinien gegenüber **1-6** zu einer starken Anreicherung der Zellen in der G1-Phase des Zellzyklus führte. Dies deutete darauf hin, dass der Zellzyklus in der G1-Phase gestoppt wurde. Fuwa *et al.* kamen dabei zur Schlussfolgerung, dass die Phosphorylierung des G1-regulierenden Proteins Rb durch **1-6** unterdrückt wurde. Dadurch bleibt das Retinoblastom-Protein in seinem aktiven dephosphorylierten Zustand und hindert die Zellteilung daran in die folgende S-Phase fortzuschreiten.²²

2.3 Struktur-Wirkungs-Beziehung des (-)-Exiguolid

Bis zum heutigen Tag wurden einige neue Analoga von (-)-Exiguolid dargestellt und bezüglich ihrer Struktur-Wirkungsbeziehung untersucht. Dabei wurde oft ein fluoreszenzbasierter Zelltest zur Bestimmung des Zellarrests, sowie der Zelltoxizität verwendet, um jene Regionen von (-)-Exiguolid zu identifizieren, welche für die biologische Aktivität essentiell sind. Dabei wurden von Scheidt *et al.*²⁵, sowie von Fuwa *et al.*²⁶ insgesamt rund sechzehn Derivate von **1-6** auf ihre bioaktive Eigenschaften untersucht. Nachstehend sollen einige der Ergebnisse aufgeführt werden (**Abb. 6**).

Die ungewöhnliche Enoat-Region von (-)-Exiguolid ist besonders interessant. Analog zu den Bryostatinen ist hier sowohl das Vorhandensein der Enoat-Seitenkette an C5, als auch die Z-Konfiguration der Doppelbindung zwischen C5- und C28-Kohlenstoff von entscheidender Bedeutung. Die von Scheidt *et al.* synthetisierten *E*-Analoga wiesen keine signifikante Aktivität gegen alle getesteten Zelllinien auf. Ebenso ging die Bioaktivität von **1-6** durch die Substitution der Seitenkette an C20 durch kürzere wie z.B. Ethen- und Ethin-Gruppen, vollständig verloren.

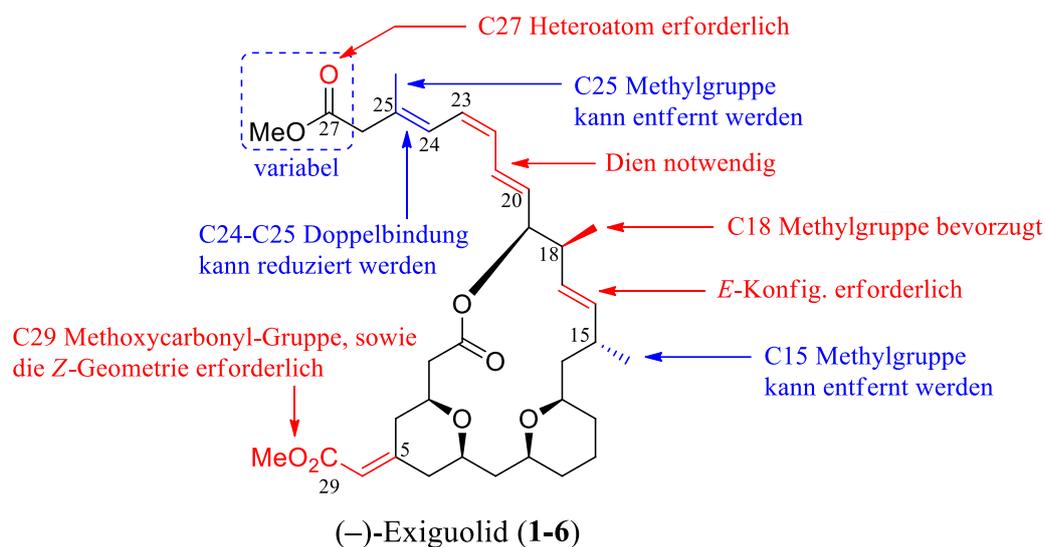


Abb. 6: Übersicht der SAR-Studien von Fuwa *et al.* und Scheidt *et al.*

Im Jahr 2013 untersuchte Fuwa *et al.* die Auswirkungen der Konfiguration der Doppelbindung im C16:C17 Bereich, sowie die Notwendigkeit der beiden Methylgruppen an C15- bzw. C18-Kohlenstoffen.

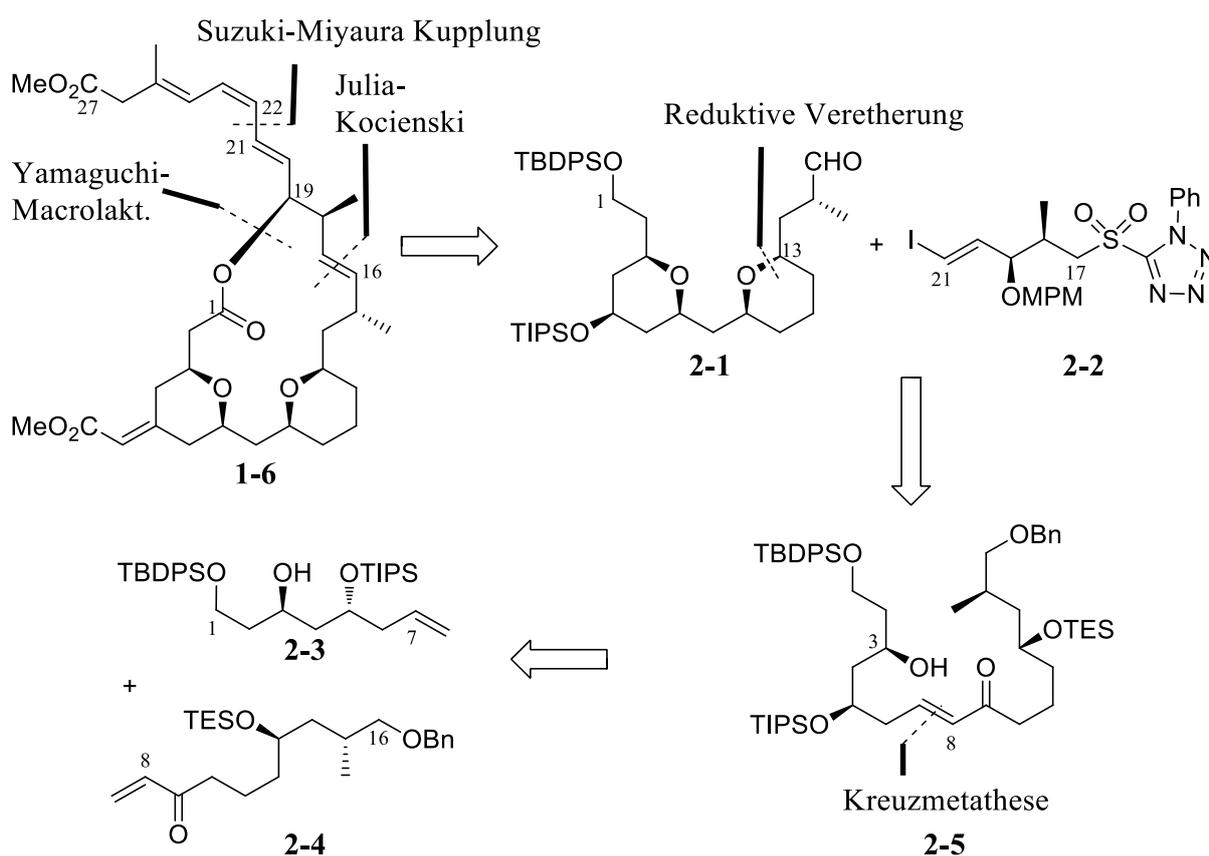
Die durchgeführten Tests dieser Analoga an Zelllinien A549, sowie NCI-H460 ergaben, dass eine *E*-Konfiguration im C17:C18-Bereich unumgänglich ist. Alle dargestellten *Z*-Analoga wiesen keine antiproliferative Aktivität auf, was durch eine ungünstige Konformationsänderung des Makrolactonrückgrats zu erklären sei.²⁶ Ferner ergaben ihre Untersuchungen ein Verlust der Bioaktivität bei einer Entfernung des Methylsubstituenten am C18-Kohlenstoff. Eine Entfernung des Methylsubstituenten an C15 führte hingegen nur zur einer geringfügigen Verschlechterung der ursprünglichen Bioaktivität um den Faktor zwei bei der Zelllinie A549 und den Faktor vier bei der Zelllinie NCI-H460.

Die Tests der Seitenkettenanaloga ergaben die Möglichkeit einer Reduktion der Doppelbindung zwischen C24 und C25 und eröffneten ferner eine mögliche Entfernung des C25-Methylsubstituenten. Weitere SAR-Studien der Seitenkette belegten die Bedeutung der Länge der Seitenkette und eröffneten die Möglichkeiten einer Variation dieser bis zu einem gewissen Grad. So bleibt die bioaktive Wirkung nach einer Substitution der Funktionalität an C27 vergleichbar mit der von **1-6**. Dabei ist jedoch zu beachten, dass ein Heteroatom in der Funktionalität von C27 weiterhin enthalten ist. So werden also funktionelle Gruppen, wie z.B. primäre oder tertiäre Amine, primäre Alkohole, Carboxyl-, Esterfunktionen oder Amide toleriert, wohingegen Methoxyether oder Alkylsubstituenten zu einem Verlust der proliferationshemmenden Wirkung führen.

2.4 Bisherige Synthesen von (-)-Exiguolid

Seit der Entdeckung von (-)-Exiguolid im Jahre 2006 durch Ohta *et al.*¹², sowie der ersten Totalsynthese dieses Naturstoffes 2008 von Lee *et al.*⁶², sind zahlreiche Totalsynthesen dieses Naturstoffes und seiner Analoga publiziert worden. Im Folgenden soll auf die bekanntesten dieser Publikationen eingegangen werden.

2.4.1 Totalsynthese nach Fuwa



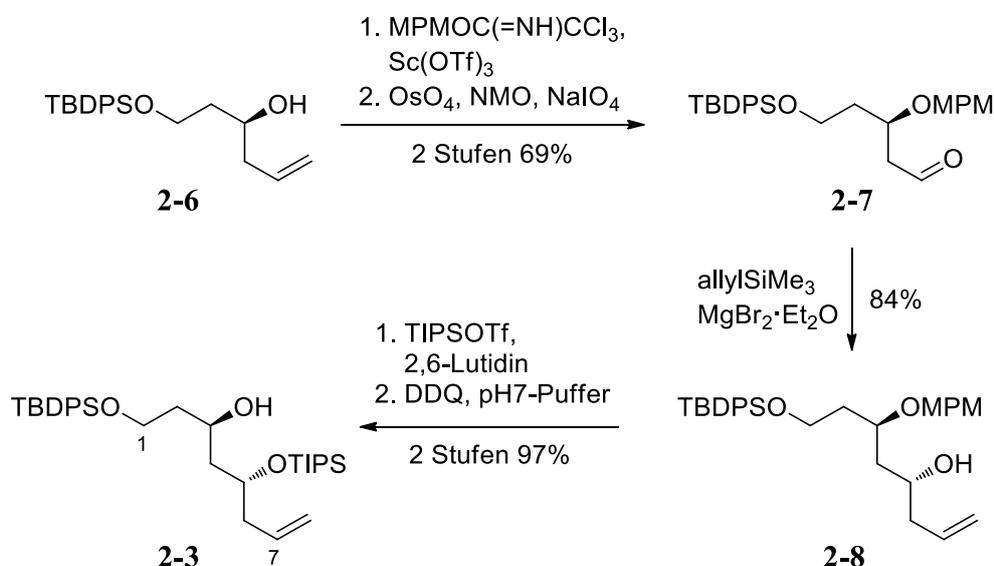
Schema 1: Retrosynthetische Analyse von (-)-Exiguolid (**1-6**) nach Fuwa

Die im Jahre 2009 von Fuwa *et al.*²⁷ erschienene Arbeit beinhaltet die erste Totalsynthese des marinen Polyketides (-)-Exiguolid. In den darauffolgenden Jahren führte die Arbeitsgruppe von H. Fuwa die Forschung auf diesem Gebiet stets fort, publizierte zahlreiche Synthesen von Analoga und trug maßstäblich zur Aufklärung der Struktur-Wirkungsbeziehung des Naturstoffes **1-6** bei. Die Synthesestrategie von Fuwa *et al.* basiert auf den

aufeinanderfolgenden Schritten der Olefin-Kreuzmetathese/Oxa-Michaeladdition, sowie der Etherbildung durch die Reduktion eines cyclischen Halbacetals.

Das Molekül wurde durch einen Schnitt zwischen C16 und C17 in zwei Fragmente unterteilt. Das größere Fragment **2-1** sollte durch eine Kreuzmetathese²⁸ aus dem leicht zugänglichen Triol **2-3** und dem Enon **2-4** dargestellt werden. Der Ringschluß des Makrolactons sollte durch eine Yamaguchi-Makrolactonisierung der entschützten Secosäure **2-19** bewerkstelligt werden. Diese wurde durch eine Julia-Kocienski-Reaktion²⁹ aus dem Aldehyd **2-1** und dem Sulfon **2-2** gewonnen. Die Einführung der beiden THP-Einheiten sollte zum einen intramolekular über eine Oxo-Michael-Addition³⁰ an C7 des Enons **2-5** erfolgen. Zum anderen durch eine Halbacetalbildung unter reduktiven Bedingungen³¹ an C9 (**Schema 1**).

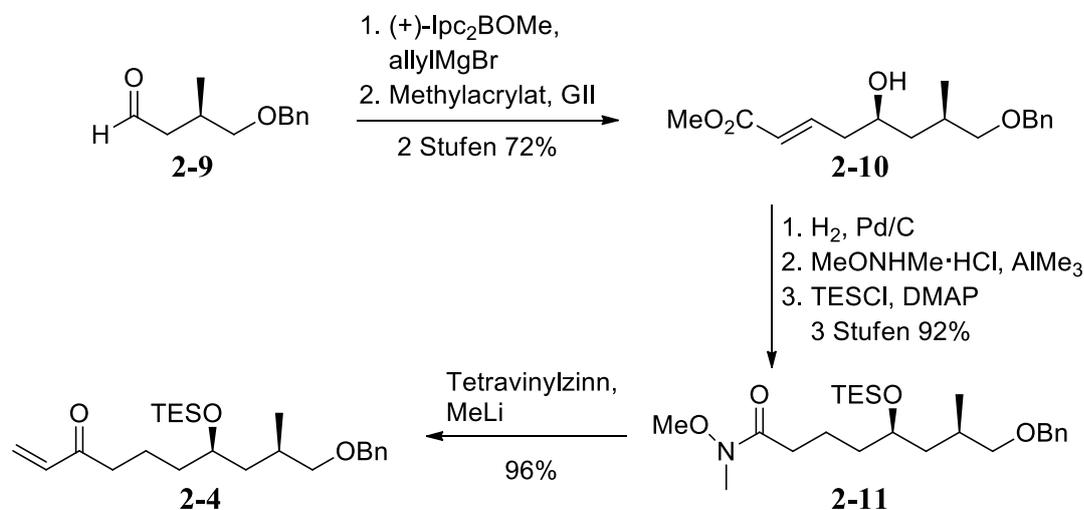
Im Folgenden soll genauer auf die Synthesen der einzelnen Fragmente eingegangen werden.



Schema 2: Synthese von Präkursor **2-3** nach Fuwa

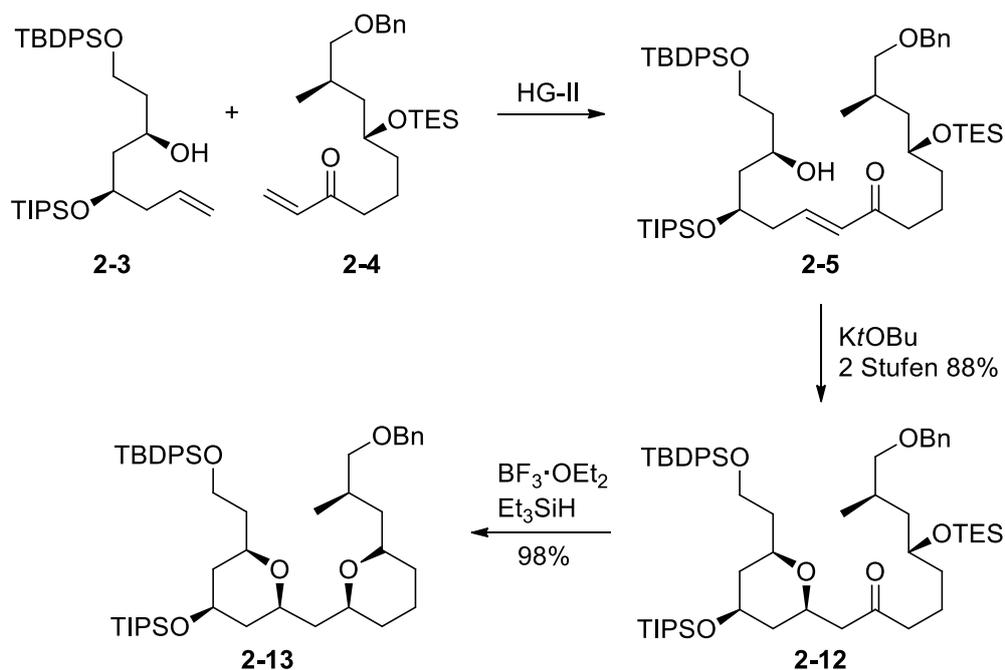
Der Alkohol **2-6** wurde nach einer Monoschutzung, anschließender Oxidation zum Aldehyd und nachfolgender Brown-Allylierung, mit einem Enantiomerenüberschuss von über 95% ausgehend von Propandiol synthetisiert. Anschließend wurde er als MPM-Ether geschützt und durch eine Periodatspaltung zum Aldehyd **2-7** umgesetzt. Chelat-kontrollierte Allylierung von **2-7** ergab den Homoallylalkohol **2-8** in einem sehr guten Diastereomerenverhältnis von über 20:1. Nach einer Silylierung von **2-8** und anschließender Abspaltung der MPM-Gruppe gelang die Synthese des ersten Fragmentes **2-3** mit rund 56% Ausbeute über fünf Stufen (**Schema 2**). Die Synthese des Enons **2-4** gelang ausgehend von der Brown-Allylierung³² des bekannten Aldehydes **2-9**.³³ Die nachfolgende Olefinmetathese mit Methylacrylat unter Verwendung des Grubbs-II-Katalysators³⁴ führte erfolgreich zum Enoat **2-10**. Die Doppelbindung wurde

hydriert und der entsprechende Ester in ein Weinreb-Amid überführt. Dieses wurde durch eine TES-Schätzung zum Silylether **2-11** umgesetzt. Mit Hilfe von Tetravinylzinn und Methyllithium wurde in situ Vinylolithium generiert, welches zusammen mit **2-11** das Enon **2-4** mit einer Gesamtausbeute von 64% über 6 Stufen ergab (**Schema 3**).



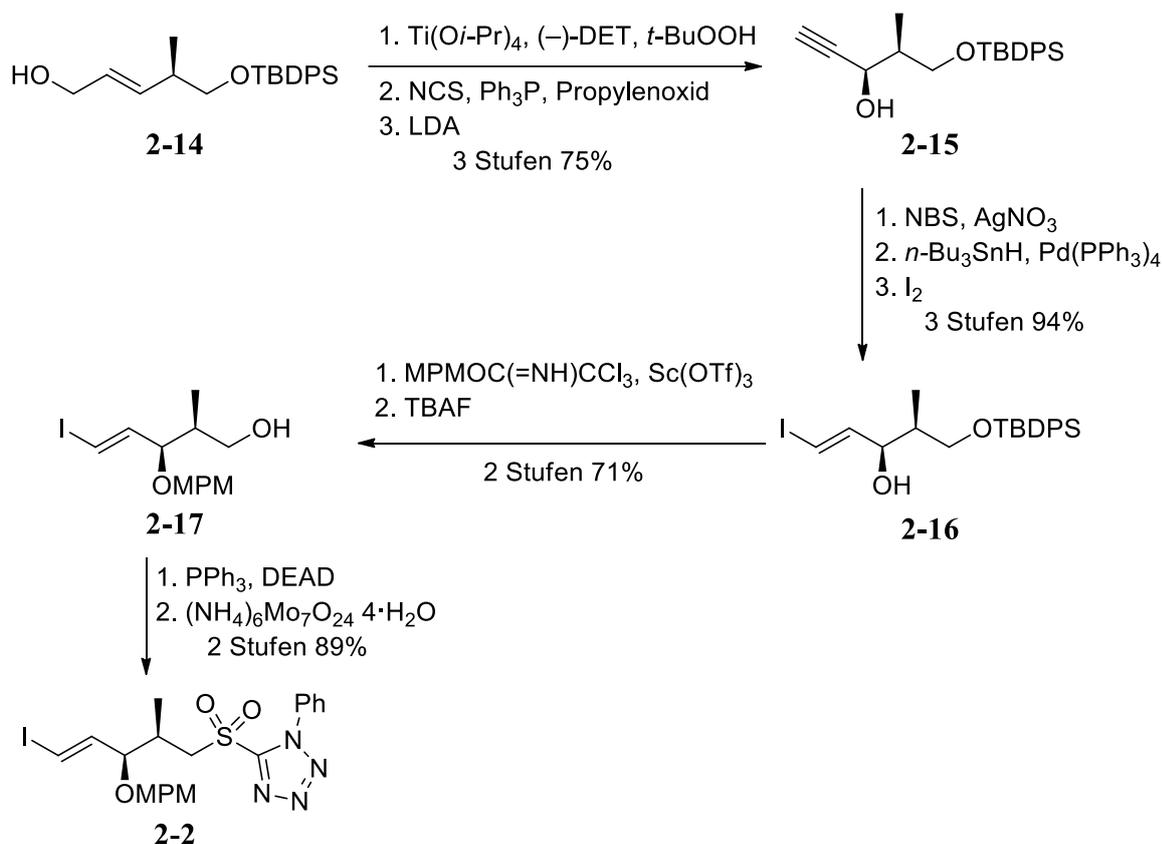
Schema 3: Synthese des Enons **2-4**

Nach der erfolgreichen Synthese der beiden Fragmente **2-3** und **2-4** schritten Fuwa *et al.* mit der Synthese der Methylene-bis-THP Untereinheit voran in dem die beiden Fragmente über eine Kreuzmetathese miteinander zum *E*-Enon **2-5** (*E:Z* > 20:1) verbunden wurden. Dafür wurde der Hoveyda-Grubbs-Katalysator zweiter Generation verwendet.³⁵ Eine Deprotonierung des Enons **2-5** mit Kaliumtertiärbutanolat führte zu einer intramolekularen Addition der Hydroxyfunktion an unter Bildung des Silylketons **2-12**. Dieses wurde sogleich unter reduzierenden Bedingungen mit Botrifluoriddiethyletherat und Triethylsilan zum Methylene-bis-Tetrahydropyran **2-13** mit einer Gesamtausbeute von 86% über drei Stufen umgesetzt (**Schema 4**).



Schema 4: Synthese der Bis-THP-Untereinheit **2-13**

Die Synthese des Sulfons **2-2** begann mit der asymmetrischen Epoxidation vom bekannten Allylalkohol **2-14**³⁶ nach Sharpless. Die Chlorierung des entstandenen Epoxids³⁷, sowie die folgende Umsetzung des gebildeten Chlorepoxydes mit LDA³⁸, ergaben den Propargylalkohol **2-15** in sehr guter Ausbeute von 75% über drei Stufen. Nach der Umsetzung von **2-15** zum Bromoalkin und der anschließenden Palladium-katalysierten Hydrostanylierung³⁹ erhielt man das Vinyliodid **2-16**. Daraufhin erfolgte eine Schützung der Alkoholfunktion des Vinyliodids **2-16** als MPM-Ether, gefolgt von der Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe unter Erhalt des Alkohols **2-17**. Die Mitsunobu Kupplung von **2-17** mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und die folgende Oxidation des erhaltenen Thioethers ergaben das Sulfon **2-2** mit einer Ausbeute von 44% über zehn Stufen (**Schema 5**).

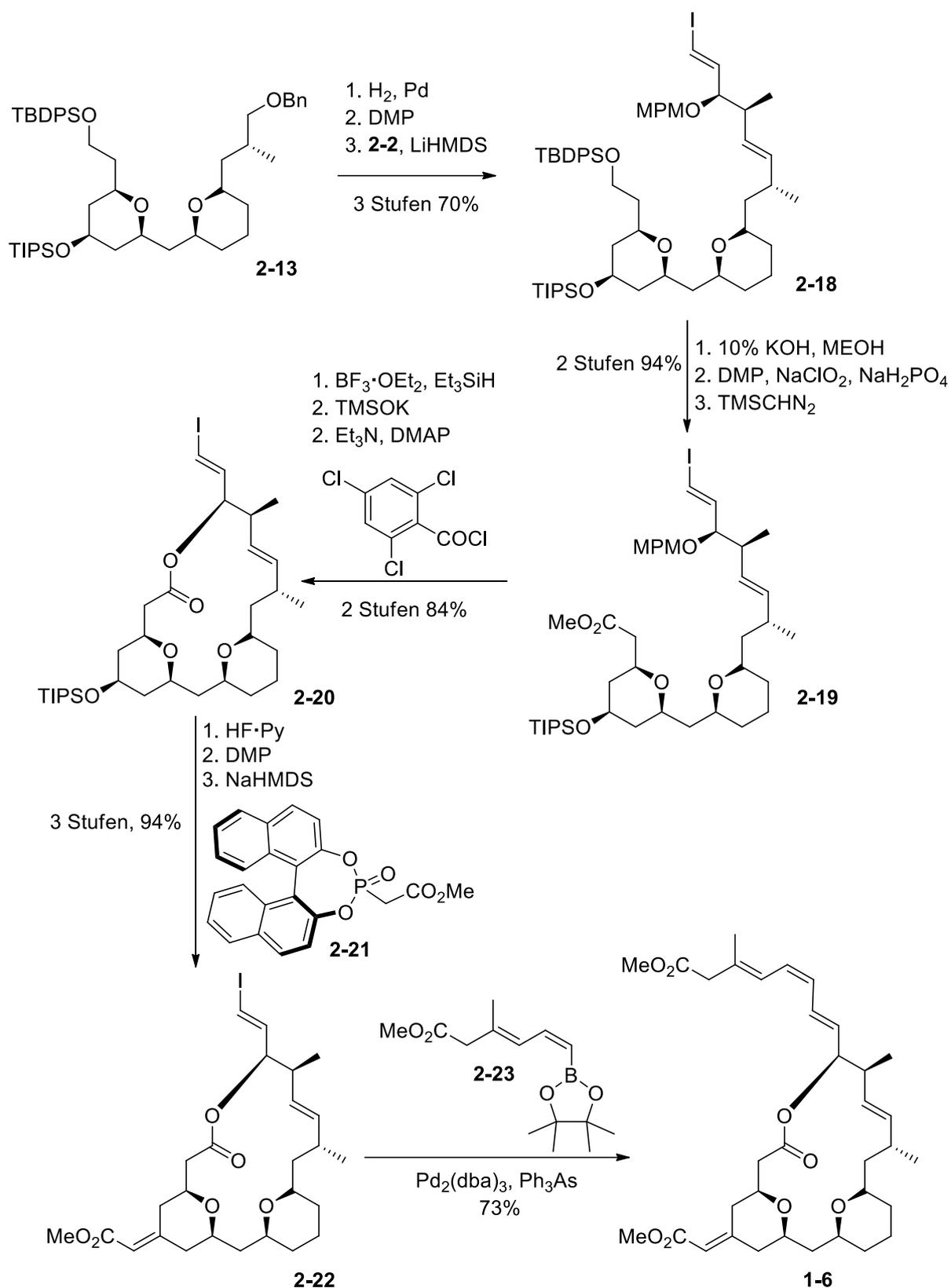


Schema 5: Synthese des Sulfons **2-2**

Die Vervollständigung der Synthese von (-)-Exiguolid erfolgte durch die Hydrierung des Benzylethers **2-13**, sowie der Oxidation des erhaltenen Alkohols zum Aldehyd **2-1**. Die nachfolgende Julia-Kocienski Kupplung mit dem Sulfon **2-2** ergab unter modifizierten Bedingungen das Olefin **2-18** in einem Diastereomerenverhältnis von *E*:*Z* > 20:1. Der Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe folgte eine Oxidation der primären Hydroxyfunktion zum Methylester **2-19**. Die Spaltung des MPM-Ethers, die Verseifung des Methylesters mit anschließender Lactonisierung der freien Hydroxysäure unter Yamaguchi Bedingungen⁴⁰ schlossen die Makrolactonisierung ab (**Schema 6**).

Das erhaltene 20-gliedrige Makrolacton **2-20** wurde mit HF·Pyridin-Komplex entschützt und die entstandene freie Alkoholfunktion zur Ketogruppe oxidiert. Die exozyklische Enoat-Gruppe wurde durch die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion unter Verwendung des chiralen Phosphonats **2-21**, welches von Fuji *et al.*⁴¹ entwickelt wurde, eingeführt.

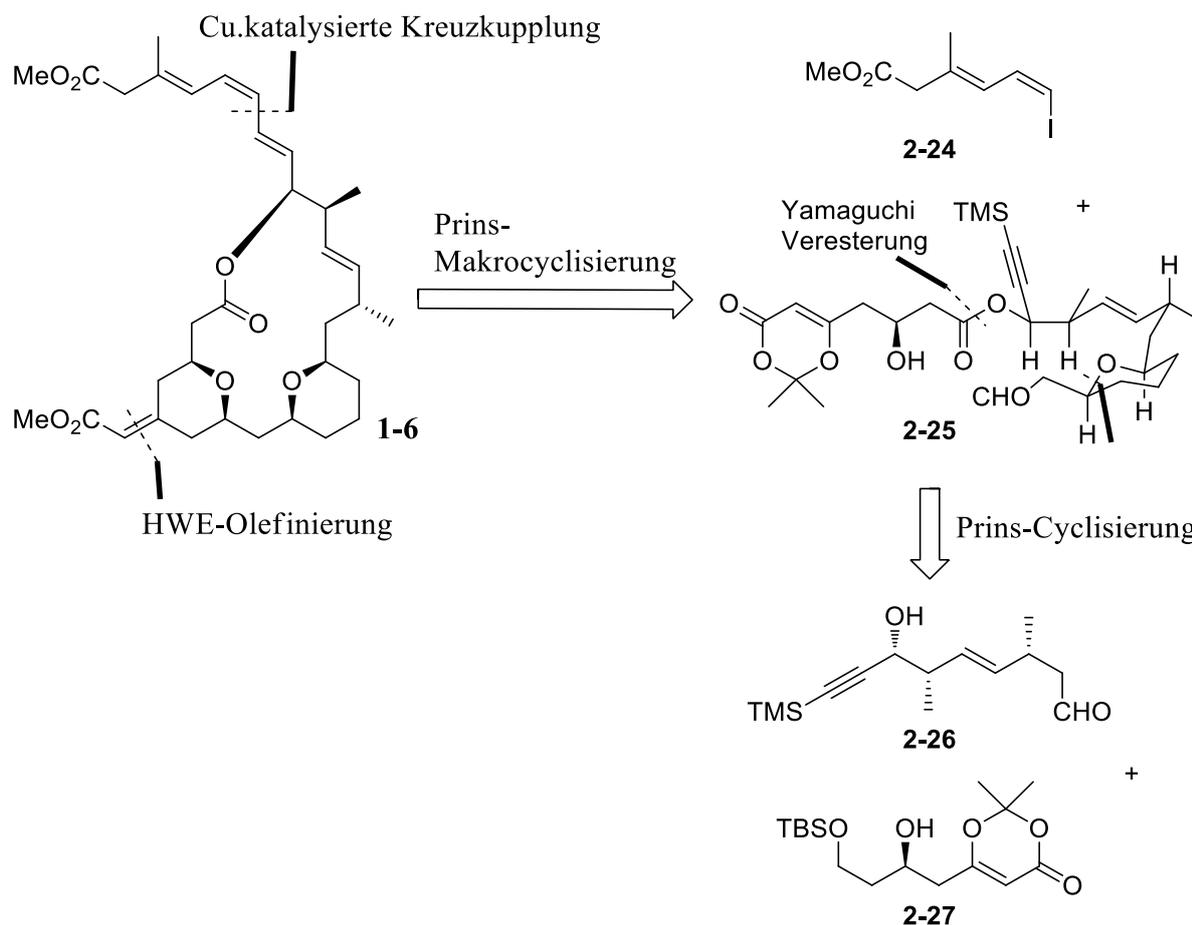
Dabei wurde eine 5:1 Mischung der beiden Stereoisomere von **2-22** erhalten, die sich flashchromatographisch trennen ließ. Die Trien-Seitenkette wurde schließlich über eine Suzuki-Miyaura-Kupplung unter Verwendung des (*Z*)-Vinylboronats **2-23** eingeführt (**Schema 6**).



Schema 6: Vervollständigung der Totalsynthese (-)-Exiguolid

Somit wurde die Totalsynthese des (-)-Exiguolids mit einer Gesamtausbeute über die mit 21 Stufen längste lineare Sequenz von 18% erfolgreich abgeschlossen.

2.4.2 Totalsynthese nach Scheidt

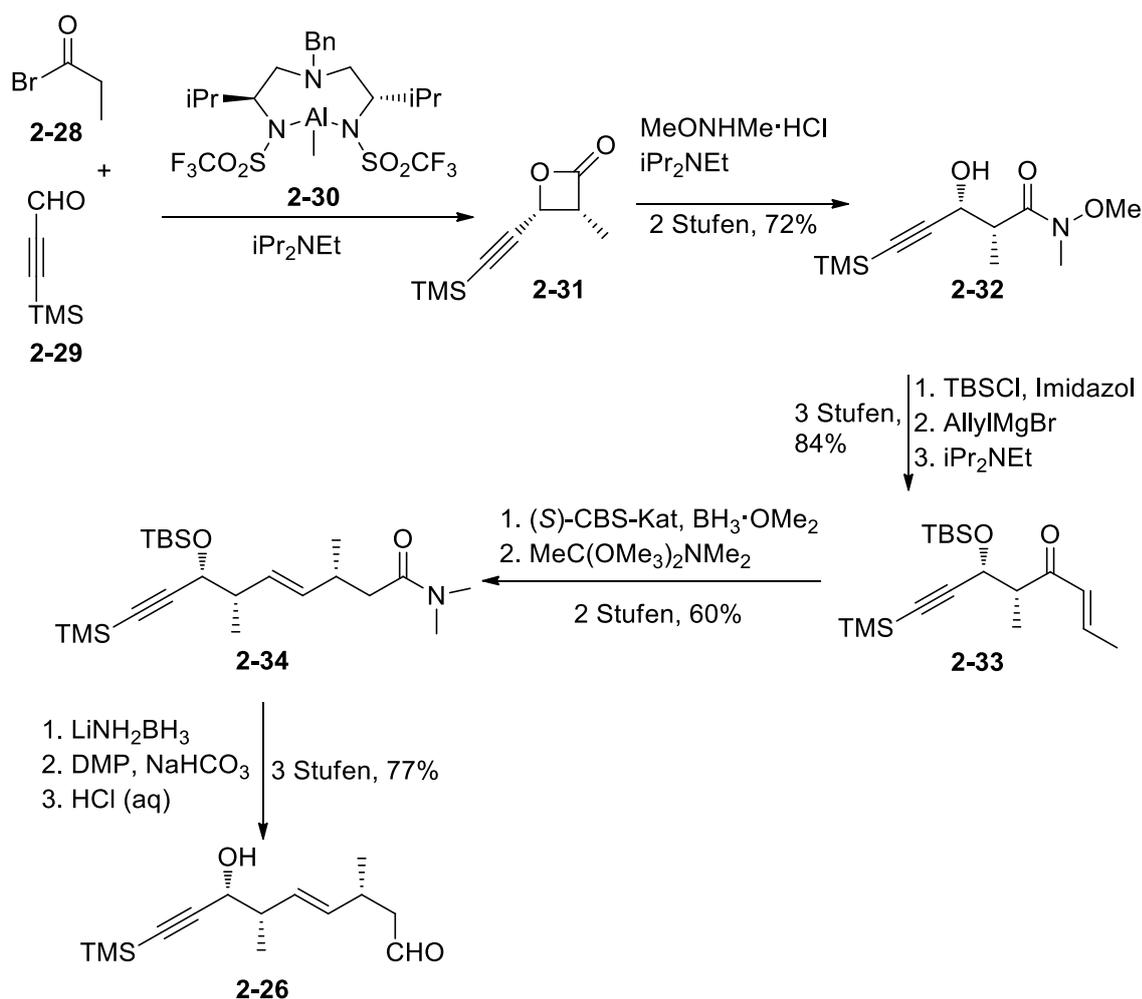


Schema 7: Retrosynthese nach Scheidt *et al*

Die Arbeit von Scheidt *et al*²⁵ behandelt die Totalsynthese des (-)-Exiguolid unter Einsatz der intramolekularen Prins-Zyklisierung zum Aufbau des 16-gliedrigen Makrozyklus, sowie einer der beiden THP-Einheiten in einem Schritt. Der lineare Präkursor **2-25** soll über eine intermolekulare Prins-Zyklisierung aus dem Aldehyd **2-26** und dem Dioxinon **2-27** zugänglich sein. Über eine Veresterung mit einem zweiten etwas modifizierten Dioxinon-Fragment **2-35** soll die gesamte Kohlenstoff-Kette des Kerns ohne die Seitenketten aufgebaut werden. Der zweimalige Einsatz des Dioxinon-Fragmentes **2-27** soll die Effizienz der Gesamtsynthese steigern (**Schema 7**).

Die Synthese startete mit der asymmetrischen Cyclocondensation des Alkins **2-29** und des Propionylbromids **2-28** in Gegenwart des Al-Katalysators **2-30** unter Bildung des *cis*-substituierten Lactons **2-31**.⁴² Dabei wurde eine hohen Diastereo- (d.r. > 20:1) und Enantioselektivität (90% *ee*) erzielt. Das gebildete Lacton wurde unter Ringöffnung in das Weinreb-Amid **2-32** überführt, welches als TBS-Ether geschützt wird. Dieser wurde durch eine

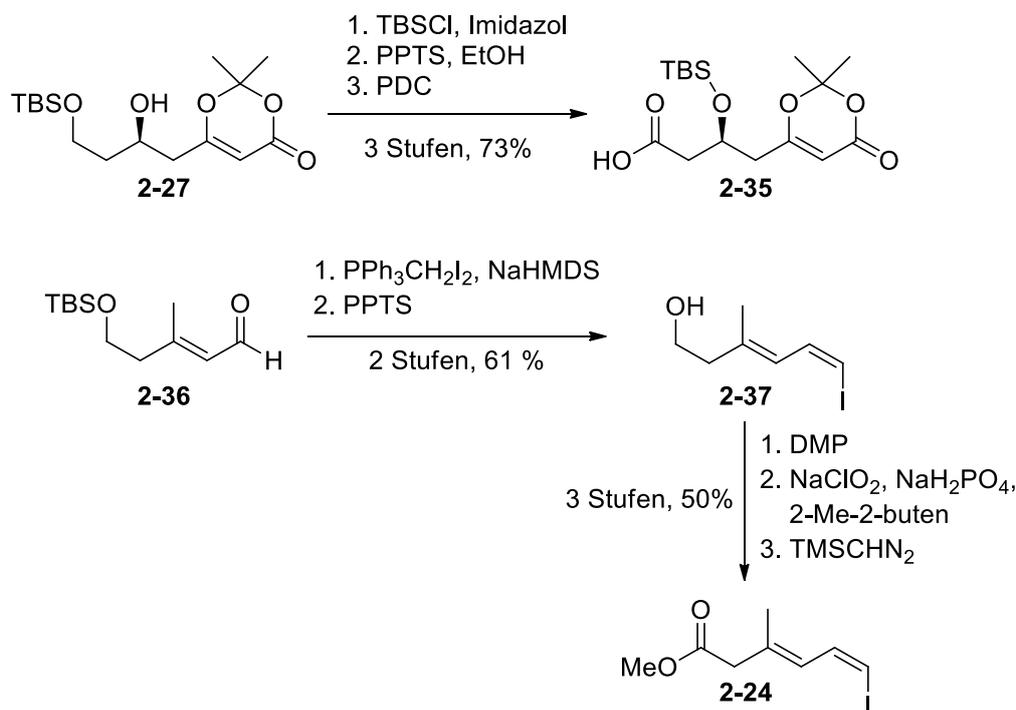
Umsetzung mit Allylmagnesiumbromid, gefolgt von einer Hünig-Base katalysierten Olefin-Isomerisierung in das α - β -ungesättigte Keton **2-33** überführt. Im nächsten Schritt erfolgte eine asymmetrische Reduktion von **2-33** zum Allylalkohol unter Corey-Bakshi-Shibata-Bedingungen⁴³, sowie eine Umsetzung dessen mit *N,N*-Dimethylacetamid/dimethylacetal über eine Eschenmoser-Claisen-Umlagerung⁴⁴ zum Amid **2-34**. Über eine Reduktions/Oxidations-Sequenz mit anschließender Entschützung der TBS-Schutzgruppe erhielt man den Aldehyd **2-26** als eines der drei Hauptfragmente der Totalsynthese mit 28% Ausbeute über neun Stufen (**Schema 8**).



Schema 8: Synthese des Aldehyd-Fragmentes **2-26**

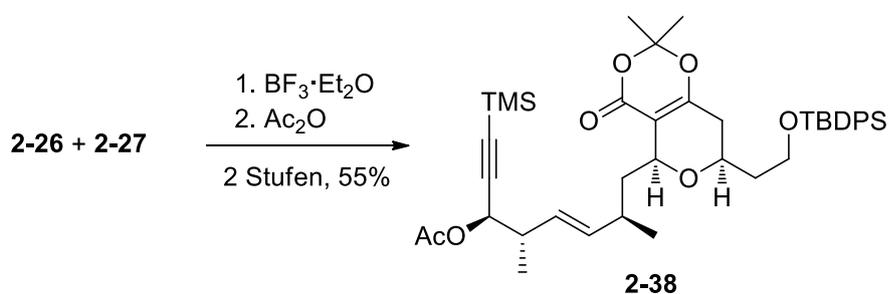
Das Dioxinon-Fragment **2-27** war über eine enantioselektive vinyloge Aldolreaktion nach Scettri *et al.*⁴⁵ zugänglich. Die Schützung zum TBS-Ether, sowie die nachfolgende Entschützung/Oxidations-Sequenz ergab die Säure **2-35** in 73% Ausbeute über drei Stufen. Das für die Einführung der Seitenkette benötigte Vinylidiod **2-24** wurde über eine Wittig-Reaktion des Aldehydes **2-36** nach Stork-Zhao⁴⁶ und die Entschützung der primären Alkoholfunktion zu

2-37 synthetisiert. Später erfolgte eine Oxidation nach Pinnick zur Carbonsäure und deren Veresterung zum Methylester **2-24** (Schema 9).



Schema 9: Synthese des Dioxinon- und des Vinylidid-Fragmentes

Nach der Darstellung des Aldehyd-Fragmentes **2-26**, sowie des Fragmentes **2-27** führte die Arbeitsgruppe von Scheidt unter Einsatz von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewis-Säure eine intermolekulare Prins-Zyklisierung durch. Das erhaltene Fragment wurde sogleich als Acetat **2-38** geschützt (Schema 10).

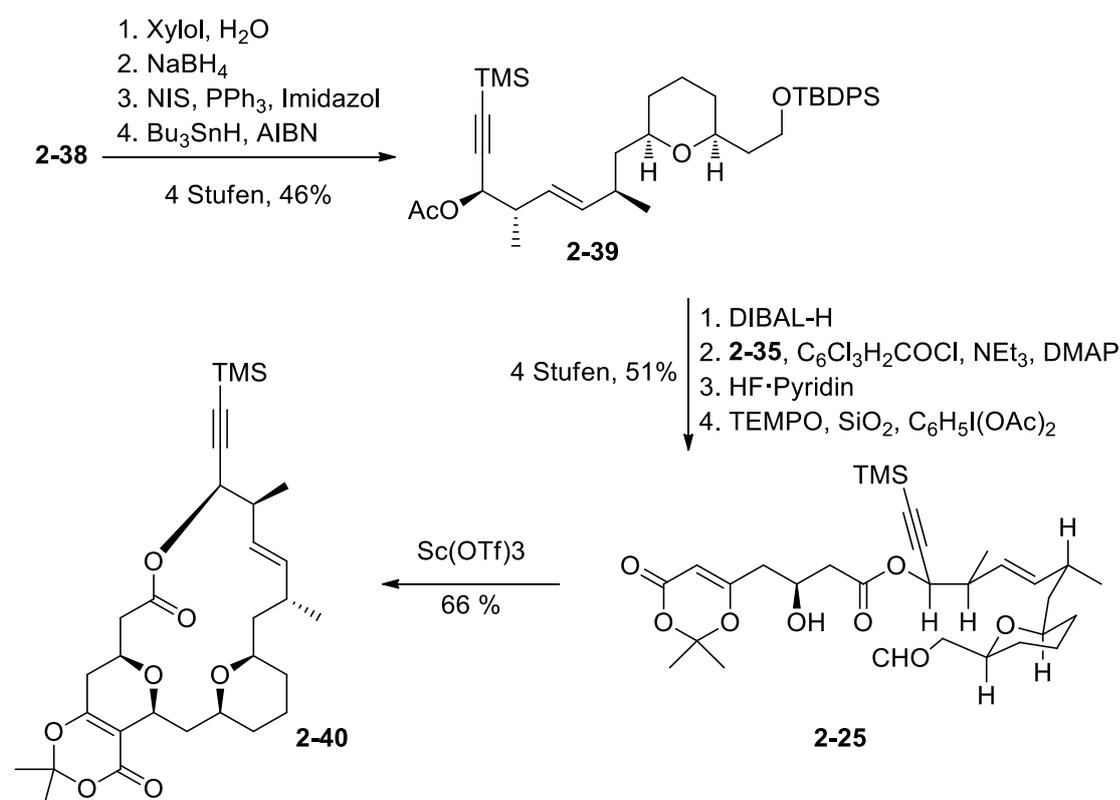


Schema 10: Intermolekulare Prins-Kopplung

Die nachfolgende Decarboxylierung des bicyclischen Dioxinons **2-38**, sowie die Entfernung der Carbonylfunktion am THP-Ring durch eine Reduktions/Iodierungs-Sequenz und anschließenden Dehalogenierung ergab das Pyran **2-39**. Anschließend wurde die

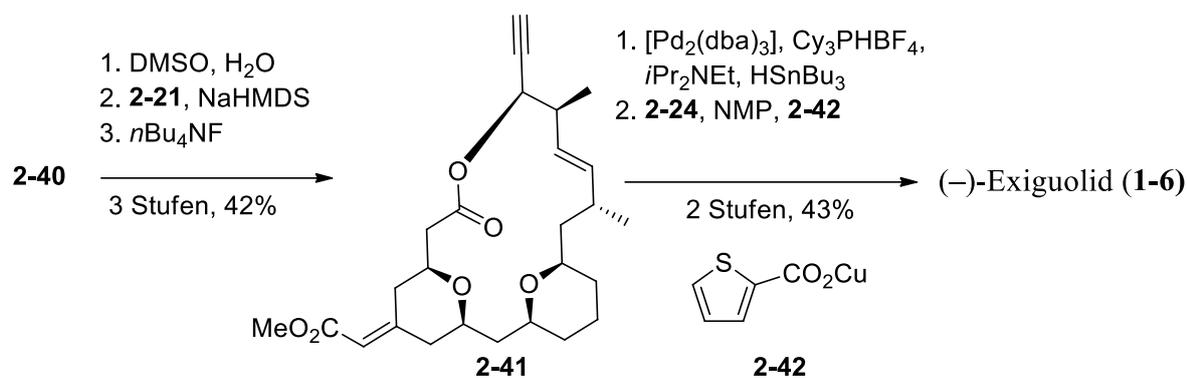
Acetatfunktion entfernt und die gebildete sekundäre Hydroxyfunktion mit der Dioxinonsäure **2-35** verestert. Nach Entschützung, sowie der selektiven Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd mittels einer katalytischen Oxidation unter Verwendung von TEMPO und $\text{PhI}(\text{OAc})_2$,⁴⁷ erhielt man den linearen Präkursor **2-25**.

Der Schritt der Makrozyklisierung unter Bildung des zweiten THP-Rings erfolgte durch den katalytischen Einsatz von Scandiumtriflat in einer intramolekularen Prins-Reaktion (**Schema 11**).



Schema 11: Bildung des Makrolactons **2-40**

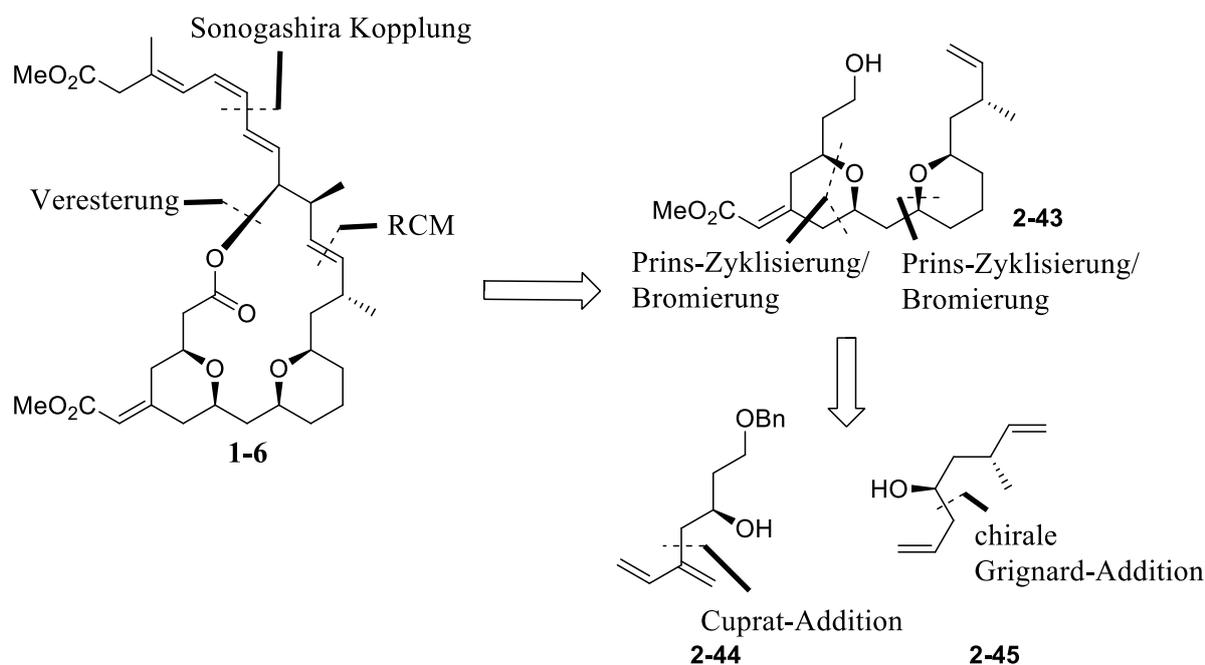
Die Decarboxylierung des gebildeten 16-gliedrigen Makrolactons **2-40** und die folgende Umsetzung dessen in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem bekannten Phosphonat **2-21**⁴⁸ gipfelte in einer Entschützung der TMS-Schutzgruppe unter Erhalt des terminalen Alkins **2-41**. Dabei betrug das Isomerenverhältnis des Enoats $Z/E = 7:1$. Den Abschluss der Totalsynthese bildete die Cu(I)-vermittelte Kupplung⁴⁹ des Vinyljodids **2-24** mit dem zuvor aus **2-41** dargestellten *E*-Vinylstanan⁵⁰. (**Schema 12**).



Schema 12: Einführung der Seitenketten

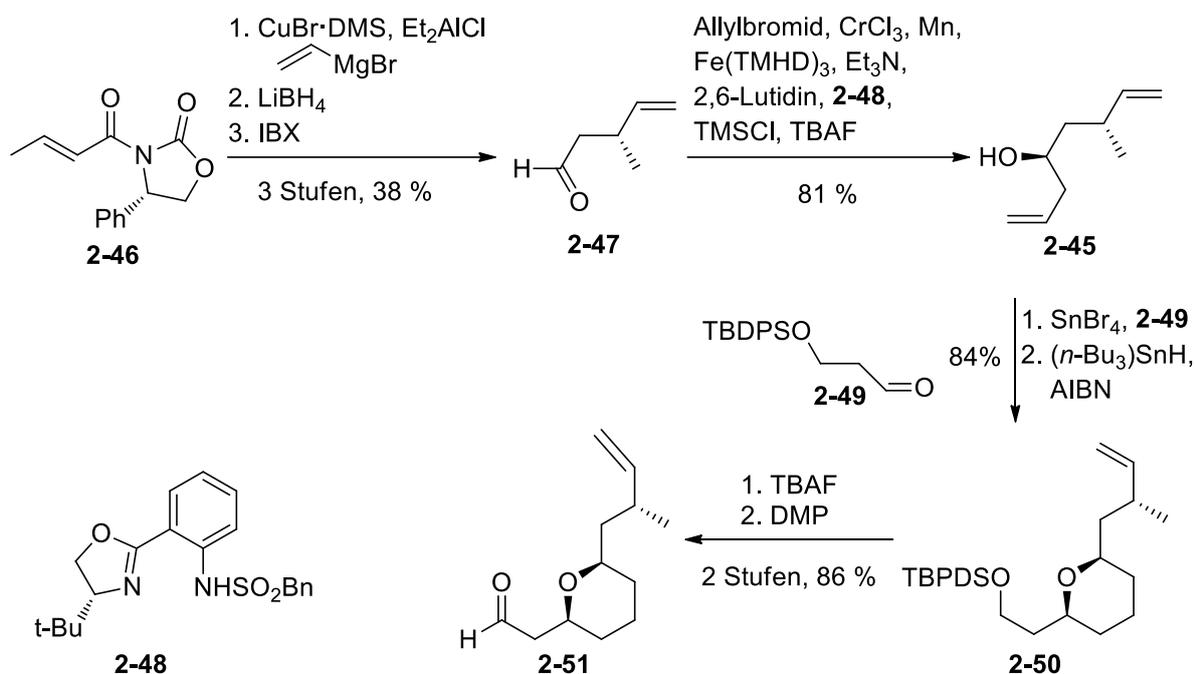
2.4.3 Totalsynthese nach Song

Die erst kürzlich publizierten Synthesen von Song *et al.*^{51, 52} orientieren sich an den Synthesestudien von Fuwa *et al.* führen beide den Schritt einer Ringschlußmetathese als eine der Schlüsselreaktionen auf. Das Molekül wird dabei zwischen C16 und C17 geschnitten, sodass der Makrolactonanteil durch eine Kreuzmetathese gebildet werden soll. Die von Fuwa *et al.*²⁷ berichtete Problematik der äußerst niedrigen Ausbeute und unzuverlässigen Reproduzierbarkeit dieses Schrittes wird bei einer der beiden Synthesen durch die vorherige Einführung der Trienseitenkette nach Sonogashira umgangen. Eine weitere Besonderheit dieser Synthese ist die TMSBr/InBr₃-induzierte Prins-Zyklisierung⁵³/Bromierung des Dienylalkohols 2-44 mit dem Aldehyd 2-51, welche den Weg zum Enoat-Substituent am C5 deutlich effizienter gestaltet (**Schema 13**).



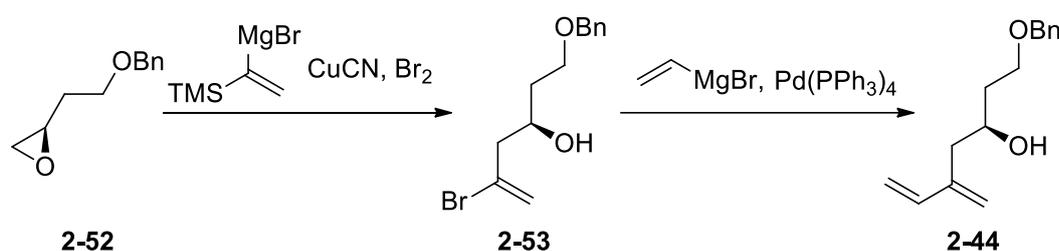
Schema 13: Retrosynthese zu (-)-Exiguolid nach Song *et al.*

Die Synthese begann mit der Darstellung des literaturbekannten chiralen Aldehyds **2-47**.⁵⁴ In ihrer optimierten Synthese setzte die Arbeitsgruppe von Song das Evans-Auxiliar **2-46** in einer asymmetrischen Michaeladdition mit Vinylcuprat um. Die Reduktion des gebildeten Imids und die folgende Oxidation des primären Alkohols ergaben den Aldehyd **2-47** in annehmbarer Ausbeute von 38% über drei Stufen. Anschließend erfolgte eine asymmetrische Allylierung von **2-47** nach Kishi. Diese ergab den Homoallylkohol **2-45** in einem sehr guten Diastereomerenverhältnis von $dr = 91:9$.⁵⁵ Die Vorschrift von Rychnovsky⁵⁶, sowie der Einsatz von SnBr_4 als Lewis-Säure und Bromquelle führten zu einer Prins-Zyklisierung/Bromierung von **2-45** und dem geschützten Propanaldehyd **2-49** unter Bildung eines THP-Ringes. Die anschließende Dehalogenierung ergab das substituierte THP **2-50** als einziges Diastereomer. Es folgte eine Spaltung des TBDPS-Ethers und die Oxidation der primären Hydroxyfunktion zum Aldehyd **2-51** (Schema 14).



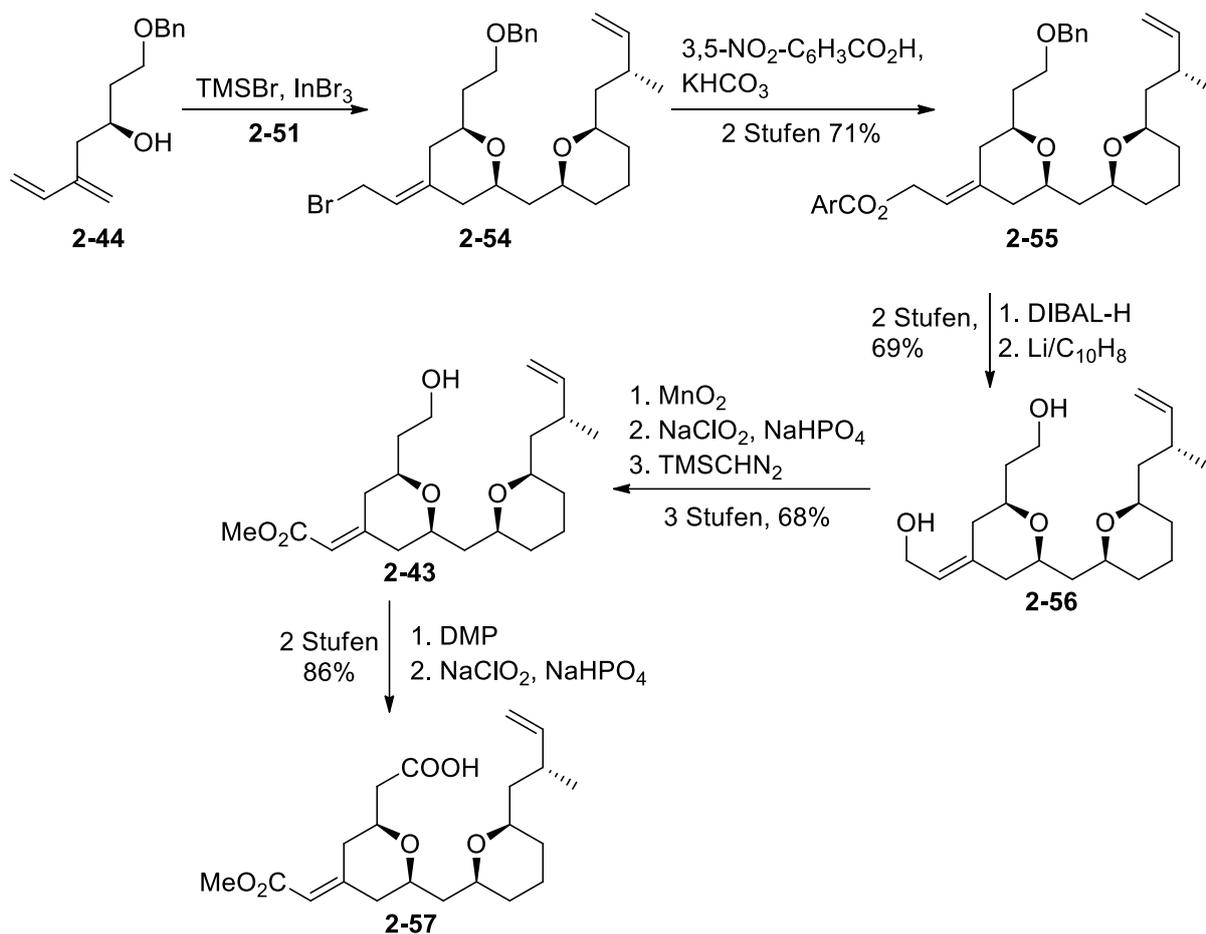
Schema 14: Darstellung der ersten THP-Einheit durch eine Prins-Zyklisierung/Bromierung-Sequenz

Das bekannte chirale Epoxid **2-52**⁵⁷ wurde nach Grignard umgesetzt und anschließend bromiert, sodass man das Vinylbromid **2-53** erhielt.⁵⁸ Dieses wurde sogleich einer Kumada-Kupplung mit Vinylmagnesiumbromid unter Bildung des Diens **2-44** unterworfen (**Schema 15**).



Schema 15: Darstellung des zweiten Fragmentes **2-44**

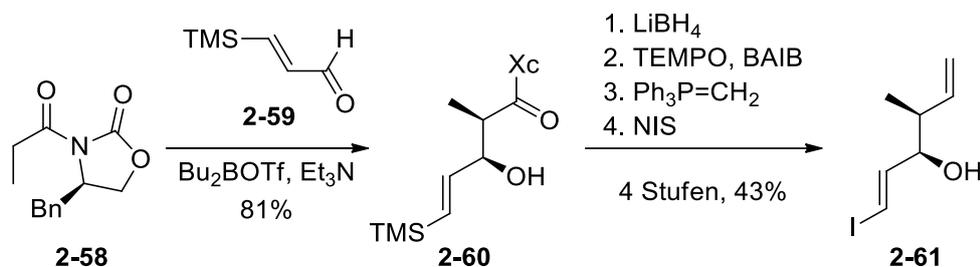
Nach dem Erhalt der beiden Fragmente **2-44** und **2-51** wurde eine Prins-Zyklisierung/Bromierung nach Loh⁵⁹ zur Kupplung dieser durchgeführt. Dabei wurde InBr_3 als Lewis-Säure und TMSBr als Bromquelle eingesetzt. Es stellte sich dabei heraus, dass das gebildete Pyran **2-54** sich aufgrund der partiellen Zersetzung nur unter Schwierigkeiten flashchromatographisch aufreinigen ließ. Dieses Problem wurde durch die Umsetzung von rohem **2-54** zum Allylester **2-55** umgangen. Somit erhielt man erfolgreich die Bispyran-Einheit **2-55** in 71% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von $Z/E = 95:5$ (**Schema 16**).



Schema 16: Darstellung der im Kern enthaltenen Bispyran-Einheit **2-57**

Die Synthese wurde fortgesetzt, indem **2-55** zunächst zum Diol **2-56** reduziert wurde, welches danach selektiv an der allylischen Hydroxy-Gruppe zunächst mit MnO_2 zum Enal und nachfolgend nach Pinnick⁶⁰ zur Carbonsäure oxidiert wurde. Diese wurde sogleich in das Intermediat **2-43** durch die Umsetzung mit Trimethylsilyldiazomethan überführt. Die folgende Dess-Martin-Oxidation der verbliebenen primären Hydroxyfunktion, sowie eine Pinnick-Oxidation ergaben das Kernfragment **2-57** (Schema 16).

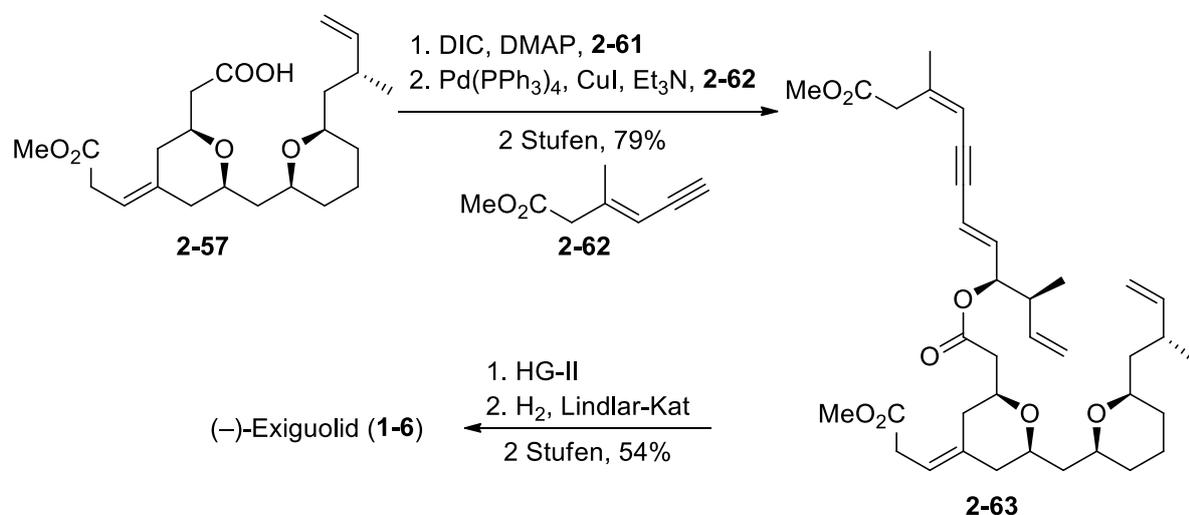
Die Darstellung des C16–C21 Fragmentes **2-61** erfolgte ausgehend vom chiralen Oxazolidinon **2-58**, welches mit dem Aldehyd **2-59** in einer Evans-Aldolreaktion⁶¹ zum chiralen Intermediat **2-60** umgesetzt wurde. Die Reduktion des Imids **2-60** zum Alkohol, dessen Oxidation zum Aldehyd, sowie die anschließende Wittig-Olefinierung samt der Iodierung mit NIS, ergaben den Alkohol **2-61** mit 43% Ausbeute über vier Stufen (Schema 17).



Schema 17: Darstellung des C16–C21 Fragmentes **2-61**

Als nächster Schritt erfolgte die Veresterung der Fragmente **2-57** und **2-61** unter Bildung eines offenen Makrozyklus-Systems. Dieses sollte zunächst durch eine Ringschlussmetathese geschlossen werden. Dies schlug sich jedoch analog zu der von Fuwa publizierte Arbeit mit sehr niedrigen Ausbeuten von etwa ~30% und nicht reproduzierbaren Versuchen nieder. Als Grund dafür wurde die Inkompatibilität des Vinylidiod-Substituenten am Alkohol **2-61** angesehen, welcher sogleich unter Sonogashira-Bedingungen⁶² mit dem literaturbekanntem Alkin **2-62**⁶³ unter Erhalt des offenen Makrocyclus **2-63** gekoppelt wurde. Der anschließende Versuch einer Kreuzmetathese der beiden terminalen Alkenfunktionen gelang diesmal problemlos mit 78% Ausbeute. Als letzter Schritt fand die partielle Hydrierung der Alkinfunktion zum *Z*-Alken statt (**Schema 18**).

Somit synthetisierten Song *et al.* erfolgreich den marinen Naturstoff (–)-Exiguolid mit einer Ausbeute von 2.8% über zwanzig Stufen in der längsten linearen Sequenz.



Schema 18: Vervollständigung der Synthese durch die Sonogashira/Kreuzmetathese-Sequenz

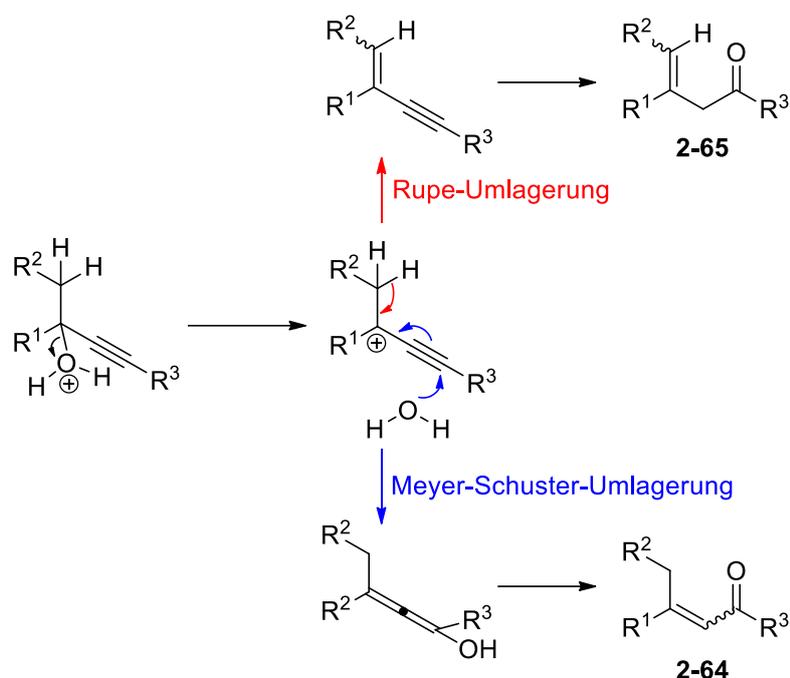
2.5 Schlüsselreaktion

2.5.1 Die Meyer-Schuster-Umlagerung

Im Rahmen dieser Arbeit kommt der goldkatalysierten Meyer-Schuster-Umlagerung eine besondere Bedeutung zu da die Kombination dieser Umlagerung mit einer Oxa-Michael-Addition für den Aufbau einen der Tetrahydropyran-Ringe von Exiguolid genutzt werden sollte. Daher soll diese im Folgenden genauer besprochen werden.

Im Jahre 1922 entdeckten die Herren K. H. Meyer und K. Schuster eine säurekatalysierte Reaktion, bei der sich sekundäre oder tertiäre Propargylalkohole über einen formalen 1,3-Hydroxyshift und Tautomerisierung zu α,β -ungesättigten Carbonylen umsetzen ließen.⁶⁴ Ausgehend von diesen Ergebnissen erschien auf diesem Gebiet eine Vielzahl von Arbeiten, die eine große Breite an Anwendungen, sowie weit mildere Reaktionsbedingungen für diese Umsetzung erbrachten.^{65 66} Die größte Herausforderung stellten dabei der gezielte Zugang zum Umlagerungsprodukt **2-64**, sowie die Unterdrückung der Nebenreaktionen, wie z.B. der Rupe-Umlagerung unter Bildung von **2-65**. Dabei erlangten unter anderem die auf Gold basierenden katalytischen Systeme eine besondere Bedeutung. Durch die Wechselwirkung mit der Dreifachbindung erlaubten diese einen besonders effizienten Zugang zu Meyer-Schuster-Produkten.

Als Substrate für eine Meyer-Schuster-Umlagerung werden in der Regel Propargylalkohole eingesetzt, welche sehr leicht aus einer Addition von Acetyliden an Carbonyle zugänglich sind. Somit verfügen Propargylalkohole über zwei benachbarte reaktive Zentren: die Alkohol-Funktion und die Dreifachbindung. Diese Eigenschaft bringt eine große chemische Vielseitigkeit mit sich, die es zu steuern gilt. So waren die bisherigen Vorschriften für eine Meyer-Schuster-Umlagerung sehr ähnlich denen der konkurrierenden Rupe-Umlagerung.⁶⁷ Diese lag für gewöhnlich energetisch oft sogar niedriger und war somit eine ernstzunehmende Konkurrenzreaktion zu einer M.S.-Umlagerung. Als Folge davon war das für die Meyer-Schuster-Reaktion taugliche Substratspektrum ursprünglich sehr eingeschränkt, nämlich auf Propargylalkohole ohne β -Wasserstoffatome (**Schema 19**).



Schema 19: Die beiden konkurrierenden Reaktionswege der M.-S.- bzw. der Rupe-Umlagerung

Heute existieren zwei Ansätze um die unerwünschte Rupe-Umlagerung zu vermeiden:

- der Einsatz eines weichen Lewis-Säure-Katalysators, welcher vorzugsweise mit dem π -Elektronensystem des Alkins wechselwirkt.⁶⁸
- die elektronische Aktivierung des π -Elektronensystems des Alkins durch Substituenten, um eine bessere Koordination des Katalysators an dieses zu erreichen.

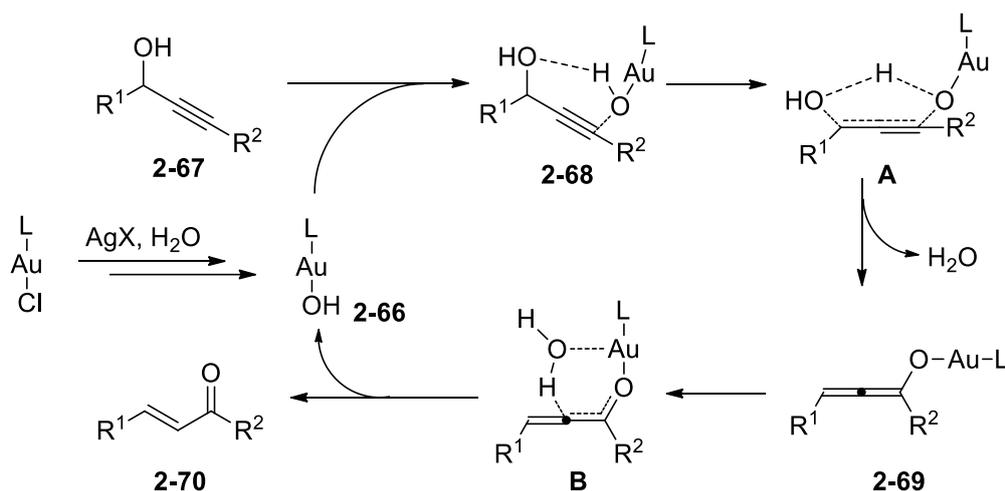
2.5.2 Mechanismus

Der Mechanismus der goldkatalysierten M.-S.-Umlagerung zeugt von der besonderen Atomökonomie dieser Umsetzung im Vergleich zu alternativen Darstellungsmethoden der α,β -ungesättigten Carbonyle, wie z.B. den Wittig⁶⁹, Horner-Wadsworth-Emmons⁷⁰, oder den Paterson-Olefinierungen⁷¹. Ebenso werden deutlich mildere Reaktionsbedingungen ermöglicht, als bei einer klassischen Aldolkondensation.

Entgegen der früheren Annahme einer Aktivierung der Dreifachbindung durch den Goldkatalysator⁷², ergaben Untersuchungen von Nolan *et al.*⁷³, basierend auf den vorausgehend veröffentlichten DFT-Berechnungen⁷⁴, die Möglichkeit einer „Aktivierung“ eines Wassermoleküls in Form eines Gold-Hydroxo-Komplexes. So schlugen sie einen Angriff der so gebildeten Gold-Spezies **2-66** an der Dreifachbindung des Propargylalkohols **2-67** unter

Bildung des Intermediates **2-68** vor. Der Übergangszustand **A** würde zu einer Eliminierung von Wasser führen und somit zum aktivierten Allenolat **2-69**. Der sich so gebildete Gold-Hydroxokomplex könnte sich schlussendlich durch die Wechselwirkung mit einem weiteren Wassermolekül regenerieren und dabei das ungesättigte Carbonyl **2-70** ausgehend vom Übergangszustand **B** freisetzen (**Schema 20**).

Dennoch schließen Nolan *et al.* den klassischen Mechanismus, der Aktivierung der Dreifachbindung mit folgendem Angriff von Wasser unter Bindung eines Allenols, welches anschließend zum Produkt tautomerisiert, nicht aus.



Schema 20: Mechanismus der Goldkatalysierten Meyer-Schuster-Umlagerung

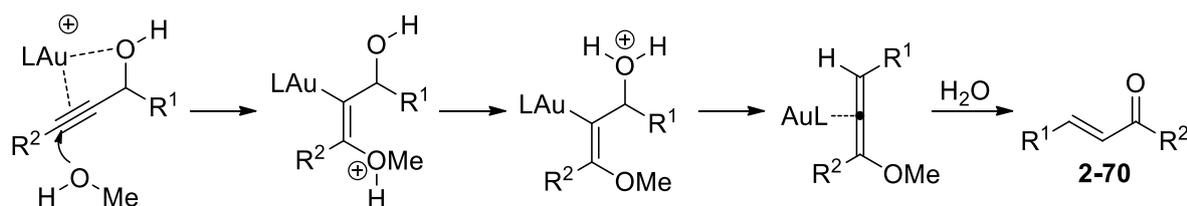
2.5.3 Aktuelle Erkenntnisse in der Meyer-Schuster-Reaktion

Im Verlauf der letzten Jahre erfreute sich die Goldchemie aufgrund ihrer besonders günstigen Atomeffizienz immer größerer Beliebtheit und eine enorme Anzahl an Publikationen über effektive goldkatalysierte Umsetzungen im Rahmen einer M.-S.-Umlagerung ist erschienen.⁷⁵ Dabei widmete man sich in der Regel der Optimierung der Reaktionsbedingungen, wie z.B. durch Zugabe protischer Additive, den unterschiedlichen Einflüssen der Liganden oder der Erweiterung des umsetzbaren Substratspektrums. So erfordern frühere Vorschriften durch Substituenten aktivierte Acetylen-Gruppen⁷⁶, um die Reaktivität des π -Systems zu erhöhen, während die aktuellen Forschungserfolge eine direkte Umsetzung von Propargylalkoholen erlauben.^{66 77}

Eine Breite an sekundären bzw. tertiären Propargylalkoholen lässt sich unter Einsatz unpolarer Lösungsmittel wie z.B. DCM oder Toluol, sowie eines weichen kationischen Goldkatalysators

niedriger Oxidationsstufe in α,β -ungesättigte Carbonyle überführen. Die Reaktionsbedingungen stellen sich bei dem Einsatz eines Au^{I} -Katalysators⁷⁸ mit durchschnittlich 2–5 mol% Katalysatorladung als sehr milde heraus. Die Reaktionsdauer beträgt dabei in der Regel bei RT je nach eingesetztem Substrat 1–5 Stunden. Ebenfalls stellte sich der Einsatz äquimolarer Mengen protischer Additive wie z.B. Methanol, Wasser oder Organoboronsäuren⁷⁹, als sehr vorteilhaft heraus. Denn aufgrund ihrer Unterstützung bei der Protodeaurierung erhöhen sie nicht nur die Reaktionsgeschwindigkeit, sondern führen auch zu besseren Isomerenverhältnissen des Produktes **2-70** mit $E/Z = 5:1$ bis $E/Z > 20:1$ in Abhängigkeit vom eingesetzten Substrat (**Schema 21**).

Dabei wird eine große Vielfalt an Alkyl-, Alkenyl-, sowie Arylsubstituenten als R^1 bzw. R^2 toleriert. Lediglich die Präsenz von Stickstoffatomen als Aminofunktionen bzw. Heteroaromaten senkt die Ausbeuten drastisch, wohingegen andere elektronenreiche Heterocyclen keine nachteilige Wirkung aufweisen.⁸⁰ Ebenso wurde von Nolan *et al.* festgestellt, dass große, sperrige Substituenten als R^2 in Form von Silanen oder tertiären Alkanen die Koordination der Gold-Spezies verhindern und entsprechend keine Umsetzung erlauben.⁸¹

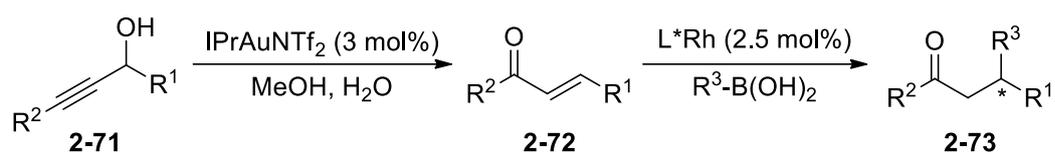


Schema 21: Mechanismus einer Meyer-Schuster-Umlagerung mit protischen Additiven

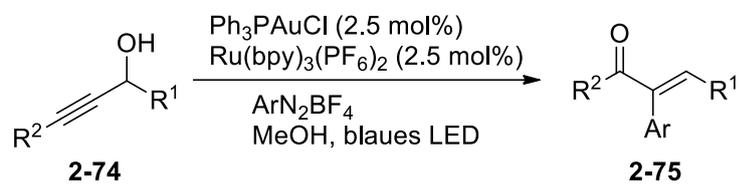
Fortgeschrittene Studien der goldkatalysierten M.-S.-Umlagerung erbrachten duale Katalysatorsysteme wie z.B. das von Lautens *et al.* entwickelte $\text{Au}^{\text{I}}/\text{Rh}^{\text{I}}$ -Katalysatorsystem für eine Ein-Topf-Synthese von β -disubstituierten Ketonen **2-73**. Im Verlauf dieser Umsetzung folgt der Meyer-Schuster-Umlagerung des Propargylalkohols **2-71** sofort eine chiral induzierte rhodiumkatalysierte Additionsreaktion zwischen dem gebildeten Enon **2-72** und einer Organoboronsäure.⁸²

Ein weiteres duales System wurde im Jahre 2016 von Shin *et al.* publiziert. Dieses bestand aus einem $\text{Au}^{\text{I}}/\text{Ru}^{\text{I}}$ -System, welches bereits am entstehenden Allen-Intermediat **2-69** eine Kupplungsreaktion erlaubte. So erhielt man hier α -substituierte ungesättigte Enone **2-75** ausgehend von Propargylalkoholen **2-74** und aromatischen Diazoniumsalzen (**Schema 22**).⁸³

Umsetzung nach Lautens et al.



Umsetzung nach Shin et al.

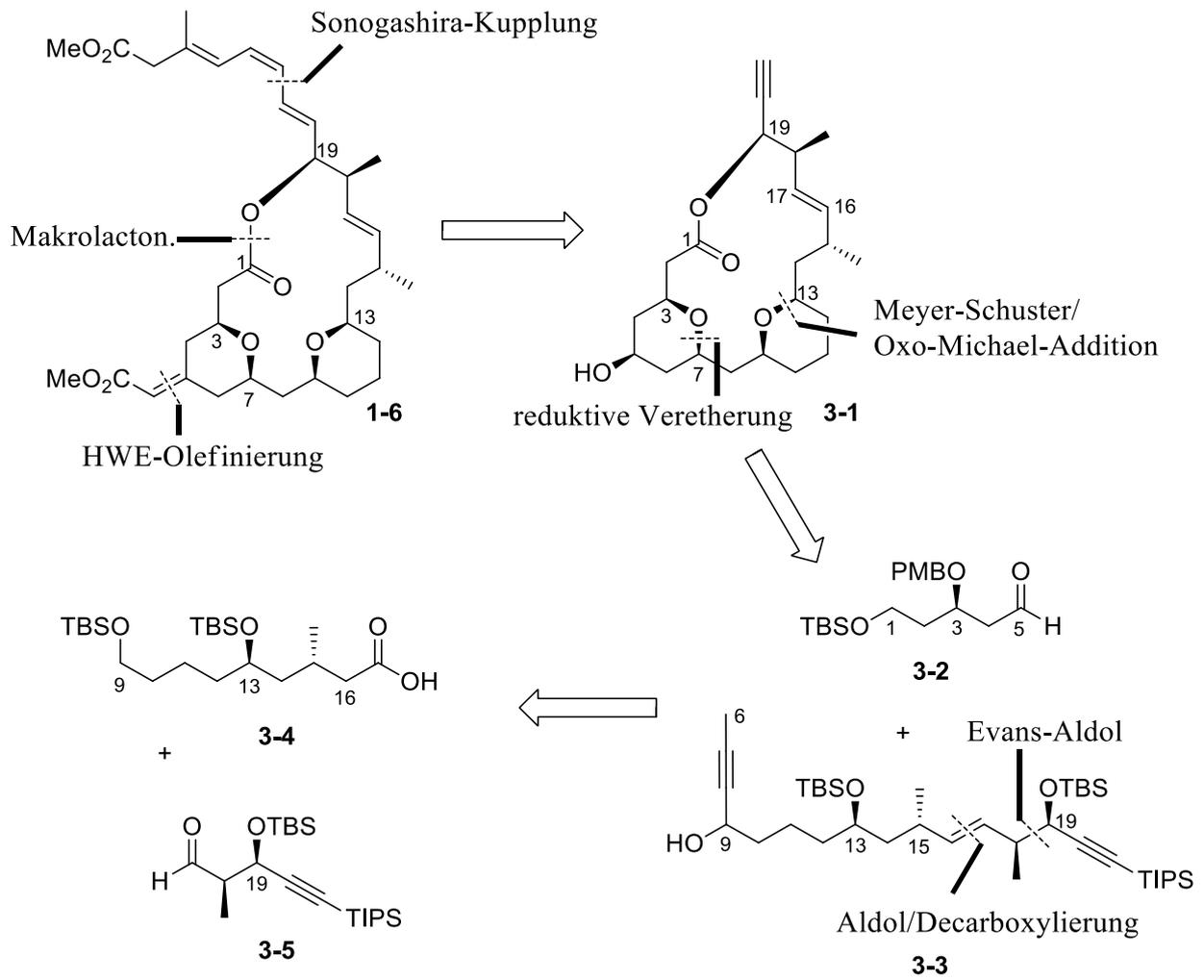


Schema 22: Aktuelle Beispiele für duale Katalysatorsysteme nach Lautens und Shin

3. Aufgabenstellung

Bei (-)-Exiguolid (**1-6**) handelt es sich um ein marines Polyketid mit einer relativ breiten antitumororalen Wirkung, welche bereits *in vivo* als auch *in vitro* demonstriert wurde.²² (-)-Exiguolid ist ein vielversprechender, mit den Bryostatinen verwandter Kandidat für die Entwicklung eines neuen Medikamentes mit neuartiger Wirkstruktur. Aus diesem Grund sollte eine neue Synthesemethode für diesen Naturstoff entwickelt werden. Dabei soll in diesem Zusammenhang die von Maier *et al.*⁸⁴ entdeckte goldkatalysierte Tetrahydropyran-Synthese angewandt werden. Es soll die Einsetzbarkeit dieser Domino Meyer-Schuster-Umlagerung/Hetero-Michael-Addition von 6-Alkin-1,5-diolen innerhalb einer Naturstoffsynthese aufgezeigt werden. Des Weiteren soll für eine Ergänzung der bekannten Struktur-Wirkungs-Beziehungen die Methylgruppe an C15 in einer *S*-Konfiguration eingeführt werden bzw. damit ein C15-Epimer des Naturstoffes dargestellt werden.

Der darzustellende Naturstoff, welcher zwei disubstituierte Pyranringe in einem 20-gliedrigen Makrozyklus inkorporiert, soll möglichst konvergent und kostengünstig synthetisiert werden. Ausgehend von der entdeckten THP-Synthese empfiehlt sich hier eine Synthesestrategie zu (-)-Exiguolid, bei der einer der beiden THP-Ringe über eine Meyer-Schuster-Strategie aufgebaut wird. Somit ergeben sich ein C1-C5-Fragment **3-2** und der C6-21-Körper **3-3**, der ein Alkindiol und eine zusätzliche TIPS-geschützte Dreifachbindung trägt. Das größere Fragment **3-3** soll nach Mulzer *et al.*⁸⁵ über eine Aldolreaktion zwischen **3-4** und **3-5**, sowie nachfolgender β -Lactonbildung mit anschließender Decarboxylierung zum *E*-Alken zugänglich sein. Der Aldehyd **3-5** soll dabei über eine Evans-Aldol-Reaktion dargestellt werden, wohingegen die Carbonsäure **3-4** über eine Ozonolyse/Wittig-Sequenz mit anschließender Umsetzung nach Feringa-Minaard⁸⁶ zugänglich sein soll (**Schema 23**).

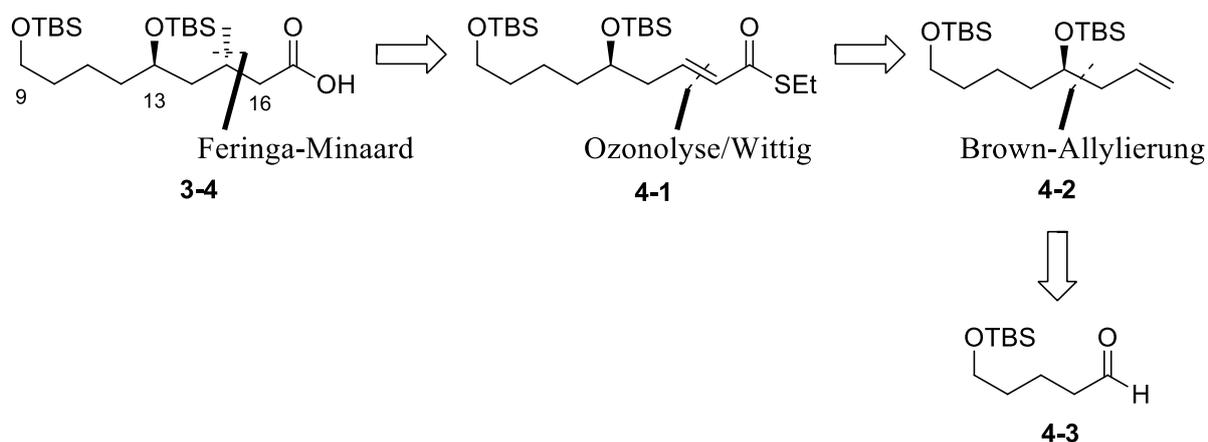


Schema 23: Retrosynthetische Analyse von (-)-Exiguolid nach Maier

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Synthese des Säurefragmentes C8-C16

Die Synthese begann mit der Darstellung des Säure-Fragmentes **3-4**, welches die Kohlenstoffe C8-C16 des Naturstoffes einführen soll.



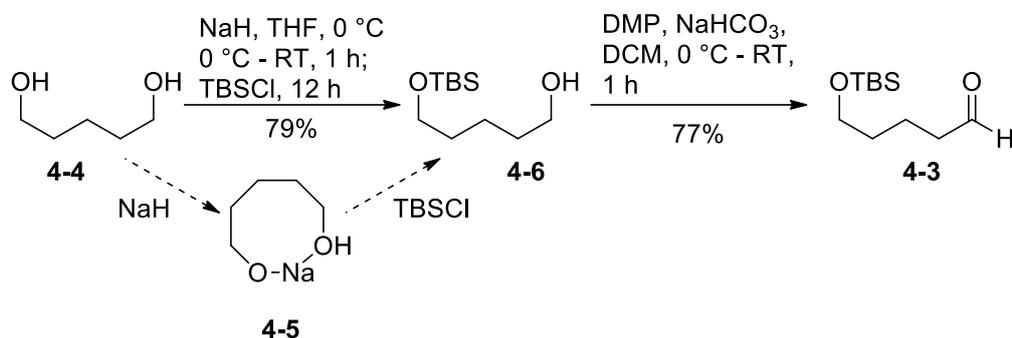
Schema 24: Retrosynthetische Analyse des C8-C16-Fragmentes

Die Schlüsselschritte der Synthese sind in **Schema 24** aufgezeigt. Das Stereozentrum an C15 soll über eine Feringa-Minaard-Reaktion eingeführt werden.⁸⁵ Der dafür notwendige ungesättigte Thioester **4-1** soll über eine Ozonolyse/Wittig-Sequenz aus dem Olefin **4-2** zugänglich sein. Dieser wiederum sei aus dem Aldehyd **4-3** über eine Brown-Allylierung erhältlich.

4.1.1 Synthese des Aldehyds 4-3

Den Grundbaustein der Synthese lieferte das bei Aldrich käuflich erworbene 1,5-Pentandiol (**4-4**). Dieses wurde mit einem Äquivalent Natriumhydrid unter Bildung des bidentalen Chelatkomplexes **4-5** zunächst zum Alkoxid deprotoniert und anschließend mit dem zugesetzten *tert*-Butylchlorsilan (TBSCl) zum monosilylierten Diol **4-6** umgesetzt. Es hat sich herausgestellt, dass die mit abs. Petrolether frisch gewaschene, sowie nachfolgend im Vakuum getrocknete, Natriumhydrid-Suspension (60% in Mineralöl) um etwa 20% höhere Ausbeuten erbrachte.

Der erhaltene Alkohol **4-6** wurde mittels DMP, alternativ auch unter Swern-Bedingungen¹¹⁸ zum Aldehyd **4-3** oxidiert. Dabei brachte die Oxidation mittels DMP um etwa 15% höhere Ausbeuten ein als die Alternative der Swern-Oxidation (**Schema 25**).



Schema 25: Darstellung von Aldehyd **4-3**

Entgegen den Erwartungen war eine Aufreinigung durch Destillation des Aldehyd-Rohproduktes unter vermindertem Druck nicht möglich. Dies wurde auf die Instabilität des erhaltenen Aldehyds **4-3** bei erhöhten Temperaturen zurückgeführt. Eine flashchromatographische Aufreinigung verlief dagegen problemlos.

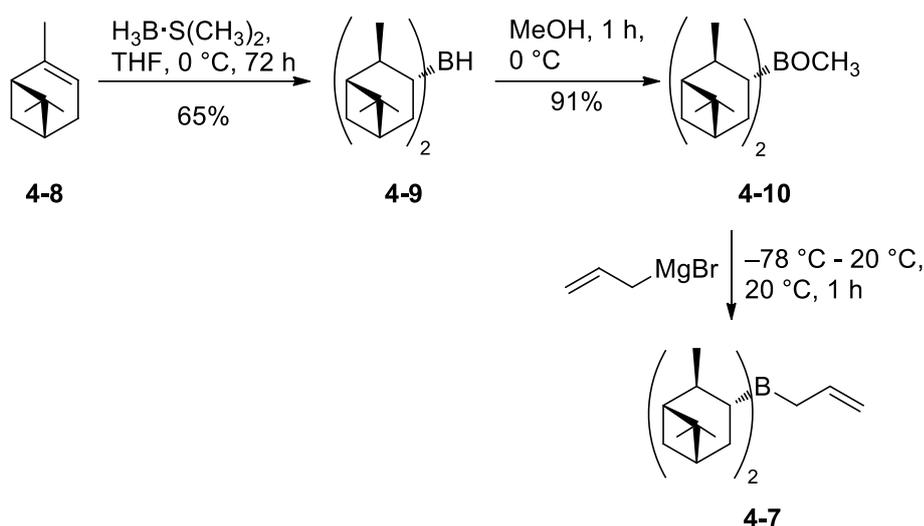
4.1.2 Brown-Allylierung

Mit dem Erhalt des Aldehydes **4-3** setzte sich die Synthese fort, indem dieser einer Brown-Allylierung^{87 88} unterworfen wurde. Das hierzu benötigte (-)-*B*-Allyldiisopinocampheylboran (**4-7**) wurde ausgehend von käuflich erworbenem Dimethylsulfidboran-Komplex und (1*R*)-(+)- α -Pinen (**4-8**) in drei Stufen dargestellt (**Schema 26**).

Bei der Herstellung des (-)-Diisopinocampheylborans (Ipc₂BH, **4-9**) wurde dabei besonders auf einen Ausschluss von Luftfeuchtigkeit, sowie den Einsatz von absolut trockenem Pinen geachtet. Denn selbst bei geringen Mengen von Wasser in der Reaktionsmischung wurde diese überproportional heiß, was eine Zersetzung des Produktes beim Trocknen im Vakuum mit sich brachte. Die Aufreinigung von Ipc₂BH erfolgte mittels zweimaliger Umkristallisation in absolutiertem THF.⁸⁶ Die folgende Alkohololyse mit absolutem Methanol verlief zwar unter sehr starker Gasentwicklung, des Weiteren jedoch problemlos unter Erhalt des (-)-*B*-Methoxydiisopinocampheylborans (**4-10**) als wachsartigen Feststoff nachdem das Produkt zwölf Stunden im Vakuum bei RT getrocknet wurde. Das zuletzt eingesetzte Allylmagnesiumbromid wurde nach der Vorschrift von Huc *et al.*¹²¹ aus frisch destilliertem

Allylbromid hergestellt. Die Konzentration der entstandenen Grignard-Lösung wurde durch die Titration der basischen wässrigen Phase nach der vorherigen Zugabe definierter Menge der Grignard-Lösung und Phenolphthalein bestimmt.

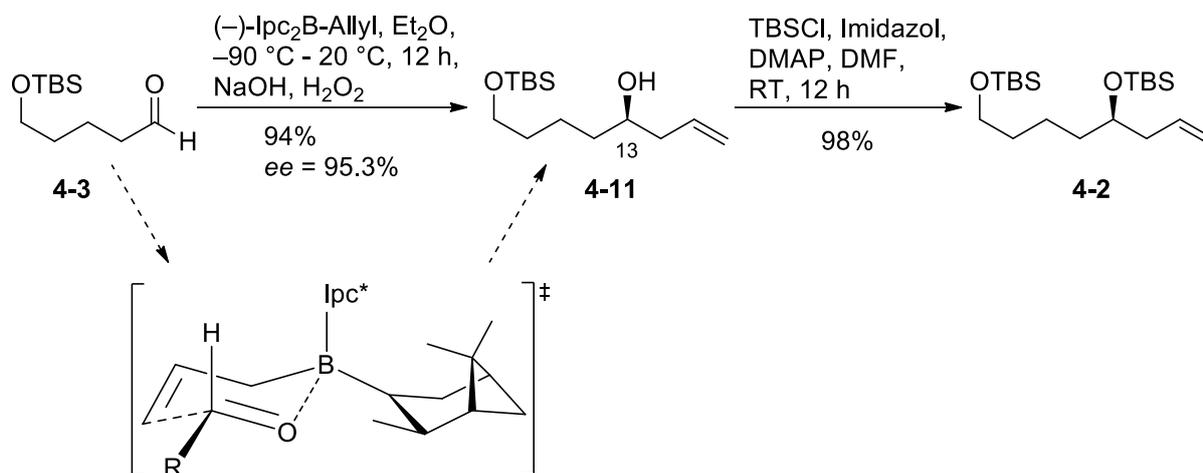
Auf diese Weise konnten erfolgreich auch größere Mengen des recht teuren (-)-*B*-Allyldiisopinocampheylborans (Aldrich, 5 g für 55.70 € für (-)-*B*-Methoxydiisopinocampheylboran) ausgehend von kostengünstigen Edukten dargestellt werden.



Schema 26: Synthese des *B*-Allyldiisopinocampheylborans

Nach der Herstellung des Borans **4-7**, wurde dieses bei -90 °C mit dem Aldehyd **4-3** versetzt. Bei diesem Schritt wurde aufgrund der einfacheren Handbarkeit auf eine Entfernung der Magnesiumsalze verzichtet. Trotz gegenteiliger Angaben in der Literatur^{32, 89} wurde keine negative Auswirkung dieser Salze auf den Enantiomerenüberschuss beobachtet und dies äußerte sich lediglich in einer längeren Reaktionszeit. Der erreichte Enantiomerenüberschuss des sekundären Alkohols **4-11** betrug $ee = 95.3\%$, welcher unter Verwendung der chiralen HPLC-Säule AKS50 6-*tert*-Bu-2,3-di-O-ethyl- β -Cyclodextrin festgestellt wurde.

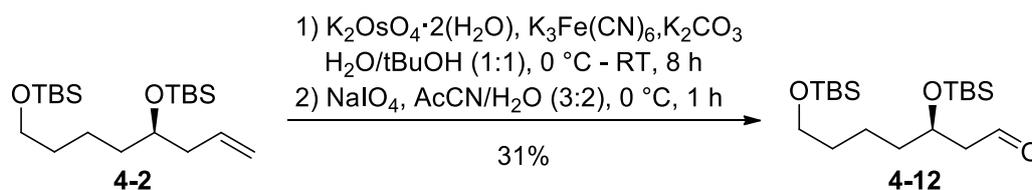
Im Anschluss an die Brown-Allylierung folgte eine Schützung des entstandenen sekundären Alkohols **4-11** durch die Bildung des TBS-Ethers **4-2** mit einer Ausbeute von 98% (**Schema 27**). Größere Ansätze wiesen jedoch etwas geringere Ausbeuten von etwa 87% auf.



Schema 27: Etablierung des C13-Stereocenters durch die Brown-Allylierung¹¹⁹

4.1.3 Oxidative Spaltung des Olefins 4-2

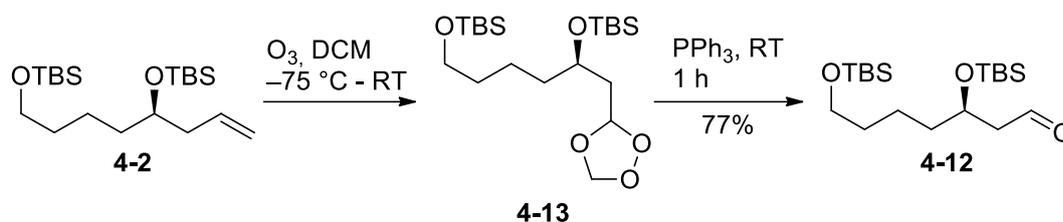
Nachfolgend wurde auf mehreren Wegen eine Spaltung der Alkenfunktion unter Bildung des Aldehydes **4-12** versucht. Einer der Wege bestand dabei aus einer Dihydroxylierung/Periodatspaltung-Sequenz, die jedoch sehr geringe Ausbeuten von etwa 30% mit sich brachte und demzufolge ausschied (**Schema 28**).



Schema 28: Versuch einer Dihydroxylierung/Periodatspaltung-Sequenz

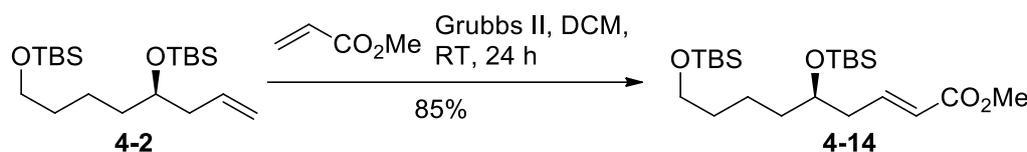
Den zweiten Weg zur Darstellung des Aldehyds **4-12** stellte eine Ozonolyse dar. Dabei bildete sich zwar erfolgreich das ersehnte Ozonid **4-13**, eine Reduktion dessen mit Dimethylsulfid bei RT gelang jedoch nicht. Erst bei 45 °C und zwölf Stunden unter Rückfluss bildete sich **4-12**. Die Reduktion von **4-13** mit Triphenylphosphan gelang dagegen nach bereits einer Stunde Reaktionszeit bei Raumtemperatur (**Schema 29**).

Interessanterweise war bei einer Umsetzung mit Ozon die besonders deutliche tiefblaue Färbung der Lösung bei einer vollständigen Umsetzung des Alkens zu beobachten. Somit war hier keine DC-Kontrolle notwendig.



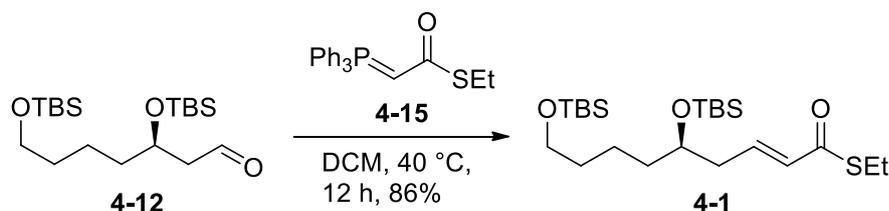
Schema 29: Ozonolyse des Alkens **4-2**

Zusätzlich wurde der Versuch unternommen den ungesättigten Ester **4-14** direkt durch eine Kreuzmetathese von **4-2** und Methylacrylat darzustellen. Dies gelang zwar mit einer Ausbeute von 85%, wurde jedoch aufgrund des kostengünstigeren Weges über die Ozonolyse zugunsten dieser fallen gelassen (**Schema 30**).



Schema 30: Versuch zur direkten Darstellung des Enoats **4-14**

4.1.4 Wittig-Reaktion



Schema 31: Etablierung der Doppelbindung nach Wittig

Das für die Umsetzung des Enoates **4-1** benötigte Ylid **4-15** wurde in zwei Stufen nach der von Mabury¹²² *et al.* 1985 publizierten Vorschrift dargestellt. Die hierzu benötigte Bromessigsäure wurde zunächst zum Thioester nach Steglich⁹⁰ verestert und nachfolgend mit Triphenylphosphan über das entsprechende Wittig-Salz zum Wittig-Reagenz **4-15** umgesetzt. Nach dem Erhalt des Ylides wurde dieses mit dem Aldehyd **4-12** unter Gewinn des ungesättigten Thioesters **4-1** umgesetzt (**Schema 31**).

Das Isomerenverhältnis von **4-1** wurde dabei durch die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums bestimmt und betrug dabei nach einem Vergleich der Integrale der 2-H bzw. 3-H-Protonen des Olefins *E/Z* = 20:1.5 (**Abb. 7**). Die Selektivität zur Bildung des *trans*-Produktes wurde auf die

geringe Reaktivität des Ylides zurückgeführt, welcher einen π -Akzeptorsubstituenten in Form der Thioesterfunktion trägt. Somit wurde bevorzugt das gewünschte *trans*-Alken gebildet.

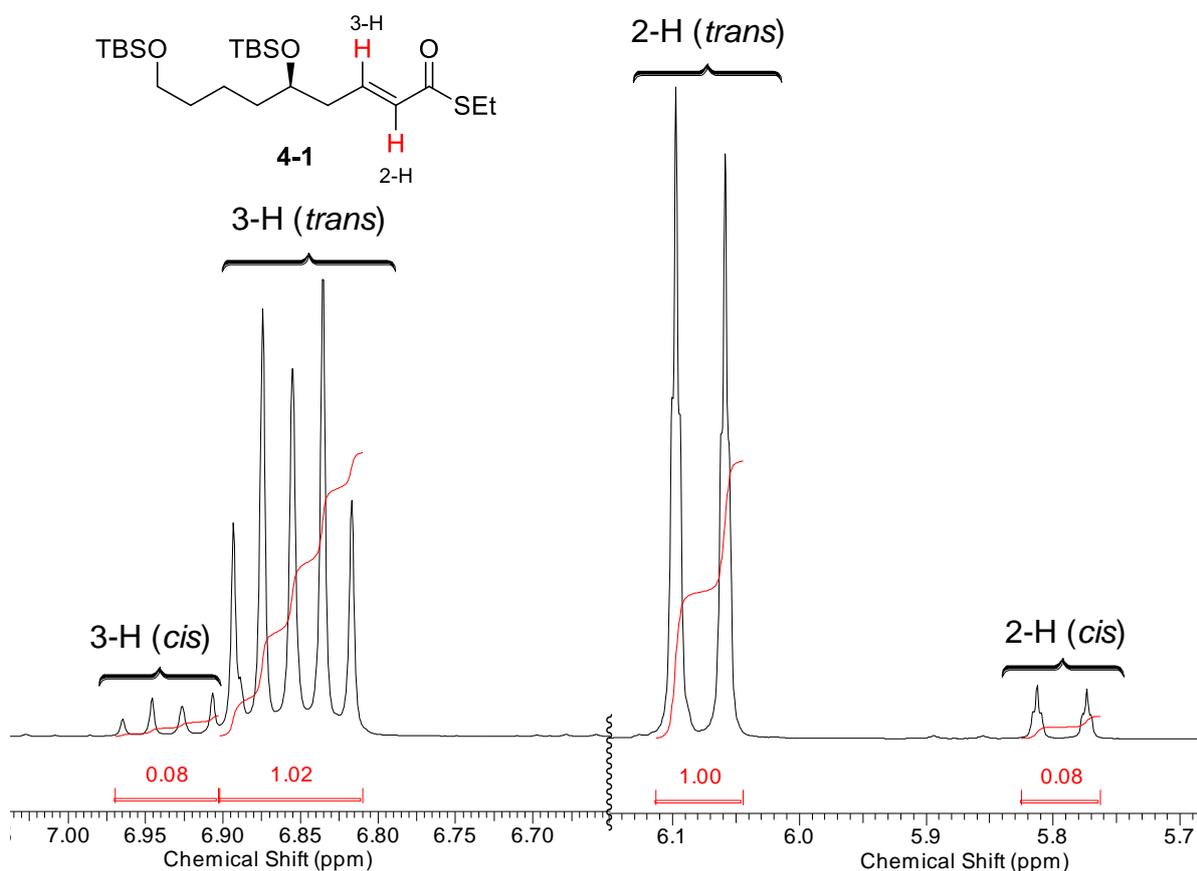
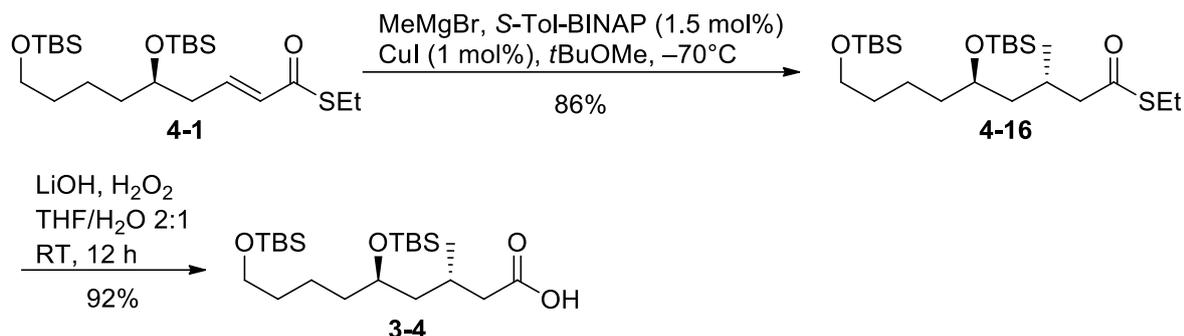


Abb. 7: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von Wittig-Produkt **4-1** mit Integralen zur Bestimmung des *cis/trans*-Diastereomerenverhältnisses

Zur Aufreinigung von **4-1** musste zunächst das im Rohprodukt enthaltene Triphenylphosphinoxid durch mehrfache Umkristallisation aus DCM/Hexan entfernt werden. Der Rückstand wurde jeweils mit kaltem DCM gewaschen und das erhaltene mit dem Produkt angereicherte Filtrat schließlich gesäult. Auf diese Weise konnte sowohl die benötigte Kieselgelmenge, als auch der Verbrauch an Lösungsmitteln für eine flashchromatographische Aufreinigung drastisch gesenkt werden.

4.1.5 Darstellung der Carbonsäure 3-4

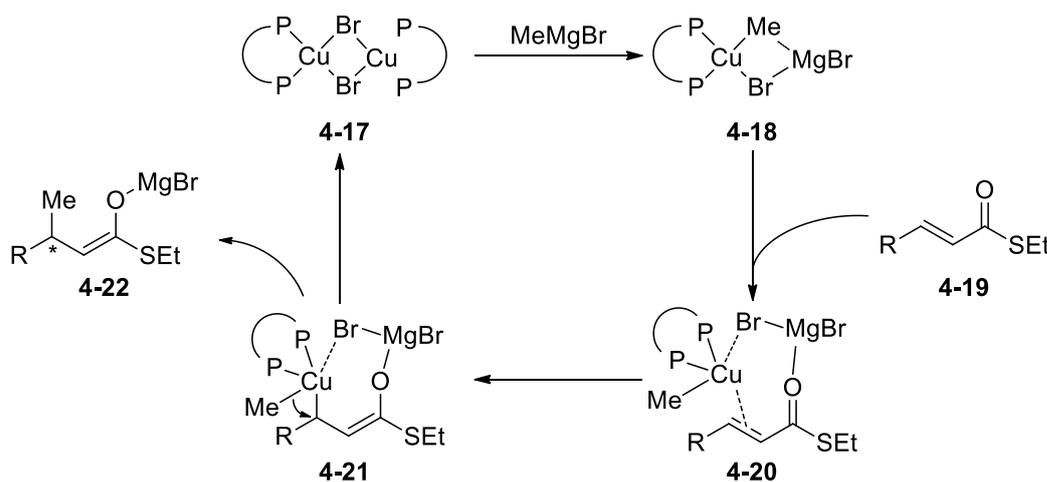


Schema 32: Vollendung der Synthese des Carbonsäure-Fragmentes

Als nächste Herausforderung wurde die Einführung des chiralen Zentrums in der allylischen Position an C-3 des ungesättigten Thioesters **4-1** angesehen. Dazu sollte über eine konjugative Addition zum α,β -ungesättigten Thioester ein Methylsubstituent eingeführt werden. Als eine Möglichkeit dazu kam die enantioselektive kupferkatalysierte Umsetzung des Thioesters mit Methylmagnesiumbromid nach Feringa⁸⁷ in Frage.

Hierbei wurde *S*-Tol-BINAP als Ligand für eine chirale Induktion eingesetzt, welcher mit Kupferbromid unter sehr lebhaftem Rühren und Erwärmen auf 50°C den dimeren Komplex **4-17** bildete. Durch die Zugabe des Grignard-Reagenzes setzte dieser sich zum reaktiven Cu-Komplex **4-18** um, welcher schließlich über die π -Bindung zum Sauerstoff des Olefins diesen aktivierte. Es erfolgte eine Umlagerung des π -Komplexes **4-20** zum σ -Komplex **4-21**, welcher unter einer reduktiven Eliminierung das Enolat **4-22** bildete (**Schema 33**).

Die Anwendung dieser Umsetzung auf **4-1** verlief sehr glatt mit einer Ausbeute von 86%, sowie ohne die Beobachtung möglicher Isomere (**Schema 32**).

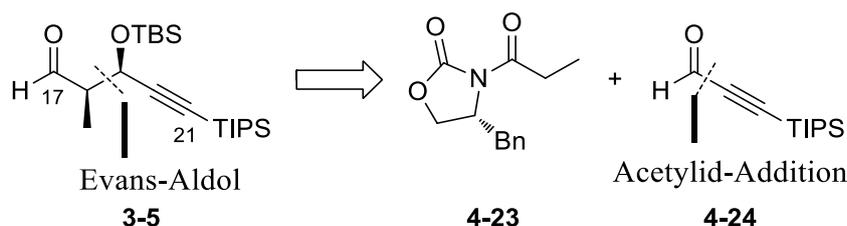


Schema 33: Vorgeschlagener katalytischer Zyklus einer Addition nach Feringa-Minaard

Zu Vollendung der Synthese des Fragmentes sollte eine Hydrolyse des Thioesters **4-16** zur freien Carbonsäure **3-4** durchgeführt werden. Die ersten Versuche einer Hydrolyse mit Lithiumhydroxid in wässriger THF-Lösung schlugen fehl. Der Zusatz von Wasserstoffperoxid zu der Reaktionsmischung ermöglichte schließlich die Umsetzung mit guter Ausbeute. Es wurde angenommen, dass durch die Oxidation des abgespaltenen Thiolates dieses aus dem Gleichgewicht der Reaktion genommen wurde und sich vermehrt die freie Carbonsäure bildete. Die Lagerung der freien Carbonsäure gestaltete sich als etwas problematisch. Es wurde festgestellt, dass selbst bei Lagertemperaturen von -30 °C nach 48 Stunden sich nicht unerhebliche Mengen an Zersetzungsprodukten bildeten. Es wurde vermutet, dass die saure Carboxylfunktion die bestehenden TBS-Schutzgruppen spaltet.

4.2 Synthese des Aldehyd-Fragmentes C17-C21

Als zweites wichtiges Fragment wurde die Synthese des Aldehydes **3-1** in Angriff genommen, welcher die Kohlenstoffe C17-C21 des Naturstoffes enthält. Es war vorgesehen die Dreifachbindung auf einer späteren Stufe in ein *E*-Vinyljodid der Makrolactonseitenkette umzuwandeln.



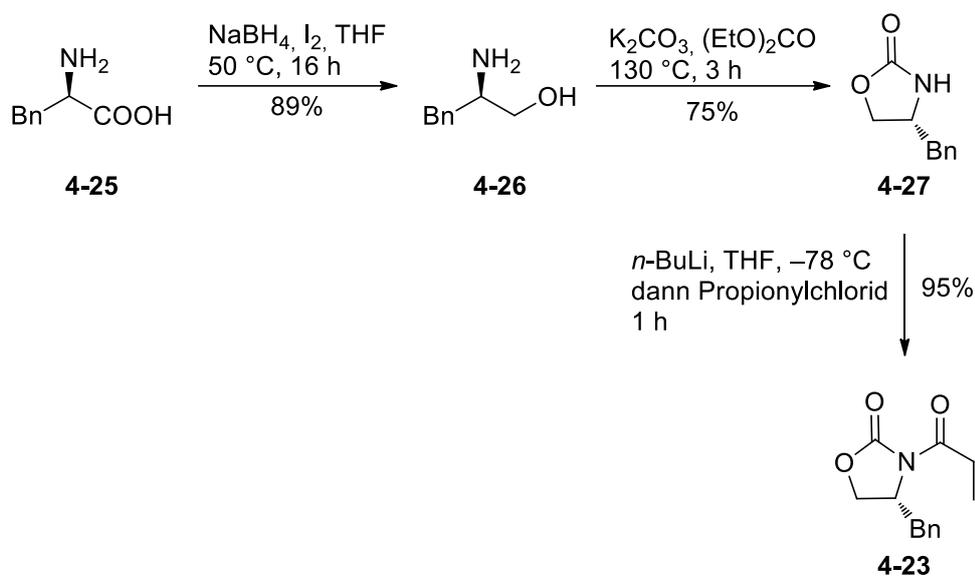
Schema 34: Retrosynthetische Analyse des C17-C21-Fragmentes

Die Schlüsselschritte der Synthese stellten dabei eine Evans-Aldolreaktion, sowie die Synthese des Aldehydes **4-24** durch eine Addition der Acetylideinheit an DMF dar.

4.2.1 Propionat-Evans-Reagenz und TIPS-Acetylen

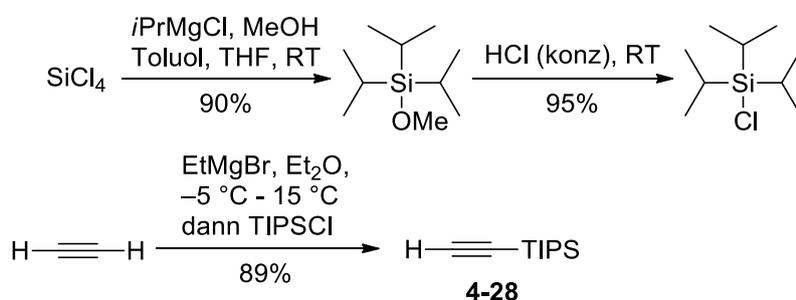
Das Propionat-Evans-Reagenz **4-23** konnte, ausgehend von (*R*)-Phenylalanin (**4-25**), in drei Stufen dargestellt werden. Zuerst wurde (*R*)-**4-25** mit *in situ* generiertem Boran zu Phenylalaninol **4-26** reduziert und getrocknet.⁹¹ Die folgende Umsetzung mit Diethylcarbonat führte zum

Evans-Auxiliar **4-27**, welches durch *N*-Propionylierung zum Evans-Reagenz **4-23** umgesetzt wurde (**Schema 35**).⁹²



Schema 35: Darstellung des Propionat-Evans-Reagenzes

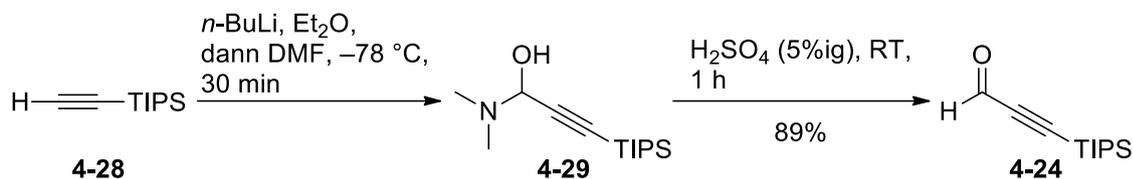
Da das kommerziell erhältliche Triisopropylsilylacetylen (**4-28**) recht teuer ist (Aldrich, 5 g für 107.00 €), wurde es nach der von Heathcock *et al.*¹²³ publizierte Vorschrift in größeren Mengen ausgehend von Acetylen-Gas dargestellt. Das hierzu benötigte ebenfalls recht kostspielige Triisopropylsilylchlorid (Carbolution Chemicals, 10 g für 39.20 €) wurde in zwei Stufen ausgehend von Siliciumtetrachlorid nach der Vorschrift von Ishikawa *et al.*⁹³ synthetisiert (**Schema 36**).



Schema 36: Darstellung von TIPS-Acetylen

4.2.2 Darstellung des Aldehyds 4-24 und des Evans-Produktes 3-5

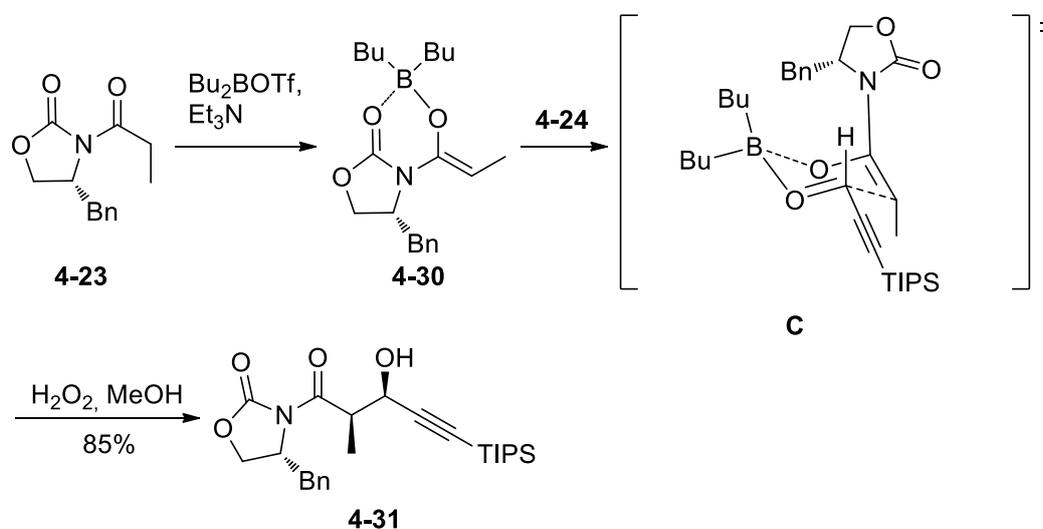
Die Darstellung des Aldehyds **4-24** erfolgte durch eine Deprotonierung des TIPS-Acetyls mit *n*-BuLi bzw. alternativ mit Ethylmagnesiumbromid und nachfolgend einer Umsetzung des Anions mit DMF. Das intermediäre Halbaminal **4-29** bildete bei der Zugabe von Säure die Verbindung **4-24** (Schema 37).⁹⁴



Schema 37: Darstellung des Aldehyds **4-24**

Nach dem Erhalt des Propinaldehyds **4-24** wurde dieser in einer Evans-*syn*-Aldol-Reaktion⁸⁸ mit dem Propionyloxazolidinon **4-23** umgesetzt. Hierzu wurde die von Aldrich käuflich erworbene Lösung des Dibutylbortriflat in Hexan, sowie vorher absolutiertes und frisch destilliertes Triethylamin zur Bildung des *Z*-Enolates **4-30** eingesetzt. Dieses bildete nach Zugabe vom Aldehyd **4-24** über den sechsgliedrigen Übergangszustand **C** das *syn*-Aldolprodukt **4-31** (Schema 38).

Bemerkenswerterweise wurde keine Bildung unerwünschter Diastereomere beobachtet.

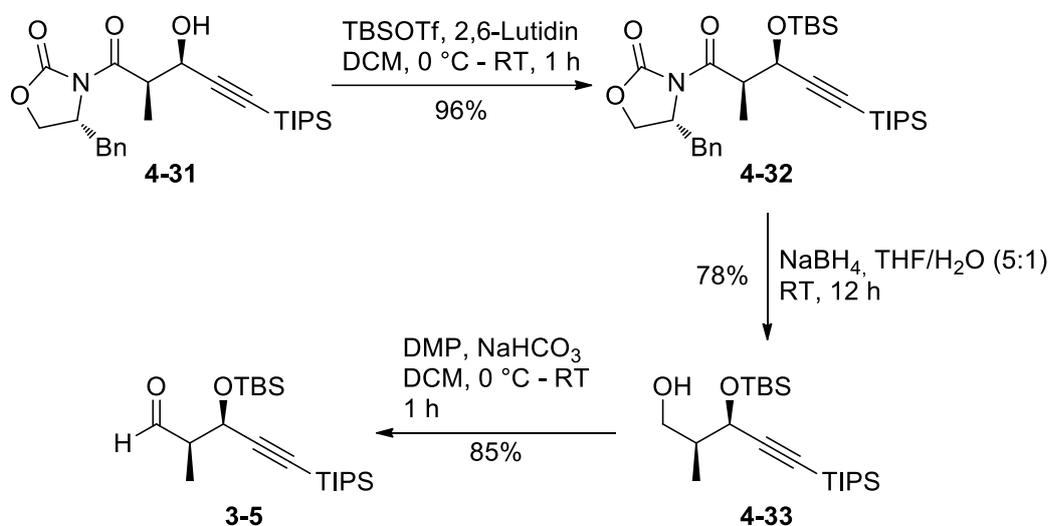


Schema 38: Umsetzung von Aldehyd **4-24** und Evans-Reagenz

Im nächsten Schritt sollte eine Schützung des Aldolproduktes **4-31** durch die Einführung einer TBS-Gruppe durchgeführt werden. Der Versuch dies durch den Einsatz von TBSCl in Verbindung mit Imidazol und DMAP in DMF zu erreichen, gelang nur mit einer schlechten Ausbeute von 19%. Selbst nach Zugabe von zusätzlichen fünf Äquivalenten an TBSCl, sowie längeren Reaktionszeiten gelang eine vollständige Umsetzung nicht. Aus diesem Grund bot sich der Einsatz von reaktiverem Reagenz TBSOTf für die Schützung an. Dieses wurde durch die Umsetzung von TBSCl mit Trifluormethansulfonsäure bei 50 °C und einer Reaktionsdauer von 12 h mit anschließender Destillation des Produktes dargestellt.⁹⁵ Als Base für die Schützung wurde diesmal absolutiertes und frisch destilliertes 2,6-Lutidin verwendet. Die Reaktion verlief äußerst sauber mit Ausbeuten bis zu 96% an **4-32** (Schema 39).

Später wurde das chirale Auxiliar unter reduktiven Bedingungen und Bildung des Alkohols **4-33** abgespalten. Es stellte sich dabei heraus, dass bis zu 80% des Oxazolidinons **4-27** nach der flashchromatographischen Aufreinigung des Produktes wiedergewonnen werden konnte. Somit bestand die Möglichkeit dieses wieder einzusetzen und dementsprechend größere Mengen an Alkohol **4-33** zu synthetisieren.

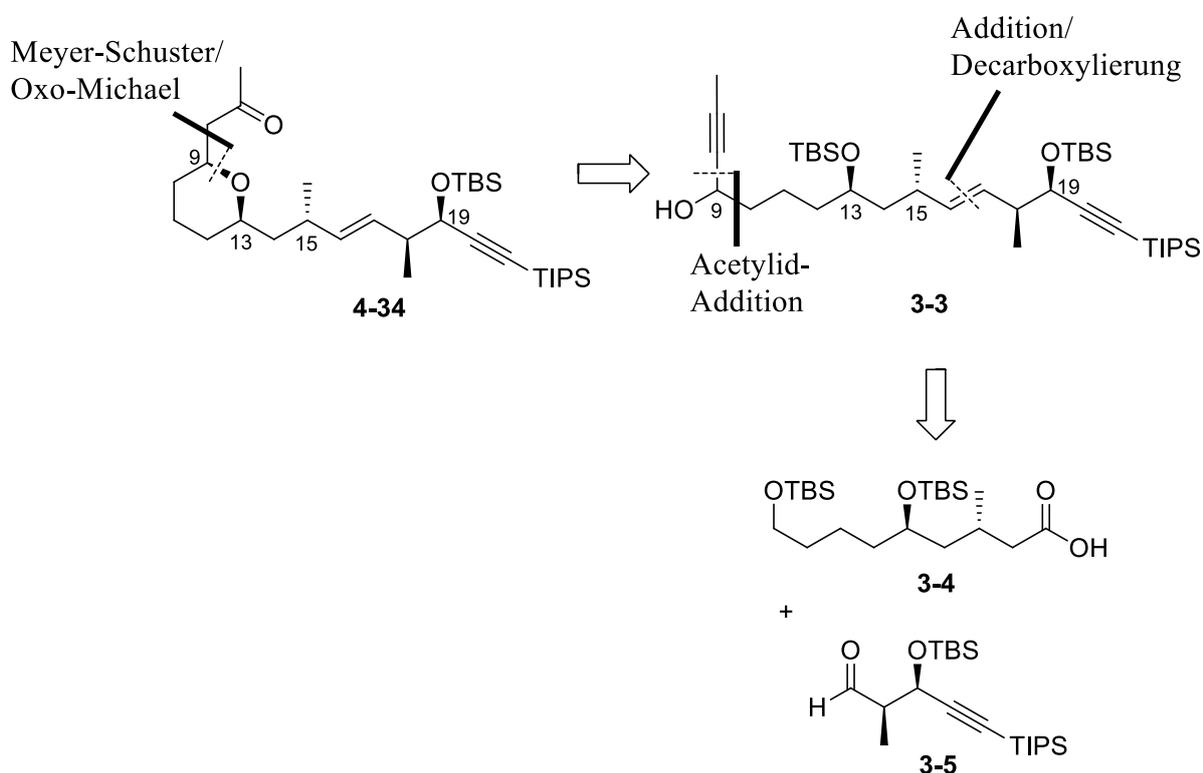
Die nachfolgende Oxidation mit DMP unter den milden leicht basischen Reaktionsbedingungen erhielt die säureempfindliche TBS-Schutzgruppe und lieferte den Aldehyd **3-5** mit sehr guter Ausbeute (Schema 39). Dieser ließ sich problemlos bei -30 °C mehrere Wochen lagern ohne Zersetzungserscheinungen aufzuzeigen.



Schema 39: Abspaltung des Auxiliars und Oxidation

4.3 Synthese der ersten THP-Einheit bzw. des Fragmentes C6-C21

Als eine große Herausforderung wurde die Synthese des linearen Fragmentes **3-3** angesehen. Hierbei sollten durch eine *syn*-Additionsreaktion das Säurefragment **3-4** und der Aldehyd **3-5** miteinander verbunden werden. Anschließend sollte eine β -Lactonisierung durchgeführt werden, welche schlussendlich durch eine Decarboxylierung die *trans*-ständige Doppelbindung formen sollte. Die nachfolgende Entschützung des primären TBS-Ethers, Oxidation des gebildeten Alkohols zum Aldehyd und eine Acetylid-Addition an diesen, sollten schließlich den Propargylalkohol **3-3** ergeben (**Schema 40**). Ausgehend von diesem sollte die erste THP-Einheit durch den Einsatz der goldkatalysierten Schlüsselreaktion in Form einer Meyer-Schuster-Umlagerung eingeführt werden.



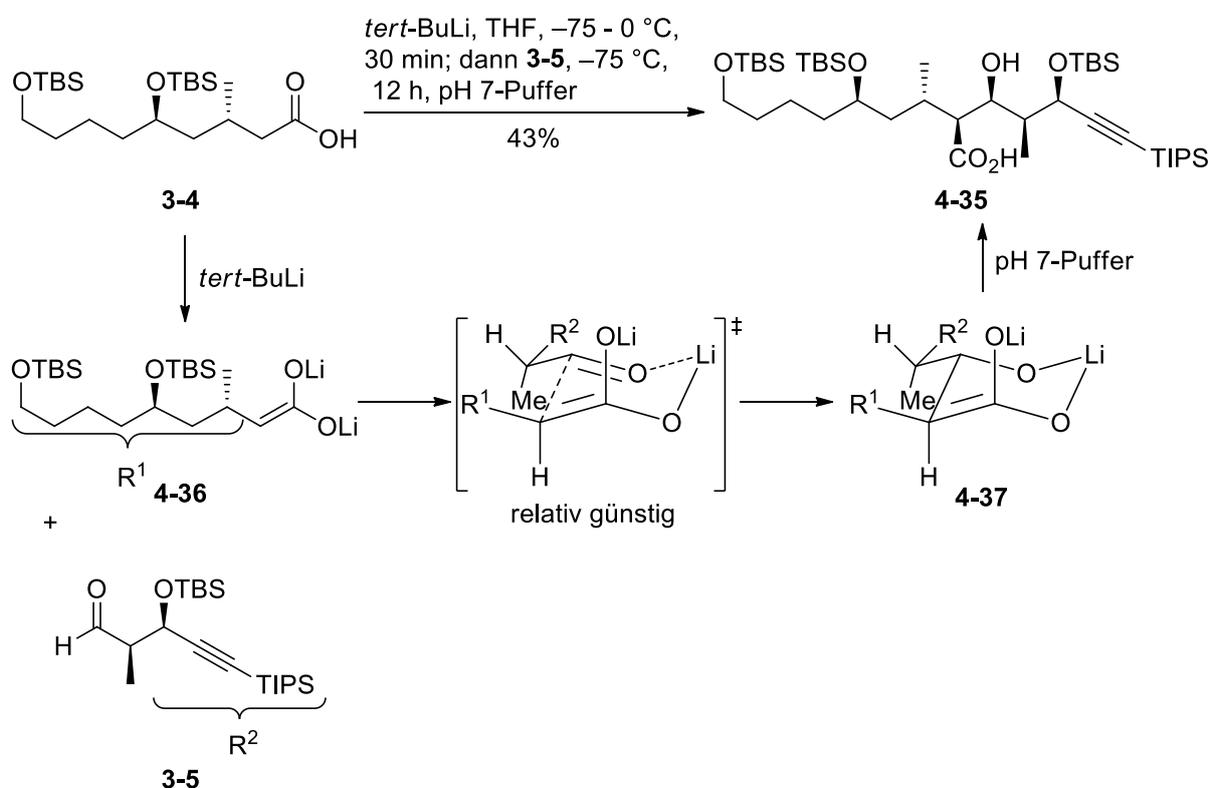
Schema 40: Retrosynthetische Analyse zur Darstellung der ersten THP-Einheit

4.3.1 Addition der Carbonsäure und des Aldehyds 3-5

Die eher ungewöhnliche Einführung der Doppelbindung zwischen C16 und C17 ließ sich aufgrund der notwendigen Einführung der Methylgruppe an C15 in vorangegangenen Schritten nicht umgehen. Eine Hunsdiecker-Reaktion zu einem Halogenid und eine klassische

Olefinierung (z.B. nach Julia-Kocienski) erschien zwar möglich, wäre an dieser Stelle jedoch wenig elegant. Aus diesem Grund wurde Säure **3-4** mit der starken Base *tert*-Butyllithium zunächst in das entsprechende Dilithiumenolat **4-36** umgesetzt, welches nachfolgend durch die Zugabe des Aldehyds **3-5** die Hydroxycarbonsäure **4-35** bildete.

Dabei wurde die Raumerfüllung der Substituenten zur Anreicherung des gewünschten *syn*-Produktes **4-35** ausgenutzt. Die Größe dieser, sowie die Diastereotopie der Aldehydseiten begünstigte laut der Arbeiten von Mulzer *et al.*⁹⁶ die Bildung des Übergangszustandes **D** zwischen dem Dilithiumenolat **4-36** und dem Aldehyd **3-5**,⁹⁷ welcher dem Felkin-Anh-Model eines Übergangszustandes entspricht (**Schema 41**). Die Versuche zur Anreicherung des Produktes ausgehend vom Intermediat **4-37** durch thermodynamische Kontrolle mit einer Erhöhung der Reaktionstemperatur schlugen unglücklicherweise fehl. Dies deutet auf die von Mulzer *et al.* beschriebene Irreversibilität der Alkylsäurederivate bezüglich der Bildung von **4-37**, sodass man sich mit der aus der kinetischen Kontrolle erhaltenen Selektivität, sowie der gegebenen Ausbeute von 43% begnügen musste.



Schema 41: Die Umsetzung des Aldehyds **3-5** und der Säure **3-4** nach Mulzer

Aufgrund der Zersetzung der eingesetzten Säure **3-4** während der Enolatbildung erwies sich die oben genannte Umsetzung als äußerst problematisch. Die Versuche einer effizienteren Enolatbildung durch den Einsatz unterschiedlicher Basen scheiterten (**Tabelle 3**). Ebenso

musste systematisch eine geeignete Reaktionstemperatur, sowie Dauer für eine möglichst hohe Ausbeute festgestellt werden (**Tabelle 4**).

Tabelle 3: Versuche zur Enolatbildung

	Base	T (-75 °C, 1 h)	T (-75 °C–RT, 1 h)	T (-75–0 °C, 1 h)
1	<i>n</i> -BuLi	Zers.	Zers.	Zers.
2	Na-Naphthalid	Zers.	Zers.	Zers.
3	NaHMDS	Zers.	Zers.	Zers.
4	LDA	k. R.	Zers.	erfolgreich
5	<i>tert</i> -BuLi	k. R.	Zers.	erfolgreich

Die Versuche zur Enolatbildung erfolgten durch die Versetzung der Säure **3-4** mit zwei Äquivalenten an jeweiligen Base bei -75 °C. Die Enolisierungsdauer betrug den angegebenen Zeitraum, woraufhin die Reaktionsmischung mit pH-7-Puffer gequenchet und dünnschichtchromatographisch kontrolliert wurde. Im Falle einer Zersetzung wurden dabei zahlreiche Nebenprodukte detektiert, die nicht weiter charakterisiert wurden. Im Falle einer erfolgreichen Enolatbildung bzw. dem Unterbleiben der Nebenprodukte, wurden weitergehende Umsatzversuche mit dem Aldehyd **3-5** durchgeführt (**Tabelle 4**).

Es stellte sich heraus, dass *n*-BuLi, Na-Naphthalid, sowie NaHMDS stets zur einer Zersetzung der Carbonsäure während der Bildung des Dilithiumenolates führten (**Eintrag 1-3, Tabelle 3**), während LDA und *tert*-BuLi erst bei einer Temperatur von 0 °C erfolgreich das erwünschte Enolat bildeten (**Eintrag 4-5, Tabelle 3**). Höhere Temperaturen führten jedoch auch hier zur einer Zersetzung.

Tabelle 4: Umsatz mit dem Aldehyd **3-5**

	Base	T (-75 °C, 1 h)	T (-75 °C, 12 h)	T (-75–RT, 12 h)
1	LDA	k. R.	29%.	Zers.
2	<i>tert</i> -BuLi	k. R.	43%.	Zers.

Wie oben erläutert führten kurze Reaktionsdauern, trotz gegenteiliger Literaturangaben⁹¹, zur keinen nennenswerten Ausbeuten. Höhere Temperaturen oberhalb von -50 °C führten dagegen zur einer äußerst komplexen Produktbildung. Die Umsetzung mit *tert*-BuLi bei -75 °C und einer Reaktionsdauer von 12 h erbrachte das beste Ergebnis in der Versuchsreihe mit einer Ausbeute von 43% (**Eintrag 2, Tabelle 4**). Das entstandene Produkt konnte aufgrund der stark

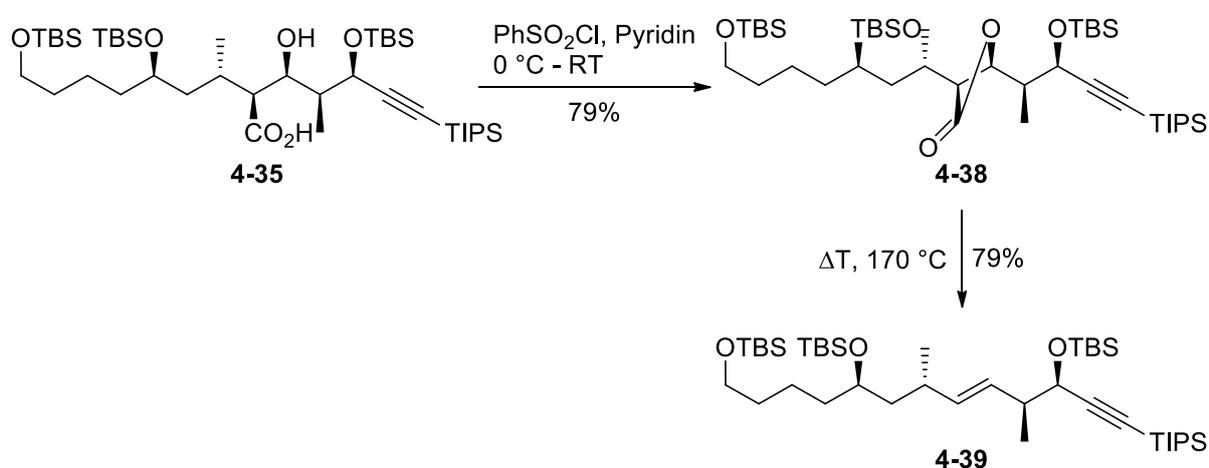
überlagernden $^1\text{H-NMR}$ -Signale ($J_{2,3} \text{ syn} > J_{2,3} \text{ anti}$) nicht zuverlässig als das gewünschte *syn*-Produkt identifiziert werden. Dies wurde später durch die Bildung des abgeleiteten β -Lactons und noch aussagekräftiger des Olefins **4-39**, nachgeholt.

Die Aufreinigung von **4-35** erfolgte säulenchromatographisch und musste aufgrund von gebildeten Nebenprodukten mit ähnlichem R_f -Wert mehrfach wiederholt werden. Eine Umsetzung des Rohproduktes **4-35** unter Erhalt eines Produktes mit einem anderen R_f -Wert war aufgrund verstärkt störender Nebenreaktionen leider nicht möglich.

4.3.2 β -Lactonisierung/Decarboxylierungs-Sequenz

Den nächsten Schritt der Synthese stellte die Bildung eines β -Lactons **4-38** ausgehend aus der Hydroxycarbonsäure **4-35** dar. Eine Testreaktion der Umsetzung mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid brachte keine Umsetzung zutage.

Der Einsatz des reaktiveren Benzolsulfonylchlorids⁹⁸ in absolutiertem Pyridin erbrachte glatt das β -Lacton in einer guten Ausbeute von 79%. Die folgende Eliminierung geschah thermisch initiiert in dem das aufgereinigte β -Lacton **4-38** in reiner Form unter einer Stickstoffatmosphäre auf 170 °C erhitzt wurde.⁹⁹ Die gleiche Umsetzung in DMF unter Rückfluss lieferte deutlich schlechtere Ausbeuten von nur etwa 30% (**Schema 42**).



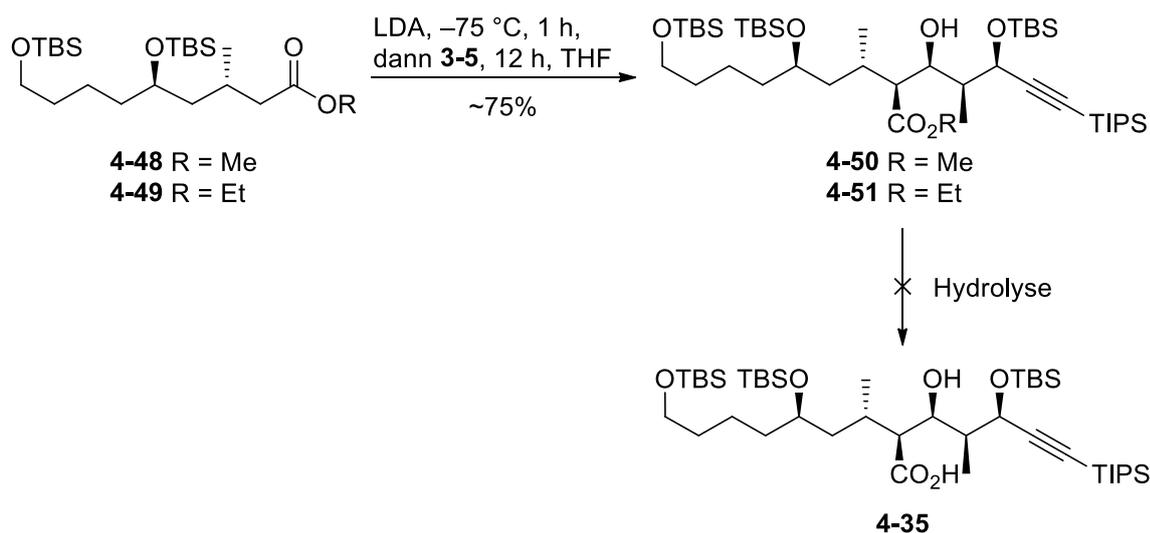
Schema 42: Darstellung des Olefins **4-39**

Durch die Analyse des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des erhaltenen Olefins **4-39** konnte nachträglich ein aussagekräftiger Rückschluss auf die Stellung der Carboxyl- und der Hydroxyfunktion zueinander in der Hydroxycarbonsäure **4-35** gezogen werden. Denn es war bekannt, dass unter den durchgeführten Reaktionsbedingungen das Produkt **4-40** über das Lacton **4-41** das *E*-Alken

4.3.3 Alternative Versuche zur Einführung der Doppelbindung

Da die vorausgehend beschriebene Umsetzung von **3-4** und **3-5** aufgrund der eher passablen Ausbeute von rund 43% nur ein wenig zufriedenstellendes Ergebnis erbrachte, wurden alternative Versuche unternommen die Doppelbindung zu etablieren. Diese sollen im Folgenden beschrieben werden.

4.3.3.1 Aldolreaktion mit einem Ester



Schema 44: Umsetzung im Rahmen einer Aldolreaktion

Um die energiereiche Bildung eines Dianions zu vermeiden und zusätzlich mildere Bedingungen für eine Enolatbildung zu ermöglichen, wurde die Carbonsäure **3-4** durch eine Steglich-Veresterung in die entsprechenden Ester **4-48** und **4-49** überführt. Diese wurden über ihre deprotonierte Enolatform mit **3-5** erfolgreich mit Ausbeuten von etwa ~75% zu den Aldolprodukten **4-50** bzw. **4-51** umgesetzt.

Die folgende Hydrolyse der Esterfunktion stellte sich jedoch als äußerst problematisch heraus. Starke Nucleophile (**Eintrag 1 und 2, Tabelle 5**) führten jeweils zu keiner beobachtbaren Umsetzung. Die Nutzung von Lewis-Säuren für eine zusätzliche Aktivierung des Esters endete dagegen stets in einer Zersetzung des Eduktes. Lediglich mit Tributylzinnhydroxid wurde eine geringe Ausbeute von 15% erzielt (**Eintrag 3-5, Tabelle 5**). Eine basische Hydrolyse mit gängigen Basen lieferte wenig zufriedenstellende Ausbeuten von etwa 23%. Unglücklicherweise wurde hier eine unerwünschte Entschützung der terminalen TIPS-Gruppe

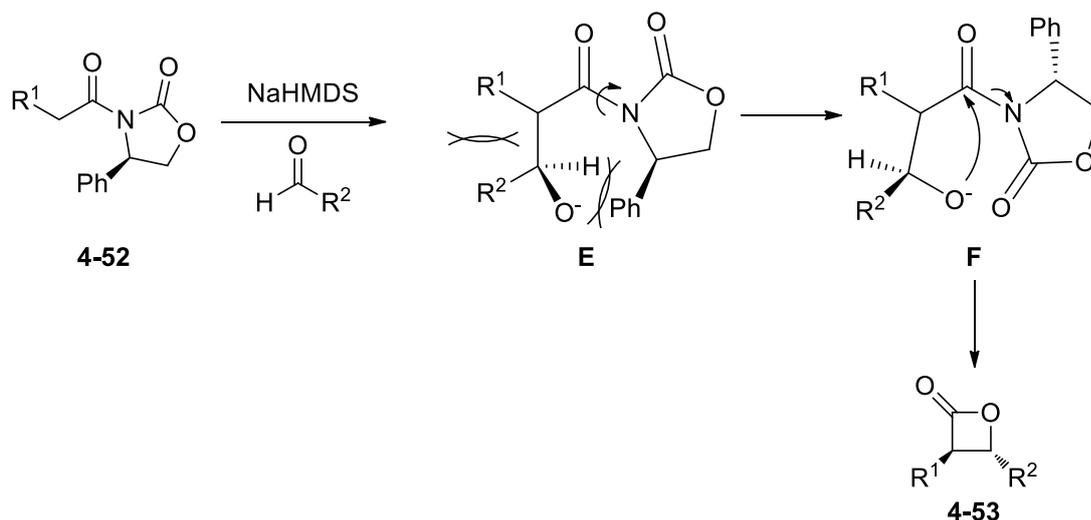
an der Acetylid-Einheit als Nebenreaktion festgestellt. Als Folge einer schlechten Ausbeute von 41% über zwei Stufen schied dieser Syntheseweg aus.

Tabelle 5: Versuche zur Hydrolyse der Ester **4-48** und **4-49**

	Reagenz	4-48	4-49
1	LiS(CH ₂) ₂ CH ₃ ¹⁰⁰	k. R.	k. R.
2	NaSC ₆ H ₅ , ¹⁰¹	k. R.	k. R.
3	AlCl ₃ /Ethanthiol ¹⁰²	Zers.	Zers.
4	MgBr ₂ ·Et ₂ O ¹⁰³	Zers.	Zers.
5	Bu ₃ SnOH ¹⁰⁴	15%	12%
6	LiOH/KOH/NaOH/	31% mit LiOH	k. R.

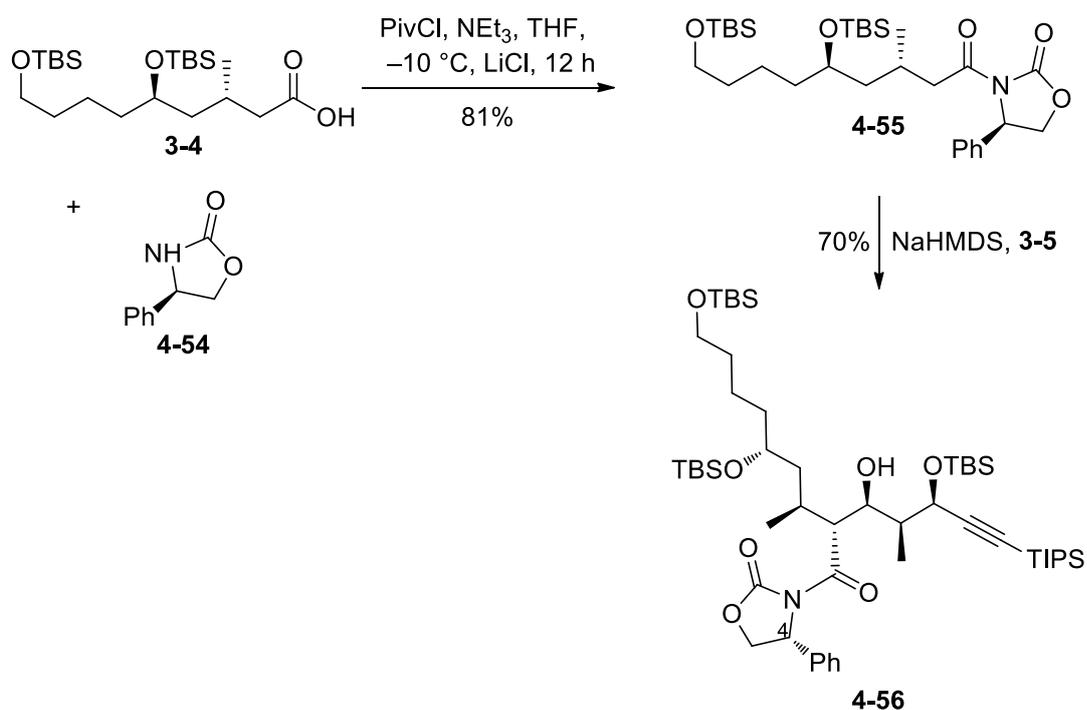
4.3.3.2 Umsetzung im Rahmen einer asymmetrischen Aldolreaktion nach Esumi *et al.*

Im Jahre 2013 publizierte Esumi *et al.*¹⁰⁵ eine Möglichkeit sterisch anspruchsvolle Carbonsäuren durch eine Umsetzung mit Aldehyden direkt in trans-ständige β -Lactone bzw. Olefine zu überführen. Dabei wurde das chirale Auxiliar **4-54** eingesetzt, welches mit einer sterisch anspruchsvollen Säure das Amid **4-52** bildete. Dieses wurde mit NaHMDS zum entsprechenden Enolat deprotoniert und anschließend mit einem Aldehyd umgesetzt. Dabei führte das chirale Auxiliar zur einer asymmetrischen Induktion am C2-Atom der Säure und spaltete sich im Verlauf der Reaktion unter der Bildung eines β -Lactons ab. Die Abspaltung geschah dabei aufgrund der sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Phenylrest des Auxiliars und dem räumlich großen Säure- bzw. Aldehydrest in den Übergangszuständen **E** und **F** (Schema 45).



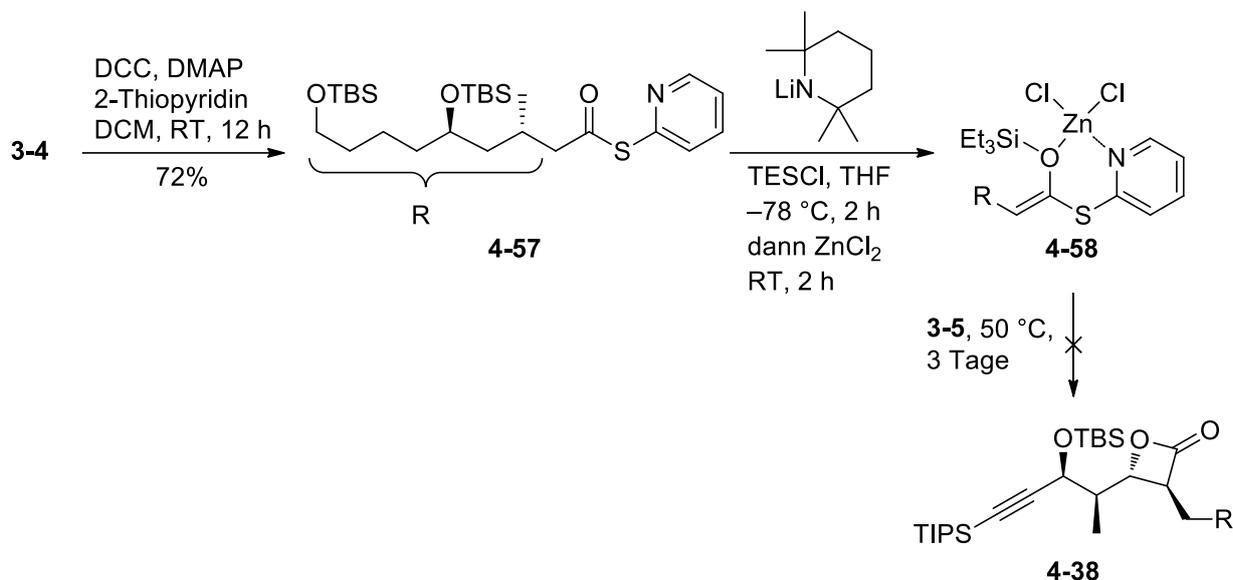
Schema 45: Eine asymmetrische Bildung des β -Lactons nach *Esumi et al.*

Der Versuch diese sterische Wechselwirkung im Rahmen einer Umsetzung von **4-55** mit **3-5** auszunutzen scheiterte. Es bildete sich lediglich das Aldolprodukt **4-56** in 57% über zwei Stufen (**Schema 46**). Die Abspaltung des Auxiliars würde eine weitere Stufe benötigen, sodass dieser Weg letztendlich eine ähnliche Ausbeute liefern würde, wie die direkte Umsetzung zwischen Säure und Aldehyd zum Produkt **4-35**. Der Nachteil wäre jedoch, dass er über drei statt einer Stufe laufen würde. Aus diesem Grund wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt.



Schema 46: Versuch einer direkten β -Lactonbildung nach *Esumi et al.*

4.3.3 Tandem Mukaiyama Aldol-Lactonisierung (TMAL)



Schema 47: TMAL nach Zhao *et al.*¹⁰⁶

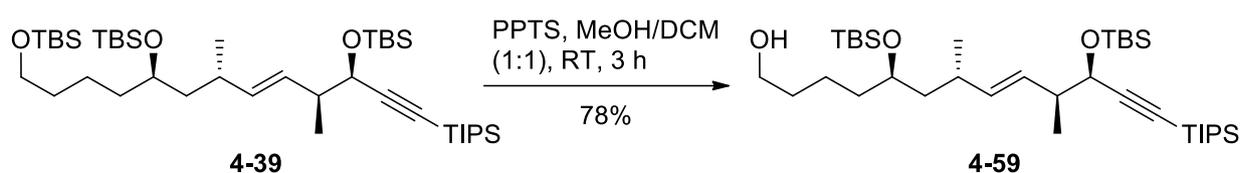
Weitere Literaturrecherchen ergaben die Möglichkeit einer Tandemreaktion, die aus den Zwischenschritten der Aldolreaktion und der darauf folgenden Lactonisierung besteht. Dafür wurde das Säurefragment im Rahmen einer Steglich-Veresterung mit 2-Thiopyridin zum Thioester **4-57** umgesetzt. Nachfolgend wurde dieser nach der Vorschrift von Yamamoto *et al.*¹⁰⁷ als Enolether abgefangen und mit vorher getrocknetem Zinkdichlorid zum Komplex **4-58** umgesetzt. Die nachfolgende Zugabe des Aldehyds **3-5** sollte unter Spaltung des Thioesters das β -Lacton **4-38** liefern.

Dies geschah jedoch nicht. Es wurde zwar eine erfolgreiche Bildung des Enolethers beobachtet, jedoch setzte sich dieser nicht mit dem Aldehyd um. Anstelle des gewünschten Produktes wurde wiederholt eine Mischung aus dem Thioester **4-57** und der ursprünglichen Säure **3-4** in der Reaktionsmischung gefunden. Ebenso führten längere Reaktionszeiten nicht zum Erfolg (**Schema 47**).

4.3.4 Synthese des Propargylalkohols **3-3** und Meyer-Schuster/Oxo-Michael-Reaktionssequenz

Nachdem das Olefin **4-39** erhalten wurde, musste dieses für die Einführung einer Acetylid-Einheit primär zum Alkohol **4-59** entschützt werden. Dies geschah durch die Umsetzung mit Pyridinium *para*-toluolsulfonat in einer methanolischen DCM-Lösung. Es wurde beobachtet,

dass bei einer fortgeschrittenen Reaktionsdauer die Entschützung weiterer TBS-Schutzgruppen als Nebenreaktion auftritt. Aus diesem Grund war eine genaue DC-Kontrolle unerlässlich. Um mehrfache Entschützung zu vermeiden, wurde die Umsetzung in drei Ansätzen durchgeführt, aus denen das jeweils nicht umgesetzte Edukt wiederholt zurückgewonnen und eingesetzt wurde. Die bei der flashchromatographischen Aufreinigung abgetrennten mehrfach entschützten Produkte wurden gemeinsam mit TBS-Triflat zum ursprünglichen Edukt **4-39** umgesetzt und wiederholt eingesetzt. Die Ausbeute der Gesamtumsetzung betrug 78% (**Schema 48**).

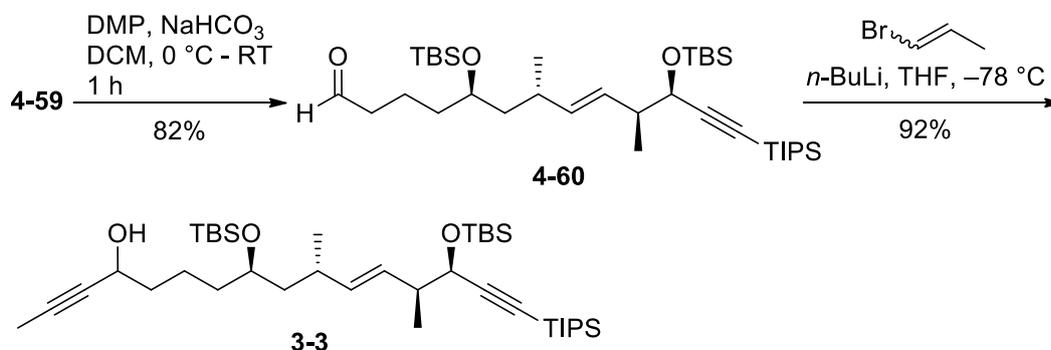


Schema 48: Synthese des primären Alkohols **4-59**

Im nächsten Schritt wurde der primäre Alkohol **4-59** mit Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd **4-60** oxidiert.

Nachfolgend fand eine Addition der Acetylid-Einheit statt, in dem der Aldehyd mit frisch destilliertem 1-Brompropen, welches zuvor mit *n*-BuLi in das Propinid überführt wurde, zu Reaktion gebracht wurde. Somit wurde der Propargylalkohol **3-3** als Diastereomergemisch erhalten (**Schema 49**).

Um eine bessere Ausbeute zu erreichen, wurde das eingesetzte 1-Brompropen zuvor frisch destilliert.



Schema 49: Synthese des Propargylalkohols **3-3**

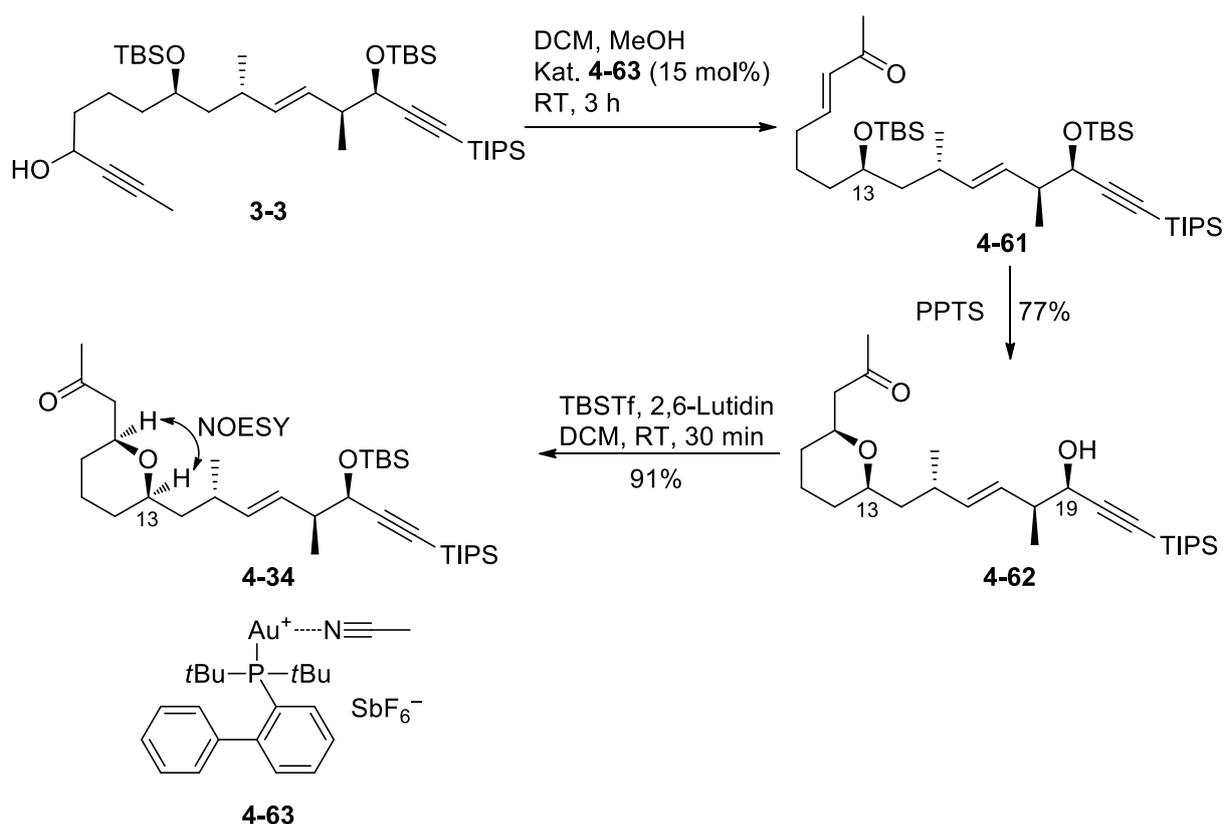
Im folgenden Verlauf der Synthese wurde der Propargylalkohol einer Meyer-Schuster-Umlagerung unterworfen. Als Folge davon sollte sich das Enon **4-61** bilden, an welches die

C13-Hydroxyfunktion in Form einer Oxo-Michael-Additions-Reaktion unter Bildung der ersten THP-Einheit, addieren soll. Als Katalysator für die Meyer-Schuster-Umlagerung wurde aufgrund der Verfügbarkeit **4-63** eingesetzt. Als beste Reaktionsbedingungen für die Umsetzung ergaben sich dabei DCM als Lösungsmittel, mit Reaktionszeiten von etwa fünf Stunden zur vollständigen Enon-Bildung bei RT, sowie 15 mol% Katalysatorladung. Geringere Ladungsmengen von 1, 2.5, und 10 mol% führten zur keiner Umsetzung bzw. deutlich schlechteren Gesamtausbeuten (**Tabelle 6**).

Die Zugabe von einem Äquivalent an Methanol erhöhte zwar nicht die Ausbeuten, verkürzte die Reaktionszeit jedoch erheblich um etwa zwei Stunden. Eine Umsetzung in Toluol war aufgrund der geringen Löslichkeit des eingesetzten Katalysators nicht möglich.

Tabelle 6: Versuche zur unterschiedlichen Katalysatorladungen

	Katalysatorladung	Ausbeute
1	1 mol%	k. R.
2	2.5 mol%	k. R.
3	10 mol%	46%
4	15 mol%	77%



Schema 50: Einführung der ersten THP-Einheit

Das gebildete Enon **4-61** ließ sich zwar säulenchromatographisch aufreinigen, jedoch aufgrund seiner Instabilität nur sehr kurzfristig lagern. Aus diesem Grund wurde in Betracht gezogen nach der vollständigen Umsetzung des Propargylalkohols **3-3** zum Enon **4-61** in einer Eintopfreaktion, ohne eine zwischenzeitliche Aufreinigung, die Hydroxyfunktion an C13 zu entschützen und eine säurekatalysierte Oxo-Michael-Addition zum THP **4-62** einzuleiten. Somit wurde **3-3** nach einer vollständigen Umsetzung zum entsprechenden Enon **4-61** mit drei Äquivalenten PTSA versetzt. Dies führte zur einer Spaltung der Silyletherfunktion und nachfolgend zur einer Bildung des disubstituierten Tetrahydropyrans **4-62**.

Als Nebenreaktion trat die zusätzliche Entschützung der C19 Hydroxyfunktion auf. Diese konnte jedoch durch eine Umsetzung des erhaltenen Tetrahydropyrans mit TBS-Triflat unter sehr guten Ausbeuten wieder zum TBS-Ether **4-34** umgesetzt werden (Schema 50).

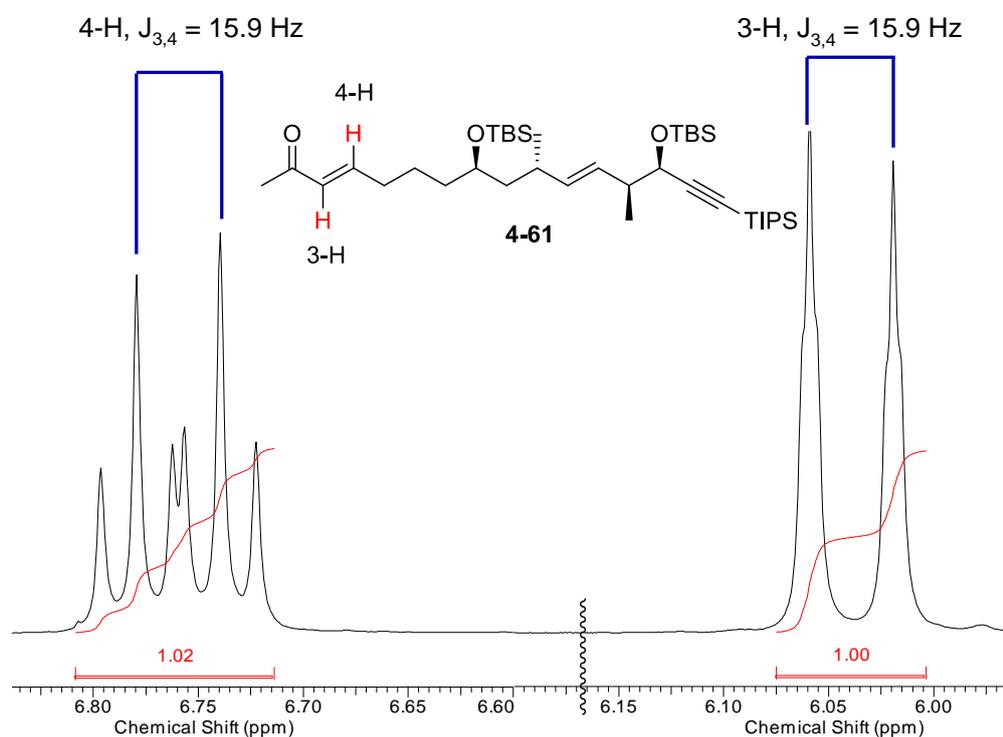


Abb. 9: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ des Enons

Trotz der Instabilität des Enons **4-61** konnte dieses mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. So wiesen die $J_{3,4}$ -Kopplungskonstanten auf die *E*-Konfiguration der gebildeten Doppelbindung zwischen C3 und C4 hin, da die dortigen Wasserstoffatome im $^1\text{H-NMR}$ eine Kopplung von $J_{3,4} = 15.9 \text{ Hz}$ aufwiesen. Dies entspricht dem Standard einer trans-ständigen Doppelbindung (**Abb. 9**).

Ferner wurde die Konfiguration der Wasserstoffatome des gebildeten THP-Ringes an C9 und C13 ermittelt. Hierzu wurde unter anderem ein NOESY-NMR-Spektrum aufgenommen, bei dem wie erwartet die beiden räumlich benachbarten Protonen an C9 bzw. C13 miteinander korrelierten. Dies galt als Beweis für die erwartete *syn*-Positionierung dieser C-H-Bindungen im Verlaufe des Ringschlusses (**Abb. 10**).

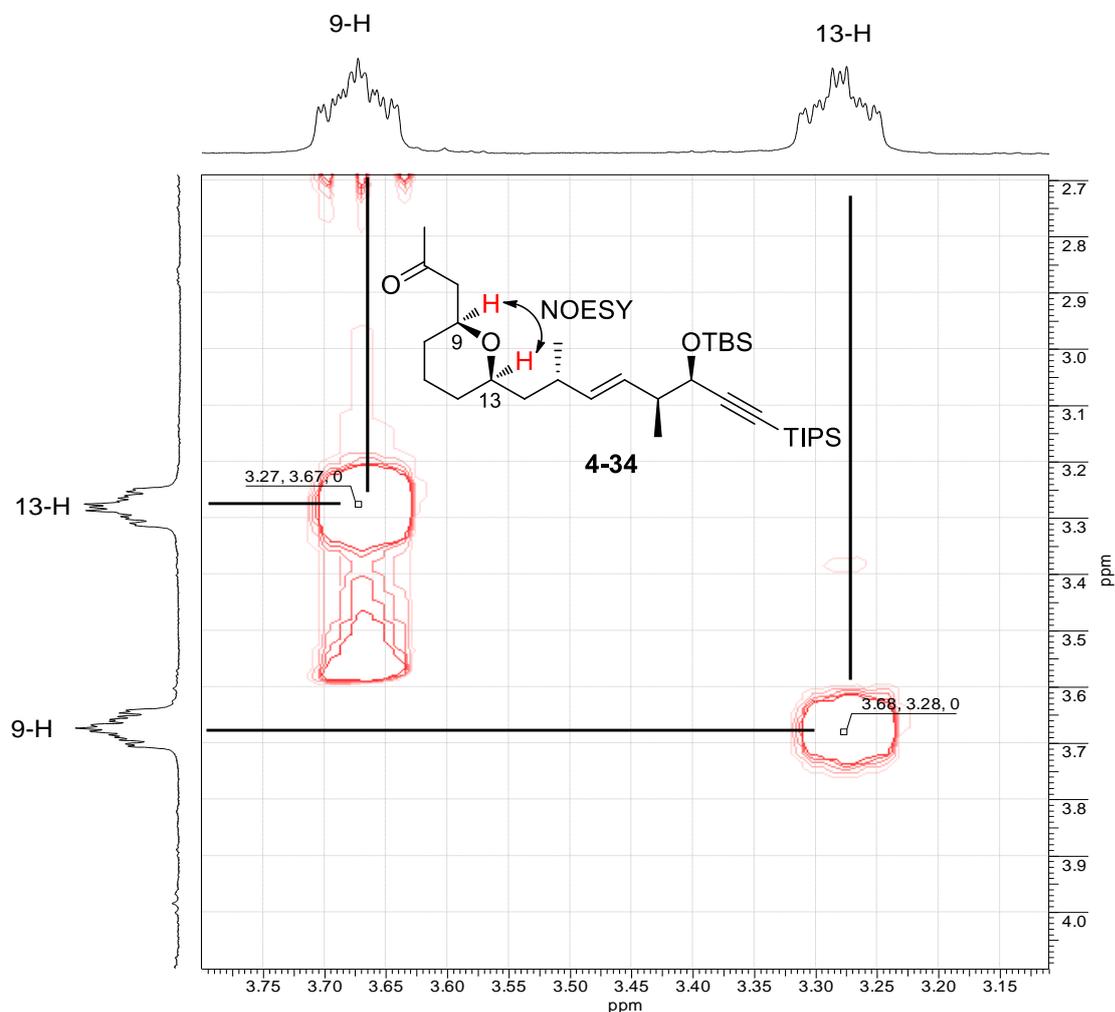
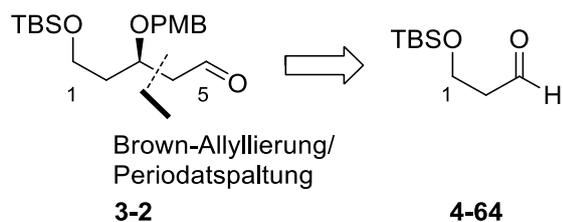


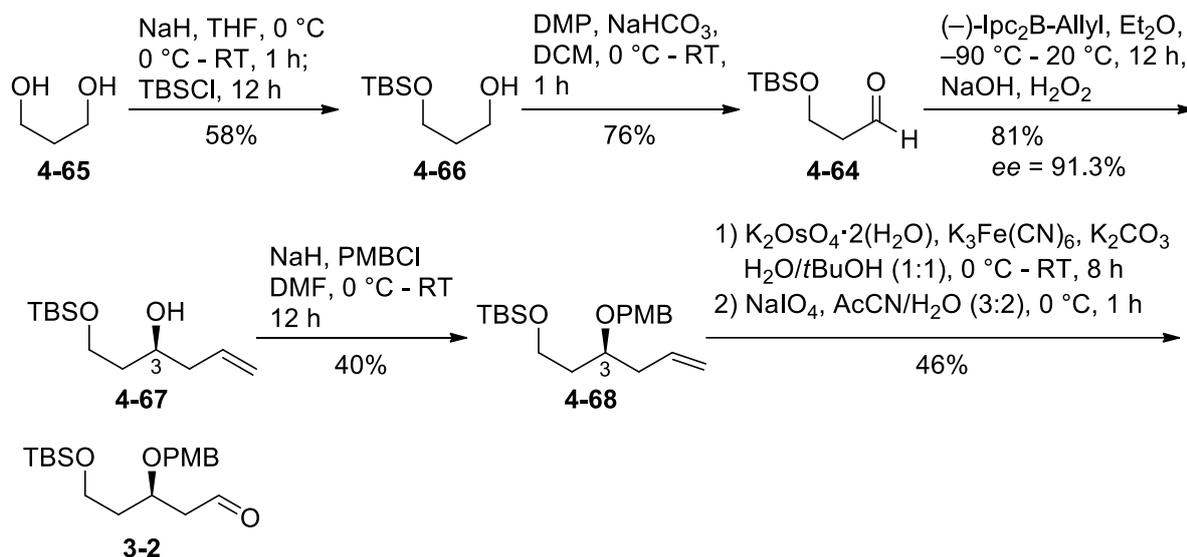
Abb. 10: Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum von **4-34**

4.4 Synthese des C1-C5-Fragmentes



Schema 51: Retrosynthetische Analyse des Aldehyds 3-2

Bei der Synthese von **3-2** sollte möglichst auf die aus den vorherigen Fragmenten bereits bekannten Reaktionen zurückgegriffen werden. Aus diesem Grund kam die Brown-Allylierung für die Einführung des chiralen Zentrums an C3 des Naturstoffes primär in Frage. Aufgrund der oxidativ abspaltbaren PMB-Schutzgruppe konnte diesmal keine Ozonolyse zur Aldehydbildung durchgeführt werden, sodass hier auf eine Dihydroxylierung/Periodatspaltung-Sequenz zurückgegriffen musste (**Schema 51**).



Schema 52: Synthese des C1-C5 Fragmentes

Die Synthese des Aldehyds **3-2** begann ausgehend von Propandiol (**4-65**). Dieses wurde einer Monosilylierung unter der Bildung des Silylethers **4-66** unterworfen. Es wurde beobachtet, dass hier im Vergleich zur Schützung von Pentandiol deutlich geringere Ausbeuten erzielt wurden. Dies lässt sich durch auf die beobachtete Bildung von doppelt geschütztem Produkt zurückführen, die sich nicht unterdrücken ließ, sowie auf möglicherweise höheren Wassergehalt des Ausgangsstoffes.

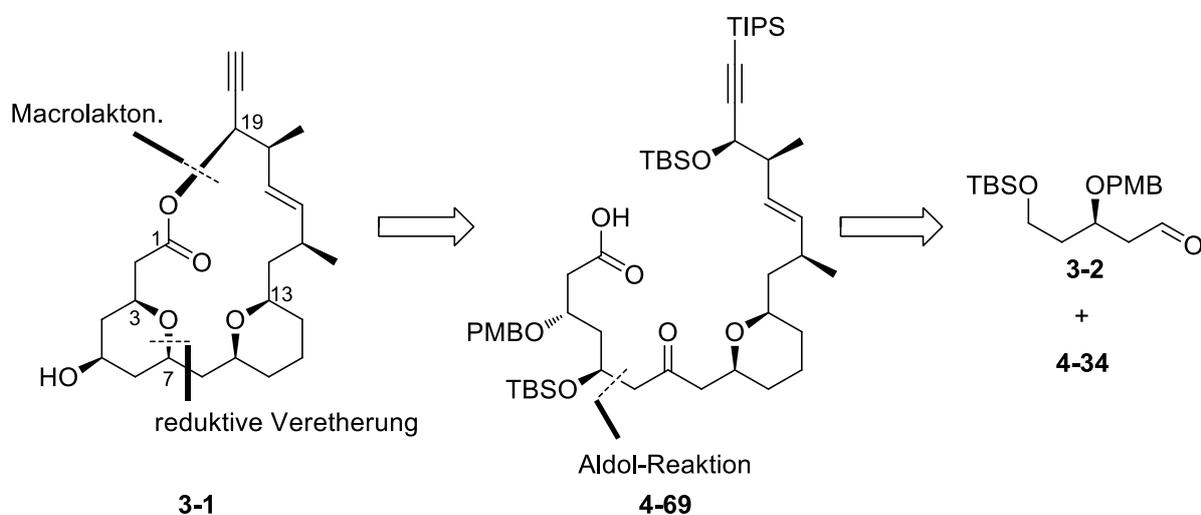
Die nachfolgende Umsetzung von **4-66** zum Aldehyd **4-64** mittels Dess-Martin-Periodinan verlief sehr sauber in guter Ausbeute von 76%. Eine alternative kostengünstigere Swern-Oxidation schied aufgrund einer niedrigen Ausbeute von 54% an dieser Stelle aus.

Später wurde eine Brown-Allylierung unter Erhalt des bekannten Alkohols **4-67** durchgeführt¹⁰⁸, die jedoch etwas geringeren Enantiomerenüberschuss von $ee = 91.3\%$ mit sich brachte, als die vorangegangene Umsetzung von **4-3** zu **4-11** mit $ee = 95.3\%$. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte dieser nicht weiter erhöht werden.

Die Bildung des PMB-Ethers **4-68**¹⁰⁹ ergab nur wenig befriedigende Ausbeuten von ~40%. Es wurde festgestellt, dass durch die Deprotonierung der freien Hydroxyfunktion an C3, eine Wanderung der benachbarten TBS-Gruppe zu dieser stattfindet. Dieses Phänomen spiegelte sich in der geringen Ausbeute wieder. Es wurde versucht den Deprotonierungsschritt durch den Einsatz des frisch dargestellten 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidat¹¹⁰ zu umgehen. Dieser Versuch einer säurekatalysierten PMB-Ether-Bildung erbrachte jedoch nur eine Ausbeute von nur 35%. Der alternative Einsatz von Lewis-Säuren wie z.B. Bortrifluorid für eine Aktivierung des Imidats lieferte vergleichbar niedrige Resultate. Auf die in der Literatur empfohlene Verwendung von Scandiumtriflat wurde aus Kostengründen verzichtet.

Die Synthese des Fragmentes wurde vollendet in dem das Olefin **4-68** in einer Dihydroxylierung/Periodatspaltung-Sequenz zum Aldehyd **3-2** umgesetzt wurde (**Schema 52**).

4.5 Darstellung des Makrolactons 3-1



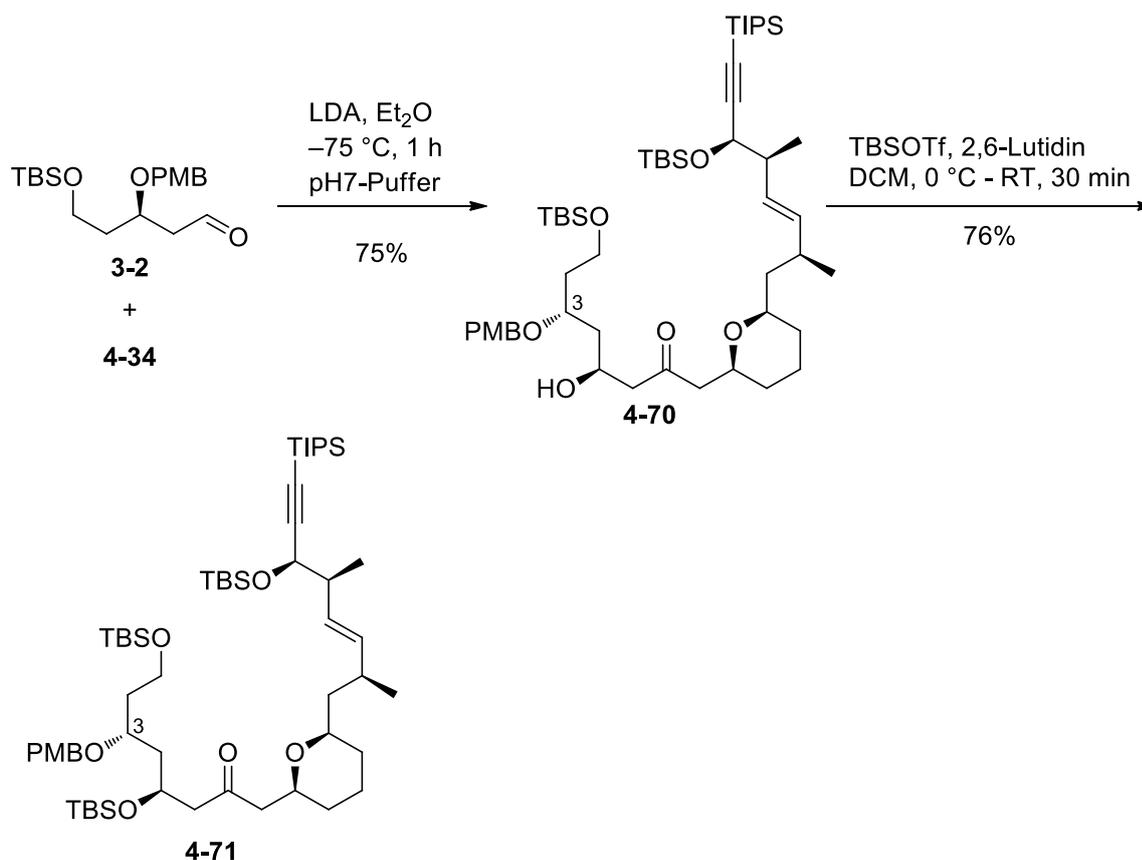
Schema 53: Retrosynthetische Analyse des Makrolactons

Das Makrolacton **3-1** stellt den Kern des Naturstoffes (-)-Exiguolid dar. Es sollte durch den Schritt der Makrolactonisierung nach Schiina¹¹¹ aus der Secosäure **4-69** dargestellt werden. Diese sollte aus den Fragmenten **3-2** und **4-34**, welche vorausgehend durch eine Aldol-Reaktion verbunden wurden, zugänglich sein (**Schema 53**).

4.5.1 Einführung der zweiten THP-Einheit

Zur Bildung des zweiten THP-Ringes wurde zunächst der Präkursor **4-70** durch eine Aldol-Reaktion zwischen dem Keton **4-34** und dem Aldehyd **3-2** dargestellt. Da die gebildete Hydroxyfunktion an C5 in der späteren Synthese zu einer Ketofunktion oxidiert werden sollte, war die konfigurative Stellung dieser nicht von Bedeutung. Somit wurden beide gebildeten Diastereomere ohne eine Trennung verarbeitet. Die NMR-Analyse dieser erbrachte ein Diastereomerenverhältnis von etwa ~3:1. Durch den Einsatz von Bor-Enolaten¹¹² ließe sich dieses zwar vermutlich verbessern, aus ökonomischen, sowie bereits genannten Gründen wurde eine solche Optimierung jedoch unterlassen.

Das erhaltene Aldolprodukt **4-70** wurde als TBS-Ether **4-71** geschützt, sodass nachfolgend die Studien zur Einführung der zweiten im Kern enthaltenen THP-Einheit erfolgen konnten (**Schema 54**).



Schema 54: Darstellung des geschützten Aldolproduktes **4-71**

Nach dem Erhalt des Präkursors **4-71** sollte dieser durch eine selektive Spaltung des Paramethoxybenzylethers an C3 in den sekundären Alkohol überführt werden. Von diesem wurde angenommen, dass er intramolekular das Halbacetal **4-72** bilden würde, welches zum cyclischen Ether **4-73** reduziert werden könnte. Eine selektive Spaltung der PMB-Schutzgruppe in annehmbaren Ausbeuten erwies sich jedoch als äußerst schwierig (**Tabelle 7**).

Eine Umsetzung mit DDQ war nur in wässrigem DCM unter 46% Ausbeute unter teilweiser Abspaltung der TBS-Schutzgruppen möglich. Wir haben versucht durch Zusatz von 2,6-Lutidin bzw. pH7-Puffer eine Spaltung der Silylschutzgruppen zu unterdrücken, indem der Säuregehalt der Lösung reduziert wurde. Dies führte jedoch allgemein zur keiner Produktbildung, sodass das Edukt **4-70** komplett zurückgewonnen werden konnte (**Eintrag 3 und 4, Tabelle 7**). Die Verwendung anderer Lösungsmittel wie z.B. Acetonitril, Dimethylformamid oder THF beim Einsatz des DDQ führte lediglich zu Zersetzungsprodukten.

Literaturbekannt sind auch PMB-Spaltungen unter Einsatz von Lewis-Säuren in Gegenwart von Thiophenol als abfangendes Nucleophil. Die Verwendung von Bortrifluorid-Etherat-Komplex führte zu Zersetzungsprodukten, während das Magnesiumdibromid-Etherat nur äußerst geringe Ausbeuten erbrachte (**Eintrag 6 und 7, Tabelle 7**). Zusätzlich wurde bei der Verwendung von

Magnesiumdibromid-Etherat eine Öffnung der bereits vorhandenen THP-Einheit unter Rückbildung der Enonfunktion beobachtet.

Als Schlussfolgerung für die Ineffektivität der Lewis-Säuren wurde die Koordination dieser am Carbonyl-Sauerstoff, sowie der bereits bestehenden THP-Einheit angenommen. Dies würde zum einen die Rückbildung der Enonfunktion erklären und zum anderen die vermehrte Bildung von Zersetzungsprodukten.

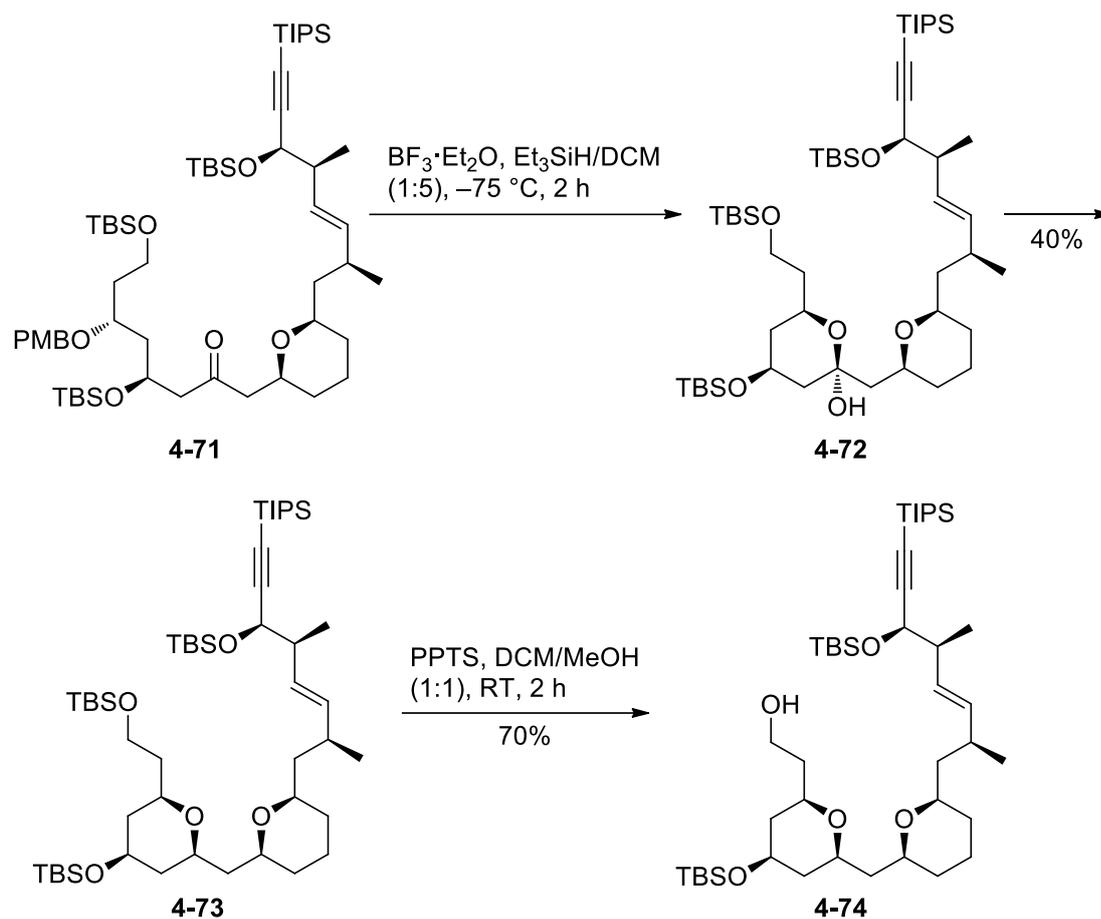
Tabelle 7: Versuche zur selektiven Spaltung der PMB-Gruppe

	Reagenz	Ausbeute
1	DDQ (MeOH/DCM) ¹¹³	Zers.
2	DDQ (H ₂ O/DCM) ¹¹⁴	48%
3	DDQ (H ₂ O/DCM, 2,6-Lutidin) ¹¹⁵	k. R.
4	DDQ (pH7-Puffer/DCM)	
5	CAN (Aceton/H ₂ O) ¹¹⁶	Zers.
6	MgBr ₂ ·Et ₂ O/PhSH (DCM) ¹¹⁷	12%
7	BF ₃ ·Et ₂ O/PhSH (DCM) ¹¹⁸	Zers.

Weitere Literaturrecherchen ergaben die Möglichkeit eines reduktiven Ringschlusses durch die Verwendung von Botrifluoriddiethyletherat als Lewis-Säure in Gegenwart von Triethylsilan als Reduktionsmittel.²² Dabei sollte eine Abspaltung eines möglichst stabilen Kations, welches formell bis dato als Schutzgruppe fungiert, durchlaufen werden.

Dies wurde auch sogleich umgesetzt. Das gebildete *p*-Methoxybenzyl-Kation wurde folglich von Triethylsilan reduziert, während die entstandene freie Hydroxyfunktion das Halbacetal **4-72** bildete. Idealerweise wurde das gebildete Produkt unter den selbigen reduktiven Bedingungen zum zyklischen Ether **4-73** reduziert.

Zusammenfassend wurde die zweite THP-Einheit durch eine Eintopf-Reaktion bestehend aus einer Entschützung an C3, intramolekularen Halbacetalbildung und einer Reduktion des Halbacetals zum cyclischen Ether **4-73** mit einer Gesamtausbeute von 40% etabliert (**Schema 55**).



Schema 55: Einführung der zweiten THP-Einheit

Durch die Auswertung der zweidimensionalen NMR-Spektren gelang wiederum eine konfigurative Bestimmung der Wasserstoffatome der neuen Tetrahydropyran-Einheit. Das aufgenommene NOESY-Spektrum zeigte eine Korrelation der 3-H/7-H-Protonen. Dies führte zum Rückschluss einer *cis*-Substitution der neu eingeführten THP-Einheit. Zusätzlich wurde das Bestehen der *cis*-Substitution des bereits vorhandenen Tetrahydropyran-Ringes gesichert (**Abb. 11**).

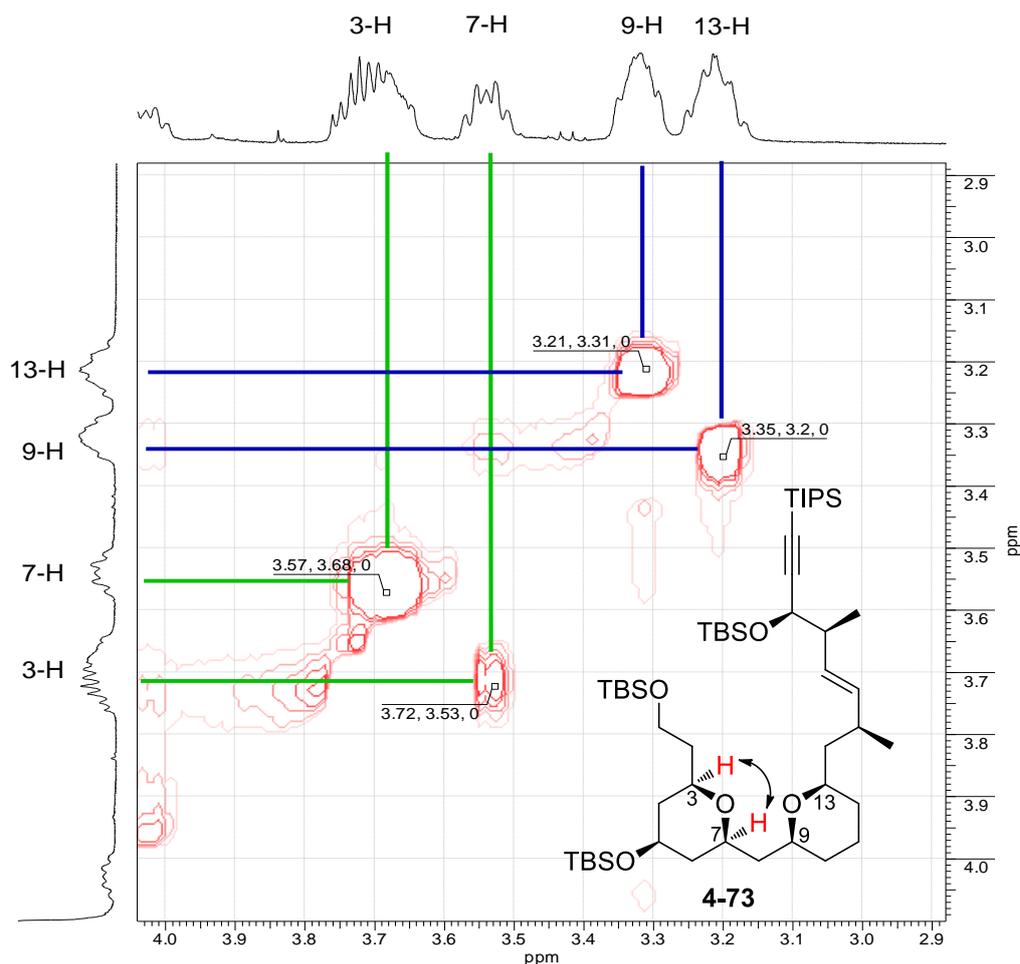


Abb. 11: Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum des Bispyrans **4-73**

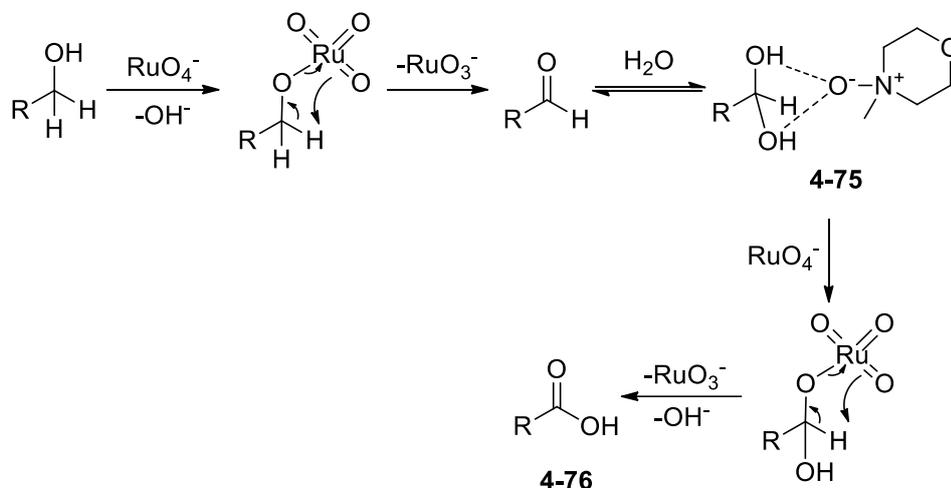
Als Folgeschritt der Synthese ergab sich die Entschützung der primären TBS-Funktion zum Alkohol **4-74**. Diese verlief sauber in einer Ausbeute von 70% (**Schema 55**).

4.5.2 Oxidation zur Secosäure **4-69** und Makrolactonisierung

Im nächsten Schritt wurde im Rahmen der Makrolactonsynthese der primäre Alkohol **4-74** mittels einer Pinnick-Oxidation¹¹⁹ in die Carbonsäure **4-69** überführt. Dabei wurde die alkoholische Funktion zunächst mittels Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd und nachfolgend das erhaltene Rohprodukt mittels Natriumchlorit in die entsprechende Carboxylfunktion überführt. Der Nachteil dieser Methode bestand aus einem relativ hohen Aufwand, den es zu vermeiden galt.

Aus diesem Grund wurde nach einer simpleren alternativen Umsetzung gesucht, die sich in der Oxidationsmethode nach Stark¹²⁰ fand. Hierbei wurde auf Tetrabutylammoniumperruthenat als

Katalysator, sowie *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Co-Oxidans zurückgegriffen. Zusätzlich ist bekannt, dass das NMO das entstehende Aldehydhydrat **4-75** stabilisieren soll, was für den Fortgang der Oxidation zur Säure **4-76** von Bedeutung ist (**Schema 56**).



Schema 56: Mechanismus einer Stark-Oxidation

Beide Reaktionen verliefen erfolgreich mit vergleichbaren Ausbeuten. Aufgrund der einfacheren Umsetzung wurde jedoch für die Stark-Oxidation entschieden. Diese verlief zufriedenstellend mit 65% Ausbeute (**Schema 57**).

Nachdem Erhalt der Säure **4-69** sollte eine allgemeine Spaltung der Silyl-Schutzgruppen durchgeführt werden. Hierbei wurde auf Tetrabutylammoniumfluorid zurückgegriffen, welches eine milde Entschützung herbeiführen sollte. Diese gelang jedoch nur teilweise. Der sekundäre Silylether an der C5-Position erwies sich als sehr stabil und ließ sich nicht spalten (**Tabelle 8**).

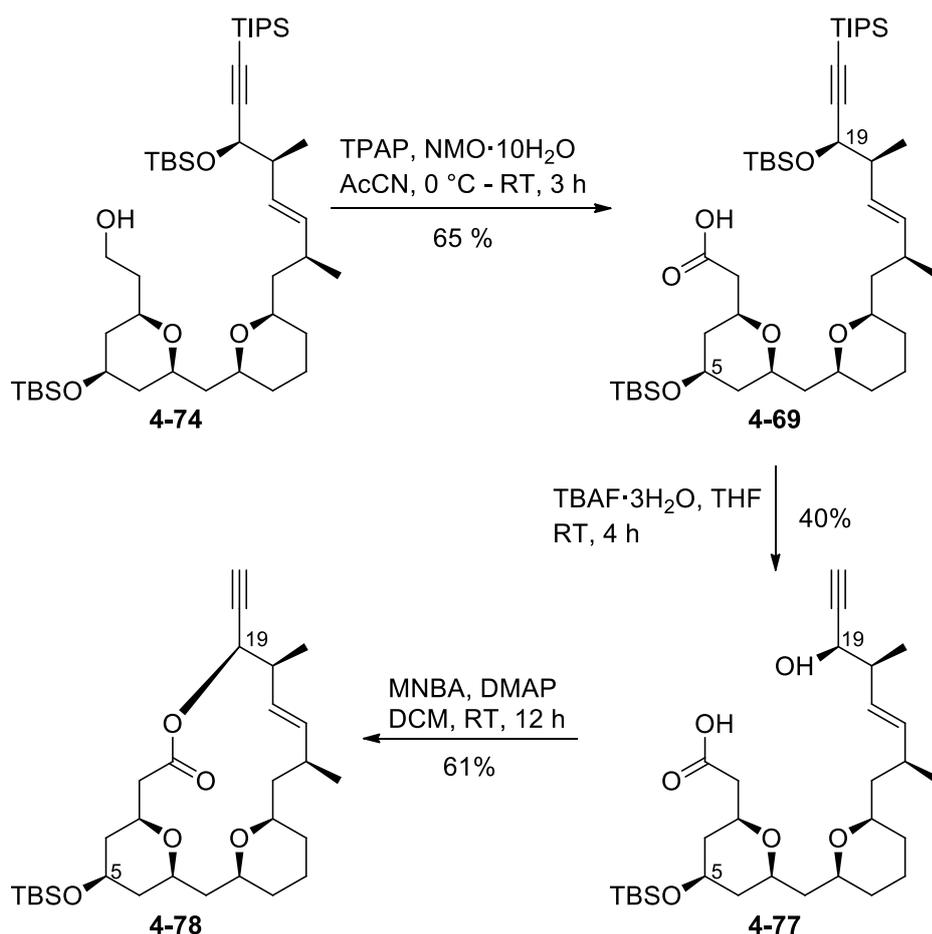
Tabelle 8: Versuche zur globalen Entschützung der Silylschutzgruppen

	Reagenz	Ausbeute
1	TBAF·3H ₂ O ¹²¹	40% (C5 besteht)
2	TBAF wasserfrei	31% (C5 besteht)
3	HF·Pyridin ¹²²	Zers.
4	PPTS 10 mol% ¹²³	Zers
5	AcOH 10 mol% ¹²⁴	Zers.
6	LiBF ₄ ¹²⁵	Spuren

Es wurde beobachtet, dass eine Entschützung an C5 mit TBAF allgemein nicht möglich war (**Eintrag 1 und 2, Tabelle 8**). Der Einsatz von Lithiumtetrafluoroborat brachte nur äußerst

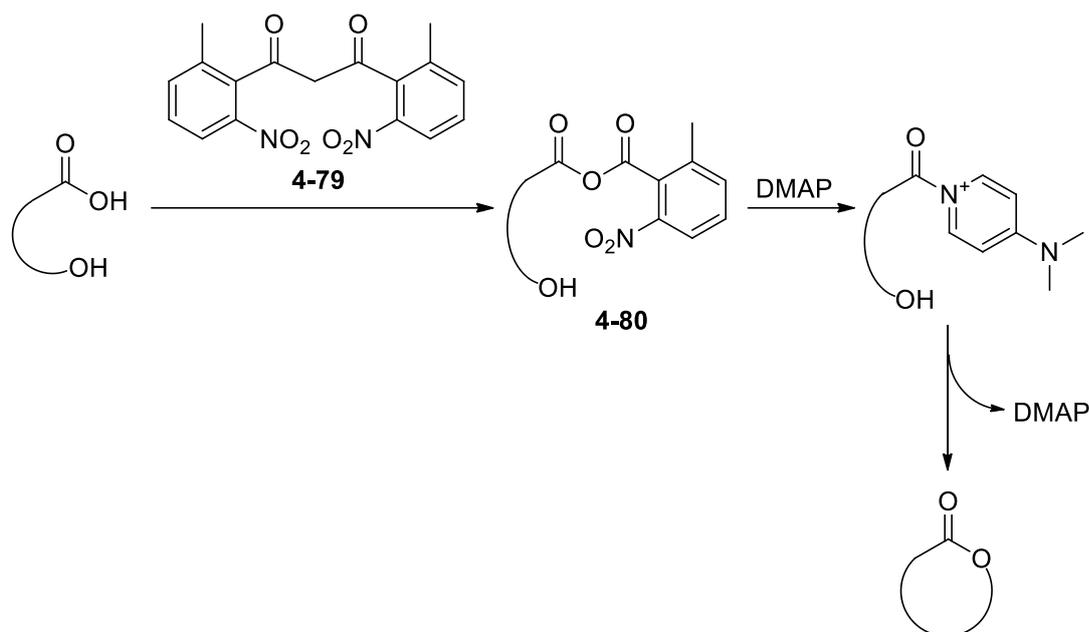
geringe Produktausbeute neben einer starken Bildung von Nebenprodukten (**Eintrag 6, Tabelle 8**). Säurekatalysierte Entschützungsversuche scheiterten aufgrund der Eliminierung der entschützten Hydroxylgruppe an C19 unter Bildung eines konjugierten π -Systems zwischen C16 und C21.

Um diese Eliminierung zu umgehen und den Einsatz saurer Spaltungsversuche der verbliebenen TBS-Funktion zu ermöglichen, wurde die Säure **4-77** in das Lacton **4-78** überführt (**Schema 57**). Es wurde angenommen, dass durch die Lacton-Bildung die freie Hydroxygruppe fixiert wird und folglich eine Eliminierung dieser somit unterdrückt wird.



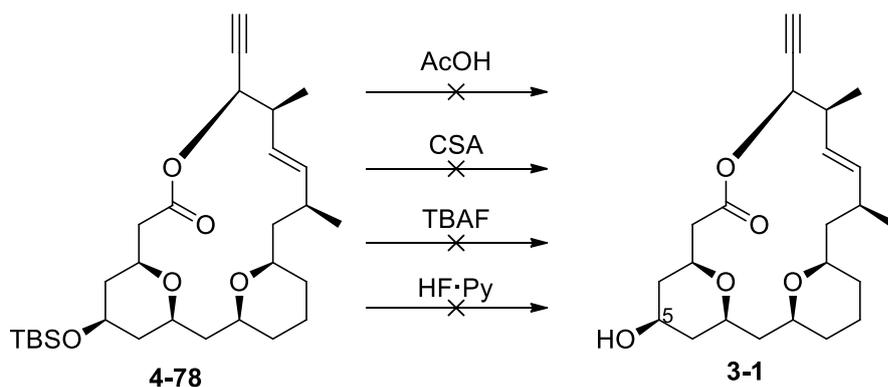
Schema 57: Synthese des Makrolactons **4-78**

Die Makrolactonisierung geschah nach der von Shiina *et al.* publizierte Methode.¹⁰⁴ Es erfolgte dabei die Aktivierung der Carboxylfunktion durch MNBA (**4-79**) unter Bildung des reaktiven Säureanhydrides **4-80**, welches intramolekular von der freien Hydroxyfunktion unter Bildung eines Makrolactons angegriffen wurde (**Schema 58**).



Schema 58: Mechanismus einer Makrolactonisierung nach Shiina

Nachdem die Hydroxyfunktion des C19-Kohlenstoffes durch die Makrolactonbildung vor einer Eliminierung geschützt wurde, konnten weitere Versuche für eine Spaltung der verbliebenen TBS-Gruppe an C5 durchgeführt werden. Zunächst wurden in diesem Zusammenhang die säurekatalysierten Methoden getestet. Dazu wurden Testreaktionen für eine Umsetzung mit den gängigen Säuren wie Camphersulfonsäure, Essigsäure und Pyridinium *para*-Toluolsulfonat durchgeführt. Leider wurde hier eine starke Bildung von Nebenprodukten festgestellt, sodass kein Nachweis neben diesen für den gewünschten Alkohol **3-1** erbracht werden konnte. Eine Umsetzung mit TBAF wurde nicht beobachtet, selbst nach Zugabe von zwanzig Äquivalenten TBAF und Reaktionszeiten von über 48 Stunden fand keine Reaktion statt und das Edukt konnte wieder isoliert werden. Die Zugabe von Fluorwasserstoff-Pyridinkomplex in absolutem THF führte lediglich zu einer nur in Spuren nachweisbaren Produktbildung (**Schema 59**).



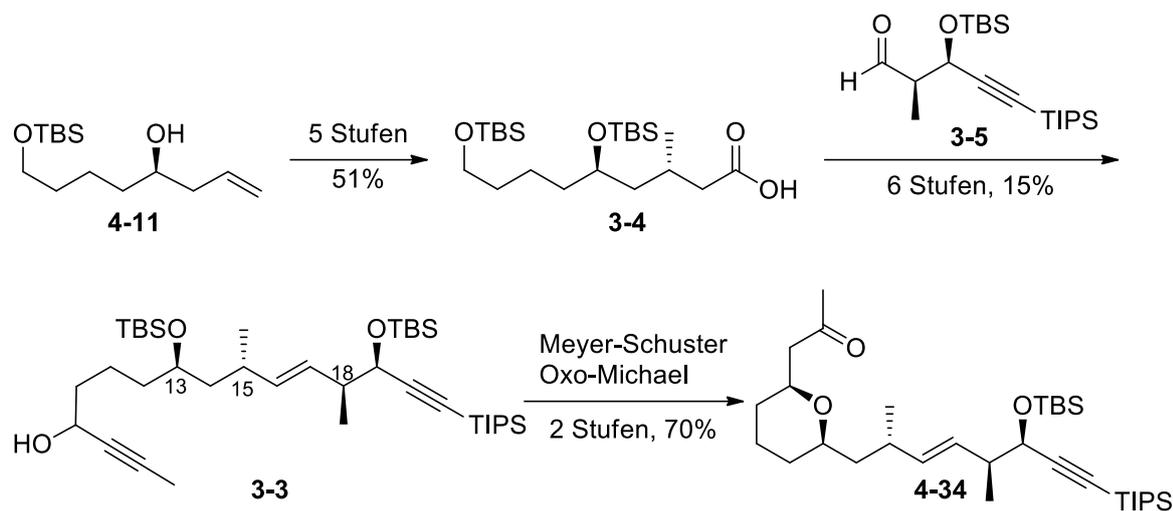
Schema 59: Versuche zur Darstellung des Alkohols **3-1**

Da die Spaltung der verbliebenen Silylschutzgruppe nicht zum gewünschten Ergebnis führte und kein Edukt **4-78** mehr vorhanden war, wurden die Untersuchungen zur Synthese von (-)-Exiguolid an dieser Stelle beendet.

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

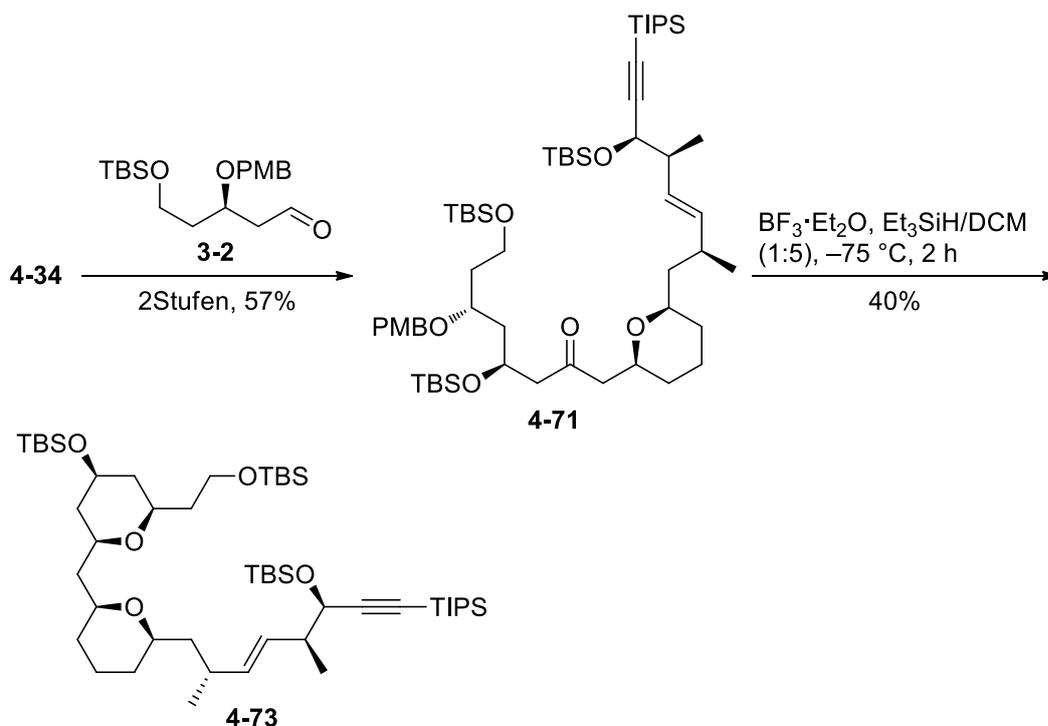
Auch wenn im Rahmen dieser Arbeit eine Totalsynthese von (-)-Exiguolid nicht erreicht werden konnte, so wurden dennoch wichtige neue Erkenntnisse für eine effiziente, stereoselektive und vor allem relativ kostengünstige Synthese wichtiger Fragmente, sowie der Kernstruktur **4-78** gewonnen.

Die Synthese des Propargylalkohols **3-3**, welcher bereits vier der sechs Stereozentren des Naturstoffes enthält, konnte in Bezug auf Ausbeute und Enantioselektivität sehr effektiv bewerkstelligt werden. Mit der Evans-Aldolreaktion konnten hochdiastereoselektiv die benachbarten Stereozentren an C18 und C19 etabliert werden. Während die Brown-Allylierung und die Feringa-Minaard-Reaktion effizient die Stereozentren an C13, sowie C15 ergaben. Die Einführung der Doppelbindung zwischen C16 und C17 zeigte sich als problematisch, wurde jedoch nach Modifikation der Reaktionsbedingungen erfolgreich etabliert. Ausgehend vom Propargylalkohol **3-3** konnte eine Eintopf-Reaktion bestehend aus einer Meyer-Schuster-Umlagerung, gefolgt von einer Oxo-Michael-Addition durchgeführt werden. Es konnte gezeigt werden, dass für die Meyer-Schuster-Umlagerung konkurrierende Dreifachbindung zwischen C20 und C21 erfolgreich mithilfe einer Triisopropylsilylschutzgruppe geschützt werden konnte. Als Folge davon wurde die Möglichkeit einer Einführung der *cis*-substituierten THP-Einheit durch die Anwendung einer Meyer-Schuster-Umlagerung/Oxo-Michael-Reaktionssequenz im Rahmen einer Naturstoffsynthese aufgezeigt (**Schema 60**).



Schema 60: Überblick über die Etablierung der ersten THP-Einheit

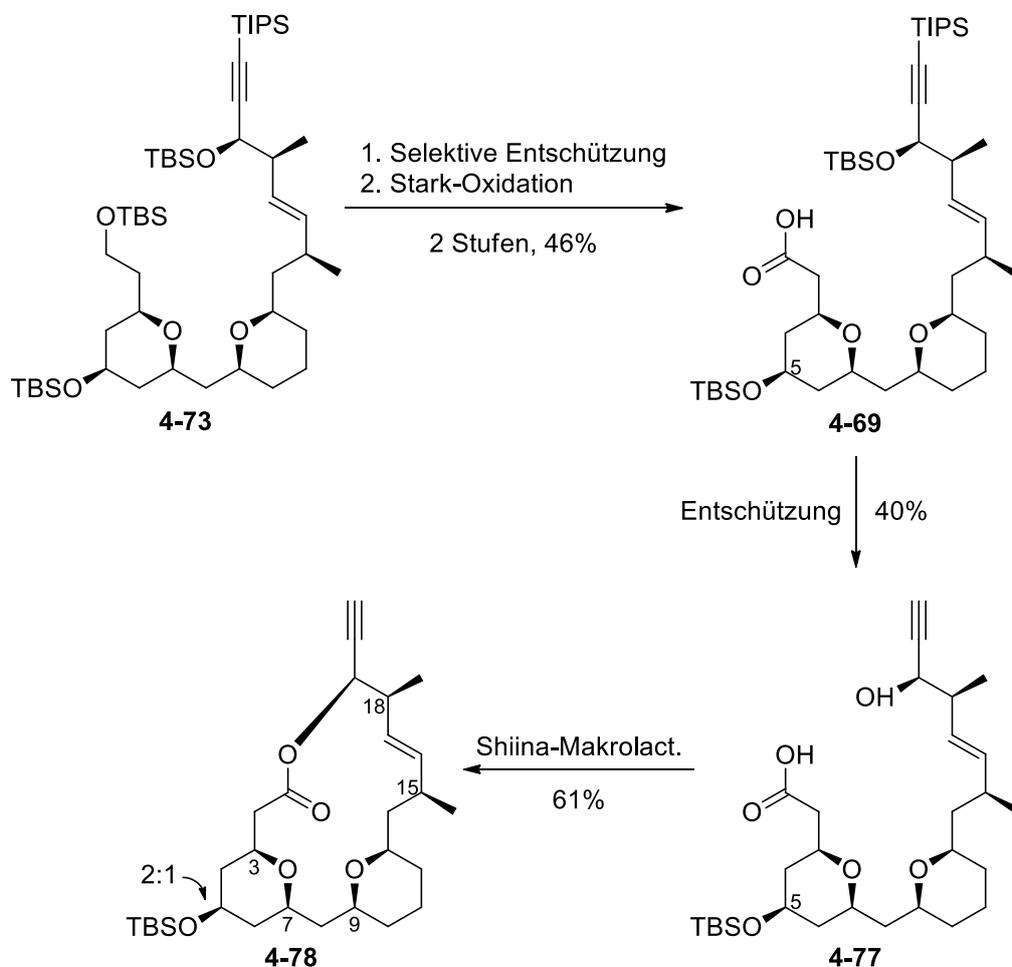
Ferner konnte nach nur drei weiteren Stufen die Etablierung der zweiten THP-Einheit aufgezeigt werden. Hierzu wurden eine Aldolreaktion, sowie eine reduktive Veretherung als Schlüsselschritte eingesetzt. Somit wurde erfolgreich nicht nur die Synthese der beiden methylen-verbrückten cis-disubstituierten THP-Einheiten bewerkstelligt, sondern auch eine Einführung aller sieben im Kern des Naturstoffes vorhandener Stereozentren (**Schema 61**).



Schema 61: Einführung der zweiten THP-Einheit

Die Bildung des Makrolactons **4-78** wurde in einem befriedigenden Maße durch eine Shiina-Makrolactonisierung bewerkstelligt. Die dazu vorausgehende Entschützung des primären TBS-

Ethers **4-73** gelang selektiv ohne besondere Schwierigkeiten. Ebenso traten bei der folgenden Oxidation des primären Alkohols zur Säure **4-69** keine nennenswerten Nebenreaktionen auf (**Schema 62**).



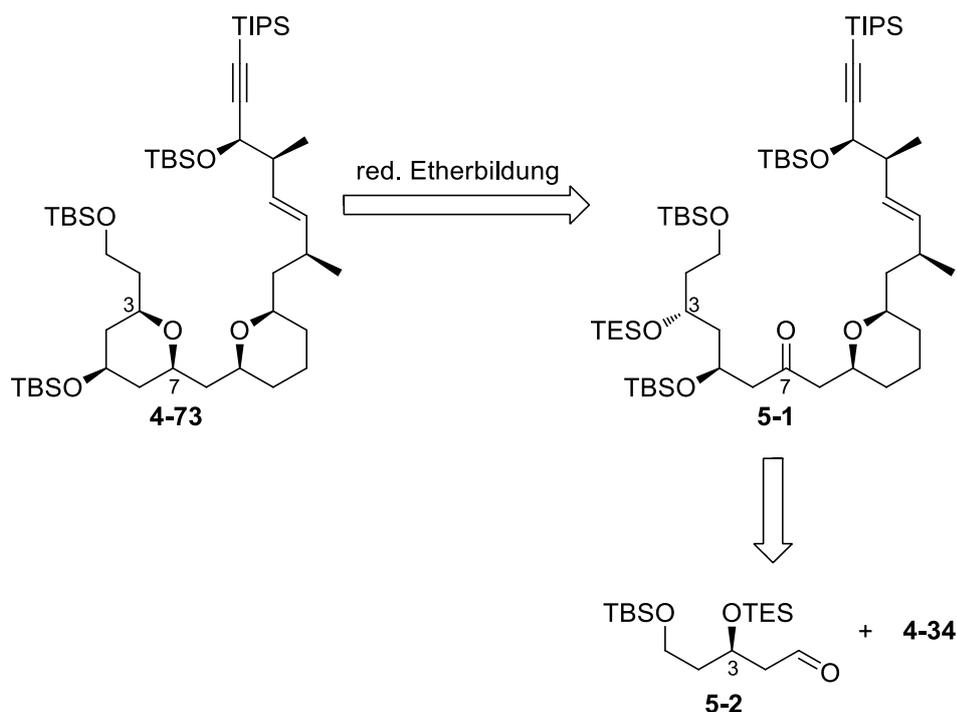
Schema 62: Darstellung des Makrolactons **4-78**

Bei der globalen Entschützung der verbliebenen Silylschutzgruppen der Säure **4-69** traten jedoch erhebliche Schwierigkeiten auf. Es stellte sich heraus, dass der sekundäre TBS-Ether an C5 äußerst stabil ist. Dieser ließ sich unter keinen Reaktionsbedingungen spalten, sodass stets entweder keine Umsetzung bzw. eine Zersetzung des Eduktes **4-69** beobachtet wurde. Die Entschützung des Makrolactons **4-78** an C5 zum sekundären Alkohol konnte ebenfalls nicht vollzogen werden und endete stets in einer Zersetzung des Eduktes.

Basierend auf den bisher gewonnenen Erkenntnissen wird im folgenden Kapitel **5**, ein Ausblick auf die mögliche Fertigstellung der Totalsynthese von (–)-Exiguolid gegeben. Dabei sollen Möglichkeiten zur weiteren Verbesserung des bisherigen Synthesewegs aufgezeigt werden.

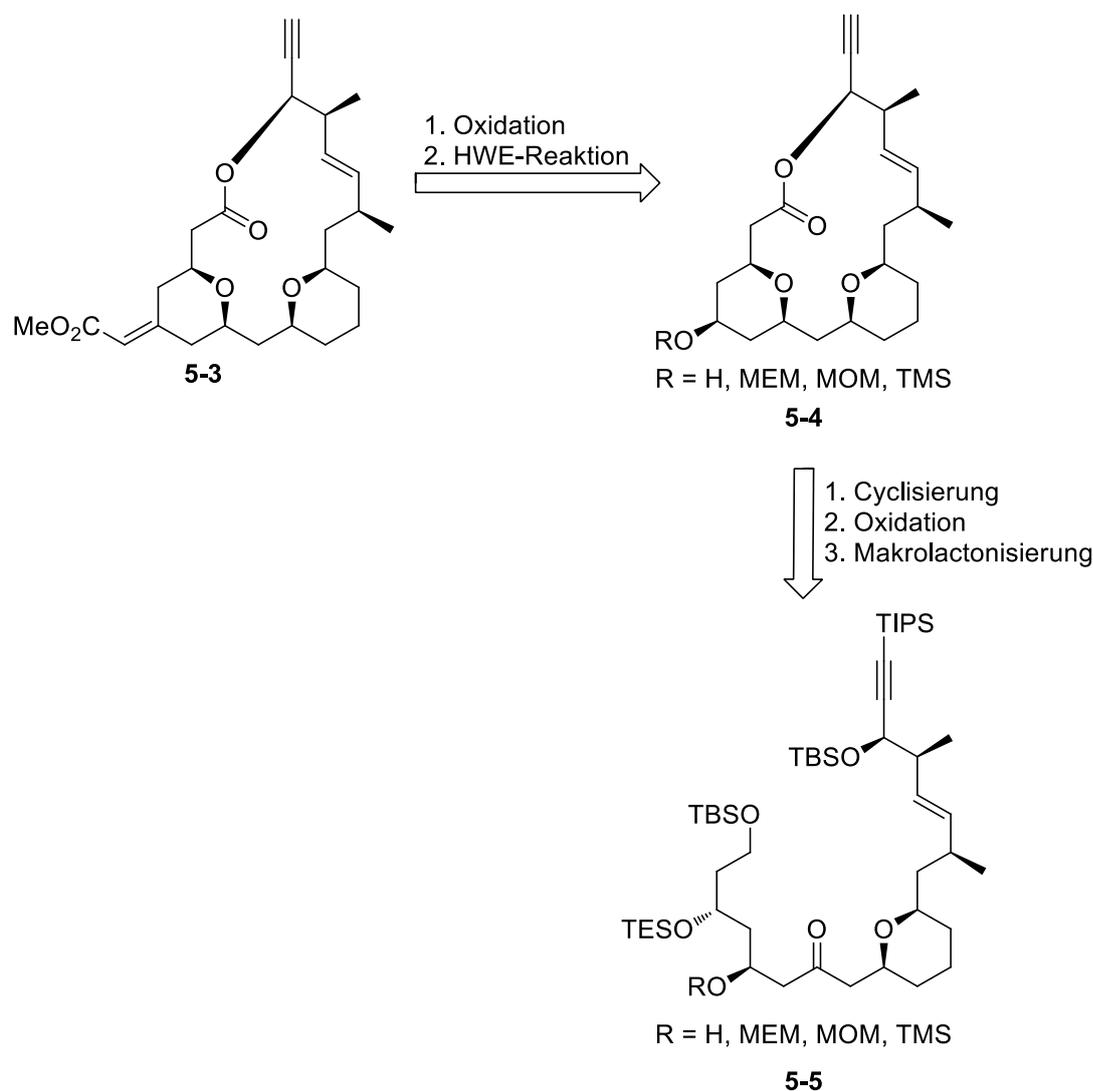
5. Ausblick

Die Meyer-Schuster-Umlagerung, sowie die reduktive Veretherung haben sich beide als sehr gute Methoden zur Darstellung der beiden THP-Einheiten des Naturstoffes herausgestellt. Um eventuell bessere Ausbeuten bei der Bildung des zweiten Tetrahydropyrans zwischen C3 und C7 zu erreichen, sollte die Schutzgruppenchemie des Fragmentes **4-71** angepasst werden. Statt der Einführung einer PMB-Schutzgruppe sollte man hier auf den Triethylsilylether in Form von **5-1** zurückgreifen, von dem bekannt ist, dass sich dieser im Verlauf einer reduktiven cyclischen Etherbildung leichter abspalten lässt (**Schema 63**).



Schema 63: Änderung der Schutzgruppen zur Etablierung der zweiten THP-Einheit

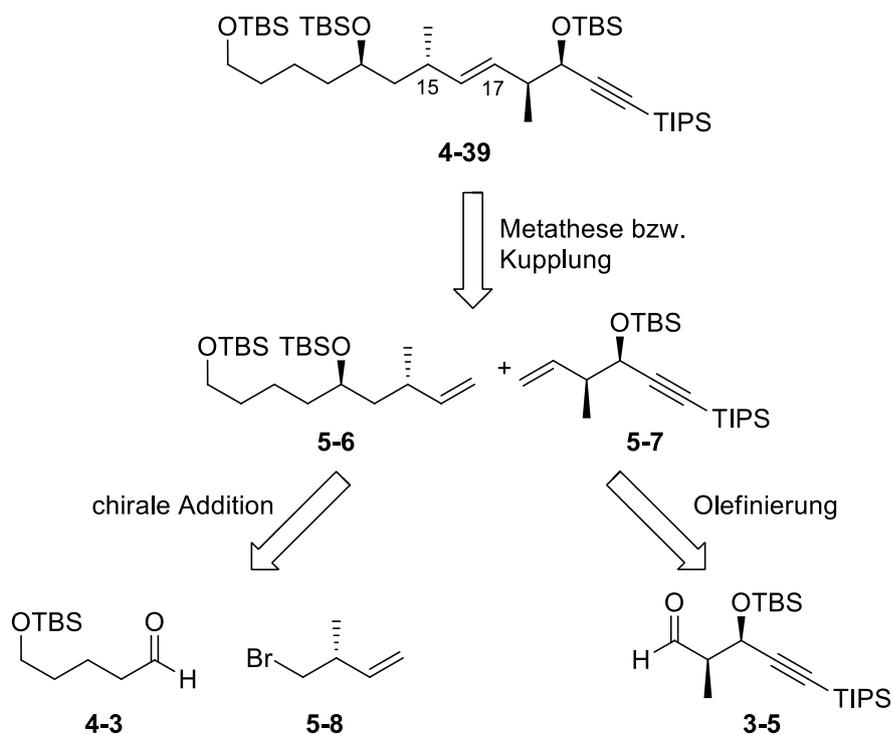
Eine weitere mögliche Verbesserung stellt die Unterlassung einer Schützung bzw. die Einführung einer leichter abspaltbaren Schutzgruppe am Aldolprodukt **5-5** dar. Sollte dieses in seiner ungeschützten Form des sekundären Alkohols erfolgreich einem Ringschluß und der damit verbundenen reduktiven Veretherung zur Bildung von **5-4** unterworfen werden können. So könnte man diesen an dieser Stelle zum Keton oxidieren bzw. die alternative Schutzgruppe entfernen und sogleich in den nächsten Schritten die Enoatfunktion unter Erhalt von **5-3** in Form einer HWE-Reaktion einführen (**Schema 64**).



Schema 64: Mögliche alternative Einführung der Enoatfunktion

Nicht zuletzt sei zusätzlich eine alternative Möglichkeit für die Etablierung der Doppelbindung zwischen C16 und C17 erwähnt. Für die Vereinfachung des Prozesses soll der Methylsubstituent des C15 in dem kleineren Fragment **5-8** zuvor integriert werden. Dieses Fragment könnte danach mit dem Aldehyd **4-3** in Form einer chiralen Addition umgesetzt werden und so das Olefin **5-6** bilden. Im nächsten Schritt könnte über eine Metathese-Reaktion mit dem aus dem Aldehyd **3-5** erhaltenen Olefin **5-7** die erhesehte Doppelbindung im Fragment **4-39** gebildet werden (**Schema 65**).

Ein Vorteil dieser Synthese würde sich unter Umständen in einer höheren Ausbeute im Vergleich zur bisherigen widerspiegeln.



Schema 65: Mögliche Etablierung der Doppelbindung zwischen C16 und C17

Zuletzt könnte die Trien-Seitenkette über eine Iodierung der Dreifachbindung zum Vinyljodid und der Umsetzung dessen in Form einer Suzuki Kupplung mit dem aus den Arbeiten von Fuwa bereits bekanntem Boran **2-23** bewerkstelligt werden.

Damit hätte man eine sehr kostengünstige gänzlich neue Syntheseroute zur Darstellung des marinen Naturstoffes (-)-Exiguolid erschlossen, die vergleichbare Ausbeuten mit den der bestehenden Synthesen mit sich bringen würde.

6. Experimenteller Teil

6.1 Arbeitsvorschriften

6.1.1 Arbeitstechniken

Alle Reaktionen in nicht-wässrigem Medium wurden unter Feuchtigkeits- und Luftausschluss unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die eingesetzten Glasgefäße wurden dabei in einem Trockenschrank bei 70 °C getrocknet, mit Hilfe einer Drehschieberölpumpe der Firma EDWARDS mehrmals evakuiert (10^{-4} bar) und mit Stickstoff geflutet. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Flüssigkeiten wurden mittels Spritzen durch die Gummisepten hindurch gegeben. Die Feststoffzugabe erfolgte im Stickstoffgegenstrom. Die Aufbewahrung der Produkte erfolgte bei -30 °C in mit Parafilm überzogenen Schliffkölbchen.

6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Sämtliche verwendeten Chemikalien wurden über die Firmen Acros, Adrich, Alfa Aesar, Fluka, Merck, Abcr, TCI Europe, Strem und Merck bezogen und soweit nicht anders erwähnt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden direkt verwendet oder vorher destilliert. Die Absolutierung der Lösungsmittel erfolgte nach den üblichen Methoden. Der verwendete Petrolether weist einen Siedebereich von 40–60 °C auf.

6.1.3 Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der erhaltenen Substanzen durch Flashchromatographie erfolgte mit Kieselgel (35–70 μ m Korngröße) der Firma Machery & Nagel bei 0.1 bis 0.5 bar Überdruck (Druckluft) und einer Säulenlänge von etwa 15 cm.

6.1.4 Dünnschichtchromatographie

Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels der Fertigfolien SIL G/UV254 der Firma Machery &

Nagel. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht der Wellenlänge von 254 nm, sowie über die thermische Entwicklung mit Tauchreagenzien (Permanganat- bzw. Molybdänblau-Lösung).

Darstellung Molybdat-Lsg.:

20 g Ammoniummolybdat $[(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ und 0.4 g Cer(IV)sulfat $[\text{Ce}(\text{SO}_4)\cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ in 400 mL 10%iger Schwefelsäure.

Darstellung Kaliumpermanganat-Lsg.:

2.5 g KMnO_4 und 12.5 g Na_2CO_3 in 250 mL H_2O .

6.1.5 NMR-Analytik

Die Durchführung der NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgte an einem Avance 400-Spektrometer der Firma Bruker mit einer 400 MHz Aufnahme­frequenz für die Protonenspektren, sowie einer 100 MHz Aufnahme­frequenz für die ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Sämtliche ^{13}C -NMR-Spektren wurden ^1H -breitbandenkoppelt aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Chloroform verwendet, dessen Restsignale zur Kalibrierung dienen (^1H -NMR 7.25, ^{13}C -NMR 77.0 ppm). Die chemische Verschiebung δ ist in [ppm] und die Kopplungskonstanten J sind in [Hz] angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizität dienen die Abkürzungen br (breit), s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), hex (Hextet), hept (Heptett) und m (Multipllett) bzw. eine Kombination davon (z.B. dd für Dublett von Dublett). Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale wurde durch ^{13}C -DEPT, H,H-COSY und HSQC-Aufnahmen verifiziert.

6.1.6 Massenspektrometrie

Die hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) wurden an einem APEX-(II)-FT-ICR-Gerät der Firma BRUKER DALTONICS (4.7 Tesla), sowie an einem Bruker Daltonic maXis 4G-Gerät, beide jeweils mit Elektronenspray-Ionisierung, aufgenommen. Alle Signale wurden als Masse-Ladungs-Verhältnis (m/z) angegeben und spiegeln die Intensität relativ zum Basispeak (100%) wieder.

6.1.7 Polarimetrie

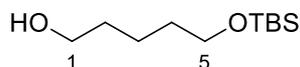
Die optischen Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer Polarimeter Model 341 gemessen. Die Messung erfolgte durch Verwendung der Natrium D-Linie mit 589 nm bei einer Temperatur von 20 °C in einer 10 cm langen Küvette. Die Messungen sind wie folgt dargestellt: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} =$ Drehwert der Substanz (Konzentration (Lösungsmittel)). Die Einheit von c ist mg/10 mL. Als Lösungsmittel wurde Dichlormethan verwendet.

6.1.8 Ozonolyse

Das für die Ozonolysereaktionen benötigte Ozon wurde an einem Ozongenerator der Firma Fischer OZ 502 aus getrocknetem Sauerstoff (CuSO₄-Säule) generiert. Der angelegte Vordruck betrug dabei 1.2 bar, der Betriebsdruck 0.5 bar und der Durchfluss 50 l/h. Die Umwandlung wurde auf 100% eingestellt, was 1.6 mol Ozon pro Stunde entspricht.

6.2 Synthesevorschriften

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pentan-1-ol (4-6)¹²⁶



Unter inerten Bedingungen wird Natriumhydrid (99%ig, 5.04 g, 0.21 mol) in abs. THF (300 mL) vorgelegt. Nun wird Pentandiol (20.83 g, 0.2 mol) bei 0 °C unter Gasentwicklung tropfenweise zugegeben und die Suspension nach vollständiger Zugabe 15 min lang bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird danach auf RT gebracht und eine Stunde gerührt, bevor eine Lösung aus TBSCl (30.1 g, 0.2 mol) in abs. THF (100 mL) langsam zugetropft wird. Die gelbliche Suspension wird 12 h bei RT gerührt und anschließend mit H₂O (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Flashchromatographie gereinigt (PE/DE = 2:3) und in einer Ausbeute von 32.9 g (79%) in Form von farblosem Öl erhalten.

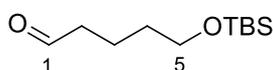
R_f (PE/DE, 2:3) = 0.61

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.32–1.39 (m, 2H, 3-H), 1.48–1.59 (m, 4H, 2-H, 4-H), 3.56–3.61 (m, 1-H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 22.0 (C-3), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 32.4 (C-2, C-4), 62.7 (C-1), 63.1 (C-5).

HRMS (ESI): [M+H]⁺ berechnet für C₁₁H₂₆O₂Si 219.177483, gemessen 219.177347.

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pentanal (4-3)¹²⁷



Variante A: Oxidation mit DMP

Der Alkohol **4-6** (6.0 g, 27.4 mmol) wird bei 0 °C in abs. DCM (215 mL) gelöst. Unter Rühren wird NaHCO₃ (7.65 g, 82.6 mmol), sowie DMP (11.7 g, 27.5 mmol) hinzugegeben, die Reaktionsmischung wird langsam auf RT erwärmt und 2 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung (20 mL), sowie mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) gequenchet und 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 4:1) und in einer Ausbeute von 4.6 g (77%) in Form von farblosem Öl erhalten.

*Variante B: Swern-Oxidation*¹²⁸

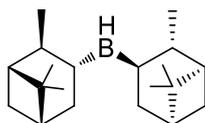
Zu einer Lösung aus DMSO (120 mL, 1.54 mol) in DCM (140 mL) wird bei -75 °C eine Lösung aus Oxalylchlorid (75 mL, 0.86 mol) in DCM (550 mL) langsam hinzuge tropft ohne dass die Temperatur der Lösung -60 °C übersteigt. Nach vollständiger Zugabe wird 10 min bei -75 °C gerührt, gefolgt von einer tropfenweisen Zugabe des Alkohols **4-6** (149.23 g, 0.683 mol). Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt, anschließend mit Triethylamin (448 mL, 3.2 mol) versetzt, auf RT gebracht und 1 h gerührt. Die entstandene weiße Suspension wird mit H₂O (300 mL) versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 4:1) und in einer Ausbeute von 112.3 g (76%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 4:1) = 0.73

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.81 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.46 (q, J = 6.7 Hz, 2H, 3-H), 1.62 (q, J = 7.3 Hz, 2H, 4-H), 2.37 (td, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H, 2-H), 3.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 5-H), 9.68 (t, J = 1.6 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.5 (Si(CH₃)₂), 18.1 (SiC(CH₃)), 18.5 (C-3), 25.0 (SiC(CH₃)₃), 32.0 (C-4), 43.4 (C-2), 62.9 (C-5), 202.2 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na+MeOH]⁺ berechnet für C₁₁H₂₄O₂Si 271.169992, gemessen 271.169913.

Diisocampheylboran ((-)-Ipc₂BH, 4-9)¹²¹

In einem ausgeheizten 250 mL Dreihalsrundkolben wird bei 0 °C Dimethylsulfid-Boran-Komplex (3.8 g, 50 mmol) in abs. THF (25 mL) vorgelegt. Nun wird bei 0 °C (1*R*)-(+)- α -Pinen (16 mL, 100 mmol) tropfenweise hinzugegeben und die klare Reaktionsmischung 5 h bei RT gerührt. Die erhaltene weiße zähe Suspension wird kurzzeitig auf 60 °C erwärmt, bis man eine klare Lösung erhält. Die klare Lösung wird über Nacht bei RT stehen gelassen und nachfolgend weitere 12 h bei 0 °C, wobei sich farblose Kristalle bilden. Die flüssige Phase wird nun mittels einer Spritze abgesaugt, der Rückstand in abs. THF 5 mL wiederholt umkristallisiert und die flüssige Phase mittels einer Spritze entfernt. Das kristalline luftempfindliche Produkt wird nun im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute an Produkt betrug 12.8 g (89%), welches ohne weitere Analyse im nächsten Schritt verwendet wurde.

B-Allyldiisocampheylboran (4-7)⁸⁶**A. (-)-*B*-Methoxydiisopinocampheylboran (4-10)**

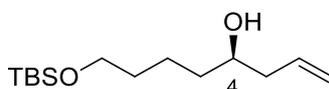
Eine Lösung aus (-)-Ipc₂BH (12.8 g, 44.6 mmol) in abs. THF wird bei 0 °C mit abs. Methanol (4 mL, 100 mmol) unter starker Gasentwicklung tropfenweise versetzt. Nach kompletter Zugabe wird die Reaktionsmischung 3 h bei RT gerührt und 10 h im Vakuum bei 40 °C unter Benutzung einer Kühlfalle eingengt. Man erhält das Produkt (10.9 g, 77%) als einen weißen wachsartigen Feststoff.

B. (-)-*B*-Allyldiisopinocampheylboran (4-7)

Der in A erhaltene Feststoff (1.8 g, 5.75 mmol) wird in abs. Et₂O (10 mL) gelöst, bei -80 °C mit frisch hergestellter Allylmagnesiumbromid-Lösung¹²⁹ (9.6 mL, 5.75 mmol, 0.6 M) tropfenweise versetzt und 15 min gerührt. Die sich bildende Suspension wird über 30 min auf

RT erwärmt und 1 h bei RT gerührt. Die erhaltene weiße Suspension wird sofort weiter verwendet.

(R)-8-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)oct-1-en-4-ol (4-11)¹³⁰



Zu einer frisch hergestellten Suspension aus (–)-B-Allyldiisopinocampheylboran (1.8 g, 5.75 mmol) in abs. Et₂O (20 mL) wird der in abs. Et₂O (10 mL) gelöste Aldehyd **4-3** (1.0 g, 4.6 mmol) bei –90 °C sehr langsam hinzugegeben und nach Beendigung der Zugabe 1.5 h bei –75 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Verlauf einer Stunde auf RT gebracht, 1 h gerührt, auf 0 °C abgekühlt und langsam mit 3M NaOH (6 mL), mit H₂O₂ (30%ig, 2.5 mL), sowie mit ges. NaHCO₃-Lsg. (8 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 10 h bei RT gerührt und mit Et₂O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 2:1) und in einer Ausbeute von 1.03 g (87%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.48

ee = 95.3%

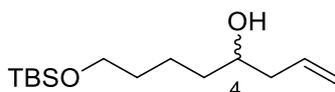
[α]_D²⁰ = +3.75 (c = 1.0 in DCM)

{Ref.¹²⁹ [α]_D²⁰ = 4.6 (c = 1.0 in DCM)}

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.31–1.53 (m, 6H, 5-H, 6-H, 7-H), 2.07–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.22–2.28 (m, 1H, 3-H), 3.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 8-H), 3.60–3.63 (m, 4-H), 5.06 (s, 1H, 1-H), 5.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H, 1-H), 5.74–5.84 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –5.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)), 21.9 (C-6), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 32.7 (C-7), 36.4 (C-5), 41.9 (C-3), 63.0 (C-8), 70.5 (C-4), 117.8 (C-1), 134.8 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₃₀O₂Si 281.190728, gemessen 281.190740.

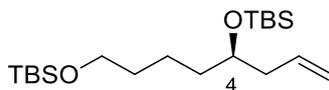
8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)oct-1-en-4-ol (rac-4-11)

Eine Lösung aus Aldehyd **4-3** (500 mg, 2.3 mmol) in abs. Et₂O (5 mL) wird bei 0 °C tropfenweise mit Allylmagnesiumbromid-Lösung (4.7 mL, 2.8 mmol, 0.6M in Et₂O) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lsg. (2 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 2:1) und in einer Ausbeute von 1.03 g (91%) in Form eines farblosen Öl erhalten.

R_f(PE/DE, 2:1) = 0.48

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.30–1.53 (m, 6H, 5-H, 6-H, 7-H), 2.07–2.15 (m, 1H, 3-H), 2.22–2.28 (m, 1H, 3-H), 3.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 8-H), 3.60–3.63 (m, 1H, 4-H), 5.06 (s, 1H, 1-H), 5.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H, 1-H), 5.74–5.84 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 21.9 (C-6), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 32.7 (C-7), 36.4 (C-5), 41.8 (C-3), 63.0 (C-8), 70.4 (C-4), 117.8 (C-1), 134.9 (C-2).

(*R*)-4,8-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)oct-1-en (4-2)

Der Alkohol **4-11** (500 mg, 1.9 mmol) wird in abs. DMF (23 mL) gelöst und mit Imidazol (1.3 g, 18.9 mmol), sowie DMAP (70 mg, 0.6 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 20 min gerührt, TBSCl (310 mg, 2.07 mmol) wird hinzugegeben und anschließend 12 h bei RT gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird mit Wasser (50 mL) gequenchet. Die Phasen werden

getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 20:1) und in einer Ausbeute von 705 mg (98%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 20:1) = 0.72

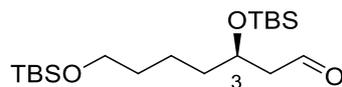
[α]_D²⁰ = +4.92 (c = 2.1 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 12H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.26–1.53 (m, 6H, 5-H, 6-H, 7-H), 2.20 (m, 2H, 3-H), 3.59 (t, J = 6.3Hz, 2H, 8-H), 3.68 (q, J = 5.6Hz, 4-H), 4.99 (s, 1H, 1-H), 5.02 (d, J = 6.3Hz, 1H, 1-H), 5.75–5.85 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 21.8 (C-6), 25.9 (C(CH₃)₃), 26.0 (C(CH₃)₃), 33.0 (C-7), 36.6 (C-5), 42.0 (C-3), 63.2 (C-8), 72.0 (C-4), 116.6 (C-1), 135.4 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₄₄O₂Si₂ 395.277205, gemessen 395.277073.

(R)-3,7-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)heptanal (4-12)



Variante A: Ozonolyse

Das Alken **4-2** (5 g, 13.34 mmol) wird in abs. DCM (250 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Durch ein Glasrohr wird nun Ozon durch die Lösung geleitet bis das Edukt verbraucht ist (DC-Kontrolle, etwa 1 h) und die Lösung sich tief blau verfärbt. Nun wird die Reaktionsmischung 20 min mit Stickstoff gespült und durch die tropfenweise Zugabe von Me₂S (15 mL) gequencht. Die Reaktionsmischung wird nun 12 h bei RT, anschließend 10 h unter Rückfluss gerührt und im Vakuum eingengt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 20:1) aufgereinigt. Das Produkt (3.9 g) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 77% erhalten.

Variante B: Dihydroxylierung/Periodatspaltung

Das Alken **4-2** (100 mg, 0.27 mmol) wird in H₂O/*tert*-BuOH (4 mL, 1:1) gelöst und bei 0 °C mit K₃Fe(CN)₆ (270 mg, 820 mmol), K₂CO₃ (113 mg, 820 mmol), sowie K₂O₈O₄(OH)₄ (1 mg,

0.001 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 8 h bei RT gerührt, mit H₂O (4 mL), sowie mit Et₂O (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene ölige Rohprodukt wurde sofort in AcCN/H₂O (5 mL, 3:2) gelöst und bei 0 °C mit NaIO₄ versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C gerührt und mit H₂O (2 mL) und Et₂O (2 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 20:1) und in einer Ausbeute von 31 mg (31%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 20:1) = 0.21

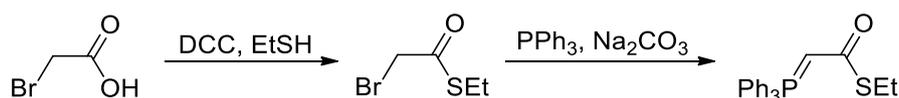
[α]_D²⁰ = +1.70 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.82 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H, 5-H), 1.43–1.57 (m, 4H, 4-H, 6-H) 2.45 (dd, J = 3.3 Hz, J = 2.5 Hz, 2H, 2-H), 3.55 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 7-H), 4.14 (q, J = 5.8 Hz, 1H, 3-H), 9.75 (t, J = 2.5 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), -4.8 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 21.5 (C-5), 25.7 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 32.7 (C-4), 37.6 (C-6), 50.8 (C-2), 62.8 (C-7), 68.1 (C-3), 202.0 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₄₂O₂Si₂ 397.256469, gemessen 397.256703.

S-Ethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)ethanthioat (4-15)¹³¹



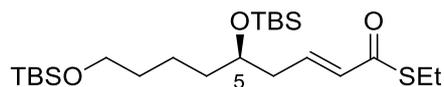
Unter inerten Bedingungen wird Bromessigsäure (50 g, 0.36 mol) in abs. DCM (1.5 L) gelöst und bei 0 °C mit Ethanthiol (34.5 mL, 0.47 mol), sowie DMAP (4.35 g, 0.036 mol) versetzt. Nun wird portionsweise DCC (77.6 g, 0.37 mol) im Verlauf von 45 min hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf RT erwärmt und über 12 h gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt.

Das als gelbes Öl erhaltene Rohprodukt (65 g, 98%) wird in Benzol (500 mL) gelöst und portionsweise mit PPh₃ (75.5 g, 0.287 mol) unter starkem Rühren versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Tage stehen gelassen. Der gebildete farblose kristalline Niederschlag wird abfiltriert, mit Toluol gewaschen und in DCM (200 mL) gelöst. Die erhaltene Lösung wird unter starkem Rühren mit ges. Na₂CO₃-Lösung (100 mL) versetzt und 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der erhaltene weiße Feststoff wird aus DCM/Pentan (2:1) umkristallisiert. Die Umkristallisation ergab das Wittig-Reagenz **4-15** (158.7 g, 98%) als farblose Kristalle.

Smp.: 82 °C

{Ref. Smp.: 79–83 °C}

(*R,E*)-S-Ethyl 5,9-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)non-2-enthioat (4-1)



Der Aldehyd **4-12** (6.9 g, 18.4 mmol) wird in abs. DCM (350 mL) gelöst und bei RT mit dem Ylid **4-15** (13.41 g, 36.82 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 12 h unter Rückfluss gerührt, die flüchtigen Bestandteile am Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit Petrolether gewaschen, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und das als gelbes Öl erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/DE = 20:1) aufgereinigt. Das Produkt (6.8 g) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 81% erhalten.

R_f (PE/DE, 20:1) = 0.31

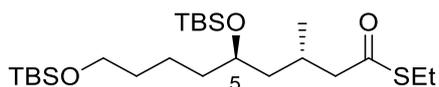
[α]_D²⁰ = +4.39 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 12H, Si(CH₃)₂), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H, SCH₂CH₃), 1.27–1.50 (m, 6H, 6-H, 7-H, 8-H), 2.23–2.36 (m, 2H, 4-H), 2.90 (q, J = 7.3 Hz, 2H, SCH₂CH₃), 3.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 9-H), 3.75 (q, J = 5.6 Hz, 1H, 5-H), 6.06 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 2-H), 6.82–6.89 (m, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14.8 (SCH_2CH_3), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.6 (SCH_2CH_3), 23.0 (C-7), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.8 (C-8), 37.1 (C-6), 40.1 (C-4), 63.0 (C-9), 71.2 (C-5), 130.6 (C-2), 142.0 (C-3), 189.8 (C-1).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2\text{S}$ 483.275490, gemessen 483.275363.

(3*R*,5*R*)-*S*-Ethyl 5,9-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnonanthioat (4-16)¹³²



Unter inerten Bedingungen wird CuBr (97.0 mg, 0.26 mmol), sowie (*S*)-Tol-BINAP (0.26g, 0.39 mmol) in Methyl-*tert*-butylether (400 mL) gelöst und 1 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird auf -75°C gekühlt, tropfenweise mit MeMgBr (3M in Et_2O , 85.8 mL, 257 mmol) versetzt und 15 min gerührt, bevor das Alken **4-1** (23.72 g, 51.47 mmol), gelöst in Methyl-*tert*-butylether (118 mL), über einen Zeitraum von 2 h zugetropft wird. Die Reaktionsmischung wird weitere 2 h bei -75°C gerührt, anschließend mit MeOH (25 mL) gequench und mit ges. NH_4Cl -Lösung (50 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf RT gebracht und die wässrige Phase mit Et_2O (3×40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 20:1) aufgereinigt. Das Produkt (20.4 g) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 86% erhalten.

R_f (PE/DE, 20:1) = 0.42

$[\alpha]_D^{20} = -11.92$ ($c = 1.0$ in DCM)

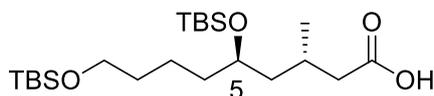
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, SCH_2CH_3), 1.27 – 1.51 (m, 8H, 4-H, 6-H, 7-H, 8-H), 2.12 – 2.21 (m, 1H, 3-H), 2.32 (dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H, 2-H), 2.48 (dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H, 2-H), 2.83 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, SCH_2CH_3), 3.57 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 9-H), 3.65 – 3.71 (m, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14.8 (SCH_2CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.7 (C3- CH_3), 21.3 (SCH_2CH_3), 23.2 (C-

7), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 27.7 (C-3), 33.1 (C-8), 37.6 (C-6), 43.9 (C-4), 52.0 (C-2), 63.1 (C-9), 70.0 (C-5), 198.8 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₅₂O₃Si₂S 499.306790, gemessen 499.306575.

(3*R*,5*R*)-5,9-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnonansäure (3-4)



Zu einer Lösung aus Thioester **4-16** (130 mg, 0.21 mmol) in THF (4 mL) wird bei RT wässrige Lösung aus LiOH (2 mL, 27.17 mg, 0.627 mmol) und H₂O₂ (0.07 mL, 30% in H₂O) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 12 h gerührt und danach mit 1N HCl auf pH 3 gebracht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 2:1) aufgereinigt. Das Produkt (108.5 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 92% erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.36

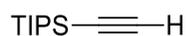
[α]_D²⁰ = -4.06 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 12H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.19–1.52 (m, 8H, 4-H, 6-H, 7-H, 8-H), 2.07–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 2-H), 2.32 (m, 1H, 2-H), 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 9-H), 3.67–3.73 (m, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), -4.2 (Si(CH₃)₂), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 19.8 (C-CH₃), 21.3 (C-7), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 26.8 (C-3), 33.0 (C-8), 37.6 (C-6), 42.2 (C-2), 43.9 (C-4), 63.2 (C-9), 70.2 (C-5), 179.2 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₅₂O₃Si₂ 431.30184, gemessen 431.30268.

Triisopropylsilylacetylen (4-28)¹³³



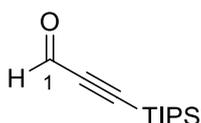
A. Ethynylmagnesiumchlorid.

In einem ausgeheizten Rundkolben wird abs. THF (25 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nun wird Acetylen (5 L/h) in das Lösungsmittel im Verlauf von 1 h eingeleitet. Dabei wird das Gas vorher durch zwei Kühlfallen mit auf –30 °C gekühlter konz. H₂SO₄, sowie nachfolgend durch KOH-Plätzchen geleitet. Nach Erhalt der gesättigten Lösung wird unter fortfolgender Gaseinleitung frisch hergestelltes Butylmagnesiumchlorid¹²³ (23.1 mL, 71.5 mmol, 3.1M) langsam zugetropft, sodass die Innentemperatur nicht 20 °C überschreitet. Nach vollständiger Zugabe wird 30 min Acetylen weiterhin in die Lösung eingeleitet und anschließend durch einen Stickstoffanschluss ersetzt.

B. Triisopropylsilylacetylen.

Zu der in A. hergestellten Lösung wird bei 0 °C eine Lösung aus TIPSCl¹³⁴ (10.0 g, 51.9 mmol) in abs. THF (5 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min bei 0 °C gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und weitere 5 h bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wird mit ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit THF (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden wiederholt mit Eiswasser gewaschen, bis das Volumen der organischen Phase konstant bleibt. Der ölige Rückstand wird über CaCl₂ getrocknet, filtriert und destilliert. Das Produkt wurde als farbloses Öl (8.2 g) in einer Ausbeute von 87% erhalten.

Sdp.: 59 °C (1 mbar); {50-52 °C/0.6 mmHg}

3-(Triisopropylsilyl)propionaldehyd (4-24)¹²⁶

Zu einer Lösung aus TIPS-Acetylen (1.0 g, 5.47 mmol) in Et₂O (5 mL) wird bei 0°C unter Rühren im Verlauf von 30 min tropfenweise *n*-BuLi (6.0 mmol, 2.4 mL, 2.5M in Hexan) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0°C gerührt und anschließend über 30 min bei –78 °C in eine Lösung aus abs. DMF (1 mL) in abs. Et₂O (5 mL) eingeleitet. Die Mischung wird 1 h gerührt und anschließend langsam auf 0 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird anschließend bei 0 °C mit 5%iger H₂SO₄-Lösung gequench bis pH 5 erreicht wird. Es wird 1 h gerührt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase anschließend mit Et₂O (3×5 mL)

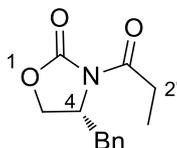
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 10:1) aufgereinigt. Das Produkt (1.02 g) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 89% erhalten.

R_f (PE/DE, 10:1) = 0.75

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.04–1.15 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 9.18 (s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 10.9 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 18.4 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 100.7 (C-3), 104.4 (C-2), 176.5 (C-1).

(R)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (4-27)



(4R)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on¹³⁵ (1 g, 5.6 mmol) wird in abs. THF (17 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wird langsam *n*-BuLi (2.26 mL, 5.66 mmol, 2.5M in Hexan) langsam zugetropft und für 10 min gerührt. Nach Beendigung der Zugabe wird frisch destilliertes Propionylchlorid (0.53 mL, 6.16 mmol) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei -75 °C gerührt, langsam auf RT gebracht und 1 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (2 mL) gequenchet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen mit 1M NaOH-Lösung (2 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der erhaltene ölige Rückstand säulenchromatographisch (PE/DE = 3:2) aufgereinigt. Das Produkt (1.12 g) wurde als weißer kristalliner Feststoff mit einer Ausbeute von 86% erhalten.

R_f (PE/DE, 3:2) = 0.20

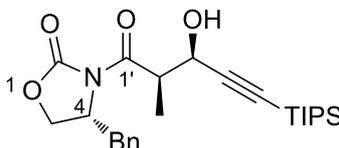
$[\alpha]_D^{20} = -62.4$ ($c = 1.0$ in DCM)

{Ref.¹³⁶ $[\alpha]_D^{20} = -65.0$ ($c = 1.0$ in DCM)}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 3'-H), 2.70 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 2.80-2.97 (m, 2H, 2'-H), 3.22 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.08–4.15 (m, 2H, 5-H), 4.57–4.63 (m, 1H, 4-H), 7.13–7.28 (m, 5H, H_{aromat}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.3 (C-3'), 29.2 (C-2'), 37.9 (CH₂Ph), 55.1 (C-4), 66.2 (C-5), 127.3 (C_{aromat}) 128.9 (C_{aromat}), 129.4 (C_{aromat}), 135.3 (C_{aromat}), 153.5 (C-1), 174.0 (C-1').

(R)-4-Benzyl-3'-((2'R,3'R)-3'-hydroxy-2'-methyl-5'-(triisopropylsilyl)pent-4'-ynoyl)oxazolidin-2-on (4-31)



Unter inerter Atmosphäre wird **4-27** (100 mg, 0.429 mmol) in abs. DCM (1 mL) gelöst, auf –30 °C gekühlt und tropfenweise mit *n*-BuBOTf (0.5 mL, 0.5 mmol, 1M in DCM), sowie anschließend mit Et₃N (50 mg, 0.5 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C gerührt und auf –65 °C abgekühlt. Nun wird tropfenweise der Aldehyd **4-24** (98.8 mg, 0.47 mmol), gelöst in DCM (1 mL) zugegeben und 30 min bei –65 °C, sowie 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit pH 7-Puffer (0.5 mL), MeOH (1.4 mL), sowie MeOH/H₂O₂-Lösung (2:1, 2.35 mL) gequenchet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 3:2) aufgereinigt. Das Produkt (161 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 85% erhalten.

R_f (PE/DE, 3:2) = 0.73

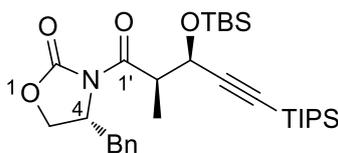
[α]_D²⁰ = –42.21 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (s, 21H, CH(CH₃)₂), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2'-CH₃), 2.73 (dd, J = 13.4 Hz, 9.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.14 (dd, J = 13.4, 3.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.88–3.94 (m, 1H, 2'-H), 4.09–4.16 (m, 2H, 5-H), 4.58–4.64 (m, 1H, 4-H), 4.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.11–7.28 (m, 5H, H_{aromat}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.0(SiCH(CH₃)₂), 12.4 (C2'-CH₃), 18.5 (SiCH(CH₃)₂), 37.7 (CH₂Ph), 44.3 (C-2'), 55.0 (C-4), 63.7 (C-5), 66.2 (C-3'), 86.6 (C-5'), 105.9 (C-4'), 127.4 (C_{aromat}) 128.9 (C_{aromat}), 129.4 (C_{aromat}), 134.9 (C_{aromat}), 152.8 (C-1), 175.1 (C-1').

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₅H₃₇NO₄Si 466.238406, gemessen 466.238156.

(R)-4-Benzyl-3'-((2R',3R')-3-((tert-butyltrimethylsilyloxy)-2'-methyl-5'-(triisopropylsilyl)pent-4'-ynoyl)oxazolidin-2-on (4-32)



Der Alkohol **4-31** (1.0 g, 2.25 mmol) wird bei 0 °C in abs. DCM (30 mL) gelöst und tropfenweise mit 2,6-Lutidin (603 mg, 5.63 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 10 min gerührt bevor TBSOTf¹³⁷ (895 mg, 3.38 mmol) tropfenweise zugegeben wird. Es wird 1 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung (5 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 3:2) aufgereinigt. Das Produkt (854 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 93% erhalten.

R_f (PE/DE, 3:2) = 0.64

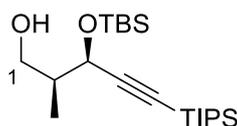
[α]_D²⁰ = -19.05 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.78 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.92 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2'-CH₃), 2.67 (dd, J = 13.4, 9.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.12 (dd, J = 13.1, 2.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.95–4.06 (m, 3H, 2'-H, 5-H), 4.44–4.48 (m, 1H, 4-H), 4.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 3'-H), 7.07 – 7.22 (m, 5H, H_{aromat}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.24 (Si(CH₃)₂), -4.66 (Si(CH₃)₂), 11.1 (SiCH(CH₃)₂), 13.8 (C2'-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiCH(CH₃)₂), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 37.7 (CH₂Ph), 45.7 (C-2'), 55.4 (C-4), 64.5 (C-5), 66.0 (C-3'), 85.4 (C-5'), 107.7 (C-4'), 127.3 (C_{aromat}) 128.9 (C_{aromat}), 129.4 (C_{aromat}), 135.2 (C_{aromat}), 152.8 (C-1), 173.9 (C-1').

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₅₁NO₄Si₂ 580.324883, gemessen 580.324526.

(2S,3R)-3-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-yn-1-ol (4-33)



Zu einer Lösung von **4-32** (130 mg, 0.28 mmol) in THF (10 mL) wird bei 0 °C eine Lösung aus NaBH₄ (53 mg, 1.38 mmol) in Wasser (2 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (2 mL) gequench und 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 3:2) aufgereinigt. Das Produkt (84 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 78% erhalten.

R_f (PE/DE, 3:2) = 0.51

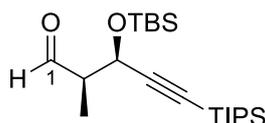
[α]_D²⁰ = +41.00 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.16 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.91 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.06 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.01–2.10 (m, 1H, 2-H), 3.54 (dd, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H, 1-H), 3.88 (dd, J = 11.1, 8.6 Hz, 1H, 1-H), 4.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 12.7 (C-2-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (SiCH(CH₃)₂), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 41.3 (C-2), 65.8 (C-1), 68.1 (C-3), 87.1 (C-5), 106.4 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₁H₄₄O₂Si₂ 407.277205, gemessen 407.277285.

(2R,3R)-3-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynal (3-5)



Der Alkohol **4-33** (580 mg, 1.51 mmol) wird in abs. DCM (12 mL) gelöst und mit NaHCO₃ (421 mg, 4.5 mmol), sowie DMP (836 mg, 1.97 mmol) bei 0 °C versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf RT gebracht und 2 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung (3 mL), sowie mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 mL) gequench. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 10:1) aufgereinigt. Das Produkt (492 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 85% erhalten.

R_f (PE/DE, 10:1) = 0.61

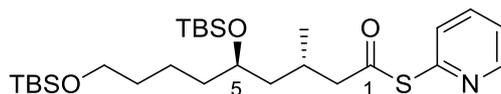
$[\alpha]_D^{20} = +36.30$ ($c = 1.0$ in DCM)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.11$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.15 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 2.51–2.57 (m, 1H, 2-H), 4.7 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, 3-H), 9.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 9.3 (2- CH_3), 11.1 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 52.6 (C-2), 63.8 (C-3), 87.6 (C-5), 106.2 (C-4), 203.6 (C-1).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2$ 405.261555, gemessen 405.261924.

(3*R*,5*R*)-*S*-Pyridin-2-yl 5,9-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnonanthioat (4-57)



Unter inerten Bedingungen wird die Säure **3-4** (250 mg, 0.58 mmol) in abs. DCM (3 mL) gelöst und bei 0 °C mit Thiopyridin (83.8 mg, 0.75 mmol), sowie mit DMAP (7.1 mg, 0.058 mmol) versetzt. Anschließend wird DCC (131.6 mg, 0.64 mmol) portionsweise hinzugegeben, die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit DCM gewaschen und das Filtrat mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 4:1) aufgereinigt. Das Produkt (221 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 72% erhalten.

R_f (PE/DE, 3:1) = 0.39

$[\alpha]_D^{20} = -13.2$ ($c = 1.0$ in DCM)

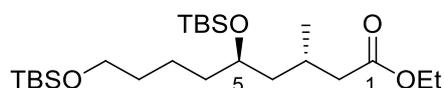
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 6H, ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)), 0.04 (s, 3H $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.05 (s, 3H $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3- CH_3),

1.24–1.35 (m, 3H, 4-H, 6-H), 1.39–1.53 (m, 5H, 4-H, 7-H, 8-H), 2.14–2.29 (m, 1H, 3-H), 2.50 (dd, $J = 14.9, 8.3$ Hz, 1H, 2-H), 2.68 (dd, $J = 14.9, 5.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 9-H), 3.68–3.74 (m, 1H, 5-H), 7.25 (qd, $J = 4.8, 1.3$ Hz, 1H, H_{aromat}), 7.59 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, 3- H_{aromat}), 7.72 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, H_{aromat}), 8.60 (ddd, $J = 2.3, 1.0, 0.8$ Hz, 1H, H_{aromat}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.9$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -3.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.0 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$), 24.6 (C-7), 26.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.0 (C-3), 33.5 (C-8), 38.1 (C-6), 44.3 (C-4), 52.5 (C-2), 63.5 (C-9), 70.4 (C-5), 123.8 (C_{aromat}), 130.4 (C_{aromat}), 137.4 (C_{aromat}), 150.8 (C_{aromat}), 152.3 (C_{aromat}), 196.1 (C-1).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{51}\text{NO}_3\text{Si}_2$ 548.934582, gemessen 548.934409.

(3*R*,5*R*)-Ethyl 5,9-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methylnonanoat (4-49)



Unter inerten Bedingungen wird die Säure **3-4** (500 mg, 1.16 mmol) in abs. DCM (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit abs. Ethanol (69 mg, 1.5 mmol), sowie mit DMAP (14.2 mg, 0.116 mmol) versetzt. Anschließend wird DCC (263.2 mg, 1.27 mmol) portionsweise hinzugegeben, die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit DCM gewaschen und das Filtrat mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 10:1) aufgereinigt. Das Produkt (475 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 89% erhalten.

R_f (PE/DE, 10:1) = 0.76

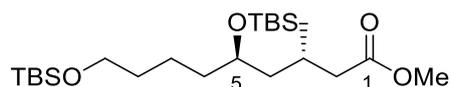
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.4$ ($c = 1.0$ in DCM)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.0$ (s, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.26–1.49 (m, 8H, 4-H, 6-H, 7-H, 8-H), 1.71–1.81 (m, 1H, 3-H), 2.04–2.10 (dd, $J = 17.2, 8.1$ Hz, 1H, 2-H), 2.18–2.24 (dd, $J = 19.5, 10.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 9-H), 3.8 (qd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3$ (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.2 (Si(CH₃)₂), 14.2 (CH₃CH₂O), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 19.8 (SiC(CH₃)₃), 22.6 (3-CH₃), 24.7 (C-7), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 26.9 (C-3), 33.1 (C-8), 37.6 (C-6), 42.6 (C-2) 44.0 (C-4), 60.0 (CH₃CH₂O), 63.1 (C-9), 70.0 (C-5), 172.9 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₅₂O₄Si₂ 483.83764 gemessen 483.83701.

(3*R*,5*R*)-Methyl 5,9-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnonanoat (4-48)



Unter inerten Bedingungen wird die Säure **3-4** (500 mg, 1.16 mmol) in abs. DCM (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit abs. Methanol (48 mg, 1.5 mmol), sowie mit DMAP (14.2 mg, 0.116 mmol) versetzt. Anschließend wird DCC (263.2 mg, 1.27 mmol) portionsweise hinzugegeben, die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit DCM gewaschen und das Filtrat mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 10:1) aufgereinigt. Das Produkt (492 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 95% erhalten.

R_f (PE/DE, 10:1) = 0.62

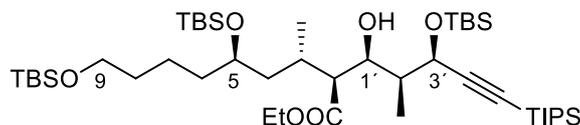
[α]_D²⁰ = -20.1 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.0$ (s, 12H, Si(CH₃)₂), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.14 – 1.47 (m, 8H, 4-H, 6-H, 7-H, 8-H), 1.68 – 1.71 (m, 1H, 3-H), 2.04 – 2.10 (dd, J = 17.4, 7.9 Hz, 1H, 2-H), 2.22 – 2.26 (dd, J = 19.6, 10.3 Hz, 1H, 2-H), 3.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 9-H), 3.61 (s, 3H, COOCH₃), 3.64 – 3.69 (m, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3$ (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.2 (Si(CH₃)₂), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 21.3 (3-CH₃), 24.7 (C-7), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 26.9 (C-3), 33.1 (C-8), 37.6 (C-6), 42.3 (C-2) 44.0 (C-4), 51.3 (CH₃O), 63.2 (C-9), 70.1 (C-5), 173.4 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₅₂O₄Si₂ 469.810652 gemessen 469.810603.

(2*S*,3*R*,5*R*)-Ethyl 5,9-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((1'*S*,2'*S*,3'*R*)-3'-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1'-hydroxy-2'-methyl-5'-(triisopropylsilyl)pent-4'-in-1-yl)-3-methylnonanoat (4-51)



Absoluiertes Diisopropylamin (23.8 mg, 0.235 mmol) in abs. THF (2 mL) wird bei $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit *n*-BuLi (0.09 mL, 0.218 mmol, 2.5M in Hexan) versetzt, langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und anschließend 30 min gerührt.¹³⁸ Die hergestellte LDA-Lösung wird auf $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit dem Ester **4-49** (100 mg, 0.218 mmol) in abs. THF (2 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Aldehyd **3-5** (83.4 mg, 0.218 mmol) gelöst in abs. THF (2 mL) wird tropfenweise in die Reaktionslösung zugegeben und diese über Nacht bei $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH_4Cl -Lsg. (3 mL) bei RT versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phasen mit Et_2O ($3 \times 2\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 25:1) aufgereinigt. Das Produkt (131.60 mg) wurde isomerenrein als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 75% erhalten.

R_f (PE/DE, 25:1) = 0.69

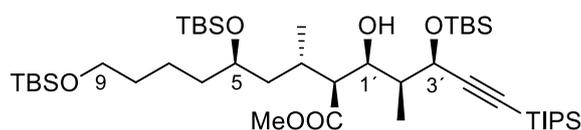
$[\alpha]_D^{20} = +16.5$ ($c = 1.0$ in DCM)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.0$ (s, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.13 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 3H, 3- CH_3), 0.85 (s, 27H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, 2'- CH_3), 1.02 (s, 24H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.17–1.31 (m, 2H, 7-H), 1.21 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.37–1.49 (m, 5H, 6-H, 8-H, 2'-H), 1.74–1.79 (m, 2H, 4-H), 2.22–2.31 (m, 1H, 3-H), 2.42 (dd, $J = 7.6, 3.8\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 3.54 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H, 9-H), 3.61–3.68 (m, 1H, 5-H), 3.91–3.97 (m, 1H, 1'-H), 4.05–4.13 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.85 (d, $J = 2.52\text{ Hz}$, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 11.2 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 11.3 (2'- CH_3), 14.3 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 18.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.1 (3- CH_3), 22.6 (C-7), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 (C-6), 33.2 (C-3), 38.2 (C-8), 39.4 (C-4), 43.1 (C-2'),

54.6 (C-2), 59.9 (COOCH₂CH₃), 63.2 (C-9), 64.9 (C-5), 70.5 (C-3'), 72.4 (C-1'), 85.9 (C-5'), 108.1 (C-4'), 174.0 (C-1).

(2*S*,3*R*,5*R*)-Methyl 5,9-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((1'*S*,2'*S*,3'*R*)-3'-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1'-hydroxy-2'-methyl-5'-(triisopropylsilyl)pent-4'-in-1-yl)-3-methylnonanoat (4-50)



Absoluiertes Diisopropylamin (111.7 mg, 1.1 mmol) in abs. THF (8 mL) wird bei $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit *n*-BuLi (0.4 mL, 1.1 mmol, 2.5M in Hexan) versetzt, langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und anschließend 30 min gerührt.¹²⁹ Die hergestellte LDA-Lösung wird auf $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit dem Ester **4-48** (448 mg, 1.0 mmol) in abs. THF (8 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Aldehyd **3-5** (383 mg, 1.0 mmol) gelöst in abs. THF (8 mL) wird tropfenweise in die Reaktionslösung zugegeben und diese über Nacht bei $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lsg. (12 mL) bei RT versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phasen mit Et₂O (3 × 8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 10:1) aufgereinigt. Das Produkt (630.5 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 76% erhalten.

R_f (PE/DE, 10:1) = 0.49

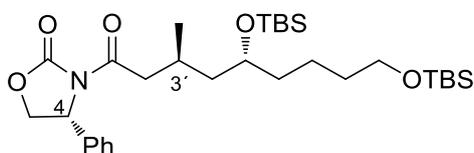
$[\alpha]_D^{20} = +14.8$ ($c = 1.0$ in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 12H, Si(CH₃)₂), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.16 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 3-CH₃), 0.85 (s, 27H, SiC(CH₃)₃), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.02 (s, 24H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.18–1.37 (m, 3H, 4-H, 7-H), 1.39–1.51 (m, 4H, 6-H, 8-H), 1.76–1.82 (m, 1H, 4-H), 2.23–2.35 (m, 1H, 3-H), 2.47 (dd, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H, 2-H), 3.57 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 9-H), 3.64 (s, 3H, COOCH₃), 3.65–3.70 (m, 1H, 5-H), 3.99–4.04 (m, 1H, 1'-H), 4.83 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H, 3'-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 11.2 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 11.4 ($2'$ - CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 18.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.7 (3 - CH_3), 21.0 ($\text{C}-7$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 ($\text{C}-6$), 33.2 ($\text{C}-3$), 38.2 ($\text{C}-8$), 39.3 ($\text{C}-4$), 43.2 ($\text{C}-2'$), 51.1 ($\text{C}-2$), 54.5 (COOCH_3), 63.2 ($\text{C}-9$), 65.1 ($\text{C}-5$), 70.5 ($\text{C}-3'$), 72.3 ($\text{C}-1'$), 86.1 ($\text{C}-5'$), 108.0 ($\text{C}-4'$), 174.5 ($\text{C}-1$).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{92}\text{O}_6\text{Si}_4$ 851.58632 gemessen 851.58731.

(*R*)-4-Benzyl-3-((3'*R*,5'*R*)-5',9'-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3'-methylnonanoyl)oxazolidin-2-on (4-55)



Eine Lösung aus Säure **3-4** (100 mg, 0.231 mmol) in abs. THF (1 mL) wird bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit abs. Triethylamin (60.8 mg, 0.60 mmol), sowie mit Pivaloylchlorid (27.9 mg, 0.231 mmol) versetzt und 1 h bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend werden getrocknetes LiCl (10.8 mg, 0.254 mmol), sowie das Oxazolidinon **4-54** (40.9 mg, 0.231 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Die sich bildende Suspension wird 12 h gerührt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (1 mL) versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 2:1) aufgereinigt. Das Produkt (110.8 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 81% erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.51

$[\alpha]_D^{20} = -4.2$ ($c = 0.8$ in DCM)

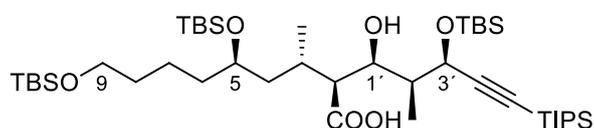
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (s, 18H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $3'$ - CH_3), 1.22 – 1.33 (m, 3H, $3'$ -H, $5'$ -H), 1.39 – 1.50 (m, 6H, $4'$ -H, $6'$ -H, $8'$ -H), 2.68 (dd, $J = 13.4, 9.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 2.77 (dd, $J = 15.9, 5.8$ Hz, 1H, $2'$ -H), 2.87 (dd, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H, $2'$ -H), 3.28 (dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $9'$ -

H), 3.66–3.73 (m, 1H, 5'-H), 4.07–4.16 (m, 2H, 5-H), 4.63 (dddd, J = 10.4, 7.0, 3.5, 3.4 Hz, 1H, 4-H), 7.16–7.3 (m, 5H, H_{aromat}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.2 (Si(CH₃)₂), 18.1 (SiC(CH₃)), 18.3 (SiC(CH₃)), 19.9 (3'-CH₃), 21.3 (C'-7), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 27.0 (C-3'), 33.1 (C-8'), 37.7 (C-6'), 43.1 (C-2') 43.9 (C-4'), 55.1 (C-4), 63.2 (C-9'), 66.0 (C-3'), 70.0 (C-5'), 127.3 (C_{aromat}), 128.9 (C_{aromat}), 129.4 (C_{aromat}) 135.3 (C_{aromat}), 153.4 (C-1), 172.5 (C-1').

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₂H₅₇NO₅Si₂ 591.982074 gemessen 591.982024.

(2S,3R,5R)-5,9-Bis((tert)-butyldimethylsilyloxy)-2-((1'S,2'S,3'R)-3'-((tert)-butyldimethylsilyloxy)-1'-hydroxy-2'-methyl-5'-(triisopropylsilyl)pent-4'-yn-1'-yl)-3-methylnonansäure (4-35)



Variante A: Enolisierung mit LDA

Absoluiertes Diisopropylamin (113.3 mg, 1.12 mmol) wird in abs. THF (5 mL) gelöst, auf -75 °C abgekühlt und mit *n*-BuLi (0.49 mL, 1.24 mmol, 2.5M in Hexan) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und 1 h gerührt, bevor sie wieder auf -75 °C abgekühlt wird. Nun wird tropfenweise die Säure **3-4** (243 mg, 0.56 mmol) gelöst in abs. THF (5 mL) zugegeben, die Reaktionsmischung 1 h bei -75 °C und 1 h bei -20 °C gerührt. Danach wird die gebildete gelbe Lösung auf -75 °C abgekühlt, tropfenweise mit dem Aldehyd **3-5** (236 mg, 0.617 mmol) gelöst in abs. THF (5 mL) versetzt und 14 h bei -75 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit pH 7-Puffer (10 mL, KH₂PO₄/Na₂HPO₄) gequench, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 2:1) aufgereinigt. Das Produkt (130.1 mg) wurde als farbloses ÖL mit einer Ausbeute von 27% erhalten.

Variante B: Enolisierung mit tert-BuLi

Die Säure **3-4** (100 mg, 0.235 mmol), gelöst in abs. Et₂O (2 mL), wird bei -75 °C mit *tert*-BuLi (0.3 mL, 0.51 mmol, 1.7M) versetzt, die Reaktionsmischung 1 h bei -75 °C und 1 h bei -10 °C gerührt. Danach wird die gebildete gelbe Lösung auf -75 °C abgekühlt, tropfenweise mit dem Aldehyd **3-5** (107.9 mg, 0.282 mmol) gelöst in abs. THF (5 mL) versetzt und 14 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit pH 7-Puffer (10 mL, KH₂PO₄/Na₂HPO₄) gequenchet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 2:1) aufgereinigt. Das Produkt (87.3 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 42% erhalten.

R_f (PE/DE, 4:1) = 0.21

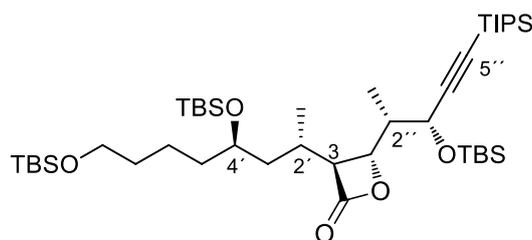
[α]_D²⁰ = +4.8 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 12H, Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.15 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.87 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.04 (s, 24H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.23–1.30 (m, 4H, 4-H, 7-H), 1.40–1.51 (m, 4H, 6-H, 8-H), 1.83–1.94 (m, 1H, 2'-H), 2.01–2.12 (m, 1H, 3-H), 2.48 (t, J = 6.1 Hz, 1H, 2-H), 3.57 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 9-H), 3.63–3.70 (m, 1H, 5-H), 4.33 (dd, J = 7.3, 3.3 Hz, 1H, 1'-H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 3'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (Si(CH₃)₂), -5.1 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), 9.1 (2'-CH₃), 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiCH(CH₃)₂), 18.6 (SiC(CH₃)₃), 21.4 (3-CH₃), 25.6 (C-7), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 28.2 (C-6), 33.1 (C-3), 38.4 (C-8), 39.4 (C-4), 41.7 (C-2'), 55.0 (C-2), 63.1 (C-9), 66.7 (C-5), 69.9 (C-3'), 70.9 (C-1'), 87.2 (C-5'), 107.6 (C-4'), 179.2 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₃H₉₀O₆Si₄ 837.57067 gemessen 837.57090.

(3*S*,4*S*)-3-((2'*R*,4'*R*)-4',8'-Bis(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)octan-2-yl)-4-((2''*S*,3''*R*)-3''-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5''-(triisopropylsilyl)pent-4''-yn-2''-yl)oxetan-2-on (4-38)



Die Hydroxysäure **4-35** (100 mg, 0.122 mmol) wird in abs. Pyridin (1 mL) gelöst, bei 0 °C tropfenweise mit Benzolsulfonylchlorid (64.5 mg, 0.366 mmol) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Nachdem kein Edukt mehr im Reaktionsgemisch vorhanden ist (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit Eiswasser (2 mL) gequenchet und mit Et₂O (3 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 10:1) aufgereinigt. Das Produkt (68 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 79% erhalten.

R_f (PE/DE, 4:1) = 0.41

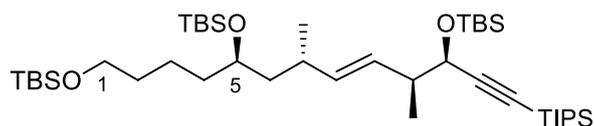
[α]_D²⁰ = +3.8 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 12H, Si(CH₃)₂), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 1''-H), 1.06 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 1'-H), 1.24–1.33 (m, 4H, 3'-H, 6'-H), 1.41–1.51 (m, 4H, 5'-H, 7'-H), 1.83–1.94 (ddd, J = 9.4, 6.4, 3.8 Hz, 1H, 2'-H), 1.96–2.04 (m, 1H, 2''-H), 3.37 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H, 3-H), 3.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 8'-H), 3.72–3.78 (m, 1H, 4'-H), 4.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 3''-H), 4.48 (dd, J = 7.1, 3.8 Hz, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.0 (Si(CH₃)₂), 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 11.4 (C-1'), 17.5 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiCH(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (C-1'), 21.3 (C-6'), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 29.1 (C-5'), 29.7 (C-7'), 33.1 (C-2'), 38.0 (C-3'), 40.6 (C-2'), 44.3 (C-3), 60.9 (C-8'), 63.1 (C-4'), 65.5 (C-3'), 69.6 (C-4), 87.6 (C-5'), 106.1 (C-4'), 171.3 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₃H₈₈O₅Si₄ 819.56010 gemessen 819.56112.

(5*R*,7*S*,10*R*,11*R*,*E*)-1,5,11-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7,10-dimethyl-13-(triisopropylsilyl)tridec-8-en-12-yn-1-ol (4-39)



Das Lacton **4-38** (7.2 g, 9.03 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in einem Rundkolben vorgelegt und über 4 h mit einem Ölbad auf 190 °C erwärmt. Das entstandene Rohprodukt wird nach dem Abkühlen auf RT säulenchromatographisch (PE/DE = 10:1) aufgereinigt. Das Produkt (5.9 g) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 87% erhalten.

R_f (PE/DE, 4:1) = 0.73

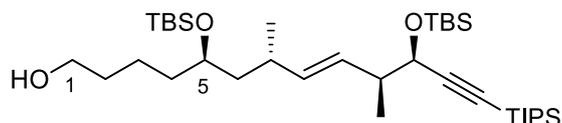
$[\alpha]_D^{20} = +21.5$ (c = 1.0 in DCM)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 6H, (Si CH_3)₂), 0.04 (s, 6H, (Si(CH_3)₂), 0.07 (s, 3H, (Si CH_3)₂), 0.08 (s, 3H, (Si(CH_3)₂), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)₃), 0.89 (s, 18H, SiC(CH_3)₃), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 7- CH_3), 1.06 (s, 24H, Si($\text{CH}(\text{CH}_3)$)₂), 10- CH_3), 1.26–1.53 (m, 8H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H), 2.17 (ddd, J = 13.6, 7.1, 6.8 Hz, 1H, 7-H), 2.31 (dd, J = 6.8, 6.3 Hz, 1H, 10-H), 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 3.65 (q, J = 5.6 Hz, 1H, 5-H), 4.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 11-H), 5.32 (dd, J = 15.4, 7.3 Hz, 1H, 9-H), 5.40 (dd, J = 15.7, 7.6 Hz, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.3 (Si(CH_3)₂), -5.1 (Si(CH_3)₂), -4.5 (Si(CH_3)₂), -4.4 (Si(CH_3)₂), -4.3 (Si(CH_3)₂), 11.2 (SiCH(CH_3)₂), 16.0 (10- CH_3), 18.1 (SiC(CH_3)₃), 18.2 (SiC(CH_3)₃), 18.4 (SiC(CH_3)₃), 18.6 (SiCH(CH_3)₂), 20.6 (7- CH_3), 21.3 (C-3), 25.7 (SiC(CH_3)₃), 25.9 (SiC(CH_3)₃), 26.0 (SiC(CH_3)₃), 33.2 (C-2), 37.0 (C-7), 44.0 (C-6), 44.6 (C-10), 63.2 (C-1), 67.8 (C-5), 70.2 (C-11), 85.0 (C-13), 108.6 (C-14), 130.1 (C-8), 136.9 (C-9).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{88}\text{O}_3\text{Si}_4$ 775.57027 gemessen 775.57091.

(5*R*,7*R*,10*S*,11*R*,*E*)-5,11-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7,10-dimethyl-13-(triisopropylsilyl)tridec-8-en-12-yn-1-ol (4-59)



Das Olefin **4-39** (310 mg, 0.41 mmol) wird in abs. MeOH/DCM (8 mL, 1:1) gelöst, bei 0 °C mit PPTS (10.3 mg, 0.41 mmol) versetzt und das Gemisch langsam auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei RT gerührt, mit Triethylamin (0.1 mL) gequench und mit H_2O

(5 mL), sowie DCM (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 2:1) aufgereinigt. Das Produkt (144 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 64% (auf zurückgewonnenes Edukt (44 mg)) gerechnet erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.45

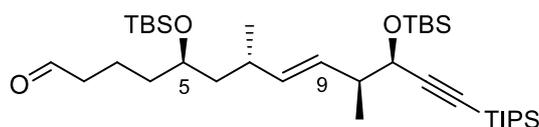
[α]²⁰_D = +27.1 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 7-CH₃), 1.05 (s, 24H, Si(CH(CH₃)₂)₃, 10-CH₃), 1.24–1.48 (m, 6H, 3-H, 4-H, 6-H), 1.50–1.57 (m, 2H, 2-H), 2.16 (ddd, J = 13.9, 7.1, 6.8 Hz, 1H, 7-H), 2.30 (dd, J = 6.6, 6.3 Hz, 1H, 10-H), 3.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 1-H), 3.66 (m, 1H, 5-H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 11-H), 5.31 (dd, J = 15.7, 7.3 Hz, 1H, 9-H), 5.40 (dd, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.3 (Si(CH₃)₂), 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 16.0 (10-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (SiCH(CH₃)₂), 20.6 (7-CH₃), 21.1 (C-3), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 33.0 (C-7), 33.2 (C-4), 36.7 (C-2), 44.0 (C-6), 44.5 (C-10), 62.9 (C-1), 67.7 (C-5), 70.0 (C-11), 85.0 (C-13), 108.6 (C-14), 130.1 (C-8), 136.8 (C-9).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₆H₇₄O₃Si₃ 661.483797 gemessen 661.484030.

(5*R*,7*R*,10*S*,11*R*,*E*)-5,11-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7,10-dimethyl-13-(triisopropylsilyl)tridec-8-en-12-ynal (4-60)



Der Alkohol **4-59** (160 mg, 0.25 mmol) wird in abs. DCM (12 mL) gelöst und bei 0 °C mit NaHCO₃ (40 mg, 0.476 mmol), sowie mit Dess-Martin-Periodinan (150 mg, 0.375 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt, mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (2

mL), sowie mit ges. NaHCO₃-Lsg (2 mL) gequenchet und 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 10:1) aufgereinigt. Das Produkt (130 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 82% erhalten.

R_f (PE/DE, 6:1) = 0.82

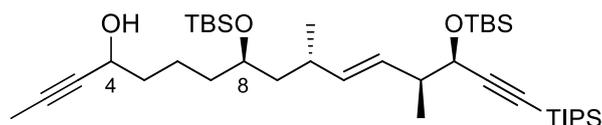
[α]²⁰_D = +25.5 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 7-CH₃), 1.05 (s, 24H, Si(CH₃)₂)₃, 10-CH₃), 1.24–1.34 (m, 2H, 6-H), 1.38–1.51 (m, 2H, 3-H), 1.58–1.73 (m, 2H, 4-H), 2.14 (ddd, J = 14.1, 7.1, 6.8 Hz, 1H, 7-H), 2.31 (dd, J = 6.8, 6.3 Hz, 1H, 10-H), 2.39 (ttt, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H, 2-H), 3.67 (q, J = 6.1 Hz, 1H, 5-H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 11-H), 5.30 (dd, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H, 9-H), 5.41 (dd, J = 15.7, 7.6 Hz, 1H, 8-H), 9.74 (t, J = 1.8 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 16.0 (10-CH₃), 17.6 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (SiCH(CH₃)₂), 20.8 (7-CH₃), 22.6 (C-3), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 33.3 (C-7), 36.2 (C-4), 44.0 (C-6), 44.0 (C-2), 44.4 (C-10), 67.7 (C-5), 70.0 (C-11), 85.0 (C-13), 108.6 (C-14), 130.3 (C-8), 136.6 (C-9), 202.4 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na+MeOH]⁺ berechnet für C₃₆H₇₂O₃Si₃ 691.494362 gemessen 691.494713.

(8*R*,10*R*,13*S*,14*R*,*E*)-8,14-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10,13-dimethyl-16-(triisopropylsilyl)hexadeca-11-en-2,15-diyn-4-ol (3-3)



Unter inerten Bedingungen wird Brompropen (2.2 mL, 25.02 mmol) gelöst in abs. THF (80 mL) bei -75 °C tropfenweise mit BuLi (15.2 mL, 38.02 mmol) versetzt und 2 h gerührt. Anschließend wird der Aldehyd **4-60** (10.46 g, 16.41 mmol) gelöst in abs. THF (20 mL) langsam zutropft. Nach 2 h Reaktionszeit bei -75 °C wird die Mischung langsam auf RT

erwärmt, 1 h bei RT gerührt und mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 6:1) aufgereinigt. Das Produkt (10.24 g) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 92% erhalten.

R_f (PE/DE, 6:1) = 0.21

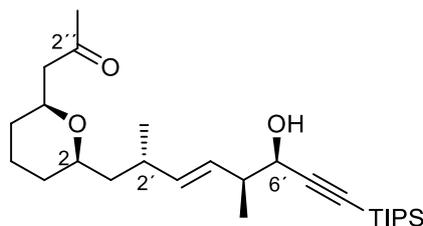
[α]_D²⁰ = +20.7 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.05 (s, 24H, Si(CH(CH₃)₂)₃, 13-CH₃), 1.24–1.33 (m, 2H, 9-H), 1.38–1.50 (m, 4H, 5-H, 6-H), 1.58–1.65 (m, 2H, 7-H), 1.82 (d, J = 2.0 Hz, 3H, 1-H), 2.17 (ddd, J = 13.9, 7.1, 6.8 Hz, 1H, 10-H), 2.31 (dd, J = 6.8, 6.1 Hz, 1H, 13-H), 3.67–3.73 (m, 1H, 8-H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 11-H), 4.27–4.35 (m, 1H, 4-H), 5.32 (dd, J = 15.4, 7.3 Hz, 1H, 12-H), 5.40 (dd, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H, 11-H), 9.74 (t, J = 1.8 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.3 (Si(CH₃)₂), 3.5 (C-1), 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 16.0 (13-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (SiCH(CH₃)₂), 20.6 (10-CH₃), 20.7 (C-6), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 33.2 (C-10), 36.7 (C-7), 38.4 (C-5), 44.0 (C-9), 44.5 (C-13), 62.7 (C-4), 67.7 (C-8), 70.0 (C-14), 80.4 (C-2), 81.0 (C-3), 85.0 (C-15), 108.6 (C-16), 130.1 (C-11), 136.8 (C-12).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₉H₇₆O₃Si₃ 699.499447 gemessen 699.500080.

1-((2*S*, 6*R*)-6-((2'*R*, 5'*S*, 6'*R*, *E*)-6'-Hydroxy-2',5'-dimethyl-8-(triisopropylsilyl)oct-3'-en-7'-yn-1'-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propan-2''-on (4-62)



Der Alkohol **3-3** (600 mg, 0.89 mmol) wird in DCM (50 mL) gelöst und bei 0 °C mit dem Gold-Katalysator **4-63**¹³⁹ (68 mg, 0.089 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und 3 h gerührt. Nachdem das gesamte Edukt zum Enon **4-61** umgesetzt worden ist,

wird die Lösung mit PTSA (338 mg, 1.78 mmol) versetzt und weitere 8 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 2:1) aufgereinigt. Das Produkt (327 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 77% erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.23

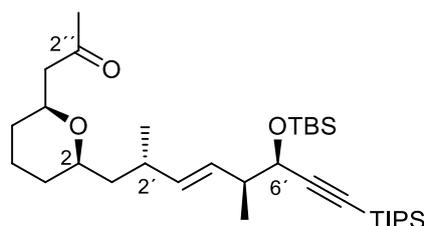
[α]²⁰_D = +30.6 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.05 (s, 24H, Si(CH(CH₃)₂)₃, 5'-CH₃), 1.19–1.28 (m, 4H, 3-H, 4-H), 1.47–1.59 (m, 4H, 5-H, 1'-H), 2.16 (s, 3H, 3''-H), 2.30 (dd, J = 7.1, 6.8 Hz, 1H, 2'-H), 2.35 (m, 1H, 7'-H), 2.39 (dd, J = 10.7, 4.8 Hz, 1H, 1''-H), 2.66 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H, 1''-H), 3.30–3.36 (m, 1H, 2-H), 3.70–3.76 (m, 1H, 6-H), 4.20 (d, J = 4.6 Hz, 6'-H), 5.39 (dd, J = 16.4, 8.3 Hz, 1H, 4'H), 5.53 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H, 3'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 16.7 (5'-CH₃), 18.6 (SiCH(CH₃)₂), 19.8 (2'-CH₃), 23.5 (C-4), 29.7 (C-2'), 31.0 (C-3''), 31.5 (C-5), 32.5 (C-3), 34.2 (C-1'), 43.4 (C-5'), 50.3 (C-1''), 66.6 (C-2), 74.4 (C-6'), 75.7 (C-6), 86.2 (C-8'), 107.0 (C-7'), 127.7 (C-3'), 140.0 (C-4'), 207.7 (C-2'').

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₇H₄₈O₃Si 471.326493 gemessen 471.326944.

1-((2*S*,6*R*)-6-((2'*R*,5'*S*,6'*R*,*E*)-6'-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2',5'-dimethyl-8'-(triisopropylsilyl)oct-3'-en-7'-yn-1'-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propan-2''-on (4-34)



Der Alkohol **4-62** (330 mg, 0.78 mmol) wird bei 0 °C in abs. DCM (10 mL) gelöst und tropfenweise mit 2,6-Lutidin (166.6 mg, 1.56 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 10 min gerührt bevor TBSOTf (245 mg, 0.93 mmol) tropfenweise zugegeben wird. Es wird 1 h

bei RT gerührt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung (3 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und in Vakuum eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/DE = 2:1) aufgereinigt. Das Produkt (377 mg) wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 91% erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.71

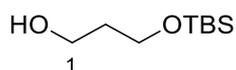
[α]_D²⁰ = +25.3 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂), -0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.05 (s, 24H, Si(CH(CH₃)₂)₃, 5'-CH₃), 1.09–1.23 (m, 4H, 3-H, 4-H), 1.42–1.57 (m, 4H, 5-H, 1'-H), 2.14 (s, 3H, 3''-H), 2.20–2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.29 (dd, J = 6.6, 5.6 Hz, 1H, 2'-H), 2.37 (dd, J = 15.2, 4.8 Hz, 1H, 1''-H), 2.62 (dd, J = 14.9, 8.1 Hz, 1H, 1''-H), 3.26–3.32 (m, 1H, 2-H), 3.66–3.72 (m, 1H, 6-H), 4.20 (d, J = 4.6 Hz, 6'-H), 5.33 (dd, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H, 4'H), 5.38 (dd, J = 15.7, 6.8 Hz, 1H, 3'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.2 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 15.8 (C5'-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (SiCH(CH₃)₂), 19.7 (2'-CH₃), 23.5 (C-4), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 31.1 (C-2'), 31.3 (C-3'), 31.6 (C-5), 32.4 (C-3), 34.2 (C-1), 43.4 (C-5'), 43.9 (C-1'), 50.3 (C-1'), 67.4 (C-2), 74.5 (C-6'), 75.5 (C-6), 84.9 (C-8'), 108.6 (C-7'), 129.7 (C-3'), 136.6 (C-4'), 207.8 (C-2').

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₃H₆₂O₃Si₂ 585.41297 gemessen 585.41300.

3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propan-1-ol (4-66)¹⁴⁰



Unter inerten Bedingungen wird Natriumhydrid (3.3 g, 0.137 mol, 60% in Mineralöl) in abs. THF (200 mL) vorgelegt. Nun wird Propandiol (9.89 g, 0.13 mol) bei 0 °C unter Gasentwicklung tropfenweise zugegeben und die Suspension nach vollständiger Zugabe 15 min lang bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird danach auf RT gebracht und 1 h gerührt, bevor eine Lösung aus TBSCl (19.6 g, 0.13 mol) in abs. THF (70 mL) langsam hinzugegossen wird. Die gelbliche Suspension wird 12 h bei RT gerührt und anschließend mit H₂O (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×30 mL)

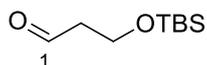
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 2:1) und in einer Ausbeute von 14.4 g (58%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.41

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = -0.01 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.00 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.71 (q, J = 5.9 Hz, 2H, 2-H), 3.38 (s, 1H, CH_2OH), 3.71 (t, J = 5.82 Hz, 2H, 3-H), 3.76 (t, J = 5.81 Hz, 2H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 34.2 (C-2), 59.6 (C-1), 61.2 (C-3).

3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal (**4-64**)¹³⁹



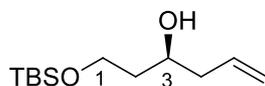
Zu einer Lösung aus DMSO (33.2 mL, 0.42 mol) in DCM (40 mL) wird bei $-75\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung aus Oxalylchlorid (20.8 mL, 0.24 mol) in DCM (100 mL) langsam hinzutropft ohne dass die Temperatur der Lösung $-60\text{ }^\circ\text{C}$ übersteigt. Nach vollständiger Zugabe wird 10 min bei $-75\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, gefolgt von einer tropfenweisen Zugabe des Alkohols **4-66** (38.6 g, 0.203 mol) in DCM (40 mL). Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt, anschließend mit Triethylamin (66 mL, 0.9 mol) versetzt, auf RT gebracht und 1 h gerührt. Die entstandene weiße Suspension wird mit H_2O (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 4:1) und in einer Ausbeute von 24.3 g (63%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 4:1) = 0.67

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = -0.01 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.51 (dt, J = 6.1, 2.0 Hz, 2H, 2-H), 3.92 (t, J = 6.1 Hz, 2H, 3-H), 9.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 46.4 (C-2), 57.3 (C-3), 201.7 (C-1).

(S)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-en-3-ol (4-67)¹⁰⁷



Zu einer frisch hergestellten Suspension aus (–)-B-Allyldiisopinocampheylboran (5.75 mmol) in abs. Et_2O (20 mL) wird der in abs. Et_2O (10 mL) gelöste Aldehyd **4-64** (1.0 g, 4.6 mmol) bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ sehr langsam hinzugegossen und nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch 1.5 h bei $-75\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Verlauf einer Stunde auf RT gebracht, 1 h gerührt, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und langsam mit 3M NaOH (6 mL), mit H_2O_2 (30%ig, 2.5 mL), sowie mit ges. NaHCO_3 (8 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 10 h bei RT gerührt und mit Et_2O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 2:1) und in einer Ausbeute von 860 mg (81%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.44

ee = 91.3%

$[\alpha]_D^{20} = -6.3$ (c = 1.0 in DCM)

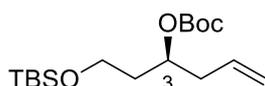
{Ref.: $[\alpha]_D^{20} = -6.9$ (c = 1.0 in CHCl_3)¹⁴¹}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.61–1.66 (m, 2H, 2-H), 2.16–2.26 (m, 2H, 4-H), 3.75–3.80 (m, 1H, 3-H), 3.82–3.89 (m, 2H, 1-H), 5.03–5.10 (m, 2H, 6-H), 5.80 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.7 (C-2), 41.9 (C-4), 62.5 (C-1), 71.1 (C-3), 117.2 (C-6), 135.0 (C-5).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ 253.15943, gemessen 253.15963.

(S)-*tert*-Butyl (1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-en-3-yl)carbonat



Eine Lösung aus Alkohol **4-67** (1.0 g, 4.33 mmol) und DMAP (16.5 mg, 0.14 mmol) in abs. DCM (10 mL) wird tropfenweise mit Boc_2O (1.24 g, 5.72 mmol) gelöst in DCM (10 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit H_2O (5 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 4:1) und in einer Ausbeute von 24.3 g (63%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.39

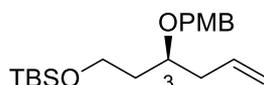
$[\alpha]_D^{20} = +20.4$ (c = 1.0 in DCM)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.01 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.44 (s, 9H, $((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})$), 1.73–1.83 (m, 2H, 2-H), 2.31–2.42 (m, 2H, 4-H), 3.62–3.66 (m, 2H, 1-H), 4.79–4.89 (m, 1H, 3-H), 5.03–5.10 (m, 2H, 6-H), 5.70–5.81 (m, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 ($((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})$), 36.5 (C-2), 38.7 (C-4), 38.9 ($((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})$), 59.1 (C-1), 73.5 (C-3), 117.8 (C-6), 133.2 (C-5), 153.1 ($((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})$).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$ 353.21186, gemessen 353.21196.

(S)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-5-en (4-68**)¹⁰⁸**



*Variante A: Schützung mit PMBCl*¹⁴²

Alkohol **4-67** (1.0 g, 4.33 mmol) wird in abs. DMF (15.6 mL) gelöst und bei 0 °C mit NaH (190 mg, 7.76 mmol, 60% in Mineralöl) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 min gerührt und tropfenweise mit PMBCl (0.64 mL, 4.76 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 12 h bei RT gerührt und anschließend mit H_2O (5 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am

Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 2:1) und in einer Ausbeute von 607 mg (40%) in Form von farblosem Öl erhalten.

Variante B: Schützung mit PMB-Imidat

Alkohol **4-67** (100 mg, 0.43 mmol), sowie 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat¹⁴³ (182.2 mg, 0.645 mmol) werden in abs. DCM (3 mL) gelöst und mit CSA (1 mg, 0.0043 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 12 h bei RT gerührt und anschließend mit H₂O (2 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 2:1) und in einer Ausbeute von 98 mg (65%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.81

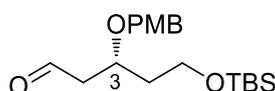
[α]_D²⁰ = +8.5 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.60–1.76 (m, 2H, 2-H), 2.13–2.22 (m, 1H, 4-H), 2.28 (t, J = 5.9 Hz, 1H, 4-H), 3.44–3.48 (m, 1H, 3-H), 3.55–3.69 (m, 2H, 1-H), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.39 (d, J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.96–5.06 (m, 2H, 6-H), 5.71–5.85 (m, 1H, 5-H), 6.81 (dd, J = 6.6, 2.3 Hz, 2H, H_{aromat}), 7.20 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 2H, H_{aromat}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 37.2 (C-2), 38.5 (C-4), 55.1 (PhOCH₃), 59.6 (C-1), 70.8 (OCH₂Ph), 75.1 (C-3), 113.7 (C_{aromat}), 116.9 (C-6), 129.2 (C_{aromat}), 130.9 (C_{aromat}), 134.9 (C-5), 159.0 (C_{aromat}).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₃₄O₃Si 373.21694, gemessen 373.21735.

(R)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)pentanal (3-2)



Das Alken **4-67** (543 mg, 1.49 mmol) wird in H₂O/*tert*BuOH (27 mL, 1:1) gelöst und bei 0 °C mit K₃Fe(CN)₆ (1.56 g, 4.73 mmol), K₂CO₃ (652 mg, 4.73 mmol), sowie K₂O₈O₄(OH)₄ (6.8 mg, 0.075 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 8 h bei RT gerührt und danach mit

H₂O (4 mL), sowie mit Et₂O (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene ölige Rohprodukt wird in Acetonitril (5 mL) gelöst und mit NaIO₄ versetzt. Das Gemisch wird 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit H₂O (10 mL) und Et₂O (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 20:1) und in einer Ausbeute von 240 mg (46%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.43

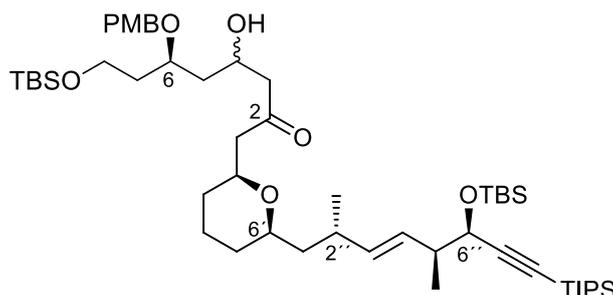
[α]²⁰_D = +4.5 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.65–1.73 (m, 1H, 4-H), 1.80–1.88 (m, 1H, 4-H), 2.58–2.60 (2H, 2-H), 3.62–3.69 (m, 2H, 5-H), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (q, J = 6.6 Hz, 1H, 3-H), 4.43 (d, J = 2.5 Hz, 2H, OCH₂Ph), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{aromat}), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{aromat}), 9.71 (t, J = 2.5 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.5 (Si(CH₃)₂), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 37.3 (C-4), 48.6 (C-2), 55.2 (PhOCH₃), 59.1 (C-5), 71.1 (OCH₂Ph), 71.4 (C-3), 113.8 (C_{aromat}), 129.3 (C_{aromat}), 130.2 (C_{aromat}), 159.2 (C_{aromat}), 201.6 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₃₄O₃Si 375.19621, gemessen 375.19632.

(6R)-8-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((2'S,6'R)-6'-((2''R,5''S,6''R,E)-6''-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2'',5''-dimethyl-8''-(triisopropylsilyl)oct-3''-en-7''-yn-1''-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-hydroxy-6-((4-methoxybenzyl)oxy)octan-2-on (4-70)



Unter inerter Atmosphäre wird das Keton **4-34** (347 mg, 0.62 mmol) in abs. Et₂O (2 mL) gelöst und tropfenweise zu einer LDA-Lösung (0.65 mL, 0.65 mmol, 1M in Hexan/THF) bei -75 °C zugegeben. Anschließend wird 1 h bei -75 °C gerührt und der Aldehyd **3-2** (239 mg, 0.62 mmol) gelöst in Et₂O (1 mL) tropfenweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung 1 h gerührt und mit pH 7-Puffer (2 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 2:1) und in einer Ausbeute von 391 mg (67%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.19

[α]_D²⁰ = +14.1 (c = 1.0 in DCM)

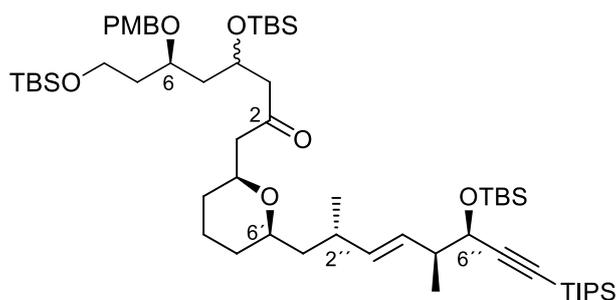
d.r. = 2:1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Hauptisomer: δ = 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.03 (d, J = 16.2 Hz, 6H, Si(CH₃)₂), 0.84 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 2''-CH₃), 1.01 (s, 24H, SiCH(CH₃)₂, 5''-CH₃), 1.39–1.56 (m, 6H, 1''-H, 5'-H, 4'-H), 1.58–1.83 (m, 6H, 5-H, 7-H, 3'-H), 2.15–2.23 (m, 1H, 5''-H), 2.24–2.38 (m, 2H, 2''-H, 1-H), 2.51–2.64 (m, 1H, 1-H), 3.20–3.30 (m, 1H, 6'-H), 3.60–3.70 (m, 3H, 6-H, 8-H), 3.72 (s, 3H, PhOCH₃), 3.77–3.84 (m, 1H, 2'-H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 6''-H), 4.23–4.32 (m, 1H, 4-H), 4.34–4.51 (m, 2H, OCH₂Ph), 5.30 (ddd, J = 8.6, 6.8, 2.8 Hz, 1H, 4''-H), 5.36 (dd, J = 15.7, 7.1 Hz, 1H, 3''-H), 6.78–6.81 (m, 2H, H_{aromat}), 7.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H, H_{aromat}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) Hauptisomer: δ = -5.5 (Si(CH₃)₂), -5.2(Si(CH₃)₂), -4.6(Si(CH₃)₂), 11.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 15.1 (5''-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.5 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 19.8 (SiC(CH₃)₃), 20.0 (2''-CH₃), 23.3 (C-4), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 31.1 (C-2''), 31.4 (C-3'), 32.2 (C-5'), 32.3 (C-7), 37.3 (C-1'), 43.2 (C-5), 43.8 (C-5'), 49.8 (C-1), 51.1 (C-3), 55.0 (CH₃OPh), 59.3 (C-8), 67.6 (C-4), 70.4 (OCH₂Ph), 71.4 (C-6'), 73.2 (C-6''), 75.5 (C-2'), 75.6 (C-6), 84.8 (C-8'), 108.9 (C-7'), 113.7 (C_{aromat}), 129.4 (C_{aromat}), 129.8 (C_{aromat}), 130.6 (C-3'), 136.3 (C-4'), 159.1 (C_{aromat}).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₅₂H₉₄O₇Si₃ 937.61996, gemessen 937.62065.

(6R)-4,8-Bis((tert)-butyldimethylsilyloxy)-1-((2'S,6'R)-6'-((2''R,5''S,6''R,E)-6''-((tert)-butyldimethylsilyloxy)-2'',5''-dimethyl-8''-(triisopropylsilyloct-3''-en-7''-yn-1''-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-hydroxy-6-((4-methoxybenzyl)oxy)octan-2-on (4-71)



Alkohol **4-70** (4.4 g, 4.8 mmol) wird in abs. DCM (75 mL) gelöst und bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (1.4 mL, 12.0 mmol) tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird 20 min gerührt und anschließend wird TBSOTf (2.5 g, 9.6 mmol) tropfenweise langsam dazugegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und 1 h gerührt. Danach wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 2:1) und in einer Ausbeute von 3.71 g (75%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.77

[α]_D²⁰ = +11.6 (c = 1.0 in DCM)

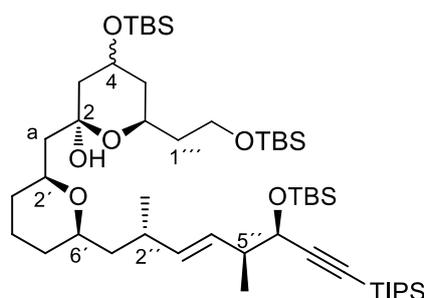
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.00 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.81 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.85 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 2''-CH₃), 0.99 (d, J = 3.3 Hz, 3H, 5''-CH₃), 1.01 (s, 21H, SiCH(CH₃)₂), 1.10–1.21 (m, 2H, 5-H), 1.39–1.56 (m, 6H, 1''-H, 5'-H, 4'-H), 1.63–1.80 (m, 4H, 7-H, 3'-H), 2.15–2.23 (m, 1H, 5''-H), 2.24–2.34 (m, 2H, 2''-H, 1-H), 2.48–2.54 (m, 1H, 1-H), 2.54–2.63 (dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 2H, 3-H), 3.22–3.29 (m, 1H, 6'-H), 3.59–3.69 (m, 4H, 6-H, 8-H, 2'-H), 3.71 (s, 3H, PhOCH₃), 4.10 (d, J = 4.3 Hz, 1H, 6''-H), 4.24–4.31 (m, 1H, 4-H), 4.33–4.44 (m, 2H, OCH₂Ph), 5.30 (dd, J = 15.4, 6.6 Hz, 1H, 4''-H), 5.36 (dd, J = 15.4, 6.6 Hz, 1H, 3''-H), 6.80 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 2H, H_{aromat}), 7.20 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 2H, H_{aromat}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), -5.2(Si(CH₃)₂), -4.6(Si(CH₃)₂), -4.5(Si(CH₃)₂), 11.2 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 15.8 (5''-CH₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.5 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 19.9 (SiC(CH₃)₃), 19.9 (2''-CH₃), 23.4 (C-4), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 31.2 (C-2''), 31.5 (C-3'), 32.3 (C-5'), 37.5 (C-7), 37.7 (C-1''),

43.4 (C-5), 43.9 (C-5'), 50.7 (C-1), 52.1 (C-3), 55.0 (CH₃OPh), 59.4 (C-8), 66.1 (C-4), 70.4 (OCH₂Ph), 72.4 (C-6'), 72.9 (C-6''), 73.9 (C-2'), 75.5 (C-6), 84.8 (C-8'), 108.6 (C-7''), 113.6 (C_{aromat}), 129.0 (C_{aromat}), 129.3 (C_{aromat}), 129.7 (C-3''), 136.3 (C-4'), 159.0 (C_{aromat}).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₅₈H₁₀₈O₇Si₄ 1051.70643, gemessen 1051.70640.

Cyclisches Halbacetal (4-72)



Das Pyran **4-71** (30 mg, 0.03 mmol) wird in DCM/H₂O (1 mL, 1:1) gelöst und bei 0 °C mit DDQ (9.9 mg, 0.04 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird langsam auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung mit ges. NaHCO₃-Lsg. (1 mL) versetzt und 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 4:1) und in einer Ausbeute von 13.1 mg (48%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 4:1) = 0.25

[α]_D²⁰ = +17.5 (c = 1.0 in DCM)

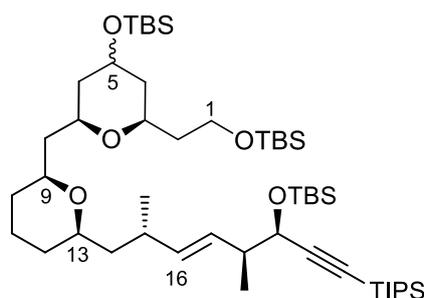
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (m, 12H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 27H, SiC(CH₃)₃), 0.94 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2''-CH₃), 1.05 (s, 24H, SiCH(CH₃)₂, 5''-CH₃), 1.16–1.27 (m, 4H, 3-H, 5'-H), 1.40–1.69 (m, 8H, 3'-H, 4'-H, 1''-H, a-H), 1.73–1.88 (m, 4H, 5-H, 1'''-H), 2.14–2.38 (m, 2H, 2''-H, 5''-H), 3.25–3.39 (m, 1H, 6'-H), 3.52–3.61 (m, 1H, 2'-H), 3.66–3.83 (m, 3H, 6-H, 2'''-H), 4.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 6''-H), 5.29–5.44 (m, 2H, 3''-H, 4''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (Si(CH₃)₂), -5.1(Si(CH₃)₂), -4.5(Si(CH₃)₂), -4.6(Si(CH₃)₂), 11.2 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 15.9 (5''-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.6

(Si(CH(CH₃)₂)₃), 19.8 (2''-CH₃), 23.5 (C-4'), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 31.3 (C-2'), 31.8 (C-3'), 32.4 (C-5'), 39.2 (C-1'''), 41.7 (C-1''), 43.4 (C-5), 43.9 (5'), 44.9 (C-3), 46.9 (C-a), 60.11 (C-2'''), 65.7 (C-4), 67.7 (C-6), 75.2 (C-6'), 75.9 (C-2'), 84.9 (C-8'), 97.8 (C-2), 108.6 (C-7'), 130.4 (C-3'), 136.4 (C-4').

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₅₀H₁₀₀O₆Si₄ 931.64892, gemessen 931.64898.

Bis-tetrahydropyran (4-73)



Variante A: Halbacetal 4-72 als Edukt

Zur einer Lösung aus Halbacetal **4-72** (100 mg, 0.097 mmol) in Et₃SiH/DCM (5 mL, 1:3) wird bei -75 °C BF₃·Et₂O (0.06 mL, 0.47 mmol) langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird im Verlauf 1 h auf -20 °C erwärmt und 1 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit Et₃N (0.1 mL), sowie mit NaHCO₃ (0.1 mL) gequenchet und die Reaktionslösung mit H₂O (3 mL) und Et₂O (2 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 4:1) und in einer Ausbeute von 34.2 mg (36%) in Form von farblosem Öl erhalten.

Variante B: Keton 4-71 als Edukt

Zur einer Lösung aus Keton **4-71** (1.77 g, 1.72 mmol) in Et₃SiH/DCM (85 mL, 1:3) wird bei -75 °C BF₃·Et₂O (1.02 mL, 7.99 mmol) langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird im Verlauf 1 h auf -20 °C erwärmt und 1 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit Et₃N (5 mL), sowie mit NaHCO₃ (10 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 4:1) und in einer Ausbeute von 937 mg (61%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 4:1) = 0.82

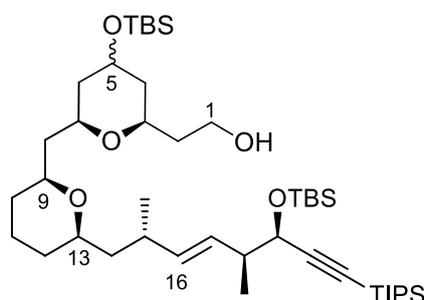
$[\alpha]_D^{20} = +20.3$ ($c = 1.0$ in DCM)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 18H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 15- CH_3), 1.03 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.05 (s, 21H, $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.14–1.27 (m, 4H, 4-H, 11-H), 1.45–1.65 (m, 10H, 2-H, 6-H, 10-H, 12-H, 14-H), 1.74–1.84 (m, 2H, 8-H), 2.20–2.35 (m, 2H, 15-H, 18-H), 3.22–3.30 (m, 1H, 13-H), 3.33–3.44 (m, 2H, 3-H, 7-H), 3.64–3.77 (m, 3H, 1-H, 5-H), 3.85–3.93 (m, 1H, 9-H), 4.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 19-H), 5.35 (dd, $J = 15.4, 6.8$ Hz, 1H, 17-H), 5.41 (dd, $J = 15.4, 8.1$ Hz, 1H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 11.2 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 15.9 (18- CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 19.7 (15- CH_3), 23.8 (C-11), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.5 (C-15), 33.7 (C-12), 32.3 (C-10), 39.3 (C-2), 41.4 (C-14), 42.0 (C-4), 42.6 (C-8), 43.6 (C-6), 44.0 (C-18), 59.7 (C-1), 67.8 (C-5), 69.0 (C-9), 72.1 (C-7), 72.2 (C-13), 74.3 (C-3), 75.3 (C-19), 84.9 (C-21), 108.7 (C-20), 129.7 (C-16), 136.8 (C-17).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{100}\text{O}_5\text{Si}_4$ 915.65400, gemessen 915.65248.

2-((2''*R*,6''*S*)-4'-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6'-(((2'''*R*,6'''*R*)-6''''-((2'*S*,5'*S*,6'*R*,*E*)-6'-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2',5'-dimethyl-8'-(triisopropylsilyl)oct-3'-en-7'-yn-1'-yl)tetrahydro-2H-pyran-2''-yl)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2''''-yl)ethanol (4-74)



Bis-Tetrahydropyran **4-73** (609 mg, 0.73 mmol) wird unter inerten Bedingungen in abs. DCM/MeOH (40 mL, 1:1) gelöst und bei 0 °C mit PPTS (18.4 mg, 0.073 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3×5 mL) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 2:1) und in einer Ausbeute von 406 mg (70%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 2:1) = 0.38

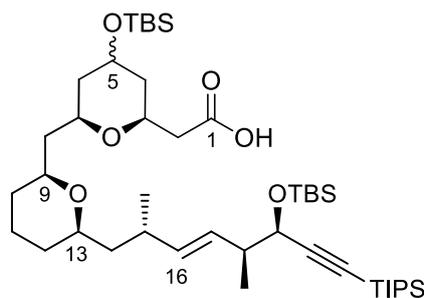
[α]_D²⁰ = +31.2 (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 15-CH₃), 1.05 (s, 24H, SiCH(CH₃)₂, 18-CH₃), 1.13–1.26 (m, 4H, 4-H, 11-H), 1.37–1.67 (m, 8H, 6-H, 10-H, 12-H, 14-H), 1.70–1.89 (m, 4H, 2-H, 8-H), 2.22–2.34 (m, 2H, 15-H, 18-H), 3.21–3.29 (m, 1H, 13-H), 3.29–3.39 (m, 1H, 7-H), 3.48–3.56 (m, 1H, 3-H), 3.69–3.81 (m, 3H, 1-H, 5-H), 3.95–4.03 (m, 1H, 9-H), 4.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 19-H), 5.29–5.38 (m, 1H, 17-H), 5.41 (dd, J = 15.5, 6.6 Hz, 1H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 15.8 (18-CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (SiCH(CH₃)₂), 19.5 (15-CH₃), 23.7 (C-11), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 31.7 (C-15), 32.2 (C-12), 32.5 (C-10), 37.8 (C-2), 40.8 (C-14), 41.7 (C-4), 42.4 (C-8), 43.5 (C-6), 44.0 (C-18), 61.5 (C-1), 67.8 (C-5), 68.5 (C-9), 72.8 (C-7), 74.2 (C-13), 75.3 (C-3), 76.2 (C-19), 84.9 (C-21), 108.7 (C-20), 129.7 (C-16), 136.7 (C-17).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₄H₈₆O₅Si₃ 801.56753, gemessen 801.56785.

Bis-tetrahydropyransäure (4-69)



Variante A: Pinnick Oxidation¹¹¹

Bis-Tetrahydropyranalkohol **4-74** (20 mg, 0.026 mmol) wird in abs. DCM (0.5 mL) gelöst und bei 0 °C mit NaHCO₃ (15.8 mg, 0.186 mmol), sowie DMP (13.1 mg, 0.0312 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Et₂O aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, das erhaltene Rohprodukt in *tert*-BuOH (1 mL) gelöst und bei 0 °C mit 2-Methyl-2-buten (0.13 mL, 1.22 mmol) versetzt. Anschließend fügt man tropfenweise eine NaOCl₂/NaH₂PO₄-Lösung (1.3 mL, 1:1, 0.102 mmol) hinzu. Die Reaktionsmischung wird 5 h gerührt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lsg (10 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 3:2) und in einer Ausbeute von 14 mg (70%) in Form von farblosem Öl erhalten.

*Variante B: Stark-Oxidation*¹¹²

Bis-Tetrahydropyranalkohol **4-74** (320 mg, 0.411 mmol) wird in MeCN/PE (15 mL 2:1) gelöst und bei 0 °C mit NMO (576 mg, 4.22 mmol), sowie TPAP (13.8 mg, 0.05 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 3:2) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 240 mg (75%) gewonnen.

R_f (PE/DE, 3:2) = 0.78

[α]_D²⁰ = +10.5 (c = 1.0 in DCM)

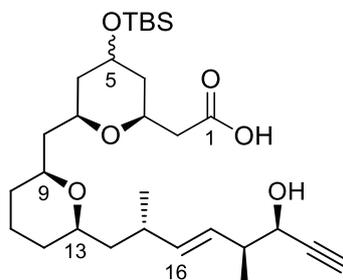
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 15-CH₃), 1.03 (d, J = 2.1 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.05 (s, 21H, SiCH(CH₃)₂), 1.13–1.28 (m, 6H, 4-H, 6-H, 11-H), 1.37–1.67 (m, 6H, 10-H, 12-H, 14-H), 1.70–1.89 (m, 2H, 8-H), 2.22–2.35 (m, 2H, 15-H, 18-H), 2.48 (dd, J = 11.3, 8.9 Hz, 1H, 2-H), 2.56 (dd, J = 15.9, 8.1 Hz, 1H, 2-H), 3.22–3.30 (m, 1H, 13-H), 3.33–3.40 (m, 1H, 7-H), 3.54–3.63 (m, 1H, 9-H), 3.67–3.81 (m, 1H, 5-H), 4.19–4.25 (m, 1H, 3-H), 4.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 19-H), 5.35 (dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 1H, 17-H), 5.41 (dd, J = 15.5, 6.6 Hz, 1H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 11.2 (SiCH(CH₃)₂), 15.9 (18-CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (SiCH(CH₃)₂), 19.7 (15-CH₃), 23.6 (C-11), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 31.7 (C-15), 32.3 (C-12), 32.6 (C-

10), 38.7 (C-2), 40.7 (C-14), 41.1 (C-4), 42.1 (C-8), 43.5 (C-6), 44.0 (C-18), 67.8 (C-5), 68.2 (C-9), 71.8 (C-7), 73.3 (C-13), 74.2 (C-3), 75.4 (C-19), 84.9 (C-21), 108.7 (C-20), 129.8 (C-16), 136.7 (C-17), 173.9 (C-1).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{44}H_{84}O_6Si_3$ 815.54679, gemessen 815.54679.

Secosäure (4-77)



Bis-Tetrahydropyransäure **4-69** (7.4 mg, 0.0093 mmol) wird in abs. THF (1 mL) gelöst und bei 0 °C mit TBAF·3H₂O (17.6 mg, 0.056 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 3:2) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 1.9 mg (40%) gewonnen.

R_f (PE/DE, 3:2) = 0.19

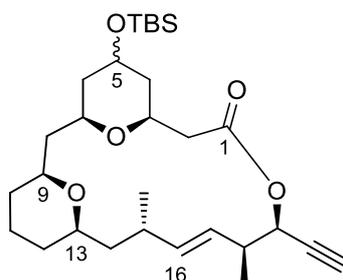
$[\alpha]_D^{20} = -9.8$ (c = 1.0 in DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.87 (d, J = 5.6 Hz, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 15-CH₃), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.21–1.31 (m, 4H, 6-H, 11-H), 1.39–1.62 (m, 8H, 4-H, 10-H, 12-H, 14-H), 1.79–1.88 (m, 2H, 8-H), 2.28–2.40 (m, 2H, 15-H, 18-H), 2.43 (t, J = 2.3 Hz, 1H, 21-H), 2.45–2.50 (m, 1H, 2-H), 2.56 (dd, J = 15.7, 8.4 Hz, 1H, 2-H), 3.25–3.31 (m, 1H, 13-H), 3.35–3.41 (m, 1H, 7-H), 3.53–3.59 (m, 1H, 9-H), 3.69–3.81 (m, 1H, 5-H), 4.15–4.19 (m, 1H, 3-H), 4.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 19-H), 5.39 (dd, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H, 17-H), 5.41 (dd, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.91 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), 16.0 (18-CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 20.1 (15-CH₃), 20.1 (C-11), 23.6 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (C-15), 31.6 (C-12), 32.9 (C-10), 38.8 (C-2), 39.0 (C-14), 40.7 (C-4), 40.9 (C-8), 43.0 (C-6), 43.4 (C-18), 66.0 (C-5), 68.1 (C-9), 68.4 (C-7), 71.9 (C-13), 73.7 (C-3), 74.5 (C-19), 77.8 (C-21), 83.2 (C-20), 127.7 (C-16), 139.7 (C-17), 177.7 (C-1).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{29}H_{50}O_6Si$ 545.32689, gemessen 545.32701.

Makrolacton 4-78



Zu einer Lösung aus MNBA (9.7 mg, 0.029 mmol) und DMAP (5.6 mg, 0.46 mmol) in abs. DCM (2 mL) wird Bis-Tetrahydropyranhydroxysäure **4-77** (10 mg, 0.019 mmol), gelöst in abs. DCM (20 mL) mittels einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 7 h bei RT zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung 1 h gerührt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (5 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 10:1) und in einer Ausbeute von 2.9 mg (31%) in Form von farblosem Öl erhalten.

R_f (PE/DE, 10:1) = 0.17

[α]_D²⁰ = -17.4 (c = 1.0 in DCM)

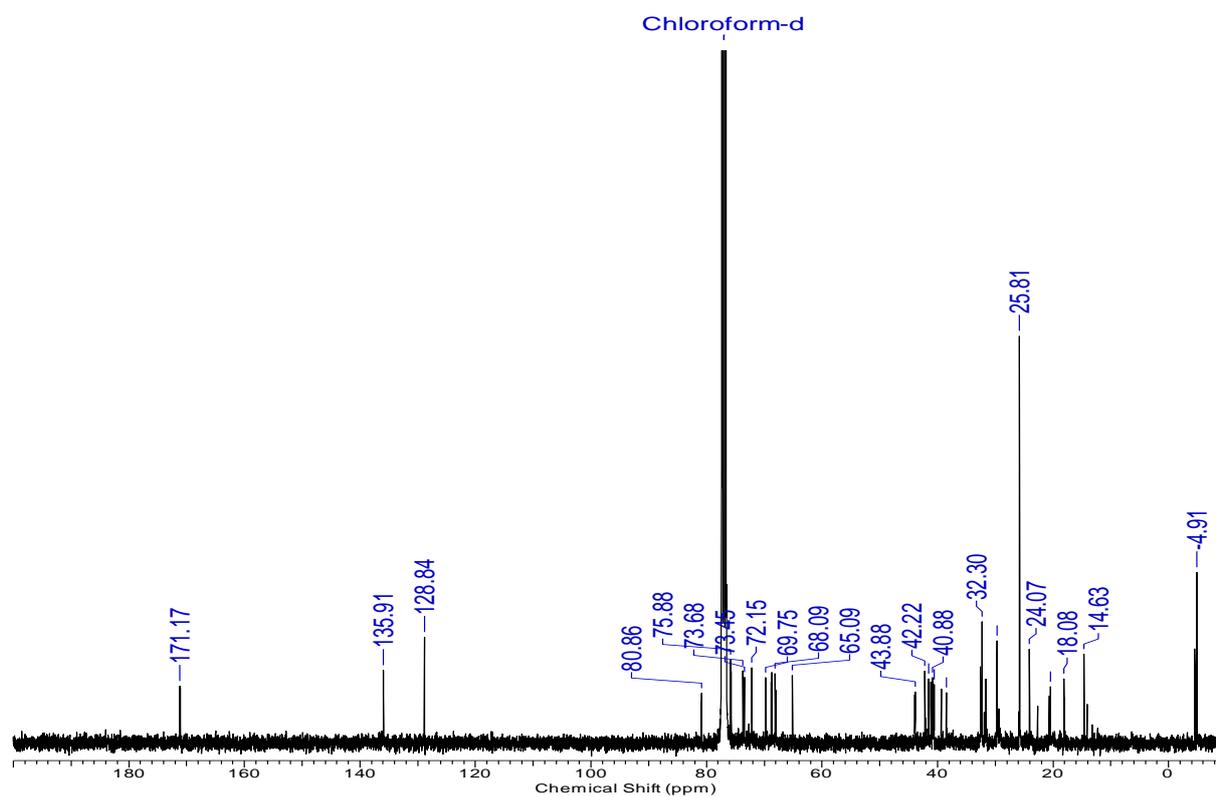
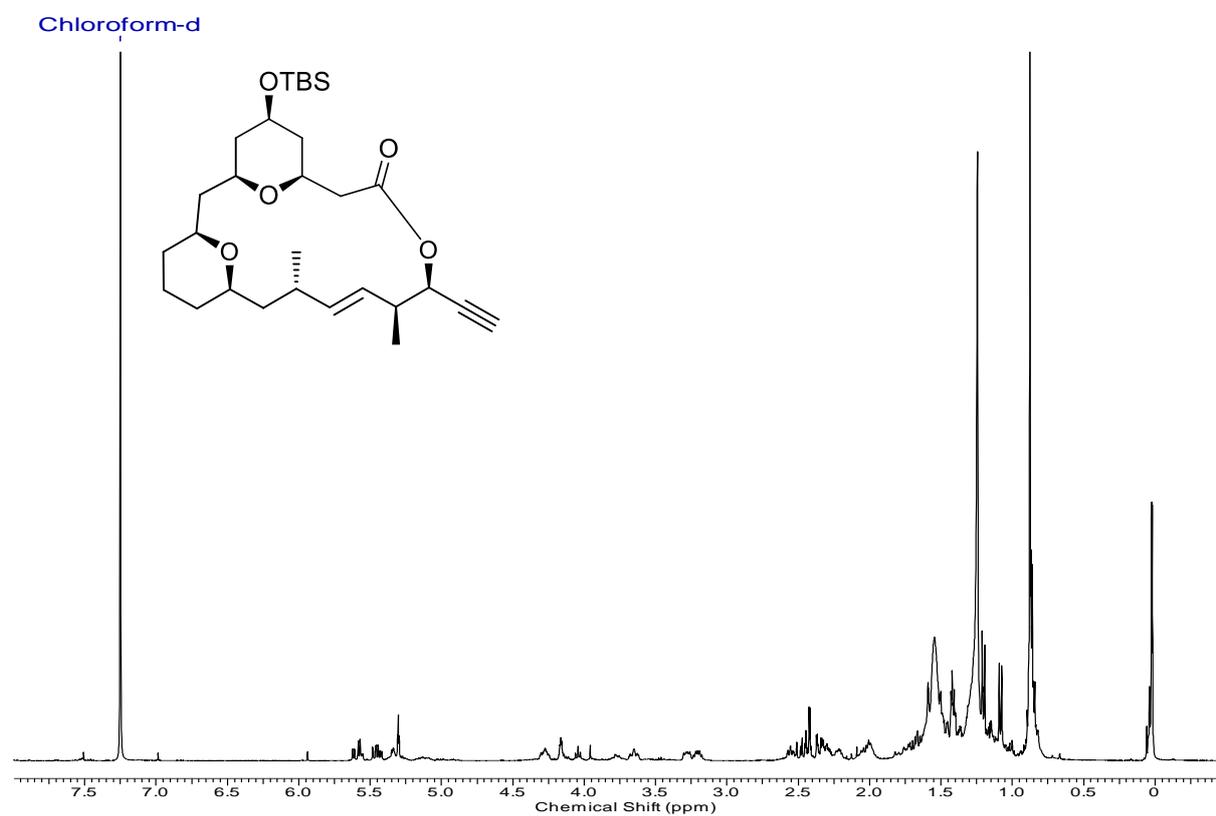
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 15-CH₃), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.21–1.31 (m, 6-H, 11-H), 1.39–1.62 (m, 4-H, 10-H, 12-H, 14-H), 1.96–2.04 (m, 2H, 8-H), 2.27–2.38 (m, 2H, 15-H, 18-H), 2.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 21-H), 2.45–2.56 (m, 2H, 2-H), 3.18–3.23 (m, 1H, 13-H), 3.26–3.30 (m, 1H, 9-H), 3.62–3.68 (m, 1H, 5-H), 3.73–3.82 (m, 1H, 7-H), 4.14–4.19 (m, 1H, 3-H), 5.30 (t, J = 2.2 Hz, 1H, 19-H), 5.46 (dd, J = 7.6, 6.7 Hz, 1H, 17-H), 5.58 (dd, J = 15.8, 5.1 Hz, 1H, 16-H).

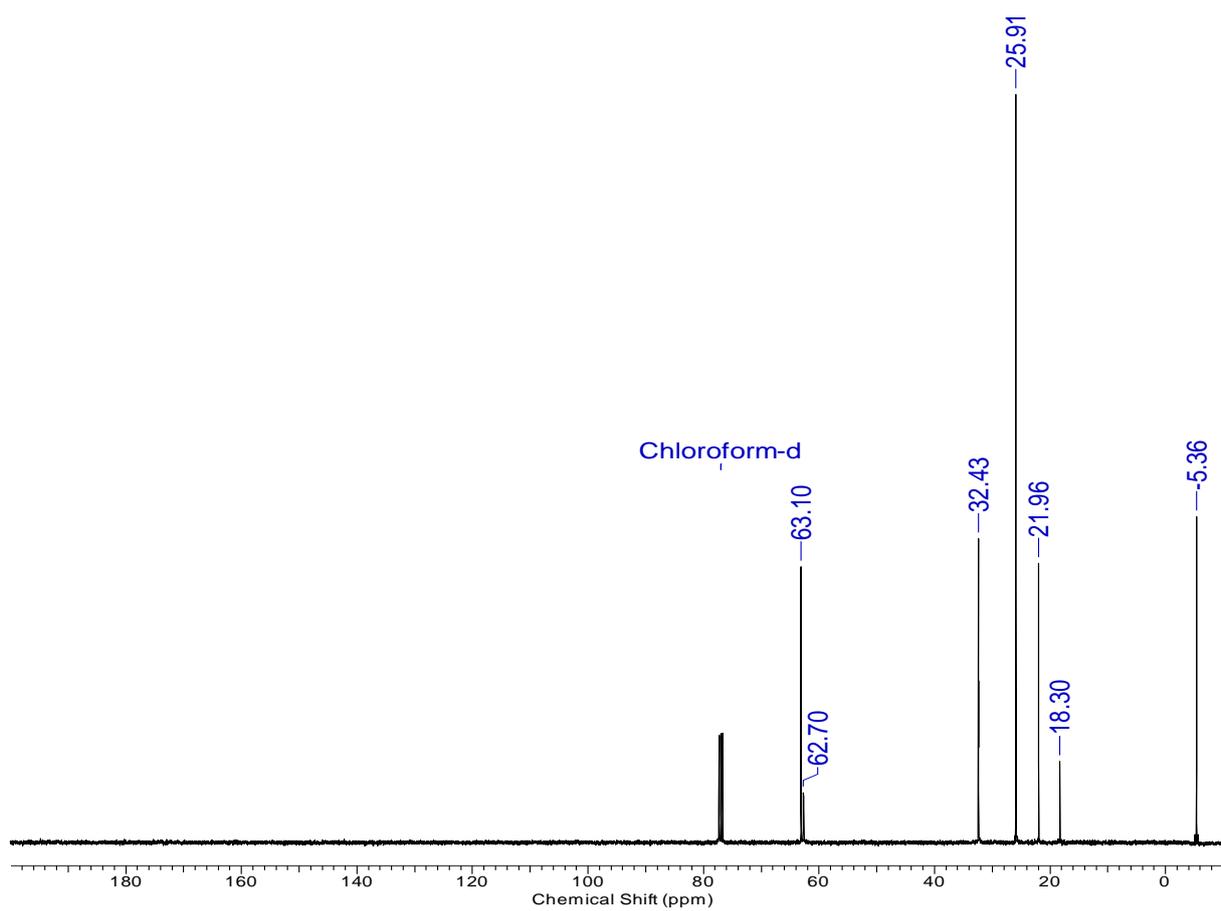
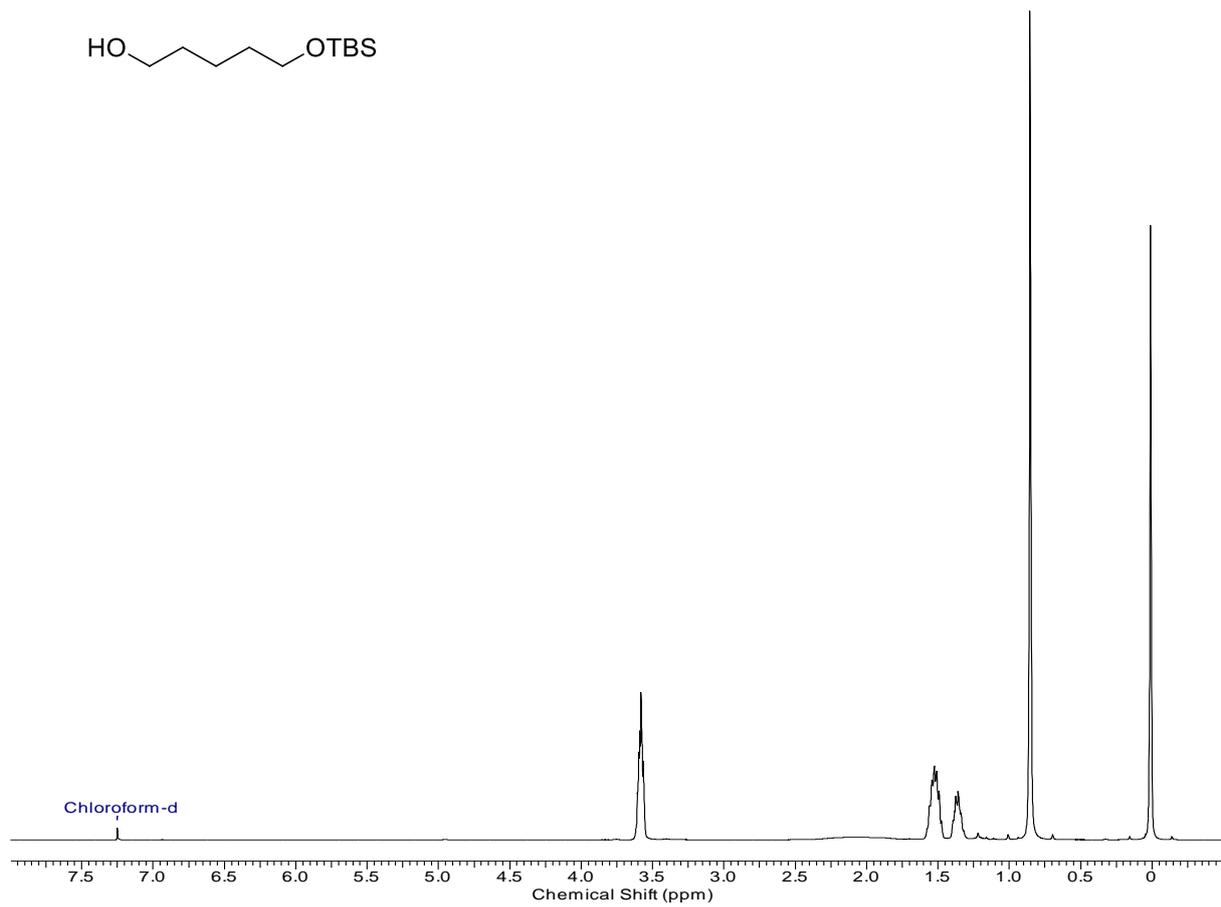
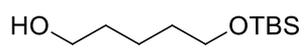
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.9 (Si(CH₃)₂), 14.6 (18-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 20.5 (15-CH₃), 24.1 (C-11), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 29.7 (C-15), 32.3 (C-12), 38.5 (C-18), 40.6 (C-10), 40.1 (C-2), 41.6 (C-14), 42.2 (C-4), 43.9 (C-8), 44.0 (C-6), 65.1 (C-7), 68.1 (C-5), 69.8 (C-19), 72.2 (C-3), 73.5 (C-13), 73.7 (C-9), 75.9 (C-21), 80.9 (C-20), 128.4 (C-16), 135.9 (C-17), 171.2 (C-1).

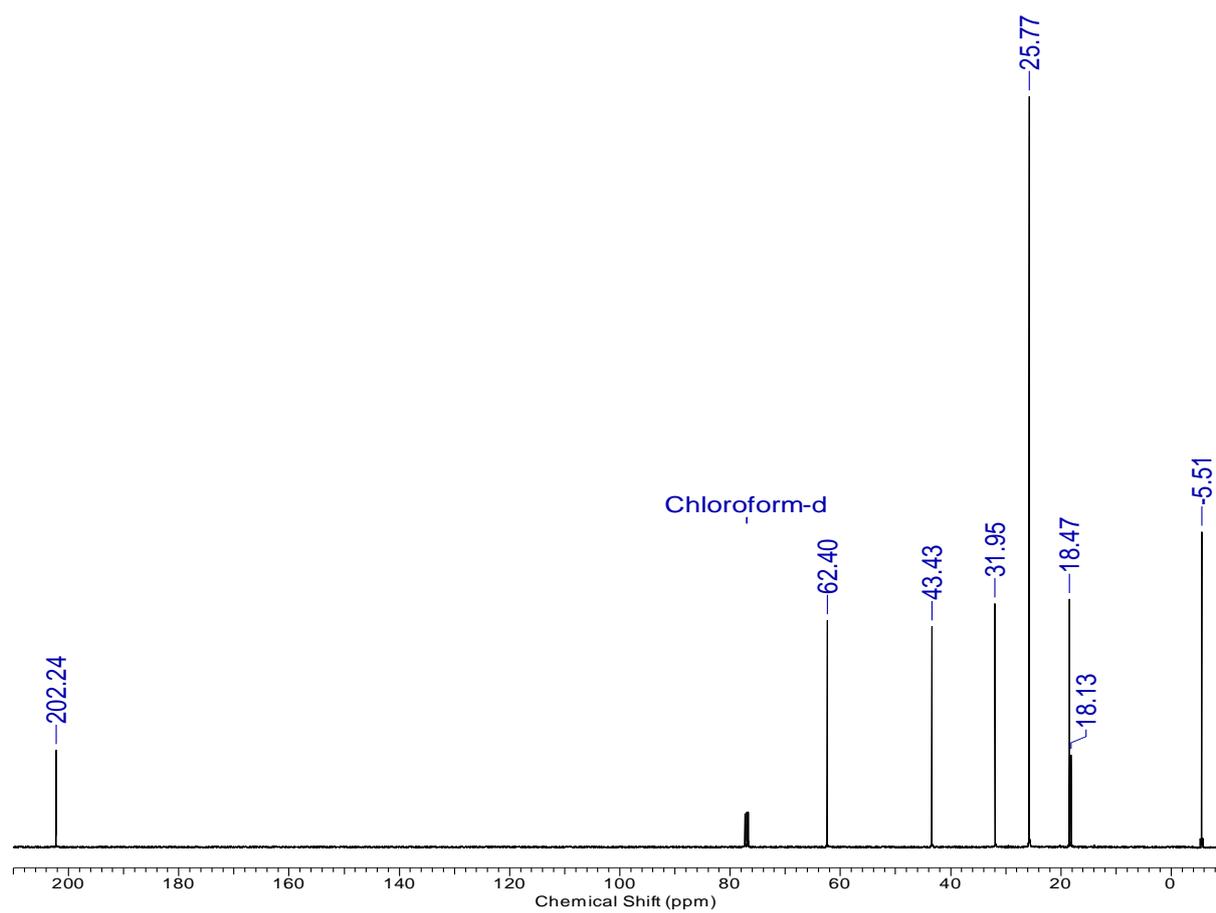
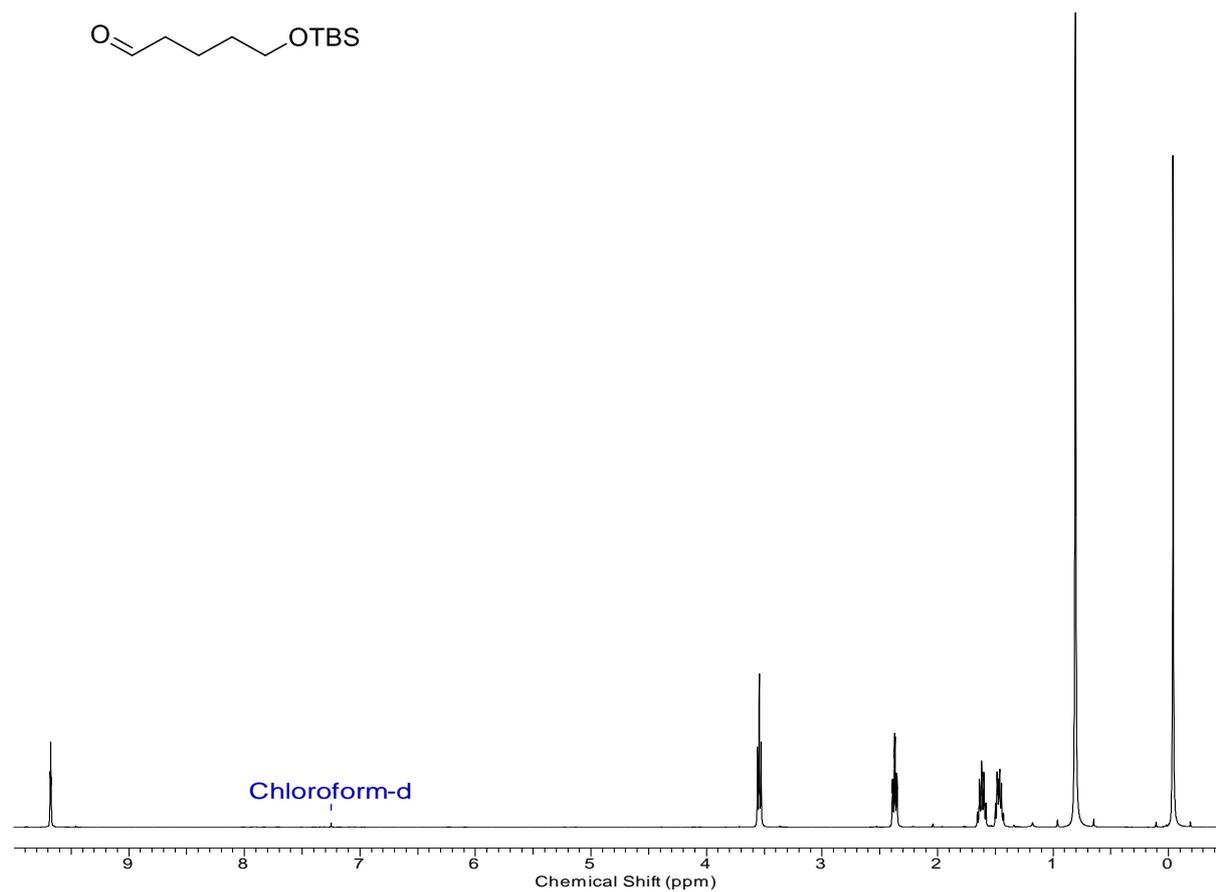
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₉H₄₈O₅Si 527.31632, gemessen 549.31672.

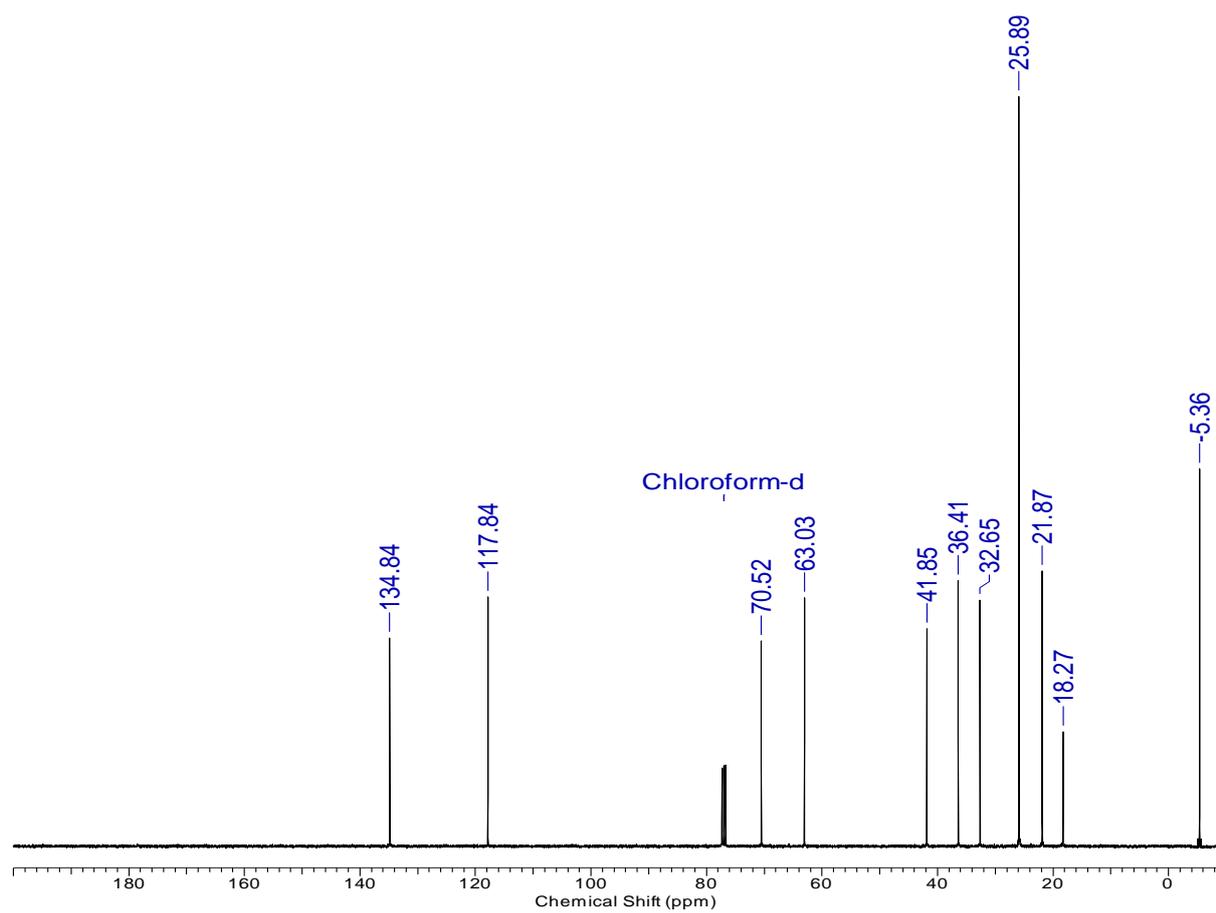
7. Anhang

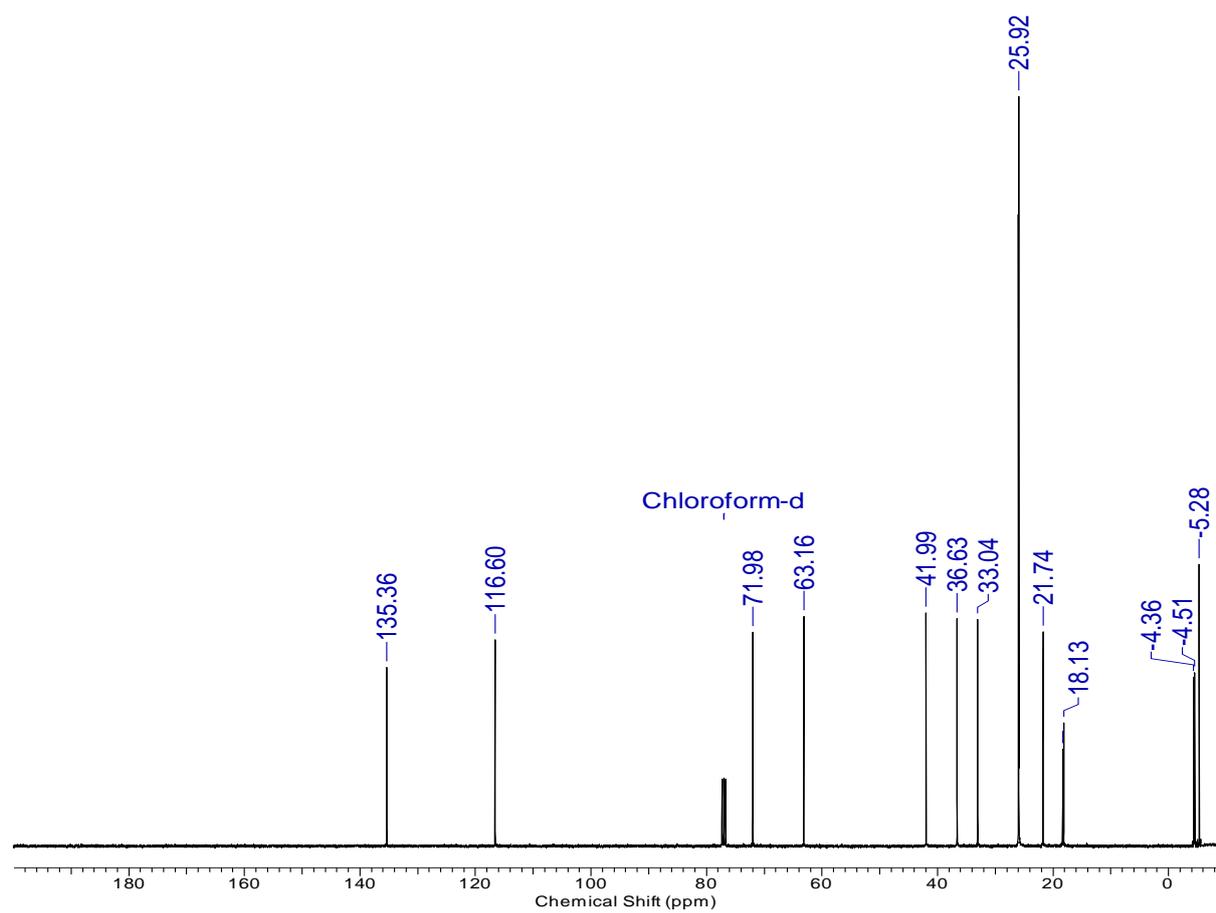
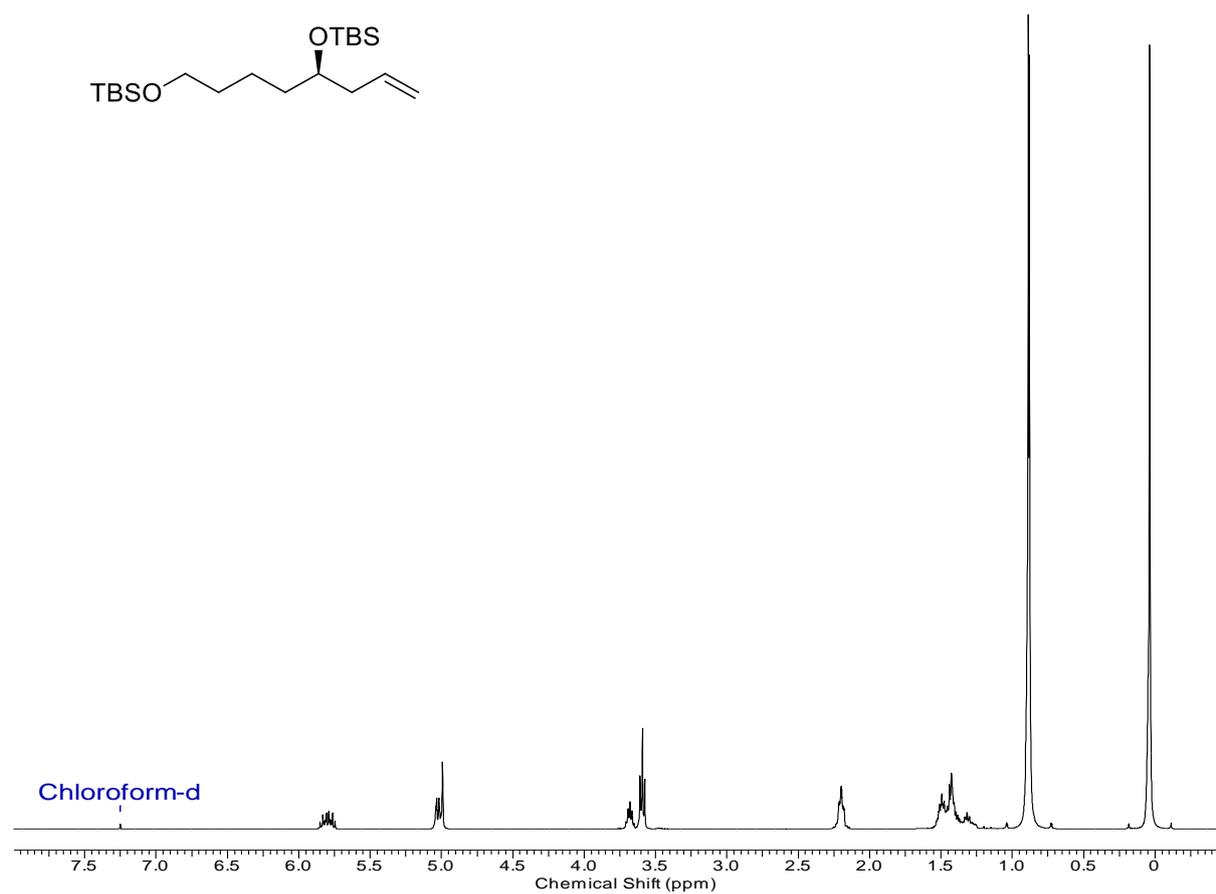
7.1 NMR-Spektren wichtiger Verbindungen

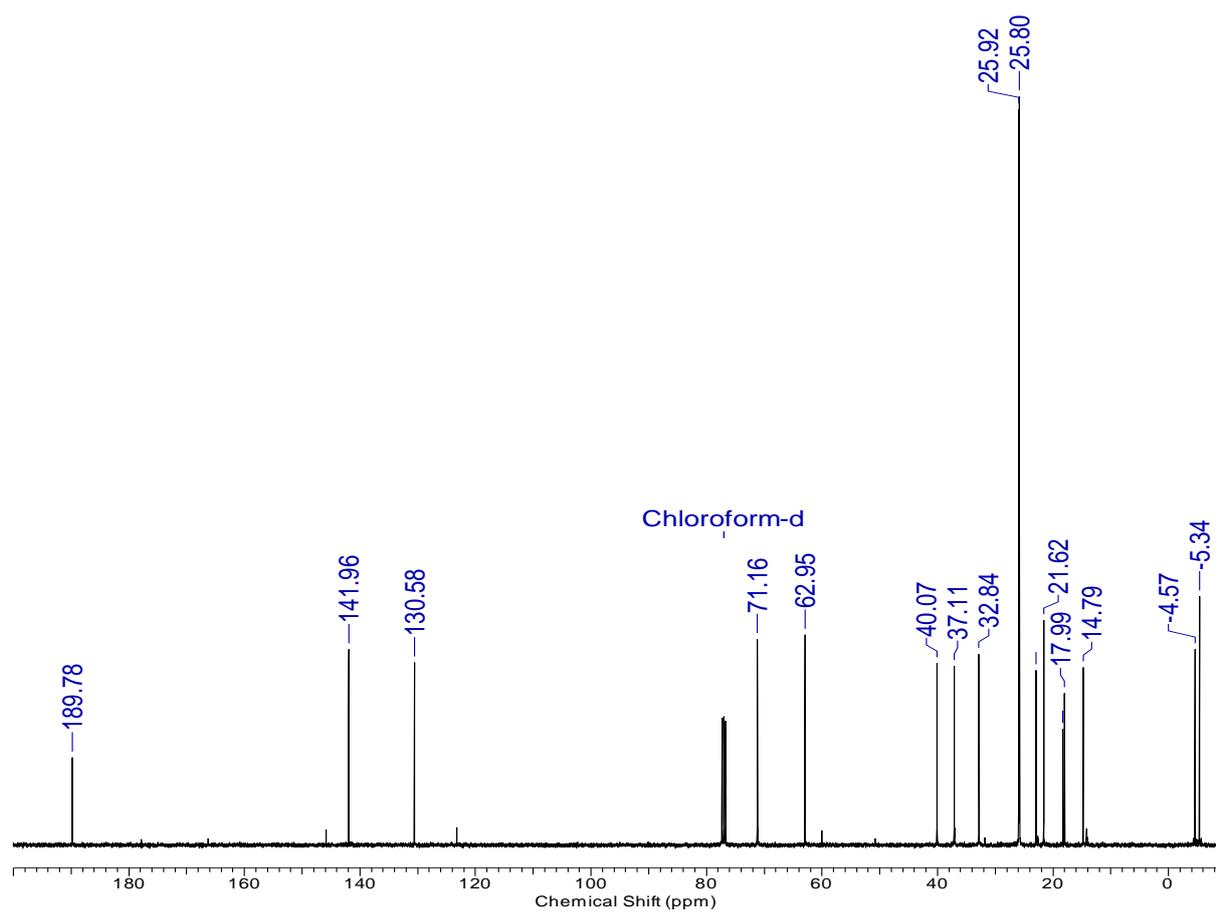
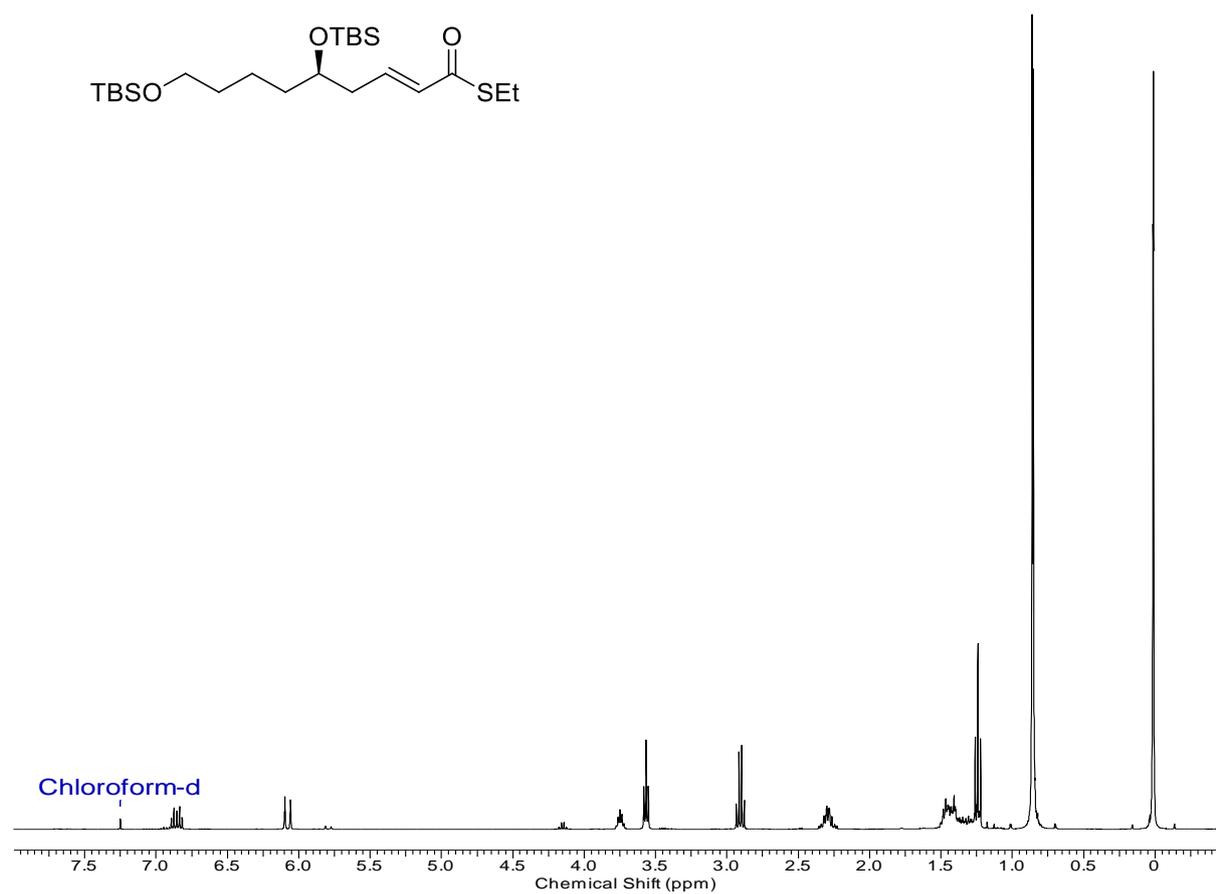


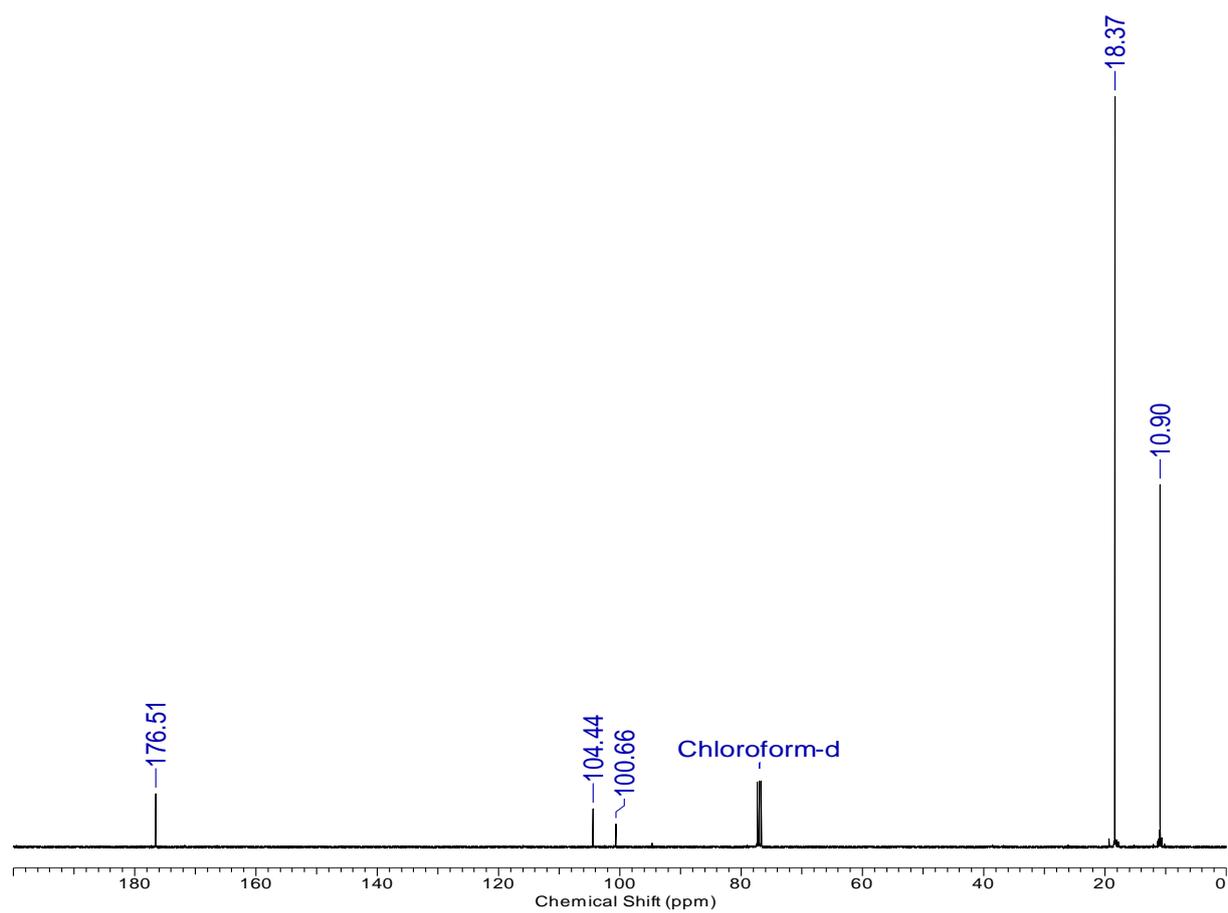
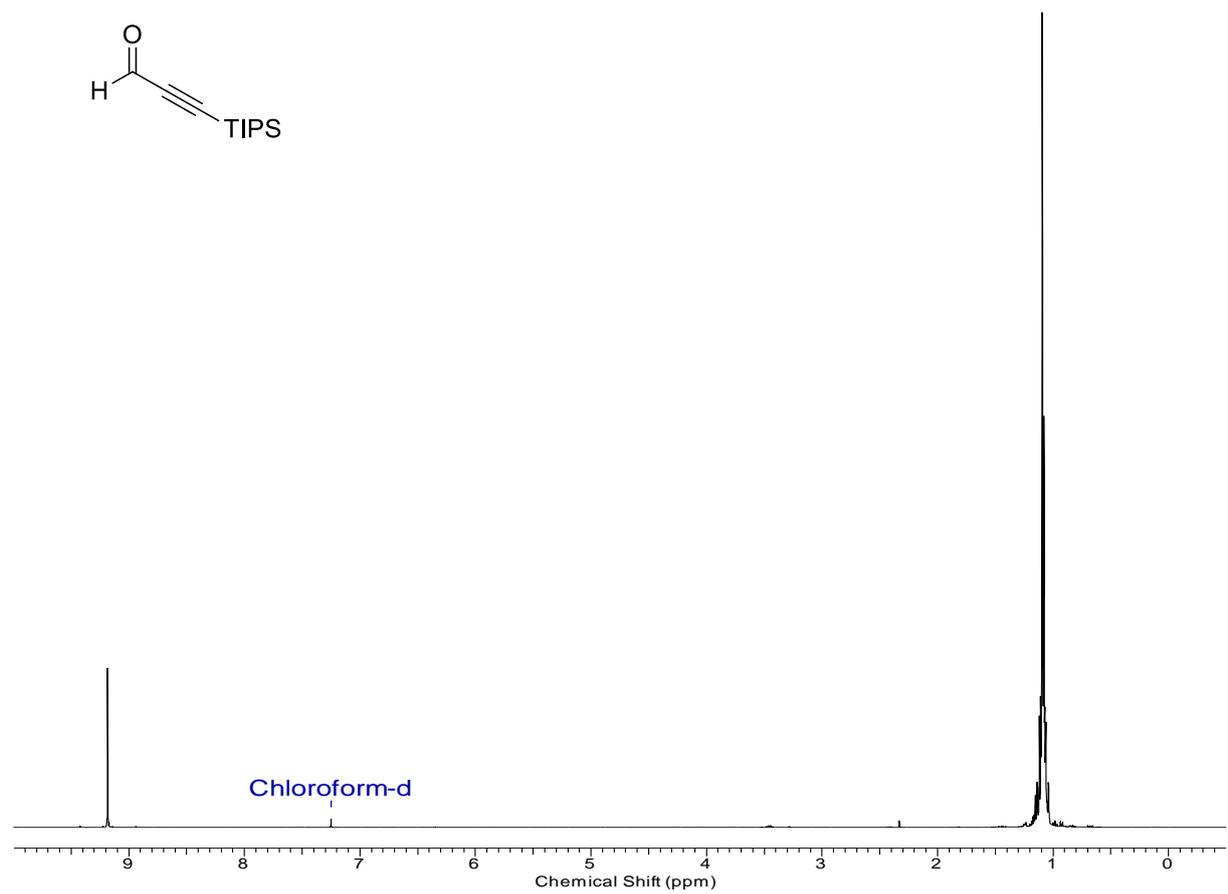


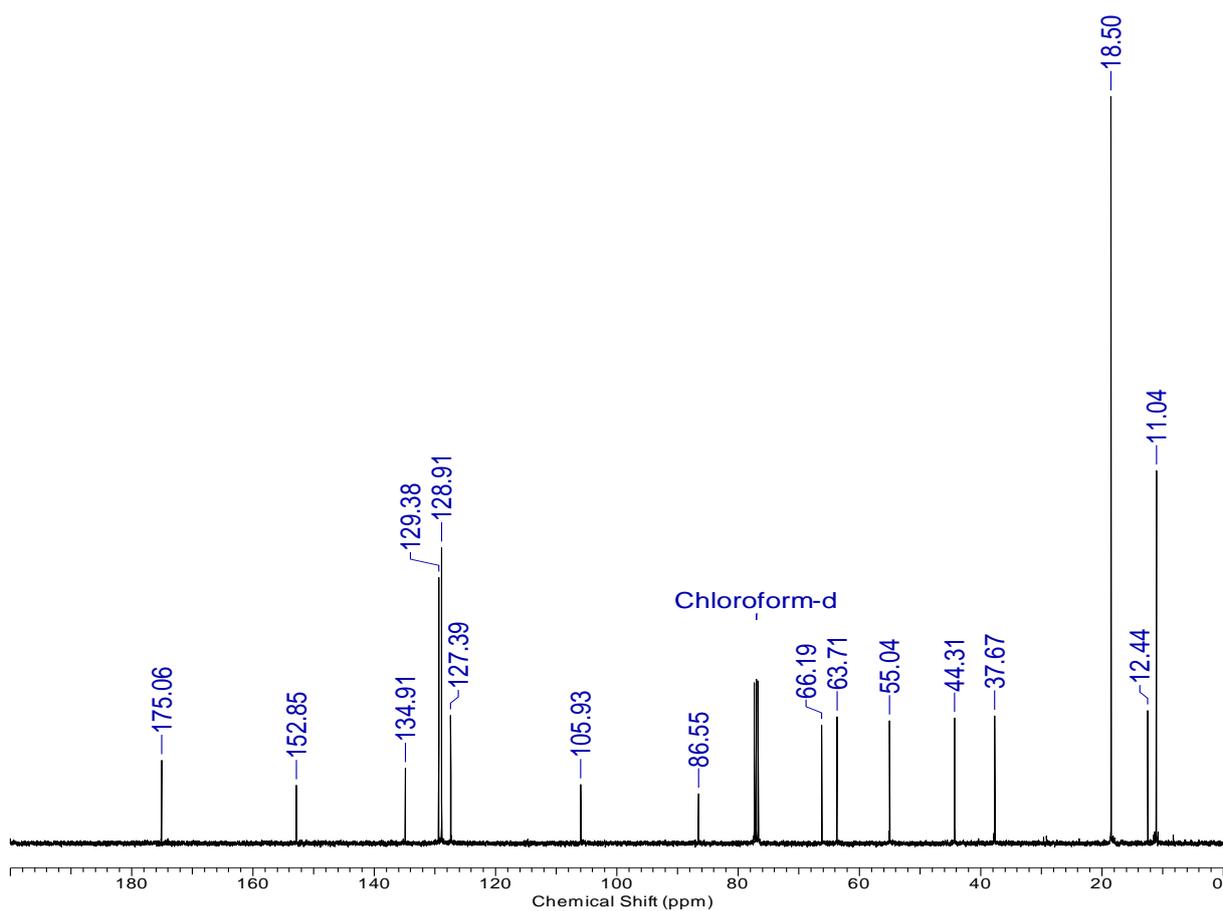
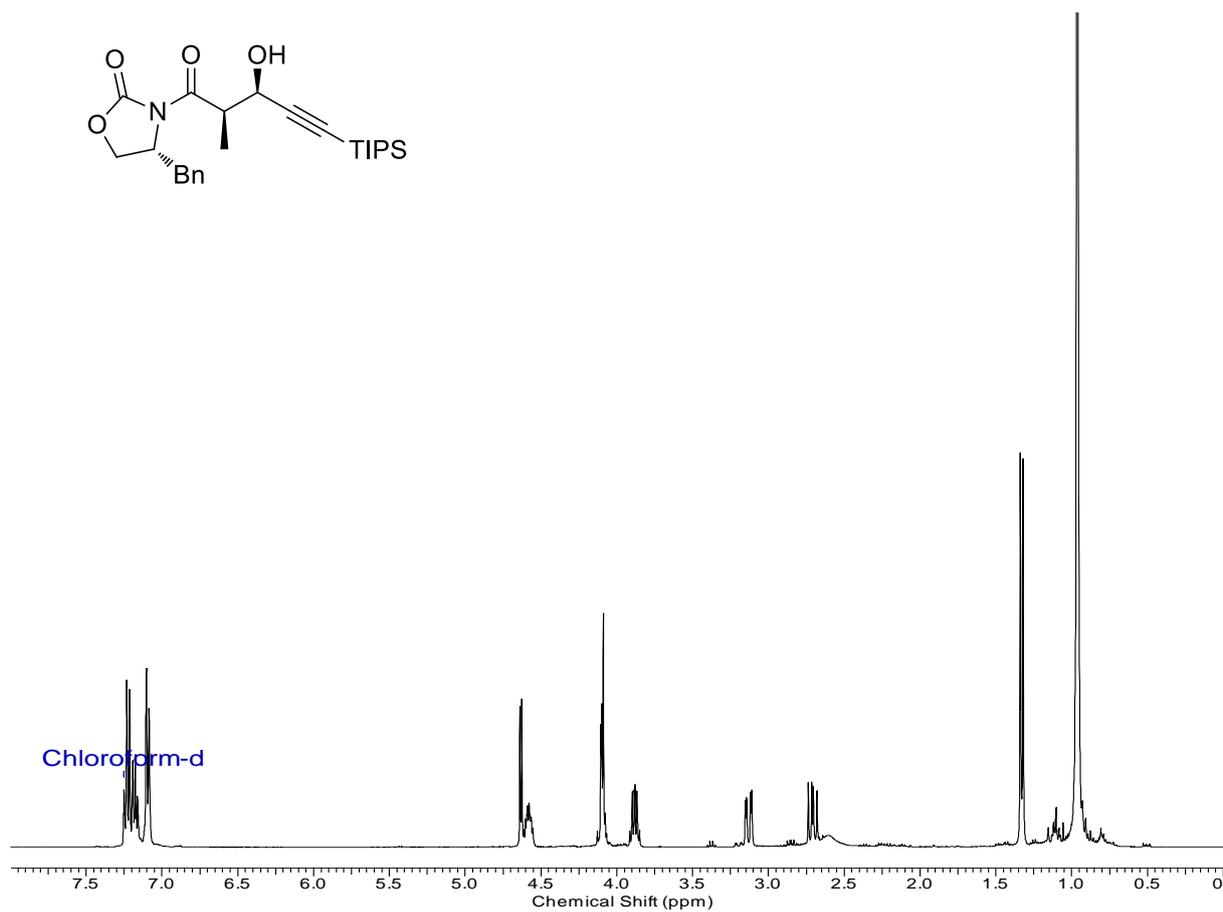
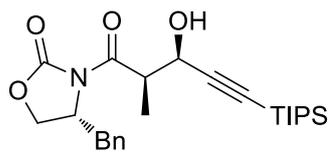


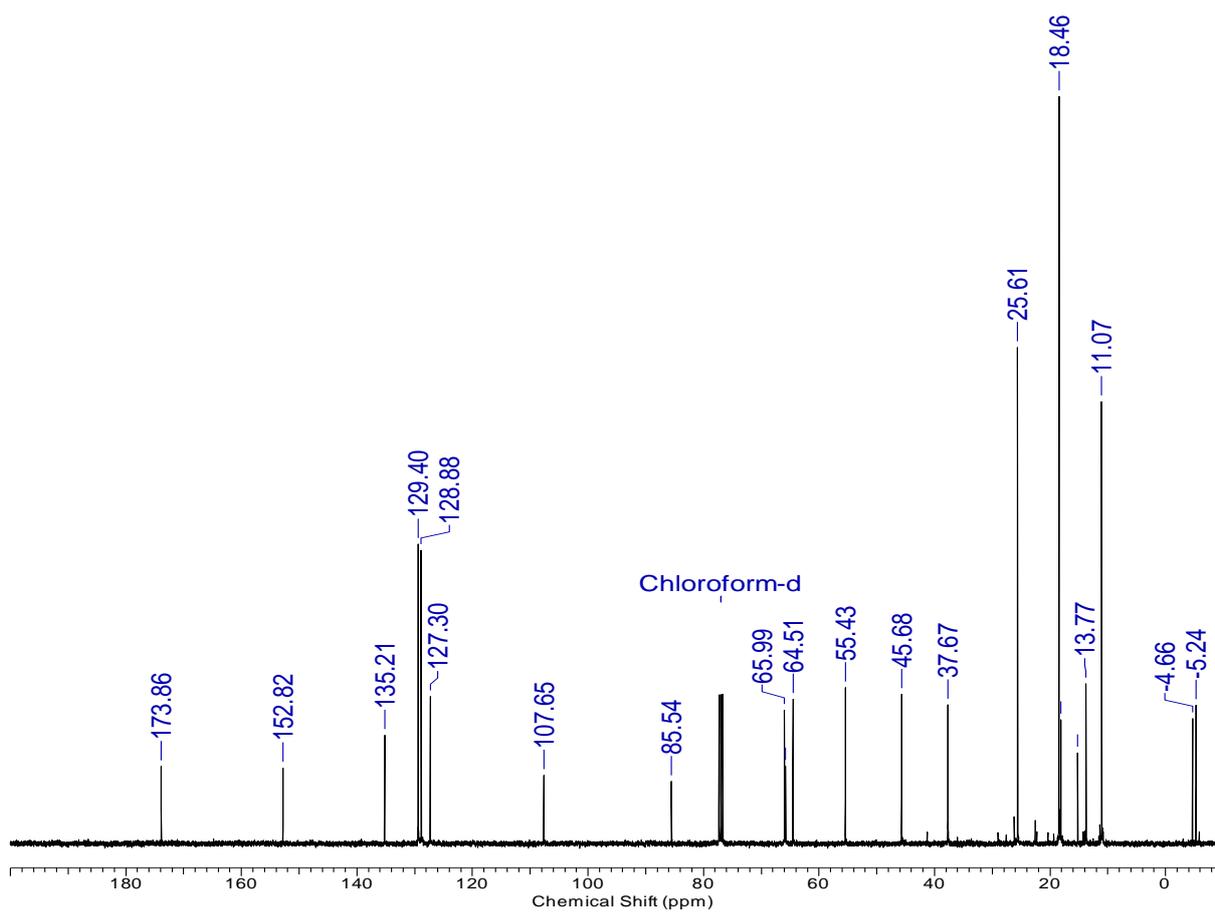
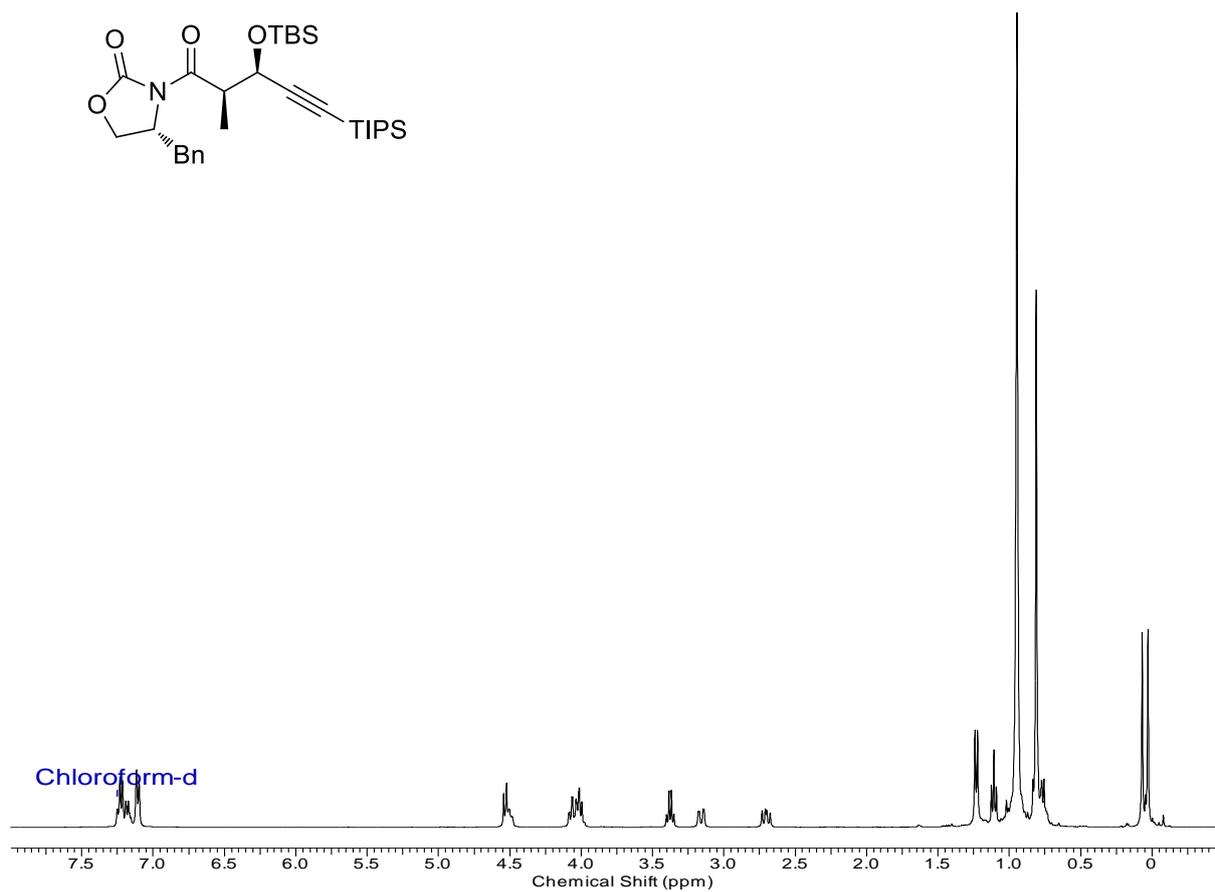
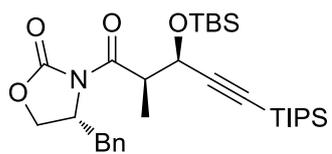


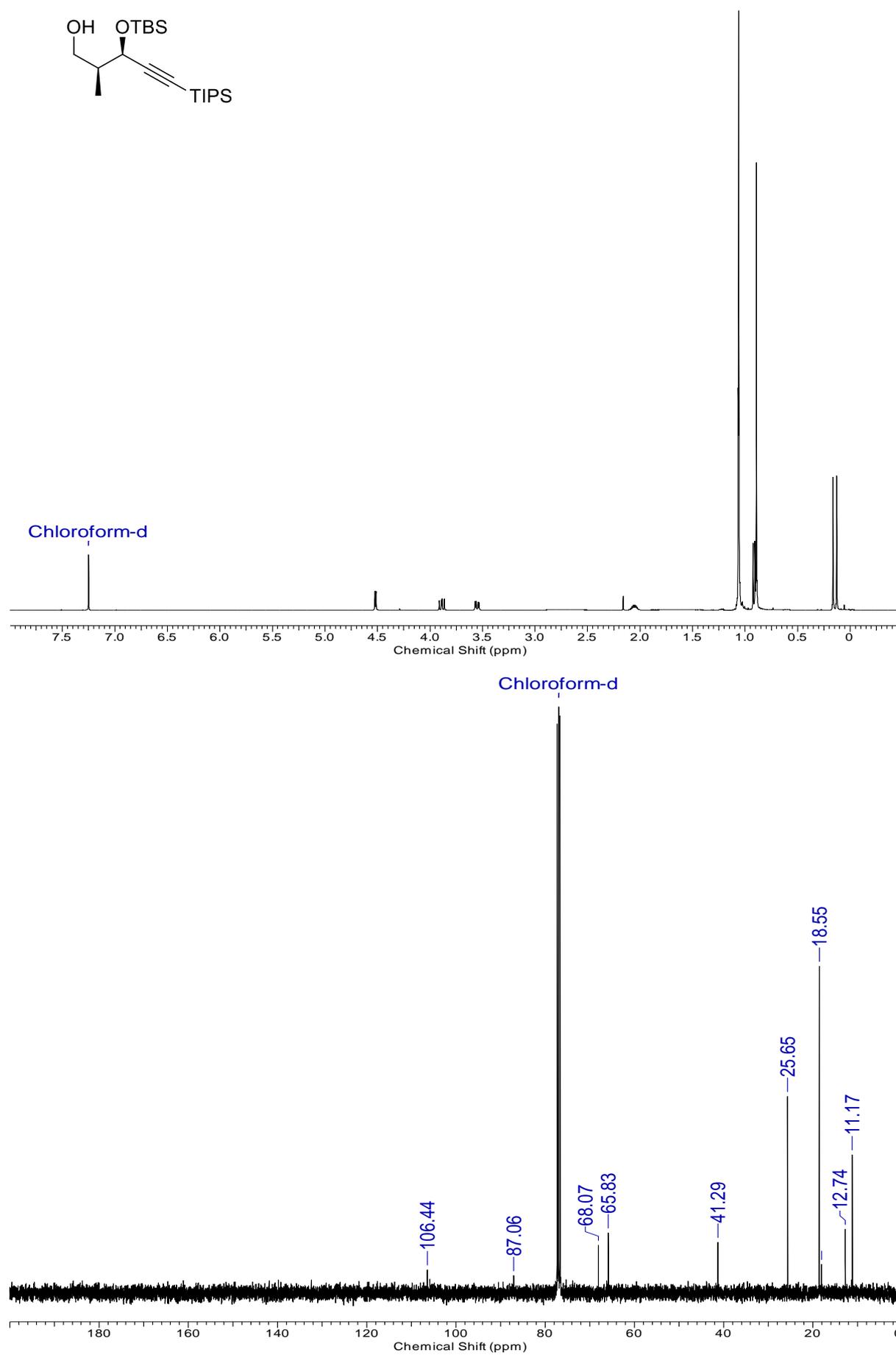


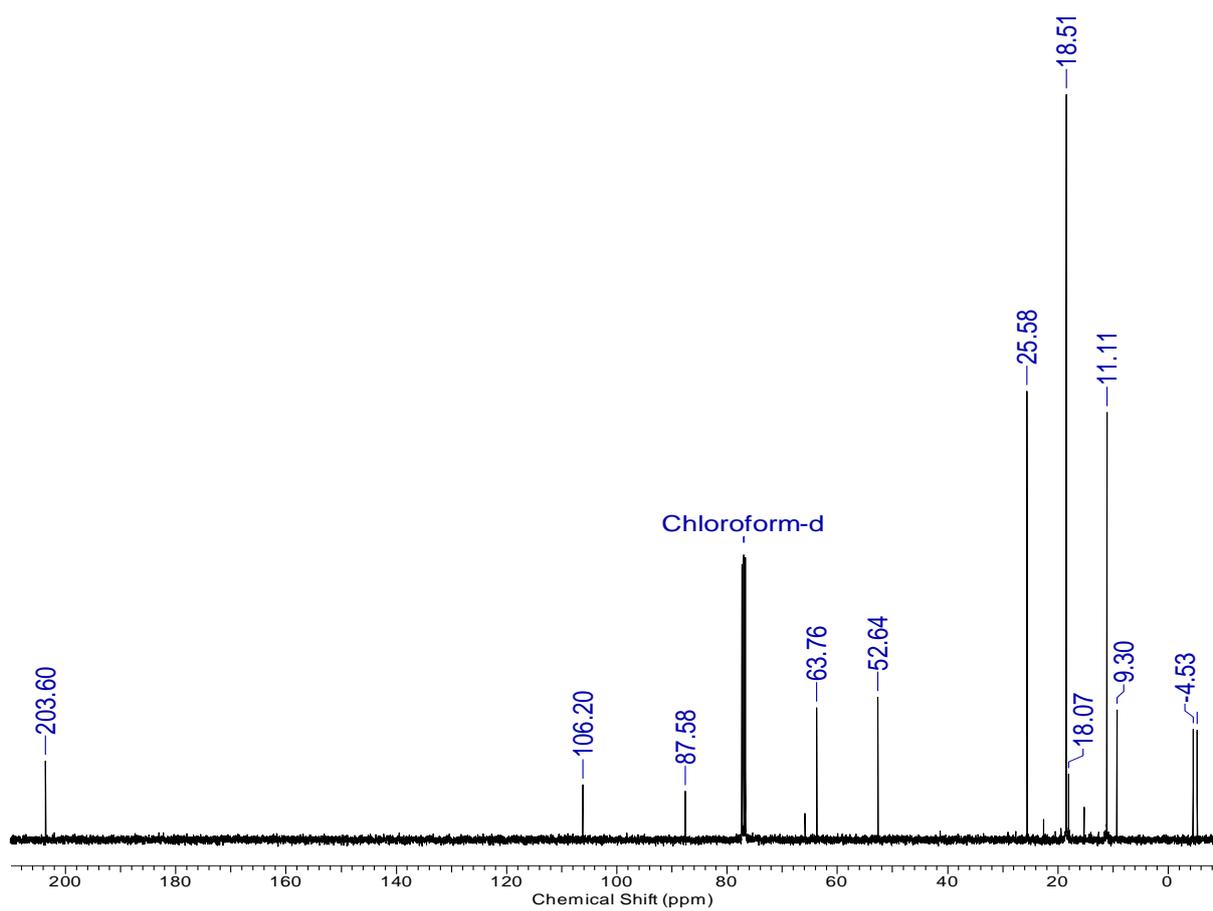
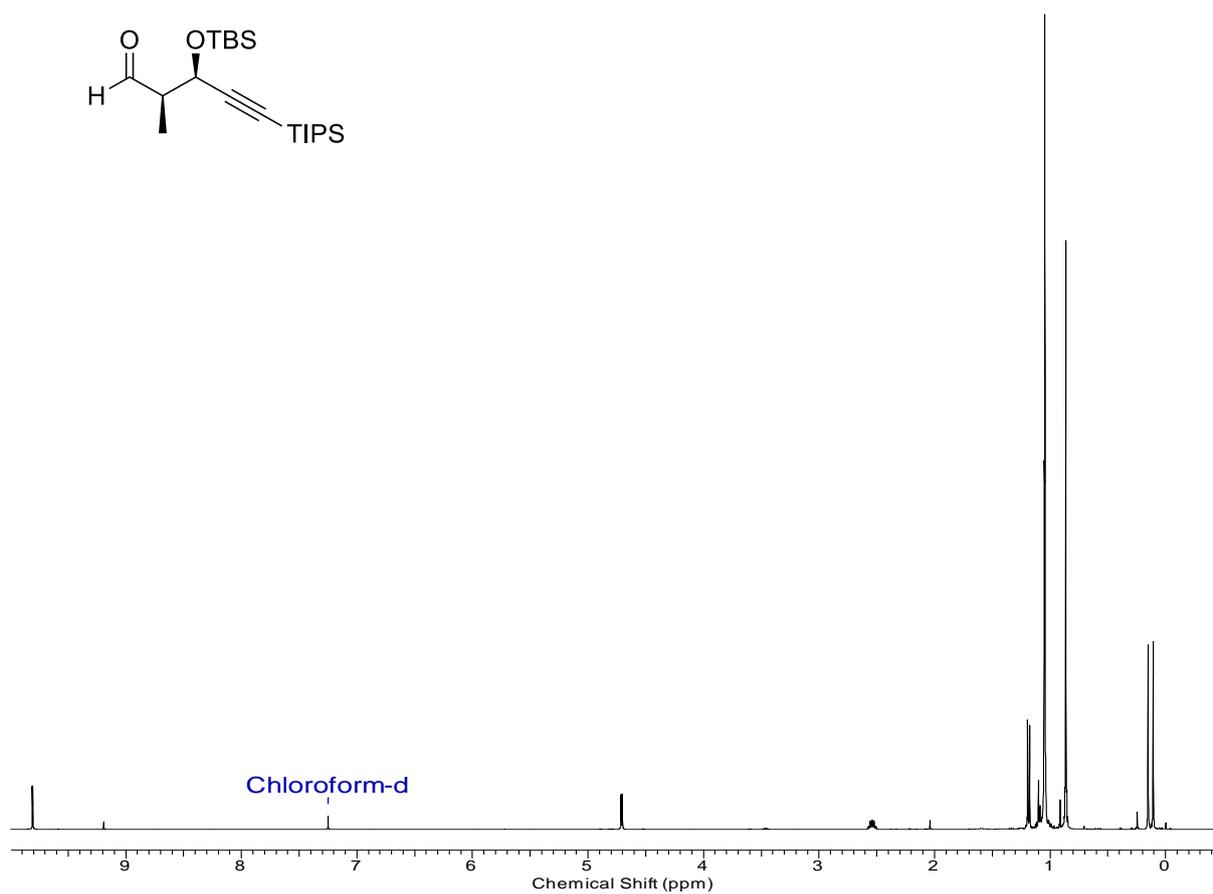
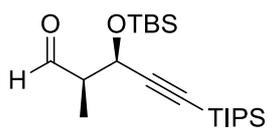


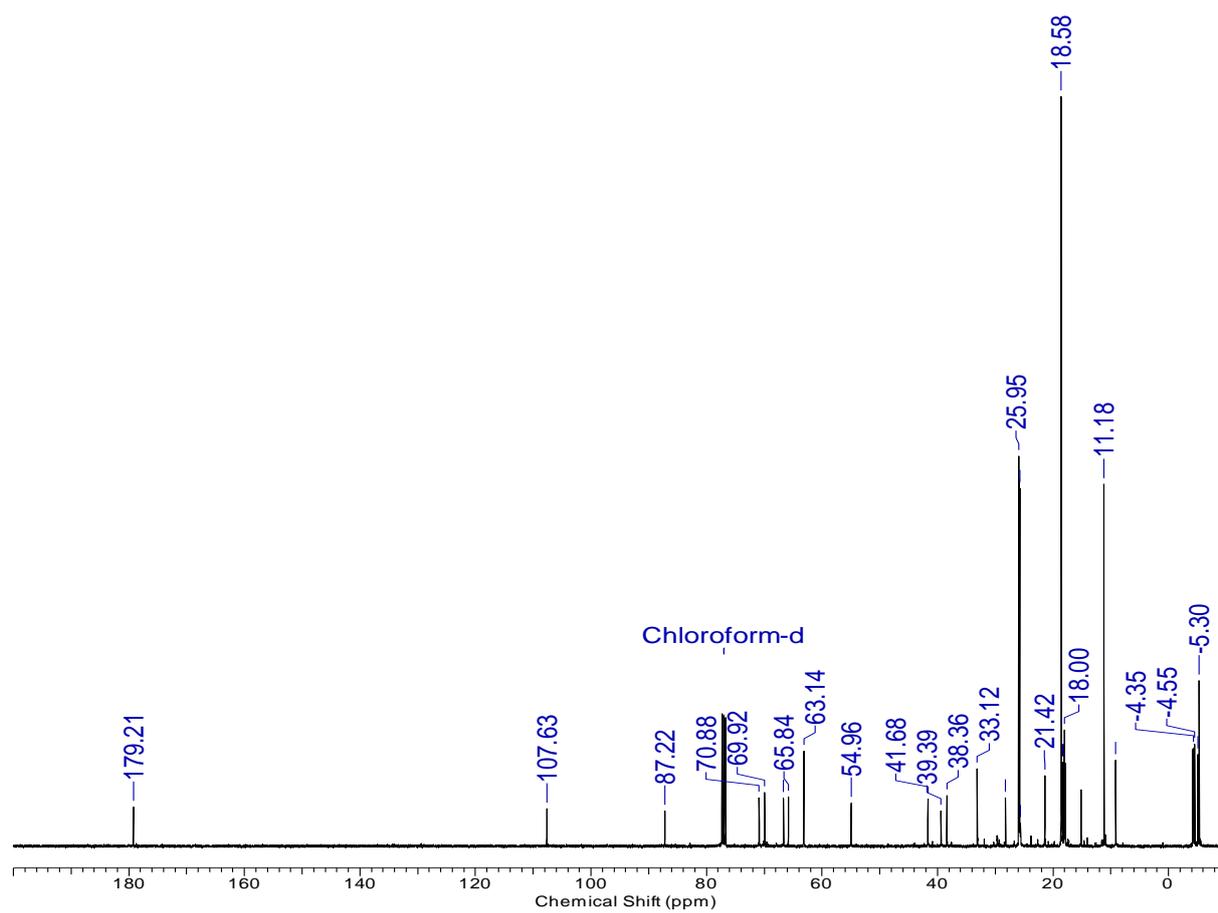
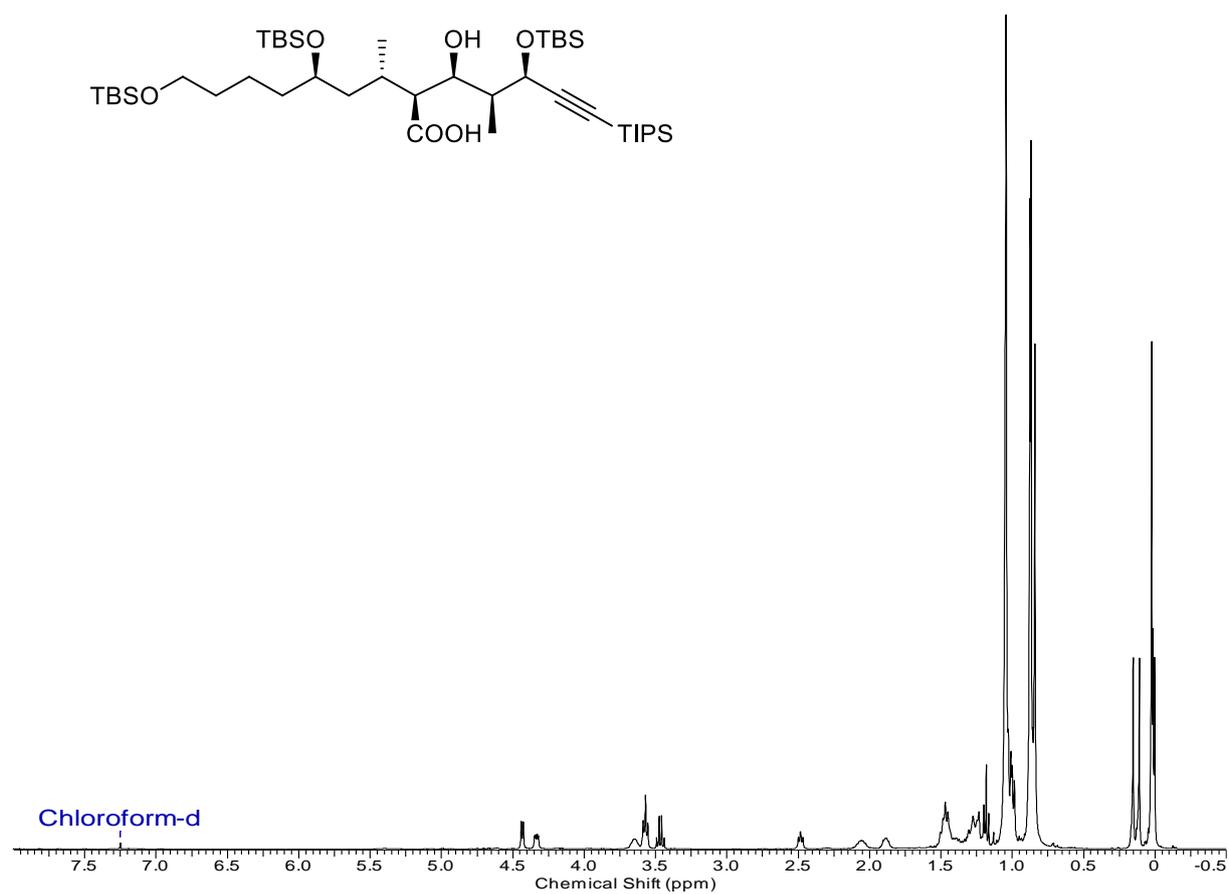


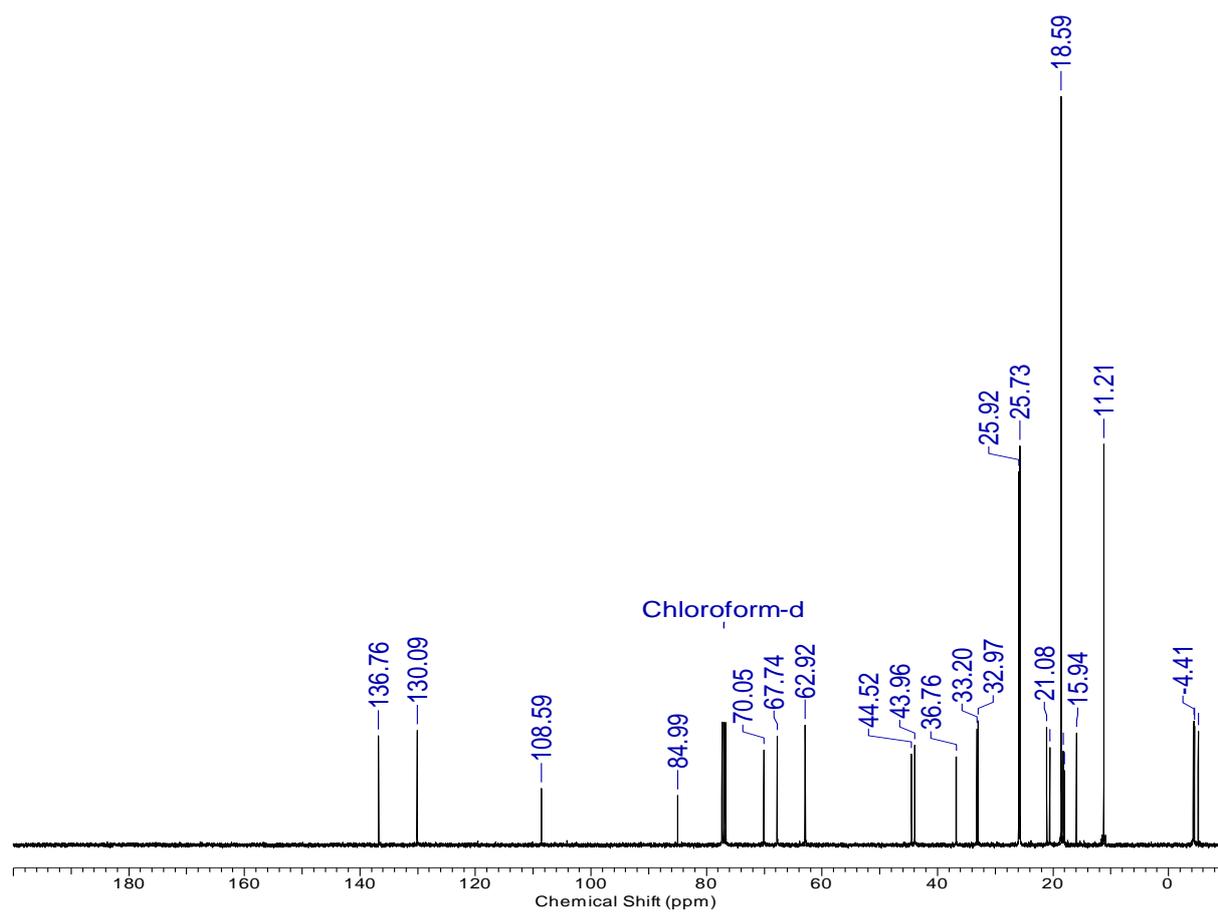
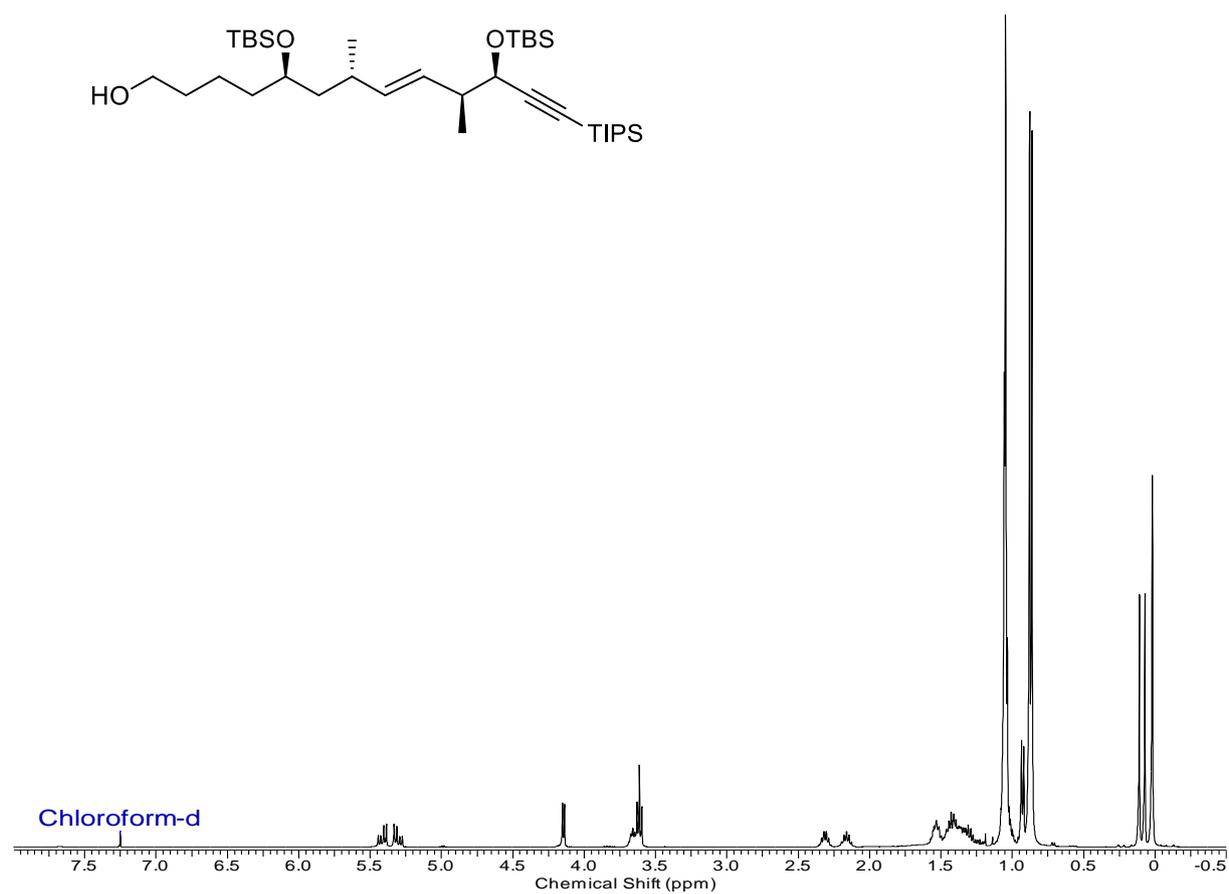


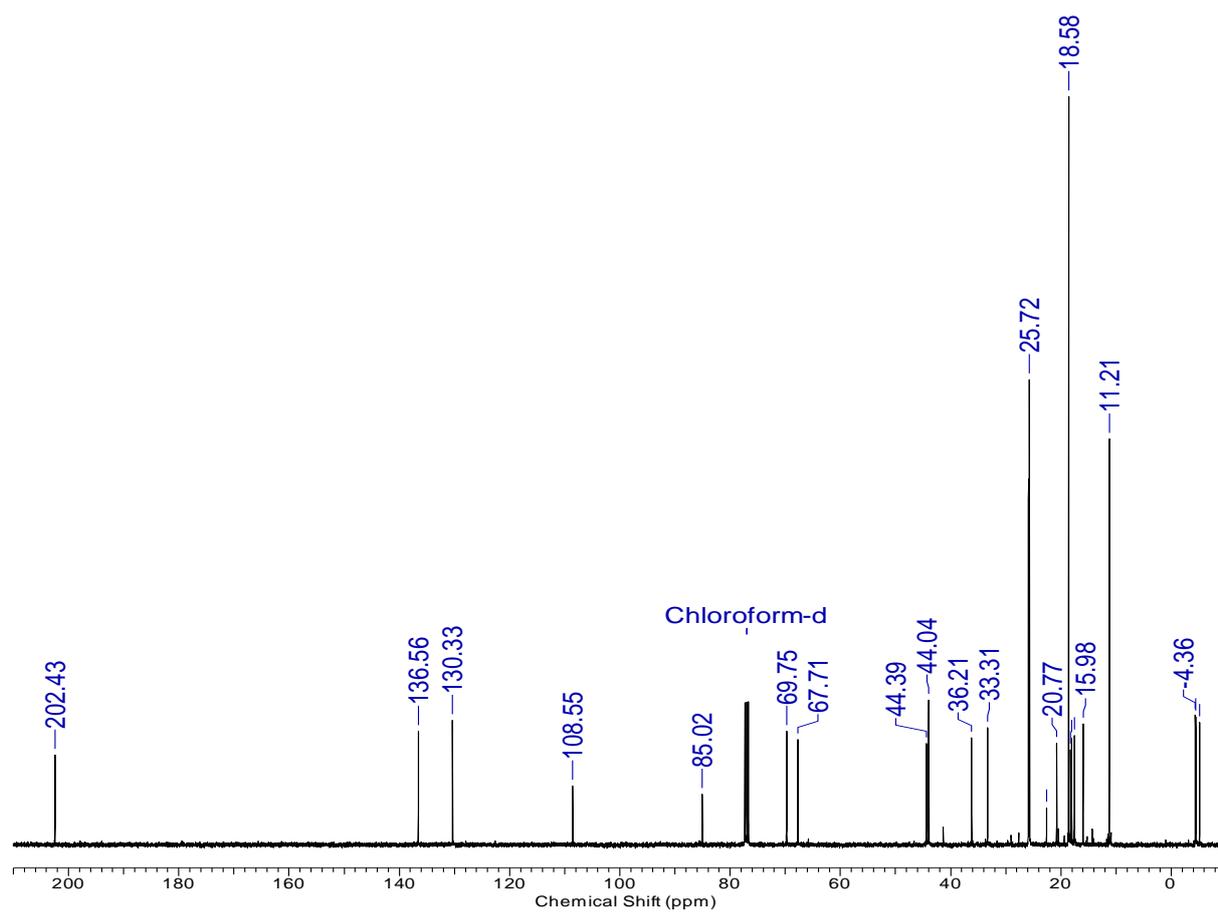
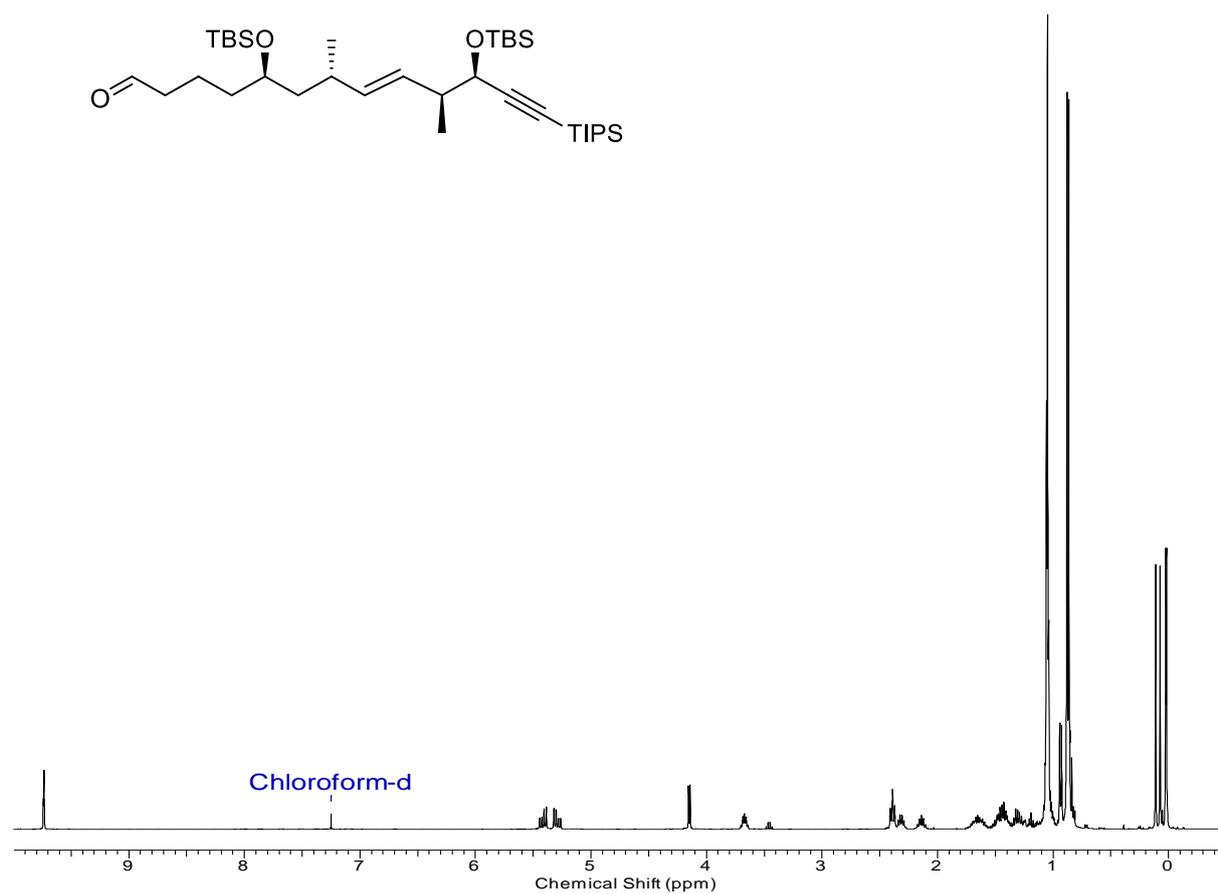


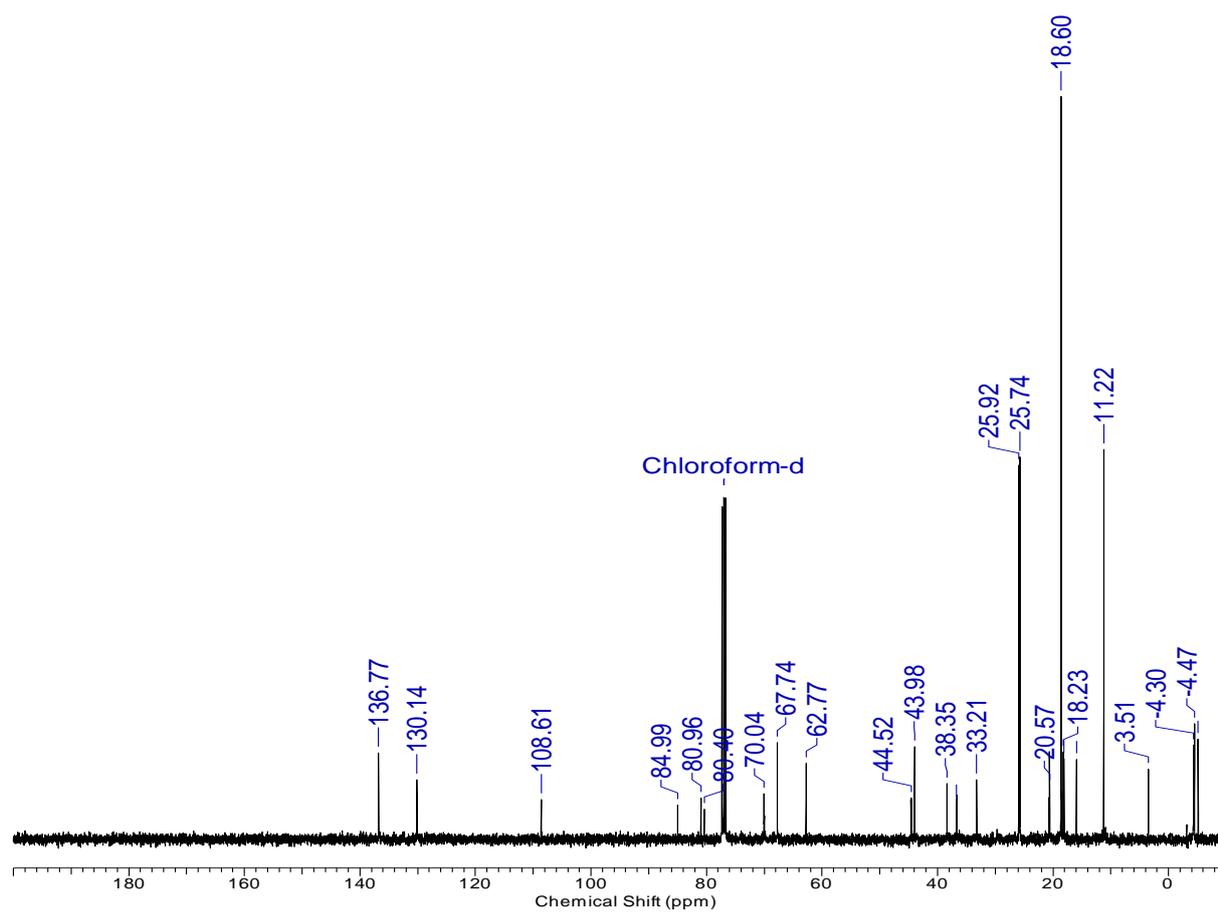
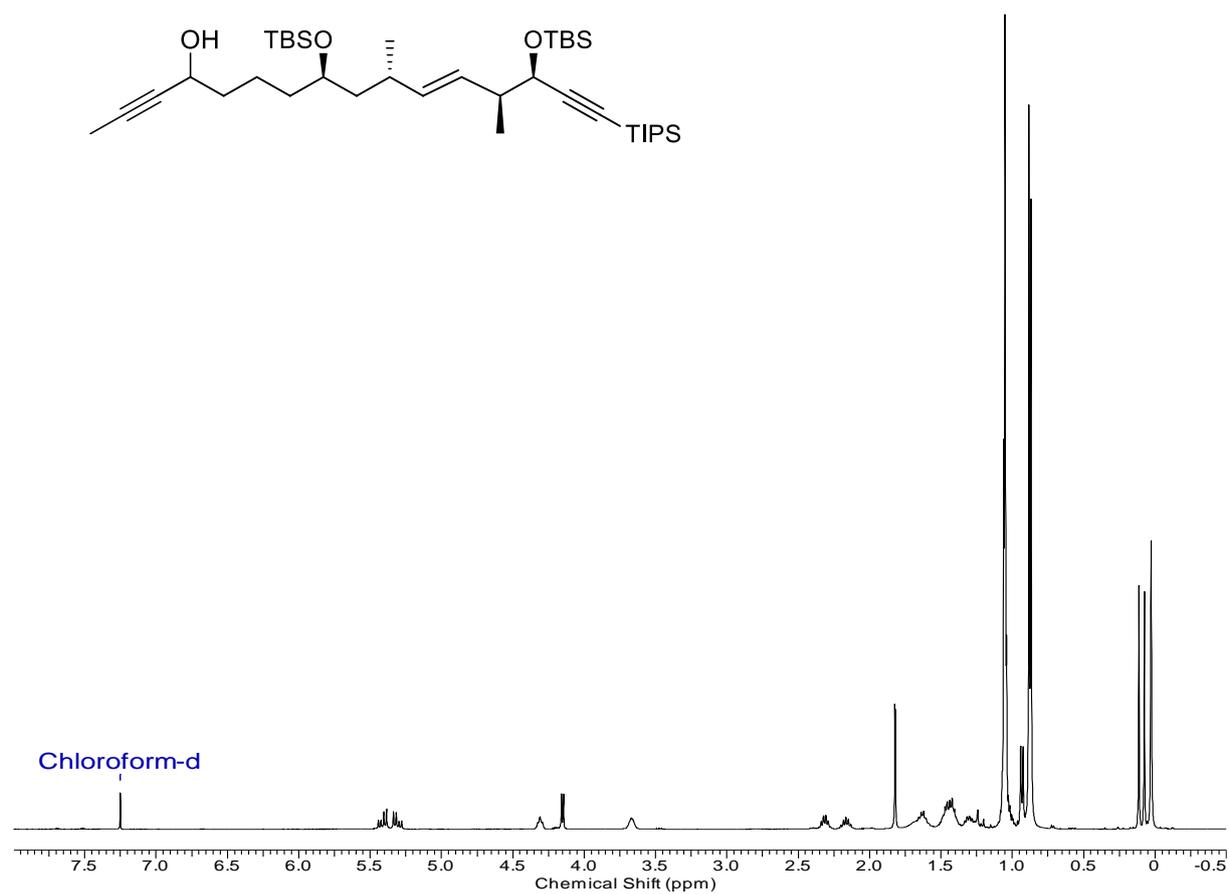


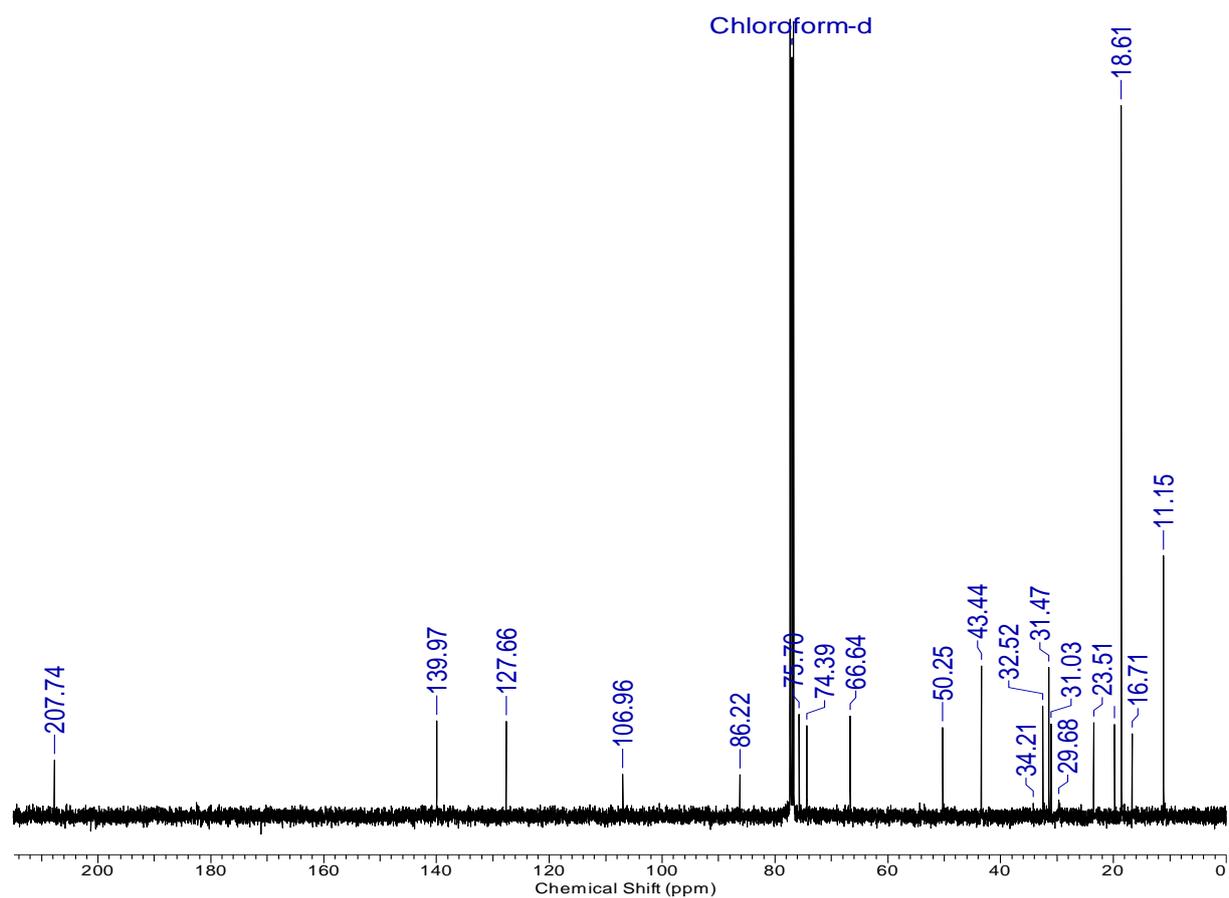
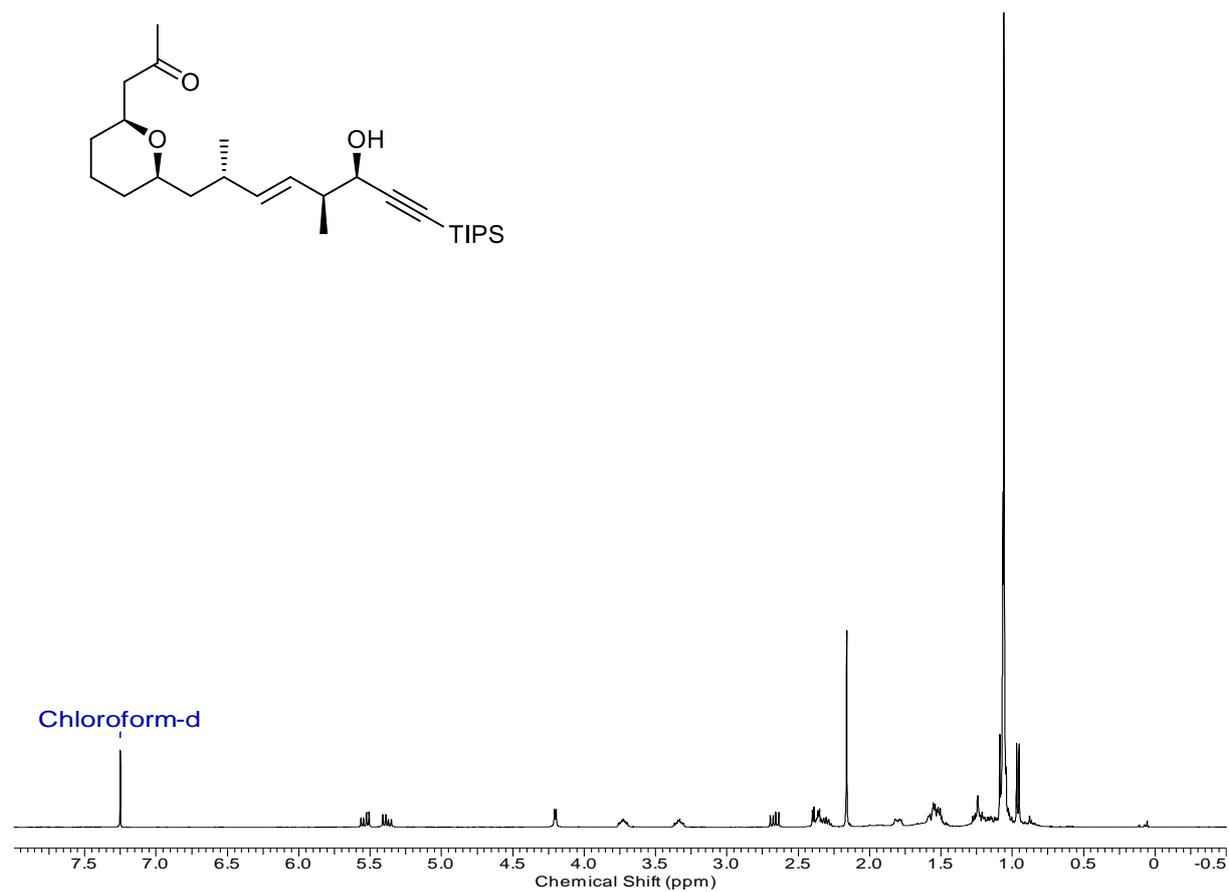


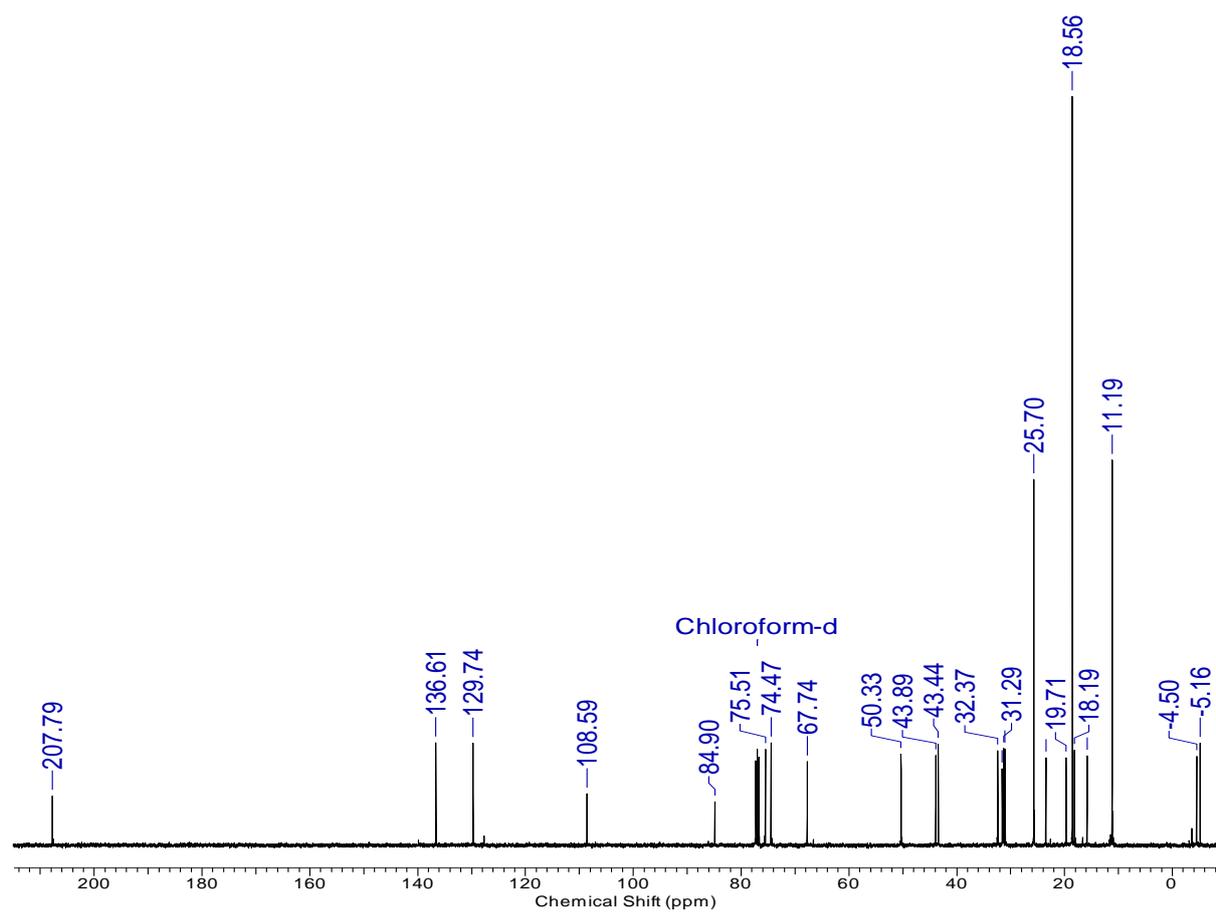
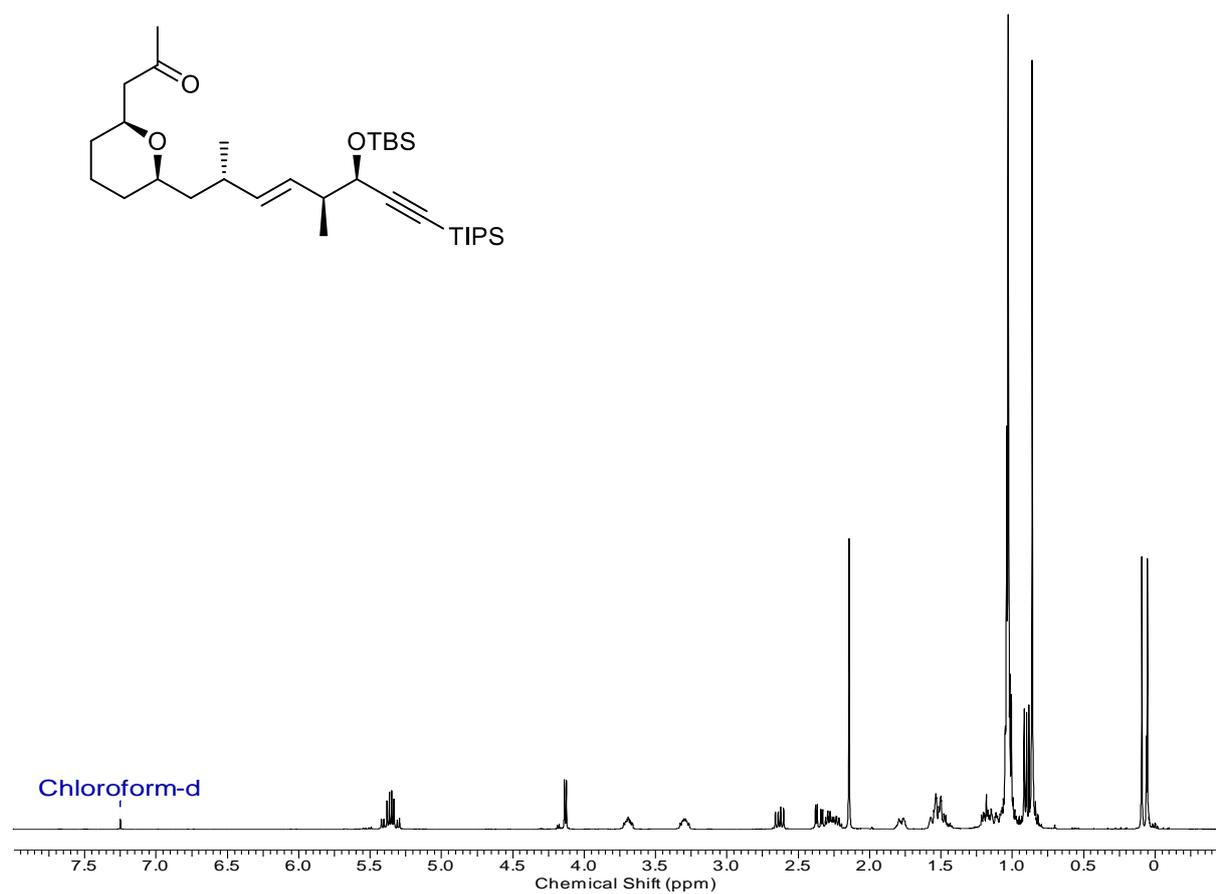


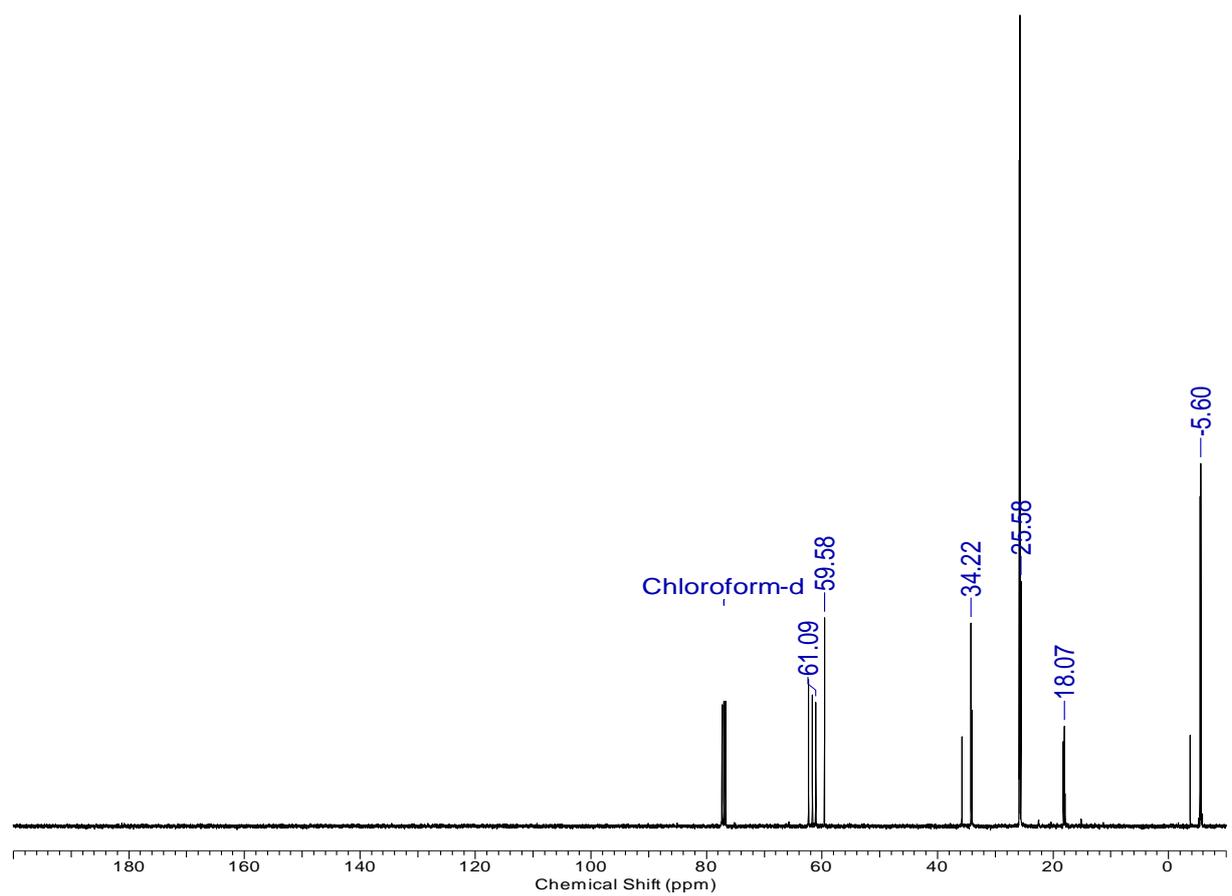
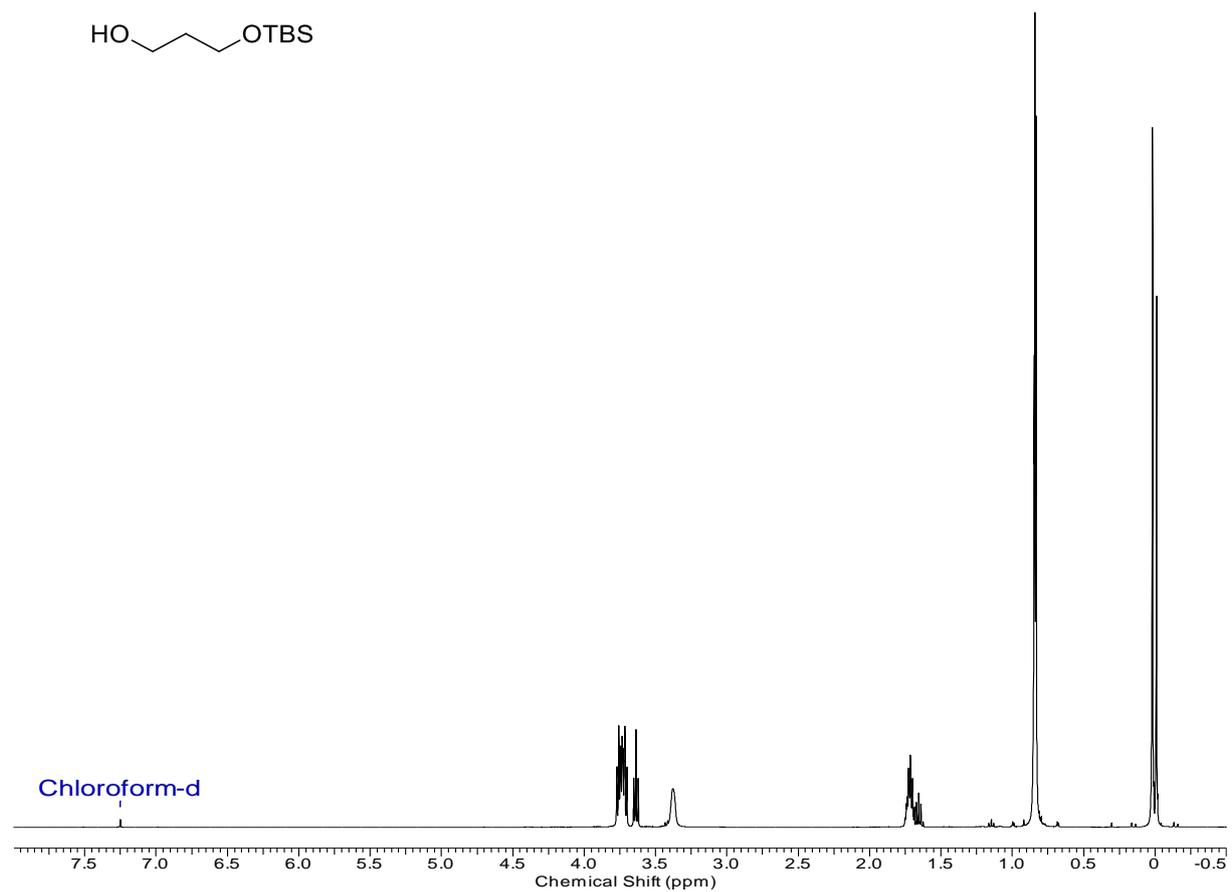


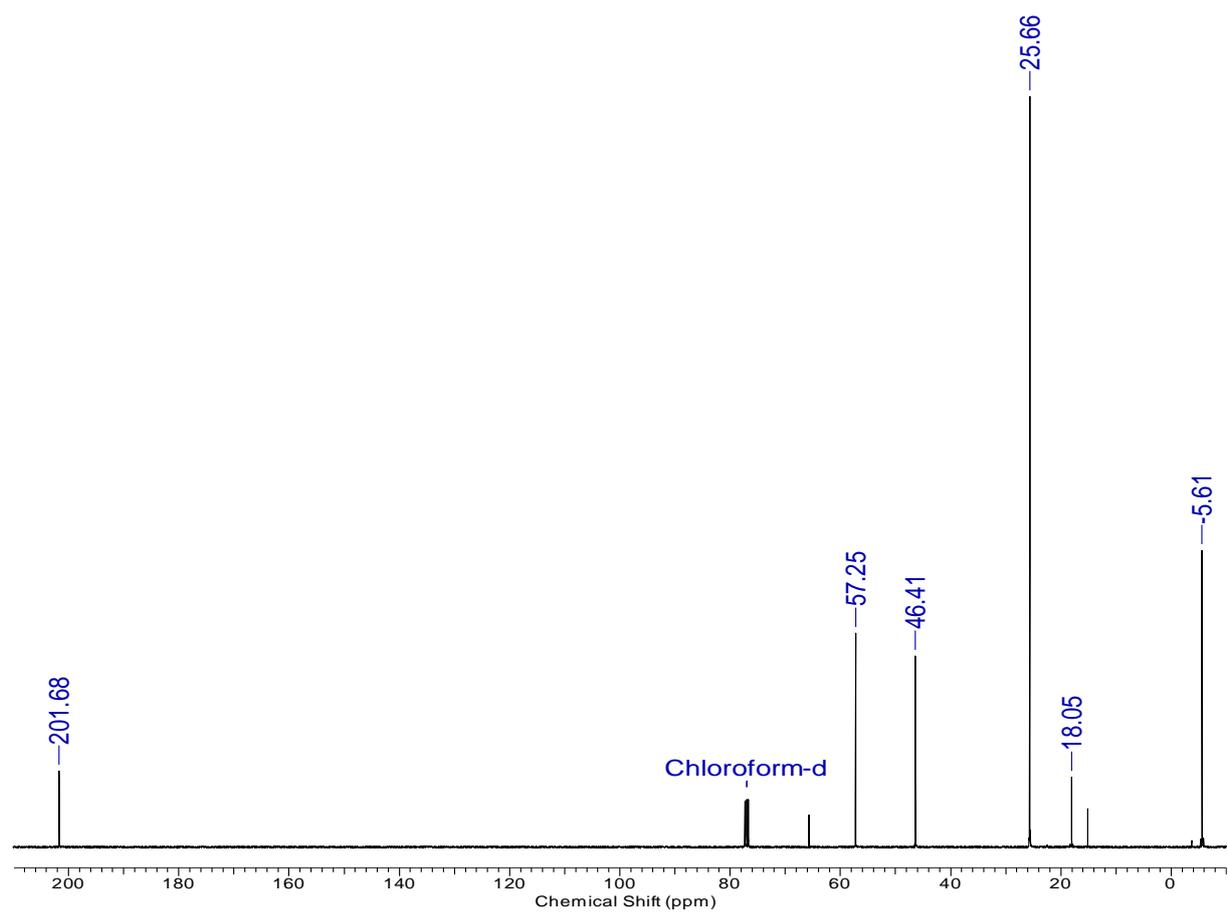
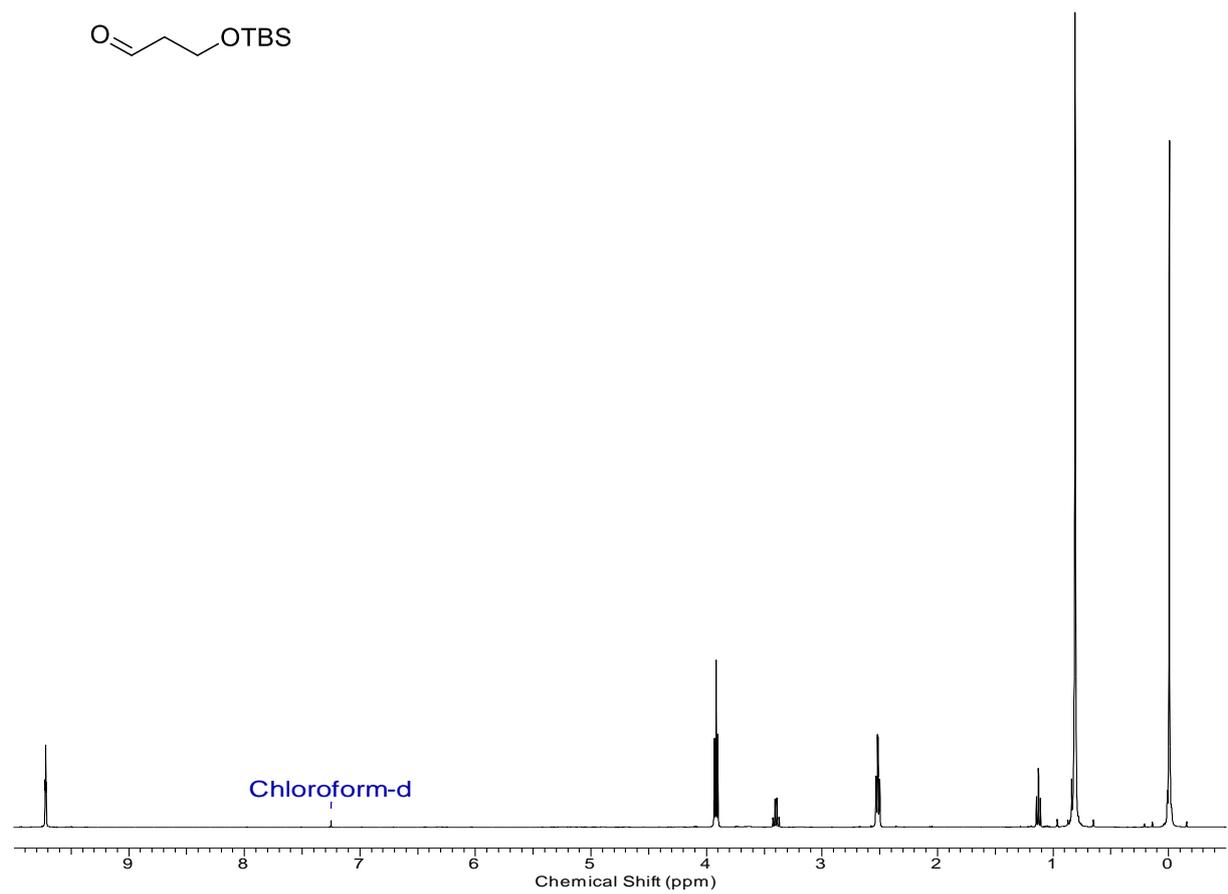


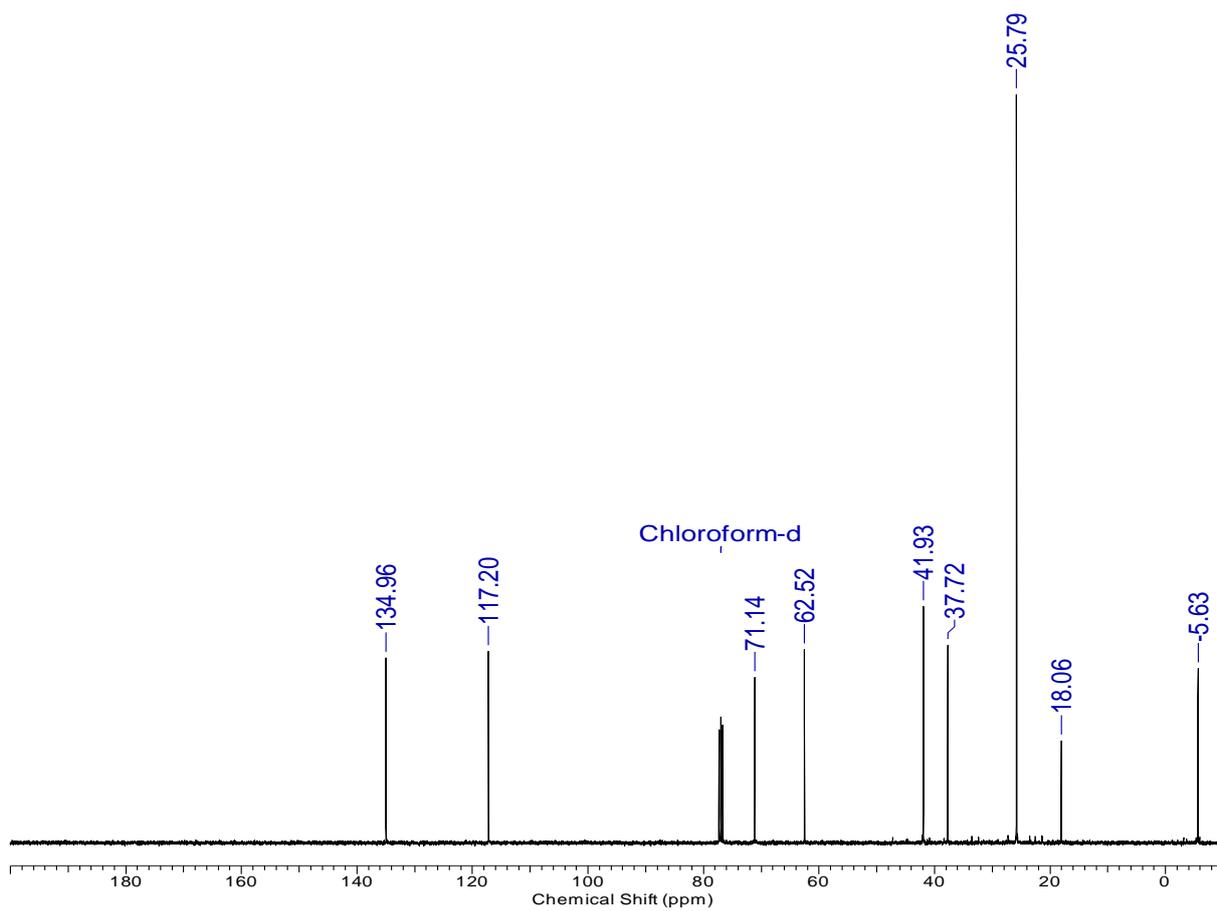
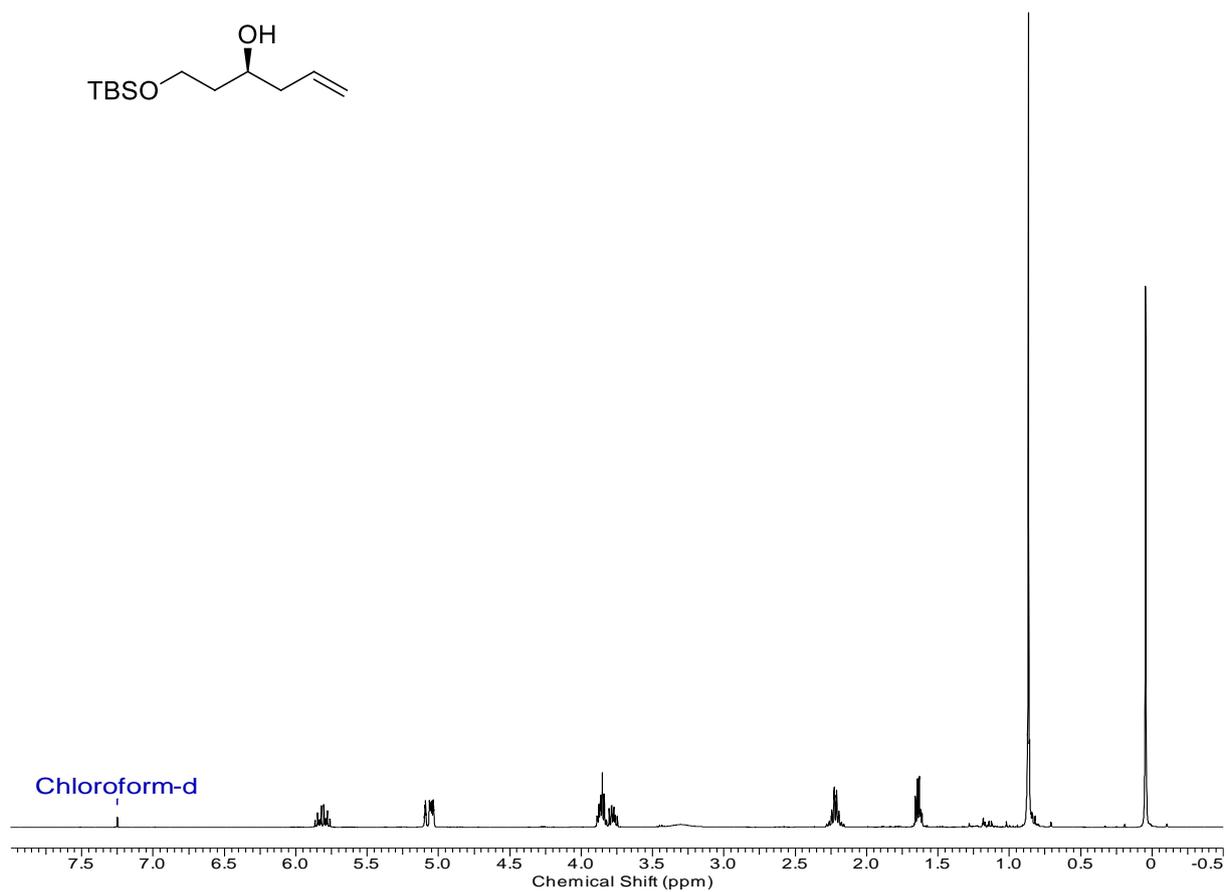
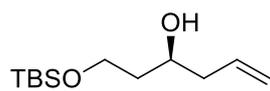


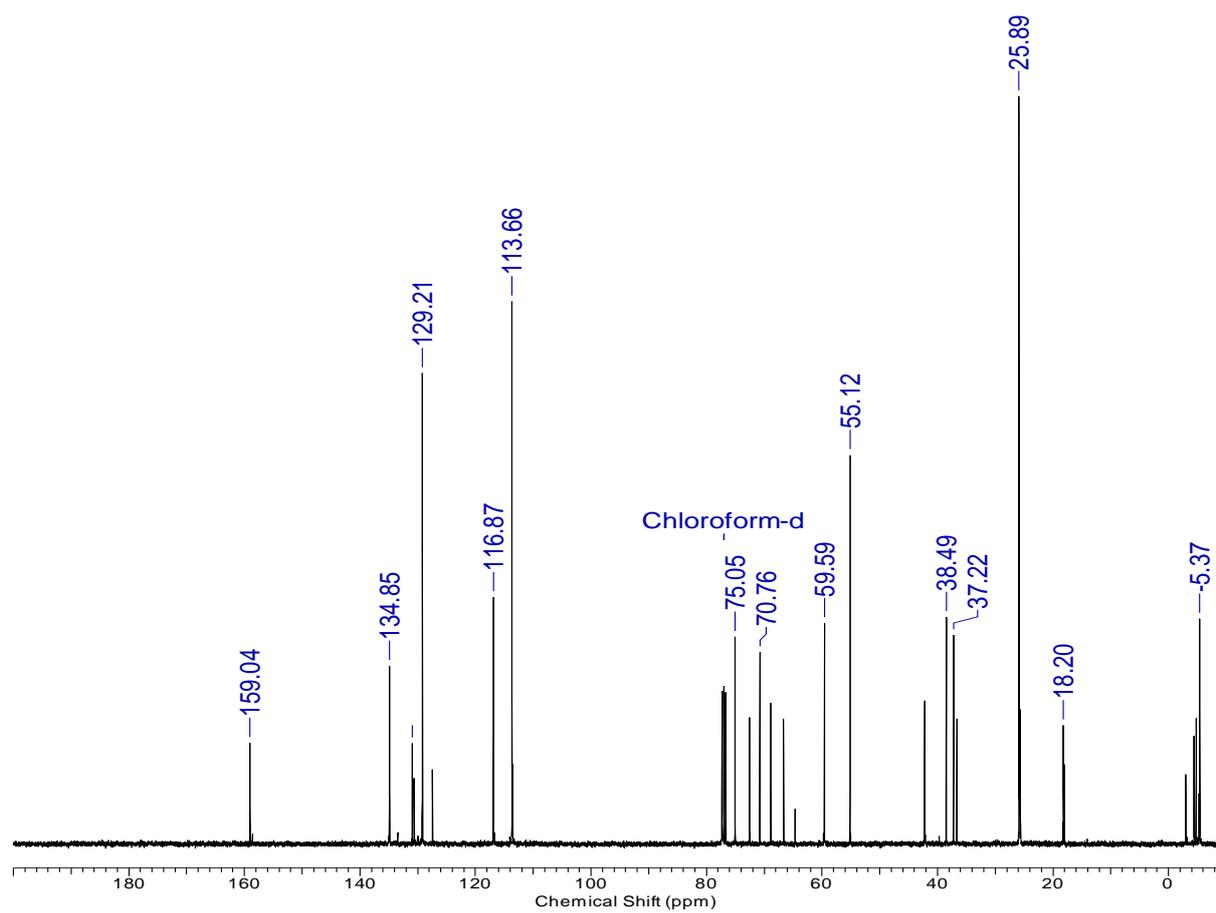
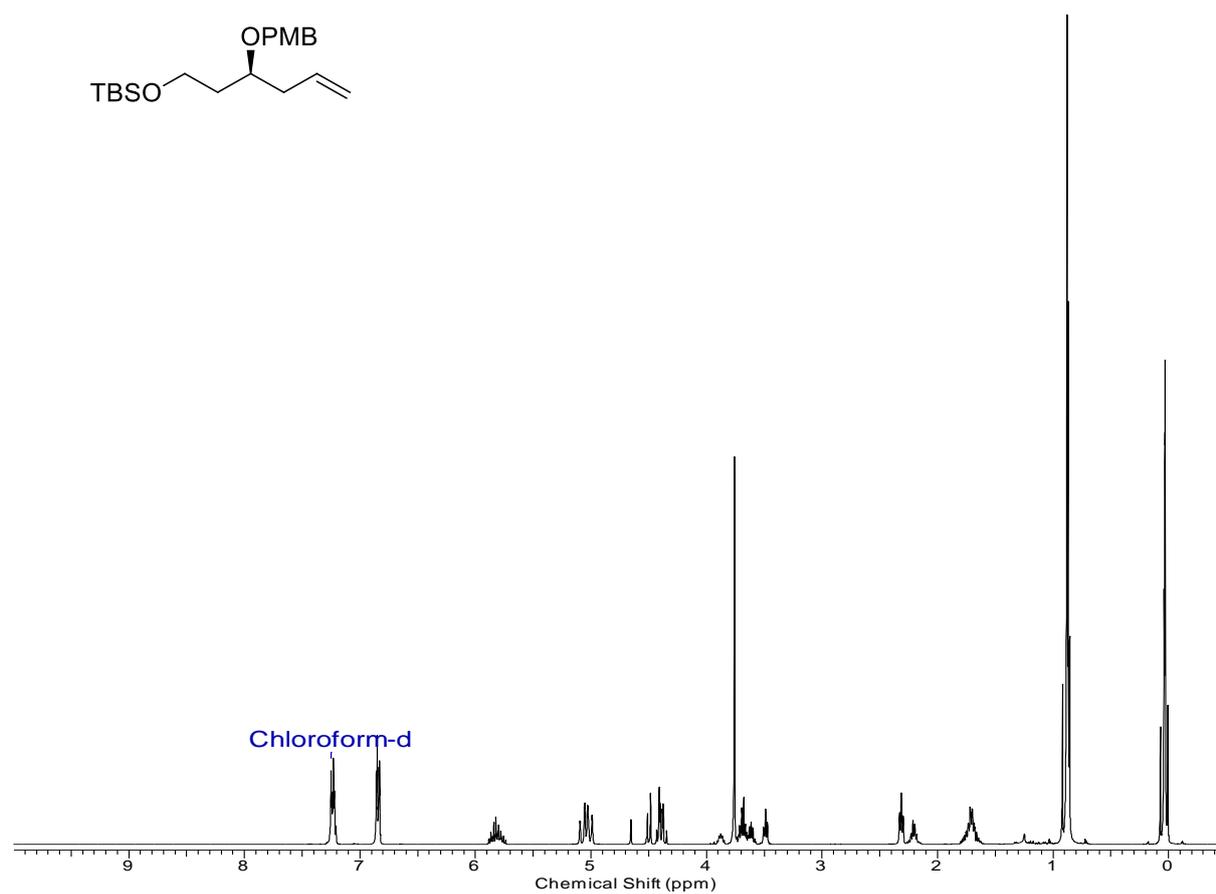


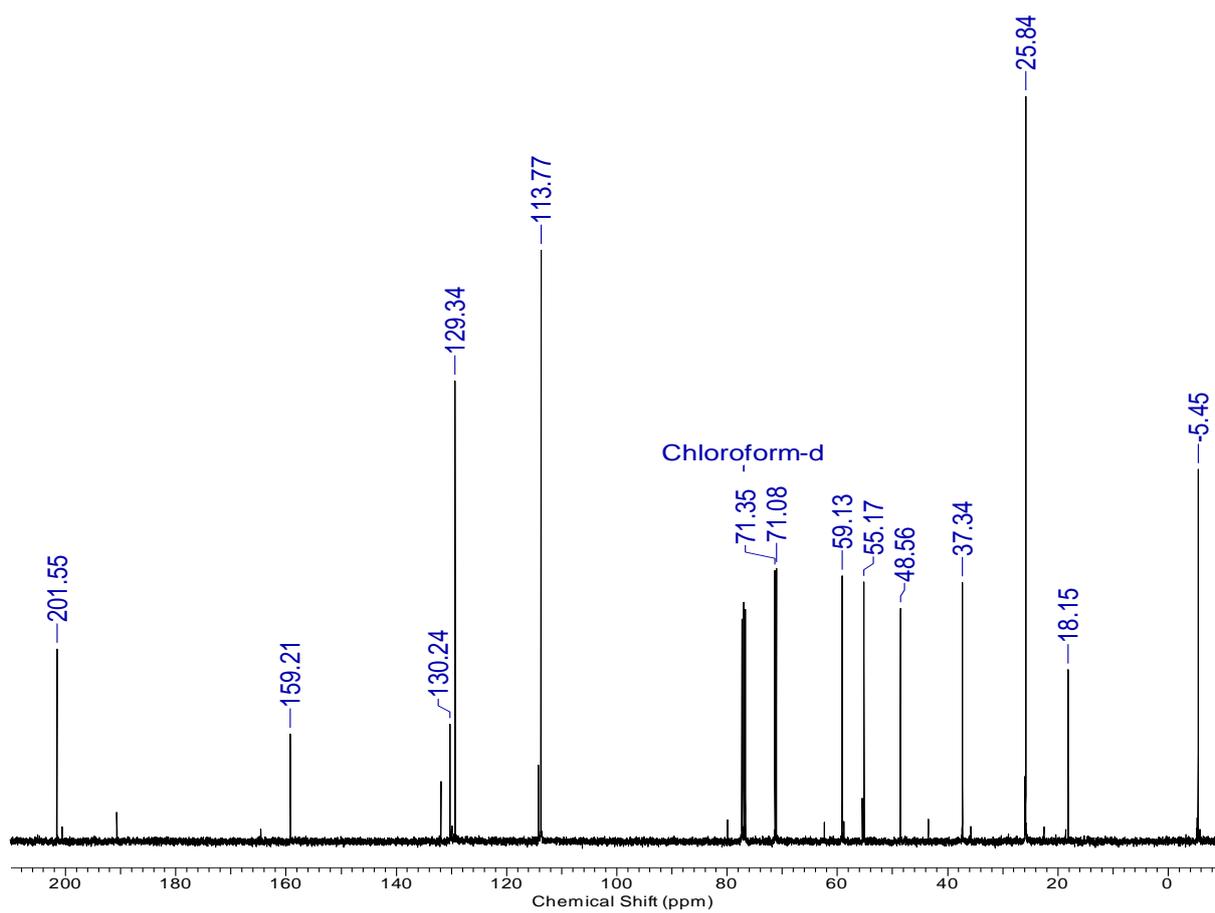
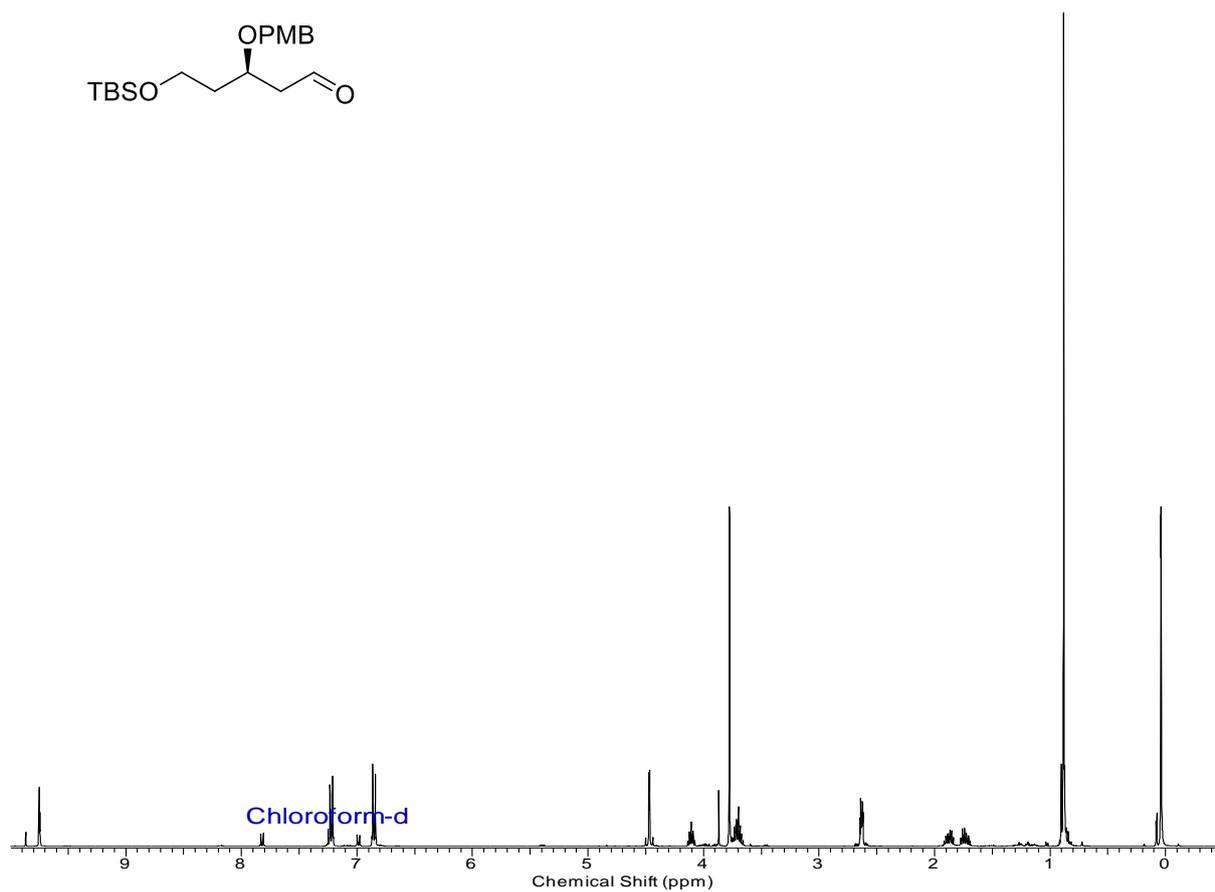
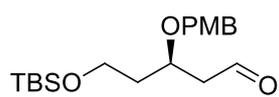


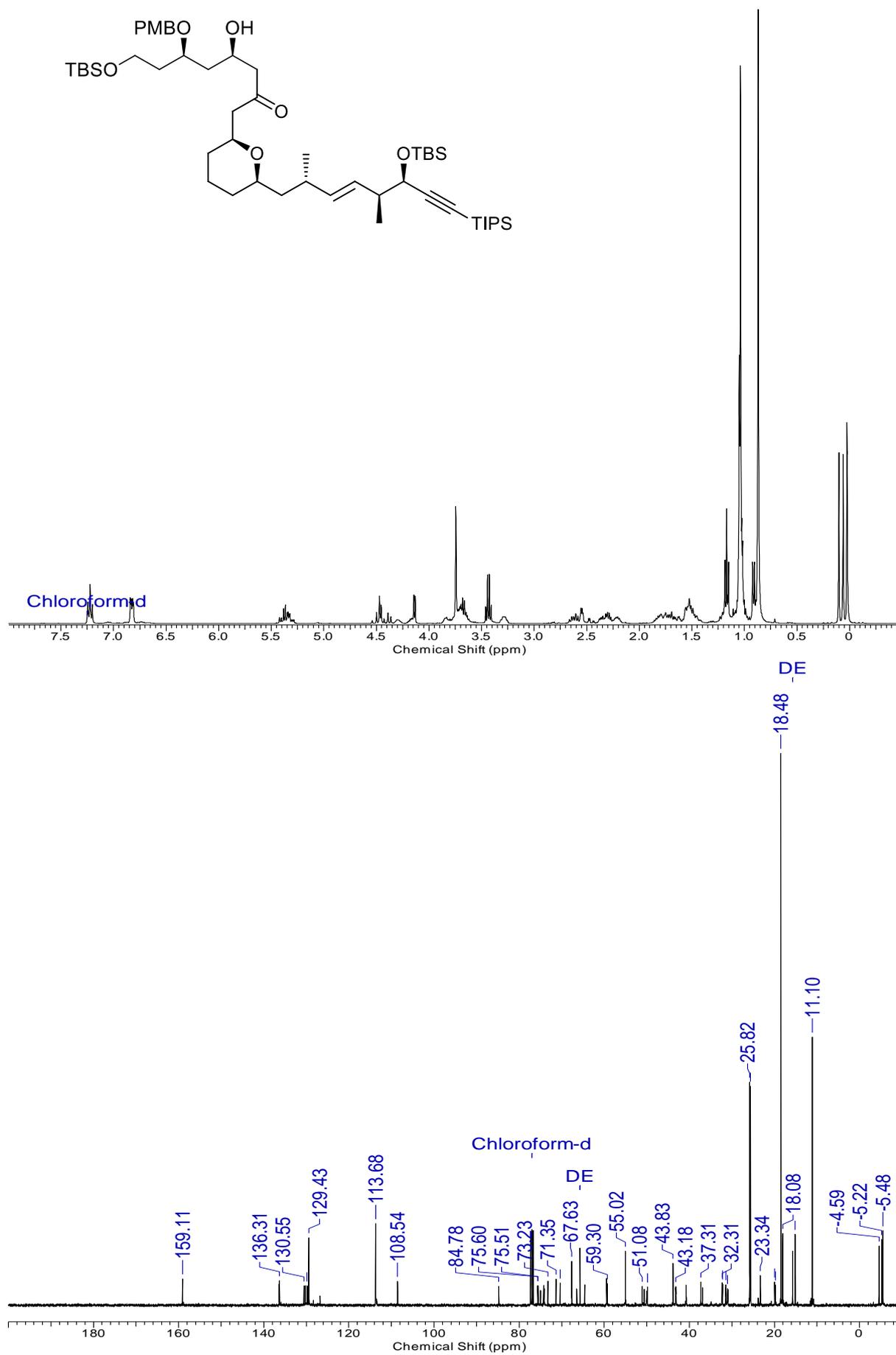


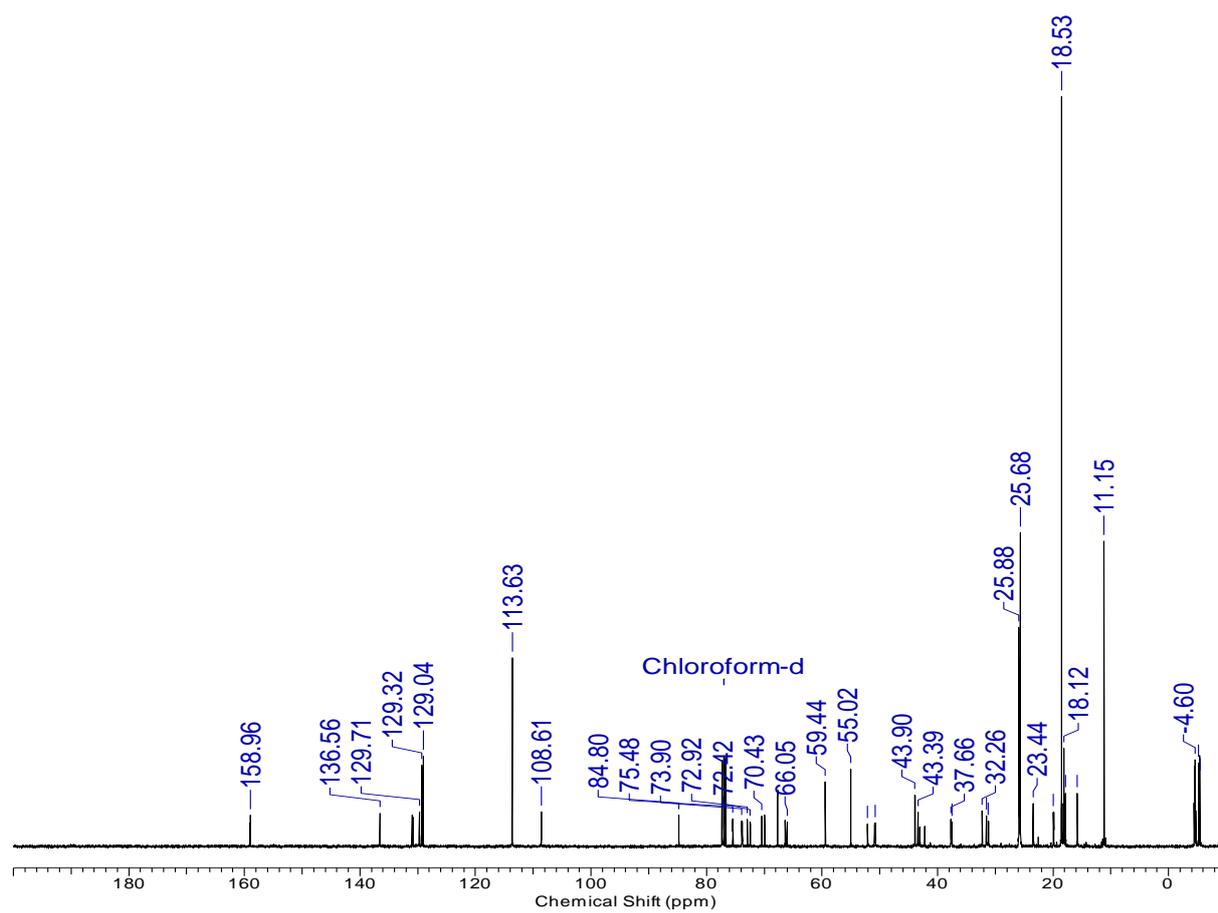
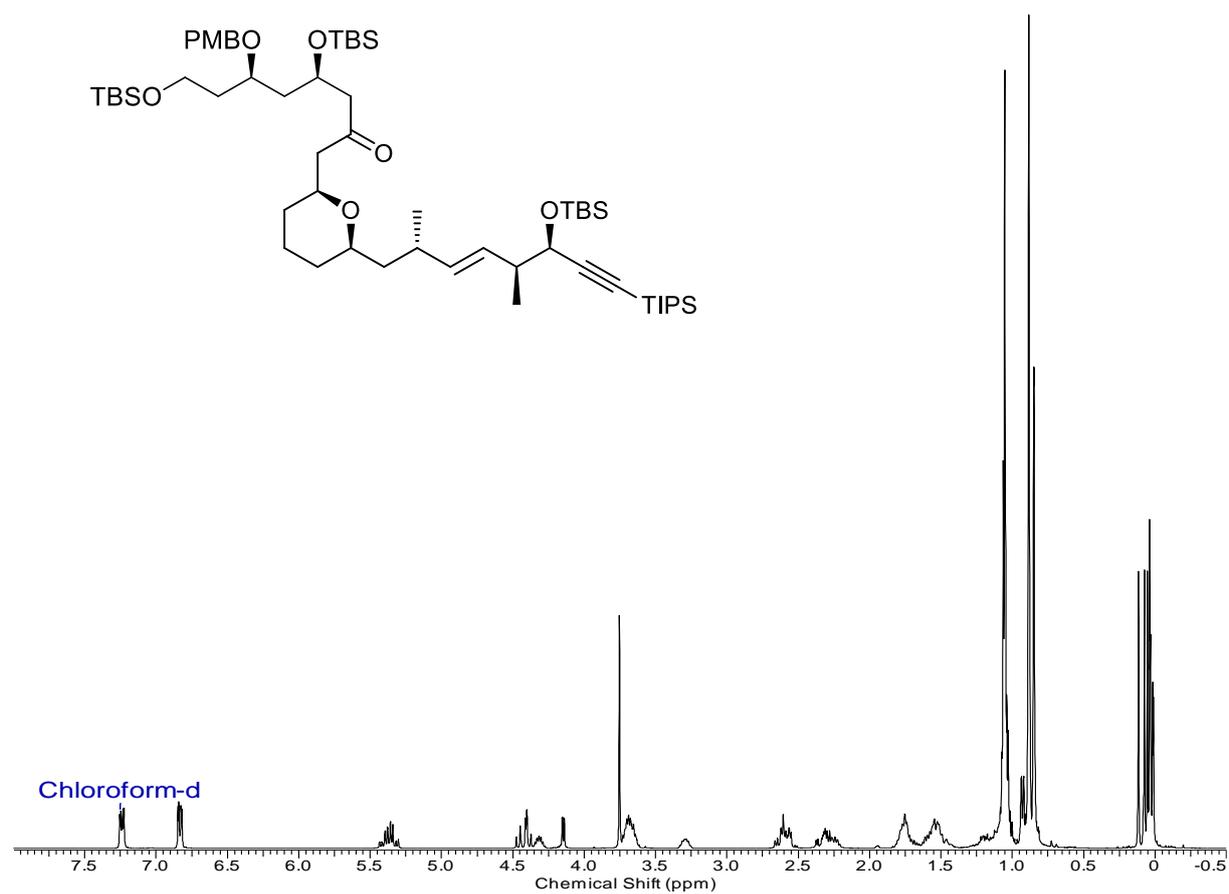


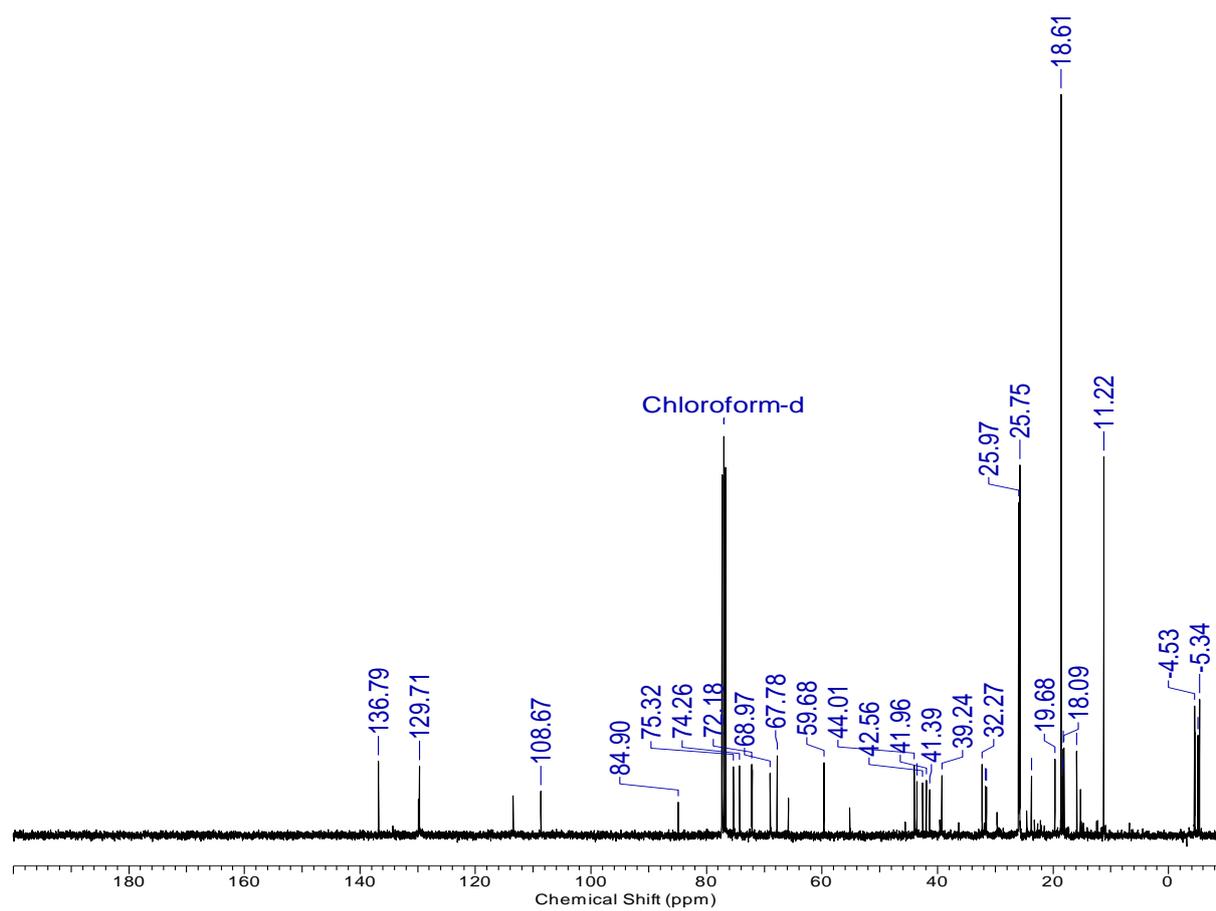
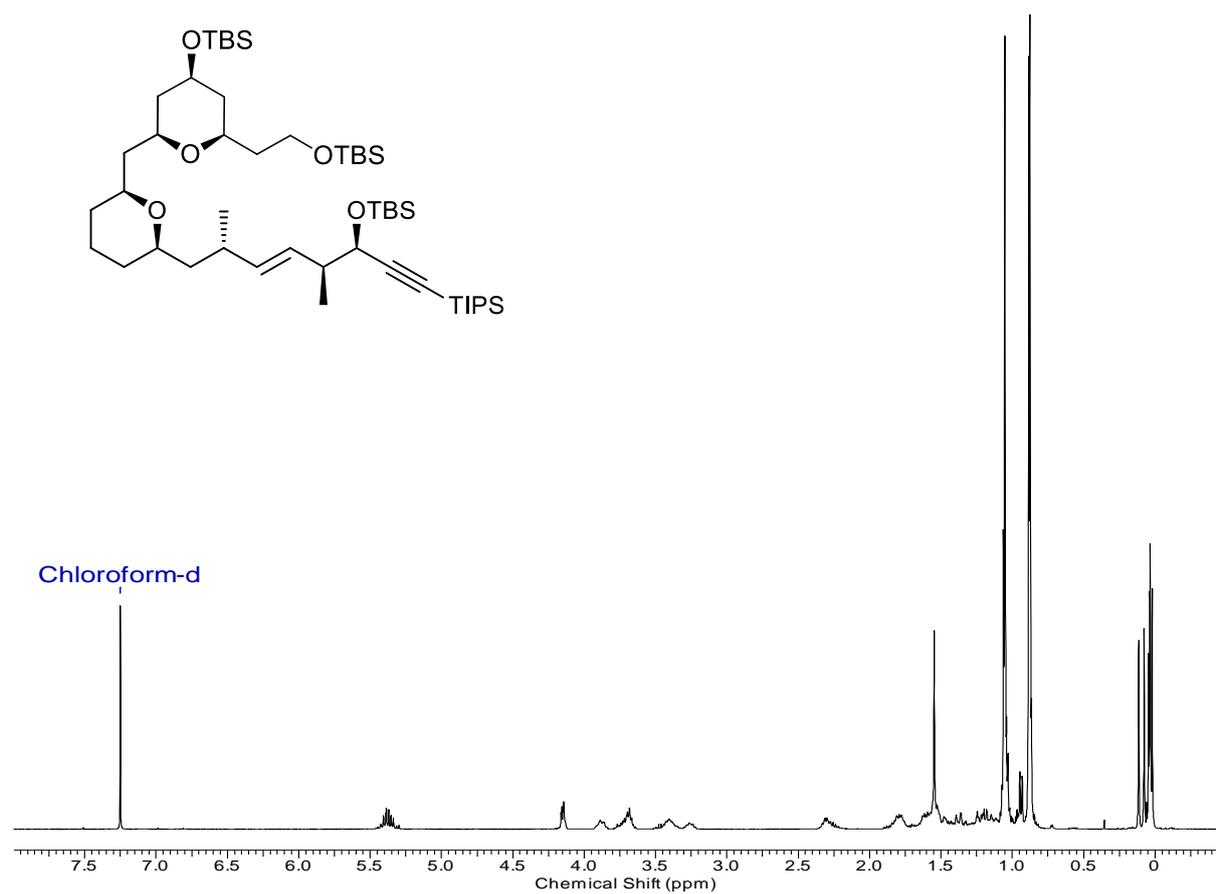


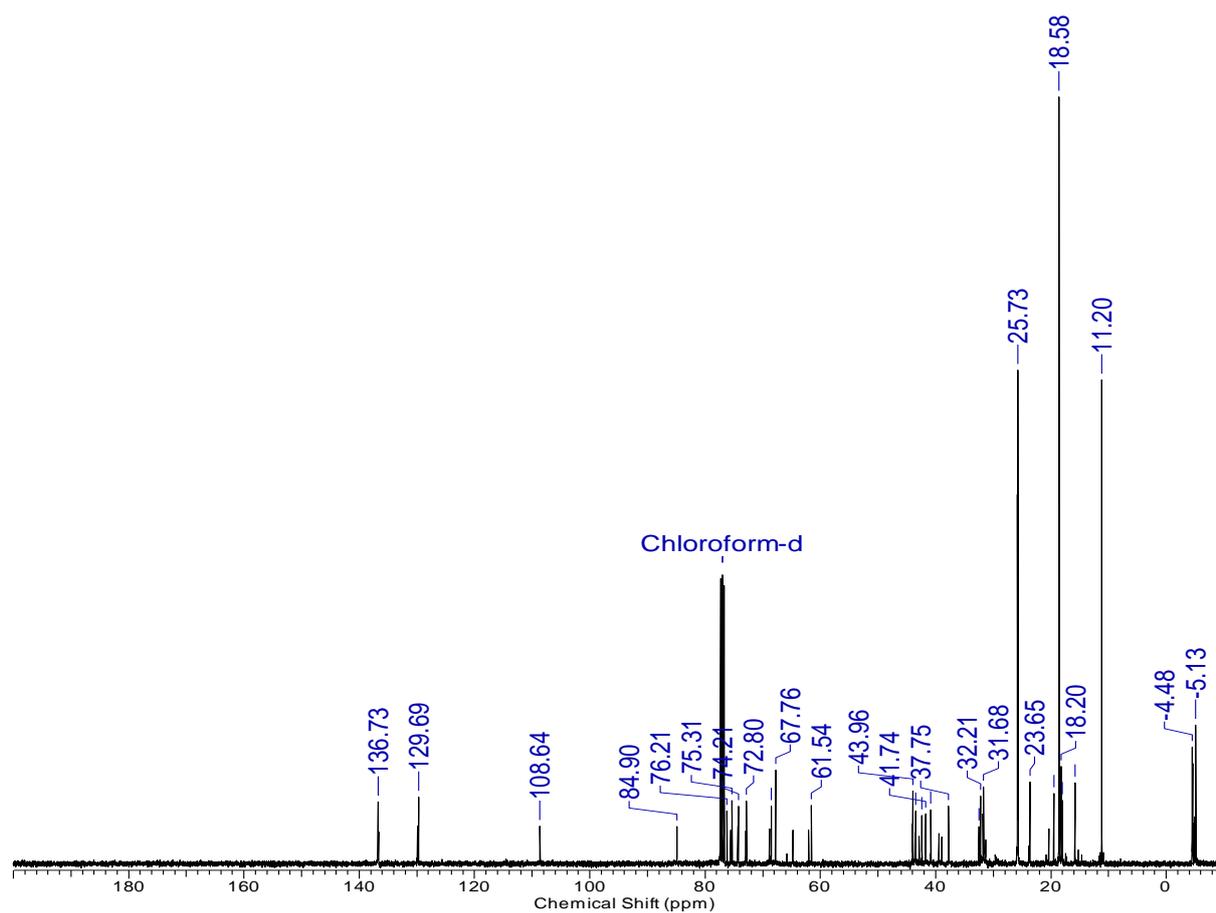
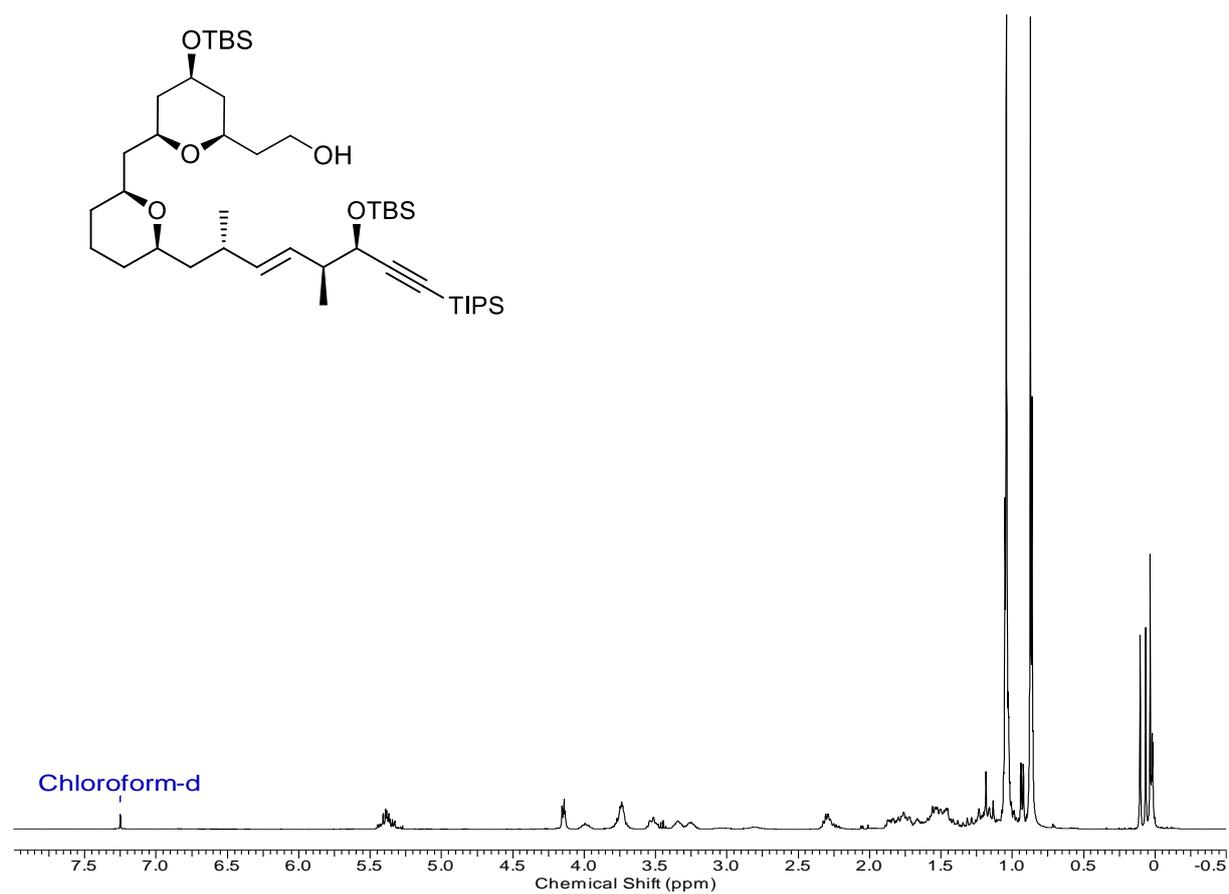


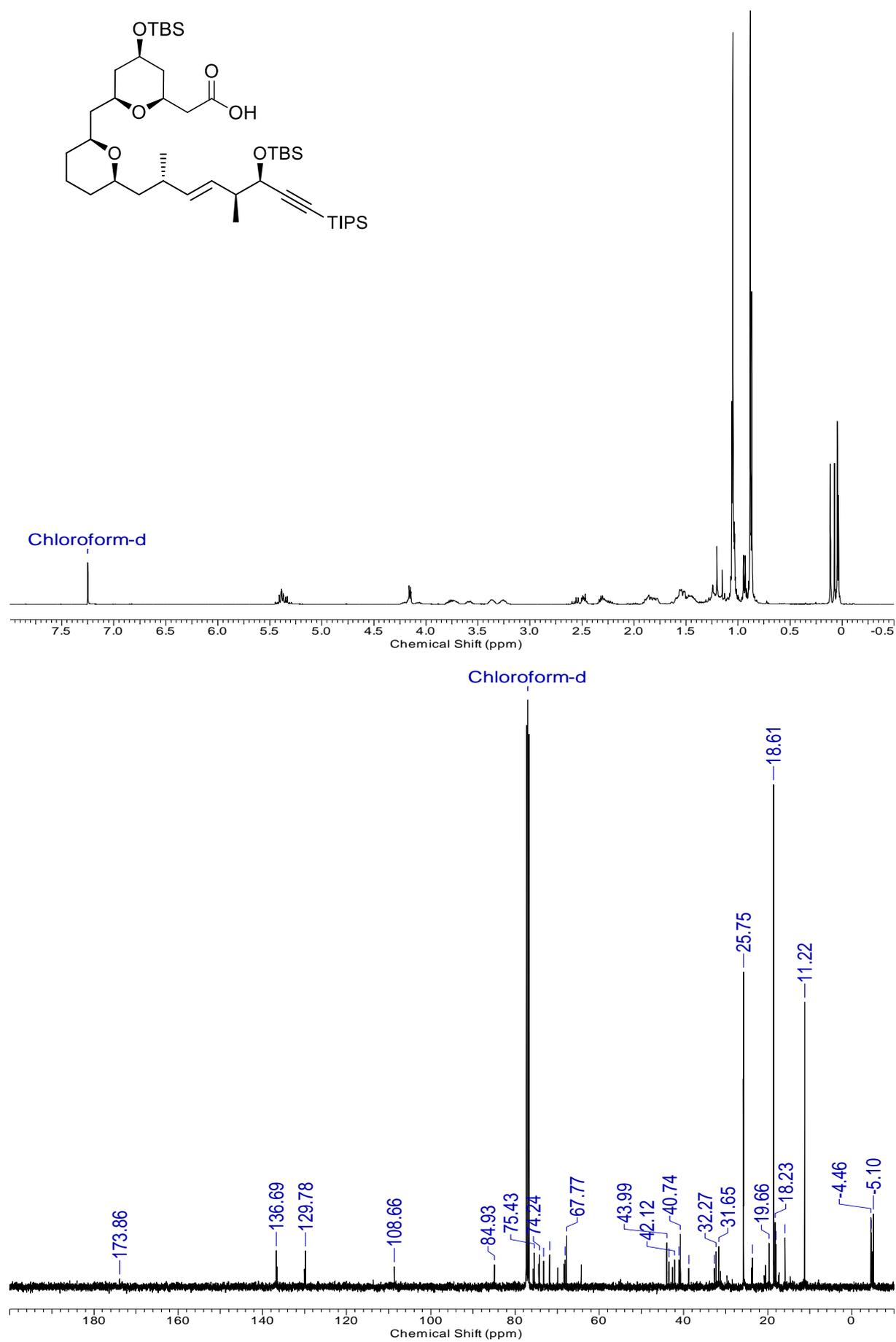


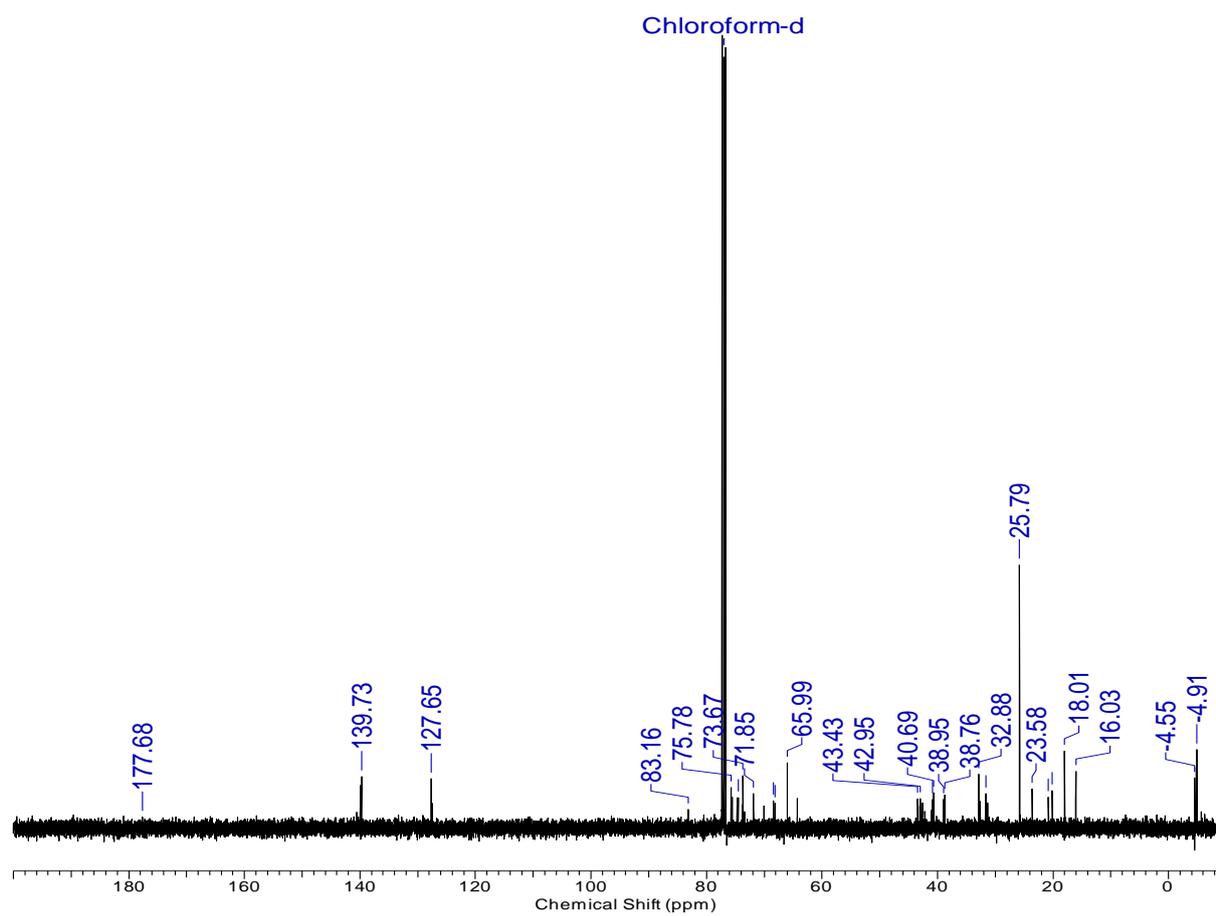
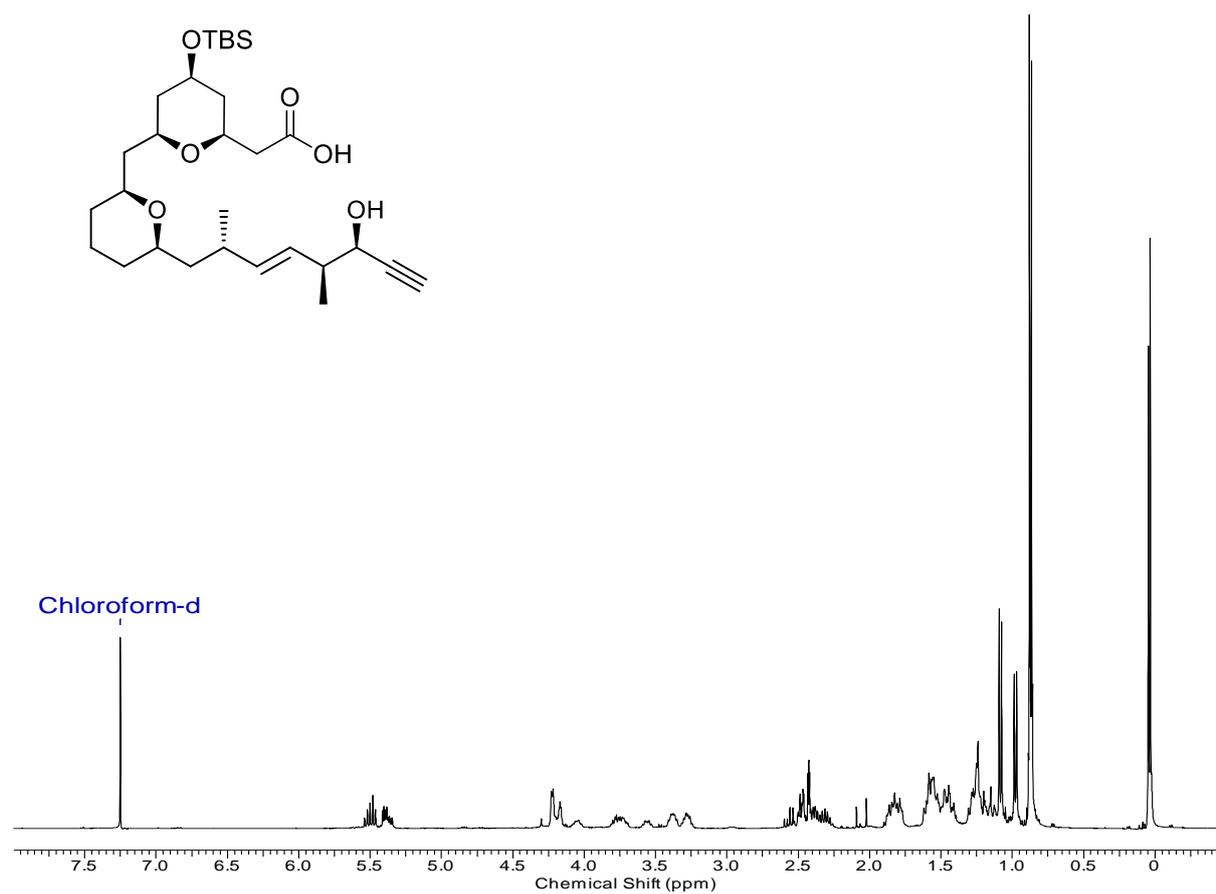












8. Literaturverzeichnis

- 1 www.krebshilfe.de
- 2 www.krebsinformationsdienst.de
- 3 www.dkfz.de
- 4 <http://www.rp-online.de>
- 5 <http://www.onkologie.hexal.de>
- 6 (a) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327. (b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 15–44. (c) J. Rohr, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2284–2289; *Angew. Chem Int. Ed.* **1997**, *36*, 2190–2195.
- 7 V. Trieu, Z. Yao, L. Louie, S. Ci, A. Yang, C. Tao, T. De, B. Beals, D. Dykes, P. Noker, R. Yao, E. Labao, M. Hawkins, P. Soon-Shiong, N. Desai, *Clin Cancer Res.* **2006** *12*, 1317–1324.
- 8 R. P. Abratt, D. Brune, M. A. Dimopoulos, J. Kliment, J. Breza, F.P. Selvaggi, P. Beuzebec, T. Demkow, S. Oudard, *Ann. Oncol.* **2004**, *11*, 1613–1621.
- 9 R. Brentjens, L. Saltz, *Surg. Clin. N. Am.* **2001**, *81*, 527–542.
- 10 S. P. Gunasekera, M. Gunasekera; R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912–4915.
- 11 B. Halford, *Chem. and Engin. News* **2011**, *89*, 10–17.
- 12 S. Ohta, M. M. Uy, M. Yanai, E. Ohta, T. Hirata, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1957–1960.
- 13 A. Remane, V. Storch, U. Welsch, *Kurzes Lehrbuch der Zoologie*, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, **1985**.
- 14 www.biokurs.de
- 15 (a) J. Kortmansky, G. K. Schwartz, *Cancer Invest.* **2003**, *21*, 924–936; (b) R. Mutter, M. Wills, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1841–1860.
- 16 (a) D. L. Alkon, M.-K. Sun, T. J. Nelson, *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, *28*, 51–60; (b) M.-K. Sun, D. L. Alkon, *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *512*, 43–51.
- 17 (a) C. K. Bullen, G. M. Laird, C. M. Durand, J. D. Siliciano, R. F. Siliciano, *Nat. Med.* **2014**, *20*, 425–429; (b) G. Sanchez-Dues, M. Q. Vo, M. Perez, M. A. Calzado, S. Moreno, G. Appendino, E. Munoz, *Curr. Drug Targets* **2011**, *12*, 348–356.

- 18 M. E. Reyland, P. A. Insel, R. O. Messing, E. C. Dempsey, A. C. Newton, D. Mochly-Rosen, A. P. Fields, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **2000**, *279*, 429–438.
- 19 N. Brose, C. Rosenmund, *J. Cell Sci.* **2002**, *115*, 4399–4411.
- 20 J. Cossy, *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 1477–1482.
- 21 (a) D. Kong, T. Yamori, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1947–1951; (b) T. Yamori, A. Matsunaga, S. Sato, K. Yamazaki, A. Komi, K. Ishizu, I. Mita, H. Edatsugi, Y. Matsuba, K. Takezawa, O. Nakanishi, H. Kohno, Y. Nakajima, H. Komatsu, T. Andoh and T. Tsuruo, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 4042–4049.
- 22 M. Sasaki, H. Kubo, T. Suzuki, H. Fuwa, *macrolide compound having anticancer effect*, Patentnr. US 8.957.228 B2, **2015**.
- 23 (a) H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 584–587; (b) H. Fuwa, T. Suzuki, H. Kubo, T. Yamori and M. Sasaki, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2678–2688.
- 24 M. Vietri, M. Bianchi, J. W. Ludlow, S. Mitnacht, E. Villa-Moruzzi, *Cancer Cell Internat.* **2006**, *6*, 1.
- 25 E. A. Crane, T. P. Zabawa, R. L. Farmer, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9278–9281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9112–9115.
- 26 K. Mizunuma, M. Sasaki, T. Suzuki, H. Kubo, H. Fuwa, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3442–3450.
- 27 M. Sasaki, H. Fuwa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 584–587.
- 28 A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243–251.
- 29 (a) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett.* **1998**, 26–28; (b) P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, 2563–2585; (c) C. Aïssa, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1831–1844.
- 30 I. Larrosa, P. Romea, F. Urpi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683–2723.
- 31 D. L. Lewis, J. K. Cha, Y. J. Kishi, *Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976–4978.
- 32 H. C. Brown, P. K. Jadav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092–2093.
- 33 A. K. Ghosh, Y. Wang, J. T. Kim, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8973–8982.
- 34 M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- 35 S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- 36 S. Chandrasekhar, S. R. Yaragorla, L. Sreelakshmi, C. Reddy, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5174–5183.
- 37 T. Nagamitsu, D. Takano, M. Seki, S. Arima, M. Ohtawa, K. Shiomi, Y. Harigaya, S. Omura, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8117–8127.

- 38 S. Takano, K. Samizu, T. Sugihara, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 86, 1344–1349.
- 39 H. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1857–1867.
- 40 J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989–1993.
- 41 (a) K. Tanaka, Y. Ohta, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4071–4074. (b) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540–7552; (c) Y. Ogawa, T. Obitsu, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Ohmori, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2376–2379; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2290–2294.
- 42 a) S. G. Nelson, T. J. Peelen, Z. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9742–9743; b) S. G. Nelson, Z. H. Wan, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1883–1886.
- 43 E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2861–2863.
- 44 a) A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425–2427; b) J. Mulzer, J. W. Bats, B. List, T. Opatz, D. Trauner, *Synlett* **1997**, 441–444.
- 45 (a) D. W. Custar, T. P. Zabawa, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 804–805; (b) M. De Rosa, M. R. Acocelli, R. Villano, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2499–2502.
- 46 G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173–2174.
- 47 Z. Ma, J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6110–6114.
- 48 K. Tanaka, Y. Ohta, K. Fuji, T. Taga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4071–4074; b) K. Tanaka, K. Otsubo, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3735–3738; c) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540–7552.
- 49 G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748–2749.
- 50 a) B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis* **2005**, 6, 853–887; b) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295–4298; c) A. Darwish, A. Lang, T. Kim, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2008**, 10, 861–864.
- 51 Z. Zhang, H. Xie, H. Li, L. Gao, Z. Song, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4706–4709.
- 52 H. Li, H. Xie, Z. Zhang, Y. Xu, J. Lu, L. Gao, Z. Song, *Chemical Commun.* **2015**, 51, 8484–8487.
- 53 (a) L. Overman, L. D. Pennington, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7143–7157. (b) E. A. Crane, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8494–8505; *Angew. Chem., Int. Ed.*

- 2010**, *49*, 8316–8326. (c) X. Han, G. R. Peh, P. E. Floreancig, *Eur. J. Org. Chem.*
2013, *2013*, 1193–1208.
- 54 D. L. Clive, K. S. Murthy, A. Wee, J. S. Prasad, G. V. da Silva, M. Majewski, P. C.
Anderson, C. F. Evans, R. Haugen, L. Heerze, J. Barrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*,
3018–3028.
- 55 M. Kurosu, M. H. Lin, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248–12249.
- 56 S. Marumoto, J. J. Jaber, J. P. Vitale, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3919–
3922.
- 57 Q. R. Liang, Y. Q. Sun, B. X. Yu, X. G. She, X. F. Pan, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*,
9846–9849.
- 58 A. Fürstner, S. Flügge, O. Larionov, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, *Chem.*
Eur. J. **2009**, *15*, 4011–4029.
- 59 (a) K. P. Chan, T. P. Loh, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4491–4494; (b) K. P. Chan, T. P. Loh,
Tetrahedron Lett. **2004**, *45*, 8387–8390.
- 60 B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- 61 D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–
3111.
- 62 K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- 63 (a) M. S. Kwon, S. K. Woo, S. W. Na, E. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1733–
1759; (b) H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 584–587.
- 64 K. H. Meyer, K. Schuster, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1922**, *55*, 819–823.
- 65 D. A. Engel, G. B. Dudley, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4149–4158.
- 66 D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331–1367;
- 67 H. Rupe, E. Kambli, *Helv. Chim. Acta*, **1926**, *9*, 672–672.
- 68 C. A. de Parrodi, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4679–4682.
- 69 G. Wittig, U. Schollkopf, *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 1318–1330.
- 70 B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- 71 D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.
- 72 A. Douglas, S. S. Lopez, G. B. Dudley, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6988–6996.
- 73 R. S. Ramón, N. Marion, S. P. Nolan, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1767–1773.
- 74 N. Marion, P. Carlqvist, R. Gealageas, P. de Fremont, F. Maseras, S. P. Nolan, *Europ.*
Chem. **2007**, *13*, 6437–6451.

- 75 (a) J. Preindl, K. Jouvin, D. Laurich, G. Seidel, A. Fürstner, *Chem. Europ. J.* **2016**, *22*, 237–247; (b) S. Bugoni, V. Merlini, A. Porta, S. Gaillard, G. Zanoni, S. P. Nolan, G. Vidari, *Chem. Europ. J.* **2015**, *21* 14068–14074.
- 76 (a) P. Nun, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9113–9115; (b) T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 248–249; (c) Y. Wang, L. Biao, L. Zhang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9179–9181.
- 77 a) R. S. Ramon, N. Marion, S. P. Nolan, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1767–1773; b) M. Egi, Y. Yamaguchi, N. Fujiwara, S. Akai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867–1870; c) Y. Ye, L. Zhang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3646–3649.
- 78 N. M_Zailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.
- 79 M. N. Pennell, M. G. Unthank, P. Turner, T. D. Sheppard, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1479–1482.
- 80 M. N. Pennell, P. G. Turner, T. D. Sheppard, *Chem. Europ. J.* **2012**, *18*, 4748–4758.
- 81 N. Marion, P. Carlqvist, R. Gealageas, P. de Fremont, F. Maseras, S. P. Nolan, *Chem. Europ. J.* **2007**, *13*, 6437–6451.
- 82 M. M. Hansmann, A. S. K. Hashmi, M Lautens, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3226–3229.
- 83 J. Um, H. Yun, S. Shin, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 484–487.
- 84 M. Wohland, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, *11*, 1523–1526.
- 85 J. Mulzer, A. Pointner, A Chucholowski, G. Brüntrup, *J. Chem. Soc., Chem. Comm* **1979**, *2*, 52–54.
- 86 B. M. Ruiz, K. Geurts, M. A. Fernández-Ibáñez, B. ter Horst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5123–5126.
- 87 W. R. Roush, H. Sun, *Org. Syn.* **2011**, *88*, 87–101.
- 88 H. C. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065–5069.
- 89 (a) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919–5923; (b) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401–404.
- 90 B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.
- 91 V. Lanchi, J. Ciula, O. W. Gooding, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 514–520.
- 92 J. R. Cage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77–82.
- 93 S. Masaoka, T. Banno, M. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 174–192.
- 94 O. Robles, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1811–1814.
- 95 E. J. Corey, H. Cho, C. Ruecker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.
- 96 J. Finke, M. Zippel, J. Segner, G. Bruntrup, J. Mulzer, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1108–1134.

- 97 G Bruentrup, J. Finke, M. Zippel, J. Mulzer, *Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7723–7725.
- 98 J. Liu, J. Baeza, W. Adam, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 2000–2006.
- 99 A. Pointer, A. Chucholowski, G. Brüntrup, J. Mulzer, *Chem. Comm.* **1979**, *2*, 52–54.
- 100 A. Paul, B. Johnson, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *46*, 4459–4462.
- 101 J. C. Sheehan, G. D. Daves, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2006–2008.
- 102 M. Node, K. Nishide, M. Sai, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5211–5214.
- 103 S. Kim, Y. H. Park, I. S. Kee, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3099–3100.
- 104 E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6893–6896.
- 105 C. Yamamoto, Y. Tsugawa, M. Toyota, Y. Asakawa, Y. Fukuyama T. Esumi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1898–1901.
- 106 T. A. Mitchell, R. Vallakati, L. M. Perez, D. Romo, C. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3084–3094.
- 107 K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5301–5303.
- 108 M. J. Coster, D. Y.-K. Chen, K. R. Gibson, D. J. Wallace, I. Paterson, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2410–2419.
- 109 C. L. Flowers, P. Vogel, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14074–14082.
- 110 I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, T. Mukaiyama, *Chem. Europ. J.* **1999**, *5*, 121–161.
- 111 Y. Umezaki, N. Kuroda, T. Iizumi, S. Nagai, T. Katoh, I. Shiina, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4885–4901.
- 112 H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
- 113 R. M. Conrad, M. J. Grogan, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1359–1361.
- 114 H. B. Ripin, D. P. Halstead, K. R. Campos, D. A. Evans, *J. Am. Chem.* **1999**, *121*, 6816–6826.
- 115 H. M. Kim, I. J. Kim, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 35–48.
- 116 (a) G. I. Georg, P. M. Mashava, E. Akgün, M. W. Milstead, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3151–3154; (b) Y. Wang, S. A. Babirad, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 468–481.
- 117 T. Onoda, R. Shirai, S. Iwasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1443–1446.
- 118 (a) H. J. Mitchell, H. Suzuki, R. M. Rodriguez, O. Baudoin, K. C. Fylaktakidou, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3334–3339; (b) J. L. Garr, D. A. Offermann, M. D. Holdom, P. Dussart, A. J. P. White, A. J. Beavil, R. J.

- Leatherbarrow, S. D. Lindell, B. J. Sutton, A. C. Spivey, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1824–1826.
- 119 B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091–2096.
- 120 A. K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4164–4167.
- 121 (a) B. Achmatowicz, J. Wicha, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 399–410; (b) M. M. Kabat, J. Wicha, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1073–1076.
- 122 D. A. Evans, J. R. Cage, J. R. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9434–9453.
- 123 S. K. Chattopadhyay G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5271–5274.
- 124 J. A. Marshall, R. Sedrani, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5496–5498.
- 125 N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9552–9553.
- 126 K. J. Frankowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6018–6024.
- 127 P. A. Allegretti, E. M. Ferreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17266–17269.
- 128 K. Omura; D. Swern, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 34, 1651–1654.
- 129 P. Mazerolles, P. Boussaguet, V. Huc, *Org. Syn.* **1999**, 76, 221–228.
- 130 N. Zimmermann, P. Pinard, B. Carboni, P. Gosselin, C. Gaulon-Nourry, G. Dujardin, S. Collet, J. Lebreton, M. Mathe-Allainmat, *Europ. J. Org. Chem.* **2013**, 12, 2303–2315.
- 131 G. E. Keck, E. P. Boden, S. A. Mabury, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 709–710.
- 132 S.-Y. Wang, T.-P. Loh, *Chem Commun* **2010**, 46, 8694–8703.
- 133 A. B. Holmes, C. N. Sporikou, D. D. Cotts, B. E. Eaton, C. H. Heathcock, *Org. Syn.* **1993**, 65, 61–67.
- 134 S. Masaoka, T. Banno, M. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 1, 182–192.
- 135 (a) M. J. McKennon, A. I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568–3571. (b) J. R. Cage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, 68, 77–81; *Org. Synth.* **1993**, 8, 528–531. (c) J. R. Cage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, 68, 83–87; *Org. Synth.* **1993**, 8, 339–343.
- 136 A. D. Fotiadou, A. L. Zografos, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4592–4595.
- 137 J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6113–6114.
- 138 D. Seebach, D. Enders, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 1293–1320.
- 139 Y. Zhu, C. Day, L. Zhang, K. Hauser, A. Jones, *Chem. Europ. J.* **2013**, 37, 12264–12271.
- 140 L. C. Dias, E. C. de Lucca, *Org. Lett.* **2015**, 24, 6278–6281.
- 141 M. Venkataiah, N. W. Fadnavis, G. Reddipalli, *Tetrahedron:Asymmetry* **2010**, 3, 320–324.

-
- ¹⁴² X. Feng, A. Sun, S. Zhang, X. Yu, M. Bao, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 108–111.
- ¹⁴³ Robert Roger, Douglas G. Neilson, *Chem. Rev.*, **1961**, *61*, 179–211.