

Stereoselektive Synthese des C1-C13-Fragments von Biselyngbyolid A

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Katharina R. Nostadt

aus Bonn

Tübingen

2018

Tag der mündlichen Qualifikation:

07.11.2018

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Posterpräsentation:

Katharina Nostadt, Martin E. Maier, „**Efforts towards the total synthesis of Biselyngbyolide A**“, *First Training School of COST Aktion CM1407: In vitro evaluation of compounds with anticancer potential 2016, Belgrad, Serbien*, 24-26 September **2016**

Katharina Nostadt, Lena Kämmler, Martin E. Maier, „**Studies towards the total synthesis of Biselyngbyolide A and B**“, *GDCh Wissenschaftsforum 2017, Berlin*, 10-14 September **2017**

Vortrag:

Katharina Nostadt, Martin E. Maier, „**Efforts towards the total synthesis of Biselyngbyolide A**“, *Pacificchem 2015, Honolulu, Hawaii, USA*, 15-20 Dezember **2015**

Diese Arbeit wurde im Zeitraum von Januar 2014 bis September 2018 unter der Anleitung von Prof. M. E. Maier am Institut für Organische Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

*Success is not final, failure is not fatal:
It is the courage to continue that counts.*

Winston Churchill

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Martin E. Maier für die Bereitstellung eines interessanten und aktuellen Themas, die guten Arbeitsbedingungen und die konstruktive und motivierende Hilfestellung bei auftretenden Fragen und Problemen. Außerdem möchte ich Ihm für die Möglichkeit der Teilnahme an Tagungen und Konferenzen danken.

Bei Herrn Professor Dr. Ziegler bedanke ich mich für die Übernahme des Zweitgutachtens. Herrn Professor Dr. Laufer und Herrn Professor Dr. Anwander möchte ich für die Abnahme der Disputation danken. Bei Frau Magdalena Muresan möchte ich mich für die Hilfe beim Ausfüllen von Formularen und Anträgen bedanken.

Maria Munari danke ich für die Aufbereitung der Lösungsmittel und die stets hilfsbereite und freundliche Beantwortung aller Fragen nicht nur zu den Chemikalien. Claudia Braun danke ich für die Unterstützung bei den Synthesen und Aufreinigung wichtiger Zwischenstufen. Außerdem danke ich den Praktikanten Frank Schmidt und Angelika Oswald für die Synthese wichtiger Zwischenstufen. Frau Dr. Dorothee Wistuba danke ich für die zahlreichen hochaufgelösten MS-Messungen. Sibylle Riedel, Dominik Brzecki und Priska Kolb möchte ich für die Aufnahme von NMR-Spektren an den 500 MHz bzw. 700 MHz Geräten danken.

Meinen ehemaligen und aktuellen Arbeitskollegen danke ich für die sehr freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die geduldige und hilfsbereite Beantwortung all meiner Fragen. Insbesondere Dr. Lena Kämmler, Stefan Heß und Dr. Max Wohland danke ich für die vielen Anregungen und Hilfestellungen, sowohl beim synthetischen Arbeiten als auch beim Bedienen von Geräten.

Meinen Freunden möchte ich für die nötige Ablenkung vom Laboralltag und die schöne Zeit in Tübingen danken. Damir Barisic möchte ich für seine Geduld, sowie die grenzenlose Unterstützung und Motivation während des gesamten Studiums und der Promotion danken. Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für jegliche Unterstützung, das große Interesse und die Motivation zu jedem Zeitpunkt meines Studiums und bisherigen Lebens.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Naturstoffe und Zytostatika	1
2 Theoretischer Hintergrund	5
2.1 Vorhandene Wirkstoffklassen	5
2.2 Biochemische Grundlagen	7
2.2.1 Das Endoplasmatische Retikulum.....	7
2.2.2 Die Rolle der Caspasen in der Apoptose-Induktion.....	8
2.2.3 Osteoklastogenese	10
2.3 Die Biselyngbyolide	12
2.3.1 Struktur-Wirkungs-Beziehungen	12
2.4 Literaturbekannte Synthesen von Biselyngbyolid A und B	15
2.4.1 Synthese von Biselyngbyolid A nach Suenaga.....	15
2.4.2 Synthese von Biselyngbyolid B nach Goswami	20
2.4.3 Synthese von Biselyngbyolid B nach Maier	25
2.5 Schlüsselreaktionen	34
2.5.1 Mukaiyama-Aldol-Reaktionen.....	34
2.5.2 Vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktionen.....	36
2.5.3 Katalytische, enantioselektive, vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktionen.....	36
3 Aufgabenstellung	45
4 Ergebnisse und Diskussion	47
4.1 Synthese des C14-C23-Fragments	47
4.2 Synthese des C5-C13-Fragments	48
4.2.1 Retrosynthese 1	48
4.2.2 Retrosynthese 2	54
4.2.3 Retrosynthese 3	57
4.3 Kettenverlängerung des C5-C13-Fragments zur Säure (C1-C13-Fragment)	63
4.3.1 Etablierung der 3,5- <i>syn</i> -Diol-Einheit über eine vinyloge Aldoladdition	63

4.3.2 Etablierung der 3,5- <i>syn</i> -Diol-Einheit über eine Epoxidöffnung	68
4.3.3 Schrittweiser Aufbau der 3,5- <i>syn</i> -Diol-Einheit.....	74
5 Zusammenfassung und Ausblick	81
5.1 Zusammenfassung.....	81
5.2 Ausblick.....	86
6 Experimentalteil	89
6.1 Arbeitsvorschriften	89
6.1.1 Arbeitstechniken.....	89
6.1.2 Chemikalien und Lösemittel	89
6.1.3 Dünnschichtchromatographie und Säulenchromatographie.....	89
6.1.4 High Performance Liquid Chromatography.....	90
6.1.5 NMR Analytik.....	90
6.1.6 Massenspektrometrie.....	91
6.1.7 Polarimetrie	91
6.2 Synthesevorschriften	91
7 Anhang	129
7.1 NMR-Spektren	129
8 Literatur	169

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
ADP	Adenosindiphosphat
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
ATP	Adenosintriphosphat
Bax	Bax-Protein
BINOL	1,1'-Binaphthol
BMM	bone marrow microenviroment
Bn	Benzyl
Caspase	Cystein-haltige Aspartase
CBS	Corey-Bakshi-Shibata-Reagenz
cFos	ein Protoonkogen
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tage
d (NMR)	Dublett (NMR)
DNA	Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
dba	Dibenzylidenaceton
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
<i>de</i>	diastereomeric excss (Diastereomerenüberschuss)
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen

<i>dr</i>	diastomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
E	Elektrophil
EA	Ethylacetat
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
eq.	molare Äquivalente
ER	endoplasmatisches Retikulum
ERK	extrazellulär signalregulierende Kinase
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
eV	elektronen Volt
G0	gap 0
G1	gap 1
G2	gap 2
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High performance liquid chromatography
HRMS	High-resolution mass spectrometry
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ImH	Imidazol
<i>J</i>	Kopplungskonstante
JNK	C-Jun-N-terminale-Kinase
Kat.	Katalysator
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LA	Lewisäure
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiDBB	Lithium-di- <i>tert</i> -butyl 4,4'-biphenylid
Lsg.	Lösung
M	molar
m	Multiplett (NMR)

M	Mitose
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
MAP	mitogen activated protein
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxymethyl
min	Minuten
mmol	millimol
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
MOM	Methoxymethyl
mRNA	messenger ribonucleic acid (Boten-Ribonukleinsäure)
MS	Molsieb
MTPA	α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenyllessigsäure
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
N	Normal
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
ⁿ BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NFAT	nuclear factor of activated T cells
NF- κ B	Kerntranskriptionsfaktor κ B
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernspinresonanz)
Nu	Nukleophil
OPG	Osteoprotegerin
<i>p</i>	para
P	Schutzgruppe
p53	Protein 53
PCR	polymerase chain reaction (polymerase-Kettenreaktion)
<i>p</i> -Cymol	1-Methyl-4-(propan-2-yl)benzol
PE	Petrolether
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenaktivität
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PNB	<i>para</i> -Nitrobenzoesäure
ppm	parts per million
PPTS	Pyridiniumparatoluolsulfonat

Pr	Propyl
<i>p</i> -TsOH	para-Toluolsulfonsäure
Pyr.	Pyridin
q	Quartett (NMR)
qu	Quintett (NMR)
quant.	quantitativ
R	Rest
RANK	receptor aktivator of NF-κB
RANKL	receptor aktivator of NF-κB ligand
Red-Al	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
R _f	Retentionsfaktor
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
SAP	spliceosome-associated protein
SERCA	sarco/endoplasmatisches Retikulum Ca ²⁺ -ATPase
SF3b	splicing factor 3b
<i>sp.</i>	<i>species</i>
t	Triplett (NMR)
<i>tert</i>	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
^t BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
Tc	Thiophen-2-carboxylat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TFA	Trifluoressigsäure
TfO	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
TIPSCl	Triisopropylsilylchlorid
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Tr	Triphenylmethyl
TRAF6	Tumornekrosefaktor-rezeptorassoziierter Faktor 6

Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonat (Tosyl)
UV	Ultraviolett
ÜZ	Übergangszustand
VEGF	Vascular endothelial growth factor
Z-VAD-FMK	(Carbobenzoxy-valyl-alanyl-aspartyl-[O-methyl]- fluoromethylketon)

1 Einleitung

Weltweit starben 2015 8.8 Millionen Menschen an Krebs.¹ In Deutschland stellt diese Krankheit die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar.² Die Zahl, der im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankenden Menschen liegt dabei noch deutlich höher, so wird bei 43% der Frauen und 51% der Männer in Deutschland im Laufe ihres Lebens Krebs diagnostiziert.³ Diese Zahlen verdeutlichen, wie wichtig eine effektive Krebstherapie ist. Neben der operativen Entfernung des bösartigen Gewebes und der Strahlentherapie, stellt die Chemotherapie einen der Grundpfeiler der Tumorbehandlung dar.⁴ Die hierbei zur Anwendung kommenden Zytostatika beeinflussen die Stoffwechselvorgänge der Zelle und wirken besonders auf solche Zellen die sich schnell teilen, da diese einen erhöhten Stoffwechsel aufweisen. Neben den Zellen des bösartigen Gewebes beeinflussen Zytostatika deshalb aber auch die Epithelzellen besonders stark. Hierzu zählen zum Beispiel die Haarwurzeln und die Schleimhäute. Dies ist der Grund für teilweise erhebliche, die Lebensqualität stark beeinträchtigende Nebenwirkungen wie zum Beispiel Blutbildschädigungen, Erbrechen und Haarausfall.⁵ Daher stellt die Entwicklung innovativer Wirkstoffe, welche ein neuartiges Wirkprinzip verfolgen und dabei möglichst spezifisch auf den Tumor wirken, eine große Herausforderung dar.

1.1 Naturstoffe und Zytostatika

Naturstoffe bieten sich als Leitstrukturen für neue Zytostatika besonders an, da sie evolutionär optimiert und bedingt durch ihren Ursprung aus unterschiedlichen Lebensräumen sehr vielfältig sind.⁶ Das wohl berühmteste Beispiel für einen in der Medizin verwendeten Naturstoff liefert das 1928 isolierte Penicillin (**1-1**).⁷ Aber auch zum Teil abgewandelte Antibiotika aus *Streptomyces*-Arten, die Anthracycline finden in der Medizin Anwendung (siehe Abbildung 1). Sie werden aufgrund ihrer zytotoxischen Wirkung in der Chemotherapie eingesetzt. Die zuletzt genannten wirken zytostatisch in dem sie in die DNA interkalieren. Dies bedeutet, dass sich die (teilweise) planaren Wirkstoffe zwischen die Basen der DNA einschoben und somit die Nucleinsäuresynthese hemmen.⁸ Ein weiteres Beispiel für einen zytostatisch wirkenden Naturstoff ist das aus den Extrakten von *Camptotheca accuminata* isolierte Alkaloid Camptothecin (**1-2**). Dieses hemmt die Topoisomerase I, indem es einen ternären Komplex mit der DNA bildet und dadurch die Wiederverknüpfung der DNA verhindert.⁹ Weitere berühmte Wirkstoffklassen, die ihren Ursprung in der Natur haben, sind

die Vinca Alkaloide, Taxane und Epothilone. Die ersten Vinca-Alkaloide wurden aus *Catharanthus roseus* isoliert,¹⁰ das Taxan Paclitaxel (**1-3**) stammt aus den Blättern der pazifischen Eibe¹⁰ und die Epothilone wurden erstmals aus einem Myxobakterium isoliert.¹¹

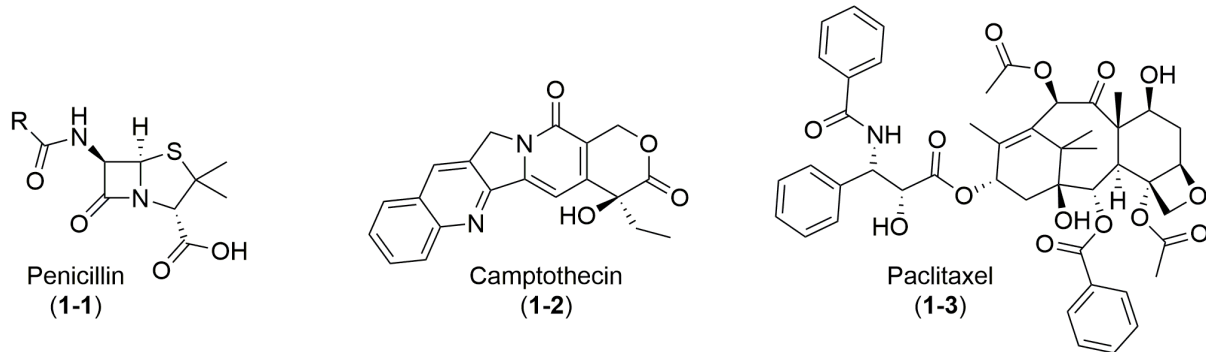


Abbildung 1: Molekülstrukturen des Antibiotikums Penicillin (**1-1**), des Alkaloids Camptothecin (**1-2**) und des Taxans Paclitaxel (**1-3**).

Diese Beispiele verdeutlichen, welches Potential das Screening von Naturstoffen für die Arzneimittelentwicklung birgt. Gerade im marinen Umfeld, in dem die Lebensbedingungen häufig besonders schwierig sind, findet man viele interessante Strukturen mit bisher unbekanntem Wirkmechanismus.¹² Bei einem solchen Screening bioaktiver Substanzen aus marinen Cyanobakterien wurde auch die Gruppe der Biselyngbyolide beziehungsweise der Biselyngbyaside entdeckt.¹³ Die im Zeitraum von 2009 bis 2015 isolierten und charakterisierten Verbindungen stellen potentiell neue Wirkstoffe dar, die eine potente Wirkung gegen HeLa S₃ und HL60 Krebszelllinien zeigen. Diese scheinen teilweise einem ähnlichen Wirkmechanismus wie Thapsigargin (**1-4**) (Abb. 2) zu folgen. Dieses inhibiert den Zufluss von Ca²⁺-Ionen in das endoplasmatische Retikulum, was eine Erhöhung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration zur Folge hat. Dadurch kommt es zur Apoptose,^{13b} da Ca²⁺-Ionen im Cytosol als sogenannte „second messenger“ eine Schlüsselrolle in der intrazellulären Signalgebung inne haben. So aktivieren, beziehungsweise hemmen sie Enzyme, die das Zellwachstum beeinflussen und regulieren die Genexpression.¹⁴

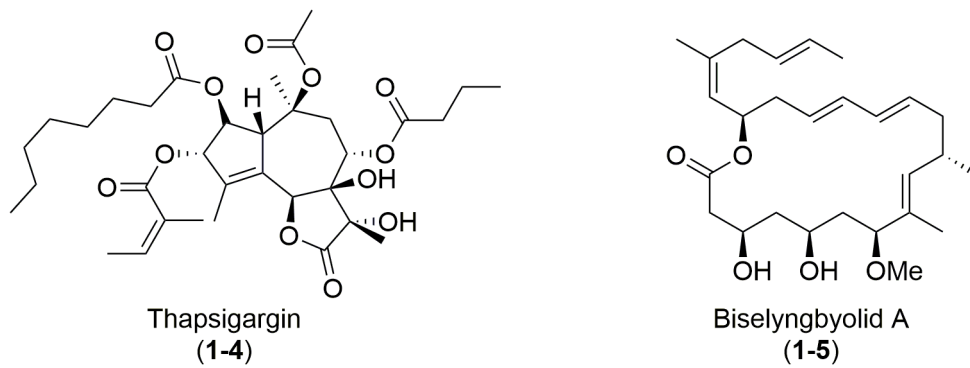


Abbildung 2: Molekülstruktur des Sesquiterpens Thapsigargin und des Makrolactons Biselyngbyolid A.

Biologisch hoch wirksame Stoffe können aus ihren natürlichen Quellen meist nur in sehr geringen Mengen isoliert werden. Im Fall des Biselyngbyolid A (1-5) (Abb. 2) wurden aus 400 g des Cyanobacteriums *Lyngbya sp.* 30.8 mg des Naturstoffs isoliert. Dies entspricht 0.0077%.^{13a} Die Entwicklung einer effektiven Totalsynthese zur Produktion größerer Mengen der Substanz ist hier nötig um Struktur-Wirkungsbeziehungen zu untersuchen und somit die Kernbestandteile der neuen Leitstruktur zu isolieren. Daraus lassen sich dann vereinfachte Derivate ableiten, die wiederum leichter zu synthetisieren sind und gemeinsam mit dem Naturstoff in größer angelegten klinischen Studien weiter untersucht werden können.

Im Folgenden soll die Klasse der Biselyngbyolide beziehungsweise Bieslyngbyaside und deren Wirkung näher betrachtet werden. Außerdem werden die im Rahmen dieser Dissertation erzielten Ergebnisse zur Synthese von Biselyngbyolid A (1-5) vorgestellt.

2 Theoretischer Hintergrund

In diesem Kapitel werden die verschiedenen Phasen des Zellzyklus, so wie ausgewählte Naturstoffe, die auf diese wirken, vorgestellt. Da die Biselyngbyolide ähnlich wie Thapsigargin (**1-4**) auf das Verhältnis der Calcium-Konzentration zwischen dem intrazellulären Raum und dem endoplasmatischen Retikulum wirken, soll im Anschluss auf die hier zugrundeliegenden biochemischen Prozesse eingegangen werden. Außerdem soll auf die sogenannte Osteoklastogenese eingegangen werden, da Studien darauf hinweisen, dass die Biselyngbyolide auf diese wirken.¹⁵ Am Ende dieses Kapitels werden die einzelnen Strukturen der Biselyngbyolide und -byaside, sowie erste Erkenntnisse zu deren Struktur-Wirkungsbeziehung erörtert. In diesem Zusammenhang werden außerdem die bisher veröffentlichten Synthesen von Biselyngbyolid A (**1-5**) und B skizziert.

2.1 Vorhandene Wirkstoffklassen

Zur Behandlung von Krebserkrankungen mit Zytostatika stehen zahlreiche Leitstrukturen zur Verfügung, die an verschiedenen Stellen in den Stoffwechsel der Zelle eingreifen und dabei möglichst spezifisch die Tumorzellen treffen sollen. Der Stoffwechsel der Zelle wird in vier verschiedene Phasen unterteilt (Abb. 3). In der sogenannten G1-Phase werden Zellbestandteile synthetisiert, darauf folgt die S-Phase, in der die DNA im Zellkern verdoppelt wird. Die dritte Phase des Zellzyklus stellt die G2-Phase dar, in welcher RNA und Proteine, die zur Zellteilung benötigt werden, synthetisiert werden. Die vierte Phase wird M-Phase genannt. In dieser findet die Mitose statt. Viele Zytostatika greifen in den Nukleotid- und/oder DNA-Stoffwechsel ein, da somit ruhende Zellen, welche sich in der G1-beziehungsweise G0-Phase befinden, weitgehend verschont bleiben, während die schnell proliferierenden Zellen besonders beeinträchtigt werden.¹⁶

Die zur Anwendung kommenden Wirkstoffklassen, verfolgen unterschiedliche Wirkmechanismen und haben unterschiedliche Angriffspunkte. Platinverbindungen, Alkylanzien und Interkalierer wirken hierbei Zellzyklusphasenunabhängig, indem sie sich an die DNA anlagern und diese chemisch modifizieren. Dies stört sowohl die Transkription als auch die Replikation und führt zu einem Zellzyklusstopp bzw. zur Apoptose. Antimetabolite und Inhibitoren der Ribonukleotid-Biosynthese wirken im Wesentlichen auf die G1- und S-Phase. In diesen Phasen werden Proteine und DNA-Polymerasen neu synthetisiert, bzw. findet die Replikation der DNA statt. Ein Beispiel hierfür ist Methotrexat (**2-1**), ein Analogon

der Folsäure (Vitamin B9). Mitosehemmer beeinträchtigen die Teilung der Chromosomen, des Zellkerns und der Zelle in der M-Phase. Beispiele hierfür sind Vinca-Alkaloide, Taxane und Epothilone. Die Blockade der Wachstumssignale der Tumorzellen zum Beispiel durch Estrogenrezeptor-Antagonisten und Tyrosinkinase-Inhibitoren stellen eine weitere Strategie dar.¹⁷

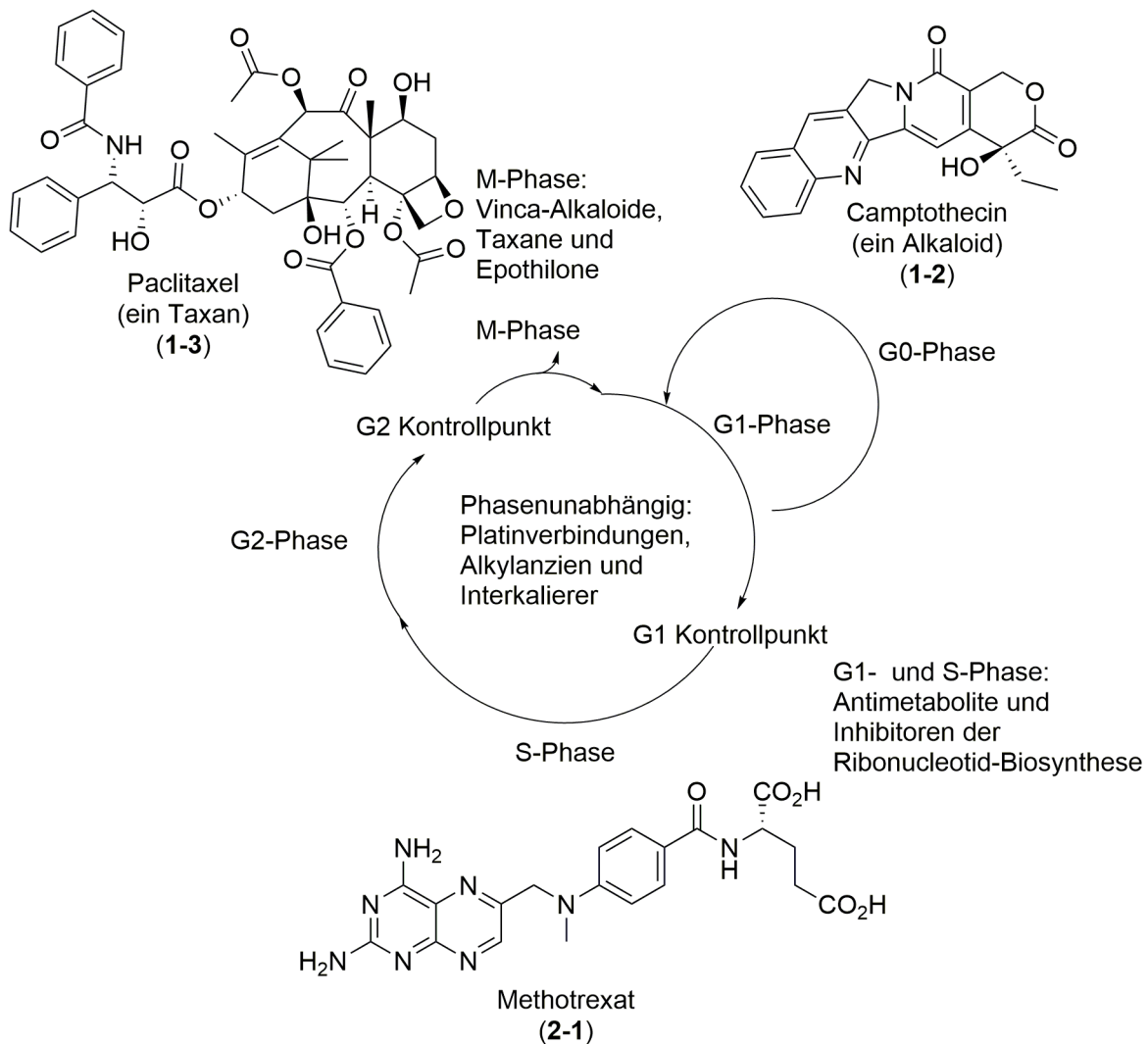


Abbildung 3: Verschiedene Naturstoffe greifen an unterschiedlichen Stellen in den Zellzyklus ein.¹⁸

2.2 Biochemische Grundlagen

Aufgrund des Wirkmechanismus der Biselyngbyolide soll hier auf die biochemischen Grundlagen des endoplasmatischen Retikulums (ER) und die Rolle der Caspasen in der Apoptoseinduktion eingegangen werden.

2.2.1 Das Endoplasmatische Retikulum

Das endoplasmatische Retikulum (ER) ist ein verzweigtes System membranumschlossener Kanäle, welches häufig mehr als 10% des gesamten Zellvolumens ausfüllt. Es dient unter anderem als intrazellulärer Ca^{2+} -Speicher. Dieses wird in vielen Signalantworten genutzt. Die Aufnahme aus und die Absonderung in das Cytosol stellt deshalb eine entscheidende Aufgabe des ER dar. Eine hohe Konzentration von Ca^{2+} -bindenden Proteinen erleichtert die Speicherung im ER.¹⁹

Die Konzentration an Ca^{2+} im Cytosol ist normalerweise sehr gering ($\sim 10^{-7}$ M), während die Konzentration im ER so wie extrazellulär deutlich höher liegt ($\sim 10^{-3}$ M) (Abb. 4). Öffnet ein Signal vorübergehend Ca^{2+} -Kanäle, führt der Ca^{2+} -Einfluss zu einer lokalen Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration um das 10-20-fache und aktiviert damit auf Ca^{2+} ansprechende Proteine.

Die sogenannte SERCA-Pumpe (sarco/endoplasmatisches Reticulum Ca^{2+} -ATPase) in der Membran des ER ermöglicht die Aufnahme großer Mengen an Ca^{2+} aus dem Cytosol entgegen eines hohen Konzentrationsgradienten unter ATP-Verbrauch. Wird der Zufluss an Ca^{2+} in das ER beispielsweise durch den Naturstoff Thapsigargin (**1-4**) inhibiert, so bleibt die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration hoch. Diese Störung des intrazellulären Ca^{2+} -Gradienten führt zur Störung der zellulären und physiologischen Funktion und induziert dadurch die Apoptose.

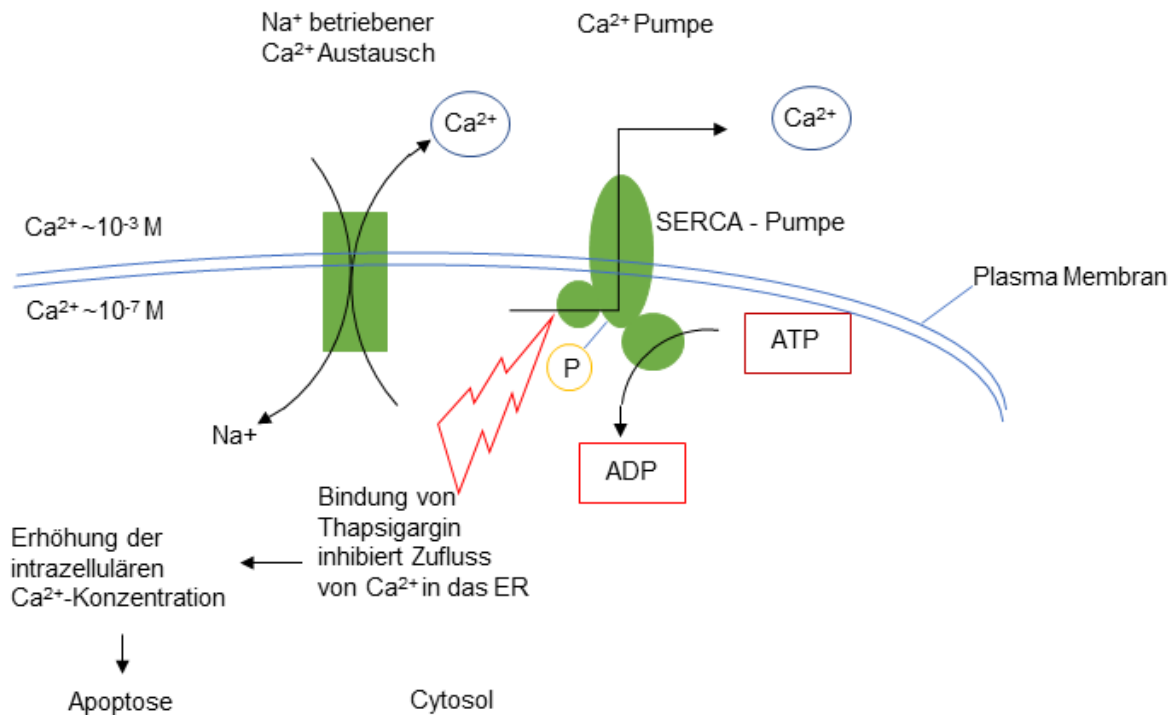


Abbildung 4: Ca²⁺-Kreislauf in der Zelle.¹⁹

Biselyngbyasid (**2-2**, Abb. 7) bindet, ähnlich wie Thapsigargin (**1-4**), an die Ca²⁺-Pumpe nahe der zytoplasmatischen Oberfläche der Transmembranregion und induziert damit ER-Stress.^{13b, 20} Es ist anzunehmen, dass Biselyngbyolid A (**1-5**) auf die gleiche Weise wirkt. Die unkontrollierte Freisetzung von Ca²⁺ aus dem ER führt zur Apoptose. In ruhenden Zellen gibt es verschiedene Mechanismen, die die Ca²⁺-Konzentration niedrig halten, wodurch Zellen, die sich weniger häufig teilen von einer derartigen Wirkung weitgehend verschont bleiben.¹⁶

2.2.2 Die Rolle der Caspasen in der Apoptose-Induktion

Der durch die Wirkung der Biselyngbyaside ausgelöste ER-Stress induziert die Expression von Caspasen. Diese sind die Hauptenzyme der Apoptose.^{21, 13} Der Begriff Caspase steht für cysteinhaltige Aspartasen. Diese Cystein-Proteasen spalten Substratproteine sequenzspezifisch nach Aspartatresten. Dies führt zur Ausbildung einer Signaltransduktionskaskade, die über die Veränderung verschiedener Effektorproteine die Apoptose auslöst (Abb. 5). In Folge dessen sind eine Zellschrumpfung und eine DNA-Fragmentierung als typische Apoptosekennzeichen zu beobachten. Diese DNA-Fragmentierung lässt sich in der PCR (Polymerase Kettenreaktion) über eine sogenannte Leiterbildung erkennen, welche auch im Fall der Biselyngbyolide und -byaside auftritt.¹³ Die verschiedenen Caspasen zeichnen sich durch eine unterschiedliche Sequenzspezifität aus. Sie

spalten die Substratproteine abhängig von den letzten drei Aminosäuren vor der Spaltstelle, dem Aspartat.²²

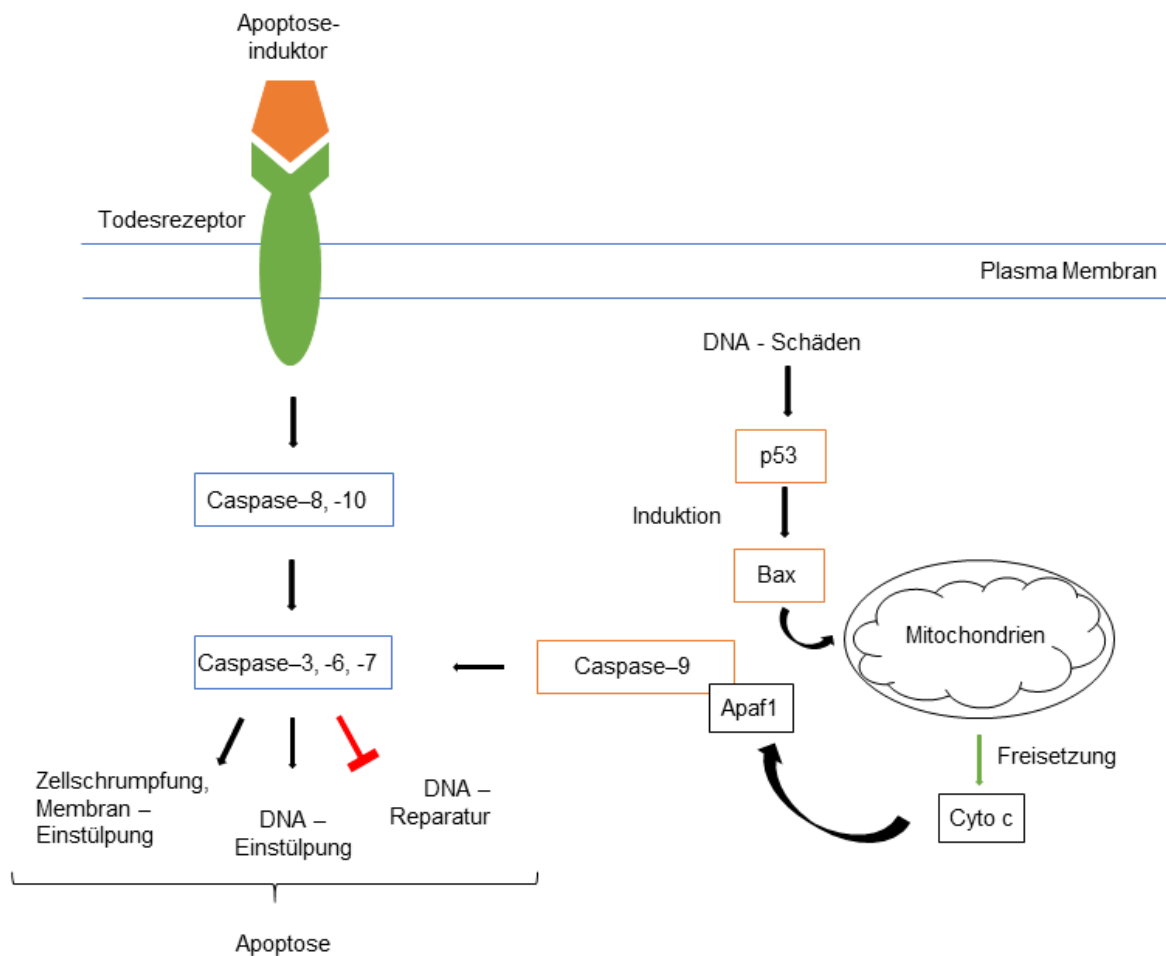


Abbildung 5: Mechanismen der Apoptose-Induktion.²²

Man unterscheidet zwischen dem extrinsischen und intrinsischen Weg der Apoptose. Der extrinsische Weg wird über die Aktivierung von Todesrezeptoren auf der Zelloberfläche aktiviert. Diese Transmembran-Proteine werden über die Anlagerung von verschiedenen Liganden an das extrazelluläre Ende aktiviert. In Folge dessen werden intrazelluläre Adapterproteine gebunden, bis der todesinduzierende Signalkomplex ausgebildet ist. Dieser aktiviert Initiator-Procaspasen (Caspase-8 oder -10 oder beide), welche wiederum Effektor-Caspasen aktivieren, die dann ihrerseits die Apoptose auslösen.

Der intrinsische Weg der Apoptose wird von der Zelle selbst aufgrund von DNA-Schäden, Sauerstoff- oder Nährstoffmangel oder auch durch Zytostatika ausgelöst. Diese Faktoren führen zur Aktivierung des Tumorsuppressors p53, einem Transkriptionsfaktor, welcher

seinerseits die Expression verschiedener proapoptotischer Proteine wie zum Beispiel Bax induziert. Dieses Protein löst die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien aus, welches über das Procaspase-aktivierende Adaptor Protein Apaf1 die Procaspase-9 und in Folge dessen die Caspase-3 aktiviert.²³

Der durch die Biselyngbyolide und -byaside ausgelöste ER-Stress induziert den intrinsischen Weg der Apoptose über die oben beschriebene Expression von Caspasen.

2.2.3 Osteoklastogenese

Die Dichte und Funktion der Knochen hängt von einem Gleichgewicht zwischen Osteoklasten vermitteltem Knochenauf- und abbau ab. Osteoklasten sorgen für den Knochenabbau, Osteoblasten für den Knochenaufbau.²⁴ Osteoklasten entwickeln sich aus hematopoetischen Zellen der Makrophagen-Linie und ihre knochenauflösende Funktion ist in vielen knochenzerstörenden Krankheiten involviert. Diese sind in den meisten Fällen auf eine Überfunktion der Osteoklasten zurückzuführen.²⁵ Von einem Inhibitor der Osteoklastendifferenzierung und/oder -funktion, erwartet man daher eine potentielle Wirkung gegen Knochenschwundkrankheiten wie Osteoporose, Hypercalzämie, rheumatoide Arthritis, Knochenmetastasen, Periodontitis und die Paget-Krankheit.²⁶

Ausgereifte Osteoklasten sind große, mehrkernige Zellen, welche durch die Fusion von unreifen einzelkernigen Osteoklasten gebildet werden. Sie haben eine charakteristische ringähnliche Struktur und einen aktinreichen Aufbau. Dieser ist für den Knochenabbau, speziell für die Anlagerung an den Knochen, Bildung der Versiegelungszone und Abscheidung von Protonen und Proteasen zur Knochenauflösung wichtig. Wird das Überleben oder die Funktion der ausgereiften Osteoklasten unterbunden, kann man annehmen, dass der Knochenabbau unterbunden wird.²⁶

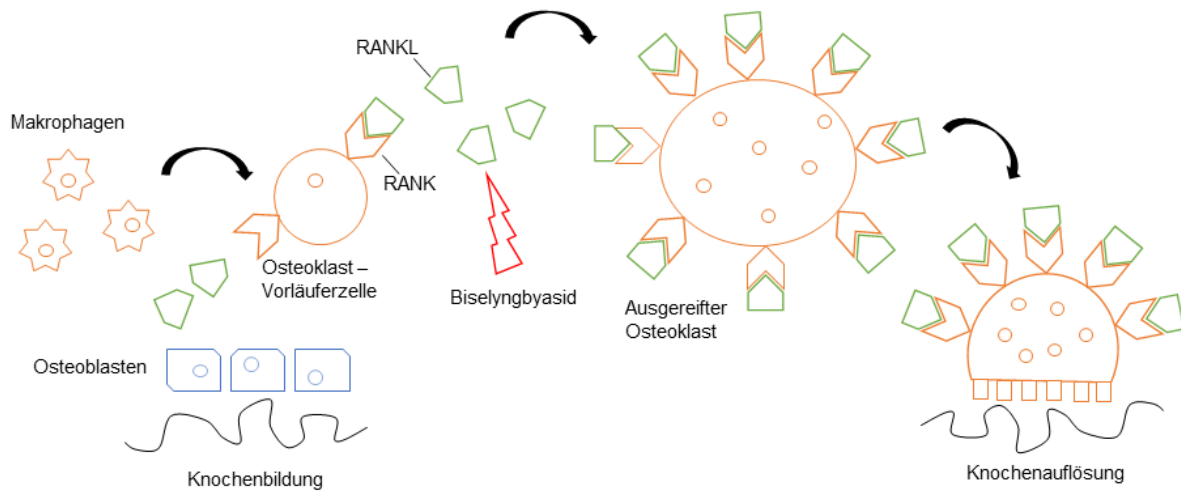


Abbildung 6: Ablauf der Osteoklastogenese.²⁷

Beim „receptor activator of κB “ (RANK) handelt es sich um ein Transmembranprotein, welches an den äußeren Zellmembranen von Osteoklasten exprimiert wird. Gemeinsam mit dem „receptor activator of κB -ligand“ (RANKL) und einem weiteren Regulatorprotein (Osteoprotegerin OPG) nimmt dieser eine Schlüsselposition in der Regulation des Knochenumbaus ein. Sie gehören zu der Familie der Tumornekrosefaktoren. Bindet RANKL an RANK, werden eine Reihe von Signalwegen aktiviert. Darunter auch Teile des MAP-Kinase-Wegs (die extrazellulär signalregulierende Kinase (ERK), p38 MAPK und die c-Jun N-terminale Kinase (JNK)) und den Kerntranskriptionsfaktor κB (NF- κB). Dieser wird über einen Tumornekrosefaktor, den Rezeptorassoziierten Faktor 6 (TRAF6) aktiviert. In Folge der Aktivierung von NF- κB kommt es zu einer Expression des Transkriptionsfaktors cFos und dem „nuclear factor of activated T cells“ (NFAT) c1, welche entscheidende Regulatoren der Osteoklastendifferenzierung darstellen. Dabei bleiben frühe Signalübertragungen wie die Phosphorylierung der MAP-Kinase und I κB unbeeinflusst.²⁶

In monozytischen RAW264 Zellen von Mäusen, so wie in primären Makrophagen aus dem Knocheninneren, inhibiert Biselyngbyasid die RANKL-induzierte Osteoklastogenese in geringen Konzentrationen. Außerdem inhibiert Biselyngbyasid die von Osteoblasten vermittelte Zelldifferenzierung zu Osteoklasten. Im RANKL-induzierten Signalweg inhibiert Biselyngbyasid die Expression von c-Fos und NFATc1, welche wichtige Transkriptionsfaktoren in der Osteoklastendifferenzierung sind. In ausgereiften Osteoklasten verringert Biselyngbyolid die Bildung von Narbenabbau.²⁶

Der inhibierende Effekt von Biselyngbyasid wirkt hoch spezifisch auf die Differenzierung der Osteoklasten und ist effektiver als die Wachstumshemmung von Krebszelllinien (RAW264 BMM Zellen und Co-Kultuen von primären BMC's 3.3, 6.4 und 4.6 nM gegenüber 0.6 μ M im Durchschnitt in 39 Krebszelllinien). Darüber hinaus wirkt Biselyngbyolid B (**2-6**, s. Abb. 7) über einen eigenen Signalweg, welcher von keinem bisher bekannten Makrolacton, die die Osteoklastogenese unterdrücken, genutzt wird. Daher könnte Biselyngbyolid B (**2-6**) eine neue Klasse von Wirkstoffen gegen Knochenschwundkrankheiten, welche durch osteoklastischen Knochenabbau vermittelt werden, bilden.²⁶

2.3 Die Biselyngbyolide

Die Strukturklasse der Biselyngbyolide wurde von Suenaga *et al.* aus dem marinen Cyanobakterium *Lyngbya species* isoliert, welches an den Küsten verschiedener Inseln der Okinawa-Präfektur in Japan gesammelt wurde. Als erstes Molekül dieser Stoffklasse wurde Biselyngbyasid (**2-2**) 2009 isoliert und charakterisiert (Abb. 7).²⁸ Darauf folgte 2012 Biselyngbyolid A (**1-5**)^{13a} und wenig später die Biselyngbyaside B (**2-3**), C (**2-4**), und D (**2-5**).^{13b} 2013 wurde über die Isolierung und Charakterisierung von Biselyngbyolid B (**2-6**) berichtet.^{13c} Im Jahr 2015 vervollständigte Suenaga *et al.* die bisher bekannte Stoffklasse mit Berichten über Biselyngbyolid C (**2-7**) und die Biselyngbyaside E (**2-8**) und F (**2-9**).^{13d}

2.3.1 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Strukturen haben ein 18 gliedriges Makrolacton gemein, an dessen C17 eine 2-Methylhexa-1,4-dien Seitenkette anknüpft. Außerdem teilen sich alle Strukturen ein Stereozentrum und eine Methylgruppe an C10, sowie ein Stereozentrum und eine Methoxygruppe an C7. Die Unterscheidung zwischen Biselyngbyoliden und Biselyngbyasiden begründet sich im Vorhandensein eines Glukosederivats an der Hydroxygruppe des C3-Stereozentrums.

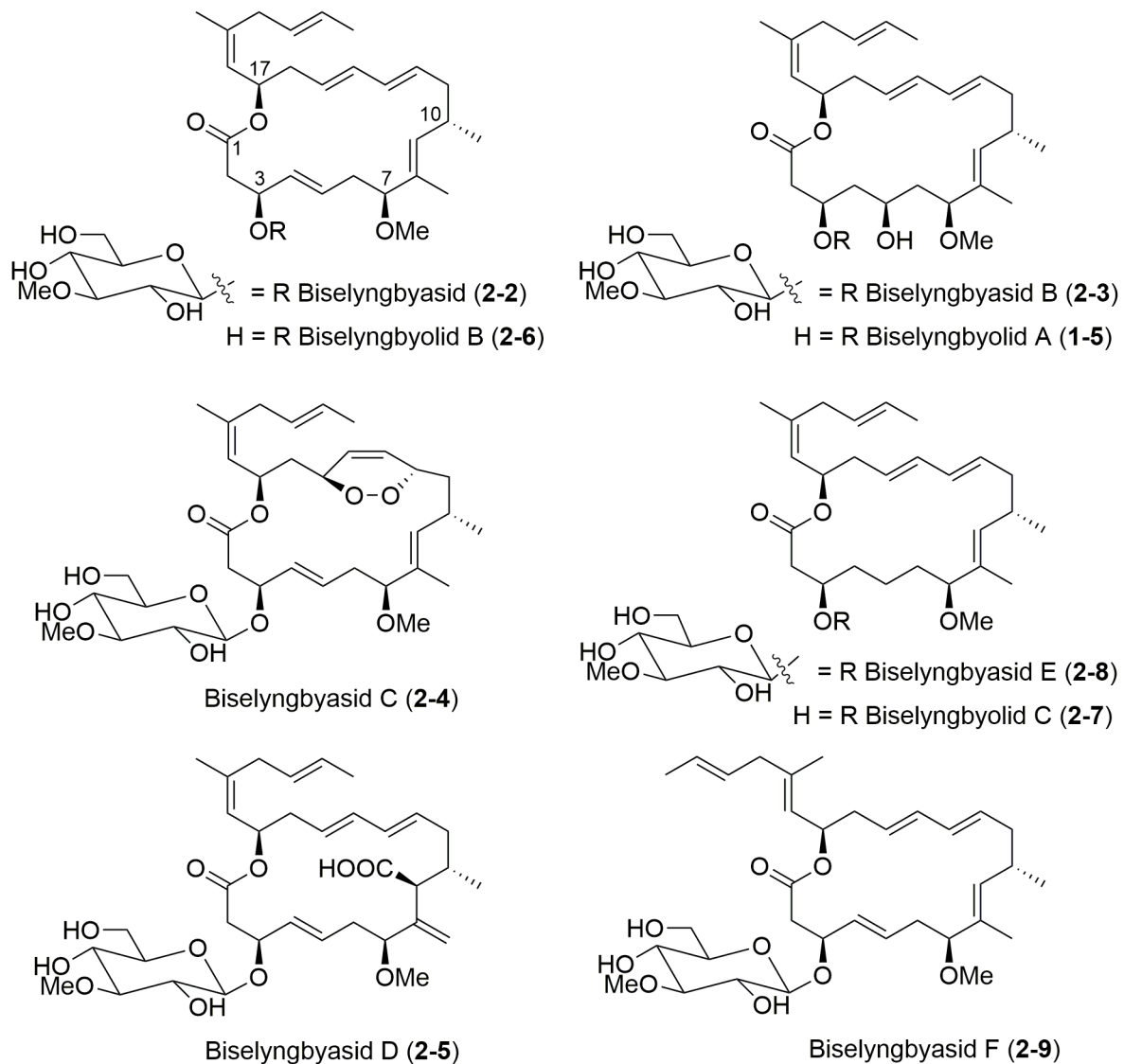


Abbildung 7: Die Strukturen der Biselyngbyolide und -byaside.

In vitro Studien zeigen, dass die Biselyngbyolide und -byaside bei der Verwendung des MTT-Tests wachstumshemmende Wirkung auf HeLa S₃ menschliche Gebärmutterhalskrebs-Zellen und HL60 menschliche Leukämie-Zellen haben (Tabelle 1). Der durch Biselyngbyasid (2-2), Biselyngbyasid B (2-3) und Biselyngbyolid C (2-7) vermittelte Zelltod kann durch die Gegenwart von Z-VAD-FMK unterdrückt werden.¹³ Dieses ist ein irreversibler zelldurchlässiger Inhibitor von Caspasen. Der durch die Naturstoffe 2-2, 2-3 und 2-7 induzierte Zelltod scheint also von der oben bereits erwähnten Caspasefamilie abhängig zu sein. Caspasen sind in eukaryotischen Zellen die wichtigsten Enzyme der Apoptose.²⁹ Darüber hinaus wurde in Folge der Gabe von Biselyngbyolid A (1-5), Biselyngbyasid (2-2), Biselyngbyasid B (2-3) und Biselyngbyolid C (2-7) eine signifikante DNA-Leiter-Bildung beobachtet, welches ein charakteristisches Längenmuster von apoptotischen Zellen in der

Agarose-Gelelektrophorese ist.¹³ Diese beiden Erkenntnisse belegen deutlich die Induzierung von Apoptose in den zwei getesteten Zelllinien. Außerdem suggerieren sie einen positiven Zusammenhang zwischen der Apoptose induzierenden Aktivität und der wachstumshemmenden Aktivität des Naturstoffs.^{13b} Daher liegt die Vermutung nahe, dass Biselyngbyolid A (**1-5**) ein spezifisches Target in Krebszellen haben könnte.^{13a} Im Gegensatz zur Nekrose, dem pathologischen (krankhaften) Untergang von Zellen, stellt die Apoptose den physiologischen (gesunden) Zelltod dar.³⁰

In Tabelle 1 sind die wachstumshemmenden und zytotoxischen Konzentrationen der verschiedenen Biselyngbyolide und zum Vergleich dazu die Werte für Thapsigargin (**1-4**) wiedergegeben.¹³

Tabelle 1: Auflistung der IC₅₀-Werte im Bezug auf die Wirksamkeit der Biselyngbyolide und -byaside gegen ausgewählte Zelllinien.

Verbindung	IC ₅₀ (μM)	
	HeLa S ₃	HL60
Biselyngbyasid (2-2)	2.5	0.31
Biselyngbyolid A (1-5)	0.039	0.012
Biselyngbyasid B (2-3)	6.5	0.040
Biselyngbyasid C (2-4)	>10	nb*
Biselyngbyasid D (2-5)	>1.0	nb*
Biselyngbyolid B (2-6)	0.049	0.030
Biselyngbyolid C (2-7)	0.046	0.024
Biselyngbyasid E (2-8)	0.19	0.071
Biselyngbyasid F (2-9)	3.1	0.66
Thapsigargin (1-4)	0.0039	0.000031

*nicht bestimmt

Vergleicht man die Werte der Biselyngbyolide mit denen der Biselyngbyaside, so wird deutlich, dass die Verbindungen ohne Zuckerrest deutlich stärker wirksam sind als die, die diesen Rest tragen (Abb. 8). Außerdem scheint auf Basis des Vergleichs der Wirksamkeit von Biselyngbyasid C (**2-4**) mit Biselyngbyasid (**2-2**) und Biselyngbyasid B (**2-3**) das konjugierte Dien an C12-C15 für die wachstumshemmende Wirkung essentiell zu sein. Die Z-Konfiguration der Doppelbindung an C18 ist ein weiteres wichtiges Merkmal für die

wachstumshemmende Wirkung. Die Struktur des C4-C5-Teils des Moleküls scheint keine große Auswirkung auf die biologische Aktivität zu haben.

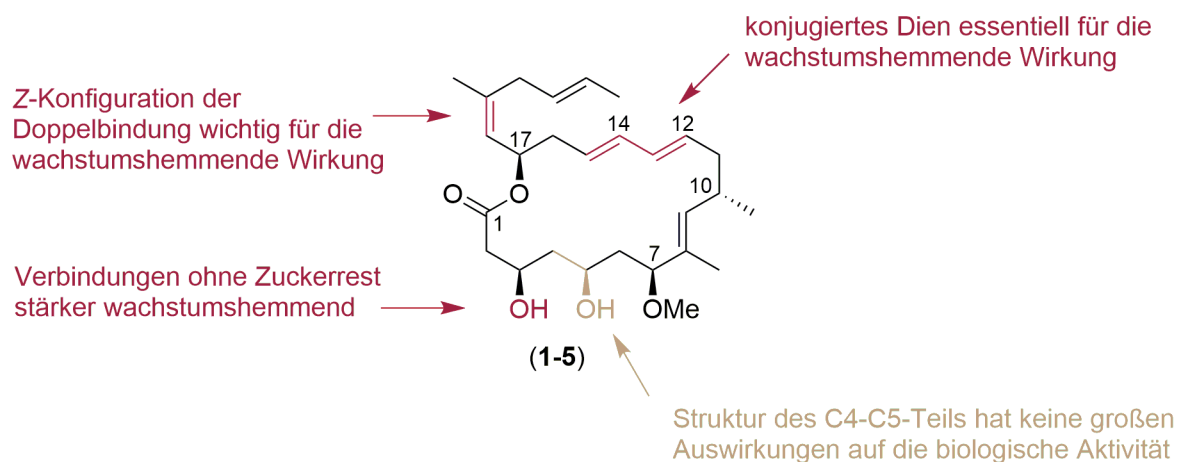


Abbildung 8: Wichtige Merkmale der Struktur-Wirkungs-Beziehung.

Aufgrund der Tatsache, dass die Struktur der C4-C5-Untereinheit dieser Naturstoffklasse in den *in vitro* Tests an HeLa S₃ und HL60 Krebszelllinien keinen Einfluss zu haben scheint, liegt die Vermutung nahe, dass dies auch bei der Wirkung gegen andere Targets der Fall ist. So ist noch nachzuweisen ob Biselyngbyolid A (1-5) ähnlich wie Biselyngbyolid B (2-6) eine Hemmung der RANKL-induzierten Osteoklastogenese und eine Einleitung der Apoptose von ausgereiften Osteoklasten bewirkt.²⁶

2.4 Literaturbekannte Synthesen von Biselyngbyolid A und B

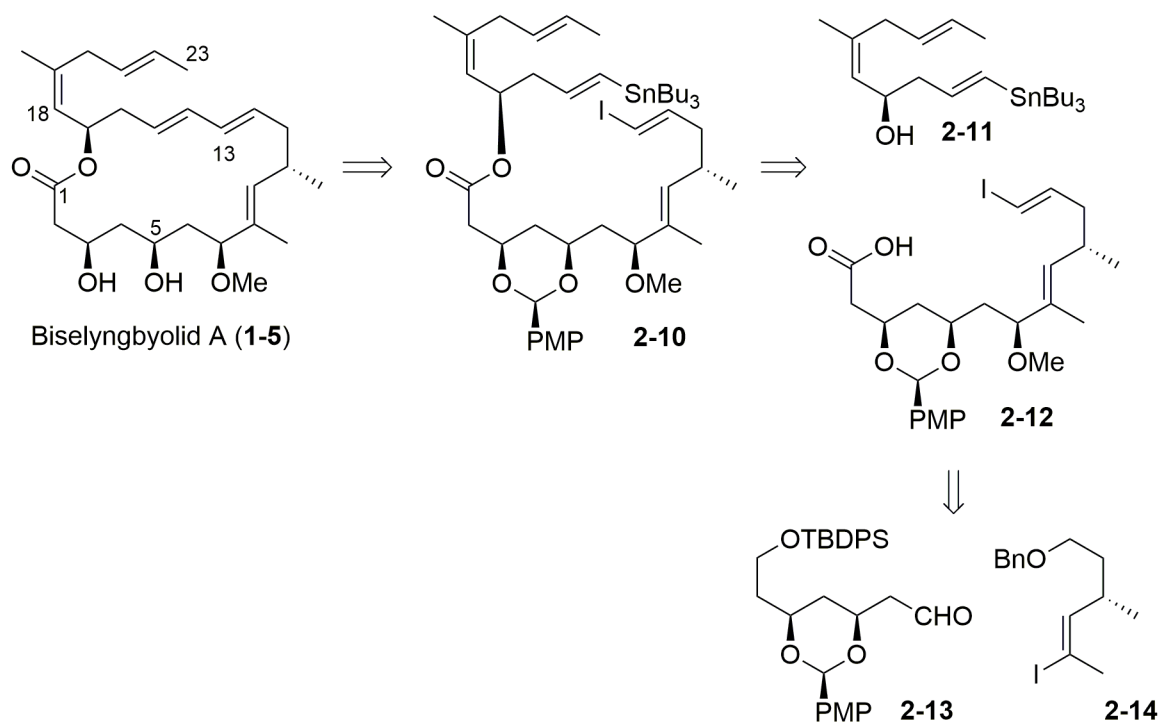
Suenaga *et al.* veröffentlichte 2014, zwei Jahre nach dessen Isolierung, die erste Totalsynthese von Biselyngbyolid A (1-5).^{13c} Im Folgenden soll diese vorgestellt werden.

Außerdem soll auf zwei der bisher drei³¹ publizierten Totalsynthesen von Biselyngbyolid B (2-6) eingegangen werden, da sich diese Moleküle strukturell sehr ähnlich sind. Biselyngbyolid B (2-6) ist in der Vergangenheit intensiver untersucht worden. Aus den hierbei erhaltenen Erkenntnissen soll ein Nutzen für die Synthese von Biselyngbyolid A (1-5) gezogen werden.

2.4.1 Synthese von Biselyngbyolid A nach Suenaga

Die Retrosynthese der Gruppe um Suenaga sieht vor, das Makrolacton 1-5 über eine intramolekulare Stille-Kupplung³² aufzubauen (Schema 1). Der hierzu verwendete Ester 2-10

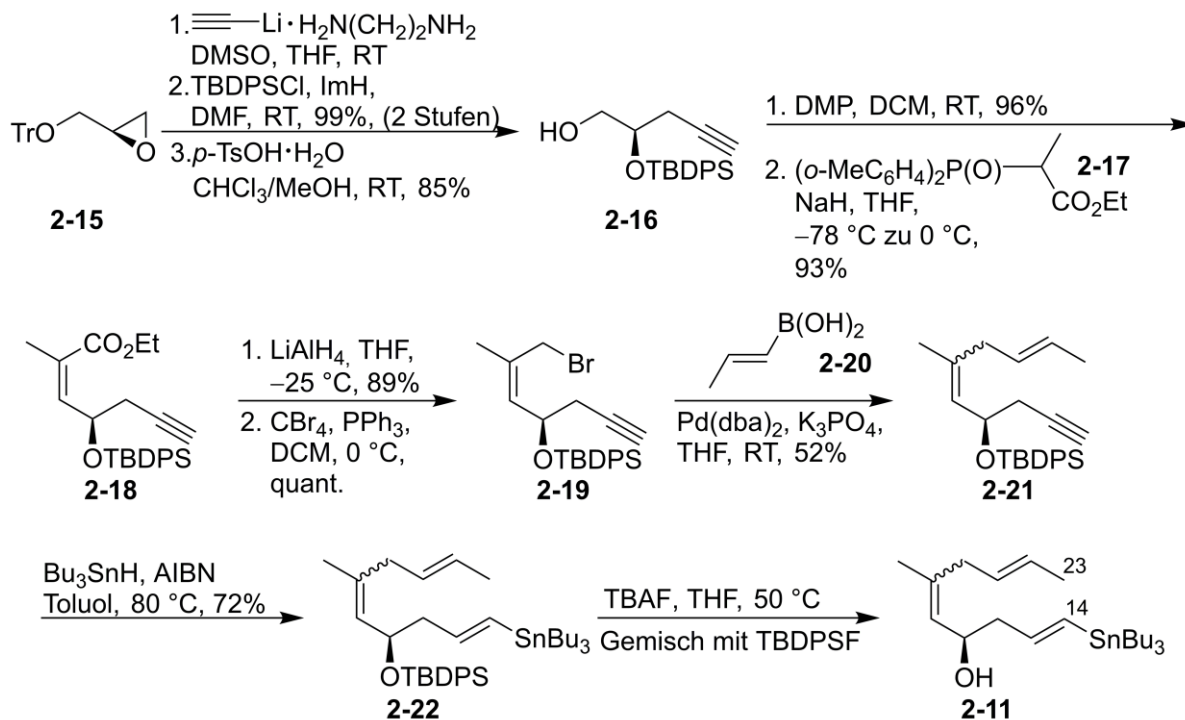
wird aus den zwei Hauptfragmenten, dem Stannan **2-11** und der Säure **2-12** synthetisiert. Die Säure **2-12** wird wiederum über eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion³³ aus dem Aldehyd **2-13** und dem Vinyljodid **2-14** gewonnen.



Schema 1: Retrosynthese nach Suenaga *et al.*

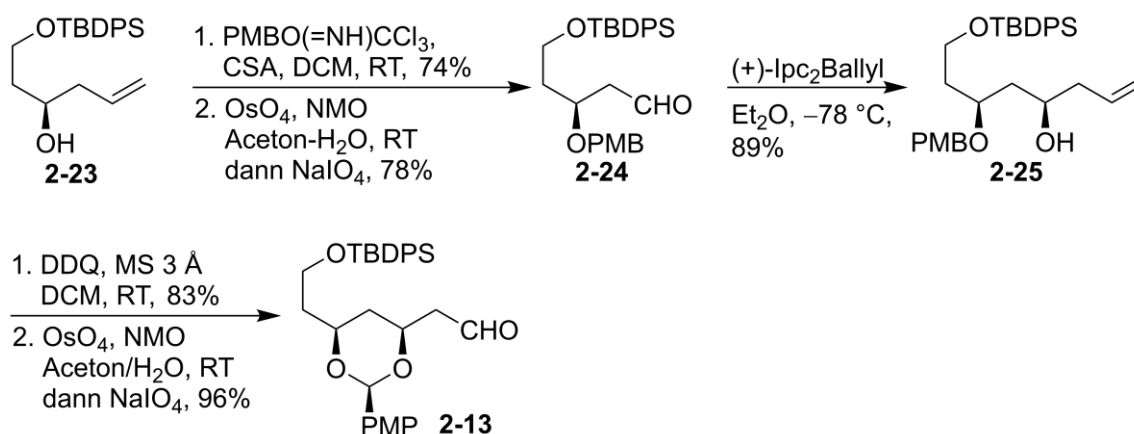
Die Synthese des Stannans **2-11** geht von dem käuflich erwerblichen Glycidyltritylether **2-15** aus. Dieser wird mit Lithiumacetylid geöffnet und der dabei entstehende Alkohol *tert*-Butyldiphenylsilyl- (TBDPS) geschützt (Schema 2). Nach Abspaltung der Tritylschutzgruppe erhält man Alkohol **2-16**, welcher mittels Dess Martin Periodinan (DMP) zum Aldehyd oxidiert wird. Die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion³⁴ zwischen dem Aldehyd und dem so genannten Ando-Reagenz^{34c} **2-17** führt zum konjugierten Ester **2-18**. Die Reduktion zum konjugierten Alkohol gefolgt von dessen Überführung in das Allylbromid liefert das Edukt **2-19** für eine Suzuki-Miyaura-Kupplung³⁵ mit *trans*-1-Propen-1-yl-boronsäure (**2-20**). Das hierbei in einem Verhältnis von ungefähr 2:1 entstehende 18*Z*/18*E*-Isomer **2-21**, stellte sich als nicht trennbar heraus. Darüber hinaus konnte das *E/Z*-Verhältnis weder unter verschiedenen Reaktionsbedingungen noch mit anderen Boronestern oder Basen verbessert werden. Auch andere Palladium-Katalysatoren wie Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, Pd(MeCN)₂Cl₂ und Pd(dppf)Cl₂ führten zu keiner Steigerung der *Z*-Selektivität. Das 18*E*-Isomer kann später, zum Beispiel nach der Makrolactonisierung, abgetrennt werden. Das Dien **2-21** wird mittels

Tributylstannan und Azobis(isobutyronitril) (AIBN) in das Vinylstannan **2-22** überführt. Die Entfernung der TBDPS-Schutzgruppe führt schließlich zu Fragment **2-11** als ein 18*E/Z*-Gemisch.



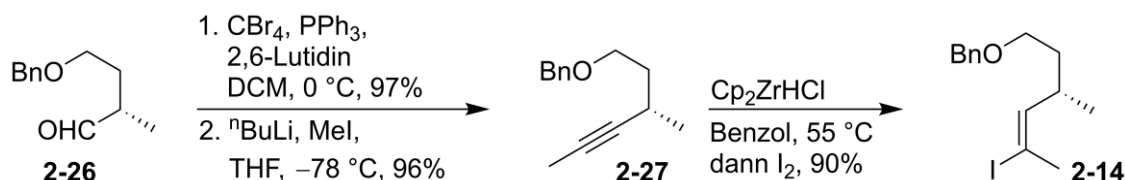
Schema 2: Synthese des C14-C23-Fragments **2-11** nach Suenaga *et al.*

Der für die Synthese des zweiten Hauptfragments über die oben bereits erwähnte Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion benötigte Aldehyd **2-13** wird von Suenaga *et al.* wie folgt dargestellt: Der über eine bereits bekannte Syntheseroute³⁶ hergestellte Alkohol **2-23** wird PMB-geschützt, bevor das Olefin gespalten wird (**2-24**). Eine Brown-Allylierung³⁷ führt zu Alkohol **2-25** (Schema 3). Dieser wird in ein cyclisches *para*-Methoxyphenyl- (PMP)-Acetal überführt. Die anschließende oxidative Olefinspaltung liefert den Aldehyd **2-13**.



Schema 3: Synthese des C1-C7-Fragments **2-13** nach Suenaga *et al.*

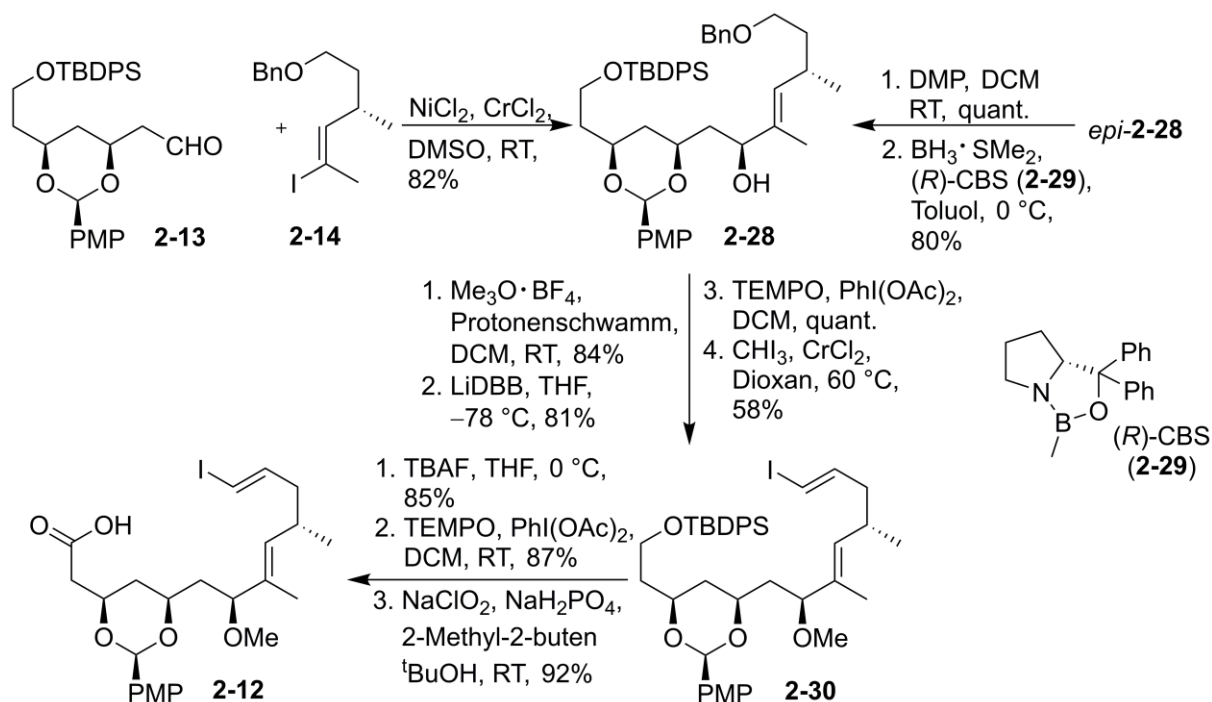
Das ebenfalls für die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion benötigte Vinyljodid **2-14** wird ausgehend von dem literaturbekanntem³⁸ Aldehyd **2-26** synthetisiert (Schema 4). Überführung in das Dibromoolefin, der Zusatz von ⁿBuLi und die anschließende Methylierung des Alkins führt zu Verbindung **2-27**. Die Hydrozirkonierung mit Hilfe des Schwartz-Reagenz³⁹ gefolgt von einer Iodierung liefert das Vinyljodid **2-14**.



Schema 4: Synthese des C8-C12-Fragments **2-14** nach Suenaga *et al.*

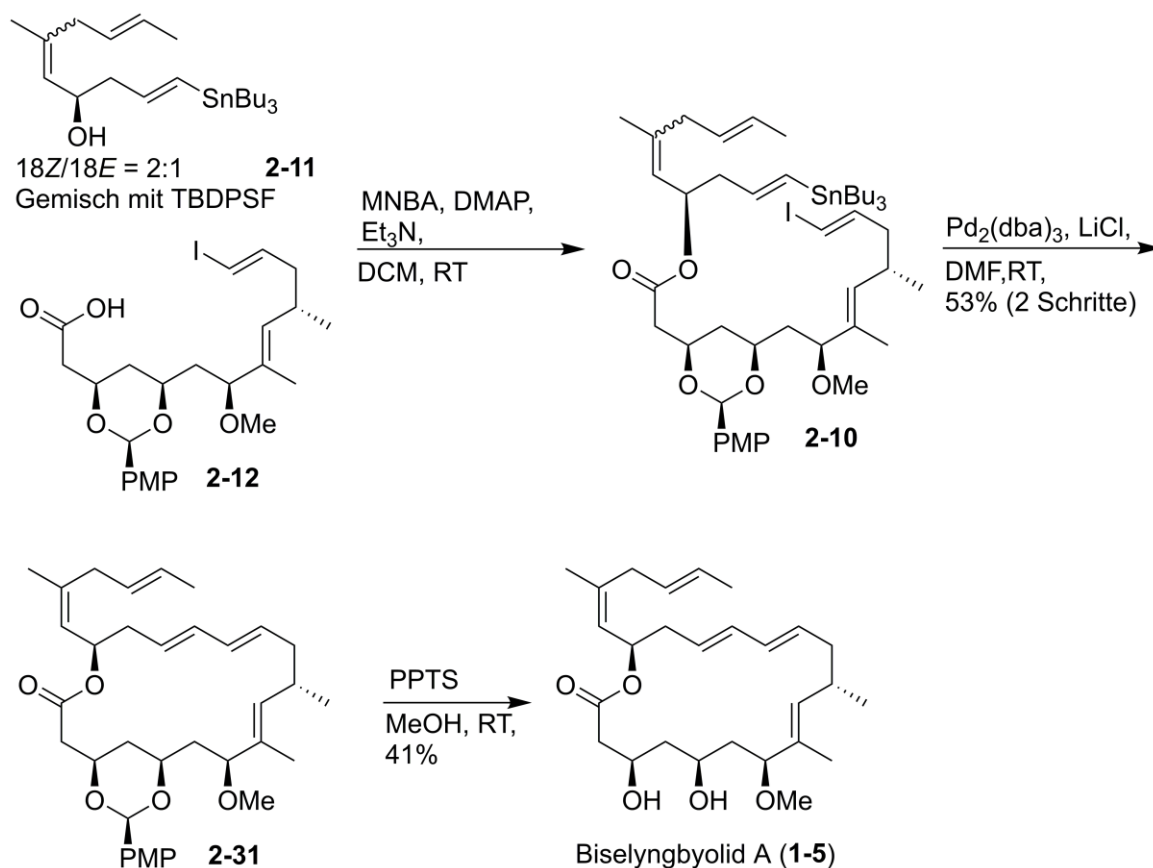
Die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung zwischen Aldehyd **2-13** und Vinyljodid **2-14** liefert die diastereomeren Alkohole **2-28** und *epi*-**2-28**, welche chromatographisch voneinander getrennt werden können (Schema 5). Das ungewünschte Diastereomer *epi*-**2-28** kann über eine Oxidation gefolgt von einer stereoselektiven Corey-Bakashi-Shibata-Reduktion⁴⁰ in den gewünschten Alkohol **2-28** überführt werden. Über diesen Umweg ergibt sich insgesamt eine Ausbeute von 76% des gewünschten Alkohols **2-28**. Dieser sekundäre Alkohol wird methyliert und die Benzylschutzgruppe selektiv in Gegenwart des PMP-Acetals mit Lithium-di-*tert*-butylbiphenylid (LiDBB) entfernt. Die Oxidation des dabei entstehenden primären Alkohols, gefolgt von einer Takai-Olefinierung⁴¹ liefert das Vinyljodid **2-30**. Eine katalytische Oxidation mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) zum

korrespondierenden Aldehyd, gefolgt von einer Pinnick-Oxidation mit Natriumchlorit, führt zum zweiten Hauptfragment, der Säure **2-12**.



Schema 5: Verknüpfung des C1-C7-Fragments **2-13** mit dem C8-C12-Fragment **2-14**.

Die Veresterung von Alkohol **2-11** und Säure **2-12** unter Shiina-Bedingungen⁴² in Gegenwart von 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (MNBA) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP), gefolgt von einer intramolekularen Stille-Kupplung in sehr verdünnter Lösung (3.6 mM in Dimethylformamid (DMF)), führt zu dem geschützten Biselyngbyolid A **2-31** als reines 18Z-Isomer (Schema 6). Zum Schluss wird das PMP-Acetal entfernt.

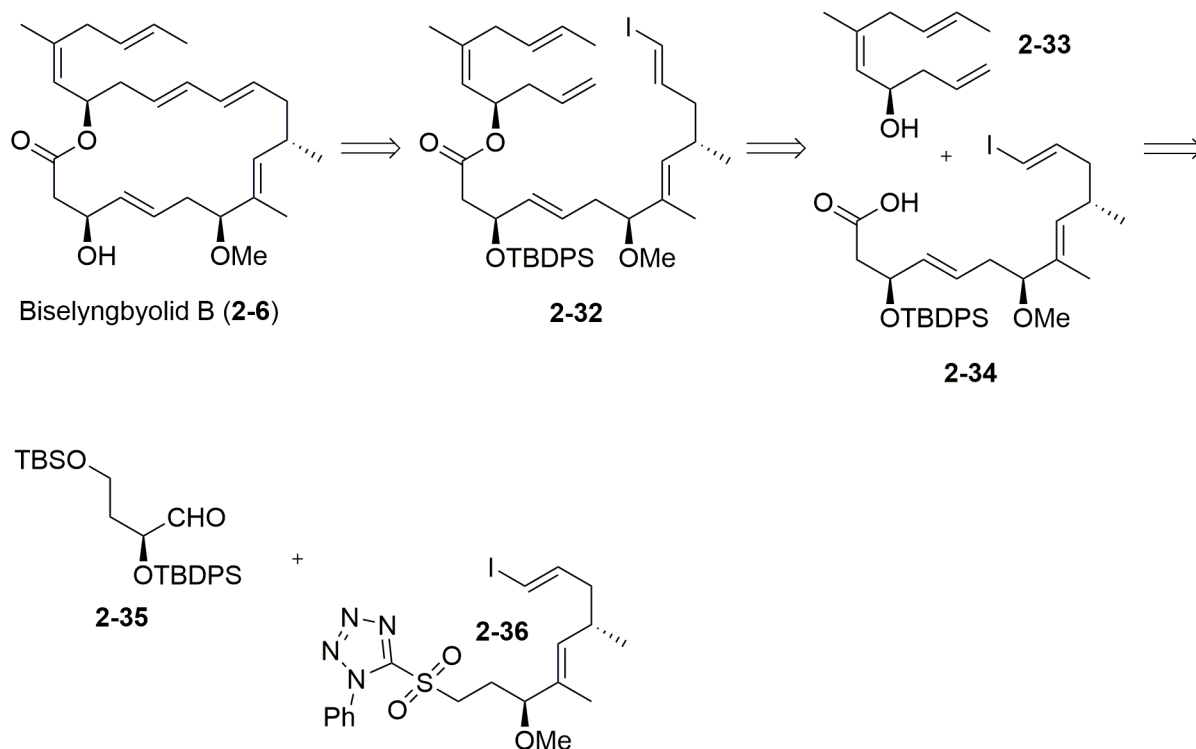


Schema 6: Synthese des Makrolactons nach Suenaga *et al.*

Zusammenfassend synthetisiert Suenaga *et al.* Biselyngbyolid A (**1-5**) mit einer Gesamtausbeute von 2.1% über 16 Stufen basierend auf der längsten linearen Sequenz.

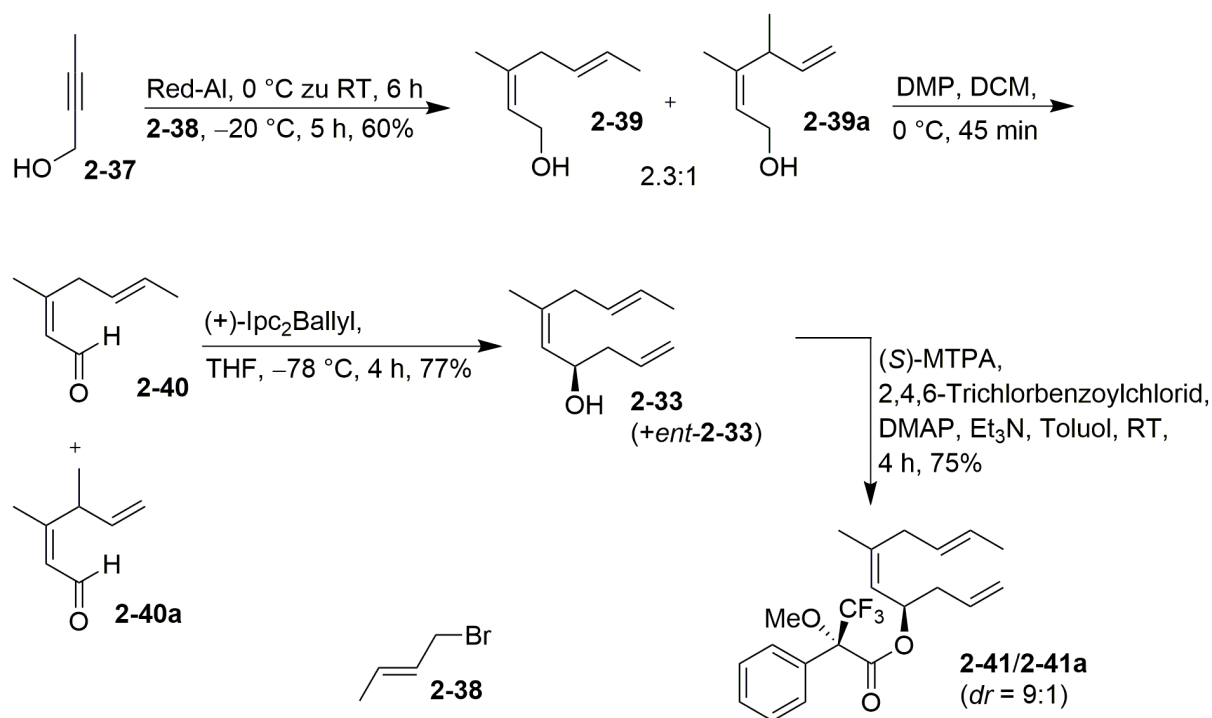
2.4.2 Synthese von Biselyngbyolid B nach Goswami

Die Retrosynthese des Biselyngbyolid B (**2-6**) nach Goswami *et al.*^{31a} sieht vor, das Makrolacton **2-6** über eine intramolekulare Heck-Kupplung⁴³ zu bilden (Schema 7). Das hierzu nötige Vorläufermolekül **2-32** wird über eine Veresterung der Säure **2-34** mit dem Alkohol **2-33** erhalten. Die Säure **2-34** wird wiederum über eine Julia-Kocienski-Olefinierung⁴⁴ des Aldehyds **2-35** mit dem Sulfon **2-36** erhalten.



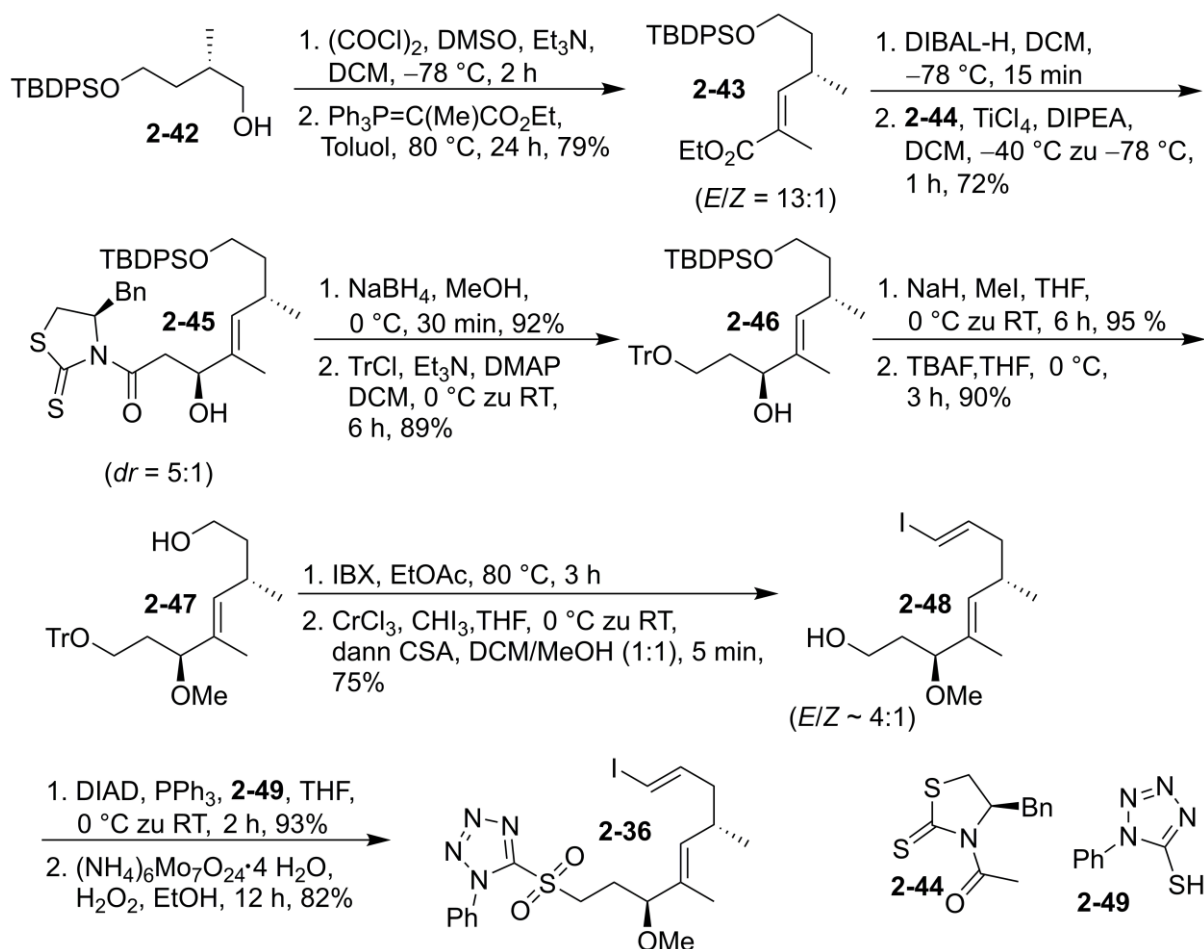
Schema 7: Retrosynthese nach Goswami *et al.*

Die Synthese des Alkohols **2-33** beginnt ausgehend von 2-Butin-1-ol (**2-37**) (Schema 8). Der Alkohol **2-37** und Crotylbromid (**2-38**) werden nach dem von Jamison *et al.*⁴⁵ entwickelten Protokoll in einer Eintopf-Reaktion eingesetzt. Dabei wird das substituierte Olefin **2-39** direkt vom Alkinol **2-37** in einer von Red-Al[®] assistierten *trans*-Hydroaluminierungs-/Allylierungs-Sequenz umgesetzt. Das gewünschte Olefin **2-39** wird nach Optimierung der Reaktionsbedingungen in einem nicht trennbaren Gemisch mit dem Isomerisierungsprodukt **2-39a** in einem Verhältnis von 2.3 zu 1 gebildet. Die Oxidation des Gemischs mittels DMP⁴⁶ liefert die jeweiligen Aldehyde **2-40** und **2-40a**, welche mittels Säulenchromatographie getrennt werden können. Eine Brown-Allylierung⁴⁷ mit (+)-Ipc₂B(allyl) liefert den Alkohol **2-33** mit einem Enantiomerenüberschuss von 80% (bestimmt über das ¹H-NMR-Spektrum des Mosher-Esters⁴⁸ **2-41**).



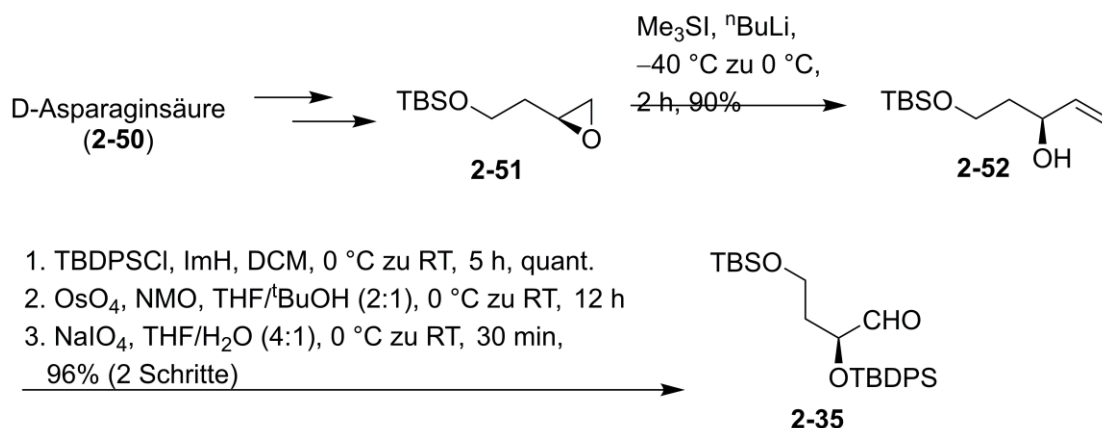
Schema 8: Synthese des Alkohols **2-33** nach Goswami *et al.*

Das Sulfon **2-36** wird ausgehend von der literaturbekannten Substanz **2-42**⁴⁹ synthetisiert (Schema 9). Der Alkohol **2-42** wird über eine Swern Oxidation⁵⁰ zum Aldehyd oxidiert und im Anschluss direkt über eine Wittig-Reaktion⁵¹ mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$ umgesetzt. Dabei wird der α,β -ungesättigte Ester **2-43** als Hauptisomer ($E/Z = 13:1$) gebildet und säulenchromatographisch abgetrennt. Dieser wird mit DIBAL-H zum Aldehyd reduziert und anschließend in einer Crimmins-Acetat-Aldol-Reaktion⁵² mit *N*-Acetylthiazolidinethianon **2-44** in Gegenwart von TiCl_4 und Hünigs-Base in **2-45** als Hauptisomer ($dr = 5:1$) überführt. Nach der Abtrennung des Hauptisomers wird dieses mit NaBH_4 in Methanol zum Diol reduziert und der primäre Alkohol selektiv mit $\text{TrCl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}$ in **2-46** überführt. Die Methylierung des freien Alkohols mit MeI/NaH , gefolgt von der Entschützung mit TBAF führt zu Alkohol **2-47**. Die Oxidation zum Aldehyd mit IBX gefolgt von einer Takai-Olefinierung⁴¹ mit $\text{CHI}_3/\text{CrCl}_2$ und einer Behandlung mit CSA liefert den Iodoalkohol **2-48** als Hauptprodukt ($E/Z \sim 4:1$). Das Nebenprodukt konnte erst zu einem späteren Zeitpunkt entfernt werden. Der Alkohol **2-48** wird unter Mitsunobu-Bedingungen⁵³ in Gegenwart von DIAD/PPh_3 mit **2-49** zum Sulfid umgesetzt. Dieses wird anschließend mit $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times 4\text{H}_2\text{O}$ in Gegenwart von 30% H_2O_2 zum Sulfon **2-36** oxidiert.



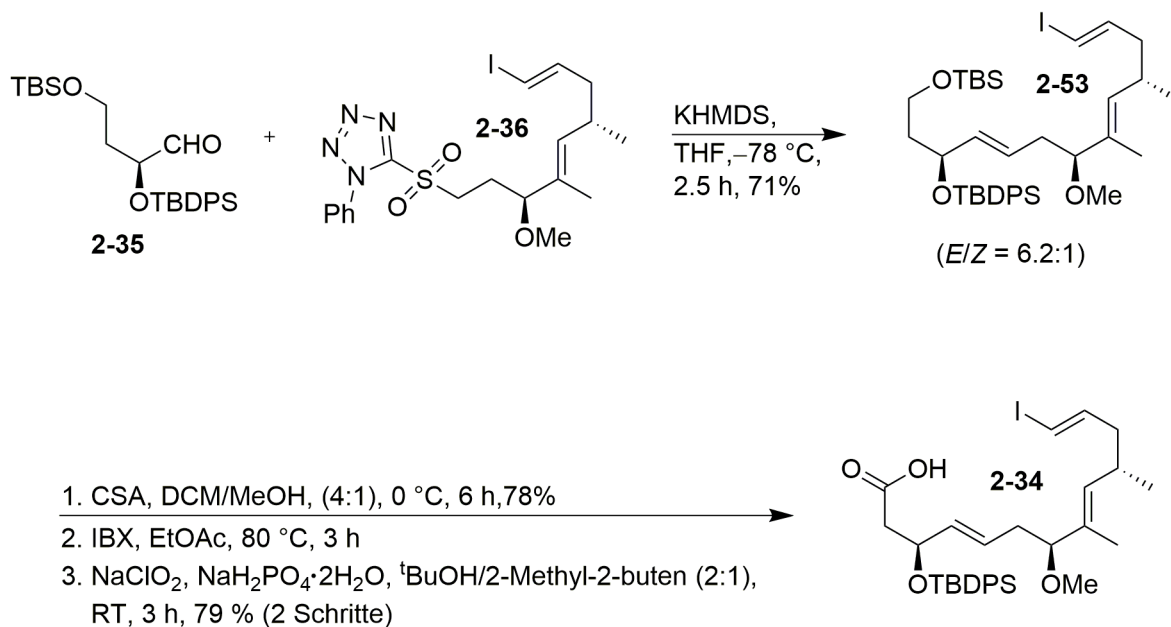
Schema 9: Synthese des Sulfons **2-36** nach Goswami *et al.*

Die Synthese des für die Julia-Kocienski-Olefinierung⁴⁴ nötigen Aldehyds **2-35** erfolgt ausgehend von dem literaturbekannten Epoxid **2-51**, welches aus D-Asparaginsäure (**2-50**) gewonnen werden kann (Schema 10).⁵⁴ Die Umsetzung des Epoxids **2-51** mit Me₃SiⁿBuLi liefert den allylischen Alkohol **2-52**, welcher mit TBDPSCl geschützt und über eine oxidative Olefinspaltung zum Aldehyd **2-35** umgesetzt wird.



Schema 10: Synthese des Aldehyds **2-35** nach Goswami *et al.*

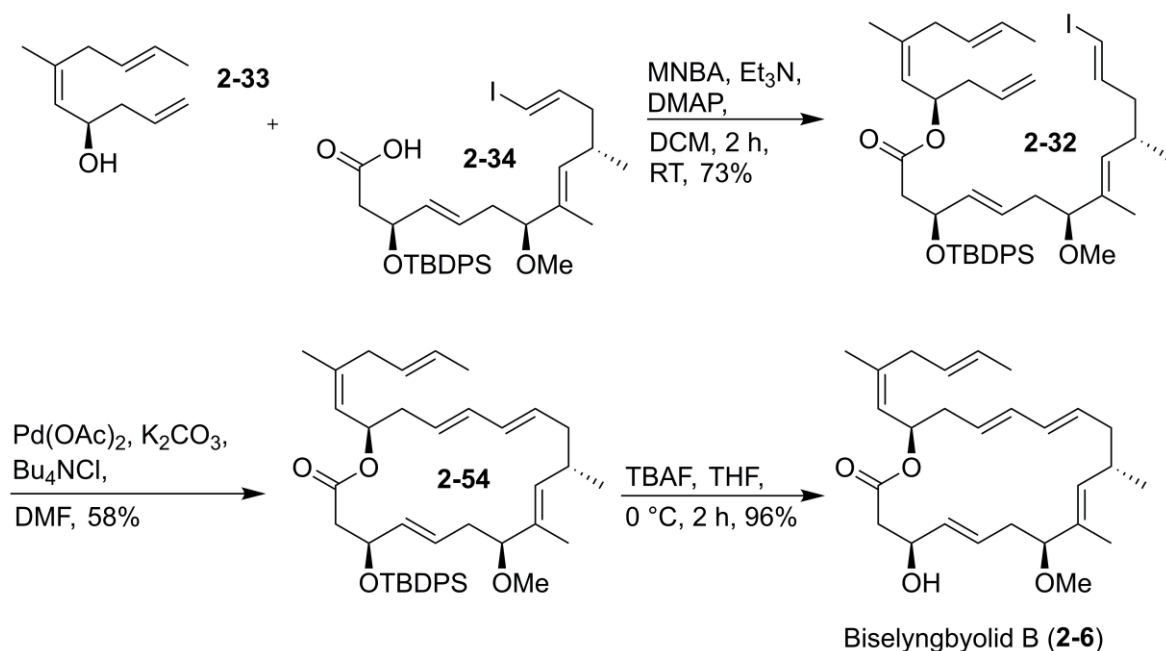
Schließlich werden das Sulfon **2-36** und der Aldehyd **2-35** in einer Julia-Kocienski-Olefinierung⁴⁴ in Gegenwart von KHMDS umgesetzt (*E/Z* = 6.2:1, 71%) (Schema 11). Das *E*-Isomer **2-53** wird vom Nebenprodukt säulenchromatographisch abgetrennt und der TBS-Ether mit CSA gespalten. Die Oxidation des primären Alkohols mit IBX gefolgt von einer Pinnick-Oxidation⁵⁵ liefert die Säure **2-34**.



Schema 11: Julia-Kocienski-Olefinierung nach Goswami *et al.*

Die Veresterung der Säure **2-34** mit dem Alkohol **2-33** unter Shiina-Bedingungen⁵⁶ führt schließlich zum Edukt **2-32** für die intramolekulare Heck-Kupplung (Schema 12).⁴³ Mit Pd(OAc)₂/K₂CO₃/Bu₄NCl in DMF erhält man das Makrolacton **2-54** in 58% Ausbeute als

einziges Produkt. Das Iodoolefin mit der Z-konfigurierten Doppelbindung konnte somit an dieser Stelle abgetrennt werden. Die Entschützung des Alkohols mit TBAF liefert schließlich Biselyngbyolid B (**2-6**) mit einer Gesamtausbeute von 4% über 19 Stufen basierend auf der längsten linearen Sequenz.

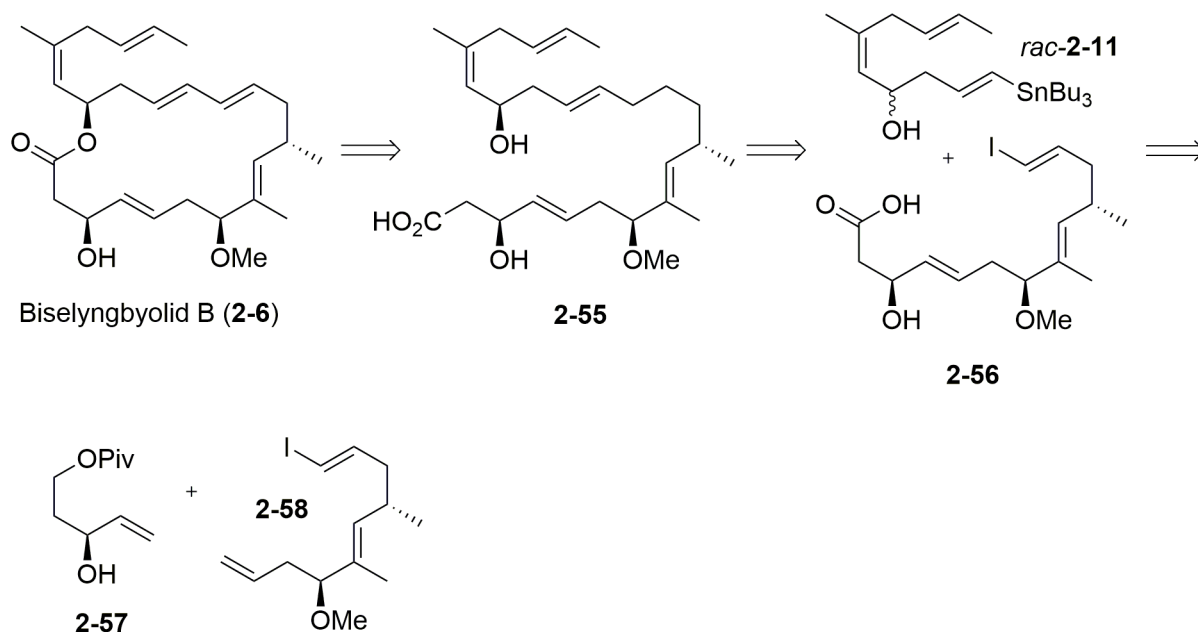


Schema 12: Fertigstellung des Makrolactons nach Goswami *et al.*

2.4.3 Synthese von Biselyngbyolid B nach Maier

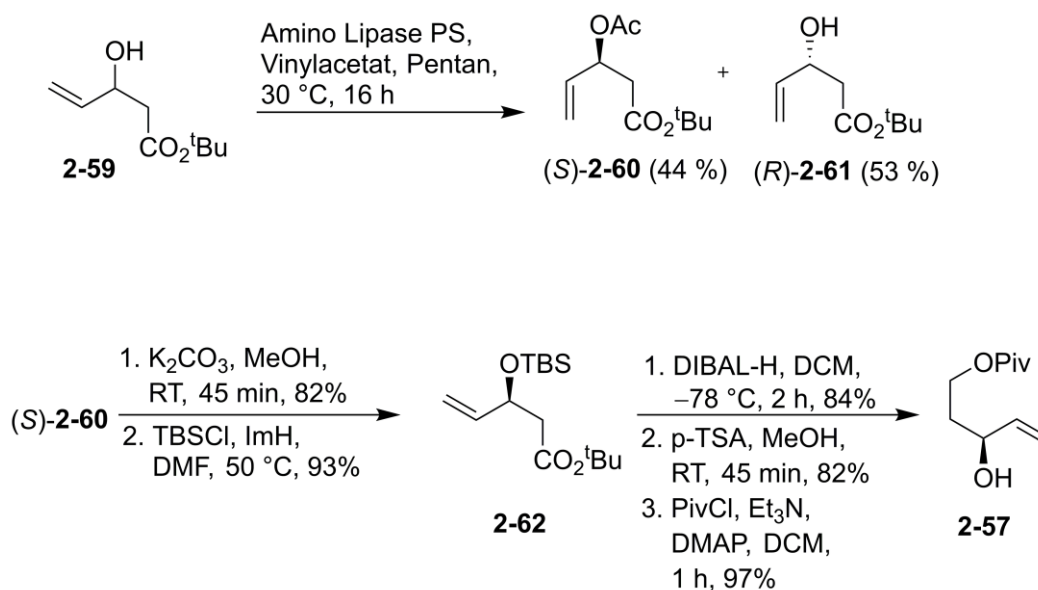
In vorhergehenden Arbeiten in unserem Arbeitskreis wurde ebenfalls an einer Synthese von Biselyngbyolid B (**2-6**) gearbeitet. Auf diese Ergebnisse und die bei der Entwicklung der Synthese aufgetretenen Probleme soll hier kurz eingegangen werden.

Zunächst wurde von Herr Dr. Pramod Sawant eine Synthese für das C1-C13-Fragment von Biselyngbyolid B (**2-6**) entwickelt.⁵⁷ Diese sah vor, das Makrolacton über eine Yamaguchi⁵⁸- oder Mitsunobu⁵³-Cyclisierung aufzubauen (Schema 13). Die *seco*-Säure **2-55** soll über eine Kreuzmetathese aus dem Stannan *rac*-**2-11** und dem Vinyljodid **2-56** dargestellt werden. Das Vinyljodid **2-56** wird aus einer Kreuzmetathese zwischen dem Allylalkohol **2-57** und dem Vinyljodid **2-58** gewonnen.



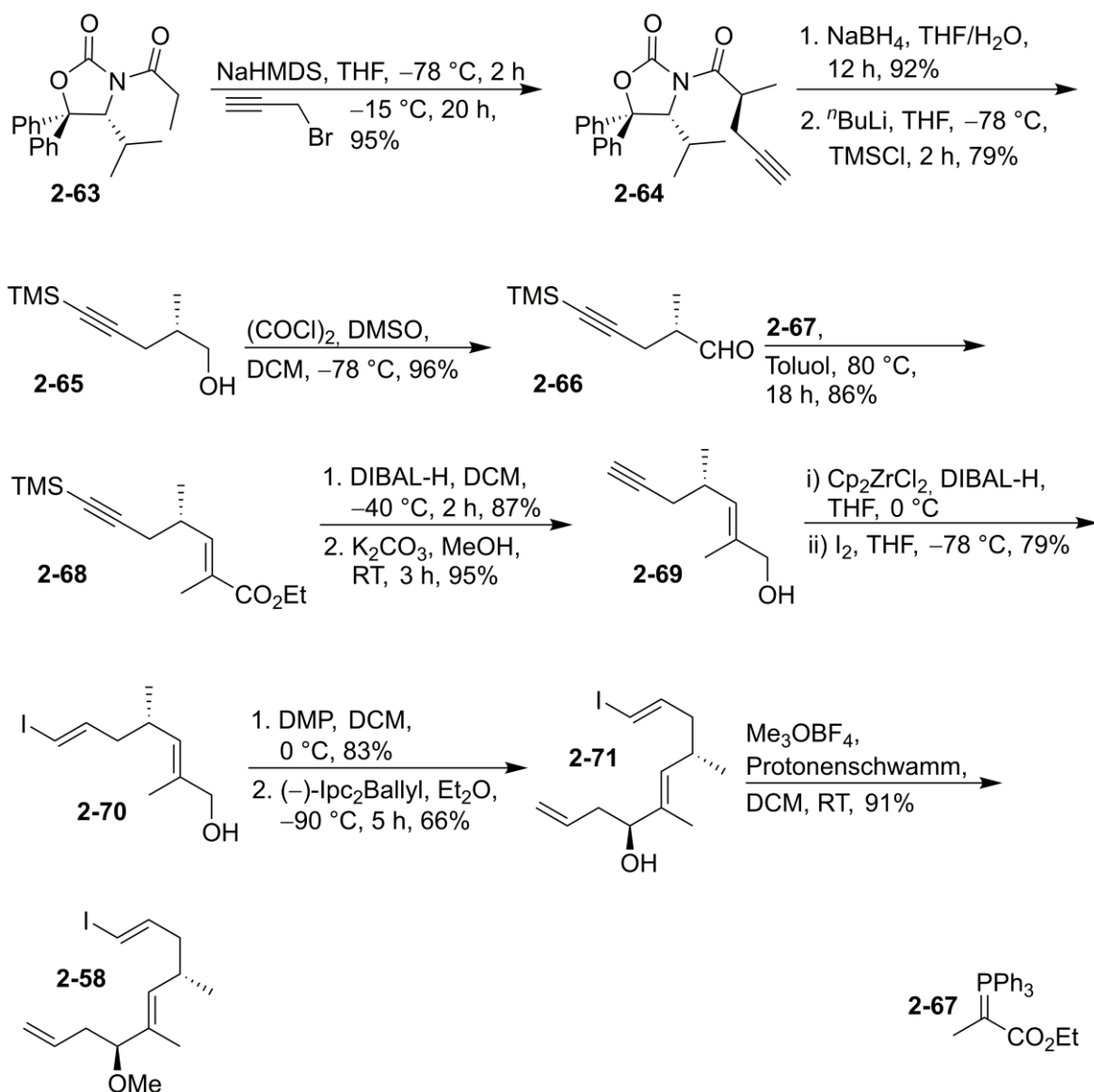
Schema 13: Retrosynthese nach Maier *et al.*

Der Allylalkohol **2-57** wird ausgehend von racemischem 3-Hydroxy-4-penten (**2-59**) in einer kinetischen Racematspaltung mit Amino Lipase PS in Gegenwart von Vinylacetat in Pentan umgesetzt, (*S*)-**2-60** chromatographisch abgetrennt und die Acetatgruppe in K_2CO_3 /Methanol gespalten (Schema 14). Nachdem der Alkohol mit TBSCl geschützt wurde, wird der Ester **2-62** mit Hilfe von DIBAL-H zum Alkohol reduziert. Vor der Kreuzmetathese wird nun noch der primäre Alkohol in das entsprechende Pivaloat überführt. Die anschließende Abspaltung der TBS-Gruppe liefert das C1-C4-Fragment **2-57**.



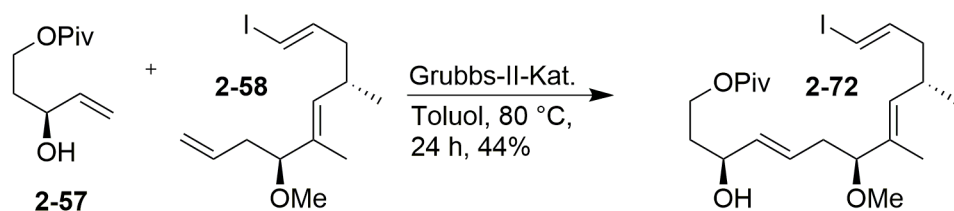
Schema 14: Synthese des C1-C4-Fragments **2-57** nach Maier *et al.*

Die Synthese des C5-C13-Fragments **2-58** erfolgt ausgehend vom chiralen Propionyloxazolidinon **2-63**, welches aus dem von Seebach⁵⁹ entwickelten Auxiliar gewonnen werden kann (Schema 15). Eine asymmetrische Propargylierung führt zum Pentinsäurederivat **2-64**. Die reduktive Entfernung des Auxiliars mit NaBH_4 , gefolgt von der Silylierung des Alkins liefert den Alkohol **2-65**. Ein Grund für die Einführung dieser Schutzgruppe ist hier, das Molekül weniger flüchtig zu machen. Nach einer Swern-Oxidation⁵⁰ wird der Aldehyd **2-66** mit dem stabilisierten Ylid **2-67** in einer Wittig-Reaktion⁶⁰ umgesetzt. Die Reduktion des Esters **2-68** mit DIBAL-H und die Entfernung der TMS-Schutzgruppe mit K_2CO_3 in Methanol liefert das Alkin **2-69**. Die Hydrozirkonierung wird am *in situ* hergestellten Diisobutylalkoxyderivat von **2-68** mit Cp_2ZrCl_2 (1.125 eq) und DIBAL-H (1.125 eq) durchgeführt. Die hierbei entstehende Vinylmetallspezies wird über eine Umsetzung mit Iod (1.925 eq) sofort in das Vinyliodid **2-70** überführt. Anschließend wird der Alkohol mit DMP zum Aldehyd oxidiert und in einer Brown-Allylierung⁴⁷ mit $(-)\text{-Ipc}_2\text{B(allyl)}$ zum Allylalkohol **2-71** umgesetzt. Hierbei wird ein Diastereomerenverhältnis von ungefähr 18:1 erreicht (bestimmt über $^1\text{H-NMR}$). Dies weist darauf hin, dass es im Zuge der Wittig-Reaktion⁵¹ nur zu einer geringfügigen Racemisierung gekommen ist. Die Umsetzung des Alkohols **2-71** zum Methylether mit dem Meerwein-Salz in Gegenwart des Protonenschwamms (1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)-naphthalin) liefert das C5-C13-Fragment **2-58**.



Schema 15: Synthese des C5-C13-Fragments **2-58** nach Maier *et al.*

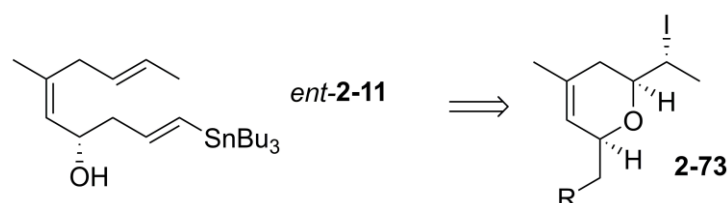
Die Kreuzmetathese zwischen **2-57** und **2-58** mit Hilfe des Grubbs-II-Katalysators⁶¹ liefert das C1-C13-Fragment **2-72** mit 44% Ausbeute (Schema 16). Insgesamt wird dieses Fragment von Biselyngbyolid B (**2-6**) mit einer Gesamtausbeute von 8.2% über 12 Stufen in der längsten linearen Sequenz synthetisiert.



Schema 16: Kreuzmetathese zwischen dem C1-C4- (**2-57**) und dem C5-C13- (**2-58**) Fragment nach Maier *et al.*

Als problematisch bei der von Dr. Pramod Sawant entwickelten Synthese erwiesen sich vor allem die Flüchtigkeit und konformelle Instabilität der Verbindung **2-65** bei der Wittig-Reaktion.⁶⁰ Daher war hier ein anderer synthetischer Ansatz erstrebenswert. Auf die Änderungen dieser Synthese soll in Abschnitt 4.2.3 näher eingegangen werden.

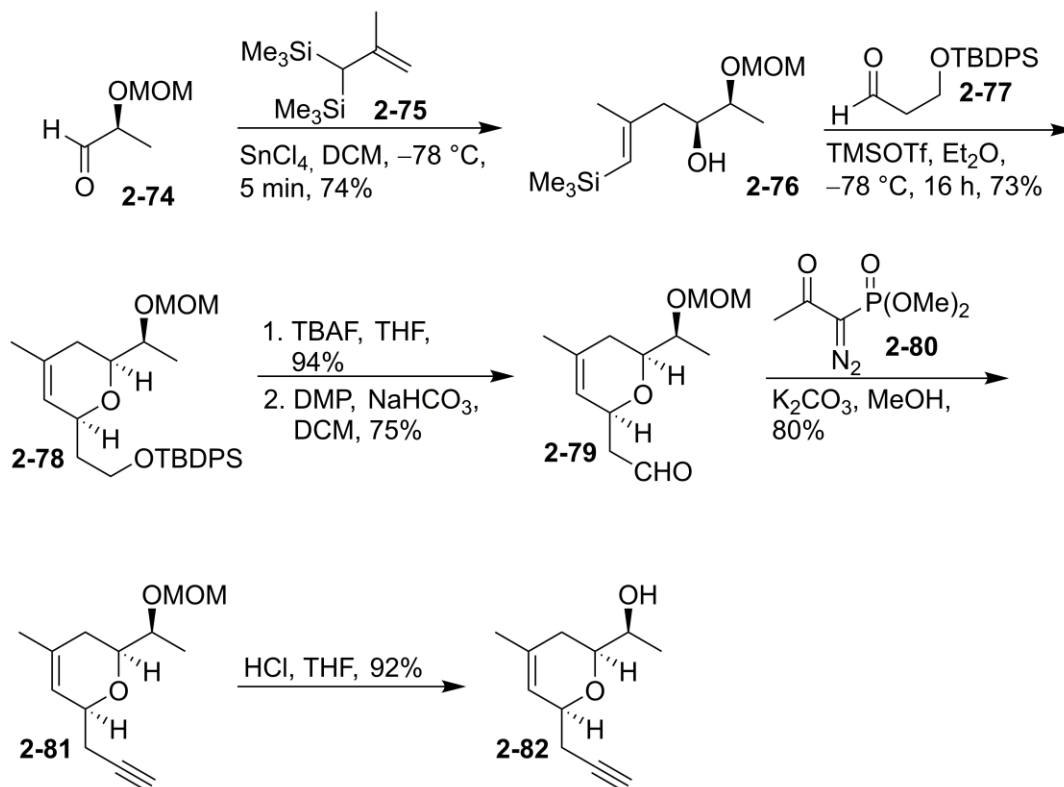
Die Synthese des C14-C23-Fragments *ent*-**2-11**, welches in Biselyngbyolid A (**1-5**) und B (**2-6**) die gleiche Struktur aufweist, wurde von Frau Dr. Lena Kämmler entwickelt.^{31c} Während die am Ende erfolgreiche Synthese des besagten Fragments in Abschnitt 4.1 beschrieben wird, soll an dieser Stelle auf die Probleme im Zuge der Synthese von Biselyngbyolid B (**2-6**) eingegangen werden.



Schema 17: Erste Retrosynthese des C14-C23-Fragments *ent*-**2-11** nach Maier *et al.*

Das C14-C23-Fragment *ent*-**2-11** sollte hierbei aus dem Dihydropyran **2-73** gewonnen werden, aus dessen Halogenseitenkette bei der reduktiven Fragmentierung die C21-C22-Doppelbindung des Naturstoffes **2-6** gebildet werden sollte (Schema 17). Die Synthese erfolgte somit ausgehend vom MOM-geschützten 2-Hydroxypropanal **2-74** (Schema 18). Eine Hosomi-Sakurai-Reaktion⁶² mit 2-Methylallylsilan **2-75** (1.5 eq) in Gegenwart von Zinntetrachlorid (1.1 eq) führt zum Vinylsilan enthaltenden Alkohol **2-76**. Eine Silyl-Prins-Reaktion⁶³ mit dem Hydroxypropanalderivat **2-77** in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat (1.5 eq) führt zum funktionalisierten Dihydropyran **2-78**. Die Spaltung des Silylethers gefolgt von einer Oxidation des dabei entstehenden Alkohols liefert den Aldehyd **2-79**. Die Umsetzung

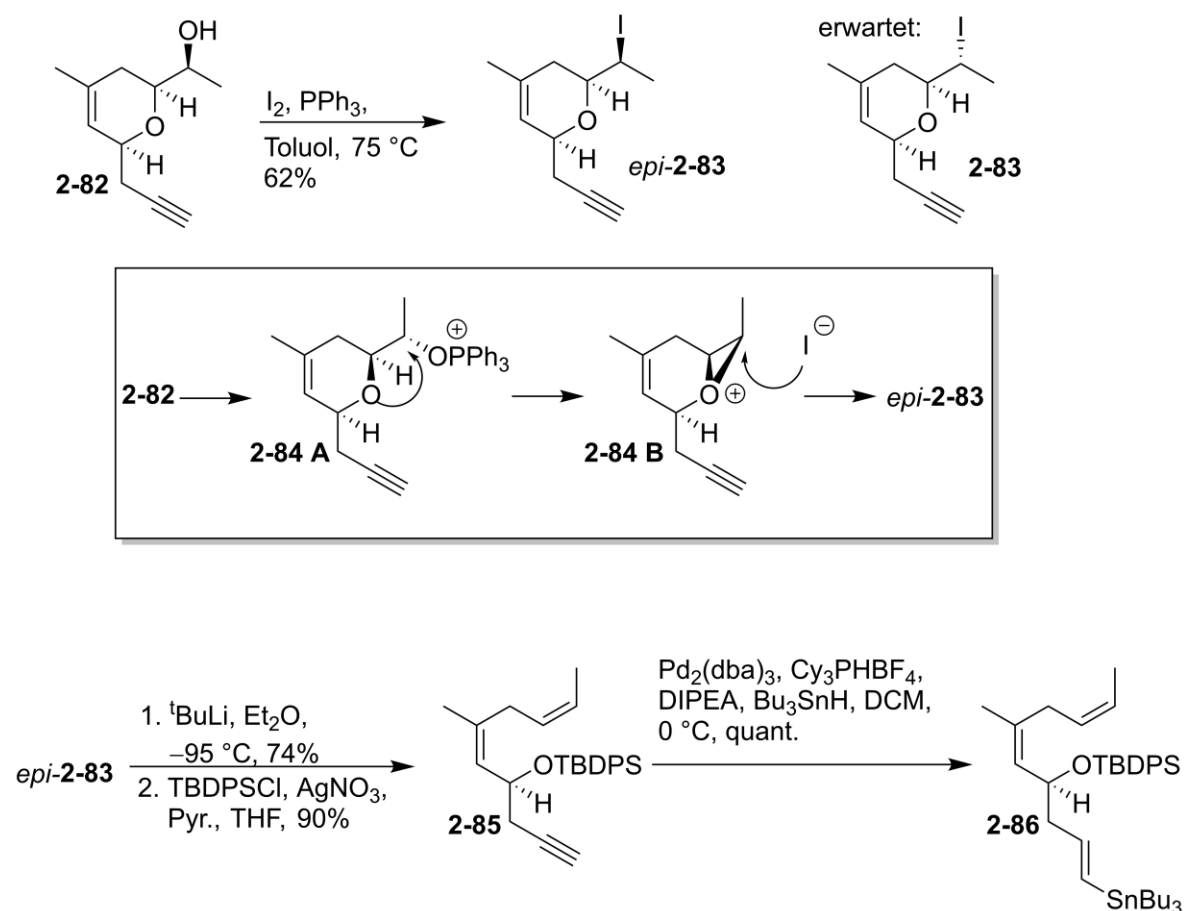
dessen mit dem Bestmann-Ohira-Reagenz (**2-80**) in Methanol in Gegenwart von K_2CO_3 liefert das Alkin **2-81** in guter Ausbeute. Die Entfernung der MOM-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen liefert schließlich den sekundären Alkohol **2-82**.



Schema 18: Synthese des Dihydropyrans **2-82** nach Maier *et al.*

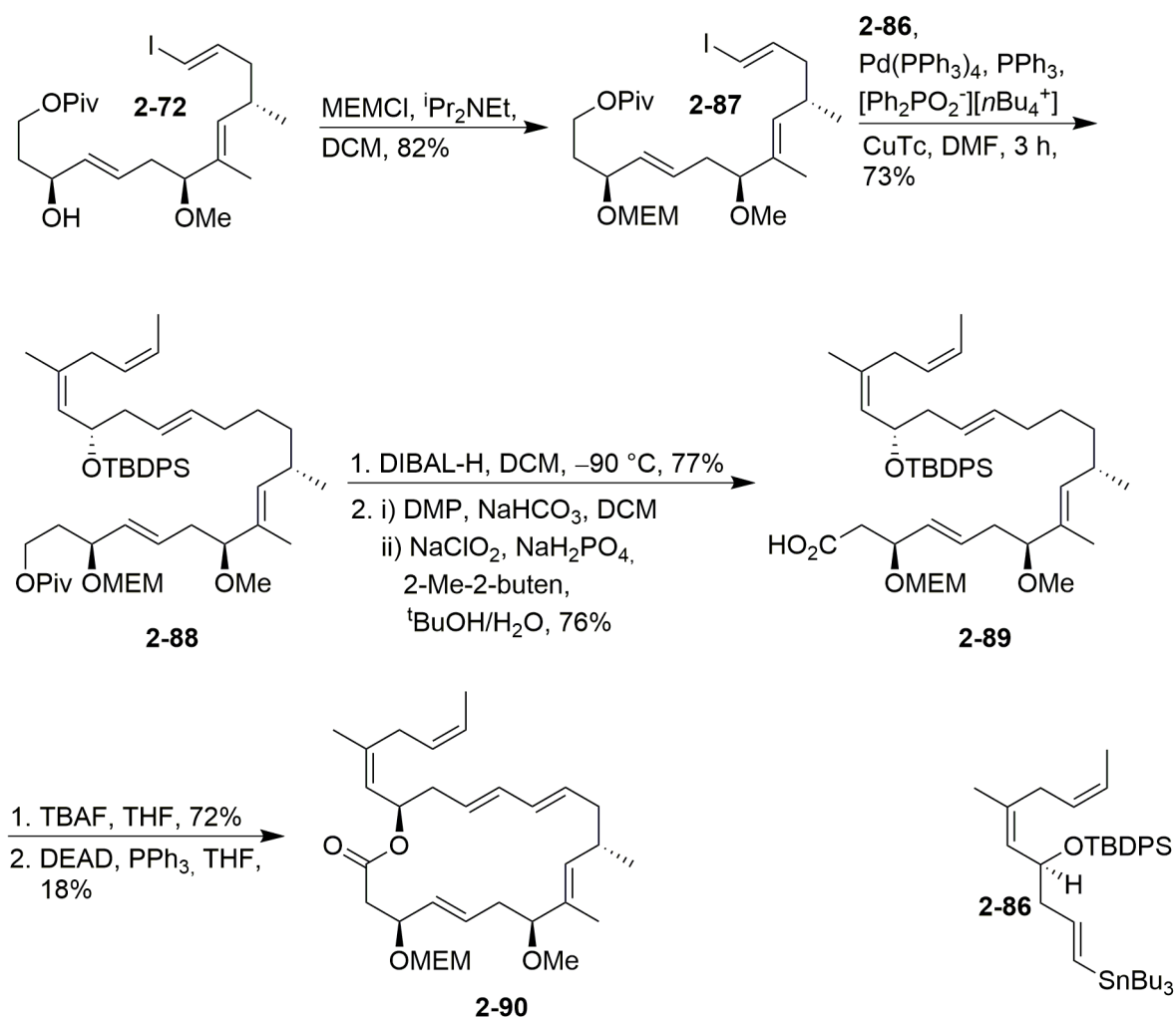
Als nächstes sollte der sekundäre Alkohol **2-82** durch ein Halogen unter Inversion der Konfiguration ersetzt werden (Schema 19). Die besten Ergebnisse lieferten hier die Appel-Bedingungen⁶⁴ (Iod in Gegenwart von Triphenylphosphin). Dabei wurde ein Haloether **2-83** als alleiniges Isomer isoliert. Wie sich erst nach Synthese des finalen Makrolactons herausstellte, handelt es sich bei dem gebildeten Haloether *epi-2-83* um das unter Retention der Konfiguration gebildete Produkt. Die reduktive Fragmentierung des Dihydropyrans *epi-2-83* führt zum Alken **2-84** mit der C21-C22-Z-Konfiguration. Dies lies sich allerdings erst im finalen Makrolacton feststellen. Es ist anzunehmen, dass bei der Substitution der Hydroxyfunktion durch Iod ein Nachbargruppeneffekt auftritt. Dabei bildet sich aus dem phosphorylierten Alkohol **2-84A** zunächst unter Inversion der Konfiguration das alkylierte Epoxid **2-84B**, welches bei der Substitution durch Iod aufgrund einer zweiten Inversion der Konfiguration das Isomer *epi-2-83* bildet. Ein anionischer Mechanismus ist hier sehr wahrscheinlich, da ein radikalischer Mechanismus zu einem Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer

führen sollte. Nach der Schützung des homopropargylichen Alkohols liefert eine Palladium-katalysierte Hydrostannylierung das Vinylstannan **2-86**.



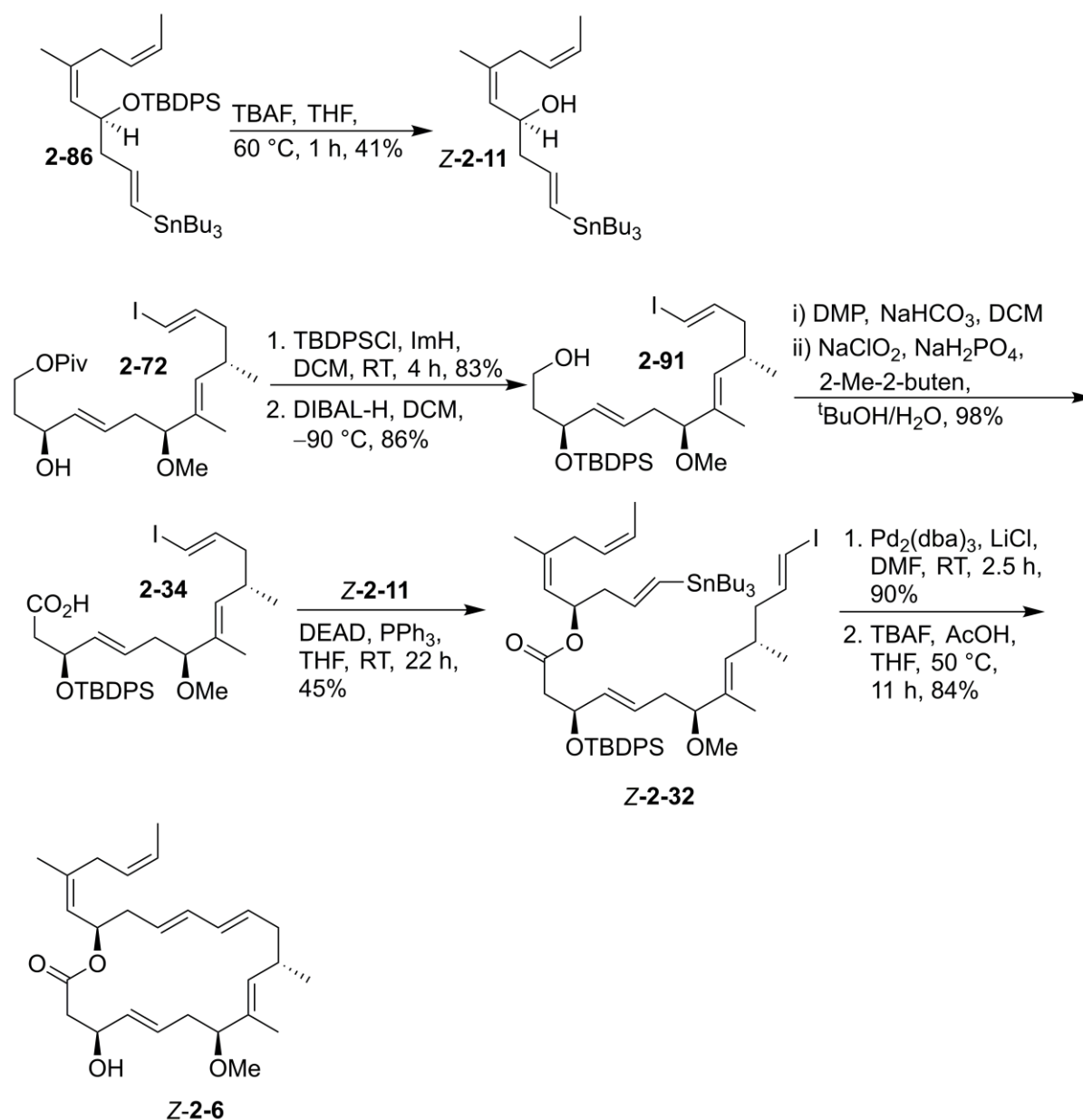
Schema 19: Fragmentierung von **2-82** unter Retention der Konfiguration nach Maier *et al.*

Bei der nachfolgenden Synthese des Makrolactons **2-90** wird zunächst der Alkohol **2-72** mit MEMCl geschützt (Schema 20). Das Vinyljodid **2-87** liefert bei einer Stille-Kupplung³² mit **2-86** das Fragment **2-88**. Die Entschützung des primären Alkohols **2-88** mit DIBAL-H, gefolgt von dessen zweistufiger Oxidation mit DMP⁴⁶ und NaClO₂/NaH₂PO₄ führt zur Säure **2-89**. Nachdem die TBS-Schutzgruppe mit TBAF entfernt wurde, erhält man über eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen⁵³ das Makrolacton **2-90**. An diesem Punkt stellte sich nicht nur heraus, dass die C21-C22-Doppelbindung des Makrolactons **2-90** in der *Z*-Konfiguration vorliegt. Zusätzlich ergab sich das Problem, dass die Makrolactonisierung mit 18% vergleichsweise niedrige Ausbeuten lieferte. Außerdem war es am Ende nicht möglich das gemischte Acetal an C3-OH zu spalten.



Schema 20: Synthese des Makrolactons **2-90** über eine Veresterung nach Maier *et al.*

Die Synthese des C21-C22-Z-Isomers von Biselyngbyolid B Z-(**2-6**) war schließlich durch einen Wechsel der Schutzgruppen möglich. So wurde das gemischte Acetal an C3-OH durch einen TBDPS-Ether **2-91** ersetzt (Schema 21). Anschließend erfolgt die Synthese des Makrolactons in geänderter Reihenfolge. Der sekundäre Alkohol des Stannans **2-86** wird entschützt und mit der Säure **2-34** verestert, bevor eine intramolekulare Stille-Kupplung⁶⁵ das Makrolacton liefert. Nach Entfernung der Schutzgruppe erhält man so das Derivat von Biselyngbyolid B (Z-**2-6**) mit einer Gesamtausbeute von 0.6% über 15 Stufen in der längsten linearen Sequenz.



Schema 21: Synthese des C21-C22-Z-Isomers von Biselyngbyolid B (**Z-2-6**) nach Maier *et al.*

Die Synthese von Biselyngbyolid B (**2-6**) ist auf dem zuletzt genannten Wege ebenfalls möglich. Hierzu werden das in Abschnitt 4.1 beschriebene C14-C23-Fragment und das in Schema 21 abgebildete C1-C13-Fragment **2-34** wie in Schema 21 beschrieben umgesetzt. Auf diesem Wege erhält man den Naturstoff **2-6** mit einer Gesamtausbeute von 2.6% über 14 Stufen in der längsten linearen Sequenz.

2.5 Schlüsselreaktionen

Auf die im Rahmen dieser Arbeit mehrfach angewendete vinyloge Aldolreaktion und die Möglichkeiten diese stereoselektiv zu beeinflussen soll in diesem Abschnitt eingegangen werden. Hierzu wird zunächst der allgemeine Hintergrund beleuchtet, bevor auf die verschiedenen Varianten der Chiralitätsvermittlung eingegangen wird.

2.5.1 Mukaiyama-Aldol-Reaktionen

Die von Teruaki Mukaiyama in den 1970er Jahren zuerst beschriebene und nach ihm benannte Reaktion⁶⁶ beschreibt die Umsetzung eines silylierten Enols **2-92** mit einer Carbonylverbindung **2-93** unter Lewissäure-Katalyse (Abb. 9). Es handelt sich hierbei um eine gekreuzte Aldoladdition zwischen zwei unterschiedlichen Substraten.

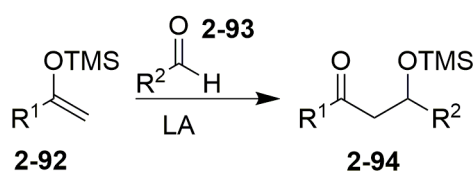


Abbildung 9: Allgemeine Darstellung einer Mukaiyama-Aldoladdition.⁶⁷

Durch Komplexierung der Carbonylverbindung **2-93** mit der Lewis-Säure entsteht das Oxonium-Ion **2-95** (Abb. 10).⁶⁶ Aufgrund dessen erhöhter Elektrophilie reagiert es mit dem Silylenolether **2-92** zum Addukt **2-96**. Die Freisetzung der Lewis-Säure geht mit einer Brook-Umlagerung⁶⁸ einher und liefert das silylierte Aldolprodukt **2-94**.

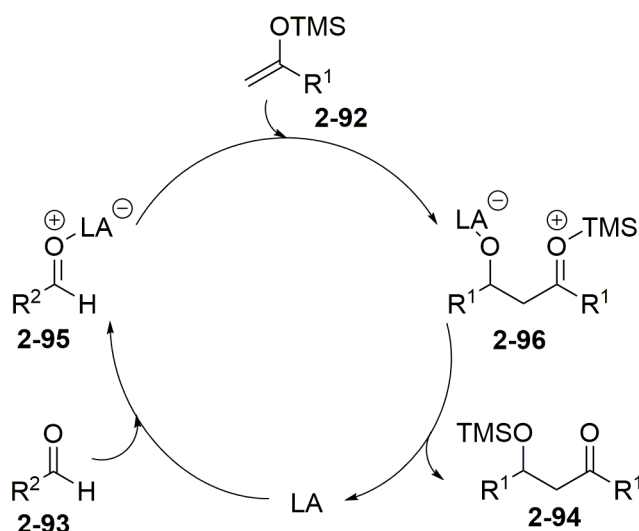


Abbildung 10: Mechanismus der Lewisäure katalysierten Mukaiyama Aldoladdition.⁶⁷

Da bei dieser Reaktion im Fall von Aldehyden **2-93** ein neues Chiralitätszentrum entsteht, können abhängig vom Substrat verschiedene Enantio- und Diastereomere gebildet werden. Grundsätzlich besteht bei der Addition von Silylenolethern an β -Alkoxyaldehyde eine Präferenz zur Bildung von 1,3-*anti*-Diolen (1,3-*anti*-**2-97**). Dies lässt sich nach Evans⁶⁹ durch einen offenen Übergangszustand (1,3-polares Modell) erklären. Hierbei nähert sich das Nucleophil, wie in Abbildung 11 dargestellt, *anti* zum Substituenten am α -C an. Die bevorzugte Konformation des γ -C ergibt sich durch die Vermeidung von destabilisierenden *gauche*-Wechselwirkungen (Übergangszustand C). Darüber hinaus werden in diesem Fall destabilisierende elektrostatische Wechselwirkungen zwischen dem γ -C und dem C=O Dipol vermieden (Übergangszustand B).

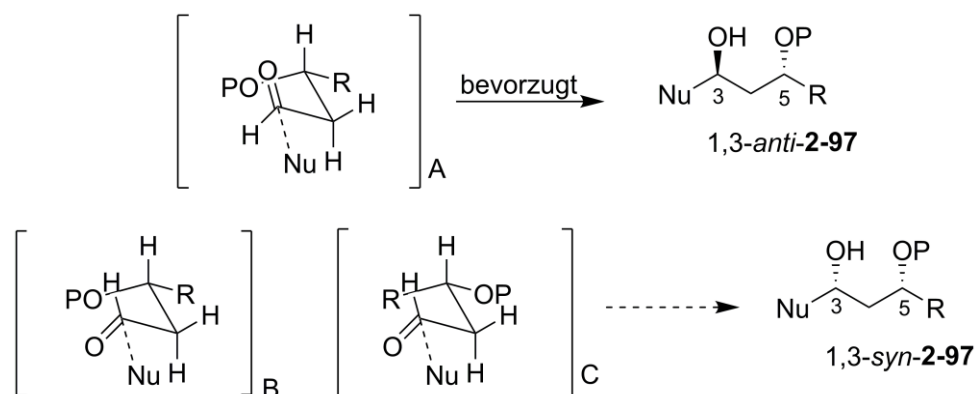


Abbildung 11: 1,3-polares Modell für die asymmetrische Induktion in β -Alkoxyaldehyden nach Evans.⁶⁹

2.5.2 Vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktionen

Das Prinzip der Vinylogie wurde 1935 von R. C. Fuson formuliert⁷⁰ und dient zur Beschreibung der Wirkung einer funktionellen Gruppe aus einer entfernten Position über konjugierte Doppelbindungen hinweg. Bezogen auf die Mukaiyama-Aldol-Reaktion⁶⁷ ermöglicht dieses Prinzip die Verlängerung des Enolats um eine C₂-Einheit auf ein Dienolat **2-98**, welches dann sowohl über die α- (**2-100**) als auch über die γ-Position (**2-99**) reagieren kann (Abb. 12).

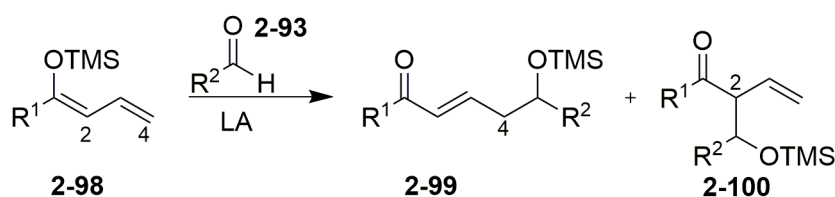


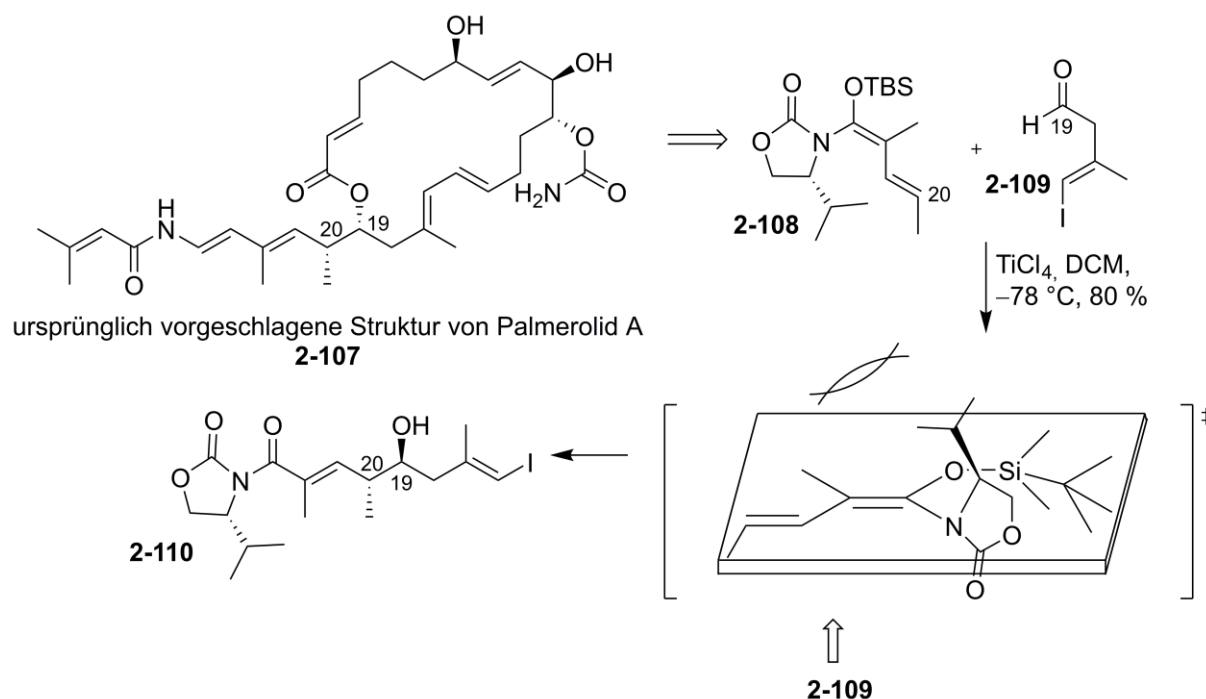
Abbildung 12: Allgemeine Darstellung der vinylogenen Mukaiyama Aldoladdition.⁶⁷

Somit können bei dieser Reaktion neben den üblicherweise möglichen Enantio- und Diastereomeren auch noch unterschiedliche Regioisomere entstehen. Die Bildung der Regioisomere kann über die Reaktionsbedingungen und über die Substrate gesteuert werden. So kann der Einsatz von latenten Dienolatäquivalenten, welche durch Lewis-Säuren unterstützt werden, zu einer hohen γ-Selektivität führen.⁷¹ Um diese Reaktion enantioselektiv durchzuführen sind bereits zahlreiche Katalysatoren entwickelt worden,⁷² die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen.

2.5.3 Katalytische, enantioselektive, vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktionen

Für die enantioselektive vinyloge Mukaiyama-Aldoladdition^{67, 73} stehen zahlreiche Katalysatoren zur Verfügung. Darüber hinaus gibt es sogenannte Promotoren⁷⁴ und Auxiliare,⁷⁵ die stöchiometrisch, entweder in Lösung oder an das Substrat gebunden, eingesetzt werden müssen. Dieser hohe Reagenzieneinsatz erscheint zunächst als ungünstig, in den Fällen, in denen eine katalytische Reaktion nicht möglich ist, sind diese Varianten allerdings trotzdem nützlich. In diesem Unterkapitel soll eine Auswahl der chiralitätsübermittelnden Verbindungen vorgestellt werden. Außerdem wird auf einige Beispiele der vinylogenen Aldolreaktion in Naturstoffsynthesen eingegangen.⁷⁶

die Synthese des korrekten Makrolactons durch den einfachen Austausch des verwendeten Auxiliars möglich.



Schema 22: Anwendung eines Auxiliars in der Synthese von Palmerolid A.⁸⁰

Im günstigsten Fall kann zur Chiralitätsvermittlung ein chiraler Katalysator eingesetzt werden. Als chirale Katalysatoren werden Titan-, Kupfer-, Chrom- und Silicium-Komplexe mit verschiedenen Liganden angewendet (Abb. 14).⁷²

Das einfachste Katalysatorsystem, welches in diesem Zusammenhang genutzt wird, ist ein Komplex der *in situ* aus einem Ti(IV)-Komplex, wie zum Beispiel Ti(OⁱPr)₄, und 1,1'-Binaphthol (BINOL) synthetisiert wird (**2-111**).⁸¹ Allerdings ist hier die Katalysatorstruktur nicht eindeutig bestimmt und darüber hinaus lassen sich bei der von diesem Komplex katalysierten Reaktion starke nicht-lineare Effekte beobachten. Dies führt abhängig von den eingesetzten Edukten zu großen Unterschieden der Katalysatorwirkung.⁸² Zur zuverlässigen Reproduzierbarkeit der Enantioselektivitäten⁸³ ist ein Zusatz von LiCl zum Reaktionsgemisch nötig.⁸⁴ Eine Alternative dazu stellt der Titan(IV)-Schiff-Base-Komplex **2-112**⁸⁵ dar, welcher unabhängig von der Art des Eduktes (aromatisch, olefinisch, aliphatisch) durchgehend hohe Ausbeuten und Selektivitäten liefert. Der von Evans *et al.* entwickelte Kupfer-Bis(oxazolin)-Katalysator **2-113**⁸⁶ benötigt für eine hohe Selektivität Substrate, die zur Chelatbildung in der Lage sind. Für Aldehyde, die diese Voraussetzung erfüllen, liefert dieser Katalysator hohe

Ausbeuten und Selektivitäten. Die Enantioselektivität beim Einsatz des chiralen kationischen Chrom-Salen-Komplexes **2-115**⁸⁷ ist stark von der Geschwindigkeit der Zugabe des Silyldienolethers und der Art des Lösemittels abhängig. Eine Erhöhung der Enantioselektivität wird hier über den Zusatz protischer Cosolventien und die Zugabe des Dienolats mit Hilfe einer Spritzenpumpe erreicht. Dies beschleunigt die Chrom-Aldolat-katalysierte Reaktion gegenüber der Silylkation-katalysierten Konkurrenzreaktion.⁷² Der chirale Bis(phosphoramid)-Ligand **2-114**⁸⁸ in Verbindung mit SiCl_4 eignet sich besonders für aliphatische Aldehyde.

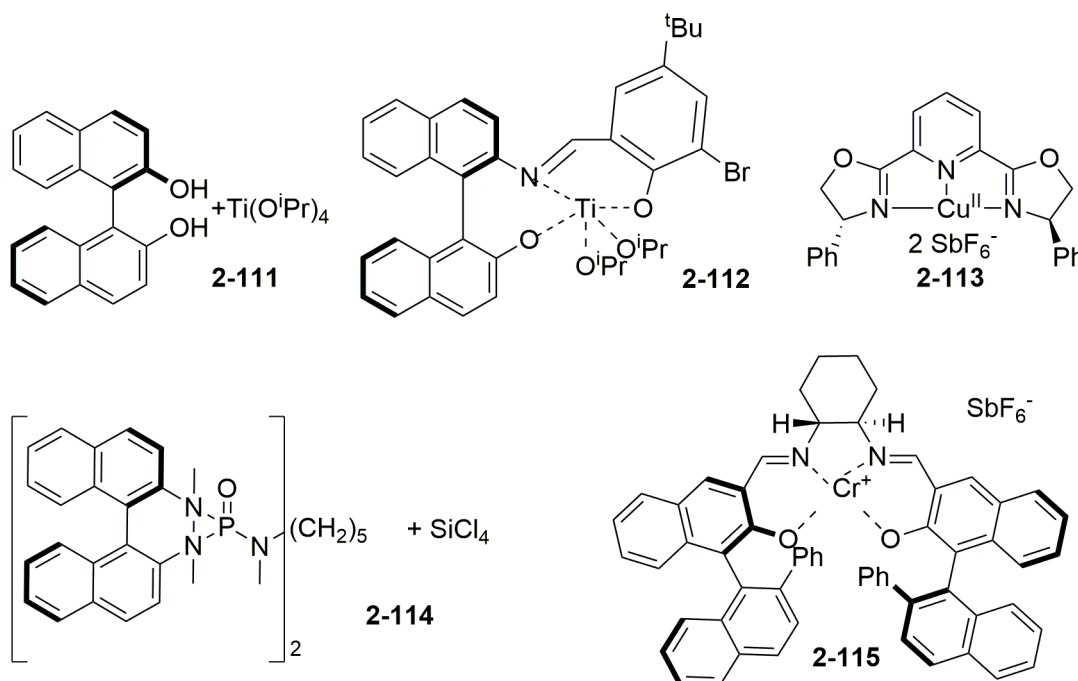
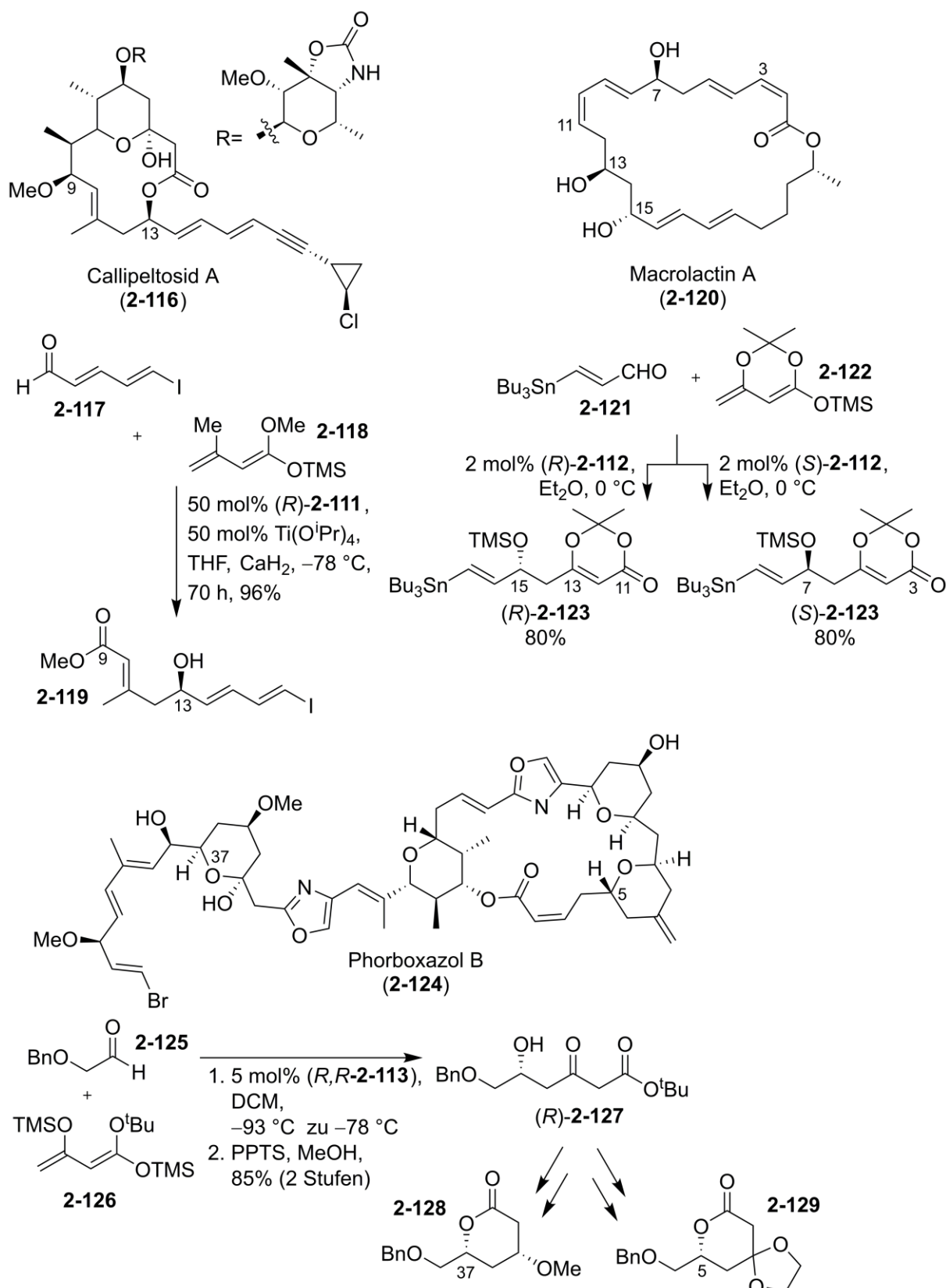


Abbildung 14: Verschiedene Katalysatoren für die vinyloge Aldoladdition.

Einige der hier genannten Katalysatoren wurden bereits erfolgreich in der Totalsynthese von Naturstoffen eingesetzt (Schema 23). Der *in situ* aus BINOL und $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ dargestellte Katalysator **2-111** wird in der Synthese von Callipeltosid A⁸⁹ (**2-116**) in einer vinylogen Aldoreaktion zwischen dem Aldehyd **2-117** und dem Dienolat **2-118** verwendet. Diese Reaktion liefert das C9-C13-Fragment **2-119** des Naturstoffs. Der Titan(IV)-Schiff-Base-Komplex **2-112** diente bei der Synthese von Macrolactin A⁹⁰ (**2-120**) als Katalysator für die Synthese der zwei Fragmente (*R*)-**2-123** und (*S*)-**2-123** mittels vinyloger Aldolreaktionen. Das Fragment (*R*)-**2-123** bildet im Naturstoff **2-120** das C11-C17-Fragment, während aus dem Fragment (*S*)-**2-123** das C3-C9-Fragment des Naturstoffs **2-120** wird. Der Kupfer-Bis(oxazolin)-Katalysator **2-113** wurde in der vinylogen Aldoladdition zur Synthese von

2-127 des Naturstoffs Phorboxazol B⁹¹ (**2-124**) eingesetzt. Hier bildet das Fragment **2-127** den Tetrahydropyranring um C37 und das Fragment **2-129** den Tetrahydropyranring um C5 des Naturstoffs **2-124**.



Schema 23: Beispiele für katalytische vinyloge Aldolreaktionen in der Naturstoffsynthese.

Die größte Herausforderung bei der katalytischen enantioselektiven Aldolreaktion besteht darin, den für den vorliegenden Fall passenden Katalysator zu finden. In Anbetracht der Tatsache, dass die Synthesen dieser Katalysatoren teilweise sehr aufwendig sind, stellt dies eine gewisse Einschränkung dieser Reaktion dar.

In den Fällen, in denen die katalytische vinyloge Aldoladdition nicht zum gewünschten Produkt führt, kann der Einsatz einer chiralen Lewis-Säure nützlich sein. Diese werden der Reaktion in größeren, teilweise stöchiometrischen Mengen zugesetzt. Sind stöchiometrische Mengen der Lewis-Säure für eine Reaktion nötig, so spricht man auch von Promotoren. Chirale Lewis-Säuren werden meist *in situ* aus einer einfachen Lewis-Säure und einem Aminosäurederivat gebildet. Die dabei entstehende chirale Verbindung überträgt die stereochemische Information auf das sich bildende Produkt. Zu den zahlreichen vorhandenen Beispielen zählen unter anderem die aus Aminosäuren gewonnenen Oxazaborolidinone **2-130-2-133** (Abb. 15).⁹²

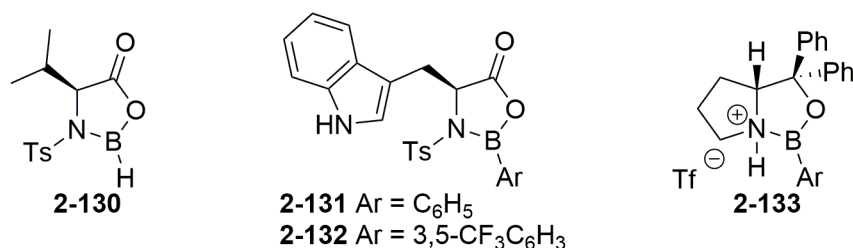
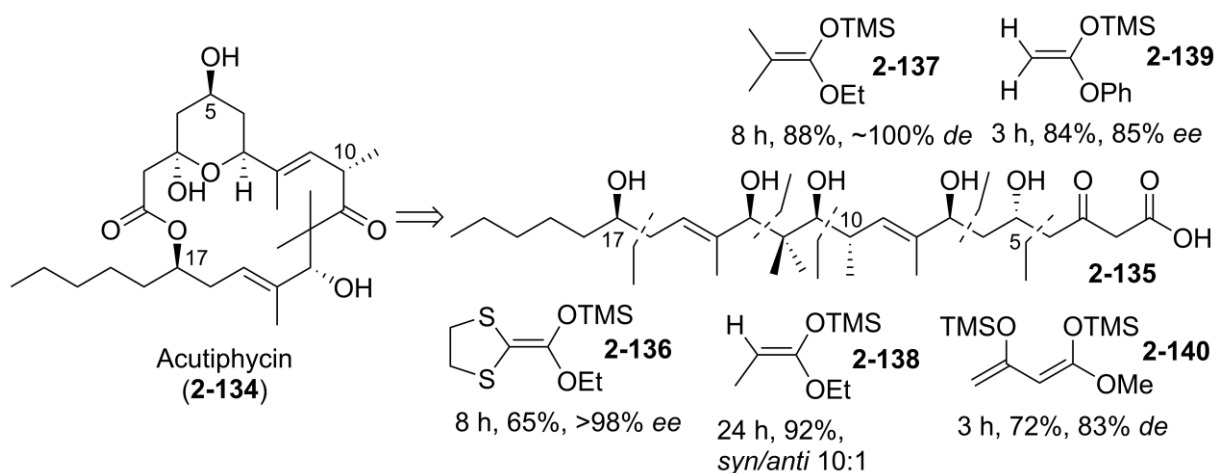


Abbildung 15: Verschiedene chirale Lewis-Säuren für die vinyloge Aldoladdition.

Probleme ergeben sich hierbei durch eine Konkurrenzreaktion, welche von einem achiralen Silylkation katalysiert wird. Daher ist die langsame Zugabe des Silyldienolethers bei niedrigen Temperaturen und Promotormengen von 50-100 mol% notwendig, um hohe Selektivitäten zu erzielen.⁷²

Ein Beispiel für den erfolgreichen Einsatz von Oxazaborolidinonpromotoren in der Naturstoffsynthese liefert die lineare Synthese von Acutiphycin (**2-134**) durch die Gruppe von Kiyooka *et. al.* (Schema 24).⁹³ In dieser Synthese wird die Chiralitätsvermittlung des Oxazaborolidinons **2-130** zur Synthese der Säure **2-135** insgesamt fünfmal genutzt. Dabei kommen die Dienolate **2-136–2-140** zum Einsatz. Bei den ersten vier Beispielen handelt es sich um einfache Aldol-Reaktionen, während im fünften Beispiel eine vinyloge Aldol-Reaktion durchgeführt wird. Die Reaktionen werden jeweils bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit verschiedenen Silylnukleophilen in DCM durchgeführt. Dabei werden Ausbeuten von 65-92% erreicht.

Diese Naturstoffsynthese liefert einen klaren Beweis für die Nützlichkeit der chiralitätsvermittelnden Promotoren in Aldolreaktionen.



Schema 24: Synthese von Acutiphycin (2-134) nach Kiyooka *et al.*⁹³

Eine weitere Herausforderung bei der katalytischen enantioselektiven Mukaiyama-Aldol-Reaktion⁶⁷ stellt die Wahl des passenden Dienolats dar. Die drei hier am häufigsten verwendeten Verbindungen sind das so genannte Chan`s Dien⁹⁴ (2-141), sowie die zwei Acetalderivate 2-142 und 2-143.^{94a, 94b, 95}

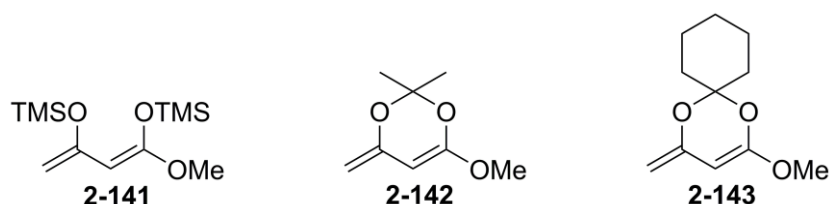


Abbildung 16: Verschiedene Dienolats für die vinyloge Aldoladdition.

Welches Dienolat in der gewünschten Reaktion die besten Resultate liefert ist im Voraus schwierig zu beantworten. So stellte sich zum Beispiel das Dienolat 2-142 bei der Reaktion mit einem Aldehyd unter Ti(IV)-BINOL-Katalyse 2-111 bei Sato *et al.*⁸¹ als besonders geeignet für aliphatische Aldehyde heraus. Bei ganz ähnlichen Bedingungen beobachtete Scretti *et al.*^{82g} eine Umkehrung dieses Trends, da in diesem Fall das Dienolat 2-143 besser geeignet zu sein scheint. Daher bleibt schlussendlich nur der Test verschiedener Dienolats unter den gewählten Bedingungen, um die für den vorliegenden Fall besten Dienolat-Äquivalente zu finden.

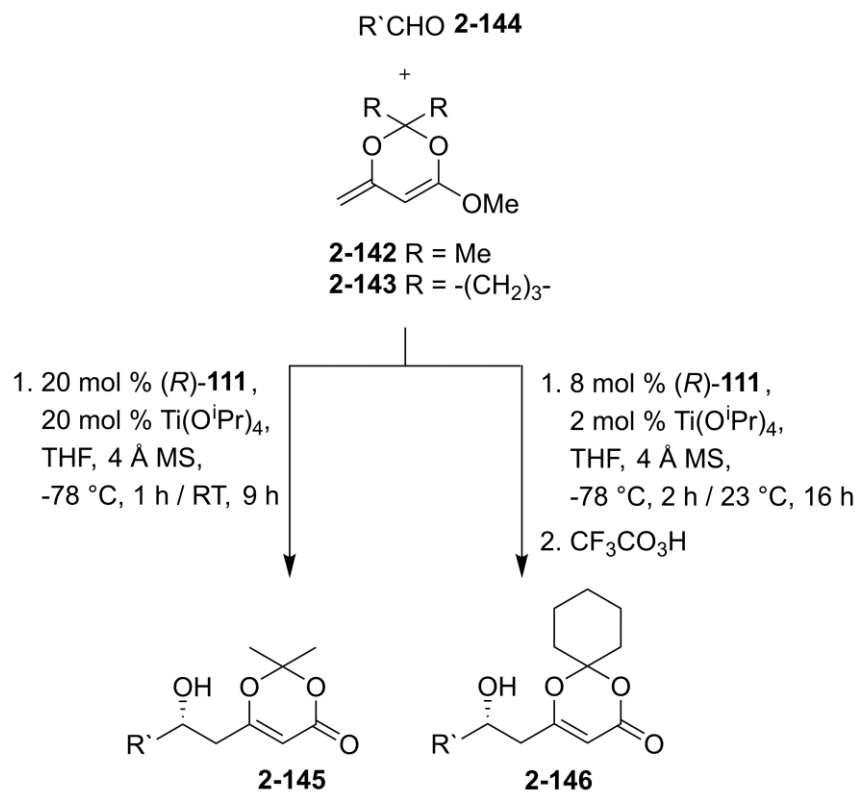
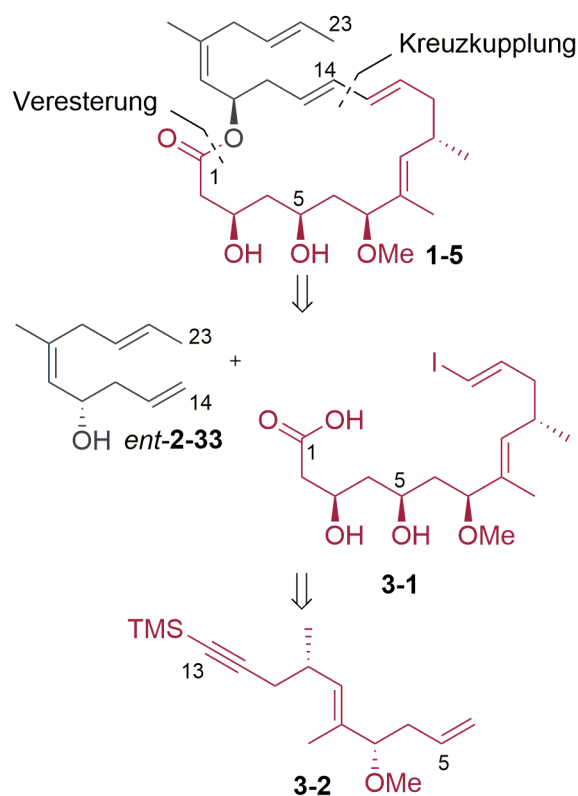


Abbildung 17: Vinyloge Aldoladdition nach Sato *et al.*⁸¹ und Scretti *et al.*^{82g}

3 Aufgabenstellung

Die Biselyngbyolide haben in ersten biologischen Zelltests eine vielversprechende zytostatische Wirkung bewiesen.¹³ Für eine eingehende Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehung, sowie klinische Studien sind große Mengen des Naturstoffs nötig. Da dieser aus seiner biologischen Quelle nur in sehr geringen Mengen isoliert werden kann, ist eine effektive Synthese von Biselyngbyolid A (**1-5**) ausgehend von kleinen, kommerziell erhältlichen Molekülen unabdingbar. Die Entwicklung einer konvergenten Synthese zur Darstellung der verschiedenen Biselyngbyolide beziehungsweise vereinfachten Derivaten dieser ist besonders erstrebenswert. In der vorliegenden Arbeit soll daher eine konvergente Synthese des C1-C13-Fragments **3-1** von Biselyngbyolid A (**1-5**) entwickelt werden, welche die Synthese von Biselyngbyolid B auf ähnliche Weise ermöglicht.

Die Retrosynthese des Naturstoffs **1-5** sieht hierzu vor, das Makrolacton über eine intramolekulare Kreuzkupplung aufzubauen, nachdem die Fragmente *ent*-**2-33** und **3-1** über eine Veresterung verknüpft wurden. Das C1-C13-Fragment **3-1** wird aus dem C5-C13-Fragment **3-2** dargestellt. Die Synthese des C14-C23-Fragments *ent*-**2-33** erfolgt wie von Maier *et al.*^{31c} bereits entwickelt.



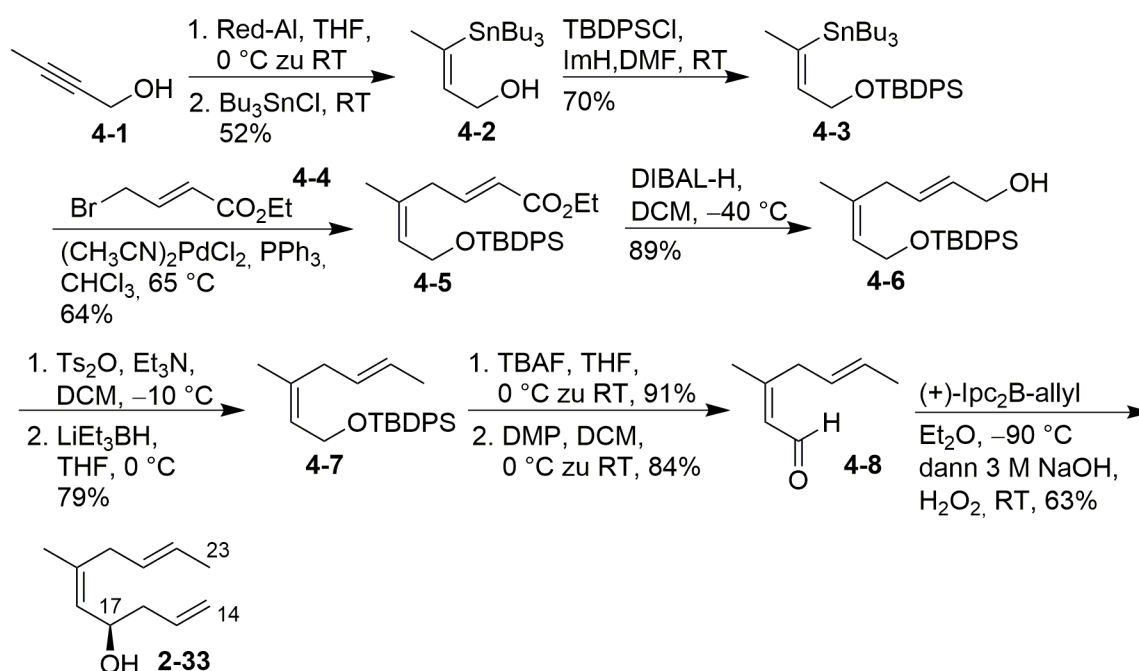
Schema 25: Retrosynthetische Analyse von Biselyngbyolid A (**1-5**).

4 Ergebnisse und Diskussion

In diesem Kapitel soll auf die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse auf dem Weg zur Synthese des Naturstoffs Biselyngbyolid A (**1-5**) eingegangen werden. Außerdem werden die am Ende nicht zielführenden Reaktionen diskutiert.

4.1 Synthese des C14-C23-Fragments

Die Synthese des Fragments **2-33** erfolgt entsprechend einer bereits in unserem Arbeitskreis entwickelten Synthese von Frau Dr. Lena Kämmler.⁹⁶ Hierzu wird zunächst 2-Butinol (**4-1**) mit Red-Al[®], gefolgt von Bu₃SnCl umgesetzt. Die Alkoholfunktion des hierbei entstehenden Z-Vinylstannans **4-2** wird *tert*-Butyldiphenylsilyl (TBDPS) geschützt, bevor die Verbindung **4-3** in einer Stille-Kupplung⁶⁵ mit dem kommerziell erhältlichen 4-Brom-crotonsäure-ethylester (**4-4**) umgesetzt wird. Hierbei erhält man unter Bis(acetonitril)dichlorpalladium(II)-Katalyse das 1,4-Dien **4-5** welches zunächst mittels DIBAL-H (Diisobutylaluminiumhydrid) zum Alkohol **4-6** reduziert wird. Diese Funktion wird dann in das entsprechende Tosylat überführt und im Anschluss mit Superhydrid-Lösung (LiEt₃BH) zur Methylgruppe reduziert (**4-7**). Nach Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe und Oxidation des Alkohols zum Aldehyd **4-8** mittels Dess-Martin-Periodinan, führt eine Brown-Allylierung zum C14-C23-Fragment **2-33** des Naturstoffs **1-5**.



Schema 26: Synthese des C14-C23-Fragments **2-33** nach Maier *et al.*^{31c}

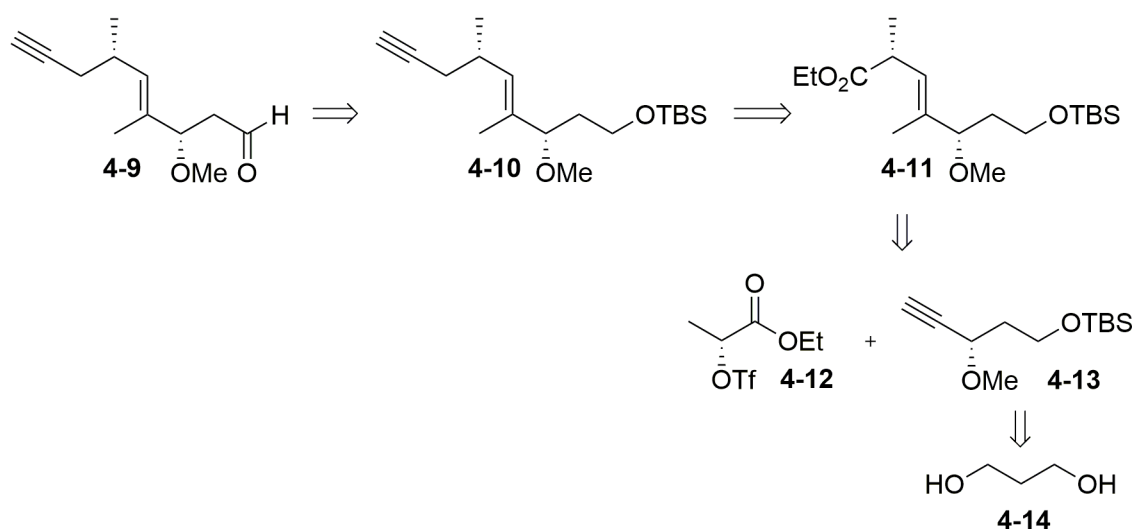
Die Synthese dieses Fragments erfolgt in der längsten linearen Sequenz über 10 Stufen mit einer Ausbeute von 8%.

4.2 Synthese des C5-C13-Fragments

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden drei verschiedene Retrosynthesen zur Darstellung des Fragments **3-2** verfolgt. In den folgenden drei Unterkapiteln soll auf diese im Einzelnen eingegangen werden.

4.2.1 Retrosynthese 1

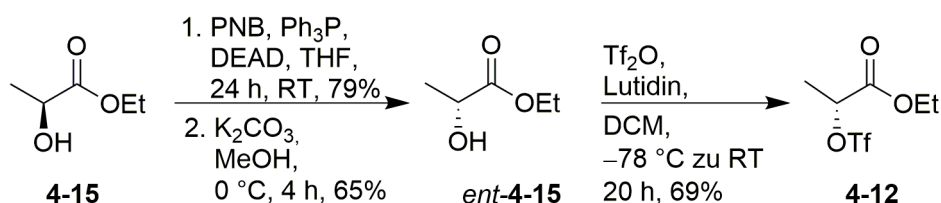
Die erste hier verfolgte Retrosynthese sieht vor, den Aldehyd **4-9** über eine Alkinylierung aus dem Ester **4-11** zu synthetisieren (Schema 27). Dieser soll über eine Carboaluminierungsreaktion⁹⁷ an **4-13** gefolgt von einer Substitution mit **4-12** dargestellt werden. Die Synthese des Alkins **4-13** soll aus 1,3-Propanediol (**4-14**) erfolgen.



Schema 27: Erster retrosynthetischer Plan für das C5-C13-Fragment **4-9**.

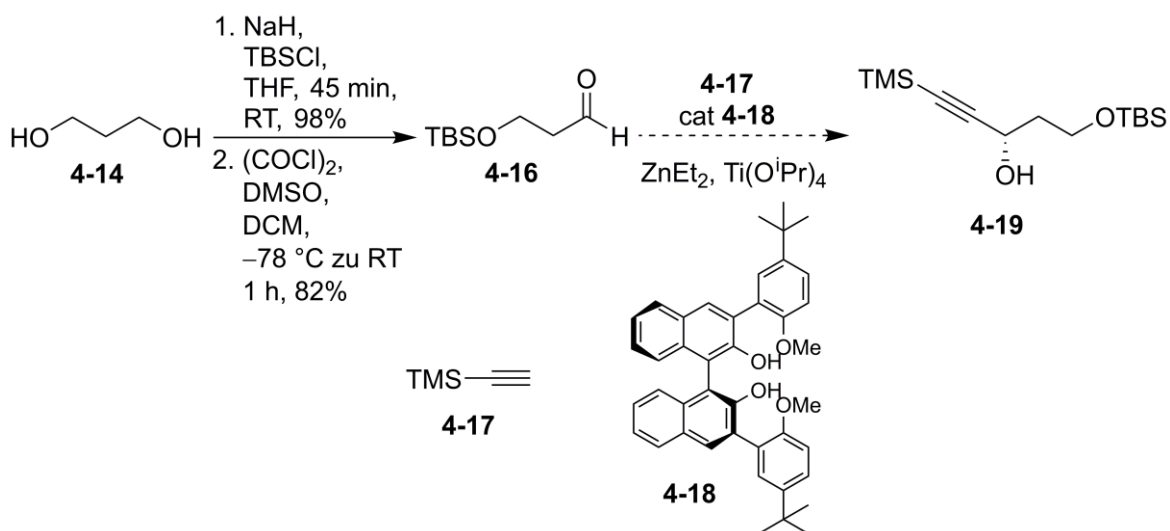
Die Synthese des Milchsäureestertriflats **4-12** erfolgte ausgehend von (*S*)-Ethyllactat (**4-15**) (Schema 28). Dieses wurde zunächst über eine Mitsunobu-Reaktion⁵³ mit Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat (DEAD), gefolgt von der basischen Hydrolyse des *para*-Nitrobenzoesäureesters mit K_2CO_3 in Methanol in das gewünschte Enantiomer *ent*-**4-15** überführt. Diese Synthese wird durchgeführt, da sich die beiden Enantiomere des

Milchsäureesterns deutlich im Preis unterscheiden (0,98 €/5 mL für das (*S*)-Enantiomer und 245,50 €/5 mL für das (*R*)-Enantiomer bei Aldrich® am 14.08.18). Daher ist eine Synthese ausgehend von dem günstigeren Enantiomer hier zu bevorzugen. Das (*R*)-Ethyllactat (*ent*-**4-15**) wird anschließend mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Lutidin in DCM zum entsprechenden Triflat **4-12** umgesetzt.⁹⁸



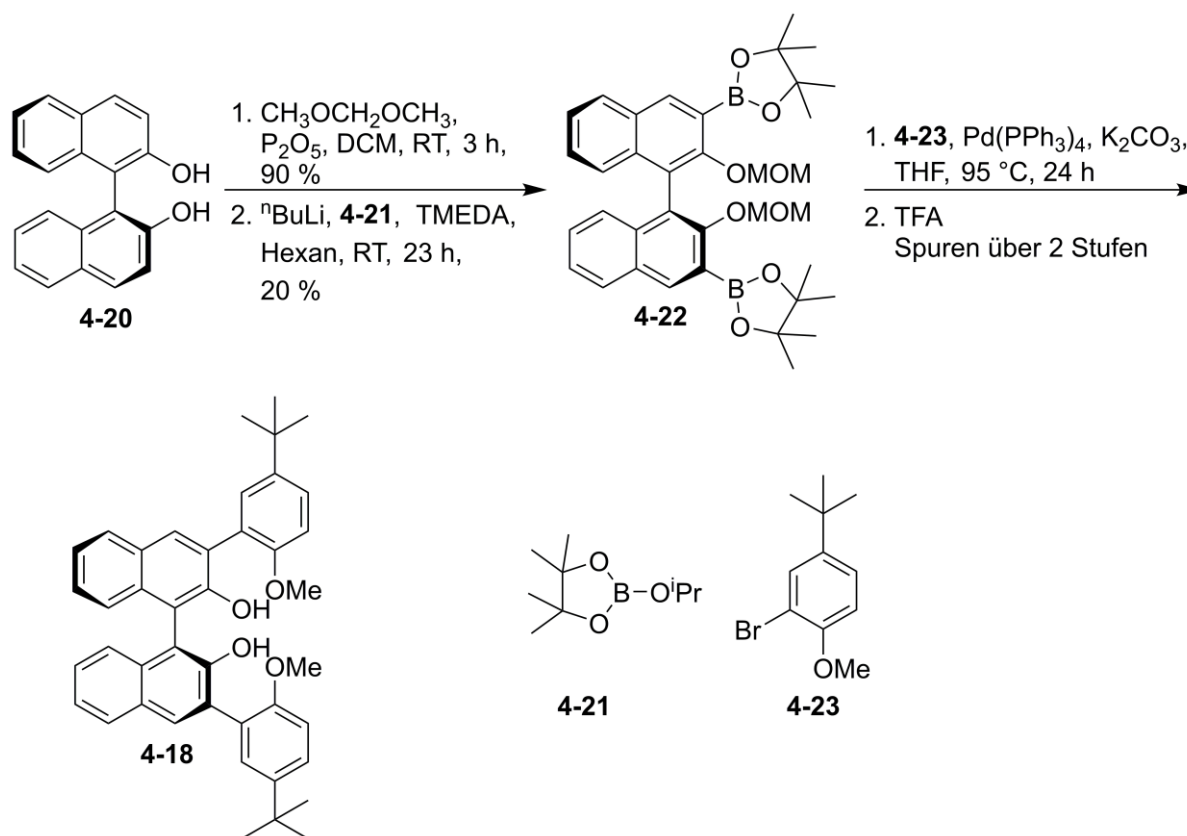
Schema 28: Synthese des (*R*)-Milchsäureethylestertriflats **4-12**.

Die Synthese des Alkins **4-19** erfolgt, ausgehend von 1,3-Propandiol (**4-14**), über eine einseitige Schützung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) mit Hilfe von Natriumhydrid, gefolgt von einer Swern-Oxidation⁵⁰ mit Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid (DMSO) (Schema 29). Zunächst wurde versucht, die Umsetzung des Aldehyds **4-16** mit Trimethylsilylacetylen (**4-17**) enantioselektiv durchzuführen. Hierzu wurde die Synthese des chiralen Liganden (*S*)-3,3'-Bis(5-*tert*-butyl-2-methoxyphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (**4-18**)⁹⁹ angestrebt, welcher *in situ* mit ZnEt_2 und $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ einen Katalysator zur enantioselektiven Propargylierung bildet.



Schema 29: Geplante enantioselektive Synthese des Alkins **4-19**.

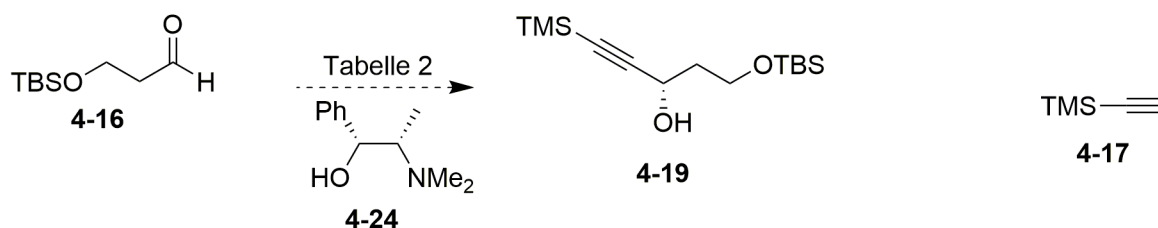
Die Darstellung des Liganden **4-18** erfolgt wie in Schema 30 dargestellt. Ausgehend von (*S*)-BINOL (**4-20**), werden zunächst die Hydroxygruppen mit Dimethoxymethan geschützt, bevor über eine *ortho*-Metallierung eine Substitution mit **4-21** an der 3 und 3'-Position des BINOLs erfolgt. Anschließend wird der Boronsäurepinakolester durch den Aromaten **4-23** substituiert. Die Entschützung der Hydroxygruppen führt schließlich zum Liganden **4-18**.⁹⁹⁻¹⁰⁰ Nachdem eine erste Synthese im kleinen Maßstab erfolgreich verlief, sollte der Katalysator im Rahmen eines Modulpraktikums dargestellt werden. Die im Praktikum erzielten Ausbeuten erwiesen sich allerdings als deutlich geringer als publiziert. Aufgrund dieser Ergebnisse und der Tatsache, dass die Synthese mehrere Stufen umfasst und damit sehr aufwendig ist, wurde von einer weiteren Verfolgung dieses Ansatzes abgesehen.



Schema 30: Synthese des (*S*)-3,3'-Bis(5-*tert*-butyl-2-methoxyphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (**4-18**).

Der zweite Ansatz, das Alkin stereoselektiv einzuführen, basierte auf der Verwendung von (–)-*N*-Methylephidrin (**4-24**) in Gegenwart von $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ und Triethylamin (Schema 31). Diese Variante hat den Vorteil, dass die benötigten Reagenzien kommerziell erhältlich sind. Der Zugang zu optisch aktiven terminalen Alkinen mittels *N*-Methylephidrin wurde von

Carreira *et al.*¹⁰¹ publiziert. Für die Umsetzung mit den genannten Reagenzien wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 2).



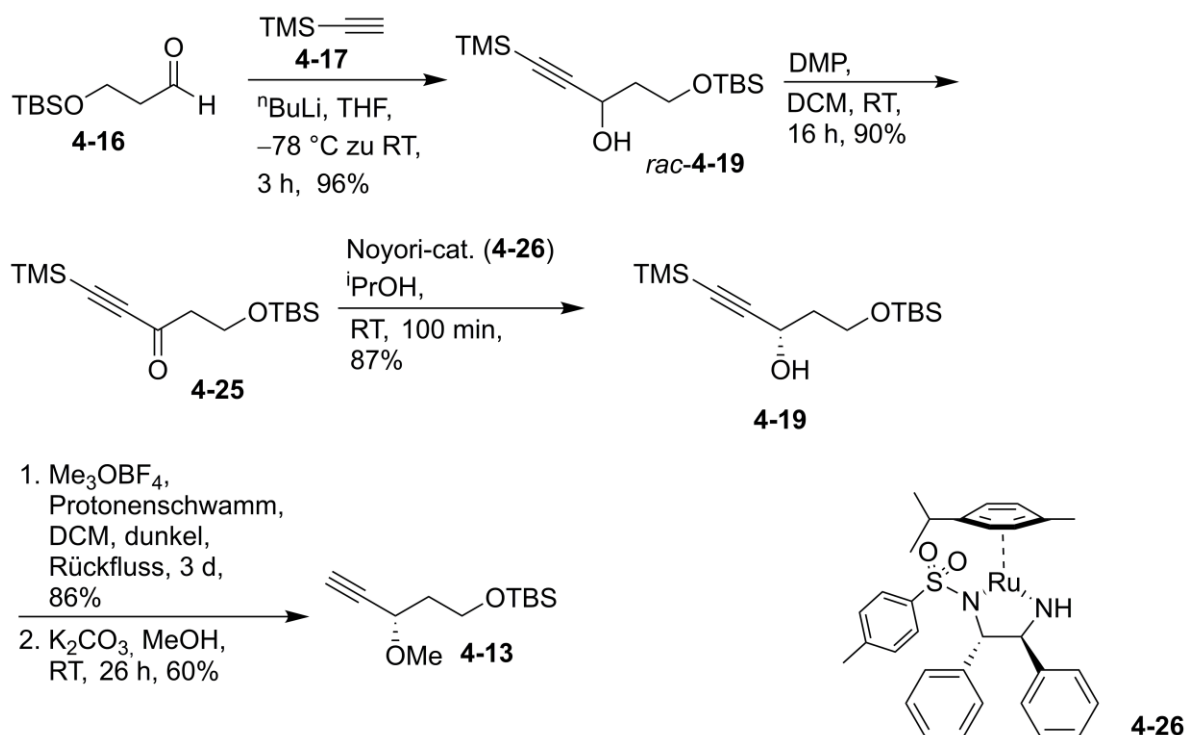
Schema 31: Geplante enantioselective Synthese des Alkohols **4-19** mit (–)-*N*-Methylephedrin (**4-24**).

Eine Umsetzung in Toluol führte sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 40 °C zu keiner Produktbildung. Führt man die Reaktion ohne Lösemittel bei 60 °C durch, so war eine Zersetzung des Edukts zu beobachten. Das beste Ergebnis lieferte die Reaktion ohne Lösemittel bei Raumtemperatur über 22 Stunden. Allerdings war die hierbei erzielte Ausbeute von 22% nicht zufriedenstellend.

Tabelle 2: Getestete Reaktionsbedingungen zur stereoselektiven Einführung des Alkins **4-17**.

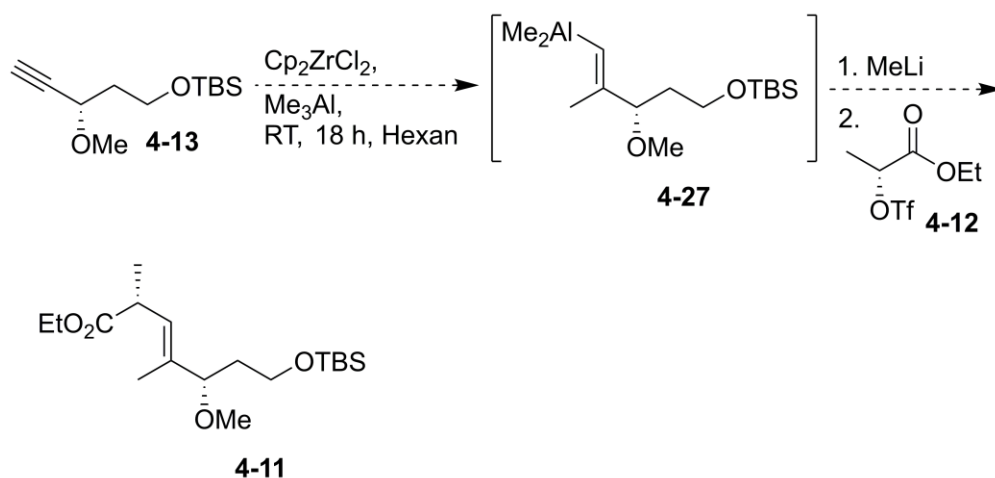
	Lösemittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	Toluol	RT	19 h	-
2	Toluol	40 °C	19 h	-
3	-	60 °C	6 h	Produktgemisch
4	-	RT	5 h	Spuren
5	-	RT	22 h	22%

Daher wurde zunächst der racemische Alkohol *rac*-**4-19** über eine Umsetzung mit dem Acetylid-Anion von **4-17** synthetisiert, welcher dann mit Hilfe des Dess-Martin-Periodinans (DMP) zum Keton **4-25** oxidiert und anschließend über eine Noyori-Transferhydrierung¹⁰² in den gewünschten (*R*)-Alkohol **4-19** überführt wurde (Schema 32). Der Katalysator kann aus (Dichloro-(*p*-cymol)ruthenium(II)dimer, (1*S*,2*S*)-*N-p*-toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylendiamin und KOH-Pulver in Dichlormethan dargestellt werden. Die Gesamtausbeute dieses dreistufigen Umwegs zum gewünschten (*R*)-Alkohol **4-19** liegt bei 76% und liefert eine sehr gute Selektivität (98% *ee*, diese Werte stimmen mit der Literatur überein).¹⁰²⁻¹⁰³



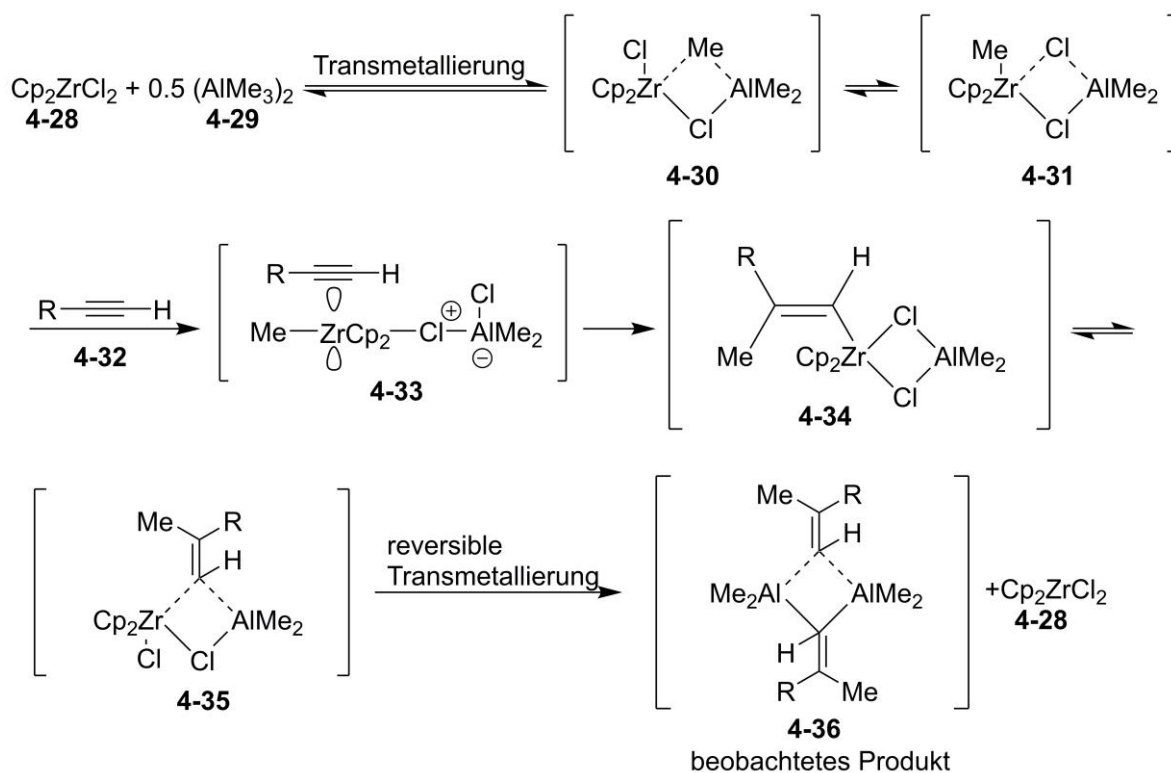
Schema 32: Synthese des (*R*)-Alkohols **4-19**.

Der Alkohol **4-19** wurde im nächsten Schritt mit Hilfe des Meerweinsalzes und dem Protonenschwamm (1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)-naphthalin) methyliert, woraufhin die Entschützung des Alkins mit K_2CO_3 in Methanol das Substrat **4-13** liefert. Mit den beiden Substraten **4-12** und **4-13** in Händen wurden nun Versuche zur Umsetzung in der geplanten Carboaluminierungs-Substitutionssequenz unternommen (Schema 33).



Schema 33: Geplante Carboaluminierungs-Substitutions-Reaktion.

Bei der Carboaluminierung am Alkin mit Organoaluminiumverbindungen handelt es sich um eine Additionsreaktion, in der dreifach substituierte Doppelbindungen mit teilweise sehr guten Ausbeuten und *E/Z*-Verhältnissen von bis zu 95/5 gebildet werden.¹⁰⁴ Im von Negishi⁹⁷ postulierten und in Schema 34 dargestellten Mechanismus, findet zunächst eine Me-Cl-Austausch zwischen AlMe_3 und Cp_2ZrCl_2 statt. Dadurch bilden sich die Komplexe **4-30** und **4-31**. Durch die Spaltung der Zr-Cl-Verbrückung entsteht eine elektrophile Methyl-Zirkonium-Spezies (**4-33**), welche mit der Dreifachbindung des terminalen Alkins (**4-32**) interagieren kann. Durch die Insertion der Dreifachbindung in die Me-Zr-Bindung bildet sich das Carbozirkonierungsprodukt **4-34**. Durch Transmetallierung bildet sich das Alan **4-36**, wobei Cp_2ZrCl_2 freigesetzt wird. Oft werden die entstehenden Vinylaluminium-Intermediate **4-36** zu Vinylhalogeniden transformiert.



Schema 34: Postulierter Mechanismus der Carboaluminierungs-Reaktion.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Reaktionsbedingungen zur Umsetzung von **4-13** in einer Carboaluminierungs-Substitutions-Reaktion getestet (siehe Tabelle 3).

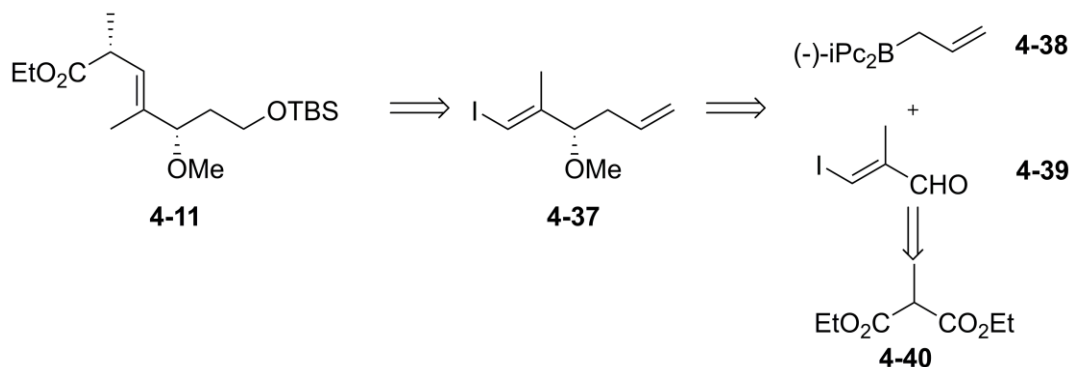
Tabelle 3: Getestete Reaktionsbedingungen für die Carboaluminierungsreaktion.

	AlMe ₃	Cp ₂ ZrCl ₂	Reagenzien	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	1.5 eq	1 eq	-	RT	18 h	keine Reaktion
2	2.4 eq	1 eq	-	RT	18 h	keine Reaktion
3	2.4 eq	1 eq	-	84 °C	18 h	Zersetzung
4	2.4 eq	1 eq	-	RT	25 d	teilweise Zersetzung
5	2.4 eq	1 eq	1 eq ⁱ BuOH	RT	18 h	teilweise Zersetzung

Auf eine Aufarbeitung des Carboaluminierungsproduktes wurde hierbei, aufgrund der Empfindlichkeit dieser Stoffklasse, verzichtet. Das Zwischenprodukt **4-27** wurde stattdessen direkt in der Substitutionsreaktion mit **4-12** weiter umgesetzt. Jedoch führten weder die klassischen Negishi-Bedingungen mit Cp₂ZrCl₂ und AlMe₃ in Dichlorethan (DCE)¹⁰⁵ bei Raumtemperatur (Tabelle 3, Eintrag 1), mit variierten AlMe₃-Mengen (Tabelle 3, Eintrag 2), Reaktionstemperaturen (Tabelle 3, Eintrag 3) und –zeiten (Tabelle 3, Eintrag 4), noch der Zusatz von *iso*-Butanol¹⁰⁶ (Tabelle 3, Eintrag 5), zur erfolgreichen Synthese des Esters **4-11**. Wie schon Menche *et al.* berichteten,¹⁰⁷ scheint die Alkoholfunktion in Nachbarschaft zum Alkin die Reaktion zu stören.¹⁰⁸ Daher war eine Änderung der Retrosynthese an diesem Punkt unausweichlich.

4.2.2 Retrosynthese 2

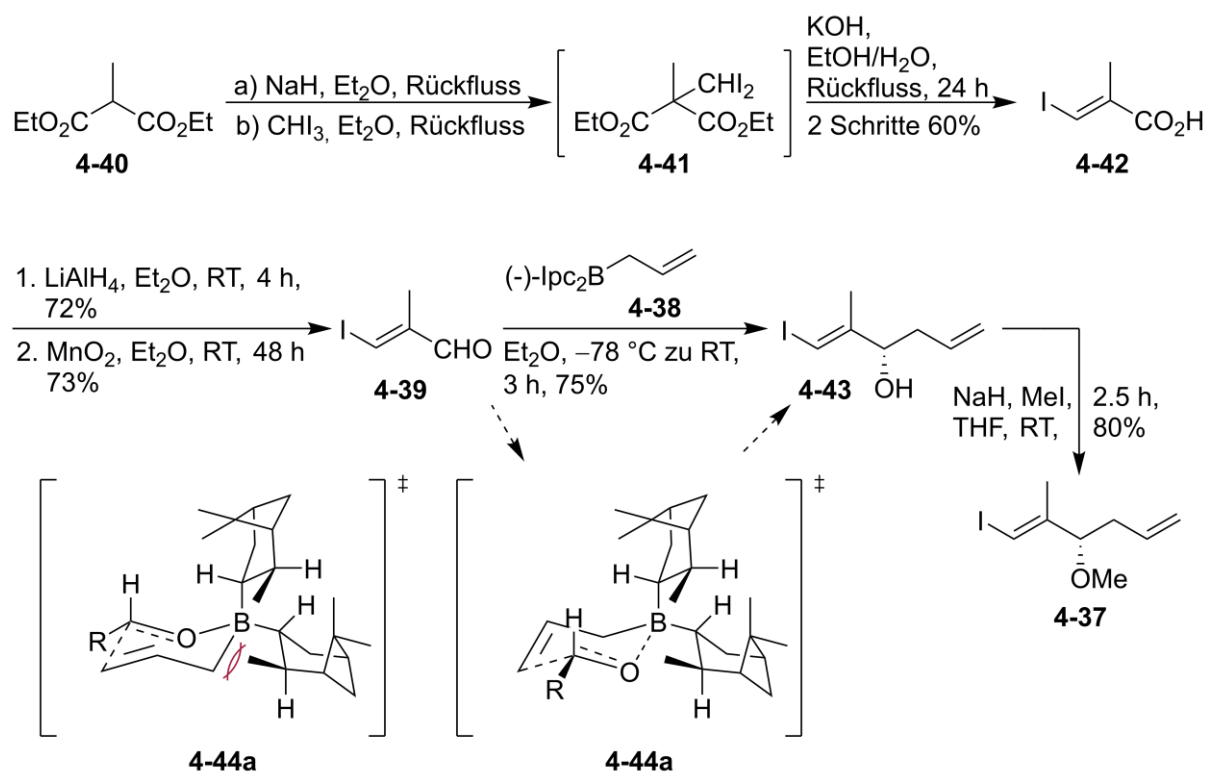
Um die bei der Carboaluminierungsreaktion aufgetretenen Probleme zu umgehen, sah die zweite Retrosynthese vor, zunächst eine Vinyljodidfunktion an der Stelle des Alkins zu installieren. Diese sollte dann, wie schon in der ersten Retrosynthese geplant, mit dem Milchsäureestertriflat **4-12** substituiert werden (Schema 35).



Schema 35: Zweiter retrosynthetischer Plan für das C5-C13-Fragment **4-11**.

Die Synthese des Vinyljodids **4-37** erfolgt nach einem optimierten Protokoll von Baker und Castro.^{109, 107} Hierbei wird Methylmalonat **4-40** mit Iodoform und Natriumhydrid zum Diethyldiiodomethylmethylmalonat **4-41** umgesetzt, welches unter basischen Bedingungen direkt zum Acrylsäurederivat **4-42** weiter umgesetzt wird (Schema 36). Die Reduktion mit LiAlH_4 , gefolgt von einer Oxidation mit aktiviertem Braunstein¹¹⁰ führt zum Aldehyd **4-39**. Das C7-Stereozentrum (die Nummerierung orientiert sich hier an der Nummerierung in Biselyngbyolid A (**1-5**)) wird dann über eine Brown-Allylierung installiert. Hierzu wird der Aldehyd **4-39** mit dem *in situ* aus $(-)\text{-Ipc}_2\text{BOMe}$ und frisch synthetisiertem Allylmagnesiumbromid¹¹¹ bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hergestellten $(-)\text{-Ipc}_2\text{Ballyl}$ (**4-38**) in THF umgesetzt. Die dabei entstehende Verbindung wird über die Umsetzung mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ in den Allylalkohol **4-43** überführt.¹¹² Wie der Übergangszustand **4-44b** zeigt, nimmt der Rest des Aldehyds im sesselartigen Übergangszustand bevorzugt eine äquatoriale Position ein. Die Allylierung erfolgt auf dem Weg der geringsten sterischen Wechselwirkung. Der Übergangszustand **4-44b** ist gegenüber dem Übergangszustand **4-44a** aufgrund sterischer Abstoßung zwischen dem Allyl-Rest und den Camphenylgruppen des Boran-Komplexes bevorzugt.

Der Alkohol **4-43** wird im Anschluss mit Hilfe von Natriumhydrid und Methyljodid in den Methylether **4-37** überführt. Man erhält auf diesem Weg das Vinyljodid **4-37** mit einer Gesamtausbeute von 19% über 6 Stufen.



Schema 36: Synthese des Vinyliodids **4-38**.

Für die geplante Substitution des Vinyliodids **4-37** durch das Triflat **4-12** wurde eine Reihe von Reaktionsbedingungen getestet (siehe Tabelle 4). Allerdings konnte bei keiner der getesteten Reaktionen das gewünschte Produkt isoliert werden. Die Verwendung von $t\text{BuLi}$ führte zur Zersetzung des Vinyliodids **4-37** (Tabelle 4, Eintrag 1-5). Die Überführung des Vinyliodids **4-37** in ein Grignard Reagenz¹¹³ **4-45** (Tabelle 4, Eintrag 6) so wie die Umsetzung des Vinyliodids **4-37** mit dem Myers-Auxiliar¹¹⁴ **4-46** (Tabelle 4, Eintrag 7) gefolgt von der Umsetzung mit dem Triflat **4-12**, führten zu keiner Umsetzung.

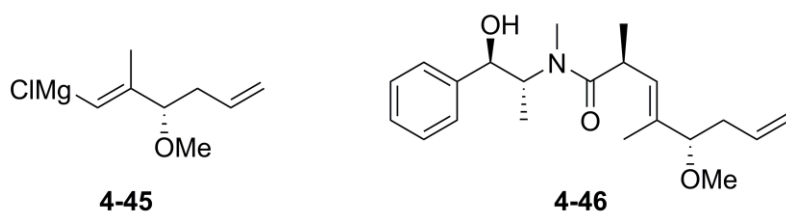


Abbildung 18: Grignard Reagenz **4-45** und Myers-Auxiliar **4-46**.

Tabelle 4: Getestete Reaktionsbedingungen für die Substitution von Triflat **4-12** mit Vinylmetallderivaten des Vinyliodis **4-37**.

	Deprotonierung	Reagenzien	LM	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	^t BuLi	CuCN	Et ₂ O	−80 °C zu −20 °C	21 h	Zersetzung
2	^t BuLi, AlMe ₃		Toluol	RT	3 d	Zersetzung
3	^t BuLi, AlMe ₃		Hexan/ Et ₂ O	RT	6 d	Zersetzung
4	^t BuLi, AlMe ₃		Hexan	RT	7 d	Zersetzung
5	^t BuLi, AlMe ₃		Hexan/ THF	RT	21 h	Zersetzung
6	ZnCl ₂	4-45	THF	0 °C zu RT	22 h	keine Reaktion
7	LiCl, LDA	4-46	THF	−78 °C	4 d	keine Reaktion

Auf Grundlage dieser Ergebnisse war eine erneute Änderung der Retrosynthese unausweichlich. Dabei wurde das Synthesekonzept grundlegend geändert um die Probleme der Synthese der C9-C11-Einheit endgültig zu überwinden.

4.2.3 Retrosynthese 3

Hosokawa *et al.* publizierten 2016 eine Dienolatalkylierung,¹¹⁵ welche als Grundlage für die neue Retrosynthese diente. Hierbei untersuchten sie die stereoselektive Alkylierung eines aus einer α,β -ungesättigten Säure synthetisierten Dienolats in γ -Position. Gegenüber bis dahin bekannten Reaktionen, wie zum Beispiel der Mukaiyama-Aldol-Reaktion⁶⁷ und Acylierungsreaktionen,^{79a, 116} führt dieses Konzept zu reduzierten Polyketiden und ergänzt beziehungsweise erweitert somit diese Reaktionen. In Anlehnung an die zuvor erwähnten Reaktionen, ergibt sich in diesem Fall die hohe Diastereoselektivität ($dr \geq 20:1$) der Reaktion ebenfalls aus dem Übergangszustand **4-47** (Abb. 19). Der Oxazolidinonring steht fast senkrecht zur Dienoletherebene, so dass die Isopropylgruppe die obere Seite des Dienolethers abschirmt und der Angriff des Elektrophils bevorzugt von der weniger gehinderten unteren Seite erfolgt.

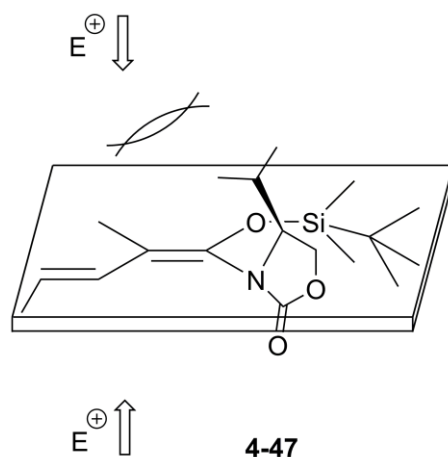
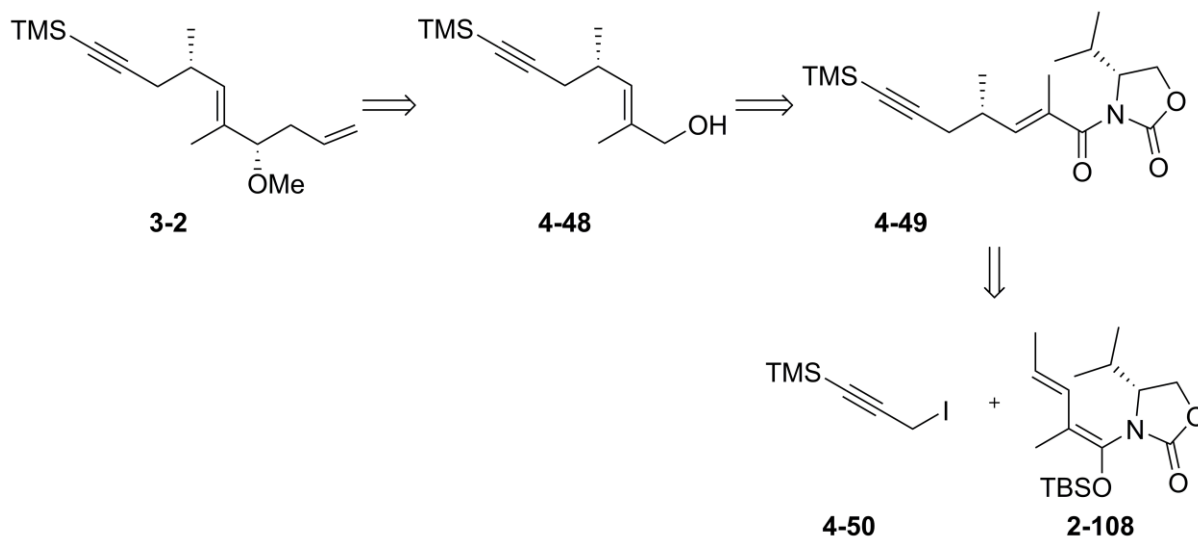


Abbildung 19: Übergangszustand der Alkylierung in γ -Position am Auxiliar.

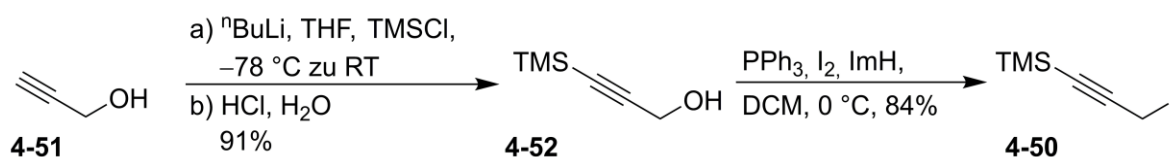
Unter Verwendung dieser Reaktion soll das C10-Stereozentrum des Naturstoffs **1-5** aufgebaut und ein Propargyl-Substituent eingeführt werden. Ein Schnitt zwischen der C10-C11-Bindung von **4-49** führt zu dem Propargyliodid **4-50** und dem Dienolat-Derivat **2-108** (Schema 37). Eine Kettenverlängerung mittels Brown-Allylierung führt zum C5-C13-Fragment **3-2** des Naturstoffs **1-5**.



Schema 37: Dritter retrosynthetischer Plan für das C5-C13-Fragment **3-2**.

Das Propargyliodid **4-50** wird über eine zweistufige Synthese aus dem kommerziell erhältlichen Propargylalkohol **4-51** dargestellt. Dieser wird zunächst mit ${}^n\text{BuLi}$ deprotoniert und mit TMSCl umgesetzt. Der hierbei ebenfalls entstehende TMS-Ether wird im Anschluss direkt über die Zugabe von Salzsäure gespalten. Die Substitution der Hydroxyfunktion an

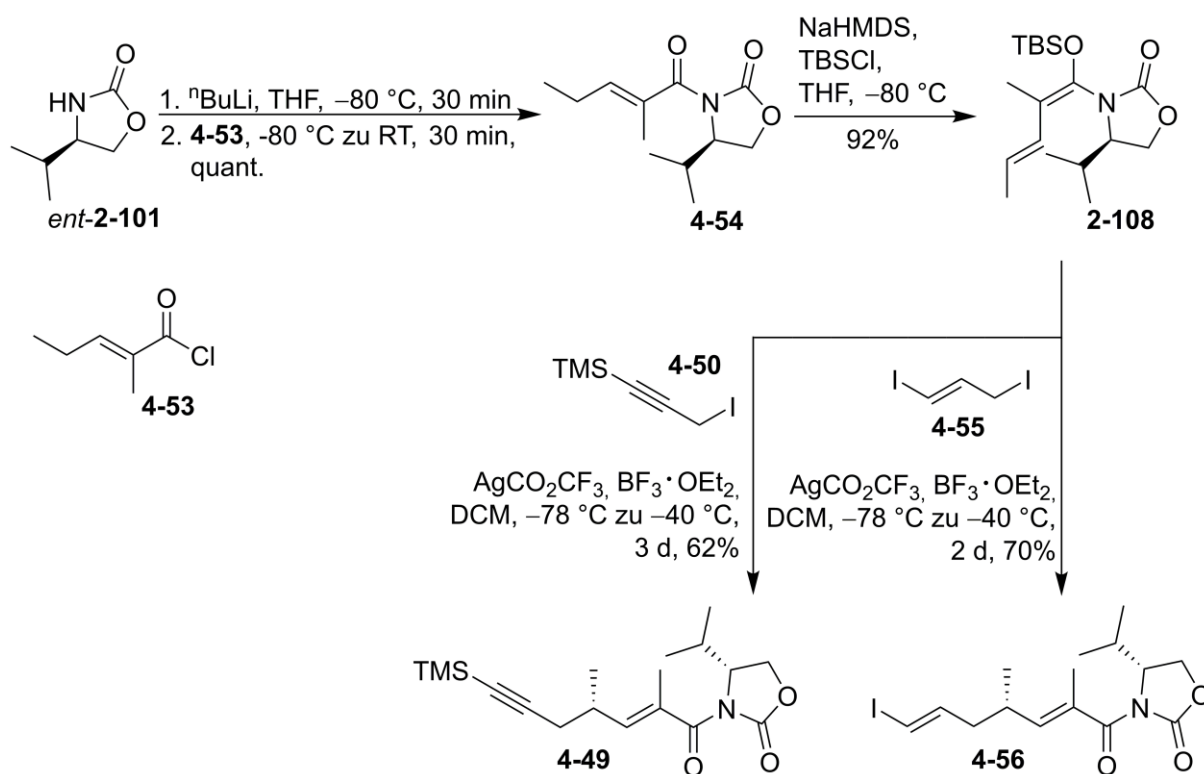
4-53 mit Iod und PPh_3 in Gegenwart von Imidazol unter Lichtausschluss führt zum Propargyliodid **4-50**.⁴⁵



Schema 38: Synthese des Propargyliodids **4-50**.

Die Synthese des Dienolats **2-108** erfolgt nach einem bekannten Syntheseprotokoll.¹¹⁷ Eine Acylierung des Evans-Auxiliars⁷⁷ *ent*-**2-101** mit dem Säurechlorid **4-53** liefert die Vorstufe für das Dienolat. Das Imid **4-54** wird mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS) deprotoniert und mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in den Silyldienolether **2-108** überführt. Das Säurechlorid **4-53** wird mit Thionylchlorid aus der käuflich erwerblichen 2-Methylpent-2-ensäure dargestellt. Die Umsetzung des Dienolats **2-108** mit 3-(Trimethylsilyl)-propargyliodid **4-50** in Gegenwart von Silbertrifluoracetat und Bortrifluorid in DCM liefert stereoselektiv das Alkin **4-49**¹¹⁵ ($dr \geq 20:1$, bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie) (Schema 39). Führt man die Reaktion in einem größeren Maßstab durch (ab etwa 10 g Dienolat **2-108**), so erhält man das TMS-entschützte Derivat von **4-49**.

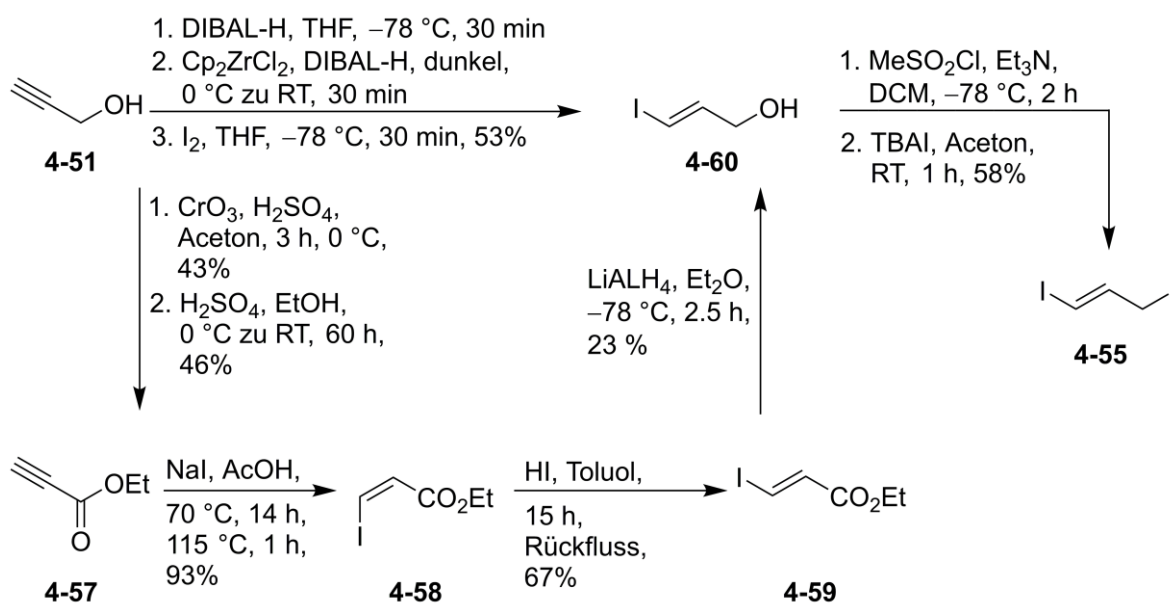
Anstelle der Umsetzung des Dienolats **2-108** mit dem Alkin **4-50** ist auch eine Umsetzung mit Diiodopropen¹¹⁸ **4-55** möglich. Dies hat den Vorteil, dass die für die später geplante Kreuzkupplung benötigte Vinyliodid-Einheit bereits installiert ist. Die Umsetzung des Dienolats **2-108** mit Diiodopropen **4-55** liefert darüber hinaus bessere Ausbeuten als die Reaktion mit dem 3-(Trimethylsilyl)-propargyliodid **4-50**.



Schema 39: Stereoselektive Alkylierung des Dienolats **2-108**.

Allerdings ist das Diiodpropen **4-55** ein recht kostspieliges Edukt, weshalb dessen Darstellung ausgehend von Propyn-1-ol (**4-51**) durchgeführt wurde (Schema 40). Die Synthese des Vinyljodids **4-60** aus dem Alkin **4-51** mittels des Schwartz-Reagenz¹¹⁹ ist zwar möglich, an dieser Stelle aber wiederum aus Kostengründen nicht sinnvoll. Daher wurde im Rahmen eines Modulpraktikums die Synthese des Diiodpropens **4-55** ausgehend von Propyn-1-ol (**4-51**) mit Hilfe von kostengünstigen Reagenzien durchgeführt.^{120, 118} Hierbei wird der Alkohol **4-51** zunächst über eine inverse Jones-Oxidation¹²¹ mit Chromtrioxid in Schwefelsäure und Aceton, gefolgt von einer Fischer-Veresterung¹²² mit Schwefelsäure in Ethanol in den entsprechenden Ester **4-57** überführt. Die Umsetzung mit Natriumiodid liefert das (*Z*)-Vinyljodid **4-58**, welches mit HI zum (*E*)-Vinyljodid **4-59** umgesetzt wird.¹¹⁸ Dieser Umweg ist nötig, da sich bei der direkten Umsetzung des Ethylpropiolats **4-57** mit HI bei hohen Temperaturen auch große Mengen des Ethyl-3,3-diiodopropanolats durch Addition eines zweiten HI-Moleküls bilden. Deshalb wird über die Umsetzung mit Natriumiodid bei niedrigen Temperaturen zunächst das (*Z*)-Iodacrylat **4-58** als kinetisches Produkt gebildet. Die Isomerisierung der Doppelbindung bei höheren Temperaturen in Gegenwart von katalytischen Mengen HI liefert dann das gewünschte (*E*)-Vinyljodid **4-59**. Der Ester **4-59**

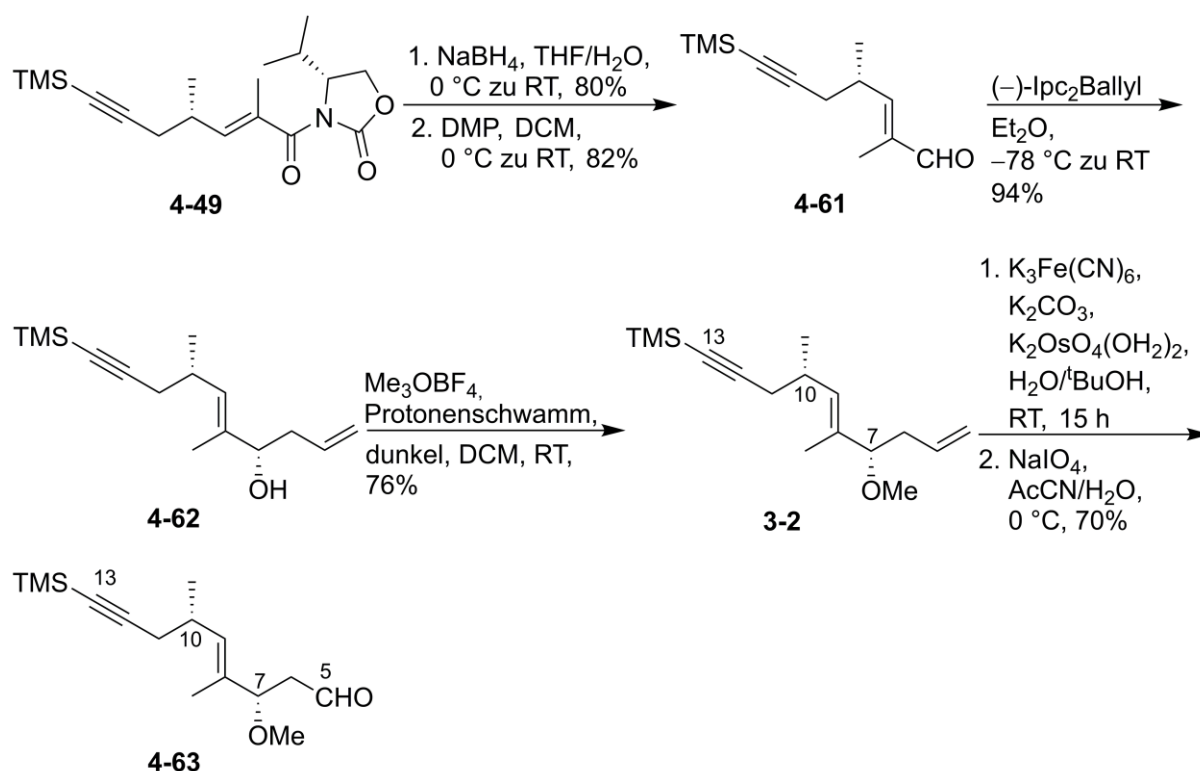
wird mit LiAlH_4 zum Alkohol **4-60** reduziert. Im Anschluss wird der Alkohol **4-60** in das entsprechende Mesylat überführt und mit TBAI substituiert.



Schema 40: Darstellung des (*E*)-Vinyliodids **4-55**.

Mit einer Gesamtausbeute von 2% über 6 Stufen besteht bei dieser Syntheseroute noch erheblicher Optimierungsbedarf. Vor diesem Hintergrund wurde die Synthese des Naturstoffs **1-5** zunächst auf Basis des Alkins **4-49** weiterentwickelt. Auf die ursprünglich für später geplante Etablierung der Synthese von Biselyngbyolid A (**1-5**) mittels des Vinyliodids **4-55** wurde am Ende verzichtet, da sich das Vinyliodid aufgrund einer erneuten Änderung des Synthesepfades zu einem späteren Zeitpunkt für die daraufhin verwendeten Reaktionen nicht eignet.

Wie bereits erwähnt wird die Synthese im Folgenden basierend auf dem Alkin **4-49** weiterentwickelt. Zur Synthese des C5-C13-Fragments **3-2** muss zunächst das Auxiliar abgespalten werden, bevor die Kette verlängert werden kann.



Schema 41: Synthese des C5-C13-Fragments **3-2**.

Das Imid **4-49** wird zur Abspaltung des Auxiliars mit Natriumborhydrid in einem Gemisch aus THF und Wasser umgesetzt^{117c} und der dabei entstehende Alkohol im Anschluß mittels Dess-Martin-Periodinan⁴⁶ zum Aldehyd **4-61** oxidiert (Schema 41). Das C7-Stereozentrum (die Nummerierung orientiert sich hier an der Nummerierung in Biselyngbyolid A (**1-5**)) wird nun über eine Brown-Allylierung mit (-)-Diisopinoylcamphenylboran eingeführt.⁵⁷ Hierzu wird der Aldehyd **4-61** mit dem *in situ* aus (-)-Ipc₂BOMe und Allylmagnesiumbromid bei -78 °C hergestellten, (-)-Ipc₂Ballyl in THF umgesetzt. Die dabei entstehende Verbindung wird über die Umsetzung mit H₂O₂/NaOH in den Allylalkohol **4-62** überführt.

Die Veretherung des Alkohols **4-62** mit dem Meerweinsalz in Gegenwart des Protonenschwamms (1,8-Bis-(*N,N*-Dimethylamino)naphthalin),⁵⁷ liefert das Zielmolekül **3-2**. Das endständige Olefin wird dann mit Hilfe von Kaliumhexacyanoferrat und Kaliumosmat dihydroxyliert und mit Natriumperiodat zum entsprechenden Aldehyd **4-63** gespalten.¹²³ Diese dritte Retrosynthese liefert somit das geplante C5-C13-Fragment **4-63** ausgehend von dem bereits literaturbekannten Silyldienolether **2-108** über sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 20%.

4.3 Kettenverlängerung des C5-C13-Fragments zur Säure (C1-C13-Fragment)

Nach der Entwicklung einer soliden Synthese des C5-C13-Fragments **3-2**, sollte im nächsten Schritt die Kettenverlängerung zur Säure **3-1** beziehungsweise **2-56**, dem C1-C13-Fragment erfolgen (Abb. 20). Da sich die Naturstoffe Biselyngbyolid A (**1-5**) und B (**2-6**) durch das Substitutionsmuster an C5 voneinander unterscheiden, erfolgt an dieser Stelle die Spaltung der Syntheserouten zu den jeweiligen Molekülen. Das Substitutionsmuster an C5 scheint nach ersten Erkenntnissen keinen erheblichen Einfluss auf die Wirkung des Naturstoffs (**1-5** / **2-6**) zu haben. Um dies genauer zu untersuchen ist die Synthese größerer Mengen des Naturstoffs **1-5** nötig. Ein möglichst kongruenter Ansatz vereinfacht hierbei die Synthese der Naturstoffe.

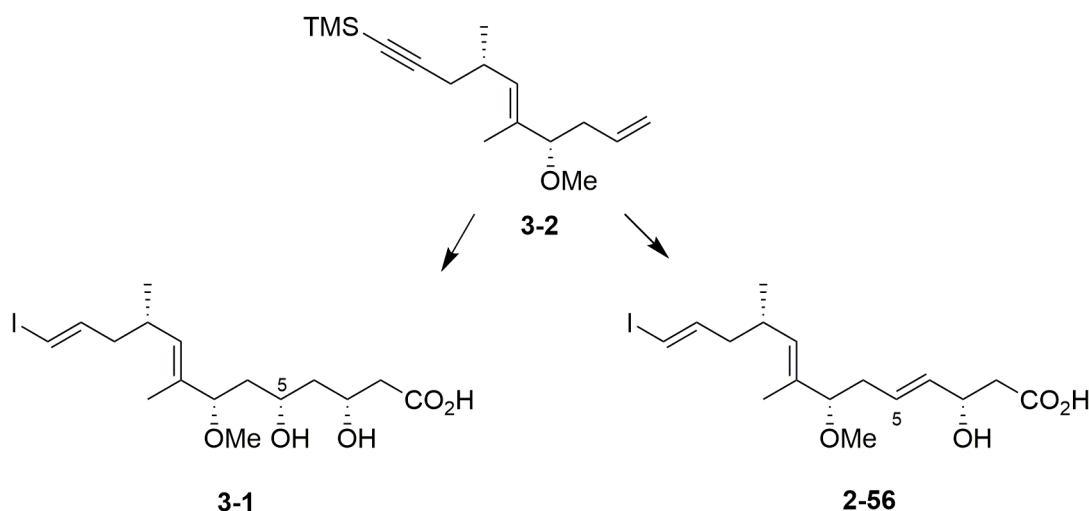


Abbildung 20: Kettenverlängerung zum C1-C13-Fragment von Biselyngbyolid A (**1-5**) und B (**2-6**).

4.3.1 Etablierung der 3,5-*syn*-Diol-Einheit über eine vinyloge Aldoladdition

Für die Synthese von Biselyngbyolid A (**1-5**) ist die Installation einer Hydroxygruppe an C5 nötig. Diese soll über eine vinyloge Aldoladdition gebildet werden. Hierbei werden γ -enolisierbare α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen in Aldolreaktionen umgesetzt und somit δ -Hydroxy- β -ketoester bzw. δ -Hydroxycarbonylverbindungen gebildet. Damit können bis zu zwei Stereozentren und eine Doppelbindung aufgebaut werden. Die Herausforderung hierbei liegt darin, sowohl die Diastereo- und Enantioselektivität, als auch die Regioselektivität zu steuern. Im vorliegenden Fall soll ein δ -Hydroxy- β -ketoester gebildet werden. Dafür kommen

verschiedene Acetoacetat-Dianionen-Äquivalente in Frage. Die in Abbildung 21 dargestellten Dienolether **2-141** und **2-122** wurden im Rahmen dieser Arbeit getestet. Der Umsatz des Aldehyds **4-63** mit **2-141** führt direkt zum δ -Hydroxy- β -ketoester **4-64**, während mit **2-122** das geschützte Acetoacetat-Aldolprodukt **4-65** gebildet wird.⁷²

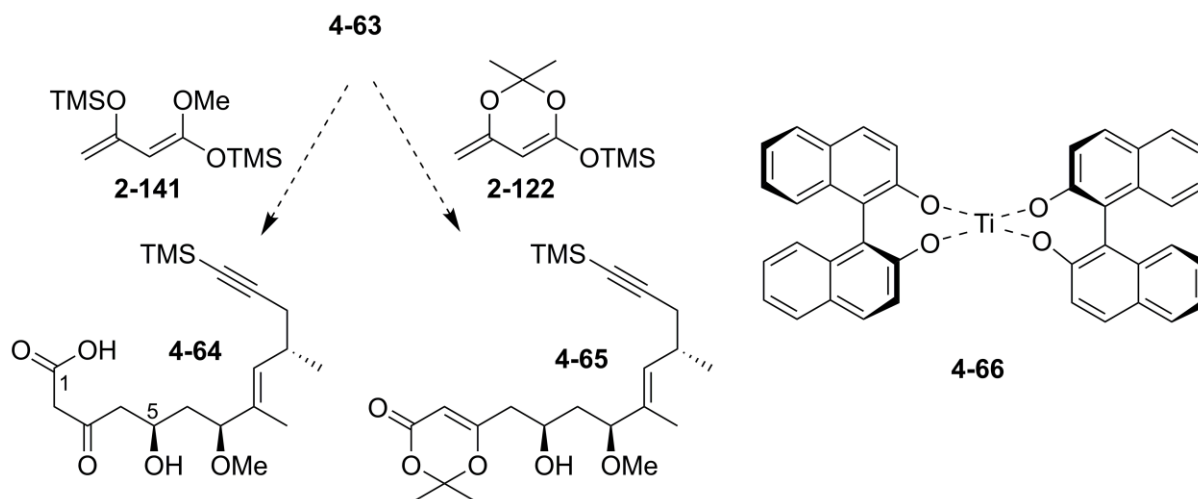
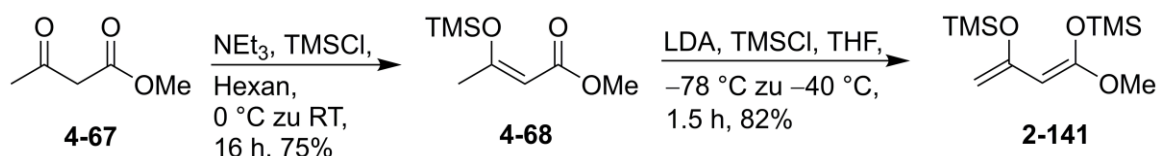


Abbildung 21: Verschiedene Dienolate und der Katalysator **4-66** für die vinyloge Aldoladdition an **4-63**.

Als Katalysator kommen, wie in Abschnitt 2.5 beschrieben, im Allgemeinen viele chirale Liganden und Metalle in Frage. Eine sehr häufig angewandte Variante ist die Umsetzung mit einem *in situ* erzeugten Katalysator **2-111** aus $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ und 1,1'-Binaphthol (BINOL). Untersuchungen der Katalysatorstruktur deuten auf ein ML_2 -Katalysatorsystem **4-66** hin, worin der katalytisch aktive Komplex zwei BINOL-Einheiten enthält.¹²⁴

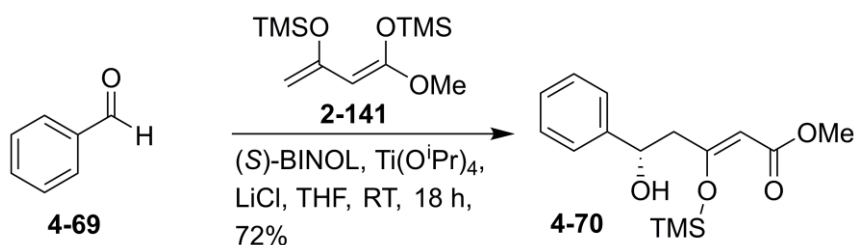
Da die Umsetzung mit **2-141** direkt zum gewünschten δ -Hydroxy- β -ketoester führen sollte, wurde zunächst 1,3-Bis-((trimethylsilyloxy)-1-methoxybuta-1,3-dien (**2-141**) dargestellt.^{94d} Das β -Carbonyl von Acetessigsäuremethylester (**4-67**) wird dazu mit Trimethylsilylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in seiner Enolform **4-68** fixiert (Schema 42). Die Umsetzung mit frisch synthetisiertem Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Trimethylsilylchlorid führt dann zum gewünschten Dienolat **2-141**. Hierbei hat sich gezeigt, dass es von Vorteil ist, die Reaktionstemperatur nicht über $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ansteigen zu lassen, da bei der in der Literatur üblichen Reaktionstemperatur von $0\text{ }^\circ\text{C}$ schon die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet werden kann, welches im Anschluss abdestilliert werden müsste. Dies ist bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$, bei guten Ausbeuten des Produktes, nicht zu beobachten. Damit spart man sich nicht nur die Destillation, sondern umgeht auch das Problem der möglichen Silylgruppenumlagerung im

Produkt bei den für das Destillieren benötigten höheren Temperaturen (65 °C, 1 mbar).^{94a, 94b,}
125



Schema 42: Synthese des Dienolats **2-141**.

Für die geplante vinyloge Aldoladdition des Dienolats **2-141** an den Aldehyd **4-63** wurde nun zunächst eine Testreaktion mit Benzaldehyd (**4-69**) durchgeführt. Hierbei wird (*S*)-BINOL (2 mol%) in THF (0.01 M) gelöst, mit $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (2 mol% bezogen auf den Aldehyd) versetzt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird trockenes LiCl (4 mol% bezogen auf den Aldehyd) zugegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Der in THF (1.6 M) gelöste Aldehyd **4-69** (1 eq) wird zugetropft und die Lösung für 20 Minuten gerührt, bevor man das Dienolat **2-141** (2 eq bezogen auf den Aldehyd) in THF (3 M) gelöst langsam zutropft und über Nacht bei Raumtemperatur rührt.^{83, 126}



Schema 43: Testreaktion der vinylogenen Aldoladdition zwischen Benzaldehyd (**4-69**) und Dienolat **2-141**.

Nachdem diese Testreaktion den Literaturangaben gemäß verlief, folgten Testreaktionen mit dem Aldehyd **4-63**. Allerdings konnte unter den oben genannten Bedingungen keine Reaktion beobachtet werden. Auch die Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol% führte zu keinem Umsatz. Bei einer Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Tage war schließlich eine Zersetzung des Reaktionsgemischs zu beobachten. Daraufhin wurde die Reaktion mit (*R*)-BINOL getestet, um auszuschließen, dass es sich bei dieser Reaktion um einen so genannten mismatched Fall handelt. Dies würde bedeuten, dass an dieser Stelle nur eine Reaktion zum unerwünschten Diastereomer möglich wäre. In diesem Fall war jedoch die Reaktion mit

keinem der beiden Enantiomere des Katalysators **4-66** möglich (Tabelle 5). Der *ee*-Wert für die Testreaktion mit Benzaldehyd (**4-69**) wurde in diesem Fall nicht bestimmt, da die Reaktion für die Synthese des C1-C13-Fragments nicht zur Verwendung kam.

Tabelle 5: Getestete Reaktionsbedingungen für die vinyloge Aldoladdition mit Katalysator **4-66** zwischen **2-141** und **4-63**.

	Katalysatormenge	Zeit	Ligand	Ausbeute
1	2 mol%	über Nacht	(<i>S</i>)-BINOL	keine Reaktion
2	10 mol%	über Nacht	(<i>S</i>)-BINOL	keine Reaktion
3	10 mol%	3 Tage	(<i>S</i>)-BINOL	Zersetzung
4	2 mol%	über Nacht	(<i>R</i>)-BINOL	keine Reaktion

Da die hier getesteten Reaktionsbedingungen nicht erfolgsversprechend waren, wurden im Folgenden alternative Varianten der vinylogen Aldoladdition getestet. Anstelle der katalytischen Reaktion mit Metallkomplexen, kann die vinyloge Aldoladdition auch mit Hilfe so genannter Oxazaborolidinon-Promotoren begünstigt werden. Diese Promotoren werden, wie in Abschnitt 2.5 bereits erwähnt, in stöchiometrischen Mengen zugesetzt und sollen sowohl den Aldehyd aktivieren, als auch die Silylgruppenübertragung unterstützen.^{71d}

Diese Promotoren basieren auf Aminosäuren und sind daraus auf kurzem Wege synthetisierbar.¹²⁷ In der vorliegenden Arbeit wurden drei bereits etablierte Promotoren (**2-130**, **2-131** und **2-133**) in der vinylogen Aldoladdition zwischen **4-63** und dem Dienolat **2-141** getestet.

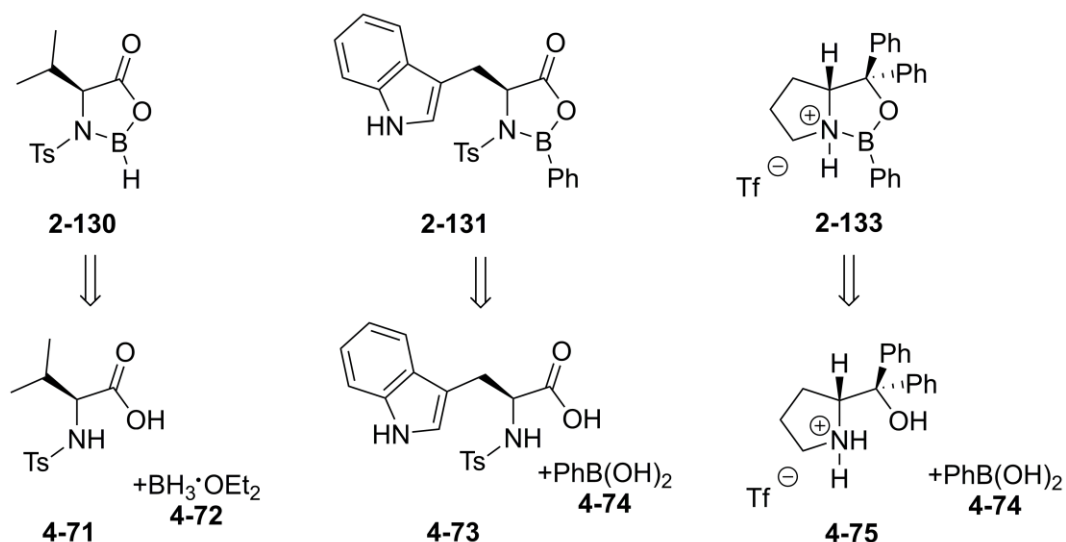
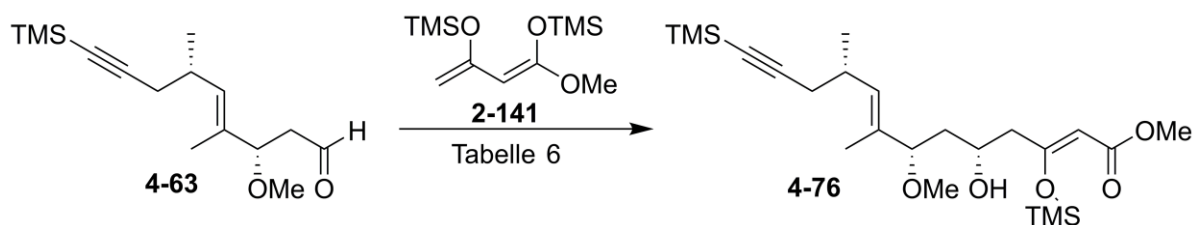


Abbildung 22: Verschiedene Promotoren für die vinyloge Aldoladdition.

Die Promotoren werden *in situ* aus der jeweiligen geschützten Aminosäure (4-71, 4-73, 4-75) mit dem Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (4-72) beziehungsweise mit Phenylboronsäure (4-74) hergestellt, bevor man diese mit dem Aldehyd 4-63 und dem Dienolat 2-141 versetzt (Schema 44).



Schema 44: Vinyloge Aldoladdition von Aldehyd 4-63 an Dienolat 2-141.

In Tabelle 6 sind die hier getesteten Reaktionsbedingungen für die vinyloge Aldoladdition mit verschiedenen Promotoren aufgelistet.

Tabelle 6: Getestete Reaktionsbedingungen für die vinyloge Aldoladdition mit Promotoren

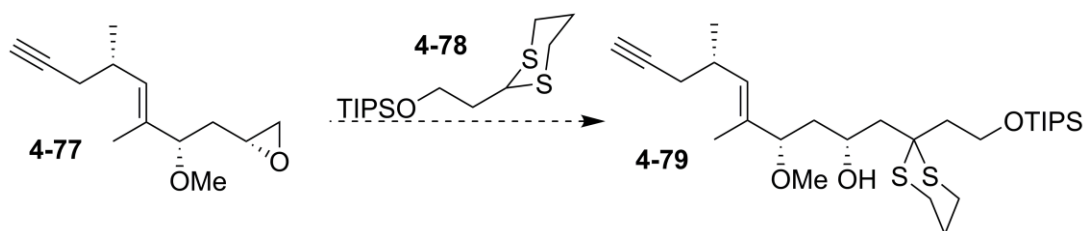
	Promotor	Dienolat	LM	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	2-130	1.1 eq	DCM	-78 °C zu -40 °C	3 d	Spuren
2	2-130	1.1 eq	EtCN	-78 °C zu -55 °C	3 d	Produktgemisch
3	2-130	1.1 eq	EtCN	-78 °C zu -55 °C	6 d	11%
4	2-131	1.25 eq ^a	DCM	-78 °C zu -40 °C	22 h	Produktgemisch
5	2-133	1.2 eq ^b	EtCN	-78 °C zu -40 °C	22 h	Produktgemisch

^a Zugabe über Spritzenpumpe^b 1.2 eq Isopropanol, 0.5 eq B(OMe)₃

Weder die Verwendung von Propionitril als Lösemittel, noch die Zugabe der Edukte über die Spritzenpumpe und der Zusatz von B(OMe)₃ hatten einen nennenswerten Effekt auf die Reaktion. Da die Ausbeuten generell nicht vielversprechend waren, wurde dieser Syntheseansatz verworfen.

4.3.2 Etablierung der 3,5-syn-Diol-Einheit über eine Epoxidöffnung

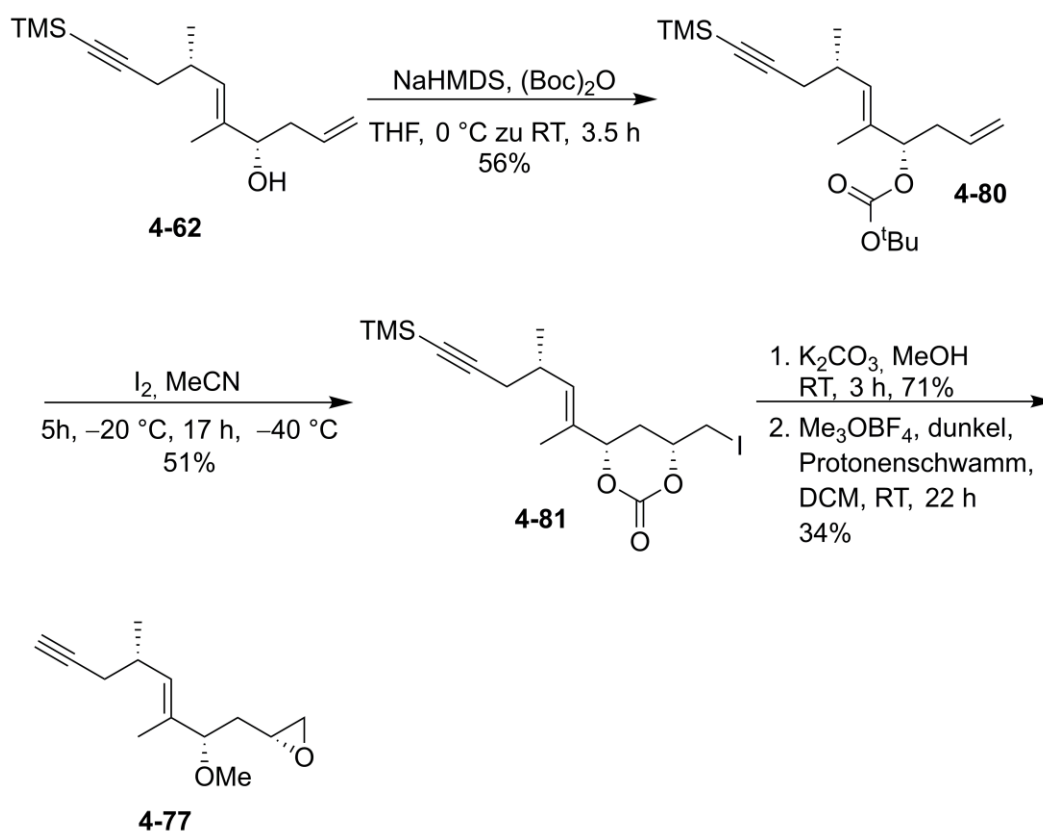
Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ein alternativer Syntheseweg zur Verlängerung des Fragments **3-2** zu Säure **3-1** unternommen. Statt der vinylogen Aldoladdition an den Aldehyd **4-63** sollte nun eine Kettenverlängerung über die Öffnung des Epoxids **4-77** mit dem Dithian **4-78** erfolgen.

**Schema 45:** Etablierung der 3,5-syn-Diol-Einheit über eine Epoxidöffnung.

Im Kontext der Synthese von β -Hydroxyketonen oder 1,3-Diolsystemen stellt die Öffnung terminaler Epoxide mit Anionen von 1,3-Dithianen eine wichtige Strategie dar.

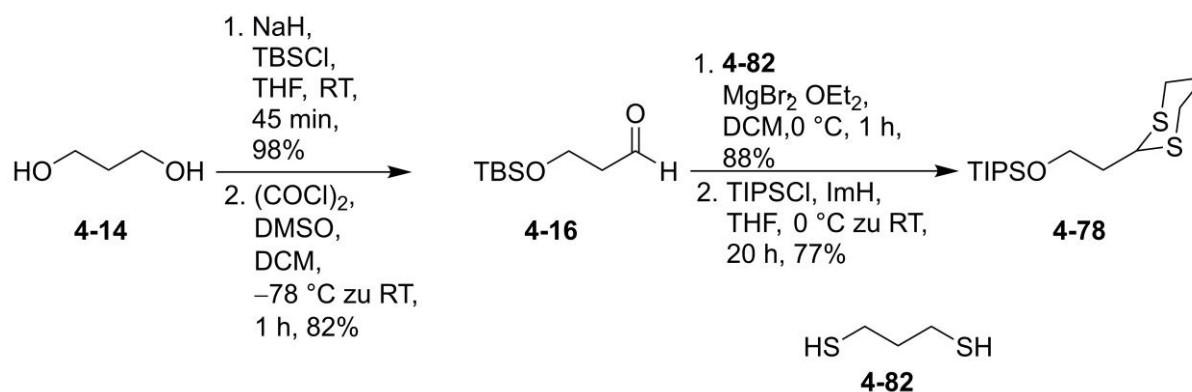
Ausgehend von dem Alken **4-62** wird zunächst das Epoxid **4-77** dargestellt. Die Umsetzung des Alkohols mit (Boc)₂O und NaHMDS in THF führt mit einer Ausbeute von 56% zu dem

Carbonat **4-80**, wobei 30% Edukt zurückgewonnen wurden. Das Carbonat **4-80** wird mit Iod in Acetonitril zu dem cyclischen Carbonat **4-81** mit einer Ausbeute von 51% umgesetzt. Bei dieser Reaktion werden 40% des Eduktes zurückgewonnen. Aus dem cyclischen Carbonat **4-81** bildet sich im basischen Methanol das Epoxid mit einer Ausbeute von 71%. Die Umsetzung mit dem Meerweinsalz in Gegenwart des Protonenschwamms (1,8-Bis-(*N,N*-Dimethylamino)naphthalin) führt zu dem Methylether **4-76**. Versuche die Ausbeute der Synthese von **4-61** zu **4-76** zu steigern führten zu Nebenprodukten, so dass die Rückgewinnung der Edukte an dieser Stelle zu bevorzugen ist (Schema 46).



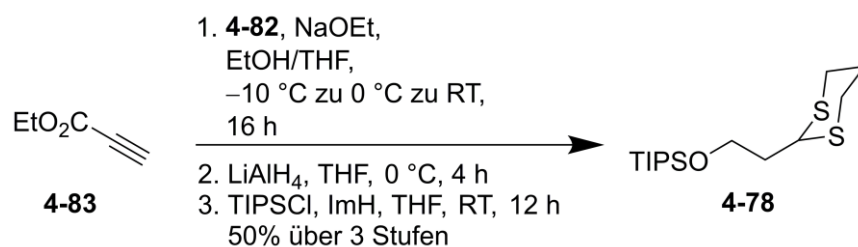
Schema 46: Synthese des Epoxids **4-76**.

Das für die Öffnung des Epoxids **4-77** nötige Dithian **4-78** wurde ausgehend von 1,3-Propandiol (**4-14**) synthetisiert. Die einseitige Schützung des Diols mit TBSCl mit Hilfe von NaH, gefolgt von einer Swern-Oxidation⁵⁰ führt zu Aldehyd **4-16**¹²⁸. Bei der anschließenden Umsetzung mit 1,3-Propandithiol (**4-82**), wird der Alkohol entschützt. Dieser wird mit Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl) geschützt, da diese Schutzgruppe im Gegensatz zu anderen Silylgruppen nicht zur Brook-Umlagerung⁶⁸ neigt.



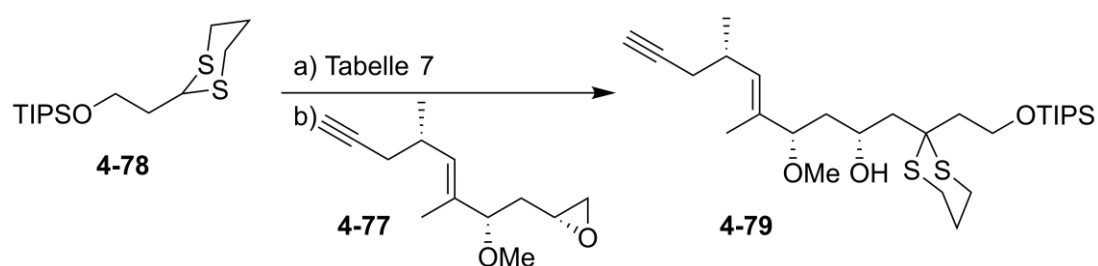
Schema 47: Synthese des Dithians **4-78**.

Alternativ wäre hier die Synthese nach dem Protokoll von Ley *et al.*¹²⁹ (Schema 48) ausgehend von Ethylpropiolat (**4-83**) möglich. Hier wird zunächst das Alkin **4-83** durch eine doppelte Michael-Addition in das Dithian überführt, bevor der Ester zum Alkohol reduziert und geschützt wird. Da der Aldehyd **4-16** aus der vorhergehenden Retrosynthese 1 des C5-C13-Fragments **4-9** noch vorhanden war, wurde die oben genannte Synthese verfolgt, da sich das Dithian so über zwei statt drei Stufen herstellen ließ.



Schema 48: Alternative Synthese des Dithians **4-78** nach Ley *et al.*¹²⁹

Nach der Synthese der beiden Edukten für die Kettenverlängerung über eine Epoxidöffnung wurden nun einige Testreaktionen durchgeführt (vergleiche Tabelle 7).



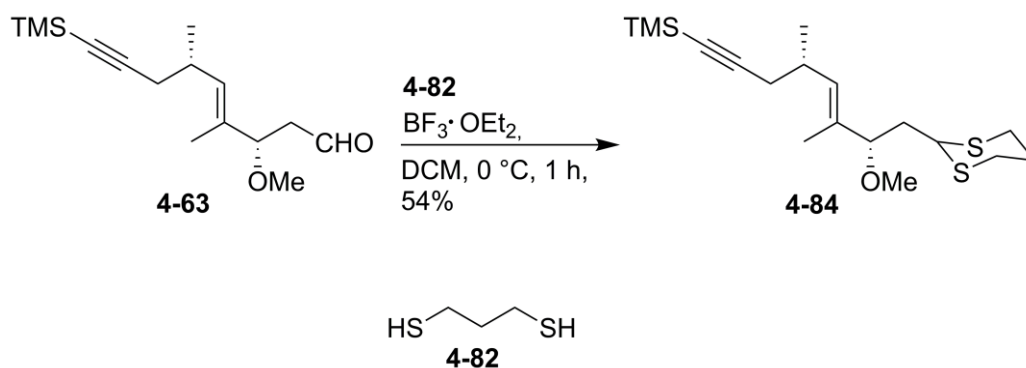
Schema 49: Synthese des C1-C13-Fragments über eine Epoxidöffnung.

Zunächst wurde das Dithian **4-78** über die Zugabe von ⁿBuLi in THF bei Raumtemperatur deprotoniert und im Anschluss bei –10 °C mit dem Epoxid **4-77** versetzt (Tabelle 7, Eintrag 1). Hierbei ließ sich nach 2 Stunden bereits die gewünschte Masse in einer Reaktionskontrolle mittels HPLC-MS identifizieren. Daraufhin wurde die Reaktionszeit des lithiierten Dithians mit dem Epoxid **4-77** auf 24 Stunden erhöht (Tabelle 7, Eintrag 2). Da nach dieser Zeit immer noch sehr viel Edukt im Reaktionsgemisch vorhanden war, wurde Bortrifluoriddiethyletherat zugesetzt,¹²⁹ das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktionszeit um 20 Stunden verlängert. Allerdings hatten diese Maßnahmen keinen nennenswerten Einfluss auf die Reaktion. Im nächsten Ansatz wurde zur Lithiierung Dibutylmagnesium zugesetzt,¹³⁰ doch dies führte zur Zersetzung des Eduktes (Tabelle 7, Eintrag 3). Durch den Zusatz von Tetramethylethyldiamin (TMEDA) zur Lithiierung und Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) zur Epoxidöffnung¹³¹ konnte nach 3 Stunden bei Raumtemperatur eine Verdopplung der Ausbeute erzielt werden. Allerdings ist diese mit 6% noch weit von einer brauchbaren Menge entfernt (Tabelle 7, Eintrag 4). Der Einsatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) im Lösemittel führte zu gar keinem Umsatz¹³¹ (Tabelle 7, Eintrag 5). Und auch die Verlängerung der Reaktionszeit des DMPU-Ansatzes auf vier Tage führte zwar zur Verdopplung der Ausbeute gegenüber der Reaktionszeit von drei Stunden (Tabelle 7, Eintrag 4), bleibt aber mit 12% deutlich hinter den Erwartungen zurück (Tabelle 7, Eintrag 6).

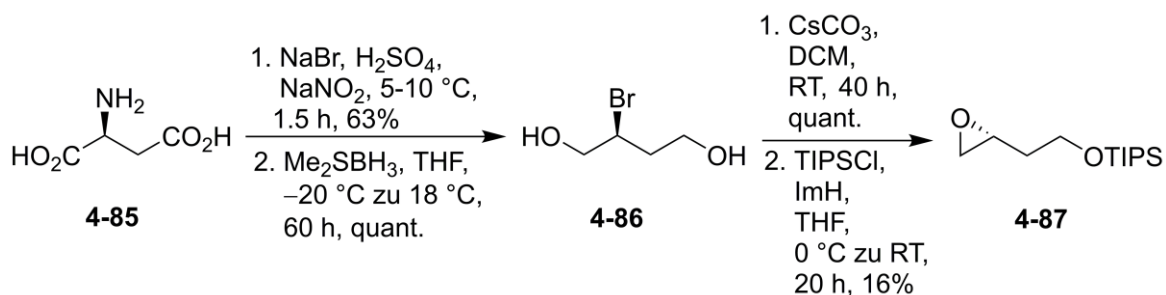
Tabelle 7: Getestete Reaktionsbedingungen für die Epoxidöffnung an **4-77**.

4-78	Deprotonierung (ⁿ BuLi, THF)	Zusatz 4-77 (1 eq, THF)	Reagenzien	Zeit	Ausbeute	
1	1.2 eq	2 eq, 15 min, RT	-10 °C	2 h	3%	
2	1.2 eq	2 eq, 15 min, RT	-10 °C zu RT	BF ₃ ·OEt ₂ (0.4 eq)	24 h, dann 20 h	2%
3	1.2 eq	2 eq, 1 h, RT	RT	Bu ₂ Mg (0.5 eq)	22 h	teilweise Zersetzung
4	1.5 eq	1.5 eq, TMEDA (6 eq), -78 °C zu -20 °C über 3 h, dann 10 min RT	RT zu -20 °C	DMPU (6 eq)	15.5 h, dann 3 h	6%
5	1.5 eq	1.5 eq, HMPA, -78 °C, RT 15 min	-78 °C zu RT		42 h	keine Reaktion
6	1.5 eq	1.5 eq, TMEDA (6 eq), -78 °C zu RT, 30 min	-78 °C zu RT	DMPU (6 eq)	4 d	12%

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Synthesansatz erneut angepasst. Nun sollte das Dithian am C5 des Naturstoffes etabliert werden, welches dann mit einem strukturell einfacheren Epoxid zum C1-C13-Fragment verlängert werden soll. Hierzu wird ausgehend von Aldehyd **4-63** zunächst das Dithian **4-84** mit 1,3-Propandithiol (**4-82**) in Gegenwart von Bortrifluorid-Diethyletherat synthetisiert. Dies hat den Vorteil, dass die längste lineare Sequenz dieser Synthese um drei Stufen verkürzt wird, woraus sich auch weniger Substanzverlust ergibt (Schema 50).

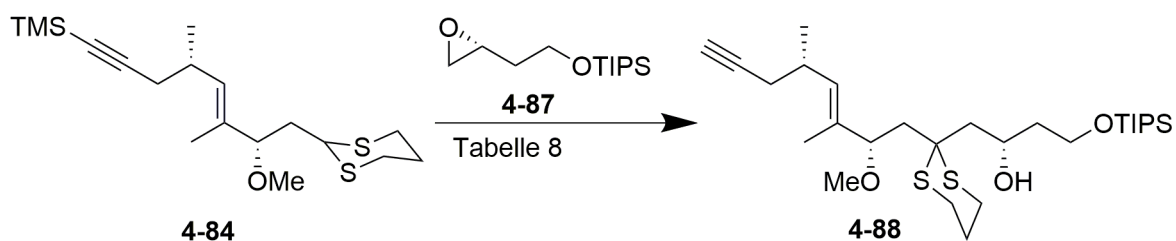
**Schema 50:** Synthese des Dithians **4-84**.

Das benötigte Epoxid **4-87** wird über eine bereits bekannte Route nach Volkman *et al.*⁵⁴ ausgehend von L-Asparaginsäure (**4-85**) hergestellt (Schema 51). Der Alkohol **4-86** wird mit Triisopropylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol geschützt.



Schema 51: Synthese des Epoxids **4-87**.

Die Umsetzung des Dithians **4-84** mit ⁿBuLi in Gegenwart von NaO^tBu/ⁿBuLi in Hexan bei –78 °C, gefolgt von der Zugabe des Epoxids **4-87** in THF und 20 h Reaktionszeit bei –20 °C ist mit einer Ausbeute von 4% wenig erfolgreich. Auch der Wechsel auf die Schlosser-Base (KO^tBu/ⁿBuLi) und Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur ändern am Ausgang der Reaktion wenig (Tabelle 8, Schema 52).¹³²



Schema 52: Synthese des C1-C13-Fragments zwischen Dithian **4-84** und Epoxid **4-87**.

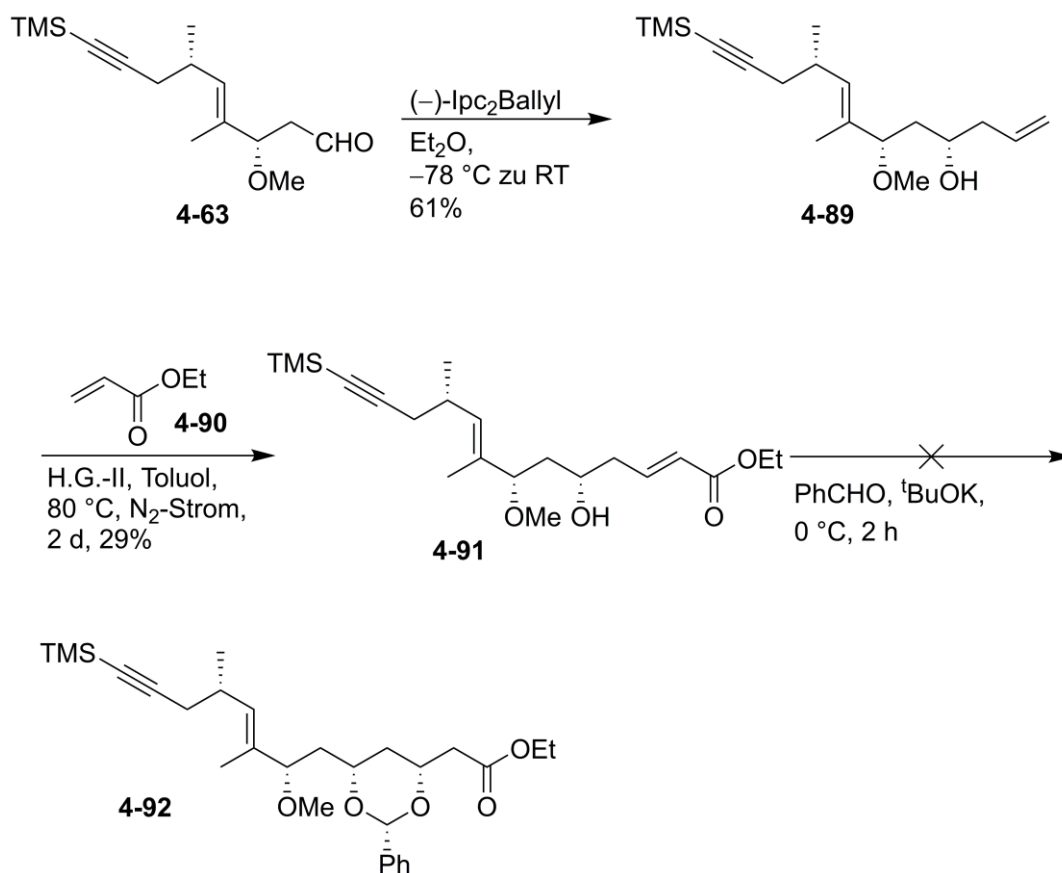
Tabelle 8: Getestete Reaktionsbedingungen für die Epoxidöffnung an **4-87**.

	Base (Hexan)	Deprotonierung (THF), 4-84	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	NaO ^t Bu/ ⁿ BuLi	ⁿ BuLi, –78 °C	–20 °C	20 h	4%
2	KO ^t Bu/ ⁿ BuLi	ⁿ BuLi, –78 °C	RT	20 h	6%

Aufgrund dieser Ergebnisse war eine erneute Änderung der Retrosynthese unausweichlich. Im Folgenden sollte das C1-C13-Fragment schrittweise aufgebaut werden.

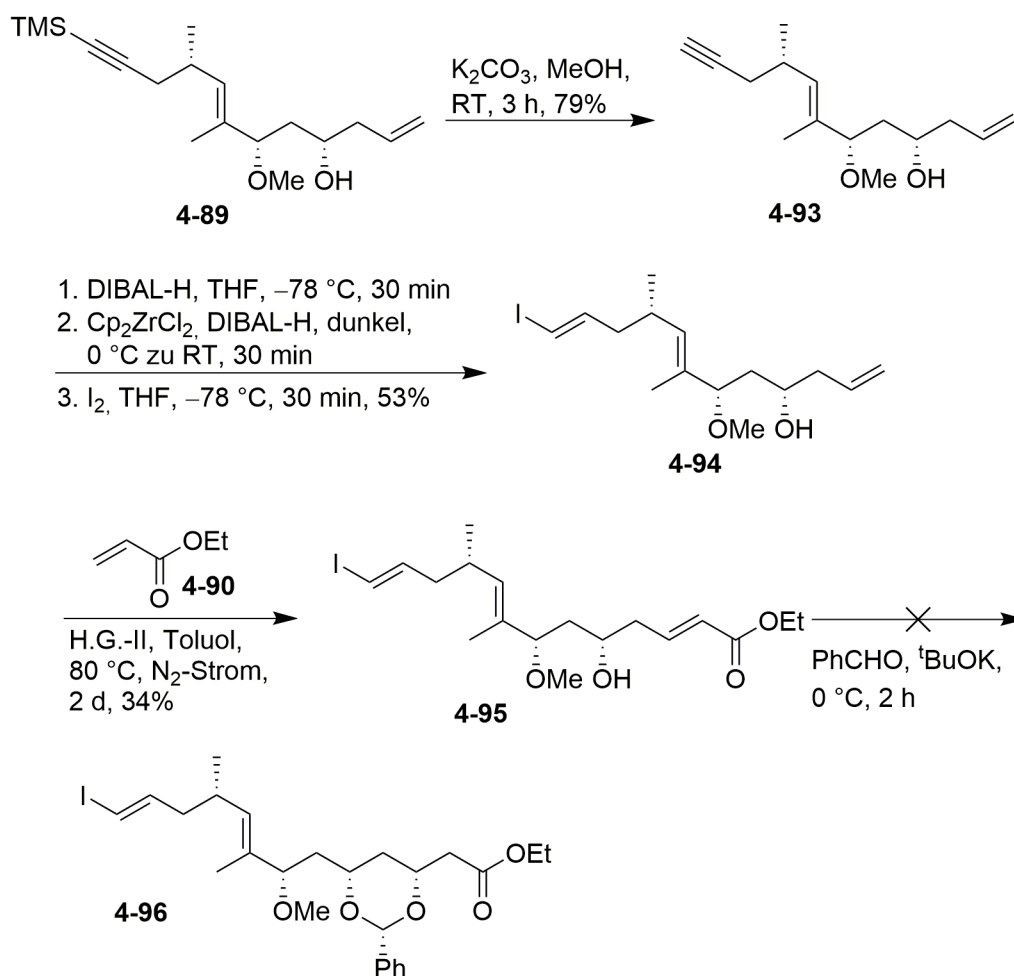
4.3.3 Schrittweiser Aufbau der 3,5-*syn*-Diol-Einheit

Da alle getesteten Varianten der vinylogenen Aldoladdition, so wie der Epoxidöffnung nur mäßig erfolgreich waren, wurde die C1-C5-Einheit des Naturstoffs im Folgenden schrittweise aufgebaut. Hierzu wurde der Aldehyd **4-63** mittels einer Brown-Allylierung zum C3-C13-Fragment **4-89** verlängert und anschließend in einer Kreuzmetathese mit Ethylacrylat (**4-90**) unter Hoveyda-Grubbs-II Katalyse (H.-G.-II)¹³³ zum C1-C13-Fragment **4-91** verlängert (Schema 53). Die Kreuzmetathese liefert hier nur mäßige Ausbeuten, weshalb an dieser Stelle eine Optimierung der Reaktionsbedingungen geboten ist. Die Umsetzung des freien Alkohols mit Benzaldehyd in Gegenwart von KO^tBu zum Phenyl-Acetal **4-92**¹³⁴ war in diesem Fall allerdings nicht erfolgreich.



Schema 53: Synthese des C1-C13-Fragments über eine Kreuzmetathese von **4-89** mit Ethylacrylat (**4-90**).

Daher wurde zunächst das Alkin **4-89** mit K_2CO_3 in Methanol TMS-entschützt zu **4-93** und dieses mittels des Schwartz-Reagenz¹¹⁹ in das Vinyljodid **4-94** überführt (Schema 54). Auf diesem Weg kann die Ausbeute der anschließenden Kreuzmetathese auf 34% gesteigert werden. Allerdings lässt sich auch dieses Fragment **4-95** nicht zum Phenyl-Acetal **4-96** umsetzen.



Schema 54: Synthese des C1-C13-Fragments über eine Kreuzmetathese von **4-94** mit Ethylacrylat (**4-90**).

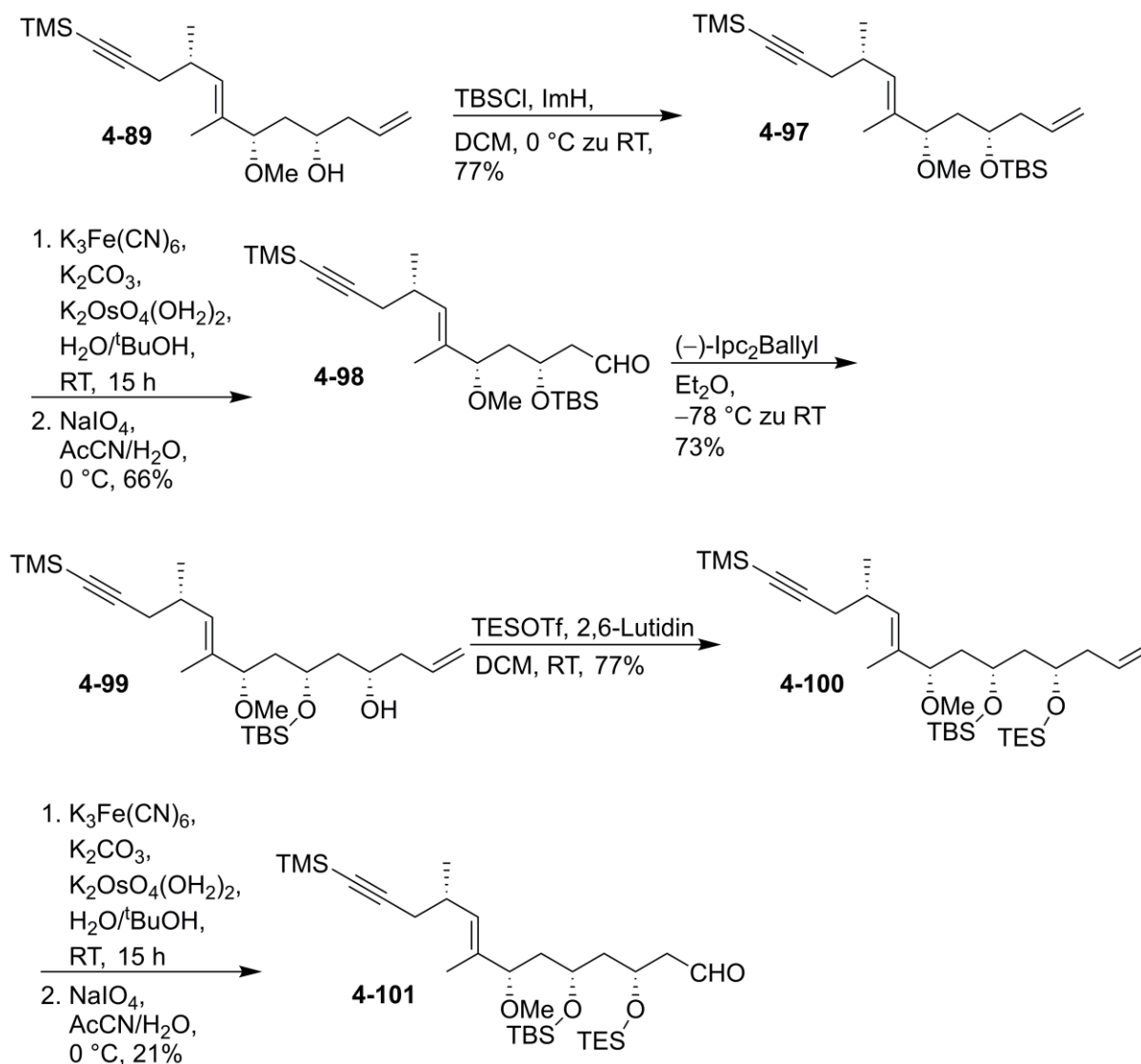
Um die Hydroxygruppe an C3 (die Nummerierung orientiert sich hier an der Nummerierung im Naturstoff) einzuführen, wird nun anstelle der Kreuzmetathese erneut eine Brown-Allylierung⁴⁷ am entsprechenden Aldehyd **4-98** durchgeführt. Hierfür wird zunächst der Alkohol **4-89** mittels *tert*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt (**4-97**) und das Olefin über eine Periodatspaltung in den Aldehyd **4-98** überführt (Schema 55). Nach der Brown-Allylierung⁴⁷

(4-99) muss die neu gebildete Hydroxygruppe geschützt werden. Die Überführung der zwei benachbarten Hydroxygruppen in ein 1,3-Acetal, ähnlich wie bei Suenaga *et al.*,^{13c} ist an dieser Stelle für die weitere Synthese nicht sinnvoll, da dieses in der bevorstehenden Periodatspaltung des endständigen Olefins nicht stabil ist. Daher sollte eine Schützung mit TBS erfolgen. Dies war allerdings weder mit TBSCl in Imidazol (Tabelle 9, Eintrag 1), noch mit TBSOTf und 2,6-Lutidin (Tabelle 9, Eintrag 3) oder TBSOTf und 18-Krone-6 sowie KH möglich (Tabelle 9, Eintrag 4).

Tabelle 9: Getestete Reaktionsbedingungen für die Schützung des Alkohols 4-99 an C3.

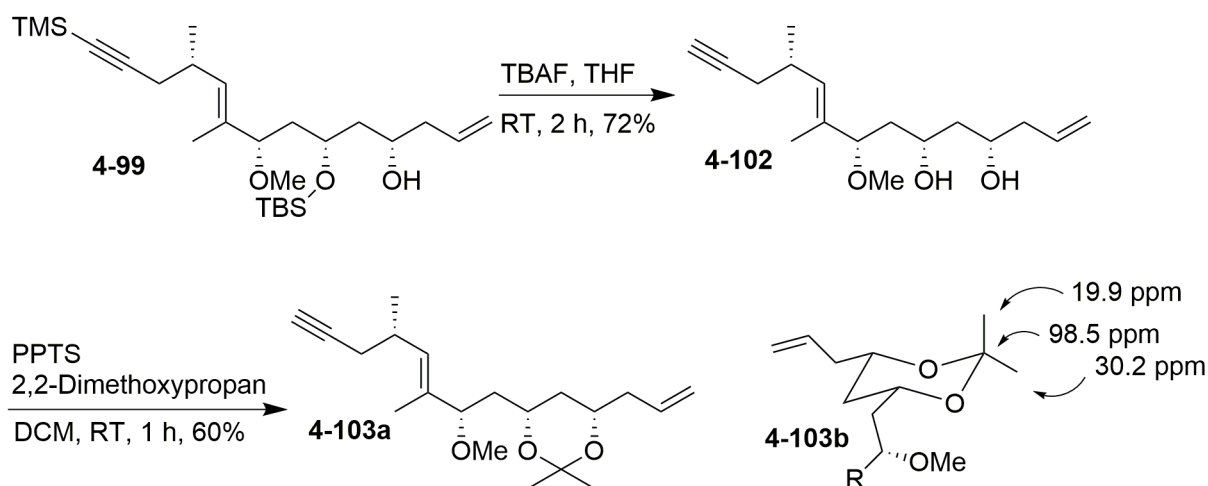
	Bedingungen	Ausbeute
1	TBSCl, Imidazol, DCM, 0 °C zu RT, 23 h	keine Reaktion
2	TBSCl, Imidazol, DMAP, DMF, RT, 5 h	keine Reaktion
3	TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0 °C zu RT, 22 h	keine Reaktion
4	TBSCl, KH, 18-Krone-6, THF, 0 °C zu RT, 72 h	keine Reaktion
5	TESOTf, 2,6-Lutidin, DCM, RT, 2 h	77%

Aufgrund dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass in dem vorliegenden Fall der sterische Anspruch der TBS-Gruppe aufgrund der spezifischen Faltung des Moleküls zu groß ist. Die Einführung einer TES-Schutzgruppe in Form des Triflats mit Hilfe von 2,6-Lutidin in DCM bei Raumtemperatur war an dieser Stelle in guten Ausbeuten möglich. Da sich die TES- und TBS-Schutzgruppe unter denselben Bedingungen spalten lassen, ist für die weitere Synthese unerheblich, welche der beiden Schutzgruppen an den C3- und C5-Alkoholen angebracht werden.



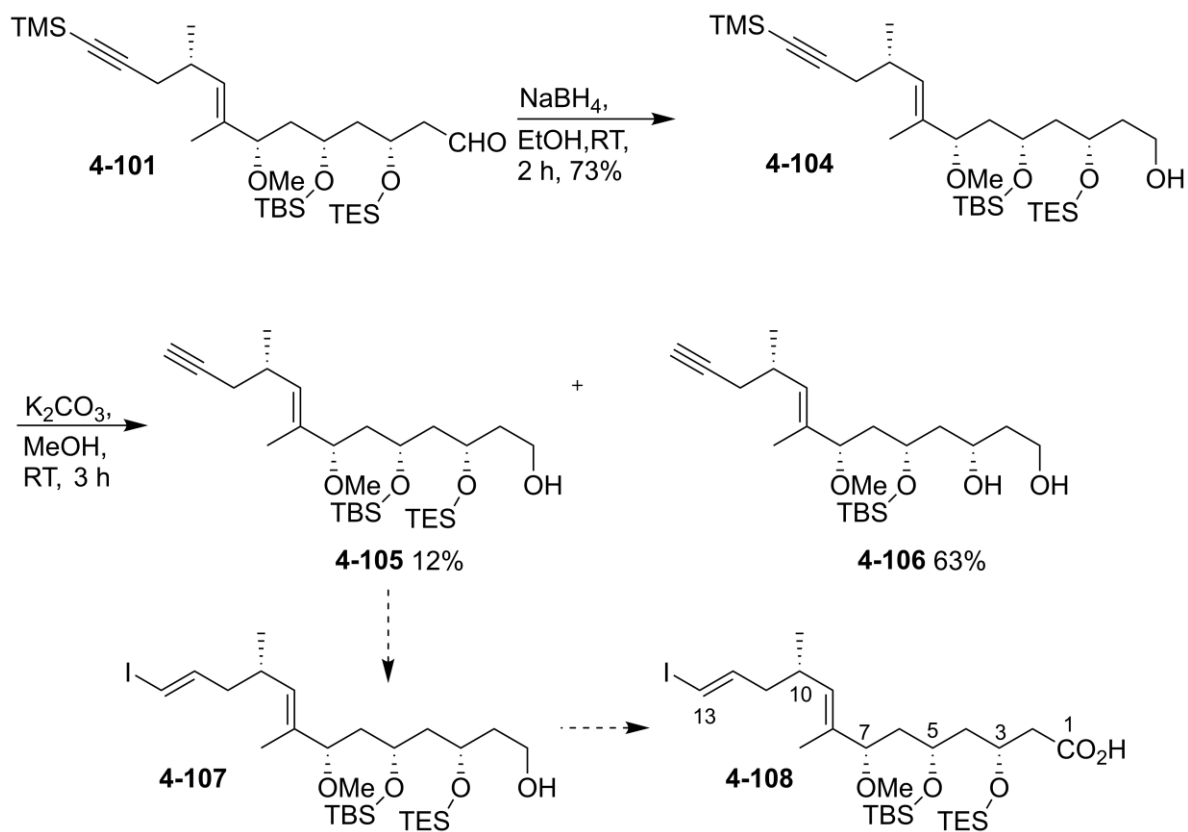
Schema 55: Synthese des C1-C13-Fragments **4-101** über eine dreifache Brown-Allylierung

Durch die Überführung der zwei benachbarten Hydroxygruppen in ein 1,3-Acetal kann die *syn*-Konformation an der C3- und C5-Position über das NMR belegt werden (Schema 56). Verbindung **4-99** wird dafür global mit TBAF entschützt. Die Acetalbildung an **4-102** erfolgt mit 2,2-Dimethoxypropan und PPTS. Nun lässt sich an der Verschiebung der Methylgruppen des Acetals **4-103** im ^{13}C -NMR (19.9, 30.2, 98.5; Lit.¹³⁵: 19.4 ± 0.71 , 30.0 ± 0.15 , 98.1 ± 0.83) die *syn*-Konformation des Diols ablesen.



Schema 56: Acetalbildung am 3,5-Diol **4-102**.

Für die Umsetzung mit dem C14-C23 Fragment **2-33** muss das C1-C13-Fragment **4-101** nun noch in die passenden funktionellen Gruppen überführt werden. Die Reduktion des Aldehyds **4-101** mit NaBH_4 in Ethanol zum Alkohol **4-104**, gefolgt von der Abspaltung der TMS-Schutzgruppe mit K_2CO_3 in Methanol liefert Alkohol **4-105** (Schema 57). Allerdings erweist sich die TES-Schutzgruppe unter diesen Bedingungen als unerwartet labil. So wird als Hauptprodukt unter den genannten Bedingungen stets auch das sowohl TMS- als auch TES-entschützte Derivat **4-106** isoliert. Daher sollte an Stelle der TES-Schutzgruppe eine andere Gruppe verwendet werden, welche gegenüber der Entschützung der TMS-Gruppe stabil ist. Aufgrund des Mangels an Substanz wurde an dieser Stelle auf die weitere Untersuchung der Synthese verzichtet.



Schema 57: Funktionalisierung des C1-C13-Fragments.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammengefasst werden. Außerdem wird ein Ausblick auf die mögliche Fertigstellung der Totalsynthese von Biselyngbyolid A (**1-5**) gegeben.

5.1 Zusammenfassung

Biselyngbyolid A (**1-5**) ist ein aus einem Cyanobakterium isoliertes 18-gliedriges Makrolacton mit einer sechsgliedrigen Seitenkette. Das Molekül zeigt bei *in vitro* Tests an HeLa S₃ und HL60 Krebszelllinien eine starke zytotoxische Wirkung. Das ihm eng verwandte Molekül Biselyngbyolid B (**2-6**) zeigt darüber hinaus eine osteoklasteninhibierende Wirkung (Abb. 23). Ob dies auch auf Biselyngbyolid A (**1-5**) zutrifft, ist noch nachzuweisen. Diese Erkenntnisse machen Biselyngbyolid A (**1-5**) zu einer interessanten Zielstruktur für die enantioselektive Totalsynthese.

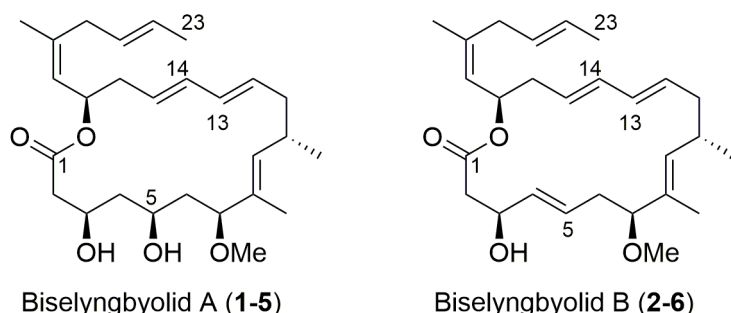
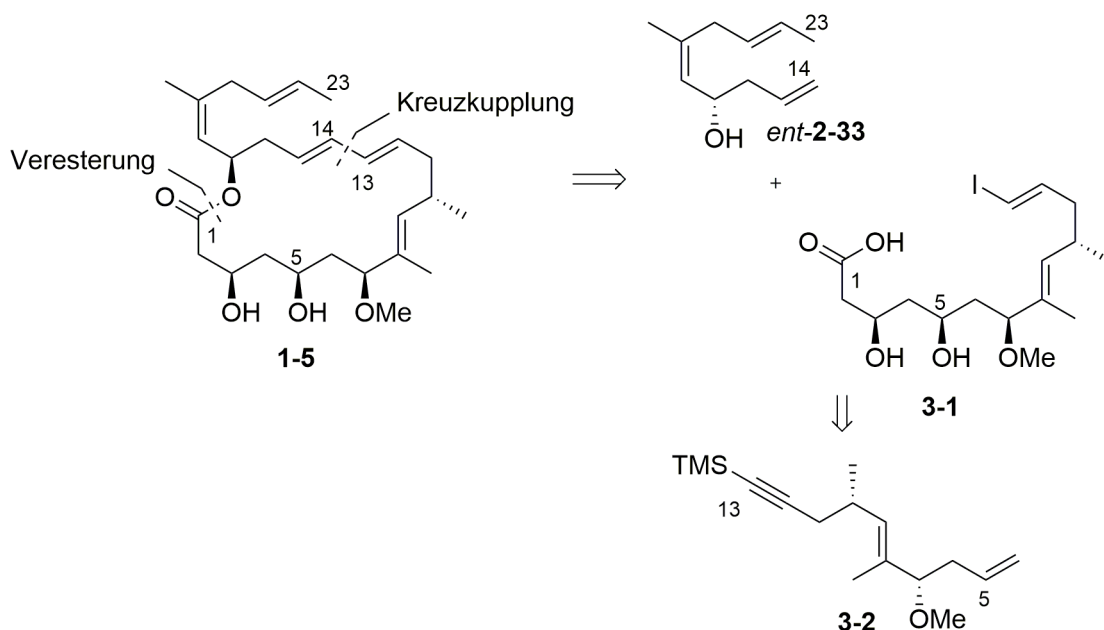


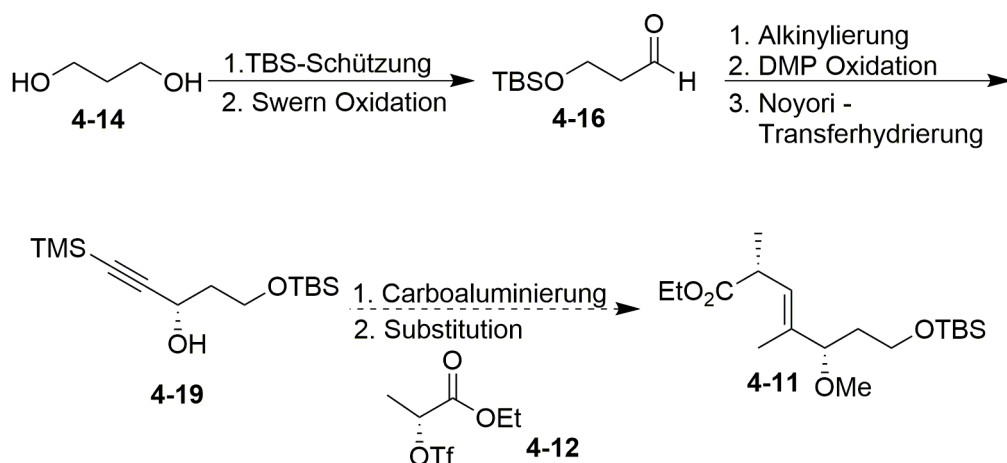
Abbildung 23: Biselyngbyolid A (**1-5**) und B (**2-6**).

Das Molekül **1-5** ist retrosynthetisch über eine intramolekulare Heck-Kupplung zugänglich (Schema 58). Der hierzu nötige Ester lässt sich über eine Veresterung des Alkohols *ent*-**2-33** mit der Säure **3-1** synthetisieren. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Synthese für das C1-13 Fragment **3-1** des Naturstoffs **1-5** entwickelt.



Schema 58: Retrosynthese von Biselyngbyolid A (1-5).

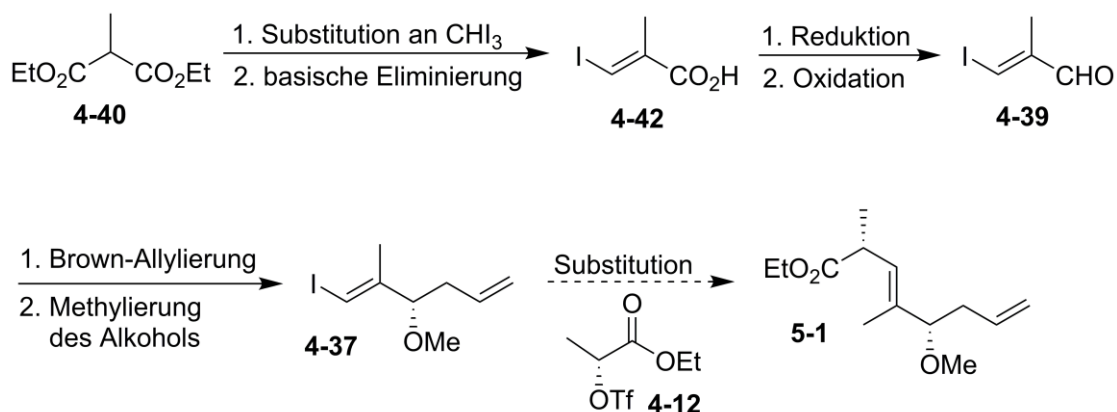
Für die Synthese des C5-C13-Fragments **3-2** wurden drei verschiedene Synthesestrategien verfolgt. Die erste Strategie sah vor, das Fragment ausgehend von 1,3-Propanediol (**4-14**) über eine Carboaluminierungsreaktion als Schlüsselschritt aufzubauen (Schema 59). Diese Strategie scheiterte an der Carboaluminierungsreaktion, welche in dem vorliegenden Fall nicht zielführend ist.



Schema 59: Erste Synthesestrategie für das C5-C23-Fragment **4-11**.

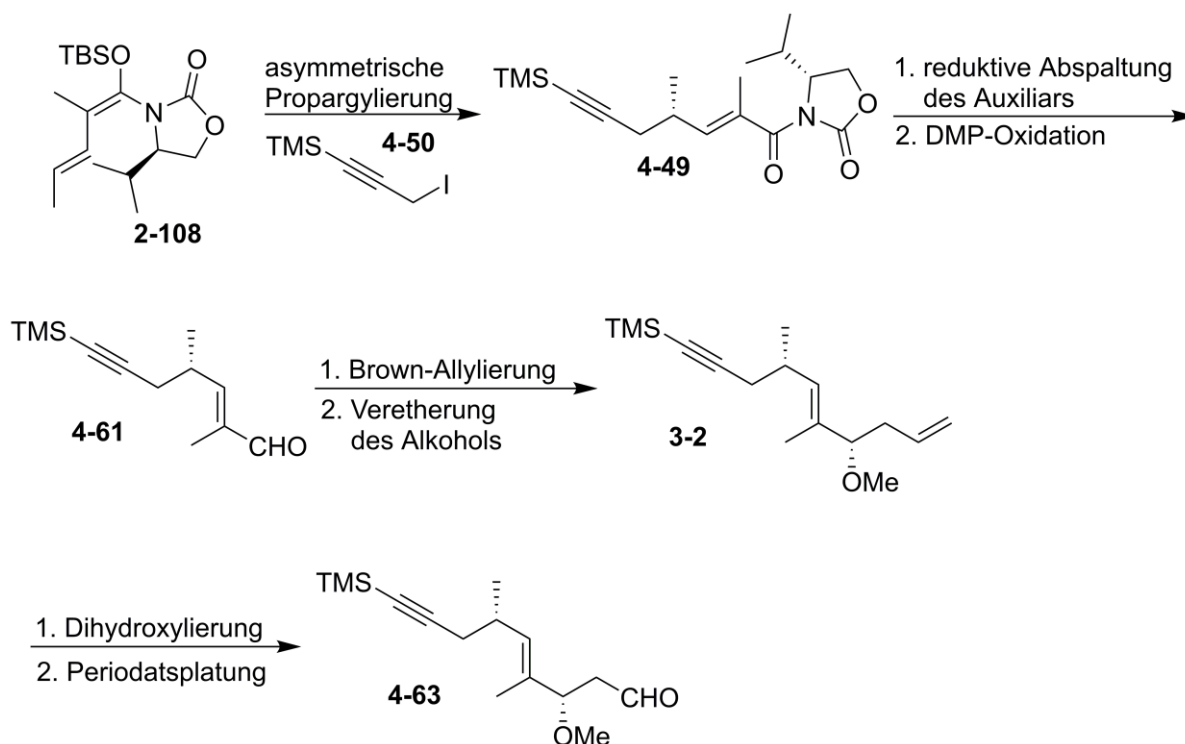
Der zweite Ansatz zum Aufbau des C5-C13-Fragments ging von Methylmalonsäurediethylester (**4-40**) aus (Schema 60). Hier wird das Vinyljodid **4-42** über

eine Substitutions-Eliminierungs-Kaskade aufgebaut. Durch das Vorhandensein der Doppelbindung in der Ausgangsverbindung **4-37** für die Substitutionsreaktion mit dem Triflat **4-12** sollten die Probleme der Carboaluminierung umgangen werden. Allerdings war auch dieser Ansatz nicht erfolgreich.



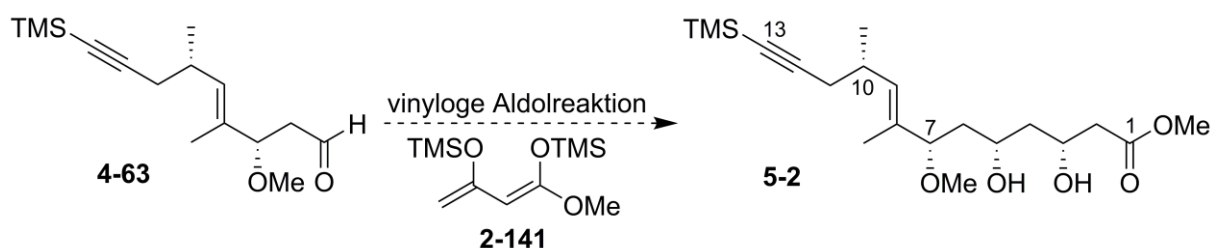
Schema 60: Zweite Synthesestrategie für das C5-C23-Fragment **5-1**.

Der dritte Ansatz zur Synthese des C5-C13-Fragments basiert auf der asymmetrischen Propargylierung des Dienolats **2-108** (Schema 61). Die Abspaltung des Auxiliars, gefolgt von einer Oxidation liefert das Fragment **4-61**. Die Kettenverlängerung mittels Brown-Allylierung und Überführung des Alkohols in einen Methylether liefert das Zielmolekül **3-2**. Über eine Dihydroxylierung gefolgt von einer Periodatspaltung gelangt man zum C5-C13 Fragment **4-63**.



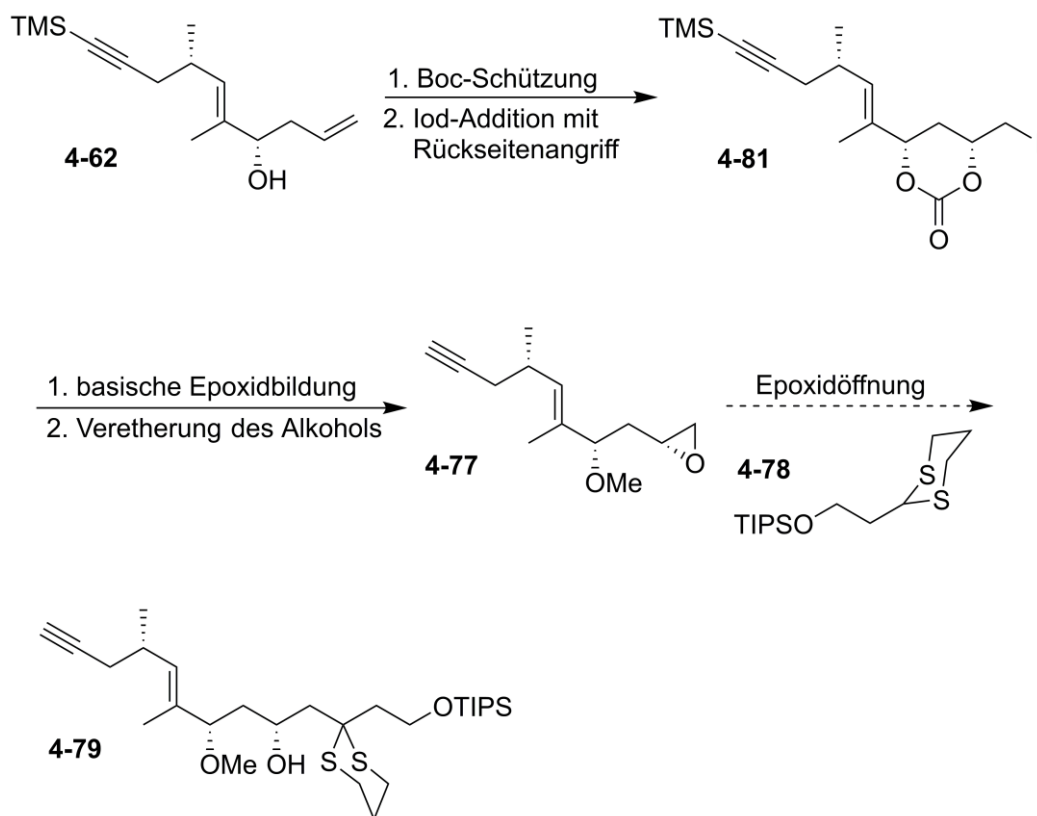
Schema 61: Dritte Synthesestrategie für das C5-C13-Fragment **3-2**.

Für die anschließende Verlängerung des C5-C13-Fragments **4-63** wurden ebenfalls drei verschiedene Syntheseansätze verfolgt. Die erste Strategie sah vor, die Kettenverlängerung durch eine vinyloge Aldolreaktion durchzuführen (Schema 62). Diese Reaktion stellte sich allerdings als nicht erfolgreich heraus.



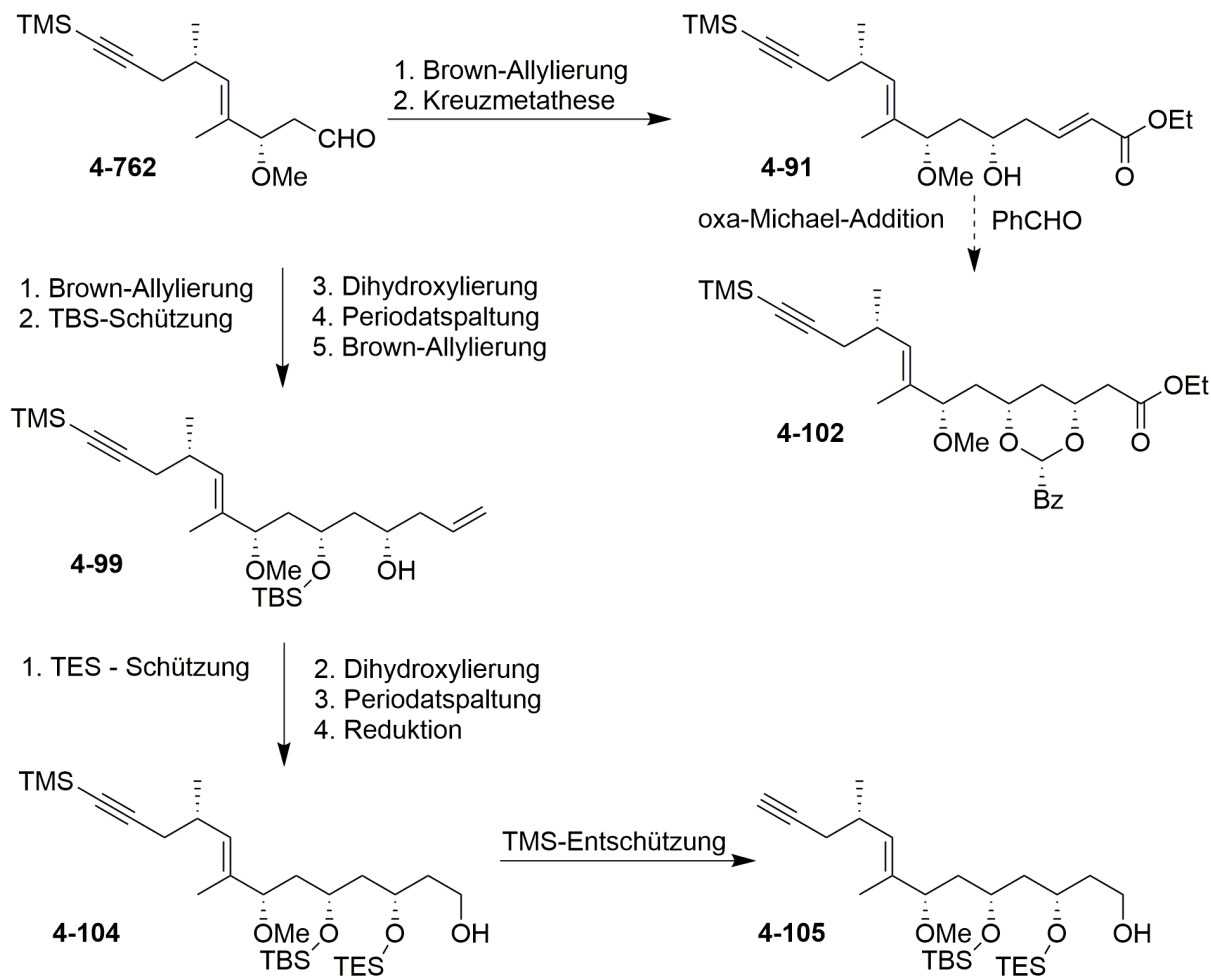
Schema 62: Erste Synthesestrategie für das C1-C13-Fragment **5-2**.

Im zweiten Ansatz sollte die Kettenverlängerung durch eine Epoxidöffnung an **4-76** mittels des Dithians **4-78** erfolgen (Schema 63). Hierzu wurde der Alkohol **4-61** Boc-geschützt und über eine Iod-Addition mit Rückseitenangriff in das Dioxanon **4-81** überführt. Eine basische Epoxidbildung, gefolgt von einer Veretherung des sekundären Alkohols liefert Verbindung **4-77**. Die anschließende Epoxidöffnung war allerdings nicht zielführend.



Schema 63: Zweite Synthesestrategie f\u00fcr das C1-C13-Fragments **4-79**.

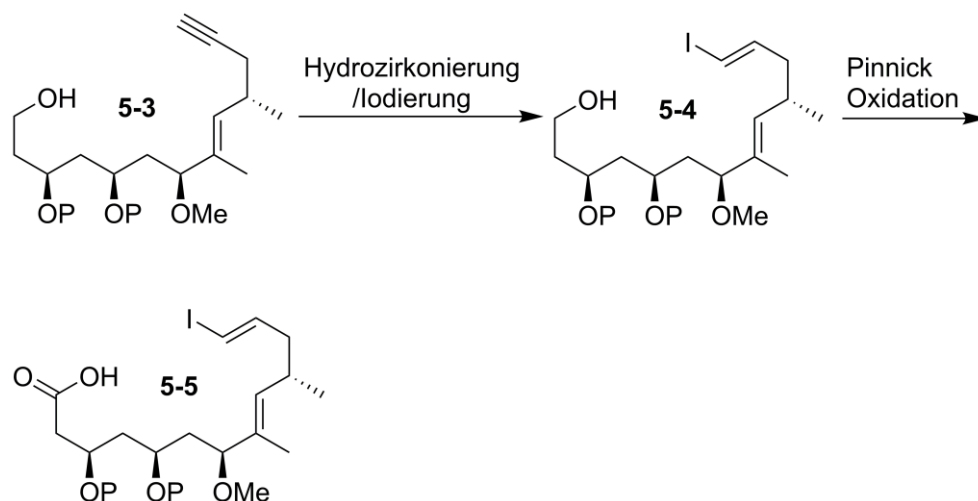
Im dritten Ansatz wurde die Kettenverl\u00e4ngerung schrittweise durchgef\u00fchrt (Schema 64). Eine Verl\u00e4ngerung der Kette mittels Brown-Allylierung gefolgt von einer Kreuzmetathese (**4-91**) scheiterte an der anschlie\u00dfend nicht erfolgreichen oxa-Michael-Addition. Daher wurde eine doppelte Brown-Allylierung (**4-99**) durchgef\u00fchrt. Im Anschluss wird der sekund\u00e4re Alkohol **4-99** TES-gesch\u00fctzt, das Alken \u00fcber eine Periodatspaltung in den Aldehyd \u00fcberf\u00fchrt und dieser zum prim\u00e4ren Alkohol **4-104** reduziert. Die Spaltung der TMS-Schutzgruppe liefert das freie Alkin **4-105**.



Schema 64: Dritte Synthesestrategie für das C1-C13-Fragment **4-105**.

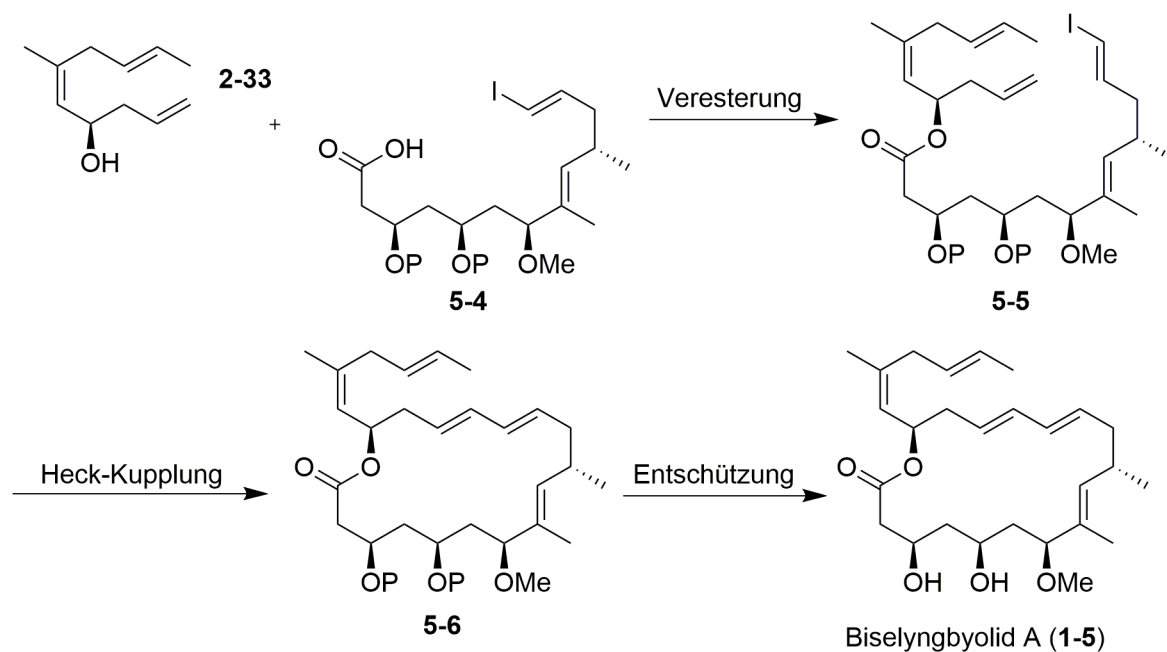
5.2 Ausblick

Zur Fertigstellung des Naturstoffs **1-5** muss das Alkin **5-3** in ein Vinyljodid **5-4** überführt und der primäre Alkohol zur Säure **5-5** oxidiert werden (Schema 65). Sollte die Überführung des Alkins **5-3** in ein Vinyljodid **5-4** an dieser Stelle scheitern, wäre denkbar, dieses erst nach der Veresterung der C14-C23- und C1-C13-Fragmente einzuführen.



Schema 65: Funktionalisierung des C1-C13-Fragments **5-3**.

Mit dem C1-C13-Fragment **5-5** und dem C14-C23-Fragment **2-33** in Händen, kann die Fertigstellung des Makrolactons erfolgen (Schema 66). Die Synthese hierfür folgt der bereits erfolgreichen Synthese des Biselyngbyolid A (**1-5**) nach Goswami *et al.* Demnach wird zunächst der Alkohol **2-33** mit der Säure **5-5** verestert, woraufhin das Makrolacton **5-7** über eine intramolekulare Heck-Kupplung von **5-6** geschlossen werden kann. Die Entfernung der Silylschutzgruppen liefert dann den Naturstoff Biselyngbyolid A (**1-5**).



Schema 66: Synthese des Makrolactons **1-5**.

Sollte die Kupplung unter diesen Bedingungen nicht funktionieren, könnte ein Wechsel der Schutzgruppen an C3 und C5 hin zu einem PMP-Acetal wie bei Suenaga *et al.*¹³⁶ nötig sein.

6 Experimententeil

6.1 Arbeitsvorschriften

6.1.1 Arbeitstechniken

Alle Reaktionen, die luft- bzw. feuchtigkeitsempfindlich sind, wurden unter einer N₂-Schutzatmosphäre durchgeführt. Hierfür wurden die verwendeten Glasgeräte in einem Ofen bei 70 °C vorgetrocknet, anschließend am Ölpumpenvakuum (ca. 10⁻² mbar) evakuiert und mit Stickstoff geflutet. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Feststoffe wurden in einem Stickstoffgegenstrom zugegeben. Für die Zugabe von Flüssigkeiten wurden Spritzen, Kanülen und Septen verwendet. Zur Erzeugung von Temperaturen bis 0 °C wurden Eisbäder verwendet. Um tiefe Temperaturen zu erreichen wurden Kryostaten der Firma HAAKE eingesetzt.

6.1.2 Chemikalien und Lösemittel

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen ACROS, FLUKA, MERCK, TCI, ABCR und SIGMA-ALDRICH bezogen und wurden, falls nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden im Vorfeld destilliert. Für wasserempfindliche Reaktionen wurden die Lösungsmittel nach gängigen Methoden absolutiert. Der verwendete Petrolether (PE) hat einen Siedebereich von 40 bis 60 °C.

6.1.3 Dünnschichtchromatographie und Säulenchromatographie

Zur Flashchromatographie wurde Kieselgel mit 40-63 µm Korngröße den Firmen MERCK und MACHERY & NAGEL verwendet. Es wurde meist mit einem Überdruck von 0.1-0.5 bar (Druckluft) gearbeitet. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch ebenfalls destilliert.

Die Folien für die Dünnschichtchromatographie zur Reaktionskontrolle wurden von der Firma MACHERY & NAGEL (Typ Sil G/UV₂₅₄) bezogen. Zur Sichtbarmachung der Substanzen standen eine UV-Lampe (Wellenlänge 254 nm), eine Iodkammer und verschiedene Anfärbereagenzien zur Verfügung.

Die verwendeten Anfärbereagenzien wurden folgendermaßen hergestellt:

Molybdatlösung:	2.5 g Ammoniummolybdat und 1.0 g Cersulfat in 90 mL Wasser und 10 mL konzentrierter Schwefelsäure.
Kaliumpermanganat-Lsg.:	3.0 g Kaliumpermanganat und 20 g Kaliumcarbonat in 5 mL NaOH (5 %ig) und 300 mL Wasser.
Vanillin-Lsg.:	2.0 g Vanillin in 100 mL Ethanol und 1 mL konzentrierte Schwefelsäure.

6.1.4 High Performance Liquid Chromatography

Die analytischen HPLC-MS Messungen wurden an einem Hewlett Packard HP 1100 durchgeführt. Dieser war mit einem ESI-Massenspektrometer G1946C der Firma AGILENT gekoppelt. Reaktionskontrollen wurden über eine reversed-phase Kieselgelsäule (Nucleosil 100-5 C-18 HD, ID 5 mm, 70.3 mm) der Firma Macherey & Nagel durchgeführt. Als Laufmittel wurden eine wässrige NaCl-Lsg. (5 mM) und Acetonitril verwendet. Dabei wurde ein Gradient von 0-10-15-17-20 min mit 20-80-80-99-99% (Acetonitril/H₂O) gefahren. Die Flussrate betrug konstant 0.5 mL/min bei einer Säulentemperatur von 25 °C. Die Detektion mit dem ESI-Spektrometer erfolgte im Positiv-Modus mit einer Fragmentorspannung von 40 eV. Die Zerstäuberkammer wurde mit einem Stickstoffstrom von 13 L/min betrieben. Unter diesen Bedingungen wurde im Massenspektrometer jeweils das [M+Na]⁺-Signal der Substanz detektiert.

6.1.5 NMR Analytik

Alle Spektren wurden mit einem BRUKER Avance III HD 400 bzw. 700 Spektrometer aufgenommen. Die Resonanzfrequenz entspricht 400 MHz für ¹H-Kerne und 100 MHz für ¹³C-Kerne bzw. 700 MHz für ¹H-Kerne und 176 MHz für ¹³C-Kerne. Die ¹³C-NMR-Spektren wurden stets ¹H-breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Kopplungskonstanten *J* sind in der Einheit [Hz] angegeben und die chemische Verschiebung δ in [ppm] relativ zum Lösungsmittel-Restsignal als internen Standard. Als Lösungsmittel wird CDCl₃ (referenziert auf δ_{H} : 7.25 ppm, δ_{C} : 77.0 ppm) oder C₆D₆ (referenziert auf δ_{H} : 7.16 ppm, δ_{C} : 128.0 ppm) verwendet. Die Multiplizitäten der Signale in den ¹H-Spektren wurden wie folgt angegeben: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), dd (Dublett von Dublett), t (Triplet), td (Triplet von Dublett), q (Quartett), qd (Quartett von Dublett), qu (Quintett), m (Multiplet).

Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale erfolgte mit Hilfe von ^{13}C -DEPT, H,H-COSY- und HSQC-Aufnahmen.

6.1.6 Massenspektrometrie

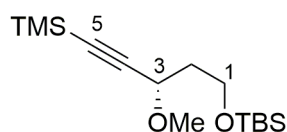
Die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) erfolgte an einem APEX II FT-ICR-Gerät der Firma BRUKER Daltonics oder an einem maXis 4G TOF HRMS-Gerät mit Elektronenspray-Ionisierung (ESI). Alle Signale werden als Masse zu Ladungsverhältnis (m/z) und deren Intensitäten relativ zum Basispeak (100%) angegeben.

6.1.7 Polarimetrie

Die Drehwerte der chiralen Verbindungen wurden an einem PERKIN-ELMER-341-Polarimeter gemessen. Die Messung wurde in einer Küvette mit der Länge von 1 dm und bei einer Temperatur von 20 °C durchgeführt. Die Drehwerte der Substanzen werden folgendermaßen angegeben: $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ (Konzentration c , Lösungsmittel), wobei die Konzentration in der Einheit [g/100 mL] angegeben wird.

6.2 Synthesvorschriften

(S)-tert-Butyl((3-methoxy-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)oxy)dimethylsilan (4-13a):



Propargylalkohol^{102b} **4-19** (0.05 g, 0.174 mmol, 1 eq) wird in DCM (1.75 mL) gelöst und im dunkeln mit dem Protonenschwamm (1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)-naphthalin, 0.112 g, 0.5 mmol, 3 eq) und dem Meerweinsalz (Me_3OBF_4 , 0.038 g, 0.262 mmol, 1.5 eq) versetzt. Dann wird für drei Tage unter Rückfluss erhitzt. Anschließend verdünnt man mit DCM (1.75 mL) wäscht man nacheinander mit 1 N HCl (0.75 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg. (0.75 mL) und ges. NaCl-Lsg. (0.75 mL), trocknet über MgSO_4 , filtriert und entfernt das Lösemittel am Vakuum. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/ Et_2O , 9:1) erhält man den Methylether **4-13a** (0.045 g, 0.15 mmol, 86%) als gelbes Öl.

R_f: 0.83 (PE/Et₂O, 9:1)

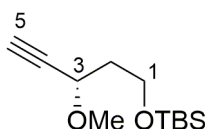
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.17 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.80–1.97 (m, 2H, 2-H), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.69–3.78 (m, 2H, 1-H), 4.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.4 (Si(CH₃)₂), 0.1 (Si(CH₃)₃), 18.3 (SiC_q), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 38.6 (C-2), 56.4 (C-1), 59.1 (C-3), 68.4 (OCH₃), 90.6 (C-5), 104.4 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₃₂O₂Si₂: 323.18330, gemessen 323.18380, Δ*m*_{rel} = 1.53 ppm.

Drehwert: [α]_D²⁰: -47.67 (c = 1, CHCl₃)

(3*S*)-tert-Butyl((3-methoxypent-4-yn-1-yl)oxy)dimethylsilan (4-13):



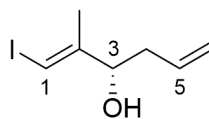
Der Methylether **4-13a** (0.015 g, 0.05 mmol, 1 eq) wird in MeOH (0.5 mL, 1 M) gelöst und mit K₂CO₃ (0.008 g, 0.06 mmol, 1.2 eq) versetzt. Dann wird für 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend verdünnt man mit Wasser (0.5 mL) und extrahiert die wässrige Phase mit DCM (3×1 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/Et₂O, 9:1) erhält man das Produkt **4-13** (0.007 g, 0.03 mmol, 60%) als gelbes Öl.

R_f: 0.7 (PE/Et₂O, 9:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.82–1.99 (m, 2H, 2-H), 2.42 (d, *J* = 2.0 Hz 1H, 5-H), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.69–3.79 (m, 2H, 1-H), 4.12 (dt, *J* = 6.1, 2.0 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC_q), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 38.7 (C-2), 56.5 (C-1), 58.8 (C-3), 67.8 (OCH₃), 73.7 (C-5), 82.7 (C-4).

Drehwert: [α]_D²⁰: -1.28 (c = 1, CHCl₃)

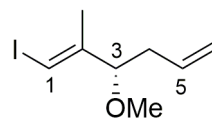
(3*S*,1*E*)-1-Iodo-2-methylhexa-1,5-dien-3-ol (4-43):

(–)-*B*-Methoxydiisopinoylcamphenylboran (0.95 g, 3 mmol, 1 eq) wird in Et₂O (11 mL) gelöst, auf –78 °C gekühlt und mit frisch synthetisiertem Allylmagnesiumbromid (0.4 mol/L in Et₂O, 7.5 mL, 1 eq) versetzt. Dann rührt man bei –78 °C für 15 Minuten, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für eine weitere Stunde. Im Anschluss kühlt man auf –78 °C, tropft den Aldehyd^{109, 107} **4-39** (0.59 g, 3 mmol, 1 eq) in Et₂O (6.5 mL) hinzu und rührt für 1.5 h bei –78 °C. Nachdem anschließend noch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, tropft man bei 0 °C langsam 3 M NaOH (4 mL), 30% H₂O₂ (1.6 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (1.3 mL) nacheinander hinzu. Anschließend rührt man für 14.5 Stunden bei Raumtemperatur, bevor man die wässrige Phase mit Et₂O (3×7 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 2:1) aufgereinigt. Man erhält den Homoallylkohol^{137, 118} **4-43** (0.41 g, 1.72 mmol, 57%) als farbloses Öl.

R_f: 0.27 (PE/Et₂O, 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.82 (s, 3H, 2-CH₃), 2.28–2.38 (m, 2H, 4-H), 4.20 (q, *J* = 3.8 Hz, 1H, 3-H), 5.11–5.17 (m, 2H, 6-H), 5.68–5.78 (m, 1H, 5-H) 6.29 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (2-CH₃), 35.4 (C-4), 75.3 (C-3), 78.4 (C-2), 118.7 (C-6), 133.6 (C-5), 149.0 (C-1).

(3*S*,1*E*)-1-Iodo-3-methoxy-2-methylhexa-1,5-dien (4-37):

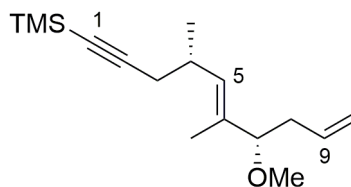
Der Alkohol **4-43** (2.71 g, 11.38 mmol, 1 eq) wird in THF (115 mL) gelöst und bei 0 °C mit NaH (60% in Mineralöl, 1.37 g, 22.77 mmol, 2 eq) versetzt. Nachdem 5 Minuten gerührt wurde, gibt man das Methyljodid (2.13 mL, 34.15 mmol, 3 eq) in einer Portion hinzu und lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2.5 Stunden wird die Reaktion über die Zugabe von Wasser (100 mL) beendet. Man extrahiert das Reaktionsgemisch mit Diethylether (3×75 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/Et₂O, 2:1) erhält man das Produkt **4-38** (2.53 g, 10 mmol, 88%) als gelbes Öl.

R_f: 0.83 (PE/Et₂O, 9:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.74 (s, 3H, 2-CH₃), 2.18–2.40 (m, 2H, 4-H), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, 3-H), 5.02–5.08 (m, 2H, 6-H), 5.64–5.74 (m, 1H, 5-H) 6.19 (s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.6 (2-CH₃), 38.2 (C-4), 56.4 (OCH₃), 79.2 (C-3), 85.7 (C-2), 117.1 (C-6) 134.0 (C-5), 147.4 (C-1).

Drehwert: [α]_D²⁰: −1.01 (c = 1, CHCl₃)

((4*S*,7*S*,5*E*)-7-Methoxy-4,6-dimethyldeca-5,9-dien-1-yl)-trimethylsilan (3-2):

Der Alkohol **4-62** (0.4 g, 1.61 mmol, 1 eq) wird in DCM (16 mL) gelöst und unter Lichtausschluss mit dem Protonenschwamm (1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)-naphthalin, 1.03 g, 4.8 mmol, 3 eq), sowie dem Meerweinsalz (Me₃OBF₄, 0.36 g, 2.4 mmol, 1.5 eq) versetzt. Dann rührt man unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur über Nacht. Anschließend verdünnt man mit DCM (16 mL) und wäscht nacheinander mit 1 M HCl (8 mL), ges.

NaHCO₃-Lsg. (8 mL) und ges. NaCl-Lsg. (8 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 9:1) aufgereinigt. Man erhält das Produkt **3-2** (0.32 g, 1.1 mmol, 76%) als farbloses Öl.

Rf: 0.79 (PE/Et₂O, 4:1)

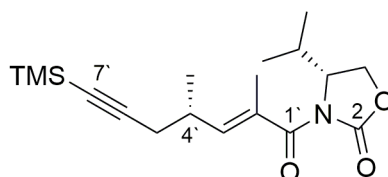
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.59 (s, 3H, 6-CH₃), 2.18 (dd, J = 6.6, 1.3 Hz, 2H, 3-H), 2.22–2.40 (m, 2H, 8-H), 2.68–2.73 (m, 1H, 7-H), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (t, J = 6.9 Hz, 1H, 4-H), 5.01–5.08 (m, 2H, 9-H), 5.20 (bd, J = 9.4 Hz, 1H, 9-H), 5.70–5.86 (m, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.1 (Si(CH₃)₃), 11.0 (7-CH₃), 20.4 (4-CH₃), 27.6 (C-8), 31.8 (C-4), 38.4 (C-3), 55.7 (OCH₃) 85.2 (C-1), 86.8 (C-7), 106.0 (C-2), 116.2 (C-10) 133.5 (C-9), 133.9 (C-6), 135.3 (C-5).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₂₈OSi: 287.18016, gemessen 287.18024, Δ_{rel} = 0.28 ppm.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -4.19 (c = 1, CHCl₃)

(4R)-3-(((4'S,2'E)-2,4-Dimethyl-7-(trimethylsilyl)-hept-2-en-6-ynoyl)-4-isopropoxyazazolidin-2-on (4-49):



Das Dienolat-Derivat **2-108** (1.81 g, 5.5 mmol, 1 eq) wird in DCM (40 mL) gelöst und unter Lichtausschluss mit (3-Iodoprop-1-yn-1-yl)trimethylsilan⁴⁵ **4-50** (3.93 g, 16.5 mmol, 3 eq) versetzt. Nachdem auf -80 °C gekühlt wurde, gibt man Silbertrifluoracetat (3.65 g, 16.5 mmol, 3 eq) und Bortrifluorid-Diethyletherat (0.14 mL, 1.1 mmol, 0.2 eq) hinzu. Anschließend lässt man auf -40 °C erwärmen und rührt für drei Tage. Die Reaktion wird über die Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) beendet, das Reaktionsgemisch über Celite gefiltert und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 5:1) aufgereinigt. Man erhält das Produkt **4-49** (1.135 g, 3.4 mmol, 62%) als weißen Feststoff.

Rf: 0.14 (PE/Et₂O, 5:1)

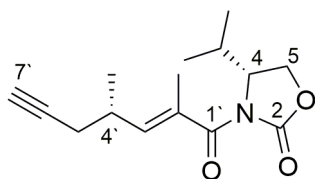
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4'-CH₃), 1.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, 2'-CH₃), 2.19–2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.28–2.23 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.35–2.42 (m, 1H, 5'-H), 2.69–2.80 (m, 1H, 4'-H), 4.17 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, 5-H), 4.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 4.49 (qu, *J* = 4.5 Hz, 1H, 4-H), 5.85 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H, 3'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.1 (Si(CH₃)₃), 13.9 (2'-CH₃), 14.9 (CH(CH₃)₂), 17.8 (CH(CH₃)₂), 18.7 (4'-CH₃), 26.4 (C-5'), 28.2 (CH(CH₃)₂), 32.1 (C-4'), 58.2 (C-4), 63.3 (C-5), 86.1 (C-6'), 104.8 (C-7'), 130.3 (C-2'), 141.7 (C-3'), 153.4 (C-2), 171.8 (C-1').

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₂₉NO₃Si: 358.18089, gemessen 358.18134, Δ_{m,rel} = 1.24 ppm.

Drehwert: [α]_D²⁰: -92.51 (c = 1, CHCl₃), Lit.: [α]_D²²: -34.3 (c = 1, CHCl₃)⁹⁶

(4R)-((4'S,2'E)-2',4'-Dimethylhept-2'-en-6'-ynoyl)-4-iso-propyloxazolidin-2-on (4-49b):



Das Dienolat **2-108** (10.55 g, 31.06 mmol, 1 eq) wird in DCM (230 mL) gelöst und unter Lichtausschluss mit (3-Iodoprop-1-yn-1-yl)trimethylsilan **4-50** (22.19 g, 93.19 mmol, 3 eq) versetzt. Nachdem auf -80 °C gekühlt wurde, gibt man Silbertrifluoracetat (20.58 g, 93.19 mmol, 3 eq) und Bortrifluorid-Diethyletherat (0.79 mL, 6.2 mmol, 0.2 eq) hinzu. Anschließend lässt man auf -40 °C erwärmen und rührt für drei Tage. Die Reaktion wird über die Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (230 mL) beendet, das Reaktionsgemisch über Celite gefiltert und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 5:1) aufgereinigt. Man erhält das Produkt **4-49b** (4.64 g, 17.6 mmol, 57%) als farbloses Öl.

R_f: 0.19 (PE/Et₂O, 5:1)

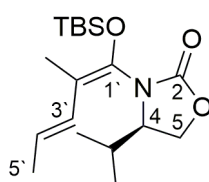
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4'-CH₃), 1.94 (d, 3H, *J* = 1.5 Hz, 2'-CH₃), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, 7'-H), 2.20 (ddd, *J* = 11.7, 7.6, 2.7 Hz, 1H, 5'-H), 2.31 (q, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.34–2.44 (m, 1H, 5'-H), 2.71–2.82 (m, 1H, 4'-H), 4.18 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, 5-H), 4.31 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz, 4-H), 4.50 (qu, *J* = 4.0 Hz, 1H, 5-H), 5.86 (dd, *J* = 9.7, 1.47 Hz, 1H, 3'-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13.9 ($2'$ - CH_3), 15.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.9 ($4'$ - CH_3), 25.2 (C-5'), 28.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.1 (C-4'), 58.4 (C-4), 63.5 (C-5), 69.8 (C-7'), 82.2 (C-6'), 130.7 (C-2'), 141.5 (C-3'), 153.6 (C-2), 171.9 (C-1').

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$: 286.14136, gemessen 286.14186, Δm_{rel} = 1.74 ppm.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -39.49 ($c = 0.1$, CHCl_3)

(4R)-3-[(1E,3E)-1'-((*tert*Butyldimethylsilyloxy)-2'-methyl-1',3'-pentadienyl-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (2-108):



Das Carboxylatderivat **4-54** (8.88 g, 39.4 mmol, 1 eq) wird in THF (400 mL) gelöst, auf -80 °C gekühlt und tropfenweise mit NaHMDS (2 M in Hexan, 30 mL, 60 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nachdem 90 Minuten bei -80 °C gerührt wurde, tropft man *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (17.82 g, 118.2 mmol, 3 eq) in THF (88 mL) hinzu und rührt für weitere 30 Minuten. Anschließend beendet man die Reaktion über die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lsg. (400 mL) und lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Dann extrahiert man mit Diethylether (3×200 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (250 mL) und ges. NaCl-Lsg. (250 mL), trocknet über MgSO_4 , filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum.

Das Rohprodukt wird über eine SiO_2 -Säule (PE/ Et_2O , 7:3) aufgereinigt. Man erhält das Produkt **2-108** (12.18 g, 35.87 mmol, 91%) als farbloses Öl.

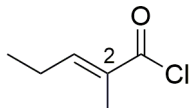
Rf: 0.62 (PE/ Et_2O , 7:3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.20 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (s, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.78–1.80 (m, 6H, $2'$ - CH_3 , $5'$ - CH_3), 1.91–2.00 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.98–4.03 (m, 1H, 4-H), 4.13 (dd, $J = 8.3, 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.32 (dd, $J = 8.7, 8.9$ Hz, 1H, 5-H), 5.64 (qd, $J = 15.4, 6.7$ Hz, 1H, $4'$ -H), 6.21 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $3'$ -H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.3 ($2'$ - CH_3), 16.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.8 (C-5'), 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 59.4 (C-4), 64.4 (C-5), 115.0 (C-2'), 124.4 (C-4'), 128.1 (C-3'), 134.6 (C-2).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +29.99 ($c = 1$, CHCl_3), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +58.8 ($c = 1$, CHCl_3)

(2E)-2-Methyl-2-pentensäurechlorid (4-53):



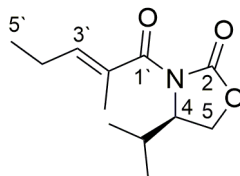
2-Methyl-2-pentensäure (10 g, 87.6 mmol, 1 eq) wird vorgelegt, unter Eiskühlung tropfenweise mit Thionylchlorid (12.7 mL, 175.2 mmol, 2 eq) versetzt und anschließend für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wird das überschüssige Thionylchlorid bei Normaldruck abdestilliert. Nach Aufreinigung mittels Vakuumdestillation (40 °C, 1 mbar) erhält man das Produkt^{17c} **4-53** (7.88 g, 59.43 mmol, 68%) als farbloses Öl.

Rf: 0.5 (PE/EA, 5:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 5-H), 1.89 (s, 3H, 2-CH₃), 2.25–2.33 (m, 2H, 4-H), 7.15–7.19 (m, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (C-5), 13.2 (2-CH₃), 22.9 (C-4), 132.2 (C-2), 154.2 (C-3), 169.3 (C-1).

(4R)-4-Isopropyl-3-[(2'E)-pent-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (4-54):



Das Oxazolidinon⁷⁷ *ent*-**2-101** (5.02 g 38.83 mmol, 1 eq) wird in THF (156 mL) gelöst, auf –80 °C gekühlt und tropfenweise mit ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 16.3 mL, 1.05 eq) versetzt. Nachdem 30 Minuten gerührt wurde, gibt man das Säurechlorid **4-53** (6.18 g, 46.6 mmol, 1.2 eq) in einer Portion zu und rührt für 30 Minuten bei –80 °C, gefolgt von 30 Minuten bei 0 °C. Dann wird die Reaktion über die Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. beendet (150 mL) und das organische Lösemittel im Vakuum eingengt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Na₂CO₃-Lsg. (150 mL), gefolgt

von ges. NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 5:1) aufgereinigt. Man erhält das Produkt **4-54** als weißen Feststoff (8.75 g, 38.8 mmol, quant.).

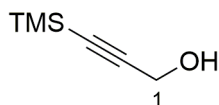
R_f: 0.37 (PE/Et₂O, 5:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, 5'-H), 1.88 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.14–2.22 (m, 2H, 4'-H), 2.29–2.40 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.15 (dd, *J* = 3.6, 5.4 Hz, 1H, 5-H), 4.29 (t, 1H, *J* = 8.9 Hz, 5-H), 4.47–4.52 (m, 1H, 4-H), 6.03–6.07 (dt, 1H, *J* = 1.3, 5.9 Hz, 2'-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.8 (2'-CH₃), 13.4 (CH₃CH₂), 14.9 (C-5'), 17.8 (CH(CH₃)), 21.6 (C-4'), 28.2 (CH(CH₃)), 58.2 (C-4), 63.3 (C-5), 130.2 (C-2'), 141.2 (C-3') 153.6 (C-2), 171.9 (C-1').

Drehwert: [α]²⁰_D: –29.59 (c = 1, CHCl₃), Lit.: [α]²⁰_D: –72.0 (c = 1, CHCl₃)

3-(Trimethylsilyl)-prop-2-yn-1-ol (**4-52**):



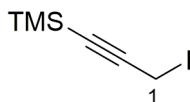
Propyn-1-ol (8.67 mL, 150 mmol, 1 eq) wird in THF (380 mL) gelöst, auf –78 °C gekühlt und tropfenweise mit ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 180 mL, 3 eq) versetzt. Nachdem 20 Minuten bei –78 °C gerührt wurde, tropft man zu der zähen Lösung Trimethylsilylchlorid (66.63 mL, 525 mmol, 3.5 eq) und rührt für weitere fünf Minuten, bevor man auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Nach einer Stunde beendet man die Reaktion über die Zugabe von Wasser (380 mL). Nun wird so lange HCl (10%) zugegeben, bis eine komplette Zersetzung des TMS-Ethers (DC; R_f 0.9 in Hexan/EtOAc 9:1, kein UV, lila bei Anfärben mit Vanillin) zu beobachten ist. Dann extrahiert man mit Diethylether (3×300 mL), wäscht mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (450 mL), trocknet über MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel bei 0 °C und minimal 13 mbar. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 9:1) aufgereinigt. Man erhält das Produkt⁴⁵ **4-52** (17.52 g, 91%) als farbloses Öl.

R_f: 0.28 (PE/EA, 10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.16 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.76 (bs, 1H, OH), 4.25 (s, 2H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 51.6 (C-1), 90.7 (C-3), 103.8 (C-2).

(3-Iodoprop-1-yn-1-yl)trimethylsilan (4-50):



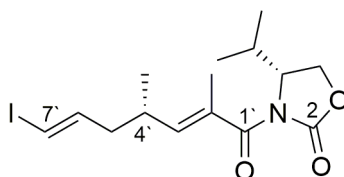
Triphenylphosphin (29.5 g, 112 mmol, 1.2 eq) wird in DCM (235 mL) gelöst, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und nacheinander mit Imidazol (9.6 g, 140 mmol, 1.5 eq), Iod (32.0 g, 126 mmol, 1.35 eq) und 3-(Trimethylsilyl)-prop-2-yn-1-ol **4-52** (12.0 g, 93.6 mmol, 1 eq) versetzt. Man rührt für 90 Minuten unter Lichtausschluss, bevor die Reaktion über die Zugabe von 20 %iger wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (200 mL) beendet wird. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase zweimal mit DCM (3×150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 13 mbar entfernt. Das Rohprodukt wird über eine SiO_2 -Säule (PE) aufgereinigt. Man erhält das Produkt⁴⁵ **4-50** (18.75 g, 78.7 mmol, 84%) als lichtempfindliches gelbes Öl.

R_f: 0.82 (PE/EA, 19:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.17 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.71 (s, 2H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -18.1 (C-1), -0.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 91.0 (C-2), 102.1 (C-3).

(4R)-3-((4S,2'E,6'E)-7-Iodo-2',4'-dimethylhepta-2',6'-dienoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (4-56):



Das Dienolat-Derivat **2-108** (92.2 mg, 0.272 mmol, 1 eq) wird in DCM (2 mL) gelöst und im Dunkeln mit (*E*)-1,3-Diodoprop-1-en **4-55** (239.5 mg, 0.815 mmol, 3 eq) versetzt. Nachdem auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt wurde, gibt man Silbertrifluoracetat (0.18 g, 0.815 mmol, 3 eq) und Bortrifluorid-Diethyletherat (7 μL , 0.054 mmol, 0.2 eq) hinzu. Anschließend lässt man auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen und rührt für drei Tage. Die Reaktion wird über die Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 mL) beendet, das Reaktionsgemisch über Celite gefiltert und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wird über eine SiO_2 -Säule (PE/ Et_2O , 5:1) aufgereinigt. Man erhält das Produkt **4-56** (74.3 mg, 0.19 mmol, 70%) als farbloses Öl.

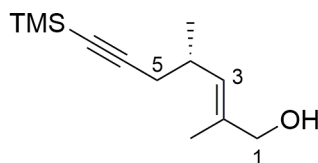
R_f: 0.18 (PE/ Et_2O , 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 4''- CH_3), 1.91 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.06–2.20 (m, 2H, 5'-H), 2.32–2.41 (m, 1H, 4'-H), 2.57–2.64 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.18 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, 5-H), 4.49–5.54 (m, 1H, 4-H), 4.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 3'-H), 6.08 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz, 7'-H), 6.51–6.60 (m, 1H, 6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.8 (2'- CH_3), 15.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.2 (4'- CH_3), 28.3 (C-4'), 32.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 42.3 (C-5'), 58.2 (C-4), 63.3 (C-5), 78.5 (C-7'), 130.0 (C-2'), 142.6 (C-3'), 143.9 (C-6'), 153.5 (C-2), 171.8 (C-1').

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{INO}_3$: 414.05366, gemessen 414.05400, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.81$ ppm.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +1.74 ($c = 1$, CHCl_3)

(4*S*,2*E*)-2,4-Dimethyl-7-(trimethylsilyl)-hept-2-en-6-yn-1-ol (4-61a):

Das Oxazolidinon **4-49** (1.19 g, 4.52 mmol, 1 eq) wird in THF (53 mL) gelöst und bei 0 °C mit Natriumborhydrid (0.85 g, 22.59 mmol, 5 eq) in Wasser (26 mL) versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für 22 Stunden. Dann beendet man die Reaktion über die Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL), extrahiert die wässrige Phase mit DCM (3×25 mL) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Nachdem filtriert und einrotiert wurde, reinigt man das Rohprodukt über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 1:1) auf. Man erhält den Allylalkohol **4-61a** (0.4 g, 3.59 mmol, 80%) als farbloses Öl.

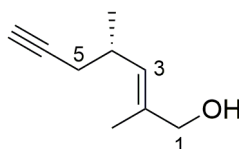
R_f: 0.59 (PE/Et₂O, 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.71 (s, 3H, 2-CH₃), 2.14–2.25 (m, 2H, 5-H), 2.61–2.27 (m, 1H, 4-H), 4.01 (s, 2H, 1-H), 5.25 (dq, *J* = 2.6, 1.2 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.3 (Si(CH₃)₃), 14.1 (2-CH₃), 20.2 (4-CH₃), 31.8 (C-4), 85.6 (C-6), 106.1 (C-7), 130.5 (C-3), 134.7 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₂OSi: 233.13321, gemessen 233.13359, Δ*m*_{rel} = 1.60 ppm.

Drehwert: [α]²⁰_D: -26.95 (c = 1, CHCl₃), Lit.: [α]²¹_D: -10.1 (c = 1, CHCl₃)

(4*S*,2*E*)-2,4-Dimethylhept-2-en-6-yn-1-ol (4-61b):

Das Oxazolidinon **4-49b** wird gemäß der Vorschrift für (4*S*,2*E*)-2,4-Dimethyl-7-(trimethylsilyl)-hept-2-en-6-yn-1-ol (**4-61a**) synthetisiert. Man erhält den Allylalkohol **4-61b** (1.01 g, 9.07 mmol, 52%) als farbloses Öl.

Rf: 0.50 (PE/Et₂O, 1:1)

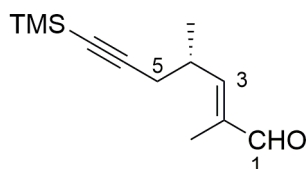
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.70 (s, 3H, 2-CH₃), 1.96 (t, J = 2.6 Hz, 1H, 7-H), 2.11–2.23 (m, 2H, 5-H), 2.61–2.72 (m, 1H, 4-H), 4.01 (s, 2H, 1-H), 5.30 (dq, J = 2.7, 1.22 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.0 (2-CH₃), 20.2 (4-CH₃), 26.3 (C-1) 31.5 (C-4), 68.8 (C-5), 69.3 (C-7), 83.1 (C-6), 130.3 (C-3), 134.9 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₉H₁₄O: 161.09369, gemessen 161.09388, Δm_{rel} = 1.22 ppm.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -37.99 (c = 1, CHCl₃)

(4*S*,2*E*)-2,4-Dimethyl-7-(trimethylsilyl)-hept-2-en-6-ynal (4-61c):



Der Alkohol **4-61a** (1.92 g, 9.1 mmol, 1 eq) wird in DCM (40 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit DMP (2.36 g, 5.55 mmol, 1.23 eq) versetzt. Die resultierende Lösung wird bei Raumtemperatur für 21 Stunden gerührt. Dann filtert man über Celite, wäscht das Filtrat mit einer Mischung aus ges. NaHCO₃-Lsg. und 10 %iger-Na₂S₂O₃-Lsg. (1:1, 40 mL), gefolgt von ges. NaCl-Lsg. (40 mL). Anschließend trocknet man über MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O 1:1) aufgereinigt. Man erhält den Aldehyd **4-61c** (1.54 g, 7.37 mmol, 81%) als farbloses Öl.

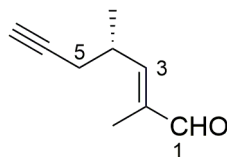
Rf: 0.81 (PE/Et₂O, 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.79 (d, J = 1.3 Hz, 3H, 2-CH₃), 2.27–2.40 (m, 2H, 5-H), 2.91–3.01 (m, 1H, 4-H), 6.33 (dd, J = 9.8, 1.4 Hz, 1H, 3-H), 9.42 (s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.2 (Si(CH₃)₃), 9.6 (2-CH₃), 19.3 (4-CH₃), 26.8 (C-5), 33.1 (C-4), 86.8 (C-6), 104.2 (C-7), 138.8 (C-2), 157.5 (C3), 195.6 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₀OSi: 247.11248, gemessen 247.11255, Δm_{rel} = 0.28 ppm.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -27.55 (c = 1, CHCl₃)

(4*S*,2*E*)-2,4-Dimethylhept-2-en-6-ynal (4-61d):

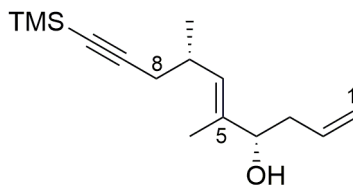
Der Alkohol **4-61b** (1 g, 9.07 mmol, 1 eq) wird in DCM (73 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit DMP (4.73 g, 11.15 mmol, 1.23 eq) versetzt. Die resultierende Lösung wird bei Raumtemperatur für 2.5 Stunden gerührt. Dann filtert man über Celite, wäscht das Filtrat mit einer Mischung aus ges. NaHCO₃-Lsg. und 10 %iger-Na₂S₂O₃-Lsg. (1:1, 50 mL), gefolgt von ges. NaCl-Lsg. (50 mL). Anschließend trocknet man über MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 1:1) aufgereinigt. Man erhält den Aldehyd **4-61d** (0.9 g, 73%) als farbloses Öl.

Rf: 0.71 (PE/Et₂O, 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.99 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, 7-H), 2.29–2.31 (m, 2H, 5-H), 2.89–3.00 (m, 1H, 4-H), 6.34 (dd, *J* = 9.7, 1H, 1.4 Hz, 3-H), 9.40 (s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.4 (2-CH₃), 19.0 (4-CH₃), 25.2 (C-5), 32.5 (C-4), 70.1 (C-6), 81.3 (C-7), 138.8 (C-2), 157.0 (C-3), 195.4 (C-1).

Drehwert: [α]_D²⁰: –39.34 (c = 1, CHCl₃)

(4*S*,7*S*,5*E*)-5,7-Dimethyl-10-(trimethylsilyl)-deca-1,5-dien-9-yn-4-ol (4-62):

Magnesiumspäne (3.69 g, 154 mmol, 5 eq) werden in einem Kolben vorgelegt und ausgeheizt. Dann überschichtet man diese mit Diethylether (9.5 mL) und tropft langsam über eine Stunde frisch destilliertes Allylbromid (2.7 mL, 31 mmol, 1 eq) in Diethylether (18 mL) hinzu. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird der Produktgehalt der Lösung mittels Titration bestimmt. Hierzu werden 0.5 mL der Grignardlösung mit 1 mL

Wasser versetzt. Das Gemisch wird mit einem Tropfen Phenolphthalein-Lösung (1% in Ethanol/Wasser 1:1) versetzt und gegen 1 N HCl titriert (0.35 mL HCl entspricht 0.35 mol/L Grignardlösungs-Konzentration). Das Grignardreagenz wird sofort weiter umgesetzt.

(-)-B-Methoxydiisopinoylcamphenylboran (4.86 g, 15.37 mmol, 1.5 eq) wird in Et₂O (40 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit frisch synthetisiertem Allylmagnesiumbromid (0.35 mol/L, 30 mL, 1 eq) versetzt. Dann rührt man bei -78 °C für 15 Minuten, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für eine weitere Stunde. Dann kühlt man auf -78 °C, tropft den Aldehyd **4-61c** (2.13 g, 10.24 mmol, 1eq) in Et₂O (20 mL) hinzu und rührt für 1.5 Stunden bei -78 °C. Nachdem anschließend noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde, tropft man bei 0 °C langsam 3 M NaOH (12.8 mL), 30% H₂O₂ (5.3 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (3.6 mL) nacheinander hinzu. Anschließend rührt man für 10 Stunden bei Raumtemperatur, bevor man die wässrige Phase mit Et₂O (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 4:1) aufgereinigt. Man erhält den Homoallylkohol **4-62** (2.25 g, 8.44 mmol, 88%) als farbloses Öl.

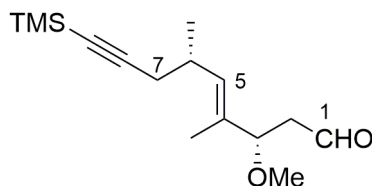
Rf: 0.27 (PE/Et₂O, 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 7-CH₃), 1.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 5-CH₃), 2.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, 3-H), 2.30–2.37 (m, 2H, 8-H), 2.61–2.72 (m, 1H, 7-H), 4.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, 4-H), 5.09–5.17 (m, 2H, 1-H), 5.26 (dt, 1H, *J* = 9.4, 1.1 Hz, 6-H), 5.74–5.84 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.3 (Si(CH₃)₃), 12.0 (5-CH₃), 20.3 (7-CH₃), 27.8 (C-3), 31.9 (C-7), 40.1 (C-8), 76.6 (C-10), 85.4 (C-4), 106.1 (C-9), 117.8 (C-1), 131.1 (C-2), 134.9 (C-5), 136.4 (C-6).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₂₆OSi: 273.16451, gemessen 273.16472, Δ_{mrel} = 0.77 ppm.

Drehwert: [α]_D²⁰: -12.96 (c = 1, CHCl₃)

(3*S*,6*S*,4*E*)-3-Methoxy-4,6-dimethyl-9-trimethylsilyl-4-en-8-ynal (4-63):

Das Alken **3-2** (0.05 g, 0.19 mmol, 1 eq) wird in einer Mischung aus Wasser und ^tBuOH (2.8 mL, 1:1) gelöst und bei 0 °C mit K₃Fe(CN)₆ (0.187 g, 0.57 mmol, 3 eq), K₂CO₃ (0.078 g, 0.57 mmol, 3 eq), und K₂OsO₄(OH)₂ (0.003 g, 0.009 mmol, 0.05 eq) versetzt. Dann lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht. Anschließend verdünnt man über die Zugabe von Wasser (3 mL) und Diethylether (3 mL), trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether (3×3 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das ölige Produkt wird sofort in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser (3.5 mL, 3:2) gelöst und bei 0 °C mit NaIO₄ (0.12 g, 0.57 mmol, 3 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0 °C gerührt, bevor man mit Wasser (3 mL) und Diethylether (3 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Nachdem säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 9:1) aufgereinigt wurde, erhält man den Aldehyd **4-63** (0.036 g, 0.14 mmol, 70%) als farbloses Öl.

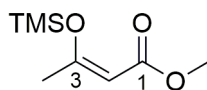
R_f: 0.43 (PE/Et₂O, 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.62 (s, 3H, 4-CH₃), 2.12–2.24 (m, 2H, 2-H), 2.43 (dq, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 2H, 7-H), 2.64–2.76 (m, 1H, 6-H), 3.21 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H, 3-H), 5.32 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 5-H), 9.75 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.3 (Si(CH₃)₃), 11.4 (4-CH₃), 20.5 (6-CH₃), 27.7 (C-2), 31.9 (C-7), 48.1 (C-6), 55.8 (OCH₃), 81.9 (C-3), 85.5 (C-8), 105.8 (C-9), 132.8 (C-4), 133.8 (C-5), 201.3 (C-1).

HRMS (ESI): [M+MeOH]⁺ berechnet für C₁₅H₂₆O₂Si: 321.18564, gemessen 321.18606, Δ*m*_{rel} = 1.27 ppm.

Drehwert: [α]²⁰_D: -7.84 (c = 1, CHCl₃)

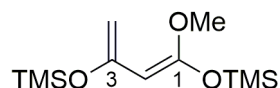
Methyl-3-((trimethylsilyl)oxy)-2-butenolat (4-68):

Frisch destillierter Acetessigsäuremethylester (3.24 mL, 30.1 mmol, 1 eq) wird in Hexan (60 mL) gelöst, mit Triethylamin (4.63 mL, 36.2 mmol, 1.2 eq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nachdem Trimethylsilylchlorid (4.24 mL, 33.2 mmol, 1.1 eq) langsam hinzugegeben wurde, lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht. Die Lösung wird über Celite gefiltert und einrotiert. Man erhält das Produkt^{94d} **4-68** (4.28 g, 22.7 mmol, 75%) als farbloses Öl, welches direkt weiter umgesetzt wird.

Sdp: 65 °C (16 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.27 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.27 (s, 3H, 4-H), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 5.14 (s, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.3 (Si(CH₃)₃), 20.8 (C-4), 50.8 (OCH₃), 99.4 (C-2), 168.5 (C-3), 170.1 (C-1).

1,3-Bis-((trimethylsilyl)oxy)-1-methoxybuta-1,3-dien (2-141):

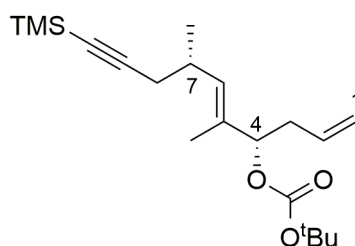
Diisopropylamin (1.6 mL, 11.3 mmol, 1.1 eq) wird in THF (30 mL) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Dann tropft man ⁿBuLi (2.5 M in Hexan, 11.3 mmol, 4.54 mL, 1.1 eq) hinzu und lässt auf 0 °C erwärmen. Nachdem erneut auf –78 °C gekühlt wurde, tropft man Methyl-3-((trimethylsilyl)oxy)-2-butenolat (**4-68**, 1.95 g, 10.3 mmol, 1 eq) zu und rührt 30 Minuten, bevor man langsam Trimethylsilylchlorid (1.79 mL, 14 mmol, 1.35 eq) zutropft. Man lässt das Reaktionsgemisch auf –40 °C erwärmen und rührt bei dieser Temperatur für 1.5 Stunden. Im Anschluss werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Hexan gewaschen und die resultierende Lösung filtriert. Nachdem erneut im Vakuum eingeeengt wurde, erhält man das Produkt^{94a, 94b, 125} **2-141** (2.21 g, 8.49 mmol, 82%) als farbloses Öl, welches ohne weitere Aufreinigung verwendet werden kann.

Sdp: 65 °C (1 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.20 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.29 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.99 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, 4-H), 4.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 4-H), 4.93 (s, 1H, 2-H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.4 (Si(CH₃)₃), 54.5 (OCH₃), 78.9 (C-2), 89.9 (C-4), 153.9 (C-3), 158.7 (C-1).

***tert*-Butyl-((4*S*,7*S*,5*E*)-5,7-dimethyl-10-trimethylsilyl-deca-1,5-dien-9-yn-4-yl)-carbonat (4-80):**



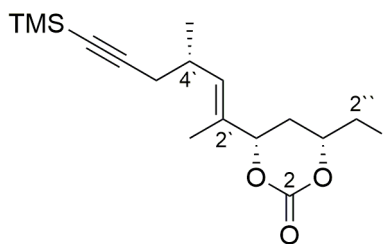
Der Alkohol **4-62** (0.15 g, 0.6 mmol, 1 eq) wird in THF (1.5 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit NaHMDS (2 M in THF, 0.4 mL, 0.78 mmol, 1.3 eq) versetzt. Nachdem 30 Minuten bei 0 °C gerührt wurde, gibt man (Boc)₂O (0.17 g, 0.78 mmol, 1.3 eq) hinzu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für 3 Stunden. Man beendet die Reaktion über die Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (1.5 mL) und extrahiert mit einer Mischung aus Diethylether und Hexan (1:1, 3×1.5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Nachdem das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 4:1) aufgereinigt wurde, erhält man das Carbonat **4-80** (0.119 g, 0.34 mmol, 56% bezogen auf die zurückgewonnene Eduktmenge) als farbloses Öl.

Rf: 0.74 (PE/Et₂O, 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 7-CH₃), 1.47 (s, 9H, ^tBuO), 1.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 5-CH₃), 2.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, 3-H), 2.34–2.51 (m, 2H, 8-H), 2.59–2.68 (m, 1H, 7-H), 4.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, 4-H), 5.03–5.13 (m, 2H, 1-H), 5.29 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 6-H), 5.67–5.77 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.1 (Si(CH₃)₃), 12.1 (5-CH₃), 19.9 (7-CH₃), 27.6 (OC(CH₃)₃), 27.8 (C-8), 31.8 (C-7), 37.6 (C-3), 81.5 (C-4), 81.7 (OC(CH₃)), 85.2 (C-10), 105.8 (C-9), 117.4 (C-1), 132.1 (C-5), 133.4 (C-2), 133.6 (C-6), 152.9 (C=O).

(4*R*,6*S*)-4-(Iodomethyl)-6-[(4'*S*,2'*E*)-4-methyl-7-trimethylsilylhept-7-en-6-yn-2-yl]-1,3-dioxan-2-on (4-81):



Das Carbonat **4-80** (0.07 g, 0.2 mmol, 1 eq) wird in Acetonitril (1 mL) gelöst, auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und unter Lichtausschluss mit Iod (0.15 g, 0.6 mmol, 3 eq) versetzt. Nachdem 5 Stunden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, kühlt man auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ und rührt über Nacht. Die Reaktion wird über die Zugabe von einer Mischung aus 10 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und ges. NaHCO_3 -Lsg. (1:1, 1 mL) beendet. Man trennt die Phasen, extrahiert mit Diethylether ($3 \times 1\text{ mL}$), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. (3 mL) und trocknet über MgSO_4 . Nachdem säulenchromatographisch (PE/ Et_2O , 1:1) aufgereinigt wurde, erhält man das cyclische Carbonat **4-81** (0.045 g, 0.11 mmol, 51% bezogen auf die zurückgewonnene Eduktmenge) als gelbes Öl.

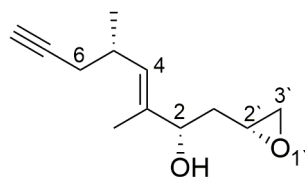
R_f: 0.29 (PE/ Et_2O , 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.13 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H, 4'- CH_3), 1.70 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.13–2.17 (m, 1H, 5-H), 2.18–2.23 (m, 2H, 5'-H), 2.26–2.29 (m, 1H, 5-H), 2.63–2.70 (m, 1H, 4'-H), 3.25 (dd, $J = 10.5, 7.6\text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 3.40 (dd, $J = 10.5, 4.4\text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 4.45–4.51 (m, 1H, 4-H), 4.80 (d, 1H, $J = 11.9\text{ Hz}$, 3'-H), 5.39 (d, $J = 9.8\text{ Hz}$, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 5.0 (C-2''), 11.6 (2'- CH_3), 19.8 (4'- CH_3), 27.2 (C-5), 31.8 (C-5'), 32.2 (C-4'), 82.6 (C-7'), 83.3 (C-4), 85.7 (C-6), 105.1 (C-6'), 130.6 (C-2'), 135.2 (C-3'), 148.4 (C-2).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{IO}_3\text{Si}$: 443.05099, gemessen 443.05083, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.36\text{ ppm}$.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -1.45 ($c = 0.1$, CHCl_3)

(1'R)-Oxiran (2S, 5S, 3E)-3,5-dimethyloct-3-en-7-yn-2-ol (4-77a):

Das Dioxanon **4-81** (0.045 g, 0.1 mmol, 1 eq) wird in Methanol (0.22 mL) gelöst, mit ausgeheiztem K_2CO_3 (0.044 g, 0.32 mmol, 3 eq) versetzt und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann verdünnt man über die Zugabe von Diethylether (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wird mit einer Mischung aus 10% $Na_2S_2O_3$ -Lsg. und ges. $NaHCO_3$ -Lsg. (1:1, 0.5 mL) gewaschen. Dann wird die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingengt. Nachdem säulenchromatographisch (PE/ Et_2O , 1:1) aufgereinigt wurde erhält man das Epoxid **4-77a** (0.015 g, 0.076 mmol, 71%) als farbloses Öl.

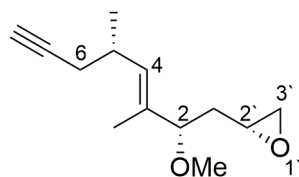
R_f: 0.37 (PE/ Et_2O , 1:1)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 5- CH_3), 1.66 (m, 4H, 3- CH_3 , 1-H), 1.83–1.89 (m, 1H, 1-H), 1.91 (s, 2H, 8-H), 2.13 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 2H, 6-H), 2.50 (q, J = 2.8 Hz, 1H, 2'-H), 2.60–2.71 (m, 1H, 5-H), 2.76 (t, J = 4.2 Hz, 1H, 2'-H), 2.99–3.04 (m, 1H, 1'-H), 4.25 (dd, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H, 2-H), 5.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 4-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 11.7 (3- CH_3), 20.0 (5- CH_3), 26.1 (C-6), 31.4 (C-5), 38.0 (C-1), 46.7 (C-2'), 50.3 (C-8), 69.1 (C-2), 75.7 (C-1'), 82.9 (C-7), 131.0 (C-3), 136.4 (C-4).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{12}H_{18}O_2$: 217.11990, gemessen 217.12024, Δm_{rel} = 1.54 ppm.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$: -5.97 (c = 1, $CHCl_3$)

(1'R)-Oxiran (2S, 5S, 3E)-2-methoxy-3,5-dimethyloct-3-en-7-yn-2-ol (4-77b):

Der Alkohol **4-77a** (0.07 g, 0.037 mmol, 1 eq) wird in DCM (0.006 mL) gelöst und unter Lichtausschluss mit dem Protonenschwamm (1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)-naphthalin, 0.023 g, 0.11 mmol, 3 eq), sowie dem Meerweinsalz (Me_3OBF_4 , 0.008 g, 0.006 mmol, 1.5 eq) versetzt. Dann rührt man unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur 3 Tage. Anschließend verdünnt man mit DCM (0.06 mL) und wäscht nacheinander mit 1 M HCl (0.03 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg. (0.03 mL) und ges. NaCl-Lsg. (0.3 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über eine SiO_2 -Säule (PE/ Et_2O , 4:1) aufgereinigt. Man erhält den Methylether **4-77b** (0.0026 g, 0.012 mmol, 34%) als farbloses Öl.

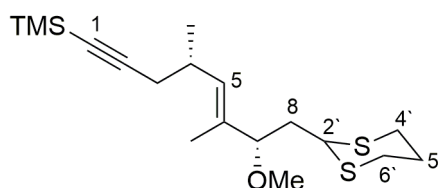
R_f: 0.56 (PE/ Et_2O , 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 5- CH_3), 1.61 (s, 3H, 3- CH_3), 1.74–1.90 (m, 2H, 1-H), 1.93 (t, J = 2.6 Hz, 1H, 8-H), 2.15–2.21 (m, 2H, 6-H), 2.50 (q, J = 2.7 Hz, 1H, 2'-H), 2.69–2.76 (m, 2H, 5-H), 2.95–2.97 (m, 1H, 1'-H), 3.19 (s, 1H, OCH_3), 3.63–3.67 (m, 1H, 2-H), 5.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.7 (3- CH_3), 20.3 (5- CH_3), 26.1 (C-5), 31.6 (C-6), 36.7 (C-1), 47.9 (C-1'), 49.7 (C-2'), 55.6 (OCH_3), 69.0 (C-8), 82.9 (C-2), 84.5 (C-7), 133.4 (C-3), 133.9 (C-4).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -1.62 (c = 1, CHCl_3)

((4*S*,7*S*,5*E*)-8-(1',3'-Dithian-2'-yl)-7-methoxy-4,6-dimethyloct-5-en-1-yn-1-yl)trimethylsilan (4-84):

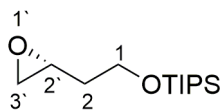


Der Aldehyd **4-63** (0.012 g, 0.046 mmol, 1 eq) wird in DCM (0.3 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit 1,3-Propanedithiol (0.012 mL, 0.115 mmol, 2.5 eq) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.015 mL, 0.115 mmol, 2.5 eq) versetzt. Nachdem eine Stunde bei 0 °C gerührt wurde, beendet man die Reaktion über die Zugabe von Wasser (0.3 mL). Man extrahiert die wässrige Phase mit DCM (3×0.5 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 10%iger NaOH (0.5 mL), gefolgt von ges. NaCl-Lsg. (0.5 mL) und trocknet über MgSO_4 . Nachdem filtriert und einrotiert wurde, wird das Rohprodukt über eine SiO_2 -Säule (PE/ Et_2O , 4:1) aufgereinigt. Man erhält das Dithian **4-84** (0.011 g, 0.031 mmol, 67%) als farbloses Öl.

R_f: 0.67 (PE/ Et_2O , 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.14 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.96–2.04 (m, 1H, 5'-H), 2.06–2.13 (m, 1H, 5'-H), 2.16 (dd, $J = 6.5, 2.8$ Hz, 2H, 8-H), 2.40–2.68 (m, 3H, 3-H, 4-H), 2.78–2.89 (m, 4H, 4'-H, 6'-H), 3.18 (s, 3H, OCH_3), 3.72–3.75 (m, 1H, 2'-H), 4.00–4.11 (m, 1H, 7-H), 5.26 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 11.2 (6- CH_3), 20.3 (4- CH_3), 26.0 (C-5'), 29.6 (C-4), 29.7 (C-4'/C-6'), 30.5 (C-3), 39.8 (C-8), 44.6 (C-2'), 55.9 (OCH_3), 82.9 (C-7), 86.3 (C-1), 105.9 (C-2), 133.1 (C-6) 133.6 (C-5).

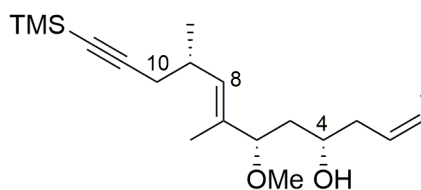
(2'R)-Triisopropyl(2-(oxiran-2-yl)ethoxy)silane (4-87):

Imidazol (1.89 g, 27.72 mmol, 2.2 eq) und Triisopropylsilylchlorid (3.48 mL, 16.38 mmol, 1.3 eq) werden in THF (36 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann tropft man den Epoxialkohol **4-86b** (1.11 g, 12.6 mmol, 1 eq) in THF (12 mL) hinzu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für 20 Stunden. Die Reaktion wird über die Zugabe von Wasser beendet (30 mL). Daraufhin wird 30 Minuten stark gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3×30 mL). Nachdem die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum eingengt wurden, wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 7:3) aufgereinigt. Man erhält den Silylether **4-87** (0.485 g, 1.98 mmol, 16%) als farbloses Öl.

Rf: 0.77 (PE/Et₂O, 7:3)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (s, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.20–1.29 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.69–1.84 (m, 3H, 2-H), 2.53 (q, *J* = 2.8 Hz, 1H, 3'-H), 2.79 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, 3'-H), 3.08–3.12 (m, 1H, 2'-H), 3.83–3.90 (m, 2H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 24.7 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 36.2 (C-2), 47.4 (C-3'), 50.3 (C-2'), 60.5 (C-1).

**(4S,6S,9S,7E)-6-Methoxy-7,9-dimethyl-12-(trimethylsilyl)dodeca-1,7-dien-11-yn-4-ol (4-89):**

(–)-B-Methoxydiisopinocampheylboran (0.67 g, 2.13 mmol, 1.5 eq) wird in Et₂O (5 mL) gelöst, auf –78 °C gekühlt und mit frisch synthetisiertem Allylmagnesiumbromid (0.45 mol/L in Et₂O, 3.15 mL, 1 eq) versetzt. Dann rührt man bei –78 °C für 15 Minuten, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für eine weitere Stunde. Anschließend kühlt man auf –78 °C, tropft den Aldehyd **4-63** (0.378 g, 1.42 mmol, 1 eq) in Et₂O (3 mL) hinzu und rührt für 1.5 Stunden bei –78 °C. Nachdem im Anschluss noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt

wurde, tropft man bei 0 °C langsam 3 M NaOH (2 mL), 30 % H₂O₂ (0.8 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (0.6 mL) nacheinander hinzu. Anschließend rührt man für 10 Stunden bei Raumtemperatur, bevor man die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3×3 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 4:1) aufgereinigt. Man erhält den Homoallylkohol **4-89** (0.34 g, 1.1 mmol, 77%) als farbloses Öl.

R_f: 0.33 (PE/Et₂O, 4:1)

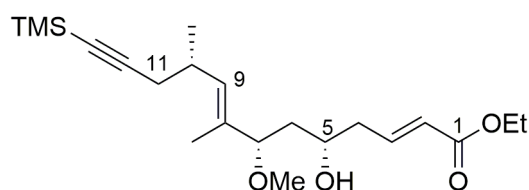
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.12 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.53–1.57 (m, 1H, 5-H), 1.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 7-CH₃), 1.68–1.76 (m, 1H, 5-H), 2.16 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, 10-H), 2.21–2.29 (m, 2H, 3-H), 2.63–2.72 (m, 1H, 9-H), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (q, *J* = 3.5 Hz, 1H, 6-H), 3.81–3.87 (m, 1H, 4-H), 5.04–5.10 (m, 2H, 1-H), 5.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 5.78–5.88 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.1 (Si(CH₃)₃), 11.1 (7-CH₃), 20.4 (9-CH₃), 27.6 (C-10), 31.8 (C-9), 40.3 (C-5), 42.1 (C-3), 55.5 (OCH₃), 71.2 (C-4), 85.3 (C-12), 88.1 (C-6), 105.8 (C-11), 117.2 (C-1), 133.3 (C-8), 133.6 (C-7), 134.9 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₃₂O₂Si: 331.20638, gemessen 331.20661, Δ_{m,rel} = 0.71 ppm.

Drehwert: [α]_D²⁰: –24.94 (c = 1, CHCl₃)

Ethyl-(5*S*,7*S*,10*R*,8*E*)-5-hydroxy-7-methoxy-8,10-dimethyl-13-(trimethylsilyl)tridec-2-en-12-ynoat (4-91**):**



Das Alken **4-89** (0.01 g, 0.032 mmol, 1 eq) wird in Toluol (1.6 mL) gelöst, mit Ethylacrylat (3.5 μL, 0.324 mmol, 10 eq) und dem Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator (1.2 mg, 0.018 mmol, 0.6 eq) versetzt. Dann heizt man auf 80 °C und rührt unter einem konstanten N₂-Strom für 45 Stunden. Dann wird die Reaktion beendet, in dem sie Luft ausgesetzt wird. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 1:1) aufgereinigt. Man erhält das Acrylat **4-91** (0.0035 g, 0.009 mmol, 29%) als gelbes Öl.

R_f: 0.43 (PE/Et₂O, 1:1)

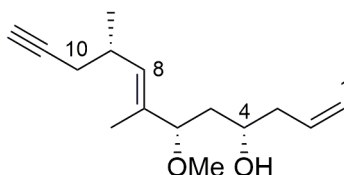
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.50–1.57 (m, 2H, 4-H), 1.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 8-CH₃), 2.18 (q, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 2H, 11-H), 2.28–2.44 (m, 2H, 6-H), 2.63–2.74 (m, 1H, 10-H), 3.21 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (dq, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H, 5-H), 3.98 (dd, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 1H, 7-H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 9-H), 5.89 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 2-H), 6.92–7.04 (m, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.3 (Si(CH₃)₃), 11.3 (8-CH₃), 14.4 (OCH₂CH₃), 20.5 (10-CH₃), 27.7 (C-11), 32.0 (C-10), 40.5 (C-6), 44.9 (C-4), 55.7 (OCH₃), 60.4 (OCH₂CH₃), 70.9 (C-7), 85.5 (C-12), 88.3 (C-5), 105.9 (C-13), 123.7 (C-2), 133.5 (C-9), 133.6 (C-8), 145.3 (C-3), 166.5 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₁H₃₆O₄Si: 403.22751, gemessen 403.2279, Δ*m*_{rel} = 0.97 ppm.

Drehwert: [α]_D²⁰: −5.77 (c = 1, CHCl₃)

(4*S*,6*S*,9*S*,7*E*)-6-Methoxy-7,9-dimethyldodeca-1,7-dien-11-in-4-ol (4-93):



Das TMS-Acetylen **4-89** (0.295 g, 0.96 mmol, 1 eq) wird in Methanol (3 mL) gelöst und mit K₂CO₃ (0.33 g, 2.39 mmol, 2.5 eq) versetzt. Nachdem 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, filtriert man über Celite und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Nachdem säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 4:1) aufgereinigt wurde, erhält man das terminale Alkin **4-93** (0.222 g, 0.94 mmol, 97%) als farbloses Öl.

R_f: 0.38 (PE/Et₂O, 4:1)

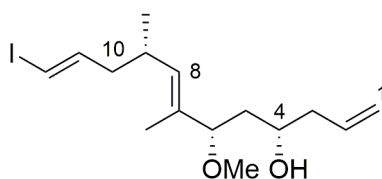
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.52–1.56 (m, 1H, 5-H), 1.57 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 7-CH₃), 1.67–1.76 (m, 1H, 5-H), 1.92 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, 12-H), 2.14 (dq, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 2H, 10-H), 2.17–2.28 (m, 2H, 3-H), 2.62–2.37 (m, 1H, 9-H), 3.18 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H, 6-H), 3.80–3.86 (m, 1H, 4-H), 5.04–5.11 (m, 2H, 1-H), 5.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 5.77–5.88 (m, 1H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.9 (7- CH_3), 20.2 (9- CH_3), 26.1 (C-3), 31.5 (C-9), 40.2 (C-5), 42.1 (C-10), 55.5 (OCH_3), 69.1 (C-12), 70.9 (C-4), 82.8 (C-11), 87.9 (C-6), 117.2 (C-1), 133.2 (C-7), 133.7 (C-8), 134.9 (C-2).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$: 259.16685, gemessen 259.16730, $\Delta m_{\text{rel}} = 1.74$ ppm.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -41.59 ($c = 1$, CHCl_3)

(4*S*,6*S*,7*E*,9*S*,11*E*)-12-Iodo-6-methoxy-7,9-dimethyldodeca-1,7,11-trien-4-ol (4-94):



Das Acetylen **4-93** (0.195 g, 0.83 mmol, 1 eq) wird in THF (0.5 mL) gelöst und bei 0 °C mit DIBAL-H (1M in Hexan, 0.83 mL, 0.83 mmol, 1 eq) versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für eine Stunde. In der Zwischenzeit wird Cp_2ZrCl_2 (0.29 g, 0.99 mmol, 1.2 eq) in einem zweiten Kolben vorgelegt, in THF (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann tropft man DIBAL-H (1M in Hexan, 0.99 mL, 0.99 mmol, 1.2 eq) hinzu und rührt 30 Minuten bei 0 °C. Im Anschluss wird die Diisobutylalkoxid-Lösung aus dem ersten Kolben zu der Cp_2ZrClH -Lösung des zweiten Kolbens getropft. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt bis die Lösung klar ist (~1 h). Anschließend kühlt man auf -78 °C und tropft Iod (0.21 g, 1.65 mmol, 2 eq) in THF (0.5 mL) zu. Nachdem über eine Stunde auf Raumtemperatur erwärmt wurde, gibt man ges. NH_4Cl -Lsg. (2 mL) dazu. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (3 mL) und ges. NaCl -Lsg. (3 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nachdem säulenchromatographisch (PE/ Et_2O , 4:1) aufgereinigt wurde, erhält man das Vinyljodid **4-94** (0.199 g, 0.55 mmol, 66%) als gelbes Öl.

R_f: 0.3 (PE/ Et_2O , 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 9- CH_3), 1.50–1.55 (m, 1H, 5-H), 1.53 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, 7- CH_3), 1.67–1.80 (m, 1H, 5-H), 1.90–2.09 (m, 2H, 10-H), 2.16–2.29 (m, 2H, 3-H), 2.47–2.54 (m, 1H, 9-H), 3.17 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (q, $J = 4.0$ Hz, 1H,

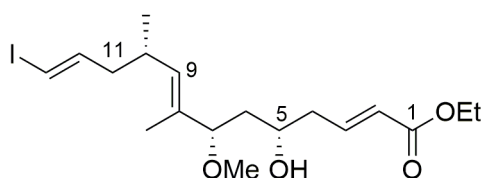
6-H), 3.77–3.84 (m, 1H, 4-H), 5.06–5.14 (m, 3H, 1-H, 8-H), 5.79–5.90 (m, 1H, 2-H), 5.94 (dt, $J = 14.3, 1.2$ Hz, 1H, 2-H), 5.95–5.99 (m, 1H, 12-H), 6.40 (dq, $J = 7.5, 7.1$ Hz, 1H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.9 (7- CH_3), 20.6 (9- CH_3), 31.7 (C-9), 40.4 (C-5), 42.1 (C-3), 43.5 (C-10), 55.5 (OCH_3), 70.9 (C-4), 75.4 (C-12), 87.8 (C-6), 117.4 (C-1), 133.4 (C-8), 133.7 (C-7), 134.9 (C-2), 144.8 (C-11).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{IO}_2$: 387.07915, gemessen 387.07918, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.08$ ppm.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -8.64 ($c = 1, \text{CHCl}_3$)

Ethyl(2*E*,5*S*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-5-hydroxy-13-iodo-7-methoxy-8,10-dimethyltrideca-2,8,12-trienoate (4-95):



Das Alken **4-94** (0.05 g, 0.14 mmol, 1 eq) wird in THF (10 mL) gelöst und mit Ethylacrylat (0.15 mL, 1.4 mmol, 10 eq) und dem Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator (1.7 mg, 0.003 mmol, 2 mol%) versetzt. Dann wird mit Hilfe zweier Kanülen Stickstoff durch die Lösung geblubbert und man erwärmt auf 80 °C. Über die nächsten 48 Stunden wird in regelmäßigen Abständen weiterer Katalysator in 2 mol%-Mengen zugegeben, bis am Ende 12 mol% zugesetzt wurden. Dann entfernt man das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Nachdem säulenchromatographisch (PE/ Et_2O , 1:1) aufgereinigt wurde, erhält man das Acrylat **4-95** (0.02 g, 0.047 mmol, 34%) als gelbes Öl.

R_f: 0.31 (PE/ Et_2O , 1:1)

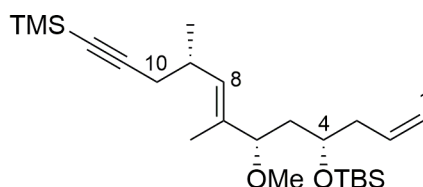
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10- CH_3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.46–1.51 (m, 1H, 6-H), 1.52 (s, 3H, 8- CH_3), 1.70–1.79 (m, 1H, 6-H), 1.89–1.97 (m, 1H, 11-H), 2.03–2.09 (m, 1H, 11-H), 2.30–2.43 (m, 2H, 4-H), 2.46–2.55 (m, 1H, 10-H), 3.17 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H, 7-H), 3.90–3.95 (m, 1H, 5-H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 9-H), 5.88 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 2-H), 5.93 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, 13-H), 6.38 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, 12-H), 6.98 (q, $J = 15.2$ Hz, 1H, 3-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.9 (8- CH_3), 14.3 (OCH_2CH_3), 20.6 (10- CH_3), 31.6 (C-10), 40.4 (C-4), 40.5 (C-6), 43.4 (C-11), 55.5 (OMe), 60.2 (OCH_2CH_3), 70.6 (C-5), 75.5 (C-2), 87.9 (C-7), 123.6 (C-13), 133.2 (C-8), 133.9 (C-9), 144.8 (C-12), 145.1 (C-3), 166.4 (C-1).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{IO}_4$: 459.10028, gemessen 459.10018, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.20$ ppm.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -7.41 ($c = 1$, CHCl_3)

***tert*-Butyl(((4*S*,6*S*,9*S*,7*E*)-6-methoxy-7,9-dimethyl-12-(trimethylsilyl)dodeca-1,7-dien-11-yn-4-yl)oxy)dimethylsilan (4-97):**



Der Alkohol **4-89** (0.14 g, 0.45 mmol, 1 eq) wird in DCM (1.2 mL) gelöst und mit Imidazol (0.06 g, 0.9 mmol, 2 eq) versetzt. Nachdem auf 0 °C gekühlt wurde, gibt man TBSCl (0.089 g, 0.56 mmol, 1.3 eq) hinzu. Dann rührt man 23 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird über die Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lsg. (1 mL) beendet. Man extrahiert die wässrige Phase mit DCM (3×1 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. (2 mL) und trocknet über MgSO_4 . Nachdem filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde, reinigt man das Rohprodukt über eine SiO_2 -Säule (PE/ Et_2O , 4:1) auf. Man erhält den Silylether **4-97** (0.175 g, 0.41 mmol, 85%) als farbloses Öl.

R_f: 0.79 (PE/ Et_2O , 4:1)

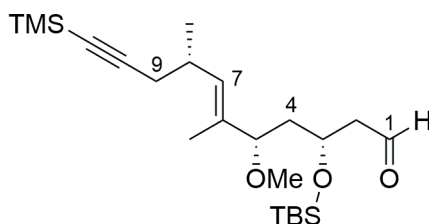
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.13 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H, 9- CH_3), 1.49–1.57 (m, 1H, 5-H), 1.54 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 7- CH_3), 1.70–1.76 (m, 1H, 5-H), 2.15–2.17 (m, 2H, 10-H), 2.18–2.36 (m, 2H, 3-H), 2.65–2.69 (m, 1H, 9-H), 3.13 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, 6-H), 3.76 (q, $J = 5.8$ Hz, 1H, 4-H), 4.99–5.05 (m, 2H, 1-H), 5.19 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 8-H), 5.76–5.86 (m, 1H, 2-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.12 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 10.9 (7- CH_3), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 20.4 (9- CH_3), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 27.6 (C-10), 31.9 (C-9), 40.9 (C-5), 41.7 (C-3), 55.5 (OCH₃), 69.2 (C-4), 84.0 (C-6), 85.3 (C-12), 105.9 (C-11), 116.9 (C-1), 133.2 (C-8), 133.9 (C-7), 135.2 (C-2).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{24}H_{46}O_2Si_2$: 445.29285, gemessen 445.29301, $\Delta m_{rel} = 0.35$ ppm.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$: -5.77 ($c = 1$, $CHCl_3$)

(3*R*,5*S*,8*S*,6*E*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methoxy-6,8-dimethyl-11-(trimethylsilyl)undec-6-en-10-inal (4-98):



Das Alken **4-97** (0.13 g, 0.31 mmol, 1 eq) wird in einer Mischung aus Wasser und t BuOH (4.62 mL, 1:1) gelöst und bei 0 °C mit $K_3Fe(CN)_6$ (0.302 g, 0.92 mmol, 3 eq), K_2CO_3 (0.127 g, 0.92 mmol, 3 eq), und $K_2OsO_4(OH_2)_2$ (0.006 g, 0.015 mmol, 0.05 eq) versetzt. Dann lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht. Anschließend verdünnt man über die Zugabe von Wasser (2 mL) und Diethylether (2 mL), trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether (3×2 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das ölige Produkt wird sofort in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser (5.5 mL, 3:2) gelöst und bei 0 °C mit $NaIO_4$ (0.196 g, 0.92 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0 °C gerührt, bevor man mit Wasser (2.5 mL) und Diethylether (2.5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (3×3 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (4 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und einrotiert. Nachdem säulenchromatographisch (PE/Et $_2$ O, 4:1) aufgereinigt wurde, erhält man den Aldehyd **4-98** (0.082 g, 0.19 mmol, 63%) als gelbes Öl.

R_f: 0.38 (PE/Et $_2$ O, 4:1)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, Si(CH $_3$) $_2$), 0.06 (s, 3H, Si(CH $_3$) $_2$), 0.12 (s, 9H, Si(CH $_3$) $_3$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH $_3$) $_3$), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 8-CH $_3$), 1.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 6-CH $_3$), 1.59–1.63 (m, 1H, 4-H), 1.84–1.92 (m, 1H, 4-H), 2.14–2.17 (m, 2H, 9-H), 2.54–2.59 (m, 2H, 2-H), 2.61–2.70 (m, 1H, 8-H), 3.11 (s, 3H, OCH $_3$), 3.55 (dd, $J = 8.9, 3.5$

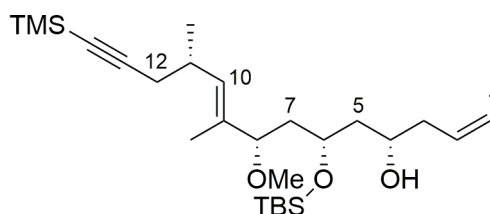
Hz, 1H, 5-H), 4.31–4.36 (m, 1H, 3-H), 5.19 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 7-H), 9.78 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, 1-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 10.2 (6- CH_3), 20.4 (8- CH_3), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.6 (C-9), 31.8 (C-8), 41.9 (C-4), 50.5 (C-2), 55.5 (OCH_3), 65.7 (C-3), 83.2 (C-5), 85.2 (C-11), 105.8 (C-10), 133.0 (C-7), 133.8 (C-6), 202.4 (C-1).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2$: 447.27212, gemessen 447.27226, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.33$ ppm.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -17.26 ($c = 1$, CHCl_3)

(4*S*,6*S*,8*S*,11*S*,9*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-methoxy-9,11-dimethyl-14-(trimethylsilyl)tetradeca-1,9-dien-13-yn-4-ol (4-99):



Magnesiumspäne (3.69 g, 154 mmol, 5 eq) werden in einem Kolben vorgelegt und ausgeheizt. Dann überschichtet man diese mit Diethylether (9.5 mL) und tropft langsam über 1 Stunde frisch destilliertes Allylbromid (2.7 mL, 31 mmol, 1 eq) in Diethylether (18 mL) hinzu. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird der Produktgehalt der Lösung mittels Titration bestimmt. Hierzu wird 0.5 mL der Grignardlösung mit 1 mL Wasser versetzt. Das Gemisch wird mit einem Tropfen Phenolphthalein-Lösung (1% in Ethanol /Wasser 1:1) versetzt und gegen 1 N HCl titriert (0.45 mL HCl entspricht 0.45 mol/L Grignardlösungs-Konzentration). Das Grignardreagenz wird sofort weiter umgesetzt.

(–)-*B*-Methoxydiisopinocampheylboran (0.09 g, 0.28 mmol, 1.5 eq) wird in Et_2O (1 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit frisch synthetisiertem Allylmagnesiumbromid (0.45 mol/L, 0.43 mL, 1 eq) versetzt. Dann rührt man bei -78 °C für 15 Minuten, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für eine weitere Stunde. Dann kühlt man auf -78 °C, tropft den Aldehyd **4-98** (0.08 g, 0.19 mmol, 1 eq) in Et_2O (0.4 mL) hinzu und rührt für 1.5 Stunden bei -78 °C. Nachdem anschließend noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, tropft man bei 0 °C langsam 3 M NaOH (0.3 mL), 30 % H_2O_2 (0.11 mL) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (0.08 mL)

nacheinander hinzu. Anschließend rührt man für 10 Stunden bei Raumtemperatur, bevor man die wässrige Phase mit Et₂O (3×0.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 4:1) aufgereinigt. Man erhält den Homoallylalkohol **4-99** (0.035 g, 0.075 mmol, 39%) als farbloses Öl.

R_f: 0.14 (PE/Et₂O, 4:1)

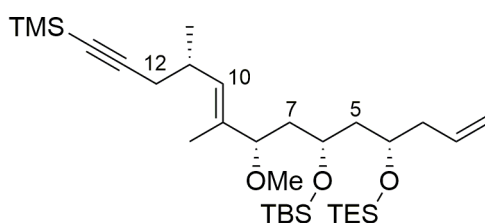
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.1 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.12 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 11-CH₃), 1.49–1.53 (m, 1H, 7-H), 1.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.56–1.58 (m, 1H, 5-H), 1.71–1.76 (m, 1H, 5-H), 1.82–1.89 (m, 1H, 7-H), 2.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, 12-H), 2.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, 3-H), 2.61–2.69 (m, 1H, 11-H), 3.10 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (dd, *J* = 9.5, 3.2 Hz, 1H, 8-H), 3.79–3.84 (m, 1H, 4-H), 4.03–4.09 (m, 1H, 6-H), 5.07–5.12 (m, 2H, 1-H), 5.17 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 7-H), 5.78–5.89 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.7 (Si(CH₃)₂), –3.9 (Si(CH₃)₂), 0.1 (Si(CH₃)₃), 11.2 (9-CH₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 20.4 (11-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₂), 27.5 (C-12), 31.8 (C-11), 42.0 (C-3), 42.5 (C-7), 55.5 (OCH₃), 70.1 (C-4), 70.4 (C-6), 83.4 (C-8), 85.2 (C-14), 105.8 (C-13), 117.2 (C-1), 132.7 (C-10), 134.0 (C-9), 135.0 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₅₀O₃Si: 489.31907, gemessen 489.31914, Δ*m*_{rel} = 0.14 ppm.

Drehwert: [α]_D²⁰: –22.79 (c = 1, CHCl₃)

(4*S*,6*R*,8*S*,11*S*,9*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-methoxy-9,11-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)-13-(trimethylsilyl)tridec-1,9-dien-13-yn-1 (4-100):



Der Alkohol **4-99** (0.044 g, 0.09 mmol, 1 eq) wird in DCM (1 mL) gelöst und mit 2,6-Lutidin (27 μL, 0.24 mmol, 2.5 eq) versetzt. Dann tropft man TESOTf (25 μL, 0.11 mmol, 1.2 eq) hinzu. Nachdem zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, beendet man die Reaktion über die Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lsg. (1 mL). Man extrahiert die wässrige Phase mit

DCM (3×1 mL) und trocknet über MgSO₄. Nachdem filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde, reinigt man das Rohprodukt über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 200:1 → 100:1) auf. Man erhält den Silylether **4-100** (0.047 g, 0.081 mmol, 77%) als farbloses Öl.

Rf: 0.91 (PE/Et₂O, 4:1)

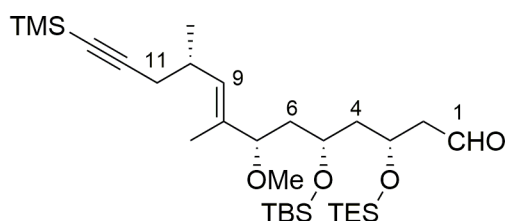
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.59 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)), 1.04 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H, 11-CH₃), 1.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.58–1.63 (m, 1H, 5-H), 1.68–1.82 (m, 1H, 5-H), 2.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, 3-H), 2.27–2.33 (m, 2H, 12-H), 2.63–2.68 (m, 1H, 11-H), 3.09 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H, 4-H), 3.85–3.89 (m, 1H, 6-H), 3.90–3.94 (m, 1H, 8-H), 5.02 (bs, 1H, 1-H), 5.05 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 11-H), 5.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 10-H), 5.81–5.89 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −4.5 (Si(CH₃)₂), −4.1 (Si(CH₃)₂), 0.1 (Si(CH₃)₃), 5.1 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.9 (Si(CH₂CH₃)₃), 11.2 (9-CH₃), 17.6 (SiC(CH₃)₃), 17.9 (11-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 27.5 (C-12), 31.8 (C-11), 41.1 (C-7), 42.5 (C-3), 44.0 (C-5), 55.5 (OCH₃), 67.2 (C-4), 68.9 (C-6), 87.5 (C-8), 88.8 (C-14), 105.9 (C-13), 116.8 (C-1), 132.4 (C-2), 134.3 (C-9), 135.2 (C-10).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₂H₆₄O₃Si₃: 603.40555, gemessen 603.40477, Δ_{mrel} = 1.28 ppm.

Drehwert: [α]_D²⁰: −12.7 (c = 0.1, CHCl₃)

(3*R*,5*R*,7*S*,10*S*,8*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methoxy-8,10-dimethyl-3-((triethylsilyl)oxy)-13-(trimethylsilyl)tridec-8-en-12-ynal (4-101**):**



Das Alken **4-100** (0.015 g, 0.025 mmol, 1 eq) wird in einer Mischung aus Wasser und ^tBuOH (0.7 mL, 1:1) gelöst und bei 0 °C mit K₃Fe(CN)₆ (0.025 g, 0.076 mmol, 3 eq), K₂CO₃ (0.014 g, 0.076 mmol, 3 eq), und K₂O₈O₄(OH₂)₂ (0.0005 g, 0.001 mmol, 0.05 eq) versetzt. Dann lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht. Anschließend verdünnt man über die Zugabe von Wasser (0.5 mL) und Diethylether (0.5 mL), trennt die Phasen und

extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether (3×0.5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (1 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das ölige Produkt wird sofort in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser (0.8 mL, 3:2) gelöst und bei 0 °C mit NaIO₄ (0.016 g, 0.076 mmol, 3 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0 °C gerührt, bevor man mit Wasser (1 mL) und Diethylether (1 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3×1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (2 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Nachdem säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 4:1) aufgereinigt wurde, erhält man den Aldehyd **4-101** (0.007 g, 0.011 mmol, 46%) als gelbes Öl.

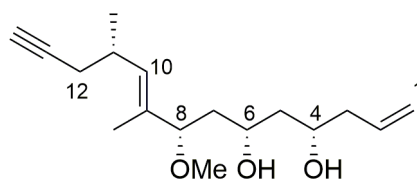
Rf: 0.56 (PE/Et₂O, 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.60 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.46–1.52 (m, 1H, 6-H), 1.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.74–1.79 (m, 2H, 4-H), 1.81–1.85 (m, 1H, 6-H), 2.43–2.49 (m, 2H, 2-H, 11-H), 2.56–2.61 (m, 2H, 2-H, 11-H), 2.64–2.69 (m, 1H, 10-H), 3.10 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (dd, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 1H, 7-H), 3.83–3.88 (m, 1H, 3-H), 4.35–4.42 (m, 1H, 5-H), 5.17 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, 9-H), 9.81 (dd, *J* = 3.3, 2.1 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.6 (Si(CH₃)₂), –4.1 (Si(CH₃)₂), 0.1 (Si(CH₃)₃), 5.0 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.8 (Si(CH₂CH₃)₃), 11.2 (8-CH₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 20.4 (10-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 29.7 (C-11), 31.8 (C-10), 42.1 (C-6), 44.5 (C-4), 50.2 (C-2), 55.5 (OCH₃), 65.9 (C-5), 67.0 (C-3), 83.3 (C-7), 85.2 (C-13), 105.9 (C-12), 132.5 (C-9), 134.2 (C-8), 202.5 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₆₂O₄Si₃: 637.41103, gemessen 637.41038, Δ*m*_{rel} = 1.01 ppm.

Drehwert: [α]_D²⁰: –22.0 (c = 0.1, CHCl₃)

(4*S*,6*S*,8*S*,11*S*,9*E*)-8-methoxy-9,11-dimethyltetradeca-1,9-dien-13-yne-4,6-diol (4-102):

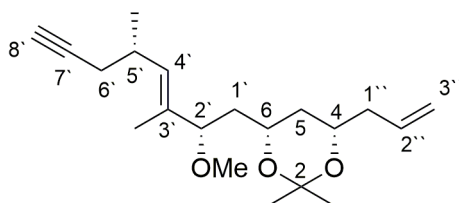
Das Alken **4-99** (0.03 g, 0.071 mmol, 1 eq) wird in THF (1 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit TBAF (1 M in THF, 0.08 mL, 0.078 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nachdem zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, gibt man Eis dazu und extrahiert das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (3×1 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Nachdem säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 4:1) aufgereinigt wurde, erhält man den Alkohol **4-102** (0.014 g, 0.051 mmol, 72%) als gelbes Öl.

R_f: 0.32 (PE/Et₂O, 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 11-CH₃), 1.50–1.55 (m, 3H, 5-H, 7-H), 1.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.74–1.84 (m, 1H, 7-H), 1.93 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, 14-H), 2.12–2.15 (m, 3H, 3-H), 2.17–2.19 (m, 2H, 12-H), 2.63–2.70 (m, 1H, 11-H), 3.18 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (dd, *J* = 9.9, 3.5 Hz, 1H, 8-H), 3.87–3.93 (m, 1H, 6-H), 4.02–4.11 (m, 1H, 4-H), 5.05–5.10 (m, 2H, 1-H), 5.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 10-H), 5.77–5.87 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.9 (9-CH₃), 20.2 (11-CH₃), 26.0 (C-3), 31.4 (C-11), 41.3 (C-7), 42.1 (C-12), 42.8 (C-5), 55.5 (OCH₃), 69.2 (C-14), 71.4 (C-6), 72.8 (C-4), 82.7 (C-13), 87.9 (C-8), 117.3 (C-1), 133.3 (C-10), 133.6 (C-9), 135.0 (C-2).

(4*S*,6*S*)-4-allyl-6-((2*S*,5*S*,*E*)-2-methoxy-3,5-dimethyloct-3-en-7-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane (4-103):



Das Diol **4-102** (0.014 g, 0.051 mmol, 1 eq) wird in DCM (0.5 mL, 0.1 M) gelöst und bei Raumtemperatur mit 2,2-Dimethoxypropan (0.094 mL, 0.076 mmol, 3 eq) und PPTS (0.001 g, 0.005 mmol, 0.1 eq) versetzt. Dann rührt man drei Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend beendet man die Reaktion über die Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (0.5 mL), trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit DCM (3×0.5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (0.5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Nachdem säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 4:1) aufgereinigt wurde, erhält man das Acetal **4-103** (0.0099 g, 0.011 mmol, 61%) als gelbes Öl.

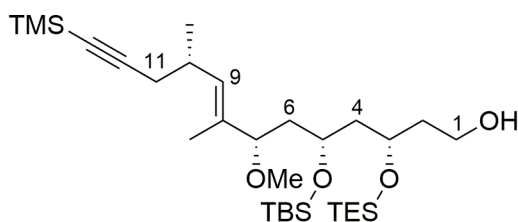
R_f: 0.66 (PE/Et₂O, 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 5'-CH₃), 1.12-1.15 (m, 1H, 5-H), 1.37 (s, 3H, 1-CH₃), 1.40 (s, 3H, 1-CH₃), 1.44 (dt, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 1H, 5-H), 1.47–1.52 (m, 1H, 1'-H), 1.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.77–1.84 (m, 1H, 1'-H), 1.92 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, 8'-H), 2.09–2.18 (m, 3H, 1''-H, 6'-H), 2.25–2.34 (m, 1H, 6'-H), 2.67–2.75 (m, 1H, 5'-H), 3.14 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 6-H), 3.80–3.86 (m, 1H, 4-H), 5.02–5.09 (m, 2H, 3''-H), 5.22 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 4'-H), 5.74-5.84 (m, 1H, 2''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.4 (3'-CH₃), 20.0 (2-CH₃), 20.4 (5'-CH₃), 26.2 (C-1''), 30.2 (2-CH₃), 31.7 (C-5'), 36.4 (C-5), 39.9 (C-1'), 40.8 (C-6'), 55.5 (OCH₃), 65.8 (C-4), 68.7 (C-8'), 69.1 (C-2'), 83.1 (C-7'), 83.2 (C-6), 98.5 (C-2), 117.0 (C-3''), 133.6 (C-3'), 133.9 (C-4'), 134.2 (C-2'').

Drehwert: [α]_D²⁰: -9.77 (c = 0.1, CHCl₃)

(3*S*,5*R*,7*S*,10*S*,8*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methoxy-8,10-dimethyl-3-((triethylsilyl)oxy)-13-(trimethylsilyl)tridec-8-en-12-yn-1-ol (4-104):



Der Aldehyd **4-101** (0.007 g, 0.011 mmol, 1 eq) wird in EtOH (0.1 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit NaBH₄ (0.001 g, 0.018 mmol, 1.6 eq) versetzt. Nachdem zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, beendet man die Reaktion über die Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lsg. (0.5 mL). Man extrahiert die wässrige Phase mit Ethylacetat (3×0.5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (1 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde, reinigt man das Rohprodukt über eine SiO₂-Säule (PE/Et₂O, 4:1) auf. Man erhält den Alkohol **4-104** (0.0044 g, 0.008 mmol, 73%) als farbloses Öl.

Rf: 0.2 (PE/Et₂O, 4:1)

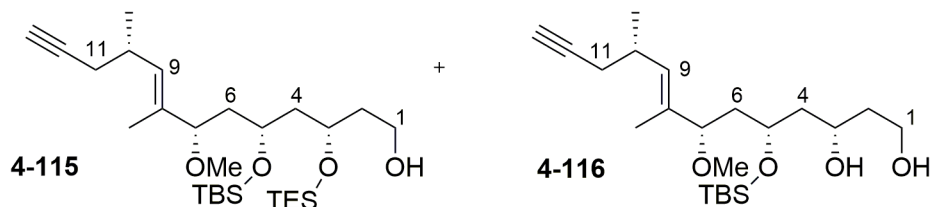
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.62 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)), 0.87 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.41-1.50 (m, 2H, 6-H), 1.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.61-1.71 (m, 1H, 2-H), 1.79-1.91 (m, 3H, 2-H, 4-H), 2.16 (dd, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 2H, 11-H), 2.62-2.69 (m, 1H, 10-H), 3.11 (s, 3H, OMe), 3.56 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 1H, 7-H), 3.69-3.78 (m, 1H, 1-H), 3.80-3.86 (m, 2H, 1-H, 5-H), 4.10-4.16 (m, 1H, 3-H), 5.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.1 (Si(CH₃)₂), 0.1 (Si(CH₃)₃), 5.0 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.8 (Si(CH₂CH₃)₃), 11.2 (8-CH₃), 17.9 (Si(CH₃)₃), 20.4 (10-CH₃), 25.8 (Si(CH₃)₃), 29.7 (C-11), 31.8 (C-10), 36.9 (C-2), 42.3 (C-4), 43.2 (C-6), 55.5 (OCH₃), 60.4 (C-1), 67.2 (C-5), 69.8 (C-3), 83.4 (C-7), 85.2 (C-13), 105.9 (C-12), 132.5 (C-9), 134.3 (C-8).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₆₄O₄Si₃: 607.40046, gemessen 607.40041, Δ_{rel} = 0.08 ppm.

Drehwert: [α]_D²⁰: -25.72 (c = 0.1, CHCl₃)

(3*S*,5*R*,7*S*,10*S*,8*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methoxy-8,10-dimethyl-3-((triethylsilyl)oxy)tridec-8-en-12-yn-1-ol (4-105) und (3*S*,5*R*,7*S*,10*S*,8*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methoxy-8,10-dimethyltridec-8-en-12-yn-1,3-diol (4-106):



Der Alkohol **4-104** (0.0044 g, 0.008 mmol, 1 eq) wird in MeOH (0.1 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit K_2CO_3 (0.13 g, 1M Lsg. in MeOH) versetzt. Nachdem drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, filtriert man über Celite und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird über eine SiO_2 -Säule (PE/ Et_2O , 4:1) aufgereinigt. Man erhält das terminale Alkin **4-105** (0.5 mg, 0.98 μ mol 12%) als farbloses Öl, neben dem TES-entschützten Produkt **4-106** (2.6 mg, 6.5 μ mol 63%).

4-105:

R_f: 0.26 (PE/ Et_2O , 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.02 (s, 3H, $Si(CH_3)_3$), 0.04 (s, 3H, $Si(CH_3)_3$), 0.62 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H, $Si(CH_2CH_3)$), 0.87 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.97 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H, $Si(CH_2CH_3)$), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 10- CH_3), 1.46–1.50 (m, 2H, 6-H), 1.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.63–1.73 (m, 1H, 2-H), 1.77–1.83 (m, 3H, 2-H, 4-H), 1.93 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, 13-H), 2.12–2.15 (m, 2H, 11-H), 2.62–2.70 (m, 1H, 10-H), 3.11 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (dd, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 1H, 7-H), 3.69–3.78 (m, 1H, 1-H), 3.79–3.86 (m, 2H, 1-H, 5-H), 4.09–4.14 (m, 1H, 3-H), 5.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 9-H).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{28}H_{56}O_4Si_2$: 535.36093, gemessen 535.36071, $\Delta m_{rel} = 0.42$ ppm.

4-106:

R_f: 0.13 (PE/ Et_2O , 4:1),

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.10 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.11 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.87 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 10- CH_3), 1.50–1.54 (m, 2H, 6-H), 1.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.68–1.73 (m, 1H, 2-H), 1.80–1.90 (m, 3H, 2-H, 4-H), 1.93 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, 13-H), 2.13 (dd, $J = 6.6, 2.7$ Hz, 2H, 11-H), 2.65–2.71 (m, 1H, 10-H), 3.11 (s, 3H,

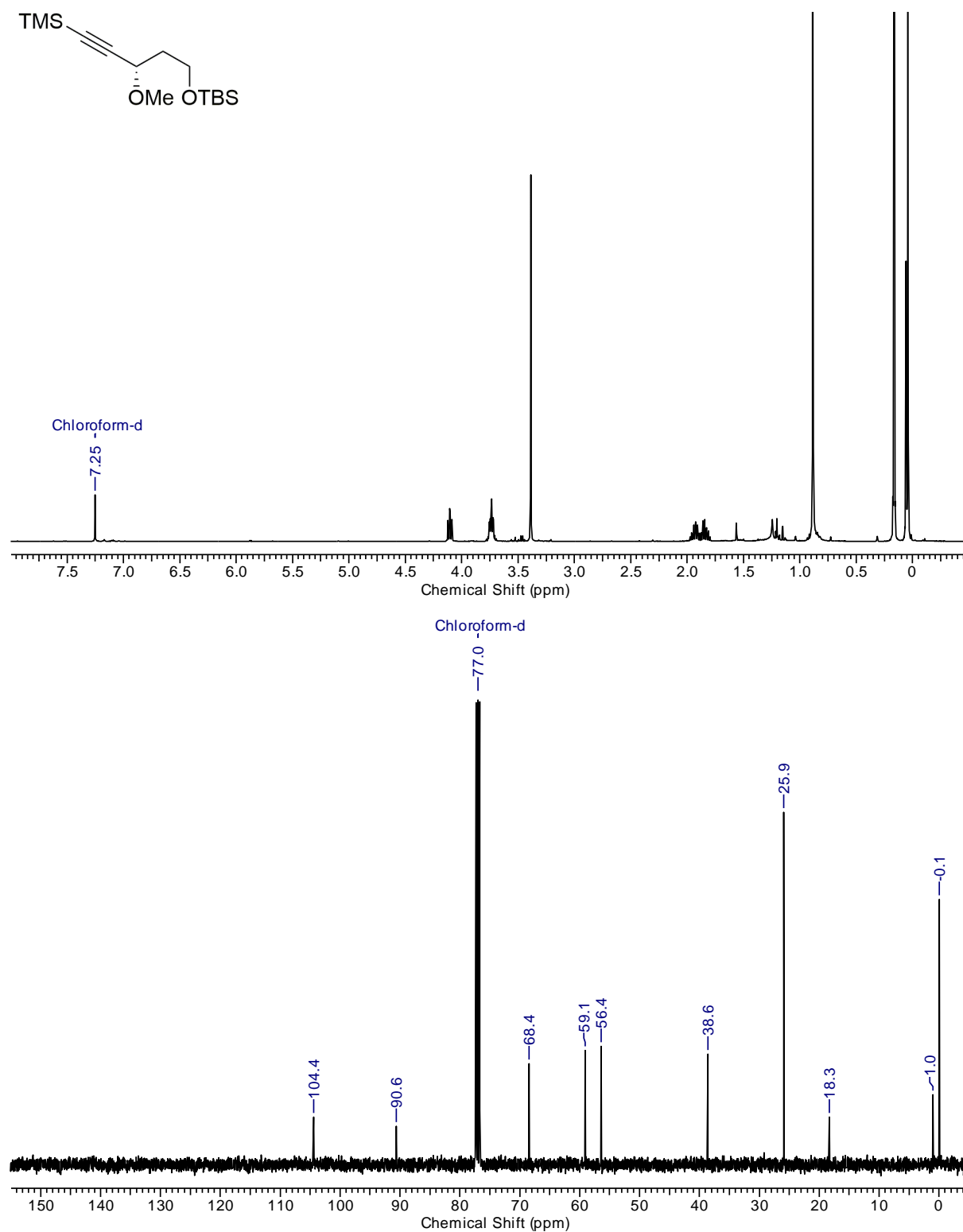
OCH₃), 3.53 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H, 7-H), 3.61–3.67 (m, 1H, 1-H), 3.81–3.84 (m, 2H, 1-H, 5-H), 4.01–4.07 (m, 1H, 3-H), 5.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 9-H).

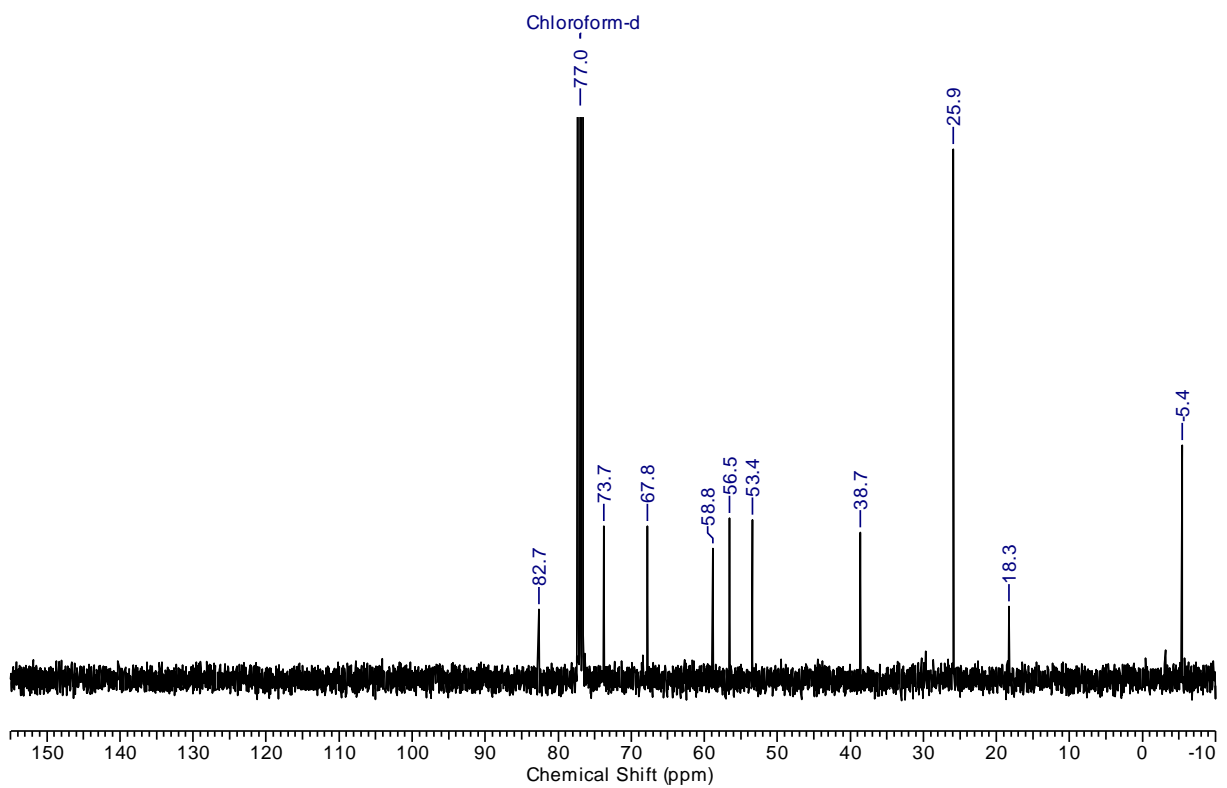
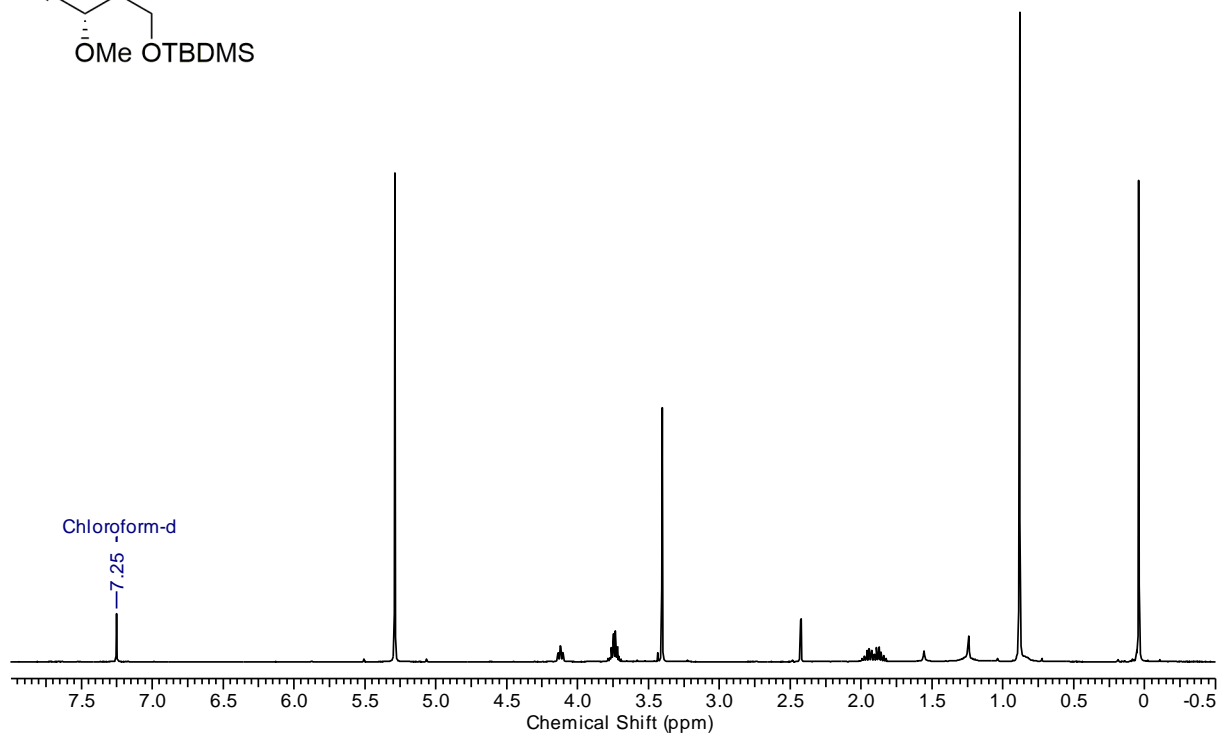
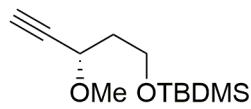
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₄₂O₄Si: 421.27449, gemessen 421.27449, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.07$ ppm.

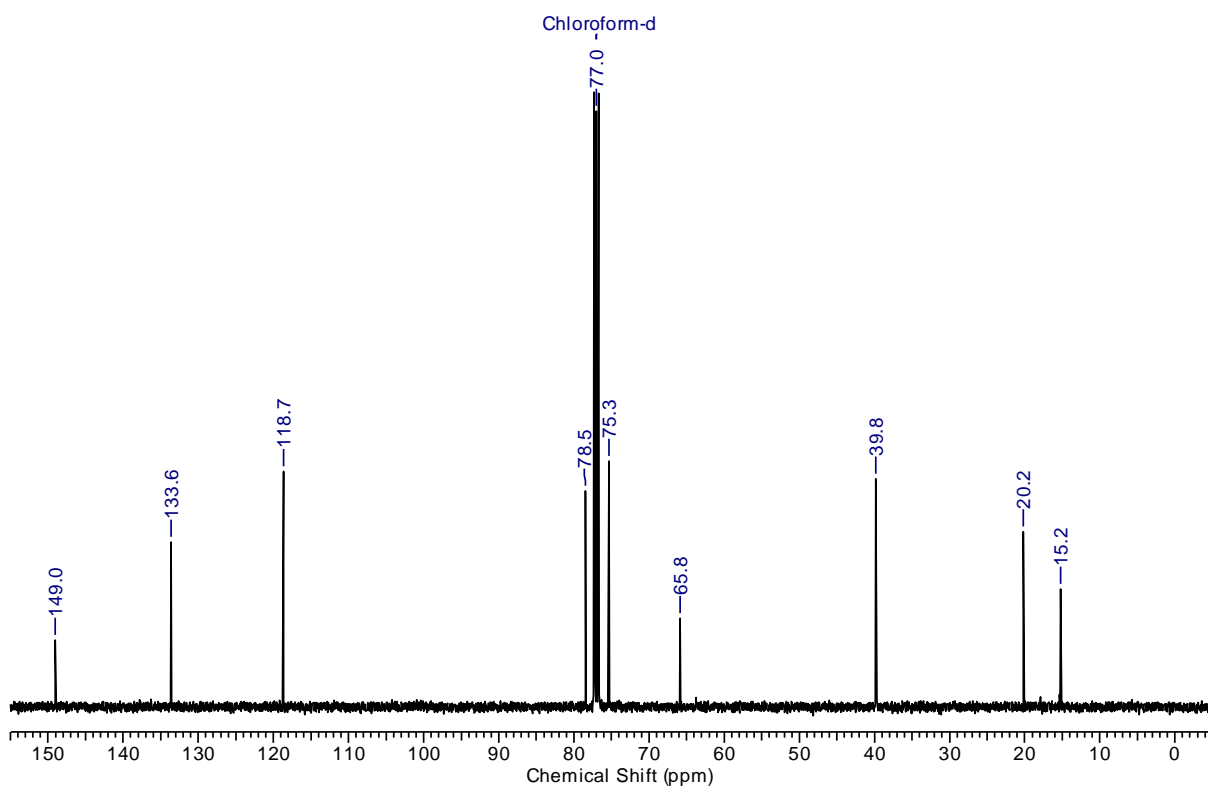
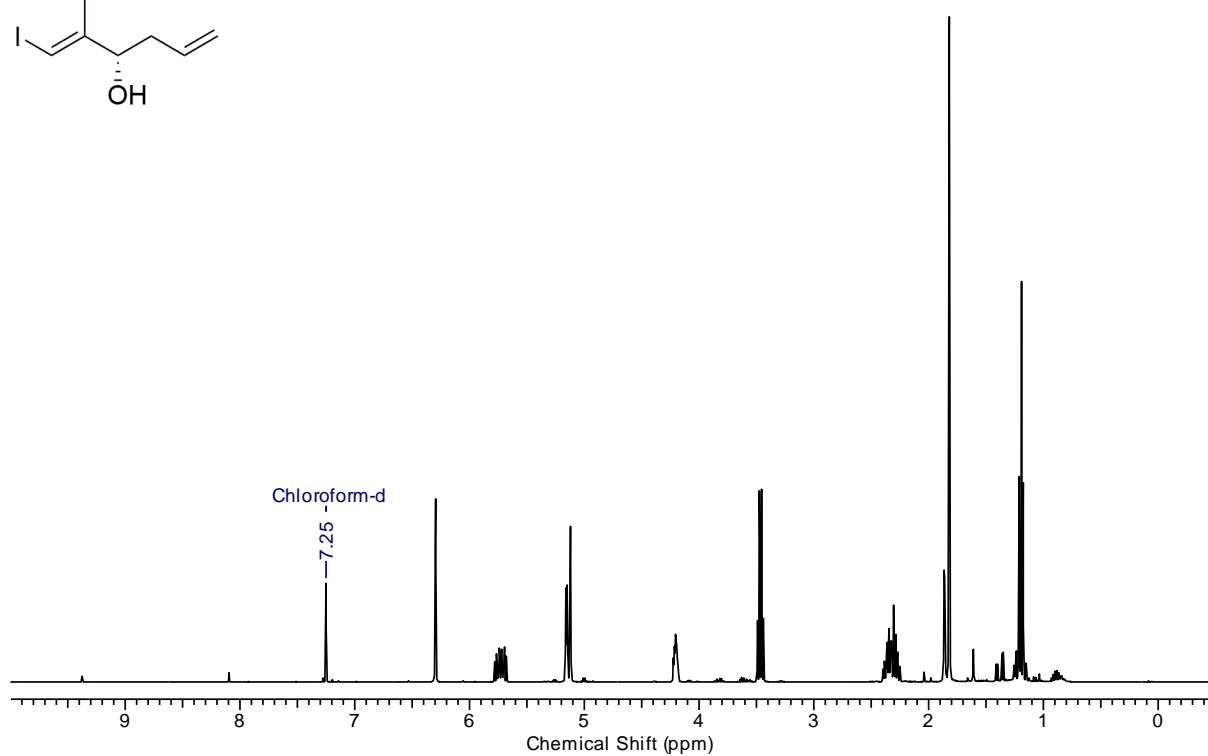
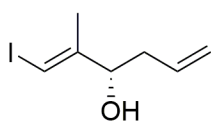
7 Anhang

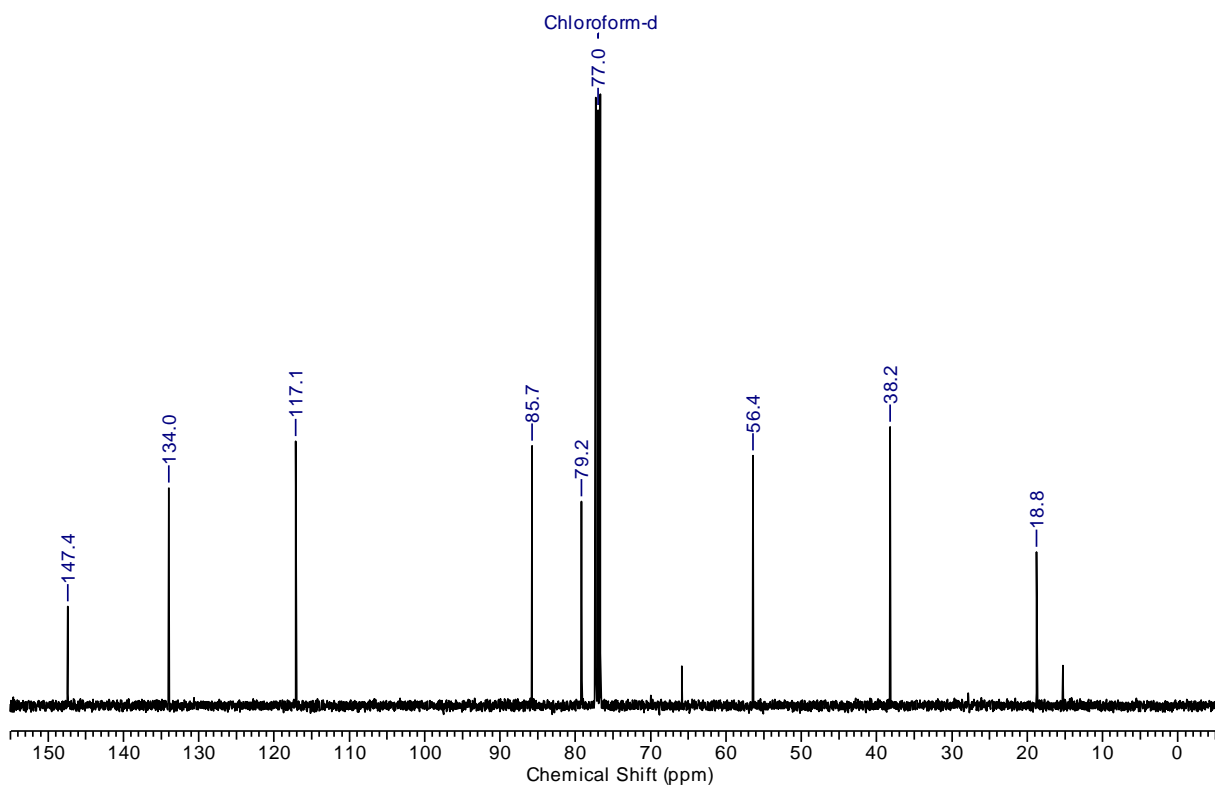
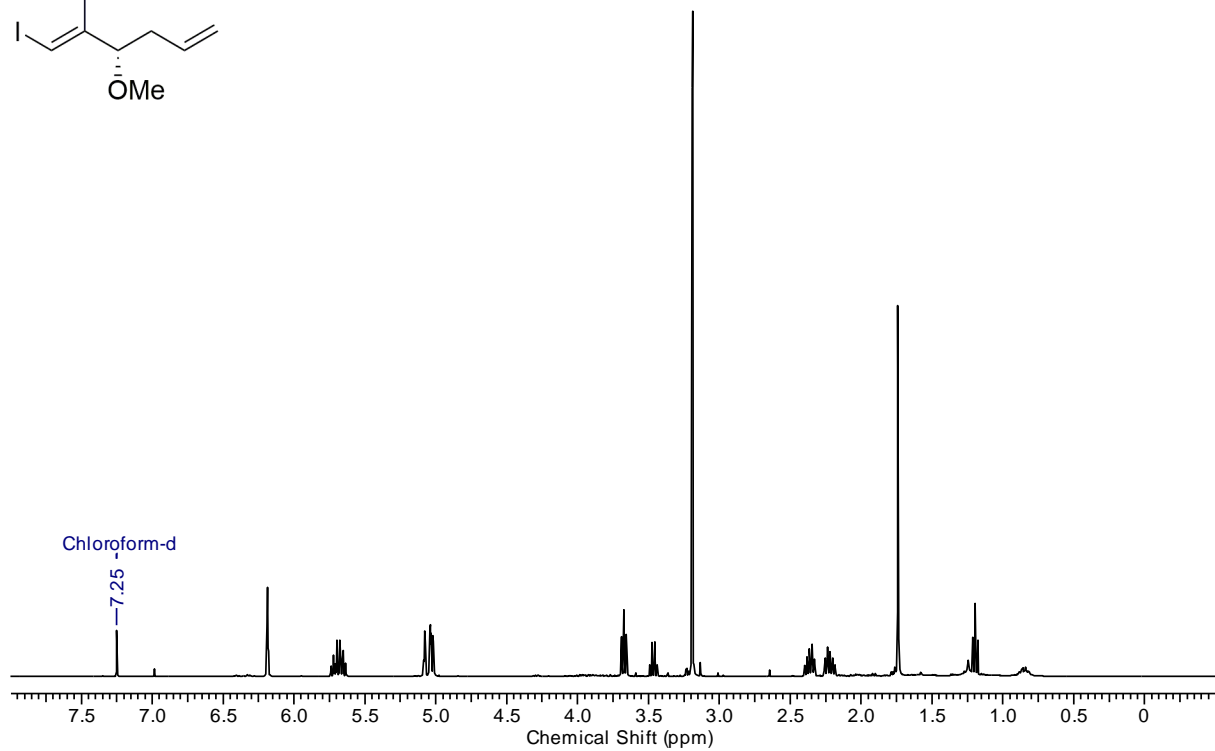
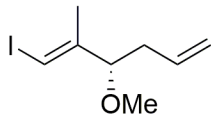
7.1 NMR-Spektren

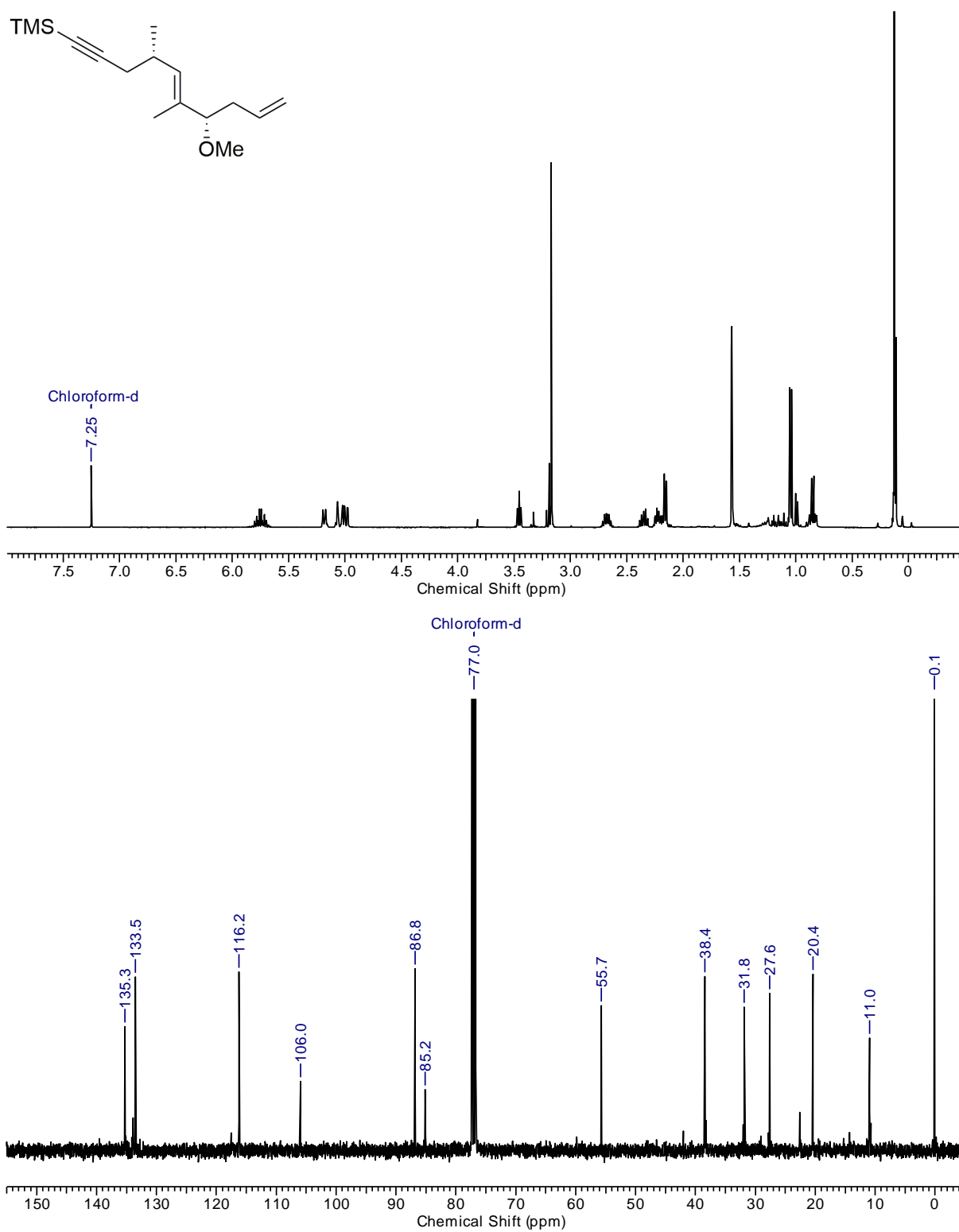
(3*S*)-*tert*-Butyl((3-methoxy-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)oxy)dimethylsilan (4-13a):



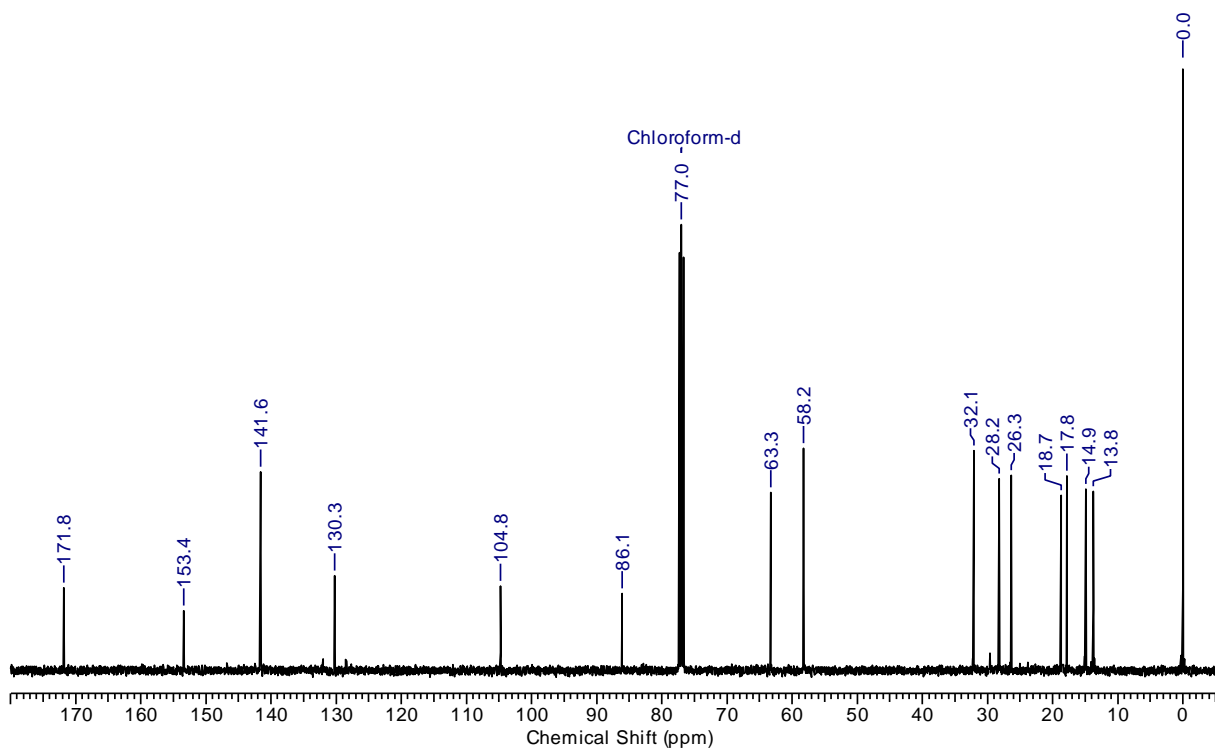
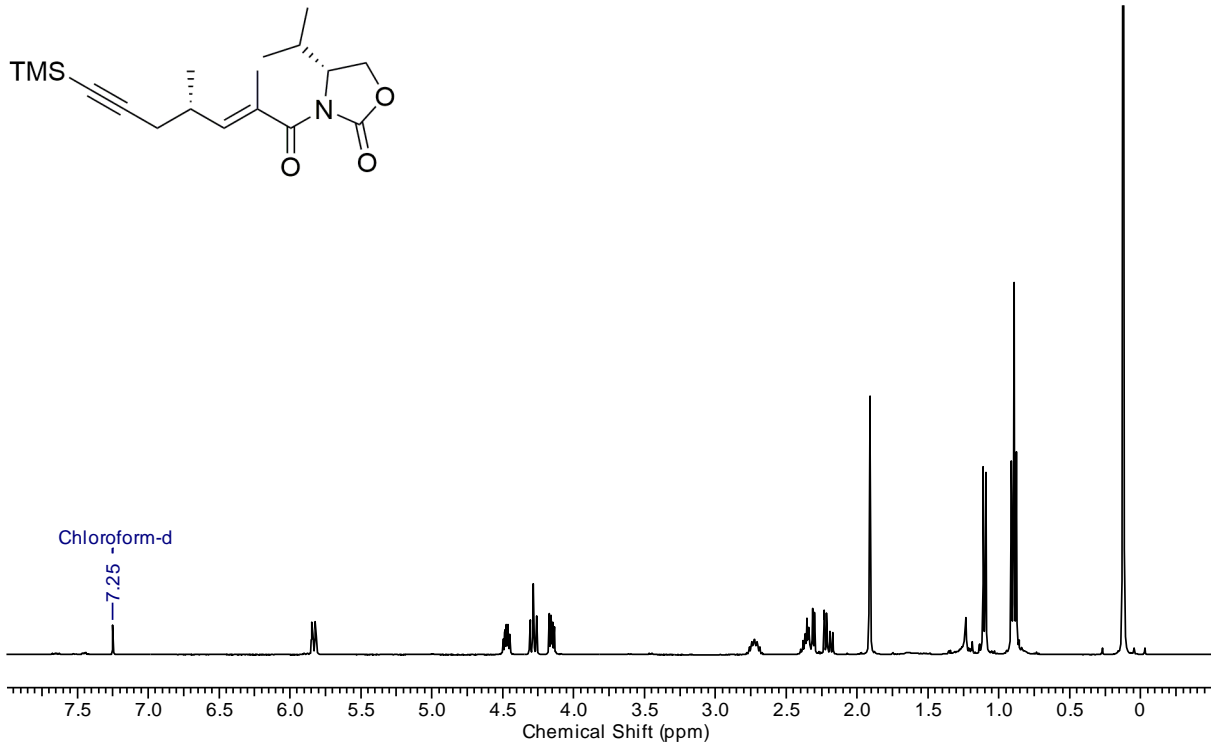
(3S)-tert-Butyl((3-methoxypent-4-yn-1-yl)oxy)dimethylsilan (4-13):

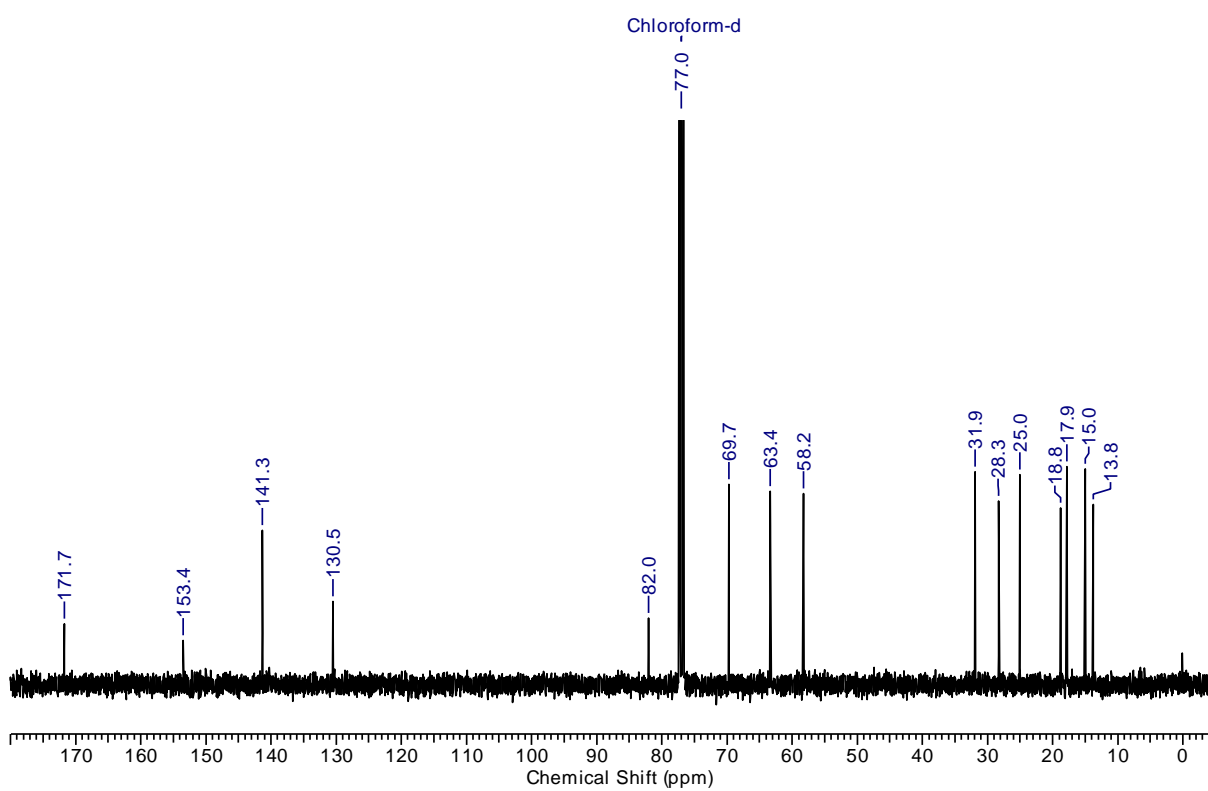
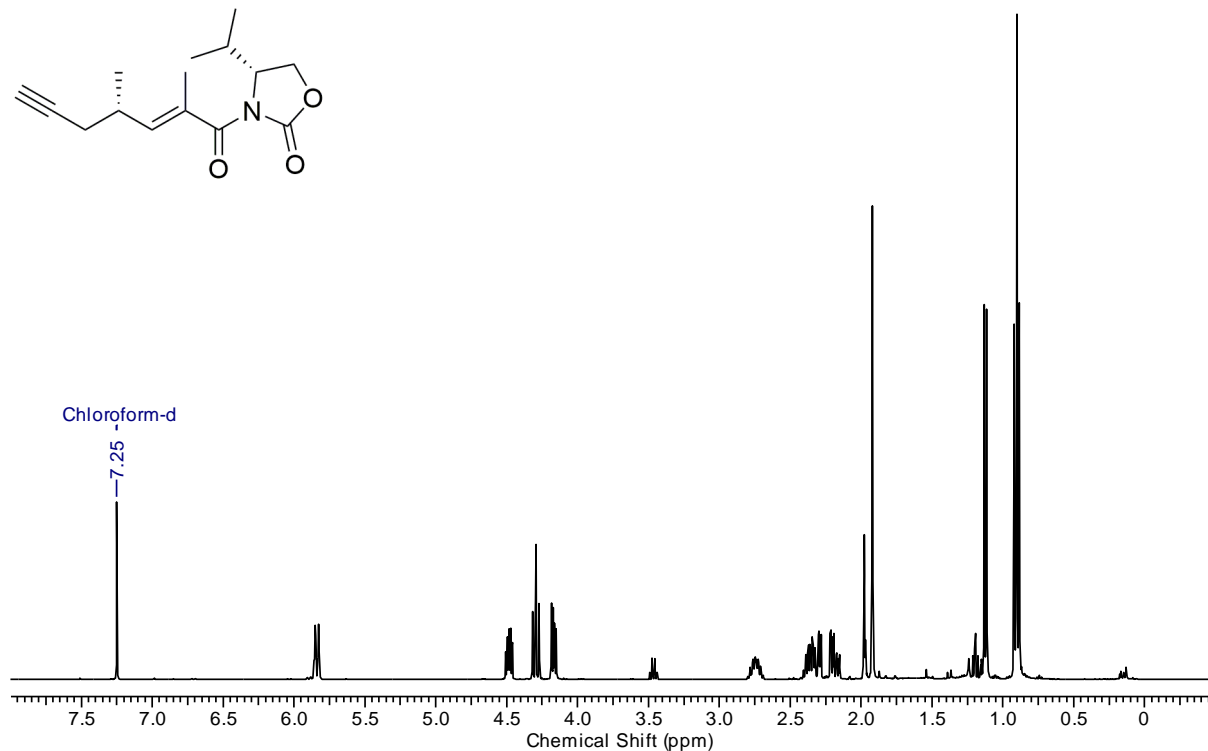
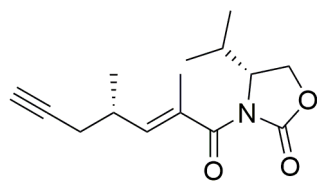
(3*S*,1*E*)-1-Iodo-2-methylhexa-1,5-dien-3-ol (4-43):

(3*S*,1*E*)-1-Iodo-3-methoxy-2-methylhexa-1,5-dien (4-37):

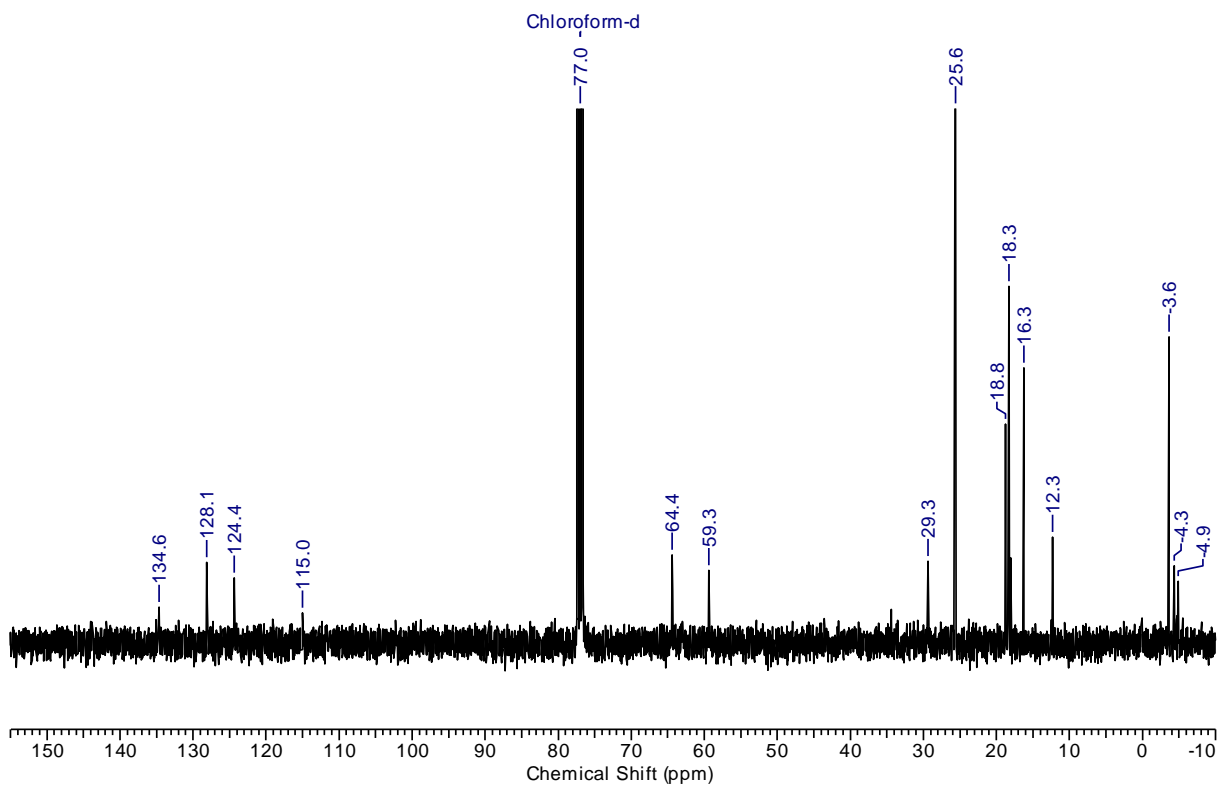
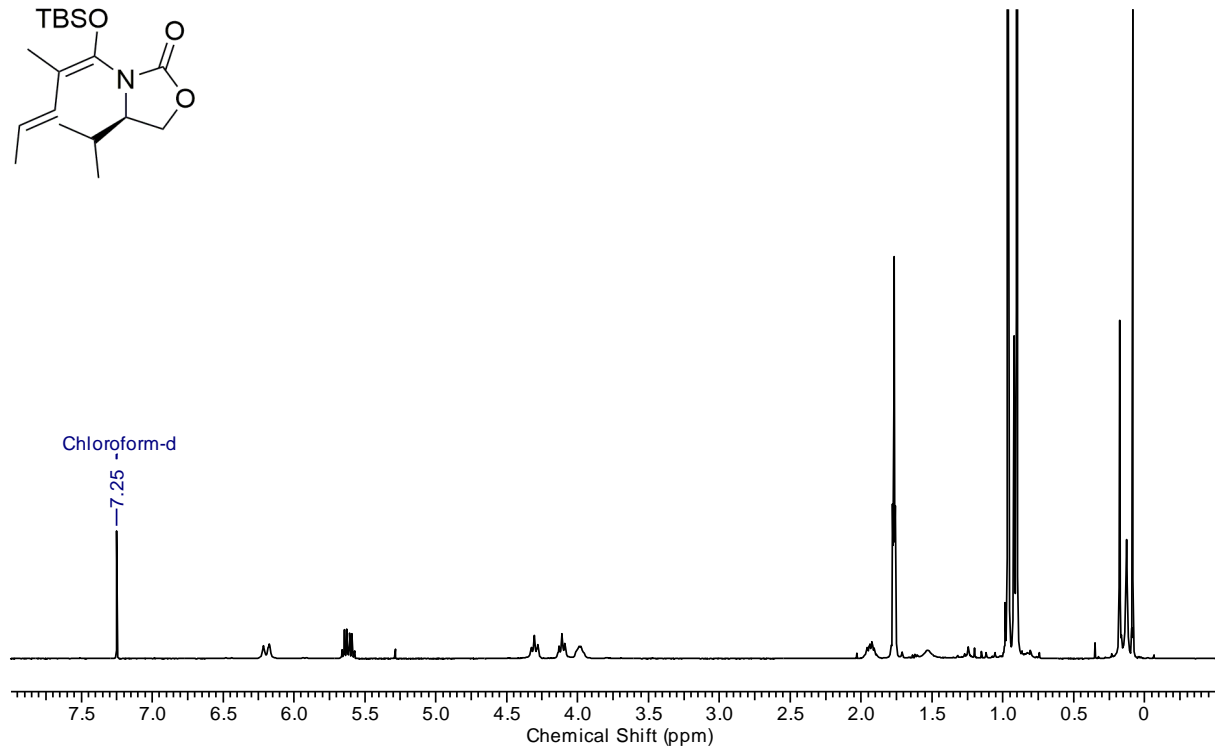
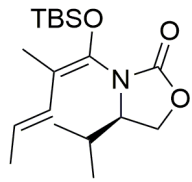
((4*S*,7*S*,5*E*)-7-Methoxy-4,6-dimethyldeca-5,9-dien-1-yl)-trimethylsilan (3-2):

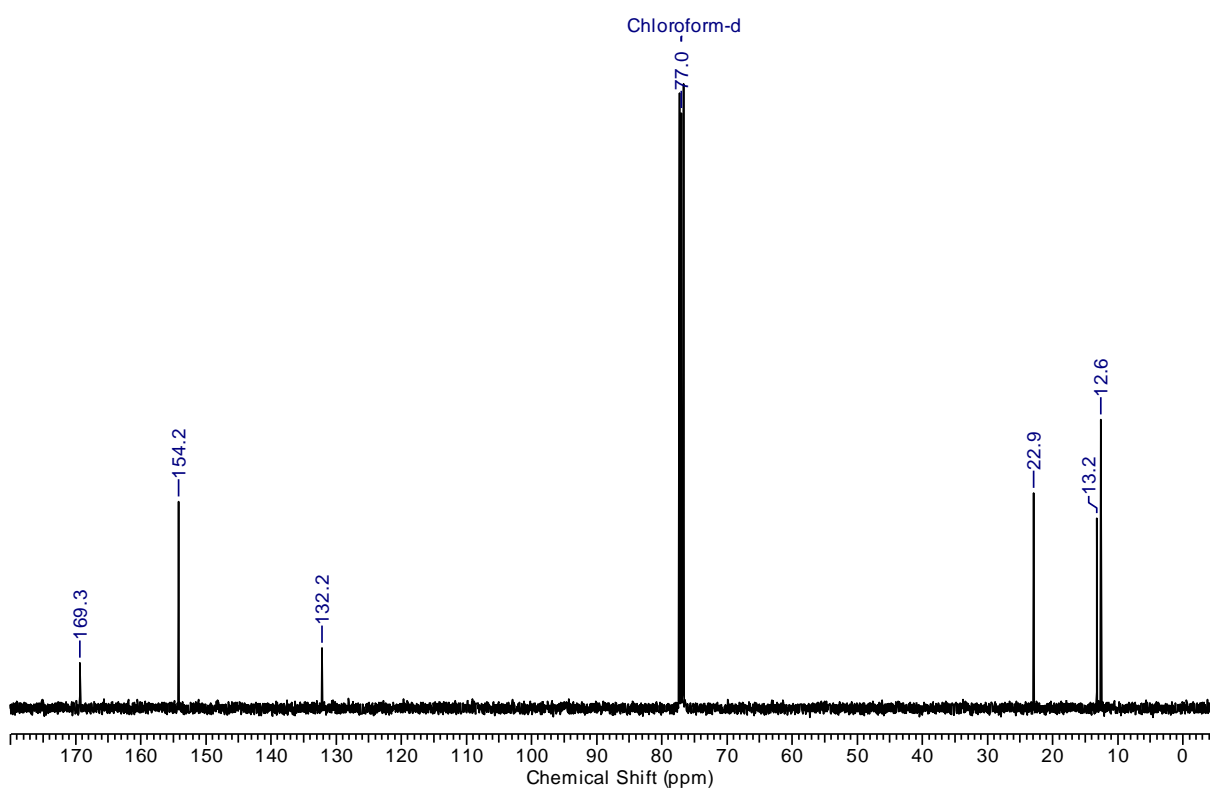
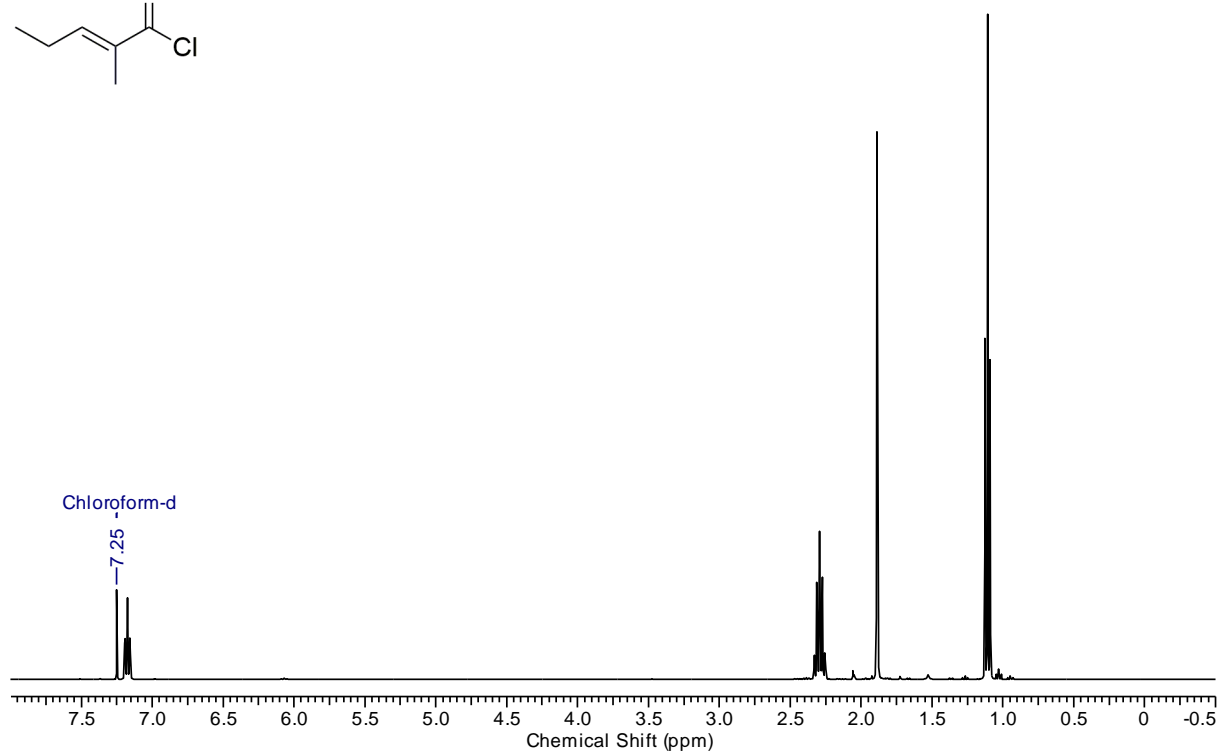
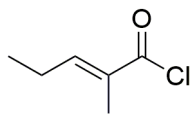
(4R)-3-((4S,2E)-2,4-Dimethyl-7-(trimethylsilyl)-hept-2-en-6-ynoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (4-49):

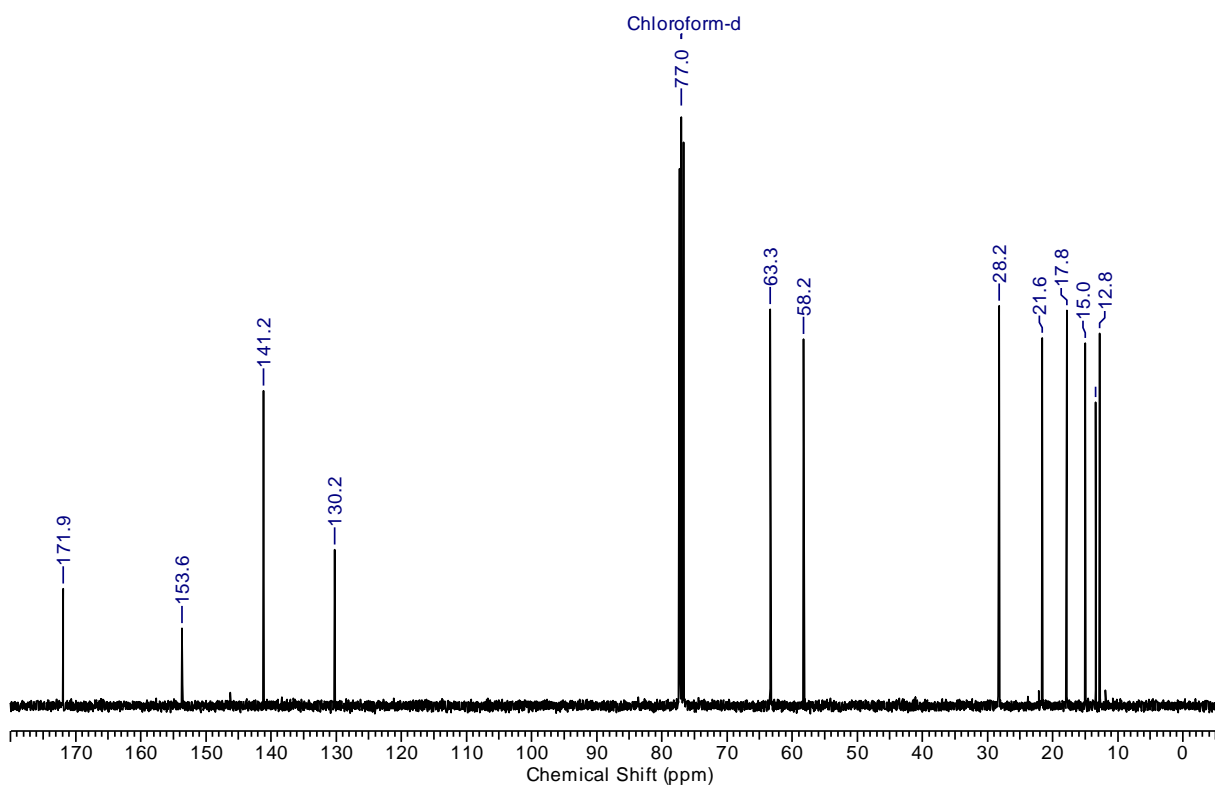
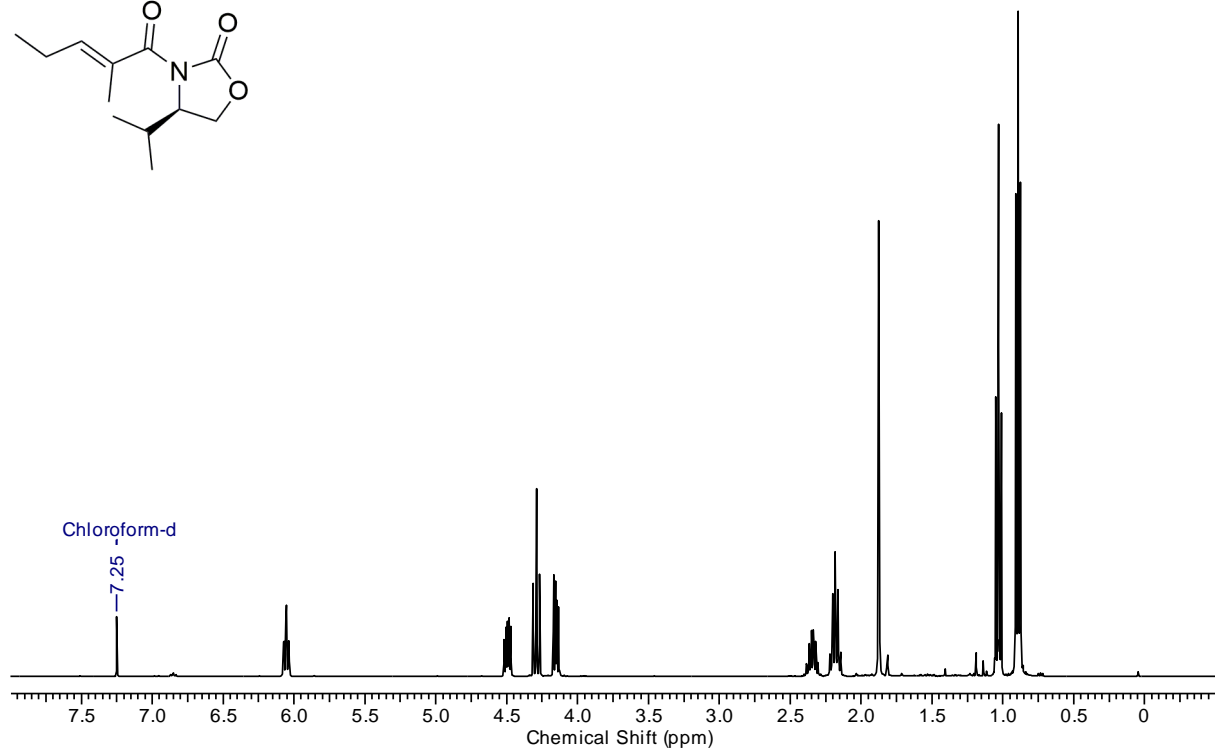
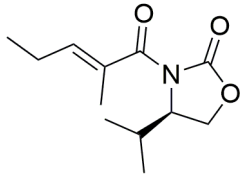


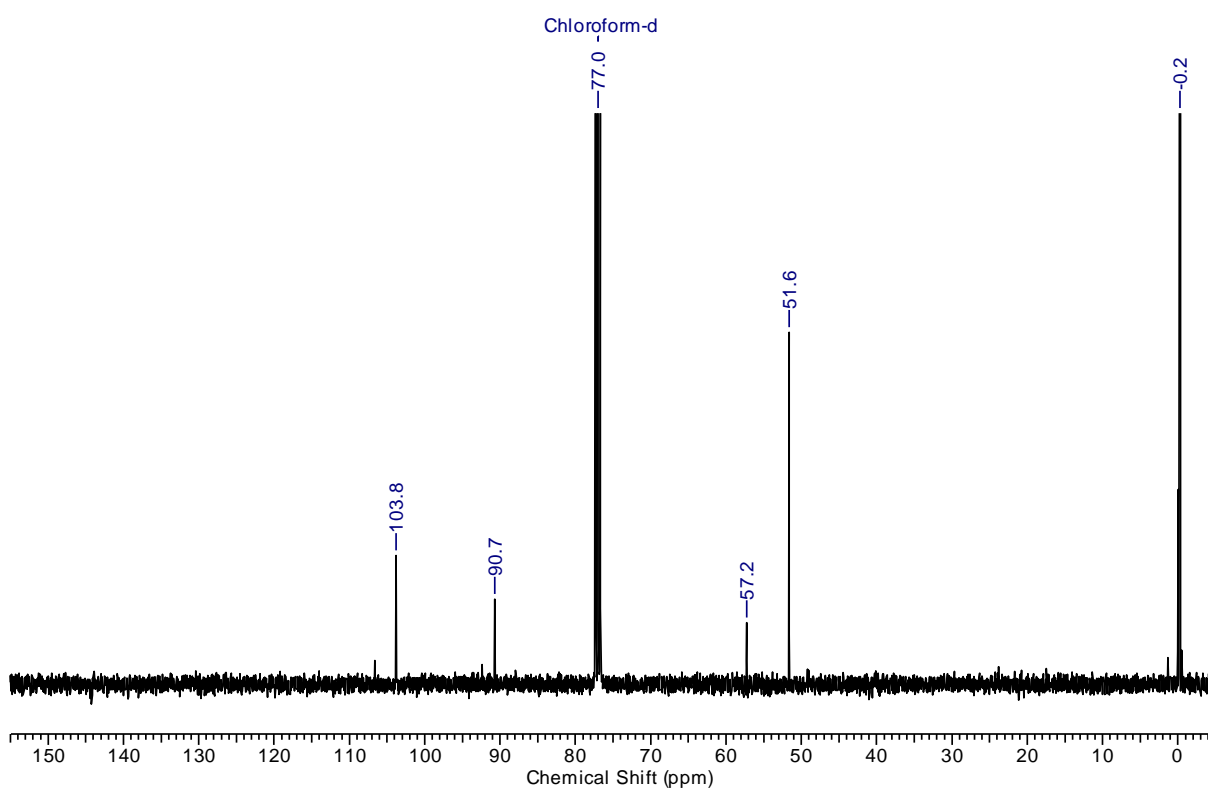
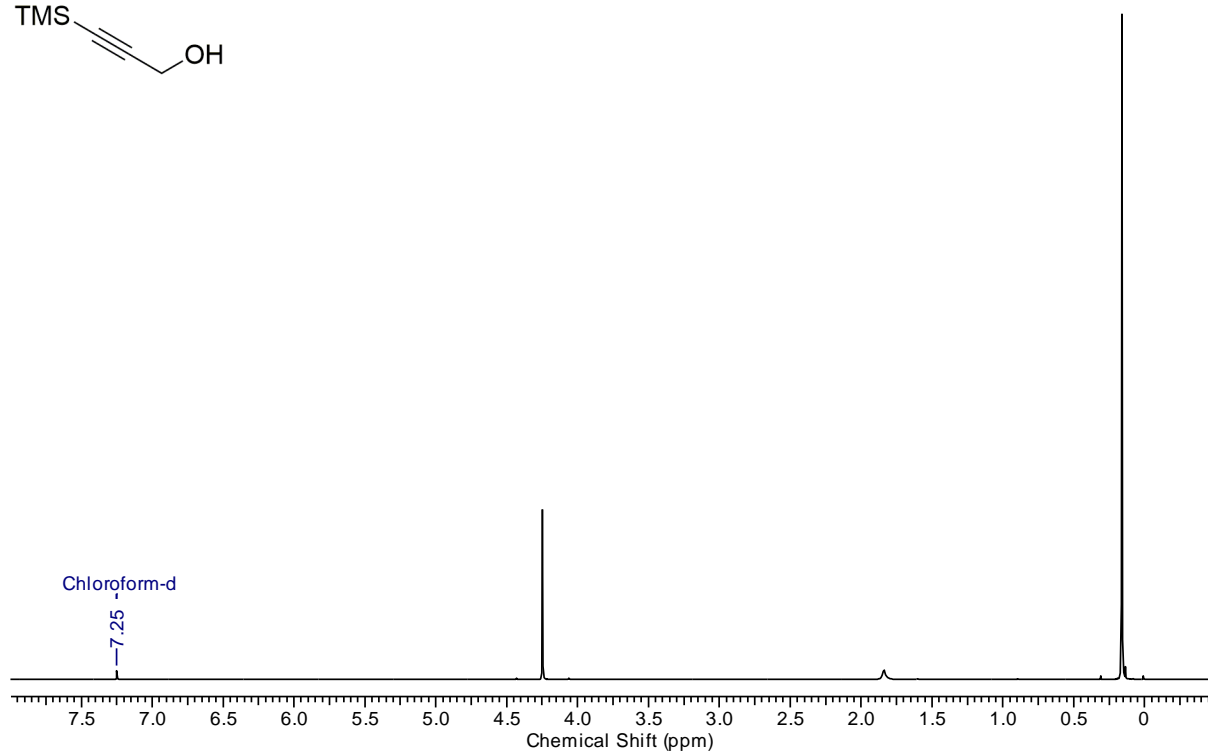
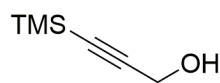
(4R)-((4'S,2'E)-2',4'-Dimethylhept-2'-en-6'-ynoyl)-4-iso-propyloxazolidin-2-on (4-49b):

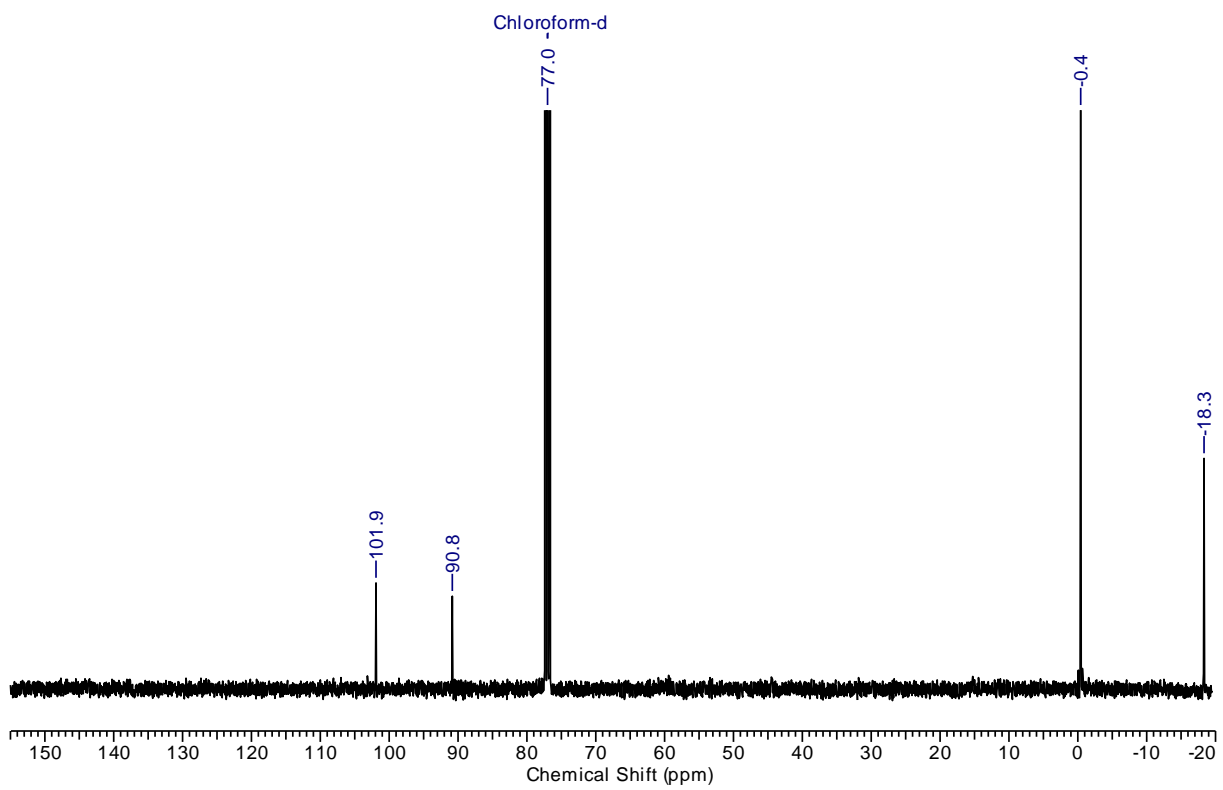
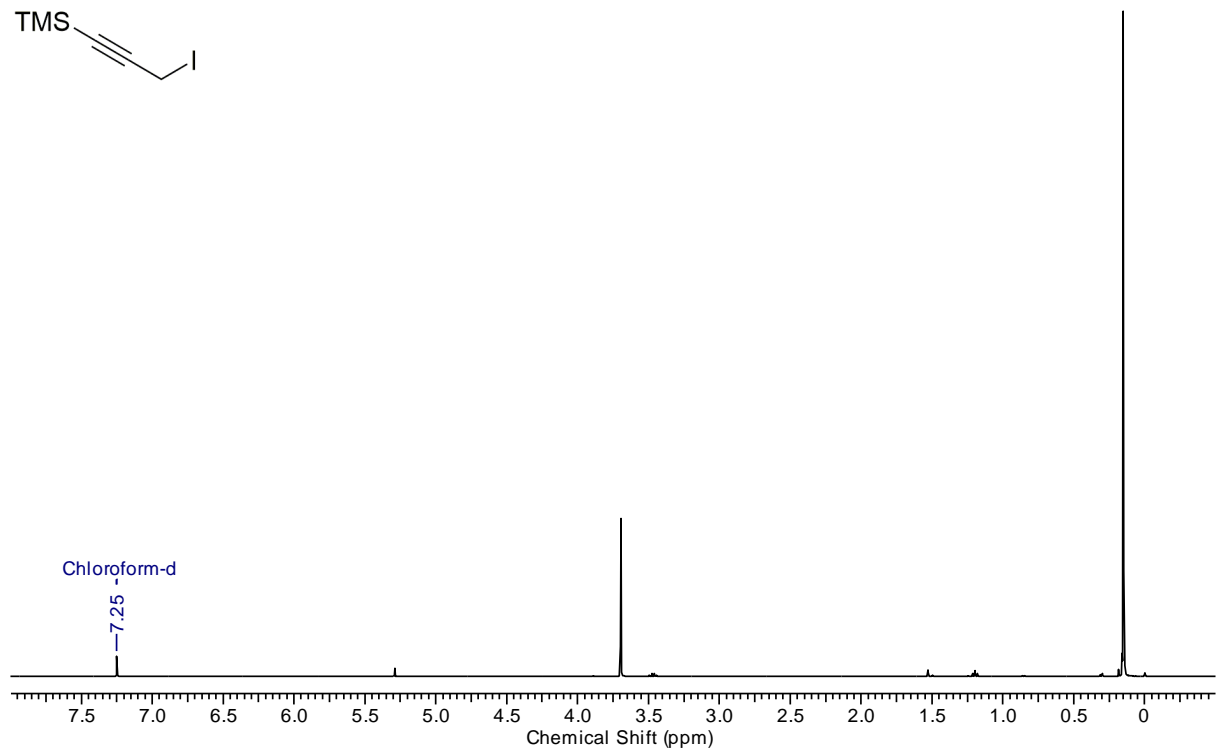
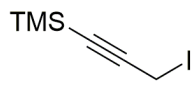
(4R)-3-[(1E,3E)-1'-((tertButyldimethylsilyl)oxy)-2'-methyl-1',3'-pentadienyl-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (2-108):



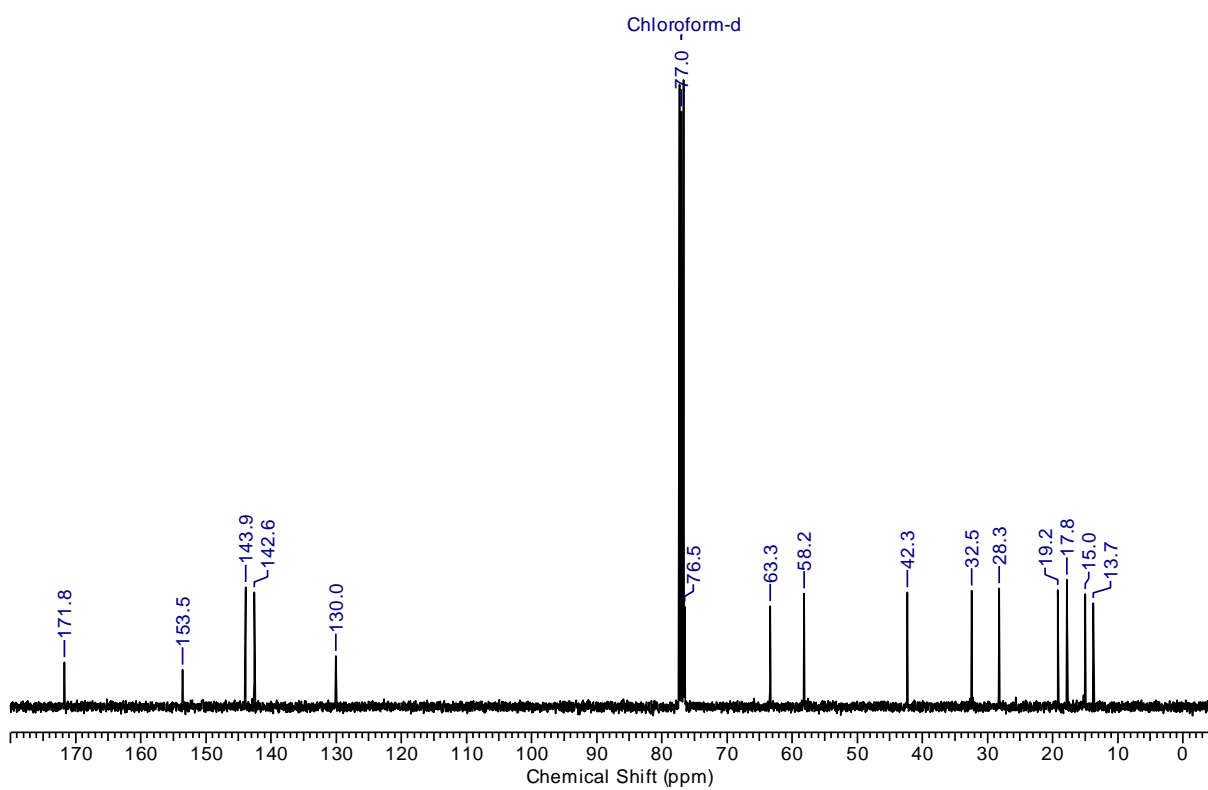
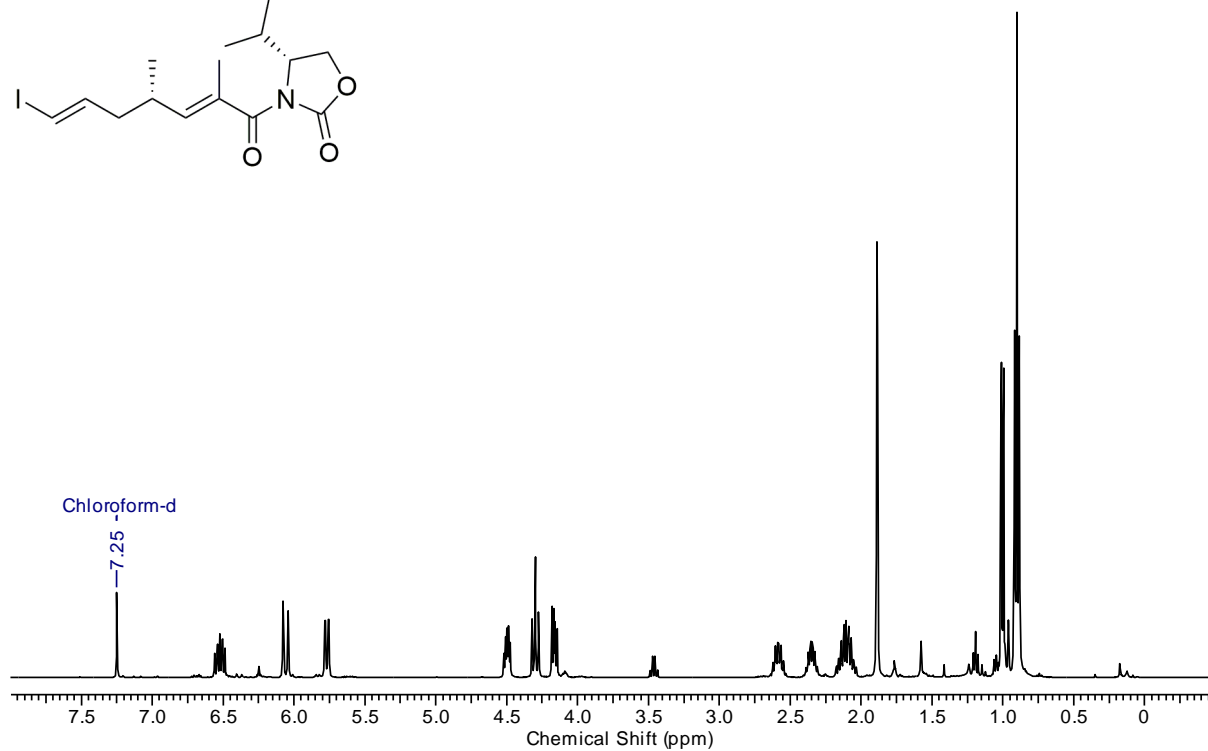
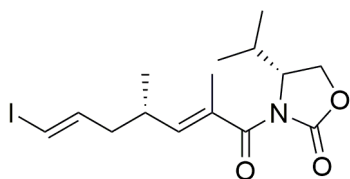
(2E)-2-Methyl-2-pentensäurechlorid (4-53):

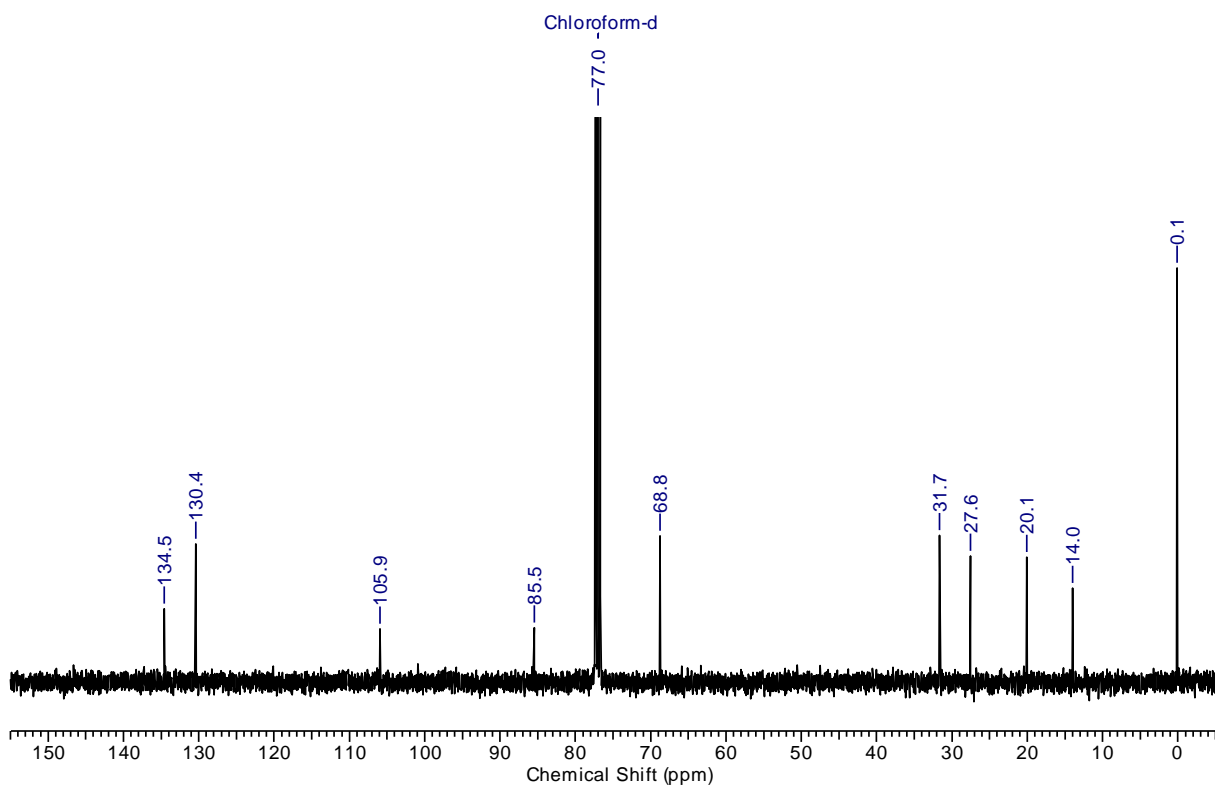
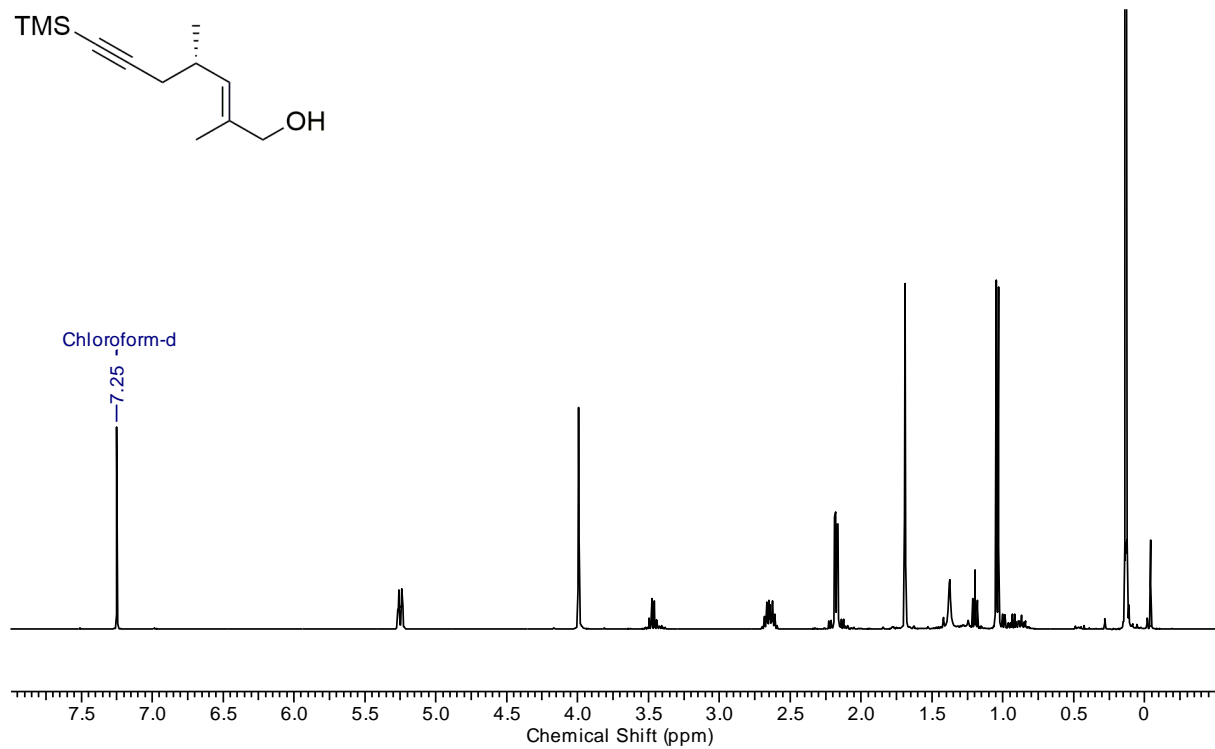
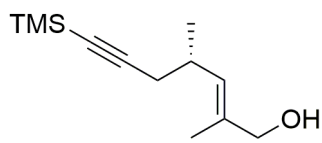
(4R)-4-Isopropyl-3-[(2'E)-1pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (4-54):

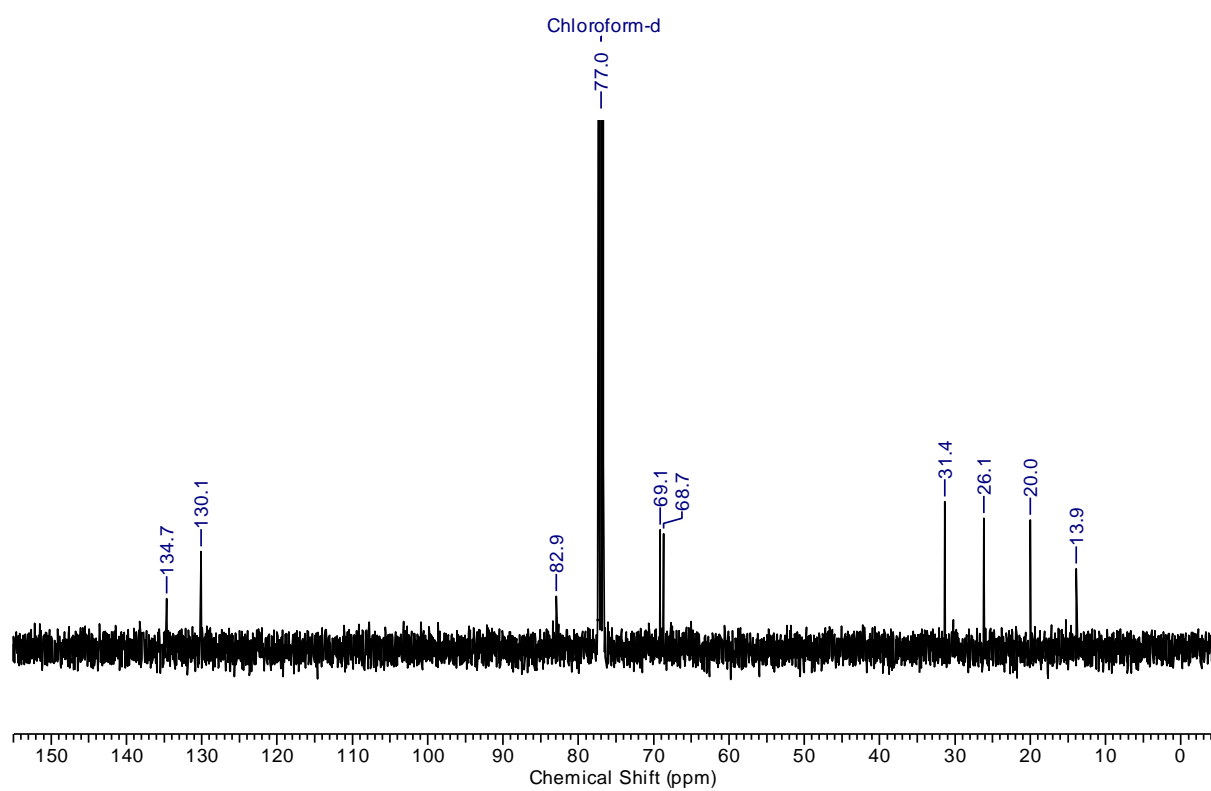
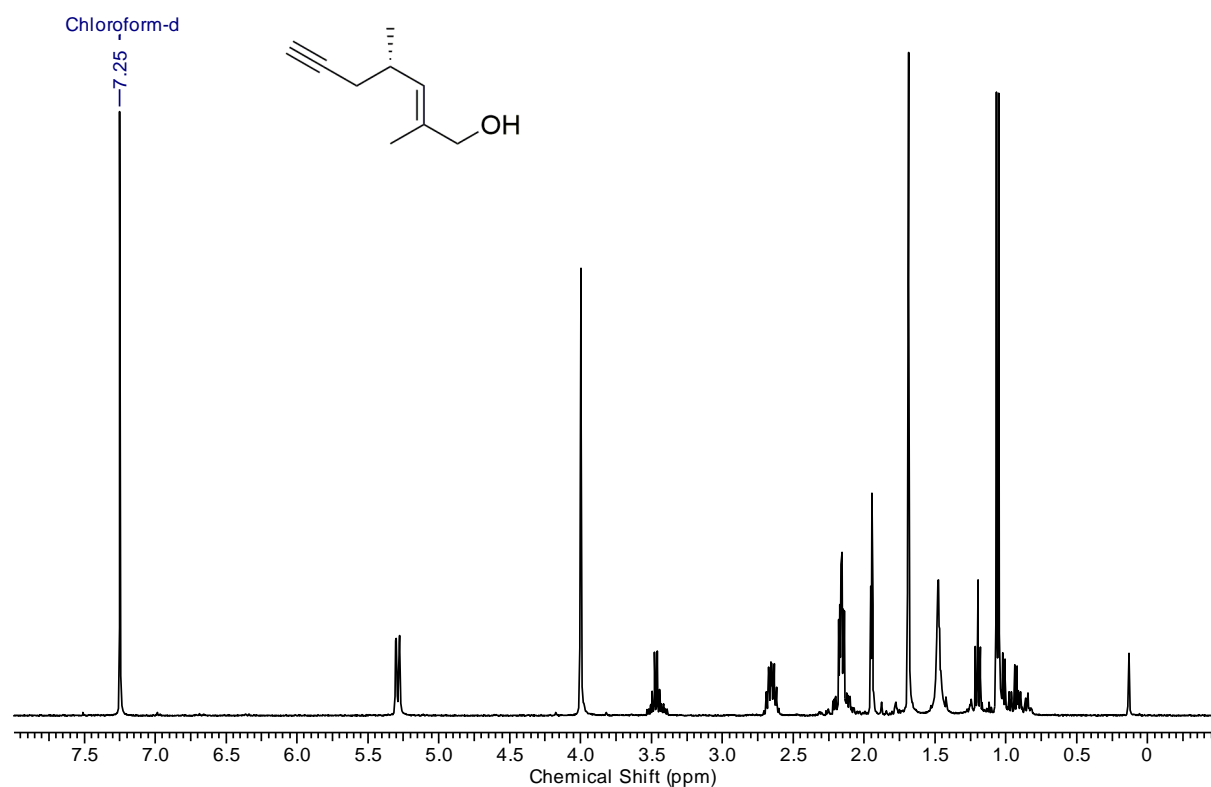
3-(Trimethylsilyl)-prop-2-yn-1-ol (4-52):

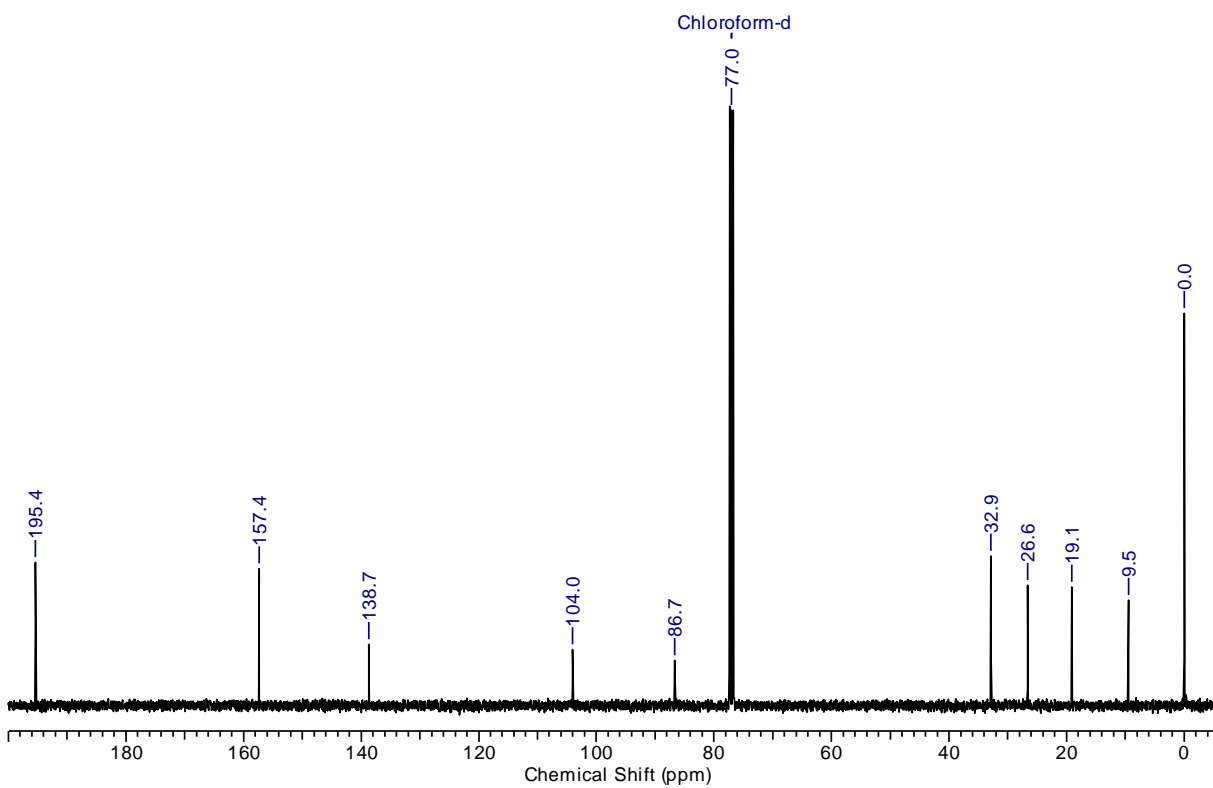
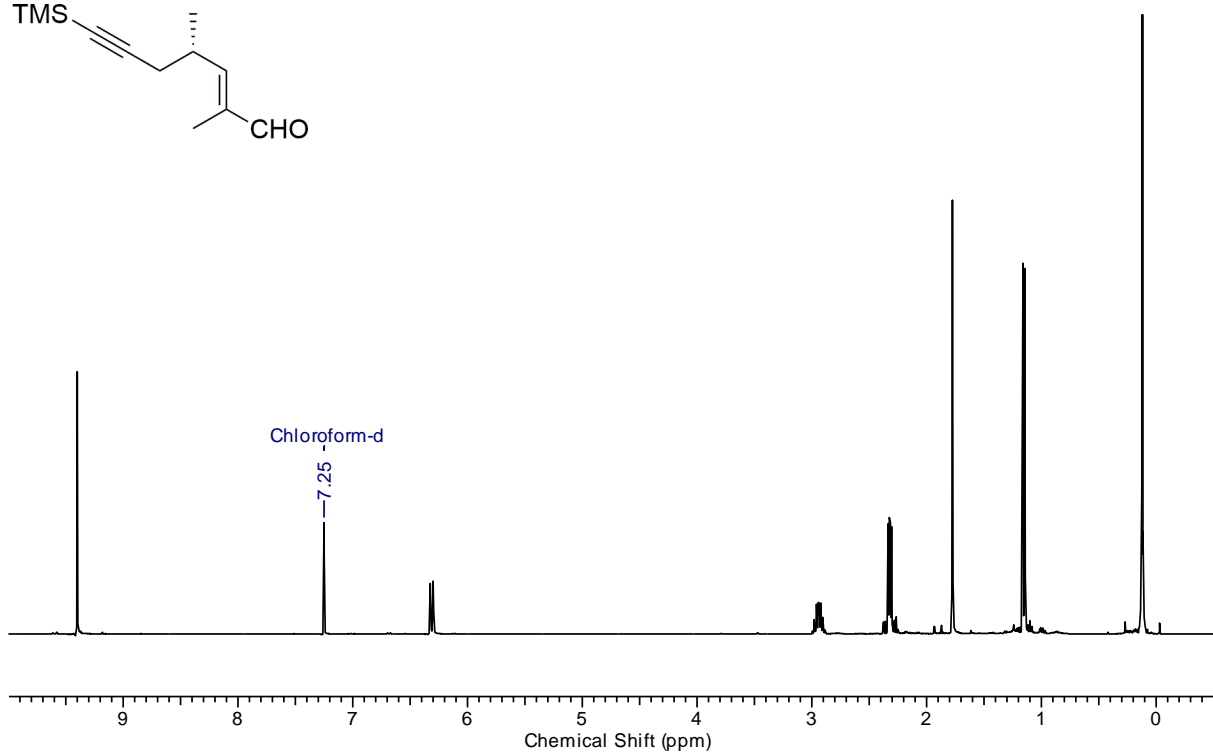
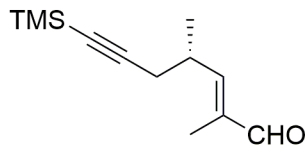
(3-Iodoprop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (4-50):

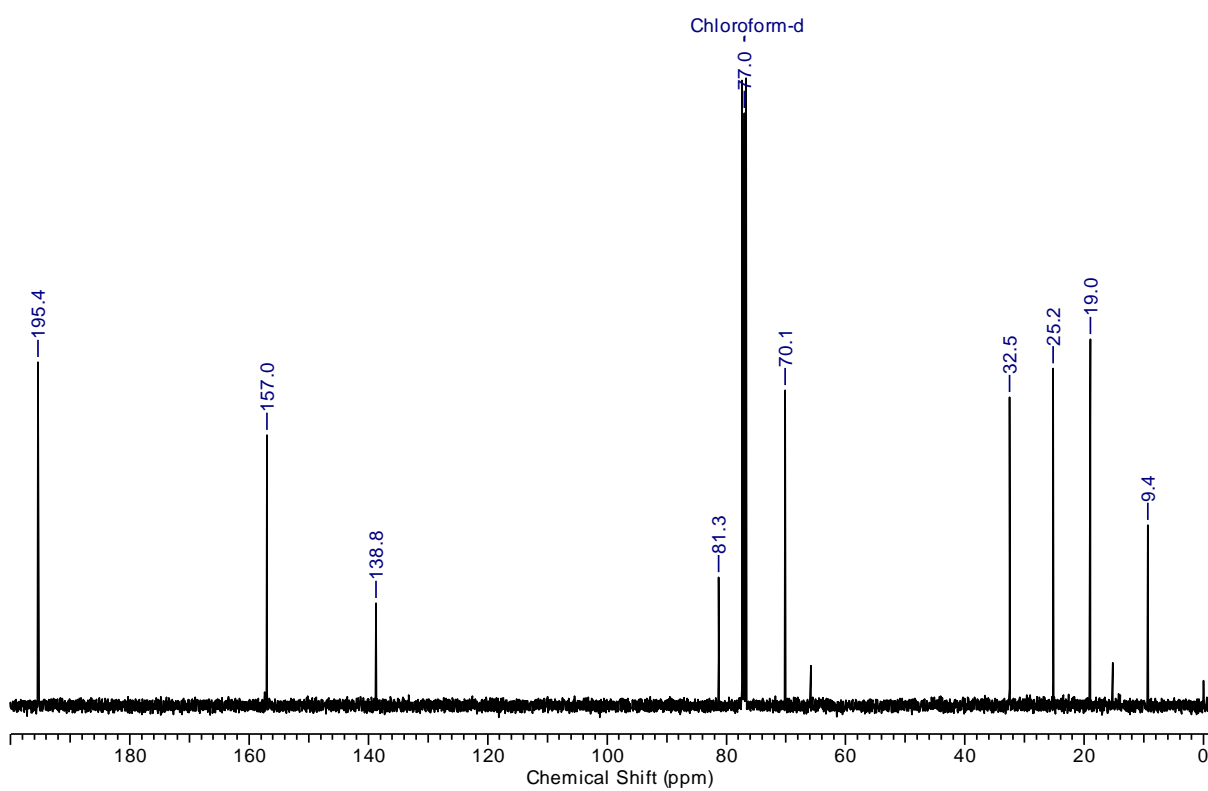
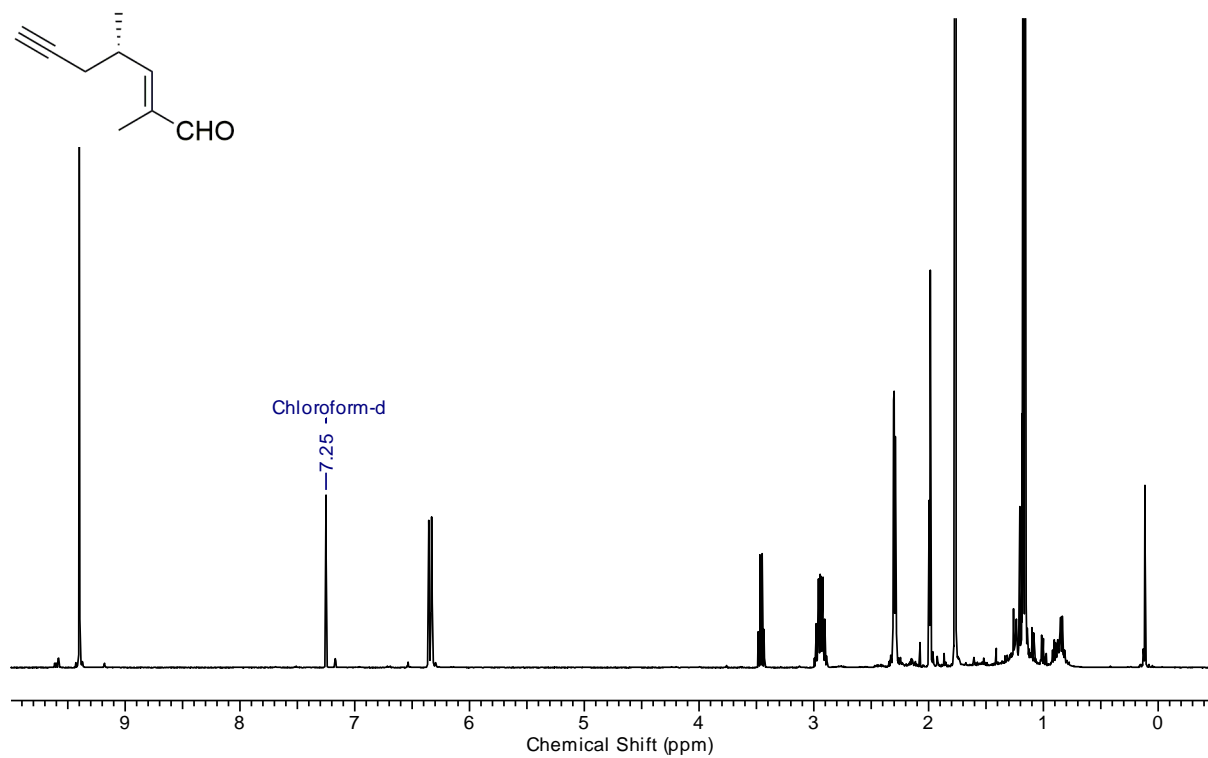
(4R)-3-((4S,2E,6E)-7-Iodo-2',4'-dimethylhepta-2',6'-dienoyl)-4-iso-propyloxazolidin-2-on (4-56):

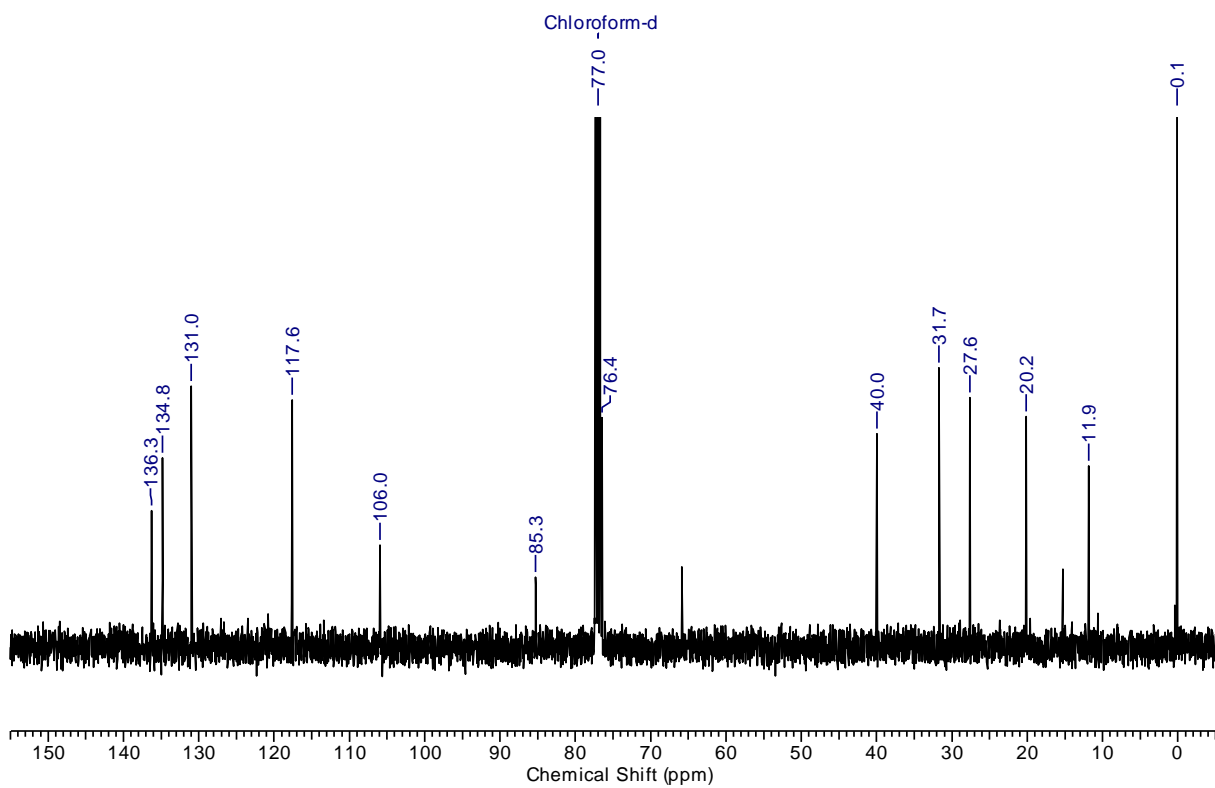
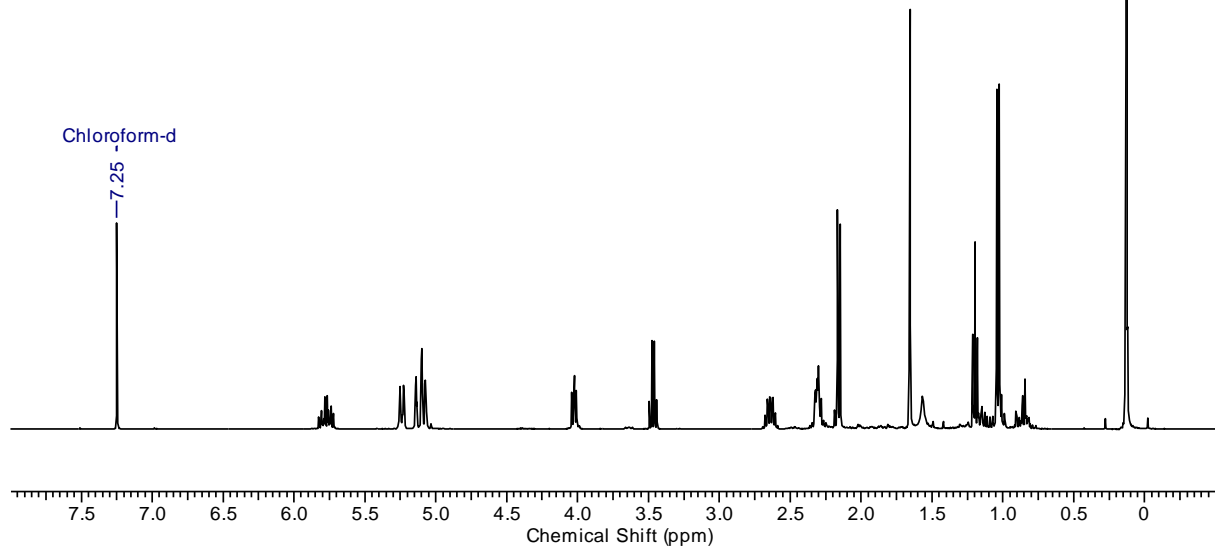
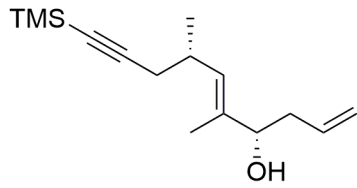


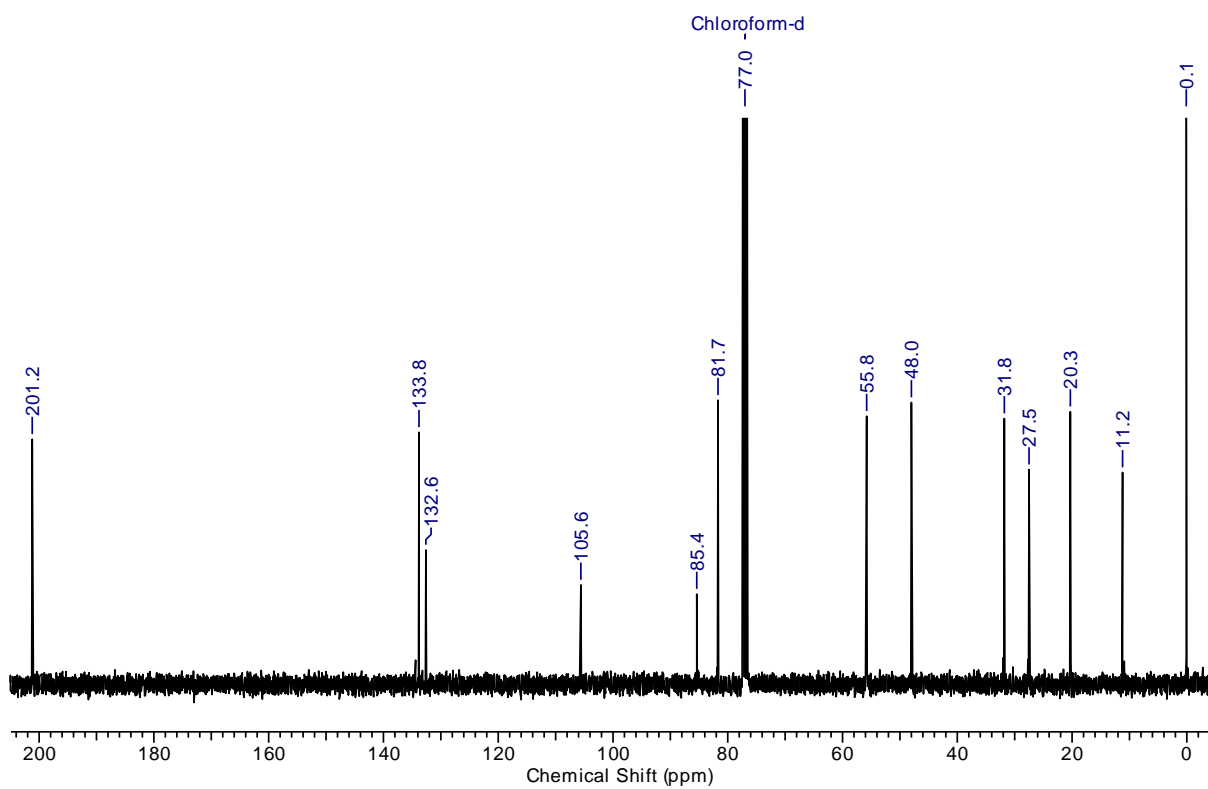
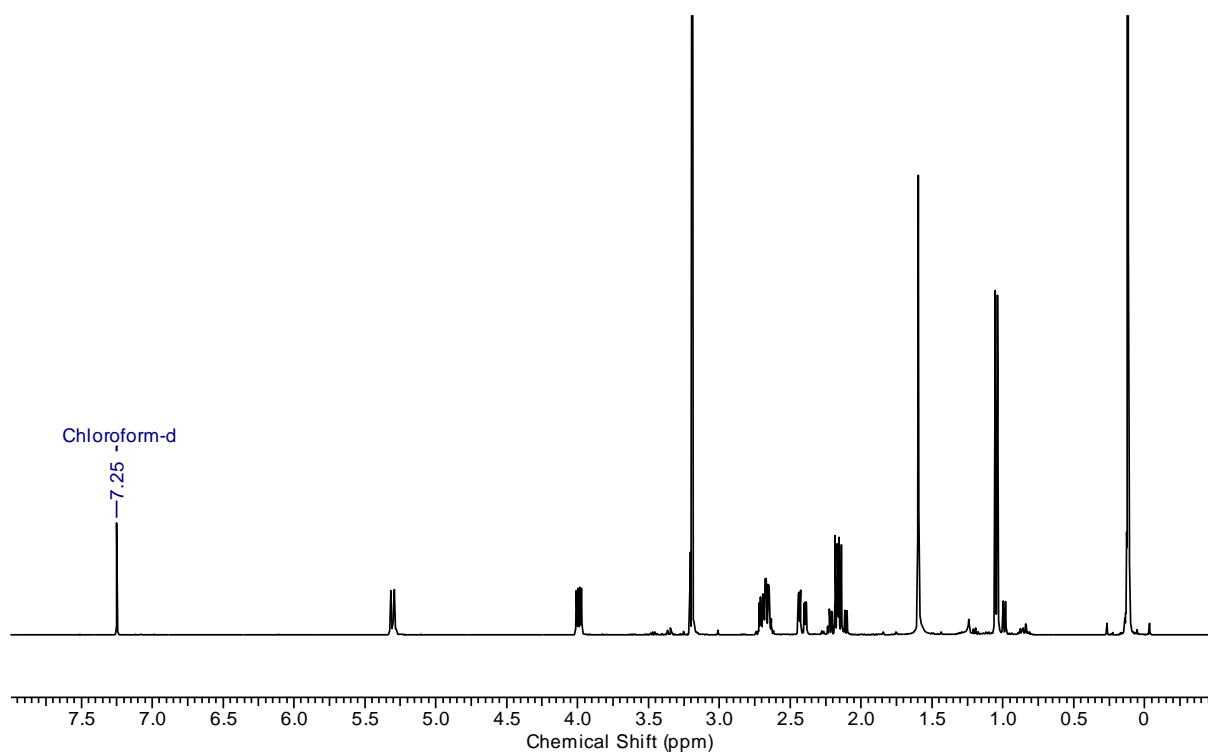
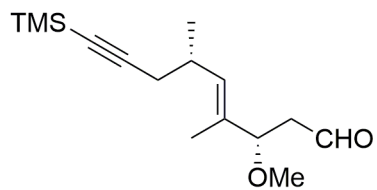
(4*S*,2*E*)-2,4-Dimethyl-7-(trimethylsilyl)-hept-2-en-6-yn-1-ol (4-61a):

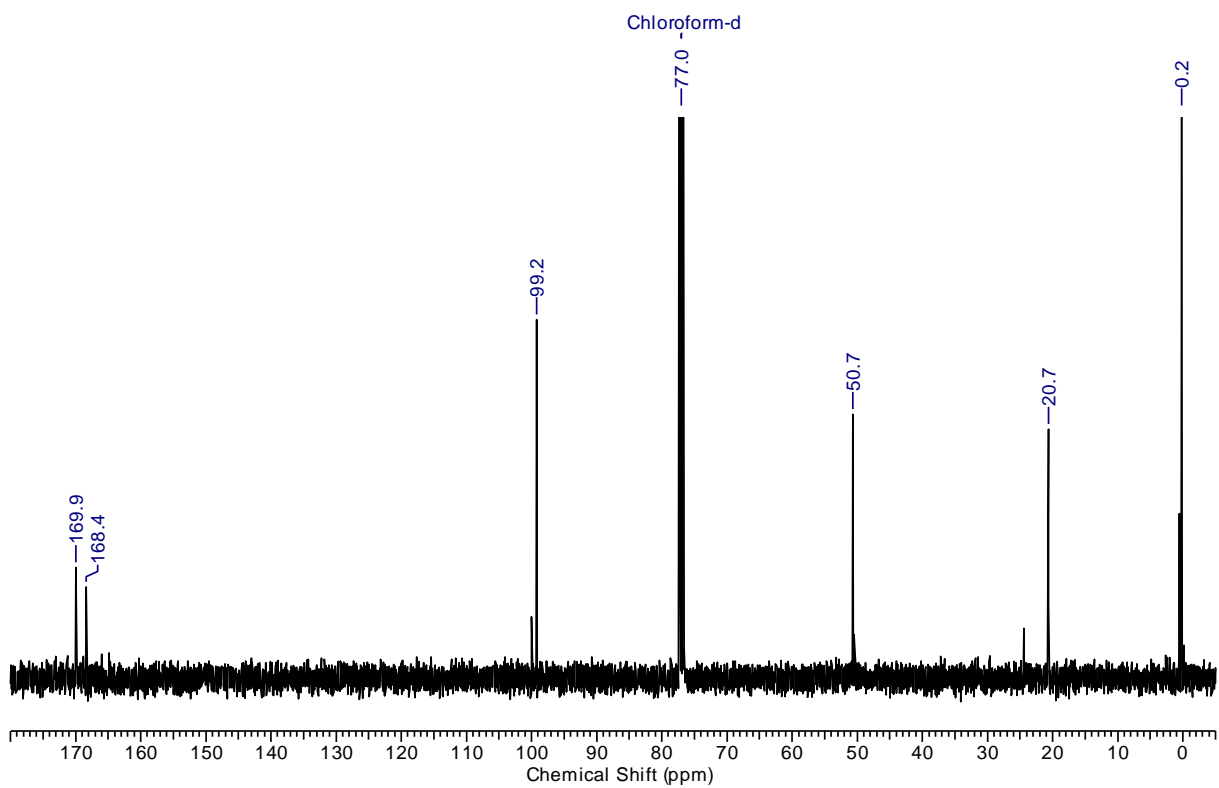
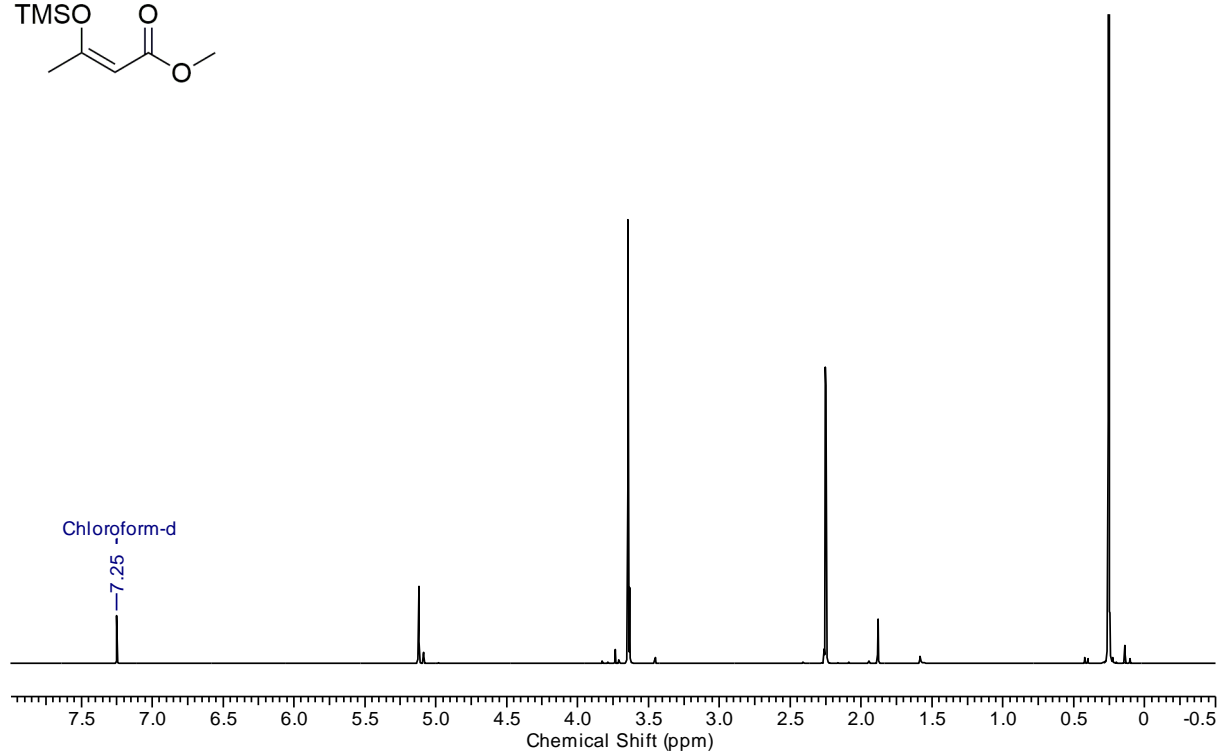
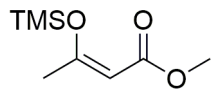
(4*S*,2*E*)-2,4-Dimethylhept-2-en-6-yn-1-ol (4-61b):

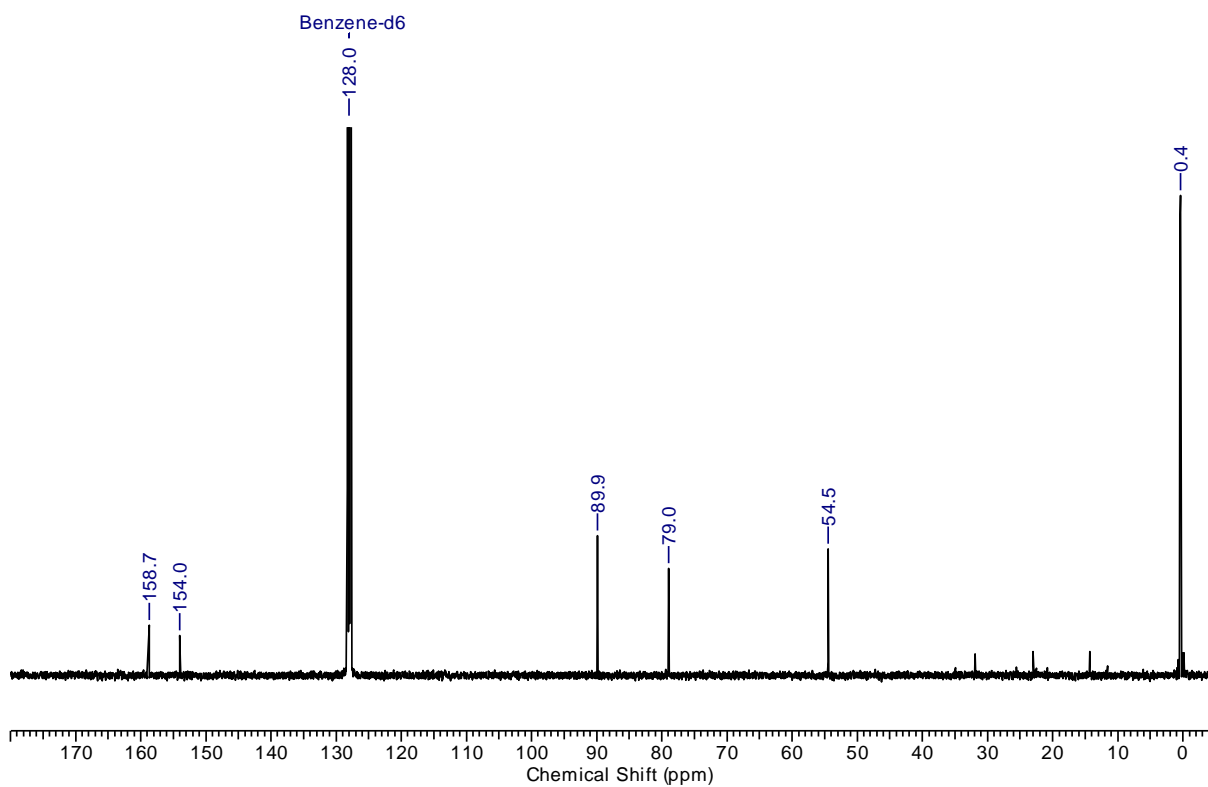
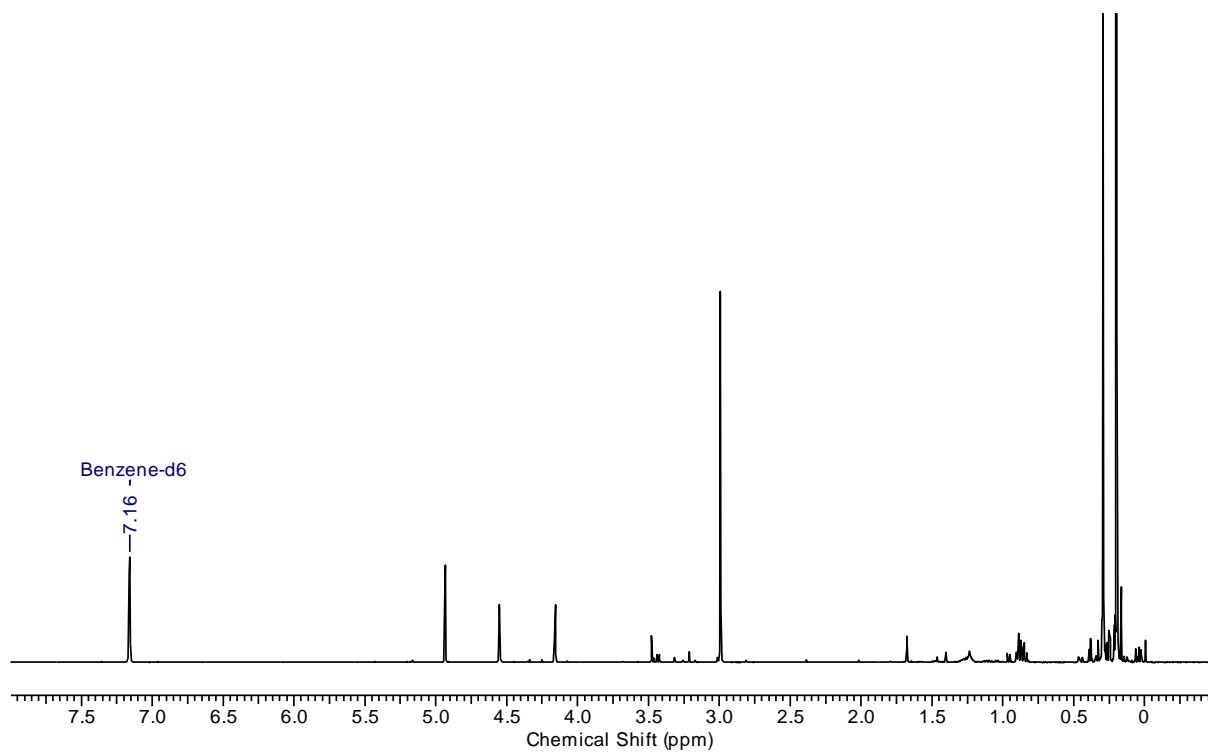
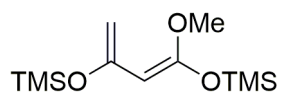
(4*S*,2*E*)-2,4-Dimethyl-7-(trimethylsilyl)-hept-2-en-6-ynal (4-61c):

(4*S*,2*E*)-2,4-Dimethylhept-2-en-6-ynal (4-61d):

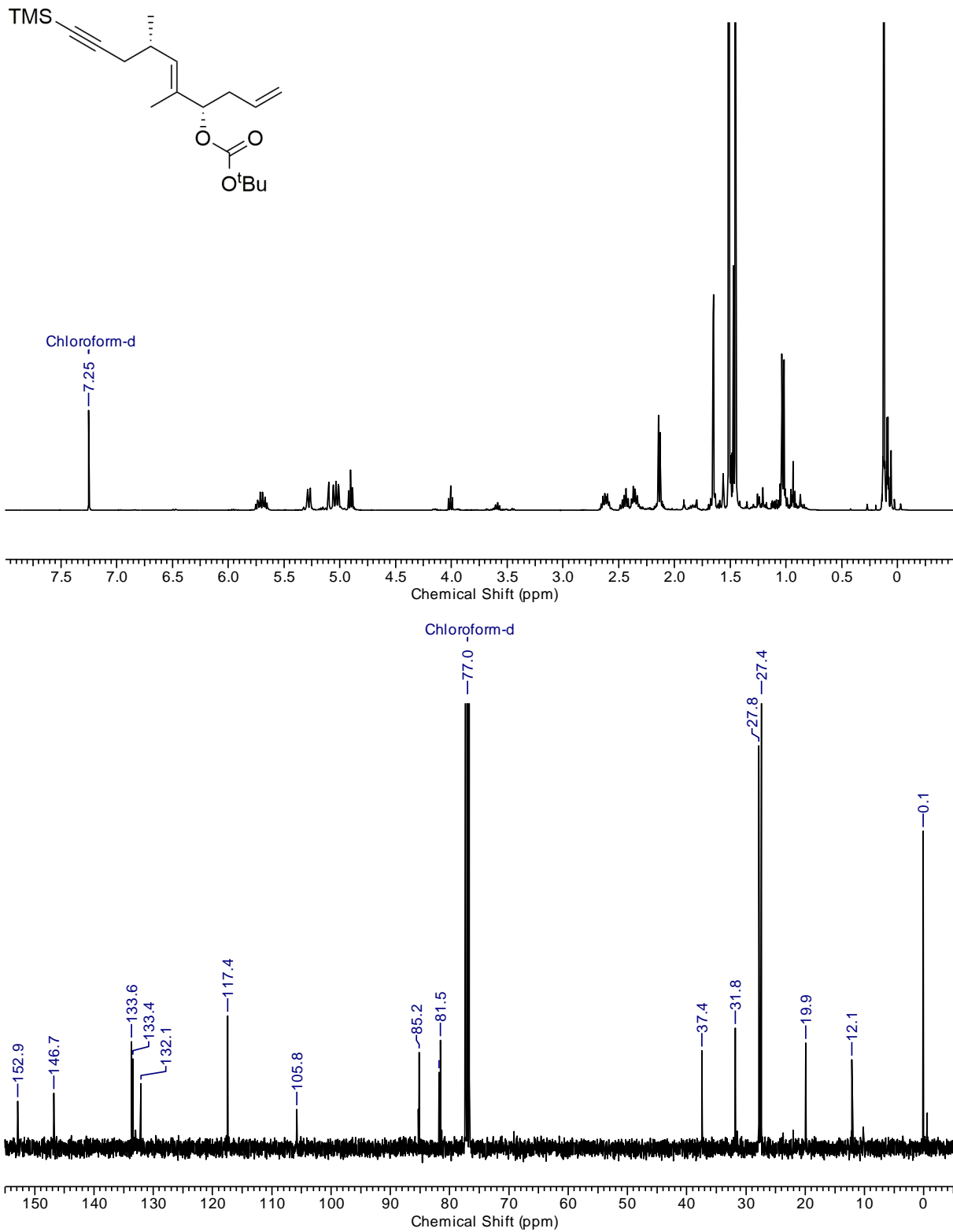
(4*S*,7*S*,5*E*)-5,7-Dimethyl-10-(trimethylsilyl)-deca-1,5-dien-9-yn-4-ol (4-62):

(3*S*, 6*S*, 4*E*)-3-Methoxy-4,6-dimethyl-9-trimethylsilyl-4-en-8-ynal (4-63):

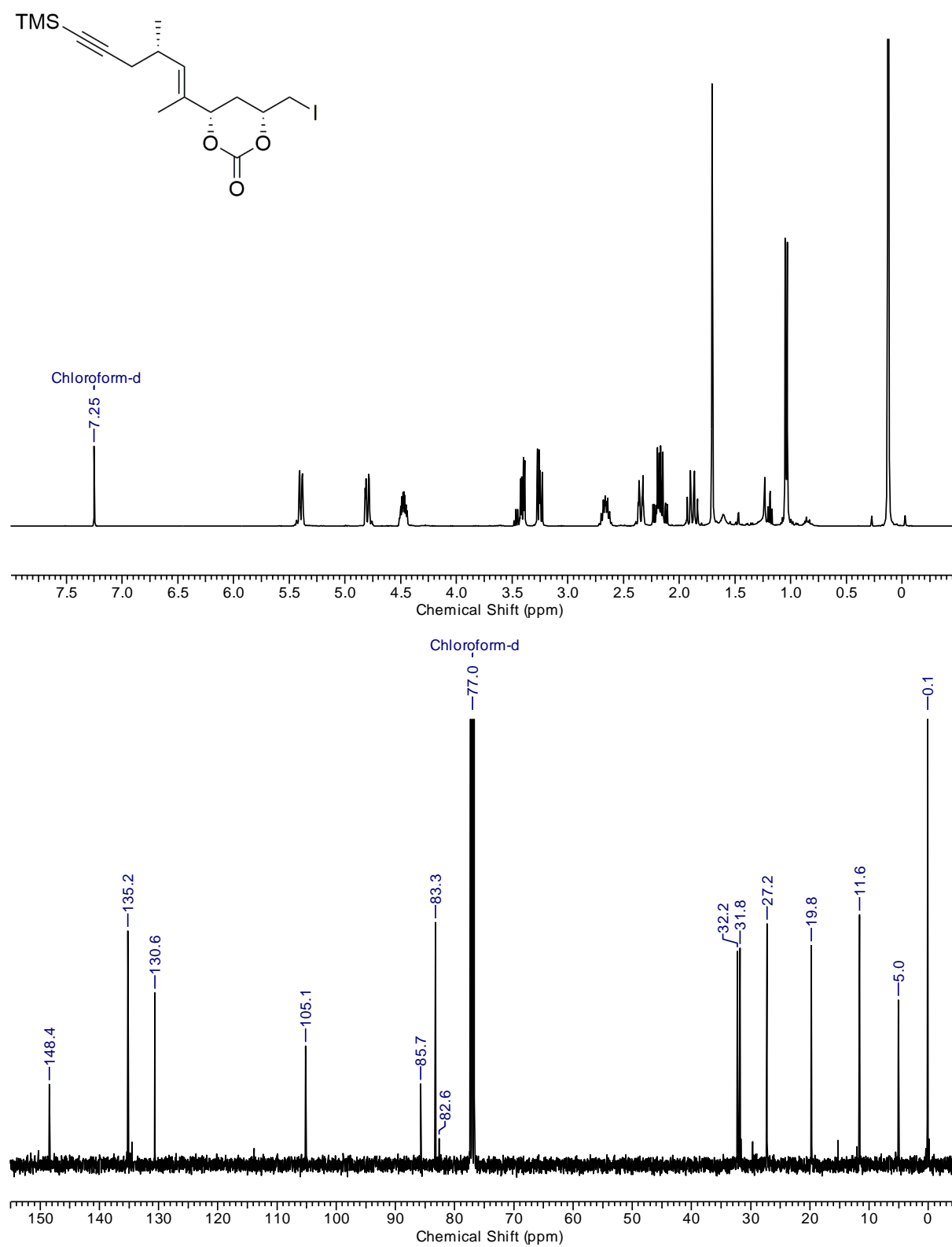
Methyl-3-((trimethylsilyl)oxy)-2-butenolat (4-68):

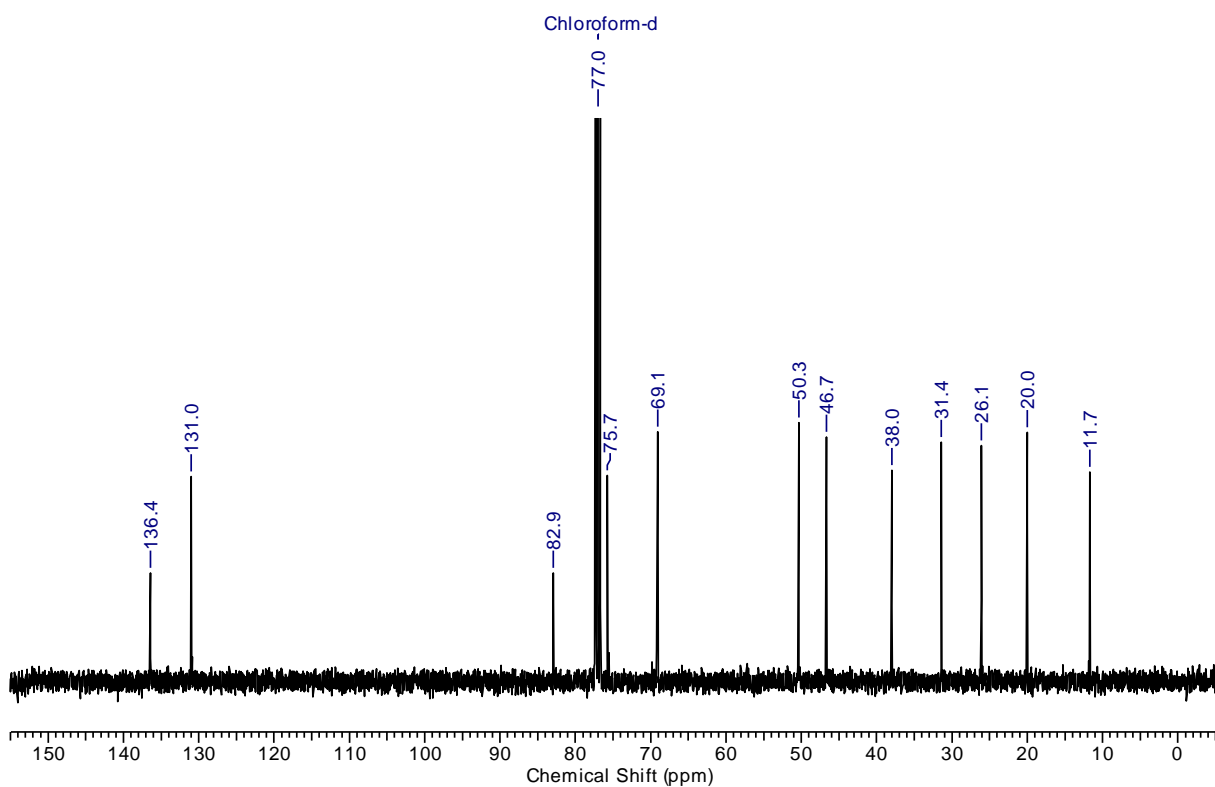
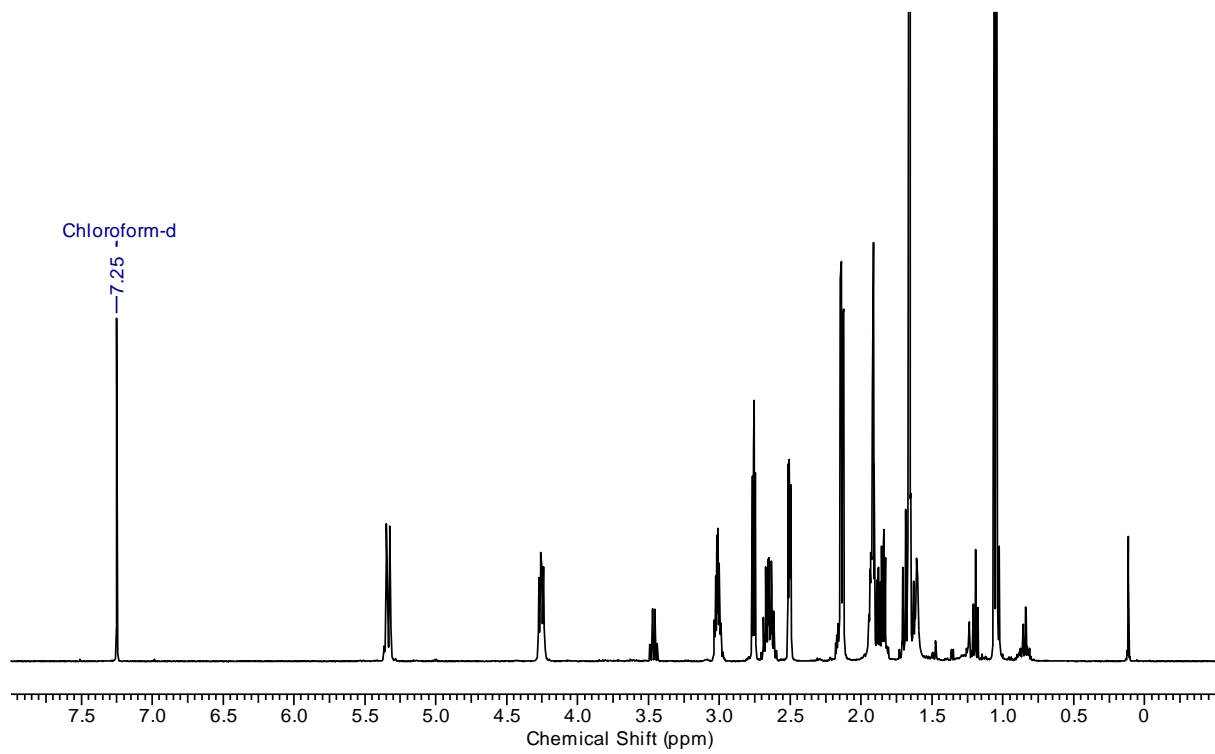
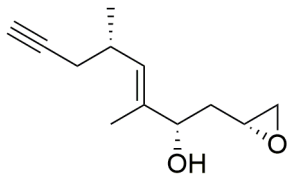
1,3-Bis-((trimethylsilyl)oxy)-1-methoxybuta-1.3-dien (2-141):

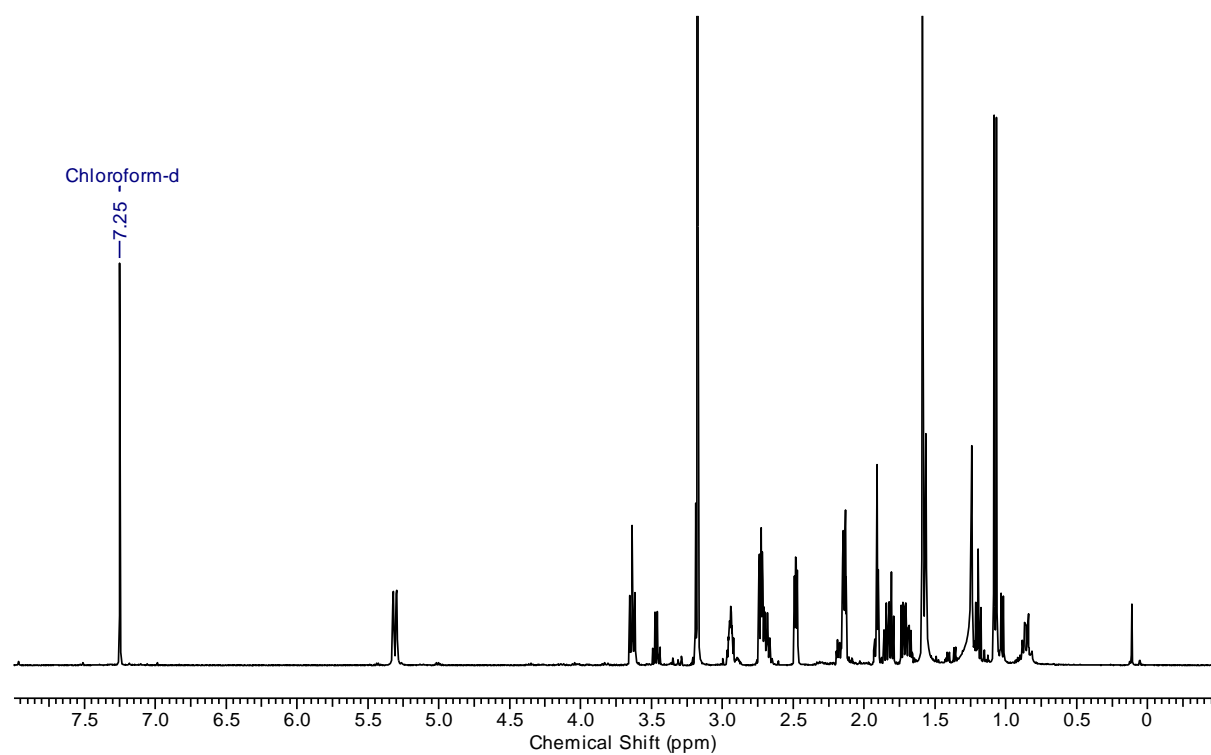
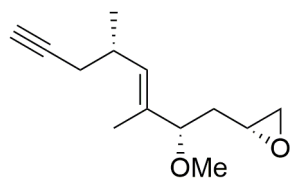
***tert*-Butyl((4*S*,7*S*,5*E*)-5,7-dimethyl-10-trimethylsilyl-deca-1,5-dien-9-yn-4-yl)-carbonat
(4-80):**



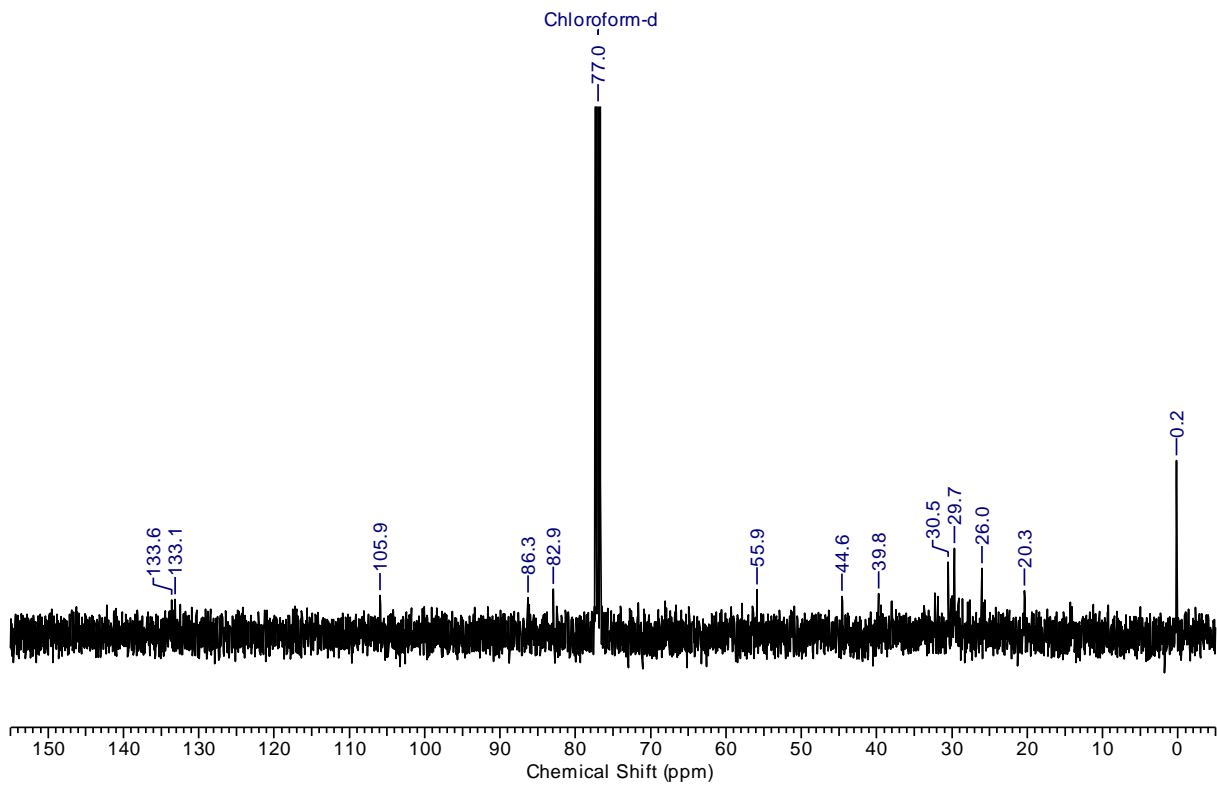
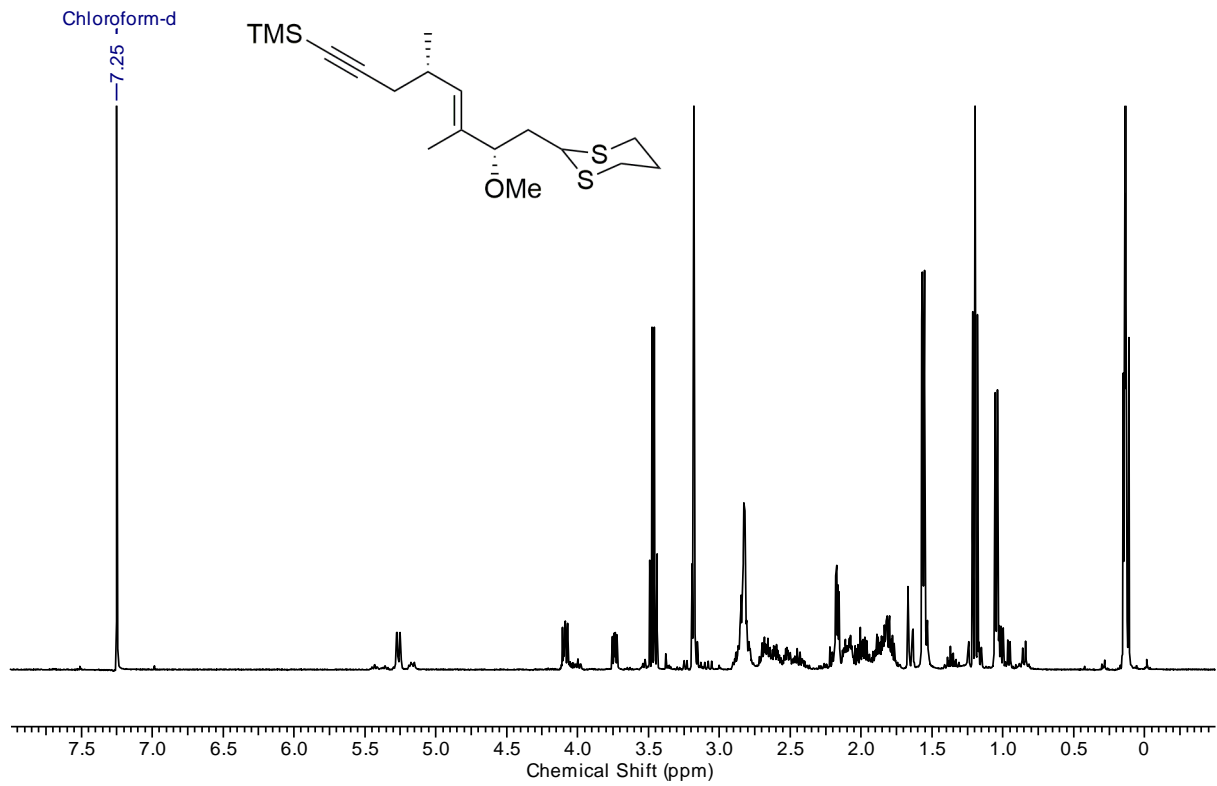
(4*R*,6*S*)-4-(Iodomethyl)-6-[(4*S*,2*E*)-4-methyl-7-trimethylsilylhept-7-en-6-yn-2-yl]-1,3-dioxan-2-on (4-81):

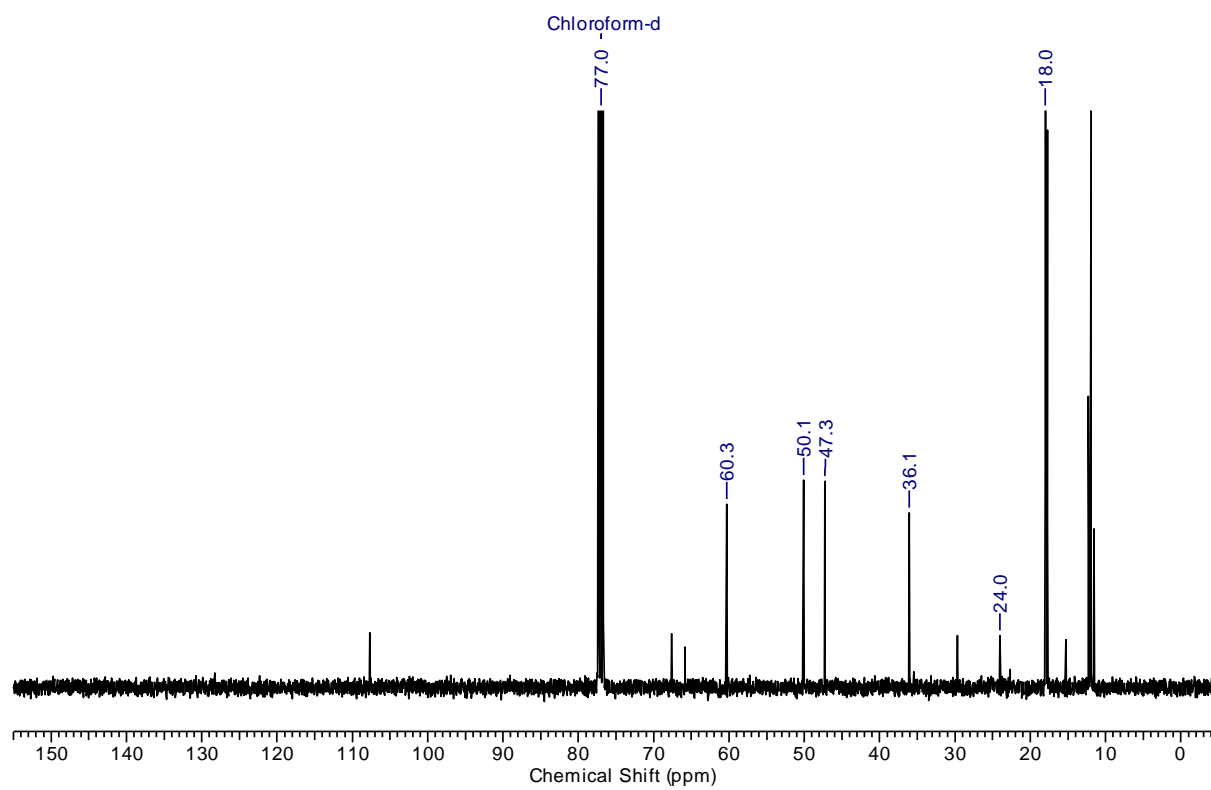
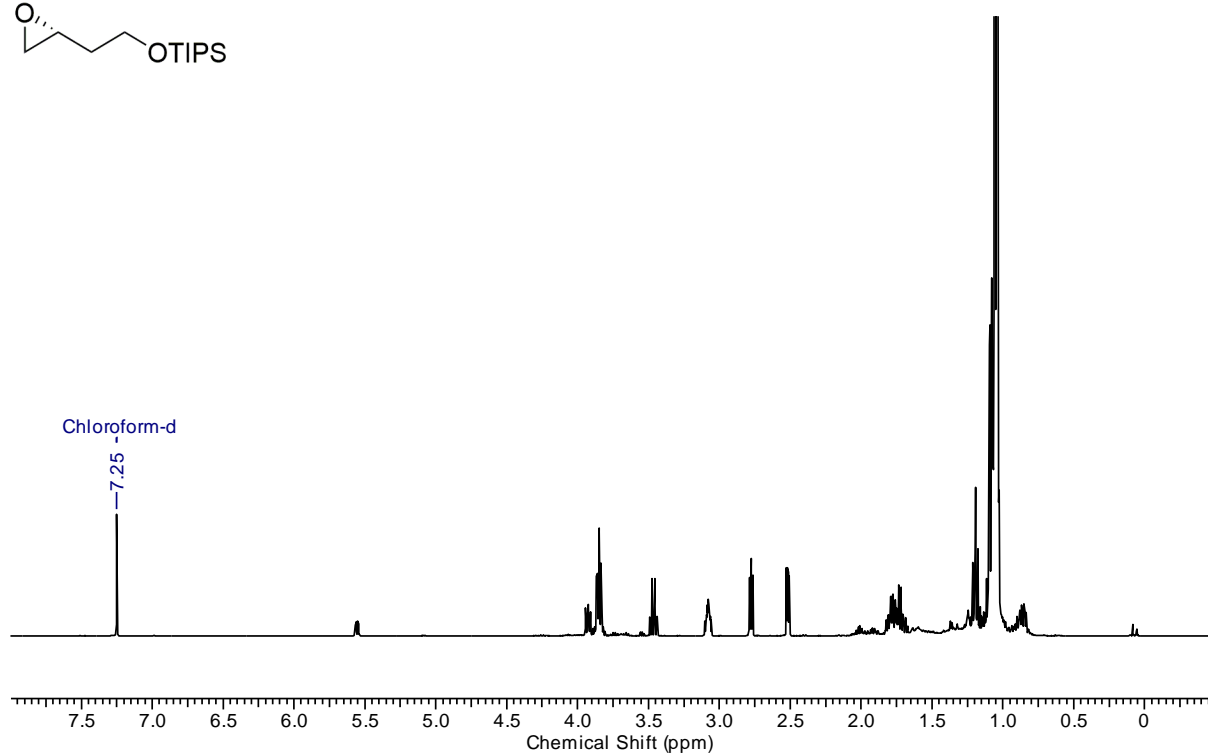
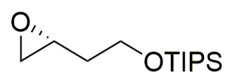


(1*R*)-Oxiran (2*S*, 5*S*, 3*E*)-3,5-dimethyloct-3-en-7-yn-2- (4-77a):

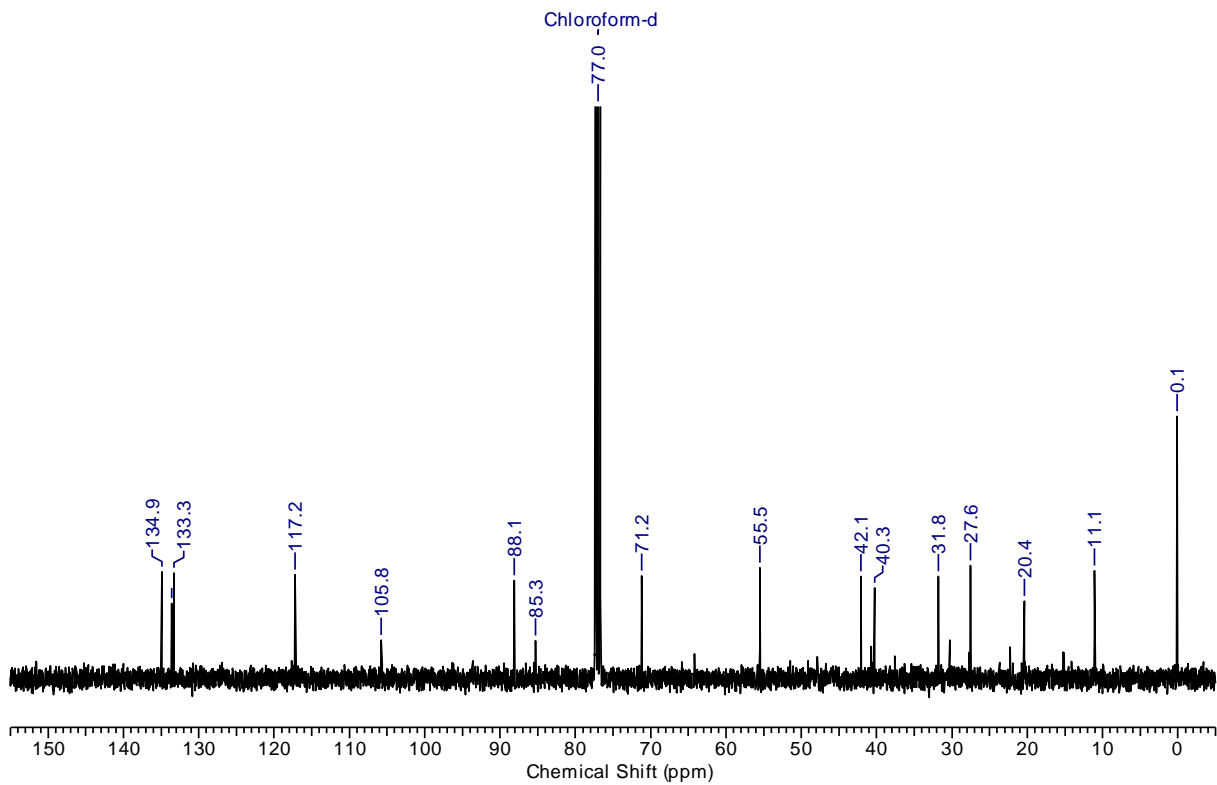
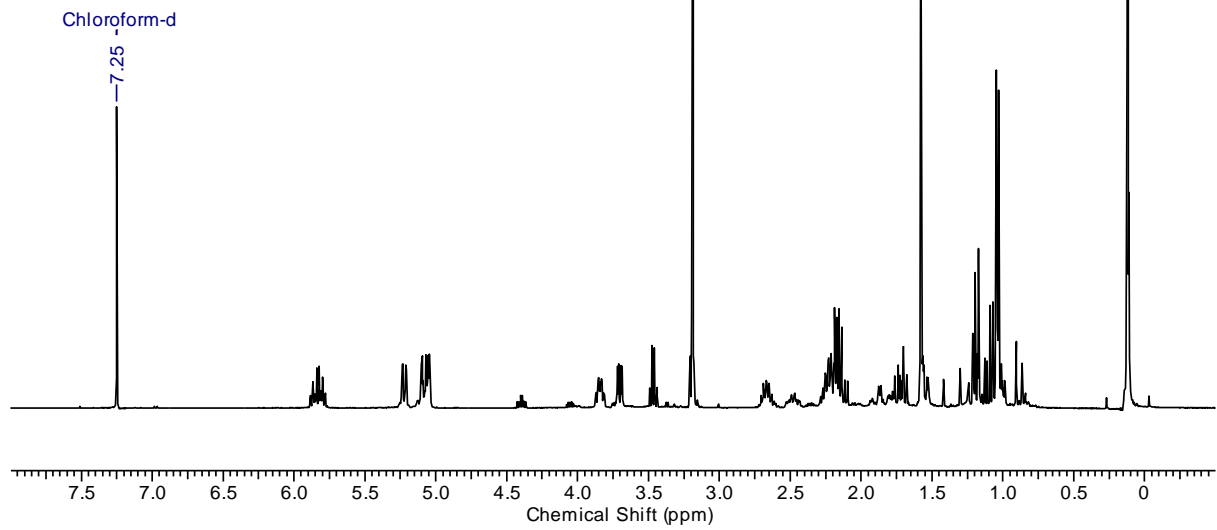
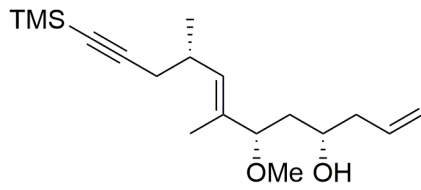
(1*R*)-Oxiran (2*S*, 5*S*, 3*E*)-2-methoxy-3,5-dimethyloct-3-en-7-yn-2-ol (4-77b):

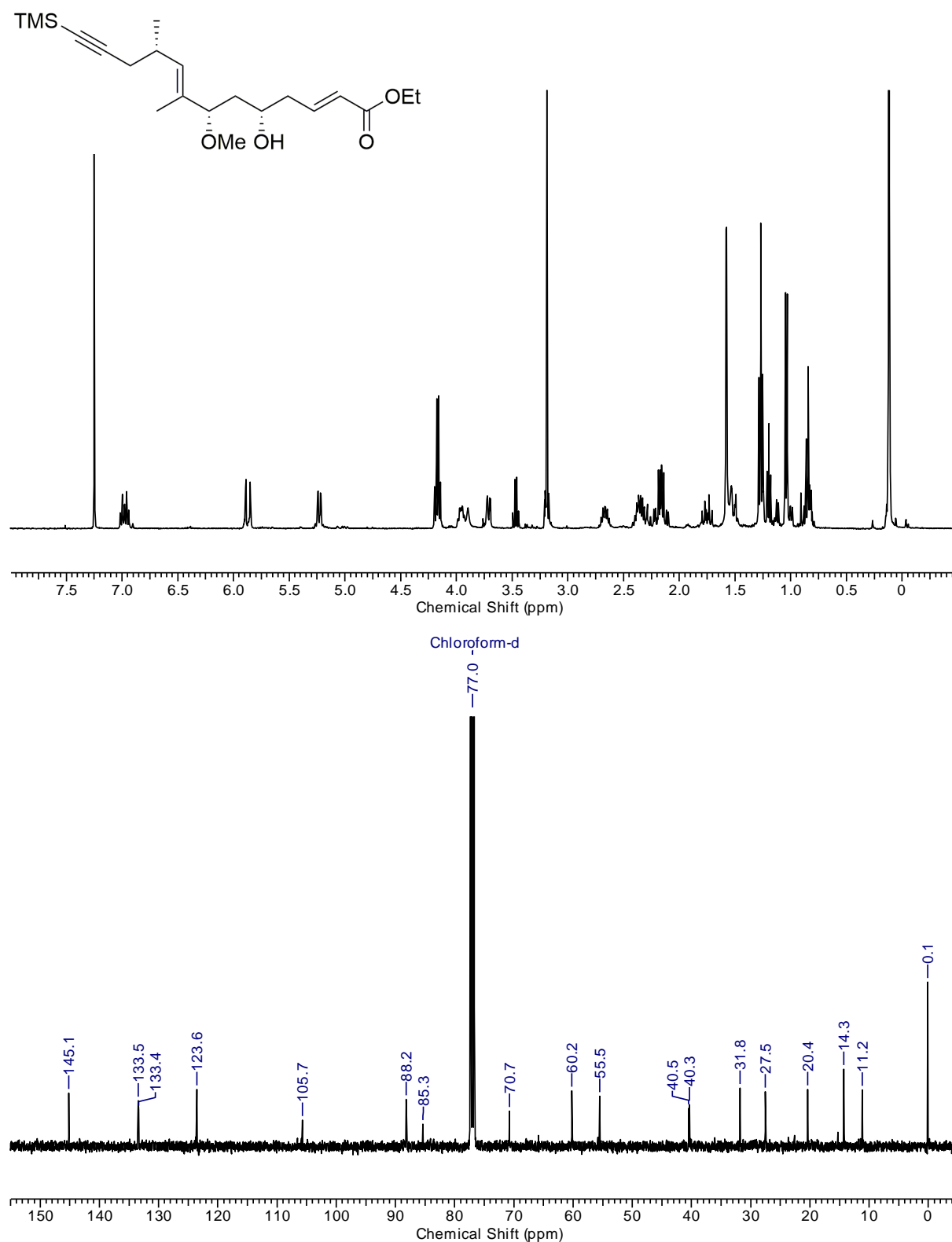
((4*S*,7*S*,5*E*)-8-(1,3-Dithian-2-yl)-7-methoxy-4,6-dimethyloct-5-en-1-yn-1-yl)trimethylsilan (4-84):

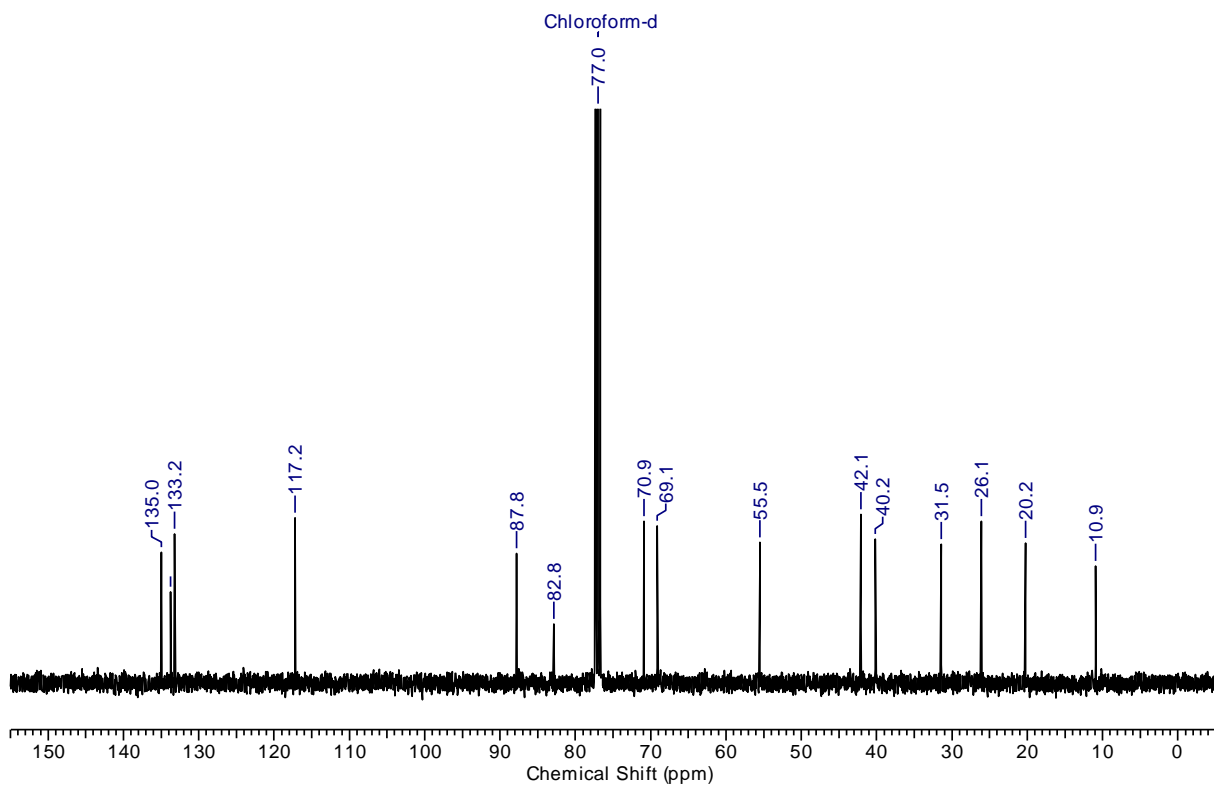
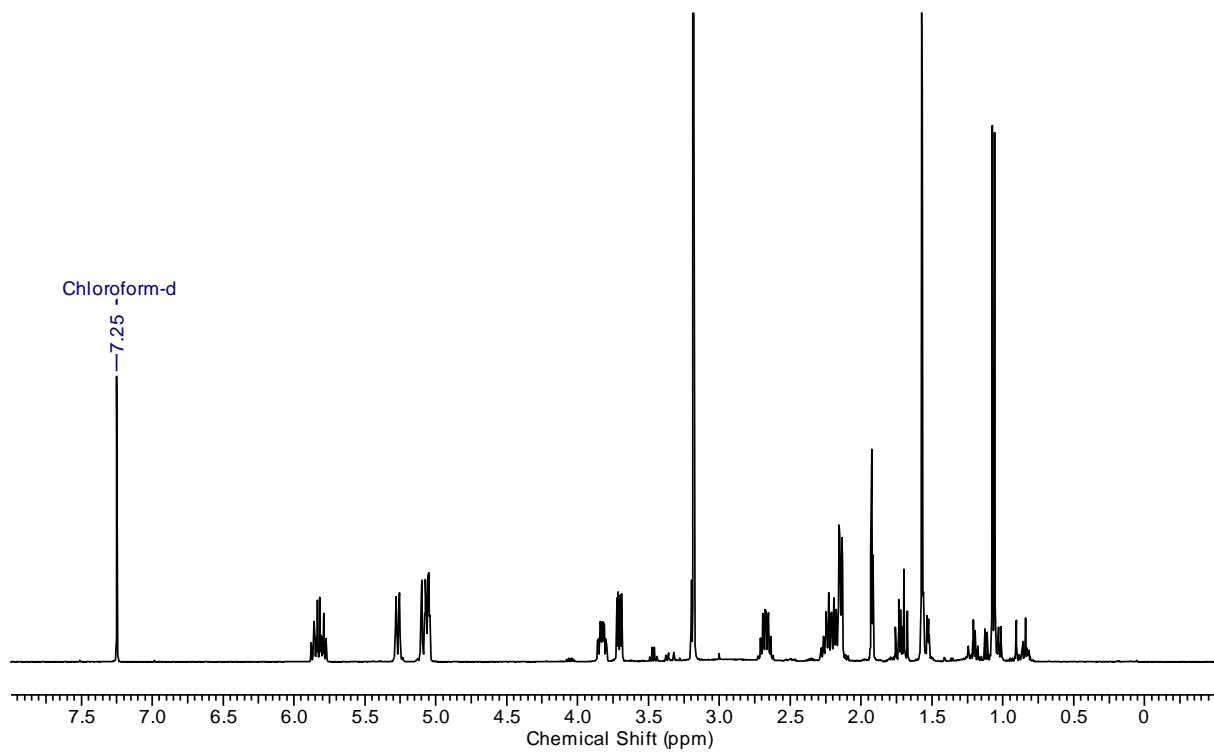
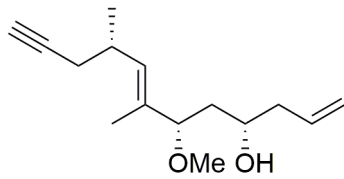


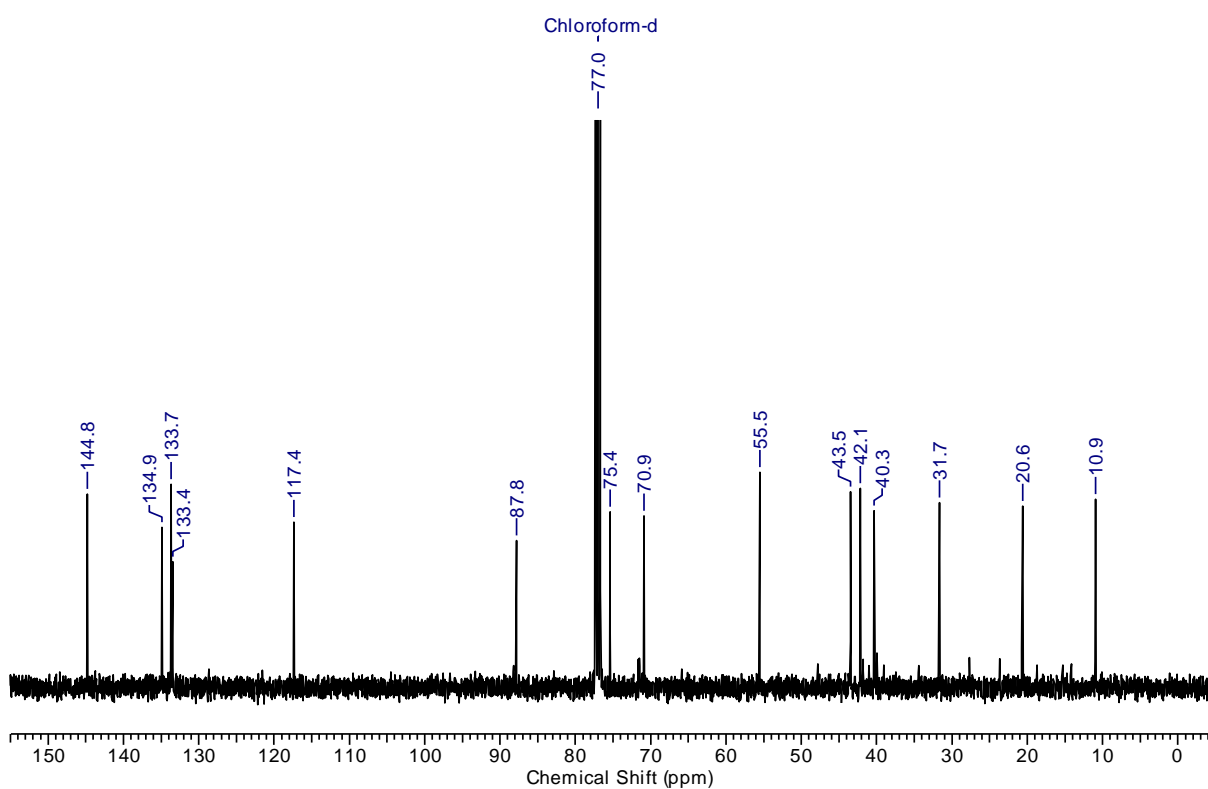
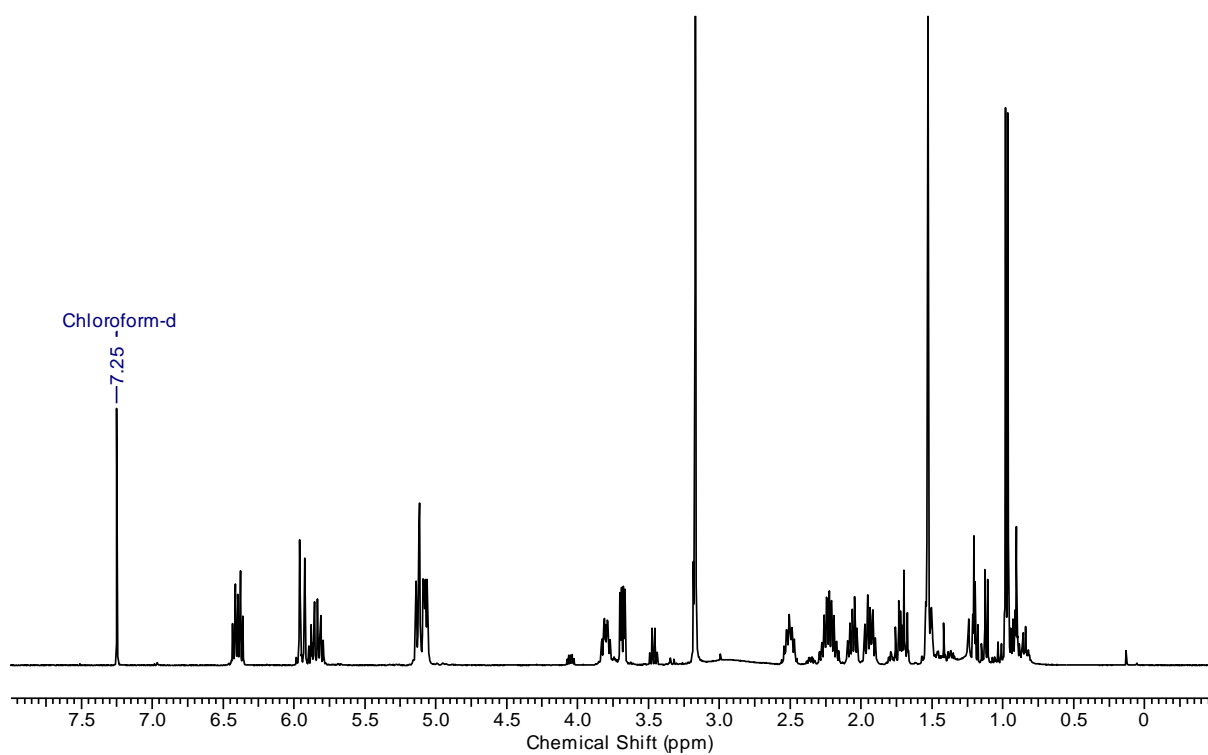
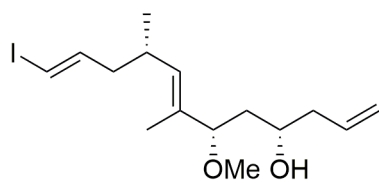
(1*R*)-Triisopropyl(2-(oxiran-2-yl)ethoxy)silan (4-87):

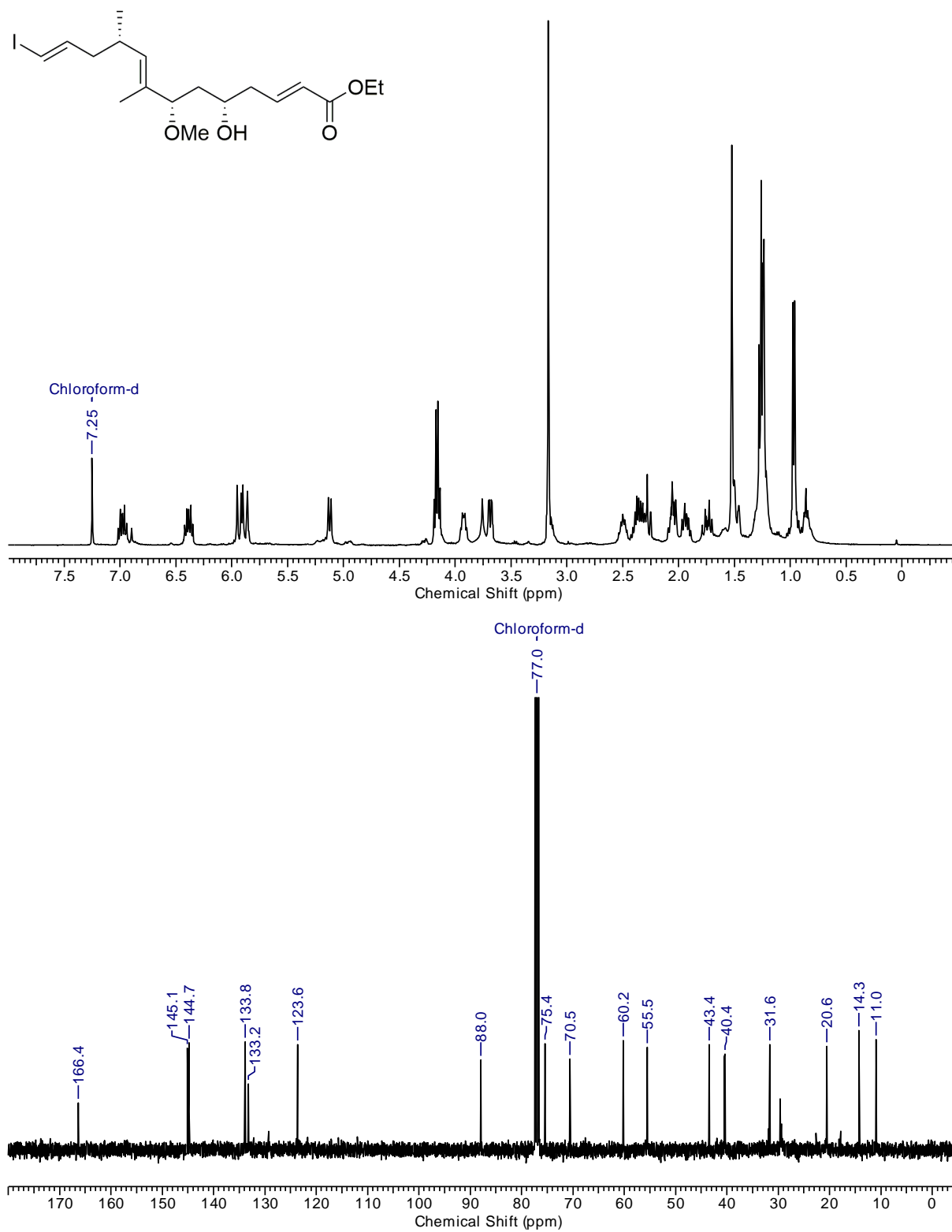
**(4*S*,6*S*,9*S*,7*E*)-6-Methoxy-7,9-dimethyl-12-(trimethylsilyl)dodeca-1,7-dien-11-yn-4-ol
(4-89):**



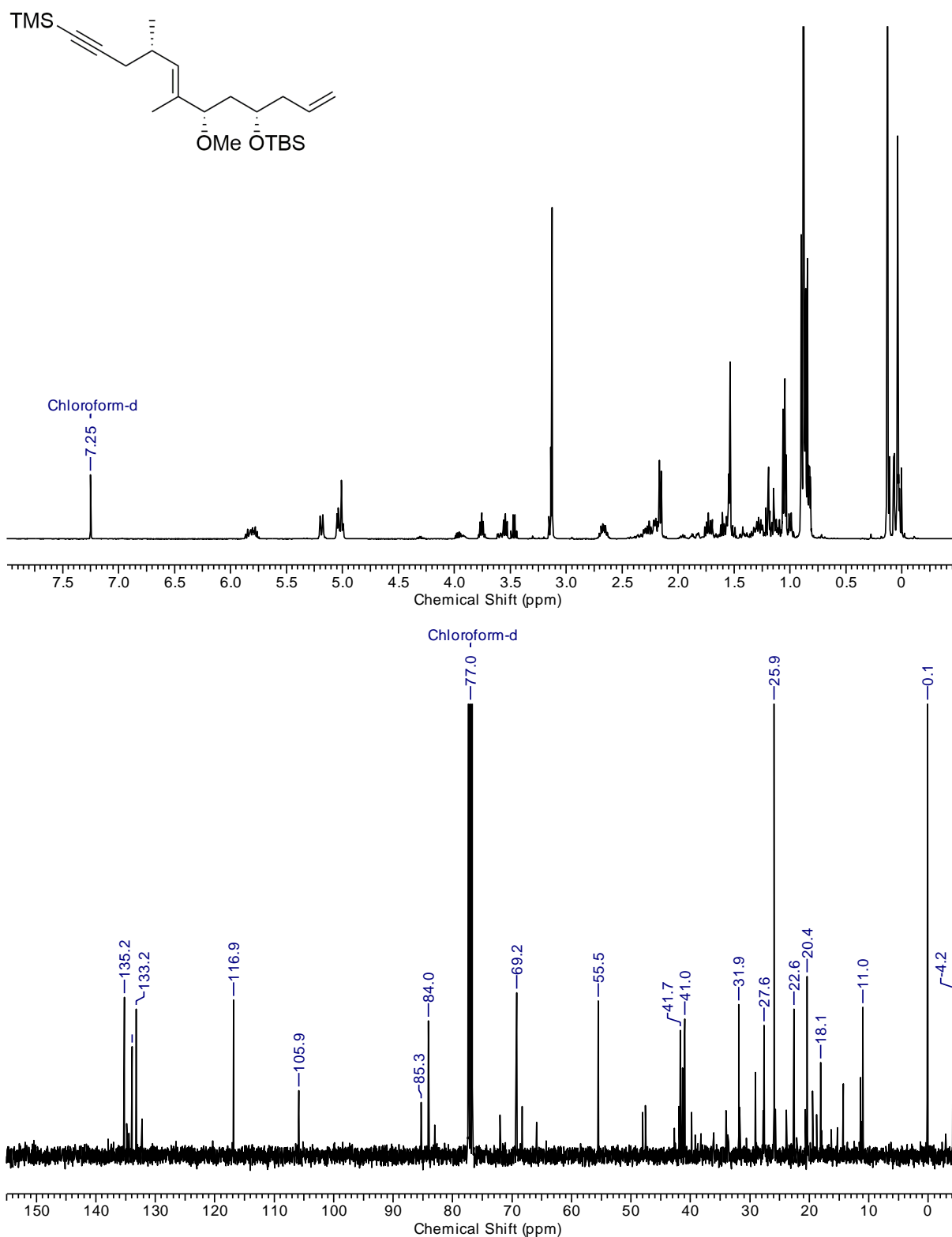
Ethyl-(5*S*,7*S*,10*R*,8*E*)-5-hydroxy-7-methoxy-8,10-dimethyl-13-(trimethylsilyl)tridec-2-en-12-ynoat (4-91):

(4*S*,6*S*,9*S*,7*E*)-6-Methoxy-7,9-dimethyldodeca-1,7-dien-11-yn-4-ol (4-93):

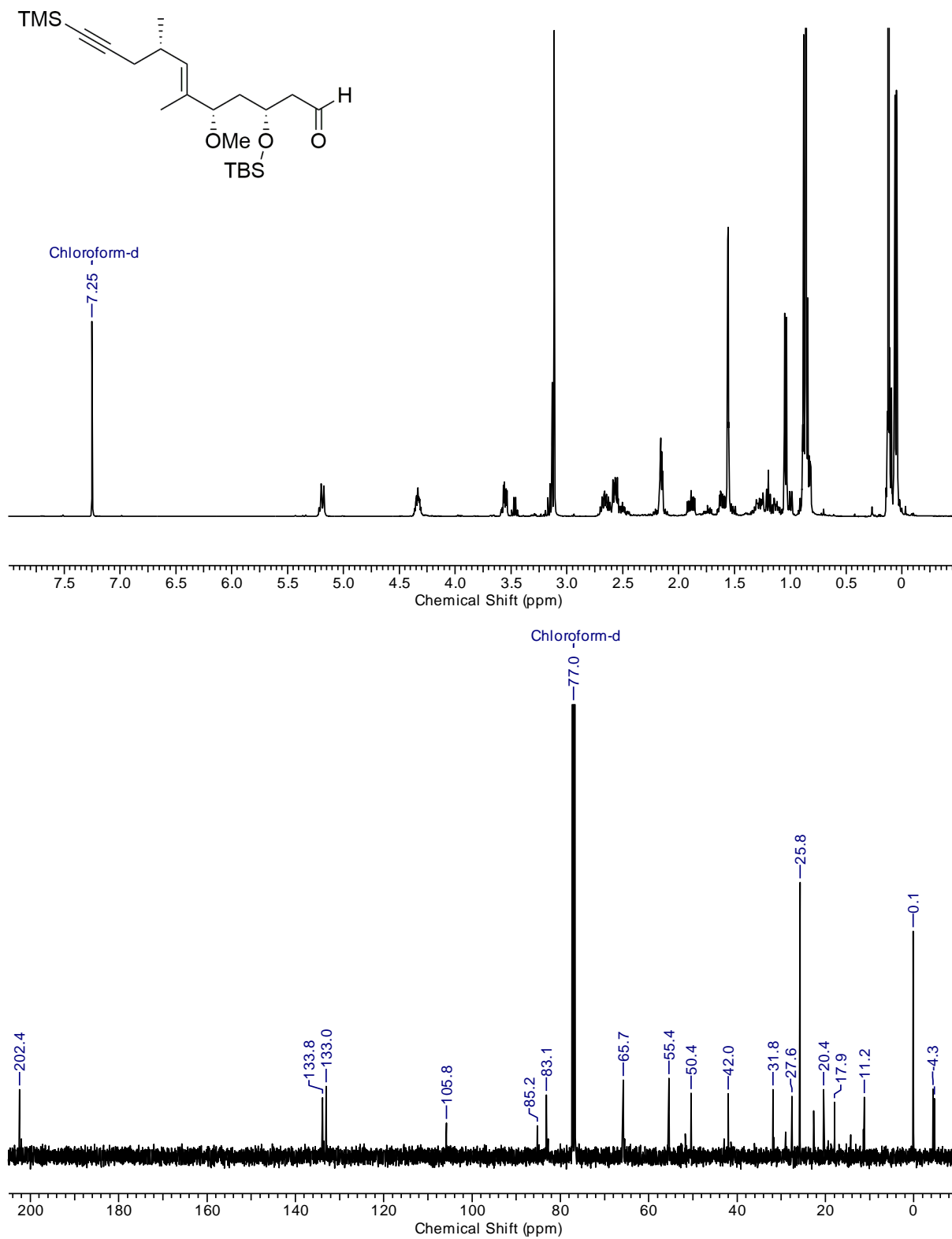
(4*S*,6*S*,7*E*,9*S*,11*E*)-12-Iodo-6-methoxy-7,9-dimethyldodeca-1,7,11-trien-4-ol (4-94):

Ethyl-(2*E*,5*S*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-5-hydroxy-13-iodo-7-methoxy-8,10-dimethyltrideca-2,8,12-trienoat (4-95):

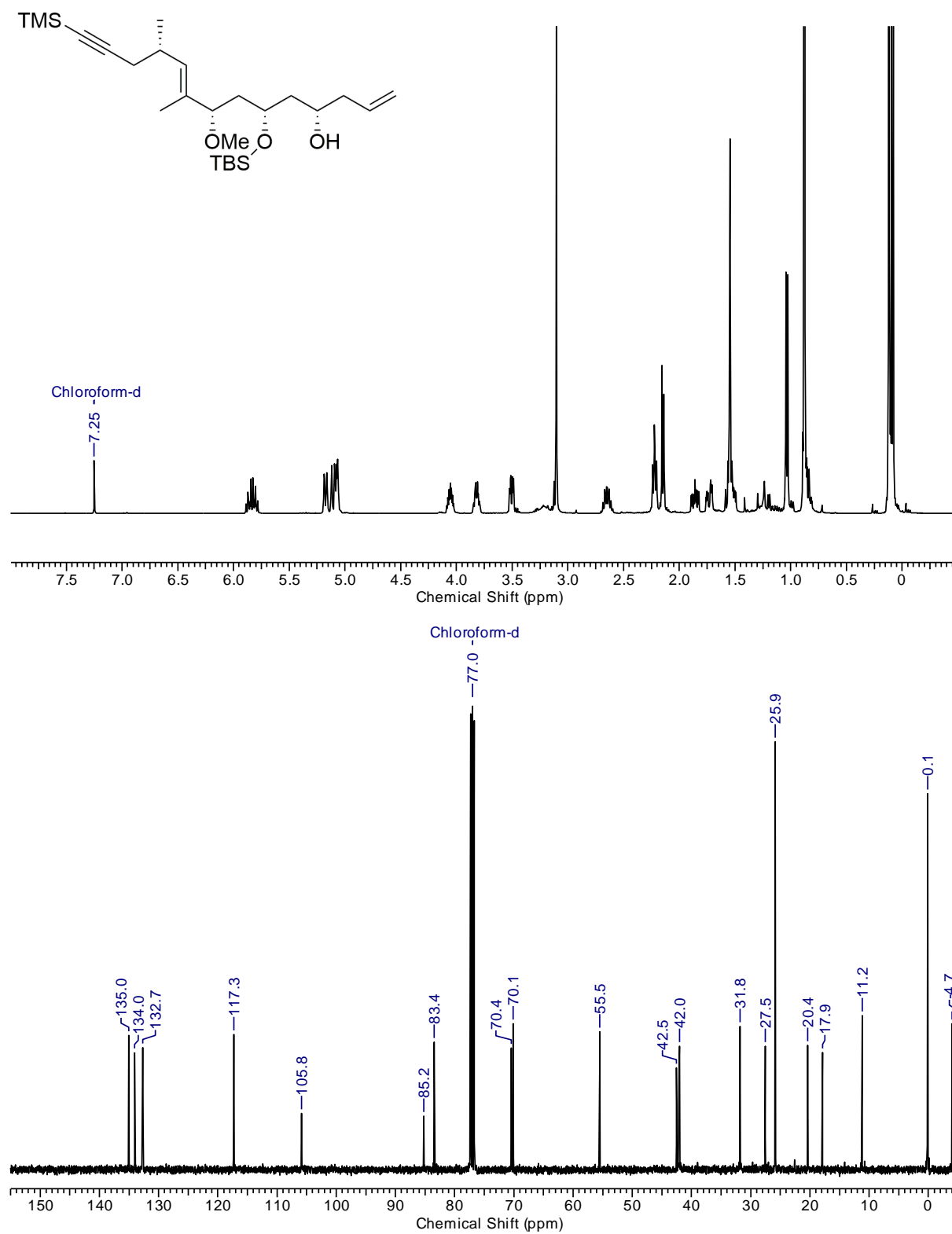
***tert*-Butyl(((4*S*,6*S*,9*S*,7*E*)-6-methoxy-7,9-dimethyl-12-(trimethylsilyl)dodeca-1,7-dien-11-yn-4-yl)oxy)dimethylsilan (4-97):**



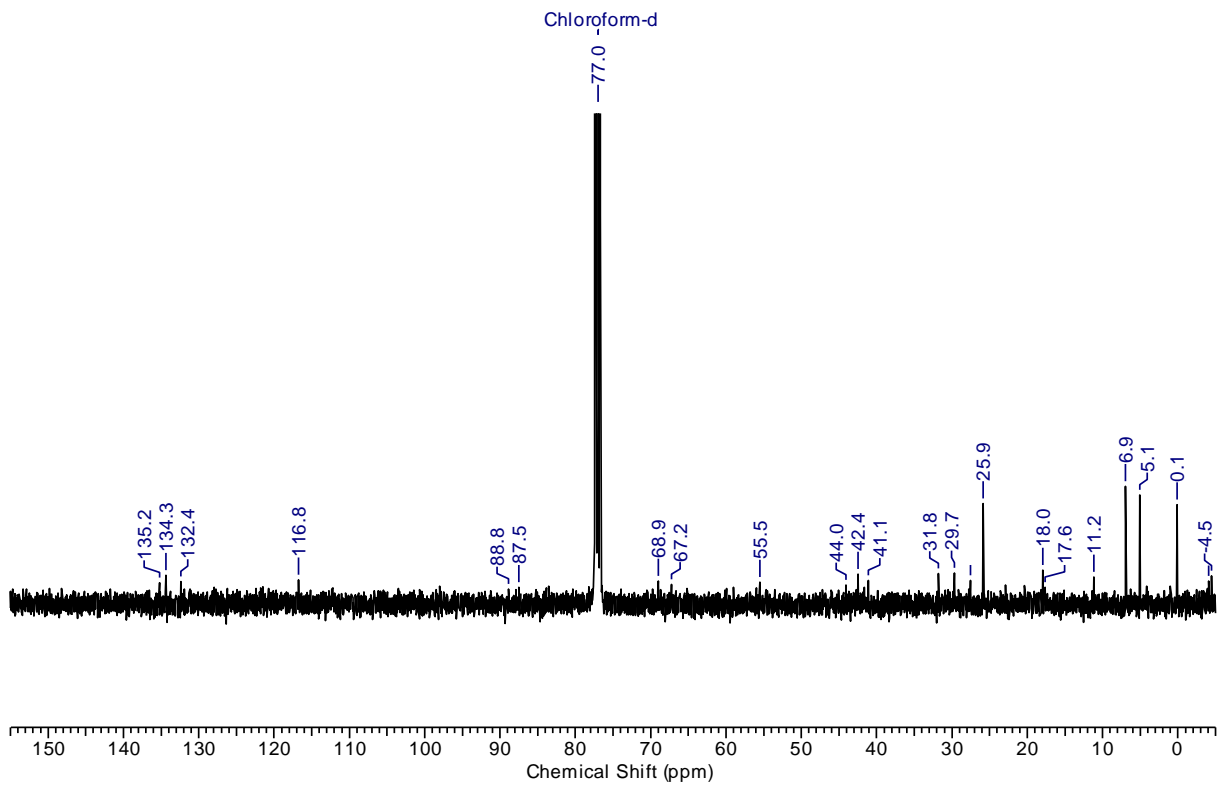
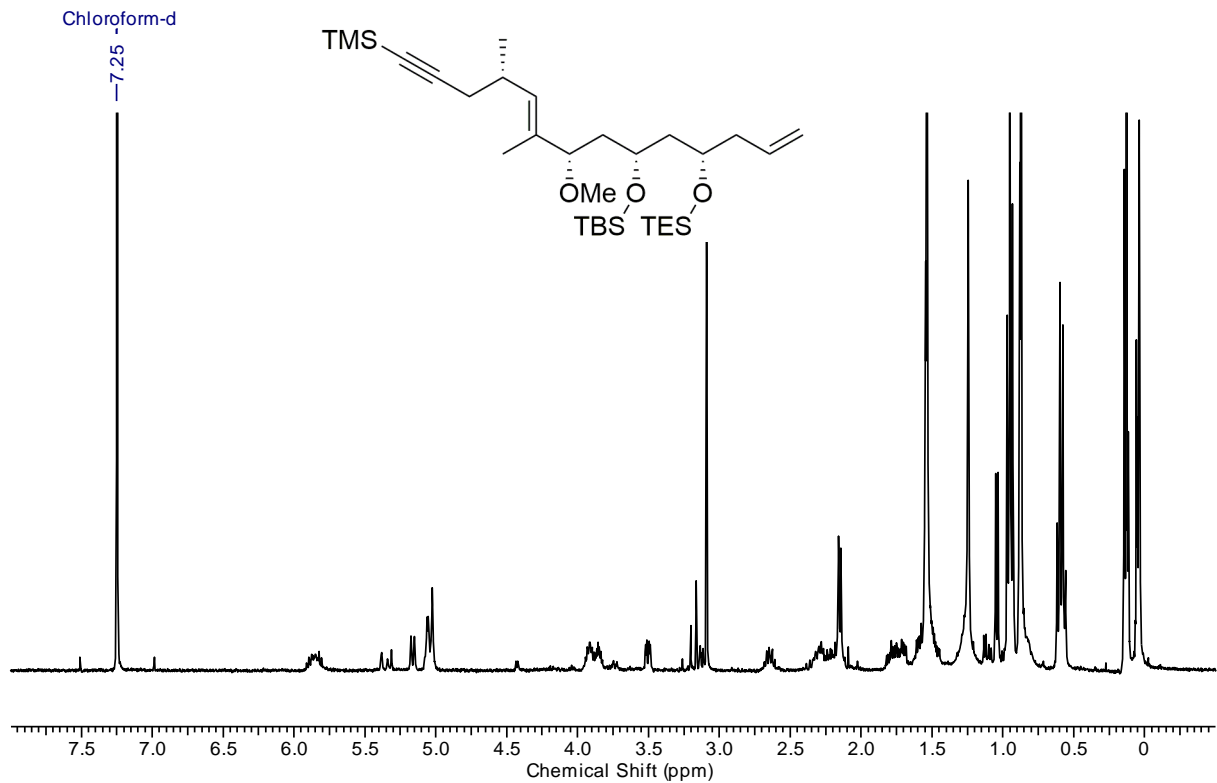
(3*R*,5*S*,8*S*,6*E*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methoxy-6,8-dimethyl-11-(trimethylsilyl)undec-6-en-10-ynal (4-98):



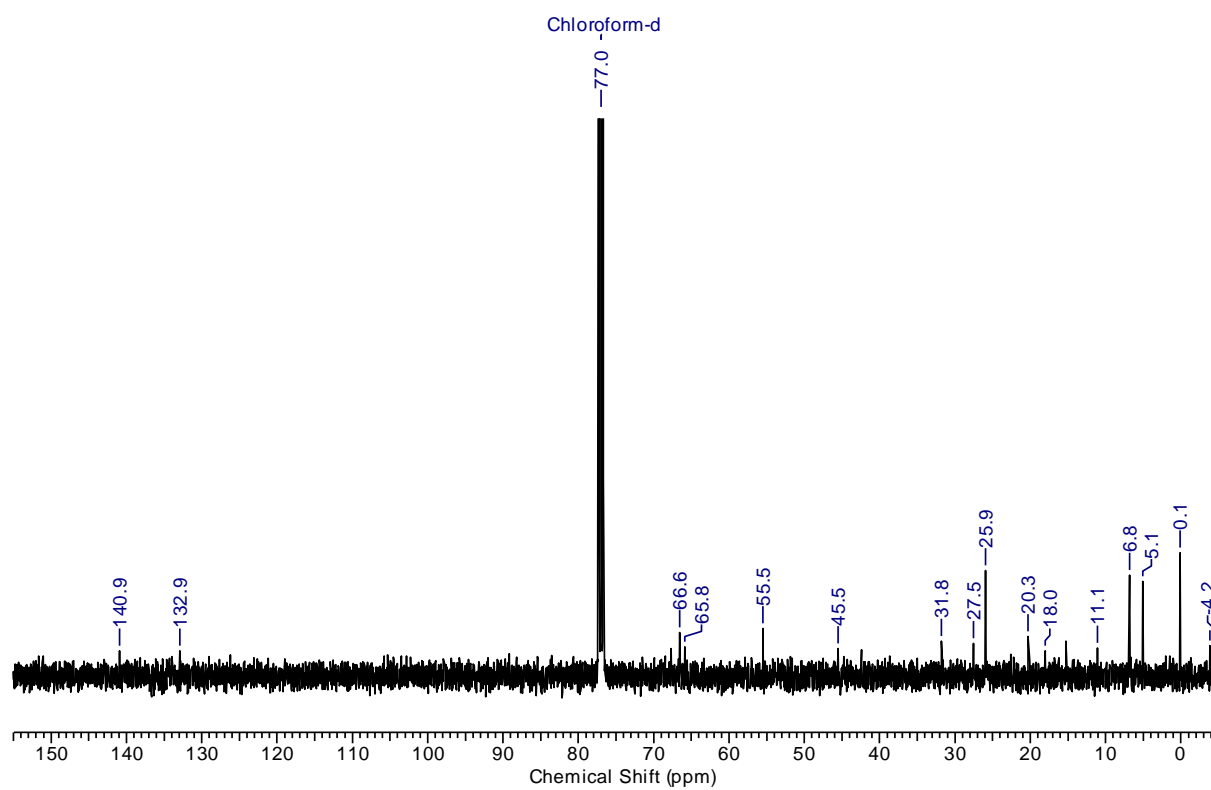
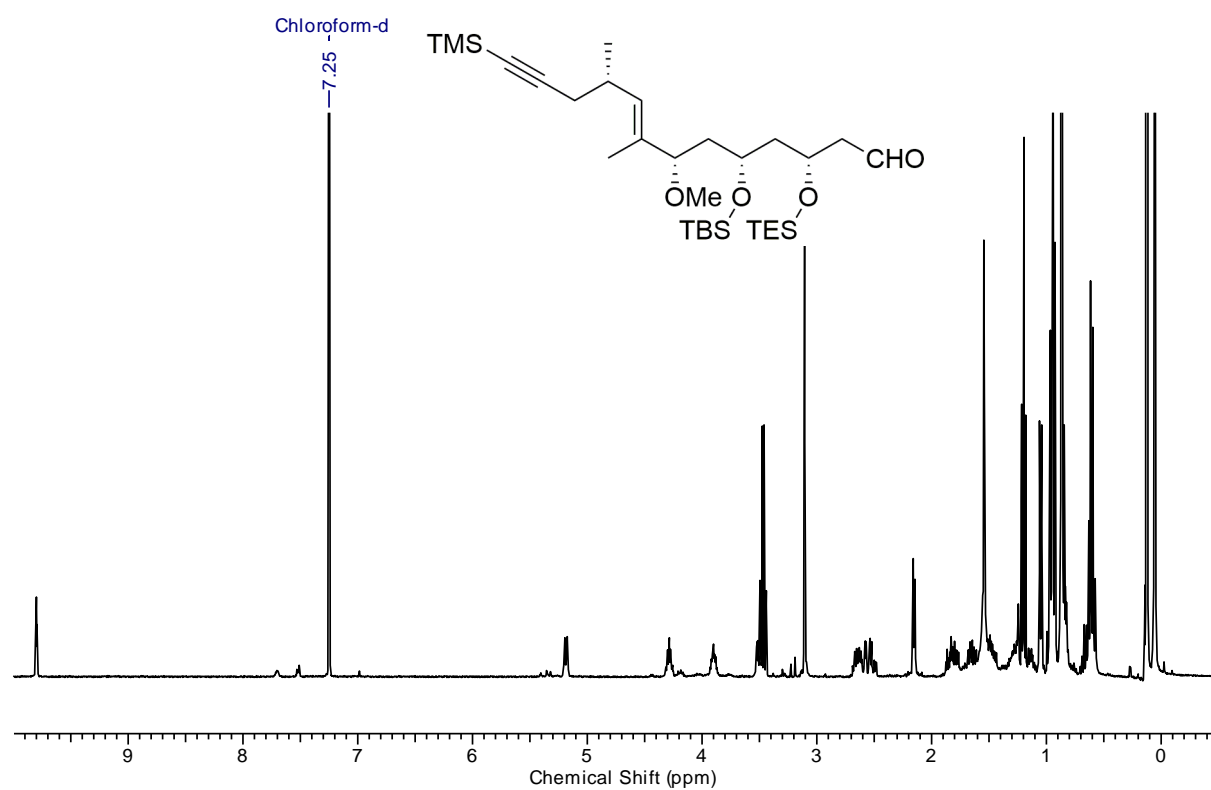
(4*S*,6*S*,8*S*,11*S*,9*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-methoxy-9,11-dimethyl-14-(trimethylsilyl)tetradeca-1,9-dien-13-yn-4-ol (4-99):

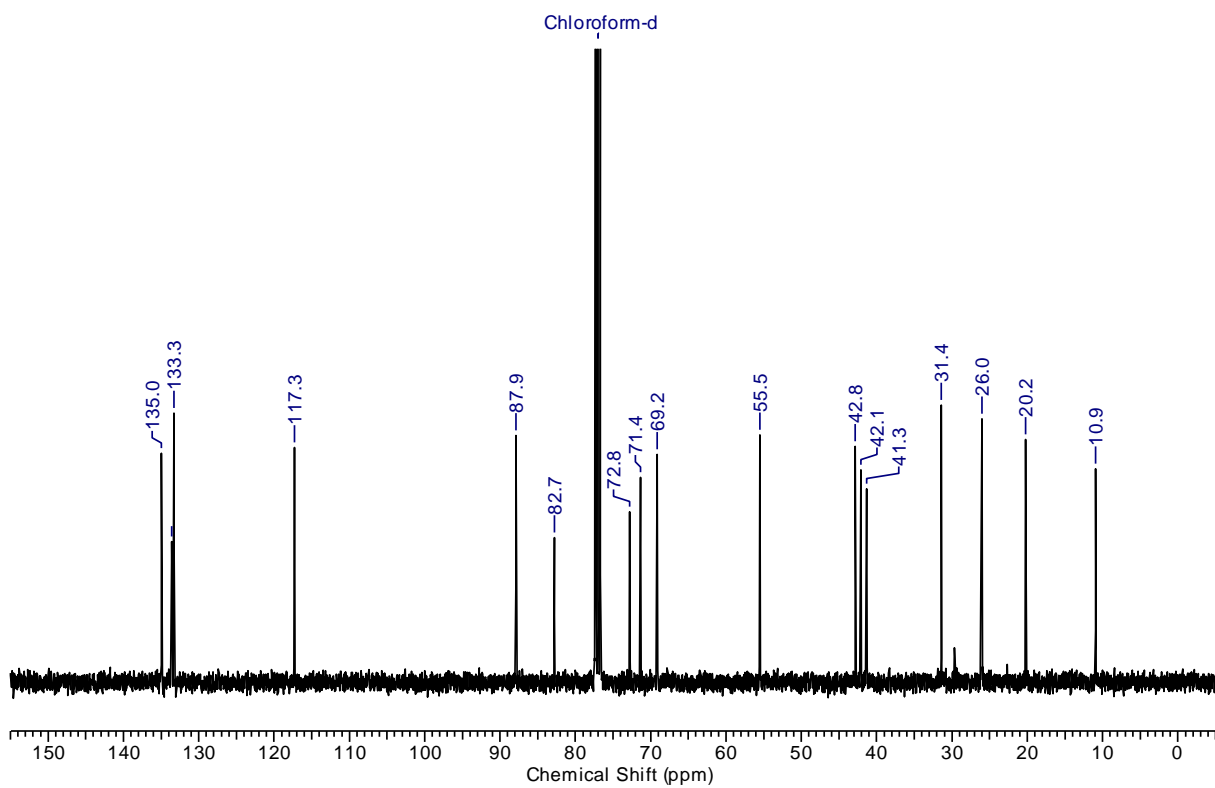
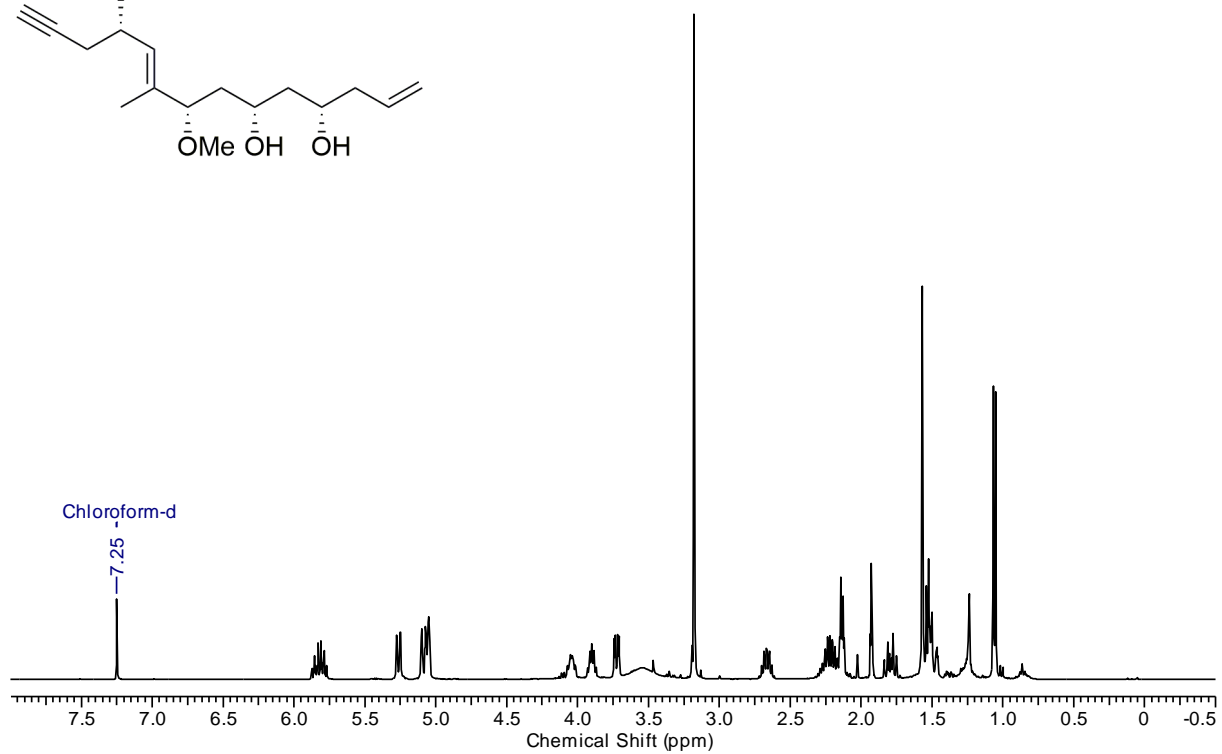
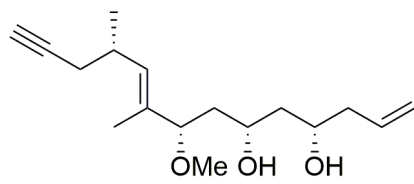


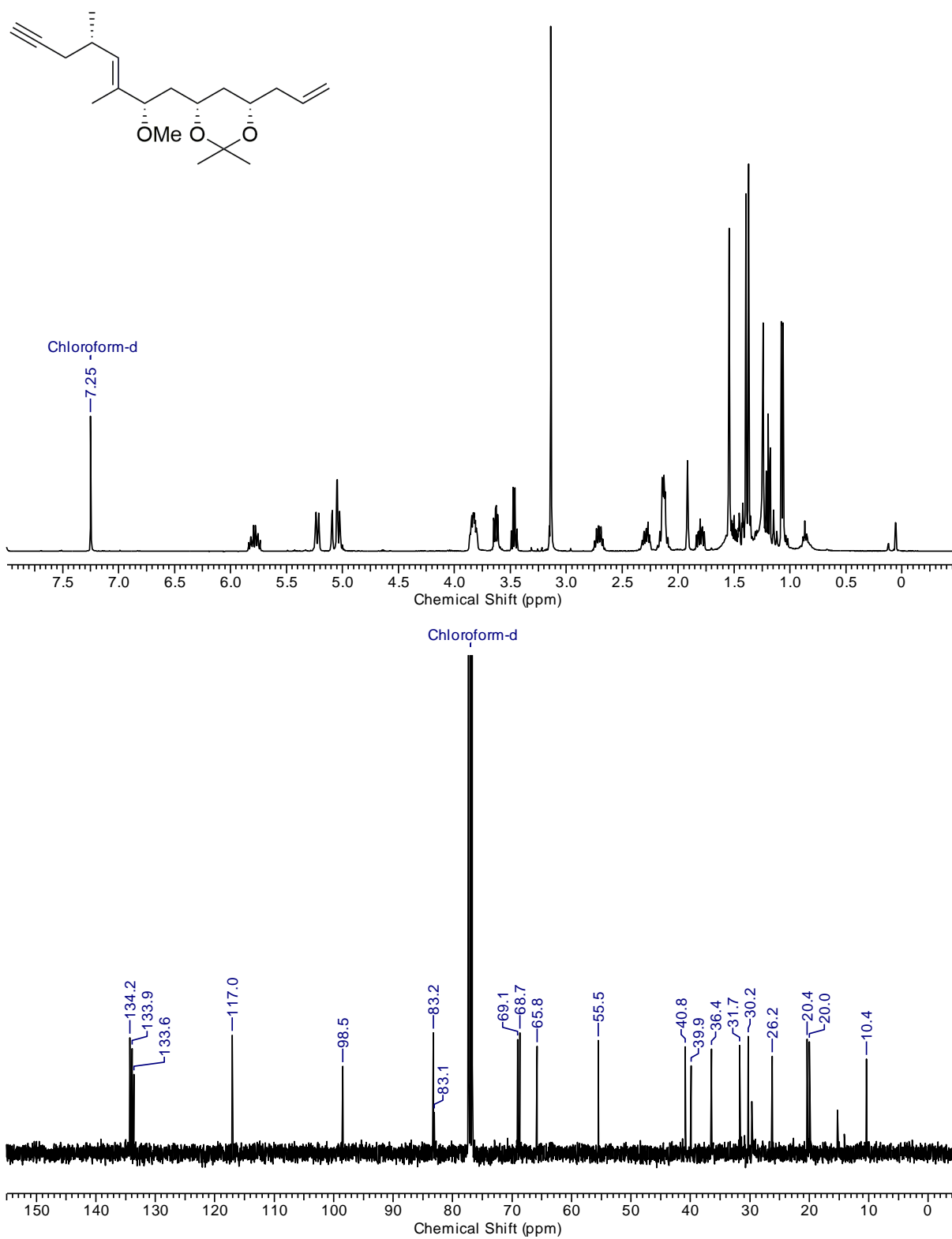
(4*S*,6*R*,8*S*,11*S*,9*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-methoxy-9,11-dimethyl-4-((triethylsilyl)oxy)-13-(trimethylsilyl)tridec-1,9-dien-13-yn-1 (4-100):



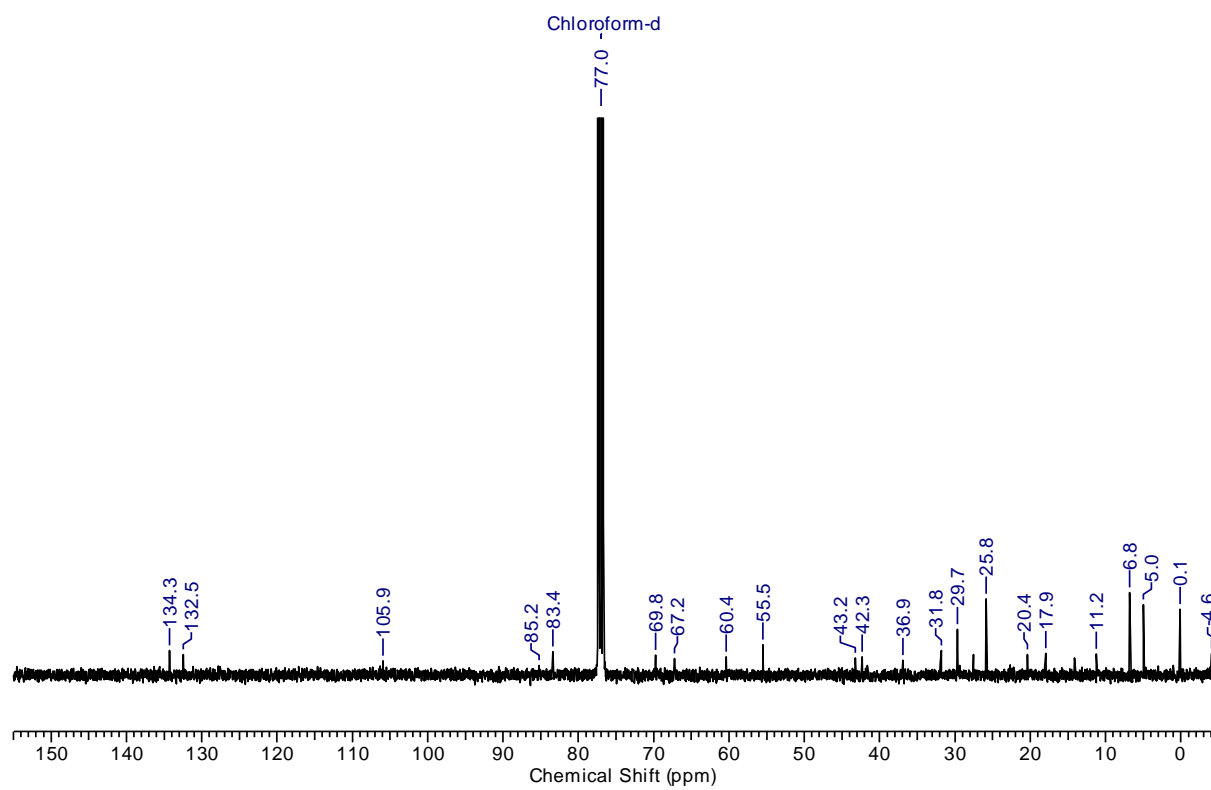
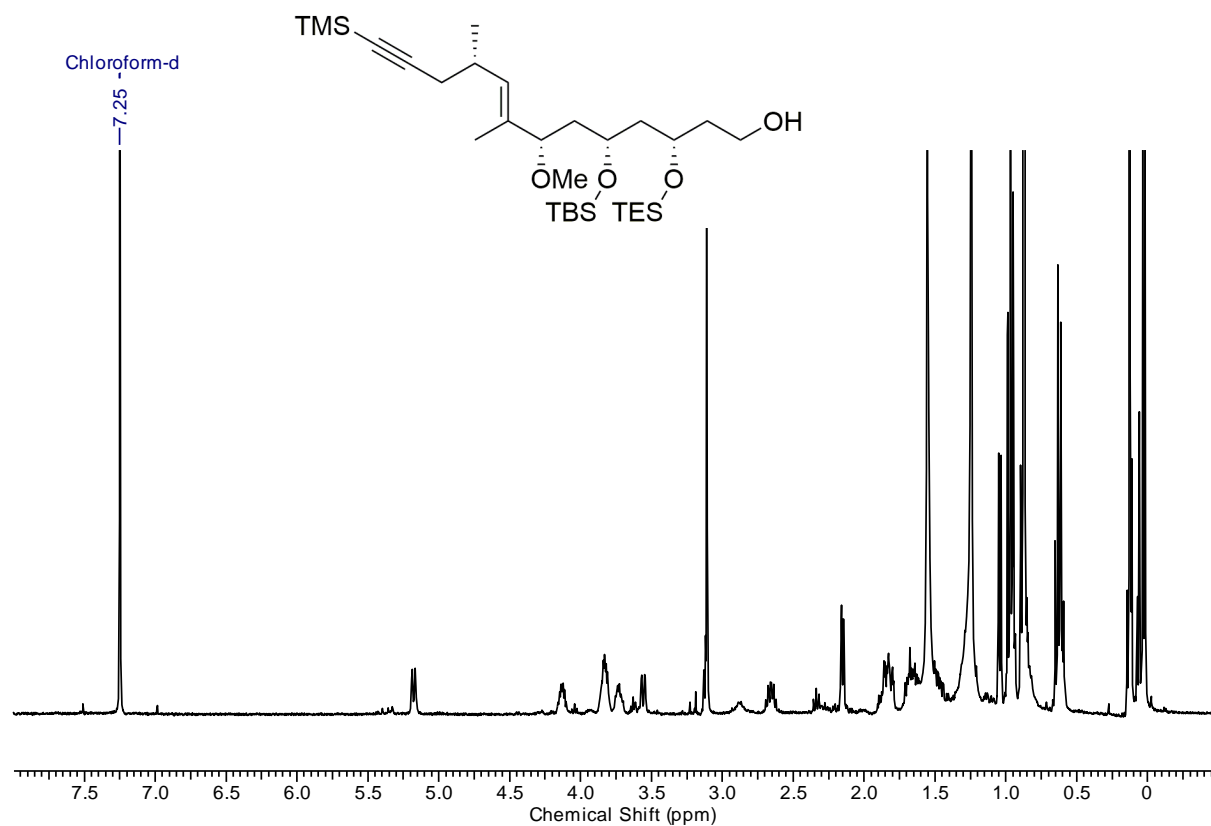
(3*R*,5*R*,7*S*,10*S*,8*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methoxy-8,10-dimethyl-3-((triethylsilyl)oxy)-13-(trimethylsilyl)tridec-8-en-12-ynal (4-101):



(4*S*,6*S*,8*S*,11*S*,9*E*)-8-methoxy-9,11-dimethyltetradeca-1,9-dien-13-yne-4,6-diol (4-102):

(4S,6S)-4-allyl-6-((2S,5S,E)-2-methoxy-3,5-dimethyloct-3-en-7-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane (4-103):

(3*S*,5*R*,7*S*,10*S*,8*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methoxy-8,10-dimethyl-3-((triethylsilyl)oxy)-13-(trimethylsilyl)tridec-8-en-12-yn-1-ol (4-104):



8 Literatur

1. <http://www.who.int/cancer/en/> (accessed 06.08.2018).
2. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html> (accessed 16.11.2017).
3. http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Teaser-Archiv/2016/06_2016_Teaser.htm (accessed 18.11.2017).
4. R. A. Gatenby, A. S. Silva, R. J. Gillies, B. R. Frieden, *Cancer Res.* **2009**, *69*, 4894-4903.
5. D. B. Barnes, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut, Ed. 2016.
6. M. Pascolutti, R. J. Quinn, *Drug Discov. Today* **2014**, *19*, 215-221.
7. E. Kern, *Echter und vermeintlicher Fortschritt in der Chirurgie. In: Würzburger medizinhistorische Mitteilungen.* 9, S. 417-419.
8. D. Steinhilber, M. Schubert – Zsilavec, H. Roth, *Medizinische Chemie.* 28. April 2010; Auflage 2; Deutscher Apotheker Verlag: S. 476,481.
9. D. Steinhilber, M. Schubert – Zsilavec, H. Roth, *Medizinische Chemie.* 28. April 2010; Auflage 2; Deutscher Apotheker Verlag: S. 492.
10. D. Steinhilber, M. Schubert – Zsilavec, H. Roth, *Medizinische Chemie.* 28. April 2010; Auflage 2; Deutscher Apotheker Verlag: S. 495.
11. G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671-1673.
12. K.-H. Altmann, *CHIMIA* **2017**, *71*, 646-652.
13. (a) M. Morita, O. Ohno, K. Suenaga, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 165-167; (b) M. Morita, O. Ohno, T. Teruya, T. Yamori, T. Inuzuka, K. Suenaga, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5984-5990; (c) O. Ohno, A. Watanabe, M. Morita, K. Suenaga, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 287-289; (d) O. Ohno, A. Watanabe, M. Morita, T. Inuzuka, K. Suenaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1256-1264
14. (a) S. K. Joseph, G. Hajnóczky, *Apoptosis* **2007**, *12*, 951-968; (b) N. Demaurex, P. Nunes, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2016**, *310*, C496-C508.
15. T. Yonezawa, N. Mase, H. Sasaki, T. Teruya, S.-i. Hasegawa, B.-Y. Cha, K. Yagasaki, K. Suenaga, K. Nagai, J.-T. Woo, *J. Cell. Biochem.* **2012**, *113*, 440-448.
16. K. Vermeulen, D. R. Van Bockstaele, Z. N. Berneman, *Cell Prolif.* **2003**, *36*, 131-149.

17. S. Z. Steinhilber, Roth, *Medizinische Chemie*. 28. April 2010; Deutscher Apotheker Verlag: Auflage 2.
18. <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/biologie/zellzyklus+und+zellteilung+%C3%BCberblick> (accessed 13.08.2018).
19. J. Alberts, R. Lewis, W. Roberts, *Molecular Biology of the Cell*. November 16, 2007; Garland Science: 5. Auflage.
20. M. Morita, H. Ogawa, O. Ohno, T. Yamori, K. Suenaga, C. Toyoshima, *FEBS Lett.* **2015**, 589, 1406-1411.
21. R. V. Rao, E. Hermel, S. Castro-Obregon, G. del Rio, L. M. Ellerby, H. M. Ellerby, D. E. Bredesen, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 33869-33874.
22. S.-Z. Steinhilber, Roth, *Medizinische Chemie*. 28. April 2010; Deutscher Apotheker Verlag: 2. Auflage.
23. J. Alberts, Lewis, Raff, Roberts, Walter, *Molecular biology of the cell*. November 16, 2007; Garland Science: 5. Auflage.
24. W. J. Boyle, W. S. Simonet, D. L. Lacey, *Nature* **2003**, 423, 337-342.
25. G. A. Rodan, T. J. Martin, *Science* **2000**, 289, 1508-1514.
26. N. M. M. Yonezawa, H. Sasaki, T. Teruya, S. Hasegawa, B.-Y. Cha, K. Yagasaki, K. Suenaga, K. Nagai, J. T. Woo, *J. Cell. Biochem.* **2012**, 113, 440-448.
27. <https://implantgigi.com/rankl-struktur-fungsi-peran> (accessed 21.08.2018).
28. T. Teruya, H. Sasaki, K. Kitamura, T. Nakayama, K. Suenaga, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2421-2424.
29. M. Kurokawa, S. Kornbluth, *Cell* **2009**, 138, 838-854.
30. (a) L. Formigli, L. Papucci, A. Tani, N. Schiavone, A. Tempestini, G. E. Orlandini, S. Capaccioli, S. Zecchi Orlandini, *J. Cell Physiol.* **2000**, 182, 41-49; (b) I. Böhm, H. Schild, *Mol. Imaging Biol.* **2003**, 5, 2-14.
31. (a) S. Das, D. Paul, R. K. Goswami, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1908-1911; (b) E. Sato, Y. Tanabe, N. Nakajima, A. Ohkubo, K. Suenaga, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2047-2049; (c) L. Kämmler, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4554-4567.
32. D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992-4998.
33. (a) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3179-3181; (b) T. Hiyama, K. Kimura, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1037-1040; (c) H. Tamejiri, O. Yoshitaka, K. Keizo, N. Hitosi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 561-568; (d) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron*

- Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284; (e) K. Takai, T. Kuroda, S. Nakatsukasa, K. Oshima, H. Nozakil, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5585-5588.
34. (a) H. Hoffmann, L. Horner, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63; (b) H. Hoffmann, L. Horner, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505; (c) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939.
35. (a) N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Sato, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314-321; (b) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419; (c) T. Ohe, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201-2208.
36. A. B. Smith, I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102-11113.
37. (a) H. C. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065-5069; (b) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093; (c) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923.
38. (a) L. Coppi, A. Ricci, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 911-913; (b) A. M. Heapy, T. W. Wagner, M. M. Brimble, *Synlett* **1997**, *17*, 2359-2362; (c) J. M. Schomaker, V. R. Pulgam, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13600-13601.
39. D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116.
40. (a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553; (b) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861-2863.
41. K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.
42. I. Shiina, Y. Umezaki, N. Kuroda, T. Iizumi, S. Nagai, T. Katoh, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4885-4901.
43. R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
44. (a) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178; (b) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kociński, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28.
45. N. F. Langille, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3761-3764.
46. D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
47. U. S. R. Herbert C. Brown, Y. Liao, Vijay V. Khanna, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6608-6614.
48. K. Takenori, O. Takashi, O. Yumi, Y. Tetsuya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 965-980.
49. A.-F. Salit, C. Meyer, J. Cossy, *Synlett* **2007**, 0934-0938.

50. (a) N. Kornblum, J. W. Powers, G. J. Anderson, W. J. Jones, H. O. Larson, O. Levand, W. M. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6562-6562; (b) M. Marx, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 788-793.
51. G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.
52. (a) M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902; (b) Y. Zhang, A. J. Phillips, T. Sammakia, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 23-25.
53. O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, *1*, 1-28.
54. R. A. Volkmann, P. R. Kelbaugh, D. M. Nason, V. J. Jasys, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4352-4361.
55. B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.
56. S. Isamu, I. Ryoutarou, K. Mari, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 286-287.
57. P. Sawant, *Dissertatin* 2012; Eberhard Karls Universität Tübingen.
58. J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1452-1454; *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1484-1486.
59. M. Brenner, T. Leutert, L. La Vecchia, D. Seebach, , *Org. Synth.* **2003**, *80*, 57.
60. (a) H.-J. Bestmann, H. Hartung, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1198-1207; (b) S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4745-4759.
61. (a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956; (b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
62. A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295-1298.
63. A. P. Dobbs, S. Martinović, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7055-7057.
64. R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801-811; *Angew. Chem.* **1975**, *27*, 863-874.
65. K. Masanori, S. Kazuo, S. Yutaka, M. Toshihiko, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 301-302.
66. T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
67. M. Teruaki, N. Koichi, B. Kazuo, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011-1014.
68. A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77-84.
69. D. A. Evans, V. J. Cee, S. J. Siska, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433-9441.
70. R. C. Fuson, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1-27.
71. (a) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *Org. React.* **1994**, *46*, 1-103; (b) R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114; (c) M. Braun, *Stereoselective Synthesis, Methods of Organic Chemistry*. 1996; Thieme, Stuttgart: Vol.3 Edition E21, S. 1603; (d) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357-389; (e) E. M. Carreira, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. 1999; Springer, Heidelberg: Kap. 29; (f) E. M.

- Carreira, *Modern Carbonyl Chemistry*. 2000; Wiley VCH, Weinheim: Kap. 8; (g) E. M. Carreira, *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 2000; Wiley-VCH, Weinheim: Kap. 8B2; (h) I. Paterson, C. J. Cowden, D. J. Wallace, *Modern Carbonyl Chemistry*. 2000; Wiley-VCH, Weinheim: Kap. 9.
72. S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682-4698.; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760-4777.
73. J.-i. Matsuo, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109-9118; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9280-9289.
74. S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475-1504.
75. M. L. T. Brodmann, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalasse, *Synlett* **2009**, *2*, 174-192.
76. (a) G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076-3154; (b) M. Kalesse, M. Cordes, G. Symkenberg, H.-H. Lu, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 563-594.
77. (a) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111; (b) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739; (c) J. R. Garge, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83-91.
78. (a) S. B. J. Kan, K. K.-H. Ng, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9097-9108; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9267-9279; (b) A. Padarti, H. Han, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1448-1452; (c) A. Padarti, D. Kim, H. Han, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 756-759.
79. (a) S.-i. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604-13605; (b) G. Symkenberg, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1608-1611.
80. X. Jiang, B. Liu, S. Lebreton, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6386-6387.
81. S. S. M. Sato, Y. Sugita, C. Kaneko, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1435-1444.
82. (a) A. Soriente, M. De Rosa, P. Dovinola, G. Sodano, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2197-2199; (b) M. De Rosa, R. Dell'Aglio, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3659-3662; (c) A. Soriente, M. De Rosa, A. Apicella, A. Scettri, G. Sodano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4481-4484; (d) M. De Rosa, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3187-3195; (e) M. De Rosa, M. R. Acocella, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1529-1531; (f) R. Villano, M. De Rosa, C. Salerno, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1949-1952; (g) M. De Rosa, M. R. Acocella, R. Villano, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2499-2502; (h) M.

- De Rosa, M. R. Acocella, R. Villano, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6087-6090.
83. A. Soriente, M. De Rosa, M. Stanzione, R. Villano, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 959-963.
84. Q. Xu, J. Yu, F. Han, J. Hu, W. Chen, L. Yang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 156-158.
85. E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837-8838.
86. (a) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814-5815; (b) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669-685.
87. Y. M. Y. Shimada, R. Irie, T. Katsui, *Synlett* **2004**, *1*, 57-60.
88. S. E. Denmark, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800-7801.
89. I. Paterson, R. D. M. Davies, A. C. Heimann, R. Marquez, A. Meyer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4477-4480.
90. Y. Kim, R. A. Singer, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1261-1263. ; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1321-1323.
91. D. A. Evans, D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033-10046.
92. Y. Kaneko, T. Matsuo, S.-i. Kiyooka, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4107-4110.
93. S.-i. Kiyooka, M. A. Hena, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5511-5523.
94. (a) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3534-3538; (b) P. Brownbridge, T. H. Chan, M. A. Brook, G. J. Kang, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 688-693; (c) D. Barker, M. A. Brimble, P. Do, P. Turner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2441-2449; (d) M. Kimura, A. Ezoe, M. Mori, K. Iwata, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8559-8568.
95. M. Sato, S. Sunami, Y. Sugita, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 839-845.
96. L. Kämmler, *Dissertation*. 2018; Eberhard Karls Universität Tübingen.
97. N. Okukado, E.-i. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2357-2360.
98. (a) A. B. Hughes, M. M. Sleebs, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3079-3088; (b) C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451-5455.
99. (a) D. Moore, W.-S. Huang, M.-H. Xu, L. Pu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8831-8834; (b) M. Turlington, A. M. DeBerardinis, L. Pu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2441-2444; (c) Y. Yue, M. Turlington, X.-Q. Yu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8681-8689.

100. (a) M. R. Radlauer, M. W. Day, T. Agapie, *Organometallics* **2012**, *31*, 2231-2243; (b) C. Recsei, C. S. P. McErlean, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 464-480.
101. (a) D. Boyall, F. López, H. Sasaki, D. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4233-4236; (b) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687-9688.
102. (a) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739; (b) O. Hartmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3064-3067.
103. N. Ogawa, T. Tojo, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2738-2741.
104. B. H. Lipshutz, T. Butler, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15396-15398.
105. D. E. Van Horn, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252-2254.
106. (a) B. H. Lipshutz, T. Butler, A. Lower, J. Servesko, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3737-3740; (b) B. H. Lipshutz, B. Amorelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1396-1397; (c) W. Tang, S. Liu, D. Degen, R. H. Ebright, E. V. Prusov, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12310-12319.
107. D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220-7229.
108. C. Rink, *Dissertation* 2011; Eberhard Karls Universität Tübingen.
109. (a) R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 47-65; (b) D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100-6101.
110. G. Cahiez, M. Alami, R. J. K. Taylor, M. Reid, J. S. Foot, L. FaderManganese Dioxide. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley Online Library 2007.
111. (a) M. M. Kabat, J. Wicha, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1073-1076; (b) B. Achmatowicz, J. Wicha, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 399-410.
112. H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093.
113. V. Grignard, 1900; CR Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C, CR Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C, Band 130.
114. A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
115. T. Nakamura, K. Kubota, T. Ieki, S. Hosokawa, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 132-135.
116. (a) Y. Mukaeda, T. Kato, S. Hosokawa, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5298-5301; (b) H. Tsukada, Y. Mukaeda, S. Hosokawa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 678-681; (c) Y. Takahashi, M. Otsuka, M. Harachi, Y. Mukaeda, S. Hosokawa, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4106-4109.
117. (a) S.-i. Shirokawa, M. Shinoyama, I. Ooi, S. Hosokawa, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 849-852; (b) A. Schmauder, S. Müller, M. E. Maier, *Tetrahedron*

- 2008**, *64*, 6263-6269; (c) A. Schmauder, *Dissertation*. 2010; Eberhard Karls Universität Tübingen.
118. P. Koukal, J. Ulč, D. Nečas, M. Kotora, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2110-2114.
119. S. J. L. Stephen L. Buchwald, Ralph B. Nielsen, Brett T. Wtson, Susan M. King, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 77.
120. (a) P. W. Collins, S. W. Kramer, A. F. Gasiiecki, R. M. Weier, P. H. Jones, G. W. Gullikson, R. G. Bianchi, R. F. Bauer, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 193-197; (b) A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526-4527.
121. E. J. Eisenbaum, *Org. Synth.* **1965**, *45*, 310.
122. E. Fischer, A. Speier, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 3252-3258.
123. (a) A. Rajagopalan, M. Lara, W. Kroutil, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355*, 3321-3335; (b) A. Riefert, *Dissertation*. 2016; Eberhard Karls Universität Tübingen.
124. C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922-2959.; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088-3127.
125. (a) G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 830-846; (b) V. T. H. Nguyen, E. Bellur, B. Appel, P. Langer, *Synthesis* **2006**, 2865-2872.
126. X. Wang, J. Zhang, L. Wang, S. Chen, L. Tang, S. Huang, *Synthetic Communications* **2015**, *45*, 1321-1326.
127. (a) P. Västilä, I. M. Pastor, H. Adolfsson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2921-2929; (b) C. Sparr, E.-M. Tanzer, J. Bachmann, R. Gilmour, *Synthesis* **2010**, 1394-1397; (c) N. A. Eddy, J. J. Richardson, G. Fenteany, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5041-5044.
128. P. A. Allegretti, E. M. Ferreira, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1053-1058.
129. M. J. Gaunt, D. F. Hook, H. R. Tanner, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4815-4818.
130. I. Mitsuaki, N. Masaya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2491-2499.
131. (a) B. H. Lipshutz, R. Moretti, R. Crow, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 15-18; (b) A. B. Smith, G. K. Friestad, J. Barbosa, E. Bertounesque, K. G. Hull, M. Iwashima, Y. Qiu, B. A. Salvatore, P. G. Spoons, J. J. W. Duan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10468-10477.
132. (a) B. H. Lipshutz, E. Garcia, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7261-7264; (b) A. B. Smith, M. Xian, W.-S. Kim, D.-S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12368-12369.
133. (a) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179; (b) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243.
134. D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446-2453.

-
135. (a) D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099-7100; (b) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948.
136. Y. Tanabe, E. Sato, N. Nakajima, A. Ohkubo, O. Ohno, K. Suenaga, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2858-2861.
137. K. C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 84-87, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 89-92.