

Synthese und Konformationsanalysen und biologische Bewertung von neuen desmethylierten Carolacton-Derivaten

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktorin der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

Janina Corinna Meyer, M.Sc.

2020

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Markus Kalesse

Tag der Promotion: 11.12.2020

*„Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift;
allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift sei.“*

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelsus)
(1493-1541)

Zusammenfassung

Janina Meyer

Synthese und Konformationsanalysen und biologische Bewertung von neuen desmethylierten Carolacton-Derivaten

Schlagwörter: Totalsynthese, Carolacton, Derivat, Biofilm, Krebstherapie

1998 wurde Carolacton, ein Sekundärmetabolit des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* (*So ce960*), am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig entdeckt und isoliert. Carolacton zeichnet sich durch seine einzigartige Fähigkeit aus, Biofilme des Karies- und Endokarditis-assoziierten Bakteriums *Streptococcus mutans* bereits in nanomolaren Konzentrationen zu inhibieren. Darüber hinaus hemmt Carolacton das Enzym MTHFD, welches am verstärkten Folat-Stoffwechsel in Krebszellen beteiligt ist. Das macht Carolacton - neben der Eigenschaft als Biofilm-Inhibitor - als potenzielles Antikrebsmittel interessant.

Die Struktur von Carolacton zeichnet sich durch ein polyketidisches Kohlenstoffgerüst aus, welches einen 12-gliedrigen Makrozyklus ausbildet und über acht stereogene Zentren verfügt. Darüber hinaus enthält es fünf Methylgruppen, ein Merkmal, das in Polyketiden weit verbreitet ist.

Im Verlauf dieser Arbeit wurden desmethylierte Carolacton-Derivate synthetisiert, um den Einfluss der Methylgruppen auf die globale Konformation solcher Makrolactone herauszustellen und diese Daten anschließend mit der biologischen Aktivität zu verknüpfen.

Der Schwerpunkt lag auf der Synthese desmethylierter Ostfragmente, um diese, basierend auf der von T. SCHMIDT im Jahre 2012 entwickelten, konvergenten Totalsynthese von Carolacton, mit verschiedenen Westfragmenten zu kuppeln. Die Schlüsselschritte umfassten eine diastereoselektive PATERSON-Aldolreaktion, eine SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung, eine MITSUNOBU-Reaktion und eine modifizierte TAKAI-Olefinierung. Die Fragmentkupplung wurde durch eine Titan-vermittelte, regioselective C-C-Bindungsknüpfung erreicht.

Abstract

Janina Meyer

Synthesis, conformational analysis and biological evaluation of novel demethylated carolacton derivatives

Keywords: total synthesis, carolacton, derivative, biofilm, anti-cancer therapy

In 1998, carolacton, a secondary metabolite of myxobacterium *Sorangium cellulosum* (*So ce960*) was discovered and isolated at the Helmholtz Centre for Infection Research in Braunschweig. Carolacton distinguishes itself in its unique ability to inhibit biofilms of the caries- and endocarditis-associated bacterium *Streptococcus mutans* even at nanomolar concentrations. Furthermore, carolacton inhibits the enzyme MTHFD, which is involved in the amplified folate metabolism in cancer cells. This makes carolacton a potential candidate for anti-cancer therapy.

The structure of carolacton is characterized by a polyketide carbon backbone, that forms a 12-membered macrocycle and carries eight stereogenic centers. In addition, it contains five methyl groups, a feature widely found in polyketides.

In this work, demethylated carolacton derivatives were synthesized to highlight the influence of these methyl groups on the global conformation of such macrolactons and to link these data to biological activity.

The focus was on the synthesis of demethylated eastern fragments to couple them to different western fragments, based on the convergent total synthesis of carolacton, developed by T. SCHMIDT in 2012. Key steps included a diastereoselective PATERSON aldol reaction, a SEYFERTH-GILBERT homologation, a MITSUNOBU reaction and a modified TAKAI olefination. Coupling was achieved by a titanium-mediated, regioselective C-C-bond formation.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen und Vorbemerkungen	1
1.1	Abkürzungen	1
1.2	Vorbemerkungen.....	4
2	Einleitung	5
2.1	Naturstoffe und Polyketide.....	6
2.2	Myxobakterium <i>Sorangium cellulosum</i>	8
2.3	Carolacton (1).....	9
2.3.1	Wirkungsweise von Carolacton (1).....	10
2.3.2	Biologische Aktivität von Carolacton-Derivaten.....	14
2.4	Der Folsäuremetabolismus als Wirkstoff-Target	16
2.4.1	Folsäure-Biosynthese in Prokaryoten.....	18
2.4.2	Enzymatische Inhibitoren der prokaryotischen Folsäuresynthese	20
2.5	Carolacton (1) als potenzieller MTHFD2-Inhibitor	21
3	Aufgabenstellung und Zielsetzung.....	26
4	Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse	27
4.1	Vorarbeiten.....	27
4.2	Syntheseplanung der desmethylierten Carolacton-Derivate	28
4.3	Mono-desmethyliertes Ostfragment 41	29
4.3.1	Vorarbeiten und retrosynthetische Analyse	29
4.3.2	Synthese des mono-desmethylierten Ostfragments 41	29
4.4	Mono-desmethyliertes Ostfragment 42	33
4.4.1	Retrosynthetische Analyse	33
4.4.2	Synthese des mono-desmethylierten Ostfragments 42	33
4.5	Zweifach desmethyliertes Ostfragment 43	42
4.5.1	Retrosynthetische Analyse	42
4.5.2	Synthese des zweifach desmethylierten Ostfragments 83	42
4.6	Westfragment 39	47

4.6.1 Vorarbeiten und Retrosynthese	47
4.6.2 Synthese des natürlichen Westfragments 39	48
4.7 Fragmentkupplungen.....	54
4.7.1 Fragmentkupplung via NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Bedingungen.....	54
4.7.2 Fragmentkupplung via Titanalkoholat-Komplex	60
4.8 Makrolactonisierung und finale Schritte	62
5 Zusammenfassung und Ausblick	66
5.1 Zusammenfassung.....	66
5.2 Ausblick	69
6 Experimenteller Teil.....	71
6.1 Allgemeine Hinweise	71
6.1.1 Chemikalien	71
6.1.2 Analytische Methoden.....	71
6.2 Darstellung der Verbindungen	73
6.2.1 Allgemeine Verbindungen	73
6.2.2 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 41	78
6.2.3 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 42	98
6.2.4 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 42 (Testroute)	114
6.2.5 Verbindungen des zweifach desmethylierten Ostfragments 43	121
6.2.6 Verbindungen des natürlichen Westfragments 39	125
6.2.7 Synthese von 4-Desmethyl-Carolacton (34)	141
6.2.8 Synthese von 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (35)	151
6.2.9 Stereochemische Nachweise	159
7 Literaturverzeichnis.....	168
8 Spektrenanhang	174
8.1 Allgemeine Verbindungen	174
8.2 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 41	175
8.3 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 42	180

8.4 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 42 (Testsequenz).....	194
8.5 Verbindungen des zweifach desmethylierten Ostfragments 43	201
8.6 Verbindungen des natürlichen Westfragments 39	203
8.7 Verbindungen nach der Fragmentkupplung	207
8.8 Stereochemische Nachweise	217

1 Abkürzungen und Vorbemerkungen

1.1 Abkürzungen

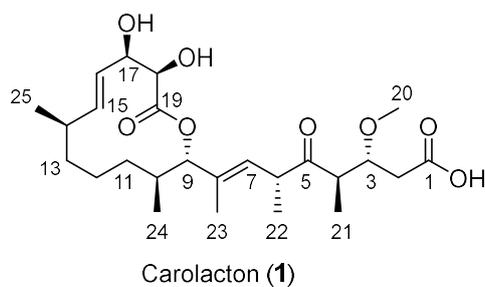
°C	Grad Celsius
Å	Angström (0.1 nm)
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
brsm.	<i>based on recovered starting material</i>
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
<i>c</i>	Konzentration
CoA	Coenzym A
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tag
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	1,3-Dicyclohexyl-carbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIBAL-H	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
<i>dr.</i>	<i>diastereomeric ratio</i>
engl.	englisch
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl

<i>et. al.</i>	<i>et alii</i>
EtOAc	Ethylacetat
<i>fpt</i>	<i>freeze-pump-thaw</i>
g	Gramm
glyme	1,2-Dimethoxyethan
h	Stunde
HRMS	<i>high resolution mass spectroscopy</i>
HMBC	<i>hetero nuclear multiple bond correlation</i>
HPLC	<i>high pressure liquid chromatography</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
Hz	Hertz
ⁱ Pr	Isopropyl
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
L	Liter
LCMS	<i>liquid chromatography mass spectroscopy</i>
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
Lit.	Literatur
M	molar (mol/L)
m	milli
μ	micro
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
Min	Minute
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
MTPA	<i>α-Methoxy-α-trifluoromethylphenylacetic acid</i>
NADP	Nicotinamidadeninukleotidphosphat
NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PE	Petrolether
PG	<i>protecting group</i>
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl

ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonsäure
Protonenschwamm	1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin
PyBox	Phenylbisoxazolin
<i>quant.</i>	quantitativ
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
Ref.	Referenz
<i>rac</i>	racemisch
R _t	Raumtemperatur
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Trisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
u. a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel
δ	chemische Verschiebung (NMR)

1.2 Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Kohlenstoffatome der Moleküle in dieser Arbeit orientiert sich an der Nummerierung von Carolacton (**1**) und folgt nicht den IUPAC-Regeln. Die Zuordnung der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Signale im experimentellen Teil bezieht sich auf diese Nummerierung.



2 Einleitung

Laut der Weltgesundheitsorganisation WHO sterben aktuell jährlich rund 700.000 Menschen aufgrund von antibiotikaresistenten bakteriellen Infektionen.¹ Nach dem „Review on Antimicrobial Resistance“ wird vermutet, dass bis zum Jahr 2050 etwa 10 Millionen Menschen an einer Krankheit in Verbindung mit Antibiotikaresistenz sterben könnten, sofern die dramatische Entwicklungsrate resistenter Bakterien konstant bleibt.²

Die Wirkung von Antibiotika, eine der wichtigsten Errungenschaften der Medizingeschichte, ist durch den massenhaften Einsatz beim Menschen und in der Tierhaltung gefährdet. Die Verbreitung dieser multiresistenten Keime verläuft in Zeiten der Globalisierung rasant.³

Der Präsident des Robert-Koch-Instituts, Lothar Wieler, kritisiert zudem die stockende Entwicklung neuer Antibiotika, die zum einen durch den Irrglauben der Forschung kommt, Infektionskrankheiten im Griff zu haben, und zum anderen durch den geringen ökonomischen Anreiz für Pharmaunternehmen, ein Antibiotikum zu entwickeln, welches dann möglichst selten eingesetzt werden soll. Zusätzlich ist die Entwicklung neuer Antibiotika sehr anspruchsvoll.³

Viele Pharmakonzerne, u. a. Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Aventis und Bayer haben die Antibiotika-Forschung bereits vor einigen Jahren eingestellt. Medikamente gegen chronische Krankheiten wie Krebs, Rheuma und Bluthochdruck sind für die pharmazeutischen Unternehmen lukrativer als Medikamente gegen Infektionen, die nur kurzzeitig eingesetzt werden müssen oder als sogenannte Reserve-Antibiotika vorerst zurückgehalten und nur gegen resistente Erreger eingesetzt werden. Hinzukommt die enorme Rasanze der Resistenzbildung mancher Bakterien, sodass einige Antibiotika nach jahrelanger Entwicklung bereits bei ihrer Zulassung auf den Markt wirkungslos sind.⁴

Nach aktuellem Stand sind etwa 80 antibiotische Wirkstoffe in Deutschland zugelassen, doch viele dieser Mittel sind bereits jetzt wirkungslos. Nur wenige Firmen und staatliche Institute versuchen, diese gravierende Forschungslücke zu schließen und neue Antibiotika zu entwickeln.^{3, 4}

Die vorliegende Dissertation behandelt die Synthese neuer Derivate und anschließende biologische Validierung des Naturstoffs Carolacton (**1**), der auf ein außergewöhnliches Target in Bakterien zielt und als potenzielles Antibiotikum und auch Anti-Krebsmittel gilt.

2.1 Naturstoffe und Polyketide

Naturstoffe spielen innerhalb der Wirkstoffchemie eine erhebliche Rolle. So sind heute über 100 Naturstoffe als pharmazeutische Wirkstoffe für die Humanmedizin im Handel. Dabei handelt es sich um organische Moleküle, die von lebenden Organismen produziert werden. Darunter stellen Antibiotika, neben Zytostatika, den größten Anteil dieser Wirkstoffe dar. Zusätzlich werden sowohl in der Tiernahrung als auch im Pflanzenschutz große Mengen an mikrobiellen Naturstoffen eingesetzt.⁵

Da Naturstoffe aus natürlichen Ressourcen nur selten in ausreichender Menge zur Verfügung stehen, müssen diese oft enantioselektiv und totalsynthetisch hergestellt werden. Die Totalsynthese solcher Naturstoffe und ihrer Derivate stellt auch heute noch eine Herausforderung dar, da stereochemische, wie auch chemo- und regiochemische Kriterien beachtet werden müssen, um komplizierte Verbindungen gezielt zu verändern oder gänzlich zu synthetisieren. Innerhalb der letzten Jahrzehnte hat die Synthese von Naturstoff-Derivaten in der Totalsynthese eine große Aufmerksamkeit erlangt, um aus bestehenden Naturstoff-basierten Arzneimitteln verträglichere und wirksamere Wirkstoffe herzustellen.⁵

Naturstoffe können aufgrund ihrer chemischen Struktur und Biosynthese klassifiziert werden. Typische Beispiele für diese Klassifizierung sind u. a. Peptide, Saccharide, Terpene und Lipide. Eine weitere Gruppe von Naturstoffen sind Polyketide, die im Allgemeinen aus Acetyl- oder Malonyl-CoA-Einheiten bzw. homologe oder verzweigte Derivate gebildet werden und deren Biosynthese an Multienzymkomplexen – den sogenannten Polyketidsynthasen (PKS) – abläuft.⁶

Aus biochemischer Sicht kann man Polyketide in drei Klassen unterteilen, die nach dem Typus der PKS unterschieden werden. Polyketide vom Typ I enthalten typischerweise 1,3-Funktionsgruppenabstände für Sauerstoffunktionalitäten und Alkylverzweigungen. Ihre Biosynthese ähnelt der Synthese von Fettsäuren. Diese wird durch einen modularen Multienzymkomplex katalysiert und enthält essenzielle Enzymdomänen, die die Verlängerungsschritte katalysieren (z. B. Acyltransferasen, Ketosynthasen und Methyltransferasen), sowie modifizierende Enzymdomänen (z. B. Ketoreduktasen und Dehydratasen). Die C-C-Knüpfungen bei diesem PKS-Typ werden durch decarboxylierende Claisen-artige Kondensationen katalysiert. Einige Beispiele für Polyketide des Typs I sind u. a. Erythromycin A (**2**), Monensin A (**3**) und Brevetoxin B (**4**) (vgl. Abb. 1).⁷

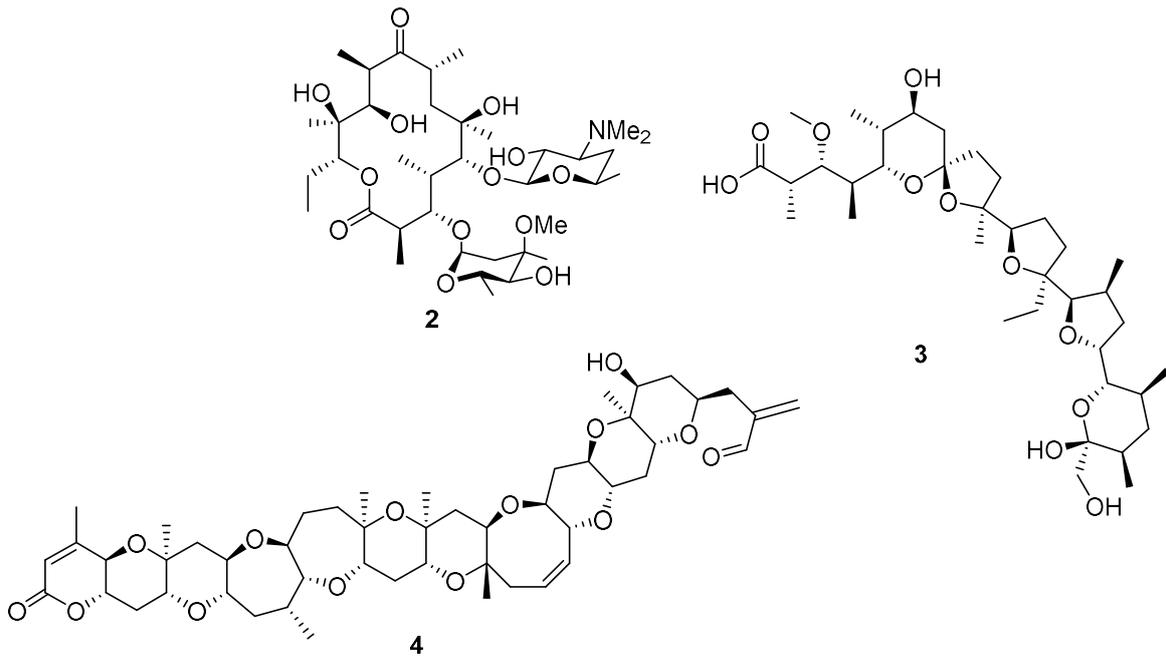


Abb. 1: Die Polyketide Erythromycin A (2), Monensin A (3) und Brevetoxin B (4).

Polyketide, deren Biosynthese mittels der PKS-Typ II erfolgt, sind meist aromatisch und entstehen durch decarboxylierende Kondensationen iterativ gebildeter Oligoketide. Zu dieser Gruppe gehören u. a. Anthracycline und Tetracycline. Doxycyclin (5) wird u. a. als Wirkstoff in der Behandlung von Akne eingesetzt (vgl. Abb. 2).⁵

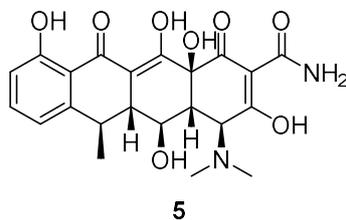


Abb. 2: Doxycyclin (5).

Beim PKS-Typ III handelt es sich im Gegensatz zu Typ I und II nicht um ein multimodulares Enzym, sondern um ein Homodimer.⁸ Dieses katalysiert die Biosynthese von mono- und bizyklischen aromatischen Ketiden. Ein bekanntes Beispiel hierfür sind Flavonoide: Farbstoffe, die in allen höheren Pflanzenarten vorkommen und für die Farbe der Früchte und Blüten verantwortlich sind. Taxifolin (6) stellt ein Flavonoid dar, dem eine blutdrucksenkende Wirkung nachgesagt wird (vgl. Abb. 3).⁵

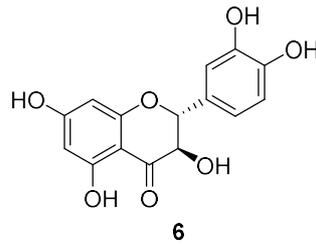


Abb. 3: Das Flavonoid Taxifolin (6).

2.2 Myxobakterium *Sorangium cellulosum*

Myxobakterien zählen zu den GRAM-negativen, stäbchenförmigen Bodenbakterien, welche sich von organischen Substanzen, wie verrotteten Pflanzen oder Tieren, ernähren. Diese Bakterien spielen in der Produktion von Sekundärmetaboliten eine zentrale Rolle, unter denen eine Reihe wichtiger, bioaktiver Naturstoffe zu finden sind.⁸

Zu dieser Gruppe zählt auch das Bakterium *Sorangium cellulosum* (*S. cellulosum*), welches das größte bakteriell sequenzierte Genom mit über 13 Millionen Basenpaaren besitzt.

Etwa die Hälfte aller bekannten von Myxobakterien isolierten Sekundärmetabolite wie z. B. das antibiotisch wirkende Thuggacin A (7) wurden in Fermentationen von *S. cellulosum* gefunden (vgl. Abb. 4).⁹ Thuggacin A ist aufgrund seiner Wirkung gegen *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und anderen Erregern der Tuberkulose in der Antibiotikatherapie von zentraler Bedeutung.¹⁰

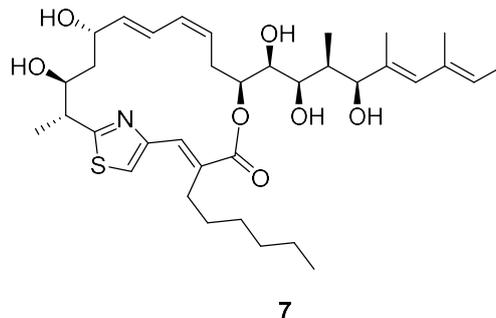


Abb. 4: Thuggacin A (7).

Einen weiteren wichtigen Naturstoff, isoliert aus *S. cellulosum*, stellt das ebenfalls antibiotisch wirkende Carolacton (1) dar.

2.3 Carolacton (1)

Carolacton (1) wurde im Jahr 1998 aufgrund seiner antibiotischen Wirkung gegenüber dem Antibiotika-sensitiven *Escherichia coli* (*E. coli*) Stamm *tolC*. am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig (HZI) entdeckt (vgl. Abb. 5).¹¹

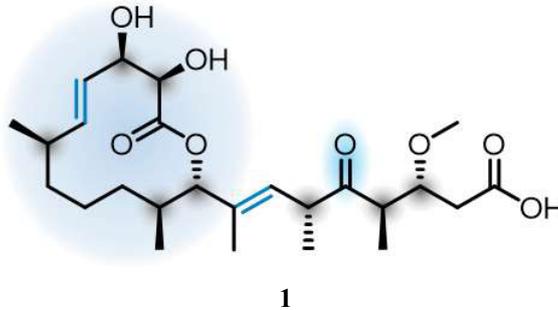


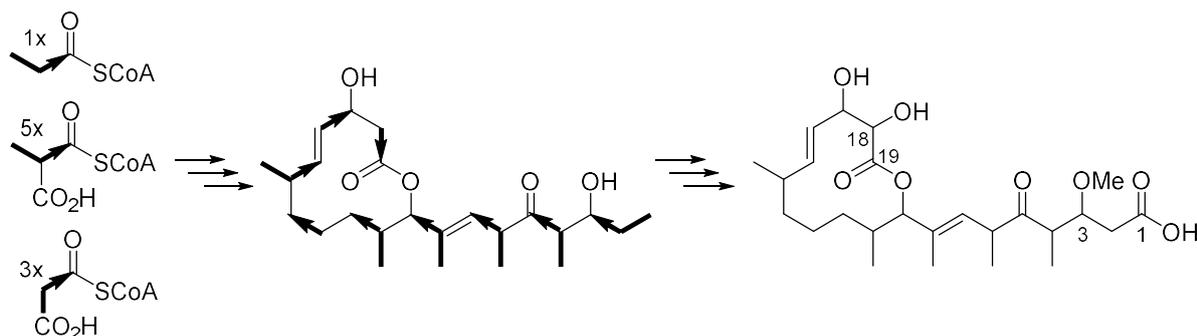
Abb. 5: Der Naturstoff Carolacton (1).

Carolacton (1) wurde durch eine Großfermentation aus *S. cellulosum* Stamm *So ce960* isoliert. Durch Massenspektrometrie, Infrarot-Spektroskopie und Kernresonanz-Spektroskopie konnte die 2D-Struktur ermittelt werden, und durch Derivatisierung ließ sich zudem die absolute Konfiguration des Wirkstoffes bestimmen.

Die Struktur von Carolacton (1) zeichnet sich durch ein polyketidisches Kohlenstoffgerüst aus, welches einen 12-gliedrigen Makrozyklus ausbildet (hellblau, vgl. Abb. 5). Zusätzlich enthält es acht stereogene Zentren (grau), eine 1,2-Diol-Einheit, die eine *trans*-Orientierung in der offenkettigen Form besitzt, sowie zwei (*E*)-konfigurierte Doppelbindungen (blau) und eine doppelt α -chirale Ketofunktion (türkis) in der Molekülstruktur.

Die planare Struktur von Carolacton (1) wurde im Juni 2002 von dem japanischen Nahrungsmittel- und Pharmaunternehmen AJINOMOTO Co. patentiert.¹²

Der Biosyntheseweg des Naturstoffs wurde bisher nicht publiziert. Da die Biosynthese von Metaboliten in Myxobakterien generell über Polyketidsynthesen verläuft, ist ein ähnlicher Biosyntheseweg postuliert (vgl. Schema 1).⁶



Schema 1: Darstellung der möglichen Biosynthese von Carolacton (**1**) über eine Polyketidsynthese.

Eine Besonderheit des Kohlenstoffgerüsts stellt das Vorliegen beider Enden der Polyketidkette an C-1 und C-19 als Carbonsäure dar, was nur selten in Polyketiden gefunden wird.¹³

Das Grundgerüst kann mit Propionyl-CoA als Starteinheit aufgebaut werden, welche mit drei Malonyl- und fünf Methylmalonyl-CoA-Einheiten verlängert wird. Um die Struktur von Carolacton (**1**) zu vervollständigen, könnten die fehlenden Sauerstofffunktionen zum einen via Oxidation an C-1 und C-18 und *O*-Methylierung der Hydroxyfunktion an C-3 erhalten werden, oder zum anderen über die Einführung der Hydroxyfunktion an C-18 durch Einsatz einer Hydroxymalonyl-CoA-Verlängerungseinheit.¹³

2.3.1 Wirkungsweise von Carolacton (**1**)

Carolacton (**1**) verringert die Anzahl an überlebensfähigen Zellen in Biofilmen des Endocarditis- und Karies-assoziierten Bakteriums *Streptococcus mutans* (*S. mutans*). Eine Behandlung von *S. mutans*-Biofilmen mit einer Lösung von Carolacton (**1**) (0.005 µg/mL) führt zum Tod von ca. 35 % der Zellen im Biofilm.^{13, 14}

Biofilme sind von Bakterien auf Oberflächen gebildete, sessile Kolonien, die von einer extrazellulären Matrix aus Biopolymeren, wie Proteinen oder Polysacchariden, umhüllt sind. Biofilme können von fast allen bakteriellen Spezies ausgebildet werden und sind in der Natur weit verbreitet.¹⁵ Der Vorteil für die Bakterien bei der Ausbildung von Biofilmen liegt u. a. in der Erhöhung der Resistenz gegenüber antibiotisch wirkenden Verbindungen, welche bis zu 1000-fach höher sein kann als die Resistenz von Bakterien in planktonischer Form. Innerhalb eines solchen Biofilms herrschen für die Bakterien optimale Bedingungen für Nahrungsbeschaffung und Zell-Zell-Interaktionen. Biofilme gelten als Hauptursache für verschiedene chronische Erkrankungen, wie beispielsweise Endocarditis und Parodontitis.¹⁶

S. mutans ist eine Bakterienart der Gattung Streptokokken. Diese sind GRAM-positiv, fakultativ anaerob und zeichnen sich durch einen oxidativen und fermentativen Energiestoffwechsel aus. Die Bakterien werden als Hauptpathogen für Zahnkaries angesehen und sind im menschlichen

Zahnbelag (Plaque) vorzufinden, welcher eine komplexe Biofilmgemeinschaft aus verschiedenen Bakterienstämmen darstellt. *S. mutans* führt durch den Abbau von Kohlenhydraten zu Lactat und des darauffolgenden Absinkens des pH-Werts zu einer Demineralisierung des Zahnschmelzes.^{17, 18}

Die Zell-Zell-Kommunikation in *S. mutans* verläuft analog zu anderen GRAM-positiven Bakterien hauptsächlich durch Protein-Phosphorylierung mit der Umwelt. Hierfür verfügen die Bakterien über zwei miteinander vernetzte, bekannte Signaltransduktionsysteme, das sogenannte Zweikomponenten-Signaltransduktions-System (engl.: *two-component signal transduction system*, TCS) und die Serin/Threonin-Proteinkinasen (STPK).¹³

Bei Signalen aus der Umwelt reagiert *S. mutans* über das Zweikomponentensystem TCS, welches aus einer Histidinkinase als Sensor und einem Antwortregulator-Protein besteht. Die Histidinkinase befindet sich in der Zellmembran und kann z. B. eine Änderung des pH-Werts in der Umgebung detektieren, indem ein Signalmolekül gebunden wird. Durch eine anschließende Autophosphorylierung der Kinase und Übertragung der Phosphatgruppe auf einen Asparaginrest des Regulationsproteins, welches sich im Zytoplasma der Zelle befindet, wird die Transkription von Genen ausgelöst oder gehemmt.¹³

Neben diesem System verläuft die Signaltransduktion in Streptokokken über die Serin/Threonin-Proteinkinase (STPK), welches ein Einkomponenten-Signaltransduktions-System darstellt. Die STPK ist für die Regulierung typischer zellulärer Funktionen sowie Virulenzfaktoren verantwortlich, welche u. a. die Biofilmbildung, Säuretoleranz oder die Produktion von Bakteriocinen beinhalten. *S. mutans* verfügt insgesamt über eine STPK und 14 TCS. Studien zufolge handelt es sich bei der STPK *PknB* um ein Zielprotein für Carolacton (**1**). Die Kinase *PknB* reguliert sowohl die Kompetenzentwicklung und die Bacteriocinproduktion als auch den Zellwandmetabolismus in *S. mutans*.¹³

Des Weiteren scheint sie einen großen Einfluss auf die Modifizierung der Zellmembran bei einem niedrigen pH-Wert zu besitzen. Die Behandlung der Biofilme von *S. mutans* mit Carolacton (**1**) führt zu einem Defekt in der Zellteilung, einer Veränderung der Zellwandmorphologie und letztendlich zu einer Schädigung der Zellmembran. Dabei kann die Membranschädigung nur in proliferierenden Zellen bei niedrigem pH-Wert beobachtet werden. Durch die Schwächung kann die Zellwand dem intrazellulären Turgordruck nicht mehr standhalten, platzt und es folgt ein Austritt des zytoplasmatischen Inhalts, wie DNA und Proteine. Dies führt letztendlich zum Zelltod (vgl. Abb. 6).^{13, 19}

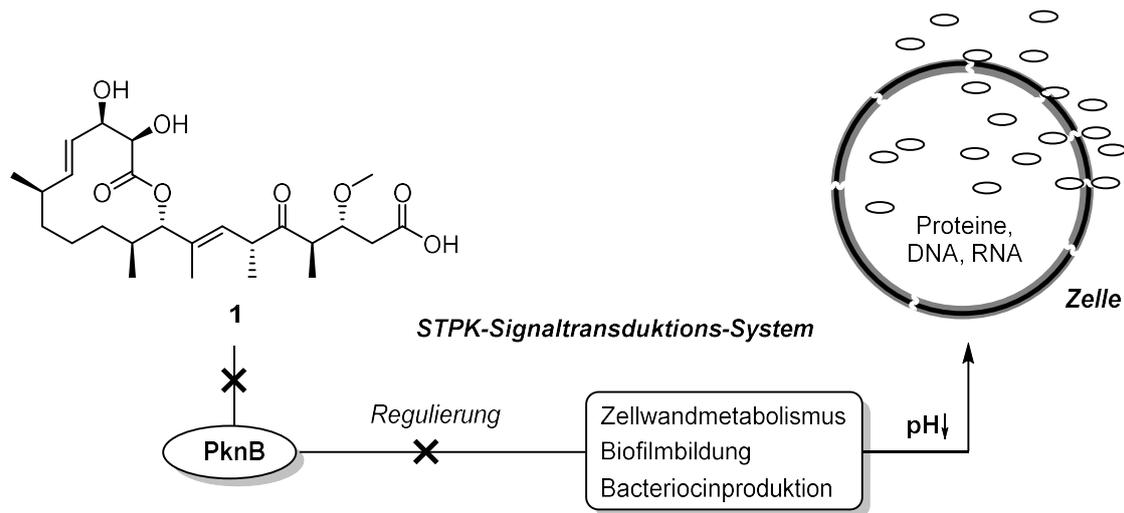


Abb. 6: Postulierter Wirkmechanismus von Carolacton (**1**) (vereinfachtes Modell).^{13, 20}

Da das molekulare Target von Carolacton (**1**) noch nicht bekannt ist, wird der exakte Wirkmechanismus aktuell weiter erforscht. Neben den beschriebenen Untersuchungen an *S. mutans* wurden ähnliche Studien am GRAM-positiven Bakterienstamm *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) durchgeführt.²¹ Auch *S. pneumoniae* gehört der Gattung der Streptokokken an und ist für zahlreiche Infektionen verantwortlich, die Krankheiten wie Nasennebenhöhlenentzündungen, Lungenentzündungen oder auch Hirnhautentzündungen hervorrufen können. Allein in den USA sterben jährlich 22.000 Menschen durch Infektionen mit *S. pneumoniae* aufgrund von steigenden Multiresistenzen der Bakterien gegenüber Antibiotika.¹³

Es konnte gezeigt werden, dass Carolacton (**1**) das Wachstum von planktonischen Kulturen des Bakteriums *S. pneumoniae* Stamm TIGR4 effektiv inhibiert und eine bakterizide Wirkung aufweist. Diese Eigenschaft zeigt das große Potential des Naturstoffs in der Behandlung von Pneumokokken-Infektionen. Die zusätzliche Funktion als Biofilm-Inhibitor weckt das Interesse an Carolacton (**1**) als eine hochinteressante, biologisch aktive Verbindung.²¹

Aktuellen Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Rolf Müller vom Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) zufolge, inhibiert Carolacton (**1**) ein Enzym in der Folsäure-Biosynthese in *S. mutans*.^{22a} Diese These wird durch weitere Studien der Arbeitsgruppe um Irene Wagner-Döbler vom HZI Braunschweig unterstützt, die mithilfe von fluoreszierenden Fusionsproteinen - basierend auf GFP+ - die Proteinlokalisierung und -dynamik *in vivo* erfolgreich visualisiert haben, um die Mechanismen des Zellwandwachstums, der Zellteilung, sowie die Chromosomenreplikation und -segregation in *S. mutans* besser zu verstehen.²³

Die Bakterienart *S. mutans* gehört zur Abteilung der *Firmicutes*. Diese Stämme besitzen die Fähigkeit, Folsäure (**8**) sowohl *de novo* zu synthetisieren als auch aus der Umwelt aufzunehmen.²⁴

Bei Behandlung der Bakterien mit Carolacton (**1**) wurde eine Hochregulation der Transkription der Gene für die Proteine SMU_609 und SMU_503 nachgewiesen.

Diese bisher weitgehend unbekannt Proteine sind mittig der Zelle lokalisiert und somit wahrscheinlich Bestandteile der Zellteilungsmechanik, dem sogenannten Divisom. Das Protein SMU_609 ist den Studien zufolge während der Zellteilung am Umbau der Zellwand beteiligt und gehört der komplexen Maschinerie der septalen Zellwandsynthese an.²³

SMU_503 stellt ein Membranprotein dar und ist aufgrund seiner typischen Folatträgerdomäne während der Zellteilung für den Import von Folsäure (**8**) in die Zelle zuständig. Es ist demnach in den Purin-, Pyrimidin- und Methioninstoffwechsel involviert. Die Hochregulation der für SMU_503 codierenden Gene lässt auf eine Inhibition der Folsäure-Biosynthese schließen und somit auf einen erhöhten Bedarf an Folsäure (**8**) durch Aufnahme aus der Umgebung (vgl. Abb. 7).²⁴

Interessanterweise verändert die Deletion dieser Gene die Empfindlichkeit von *S. mutans* gegenüber Carolacton (**1**) nicht, weshalb bei ihrer Hochregulation von einem Kompensationsmechanismus der Zelle ausgegangen wird, um den schädlichen Wirkungen von Carolacton (**1**) entgegen zu wirken.^{13, 23}

Prokaryoten sind auf *De-novo*-Synthesen von Folsäure (**8**) angewiesen, weshalb die Inhibition von Enzymen in der Folsäure-Biosynthese ein attraktives Target in der Wirkstoffforschung darstellt. Für Säugetiere ist Folsäure (**8**) essenziell und dementsprechend besitzen Antibiotika, die die Folsäurebiosynthese inhibieren, keine Toxizität auf eukaryotische Zellen.²⁴

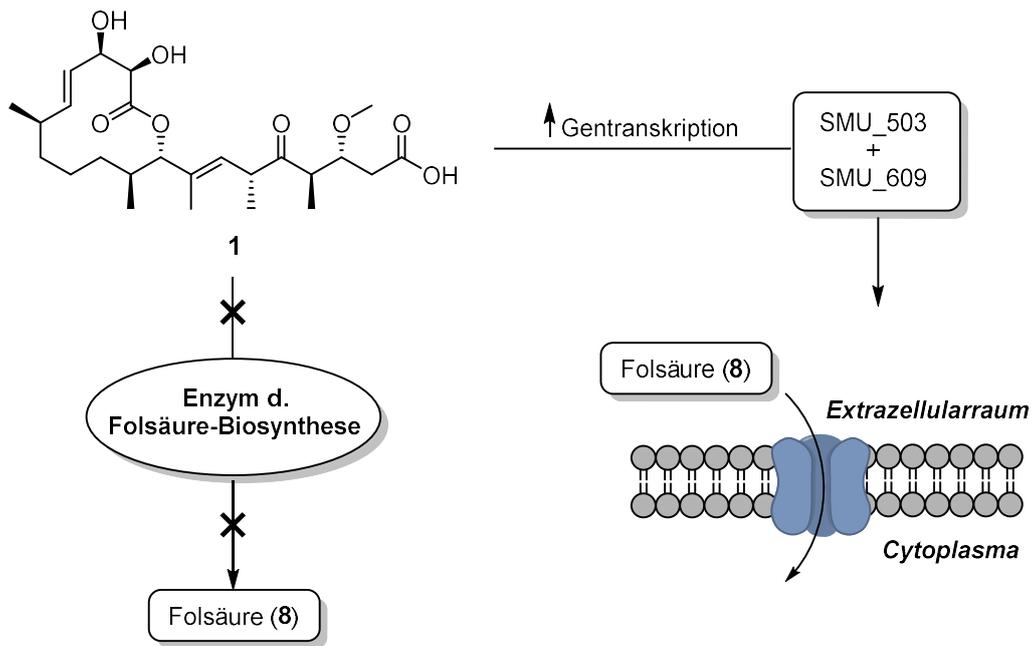


Abb. 7: Schematische Darstellung der Inhibition der Folsäure-Biosynthese in *S. mutans*.²⁴

2.3.2 Biologische Aktivität von Carolacton-Derivaten

Um die Struktur-Aktivitätsbeziehungen von Carolacton (**1**) und dessen Target aufzuklären, wurden bereits mehrere Carolacton-Derivate **9-13** synthetisiert (vgl. Abb. 8).²⁵

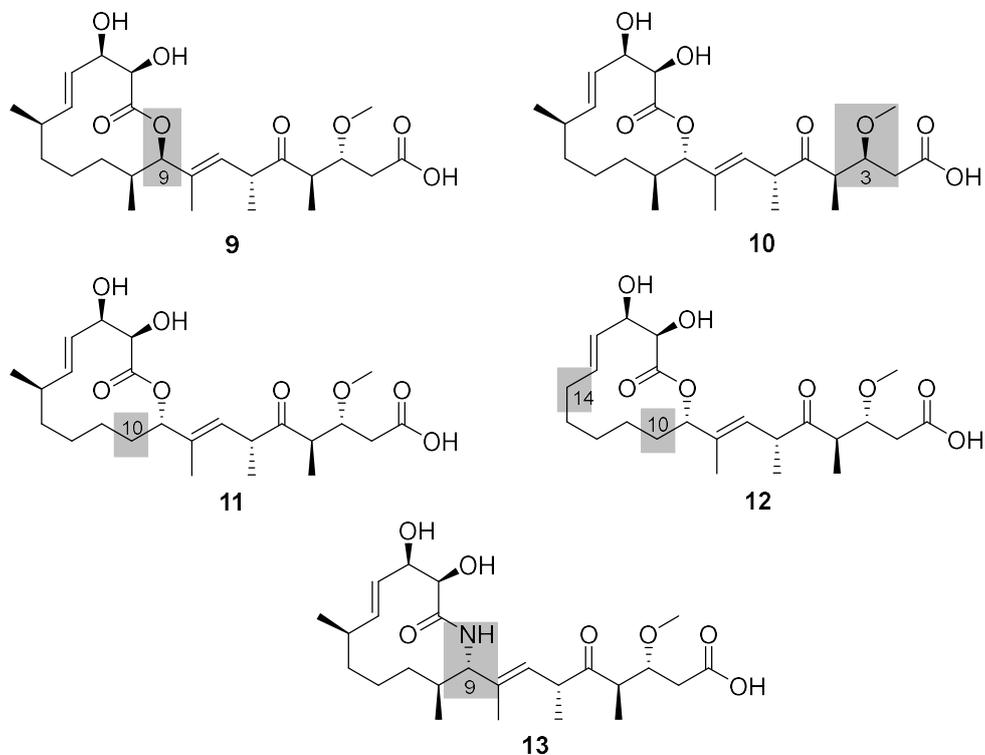


Abb. 8: Ausgewählte Carolacton-Derivate **9-13**.

Die synthetisierten Carolacton-Analoga wurden daraufhin auf ihre biologische Aktivität untersucht. Zunächst wurde ihr Potenzial, Biofilme des Bakteriums *S. mutans* zu inhibieren, überprüft.¹⁹

Bereits minimale strukturelle Änderungen üben erhebliche Einflüsse auf die biologischen Eigenschaften aus. Die Inversion des Stereozentrums an C-9 (9-*epi*-Carolacton **9**; vgl. Abb. 8) führt beispielsweise zu dem vollständigen Verlust der biologischen Aktivität gegenüber *S. mutans*. Die Verbindungen 3-*epi*-Carolacton (**10**) und 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**12**) zeigen im Vergleich mit Carolacton (**1**) eine verminderte biologische Aktivität und zwar um den Faktor zehn. Interessant hingegen ist der Befund, dass das einfach desmethylierte Derivat 10-Desmethyl-Carolacton (**11**) nahezu dieselbe Aktivität wie Carolacton (**1**) aufweist.²⁵

Das im Hinblick auf eine mögliche Erhöhung der metabolischen Stabilität und der biologischen Aktivität synthetisierte Carolactam (**13**) zeigt überraschenderweise ein deutlich geringeres Potenzial für Biofilm-Inhibition. Erst bei Einsatz sehr hoher Konzentrationen des entsprechenden Derivats konnte eine moderate Schädigung des Biofilms beobachtet werden.^{25, 20}

Im Hinblick auf ihre antibiotische Aktivität gegenüber den planktonischen Kulturen des Bakteriums *S. pneumoniae* Stamm TIGR4 weisen 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**12**) sowie 3-*epi*-Carolacton (**10**) eine leicht verminderte biologische Aktivität auf. 10-Desmethyl-Carolacton (**11**) zeigt auch in diesem Experiment eine vergleichbar hohe Aktivität wie der Naturstoff selbst. Für Carolactam (**13**) wurde hingegen keine antibiotische Wirkung gegen *Streptococcus pneumoniae* beobachtet.^{25, 20}

Die Ergebnisse zeigen, dass die Interaktion zwischen Carolacton (**1**) und dessen Target hochspezifisch sein muss. Eine Erklärung für die deutlich verminderte Aktivität von Carolactam (**13**) könnte eine genauere Analyse über das molekulare Target von Carolacton (**1**) liefern.

Aus den bisherigen Analysen der biologischen Daten ergibt sich eine erste Zusammenfassung zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung von Carolacton (**1**) (vgl. Abb. 9).^{25, 20}

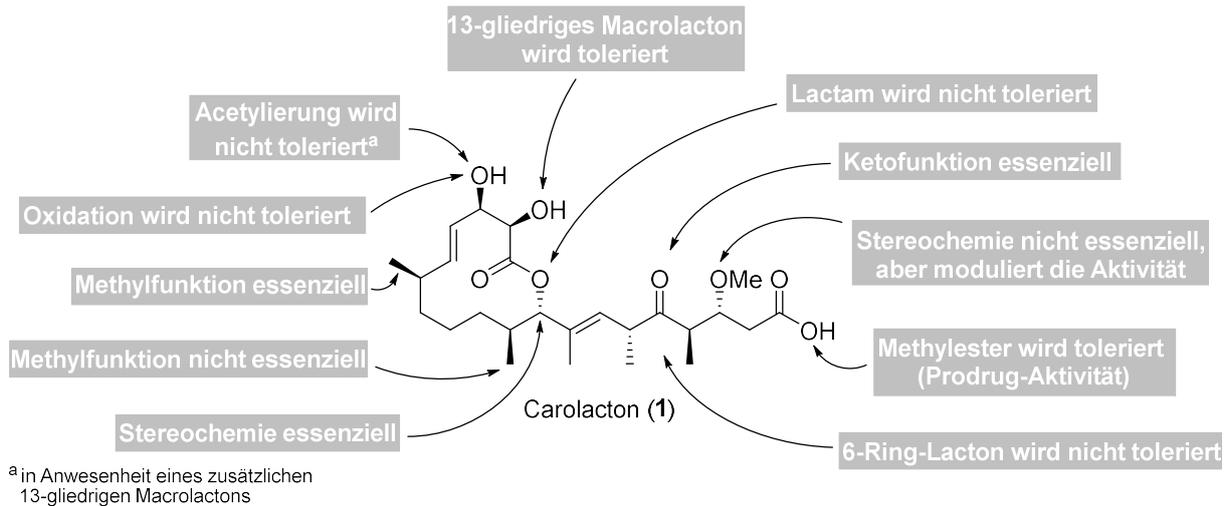


Abb. 9: Übersicht der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Carolacton (**1**).^{25, 20}

2.4 Der Folsäuremetabolismus als Wirkstoff-Target

Folsäure (**8**) ist ein Coenzym und gehört zu den essenziellen Vitaminen. Besonders reich an Folsäure (**8**) sind u. a. dunkelgrünes Blattgemüse, Bohnen, Avocados, Weizenkeimöl, Innereien (Leber und Nieren) und Hefe. Folsäure (**8**) setzt sich aus einem Pteridinkern, *p*-Aminobenzoesäure (PABA) und L-Glutaminsäure zusammen und ist im Stoffwechsel an Ein-Kohlenstoffatomübertragungen beteiligt (vgl. Abb. 10).²⁶

Die biologisch aktive Form ist die doppelt reduzierte Form Tetrahydrofolsäure (THF) (**14**). Diese entsteht durch Reduktion von Folsäure (**8**) über das Intermediat Dihydrofolsäure (**15**) mit Hilfe der NADPH/H⁺-abhängigen Folatreduktase bzw. Dihydrofolatreduktase (vgl. Abb. 10).²⁶

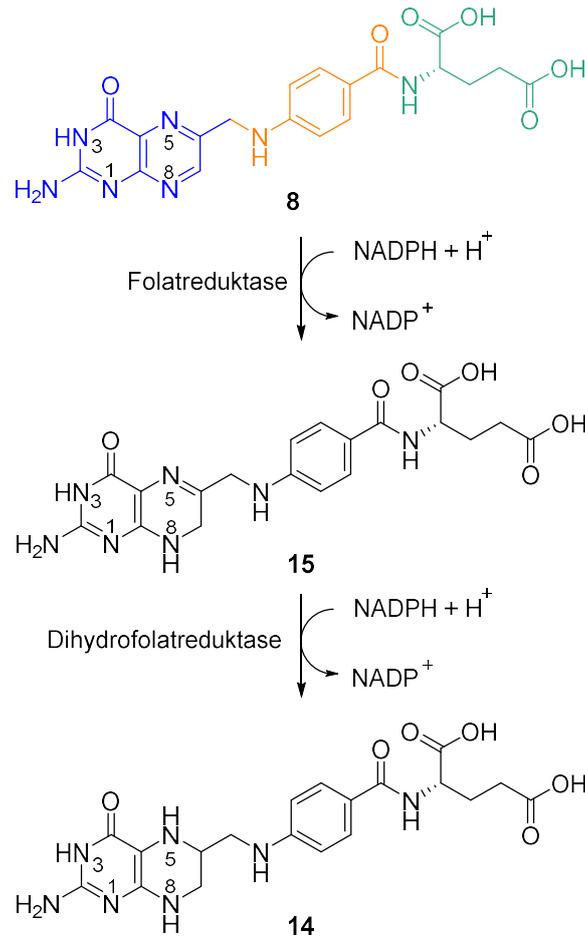


Abb. 10: Reduktion von Folsäure (**8**) zu Tetrahydrofolsäure (**14**). Folsäure (**8**) setzt sich aus Pteridin (blau), PABA (orange) und L-Glutaminsäure (grün) zusammen.²⁶

THF (**14**) ist Überträger zahlreicher C1-Bausteine unterschiedlicher Oxidationsstufen (Methyl-, Formyl-, Formiat- und Hydroxymethylreste) im Stoffwechsel und spielt eine essenzielle Rolle bei der Zellteilung.²⁶

C1-Fragmente aus verschiedenen Donatoren können an THF (**14**) über N-5 binden und anschließend in Transferreaktionen auf verschiedene Akzeptoren übertragen werden.²⁷ Beispiele für diese Biotransformationen finden sich u. a. in der Nukleinsäurebiosynthese (Purin- und Pyrimidinsynthese). In der Purinsynthese werden Formylreste an Enzyme übertragen, die für das Einführen der Kohlenstoffatome C-2, sowie C-8 in den Purinring verantwortlich sind (vgl. Abb. 11). Ein weiterer Folat-Cofaktor (5-Methyltetrahydrofolat) ist im Aminosäurestoffwechsel an der Regeneration von Methionin und der Bildung von S-Adenosylmethionin (SAM) involviert.²⁸

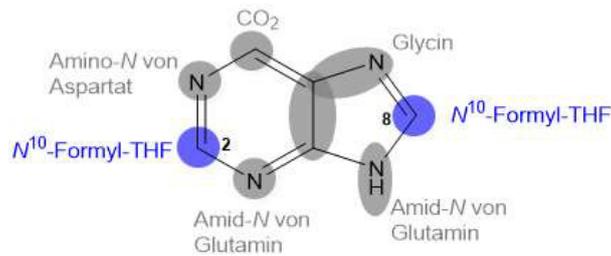


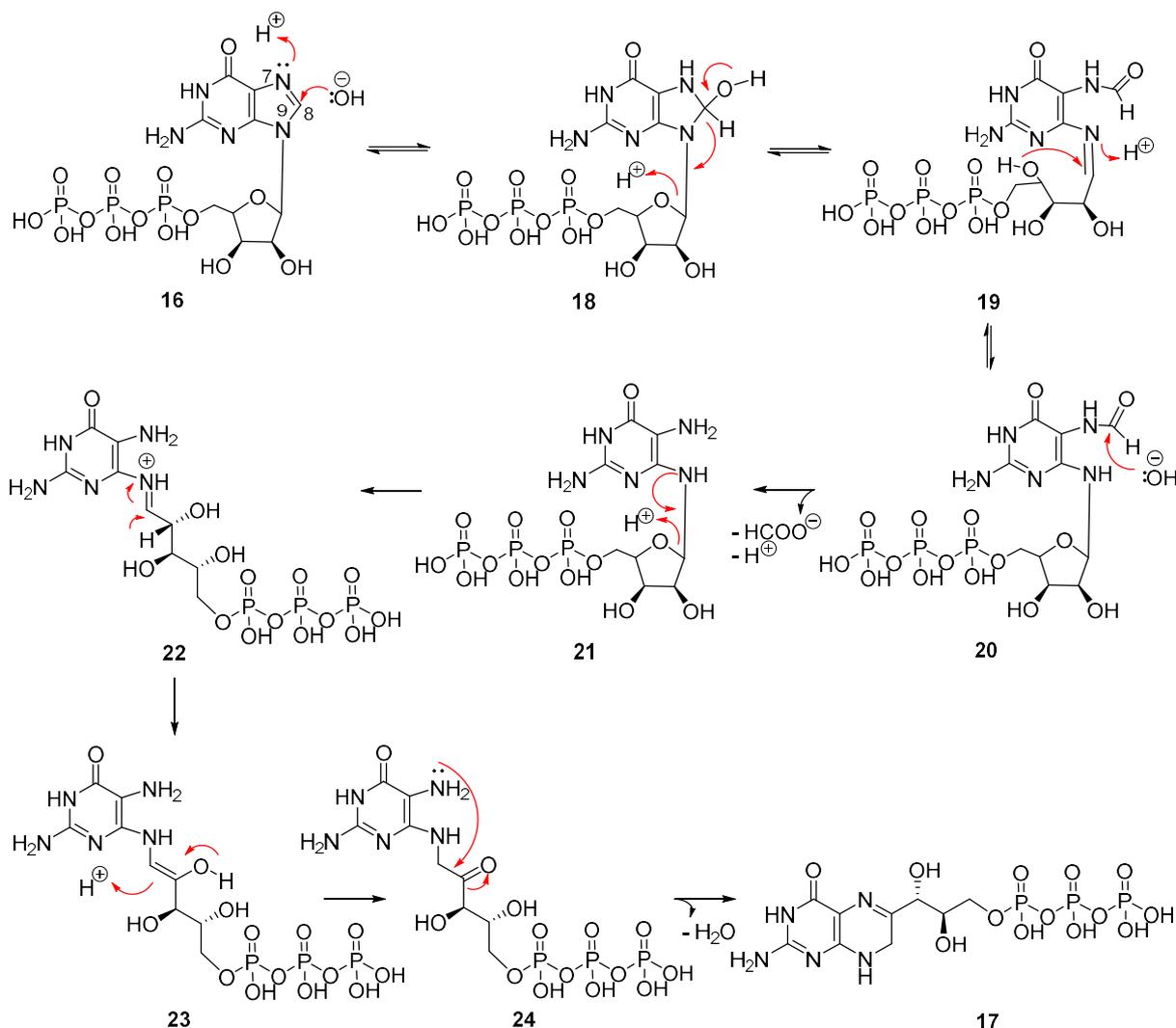
Abb. 11: Herkunft der Kohlenstoff- und Stickstoffatome im Puringerüst (THF = Tetrahydrofolat).²⁶

Ein Folatmangel führt zu einer Verringerung der Purin- und Pyrimidin-Biosynthese und folglich auch zu einer verminderten DNA-Biosynthese und Zellteilung.²⁸

2.4.1 Folsäure-Biosynthese in Prokaryoten

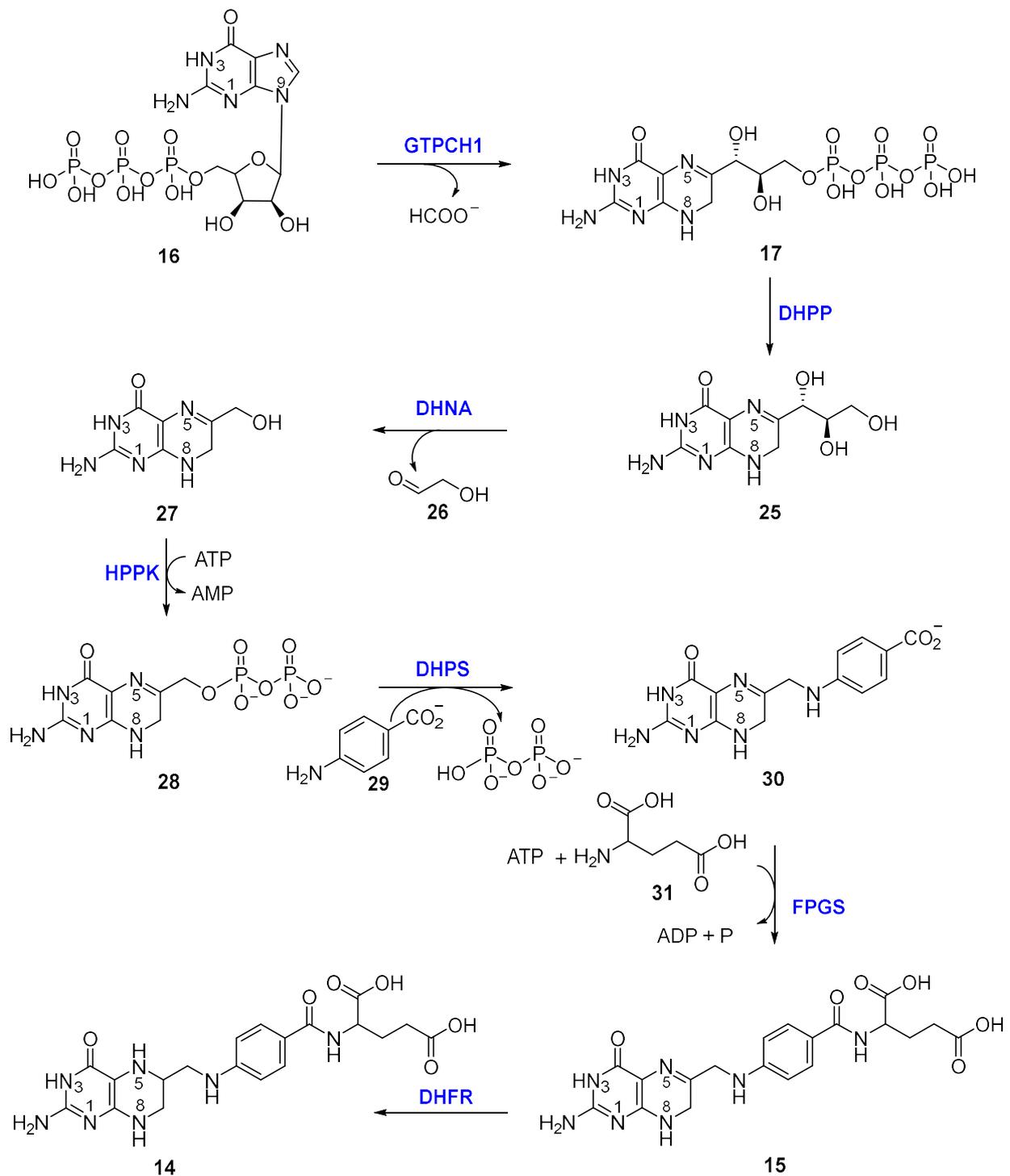
Während Säugetiere ein aktives Transportsystem besitzen, welches mittels membranassoziierter Folat-Transportproteine Folsäure (**8**) in die Zelle einschleust, müssen Pflanzen und die meisten Mikroorganismen Folsäure (**8**) *de novo* über den Folat-Biosyntheseweg synthetisieren. Die Gegenwart dieses Biosynthesewegs in den meisten pathogenen Mikroorganismen und die entscheidende Abwesenheit dieses Wegs bei Säugetieren, macht den Folat-Biosyntheseweg zu einem attraktiven antimikrobiellen Wirkstoffziel.

THF (**14**) wird ausgehend von Guanosintriphosphat (GTP) (**16**) in sieben enzymatischen Schritten hergestellt (vgl. Schema 3).²⁴ Der erste Schritt wird durch das Enzym GTP-Cyclohydrolase I (GTPCH1) katalysiert und es entsteht 7,8-Dihydroneopterin-triphosphat (**17**). Bei diesem Mechanismus wird aus dem Guaninring ein Pteridinring generiert (vgl. Schema 2). Durch den nukleophilen Angriff eines Wassermoleküls am C-8 des Guanins wird unter Bildung von Intermediat **18** die Öffnung des Imidazolrings initiiert und Verbindung **20** entsteht. Unter Abspaltung von Ameisensäure und anschließender säurekatalysierter Öffnung des Furanoserings wird Intermediat **22** gebildet. Eine AMADORI-Umlagerung der Seitenkette, gefolgt von einem Ringschluss und Abspaltung von Wasser führt letztendlich zum Pteridin-Derivat **17**.²²



Schema 2: Hypothetischer Mechanismus der Biosynthese von 7,8-Dihydroneopterintriphosphat **17** katalysiert durch das Enzym GTPCH1.²²

Ausgehend von 7,8-Dihydroneopterintriphosphat (**17**) katalysiert das Enzym 7,8-Dihydroneopterintriphosphatpyrophosphohydrolase (DHPP) im nächsten Schritt die Abspaltung von Triphosphat unter Bildung des Intermediats 7,8-Dihydroneopterin (**25**), welches durch Abspaltung von Glycoaldehyd (**26**) in 6-Hydroxymethyl-7,8-dihydropterin (**27**) überführt wird (vgl. Schema 3). Dieses wird durch das Enzym 6-Hydroxymethyl-7,8-dihydropterinpyrophosphokinase (HPPK) unter ATP-Verbrauch mit einer Pyrophosphatgruppe zu 6-Hydroxymethyl-7,8-dihydropterinpyrophosphat (**28**) verknüpft. Die Dihydropteroat-synthase (DHPS) katalysiert die Bildung der C-N-Bindung unter Einführung von PABA (**29**), sodass 7,8-Dihydroperoat (**30**) entsteht. Die Addition der L-Glutaminsäure (**31**) an **30**, katalysiert durch das Enzym Folylpoly- γ -Glutamatsynthase (FPGS), führt zur Bildung von 7,8-Dihydrofolat (**15**). Im finalen Schritt wird **15** durch die Dihydrofolatreduktase (DHFR) zu THF (**14**) reduziert.²⁴



Schema 3: Übersicht der Tetrahydrofolsäure-Biosynthese in Prokaryoten.²⁴

2.4.2 Enzymatische Inhibitoren der prokaryotischen Folsäuresynthese

Die ersten synthetischen Antibiotika, bekannt als Sulfonamide, die den Folsäuremetabolismus inhibieren, wurden bereits Anfang des 20. Jahrhunderts als kompetitive Inhibitoren gegen bakterielle Infektionen eingesetzt.²⁵ Sulfonamide gehören zu den antibakteriell und antiparasitär wirksamen Antibiotika.²⁹ Diese Gruppe von Antibiotika wurde synthetisch-

chemisch erzeugt.³⁰ Eines ihrer bekanntesten Vertreter, Sulfanilamid (**32**) erwies sich bereits 1935 als potentieller antibakterieller Wirkstoff gegen Streptokokken.³¹

Sulfonamide konkurrieren mit PABA (**29**) aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Struktur um die aktive Stelle der DHPS in der Tetrahydrofolsäure-Biosynthese (vgl. Abb. 12). Sie wirken demnach als kompetitive Enzyminhibitoren.²⁹

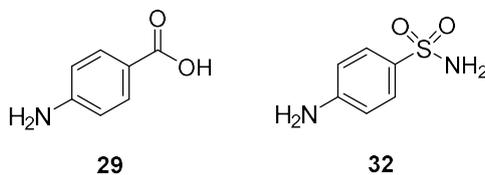


Abb. 12: PABA (**29**) und das Strukturanaloga Sulfanilamid (**32**).

Durch den Einbau von Sulfanilamid (**32**) wird die *de novo*-Synthese von Tetrahydrofolsäure (**14**) inhibiert und die Bakterien werden im Wachstum gehemmt (bakteriostatische Wirkung).³⁰ Heutzutage finden Sulfonamide hauptsächlich in Kombination mit Trimethoprim (**33**) bei Harnwegsinfektionen Verwendung.

Trimethoprim (**33**) gehört zu den Diaminopyrimidinen, eine weitere Gruppe von Antibiotika, die den Folsäuremetabolismus inhibieren. Trimethoprim (**33**) besitzt eine Struktur analogie zum Aminohydroxypyrimidin-Fragment des Folsäuremoleküls und kann somit im finalen Schritt der Tetrahydrofolsäure-Biosynthese das Enzym Dihydrofolatreduktase inhibieren (vgl. Abb. 13).³⁰

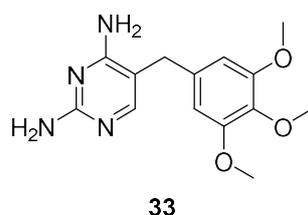


Abb. 13: Trimethoprim (**33**).

2.5 Carolacton (**1**) als potenzieller MTHFD2-Inhibitor

Der Naturstoff Carolacton (**1**) wurde ursprünglich als antibakterielle Verbindung beschrieben. Die neuesten Studien zeigen, dass Carolacton (**1**) inhibierend auf *Fold*, einem Schlüsselenzym aus dem Folat-abhängigen Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsel, wirkt.³² Carolacton bindet *Fold* mit nanomolarer Affinität, und auch die menschlichen *Fold*-Analoga, MTHFD1 und MTHFD2, werden bereits bei niedrigen nanomolaren Konzentrationen von Carolacton (**1**) inhibiert. Insbesondere Krebszellen sind stark vom Ein-Kohlenstoff-Metabolismus abhängig, um die erhöhte Purin- und Thymidylatsynthese zu gewährleisten, die bei vermehrter Zellteilung für die

Replikation der Nukleinbasen benötigt wird. Die Tatsache, dass mitochondriales MTHFD2 in Krebszellen hochreguliert ist, macht Carolacton (**1**) - neben der Eigenschaft als Biofilm-Inhibitor - als potenzielles Antikrebsmittel interessant.³²

Folat (Vitamin B9) ist ein wesentlicher Cofaktor in allen Zellen, wird aber nur von Bakterien und Pflanzen synthetisiert. FolD ist ein duales Funktionsenzym: Es katalysiert zum einen die reversible NADP^+ -abhängige Dehydrierungsstufe (5,10-Methylen tetrahydrofolat Dehydrogenase (FolD-DH)) und zum anderen den anschließenden Cyclohydrolyse-Schritt (5,10-Methenyl tetrahydrofolat (5,10-CH=THF) durch die Cyclohydrolyase (FolD-CYH)) (vgl. Abb. 14).³³

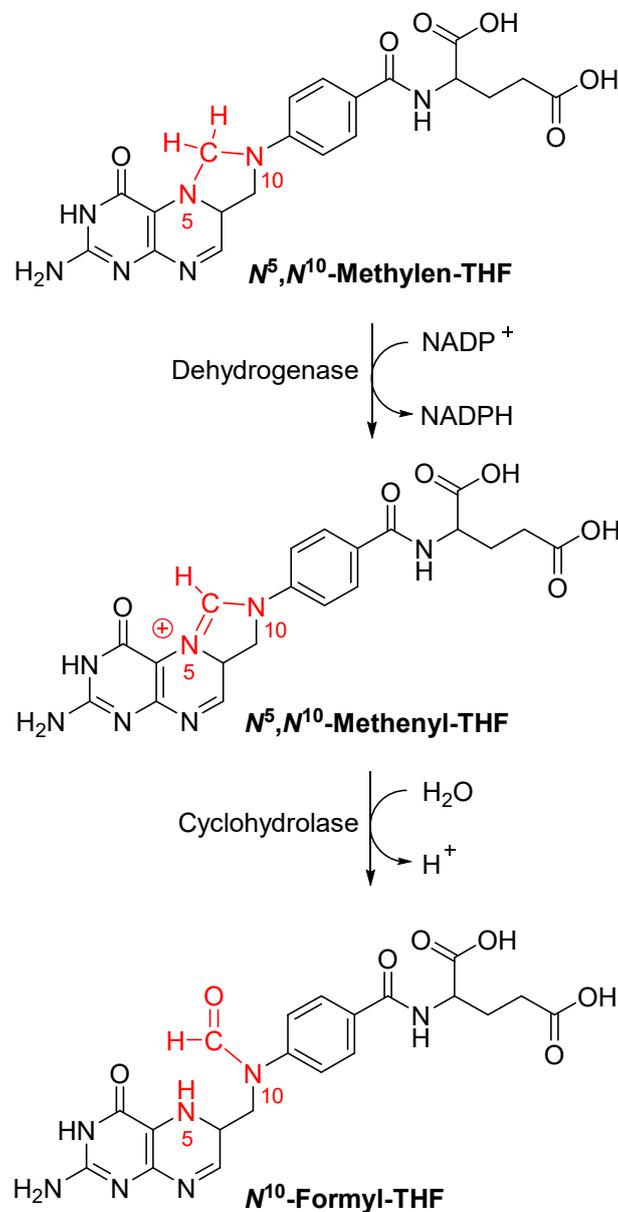


Abb. 14: Übersicht der Reaktionen, welche durch das duale Funktionsenzym FolD katalysiert werden.³³

In *E. coli* wird 10-CHO-THF durch *FolD* synthetisiert, während es in anderen Bakterien, wie z. B. in Streptokokken über ein alternatives Enzym, der Formiat-Tetrahydrofolat-Synthase (*Fhs*), hergestellt werden kann. Bei Eukaryoten ist der Folat-abhängige Ein-Kohlenstoff-Metabolismus in Zytoplasma und Mitochondrien unterteilt. Im Zytoplasma übt *MTHFD1*, ein trifunktionelles Enzym, die Funktionen von *FolD*-DH, *FolD*-CYH und *Fhs* aus. In den Mitochondrien, besitzen *MTHFD2* und *MTHFD2L* *FolD*-Funktionen und *MTHFD1L* die Funktion von *Fhs* (vgl. Abb. 15).³²

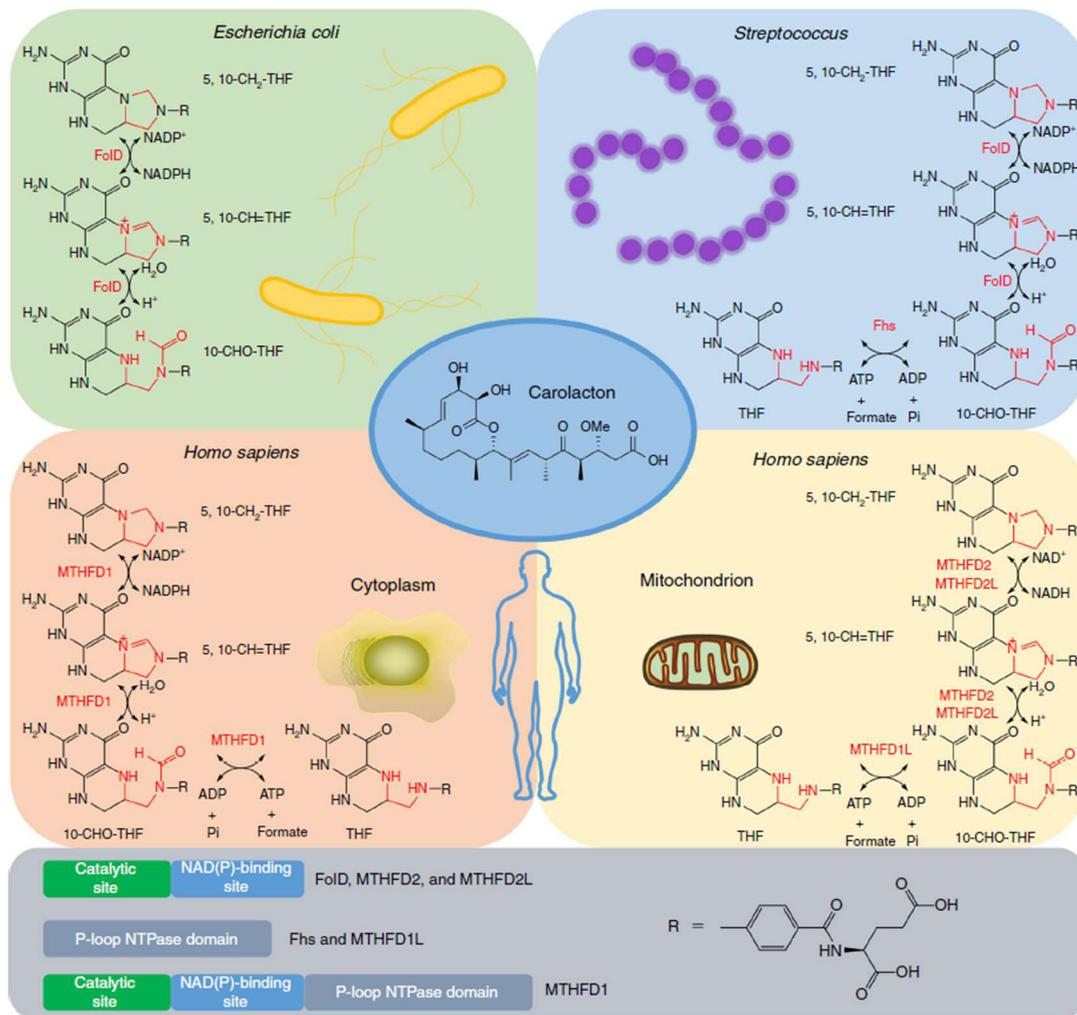


Abb. 15: Die enzymatischen Wege zur Synthese von 10-CHO-THF in verschiedenen Organismen (übernommen von Ref. 32).³²

Die beiden Kompartimente sind durch den Transport der Ein-Kohlenstoff-Donoren Serin, Glycin und Formiat über die Mitochondrienmembran metabolisch verbunden. Der Folatstoffwechsel beinhaltet die Aufnahme von Folsäure (**8**) aus der Umwelt, gefolgt von seiner Umwandlung in THF (**14**). C1-Bausteine aus Methionin, Serin, Glycin, Dimethylglycin und Sarcosin werden auf Folatträger übertragen, die diese Bausteine anschließend weitergeben, um Biosynthesereaktionen zu ermöglichen (vgl. Abb. 16).³⁴ Die C1-Einheit, aus Serin oder Glycin

stammend, wird an THF (**14**) gebunden und es entsteht Methylen-THF (5,10-CH₂-THF). Dieses wird anschließend über Methenyl-THF (5,10-CH=THF) zu Formyl-THF (10-CHO-THF) oxidiert. Das entstandene Formiat wird an das Cytoplasma abgegeben, wo es erneut an ein THF-Molekül gebunden wird und entweder für die *De-novo*-Purinsynthese oder nach Reduktion für die Synthese von Thymidylat oder Methionin verwendet wird.³⁵

Der mitochondriale Folatstoffwechsel ist u.a. eine Hauptquelle für das aus Serin synthetisierte Glycin und ein Hauptproduzent von NADPH.³⁴

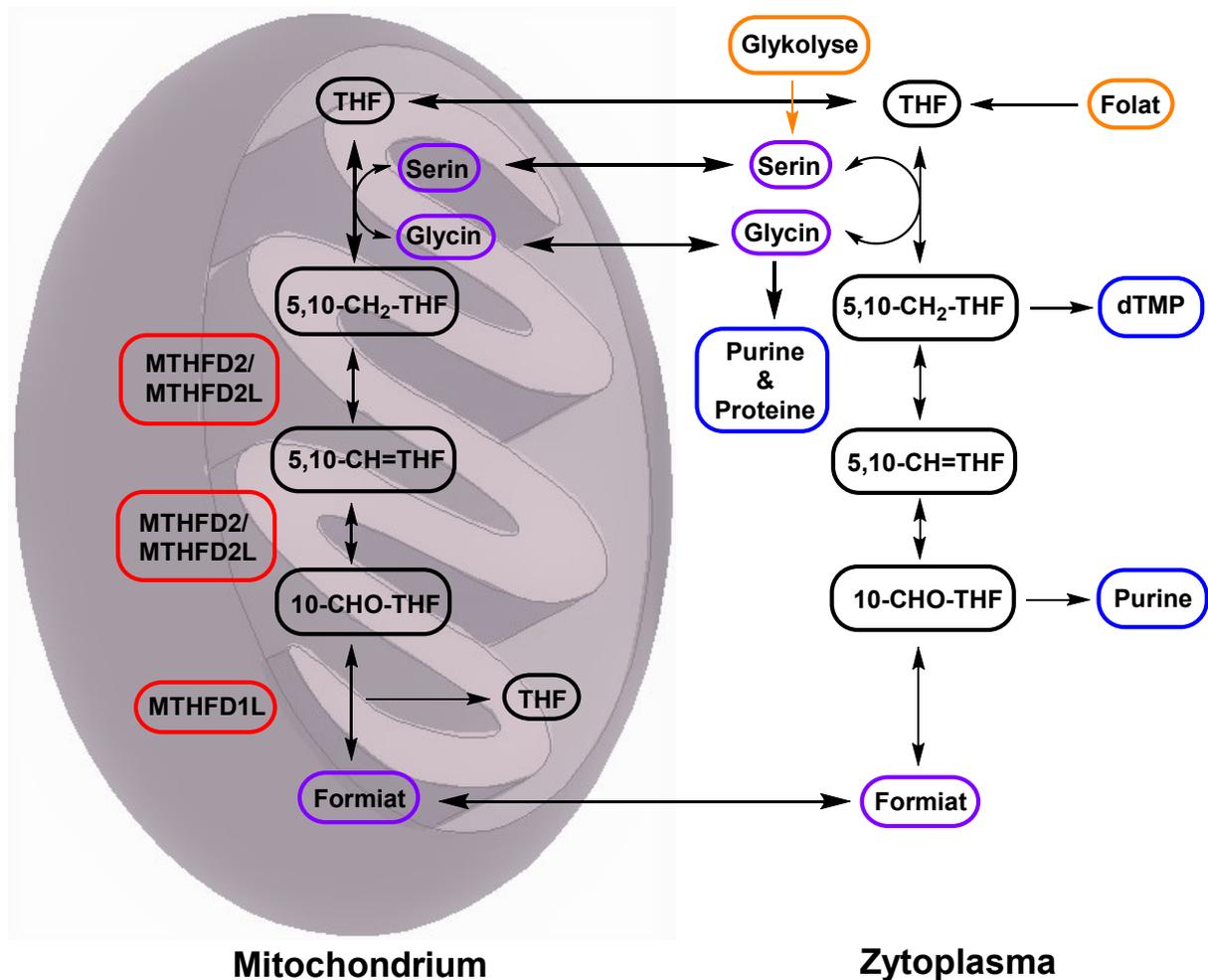


Abb. 16: Kompartimentierung des Folat-vermittelten Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsels in tierischen Zellen. Der Folatstoffwechsel ist unterteilt in mitochondriale und zytoplasmatische Kompartimente (dTMP: Desoxythymidinmonophosphat; übernommen und angepasst von Ref. 34).³⁴

Methylen-THF kann nicht zwischen Mitochondrien und dem Cytoplasma transportiert werden. Folglich führt die Inhibition von MTHFD2 zur Akkumulation von Methylen-THF und dies führt wiederum zu einer Blockade des mitochondrialen Folatstoffwechsels und somit zu einer Unterversorgung mit Formyl-THF.³⁴

Da proliferierende Zellen abhängig von einer hohen und stetigen Versorgung mit Formyl-THF zur Aufrechterhaltung der bereits genannten lebenswichtigen anabolen Reaktionen sind, stellt die Inhibition von MTHFD2 ein vielversprechend tumorselektives, therapeutisches Ziel dar. Darüber hinaus wird MTHFD2 nur während der Embryonalentwicklung und nicht in normalen, proliferierenden adulten Zellen exprimiert, scheint aber spezifisch für die Proliferation transformierter Zellen zu sein.^{36, 35}

Hierdurch kann eine zielgerichtete Apoptose der entarteten Zellen gewährleistet werden und die Hemmung von Immunzellen, Haarfollikelzellen und Darmepithelzellen, welche aufgrund der ebenfalls erhöhten Proliferationsrate zu den Nebenwirkungen von derzeit verwendeten Chemotherapeutika gehören, vermieden werden.³⁵

Die beteiligten Enzyme im Folsäure-Metabolismus sind daher bereits Gegenstand aktueller Forschung und schon jetzt das Target von verschiedenen Antikrebsmitteln, wie z. B. dem klinisch verwendeten Methotrexat, welches die Dihydrofolatreduktase hemmt. Aufgrund der zentralen Rolle im Ein-Kohlenstoff-Metabolismus, ist das Enzym *Fold* bereits in zahlreichen Studien involviert. Die bisher identifizierten Folat-Analoga-Inhibitoren weisen jedoch eine schlechte Bioverfügbarkeit aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften auf. In mehreren Studien wurden Inhibitoren der *Fold* Analoga MTHFD2/MTHFD2L getestet, von denen einige eine *In-vivo*-Aktivität gegen menschliche Zellen anzeigen, jedoch wurde hierbei entweder eine geringe Aktivität beobachtet (z.B. LY345899, $IC_{50} = 128 \mu\text{M}$) oder aber die Verbindungen waren unspezifisch, weshalb ein therapeutisches Fenster vorhanden ist.³²

Die Selektivität für das mitochondriale Enzym MTHFD2 konnte nicht beobachtet werden, stattdessen wird das cytosolische Enzym MFHFD1 stärker gehemmt. Dadurch besteht die Gefahr, dass Nebenwirkungen auftreten.³⁶

Durch Mutationsstudien mit dem Carolacton-resistenten *E. coli* Stamm *tolC* und der Aufklärung der Kristallstruktur des *Fold*-Carolacton-Komplexes konnten die Schlüsselreste, die an der Carolacton-Bindung beteiligt sind, identifiziert werden (Y50, K54 und G261). Aufgrund des hohen Grades der Konservierung zwischen *Fold* und dem menschlichen, mitochondrialen *hsMTHFD2*, insbesondere der Schlüsselaminosäuren der Carolacton-Bindung, wurde die Wirkung von Carolacton (**1**) auf mehrere Krebszelllinien getestet. Carolacton (**1**) zeigte in diesen Assays eine moderate Aktivität (im μM -Bereich). Da Carolacton (**1**) in der Lage ist, selektiv die beiden durch mitochondriales MTHFD2 katalysierten Reaktionen zu inhibieren und es zusätzlich die Cofaktor-Bindung stört, stellt Carolacton (**1**) einen potenziellen Nicht-Substrat-Inhibitor und somit ein potenzielles Anti-Krebs-Medikament der Zukunft dar.³²

3 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen neue Synthesestrategien zu den desmethylierten Carolacton-Derivaten **34**, **35** und **36** entwickelt werden, um den biologischen Einfluss der Methylgruppen an C-4 und C-6 in der aliphatischen Seitenkette zu analysieren. Um die Bedeutung der stereochemischen Orientierung der allylisch positionierten Methylgruppe an C-6 zu ergründen, soll auch die Synthese des entsprechenden Epimers **37** realisiert werden (vgl. Abb. 17).

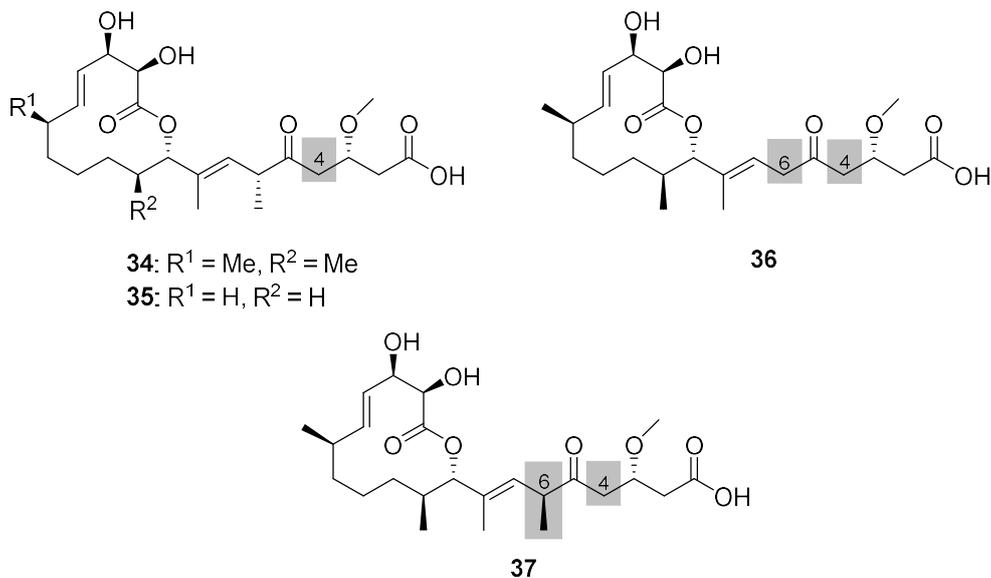


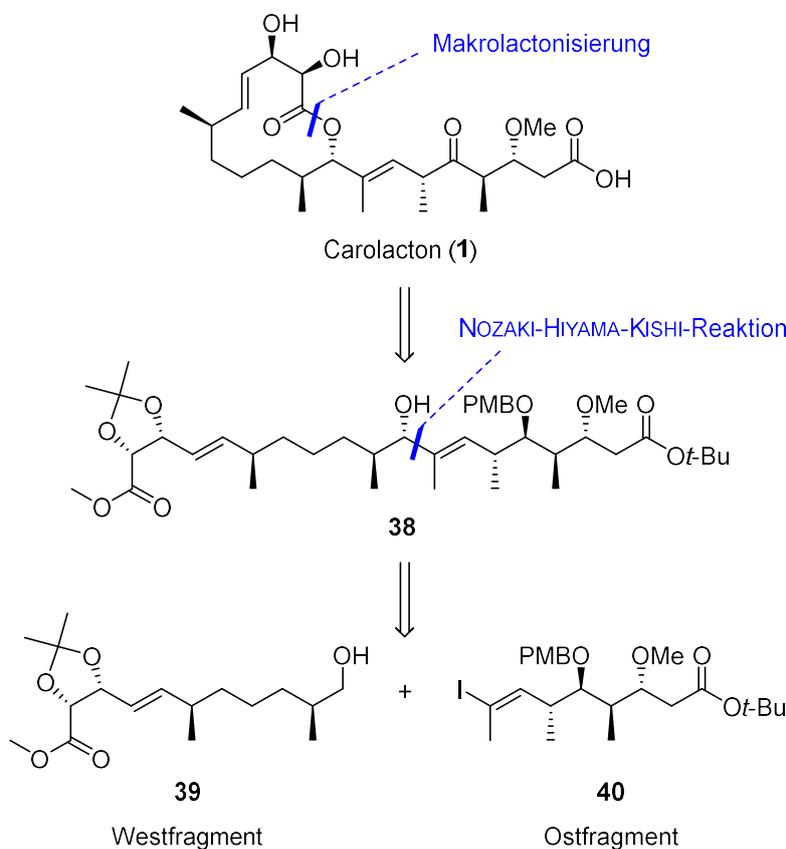
Abb. 17: Desmethylierte Carolacton-Derivate **34-37**.

In diesem Zusammenhang soll der Einfluss von - in Polyketiden weit verbreiteten - Methylgruppen auf die globale Konformation solcher Makrolactone untersucht werden, um diese Daten anschließend mit der biologischen Aktivität zu korrelieren.

4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

4.1 Vorarbeiten

Die erste Totalsynthese von Carolacton (**1**) wurde 2012 von T. SCHMIDT in der Arbeitsgruppe KIRSCHNING publiziert.^{14,37} Die vorliegende Arbeit lehnt sich an diese konvergente Syntheseroute an (vgl. Schema 4). Die Route ist konvergent und modular konstruiert, um auch den Zugang zu Derivaten zu ermöglichen. Carolacton (**1**) kann retrosynthetisch auf den offenkettigen Ester **38** zurückgeführt werden. Die asymmetrische NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion dient als Schlüsselschritt für die Zusammenführung des Westfragment **39** mit dem Ostfragment **40**.

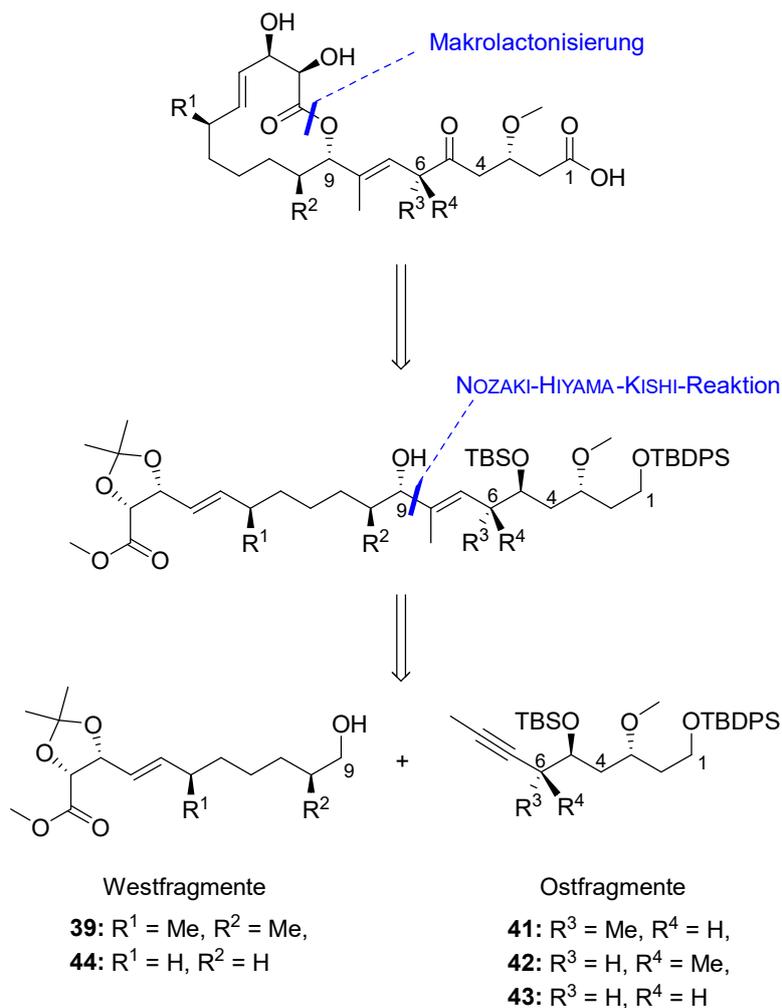


Schema 4: Retrosynthese von Carolacton (**1**) nach T. SCHMIDT.³⁷

Darüber hinaus wurden neben der im Jahre 2014 von PHILLIPS *et al.*³⁸ und der 2017 von GOSWAMI *et al.*³⁹ publizierten Totalsynthesen von Carolacton (**1**) einige Fragment- und Formalsynthesen beschrieben.^{40,41} Des Weiteren wurden in den Jahren 2017 und 2019 Synthesen von Derivaten des Naturstoffs von WUEST *et al.*^{42,43} publiziert und auch in der Gruppe von KIRSCHNING wurden bereits Derivate von Carolacton (**1**), sowie das Carolactam (**13**) synthetisiert.^{25,20}

4.2 Syntheseplanung der desmethylierten Carolacton-Derivate

Um einen Zugang zu neuen desmethylierten Carolacton-Derivaten zu erreichen, sollen die Ostfragmente **41** - **43** synthetisiert und mit den Westfragmenten **39** bzw. **44** zusammengeführt werden. Durch die anschließende Makrolactonisierung gefolgt von der Entfernung der Acetonid- und Silylschutzgruppen, sowie Oxidation an C-5 und C-1, ist geplant, die Totalsynthese der desmethylierten Carolacton-Derivate abzuschließen (vgl. Schema 5).

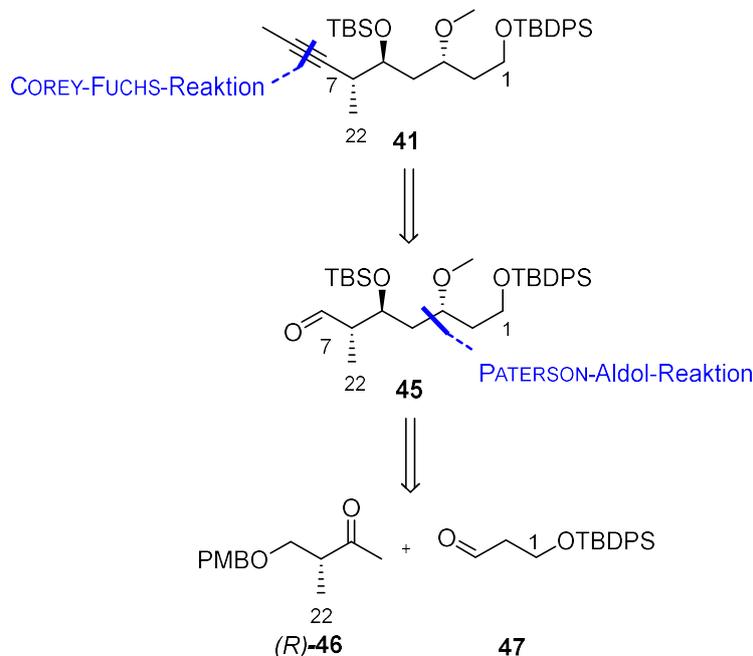


Schema 5: Retrosynthese der neuen desmethylierten Carolacton-Derivate.

4.3 Mono-desmethyliertes Ostfragment 41

4.3.1 Vorarbeiten und retrosynthetische Analyse

Im Rahmen der vorangegangenen Masterarbeit wurde bereits eine retrosynthetische Analyse des desmethylierten Ostfragments **41** entwickelt, welche in Schema 6 veranschaulicht ist.⁴⁴

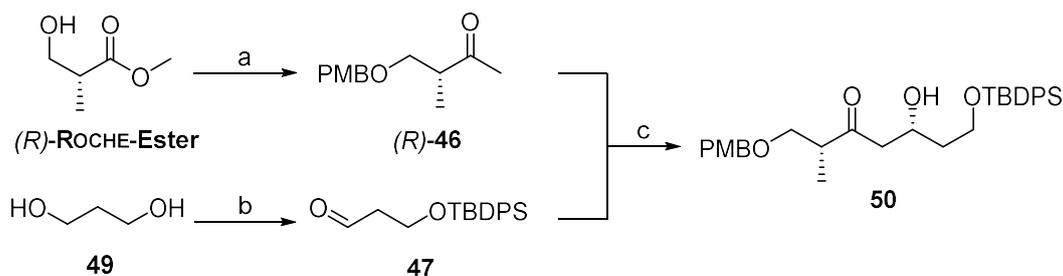


Schema 6: Retrosynthetische Analyse zu Alkin **41**.

Um das Ostfragment **41** zu erhalten, soll die Aldehyd-Funktion an C-7 von Substrat **45** über eine COREY-FUCHS-Reaktion in das endständige Alkin umgewandelt werden, welches im Anschluss methyliert wird. Aldehyd **45** soll durch eine diastereoselektive PATERSON-Aldol-Reaktion aus Keton **(R)-46** und Aldehyd **47** erhalten werden.

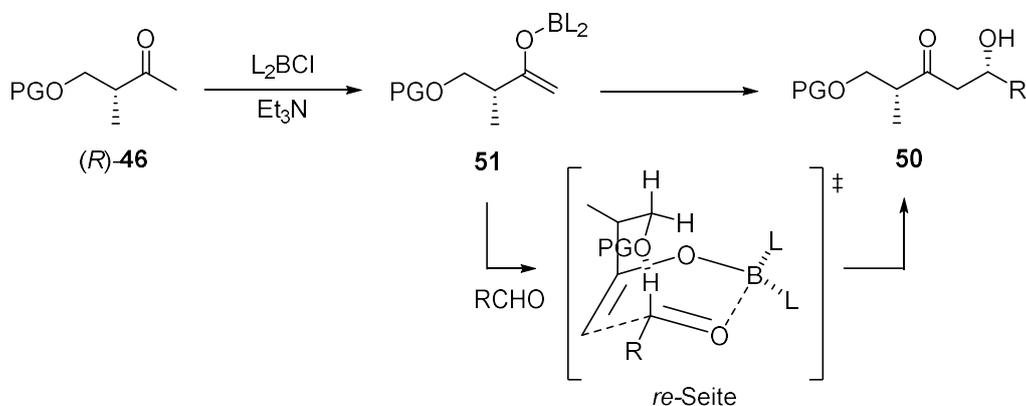
4.3.2 Synthese des mono-desmethylierten Ostfragments 41

Die Synthese des Ostfragments **41** startete wie in der vorhergegangenen Masterarbeit beschrieben mit dem **(R)**-ROCHE-Ester (**48**). Dieser wurde über drei Stufen durch eine WEINREB-Keton-Synthese in das Keton **(R)-46** überführt (vgl. Schema 7).^{45,46} 1,3-Propandiol (**49**) wurde zunächst in den entsprechenden Aldehyd **47** überführt⁴⁷ und in einer anschließenden PATERSON-Aldoladdition⁴⁸ mit Keton **(R)-46** unter Verwendung einer chiralen Bor-LEWIS-Säure gekuppelt. Als Ergebnis wurde 1,4-*syn*-Aldolprodukt **50** mit hoher Diastereokontrolle erhalten.



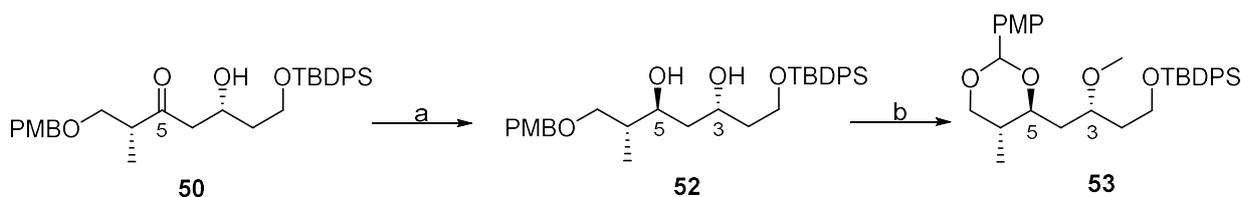
Schema 7: Darstellung von 1,4-*syn*-Aldolprodukt **50**. Reaktionsbedingungen: a) i: 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidat, PPTS, CH₂Cl₂, Rt, 23 h, *quant.*; ii: HNMeOMe, ^tPrMgCl, THF, -20 °C, 1 h, 67 %; iii: MeMgBr, THF, -20 °C, 1 h, 90 %; b) i: TBDPS-Cl, *n*-BuLi, THF, -78 °C/ 80 °C, 4 h; ii: Et₃N, DMSO, SO₃-Pyridin, CH₂Cl₂, Rt, 1 h, 92 %; c) (+)-Ipc₂BCl, Et₃N, Et₂O, -78 °C, 20 h, 82 %, *dr.* 10:1.

Der Mechanismus der Aldolreaktion von α -chiralen Methylketonen unter Bildung eines unsubstituierten Borenolats verläuft Berechnungen von GOODMAN *et al.*⁴⁹ zufolge über einen Boot-förmigen Übergangszustand (vgl. Schema 8). Das Borenolat **51** und der Aldehyd sind so angeordnet, dass die Addition über einen *re*-Seiten-Angriff erfolgt. Dieser Übergangszustand wird sowohl durch Koordination des Boratoms an das Sauerstoffatom des Aldehyds, als auch durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem β -Sauerstoffatom der geschützten Alkoholfunktion im Enolat und dem Proton des Aldehyds stabilisiert. Die bevorzugte Konformation führt schließlich zur Bildung des 1,4-*syn*-Aldolprodukts.⁴⁸



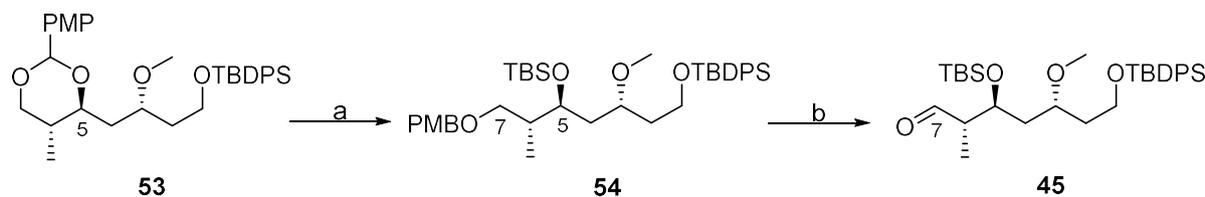
Schema 8: Allgemeines Reaktionsschema von Aldolreaktionen nach PATERSON⁴⁸ und der bevorzugte Übergangszustand.

Die Reduktion des β -Hydroxyketons **50** nach dem EVANS-SAKSENA-Protokoll⁵⁰ lieferte das Diol **52**. Die *anti*-Selektivität wird durch Koordination des eingesetzten Borreagenzes und dem dadurch induzierten intramolekularen Hydrid-Transfer erreicht. DDQ-vermittelte Oxidation der PMB-Gruppe von Diol **52** führte zur selektiven Schützung der Hydroxygruppe an C-5. Hieran schloss sich die selektive Methylierung der Hydroxyfunktion an C-3 an (vgl. Schema 9).



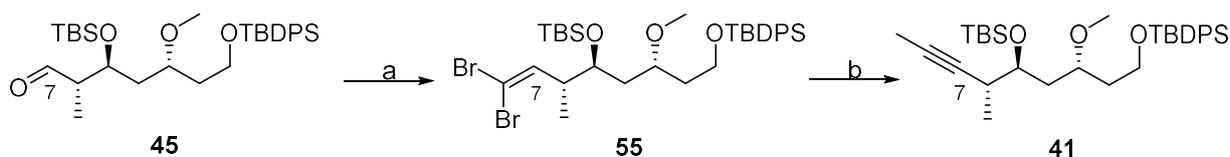
Schema 9: Darstellung von Methylether **53**. Reaktionsbedingungen: a) $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$, AcOH, CH_3CN , $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h, 74 %; b) i: Molsieb (4 Å), DDQ, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}/0\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 76 %; ii: Me_3OBF_4 , Protonenschwamm[®], CH_2Cl_2 , Rt, 3 h, 73 %.

Das PMP-Acetal in Methylether **53** wurde mit reduktiv unter Verwendung von DIBAL-H geöffnet. Dabei wurde der sekundäre Alkohol freigesetzt, welcher anschließend in den Silylether **54** überführt wurde.⁵¹ Um die Synthese des geplanten Kohlenstoffgerüsts in Ostfragment **41** abzuschließen, wurde die PMB-Schutzgruppe an C-7 entfernt und der primäre Alkohol zu dem Aldehyd **45** oxidiert (vgl. Schema 10).⁵²



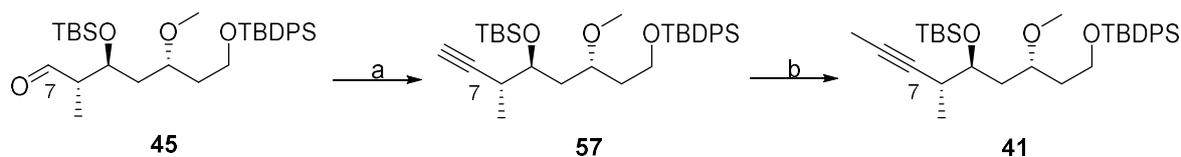
Schema 10: Überführung des PMP-Acetals **53** in den Aldehyd **45**. Reaktionsbedingungen: a) i: DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 7 h, 66 %; ii: TBSCl, Imidazol, DMF, Rt, 22 h, 60 %; b) i: DDQ, pH7-Puffer, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 70 %; ii: DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}/\text{Rt}$, 1 h, 74 %.

Die Einführung des Alkins an C-7 sollte ursprünglich über die zweistufige COREY-FUCHS-Reaktion erfolgen an die sich eine Methylierung anschließen sollte (vgl. Schema 11). Dazu wurde Aldehyd **45** mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan zunächst zu dem Dibromid **55** umgesetzt.⁵³ Die Ausbeute ist mit 36 % nur moderat und konnte auch durch Änderungen der Reaktionsbedingungen während der vorangegangenen Masterarbeit nicht deutlich verbessert werden.^{54, 44} Mit diesen Ergebnissen wurden die Versuche zur Alkylierung unter COREY-FUCHS-Bedingungen eingestellt und mit Beginn der Doktorarbeit eine alternative Route gewählt.



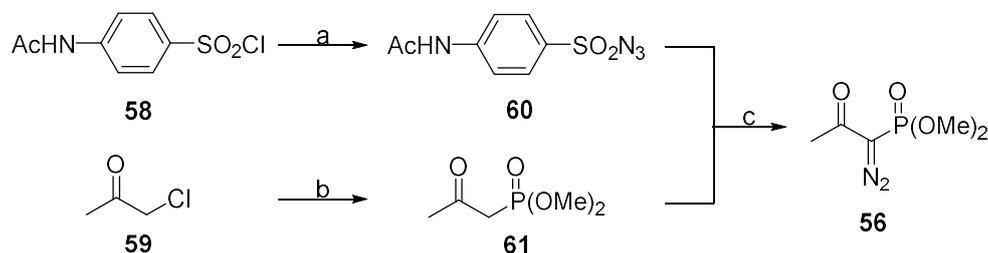
Schema 11: Darstellung von Alkin **41** über eine COREY-FUCHS-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) CBr_4 , Ph_3P , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}/\text{Rt}$, 1.5 h, 36 %; b) i: *n*-BuLi, MeI, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}/\text{Rt}$, 5 h, 81 %.

Eine gute Alternative stellte die Einführung des Alkins an C-7 über die modifizierte SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung mit dem BESTMANN-OHIRA Reagenz (**56**) dar. Dazu wurde Aldehyd **45** unter basischen Bedingungen mit dem Reagenz **56** umgesetzt und Alkin **57** konnte in guter Ausbeute erhalten werden. Die Alkinfunktion wurde anschließend durch Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und anschließender Umsetzung mit Methyljodid endständig methyliert. Das Alkin **41** konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden (vgl. Schema 12).^{55, 56}



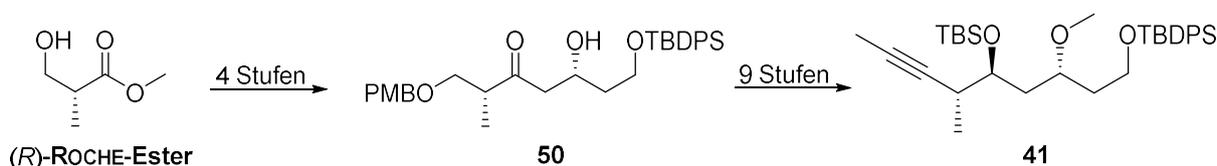
Schema 12: Alkylierung via OHIRA-BESTMANN-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) **56**, K₂CO₃, MeOH, Rt, 1 h, 70 %; b) MeI, *n*-BuLi, THF, -20 °C/ Rt, 4 h, *quant.*

Das BESTMANN-OHIRA Reagenz (Dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl) phosphonat (**56**)) konnte über drei Stufen aus den kommerziell erhältlichen Reagenzien *N*-Acetylsulfonylchlorid (**59**) und Chloraceton (**60**) dargestellt werden (vgl. Schema 13).⁵⁵



Schema 13: Darstellung des BESTMANN-OHIRA Reagenz (**56**).⁵⁵ Reaktionsbedingungen: NaN₃, TBAC, CH₂Cl₂, H₂O, Rt, 14 h, 71 % b) P(OMe)₃, KI, MeCN/Aceton, Rt, 14 h, 40 %; c) NaH, Toluol, 0 °C / Rt, 18 h, 90 %.

Somit konnte, ausgehend von (*R*)-ROCHE-Ester (**48**), das desmethylierte Ostfragment **41** in 13 Stufen (längste lineare Sequenz) synthetisiert werden (vgl. Schema 14).

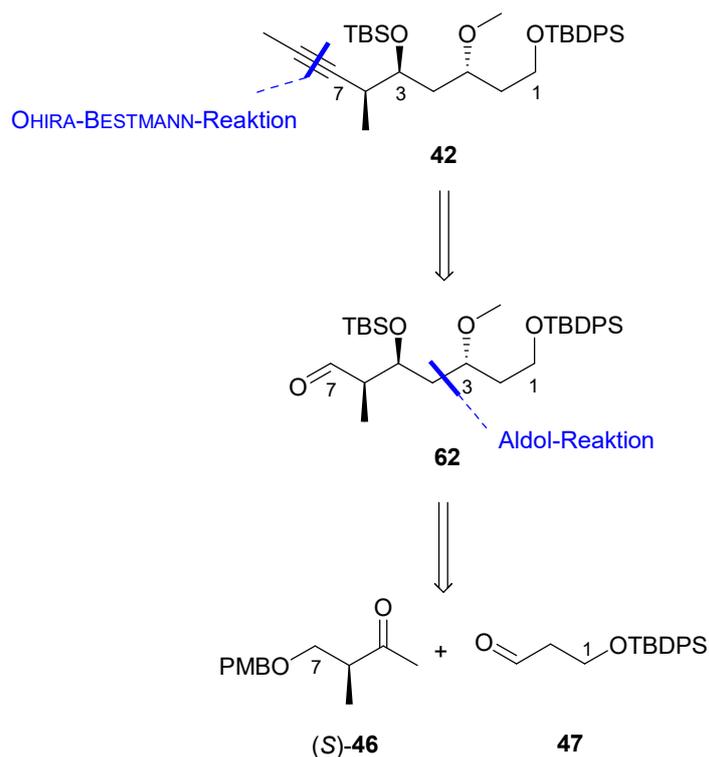


Schema 14: Übersicht der Synthese von Ostfragment **41**.

4.4 Mono-desmethyliertes Ostfragment 42

4.4.1 Retrosynthetische Analyse

Die Synthese des desmethylierten Ostfragments **42** mit invertierter Stereokonfiguration an C-6 soll analog zu der Synthese von Ostfragment **41** durchgeführt werden. Die retrosynthetische Analyse ist in Schema 15 veranschaulicht.



Schema 15: Retrosynthetische Analyse zu Ostfragment **42**.

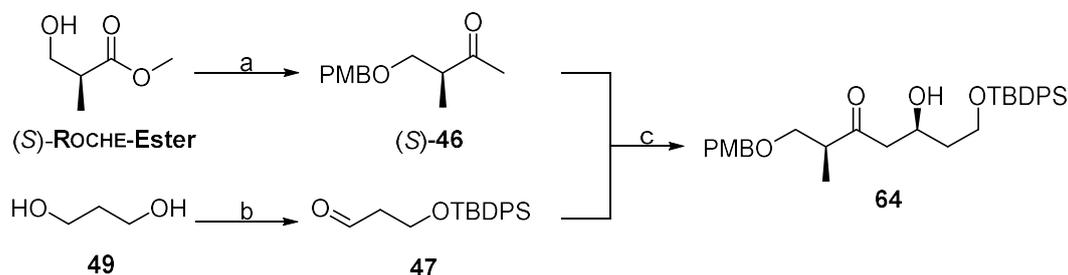
Das Ostfragment **42** soll analog zum diastereomeren Ostfragment **41** durch eine OHIRA-BESTMANN-Reaktion und anschließender Methylierung aus Aldehyd **62** aufgebaut werden. Das 1,4-*anti*-Aldol-Produkt **62** soll analog zum Diastereomer **45** in einer diastereoselektiven Aldol-Reaktion aus Keton (*S*)-**46** und Aldehyd **47** erhalten werden.

4.4.2 Synthese des mono-desmethylierten Ostfragments 42

Die Synthese von Keton (*S*)-**46** soll analog zum Enantiomer (*R*)-**46** und ausgehend von (*S*)-ROCHE-Ester (**63**) über eine WEINREB-Keton-Synthese dargestellt werden (vgl. Schema 16).^{45, 57}

Zunächst wurde auch hier der primäre Alkohol im (*S*)-ROCHE-Ester (**63**) mit 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat als Methoxybenzylether geschützt und anschließend mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin unter Zusatz von *iso*-Propylmagnesiumchlorid in das

WEINREB-Amid überführt, welches unter GRIGNARD-Bedingungen mit Methylmagnesiumbromid das Keton (*S*)-**46** lieferte.⁵⁸



Schema 16: Darstellung von Aldolprodukt **64**. Reaktionsbedingungen: a) i: 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidat, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 23 h, *quant.*; ii: HNMeOMe, ⁱPrMgCl, THF, -20 °C, 1 h, 67 %; iii: MeMgBr, THF, -20 °C, 1 h, 90 %; b) i: TBDPS-Cl, *n*-BuLi, THF, -78 °C/ 80 °C, 4 h; ii: Et₃N, DMSO, SO₃-Pyridin, CH₂Cl₂, Rt, 1 h, 92 %; c) Cy₂BCl, Et₃N, Et₂O, -78 °C, 1.5 h, 73 %, *dr.* 10:1.

Keton (*S*)-**46** wurde in einer sich dann anschließenden PATERSON-Aldoladdition unter Verwendung der achiralen LEWIS-Säure Dicyclohexanborchlorid (Cy₂BCl) mit Aldehyd **47** zum Aldolprodukt **64** umgesetzt.⁴⁸

Die Reaktion gelang in einer guten Ausbeute von 73 % bei sehr guter Selektivität (*d.r.* > 10:1), wobei jedoch nicht das gewünschte 1,4-*anti*-, sondern das 1,4-*syn*-Produkt **64** erhalten wurde. Die Reaktion verläuft vermutlich über einen Übergangszustand, welcher in Abb. 18 gezeigt ist. Aldehyd **47** und Keton (*S*)-**46** bilden einen bootförmigen Übergangszustand **A**.⁴⁹ Der Übergangszustand **A** wird durch Wechselwirkungen zwischen dem Bor-Atom und dem Aldehyd-Sauerstoff-Atom stabilisiert. Zusätzlich wird die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem β-Sauerstoff-Atom der PMB-Schutzgruppe und dem Wasserstoff-Atom der Aldehyd-Funktion postuliert. Die daraus resultierende Konformation des Übergangszustandes sorgt dafür, dass der nukleophile Angriff von der *si*-Seite erfolgt und das 1,4-*syn*-Aldoladdukt **64** gebildet wird.⁴⁸

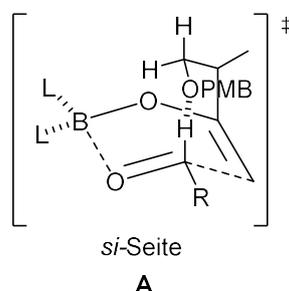
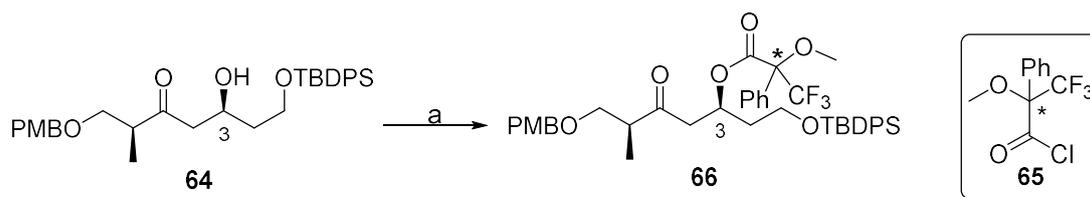


Abb. 18: Bevorzugter Übergangszustand **A** mit *si*-Seiten-Angriff. Die Kohlenstoffkette des Aldehyds **47** ist mit R abgekürzt.

An dieser Stelle wäre die Synthese des 1,4-*anti*-Aldolproduktes wünschenswert und erwartet gewesen. Die Reaktion läuft allerdings Substrat-kontrolliert ab und eine Reagenz-Kontrolle, wie bereits von PATERSON *et al.* erprobt, erhöht im „matched“-Fall das Diastereomerenverhältnis lediglich minimal und im „mismatched“-Fall wird das Diastereomerenverhältnis hingegen herabgesetzt.⁴⁸ Auch andere LEWIS-Säuren oder der Einsatz von Auxiliaren führten nicht zu dem gewünschten 1,4-*syn*-Aldolprodukt, da das Fehlen der Methylgruppe an C-4 die Einstellung der Konformation zu dem gewünschten Übergangszustandes erschwert.⁴⁸ Aufgrund der hohen Diastereoselektivität (*d.r.* > 10:1) für das *syn*-Produkt **64** mit der kostengünstigeren, achiralen Bor-LEWIS-Säure, wurde in diesem Fall auf weitere Reaktionen mithilfe der chiralen LEWIS-Säure (+)-Ipc₂BCl verzichtet.

Die Verifizierung der relativen Stereochemie im *syn*-Aldoladdukt **64** wurde mit der MOSHER-Methode erreicht. Bei der Methode wurden zwei diastereomere Verbindungen durch Umsetzung des Aldoladduktes **64** mit je einem enantiomerenreinen MOSHER-Säurechlorid **65** präpariert (vgl. Schema 17).⁵⁹



Schema 17: Darstellung der diastereomeren MOSHER-Ester **66**. Reaktionsbedingungen: a) **65**, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, 16 h, Rt, 91 %.

Nach Auswertung der NMR-Daten des (*R*)- und (*S*)-MOSHER-Esters und Bildung der Differenz der unterschiedlichen Verschiebungen δ^S und δ^R wurde die absolute Konfiguration bestimmt.⁵⁹ Diese wurde für das Aldoladdukt **64** als *S* festgelegt (vgl. Abb. 19).

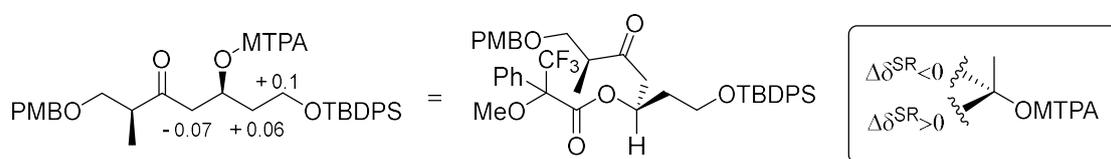
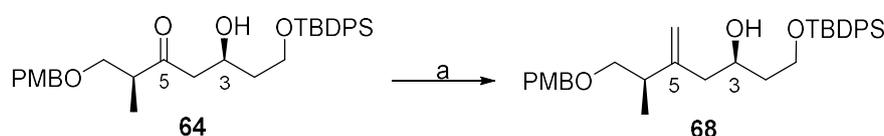


Abb. 19: MOSHER-Ester **66**, Differenzbildung nach der Formel $\Delta\delta = \delta(S) - \delta(R)$ (ppm).

Da das *syn*-Aldoladdukt **64** als Hauptdiastereomer aus der vorherigen Reaktion gewonnen wurde, wurde die Synthese-Route so angepasst, dass das gewünschte 1,4-*anti*-Produkt **67** zugänglich wird. Aufgrund des sehr guten Diastereomerenverhältnisses für Aldoladdukt **64**, sollte das Stereozentrum an C-3 nachträglich durch eine MITSUNOBU-Reaktion invertiert werden. Die Inversion ist laut PATERSON *et al.*, aufgrund der hohen Reaktivität des β -Hydroxyketons **64**, welches stark zur E1cb-Eliminierung neigt erschwert. Diese Reaktivität

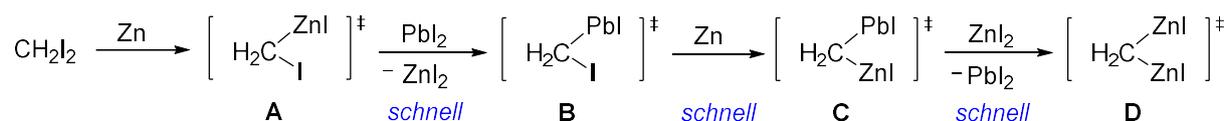
führt dann zum korrespondierenden α,β -ungesättigten Keton.⁶⁰ Aus diesem Grund musste das Keton zuerst geschützt werden, so dass im Anschluss über eine MITSUNOBU-Reaktion der Alkohol invertiert werden kann. In Anlehnung an die Arbeiten von NORCROSS *et al.*⁶⁰ diene hierfür die Überführung in eine Methylengruppe als mögliche Lösung. Das Alken ist sicherlich als eine ungewöhnliche Schutzgruppe für das Keton anzusehen.

Für die Einführung der Doppelbindung musste der freie Alkohol **64** zuerst als TES-Ether geschützt werden, was in quantitativer Ausbeute erfolgte. Die anschließende Olefinierung wurde über eine modifizierte TAKAI-Reaktion in 65 % Ausbeute mithilfe des *in-situ* hergestellten LOMBARDO-Reagenzes durchgeführt und lieferte das gewünschte Olefin **68** (vgl. Schema 18).



Schema 18: Modifizierte TAKAI-Reaktion zur Darstellung des Olefins **68**. Reaktionsbedingungen: a) i: 2,6-Lutidin, TESOTf, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, *quant.*; ii: Zn, PbI_2 , CH_2I_2 , TiCl_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}/\text{Rt}$, 3 h, 65 %.

Die klassische TAKAI-Olefinierung wird mit Chromdichlorid und einem Haloform durchgeführt. Das Produkt der Reaktion sind die entsprechenden Vinylhalogenide.⁶¹ Im Falle der durchgeführten modifizierten TAKAI-Olefinierung wurde jedoch nach einem im Jahre 1994 veröffentlichten Protokoll von TAKAI *et al.* gearbeitet.⁶² Die mechanistische Betrachtung ist in Schema 19 gezeigt.

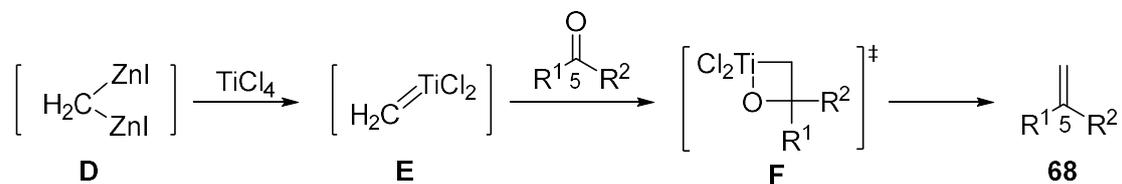


Schema 19: Veranschaulichung des durch PbI_2 -katalysierten Mechanismus zur Darstellung des LOMBARDO-Reagenzes.

In ihren Studien konnten TAKAI *et al.* zeigen, dass durch Zugabe von Bleidiiodid die Ausbeute verbessert werden kann. Der erste Schritt der Reaktion ist die Insertion des Zinks in die Kohlenstoff-Iod-Bindung von Diiodomethan, sodass das Zink-Organyl **A** entsteht. Durch Transmetallierung mit Bleidiiodid entsteht das Blei-Organyl **B**, welches die zweite oxidative Addition von Zink beschleunigt. Das so gebildete Zink-Blei-Organyl **C** reagiert in einer weiteren Transmetallierung schlussendlich zum LOMBARDO-Reagenz **D**.⁶²

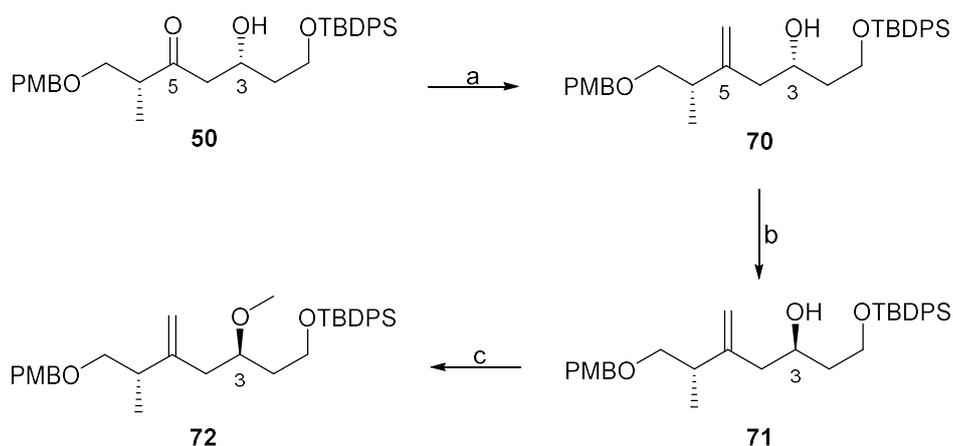
Die anschließende Transmetallierung mit Titan liefert das für die Olefinierung benötigte nukleophile SCHROCK-Carbenoid **E**. Dies kann dann

mit einem Aldehyd oder Keton über den viergliedrigen Übergangszustand **F** zum entsprechenden Olefin **68** abreagieren (vgl. Schema 20).



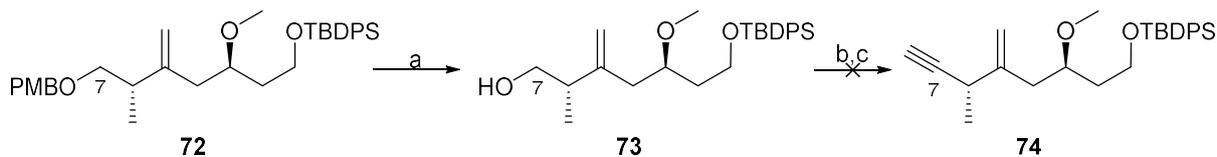
Schema 20: Transmetallierung mit Titan und Umsetzung zum Olefin **68**.

Im Anschluss sollte der Homoallylalkohol **68** einer MITSUNOBU-Reaktion unterzogen werden und der resultierende Ester unter Bildung des Alkohols **69** verseift werden.⁶⁰ Die freie Hydroxygruppe sollte dann analog zum mono-desmethylierten Ostfragment **41** methyliert werden. Eine weitere Herausforderung in der Synthese des mono-desmethylierten Ostfragments **42** stellte die Wiedereinführung der Ketofunktion an C-5 dar. Da zu diesem Zeitpunkt der Synthese wenig Material von Olefin **68** vorhanden war, wurden die folgenden Schritte der Syntheseroute zur Darstellung von Ostfragment **42** an dessen Enantiomer getestet. Dazu wurde das Aldolprodukt **50** als TES-Ether geschützt, was in quantitativer Ausbeute gelang. Die anschließende TAKAI-Olefinierung erfolgte in 64 % Ausbeute und lieferte das gewünschte Olefin **70** (vgl. Schema 21). Die MITSUNOBU-Reaktion mit *p*-Nitrobenzoesäure lieferte den invertierten Ester in 99 % Ausbeute, welcher anschließend zu Alkohol **71** verseift wurde. Der invertierte Alkohol **71** wurde anschließend in den Methylether **72** überführt. Die Reaktionsschritte werden später im weiteren Verlauf dieses Kapitels genauer erläutert.



Schema 21: Testsequenz zur Darstellung des invertierten Alkohol **71** mit anschließender *O*-Methylierung. Reaktionsbedingungen: a) i: 2,6-Lutidin, TESOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, *quant.*; ii: Zn, PbI₂, CH₂I₂, TiCl₄, THF, 0 °C/Rt, 3 h, 64 %; b) i: *p*-Nitrobenzoesäure, PPh₃, DEAD, PhMe, Rt, 40 min; ii: K₂CO₃, H₂O, MeOH, Rt, 18 h, 88 % über zwei Stufen; c) Protonenschwamm[®], Me₃OBF₄, CH₂Cl₂, 2.5 h, Rt, 93 %.

Um die Synthese des geplanten Kohlenstoffgerüsts von Ostfragment **42** abzuschließen, wurde hier die Idee verfolgt, zuerst die endständige Alkinfunktion einzuführen und anschließend chemoselektiv mittels einer Ozonolyse die Ketofunktion an C-5 einzuführen. Dazu wurde analog zu Ostfragment **41** die Schutzgruppe an C-7 entfernt, die den primären Alkohol **73** lieferte (vgl. Schema 22). Dieser konnte dann in 67 % Ausbeute zum Aldehyd oxidiert werden. Die anschließende Alkylierung unter basischen Bedingungen mit dem BESTMANN-OHIRA Reagenz (**56**) zu Alkin **74** gelang allerdings nicht (vgl. Schema 22).

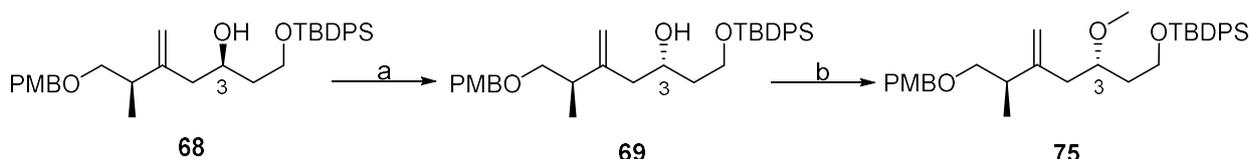


Schema 22: Darstellung von Alkin **74**. Reaktionsbedingungen: a) DDQ, pH7-Puffer, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 64 %; b) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C/Rt, 1 h, 67 %; c) **56**, K₂CO₃, MeOH, Rt, 1 h.

Diese Syntheseroute wurde deshalb nicht weiter verfolgt. Stattdessen sollte die Ozonolyse vor Einführung der Alkinfunktion stattfinden. Die erfolgreich erprobte Sequenz der Invertierung der Hydroxygruppe an C-3, sowie die anschließende *O*-Methylierung wurden nun an Homoallylalkohol **68** angewandt.

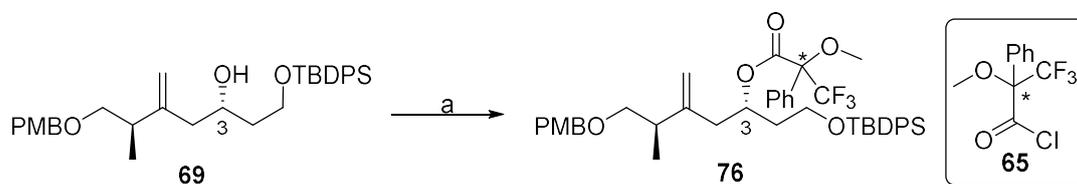
Der Homoallylalkohol **68** wurde dazu der MITSUNOBU-Reaktion unterzogen und der resultierende Ester unter Bildung des Alkohols **69** verseift.⁶⁰

Die MITSUNOBU-Reaktion mit *p*-Nitrobenzoesäure lieferte den invertierten Ester in 99 % Ausbeute. Die Nitro-substituierte Benzoesäure erhöht die Azidität, welches sich als vorteilhaft für MITSUNOBU-Reaktionen erwiesen hat. Denn dadurch fungiert die Carbonsäure als besseres Nukleophil, was in der exzellenten Ausbeute deutlich wird. Die anschließende Verseifung mit K₂CO₃ in wässrigem Methanol lieferte den invertierten Alkohol **69** in einer Ausbeute von 87 % über zwei Stufen (vgl. Schema 23). Der freie, invertierte Alkohol **69** wurde anschließend mit MEERWEIN-Salz und Protonenschwamm[®] in den Methylether **75** überführt.



Schema 23: MITSUNOBU-Reaktion und anschließende *O*-Methylierung zur Darstellung des invertierten Alkohols **69**. Reaktionsbedingungen: a) i: *p*-Nitrobenzoesäure, PPh₃, DEAD, PhMe, Rt, 40 min; ii: K₂CO₃, H₂O, MeOH, RT, 18 h, 87 % über zwei Stufen; b) Protonenschwamm[®], Me₃OBF₄, CH₂Cl₂, 2.5 h, Rt, 93 %.

Die Verifizierung der Stereokonfiguration an C-3 wurde wiederum mithilfe der MOSHER-Methode durchgeführt. Dazu wurde der Alkohol **69** mit beiden enantiomerenreinen MOSHER-Säurechloriden **65** umgesetzt (vgl. Schema 24).⁵⁹



Schema 24: Darstellung des MOSHER-Esters **76**. Reaktionsbedingungen: a) **65**, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, 16 h, RT, 89 %.

Die Analyse der absoluten Konfiguration des Alkohols erfolgte über die Differenz der chemischen Verschiebungen in den ¹H-NMR-Spektren. Diese konnte für Alkohol **69** als *S* festgelegt werden (vgl. Abb. 20). Die Reste R¹ und R² in Abb. 7 lassen sich über SR > 0 = R¹ und SR < 0 = R² zuordnen. Über diese Analyse konnte der Erfolg der MITSUNOBU-Inversion am sekundären Alkohol bestätigt werden.⁵⁹

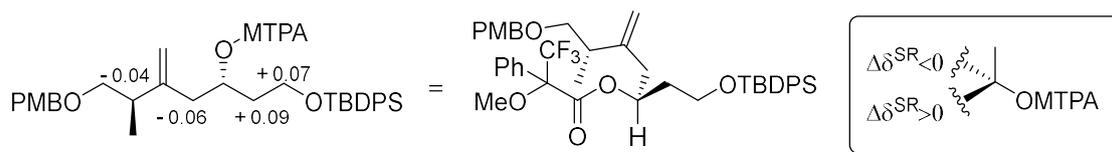
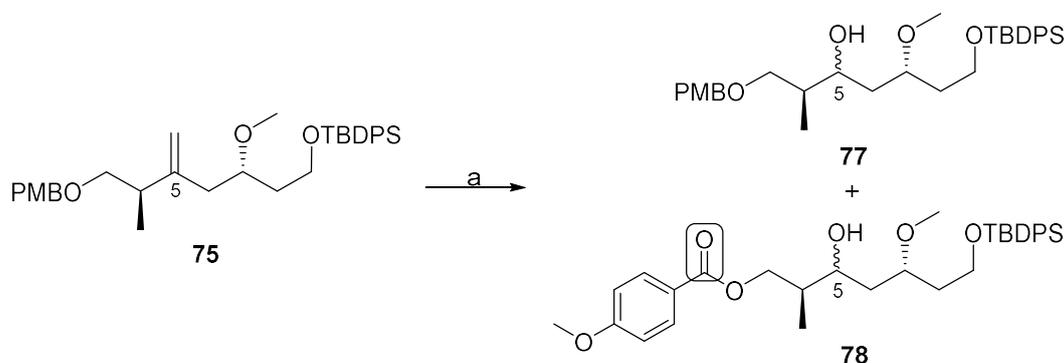


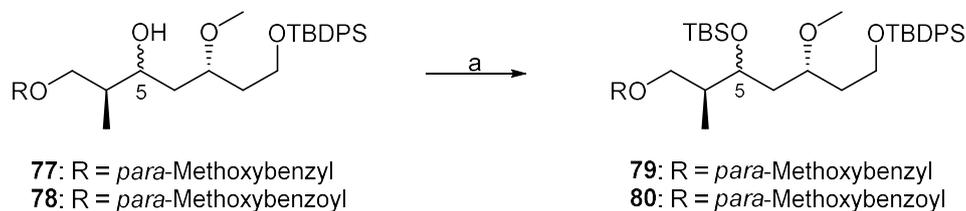
Abb. 20: MOSHER-Ester **76**, Differenzbildung nach der Formel $\Delta\delta = \delta(S) - \delta(R)$ (ppm).

Das 1,1-disubstituierte Alken, lokalisiert an C-5 in **75**, wurde durch eine Sequenz bestehend aus Ozonolyse und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid in die epimeren Alkohole **77** überführt. Während der Ozonolyse entstand neben dem Alkohol **77** auch der Ester **78**, bei dem zusätzlich die Methylengruppe der PMB-Schutzgruppe oxidiert wurde. Der Alkohol **77** und der Ester **78** wurden in einer Ausbeute von 65 % in einem Verhältnis von 1:1 erhalten (vgl. Schema 25).



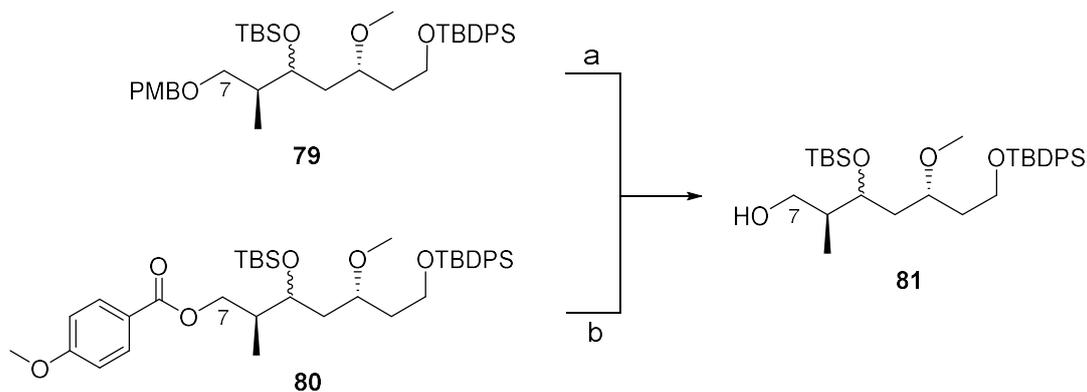
Schema 25: Ozonolyse und anschließende Reduktion von Alken **75**. Reaktionsbedingungen: a) i) O₃, CH₂Cl₂/MeOH (8/5), -78°C; ii) NaBH₄, -78°C /Rt, 3 h, 65 %.

Die beiden Verbindungen konnten nicht per säulenchromatographischer Reinigung voneinander getrennt werden. Aus diesem Grund wurde die anschließende Silylschätzung der freien Hydroxygruppe an C-5 mit dem Gemisch aus Alkohol **77** und Ester **78** durchgeführt. Die Silylether **79** und **80** wurden in einer Ausbeute von 95 % erhalten (vgl. Schema 26).



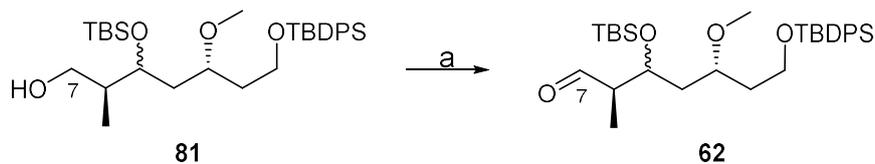
Schema 26: Überführung der Alkohole **77** und **78** in die Silylether **79** und **80**. Reaktionsbedingungen: a) TBSCl, Imidazol, DMF, Rt, 24 h, 95 %.

Um die Synthese des geplanten Kohlenstoffgerüsts in Ostfragment **42** abzuschließen, sollte analog zu Ostfragment **41**, die Schutzgruppe an C-7 entfernt werden, um den primären Alkohol **81** zu erhalten (vgl. Schema 27). Die Silylether **79** und **80** konnten via säulenchromatographischer Reinigung getrennt werden und die PMB-Schutzgruppe von Verbindung **79** oxidativ und die Benzoyl-ähnliche Schutzgruppe unter leicht basischen Bedingungen entfernt werden (vgl. Schema 27). Da das stereogene Zentrum von Alkohol **81** später durch Oxidation zum Keton aufgelöst wird, wurde die Synthese mit dem Gemisch beider Epimere fortgesetzt.



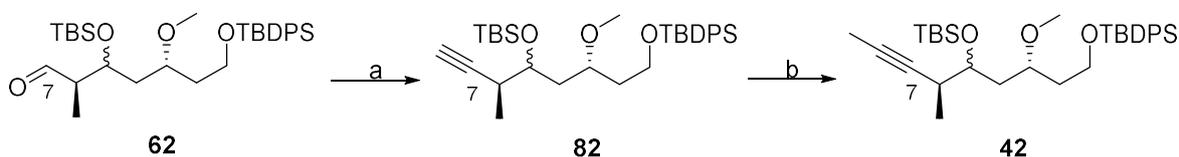
Schema 27: Entschützung der Silylether **79** und **80** in die epimeren Alkohole **81**. Reaktionsbedingungen: a) DDQ, pH7-Puffer, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 83 %; b) K₂CO₃, MeOH, Rt, 48 h, 95 %.

Anschließend wurde der Alkohol **81** mittels DESS-MARTIN-Periodinan Oxidation in den Aldehyd **62** in einer Ausbeute von 69 % überführt (vgl. Schema 28).



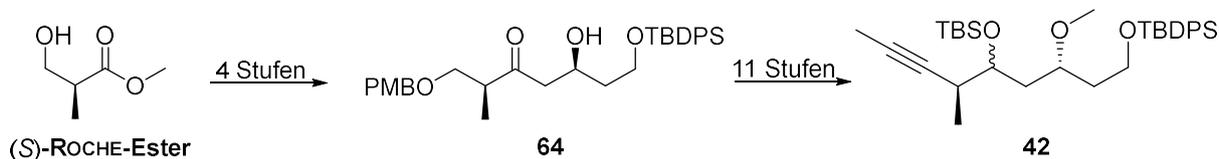
Schema 28: Oxidation von Alkohol **81**. Reaktionsbedingungen: a) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C/Rt, 1 h, 69 %.

Die Einführung des Alkins an C-7 wurde über die in Kapitel 3.3.2 etablierte, modifizierte SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung durchgeführt. Aldehyd **62** wurde unter basischen Bedingungen mit dem BESTMANN-OHIRA Reagenz (**56**) umgesetzt und das erhaltene Alkin **82** wurde anschließend durch Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und anschließender Umsetzung mit Methyljodid endständig methyliert. Das Alkin **42** konnte in einer Ausbeute von 43 % über zwei Stufen erhalten werden (vgl. Schema 29).



Schema 29: Alkylierung via OHIRA-BESTMANN-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) **56**, K₂CO₃, MeOH, Rt, 1 h, 59 %; b) MeI, *n*-BuLi, THF, -20 °C/ Rt, 4 h, 72 %.

Ausgehend von (*S*)-ROCHE-Ester (**63**), wurde das desmethylierte Ostfragment **42** in 15 Stufen (längste lineare Sequenz) synthetisiert (vgl. Schema 30).

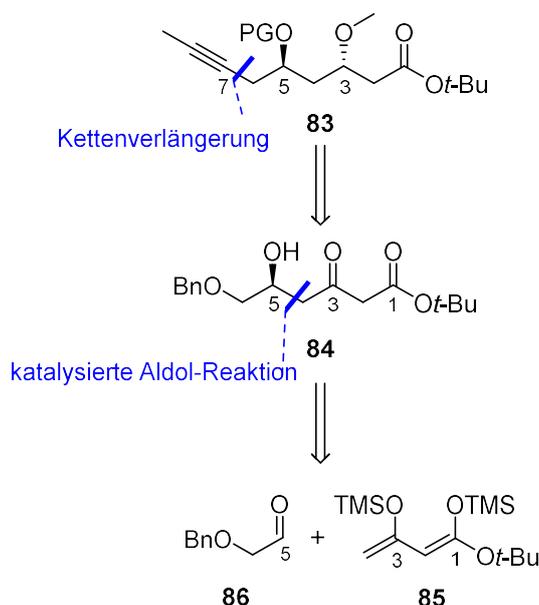


Schema 30: Übersicht der Synthese von Ostfragment **42**.

4.5 Zweifach desmethyliertes Ostfragment 43

4.5.1 Retrosynthetische Analyse

Im Folgenden ist die retrosynthetische Analyse des zweifach-desmethylierten Ostfragments **43** veranschaulicht (vgl. Schema 31). Die Struktur dieses Ostfragments wurde in Bezug auf die ursprünglich geplante Struktur in Kapitel 4.2 geändert. Statt auf dem Ostfragment **43**, mit der an C-1 geschützten, primären Hydroxyfunktion, wird die Retrosynthese auf dem *tert*-Butylester **83** aufgebaut (vgl. Schema 31).



Schema 31: Retrosynthetische Analyse zu dem Ostfragment **83**.

Ostfragment **83** soll durch eine enantioselektive, katalysierte Aldol-Reaktion aus Disilylether **85** und Aldehyd **86** erhalten werden. Die Stereokonfiguration an C-3 des gebildeten Aldolproduktes **84** soll über die etablierte *anti*-selektive Reduktion von β -Hydroxyketonen generiert werden.

4.5.2 Synthese des zweifach desmethylierten Ostfragments 83

Die Synthese des zweifach desmethylierten Ostfragments **83** wurde in Anlehnung an eine von EVANS *et al.* publizierte Arbeit mittels einer MUKAIYAMA-ähnlichen Aldoladdition erreicht. Die in dieser Publikation beschriebene Aldoladdition nutzt einen Kupfer-Katalysator der einen chiralen Pybox-Liganden enthält. Aus zwei achiralen Vorläufer-Molekülen entsteht dabei ein Aldolprodukt mit hoher Enantioselektivität (92-99 % *ee*).⁶³ Laut EVANS *et al.* ist ein chelatisierendes Substrat notwendig, um dieses hohe Maß an Selektivität in dieser katalytisch

geführten Aldolreaktion zu erreichen. Für die Aldolreaktionen wurden verschiedene Silylketene mit 2-(Benzyloxy)acetaldehyd (**86**) umgesetzt.⁶³

Die Koordination des Aldehyds **86** an den Kupfer(II)-Katalysator **87** liefert einen fünfgliedrigen Komplex **A** (vgl. Abb. 21), bei dem der nukleophile Angriff von der *si*-Seite bevorzugt ist und dadurch die ausgeprägte Enantioselektivität gewährleistet wird.

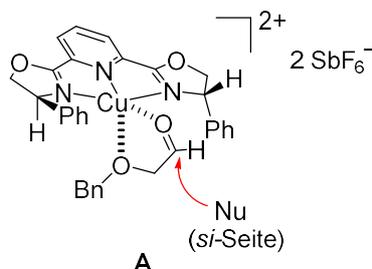


Abb. 21: Postulierter Komplex **A** und bevorzugte Orientierung des nukleophilen Angriffs.⁶³

Um bereits das gesamte Kohlenstoffgerüst des Ostfragments **83** per Aldoladdition aufzubauen, würde die Kupplung, mit dem um eine Methyleneinheit verlängerten, Benzyl-geschützten Propionaldehyd (**88**) eine Alternative darstellen. Bei der Kettenverlängerung des Aldehyds wurde allerdings ein Verlust der Stereokontrolle während der Reaktion beobachtet, der auf die sterische Hinderung bei der Ausbildung des Übergangszustands zurückzuführen sein sollte. Bei dem nun gebildeten sechsgliedrigen Übergangszustand kann es möglicherweise durch Einstellung der Sessel- (**B**) oder Twist-Konformation (**C**) zu sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Benzylrest und dem Phenylrest des Pybox-Liganden kommen, welche im Verlust der Selektivität resultiert (vgl. Abb. 22). Aus diesem Grund wurde die Syntheseroute mit 2-(Benzyloxy)acetaldehyd (**86**) verfolgt, die eine Kettenverlängerung nach Erhalt des Aldolprodukts umfasst.

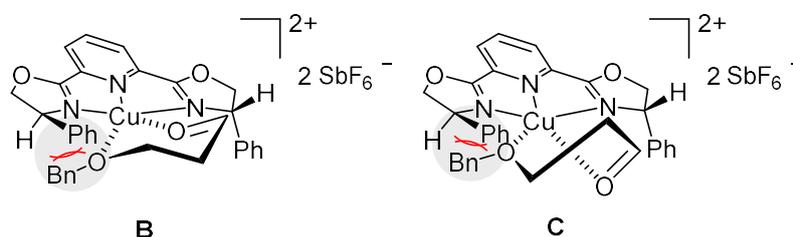
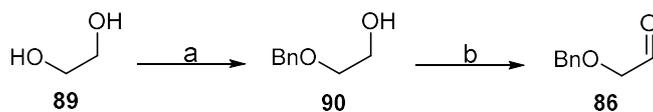


Abb. 22: Hypothetische sechsgliedrige Übergangszustände bei der Koordination von 3-(Benzyloxy)-Propionaldehyd (**88**) an den Kupfer(II) Katalysator **87** (Sessel- (**B**) und Twist-Konformation (**C**)) und die daraus resultierenden sterischen Wechselwirkungen (rot).

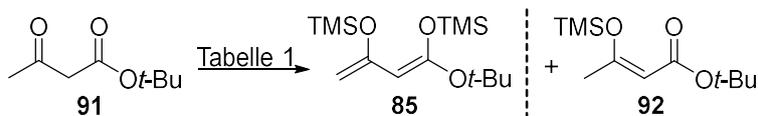
Aldehyd **86** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem Ethylenglycol (**89**) dargestellt. Diol **89** wurde mit Benzylbromid in den monogeschützten Benzylether **90** überführt und die

verbliebende primäre Alkoholfunktion anschließend unter SWERN-Bedingungen zum Aldehyd **86** oxidiert (vgl. Schema 32).^{64, 65}



Schema 32: Darstellung des Benzyl-geschützten Aldehyds **86** ausgehend von Ethylenglycol (**89**). Reaktionsbedingungen: a) BnBr, NaH, TBAI, THF, 0 °C/Rt, 40 %; b) DMSO, (COCl)₂, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C/Rt, 53 %.

Disilylether **85** sollte nach EVANS *et al.* aus *tert*-Butyl-Acetoacetat (**91**) basenkatalysiert mit Trimethylsilylchlorid dargestellt werden (vgl. Schema 33).⁶³ Dabei stellte sich die Reinigung des Produkts als schwierig heraus und war auch bei Verwendung unterschiedlicher Destillationsverfahren nicht erfolgreich (vgl. Tabelle 1). Als ein weiteres Problem erwies sich die zweifache Silylierung und Bildung der Dieneinheit. Es wurde zunächst überwiegend das monosilylierte Produkt **92** erhalten. Erst durch Erhöhung der Basen-Äquivalente (vgl. Eintrag 5, Tabelle 1) konnte vollständiger Umsatz und Bildung des disilylierten *tert*-Butylester **85** erreicht werden.



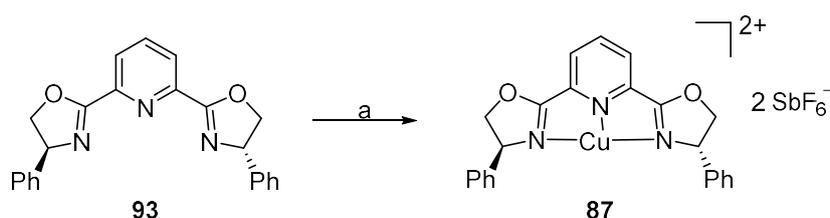
Schema 33: Zweifache Silylierung von *tert*-Butyl-acetoacetat (**91**) zu Disilylether **85**, sowie Entstehung des unerwünschten einfach-silylierten Nebenprodukts **92**. Reaktionsbedingungen: s. Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht über die Reaktionsbedingungen, die Reinigungsmethoden sowie Isolierung des Produkts (LM = Lösemittel, T = Temperatur)

#	Edukt	LM	T	Base	TMS-Cl	Reinigung	Produkt
1	91	CPME	0 °C /RT	1.4 Äq. NaH 1.4 Äq. NaHMDS	2.4 Äq.	Kugelrohr- Destillation	92, 85 nicht isoliert
2	91	CPME	0 °C /RT	1.4 Äq. NaH 1.4 Äq. NaHMDS	2.4 Äq. frisch destilliert	Destillation	92, 85 nicht isoliert
3	91	CPME	0 °C /RT	1.4 Äq. NaH	1.2 Äq. frisch destilliert	/	85 nicht isoliert
4	91	CPME	0 °C /RT	2.8 Äq. NaHMDS	3.0 Äq. frisch destilliert	/	92, 85 nicht isoliert
5	91	CPME	0 °C /RT	2.8 Äq. NaH 1.4 Äq. NaHMDS	2.4 Äq. frisch destilliert	/	85 nicht isoliert

Da sich die Reinigung des Disilylethers **85** als schwierig herausstellte und nur mit sehr geringen Ausbeuten gelang, wurde Produkt **85** ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

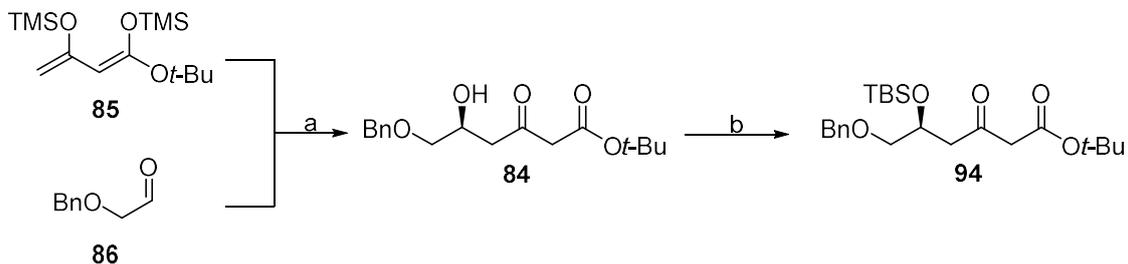
Der Kupfer(II)-Katalysator **87** wurde aus dem (*S,S*)-(Ph-pybox)-Liganden **93** mit Kupfer(II)-Chlorid und Silber-Hexafluoroantimonat dargestellt (vgl. Schema 34).⁶³



Schema 34: Darstellung des Kupfer(II)-Katalysator **87**.⁶³ Reaktionsbedingungen: a) CuCl₂, AgSbF₆, CH₂Cl₂, Rt, 4 h, *quant.*

Der Katalysator **87** wurde als klare blaue Lösung in Dichlormethan erhalten und direkt für die Aldoladdition von Disilylether **85** und Aldehyd **86** verwendet. Das Aldoladdukt **84** konnte via LC-MS nachgewiesen werden. Auch hier stellte sich die Reinigung per Destillation oder Säulenchromatographie als problematisch heraus. Aldoladdukt **84** konnte nicht isoliert werden. Deswegen wurde durch die Einführung einer TBS-Schutzgruppe die Stabilität der Hydroxyfunktion an C-5 erhöht und gleichzeitig die Polarität des Produkts herabgesetzt. Anschließend konnte das Aldoladdukt säulenchromatisch gereinigt werden. Das

TBS-geschützte Produkt **94** wurde in einer Ausbeute von 19 % über drei Stufen erhalten (vgl. Schema 35).



Schema 35: MUKAIYAMA-analoge Aldoladdition zwischen Disilylether **85** und Aldehyd **86** und anschließende TBS-Schützung. Reaktionsbedingungen: a) **87**, CH₂Cl₂, -78 °C, 1.5 h; b) TBS-OTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 4 h, 19 % über drei Stufen.

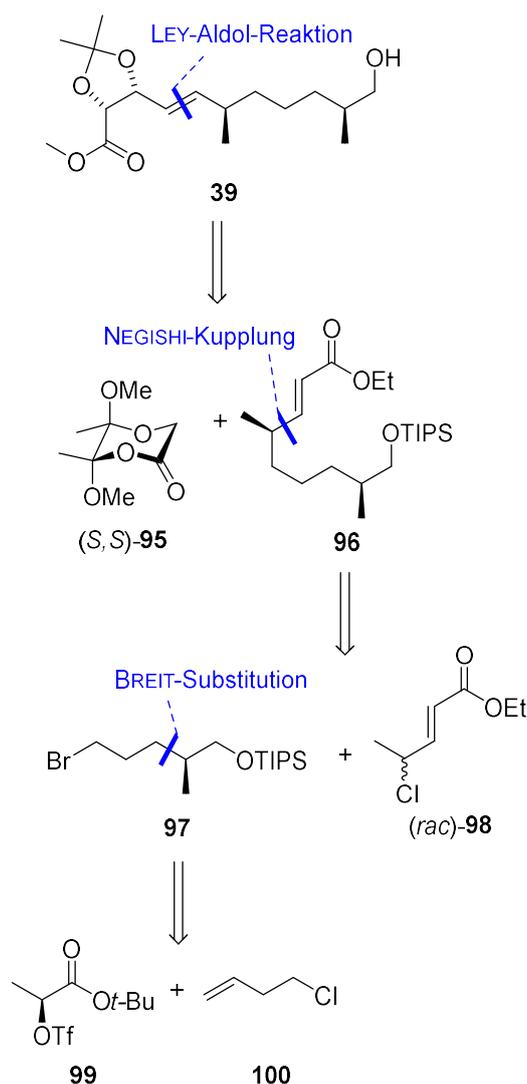
Nach der erfolgreichen Isolierung des Produkts wurde der Drehwert bestimmt, um möglichst frühzeitig eine Racematbildung auszuschließen.

Für Alkohol **84** wurde der optische Drehwert mit $[\alpha]_D^{25} = + 6.0^\circ$ ($c = 0.1$, CH₂Cl₂) bestimmt und für den TBS-geschützten Alkohol **94** mit $[\alpha]_D^{25} = + 0.3^\circ$ ($c = 0.8$, CH₂Cl₂).

4.6 Westfragment 39

4.6.1 Vorarbeiten und Retrosynthese

Die Synthese des Westfragments **39** wurde bereits von T. SCHMIDT im Rahmen der Totalsynthese von Carolacton (**1**) ausgearbeitet. Die retrosynthetische Analyse der wichtigsten Schritte dieser Synthese ist in Schema 36 zusammengefasst.^{14, 37}

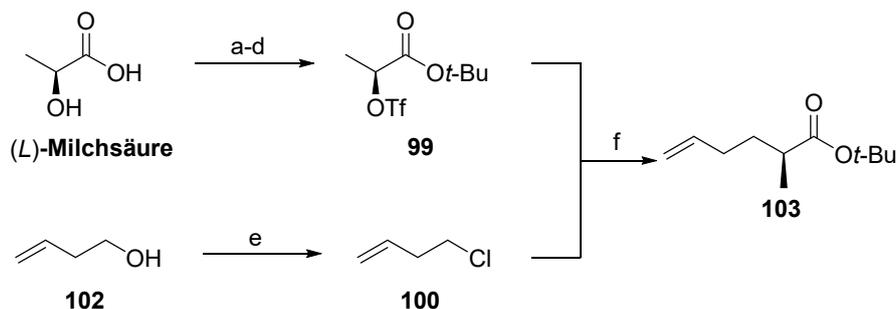


Schema 36: Retrosynthese des Westfragments **39** nach T. SCHMIDT.^{14, 37}

Das Westfragment **39** wurde aus dem chiralen Diacetal **(S,S)-95** und dem aus Ester **96** abgeleiteten Aldehyd mittels einer LEY-Aldolreaktion aufgebaut. Eine stereokonvergente NEGISHI-Kupplung zwischen dem Bromid **97** und dem racemischen Allylchlorid **(rac)-98** führte zu Ester **96**. Das Alkylbromid **97** wurde durch eine S_N2 -Substitution nach BREIT *et al.* aus Triflat **99** und dem Homoallylchlorid **100** aufgebaut.

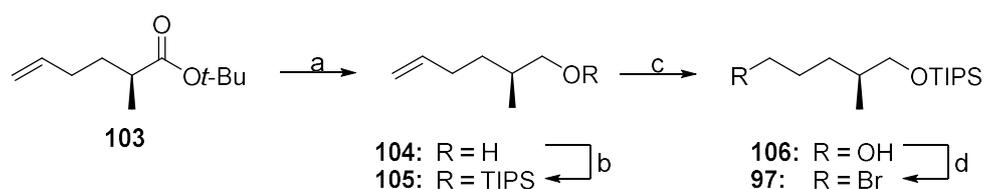
4.6.2 Synthese des natürlichen Westfragments 39

Ausgehend von (*L*)-Milchsäure (**101**) wurde das Triflat **99** über vier Stufen nach einem von BREIT *et al.* beschriebenen Protokoll synthetisiert.⁶⁶ Homoallylalkohol **102** wurde zunächst in das entsprechende Chlorid **100** umgesetzt und anschließend mittels einer Zink-katalysierten GRIGNARD-Reaktion mit dem Triflat **99** in den *tert*-Butylester **103** überführt (vgl. Schema 37).^{66, 67}



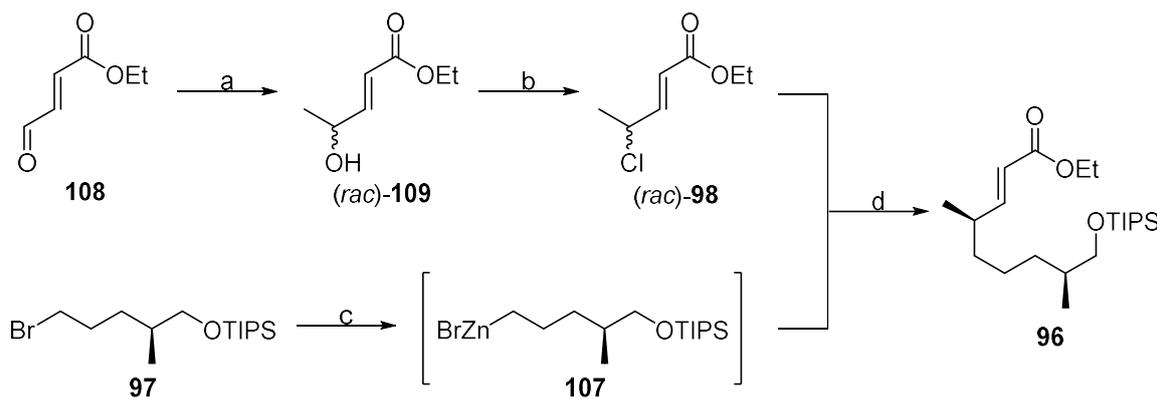
Schema 37: GRIGNARD-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) AcCl, AcOH, 0 °C/Rt, 16 h, 60 %; b) *t*-BuOH, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C/Rt, 16 h, 72 %; c) K₂CO₃, H₂O/MeOH (3/2), 0 °C, 45 min, 67 %; d) Tf₂O, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 92 %; e) SOCl₂, Pyridin, 0 °C/Rückfluss, 5 h, 90 %; f) i: **100**, Mg, I₂, Et₂O, Rückfluss, 30 min, ii: ZnCl₂, THF, -10 °C, 16 h, 81 %.

Die Reduktion des *tert*-Butylesters **103** lieferte den primären Alkohol **104**, welcher anschließend als TIPS-Ether geschützt wurde. Die terminale Doppelbindung wurde durch Ozonolyse gefolgt von einer reduktiven Aufarbeitung in den entsprechenden Alkohol **106** überführt. Nach APPEL-Reaktion wurde das Bromid **97** erhalten (vgl. Schema 38).



Schema 38: Darstellung des Bromids **97**. Reaktionsbedingungen: a) LiAlH₄, Et₂O, 0 °C/Rt, 1.5 h; b) TIPSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, Rt, 16 h, 90 % über zwei Stufen; c) i: O₃, CH₂Cl₂/MeOH (8/5), -78 °C, ii: NaBH₄, -78 °C /Rt, 3 h, 84 %; d) CBr₄, PPh₃, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, Rt, 20 h, 84 %.

Der Schlüsselschritt der Westfragmentsynthese fußte auf einer Nickel-katalysierten NEGISHI-Kupplung und nutzte das Protokoll von FU *et al.* Bromid **97** wurde in die entsprechende Organozink-Verbindung **107** überführt und mit dem racemischen Allylchlorid (*rac*)-**98** enantiokonvergent gekuppelt (vgl. Schema 39).^{68, 69}



Scheme 39: NEGISHI-FU-Kupplung; Reaktionsbedingungen: a) MeMgBr, Et₂O, -78 °C/0 °C, 7 h, 79 %; b) NCS, PPh₃, CH₂Cl₂, -20 C/0 °C, 2 h, 84 %; c) Zn, I₂, DMA, 70 °C, 15 h; d) i: NiCl₂·glyme, (S)-BnCH₂-PyBox **110**, NaCl, DMA/DMF (1/1), 40 °C, 30 min, ii: (rac)-**98**, **107**, -5 °C, 23 h, 32 %, *dr* > 10:1.

Die gewünschte Zielverbindung **96** wurde lediglich in einer Ausbeute von 32 % erhalten. Das Diastereomerenverhältnis von 10:1 für das gewünschte Isomer stimmte mit den Beobachtungen der vorherigen Arbeiten überein. Die Stereoinduktion erfolgte dabei durch den kommerziell erhältlichen PyBox-Liganden **110** (vgl. Abb. 23).

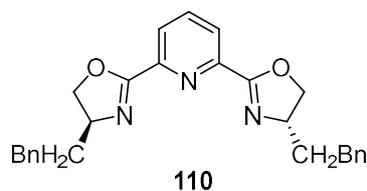
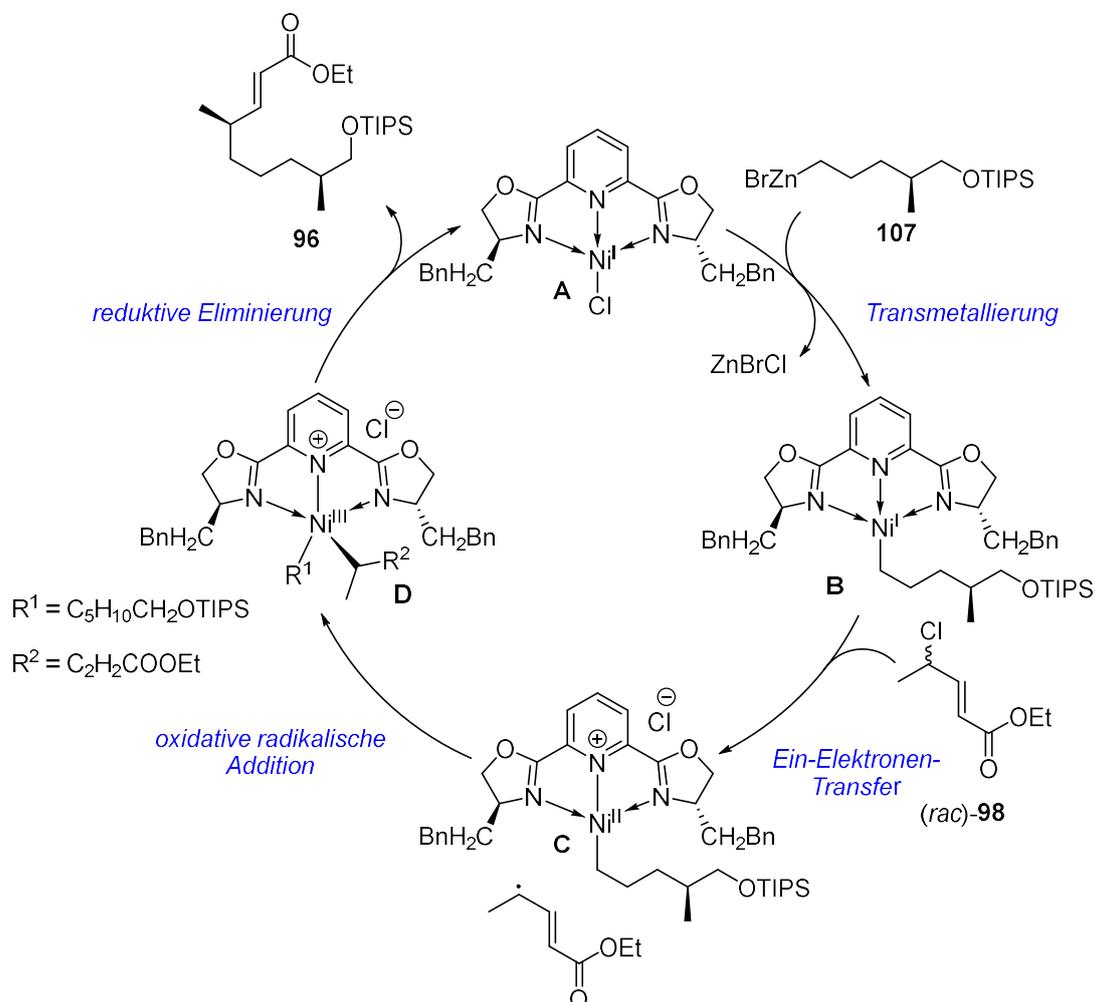


Abb. 23: Kommerziell erhältlicher (S)-BnCH₂-PyBox-Ligand **110**.

Bei der hier gezeigten NEGISHI-Kupplung handelt es sich um eine Nickel-katalysierte Alkyl-Alkyl-Kupplung.⁷⁰ Mithilfe des dreizähligen Py-Box-Liganden **110** erfolgt die Kupplung stereokontrolliert und im vorliegenden Fall enantiokonvergent. Aufgrund des radikalisch verlaufenden Reaktionsweges spielt demnach die absolute Konfiguration des eingesetzten Allylchlorids keine Rolle, und es kann auch ein racemisches Gemisch eingesetzt werden. Die Stereoinformation des C₂-symmetrischen Liganden wird während der oxidativen Addition auf den Alkylsubstituenten übertragen. Zusätzlich wird die unerwünschte β -Hydrid-Eliminierung unterdrückt.^{68, 69}

Der Mechanismus ist, in Anlehnung an einen publizierten Katalysezyklus unter Verwendung des ebenfalls dreizähligen Terpyridin-Liganden, in Schema 40 gezeigt.⁶⁸ Der erste Schritt beschreibt die Transmetallierung wobei der Alkyl-Rest der Organozink-Spezies auf die katalytisch aktive Nickel-(I)-Spezies **A** übertragen wird. Anschließend wird der Nickel-(I)-Alkyl-Komplex **B** durch einen Ein-Elektronen-Transfer oxidativ in die Nickel-(II)-Spezies **C** überführt. Dabei wird ein sekundäres Alkyl-Radikal generiert, welches sich in der Nähe des

Metallzentrums befindet. Durch die oxidative radikalische Addition des Alkyl-Radikals wird der Nickel-(III)-Komplex **D** ausgebildet. Eine reduktive Eliminierung führt zur Regeneration der Katalysator-Spezies **A** und schließlich zur Bildung der Kupplung zweier sp³-Zentren.



Schema 40: Postulierter Katalysezyklus der Nickel-katalysierten Alkyl-Alkyl-NEGISHI-Kupplung unter Verwendung des chiralen PyBox-Liganden **110**.

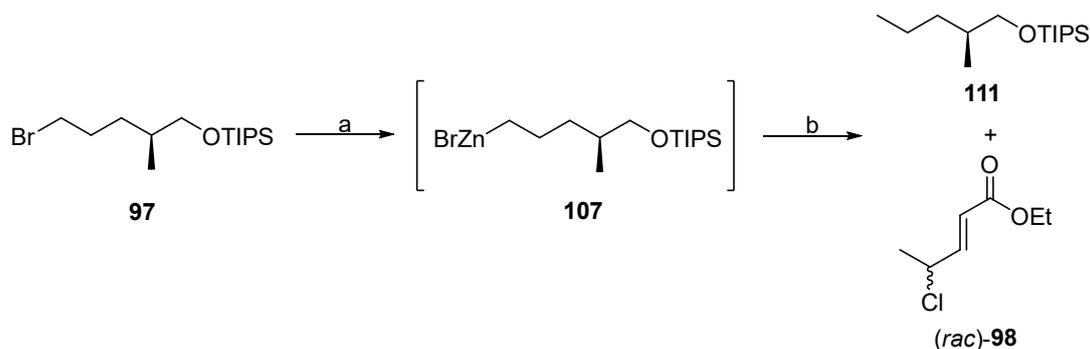
Aufgrund der geringen Ausbeute von 32 % sollte die Kupplung wiederholt werden, um ausreichend Material des Westfragments **39** für die spätere Kupplungsreaktion mit den Ostfragmenten **41 - 43** zur Verfügung zu haben. Die NEGISHI-Kupplung wurde nach T. SCHMIDT unter den in Schema 41 etablierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Zusätzlich wurde das Bromid **97** vor Einsatz in der Insertionsreaktion für 1 h bei 100 °C am Hochvakuum in einer Kugelrohr-Destillationsapparatur evakuiert und das Allylchlorid (*rac*)-**98** wurde vor der Kupplungsreaktion frisch destilliert. Das Natriumchlorid wurde vor dem Einsatz in der Reaktion sehr fein gemörsert und für 24 h bei 120 °C ebenfalls im Hochvakuum getrocknet.

Für die Insertionsreaktion wurde ein Schlenk-Finger in der *Glovebox* mit Zinkpulver befüllt und dieses wurde unter Hochvakuum für 1 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen des Gemisches auf Raumtemperatur wurden entgastes Dimethylacetamid und Iod hinzugefügt. Nach Entfärben der Lösung wurde das getrocknete Bromid **97** hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde fest verschlossen für 15 h bei 70 °C intensiv gerührt. Die entstandene Organozink-Verbindung **107** wurde direkt in der darauffolgenden Kupplungsreaktion eingesetzt.^{37, 69}

Für die Kupplung wurde ein Schlenkfinger in der *Glovebox* mit Nickel(II)chlorid·glyme, dem (*S*)-BnCH₂-PyBox-Liganden **110** und dem getrockneten, fein gemörserten Natriumchlorid befüllt und in einem 1:1 Gemisch bestehend aus entgastem Dimethylacetamid und Dimethylformamid gelöst und bei 40 °C für 30 min gerührt. Nach Abkühlen des Gemisches auf Raumtemperatur wurde (*rac*)-**98** hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf -5 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde die Organozink-Verbindung **107** mithilfe einer Spritze hinzugeführt und das Gemisch wiederum fest verschlossen bei -5 °C für 23 h gerührt.^{37, 69}

Auch bei Wiederholung der Reaktion mit unterschiedlichen Ansatzgrößen (0.1 mmol – 2.9 mmol) konnte unter diesen etablierten Bedingungen entweder kein Produkt oder die Zielverbindung **96** nur in sehr niedriger Ausbeute erhalten werden.

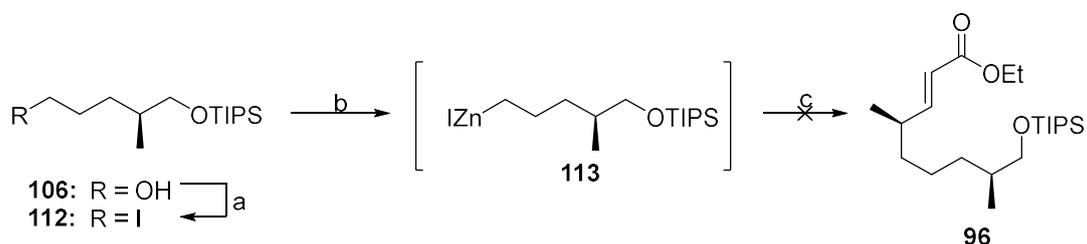
Da die Reaktion im Wesentlichen zu einer Reisolation des Startmaterials (*rac*)-**98** und der Verbindung **111** führte (vgl. Schema 41), wurde die Insertionsreaktion als erfolgreich nachgewiesen und der Fehler in der Kupplungsreaktion gesucht.



Schema 41: Insertionsreaktion; Reaktionsbedingungen: a) Zn, I₂, DMA, 70 °C, 15 h; b) i: NiCl₂·glyme, (*S*)-BnCH₂-PyBox **110**, NaCl, DMA/DMF (1/1), 40 °C, 30 min, ii: (*rac*)-**98**, **107**, -5 °C, 23 h.

Das Reagenz Nickel(II)chlorid·glyme stellte in der Arbeit von T. SCHMIDT bereits Probleme dar und wurde deshalb neu und von unterschiedlichen Anbietern käuflich erworben. Auch die Lösemittel Dimethylacetamid und Dimethylformamid wurden vor der Reaktion neu erworben. Leider führten diese Veränderungen nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute.

In einem weiteren Versuch wurde das Bromid **97** durch Iodid **112** ersetzt. Dafür wurde der Alkohol **106** zu Iodid **112** umgesetzt⁷¹ und dieses dann unter den gleichen Bedingungen wie zuvor in die entsprechende Organozink-Verbindung **113** überführt (vgl. Schema 42).



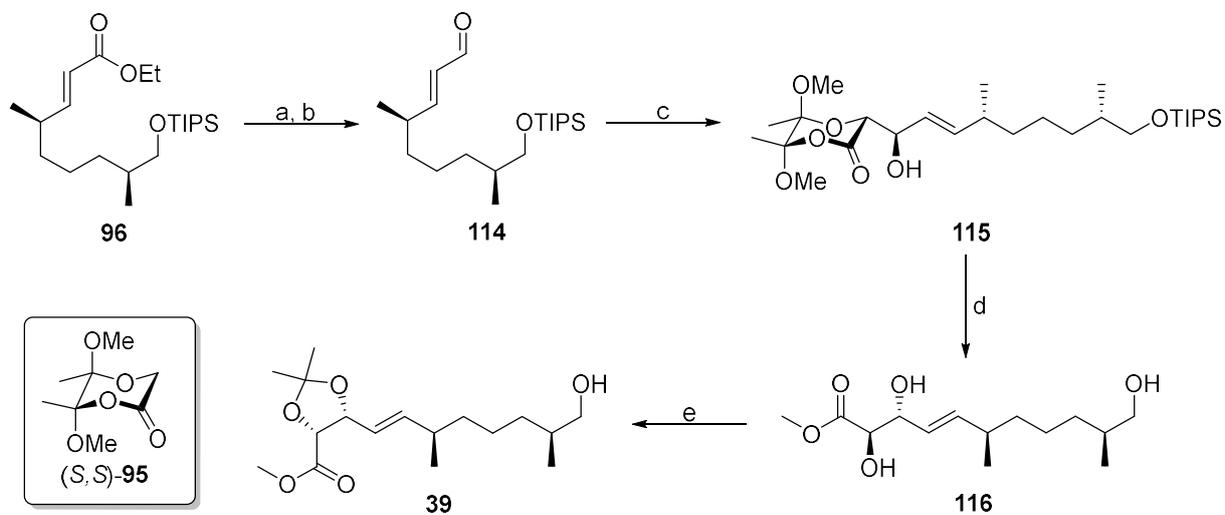
Schema 42: NEGISHI-Kupplung mit Iodid **112**; Reaktionsbedingungen: a) PPh₃, Imidazol, I₂, CH₂Cl₂, -0 °C/Rt, 14 h, 51 %; b) Zn, I₂, DMA, 70 °C, 15 h; c) i: NiCl₂·glyme, (*S*)-BnCH₂-PyBox **110**, NaCl, DMA/DMF (1/1), 40 °C, 30 min, ii: (*rac*)-**98**, **113**, -5 °C, 23 h.

Die nachfolgende NEGISHI-Kupplung lieferte auch nicht die Zielverbindung **96**, stattdessen wurde erneut das Startmaterial (*rac*)-**98** neben der Verbindung **111** zurückgewonnen.

Weitere Ansätze, in denen die Reaktionszeit auf 48 h bzw. 72 h verlängert wurde, sowie die Temperatur auf 0 °C bzw. 5 °C erhöht wurde, führten nicht zum gewünschten Erfolg. Weitere Versuche zur NEGISHI-Kupplung wurden eingestellt und die Fertigstellung des Westfragments **39** wurde mit dem bisher erhaltenen Material fortgeführt.

Für die anschließende LEY-Aldolreaktion wurde Ester **96** mit DIBAL-H zum Alkohol reduziert und danach mit Braunstein zum gewünschten Aldehyd **114** oxidiert (Schema 43). Die Umsetzung mit (*S,S*)-Butan-2,3-diacetal (**95**) lieferte den allylischen Alkohol **115** als einziges Diastereomer. Anschließend wurde unter sauren Bedingungen sowohl das Diacetal als auch der

TIPS-Ether gespalten und Triol **116** erhalten. Die Schützung des 1,2-Diols als Acetonid vervollständigte die Synthese des Westfragments **39** (vgl. Schema 43).



Schema 43: Synthese von Westfragment **39**, Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 1.5 h, *quant.*; b) MnO₂, CH₂Cl₂, Rt, 2.5 h, 95 %; c) i: *(S,S)*-**95**, LiHMDS, THF, -78 °C, 25 min, ii: **114**, -78 °C, 30 min, 66 %; d) (±) CSA, MeOH, 45 °C, 8 h, 72 %; e) i: 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH₂Cl₂, Rt, 16 h, ii. 1 M HCl, Rt, 1 h, 75 %.

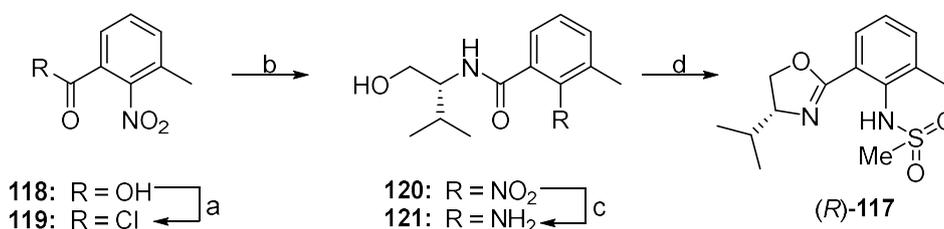
4.7 Fragmentkupplungen

4.7.1 Fragmentkupplung via NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Bedingungen

Ein weiterer Schlüsselschritt in der Darstellung der desmethylierten Carolacton-Derivate ist die Kupplung der desmethylierten Ostfragmente **41** - **43** mit den Westfragmenten **39** und **44**. Diese sollte, in Anlehnung an die erste Totalsynthese von Carolacton (**1**), durch eine asymmetrische NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion (NHK-Reaktion) erfolgen.^{14, 37, 72}

Die NHK-Reaktion ermöglicht die nukleophile, Chrom-vermittelte Addition von Alkenyl-, Alkynyl- und Aryl-Halogeniden an Aldehyde und Ketone. Zudem werden die Nickel-(II)-Salze in katalytischen Mengen eingesetzt. Die NHK-Reaktion ist vielseitig für die C-C-Bindungsknüpfung in der Naturstoffsynthese einsetzbar, da sie über ausgezeichnete Chemoselektivität und hohe Toleranz gegenüber weiteren funktionellen Gruppen verfügt. Dabei sind asymmetrische Varianten der NHK-Reaktion unter Verwendung chiraler Liganden von besonders großem Interesse.^{37, 72}

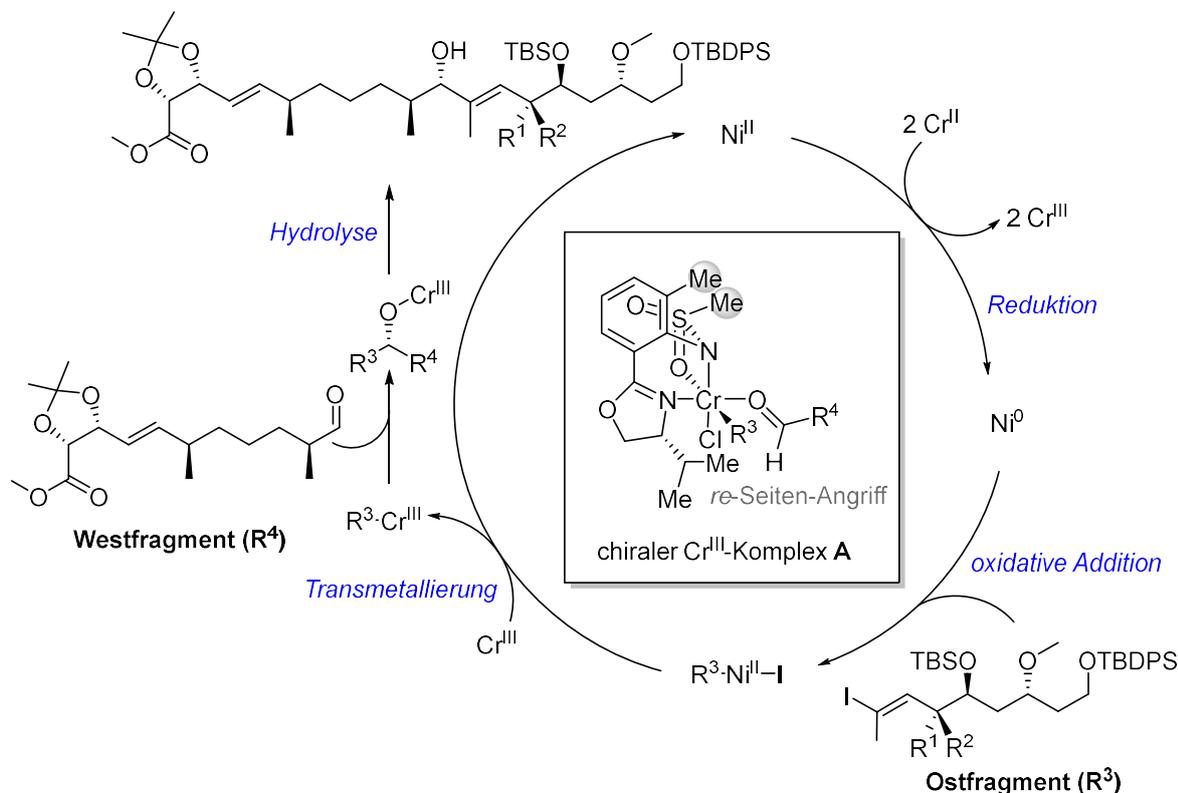
In diesem Fall konnte die Stereoselektivität durch den Einsatz des von KISHI *et al.* entwickelten, chiralen Sulfonamid-Liganden (*R*)-**117** erhöht werden.⁵⁶ Dieser konnte ausgehend von 3-Methyl-2-nitrobenzoesäure (**118**) über vier Stufen in guter Ausbeute synthetisiert werden (vgl. Schema 44).



Schema 44: Synthese des chiralen Sulfonamid-Liganden (*R*)-**117**.⁵⁶ Reaktionsbedingungen: a) DMF, (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0 °C/Rt; b) Et₃N, *D*-Valinol, CH₂Cl₂, 0 °C/Rt; c) Pd/C (10 %), THF/MeOH, Rt, 48 h; d) DMAP, MsCl, Pyridin, 0 °C, 24 h, 67 % über vier Stufen.

Der Reaktionsmechanismus der NHK-Reaktion ist am Beispiel der desmethylierten Ostfragmente in Schema 45 aufgeführt. Zunächst wird NiCl₂(dppp), der Nickel-(II)-Katalysator durch Chrom-(II)-Chlorid zur Nickel (0)-Spezies reduziert. Durch oxidative Addition inseriert diese in die Kohlenstoff-Iod-Bindung des Ostfragments. In der darauffolgenden Transmetallierung wird der Vinyl-Rest der Organonickel-Verbindung auf die Chrom-(III)-Spezies übertragen und der Nickel-(II)-Katalysator kann regeneriert werden. Durch den nukleophilen Angriff der Organochrom-Verbindung auf die Aldehydfunktion des Westfragments bildet sich eine Chrom-Sauerstoffbindung, welche zugleich die

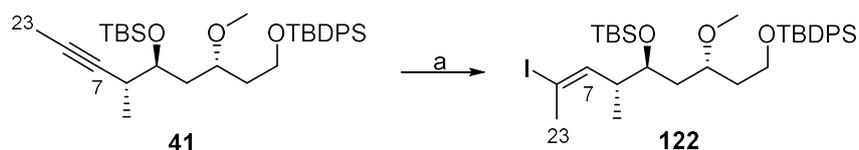
thermodynamische Triebkraft der Reaktion ist. Anschließend wird der sekundäre Alkohol durch Hydrolyse freigesetzt.²⁰



Schema 45: Mechanismus der NHK-Reaktion und der, für die Stereinduktion verantwortliche, postulierte chirale Chrom-(III)-Komplex A.^{72, 20}

Die Stereinduktion in der asymmetrischen NHK-Reaktion wird durch den chiralen Sulfonamid-Liganden (*R*)-**117** ausgeübt. Laut Untersuchungen von KISHI *et al.*^{72a} beruht der Übergangszustand auf der Bildung eines chiralen, oktaedrischen Chrom-(III)-Komplexes des Typs A. Der Sulfonamid-Ligand fungiert hier als dreizähliger Ligand und das Sauerstoffatom des Sulfonamids steht *trans* zum Vinylsubstituenten (R³) des Ostfragments. Die Koordination des Aldehyds (R⁴) des Westfragments bestimmt die Stereodifferenzierung, da sich dieser entgegen der sterisch anspruchsvollen Methylgruppen anordnet, sodass der Angriff auf die Carbonylfunktion von der *re*-Seite bevorzugt ist.^{72, 20}

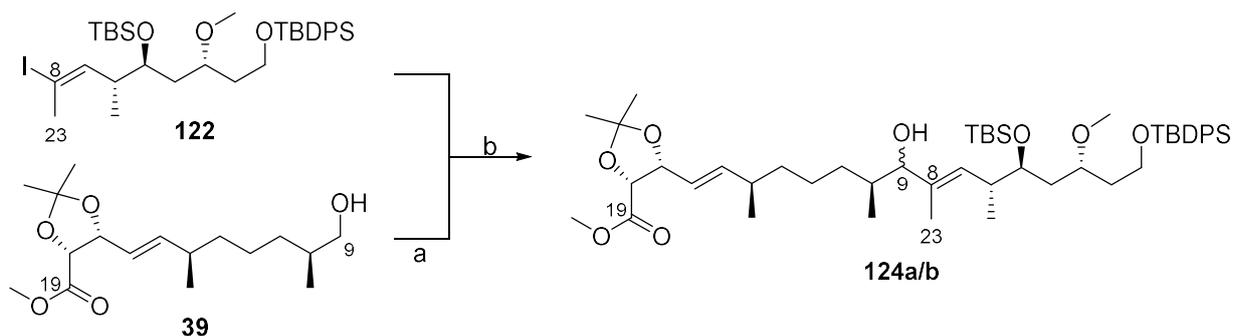
Um das Alkin **41** mit dem aus Alkohol **39** abgeleiteten Aldehyd unter NHK-Bedingungen zu kuppeln, wurde dieses einer Hydrozirkonierung unterzogen, wobei die Organozirkonium-Spezies *in situ* in das entsprechende Vinyljodid **122** überführt wurde (vgl. Schema 46).



Schema 46: Überführung des Alkins **41** in das Vinylidiod **122** via Hydrozirkonierung. Reaktionsbedingungen: a) Cp_2ZrHCl , Iod, C_6H_6 , CH_2Cl_2 , $55\text{ }^\circ\text{C}/-25\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 86 %.

Der primäre Alkohol des natürlichen Westfragments **39** wurde zunächst zum Aldehyd **123** oxidiert (vgl. Schema 47). In den vorangegangenen Arbeiten von J. AMMERMANN und T. SCHMIDT wurde die Oxidation des Alkohols unter SWERN-Bedingungen durchgeführt und lieferte den Aldehyd **123** in sehr guter Ausbeute.^{37, 20} In dem vorliegenden Fall führte die SWERN-Oxidation allerdings nicht zum gewünschten Aldehyd und die Oxidation wurde deshalb mit PDC durchgeführt.⁶⁰

Anschließend konnten Vinylidiod **122** und Aldehyd **123** der asymmetrischen NHK-Kupplung unterzogen werden und der Allylalkohol **124a/b** wurde erhalten (vgl. Schema 47).



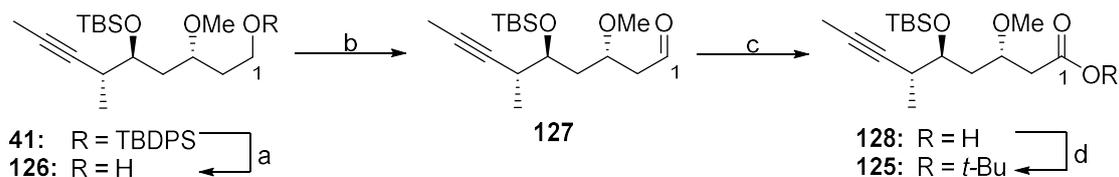
Schema 47: Darstellung von Allylalkohol **124a/b** unter NHK-Bedingungen. Reaktionsbedingungen: a) PDC, CH_2Cl_2 , Rt, 16 h, 96 %; b) CrCl_2 , $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, Protonenschwamm[®], (*R*)-**117**, MeCN, Rt, 16 h.

Die Ausbeute, so wie das Diastereomerenverhältnis der beiden epimeren Allylalkohole **124a/b** konnte zu diesem Zeitpunkt nicht eindeutig bestimmt werden. Dies sollte beim Wiederholen der Reaktion im größeren Maßstab geschehen. Als zu einem späteren Zeitpunkt ausreichend Material von Alkin **41** vorhanden war, konnte die NHK-Kupplung jedoch nicht reproduziert werden (vgl. Tabelle 2).

Eine mögliche Ursache für das Fehlschlagen der NHK-Kupplung kann die TBDPS-geschützte Hydroxyfunktion an C-1 darstellen. In den vorangegangenen Arbeiten von J. AMMERMANN und T. SCHMIDT wurde die Kupplung mit verschiedenen *tert*-Butylestern durchgeführt.^{37, 20} Alkin **41** wurde deshalb über vier Stufen in den *tert*-Butylester **125** überführt (vgl. Schema 48).

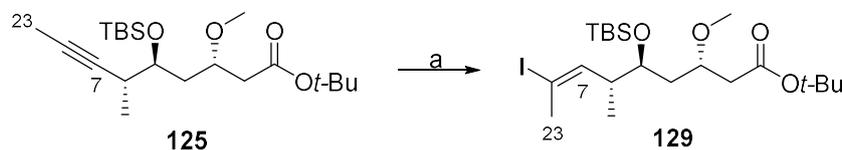
Im ersten Schritt wurde die TBDPS-Entschützung selektiv unter Erhalt der weniger stabilen TBS-Schutzgruppe durchgeführt. Dazu wurde Alkin **41** mit TBAF unter sauren Bedingungen umgesetzt und der Alkohol **126** konnte in moderater Ausbeute erhalten werden.⁷³

Anschließend wurde die freie Hydroxyfunktion an C-1 unter DESS-MARTIN-Bedingungen in die Aldehyd-Funktion überführt und durch anschließende PINNICK-Oxidation wurde die Carbonsäure **128** erhalten. Daraufhin folgte eine Veresterung unter sauren Bedingungen mit *tert*-Butyltrichloracetimidat, um den *tert*-Butylester **125** zu erhalten (vgl. Schema 48).



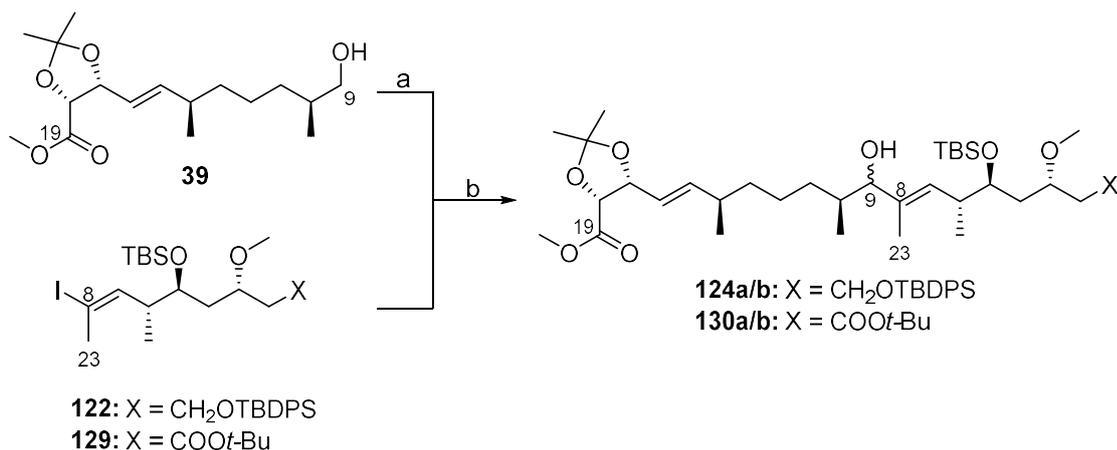
Schema 48: Synthese von *tert*-Butylester **125**. Reaktionsbedingungen: a) AcOH, TBAF, THF, 0 °C/Rt, 42 %; b) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C/Rt; c) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *tert*-BuOH, 0 °C/Rt, 1 h, *quant.* über zwei Stufen; d) *tert*-Butyltrichloracetimidat, CSA, CH₂Cl₂, 0 °C/Rt, 48 h, 29 %.

Auch die Alkin-Funktion von *tert*-Butylester **125** wurde einer Hydrozirkonierung unterzogen, um die entsprechende Organozirkonium-Spezies in das Vinyliodid **129** für die darauffolgende NHK-Kupplung zu überführen (vgl. Schema 49).



Schema 49: Überführung des *tert*-Butylesters **125** in das Vinyliodid **129** via Hydrozirkonierung. Reaktionsbedingungen: a) Cp₂ZrHCl, Iod, C₆H₆, CH₂Cl₂, 55 °C/-25 °C, 1 h, 59 %.

Die NHK-Kupplung wurde nach Erhalt des Vinyliodids **129** erneut durchgeführt (vgl. Schema 50, Tabelle 2).



Schema 50: NHK-Kupplung mit Vinylidiod **122/129** unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen: a) PDC, CH₂Cl₂, Rt, 16 h, 96 %; b) s. Tabelle 2.

Die NHK-Kupplung wurde gemäß J. AMMERMANN und T. SCHMIDT unter den in Schema 47 etablierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Das Chrom(II)-Reagenz, Protonenschwamm[®] und der (*R*)-Sulfonamid-Ligand **117** wurden in entgastem Acetonitril für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor ein Gemisch bestehend aus dem Vinylidiod, dem Aldehyd und dem Nickel(II)-Reagenz, ebenfalls in entgastem Acetonitril, hinzugegeben wurde. Dieses Reaktionsgemisch wurde dann für weitere 20 - 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.^{37, 56} Da auch mit Vinylidiod **129** unter diesen etablierten Bedingungen kein Produkt erhalten werden konnte, wurde die NHK-Kupplung unter verschiedenen alternativen Bedingungen durchgeführt (vgl. Tabelle 2). Die ersten beiden Einträge (Nr. 1 und 2) enthalten lediglich Verlängerungen der Reaktionszeiten von 24 auf 48 Stunden. Dies führte allerdings sowohl mit dem Vinylidiod **122** als auch mit dem Vinylidiod **129** nicht zu einem Umsatz und schließlich nur zu einer Reisolation des Startmaterials.

Auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C lieferte keinen Umsatz und das Startmaterial wurde zurückgewonnen (vgl. Tabelle 2, Einträge 3 und 4).

In einem weiteren Versuch (vgl. Tabelle 2, Einträge 5 und 6) wurde der Chrom-Komplex bei 40 °C statt bei Raumtemperatur wie zuvor gerührt. Zusätzlich wurde der (*R*)-Sulfonamid-Ligand aus einem früheren Ansatz – synthetisiert von T. SCHMIDT – eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug wie zuvor schon 24 Stunden. Diese Veränderungen lieferten die Produkte **124a/b** und **130a/b**, allerdings in so geringen Mengen, dass kein isolierbares Produkt verfügbar war. Auch in diesem Fall konnte lediglich das Startmaterial reisoliert werden.

Daraufhin wurden in einem weiteren Versuch diese Bedingungen erneut angewandt und die Reaktionszeit verdoppelt (48 h). Dies führte abermals zur Spurenbildung der Produkte **124a/b**

und **130a/b** und zur Reisolation der Startmaterialien **122** und **129** (vgl. Tabelle 2, Einträge 7 und 8).

Schließlich wurde sowohl die Reaktionstemperatur auf 50 °C erhöht als auch die Reaktionszeit auf 72 h verlängert. Hierbei konnten wiederum die gewünschten Produkte **124a/b** und **130a/b** lediglich in Spuren erhalten werden. Das Startmaterial konnte allerdings bei dieser Temperatur und Reaktionszeit nicht wieder zurückgewonnen werden (vgl. Tabelle 2, Einträge 9 und 10).

Mit diesen ernüchternden Ergebnissen wurden weitere Versuche zur NHK-Kupplung eingestellt. Es wurde stattdessen nach einer alternativen Fragmentkupplung zwischen West- und Ostfragment gesucht.

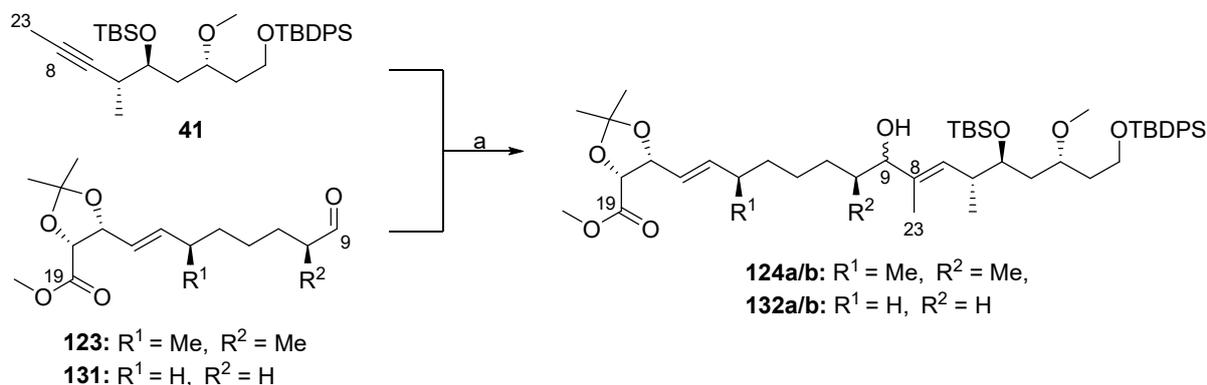
Tabelle 2: Übersicht der Reaktionsbedingungen und Isolierung der Produkte der NHK-Reaktion mit Vinylidid **122** und **129** (t = Reaktionszeit, T = Temperatur, SM = Startmaterial, * = synthetisiert von T.SCHMIDT)

Nr.	Vinylidid	T [°C]	t [h]	Besonderheiten	Produkt
1	122	RT	48	/	/ SM reisoliert
2	129	RT	48	/	/ SM reisoliert
3	122	40	48	/	/ SM reisoliert
4	129	40	48	/	/ SM reisoliert
5	122	40	24	R-117 * Chrom-Komplex → 40°C	124a/b in Spuren + SM reisoliert
6	129	40	24	R-117 * Chrom-Komplex → 40°C	130a/b in Spuren + SM reisoliert
7	122	40	48	R-117 * Chrom-Komplex → 40°C	124a/b in Spuren + SM reisoliert
8	129	40	48	R-117 * Chrom-Komplex → 40°C	130a/b in Spuren SM reisoliert
9	122	50	72	R-117 * Chrom-Komplex → 40°C	124a/b in Spuren
10	129	50	72	R-117 * Chrom-Komplex → 40°C	130a/b in Spuren

4.7.2 Fragmentkupplung via Titanalkoholat-Komplex

Eine weitere Möglichkeit, die Westfragmente **39** und **44** mit den Ostfragmenten **41** - **43** zu koppeln, stellt die Titan-vermittelte, regioselektive C-C-Bindungsknüpfung dar. Diese wurde von MICALIZIO *et al.* erfolgreich in der Synthese von Erythromycin A und B angewandt.⁷⁴

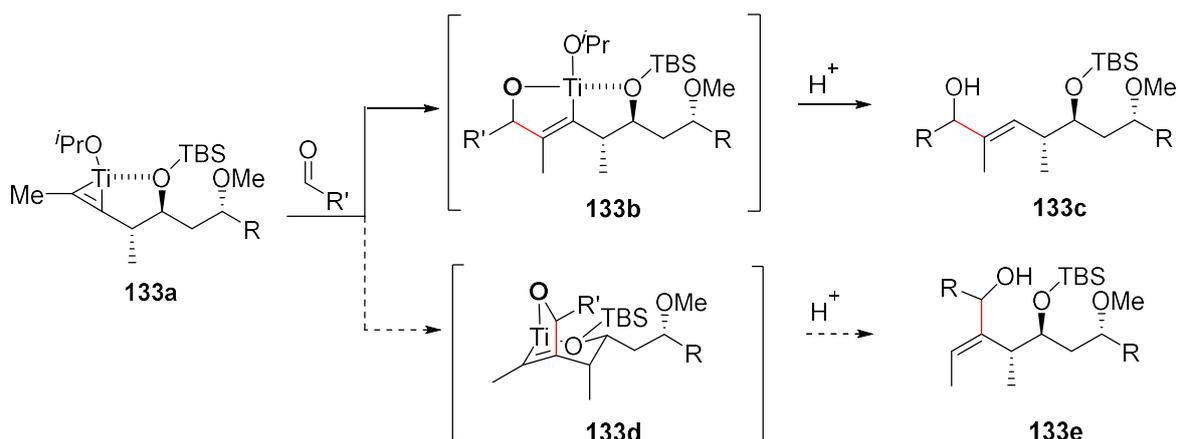
Dabei wird zu einer Lösung des Alkins in Toluol bei -78 °C Chlortrisisopropoxytitanium und Cyclopentylmagnesiumchlorid hinzugefügt und für eine Stunde gerührt. Anschließend wird $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und der zu kuppelnde Aldehyd hinzugegeben, und die Reaktionslösung wurde für eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt (vgl. Schema 51).



Schema 51: Kupplung zwischen Alkin **41** und den Aldehyden **123** und **131** zu den Alkoholen **124a/b** und **132a/b**, Reaktionsbedingungen: a) i: $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3, \text{C}_5\text{H}_9\text{MgCl}$, -78°C/-40°C, ii: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2, \text{123/131}$, -78°C, Toluol.

MICALIZIO *et al.* beschreiben den postulierten Mechanismus über die Bildung eines bicyclischen Metallacyclopropens (**133a**) (vgl. Schema 52).⁷⁴

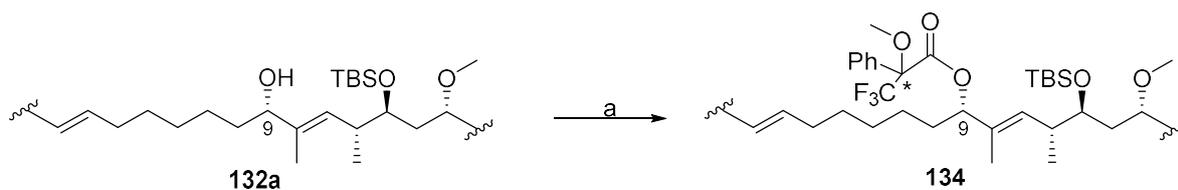
Wenn das gebundene Alkoxid unter Bildung dieses bicyclischen Metallacyclopropens (**133a**) an das Metallzentrum koordiniert und diese Struktur im Übergangszustand für die reduktive Kupplung erhalten bleibt, sollte die C-C-Bindungsbildung vorzugsweise über den bicyclischen Metallacyclus **133b** statt über das verbrückte bicyclische Isomer **133d** ablaufen. Protonierung von **133b** würde dann den allylischen Alkohol **133c** als Hauptprodukt hervorbringen (vgl. Schema 52). Daraufhin untersuchten MICALIZIO *et al.* die Wirkung gebundener Alkoxide auf die Regioselektivität in Titanalkoxid-vermittelten reduktiven Kupplungsreaktionen von funktionalisierten Alkinen mit unterschiedlichen chiralen Aldehyden, die für die Polyketidsynthese relevant sind.



Schema 52: Postulierte Übergangszustände bei der regioselektiven C-C-Bindungsknüpfung via Bildung von Titanalkoholaten.⁷⁴

Mit einem Alkin, welches dasselbe Strukturmotiv wie das Ostfragment **41** besitzt und einem Aldehyd, der der Struktur des Westfragments **39** ähnelt, wurde eine Ausbeute von 75 % bei einer Regioselektivität von über 20:1 und einem Diastereomerenverhältnis von 5:1 erzielt.⁷⁴ Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Titanalkoxid-vermittelte, reduktive Kupplung als Alternative für die NHK-Kupplung verfolgt.

Die Kupplung konnte erfolgreich in einer Ausbeute von 75 % für die Alkohole **124a/b** und 48 % (70 % brsm.) für die Alkohole **132a/b** durchgeführt werden. Das Diastereomerenverhältnis betrug 3:1. Für die Verifizierung der Stereokonfiguration an C-9 wurde die MOSHER-Methode angewandt. Dazu wurde der Alkohol **132a** mit beiden enantiomerenreinen MOSHER-Säurechloriden **65** umgesetzt (vgl. Schema 53).⁵⁹



Schema 53: Darstellung des MOSHER-Esters **134**. Reaktionsbedingungen: a) **65**, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, 16 h, Rt, 95 %.

Die Analyse der absoluten Konfiguration des Alkohols erfolgte über die Differenz der chemischen Verschiebungen in den ¹H-NMR-Spektren. Diese konnte für Alkohol **132a** als *S* festgelegt werden (vgl. Abb. 24). Die Reste R¹ und R² in Abbildung 24 lassen sich über SR > 0 = R¹ und SR < 0 = R² zuordnen. Über diese Analyse konnte der Erfolg der Titanalkoxid-vermittelten, reduktiven Kupplung bestätigt werden.⁵⁹

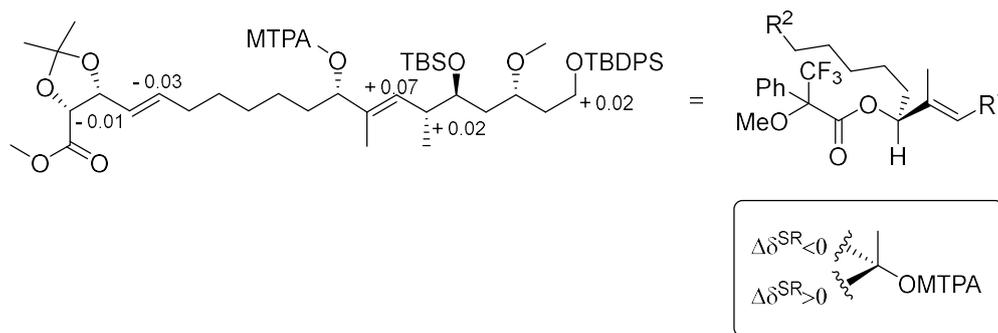
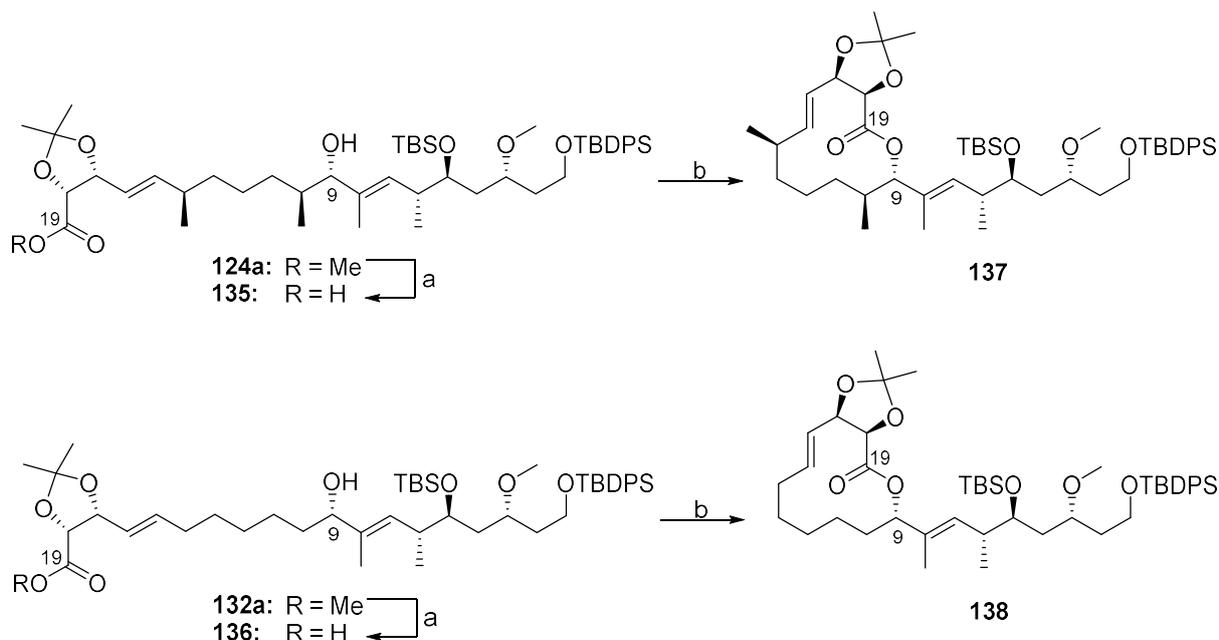


Abb. 24: MOSHER-Ester **134**, Differenzbildung nach der Formel $\Delta\delta = \delta(S) - \delta(R)$ (ppm).

4.8 Makrolactonisierung und finale Schritte

Nach der Fragmentkupplung wurden die Allylalkohole **124a** und **132a** unter Einsatz von LiOH verseift und dadurch in die entsprechenden Carbonsäuren **135** und **136** überführt. Hieran schloss sich der intramolekulare Ringschluss nach dem SHIINA Protokoll⁷⁵ an (vgl. Schema 54).

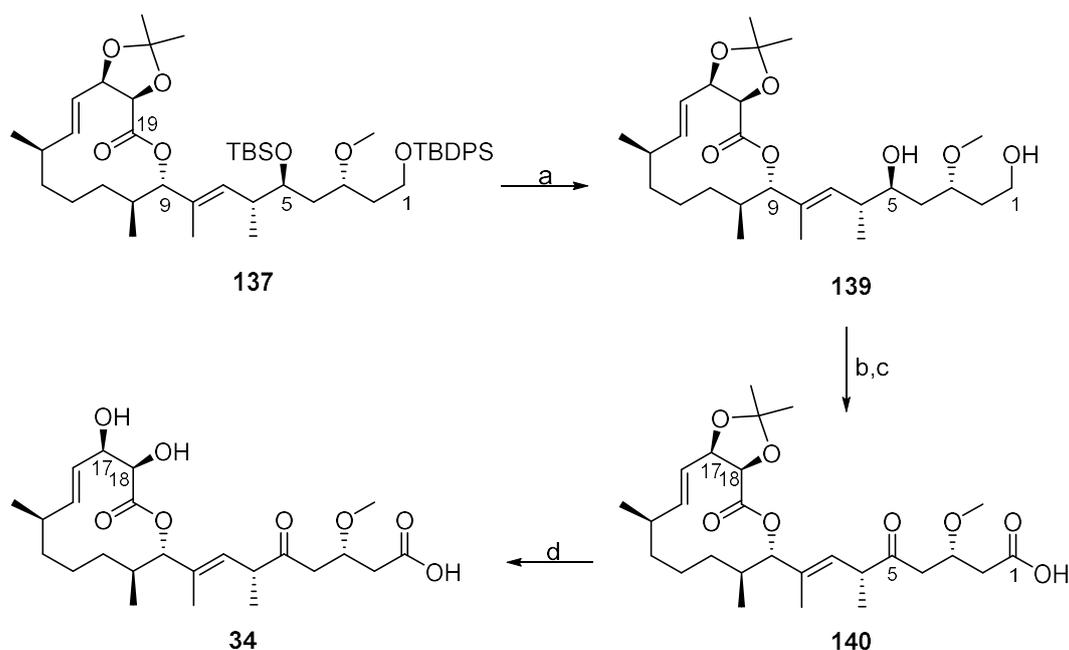


Schema 54: Reaktionsschritte nach der Fragmentkupplung. Reaktionsbedingungen: a) 1M LiOH, THF/H₂O (10/1), Rt, 18 h, 93 % für **135**, 97 % für **136**; b) MNBA, DMAP, Molsieb (4 Å), Toluol, 55 °C, 17 h, 32 % für **137**, 56 % für **138**.

Die Ausbeute bei der Makrolactonisierung von Alkohol **135** zu Lacton **137** fiel sehr gering aus, was wohlmöglich mit der geringen Substanzmenge von Alkohol **135** (5.6 μ mol) zusammenhängen könnte. Der Nachweis des Produkts war zu diesem Zeitpunkt nur via HR-MS möglich. Für eine NMR-spektroskopische Strukturaufklärung reichte die Substanzmenge nicht aus. Dennoch sollten die finalen Schritte zur Synthese von 4-Desmethyl-Carolacton (**34**) mit der geringen Substanzmenge erprobt werden. Die weiteren vier Stufen nach der

Makrolactonisierung erfolgten im μ -molaren Maßstab (2 μ mol). Die einzelnen (Zwischen)produkte wurden nach jeder Reaktion extrahiert und durch Phasentrennung grob von wasserlöslichen Komponenten befreit. Es wurden allerdings keine säulenchromatischen Reinigungen durchgeführt. Der Nachweis der Produkte erfolgte via LC-MS/HR-MS. Von 4-Desmethyl-Carolacton (**34**) wurden nach HPLC-Reinigung ca. 500 μ g (1.1 μ mol) erhalten. Diese Menge reichte nur für den Nachweis per HR-MS aus, für die NMR-spektroskopische Strukturaufklärung allerdings war die Menge zu gering.

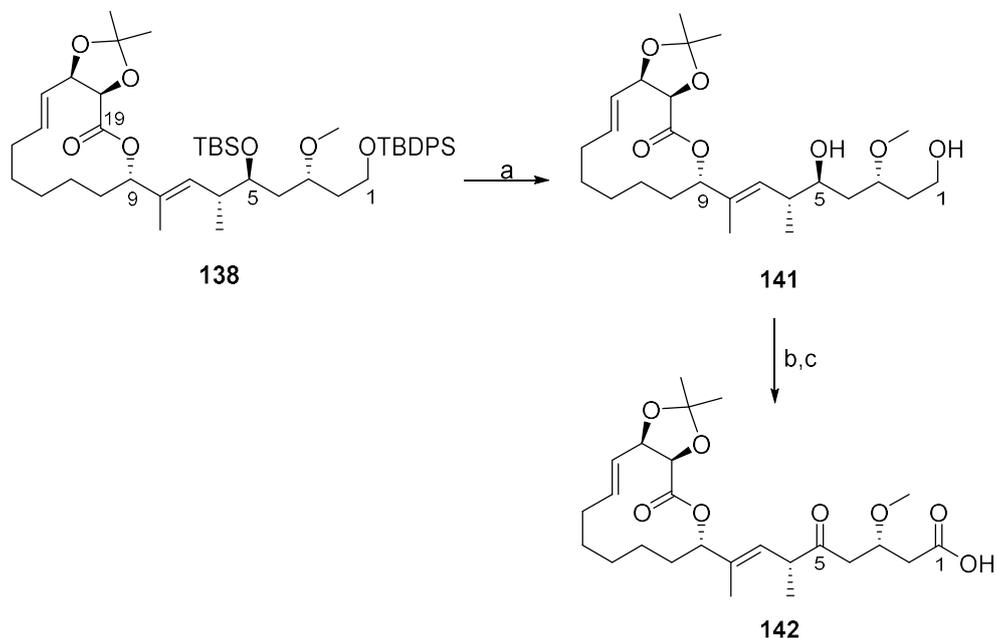
Die vollständige Entschützung beider Silylgruppen mittels TBAF lieferte Diol **139**. Anschließend wurden beide Hydroxyfunktionen per DESS-MARTIN-Oxidation in die Keto- bzw. Aldehyd-Funktion überführt und durch eine PINNICK-Reaktion an C-1 konnte die entsprechende Carbonsäure **140** erhalten werden. Abschließend folgte die Acetalspaltung an C-17/C-18 unter Einsatz von HF·Pyridin, welche das 4-Desmethyl-Carolacton (**34**) ergab (vgl. Schema 55).



Schema 55: Finale Schritte zur Darstellung von 4-Desmethyl-Carolacton (**34**). Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF 0 °C/Rt, 17 h; b) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C/Rt, 2 h; c) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *tert*-BuOH, 0 °C/Rt, 2 h; d) HF·Pyridin, THF, 0 °C/Rt, 15 h, 61 % über vier Stufen.

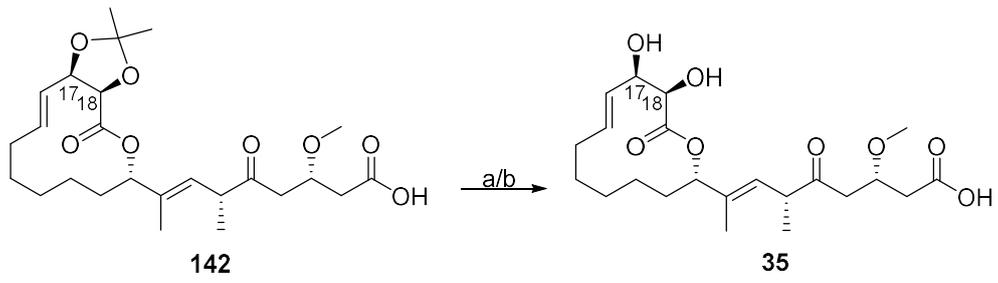
Durch die erfolgreiche Darstellung der Syntheseabfolge zu 4-Desmethyl-Carolacton (**34**) wurde diese auf die Darstellung von 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (**35**) angewandt. Dazu wurde das Lacton **138** der doppelten Silyl-Entschützung mittels TBAF unterzogen und das Diol **141** konnte in einer Ausbeute von 85 % erhalten werden. Anschließend wurden die beiden freien Hydroxyfunktionen per DESS-MARTIN-Oxidation in die Keto- bzw. Aldehyd-Funktion überführt und auch hier ohne weitere Reinigung direkt durch eine PINNICK-Reaktion an C-1 in

die entsprechende Carbonsäure **142** überführt. Das geschützte 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (**141**) wurde schließlich in einer Ausbeute von 89 % über zwei Stufen erhalten (vgl. Schema 56).



Schema 56: Finale Schritte zur Darstellung von 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (**35**). Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF 0 °C/Rt, 17 h, 85 %; b) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C/Rt, 2 h; c) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *tert*-BuOH, 0 °C/Rt, 2 h, 89 % über zwei Stufen.

Abschließend sollte die Acetalspaltung an C-17/C-18 unter Einsatz von HF·Pyridin das 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (**35**) liefern (vgl. Schema 57, Bedingungen a). Hierbei konnte das Produkt **35** dünnschichtchromatographisch und via LC-MS nachgewiesen werden. Nach wässriger Aufarbeitung ließ es sich allerdings nicht mehr NMR-spektroskopisch nachweisen. Daraufhin wurde die Reaktion ein weiteres Mal unter denselben Bedingungen durchgeführt und zusätzlich wurde die Entschützung nach den Bedingungen in der Dissertation von T. SCHMIDT mit PPTS durchgeführt (vgl. Schema 57, Bedingungen b).³⁷ Hierbei wurde auf eine Aufarbeitung verzichtet und die Reaktionslösung direkt säulenchromatographisch gereinigt und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Doch auch hier konnte das Produkt **35** nicht NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (**35**) entstand lediglich in Spuren und konnte via HR-MS bestätigt werden.



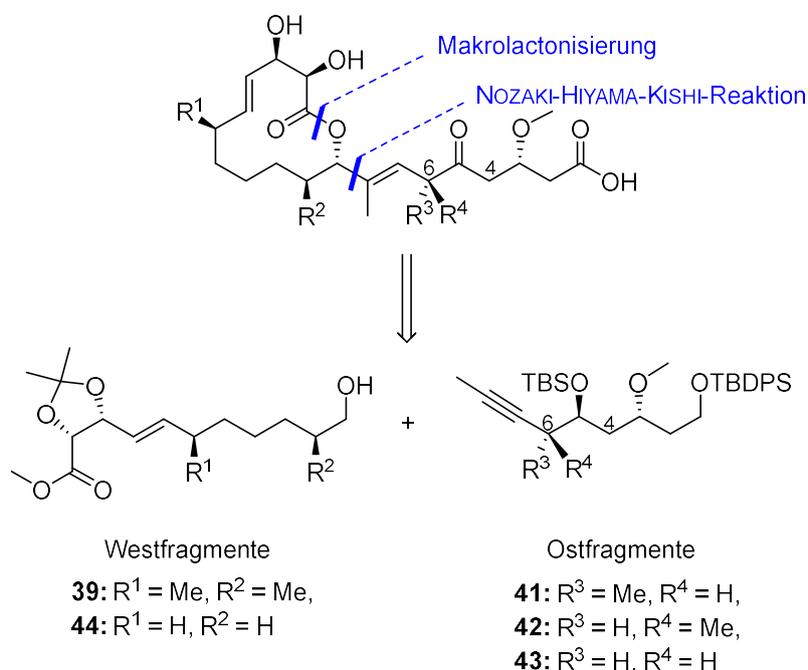
Schema 57: Acetal-Entschützung zu 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (**35**). Reaktionsbedingungen:
a) HF·Pyridin, THF, 0 °C/Rt, 15 h; b) PPTS, *i*Propanol, Rt/68 °C, 6 d.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Synthesestrategien zu neuen desmethylierten Derivaten des Biofilminhibitors Carolacton (**1**) zu entwickeln, um den Einfluss von Methylgruppen auf die globale Konformation solcher polyketidischen Makrolactone herauszustellen und diese Daten anschließend mit der biologischen Aktivität zu verknüpfen.

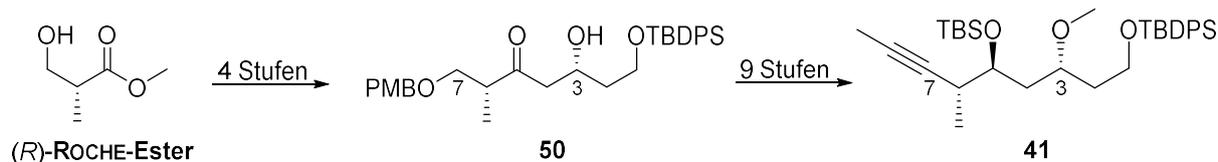
Um Zugang zu neuen Carolacton-Derivaten zu erhalten, sollten die desmethylierten Ostfragmente **41** - **43** synthetisiert werden und anschließend mit den Westfragmenten **39** bzw. **44** zusammengeführt werden (Schema 58).



Schema 58: Retrosynthese der neuen desmethylierten Carolacton-Derivate.

Für die Synthese des desmethylierten Ostfragments **41** stellte die diastereoselektive PATERSON-Aldol-Reaktion zum Aufbau des Stereozentrums an C-3 den Schlüsselschritt dar. Diese wurde erfolgreich unter Erhalt des gewünschten 1,4-*syn*-Aldolprodukts mit hoher Diastereokontrolle etabliert. Die Einführung des Alkins an C-7 wurde über eine modifizierte SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung dargestellt.

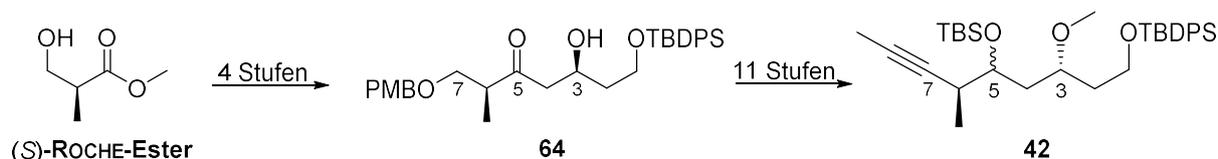
Ausgehend von (*R*)-ROCHE-Ester (**48**) konnte das desmethylierte Ostfragment **41** in 13 Stufen (längste lineare Sequenz) synthetisiert werden (vgl. Schema 59).



Schema 59: Übersicht der Synthese von Ostfragment **41**.

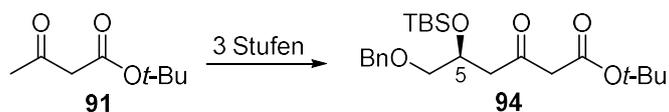
Analog dazu wurde das diastereomere Ostfragment **42** ebenfalls über eine diastereoselektive PATERSON-Aldol-Reaktion aufgebaut. Da eine direkte Synthese des 1,4-*anti*-Aldolproduktes aufgrund der fehlenden Stereoinformation an C-4 nicht möglich war, wurde das gewünschte Stereozentrum an C-3 mithilfe einer MITSUNOBU-Reaktion invertiert. Dies erforderte den Einsatz einer vorangehenden, modifizierten TAKAI-Olefinierung an C-5 und einer Ozonolyse zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese, um die Sauerstofffunktion zu reimplementieren.

Das desmethylierte Ostfragment **42** konnte ausgehend von (*S*)-ROCHE-Ester (**63**) in 15 Stufen (längste lineare Sequenz) synthetisiert werden (vgl. Schema 60).



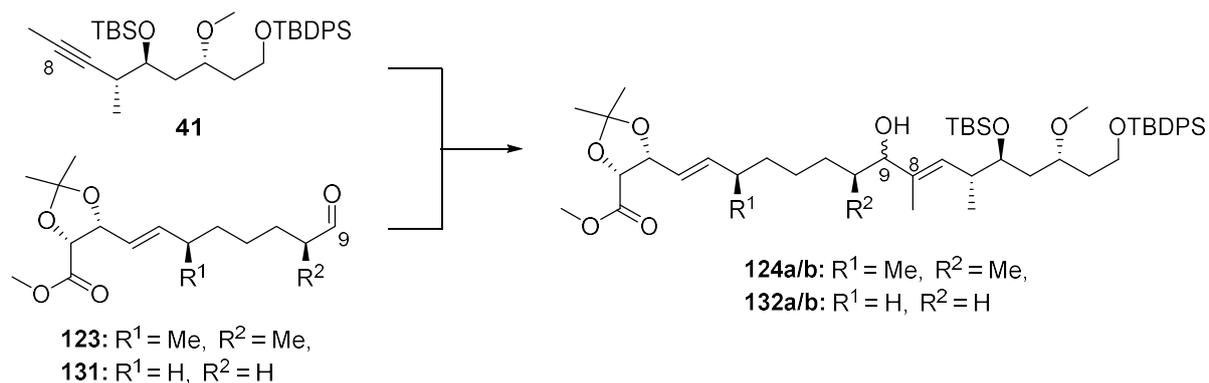
Schema 60: Übersicht der Synthese von Ostfragment **42**.

Der Vorläufer **94** des Ostfragments **43** bzw. **83** konnte erfolgreich über eine enantioselektive MUKAIYAMA-analoge Aldoladdition synthetisiert werden. Mithilfe eines chiralen Katalysators konnte aus zwei achiralen Vorläufermolekülen die Stereoinformation an C-5 in Aldolprodukt **94** aufgebaut werden (vgl. Schema 61).



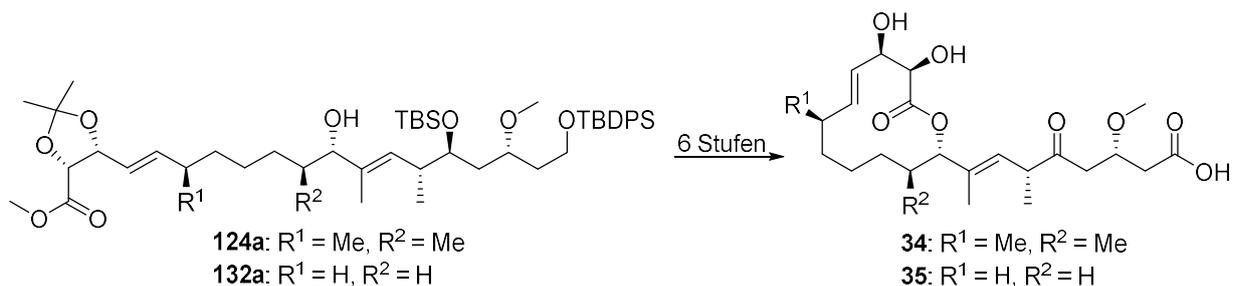
Schema 61: Übersicht der Synthese des Vorläufers **94** von Ostfragment **43/83**.

Der Schlüsselschritt in der Darstellung der desmethylierten Carolacton-Derivate **34** und **35** war die Kupplung von Ostfragment **41** mit den Westfragmenten **39** und **44**. Diese sollte ursprünglich, in Anlehnung an die erste Totalsynthese von Carolacton (**1**), durch eine asymmetrische NHK-Reaktion erfolgen. Diese führte jedoch nicht zur Bildung der Kupplungsprodukte **124a/b** und **132a/b**. Stattdessen wurde die Titan-vermittelte, regioselective C-C-Bindungsknüpfung erfolgreich etabliert und konnte mit einem Diastereomerenverhältnis von 3:1 für die gewünschten Stereoisomere **124a** und **132a** durchgeführt werden (vgl. Schema 62).



Schema 62: Darstellung der Kupplungsprodukte **124a/b** und **132a/b** über die Titan-vermittelte, regioselektive C-C-Bindungsknüpfung.

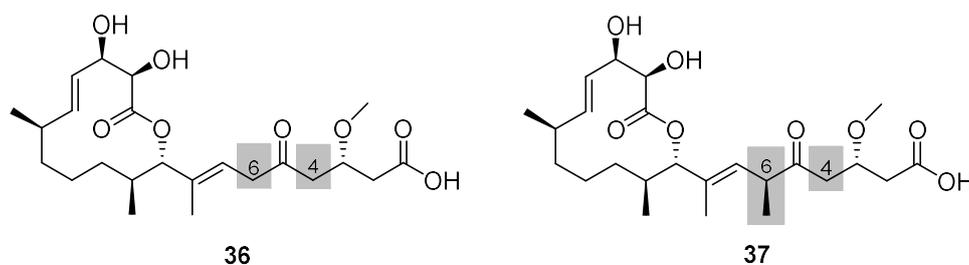
Die anschließenden sechs Stufen zur Fertigstellung der desmethylierten Carolacton-Derivate **34** und **35** beinhalteten u.a. einen intramolekularen Ringschluss nach SHIINA Protokoll, sowie eine DESS-MARTIN-Oxidation mit anschließender PINNICK-Reaktion, um die Keto- und Carbonsäure-Funktion einzuführen. Die Acetalspaltung führte schließlich zu 4-Desmethyl-Carolacton (**34**) bzw. 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (**35**).



Schema 63: Finale Schritte zur Darstellung von 4-Desmethyl-Carolacton (**34**) und 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (**35**).

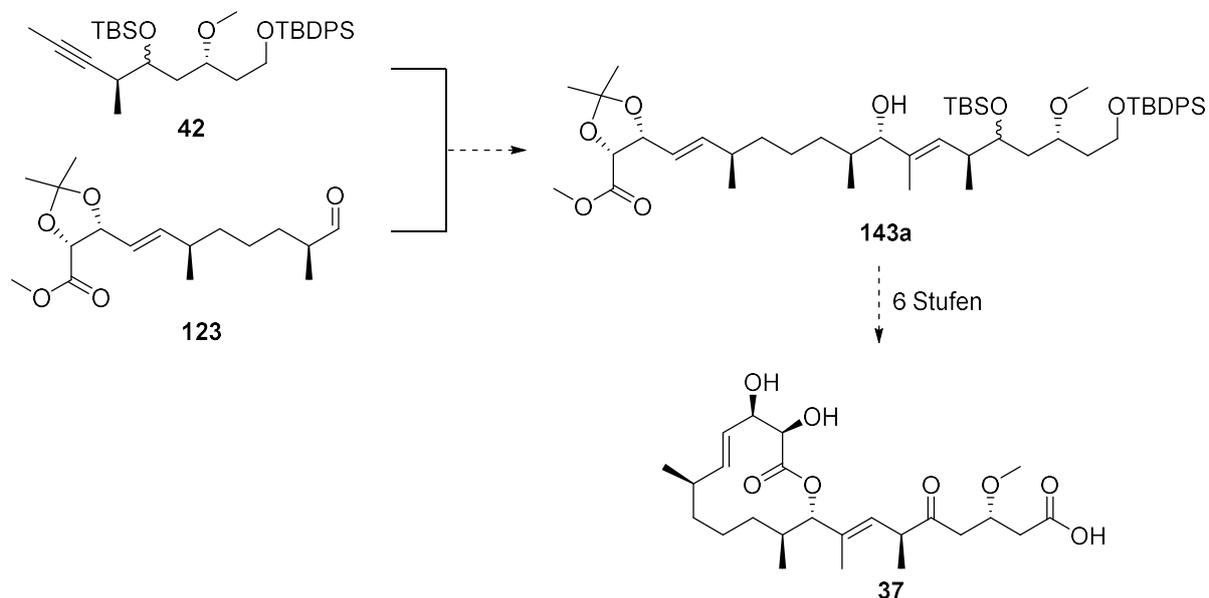
5.2 Ausblick

Die unvorhergesehenen Probleme bei der Fragmentkupplung via NHK-Bedingungen und während der Synthese des natürlichen Westfragments **39**, nahmen enorm viel Zeit in Anspruch. Deshalb konnte die Fertigstellung der desmethylierten Carolacton-Derivate **36** und **37** im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr erfolgen (vgl. Schema 64).



Schema 64: Die desmethylierten Carolacton-Derivate **36** und **37**.

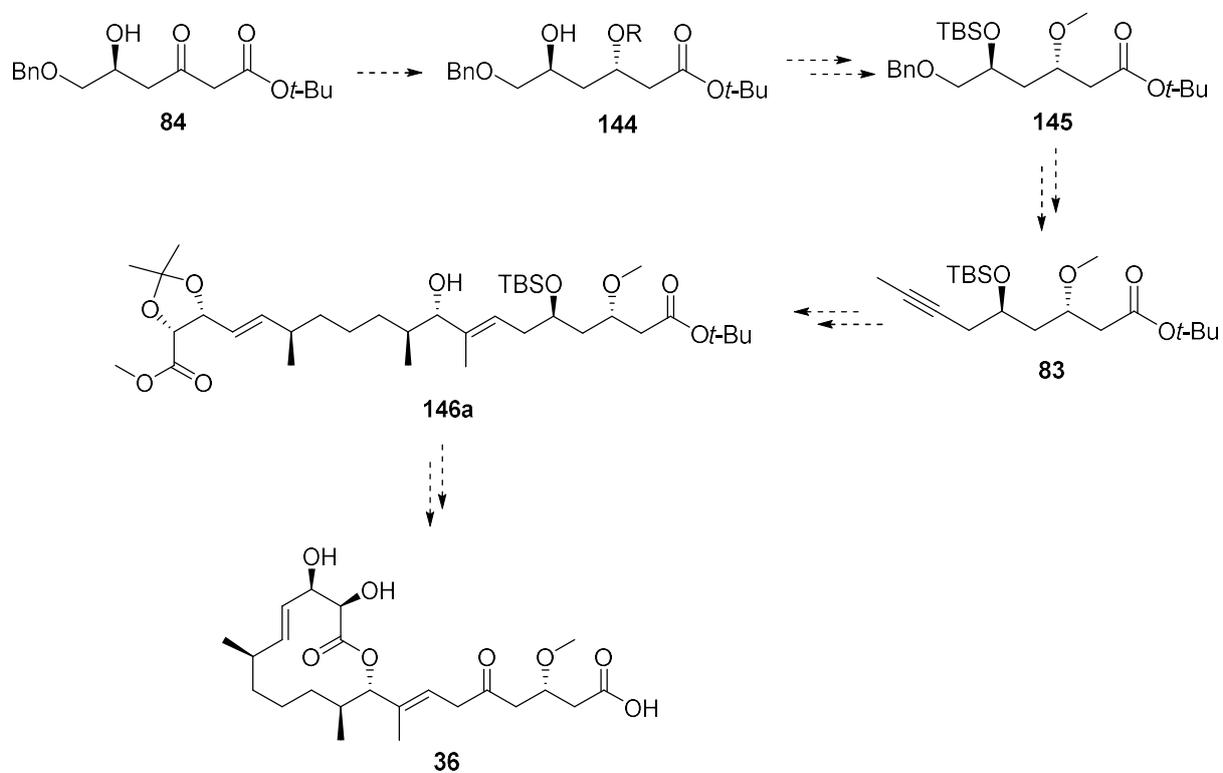
Das fertige desmethylierte Ostfragment **42** könnte analog zu 4-Desmethyl-Carolacton (**34**) und 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (**35**) über die in Kapitel 4.7.2 etablierte Fragmentkupplung mit Westfragment **39** zusammengeführt werden und dann über die in Kapitel 4.8 dargestellten Syntheseschritte zu Derivat **37** fertiggestellt werden (vgl. Schema 65).



Schema 65: Übersicht der möglichen Darstellung von Carolacton-Derivat **37** via Titan-vermittelter, regioselektiver C-C-Bindungsknüpfung und die anschließenden, finalen Schritte.

Um das bidesmethylierte Ostfragment **83** fertigzustellen, könnte der β -Hydroxyketoester **84** über eine diastereoselektive EVANS-TISHCHENKO-Reduktion in das geschützte 1,3-*anti*-Diol **144** überführt werden. Anschließende Methylierung der freien Hydroxygruppe an C-3 und Kettenverlängerung an C-6 könnten Diol **144** in das Ostfragment **83** als *tert*-Butylester

überführen, welches dann ebenfalls über die Titan-vermittelte Kupplung mit Westfragment **39** zusammengeführt werden könnte. Die finalen Schritte nach der Kupplung würden - bis auf die PINNICK-Oxidation - denen, der bisher beschriebenen desmethylierten Carolacton-Derivaten ähneln (vgl. Schema 66).



Schema 66: Übersicht der möglichen Darstellung von Carolacton-Derivat **36**.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Hinweise

6.1.1 Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien stammen von den Firmen ABCR, FLUKA, ACROS, TCI und SIGMA-ALDRICH und wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Trockene Lösemittel wurden aus einer MB SPS-Apparatur der Firma M. BRAUN entnommen (CH_2Cl_2 , THF, Et_2O , Toluol) oder gekauft (Benzol, DMA, DMF, MeOH, MeCN). Triethylamin wurde mit Kaliumhydroxid unter Argonatmosphäre unter Rückfluss erhitzt und destilliert. Luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasgeräten und unter Argonatmosphäre durchgeführt.

6.1.2 Analytische Methoden

Drehwerte: Spezifische optische Rotationen $[\alpha]$ wurden bei der angegebenen Temperatur mit einem Polarimeter Typ 341 der Firma PERKIN-ELMER (Waltham, USA) bei $\lambda = 589.3 \text{ nm}$ (Natriumdampfampe) in einer 10 cm Quarzglasküvette gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $10^{-1} \cdot \text{cm}^2 \text{ g}^{-1}$, wobei die Konzentration c in 10 mg mL^{-1} angegeben ist.

Dünnschichtchromatographie (DC): Die Durchführung der Dünnschichtchromatographie erfolgte mittels Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma MACHEREY-NAGEL. Die Analyse erfolgte mit UV-Licht (254 nm) sowie mit unterschiedlichen Färbereagenzien (Kaliumpermanganat- oder Anisaldehydtauchreagenz) und anschließender Wärmebehandlung.

Massenspektrometrie: Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS) wurden mit einer MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695). Alternativ wurde mit einer MICROMASS Q-TOF in Verbindung mit einer WATERS Aquity UPLC-Anlage gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektronensprayionisation (ESI). Angegeben sind die berechnete und die gefundene Masse.

NMR-Spektroskopie: Die Aufnahmen der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgten mit den Geräten DPX 400, DPX 500 bzw. AVS-400 der Firma BRUKER. Als Lösemittel wurde deuteriertes Chloroform (CDCl_3) oder deuteriertes Benzol (C_6D_6) eingesetzt und ist angegeben.

Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm und die berechneten Kopplungen J sind in Hertz (Hz) angegeben.

Die Kalibration der ^1H -NMR-Spektren erfolgte anhand des Restprotonengehalts des vom Lösemittel verursachten Signals ($\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm, $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.16$ ppm). Für die Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), brs (breites Singulett), d (Dublett), dd (doppeltes Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multiplett).

Die Kalibration der ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte anhand des vom Lösemittel verursachten Signals ($\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm). Die angegebene Multiplizität entspricht denen nicht entkoppelter Spektren und wird wie folgt abgekürzt: s = Singulett (entspricht quartärem C-Atom), d = Dublett (entspricht tertiärem C-Atom), t = Triplet (entspricht sekundärem C-Atom), q = Quartett (entspricht primärem C-Atom).

Für eine vollständige Interpretation wurden ^1H - ^1H -Korrelationspektren (COSY) und ^1H - ^{13}C -Korrelationspektren (HMBC, HSQC) aufgenommen.

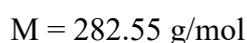
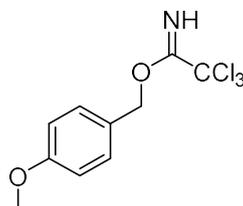
Säulenchromatographie: Säulenchromatographie erfolgte mit dem Kieselgel der Firma MACHERY-NAGEL (Korngröße 40-63 μm). Das Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

freeze-pump-thaw-Technik (fpt): Das entsprechende Lösemittel wird in einen SCHLENK-Kolben gefüllt. Der SCHLENK-Kolben wird mit einem gefetteten Glasstopfen verschlossen und der seitliche Hahn mit der Vakuumlinie verbunden. Das Lösemittel wird in einem Kältebad (flüssiger Stickstoff) eingefroren. Nachdem das Lösemittel vollständig gefroren ist, wird der SCHLENK-Kolben durch das Öffnen des Hahns evakuiert. Nach ca. 5 min wird der Hahn wieder verschlossen und das Kältebad entfernt. Es wird gewartet bis das Lösemittel vollständig aufgetaut ist. Beim Tauvorgang ist das Entweichen von Gas aus dem Lösemittel zu beobachten. Ist das Lösemittel vollständig aufgetaut, wird der Prozess so oft wiederholt, bis keine weitere Gasentweichung beim Tauvorgang beobachtet werden kann. Der SCHLENK-Kolben wird anschließend mit Schutzgas (Argon oder Stickstoff) geflutet und das Lösemittel kann verwendet werden.

6.2 Darstellung der Verbindungen

6.2.1 Allgemeine Verbindungen

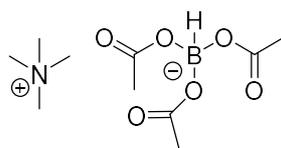
4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (147)



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (960.0 mg, 60 % in Mineralöl, 24.0 mmol, 0.2 Äq.) in Diethylether (330 mL) wurde 4-Methoxybenzylalkohol (14.7 mL, 120.0 mmol, 1.0 Äq.) kontinuierlich über 15 min mittels Spritzenpumpe hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei Rt gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Trichloracetnitril (13.2 mL, 132.0 mmol, 1.1 Äq.) wurde über 20 min mittels Spritzenpumpe hinzugefügt und die Reaktionslösung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde auf Rt erwärmt und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Öl wurde in Pentan/Methanol (275:1, 80 mL) gelöst, die Lösung 30 min bei Rt gerührt und anschließend über Kieselgur filtriert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindung **147** wurde ohne weitere Reinigung als gelbliches Öl erhalten (32.3 g, 114.2 mmol, 95 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (s, 1H, NH), 7.39-7.35 (m, 2H, H-Ar), 6.93-6.89 (m, 2H, H-Ar), 5.28 (s, 2H, OCH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁶

Tetramethylammonium Triacetoxyborhydrid (148)

$$M = 263.10 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Tetramethylammoniumborhydrid (20.0 g, 224.7 mmol, 1.0 Äq.) in Benzol (600 mL) wurde bei 10 °C frisch destillierte Essigsäure (45.0 mL, 786.6 mmol, 3.5 Äq.) tropfenweise über 30 min hinzugegeben und das Gemisch wurde für 3 h bei Rt gerührt. Anschließend wurde der resultierende weiße Feststoff über Celite™ filtriert, fünfmal mit Diethylether gewaschen und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Das Borhydrid **148** wurde als weißer Feststoff erhalten (59.0 g, 224.5 mmol, *quant.*).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.34$ (s, 12H, N(CH₃)₄), 2.02 (s, 9H, (CH₃CO₂)₃B) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁵⁰

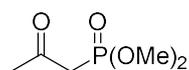
4-Acetamidobenzolsulfonylazid (60)

$$M = 240.03 \text{ g/mol}$$

Das Sulfonsäurechlorid **58** (35.0 g, 150.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (250 mL) gelöst und bei Rt kräftig gerührt. TBAC (0.1 g, 0.36 mmol, 0.23 %) und eine Lösung von Natriumazid (14.6 g, 225.0 mmol, 1.5 Äq.) in Wasser (70 mL) wurden via Tropftrichter langsam hinzugegeben und das Gemisch wurde bei Rt über Nacht gerührt bis sich die wässrige Phase rot und die organische Phase trüblich weiß färbt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei das Produkt **60** als weißlicher Feststoff erhalten wurde (25.5 g, 106.2 mmol, 71 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.00$ (brs, 1H, NH), 7.89 (d, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.77 (d, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, 2H, H-Ar), 2.25 (s, 3H, CH₃) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁵⁵

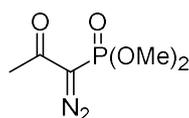
Dimethyl (2-oxopropyl)phosphonat (61)

$$M = 166.04 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Kaliumiodid (49.5 g, 298.0 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril/Aceton (5:4, 135 mL) wurde bei Rt Chloraceton (**59**) (24.0 mL, 298.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und die resultierende Lösung wurde für 1.5 h unter Lichtausschluss gerührt. Trimethylphosphit (35.0 mL, 298.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzuge tropft und das Gemisch bei Rt unter Lichtausschluss über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf 55 °C für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Rt wurde über Celite™ filtriert, mit Acetonitril (im Überschuss) gewaschen und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch fraktionelle Destillation (69 – 70 °C, 0.4 mbar). Das Phosphonat **61** wurde als farbloses Öl erhalten (19.8 g, 119.3 mmol, 40 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.78$ (d, $^3J_{\text{H,P}} = 11.0$ Hz, 6H, P(OCH₃)₂), 3.08 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 22.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁵⁵

Dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (56)

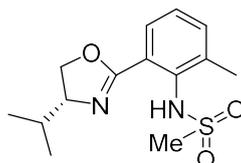
$$M = 192.03 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Natriumhydrid (1.2 g, 60 % in Mineralöl, 49.4 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (60 mL) wurde bei 0 °C Phosphonat **61** (8.2 g, 49.4 mmol, 0.7 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und die resultierende Lösung wurde für 30 min bei gleicher Temperatur gerührt. Das Sulfonylazid **60** (18.2 g, 75.8 mmol, 1.0 Äq., in 30 mL THF gelöst) wurde hinzuge tropft und das Gemisch wurde über Nacht langsam auf Rt erwärmt. Petrolether (20 mL) wurde hinzugefügt, das Gemisch über Celite™ filtriert, mit Diethylether (im Überschuss) gewaschen und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 1:1). Das Diazophosphonat **56** wurde als gelbes Öl erhalten (8.5 g, 44.3 mmol, 90 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.84$ (d, $^3J_{\text{H,P}} = 11.9$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$), 2.26 (s, 3H, CH_3) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁵⁵

(R)-N-[2-(4-Isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-6-methylphenyl]methansulfonamid (117)



3-Methyl-2-nitrobenzoesäure (**118**) (25.0 g, 138.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (250 mL) gelöst und Dimethylformamid (1 mL) und Oxalylchlorid (20.0 mL, 229.0 mmol, 1.7 Äq.) wurden bei 0 °C hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 0 °C gerührt und anschließend über Nacht auf Rt erwärmt. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Chlorazid **119** wurde ohne weitere Reinigung in Dichlormethan (300 mL) gelöst und (*D*)-Valinol (15.1 g, 138.1 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (15.1 g, 138.1 mmol, 1.0 Äq.) wurden bei 0 °C hinzugegeben und für 30 min gerührt. Danach wurde auf Rt erwärmt, weitere 6 h gerührt und die Reaktion anschließend mit Dichlormethan (300 mL) und einer gesättigten, wässrigen NH_4Cl -Lösung (200 mL) beendet. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x 150 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Zu einer Lösung des Amids **120** in Methanol (170 mL) und Tetrahydrofuran (70 mL) wurde 10 % Pd/C (420.0 mg, 138.1 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Der Reaktionskolben wurde anschließend dreimal evakuiert und mit H_2 geflutet. Das Reaktionsgemisch wurde für 48 h bei Rt unter H_2 -Atmosphäre gerührt. H_2 wurde durch Argon ersetzt, die Reaktionslösung über Celite™ filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Amin **121** wurde ohne weitere Reinigung in Pyridin (300 mL) gelöst und DMAP (420 mg, 138.1 mmol, 1.0 Äq.) und MsCl (33.0 mL, 425.0 mmol, 3.7 Äq.) wurden bei 0 °C hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt, bevor das Gemisch

über Nacht auf Rt erwärmt wurde. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (450 mL) und einer gesättigten, wässrigen NH_4Cl -Lösung (200 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 150 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:50$) und anschließende Umkristallisation aus Diethylether und Hexan. Das Methansulfonamid (*R*)-**117** wurde als weißer Feststoff erhalten (27.4 g, 92.5 mmol, 67 % über 4 Stufen.).

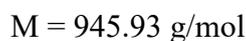
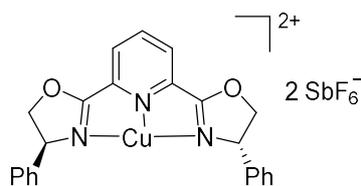
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +7.9^\circ$ ($c = 0.99$, MeOH), [Lit. (Enantiomer): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.8^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH)];

$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.43$ (brs, 1H), 7.72 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1H, H-Ar), 7.43 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1H, H-Ar), 7.23 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 7.7 Hz, 1H, H-Ar), 4.55-4.45 (m, 1H, HCN), 4.18-4.10 (m, 2H, H_2CO), 2.85 (s, 3H, SCH_3), 2.55 (s, 3H, CH_3), 1.89-1.79 (m, 1H, HCCH_3CH_3), 1.11 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.96 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

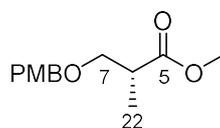
Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit denen, in der Literatur für das Enantiomer beschriebenen Daten überein.⁵⁶

{Cu[(*S,S*)-Phenyl-bis(oxazolinyl)pyridin]} (SbF₆)₂ (**87**)



(*S,S*)-2,6-Bis(4-phenyl-2-oxazolinyl)pyridin (18.5 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (1 mL) gelöst und CuCl_2 (6.7 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei Rt hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h stark gerührt bis eine grün-fluoreszierende Lösung entstand. AgSbF_6 (34.4 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.5 mL) gelöst wurde hinzugegeben und die Lösung für weitere 3 unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wurde das Gemisch über Watte filtriert, um das entstandene AgCl -Salz zu entfernen. Der Katalysator wurde ohne weitere Reinigung als blaue Lösung erhalten.⁶³

6.2.2 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 41

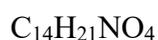
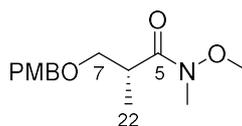
(R)-Methyl 7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylpropanoat (149)

$$M = 238.28 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von (*R*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat (**48**) (6.5 g, 54.9 mmol, 1.0 Äq.) und **147** (23.3 g, 82.4 mmol, 1.5 Äq.) in Dichlormethan (100 mL) wurde PPTS (1.4 g, 5.5 mmol, 0.1 Äq.) hinzugegeben und es wurde 23 h bei Rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃ (8.0 g) und Petrolether (100 mL) beendet. Es wurde 30 min bei Rt und weitere 17 h bei –20 °C gerührt. Der weiße Rückstand wurde abfiltriert und mit Petrolether/Dichlormethan (1:1, 2x 30 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde bei vermindertem Druck eingengt und der Rückstand wiederum in Diethylether aufgenommen (100 mL). Es wurde über Kieselgel filtriert und mit Diethylether (im Überschuss) gewaschen. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 9:1, 4:1). Die Zielverbindung **149** wurde als gelbliches Öl erhalten (14.0 g, 58.0 mmol, *quant.*).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.21 (m, 2H, H-Ar); 6.92-6.85 (m, 2H, H-Ar), 4.46 (d, ²*J*_{H,H} = 12.3 Hz, 1H, OCH₂), 4.44 (d, ²*J*_{H,H} = 12.3 Hz, 1H, OCH₂), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.63 (dd, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, ²*J*_{H,H} = 9.2 Hz, 1H, H_a-7), 3.46 (dd, ³*J*_{H,H} = 5.8 Hz, ²*J*_{H,H} = 9.2 Hz, 1H, H_b-7), 2.82-2.72 (m, 1H, H-6), 1.17 (d, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃-22) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁵⁸

(R)-N-Methoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-N,6-dimethylpropanamid (150)

$$M = 267.33 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von *N,O*-Dimethylhydroxylamin (4.1 g, 41.6 mmol, 1.5 Äq.) in Tetrahydrofuran (25 mL) wurde bei –20 °C *i*PrMgCl (41.6 mL, 2 M in THF, 83.1 mmol,

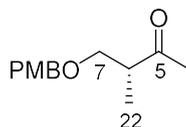
3.0 Äq.) über 20 min kontinuierlich hinzugegeben und es wurde weitere 20 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. **149** (6.6 g, 27.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde weitere 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (150 mL) beendet. Nach Zugabe von Ethylacetat (200 mL) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase wurde mit einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2x 200 mL) extrahiert und die vereinten, organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 1:1). WEINREB-Amid **150** wurde als gelbliches Öl erhalten (5.0 g, 18.5 mmol, 67 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.26-7.21 (m, 2H, H-Ar), 6.89-6.84 (m, 2H, H-Ar), 4.48 (d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 11.6 Hz, 1H, OCH_2), 4.40 (d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 11.6 Hz, 1H, OCH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.70-3.65 (m, 5H, NOCH_3 , H-7), 3.42-3.37 (m, 1H, H-6), 3.20 (s, 3H, NCH_3), 1.10 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.1 Hz, 3H, CH_3 -22) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁵⁷

(R)-7-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-6-methylbutan-5-on (46)



Zu einer Lösung von **150** (1.1 g, 4.1 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (25 mL) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ MeMgBr (3.0 mL, 3 M in Et_2O , 2.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mittels Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (60 mL) und Diethylether (40 mL) beendet. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 2:1). Das Keton (*R*)-**46** wurde als gelbliches Öl erhalten (825.0 mg, 3.7 mmol, 90 %).

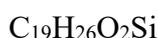
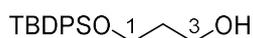
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.6^{\circ}$ ($c = 1.25$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.60$ (PE/EtOAc = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25\text{-}7.20$ (m, 2H, H-Ar), 6.89-6.85 (m, 2H, H-Ar), 4.44 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.41 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.59 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-7}$), 3.45 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-7}$), 2.88-2.79 (m, 1H, H-6), 2.17 (s, 3H, COCH_3), 1.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.3$ (s, CO), 159.3 (s, C-Ar), 130.3 (d, C-Ar), 129.4 (d, C-Ar), 113.9 (s, C-Ar), 73.0 (t, CH_2 (PMB)), 71.9 (t, C7), 55.4 (q, Ar- OCH_3), 47.3 (d, C6), 29.1 (q, C4), 13.5 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 245.1154, gefunden 245.1153.

1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]propan-3-ol (**151**)

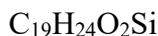
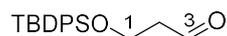


Zu einer Lösung von 1,3-Propanediol (**49**) (2.7 mL, 38.1 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (60 mL) bei -78°C wurden nacheinander *n*-BuLi (15.2 mL, 2.5 M in Hexan, 38.1 mmol, 1.0 Äq.) und TBDPS-Cl (9.9 mL, 38.1 mmol, 1.0 Äq.) kontrolliert hinzugegeben und es wurde für 15 min bei -78°C gerührt. Die Lösung wurde auf Rt erwärmt und für 30 min gerührt und anschließend für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Rt wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 1:1). Der Silylether **151** wurde als weißer Feststoff erhalten (11.5 g, 36.6 mmol, 96 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{-}7.66$ (m, 4H, H-Ar), 7.47-7.37 (m, 6H, H-Ar), 3.87-3.82 (m, 4H, H-1, H-3), 1.85-1.78 (m, 2H, H-2), 1.06 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴⁷

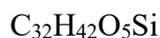
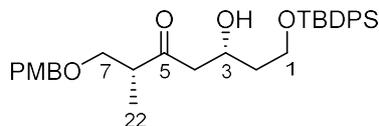
1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]propan-3-al (47)

Zu einer Lösung von Alkohol **151** (1.0 g, 3.2 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) wurden DMSO (6.5 mL) und Triethylamin (2.2 mL, 15.9 mmol, 5.0 Äq.) hinzugegeben. SO₃-Pyridin-Komplex (2.5 g, 15.9 mmol, 5.0 Äq.) wurde portionsweise hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Rt gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (50 mL) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase wurde mit Wasser (3x 5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:Et₂O = 7:3). Der Aldehyd **47** wurde als weißer Feststoff erhalten (875.0 mg, 2.8 mmol, 88 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.82 (t, ³J_{H,H} = 2.2 Hz, 1H, H-3), 7.68-7.64 (m, 4H, H-Ar), 7.47-7.37 (m, 6H, H-Ar), 4.02 (t, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 2H, H-1), 2.61 (dt, ³J_{H,H} = 2.2 Hz, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 2H, H-2), 1.04 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴⁷

(3*R*,6*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-hydroxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan-5-on (50)

$$M = 534.77 \text{ g/mol}$$

Methode A:

Zu einer Lösung von (+)-Ipc₂-BCl (260.0 mg, 0.8 mmol, 1.7 Äq.) in Diethylether (10 mL) wurden bei 0 °C Triethylamin (0.3 mL, 1.9 mmol, 3.8 Äq.) und Keton (*R*)-**46** (108.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung wurde 45 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf – 78 °C gekühlt und Aldehyd **47** (99.5 mg, 0.3 mmol, 0.7 Äq.) wurde portionsweise hinzugefügt. Es wurde 4.5 h bei – 78 °C und 17 h bei – 20 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer pH7-Phosphatpuffer-Lösung (5 mL) beendet und es wurde auf Rt erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck eingeeengt und das resultierende Öl wurde in Methanol (10 mL) und einer pH7-Phosphatpuffer-Lösung (5 mL) aufgenommen, auf 0 °C gekühlt und eine wässrige 30%-ige H₂O₂-Lösung (4 mL) wurde hinzugegeben. Das Gemisch wurde 2.5 h bei 0 °C gerührt. Diethylether (10 mL) und Wasser (5 mL) wurden hinzugefügt, es wurde auf Rt erwärmt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2x 10 mL) und Ethylacetat (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (2x 5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 4:1). Das Aldol-Addukt **50** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (140 mg, 0.26 mmol, 82 %; *dr* > 10:1).

Methode B:

Zu einer Lösung von Keton (*R*)-**46** (5.3 g, 23.8 mmol, 2.5 Äq.) in Diethylether (180 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Cy_2BCl (29.0 mL, 1 M in Hexan, 28.5 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 5 min gerührt. Triethylamin (8.0 mL, 57.0 mmol, 6.0 Äq.) wurde hinzugegeben und es wurde 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde Aldehyd **47** (2.9 g, 9.5 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt und nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (80 mL) beendet und es wurde auf Rt erwärmt. Eine pH7-Phosphatpuffer-Lösung (45 mL) und eine wässrige 30%-ige H_2O_2 -Lösung (50 mL) wurden hinzugegeben und es wurde 2 h bei Rt gerührt. Anschließend wurden Ethylacetat/Hexan (1:1, 100 mL) und eine 1 M Na_2SO_3 -Lösung (200 mL) hinzugegeben, die Phasen getrennt, die vereinten, organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 4:1). Das Aldol-Addukt **50** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (4.3 g, 8.0 mmol, 84 %; *dr* 5:1).

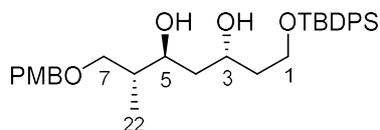
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -5.0^{\circ}$ ($c = 1.13$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.21$ (PE/EtOAc = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69\text{-}7.63$ (m, 4H, H-Ar), 7.45-7.35 (m, 6H, H-Ar), 7.22-7.18 (m, 2H, H-Ar), 6.87-6.83 (m, 2H, H-Ar), 4.45 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.41 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.39-4.33 (m, 1H, H-3), 3.88-3.79 (m, 2H, H-1), 3.78 (s, 3H, CH_3OAr), 3.58 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-7}$), 3.44 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-7}$), 2.88-2.79 (m, 1H, H-6), 2.67 (d, $J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, H-4), 1.82-1.62 (m, 2H, H-2), 1.06 (s, 12H, $\text{CH}_3\text{-22}$, 3x CH_3 (TBDPS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.8$ (s, CO), 159.4 (s, C-Ar), 135.7 (d, C-Ar), 133.6 (s, C-Ar), 133.5 (s, C-Ar), 130.1 (d, C-Ar), 129.9 (d, C-Ar), 129.4 (d, C-Ar), 127.9 (d, C-Ar), 113.9 (s, C-Ar), 73.1 (t, CH_2 (PMB)), 71.9 (t, C7), 66.4 (d, C3), 62.0 (t, C1), 55.4 (q, Ar- OCH_3), 49.3 (t, C4), 47.0 (d, C6), 38.6 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 13.4 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 557.2699, gefunden 557.2702.

(3*R*,5*S*,6*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-7-[4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan-3,5-diol (52**)**



$$M = 536.78 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ (5.5 g, 21.0 mmol, 9.0 Äq.) in Acetonitril (30 mL) wurde frisch destillierter Eisessig (30 mL) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Rt gerührt. Anschließend wurde es auf -28°C gekühlt und **50** (1.3 g, 2.3 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und dann auf -20°C erhöht. Nach 4 h wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten Kalium-Natriumtartrat-Lösung (20 mL) beendet und das Reaktionsgemisch wurde auf Rt erwärmt. Dichlormethan (30 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit einer 10%igen Na_2SO_3 -Lösung (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (20 mL) extrahiert, die vereinten, organischen Phasen wurden erneut mit einer 10%igen Na_2SO_3 -Lösung (20 mL) gewaschen und diese wieder mit Dichlormethan (20 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Das Diol **52** wurde als farbloses Öl erhalten (926.0 mg, 1.7 mmol, 74 %).

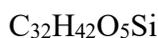
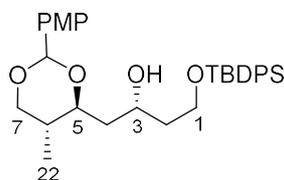
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -4.8^\circ$ ($c = 0.52$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.18$ (PE/EtOAc = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{-}7.65$ (m, 4H, H-Ar), $7.46\text{-}7.36$ (m, 6H, H-Ar), $7.27\text{-}7.22$ (m, 2H, H-Ar), $6.90\text{-}6.85$ (m, 2H, H-Ar), 4.44 (s, 2H, OCH_2), $4.28\text{-}4.20$ (m, 1H, H-3), $3.89\text{-}3.82$ (m, 3H, H-5, H-1), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.57 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 4.7$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-7}$), 3.48 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-7}$), $1.96\text{-}1.80$ (m, 2H, H-6, $\text{H}_a\text{-2}$), $1.71\text{-}1.55$ (m, 3H, $\text{H}_b\text{-2}$, H-4), 1.04 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.87 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4$ (s, C-Ar), 135.7 (d, C-Ar), 133.4 (s, C-Ar), 133.3 (s, C-Ar), 130.0 (d, C-Ar), 129.9 (d, C-Ar), 129.5 (d, C-Ar), 127.9 (d, C-Ar), 114.0 (s, C-Ar), 75.2 (t, C7), 73.7 (d, C5), 73.3 (t, CH_2 (PMB)), 68.9 (d, C3), 63.4 (t, C1), 55.4 (q, Ar- OCH_3), 40.9 (t, C4), 39.1 (d, C6), 38.6 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 19.2 (s, C (TBDPS)), 13.9 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $C_{32}H_{44}O_5SiNa$ $[M+Na]^+$: berechnet 559.2858, gefunden 559.2856.

(3*R*,5*S*,6*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-5,7-dioxan-4-yl]heptan-3-ol (152**)**



$$M = 534.77 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von **52** (900.0 mg, 1.7 mmol, 1.0 Äq.) mit 4Å Molekularsieb in Dichlormethan (60 mL) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von DDQ (570.0 mg, 2.5 mmol, 1.5 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) kontinuierlich hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und die Temperatur wurde über 3 h auf $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung (20 mL) beendet und das Reaktionsgemisch auf Rt erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2x 30 mL) extrahiert und die vereinten, organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 2:1). Das Acetal **152** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (680.0 mg, 1.3 mmol, 76 %).

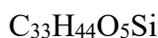
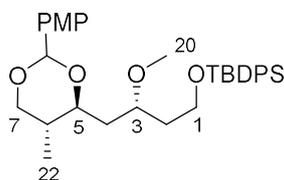
$[\alpha]_D^{24} = -21.1^{\circ}$ ($c = 0.56$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.83$ (PE/EtOAc = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{-}7.64$ (m, 4H, H-Ar), $7.47\text{-}7.35$ (m, 8H, H-Ar), $6.92\text{-}6.87$ (m, 2H, H-Ar), 5.50 (s, 1H, PMP), $4.30\text{-}4.24$ (m, 1H, H-3), 4.13 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 11.4$ Hz, 1H, H_a-7), $3.92\text{-}3.85$ (m, 2H, H-1), 3.82 (s, 3H, CH_3OAr), $3.79\text{-}3.74$ (m, 1H, H-5), 3.55 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 11.0$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 11.4$ Hz, 1H, H_b-7), $1.94\text{-}1.59$ (m, 5H, H-6, H-2, H-4), 1.06 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.81 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.0$ (s, C-Ar), 135.7 (d, C-Ar), 133.3 (s, C-Ar), 133.2 (s, C-Ar), 130.1 (d, C-Ar), 129.9 (d, C-Ar), 128.0 (d, C-Ar), 127.9 (d, C-Ar), 127.4 (d, C-Ar), 113.7 (s, C-Ar), 101.0 (d, CH (PMP)), 73.2 (t, C7), 70.7 (d, C5), 67.2 (d, C3), 63.3 (t, C1), 55.4 (q, Ar-O CH_3), 40.3 (t, C4), 39.2 (d, C6), 34.1 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 19.2 (s, C (TBDPS)), 12.5 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $C_{32}H_{42}O_5SiNa$ $[M+Na]^+$: berechnet 557.2699, gefunden 557.2699.

(3*R*,5*S*,6*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(4-methoxyphenyl)-3-methoxy-6-methyl-5,7-dioxan-4-yl]heptan (53**)**



$$M = 548.80 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Protonenschwamm[®] (13.2 g, 61.6 mmol, 8.0 Äq.) und MEERWEIN-Salz (9.1 g, 61.6 mmol, 8.0 Äq.) in Dichlormethan (350 mL) wurde eine Lösung von Alkohol **152** (4.1 g, 7.7 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (5 mL) bei Rt zugegeben. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten $NaHCO_3$ -Lösung (100 mL) beendet und die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (200 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mehrmals mit einer wässrigen $KHSO_4$ -Lösung gewaschen bis die Farbe der organischen Phase von braun zu annähernd farblos umgeschlagen war. Die organische Phase wurde mit einer wässrigen, gesättigten $NaCl$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 6:1). Der Methylether **53** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (3.8 mg, 6.9 mmol, 90 %).

$[\alpha]_D^{22} = -24.9^\circ$ ($c = 0.84$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.29$ (PE/EtOAc = 2:1);

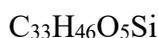
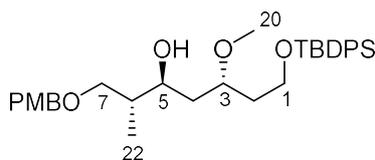
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.70$ -7.63 (m, 4H, H-Ar.), 7.45-7.32 (m, 8H, H-Ar.), 6.88-6.83 (m, 2H, H-Ar.), 5.49 (s, 1H, PMP), 4.11 (dd, $^3J_{H,H} = 4.8$ Hz, $^2J_{H,H} = 11.2$ Hz, 1H, H_a-7), 3.86-3.80 (m, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, CH_3OAr), 3.78-3.69 (m, 2H, H-1), 3.69-3.63 (m, 1H, H-5), 3.52 (dd, $^3J_{H,H} = 11.2$ Hz, $^2J_{H,H} = 11.2$ Hz, 1H, H_b-7), 3.35 (s, 3H, CH_3 -20), 1.86-1.50 (m, 5H, H-6, H-2, H-4), 1.04 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.78 (d, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 -22) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 159.8$ (s, C-Ar), 135.7 (d, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 133.9 (s, C-Ar), 130.8 (d, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 127.3 (d, C-Ar), 113.6 (s, C-Ar), 100.7 (d, CH (PMP)), 79.6 (d, C5), 73.8 (d, C3), 73.2 (t, C7), 60.5 (t, C1), 57.8

(q, C20), 55.4 (q, Ar-OCH₃), 39.0 (t, C2), 37.5 (t, C4), 34.5 (d, C6), 27.0 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 12.5 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für C₃₃H₄₄O₅SiNa [M+Na]⁺: berechnet 571.2856, gefunden 571.2856.

(3*R*,5*S*,6*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan-5-ol (153)



$$M = 550.31 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von **53** (135.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) wurde bei – 78 °C DIBAL-H (1.5 mL, 1 M in Hexan, 1.5 mmol, 6.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Nach 7 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Ethylacetat (3 mL) bei – 20 °C beendet. Eine wässrige, gesättigte Kalium-Natrium-Tartratlösung (10 mL), Wasser (5 mL) und Dichlormethan (10 mL) wurden unter Rühren hinzugefügt und das resultierende Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Rt erwärmt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Dichlormethan (25 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Der Alkohol **153** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (91.5 mg, 0.17 mmol, 66 %).

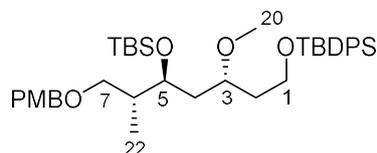
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -8.1^\circ$ ($c = 1.55$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.43$ (PE/EtOAc = 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.69\text{-}7.64$ (m, 4H, H-Ar), 7.44-7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.25-7.21 (m, 2H, H-Ar), 6.88-6.84 (m, 2H, H-Ar), 4.43 (s, 2H, OCH₂), 3.79 (s, 3H, CH₃OAr), 3.78-3.68 (m, 4H, H-3, H-5, H-1), 3.49 (d, ³J_{H,H} = 5.8 Hz, 2H, H-7), 3.33 (s, 3H, CH₃-20), 1.91-1.55 (m, 5H, H-6, H-2, H-4), 1.05 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)), 0.89 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CH₃-22) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.3$ (s, C-Ar), 135.7 (d, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 130.4 (d, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 129.4 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 113.9 (s, C-Ar), 76.0 (d, C5), 74.0 (t, C7), 73.1 (t, CH₂ (PMB)), 72.1 (d, C3), 60.7 (t, C1), 57.3 (q, C20), 55.4 (q, Ar-OCH₃), 39.2 (t, C4), 38.7 (d, C6), 36.6 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 14.2 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $C_{33}H_{47}O_5Si$ $[M+H]^+$: berechnet 551.3190, gefunden 551.3193.

(3*R*,5*S*,6*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan (54**)**



$$M = 665.07 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von **153** (1.6 g, 2.9 mmol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (35 mL) wurde Imidazol (1.3 g, 18.9 mmol, 6.5 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde 10 min bei Rt gerührt und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.8 g, 11.7 mmol, 4.0 Äq.) wurde hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 17 h bei Rt gerührt und die Reaktion wurde anschließend durch Zugabe von Ethylacetat (10 mL) und einer wässrigen, gesättigten $NaHCO_3$ -Lösung (10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit einer wässrigen, gesättigten $NaHCO_3$ -Lösung (10 mL) und einer wässrigen, gesättigten $NaCl$ -Lösung (10 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Das Produkt **54** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (1.9 g, 2.9 mmol, 98 %).

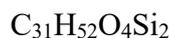
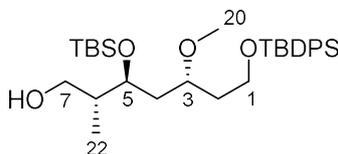
$[\alpha]_D^{25} = -8.3^\circ$ ($c = 0.90$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.79$ (PE/EtOAc = 3:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.70$ -7.65 (m, 4H, H-Ar), 7.45-7.35 (m, 6H, H-Ar), 7.2-7.23 (m, 2H, H-Ar), 6.88-6.84 (m, 2H, H-Ar), 4.40 (s, 2H, OCH_2), 4.00-3.94 (m, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.76-3.66 (m, 2H, H-1), 3.59-3.51 (m, 1H, H-5), 3.38 (dd, $^2J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, 1H, H_a -7), 3.24 (s, 3H, CH_3 -20), 3.19 (dd, $^2J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, 1H, H_b -7), 2.08-1.97 (m, 1H, H-6), 1.83-1.63 (m, 2H, H-2), 1.59-1.38 (m, 2H, H-4), 1.05 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.88 (s, 12H, 3x CH_3 (TBS), CH_3 -22), 0.07 (s, 6H, 2x CH_3 (TBS)) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 159.1$ (s, C-Ar), 135.7 (d, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 131.0 (d, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 113.8 (s, C-Ar), 74.7 (d, C5), 72.8 (t, C7), 72.7 (t, CH_2 (PMB)), 70.3 (d, C3), 60.6 (t, C1), 55.9 (q, C20), 55.4 (q, Ar- OCH_3), 39.6 (d, C6), 38.0 (t, C2), 36.8 (t, C4), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 26.1 (q, 3x CH_3 (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.3 (s, C (TBS)), 12.1 (q, C22), -4.1 (q, CH_3 (TBS)), -4.3 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $C_{39}H_{60}O_5Si_2Na$ $[M+Na]^+$: berechnet 687.3877, gefunden 687.3877.

(3*R*,5*S*,6*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylheptan-7-ol (154**)**



$$M = 544.92 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von **54** (1.9 g, 2.9 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (100 mL) und einer wässrigen pH7-Phosphatpufferlösung (25 mL, 10 wt%) wurde eine Lösung von DDQ (1.6 g, 7.2 mmol, 2.5 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) bei 0 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 50 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen, gesättigten $NaHCO_3$ -Lösung (10 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3x 20 mL). Die vereinten, organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Der Alkohol **154** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (1.2 g, 2.1 mmol, 75 %).

$[\alpha]_D^{24} = -20.5^\circ$ ($c = 0.97$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc = 3:1);

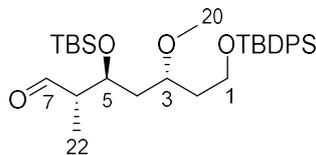
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.70$ -7.64 (m, 4H, H-Ar), 7.46-7.34 (m, 6H, H-Ar), 3.94-3.89 (m, 1H, H-5), 3.80-3.67 (m, 3H, H-1, H_a -7), 3.57-3.44 (m, 2H, H_a -7, H-3), 3.28 (s, 3H, CH_3 -20), 1.85-1.63 (m, 4H, H-2, H_a -4, H-6), 1.58-1.51 (m, 1H, H_b -4), 1.05 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.98 (d, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 3H, CH_3 -22), 0.8

9 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.09 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.07 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 135.7$ (d, C-Ar), 133.9 (s, C-Ar), 132.1 (s, C-Ar), 129.8 (d, C-Ar), 114.5 (d, C-Ar), 75.3 (d, C5), 73.2 (d, C3), 65.0 (t, C7), 60.4 (t, C1), 56.3 (q, C20), 55.7 (t, C4), 39.7 (d, C6), 36.4 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 26.0 (q, 3x CH_3 (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.1 (s, C (TBS)), 13.5 (q, C22), -4.2 (q, CH_3 (TBS)), -4.3 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $C_{31}H_{52}O_4Si_2Na$ $[M+Na]^+$: berechnet 567.3303, gefunden 567.3302

(3*R*,5*S*,6*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylheptan-7-al (45)



$$M = 542.91 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von **154** (1.1 g, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) wurden bei 0 °C Natriumhydrogencarbonat (670.0 mg, 8.3 mmol, 4.0 Äq.) und DESS-MARTIN-Periodinan (3.3 g, 8.3 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und es wurde auf Rt erwärmt. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO₃-Lösung (10 mL) bei 0 °C beendet. Ethylacetat (10 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser (10 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Aldehyd **45** wurde als farbloses Öl erhalten (1.1 g, 1.9 mmol, 93 %).

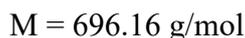
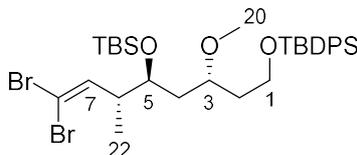
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +7.5^\circ$ ($c = 0.12$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.84$ (PE/EtOAc = 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.71$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-7), 7.69-7.63 (m, 4H, H-Ar), 7.46-7.34 (m, 6H, H-Ar), 4.27-4.21 (m, 1H, H-5), 3.77-3.65 (m, 2H, H-1), 3.59-3.50 (m, 1H, H-3), 3.25 (s, 3H, CH₃-20), 2.58-2.50 (m, 1H, H-6), 1.84-1.73 (m, 1H, H_a-2), 1.72-1.47 (m, 3H, H_b-2, H-4), 1.11 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃-22), 1.04 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)), 0.88 (s, 9H, 3x CH₃ (TBS)), 0.09 (s, 3H, CH₃ (TBS)), 0.07 (s, 3H, CH₃ (TBS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 204.5$ (d, C7), 135.9 (d, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 130.0 (d, C-Ar), 128.0 (d, C-Ar), 74.6 (d, C5), 69.9 (d, C3), 60.5 (t, C1), 56.0 (q, C20), 52.7 (t, C4), 40.1 (d, C6), 36.5 (t, C2), 27.1 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 26.1 (q, 3x CH₃ (TBS)), 19.4 (s, C (TBDPS)), 18.3 (s, C (TBS)), 9.5 (q, C22), -4.1 (q, CH₃ (TBS)), -4.2 (q, CH₃ (TBS)) ppm.

HRMS (ESI): m/z für C₃₁H₅₀O₄Si₂Na [M+Na]⁺: berechnet 565.3145, gefunden 565.3145.

(3*R*,5*S*,6*R*)-(8,8-Dibrom)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyl-diphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylhept-7-en (55)



Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (36.7 mg, 144.6 μmol , 6.0 \AA q.) in Dichlormethan (1 mL) wurde bei 0 °C Tetrabrommethan (23.2 mg, 72.3 μmol , 3.0 \AA q.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rt erwärmt und 45 min gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Aldehyd **45** (13.1 mg, 24.1 μmol , 1.0 \AA q.) in Dichlormethan (0.5 mL) wurde hinzugefügt. Das Gemisch wurde 35 min bei Rt gerührt und anschließend mit Petrolether (1 mL) verdünnt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 6:1). Das Dibromid **55** wurde als farbloses Öl erhalten (6.0 mg, 8.6 μmol , 36 %).

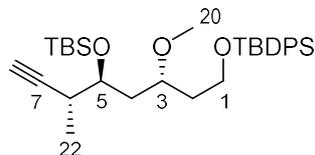
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -3.6^\circ$ ($c = 0.59$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.75$ (PE/EtOAc = 6:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{-}7.64$ (m, 4H, H-Ar), $7.46\text{-}7.35$ (m, 6H, H-Ar), 6.35 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.6$ Hz, 1H, H-7), 3.81-3.68 (m, 3H, H-5, H-1), 3.54-3.45 (m, 1H, H-3), 3.27 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-20}$), 2.64-2.54 (m, 1H, H-6), 1.77-1.63 (m, 2H, H-2), 1.60-1.41 (m, 2H, H-4), 1.06 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 1.00 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$), 0.90 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.09 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.07 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.3$ (d, C7), 135.8 (d, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 129.8 (d, C-Ar), 128.0 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 88.7 (s, C8), 74.5 (d, C3), 71.2 (d, C5), 60.5 (t, C1), 56.1 (q, C20), 44.1 (d, C6), 39.9 (t, C4), 36.9 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 26.1 (q, 3x CH_3 (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.3 (s, C (TBS)), 15.1 (q, C22), -4.0 (q, CH_3 (TBS)), -4.1 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{Br}_2\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 719.1563, gefunden 719.1563.

(3*R*,5*S*,6*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyl-diphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methyloct-7-in (57**)**



Zu einer Lösung von Aldehyd **45** (562.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (30 mL) wurde Kaliumcarbonat (290.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 10 min bei Rt gerührt. Anschließend wurde **56** (299.5 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether (5 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit einer wässrigen, gesättigten NaHCO₃-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Das Alkin **57** wurde als farbloses Öl erhalten (308.2 mg, 0.6 mmol, 56 %).

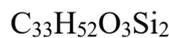
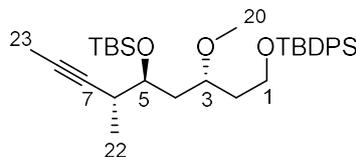
$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -12.7^\circ$ ($c = 0.60$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.97$ (PE/EtOAc = 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.72\text{-}7.64$ (m, 4H, H-Ar), $7.46\text{-}7.35$ (m, 6H, H-Ar), $4.02\text{-}3.97$ (m, 1H, H-5), $3.80\text{-}3.69$ (m, 2H, H-1), $3.61\text{-}3.54$ (m, 1H, H-3), 3.28 (s, 3H, CH₃-20), $2.68\text{-}2.61$ (m, 1H, H-6), 2.06 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, 1H, H-8), $1.91\text{-}1.77$ (m, 2H, H-2), $1.75\text{-}1.65$ (m, 1H, H_a-4), $1.57\text{-}1.48$ (m, 1H, H_b-4), 1.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CH₃-22), 1.05 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)), 0.90 (s, 9H, 3x CH₃ (TBS)), 0.09 (s, 3H, CH₃ (TBS)), 0.08 (s, 3H, CH₃ (TBS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 135.7$ (d, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 86.3 (s, C7), 74.4 (d, C3), 70.7 (d, C8), 70.2 (d, C5), 60.6 (t, C1), 55.5 (q, C20), 37.7 (t, C2), 36.6 (t, C4), 32.3 (d, C6), 27.0 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 26.0 (q, 3x CH₃ (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.2 (s, C (TBS)), 14.2 (q, C22), -4.2 (q, CH₃ (TBS)), -4.4 (q, CH₃ (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für C₃₂H₅₀O₃Si₂Na [M+Na]⁺: berechnet 561.3196, gefunden 561.3193.

(3*R*,5*S*,6*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyl-diphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylnon-7-in (41)



$$M = 552.95 \text{ g/mol}$$

Methode A:

Zu einer Lösung von Dibromid **55** (1.9 mg, 2.7 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) wurde bei -78°C *n*-Butyllithium (3.4 μL , 1.6 M in Hexan, 8.0 μmol , 2.5 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 2 h gerührt. Anschließend wurde Methyljodid (0.7 μL , 10.8 μmol , 4.0 Äq.) bei -78°C hinzugegeben, es wurde auf Rt erwärmt und 3 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (0.5 mL) beendet. Es wurde mit Petrolether (1 mL) und Ethylacetat (1 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (1 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 20:1). Das Alkin **41** wurde als farbloses Öl erhalten (1.2 mg, 2.2 μmol , 81 %).

Methode B:

Zu einer Lösung von Alkin **57** (250.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (30 mL) wurde bei -78°C *n*-Butyllithium (0.6 mL, 1.6 M in Hexan, 0.9 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 1 h gerührt. Anschließend wurde Methyljodid (0.2 mL, 3.2 mmol, 8.0 Äq.) bei -78°C hinzugegeben, die Temperatur wurde langsam auf Rt erhöht und das Reaktionsgemisch wurde für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten NH_4Cl -Lösung (10 mL) beendet. Es wurde mit Petrolether (10 mL) und Ethylacetat (10 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (5 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 20:1). Das Alkin **41** wurde als farbloses Öl erhalten (252.0 mg, 0.5 mmol, 99 %).

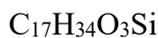
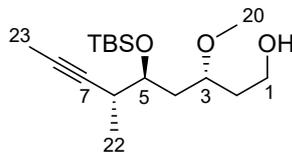
$[\alpha]_D^{24} = +5.7^\circ$ ($c = 0.07$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.88$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{-}7.65$ (m, 4H, H-Ar), $7.44\text{-}7.35$ (m, 6H, H-Ar), $3.97\text{-}3.92$ (m, 1H, H-5), $3.76\text{-}3.70$ (m, 2H, H-1), $3.60\text{-}3.54$ (m, 1H, H-3), 3.27 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-}20$), $2.61\text{-}2.55$ (m, 1H, H-6), $1.87\text{-}1.79$ (m, 2H, H-2), 1.75 (d, $^5J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}23$), $1.72\text{-}1.66$ (m, 2H, H-4), 1.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$), 1.05 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.88 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.07 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.06 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.8$ (d, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 81.2 (s, C8), 77.4 (s, C7), 74.5 (d, C5), 71.0 (d, C3), 60.7 (t, C1), 55.4 (q, C20), 37.4 (t, C2), 36.7 (t, C4), 32.4 (d, C6), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 26.1 (q, 3x CH_3 (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.2 (s, C (TBS)), 14.4 (q, C22), 3.8 (q, C23), -4.2 (q, CH_3 (TBS)), -4.4 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 575.3353, gefunden 575.3353.

(3R,5S,6R)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)]-3-methoxy-6-methylnon-7-in-1-ol (126)



Zu einer Lösung von Alkin **41** (62.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (5 mL) wurden bei 0°C frisch destillierter Eisessig (6.0 μL , 0.1 mmol, 1.0 Äq.) und Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (0.2 mL, 1 M in THF, 0.2 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch auf Rt erwärmt und für weitere 20 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (1 mL) und Ethylacetat (1 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 1 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Das Produkt **126** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (14.4 mg, 46.0 μmol , 42 %).

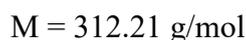
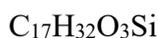
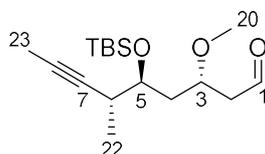
$[\alpha]_D^{24} = -0.1^\circ$ ($c = 0.30$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.76$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.94-3.89 (m, 1H, H-3), 3.86-3.69 (m, 2H, H-1), 3.63-3.58 (m, 1H, H-5), 3.37 (s, 3H, CH_3 -20), 2.62-2.54 (m, 1H, H-6), 2.06-1.97 (m, 1H, H_a -2), 1.92-1.68 (m, 5H, CH_3 -23, H_a -4, H_b -2), 1.50-1.42 (m, 1H, H_b -4), 1.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CH_3 -22), 0.89 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.08 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.07 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 81.0 (s, C8), 77.7 (s, C7), 74.6 (d, C5), 71.5 (d, C3), 60.9 (t, C1), 56.1 (q, C20), 39.1 (t, C2), 37.2 (t, C4), 32.5 (t, C6), 26.0 (q, 3x CH_3 (TBS)), 18.2 (s, C (TBS)), 14.3 (q, C22), 3.7 (q, C23), -4.2 (q, CH_3 (TBS)), -4.4 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 337.2175, gefunden 337.2176.

(3*S*,5*S*,6*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylnon-3-inal (127)

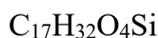
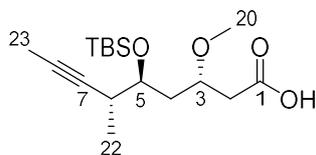


Zu einer Lösung von Alkohol **126** (14.4 mg, 46.0 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) wurden bei 0 °C Natriumhydrogencarbonat (15.45 mg, 0.18 mmol, 4.0 Äq.) und DESS-MARTIN-Periodinan (40.0 mg, 92.0 μmol , 2.0 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf Rt erwärmt. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (1 mL) bei 0 °C beendet. Ethylacetat (1 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser (1 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Aldehyd **127** wurde ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden PINNICK-Oxidation eingesetzt.

$R_f = 0.31$ (PE/EtOAc = 3:1).

**(3*S*,5*S*,6*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylnon-7-in säure
(128)**



$$M = 328.21 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Aldehyd **127** (14.4 mg, 46.0 μmol , 1.0 \AA q.) in *tert*-Butanol (1 mL) und 2-Methyl-2-buten (2 M in THF, 1 mL) wurden bei 0 °C Natriumchlorit (32.0 mg, 0.2 mmol, 4.0 \AA q.) und Natriumdihydrogenphosphat (18.5 mg, 0.2 mmol, 4.0 \AA q.) in einer minimalen Menge Wasser hinzugegeben, das Reaktionsgemisch wurde auf Rt erwärmt und für 1 h gerührt. Der pH-Wert der Reaktionslösung wurde mittels einer 1 M HCl-Lösung auf 2 eingestellt und anschließend mit Ethylacetat (2 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (1 mL) und Wasser (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 5:1). Die Carbonsäure **128** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (15.8 mg, 46.0 μmol , *quant.* über 2 Stufen).

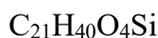
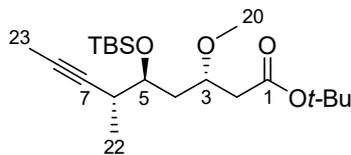
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -15.2^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.33$ (PE/EtOAc = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.01\text{-}3.91$ (m, 1H, H-3), 3.87-3.77 (m, 1H, H-5), 3.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-}20$), 2.66-2.51 (m, 1H, H-6), 2.05-1.93 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-}4$), 1.77 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}23$), 1.56-1.47 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-}4$), 1.34-1.18 (m, 2H, H-2), 1.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$), 0.89 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.08 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.07 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.2$ (s, C1), 81.1 (s, C8), 77.8 (s, C7), 74.6 (d, C5), 71.0 (d, C3), 56.1 (q, C20), 37.1 (t, C4), 32.5 (t, C6), 29.8 (t, C2), 26.0 (q, 3x CH_3 (TBS)), 18.2 (s, C (TBS)), 14.1 (q, C22), 3.7 (q, C23), -4.2 (q, CH_3 (TBS)), -4.6 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M-H}]^-$: berechnet 327.1992, gefunden 327.2015.

***tert*-Butyl (2*S*,5*S*,6*R*)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylnon-7-inoat (**129**)**



$$M = 384.27 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Carbonsäure **128** (15.8 mg, 46.0 μmol , 1.0 \AA q.) in Dichlormethan (1 mL) wurde bei 0 °C *tert*-Butyltrichloracetimidat (21.8 mg, 92.0 μmol , 2.0 \AA q.) hinzugegeben. Nach 5 min wurde CSA (0.5 mg, 2.0 μmol , 0.3mol %) hinzugefügt, es wurde auf Rt erwärmt und für 48 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (1 mL) beendet und die Phasen wurden getrennt. Es wurde mit Ethylacetat (3x 1 mL) extrahiert, die vereinten, organischen Phasen wurden mit Wasser (1 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 5:1). Der *tert*-Butylester **129** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (5.1 mg, 13.3 μmol , 29 %).

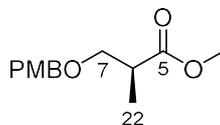
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -12.08^\circ$ ($c = 0.48$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.84$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.02\text{-}3.92$ (m, 1H, H-3), 3.81-3.72 (m, 1H, H-5), 3.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-}20$), 2.63-2.51 (m, 2H, H-6, $\text{H}_a\text{-}4$), 2.37-2.29 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-}4$), 1.93-1.85 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-}2$), 1.77 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}23$), 1.51-1.48 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-}2$), 1.45 (s, 3x CH_3 (tBu)), 1.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$), 0.90 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.09 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.07 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.0$ (s, C1), 81.1 (s, C8), 80.5 (s, C (tBu)), 77.6 (s, C7), 74.7 (d, C5), 70.8 (d, C3), 56.1 (q, C20), 41.2 (t, C4), 37.3 (t, C6), 32.5 (t, C2), 28.2 (q, 3x CH_3 (tBu)), 26.0 (q, 3x CH_3 (TBS)), 18.2 (s, C (TBS)), 14.1 (q, C22), 3.7 (q, C23), -4.2 (q, CH_3 (TBS)), -4.6 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 407.2594, gefunden 407.2592.

6.2.3 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 42

(S)-Methyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylpropanoat (155)

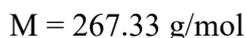
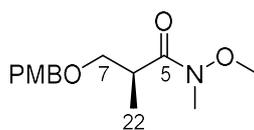
$$M = 238.28 \text{ g/mol}$$

(S)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat (**63**) (1.9 mL, 16.9 mmol, 1.0 Äq.) und **147** (5.4 mL, 25.4 mmol, 1.5 Äq.) wurden in Dichlormethan (50 mL) gelöst. PPTS (0.4 g, 1.7 mmol, 0.1 Äq.) wurde hinzugefügt und die Reaktionslösung wurde für 15 h bei Rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO_3 (3 g) und Petrolether (30 mL) beendet. Die Lösung wurde 30 min bei Rt gerührt. Das Gemisch wurde über Nacht bei -20°C gekühlt. Im Anschluss wurde der weiße Rückstand abfiltriert und mit einer Lösung aus Petrolether/Dichlormethan (1:1, 2x 50 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in Diethylether (20 mL) aufgenommen, über Kieselgel filtriert und mit Diethylether (im Überschuss) gewaschen. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 10:1). Der geschützte Roche-Ester **155** wurde als gelbes Öl erhalten (3.4 g, 14.1 mmol, 83 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25\text{-}7.22$ (m, 2H, H-Ar), 6.89-6.85 (m, 2H, H-Ar), 4.48-4.45 (m, 2H, OCH_2), 3.81 (s, 3H, CH_3OAr), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-7}$), 3.46 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.2$, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$, 1H, $\text{H}_a\text{-7}$), 2.81-2.72 (m, 1H, H-6), 1.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-22}$) ppm.

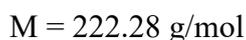
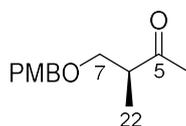
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁷

(S)-N-Methoxy-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-N,6-dimethylpropanamid (156)

Zu einer Lösung von *N,O*-Dimethylhydroxylamin (1.3 g, 21.1 mmol, 1.5 Äq.) in Tetrahydrofuran (13 mL) wurde über 20 min kontinuierlich *iso*-Propylmagnesiumchlorid (22.0 mL, 2 M in THF, 42.3 mmol, 3.0 Äq.) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzugefügt. Die Verbindung **155** wurde hinzugegeben und anschließend wurde für 2 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten NH_4Cl -Lösung (77 mL) und Ethylacetat (100 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende orangene Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 2:1). Das WEINREB-Amid **156** wurde als gelbes Öl erhalten (2.7 g, 10.2 mmol, 73 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.24\text{--}7.22$ (m, 2H, H-Ar), 6.87-6.85 (m, 2H, H-Ar), 4.48 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.40 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.70-3.66 (m, 5H, H-7, NOCH_3), 3.41-3.38 (m, 1H, H-6), 3.20 (s, 3H, NCH_3), 1.10 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁵⁷

(S)-7-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-6-methylbutan-5-on (46)

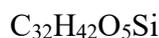
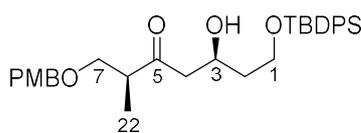
MeMgBr (6.8 mL, 3 M in Et_2O , 20.5 mmol, 2.0 Äq.) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung aus **156** (2.7 g, 10.2 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (63 mL) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 1.5 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (150 mL) und Diethylether (100 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und

die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 2:1). Keton (*S*)-**46** wurde als hellgelbes Öl erhalten (1.6 g, 7.4 mmol, 72 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26-7.721 (m, 2H, H-Ar), 6.88-6.86 (m, 2H, H-Ar), 4.44 (d, ²J_{H,H} = 11.6 Hz, 1H, OCH₂), 4.41 (d, ²J_{H,H} = 11.6 Hz, 1H, OCH₂), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 3.58 (dd, ²J_{H,H} = 9.3 Hz, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 1H, H_{b-7}), 3.45 (dd, ²J_{H,H} = 9.3 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, 1H, H_{a-7}), 2.88-2.79 (m, 1H, H-6), 2.17 (s, 3H, COCH₃), 1.08 (d, ²J_{H,H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃-22) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁸

(3*S*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)]-3-hydroxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan-5-on (64)



Zu einer Lösung von Keton (*S*)-**46** (0.2 g, 1.0 mmol, 2.0 Äq.) in Diethylether (4 mL) wurde bei -78 °C Cy₂BCl (0.8 mL, 0.8 mmol, 1.6 Äq.) hinzugegeben und die Lösung wurde 5 min gerührt. Anschließend wurde Triethylamin (0.2 mL, 1.3 mmol, 2.6 Äq.) hinzugegeben und es wurde 1 h bei -78 °C gerührt. Aldehyd **47** (0.2 g, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung für weitere 30 min bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Methanol beendet und auf Rt erwärmt. Anschließend wurde eine pH7-Phosphatpuffer-Lösung (1.2 mL) und eine wässrige, 30%-ige H₂O₂-Lösung (1.6 mL) hinzugefügt. Das Gemisch wurde für 1.5 h bei Rt gerührt. Ethylacetat/Hexan (1:1, 4 mL) und eine wässrige Na₂SO₃-Lösung (1 M, 8 mL) wurden hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die vereinten, organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 4:1). Das Aldol-Addukt **64** wurde als farbloses Öl erhalten (0.2 g, 0.3 mmol, 73 %, *dr* > 10:1).

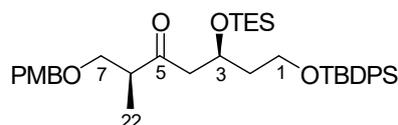
[α]_D²⁴ = +9.85° (*c* = 1.3, CH₂Cl₂); *R_f* = 0.32 (PE/EtOAc = 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68-7.56 (m, 4H, H-Ar), 7.45-7.37 (m, 6H, H-Ar), 7.22-7.19 (m, 2H, H-Ar), 6.88-6.84 (m, 2H, H-Ar), 4.44 (d, ²J_{H,H} = 11.6 Hz, 1H, OCH₂), 4.38 (d, ²J_{H,H} = 11.6 Hz, 1H, OCH₂), 4.37-4.33 (m, 1H, H-3), 3.85-3.81 (m, 2H, H-1), 3.78 (s, 3H, CH₃OAr), 3.59 (dd, ²J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, 1H, H_b-7), 3.44 (dd, ²J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, 1H, H_a-7), 2.91-2.84 (m, 1H, H-6), 2.67 (d, ²J_{H,H} = 6.0 Hz, 2H, H-4), 1.73-1.66 (m, 2H, H-2), 1.04 (m, 12H, CH₃-22, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 213.7 (s, C5), 159.4 (s, C-Ar), 135.7 (s, C-Ar), 133.6 (s, C-Ar), 133.5 (s, C-Ar), 130.1 (d, C-Ar), 129.8 (d, C-Ar), 129.4 (d, C-Ar), 127.9 (d, C-Ar), 113.9 (s, C-Ar), 73.1 (t, CH₂ (PMB)), 71.9 (t, C7), 66.4 (d, C3), 62.0 (t, C1), 55.4 (q, Ar-OCH₃), 49.3 (t, C4), 47.0 (d, C6), 38.6 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 13.4 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* für C₃₂H₄₂O₅SiNa [M+Na]⁺: berechnet 557.2699, gefunden 557.2694.

(3*S*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-[(triethylsilyl)oxy]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan-5-on (157)



$$M = 648.37 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus **64** (0.1 g, 140.0 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.5 mL) wurde bei -78 °C 2,6-Lutidin (50.0 μL , 0.4 mmol, 3.0 Äq.) und TESOTf (50.0 μL , 0.2 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Ethanol (0.2 mL) beendet, es wurde eine wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (1.4 mL) hinzugegeben und die Lösung auf Rt erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (4x 4 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer pH7-Phosphatpuffer-Lösung (2x 3 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 1:1). Das Produkt **157** wurde als ein farbloses Öl erhalten (71.8 mg, 0.1 mmol, 82 %).

[α]_D²⁴ = +10.28° (*c* = 1.07, CH₂Cl₂); **R_f** = 0.71 (PE/EtOAc = 4:1);

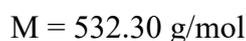
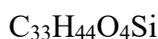
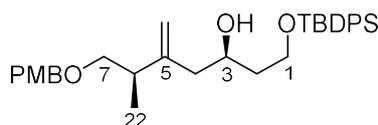
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68-7.65 (m, 4H, H-Ar), 7.44-7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.22-7.18 (m, 2H, H-Ar), 6.86-6.82 (m, 2H, H-Ar), 4.47-4.35 (m, 3H, OCH₂, H-3), 3.78 (s, 3H,

CH₃OAr), 3.74-3.65 (m, 2H, H-1), 3.59 (dd, ²J_{H,H} = 9.1 Hz, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 1H, H_b-7), 3.42 (dd, ²J_{H,H} = 9.1 Hz, ³J_{H,H} = 5.8 Hz, 1H, H_a-7), 2.82-2.78 (m, 1H, H-6), 2.73 (dd, ²J_{H,H} = 16.6 Hz, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 1H, H_b-4), 2.56 (dd, ²J_{H,H} = 16.6 Hz, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, 1H, H_a-4), 1.72 (dd, ²J_{H,H} = 12.5 Hz, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-2), 1.05 (m, 12H, CH₃-22, 3x CH₃ (TBDPS)), 0.89 (t, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, 9H, 3x CH₃ (TES)), 0.58-0.52 (m, 6H, 3x CH₂ (TES)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 211.1 (s, C5), 159.2 (s, C-Ar), 135.5 (s, C-Ar), 133.8 (s, C-Ar), 133.7 (s, C-Ar), 130.2 (d, C-Ar), 129.5 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 127.6 (d, C-Ar), 113.7 (s, C-Ar), 72.9 (t, CH₂ (PMB)), 71.6 (t, C7), 60.5 (t, C1), 65.7 (d, C3), 55.2 (q, CH₃OAr), 50.0 (t, C4), 47.3 (d, C6), 40.4 (t, C2), 26.8 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 19.1 (s, C (TBDPS)), 13.1 (q, C22), 6.7 (q, 3x CH₃ (TES)), 4.9 (t, 3x CH₂ (TES)) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* für C₃₈H₅₆O₅Si₂Na [M+Na]⁺: berechnet 671.3564, gefunden 671.3559.

(3*R*,6*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-5-methylenheptan-3-ol (68)



Zink (4.5 g, 68.2 mmol, 34.0 Äq.) wurde für 2 h bei 140 °C erhitzt. PbI₂ (300.0 mg, 652.0 μmol, 0.3 Äq.) und Tetrahydrofuran (30 mL) wurden hinzugefügt und bei Rt gerührt. CH₂I₂ (2.4 mL, 30.0 mmol, 15.0 Äq.) wurde vorsichtig bei 0 °C hinzugefügt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 30 min bei Rt gerührt. TiCl₄ (7.5 mL, 7.5 mmol, 1 M, 3.8 Äq.) wurde bei 0 °C hinzugefügt und das Gemisch wurde innerhalb 1 h auf Rt erwärmt. Der TES-geschützte Alkohol **157** (1.3 g, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung für weitere 1.5 h gerührt und durch Zugabe einer pH7-Phosphatpuffer-Lösung (20 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x 40 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (70 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 4:1). Das Olefin **68** wurde als ein farbloses Öl erhalten (780.0 mg, 1.2 mmol, 60 %).

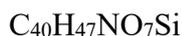
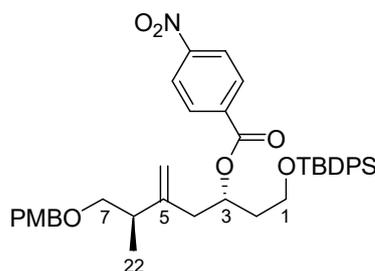
[α]_D²¹ = +2.50° (*c* = 0.72, CH₂Cl₂); *R_f* = 0.50 (PE/EtOAc = 7:3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68–7.65 (m, 4H, H-Ar), 7.44-7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.22-7.18 (m, 2H, H-Ar), 6.86-6.84 (m, 2H, H-Ar), 4.91-4.85 (m, 2H, C=CH₂), 4.47-4.35 (m, 2H, OCH₂), 4.08-4.02 (m, 1H, H-3), 3.88-3.79 (m, 2H, H-1), 3.78 (s, 3H, CH₃OAr), 3.59 (dd, ²J_{H,H} = 9.1 Hz, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 1H, H_b-7), 3.42 (dd, ²J_{H,H} = 9.1 Hz, ³J_{H,H} = 5.8 Hz, 1H, H_a-7), 3.21 (brs, 1H, H_{OH}), 2.49-2.44 (m, 1H, H-6), 2.22-2.19 (m, 2H, H-4), 1.83-1.70 (m, 2H, H-2), 1.05 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)), 1.02 (d, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃-22) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (s, C-Ar), 149.3 (s, C5), 135.7 (s, C-Ar), 133.7 (s, C-Ar), 133.1 (s, C-Ar), 130.4 (d, C-Ar), 129.8 (d, C-Ar), 129.3 (d, C-Ar), 127.9 (d, C-Ar), 113.8 (s, C-Ar), 112.1 (t, CCH₂), 74.2 (t, C7), 72.8 (t, CH₂ (PMB)), 68.2 (d, C3), 62.6 (t, C1), 55.4 (q, CH₃OAr), 44.0 (t, C4), 39.2 (d, C6), 38.8 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 19.2 (s, C (TBDPS)), 17.7 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* für C₃₃H₄₄O₄SiNa [M+Na]⁺: berechnet 555.2907, gefunden 555.2900.

(3*S*,6*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-5-methylenheptan-3-yl-4-nitrobenzoat (158)



$$M = 681.31 \text{ g/mol}$$

Olefin **68** (940.0 mg, 1.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Toluol (20 mL) gelöst und *p*-Nitrobenzoesäure (1.2 g, 7.8 mmol, 4.4 Äq.) und PPh₃ (2.3 g, 8.8 mmol, 5.0 Äq.) wurden hinzugefügt. DEAD (4.0 mL, 8.8 mmol, 2.2 M, 5.0 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung für 40 min gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Überstand wurde über Kieselgel filtriert und mit PE/EtOAc (19:1 → 1:1, im Überschuss) gewaschen.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 7:3). Das invertierte Benzoat **158** wurde als farbloses Öl erhalten (830.0 mg, 1.2 mmol, 69 %).

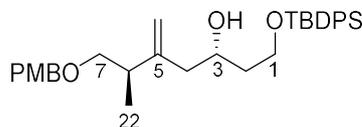
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -2.11^\circ$ (*c* = 0.90, CH₂Cl₂); $R_f = 0.72$ (PE/EtOAc = 7:3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.24-8.22 (m, 2H, H-Ar (Nitro)), 8.10-8.07 (m, 2H, H-Ar (Nitro)), 7.64-7.58 (m, 4H, H-Ar), 7.40-7.28 (m, 6H, H-Ar), 7.24-7.20 (m, 2H, H-Ar), 6.86-6.83 (m, 2H, H-Ar), 5.58-5.52 (m, 1H, H-3), 4.87-4.86 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.47-4.35 (m, 2H, OCH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3OAr), 3.75-3.72 (m, 2H, H-1), 3.59 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 1H, H_b-7), 3.42 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 1H, H_a-7), 2.55-2.49 (m, 2H, H-6, H_a-4), 2.44-2.39 (m, 1H, H_b-4), 2.03-2.00 (m, 1H, H_a-2), 1.96-1.89 (m, 1H, H_b-2), 1.07 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, CH_3-22), 1.02 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.2 (s, $\text{C}=\text{O}$), 159.2 (s, C-Ar), 150.5 (s, C-Ar), 147.7 (s, C5), 136.2 (s, C-Ar), 135.7 (s, C-Ar), 133.7 (s, C-Ar), 133.5 (d, C-Ar), 130.8 (d, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 129.3 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 123.6 (d, C-Ar), 113.9 (s, C-Ar), 112.7 (t, CCH_2), 74.5 (t, C7), 72.8 (t, CH_2 (PMB)), 72.1 (d, C3), 60.3 (t, C1), 55.4 (q, CH_3OAr), 40.7 (t, C4), 39.7 (d, C6), 36.9 (t, C2), 26.9 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 19.2 (s, C (TBDPS)), 17.2 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 704.3020, gefunden 704.3019.

(3*S*,6*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-5-methylenheptan-3-ol (69)



$$M = 532.30 \text{ g/mol}$$

Das Benzoat **158** (820.0 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (30 mL) gelöst und Wasser (0.6 mL) und Kaliumcarbonat (166.3 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei Rt gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:Et₂O = 7:3) gereinigt. Der invertierte Alkohol **69** wurde als farbloses Öl erhalten (522.5 mg, 1.0 mmol, 82 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +4.40^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.76$ (PE/Et₂O = 7:3);

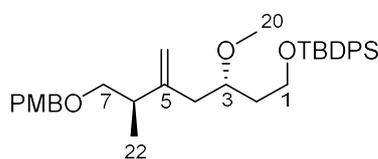
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.70-7.67 (m, 4H, H-Ar), 7.43-7.37 (m, 6H, H-Ar), 7.24-7.22 (m, 2H, H-Ar), 6.86-6.84 (m, 2H, H-Ar), 4.93-4.91 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.44-4.38 (m, 2H, OCH_2), 4.07-4.03 (m, 1H, H-3), 3.88-3.81 (m, 2H, H-1), 3.78 (s, 3H, CH_3OAr), 3.46-3.42 (m, 1H, H_a-7), 3.33-3.29 (m, 1H, H_b-7), 3.14 (brs, 1H, H_{OH}), 2.52-2.47 (m, 1H, H-6), 2.24-2.21

(m, 2H, H-4), 1.74-1.70 (m, 2H, H-2), 1.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃-22), 1.06 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.2$ (s, C-Ar), 149.3 (s, C5), 135.8 (s, C-Ar), 135.0 (s, C-Ar), 133.5 (s, C-Ar), 130.9 (s, C-Ar), 130.6 (d, C-Ar), 129.9 (d, C-Ar), 129.3 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 113.8 (s, C-Ar), 112.1 (t, CCH₂), 74.6 (t, C7), 72.9 (t, CH₂ (PMB)), 69.2 (d, C3), 62.9 (t, C1), 55.4 (q, CH₃OAr), 43.8 (t, C4), 39.8 (d, C6), 38.9 (t, C2), 27.1 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 17.5 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für C₃₃H₄₄O₄SiNa [M+Na]⁺: berechnet 555.2907, gefunden 555.2912.

***tert*-Butyl {[(3*S*,6*R*)-3-methoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-5-methylenheptyl]oxy}diphenylsilan (75)**



$$M = 546.32 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus Protonenschwamm[®] (1.4 g, 6.7 mmol, 8.0 Äq.) und MEERWEIN-Salz (1.0 g, 6.7 mmol, 8.0 Äq.) in Dichlormethan (90 mL) wurde der invertierte Alkohol **69** (444.0 mg, 834.0 μmol , 1.0 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 2.5 h bei Rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO₃-Lösung (50 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen KHSO₄-Lösung (100 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 10:1). Der methylierte Alkohol **75** wurde als farbloses Öl erhalten (365.2 mg, 668.0 μmol , 80 %).

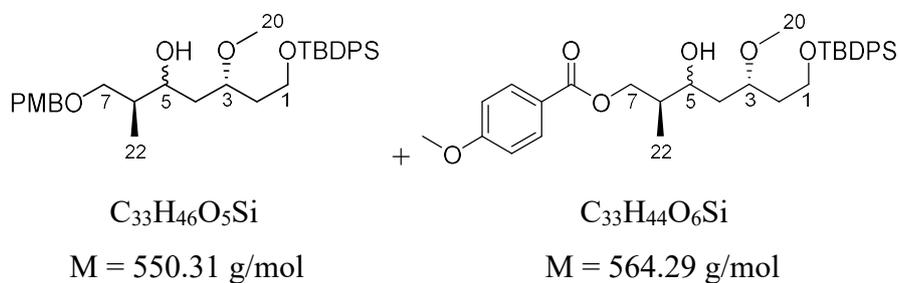
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.90^\circ$ ($c = 0.90$ CH₂Cl₂); $R_f = 0.50$ (PE/EtOAc = 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.73$ -7.62 (m, 4H, H-Ar), 7.46-7.33 (m, 6H, H-Ar), 7.25-7.20 (m, 2H, H-Ar), 6.90-6.81 (m, 2H, H-Ar), 4.88-4.81 (m, 2H, C=CH₂), 4.47-4.36 (m, 2H, OCH₂), 3.82-3.77 (m, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, CH₃OAr), 3.75-3.68 (m, 1H, H_a-1), 3.62-3.56 (m, 1H, H_b-1), 3.49-3.41 (m, 1H, H_a-7), 3.28 (s, 3H, CH₃-20), 3.32-3.23 (m, 1H, H_b-7), 2.51-2.39 (m, 1H, H-6), 2.38-2.30 (m, 1H, H_a-4), 2.11-2.03 (m, 1H, H_b-4), 1.86-1.55 (m, 2H, H-2), 1.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, CH₃-22), 1.04 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3$ (s, C-Ar), 149.1 (s, C5), 135.7 (s, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 130.9 (s, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 123.7 (d, C-Ar), 113.9 (s, C-Ar), 111.3 (t, CCH_2), 76.8 (d, C3), 74.5 (t, C7), 72.8 (t, CH_2 (PMB)), 60.6 (t, C1), 57.0 (q, OCH_3) 55.4 (q, CH_3OAr), 39.8 (t, C4), 39.8 (d, C6), 37.1 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 19.4 (s, C (TBDPS)), 17.4 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 569.3063, gefunden 569.3064.

(3*R*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan-5-ol (77) und **(3*R*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-5-hydroxy-3-methoxy-6-methylheptyl-7-(4-methoxy)benzoat (78)**



Der methylierte Alkohol **75** (150.2 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan/Methanol (8/5, 19.5 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Es wurde für 5 min Sauerstoff und anschließend für 30 min Ozon ($\dot{V} = 1.8$ L/h, 5.5 kV) durch die Lösung geleitet, bis eine Blaufärbung zu erkennen war. Anschließend wurde erneut für 5 min Sauerstoff durch die Lösung geleitet, bis sich diese entfärbte. Es wurde NaBH_4 (70.0 mg, 1.9 mmol, 6.0 Äq.) portionsweise hinzugefügt und die Lösung wurde über einen Zeitraum von 1.5 h auf Rt erwärmt, wobei noch zweimal NaBH_4 (30.0 mg, 0.8 mmol, 2.0 Äq. bei -45°C , 30.0 mg, 0.8 mmol, 2.0 Äq. bei -20°C) zugegeben wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (10 mL) beendet und mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (5x 5mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 20:1→5:1). Der Alkohol **77** und der Alkohol **78** wurden als farblose Öle erhalten (107.2 mg, 195.1 μmol , 65 %).

(3*R*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan-5-ol (77):

$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.73\text{-}7.59$ (m, 4H, H-Ar), 7.48-7.33 (m, 6H, H-Ar), 7.28-7.20 (m, 2H, H-Ar), 6.95-6.85 (m, 2H, H-Ar), 4.48-4.45 (m, 2H, OCH_2), 4.01-3.96 (m, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.79-3.69 (m, 3H, H-5, H-1), 3.63-3.59 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-7}$), 3.46-3.40 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-7}$), 3.26 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-20}$), 3.06-2.73 (m, 2H, H-4), 2.65-2.51 (m, 1H, H-6), 1.80-1.69 (m, 2H, H-2), 1.06 (s, 12H, 3x CH_3 (TBDPS), $\text{CH}_3\text{-22}$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3$ (s, C-Ar), 135.0 (s, C-Ar), 134.9 (s, C-Ar), 133.7 (s, C-Ar), 131.7 (d, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 129.5 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 122.8 (d, C-Ar), 113.7 (s, C-Ar), 80.3 (t, C7), 73.5 (d, C5), 71.6 (t, CH_2 (PMB)), 68.5 (d, C3), 60.4 (t, C1), 57.2 (q, OCH_3), 55.5 (q, CH_3OAr), 39.3 (d, C6), 38.1 (t, C4/C2), 36.2 (t, C2/C4), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 13.8 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 573.3012, gefunden 573.3012.

(3*R*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-5-hydroxy-3-methoxy-6-methylheptyl-7-(4-methoxy)benzoat (78):

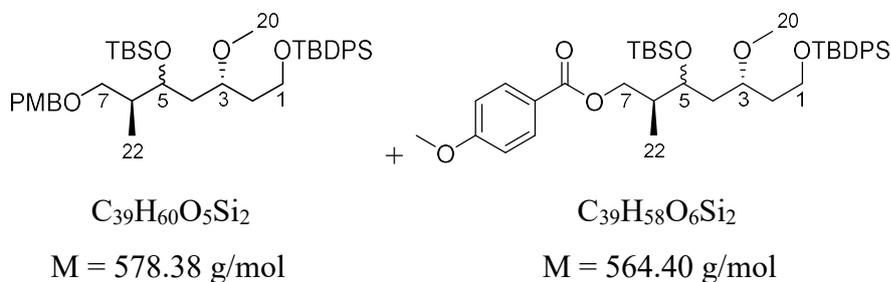
$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98\text{-}7.91$ (m, 2H, H-Ar), 7.73-7.59 (m, 4H, H-Ar), 7.48-7.33 (m, 6H, H-Ar), 7.24-7.19 (m, 2H, H-Ar), 6.95-6.85 (m, 2H, H-Ar), 4.48-4.33 (m, 2H, H-7), 4.01-3.96 (m, 1H, H-3), 3.84 (s, 3H, CH_3OAr), 3.79-3.69 (m, 3H, H-5, H-1), 3.25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-20}$), 3.06-2.73 (m, 2H, H-4), 2.65-2.51 (m, 1H, H-6), 1.80-1.69 (m, 2H, H-2), 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$), 1.06 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$ (s, C=O), 163.4 (s, C-Ar), 135.0 (s, C-Ar), 134.9 (s, C-Ar), 133.7 (s, C-Ar), 131.7 (d, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 129.5 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 123.0 (d, C-Ar), 113.7 (s, C-Ar), 73.7 (d, C5), 68.5 (d, C3), 66.3 (t, C7), 60.4 (t, C1), 57.2 (q, OCH_3), 56.4 (q, CH_3OAr), 39.2 (d, C6), 38.7 (t, C4/C2), 37.0 (t, C2/C4), 27.1 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 13.7 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 587.2805, gefunden 587.2809.

(3*R*,6*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan (79) und (3*R*,6*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylheptyl-7-(4-methoxy)benzoat (80)



Zu einer Lösung eines Gemisches von Alkohol **77** und **78** (56.1 mg, 98.2 μ mol, 1.0 Äq.) in Dimethylformamid (3 mL) wurde Imidazol (40.0 mg, 0.6 mmol, 6.5 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde 10 min bei Rt gerührt und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (58.7 mg, 0.4 mmol, 4.0 Äq.) wurde hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 17 h bei Rt gerührt und die Reaktion wurde anschließend durch Zugabe von Ethylacetat (2 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaHCO₃-Lösung (2 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit einer wässrigen, gesättigten NaHCO₃-Lösung (1 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (1 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 10:1). Produkt **79** (25.4 mg, 38.2 μ mol, 95 %) und Produkt **80** (44.0 mg, 65.2 μ mol, 95 %) wurden als leicht gelbliche Öle erhalten.

(3*R*,6*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan (79):

R_f = 0.72 (PE/EtOAc = 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70-7.61 (m, 4H, H-Ar), 7.44-7.31 (m, 6H, H-Ar), 7.26-7.20 (m, 2H, H-Ar), 6.93-6.81 (m, 2H, H-Ar), 4.67 (s, 2H, OCH₂), 3.87-3.84 (m, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 3.79-3.69 (m, 3H, H-5, H-1), 3.55-3.49 (m, 1H, H_a-7), 3.28-3.23 (m, 1H, H_b-7), 3.26 (s, 3H, CH₃-20), 2.23-2.13 (m, 1H, H-6), 1.87-1.63 (m, 4H, H-2, H-4), 1.03 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)), 0.93 (d, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, CH₃-22), 0.88 (s, 9H, 3x CH₃ (TBS)), 0.05 (s, 3H, CH₃ (TBS)), 0.03 (s, 3H, CH₃ (TBS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.4 (s, C-Ar), 135.7 (s, C-Ar), 134.9 (s, C-Ar), 133.9 (s, C-Ar), 131.6 (d, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 123.0 (d, C-Ar),

113.8 (s, C-Ar), 75.3 (d, C5), 74.8 (t, C7), 71.1 (t, CH₂ (PMB)), 69.9 (d, C3), 60.6 (t, C1), 56.5 (q, OCH₃), 55.5 (q, CH₃OAr), 38.2 (d, C6), 37.9 (t, C4/C2), 36.2 (t, C2/C4), 27.0 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 26.0 (q, 3x CH₃ (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.2 (s, C (TBS)) 13.5 (q, C22), -4.0 (q, CH₃ (TBS)), -4.4 (q, CH₃ (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* für C₃₉H₆₀O₅Si₂Na [M+Na]⁺: berechnet 687.3877, gefunden 687.3881.

(3*R*,6*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylheptyl-7-(4-methoxy)benzoat (80):

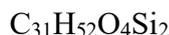
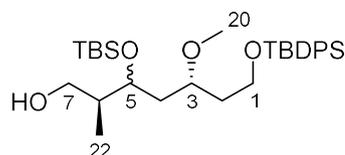
R_f = 0.72 (PE/EtOAc = 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01-7.94 (m, 2H, H-Ar), 7.70-7.61 (m, 4H, H-Ar), 7.44-7.31 (m, 6H, H-Ar), 6.93-6.81 (m, 2H, H-Ar), 4.31-4.24 (m, 1H, H_a-7), 4.18-4.11 (m, 1H, H_b-7), 4.87-3.84 (m, 1H, H-3), 3.83 (s, 3H, CH₃OAr), 3.79-3.69 (m, 3H, H-5, H-1), 3.26 (s, 3H, CH₃-20), 2.23-2.13 (m, 1H, H-6), 1.87-1.63 (m, 4H, H-2, H-4), 1.03 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)), 0.93 (d, ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, CH₃-22), 0.88 (s, 9H, 3x CH₃ (TBS)), 0.05 (s, 3H, CH₃ (TBS)), 0.03 (s, 3H, CH₃ (TBS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.4 (s, C=O), 163.4 (s, C-Ar), 135.7 (s, C-Ar), 134.9 (s, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 131.6 (d, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 123.1 (d, C-Ar), 113.8 (s, C-Ar), 75.3 (d, C5), 69.9 (d, C3), 66.6 (t, C7), 60.6 (t, C1), 56.5 (q, OCH₃), 56.2 (q, CH₃OAr), 38.2 (d, C6), 37.5 (t, C4/C2), 36.2 (t, C2/C4), 27.0 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 26.0 (q, 3x CH₃ (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.2 (s, C (TBS)) 11.5 (q, C22), -4.0 (q, CH₃ (TBS)), -4.4 (q, CH₃ (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* für C₃₉H₅₈O₆Si₂Na [M+Na]⁺: berechnet 701.3670, gefunden 701.3669.

(3*R*,6*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylheptan-7-ol (81)



Methode A:

Zu einer Lösung von **79** (25.4 mg, 38.2 μmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1.5 mL) und einer wässrigen pH7-Phosphatpufferlösung (0.35 mL, 10 wt%) wurde eine Lösung von DDQ

(21.7 mg, 0.1 mmol, 2.5 Äq.) in Dichlormethan (0.5 mL) bei 0 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 50 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO₃-Lösung (1 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 2 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 5:1). Der Alkohol **81** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (17.3 mg, 31.7 µmol, 83 %).

Methode B:

Zu einer Lösung von **80** (44.0 mg, 65.2 µmol, 1.0 Äq.) in Methanol (2.5 mL) wird Kaliumcarbonat (36.0 mg, 260.5 µmol, 4.0 Äq.) hinzugefügt und die Lösung wird für 48 h gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO₃-Lösung (2 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 5:1). Der Alkohol **81** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (33.8 mg, 61.9 µmol, 95 %).

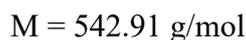
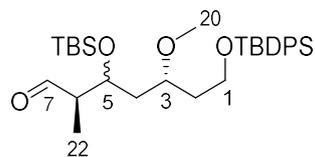
$[\alpha]_D^{24} = +11.3^\circ$ ($c = 0.67$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.55$ (PE/EtOAc = 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.71-7.62$ (m, 4H, H-Ar), 7.45-7.34 (m, 6H, H-Ar), 3.79-3.62 (m, 4H, H-1, H-5, H_a-7), 3.56-3.41 (m, 2H, H_b-7, H-3), 3.27 (s, 3H, CH₃-20), 1.83-1.51 (m, 5H, H-2, H-4, H-6), 1.06 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)), 0.89 (s, 12H, 3x CH₃ (TBS), CH₃-22), 0.11-0.07 (m, 6H, 2xCH₃ (TBS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 135.6$ (d, C-Ar), 134.9 (s, C-Ar), 133.9 (d, C-Ar), 132.4 (s, C-Ar), 131.7 (d, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 113.7 (d, C-Ar), 75.3 (d, C5), 74.5 (d, C3), 64.9 (t, C7), 60.5 (t, C1), 56.6 (q, C20), 55.6 (t, C4), 39.8 (d, C6), 37.1 (t, C2), 26.9 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 26.0 (q, 3x CH₃ (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.0 (s, C (TBS)), 14.9 (q, C22), -4.1 (q, CH₃ (TBS)), -4.6 (q, CH₃ (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für C₃₁H₅₂O₄Si₂Na [M+Na]⁺: berechnet 567.3302, gefunden 567.3299

(3*R*,6*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylheptan-7-al (62)



Zu einer Lösung von Alkohol **81** (4.5 mg, 8.3 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.5 mL) wurden bei 0 °C Natriumhydrogencarbonat (2.8 mg, 33.0 μmol , 4.0 Äq.) und DESS-MARTIN-Periodinan (16.3 mg, 33.3 μmol , 4.0 Äq.) zugegeben und es wurde auf Rt erwärmt. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (0.5 mL) bei 0 °C beendet. Ethylacetat (1 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser (1 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Aldehyd **62** wurde als farbloses Öl erhalten (3.1 mg, 5.7 μmol , 69 %).

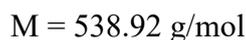
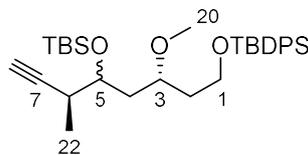
$[\alpha]_D^{23} = -14.0^\circ$ ($c = 0.93$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.84$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.72$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, 1H, H-7), 7.71-7.63 (m, 4H, H-Ar), 7.46-7.34 (m, 6H, H-Ar), 4.09-4.01 (m, 1H, H-5), 3.81-3.63 (m, 2H, H-1), 3.56-3.46 (m, 1H, H-3), 3.25 (s, 3H, CH_3 -20), 2.60-2.52 (m, 1H, H-6), 1.84-1.61 (m, 4H, H-2, H-4), 1.12 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 3H, CH_3 -22), 1.05 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.87 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.06 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.05 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.0$ (d, C7), 135.7 (d, C-Ar), 133.9 (s, C-Ar), 129.8 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 74.9 (d, C5), 71.2 (d, C3), 60.4 (t, C1), 56.4 (q, C20), 51.2 (t, C4), 39.8 (d, C6), 37.0 (t, C2), 26.9 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 25.9 (q, 3x CH_3 (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.1 (s, C (TBS)), 10.9 (q, C22), -4.0 (q, CH_3 (TBS)), -4.6 (q, CH_3 (TBS)) ppm.

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 565.3145, gefunden 565.3149.

(3*R*,6*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyl-diphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methyloct-7-in (82**)**



Zu einer Lösung von Aldehyd **62** (31.1 mg, 57.0 μmol , 1.0 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) in Methanol (4 mL) wurde Kaliumcarbonat (16.6 mg, 120.0 μmol , 2.0 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 10 min bei Rt gerührt. Anschließend wurde **56** (23.1 mg, 120.0 μmol , 2.0 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) hinzugegeben und 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether (5 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Das Alkin **82** wurde als farbloses Öl erhalten (18.1 mg, 34.0 μmol , 59 %).

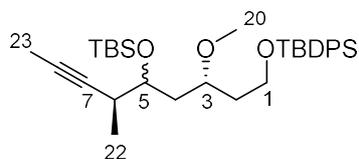
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +2.5^\circ$ ($c = 0.52$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.97$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.72\text{-}7.63$ (m, 4H, H-Ar), 7.45-7.34 (m, 6H, H-Ar), 3.83-3.69 (m, 3H, H-1, H-5), 3.51-3.42 (m, 1H, H-3), 3.27 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-}20$), 2.67-2.59 (m, 1H, H-6), 1.98 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1H, H-8), 1.84-1.69 (m, 4H, H-2, H-4), 1.17 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$), 1.04 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.88 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.05 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.04 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.7$ (d, C-Ar), 134.1 (s, C-Ar), 133.7 (d, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 86.2 (s, C7), 75.4 (d, C3), 71.4 (d, C8), 70.0 (d, C5), 60.6 (t, C1), 56.3 (q, C20), 38.1 (t, C2), 37.1 (t, C4), 29.9 (d, C6), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 26.0 (q, 3x CH_3 (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.2 (s, C (TBS)), 15.4 (q, C22), -4.2 (q, CH_3 (TBS)), -4.3 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 561.3165, gefunden 561.3172.

(3*R*,6*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(*tert*-butyl-diphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methylnon-7-in (42)



$$M = 552.95 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Alkin **82** (18.1 mg, 34.0 μmol , 1.0 \AA q.) in Tetrahydrofuran (3 mL) wurde bei -78°C *n*-Butyllithium (27.2 μL , 2.5 M in Hexan, 68.0 μmol , 2.0 \AA q.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 1 h gerührt. Anschließend wurde Methyljodid (16.9 μL , 272.0 μmol , 8.0 \AA q.) bei -78°C hinzugegeben, die Temperatur wurde langsam auf Rt erhöht und das Reaktionsgemisch wurde für weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (3 mL) beendet. Es wurde mit Petrolether (2 mL) und Ethylacetat (2 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 20:1). Das Alkin **42** wurde als farbloses Öl erhalten (13.5 mg, 24.4 μmol , 72 %).

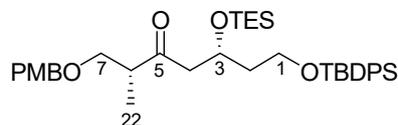
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +2.6^\circ$ ($c = 0.74$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.88$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.74\text{-}7.63$ (m, 4H, H-Ar), 7.45-7.34 (m, 6H, H-Ar), 3.84-3.70 (m, 3H, H-5, H-1), 3.50-3.41 (m, 1H, H-3), 3.27 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-}20$), 2.62-2.53 (m, 1H, H-6), 1.90-1.80 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-}2$), 1.76-1.65 (m, 3H, $\text{H}_b\text{-}2$, H-4), 1.71 (d, $^5J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}23$), 1.10 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$), 1.05 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.88 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.05 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.03 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.6$ (d, C-Ar), 134.1 (s, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 81.2 (s, C8), 77.5 (s, C7), 75.6 (d, C5), 71.8 (d, C3), 60.7 (t, C1), 56.4 (q, C20), 37.6 (t, C2), 37.1 (t, C4), 31.6 (d, C6), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 26.0 (q, 3x CH_3 (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.2 (s, C (TBS)), 15.1 (q, C22), 3.6 (q, C23), -4.2 (q, 2x CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 575.3353, gefunden 575.3346.

6.2.4 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 42 (Testroute)

(3*R*,6*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-[(triethylsilyl)oxy]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylheptan-5-on (159)

$$M = 648.37 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus **50** (798.0 mg, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wurde bei -78°C 2,6-Lutidin (0.6 mL, 4.5 mmol, 3.0 Äq.) und TESOTf (0.5 mL, 2.2 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Ethanol (10 mL) beendet. Es wurde eine wässrige, gesättigte NH_4Cl -Lösung (10 mL) hinzugegeben und die Lösung auf Rt erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer pH7-Phosphatpuffer-Lösung (40 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 1:1). Das Produkt **159** wurde als ein farbloses Öl erhalten (974.0 mg, 1.5 mmol, *quant.*).

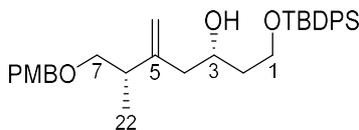
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -6.38^\circ$ ($c = 0.67$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.71$ (PE/EtOAc = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68\text{--}7.65$ (m, 4H, H-Ar), 7.44–7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.22–7.18 (m, 2H, H-Ar), 6.86–6.84 (m, 2H, H-Ar), 4.47–4.35 (m, 3H, OCH_2 , H-3), 3.78 (s, 3H, CH_3OAr), 3.74–3.65 (m, 2H, H-1), 3.59 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 1H, H_b-7), 3.42 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 1H, H_a-7), 2.82–2.78 (m, 1H, H-6), 2.73 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 16.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 1H, H_b-4), 2.56 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 16.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz, 1H, H_a-4), 1.72 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 2H, H-2), 1.05 (m, 12H, CH_3 -22, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.89 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 9H, 3x CH_3 (TES)), 0.58–0.52 (m, 6H, 3x CH_2 (TES)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.1$ (s, C5), 159.2 (s, C-Ar), 135.5 (s, C-Ar), 133.8 (s, C-Ar), 133.7 (s, C-Ar), 130.2 (d, C-Ar), 129.5 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 127.6 (d, C-Ar), 113.7 (s, C-Ar), 72.9 (t, CH_2 (PMB)), 71.6 (t, C7), 60.5 (t, C1), 65.7 (d, C3), 55.2 (q, CH_3OAr), 50.0 (t, C4), 47.3 (d, C6), 40.4 (t, C2), 26.8 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 19.1 (s, C (TBDPS)), 13.1 (q, C22), 6.7 (q, 3x CH_3 (TES)), 4.9 (t, 3x CH_2 (TES)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 671.3564, gefunden 671.3559.

(3*S*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-5-methylenheptan-3-ol (70)



$$M = 532.30 \text{ g/mol}$$

Zink (3.3 g, 50.8 mmol, 34.0 Äq.) wurde für 2 h bei 140 °C erhitzt. PbI_2 (224.0 mg, 485.0 μmol , 0.3 Äq.) und Tetrahydrofuran (10 mL) wurden hinzugefügt und bei Rt gerührt. CH_2I_2 (1.8 mL, 22.0 mmol, 15.0 Äq.) wurde vorsichtig bei 0 °C hinzugefügt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 30 min bei Rt gerührt. TiCl_4 (5.6 mL, 5.6 mmol, 1 M, 3.8 Äq.) wurde bei 0 °C hinzugefügt und das Gemisch wurde innerhalb 1 h auf Rt erwärmt. Der TES-geschützte Alkohol **159** (974.0 mg, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung für weitere 1.5 h gerührt und durch Zugabe einer pH7-Phosphatpuffer-Lösung (10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (40 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 4:1). Das Olefin **70** wurde als farbloses Öl erhalten (617.0 mg, 1.0 mmol, 64 %).

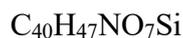
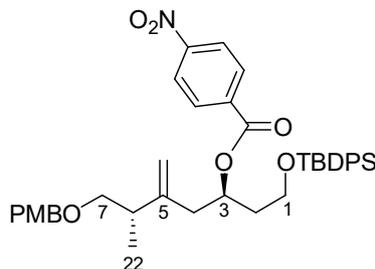
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +2.6^\circ$ ($c = 0.94$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.51$ (PE/EtOAc = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68\text{-}7.65$ (m, 4H, H-Ar), 7.44-7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.22-7.18 (m, 2H, H-Ar), 6.86-6.84 (m, 2H, H-Ar), 4.91-4.85 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.40-4.28 (m, 2H, OCH_2), 4.08-4.02 (m, 1H, H-3), 3.88-3.79 (m, 2H, H-1), 3.78 (s, 3H, CH_3OAr), 3.59 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-}7$), 3.42 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-}7$), 3.21 (brs, 1H, H_{OH}), 2.49-2.44 (m, 1H, H-6), 2.22-2.19 (m, 2H, H-4), 1.83-1.70 (m, 2H, H-2), 1.05 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 1.02 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5$ (s, C-Ar), 149.4 (s, C5), 135.6 (s, C-Ar), 133.6 (s, C-Ar), 133.6 (s, C-Ar), 130.4 (d, C-Ar), 129.8 (d, C-Ar), 129.3 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 113.8 (s, C-Ar), 112.1 (t, CCH_2), 74.4 (t, C7), 72.8 (t, CH_2 (PMB)), 68.2 (d, C3), 62.5 (t, C1), 55.4 (q, CH_3OAr), 43.9 (t, C4), 39.2 (d, C6), 38.8 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 19.2 (s, C (TBDPS)), 17.7 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 555.2907, gefunden 555.2905.

(3*R*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-5-methylenheptan-3-yl-4-nitrobenzoat (160)



$$M = 681.31 \text{ g/mol}$$

Olefin **70** (610.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Toluol (12 mL) gelöst und *p*-Nitrobenzoesäure (843.0 mg, 5.0 mmol, 5.0 Äq.) und PPh₃ (1.5 g, 5.7 mmol, 5.7 Äq.) wurden hinzugefügt. DEAD (2.6 mL, 5.7 mmol, 2.2 M, 5.7 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung für 40 min gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Überstand wurde über Kieselgel filtriert und mit PE/EtOAc (19:1 → 1:1, im Überschuss) gewaschen.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 7:3). Das invertierte Benzoat **160** wurde als farbloses Öl erhalten (772.0 mg, 1.0 mmol, *quant.*).

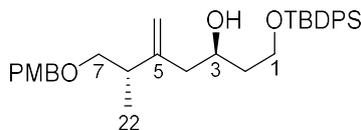
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +1.2^\circ$ ($c = 0.25$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.81$ (PE/EtOAc = 7:3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.24\text{-}8.22$ (m, 2H, H-Ar (Nitro)), $8.10\text{-}8.07$ (m, 2H, H-Ar (Nitro)), $7.64\text{-}7.58$ (m, 4H, H-Ar), $7.40\text{-}7.28$ (m, 6H, H-Ar), $7.24\text{-}7.20$ (m, 2H, H-Ar), $6.86\text{-}6.83$ (m, 2H, H-Ar), $5.58\text{-}5.52$ (m, 1H, H-3), $4.87\text{-}4.86$ (m, 2H, C=CH₂), $4.47\text{-}4.35$ (m, 2H, OCH₂), 3.79 (s, 3H, CH₃OAr), $3.75\text{-}3.72$ (m, 2H, H-1), 3.59 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 1H, H_b-7), 3.42 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 1H, H_a-7), $2.55\text{-}2.49$ (m, 2H, H-6, H_a-4), $2.44\text{-}2.39$ (m, 1H, H_b-4), $2.03\text{-}2.00$ (m, 1H, H_a-2), $1.96\text{-}1.89$ (m, 1H, H_b-2), 1.07 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃-22), 1.02 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.2$ (s, C=O), 159.2 (s, C-Ar), 150.5 (s, C-Ar), 147.7 (s, C5), 136.4 (s, C-Ar), 135.8 (s, C-Ar), 133.8 (s, C-Ar), 131.0 (d, C-Ar), 129.9 (d, C-Ar), 129.4 (d, C-Ar), 127.9 (d, C-Ar), 123.8 (d, C-Ar), 114.0 (s, C-Ar), 112.8 (t, CCH₂), 74.5 (t, C7), 72.8 (t, CH₂ (PMB)), 72.0 (d, C3), 60.2 (t, C1), 55.4 (q, CH₃OAr), 40.7 (t, C4), 39.5 (d, C6), 36.9 (t, C2), 26.9 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 19.2 (s, C (TBDPS)), 17.2 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für C₄₀H₄₇NO₇SiNa [M+Na]⁺: berechnet 704.3020, gefunden 704.3019.

(3*R*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-5-methylenheptan-3-ol (71)



$$M = 532.30 \text{ g/mol}$$

Das Benzoat **160** (772.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (25 mL) gelöst und Wasser (0.5 mL) und Kaliumcarbonat (154.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei Rt gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:Et₂O = 7:3) gereinigt. Der invertierte Alkohol **71** wurde als farbloses Öl erhalten (523.0 mg, 0.9 mmol, 88 %).

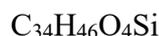
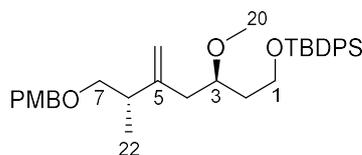
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -0.8^\circ$ ($c = 1.84$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.31$ (PE/Et₂O = 7:3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.70\text{-}7.67$ (m, 4H, H-Ar), $7.43\text{-}7.37$ (m, 6H, H-Ar), $7.24\text{-}7.22$ (m, 2H, H-Ar), $6.86\text{-}6.84$ (m, 2H, H-Ar), $4.93\text{-}4.91$ (m, 2H, C=CH₂), $4.44\text{-}4.38$ (m, 2H, OCH₂), $4.07\text{-}4.03$ (m, 1H, H-3), $3.883.81$ (m, 2H, H-1), 3.78 (s, 3H, CH₃OAr), $3.46\text{-}3.42$ (m, 1H, H_a-7), $3.33\text{-}3.29$ (m, 1H, H_b-7), 3.14 (brs, 1H, H_{OH}), $2.52\text{-}2.47$ (m, 1H, H-6), $2.24\text{-}2.21$ (m, 2H, H-4), $1.74\text{-}1.70$ (m, 2H, H-2), 1.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃-22), 1.06 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.2$ (s, C-Ar), 149.2 (s, C5), 135.7 (s, C-Ar), 133.6 (s, C-Ar), 133.4 (s, C-Ar), 130.9 (d, C-Ar), 130.5 (d, C-Ar), 129.9 (d, C-Ar), 129.4 (d, C-Ar), 127.9 (d, C-Ar), 123.8 (d, C-Ar), 113.8 (s, C-Ar), 112.1 (t, CCH₂), 74.5 (t, C7), 72.7 (t, CH₂ (PMB)), 69.1 (d, C3), 62.8 (t, C1), 55.3 (q, CH₃OAr), 43.8 (t, C4), 39.7 (d, C6), 38.8 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 17.5 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für C₃₃H₄₄O₄SiNa [M+Na]⁺: berechnet 555.2907, gefunden 555.2907.

tert-Butyl {[[(3*R*,6*S*)-3-methoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-5-methylenheptyl]oxy}diphenylsilan (72)



$$M = 546.32 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus Protonenschwamm[®] (75.1 mg, 350.0 μmol , 8.0 Äq.) und MEERWEIN-Salz (51.8 mg, 350.0 μmol , 8.0 Äq.) in Dichlormethan (5 mL) wurde der invertierte Alkohol **71** (23.3 mg, 44.0 μmol , 1.0 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 2.5 h bei Rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (3 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten KHSO_4 -Lösung (10 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

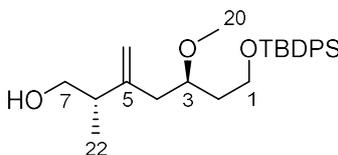
Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 10:1). Der methylierte Alkohol **72** wurde als farbloses Öl erhalten (22.2 mg, 41.0 μmol , 93 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -4.6^\circ$ ($c = 1.98$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.64$ (PE/Et₂O = 7:3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.69\text{--}7.65$ (m, 4H, H-Ar), 7.42–7.35 (m, 6H, H-Ar), 7.25–7.23 (m, 2H, H-Ar), 6.87–6.85 (m, 2H, H-Ar), 4.91–4.85 (m, 2H, C=CH₂), 4.43–4.42 (m, 2H, OCH₂), 3.82–3.77 (m, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, CH₃OAr), 3.75–3.70 (m, 1H, H_a-1), 3.62–3.56 (m, 1H, H_b-1), 3.48–3.44 (m, 1H, H_a-7), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 3.28–3.25 (m, 1H, H_b-7), 2.47–2.42 (m, 1H, H-6), 2.37–2.32 (m, 1H, H_a-4), 2.10–2.07 (m, 1H, H_b-4), 1.85–1.77 (m, 2H, H-2), 1.09 (d, ³ $J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃-22), 1.05 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.4$ (s, C-Ar), 149.2 (s, C5), 135.9 (s, C-Ar), 134.3 (s, C-Ar), 131.1 (s, C-Ar), 131.0 (d, C-Ar), 129.9 (d, C-Ar), 129.5 (d, C-Ar), 128.0 (d, C-Ar), 123.9 (d, C-Ar), 114.0 (s, C-Ar), 111.5 (t, CCH₂), 76.9 (d, C3), 74.6 (t, C7), 73.0 (t, CH₂ (PMB)), 60.8 (t, C1), 57.1 (q, OCH₃) 55.6 (q, CH₃OAr), 40.1 (t, C4), 40.0 (d, C6), 37.3 (t, C2), 27.2 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 19.5 (s, C (TBDPS)), 17.6 (q, C22) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 569.3063, gefunden 569.3065.

(3*R*,6*S*)-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy]-3-methoxy-6-methyl-5-methylenheptan-7-ol (73)

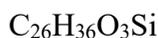
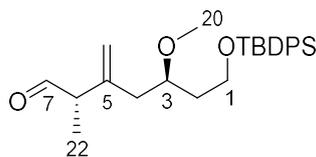
$$M = 426.26 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Methylalkohol **72** (345.4 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (25 mL) und einer wässrigen pH7-Phosphatpufferlösung (5 mL, 10 wt%) wurde eine Lösung von DDQ (311.9 mg, 1.2 mmol, 2.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) bei 0 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 50 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO₃-Lösung (10 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3x 20 mL). Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Der Alkohol **73** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (172.0 g, 0.4 mmol, 64 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70-7.63 (m, 4H, H-Ar), 7.47-7.35 (m, 6H, H-Ar), 4.97-4.93 (m, 2H, C=CH₂), 3.84-3.69 (m, 2H, H_a-1, H_a-7), 3.67-3.60 (m, 1H, H-3), 3.58-3.46 (m, 2H, H_b-7, H_b-1), 3.30 (s, 3H, CH₃-20), 2.46-2.14 (m, 3H, H-4, H-6), 1.79-1.71 (m, 1H, H-2), 1.05 (s, 12H, CH₃-22, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 148.5 (s, C5), 135.7 (s, C-Ar), 133.9 (s, C-Ar), 129.8 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 114.5 (s, C-Ar), 112.4 (t, CCH₂), 77.3 (d, C3), 66.2 (t, C7), 60.5 (t, C1), 56.9 (q, OCH₃), 42.7 (t, C4), 39.3 (d, C6), 36.8 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 16.4 (q, C22) ppm;

(3*R*,6*S*)-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methoxy-6-methyl-5-methylenheptan-7-al (161)

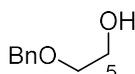
$$M = 424.24 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Alkohol **73** (172.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) wurden bei 0 °C Natriumhydrogencarbonat (134.0 mg, 1.2 mmol, 3.0 Äq.) und DESS-MARTIN-Periodinan (340.0 mg, 0.8 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und es wurde auf Rt erwärmt. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO₃-Lösung (10 mL) bei 0 °C beendet. Ethylacetat (10 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser (10 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Aldehyd **161** wurde als farbloses Öl erhalten (114.5 mg, 270.0 μmol, 67 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.49 (d, ³J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-7), 7.69-7.63 (m, 4H, H-Ar), 7.45-7.35 (m, 6H, H-Ar), 5.00 (d, ²J_{H,H} = 59.7 Hz, 2H, C=CH₂), 3.83-3.68 (m, 2H, H-1), 3.62-3.55 (m, 1H, H-3), 3.29 (s, 3H, CH₃-20), 3.11-3.04 (m, 1H, H-6), 2.34-2.26 (m, 1H, H_a-4), 2.24-2.16 (m, 1H, H_b-4), 1.75-1.68 (m, 2H, H-2), 1.21 (d, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃-22), 1.05 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm.

6.2.5 Verbindungen des zweifach desmethylierten Ostfragments 43

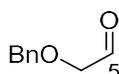
6-(Benzyloxy)ethanol (**90**)

$$M = 152.08 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Natriumhydrid (1.2 g, 60 % in Mineralöl, 30.0 mmol, 1.2 Äq.) in Tetrahydrofuran (50 mL) bei 0 °C wurde Ethylenglycol (**89**) (1.4 mL, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 15 min bei dieser Temperatur gerührt. BnBr (3.0 mL, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) und TBAI (462.0 mg, 1.3 mmol, 0.05 Äq.) wurden hinzugegeben und es wurde für 4 h bei Rt und weitere 16 h bei 75 °C gerührt. Die Lösung wurde auf Eiswasser (30 mL) gegeben und mit Diethylether (30 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Der Benzylether **90** wurde als farbloses Öl erhalten (1.5 g, 9.9 mmol, 40 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40\text{-}7.27$ (m, 5H, H-Ar), 4.57 (s, 2H, CH₂-Bn), 3.77 (t, ³J_{H,H} = 4.7 Hz, 2H, H-6), 3.61 (t, ³J_{H,H} = 5.7 Hz, 2H, H-5), 1.82 (brs, 1H, H_{OH}) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁴

6-(Benzyloxy)acetaldehyd (**86**)

$$M = 150.07 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (1.7 mL, 19.8 mmol, 2.0 Äq.) in Dichlormethan (100 mL) wurde DMSO (1.6 mL, 22.4 mmol, 2.3 Äq.) bei -78 °C hinzugegeben und 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Benzylether **90** (1.5 g, 9.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde langsam hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 25 min gerührt. Triethylamin (8.3 mL, 59.5 mmol, 6.0 Äq.) wurde hinzugefügt, es wurde weitere 15 min gerührt und danach langsam auf Rt erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether (70 mL) und Wasser (70 mL) verdünnt, die Phasen

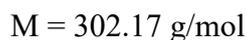
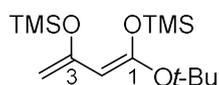
getrennt und die organische Phase wurde mit Wasser (3x 75 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:Et₂O = 4:1). Der Aldehyd **86** wurde als weißer Feststoff erhalten (790.0 mg, 5.3 mmol, 54 %).

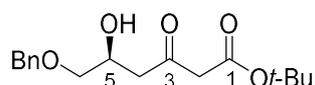
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.73 (s, 1H, H-5), 7.42-7.27 (m, 5H, H-Ar), 4.64 (s, 2H, CH₂-Bn), 4.11 (s, 2H, H-6) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(Z)-4-(tert-butoxy)-2,2,8,8-tetramethyl-6-methylen-3,7-dioxa-2,8-disilanon-4-en (85)



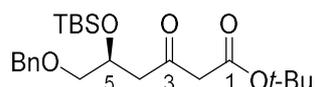
Zu einer Lösung von Natriumhydrid (560.0 mg, 60 % in Mineralöl, 14.0 mmol, 2.8 Äq.) in Cyclopentylmethylether (25 mL) wurde *tert*-Butylacetoacetat (**91**) (830.9 µL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. NaHMDS (7.80 mL, 1 M in Tetrahydrofuran, 7.0 mmol, 1.4 Äq.) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt. TMS-Cl (1.5 mL, 12.0 mmol, 2.4 Äq.) wurde hinzugefügt, es wurde weitere 15 min gerührt und danach langsam auf Rt erwärmt und zusätzlich 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser (15 mL) gegeben, mit Hexan (15 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Hexan extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Disilylether **85** wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

(S)-tert-Butyl 6-(benzyloxy)-5-hydroxy-3-oxohexanoat (84)

$$M = 308.16 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Pybox-Katalysator **87** (118.0 mg, 125.0 μmol , 2.5 mol%) in Dichlormethan (5 mL) wurde Disilylether **85** (5.0 mmol, 1.0 Äq.) bei -78°C hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde für 1 h gerührt. Aldehyd **86** (730.0 mg, 4.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 1 h bis zur vollständigen Umsetzung des Aldehyds gerührt. Die Reaktionslösung wurde über deaktiviertem Kieselgel (2 % $\text{Et}_3\text{N}/\text{Hexan}$) filtriert, mit Diethylether gewaschen und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst (10 mL) und PPTS (63.0 mg, 250.0 μmol , 0.05 Äq.) wurde hinzugefügt und die Lösung 1 h bei Rt gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Aldolprodukt **84** wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 331.1521, gefunden 331.1520.

(S)-tert-Butyl 6-(benzyloxy)-5-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-3-oxohexanoat (94)

$$M = 422.25 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus **84** (5.0 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) wurde bei 0°C 2,6-Lutidin (0.7 mL, 6.0 mmol, 1.3 Äq.) und TBSOTf (1.8 mL, 8.0 mmol, 1.6 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Ethanol (10 mL) und einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet und die Lösung wurde auf Rt erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer pH7-Phosphatpuffer-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:Et₂O = 1:1). Der TBS-Ether **94** wurde als farbloses Öl erhalten (883.1 mg, 2.1 mmol, 42 % über 3 Stufen).

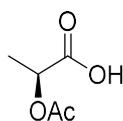
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +0.4^{\circ}$ ($c = 0.80$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.90$ (PE/Et₂O = 1:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40\text{-}7.27$ (m, 5H, H-Ar), 4.53-4.43 (m, 2H, CH₂-Bn), 3.75 (t, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1H, H-5), 3.56-3.43 (m, 2H, H-6), 2.23 (d, ²J_{H,H} = 24.1 Hz, 2H, H-2), 1.59-1.53 (m, 2H, H-4), 1.45 (s, 9H, 3x CH₃ (^tBu)), 0.86 (s, 9H, 3x CH₃ (TBS)), 0.08 (s, 3H, CH₃ (TBS)), 0.06 (s, 3H, CH₃ (TBS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 203.1$ (s, C3), 167.1 (s, C1), 138.2 (s, C-Ar), 128.5 (d, C-Ar), 128.5 (d, C-Ar), 128.1 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 127.7 (d, C-Ar), 82.4 (s, C (^tBu)), 73.4 (d, CH₂ (Bn)), 71.1 (d, C5), 63.4 (d, C6), 31.5 (d, C2), 29.9 (d, C4), 28.0 (q, 3x CH₃ (^tBu)), 25.8 (q, 3x CH₃ (TBS)), 18.1 (s, C (TBS)), -4.4 (q, CH₃ (TBS)), -5.0 (q, CH₃ (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für C₂₃H₃₈O₅SiNa [M+Na]⁺: berechnet 445.2386, gefunden 445.2387.

6.2.6 Verbindungen des natürlichen Westfragments 39

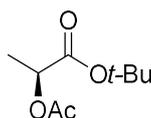
(S)-2-Acetoxypropansäure (162)

$$M = 132.04 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von L-(-)-Milchsäure (**101**) (67.5 g, 750.0 mmol, 90 w% in H₂O) in Essigsäure (215.0 mL, 3.8 mol, 5.0 Äq.) wurde langsam Acetylchlorid (160.0 mL, 2.3 mol, 3.0 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben. Die Lösung wurde für 16 h bei Rt gerührt und das verbliebene Acetylchlorid wurde bei Normaldruck abdestilliert. Der Rückstand wurde via Destillation (118 °C, 11 mbar) gereinigt um (S)-2-Acetoxypropansäure (**162**) als farblose Flüssigkeit (59.2 g, 448.0 mmol, 60 %) zu erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.07 (brs, 1H, C(O)OH), 5.11 (q, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 1H, CHCH₃), 2.14 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.54 (d, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 3H, CHCH₃) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁹

(S)-tert-Butyl-2-acetoxypropanoat (163)

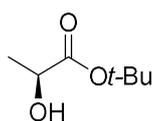
$$M = 188.10 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von (S)-2-Acetoxypropansäure (**162**) (59.2 g, 448.0 mmol, 1.0 Äq.), *tert*-Butanol (90.0 mL, 951.0 mmol, 2.2 Äq.) und 4-DMAP (17.4 g, 143.0 mmol, 0.3 Äq.) in Dichlormethan (800 mL) wurde bei 0 °C *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (116.2 g, 562.0 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (250 mL) gelöst, hinzugegeben. Die Lösung wurde für 18 h bei Rt gerührt und der Rückstand wurde über Celite™ filtriert. Danach wurden die Phasen getrennt, die organische Phase wurde mit Wasser (250 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde via Destillation (78 °C, 11 mbar) gereinigt, um den *tert*-Butylester **163** als farblose Flüssigkeit (60.3 g, 321.0 mmol, 72 %) zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.94$ (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 1H, CHCH_3), 2.12 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.44 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, CHCH_3) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁹

(S)-*tert*-Butyl-2-hydroxypropanoat (164)



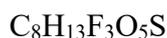
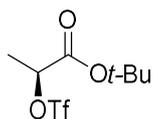
$$M = 146.09 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Kaliumcarbonat (64.1 g, 154.7 mmol, 3.0 Äq.) in Wasser/Methanol (420 mL, 3/2) wurde bei 0 °C eine Lösung von *tert*-Butylester **163** (29.1 g, 154.7 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (15 mL) zugetropft und es wurde 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (200 mL) versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (4x 150mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus *n*-Pentan (-20 °C) umkristallisiert, um die Zielverbindung **164** in Form farbloser Nadeln (22.0 g, 150.6 mmol, 97 %) zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.13$ (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1H, CHCH_3), 2.85 (brs, 1H, H_{OH}), 1.48 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.37 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, CHCH_3) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁹

(S)-*tert*-Butyl-2-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy}propanoat (99)



$$M = 278.04 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von α -Hydroxyester **164** (11.0 g, 75.3 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (250 mL) wurde zuerst 2,6-Lutidin (13.5 mL, 116.7 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben und anschließend wurde vorsichtig Trifluormethansulfonsäureanhydrid (17.8 mL, 105.8 mmol,

1.4 Äq.) mittels Spritzenpumpe (4 mL/h) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit Petrolether (400 mL) verdünnt und mit einer Mischung aus einer 1 M HCl-Lösung und einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (3:1, 3x 150 mL) gewaschen. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

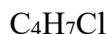
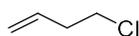
Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:CH₂Cl₂ = 1:1). Das Triflat **99** wurde als farbloses Öl (16.8 g, 60.4 mmol, 80 %) erhalten.

$R_f = 0.86$ (PE/CH₂Cl₂ = 1:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.10$ (q, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CHCH₃), 1.66 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁹

4-Chlorbut-1-en (**100**)



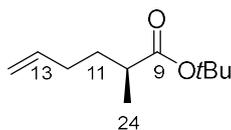
$$M = 90.02 \text{ g/mol}$$

Eine Mischung aus Homoallylalkohol **102** (18.2 mL, 211.0 mmol, 1.0 Äq.) und zehn Tropfen Pyridin wurde auf 0 °C gekühlt. Thionylchlorid (15.2 mL, 211.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde tropfenweise hinzugefügt. Die Lösung wurde anschließend für 30 min unter Reflux erhitzt. Der Rückstand wurde mittels fraktionierter Destillation gereinigt, um das Homoallylchlorid **100** (10.1 g, 112.1 mmol, 53 %) als farbloses Öl zu erhalten.

Sdp.: 71 °C (Lit: Sdp.: 73-74 °C);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.82$ (ddt, ³J_{H,H} = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, CH₂CH(CH₂)₂Cl), 5.20-5.08 (m, 2H, CH₂CH(CH₂)₂Cl), 3.56 (t, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 2H, CH₂CHCH₂CH₂Cl), 2.52 (qt, ³J_{H,H} = 6.9, 1.3 Hz, 2H, CH₂CHCH₂CH₂Cl) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁸⁰

(2S)-tert-Butyl-2-methylhex-5-enoat (103)

$$M = 184.15 \text{ g/mol}$$

Herstellung des Grignard-Reagenz: Magnesium-Späne (5.4 g, 222.0 mmol, 5.7 Äq.) wurden dreimal mit einer 1 M HCl-Lösung für 15 min gewaschen. Die Magnesium-Späne wurden abfiltriert, zweimal mit Wasser und Aceton gewaschen und anschließend 3 h am Hochvakuum getrocknet. Nach Belüftung mit Argon wurde Iod (10.0 mg, 0.4 mmol, 0.1 mol%) hinzugefügt und 10 min bei Rt trocken gerührt. Es wurde Diethylether (15 mL) hinzugefügt und das frisch destillierte Homoallylchlorid **100** (0.5 mL, für 10 s am Hochvakuum evakuiert) hinzugegeben. Nachdem die Lösung zu sieden begonnen hatte, wurde mit Diethylether (40 mL) verdünnt und eine Lösung des restlichen Homoallylchlorid **100** (insgesamt 5.40 g, 59.7 mmol, 1.5 Äq.) in Diethylether (5 mL) tropfenweise hinzugegeben.

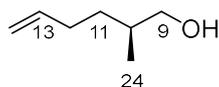
Umsetzung des Grignard-Reagenzes: Nach einer Vorschrift von Breit *et al.*⁸¹ wurde zu einer Suspension von trockenem ZnCl_2 (554.0 mg, 4.1 mmol, 0.1 Äq.) in Tetrahydrofuran (100 mL) Triflat **99** (10.9 g, 39.2 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde auf -10°C gekühlt und Homoallylmagnesiumchlorid (~1.5 Äq.) in Diethylether wurde über einen Zeitraum von 30 min hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei -10°C gerührt und die Reaktion wurde bei 0°C durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (50 mL) beendet. Es wurde auf Rt erwärmt und Wasser (10 mL) wurde hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Petrolether (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck (40°C , 250 mbar) entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:Et₂O = 100:1). Der Ester **103** (3.8 g, 20.2 mmol, 52 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.48$ (PE/Et₂O = 50:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.80$ (ddt, $^3J_{\text{H,H}} = 16.4, 10.1, 7.0$ Hz, 1H, H-13), 5.11-4.91 (m, 2H, H-14), 2.39-2.28 (m, 1H, H-10), 2.11-2.01 (m, 2H, H-12), 1.80-1.67 (m, 1H, H_a-11), 1.48-1.39 (m, 1H, H_b-11), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.11 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CH₃-24) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁸¹

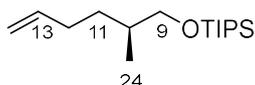
(S)-2-Methylhex-5-en-1-ol (104)

$$M = 114.10 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von LiAlH_4 (750.7 mg, 19.8 mmol, 1.4 Äq.) in Diethylether (35 ml) wurde bei 0 °C innerhalb von 5 min eine Lösung aus Ester **103** (2.6 g, 14.1 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (10 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rt erwärmt und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (0.8 ml) bei 0 °C beendet. Es wurde eine 2 M NaOH-Lösung (1.5 mL) und Wasser (1.5 ml) hinzugefügt, auf Rt erwärmt und 20 min gerührt. Das Gemisch wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck (40 °C, 400 mbar) entfernt. Der Alkohol **104** (1.6 g) wurde als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.81$ (ddt, $^3J_{\text{H,H}} = 16.9, 10.1, 6.6$ Hz, 1H, H-13), 5.11-4.91 (m, 2H, H-14), 3.56-3.40 (m, 2H, H-9), 2.19-1.97 (m, 2H, H-12), 1.64-1.44 (m, 2H, H-10, H_a-11), 1.32 (brs, 1H, H_{OH}), 1.25-1.15 (m, 1H, H_b-11), 0.93 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3H, CH₃-24) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^{37, 82}

(S)-Triisopropyl[(2-methylhex-5-en-1-yl)oxy]silan (105)

$$M = 270.24 \text{ g/mol}$$

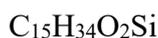
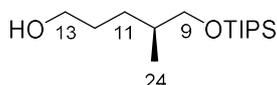
Zu einer Lösung von Alkohol **104** (2.1 g, 18.0 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (35 mL) wurden Imidazol (1.8 g, 26.9 mmol, 1.5 Äq.) und Triisopropylchlorsilan (2.2 mL, 19.8 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und es wurde 16 h bei Rt gerührt. Wasser (10 mL) wurde hinzugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert und die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:Et₂O = 100:1). Der Silylether **105** (3.4 g, 12.6 mmol, 71 % über zwei Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.60$ (PE = 100 %);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.82$ (ddt, $^3J_{\text{H,H}} = 16.8, 10.2, 6.6$ Hz, 1H, H-13), 5.05-4.89 (m, 2H, H-14), 3.54 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, 1H, H_a-9), 3.47 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, 1H, H_b-9), 2.17-1.98 (m, 2H, H-12), 1.70-1.48 (m, 2H, H-10, H_a-11), 1.27-1.14 (m, 1H, H_b-11), 1.12-1.01 (m, 3H, 3x CH (TIPS)), 1.06 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, 18H, 6x CH₃ (TIPS)), 0.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3H, CH₃-24) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.³⁷

(S)-4-Methyl-5[(triisopropylsilyl)oxy]pentan-1-ol (106)

$$M = 274.23 \text{ g/mol}$$

Silylether **105** (6.8 g, 24.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan/Methanol (8/5, 84 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Anfangs wurde 5 min lang Sauerstoff und anschließend 40 min Ozon ($\dot{V} = 1.8$ L/h, 5.5 kV) durch die Lösung geleitet, bis eine leichte Blaufärbung zu erkennen war. Danach wurde erneut 5 min Sauerstoff durch die Lösung geleitet, bis die Lösung zu farblos umschlug. Es wurde NaBH_4 (5.7 g, 199.2 mmol, 6.0 Äq.) portionsweise hinzugefügt und die

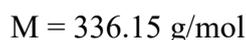
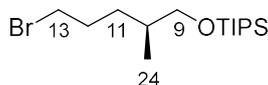
Lösung wurde über einen Zeitraum von 3 h auf Rt erwärmt, wobei noch zweimal NaBH₄ (2.0 g, 49.8 mmol, 2.0 Äq. bei -45 °C, 2.0 g, 49.8 mmol, 2.0 Äq. bei -20 °C) zugegeben wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (120 mL) beendet und es wurde mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (5x 50mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, um Alkohol **106** (6.1 g, 22.1 mmol, 89 %) als farbloses Öl ohne weitere Reinigung zu erhalten.

$R_f = 0.18$ (PE/Et₂O = 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.64$ (t, $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz, 2H, H-13), 3.53 (dd, $^2J_{H,H} = 9.4$ Hz, $^3J_{H,H} = 6.0$ Hz, 1H, H_a-9), 3.48 (dd, $^2J_{H,H} = 9.6$ Hz, $^3J_{H,H} = 6.0$ Hz, 1H, H_b-9), 1.70-1.44 (m, 4H, H-10, H_a-11, H-12), 1.32 (brs, 1H, HOH), 1.24-1.03 (m, 4H, H_b-11, 3x CH (TIPS)), 1.05 (d, $^3J_{H,H} = 4.2$ Hz, 18H, 6x CH₃ (TIPS)), 0.91 (d, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, 3H, CH₃-24) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁴

(S)-[(5-Brom-2-methylpentyl)oxy]triisopropylsilan (**97**)



Alkohol **106** (1.8 g, 6.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (70 mL) gelöst und es wurden 2,6-Lutidin (1.6 mL, 13.4 mmol, 2.0 Äq.), PPh₃ (3.0 g, 11.6 mmol, 1.7 Äq.) und CBr₄ (3.4 g, 10.1 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 22 h bei Rt gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel (15 g) wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:Et₂O = 100:1). Das Bromid **97** wurde als farbloses Öl (2.0 g, 5.9 mmol, 87 %) erhalten.

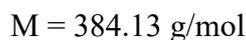
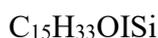
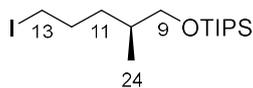
$R_f = 0.31$ (PE = 100%);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.51$ (dd, $^2J_{H,H} = 9.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 6.0$ Hz, 1H, H_a-9), 3.50 (dd, $^2J_{H,H} = 9.5$ Hz, $^3J_{H,H} = 5.9$ Hz, 1H, H_b-9), 3.41 (dt, $^2J_{H,H} = 12.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 1H, H_a-13), 3.39 (dt, $^2J_{H,H} = 12.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 1H, H_b-13), 2.00-1.78 (m, 2H, H-12), 1.69-1.55 (m, 2H, H-10, H_a-11), 1.29-1.18 (m, 1H, H_b-11), 1.12-1.03 (m, 3H, 3x CH (TIPS)), 1.05 (d, $^3J_{H,H} = 4.1$ Hz, 18H, 6x CH₃ (TIPS)), 0.91 (d, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, 3H, CH₃-24) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 68.5$ (t, C9), 35.6 (d, C10), 34.4 (t, C13), 32.1 (t, C11), 30.7 (t, C12), 18.2 (d, CH (TIPS)), 16.9 (q, C24), 12.1 (q, CH_3 (TIPS)) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.³⁷

(S)-[(5-Iod-2-methylpentyl)oxy]triisopropylsilan (112)



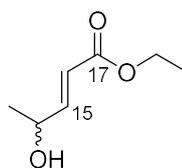
Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (865.6 mg, 3.3 mmol, 1.4 Äq.) und Imidazol (224.7 mg, 3.3 mmol, 1.4 Äq.) in Dichlormethan (5 mL) wurde Iod (840.0 mg, 3.3 mmol, 1.4 Äq.) bei 0°C gegeben. Danach wurde Alkohol **106** (640.0 mg, 2.4 mmol, 1.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Die Lösung wurde auf Rt erwärmt und 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Hexan (10 mL) wurde die Lösung über Kieselgel filtriert und mit Hexan (im Überschuss) gespült. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:Et₂O = 100:1). Das Iodid **112** wurde als farbloses Öl (455.2 mg, 1.2 mmol, 51 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.54$ (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 1H, H_a-9), 3.51 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 1H, H_b-9), 3.56-3.12 (m, 2H, H-13), 2.00-1.78 (m, 2H, H-12), 1.71-1.54 (m, 2H, H-10, H_a-11), 1.31-1.19 (m, 1H, H_b-11), 1.14-1.04 (m, 21H, 3x CH, 6x CH₃ (TIPS)), 0.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, CH₃-24) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 68.5$ (t, C9), 35.4 (d, C10), 34.5 (t, C11), 31.5 (t, C12), 18.1 (d, CH (TIPS)), 16.9 (q, C24), 12.1 (q, CH₃ (TIPS)), 7.6 (t, C13) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷¹

(E)-Ethyl-4-hydroxypent-2-enoat (109)

$$M = 144.04 \text{ g/mol}$$

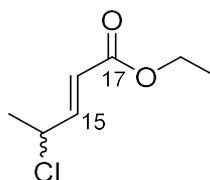
(E)-4-Oxo-2-butenolat (**108**) (12.1 mL, 100.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Diethylether (250 ml) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. MeMgBr (35.0 mL, 3 M in Et₂O, 105.0 mmol, 1.1 Äq.) wurde tropfenweise über eine Spritzenpumpe (~ 2.0 ml/min) über 20 min zugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für eine weitere Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Danach wurde ein weiteres Mal MeMgBr (25.0 mL, 3 M in Et₂O, 95.0 mmol, 1.0 Äq.) über eine Spritzenpumpe (~ 2.0 ml/min) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde wieder für eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde die Mischung vorsichtig über 5 min in eine $0\text{ }^\circ\text{C}$ wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (150 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen wurden über MgSO₄ getrocknet, über Celite™ filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:Et₂O = 6:1). Der allylische Alkohol (*rac*)-**109** wurde als gelbliches Öl (11.4 g, 78.8 mmol, 79 %) erhalten.

$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc = 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.96$ (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.7$ Hz, 1H, CHCHC(O)OEt), 6.02 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, CHCHC(O)OEt), $4.53\text{-}4.44$ (m, 1H, CH₃CHCH), 4.20 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, C(O)OCH₂CH₃), 1.34 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3H, CH₃CHCH), 1.29 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, C(O)OCH₂CH₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.⁸³

(E)-Ethyl-4-chlorpent-2-enoat (98)

$$M = 162.04 \text{ g/mol}$$

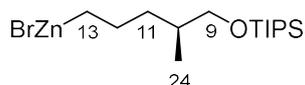
Eine Lösung von Allylalkohol (*rac*)-**109** (11.4 g, 78.8 mmol, 1.0 Äq.) und PPh_3 (28.9 g, 110.3 mmol, 1.4 Äq.) in Dichlormethan (650 mL) wurde auf -20°C gekühlt und über einen Zeitraum von 1 mit einer Lösung von NCS (14.7 g, 110.3 mmol, 1.4 Äq.) in Dichlormethan (400 mL) versetzt. Nach weiteren 10 min wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (400 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (150 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck (40°C , 300 mbar) eingengt. Der Rückstand wurde filtriert und der ausgefallene Feststoff wurde mehrmals mit Petrolether/Ethylacetat (20:1, im Überschuss) gewaschen. Das Lösemittel des Filtrats wurde bei vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 30:1). Das Chlorid (*rac*)-**98** wurde als farblose Flüssigkeit (9.4 g, 58.0 mmol, 74 %) erhalten.

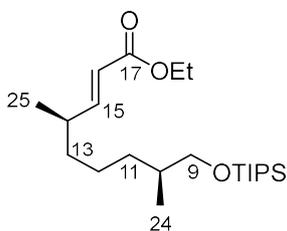
$R_f = 0.19$ (PE/EtOAc = 30:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.93$ (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 1H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{OEt}$), 6.00 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{OEt}$), 4.61 (pd, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H, CH_3CHCH), 4.21 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.64 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3H, CH_3CHCH), 1.30 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.⁸⁴

(S)-{4-Methyl-5-[(triisopropylsilyloxy)pentyl]zink(II) bromid (107)

Ein Schlenk-Finger wurde in der *Glovebox* mit Zinkpulver (353.0 mg, 5.4 mmol, 2.0 Äq., Körnung: -140+325 mesh) befüllt und es wurde unter Hochvakuum 1 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Rt wurden Dimethylacetamid (3 mL, 2x *fpt*) und Iod (21.2 mg, 87.0 µmol, 3 mol%) hinzugefügt. Nachdem sich die Lösung entfärbt hatte, wurde Bromid **97** (960.0 mg, 2.9 mmol, 1.0 Äq., für 30 min bei 100 °C am Hochvakuum in einer Kugelrohrdestille evakuiert) hinzugefügt. Der Schlenk-Finger wurde verschlossen und es wurde 15 h bei 70 °C intensiv gerührt und anschließend auf Rt abgekühlt. Die Insertionsreaktion wurde dünnschichtchromatographisch untersucht. Die Organozink-Verbindung **107** wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

(4R,8S,E)-Ethyl-4,8-dimethyl-9-[(triisopropylsilyloxy)non-2-enoat (96)

Nach einer Vorschrift von Fu *et al.*⁸⁵ wurde ein Schlenk-Kolben in der *Glovebox* mit NiCl₂·glyme (31.9 mg, 145 µmol, 5 mol%) und (*S*)-BnCH₂-Pybox **110** (61.7 mg, 145.0 µmol, 5 mol%) beladen. Anschließend wurde wasserfreies, fein gemörsertes NaCl (655.0 mg, 11.2 mmol, 4.0 Äq.) hinzugefügt. Nach Zugabe von Dimethylacetamid (3 ml, 2x *fpt*) und Dimethylformamid (3 mL, 2x *fpt*) wurde 30 min bei 40 °C gerührt. Es wurde auf Rt gekühlt und frisch destilliertes Allylchlorid (*rac*)-**98** (470.0 mg, 2.9 mmol, 1.0 Äq., Sdp. = 74 °C (20 mbar)) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -10 °C gekühlt und das Organozink-Reagenz **107** wurde hinzugetropft. Es wurde 23 h bei -10 °C gerührt und die Reaktion wurde bei dieser Temperatur durch Zugabe von Wasser (5 mL) beendet. Es wurde mit

Diethylether (5 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (5x 5 mL) extrahiert und die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 30:1). Die Zielverbindung **96** (340.0 mg, 0.9 mmol, 32 %, *dr* > 10:1) wurde als farbloses Öl erhalten.

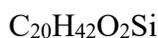
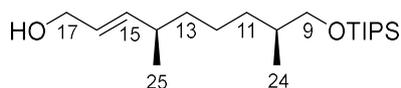
$R_f = 0.16$ (PE/Et₂O = 30:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.86$ (dd, $^3J_{H,H} = 15.7$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.9$ Hz, 1H, H-15), 5.77 (dd, $^3J_{H,H} = 15.5$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.2$ Hz, 1H, H-16), 4.19 (q, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.54-3.39 (m, 2H, H-9), 2.34-2.24 (m, 1H, H-14), 1.62-1.55 (m, 1H, H-10), 1.45-1.22 (m, 5H, H_a-11, H-12, H-13), 1.29 (t, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.10-1.02 (m, 4H, H_b-11, 3x CH₃ (TIPS)), 1.05 (d, $^3J_{H,H} = 3.9$ Hz, 18H, 6x CH₃ (TIPS)), 1.04 (d, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, 3H, CH₃-25), 0.87 (d, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, 3H, CH₃-24) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.3$ (s, C17), 154.9 (d, C15), 119.7 (d, C16), 68.7 (t, C9), 60.7 (t, OCH₂CH₃), 36.7 (d, C14), 36.5 (t, C13), 36.0 (d, C10), 33.3 (t, C11), 24.8 (t, C12), 19.5 (q, C25), 18.2 (d, CH (TIPS)), 16.8 (q, C24), 14.4 (q, OCH₂CH₃) 12.1 (q, CH₃ (TIPS)) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁸⁵

(4*R*,8*S*,*E*)-4,8-Dimethyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-en-1-ol (165)



$$M = 342.30 \text{ g/mol}$$

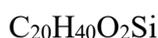
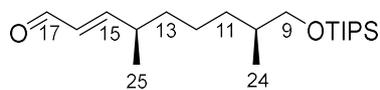
Zu einer Lösung von Ester **96** (340.0 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) wurde über einen Zeitraum von 5 min bei -78 °C DIBAL-H (2.7 mL, 1 M in Hexan, 2.7 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei -78 °C gerührt und die Reaktion wurde anschließend durch Zugabe von Ethylacetat (5 mL) beendet. Es wurde auf Rt erwärmt und mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt. Eine Rochelle-Salz-Lösung (40 ml, 20 wt%) wurde hinzugefügt und es wurde 18 h intensiv gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, um den Allylkohol **165** (290.0 mg, 0.9 mmol, *quant.*) ohne weitere Reinigung als farbloses Öl zu erhalten.

$R_f = 0.50$ (PE/EtOAc = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.64\text{-}5.53$ (m, 2H, H-15, H-16), 4.11-4.08 (m, 2H, H-17), 3.51 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, 1H, H_a-9), 3.45 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 1H, H_b-9), 2.19-2.07 (m, 1H, H-14), 1.62-1.55 (m, 1H, H-10), 1.43-1.35 (m, 1H, H_a-11), 1.34-1.21 (m, 4H, H-12, H-13), 1.10-1.03 (m, 4H, H_b-11, 3x CH (TIPS)), 1.05 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 3.9$ Hz, 18H, 6x CH₃ (TIPS)), 0.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, CH₃-25), 0.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, CH₃-24) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁴

(4*R*,8*S*,*E*)-4,8-Dimethyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-enal (114)



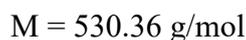
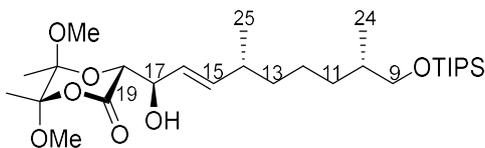
Zu einer Lösung von Alkohol **165** (290.0 mg, 850.0 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) wurde MnO_2 (1.5 g, 17.0 mmol, 20.0 Äq.) gegeben und es wurde 2.5 h bei Rt gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt, um den Aldehyd **114** (22.0 mg, 0.7 mmol, 76 %) als farbloses Öl zu erhalten. Die Verbindung wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden LEY-Aldolreaktion eingesetzt.

$R_f = 0.87$ (PE/EtOAc = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.51$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 1H, H-17), 6.74 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 1H, H-15), 6.08 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H, H-16), 3.50 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 1H, H_a-9), 3.47 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 1H, H_b-9), 2.50-2.40 (m, 1H, H-14), 1.63-1.56 (m, 1H, H-10), 1.49-1.24 (m, 5H, H_a-11, H-12, H-13), 1.11-1.02 (m, 4H, H_b-11, 3x CH (TIPS)), 1.10 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, CH₃-25), 1.05 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4.0$ Hz, 18H, 6x CH₃ (TIPS)), 0.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, CH₃-24) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.³⁷

(3*R*,5*S*,6*S*)-3-{{1*R*,4*R*,8*S*,*E*]-1-Hydroxy-4,8-dimethyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-en-1-yl}-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (115)



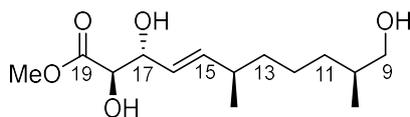
Nach einer Vorschrift von LEY *et al.*⁸⁷ wurde zu einer Lösung von Butan-2,3-diacetal **95** (132.2 mg, 650.0 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (12 mL) bei -78°C tropfenweise LiHMDS (0.8 mL, 1 M in THF, 765.0 μmol 1.1 Äq.) zugetropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von Aldehyd **114** (220.0 mg, 650.0 μmol , 1.0 Äq.) gelöst in Tetrahydrofuran (1 mL) innerhalb von 3 min bei -78°C zugegeben. Nach weiteren 25 min wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen pH7-Phosphatpufferlösung (2 mL) bei -78°C beendet. Die Lösung wurde auf Rt erwärmt, mit Wasser (5 mL) und einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase über Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat (50 mL) nachgespült. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel bei vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 5:1 mit 1 % TEA). Acetal **115** (250.0 mg, 470.0 μmol , 73 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.87$ (PE/EtOAc = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.68$ (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, H-15), 5.62 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5 \text{ Hz}$, 1H, H-16), 4.44 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2 \text{ Hz}$, 1H, H-17), 4.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2 \text{ Hz}$, 1H, H-18), 3.51 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, H_a -9), 3.43 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 9.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5 \text{ Hz}$, 1H, H_b -9), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.22 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2 \text{ Hz}$, 1H, H_{OH}), 2.17 (m, 1H, H-14), 1.61-1.56 (m, 1H, H-10), 1.50 (s, 3H, CCH_3), 1.42 (s, 3H, CCH_3), 1.40-1.34 (m, 1H, H_a -11), 1.36-1.20 (m, 4H, H-12, H-13), 1.10-1.01 (m, 4H, H_b -11, 3x CH (TIPS)), 1.05 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 3.9 \text{ Hz}$, 18H, 6x CH_3 (TIPS)), 0.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -25), 0.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -24) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.³⁷

(2*R*,3*R*,6*R*,10*S*,*E*)-Methyl-2,3,11-trihydroxy-6,10-dimethylundec-4-enoat (116)

$$M = 274.18 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Acetal **115** (14.4 mg, 27.0 μmol , 1.0 Äq.) in Methanol (1.5 mL) wurde (\pm)-CSA (6.9 mg, 30.0 μmol , 1.1 Äq.) gegeben und es wurde 8 h bei 45 °C gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

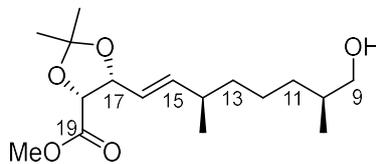
Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 3:1). Das Triol **116** (4.1 mg, 15.1 μmol , 55 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.23$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.60$ (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8 \text{ Hz}$, 1H, H-15), 5.42 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8 \text{ Hz}$, 1H, H-16), 4.38-4.31 (m, 2H, H-17, H-18), 3.78 (s, 3H, COOCH_3), 3.47 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 10.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, H_a -9), 3.44 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 10.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1 \text{ Hz}$, 1H, H_b -9), 3.05 (brs, 1H, H_{OH}), 2.49 (brs, 1H, H_{OH}), 2.19-2.09 (m, 1H, H-14), 1.67-1.56 (m, 2H, H-10, H_{OH}), 1.42-1.22 (m, 5H, H_a -11, H-12, H-13), 1.18-1.04 (m, 1H, H_b -11), 0.95 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -25), 0.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -24) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.³⁷

(4*R*,5*R*)-Methyl-5-[(3*R*,7*S*,*E*)-8-hydroxy-3,7-dimethyloct-1-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (39**)**



$$M = 314.21 \text{ g/mol}$$

Triol **116** (12.2 mg, 44.5 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$) wurde in Dichlormethan (1 ml) gelöst und PPTS (1.2 mg, 4.5 μmol , 0.1 $\text{\AA}q$) und 2,2-Dimethoxypropan (0.1 ml) wurden bei 0 °C zugegeben. Die Lösung wurde auf Rt erwärmt und für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (1 mL) bei -10 °C hydrolysiert und mit Diethylether (1 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (5x 2 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 2:1). Das Acetonid **39** (13.8 mg, 44.5 μmol , *quant.*) wurde als farbloses Öl erhalten.

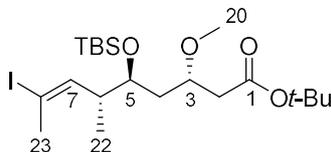
$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.74$ (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 0.6 \text{ Hz}$, 1H, H-15), 5.27 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H-16), 4.77 (m, 1H, H-17), 4.64 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, H-18), 3.70 (s, 3H, COOCH_3), 3.48 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 10.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9 \text{ Hz}$, 1H, H_a -9), 3.42 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 10.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, H_b -9), 2.20-2.09 (m, 1H, H-14), 1.63 (s, 3H, Acetonid), 1.62-1.55 (m, 1H, H-10), 1.39 (s, 3H, Acetonid), 1.37-1.24 (m, 5H, H_a -11, H-12, H-13), 1.13-1.04 (m, 1H, H_b -11), 0.96 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -25), 0.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -24) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.³⁷

6.2.7 Synthese von 4-Desmethyl-Carolacton (34)

tert-Butyl (3*S*,5*S*,6*R*,*E*)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-8-iodo-3-methoxy-6-methylnon-7-enoat (**129**)

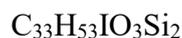
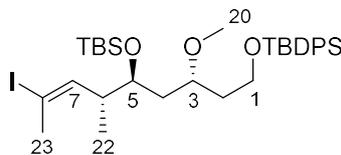


$$M = 512.18 \text{ g/mol}$$

Eine Lösung von Cp_2ZrHCl (3.9 mg, 15.0 μmol , 2.5 Äq.) und *tert*-Butylester **125** (2.0 mg, 5.2 μmol , 1.0 Äq.) in Benzol (1 mL) wurde 45 min bei 55 °C unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rt gekühlt, mit Dichlormethan (0.5 mL) verdünnt und anschließend auf -25 °C gekühlt. Es wurde eine Lösung von Iod in Benzol/Dichlormethan (2.8/1, 1.2 mL) tropfenweise hinzugefügt, bis sich die Reaktionslösung rot färbte. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1 mL) beendet und es wurde innerhalb von 30 min auf Rt erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 10:1). Vinyljodid **129** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (1.5 mg, 3.0 μmol , 59 %) und ohne Charakterisierung in der folgenden NHK-Kupplung eingesetzt.

(5*S*,7*R*)-5-[(*R,E*)-4-Iodopent-3-en-2-yl]-7-methoxy-2,2,3,3,12,12-hexamethyl-11,11-diphenyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan (122)



$$M = 680.26 \text{ g/mol}$$

Eine Lösung von Cp_2ZrHCl (29.2 mg, 110.0 μmol , 2.5 \AA q.) und Alkin **41** (24.0 mg, 50.0 μmol , 1.0 \AA q.) in Benzol (2.5 mL) wurde 90 min bei Rt unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (1 mL) verdünnt und anschließend auf -25°C gekühlt. Es wurde eine Lösung von Iod in Benzol/Dichlormethan (2.8/1, 2.5 mL) tropfenweise hinzugefügt, bis sich die Reaktionslösung rot färbte. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (3 mL) beendet und es wurde innerhalb von 30 min auf Rt erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

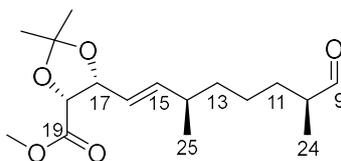
Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 10:1). Vinyljodid **122** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (22.1 mg, 30.0 μmol , 72 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +8.8^\circ$ ($c = 0.50$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.91$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75\text{-}7.60$ (m, 4H, H-Ar), 7.49-7.34 (m, 6H, H-Ar), 6.10 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H, H-7), 3.82-3.65 (m, 3H, H-1, H-3), 3.52-3.43 (m, 1H, H-5), 3.27 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-}20$), 2.57-2.47 (m, 1H, H-6), 2.36 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}23$), 1.87-1.79 (m, 2H, H-2), 1.72-1.66 (m, 2H, H-4), 1.06 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.96 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$), 0.90 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.07 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.06 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.2$ (d, C7), 135.7 (d, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 94.1 (s, C8), 74.5 (d, C5), 71.8 (d, C3), 60.5 (t, C1), 55.8 (q, C20), 41.4 (d, C6), 39.2 (t, C2), 36.8 (t, C4), 28.1 (q, C23), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 26.1 (q, 3x CH_3 (TBS)), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.3 (s, C (TBS)), 15.9 (q, C22), -4.2 (q, CH_3 (TBS)), -4.3 (q, CH_3 (TBS)) ppm.

Methyl (4*R*,5*R*)-5-[(3*R*,7*S*,*E*)-3,7-dimethyl-8-oxooctenyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (123)



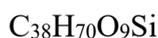
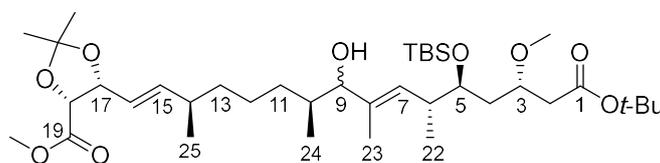
$$M = 312.19 \text{ g/mol}$$

Alkohol **39** (35.5 mg, 100.0 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (3 mL) gelöst und PDC (212.7 mg, 550.0 μmol , 5.5 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde für 18 h bei Rt gerührt und anschließend über Kieselgel filtriert und mit Petrolether/Ethylacetat (2:1, im Überschuss) gewaschen. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und Aldehyd **123** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (9.4 mg, 30.0 μmol , 25 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 9.28$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-9), 5.58 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$ Hz, 1H, H-15), 5.40 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H, H-16), 4.59 (m, 1H, 17-H), 4.50 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 1H, H-18), 3.32 (s, 3H, COOCH_3), 1.97-1.86 (m, 1H, H-14), 1.84-1.77 (m, 1H, H-10), 1.73 (s, 3H, Acetonid), 1.40-1.28 (m, 2H, H-11), 1.26 (s, 3H, Acetonid), 1.11-1.00 (m, 4H, H-12, H-13), 0.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 -25), 0.77 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 -24) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^{37, 86}

Allylische Alkohole (*S*)-130a und (*R*)-130b



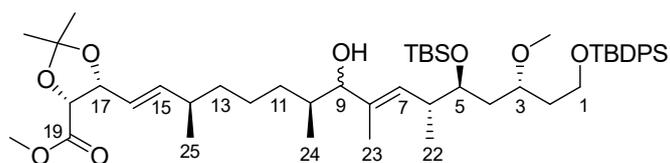
$$M = 698.45 \text{ g/mol}$$

Eine Lösung von wasserfreiem CrCl_2 (1.5 mg, 12.0 μmol , 6.0 Äq.), Protonenschwamm[®] (2.6 mg, 12.0 μmol , 6.0 Äq.) und Sulfonamid-Ligand (*R*)-**117** (3.6 mg, 12.0 μmol , 6.0 Äq.) wurde in Acetonitril (2 mL, 3x *fpt*) 2 h bei Rt gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus Aldehyd **123** (0.63 mg, 2.0 μmol , 1.0 Äq.), Vinyljodid **129** (1.5 mg, 3.0 μmol , 1.5 Äq.) und $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (0.2 mg, 0.4 μmol , 0.2 Äq.) in Acetonitril (0.5 mL, 3x *fpt*) zügig hinzugegeben und

es wurde 18 h bei Rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH₄Cl-Lösung (1 mL) und Wasser (1 mL) beendet, es wurde mit Ethylacetat (3 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4x 2 mL) extrahiert und die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Allylische Alkohole (*S*)-124a und (*R*)-124b



Methode A:

Eine Lösung von wasserfreiem CrCl₂ (82.8 mg, 0.7 mmol, 6.0 Äq.), Protonenschwamm[®] (145.0 mg, 0.7 mmol, 6.0 Äq.) und Sulfonamid-Ligand (*R*)-117 (200.0 mg, 0.7 mmol, 6.0 Äq.) wurde in Acetonitril (4.5 mL, 3x *fpt*) 2 h bei Rt gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus Aldehyd 123 (35.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.), Vinyljodid 122 (85.0 mg, 130.0 µmol, 1.6 Äq.) und NiCl₂(dppp) (12.0 mg, 20.0 µmol, 0.2 Äq.) in Acetonitril (1.5 mL, 3x *fpt*) zügig hinzugegeben und es wurde 18 h bei Rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH₄Cl-Lösung (3 mL) und Wasser (3 mL) beendet, es wurde mit Ethylacetat (5 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4x 3 mL) extrahiert und die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Nach der Reinigung per semi-präparativer HPLC (RP-18; Laufzeit 100 min; H₂O/MeOH = 100:0 → 0:100 in 80 min) wurde ein Gemisch der Alkohole (*S*)-124a und (*R*)-124b als farbloses Öl erhalten.

Methode B:

Zu einer Lösung aus Alkin 41 (11.1 mg, 20.0 µmol, 0.5 Äq.) in Toluol (2 mL) wurde bei -78 °C ClTi(O^{*i*}Pr)₃ (38.0 µl, 1 M in Hexan, 40.0 µmol, 1.0 Äq.) und *c*-C₅H₉MgCl (30.0 µl, 2 M in Diethylether, 56.0 µmol, 1.4 Äq.) vorsichtig hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf -40 °C erwärmt und für 1 h gerührt. Es wurde wieder auf -78 °C gekühlt und BF₃·OEt₂

(5.0 μl , 30.0 μmol , 0.7 $\text{\AA}\text{q.}$) wurde tropfenweise hinzugegeben. Nach weiteren 10 min Rühren wurde bei gleicher Temperatur Aldehyd **123** (12.0 mg, 40.0 μmol , 1.0 $\text{\AA}\text{q.}$) langsam hinzugefügt und die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (2 mL) beendet und es wurde mit Ethylacetat (3 mL) und Wasser (2 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (4x 3 mL) extrahiert und die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (3 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

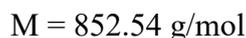
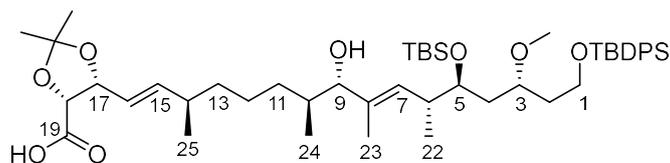
Nach der Reinigung per semi-präparativer HPLC (RP-18; Laufzeit 60 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} = 100 : 0 \rightarrow 0 : 100$ in 40 min) wurde ein Gemisch der Alkohole (*S*)-**124a** und (*R*)-**124b** (12.2 mg, 15.0 μmol , 75 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -13.27^{\circ}$ ($c = 0.49$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.75$ (PE/EtOAc = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.73\text{--}7.65$ (m, 4H, H-Ar), 7.48–7.36 (m, 6H, H-Ar), 5.77 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$ Hz, 1H, H-15), 5.34–5.23 (m, 2H, H-16, H-7), 4.79 (m, 1H, H-17), 4.66 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 1H, H-18), 3.81–3.59 (m, 4H, H-5, H-9, H-1), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 3.54–3.45 (m, 1H, H-3), 3.24 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-20}$), 2.63–2.54 (m, 1H, H-6), 2.22–2.10 (m, 1H, H-14), 1.88–1.47 (m, 5H, H-4, H-2, H-10), 1.65 (s, 3H, Acetonid), 1.61 (d, $^5J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-23}$), 1.42 (s, 3H, Acetonid), 1.37–1.17 (m, 6H, H-11, H-12, H-13), 1.07 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-25}$), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-24}$), 0.92 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.11 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.08 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.3$ (s, C19), 143.2 (d, C15), 137.0 (s, C8), 135.7 (d, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 129.0 (s, C7), 127.8 (d, C-Ar), 122.3 (d, C16), 111.1 (s, Acetonid), 82.0 (d, C5), 79.0 (d, C17), 78.0 (d, C18), 75.0 (d, C3), 72.0 (t, C9), 60.5 (t, C1), 56.0 (q, C20), 51.8 (q, Me-Ester), 38.8 (t, C4), 37.9 (t, C6), 37.0 (t, C2), 36.4 (d, C14), 35.8 (d, C10), 32.1 (t, C11), 29.8 (t, C13), 27.2 (q, Acetonid), 27.0 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 26.1 (q, 3x CH_3 (TBS)), 25.7 (q, Acetonid), 22.8 (t, C12), 20.2 (q, C25), 19.3 (s, C (TBDPS)), 18.3 (s, C (TBS)), 16.3 (q, C24), 14.3 (q, C22), 12.4 (q, C23), -4.0 (q, CH_3 (TBS)), -4.2 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{50}\text{H}_{82}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 889.5446, gefunden 889.5446.

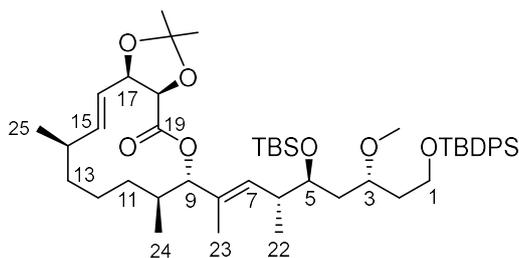
seco-Säure (S)-135

Zu einer Lösung aus Alkohol (S)-124a (12.2 mg, 15.0 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (1 mL) wurde LiOH (70.0 μL , 1 M in Wasser, 54.0 μmol , 3.6 Äq.) und Wasser (70.0 μL , 60.0 μmol , 4.0 Äq.) gegeben und es wurde 18 h bei Rt gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und mit einer wässrigen, 1 M HCl-Lösung (50.0 μL) versetzt. Nach Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (1 mL) und Ethylacetat (1 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 1 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die *seco*-Säure (S)-135 wurde als farbloses Öl erhalten (12.0 mg, 14.1 μmol , 93 %) und ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -6.88^\circ$ ($c = 0.48$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.65$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.84\text{-}7.74$ (m, 4H, H-Ar), 7.30-7.20 (m, 6H, H-Ar), 5.80-5.67 (m, 1H, H-15), 5.62-5.46 (m, 2H, H-16, H-7), 4.65-4.55 (m, 1H, H-17), 4.50-4.42 (m, 1H, H-18), 3.94-3.67 (m, 4H, H-5, H-9, H-1), 3.59-3.50 (m, 1H, H-3), 3.15 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-}20$), 2.37-2.27 (m, 1H, H-6), 2.19-2.04 (m, 1H, H-14), 1.82-1.61 (m, 11H, H-4, H-2, H-10, Acetonid, $\text{CH}_3\text{-}23$), 1.41-1.26 (m, 9H, Acetonid, H-11, H-12, H-13), 1.19 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 1.04 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$), 1.00 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.94 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-}25$), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}24$), 0.17 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.12 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 171.8$ (s, C19), 140.4 (d, C15), 139.7 (s, C8), 136.1 (d, C-Ar), 135.3 (s, C-Ar), 134.3 (d, C-Ar), 130.1 (s, C7), 128.4 (d, C-Ar), 123.2 (d, C16), 111.0 (s, Acetonid), 78.5 (d, C5), 78.2 (d, C17), 75.1 (d, C18), 74.3 (d, C3), 70.0 (t, C9), 60.8 (t, C1), 55.1 (q, C20), 37.1 (t, C4), 37.0 (t, C6), 36.7 (t, C2), 36.6 (d, C14), 33.9 (d, C10), 32.4 (t, C11), 30.2 (t, C13), 27.2 (q, Acetonid), 27.1 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 26.3 (q, 3x CH_3 (TBS)), 26.2 (q, Acetonid), 23.1 (t, C12), 21.0 (q, C25), 19.5 (s, C (TBDPS)), 18.4 (s, C (TBS)), 14.4 (q, C24), 13.5 (q, C22), 10.1 (q, C23), -4.2 (q, CH_3 (TBS)), -4.3 (q, CH_3 (TBS)) ppm.

Lacton 137

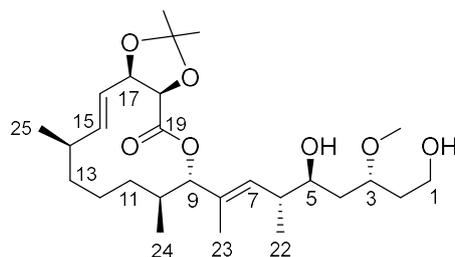
$$M = 834.53 \text{ g/mol}$$

Zu einer Suspension bestehend aus MNBA (6.9 mg, 19.7 μmol , 3.2 Äq.), DMAP (4.8 mg, 40.0 μmol , 6.6 Äq.) und Molekularsieb 4Å (10 mg) in Toluol (10 mL) wurde bei 55 °C innerhalb von 2 h eine Lösung der *seco*-Säure (*S*)-**135** (4.8 mg, 5.6 μmol , 1.0 Äq.) in Toluol (1 mL) zugegeben. Die Lösung wurde für 17 h bei 55 °C gerührt und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wurde mit einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (2 mL) hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (5x 1 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 5:1). Das Lacton **137** (1.5 mg, 1.8 μmol , 32 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.95$ (PE/EtOAc = 3:1);

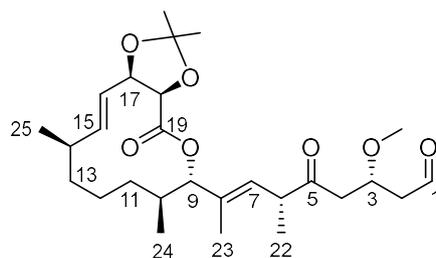
HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{49}\text{H}_{78}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 857.5184, gefunden 857.5184.

Diol 139

$$M = 482.32 \text{ g/mol}$$

Lacton **137** (1.5 mg, 1.8 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Tetrahydrofuran (1 mL) gelöst und TBAF (7.5 μl , 1 M in Tetrahydrofuran, 4.0 Äq.) wurde bei 0 °C hinzugegeben. Die Lösung wurde für 21 h bei Rt gerührt und mit einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (1 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 1 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl -Lösung (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Diol **139** wurde via LC-MS ($[\text{M}+\text{Na}]^+$: 505.31) nachgewiesen und ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 505.3141, gefunden 505.3141.

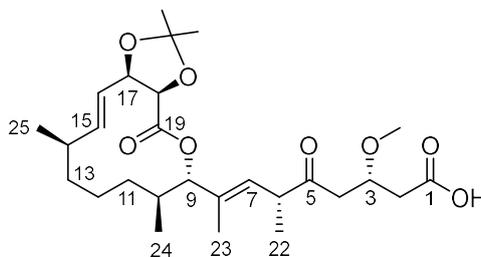
Keton 166

$$M = 478.29 \text{ g/mol}$$

Diol **139** (1.8 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (0.5 mL) gelöst und NaHCO_3 (0.8 mg, 9.0 μmol , 5.0 Äq.) und DESS-MARTIN-Periodinan (3.1 mg, 7.2 μmol , 4.0 Äq.) wurden bei 0 °C hinzugegeben. Nach 2 h Rühren bei Rt wurde die Lösung mit einer wässrigen, gesättigten $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 mL) beendet. Es wurde mit Dichlormethan (2 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 1 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen,

über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Keton **166** wurde via LC-MS ([M+Na]⁺: 501.28) nachgewiesen und ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

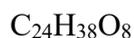
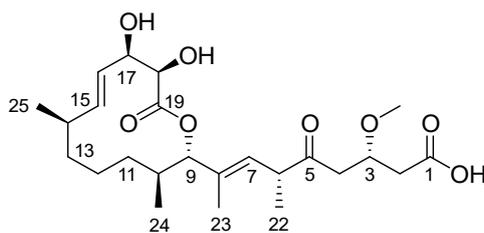
Ketosäure **140**



$$M = 494.29 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Keton **166** (1.8 μmol , 1.0 Äq.) in *tert*-Butanol (0.5 mL) und 2-Methyl-2-buten (0.3 ml) wurden bei 0 °C Natriumchlorit (0.5 mg, 5.6 μmol , 3.0 Äq.) und Natriumdihydrogenphosphat (0.9 mg, 5.6 μmol , 3.0 Äq.) in einer minimalen Menge Wasser zugegeben und es wurde auf Rt erwärmt und für 2 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierende Flüssigkeit wurde mit Ethylacetat (3x 1 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (1 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Ketosäure **140** wurde via LC-MS ([M+Na]⁺: 517.28) nachgewiesen und ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

HRMS (ESI): m/z für C₂₇H₄₂O₈Na [M+Na]⁺: berechnet 517.2777, gefunden 517.2773.

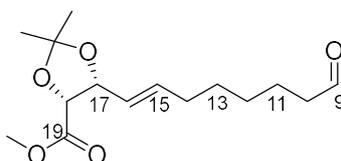
4-Desmethyl-Carolacton (34)

$$M = 454.28 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Ketosäure **140** (1.8 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (1 mL) und Wasser (10 μl) wurde bei 0 °C HF \cdot Pyridin (70 % in Pyridin, 10.0 μL) zugegeben und es wurde auf Rt erwärmt und für 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und mithilfe der vorsichtigen Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (1 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 1 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Nach der Reinigung per semi-präparativer HPLC (RP-18; Laufzeit 100 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 100:0 \rightarrow 0:100$ in 80 min) wurde 4-Desmethyl-Carolacton (**34**) (0.5 mg, 1.1 μmol , 61 % über vier Stufen) als farbloses Öl erhalten.

6.2.8 Synthese von 4,10,14-Tridesmethyl-Carolacton (35)

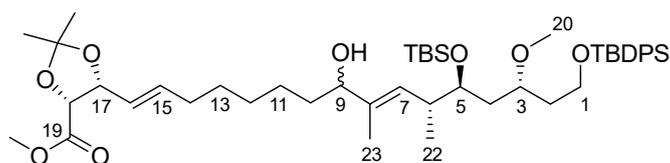
Methyl (4*R*,5*R*)-5-(8-oxooctenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (131)

$$M = 284.16 \text{ g/mol}$$

Alkohol **44** (13.8 mg, 46.0 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (2 mL) gelöst und PDC (86.6 mg, 230.0 μmol , 5.0 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde für 18 h bei Rt gerührt und anschließend über Kieselgel filtriert und mit Petrolether/Ethylacetat (2:1, im Überschuss) gewaschen. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und Aldehyd **131** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten (12.6 mg, 44.0 μmol , 96 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 9.30$ (s, 1H, H-9), 5.67 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$ Hz, 1H, H-15), 5.43 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H, H-16), 4.58 (m, 1H, H-17), 4.51 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 1H, H-18), 3.31 (s, 3H, COOCH_3), 1.82-1.76 (m, 2H, H-14), 1.74 (s, 3H, Acetonid), 1.35-1.29 (m, 2H, H-10), 1.27 (s, 3H, Acetonid), 1.24-0.81 (m, 6H, H-11, H-12, H-13) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.²⁰

Allylische Alkohole (S)-132a und (R)-132b

$$M = 838.52 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus Alkin **41** (98.0 mg, 180.1 μmol , 0.5 Äq.) in Toluol (10 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ $\text{ClTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (290.0 μl , 1 M in Hexan, 290.0 μmol , 0.8 Äq.) und $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{MgCl}$ (290.0 μl , 2 M in Diethylether, 580.0 μmol , 1.6 Äq.) vorsichtig hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und für 1 h gerührt. Es wurde wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (37.0 μl , 290.0 μmol , 0.8 Äq.) wurde tropfenweise hinzugegeben. Nach weiteren 10 min Rühren wurde bei gleicher Temperatur Aldehyd **131** (106.0 mg, 370.0 μmol , 1.0 Äq.) langsam hinzugefügt und die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (10 mL) beendet und es wurde mit Ethylacetat (10 mL) und Wasser (10 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Ethylacetat (3x 5 mL) extrahiert und die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 100:1 \rightarrow 1:1). Neben dem reisolieren Alkin (22.5 mg, 40.8 μmol) wurden die Alkohole (S)-**132a** und (R)-**132b** (72.2 mg, 85.2 μmol , 48 %, 70 % (brsm.), *dr.*:3:1) als farblose Öle erhalten.

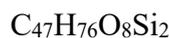
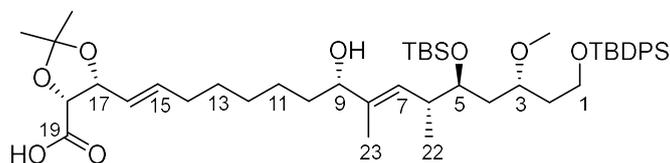
$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -25.87^\circ$ ($c = 1.04$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.25$ (PE/EtOAc = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.86\text{--}7.76$ (m, 4 H, H-Ar), 7.32–7.21 (m, 6 H, H-Ar), 5.79–5.69 (m, 1H, H-15), 5.50–5.43 (m, 1H, H-16), 5.43–5.38 (m, 1H, H-7), 4.63–4.56 (m, 1H, H-17), 4.55–4.49 (m, 1H, H-18), 4.06–4.00 (m, 1H, H-5), 3.92–3.77 (m, 3H, H-9, H-1), 3.73–3.65 (m, 1H, H-3), 3.34 (s, 3H, COOCH_3), 3.18 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-20}$), 2.79–2.71 (m, 1 H, H-6), 1.92–1.87 (m, 2H, H-12), 1.84–1.76 (m, 2H, H-10), 1.77–1.61 (m, 3H, $\text{H}_a\text{-2}$, H-4), 1.75 (s, 3H, Acetonid), 1.69 (d, $^5J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-23}$), 1.57–1.42 (m, 3H, $\text{H}_b\text{-2}$, H-14), 1.27 (s, 3H, Acetonid), 1.23–1.17 (m, 4H, H-11, H-13), 1.20 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 1.11 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$), 1.05 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.19 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.18 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 170.2$ (s, C19), 138.7 (s, C8), 136.0 (d, C15), 135.8 (d, C-Ar), 134.2 (s, C-Ar), 130.0 (d, C-Ar), 128.3 (s, C7), 128.0 (d, C-Ar), 124.8 (d, C16), 111.1 (s, Acetonid), 79.3 (d, C17), 78.5 (d, C18), 77.8 (d, C9), 74.8 (d, C3), 72.4 (d, C5), 60.9 (t, C1), 55.5 (q, C20), 51.1 (q, Me-Ester), 43.7 (t, C4), 38.7 (t, C2), 38.3 (d, C6), 37.0 (t, C10), 35.3 (t, C14), 32.5 (t, C12), 29.2 (t, C13), 27.4 (q, Acetonid), 27.2 (q, Acetonid), 26.3 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 25.9 (q, 3x CH_3 (TBS)), 22.0 (t, C11), 19.4 (s, C (TBDPS)), 18.5 (s, C (TBS)), 15.4 (q, C22), 11.9 (q, C23), -3.9 (q, CH_3 (TBS)), -4.1 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{48}\text{H}_{78}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 861.5133, gefunden 861.5140.

seco-Säure (*S*)-136



Zu einer Lösung aus Alkohol (*S*)-132a (56.6 mg, 68.0 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (3 mL) wurde LiOH (240.0 μL , 1 M in Wasser, 240.0 μmol , 3.6 Äq.) und Wasser (270.0 μL , 272.0 μmol , 4.0 Äq.) gegeben und es wurde 18 h bei Rt gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und mit einer wässrigen, 1 M HCl-Lösung (370.0 μL) versetzt. Nach Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (3 mL) und Ethylacetat (5 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die *seco*-Säure (*S*)-136 wurde als farbloses Öl (53.6 mg, 65.0 μmol , 97 %) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

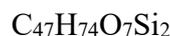
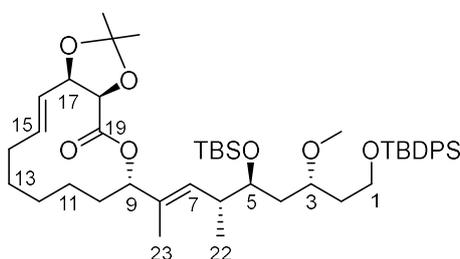
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -17.07^\circ$ ($c = 0.84$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.50$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$);

^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.83$ -7.74 (m, 4 H, H-Ar), 7.32-7.21 (m, 6 H, H-Ar), 5.83-5.52 (m, 2H, H-15, H-16), 5.43-5.34 (m, 1H, H-7), 4.72-4.51 (m, 2H, H-17, H-18), 4.06-3.93 (m, 2H, H-9, H-5), 3.86-3.63 (m, 3H, H-3, H-1), 3.19 (s, 3H, CH_3 -20), 2.81-2.66 (m, 1 H, H-6), 2.08-1.95 (m, 2H, H-12), 1.75-1.61 (m, 12H, H-2, H-4, Acetonid, CH_3 -23, H-11), 1.44-1.28 (m, 4H, H-13, H-14), 1.26 (s, 3H, Acetonid), 1.19 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 1.11 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 -22), 1.04 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.18 (s, 3H, CH_3 (TBS)), 0.17 (s, 3H, CH_3 (TBS)) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 170.3$ (s, C19), 138.2 (s, C8), 136.0 (d, C-Ar), 135.4 (d, C15), 134.2 (s, C-Ar), 130.0 (d, C-Ar), 128.5 (s, C7), 127.9 (d, C-Ar), 125.5 (d, C16), 111.0 (s, Acetonid), 79.2 (d, C17), 79.0 (d, C18), 78.2 (d, C9), 75.4 (d, C3), 72.2 (d, C5), 60.2 (t, C1), 55.8 (q, C20), 38.7 (t, C4), 38.2 (d, C6), 37.0 (t, C2), 35.3 (t, C10), 35.0 (t, C14), 31.7 (t, C12), 30.2 (t, C13), 27.4 (q, Acetonid), 27.2 (q, 3x CH_3 (TBDPS)), 26.3 (q, 3x CH_3 (TBS)), 25.7 (q, Acetonid), 20.6 (t, C11), 19.5 (s, C (TBDPS)), 18.4 (s, C (TBS)), 14.9 (q, C22), 12.1 (q, C23), -3.8 (q, CH_3 (TBS)), -4.1 (q, CH_3 (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 847.4976, gefunden 847.4982.

Lacton 138



Zu einer Suspension bestehend aus MNBA (72.3 mg, 208.0 μmol , 3.2 Äq.), DMAP (53.4 mg, 429.0 μmol , 6.6 Äq.) und Molekularsieb 4Å (195 mg) in Toluol (220 mL) wurde bei 55 °C innerhalb von 2 h eine Lösung der *seco*-Säure (*S*)-**136** (53.6 mg, 65.0 μmol , 1.0 Äq.) in Toluol (10 mL) zugegeben. Die Lösung wurde für 17 h bei 55 °C gerührt und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt. Das resultierende Öl wurde in Ethylacetat (20 mL) aufgenommen und mit einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (5x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 5:1). Das Lacton **138** (29.2 mg, 36.2 μmol , 56 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -10.00^\circ$ ($c = 0.21$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.95$ (PE/EtOAc = 3:1);

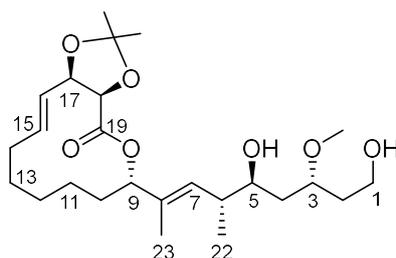
^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.86$ -7.76 (m, 4 H, H-Ar), 7.31-7.23 (m, 6 H, H-Ar), 5.85-5.69 (m, 1H, H-15), 5.64-5.44 (m, 2H, H-16, H-7), 5.31 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 11.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, 1H, H-9) 4.63-4.56 (m, 1H, H-17), 4.51-4.45 (m, 1H, H-18), 4.01-3.87 (m, 2H, H-5, H_a -1),

3.86-3.78 (m, 1H, H_b-1), 3.76-3.67 (m, 1H, H-3), 3.21 (s, 3H, CH₃-20), 2.78-2.61 (m, 1H, H-6), 1.81-1.55 (m, 12H, H-12, H-2, H-4, Acetonid, CH₃-23), 1.41-1.26 (m, 9H, H-11, H-13, H-14, Acetonid), 1.21 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)), 1.13 (d, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, CH₃-22), 1.04 (s, 9H, 3x CH₃ (TBS)), 0.17 (s, 3H, CH₃ (TBS)), 0.16 (s, 3H, CH₃ (TBS)) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 169.2 (s, C19), 136.0 (d, C-Ar), 135.3 (d, C-Ar), 134.8 (d, C15), 134.4 (s, C8), 130.0 (d, C-Ar), 129.3 (s, C7), 128.0 (d, C-Ar), 126.7 (d, C16), 111.3 (s, Acetonid), 79.0 (d, C17), 78.7 (d, C18), 78.6 (d, C9), 74.2 (d, C3), 72.2 (d, C5), 61.0 (t, C1), 54.9 (q, C20), 38.4 (t, C4), 38.0 (d, C6), 37.2 (t, C2), 37.0 (t, C10), 32.3 (t, C14), 31.3 (t, C12), 30.2 (t, C13), 27.4 (q, Acetonid), 27.2 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 26.3 (q, 3x CH₃ (TBS)), 26.0 (q, Acetonid), 23.1 (t, C11), 19.5 (s, C (TBDPS)), 18.5 (s, C (TBS)), 14.4 (q, C22), 13.0 (q, C23), -4.0 (q, CH₃ (TBS)), -4.1 (q, CH₃ (TBS)) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* für C₄₇H₇₄O₇Si₂Na [M+Na]⁺: berechnet 829.4871, gefunden 829.4866.

Diol 141



$$M = 454.29 \text{ g/mol}$$

Lacton **138** (27.6 mg, 34.0 μmol, 1.0 Äq.) wurde in Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst und TBAF (137.0 μl, 1 M in Tetrahydrofuran, 4.0 Äq.) wurde bei 0 °C hinzugegeben. Die Lösung wurde für 21 h bei Rt gerührt und mit einer wässrigen, gesättigten NH₄Cl-Lösung (2 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 5:1 → EtOAc 100 %). Das Diol **141** (13.1 mg, 29.2 μmol, 85 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

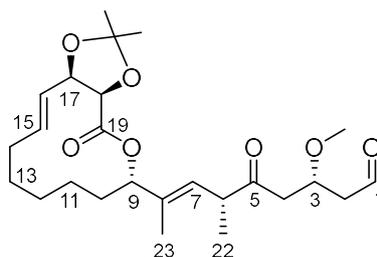
[α]_D²⁷ = -45.65° (*c* = 0.62, CH₂Cl₂); *R_f* = 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.60\text{-}5.36$ (m, 3H, H-15, H-16, H-7), 5.14-5.05 (m, 1H, H-9) 4.59-4.51 (m, 1H, H-17), 4.36 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 1H, H-18), 3.84-3.75 (m, 1H, H-5), 3.72-3.56 (m, 3H, H-1, H-3), 3.16 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-}20$), 2.44-2.31 (m, 1 H, H-6), 2.04-1.90 (m, 2H, H-12), 1.77 (s, 3H, Acetonid), 1.73-1.59 (m, 4H, H-2, H-4), 1.55 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-}23$), 1.50-1.35 (m, 4H, H-11, H-14), 1.25 (s, 3H, Acetonid), 1.23-1.12 (m, 2H, H-13), 1.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 169.5$ (s, C19), 135.8 (s, C8), 134.0 (d, C15), 127.9 (s, C7), 126.5 (d, C16), 111.5 (s, Acetonid), 79.2 (d, C17), 78.4 (d, C18), 78.3 (d, C9), 78.1 (d, C3), 72.2 (d, C5), 59.6 (t, C1), 56.7 (q, C20), 38.5 (d, C6), 37.0 (t, C4), 35.7 (t, C2), 32.6 (t, C10), 31.2 (t, C14), 30.2 (t, C12), 27.2 (q, Acetonid), 25.8 (q, Acetonid), 25.6 (t, C13), 23.4 (t, C11), 16.9 (q, C22), 14.1 (q, C23) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 477.2828, gefunden 477.2824.

Keton 167



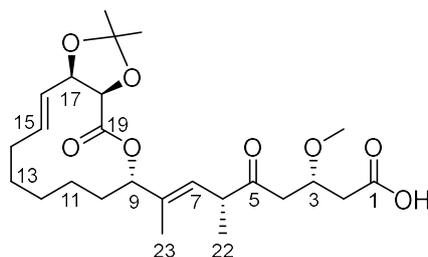
$$M = 450.26 \text{ g/mol}$$

Diol **141** (6.2 mg, 14.0 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (1.5 mL) gelöst und NaHCO_3 (5.9 mg, 70.0 μmol , 5.0 Äq.) und DESS-MARTIN-Periodinan (22.9 mg, 55.0 μmol , 4.0 Äq.) wurden bei 0 °C hinzugegeben. Nach 1.5 h Rühren bei Rt wurde die Lösung mit einer wässrigen, gesättigten $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 mL) beendet. Es wurde mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt und für 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Keton **167** wurde via LC-MS und DC-Kontrolle nachgewiesen und ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.94$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 473.2515, gefunden 473.2515.

Ketosäure 142



$$M = 466.26 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von Keton **167** (14.0 μmol , 1.0 Äq.) in *tert*-Butanol (1.5 mL) und 2-Methyl-2-buten (0.7 ml) wurden bei 0 °C Natriumchlorit (6.3 mg, 70.0 μmol , 5.0 Äq.) und Natriumdihydrogenphosphat (10.9 mg, 70.0 μmol , 5.0 Äq.) in einer minimalen Menge Wasser zugegeben und es wurde auf Rt erwärmt und für 2 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierende Flüssigkeit wurde mit Ethylacetat (3x 1 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

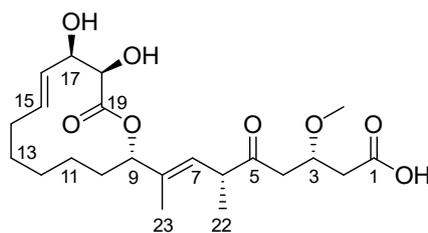
Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$). Die Ketosäure **142** (5.8 mg, 12.4 μmol , 89 % über zwei Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -63.45^\circ$ ($c = 0.58$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.57\text{-}5.34$ (m, 3H, H-15, H-16, H-7), 5.09-5.00 (m, 1H, H-9), 4.64-4.45 (m, 2H, H-17, H-18), 4.23-4.14 (m, 1H, H-3), 3.16 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-}20$), 3.05-2.96 (m, 1H, H-6), 2.83-2.73 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-}4$), 2.70-2.61 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-}2$), 2.52-2.37 (m, 2H, $\text{H}_b\text{-}2$, $\text{H}_b\text{-}4$), 2.04-1.93 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-}12$), 1.91-1.83 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-}12$), 1.76 (s, 3H, Acetonid), 1.51 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}23$), 1.37-1.27 (m, 6H, H-10, H-14, H-11), 1.25 (s, 3H, Acetonid), 1.19-1.15 (m, 2H, H-13), 1.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}22$) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 207.7$ (s, C5), 169.5 (s, C19), 169.4 (s, C1), 138.2 (s, C8), 136.9 (d, C15), 133.8 (d, C7), 126.2 (d, C16), 111.6 (s, Acetonid), 78.9 (d, C17), 78.1 (d, C18), 77.8 (d, C9), 73.5 (d, C3), 56.8 (q, C20), 46.1 (d, C6), 45.4 (t, C4), 36.5 (t, C2), 32.7 (t, C10), 31.1 (t, C12), 30.2 (t, C14), 27.2 (q, Acetonid), 25.8 (q, Acetonid), 25.6 (t, C13), 23.1 (t, C11), 15.5 (q, C22), 14.0 (q, C23) ppm;

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 489.2464, gefunden 489.2460.

4,10,14-Tridesmethyl Carolacton (35)

$$M = 426.23 \text{ g/mol}$$

Methode A:

Zu einer Lösung von Ketosäure **142** (3.2 mg, 6.5 μmol , 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (1.5 mL) und Wasser (20 μl) wurde bei 0 °C HF \cdot Pyridin (70 % in Pyridin, 20.0 μL) zugegeben und es wurde auf Rt erwärmt und für 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und mithilfe der vorsichtigen Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH_4Cl -Lösung (1 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 1 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl -Lösung (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$). Das Carolacton-Derivat (**35**) konnte in Spuren nachgewiesen werden.

Methode B:

Zu einer Lösung von Ketosäure **142** (2.9 mg, 6.0 μmol , 1.0 Äq.) in entgastem Isopropanol (1.5 mL, 7x *fpt*) und Wasser (0.5 mL) wurde PPTS (4.8 mg, 18.0 μmol , 3.0 Äq.) bei Rt gegeben. Die Lösung wurde bei 68 °C für 6 d gerührt.

Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Rt wurde die Lösung direkt der chromatographischen Reinigung unterzogen (Laufmittelgemisch $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$).

$R_f = 0.17$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 449.2151, gefunden 449.2153.

6.2.9 Stereochemische Nachweise

Allgemeine Vorschrift: MOSHER Ester

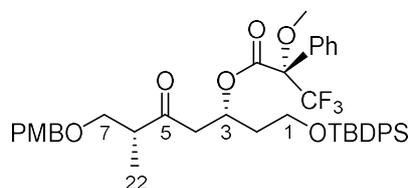
Zu einer Lösung von Alkohol (1.0 Äq.) in Dichlormethan (20-25 mL/mmol) wurde (*R*)-/(*S*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (2.0 Äq.) sowie eine katalytische Menge Triethylamin und eine katalytische Menge DMAP hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 18-20 h bei Rt gerührt. Durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH₄Cl-Lösung (20-25 mL/mmol) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x 20-25 mL/mmol) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel.

Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 41

MOSHER Ester Analyse für Aldolprodukt 50

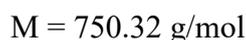
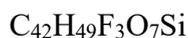
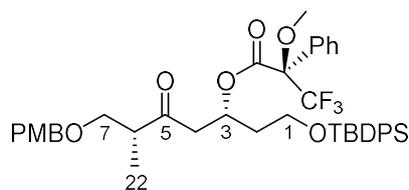
S-MTPA-Ester (168a)



$$M = 750.32 \text{ g/mol}$$

Alkohol **50** (10.0 mg, 19.0 μmol , 1.0 Äq.) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*R*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (9.6 mg, 38.0 μmol , 2.0 Äq.) umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 4:1). Das Produkt **168a** wurde als farbloses Öl erhalten (13.5 mg, 18.0 μmol , 95 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67-7.59 (m, 4H, H-Ar), 7.47-7.27 (m, 6H, H-Ar), 7.19-7.15 (m, 2H, H-Ar), 6.87-6.80 (m, 2H, H-Ar), 5.78-5.71 (m, 1H, H-3), 4.41 (d, ²*J*_{H,H} = 8.6 Hz, 1H, OCH₂), 4.37 (d, ²*J*_{H,H} = 8.6 Hz, 1H, OCH₂), 3.77 (s, 3H, CH₃OAr), 3.69-3.51 (m, 2H, H-7), 3.45-3.38 (m, 2H, H-1), 2.85-2.74 (m, 2H, H-4), 2.48-2.42 (m, 1H, H-6), 1.90-1.83 (m, 2H, H-2), 1.09 (d, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃-22), 1.04 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm.

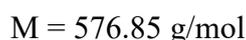
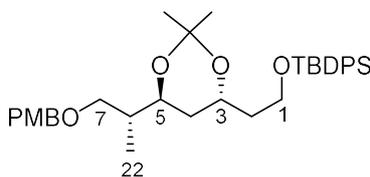
R-MTPA-Ester (168b)

Alkohol **50** (10.0 mg, 19.0 μmol , 1.0 Äq.) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*S*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (9.7 mg, 38.2 μmol , 2.0 Äq.) umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 4:1). Das Produkt **168b** wurde als farbloses Öl erhalten (13.1 mg, 17.0 μmol , 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.67-7.62 (m, 4H, H-Ar), 7.48-7.28 (m, 6H, H-Ar), 7.23-7.19 (m, 2H, H-Ar), 6.87-6.81 (m, 2H, H-Ar), 5.79-5.72 (m, 1H, H-3), 4.41 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, OCH_2), 4.35 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, OCH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3OAr), 3.72-3.64 (m, 2H, H-7), 3.12-3.06 (m, 1H, $\text{H}_{\text{a-1}}$), 2.99-2.92 (m, 1H, $\text{H}_{\text{b-1}}$), 2.76-2.68 (m, 2H, H-4), 2.49-2.41 (m, 1H, H-6), 1.96-1.84 (m, 2H, H-2), 1.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$), 1.04 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)) ppm.

Analyse der relativen Stereokonfiguration mittels Acetonid-Methode für Diol **52**

***tert*-Butyl{2-[(4*R*,6*S*)-6-[(*R*)-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]propan-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]ethoxy}diphenylsilan (169)**



Zu einer Lösung von Diol **52** (6.0 mg, 11.0 μmol , 1.0 Äq.) in 2,2-Dimethoxypropan (0.5 mL) wurde eine katalytische Menge PPTS hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei Rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung beendet und es wurde mit Dichlormethan (2 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und

die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2x 2 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen, gesättigten NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

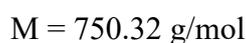
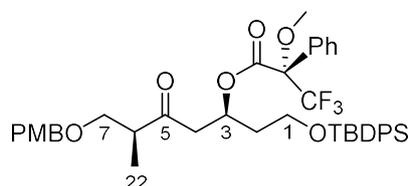
Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 5:1). Das Acetonid **169** wurde als farbloses Öl erhalten (4.3 mg, 7.5 μ mol, 68 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68-7.63 (m, 4H, H-Ar), 7.44-7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.27-7.23 (m, 2H, H-Ar), 6.89-6.84 (m, 2H, H-Ar), 4.43 (d, ²J_{H,H} = 11.6 Hz, 1H, OCH₂), 4.40 (d, ²J_{H,H} = 11.6 Hz, 1H, OCH₂), 4.08-4.00 (m, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 3.79-3.64 (m, 3H, H-5, H-1), 3.49 (dd, ³J_{H,H} = 4.4 Hz, ²J_{H,H} = 8.9 Hz, 1H, H_a-7), 3.34 (dd, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, ²J_{H,H} = 8.9 Hz, 1H, H_b-7), 1.88-1.80 (m, 1H, H-6), 1.78-1.62 (m, 3H, H-2, H_a-4), 1.55-1.47 (m, 1H, H_b-4), 1.32 (s, 3H, Acetonid), 1.29 (s, 3H, Acetonid), 1.04 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)), 0.91 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CH₃-22) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.2 (s, C-Ar), 135.7 (d, C-Ar), 134.1 (s, C-Ar), 131.1 (s, C-Ar), 129.7 (d, C-Ar), 129.2 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 113.9 (s, C-Ar), 100.4 (s, Acetonid), 72.9 (t, C7), 72.0 (d, C5), 67.7 (t, CH₂ (PMB)), 63.7 (d, C3), 60.2 (t, C1), 55.4 (q, Ar-OCH₃), 39.0 (t, C4), 38.7 (d, C6), 36.5 (t, C2), 27.0 (q, 3x CH₃ (TBDPS)), 24.8 (q, Acetonid), 24.6 (q, Acetonid), 19.3 (s, C (TBDPS)), 12.9 (q, C22) ppm.

Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 42

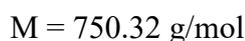
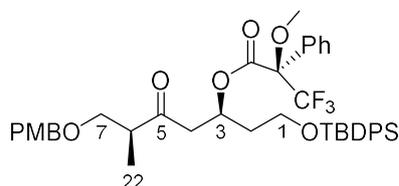
MOSHER Ester-Analyse für Aldolprodukt 64

S-MTPA-Ester (66a)

Aldolprodukt **64** (20.0 mg, 40.0 μmol , 1.0 Äq.) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*R*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (14.0 μL , 80.0 μmol , 2.0 Äq.) umgesetzt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 4:1). Das Produkt **66a** (23.2 mg, 30.0 μmol , 75 %) wurde als gelbliches Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.63\text{-}7.60$ (m, 4H, H-Ar), 7.46-7.30 (m, 11H, H-Ar), 7.20-7.16 (m, 2H, H-Ar), 6.85-6.81 (m, 2H, H-Ar), 5.78-5.72 (m, 1H, H-3), 4.39 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 11.6$ Hz, 1H, OCH₂), 4.35 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 11.6$ Hz, 1H, OCH₂), 3.81-3.78 (m, 2H, H-1), 3.78 (s, 3H, CH₃OAr), 3.63-3.59 (m, 1H, H_b-7), 3.44-3.39 (m, 4H, H_a-7, CH₃-MTPA), 3.01 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 17.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 1H, H_b-4), 2.84-2.76 (m, 2H, H_a-4, H-6), 1.89-1.84 (m, 2H, H-2), 1.04 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)), 1.00-0.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 3H, CH₃-22) ppm.

R-MTPA-Ester (66b)

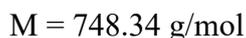
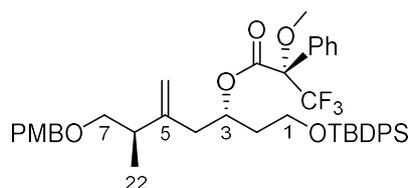
Aldolprodukt **64** (20.0 mg, 40.0 μmol , 1.0 Äq.) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*S*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (14.0 μL , 80.0 μmol , 2.0 Äq.) umgesetzt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 4:1). Das Produkt **66b** wurde als gelbliches Öl erhalten (27.5 mg, 36.7 μ mol, 91 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.63-7.58 (m, 4H, H-Ar), 7.45-7.28 (m, 11H, H-Ar), 7.22-7.14 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 6.86-6.78 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 5.77-5.71 (m, 1H, H-3), 4.35 (d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 11.6 Hz, 1H, OCH_2), 4.31 (d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 11.6 Hz, 1H, OCH_2), 3.75 (s, 3H, CH_3OAr), 3.69-3.63 (m, 2H, H-1), 3.60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-MTPA}$), 3.48 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 9.2 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.8 Hz, 1H, H_b-7), 3.34 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 9.2 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.6 Hz, 1H, H_a-7), 2.92 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 17.7 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.8 Hz, 1H, H_b-4), 2.74-2.70 (m, 2H, H_a-4, H-6), 1.95-1.82 (m, 2H, H-2), 1.03-1.02 (m, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.89 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$) ppm.

MOSHER Ester-Analyse für den invertierten Alkohol **69**

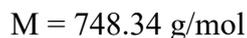
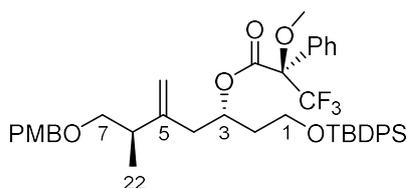
S-MTPA-Ester (76a)



Der invertierte Alkohol **69** (10.8 mg, 20.5 μ mol, 1.0 Äq.) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*R*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (7.8 μ L, 41.0 μ mol, 2.0 Äq) umgesetzt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 8:1). Das Produkt **76a** wurde als gelbliches Öl erhalten (12.1 mg, 16.1 μ mol, 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.63-7.59 (m, 4H, H-Ar), 7.50-7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.42-7.32 (m, 6H, H-Ar), 7.29-7.27 (m, 3H, H-Ar), 7.23-7.21 (m, 2H, H-Ar), 6.86-6.84 (m, 2H, H-Ar), 5.61-5.55 (m, 1H, H-3), 4.92-4.90 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.39-4.35 (m, 2H, OCH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3OAr), 3.59-3.55 (m, 2H, H-1), 3.47 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-MTPA}$), 3.43-3.39 (m, 1H, H_b-7), 3.30-3.26 (m, 1H, H_a-7), 2.53-2.46 (m, 2H, H_b-4, H-6), 2.37-2.32 (m, 1H, H_a-4), 1.92-1.83 (m, 1H, H_b-2), 1.79-1.71 (m, 1H, H_a-2), 1.08 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$), 1.04 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)) ppm.

R-MTPA-Ester (76b)

Der invertierte Alkohol **69** (11.9 mg, 22.5 μmol , 1.0 Äq.) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*S*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (8.4 μL , 45.0 μmol , 2.0 Äq.) umgesetzt.

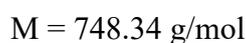
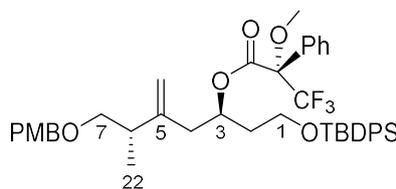
Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 8:1). Das Produkt **76b** wurde als gelbliches Öl erhalten (16.6 mg, 21.9 μmol , 99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.66-7.61 (m, 4H, H-Ar), 7.57-7.53 (m, 2H, H-Ar), 7.39-7.33 (m, 6H, H-Ar), 7.31-7.28 (m, 3H, H-Ar), 7.23-7.21 (m, 2H, H-Ar), 6.86-6.84 (m, 2H, H-Ar), 5.64-5.55 (m, 1H, H-3), 4.94-4.90 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.45-4.38 (m, 2H, OCH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3OAr), 3.63-3.55 (m, 2H, H-1), 3.48 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-MTPA}$), 3.33-3.23 (m, 2H, H-7), 2.55-2.47 (m, 2H, $\text{H}_b\text{-4, H-6}$), 2.39-2.33 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-4}$), 1.94-1.84 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-2}$), 1.81-1.71 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-2}$), 1.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$), 1.05 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)) ppm.

Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments **42** mit invertierter Stereokonfiguration an C-3 (Testsequenz)

MOSHER Ester-Analyse für den invertierten Alkohol **71**

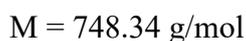
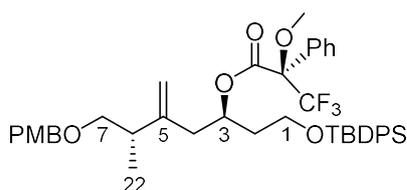
S-MTPA-Ester (170a)



Der invertierte Alkohol **71** (16.8 mg, 32.0 μmol , 1.0 \AA q.) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*R*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (11.8 μL , 64.0 μmol , 2.0 \AA q.) umgesetzt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 4:1). Das Produkt **170a** (17.9 mg, 23.9 μmol , 75 %) wurde als gelbliches Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$): $\delta = 7.63\text{-}7.59$ (m, 4H, H-Ar), 7.50-7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.42-7.32 (m, 6H, H-Ar), 7.29-7.27 (m, 3H, H-Ar), 7.23-7.21 (m, 2H, H-Ar), 6.86-6.84 (m, 2H, H-Ar), 5.61-5.55 (m, 1H, H-3), 4.92-4.90 (m, 2H, C=CH₂), 4.39-4.35 (m, 2H, OCH₂), 3.78 (s, 3H, CH₃OAr), 3.59-3.55 (m, 2H, H-1), 3.47 (s, 3H, CH₃-MTPA), 3.43-3.39 (m, 1H, H_b-7), 3.30-3.26 (m, 1H, H_a-7), 2.53-2.46 (m, 2H, H_b-4, H-6), 2.37-2.32 (m, 1H, H_a-4), 1.92-1.83 (m, 1H, H_b-2), 1.79-1.71 (m, 1H, H_a-2), 1.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, CH₃-22), 1.04 (s, 9H, 3x CH₃ (TBDPS)) ppm.

R-MTPA-Ester (170b)

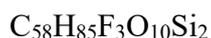
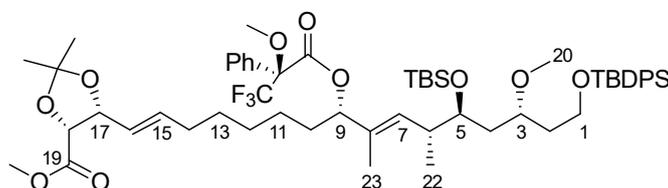
Der invertierte Alkohol **71** (16.8 mg, 32.0 μmol , 1.0 \AA q.) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*S*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (11.8 μL , 64.0 μmol , 2.0 \AA q.) umgesetzt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 10:1). Das Produkt **170b** wurde als gelbliches Öl erhalten (13.9 mg, 18.6 μmol , 58 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65\text{-}7.62$ (m, 4H, H-Ar), 7.49-7.47 (m, 2H, H-Ar), 7.42-7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.31-7.29 (m, 3H, H-Ar), 7.23-7.21 (m, 2H, H-Ar), 6.86-6.84 (m, 2H, H-Ar), 5.57-5.51 (m, 1H, H-3), 4.82-4.80 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.42-4.36 (m, 2H, OCH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3OAr), 3.70-3.67 (m, 2H, H-1), 3.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-MTPA}$), 3.39-3.35 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-7}$), 3.26-3.22 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-7}$), 2.46-2.40 (m, 2H, $\text{H}_b\text{-4}$, H-6), 2.28-2.23 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-4}$), 1.98-1.77 (m, 2H, H-2), 1.06 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 1.05 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-22}$) ppm.

Verbindungen nach der Fragmentkupplung

MOSHER Ester-Analyse für **132**

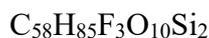
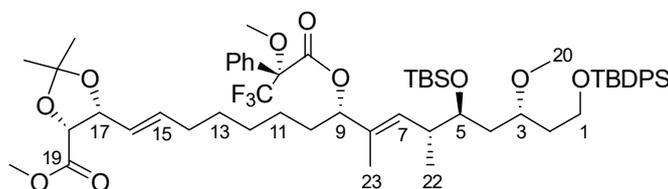
S-MTPA-Ester (134a)

Der invertierte Alkohol **132** (3.5 mg, 4.0 μmol , 1.0 \AA q.) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*R*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (1.6 μL , 8.0 μmol , 2.0 \AA q.) umgesetzt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 20:1). Das Produkt **134a** (4.4 mg, 4.0 μmol , *quant.*) wurde als gelbliches Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{--}7.30$ (m, 15H, H-Ar), 5.88–5.77 (m, 2H, H-9, H-15), 5.45–5.25 (m, 2H, H-16, H-7), 4.80–4.77 (m, 1H, H-17), 4.66–4.61 (m, 1H, H-18), 3.78–3.66 (m, 4H, H-5, H-1, H-3), 3.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-MTPA}$), 3.20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-20}$), 2.50–2.45 (m, 1H, H-6), 2.36–2.31 (m, 2H, H-12), 1.80–1.48 (m, 15H, H-4, H-2, H-10, 2x Acetonid, $\text{CH}_3\text{-23}$), 1.36–1.22 (m, 6H, H-11, H-13, H-14), 1.05 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{-22}$), 0.89 (s, 9H, 3x CH_3 (TBS)), 0.07 (s, 6H, 2x CH_3 (TBS)) ppm.

***R*-MTPA-Ester (134b)**



Der invertierte Alkohol **132** (2.5 mg, 3.0 μmol , 1.0 \AA q.) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift mit (*S*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (1.1 μL , 6.0 μmol , 2.0 \AA q.) umgesetzt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittelgemisch PE:EtOAc = 20:1). Das Produkt **134b** (2.8 mg, 2.7 μmol , 88 %) wurde als gelbliches Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61\text{--}7.56$ (m, 4H, H-Ar), 7.49–7.32 (m, 11H, H-Ar), 5.91–5.79 (m, 2H, H-9, H-15), 5.38–5.26 (m, 2H, H-16, H-7), 4.81–4.78 (m, 1H, H-17), 4.67–4.63 (m, 1H, H-18), 3.76–3.64 (m, 4H, H-5, H-1, H-3), 3.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-MTPA}$), 3.20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-20}$), 2.47–2.37 (m, 1H, H-6), 2.09–1.94 (m, 2H, H-12), 1.78–1.54 (m, 12H, H-4, H-2, H-10, Acetonid, $\text{CH}_3\text{-23}$), 1.39–1.28 (m, 9H, Acetonid, H-11, H-13, H-14), 1.05 (s, 9H, 3x CH_3 (TBDPS)), 0.89 (s, 12H, 3x CH_3 (TBS), $\text{CH}_3\text{-22}$), 0.07 (s, 6H, 2x CH_3 (TBS)) ppm.

7 Literaturverzeichnis

- (1) <https://www.who.int/news-room/detail/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>, Stand: 30.03.2020, 21:24.
- (2) <https://www.his.org.uk/>, Stand: 30.03.2020, 21:24
- (3) https://www.dfg.de/dfg_magazin/veranstaltungen/talkreihen/science_on/191106_antibiotika/index.jsp, Stand: 30.03.2020, 21:24
- (4) <https://www.ndr.de/ratgeber/gesundheit/Antibiotika-Forschung-Warum-Unternehmen-aussteigen,antibiotika586.html>, Stand: 30.03.2020, 21:24
- (5) G. Habermehl, P. Hammann; H. C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2008**.
- (6) E. S. Sattely, M. a. Fischbach, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 757-793.
- (7) P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, Wiley & Sons, **2009**.
- (8) W. Dawid, *FEMS Microbiol. Rev.* **2000**, 24, 403-427.
- (9) M. Bock, R. Dehn, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9274-9277; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9134-9137.
- (10) M. Bock, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2008**.
- (11) R. Jansen, H. Irschik, V. Huch, D. Schummer, H. Steinmetz, M. Bock, T. Schmidt, A. Kirschning, R. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1284-1289.
- (12) M. Hara, T. Iizuka, R. Fudou, S. Yamanaka, M. Ojika, Y. Suzuki, Y. Sakagami, WO 02/099113, **2002** [AN 138:13531 CA].
- (13) M. Reck, K. Rutz, B. Kunze, J. Tomasch, S. K. Surapaneni, S. Schulz, I. Wagner-Döbler, *J. Bacteriol.* **2011**, 193, 5692-5706.
- (14) T. Schmidt, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1087-1091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1063-1066.
- (15) J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 343-369.

- (16) R. M. Donlan, J. W. Costerton, *Clin. Microbiol. Rev.* **2002**, *15*, 167-193.
- (17) W. J. Loesche, *Microbiol. Rev.* **1986**, *50*, 353-380.
- (18) D. Ajdić, W. M. McShan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2002**, *99*, 14434-14439.
- (19) B. Kunze, M. Reck, A. Dötsch, A. Lemme, D. Schummer, H. Irschik, H. Steinmetz, I. Wagner-Döbler, *BMC Microbiol.* **2010**, *10*, 199.
- (20) J. Ammermann, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2017**.
- (21) J. Donner, M. Reck, S. Bergmann, A. Kirschning, R. Müller, I. Wagner-Döbler, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 29677.
- (22) a) A. Bracher, N. Schramek, A. Bacher, *Biochem.* **2001**, *40*, 7896-7902; b) H. Nar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, *92*, 12120-12125.
- (23) M. Reck, I. Wagner-Döbler, *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 1-14.
- (24) Review: A. Bermingham, J. P. Derrick, *BioEssays* **2002**, *24*, 637-648.
- (25) N. Stumpp, P. Premnath, T. Schmidt, J. Ammermann, G. Dräger, M. Reck, R. Jansen, M. Stiesch, I. Wagner-Döbler, A. Kirschning, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5765-5774.
- (26) G. Löffler, P. E. Petrides, P. C. Heinrich, *Biochemie und Pathobiochemie*; Springer Medizin Verlag, Heidelberg, **2007**.
- (27) J. M. Scott, *Proc. Nutr. Soc.* **1999**, *58*, 441-448.
- (28) L. B. Bailey, J. F. Gregory, *J. Nutr.* **1999**, *129*, 779-782.
- (29) R. J. Henry, *Bacteriol Rev.* **1943**, *7*, 175-262.
- (30) C. Mims, H. M. Dockrell, R. V. Goering, I. Roitt, D. Wakelin, M. Zuckerman, *Medizinische Mikrobiologie : Infektiologie*, Elsevier, Urban & Fischer Verlag, **2006**.
- (31) K. Munk, *Taschenlehrbuch Biochemie-Zellbiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2008**.
- (32) M. Reck, I. Wagner-Döbler, R. Müller *et al.*, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1529.
- (33) T. C. Eadsforth *et al.*, *PLoS ONE* **2012**, *7*, e35973.

- (34) C. Koufaris, S. Gallage, T. Yang, C.-H. Lau, G. N. Valbuena, H. C. Keun, *Proteome Res.* **2016**, *15*, 2618-2625.
- (35) R. Gustafsson, A. Jemth, N. Gustafsson, K. Färnegårdh, O. Loseva, E. Wiita, N. Bonagas, L. Dahllund, S. Llona-Minguez, M. Häggblad, M. Henriksson, Y. Andersson, E. Homan, T. Helleday, P. Stenmark, *Cancer Res.* **2017**, *77*, 937-948.
- (36) R. Nilsson, M. Jain, N. Madhusudhan, N. Gustafsson Sheppard, L. Strittmatter, C. Kampf, J. Huang, A. Asplund, & V. K. Mootha, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3128-3137.
- (37) T. Schmidt, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2012**.
- (38) M. S. Hallside, R. S. Brzozowski, W. M. Wuest, A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1148-1151.
- (39) T. K. Kuilva, R. K. Goswami, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2366-2369.
- (40) K. Rao, S. Ghosh, *Synthesis.* **2013**, *45*, 2745-2751.
- (41) a) G. Sabitha, K. Shankaraiah, M. N. Prasad, J. S. Yadav, *Synthesis* **2013**, *45*, 251-259; b) G. V. M. Sharma, S. V. Reddy, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 21759-21762; c) S. V. Reddy, K. P. Kumar, K. V. Ramakrishna, G. V. M. Sharma, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2018-2022.
- (42) A. E. Solinski, A. B. Koval, R. S. Brzozowski, K. R. Morrison, A. J. Fraboni, C. E. Carson, A. R. Eshraghi, G. Zhou, R. G. Quivey, Jr., V. A. Voelz, B. A. Buttarro, W. M. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7188-7191.
- (43) A. E. Solinski, A. M. Scharnow, A. J. Fraboni, C. E. Carson, W. M. Wuest, *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 1480-1486.
- (44) J. Meyer, *Masterarbeit*, Leibniz Universität Hannover, **2016**.
- (45) I. Paterson, A. D. Findlay, G. J. Florence, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2131-2134.
- (46) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- (47) K. Nacro, M. Baltas, L. Gorrichon, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14013-14030.
- (48) I. Paterson, J. M. Goodman, M. Isaka, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121-7124.
- (49) J. M. Goodman, R. S. Paton, *Chem. Commun.* **2007**, 2124-2126.
- (50) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.

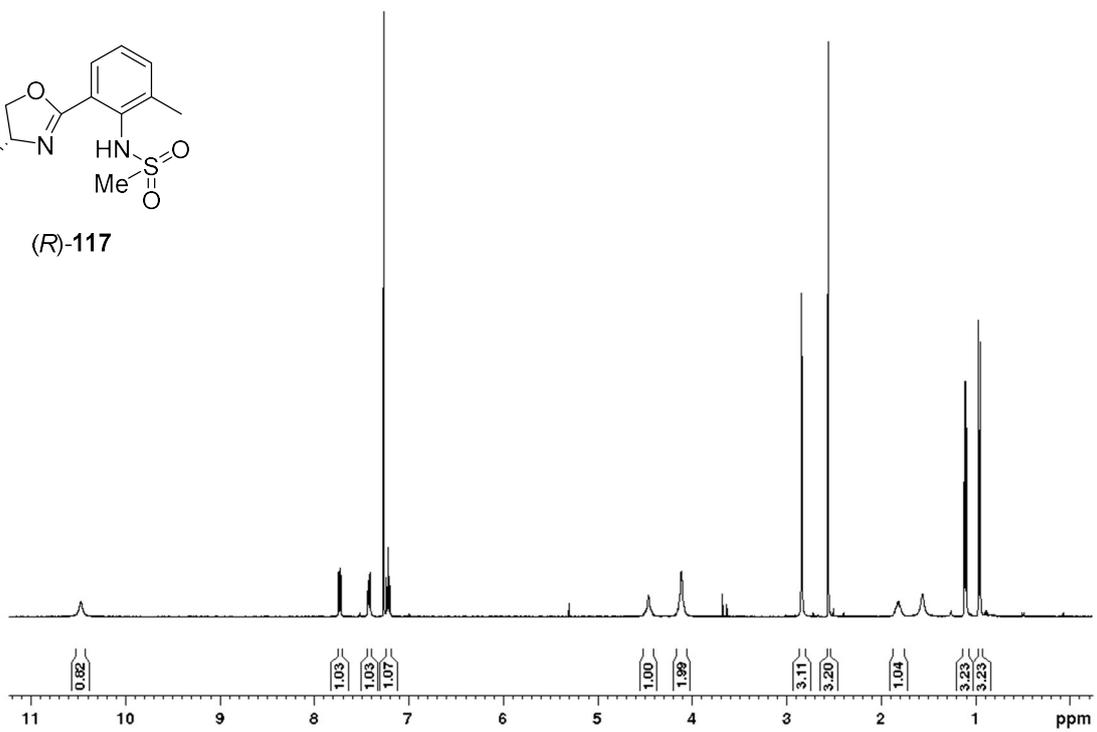
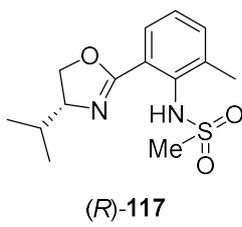
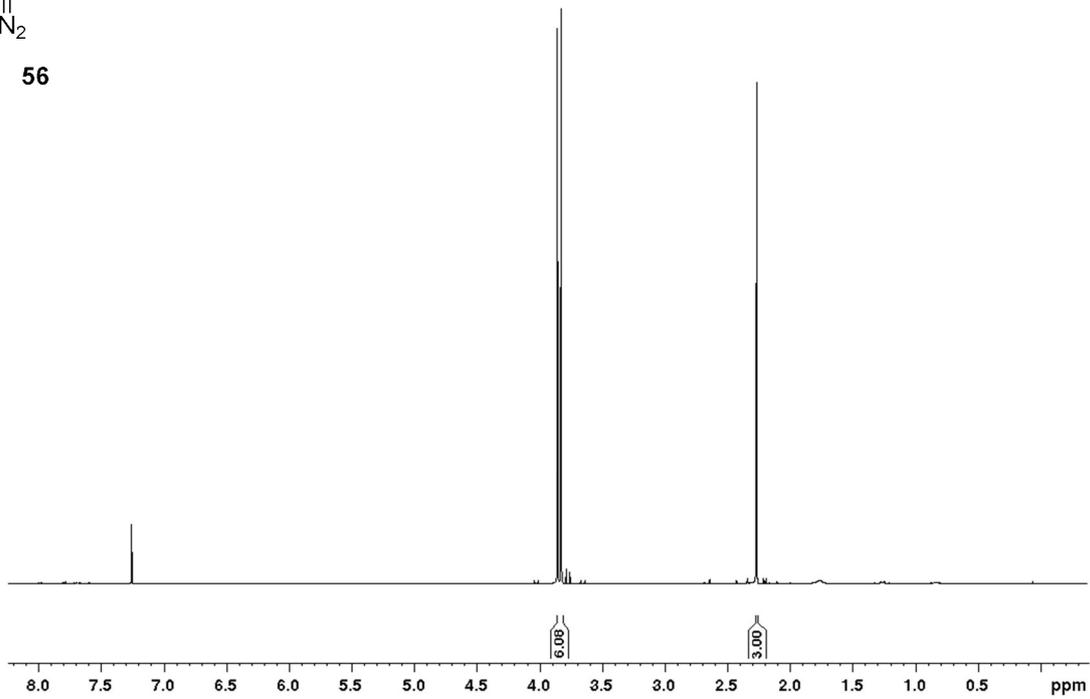
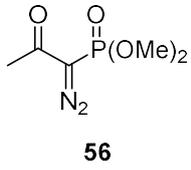
- (51) A. B. Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, J. W. Leahy, R. E. Maleczka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 962-973.
- (52) P. Li, J. Li, F. Arikan, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429-2444.
- (53) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.
- (54) W. Oppolzer, T. Birkinshaw, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *48*, 6995-6998.
- (55) J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis*. **2006**, *24*, 4266-4268.
- (56) Y. Kishi *et al.*, *Org. Lett.* **2002**, *25*, 4431-4434.
- (57) I. Paterson, T. Temal-Laïb, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2473-2476.
- (58) H. Kraus, A. Français, M. O'brien, J. Frost, A. Diéguez-Vázquez, A. Polara, N. Baricordi, R. Horan, D. S. Hsu, T. Tsunoda, S. V. Ley, *Chem. Sc.* **2013**, *4*, 1989-1994.
- (59) T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451-2458.
- (60) I. Paterson, M. J. Coster, D. Y.-K. Chen, R. M. Oballa, D. J. Wallace, R. D. Norcross, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2399-2409.
- (61) K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4708-4710.
- (62) K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670.
- (63) D. A. Evans *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669-685.
- (64) J. Cossy *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11540-11544.
- (65) F. De Riccardis *et al.*, *Chem. Commun.* **2008**, *72*, 3927-3929.
- (66) C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5531-5535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451-5455.
- (67) a) G. J. Brand, C. Studte, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4668-4670; b) M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998-9999.
- (68) a) T. J. Anderson, G. D. Jones, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8100-8101; b) G. D. Jones, J. L. Martin, C. McFarland, O. R. Allen, R. E. Hall, A. D. Haley, R. J.

- Brandon, T. Konovalova, P. J. Desrochers, P. Pulay, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175-13783.
- (69) S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299-309.
- (70) Für eine Übersicht über Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen siehe: a) E. Geist, A. Kirschning, T. Schmidt, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 441-448; b) J. Choi, G. C. Fu, *Science* **2017**, *356*, DOI 10.1126/science.aaf7230.
- (71) J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410-6424.
- (72) a) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181, b) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 561-568; c) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646; d) Für eine Übersicht über die NHK-Reaktion siehe: A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1046.
- (73) S. Higashibayashi, K. Shinko, T. Ishizu, K. Hashimoto, H. Shirahama, M. Nakata, *Synlett* **2000**, *9*, 1306-1308.
- (74) A. B. Bahadoor, G. Micalizio, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1181-1184.
- (75) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830.
- (76) G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1795-1798.
- (77) D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898-4901.
- (78) A.-F. Salit, C. Meyer, J. Cossy, B. Delouvrié, L. Hennequin, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6684-6697
- (79) C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5531-5535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451-5455.
- (80) J. D. Roberts, R. H. Mazur, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2509-2520.
- (81) G. J. Brand, C. Studte, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4668-4670.
- (82) K. Hori, N. Hikage, A. Inagaki, S. Mori, K. Nomura, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2888-2902.

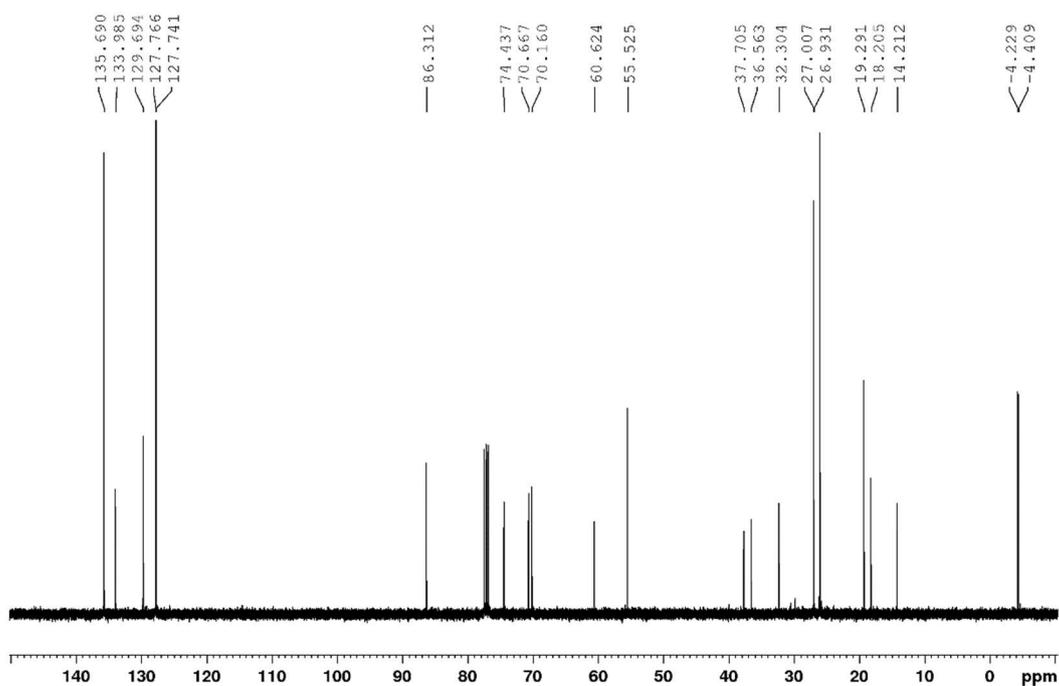
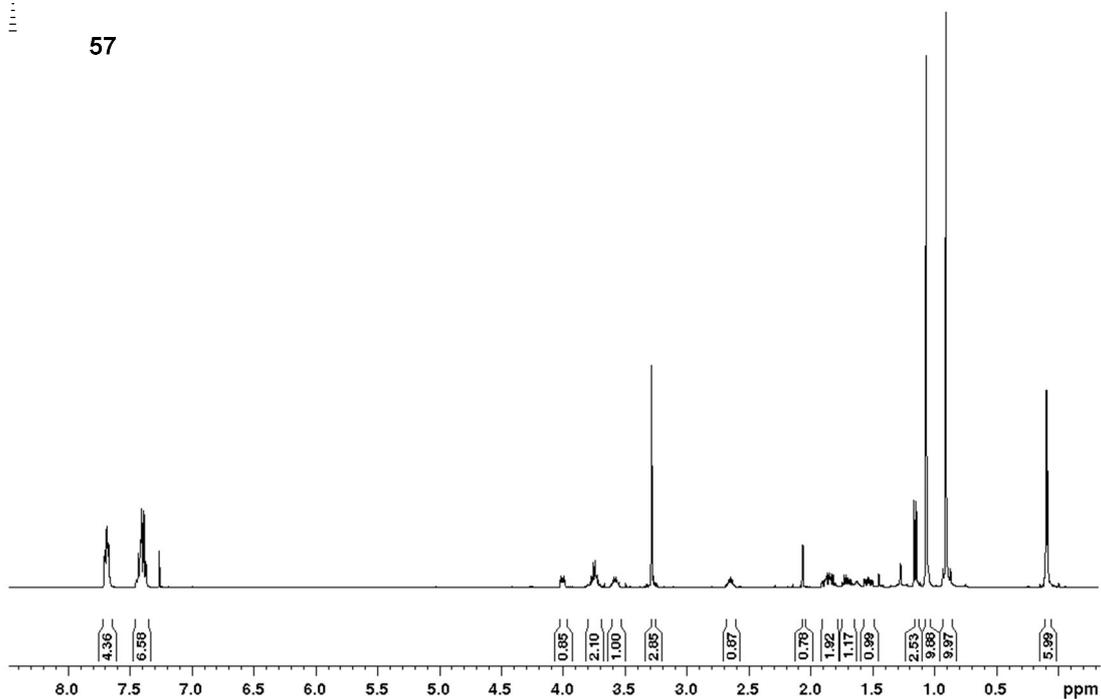
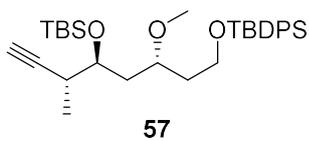
- (83) S. Rodríguez, A. Vidal, J. J. Monroig, F. V. González, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5359-5361.
- (84) S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756-2757.
- (85) G. C. Fu, S. Lou, *Org. Synth.* **2010**, *87*, 317-329.
- (86) S. Yaragorla, R. Muthyala, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 467-470.
- (87) S. V. Ley, D. J. Dixon, R. T. Guy, M. A. Palomero, A. Polara, F. Rodriguez, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 3618-3627.

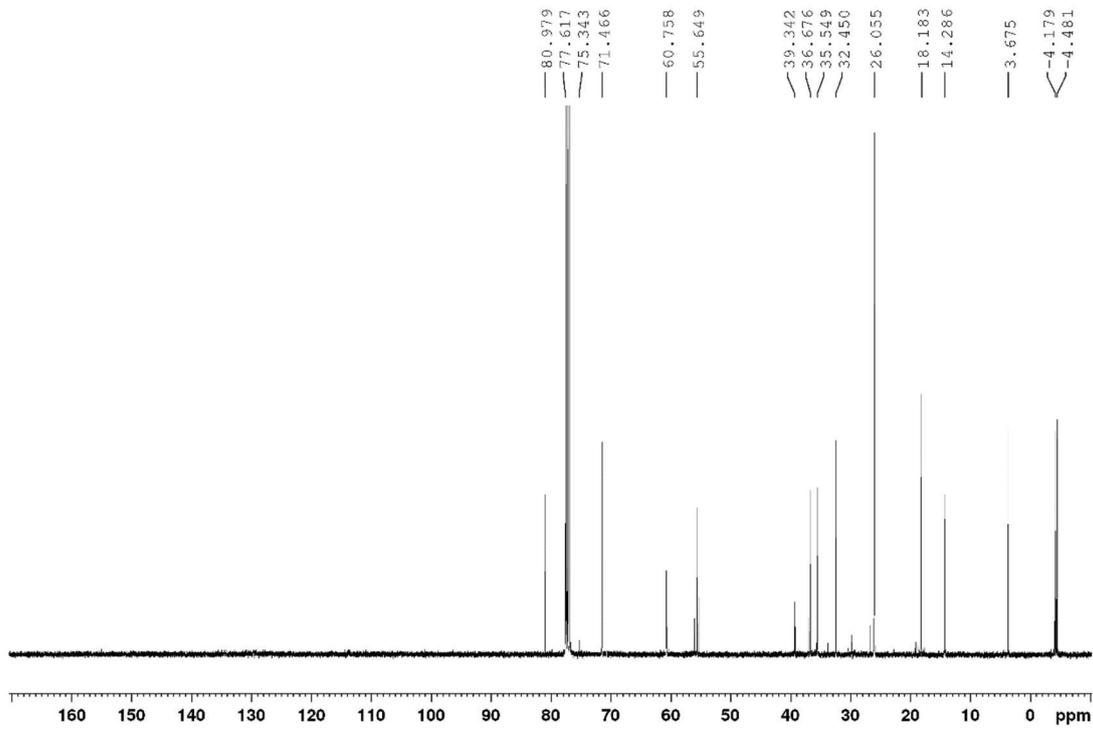
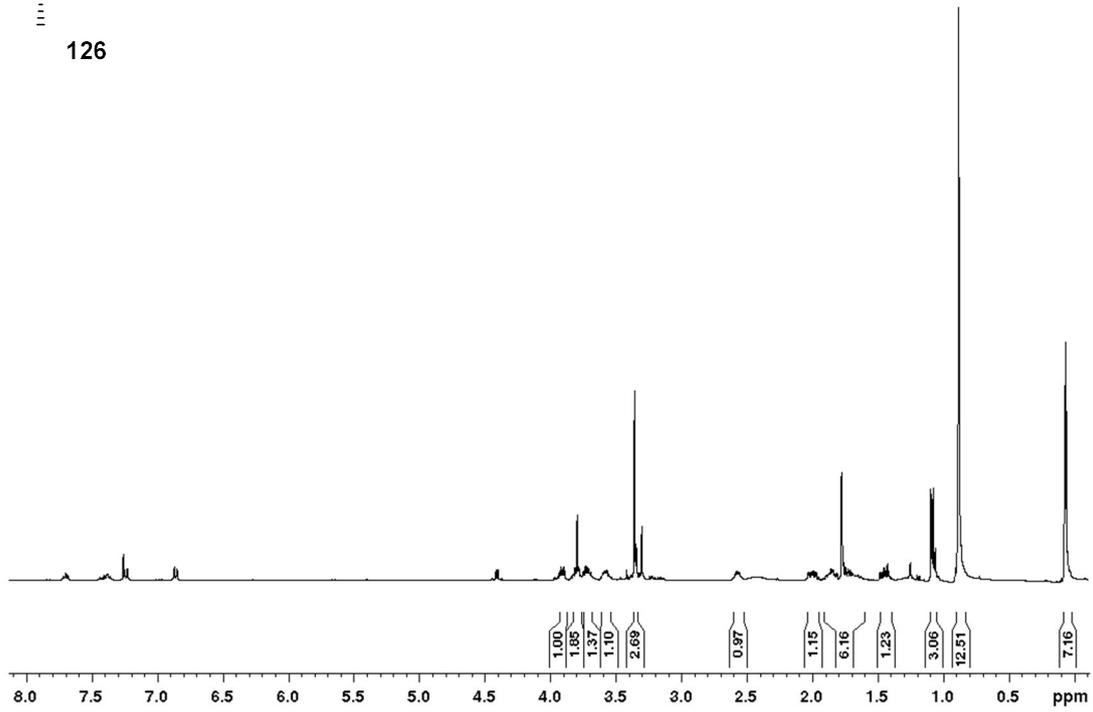
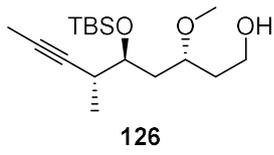
8 Spektrenanhang

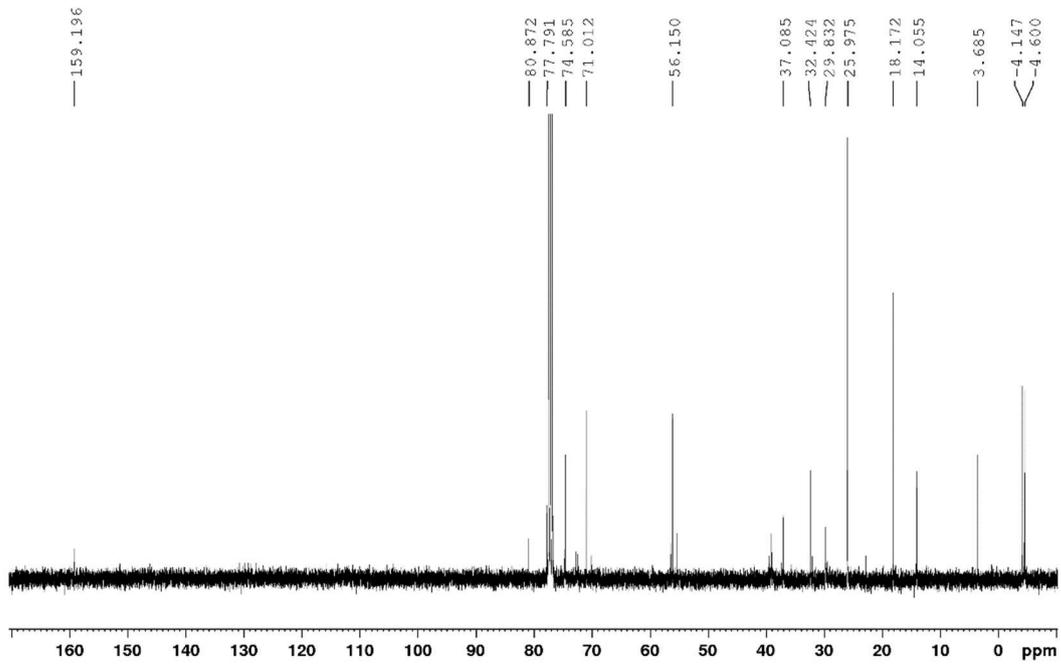
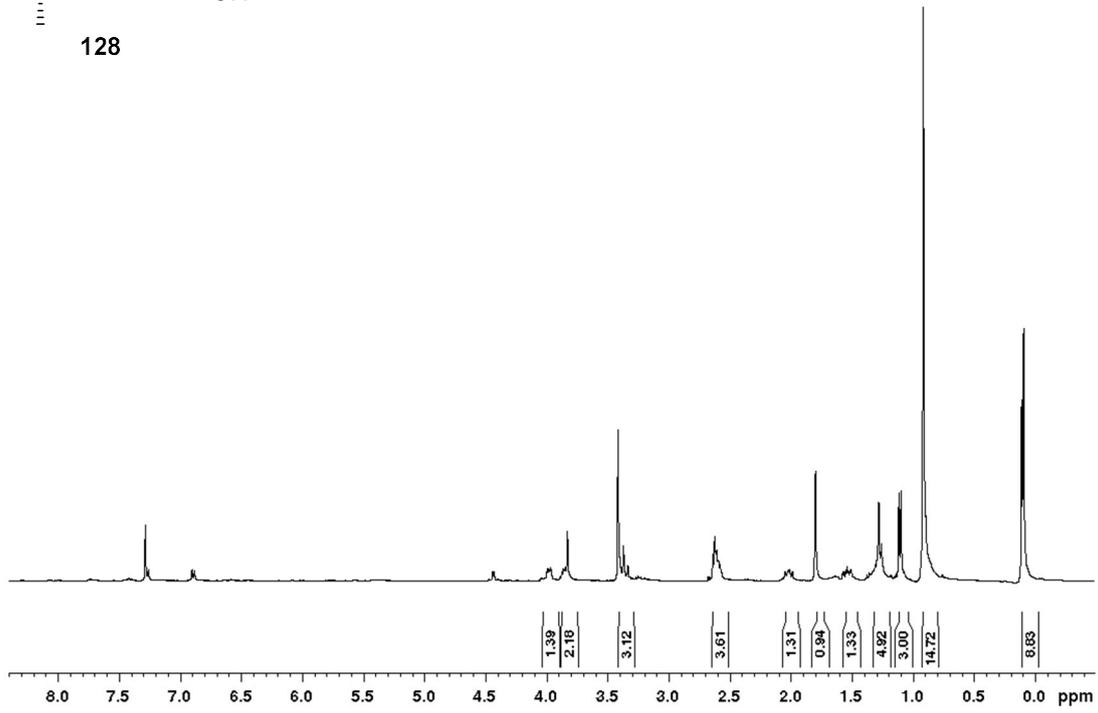
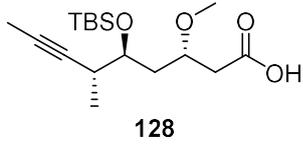
8.1 Allgemeine Verbindungen

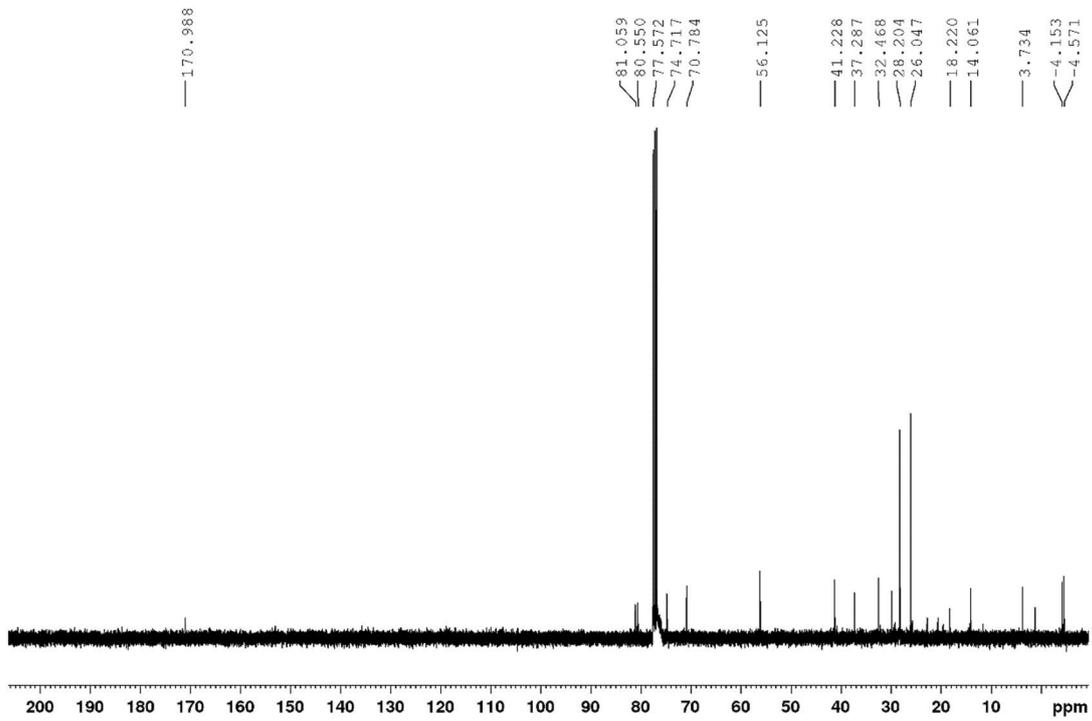
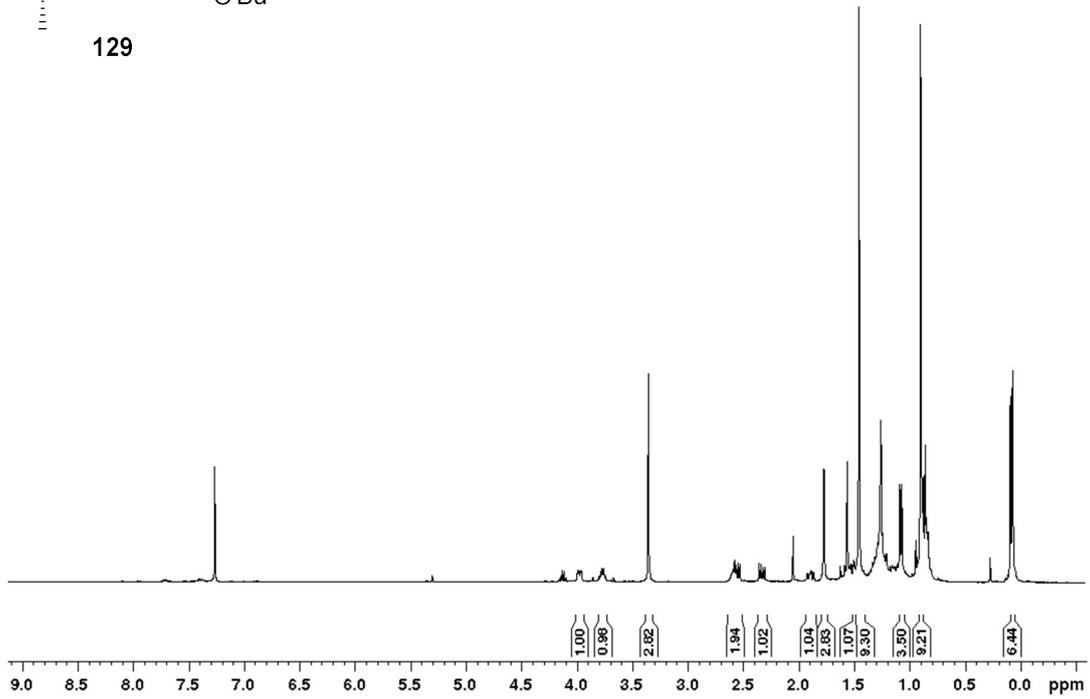
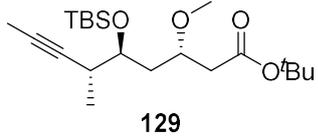


8.2 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 41

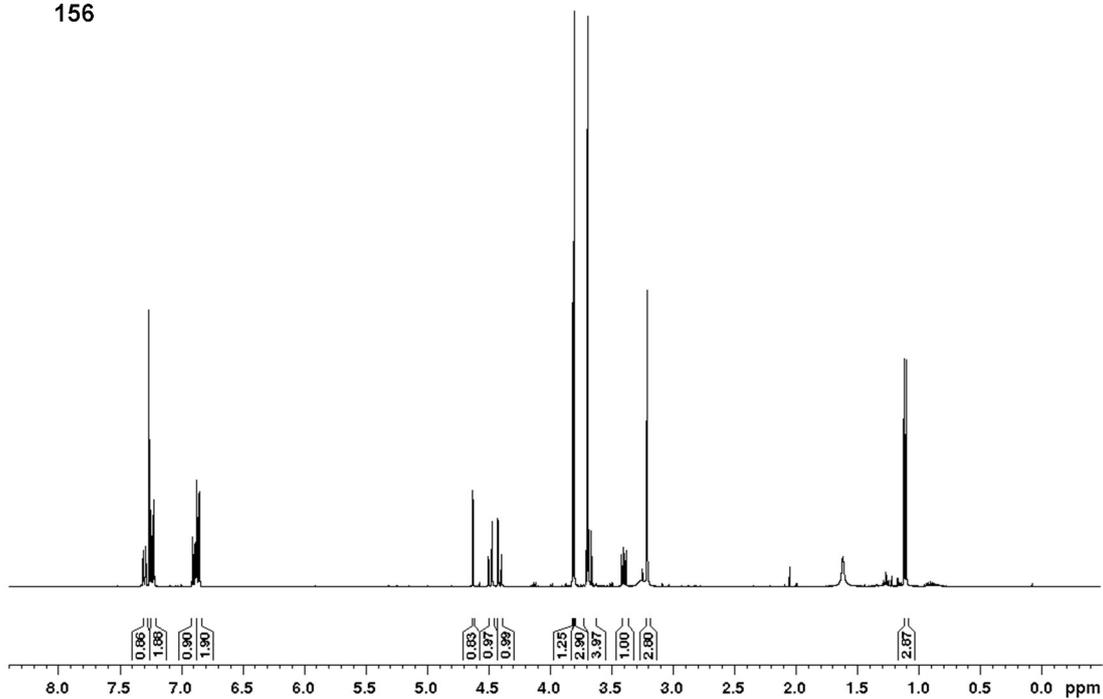
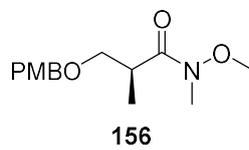
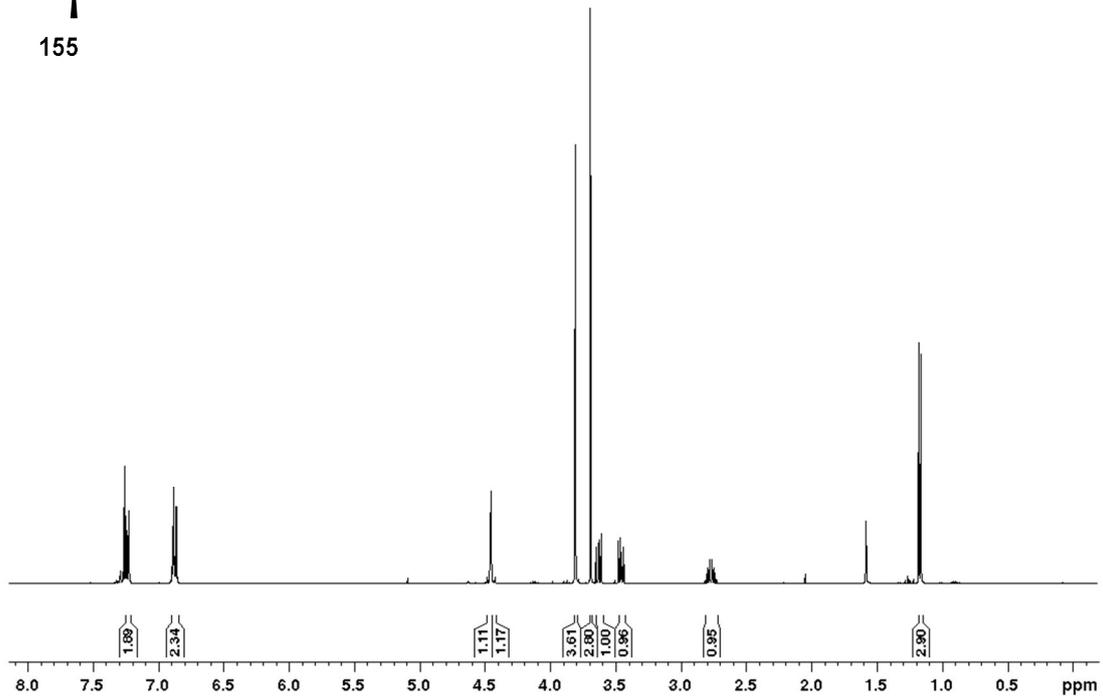
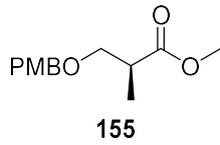


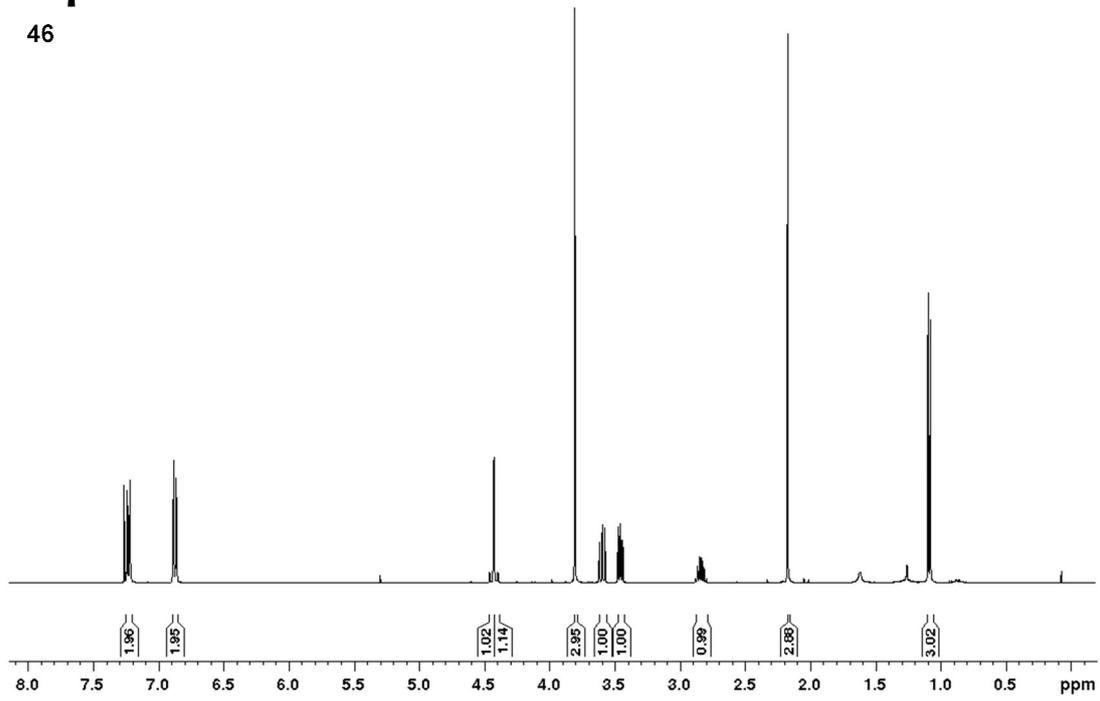
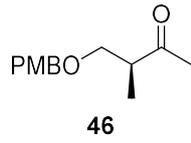


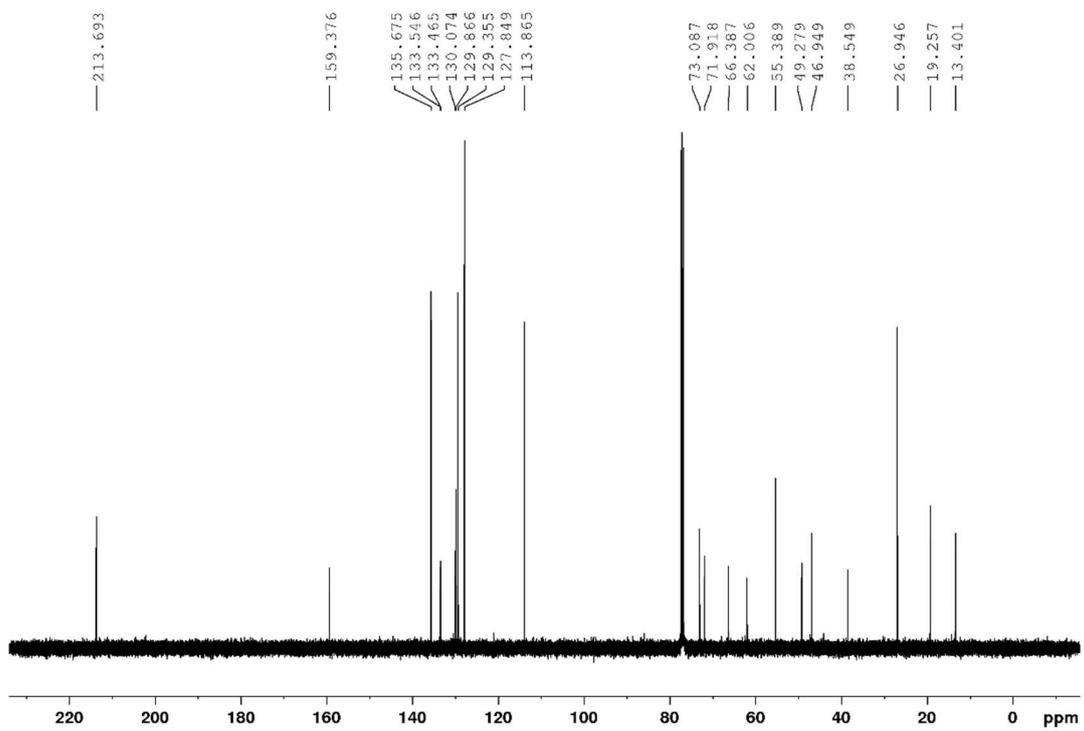
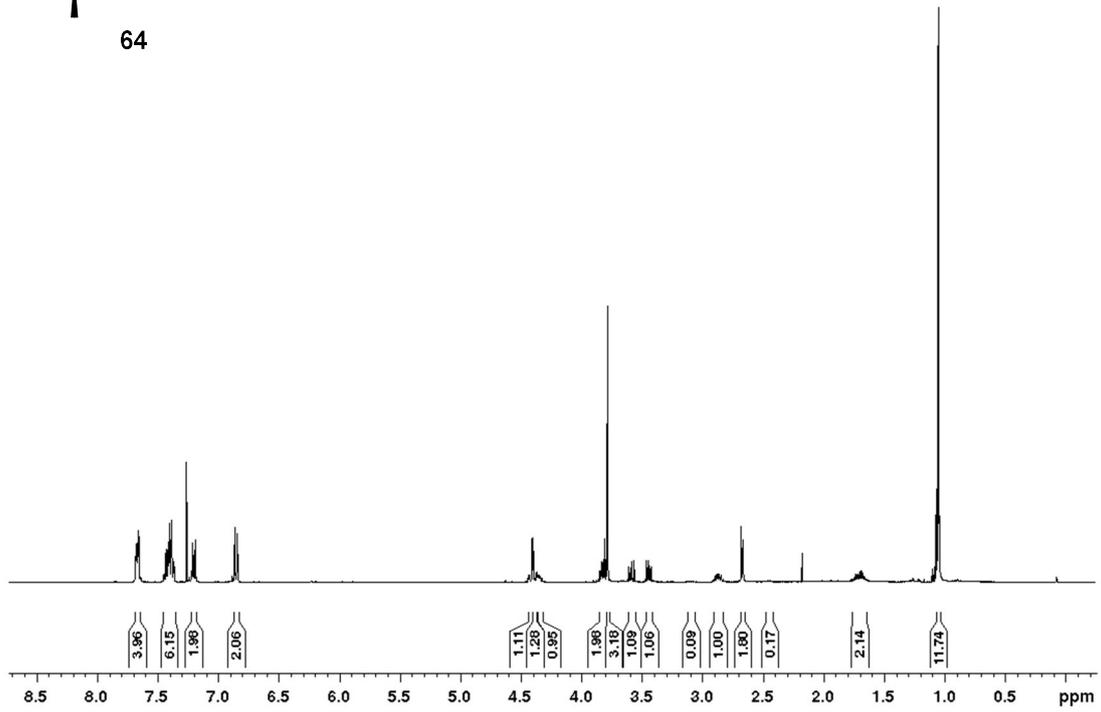
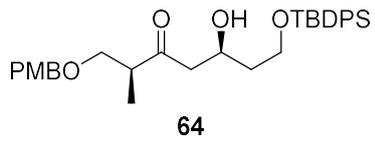


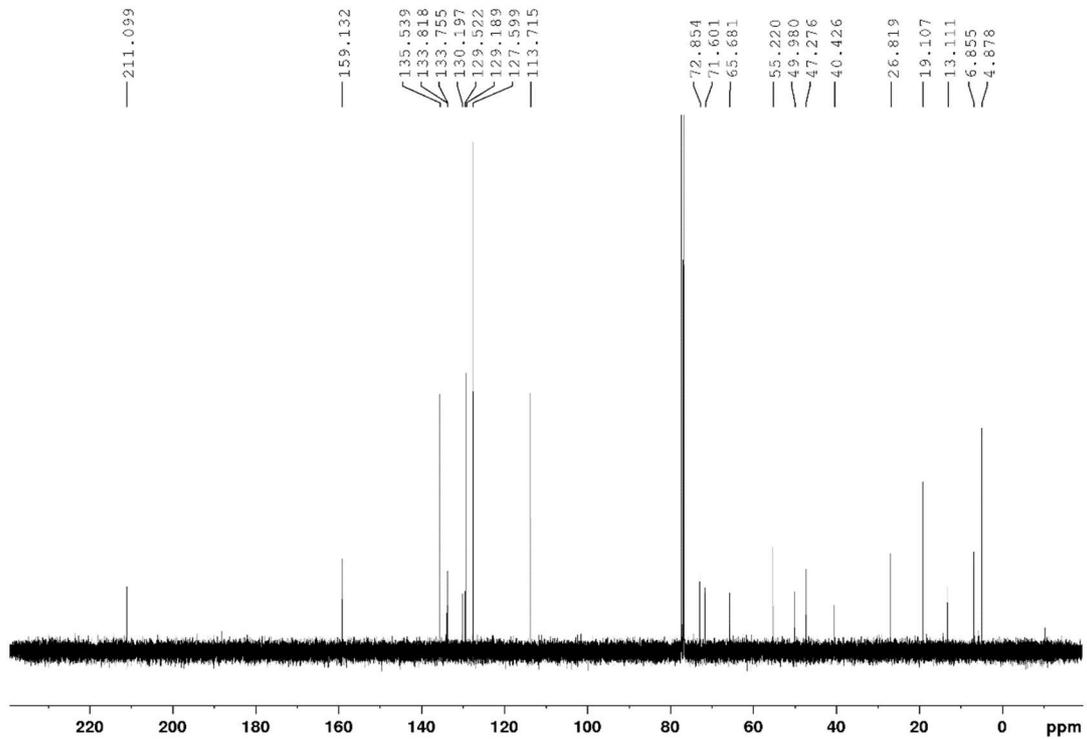
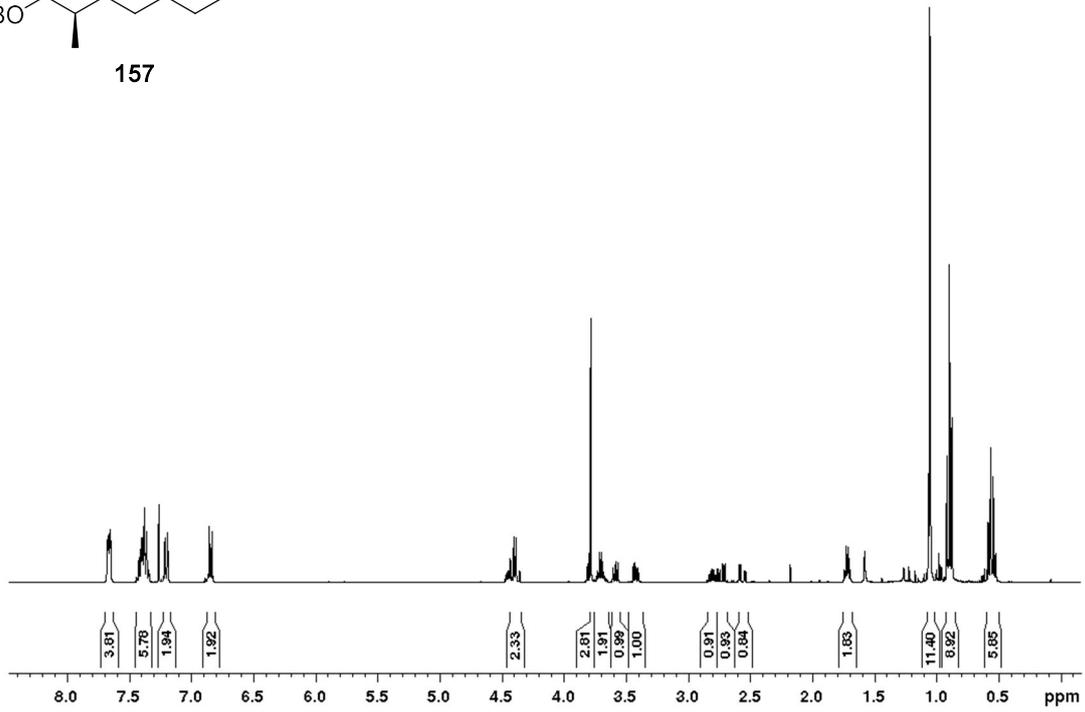
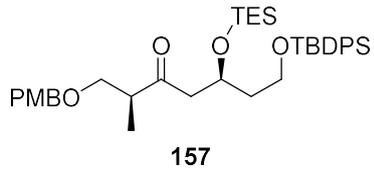


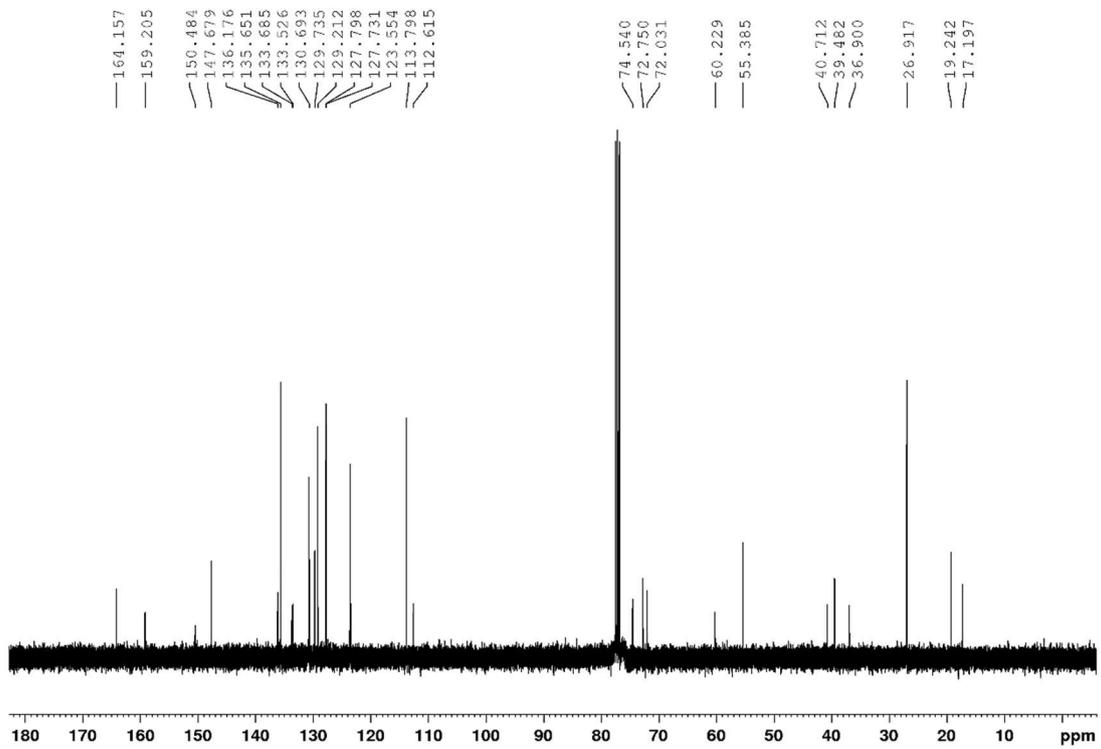
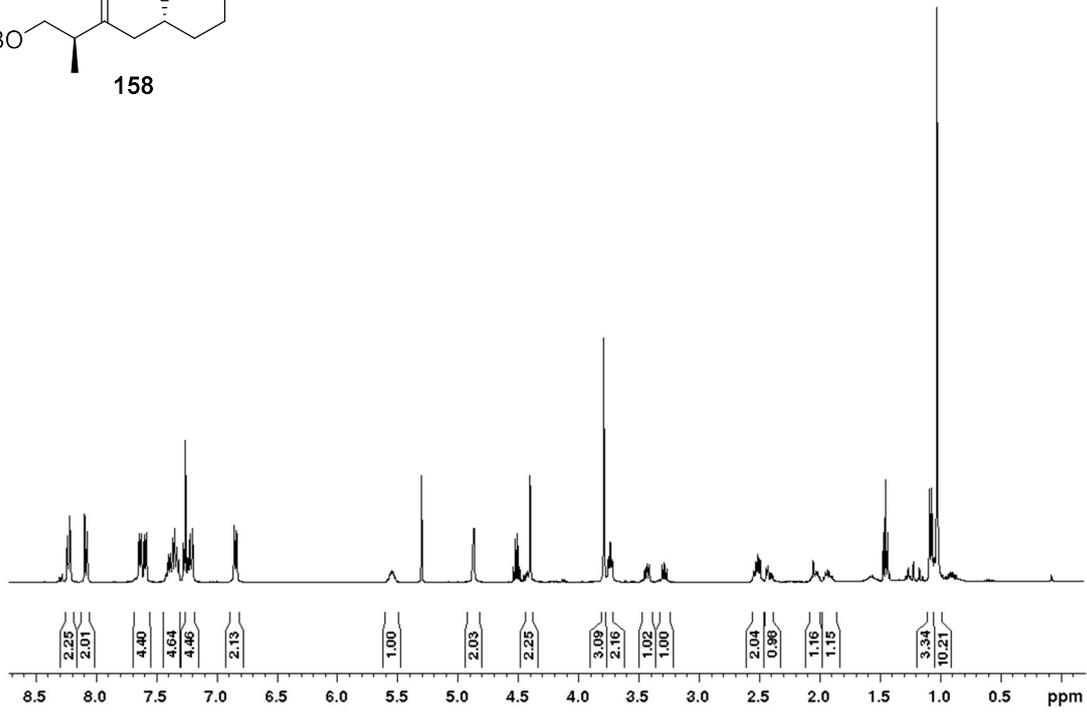
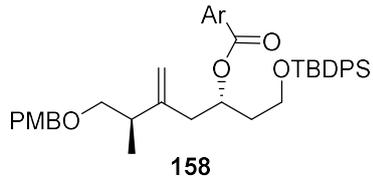
8.3 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 42

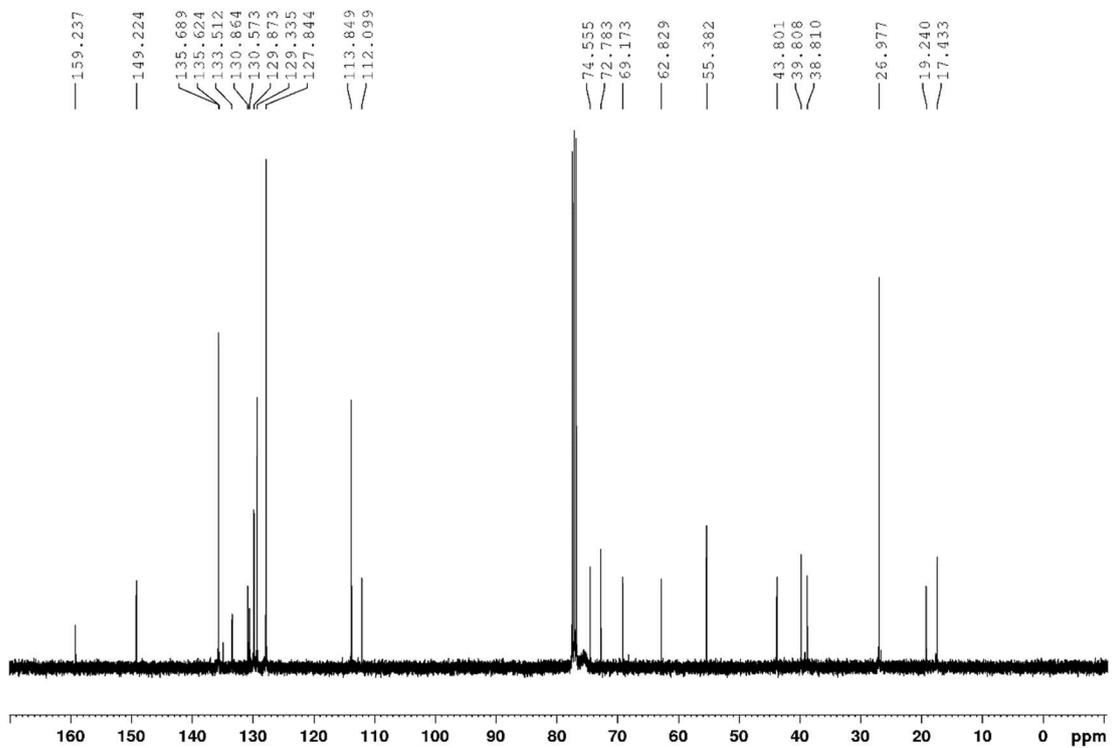
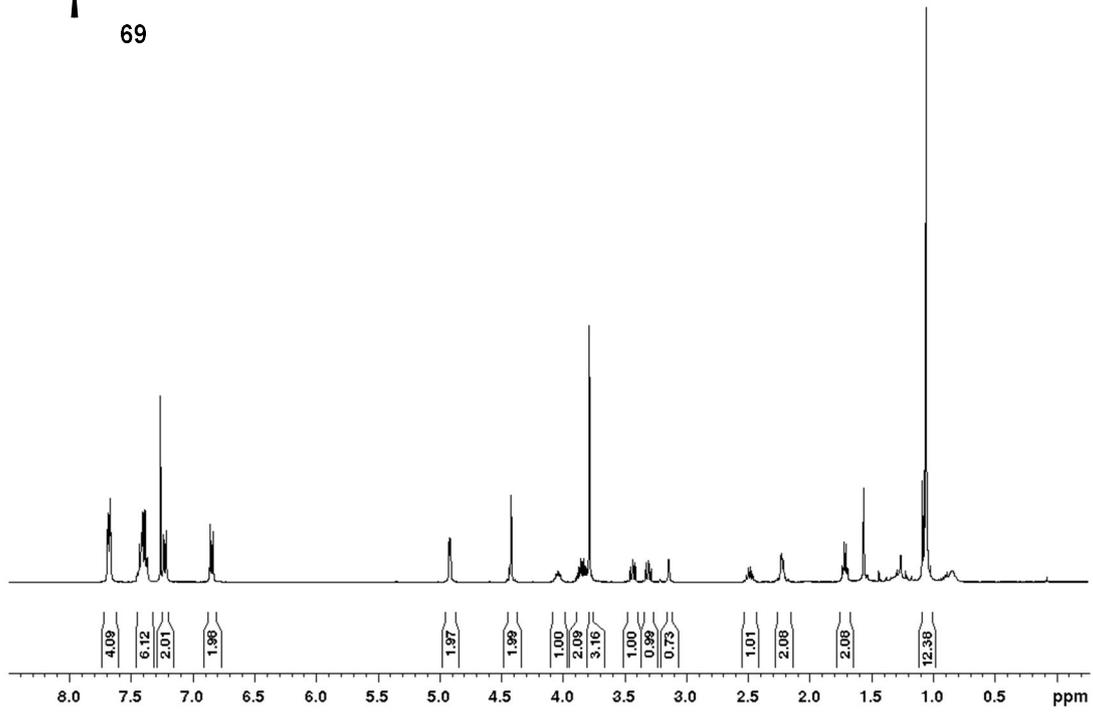
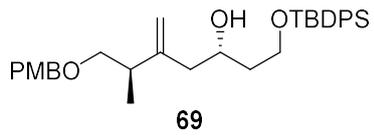


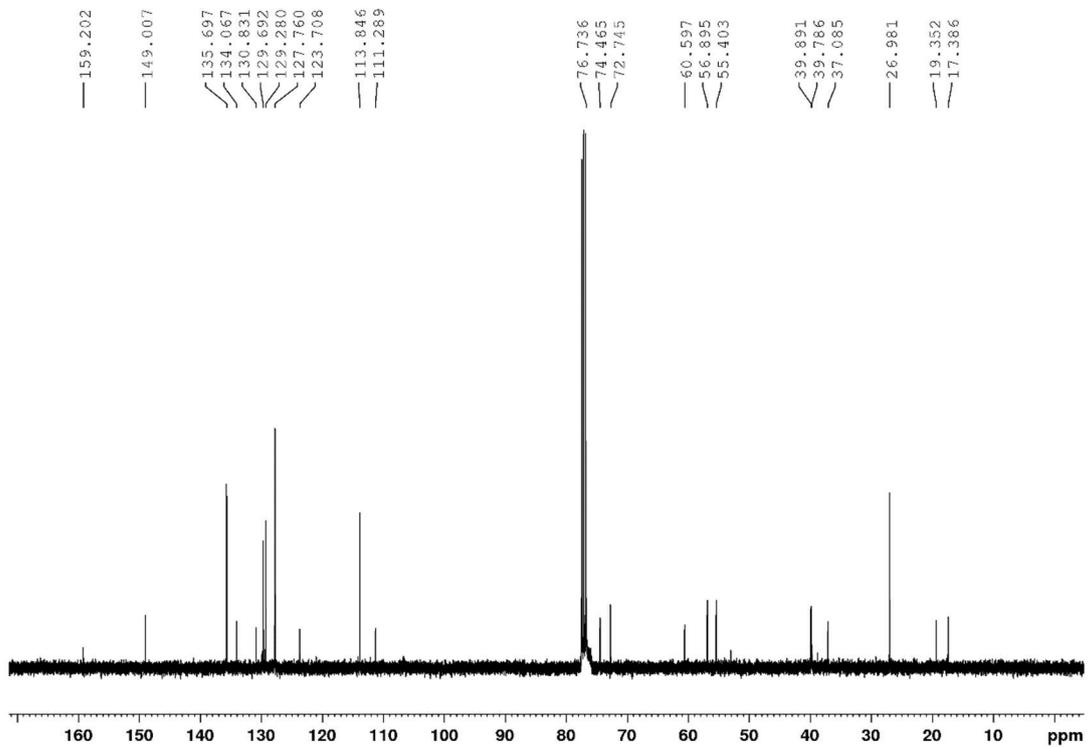
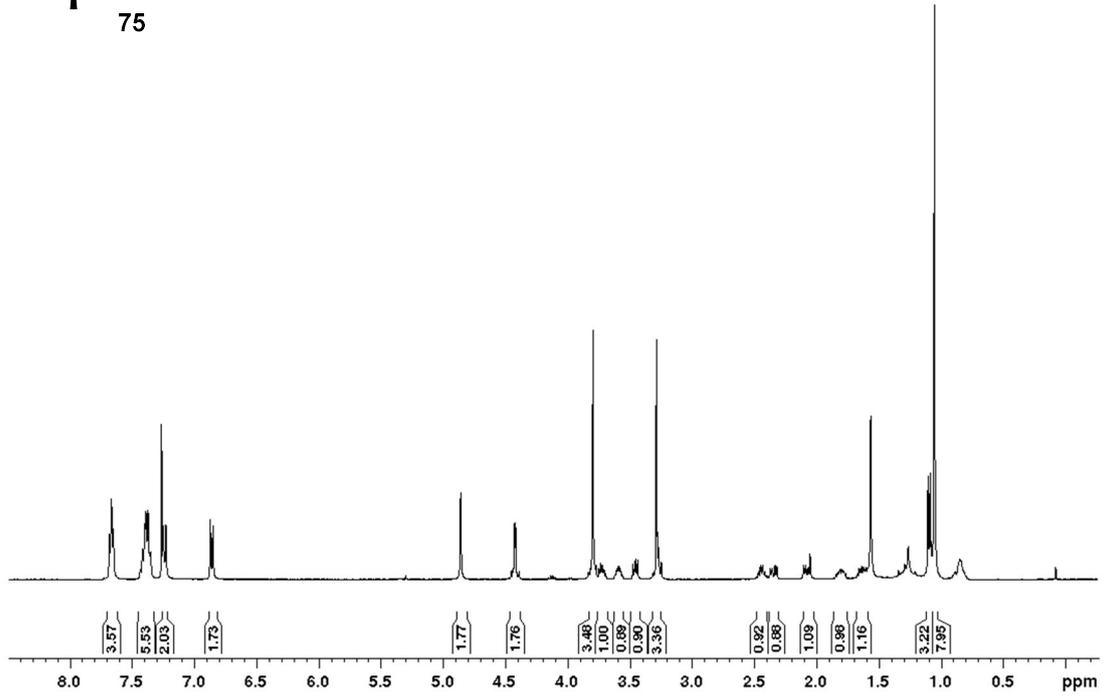
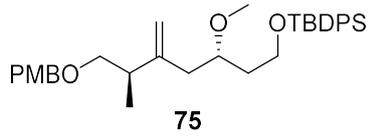


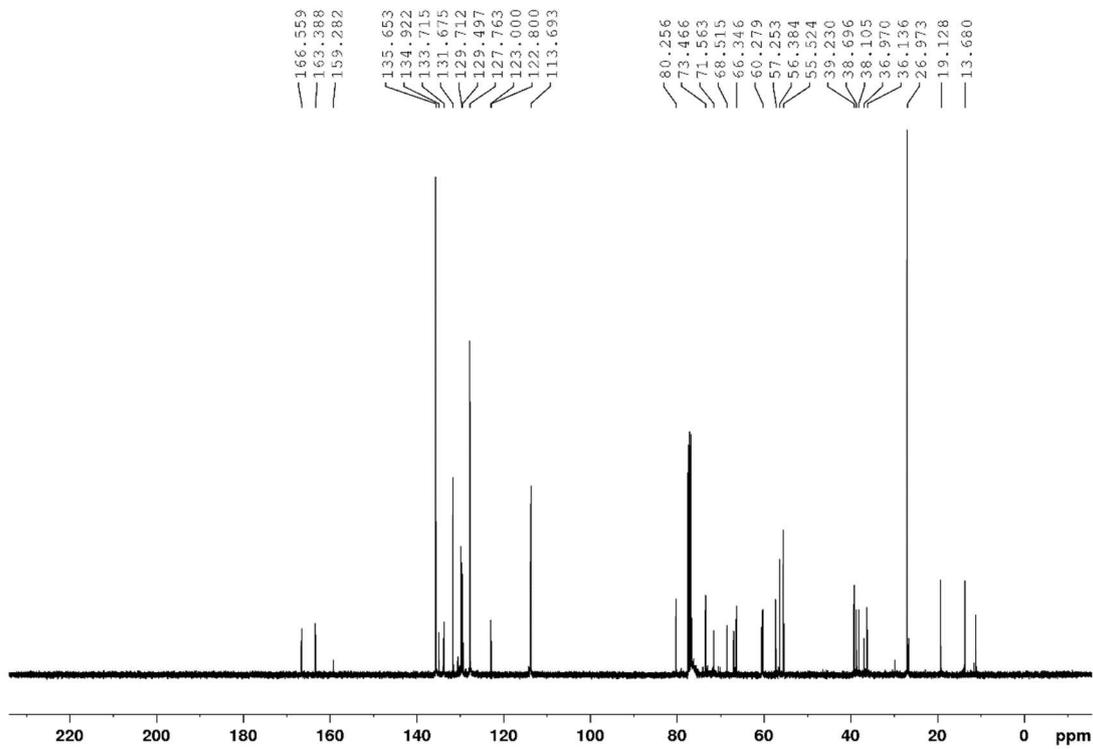
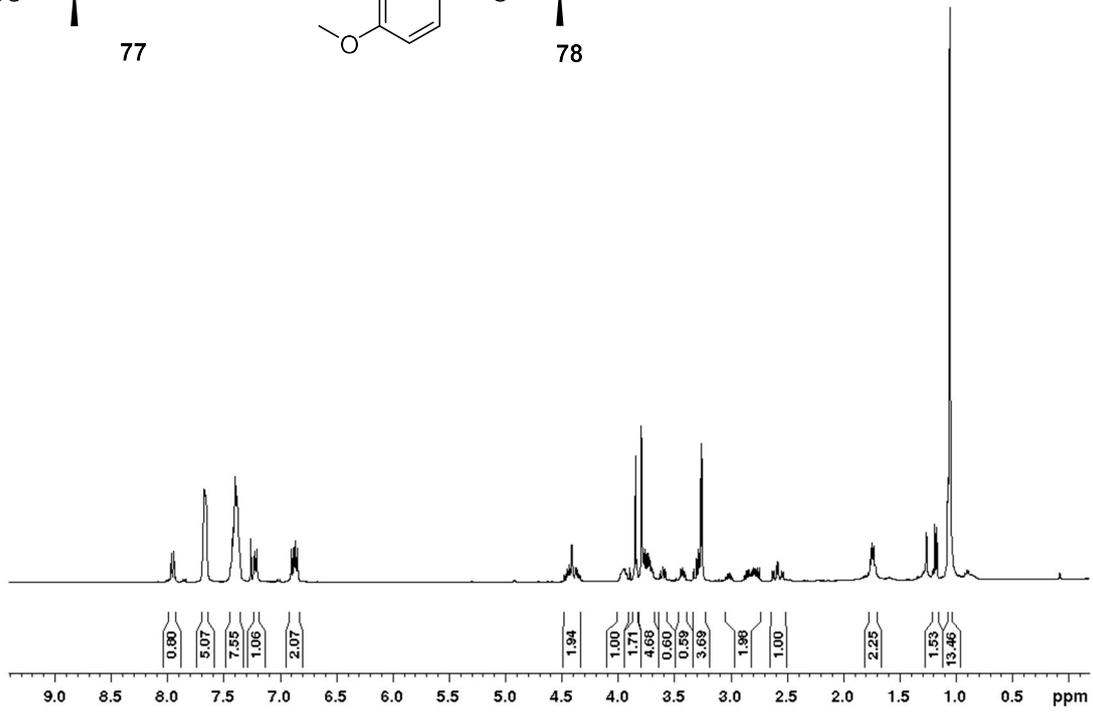
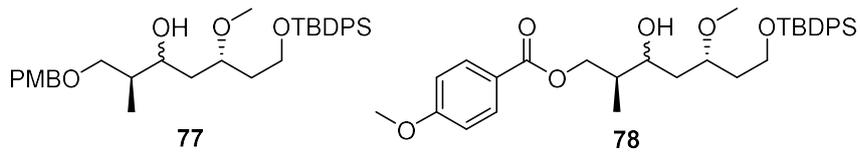


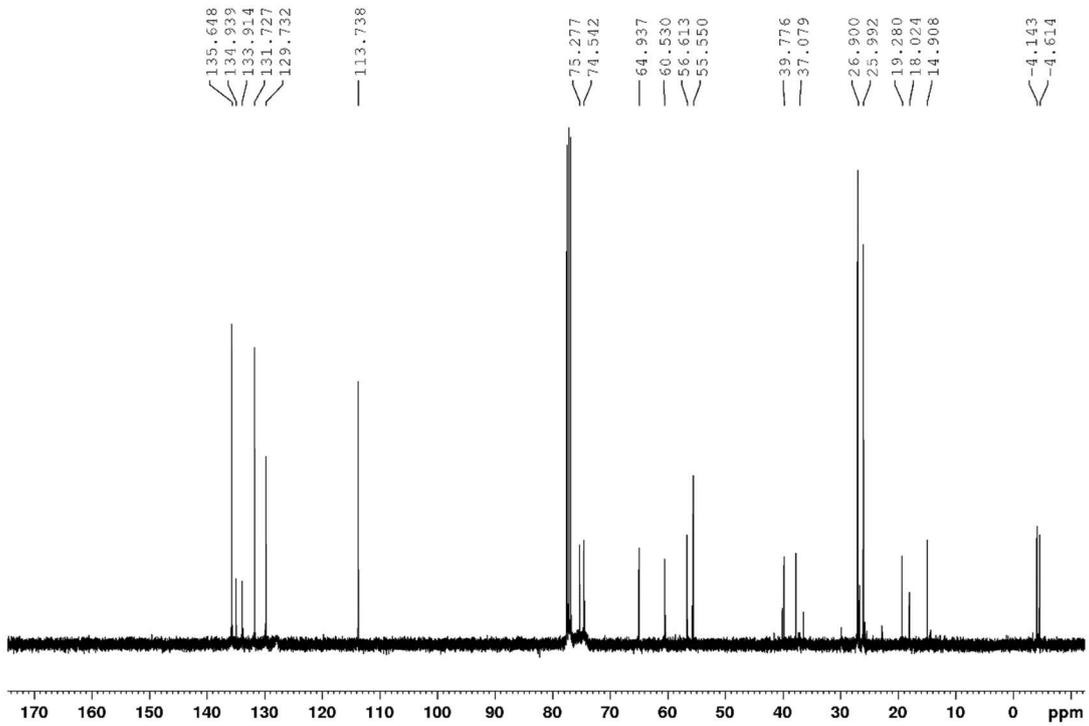
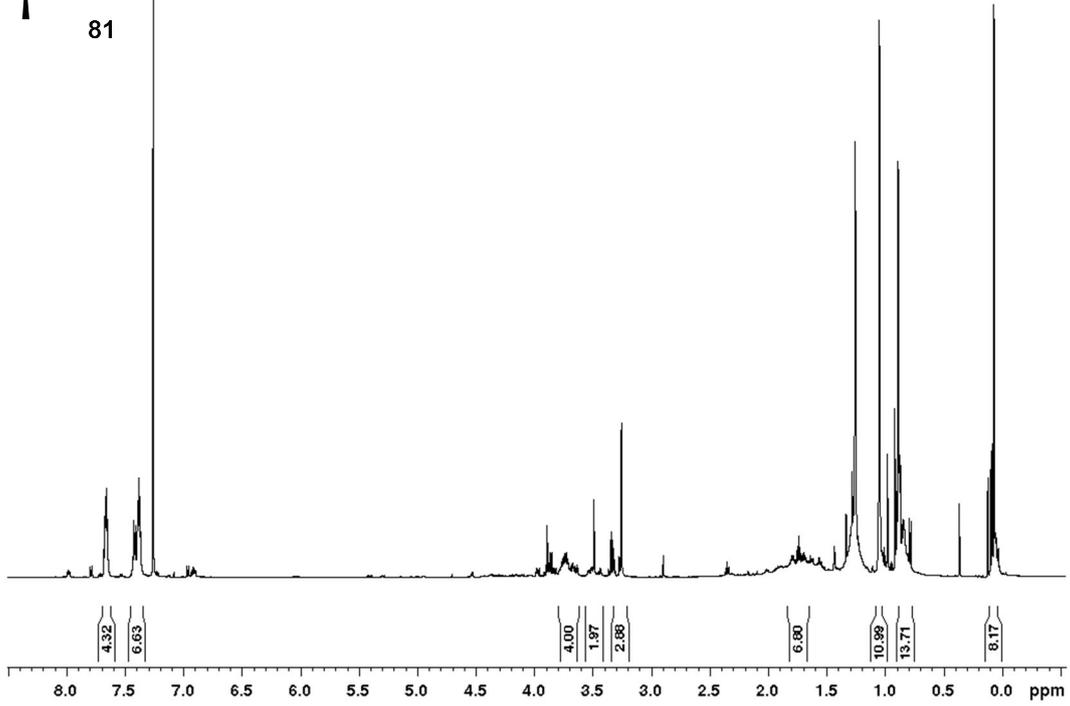
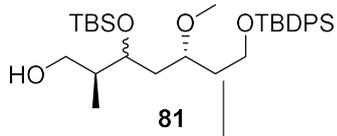


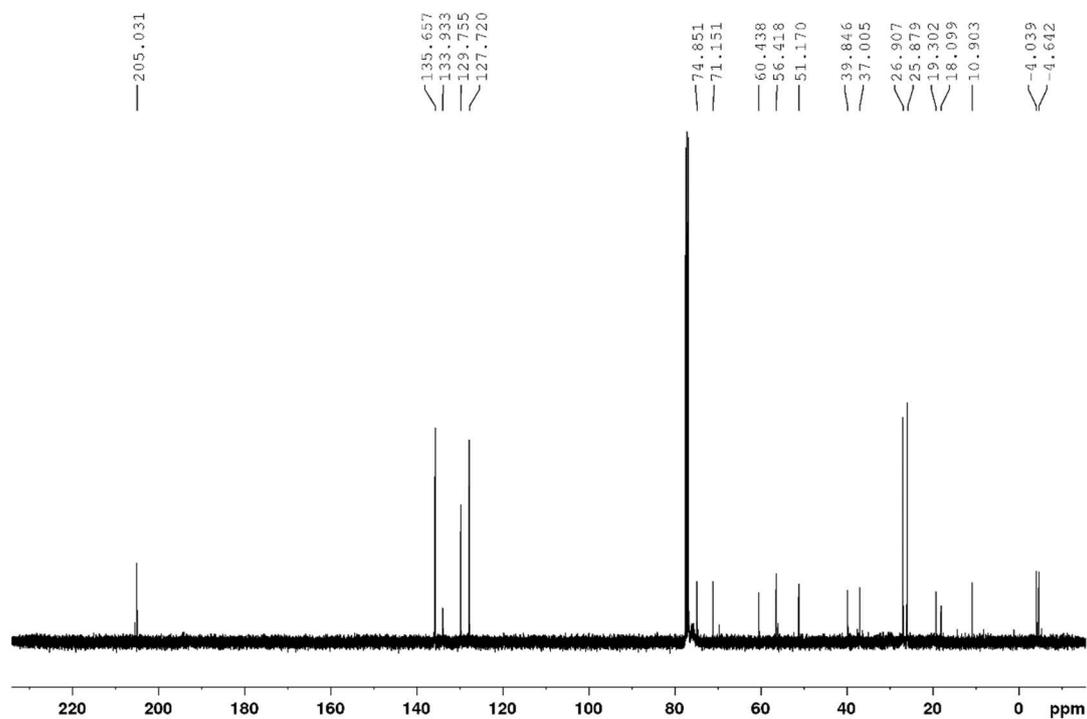
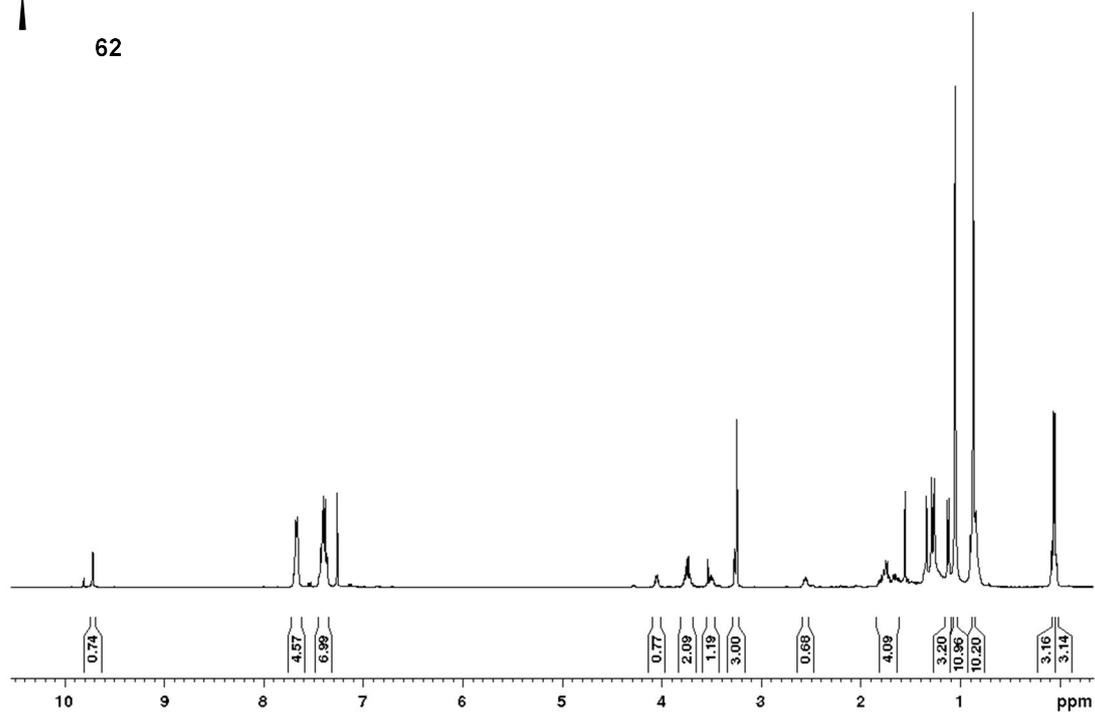
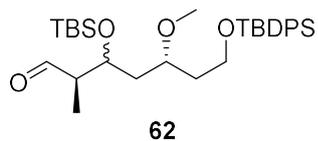


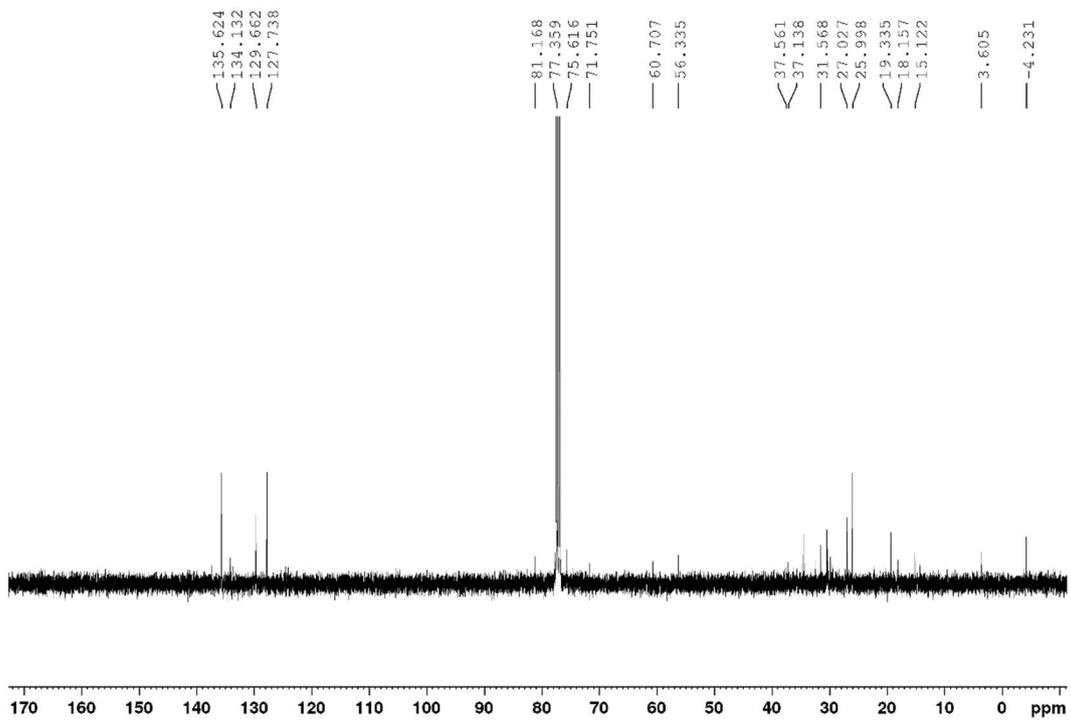
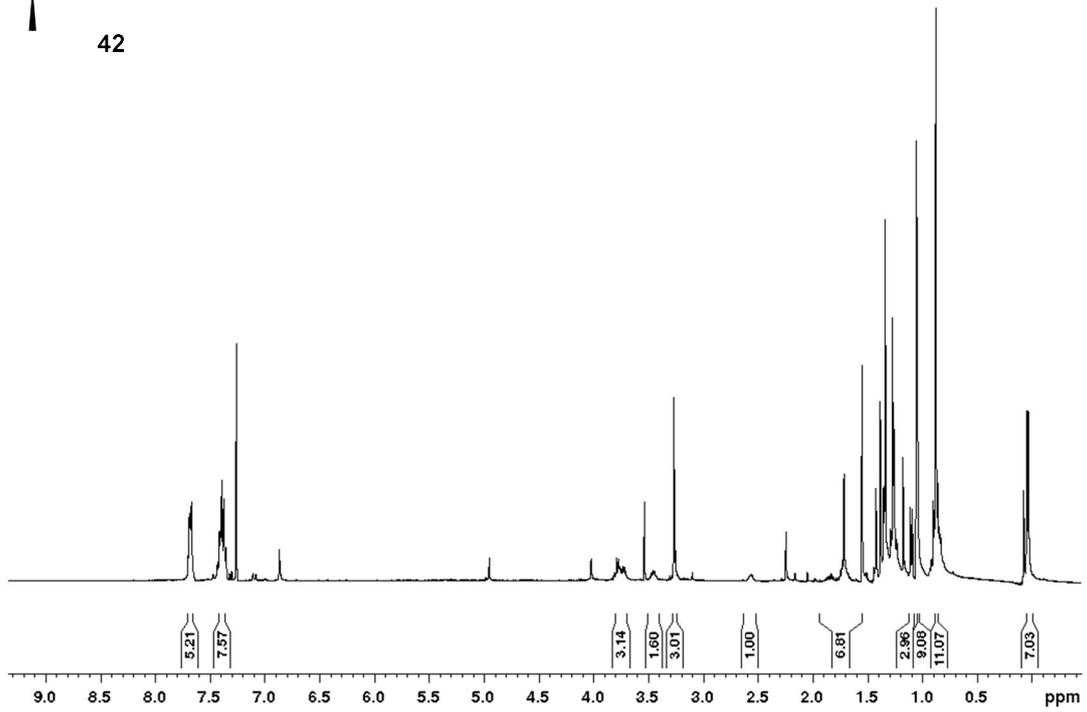
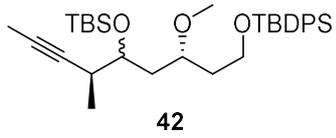




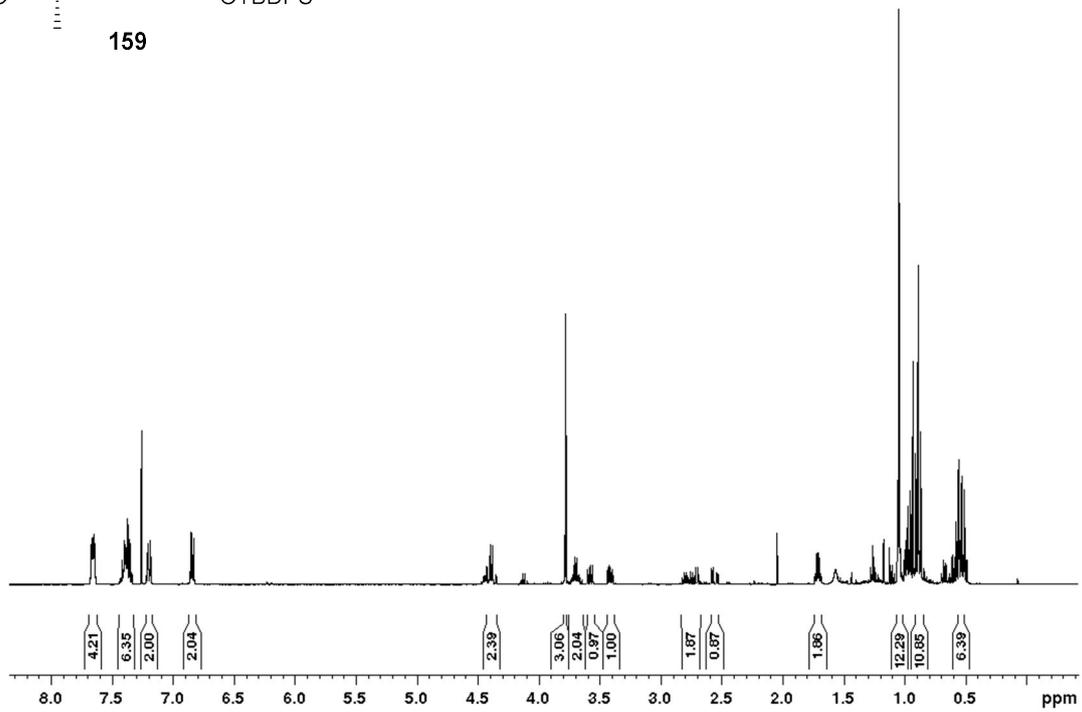
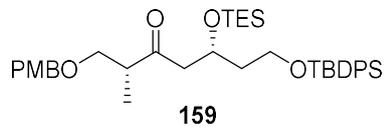


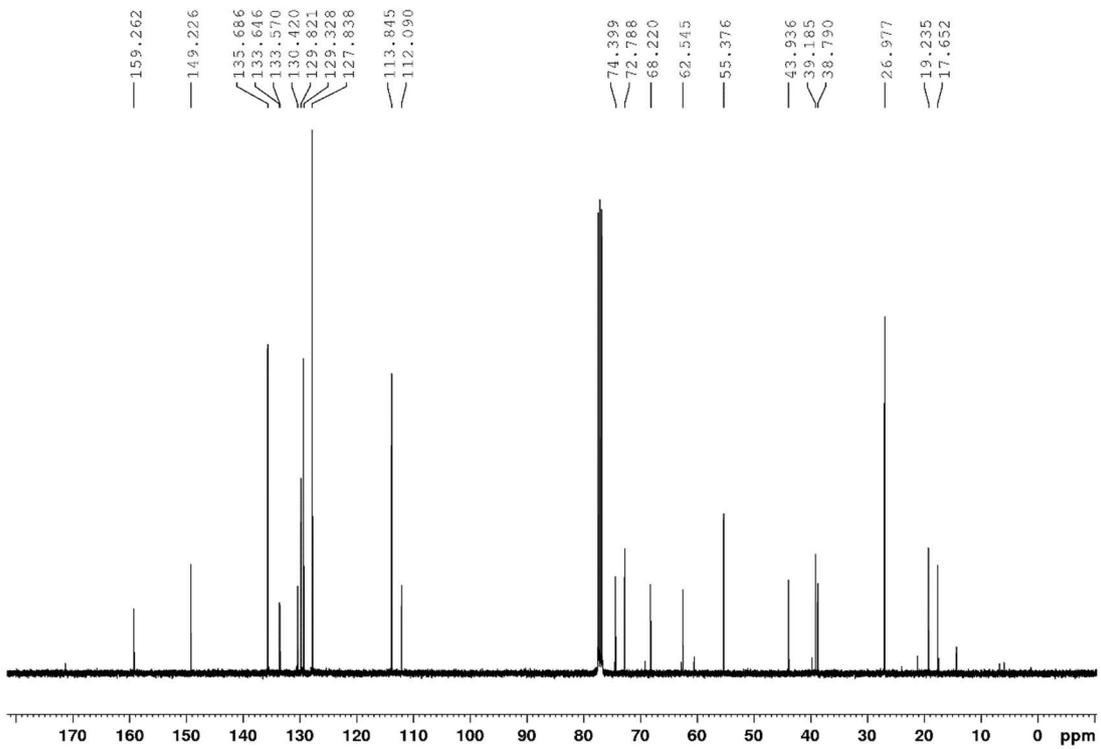
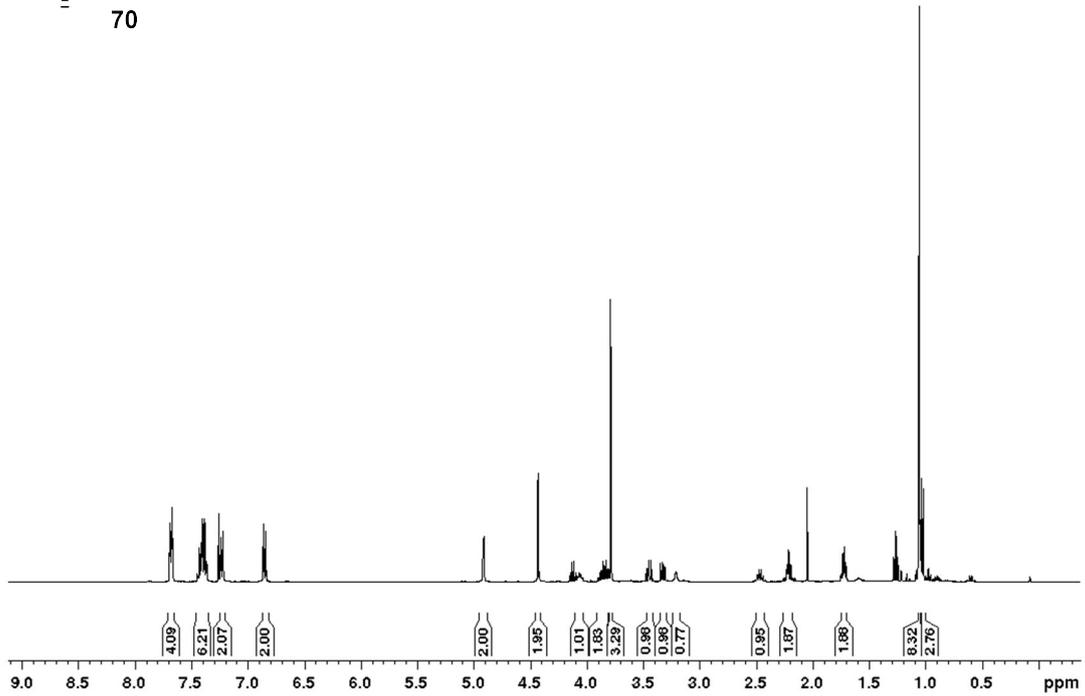
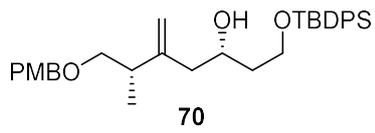


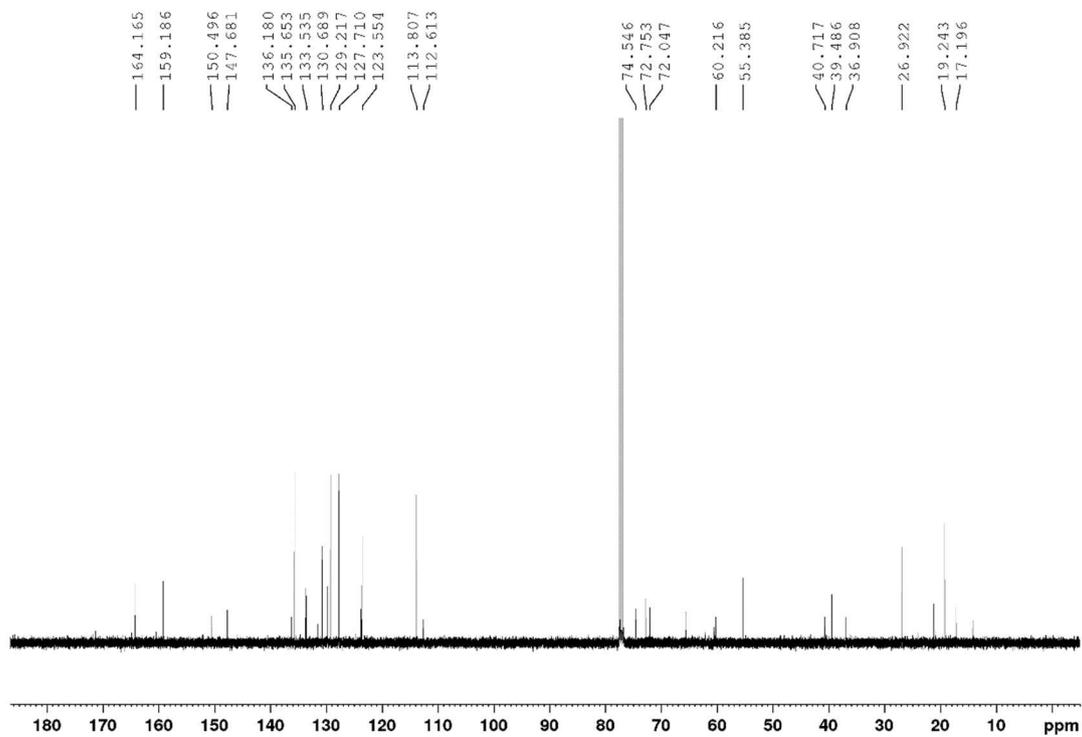
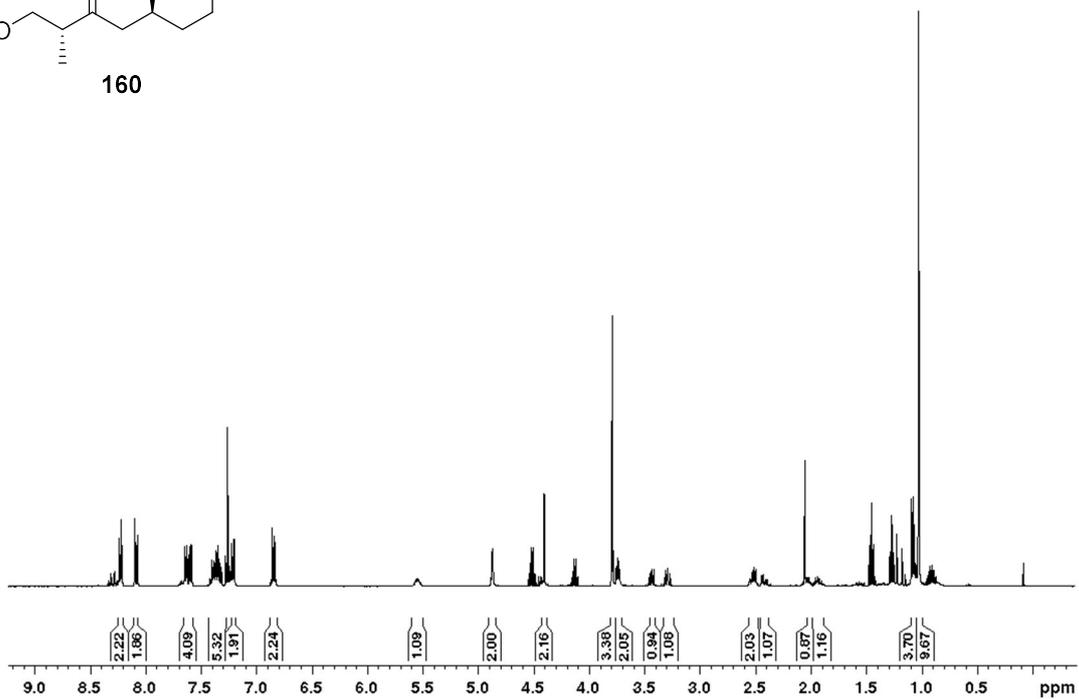
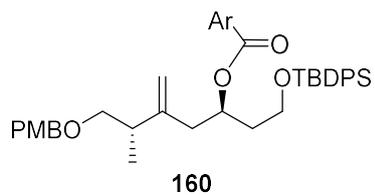


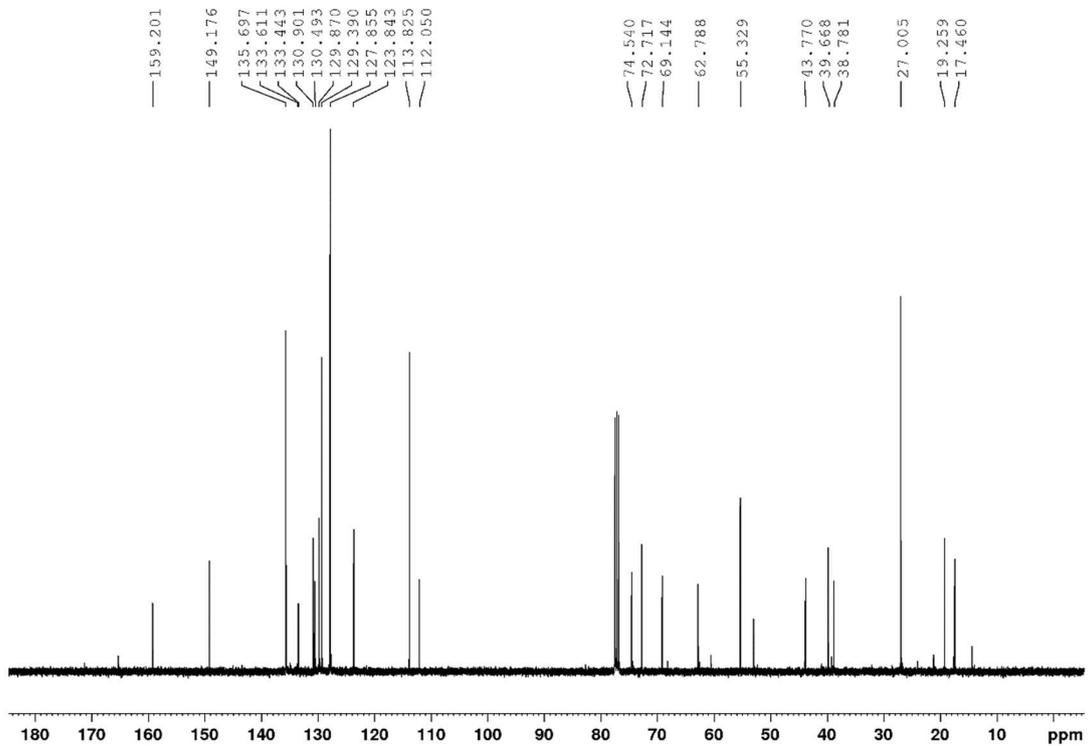
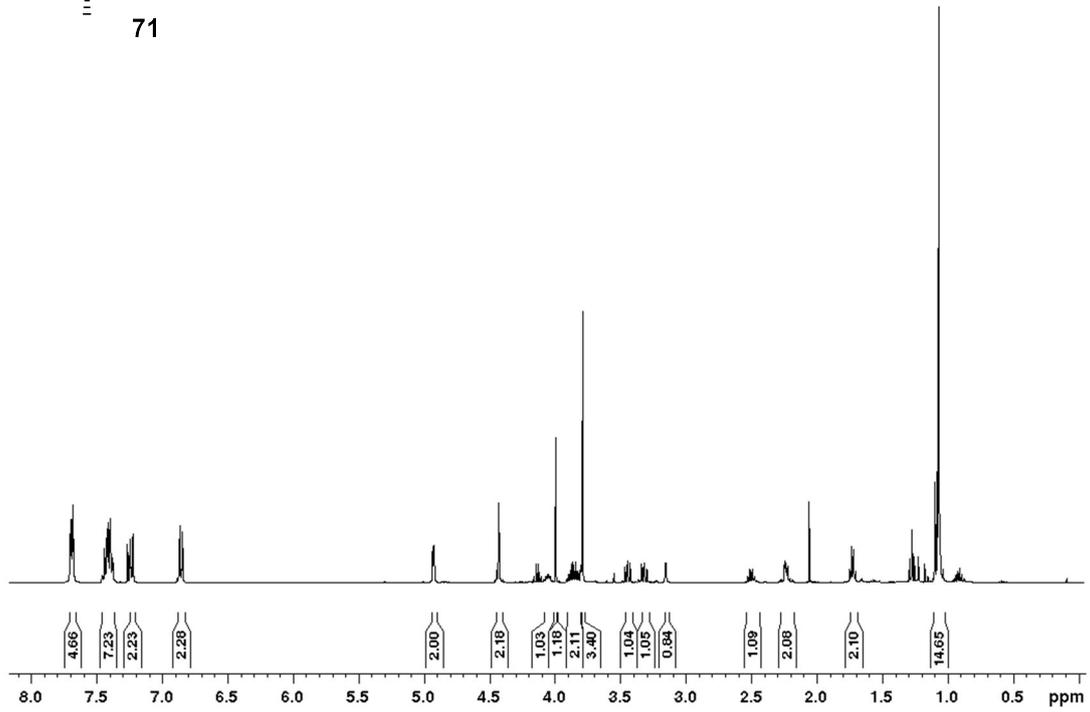
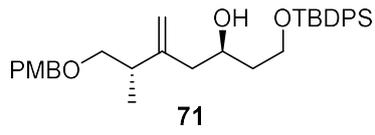


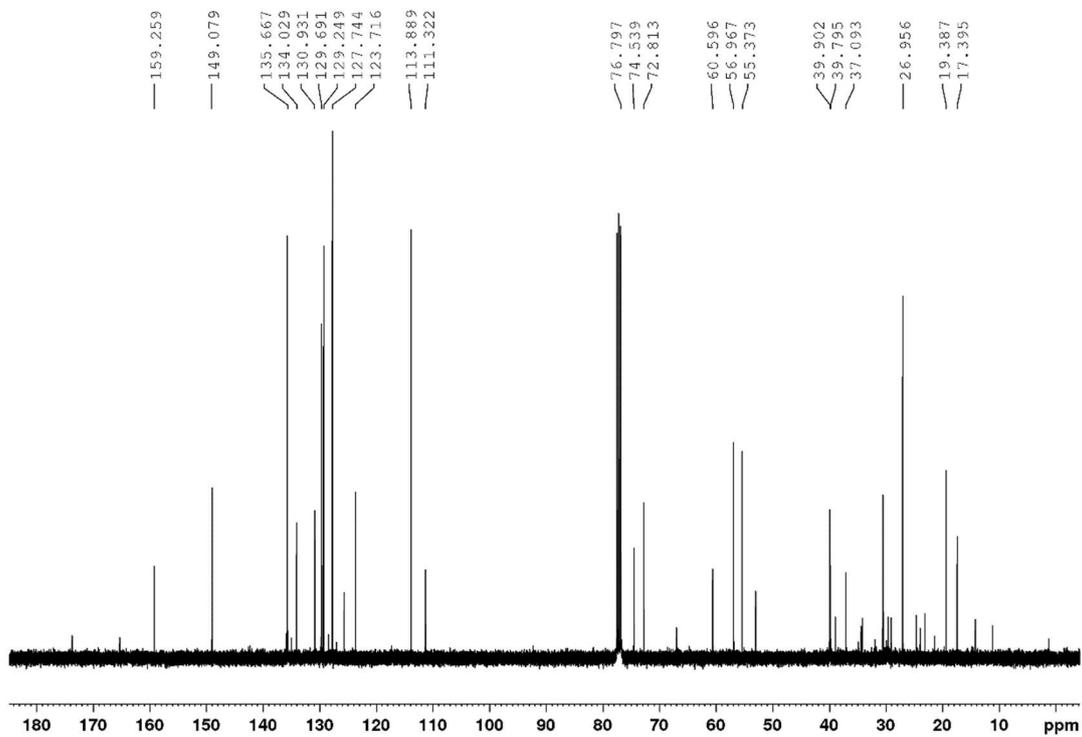
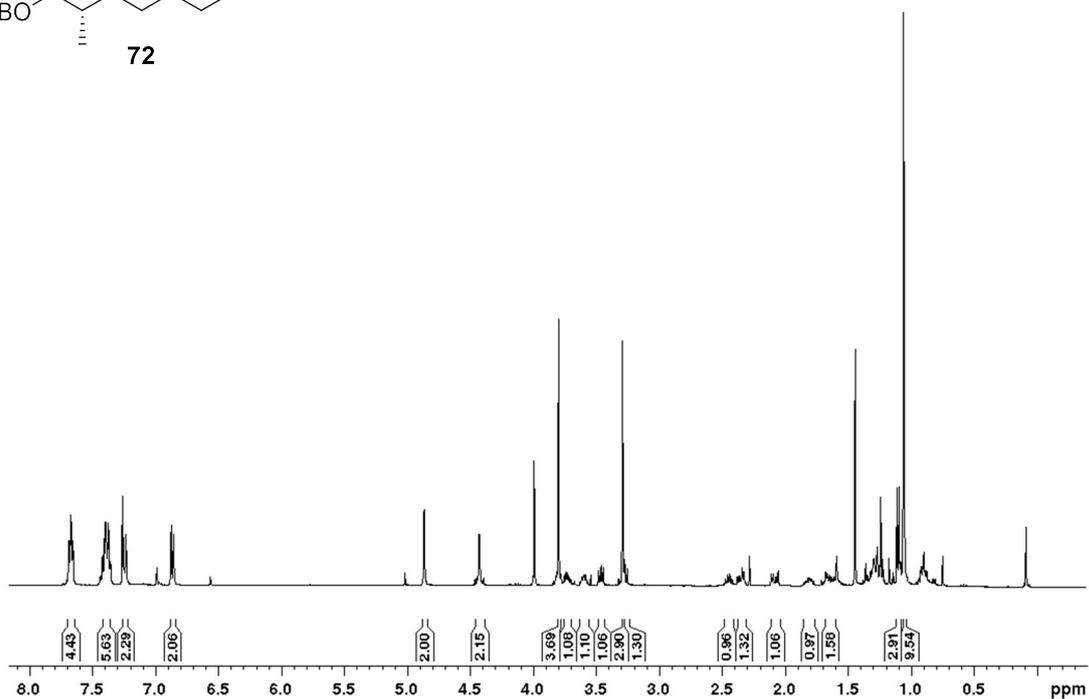
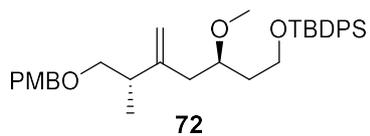
8.4 Verbindungen des mono-desmethylierten Ostfragments 42 (Testsequenz)

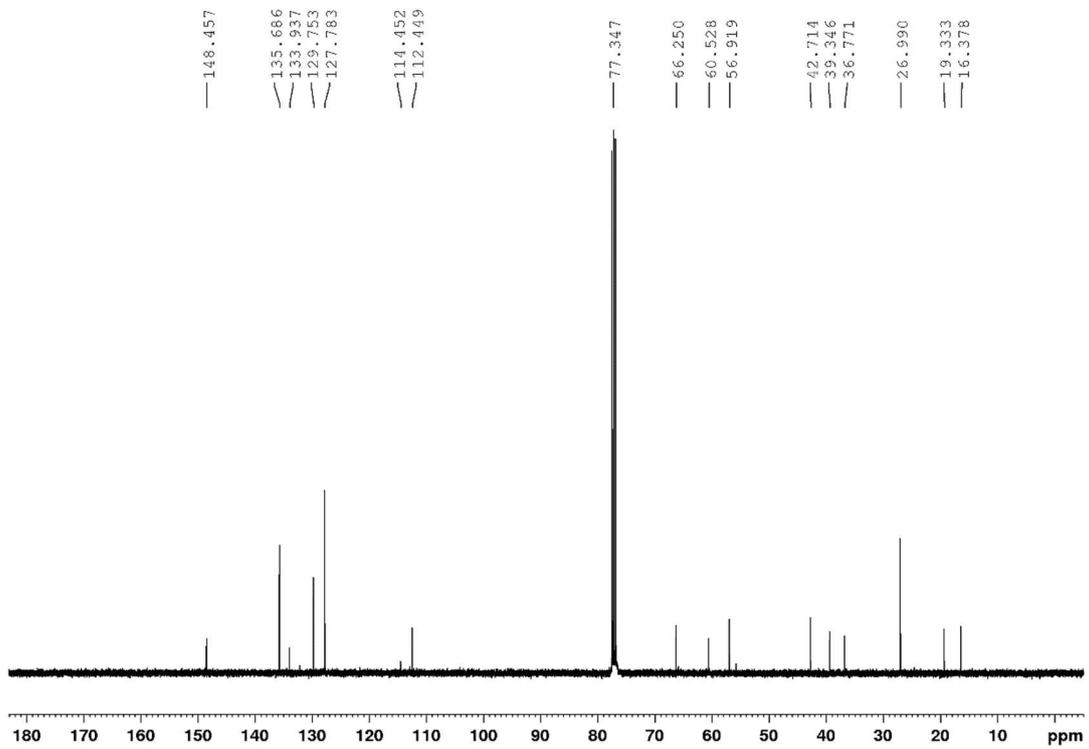
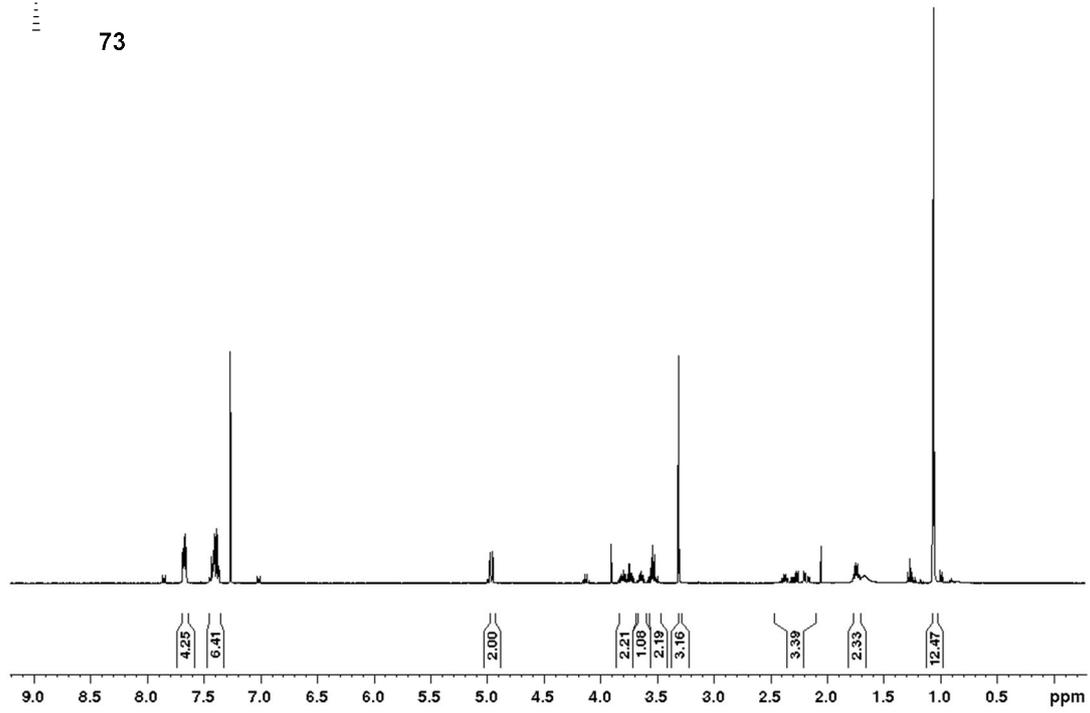
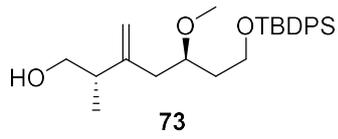


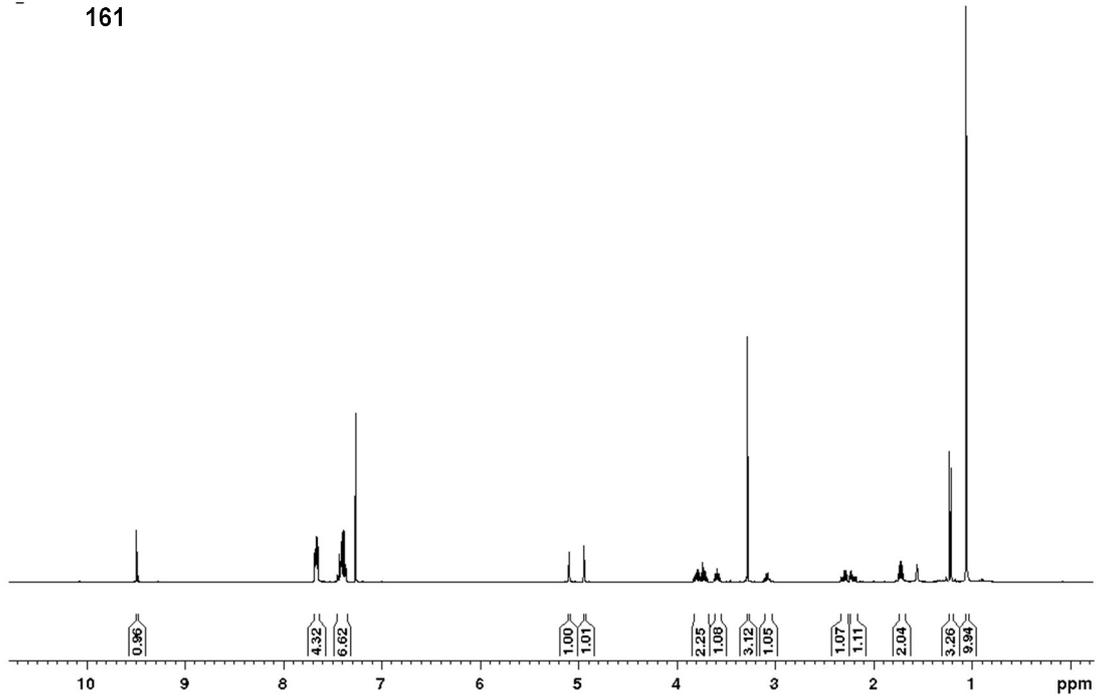
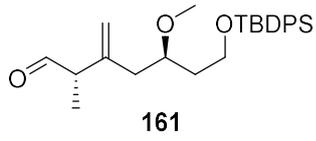




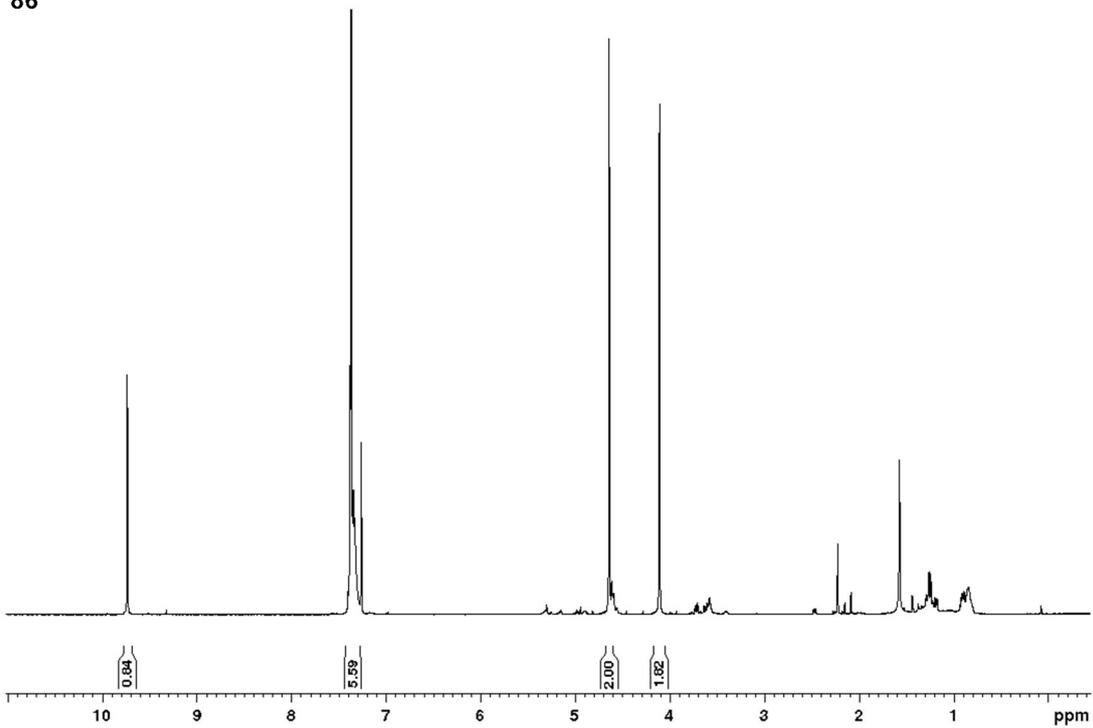
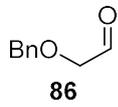
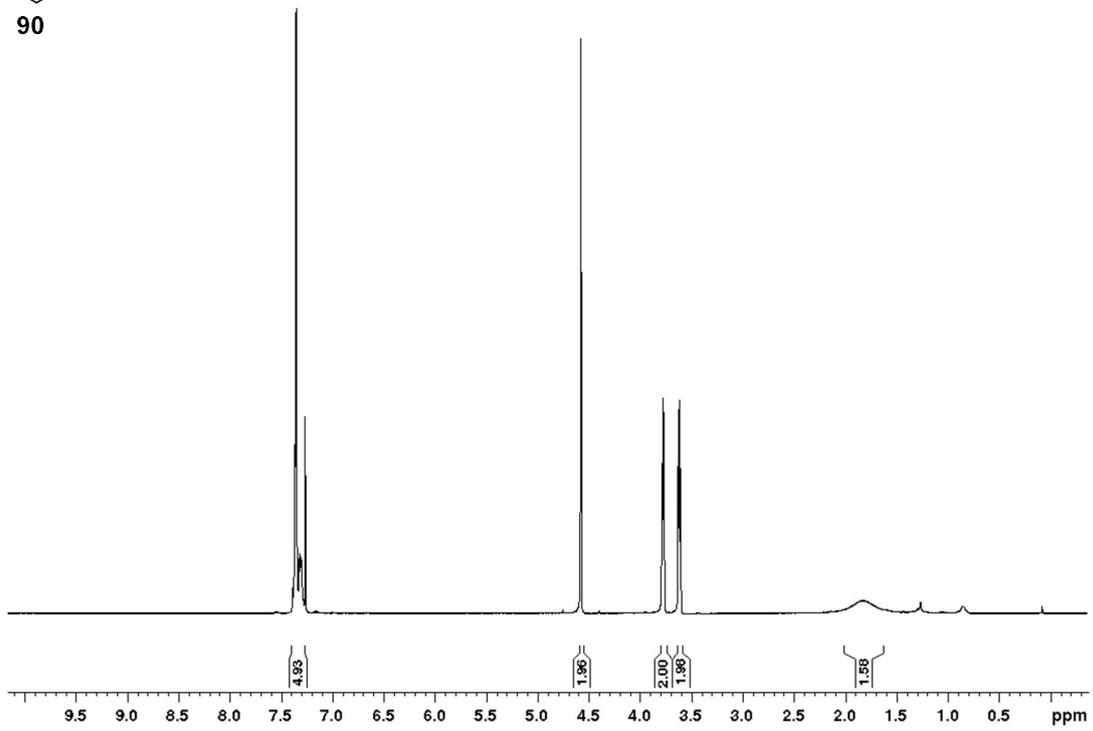
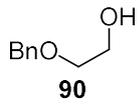




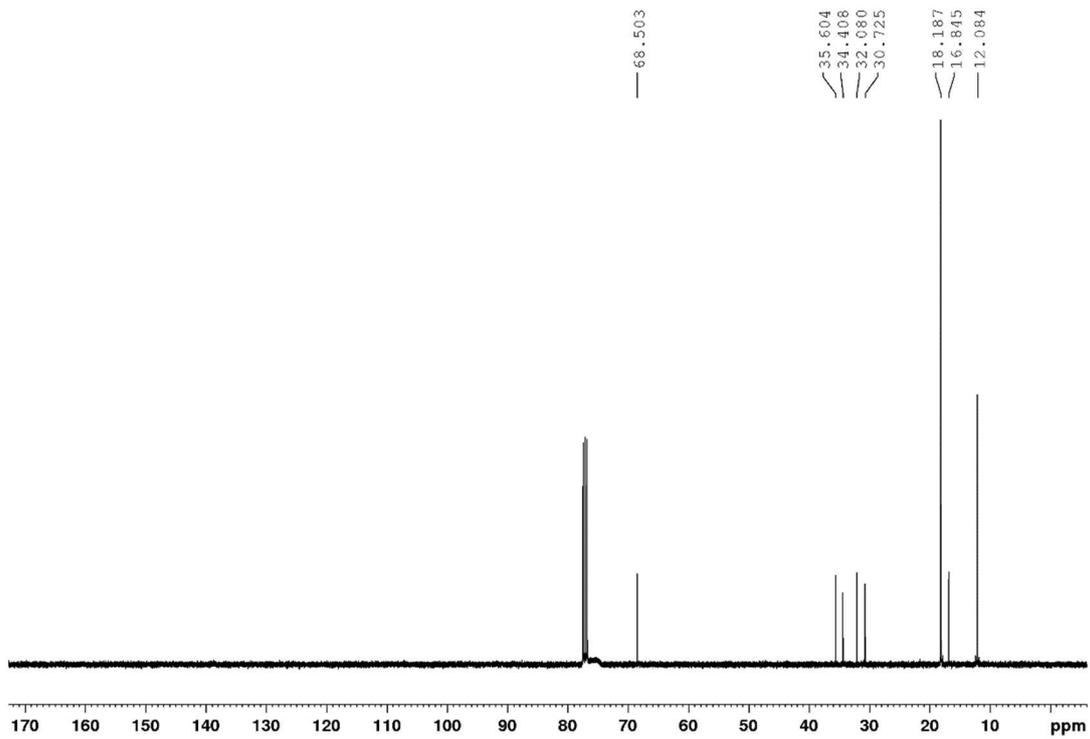
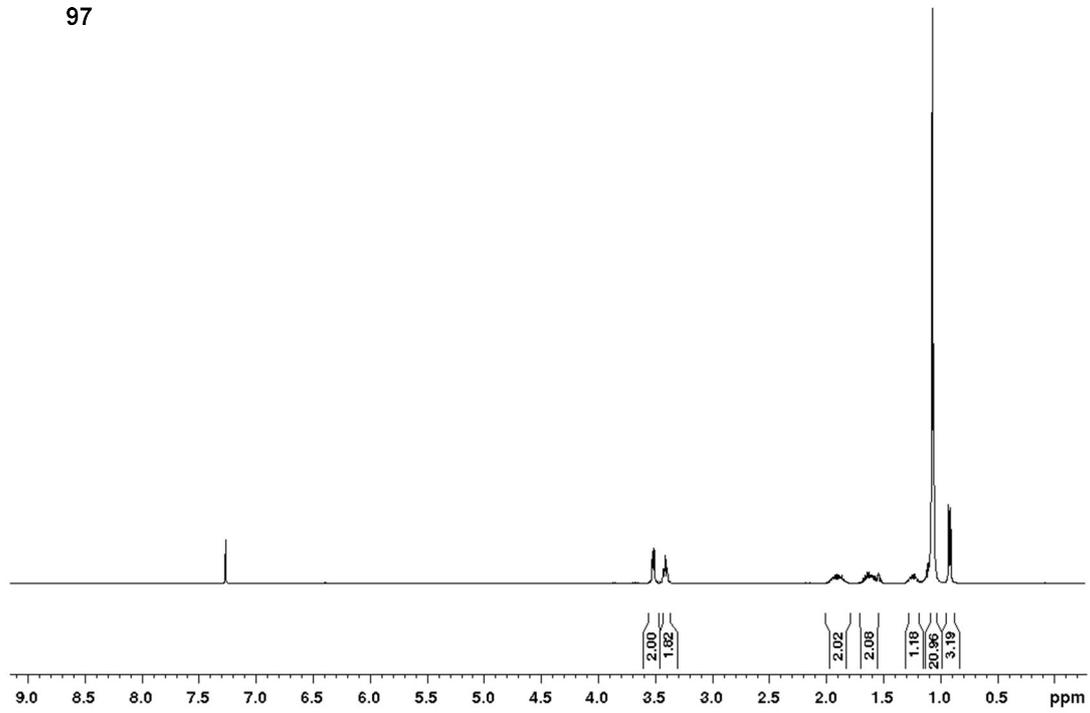
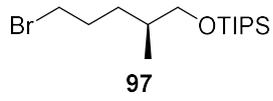


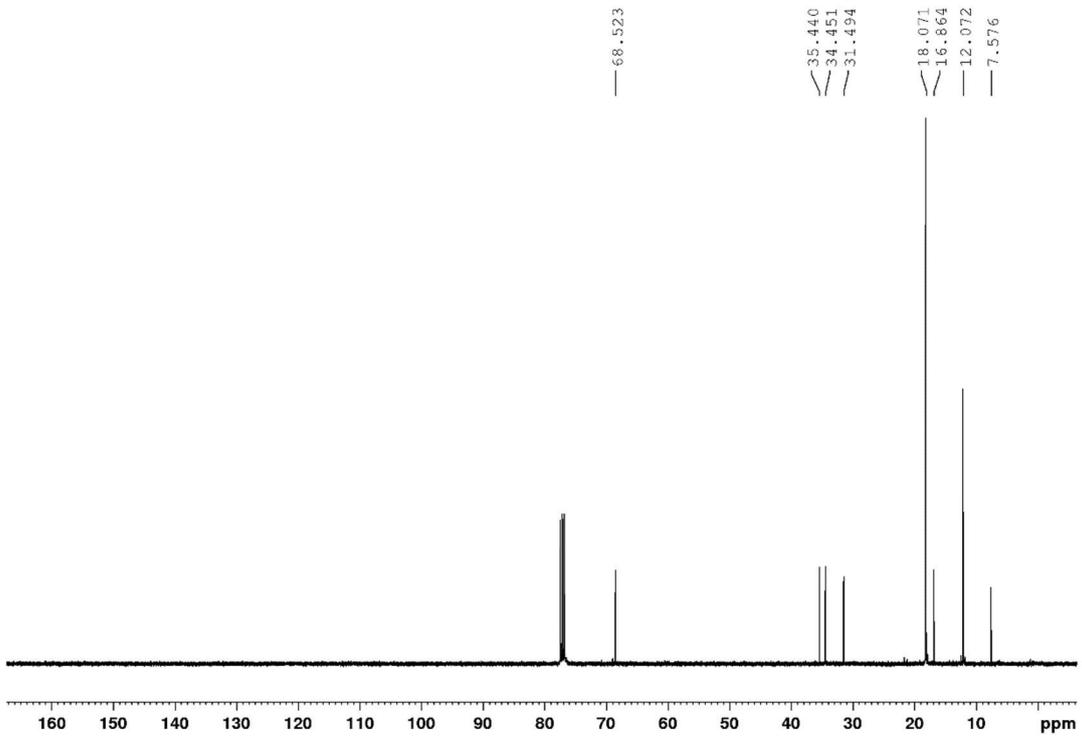
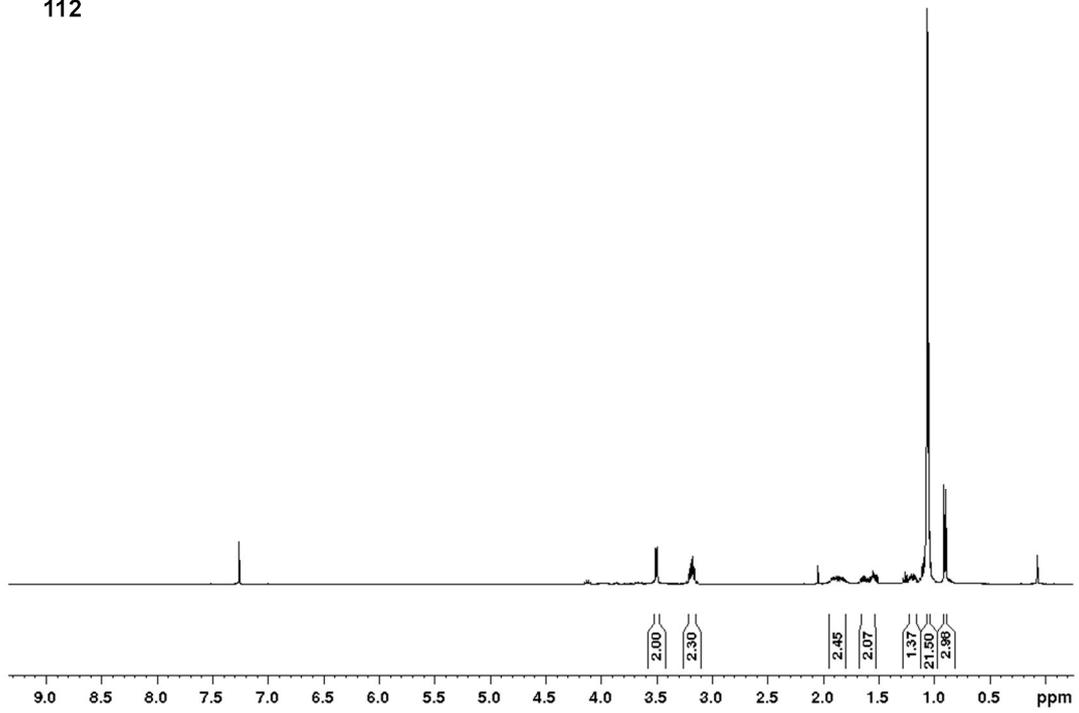
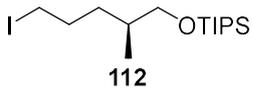


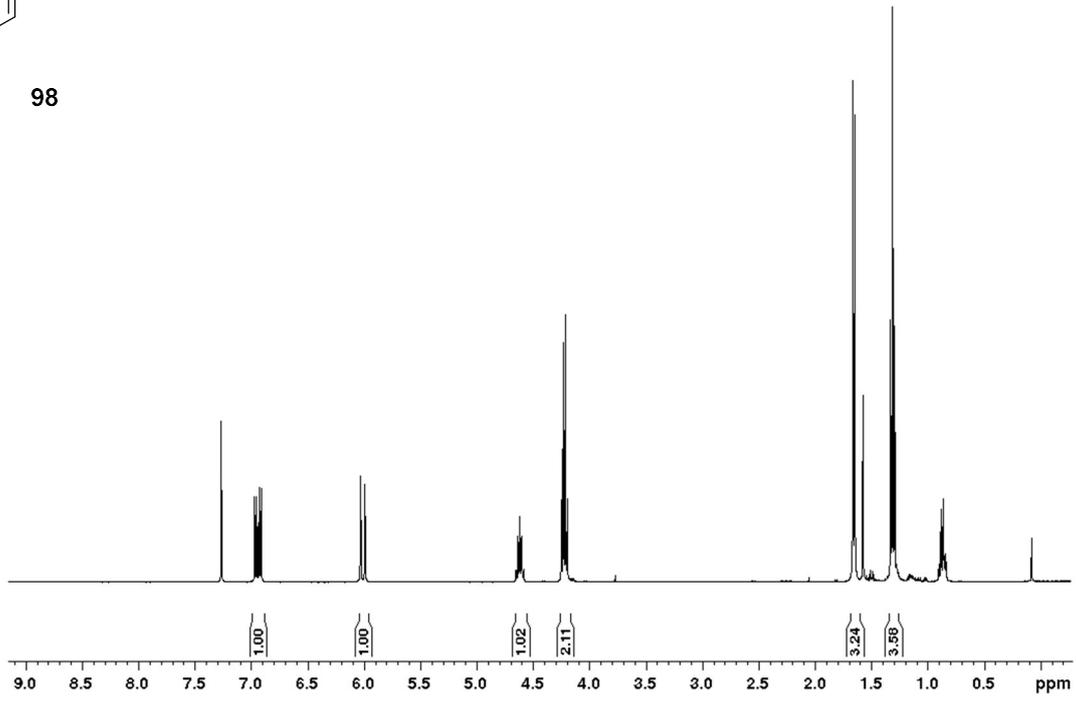
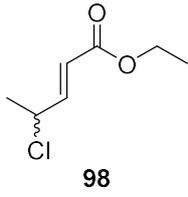
8.5 Verbindungen des zweifach desmethylierten Ostfragments 43

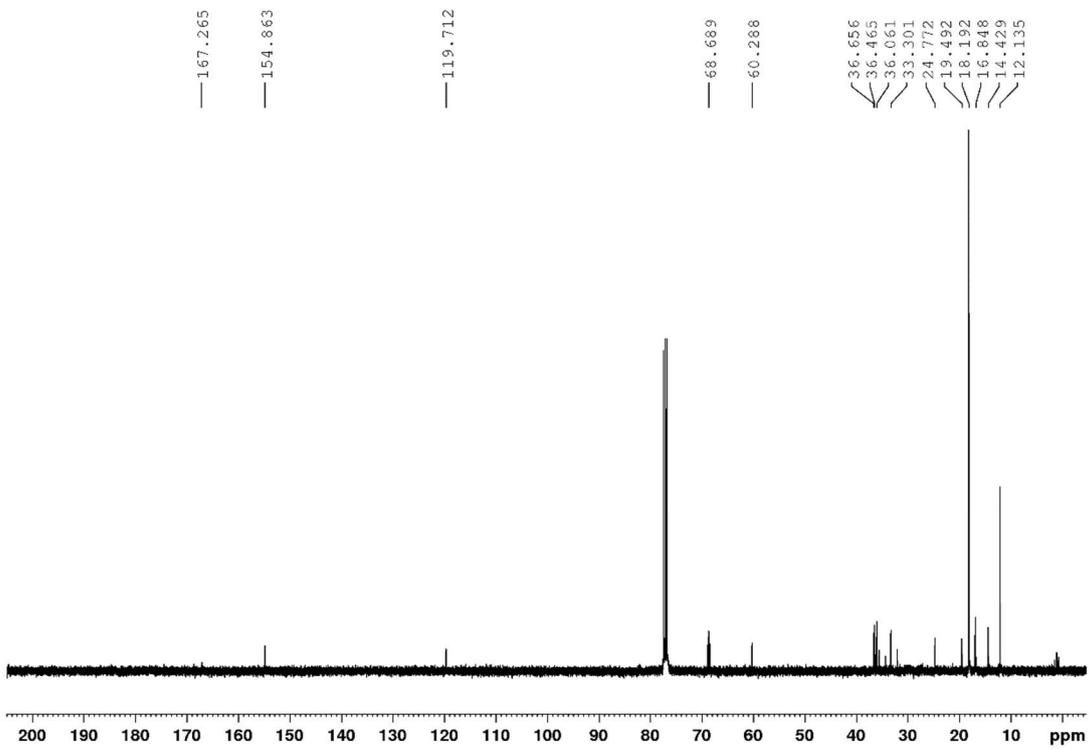
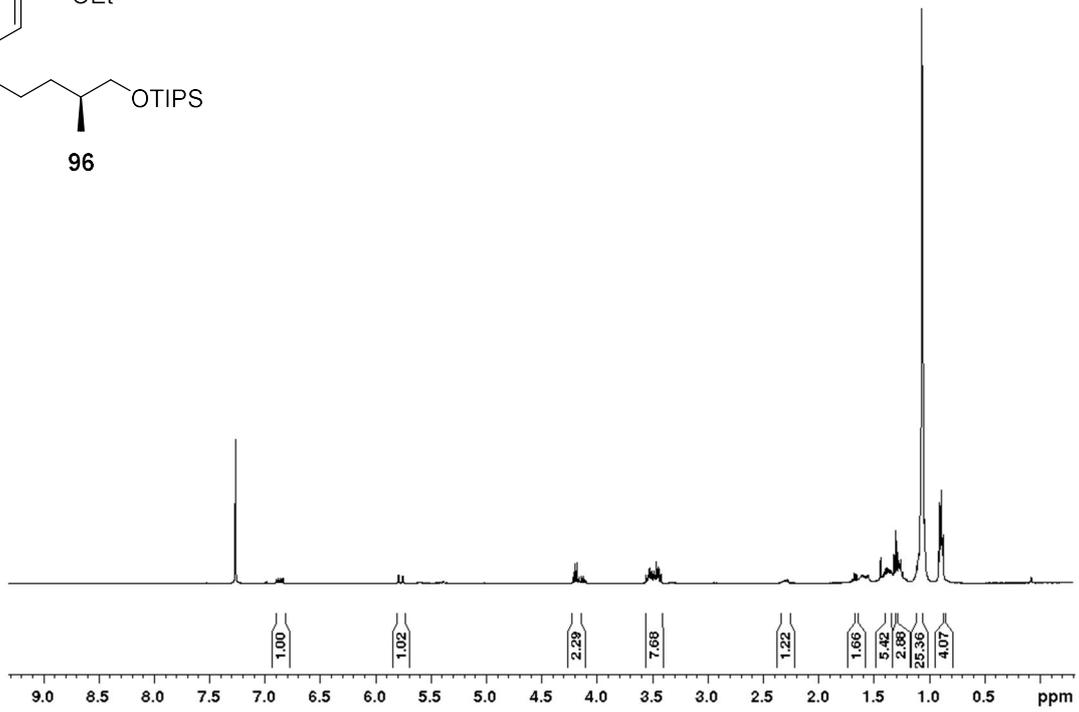
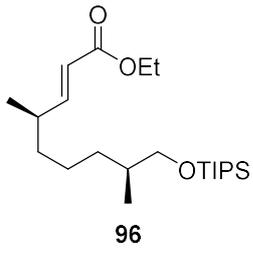


8.6 Verbindungen des natürlichen Westfragments 39

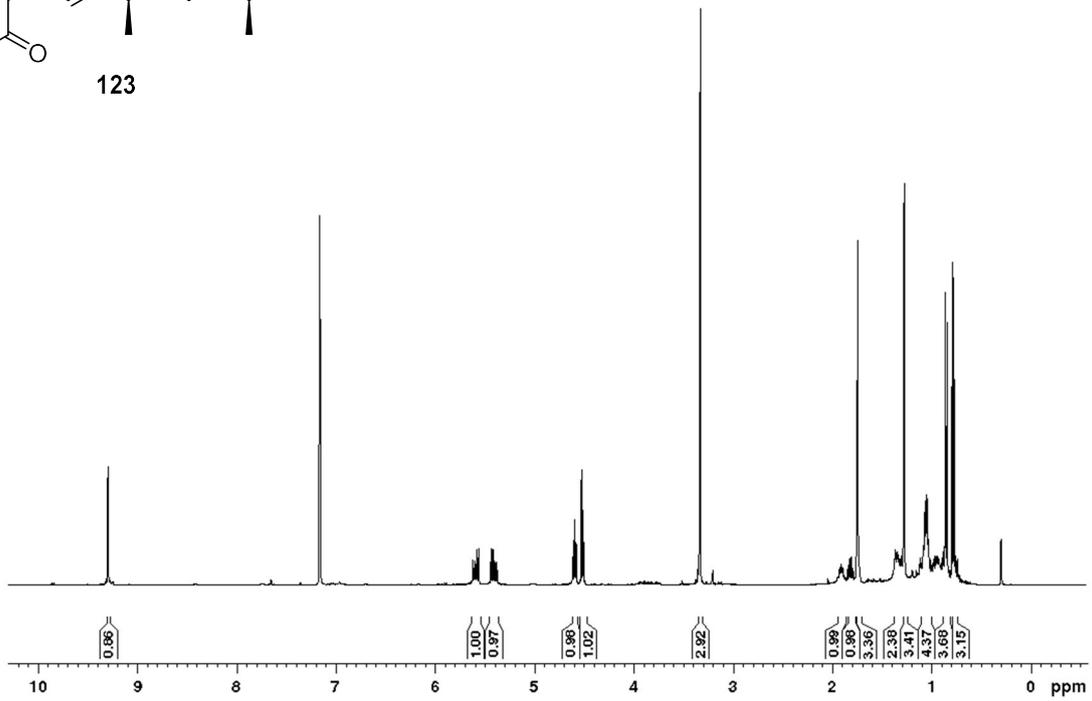
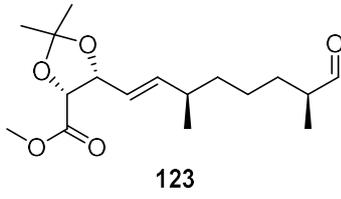


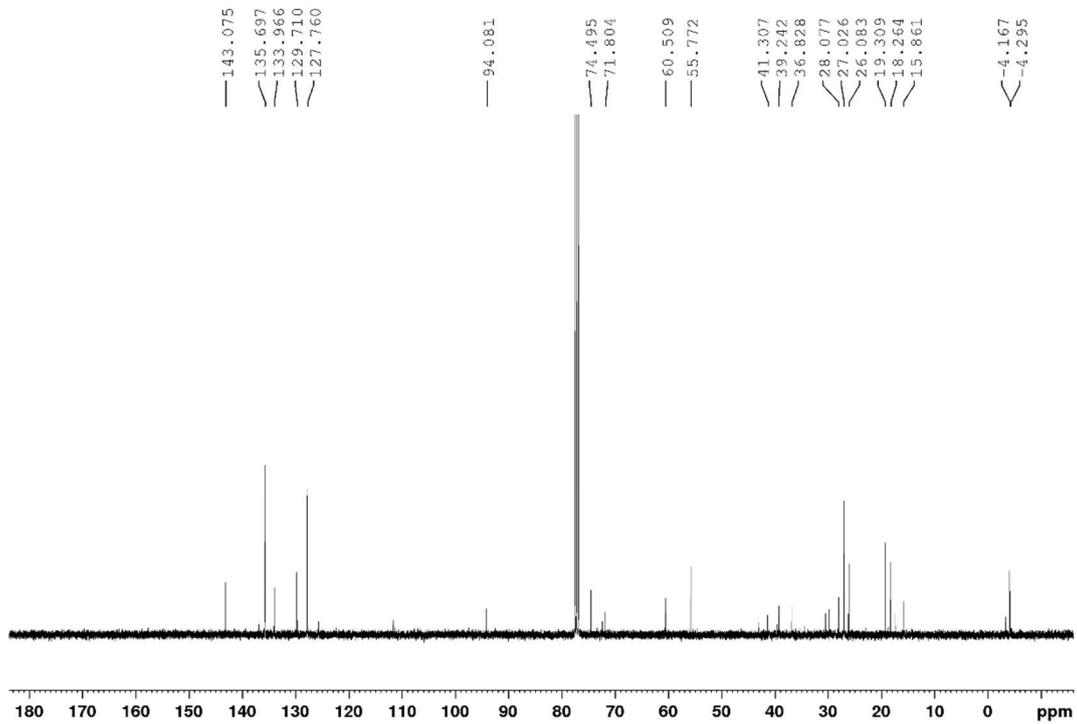
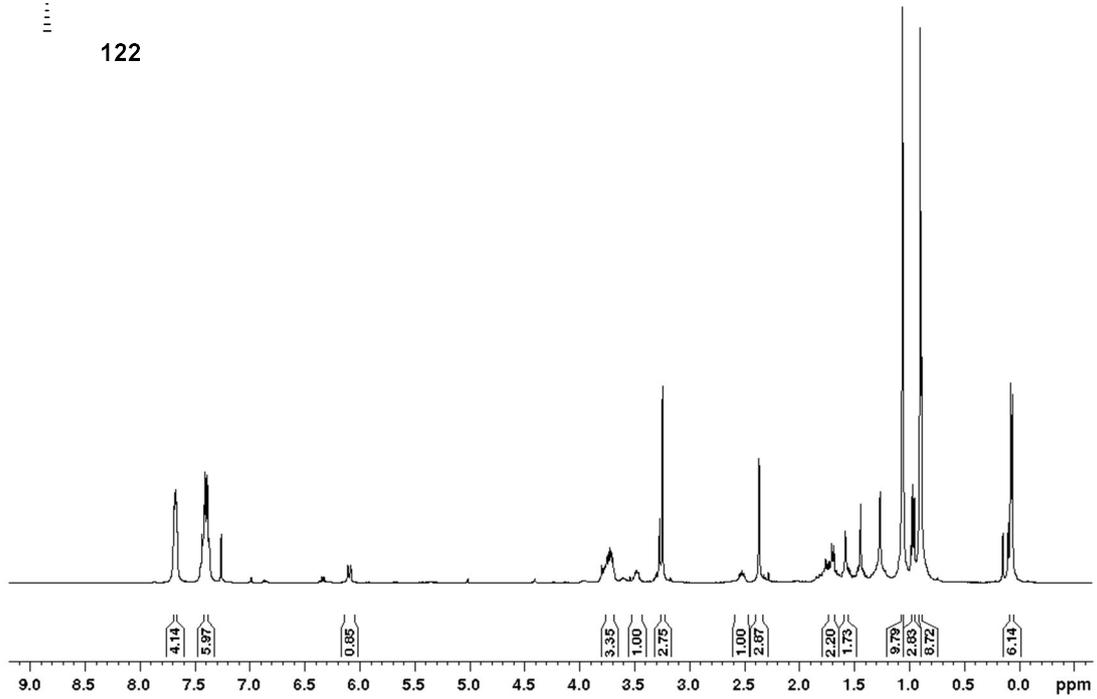
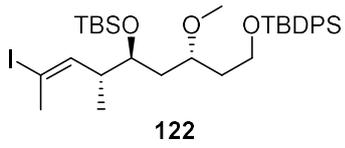


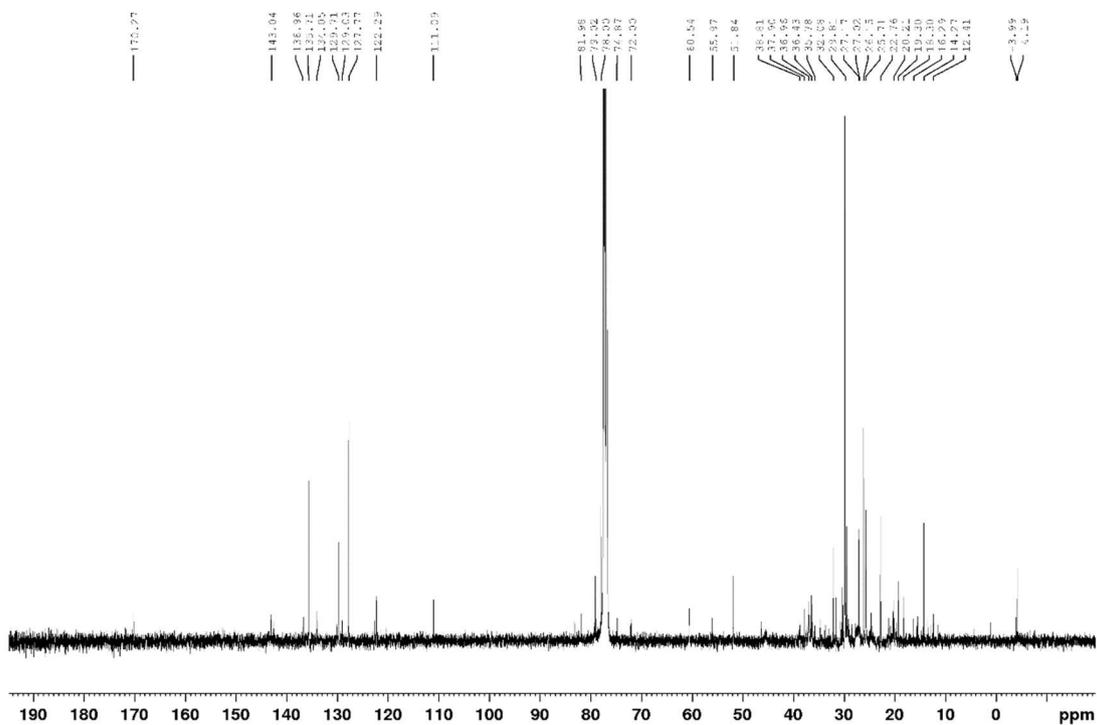
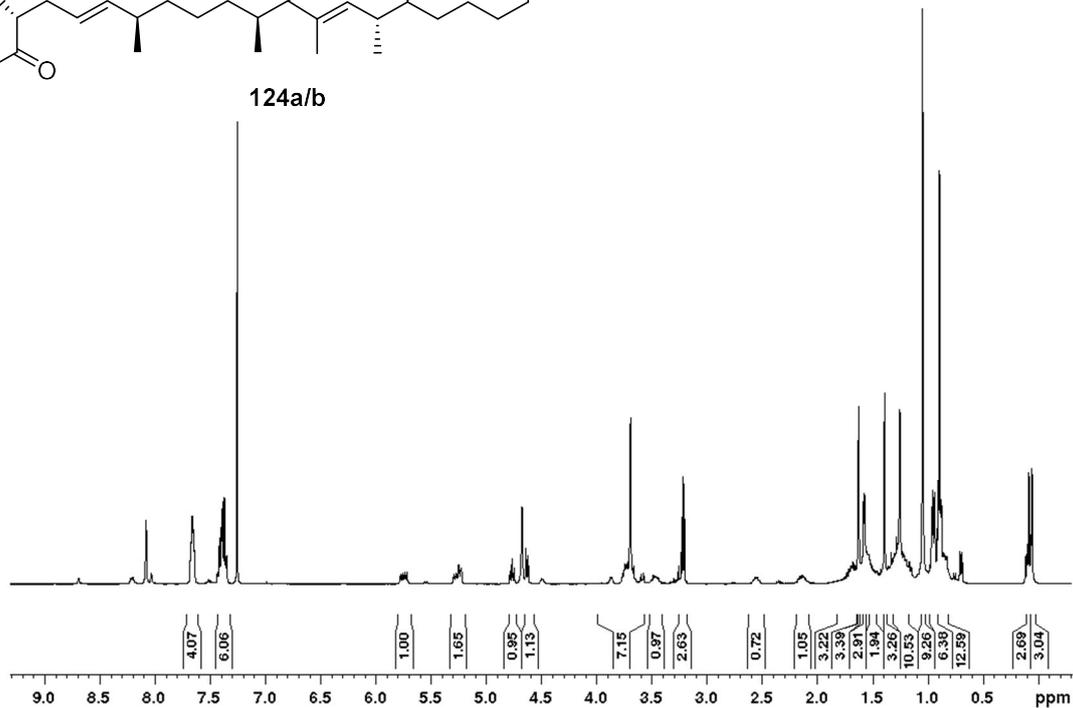
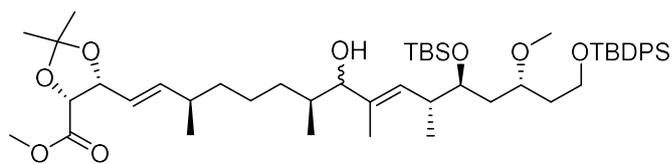


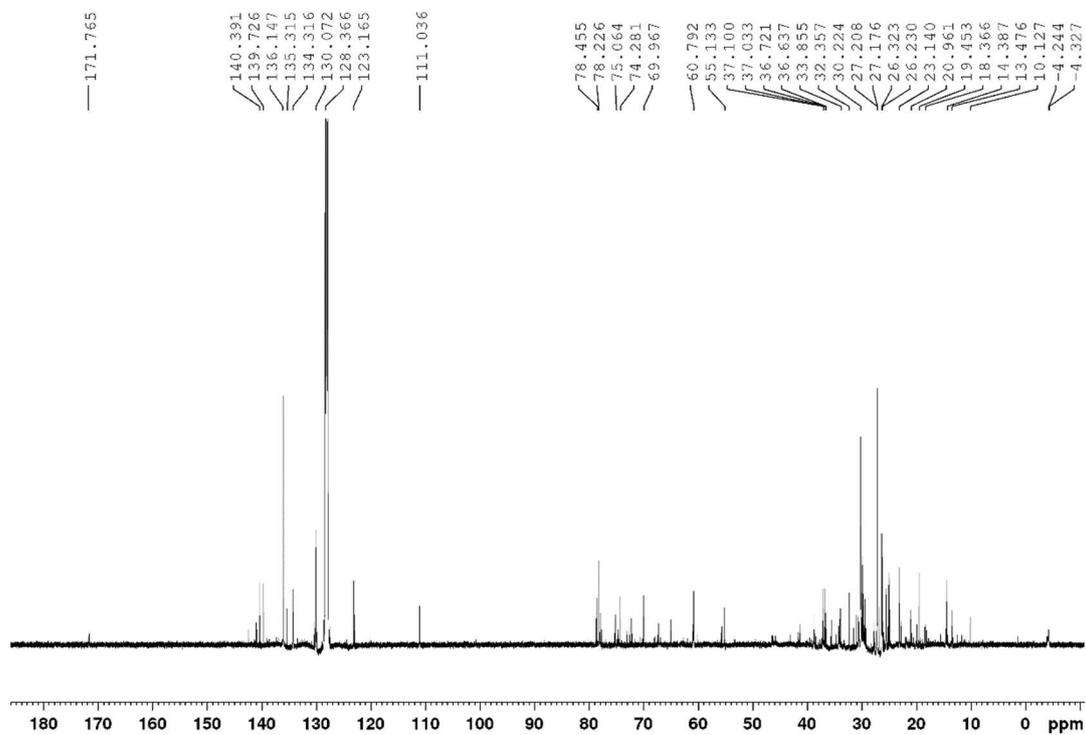
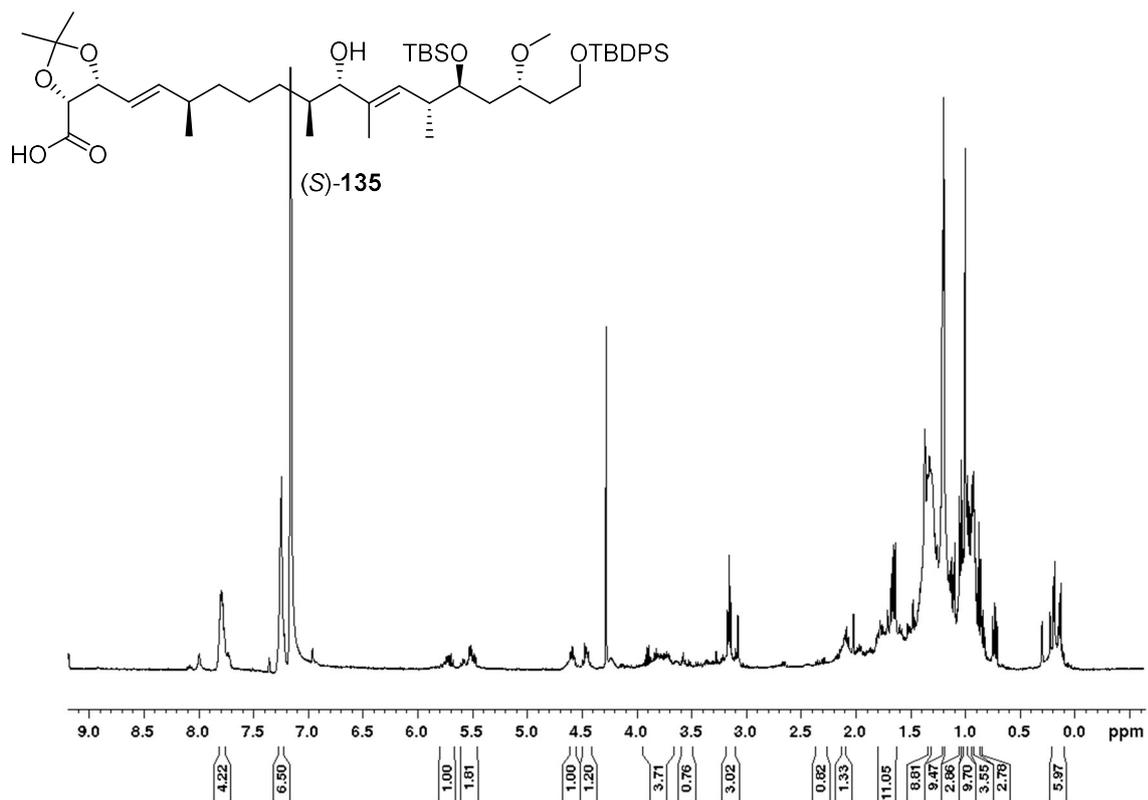


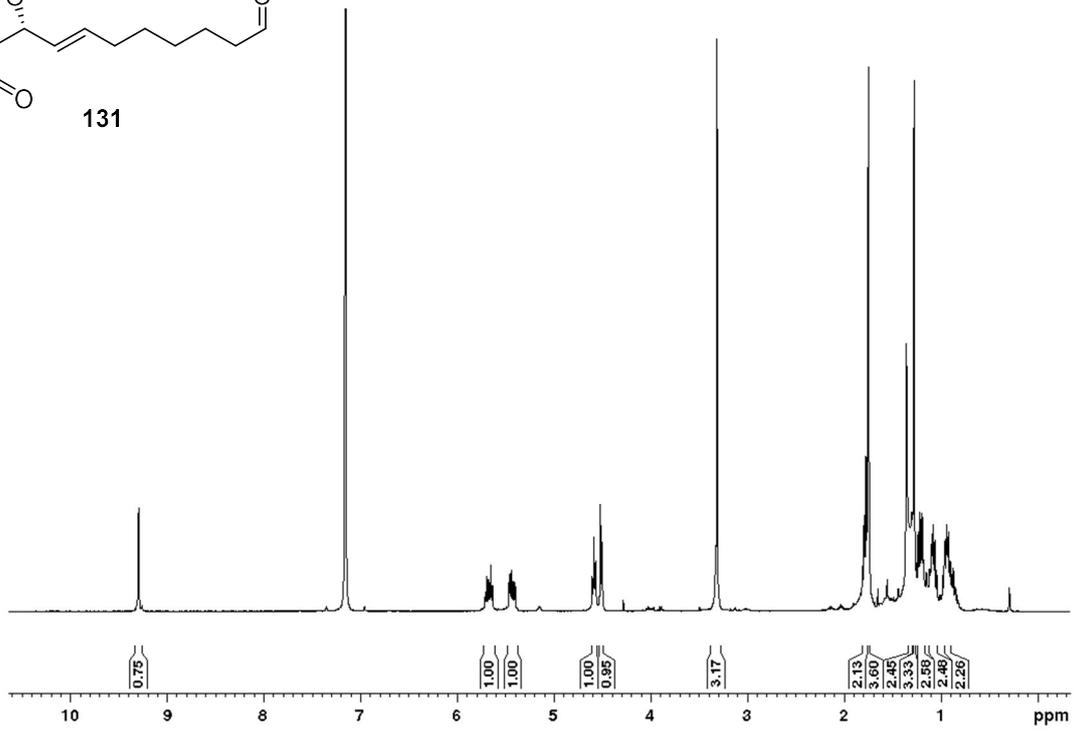
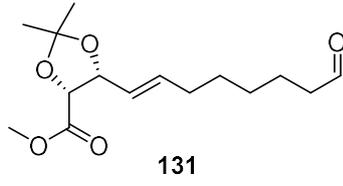
8.7 Verbindungen nach der Fragmentkupplung

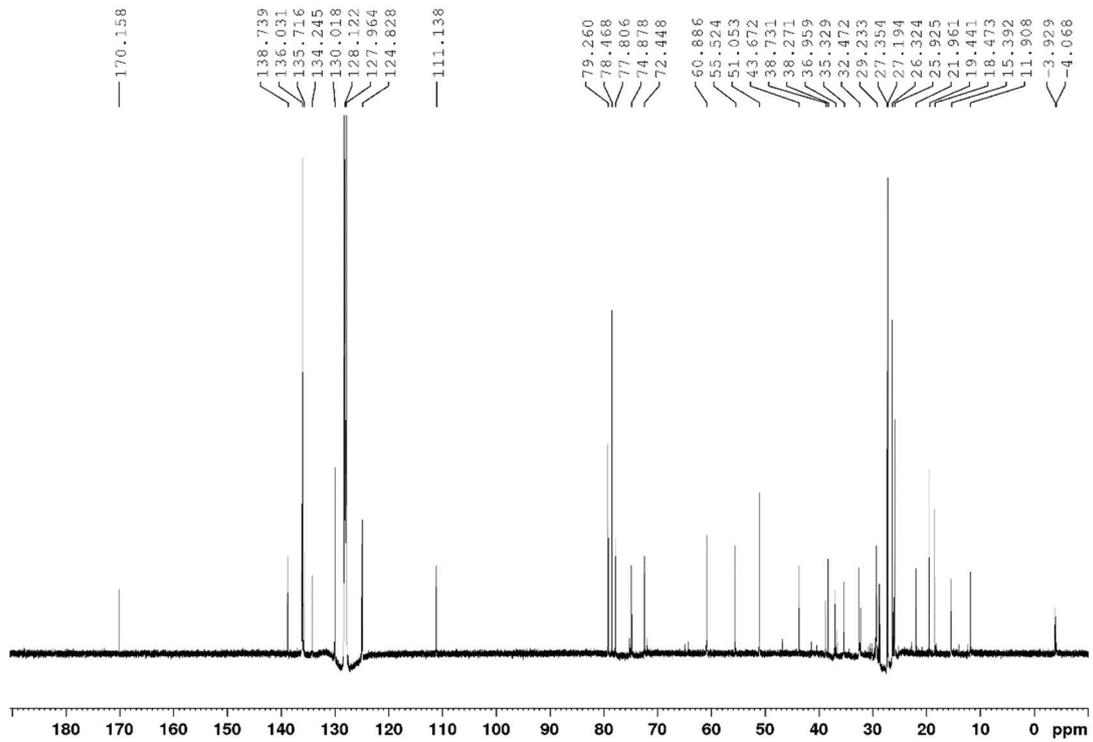
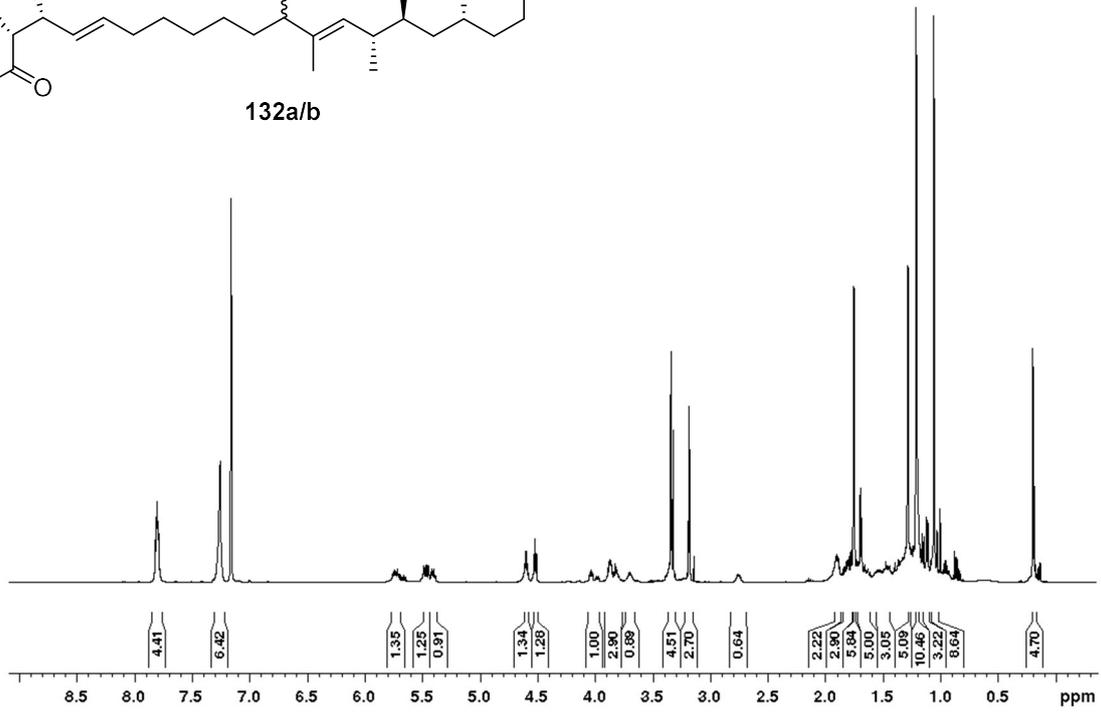
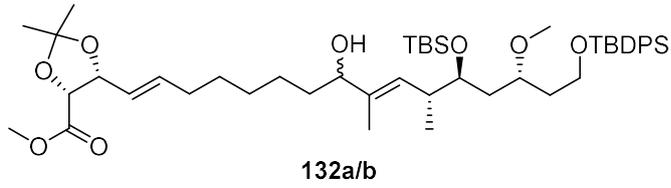


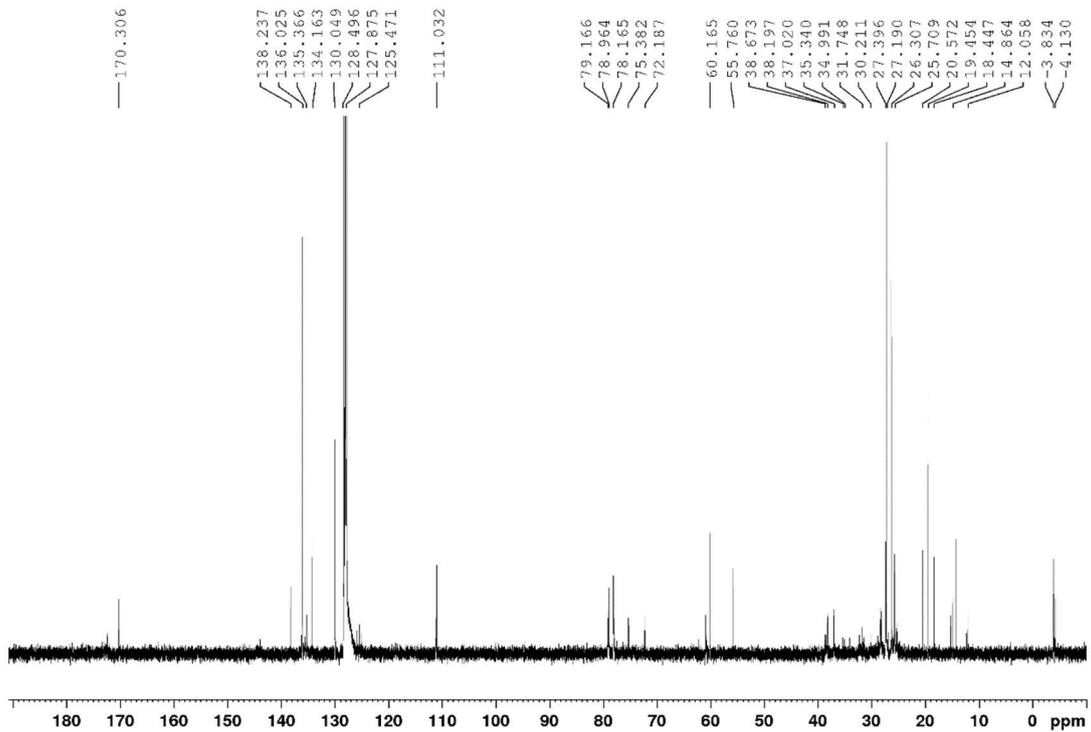
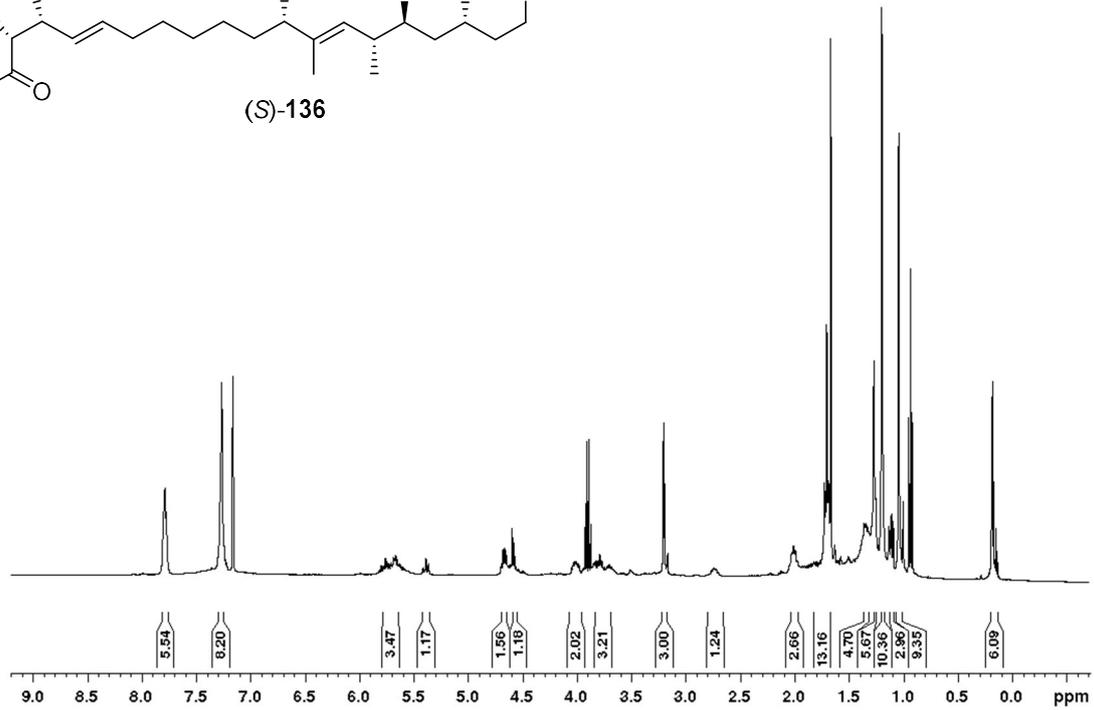
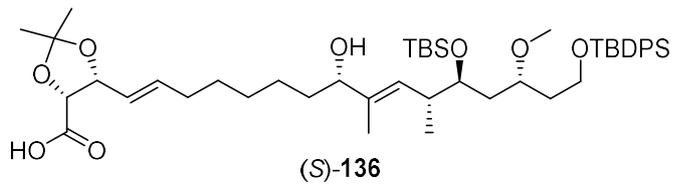


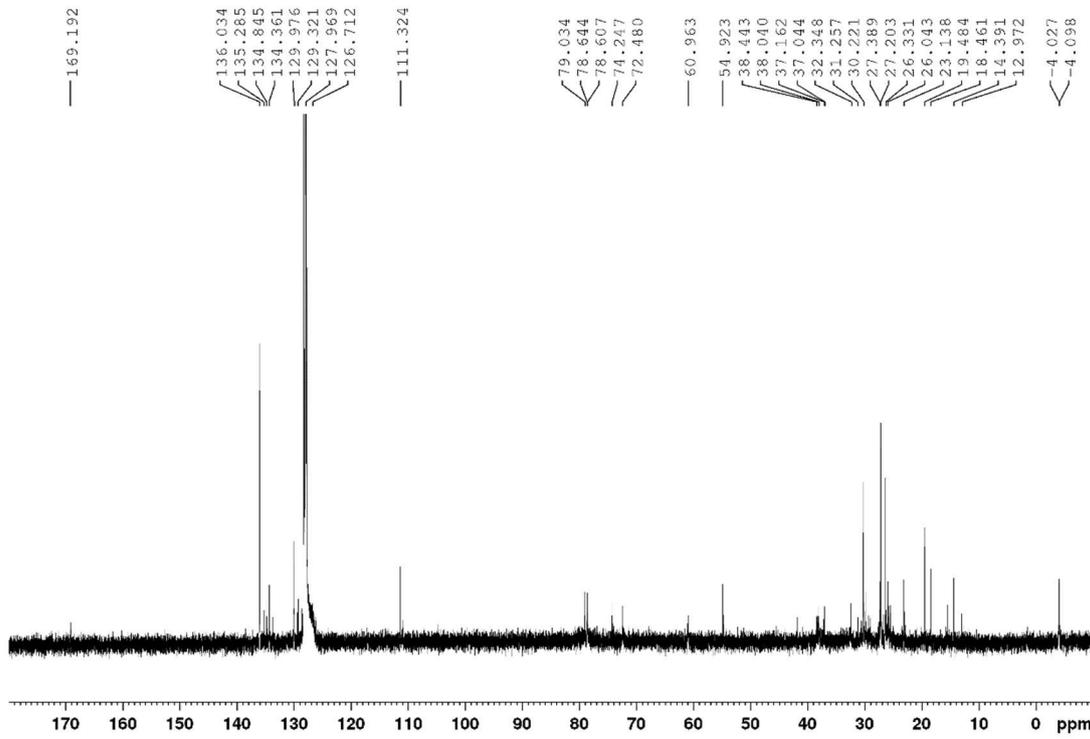
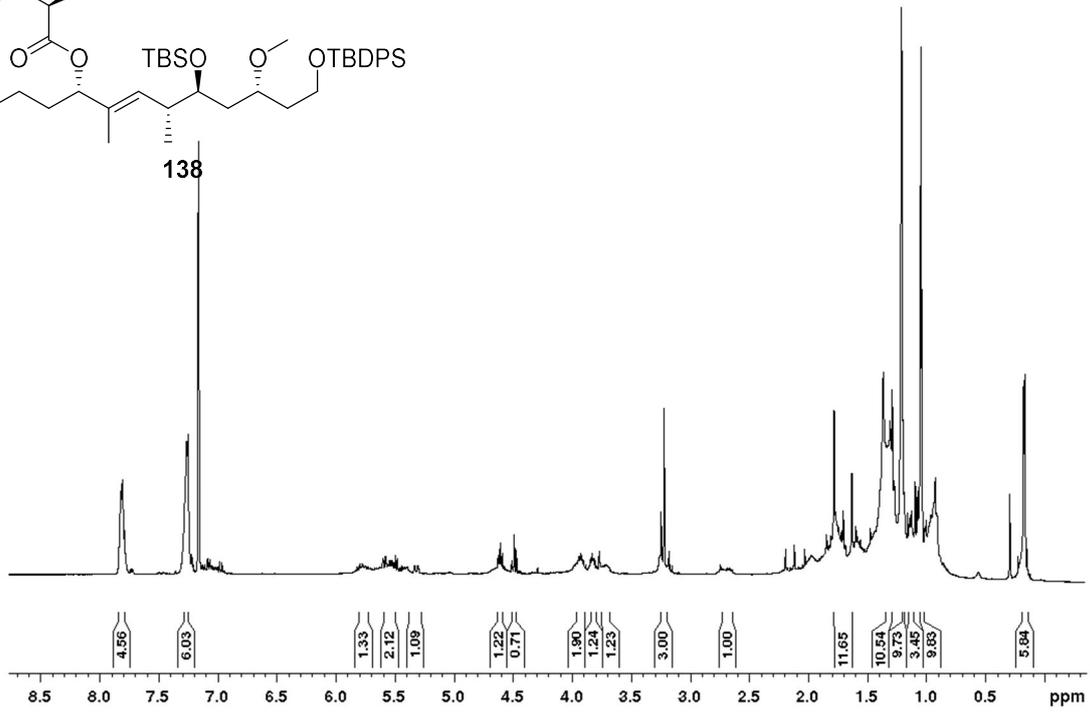
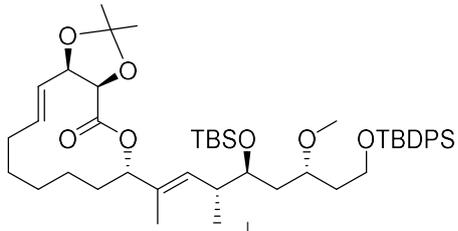


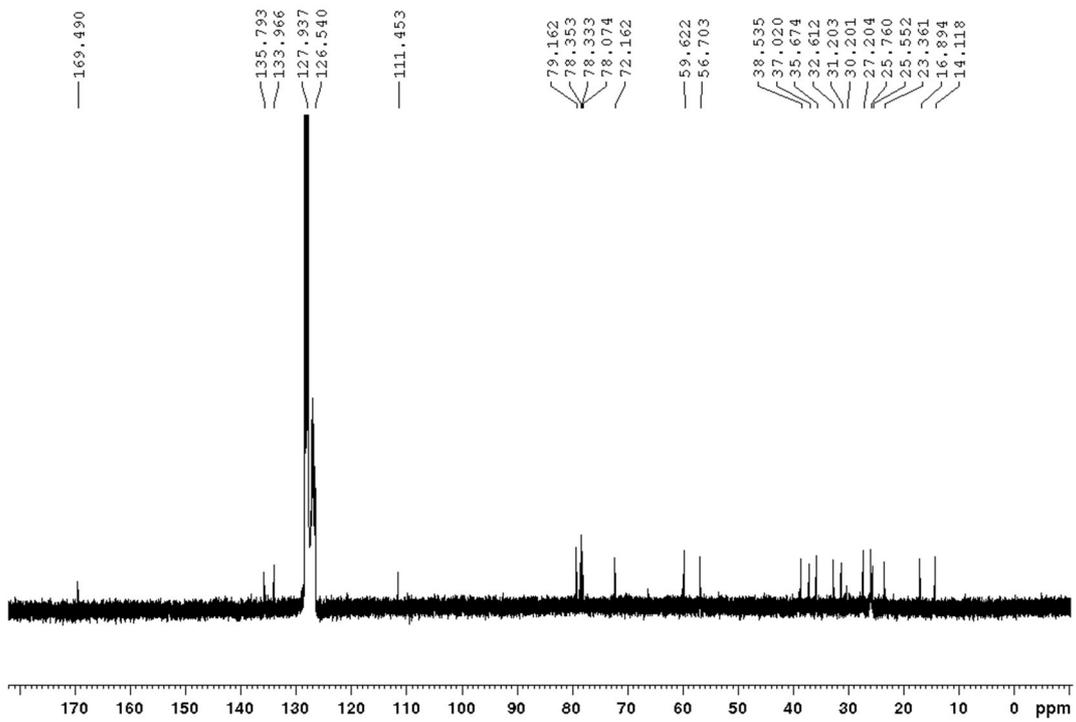
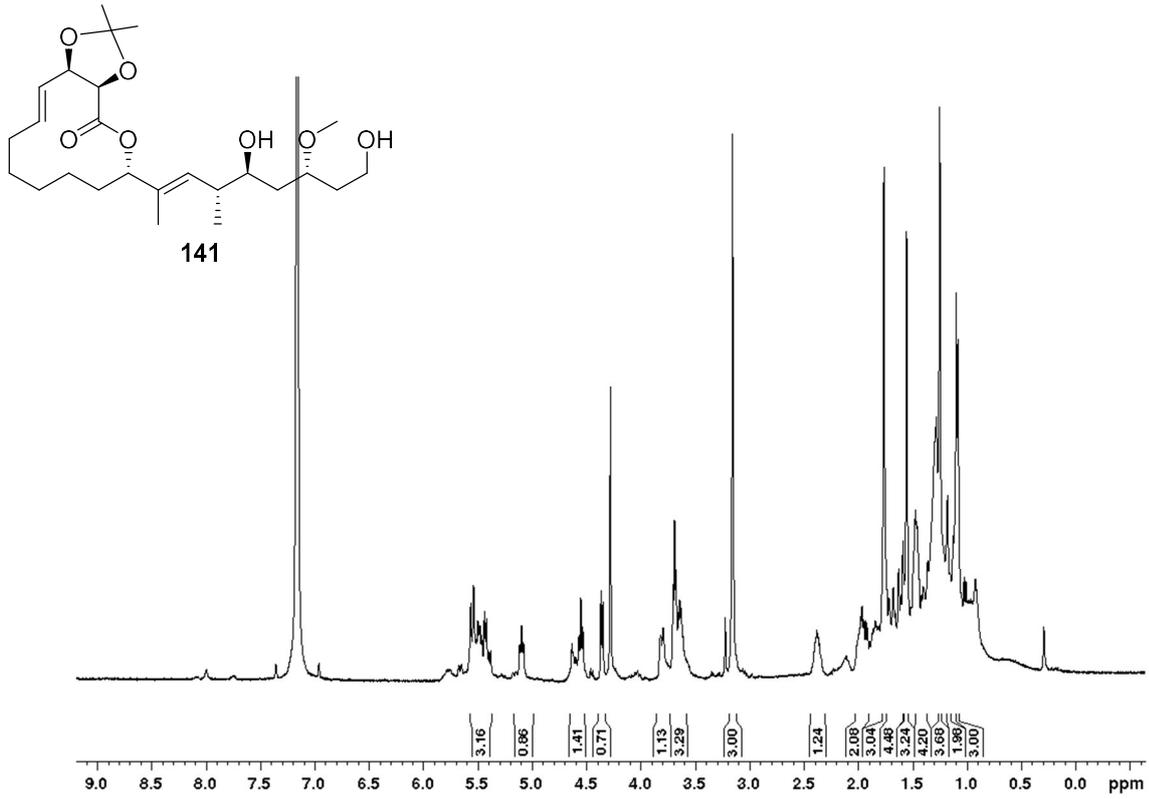


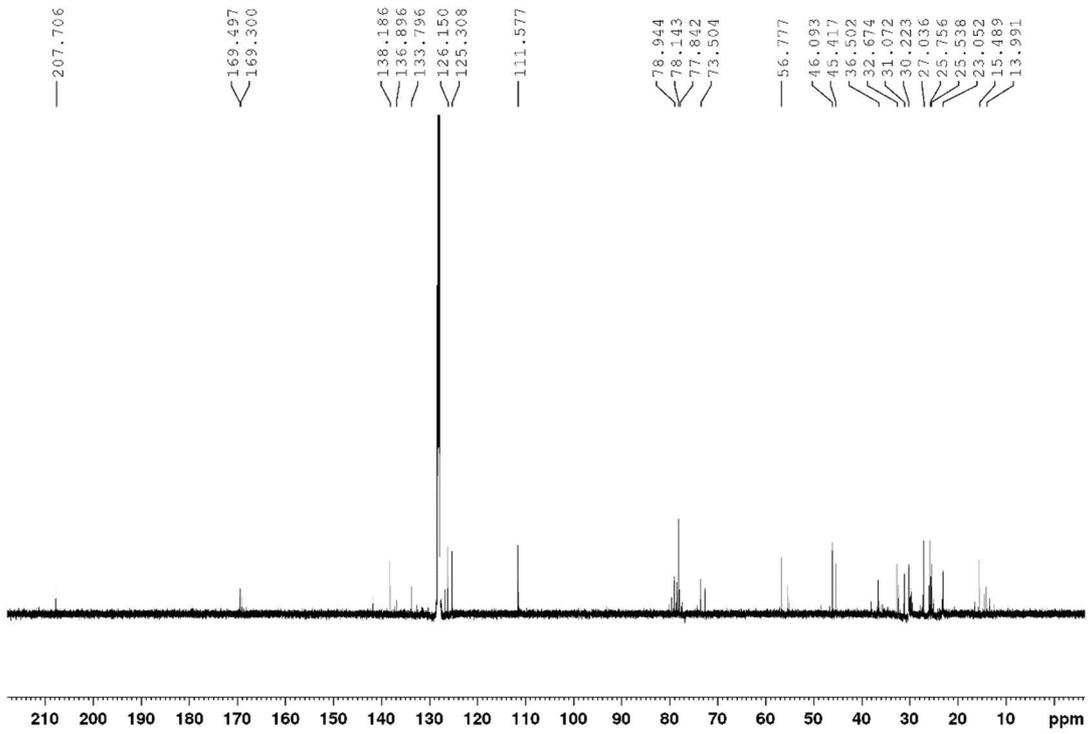
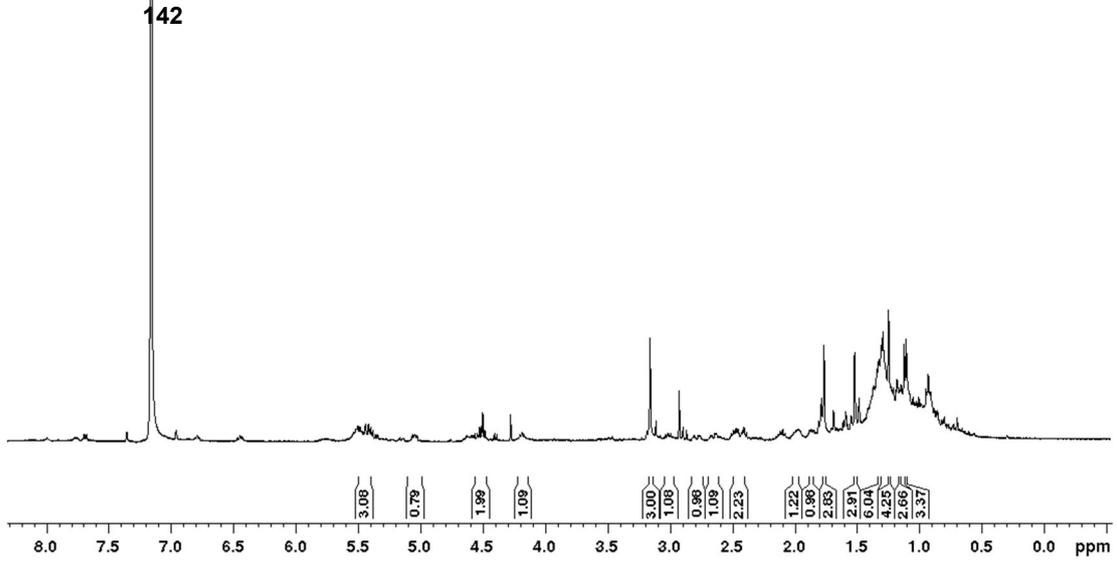
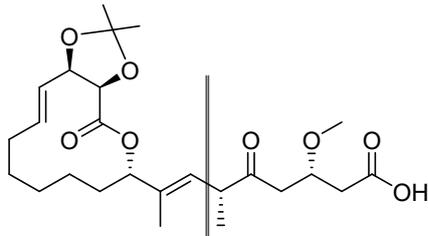




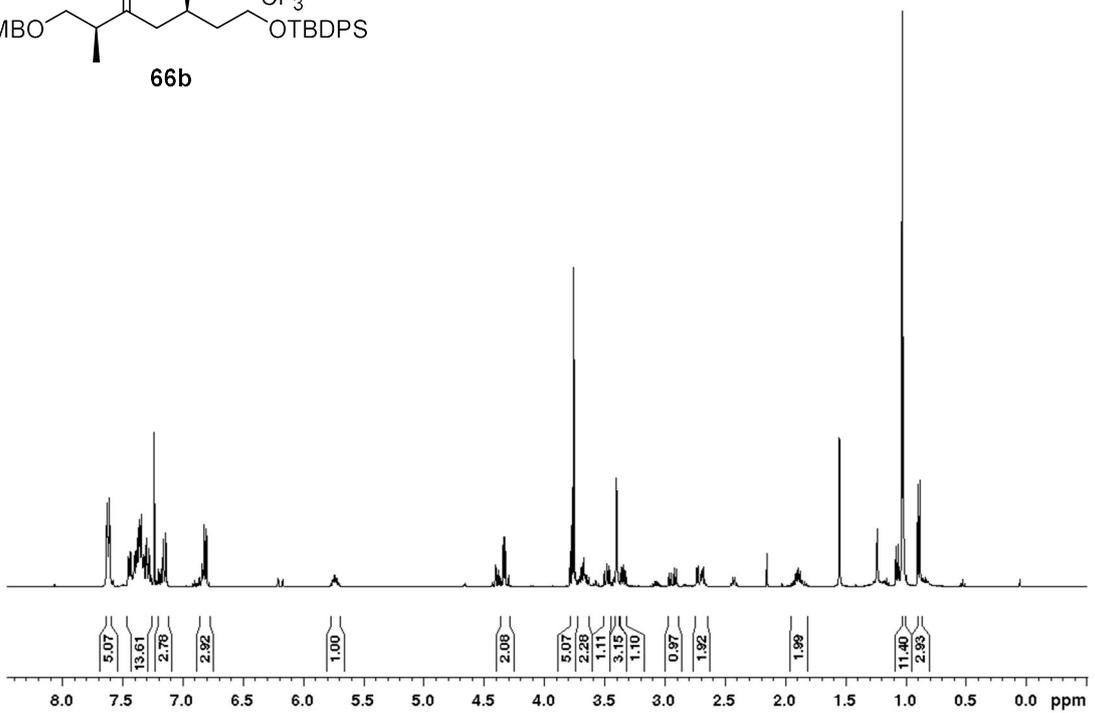
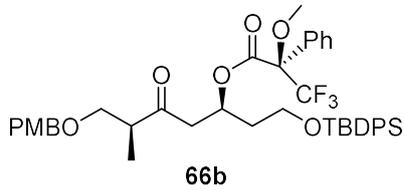
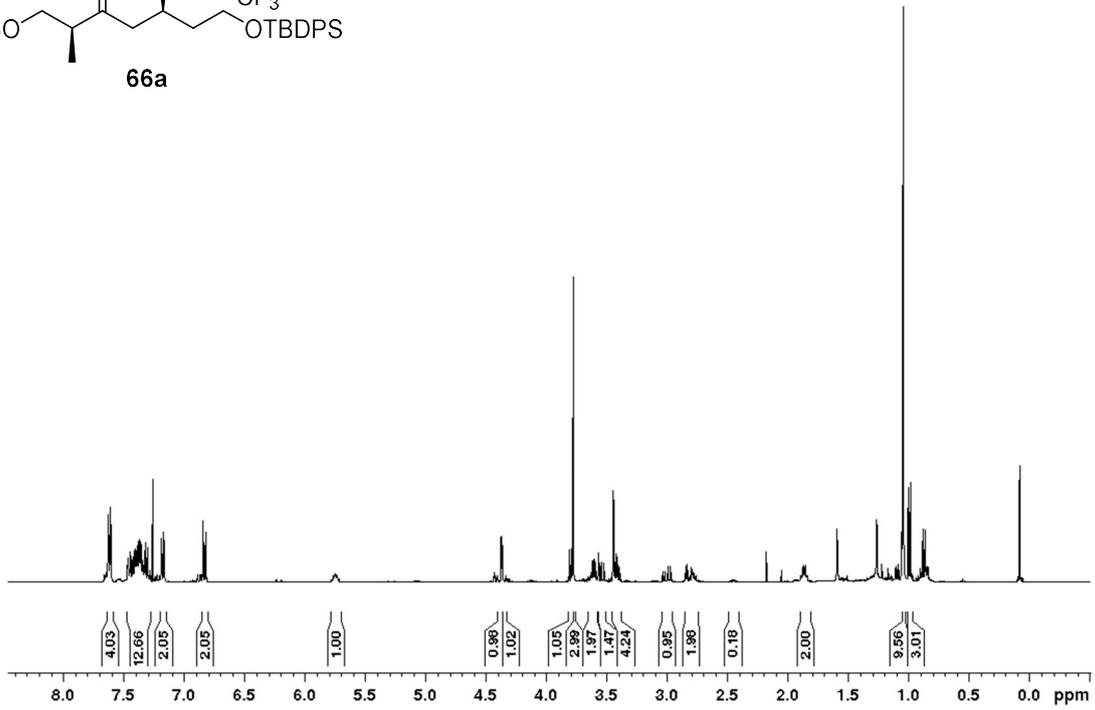
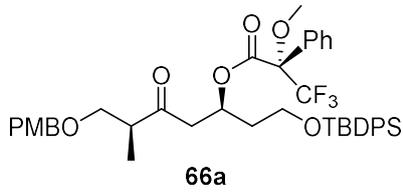


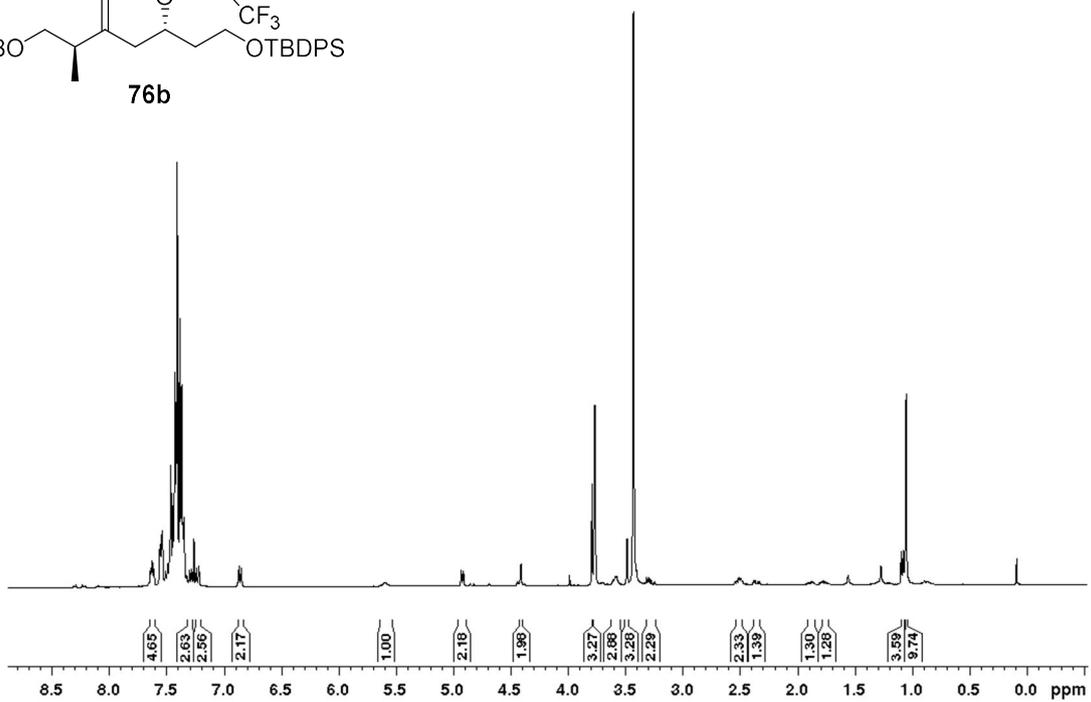
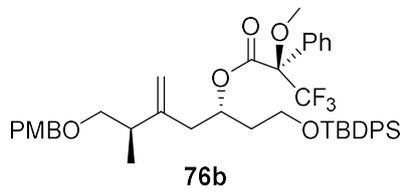
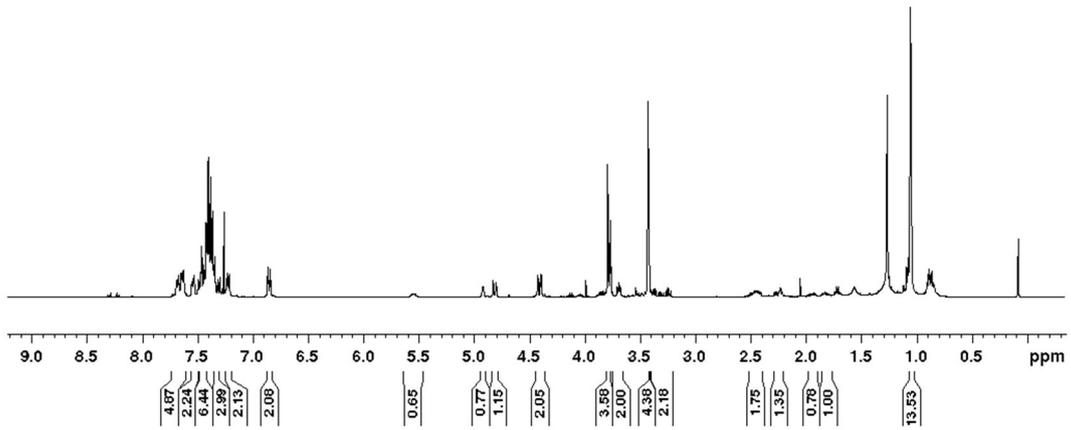
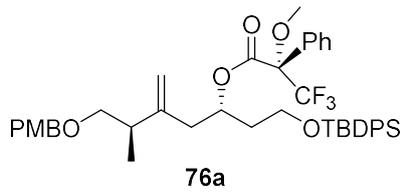


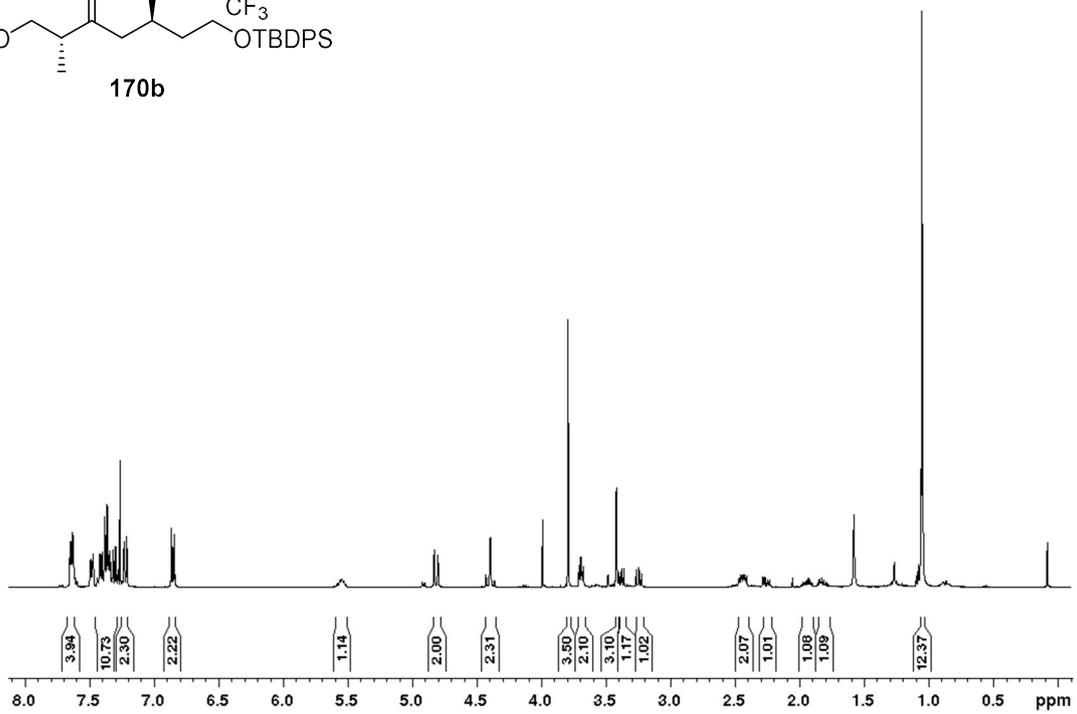
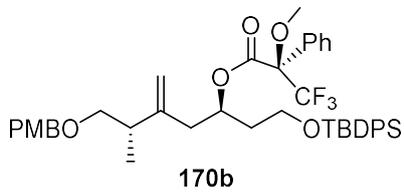
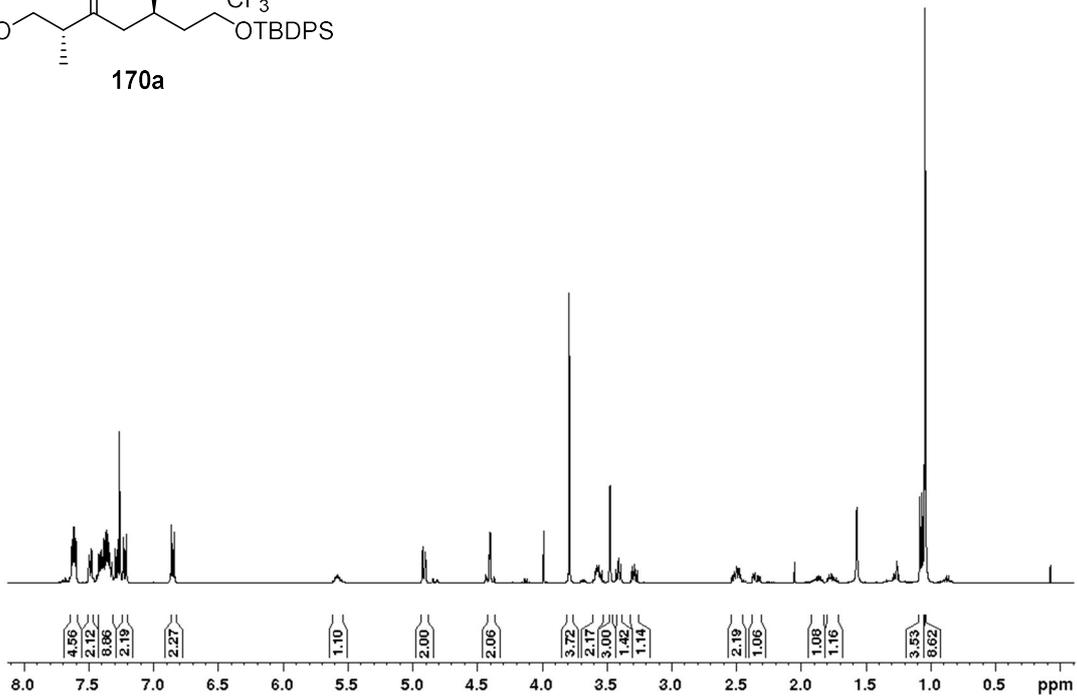
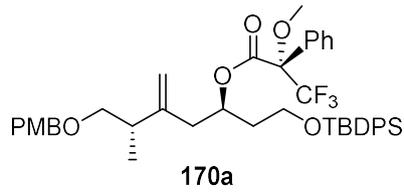


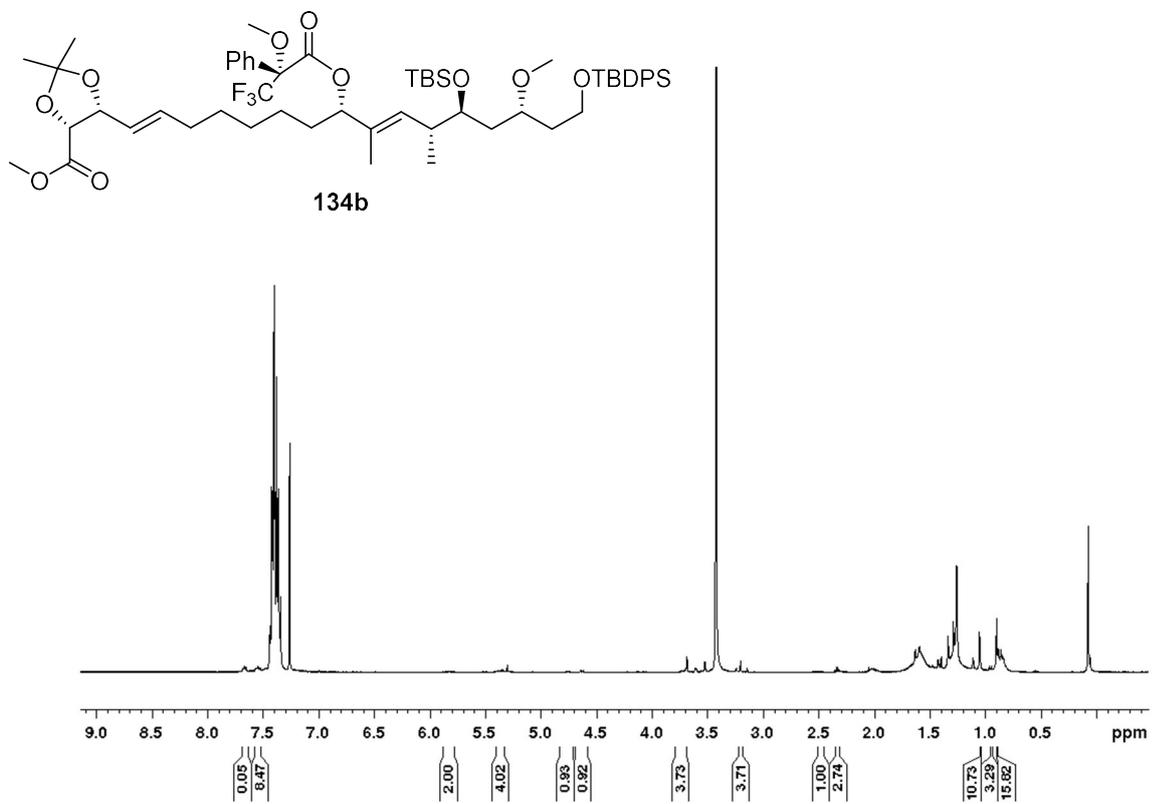
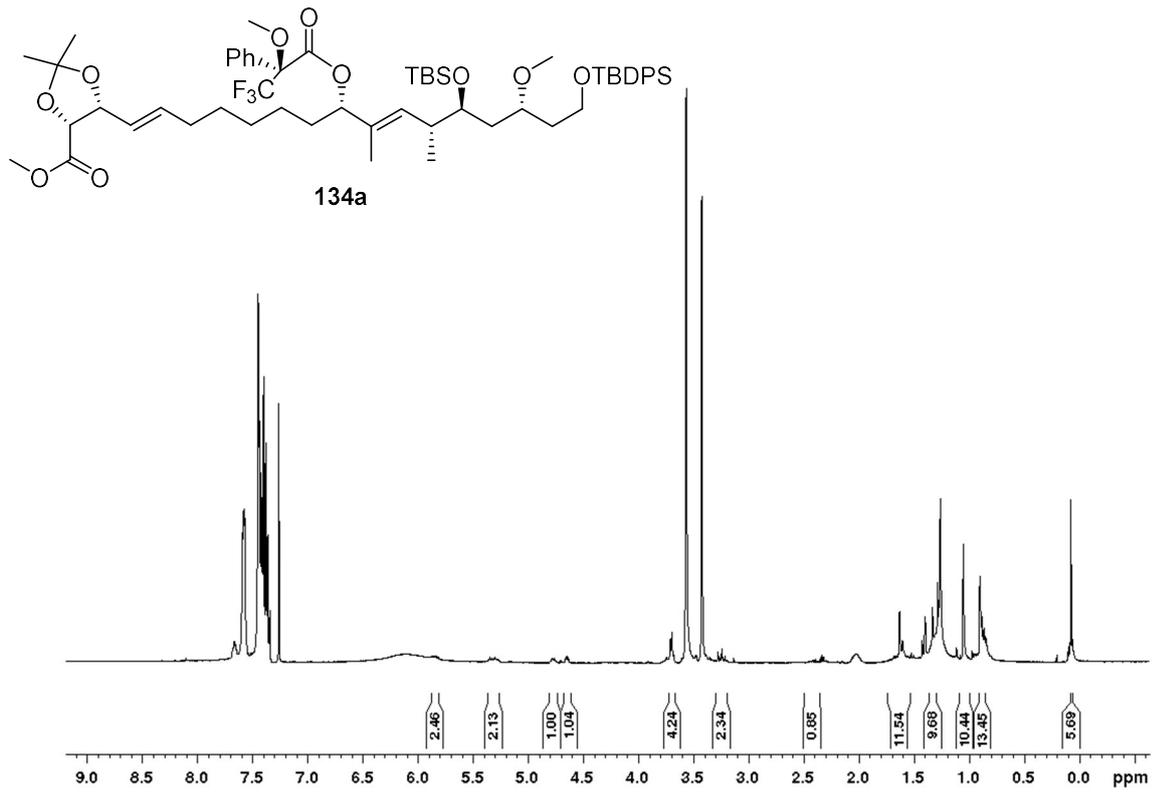


8.8 Stereochemische Nachweise









Danksagung

Für die hervorragende Betreuung, die respektvolle Zusammenarbeit und die interessante Themenstellung bedanke ich mich besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Kirschning. Die angenehmen Arbeitsbedingungen und die gewährte Freiheit bei der Gestaltung dieser Arbeit haben die Promotion zu einer spannenden und tollen Zeit gemacht.

Bei Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse bedanke ich mich für die Übernahme des Korreferats und die lehrreichen Vorlesungen während meines Masterstudiums.

Ein ganz großer Dank gilt Dr. Gerald Dräger für die permanente Hilfsbereitschaft in allen Belangen der Massenspektrometrie und der HPLC-Technik, sowie das Instandhalten der gesamten Technik unseres Arbeitskreises, und nicht zuletzt für das Mixen der besten und stärksten Margaritas, die ich je getrunken habe.

Ein besonderer Dank geht an Christian Bartens, Helge Berneaud-Kötz, Dr. Janna Ehlert, Malte Moeller und Tim Seedorf für das schnelle und sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ich danke den Mitarbeitern der Analytikabteilung Monika Rettstadt, Dagmar Körtje, Sabine Ohlrogge, Anne Schulz und Roswitha Reichel für die Messung zahlreicher NMR- und Massenproben. Dr. Jörg Fohrer sei zusätzlich für die Messung von Sonderwünschen in kürzester Zeit gedankt.

Ich bedanke mich herzlich bei Monika Griese und Ines Roloff für die Hilfsbereitschaft in sämtlichen organisatorischen Angelegenheiten.

Bei Mihail Astratov und Rainer Lenz bedanke ich mich für die zügige Bestellung von Chemikalien und persönliche Lieferung ins Labor.

Meinen Bachelor- und Masterstudenten Denise Ohlendorf, Marius Saxarra, Laslo Hauser, Göran Schulz und Björn Siekmeyer danke ich für die synthetische Unterstützung im Labor.

Christian Bartens und Tim Seedorf gilt großer Dank für die coole Zeit im Labor 131 und das „Aushalten“ meines guten Musikgeschmacks.

Ich danke allen Mitgliedern des Arbeitskreises Kirschning, die mich in den vergangenen Jahren begleitet haben, für die tolle gemeinsame Zeit. Die Grillabende, Retreat- und Tagesausflüge, Doktorfeiern, Brauerei-Besichtigungen, Weihnachtsfeiern, Boßeltouren und - last but not least - die herausfordernden Flunkyball-Spiele werde ich noch lange in guter Erinnerung behalten.

Außerdem danke ich den „OCI-Mädels“ Anna Luisa Warnke, Dr. Janna Ehlert, Dr. Karen Lebe, Dr. Gesche Berkhan, Dr. Verena Hantke und Dr. Raissa Schor für die vielen Mädelsabende und die tolle Freundschaft.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich für ihre Anteilnahme und jahrelange Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion ganz herzlich danken. Insbesondere meinen Eltern, meiner Lieblingsschwester Jaika und meinem Freund Patric, die immer für mich da waren und auf deren Hilfe und Unterstützung ich mich immer verlassen konnte.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Janina Corinna Meyer
Geburtsdatum und-ort	11.01.1991 in Delmenhorst
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Akademischer Werdegang

01/2017 – 09/2020	Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover, Institut für Organische Chemie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Kirschning; Thema: „ <i>Synthese und Konformationsanalysen und biologische Bewertung von neuen desmethylierten Carolacton-Derivaten</i> “
10/2014 – 12/2016	Masterstudium Chemie an der Leibniz Universität Hannover, Institut für Organische Chemie Masterarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Kirschning; Thema: „ <i>Synthesestudien neuer desmethylierter Carolacton-Derivate</i> “
09/2015 – 03/2016	Forschungspraktikum (Erasmus Stipendium) an der Universität Stockholm (Schweden) in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. G. Widmalm; Thema: „ <i>Synthesis of the repeating unit of the O-antigen of A. salmonicida</i> “
10/2011 – 09/2014	Bachelorstudium Chemie an der Universität Osnabrück Institut für Organische Chemie Bachelorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. H. Rosemeyer; Thema: „ <i>Synthese und spektroskopische Charakterisierung von Nucleolipiden des 5-Methyluridins</i> “
08/2003 – 06/2010	Abitur am Max-Planck-Gymnasium Delmenhorst

Wissenschaftliche Beiträge

Posterpräsentation: 26th International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry, Cambridge, **2019**.

Posterpräsentation: JCF Frühjahrssymposium, Bremen, **2019**.

Vortrag: „*Syntheses of carolacton derivatives as highly potent biofilm inhibitors*“, German-Polish-Baltic Conference on Organic Chemistry, Hamburg, **2018**.

Posterpräsentation: European Conference of Natural Products, Frankfurt, **2018**.

Posterpräsentation: International Symposium on Synthesis and Catalysis, Evora, **2017**.