

Totalsynthese von Carolacton

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Thomas Schmidt

geboren am 26.10.1982 in Twistringen

2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2009 bis März 2012 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Tag der Promotion: 15.06.2012

gewidmet meinem Vater

Antonius Schmidt

*(*27.05. 1953; † 09.02.2009)*

Zusammenfassung

Thomas Schmidt

Totalsynthese von Carolacton

Schlagwörter: Biofilme, Carolacton, Totalsynthese

Der vom Myxobakterium *Sorangium cellulosum* So ce960 produzierte Sekundärmetabolit Carolacton wurde 1998 im Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig aufgrund seiner biologischen Aktivität entdeckt und isoliert. Carolacton hat die bemerkenswerte biologische Eigenschaft das Zellwachstum in Biofilmen des Karies- und Endocarditis-assoziierten Bakteriums *Streptococcus mutans* schon in nanomolaren Konzentrationen effektiv zu inhibieren bzw. schädigen. Da bei Carolacton zudem keine Cytotoxizität festgestellt werden konnte, ist es eine potentielle Verbindung für die Wirkstoffforschung.

In der vorliegenden Dissertation wurde eine Totalsynthese von Carolacton entwickelt und erfolgreich durchgeführt. Die molekulare Struktur von Carolacton zeichnet sich durch ein polyketidisches Kohlenstoffgerüst aus, welches ein 12-gliedriges Makrolacton bildet und acht Stereozentren enthält. Die Totalsynthese basiert auf verschiedenen Metall-vermittelten C-C-Kupplungsreaktion wie der LEY- und der DUTHALER-HAFNER-Aldolreaktion, der MARSHALL-Reaktion, BREITS Substitution, sowie der NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion und der NEGISHI-FU-Kreuzkupplung. In Anbetracht der außergewöhnlichen biologischen Aktivität von Carolacton wurde die Syntheseroute modular und konvergent gestaltet, um einen einfachen Zugang zu Naturstoffderivaten für weiterführende SAR-Studien zu ermöglichen. Carolacton konnte über 22 Stufen in der längsten linearen Sequenz (insgesamt 34 Stufen) mit einer Gesamtausbeute von 4.3 % synthetisiert werden. Dies entspricht einer theoretischen Durchschnittsausbeute von 88 % pro Stufe.

Abstract

Thomas Schmidt

Total Synthesis of Carolacton

Keywords: Biofilms, Carolacton, Total Synthesis

The biological active secondary metabolite Carolacton, produced by the myxobacterium *Sorangium cellulosum* So ce960, was discovered and isolated in the Helmholtz Centre for Infection Research in Braunschweig (HZI) in 1998. Even at nanomolar concentrations, Carolacton possesses the exceptional ability to inhibit biofilm formation and hence cell growth in *Streptococcus mutans*, a bacterium associated with caries and endocarditis. Thus, when also considering its lack of acute cytotoxicity, Carolacton is potentially an attractive drug candidate.

In this thesis, a total synthesis of Carolacton was designed and successfully accomplished. The molecular structure of Carolacton features a polyketide-type carbon backbone containing a 12-membered macrolactone and eight stereogenic centers. The total synthesis is based on several metal-mediated C-C coupling reactions such as the LEY- and the DUTHALER-HAFNER-aldol reactions, the MARSHALL reaction, BREIT's substitution, as well as the NOZAKI-HIYAMA-KISHI reaction and the NEGISHI-FU cross coupling reaction. In consideration of the extraordinary biological activity of Carolacton the synthetic route was designed to be both modular and convergent to allow easy access to derivatives of the natural product for further SAR studies. Carolacton could be synthesized using 22 steps in the longest linear sequence (overall 34 steps) with an overall yield of 4.3 %. This correlates with a theoretical average yield of 88 % per step.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen und Vorbemerkungen	1
1.1	Abkürzungen	1
1.2	Vorbemerkungen.....	3
2	Einleitung.....	4
2.1	Myxobakterien	6
2.2	Carolacton	8
2.2.1	Strukturaufklärung	8
2.2.2	Biosynthese	9
2.2.3	Biologische Aktivität	10
2.2.4	Biologische Aktivität natürlicher Derivate	11
2.3	Biofilme	11
2.3.1	Schädigung von <i>Streptococcus mutans</i> Biofilmen.....	13
3	Aufgabenstellung und Zielsetzung	16
4	Totalsynthese von Carolacton.....	17
4.1	Retrosynthese	17
4.1.1	Hauptschnitte der Retrosynthese.....	17
4.1.2	Retrosynthese des Westfragments.....	18
4.1.3	Retrosynthese des Ostfragments	19
4.2	Synthese des Westfragments	20
4.2.1	BREIT-Substitution	20
4.2.2	NEGISHI-Kreuzkupplung	21
4.2.3	LEY-Aldolreaktion	24
4.3	Synthese des Ostfragments.....	26
4.3.1	MARSHALL-Reaktion	26
4.3.2	Ansatz 1: ROSKAMP-Homologisierung und EVANS-TISHCHENKO-Reduktion.....	28
4.3.3	Ansatz 2: Aldolreaktionen.....	33
4.3.3.1	NAGAO-Aldolreaktion.....	33

4.3.3.2	Substrat-kontrollierte Aldolprotokolle.....	35
4.3.3.3	DUTHALER-HAFNER-Aldolreaktion	38
4.4	Fragmentkupplung und Makrolactonisierung	40
4.4.1	Eintopf-Protokoll	40
4.4.2	NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion	41
4.4.3	Asymmetrische NHK-Reaktion.....	45
4.5	Finale Schritte.....	47
4.6	Vergleich der NMR-Spektren von Carolacton	51
5	Zusammenfassung und Ausblick	53
5.1	Zusammenfassung.....	53
5.2	Ausblick	55
6	Experimenteller Teil.....	57
6.1	Allgemeine Hinweise	57
6.2	Darstellung der Verbindungen	60
6.2.1	Verbindungen des Westfragments	60
6.2.2	Verbindungen des Ostfragments.....	76
6.2.3	Verbindungen nach der Fragmentkupplung	97
7	Anhang	118
7.1	NMR-Spektren	118
7.2	Gemischtes NMR-Spektrum von Carolacton	144
7.3	UPLC-Spuren und MS/MS-Fragmentierungsspektren	145

1 Abkürzungen und Vorbemerkungen

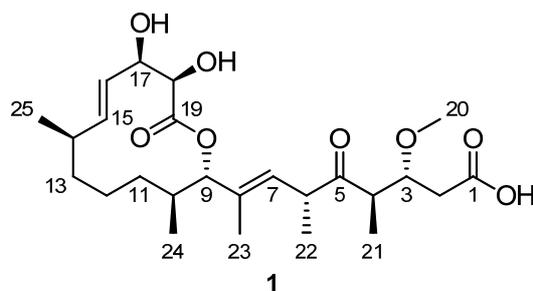
1.1 Abkürzungen

Å	Angström (0.1 nm)
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
BAIB	Bisacetoxyiodbenzol
Bn	Benzyl
<i>brsm</i>	<i>based on recovered starting material</i>
Bu	Butyl
c	Konzentration
cat.	katalytisch
CoA	Coenzym A
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tag
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dppp	1,3 -Bis(diphenylphosphino)propan
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
EE	Essigsäureethylester
ESI	Elektrospray-Ionisation

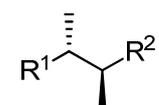
Et	Ethyl
<i>et. al.</i>	<i>et alii</i>
<i>fpt</i>	<i>freeze-pump-thaw</i> (Entgasungstechnik)
g	Gramm
glyme	1,2-Dimethoxyethan
h	Stunde
HMBC	<i>hetero nuclear multiple bond correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	<i>high pressure liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HZI	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
L	Liter
LDA	Lithiumdisopropylamin
Lit.	Literatur (Literaturvergleichsdaten)
LM	Lösungsmittel
M	molar (mol/L)
m	milli
μ	micro
Me	Methyl
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
min	Minute
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
Ms	Methansulfonyl
MTPA	α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i>
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe
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
quant.	quantitativ
R	Rest

R _f	Retentionsfaktor
rac	racemisch
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
t-Bu	<i>tertiär</i> -Butyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEA	Triethylamin
TES	Triethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
Tf	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TIPS	Triisopropylsilyl
UPLC	<i>ultra high performance liquid chromatography</i>
vs	<i>versus</i>
z. B.	zum Beispiel

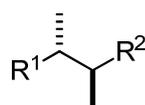
1.2 Vorbemerkungen



Die Nummerierung der Kohlenstoffatome der Moleküle in der Synthese folgt nicht den IUPAC-Regeln, sondern bezieht sich auf die spätere Position im Kohlenstoffrückgrat von Carolacton (**1**).



absolute
Stereochemie



relative
Stereochemie

In Abbildungen und Schemata werden zur Darstellung der absoluten Stereochemie Keile verwendet. Die relative Stereochemie wird durch Balken beschrieben.

2 Einleitung

Naturstoffe sind organische Verbindungen, die aus Pflanzen, Tieren oder Mikroorganismen isoliert werden können. Sie fanden schon früh als Arznei- oder auch Genussmittel Verwendung und sind zur Behandlung bzw. Linderung von Krankheiten unverzichtbar geworden. Einer der ersten therapeutischen Naturstoffe, der auch heute noch in der Schmerztherapie eingesetzt wird, ist das Alkaloid Morphin (**2**) (Abbildung 1). Es wurde 1804 von dem aus Paderborn stammenden Apothekerhilfen F. W. SERTÜRNER aus dem Schlafmohn *Papaver somniferum* in Reinform isoliert.¹ Neben pflanzlichen Wirkstoffen wurden seit den zwanziger Jahren des 19. Jahrhunderts weitere biologisch aktive Verbindungen aus Pilzen und Mikroorganismen wie beispielsweise Bakterien isoliert. Einen Meilenstein bei der Bekämpfung bakterieller Infektionskrankheiten markiert dabei die Entdeckung der Penicillin Antibiotika durch A. FLEMING im Jahre 1928, die aus dem Schimmelpilz *Penicillium* isoliert werden konnten.² Mit ihrer Hilfe konnten bakteriell verursachte Krankheiten wie Lungenentzündungen oder Wundinfektionen erstmals standardmäßig behandelt werden.

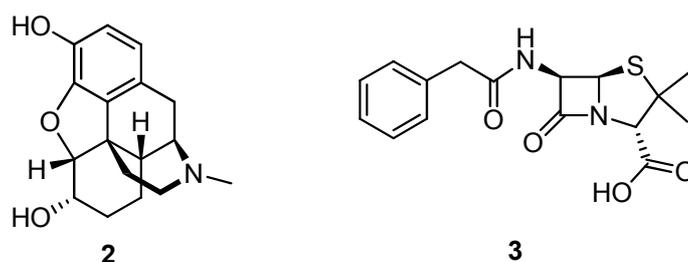


Abbildung 1 Klassische Naturstoffe: Morphin (**2**) und Penicillin G (**3**).

Heutzutage treten auf der Suche nach biologisch aktiven Verbindungen immer wieder Sekundärmetabolite von Mikroorganismen ins Zentrum der Forschung. Einige dieser Sekundärmetabolite werden von den Organismen zur Abwehr von Konkurrenten produziert, um diese entweder im Wachstum zu hemmen oder zu töten. Diese natürlichen Abwehrstoffe weisen häufig pharmazeutisch nutzbare biologische Aktivitäten auf. Ein Beispiel ist Epothilon B (**5**), welches von Myxobakterien produziert wird und dessen Leitstruktur eine der neuen Hoffnungsträger in der Antikrebsforschung darstellt (Abbildung 2).

¹ a) F.W. Sertürner, *Tromdorff's Journal der Pharmacie für Aerzte, Apotheker und Chemisten* **1805**, *13*, 229-235;

b) F.W. Sertürner, *Tromdorff's Journal der Pharmacie für Aerzte, Apotheker und Chemisten* **1806**, *14*, 47-93.

² R. Hare, *The Birth of Penicillin and the Disarming of Microbes*, Allen & Unwin, London, 1970.

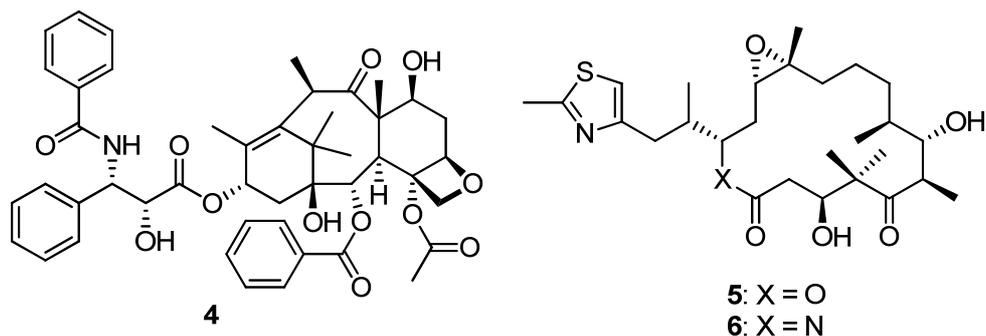


Abbildung 2 Wirkstoffe: Paclitaxel (**4**) und Epothilon B (**5**), und Ixabepilone (**6**).

Neben der Isolierung von Naturstoffen aus Pflanzen bzw. Mikroorganismen ist die Naturstoffsynthese ein wichtiges Werkzeug zur Bereitstellung ausreichender Mengen an Wirkstoffen, wie der Fall von Paclitaxel (**4**) (Taxol®) zeigte. Paclitaxel (**4**) ist ein Mikrotubuli-stabilisierendes Antikrebsmittel, das bei der deutschen Markteinführung 1993 durch BRISTOL-MYERS SQUIBB (BMS) aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen wurde.³ Da der Gehalt an Paclitaxel (**4**) in der Rinde sehr gering ist und den weltweiten Bedarf nicht decken konnte, wurde es seit 1994 semisynthetisch, ausgehend vom besser verfügbaren 10-Deacetylbaechatin III, hergestellt.⁴ Seit 1998 erfolgt die großtechnische Herstellung von Paclitaxel (**4**) jedoch durch Fermentation.⁵ Weiterhin kann die Naturstoffsynthese Derivate von Naturstoffen liefern, welche durch Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR) wichtige Erkenntnisse über den Wirkmechanismus eines Naturstoffs liefern können. Synthetisch hergestellte Naturstoffanaloga können sogar bessere Eigenschaften haben als der Naturstoff selbst. Im Falle des oben erwähnten Epothilon B (**5**) konnte durch eine synthetische einstufige Umwandlung der Lactonfunktion in ein Lactam eine bessere metabolische Stabilität erreicht werden.⁶ Dieses semisynthetische Epothilonanalogon wird seit 2007 unter dem Handelsnamen Ixempra® (**6**) von BMS als Mikrotubuli-stabilisierendes Antikrebsmittel vermarktet. Annähernd die Hälfte der heute verwendeten Wirkstoffe sind Naturstoffe oder sind an deren Leitstruktur angelehnte Derivate.⁷

In der vorliegenden Arbeit wird unter Verwendung moderner Synthesemethoden eine Totalsynthese eines biologisch aktiven Naturstoffs beschrieben, die durch ihren modularen Aufbau einen einfachen Zugang zu Derivaten für weiterführende SAR Studien ermöglichen soll.

³ M. C. Wani, H. L. Taylor, M. W. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.

⁴ K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38-67; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 15-44.

⁵ J. Zhong, *J. Biosci. Bioeng.* **2002**, *94*, 591-599.

⁶ Borzilleri *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8890-8897.

⁷ D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.

2.1 Myxobakterien

Myxobakterien haben in den letzten 20 Jahren aufgrund der Produktion biologisch aktiver Sekundärmetabolite immer wieder das Interesse der Wirkstoffforschung geweckt. Sie sind GRAM-negative, stäbchenförmige und strikt aerob lebende Bodenbakterien. Sie kommen in Erdböden verschiedenster Klimazonen vor, die reich an organischem Material wie z. B. verrotteten Pflanzen oder Tieren sind. Weiterhin können sie in Exkrementen oder auf Pflanzen gefunden werden.⁸ Myxobakterien bewegen sich aktiv durch Gleiten oder Kriechen fort, was eine schnelle Ausbreitung auf geeigneten Oberflächen zur Folge hat. Sie besitzen die größten je sequenzierten Genome aller Bakterien.⁹ Eine Besonderheit der Myxobakterien ist ihr multizelluläres kooperatives Sozialverhalten, das unter Bakterien einzigartig ist. Ihr komplexes Sozialverhalten kann durch ihre Nahrungsbedürfnisse erklärt werden. Auf Nahrungssuche bewegen sich Myxobakterien über eine Oberfläche in geordneten Schwärmen. Diese Schwarmbildung gewährleistet eine ausreichend hohe Konzentration an extrazellulären Verdauungsenzymen, welche andere Organismen oder Biopolymere wie Proteine oder Polysaccharide für eine gemeinschaftliche Ernährung zersetzen. Bei Nahrungsknappheit gleiten die Myxobakterien individuell zu Aggregaten zusammen und bilden multizelluläre Fruchtkörper aus, die komplexe, baumartige Gestalten annehmen und oft sogar mit bloßem Auge ausgemacht werden können (Abbildung 3).¹⁰ In den Fruchtkörpern differenzieren sich einige Zellen zu Myxosporen, die im Gegensatz zu ihren vegetativen Zellvorläufern vor Austrocknung und Hitze geschützt sind und einen ruhenden Metabolismus haben. Bei erneuter Nährstoffverfügbarkeit keimen die Myxosporen aus und bilden einen neuen Schwarm von Myxobakterien, der imstande ist die Gemeinschaft zu ernähren.

⁸ W. David, *Microbiol. Rev.* **2000**, *24*, 403-427.

⁹ S. Schneiker *et al.*, *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 1281-1289.

¹⁰ H. Reichenbach, *J. Industr. Microbiol. Biotech.* **2001**, *27*, 149-156.

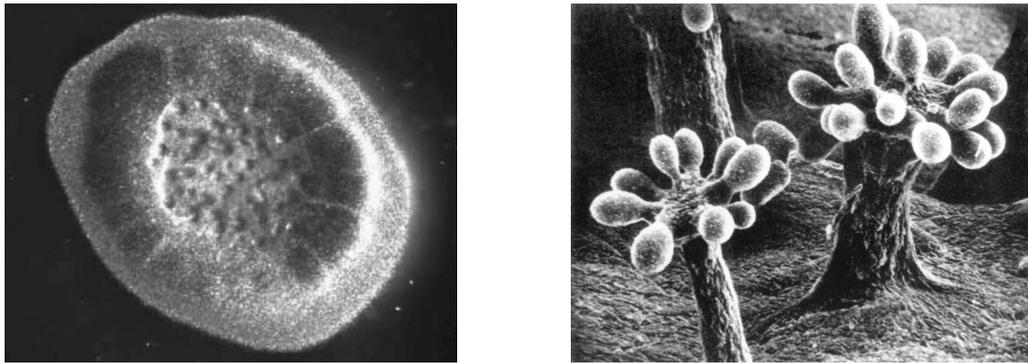


Abbildung 3: Fruchtkörper der Myxobakterien *Sorangium cellulosum* und *Chondromyces crocatus*.¹¹

Obwohl bekannt ist, dass Myxobakterien Sekundärmetabolite vermehrt im Stadium der Fruchtkörperbildung produzieren, ist wenig über deren genaue Funktion bekannt. Es wird aber vermutet, dass sie in der Abwehr und bei der Regulation bestimmter zellulärer Vorgänge eine wichtige Rolle spielen, da oft sowohl Agonisten als auch Antagonisten produziert werden.¹² Die Gattung *Sorangium* sticht bei der Produktion von Sekundärmetaboliten besonders hervor, da annähernd die Hälfte aller isolierten Sekundärmetabolite aus dieser Gattung stammt. Die Mehrheit der bis heute analysierten Sekundärmetabolite von Myxobakterien sind reine Polyketide, nicht-ribosomale Peptide oder Hybride dieser beiden Strukturtypen.¹³ *Sorangium cellulosum* produziert einige dieser hochfunktionalisierten Sekundärmetabolite mit Hybridstruktur, die unterschiedlichste biologische Aktivitäten aufweisen. Zur Verdeutlichung seien hier exemplarisch das Mikrotubuli stabilisierende Epothilon B (**5**) (Abbildung 2), das antibiotisch wirkende Thuggacin A (**7**) oder auch das antimykotisch wirkende Chivosazol A (**8**) erwähnt (Abbildung 4).

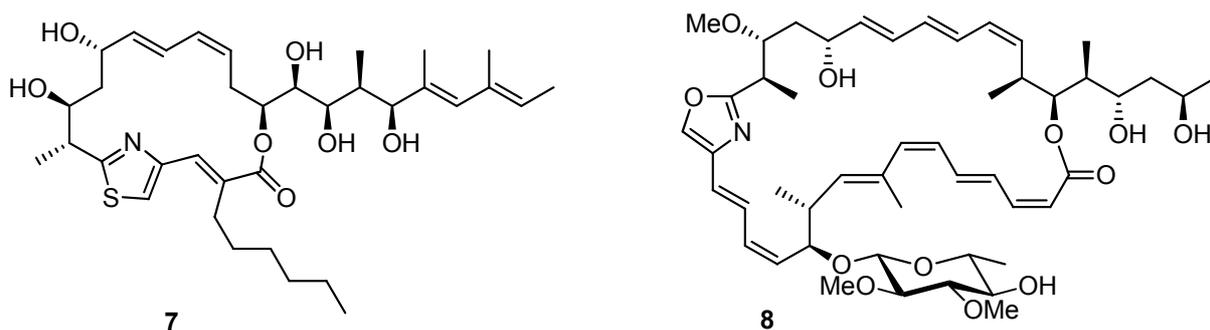


Abbildung 4 Sekundärmetabolite von *Sorangium cellulosum*: Thuggacin A (**7**) und Chivosazol A (**8**).

¹¹ Abbildungen entnommen aus: a) K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233-253; b) J. H. Andrews, *Annu. Rev. Microbiol.* **1998**, *52*, 105-26.

¹² a) H. J. Reichenbach, *Industr. Microbil. Biotech.* **2001**, *27*, 149-156; b) T. Brodmann, N. Díaz Gómez, M. Kalesse, *Nachr. Chem.* **2010**, *58*, 131-136.

¹³ a) K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233-253; b) S. C. Wenzel, R. Müller, *Mol. BioSyst.* **2009**, *5*, 567-574.

Neben diesen bekannten Vertretern ist auch das in der vorliegenden Arbeit behandelte Carolacton, das eine reine Polyketidstruktur besitzt, ein Sekundärmetabolit von *Sorangium cellulosum*.

2.2 Carolacton

Auf der Suche nach neuen Antibiotika aus Myxobakterien wurde Carolacton (**1**) 1998 im Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig aufgrund dessen Aktivität gegen eine Membran geschädigte Variante von *Escherichia coli* (Stamm *tolC*) entdeckt (Abbildung 5).¹⁴ Die Isolierung von Carolacton gelang aus einer Fermentation des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* Stamm So ce960 am HZI mit einer Ausbeute von 2.75 mg/L.¹⁵

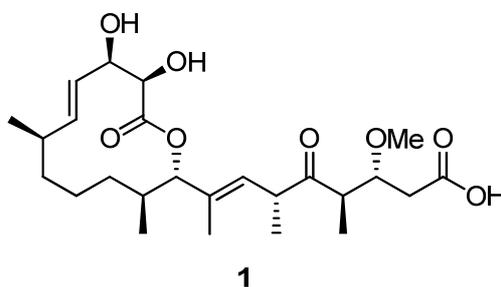


Abbildung 5 Carolacton (**1**), Sekundärmetabolit des Myxobakteriums *S. cellulosum*.

Carolacton (**1**) zeichnet sich durch ein polyketidisches Kohlenstoffgerüst aus, welches acht stereogene Zentren enthält und einen 12-gliedrigen Makrozyklus bildet. Weiterhin befindet sich eine 1,2-Diol Einheit, die eine *trans*-Orientierung in der offenkettigen Form besitzt, sowie zwei (*E*)-konfigurierte Doppelbindungen und eine doppelt α -chirale Ketofunktion in der Molekülstruktur.

Die planare Struktur von Carolacton (**1**) wurde im Juni 2002 von dem japanischen Nahrungsmittel- und Pharmaunternehmen AJINOMOTO Co. patentiert.¹⁶

2.2.1 Strukturaufklärung

Die Strukturaufklärung begann mit der massenspektrometrischen Untersuchung von Carolacton (**1**), die die Summenformel $C_{25}H_{40}O_8$ hervorbrachte.¹⁵ Aus den IR- und ^{13}C -NMR-Spektren konnte das Vorhandensein einer Ester-/Lactonfunktion und einer Ketogruppe abgeleitet werden. Durch verschiedene Korrelationsmethoden der NMR-Spektroskopie (1H - 1H -COSY, HMQC, HMBC, NOESY) konnte die Konstitution von Carolacton (**1**) bestimmt werden.

¹⁴ G. Höfle, *Scientific Annual Report of the GBF* (Ed.: H.-J. Walsdorff), **1998**, p. 101.

¹⁵ 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.

¹⁶ M. Hara, T. Iizuka, R. Fudou, S. Yamanaka, M. Ojika, Y. Suzuki, Y. Sakakami, WO/2002/099113, **2002** [AN 138:13531 CA].

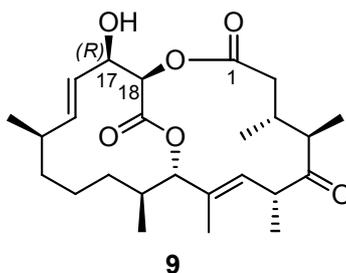
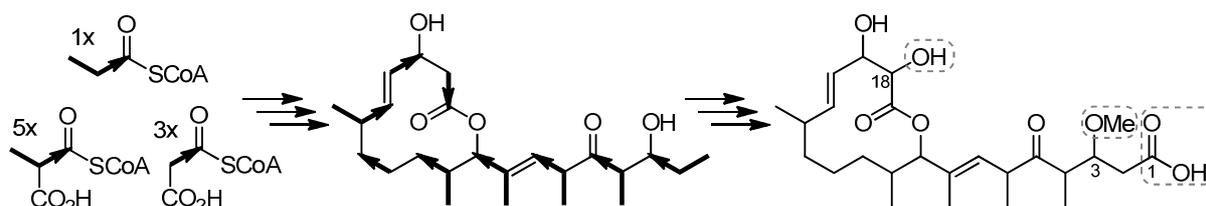


Abbildung 6 Bicyklus-Derivat **9** von Carolacton (**1**).

Die absolute Konfiguration konnte über die Analyse von Derivat **9** aufgeklärt werden (Abbildung 6). Nach der selektiven Makrolactonisierung der Carboxylgruppe an C1 mit der Hydroxylgruppe an C18, konnte durch die MOSHER-Veresterung der verbliebenen Hydroxylfunktion an C17 die absolute Stereochemie dieses Zentrums als (*R*)-konfiguriert bestimmt werden.¹⁷ Aufgrund der eingeschränkten Konformation des Bicyklus **9** konnten NMR-Messungen entscheidende Informationen für die Strukturaufklärung liefern. Über die winkelabhängigen Kopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum sowie über abstandsabhängige Signale in einem NOESY-Spektrum konnte durch logische Permutation von Substituenten über *Molecular Modelling* Kraftfeldberechnungen ein favorisiertes Isomer ausgemacht werden. Der Vergleich mit einer Röntgenstrukturanalyse eines erst später verfügbaren Einkristalls von Carolacton (**1**) lieferte endgültige Gewissheit über die Struktur.

2.2.2 Biosynthese

Dem Strukturmuster nach zu urteilen, ist Carolacton (**1**) ein reines Polyketid. Zur Biosynthese von Carolacton (**1**) sind zurzeit noch keine Informationen verfügbar. Sie sollte aber, wie bei Myxobakterien üblich, über Polyketidsynthasen (PKS) verlaufen.¹⁸



Schema 1 Formulierung einer möglichen Biosynthese von Carolacton (**1**).

Bei der Analyse der Struktur lässt sich eine mögliche Biosynthese formulieren (Schema 1). Das Grundgerüst von Carolacton (**1**) kann mit einer Propionyl-CoA Startereinheit und Verlängerungs-

¹⁷ a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732-3738; b) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549; c) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kikasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4094.

¹⁸ E. S. Sattely, M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 757-793.

schritten mit drei Malonyl-CoA- und fünf Methylmalonyl-CoA-Einheiten aufgebaut werden. Oxidationen an C1 und C18 sowie Methylierung der Hydroxylfunktion an C3 würden den Naturstoff komplettieren. Alternativ könnte die Hydroxylfunktion an C18 auch durch eine ungewöhnliche Hydroxylmalonyl-CoA-Verlängerungseinheit eingeführt werden.¹⁹ Außergewöhnlich an dem Kohlenstoffgerüst ist, dass beide Enden C1 und C19 zur Carbonsäure oxidiert vorliegen, was selten in Polyketiden auftritt.²⁰

2.2.3 Biologische Aktivität

Carolacton (**1**) wurde nach der Isolierung gegen eine Reihe von Organismen getestet (Tabelle 1). Es zeigte sich eine gute antibiotische Wirkung gegen das Bakterium *E. coli* Stamm tolC (#4), welches per Mutation in der äußeren Membran anfälliger gegen Antibiotika ist als der *E. coli* Wildtyp (#3). Neben dieser antibiotischen Wirkung konnte eine schwach fungizide Wirkung gegen *Aspergillus niger*, *Pythium debaryanum* und *Sclerotinia sclerotiorum* festgestellt werden (#5-7). Weiterhin zeigte Carolacton (**1**) keine Cytotoxizität gegenüber der Maus-Fibroblasten-Zelllinie L929.²¹

Tabelle 1 Biologische Aktivitäten von Carolacton (**1**).¹⁵

#	Organismus	MHK / (µg/mL)
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	>40
2	<i>Micrococcus luteus</i>	>40
3	<i>Escherichia coli</i> , W	>40
4	<i>Escherichia coli</i> tolC	0.06
5	<i>Aspergillus niger</i>	20
6	<i>Pythium debaryanum</i>	16
7	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	20
8	<i>Mucor hiemalis</i>	>40
9	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	>40
10	<i>Rhodotorula glutinis</i>	>40

In einem zweiten Screening wurde eine einzigartige biologische Eigenschaft aufgedeckt. Carolacton (**1**) inhibiert das Zellwachstum in Biofilmen des Karies- und Endocarditis assoziierten Bakteriums *Streptococcus mutans* schon in nanomolaren Konzentrationen sehr effektiv. Die Schädigung in diesen

¹⁹ C. Hertweck, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4782-4811; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688-4716.

²⁰ B. Rohm, K. Scherlach, C. Hertweck, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 1520-1522.

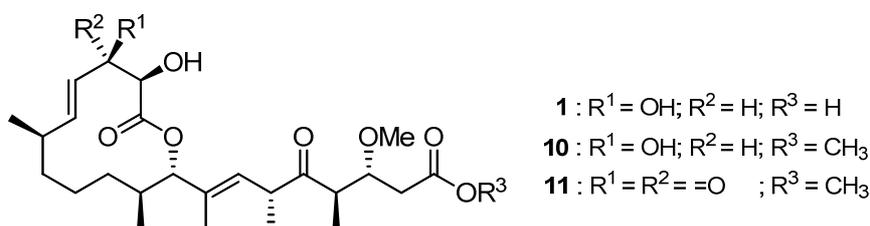
²¹ a) B. Kunze, I. Wagner-Döbler, H. Irschik, H. Steinmetz (HZI) WO 2009/030773 A1, **2009**; b) B. Kunze, M. Reck, A. Dötsch, A. Lemme, D. Schummer, H. Irschik, H. Steinmetz, I. Wagner-Döbler, *BMC Microbiology* **2010**, *10*, 199.

Biofilmen beträgt bei einer Carolacton Konzentration von 10 nM schon 35% und bei einer Konzentration zwischen 53 nM bis 53 mM konstante 60% unter anaeroben Bedingungen.²¹ Die Brisanz von Biofilmen sowie der vermutete Wirkmechanismus von Carolacton (**1**) soll in Kapitel 2.3 erläutert werden.

2.2.4 Biologische Aktivität natürlicher Derivate

Die bei den Arbeiten zur Strukturaufklärung von Carolacton (**1**) angefallenen Derivate²² **10** und **11** wurden auf ihre biologische Aktivität hin untersucht (Tabelle 2).

Tabelle 2 Biologische Aktivitäten der Carolacton-Derivate **10** und **11**.²³



#	Organismus	MHK / (µg/mL)		
		1	10	11
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	>40	>40	>40
2	<i>Escherichia coli</i> , W	>40	>40	>40
3	<i>Escherichia coli</i> tolC	0.06	20	40
4	<i>Micrococcus luteus</i>	>40	>40	20
5	<i>Nocardia corallina</i>	>40	10	5

Das durch Methylierung der Carboxylfunktion von Carolacton (**1**) erhaltene Derivat **10** zeigt eine stark verminderte biologische Aktivität gegenüber *E. coli* tolC (#3). Im Gegensatz zu Carolacton (**1**) wirkt sowohl das Methylester-Derivat **10** als auch das Diketo-Derivat **11** inhibierend gegenüber dem Bakterium *Nocardia corallina* (#5). Diese Derivate zeigen, dass sich schon kleine strukturelle Änderungen stark auf die biologischen Eigenschaften auswirken können.

2.3 Biofilme

Biofilme sind Oberflächen assoziierte sessile Gemeinschaften von Mikroorganismen, die sich in einer eigenproduzierten, extrazellulären Polymermatrix vermehren. Diese mechanisch stabile und schützende Umwelt erhöht die Toleranz der Bakterien gegenüber extremen pH-Werten oder Temperaturbedingungen. Innerhalb der Biofilmmatrix herrschen optimale Bedingungen für

²² Thomas Schmidt, *Diplomarbeit*, Leibniz Universität Hannover, Hannover **2009**.

²³ Die biologischen Tests wurden **2008** von Dr. Herbert Irschik am HZI in Braunschweig durchgeführt.

Nahrungsbeschaffung und Zell-Zell-Interaktionen. Nahezu alle Bakterienarten sind imstande Biofilme auszubilden.²⁴ Bakterielle Biofilme haben sich zu einem großen Problem bei klinischen Behandlungen entwickelt,²⁵ da sie gegen die Körperabwehr gewappnet und an sich resistent gegenüber antimikrobiellen Substanzen sind, unabhängig davon, ob sie auf natürlichen Geweben oder auf medizinischer Ausrüstung und Implantaten wachsen. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Resistenz von Bakterien in Biofilmen gegenüber Antibiotika etwa 1000fach höher ist als die von Bakterien in planktonischer Form.²⁶

Die Bildung eines Biofilms erfordert eine Zell-Zell-Kommunikation zwischen den Bakterien. In einem Kommunikationsprozess, der *Quorum sensing* genannt wird, suchen Bakterien ihre Umgebung nach anderen Bakterien ab, indem sie auf Signalmoleküle antworten und diese auch selbst produzieren. Die Signalmoleküle werden *Autoinducer* genannt. Die Konzentration der *Autoinducer* ist proportional zur Anzahl der Bakterien in der Umgebung. Ist eine bestimmte Konzentrationsschwelle an *Autoinducern* erreicht, verändern die Bakterien koordiniert die Genexpression, um Substanzen für eine Biofilmmatrix zu bilden. Neben der Biofilmbildung können auch andere phänotypische Eigenschaften, wie Virulenzfaktoren oder Sporulation, durch *Quorum sensing* gesteuert werden. Die Biofilmmatrix besteht typischerweise aus extrazellulären Polysacchariden (EPS) und kann auch Proteine und DNA enthalten. Die genaue Zusammensetzung variiert stark zwischen den Bakterienarten und den Umweltbedingungen. Während des Prozesses der Biofilmbildung zeigen die Bakterien phänotypische Unterschiede zu ihren planktonischen Vorläufern. Ein gereifter Biofilm hat häufig eine dreidimensionale Struktur, die mit Kanälen und Hohlräumen durchzogen ist, um eine maximale Nährstoffadsorption und Abfallentsorgung zu gewährleisten. Antimikrobielle Substanzen können die netzartige Struktur der EPS Matrix nicht komplett durchdringen oder werden durch den Kontakt mit resistenten Zellen geblockt. Biofilme beherbergen eine heterogene Population an Bakterienzellen, die verschiedene metabolische Eigenschaften aufweisen. Zellen, die tief im Biofilm eingeschlossen sind, wachsen langsamer als solche, die sich nahe an der Oberfläche der Gemeinschaft befinden, infolge einer schlechteren Nährstoff- und Sauerstoffversorgung. Durch die reduzierte metabolische Aktivität sind diese Zellen häufig unempfindlicher gegenüber antibiotisch wirksamen Substanzen.²⁷

²⁴ J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 343-369.

²⁵ a) M. R. Parsek, P. K. Singh, *Annu. Rev. Microbiol.* **2003**, *57*, 677-701; b) R. M. Donlan, J. W. Costerton, *Clin. Microbiol. Rev.* **2002**, *15*, 167-193.

²⁶ a) L. Hall-Stoodley, J.W. Costerton, P. Stoodley, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 95-107; b) P. S. Stewart, J. W. Costerton, *Lancet* **2001**, *358*, 135-138.

²⁷ J. J. Richards, C. Melander, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2287-2294.

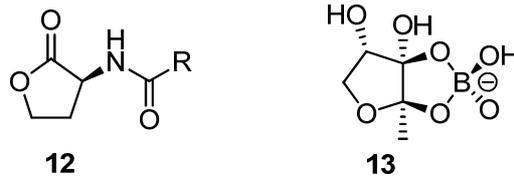


Abbildung 7 *Autoinducer* für Zell-Zell-Kommunikation.

Aus chemischer Sicht verwenden die meisten GRAM-negativen Bakterien *N*-Acyl-L-homoserinlactone (AHL) **12** mit spezifischen Acylseitenketten als *Autoinducer* für die Zell-Zell-Kommunikation; im Gegensatz dazu benutzen GRAM-positive Bakterien typischerweise modifizierte Oligopeptide (*autoinducing polypeptides*; AIP). Neben diesen artspezifischen *Autoinducern* ist ein zyklischer Furanosyl-borat-diester **13** bekannt, der zur Kommunikation zwischen Bakterienarten dient (Abbildung 7).²⁸ Ein vielversprechender Ansatz um Biofilme zu behandeln, liegt darin das *Autoinducer* basierte Kommunikationssystem zu stören. Dieser Ansatz wird *Quorum quenching* genannt. Ziel ist es nicht, das Bakterium zu töten oder das Wachstum zu hemmen, sondern die Expression von spezifischen Funktionen, wie z.B. Pathogenität, zu unterdrücken, die durch *Quorum sensing* gesteuert werden. Diese Strategie hat den Vorteil, dass der Selektionsdruck auf Bakterien im Gegensatz zu antibiotischer Behandlung gemindert wird und so weniger Resistenzen auftreten sollten.²⁹

2.3.1 Schädigung von *Streptococcus mutans* Biofilmen

In Studien konnte gezeigt werden das Carolacton (**1**) Biofilme des Bakterium *Streptococcus mutans* schädigt.^{21,33} *S. mutans* ist ein GRAM-positives, fakultativ anaerobes Bakterium, das im menschlichen Zahnbelag (Plaque) vorkommt. Der Zahnbelag ist eine komplexe Biofilmgemeinschaft, welche aus über 500 Mikroorganismen besteht.³⁰ *S. mutans* wird als ein Hauptpathogen für Zahnkaries angesehen, da es im Zuge eines fermentativen Energiestoffwechsels Kohlenhydrate zu organischen Säuren abbaut, die den pH Wert auf ca. pH = 3-4 abfallen lassen.³¹ Diese Senkung des pH Werts hat eine Demineralisierung des Zahnschmelzes zur Folge, die zu Zahnkaries führen kann. Aufgrund der hohen Säuretoleranz, der Fähigkeit Biofilme und Bacterocine zu bilden, kann sich *S. mutans* in seiner ökologischen Nische behaupten.³²

²⁸ M. E. Taga, B. L. Bassler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 14549-14554.

²⁹ S. Uroz, Y. Dessaux, P. Oger, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 205-216.

³⁰ B. J. Paster, S. K. Boches, J. A. Galvin, R. E. Ericson, C. N. Lau, V. A. Levanos, A. Sahasrabuthe, F. E. Dewhirst, *J. Bacteriol.* **2001**, *183*, 3770-3783.

³¹ Ajdić *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 14434-14439.

³² W. J. Loesche, *Microbiol. Rev.* 1986, **50**, 353-380.

Ähnlich zu anderen GRAM-positiven Bakterien findet die Kommunikation mit der Umwelt in *S. mutans* hauptsächlich durch Zweikomponentensysteme (*two-component signal transduction system*, TCS) und durch Serin/Threonin-Proteinkinasen (STPK) statt. Diese beiden Signaltransduktionssysteme bestehen im Allgemeinen aus einem Sensorprotein (Kinase), das sich in der Zellmembran befindet und einem Regulationsprotein, welches sich im Zytoplasma befindet. Bei einem Signal aus der Umwelt wird das Sensorprotein zuerst autophosphoryliert und transferiert dann die Phosphatgruppe auf das Regulationsprotein, das die Transkription von Genen auslöst oder hemmt.

In einer Studie in der alle lebensfähigen Signalsystem-*knock-out*-Mutanten von *S. mutans* untersucht wurden, die eine STPK- und 13 TCS-Mutanten umfasste, war nur die *pknB* Deletionsmutante unempfindlich gegenüber der Behandlung mit Carolacton (**1**). Das deutet darauf hin, dass die Störung der Serin/Threonin-Proteinkinase PknB durch Carolacton (**1**) die beobachtete Membranschädigung bewirkt.³³ Die Kinase PknB reguliert die Bacteriocinproduktion, die Kompetenzentwicklung sowie den Zellwandmetabolismus in *S. mutans* und spielt wahrscheinlich auch eine indirekte Rolle bei der Aufrechterhaltung der Zellmembran und Zellwandintegrität.³⁴

Um in dem sauren Milieu während des Biofilmwachstums zu überleben, hat *S. mutans* u. a. interne pH regulierenden Mechanismen, wie F_0F_1 -ATPase Protonenpumpen. Weiterhin kann es seine Membran entsprechend verändern, indem vermehrt langkettigen, einfach-ungesättigten Fettsäuren in die Membran integriert werden, sodass sie für Protonen undurchlässiger wird.^{35,36}

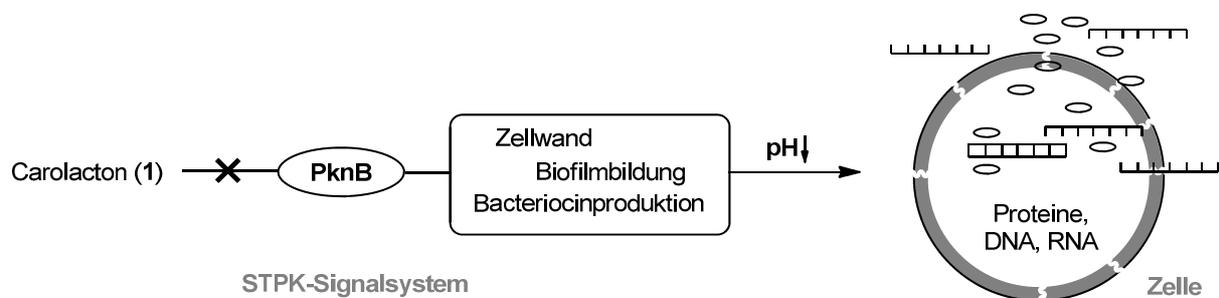


Abbildung 8 Vereinfachtes Modell der postulierten Wirkungsweise von Carolacton (**1**).

Für die Wirkungsweise von Carolacton (**1**) wird postuliert, dass es in die Signaltransduktion der Serin/Threonin-Proteinkinase PknB eingreift (Abbildung 8). PknB scheint eine essentielle Rolle bei der Modifizierung der Zellmembran bei niedrigem pH-Wert zu spielen. Fällt der pH Wert nun durch das

³³ M. Reck, K. Rutz, B. Kunze, J. Tomasch, S. K. Sarapaneni, S. Schulz, I. Wagner-Döbler, *J. Bacteriol.* **2011**, *193*, 5692-5706.

³⁴ L. D. Banu, G. Conrads, H. Rehrauer, H. Hussain, W. Allan, J. R. v. d. Ploeg, *Infect. Immun.* 2010, **78**, 2209-2220.

³⁵ D. Senadheera *et al.*, *J. Bacteriol.* **2009**, *191*, 6415-6424.

³⁶ E. M. Fozo, R. G. Quivey Jr., *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 4152-4158.

Wachstum der Zellen ab, entsteht bei einer Behandlung durch Carolacton (**1**) eine Schwächung der modifizierten Zellmembran. Durch diese Schwächung kann die Zellwand dem interzellulären Turgordruck nicht mehr standhalten und platzt. Der Zellwandschaden hat den Austritt von zytoplasmischen Inhalt, wie DNA und Proteinen, und schließlich den Zelltod zur Folge. Interessanterweise zeigten auch planktonische Kulturen von *S. mutans* den gleichen Grad an Schädigung wie Biofilm-assoziierte Zellen unter sonst gleichen Bedingungen.³³

3 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Es soll ein synthetischer Zugang zu Carolacton (**1**) entwickelt werden. In Anbetracht der außergewöhnlichen biologischen Aktivität von Carolacton (**1**) soll die Syntheseroute modular und konvergent aufgebaut werden. Eine solche Syntheseroute kann einen einfachen Zugang zu Naturstoffderivaten ermöglichen, um wichtige Erkenntnisse über Struktur-Aktivitätsbeziehungen zu erhalten.

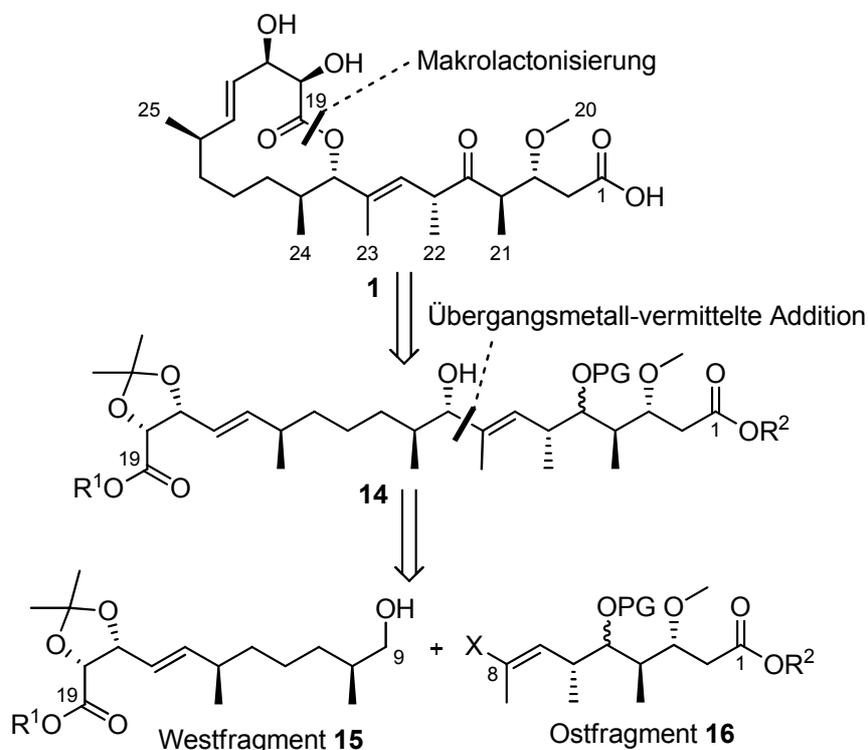
4 Totalsynthese von Carolacton

4.1 Retrosynthese

Im Folgenden sollen die retrosynthetischen Überlegungen zur Totalsynthese von Carolacton (**1**) vorgestellt werden.

4.1.1 Hauptschnitte der Retrosynthese

Um die Synthese konvergent zu gestalten, wurde Carolacton (**1**) durch zwei retrosynthetische Schnitte in ähnlich komplexe Fragmente geteilt (Schema 2). Durch Derivatisierung von nur einem Fragment wäre so ein einfacher Zugang zu Naturstoffderivaten möglich, ohne die komplette Syntheseroute neugestalten zu müssen.



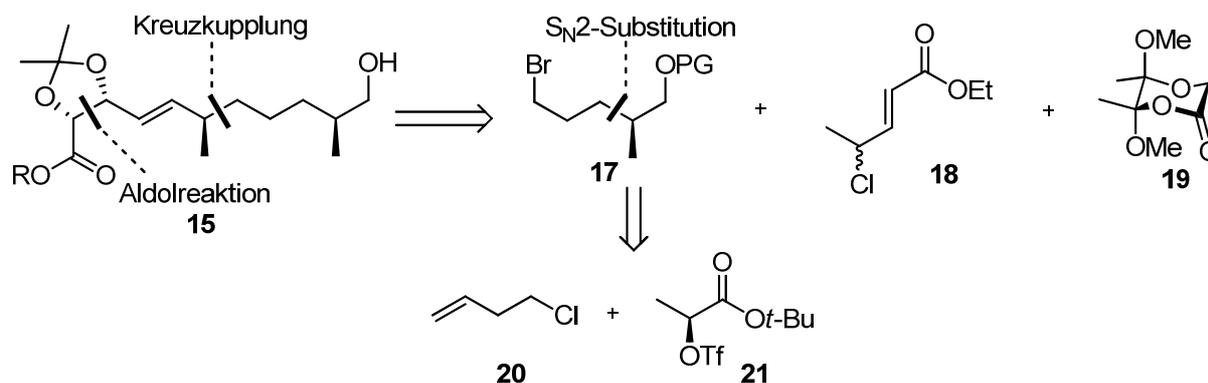
Schema 2 Retrosynthetische Hauptschnitte; R¹, R² = Alkyl und R¹ ≠ R², PG = Schutzgruppe, X = I, Br.

Die Kupplung der Fragmente soll durch eine Übergangsmetall-vermittelte Addition des Vinylhalogenids **16** an den korrespondierenden Aldehyd von Alkohol **15** geschehen. Die Kupplung soll vorzugsweise asymmetrisch erfolgen, um in diesem Schritt das letzte Stereozentrum an C9 aufzubauen. Die beiden Enden (R¹ und R²) des linearen Vorläufers **14** sollen als orthogonal manipulierbare Esterfunktionen vorliegen, um selektiv Entschützen zu können und in späten Reaktionsstufen nicht mehr die Oxidationstufe an C1 oder C19 ändern zu müssen. Durch eine Makrolactonisierung der freien Carbonsäurefunktion an C19 mit der Alkoholfunktion an C9 soll der

12-gliedrige Zyklus aufgebaut werden. Nach Entfernung der Schutzgruppen und Oxidation an C5 soll die Totalsynthese von Carolacton (**1**) abgeschlossen werden.

4.1.2 Retrosynthese des Westfragments

Das Westfragment **15** lässt sich durch drei retrosynthetische Schnitte auf die Bausteine **18-21** zurückführen (Schema 3).

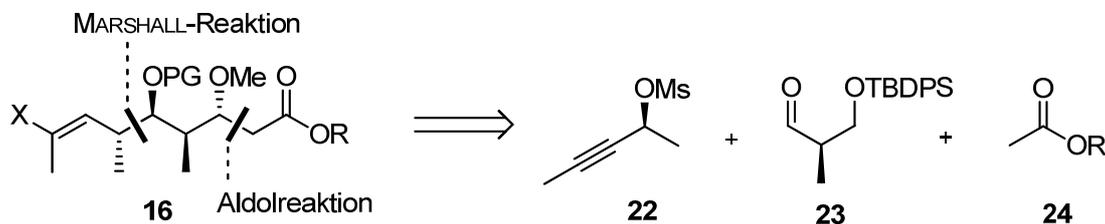


Schema 3 Retrosynthese des Westfragments **15**; PG = TIPS, TBS.

Zunächst soll das Triflat **21**, welches aus handelsüblicher L-Milchsäure synthetisiert werden kann, mit einer aus Homoallylchlorid **20** gebildeten GRIGNARD-Verbindung in einer S_N2 -artigen Substitutionsreaktion alkyliert und in das Bromid **17** überführt werden. Das Bromid **17** soll in einer asymmetrischen Kreuzkupplung mit dem racemischen allylischen Chlorid **18** umgesetzt werden. Nach der Reduktion der Esterfunktion zum Aldehyd soll in einer diastereoselektiven Aldolreaktion mit dem chiralen Butan-2,3-diacetal **19** das Grundgerüst des Fragments erhalten werden. Die Hydrolyse der Acetalfunktion und die darauffolgende Acetonid-Schützung des entstehenden Diols sollten das Westfragment **15** komplettieren.

4.1.3 Retrosynthese des Ostfragments

Das Ostfragment kann mit zwei retrosynthetischen Schnitten in die Bausteine **22-24** unterteilt werden.



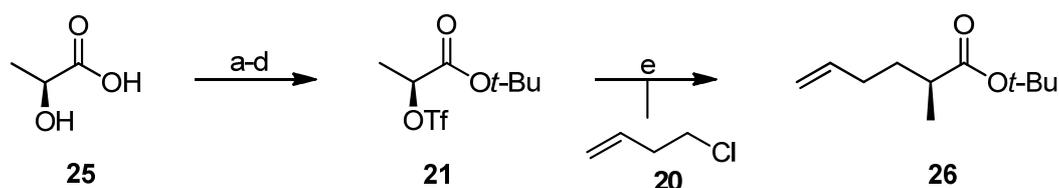
Schema 4 Retrosynthese des Ostfragments **16**; R = Alkyl.

In einer MARSHALL-Reaktion soll das chirale propargyliche Mesylat **22** mit dem Aldehyd **23** zusammengeführt werden, um die ersten drei Stereozentren zu generieren, von denen im finalen Molekül aber nur zwei benötigt werden. Idealerweise könnte sich das eigentlich überflüssige Stereozentrum an C5 für eine Stereoinduktion in einer Aldolreaktion als nützlich erweisen. Der Aldehyd **23** kann aus dem ROCHE-Ester hergestellt werden. An diese Reaktion soll sich eine diastereoselektive Aldolreaktion mit einem Acetatbaustein **24** anschließen, um das letzte Stereozentrum des Fragments aufzubauen. Nach Methylierung der Hydroxylfunktion und Überführung der Propargyleinheit in das Vinylhalogenid sollte das Ostfragment **16** für die Fragmentkupplung zur Verfügung stehen.

4.2 Synthese des Westfragments

4.2.1 BREIT-Substitution

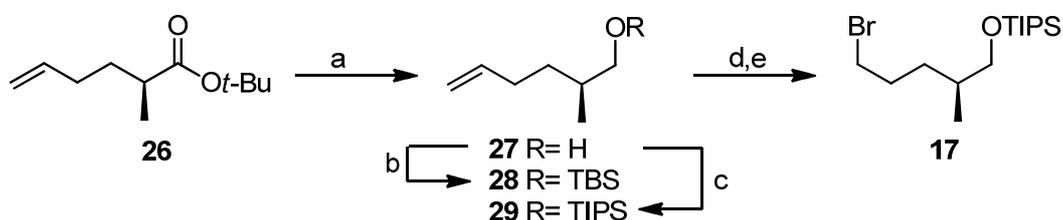
Die Synthese des Westfragments begann ausgehend von L-Milchsäure (**25**), die nach einem bekannten Protokoll³⁷ im Multigrammaßstab (>30 g) in das Triflat **21** überführt werden konnte (Schema 5). Ester **26** wurde in einer Zink-katalysierten S_N2-artigen Reaktion nach BREIT *et al.*³⁷ von Triflat **21** und der korrespondierenden GRIGNARD-Verbindung aus Homoallylchlorid **20** unter vollständiger Inversion in sehr guter Ausbeute erhalten.



Schema 5 BREIT-Substitution; Bedingungen: a) Acetylchlorid, AcOH, RT, 16 h, 59 %; b) *tert*-BuOH, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 16 h, 80 %; c) K₂CO₃, MeOH/H₂O, RT, 1 h, 86 %; d) Tf₂O, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 2.5 h, 93 %; e) i. C, Mg, Et₂O, Rückfluss, 1 h; ii. ZnCl₂, THF, -10 °C, 16 h, 95 %.

Für den Mechanismus wird postuliert, dass die GRIGNARD-Verbindung zunächst durch Zink(II)chlorid transmetalliert wird. Die Triflatgruppe von Ester **21** wird durch die frei werdenden Magnesiumionen aktiviert und durch die Organozinkverbindung unter Inversion substituiert. Magnesium scheint als Lewis-Säure eine wichtige Rolle zu spielen, da erwünschte Produkte laut Literatur nicht durch Transmetallierung von Lithiumorganen erhalten werden können.^{37,38}

Durch Reduktion von Ester **26** wurde der flüchtige Alkohol **27** erhalten, der sofort weiter umgesetzt wurde. Der *ee* von Alkohol **27** wurde durch Veresterung mit (*S*)-MTPA-Chlorid und anschließender ¹H-NMR-Analyse auf >95 % bestimmt, da das ¹H-NMR-Spektrum nur eine Verbindung zeigte.



Schema 6 Herstellung von Alkylbromid **17**; Bedingungen: a) i. LiAlH₄, Et₂O, 1.5 h, RT, *ee* >95 %; b) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, RT, 16 h, 78 % über 2 Stufen; c) TIPSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, RT, 16 h, 90 % über 2 Stufen; d) i. O₃, MeOH/CH₂Cl₂, -78 °C, 25 min; ii. NaBH₄, -78 °C - RT, 2.5 h, 94 %; e) PPh₃, CBr₄, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, RT, 14 h, 93 %.

³⁷ C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5531-5535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451-5455.

³⁸ G. J. Brand, C. Studte, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *20*, 4668-4670.

Alkohol **27** wurde zunächst als TBS-Ether **28** geschützt. Nach Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung war es nicht möglich, den entstandenen Alkohol per APPEL-Reaktion in das korrespondierende Bromid zu überführen. Daraufhin wurde Alkohol **27** mit der nächststabileren Silylschutzgruppe TIPS versehen. TIPS-Ether **29** konnte problemlos in Bromid **17** überführt werden. Die weitaus stabilere TBDPS-Schutzgruppe wurde nicht in Betracht gezogen, da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass die aromatischen Substituenten des Siliciums bei der folgenden Kreuzkupplung mit dem Pybox-Liganden **30** in Wechselwirkung treten könnten.

4.2.2 NEGISHI-Kreuzkupplung

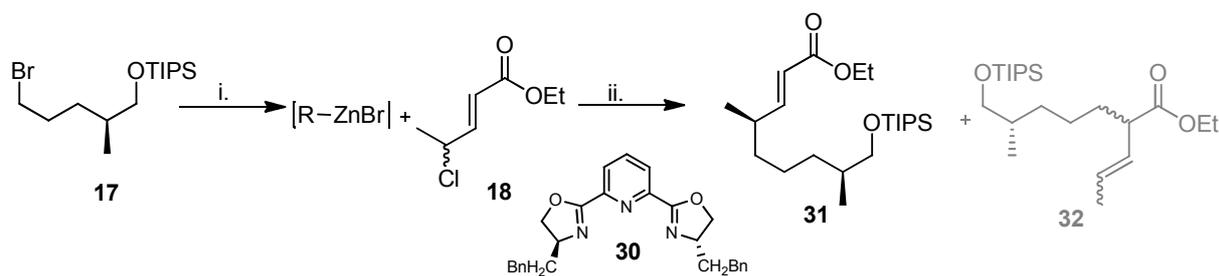
Das Alkylbromid **17** wurde *in situ* in das korrespondierende Zinkorganyl überführt. Dieses wurde einem Protokoll von Fu *et al.*³⁹ folgend in einer Nickel-katalysierten asymmetrischen NEGISHI-Kreuzkupplung mit dem racemischen Allylchlorid **18** in Gegenwart von Pybox-Ligand **30**⁴⁰ umgesetzt (Schema 7). Dieser Schlüsselschritt bedurfte jedoch einiger Optimierung, da anfänglich der Umsatz der Reaktion nicht vollständig verlief und als Hauptprodukt eine Mischung der diastereomeren Regioisomere **32** erhalten wurde. Bei den Experimenten, die zur Optimierung der Reaktion durchgeführt wurden, zeigte sich, dass der Umsatz und die Produktbildung durch zwei Faktoren wesentlich beeinflusst wird. Zum einen musste das zugesetzte Natriumchlorid fein gemörsert werden, um beste Löslichkeit zu gewährleisten. Fu *et al.* fanden heraus, dass sich die Zugabe von NaCl positiv auf die Kupplungsgeschwindigkeit auswirkt. Sie vermuten, dass dieser Effekt entweder auf eine Erhöhung der Ionenstärke der Lösung, was sich ähnlich wie polare Lösungsmittel vorteilhaft auf die Reaktion auswirken könnte, oder auf eine Aktivierung des Organozinkreagenzes beruht.^{39b,c} In einer ähnlichen Nickel-katalysierten NEGISHI-Kreuzkupplung postulierten KNOCHEL *et al.*, dass durch die Koordination eines Iodidanions aus dem Additiv NBu₄I an ein Alkylzinkiodid ein geladener Zink-at-Komplex gebildet wird, welcher eine reaktivere Transmetallierungs-Spezies darstellt.⁴¹ Auf die gleiche Art könnte auch hier die Aktivierung des Organozinkreagenzes durch NaCl stattfinden. Der zweite Faktor betrifft die Qualität des Allylchlorids. Das Allylchlorid **18** musste vor der Reaktion frisch destilliert und anschließend im Vakuum entgast werden. Wurde das Allylchlorid **18** nach der Destillation eine Woche gelagert und dann in der Kreuzkupplung eingesetzt, lag der Umsatz der

³⁹ a) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726-14727; b) S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756-2757; c) S. Lou, G. C. Fu, *Org. Synth.* **2010**, *87*, 317.

⁴⁰ Synthese: A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, V. Martinez-Marino, J. A. Mayoral, E. Pries, I. Villalba, *Synlett* **2005**, *115*, 2321-2324.

⁴¹ a) M. Piber, A. E. Jensen, M. Rottländer, P. Knochel, *Org. Lett.* **1999**, *9*, 1323-1326; b) A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79-85.

Reaktion bei ca. 50%. Es wird vermutet, dass das Allylchlorid **18** nicht lagerstabil ist und Chlorwasserstoff eliminiert wird, welches die Kupplungsreaktion stört.



Schema 7 NEGISHI-Kreuzkupplung; Bedingungen siehe Tabelle 3.

Tabelle 3 Optimierung der NEGISHI-Kreuzkupplung.

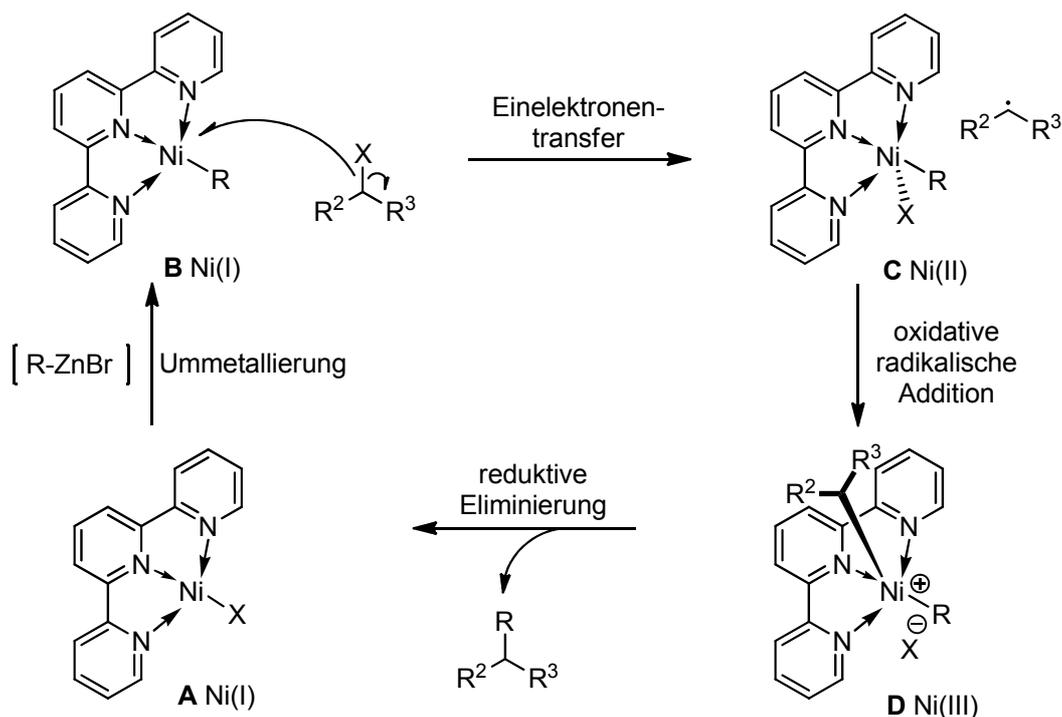
# ^a	Bromid 17 (Äq.)	Pybox-Ligand 30 / mol%	NiCl ₂ *glyme / mol%	T / °C	Ausbeute ^b / %
1	1.35	7.6	7.0	-5	80
2	1.20	4.8	4.5	-10	79
3	1.17	6.6	5.5	-5	82
4	1.10	5.4	5.0	-10	79
5	1.00	4.8	4.5	-10	64

a) Reaktionsmaßstab jeweils > 2.5 mmol; allgemeine Bedingungen: i. Zn (2 Äq.), I₂ (3 mol%), DMA, 70 °C, 12 h; ii. **18**, **30**, NiCl₂*glyme, NaCl (4 Äq.), DMF/DMA (1:1), 24 h; b) die Ausbeute bezieht sich auf **18**, *dr* > 10:1; bei jeder Reaktion konnten zusätzlich 3-5 % des Diastereomergemisches **32** isoliert werden.

Nachdem die NEGISHI-Kreuzkupplung in guter Ausbeute zuverlässig reproduziert werden konnte, wurde versucht, die Stöchiometrie von chiralem Ligand **30** und Bromid **17** zu optimieren (Tabelle 3). Bei Einsatz von weniger als 5 mol% des Ligands (#2) sowie 1.1 Äquivalente des eingesetzten Bromids **17** (#4) wurde weiterhin das Kupplungsprodukt in guter Ausbeute erhalten. Der äquimolare Einsatz von Bromid **17** führte zu einer deutlich verringerten Ausbeute (#5).

Bei der durchgeführten Reaktion handelt es sich um eine Nickel-katalysierte Alkyl-Alkyl-NEGISHI-Kreuzkupplung. Bemerkenswert an dieser Reaktion ist, dass Ester **31** mit Hilfe des chiralen Liganden **30** stereokonvergent (*dr* > 10:1) aus dem racemischen Allylchlorid **17** gebildet wird und keine β -Hydrideliminierung beobachtet werden konnte. Fu *et al.* vermuten, dass der dreizählige Pybox-Ligand eine β -Hydrideliminierung verhindert, für die eine freie Koordinationsstelle am Metallzentrum nötig wäre.^{42c} Vivic *et al.* postulierten einen Katalysezyklus für einen Terpyridin-Liganden, der dem Mechanismus mit dem verwendeten Pybox-Liganden **30** sehr ähnlich sein sollte (Schema 8).^{42a}

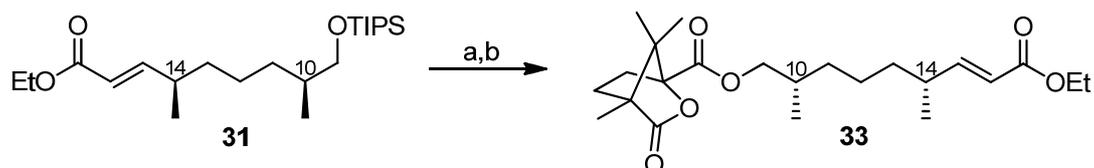
⁴² a) D. A. Vivic *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175-13183; b) V. B. Phapale, E. Bunuel, M. Garcia-Iglesias, D. J. Cardenas, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8946-8951; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8790-8795; c) A.



Schema 8 Postulierter Katalysezyklus für Nickel-katalysierte Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen mit Zinkorganyle.^{42a}

Der genaue Bildungsweg des aktiven Ni(I)-Komplexes **A** ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Durch Transmetallierung mit dem Zinkorganyl wird der Ni(I)-Komplex **B** gebildet. Obwohl die quadratisch-planare Geometrie des Komplexes **B** typisch für eine Ni(II)-Spezies ist, weist unter anderem das Redoxpotential darauf hin, dass es sich um einen Ni(I)-Komplex handelt. Der Ni(I)-Komplex **B** reduziert das sekundäre Alkylhalogenid durch einen Einelektronentransfer, wobei der Ni(II)-Komplex **C** und ein Alkylradikal gebildet wird. Dieses Alkylradikal hält sich in der Nähe des Metallzentrums auf. Eine radikalische oxidative Addition führt zur Bildung des Ni(III)-Dialkylkomplexes **D**. Nach reduktiver Eliminierung wird das Kupplungsprodukt und der Ni(I)-Komplex **A** erhalten. Wenn der Ligand des Ni-Komplexes wie im vorliegenden Fall chiral ist, kann die Addition des Alkylradikals enantioselektiv erfolgen und führt stereokonvergent zu einem Kupplungsprodukt.

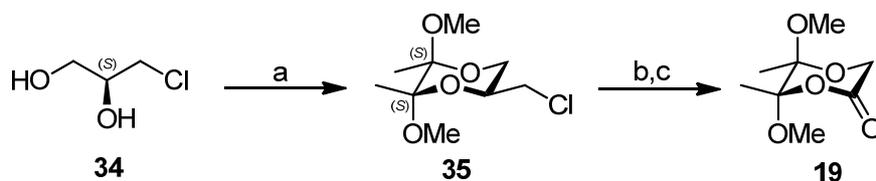
Um sicherzustellen, dass das erhaltene Diastereomer **31** die richtige Konfiguration besaß, wurde die Hydroxylfunktion an C9 frei gesetzt und in das Campherderivat **33** überführt, um so Kristallisationsversuche durchführen zu können (Schema 9). Da es zwar möglich war von diesem Derivat Kristalle zu erhalten, diese aber bei Raumtemperatur schmolzen, wurde die Stereochemie des in der Kreuzkupplung gebildeten Stereozentrums an C14 in Analogie zu den Ergebnissen von Fu *et al.*³⁹ als (*R*)-konfiguriert angenommen.



Schema 9 Campherderivat **33**; Bedingungen: a) TBAF, THF, 2 h, RT, 92 %; b) (1S)-Camphansäurechlorid, TEA, CH₂Cl₂, 3 h, RT, 82 %.

4.2.3 LEY-Aldolreaktion

Die Stereozentren der *trans*-1,2-Dioleinheit an C17 und C18 wurden durch eine Aldolreaktion mit LEYS Butan-2,3-diacetal (BDA) **19** eingeführt.⁴³ Der BDA-Baustein **19** kann als chirales Auxiliar angesehen werden, dient aber gleichzeitig auch als C₂-Verlängerungseinheit. Diacetal **19** wurde ausgehend von (*S*)-(+)-3-Chlorpropan-1,2-diol (**34**) nach einem literaturbekanntem Protokoll synthetisiert (Schema 10).^{43d}



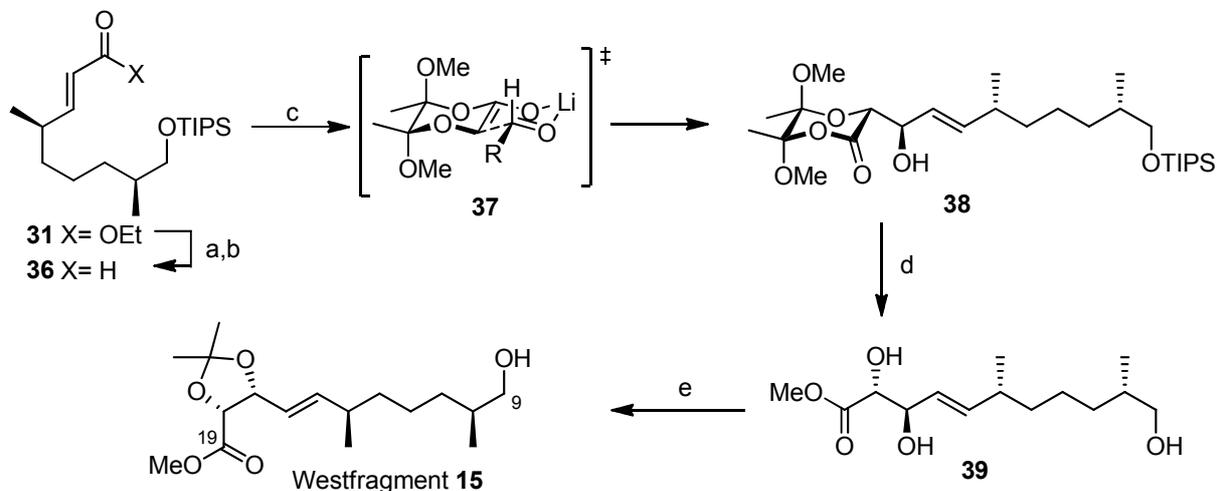
Schema 10 Herstellung des Diacetals **19**; Bedingungen: a) 2,3-Butandion, Trimethylorthoformiat, (\pm)-CSA, MeOH, Rückfluss, 2 h; b) KO^t-Bu, THF, 80 °C, 8 h; c) i) O₃, CH₂Cl₂/Aceton, -78 °C, 4 h; ii) Me₂S, Pyridin, RT, 12 h, 56 % über 3 Stufen.

Bei der Bildung des Diacetals **19** sind zwei Prozesse für die Bildung der (*S,S*)-Konfiguration verantwortlich. Die Chlormethylseitenkette in Diacetal **35** nimmt eine äquatoriale Position ein, da die Reaktion unter thermodynamischen Bedingungen abläuft. Die Methoxygruppen nehmen eine axiale Position aufgrund des thermodynamischen, anomeren Effekts ein.

Nach der Reduktion von Ester **31** zum Aldehyd **36** wurde dieser in einer Aldolreaktion mit dem Diacetal **19** umgesetzt (Schema 11). Aldoladdukt **38** wurde in guter Ausbeute und mit exzellenter Diastereokontrolle (*dr* > 20:1) erhalten. Der Chelat-Übergangszustand **37**, der für die Stereochemie des Produkts **38** verantwortlich ist, ist in Schema 11 gezeigt. Die Umesterung des Aldoladdukts **38** in Methanol wurde von der Spaltung des TIPS-Ethers begleitet und lieferte Triol **39** als kristallinen

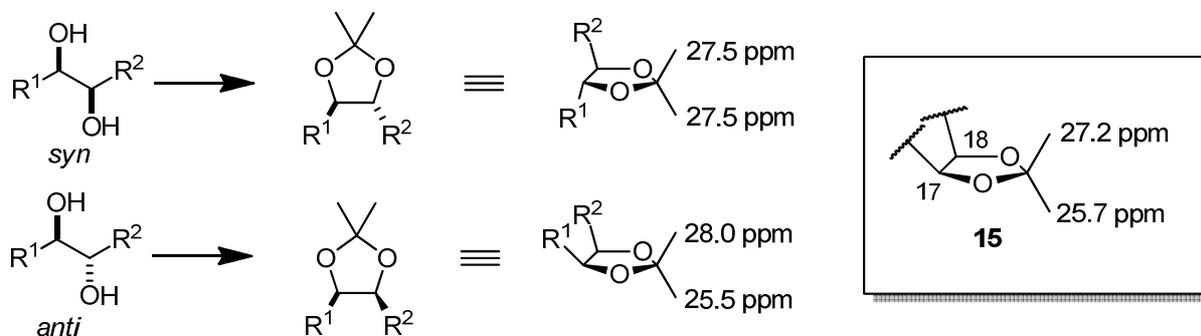
⁴³ a) E. Diez, D. J. Dixon, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2990-2993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2906-2909; b) D. J. Dixon, S. V. Ley, A. Polara, T. Sheppard, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3749-3752; c) P. Michel, S. V. Ley, *Synthesis* **2003**, 1598-1602; d) S. V. Ley, E. Diez, D. J. Dixon, R. T. Guy, P. Michel, G. L. Natrass, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 3608-3617; e) 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.

Feststoff. Die Qualität der Kristalle von Triol **39** war jedoch zur Überprüfung der Stereochemie mittels Röntgendiffraktometrie unzureichend. Das Westfragment **15** wurde durch Acetonid-Schätzung des 1,2-Diols abgeschlossen.



Schema 11 Fertigstellung des Westfragments; Bedingungen: a) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min, 94 %; b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, 2 h; c) i. **19**, LiHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min, ii. **15**, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 6 min, 57 % über zwei Stufen ($dr > 20:1$); d) CSA, MeOH, RT, 18 h, 74 %, e) i. 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH_2Cl_2 , RT, 1h; ii. 1M HCl, 1 min, 87 %.

Durch das im Westfragment **15** enthaltene Acetonid, lässt sich die vermutete *anti*-Konfiguration der 1,2-Dioleinheit an C17/C18 mittels ^{13}C -NMR-Analyse überprüfen. Die von DANA *et al.*⁴⁴ entwickelte Methode zur relativen Konfigurationsbestimmung von 1,2-Diolen über ein Acetonid besagt, dass bei 1,2-*anti*-Diolen die räumliche Umgebung und somit die ^{13}C -NMR-Verschiebung der Methylgruppen des Acetonids sich stärker unterscheiden als bei 1,2-*syn*-Diolen (Schema 12). Da die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Methylgruppen des Acetonids von Verbindung **15** eine Differenz von 1.5 ppm aufweisen, kann davon ausgegangen werden, dass die durch ein Acetonid geschützten Hydroxylfunktionen an C17/C18 eine *anti*-Beziehung zueinander besitzen.



Schema 12 Modell zur relativen Konfigurationsbestimmung von 1,2-Diolen über ^{13}C -NMR-Verschiebungen nach DANA⁴⁴ und ^{13}C -NMR-Daten von Verbindung **15**.

⁴⁴ G. Dana, H. Denechpajouh, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1980**, 395-399.

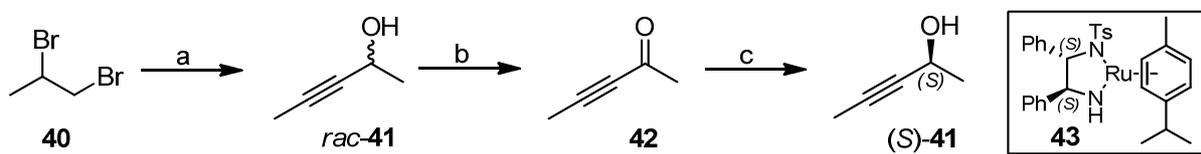
Der Beweis der vermuteten Stereochemie der 4 Stereozentren in der synthetisierten Verbindung **15** konnte letztendlich durch den Abschluss der Totalsynthese erbracht werden.

4.3 Synthese des Ostfragments

4.3.1 MARSHALL-Reaktion

Durch die MARSHALL-Reaktion⁴⁵ sollten die ersten Stereozentren in der C3-C8-Einheit des Ostfragments **16** aufgebaut werden. Zunächst wurde der chirale Propargylalkohol (*S*)-**41** nach einem literaturbekannten Protokoll synthetisiert (Schema 13).^{46,47}

Ausgehend von 1,2-Propandiol (**40**) wurde der racemische Propargylalkohol *rac*-**41** durch Umsetzung mit LDA und Acetaldehyd erhalten.⁴⁶



Schema 13 Synthese des chiralen Propargylalkohol (*S*)-**41**; Bedingungen: a) i. LDA, THF, -78 °C, 30 min; ii. Acetaldehyd, -78 °C, 2 h, 56 %; b) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 24 h; c) **42** (2 mol%), *i*-PrOH, RT, 12 h, 57 % über 2 Stufen, *ee* > 95 %.

Die folgende Oxidation mit Braunstein lieferte das leicht flüchtige Keton **42**. Durch asymmetrische Transferhydrierung unter Verwendung des NOYORI-Katalysators **43**⁴⁷ wurde Keton **42** in den chiralen Propargylalkohol (*S*)-**41** überführt.⁴⁸ Der Enantiomerenüberschuss von Alkohol (*S*)-**41** wurde durch Veresterung mit (*R*)-MTPA-Chlorid und anschließender ¹H-NMR-Analyse auf >95 % bestimmt, da das ¹H-NMR-Spektrum nur eine Verbindung zeigte.

Der Propargylalkohol (*S*)-**41** wurde in das Mesylat (*S*)-**22** überführt und direkt in der folgenden Reaktion verwendet, da schnelle Zersetzung bzw. Racemisierung beobachtet werden konnte. In der durchgeführten Variante⁴⁹ der MARSHALL-Reaktion addiert die Indiumallenyl-Spezies **49**, die aus dem Propargylmesylat (*S*)-**22** unter Palladium Katalyse gebildet wird, mit dem aus (*R*)-ROCHE-Ester **44** stammenden Aldehyd **23** (Schema 14). Dabei entstand der homopropargylische Alkohol **45** in sehr guter Ausbeute und ausgezeichneter Diastereoselektivität. Bei der analogen Umsetzung eines

⁴⁵ Review: J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153-8166.

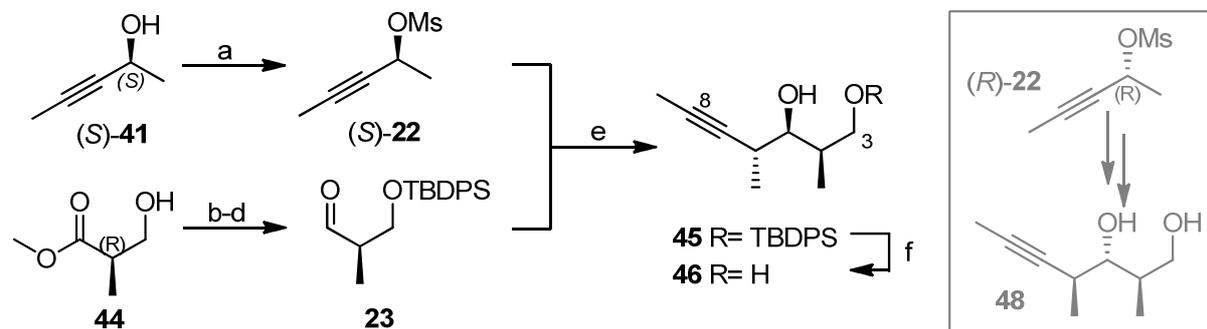
⁴⁶ Gribble, H. H. Joyner, F. L. Switzer, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2997-3002.

⁴⁷ K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.

⁴⁸ R. S. Coleman, X. Lu, I. Modolo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3826-3827.

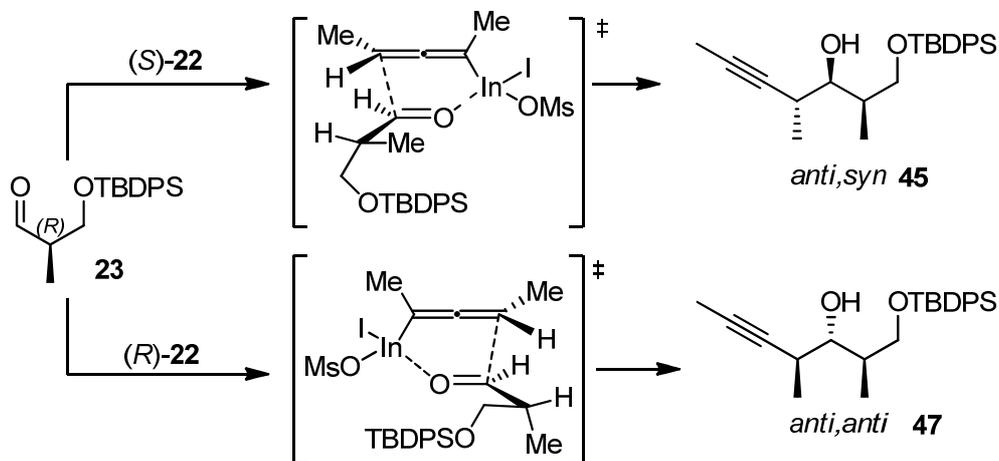
⁴⁹ J. A. Marshall, C. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 696-697.

racemischen Gemisches von Mesylat **22**, wurde neben **45** auch das Diastereomer **47** erhalten. Dieses diente wie in Kapitel 4.3.2 beschrieben als Testsubstrat.



Schema 14 MARSHALL-Reaktion; Bedingungen: a) MsCl, TEA, CH₂Cl₂, -78 °C - RT, 2 h; b) TBDPS-Cl, Imidazol, DMAP, THF, 0 °C - RT, 14 h; c) DIBAL-H, THF, -70 °C - (-30) °C, 5 h, 97 % über 2 Stufen; d) i. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C - (-40) °C, 1 h; ii. TEA e) InI, Pd(dppf)Cl₂, THF/HMPA 3:1, RT, 16 h, 87 % einzelnes Diastereomer + 5 % isomerer Nebenprodukte; f) TBAF, THF, 0 °C - RT, 3.5 h, 92 %.

In Schema 15 sind mögliche Übergangszustände dargestellt, die zu den erhaltenen Produkten **45** und **47** führen. In den Chelat-Übergangszuständen ordnen sich die Indiumallenyl-Spezies **49** und der Aldehyd **23** wahrscheinlich so an, dass deren größte Substituenten aufgrund sterischer Wechselwirkungen auf entgegengesetzten Seiten der Reaktionsebene liegen.⁵⁰

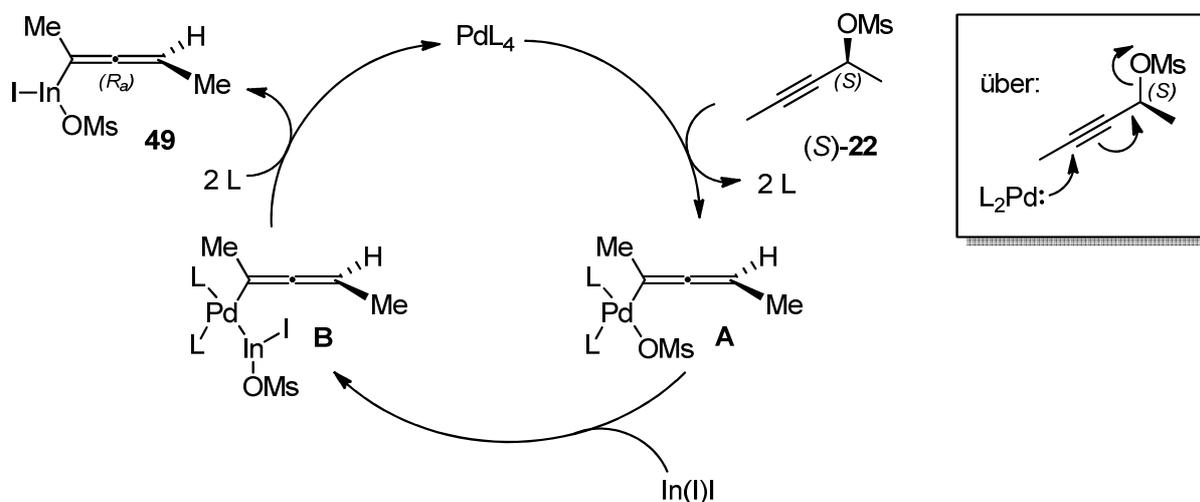


Schema 15 Mögliche Übergangszustände der MARSHALL-Reaktion von Aldehyd **23** mit **(S)-22** bzw. **(R)-22**.

Die Bildung der Indiumallenyl-Spezies **49** sowie der postulierte Katalysezyklus der MARSHALL-Reaktion sind in Schema 16 gezeigt. Palladium (0) reagiert im Sinne einer oxidativen Addition mit dem Propargylmesylat **(S)-22**, wobei sich eine Allenylpalladium-Spezies **A** bildet. Anschließend erfolgt eine zweistufige Transmetallierung, bei der Indium(I)iodid zunächst oxidativ in die Pd-OMs-Bindung

⁵⁰ J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201-5204.

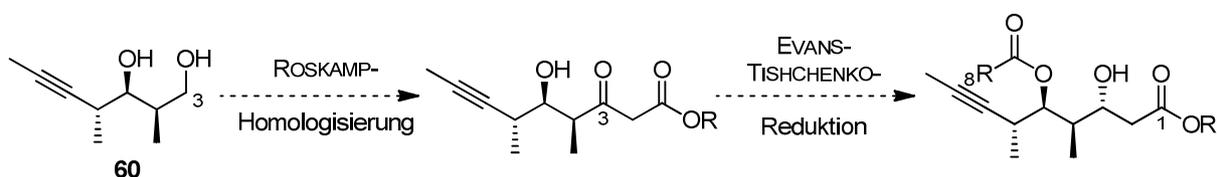
insertiert. Die darauffolgende Transmetallierung von **B** führt zur Allenylindium(III)-Spezies **49** und Palladium (0).



Schema 16 Postulierter Katalysezyklus zur Bildung der Allenylindium-Spezies **49** für die MARSHALL-Reaktion.⁴⁵

4.3.2 Ansatz 1: ROSKAMP-Homologisierung und EVANS-TISHCHENKO-Reduktion

Die ursprüngliche Idee für die weitere Synthese des Ostfragments umfasste eine ROSKAMP-Homologisierung, für die noch fehlende C_2 -Verlängerung, und eine anschließende EVANS-TISHCHENKO-Reduktion, um das letzte Stereozentrum an C3 stereospezifisch aufzubauen (Schema 17).



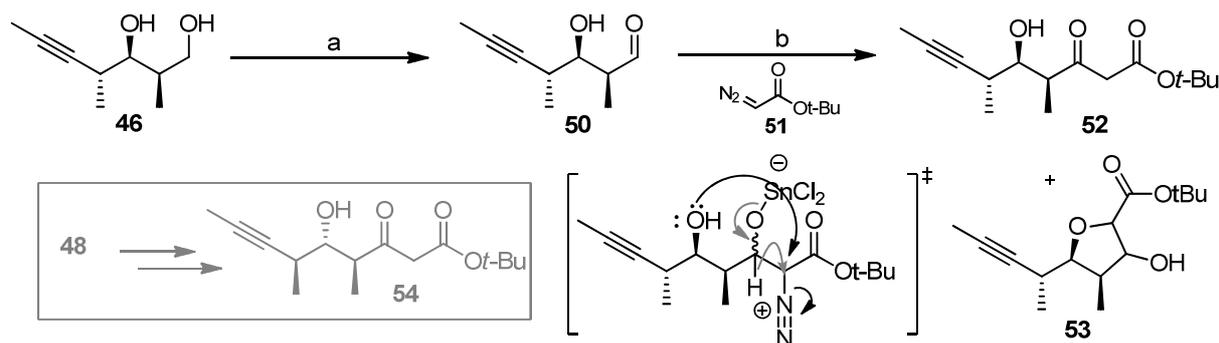
Schema 17 Ansatz 1: Ursprünglicher Plan zur weiteren Ostfragmentsynthese.

Für die ROSKAMP-Homologisierung⁵¹ wurde die primäre Hydroxylgruppe des Diols **46** zunächst selektiv oxidiert (Schema 18).⁵² Die sekundäre Hydroxylfunktion sollte bewusst ungeschützt bleiben, um eine Schützungs/Entschützungs-Sequenz zu umgehen. Aldehyd **50** wurde mit Diazoverbindung **51** unter Lewis-saurer Katalyse zu dem β -Hydroxyketon **52** umgesetzt. Mechanistisch betrachtet addiert die nukleophile Diazoverbindung **51** an den durch SnCl_2 aktivierten Aldehyd **50**, wobei im zweiten Schritt ein 1,2-Hydridshift stattfindet, der die Eliminierung von Stickstoff zur Folge hat. Bei der hier

⁵¹ a) C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260; b) C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4991-4994.

⁵² a) A. De Mirco, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977; b) R. Siedlecka, J. Skarzewski, J. Młochowski, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2177-2180.

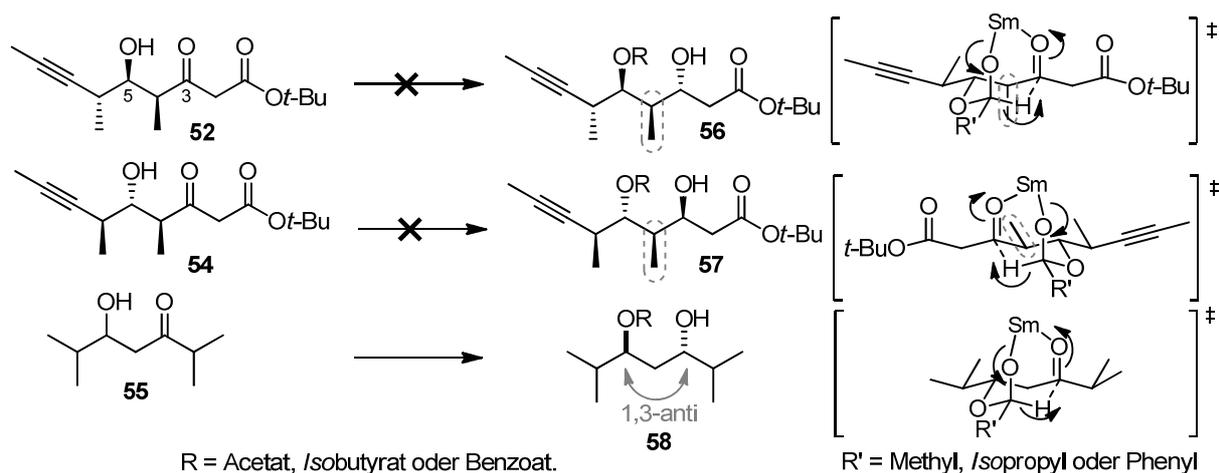
beschriebenen Reaktion konnte die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet werden, das auch die moderate Ausbeute erklärt. Neben dem 1,2-Hydridshift (grau) kann auch die freie Hydroxylgruppe (schwarz) für die Eliminierung von Stickstoff verantwortlich sein. Dies führte zu der Bildung des Nebenprodukts **53**. Analog zu **52** wurde das Diastereomer **54** aus **48** synthetisiert. *tert*-Butyldiazoacetat (**51**) wurde als Reagenz für die C₂-Homologisierung gewählt, da sich der *tert*-Butylester an C1 orthogonal zur Methylesterfunktion an C 19 im Westfragment **15** nach der Kupplung manipulieren ließe.



Schema 18 ROSKAMP-Homologisierung; Bedingungen: a) TEMPO, BAIB, CH_2Cl_2 , RT, 2 h; b) *tert*-Butyldiazoacetat (**51**), SnCl_2 , 0 °C - RT, 2 h, 48 % über 2 Stufen (+ **53** 5%).

Das β -Hydroxyketon **52** sollte nun in einer EVANS-TISHCHENKO-Reaktion⁵³ stereospezifisch reduziert werden. Bei dieser Reduktion wird durch Zugabe eines Aldehyds zunächst ein Halbacetal gebildet. Es wird postuliert, dass durch einen SmI_2 vermittelten sechsgliedrigen Übergangszustand ein Hydrid *anti*-selektiv intramolekular auf die Ketofunktion übertragen wird (Schema 19). Bei dieser Reaktion handelt es sich formal um eine intramolekulare Transferhydrierung; der Gesamtprozess ist redoxneutral. Ein großer Vorteil dieser Reaktion ist, dass die dirigierende Hydroxylgruppe zusätzlich als Ester geschützt wird, was eine Differenzierung des gebildeten 1,3-Diols erlaubt. Durch die Wahl des zugegebenen Aldehyds, kann die Art der Schutzgruppe bestimmt werden. Das in der MARSHALL-Reaktion zusätzlich aufgebaute Stereozentrum an C5 sollte hier als dirigierende Hydroxylgruppe fungieren, um das letzte Stereozentrum an C3 *anti*-selektiv aufzubauen.

⁵³ D. A. Evans, A. H. Hoyveda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449.



Schema 19 Substrate für die EVANS-TISHCHENKO-Reduktion mit den jeweiligen postulierten Übergangszuständen; Bedingungen siehe Tabelle 4.

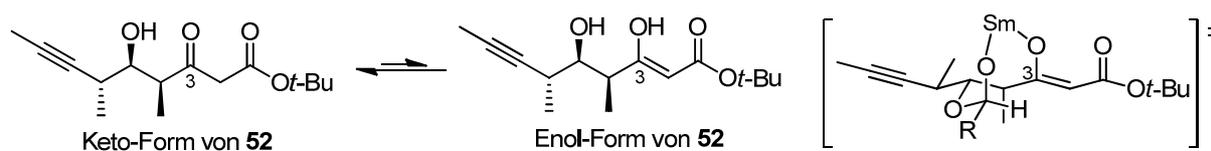
Tabelle 4 Verwendete Reaktionsbedingungen in der EVANS-TISHCHENKO-Reduktion.

#	Substrat	Aldehyd 3 Äq.	Katalysator	LM	Temp.	Zeit	Ausbeute
1	52	Benzaldehyd	SmI ₂ 35 mol%	THF	-10 °C	1 h	-
2	54	"	"	"	"	1 h	-
3	56	"	"	"	"	10 min	90 %
4	52	/sobutyraldehyd	"	"	"	50 min	-
5	54	"	"	"	"	50 min	-
6	56	"	"	"	"	50 min	86 %
7	52	Acetaldehyd	"	"	"	50 min	-
8	54	"	"	"	"	50 min	-
9	56	"	"	"	"	50 min	quant.
10	52	Acetaldehyd (30 Äq.)	SmI ₂ 3 Äq.	THF	0 °C	90 min	-
11	52	Acetaldehyd (30 Äq.)	SmI ₂ 3 Äq., HMPA 6 Äq.	THF	0 °C	90 min	-
12	52	/sobutyroaldehyd	Zr(Ot-Bu) ₄ 50 mol%	Toluol	-78 °C	7 h	-
13	54	"	"	"	"	7 h	-
14	56	"	"	"	"	7 h	94 %

Es wurde versucht, β -Hydroxyketon **52** unter den in Tabelle 4 aufgeführten Bedingungen zu reduzieren. Das Diastereomer **54** sollte als Testsubstrat dienen, da bei dieser Verbindung im Gegensatz zu **52** alle Substituenten vorteilhaft äquatorial im sechsgliedrigen Übergangszustand liegen sollten (Schema 19). Das SmI₂ wurde bei jeder Reaktion frisch aus den Elementen hergestellt.⁵⁴ Eine parallel durchgeführte, literaturbekannte Kontrollreaktion mit Substrat **55** sollte sicherstellen, dass die Qualität der SmI₂-Lösung in Ordnung war.⁵³ Nebenbei sei bemerkt, dass es nicht möglich war SmI₂ nach dem häufig zitierten Protokoll von KAGAN *et al.* aus Samarium und 1,2-Diodethan herzustellen, da stets anstatt der dunkelblauen Sm(II)I₂-Lösung eine gelbe Lösung erhalten wurde,

⁵⁴ T. Imamoto, M. Ono, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 501-502.

deren Farbe typisch für das höher oxidierte Samarium(III) ist.⁵⁵ Als Aldehyde wurden Benzaldehyd, sterisch wenig anspruchsvoller Acetaldehyd und elektronenreicher Isobutyraldehyd verwendet. Unter Verwendung von katalytischen Mengen an SmI_2 konnte mit den verschiedenen Aldehyden, außer bei den Kontrollexperimenten, keine Reaktion beobachtet werden (Tabelle 4, #1-9). Da vermutet wurde, dass die β -Carbonylfunktion in **52** bzw. **54** das Samarium komplexieren könnte, wurden überstöchiometrische Mengen von SmI_2 eingesetzt (#10).⁵⁶ Auch durch Zugabe von HMPA, welches das Oxidationspotenzial von Samarium erhöht, konnte keine Reaktion beobachtet werden (#11).⁵⁷ Die Verwendung von $\text{Zr}(\text{Ot-Bu})_4$ anstelle von SmI_2 war ebenfalls nicht erfolgreich (#12-14).⁵⁸ Der Grund für die Unreaktivität der Verbindungen **52** bzw. **54** in der EVANS-TISHCHENKO-Reaktion könnten die azide α -Position des β -Ketoesters sein. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **52** bzw. **54** lässt sich neben der Keto-Form im geringem Maße (~5 %) auch die tautomere Enol-Form ausmachen. Dies könnte eine verringerte Elektrophilie des C-Atoms der Carbonylgruppe an C3 zur Folge haben, sodass die Hydridübertragung von dem Halbacetal im Samarium-vermittelten Übergangszustand der EVANS-TISHCHENKO-Reaktion erschwert ist (Schema 20).



Schema 20 Keto-Enol-Tautomerie und postulierter unreaktiver Samarium-Komplex der EVANS-TISHCHENKO-Reaktion am Beispiel von Verbindung **52**; R = Alkyl.

Da sich das β -Hydroxyketon **52** als ein ungeeignetes Substrat für die EVANS-TISHCHENKO-Reaktion erwies, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob durch eine einfache Reduktion, das gewünschte FELKIN-Produkt (*R*)-**62** bevorzugt gebildet würde.⁵⁹ Die sekundäre Hydroxylfunktion von Diol **46** wurde zunächst durch PMP-Acetalbildung und reduktiver Öffnung durch DIBAL-H selektiv als PMB-Ether

⁵⁵ P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.

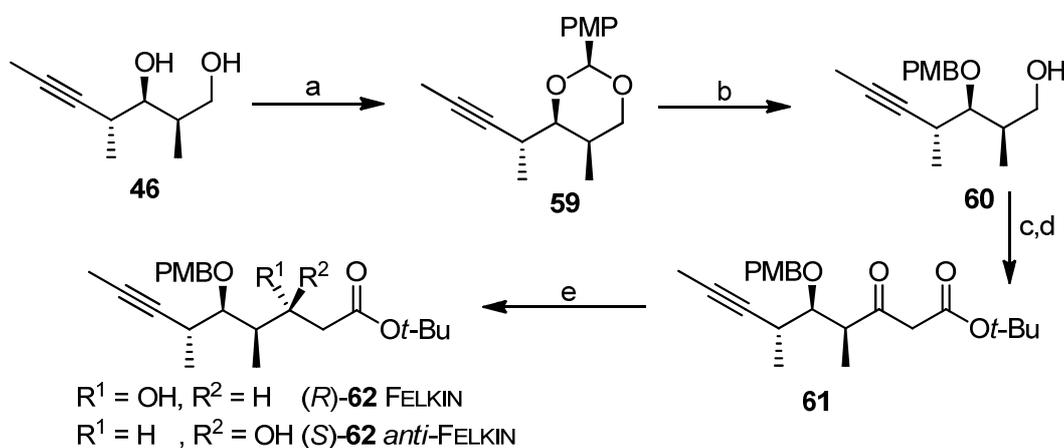
⁵⁶ Persönliches Gespräch mit Prof. David J. Procter, Hannover 2009.

⁵⁷ R. A. Flowers, II, *Synlett* **2008**, 1427-1439.

⁵⁸ a) C. Schneider, M. Hansch, T. Weide, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3010-3021; b) C. Schneider, K. Klappa, M. Hansch, *Synlett* **2005**, 91-94.

⁵⁹ a) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199-2204; b) N. T. Anh, O. Eisenstein, J.-M. Lefour, M.-E. Dau, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146; c) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61-70; d) Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908-910; e) A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223.

geschützt. An dieser Stelle konnte die Identität von Alkohol **60** durch Vergleich des Drehwerts sowie der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten mit den in der Literatur beschriebenen überprüft werden.⁶⁰ Nach einer SWERN-Oxidation⁶¹ und der schon zuvor verwendeten ROSKAMP-Homologisierung, wurde die β -Dicarbonylverbindung **61** erhalten (Schema 21).



Schema 21 Bedingungen: a) $(\text{MeO})_2\text{CHPh-OMe}$, PPTS, MS 3\AA , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 3 h, 85 % über zwei Stufen; c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - ($-40\text{ }^\circ\text{C}$), 1 h; d) *tert*-Butyldiazoacetat, SnCl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, 16 h, 71 % über 2 Stufen; e) siehe Tabelle 5.

Tabelle 5 Reduktionsbedingungen.

#	Reagenz	Äq.	LM	Temperatur	Ausbeute	(<i>R</i>) : (<i>S</i>) ^b
1	NaBH_4	5	MeOH	$-50\text{ }^\circ\text{C}$ - ($-20\text{ }^\circ\text{C}$)	80%	1:1
2	NaBH_4	30	MeOH	$-50\text{ }^\circ\text{C}$	n.b. ^c	1:1.4
3	K-Selectride	2	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ - ($-20\text{ }^\circ\text{C}$)	-	- ^a
4	L-Selectride	2	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ - ($-20\text{ }^\circ\text{C}$)	-	- ^a
5	L-Selectride	4	THF	$0\text{ }^\circ\text{C}$ - RT	-	- ^a

a) Startmaterial konnte reisoliert werden; b) Die Diastereomerenverhältnisse wurden vom Rohprodukt durch ^1H -NMR bestimmt; c) n.b. = nicht bestimmt.

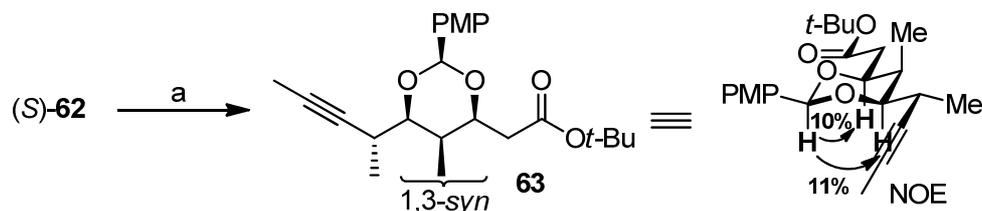
Die Reduktion von **61** durch NaBH_4 war auch bei niedrigen Temperaturen nicht selektiv (Tabelle 5, #1,2). Bei der Verwendung von sterisch gehinderten Hydriden konnte kein Umsatz beobachtet werden (#3-5).

Die beiden Diastereomere **62** konnten allerdings säulenchromatographisch getrennt werden. Durch Analyse des aus (*S*)-**62** synthetisierten PMP-Acetals **63** konnte die Struktur der Diastereomere aufgeklärt werden. Die gemessenen großen NOE-Werte zeigen, dass (*S*)-**62** eine Sesselkonformation ausbildet und es sich somit um das geschützte eine 1,3-*syn*-Diol handelt (Schema 22). Das aus (*R*)-**62**

⁶⁰ A. B. Bahadoor, G. C. Micalizio, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1181-1184.

⁶¹ K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

synthetisierte PMP-Acetal, welches eine labilere *twist-boat*-Konformation ausbilden sollte, hydrolysierte in CDCl_3 im NMR-Röhrchen zurück zu (*R*)-**62**, vor Ende der Messung.



Schema 22 Aufklärung der Stereochemie von (*S*)-**62**; Bedingungen: a) DDQ, MS3Å , CH_2Cl_2 , 10 h, RT, 70 %.

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse, das Stereozentrum an C3 durch eine Substratkontrollierte, selektive Reduktion aufzubauen, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt. Die Möglichkeit der selektiven Reduktion durch chirale Reduktionsmittel wurde nicht in Betracht gezogen, da diese meist stöchiometrisch eingesetzt werden müssen und deren Verwendung bei chiralen Substraten als wenig elegant angesehen wurde. Die asymmetrische, katalytische Hydrierung unter Verwendung von chiralen Ruthenium-Katalysatoren und Wasserstoff kann hier aufgrund der reduktionsempfindlichen PMB-Schutzgruppe und der Dreifachbindung nicht zum Zug kommen.⁶²

4.3.3 Ansatz 2: Aldolreaktionen

4.3.3.1 NAGAO-Aldolreaktion

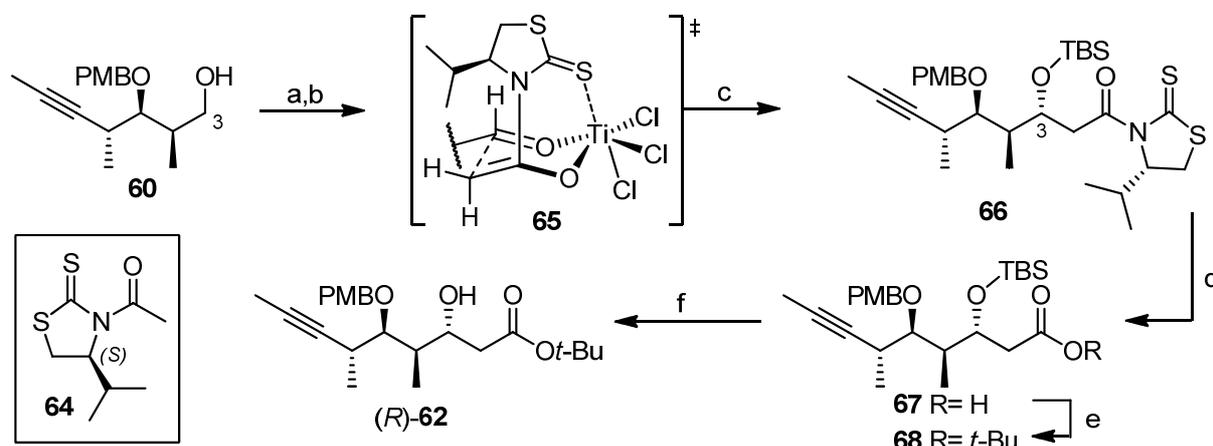
Ausgehend von Alkohol **60** sollte das Stereozentrum an C3 durch eine NAGAO-Aldolreaktion aufgebaut werden.⁶³ Nach Überführung des Alkohols **60** in den korrespondierenden Aldehyd wurde dieser mit dem chiralen Thiazolidinthion **64** in guter Gesamtausbeute und Diastereoselektivität in der Aldolreaktion umgesetzt (Schema 23). Die *syn*-Anordnung bezüglich der Isopropylgruppe im Auxiliar zu der gebildeten Hydroxylgruppe an C3 kann mit dem postulierten Übergangszustand **65** erklärt werden.⁶⁴ Der ZIMMERMANN-TRAXLER-ähnliche Übergangszustand wird durch die Lewis-Säure Titan-tetrachlorid fixiert; dabei koordiniert auch die Thiongruppe an das Metall. Aldehyd und Enolat sind so angeordnet, dass die sterische Wechselwirkung zwischen der Isopropylgruppe und dem ausgebildeten Sechsring des Übergangszustands möglichst gering ist. Das Aldoladdukt wurde nach kurzer Aufarbeitung als TBS-Ether **66** geschützt, da ansonsten Retroaldolreaktion bzw. Zersetzung

⁶² Review: V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 163-171.

⁶³ a) Y. Nagao, S. Yamada, T. Kumagai, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1418-1419; b) Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2391 – 2393; c) A. Gonzalez, J. Aiguade, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8949-8952.

⁶⁴ H. Sugiyama, F. Yokokawa, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2003**, 59, 6579-6593.

beobachtet wurde. Es wurde ebenfalls versucht, die durch die Reaktion gebildete Hydroxylgruppe unter milden Bedingungen mit frisch hergestelltem Ag_2O und Methyljodid zu methylieren, um die TBS-Schützung zu **66** zu umgehen; diese Vorgehensweise führte jedoch zur Zersetzung. Nach der oxidativen Abspaltung des Auxiliars, die in sehr guter Ausbeute verlief, sollte die Carbonsäure **67** in den *tert*-Butylester **68** überführt werden.



Schema 23 Ansatz 2: NAGAO-Aldolreaktion; Bedingungen: a) Dess-Martin-Periodinan, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 2 h; b) i. **64**, TiCl_4 , DIPEA, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; ii. Aldehyd, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, 1.5 h, 70 % über 3 Stufen, *dr* > 20:1; d) H_2O_2 , LiOH, THF/ H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, 2 h, 74 %; e) siehe Tabelle 6; f) TBAF, THF, RT, 8 h, 65 %.

Tabelle 6 Veresterungsbedingungen.

#	Kupplungsreagenz	DMAP	<i>t</i> -BuOH	LM	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	DIC	0.33 mol%	3 Äq.	CH_2Cl_2	$0\text{ }^\circ\text{C}$ - RT	24 h	15 % ^a
2	DCC	3 Äq.	30 Äq.	CH_2Cl_2	$0\text{ }^\circ\text{C}$ - RT	24 h	18 % ^a
3	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid	1 Äq.	3 Äq.	Toluol	RT	24 h	- ^b

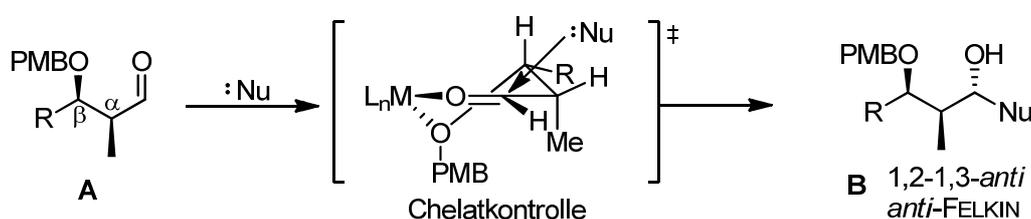
a) als Nebenprodukt konnte das *N*-Acylharnstoff-Derivat isoliert werden; b) 32% Startmaterial konnte reisoliert werden.

Unter den in Tabelle 6 angegebenen Veresterungsbedingungen konnte entweder nur das Startmaterial **67** (#3) oder der *tert*-Butylester **68** (#1,2) in geringer Ausbeute isoliert werden. Zudem konnte als Nebenreaktion die Bildung der entsprechenden *N*-Acylharnstoff-Derivate beobachtet werden (#1,2). Es wurden keine weiteren Optimierungsversuche unternommen, da dieser Auxiliar-basierte Ansatz zwar das Stereozentrum an C3 diastereoselektiv etabliert, jedoch die Zahl der Reaktionsschritte zur Fertigstellung des Ostfragments **16** unverhältnismäßig hoch erschien.

Der Alkohol (*S*)-**62** wurde nach Entschützung der TBS-Gruppe aus **68** erhalten und bestätigte die den Diastereomeren **62** in Kapitel 4.3.2 zugewiesene Stereochemie.

4.3.3.2 Substrat-kontrollierte Aldolprotokolle

Als nächstes sollte versucht werden, das stereogene Zentrum an C3 durch Aldolreaktion unter Nutzung einer 1,2- und/oder 1,3-Substratkontrolle unter Verwendung verschiedener Lewis-Säuren aufzubauen.^{65,66} Nucleophile sollten einen *syn*-konfigurierten, α,β -chiralen Aldehyd wie **A** unter Verwendung chelatisierender Lewis-Säuren über die sterisch weniger gehinderte *re*-Seite angreifen und somit bevorzugt zur *anti*-FELKIN-Verbindung **B** führen (Schema 24). Da Chelatkontrolle, unabhängig ob über stereogene Zentren in α - oder β -Position herbeigeführt, jeweils bevorzugt *anti*-Produkte liefert, sollten beide Stereozentren in **A** die asymmetrische Induktion synergistisch verstärken.



Schema 24 Postulierte stereochemische Kontrolle eines α,β -chiralen Aldehyds **A** unter Chelatkontrolle.

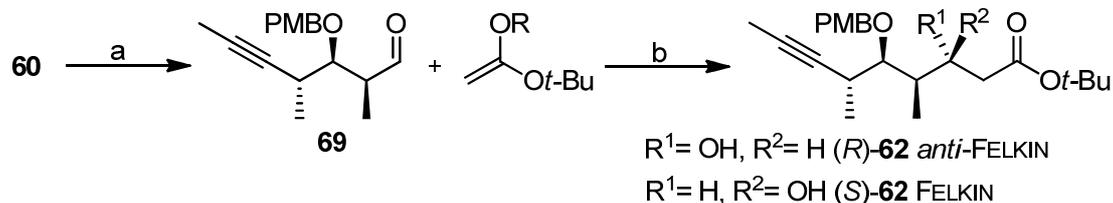
Nach der Oxidation von Alkohol **60** wurde der resultierende Aldehyd **69** verschiedenen Aldolprotokollen unterworfen (Schema 25). Zunächst wurde der Einfluss unterschiedlicher Lewis-Säuren in MUKAIYAMA-Aldolreaktionen⁶⁷ untersucht (Tabelle 7, # 1-7). Erwartungsgemäß konnte bei Verwendung der schwach chelatisierenden Lewis-Säure BF_3OEt_2 hauptsächlich die Bildung des FELKIN-Produkts (*S*)-**62** beobachtet werden. Der Einsatz von BF_3OEt_2 wurde dennoch untersucht, da in der Literatur^{65c,d} gezeigt wurde, dass ähnliche Substrate im Lösungsmittel Toluol bevorzugt das *anti*-FELKIN Produkte bilden (#3). Die Verwendung von SnCl_4 sowie TiCl_4 in der MUKAIYAMA-Reaktion führte zur Zersetzung (#6,7). Wurde der Lewis-saure Charakter von TiCl_4 durch $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ abgeschwächt, konnten gute Ausbeuten erzielt werden, wobei jedoch überraschend selektiv das FELKIN-Produkt (*S*)-**62** gebildet wurde. Aluminium basierte Lewis-Säuren, die außerordentlich gut chelatisieren sollten,^{65e} führten in schlechten Ausbeuten bevorzugt zum unerwünschten Diastereomer (*S*)-**62**

⁶⁵ a) D. A. Evans, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6129-6132; b) D. A. Evans, J. L. Duffy, M. J. Dart, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537-8540; c) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, A. B. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619-6620; d) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343; e) D. A. Evans, B. D. Allison, M. G. Yang, C. E. Masse, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840-10852.

⁶⁶ Review: R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120.

⁶⁷ T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem Lett.* **1973**, *2*, 1011-1014; K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem Lett.* **1975**, *4*, 989-990.

(#3,5); außerdem wies ein drittes Diastereomer auf eine teilweise Epimerisierung des Aldehyds **69** hin.



Schema 25 Substrat-kontrollierte Aldolreaktionen; Bedingungen: a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - $(-40\text{ }^\circ\text{C})$, 1 h; b) Bedingungen siehe Tabelle 7.

Tabelle 7 Bedingungen der Substrat-kontrollierten Aldolreaktionen.

#	R	Bedingungen	Ausbeute	(<i>R</i>) : (<i>S</i>) ^b
1 ^a	TMS	$\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1:1), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min	66 %	1:20
2 ^a	TMS	$\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (3:1), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min	73 %	1:20
3 ^a	TMS	MeAlCl_2 (1M), CH_2Cl_2 , 1 h	22 %	1:5 ^f
4 ^a	TMS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min	79 %	1:4.5
5 ^a	TMS	Me_2AlCl (0.9M), CH_2Cl_2 , 1 h	30 %	1:1.5 ^f
6 ^a	TMS	SnCl_4 , CH_2Cl_2 , 30 min	- ^c	-
7 ^a	TMS	TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min	- ^c	-
8	Ti	TiCl_4 , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min	- ^d	-
9	Li	LDA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min	61 %	1:1
10	Na	NaHMDS (1M in THF), $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - $(-30\text{ }^\circ\text{C})$, 2.5 h	n.b. ^g	1.1:1
11	Li	LiHMDS (2M in THF), 2.5 h, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - $(-30\text{ }^\circ\text{C})$	n.b. ^g	1.3:1
12 ^e	Zn	<i>tert</i> -Butylbromacetat, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	99 %	1:1

a) Reaktionen wurden mit 2 Äq. des Silylketenacetals und der Lewis-Säure durchgeführt; Lewis-Säuren wurden zwecks Vorkomplexierung 30 s vor der Zugabe des Silylketenacetals zugegeben. b) Die Diastereomerenverhältnisse wurden vom Rohprodukt durch ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt; c) Zersetzung; d) Es konnte nur eine diastereomere Produktmischung isoliert werden; e) REFORMATSKY-Reaktion; f) Die Bildung eines dritten Diastereomers konnte beobachtet werden; g) n.b. = nicht bestimmt.

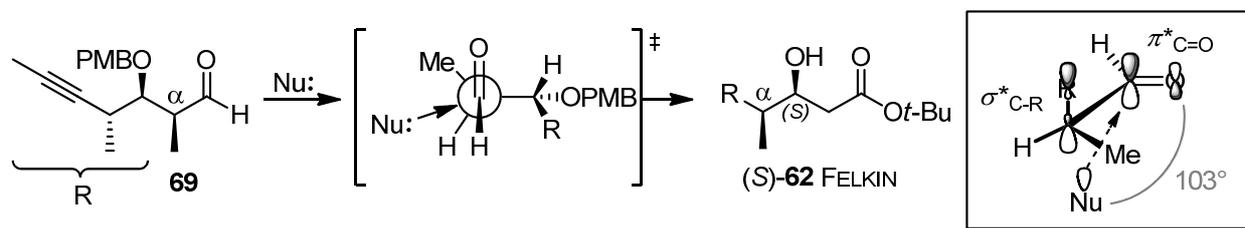
Neben den MUKAIYAMA-Aldolreaktionen wurden auch Aldolreaktionen unter Verwendung verschiedener Basen mit *tert*-Butylacetat untersucht. Die Reaktion über ein Titan-Enolat führte zur Zersetzung (#8). Bei der Verwendung von sterisch anspruchsvollen Lithium- und Natrium-Basen konnte keine Selektivität beobachtet werden (#9-11). Die REFORMATSKY-Reaktion⁶⁸ mit *tert*-Butylacetat verlief zwar in quantitativer Ausbeute, war aber nicht selektiv.

Die in Tabelle 7 angegebenen Verhältnisse der beiden Diastereomere **62** wurden anhand des ^1H -NMR-Spektrums der Rohprodukte durch Integration bestimmt. Da die Stereochemie von (*S*)-**62** bzw.

⁶⁸ S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210-1211.

(*R*)-**62** in Kapitel 4.3.2 schon bestimmt wurde, konnten die Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum den jeweiligen Diastereomeren zugeordnet werden.

Die bevorzugte Bildung des Diastereomers (*S*)-**62** gegenüber (*R*)-**62** kann mit dem FELKIN-Modell für α -chirale Carbonylverbindungen erklärt werden. Unter der Annahme, dass keine Chelatkontrolle vorliegt, sollte sich nach diesem Modell der größte Substituent R im Übergangszustand annähernd senkrecht zur Carbonylgruppe und *anti* zum angreifenden Nucleophil orientieren. Das Nucleophil befindet sich dabei im BÜRGI-DUNITZ-Winkel⁶⁹ (103°) zur Carbonylgruppe (Schema 26).⁵⁹ Die Orientierung des Substituenten R zur Carbonylgruppe beruht auf der stabilisierenden Orbitalüberlappung des $\sigma^*_{\text{C-R}}$ -Orbitals mit dem $\pi^*_{\text{C=O}}$ -Orbital. Prinzipiell sind auch Überlappungen des $\pi^*_{\text{C=O}}$ -Orbitals mit den σ^* -Orbitalen der beiden anderen α -ständigen Substituenten (H und Me) möglich, da die Stabilisierung ähnlich gut wie mit dem $\sigma^*_{\text{C-R}}$ -Orbital wäre; die Überlappung mit dem $\sigma^*_{\text{C-R}}$ -Orbital sollte dennoch bevorzugt sein, da diese Konformation dem angreifenden Nucleophil die geringste sterische Hinderung entgegenbringt.⁷⁰ Unter der Annahme teilweise ausgebildeter Bindungen im Übergangszustand ist in der gestaffelten Konformation die Torsionsspannung zwischen den α -Substituenten und dem Nucleophil minimiert. Demnach sollte das FELKIN-Produkt (*S*)-**62** unter Ausschluss von Chelatkontrolle bevorzugt gebildet werden.



Schema 26 FELKIN-Modell zur Erklärung der Bildung von Diastereomer (*S*)-**62**; Nu = *tert*-Butylacetat.

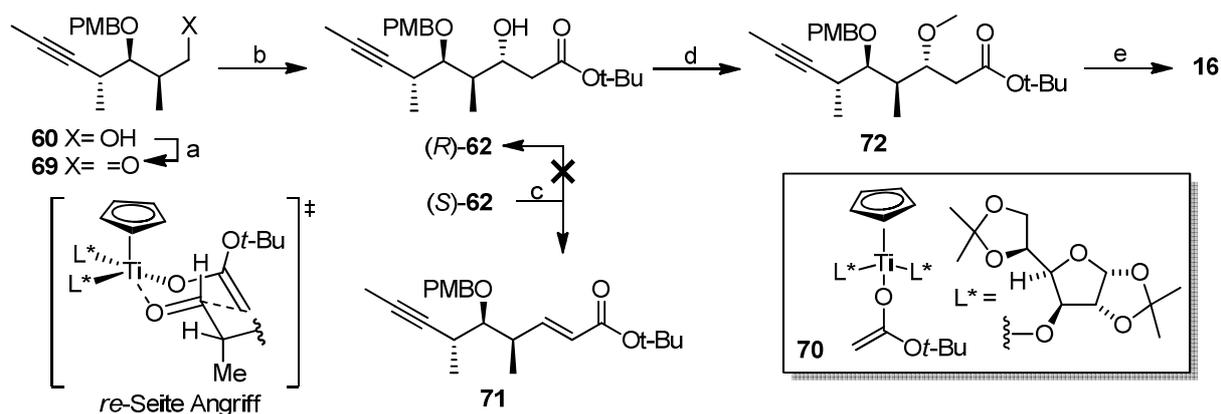
Aufgrund der unbefriedigenden Stereoselektivitäten wurde das Konzept der Substrat-kontrollierten Aldolreaktion nicht weiter verfolgt.

⁶⁹ a) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. J. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065-5067; b) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563-1572.

⁷⁰ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*; Elsevier GmbH: München (D), 3. Auflage **1994**; S. 409-416.

4.3.3.3 DUTHALER-HAFNER-Aldolreaktion

Da die Substrat-kontrollierten Aldolreaktionen bevorzugt zur Bildung des unerwünschten Diastereomers (*S*)-**62** führten, sollte im Folgenden untersucht werden, ob unter Reagenzkontrolle mittels chiraler Lewis-Säuren die gewünschte Stereoinduktion herbeigeführt werden kann. Es wurde die DUTHALER-HAFNER-Aldolreaktion in Betracht gezogen, die auf dem chiralen Titan-Enolat **70** beruht (Schema 27).⁷¹ Zwei Äquivalente von Diaceton-D-glucose dienen hierbei als chirale Liganden L*.



Schema 27 DUTHALER-HAFNER-Aldolreaktion mit postuliertem Übergangszustand und Fertigstellung des Ostfragments **16**; Bedingungen: a) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C - (-40 °C), 1 h; b) siehe Tabelle 8; c) 4-Nitrobenzoesäure, PPh₃, DEAD, THF, 0 °C - RT, 12 h, 45 %; d) OMe₃BF₄, 1,8-Bis-(dimethylamino)-naphthalen, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 90 %; e) i. Cp₂ClHZr, Benzol, 1 h, 50 °C, dann CH₂Cl₂, ii. I₂, Benzol/CH₂Cl₂, -15 °C, 73 %.

Unter Verwendung des Literaturprotokolls^{71b} ergab die Aldolreaktion die Diastereomere (*R*)- und (*S*)-**62** in ausgezeichneter Ausbeute aber moderater Diastereoselektivität zugunsten des erwünschten Diastereomers (*R*)-**62** (Tabelle 8, #1). Es ist bekannt, dass Aldehyde in der DUTHALER-HAFNER-Aldolreaktion bei Verwendung des Liganden L* bevorzugt über die *re*-Seite angegriffen werden.^{71c} Es gibt noch kein Modell, welches den stereochemischen Einfluss des chiralen Glucose-Liganden L* beschreibt. Es lässt sich aber ein Übergangszustand nach dem ZIMMERMAN-TRAXLER-Modell formulieren, der zu dem *anti*-FELKIN-Produkt (*R*)-**62** führt. In dem postulierten Übergangszustand ordnen sich die α -Substituenten des Aldehyds **69** so an, dass sich der kleinste Substituent (Proton) in Richtung des sterisch anspruchsvollen Titan-Komplexes orientiert und der größte Substituent somit die äquatoriale Position einnimmt. Die moderate Diastereoselektivität könnte auf eine *mismatched*-Situation in der Aldolreaktion zurückzuführen sein, bei der die Reagenzkontrolle des chiralen Titan-

⁷¹ a) M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 488-490; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 494-495; b) R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 490-491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 495-496 c) R. O. Duthaler, P. Herold, S. Wyler-Helfer, M. Riediker, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 659-673. d) R. O. Duthaler, A. Hafner, P. L. Alsters, G. Bold, G. Rihs, P. Rothe-Streit, B. Wyss, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 95-113.

Komplexes die antagonistische Stereoinduktion des chiralen Aldehyds übersteuern müsste.^{71a} Um diese Vermutung zu überprüfen, müsste die DUTHALER-HAFNER-Aldolreaktion vorzugsweise mit dem Enantiomer von **69** unter sonst gleichen Bedingungen durchgeführt werden, um die Diastereoselektivitäten vergleichen zu können.

Die Diastereoselektivität konnte durch die Absenkung der Reaktionstemperatur von -78 °C auf bis zu -105 °C sowie einer veränderten Zugabeart (Spritzenpumpe vs. Transferkanüle) des Aldehyds bei annähernd gleichbleibender Ausbeute deutlich verbessert werden (Tabelle 8, #2,3).

Tabelle 8 Optimierung der Reaktionsführung der Duthaler-Hafner-Aldolreaktion.

# ^a	Enolat-Lösung ^b	Aldehyd-Lösung	Zugabeart	Ausbeute	(R) : (S) ^c
1	-78 °C	← RT	Spritzenpumpe über 15 min	92 %	2.1:1
2	-90 °C	← -78 °C	Transferkanüle über 1 min	93 %	3.4:1
3	-105 °C	← -105 °C	Transferkanüle über 1 min	88 %	5.5:1

a) Allgemeine Reaktionsbedingungen: Enolat-Lösung **A**: 2.4 Äq. **70** (0.09 M in Et₂O); Aldehyd-Lösung **B**: **69** (0.14 M in Et₂O); **B** wurde zu **A** gegeben, erwärmt auf -78 °C über 1.5 h, dann -78 °C für 12 h; Reaktionsmaßstab 1.8 - 1.9 mmol bezogen auf **60**; b) Enolat-Lösung wurde nach Ref. 71b gebildet; c) Die Diastereomerenverhältnisse wurden vom Rohprodukt durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Eine weitere Verringerung der Reaktionstemperatur war nicht möglich, da das Lösungsmittel zu gefrieren begann. Bei dem Versuch das unerwünschte Diastereomer (*S*)-**62** in das gewünschte (*R*)-**62** unter MITSUNOBU-Bedingungen⁷² zu überführen, konnte nur die Bildung des Eliminierungsprodukts **71** beobachtet werden.

Nach der DUTHALER-HAFNER-Aldolreaktion wurde die Hydroxylfunktion von (*R*)-**62** an C3 durch das MEERWEIN-Salz methyliert. Der Ostfragmentvorläufer **72** wurde durch Hydrozirkonierung und elektrophiles Abfangen des Vinylzirkonium-Intermediats mit Iod in das Vinyljodid **16** überführt.⁷³ Die *tert*-Butylesterfunktion von **72** ist für das Gelingen des letzten Reaktionsschritts essentiell, da beim Versuch das Methylester-Analogon von **72** in ein Vinyljodid zu überführen, die Esterfunktion reduziert wurde. Durch die Fertigstellung des Ostfragments **16** standen nun beide Fragmente für die abschließende Kupplung zur Verfügung.

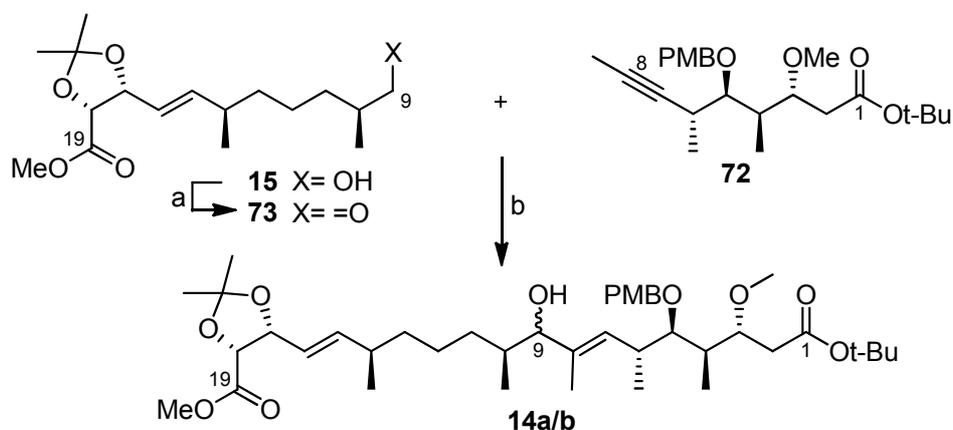
⁷² a) O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1967**, *40*, 2380-2382; b) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28; c) K. C. Kumara Swamy, N. N. Bhuvan Kumar, E. Balaraman, K. V. P. Pavam Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651.

⁷³ a) J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 402-409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 333-340; b) D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116; c) T. Hu, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11386-11378. d) A. Fürstner, E. Kattinig, O. Lepage, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194-9204.

4.4 Fragmentkupplung und Makrolactonisierung

4.4.1 Eintopf-Protokoll

Für die Fragmentkupplung wurde der Alkohol **15** zum Aldehyd **73** oxidiert (Schema 28). Um den Reaktionsschritt der Vinyljodidbildung einzusparen (Kapitel 4.3.3.3; Schema 27), wurde anfangs versucht den Aldehyd **73** mit dem Ostfragmentvorläufer **72** zu koppeln. Nach einem Eintopf-Protokoll von WIPF et al.⁷⁴ wurde die Propargylverbindung **72** zunächst hydrozirconiert. Das Vinylzirconium-Intermediat wurde mit Dimethylzink ummetalliert und an den Aldehyd **73** addiert. In geringer Ausbeute wurden unselektiv die Diastereomere **14a/b** gebildet, die das komplette Kohlenstoffgerüst von Carolacton (**1**) enthalten.



Schema 28 Fragmentkupplung mittels *in situ* Hydrozirconierung/Transmetallierung. Bedingungen: a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - $(-40\text{ }^\circ\text{C})$, 1 h; b) i. **72**, ZrCp_2HCl , Toluol, $45\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h; ii. ZnMe_2 (1.2 M in Toluol), $-65\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; iii. **73**, Toluol, $-10\text{ }^\circ\text{C}$ - $0\text{ }^\circ\text{C}$, 12h, 22-27 % über zwei Stufen, $dr = 1:1$.

Die Diastereoselektivität dieser Reaktion könnte durch Verwendung bekannter asymmetrischer Protokolle⁷⁵ mittels chiraler Liganden verbessert werden, da aber ein zweistufiger Kupplungsprozess über das Vinyljodid **16** im Allgemeinen besser zu optimieren sein sollte und bessere Ausbeuten liefern sollte, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.⁷⁶

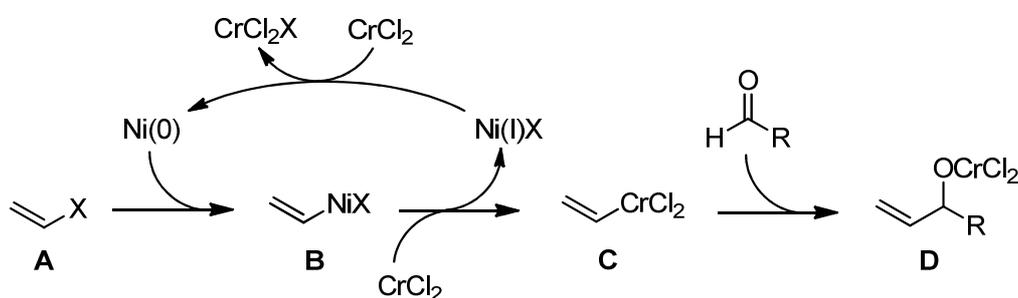
⁷⁴ a) P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5197-5200; b) P. Wipf, W. Xu, *Org. Synth.* **1997**, 34, 205-209; c) R. M. Moslin, T. F. Jamison, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9736-9745; d) I. E. Wrona, A. Gozman, T. Taldone, G. Chiosis, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2820-2835.

⁷⁵ a) P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6454-6455; P. Wipf, N. Jayasuriya, *Chirality* **2008**, 20, 425-430.

⁷⁶ Persönliche Mitteilung von Prof. Dr. Udo Nubbemeyer, Irsee 2011.

4.4.2 NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion

Als nächstes sollten Ost- und Westfragment durch eine NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion zusammengeführt werden.⁷⁷ In dem Mechanismus der NHK-Reaktion wird zunächst Ni(II) durch Cr(II) zu Ni(0) reduziert, welches mit einem Vinylhalogenid **A** durch eine oxidative Addition zu der Ni(II)-Vinylspezies **B** reagiert (Schema 29). Die Transmetallierung von **B** mit Cr(II) führt zur nukleophilen Cr(III)-Vinylspezies **C**, die durch Addition an einen Aldehyd zu Cr(III)-Alkoxid **D** führt. Cr(II) wird bei der Reaktion meist in Form von CrCl₂ in hohem Überschuss eingesetzt, da es sowohl für die Alkoxidbildung **D** als auch für die Regeneration des katalytisch wirkenden Nickels benötigt wird. Um Homokupplungen von **B** zu unterdrücken ist es wichtig, möglichst geringe Mengen von dem Nickelkatalysator zu verwenden, typischerweise <1 mol%.

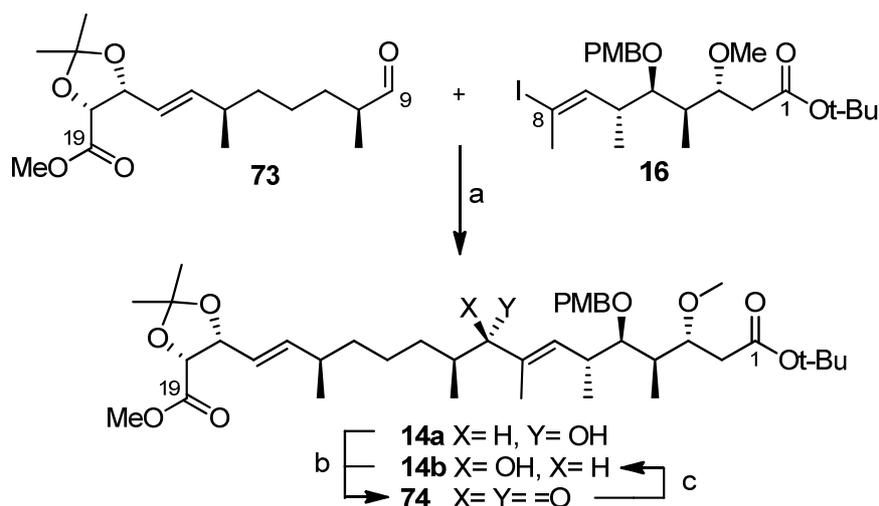


Schema 29 Mechanismus der NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion für Vinylhalogenide; X = Halogen.

Die NHK-Reaktion zwischen Aldehyd **73** des Westfragments und dem Ostfragment **16** lieferte in sehr guter Ausbeute die Carbinole **14a/b** (Schema 30). Da die Diastereoselektivität der Reaktion nur gering ausfiel (*dr* = 1.5:1), wurden die epimeren Carbinole durch DESS-MARTIN-Oxidation und anschließender LUCHE-Reduktion⁷⁸ bevorzugt in das Diastereomer **14b** überführt.

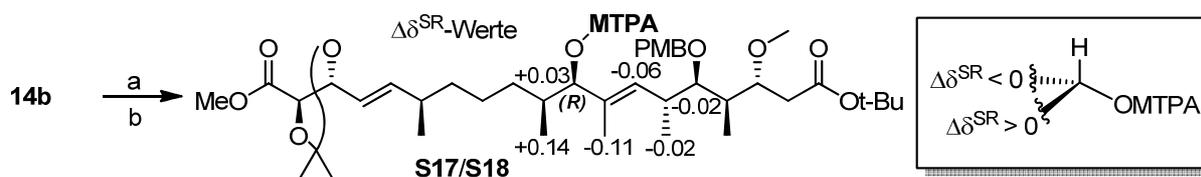
⁷⁷ a) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284; b) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050; c) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646; d) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045; e) W. Harnying, A. Kaiser, A. Klein, A. Berkessel, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4765-4773.

⁷⁸ a) J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227; b) J.-L. Luche, A. L. Gemal, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.



Schema 30 Fragmentkupplung durch NHK-Reaktion; Bedingungen: a) CrCl_2 , $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$, DMSO, 12 h, RT, 90 % ausgehend von **15**, **14a:14b** = 1.5:1; b) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , NaHCO_3 , 0 °C bis RT, 2.5 h, 70 %; c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, MeOH, -50 bis -30 °C, 2h, 95 %, **14a:14b** = 1:10.

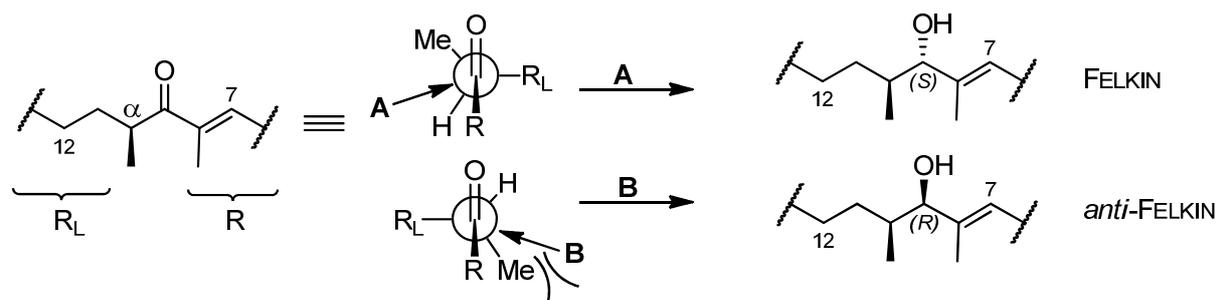
Die Analyse der aus **14b** erhaltenen (S)- und (R)-MOSHER-Ester ergab, dass das neu gebildete Stereozentrum an C9 eine (R)-Konfiguration aufwies (Schema 31).



Schema 31 Bestimmung der absoluten Konfiguration von **14b** an C9 mittels MOSHER-Ester Analyse. Bedingungen: a) (R)-MTPA-Cl, Et_3N , DMAP, 30 °C, 24 h, 72 %; b) (S)-MTPA-Cl, Et_3N , DMAP, 30 °C, 1.5 h, 69 %.

Die (R)-Konfiguration des durch die LUCHE-Reduktion erhaltenen Stereozentrums war unerwartet, da es sich bei **14b** um das *anti*-FELKIN Produkt handelt. Nach dem FELKIN-Modell sollte die Bildung des *anti*-FELKIN Produkts über Nukleophil **B**, aufgrund der sterischen Wechselwirkung mit der Methylgruppe, ungünstig sein (vgl. Kapitel 4.3.3.2). Substrate mit einem ähnlichen Strukturmotiv wie in **74** zeigen bei der Reduktion unter LUCHE-Bedingungen meist sehr gute FELKIN-Selektivität.⁷⁹

⁷⁹ a) R. E. Ireland, J. L. Gleason, L. D. Gegnas, T. K. Highsmith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6856-6872; b) K.-C. Lee, T.-P. Loh, *Chem. Comm.* **2006**, 4209-4211; c) P. A. Roethle, I. T. Chen, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960-8961; R. Goto, K. Okura, H. Sakazaki, T. Sugawara, S. Matsuoka, M. Inoue, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6659-6672.

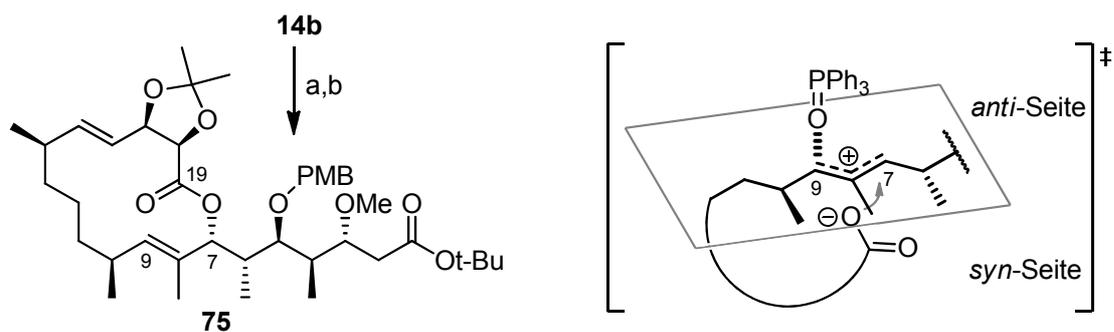


Schema 32 FELKIN-Modell der LUCHE-Reduktion; A,B = Nukleophile.

Da das Stereozentrum in Carolacton (**1**) an C9 eine (*S*)-Konfiguration besitzt, musste dieses Zentrum in **14b** invertiert werden. Darum wurde nach der Verseifung der Methylesterfunktion versucht, eine Makrolactonisierung zwischen C9 und der freien Carbonsäurefunktion an C19 unter MITSUNOBU-Bedingungen durchzuführen (Schema 33).⁸⁰ Anstatt der erwarteten S_N2 -Substitution, die zum 12-gliedrigen Makrozyklus **77** führen sollte, bildete sich über einen S_N2' -Prozess als Hauptprodukt der 14-gliedrige Makrozyklus **75**. Die Konnektivität des Makrolactons **75** konnte aufgrund des Signals zwischen H-7 und C19 durch ein HMBC-NMR-Experiment sowie durch das ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektrum bestimmt werden. Da es sich bei einem S_N2' -Mechanismus im Gegensatz zu einem reinen S_N2 -Mechanismus nicht um einen stereospezifischen Prozess handelt, ist die absolute Konfiguration an C7 von Makrozyklus **75** unklar.⁸¹ Aufgrund von Forschungsergebnissen postulierten MULZER *et al.*, dass die Seiten-Selektivität von S_N2' -Prozessen in MITSUNOBU-Reaktionen über einen S_N1 -artigen Mechanismus verläuft und hauptsächlich auf sterischen Faktoren beruht.^{81e} Der Übergangszustand besteht demnach aus einem Kontaktionenpaar, in dem die Fluchtgruppe Triphenylphosphinoxid die *syn*-Seite des Allylkations abschirmt und somit den Angriff des Carboxylanions auf die *anti*-Seite lenkt.

⁸⁰ a) K. W. Li, J. Wu, W. Xing, J. A. Simon, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7237-7238; b) Y. Chen, C. Gambs, Y. Abe, P. Wentworth, Jr., K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8902-8905.

⁸¹ a) R. L. Yates, N. D. Epiotis, F. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6615-6621; b) R. M. Magid, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901-1930; c) W.-D. Stohrer, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 642-643; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 613-614; d) V. Farina, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6645-6648; e) J. Mulzer, G. Funk, *Synthesis* **1995**, 101-112; f) D. Gagnon, S. Lauzon, C. Godbout, C. Spino, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769-4771;

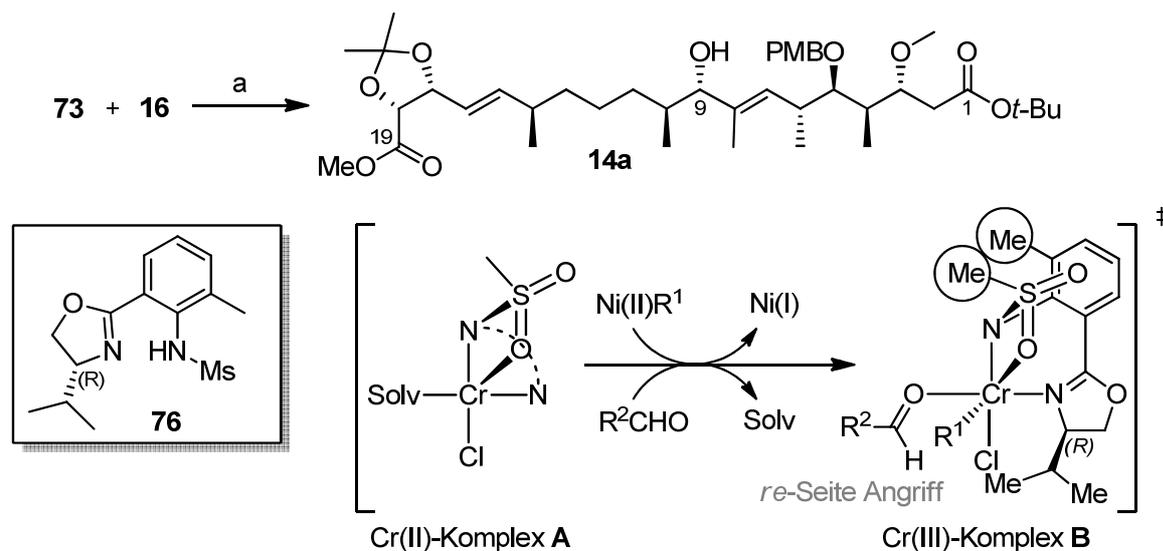


Schema 33 Makrolactonisierung unter MITSUNOBU-Bedingungen und postulierter Übergangszustand; Bedingungen: a) LiOH (1M), THF, H₂O, RT, 13 h; b) PPh₃, DIAD, THF, 0 °C - RT, 7 h, 57 % über zwei Stufen.

Unter der Annahme, dass auch diese Reaktion einem *anti*-S_N2'-Mechanismus folgt, würde sich für das gebildete Stereozentrum an C7 in Makrolacton **28** eine (*S*)-Konfiguration ergeben. Weitere Anstrengungen zur Überprüfung der postulierten Stereochemie wurden bis *dato* nicht unternommen.

4.4.3 Asymmetrische NHK-Reaktion

Da die Makrolactonisierung über **14b** unerwartet verlief, wurde nach einer asymmetrischen Variante der NHK-Kupplung unter Nutzung eines chiralen Liganden gesucht. Sie sollte die Diastereoselektivität zugunsten des C9-Epimers **14a** verbessern.⁸² Einem Protokoll von KIGOSHI *et al.*⁸³ folgend konnte Carbinol **14a** unter Verwendung des chiralen Sulfonamid-Liganden⁸⁴ **76** in zufriedenstellender Diastereoselektivität (*dr* = 4.7:1) und in annähernd quantitativer Ausbeute erhalten werden.



Schema 34 Fragmentkupplung durch asymmetrische NHK-Reaktion; Solv = Lösungsmittel; Bedingungen: a) i. (*R*)-**76**, CrCl₂, „Proton Sponge“, MeCN, 2 h, RT; ii. **73**, **16**, NiCl₂(dppp), MeCN, 20 h, RT, 96 % ausgehend von **15**, **14a:14b** = 4.7:1.

KISHI *et al.*^{84a} postulierten aufgrund von Röntgenstrukturdaten, dass sich bei dieser Reaktion im ersten Schritt ein chiraler, oktaedrisch koordinierter Cr(II)-Komplex **A** mit dem dreizähligen Liganden **76** bildet. Durch eine Transmetallierung mit der aus **16** gebildeten Ni(II)-Vinylspezies (vgl. Schema 29), wird der in Schema 34 dargestellte Cr(III)-Komplex **B** erzeugt, der vermutlich zur Bindungsbildung führt. In Komplex **B** befindet sich der Vinylsubstituent (R¹) *trans* zum Sauerstoffatom des Sulfonamids. Die Diastereoselektivität dieser asymmetrischen NHK-Reaktion wird damit erklärt, dass sich der koordinierte Aldehyd entgegen der sterisch relativ anspruchsvollen Methylgruppen

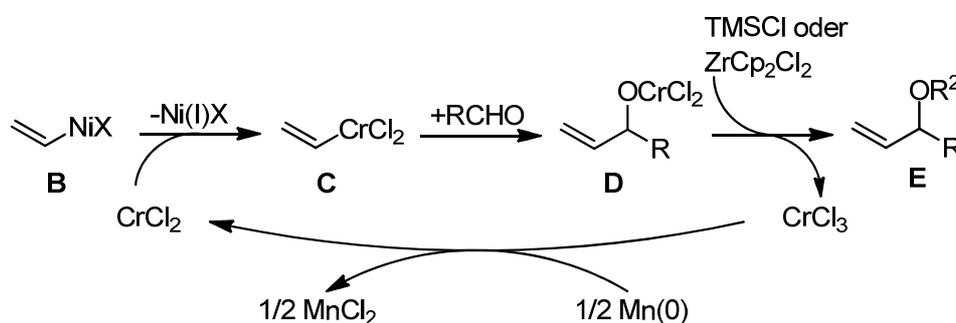
⁸² Review: G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Cat.* **2007**, *349*, 2407-2424.

⁸³ K. Kobayashi, Y. Fujii, I. Hayakawa, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 900-903.

⁸⁴ a) Z.-K. Wan, H.-w. Choi, F.-A. Kang, K. Nakajima, D. Dameke, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4431-4434; b) K. Namba, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5031-5033; c) H. Guo, C.-G. Dong, D.-S. Kim, D. Urabe, J. Wang, J. T. Kim, X. Liu, T. Sasaki, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15387-15393; d) X. Liu, J. A. Henderson, T. Sasaki, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16678-16680.

orientiert. Diese Orientierung führt dazu, dass der Aldehyd **73** unter Verwendung des Liganden **76** bevorzugt über die *re*-Seite angegriffen wird.

Es bestände die Möglichkeit die NHK-Reaktion mit einer katalytischen Menge des äußerst toxischen CrCl_2 durchzuführen. In dem Katalysezyklus reagiert Chrom(III)-Alkoxid **D** mit TMSCl oder ZrCp_2Cl_2 zu Verbindung **E** (Schema 35). Das dadurch freigesetzte CrCl_3 wird durch ungiftiges, preiswertes Mangan zu CrCl_2 reduziert, das erneut mit Verbindung **B** umgesetzt werden kann. Diese katalytischen Varianten wurden jedoch nicht in Betracht gezogen, da nach der KISHI-Variante^{84b} stöchiometrische Mengen an teurem ZrCp_2Cl_2 verbraucht würden und es in der FÜRSTNER-Variante⁸⁵ zu Silylenoletherbildung des Aldehyds kommen könnte.



Schema 35 Auschnitt des Mechanismus der NHK-Reaktion aus Schema 29 erweitert durch den Chrom-Katalysezyklus; $\text{R}^2 = \text{TMS}$ oder ZrCp_2Cl .

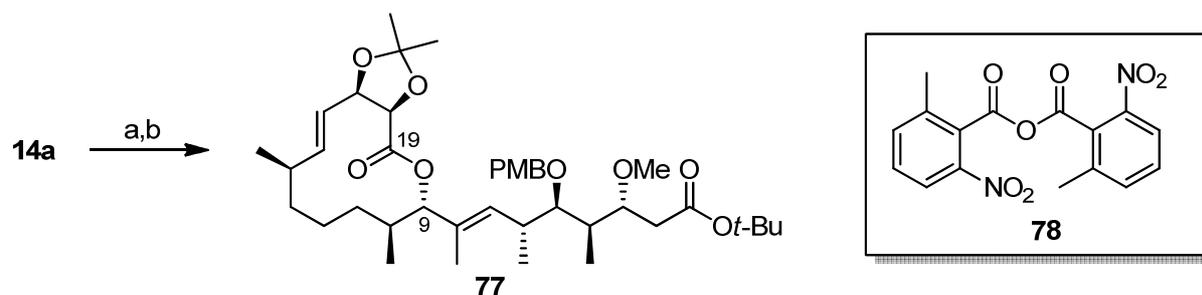
Für die Makrolactonisierung wurde zunächst C19 in **14a** selektiv in die *seco*-Säure überführt. Die Carboxylfunktion sollte dann als Anhydrid aktiviert werden. Da in der Totalsynthese von Thuggacin A die Makrolactonisierung mit dem SHIINA-Protokoll⁸⁶ bessere Ergebnisse als das häufig verwendete YAMAGUCHI-Protokoll⁸⁷ lieferte, wurde auch hier 2-Methyl-6-Nitrobenzoesäureanhydrid (MNBA) (**78**) zur Aktivierung der Carbonsäurefunktion verwendet.⁸⁸ Die Makrolactonisierung lieferte den gewünschten 12-gliedrigen Zyklus **77** in sehr guter Ausbeute (Schema 36). Im Hinblick auf Derivate von Carolacton (**1**) wurde auch versucht, **14b** unter den gleichen Bedingungen wie **14a** zum C9-Epimer von **77** zu lactonisieren. Überraschenderweise war eine Makrolactonisierung ausgehend von **14b** aber nicht möglich.

⁸⁵ a) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533-2534; b) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357.

⁸⁶ a) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830; b) D. Schweitzer, J. J. Kane, D. Strand, P. McMurry, M. Tenniswood, P. Helmquist, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4619-4622.

⁸⁷ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

⁸⁸ Martin Bock, Doktorarbeit, Leibniz Universität Hannover, Hannover **2008**.



Schema 36 Verseifung von **14a** und Makrolactonisierung; Bedingungen: a) LiOH (1M), THF, H₂O, RT, 13 h; b) MNBA, DMAP, Toluol, 50 °C, 12 h, 76 % über zwei Stufen.

Da Makrolacton **77** die komplette Struktur von Carolacton (**1**) mit allen Stereozentren repräsentiert, konnte nun mit den finalen Schutzgruppenmanipulationen begonnen werden.

4.5 Finale Schritte

Um die Totalsynthese von Carolacton (**1**) fertigzustellen, mussten noch drei Schutzgruppen entfernt sowie an C5 oxidiert werden (Abbildung 9).

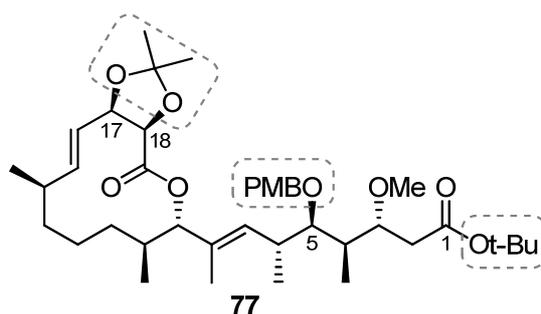


Abbildung 9 Hervorhebung der zu entfernenden Schutzgruppen in den finalen Schritten der Totalsynthese.

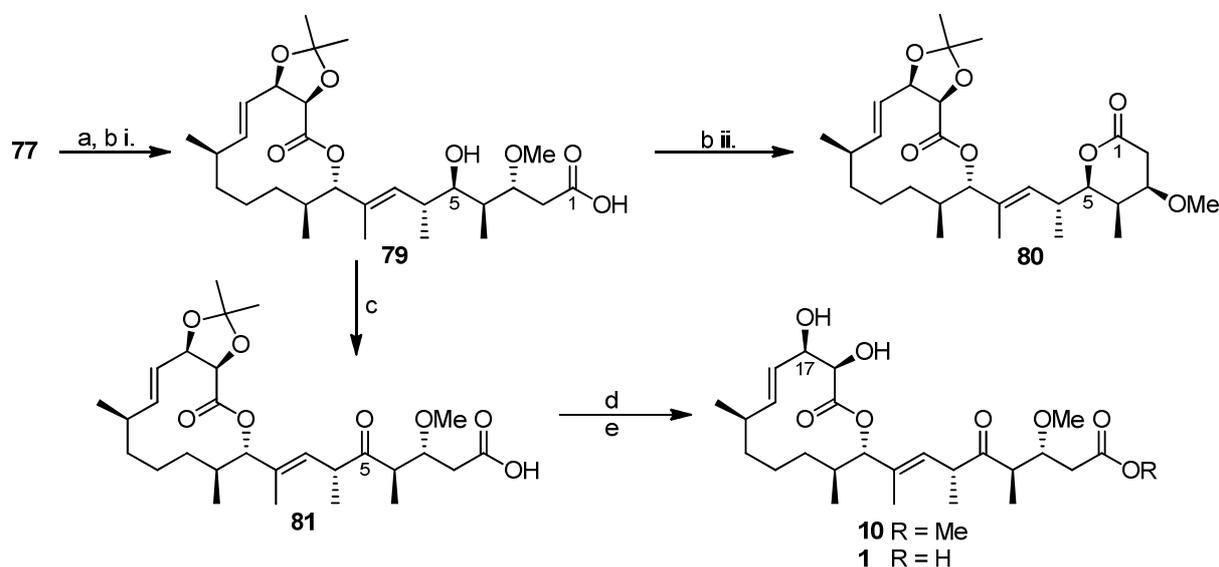
Für die finalen Schutzgruppenmanipulationen boten sich zwei Strategien an.

In dem ersten Szenario würde zunächst der PMB-Ether an C5 gespalten und zum Keton oxidiert werden. Eine anschließende simultane saure Abspaltung des Acetonids an C17/18 sowie der *tert*-Butylesterfunktion an C1 würde die Totalsynthese abschließen. Dieses Szenario würde lediglich drei Reaktionsschritte benötigen, berge aber auch Gefahren. Für die saure Entschützung von *tert*-Butylestern werden typischerweise Trifluoressigsäure (TFA) oder andere protische Säuren verwendet.⁸⁹ Durch die sauren Bedingungen könnte die doppelt α -chirale Carbonylfunktion an C5 enolisieren und so die α -Positionen epimerisieren. Die Doppelbindung zwischen C7-C8 sollte eine Enolisierung der Carbonylfunktion sogar noch begünstigen, da sich ein konjugiertes Enolat bilden würde.

⁸⁹ a) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart (D), 1994; S. 125-129.

In dem zweiten Szenario müsste zuerst selektiv die *tert*-Butylesterfunktion in Gegenwart des Acetonids entfernt werden. Im zweiten Schritt würde der PMB-Ether gespalten und zum Keton oxidiert werden. Das Acetonid dürfte aufgrund der vorausgehenden Oxidation erst im letzten Schritt entfernt werden. Dieses Szenario würde vier Reaktionsschritte beinhalten. Der Vorteil wäre hier, dass das Acetonid unter milderem Bedingungen als die *tert*-Butylesterfunktion entfernt werden könnte. Ein Nachteil könnte neben dem zusätzlichen Reaktionsschritt die frühe Freisetzung der Carboxylfunktion an C1 sein, die die Handhabung der Verbindung aufgrund der Polarität häufig schwieriger gestaltet.

Nach diesen Überlegungen wurde das vermeintlich sicherere zweite Szenario auf Kosten eines zusätzlichen Reaktionsschritts verfolgt. Die *tert*-Butylfunktion an C1 konnte über eine Umesterung mit TESOTf selektiv entfernt werden (Schema 37). Die intermediäre TES-geschützte Carboxylfunktion war erstaunlich hydrolyseresistent und konnte erst nach einem Aufarbeitungsschritt mit TBAF vollständig hydrolysiert werden.⁹⁰ Mit DDQ konnte der PMB-Ether an C5 oxidativ gespalten werden. Bei der säulenchromatographischen Reinigung von Verbindung **79** über Kieselgel, kam es zur Bildung des Sechsringlactons **80**. Um die unerwünschte Lactonbildung zu umgehen, wurde das Rohprodukt **79** der DDQ-Entschützung ohne weitere Reinigungsschritte direkt mit DESS-MARTIN-Periodinan in sehr guter Gesamtausbeute zu dem Keton **81** oxidiert.



Schema 37 Finale Schritte der Totalsynthese; Bedingungen: a) i. TESOTf, Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C - RT, 12 h; ii. TBAF, 10 min, 72 %; b) i. DDQ, CH_2Cl_2 , pH7-Phosphat-Puffer, 0°C - RT, 45 min; ii. Säulenchromatographie über Kieselgel, 50 %; c) DESS-MARTIN-Periodinan, CH_2Cl_2 , NaHCO_3 , RT, 1.5 h, 88 % über zwei Stufen; d) PPTS, MeOH, 15 h, 70°C , 70 % **10** + 10 % **1**; e) PPTS, *i*-PrOH/ H_2O 3:1, 6 d, 68°C , 87 % (96 % *brsm*) **1**.

⁹⁰ C. B. Lee, Z. Wu, F. Zhang, M. D. Chappell, S. J. Stachel, T.-C. Chou, Y. Guan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5249-5259.

Die finale Acetonidenschützung sollte unter leicht sauren Bedingungen mit PPTS in Methanol erfolgen. Aus dieser Reaktion konnte als Hauptprodukt Methylester **10** isoliert werden, da neben der Acetonidspaltung die Carboxylfunktion verestert wurde.

Obwohl es sich bei dem Methylester **10** nicht um das erhoffte Produkt handelte, konnte **10** für einen Vergleich mit einer Verbindung, die 2008 aus natürlichem Carolacton (**1**) mit TMS-Diazomethan synthetisiert wurde, dienen.²² Beim Vergleich zeigte sich, dass sowohl ¹H-NMR- als auch das ¹³C-NMR-Spektrum und der Drehwert (synthetisch: $[\alpha]_D^{20} = -170^\circ$; natürlich: $[\alpha]_D^{20} = -172^\circ$) sehr gut übereinstimmten.

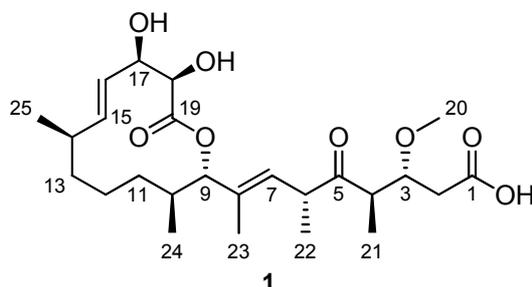
Um die Esterbildung bei der Acetonidenschützung zu unterdrücken, wurde anstelle von Methanol eine Mischung aus dem sterisch anspruchsvollen Alkohol Isopropanol und Wasser als Lösungsmittelsystem verwendet. Obwohl die finale Entschützung in dem verwendeten Lösungsmittelsystem sehr lange dauerte (6 Tage), konnte keine Epimerisierung beobachtet und Carolacton (**1**) in annähernd quantitativer Ausbeute erhalten werden. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Massenspektrometrie überwacht. Die Entgasung des Lösungsmittels ist in diesem letzten Reaktionsschritt wichtig. Bei nicht entgastem Lösungsmittel kann im Massenspektrum eine Masse detektiert werden, die um zwei kleiner ist als die Masse von Carolacton (**1**). Dieses könnte auf eine Autoxidation der leicht oxidierbaren allylischen Hydroxylfunktion an C17 hinweisen.

Das synthetisierte Carolacton (**1**) wurde mit einer natürlichen Probe⁹¹ verglichen. Sowohl ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektrum waren identisch; auch der Drehwert zeigte eine gute Übereinstimmung (Tabelle 9). Schließlich wurde eine Mischprobe angefertigt. Sie zeigte im ¹H- und im ¹³C-NMR-Spektrum nur einen Satz von Signalen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass das synthetisierte Carolacton (**1**) mit dem natürlichen identisch ist.

Die Totalsynthese von Carolacton (**1**) wurde somit erfolgreich abgeschlossen.

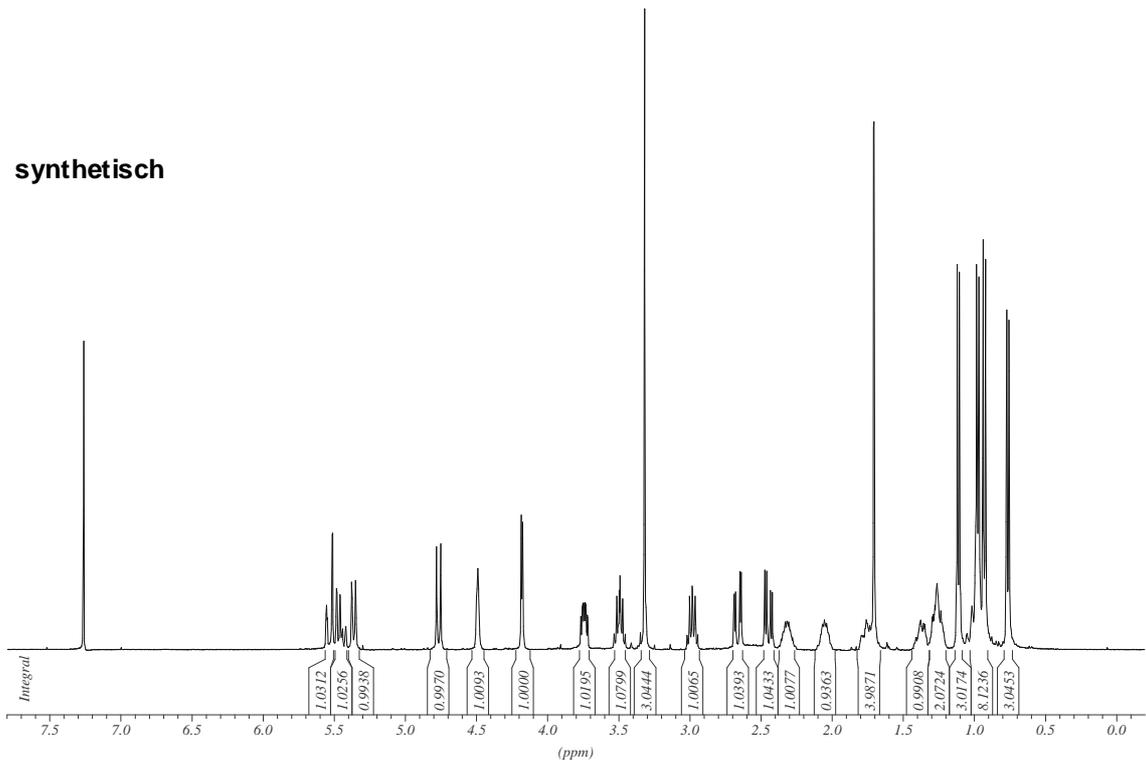
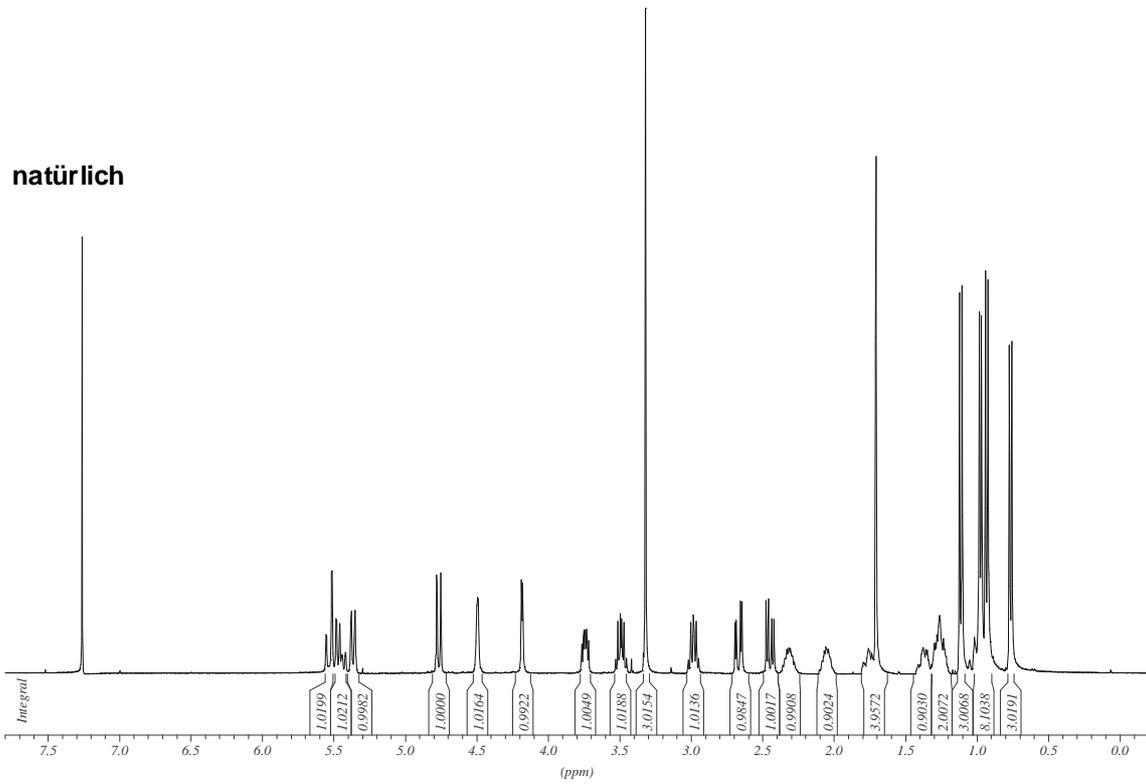
⁹¹ Wir danken Rolf Jansen und Rolf Müller (HZI, Braunschweig) für eine natürliche Probe von Carolacton (**1**).

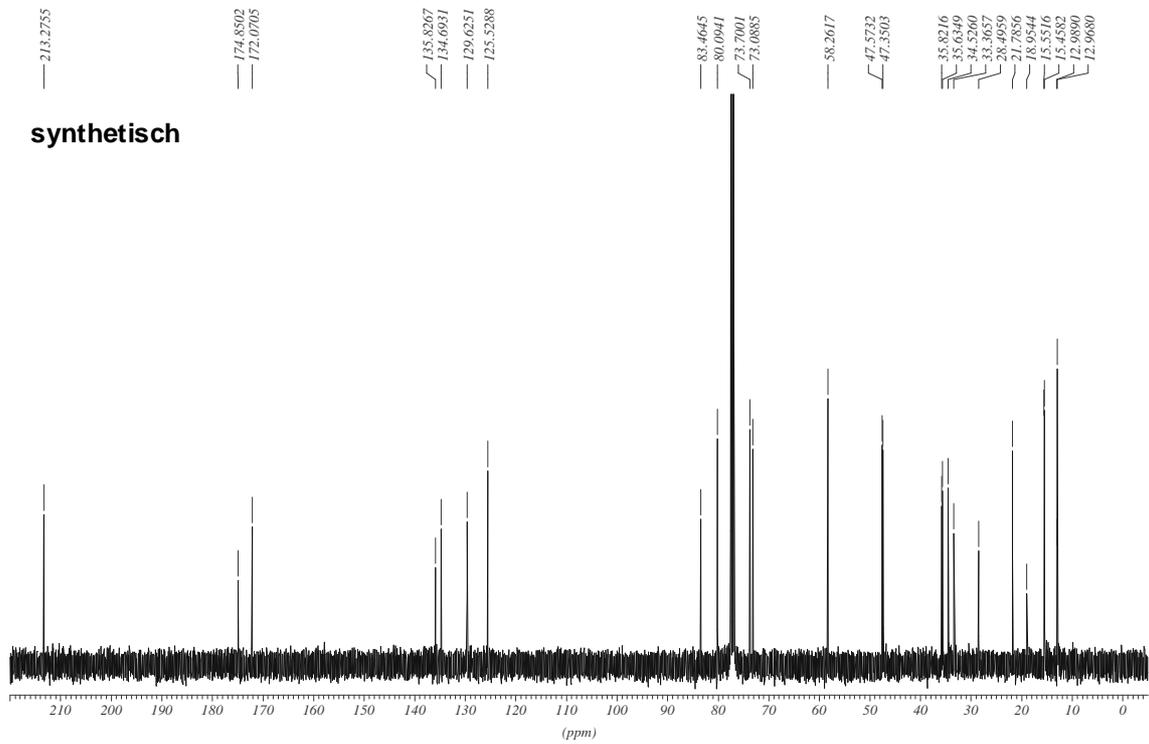
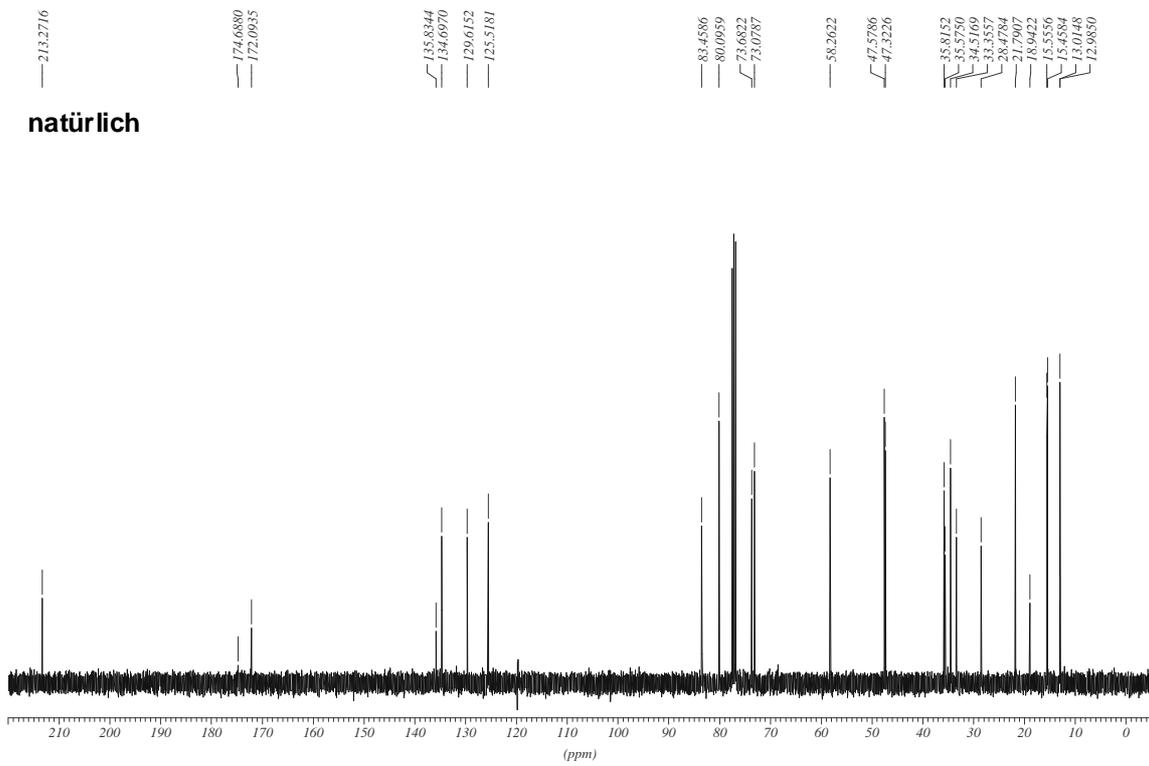
Tabelle 9 Vergleich der NMR-Daten und des Drehwerts einer natürlichen Probe von Carolacton (**1**) mit einer synthetischen Probe; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm).



	natürlich		synthetisch	
	$[\alpha]_D^{22} = -219^\circ$ ($c = 0.63$, CH_2Cl_2)		$[\alpha]_D^{20} = -188^\circ$ ($c = 0.85$, CH_2Cl_2)	
#	$\delta\text{-}^{13}\text{C}$ [ppm]	$\delta\text{-}^1\text{H}$ [ppm], Mult., J [Hz]	$\delta\text{-}^{13}\text{C}$ [ppm]	$\delta\text{-}^1\text{H}$ [ppm], Mult., J [Hz]
1	174.69	-	174.85	-
2	35.58	2.67, dd, 15.7, 4.2 (H_a) 2.45, dd, 15.7, 5.8 (H_b)	35.64	2.66, dd, 15.7, 4.1 (H_a) 2.45, dd, 15.7, 5.8 (H_b)
3	80.10	3.74, ddd, 8.6, 5.8, 4.2	80.09	3.74, ddd, 8.5, 5.8, 4.1
4	47.58	2.98, dq, 8.6, 6.9	47.57	2.98, dq, 8.5, 6.8
5	213.27	-	213.28	-
6	47.32	3.49, dq, 10.2, 6.8	47.35	3.49, dq, 10.2, 6.7
7	129.62	5.37, dd, 10.2, 1.4	129.63	5.36, dd, 10.2, 1.4
8	135.83	-	135.83	-
9	83.46	4.77, d, 11.4	83.47	4.77, d, 11.3
10	33.36	2.05, m	33.37	2.05, m
11	28.48	1.76, m (H_a) 0.97, m (H_b)	28.50	1.75, m (H_a) 0.99, m (H_b)
12	18.94	1.32-1.20, m (2H)	18.95	1.34-1.21, m (2H)
13	34.52	1.38, m (H_a) 1.32-1.20, m (H_b)	34.53	1.38, m (H_a) 1.34-1.21, m (H_b)
14	35.82	2.32, m	35.82	2.32, m
15	134.70	5.45, ddd, 15.4, 9.6, 1.9	134.69	5.45, ddd, 15.4, 9.6, 1.9
16	125.52	5.53, dd, 15.4, 2.2	125.53	5.53, dd, 15.4, 2.4
17	73.08	4.49, dd, 3.7, 1.9	73.09	4.49, dd, 3.7, 1.8
18	73.68	4.18, d, 3.7	73.70	4.18, d, 3.7
19	172.09	-	172.07	-
20-OMe	58.26	3.32, s	58.26	3.32, s
21-Me	12.99	0.93, d, 6.9	12.97	0.93, d, 6.8
22-Me	15.46	1.11, d, 6.8	15.46	1.11, d, 6.7
23-Me	13.02	1.71, d, 1.4	12.99	1.71, d, 1.4
24-Me	15.56	0.77, d, 7.0	15.55	0.77, d, 6.8
25-Me	21.79	0.98, d, 6.5	21.79	0.98, d, 6.5

4.6 Vergleich der NMR-Spektren von Carolacton





5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Die Totalsynthese von Carolacton (**1**) konnte auf Basis der in Kapitel 4.1 vorgenommenen retrosynthetischen Schnitte erfolgreich durchgeführt werden. Das Kohlenstoffgerüst mit den acht Stereozentren wurde durch verschiedene Metall-vermittelte Schlüsselschritte zusammengeführt (Abbildung 10).

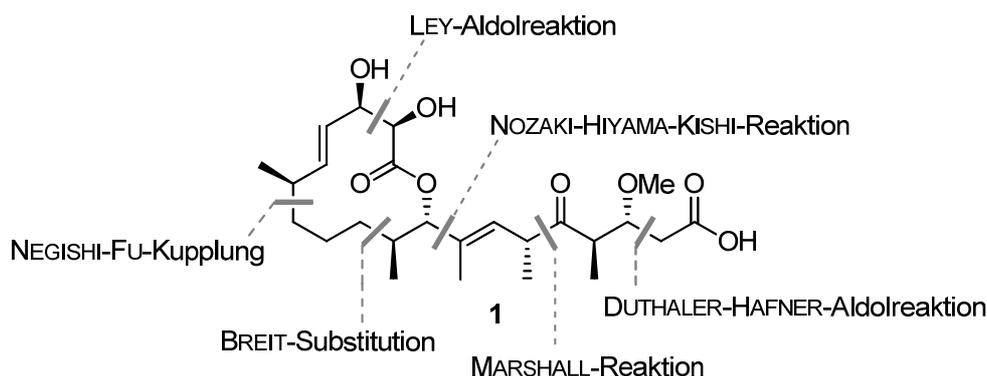
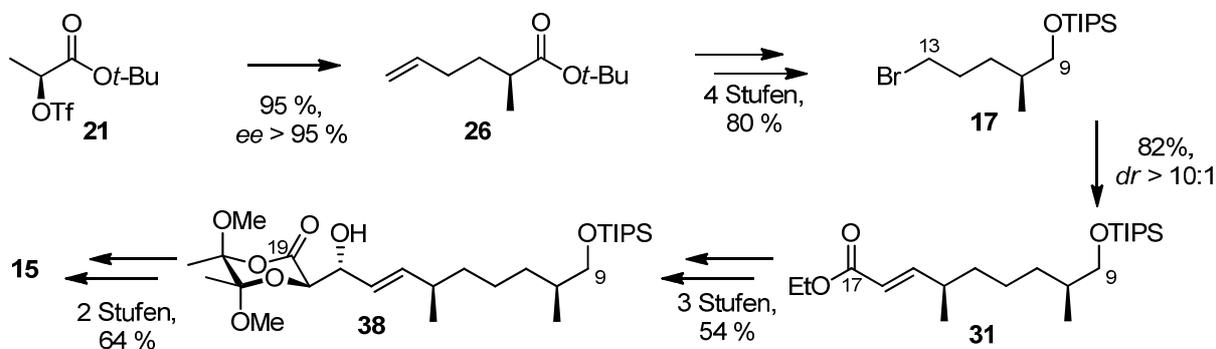


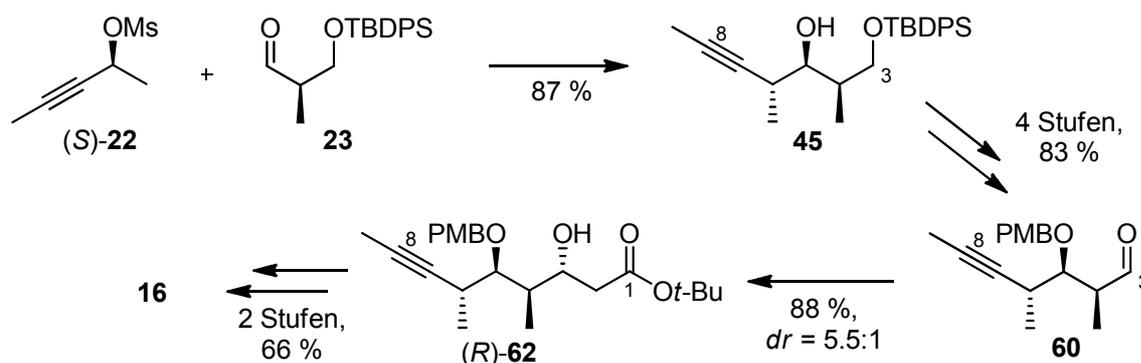
Abbildung 10 C-C-Verknüpfungsreaktionen.

Die Syntheseroute wurde konvergent gestaltet und verläuft über die Darstellung zwei ähnlich komplexer Fragmente **15** und **16**. Zu Beginn der Synthese des Westfragments **15** wurde Triflat **21** in einer Zink-katalysierten S_N2 -artigen Substitutionsreaktion nach BREIT³⁷ zu Ester **26** umgesetzt (Schema 38). Nach der Funktionalisierung zum Alkylbromid **17** konnte in einer asymmetrischen NEGISHI-Kreuzkupplung nach FU³⁹ stereokonvergent der konjugierte Ester **31** erhalten werden. Die *trans*-1,2-Dioleinheit an C17-C18 wurde in einer *anti*-selektiven Aldolreaktion nach LEY⁴³ unter Verwendung eines chiralen Butandiacetals aufgebaut. Nach der Umesterung von Diacetal **38** und Acetonidbildung wurde das Westfragment **15** fertiggestellt.



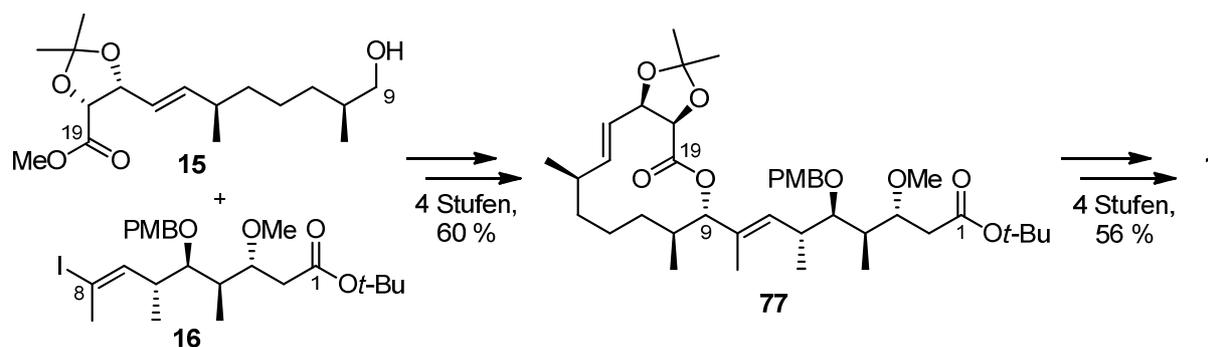
Schema 38 Synthese des Westfragments **15**.

Bei der Synthese des Ostfragments **16** wurde Mesylat (*S*)-**22** mit dem (*R*)-ROCHE-Ester abgeleiteten Aldehyd **23** in einer MARSHALL-Reaktion⁴⁹ zusammengeführt. Nach der Umschüttung von **45** wurde Aldehyd **60** verschiedenen Aldolprotokollen unterworfen. Die beste Diastereoselektivität in Bezug auf Aldoladdukt (*R*)-**62** konnte in einer DUTHALER-HAFNER-Aldolreaktion⁷¹ mit *tert*-Butylacetat erreicht werden. Das Ostfragment **16** wurde durch die Methylierung der Hydroxylfunktion von (*R*)-**62** und Überführung des Alkinylteils in ein Vinylidiodid fertiggestellt.



Schema 39 Synthese des Ostfragments **16**.

Die Fragmente **15** und **16** konnten in einer asymmetrischen NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion⁸³ mit guter Diastereoselektivität verknüpft werden. Nach der Verseifung der Methylesterfunktion an C19 wurde unter Verwendung eines Zyklisierungsprotokoll nach SHIINA⁸⁶ das 12-gliedrige Makrolacton **77** erhalten. Durch die Entfernung der Schutzgruppen und Oxidation an C5 konnte die Totalsynthese von Carolacton (**1**) erfolgreich beendet werden.



Schema 40 Fragmentkupplung und Fertigstellung der Totalsynthese.

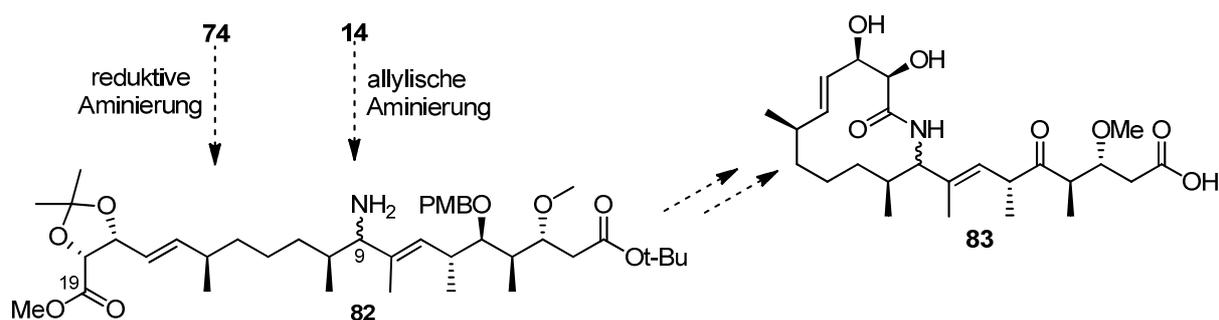
Zusammenfassend wurde die Totalsynthese des Biofilm-Inhibitors Carolacton (**1**) ausgehend von kommerziell erhältlicher (*S*)-(-)-2-Acetoxypropionsäure über 22 Stufen in der längsten linearen Sequenz (insgesamt 34 Stufen) mit einer Gesamtausbeute von 4.3 % realisiert. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 88 % pro Stufe. Aufgrund des modularen Aufbaus der Synthese ist die Möglichkeit gegeben, Derivate von Carolacton (**1**) für Struktur-Aktivitätsbeziehungen zu erhalten. Die Modifizierung einzelner Bausteine ermöglicht die Synthese von Derivaten, ohne die

Syntheseroute grundlegend verändern zu müssen. Die Ergebnisse dieser Totalsynthese wurden kürzlich veröffentlicht.⁹²

5.2 Ausblick

Die Darstellung der Fragmente der Totalsynthese wurde schon gut ausgearbeitet. Lediglich die asymmetrische NHK-Reaktion, die zur Fragmentkupplung verwendet wurde, könnte durch ein Liganden-Screening bezüglich der Diastereoselektivität weiter optimiert werden. In der Literatur ist dazu eine Bibliothek der von KISHI entwickelten Sulfonamid-Liganden beschrieben, die aber nicht kommerziell erhältlich sind und synthetisiert werden müssten.^{84c}

Mit der Totalsynthese ist der Weg für die Darstellung von Derivaten geebnet. Im Hinblick auf die interessante biologische Aktivität von Carolacton (**1**), sind Derivate die Voraussetzung, um Informationen über Struktur-Aktivitätsbeziehungen zu erhalten. Wie schon im Fall von Epothilon B (**5**) (Kapitel 2) wäre auch hier durch die Einführung von Stickstoff ein Makrolactam-Derivat **83** realisierbar, welches stabiler gegenüber biohydrolytischen Prozessen sein sollte.⁶



Schema 41 Mögliches Makrolactam-Derivat **83** von Carolacton (**1**).

Die Einführung des Stickstoffs könnte durch reduktive Aminierung⁹³ des Ketons **74** oder einer allylischen Aminierung⁹⁴ des Carbinols **14** geschehen (Schema 41). Die reduktive Aminierung ist der allylischen Aminierung vorzuziehen, da es bei der letzteren Methode zur Bildung von Regioisomeren kommen könnte (vgl. Schema 33). Alle nachfolgenden Reaktionsschritte sollten analog zur Totalsynthese durchführbar sein.

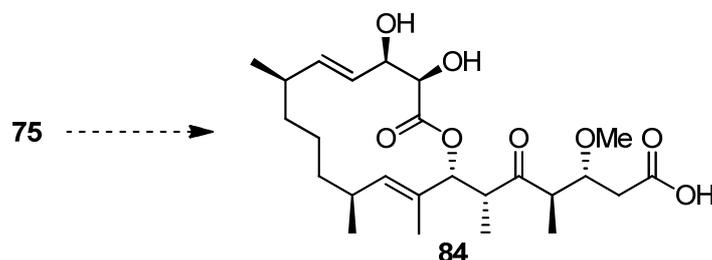
Ein naheliegendes Derivat stellt das zu Carolacton (**1**) isomere 14-gliedrige Makrolacton **84** dar (Schema 42). Dieses kann durch die Entfernung der Schutzgruppen und Oxidation an C5 von

⁹² T. Schmidt, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1087-1091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1063-1066.

⁹³ A. F. Abdel-Magid, K.G. Carson, B.D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

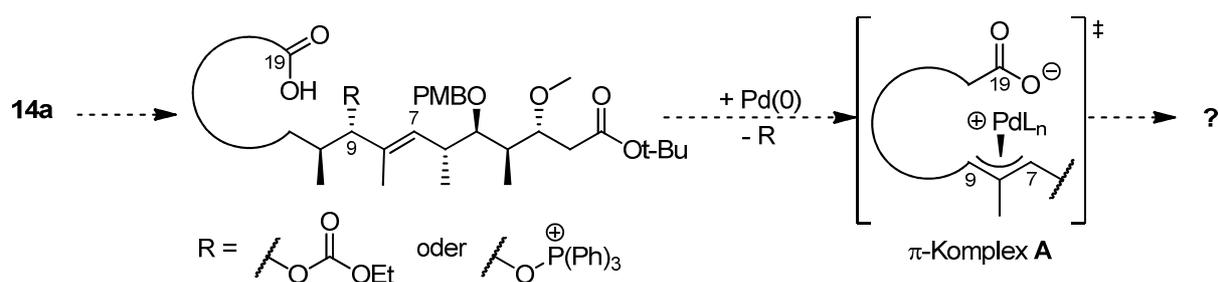
⁹⁴ M. Johansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-1708.

Verbindung **75**, die in der Zyklisierungsreaktion unter MITSUNOBU-Bedingungen gebildet wurde, dargestellt werden.



Schema 42 Isomeres Derivat zu Carolacton (**1**).

Neben der Synthese von Derivaten wäre es außerdem interessant eine Makrolactonisierung unter TSUJI-TROST-Bedingungen zu untersuchen, da es das erste Beispiel in einer Naturstoffsynthese darstellen würde (Schema 43).⁹⁵ Hierzu müsste die allylische Hydroxylfunktion an C9 in ein Carbonat oder eine ähnlich gute Abgangsgruppe überführt werden. Alternativ kann die Aktivierung der Hydroxylfunktion auch unter MITSUNOBU-Bedingungen über ein Oxophosphonium-Intermediat erfolgen.⁹⁶ Nach der Zugabe von Palladium(0) sollte sich unter Inversion der Konfiguration ein kationischer π -Allylkomplex **A** bilden, der von der nukleophilen Carboxylatfunktion an C19 intramolekular angegriffen werden kann und so den Makrozyklus bildet. Theoretisch ergeben sich bei der Reaktion vier mögliche Isomere, da die Makrolactonbildung sowohl unter Retention als auch Inversion über C7 oder C9 stattfinden kann. Die Gesamtreaktion verläuft mit weichen Nucleophilen wie Carboxylaten im Allgemeinen unter Retention der Konfiguration.^{95a} Idealerweise könnte durch konformative Einschränkungen ein Isomer bevorzugt gebildet werden.



Schema 43 Makrolactonisierung durch Pd-katalysierte, allylische Substitution.

⁹⁵ a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1199-1219; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1173-1192; b) J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, J. O. Vagberg, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 137-140; c) K. Harada, H. Ito, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6105-6108; d) T. Sengoku, T. Hamamatsu, T. Inuzuka, M. Takahashi, H. Yoda, *Synlett* **2011**, 1766-1768.

⁹⁶ a) S. Lumin, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2091-2094; b) I. Sary, I. G. Stara, P. Kocovsky, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 179-182.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Hinweise

Die in den Reaktionen verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel wurden wie gekauft verwendet und nicht weiter gereinigt. Wenn anders verfahren wurde, ist dies angegeben. Die Lösungsmittel Petrolether, Methanol, und Essigsäureethylester wurden generell vor Benutzung destilliert. THF wurde über Natriumdraht getrocknet (mit Benzophenon als Indikator) und frisch destilliert verwendet. Dichlormethan und Diethylether wurden aus einer mit einer Trocknungskartusche versehenen MB SPS-Apparatur der Firma M. BRAUN (Garching) entnommen. Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Luftausschluss mit im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter einer Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Kernresonanzspektroskopie: ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200 (200 MHz), DPX-400 (400 MHz), AVS-400 (400 MHz) sowie DRX-500 (500 MHz) der Firma BRUKER DALTONIK GMBH (Bremen) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in parts per million (ppm) im Vergleich zum Lösungsmittelsignal angegeben.⁹⁷ Die jeweiligen Lösungsmittel sind bei den analytischen Daten angegeben. Die Kopplungen (J) sind in Hertz (Hz) angegeben. In den ^1H -NMR-Spektren ist die Multiplizität der Signale in Klammern mit angegeben und ist wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, *brs* = breites Singulett. In den ^{13}C -NMR-Spektren entspricht die angegebene Multiplizität denen nicht entkoppelter Spektren und wird wie folgt abgekürzt: s = Singulett (entspricht quartärem C-Atom), d = Dublett (entspricht tertiärem C-Atom), t = Triplett (entspricht sekundärem C-Atom), q = Quartett (entspricht primärem C-Atom). Die Anzahl der an den jeweiligen Kernen α -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der DEPT 135 Methode bestimmt. Sofern nötig wurden für eine vollständige Interpretation zusätzliche NMR Experimente wie ^1H - ^1H -Korrelationspektren (COSY) oder ^1H - ^{13}C -Experimente (HMQC, HMBC, HSQC) durchgeführt.

Gaschromatographische Massenanalyse (GC-MS): GC-MS-Spektren wurden auf den Geräten GC-17 und QP-500 mit einer Optima-5-MS-Kapillarsäule (0.25 mm, 30 m 0.32 mm, Firma MACHEREY-NAGEL, Düren) der Firma SHIMADZU EUROPA GMBH (Duisburg) gemessen.

Schmelzpunkte: Die gemessenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Messung erfolgte mit einem IA 9200 Heiztischmikroskop der Firma ELECTROTHERMAL bzw. vom Typ Optimelt der Firma SRS (STANFORD RESEARCH SYSTEMS, Sunnyvale, USA).

⁹⁷ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

Säulenchromatographie: Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firmen FLUKA (Korngröße 40-63 μm) und MACHEREY-NAGEL (Korngröße 40-63 μm , Düren) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden einfach destilliert; das Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

HPLC: Für *reversed phase*-HPLC Anwendungen wurde membran-filtriertes und danach bidestilliertes Wasser verwendet, sowie kommerziell erhältliche HPLC-Qualität-Lösungsmittel der Firma ACROS oder HONEYWELL. Diese wurden vor der Anwendung im Ultraschallbad für 15-30 min entgast.

Analytische LC-MS wurde an einer HEWLETT PACKARD Series 1050 HPLC-Anlage mit UV-Detektion ($\lambda = 305 \text{ nm}$) durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine LiChrospher™ 100 RP-18 (5 μm , 125 mm, \varnothing 4 mm, mit Vorfilter) Säule der Firma MERCK benutzt. Zur Massendetektion wurde ein LCT Massenspektrometer der Firma MICROMASS eingesetzt.

Semi-präparative HPLC wurde an einer MERCK HITACHI LaChrome HPLC-Anlage (Pumpe L-7100, Interface L-7000, Diode Array Detector L-7455 [$\lambda = 220\text{-}400 \text{ nm}$]) durchgeführt. Hierfür kam folgende stationäre Phase zum Einsatz: C-18 (TRENTEC Reprosil-Pur 120 C18 AQ 5 μm , 250 mm, \varnothing 8 mm, mit entsprechender Vorsäulenkartusche, 40 mm, \varnothing 8 mm).

Dünnschichtchromatographie (DC): Analytische Chromatographie wurde auf mit Kieselgelbeschichteten Aluminium-Folien 60F254 (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma MERCK KGAA (Darmstadt) durchgeführt. Die Analyse erfolgte mit UV-Licht (254 nm) sowie mit unterschiedlichen Färbereagenzien (Anisaldehyd-, Kaliumpermanganat- oder Ninhydrinchromatographie) und anschließender Wärmebehandlung.

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

Massenspektrometrie: Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695, Milford, USA). Alternativ wurden die Messungen an einer Acquity-UPLC Anlage (WATERS) gekoppelt mit einem Q-ToF Premier Massenspektrometer (WATERS) im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI) oder durch chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI). Angegeben sind die berechnete und die gefundene Masse. Des Weiteren wurden Massenspektren von solchen Verbindungen die nicht über

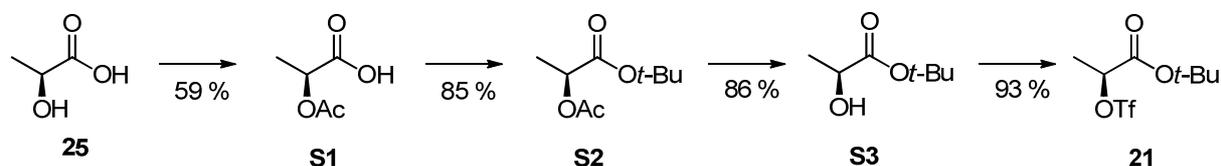
eine ESI-Analytik vermessen werden konnte mit einem Gerät des Typs FINNIGAN MAT 312 (EI) bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen.

pH7-Phosphatpufferlösung: KH_2PO_4 (102.5 g, 0.75 mol) und NH_2PO_4 (152.4 g, 1.07 mol) wurden in Wasser (1000 mL) gelöst. Vor Gebrauch wurde dieses Konzentrat 10:1 mit Wasser verdünnt.

freeze-pump-thaw-Technik (fpt): Zur Entgasung von Lösungsmitteln wurde die *fpt*-Methode angewandt. Dazu wird das entsprechende Lösungsmittel in einen SCHLENK-Kolben gefüllt. Der SCHLENK-Kolben wird mit einem gefetteten Glasstopfen verschlossen und der seitliche Hahn mit der Vakuumlinie verbunden. Das Lösungsmittel wird dann in einem Kältebad mit flüssigem Stickstoff eingefroren. Nachdem das Lösungsmittel vollständig gefroren ist, wird der SCHLENK-Kolben durch das Öffnen des Hahns evakuiert. Nach ca. 5 min wird der Hahn wieder geschlossen und das Kältebad entfernt. Es wird gewartet bis das Lösungsmittel vollständig aufgetaut ist. Beim Tauvorgang sollte das Entweichen von Gas aus dem Lösungsmittel zu beobachten sein. Ist das Lösungsmittel vollständig aufgetaut, wird der Prozess beginnend mit dem Einfrieren so oft wiederholt, bis keine Gasentweichung mehr beim Tauvorgang beobachtet werden kann. Der SCHLENK-Kolben wird anschließend mit Schutzgas (Argon oder Stickstoff) geflutet und das Lösungsmittel kann verwendet werden.

6.2 Darstellung der Verbindungen

6.2.1 Verbindungen des Westfragments



(S)-(-)-2-Acetoxypropionsäure (S1)

Ausgehend von L-Milchsäure (**25**) wurde Carbonsäure **S1** nach einem Protokoll von BREIT *et al.* mit einer Ausbeute von 59 % dargestellt (59 g, 443 mmol).³⁷

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.9^\circ$ ($c = 2.26$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.5^\circ$ ($c = 2.28$, CHCl_3)];

¹H-NMR (CDCl_3 , 200 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 10.51 [brs, 1H, C(O)OH], 5.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH), 2.13 (s, 3H, CH_3), 1.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CHCH_3).

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

(-)-(2S)-Acetoxypropionsäure-tert-butylester (S2)

Der *tert*-Butylester **S2** wurde nach einem Protokoll von BREIT *et al.* mit einer Ausbeute von 85 % dargestellt (7.2 g, 38.3 mmol).³⁷

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.2^\circ$ ($c = 2.08$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.4^\circ$ ($c = 2.05$, CHCl_3)], $R_f = 0.17$ (PE/EE = 10:1);

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 4.93 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH), 2.11 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CHCH_3).

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

(-)-(2S)-Hydroxypropionsäure-tert-butylester (S3)

Zu einer Lösung von Kaliumcarbonat (140 g, 1.0 mol, 3 Äq.) in $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (930 mL, 3:2) wurde bei 0 °C innerhalb von 15 min eine Lösung von *tert*-Butylester **S2** (65 g, 346 mmol, 1 Äq.) in MeOH (30 mL) zugetropft und 2 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (450 mL) wurde die wässrige Phase abgetrennt und mit Dichlormethan (5x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck (800 mbar, 40 °C) eingeeengt. Der Rückstand wurde mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen, mit Ether (200 mL) versetzt und erneut über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt (800 mbar, 50 °C). Nachdem die Kristallisation durch kurzes Abkühlen auf -78 °C herbeigeführt wurde, wurde das restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck (150 mbar) bei RT entfernt. Der Rückstand wurde aus Pentan (120 mL, -20 °C) umkristallisiert. Das Produkt **S3** wurde in Form von farblosen Nadelkristallen (43.2 g, 0.296 mol, 86 %) erhalten.

Schmelzpunkt: 37-39 °C [Lit.: Smp.: 37-39 °C];

$[\alpha]_D^{20} = -3.2^\circ$ ($c = 2.21$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -5.2^\circ$ ($c = 2.05$, CHCl_3)], $R_f = 0.52$ (PE/EE = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 4.13 (qd, $J = 6.8, 5.5$ Hz, 1H, CH), 2.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 1.49 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH_3).

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

(-)-(2S)-Trifluormethansulfonyloxypropionsäure-*tert*-butylester (21)

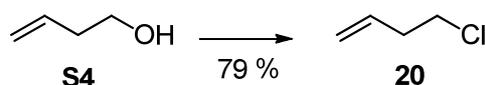
Das Triflat **21** wurde nach einem Protokoll von BREIT *et al.* mit einer Ausbeute von 93 % dargestellt (4.08 g, 14.7 mmol).³⁷

$[\alpha]_D^{20} = -44.1^\circ$ ($c = 2.0$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -43.6^\circ$ ($c = 2.45$, CHCl_3)], $R_f = 0.42$ (PE/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH), 1.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.51 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 166.6 (s, C=O), 118.6 (q, $J = 319.3$ Hz, CF_3), 84.5 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.7 (d, CHOS), 27.9 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 (q, CHCH_3).

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



4-Chlorbut-1-en (20)

Das Homoallylchlorid **20** wurde nach einem Protokoll von JONES *et al.* mit einer Ausbeute von 79 % dargestellt (24.9 g, 275 mmol).⁹⁸

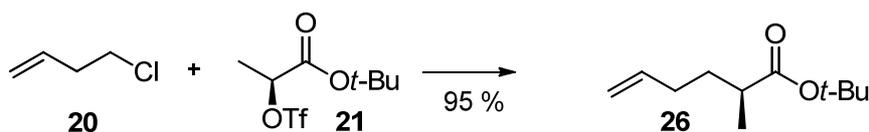
Siedetemperatur: 67-71 °C (Lit.: Sdp.: 73-74 °C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.82 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.8$ Hz, 1H, CH), 5.18-5.10 (m, 2H, CH_2CH), 3.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2Cl), 2.52 (dt, $J = 6.8, 7.0$ Hz, 2H, CHCH_2CH_2);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 134.5 (d, CH), 117.7 (t, CH_2CH), 43.9 (t, CH_2Cl), 37.0 (t, CHCH_2CH_2).

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

⁹⁸ J. D. Roberts, R. H. Mazur, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2509-2520.



(S)-tert-Butyl-2-methylhex-5-enoat (26)

Grignard-Präparation: Magnesiumspäne (5.2 g, 214 mmol, 3.6 Äq.) wurden für 5 min in 1 M HCl gerührt, dann zweimal mit Wasser, zweimal mit Aceton gespült und in einem Schlenk-Kolben im Vakuum getrocknet. Nach Zugabe von Iod (20 mg, 0.08 mmol, 0.1 mol%) wurde 10 min. trocken gerührt und anschließend Diethylether (15 mL) zugegeben. Frisch destilliertes Homoallylchlorid **20** (0.2 mL) wurde tropfenweise bei RT zugegeben. Nachdem die Lösung leicht zu sieden begonnen hatte, wurde mit Diethylether (40 mL) verdünnt und anschließend das restliche Homoallylchlorid (insgesamt 5.4 g, 59.7 mmol, 1 Äq.) angelöst in Diethylether (5 mL) in der Weise zugetropft, dass der Reaktionsansatz leicht siedete. Der Titer der resultierenden Lösung wurde mit Hilfe eines Indikators⁹⁹ bestimmt (55 mL, 0.9 M, 49.5 mmol).

Der allgemeinen Vorschrift von BREIT *et al.* für die Synthese von α -Alkylestern folgend, wurde in der *Glovebox* trockenes Zink-(II)-chlorid (554 mg, 4.06 mmol, 10 mol%) in einen Schlenk-Kolben eingewogen und in THF (100 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Triflat **21** (10.9 g, 39.2 mmol, 1 Äq.) gegeben. Bei -10 °C wurde Homoallylmagnesiumchlorid (55 mL, 0.9 M, 49.5 mmol, 1.3 Äq.) tropfenweise über 30 min zugegeben und über Nacht bei -10 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung (50 mL) bei 0 °C beendet. Nach Erwärmung auf RT wurde Wasser zu dem Reaktionsgemisch gegeben, bis sich der Niederschlag auflöste. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Petrolether (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck (40°C, 250 mbar) eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether:Et₂O = 100:1) über Kieselgel wurde Ester **26** als farbloses Öl (6.86 g, 37.2 mmol, 95 %) erhalten.³⁷

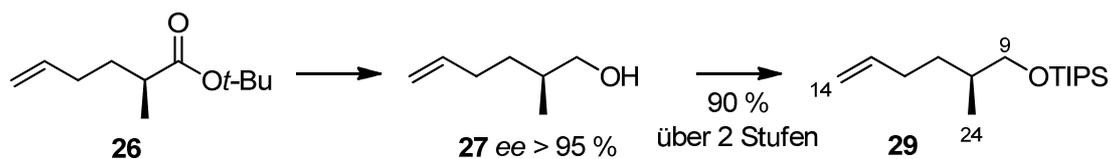
$[\alpha]_D^{20} = +20.2^\circ$ ($c = 2.65$, CHCl₃); $R_f = 0.22$ (PE:Et₂O = 100:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.79 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.8$ Hz, 1H, CH₂CHCH₂), 5.02 (dd, $J = 17.1, 2.1$ Hz, 1H, H_{trans}), 4.96 (dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1H, H_{cis}), 2.33 (tq, $J = 7.0, 6.9$ Hz, 1H, CHCH₃), 2.06 (dt, $J = 6.8, 7.7$, 2H, CH₂CHCH₂), 1.73 (dq, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1H, CH₂CHCH₃), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu), 1.48-1.39 (m, 1H, CH₂CHCH₃), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 176.2 (s, CO₂*t*-Bu), 138.3 (d, CH₂CHCH₂), 115.0 (t, CH₂CHCH₂CH₂), 80.0 [s, C(CH₃)₃], 40.0 (d, CHCH₃), 33.2 (t, CH₂CHCH₂CH₂), 31.6 (t, CH₂CHCH₂CH₂), 28.2 [q, C(CH₃)₃], 17.3 (q, CHCH₃);

LRMS (GC-MS; EI): m/z für C₁₁H₂₀O₂ [M]⁺: berechnet 184.1, gefunden 184.1.

⁹⁹ B. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.



(S)-2-Methylhex-5-en-1-ol (27)

Ester **26** (2.18 g, 11.8 mmol, 1 Äq.) in Diethylether (10 mL) wurde zu einer Lösung aus LiAlH_4 (570 mg, 14 mmol, 1.2 Äq.) in Diethylether (15 mL) bei 0°C über 3 min zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde bei 0°C durch vorsichtige Zugabe von Wasser (0.6 mL), 2M NaOH (1.1 mL) und Wasser (1.1 mL) beendet, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Durch Zugabe von MgSO_4 wurde die Lösung getrocknet. Die Lösung wurde vom Feststoff abdekantiert. Der Rückstand wurde mehrmals mit Diethylether (5x 5 mL) gewaschen. Die vereinigten, organischen Phasen wurden vorsichtig bei vermindertem Druck eingeeengt (400 mbar, 40°C). Alkohol **27** wurde als farbloses Öl (1.4 g) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.3^\circ$ ($c = 1.81$, CH_2Cl_2) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -12.0^\circ$ ($c = 5.56$)]; $R_f = 0.24$ (PE/EE = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.81 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.7$ Hz, 1H, 13-H), 5.02 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, 14- H_{trans}), 4.95 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H, 14- H_{cis}), 3.52 (dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, 1H, 9- H_a), 3.44 (dd, $J = 10.3, 6.3$ Hz, 1H, 9- H_b), 2.18-2.00 (m, 2H, 12-H), 1.69-1.61 (m, 1H, 10-H), 1.56-1.47 (m, 1H, 11- H_a), 1.33 (brs, 1H, OH), 1.26-1.17 (m, 1H, 11- H_b), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 24- H_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 139.0 (d, C13), 114.6 (t, C14), 68.3 (t, C9), 35.4 (d, C10), 32.4 (t, CH_2), 31.1 (t, CH_2), 16.6 (q, C24).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁰⁰ Die optische Reinheit von Alkohol **27** ($ee > 95\%$) wurde durch Überführung in das MOSHER-Ester-Derivat **S5** überprüft.

(S)-Triisopropyl[(2-methylhex-5-en-1-yl)oxy]silan (29)

Zu einer Lösung von Alkohol **27** (1.4 g, ~ 11.8 mmol, 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (25 mL) wurden Imidazol (1.2 g, 17.7 mmol, 1.5 Äq.) und Triisopropylsilylchlorid (2.50 g, 13 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurde die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und bei vermindertem Druck (40°C , 200 mbar) eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE = 100 %) über Kieselgel wurde Silylether **29** als farbloses Öl erhalten (2.86 g, 10.6 mmol, 90 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.22^\circ$ ($c = 2.34$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.60$ (PE = 100 %);

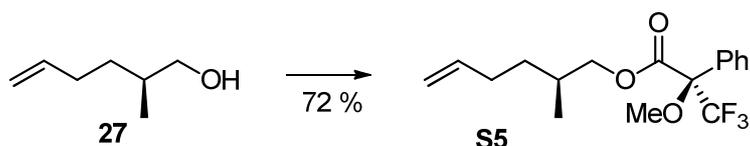
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.82 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.7$ Hz, 1H, 13-H), 5.00 (dd, J

¹⁰⁰ K. Hori, N. Hikage, A. Inagaki, S. Mori, K. Nomura, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2888-2902.

= 17.1, 1.8 Hz, 1H, 14-H_{trans}), 4.93 (dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz, 1H, 14-H_{cis}), 3.54 (dd, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 1H, 9-H_a), 3.48 (dd, $J = 9.5, 6.3$ Hz, 1H, 9-H_b), 2.17-1.99 (m, 2H, 12-H), 1.68-1.59 (m, 1H, 10-H), 1.58-1.50 (m, 1H, 11-H_a), 1.23-1.14 (m, 1H, 11-H_b), 1.10-1.03 {m, 3H, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 1.06 {d, $J = 4.1$ Hz, 18H, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 24-H₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CHCl₃ = 77.16 ppm) δ 139.5 (d, C13), 114.2 (t, C14), 68.6 (t, C9), 35.7 (d, C10), 32.6 (t, CH₂), 31.5 (t, CH₂), 18.2 {q, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 16.8 (q, C24), 12.2 {d, Si[CH(CH₃)₂]₃};

LRMS (GC-MS; EI): m/z für C₁₃H₂₇OSi [M-*i*Pr]⁺: berechnet 227.1, gefunden 227.1.



(R)-(S)-2-Methylhex-5-en-1-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (S5)

Zu einer Lösung von Alkohol **27** (9 mg, 0.079 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) wurden Triethylamin (0.15 mL, 0.2 mmol, 2.6 Äq.), (S)-(+)-α-Methoxy-α-trifluormethylphenylacetylchlorid (24 mg, 0.95 mmol, 1.2 Äq.) und eine katalytische Menge DMAP gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O = 20:1) über Kieselgel wurde MOSHER-Ester-Derivat **S5** als farbloses Öl erhalten (18.7 mg, 0.057 mmol, 72 %).

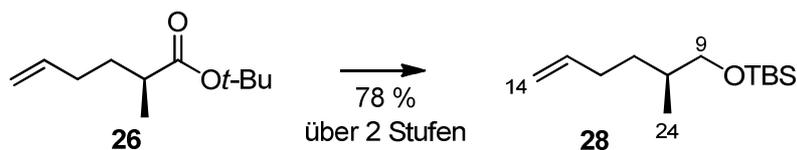
$[\alpha]_D^{20} = +40.2^\circ$ ($c = 1.59$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.48$ (PE/Et₂O = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.74 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.7$ Hz, 1H, 13-H), 4.99 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H, 14-H_{trans}), 4.95 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H, 14-H_{cis}), 4.19 (dd, $J = 10.7, 6.3.8$ Hz, 1H, 9-H_a), 4.15 (dd, $J = 10.7, 5.8$ Hz, 1H, 9-H_b), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 2.14-1.96 (m, 2H, 12-H), 1.93-1.82 (m, 1H, 10-H), 1.50-1.40 (m, 1H, 11-H_a), 1.30-1.20 (m, 1H, 11-H_b), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 24-H₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 166.8, 138.4, 132.5, 129.7, 128.6, 127.5, 124.9, 122.1, 114.9, 71.1, 55.6, 32.3, 32.0, 31.0, 16.8;

HRMS (ESI): m/z für C₁₇H₂₁O₃NaF₃ [M+Na]⁺: berechnet 353.1340, gefunden 353.1335.

Das ¹H-NMR Spektrum zeigte nur ein Diastereomer → Alkohol **27**: $ee > 95\%$.



(S)-tert-Butyldimethyl[(2-methylhex-5-en-1-yl)oxy]silan (**28**)

Silylether **28** wurde nach dergleichen Vorschrift wie Silylether **29** über zwei Stufen in einer Ausbeute von 78 % dargestellt (82.6 mg, 0.36 mmol).

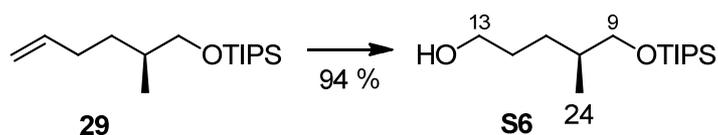
$[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$ ($c = 1.81$, CH_2Cl_2) [Lit. (Enantiomer): $[\alpha]_D^{30} = +2.2^\circ$ ($c = 2.68$, CH_2Cl_2)];

$R_f = 0.25$ (PE/Et₂O = 200:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.81 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, CH₂CHCH₂), 5.00 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H, H_{trans}), 4.93 (dd, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H, H_{cis}), 3.45 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H, CH₂O), 3.38 (dd, $J = 9.7, 6.3$ Hz, 1H, CH₂O), 2.16-1.98 (m, 2H, CH₂CH₂CHCH₃), 1.65-1.57 (m, 1H, CHCH₃), 1.53-1.46 (m, 1H, CH₂CHCH₃), 1.20-1.11 (m, 1H, CH₂CHCH₃), 0.89 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.04 [s, 6H, Si(CH₃)₂];

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CHCl₃ = 77.16 ppm) δ 139.4 (d, CH₂CH), 114.2 (t, CH₂CH), 68.4 (t, CH₂O), 35.4 (d, CHCH₂O), 32.6 (t, CH₂CH₂CHCH₃), 31.4 (t, CH₂CH₂CHCH₃), 26.1 [q, SiC(CH₃)₃], 18.5 [s, SiC(CH₃)₃], 16.8 (CHCH₃), -5.2 [q, Si(CH₃)₂].

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur für das Enantiomer beschriebenen überein.¹⁰¹



(S)-4-Methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]pentan-1-ol (**S6**)

Eine Lösung von Silylether **29** (12.06 g, 44.6 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂/MeOH (8:5, 150 mL) wurde auf -78 °C gekühlt. Ozon ($\dot{V} = 1.8$ L/h, 5.5 kV) wurde dann 25 min durch die Lösung geleitet bis eine Blaufärbung zu erkennen war. Darauf wurde Sauerstoff für 5 min durch die Lösung geleitet bis die Blaufärbung verschwand. Die Lösung wurde dann langsam über 2.5 h auf RT erwärmt wobei mehrmals NaBH₄ (10.21 g, 270 mmol, 6 Äq. bei -78 °C; 3.59 g, 95 mmol, 2 Äq. bei -45 °C; 3.4 g, 90 mmol, 2 Äq. bei -20 °C) zugegeben wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten NaCl-Lösung (170 mL) beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals

¹⁰¹ D. E. A. Brittain, C. M. Haskins, M. R. Linder, M. D. Smith, C. McCusker, J. S. Barlow, R. Akiyama, K. Yasuda, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2792-2797; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2732-2737.

mit CH_2Cl_2 (5x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt. Alkohol **S6** wurde als farbloses Öl (11.52 g, 42.0 mmol, 94 %) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

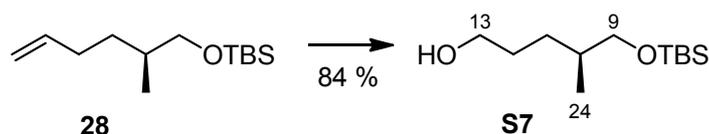
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.3^\circ$ ($c = 2.75$, CH_2Cl_2) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -1.0^\circ$ ($c = 1.22$, CHCl_3)]; $R_f = 0.20$ (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 3:1$);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 3.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, 13- H_2), 3.53 (dd, $J = 9.6$, 6.2 Hz, 1H, 9- H_a), 3.49 (dd, $J = 9.6$, 6.2 Hz, 1H, 9- H_b), 1.70-1.46 (m, 4H, 10-H, 11- H_a , 12- H_2), 1.22-1.12 (m, 1H, 11- H_b), 1.38 (brs, 1H, OH), 1.11-1.03 {m, 3H, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ }, 1.05 {d, $J = 4.1$ Hz, 18H, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ }, 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 24- H_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 68.6 (t, C9), 63.6 (t, C13), 36.0 (d, C10), 30.4 (t, C12), 29.4 (t, C11), 18.2 {q, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ }, 17.0 (q, C24), 12.2 {d, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ };

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 297.2226, gefunden 297.2226.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁰²



(S)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4-methylpentan-1-ol (**S7**)

Alkohol **S7** wurde nach dergleichen Vorschrift wie Alkohol **S6** in einer Ausbeute von 84 % erhalten (61 mg, 0.26 mmol).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.4^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -12.5^\circ$ ($c = 1.14$, CHCl_3)]; $R_f = 0.22$ (PE/ $\text{Et}_2\text{O} = 3:1$);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 3.64 (dt, $J = 5.4$, 5.8 Hz, 2H, CH_2OH), 3.44 (dd, $J = 9.6$, 6.2 Hz, 1H, CH_2OTBS), 3.39 (dd, $J = 9.9$, 6.2 Hz, 1H, CH_2OTBS), 1.72-1.53 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$), 1.53-1.45 (m, 1H, CH_2CHCH_3), 1.34 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 1.20-1.11 (m, 1H, CH_2CHCH_3), 0.89 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.04 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$];

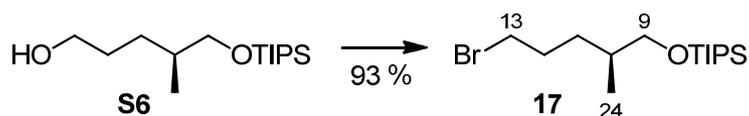
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 68.4 (t, CH_2OTBS), 63.5 (t, CH_2OH), 35.7 (d, CHCH_2O), 30.4 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 29.4 (t, CH_2CHCH_3), 26.1 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 18.5 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 16.9 (q, CHCH_3), -5.2 [q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$];

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 255.1746, gefunden 255.1756.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.¹⁰³

¹⁰² J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410-6424.

¹⁰³ D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001-7031.



(S)-(5-Brom-2-methylpentoxy)triisopropylsilan (17)

Zu einer Lösung von Alkohol **S6** (1.57 g, 5.72 mmol, 1Äq.) in CH_2Cl_2 (65 mL) wurden nacheinander Lutidin (1.35 mL, 11.44 mmol, 2 Äq.), Triphenylphosphin (2.56 g, 9.73 mmol, 1.7 Äq.) und Tetrabrommethan (2.85 g, 8.58 mmol, 1.5 Äq.) bei RT gegeben. Die Lösung wurde 14 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel (13 g) wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE = 100 %) über Kieselgel wurde Bromid **17** als farbloses Öl (1.81 g, 5.28 mmol, 93 %) erhalten.

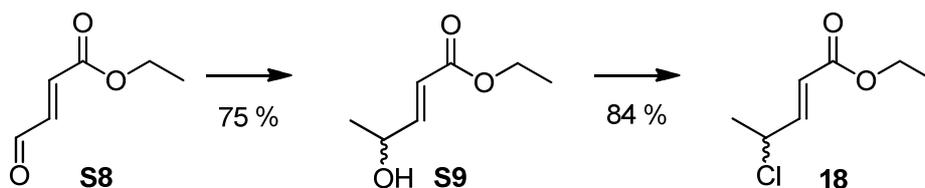
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.8^\circ$ ($c = 2.23$, CH_2Cl_2) [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -2.8^\circ$ ($c = 1.43$, CHCl_3)]; $R_f = 0.17$ (PE = 100 %);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 3.55 (dd, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1H, 9- H_a), 3.52 (dd, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1H, 9- H_b), 3.41 (dt, $J = 12.0, 7.0$ Hz, 1H, 13- H_a), 3.39 (dt, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 1H, 13- H_b), 1.99-1.81 (m, 2H, 12- H_2), 1.68-1.51 (m, 2H, 10-H, 11- H_a), 1.28-1.19 (m, 1H, 11- H_b), 1.13-1.03 {m, 3H, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ }, 1.05 {d, $J = 4.1$ Hz, 18H, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ }, 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 24- H_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 68.5 (t, C9), 35.6 (d, C10), 34.4 (t, C13), 32.1 (t, C11), 30.7 (t, C12), 18.2 {q, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ }, 16.9 (q, C24), 12.1 {d, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ };

LRMS (GC-MS; EI): m/z für $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{BrOSi} [\text{M}-i\text{Pr}]^+$: berechnet 293.1, gefunden 293.1.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁰²



(E)-Ethyl-4-hydroxypent-2-enoat (S9)

Ausgehend von (*E*)-4-oxo-2-butenoat (**S8**) wurde der racemische allylische Alkohol **S9** nach einer Vorschrift von Fu *et al.* in einer Ausbeute von 75 % dargestellt (18.49 g, 128.3 mmol).^{39b}

$R_f = 0.15$ (PE/EE = 3:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 6.95 [dd, $J = 15.7, 4.8$ Hz, 1H, CHC(O)O], 6.00 [dd, $J = 15.7, 1.8$ Hz, 1H, CHCHC(O)O], 4.56-4.40 (m, 1H, CH₃CH), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.91 (brs, 1H, OH), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃CH), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂). (7.2 g, 38.3 mmol).

Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁰⁴

(E)-Ethyl-4-chlorpent-2-enoat (18)

Allylalkohol **S9** (8.65 g, 60 mmol, 1 Äq.) und Triphenylphosphin (21.98 g, 84 mmol, 1.4 Äq.) wurden in Dichlormethan (650 ml) gelöst und auf -20 °C bis -30 °C abgekühlt. Eine Lösung aus NCS (11.2 g, 84 mmol, 1.4 Äq.) in Dichlormethan (400 mL) wurde innerhalb von 15 min über eine Transferkanüle zur ersten Lösung zugegeben. Nach weiteren 5 min wurde die Reaktionslösung auf 0°C erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von Wasser (450 mL) und gesättigter NaHCO₃-Lösung wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck eingeeengt (40 °C, 400 mbar). Der dunkelbraune Rückstand wurde bei 0 °C filtriert, um den ausgefallenen Feststoff abzutrennen (Schritt evtl. wiederholen). Die Lösung wurde wiederum bei vermindertem Druck eingeeengt (40°C, 180 mbar). Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 30:1) über Kieselgel wurde Allylchlorid **18** als farbloses Öl (8.15 g, 50.1 mmol, 84 %) erhalten.¹⁰⁵

$R_f = 0.17$ (PE/EE = 30:1);

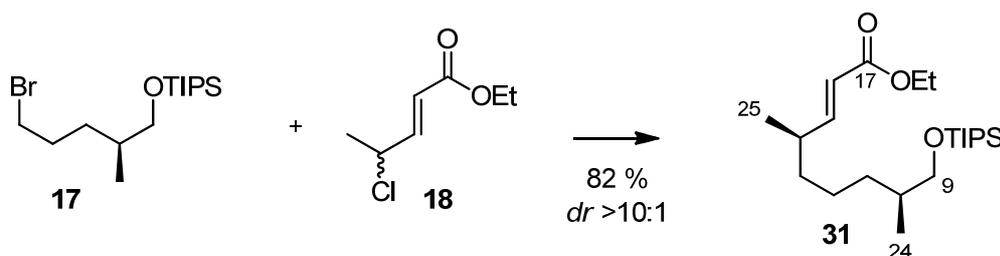
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 6.93 [dd, $J = 15.5, 6.8$ Hz, 1H, CHC(O)O], 6.00 [dd, $J = 15.5, 1.1$ Hz, 1H, CHCHC(O)O], 4.61 (pdp, $J = 1.1, 6.8$ Hz, 1H, CH₃CH), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₃CH₂O), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃CH), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃CH₂O);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CHCl₃ = 77.16 ppm) δ 166.1 (s, C=O), 147.2 [d, CHCHC(O)O], 121.9 [d, CHC(O)O], 60.9 (t, OCH₂CH₃), 54.9 (d, CHCl), 24.4 (q, CH₃CHCl), 14.3 (q, OCH₂CH₃).

Die NMR-Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.^{39b}

¹⁰⁴ S. Rodriguez, A. Vidal, J. J. Monroig, F. V. Gonzales, *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 5359-5361.

¹⁰⁵ NCS Protokoll: T. Ehara, S. Tanikawa, M. Ono, H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1361-1364.



(4*R*,8*S*,*E*)-Ethyl-4,8-dimethyl-9-(triisopropylsilyloxy)non-2-enoat (31**)**

Herstellung des Organozink-Reagenzes: Ein Schlenk-Finger (10 mL) wurde mit Zinkpulver (423 mg, 6.46 mmol, 2 Äq.; Körnung: -140+325 mesh) beladen und unter Vakuum 1 h bei 70 °C gerührt. Nach Belüftung mit Argon (3 Zyklen) wurden DMA (3.3 mL, 2x *fpt*) und Iod (27 mg, 0.11 mmol, 3 mol%) bei RT zugegeben. Nachdem sich die Lösung entfärbt hatte (2 min), wurde Bromid **17** (1.09 g, 3.23 mmol, 1 Äq.; getrocknet in einer Kugelrohr-Apparatur bei 120°C und 0.5 mbar für 1h) zugegeben. Diese Lösung wurde verschlossen 12 h bei 70°C heftig gerührt. Der Abschluss der Insertionsreaktion wurde durch DC-Analyse kontrolliert. Die trübe Lösung wurde nach Abkühlung auf RT direkt in der folgenden Reaktion eingesetzt.¹⁰⁶

Der allgemeinen Vorschrift von Fu *et al.* folgend, wurde ein SCHLENK-Kolben in der *Glovebox* mit NiCl₂*glyme (34 mg, 155 µmol, 5.5 mol%), (*S*)-BnCH₂-Pybox¹⁰⁷ **30** (77.5 mg, 182 µmol, 6.5 mol%) und fein zermörsertem, wasserfreiem NaCl (530 mg, 9.11 mmol, 3.3 Äq.) beladen. Nach Zugabe einer 1:1 Mischung von DMA/DMF (62 mL, 2x *fpt*) wurde die Lösung 25 min bei 40 °C unter N₂ gerührt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und Allylchlorid **18** (450 mg, 2.77 mmol, 1 Äq; frisch destilliert bei 62 °C und 6 mbar) wurde zugegeben. Nachdem die Lösung auf -10 °C heruntergekühlt worden war, wurde die zuvor hergestellte Organozink-Lösung (4.5 mL, ~3.2 mmol, 1.17 Äq.) in einer Portion zugegeben. Der SCHLENK-Kolben wurde verschlossen und die Reaktionslösung bei -6 °C (-10 °C) für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (50 mL) bei -10 °C hydrolysiert und mit Diethylether (30 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (5x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O = 30:1) über Kieselgel wurde Verbindung **31** als farbloses Öl (875 mg, 2.27 mmol, 82 %; *dr* > 10:1) erhalten.^{39b}

$[\alpha]_D^{20} = -20.5^\circ$ ($c = 2.75$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.42$ (PE/Et₂O = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 6.86 (dd, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1H, 15-H), 5.77 (dd, *J* = 15.7, 1.0 Hz, 1H, 16-H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.50 (dd, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 1H, 9-H_a), 3.45 (dd, *J* = 9.6, 6.2 Hz, 1H, 9-H_b), 2.35-2.25 (m, 1H, 14-H), 1.62-1.52 (m, 1H, H-10), 1.45-1.20 (m, 5H, 11-H_a, 12-

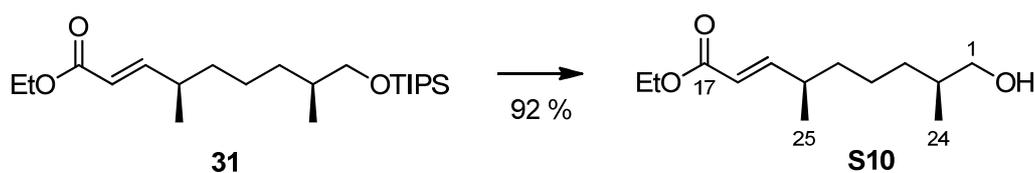
¹⁰⁶ Iod Aktivierung: S. Huo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423-425.

¹⁰⁷ Der (*S,S*)-2,6-Bis(4-benzylmethyl-2-oxazolyn-2-yl)pyridin Ligand **30** ist bei SIGMA-ALDRICH erhältlich.

H₂, 13-H₂), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.11-1.02 {m, 4H, 11-H_b, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 1.05 {d, *J* = 4.1 Hz, 18H, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 25-CH₃), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 24-CH₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CHCl₃ = 77.16 ppm) δ 167.1 (s, C17), 154.9 (d, C15), 119.7 (d, C16), 68.7 (t, C9), 60.3 (t, OCH₂CH₃), 36.7 (d, C14), 36.5 (t, C13), 36.1 (d, C10), 33.3 (t, C11), 24.8 (t, C12), 19.6 (q, C25), 18.2 (q, Si[CH(CH₃)₂]₃), 16.9 (q, C24), 14.4 (q, OCH₂CH₃), 12.2 {d, Si[CH(CH₃)₂]₃};

HRMS (ESI): *m/z* für C₂₂H₄₅O₃Si [M+H]⁺: berechnet 385.3138, gefunden 385.3137.



(4*R*,8*S*,*E*)-Ethyl-9-hydroxy-4,8-dimethylnon-2-enoat (**S10**)

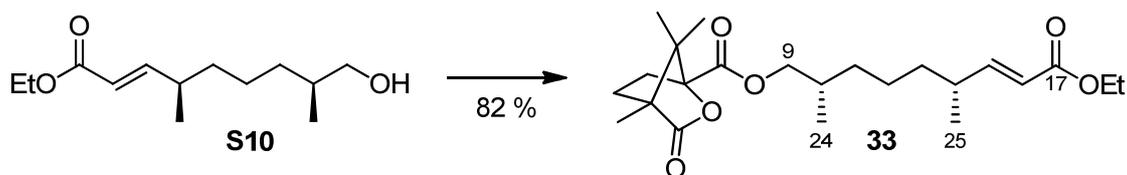
Eine Lösung bestehend aus Silylether **31** (21.5 mg, 56 μmol, 1 Äq.) und TBAF (56 mg, 177 μmol, 3 Äq.) in THF (2 mL) wurde 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe einer pH7-Phosphatpufferlösung (3 mL) wurde mit CH₂Cl₂ (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O = 3:1) über Kieselgel wurde Alkohol **S10** als farbloses Öl erhalten (11.8 mg, 52 μmol, 92 %).

[α]_D²⁰ = -37.4° (*c* = 1.15, CDCl₃); R_f = 0.12 (PE/Et₂O = 2:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 6.85 (dd, *J* = 15.7, 8.2 Hz, 1H, 15-H), 5.77 (dd, *J* = 15.7, 0.7 Hz, 1H, 16-H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.49 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H, 9-H_a), 3.41 (dd, *J* = 10.5, 6.5 Hz, 1H, 9-H_b), 2.35-2.25 (m, 1H, 14-H), 1.67-1.54 (m, 1H, H-10), 1.43-1.20 (m, 5H, 11-H_a, 12-H₂, 13-H₂), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.14-1.03 (m, 1H, 11-H_b), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 25-CH₃), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 24-CH₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CHCl₃ = 77.16 ppm) δ 167.1 (s, C17), 154.7 (d, C15), 119.8 (d, C16), 68.4 (t, C9), 60.3 (t, OCH₂CH₃), 36.6 (d, C14), 36.4 (t, C13), 35.8 (d, C10), 33.2 (t, C11), 24.7 (t, C12), 19.6 (q, C25), 16.7 (q, C24), 14.4 (q, OCH₂CH₃);

HRMS (ESI): *m/z* für C₁₃H₂₅O₃ [M+H]⁺: berechnet 229.1804, gefunden 229.1811.



(S)-Camphansäure-Derivat 33

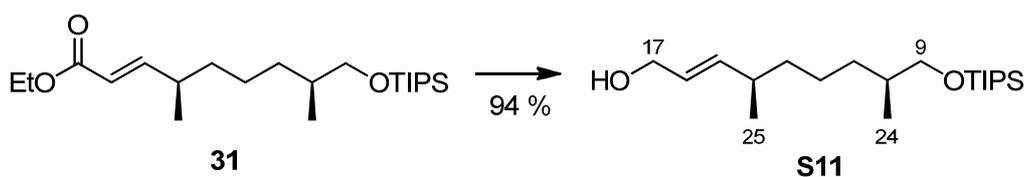
Zu einer Lösung von Alkohol **S10** (11.0 mg, 48 μmol , 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) wurde eine katalytische Menge DMAP, (1S)-(-)-Camphansäurechlorid (33 mg, 152 μmol , 3 Äq.) und Tiethylamin (0.18 mL, 132 μmol , 3 Äq.) gegeben und 3 h bei RT gerührt. Nach Zugabe einer pH7-Phosphatpufferlösung (3 mL) wurde mit CH_2Cl_2 (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 3:1) über Kieselgel wurde (S)-Camphansäure-Derivat **27** als farbloses Öl (16.0 mg, 39 μmol , 82 %) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.8^\circ$ ($c = 1.50$, CDCl_3); $R_f = 0.38$ (PE/EE = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 6.84 (dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 1H, 15-H), 5.76 (dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz, 1H, 16-H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.11 (dd, $J = 10.8, 5.8$ Hz, 1H, 9- H_a), 3.99 (dd, $J = 10.8, 6.7$ Hz, 1H, 9- H_b), 2.42 (ddd, $J = 13.6, 10.7, 4.1$ Hz, 1H, Campher), 2.33-2.25 (m, 1H, 14-H), 2.03 (ddd, $J = 13.6, 9.3, 4.4$ Hz, 1H, Campher), 1.92 (ddd, $J = 13.2, 10.7, 4.4$ Hz, 1H, Campher), 1.86-1.79 (m, 1H, 10-H), 1.69 (ddd, $J = 13.2, 9.3, 4.1$ Hz, 1H, Campher), 1.42-1.22 (m, 5H, 11- H_a , 12- H_2 , 13- H_2), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.22-1.14 (m, 1H, 11- H_b), 1.11 (s, 3H, Campher), 1.05 (s, 3H, Campher), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 25- CH_3), 0.96 (s, 3H, Campher), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 24- CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 178.32 (s, C=O, Campher), 167.7 (s, OCC(O)O), 167.0 (s, C17), 154.4 (d, C15), 119.9 (d, C16), 91.4 (s, Campher), 70.5 (t, C9), 60.3 (t, OCH_2CH_3), 54.9 (s, Campher), 54.2 (s, Campher), 36.6 (d, C14), 36.3 (t, C13), 33.4 (t, C11), 32.6 (d, C10), 30.8 (t, Campher), 29.1 (t, Campher), 24.5 (t, C12), 19.6 (q, C25), 17.0 (2x q, Campher), 16.9 (q, C24), 14.4 (q, OCH_2CH_3), 9.9 (q, Campher);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 431.2410, gefunden 431.2403.



(4R,8S,E)-4,8-Dimethyl-9-(triisopropylsilyloxy)non-2-en-1-ol (S11)

Zu einer Lösung des Esters **31** (1.09 g, 2.83 mmol, 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (30 mL) wurde bei -60°C DIBAL-H (7.5 mL, 1 M in Hexan, 2.5 Äq.) gegeben. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Ethylacetat

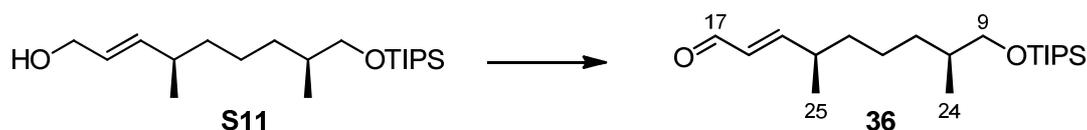
(5 mL) bei -78 °C beendet. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und mit wässriger ROCHELLE-Salzlösung (120 mL, 20 wt%) und CH₂Cl₂ (30 mL) versetzt. Die Suspension wurde für 13 h heftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und bei verminderten Druck eingeeengt. Alkohol **S11** wurde als farbloses Öl (915 mg, 2.67 mmol, 94 %) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -12.8^\circ$ ($c = 1.95$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.18$ (PE/EE = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.63-5.53 (m, 2H, 15-H, 16-H), 4.12-4.06 (m, 2H, 17-H₂), 3.51 (dd, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 1H, 9-H_a), 3.45 (dd, $J = 9.5, 6.3$ Hz, 1H, 9-H_b), 2.18-2.09 (m, 1H, 14-H), 1.63-1.52 (m, 1H, H-10), 1.45-1.35 (m, 1H, 11-H_a), 1.35-1.19 (m, 4H, 12-H₂, 13-H₂), 1.13-1.01 {m, 4H, 11-H_b, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 1.05 {d, $J = 3.8$ Hz, 18H, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 25-CH₃), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 24-CH₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 139.5 (d, C15), 127.2 (d, C16), 68.8 (t, C9), 64.1 (t, C17), 37.2 (t, C13), 36.4 (d, C14), 36.1 (d, C10), 33.4 (t, C11), 24.8 (t, C12), 20.6 (q, C25), 18.2 {q, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 17.0 (q, C24), 12.2 {d, Si[CH(CH₃)₂]₃};

HRMS (ESI): m/z für C₂₀H₄₂O₂NaSi [M+Na]⁺: berechnet 365.2852, gefunden 365.2850.



(4R,8S,E)-4,8-Dimethyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-enal (**36**)

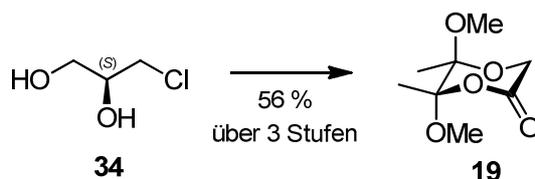
Zu einer Lösung des Alkohols **S11** (908 mg, 2.65 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (30 mL) wurde Mangandioxid (4.7 g, 54 mmol, 20 Äq.) gegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aldehyd **36** (910 mg, quant.) wurde als farbloses Öl erhalten und direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$[\alpha]_D^{22} = -16.9^\circ$ ($c = 1.07$, CDCl₃); $R_f = 0.50$ (PE/EE = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 9.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 17-H), 6.74 (dd, $J = 15.5, 7.7$ Hz, 1H, 15-H), 6.08 (ddd, $J = 15.5, 7.9, 1.2$ Hz, 1H, 16-H), 3.50 (dd, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1H, 9-H_a), 3.47 (dd, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1H, 9-H_b), 2.50-2.40 (m, 1H, 14-H), 1.64-1.53 (m, 1H, H-10), 1.48-1.21 (m, 5H, 11-H_a, 12-H₂, 13-H₂), 1.11-1.02 {m, 4H, 11-H_b, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 25-CH₃), 1.05 {d, $J = 4.1$ Hz, 18H, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 24-CH₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 194.5 (d, C17), 164.4 (d, C15), 131.4 (d, C16), 68.6 (t, C9), 37.1 (d, C14), 36.4 (t, C13), 36.0 (d, C10), 33.3 (t, C11), 24.8 (t, C12), 19.4 (q, C25), 18.2 {q, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 16.9 (q, C24), 12.2 {d, Si[CH(CH₃)₂]₃};

HRMS (ESI): m/z für C₂₀H₄₁O₂Si [M+H]⁺: berechnet 341.2876, gefunden 341.2875.



(5S,6S)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]-dioxan-2-on (19)

Ausgehend von (*S*)-(+)-3-Chlorpropandiol (**34**) (45.2 mmol) wurde Butan-2,3-diacetal **19** nach einem Protokoll von LEY *et al.* über 3 Stufen in einer Gesamtausbeute von 56 % (4.8 g, 25.3 mmol) hergestellt.^{43e}

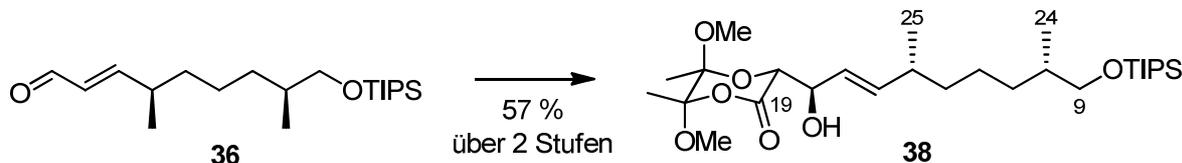
$[\alpha]_D^{20} = +177.6^\circ$ ($c = 0.88$, CHCl_3) [Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +213.3^\circ$ ($c = 0.83$, CHCl_3)];

Schmelzpunkt: 43 °C [Lit.: Smp.: 44 °C]; $R_f = 0.23$ (PE/EE = 4:1);

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 4.33 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, CH_2), 4.16 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 1.51 (s, 3H, CCH_3), 1.40 (s, 3H, CCH_3);

¹³C-NMR (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 167.7 (s, C=O), 105.2 (s, CCH_3), 97.9 (s, CCH_3), 60.5 (t, CH_2), 50.5 (q, OCH_3), 49.3 (q, OCH_3), 18.0 (q, CCH_3), 17.1 (q, CCH_3).

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



3-[(1*R*,4*R*,8*S*,*E*)-1-Hydroxy-4,8-dimethyl-9-(triisopropylsilyloxy)non-2-enyl]-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (38)

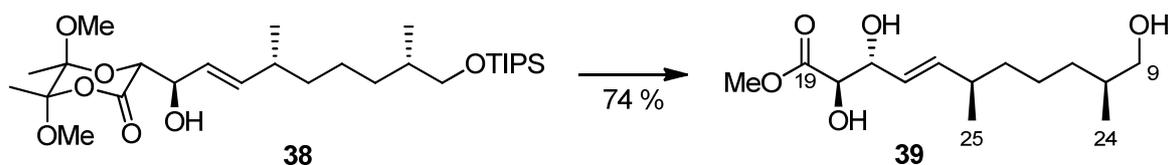
Einer Vorschrift von LEY *et al.* folgend wurde zu einer Lösung von Butan-2,3-diacetal **19** (539 mg, 2.83 mmol, 1 Äq.) in THF (48 mL) bei -78 °C tropfenweise LiHMDS (3.3 mL, 0.89 M in THF, 1.1 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde eine Lösung von Aldehyd **36** (910 mg, 2.65 mmol, 1 Äq.) gelöst in THF (3 mL) innerhalb von 3 min bei -78 °C zugegeben. Nach weiteren 25 min wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen pH7-Phosphatpufferlösung (4 mL) bei -78 °C beendet. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und mit Wasser (10 mL) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (10 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase über eine schmale Schicht Kieselgel filtriert und es wurde mit Ethylacetat (200 mL) nachgespült. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 5:1 mit 1 % TEA) über Kieselgel wurde Acetal **38** als farbloses Öl (944 mg, 1.51 mmol, 57 % über 2 Stufen) erhalten.^{43e}

$[\alpha]_D^{20} = +38.6^\circ$ ($c = 1.65$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.14$ (PE/EE = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.68 (dd, *J* = 15.4, 8.8 Hz, 1H, 15-H), 5.62 (dd, *J* = 15.4, 6.5 Hz, 1H, 16-H), 4.44 (pdt, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 1H, 17-H), 4.18 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 18-H), 3.51 (dd, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 1H, 9-H_a), 3.43 (dd, *J* = 9.6, 6.2 Hz, 1H, 9-H_b), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, OH), 2.22-2.11 (m, 1H, 14-H), 1.63-1.53 (m, 1H, 10-H), 1.50 (s, 3H, CCH₃), 1.42 (s, 3H, CCH₃), 1.41-1.34 (m, 1H, 11-H_a), 1.36-1.19 (m, 4H, 12-H₂, 13-H₂), 1.10-1.01 {m, 4H, 11-H_b, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 1.05 {d, *J* = 4.1 Hz, 18H, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 25-CH₃), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 24-CH₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 166.8 (s, C19), 141.1 (d, C15), 124.7 (d, C16), 104.9 (s, CCH₃), 98.3 (s, CCH₃), 75.2 (d, C17), 74.0 (d, C18), 68.7 (t, C9), 50.2 (q, OCH₃), 49.3 (q, OCH₃), 37.1 (t, C13), 36.4 (d, C14), 36.0 (d, C10), 33.3 (t, C11), 24.7 (t, C12), 20.2 (q, C25), 18.1 {q, Si[CH(CH₃)₂]₃}, 17.9 (q, CCH₃), 16.9 (q, CCH₃), 16.8 (q, C24), 12.1 {d, Si[CH(CH₃)₂]₃};

HRMS (ESI): *m/z* für C₂₈H₅₄O₇NaSi [M+Na]⁺: berechnet 553.3537, gefunden 553.3535.



(2R,3R,6R,10S,E)-Methyl-2,3,11-trihydroxy-6,10-dimethylundec-4-enoat (39)

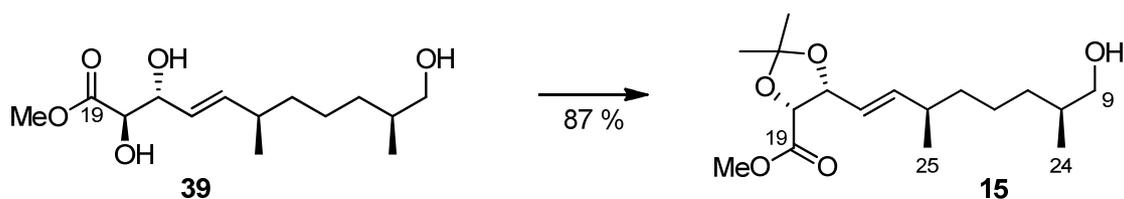
Einer Voschrift von LEY *et al.* folgend wurden Acetal **38** (956 mg, 1.8 mmol, 1 Äq.) und (±)-CSA (80 mg, 0.35 mmol, 20 mol%) in absolutem Methanol (60 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Toluol (35 mL) wurde zugegeben und die Lösung bei vermindertem Druck bis auf 10 mL eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE/PE = 3:1 → EE) über Kieselgel wurde Triol **39** (365 mg, 1.33 mmol, 74 %) als farbloser Feststoff erhalten.

[α]_D²⁰ = -34.7° (*c* = 1.05, CDCl₃); Schmelzpunkt: 58°C; *R_f* = 0.15 (EE/PE = 3:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.61 (dd, *J* = 15.4, 7.8 Hz, 1H, 15-H), 5.43 (dd, *J* = 15.4, 6.7 Hz, 1H, 16-H), 4.38-4.31 (m, 2H, 17-H, 18H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (dd, *J* = 10.4, 6.1 Hz, 1H, 9-H_a), 3.44 (dd, *J* = 10.4, 6.2 Hz, 1H, 9-H_b), 3.13 (*brs*, 1H, OH), 2.60 (*brs*, 1H, OH), 2.18-2.10 (m, 1H, 14-H), 1.66-1.55 (m, 2H, 10-H, OH), 1.41-1.21 (m, 5H, 11-H_a, 12-H₂, 13-H₂), 1.17-1.08 (m, 1H, 11-H_b), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 25-H₃), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 24-H₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 172.8 (s, C19), 141.1 (d, C15), 124.8 (d, C16), 74.2 (d, C17), 74.0 (d, C18), 68.3 (t, C9), 50.7 (q, OCH₃), 36.9 (t, C13), 36.7 (d, C14), 35.8 (d, C10), 33.1 (t, C11), 24.5 (t, C12), 20.7 (q, C25), 16.7 (q, C24);

HRMS (ESI): *m/z* für C₁₄H₂₆O₅Na [M+Na]⁺: berechnet 297.1678, gefunden 297.1684.



(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 (15**)**

Zu einer Lösung des Triols **39** (280 mg, 1.02 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (6 mL) wurden 2,2-Dimethoxypropan (3 mL) und PPTS (26 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) bei 0 °C zugegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Wasser wurde zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Den vereinigten, organischen Phasen wurde 1 M HCl zugesetzt. Die Lösung wurde bei RT gerührt bis das Acetal (R_f = 0.7 in EE/PE = 2:1), welches sich zusätzlich durch Reaktion mit der primären Hydroxylgruppe an C9 gebildet hatte, komplett abgespalten war (DC Kontrolle). Gesättigte, wässrige NaHCO₃-Lösung wurde zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 2:1) über Kieselgel wurde Acetonid **15** als farbloses Öl (280 mg, 0.89 mmol, 87 %) erhalten.

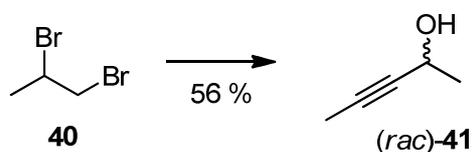
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54.4^{\circ}$ ($c = 1.07$, CH₂Cl₂); R_f = 0.26 (EE/PE = 2:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 5.75 (dd, $J = 15.4, 7.4$ Hz, 1H, 15-H), 5.27 (dd, $J = 15.4, 7.9$ Hz, 1H, 16-H), 4.77 (pt, $J = 7.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, 18-H), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.52-3.47 (m, 1H, 9-H_a), 3.44-3.40 (m, 1H, 9-H_b), 2.19-2.12 (m, 1H, 14-H), 1.62-1.56 (m, 1H, 10-H), 1.63 (s, 3H, Acetonid), 1.40 (s, 3H, Acetonid), 1.40-1.21 (m, 5H, 11-H_a, 12-H₂, 13-H₂), 1.13-1.05 (m, 1H, 11-H_b), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 25-H₃), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 24-H₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 170.3 (s, C19), 143.0 (d, C15), 122.4 (d, C16), 111.1 (s, Acetonid), 79.1 (d, C17), 78.0 (d, C18), 68.4 (t, C9), 51.9 (q, OCH₃), 36.9 (t, C13), 36.4 (d, C14), 35.8 (d, C10), 33.3 (t, C11), 27.2 (q, Acetonid), 25.7 (q, Acetonid), 24.6 (t, C12), 20.3 (q, C25), 16.7 (q, C24);

HRMS (ESI): m/z für C₁₇H₃₀O₅Na [M+Na]⁺: berechnet 337.1991, gefunden 337.1997.

6.2.2 Verbindungen des Ostfragments



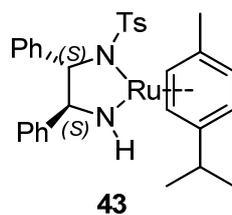
(rac)-3-Pentin-2-ol [(rac)-41]

Ausgehend von 1,2-Dibrompropan (**40**) (120 mmol) erfolgte die Darstellung von Propargylalkohol (*rac*)-**41** wie von GRIBBLE *et al.* beschrieben in einer Ausbeute von 56 % (5.65 g, 67.2 mmol).⁴⁶

Siedetemperatur: 72 °C/ 64 mbar [Lit.: Sdp.: 80 °C/ 27 mbar]; $R_f = 0.18$ (PE/EE = 5:1);

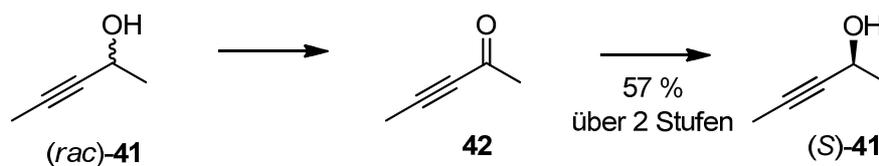
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 4.46-4.45 (m, 1H, CHOH), 1.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, CCH₃), 1.87 (br s, 1H, OH), 1.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, CHOHCH₃).

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



RuCl[(S,S)-NTsCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η^6 -Cymol) (43**)**

Die Darstellung des (S,S)-NOYORI-Katalysators **43** erfolgte wie von COLEMAN *et al.* beschrieben in quantitativer Ausbeute (344 mg, 0.56 mmol, >99 %).⁴⁸



Pent-3-in-2-on (**42**)

Einer Vorschrift von COLEMAN *et al.* folgend wurde zu einer Lösung aus Alkohol *(rac)*-**41** (4.75 g, 56.4 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (250 mL) Braunstein (100g, 1.13 mol, 20 Äq.) gegeben und 48 h bei RT gerührt. Danach wurde über Kieselgur filtriert und der Filterkuchen mit CH₂Cl₂ (3x 100 mL) gewaschen. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum (40 °C, 850 mbar) eingengt. Das verbliebene Lösungsmittel wurde bei 80-85 °C Ölbadtemperatur abdestilliert. Das Rohprodukt (6 g) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.⁴⁸

$R_f = 0.40$ (PE/EE = 5:1);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 2.30 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

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

(*S*)-3-Pentin-2-ol [(*S*)-**41**]

Das Rohprodukt (6 g) aus obiger Reaktion gelöst in Isopropanol (300 mL, HPLC Qualität) wurde mit dem (*S,S*)-NOYORI-Katalysator **43** (344 mg, 0.56 mmol, 1 mol%) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde über eine VIGREUX-Kolonnen destillativ entfernt. Der chirale Propargylalkohol (*S*)-**41** wurde über eine anschließende Destillation in einer Mikrodestille als farbloses Öl (2.70 g, 32.2 mmol, 57 % über 2 Stufen; *ee* > 95%) erhalten.⁴⁸

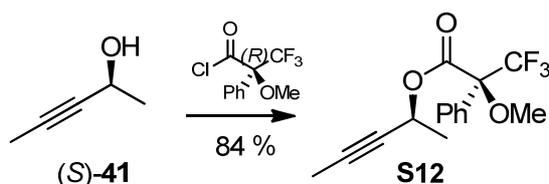
$[\alpha]_D^{25} = -29.1$ ($c = 1.05$, CH₂Cl₂) [Lit.^{108b}: $[\alpha]_D^{23} = -32.5$ ($c = 0.6$, CHCl₃)];

Siedetemperatur: 64-66 °C/ 66 mbar [Lit.^{108b}: Sdp.: 50 °C/ 20 mbar]; $R_f = 0.18$ (PE/EE = 5:1);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 4.58-4.40 (m, 1H, CHOH), 1.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, CCH₃), 1.79 (brs, 1H, OH), 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CHOHCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁰⁸ Der Enantiomerenüberschuss (*ee*) von (*S*)-**41** wurde per ¹H-NMR spektroskopische Analyse des MOSHER-Ester-Derivats **S12** bestimmt.

¹⁰⁸ a) J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1529-1532 (Der publizierte Drehwert hat das falsche Vorzeichen); b) Tobias Brodmann, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, Hannover **2010**.



(*S,S*)-Pent-3-in-2-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (**S12**)

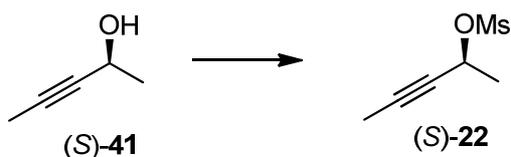
Zu einer Lösung des Alkohols (*S*)-**41** (6 mg, 71 μ mol, 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) wurde (*R*)-(-)-MTPA-Cl (25 mg, 99 μ mol, 1.4 Äq) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) gegeben. Nach Zugabe von drei Tropfen Triethylamin und einer katalytischen Menge DMAP wurde 16 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (2 mL) wurde die Reaktion beendet. Es wurde mit CH_2Cl_2 (3x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 10:1) über Kieselgel wurde (*S,S*)-MOSHER-Derivat **S12** als farbloses Öl (8.3 mg, 60 μ mol, 84 %) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -76.2^\circ$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.30$ (PE/EE = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.58-7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.42-7.38 (m, 3H, Ar-H), 5.63 (qq, $J = 6.5, 2.0$ Hz, 1H, CH_3CH), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 1.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, CH_3CC), 1.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3CH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 165.8, 132.5, 129.7, 128.5, 127.5, 124.8, 122.0, 82.6, 76.7, 63.2, 55.6, 21.4, 3.7.

Die NMR-Daten stimmen mit den für das Enantiomer publizierten überein.¹⁰⁹ In den NMR-Spektren war nur eine Verbindung zu sehen $\rightarrow dr > 20:1 \rightarrow$ (*S*)-**41**: $ee > 95\%$.



(*S*)-Pent-3-in-2-ylmethansulfonat [(*S*)-**22**]

Zu einer Lösung von Propargylalkohol (*S*)-**41** (609 mg, 7.2 mmol, 1 Äq.) und Triethylamin (5.2 mL, 37.2 mmol, 2.6 Äq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) wurde bei -78°C Methansulfonylchlorid (1.1 mL, 14.3 mmol, 2.0 Äq.) über 2 min zugegeben. Nach 2 h wurde eine gesättigte NH_4Cl -Lösung (10 mL) bei -78°C zugegeben und unter Rühren auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (40°C , 100 mbar) entfernt. Das so erhaltene gelbe Öl wurde 5-10 sec im Hochvakuum evakuiert, mit Schutzgas belüftet und direkt in der folgenden MARSHALL-Reaktion eingesetzt.⁴⁸

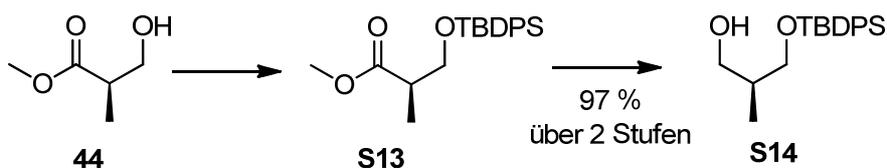
¹⁰⁹ N. Nakamura, K. Takenaka, *Tetrahedron Asymm.* **2002**, *13*, 415-422.

$[\alpha]_D^{25} = -88.3^\circ$ ($c = 2.2$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.19$ (PE/EE = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.26 (qq, $J = 6.5, 2.0$ Hz, 1H, CH_3CH), 3.10 (s, 3H, SCH_3), 1.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, CH_3CC), 1.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3CH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 85.0 (s, CH_3CC), 76.2 (s, CH_3CC), 69.1 (d, CH), 39.2 (q, SCH_3), 23.1 (CHCH_3), 3.7 (q, CH_3CC).

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹¹⁰



(R)-Methyl 3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylpropanoat (S13)

Zu einer Lösung von (*R*)-3-Hydroxy-2-methylpropionat (**44**) (5.95 g, 50.4 mmol, 1 Äq.) in THF (140 mL) wurden Imidazol (4.1 g, 60.4 mmol, 1.2 Äq.) und DMAP (318 mg, 2.5 mmol, 5 mol%) gegeben. *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (15.39 g, 55.5 mmol, 1.1 Äq.) wurde über 11 min bei 0 °C hinzugegeben. Anschließend wurde die Lösung auf RT erwärmt und über Nacht (14 h) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt über Schichten aus Kieselgur (oben) und Magnesiumsulfat (unten) in einer Glasfritte filtriert. Der Filterkuchen wurde mehrfach mit Petrolether gewaschen. Diese Lösung wurde einmal mit 1M HCl gewaschen und die wässrige Phase einmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen und die wässrige Phase einmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde direkt in der nächsten Reaktion verwendet.

$R_f = 0.66$ (PE/EE = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.66-7.64 (m, 4H, Ar-H), 7.45-7.37 (m, 6H, Ar-H), 3.83 (dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H, CH_2), 3.73 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 2.78-2.68 (m, 1H, CH), 1.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.03 (s, 9H, *t*-Bu).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹¹¹

¹¹⁰ F. T. Stephan II, H. P. Matthew, P. W. Roland, WO2006/100568 A1, 2006.

¹¹¹ J. M. Clough, H. Dube, B. J. Martin, G. Pattenden, K. S. Reddy, I. R. Waldron, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2906–2911.

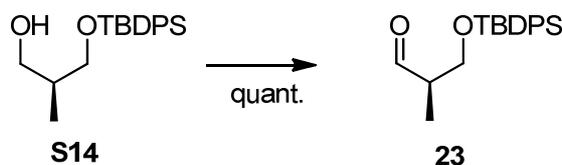
(S)-3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropan-1-ol (S14)

Obiges Rohprodukt wurde in THF (500 mL) gelöst und auf -70 °C gekühlt. DIBAL-H (1M in Hexan, 156 mL, 3.1 Äq.) wurde über 70 min kontinuierlich zugetropft. Die Lösung wurde über 5 h auf -30 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Ethylacetat (10 mL) bei -78°C beendet und mit halbgesättigter Tartratlösung (~1L) zwei Tage bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 10:1 → 3:1) über Kieselgel wurde Silylether **S14** als farbloses, hochviskoses Öl (16.05 g, 50.36 mmol, 97 % über 2 Stufen) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -6.2^\circ$ ($c = 2.0$, CH₂Cl₂) [Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -4.3^\circ$ ($c = 1.15$, CHCl₃)]; $R_f = 0.37$ (PE/EE = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.69-7.67 (m, 4H, Ar-H), 7.47-7.36 (m, 6H, Ar-H), 3.73 (dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1H, CH₂OSi), 3.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.60 (dd, $J = 9.9, 7.9$ Hz, 1H, CH₂OSi), 2.53 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 2.05-1.94 (m, 1H, CH), 1.06 (s, 9H, t-Bu), 0.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CHCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹¹¹

**(R)-3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanal (23)**

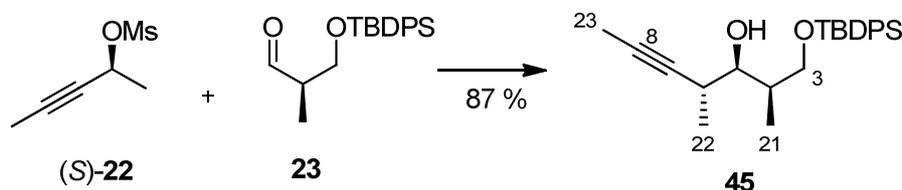
Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (1.2 mL, 13.5 mmol, 2 Äq.) in CH₂Cl₂ (32 mL) wurde DMSO (1.5 mL, 20.3 mmol, 3 Äq.) tropfenweisen bei -78°C zugegeben. Nach 30 min wurde Alkohol **S14** (2.24 g, 6.7 mmol, 1 Äq.) gelöst in CH₂Cl₂ (10 mL) bei -78 °C über 7 min zugetropft. Nach 30 min wurde auf -40 °C erwärmt und 1h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (6.6 mL, 7 Äq.) wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (60 mL) und Diethylether (100 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch azeotrope Destillation mit absolutem Benzol (12 mL) getrocknet. Aldehyd **23** wurde als gelbes Öl (2.20 g, 6.7 mmol, quant.) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.53$ (PE/EE = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 9.77(d, $J = 1.6$ Hz, 1H, O=CH), 7.72-7.59 (m, 4H, Ar-H),

7.49-7.33 (m, 6H, Ar-H), 3.91 (dd, $J = 10.3, 5.1$ Hz, 1H, CH_2OSi), 3.84 (dd, $J = 10.3, 6.2$ Hz, 1H, CH_2OSi), 2.65-2.48 (m, 1H, CH), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹¹²



(2*R*,3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,4-dimethylhept-5-yn-3-ol (45)

Der allgemeinen Vorschrift von MARSHALL *et al.* folgend wurde zu einer Lösung von Aldehyd **23** (1.93 g, 5.91 mmol, 1 Äq.) und Mesylat (*S*)-**22** (1.1 g, 7 mmol, 1.2 Äq.) in THF/HMPA (18 mL/ 5.5 mL) bei RT nacheinander Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (239 mg, 0.3 mmol, 5 mol%) und Indium(I)iodid (2.00 g, 8.27 mmol, 1.4 Äq.) gegeben und für 17h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (20 mL) und Diethylether (20 mL) beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 15:1) über Kieselgel wurde der homopropargylische Alkohol **45** als farbloses Öl (2.03 g, 5.14 mmol, 87 %) und eine Diastereomerenmischung (180 mg) erhalten.

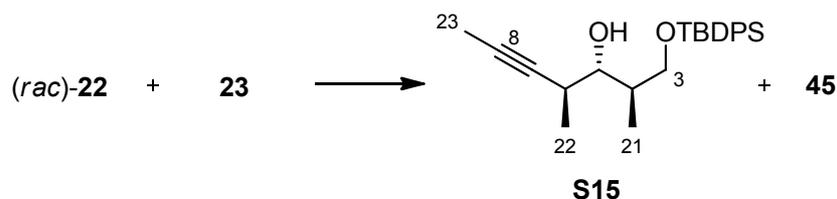
$[\alpha]_D^{20} = +1.1^\circ$ ($c = 2.22$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.44$ (PE/EE = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.68-7.65 (m, 4H, Ar-H), 7.44-7.36 (m, 6H, Ar-H), 3.71 (dd, $J = 10.1, 5.9$ Hz, 1H, 3-H_a), 3.65 (dd, $J = 10.1, 4.7$ Hz, 1H, 3-H_b), 3.57-3.53 (m, 1H, H-5), 2.65-2.57 (m, 1H, 6-H), 2.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 1.86-1.78 (m, 1H, 2-H), 1.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H, 23-Me), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 22-Me), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21-Me);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 135.8 (d, 2x C-Ar), 135.7 (d, 2x C-Ar), 133.8 (s, C-Ar), 133.7(s, C-Ar), 129.8 (d, 2x C-Ar), 127.8 (d, 2x C-Ar), 127.8 (d, 2x C-Ar), 80.7 (s, C7), 78.4 (s, C8), 75.9 (d, C5), 67.5 (t, C3), 38.3 (d, C4), 30.9 (d, C6), 27.0 (q, *t*-Bu), 19.4 (s, *t*-Bu), 18.3 (q, C22), 10.8 (q, C21), 3.8 (q, C23);

HRMS (ESI): m/z für C₂₅H₃₄O₂SiNa [M+Na]⁺: berechnet 417.2226, gefunden 417.2217.

¹¹² L. C. Diaz, P. R. R. Meira, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4762-4773.



(2R,3S,4S)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2,4-dimethylhept-5-in-3-ol (S15)

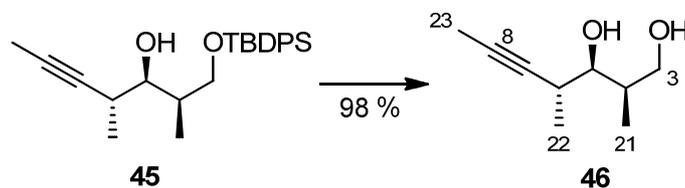
Die Verbindung **S15** fiel als Nebenprodukt in einer zu **45** analog durchgeführten MARSHALL-Reaktion an, bei der anstelle des chiralen Mesylats (*S*)-**22** dessen Racemat (*rac*)-**22** verwendet wurde.

$[\alpha]_D^{20} = -11.3^\circ$ ($c = 2.30$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.49$ (PE/EE = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.71-7.68 (m, 4H, Ar-*H*), 7.46-7.37 (m, 6H, Ar-*H*), 3.76 (dd, $J = 10.1, 5.0$ Hz, 1H, 3- H_a), 3.72 (dd, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1H, 3- H_b), 3.34 (dd, $J = 8.4, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.15 (*brs*, 1H, OH), 2.69-2.62 (m, 1H, 6-H), 2.03-1.96 (m, 1H, 2-H), 1.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, 23-Me), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 22-Me), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 135.8 (d, 2x C-Ar), 135.8 (d, 2x C-Ar), 133.4 (s, C-Ar), 133.3 (s, C-Ar), 129.9 (d, 2x C-Ar), 127.9 (d, 4x C-Ar), 79.6 (s, C7), 78.4 (d, C5), 78.1 (s, C8), 68.4 (t, C3), 39.4 (d, C4), 30.5 (d, C6), 27.0 (q, *t*-Bu), 19.3 (s, *t*-Bu), 18.6 (q, C22), 13.9 (q, C21), 3.8 (q, C23);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 417.2226, gefunden 417.2217.



(2R,3R,4R)-2,4-Dimethylhept-5-in-1,3-diol (46)

Zu einer Lösung von Silylether **45** (6.18 g, 15.7 mmol, 1 Äq.) in THF (120 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung bestehend aus TBAF (8.0 g, 25.1 mmol, 1.6 Äq.) in THF (24 mL) über 35 min zugetropft. Die gelbe Lösung wurde für 13 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (150 mL) wurde mit Ethylacetat (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 3:1 \rightarrow EE) über Kieselgel wurde Diol **46** als gelbes Öl (2.40 g, 15.4 mmol, 98 %) erhalten.

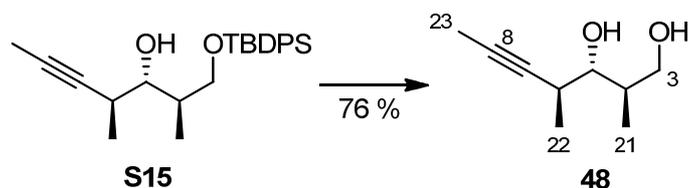
$[\alpha]_D^{26} = +2.3^\circ$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.20$ (PE/EE = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 3.73 (dd, $J = 10.8, 4.3$ Hz, 1H, 3- H_a), 3.68 (dd, $J = 10.8, 5.5$ Hz, 1H, 3- H_b), 3.53 (dd, $J = 7.5, 3.4$ Hz, 1H, H-5), 2.65-2.55 (m, 1H, 6-H), 2.27 (*brs*, 2H, 2xOH), 1.86-1.78 (m, 1H, 4-H), 1.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, 23-Me), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 22-Me), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz,

3H, 21-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 80.4 (s, C7), 79.0 (s, C8), 77.1 (d, C5), 67.3 (t, C3), 37.0 (d, C4), 31.3 (d, C6), 17.8 (q, C22), 9.7 (q, C21), 3.7 (q, C23);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 179.1048, gefunden 179.1051.



(2R,3S,4S)-2,4-Dimethylhept-5-yn-1,3-diol (48)

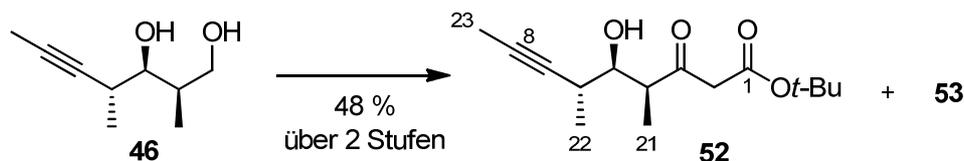
Analog der Versuchsvorschrift für Verbindung **46** wurde Diol **48** ausgehend von Silylether **S15** (0.44 mmol) in einer Ausbeute von 76 % (51.5 mg, 0.33 mmol) dargestellt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -13.8^\circ$ ($c = 0.91$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.19$ (PE/EE = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 3.75 (dd, $J = 10.9$, 3.8 Hz, 1H, 3- H_a), 3.67 (dd, $J = 10.9$, 7.2 Hz, 1H, 3- H_b), 3.28 (dd, $J = 8.2$, 3.4 Hz, 1H, H-5), 2.75-2.65 (m, 1H, 6-H), 2.46 (brs, 2H, 2x OH), 1.99-1.89 (m, 1H, 4-H), 1.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, 23-Me), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 22-Me), 0.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 21-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 80.0 (d, C5), 79.5 (s, C7), 78.7 (s, C8), 67.7 (t, C3), 39.0 (d, C4), 30.9 (d, C6), 18.6 (q, C22), 14.1 (q, C21), 3.7 (q, C23);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 179.1048, gefunden 179.1046.



(4*S*,5*R*,6*R*)-tert-Butyl-5-hydroxy-4,6-dimethyl-3-oxonon-7-inoat (52)

Zu einer Lösung von Diol **46** (77 mg, 0.49 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) wurden bei RT TEMPO (7.6 mg, 49 μmol, 10 mol%) und Iodbenzoldiacetat (198 mg, 0.6 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Nach 1.5 h wurden zu der Reaktionsmischung eine gesättigte, wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (3 mL) und CH₂Cl₂ (4 mL) gegeben. Die Lösung wurde 15 min lang heftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit wasserfreiem Benzol (1 mL) koevaporiert. Der intermediäre Aldehyd [*R_f* = 0.55 (PE/EE = 1:1)] wurde in Form eines farblosen Öls erhalten und direkt in der nächsten Reaktion verwendet.¹¹³

Zu einer Lösung aus wasserfreiem Zinn(II)chlorid (95 mg, 0.5 mmol, 1 Äq.) und *tert*-Butyldiazoacetat (80 mg, 0.54 mmol, 1.1 Äq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) wurde bei 0°C eine Lösung aus obigem Aldehyd (0.49 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) gegeben. Nachdem die Lösung 40 min bei RT gerührt worden war, wurde gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 6:1) über Kieselgel wurde β-Hydroxyketon **52** als gelbliches Öl (63 mg, 0.24 mmol, 48 % über zwei Stufen) erhalten.¹¹⁴

$[\alpha]_D^{24} = +55.6^\circ$ (*c* = 0.5, CH₂Cl₂); *R_f* = 0.22 (PE/EE = 6:1);

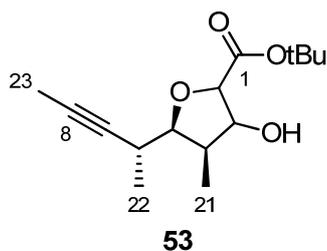
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 3.65 (dd, *J* = 6.5, 4.8 Hz, 1H, 5-H), 3.50 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, 2-H_a), 3.45 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, 2-H_b), 2.87 (dq, *J* = 7.2, 6.5 Hz, 1H, 4-H), 2.60-2.50 (m, 1H, 6-H), 2.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, OH), 1.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, 23-Me), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu), 1.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 21-Me), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 22-Me);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 206.4 (s, C3), 166.5 (s, C1), 82.1 (s, *t*-Bu), 79.8 (s, C8), 79.2 (s, C7), 74.8 (d, C5), 50.3 (d, C4), 50.1 (t, C2), 31.4 (d, C6), 28.1 (q, *t*-Bu), 18.4 (q, C22), 11.8 (q, C21), 3.7 (q, C23);

HRMS (ESI): *m/z* für C₁₅H₂₄O₄Na [M+Na]⁺: berechnet 291.1572, gefunden 291.1572.

¹¹³ I. Paterson, O. Delgado, G. J. Florence, I. Lyothier, M. O'Brien, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 150-160.

¹¹⁴ R. M. Werner, O. Shokek, J. T. Davis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8243-8246.



Lacton 53

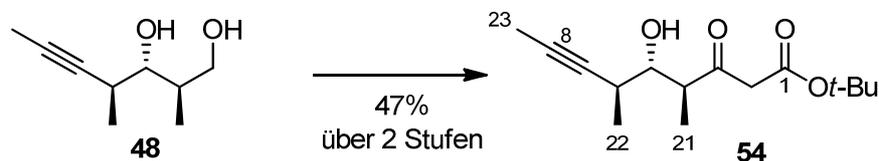
Lacton **53** wurde als Nebenprodukt in der ROSKAMP-Homologisierung zu Verbindung **52** isoliert (6 mg, 22 μ mol, 7 %). $R_f = 0.09$ (PE/EE = 6:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 4.34 (dd, $J = 5.4, 5.2$ Hz, 1H, 3-H), 4.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, 2-H), 4.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, 5-H), 2.57-2.48 (m, 1H, 6-H), 2.25 (ddq, $J = 7.2, 6.4, 5.4$ Hz, 1H, 4-H), 1.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, 23-Me), 1.50 (s, 9H, t-Bu), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 22-Me), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 21-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 170.6 (s, C1), 85.2 (d, C5), 84.1 (d, C2), 81.8 (s, t-Bu), 81.8 (s, C8), 81.4 (s, C7), 80.6 (d, C3), 43.5 (d, C4), 28.2 (q, t-Bu), 28.0 (d, C6), 18.5 (q, C22), 10.8 (q, C21), 3.9 (q, C23);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 291.1572, gefunden 291.1581.

Die absolute Konfiguration an C2 und C3 ist unbekannt.



(4S,5S,6S)-tert-Butyl-5-hydroxy-4,6-dimethyl-3-oxonon-7-inoat (**54**)

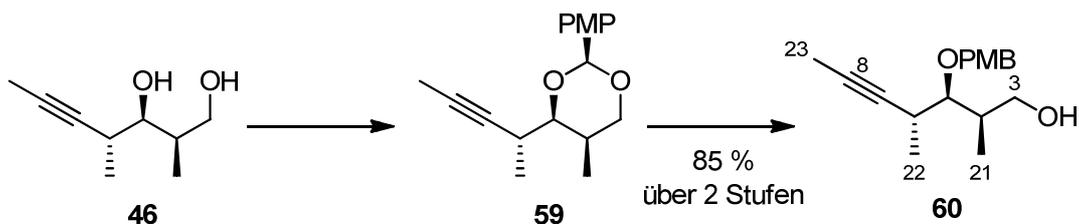
Analog der Versuchsvorschrift für Verbindung **52** wurde β -Hydroxyketon **54** ausgehend von Diol **48** (0.33 mmol) in einer Ausbeute von 47 % (42 mg, 0.16 mmol) über zwei Stufen dargestellt.

$[\alpha]_D^{26} = +32.0^\circ$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.18$ (PE/EE = 6:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 3.52 (dd, $J = 8.3, 2.9$ Hz, 1H, 5-H), 3.51 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, 2-H_a), 3.47 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, 2-H_b), 3.00 (dq, $J = 8.3, 7.2$ Hz, 1H, 4-H), 2.69-2.61 (m, 1H, 6-H), 1.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, 23-Me), 1.47 (s, 9H, t-Bu), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 21-Me), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 22-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 207.5 (s, C3), 166.7 (s, C1), 82.1 (s, t-Bu), 79.5 (s, C8), 78.2 (s, C7), 76.4 (d, C5), 51.1 (d, C4), 51.0 (t, C2), 30.1 (d, C6), 28.1 (q, t-Bu), 18.5 (q, C22), 13.8 (q, C21), 3.8 (q, C23);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 291.1572, gefunden 291.1572.



(4*R*,5*R*)-2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-[(*R*)-pent-3-in-2-yl]-1,3-dioxan (**59**)

Zu einer Suspension bestehend aus Diol **46** (2.40 g, 15.4 mmol, 1 Äq.) und Molekularsieb 3Å (1 g) in CH₂Cl₂ (60 mL) wurden bei RT Anisaldehyd-dimethoxyacetal (7.5 mL, 44.5 mmol, 2.9 Äq.) und PPTS (1.11 g, 4.6 mmol, 30 mol%) gegeben. Nach 1 h wurde auf 0 °C gekühlt und Triethylamin (5 mL) zugegeben. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedunstet und mit Petrolether (20 mL) versetzt, wobei ein Salz ausfiel. Die Lösung wurde über MgSO₄ getrocknet und über Kieselgur filtriert. Der Filterkuchen wurde mehrfach mit Petrolether gewaschen. Die Lösung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet (40 °C, 100 mbar). Nach azeotroper Destillation (40 °C, 100 mbar) mit Benzol (6 mL) wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet. Für die analytischen Daten wurde eine Probe des Rohprodukts säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE = 10:1) gereinigt. $[\alpha]_D^{25} = +85.2^\circ$ ($c = 1.6$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.55$ (PE/EE = 3:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.46 (d, $J = 8.9$, 2H, Ar-H), 6.89 (d, $J = 8.9$, 2H, Ar-H), 5.50 (s, 1H, PMP), 4.05 (dd, $J = 11.2$, 2.4 Hz, 1H, 3-H_a), 4.01 (dd, $J = 11.2$, 1.5 Hz, 1H, 3-H_b), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.72 (dd, $J = 9.7$, 2.2 Hz, 1H, 5-H), 2.65-2.55 (m, 1H, 6-H), 1.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, 23-Me), 1.70-1.62 (m, 1H, 4-H), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 22-Me), 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 21-Me);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 159.9 (s, C-Ar), 131.6 (s, C-Ar), 127.5 (d, 2x C-Ar), 113.7 (d, 2x C-Ar), 101.8 (d, PMP), 83.2 (d, C5), 81.6 (s, C7), 76.4 (s, C8), 73.8 (t, C3), 55.5 (q, OMe), 30.1 (d, C4), 28.8 (d, C6), 16.4 (q, C22), 10.9 (q, C21), 3.8 (q, C23);

HRMS (ESI): m/z für C₁₇H₂₃O₃ [M+H]⁺: berechnet 275.1647, gefunden 275.1649.

(2*R*,3*R*,4*R*)-3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylhept-5-in-1-ol (**60**)

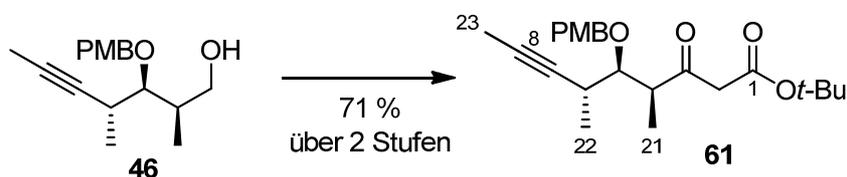
Zu einer Lösung des obigen Rohprodukts in CH₂Cl₂ (100 mL) wurde bei -78 °C DIBAL-H (1M in Hexan, 59 mL, 59 mmol, 4 Äq.) über 50 min zugetropft. Die Lösung wurde über 3 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Ethylacetat (8 mL) bei -20 °C beendet. Nach Zugabe von gesättigter Tartratlösung (100 mL), Wasser (100 mL) und CH₂Cl₂ (50 mL) wurde unter Rühren über Nacht auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit CH₂Cl₂ (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 3:1 → EE) über Kieselgel wurde der PMB-Alkohol **60** als farbloses Öl (3.60 g, 13.0 mmol, 85 % über 2 Stufen) erhalten.

$[\alpha]_D^{22} = -11.5^\circ$ ($c = 1.29$, CH_2Cl_2) [Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -19.4^\circ$ ($c = 2.1$, CHCl_3)]; $R_f = 0.22$ (PE/EE = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.30 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 6.88 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 4.73 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 4.56 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.64 (dd, $J = 10.9$, 6.5 Hz, 1H, 3-H_a), 3.60 (dd, $J = 10.9$, 5.1 Hz, 1H, 3-H_b), 3.42 (dd, $J = 5.8$, 4.4 Hz, 1H, 5-H), 2.82-2.73 (m, 1H, 6-H), 2.05-1.95 (m, 1H, 4-H), 1.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, 23-Me), 1.81 (brs, 1H, OH), 1.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 22-Me), 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 21-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 159.4 (s, C-Ar), 130.9 (s, C-Ar), 129.8 (d, 2x C-Ar), 113.9 (d, 2x C-Ar), 83.1 (d, C5), 81.9 (s, C7), 77.3 (s, C8), 73.5 (t, PMB), 66.1 (t, C3), 55.4 (q, OMe), 37.4 (d, C4), 28.8 (d, C6), 18.2 (q, C22), 11.8 (q, C21), 3.8 (q, C23);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 299.1623, gefunden 299.1623. Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁰



(4S,5R,6R)-tert-Butyl-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethyl-3-oxonon-7-inoat (61)

Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (30 μL , 0.35 mmol, 2 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) wurde DMSO (40 μL , 0.55 mmol, 3 Äq.) tropfenweise bei -78°C zugegeben. Nach 30 min wurde Alkohol **46** (48 mg, 0.18 mmol, 1 Äq.) gelöst in CH_2Cl_2 (1 mL) bei -78°C zugetropft. Nach 30 min wurde auf -45°C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (0.2 mL, 1.45 mmol, 8 Äq.) wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und mit gesättigter NH_4Cl -Lösung und Diethylether versetzt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 -Lösung und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit absolutem Benzol (1 mL) coevaporiert. Der intermediäre Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

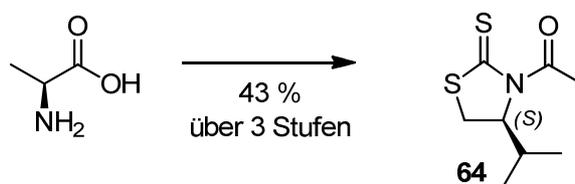
Zu einer Lösung aus wasserfreiem Zinn(II)chlorid (16 mg, 0.09 mmol, 50 mol%) und obigem Aldehyd (0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) wurde bei RT eine Lösung aus *tert*-Butyldiazoacetat (48 mg, 0.35 mmol, 2 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) gegeben. Nachdem die Lösung 12 h bei RT gerührt worden war, wurde gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 10:1) über Kieselgel wurde Verbindung **61** als gelbliches Öl (48 mg, 0.12 mmol, 71 % über zwei Stufen) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +17.7^\circ$ ($c = 1.30$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.19$ (PE/EE = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.28 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 6.87 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 4.59 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH_2O), 4.54 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH_2O), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.60 (dd, $J = 6.3$, 4.6 Hz, 1H, 5-H), 3.58 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, 2- H_a), 3.44 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, 2- H_b), 3.09 (dq, $J = 7.2$, 6.3 Hz, 1H, 4-H), 2.69-2.61 (m, 1H, 6-H), 1.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, 23-Me), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu), 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 21-Me), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 22-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 206.3 (s, C3), 166.7 (s, C1), 159.4 (s, C-Ar), 130.5 (s, C-Ar), 129.8 (d, 2x C-Ar), 113.9 (d, 2x C-Ar), 81.9 (t, ArCH_2O), 81.9 (s, *t*-Bu), 80.4 (s, C8), 78.6 (s, C7), 74.0 (d, C5), 55.4 (q, CH_3OAr), 50.5 (d, C4), 49.3 (t, C2), 30.0 (d, C6), 28.1 (q, *t*-Bu), 18.1 (q, C22), 13.0 (q, C21), 3.8 (q, C23);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 411.2147, gefunden 411.2144.



(S)-1-(4-Isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)ethanon (**64**)

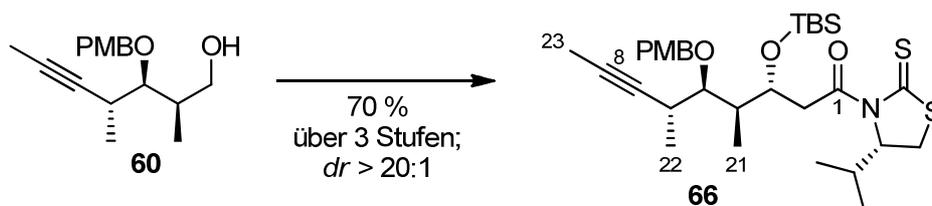
Ausgehend von (*S*)-Valin (74 mmol) wurde (*S*)-Nagao-Auxiliar **64** nach Literatur bekannten Vorschriften in einer Ausbeute von 43 % über drei Stufen hergestellt (6.46 g, 32 mmol).^{115b,c}

$[\alpha]_D^{20} = +420^\circ$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2) [Lit.^{115a}: $[\alpha]_D^{25} = +449^\circ$ ($c = 0.51$, CHCl_3)]; $R_f = 0.31$ (PE/EE = 8:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 5.15 (ddd, $J = 8.0$, 6.5, 1.2 Hz, 1H, NCH), 3.51 (dd, $J = 11.5$, 8.0 Hz, 1H, CH_2), 3.51 (dd, $J = 11.5$, 1.2 Hz, 1H, CH_2), 2.77 (s, 3H, CH_3CO), 2.37 (dsept, $J = 6.8$, 6.5 Hz, 1H, CHCH_3), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^{115a,c}

¹¹⁵ a) Y. Nagao, W. M. Dai, M. Ochiai, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211-5217; b) D. Delaunay, L. Toupet, M. Lecorre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604-6607; c) D. M. Hodgson, S. Man, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9731-9737.



NAGAO-TBS-Addukt **66**

Zu einer Suspension von Alkohol **60** (50 mg, 0.18 mmol, 1 Äq.) und NaHCO₃ (80 mg, 0.9 mmol, 5 Äq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) wurde bei RT DESS-MARTIN-Periodinan (92 mg, 0.22 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Nach 2 h wurde wässrige, gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung zu der Reaktionslösung gegeben und 1 h lang heftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der intermediäre Aldehyd [*R_f* = 0.59 (PE/EE = 3:1)] wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

Zu einer Lösung des NAGAO-Auxiliars **64** (67 mg, 0.32 mmol, 1.8 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) wurde bei -40 °C Titantetrachlorid (0.33 mL, 1M in CH₂Cl₂, 1.8 Äq.) gegeben. Nach 10 min wurde Diisopropylamin (60 µL, 0.32 mmol, 1.8 Äq.) zu der Reaktionslösung gegeben. Nach einer weiteren Stunde wurde bei -78 °C eine Lösung aus obigem Aldehyd (0.18 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (1 mL) über 1 min zu der Reaktionslösung zugetropft. Nachdem 1 h lang bei -78 °C gerührt worden war, wurde die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen Ammoniumchloridlösung beendet. Die Lösung wurde auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das intermediäre Aldoladdukt [*R_f* = 0.35 (PE/EE = 3:1)] wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

Zu einer Lösung bestehend aus obigem Aldoladdukt (~0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) wurde bei -78 °C nacheinander Lutidin (0.1 mL, 0.9 mmol, 5 Äq.) und TBSOTf (70 µL, 0.31 mmol, 1.7 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen Ammoniumchloridlösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 20:1) über Kieselgel wurde das NAGAO-TBS-Addukt **66** als farbloser Schaum (74 mg, 0.13 mmol, 70 % über drei Stufen) erhalten.

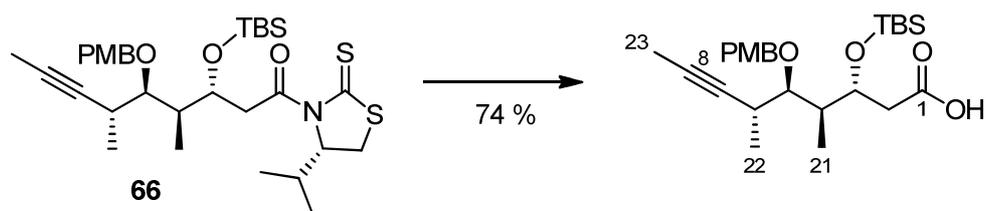
$[\alpha]_D^{20} = +213.8^\circ$ (*c* = 1.12, CH₂Cl₂); *R_f* = 0.24 (PE/EE = 15:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.28 (d, *J* = 8.7, 2H, Ar-H), 6.86 (d, *J* = 8.7, 2H, Ar-H), 5.00 (t, *J* = 6.8, 1H, NCH), 4.58 (d, *J* = 10.9, 1H, CH₂O), 4.48 (ddd, *J* = 9.7, 3.6, 2.0 Hz, 1H, 3-H), 4.45 (d,

$J = 10.9$, 1H, CH_2O), 3.79 (s, 3H, CH_3OAr), 3.67 (dd, $J = 17.1$, 9.7 Hz, 1H, 2- H_a), 3.47 (dd, $J = 11.4$, 6.8 Hz, 1H, CH_2S), 3.15 (dd, $J = 6.2$, 4.1 Hz, 1H, 5-H), 3.03 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH_2S), 2.85 (dd, $J = 17.1$, 2.0 Hz, 1H, 2- H_b), 2.82-2.72 (m, 1H, 6-H), 2.41 [dsept, $J = 6.8$, 6.8 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.23-2.13 (m, 1H, 4-H), 1.78 (s, $J = 2.3$ Hz, 3H, 23-Me), 1.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 22-Me), 1.07 [d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 21-Me), 0.98 [d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.84 (s, 9H, *t*-Bu), 0.11 (s, 3H, SiCH_3), 0.04 (s, 3H, SiCH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 203.1 (s, C=S), 172.7 (s, C1), 159.3 (s, C-Ar), 130.7 (s, C-Ar), 129.6 (d, 2x C-Ar), 113.9 (d, 2x C-Ar), 82.9 (d, C5), 80.9 (s, C7), 77.6 (s, C8), 73.5 (t, CH_2O), 71.9 (d, CHN), 71.1 (d, C3), 55.4 (q, CH_3O), 42.0 (d, C4), 41.2 (t, C2), 31.3 (t, SCH_2), 31.0 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 29.5 (d, C6), 26.0 (q, *t*-Bu), 19.3 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 18.2 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 18.1 (s, *t*-Bu), 17.2 (q, C22), 10.0 (q, C21), 4.0 (q, C23), -4.5 (q, SiCH_3), -4.8 (q, SiCH_3);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{S}_2\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: berechnet 614.2770, gefunden 614.2780.



Carbonsäure 67

Zu einer Lösung des NAGAO-TBS-Addukts **66** (72 mg, 0.12 mmol, 1 Äq.) in THF (1.6 mL) und Wasser (0.4 mL) wurde bei 0 °C wässriges H_2O_2 (30 wt%, 80 μL , 6 Äq.) und 1M LiOH-Lösung (0.36 mL, 0.36 mmol, 3 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über 2 h auf RT erwärmt. Durch Zugabe einer wässrigen Na_2SO_3 -Lösung wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 5:1) über Kieselgel wurde Carbonsäure **67** als farbloses Öl (41 mg, 0.09 mmol, 74 %) erhalten.

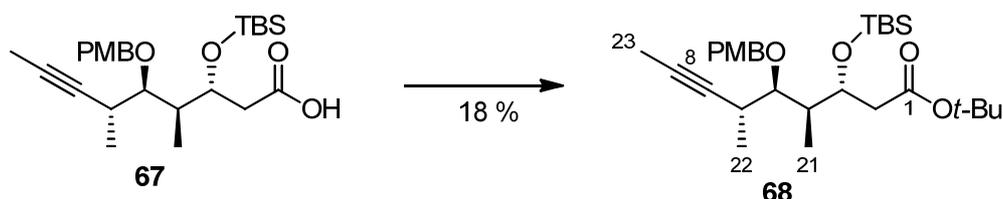
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.0^\circ$ ($c = 1.03$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.21$ (PE/EE = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.26 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 6.87 (d, $J = 8.7$, 2H, Ar-H), 4.62 (d, $J = 10.7$, 1H, CH_2O), 4.42 (d, $J = 10.7$, 1H, CH_2O), 4.30 (dt, $J = 5.8$, 4.6 Hz, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.20 (dd, $J = 5.0$, 5.0 Hz, 1H, 5-H), 2.82-2.78 (m, 1H, 6-H), 2.45 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, 2- H_2), 2.21-2.14 (m, 1H, 4-H), 1.78 (s, $J = 2.4$ Hz, 3H, 23-Me), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 22-Me), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21-Me), 0.87 (s, 9H, *t*-Bu), 0.10 (s, 3H, SiCH_3), 0.07 (s, 3H, SiCH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 177.5 (s, C1), 159.3 (s, C-Ar), 130.7 (s, C-Ar), 129.5

(d, 2x C-Ar), 113.9 (d, 2x C-Ar), 82.6 (d, C5), 80.9 (s, C7), 77.7 (s, C8), 73.2 (t, CH₂O), 71.6 (d, C3), 55.4 (q, CH₃O), 41.6 (d, C4), 37.8 (t, C2), 29.3 (d, C6), 25.9 (q, *t*-Bu), 18.1 (s, *t*-Bu), 17.1 (q, C22), 9.4 (q, C21), 3.9 (q, C23), -4.4 (q, SiCH₃), -4.9 (q, SiCH₃);

HRMS (ESI): m/z für C₂₅H₃₉O₅Si [M-H]⁻: berechnet 447.2567, gefunden 447.2553.



tert*-Butylester **68*

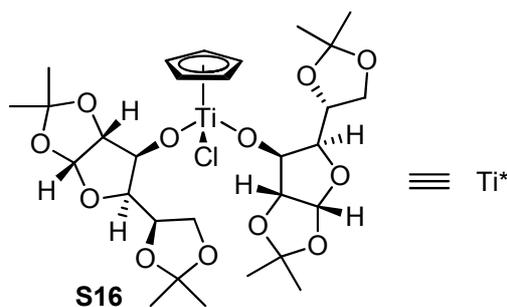
Zu einer Lösung bestehend aus Carbonsäure **67** (25 mg, 0.06 mmol, 1 Äq.), DMAP (19 mg, 0.16 mmol, 3 Äq.) und *tert*-Butanol (0.16 mL, 1.67 mmol, 30 Äq.) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung aus DCC (20 mg, 0.1 mmol, 1.7 Äq.) in CH₂Cl₂ (0.2 mL) gegeben. Es wurde auf RT erwärmt und für 15 h gerührt. Die Lösung wurde über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 15:1 → 10:1) über Kieselgel wurde der *tert*-Butylester **68** als farbloses Öl (5 mg, 10 μmol, 18 %) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +6.3^\circ$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.48$ (PE/EE = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.27 (d, $J = 8.4$, 2H, Ar-H), 6.86 (d, $J = 8.4$, 2H, Ar-H), 4.61 (d, $J = 10.7$, 1H, CH₂O), 4.44 (d, $J = 10.7$, 1H, CH₂O), 4.26 (dt, $J = 5.8, 4.7$ Hz, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 3.17 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, 5-H), 2.81-2.73 (m, 1H, 6-H), 2.30 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, 2-H₂), 2.17-2.09 (m, 1H, 4-H), 1.78 (s, $J = 2.4$ Hz, 3H, 23-Me), 1.45 (s, 9H, *Ot*-Bu), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 22-Me), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21-Me), 0.87 (s, 9H, *Si**t*-Bu), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃);

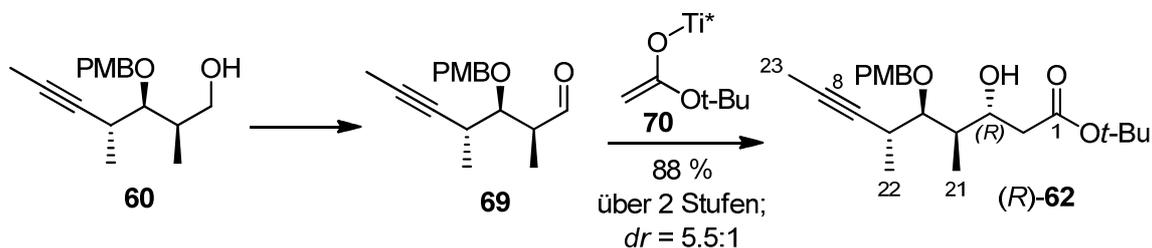
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 171.8 (s, C1), 159.2 (s, C-Ar), 131.0 (s, C-Ar), 129.5 (d, 2x C-Ar), 113.9 (d, 2x C-Ar), 83.0 (d, C5), 81.1 (s, *t*-Bu), 80.3 (s, C7), 77.5 (s, C8), 73.5 (t, CH₂O), 71.4 (d, C3), 55.4 (q, CH₃O), 41.8 (t, C2), 39.5 (d, C4), 29.6 (q, *t*-Bu), 28.4 (q, *t*-Bu), 26.0 (s, *t*-Bu), 18.2 (d, C6), 17.5 (q, C22), 9.6 (q, C21), 3.9 (q, C23), -4.4 (q, SiCH₃), -4.7 (q, SiCH₃);

HRMS (ESI): m/z für C₂₉H₄₈O₅SiNa [M+Na]⁺: berechnet 527.3169, gefunden 527.3168.



Herstellung des chiralen Titan-Komplexes S16

In einem 100 mL SCHLENK-Kolben wurde zu einer Lösung von 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucopyranose (2.505 g, 9.62 mmol, 2 Äq.) und Cyclopentadienyltitan(IV)trichlorid (1.055 g, 4.81 mmol, 1 Äq.) in Et₂O (38 mL) eine Lösung von Triethylamin (1.48 mL, 10.6 mmol, 2.2 Äq.) in Et₂O (12.5 mL) innerhalb von 20 min bei RT unter Argonatmosphäre gegeben. Die Innenwände des SCHLENK-Kolbens wurden mit Et₂O (2 ml) nachgespült. Die Reaktionslösung wurde für 17 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde mit einer Schlenk-Fritte unter Argonatmosphäre abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit Et₂O (5 mL) gewaschen. Die Lösung des gelben Titan-Komplexes (60 mL, 0.08 M) wurde unter Argonatmosphäre im Kühlfach bei -20 °C gelagert und am nächsten Tag zur Herstellung des chiralen Titanenolats **70** verwendet.^{71a}



(2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylhept-5-inal (**69**)

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.33 mL, 3.85 mmol, 2 Äq.) in CH₂Cl₂ (10.5 mL) wurde DMSO (0.43 mL, 6.05 mmol, 3 Äq.) tropfenweise bei -78 °C zugegeben. Nachdem die Lösung für 30 min gerührt worden war, wurde eine Lösung von Alkohol **60** (532 mg, 1.92 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (5 mL) innerhalb von 5 min bei -78°C zugegeben. Nach weiteren 30 min wurde die Reaktionslösung auf -40 °C erwärmt und 1h bei dieser Temperatur gerührt. Triethylamin (1.9 mL, 13.5 mmol, 7 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung auf RT erwärmt. Eine gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung und Et₂O wurden zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde einmal mit Benzol (12 mL) koevaporiert. Der Aldehyd **69**

[$R_f = 0.49$ (PE/EE = 3:1)] wurde als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

Aldoladdukte (*R*)-62 und (*S*)-62

In Anlehnung an ein Protokoll von DUTHALER *et al.* wurde zu einer Lösung von Diisopropylamin (1.63 mL, 11.55 mmol, 2.5 Äq.) in Et₂O (23 mL) eine *n*-Butyllithium-Lösung (1.9 mL, 2.5M in Hexan, 2.4 Äq.) innerhalb von 3 min bei -78 °C zugegeben. Der Reaktionskolben wurde in ein Eisbad gestellt und 30 min bei 0 °C gerührt. Nachdem wieder auf -78 °C gekühlt worden war, wurde eine Lösung von *tert*-Butylacetat (540 mg, 4.63 mmol, 2.4 Äq.) in Et₂O (2.5 mL) innerhalb von 4 min zugegeben. Danach wurde die Lösung des Titan-Komplexes **S16** (60 mL, 0.08 M in Et₂O, 2.5 equiv) mittels Spritzenpumpe über 35 min zu der Reaktionslösung gegeben. Die resultierende Lösung wurde 1 h bei -78 °C gerührt und innerhalb von 30 min auf -30 °C erwärmt. Die so hergestellte Titan-Enolat-Lösung **70** wurde in ein Et₂O-Kältebad gestellt, welches mit Hilfe von flüssigem Stickstoff auf -105 °C gekühlt wurde. Eine Lösung von obigem Aldehyd **69** (1.92 mmol, 1 equiv) in Et₂O (15 mL) wurde auf die gleiche Weise auf -105 °C gekühlt und über eine Transferkanüle schnell zu der Titan-Enolat-Lösung **70** gegeben. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 1.5 h auf -78 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 14 h gerührt. Nachdem die Lösung auf -60 °C erwärmt worden war, wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) und THF (10 mL) beendet. Die Lösung wurde 1 h bei RT gerührt und dann über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wurde mit einer gesättigten, wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 7:1) über Kieselgel wurden die getrennten Alkohole (*R*)-**62** and (*S*)-**62** (zusammen 658 mg, 1.69 mmol, 88 %, *dr* = 5.5:1) als farblose Öle erhalten.^{71b}

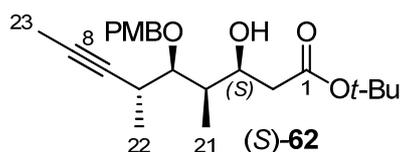
Das Diastereomerenverhältnis wurde durch ¹H-NMR Analyse des Rohprodukts bestimmt.

(*R*)-**62**: [α]_D²² = +15.3° (*c* = 1.6, CH₂Cl₂); R_f = 0.16 (PE/EE = 7:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.31 (d, *J* = 8.7, 2H, Ar-H), 6.87 (d, *J* = 8.7, 2H, Ar-H), 4.83 (d, *J* = 10.7, 1H, CH₂O), 4.59 (d, *J* = 10.7, 1H, CH₂O), 3.98-3.90 (m, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 3.72 (dd, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H, 5-H), 3.33 (d, *J* = 4.4, 1H, OH), 2.75-2.68 (m, 1H, 6-H), 2.54 (dd, *J* = 16.2, 3.1 Hz, 1H, 2-H_a), 2.31 (dd, *J* = 16.2, 8.8 Hz, 1H, 2-H_b), 1.83-1.75 (m, 1H, 4-H), 1.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H, 23-Me), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 22-Me), 0.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 21-Me);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 172.9 (s, C1), 159.2 (s, C-Ar), 131.3 (s, C-Ar), 129.7 (d, 2x C-Ar), 113.3 (d, 2x C-Ar), 82.4 (s, C7), 81.4 (d, C5), 81.3 (s, *t*-Bu), 76.9 (s, C8), 73.9 (t, CH₂O), 70.2 (d, C3), 55.4 (q, CH₃O), 40.4 (d, C4), 40.1 (t, C2), 29.5 (d, C6), 28.3 (q, *t*-Bu), 18.3 (q, C22), 10.2 (q, C21), 3.8 (q, C23);

HRMS (ESI): *m/z* für C₂₃H₃₄O₅Na [M+Na]⁺: berechnet 413.2304, gefunden 413.2314.

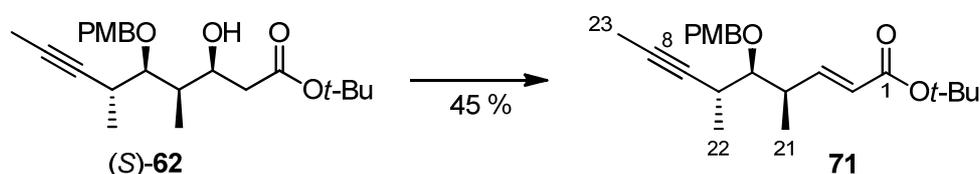


(S)-**62**: $[\alpha]_D^{24} = -16.2^\circ$ ($c = 2.3$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.14$ (PE/EE = 7:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.29 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 6.87 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 4.78 (d, $J = 10.6$, 1H, CH_2O), 4.52 (d, $J = 10.6$, 1H, CH_2O), 4.23-4.19 (m, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.46 (pt, $J = 5.5$ Hz, 1H, 5-H), 3.20 (d, $J = 2.4$ Hz, OH), 2.87-2.79 (m, 1H, 6-H), 2.46 (dd, $J = 16.0$, 8.6 Hz, 1H, 2- H_a), 2.34 (dd, $J = 16.0$, 4.5 Hz, 1H, 2- H_b), 1.89-1.82 (m, 1H, 4-H), 1.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, 23-Me), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu), 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 22-Me), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm) δ 172.3 (s, C1), 159.4 (s, C-Ar), 130.7 (s, C-Ar), 129.7 (d, 2x C-Ar), 114.0 (d, 2x C-Ar), 84.5 (s, C7), 81.6 (d, C5), 81.1 (s, *t*-Bu), 77.6 (s, C8), 73.7 (t, CH_2O), 70.2 (d, C3), 55.4 (q, CH_3O), 40.8 (d, C4), 39.7 (t, C2), 29.2 (d, C6), 28.3 (q, *t*-Bu), 18.1 (q, C22), 8.4 (q, C21), 3.8 (q, C23);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 413.2304, gefunden 413.2310.



Acrylsäureester **71**

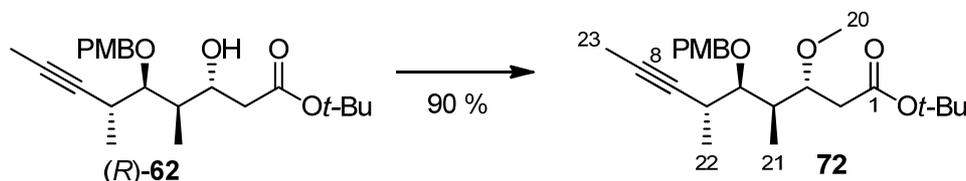
Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (428 mg, 1.63 mmol, 6 Äq.), *para*-Nitrobenzoesäure (262 mg, 1.53 mmol, 6 Äq.) und Alkohol (S)-**62** (100 mg, 0.26 mmol, 1 Äq.) in THF (18 mL) wurde nach 5 minütigem Rühren bei 0 °C eine 40%ige DEAD-Lösung in Toluol (0.7 mL, 1.53 mmol, 6 Äq.) innerhalb von 3 min zugegeben. Nach 2 h wurde die Lösung auf RT erwärmt und 12 h gerührt. Zu der Lösung wurde Triethylamin (0.1 mL) gegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 12:1) über Kieselgel wurde der Acrylsäureester **71** (43 mg, 0.12 mmol, 45 %) als gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{21} = +9.0^\circ$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.25$ (PE/EE = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm) δ 7.29 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 6.89 (dd, $J = 15.5$, 8.5, 1H, 3-H), 6.87 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 5.78 (d, $J = 15.5$, 1H, 2-H), 4.60 (d, $J = 10.9$, 1H, CH_2O), 4.52 (d, $J = 10.6$, 1H, CH_2O), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.17 (dd, $J = 7.2$, 4.1 Hz, 1H, 5-H), 2.80-2.60 (m, 2H, 4-H & 6-H), 1.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, 23-Me), 1.49 (s, 9H, *t*-Bu), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 22-Me), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21-Me);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 166.3 (s, C1), 159.4 (s, C-Ar), 150.3 (d, C3), 130.7 (s, C-Ar), 129.8 (d, 2x C-Ar), 122.6 (d, C2), 113.9 (d, 2x C-Ar), 84.7 (s, C7), 80.6 (d, C5), 80.2 (s, *t*-Bu), 78.2 (s, C8), 74.1 (t, CH₂O), 55.4 (q, CH₃O), 40.0 (d, C4), 29.7 (d, C6), 28.3 (q, *t*-Bu), 18.0 (q, C22), 15.7 (q, C21), 3.9 (q, C23);

HRMS (ESI): *m/z* für C₂₃H₃₂O₄Na [M+Na]⁺: berechnet 395.2198, gefunden 392.2129.



Methylether 72

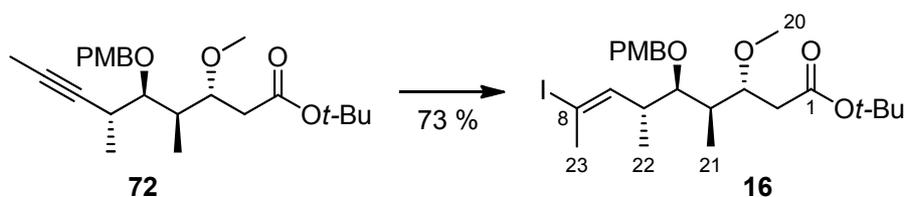
Zu einer Lösung bestehend aus Protonenenschwamm[®] (1.59 g, 7.48 mmol, 8 Äq.) und MEERWEIN-Salz (1.11 g, 7.48 mmol, 8 Äq.) in CH₂Cl₂ (100 mL) wurde eine Lösung von Alkohol (*R*)-**62** (365 mg, 0.93 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (6 mL) bei RT zugegeben. Die Lösung wurde für 20 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen NaHCO₃-Lösung (15 mL) beendet. Diethylether wurde zu der Lösung gegeben bis die organische Phase über der wässrigen Phase lag. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mehrmals mit einer wässrigen KHSO₄-Lösung (1.5M) gewaschen bis die Farbe der organische Phase von braun zu annähernd farblos umgeschlagen war. Die organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 7:1) über Kieselgel wurde der Methylether **72** (341 mg, 0.84 mmol, 90 %) als farbloses Öl erhalten.

[α]_D²⁵ = -7.4° (c = 1.67, CH₂Cl₂); R_f = 0.34 (PE/EE = 7:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 7.29 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-H), 6.87 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-H), 4.76 (d, *J* = 10.6, 1H, CH₂O), 4.46 (d, *J* = 10.7, 1H, CH₂O), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 3.71-3.66 (m, 1H, 3-H), 3.41 (dd, *J* = 6.5, 4.1 Hz, 1H, 5-H), 3.34 (s, 3H, 20-Me), 2.77-2.70 (m, 1H, 6-H), 2.43 (dd, *J* = 15.4, 3.8 Hz, 1H, 2-H_a), 2.34 (dd, *J* = 15.4, 7.9 Hz, 1H, 2-H_b), 2.16-2.08 (m, 1H, 4-H), 1.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, 23-Me), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu), 1.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 22-Me), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 21-Me);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃ = 77.16 ppm) δ 171.6 (s, C1), 159.2 (s, C-Ar), 131.2 (s, C-Ar), 129.5 (d, 2x C-Ar), 113.8 (d, 2x C-Ar), 82.1 (s, C7), 81.8 (d, C5), 80.5 (s, *t*-Bu), 79.9 (d, C3), 77.4 (s, C8), 73.9 (t, ArCH₂O), 57.0 (q, C20), 55.4 (q, CH₃OAr), 38.2 (t, C2), 37.9 (d, C4), 29.8 (d, C6), 28.3 (q, *t*-Bu), 17.7 (q, C22), 9.8 (q, C21), 3.8 (q, C23);

HRMS (ESI): *m/z* für C₂₄H₃₆O₅Na [M+Na]⁺: berechnet 427.2460, gefunden 427.2455.



Vinyliodid 16

Eine Lösung bestehend aus Bis(cyclopentadienyl)zirconium(IV)chlorhydrid (180 mg, 0.70 mmol, 2.5 Äq.) und Alkin **72** (112 mg, 0.28 mmol, 1 Äq.) in Benzol (8 mL) wurde bei 55 °C für 40 min gerührt und dann auf RT gekühlt. Zu der Reaktionslösung wurde CH₂Cl₂ (3.5 mL) gegeben und anschließend auf -25 °C gekühlt. Eine Lösung von Iod (143 mg, 0.56 mmol, 2 Äq.) in Benzol (2.8 mL) und CH₂Cl₂ (1 mL) wurde tropfenweise zu der Reaktionslösung gegeben bis die rote Farbe des Iods erhalten blieb. An diesem Punkt wurde die Reaktion durch Zugabe von gleichen Mengen einer gesättigten Na₂S₂O₃- und einer NaHCO₃-Lösung (8 mL) hydrolysiert. Die resultierende Lösung wurde über 1.5 h auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 15:1 → 10:1) über Kieselgel wurde Vinyliodid **16** (108 mg, 0.20 mmol, 73 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{22} = +29.2^\circ$ ($c = 1.32$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.28$ (PE/EE = 10:1);

¹H-NMR (C₆D₆, 400 MHz, C₆H₆ = 7.16 ppm) δ 7.36 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 6.84 (d, $J = 8.5$, 2H, Ar-H), 6.27 (dd, $J = 10.5$, 1.5 Hz, 1H, 7-H), 4.48 (d, $J = 10.2$, 1H, CH₂O), 4.38 (d, $J = 10.2$, 1H, CH₂O), 3.72 (pq, $J = 5.9$ Hz, 1H, 3-H), 3.31 (s, 3H, CH₃O), 3.23 (s, 3H, 20-Me), 3.23 (dd, $J = 11.4$, 4.6 Hz, 1H, 5-H), 2.54 (ddq, $J = 10.1$, 4.6, 6.5 Hz, 1H, H-6), 2.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, 2-H_{a,b}), 2.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, 23-Me), 2.00-1.90 (m, 1H, 4-H), 1.41 (s, 9H, *t*-Bu), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21-Me), 0.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 22-Me);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, C₆H₆ = 77.16 ppm) δ 171.1 (s, C1), 159.8 (s, C-Ar), 144.5 (d, C7), 131.7 (s, C-Ar), 129.7 (d, 2x C-Ar), 114.1 (d, 2x C-Ar), 95.0 (d, C8), 82.8 (d, C5), 80.0 (s, *t*-Bu), 79.8 (d, C3), 75.0 (t, CH₂O), 56.6 (q, C20) 54.8 (q, CH₃O), 39.4 (d, C6), 39.3 (d, C4), 37.9 (t, C2), 28.3 (q, C23), 28.3 (q, *t*-Bu), 17.1 (q, C22), 9.8 (q, C21);

HRMS (ESI): m/z für C₂₄H₃₇IO₅Na [M+Na]⁺: berechnet 555.1583, gefunden 555.1583.

6.2.3 Verbindungen nach der Fragmentkupplung



Sulfonamid-Ligand **76**

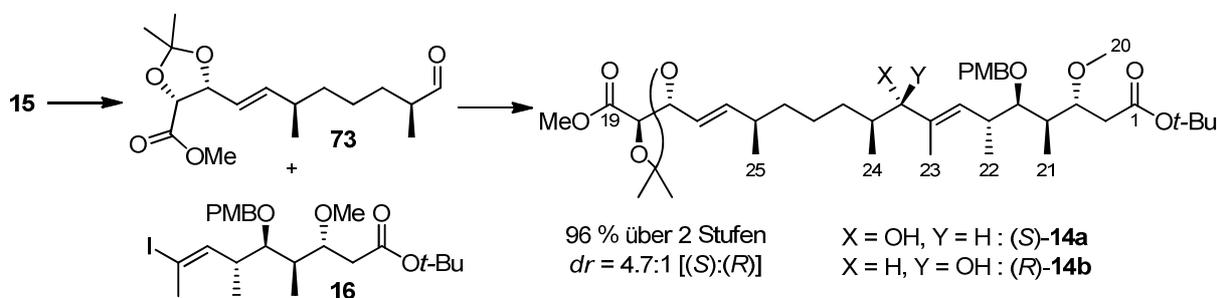
Ausgehend von D-Valin wurde der Sulfonamid-Ligand **76** nach einem Protokoll von KISHI *et al.* über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 47 % (5.7 g, 38.3 mmol) hergestellt.^{84a}

$[\alpha]_D^{20} = +9.3^\circ$ ($c = 1.03$, MeOH) [Lit.(Enantiomer): $[\alpha]_D^{20} = -5.8^\circ$ ($c = 1.00$, MeOH)];

Schmelzpunkt = 90-91 °C [Lit.(Enantiomer): Smp.: 82-83 °C]; $R_f = 0.26$ (PE/EE = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm) δ 10.43 (*brs*, 1H), 7.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur für das Enantiomer beschriebenen überein.



Westfragment-Aldehyd **73**

Zu einer Lösung bestehend aus Oxalylchlorid (20 μ L, 0.22 mmol, 2 Äq.) in CH₂Cl₂ (1 mL) wurde DMSO (30 μ L, 0.44 mmol, 4 Äq.) bei -78 °C zugegeben. Nachdem 30 min gerührt worden war, wurde eine Lösung aus Alkohol **15** (35.8 mg, 0.11 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (0.7 mL) innerhalb von 2 min bei -78 °C zugegeben. Nach weiteren 30 min wurde die Reaktionslösung auf -40 °C erwärmt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Triethylamin (0.11 mL, 0.80 mmol, 7 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung auf RT erwärmt. Es wurde eine gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung und Et₂O zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde einmal mit Benzol (1 mL) koevaporiert. Der Aldehyd **73** [$R_f = 0.37$ (PE/EE = 3:1)] wurde als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

Allylische Alkohole (**S**)-**14a** und (**R**)-**14b**

Einem Protokoll von KIGOSHI *et al.* folgend wurde eine Lösung des Sulfonamid-Liganden **76** (199 mg, 0.68 mmol, 6 Äq.), Protonenschwamm® (145 mg, 0.68 mmol, 6 Äq.) und wasserfreiem CrCl₂ (83 mg, 0.68 mmol, 6 Äq.) in entgastem Acetonitril (4 mL, 4 *fpt*-Zyklen) unter Argonatmosphäre für 2 h bei RT gerührt, um den chiralen Chrom(II)-Komplex **A** (vgl. Schema 34) zu generieren. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung bestehend aus NiCl₂(dppp) (10.4 mg, 0.02 mmol, 17 mol%), Vinyljodid **16** (108 mg, 0.20 mmol, 1.8 Äq.) und obigem Aldehyd **73** (0.11 mmol, 1 Äq.) in Acetonitril (1.7 mL, 4 *fpt*-Zyklen) gegeben und 14 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten Ammoniumchloridlösung, Wasser und Ethylacetat hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 3:1) über Kieselgel wurden die epimeren Alkohole **14a/b** als farbloses Öl erhalten (78.8 mg, 0.11 mmol, 96 % für 2 Stufen, $dr = 4.7:1$ [(**S**):(**R**)]).⁸³

Das Diastereomerenverhältnis wurde durch ¹H-NMR spektroskopische Analyse des Rohprodukts bestimmt. Die Alkohole **14a/b** konnten nur durch mehrfache Säulenchromatographie über Kieselgel komplett voneinander getrennt werden.

Alkohol (S)-**14a**:

$[\alpha]_D^{23} = -31.9^\circ$ ($c = 1.26$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.18$ (PE/EE = 3:1);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{41}\text{H}_{66}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 741.4554, gefunden 741.4548;

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm); **$^{13}\text{C-NMR}$** (C_6D_6 , 100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm)

$\delta\text{-C}$ [ppm]	#	Mult.	$\delta\text{-H}$ [ppm]	Mult.	J [Hz]
171.55	1	s	-	-	-
170.19	19	s	-	-	-
159.67	Ar-PMB	s	-	-	-
141.93	15	d	5.64	ddd	15.4, 7.6, 0.8
137.66	8	s	-	-	-
131.87	Ar-PMB	s	-	-	-
129.77	7	d	5.58	br d	9.5
129.26 (2C)	Ar-PMB	d	7.33	d, 2H	8.6
123.28	16	d	5.45	ddd	15.4, 7.4, 1.0
114.08 (2C)	Ar-PMB	d	6.84	d	8.6
111.17	Acetonid	s	-	-	-
83.79	5	d	3.33-3.30	m	-
82.4	9	d	3.59	br d	7.6
80.02	3	d	3.81	ddd	7.4, 5.8, 3.8
79.91	tert-Butyl	s	-	-	-
79.34	17	d	4.6	ddd	7.4, 1.0, 7.2
78.48	18	d	4.51	d	7.2
74.4	PMB-CH ₂	t	4.56 (H _a) 4.46 (H _b)	d d	10.9 10.9
56.86	20-OMe	q	3.28	s	-
54.81	PMB-Me	q	3.32	s	-
51.04	Me-Ester	q	3.33	s	-
39.3	4	d	2.20-2.12	m	-
37.84	2	t	2.48 (H _a) 2.39 (H _b)	dd dd	15.2, 7.5 15.2, 3.8
37.39	13	t	1.35-1.15	m	-
36.7	14	d	2.10-2.01	m	-
36.22	6	d	2.86-2.77	m	-
36.08	10	d	1.70-1.60	m	-
32.26	11	t	1.78-1.70 (H _a) 1.26-1.20 (H _b)	m m	- -
28.16	tert-Butyl	q	1.42	s, 9H	-
27.38	Acetonid	q	1.74	s	-
25.91	Acetonid	q	1.27	s	-
24.85	12	t	1.42-1.35 (H _a) 1.26-1.18 (H _b)	m m	- -
20.64	25-Me	q	0.90	d	6.5
18.18	22-Me	q	1.08	d	6.8
16.87	24-Me	q	0.84	d	6.8
12.19	23-Me	q	1.67	br s	-
10.65	21-Me	q	1.10	d	6.8

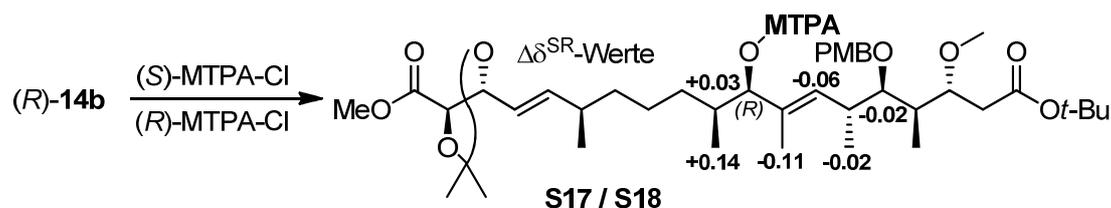
Alkohol (*R*)-**14b**:

$[\alpha]_D^{23} = -25.6^\circ$ ($c = 0.68$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.16$ (PE/EE = 3:1);

HRMS (ESI): m/z for für $\text{C}_{41}\text{H}_{66}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 741.4554, gefunden 741.4548;

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm); **$^{13}\text{C-NMR}$** (C_6D_6 , 100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm)

$\delta\text{-C}$ [ppm]	#	Mult.	$\delta\text{-H}$ [ppm]	Mult.	J [Hz]
171.62	1	s	-	-	-
170.13	19	s	-	-	-
159.69	Ar-PMB	s	-	-	-
141.74	15	d	5.66	dd	15.4, 7.6, 0.9
137.35	8	s	-	-	-
131.91	Ar-PMB	s	-	-	-
130.04	7	d	5.51	<i>br</i> d	9.7
129.29 (2C)	Ar-PMB	d	7.34	d, 2H	8.5
123.3	16	d	5.45	ddd	15.4, 7.2, 1.0
114.11 (2C)	Ar-PMB	d	6.84	d	8.5
111.2	Acetonid	s	-	-	-
83.57	5	d	3.36	dd	5.3, 5.3
82.21	9	d	3.64	<i>br</i> d	7.8
80.09	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.93	3	d	3.83	ddd	7.3, 5.9, 4.1
79.26	17	d	4.61	<i>ptd</i>	7.2, 0.9
78.5	18	d	4.51	d	7.2
74.31	PMB-CH ₂	t	4.57 (H _a) 4.49 (H _b)	d d	10.9 10.9
56.83	20-OMe	q	3.28	s	-
54.81	PMB-Me	q	3.31	s	-
51.01	Me-Ester	q	3.35	s	-
39.04	4	d	2.17	ddd	6.8, 5.9, 5.3
37.94	2	t	2.48 (H _a) 2.40 (H _b)	dd dd	15.4, 7.3 15.4, 4.1
37.35	13	t	1.40-1.15	m	-
36.78	14	d	2.21-2.14	m	-
36.16	6	d	2.83	ddd	9.7, 6.8, 5.3
35.85	10	d	1.68-1.60	m	-
33.89	11	t	1.80-1.70 (H _a) 1.30-1.10 (H _b)	m m	- -
28.16	<i>tert</i> -Butyl	q	1.41	s, 9H	-
27.38	Acetonid	q	1.74	s	-
25.89	Acetonid	q	1.27	s	-
24.92	12	t	1.40-1.15	m, 2H	-
20.5	25-Me	q	0.90	d	6.8
17.95	22-Me	q	1.04	d	6.8
15.59	24-Me	q	1.07	d	6.5
12.13	23-Me	q	1.67	<i>br</i> s	-
10.71	21-Me	q	1.09	d	6.8



(R)-MTPA-Ester **S17**

Eine Lösung von Alkohol (**R**)-**14b** (3.0 mg, 4 μ mol, 1 Äq.), Triethylamin (30 μ L), (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (8 μ L, 42 μ mol, 10 Äq.) und einer katalytischen Menge von DMAP in CH_2Cl_2 (1 mL) wurde 1.5 h bei 30 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der Reinigung per präparativer HPLC (RP-18; Laufzeit 60 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 50 : 50 \rightarrow 0 : 100$ in 30 min; **S17** $t_r = 35$ min) wurde MOSHER-Ester **S17** als farbloses Öl erhalten (2.7 mg, 2.9 μ mol, 69 %). $R_f = 0.19$ (PE/EE = 5:1).

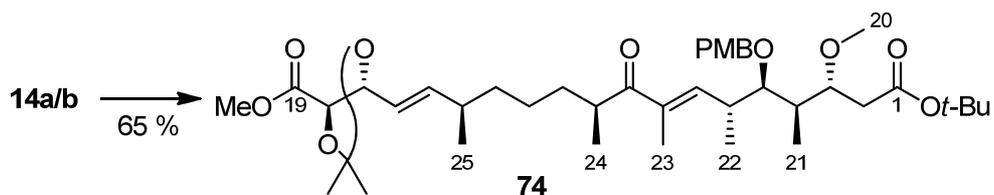
(S)-MTPA-Ester **S18**

Eine Lösung von Alkohol (**R**)-**14b** (3.0 mg, 4 μ mol, 1 Äq.), Triethylamin (30 μ L), (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (9 μ L, 48 μ mol, 11 Äq.) und einer katalytischen Menge von DMAP in CH_2Cl_2 (1 mL) wurde 24 h bei 30 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der Reinigung per präparativer HPLC (RP-18; Laufzeit 60 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 50 : 50 \rightarrow 0 : 100$ in 30 min; **S18** $t_r = 35$ min) wurde MOSHER-Ester **S18** als farbloses Öl erhalten (2.8 mg, 3 μ mol, 72 %). $R_f = 0.19$ (PE/EE = 5:1).

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{51}\text{H}_{73}\text{F}_3\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 957.4952, gefunden 957.4942.

Ausgewählte ^1H -NMR-Daten, die für die Bestimmung der absoluten Konfiguration an C9 verwendet wurden¹⁷:

CDCl ₃	(<i>R</i>)-MTPA-Ester S17	(<i>S</i>)-MTPA-Ester S18	$\Delta\delta^{\text{SR}}$
#	δ -H [ppm]	δ -H [ppm]	
C5	3.39	3.37	-0.02
C7	5.63	5.56	-0.06
C10	1.75	1.79	+0.03
C22	0.94	0.92	-0.02
C23	1.63	1.52	-0.11
C24	0.73	0.87	+0.14



Keton **74**

Zu einer Lösung der epimeren Alkohole **14a/b** (10.0 mg, 14 μmol , 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) wurde eine Mischung bestehend aus DESS-MARTIN-Periodinan (12 mg, 28 μmol , 2 Äq.) und NaHCO_3 (18 mg, 0.22 mmol, 15 Äq.) im offenen Reaktionsgefäß bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und 3 h gerührt. Durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung wurde die Reaktion beendet. Die Lösung wurde für 4 h heftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 5:1) über Kieselgel wurde das Keton **74** (6.5 mg, 14 μmol , 65 %) als farbloses Öl erhalten.

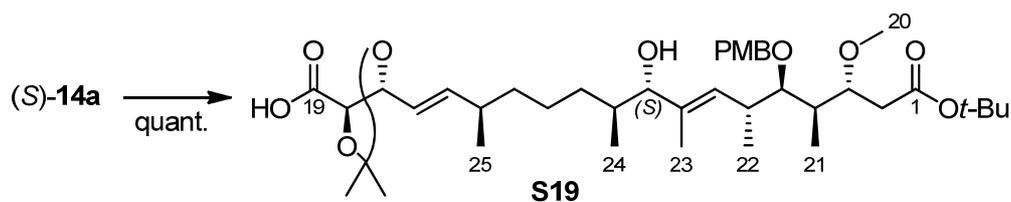
Keton **74**:

$[\alpha]_D^{25} = -15.1^\circ$ ($c = 0.65$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.33$ (PE/EE = 3:1);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 739.4397, gefunden 739.4377;

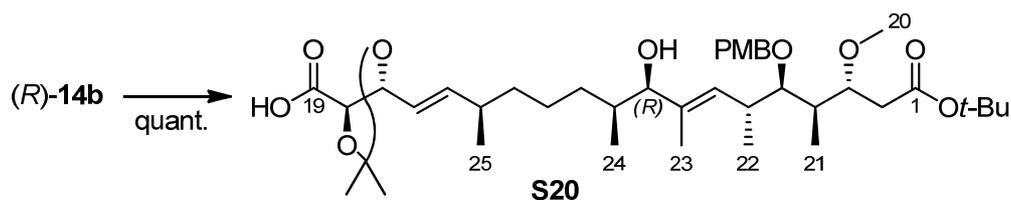
$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm); **$^{13}\text{C-NMR}$** (C_6D_6 , 100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm)

$\delta\text{-C}$ [ppm]	#	Mult.	$\delta\text{-H}$ [ppm]	Mult.	J [Hz]
204.9	9	s	-	-	-
171.1	1	s	-	-	-
170.1	19	s	-	-	-
159.8	Ar-PMB	s	-	-	-
143.4	7	d	6.72	dd	10.0, 1.3
141.6	15	d	5.60	ddd	15.4, 7.5, 1.0
137.1	8	s	-	-	-
131.4	Ar-PMB	s	-	-	-
129.5 (2C)	Ar-PMB	d	7.29	d, 2H	8.5
123.2	16	d	5.38	ddd	15.4, 7.3
114.2 (2C)	Ar-PMB	d	6.83	d, 2H	8.5
111.2	Acetonid	s	-	-	-
83.3	5	d	3.44	dd	6.0, 4.2
80.1	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.8	3	d	3.74	ddd	6.9, 6.5, 4.6
79.2	17	d	4.58	ddd	7.3, 7.1, 1.0
78.5	18	d	4.50	d	7.1
75.1	PMB-CH ₂	t	4.51 (H _a) 4.47 (H _b)	d d	10.6 10.6
56.7	20-OMe	q	3.27	s	-
54.8	PMB-Me	q	3.31	s	-
51.0	Me-Ester	q	3.34	s	-
40.0	4	d	2.09-2.02	m	-
39.3	10	d	3.14	q	6.7
38.0	2	t	2.45 (H _a) 2.39 (H _b)	dd dd	15.5, 6.9 15.5, 4.6
37.9	6	d	2.86	ddq	10.0, 6.5, 6.0
37.1	13	t	1.20-1.05	m, 2H	-
36.3	14	d	1.97-1.89	m	-
34.6	11	t	1.85-1.76 (H _a) 1.25-1.15 (H _b)	m m	- -
28.2	<i>tert</i> -Butyl	q	1.42	s, 9H	-
27.4	Acetonid	q	1.74	s	-
25.9	Acetonid	q	1.28	s	-
25.5	12	t	1.25-1.10	m, 2H	-
20.2	25-Me	q	0.83	d	6.8
18.4	24-Me	q	1.08	d	6.7
17.3	22-Me	q	0.93	d	6.5
12.4	23-Me	q	2.04	d	1.3
10.2	21-Me	q	1.02	d	7.2



seco-Säure **S19**

Zu einer Lösung von Alkohol (*S*)-**14a** (73 mg, 0.10 mmol) in THF (4 ml) wurde eine wässrige 1M LiOH-Lösung (0.36 mL) und Wasser (0.4 mL) bei RT zugegeben. Nachdem die Lösung für 15 h gerührt worden war, wurde wässrige 1M HCl (0.54 mL) zugegeben. Nach weiterer Zugabe einer gesättigten, wässrigen Ammoniumchloridlösung und Ethylacetat wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die *seco*-Säure **S19** wurde als farbloses Öl erhalten und in der nächsten Reaktion ohne weitere Reinigungsschritte verwendet (73 mg, 0.10 mmol, quant.).



seco-Säure **S20**

Zu einer Lösung von Alkohol (*R*)-**14b** (7 mg, 11 μ mol) in THF (1 ml) wurde eine wässrige 1M LiOH-Lösung (90 μ L) und Wasser (0.1 mL) bei RT zugegeben. Nachdem die Lösung für 18 h gerührt worden war, wurde wässrige 1M HCl (0.18 mL) zugegeben. Nach weiterer Zugabe einer gesättigten, wässrigen Ammoniumchloridlösung und Ethylacetat wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die *seco*-Säure **S20** wurde als farbloses Öl erhalten und in der nächsten Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet (7 mg, 11 μ mol, quant.).

seco-Säure **S19**:

$[\alpha]_D^{22} = -14.4^\circ$ ($c = 0.62$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$);

HRMS (ESI): m/z for $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: berechnet 703.4421, gefunden 703.4421;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, $\text{CD}_2\text{HOD} = 3.31$ ppm); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm)

$\delta\text{-C}$ [ppm]	#	Mult.	$\delta\text{-H}$ [ppm]	Mult.	J [Hz]
173.30	1	s	-	-	-
173.02	19	s	-	-	-
160.64	Ar-PMB	s	-	-	-
143.37	15	d	5.71	ddd	15.4, 7.8, 0.9
137.88	8	s	-	-	-
132.45	Ar-PMB	s	-	-	-
131.02	7	d	5.44	<i>br d</i>	9.5
130.26 (2C)	Ar-PMB	d	7.25	d, 2H	8.8
124.38	16	d	5.33	ddd	15.4, 8.1, 1.0
114.65 (2C)	Ar-PMB	d	6.88	d	8.8
111.71	Acetonid	s	-	-	-
84.76	5	d	3.36-3.33	m	-
83.72	9	d	3.60	<i>br d</i>	8.2
81.74	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
81.10	3	d	3.61-3.55	-	-
79.98	17	d	4.80	ddd	8.1, 7.3, 0.9
78.80	18	d	4.62	d	7.3
75.23	PMB-CH ₂	t	4.61 (H _a)	d	10.7
			4.45 (H _b)	d	10.7
57.17	20-OMe	q	3.27	s	-
55.68	PMB-Me	q	3.78	s	-
39.79	4	d	2.04-1.96	m	-
38.4	2	t	2.44 (H _a)	dd	15.3, 3.8
			2.29 (H _b)	dd	15.2, 8.0
38.13	13	t	1.35-1.20	m, 2H	-
37.66	14	d	2.19-2.11	m	-
37.21	10	d	1.65-1.50	m	-
36.9	6	d	2.76	ddq	9.5, 5.0, 6.9
33.4	11	t	1.70-1.60 (H _a)	m	-
			1.10-1.00 (H _b)	m	-
28.38	<i>tert</i> -Butyl	q	1.46	s, 9H	-
27.35	Acetonid	q	1.54	s	-
25.69	Acetonid	q	1.37	s	-
25.65	12	t	1.30-1.15	m, 2H	-
20.79	25-Me	q	0.97	d	6.8
18.32	22-Me	q	1.03	d	6.9
17.15	24-Me	q	0.76	d	6.8
12.03	23-Me	q	1.64	d	1.3
10.3	21-Me	q	0.92	d	6.9

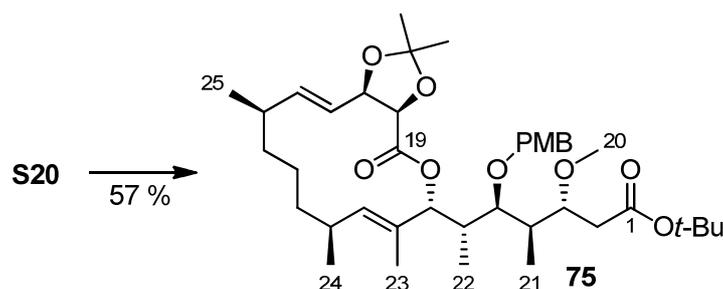
seco-Säure **S20**:

$[\alpha]_D^{23} = -10.2^\circ$ ($c = 0.68$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.26$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: berechnet 703.4421, gefunden 703.4421;

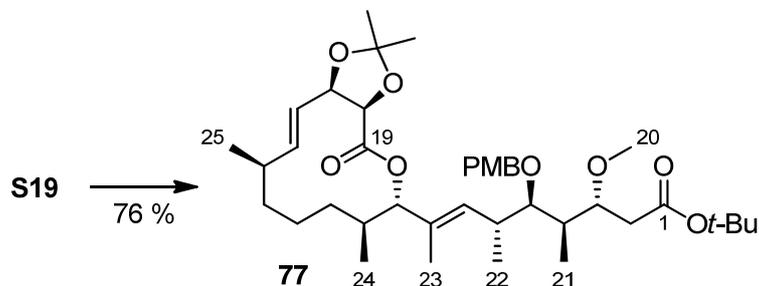
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, $\text{CD}_2\text{HOD} = 3.31$ ppm); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CD_3OD , 100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm)

$\delta\text{-C}$ [ppm]	#	Mult.	$\delta\text{-H}$ [ppm]	Mult.	J [Hz]
173.31	1	s	-	-	-
173.02	19	s	-	-	-
160.69	Ar-PMB	s	-	-	-
143.36	15	d	5.7	ddd	15.4, 7.8, 0.8
137.71	8	s	-	-	-
132.42	Ar-PMB	s	-	-	-
130.57 (2C)	Ar-PMB	d	7.28	d, 2H	8.7
130.52	7	d	5.41	br d	9.7
124.45	16	d	5.33	ddd	15.4, 8.1, 1.0
114.62 (2C)	Ar-PMB	d	6.88	d	8.7
111.71	Acetonid	s	-	-	-
84.91	5	d	3.36	pt	5.3
83.19	9	d	3.63	br d	7.6
81.76	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
80.83	3	d	3.63	ddd	8.1, 3.6, 2.5
79.96	17	d	4.80	ddd	8.1, 7.3, 0.8
78.8	18	d	4.63	d	7.3
75.58	PMB-CH ₂	t	4.63 (H _a) 4.44 (H _b)	d d	10.7 10.7
57.13	20-OMe	q	3.28	s	-
55.67	PMB-Me	q	3.78	s	-
39.68	4	d	2.05-1.97	m	-
38.37	2	t	2.45 (H _a) 2.30 (H _b)	dd dd	15.3, 3.6 15.2, 8.1
38.02	13	t	1.35-1.20	m, 2H	-
37.74	14	d	2.17-2.08	m	-
37.11	10	d	1.63-1.55	m	-
36.8	6	d	2.75	ddq	9.7, 5.3, 6.9
34.57	11	t	1.30-1.20 (H _a) 1.05-0.95 (H _b)	m m	- -
28.38	<i>tert</i> -Butyl	q	1.47	s, 9H	-
27.35	Acetonid	q	1.55	s	-
25.68	Acetonid	q	1.37	s	-
25.43	12	t	1.35-1.20	m, 2H	-
20.73	25-Me	q	0.96	d	6.8
18.47	22-Me	q	1.00	d	6.9
16.00	24-Me	q	0.94	d	6.7
12.37	23-Me	q	1.65	d	1.4
10.23	21-Me	q	0.93	d	6.9



Lacton 75

Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (43 mg, 0.16 mmol, 16 Äq.) in THF (8 mL) wurde Diisopropylazodicarboxylat (34 mL, 0.17 mmol, 17 Äq.) bei RT zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von *seco*-Säure **S20** (7.0 mg, 99 µmol, 1 Äq.) in THF (4 mL) wurde über eine Spritzenpumpe innerhalb von 35 min zugegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und für 6 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen pH7-Phosphatpufferlösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 5:1) über Kieselgel wurde Lacton **75** als farbloses Öl erhalten (3.9 mg, 57 µmol, 57 %).



Lacton 77

Zu einer Suspension bestehend aus MNBA (111 mg, 0.32 mmol, 3.2 Äq.), DMAP (82 mg, 0.67 mmol, 6.6 Äq.) und Molekularsieb 4Å (300 mg) in Toluol (300 mL) wurde bei 54 °C innerhalb von 2 h eine Lösung aus *seco*-Säure **S19** (71.1 mg, 0.10 mmol, 1 Äq.) in Toluol (10 mL) per Spritzenpumpe zugegeben. Die Lösung wurde für 11 h bei 54 °C gerührt und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wurde mit wässriger, gesättigter NaHCO₃-Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden einer wässrigen, gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 7:1) über Kieselgel wurde die Lacton **77** (52.3 mg, 76 µmol, 76 %) als farbloser Schaum erhalten.

Lacton **75**:

$[\alpha]_D^{19} = -17.9^\circ$ (c = 0.34, CH₂Cl₂); R_f = 0.28 (PE/EE = 5:1);

HRMS (ESI): m/z für C₄₀H₆₃O₉ [M+H]⁺: berechnet 687.4472, gefunden 687.4476;

¹H-NMR (C₆D₆, 400 MHz, C₆D₅H = 7.16 ppm); **¹³C-NMR** (C₆D₆, 100 MHz, C₆D₆ = 128.06 ppm)

δ-C [ppm]	#	Mult.	δ -H [ppm]	Mult.	J [Hz]
171.76	1	s	-	-	-
169.03	19	s	-	-	-
159.69	Ar-PMB	s	-	-	-
140.69	16	d	5.46	ddd	15.5, 6.1, 1.1
140.61	15	d	5.88	ddd	15.5, 7.0, 1.4
131.31	Ar-PMB	s	-	-	-
130.79	8	s	-	-	-
129.20 (2C)	Ar-PMB	d	7.25	d, 2H	8.9
121.43	9	d	5.46	ddd	9.9, 1.4
114.15 (2C)	Ar-PMB	d	6.80	d, 2H	8.9
111.15	Acetonid	s	-	-	-
83.13	7	d	5.57	d	10.5
81.94	3	d	3.75	ddd	7.9, 5.1, 3.8
79.72	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.31	17	d	4.65	ddd	6.4, 6.1, 1.4
78.58	5	d	3.40	dd	4.4, 1.4
78.21	18	d	4.53	d	6.4
71.45	PMB-CH ₂	t	4.48 (H _a) 4.23 (H _b)	d d	11.1 11.1
57.07	20-OMe	q	3.28	s	-
54.78	PMB-Me	q	3.30	s	-
38.20	2	t	2.58 (H _a) 2.52 (H _b)	dd dd	15.7, 3.8 15.7, 7.9
37.85	11	t	1.52-1.45 (H _a) 1.05-0.98 (H _b)	m m	- -
37.07	14	d	2.02-1.94	m	-
36.98	6	d	2.55-2.48	m	-
35.94	4	d	2.19-2.12	m	-
35.28	13	t	1.35-1.20	m, 2H	-
32.48	10	d	2.37-2.28	m	-
28.17	<i>tert</i> -Butyl	q	1.40	s, 9H	-
27.38	Acetonid	q	1.82	s	-
26.28	Acetonid	q	1.34	s	-
24.99	12	t	1.52-1.45 (H _a) 1.05-0.98 (H _b)	m m	- -
21.88	25-Me		0.95	d	6.8
21.49	24-Me	q	1.06	d	6.5
12.18	23-Me	q	1.64	d	1.4
11.86	22-Me	q	1.09	d	6.8
9.66	21-Me	q	1.08	d	7.0

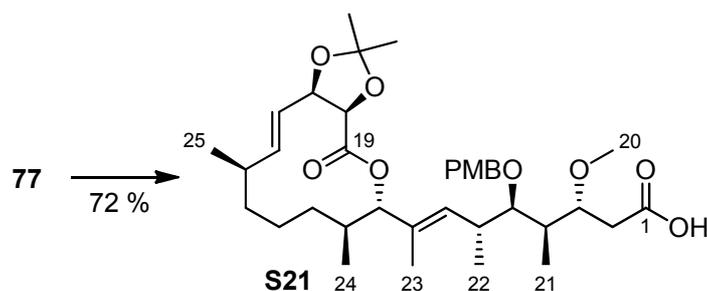
Lacton **77**:

$[\alpha]_D^{23} = -48.7^\circ$ (c = 0.52, CH₂Cl₂); R_f = 0.35 (PE/EE = 5:1);

HRMS (ESI): m/z für C₄₀H₆₂O₉Na [M+Na]⁺: berechnet 709.4292, gefunden 709.4288;

¹H-NMR (C₆D₆, 400 MHz, C₆D₅H = 7.16 ppm); **¹³C-NMR** (C₆D₆, 100 MHz, C₆D₆ = 128.06 ppm)

δ-C [ppm]	#	Mult.	δ -H [ppm]	Mult.	J [Hz]
171.35	1	s	-	-	-
169.23	19	s	-	-	-
159.58	Ar-PMB	s	-	-	-
135.12	15	d	5.80	ddd	15.6, 9.8, 1.6
134.75	7	d	5.83	dd	9.6, 1.4
132.75	8	s	-	-	-
131.91	Ar-PMB	s	-	-	-
129.10 (2C)	Ar-PMB	d	7.33	d, 2H	8.9
122.93	16	d	5.4	dd	15.6, 4.1
114.05 (2C)	Ar-PMB	d	6.84	d	8.9
111.02	Acetonid	s	-	-	-
83.42	5	d	3.35	dd	5.8, 4.2
82.36	9	d	5.24	d	11.6
80.13	3	d	3.77	ddd	6.7, 6.4, 4.5
79.86	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
78.94	18	d	4.38	d	6.2
77.60	17	d	4.56	ddd	6.2, 4.1, 1.6
74.32	PMB-CH ₂	t	4.54 (H _a) 4.41 (H _b)	d d	10.9 10.9
56.82	20-OMe	q	3.29	s	-
54.77	PMB-Me	q	3.31	s	-
39.53	4	d	2.10-1.99	m	-
38.02	2	t	2.46 (H _a) 2.41 (H _b)	dd dd	15.5, 6.7 15.5, 4.5
36.47	6	d	2.74	ddq	9.6, 5.8, 6.8
36.15	14	d	2.27-2.16	m	-
34.3	13	t	1.23-1.09	m, 2H	-
33.05	10	d	2.10-1.99	m	-
29.17	11	t	1.86-1.77 (H _a) 0.87-0.80 (H _b)	m m	- -
28.16	<i>tert</i> -Butyl	q	1.42	s, 9H	-
27.37	Acetonid	q	1.89	s	-
26.27	Acetonid	q	1.29	s	-
21.44	25-Me	q	0.94	d	6.8
18.46	12	t	1.23-1.09	m, 2H	-
17.92	22-Me	q	0.93	d	6.8
16.20	24-Me	q	0.74	d	6.8
12.58	23-Me	q	1.71	d	1.4
10.32	21-Me	q	1.06	d	6.8



Geschütztes 5-Dihydrocarolacton S21

Zu einer Lösung des Lactons **77** (10.0 mg, 15 μmol , 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurde 2,6-Lutidin (30 μL , 0.29 mmol, 20 Äq.) and Triethylsilyltrifluormethansulfonat (30 μL , 0.14 mmol, 10 Äq.) bei 0 °C zugegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und für 13 h gerührt. Durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten Ammoniumchloridlösung bei 0 °C wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit einer wässrigen gesättigten Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Zu der getrockneten Lösung wurde TBAF (45 mg, 0.15 mmol, 10 Äq.) bei RT gegeben, um den intermediär gebildeten TES-Ester [$R_f = 0.79$ (PE/EE = 1:2)] abzuspalten. Nach 10 min wurde zu der Lösung eine wässrige, gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE = 1:2) über Kieselgel wurde die Carbonsäure **S21** als farbloses viskoses Öl erhalten (6.6 mg, 11 μmol , 72 %).

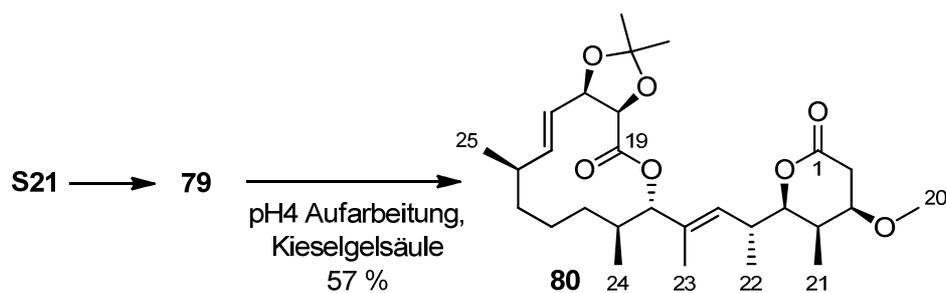
Geschütztes 5-Dihydrocarolacton **S21**:

$R_f = 0.26$ (PE/EE = 1:2); $[\alpha]_D^{21} = -41.7^\circ$ ($c = 0.36$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{O}_9$ [M-H]: berechnet 629.3690, gefunden 629.3665;

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm); **$^{13}\text{C-NMR}$** (C_6D_6 , 100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm)

$\delta\text{-C}$ [ppm]	#	Mult.	$\delta\text{-H}$ [ppm]	Mult.	J [Hz]
175.75	1	s	-	-	-
169.24	19	s	-	-	-
159.66	Ar-PMB	s	-	-	-
135.17	15	d	5.80	ddd	15.4, 9.7, 1.7
134.49	7	d	5.78	dd	9.6, 1.4
132.98	8	s	-	-	-
131.72	Ar-PMB	s	-	-	-
129.12 (2C)	Ar-PMB	d	7.30	d, 2H	8.9
122.91	16	d	5.40	dd	15.4, 4.1
114.10 (2C)	Ar-PMB	d	6.84	d	8.9
111.06	Acetonid	s	-	-	-
82.98	5	d	3.28	dd	5.5, 4.1
82.29	9	d	5.23	d	11.3
79.93	3	d	3.63	ddd	6.5, 6.3, 4.8
78.92	18	d	4.39	d	6.5
77.61	17	d	4.56	ddd	6.5, 4.1, 1.7
74.09	PMB-CH ₂	t	4.53 (H _a)	d	11.0
			4.34 (H _b)	d	11.0
56.74	20-OMe	q	3.16	s	-
54.81	PMB-Me	q	3.32	s	-
38.97	4	d	2.04-1.97	m	-
36.33	6	d	2.7	ddq	9.6, 5.5, 6.8
36.14	14	d	2.26-2.17	m	-
36.00	2	t	2.42 (H _a)	dd	16.0, 6.5
			2.37 (H _b)	dd	16.0, 4.8
34.29	13	t	1.21-1.13	m, 2H	-
33.12	10	d	2.07-2.00	m	-
29.18	11	t	1.85-1.77 (H _a)	m	-
			0.87-0.80 (H _b)	m	-
27.35	Acetonid	q	1.89	s	-
26.25	Acetonid	q	1.29	s	-
21.42	25-Me	q	0.94	d	6.8
18.45	12	t	1.19-1.11	m, 2H	-
17.76	22-Me	q	0.92	d	6.8
16.17	24-Me	q	0.72	d	7.2
12.60	23-Me	q	1.67	d	1.4
10.22	21-Me	q	0.99	d	6.8



Bislacton **31**

Zu einer Lösung von Carbonsäure **S21** (3.8 mg, 6 μmol , 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) und einer wässrigen pH7-Phosphatpufferlösung (0.1 mL, 10 wt%) wurde eine Lösung von DDQ (2.8 mg, 12 μmol , 2 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) innerhalb von 1 min bei 0 °C zugegeben. Die Lösung wurde 45 min gerührt. Nach Zugabe von einer wässrigen AcOH/NaOAc-Pufferlösung (pH4, 2 mL) und CH_2Cl_2 (2 mL) wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wurde fünfmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) wurde Bislacton **31** als farbloses Öl erhalten (1.7 mg, 60 μmol , 57 %).

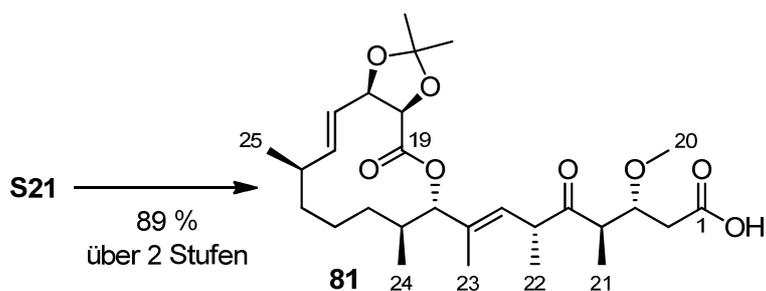
Bislacton **31**:

$[\alpha]_D^{19} = -25.3^\circ$ ($c = 0.17$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.15$ (PE/EE = 3:1);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 515.2985, gefunden 515.2987;

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm); **$^{13}\text{C-NMR}$** (C_6D_6 , 100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm)

$\delta\text{-C}$ [ppm]	#	Mult.	$\delta\text{-H}$ [ppm]	Mult.	J [Hz]
169.43	19	s	-	-	-
168.17	1	s	-	-	-
135.22	15	d	5.82	ddd	15.4, 9.8, 1.8
133.86	8	s	-	-	-
133.85	7	d	5.41	dd	9.5, 1.4
122.81	16	d	5.41	dd	15.4, 4.0
111.05	Acetonid	s	-	-	-
83.21	9	d	5.38	d	11.7
83.06	5	d	3.16	dd	9.9, 2.1
78.96	18	d	4.43	d	6.3
77.65	17	d	4.59	ddd	6.3, 4.0, 1.8
75.95	3	d	2.83	ddd	10.3, 7.0, 4.3
55.23	20-OMe	q	2.80	s	-
36.13	14	d	2.25-2.15	m	-
34.32	13	d	1.35-1.25	m, 2H	-
34.05	6	d	2.48-2.58	m	-
33.29	2	t	2.52 (H_a)	dd	18.2, 7.0
			2.21 (H_b)	dd	18.2, 10.3
32.22	10	d	2.25-2.15	m	-
31.15	4	d	1.88-1.76	m	-
28.94	11	t	1.88-1.76 (H_a)	m	-
			1.08-0.98 (H_b)	m	-
27.41	Acetonid	q	1.93	s	-
26.28	Acetonid	q	1.31	s	-
21.48	25-Me	q	0.95	d	6.5
18.46	12	t	1.42-1.28	m, 2H	-
16.08	22-Me	q	1.10	d	7.0
15.64	24-Me	q	0.53	d	6.8
11.69	23-Me	q	1.70	d	1.4
3.55	21-Me	q	0.60	d	6.8



Geschütztes Carolacton **81**

Zu einer Lösung von Carbonsäure **S21** (20.0 mg, 32 μmol , 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) und einer wässrigen pH7-Phosphatpufferlösung (0.3 mL, 10 wt%) wurde eine Lösung aus DDQ (14.4 mg, 63 μmol , 2 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) innerhalb von 1 min bei 0 °C zugegeben. Die Lösung wurde für 55 min gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen, gesättigten NaHCO_3 -Lösung (3 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der braune Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (6 mL) gelöst. Eine Mischung bestehend aus DESS-MARTIN-Periodinan (70 mg, 0.17 mmol, 5 Äq.) und NaHCO_3 (55 mg, 0.65 mmol, 20 Äq.) wurde bei 0 °C zu der Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung wurde die Reaktion beendet. Die Lösung wurde für 40 min stark gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) über Kieselgel wurde Keton **81** (43 mg, 0.12 mmol, 45 %) als farbloser Schaum erhalten (14.3 mg, 28 μmol , 89 % für 2 Stufen).

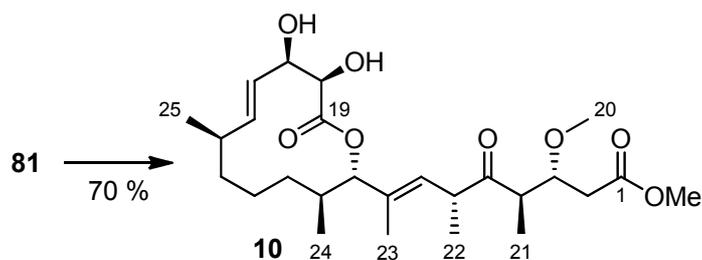
Geschütztes Carolacton **81**:

$[\alpha]_D^{24} = -196.9^\circ$ ($c = 1.08$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.23$ (CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 20:1$);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_8$ [M-H]: berechnet 507.2958, gefunden 507.2940;

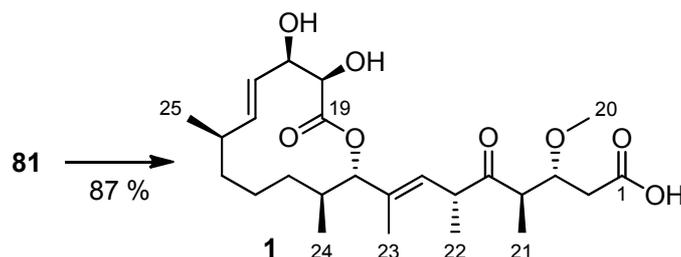
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm)

$\delta\text{-C}$ [ppm]	#	Mult.	$\delta\text{-H}$ [ppm]	Mult.	J [Hz]
213.14	5	s	-	-	-
173.59	1	s	-	-	-
169.17	19	s	-	-	-
136.47	15	d	5.66	ddd	15.4, 8.9, 1.4
135.48	8	s	-	-	-
129.64	7	d	5.34	dd	10.0, 1.4
122.26	16	d	5.54	dd	15.4, 4.7
111.06	Acetonid	s	-	-	-
82.39	9	d	5.98	d	11.3
80.05	3	d	3.75	ddd	8.5, 5.9, 4.1
78.50	18	d	4.57	d	6.5
77.54	17	d	4.84	ddd	6.5, 4.7, 1.4
58.35	20-OMe	q	3.33	s	-
47.52	4	d	2.98	dq	8.5, 7.1
47.43	6	d	3.47	dq	10.0, 6.7
35.72	14	d	2.38-2.30	m	-
35.59	2	t	2.66 (H_a)	dd	15.8, 4.1
			2.45 (H_b)	dd	15.8, 5.9
33.75	13	t	1.40-1.35	m, 2H	-
32.61	10	d	2.08-2.01	m	-
29.30	11	t	1.81-1.71 (H_a)	m	-
			1.05-0.95 (H_b)	m	-
27.04	Acetonid	q	1.71	s	-
25.98	Acetonid	q	1.41	s	-
20.76	25-Me	q	0.99	d	6.8
17.85	12	t	1.30-1.15	m, 2H	-
15.85	24-Me	q	0.75	d	6.8
15.75	22-Me	q	1.13	d	6.7
12.99	21-Me	q	0.94	d	7.1
12.06	23-Me	q	1.65	d	1.4



Carolacton-Methylester **10**

Zu einer Lösung von Keton **81** (3.0 mg, 6 μmol , 1 Äq.) in entgastem Methanol (2.5 mL, 5 *fpt*-Zyklen) wurde PPTS (14 mg, 55 μmol , 9 Äq.) bei RT gegeben. Die Lösung wurde bei 70 °C für 15 h gerührt und dann auf RT erwärmt. Ein Stickstoffstrom wurde über die Lösung geleitet bis das Volumen auf ein Drittel reduziert worden war (~ 1 mL). Die verbleibende Lösung wurde direkt einer HPLC-Reinigung unterzogen (RP-18; Laufzeit 60 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} = 60 : 40 \rightarrow 0 : 100$ in 55 min; **1** $t_r = 40$ min, **10** $t_r = 45$ min). Der Carolacton-Methylester **10** (2.0 mg, 4 μmol , 70 %) und Carolacton (**1**) (~ 0.4 mg, 0.6 μmol , 10 %) wurden als farbose Öle erhalten.



Carolacton (**1**)

Zu einer Lösung von Keton **81** (10.6 mg, 21 μmol , 1 Äq.) in entgastem *Isopropanol* (3.0 mL, 7 *fpt*-Zyklen) und Wasser (1.0 mL) wurde PPTS (16 mg, 63 μmol , 3 Äq.) bei RT gegeben. Die Lösung wurde bei 68 °C für 6 d gerührt und dann auf RT erwärmt. Ein Stickstoffstrom wurde über die Lösung geleitet bis das Volumen auf ein Drittel reduziert worden war (~ 1.5 mL). Die verbleibende Lösung wurde direkt einer HPLC-Reinigung unterzogen (RP-18; Laufzeit 60 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} = 60 : 40 \rightarrow 0 : 100$ in 55 min; **1** $t_r = 40$ min). Carolacton (**1**) wurde als farboser Schaum erhalten [8.5 mg, 18 μmol , 87 % (96 % *brsm*)].

$[\alpha]_D^{20} = -188^\circ$ ($c = 0.85$, CH_2Cl_2) [natürlich: $[\alpha]_D^{22} = -219^\circ$ ($c = 0.63$, CH_2Cl_2)];

$R_f = 0.17$ (CH_2Cl_2 ; $\text{MeOH} = 10:1$);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_8$ [$\text{M}-\text{H}$]: berechnet 467.2645, gefunden 467.2642.

Die NMR-Daten befinden sich in Tabelle 9.

Carolacton-Methylester **10**:

$[\alpha]_D^{20} = -170.5^\circ$ ($c = 1.9$, CH_2Cl_2) [natürliches Derivat: $[\alpha]_D^{20} = -172^\circ$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2)];

$R_f = 0.57$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: berechnet 505.2777, gefunden 505.2772;

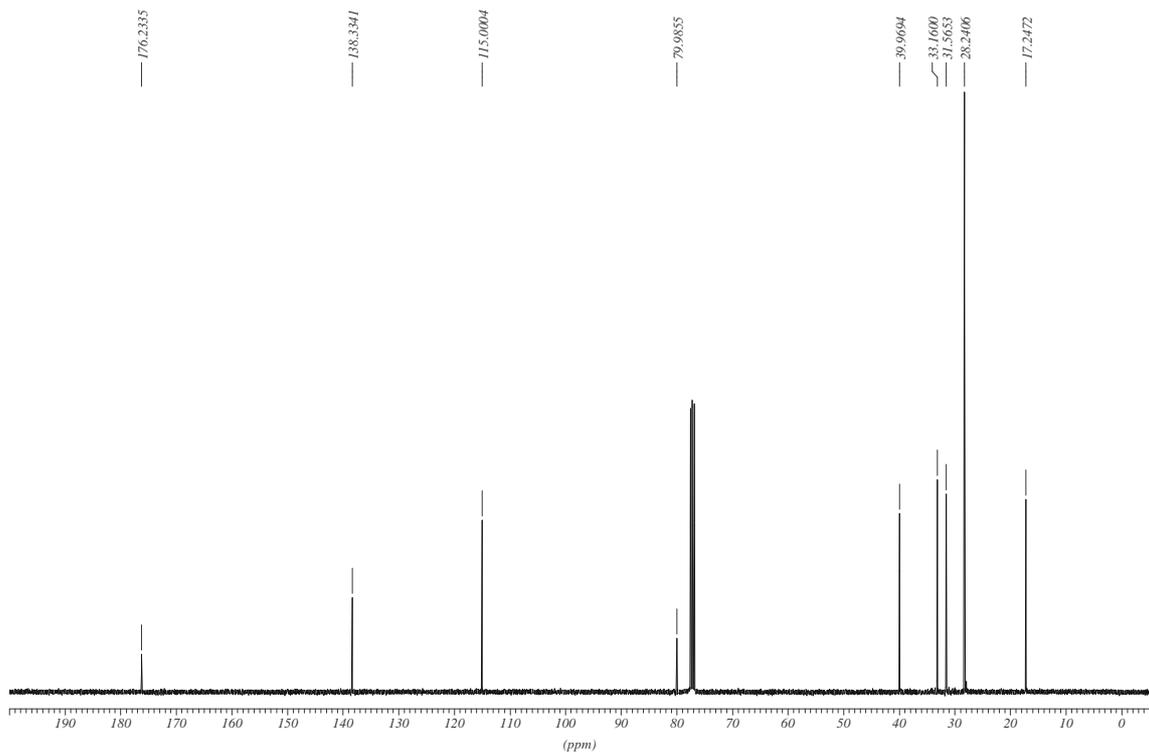
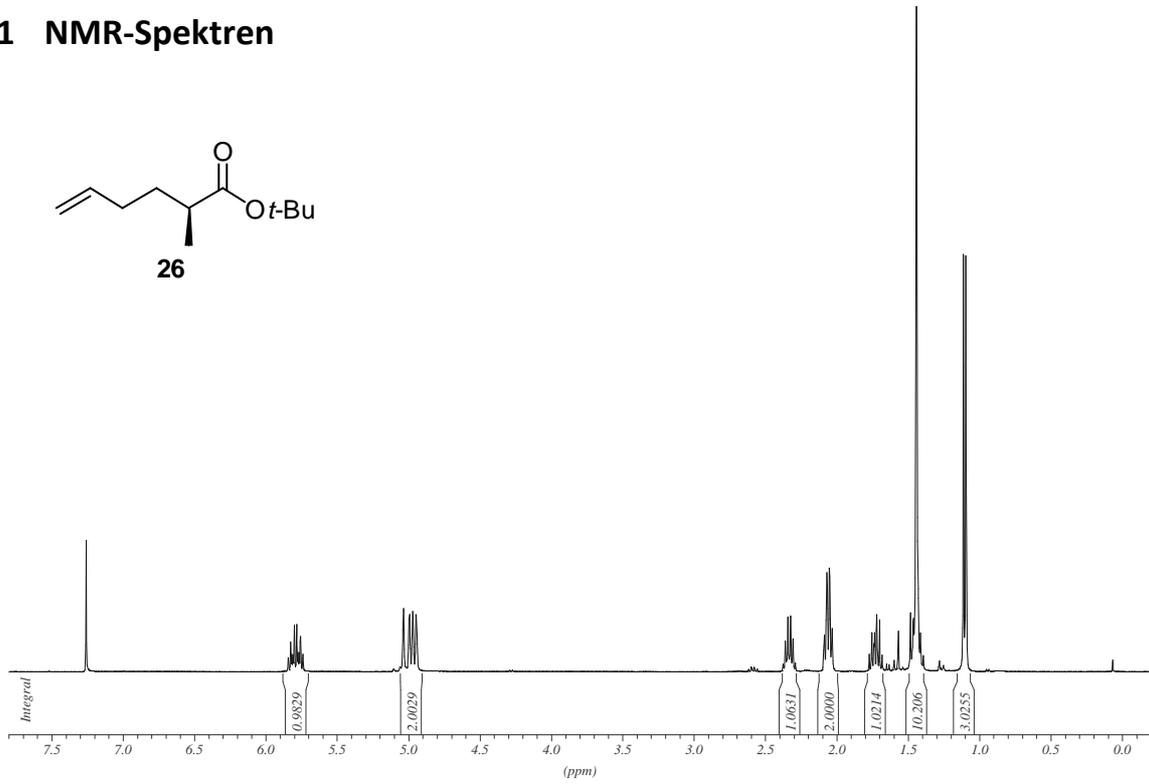
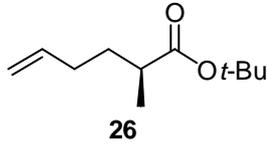
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm)

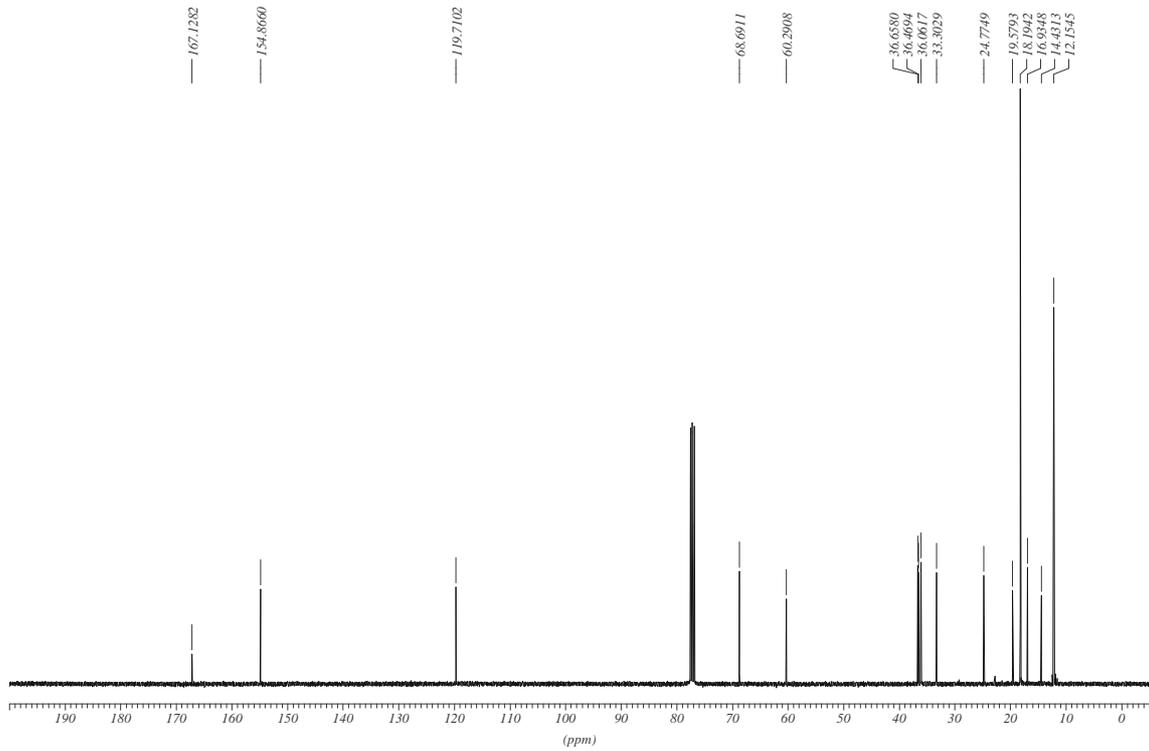
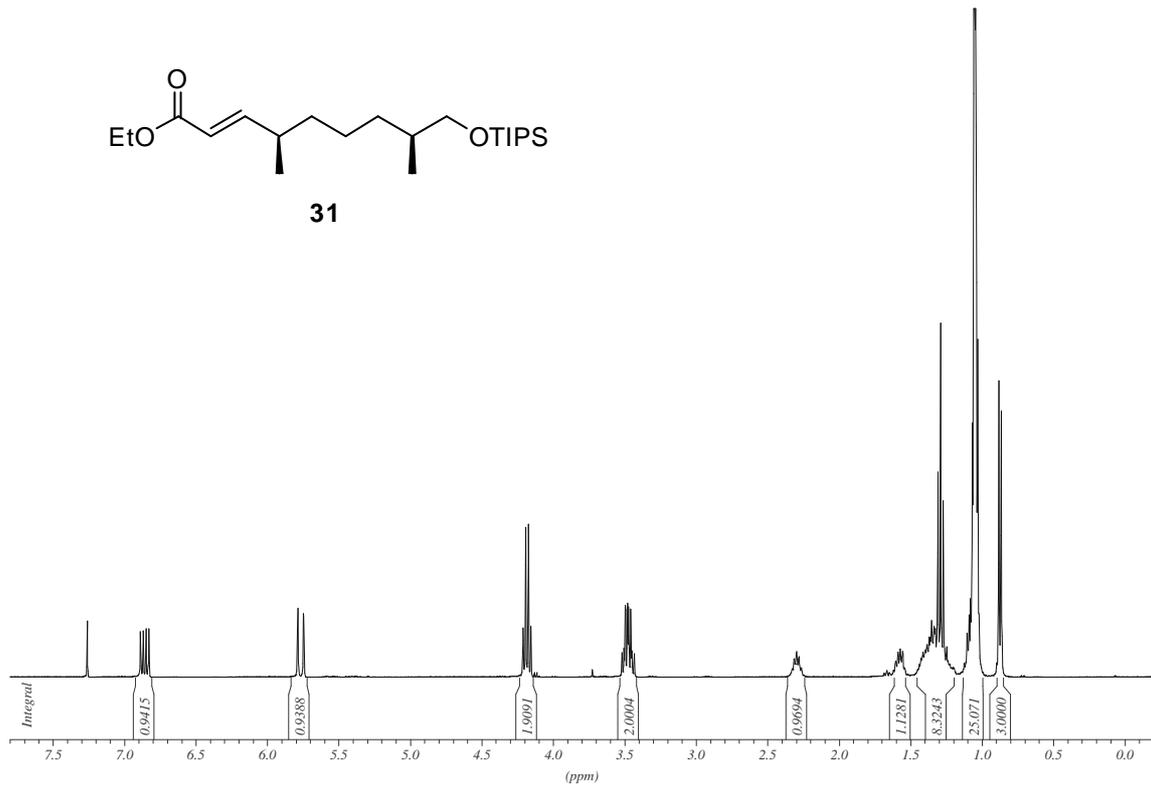
$\delta\text{-C}$ [ppm]	#	Mult.	$\delta\text{-H}$ [ppm]	Mult.	J [Hz]
213.27	5	s	-	-	-
171.93	19	s	-	-	-
171.84	1	s	-	-	-
135.39	8	s	-	-	-
134.74	15	d	5.45	ddd	15.4, 9.7, 1.9
130.05	7	d	5.33	dd	10.2, 1.4
125.59	16	d	5.54	dd	15.4, 2.3
83.58	9	d	4.79	d	11.6
80.28	3	d	3.75	ddd	8.3, 6.7, 4.1
73.62	18	d	4.17	d	3.8
73.11	17	d	4.47	ddd	3.8, 2.3, 1.9
58.28	20-OMe	q	3.28	s	-
51.91	OMe	q	3.70	s	-
47.79	6	d	3.51	dq	10.2, 6.8
47.58	4	d	2.95	dq	8.3, 6.9
36.43	2	t	2.57 (H_a)	dd	15.4, 4.1
			2.40 (H_b)	dd	15.4, 6.7
35.85	14	d	2.36-2.27	m	-
34.55	13	t	1.43-1.31 (H_a)	m	-
			1.31-1.20 (H_b)	m	-
33.18	10	d	2.09-2.01	m	-
28.54	11	t	1.79-1.72 (H_a)	m	-
			1.04-0.96 (H_b)	m	-
21.75	25-Me	q	0.98	d	6.5
19.03	12	t	1.31-1.20	m, 2H	-
15.55	24-Me	q	0.77	d	6.8
15.51	22-Me	q	1.11	d	6.8
12.80	23-Me	q	1.71	d	1.4
12.61	21-Me	q	0.91	d	6.8

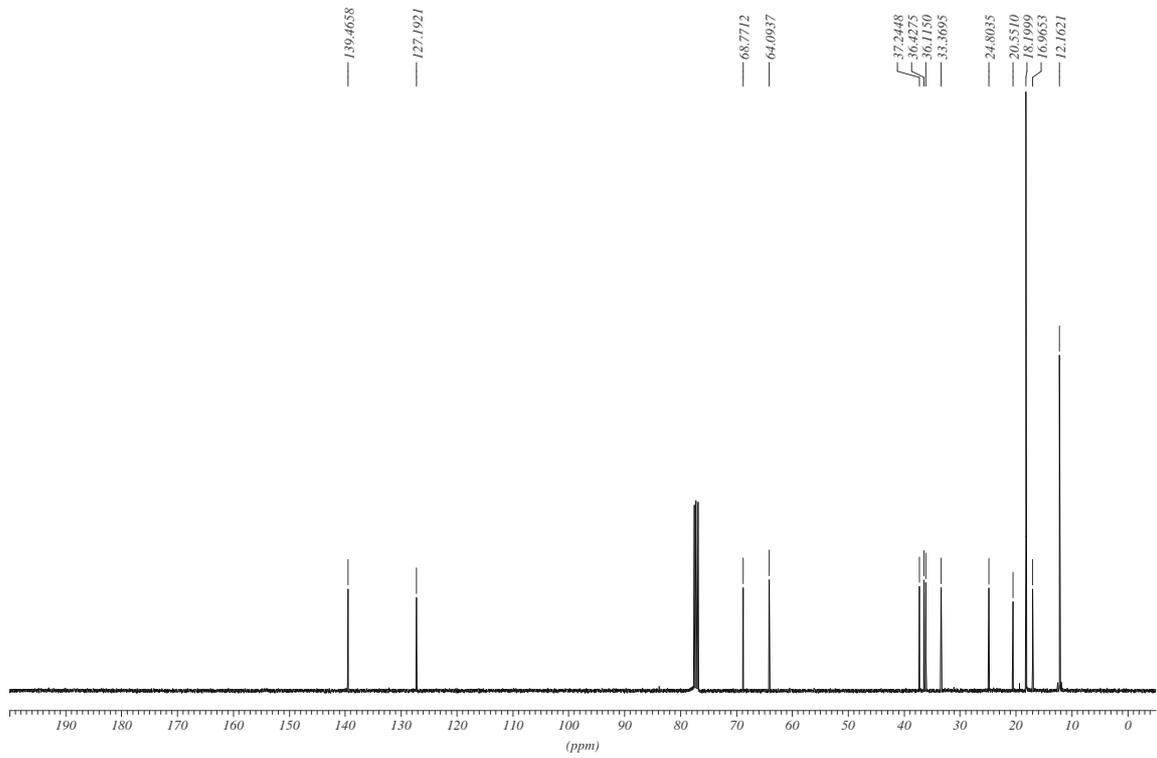
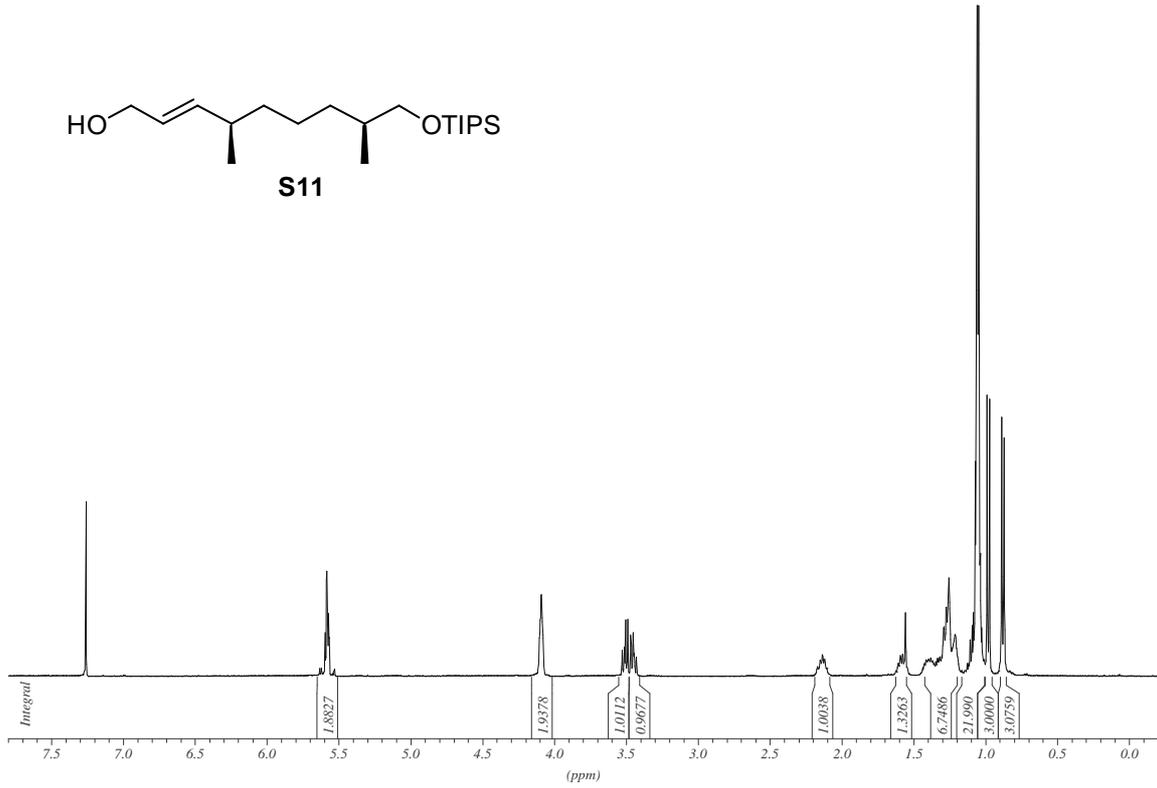
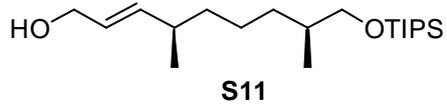
Die analytischen Daten stimmen mit denen des natürlichen Derivats überein.²²

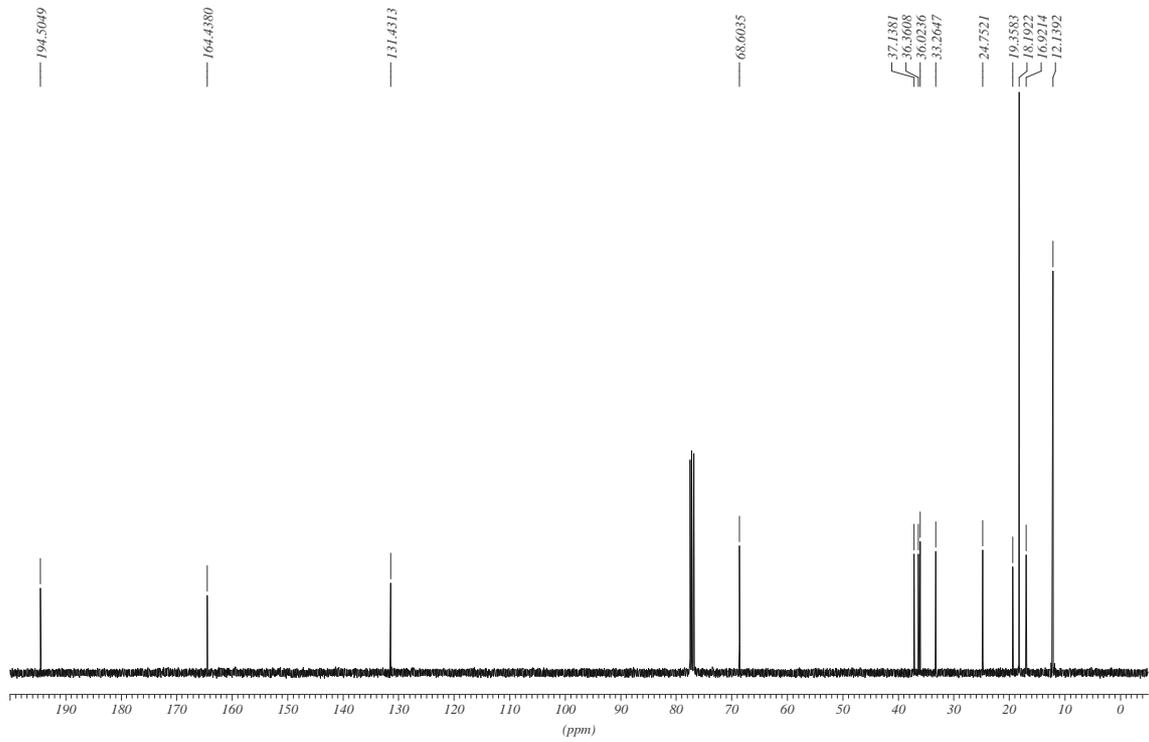
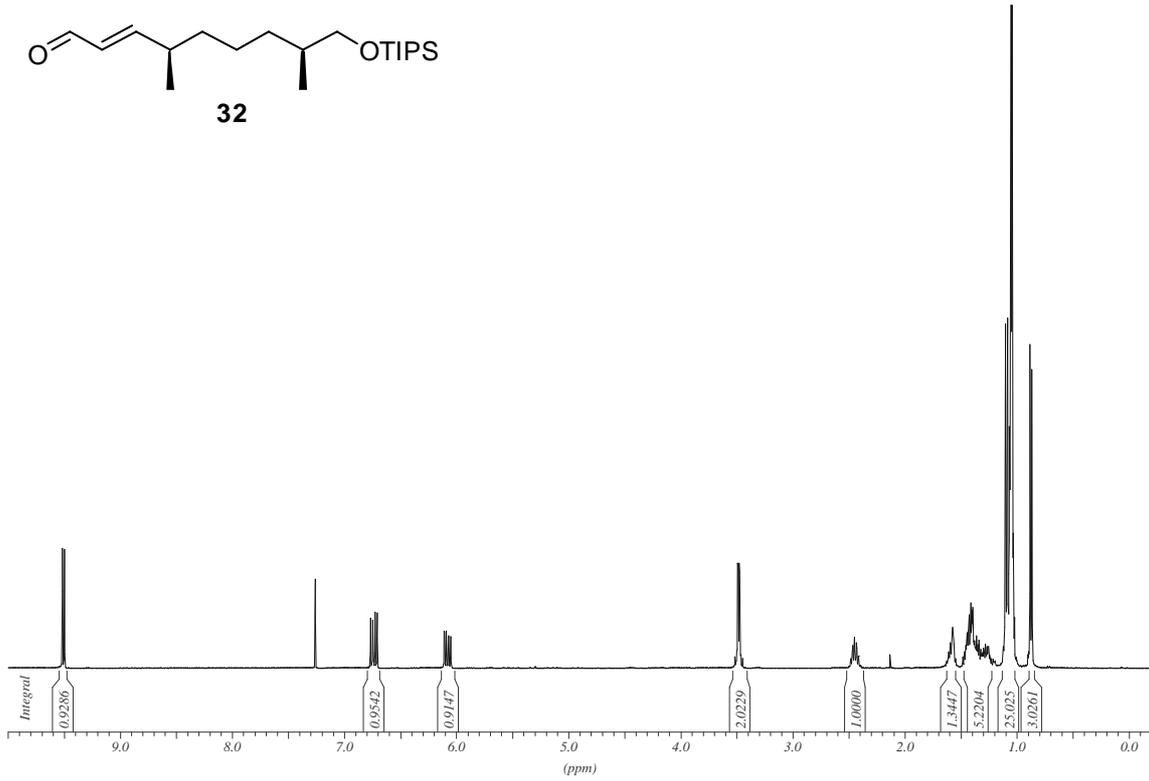
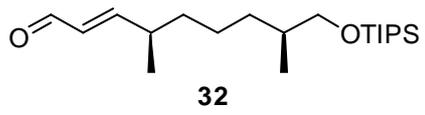
7 Anhang

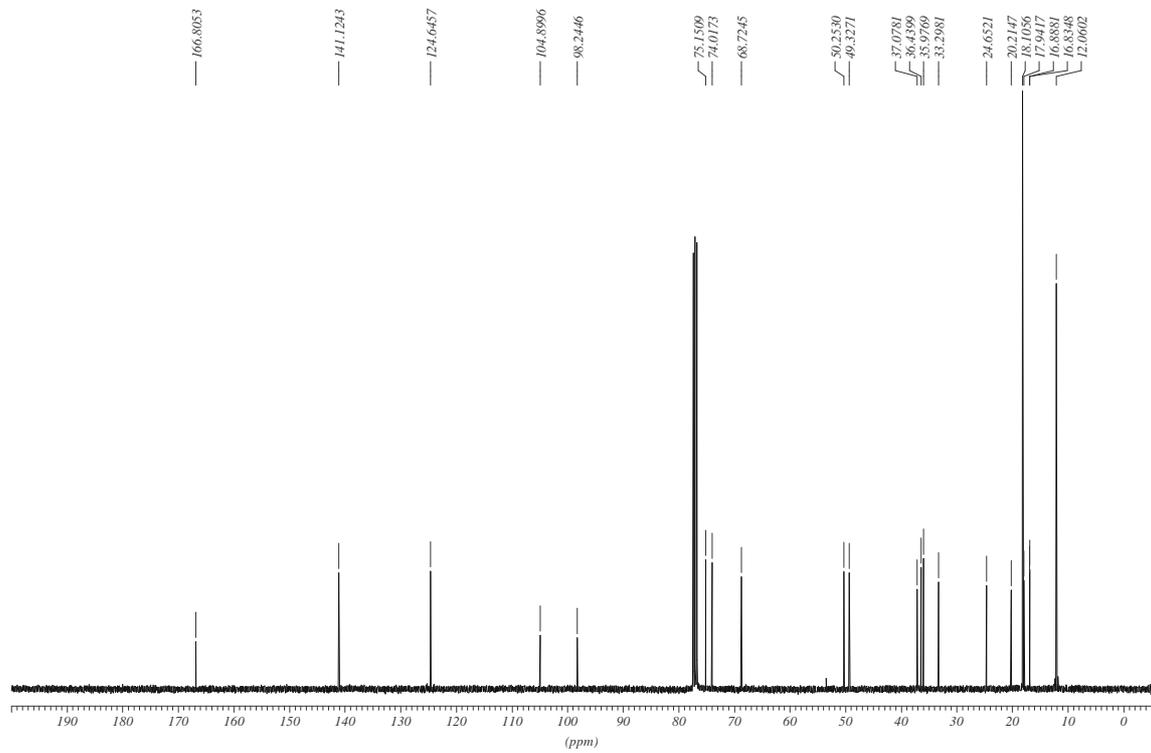
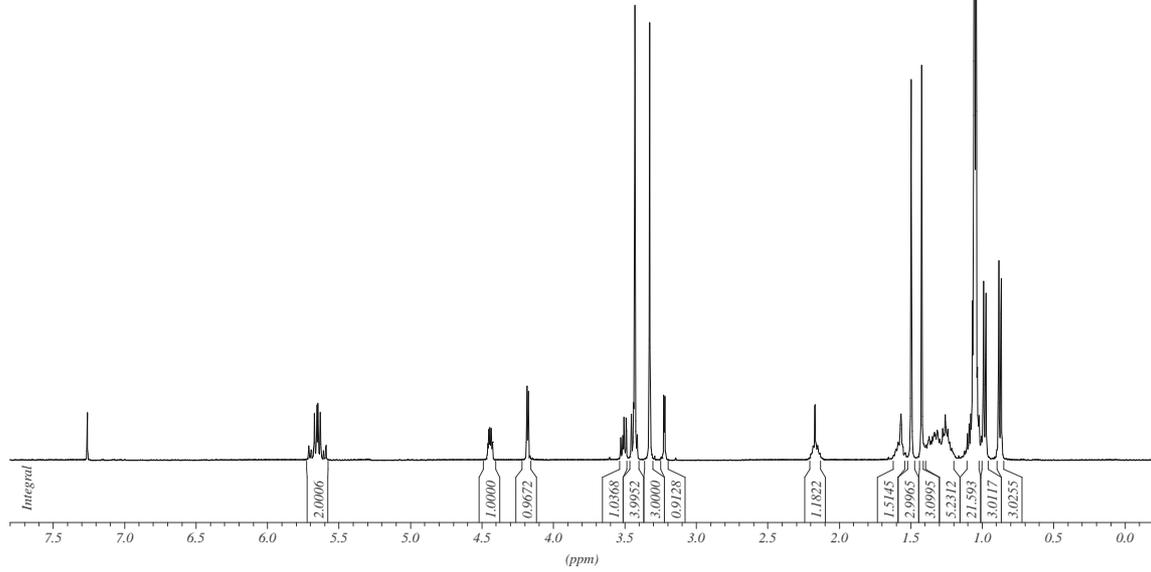
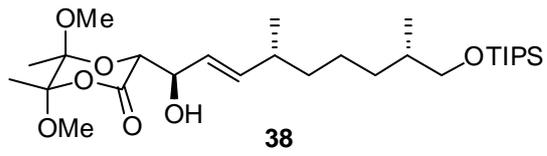
7.1 NMR-Spektren

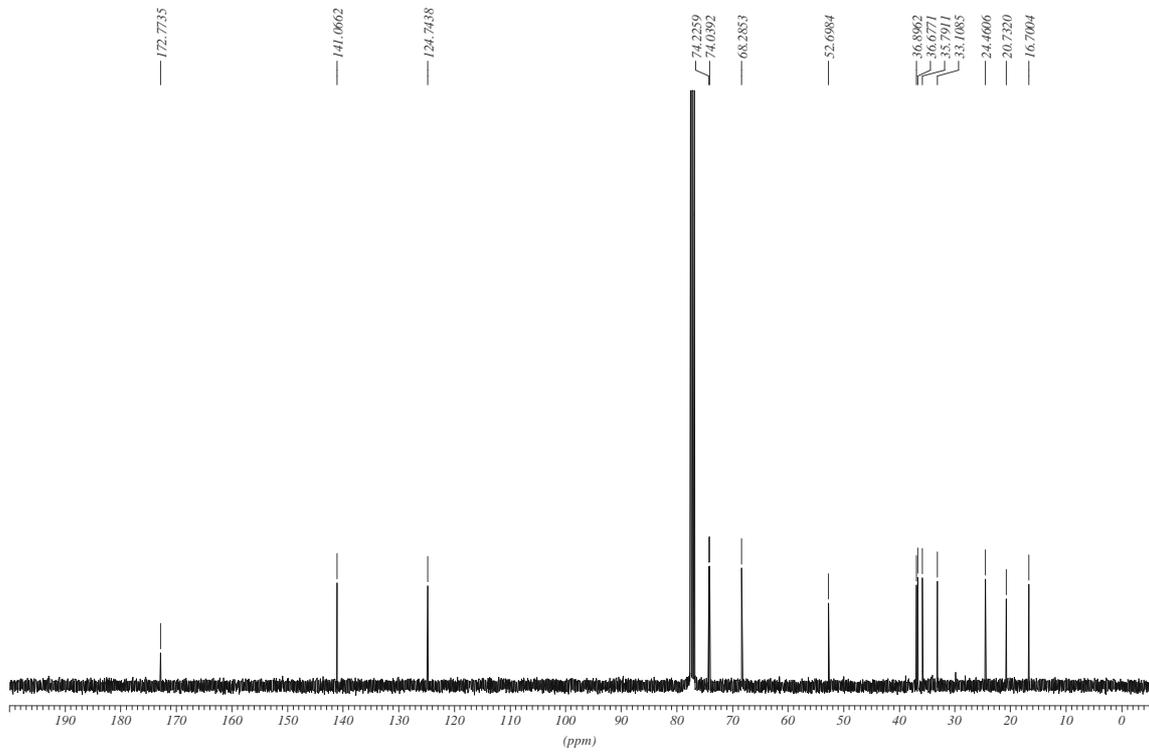
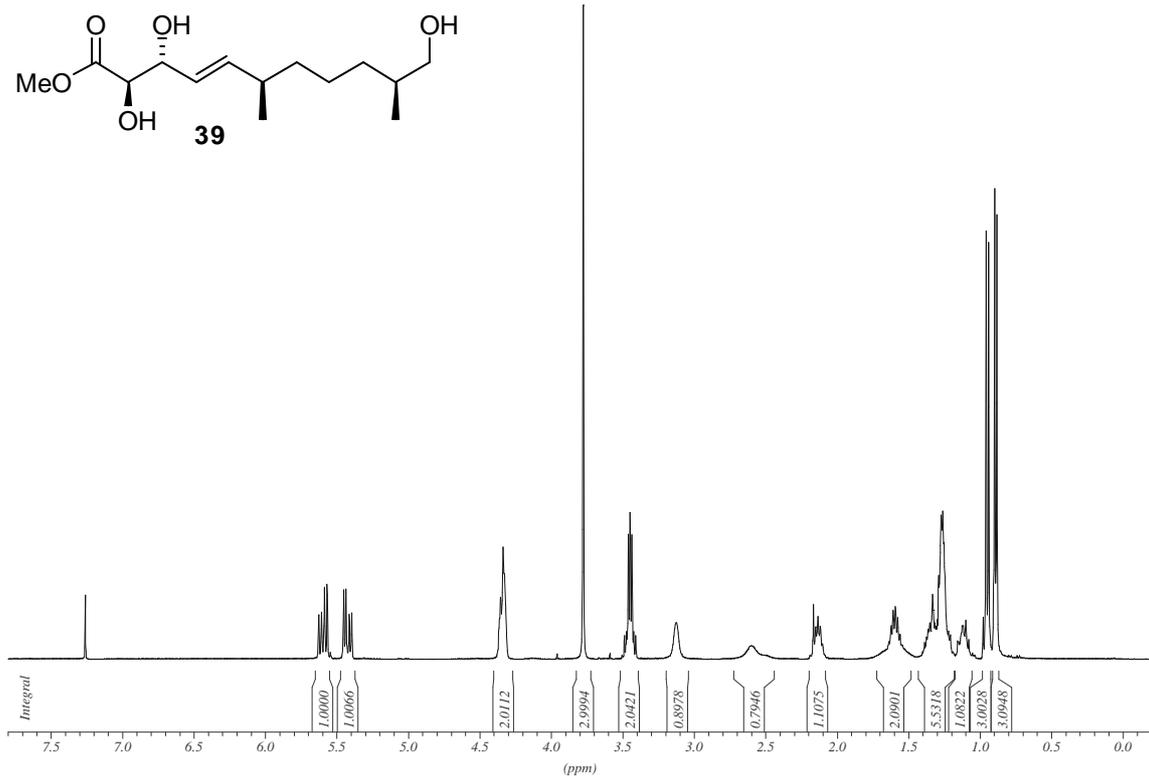
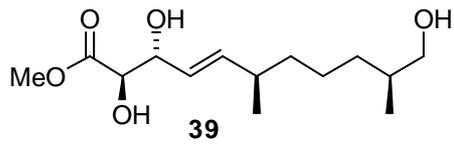


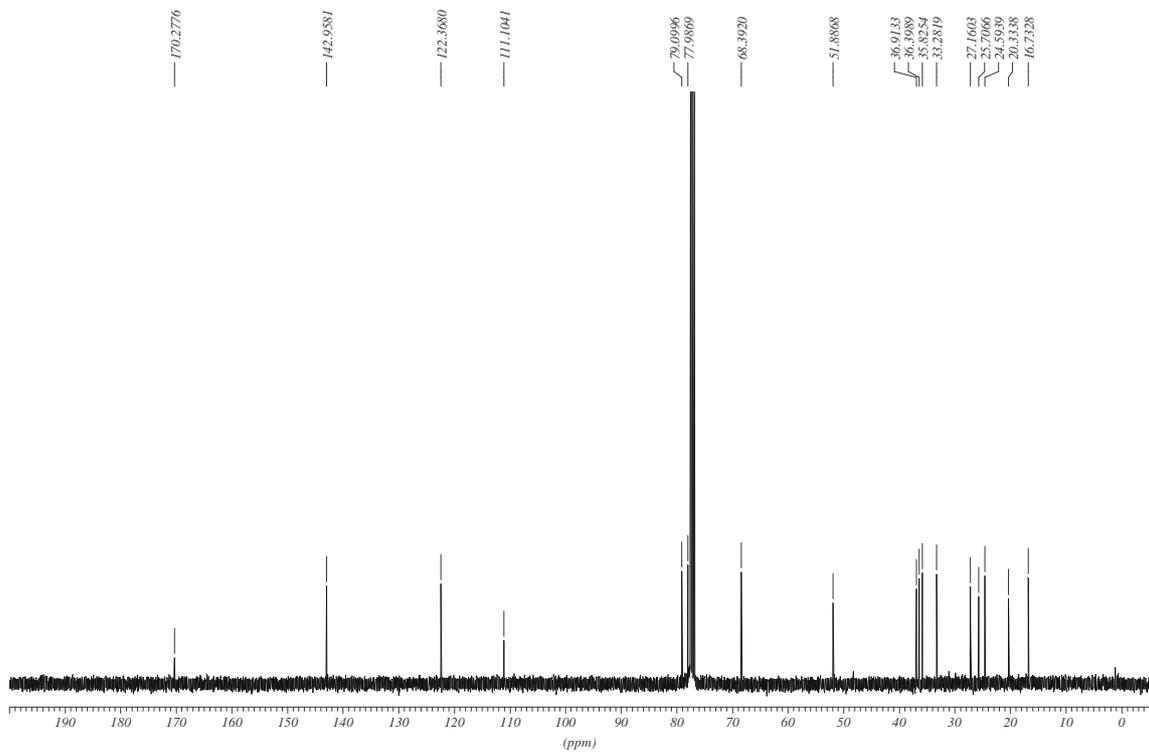
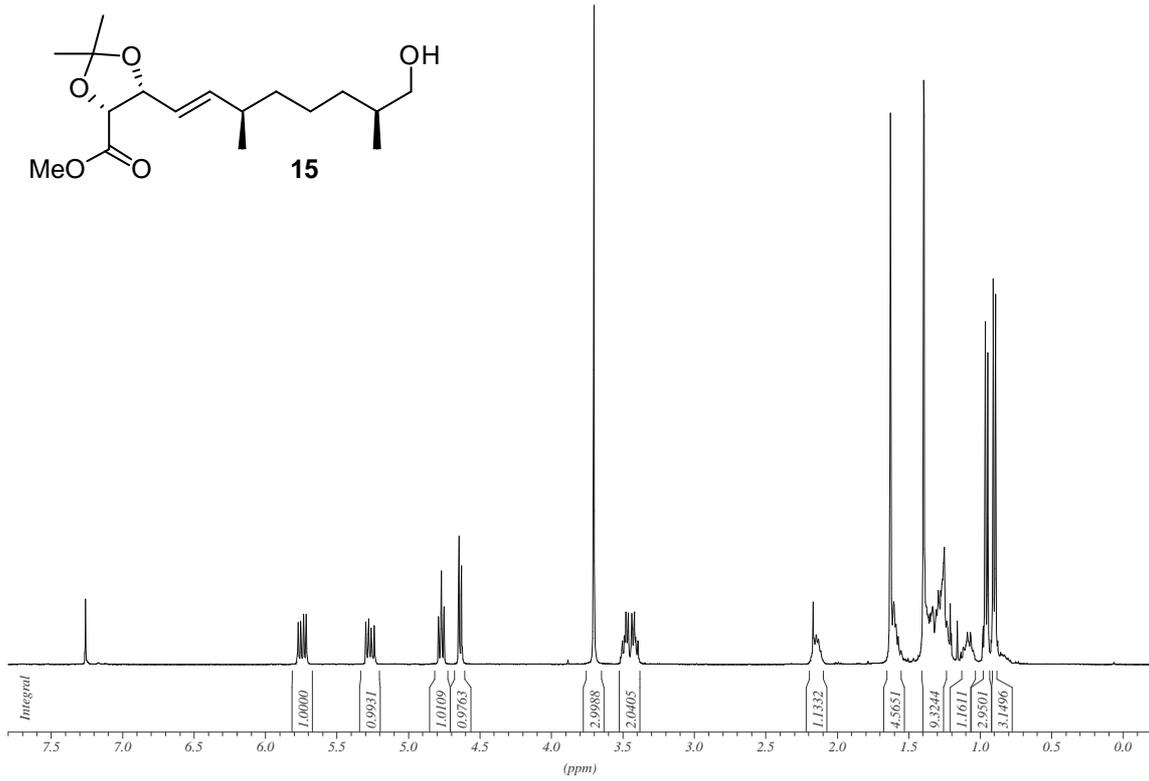


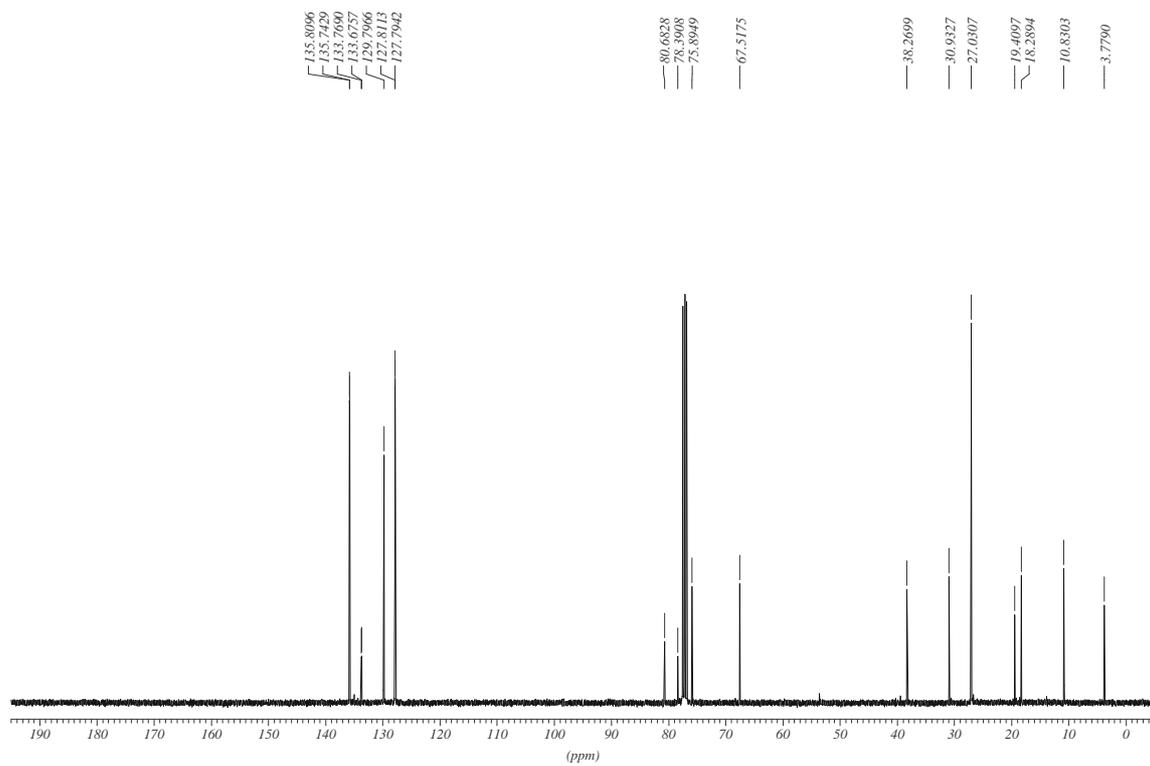
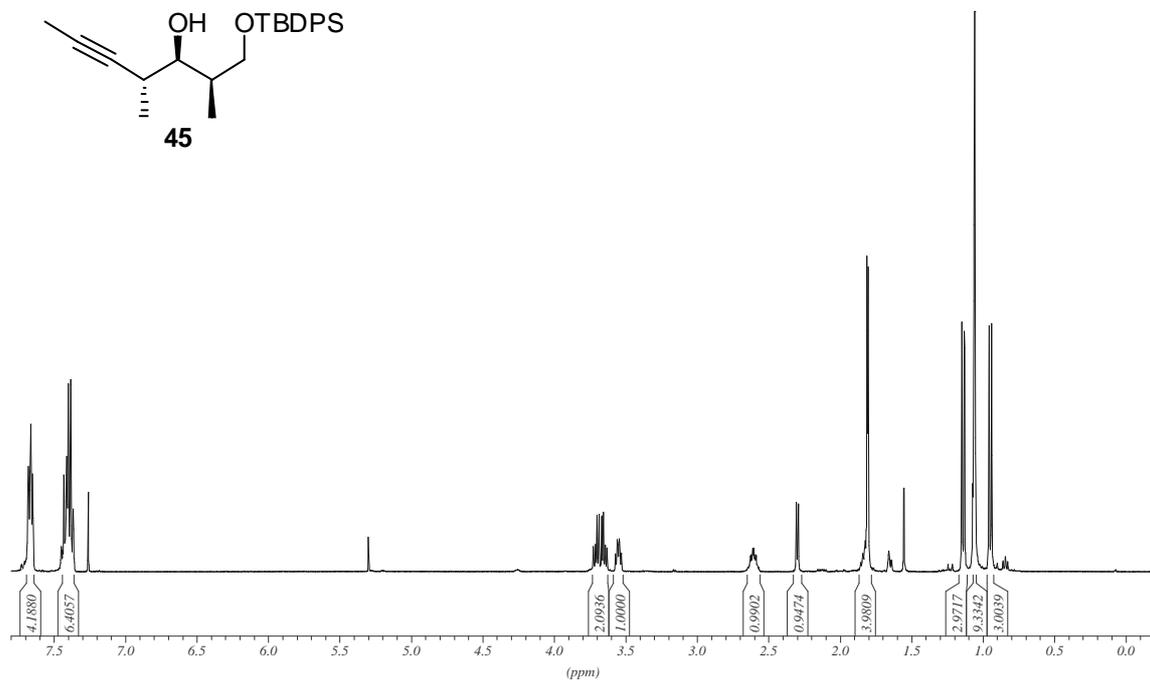


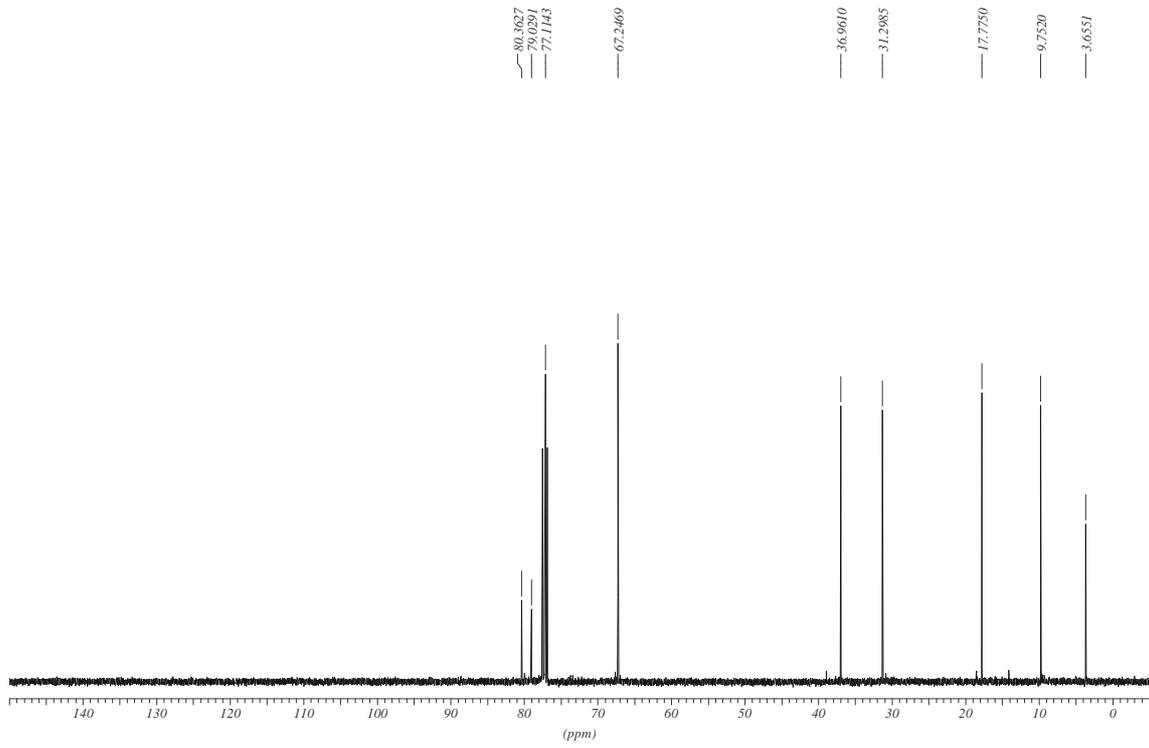
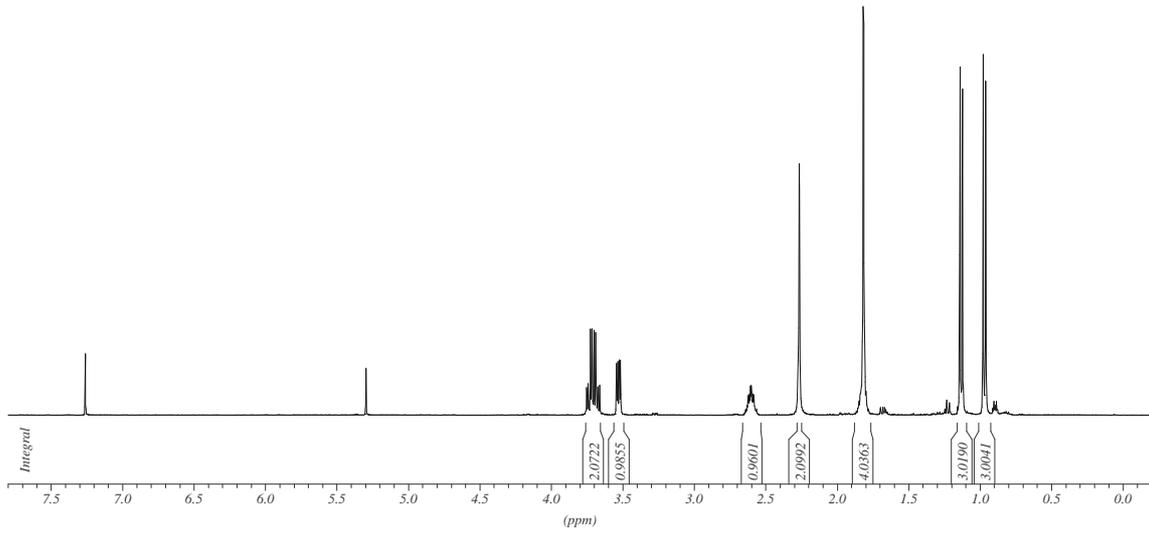
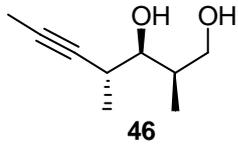


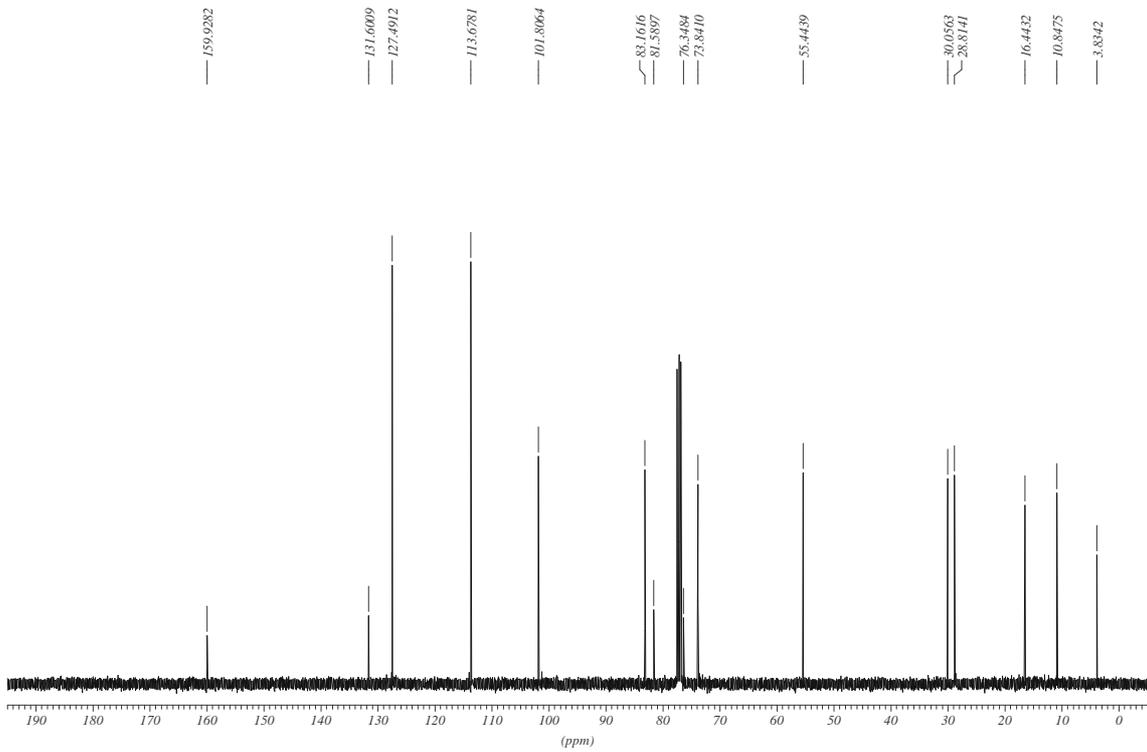


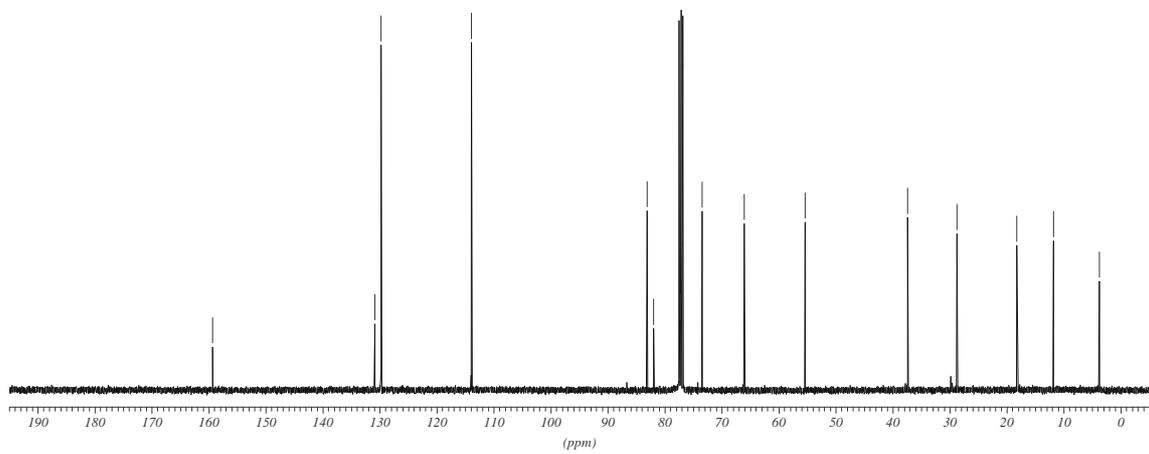
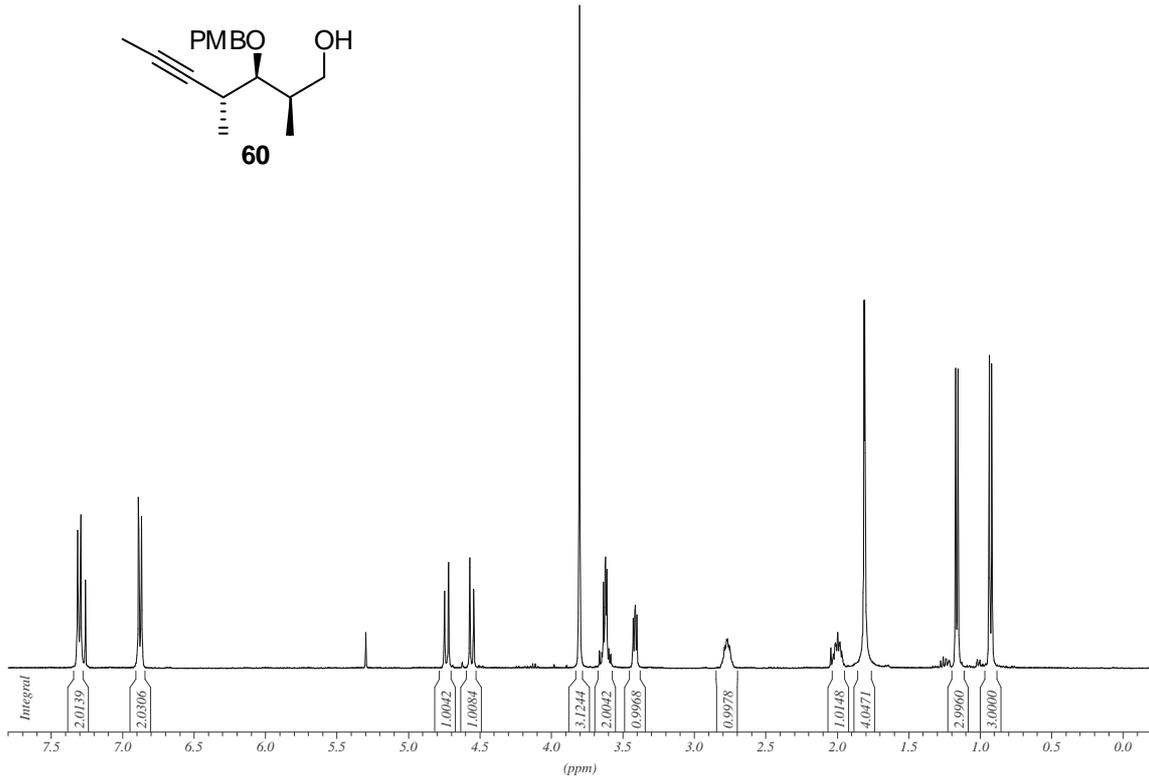
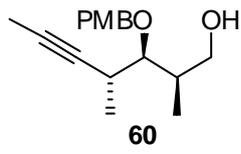


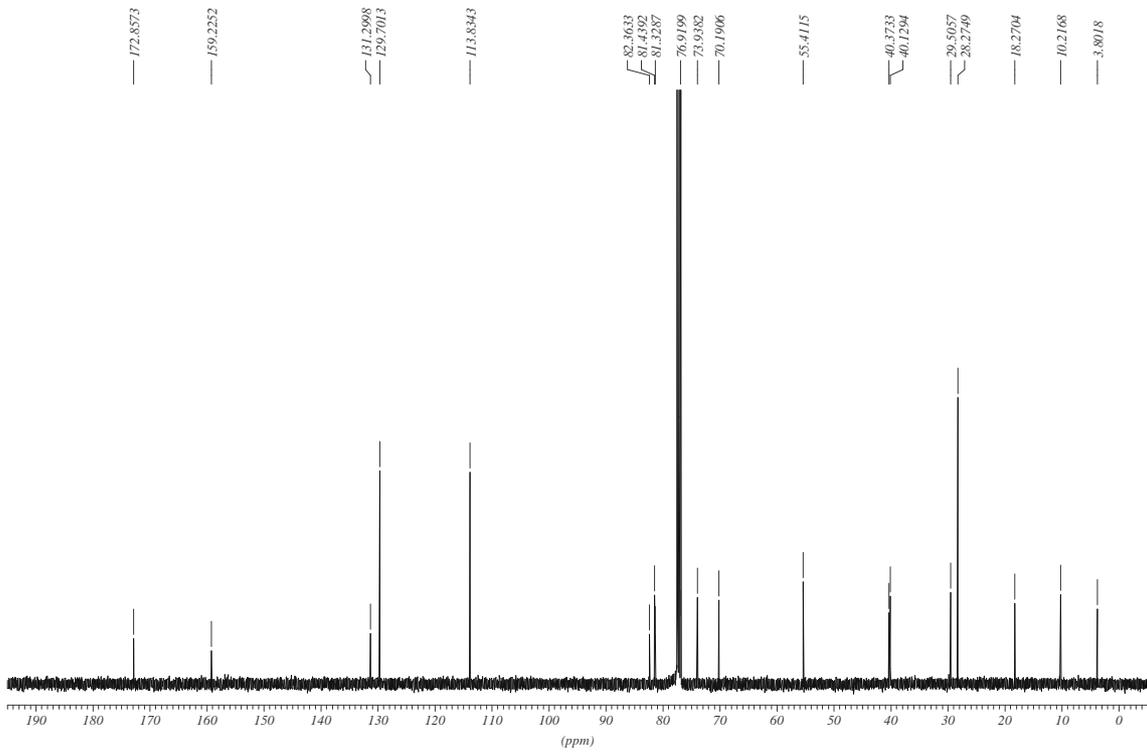
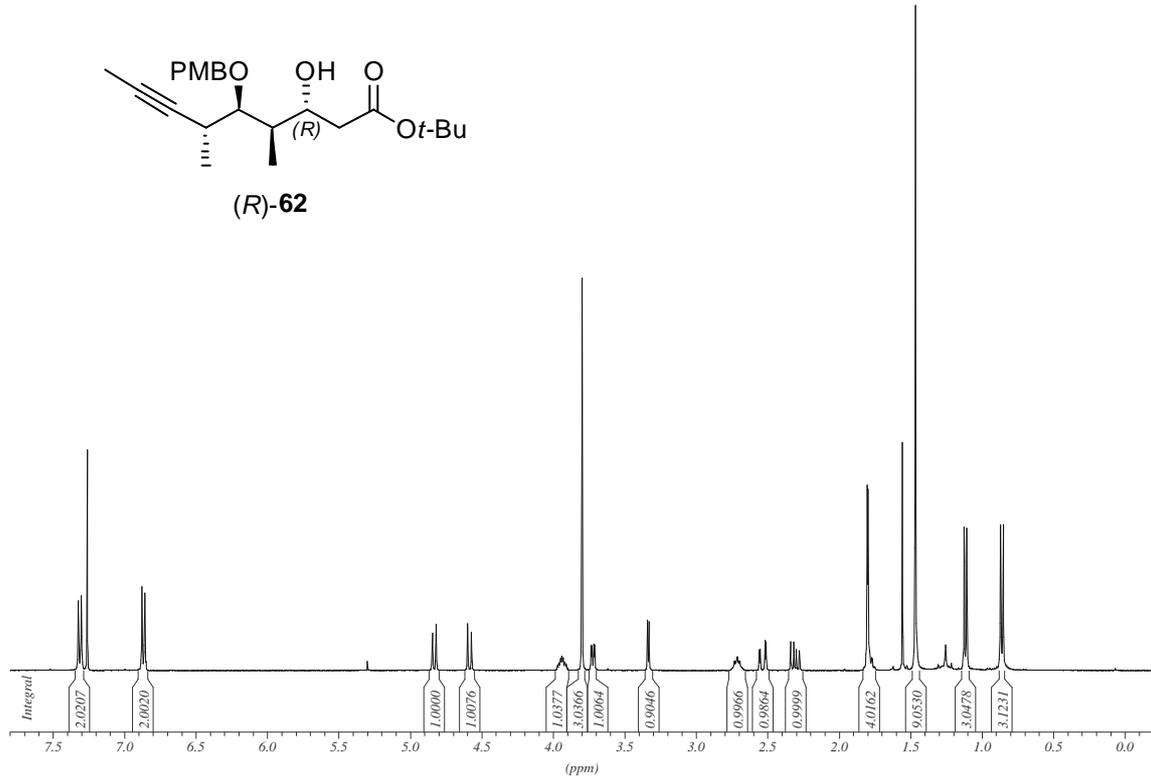


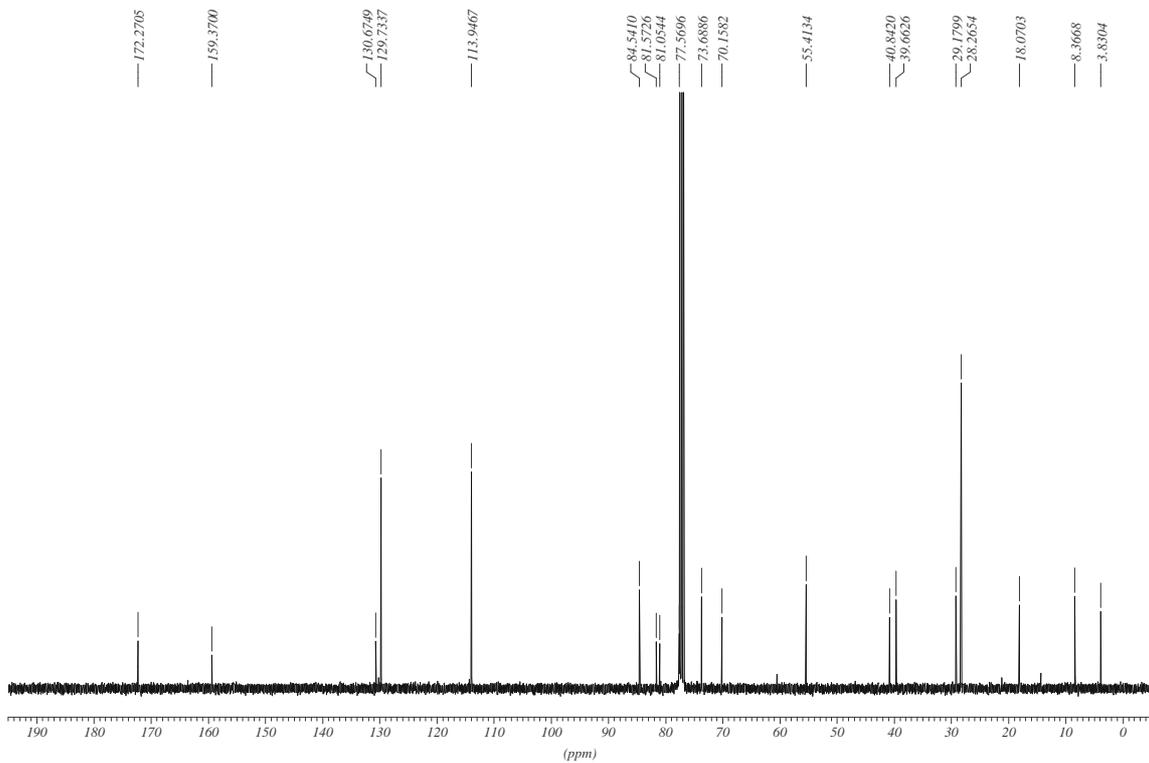
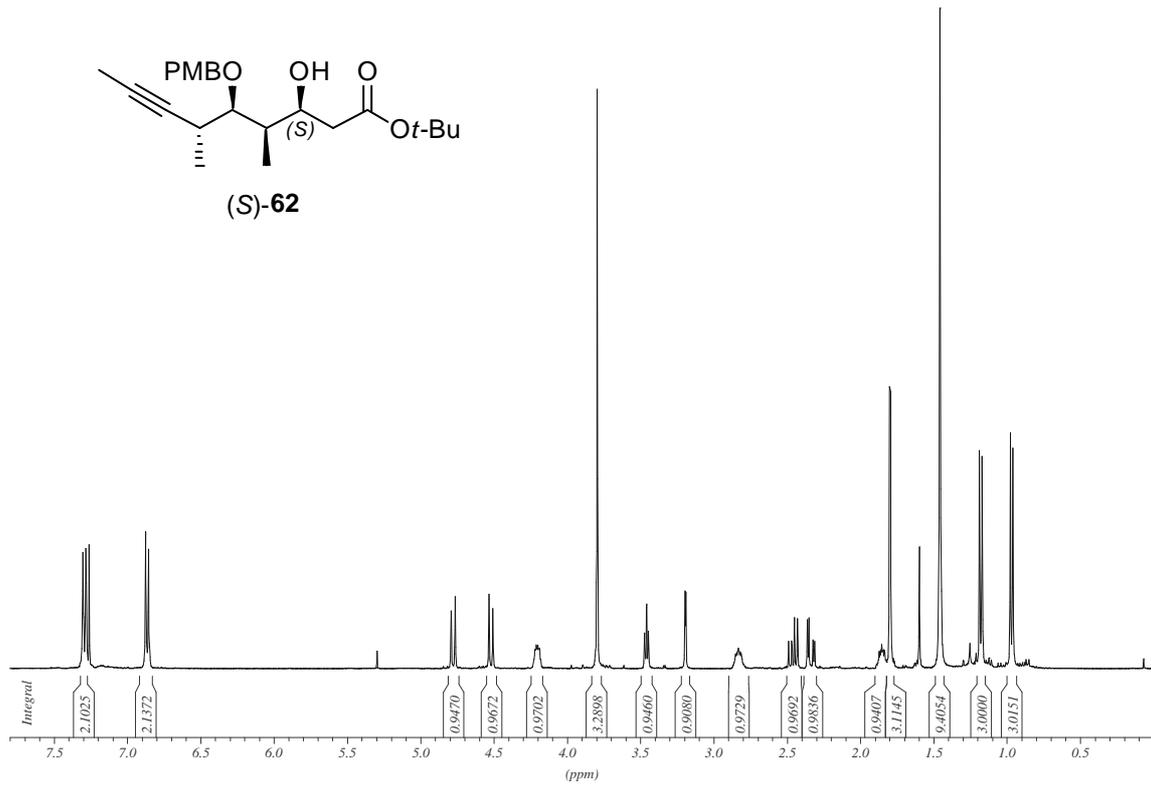


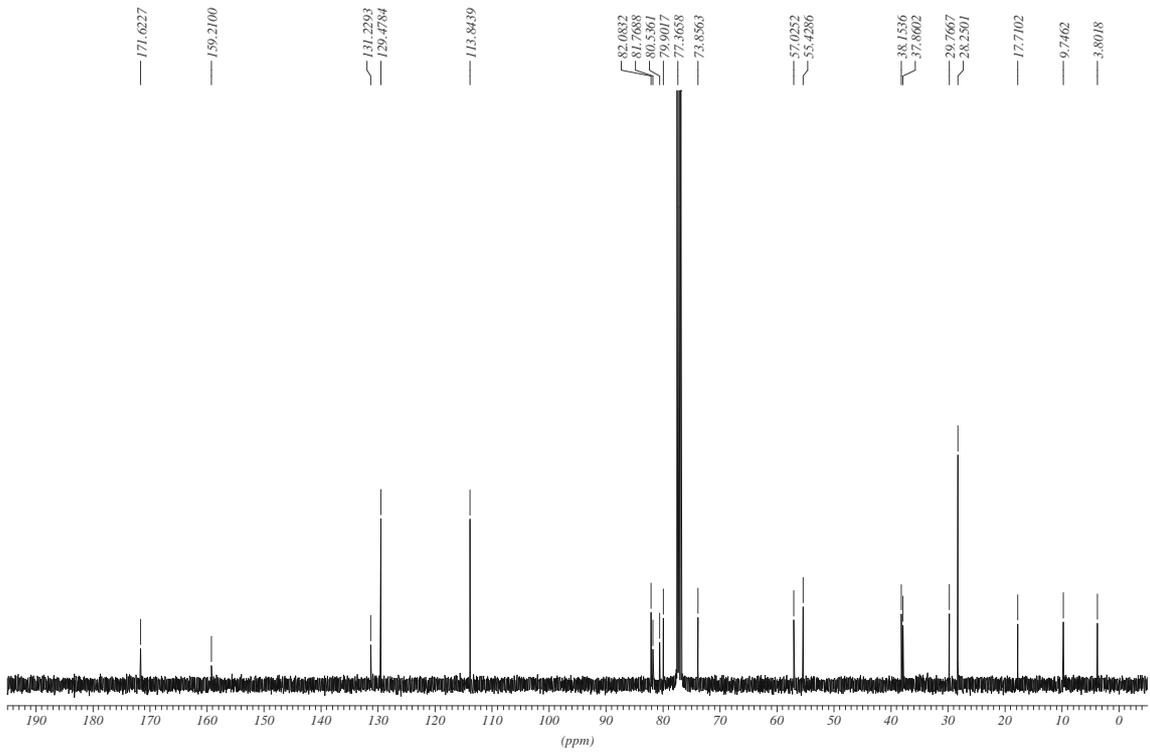
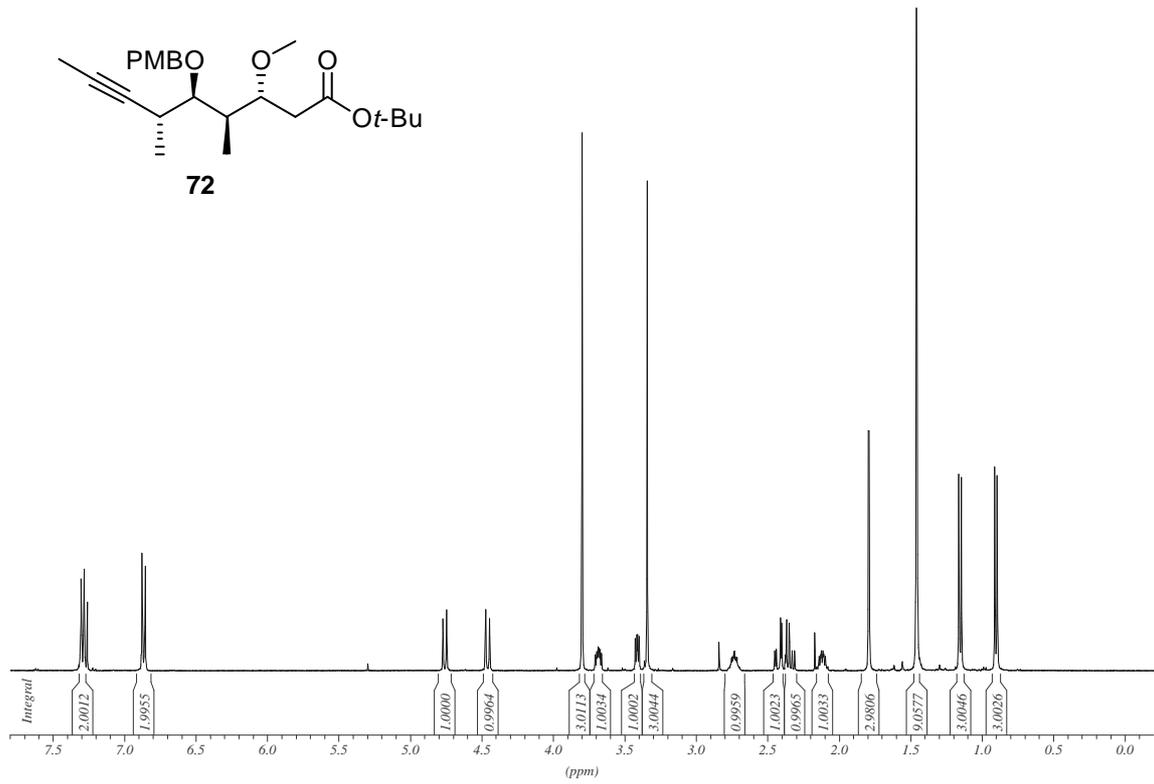


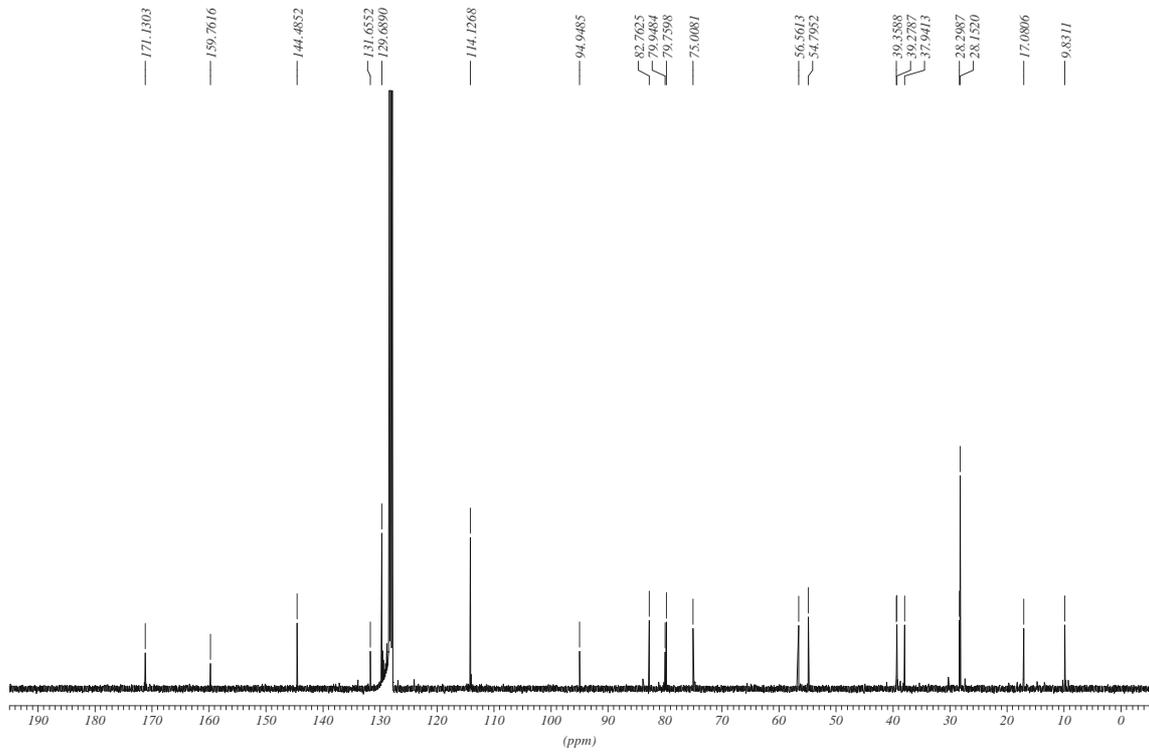
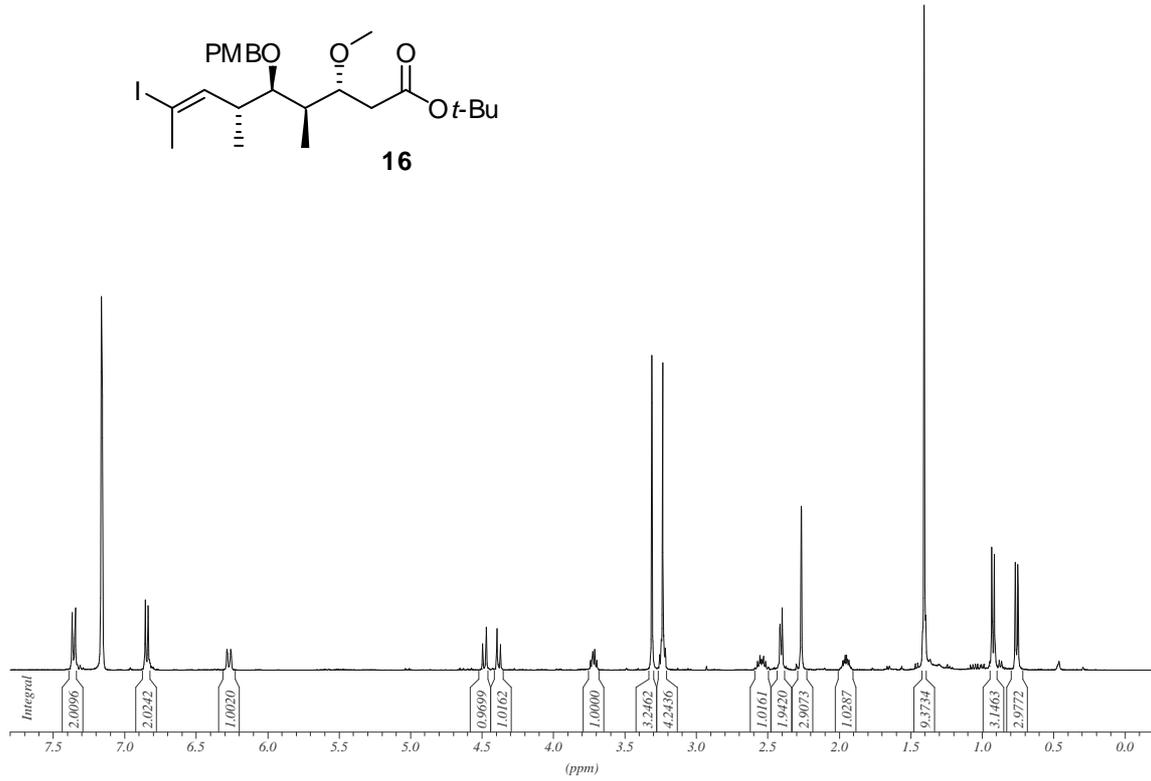
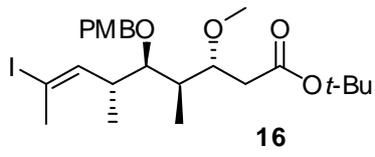


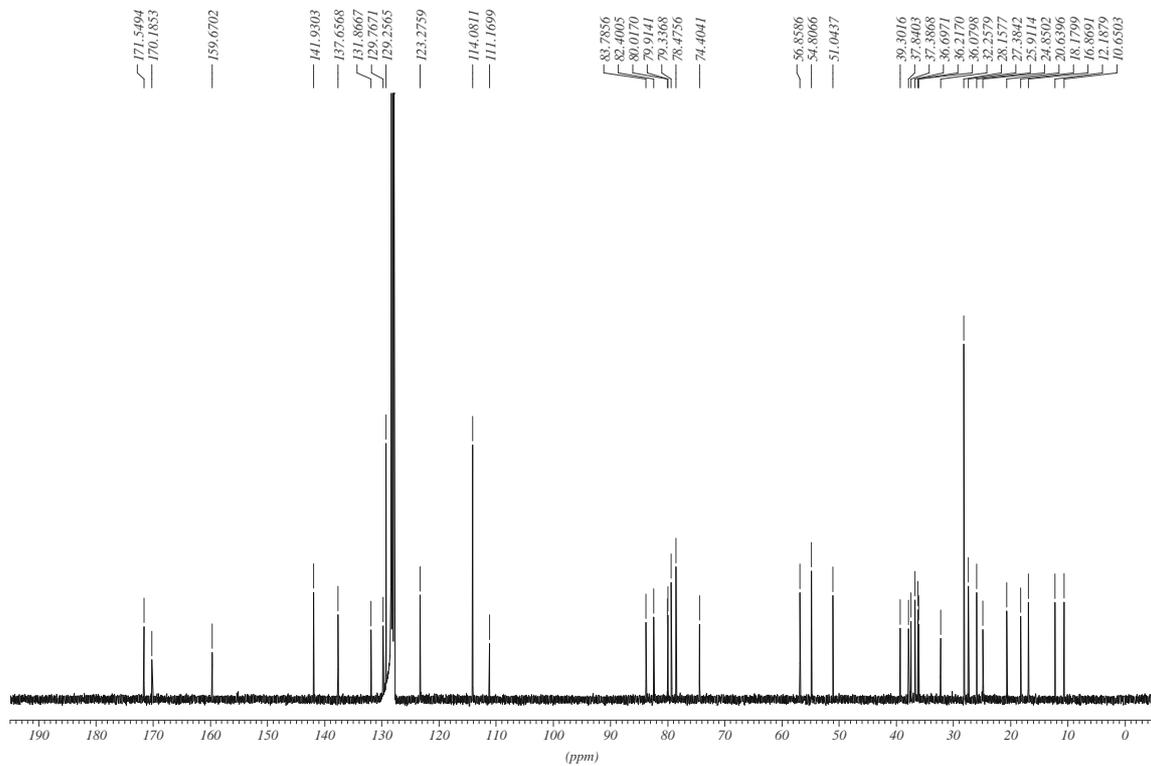
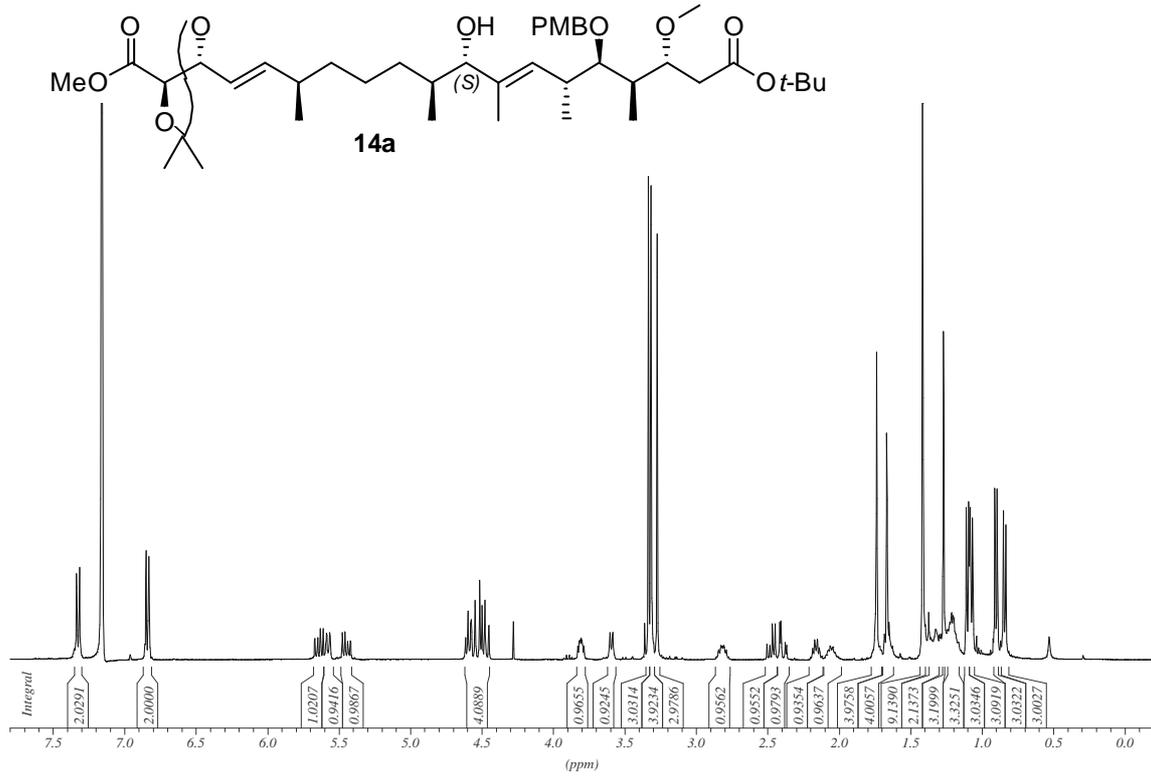


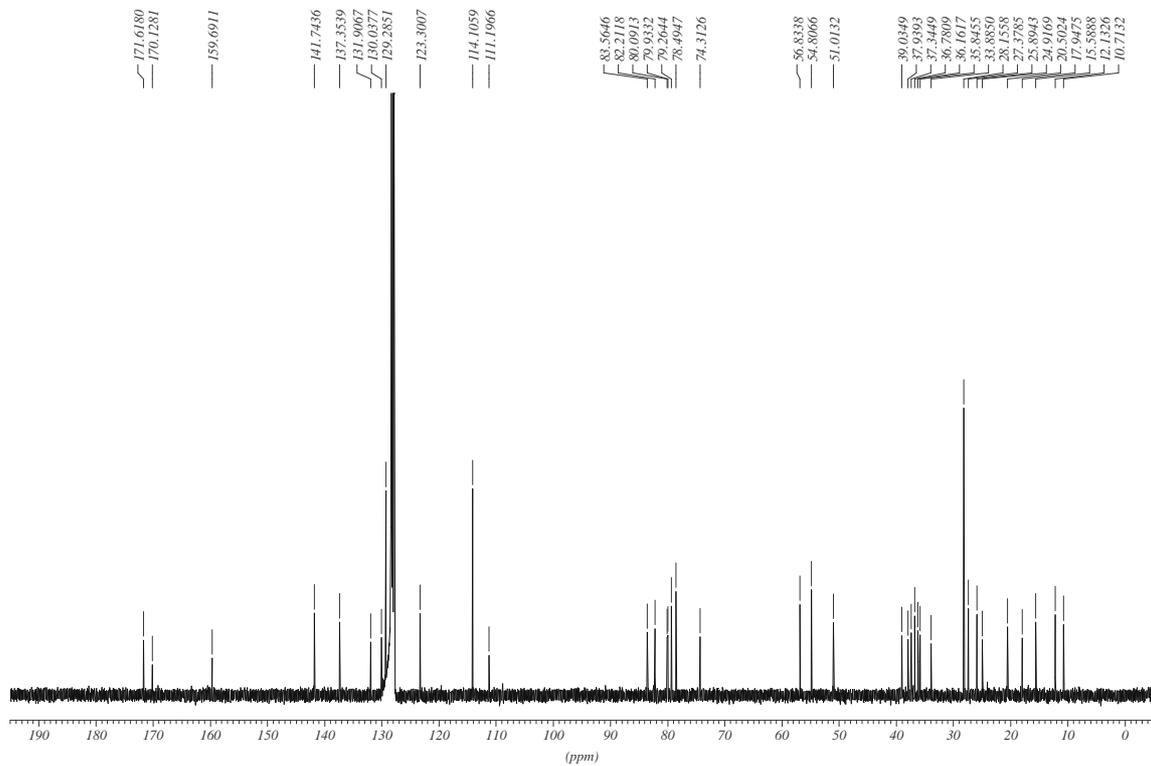
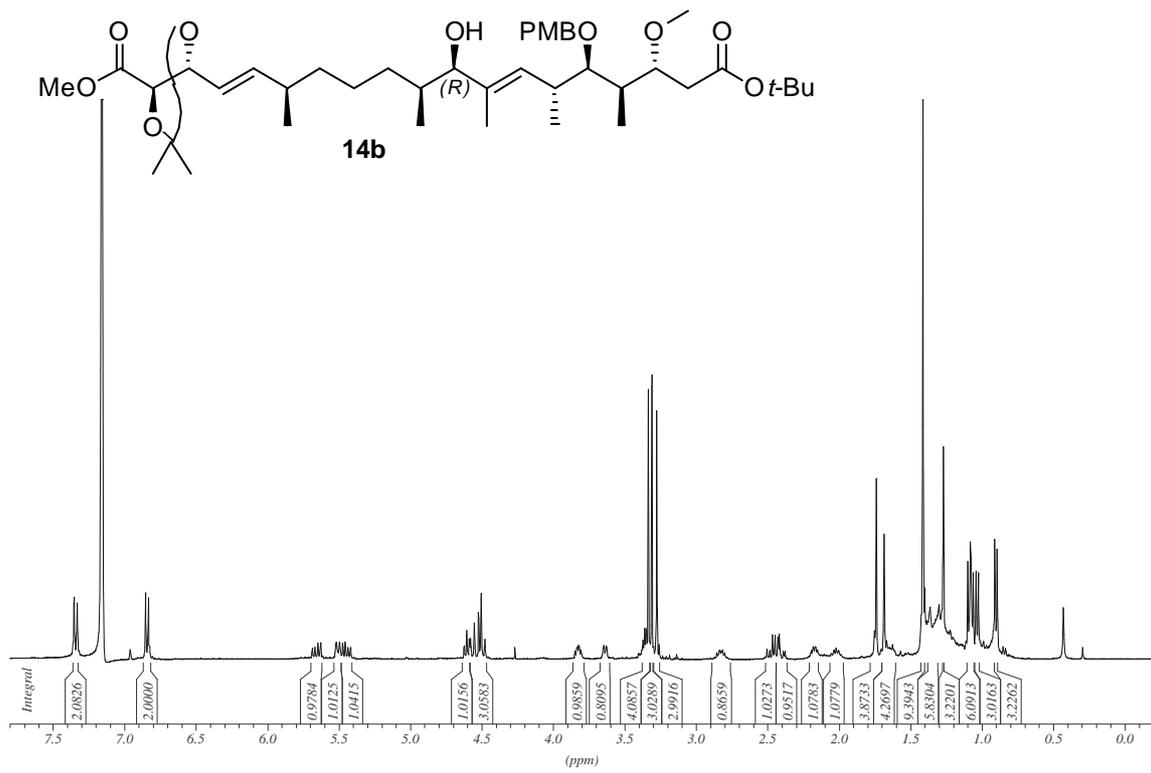


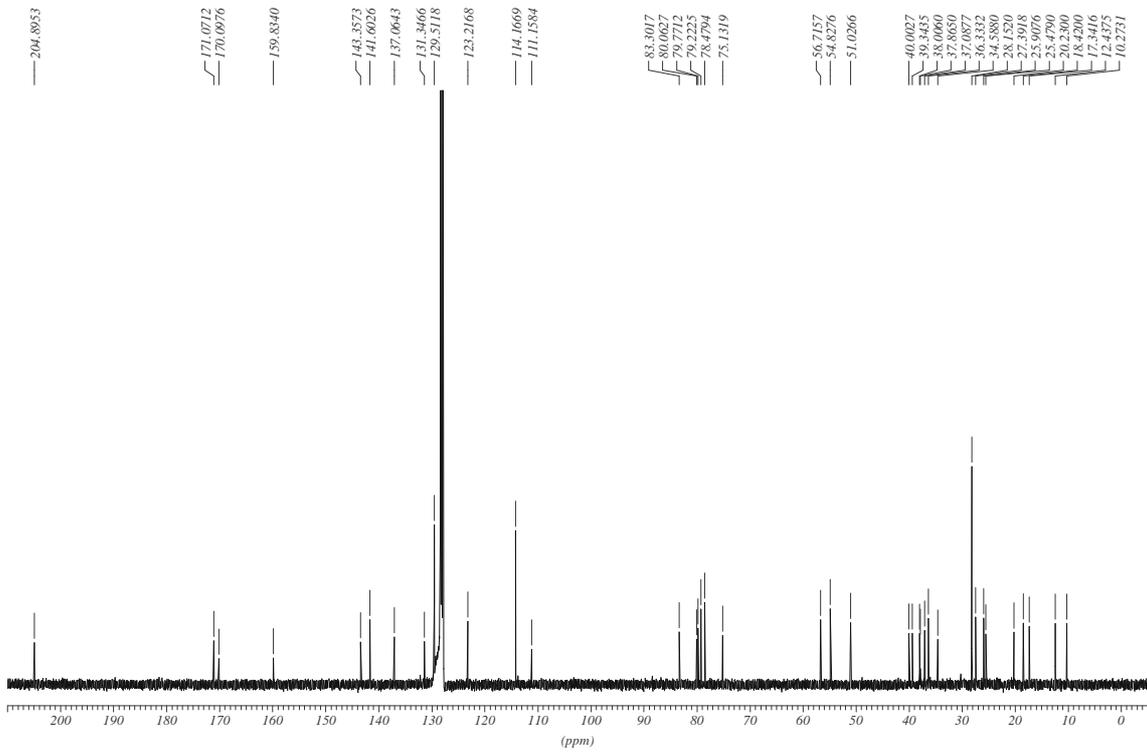
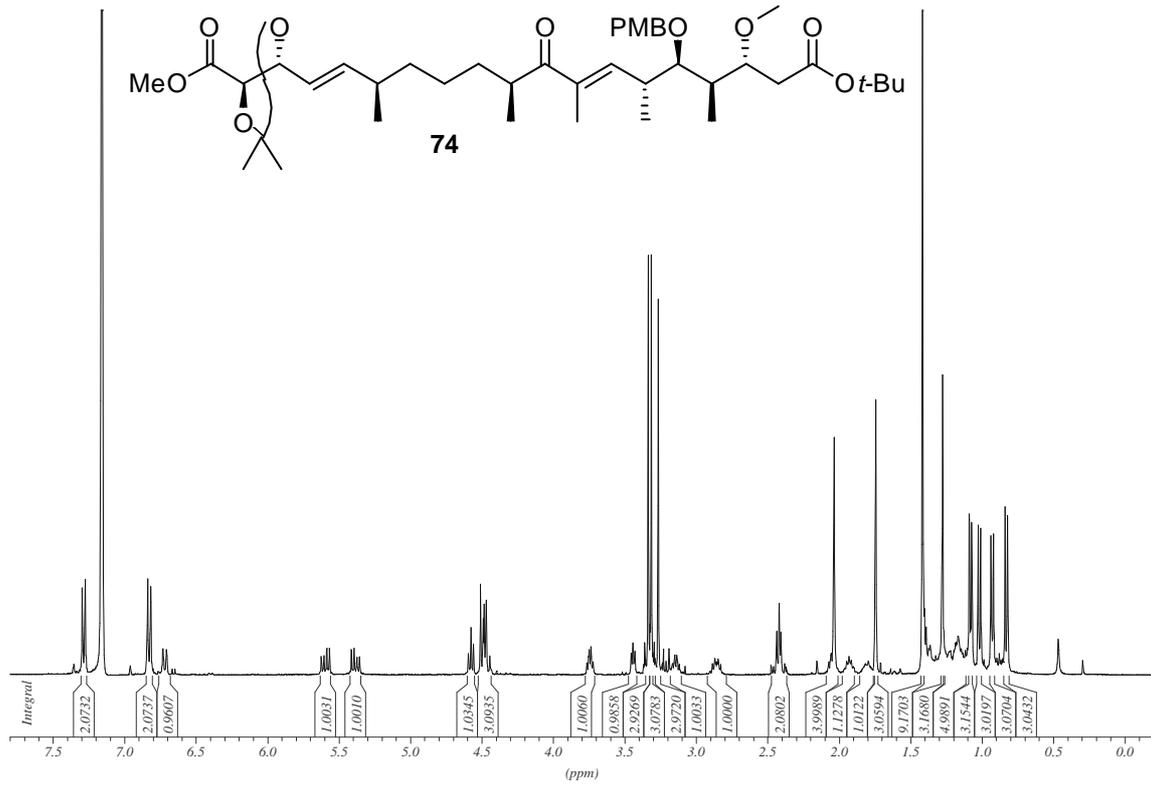


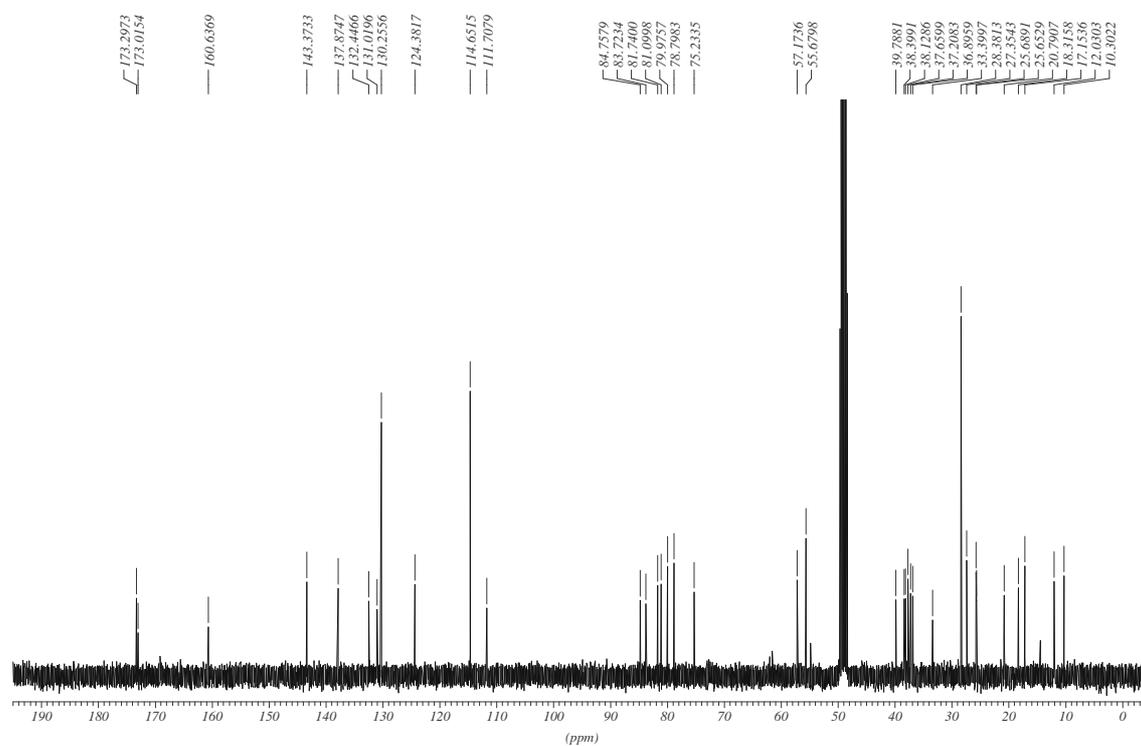
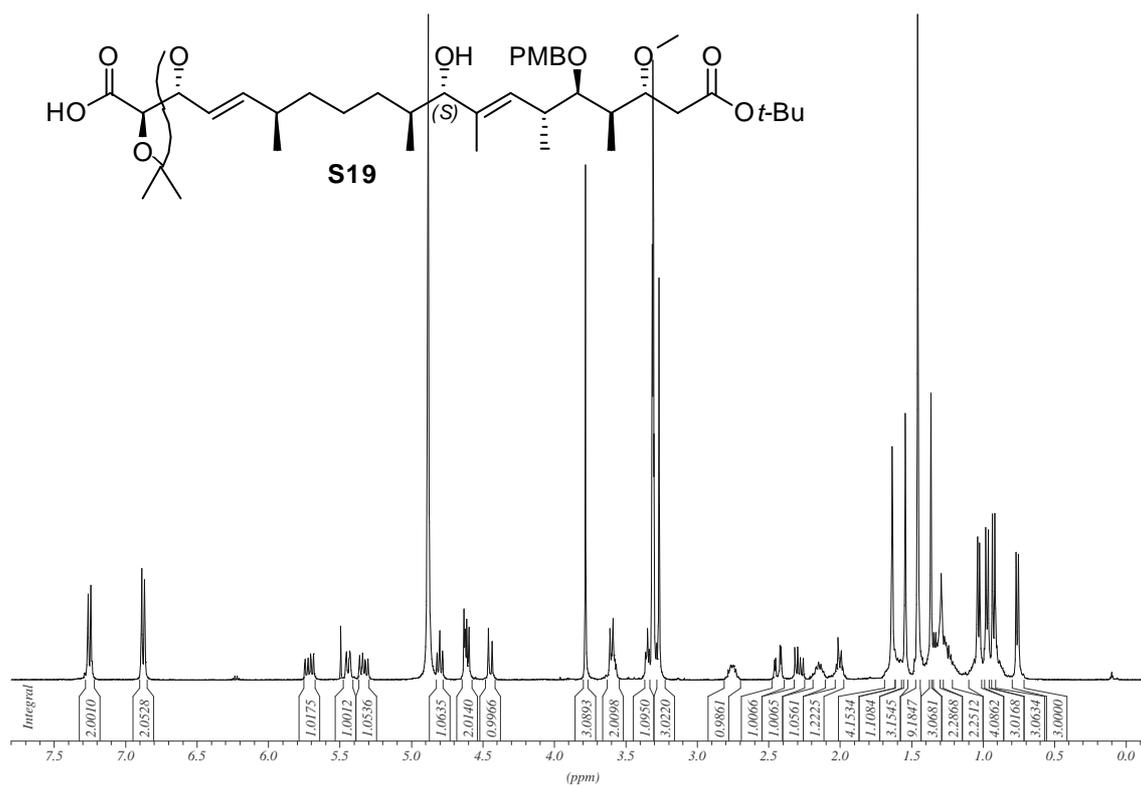


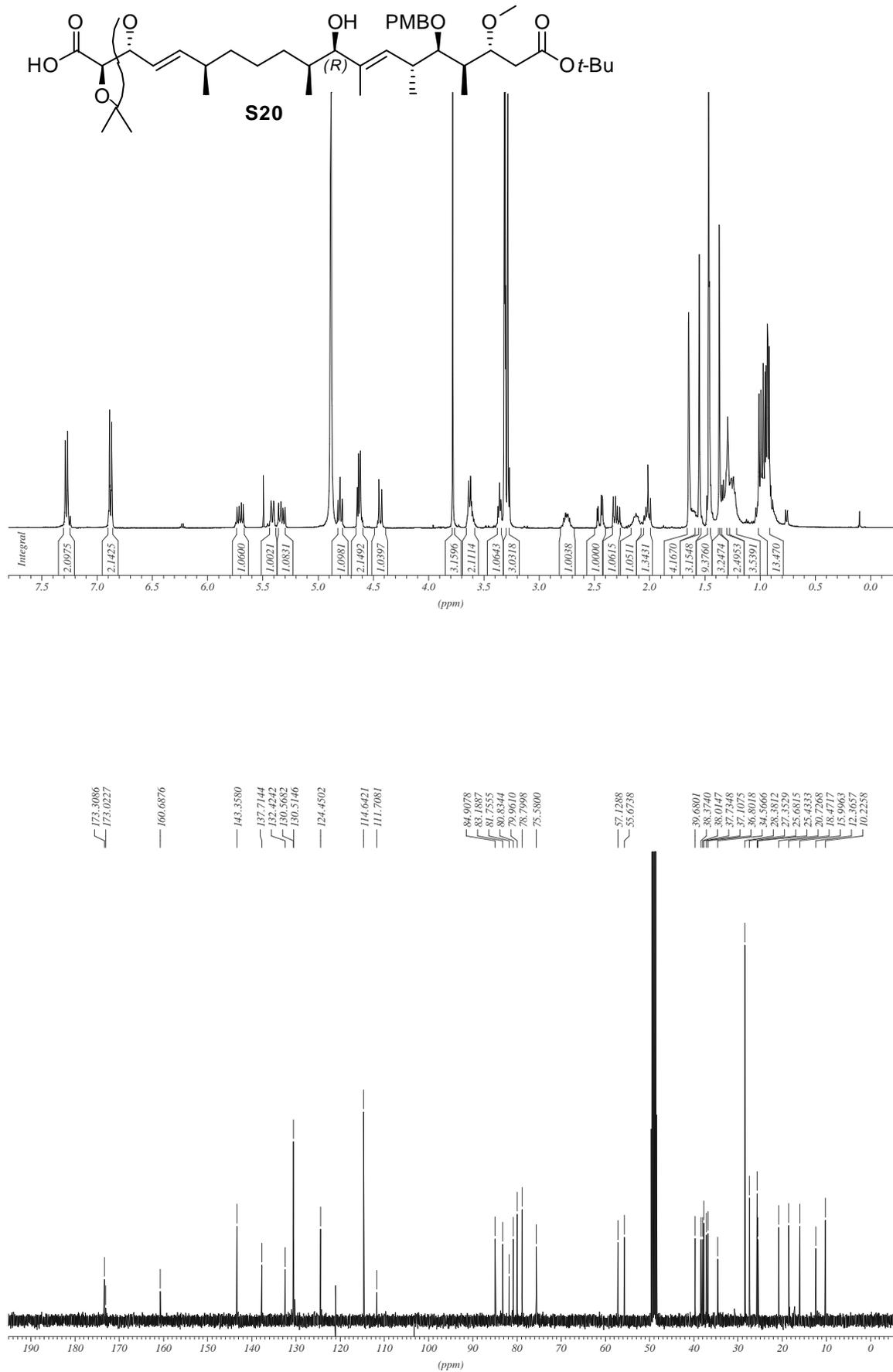


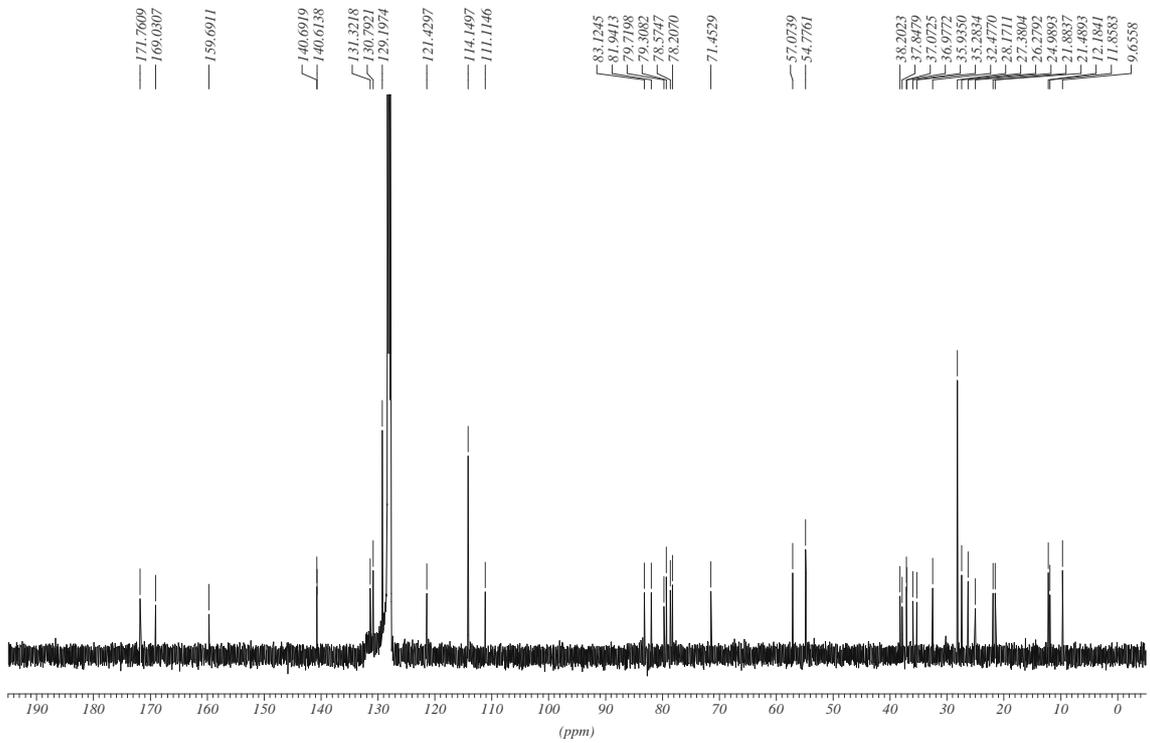
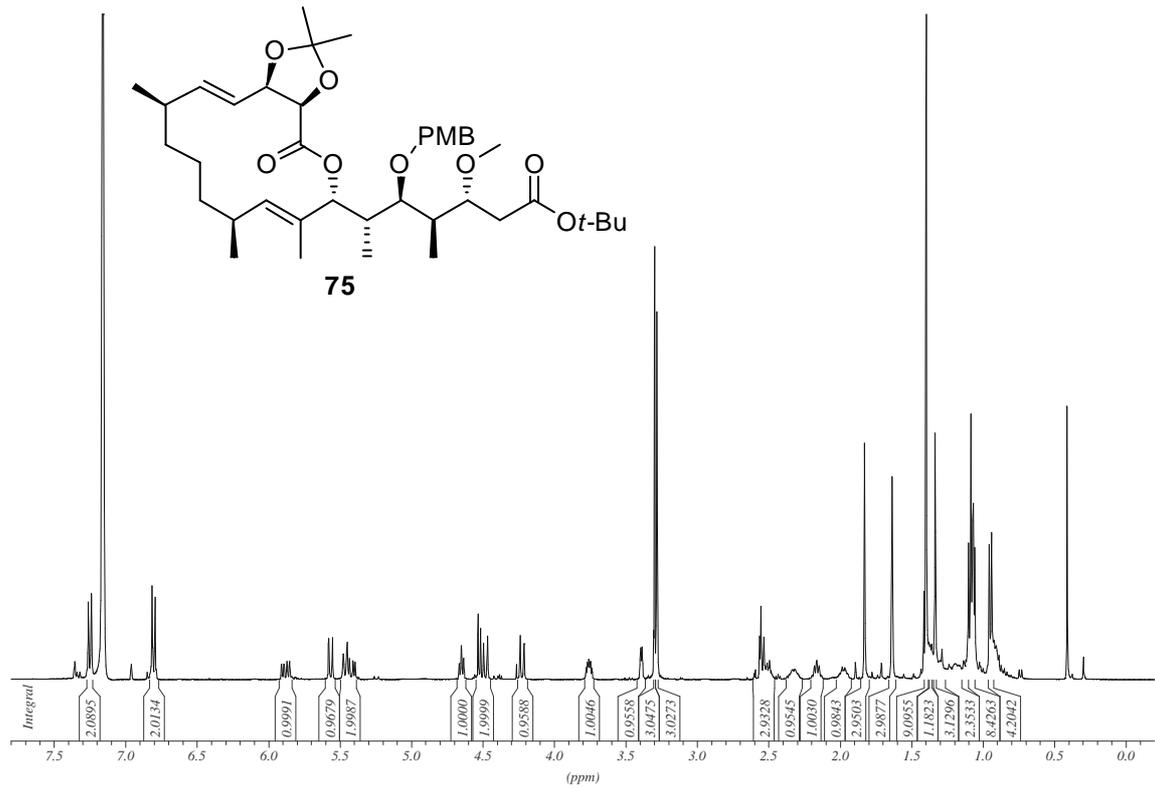


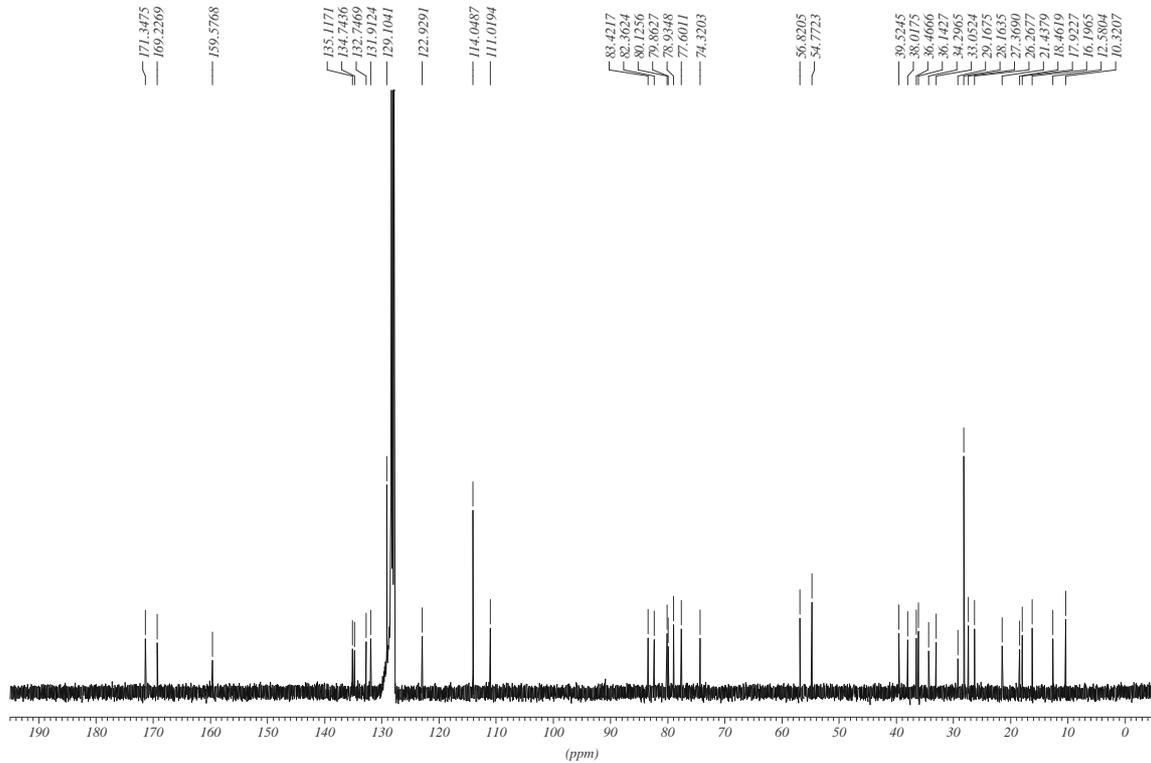
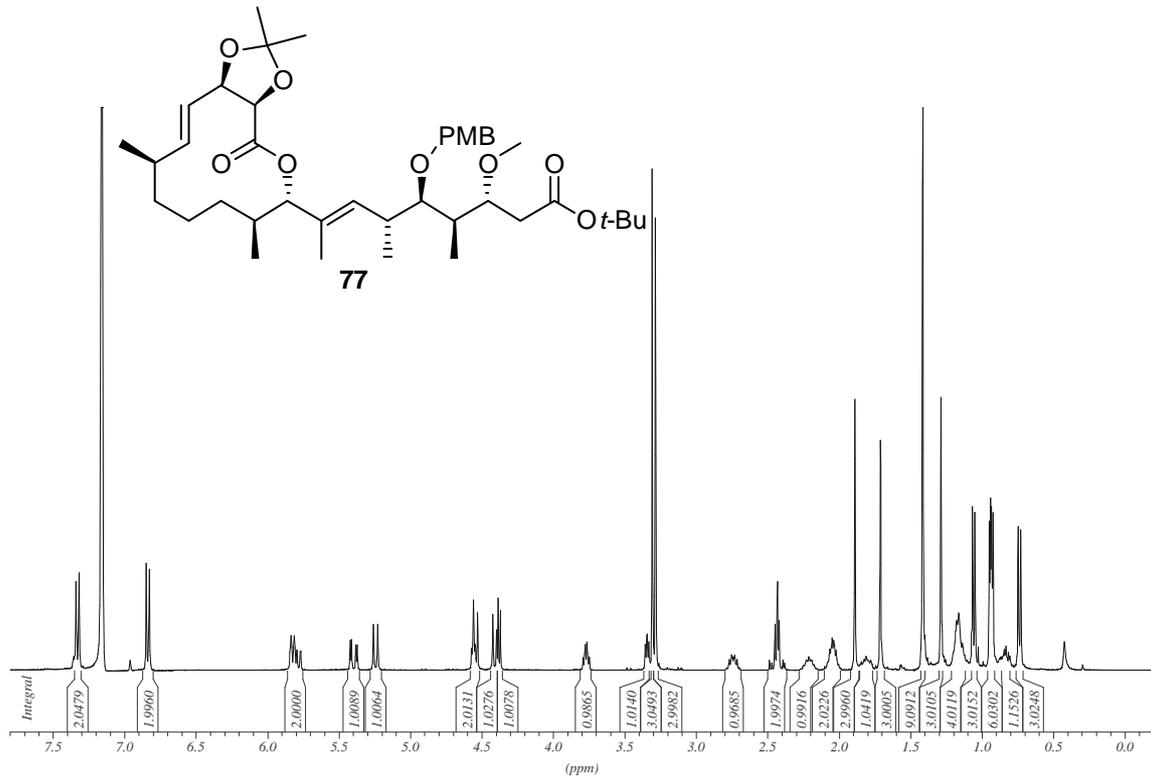


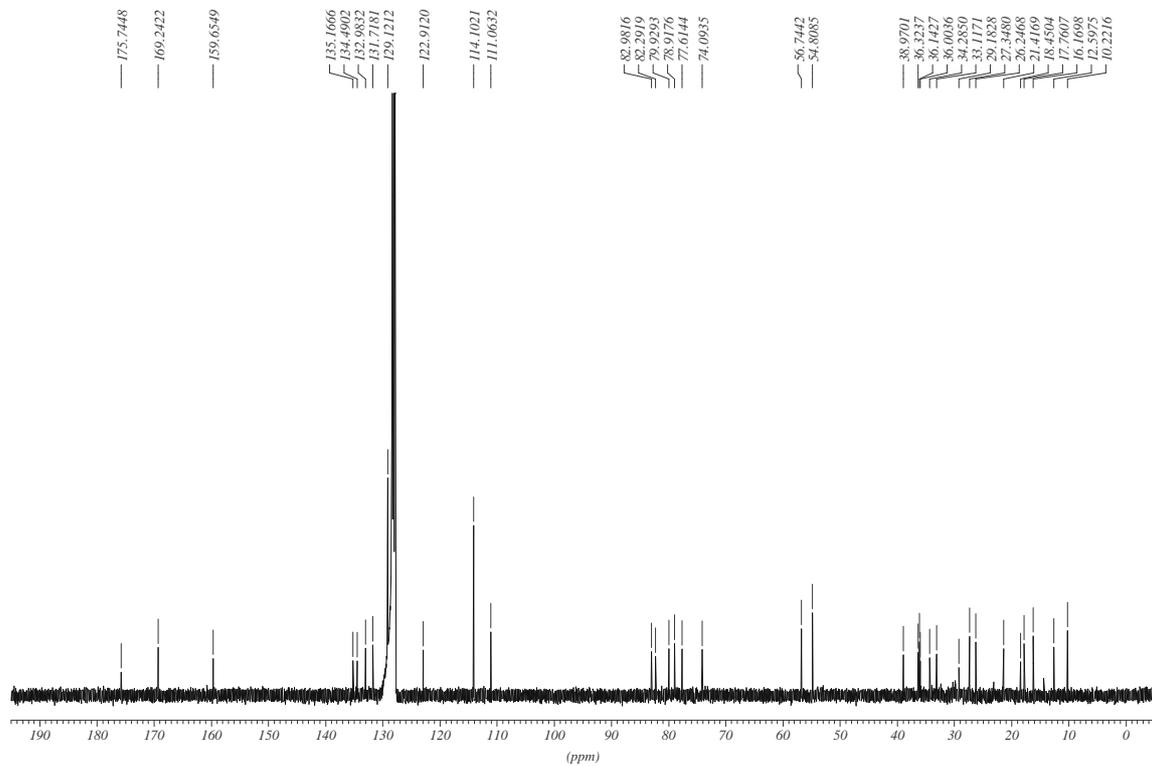
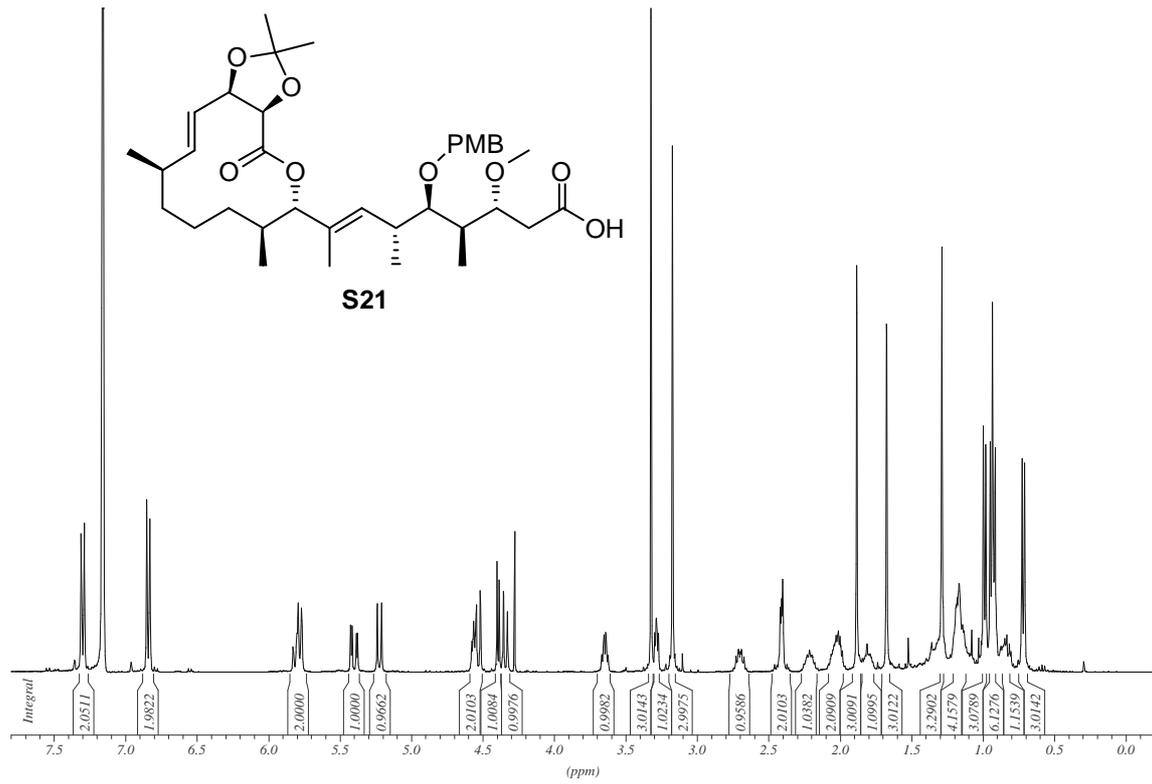


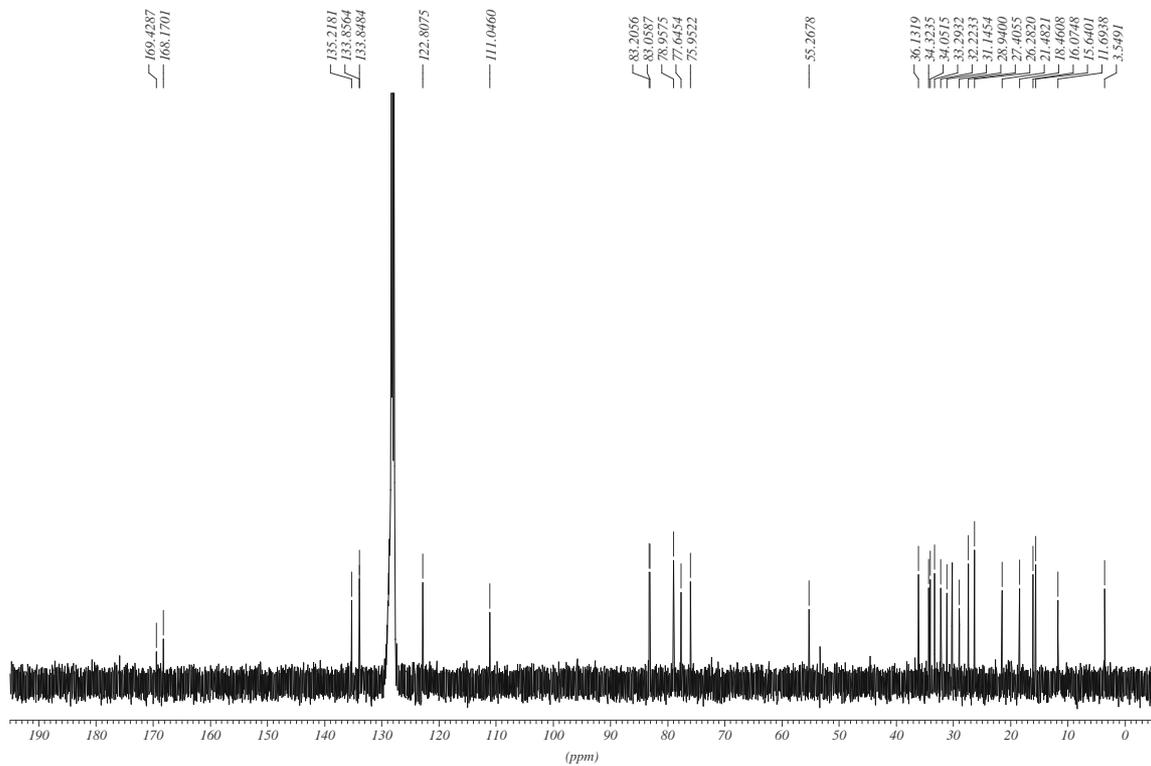
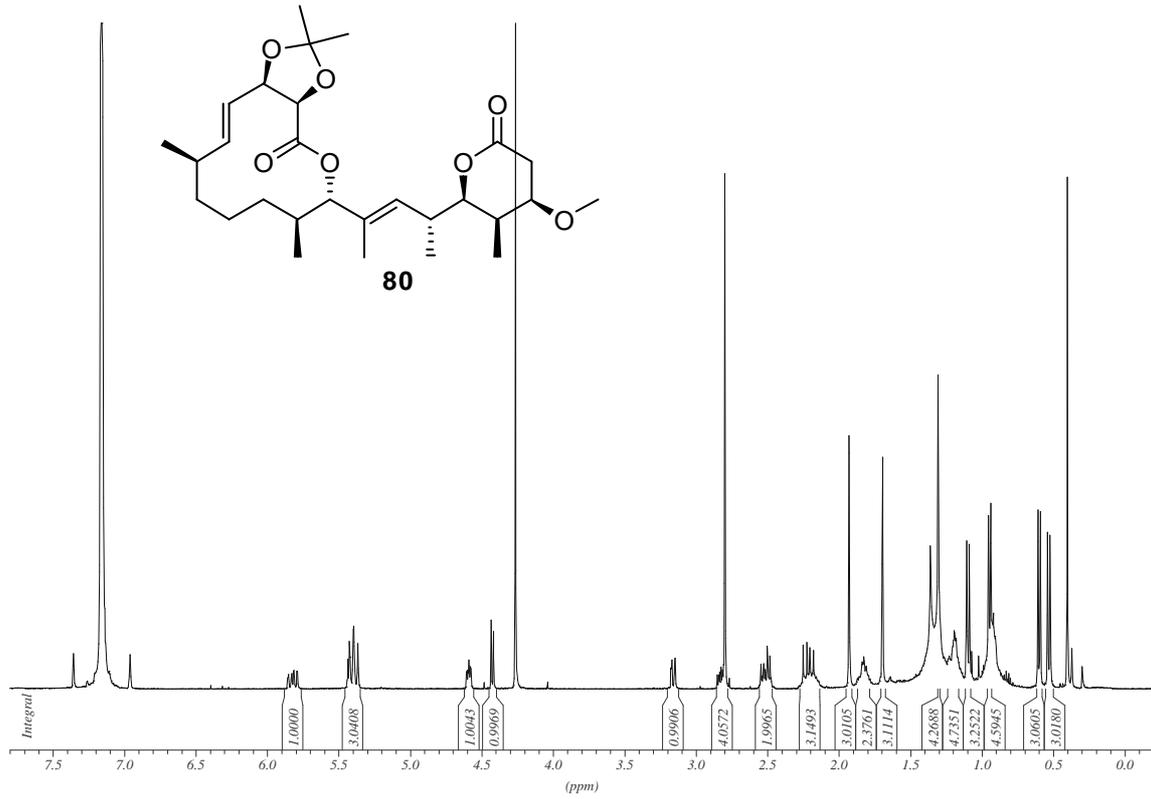


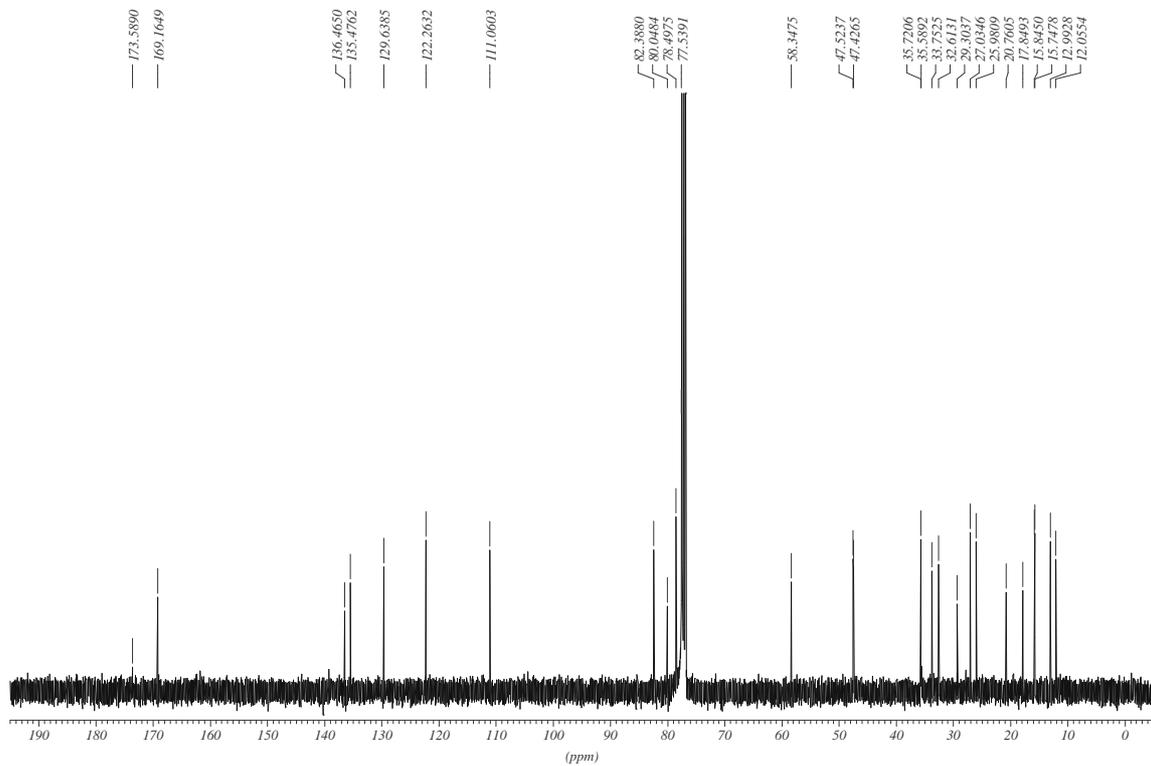
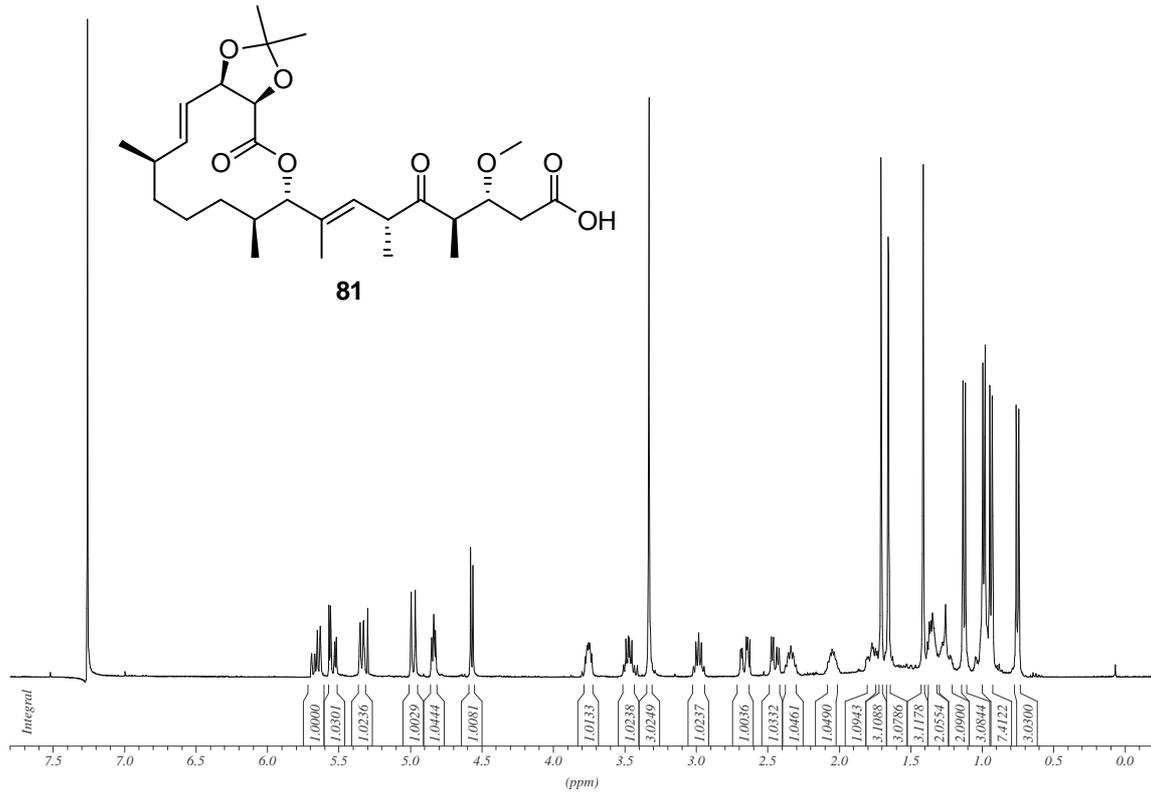


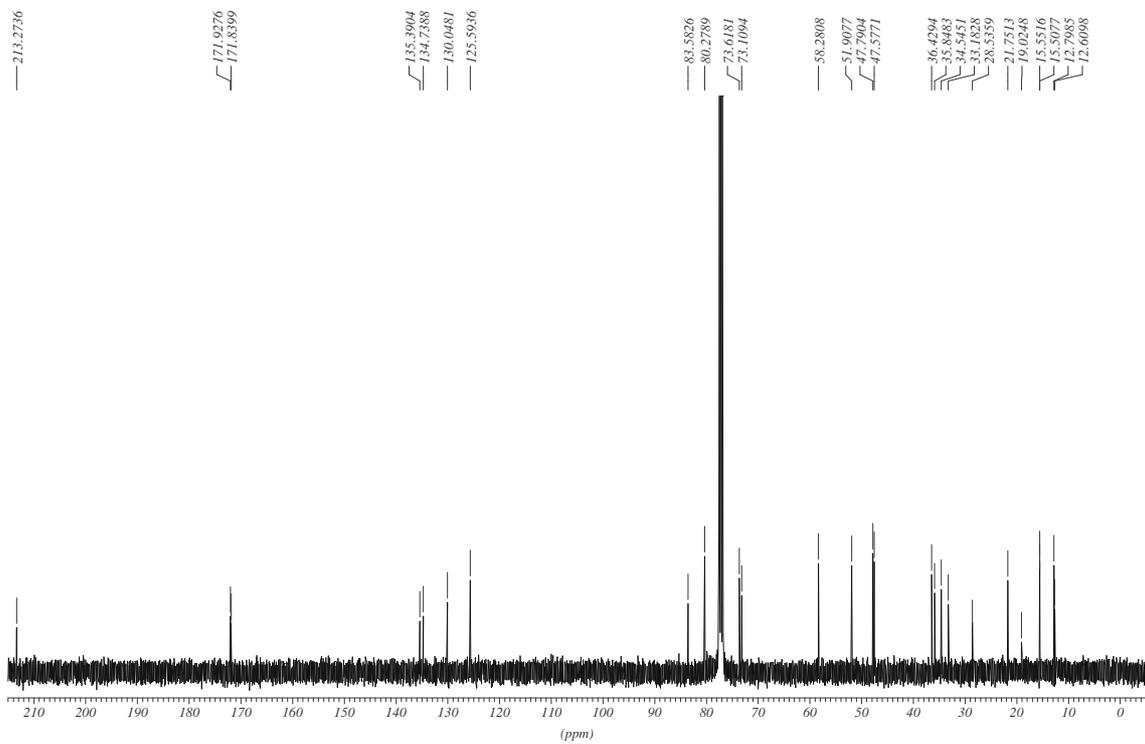




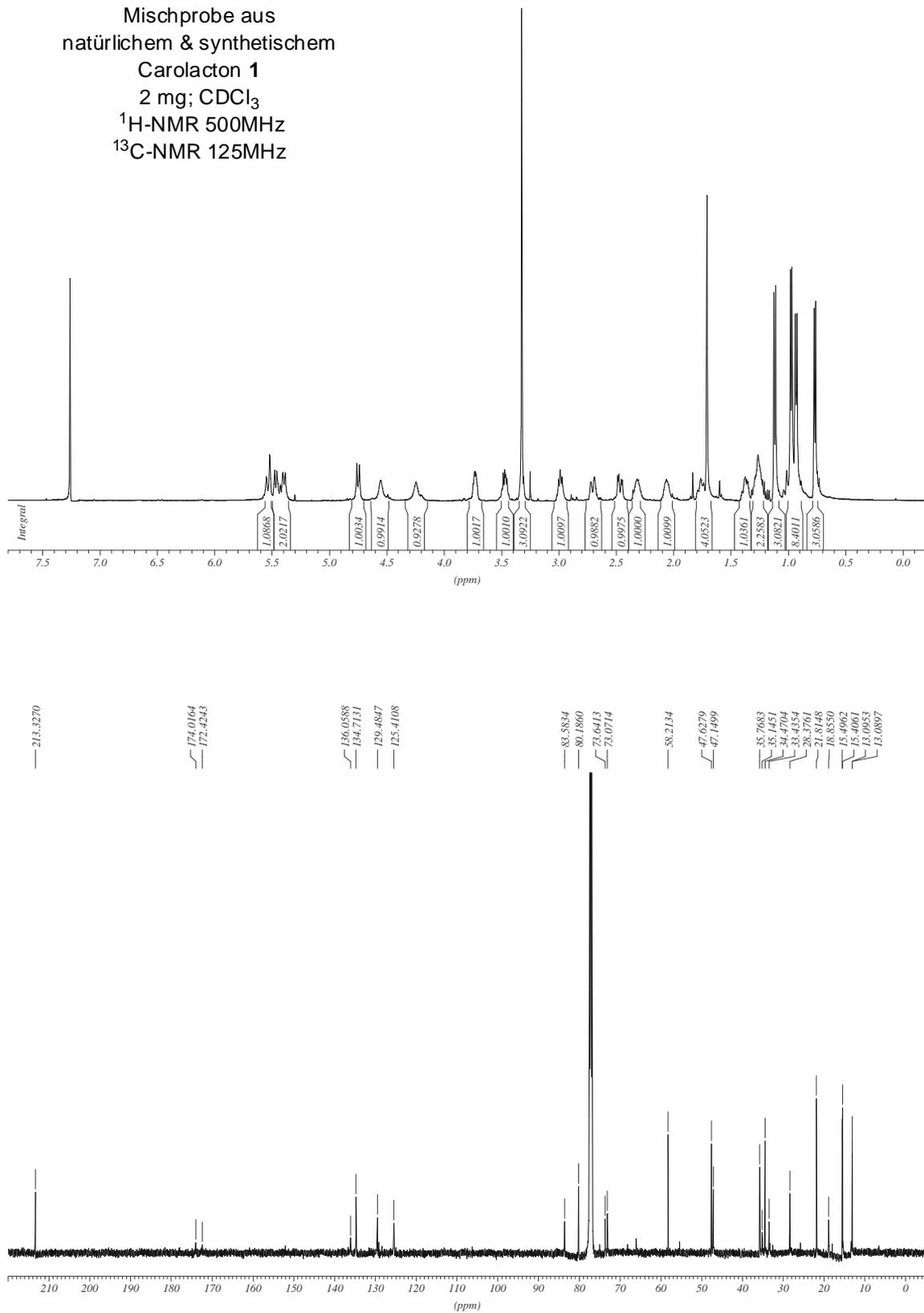






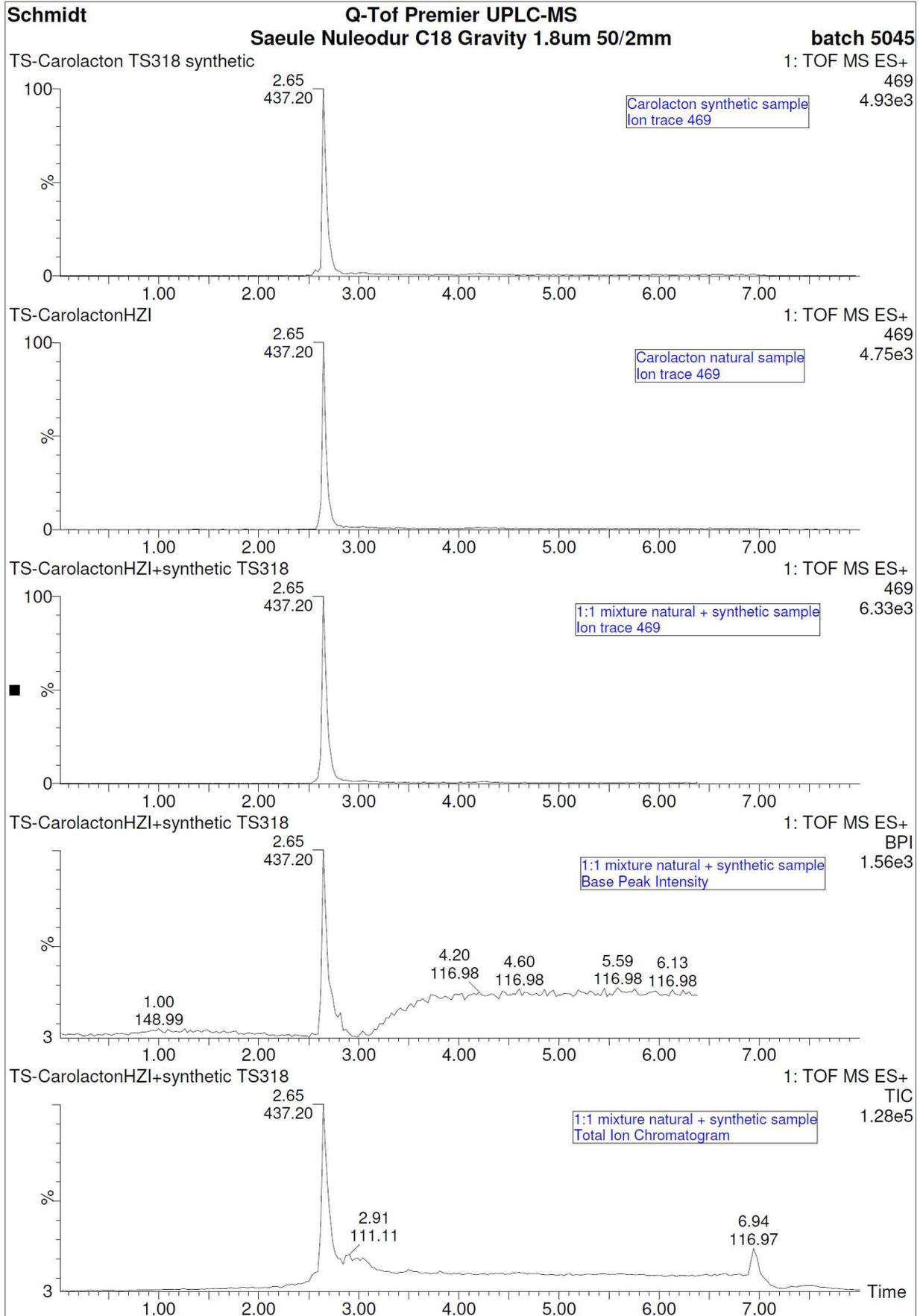


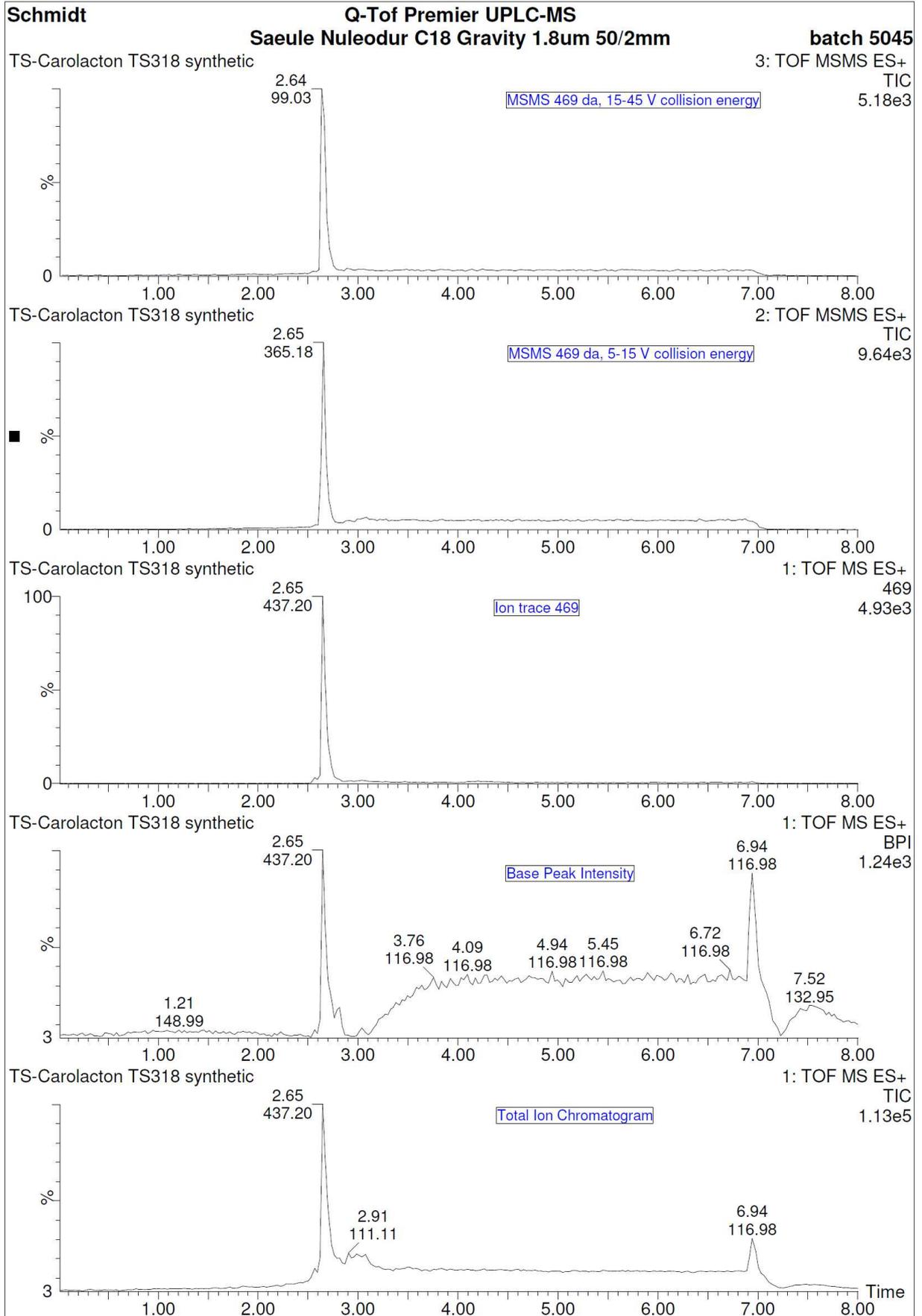
7.2 Gemischtes NMR-Spektrum von Carolacton



7.3 UPLC-Spuren und MS/MS-Fragmentierungsspektren

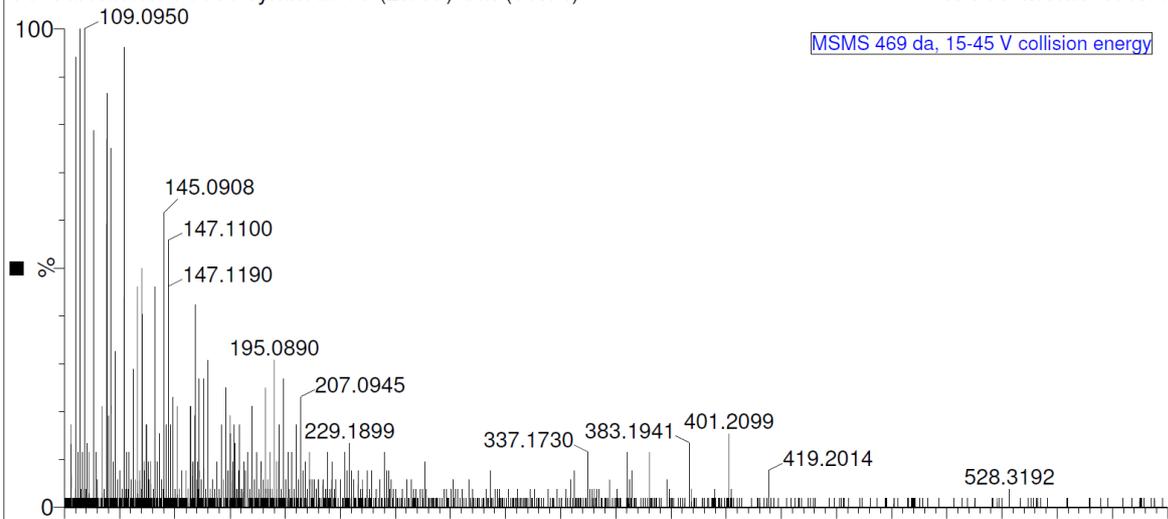
- UPLC-Spuren von synthetischem (TS318) und natürlichem (HZI) Carolacton (**1**), sowie einer Mischprobe aus beidem (TS318+HZI).
- MS/MS-Fragmentierungsspektren von synthetischem (TS318) und natürlichem (HZI) Carolacton (**1**) aufgenommen für das intensivste Molekül-Ion bei 469 Da ($[M+H]^+$) mit verschiedenen Kollisionsenergien (5-15 V und 15-45 V).



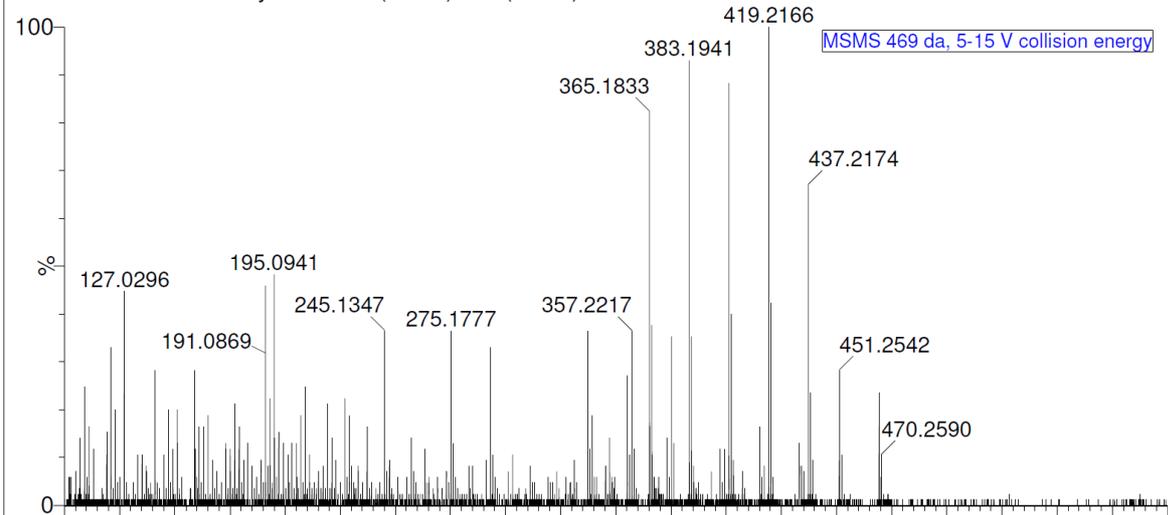


Schmidt Q-Tof Premier UPLC-MS 13-Oct-2011 14:21:36

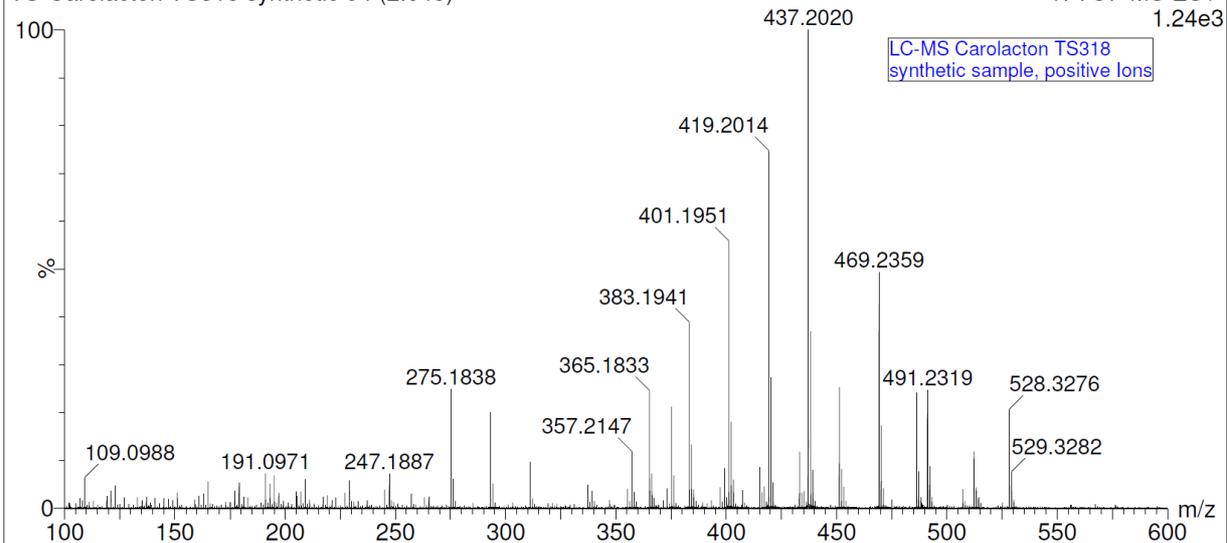
TS-Carolacton TS318 synthetic 93 (2.637) Cm (93:94) 3: TOF MSMS 469.00ES+ 52

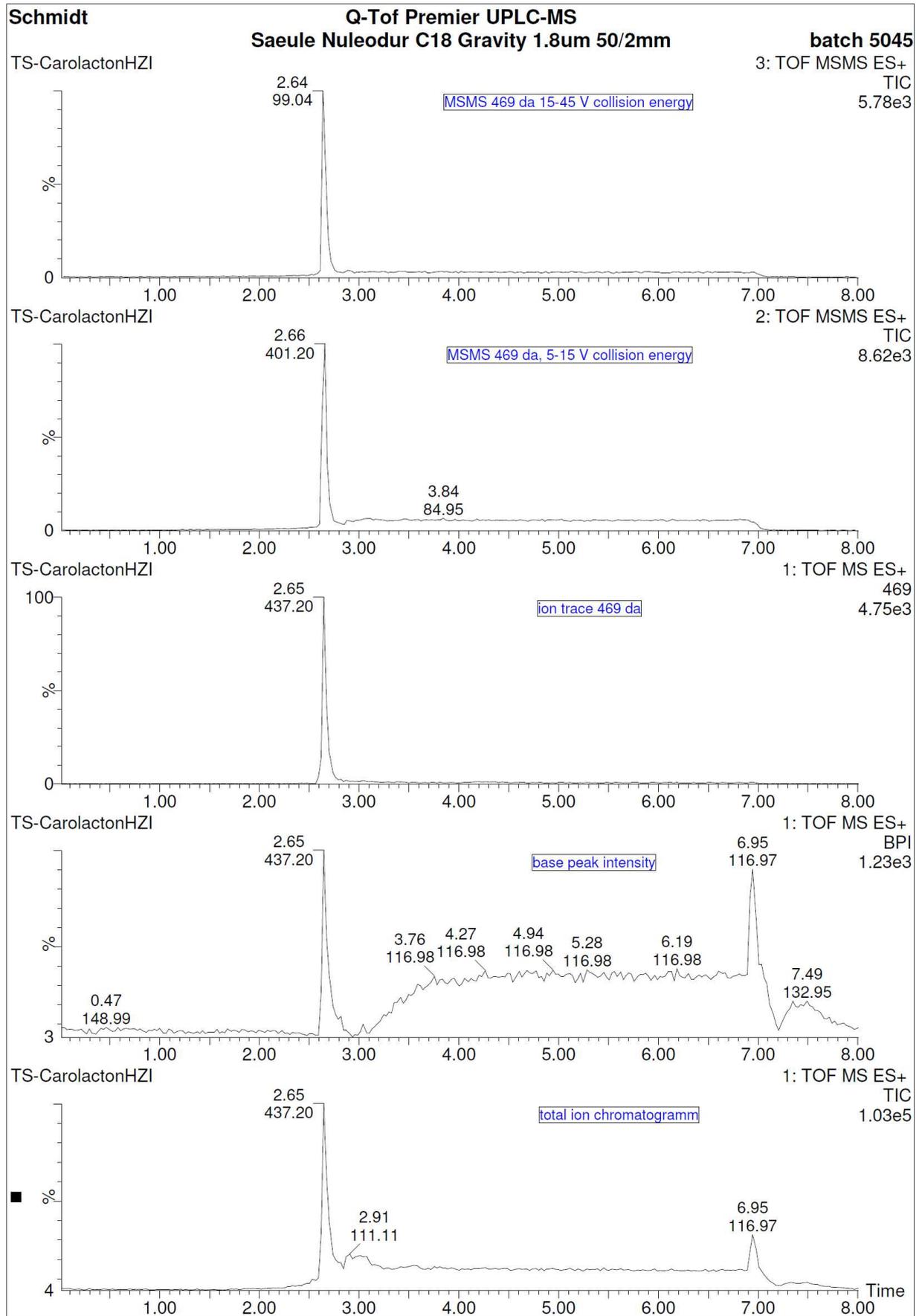


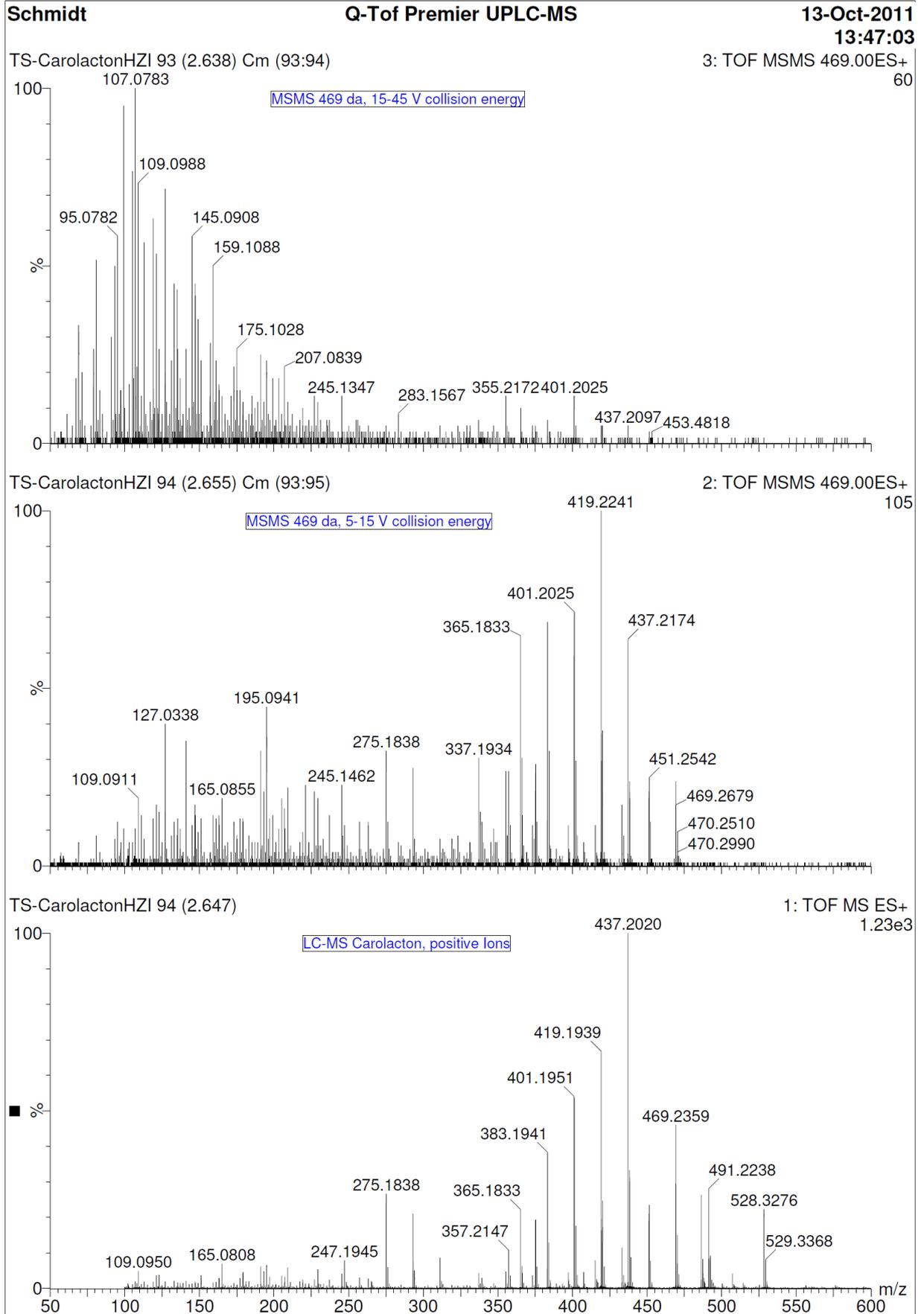
TS-Carolacton TS318 synthetic 94 (2.654) Cm (93:95) 2: TOF MSMS 469.00ES+ 85



TS-Carolacton TS318 synthetic 94 (2.645) 1: TOF MS ES+ 1.24e3







Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning, nicht nur für das interessante Promotionsthema und die Freiheiten bei der Bearbeitung, sondern auch für die herzliche Betreuung während der gesamten Zeit.

Herrn Prof. Dr. Kalesse danke ich für die Übernahme des Korreferats und für die lehrreichen Diskussionen während der gemeinsamen Seminare.

Bei Dr. Gerald Dräger möchte ich mich für die unerschöpfliche Hilfsbereitschaft und die wertvollen Unterhaltungen, nicht nur während der Kaffeepausen, bedanken. Gerald, ohne dich wäre der Laden schon zu.

Jens Wegner, Gerrit Jürjens, Jana Franke, Lena Möller, John May und Anja Heutling danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Monika Griese, Kristina Struckmeier und Kristine Bartetzko aus der Schaltzentrale des Instituts möchte ich für die freundliche und geduldige Hilfe bei der Umschiffung sowohl kleiner als auch großer bürokratischer Hürden danken.

Meinen ehemaligen und jetzigen Laborkollegen Florian Taft, Monika Vogt, Santosh Mhaske, Sonia Mayer, Jana Franke, Gerrit Jürjens, Tomass Baikstis und Franziska Gille danke ich für die stets gute Laboratmosphäre.

Ich danke allen ehemaligen und jetzigen Mitgliedern des Arbeitskreises, die dafür gesorgt haben, dass mir die Zeit im Institut und die Aktivitäten außerhalb der Arbeitszeit in guter Erinnerung bleiben werden. Besonders bedanken möchte ich mich dafür bei Andreas Kipke, Jens Wegner, Sascha Ceylan, Andreas Krause, Arne Weber, Richard Dehn, Ludovic Coutable, Anja Heutling, Jenny Barbier, Simone Eichner, Kirsten Harmrolfs, Nadin Schläger, Silke Oelze und Martin Bock. Außerdem möchte ich mich bei Tobias Brodmann, Andreas Rentsch, Dirk Landsberg und Prof. Mike Boysen für die tolle Zeit auch außerhalb des Instituts bedanken.

Ein herzlicher Dank gilt Jürgen Fischer, Nadine Schebitz und Alina Mazur für die Versorgung mit Startbausteinen. Weiterhin danke ich Marina Wall für die gute Zusammenarbeit während ihrer Masterarbeit. Mihail Astratov danke ich für die zuverlässige Bestellung von Chemikalien.

Bei den Mitgliedern der Analytikabteilung Dagmar Körtje, Monika Rettstadt, Rainer Nöthel, Dr. Edgar Hofer, Dr. Thomas Hackl und Dr. Jörg Fohrer bedanke ich mich für die zügige und kompetente Bearbeitung von NMR- und Massenproben.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern für die ständige Unterstützung während meines Studiums. Ich möchte zudem meiner Partnerin Jana Franke und meinen Geschwistern für ihre Unterstützung danken.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Thomas Schmidt
Geburtsdatum/-ort	26.10.1982 in Twistringen
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Studium

4/2009 – 5/2012	Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Kirschning, Thema: „ <i>Totalsynthese von Carolacton</i> “
7/2008 – 1/2009	Diplomarbeit an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Kirschning, Thema: „ <i>Untersuchungen zur Strukturaufklärung von Carolacton</i> “
7/2008	Diplomprüfungen
9/2005 – 6/2006	Auslandsstudium an der Stanford Universität in Kalifornien (USA) im Arbeitskreis von Professor Dr. B. M. Trost (DAAD Stipendium)
10/2003 – 7/2008	Diplomstudium in Chemie an der Leibniz Universität Hannover

Praktikum

4/2003 – 7/2003	Betriebspraktikum bei der bela-pharm GmbH & Co. KG in Vechta im Labor für Qualitätskontrolle
-----------------	--

Wehrdienst

7/2002 – 4/2003	Ableistung des Grundwehrdienstes bei der Luftwaffe
-----------------	--

Schule

6/2002	Abitur am Gymnasium Antonianum Vechta, Europaschule
8/1988 – 6/2002	Schulausbildung

Publikationen

- [1] T. Schmidt, A. Kirschning

„Totalsynthese von Carolacton, einem hochwirksamen Inhibitor von Biofilmen“

Angew. Chem. **2012**, *124*, 1087-1091;

„Total Synthesis of Carolacton, a Highly Potent Biofilm Inhibitor“

Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, *51*, 1063-1066.



- [2] R. Jansen, H. Irschik, V. Huch, D. Schummer, H. Steinmetz, M. Bock, T. Schmidt, A. Kirschning, R. Müller

„Carolacton – A Macrolide Ketocarboxylic Acid that Reduces Biofilm Formation by the Caries- and Endocarditis-Associated Bacterium Streptococcus mutans“

Eur. J. Org. Chem. **2010**, 1284-1289.



- [3] B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt

„Palladium-Catalyzed Decarboxylative Asymmetric Allylic Alkylation of Enol Carbonates“

J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 18343-18357.



- [4] B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt

„Ligand Controlled Highly Regio- and Enantioselective Synthesis of α -Acylalkoxyketones by Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation of 1,2-Enediol Carbonates“

J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 11852-11853.



Wissenschaftliche Vorträge

„First Total Synthesis of Carolacton“, 1st Warberg-Symposium on Natural Product Chemistry; NTH Bottom-Up Symposium, Warberg Oktober **2011**.

Ausgewählte Posterbeiträge

- [1] 4th German Hungarian Workshop, Debrecen (Ungarn) Juni **2011**.

- [2] 23. Irseer-Naturstofftage der DECHEMA e.V., Irsee Februar **2011**.

- [3] 17th Lecture Conference of the Liebig-Vereinigung für Organische Chemie, ORCHEM 2010, Weimar September **2010**.