

**Strukturaufklärung und Totalsynthese von
Kulkenon sowie
Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C
und Studien zur *syn*-selektiven vinylogenen
KOBAYASHI-Aldolreaktion**

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. Gerrit Symkenberg
geboren am 25.01.1985 in Oldenburg

Hannover

2015

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Juli 2011 bis September 2014 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen wurde. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche gekennzeichnet.

Diese Arbeit wurde weder zuvor veröffentlicht, als Dissertation, Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsleistung verwendet noch an einer anderen Fakultät eingereicht.

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 19.03.2015

Zusammenfassung

Gerrit Symkenberg

Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon sowie

Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C

und Studien zur *syn*-selektiven vinylogenen KOBAYASHI-Aldolreaktion

Schlagnworte: Naturstoffe, Kulkenon, Sulfangolid C, vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion, vinyloge KOBAYASHI-Aldolreaktion, Totalsynthese, Strukturaufklärung, MURATA-Methode.

Die vorliegende Dissertation ist in drei Teile gegliedert. Im ersten Teil wurde ein Protokoll zur Herstellung eines (3*Z*)-Ketenacetals erarbeitet. Mit diesem Ketenacetal ist es möglich *syn*-konfigurierte Aldolprodukte mit nicht chelatisierenden Aldehyden in der vinylogenen KOBAYASHI-Aldolreaktion zu erhalten. Die Erweiterung der VMAR nach KOBAYASHI, durch das (3*Z*)-Ketenacetal stellt eine sinnvolle und wichtige Ergänzung für den stereoselektiven Aufbau von Polyketidfragmenten dar.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die erste Totalsynthese des Naturstoffs Kulkenon erarbeitet. Kulkenon wurde 2001 von HÖFLE *et al.* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig (früher GBF) aus dem *Sorangium cellulosum* Stamm So ce1426 isoliert. Da es für Kulkenon keine Konfigurationsanalyse gab, wurden zwei von der Konfiguration von Sulfangolid C abgeleitete Strukturen synthetisiert. Ein Vergleich der spektroskopischen Daten zeigte jedoch, dass die abgeleiteten Konfigurationen nicht korrekt waren. Nach einer Konfigurationsanalyse von Kulkenon mit Hilfe der MURATA-Methode und „molecular modelling“, konnte durch eine weitere Totalsynthese die absolute Konfiguration von Kulkenon bewiesen werden. Für die Totalsynthese wurde die im ersten Teil entwickelte Methode angewandt und auf diese Weise der praktische Nutzen dieser Reaktion verdeutlicht.

Im dritten Teil wurden Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C durchgeführt. Sulfangolid C wurde 1996 von Höfle *et al.* am HZI in Braunschweig bei der Isolierung von Disorazol, Chivosazol, und Sorangicin aus dem Stamm So ce12 als Nebenprodukt isoliert und stellt den ersten, aus *Sorangium cellulosum* isolierten Naturstoff, mit einem Sulfatester dar. In biologischen Agardiffusionstests wurde eine geringe antibiotische Aktivität gegen GRAM-positive Bakterien wie *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* und *Nocardia corallina* nachgewiesen, jedoch keine Aktivität gegen Pilze oder Hefen.

Abstract

Gerrit Symkenberg

Structure Elucidation and Total Synthesis of Kulkenon as well as Studies towards the Total Synthesis of Sulfangolid C and the *syn*-Selective Vinylogous KOBAYASHI Aldol Reaction

Keywords: Natural products, kulkenon, sulfangolid C, vinylogous MUKAIYAMA aldol reaction, vinylogous KOBAYASHI aldol reaction, total synthesis, structure elucidation, MURATA's method.

The present thesis is divided into three parts. In the first part a protocol for the preparation of (3*Z*)-keteneacetals was developed. These keteneacetals establish a route to *syn*-configured aldol products with aldehydes that are not capable of chelation in vinylogous KOBAYASHI aldol reactions. The extension of KOBAYASHI's VMAR through the (3*Z*)-ketenacetal represents a useful and important addition for the stereoselective construction of polyketide fragments.

In the second part, the first total synthesis of the natural product kulkenon is described. Kulkenon was isolated by HÖFLE *et al.* at the Helmholtz Centre for Infection Research (HZI) in Braunschweig (formerly GBF) in 2001 from *sorangium cellulosum* strain So ce1426. Because there was no configurational analysis for kulkenon, two structures derived from sulfangolid C's configuration were synthesized. Comparison of the spectroscopic data, however, showed that the derived configurations were incorrect. After configurational analysis of kulkenon using MURATA's method and "molecular modelling", the absolute configuration of kulkenon was proven in a further total synthesis. The method developed in part one was applied in the total synthesis, further illustrating the practical utility of this reaction.

In part three, studies towards the total synthesis of sulfangolid C are described. Sulfangolid C was isolated by HÖFLE *et al.* at the HZI in Braunschweig in 1996 as a byproduct in the isolation of disorazol, chivosazol, and sorangicin from the strain So ce12 and represents the first sulfate-ester-containing natural product isolated from *sorangium cellulosum*. Biological agar diffusion tests showed modest antibiotic activity against GRAM-positive bacteria such as *staphylococcus aureus*, *bacillus subtilis* and *nocardia corallina*, but no activity against fungi or yeasts.

„In jedem Ende liegt ein neuer Anfang.“

Miguel de Unamuno y Yugo,
spanischer Philosoph, Dichter und Essayist,
Rektor der Universität Salamanca (1864 – 1936)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Vorbemerkungen

1 Einleitung	1
1.1 Von der Heilpflanze zum Medikament – Naturstoffe und die Totalsynthese	1
1.2 Myxobakterien als Produzenten verschiedener Naturstoffklassen	5
1.3 Die Sulfangolide und Kulkenon	8
1.4 Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR)	11
1.4.1 Substratkontrollierte vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktionen	13
1.4.2 Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktionen mit chiralen Katalysatoren	16
1.4.3 Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktionen mit chiralen Auxiliaren	19
1.5 Strukturaufklärung mit der MURATA-Methode	29
2 Aufgabenstellung und Zielsetzung	33
2.1 Studien zur <i>syn</i> -selektiven vinylogen KOBAYASHI-Aldolreaktion	33
2.2 Die Strukturaufklärung und die Totalsynthese von Kulkenon	33
2.3 Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C	33
3 Studien zur <i>syn</i>-selektiven vinylogen KOBAYASHI-Aldolreaktion	34
4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon	43
4.1 Totalsynthese von (11 <i>R</i> ,14 <i>R</i> ,15 <i>S</i> ,18 <i>R</i> ,24 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)- <i>iso</i> -Kulkenon	43
4.1.1 Retrosynthetische Analyse von (11 <i>R</i> ,14 <i>R</i> ,15 <i>S</i> ,18 <i>R</i> ,24 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)- <i>iso</i> -Kulkenon	43
4.1.2 Erste retrosynthetische Analyse von Westfragment 110	44
4.1.3 Synthese von Westfragment 110	45
4.1.4 Modifizierte retrosynthetische Analyse von Westfragment 123	49
4.1.5 Modifizierte Synthese von Westfragment 123	50
4.1.6 Retrosynthetische Analyse von Ostfragment 84	52
4.1.7 Synthese von Ostfragment 84	53

4.1.8 Modifizierte retrosynthetische Analyse von Ostfragment 84	56
4.1.9 Modifizierte Synthese von Ostfragment 84	56
4.1.10 Abschluss der Synthese von (11 <i>R</i> ,14 <i>R</i> ,15 <i>S</i> ,18 <i>R</i> ,24 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)- <i>iso</i> -Kulkenon.....	57
4.1.11 Vergleich von synthetischer und authentischer Probe	61
4.2 Totalsynthese von (11 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,18 <i>S</i> ,24 <i>S</i> ,25 <i>S</i>)- <i>iso</i> -Kulkenon	63
4.2.1 Retrosynthetische Analyse von (11 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i> ,18 <i>S</i> ,24 <i>S</i> ,25 <i>S</i>)- <i>iso</i> -Kulkenon.....	63
4.2.2 Retrosynthetische Analyse von Ostfragment <i>ent</i> - 84	63
4.2.3 Synthese von Ostfragment <i>ent</i> - 84	64
4.2.4 Retrosynthetische Analyse von Westfragment 142	65
4.2.5 Synthese von Westfragment 142	66
4.2.6 Modifizierte retrosynthetische Analyse von Westfragment 142	68
4.2.7 Modifizierte Synthese von Westfragment 142	68
4.2.8 Abschluss der Synthese von (11 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,18 <i>S</i> ,24 <i>S</i> ,25 <i>S</i>)- <i>iso</i> -Kulkenon.....	70
4.2.9 Vergleich von synthetischer und authentischer Probe	72
4.3 Strukturaufklärung von Kulkenon	73
4.3.1 MURATA-Methode.....	73
4.4 Totalsynthese von Kulkenon	78
4.4.1 Retrosynthetische Analyse von Kulkenon	78
4.4.2 Abschluss der Synthese von Kulkenon	79
4.4.3 Vergleich von synthetischer und authentischer Probe	80
5 Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C.....	81
5.1 Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C	81
5.1.1 Retrosynthetische Analyse von (13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>S</i> ,19 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,26 <i>S</i> ,27 <i>S</i>)-Sulfangolid C	82
5.1.2 Retrosynthetische Analyse von Ostfragment 164	83
5.1.3 Synthese von Ostfragment 164	83
5.1.4 Retrosynthetische Analyse von Westfragment 163	84

5.1.5 Synthese von Westfragment 163	85
5.1.6 Modifizierte retrosynthetische Analyse von Westfragment 164	88
5.1.7 Modifizierte Synthese von Westfragment 163	88
6 Zusammenfassung und Ausblick	93
6.1 Studien zur <i>syn</i> -selektiven vinylogenen KOBAYASHI-Aldolreaktion	93
6.2 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon	94
6.3 Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C	98
7 Experimenteller Teil	101
7.1 Allgemeines	101
7.2 Synthesevorschriften	103
7.2.1 Studien zur <i>syn</i> -selektiven vinylogenen KOBAYASHI-Aldolreaktion.....	103
7.2.2 Totalsynthese von (11 <i>R</i> ,14 <i>R</i> ,15 <i>S</i> ,18 <i>R</i> ,24 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)- <i>iso</i> -Kulkenon	125
7.2.3 Totalsynthese von (11 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,18 <i>S</i> ,24 <i>S</i> ,25 <i>S</i>)- <i>iso</i> -Kulkenon.....	165
7.2.4 Totalsynthese von Kulkenon.....	196
7.2.5 Studien zur Totalsynthese von (13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>S</i> ,19 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,26 <i>R</i> ,27 <i>R</i>)-Sulfangolid C.....	201
8 Literaturverzeichnis.....	228
9 Anhang	235
9.1 Vergleich der Spektren von authentischem Kulkenon, synthetischem Kulkenon 157 und Verbindung 109	235
9.2 Studien zur <i>syn</i> -selektiven vinylogenen KOBAYASHI-Aldolreaktion	240
9.3 Totalsynthese von (11 <i>R</i> ,14 <i>R</i> ,15 <i>S</i> ,18 <i>R</i> ,24 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)- <i>iso</i> -Kulkenon	279
9.4 Totalsynthese von (11 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,18 <i>S</i> ,24 <i>S</i> ,25 <i>S</i>)- <i>iso</i> -Kulkenon	340
9.5 Totalsynthese von Kulkenon	390
9.6 Studien zur Totalsynthese von (13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>S</i> ,19 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,26 <i>R</i> ,27 <i>R</i>)-Sulfangolid C	394
9.7 Strukturaufklärung von Kulkenon	444

Danksagung.....	460
Lebenslauf	461

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius	bzw.	Beziehungsweise
μL	Mikroliter	<i>c</i>	Konzentration
μmol	Mikromol	ca.	circa
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan	CoA	Coenzym A
3HF•NEt ₃	Triethylamintrihydrofluorid	CSA	Camphorsulfonic acid (Camphersulfonsäure)
4-DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	d. h.	das heißt
Å	Ångström	DC	Dünnschichtchromato- graphy
Ac	Acetyl	DCC	<i>N,N'</i> - Dicyclohexylcarbodiimid
ACC	Acetyl-CoA-Carboxylase	DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- 1,4-benzochinon
AD	Asymmetrische Dihydroxilierung	<i>de</i>	diastereomeric excess (Diastereomerenüberschuss)
ADDP	1,1'- (Azodicarbonyl)dipiperidin	DEAD	Diethylazodicarboxylat
AiBN	Azo-bis-(<i>isobutyronitril</i>)	DIAD	<i>Diisopropylazodicarboxylat</i>
AIDS	acquired immune deficiency syndrome (Erworbenes Immundefektsyndrom)	DiBAI-H	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
aq.	aquatisiert	DIPCl	Chlorodiisopinocampheyl- boran
Äq.	Äquivalent	DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
Aux	Auxiliar	DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
Bn	Benzyl	DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N,N'</i> - trimethylenharnstoff
Bu	Butyl	DMSO	Dimethylsulfoxid
Bu ₂ BOTf	Dibutylbortrifluoro- methansulfonat	<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
Bu ₄ NCl	Tetrabutylammonium- chlorid		

Abkürzungsverzeichnis und allgemeine Vorbemerkungen

<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)	HWE	HORNER-WADSWORTH- EMMONS
ESI	Elektrospray-Ionisation	Hz	Hertz
<i>et al.</i>	und andere	HZI	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
Et	Ethyl	Ipc ₂ BH	Diisopinocampheylboran
Et ₂ O	Diethylether	<i>i</i> Pr ₂ NEt	<i>N,N'</i> -Diisopropylethylamine
Et ₃ N	Triethylamin	IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
EtCN	Propionitril	<i>J</i>	Kopplungskonstante
EtMgBr	Ethylmagnesiumbromid	kat.	katalytisch
EtOAc	Ethylacetat	L	Liter
g	Gramm	LDA	Lithiumdiisopropylamid
GBF	Gesellschaft für Biotechnologische Forschung	LiHMDS	Lithium- bis(trimethylsilyl)amid
h	Stunde(n)	m	Meter
HECADE	heteronuclear couplings from aSSCI-domain experiments	M	Molar
HMPA	Hexamethylphosphorsäure- triamid	max.	maximal
HPLC	high performance liquid chromatography (Hochleistungsflüssigkeits- chromatographie)	MB SPS	M. Braun Solvent Purification System
HRMS	high resolution mass spectroscopy	mbar	Millibar
HSQC	heteronuclear single quantum coherence	Me	Methyl
		Me ₃ Al	Trimethylaluminium
		MeCN	Acetonitril
		MEM	Methoxymethyl
		MeMgBr	Methylmagnesiumbromid

Abkürzungsverzeichnis und allgemeine Vorbemerkungen

MeOH	Methanol	NOE	nuclear Overhauser effect (Kern-OVERHAUSER-Effekt)
MePPh ₃ Br	Methyltriphenyl- phosphoniumbromid	NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
MeSO ₂ NH ₂	Methansulfonamid	OXB	Oxazaborolidinonen
mg	Milligram	PCC	Pyridiniumchlorochromat
MHz	Megahertz	Pd(OAc) ₂	Palladium(II)acetat
min.	Minute(n)	Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenyl- phosphin)palladium(0)
mL	Milliliter	PE	Petrolether
mm	Millimeter	Ph	Phenyl
mmol	Millimol	pH	pondus Hydrogenii
mol	Mol	PKS	Polyketidsynthase
MTPA	α -Methoxy- α - trifluoromethylphenylacetic acid	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
MTPCl	α -Methoxy- α - trifluoromethylphenylacetyl chloride	PMB(OMe) ₂	<i>p</i> -Methoxybenzyl- dimethylacetal
mV	Millivolt	PPh ₃	Triphenylphosphin
<i>N</i>	Normal	ppm	parts per million
NaHMDS	Natrium- bis(trimethylsilyl)amid	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	Pr	Propyl
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	R	Rest
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernresonanzspektros- kopie)	R _f	Retentionsfaktor
		RT	Raumtemperatur
		R _t	Retentionszeit
		SAR	Struktur-Aktivitäts- Beziehungen

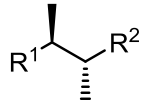
Abkürzungsverzeichnis und allgemeine Vorbemerkungen

Sdp.	Siedepunkt
TAS-F	Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilikat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> BuOH	Butanol
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
Triflat	Trifluormethansulfonat
ÜZ	Übergangszustand
V	Volt
VMAR	Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
δ	Verschiebung

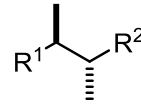
Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierungen in den Molekülen orientieren sich an der Nummerierung der Position des Moleküls im Naturstoff und folgen nicht den IUPAC-Regeln.

Zur Darstellung der absoluten Stereochemie in Abbildungen und Schemata werden Keile verwendet, die relative Stereochemie wird durch Balken beschrieben.



absolute
Konfiguration



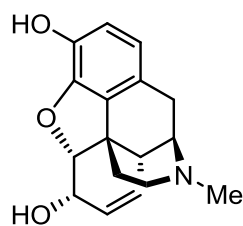
relative
Konfiguration

1 Einleitung

1.1 Von der Heilpflanze zum Medikament – Naturstoffe und die Totalsynthese

Seit jeher versucht der Mensch Krankheiten durch die Verwendung von Arzneimitteln zu heilen oder zumindest Symptome wie Schmerzen und Fieber zu verringern. Als Arzneimittel wurden dabei Pflanzen, Sekrete von Tieren oder Extrakte von diesen verwendet ohne jedoch zu wissen, was die eigentlich aktiven Substanzen sind. Durch eine stetige Weiterentwicklung im Bereich der klinischen, pharmakologischen und chemischen Forschung konnten viele dieser aktiven Substanzen aus traditionellen Medikamenten identifiziert, in Bezug auf ihre Wirksamkeit verbessert und in reiner Form hergestellt werden.^{[1]-[6]} Diese aktiven Substanzen, welche aus Tieren oder Pflanzen isoliert werden, werden als Naturstoffe bezeichnet und sind vor allem sogenannte Sekundärmetabolite. Diese Sekundärmetabolite wurden von der Natur über Jahrtausende entwickelt und bringen ihrem Produzenten Vorteile im Kampf um Ressourcen, in der Verteidigung gegen Feinde oder Vorteile in der Vermehrung.^[7]

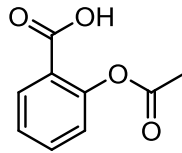
Durch die Gabe reiner Wirkstoffe können genauere und spezifischere Medikationen durchgeführt werden, als durch die Gabe von Extrakten. Bereits im Jahre 1806 gelang es dem Apotheker SERTÜRNER das Morphin aus *Papaver somniferum* (Schlafmohn) zu isolieren (Abbildung 1).^[8]



Morphin (1)

Abbildung 1: Die Struktur von Morphin (1).

Die Synthese von Harnstoff aus Ammoniumcyanat durch Friedrich WÖHLER im Jahr 1828 war aus heutiger Sicht die Geburtsstunde der Naturstoffsynthese. Aus der frühen Zeit der synthetischen Chemie ging auch die Acetylsalicylsäure (2) (später Aspirin[®]), ein sehr bekannter und seit 1977 auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO stehender Wirkstoff, zur Schmerzbehandlung und Blutverdünnung hervor (Abbildung 2).^[9]

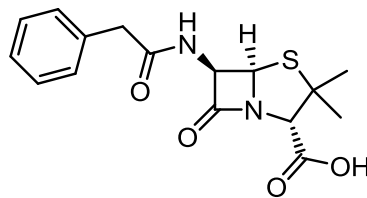


Acetylsalicylsäure
(Aspirin®) (2)

Abbildung 2: Struktur von Acetylsalicylsäure (2).

Salicylsäure und verwandte Substanzen sind in der Weidenrinde und im Analsekret von Bibern (Biebergeil) enthalten und wurde schon von den alten Griechen zur Linderung von Kopfschmerzen und Fieber genutzt. Doch erst am 10. August 1897 gelang es Felix HOFFMANN, einem Chemiker bei Bayer, Acetylsalicylsäure aus Acetanhydrid und Salicylsäure nebenproduktfrei, synthetisch darzustellen.^[9]

Im 20. Jahrhundert wurden immer weitere Naturstoffe isoliert, charakterisiert und dann synthetisch oder semisynthetisch hergestellt. Die Zahl dieser Stoffe wurde sehr schnell unüberschaubar. Darunter fallen z. B. Narkosemittel, Psychopharmaka, Hormone, Vitamine, Impfstoffe und eine der größten Errungenschaften dieser Zeit, das Penicillin G (3), ein β -Lactam Antibiotikum (Abbildung 3).^{[10]-[12]}



Penicillin G (3)

Abbildung 3: Struktur von Penicillin G (3).

Entdeckt wurde das Penicillin von Alexander FLEMMING 1928, als er sich mit Staphylokokken beschäftigte und herausfand, dass sich auf einer Agarplatte, in der Nähe des Schimmelpilzes *Penicillium notatum*, die Bakterien nicht vermehrt hatten. FLEMMING isolierte den bakterientötenden Stoff und gab ihm den Namen Penicillin. Er fand weiter heraus, dass dieser Stoff nur GRAM-positive Bakterien abtötet, jedoch für menschliche und tierische Zellen ungiftig ist.^[11] Erst zehn Jahre später wurden von FLOREY und CHAIN weitere Untersuchungen zum Penicillin angestellt und dieses als Medikament in klinische Studien gebracht. Der Zweite Weltkrieg brachte die Entwicklung von Antibiotika in den USA sehr schnell voran, da die Alliierten eine große Anzahl ihrer Soldaten nicht nur durch unmittelbar tödliche Verletzungen verloren, sondern viele erst durch die Folgen von Infektionen ihrer Wunden verstarben.^{[10]-[12]}

1 Einleitung

Durch das ab 1942 industriell produzierte Penicillin können viele weitere Krankheiten, wie Pneumonie (Lungenentzündung), Meningitis (Hirnhautentzündung), Typhus, Syphilis und Tuberkulose geheilt werden, wodurch diese Krankheiten heutzutage in der Regel nicht mehr tödlich verlaufen. Da aber immer mehr Bakterien Resistenzen gegenüber den Penicillinen entwickeln, werden diese durch leichte Veränderungen in ihren Strukturen stetig weiterentwickelt.^{[10]-[12]}

Die heutige Wirkstoffforschung hat ihren Fokus jedoch stark auf die aktuellen Zivilisationskrankheiten verschoben. Hierzu gehören Krankheiten wie Krebs, AIDS, kardiovaskuläre Krankheiten und Diabetes.

Pro Jahr erkranken in der Bundesrepublik Deutschland ca. 450.000 Menschen an Krebs, wobei der Krankheitsverlauf für etwa die Hälfte der Patienten tödlich endet. Damit stellt diese Krankheit nach den Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar. Unter Krebs versteht man das unkontrollierte Wachstum von Körperzellen, die dabei gesundes Gewebe verdrängen oder gar zerstören. Bei frühzeitiger Therapie, d. h. wenn noch keine Metastasenbildung eingesetzt hat, besteht jedoch die Chance auf vollständige Heilung.^[14]

In den letzten Jahren wurden viele signifikante, biochemische Signalwege aufgeklärt, welche zum Wachstum von Tumoren führen. Dieses Wissen erlaubt die Entwicklung neuer Ansätze für Medikamente die zielorientiert wirken können, da die Wirkstoffe bestenfalls zwischen kranken und gesunden Zellen unterscheiden sollen.^{[15]-[17]}

Von vielen Naturstoffen, die eine hochbiologische Aktivität zeigen, können allerdings nur die Wenigsten pharmazeutisch eingesetzt werden, da sie unter anderem gravierende Nebenwirkungen hervorrufen. Eine chemische Modifizierung der Naturstoffe kann jedoch zu einer Erhöhung der therapeutischen Wirkungsbreite und einer Minderung der Nebenwirkungen führen. Leider wird der Naturstoff meist nur in geringen Mengen isoliert, sodass nicht genügend Substanz für Modifizierungsstudien zur Verfügung steht. Daher muss ein totalsynthetischer Zugang erarbeitet werden. Durch eine Totalsynthese soll genügend Material für weitere Tests zur Verfügung gestellt werden, vor allem bietet die Totalsynthese aber auch einen Zugang zur Synthese von möglichen Derivaten. Mit Hilfe synthetisch hergestellter Derivate können genaue Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) aufgestellt werden, die den Wirkungsmechanismus potentieller Medikamente im Körper aufzeigen. Um Naturstoffe totalsynthetisch herzustellen wird eine Vielzahl chemischer Reaktionen benötigt, die regio-, chemo-, und auch stereoselektiv verlaufen müssen. Die Ent- sowie die Weiterentwicklung solch spezifischer Reaktionen geschieht meist durch rein grundlegende

1 Einleitung

Studien zum Verständnis von Mechanismen. Oft treten jedoch während Totalsynthesen Probleme auf, welche durch bestehende Methoden nicht gelöst werden können. Um die Totalsynthese dann erfolgreich abschließen zu können, müssen Reaktionsbedingungen auf die bestehenden Probleme angepasst oder neue Reaktionswege entwickelt werden.^[18]

Im Jahre 1956 sagte R. B. WOODWARD zu Syntheseversuchen des Naturstoffs Erythromycin A (**4**):

„Erythromycin, with all our advantages, looks at present hopelessly complex, particularly in view of its plethora of asymmetric centers.“

Dies zeigt auf, dass es mit den Mitteln der damaligen Zeit unmöglich war diesen Naturstoff totalsynthetisch herzustellen. Doch bereits 22 Jahre später, 1978 gelang es E. J. COREY eine Totalsynthese von Erythromycin B (**5**), dem Aglycon, zu publizieren (Abbildung 4).^[19]

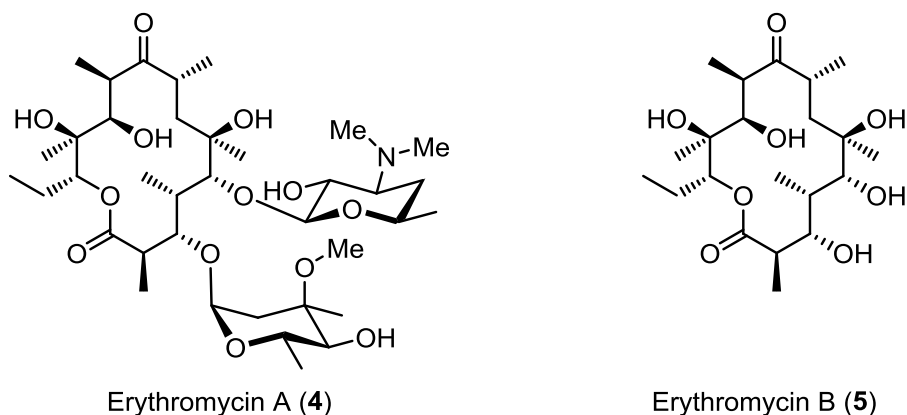


Abbildung 4: Strukturen von Erythromycin A (**4**) und B (**5**).

Dieses Beispiel soll aufzeigen, wie schnell die Methoden der synthetischen Chemie in der kurzen Zeit von nur 22 Jahren erweitert und verbessert wurden.

1.2 Myxobakterien als Produzenten verschiedener Naturstoffklassen

34% der von 1981 - 2006 genehmigten niedermolekularen Wirkstoffe waren Naturstoffe oder semi-synthetische Derivate von Naturstoffen.^{[20],[21]} Diese Naturstoffe sind vor allem sekundär Metabolite welche aus verschiedenen Bakterien isoliert wurden. Die prominentesten Produzenten von Sekundärmetaboliten sind die *Actinomycetales* (ca. 8.000 charakterisierte Verbindungen), die *Streptomyces*, die *Bacillus* (1.400) sowie die *Pseudomonads* (400).^{[20],[22]} Seit den 80er Jahren rücken vermehrt die Myxobakterien als Produzenten für bioaktive Moleküle in den Fokus.^{[20],[23]} Aus Myxobakterien isolierte Naturstoffe besitzen oft einzigartige, strukturelle Besonderheiten und zeigen seltene oder sogar neue Wirkmechanismen, welche sie zu interessanten Kandidaten in der Wirkstoffforschung machen.^[20]

Die Myxobakterien als eigenständiger Organismus, wurden zuerst von Roland THAXTER im Jahre 1892 beschrieben.^[24] Sie werden dem Stamm der *Proteobacteria* und der Klasse der *Deltaproteobacteria* eingeordnet. Myxobakterien sind GRAM-negative Bakterien die sich durch gleiten über feste Oberflächen fortbewegen können, obwohl sie keine Geißeln besitzen.^[25] Sie sind die einzigen Prokaryonten, welche Merkmale von Einzellern wie auch vielzelligen Organismen aufweisen, da sie sich z. B. unter Hungerbedingungen wie ein Schwarm verhalten und große Fruchtkörper ausbilden.^[26]

Myxobakterien kommen in den meisten Klimazonen vor und werden, bis auf wenige marine Stämme,^[27] aus Erde, Kompost oder Tierdung isoliert. Diese terrestrischen Umgebungen sind voll von anderen organischen Materialien und mikrobiellen Lebewesen, wie Pilzen und anderen Bakterien. Um in dieser feindlichen Umgebung überleben zu können, haben sie die Fähigkeit entwickelt, eine Fülle an antibakteriellen und antifungiziden Substanzen (sekundär Metabolite) zu bilden, um sich ihr Überleben gegenüber diesen „Nachbarn“ zu sichern.^[20] Weiterhin wurden aber auch antimalaria, immunosuppressive, insektizide und herbizide Eigenschaften entdeckt und einige Verbindungen zeigen auch cytostatische und cytotoxische Effekte auf eukaryonte Zelllinien.^[20]

Die Biosynthese von Sekundärmetaboliten ist am Höchsten während des Schwarmwachstums, wodurch vermutet wird, dass einige der gebildeten Stoffe nicht nur zur Abwehr feindlicher Lebewesen dienen, sondern zur Kommunikation zwischen den einzelnen Zellen.^[25] Die Fruchtkörper der Myxobakterien können die unterschiedlichsten Formen annehmen (Abbildung 5).

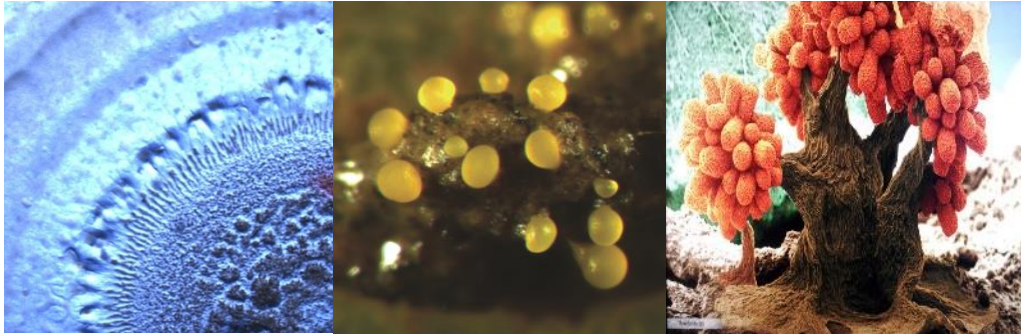


Abbildung 5: Bilder von verschiedenen myxobakteriellen Fruchtkörpern. ^{[28],[29],[30]}

Im Gegensatz zu anderen Prokaryonten besitzen Myxobakterien verschiedene Stämme mit sehr großen Genomen, welche aus ca. 9-12 Millionen Basenpaaren bestehen, wobei *Sorangium Cellulosum* (So ce90) mit über 13 Millionen Basenpaaren das bis 2007 größte sequenzierte Genom enthält. ^[31]

Die Arbeitsgruppen von HÖFLE und REICHENBACH am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) Braunschweig (ehemals Gesellschaft für biotechnologische Forschung, GBF) haben mehr als 7.500 verschiedenen Myxobakterien Stämme isoliert und somit eine reichhaltige Bibliothek angelegt. ^[20] Bis 2009 wurden mindestens 100 Naturstoffe und weitere 500 Derivate aus Myxobakterien isoliert. Die strukturelle Vielfalt an Sekundärmetaboliten die aus Myxobakterien isoliert wurde erstreckt sich von, für Bakterien sehr ungewöhnlich, Steroiden wie Lanosterol (6), Terpenen wie Geosmin (7), über polyketidische-, so wie nicht-ribosomal polypeptidische Naturstoffe und Hybride (Abbildung 6). ^[20]

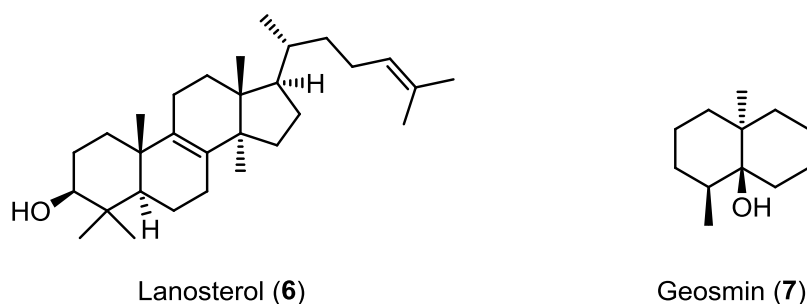
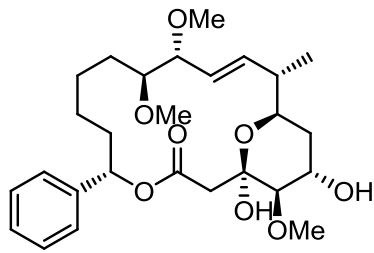


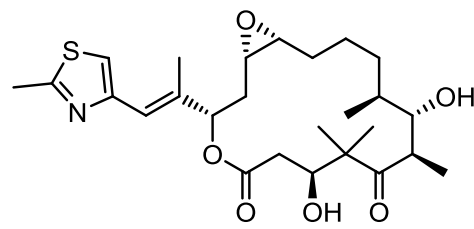
Abbildung 6: Strukturen von Lanosterol (6) und Geosmin (7).

Die bekanntesten Vertreter der isolierten Naturstoffe sind Soraphen (8), welches die eukaryontische Acetylcoenzym A Carboxylase (ACC) hemmt ^[32] und Epothilon A (9), welches die Mikrotubuli stabilisiert, wobei die mitotische Zellteilung gehemmt wird und Tumorgewebe nicht weiterwachsen kann. ^{[33],[34]} Ein Derivat des Epothilons, Ixempra® (10), ist seit 2007 in den USA als Antitumorthapeutikum zugelassen. Ein weiterer vielversprechender, isolierter Naturstoff ist das Argyrin F (11), welches das Protein p27 durch

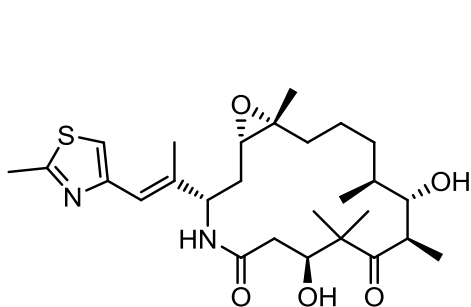
selektive Inhibierung des Proteasoms stabilisiert und somit das Tumorwachstum unterdrückt (Abbildung 7).^[35]



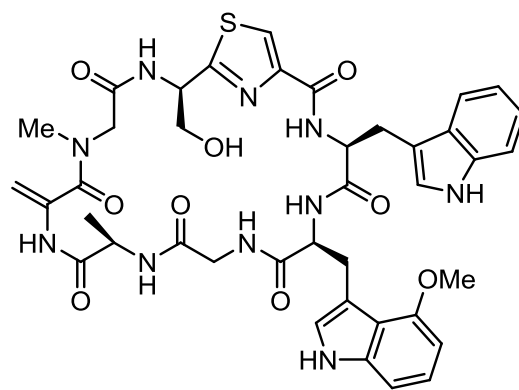
Soraphen (8)



Epothilon A (9)



Ixempra® (10)



Argyirin F (11)

Abbildung 7: Strukturen von Soraphen (8), Epothilon A (9), Ixempra® (10), und Argyrin F (11).

1.3 Die Sulfangolide und Kulkenon

In dem jährlichen, wissenschaftlichen Bericht der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) berichtete HÖFLE 1996 das erste Mal von der Isolierung der Sulfangolide A-C aus dem Myxobakterium *Sorangium Cellulosum*, welches die Ersten aus Myxobakterien isolierten Naturstoffe sind, welche einen Sulfatester tragen (Abbildung 8).^[36]

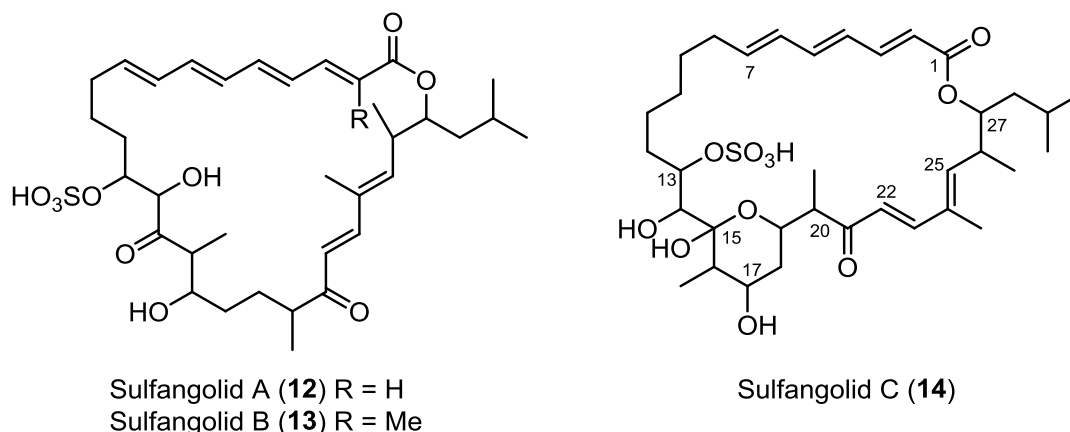


Abbildung 8: Strukturen der Sulfangolide A-C.

Sulfangolid C (**14**) wurde bei der Isolierung von Disorazol, Chivosazol, und Sorangicin aus dem Stamm So ce12 als Nebenprodukt isoliert. (**14**) ist ein 28-gliedriges Makrolakton und beinhaltet folgende strukturelle Merkmale: ein *all-trans* Triensystem in Konjugation zum Lakton, ein Dien in Konjugation zum Keton an C21, neun Chiralitätszentren, ein sechsgliedriges Halbacetal gebildet durch die Hydroxygruppe von C19 und dem Keton an C15 und den Sulfatester an C13.^[37]

In biologischen Agardiffusionstests wurde eine geringe antibiotische Aktivität gegen GRAM-positive Bakterien wie *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* und *Nocardia corallina* nachgewiesen, jedoch keine Aktivität gegen Pilze oder Hefen.^[37]

Im Jahre 2012 publizierten HÖFLE *et al.* die NMR-Daten der Sulfanogolide A-D und von Kulkenon (**15**), einem strukturell verwandten Naturstoff, der im jährlichen wissenschaftlichen Bericht der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) von 2001 das erste Mal beschrieben wurde, sowie die Biosynthese und die relative Konfiguration von Sulfangolid C (**14**) (Abbildung 9).^[37]

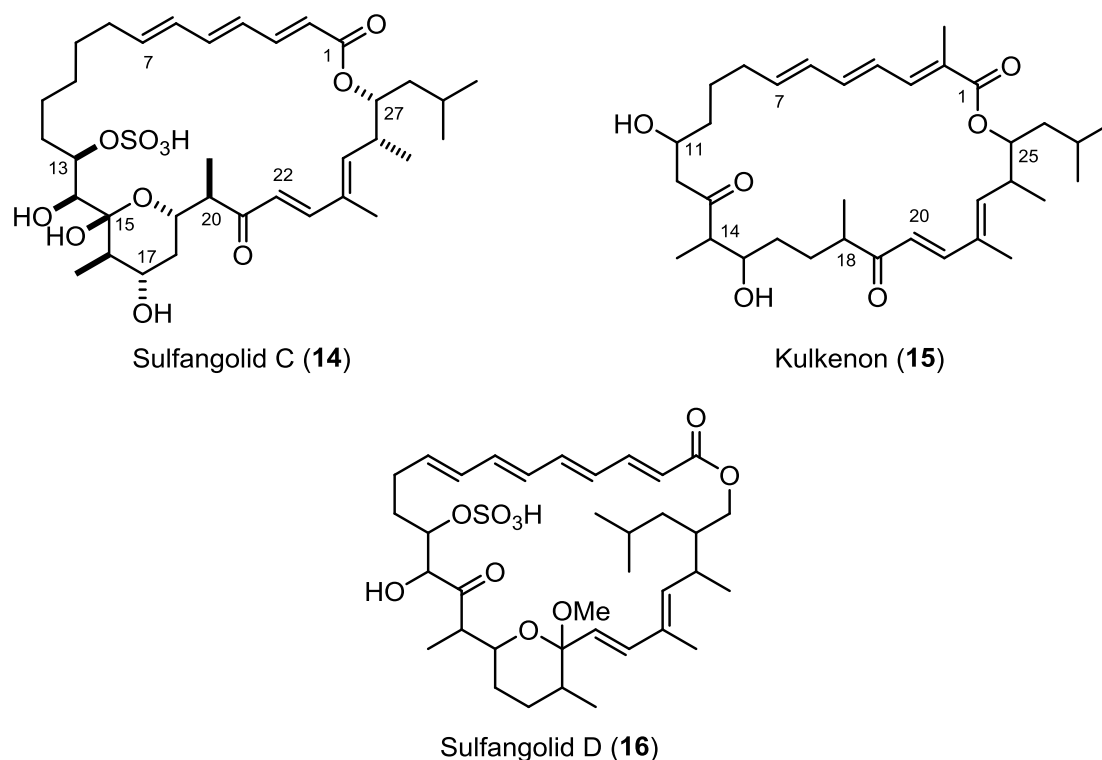


Abbildung 9: Relative Konfiguration von Sulfangolid C (**14**) und die Strukturen von Sulfangolid D (**16**) und Kulkenon (**15**).

Kulkenon (**15**) wurde aus dem *Sorangium cellulosum* Stamm So ce1426 isoliert und unterscheidet sich von Sulfangolid C (**14**) durch einen um zwei CH₂-Einheiten kleineren Makrozyklus (26-gliedrig), einer zusätzlichen Methylgruppe an C2, das Fehlen der zwei Hydroxygruppen an C12 und C17, wodurch auch kein Halbacetal gebildet wird, sowie dem Fehlen des Sulfatesters.

Die relative Konfiguration von Sulfangolid C wurde durch umfangreiche 1D und 2D NMR Analytik und computergestütztes „molecular modelling“ bestimmt. In der mit HyperChem durchgeführten Konformationsanalyse wurden beide relativen Konfigurationen an C13 untersucht. Dabei stimmte die C13-(*R*)-Konfiguration am besten mit den Ergebnissen der NOE-Messungen überein. Des Weiteren kann der Sulfatester in dieser Konfiguration durch zwei Wasserstoffbrückenbindungen zu den Hydroxygruppen an C14 und C15 stabilisiert werden. Die wahrscheinlichste relative Konfiguration wurde als (13*R*,14*S*,15*R*,16*R*,17*S*,19*S*,20*R*,26*R*,27*R*) bestimmt.^[37]

Die Biosynthese von Sulfangolid C (**14**) wurde in Fütterungsexperimenten mit dem Stamm So ce775 und [1,2-¹³C₂]-Acetat, [1-¹³C]-Propionat und [D₁₀]-Leucin aufgeklärt. Dabei stellte sich Isovaleryl-CoA, welches aus Leucin gebildet wird, als Startereinheit heraus und zwei Mal mit Methylmalonyl-CoA verlängert wird. Das Keton an C21 entstammt dem C1-Kohlenstoff von Malonyl-CoA. Nachfolgend werden Propionat, Acetat und eine letzte Propionateinheit im

Halbacetal eingebaut. Der restliche Teil von **14** wird ausschließlich durch sieben weitere Acetateinheiten aufgebaut. Der Sulfatester entstammt vermutlich von Sulfat aus dem Medium, da die Produktion von Sulfangolid C in sulfatfreiem Medium von 19 auf 2 mg/L abnimmt. Die Makrolaktonisierung findet wahrscheinlich statt, nachdem der offenkettige Vorgänger von **14** von der Polyketidsynthese (PKS) entfernt wird (Abbildung 10).^[37]

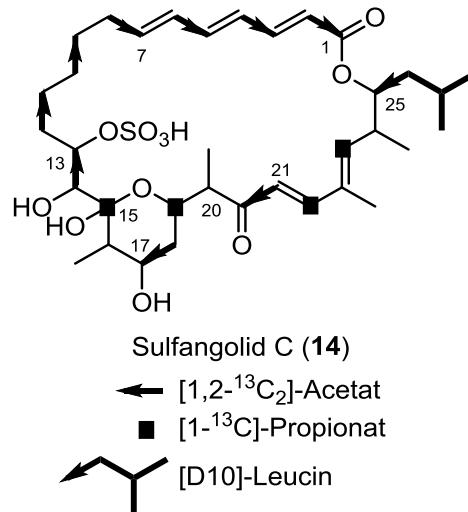


Abbildung 10: Aufklärung der Biosynthese von Sulfangolid C (**14**) durch Fütterung mit markierten Vorläufern.

Die Biosynthese von Kulkenon verläuft vermutlich ähnlich der von Sulfangolid C. Fütterungsexperimente mit ¹³C angereicherten Vorläufern ergaben wie für Sulfangolid C eine *Isovaleryl-CoA* Startereinheit, welche durch insgesamt sieben Acetat- und fünf Propionateinheiten verlängert wird. Wie oben beschrieben werden bei Sulfangolid C nach der letzten Propionateinheit ausschließlich sieben weitere Acetateinheiten eingebaut. Bei Kulkenon (**15**) hingegen, werden ab dieser Position nur noch fünf weitere Acetateinheiten, dafür aber zum Abschluss eine weitere Propionateinheit eingebaut (Abbildung 11).^[36]

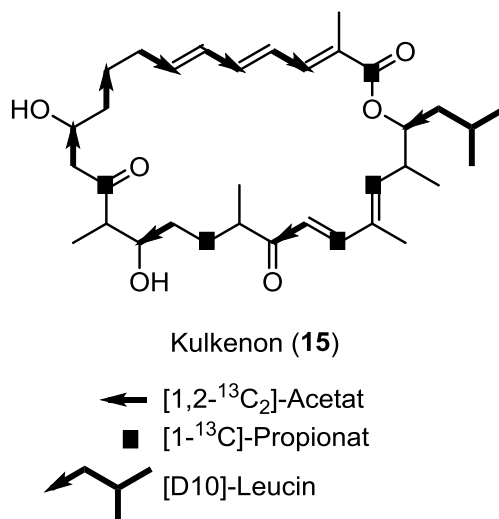


Abbildung 11: Aufklärung der Biosynthese von Kulkenon (15) durch Fütterung mit markierten Vorläufern.

1.4 Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR)

Zum effizienten, stereoselektivem Aufbau von Fragmenten in der Synthese, von vor allem polyketidischen Naturstoffen, wurde die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR) zu einem mächtigen Werkzeug entwickelt. Für diese Art von Reaktionen werden vor allem von Aldehyden, Estern oder Amiden gebildete Silyl-Enolether bzw. Ketenacetale als Nukleophile, welche über die γ -Position reagieren, eingesetzt. Dass Silyl-Enolether bzw. Ketenacetale ihre Nukleophilität in der γ -Position zeigen, im Gegensatz zu herkömmlichen Metalldienolaten, welche in α -Position nukleophil sind, lässt sich über unterschiedliche Orbitalkoeffizienten und unterschiedliche elektrophile Suszeptibilität an den jeweiligen Positionen zeigen. Die jeweiligen Werte sind für die Metalldienolate in der α -Position und bei den Silyl-Enolethern bzw. Ketenacetalen in der γ -Position am größten (Abbildung 12).^[38]



Abbildung 12: Vergleich von Orbitalkoeffizienten und elektrophiler Suszeptibilität von Metalldienolaten und Silyl-Enolethern bzw. Ketenacetalen in α - und γ -Position.

Mit Hilfe der VMAR ist es möglich in nur einer Reaktion, je nach eingesetztem Nukleophil, stereoselektiv vicinale Methyl- und Hydroxyl-Gruppen, sowie eine di- oder tri-substituierte Doppelbindung aufzubauen, woraus sich vier mögliche Struktur motive ergeben (Abbildung 13).^[39]

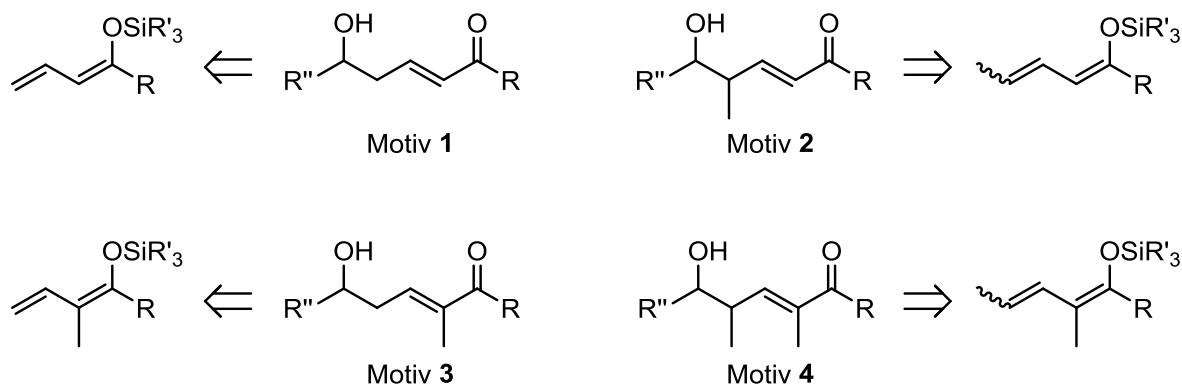
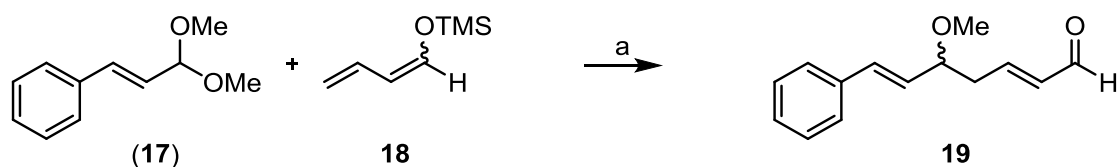


Abbildung 13: Die vier, durch die VMAR aufbaubaren Struktur motive und die jeweiligen Nucleophile aus denen sie resultieren.

Die erste vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion, in welcher der von Crotonaldehyd abgeleitete Dienylsilylether **18** und das Zimtaldehyddimethylacetal (**17**) durch Titan-tetrachlorid als LEWIS-Säure zur Reaktion gebracht wurden, wurde 1975 von MUKAIYAMA und ISHIDA publiziert (Schema 1).^[40]

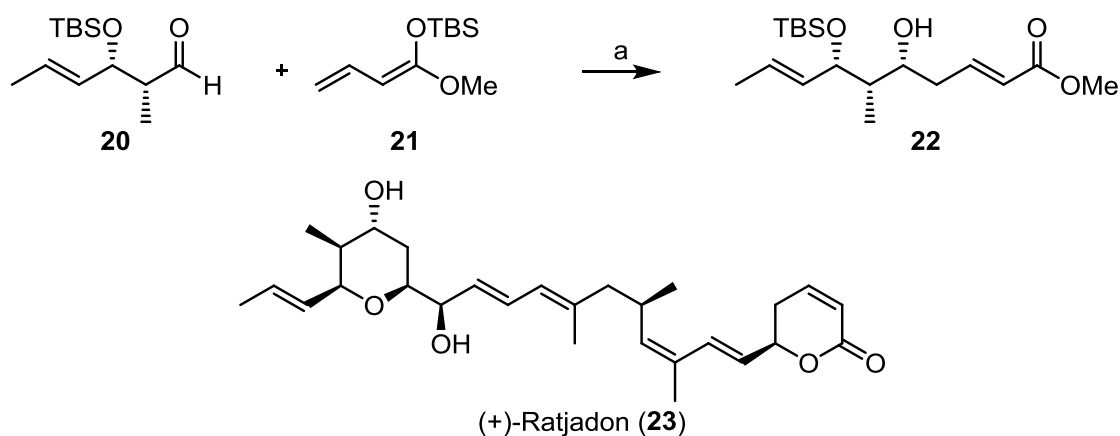


Schema 1: Erste vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion von MUKAIYAMA und ISHIDA; a) $TiCl_4$ (1.2 Äq.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 88%.

Diese erste VMAR verlief in einer guten Ausbeute von 88%, war aber nicht stereoselektiv. In den letzten 40 Jahren wurde die VMAR jedoch hinsichtlich ihrer Diastereo- und Enantioselektivität durch die Verwendung verschiedenster chiraler Katalysatoren und chiraler Auxiliare weiter entwickelt und in vielen Totalsynthesen angewandt.

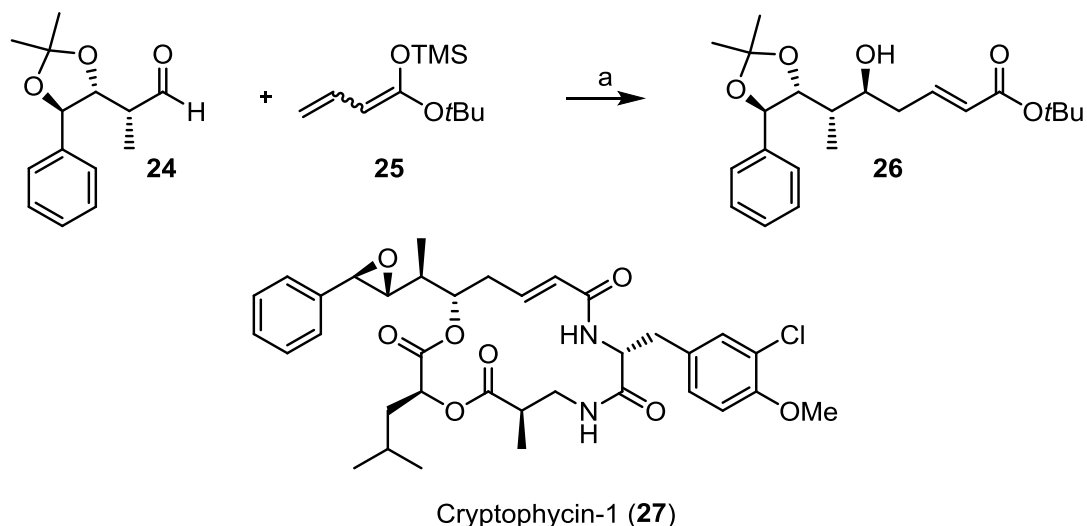
1.4.1 Substratkontrollierte vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktionen

Einfache Diastereoselektivität in vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktionen kann durch das Ausnutzen vorhandener Stereozentren im Elektrophil erreicht werden. Ein Beispiel dafür ist die FELKIN Kontrolle bei α -chiralen Aldehyden. KALESSE *et al.* nutzten in der Totalsynthese von (+)-Ratjadon (**23**) Tris(pentafluorophenyl)boran (TPPB) als LEWIS-Säure für die VMAR zwischen Aldehyd **20** und Ketenacetal **21**, wodurch das gewünschte FELKIN-ANH Produkt in 80% Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis $>19:1$ erhalten wurde. Bei vorherigen Studien zu dieser VMAR wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als LEWIS-Säure verwendet, was eine höhere Ausbeute von 92% brachte, jedoch nur ein Diastereomerenverhältnis von 3:1 (Schema 2).^[41]



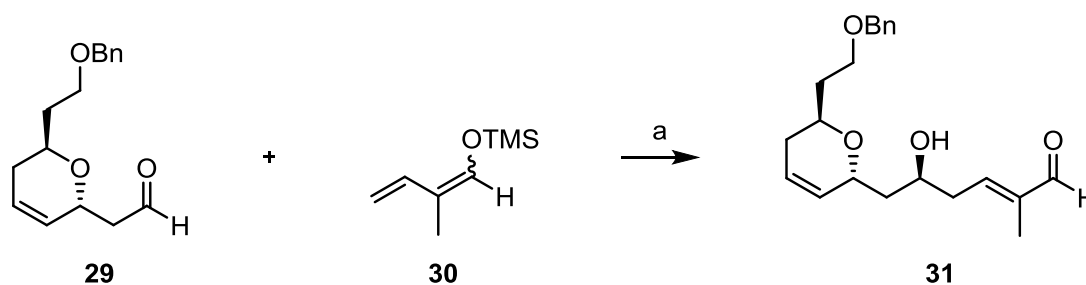
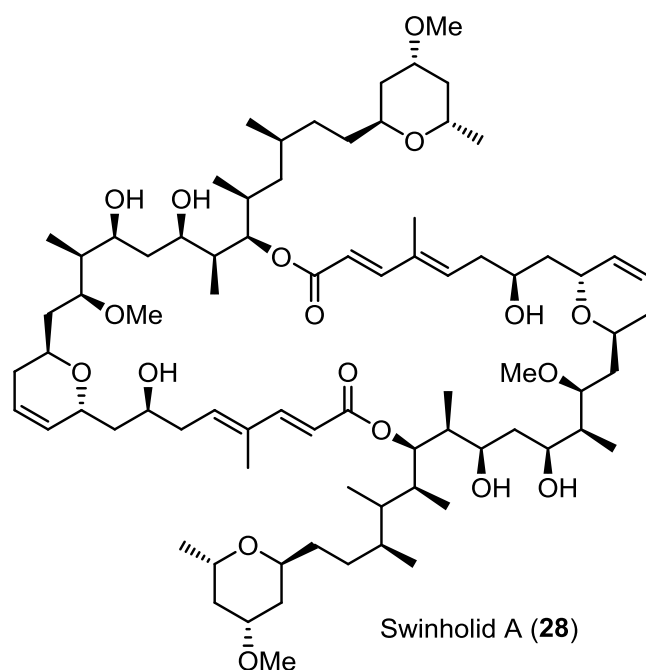
Schema 2: VMAR in der Totalsynthese von (+)-Ratjaon (**23**); *a*) TPPB, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O} = 9:1$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 85%, *dr* $>19:1$.

Auch der Zugang zum *anti*-FELKIN Produkt in VMARs ist möglich, was SEEWALD *et al.* in der Totalsynthese von Cryptophycin-1 (**27**) zeigten, indem sie $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ als chelatisierende LEWIS-Säure für die Reaktion von Aldehyd **24** und Ketenacetal **25** verwendet haben (Schema 3).^[42]



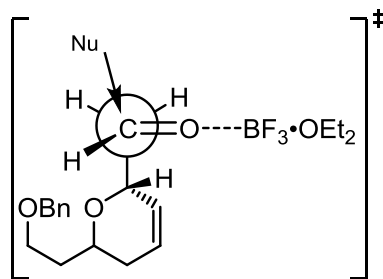
Schema 3: VMAR mit $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ in der Totalsynthese von Cryptophycin-1 (**27**);
a) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, Toluol, -78°C , 42%, 95% de.

In der Totalsynthese von Swinholid A (**28**) versuchten PATERSON *et al.* das β -Stereozentrum des Aldehyds **29** auszunutzen um die 1,3-*anti*-Konfiguration über eine chelatkontrollierte VMAR aufzubauen. Nachdem Titan-tetrachlorid zu einer Zersetzung der Edukte führte und $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$ als LEWIS-Säure nur zu geringem Umsatz führte, nutzten sie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als nicht chelatisierende LEWIS-Säure und erhielten trotzdem das gewünschte 1,3-*anti*-Aldolprodukt in 70% Ausbeute und einem Diastereomenverhältnis von 9:1 (Schema 4).^[43]



Schema 4: Chelatkontrollierte VMAR in der Totalsynthese von Swinholid A (**28**); a) $BF_3 \cdot OEt_2$, $CH_2Cl_2/Et_2O = 9:1$, $-78^\circ C$, 1 h, 70%, $dr = 9:1$.

Die Stereokontrolle der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit $BF_3 \cdot OEt_2$ kann durch das polare-EVANS-CORNFORTH-Modell erklärt werden. Dabei orientiert sich die β -Hydroxygruppe *anti* zum Carbonylsauerstoff, um die Dipolwechselwirkungen zu minimieren. Der größte Rest am β -Stereozentrum orientiert sich *anti* zur Carbonylgruppe. Das Nukleophil fliegt von der sterisch weniger gehinderten Seite ein und somit wird das 1,3-*anti*-Produkt als Hauptisomer gebildet (Abbildung 14).^{[44],[45]}



Üz 1

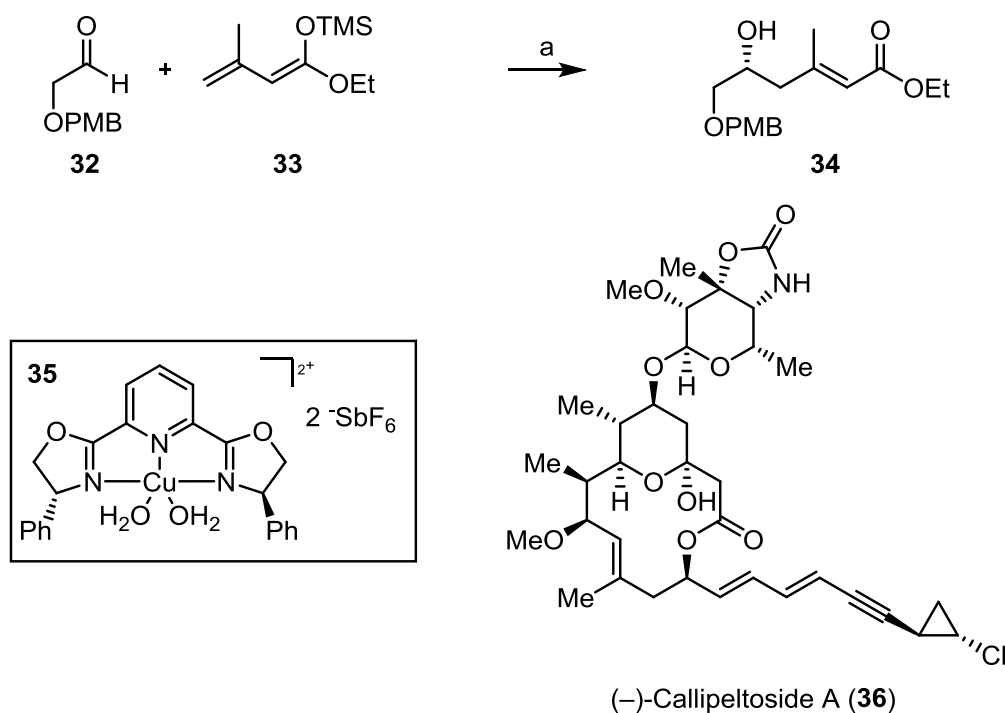
Abbildung 14: Polarer-EVANS-CORNFORTH-Übergangszustand zur Erklärung der 1,3-*anti*-Selektivität in der VMAR nach PATERSON.

Diese verschiedenen Strategien, welche die vorhandenen Stereozentren zum Aufbau neuer Stereozentren in VMARs nutzen, wurden in zahlreichen weiteren Totalsynthesen genutzt, da sie viele funktionelle Gruppen tolerieren.

1.4.2 Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktionen mit chiralen Katalysatoren

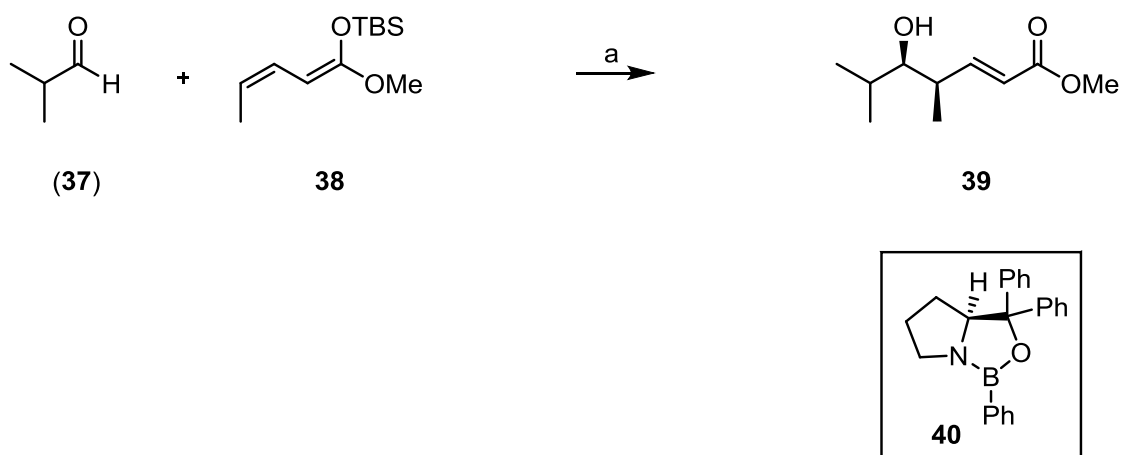
Eine Möglichkeit zur Steuerung der Stereoselektivität in VMARs wird durch die Verwendung von chiralen Katalysatoren verwirklicht. Dieses Kapitel zeigt eine kleine Auswahl verschiedener chiraler Katalysatoren.

EVANS *et al.* haben einen luftstabilen chiralen Kupfer(II)-pybox-Komplex (**35**) als LEWIS-Säure entwickelt, welcher mit chelatisierbaren Aldehyden hervorragende Selektivitäten und Ausbeuten liefert. In der Totalsynthese von (–)-Callipeltoside A (**36**) wurde diese LEWIS-Säure von EVANS *et al.* in der VMAR zwischen **32** und **33** verwendet und lieferte dabei das gewünschte Produkt **34** mit einer Ausbeute von 99% und 97% *ee* (Schema 5).^[46]



Schema 5: Enantioselective VMAR in der Totalsynthese von (-)-Callipeltoside A (**36**) von EVANS; a) **35** (5 mol%), CH_2Cl_2 , -78°C , dann 1N HCl , THF, 99%, 97% ee.

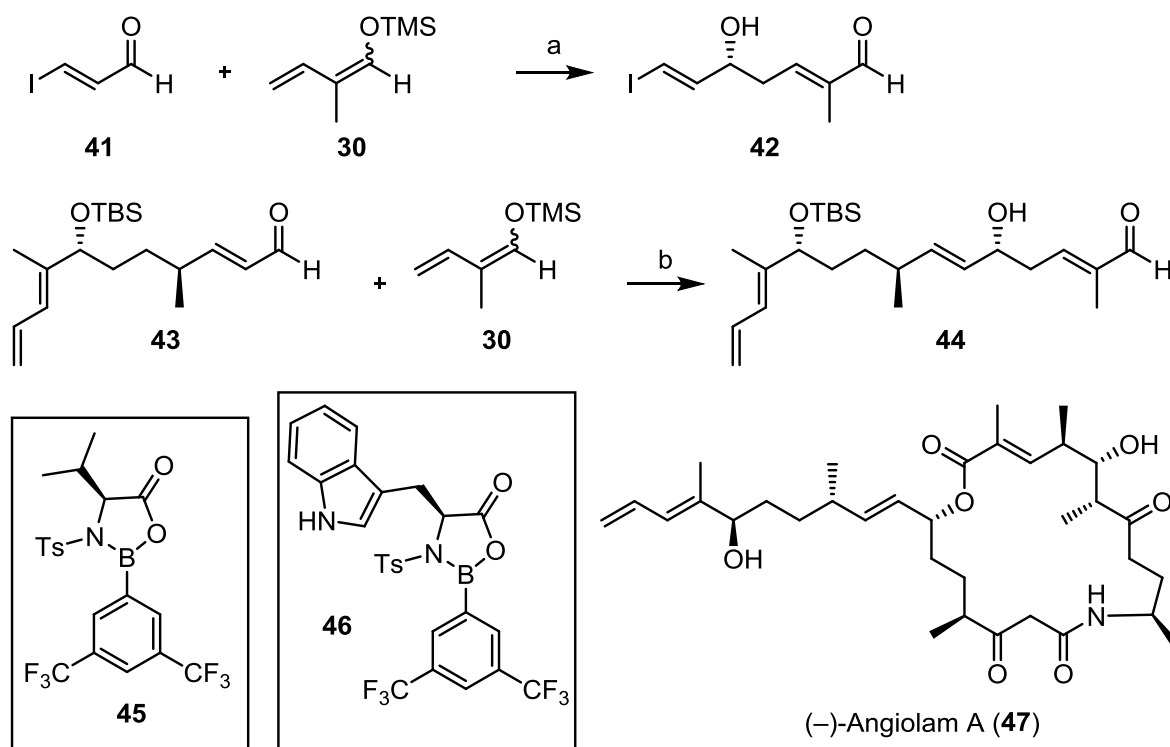
In der Arbeitsgruppe von KALESSE wurde die Nutzung von Oxazaborolidinonen (OXBs) als chirale LEWIS-Säuren für enantioselective VMARs untersucht. In ersten Versuchen mit Ketenacetal **38** als Nukleophil und mit *Isobutanal* (**37**) als Elektrophil, stellte sich OXB **40** als LEWIS-Säure der Wahl heraus. 50 mol% des Katalysators reichten hierbei aus, um **39** in 95% Ausbeute, 99% ee und >95% de zu erhalten.^[47]



Schema 6: Enantio- und diastereoselective VMAR nach KALESSE *et al.*; a) **40** (50 mol%), *t*PrOH (0.45 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 85%, >95% de, 99% ee.

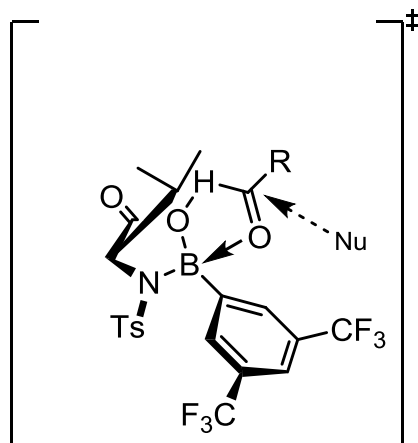
1 Einleitung

In der Totalsynthese von (-)-Angiolam A (**47**)^[48] von KALESSE *et al.* wurde Silylenolether **30** in zwei verschiedenen VMARs mit zwei unterschiedlichen OXBs genutzt. In der ersten vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion zwischen Aldehyd **41** und **30** war der von Valin abgeleitete OXB **45** die LEWIS-Säure der Wahl und lieferte das Aldolprodukt **42** mit einer Ausbeute von 82% und 91% *ee*. Durch die Zugabe von B(OMe)₃ als Turnoverreagenz konnte die Reaktion mit 20 mol% des Katalysators durchgeführt werden. Die zweite VMAR zwischen Aldehyd **43** und Silylenolether **30** mit dem von Tryptophan abgeleiteten OXB **46** verlief mit einer Ausbeute von 70% und einem Diastereomerenverhältnis von 5:1. Hierbei musste trotz der Zugabe von B(OMe)₃ der OXB **46** stöchiometrisch verwendet werden (Schema 7).^[49]



Schema 7: OXBs als LEWIS-Säuren für die VMARs in der Totalsynthese von (-)-Angiolam A (**47**); a) **45** (20 mol%), B(OMe)₃, EtCN, -78 °C, 82%, 91% *ee*; b) **46**, B(OMe)₃, EtCN, -78 °C, 70%, *dr* = 5:1.

Der von KALESSE *et al.* beschriebene Übergangszustand **ÜZ I** zeigt wie der Aldehyd an den OXB koordiniert. Der *Isopropylrest* schirmt dabei die *si*-Seite des Aldehyds ab, wodurch der Anriff des Nukleophils von der *re*-Seite bevorteilt wird (Abbildung 15).^[49]

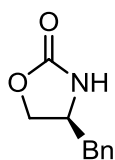


ÜZ I

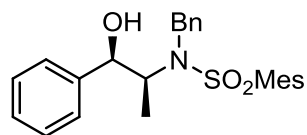
Abbildung 15: Übergangszustand für die VMAR mit dem von L-Valin abgeleiteten OXB **45**.

1.4.3 Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktionen mit chiralen Auxiliaren

Im Bereich der enantioselektiven Aldolreaktion werden verschiedene Auxiliare, wie z. B. das EVANS-Auxiliar (**48**)^[50], welches ausgehend von Aminosäuren wie z. B. Phenylalanin hergestellt wird oder das MASAMUNE-Auxiliar (**49**), welches aus Norephedrin hergestellt wird, verwendet.^[51] Die Auxiliare werden dabei an das jeweilige Nukleophil der Aldolreaktion gebunden und können nach der Reaktion über verschiedene Wege wieder abgespalten und zum Teil auch reisoliert werden (Abbildung 16).



EVANS-Auxiliar (**48**)



MASAMUNE-Auxiliar (**49**)

Abbildung 16: EVANS und MASAMUNE Auxiliar für Aldolreaktionen.

Je nachdem, ob das (*E*)- oder (*Z*)-Enolat in eine Aldolreaktion reagiert, wird das *anti*- oder *syn*-Produkt gebildet.^[52] Die Enantioselektivität der Reaktion bestimmt jedoch das Stereozentrum des Auxiliars. Beim Beispiel der EVANS-Aldolreaktion wird ein sechsgliedriger Übergangszustand gebildet. Das Auxiliar, welches eine axiale Position einnimmt, dreht sich, bei der Verwendung von Bu₂BOTf als LEWIS-Säure so, dass der

Carbonylsauerstoff des Auxiliars möglichst weit vom Bor entfernt ist, um Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zu minimieren. Somit wird eine Seite des Enolats abgeschirmt und der Aldehyd nähert sich bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite (Abbildung 17).^[50]

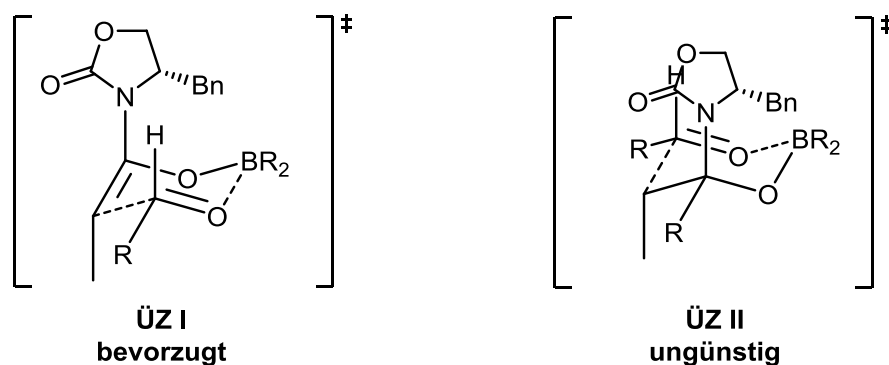
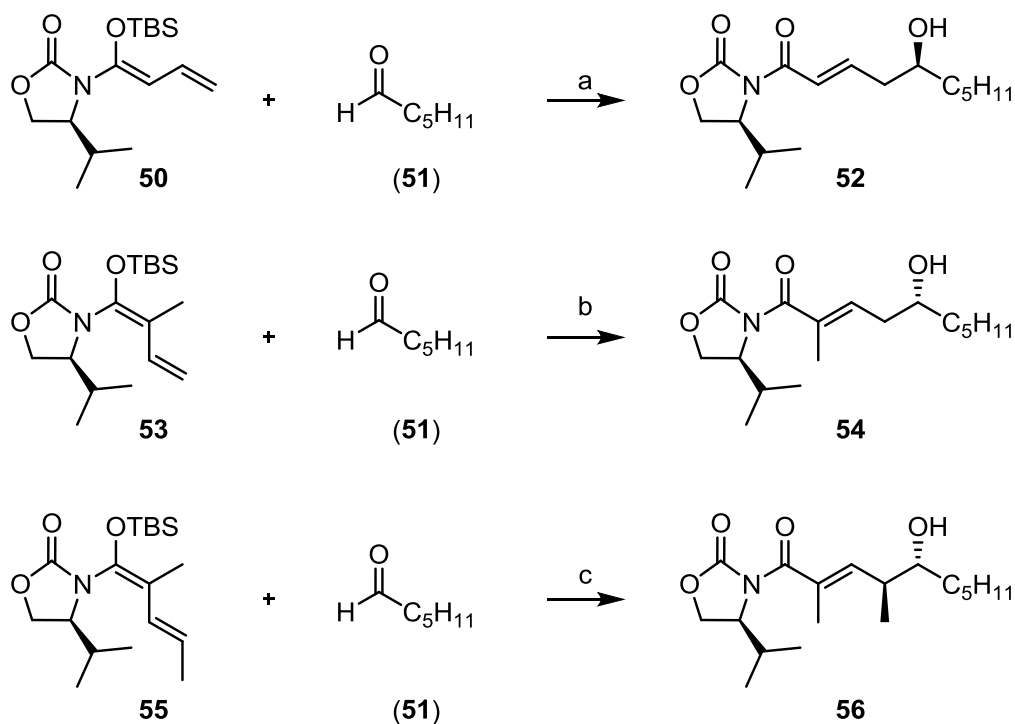


Abbildung 17: Übergangszustände der EVANS-Aldolreaktion mit Borenolaten.

2004 konnten KOBAYASHI *et al.* zeigen, dass das EVANS-Auxiliar auch für vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktionen eingesetzt werden kann und dabei in offenkettigen Übergangszuständen entfernte 1,6- wie auch 1,6,7-Stereoiduktion bringt.^[53] Dabei hat KOBAYASHI die drei Ketenacetal **50**, **53** und **55** auf das Verhalten in VMARs untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Methylgruppe in α -Position entscheidend für die Stereoselektivität der VMAR ist. Die Hydroxygruppe des Aldolproduktes **52** ist nach der Reaktion mit Ketenacetal **50** entgegen der Hydroxygruppen orientiert, welche bei den VMARs mit den Ketenacetalen **53** und **55** entstehen. Auch ist die Selektivität ohne die α -Methylgruppe geringer (Schema 8).^[53]



Scheme 8: 1,6- und 1,6,7-Stereoinduktion der VMAR nach KOBAYASHI mit Hexanal; a) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C , 38%, $dr = 3:1$; b) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C , 97%, $dr = 42:1$; c) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C , 87%, $dr > 50:1$.

Während seiner Studien zur VMAR hat KOBAYASHI durch NOE-Experimente herausgefunden, dass bei den Ketenacetalen **53** und **55** die α -Methylgruppe *anti* zum Auxiliar steht (ÜZ I), bei Ketenacetal **50** dagegen, die terminale Doppelbindung *anti* zum Auxiliar steht (ÜZ III). Generell orientiert sich das Auxiliar dabei senkrecht zu den konjugierten Doppelbindungen und schirmt somit die Oberseite ab, was den Angriff des Elektrophils von der Unterseite begünstigt. In ÜZ II ist der Rest R des Aldehyds möglichst weit von der α -Methylgruppe von Ketenacetal **53** entfernt. Da in Ketenacetal **50** keine α -Methylgruppe vorhanden ist, orientiert sich in ÜZ IV der Rest R des Aldehyds möglichst weit entfernt vom α -Proton. Diese entgegengesetzte Orientierung erklärt die unterschiedliche Stereoselektivität, obwohl dasselbe Auxiliar verwendet wird (Abbildung 18).^[53]

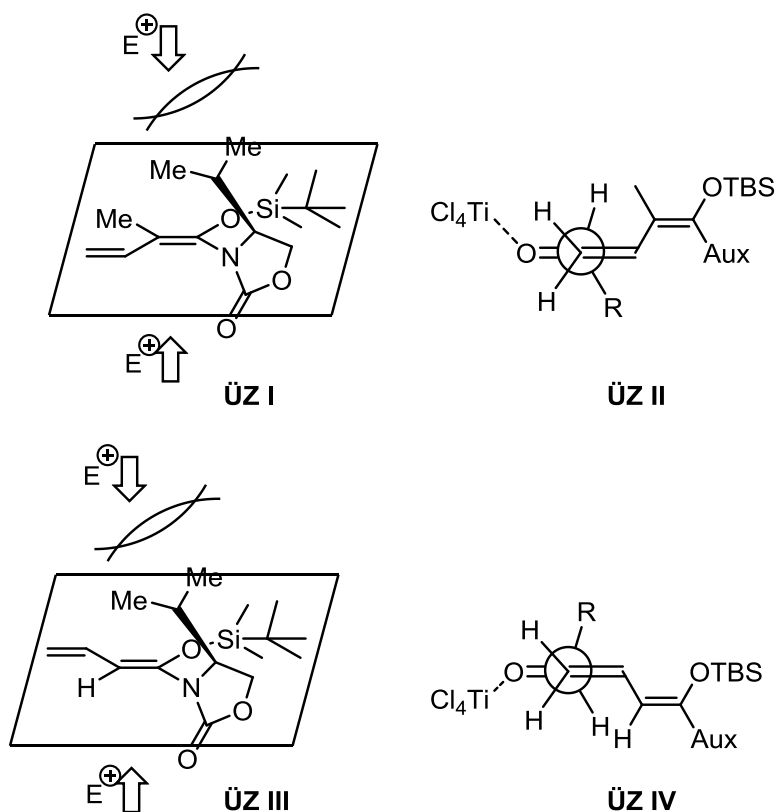


Abbildung 18: Übergangszustände für die Ketenacetale **50** und **53**.

Die entstehende Doppelbindung in Ketenacetal **55** ist (*E*)-konfiguriert. Wie bei **53** orientiert sich der Aldehyd auf Grund sterischer Wechselwirkungen so, dass sich der Rest R des Aldehyds möglichst weit von der α -Methylgruppe entfernt. Ausserdem entfernt sich auch die an den Aldehyd koordinierte LEWIS-Säure möglichst weit von der endständigen Methylgruppe wodurch **ÜZ I** dem **ÜZ II** bevorzugt ist (Abbildung 19).^[53]

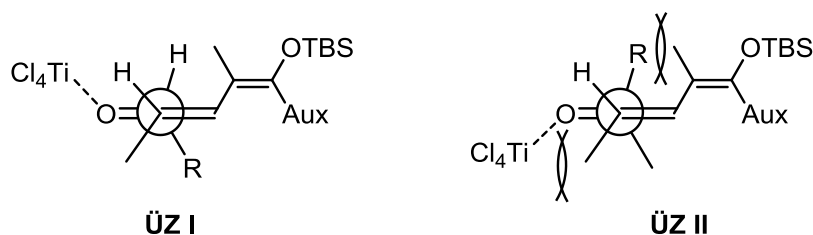
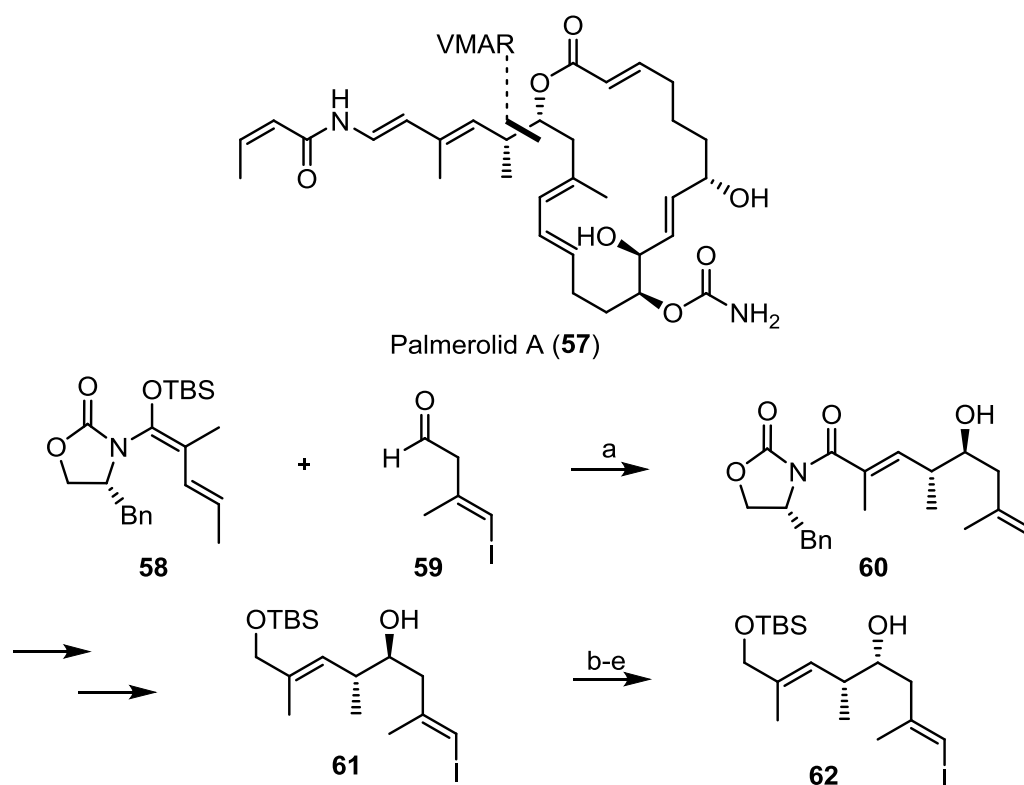


Abbildung 19: Übergangszustände für die VMAR nach KOBAYASHI mit Ketenacetal **55**.

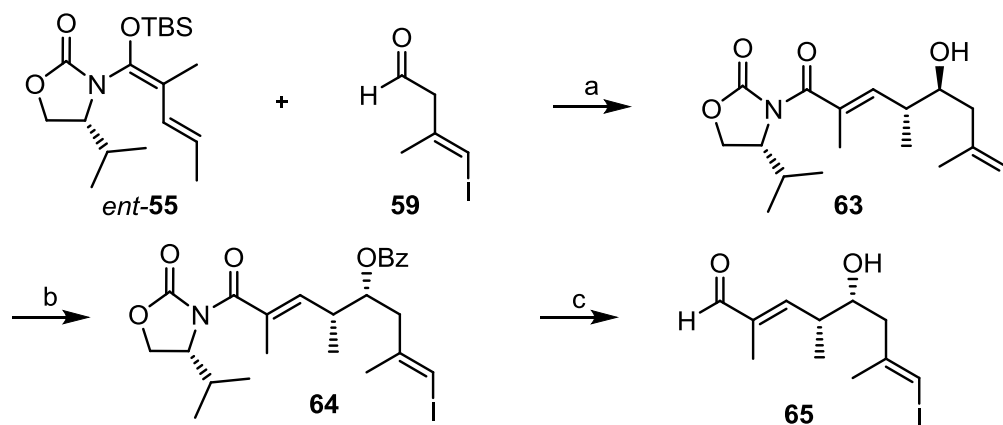
Aufgrund der sehr hohen Ausbeuten und der herausragenden Selektivität wurde die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion nach KOBAYASHI mit Ketenacetel **55** in sehr vielen Totalsynthesen verwendet. NICOLAOU^[54] und DE BRABANDER^[55] nutzten unabhängig voneinander KOBAYASHI-Methode in ihren Totalsynthesen von Palmerolid A (**57**). Jedoch gibt die VMAR nach KOBAYASHI ausschließlich das *anti*-konfigurierte Produkt. Da die Methyl- und die Hydroxygruppe im Naturstoff jedoch *syn*-konfiguriert sind, mussten sie die Konfiguration der Hydroxygruppe durch weitere Transformationen invertieren.

NICOLAOU *et al.* brauchten für die Invertierung der Hydroxygruppe weitere vier Stufen. Zuerst wurde der sekundäre Alkohol oxidiert und dann mit einer Selektivität von *syn:anti* = 3:1 reduziert. Nach Spaltung des primären TBS-Ethers konnten die Isomere getrennt werden. Anschließend musste die primäre Hydroxygruppe erneut geschützt werden. Durch diese Sequenz verloren sie rund die Hälfte (ca. 51%) ihrer durch die VMAR erhaltenen Substanz (Schema 9).^[54]



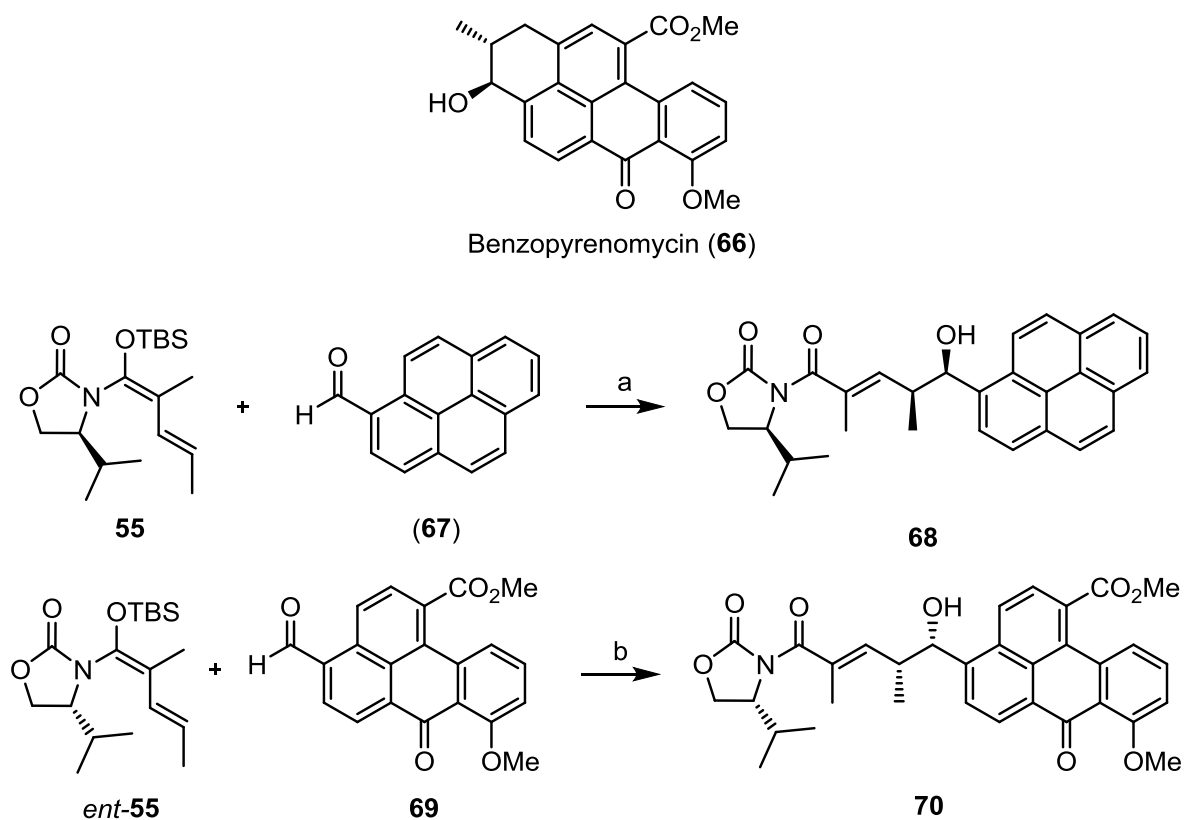
Schema 9: VMAR und Invertierung der Hydroxygruppe in der Totalsynthese von Palmerolid A (**57**) durch NICOLAOU *et al.*; a) $TiCl_4$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, 83%; b) DMP , $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , RT , 90%; c) $LiAlH(OtBu)_3$, LiI , Et_2O , $-78\text{ }^\circ C$, 92%, *syn:anti* = 3:1; d) $TBAF$, THF , RT , 85%; e) $TBSCl$, Et_3N , 4- $DMAP$, CH_2Cl_2 , RT , 92%.

DE BRABANDER *et al.* haben die Hydroxygruppe durch eine MITSUNOBU-Reaktion mit Benzoessäure invertiert. Die Benzoatschutzgruppe wurde im Folgeschritt zusammen mit dem Auxiliar reduktiv entfernt. Da die MITSUNOBU-Reaktion mit nur 66% Ausbeute verlief verloren sie durch die Inversion 34% ihrer ursprünglichen Substanz (Schema 10).^[55]



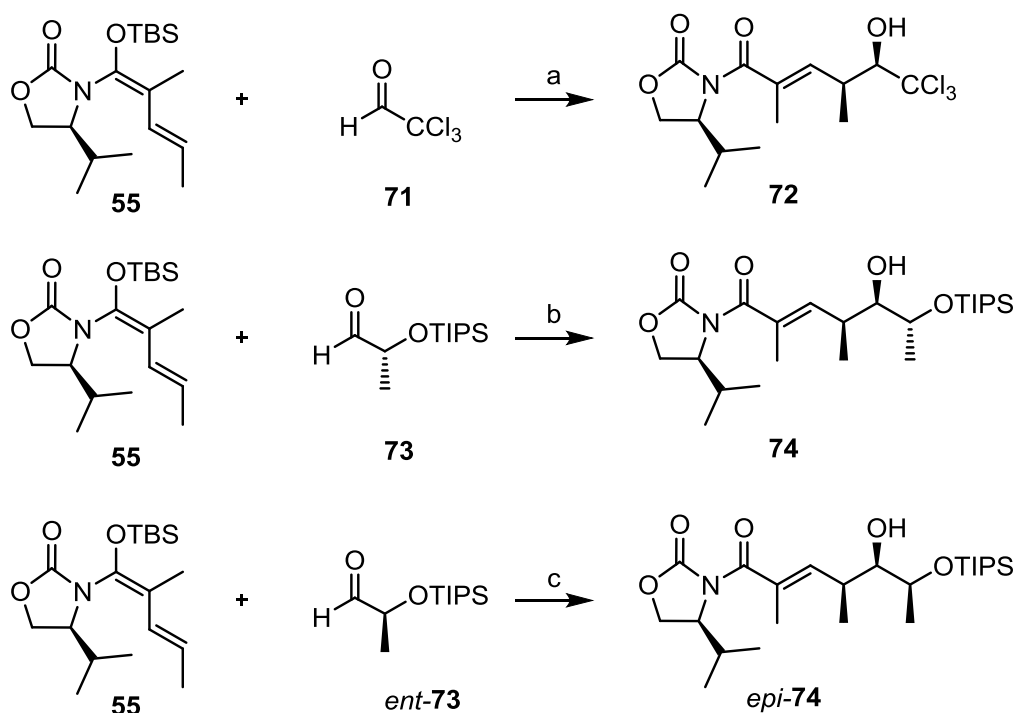
Schema 10: VMAR und Invertierung der Hydroxygruppe in der Totalsynthese von Palmerolid A (57) durch DE BRABANDER *et al.*; a) $TiCl_4$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, 80%; b) Benzoessäure, DEAD, PPh_3 , Toluol, $0\text{ }^\circ C$, 66%; c) DiBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, 93%.

HOSOKAWA *et al.* fanden bei Ihren Studien zur VMAR nach KOBAYASHI, dass die Reaktion mit 1-Formylpyren (**67**) überraschenderweise das *syn*-Produkt **68** mit einer Ausbeute von 56% ergibt. Dies nutzte HOSOKAWA für eine Totalsynthese von Benzopyrenomycin (**66**), wobei er für die VMAR zwischen *ent*-**55** und Aldehyd **69** herausfand, dass die Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ eine bessere Ausbeute als Titan-tetrachlorid gibt. Eine Erklärung für die Selektivität hatte HOSOKAWA nicht (Schema 11).^[56]



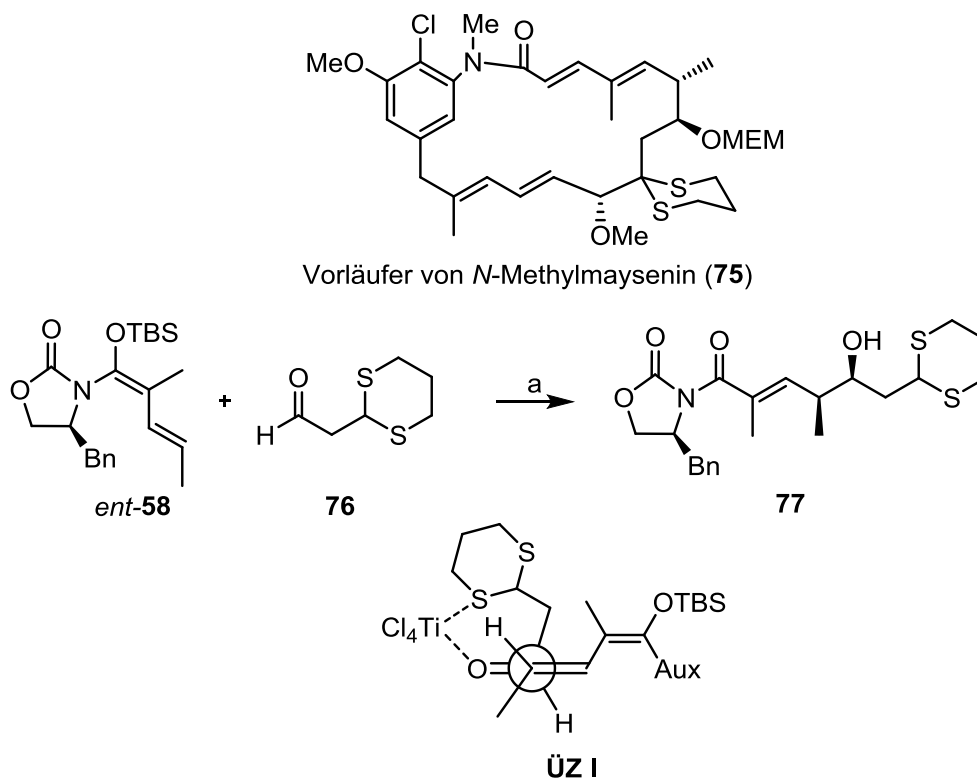
Schema 11: Erste *syn*-selektive VMAR in der Totalsynthese von Benzopyrenomycin (**66**); a) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -40 bis 0 °C, 56%; b) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -60 °C, 86%.

KOBAYASHI *et al.* haben in weiteren Studien zu der von ihnen entwickelten VMAR einen Weg gefunden, *syn*-konfigurierte Aldolprodukte zu erhalten. Dazu haben sie Aldehyde benutzt, welche α -Heteroatome tragen und somit an die LEWIS-Säure koordinieren können. Interessanterweise hat ein Stereozentrum in α -Position des Aldehyds keinen Einfluss auf die Selektivität der VMAR, da (*R*)- oder (*S*)-((Triisopropylsilyl)oxy)propanal die gleiche Selektivität und ähnliche Ausbeuten liefern (Schema 12).^[57]



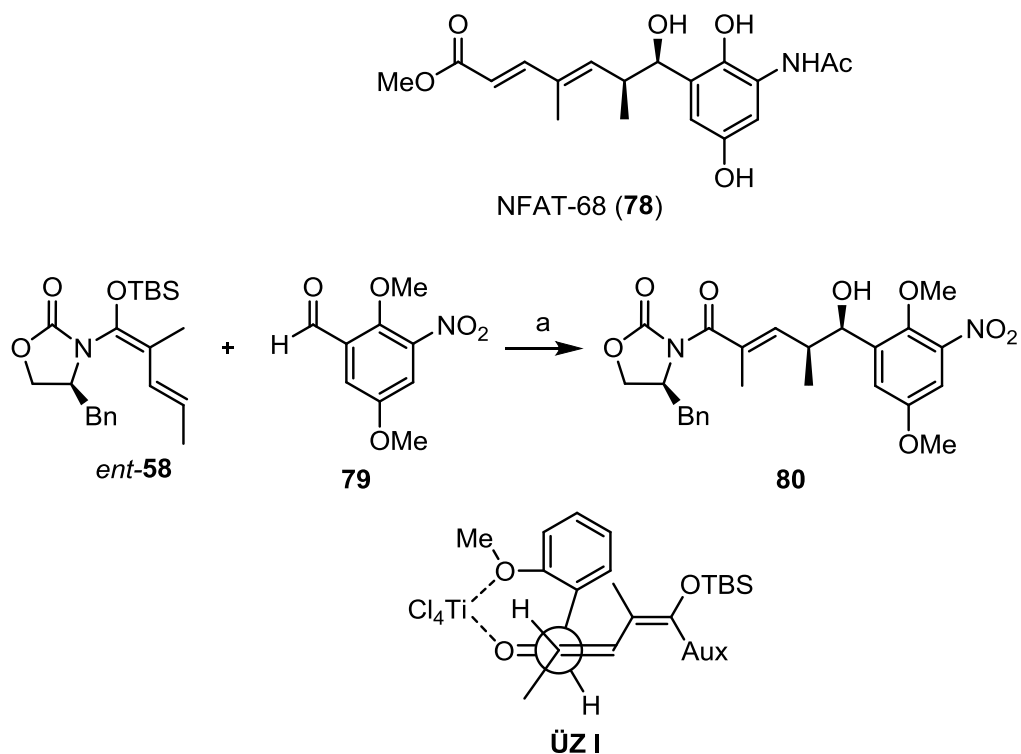
Schema 12: KOBAYASHIS *syn*-selektive VMAR mit α -Heteroatomaldehyden; a) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78 bis -40 °C, 65%, *dr* >20:1; b) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78 bis -40 °C, 88%, *dr* >20:1; c) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78 bis -40 °C, 92%, *dr* >20:1.

CHEN *et al.* haben das Phänomen der *syn*-selektiven VMAR mit chelatisierenden Aldehyden auf Aldehyde übertragen, welche β -Heteroatome tragen und diese dann für die formale Totalsynthese von *N*-Methylmaysenin genutzt. Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion von Aldehyd **75** mit Ketenacetal *ent-58* wurde bei Raumtemperatur durchgeführt und ergab das gewünschte *syn*-Aldolprodukt in einer guten Ausbeute von 79% und einer moderaten Stereoselektivität von 3.5:1. Zur Erklärung der *syn*-Selektivität schlägt CHEN den Übergangszustand **ÜZ I** vor, in welchem die LEWIS-Säure an den Carbonylsauerstoff und das β -Heteroatom koordiniert. Um sterische Wechselwirkungen zu vermeiden, entfernt sich der Rest des Aldehyds, an welchen die LEWIS-Säure koordiniert ist, von der terminalen Methylgruppe (Schema 13).^[58]



Schema 13: *Syn*-selektive VMAR in der formalen Totalsynthese von *N*-Methylmaysenin; a) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , RT, 79%, $dr = 3.5:1$.

In der Totalsynthese von NFAT-68 (78) haben CHEN *et al.* ihre Methode auf Benzaldehyde mit Heteroatomen in *ortho*-Position übertragen und dabei Selektivitäten bis 10:1 für das *syn*-Produkt erhalten. Der hierfür durchlaufende Übergangszustand **ÜZ I** ist identisch mit dem vorherigen Übergangszustand. (Schema 14).^[59]



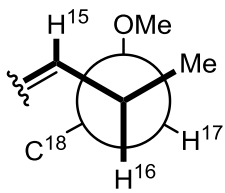
Schema 14: *Syn*-selektive VMAR in der Totalsynthese von NFAT-68 (**78**); a) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 85%, $dr >10:1$.

Bis auf die von HOSOKAWA *et al.* angewandte *syn*-selektive VMAR, welche nur mit 1-Formylpyrenen funktioniert, gibt es kein Protokoll, welches es ermöglicht *syn*-konfigurierte Produkte mit nicht chelatisierenden Aldehyden zu erhalten. Ein solches Protokoll würde das Spektrum der VMAR nach KOBAYASHI sinnvoll erweitern.

1.5 Strukturaufklärung mit der MURATA-Methode

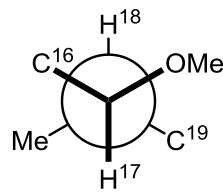
Zur Konfigurationsanalyse von polyketidischen Naturstoffen sind, falls keine Kristallstrukturanalyse möglich ist, verschiedene auf NMR-Messungen basierende Methoden das Mittel der Wahl. Dabei kann die Messung von $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten in Verbindung mit NOE- oder NOESY-Experimenten ausreichen, um eine Aussage über die relative Konfiguration eines Naturstoffes zu geben.^[60] Die Kombination dieser NMR-Experimente wurde z. B. von JANSEN und HÖFLE zur Analyse der relativen Konfiguration von Crocacin A (**81**) genutzt.^[61] Die Messungen der $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten ergaben große Konstanten zwischen H15 und H16, H17 und H18 sowie zwischen H19 und H20, welche auf eine antiperiplanare Beziehung dieser Protonen hinweist. Kleine homonukleare Kopplungskonstanten zwischen H16 und H17 und H18 und H19 hingegen, weisen auf eine *gauche*-Konformation dieser Protonen hin. Da aber durch die kleinen Kopplungskonstanten nicht zwischen *gauche* und *gauche*⁺ unterschieden werden kann, wurde die Bestimmung der relativen Konfiguration unter Zuhilfenahme von NOE-Kontakten durchgeführt. (Abbildung 20).

a)

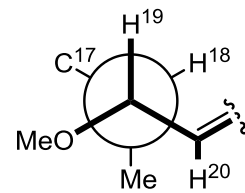


$${}^3J_{H15,H16} = 8.1 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{H16,H17} = 2.2 \text{ Hz}$$



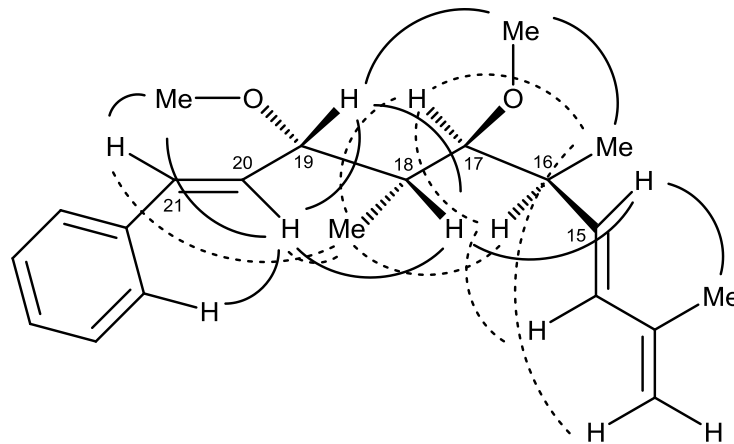
$${}^3J_{H17,H18} = 9.5 \text{ Hz}$$



$${}^3J_{H19,H20} = 7.1 \text{ Hz}$$

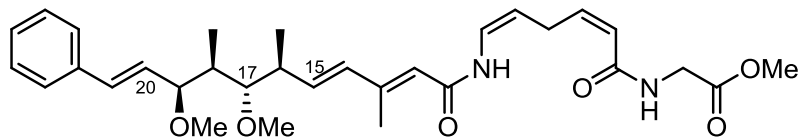
$${}^3J_{H18,H19} = 2.5 \text{ Hz}$$

b)



----- = NOE-Kontakt im Hintergrund
 _____ = NOE-Kontakt im Vordergrund

c)



Crocain A (**81**)

Abbildung 20: Bestimmung der relativen Konfiguration von Crocain A (**81**) durch NMR-Experimente; a) ${}^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten; b) NOE-Kontakte; c) absolute Konfiguration (durch Totalsynthese bestimmt).

Eine weitere Methode zur Strukturaufklärung von vicinal angeordneten Hydroxy- und Methylgruppen in polyketidischen Naturstoffen ist die Methode nach MURATA, welche zusätzlich zur Betrachtung der ${}^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten auch die Betrachtung der ${}^2J_{C,H}$ -Kopplungskonstanten mit einbezieht.^[62] Da vicinale homo- und heteronukleare Kopplungskonstanten in direkter Abhängigkeit zur KARPLUS-Kurve stehen, können auch die geminalen C-H-Kopplungskonstanten Informationen zur Konformation liefern.^[60]

Wenn eine Sauerstofffunktionalität *gauche* zu seinem geminalen Proton konfiguriert ist, wird der Wert der ${}^2J_{C,H}$ -Kopplung groß. Ist der Wert dagegen klein, sind sie *anti*-konfiguriert. Dies

erlaubt eine Unterscheidung zwischen der *gauche*- und *gauche*⁺-Proton-Proton Konformation, was alleine durch die Messungen von ³J_{H,H}-Messungen nicht möglich ist (Abbildung 21, a).

Mit den gemessenen Daten ist es somit möglich, die relative Konfiguration von vicinalen Stereozentren zu bestimmen. Für das 1,2-*syn*- **82a** oder 1,2-*anti*-Stereoisomer **82b** gibt es sechs mögliche Konformere (**A1-3** und **B1-3**). Die vier *gauche*-Konformere **A1-2** und **B1-2** können durch die Analyse der homo- und heteronuklearen vicinalen- und geminalen-Kopplungskonstanten identifiziert werden. Im Falle der H/H-*anti*- und C/C-*gauche*-Konformationen **A3** und **B3** müssen NOE-Messungen zur Unterscheidung herangezogen werden (Abbildung 21 b und c). Dabei würden gemessene NOE-Kontakte zwischen C4 und C1 sowie zwischen OR und Cx auf eine 1,2-*syn*-Konfiguration (**82a**) hinweisen. NOE-Kontakte zwischen OR und C1 sowie zwischen C4 und Cx würden auf eine 1,2-*anti*-Konfiguration (**82b**) hinweisen.

Die Messung von ²J_{C,H}- und ³J_{C,H}-Kopplungskonstanten erfolgt durch die Messung von HSQC-HECADE-Experimenten.^[63] Das dabei gemessene 2D-Spektrum ähnelt einem HMBC-Spektrum, wobei ein ¹H NMR-Spektrum auf der einen Achse und ein ¹³C NMR-Spektrum auf der anderen Achse liegt. Dabei sind alle Korrelationen in zwei Resonanzen gespalten. Die horizontale Entfernung der beiden Resonanzen ergibt die jeweilige ^{2,3}J_{C,H}-Kopplungskonstante. Für eine genauere Beschreibung zur Auswertung dieser Messmethode siehe WILLIAMSON *et al.*^[64]

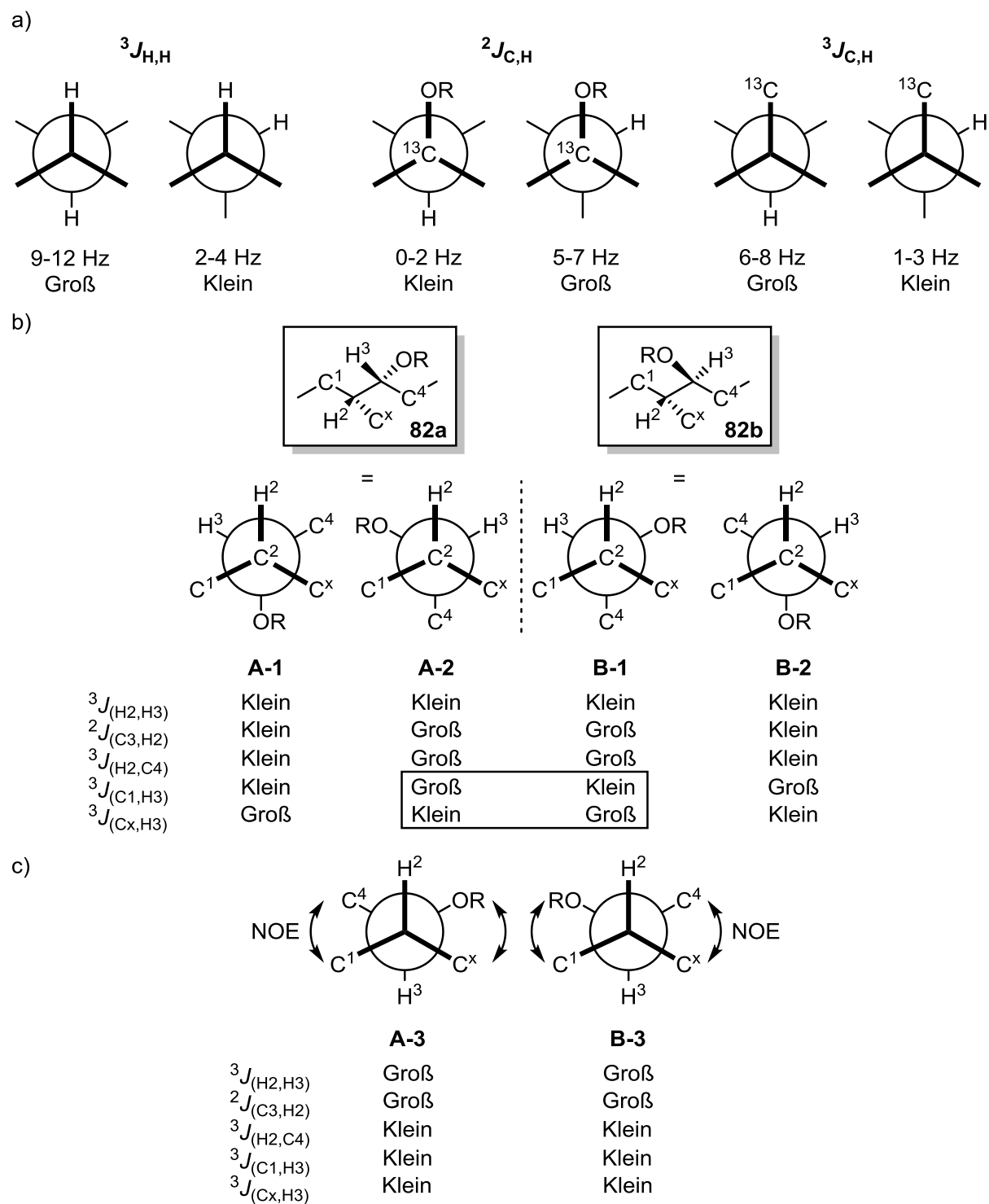


Abbildung 21: MURATA-Methode der *J*-basierten Konfigurationanalyse.

Ein Beispiel für eine Strukturanalyse nach Murata haben die Gruppen von MENCHE und CARLOMAGNO in der Strukturaufklärung und Totalsynthese von Archazolid gezeigt.^[65]

2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die vorliegende Dissertation ist in drei Teile aufgeteilt, welche verschiedene Aspekte der Naturstoffsynthese behandeln. Der erste Teil besteht aus der Weiterentwicklung der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion nach KOBAYASHI, welche ein gutes Werkzeug zum raschen stereoselektiven Aufbau von vor allem polyketidischen Naturstoffen darstellt.

Im zweiten Teil werden die Aspekte der Strukturaufklärung und die darauf basierende Totalsynthese von Kulkenon behandelt.

Der dritte Teil beinhaltet durchgeführte Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C.

2.1 Studien zur *syn*-selektiven vinylogenen KOBAYASHI-Aldolreaktion

Die von KOBAYASHI entwickelte vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion ergibt mit nicht chelatisierbaren Aldehyden so gut wie ausschließlich, jedoch hoch selektiv, *anti*-konfigurierte Produkte. Auf Basis der von KOBAYASHI entwickelten Bedingungen soll eine Methode entwickelt werden, mit welcher es möglich ist, *syn*-konfigurierte Aldolprodukte mit nicht chelatisierenden Aldehyden zu erhalten.

2.2 Die Strukturaufklärung und die Totalsynthese von Kulkenon

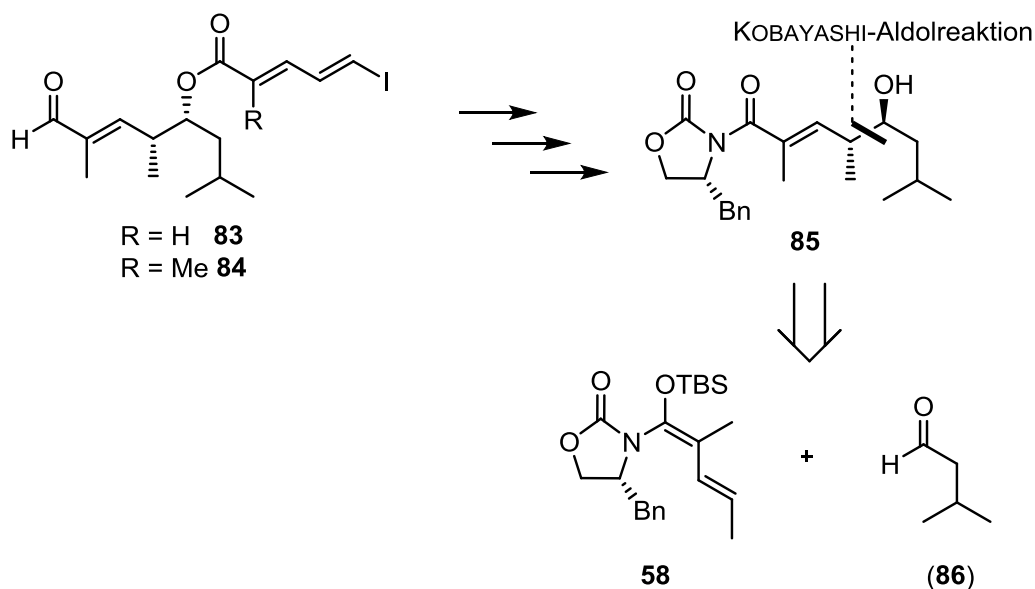
Im Hauptteil dieser Dissertation soll die erste Totalsynthese von Kulkenon, einem 2001 von der GBF Braunschweig, aus einem Stamm des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* isolierten Naturstoffes, realisiert werden. Dabei soll die im ersten Teil entwickelte *syn*-selektive VMAR zum Einsatz kommen. Da für Kulkenon keine Konfigurationsanalyse durchgeführt wurde, soll eine an die 2012 von HÖFLE *et al.* publizierte relative Konfiguration von Sulfangolid C angelehnte Struktur synthetisiert werden.

2.3 Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C

Im dritten Teil dieser Dissertation soll die erste Totalsynthese von Sulfangolid C, einem Sulfatester tragendem Polyketid, welches 1996 aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert wurde, durchgeführt werden.

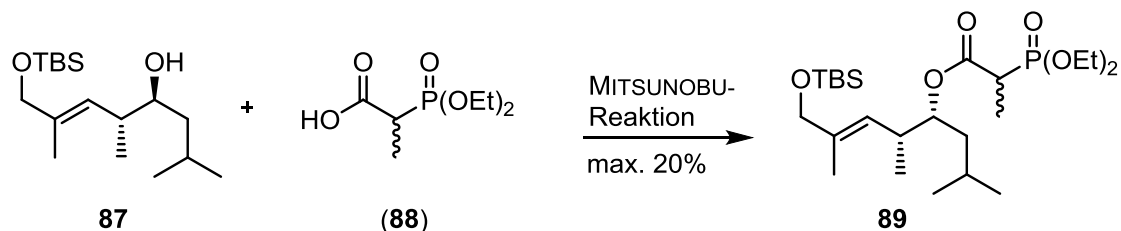
3 Studien zur *syn*-selektiven vinylogenen KOBAYASHI-Aldolreaktion

Ein Schlüsselschritt in den Synthesen der jeweiligen Ostfragmente von Kulkenon bzw. Sulfangolid C soll eine VMAR nach KOBAYASHI, zwischen *Isovaleraldehyd* (**86**) und dem *N,O*-Ketenacetal **85** sein (Schema 15).



Schema 15: KOBAYASHI-Aldolreaktion in der Synthese der jeweiligen Ostfragmente **83** und **84**.

Die *anti*-selektive VMAR, welche eine Erweiterung der EVANS-Aldolreaktion darstellt, wurde von KOBAYASHI *et al.* 2004 publiziert.^[53] Da diese Variante der VMAR jedoch ohne chelatisierenden Aldehyd stets *anti*-selektiv verläuft, sollte die neu aufgebaute Hydroxygruppe in einem Folgeschritt, zum Beispiel durch eine MITSUNOBU-Reaktion^[66], invertiert werden. Die Invertierung mit der Säure (**88**) verlief jedoch mit einer Ausbeute von maximal 20% nicht zufriedenstellend (Schema 16; für genauere Informationen zur Synthese siehe Kapitel 4.1.7).



Schema 16: MITSUNOBU-Reaktion zur Invertierung der Hydroxygruppe.

Nach genauer Betrachtung des von KOBAYASHI postulierten Übergangszustandes (siehe Kapitel 1.4.3 für die Übergangszustände) stellte sich die Frage, ob die Konfiguration der

3 Studien zur *syn*-selektiven KOBAYASHI-Aldolreaktion

terminalen Doppelbindung des Ketenacetals einen Einfluss auf die Stereochemie des Produktes haben würde. Vergleicht man hierzu die Übergangszustände **ÜZ I** und **ÜZ II** könnte aus einer (3*Z*)-Doppelbindung eine *syn*-Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren resultieren. Die LEWIS-Säure wird sich auf Grund sterischer Abstoßung möglichst weit von den beiden Methylgruppen entfernen. Diese Annahme basiert auf aktuellen Berechnungen der Übergangszustände von Aldolreaktion durch WIEST *et al.* (Abbildung 22).^[67]

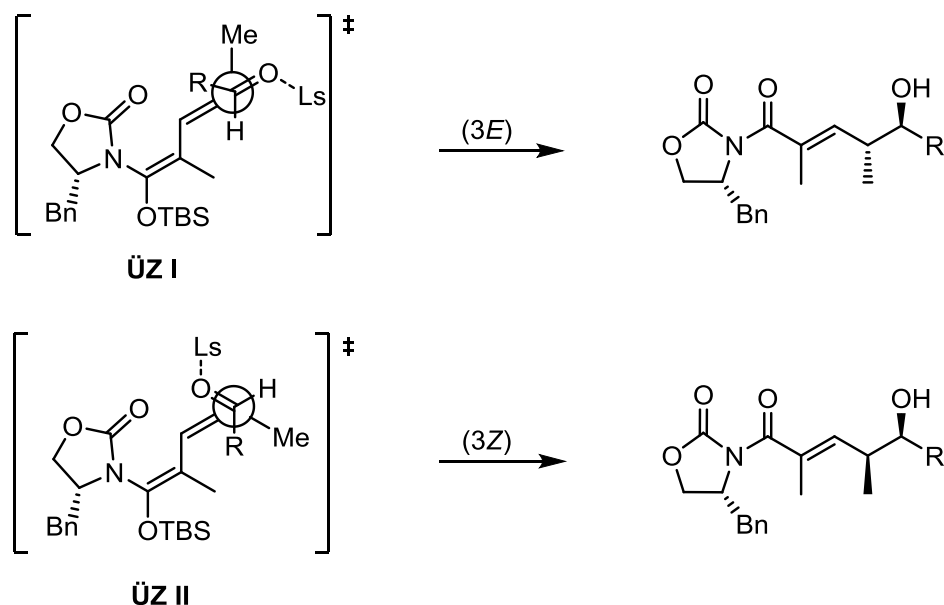
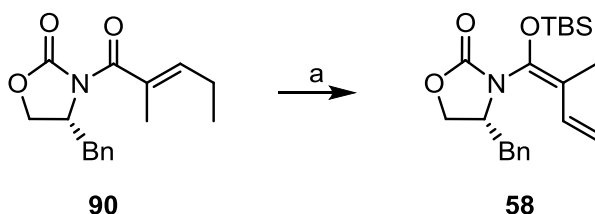


Abbildung 22: Übergangszustände **ÜZ I** und **ÜZ II** für die *anti*- und *syn*-selektive VMAR nach KOBAYASHI.

Das (3*E*)-Ketenacetal **58** wird durch Deprotonierung von Imid **90** mit NaHMDS bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Abfangen des gebildeten Dienolats mit TBSCl erhalten. Auf diesem Wege wird das (3*Z*)-Ketenacetal nicht gebildet, da sich die beiden Methylgruppen auf Grund von *syn*-Pentan Wechselwirkungen möglichst weit voneinander entfernt anordnen, was zur Ausbildung der (*E*)-Doppelbindung führt (Schema 17).^[53]



Schema 17: Synthese von (3*E*)-Ketenacetal **58**; a) NaHMDS, TBSCl, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 94%.

Die Synthese eines möglichen (3*Z*)-Ketenacetals **91** müsste somit über einen alternativen Weg bewerkstelligt werden. Ein möglicher Weg wäre die (3*Z*)-Doppelbindung zuerst aufzubauen und die Deprotonierung anschließend in der α -Position durchzuführen. Hierbei stellt sich

jedoch die Frage, ob trotz der *syn*-Pentan Abstoßung ein konjugiertes Doppelbindungssystem entstünde, welches seine Reaktivität in der γ -Position zeigt. Ein möglicher Vorläufer zum (3*Z*)-Ketenacetal **91** wäre Imid **92** (Abbildung 23).

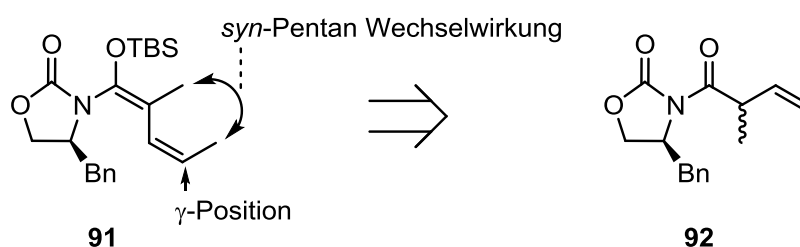
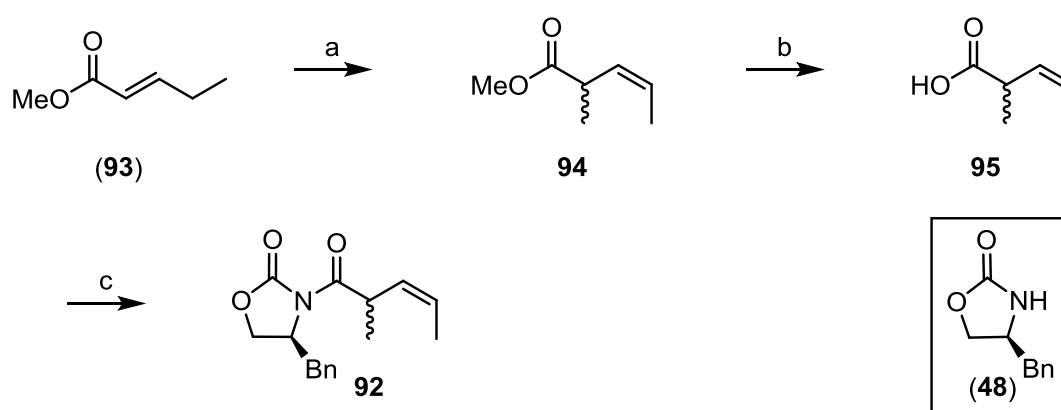


Abbildung 23: Potenzieller Vorläufer zum (3*Z*)-Ketenacetal **91**.

Nach genauer Literaturrecherche fiel eine Publikation von KENDE *et al.* aus dem Jahr 1982 auf, in welcher α,β -ungesättigte Ester mit LDA in Gegenwart von HMPA oder DMPU deprotoniert werden und die gebildeten Enolate durch verschiedene Alkylierungsmittel abgefangen werden.^[68] Dabei wird die Doppelbindung aus der Konjugation zum Ester verschoben und je nach der Größe der eingeführten Alkylgruppe entsteht eine nicht konjugierte (*E*)- bzw. (*Z*)-Doppelbindung.

Wird *trans*-2-Methylpentenoat (**93**) mit LDA in Gegenwart von DMPU deprotoniert und anschließend Methyljodid zugegeben, entsteht ausschließlich der (3*Z*)-Ester **94** in 78% Ausbeute. Nach Verseifung der Esterfunktion mit wässriger Lithiumhydroxydlösung in Diethylether wird die so erhaltene Carbonsäure **95** unter STEGLICH-Bedingungen mit dem Auxiliar (**48**) zu Imid **92** umgesetzt (Schema 18).^[69]

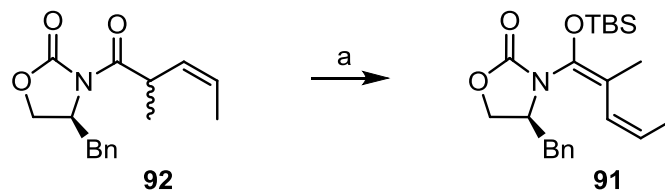


Schema 18: Synthese des Vorläufers von (3*Z*)-Ketenacetal **91**; a) LDA, DMPU, MeI, THF, -78 °C, 78%; b) LiOH_(aq.), THF, MeOH, H₂O, RT, 97%; c) **48**, DCC, 4-DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT, 77%.

Mit dem Vorläufer **92** in der Hand sollte nun die Deprotonierung und das Abfangen des Dienolats nach den von KOBAYASHI entwickelten Bedingungen durchgeführt werden. Das (3*Z*)-Ketenacetal **91** wurde dabei in 91% Ausbeute erhalten. Die (*Z*)-Konfiguration der

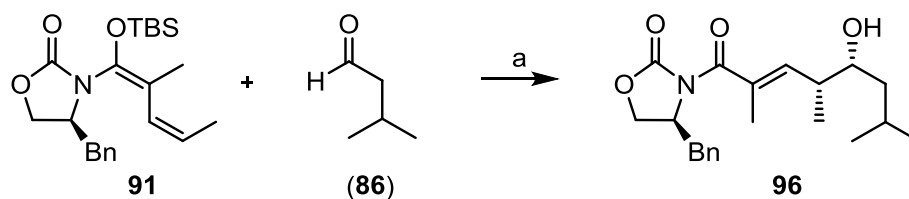
3 Studien zur *syn*-selektiven KOBAYASHI-Aldolreaktion

Doppelbindung in Verbindung **91** wird durch die Kopplungskonstante der beiden olefinischen Protonen mit $J = 11.7$ bzw. 11.6 Hz bestätigt (Schema 19).



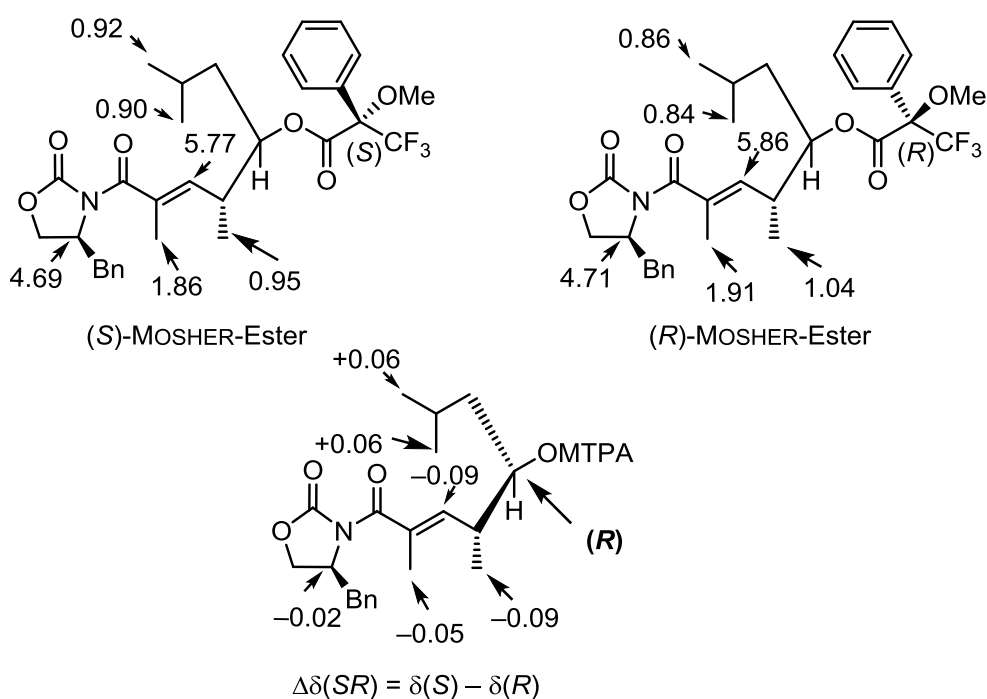
Schema 19: Synthese von (3*Z*)-Ketenacetal **91**; a) NaHMDS, TBSCl, THF, -78 °C, 91%.

Das (3*Z*)-Ketenacetal **91** wurde nun unter den von KOBAYASHI *et al.* beschriebenen Bedingungen (1 Äq. TiCl_4 ; 1 Äq. Ketenacetal und 2 Äq. Aldehyd bei -78 °C) mit Isovaleraldehyd (**86**) umgesetzt. Die Reaktion verlief in einer guten Ausbeute von 84% und ergab nur ein isolierbares Diastereomer **96** (Schema 20).



Schema 20: *Syn*-selektive VMAR; a) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78 °C, 84%.

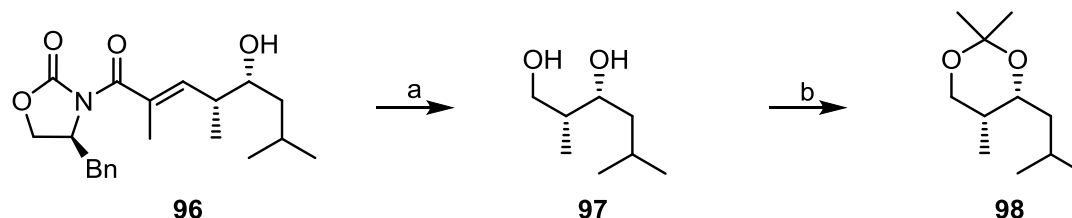
Die absolute Konfiguration der Hydroxygruppe von *syn*-Aldolprodukt **96** wurde durch die MOSHER-Ester-Methode bestimmt.^[70] Der Unterschied in den ^1H -Verschiebungen des (*S*)- und (*R*)-MOSHER-Esters von **96** weist auf eine (*R*)-Konfiguration des sekundären Alkohols hin (Abbildung 24).



3 Studien zur *syn*-selektiven KOBAYASHI-Aldolreaktion

Abbildung 24: MOSHER-Ester Analyse von *syn*-Aldolprodukt **96**.

Zur Bestimmung der *syn*-Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren wurde das Aldolprodukt **96** in einer Synthesesequenz aus reduktiver Ozonolyse und anschließender, säurekatalysierter Acetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan in das Acetal **98** überführt (Schema 21).



Schema 21: Synthese von Acetal **98**; a) O_3 , $CH_2Cl_2/MeOH$, $-78\text{ }^\circ C$, dann $NaBH_4$, $-78\text{ }^\circ C$ bis RT ; b) PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, CH_2Cl_2 , RT , 65% über zwei Stufen.

Mit Acetal **98** wurden anschließend NOE-Experimente durchgeführt und die Kopplungskonstanten der relevanten Protonen gemessen. Die dabei detektierten NOE-Kontakte, wie auch die Kopplungskonstanten weisen auf eine *syn*-Konfiguration zwischen Methyl- und Hydroxygruppe hin (Abbildung 25).

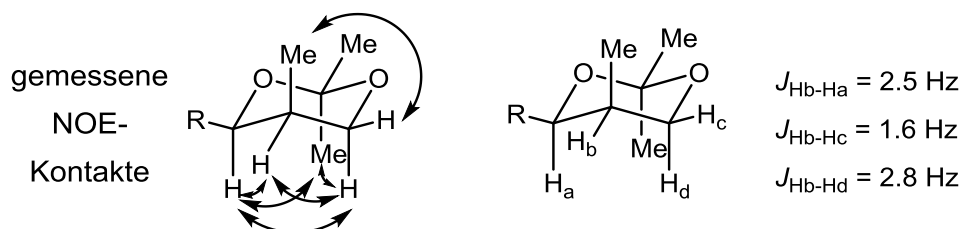
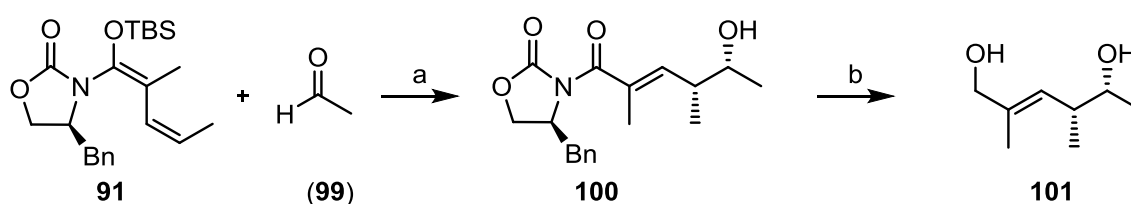


Abbildung 25: NOE-Kontakte und Kopplungskonstanten von Acetal **98**.

Als weiteren Beweis für die *syn*-Selektivität und die absolute Konfiguration der Stereozentren wurde das literaturbekannte Diol **101**^[71] ausgehend von (3*Z*)-Ketenacetal **91** und Acetaldehyd (**99**) dargestellt. Dazu wurde das Auxiliar des VMAR-Produktes (**100**) mit $LiBH_4$ reduktiv entfernt und anschließend die spektroskopischen Daten mit den Literaturwerten verglichen. Dabei stimmen die NMR-Daten, wie auch der Drehwert miteinander überein (Schema 22).

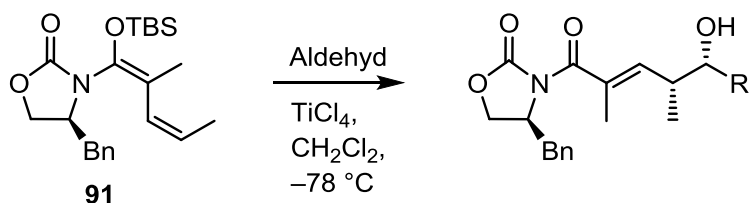


3 Studien zur *syn*-selektiven KOBAYASHI-Aldolreaktion

Schema 22: Synthese von Diol **101**; a) $TiCl_4$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, 75%; b) $LiBH_4$, THF , $0\text{ }^\circ C$ bis RT , 90%.

Desweiteren wurde die Anwendbarkeit der neu entwickelten *syn*-selektiven VMAR auf weitere Aldehyde untersucht (Tabelle 1).

Tabelle 1: *Syn*-selektive KOBAYASHI-Aldolreaktion mit verschiedenen Aldehyden.

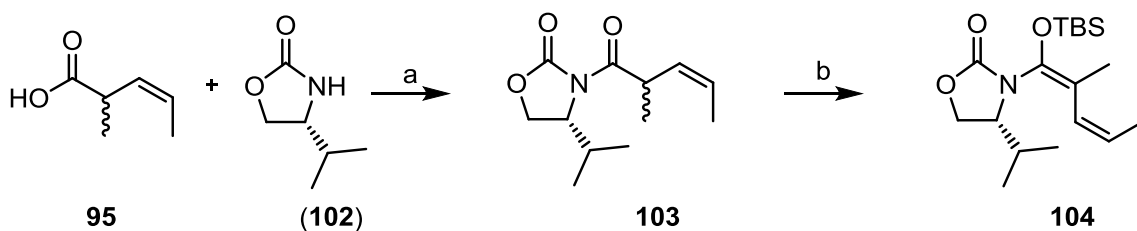


Eintrag	Aldehyd	Ausbeute [%] ^a	<i>dr</i> ^b
1	Acetaldehyd	75	>20:1
2	Isovaleraldehyd	84	>20:1
3	Cyclohexancarbaldehyd	73	>20:1
4	Hexanal	74	>20:1
5	Crotylaldehyd	71	>20:1
6 ^c	Benzaldehyd	62	>20:1
7	Isobutanal	Kein Umsatz	-

^a Ausbeute nach Chromatography. ^b Bestimmt über 1H -NMR. ^c $-78\text{ }^\circ C$ bis RT .

Mit aliphatischen, α,β -ungesättigten und aromatischen Aldehyden verläuft die Reaktion unter guten Ausbeuten und herausragender Selektivität. Einzig α -verzweigte Aldehyde, wie *Isobutanal* zeigen keine Reaktivität.

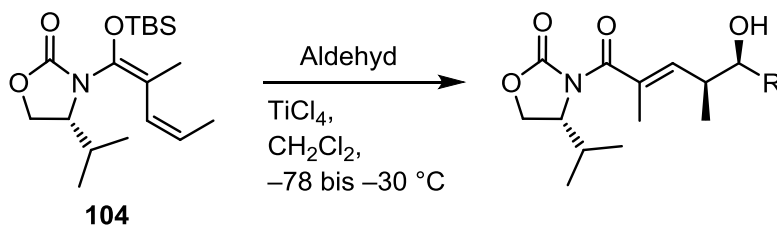
Betrachtet man Publikationen in denen die KOBAYASHI-Aldolreaktion angewandt wurde, fällt auf, dass bei α -verzweigten Aldehyden immer das von Valin abgeleitete EVANS-Auxiliar (**102**) benutzt wurde, nicht aber das von Phenylalanin, welches in den obigen Beispielen für die *syn*-selektive Variante genutzt wurde. Um zu testen, ob sich dies auch auf die *syn*-selektive Variante übertragen lässt, wurde das (3*Z*)-Ketenacetal **104** hergestellt und mit *Isovaleraldehyd* (**86**) und verschiedenen α -verzweigten Aldehyden zur Reaktion gebracht (Schema 23; Tabelle 2).



Schema 23: Synthese von (3*Z*)-Ketenacetal **104**; a) 4-*DMAP*, *DCC*, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ C$ bis RT , 69%; b) *NaHMDS*, *TBSCl*, THF , $-78\text{ }^\circ C$, 68%.

3 Studien zur *syn*-selektiven KOBAYASHI-Aldolreaktion

Tabelle 2: *Syn*-selektive KOBAYASHI-Aldolreaktion mit verschiedenen α -verzweigten Aldehyden.



Eintrag	Aldehyd	Ausbeute [%] ^a	<i>dr</i> ^b
1	Isovaleraldehyd	68	>20:1
2	Isobutanal	23	>20:1
3	(S)-3-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpropanal	Zersetzung	-
4	(R)-3-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpropanal	Zersetzung	-

^a Ausbeute nach Chromatography. ^b Bestimmt über ¹H-NMR.

Die Reaktion mit *Isovaleraldehyd* (**86**) verlief mit sehr guter Selektivität, jedoch einer etwas geringeren Ausbeute, als mit Ketenacetal **90**. Auch mit dem α -verzweigten *Isobutanal* (**37**) konnte auf diese Weise das *syn*-Produkt erhalten werden, jedoch nur in einer moderaten Ausbeute von 23%. Um zu testen, ob es bei α -chiralen Aldehyden einen matched- oder mismatched-Fall gibt, wurden die TBDPS-geschützten Aldehyde **105** und *ent*-**105** verwendet (Abbildung 26).



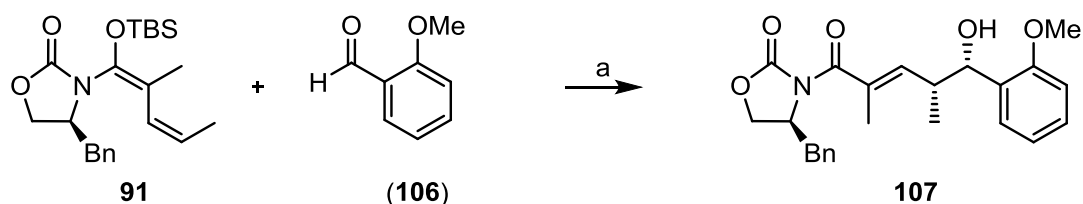
Abbildung 26: α -chirale Aldehyde als Testsystem für matched- und mismatched-Fälle.

Jedoch konnte weder der jeweilige Aldehyd isoliert, noch ein VMAR-Produkt isoliert werden. Wahrscheinlich zersetzten sich die beiden Aldehyde in der Anwesenheit des sehr LEWIS-sauren Titantetrachlorids.

In weiteren Untersuchungen könnten α -chirale Aldehyde verwendet werden, welche keine Schutzgruppe tragen, da diese wahrscheinlich stabiler gegenüber der LEWIS-Säure sind.

3 Studien zur *syn*-selektiven KOBAYASHI-Aldolreaktion

Wie in Kapitel 1.4.3 beschrieben, wurden von KOBAYASHI^[57] und CHEN^{[58],[59]} Varianten der *syn*-selektiven KOBAYASHI-Aldolreaktion publiziert, in welcher die *syn*-Selektivität durch Chelatisierung der Aldehyde und nicht durch Variation der terminalen Doppelbindung erreicht wurde. Es galt nun zu untersuchen, ob die Reaktion eines chelatisierenden Aldehyds mit dem (3*Z*)-Ketenacetal das *anti*-Aldolprodukt liefere. Um dies zu testen, wurde (3*Z*)-Ketenacetal **91** mit 2-Methoxybenzaldehyd (**106**) umgesetzt (Schema 24).



Schema 24: *Anti*-selektive KOBAYASHI-Aldolreaktion mit (3*Z*)-Ketenacetal **91**; a) $TiCl_4$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$ bis RT , 73%, $dr >20:1$.

Die Reaktion verlief mit einer guten Ausbeute von 72% und lieferte ausschließlich das Isomer **107**. Die absolute Konfiguration der Hydroxygruppe wurde durch die MOSHER-Estermethode bestimmt.^[70] Der Unterschied in den ¹H-Verschiebungen des (S)- und (R)-MOSHER-Esters von **107** weist auf eine (S)-Konfiguration des sekundären Alkohols hin (Abbildung 27).

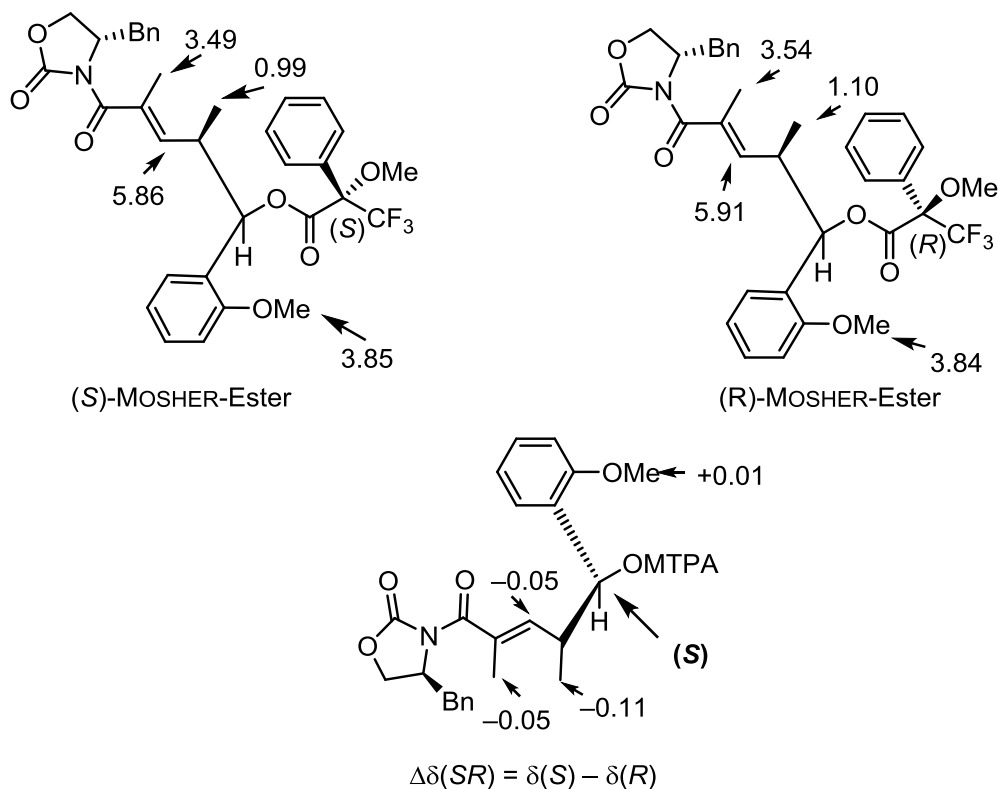


Abbildung 27: MOSHER-Ester Analyse von **107**.

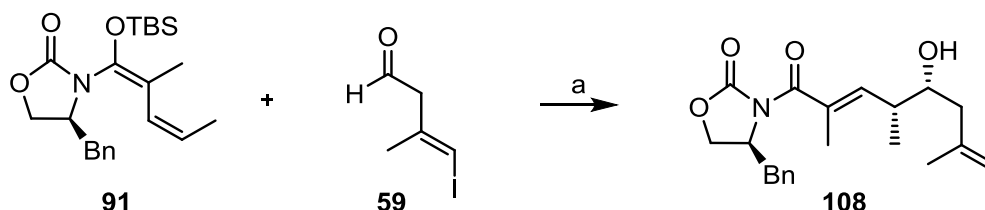
3 Studien zur *syn*-selektiven KOBAYASHI-Aldolreaktion

Scheinbar ergibt die Reaktion von **91** mit chelatisierbaren Aldehyden, wie (**106**) nicht das erwartete *anti*-Aldolprodukt, da die neu gebildete Hydroxygruppe, der Theorie nach, (*R*)-konfiguriert hätte sein müssen. Die Konfiguration der neuen Methylgruppe wurde nicht untersucht, sondern als (*R*)-konfiguriert angenommen. Um eine genaue Aussage über die Selektivität der VMAR mit Ketenacetal **91** und chelatisierbaren Aldehyden machen zu können, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Die hier entwickelte *syn*-selektive Variante der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion nach KOBAYASHI stellt eine wichtige Erweiterung im Bereich der Naturstoffsynthese dar, da es nun einen direkten Zugang zu *syn*-Aldolprodukten mit nicht chelatisierenden Aldehyden gibt.

Ein erstes Beispiel für den Nutzen dieser Methode wurde von DUDLEY *et al.* in der formalen Totalsynthese von Palmerolid A (**57**) gegeben^[72], in welcher die *syn*-selektive VMAR zur Synthese von Iodid **108** genutzt wurde. In den beiden bis dahin publizierten Totalsynthesen des Naturstoffs von NICOLAOU und DE BRABANDER wurde die *anti*-selektive KOBAYASHI-Aldolreaktion zum Aufbau von **62** bzw. **65** genutzt und die Hydroxygruppe musste anschließend, wie in Kapitel 1.4.3 beschrieben, invertiert werden.

DUDLEY nutzte den selben Aldehyd **59** wie NICOLAOU und DE BRABANDER, konnte sich jedoch die Schritte der Invertierung sparen, da nach der *syn*-selektiven VMAR die Stereozentren wie für Palmerolid A benötigt, konfiguriert waren (Schema 25).



Schema 25: *Syn*-selektive VMAR in der formalen Totalsynthese von DUDLEY *et al.* von Palmerolid A; *a*) $TiCl_4$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, 69%.

Die *syn*-selektive Variante der KOBAYASHI Aldolreaktion soll nun in den Totalsynthesen von Kulkenon und Sulfangolid C angewandt werden.

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

4.1 Totalsynthese von (11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-*iso*-Kulkenon

4.1.1 Retrosynthetische Analyse von (11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-*iso*-Kulkenon

Für Kulkenon (**15**) ist keine Konfigurationsanalyse durchgeführt worden. Aufgrund der großen Ähnlichkeit mit Sulfangolid C (**14**) wird für Kulkenon eine identische Konfiguration der Stereozentren angenommen. Aus dieser Annahme ergibt sich **109** als Zielstruktur für eine Totalsynthese (Abbildung 28).

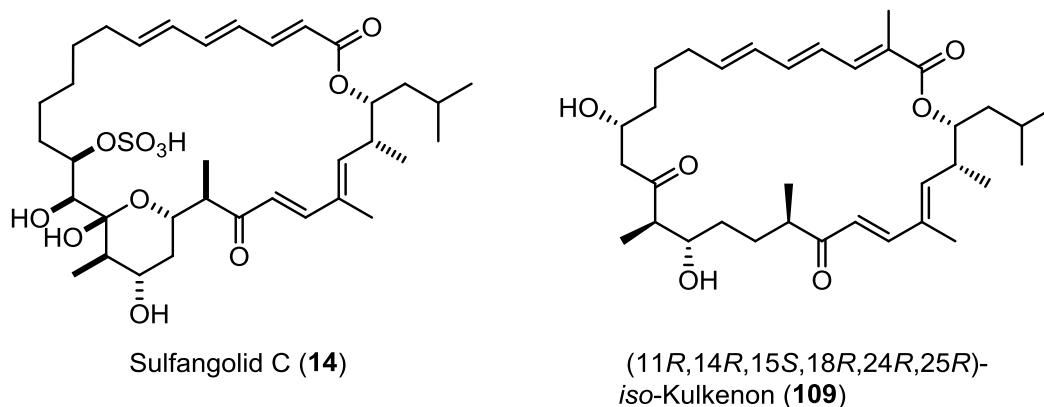
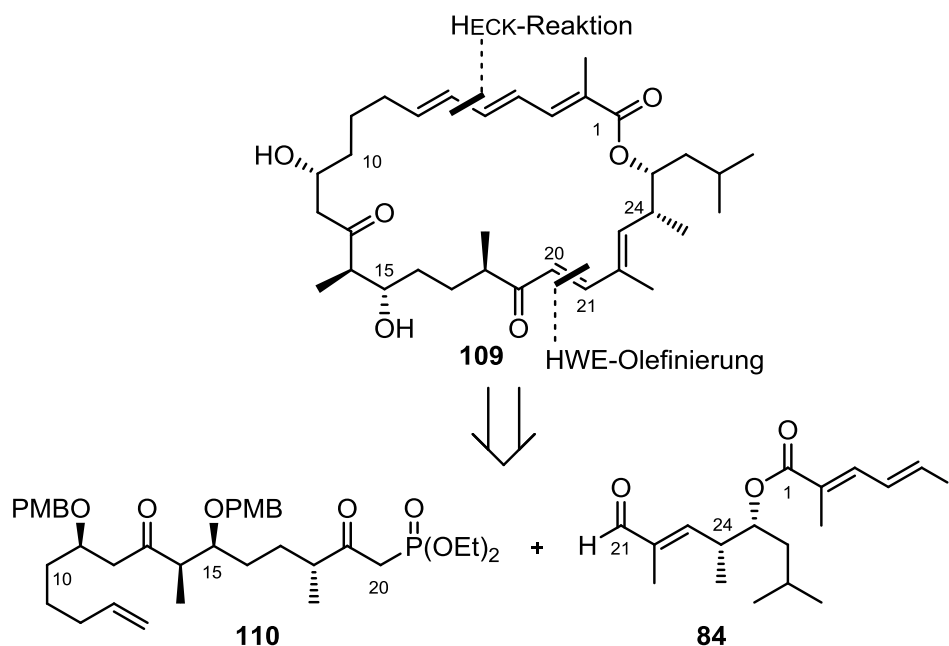


Abbildung 28: Zielstruktur **109** für eine Totalsynthese von Kulkenon, abgeleitet von Sulfangolid C (**14**).

Um einen möglichst guten synthetischen Zugang zu Kulkenon zu bekommen, soll eine konvergente Syntheseroute entwickelt werden, in der zwei unabhängige Fragmente möglichst effizient hergestellt werden können. Nach Kupplung der beiden Fragmente sollen möglichst wenige, weitere Transformationen durchgeführt werden müssen. Somit wird für die Synthese von Kulkenon ein retrosynthetischer Ansatz gewählt, der das Molekül in zwei ähnlich komplexe Fragmente, das Westfragment **110** und das Ostfragment **84**, teilt. Die beiden Verbindungen sollen an C20 und C21 durch eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung verknüpft und der Makrozyklus anschließend in einer intramolekularen, palladiumkatalysierten Kreuzkupplung nach HECK geschlossen werden, wodurch gleichzeitig das potenziell labile Triensystem aufgebaut wird. Die anschließende Entschützung der Hydroxygruppen soll den Zugang zu Kulkenon liefern (Schema 26).



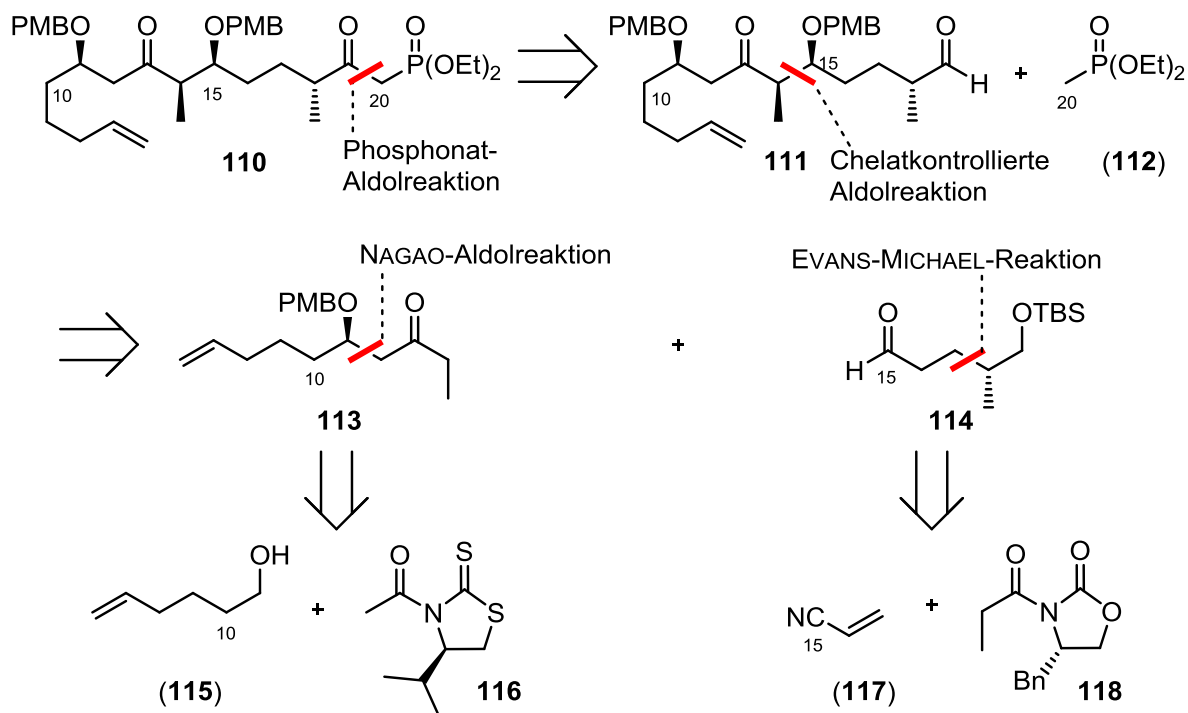
Schema 26: Retrosynthetische Analyse von Verbindung **109**.

4.1.2 Erste retrosynthetische Analyse von Westfragment **110**

Die für die HWE-Olefinierung benötigte funktionelle Gruppe am Westfragment, das β -Ketophosphonat, soll durch eine Phosphonat-Aldolreaktion mit dem Phosphonat (**112**) und anschließender Oxidation des entstehenden Alkohols aufgebaut werden. Der für die Aldolreaktion benötigte Aldehyd **111** wird retrosynthetisch in zwei weitere Verbindungen, das Keton **113** und den Aldehyd **114**, zerlegt. Diese beiden Verbindungen sollen durch eine asymmetrische, substratkontrollierte Aldolreaktion mit einer chelatisierenden LEWIS-Säure verknüpft werden. Dabei soll die *syn*-Konfiguration zwischen C14 und C15 untereinander und relativ zur Hydroxygruppe an C11 aufgebaut werden. Die (*R*)-konfigurierte Hydroxygruppe in Keton **113** soll durch eine auxiliargesteuerte Aldolreaktion nach NAGAO, ausgehend von kommerziell erhältlichem 5-Hexenol (**115**) und dem acylierten NAGAO-Auxiliar **116**, aufgebaut und anschließend als PMB-Ether geschützt werden. An dieser Stelle wird die PMB-Schutzgruppe gewählt, damit die Hydroxygruppe während der asymmetrischen Aldolreaktion für die Chelatisierung durch die LEWIS-Säure zur Verfügung steht. Der Aldehyd **114** soll nach einer literaturbekannten Syntheseroute^[73] ausgehend von Acrylnitril (**117**) und dem propionylierten EVANS-Auxiliar **118** in einer MICHAEL-Reaktion nach EVANS^[74] dargestellt werden. In dieser Sequenz dient die Nitril-Funktion als Schutzgruppe für den zur asymmetrischen Aldolreaktion benötigten Aldehyd. Durch Reduktion zum

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

korrespondierendem Imin und saurer, wässriger Aufarbeitung kann dieser freigesetzt werden. (Schema 27).

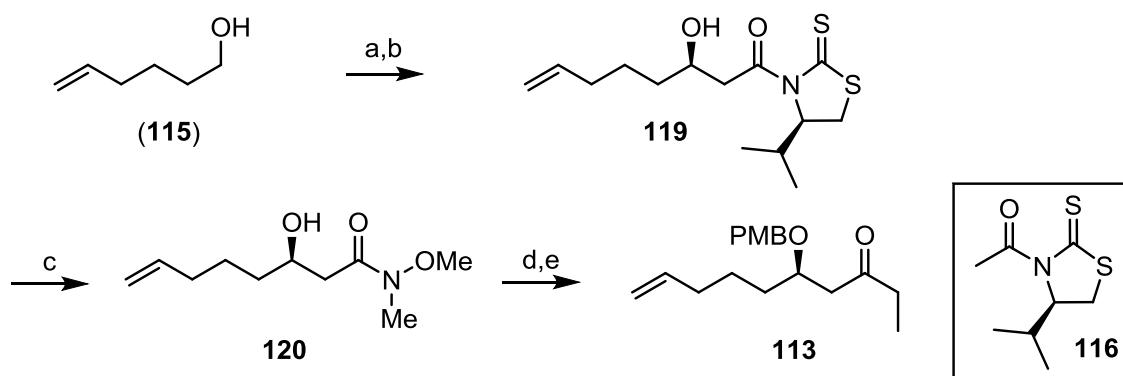


Schema 27: Retrosynthetische Analyse von Westfragment 110.

4.1.3 Synthese von Westfragment 110

Die Synthese von Keton **113**, welches für die Darstellung von Westfragment **110** benötigt wurde, begann mit kommerziell erhältlichem 5-Hexenol (**115**), welches mit Pyridiniumchlorochromat zum Aldehyd oxidiert wurde und anschließend direkt in einer stereoselektiven NAGAO-Aldolreaktion mit **116** eingesetzt wurde.^[75] Die Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 80% über zwei Stufen und einem Diastereomerenverhältnis von 10:1 für das gewünschte Diastereomer **119**. Das Aldolprodukt **119** wurde im folgenden Schritt in das korrespondierende WEINREB-Amid **120** überführt und anschließend die Hydroxygruppe in guter Ausbeute von 80% als PMB-Ether geschützt. Abschließend wurde das Amid durch eine GRIGNARD-Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid in das Keton **113** transformiert (Schema 28).

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon



Schema 28: Synthese von Keton **113**; a) PCC, CH_2Cl_2 , RT; b) **116**, TiCl_4 , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 80% über zwei Stufen, dr = 10:1; c) $\text{MeO}(\text{Me})\text{NH}\cdot\text{HCl}$, Me_3Al , CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 90%; d) CSA, *p*-Methoxybenzyltrichloracetamidat, CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 80%; e) EtMgBr , Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 78%.

Die absolute Konfiguration der Hydroxygruppe wurde durch die MOSHER-Estermethode bestimmt.^[70] Der Unterschied in den ^1H -Verschiebungen des (*S*)- und (*R*)-MOSHER-Esters von **120** weist auf eine (*R*)-Konfiguration des sekundären Alkohols hin (Abbildung 29).

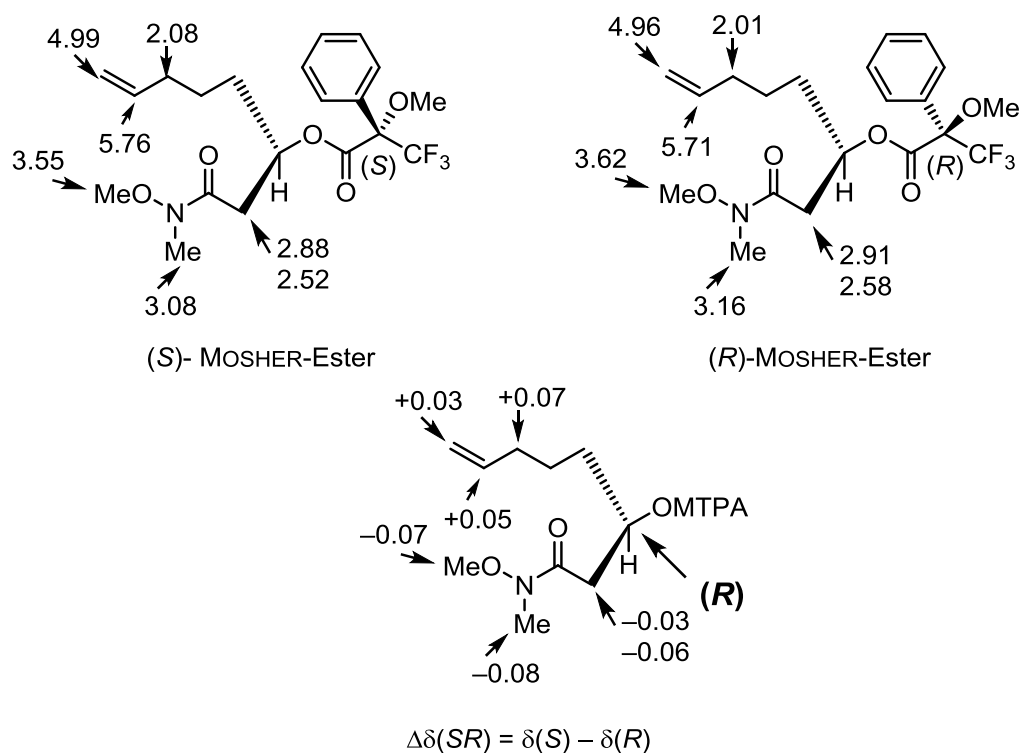
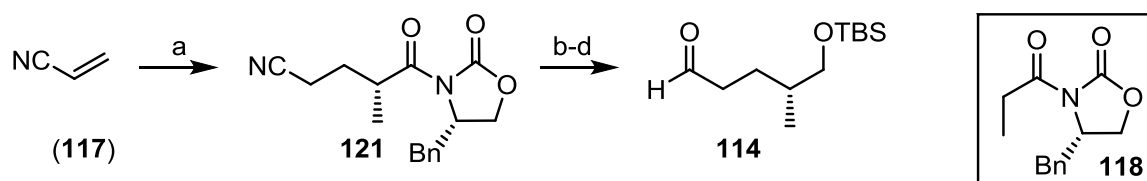


Abbildung 29: MOSHER-Ester Analyse von **120**.

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

Die Synthese von Aldehyd **114** begann mit einer stereoselektiven MICHAEL-Reaktion nach EVANS,^[74] die das MICHAEL-Produkt **121** mit 84% Ausbeute als einziges Diastereomer lieferte. Anschließend wurde das Auxiliar mit Natriumborhydrid reduktiv entfernt und die dabei entstehende primäre Hydroxygruppe mit TBS-Chlorid als TBS-Ether geschützt. Zur Komplettierung der Synthese von Aldehyd **114** wurde das Nitril mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Imin reduziert und dieses durch Aufarbeitung mit wässriger, gesättigter Ammoniumchloridlösung in 67% Ausbeute zum Aldehyd hydrolysiert (Schema 29).^[73]



Schema 29: Synthese von Aldehyd **114**; a) **118**, $Ti(OiPr)_3Cl$, $iPrNEt_3$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ C$, 84%, $dr >95:5$; b) $NaBH_4$, H_2O , THF , $0\text{ }^\circ C$ bis RT , 72%; c) $TBSCl$, $Imidazol$, CH_2Cl_2 , RT , 90%; d) 1. $DiBAL-H$, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ C$, 2. $NH_4Cl_{(aq.)}$, RT , 67%.

Nachdem das Keton **113** und der Aldehyd **114** synthetisch zugänglich waren, sollten Studien zur chelatkontrollierten Aldolreaktion durchgeführt werden. Es wurde vermutet, dass in einer chelatkontrollierten Aldolreaktion der Sauerstoff des PMB-Ethers, sowie die Carbonylsauerstoffe des Aldehyds und des Ketons von der LEWIS-Säure koordiniert werden würden. Aus diesen Überlegungen ergeben sich zwei Übergangszustände (Abbildung 30).

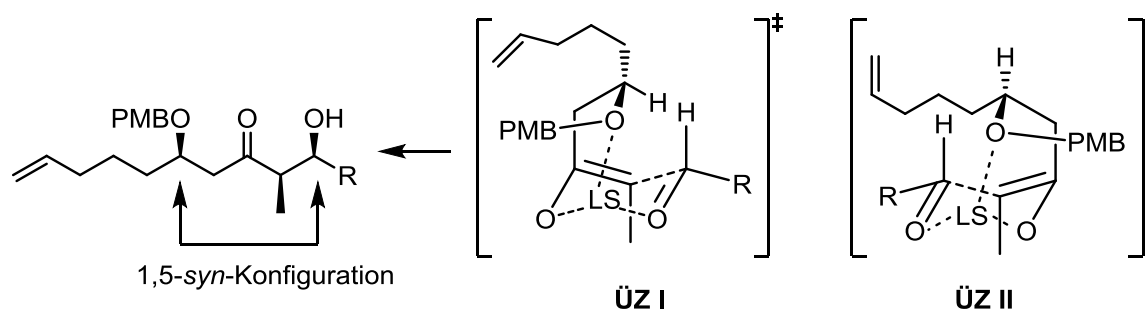


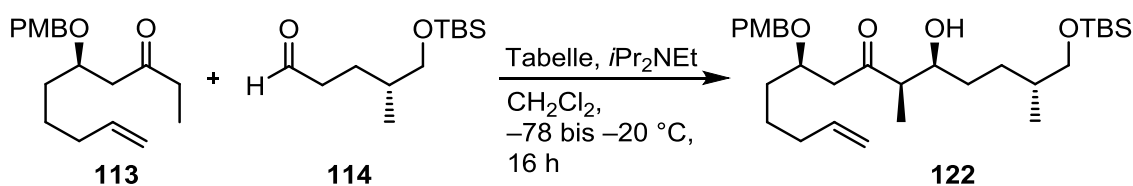
Abbildung 30: Mögliche Übergangszustände für die chelatkontrollierte Aldolreaktion.

ÜZ I sollte gegenüber ÜZ II stark bevorzugt durchlaufen werden, da in ÜZ II sterische Wechselwirkungen zwischen der Alkylgruppe und dem Aldehyd entstehen würden.

Als chelatisierende LEWIS-Säuren wurden Dichlorophenylboran, Zinn(II)triflat, zwei Äquivalenten Titantetrachlorid und zwei Äquivalenten Dichlorotitaniumdiisopropoxid getestet (Tabelle 3).

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

Tabelle 3: Studien zur chelatkontrollierten Aldolreaktion.



Eintrag	LEWIS-Säure	Ausbeute [%]	<i>ds</i> = <i>syn:anti</i> ^a
1	PhBCl ₂	48	3:1
2	Sn(OTf) ₂	Kein Umsatz	-
3	2 Äq. TiCl ₄	Zersetzung von 113	-
4	2 Äq. Ti(O <i>i</i> Pr) ₂ Cl ₂	Kein Umsatz	-

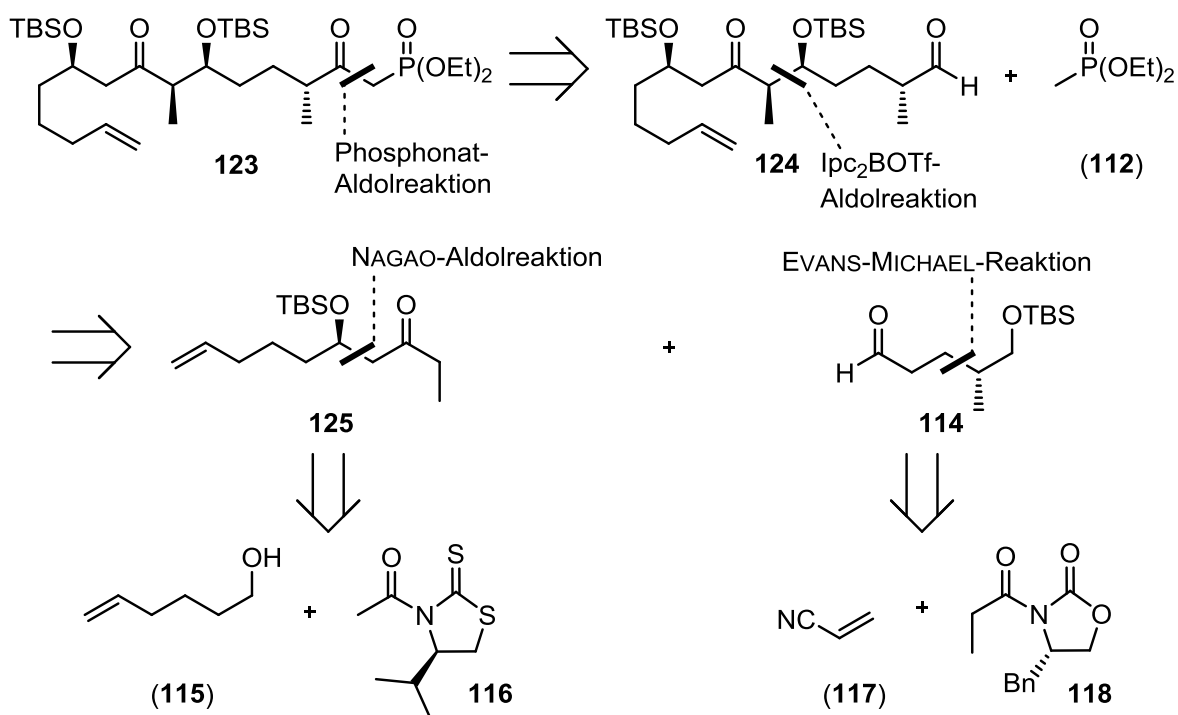
^a *syn:anti* bezieht sich auf die 1,5-Selektivität.

Einzig die Reaktion mit Dichlorophenylboran ergab ein isolierbares Aldolprodukt. Die Konfiguration zwischen der gebildeten sekundären Methylgruppe und der sekundären Hydroxygruppe wurde als *syn*-ständig angenommen, da Bor-Enolate bevorzugt das (*Z*)-Enolat bilden, welches zu der erwünschten Selektivität führt. Zinn(II)triflat und Dichlorotitaniumdiisopropoxid ergaben keinen Umsatz der Edukte und der Einsatz von Titan-tetrachlorid führte zu einer Zersetzung des Ketons.

Da die substratkontrollierte Aldolreaktion mit keiner der getesteten LEWIS-Säuren zu einer befriedigenden Diastereoselektivität führte, wurde versucht eine reagenzkontrollierte Aldolreaktion durchzuführen, um eine bessere Selektivität zu erhalten.

4.1.4 Modifizierte retrosynthetische Analyse von Westfragment 123

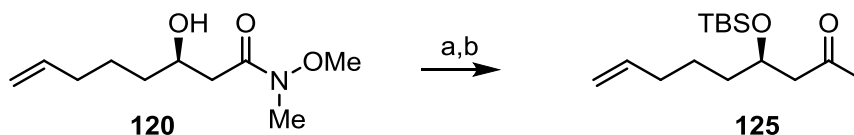
Die retrosynthetische Analyse für das Westfragment **123** wurde soweit verändert, dass die Stereoselektivität der Aldolreaktion zwischen Keton **125** und Aldehyd **114** nicht durch die Hydroxygruppe am Keton gesteuert werden soll, sondern durch den Einsatz der chiralen LEWIS-Säure (+)-Ipc₂BOTf. Diese chirale LEWIS-Säure wurde für den Einsatz in asymmetrischen Aldolreaktionen das erste Mal von PATERSON *et al.* beschrieben und bereits in mehreren Naturstoffsynthesen angewandt.^[76] Da für diese Aldolreaktion eine Chelatisierung der Hydroxygruppe des Ketons nicht weiter von Nöten war, sollte diese als TBS-Ether geschützt werden (Schema 30).



Schema 30: Modifizierte retrosynthetische Analyse des Westfragments **123**.

4.1.5 Modifizierte Synthese von Westfragment 123

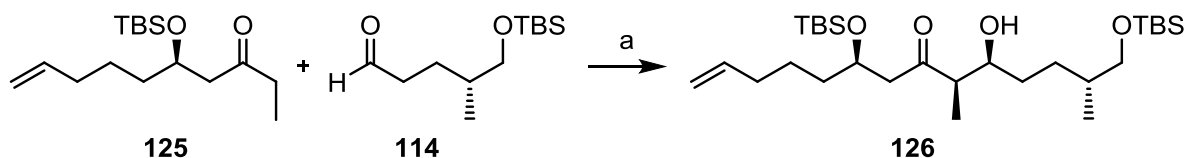
Für die modifizierte Synthese des Westfragments wurde das WEINREB-Amid **120**, dessen Synthese in Kapitel 4.1.3 beschrieben wurde, mit TBSOTf als TBS-Ether geschützt und darauf mit Ethylmagnesiumbromid in 86% Ausbeute zu Keton **125** umgesetzt (Schema 31).



Schema 31: Synthese von Keton **125**; a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0 °C bis RT, 92%; b) EtMgBr, Et₂O, -78 °C bis RT, 86%.

Das (+)-Ipc₂BH, welches der lagerbare Vorläufer für (+)-Ipc₂BOTf ist, wurde analog zu der Vorschrift von PATERSON *et al.* durch Hydroborierung von (-)- α -Pinen hergestellt und im Kühlschrank der Glovebox aufbewahrt. Das Ipc₂BOTf wurde jeweils vor der Aldolreaktion *in situ* hergestellt.^[76]

Die Reaktion zwischen Aldehyd **114** und Keton **125** mit Ipc₂BOTf als chiraler LEWIS-Säure verlief mit einer Ausbeute von 54% und einem Diastereomerenverhältnis von 12:1 wobei das unerwünschte Isomer durch Säulenchromatographie abgetrennt werden konnte (Schema 32).



Schema 32: Ipc₂BOTf-Aldolreaktion nach PATERSON *et al.*; a) (+)-Ipc₂BOTf, iPr₂NEt, CH_2Cl_2 , -78 bis -20 °C, 54%, dr = 12:1.

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

Die absolute Konfiguration der Hydroxygruppe wurde durch die MOSHER-Estermethode bestimmt.^[70] Der Unterschied in den ¹H-Verschiebungen des (S)- und (R)-MOSHER-Esters von **126** weist auf eine (S)-Konfiguration des sekundären Alkohols hin (Abbildung 31).

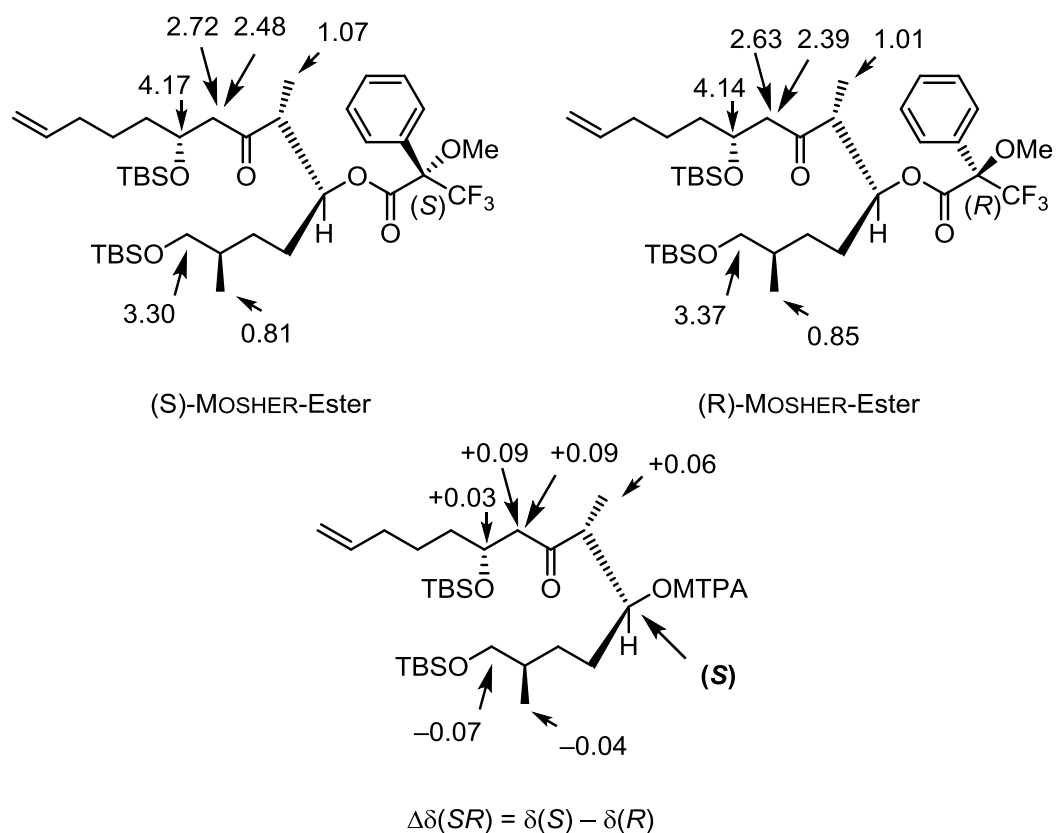
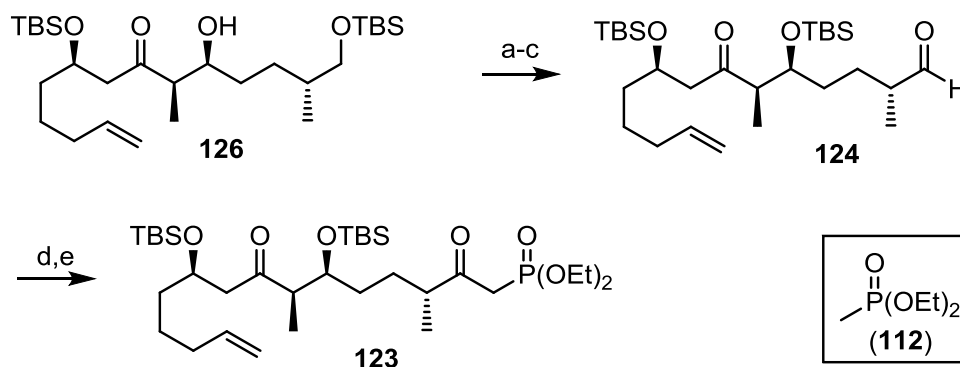


Abbildung 31: MOSHER-Ester Analyse von **126**.

Anschließend wurde die neu gebildete Hydroxygruppe des Aldolprodukts mit TBSOTf geschützt. Die primäre TBS-Schutzgruppe wurde mit Camphersulfonsäure bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Ausbeute von 69% entfernt. Hierbei wurden 15% des Startmaterials reisoliert. Höhere Reaktionstemperaturen führten teilweise zu einer Entschützung einer der sekundären TBS-Gruppen und durch niedrigere Reaktionstemperaturen verringerte sich der Umsatz dramatisch, wodurch sich eine Reaktionstemperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ als optimal erwies.

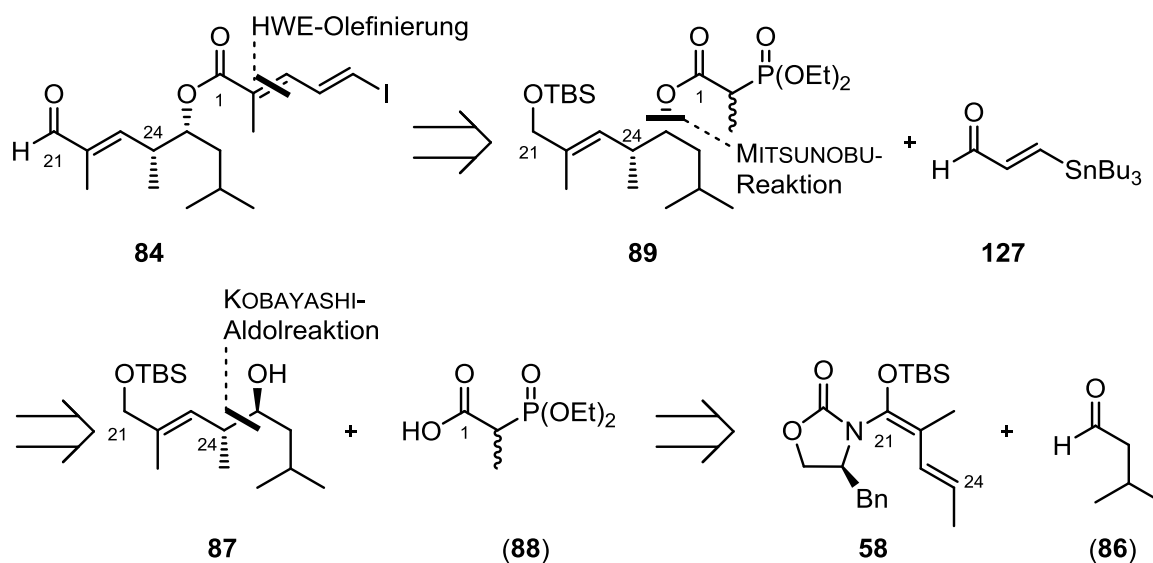
Der primäre Alkohol wurde darauf mit DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **124** oxidiert und dieser, um Isomerisierung an der α -chiralen Methylgruppe zu verhindern, direkt mit dem Phosphonat (**112**) weiter umgesetzt.^[77] Das Westfragment **123** wurde anschließend durch Oxidation des sekundären Alkohols mit DMP in 95% Ausbeute erhalten (Schema 33).



Schema 33: Synthese von Westfragment **123**; a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 92%; b) CSA, MeOH, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 69%; c) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 92%; d) **112**, $n\text{BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 79%; e) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 95%.

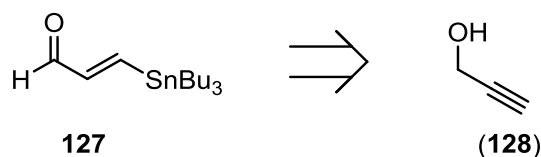
4.1.6 Retrosynthetische Analyse von Ostfragment **84**

Das Ostfragment **84** wird retrosynthetisch in das Phosphonat **89** und das Vinylstannan **127** zerlegt. Diese sollen über eine HWE-Olefinierung gekuppelt werden. Die Tributylzinn-Gruppe an **127** diene als Schutzgruppe für das später, über Zinn-Iod-Austausch, einzuführende Vinyljodid. Das Phosphonat **89** soll ausgehend von kommerziell erhältlichem Isovaleraldehyd (**86**) und dem *N,O*-Ketenacetal **58** in einer *anti*-selektiven vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion nach KOBAYASHI^[53] aufgebaut werden. Da für das Ostfragment **84** eine *syn*-Konfiguration zwischen der Methylgruppe an C24 und der Hydroxygruppe an C25 von Nöten ist, soll die Einführung der Phosphonosäure (**88**) durch eine MITSUNOBU-Reaktion^[66] stattfinden, was formal einer Veresterung mit gleichzeitiger Inversion der Hydroxygruppe an C25 entspricht (Schema 34).



Schema 34: Retrosynthetische Analyse von Ostfragment **84**.

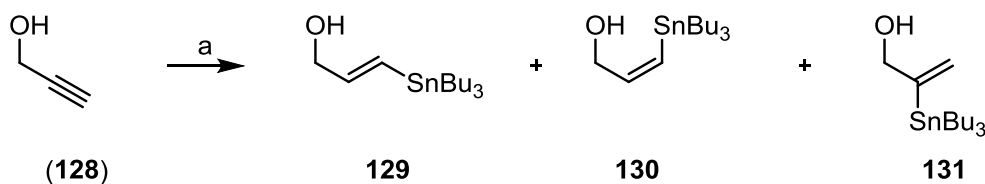
Das Vinylstannan **127**, welches für die die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung benötigt wird, soll beginnend von Propargylalkohol (**128**) über Hydrostannylierung und anschließender Oxidation aufgebaut werden (Schema 35).



Schema 35: Retrosynthetische Analyse des Vinylstannans **127**.

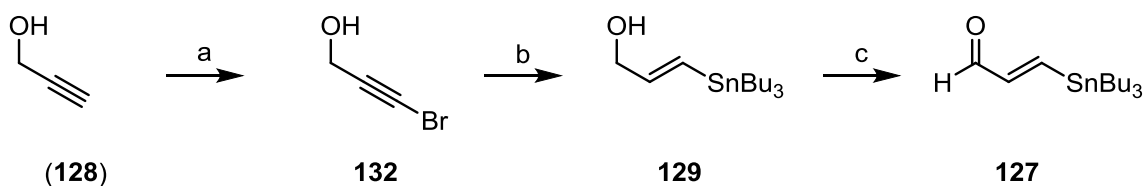
4.1.7 Synthese von Ostfragment **84**

Literaturbekannte Synthesesequenzen, in der der Propargylalkohol (**128**) direkt hydrostanniliert wird, ergaben hier Gemische aus (*E*)-**129** und (*Z*)-Stannan **130**, wobei auch ein geringer Teil an α -Stannan **131** isoliert wurde (Schema 36).^[78]



Schema 36: Hydrostannylierung von Propargylalkohol (**128**); a) *AiBN*, *SnBu₃H*, *Hexan*, 100 °C, 72%, **129**:**130**:**131** = 3:3:1.

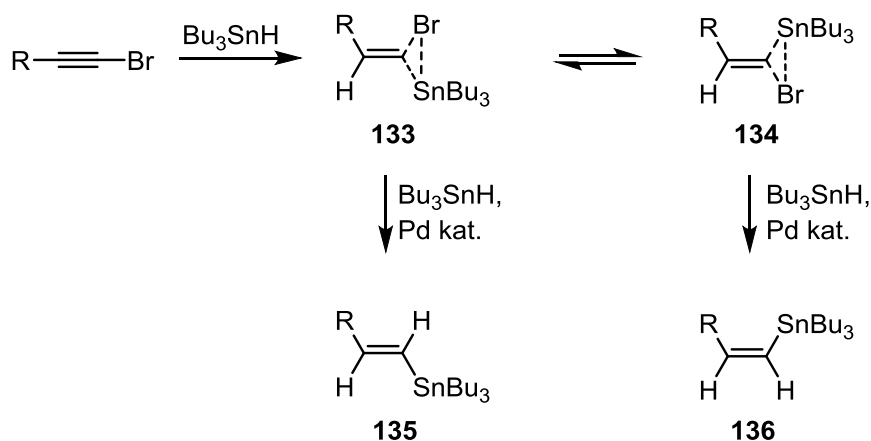
ZHANG *et al.* beschrieben eine veränderte Vorschrift, um das (*E*):(*Z*)-Verhältnis von Hydrostannylierungen weiter auf die Seite des (*E*)-Produktes zu verschieben.^[79] Die Bildung des α -Stannans **130** wurde unter diesen Reaktionsbedingungen nicht nachgewiesen. Propargylalkohol (**128**) wurde zuerst mit *N*-Bromsuccinimid bromiert und anschließend mit Pd(PPh₃)₄ als Katalysator hydrostanniliert. Dabei wurde das gewünschte (*E*)-Stannan **129** in 54% Ausbeute und einem (*E*):(*Z*)-Verhältnis von 20:1 erhalten. Nach allylischer Oxidation mit aktiviertem Braunstein wurde Vinylstannan **127** über drei Stufen ausgehend von Propargylalkohol (**128**) synthetisiert. (Schema 37).



Schema 37: Synthese von Vinylstannan **127**; a) *NBS*, *AgNO₃*, *Aceton*, *RT*, 54%; b) *SnBu₃H*, *Pd(PPh₃)₄*, *THF*, *RT*, 44%, (*E*):(*Z*) = 20:1; c) *MnO₂*, *CH₂Cl₂*, *RT*, 76%.

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

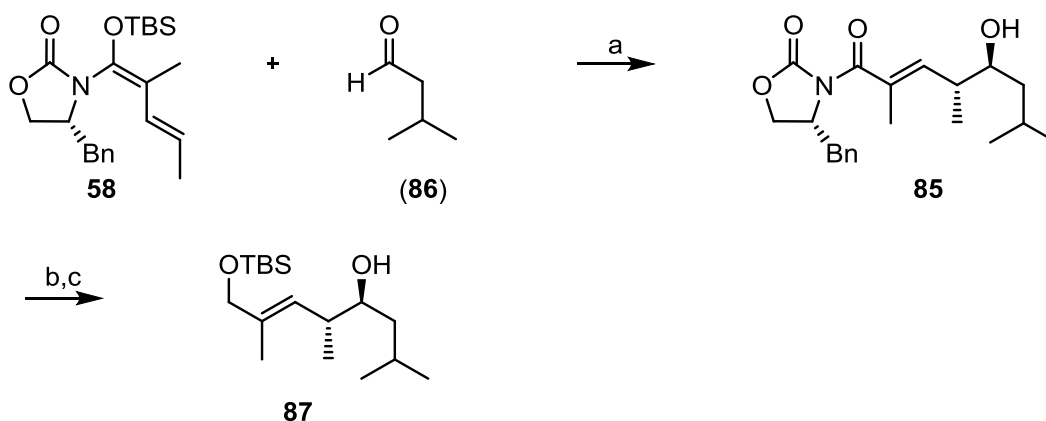
Der Mechanismus der palladiumkatalysierten Hydrostannylierung verläuft vermutlich über die carbenoiden Alkylidenspezies **133** und **134**, welche durch die Addition von Tributylzinnhydrid an die Dreifachbindung entstehen. Die Kohlenstoff-Brom-Bindung ist besonders labil und wird durch ein zweites Tributylzinnhydrid-Molekül eine rasche Palladium katalysierte Bindungspaltung erleiden. Diese Reaktion ist regioselektiv für (*E*)-Alkene, da das (*Z*)-Alken über Intermediat **134** entsteht, welches nur in geringen Mengen aus **133** gebildet wird (Schema 38).^[79]



Schema 38: Mechanismus zur Palladium-katalysierten Hydrostannylierung nach ZHANG *et al.*

Weitere Beispiele zu selektiven palladiumkatalysierten Hydrostannylierungsreaktionen wurden von PATTENDEN *et al.* veröffentlicht.^[80]

Die *anti*-selektive KOBAYASHI-Aldolreaktion von *N,O*-Ketenacetal **58** und Isovaleraldehyd (**86**) verlief mit einer Ausbeute von 85% und $dr > 20:1$. Im nächsten Schritt wurde das EVANS-Auxiliar reduktiv mit Lithiumborhydrid abgespalten und die erhaltene primäre Hydroxygruppe selektiv mit TBS-Chlorid als TBS-Ether geschützt (Schema 39).

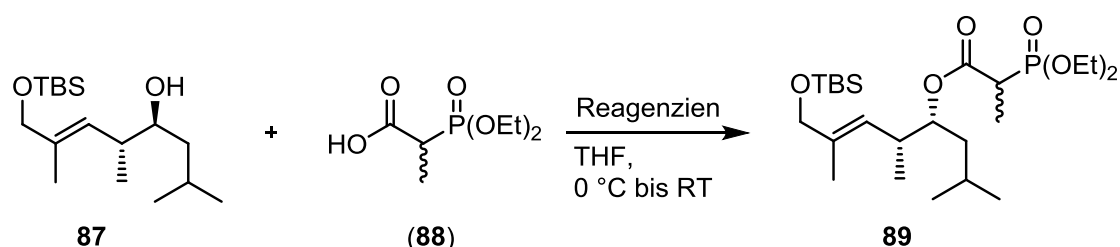


Schema 39: Synthese von TBS-Ether **87**; a) $TiCl_4$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 87%, $dr > 20:1$; b) $LiBH_4$, $MeOH$, THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 90%; c) $TBSCl$, Imidazol, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 78%.

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

Als nächstes sollte durch eine MITSUNOBU-Reaktion das Phosphonat als funktionelle Gruppe für die folgende HWE-Olefinierung eingeführt werden, wobei auch die *syn*-Konfiguration zwischen der Methylgruppe an C24 und der Hydroxygruppe an C25 eingestellt werden sollte. Hierfür wurden zuerst Standardbedingungen getestet, welche aber nur eine geringe Ausbeute von 20% ergaben und das gebildete Phosphonat **89** war säulenchromatographisch nicht von anfallenden Nebenprodukten abzutrennen.^[66] Da meist große Mengen des TBS-Ethers **87** reisoliert wurden, war die Verlängerung der Reaktionszeit, um einen größeren Umsatz zu erreichen, nahe liegend. Des Weiteren wurden andere literaturbekannte Varianten^{[81],[82]} der MITSUNOBU-Reaktion untersucht, in denen das Phosphin oder die Azo-Verbindung variiert wurden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Studien zur MITSUNOBU-Reaktion zwischen TBS-Ether **87** und Säure **88**.



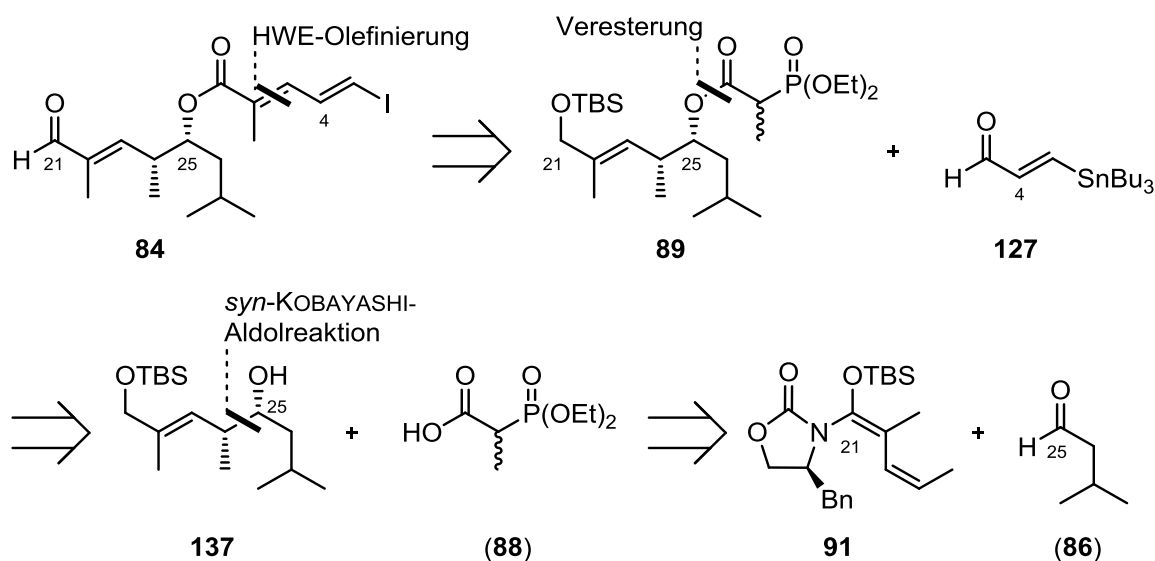
Eintrag	Reagenzien	Zeit [h]	Ausbeute [%] ^{a, b}
1	DEAD, PPh ₃	16	15
2	DIAD, PPh ₃	16	20
3	DEAD, PPh ₃	96	20
4	DIAD, PPh ₃	96	20
5	DEAD, PBu ₃	16	10
6	DIAD, PBu ₃	16	10
7	ADDP, PBu ₃	16	20

^a Ausbeute nach Chromatographie. ^b ca. Angabe, da verunreinigt mit dem entstehenden Hydrazin.

Da die Ausbeute der MITSUNOBU-Reaktion unter keinen der untersuchten Bedingungen verbessert werden konnte, wurde, wie in Kapitel 3.1 beschrieben, eine neue Methode entwickelt, um die benötigte *syn*-Selektivität direkt in der vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion aufzubauen.

4.1.8 Modifizierte retrosynthetische Analyse von Ostfragment 84

In einer modifizierten retrosynthetischen Analyse für das Ostfragment **84** sollte Phosphonat **89** nicht wie in der vorherigen retrosynthetischen Analyse durch eine MITSUNOBU-Reaktion mit gleichzeitiger Inversion der Hydroxyfunktion an C25 aufgebaut werden, sondern durch eine Veresterung von Alkohol **137** mit der Säure (**88**). Alkohol **137** kann durch die in Kapitel 3.1 beschriebene neu entwickelt *syn*-selektive vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion nach KOBAYASHI aus (3*Z*)-Ketenacetal **91** und Isovaleraldehyd (**86**) aufgebaut werden (Schema 40).



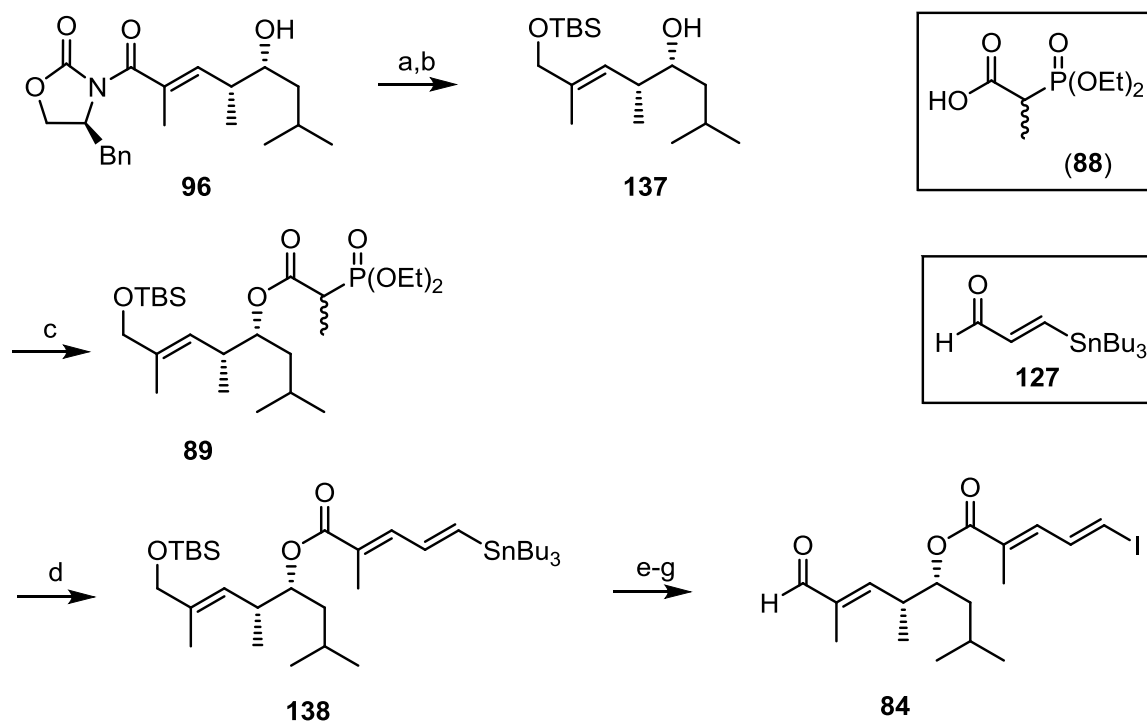
Schema 40: Modifizierte retrosynthetische Analyse von Ostfragment **84**.

4.1.9 Modifizierte Synthese von Ostfragment 84

Wie bereits in Kapitel 3 beschrieben, wurde das (3*Z*)-Ketenacetal **91** ausgehend von *trans*-2-Methylpentenoat über vier Stufen dargestellt. Die *syn*-selektive KOBAYASHI-Aldolreaktion zwischen **91** und Isovaleraldehyd (**86**) verlief mit 84% Ausbeute und lieferte das gewünschte *syn*-Aldolprodukt als einziges isolierbares Diastereomer. Anschließend wurde das Auxiliar mit Natriumborhydrid reaktiv abgespalten und die erhaltene primäre Hydroxygruppe selektiv als TBS-Ether geschützt. Die nachfolgende Veresterung der sekundären Hydroxygruppe mit der Säure (**88**) unter STEGLICH-Bedingungen verlief mit einer guten Ausbeute von 90%.^[83] Das so erhaltene Phosphonat **89** wurde im nächsten Schritt mit dem Vinylstannan **127** in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS Olefinierung umgesetzt.^[84] Dazu wurde das Phosphonat **89** mit Natriumhydrid bei 0 °C deprotoniert und anschließend der Aldehyd **127** zugegeben. Dabei wurde ausschließlich das Stannan **138** mit der gewünschten

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

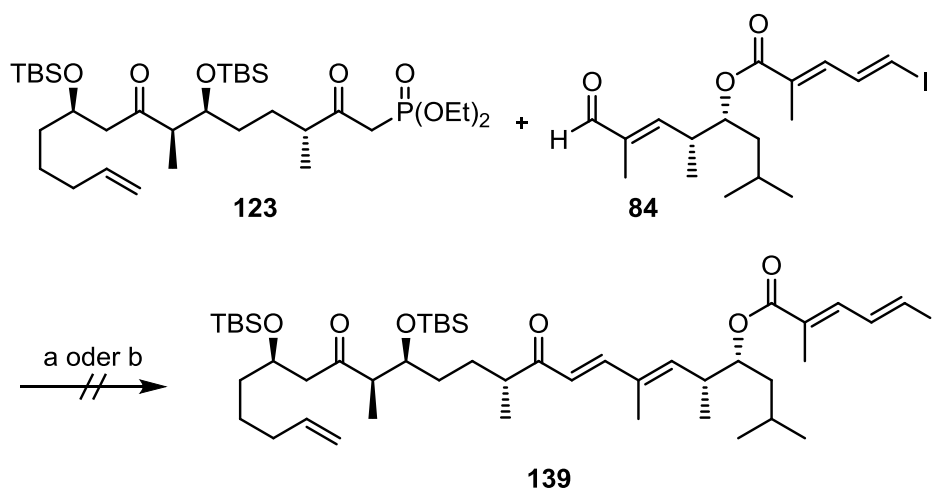
(*E*)-konfigurierten Doppelbindung gebildet. Eine anschließende Sequenz aus Entschützung der primären Hydroxygruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid, Oxidation zum Aldehyd mit DESS-MARTIN-Periodinan und Austausch des Zinns durch Iod ergab das Ostfragment **84** über acht Stufen und einer Gesamtausbeute von 41%, ausgehend von (3*Z*)-Ketenacetal **91** (Schema 41).



Schema 41: Synthese von Ostfragment **84**; a) LiBH_4 , MeOH , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 93%; b) TBSCl , Imidazol , CH_2Cl_2 , RT , 86%; c) (**88**), DCC , 4-DMAP , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 90%; d) **127**, NaH , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 92%; e) TBAF , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 88%; f) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT , 95%; g) I_2 , CH_2Cl_2 , RT , 88%.

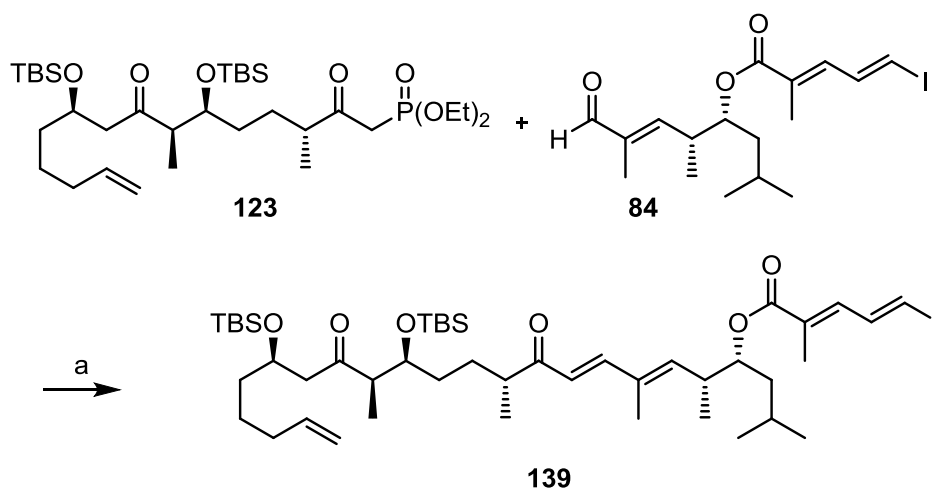
4.1.10 Abschluss der Synthese von (11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-iso-Kulkenon

Nachdem die beiden Fragmente zur Totalsynthese von Kulkenon (**109**) zur Verfügung standen, sollten sie wie geplant in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung miteinander verknüpft werden. Ein erster Versuch mit Natriumhydrid als Base verlief unter direkter Zersetzung des Phosponats **123**. Als nächstes wurden MASAMUNE-ROUSH-Bedingungen mit Diisopropylethylamin als Base getestet.^[85] Aber auch diese Bedingungen ergaben nicht das gewünschte Produkt, da kein Umsatz beobachtet wurde und der Aldehyd sowie auch das Phosponat komplett reisoliert werden konnten (Schema 42).



Schema 42: Erfolgreiche Bedingungen für die HWE-Reaktion zwischen **123** und **84**; a) NaH , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$, Zersetzung von **123**; b) LiCl , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, MeCN , RT , kein Umsatz.

Erfolgreich war schließlich die Verwendung von Bariumhydroxid als Base und ein 40:1 Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser. Durch diese Variante der HWE-Reaktion wurde das gewünschte Olefinierungsprodukt **139** schließlich als einziges Isomer mit einer Ausbeute von 76% erhalten (Schema 43).^[86]

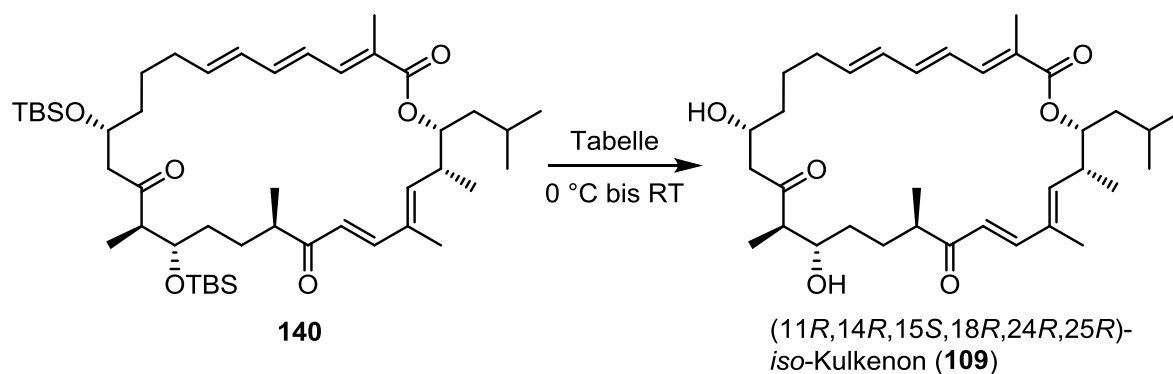


Schema 43: HWE-Reaktion zwischen **123** und **84**; a) $\text{Ba}(\text{OH})_2$, THF , H_2O , RT , 73%, (E):(Z) >20:1.

Die anschließende intramolekulare HECK-Reaktion wurde mit stöchiometrischer Menge an Palladium bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Dabei war das Edukt nach zwei Stunden Reaktionszeit komplett umgesetzt.^[87] Jedoch war die isolierte Substanz ein nicht trennbares Gemisch an Isomeren, welches direkt in der anschließenden globalen Entschützung eingesetzt wurde. Zur Spaltung der beiden TBS-Ether wurden verschiedene Bedingungen getestet, wobei sich von ROUSH entwickelte Bedingungen mit TAS-Fluorid als Mittel der Wahl herausstellten.^[88] Andere Bedingungen ergaben entweder die Spaltung nur eines TBS-Ethers, keine Reaktivität oder Zersetzung (Tabelle 5; Schema 44).

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

Tabelle 5: Bedingungen für die globale Entschützung.



Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Ausbeute
1	HF•Pyridin	THF, Pyridin	15% an 1xTBS-Entschützung
2	HF•Pyridin	THF	10% an 1xTBS-Entschützung
3	HF•Pyridin	MeCN	Kein Umsatz
4	TBAF	THF	Zersetzung
5	TFA	THF	23% an 1xTBS-Entschützung
6	TAS-F	DMF	10% an 1xTBS-Entschützung, 22% 109

4.1.11 Vergleich von synthetischer und authentischer Probe

Nach erfolgreicher Entschützung und Aufreinigung der Substanz mittels normalphasen HPLC (siehe experimenteller Teil) wurden das ^1H NMR-Spektrum des synthetisierten Kulkenons mit dem einer authentischen Probe verglichen. Dabei fällt auf, dass die beiden Spektren sehr ähnlich, aber nicht identisch sind (Abbildung 32).

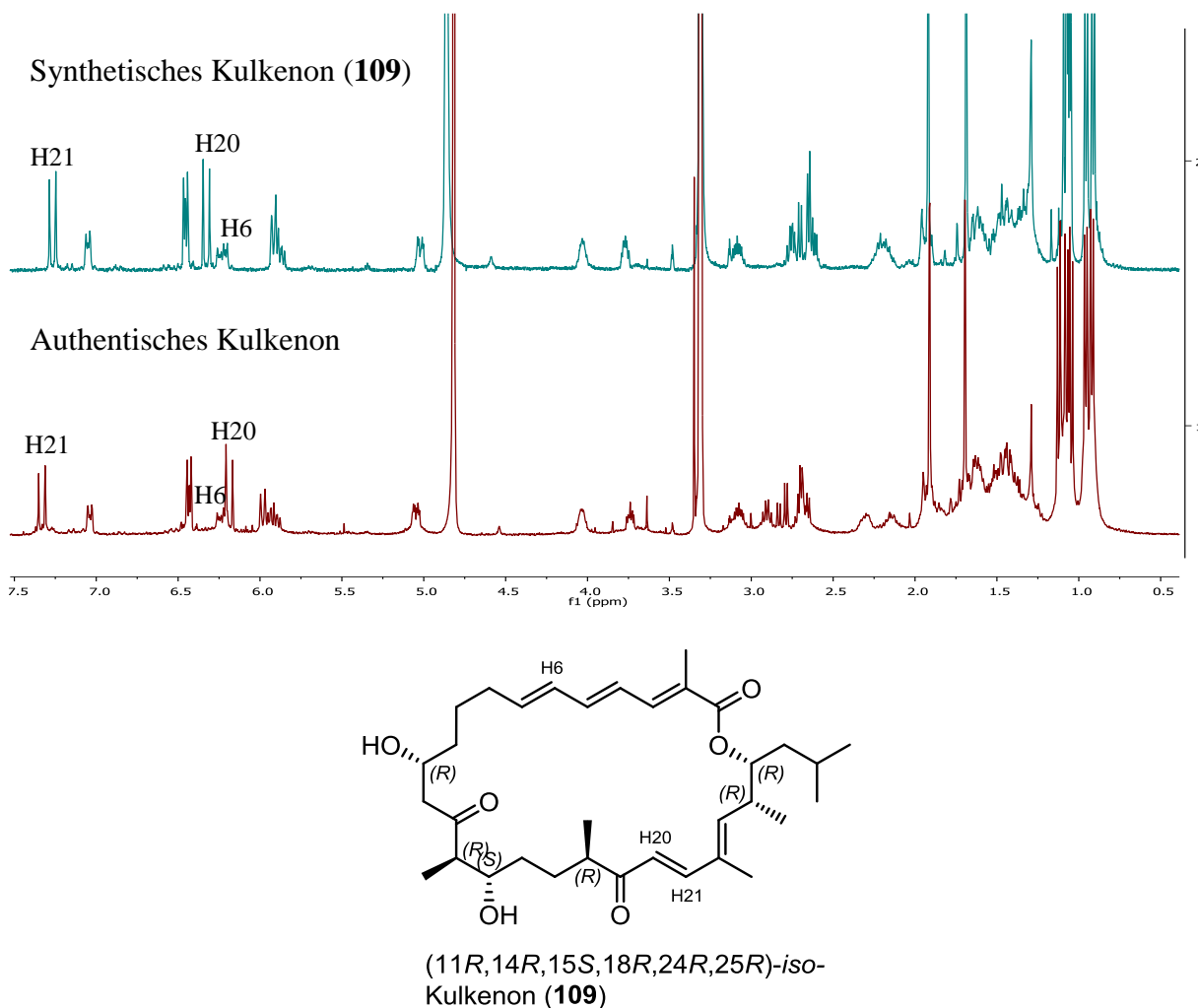


Abbildung 32: Vergleich der ^1H NMR-Spektren von synthetischem Kulkenon (**109**) (blau) und authentischem Kulkenon (rot).

Die auffälligsten Unterschiede in den beiden Spektren sind bei $\delta = 6.2$ ppm und im Bereich von $\delta = 3.0$ - 2.0 ppm zu erkennen. Die Signale im olefinischen Bereich sind alle vorhanden und besitzen auch ähnliche Multiplizitäten. Jedoch ist das Dublett von H20 im oberen Spektrum weiter tieffeldverschoben als das Signal von H6. Auch der gemessene optische Drehwert mit -88.5 unterscheidet sich vom Literaturwert mit $+82.7$.^[37] Aus diesen Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass vermutlich das Grundgerüst von Kulkenon synthetisiert wurde, jedoch mindestens eines der sechs Stereozentren die falsche Konfiguration besitzt.

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

Die von Höfle *et al.* beschriebene Struktur von Sulfangolid C basiert, wie in Kapitel 1.3 beschrieben auf NMR Messungen und computergestützten Berechnungen mit HyperChem. Dabei wurde für beide, mögliche relative Konfigurationen an C13 eine Strukturanalyse durchgeführt und die jeweiligen Konformationen mit dem kleinsten globalen Minimum miteinander verglichen. Der Vergleich ergab für beide Konformationen ähnliche Torsionswinkel für ϕ H13, H14 ((13R)=75.58, (13S)=82.98) und auch einen ähnlichen Abstand zwischen H13-H33 mit 2.6 und 2.4 Å, welche mit gemessenen NOE-Kontakten übereinstimmen. Jedoch stimmen die Messungen der transannularen Abstände bei der relativen (R)-Konfiguration zwischen C33- H5 (1.7 Å) und C33-H7 (2.4 Å) besser mit den beobachteten NOE-Kontakten überein, als C33-H5 (3.7 Å) und C33-H7 (4.2 Å) für die relative (S)-Konfiguration. Auch ergaben sich bei der relativen (R)-Konfiguration zwei Wasserstoffbrückenbindungen, welche den Sulfatester besser stabilisieren können.^[37]

Unter der Annahme, dass Kulkenon und Sulfangolid C dieselbe Konfiguration besitzen, zeigte die Totalsynthese von Kulkenon jedoch, dass die angenommene Konfiguration nicht wie oben beschrieben sein kann. Da für C13 bei Sulfangolid C bzw. C11 für Kulkenon also auch die andere relative Konfiguration in Frage kommen kann, war die Änderung der Konfiguration an C11 unser neues Ziel für eine Totalsynthese von Kulkenon. Da der Drehwert des zuerst synthetisierten Kulkenons das falsche Vorzeichen besitzt, wurde beschlossen nicht das C11 Stereozentrum zu invertieren, sondern dieses beizubehalten und alle anderen zu invertieren. Dies ergab als neue Zielstruktur die (11R,14S,17R,18S,24S,25S)-Konfiguration für Kulkenon (**141**) (Abbildung 33).

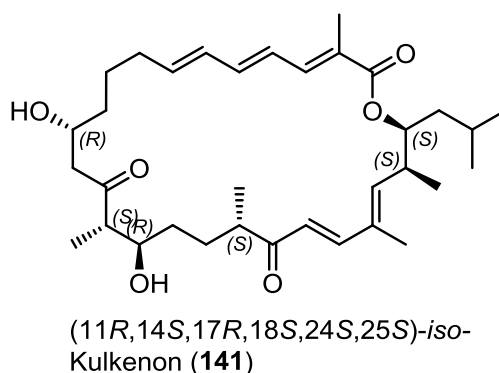
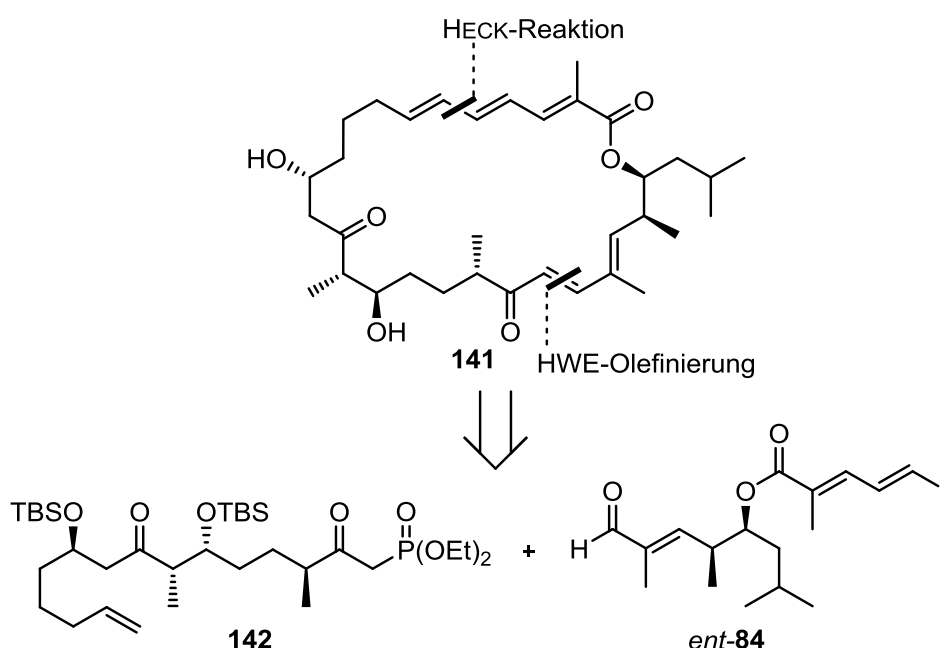


Abbildung 33: Veränderte Zielstruktur **141** für die Totalsynthese von Kulkenon.

4.2 Totalsynthese von (11*R*,14*S*,15*R*,18*S*,24*S*,25*S*)-*iso*-Kulkenon

4.2.1 Retrosynthetische Analyse von (11*R*,14*S*,17*R*,18*S*,24*S*,25*S*)-*iso*-Kulkenon

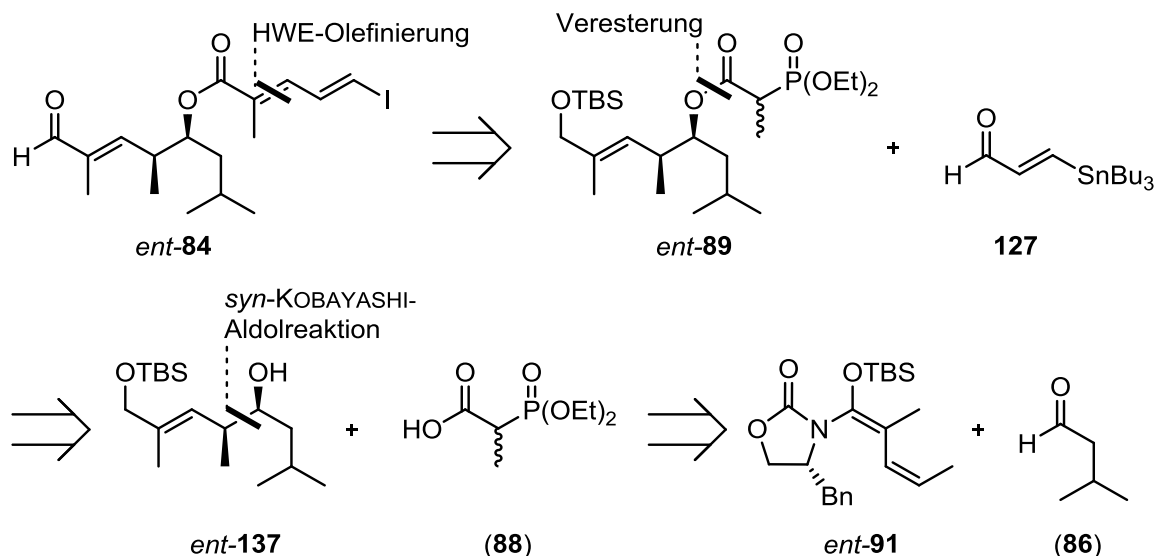
Die retrosynthetische Analyse von (11*R*,14*S*,17*R*,18*S*,24*S*,25*S*)-*iso*-Kulkenon (**141**) basiert auf derselben Strategie wie in der vorherigen Totalsynthese von **109**. Das Westfragment **142** und das Ostfragment *ent*-**84** sollen durch eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung verknüpft werden und der Makrozyklus durch eine intramolekulare HECK-Reaktion geschlossen werden (Schema 45).



Schema 45: Neue retrosynthetische Analyse für Kulkenon (**141**).

4.2.2 Retrosynthetische Analyse von Ostfragment *ent*-**84**

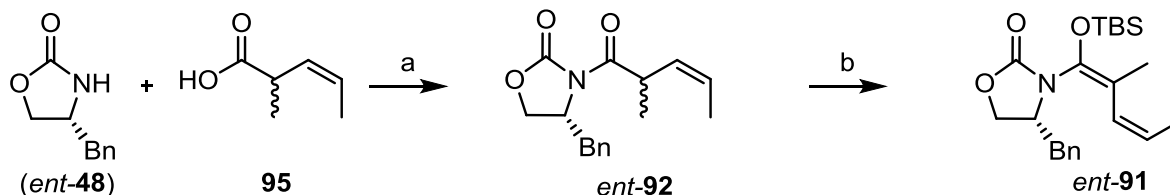
In der neuen Synthese von Kulkenon (**141**) muss das Enantiomer des vorherigen Ostfragments **84** dargestellt werden. Um dies zu erreichen, soll die Synthese vom Enantiomer des (3*Z*)-Ketenacetals **91** beginnen. Die weiteren Schritte der Synthese sind identisch mit denen der vorherigen Synthese (Schema 46).



Schema 46: Retrosynthetische Analyse von Ostfragment *ent-84*.

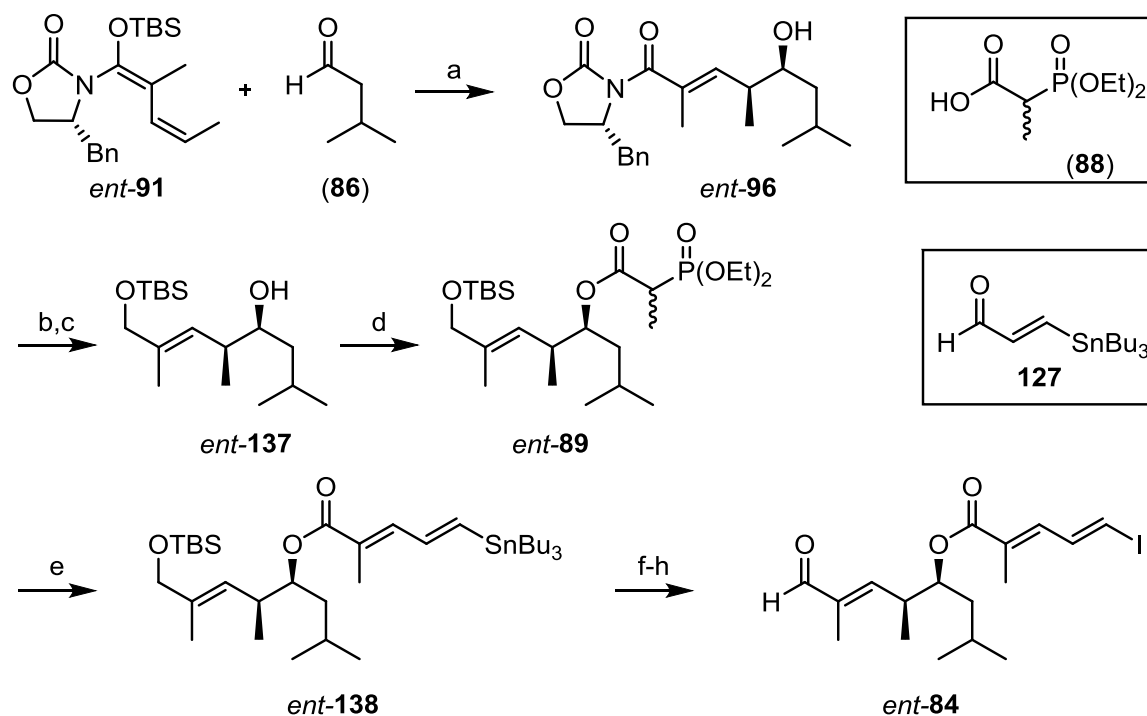
4.2.3 Synthese von Ostfragment *ent-84*

Die Synthese von Ostfragment *ent-84* begann mit der Herstellung von (*R*,3*Z*)-Ketenacetal *ent-91* ausgehend von Auxiliar (*ent-48*) und Säure **95** (Schema 47).



Schema 47: Synthese von (*R*,3*Z*)-Ketenacetal *ent-91*; a) DCC, 4-DMAP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 77%; b) NaHMDS, TBSCl, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 91%.

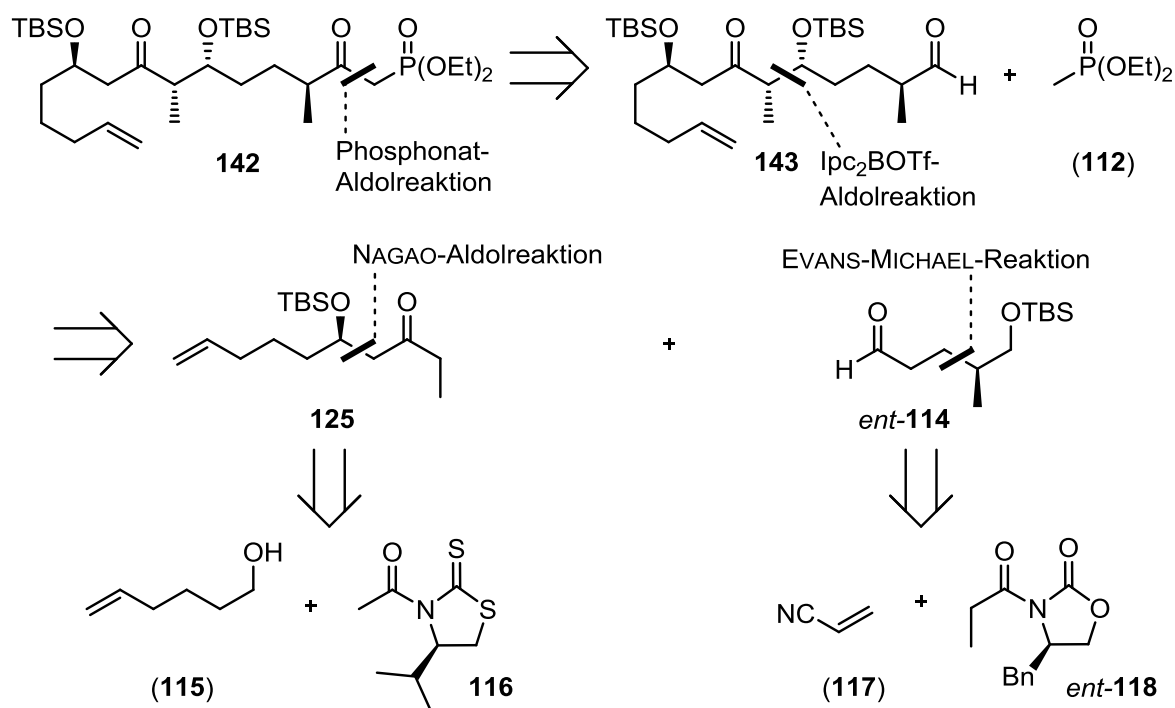
Die *syn*-selektive KOBAYASHI-Aldolreaktion zwischen *ent-91* und Isovaleraldehyd (**86**) verlief mit 82% Ausbeute und lieferte das gewünschte *syn*-Aldolprodukt *ent-96* als einziges isolierbares Diastereomer. Die bekannte weitere Synthesesequenz lieferte das Ostfragment *ent-84* über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 46% (Schema 48).



Schema 48: Synthese von Ostfragment **ent-84**; a) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 82%, $dr >20:1$; b) LiBH_4 , MeOH , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 95%; c) TBSCl , Imidazol , CH_2Cl_2 , RT , 90%; d) **(88)**, DCC , 4-DMAP , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 92%; e) **127**, NaH , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 92%; f) TBAF , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT , 89%; g) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT , 91%; h) I_2 , CH_2Cl_2 , RT , 95%.

4.2.4 Retrosynthetische Analyse von Westfragment 142

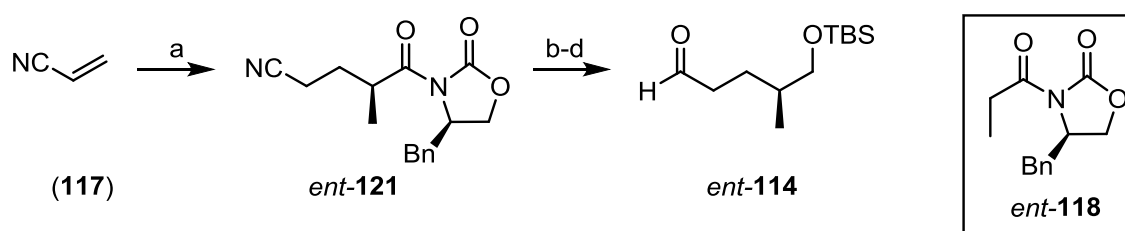
Die Synthese für das neue Westfragment **142** wurde insoweit verändert, dass für die Aldolreaktion zwischen Keton **125** und Aldehyd **ent-114** diesmal (-)- Ipc_2BOTf als LEWIS-Säure verwendet werden soll, damit die dabei aufgebauten Stereozentren die entgegengesetzte Stereochemie im Vergleich zur vorherigen Synthese bekommen. Die Sequenz für Keton **125** bleibt wie in der vorherigen Totalsynthese, da das enthaltene Stereozentrum weiterhin die (*R*)-Konfiguration besitzt. Für die Darstellung von Aldehyd **ent-114** wird in der MICHAEL-Reaktion nach EVANS das (*R*)-Auxiliar **ent-118** verwendet, welches die *exo*-Methylgruppe mit der gewünschten (*S*)-Konfiguration liefert (Schema 49).



Schema 49: Retrosynthetische Analyse von Westfragment **142**.

4.2.5 Synthese von Westfragment **142**

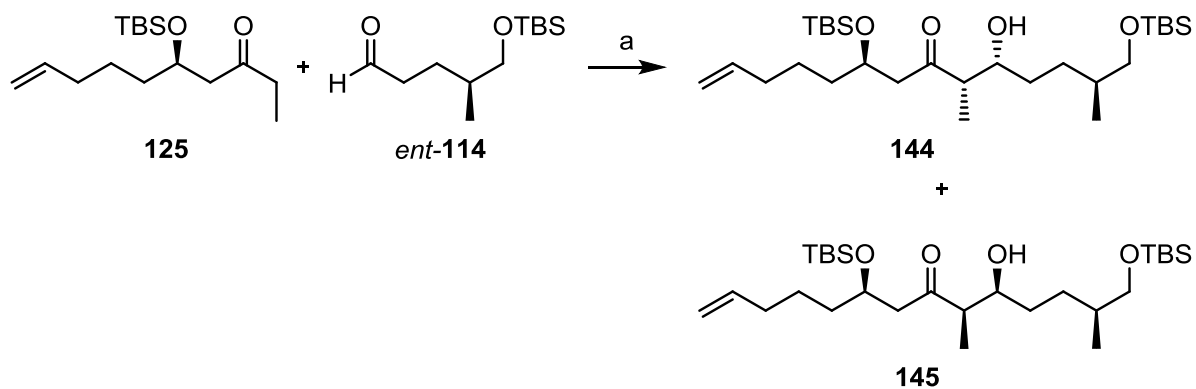
Für die Synthese von Aldehyd *ent*-**114** wurde das propargylierte Auxiliar *ent*-**118** mit Acrylnitril (**117**) umgesetzt. Nach reduktiver Abspaltung des Auxiliars, Schützung der Hydroxygruppe und Reduktion des Nitrils wurde der Aldehyd *ent*-**114** über vier Stufen erhalten (Schema 50).^[73]



Schema 50: Synthese von Aldehyd *ent*-**114**; a) *ent*-**118**, $Ti(OiPr)_3Cl$, $iPrNEt_3$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ C$, 80%, *dr* >20:1; b) $NaBH_4$, H_2O , THF , $0\text{ }^\circ C$ bis RT , 78%; c) $TBSCl$, $Imidazol$, CH_2Cl_2 , RT , 93%; d) 1. $DiBAL-H$, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ C$, 2. $NH_4Cl_{(aq.)}$, RT , 62%.

Die anschließende Reaktion zwischen Aldehyd *ent*-**114** und Keton **125** mit (–)-Ipc₂BOTf als chiraler LEWIS-Säure verlief mit einer Ausbeute von 50%, jedoch ohne Selektivität. Es ergab sich eine Distereomerenverhältnis von 1:1 bezogen auf die neu gebildeten Stereozentren. Vermutlich entsteht durch das (–)-Ipc₂BOTf und dem Stereozentrum an Keton **125** ein mismatched-Fall, der diese geringe Selektivität erklärt (Schema 51).^[76]

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

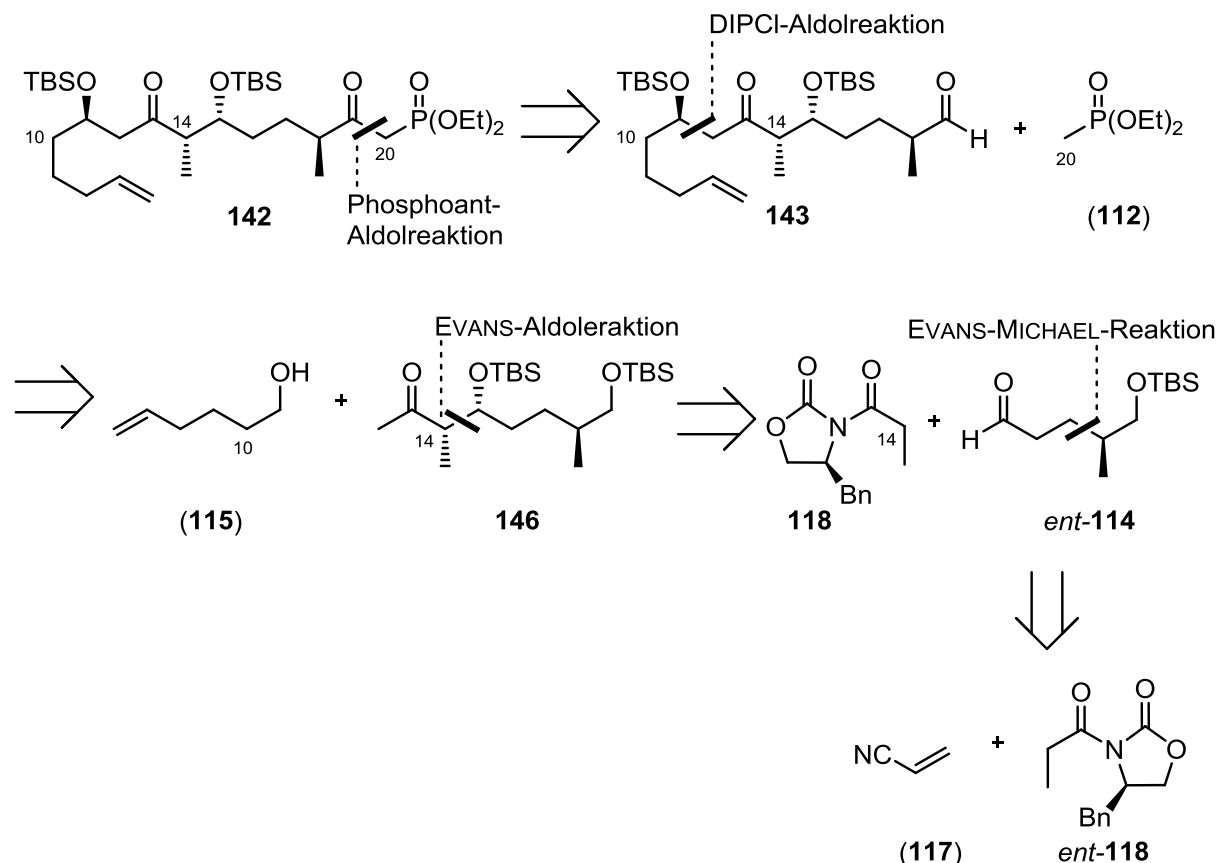


Schema 51: Ipc₂BOTf-Aldolreaktion nach PATERSON *et al.*; a) (-)-Ipc₂BOTf, iPr₂NEt, CH₂Cl₂, -78 bis -20 °C, 50%, *dr* = 1:1.

Auf Grund der geringen Selektivität in der Aldolreaktion zwischen **125** und *ent*-**114** wurde eine neue Retrosynthese für das Westfragment **142** erarbeitet.

4.2.6 Modifizierte retrosynthetische Analyse von Westfragment 142

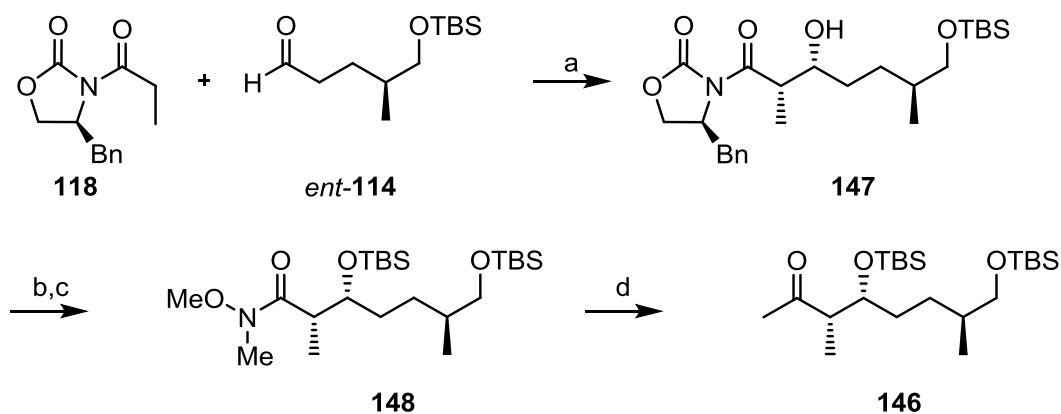
In der modifizierten retrosynthetischen Analyse von Westfragment **142** soll der Schlüsselschritt eine Aldolreaktion mit (+)-DIPCl als LEWIS-Säure sein.^[76] Die beiden Stereozentren an C14 und C15 in Keton **146** sollen durch eine EVANS-Aldolreaktion aus dem bekannten Aldehyd *ent*-**114** und **118** aufgebaut werden (Schema 52).



Schema 52: Modifizierte retrosynthetische Analyse von Westfragment **142**.

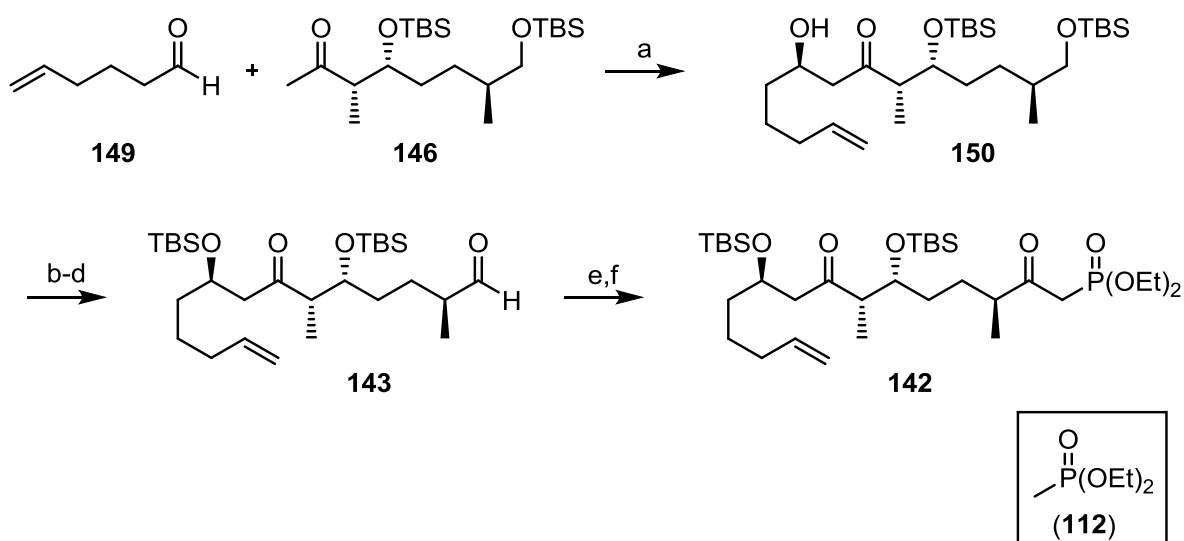
4.2.7 Modifizierte Synthese von Westfragment 142

Die Synthese des Methylketons **146** begann mit der EVANS-Aldolreaktion, durch welche die beiden Stereozentren an C14 und C15 installiert wurden. Das Auxiliar wurde im nächsten Schritt durch das WEINREB-Amid substituiert und die sekundäre Hydroxygruppe mit TBSOTf geschützt. Im letzten Schritt wurde das Amid **148** mit Methylmagnesiumbromid in das gewünschte Methylketon **146** überführt (Schema 53).



Schema 53: Synthese von Methylketon **146**; a) Bu_2BOTf , $iPrNEt_3$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 99%, $dr > 20:1$; b) Me_3Al , $MeO(Me)NH\cdot HCl$, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 82%; c) $TBSOTf$, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 74%; d) $MeMgBr$, THF , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 87%.

Die Aldolreaktion zwischen dem Aldehyd **149** und dem Methylketon **146** wurde nach einer von PATERSON *et al.* entwickelten Vorschrift durchgeführt.^[76] Das gewünschte Aldolprodukt mit der (*S*)-konfigurierten Hydroxygruppe wurde mit einer Gesamtausbeute von 97% bei einem Diastereomerenverhältnis von 6:1 erhalten, wobei das unerwünschte Isomer durch Säulenchromatographie abgetrennt werden konnte. Anschließend wurde die neu erhaltene Hydroxygruppe als TBS-Ether geschützt, die primäre Hydroxygruppe mit Camphersulfonsäure freigesetzt und mit DESS-MARTIN-Periodinan zu Aldehyd **143** oxidiert. Das Phosphonat **112** wurde durch eine Phosphonat-Aldolreaktion eingeführt, und der dabei entstehende Alkohol mit DESS-MARTIN-Periodinan oxidiert, wodurch Westfragment **142** über 14 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 19% ausgehend von Acrylnitril (**117**) erhalten wurde (Schema 54).



Schema 54: Synthese von Westfragment **142**; a) (+)- $DIPCl$, Et_3N , Et_2O , -78 bis $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 97%, $dr = 6:1$; b) $TBSOTf$, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 97%; c) CSA , CH_2Cl_2 , $MeOH$, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 74%; d) DMP , $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , RT, 92%; e) **(112)**, $nBuLi$, THF , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 75%; f) DMP , $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , RT, 99%.

4 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

Die absolute Konfiguration der Hydroxygruppe wurde durch die MOSHER-Estermethode bestimmt.^[70] Der Unterschied in den ¹H-Verschiebungen des (*S*)- und (*R*)-MOSHER-Esters von **150** weist auf eine (*R*)-Konfiguration des sekundären Alkohols hin (Abbildung 34).

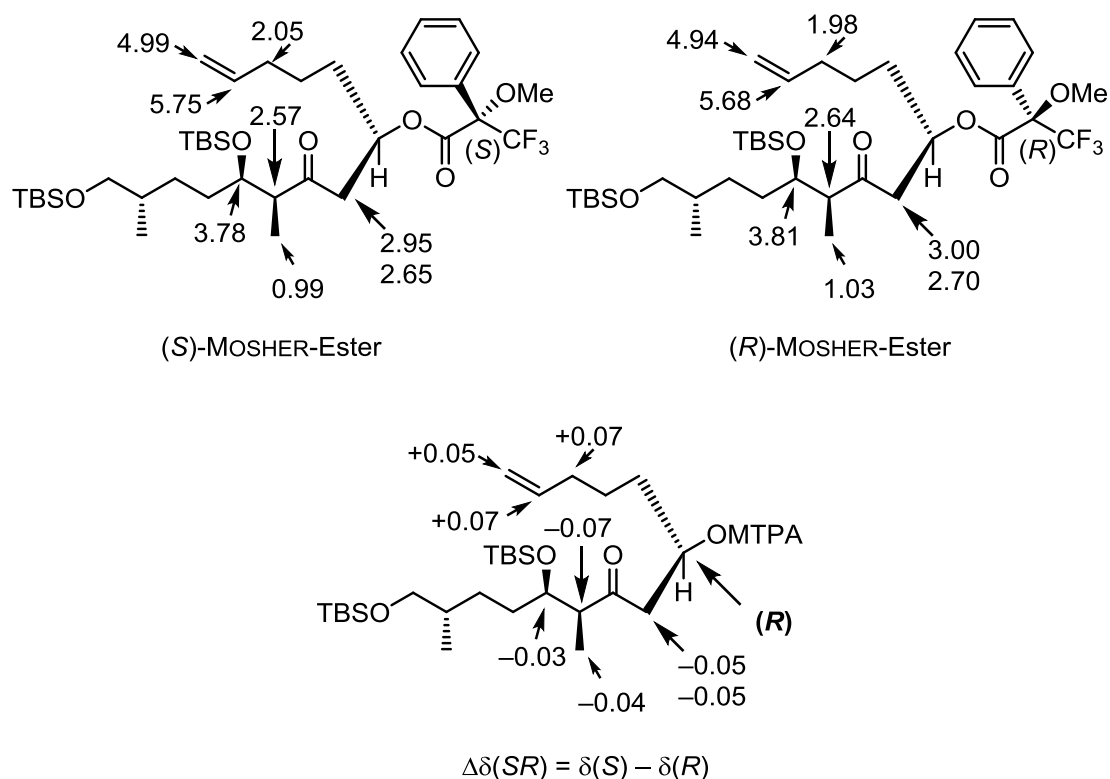
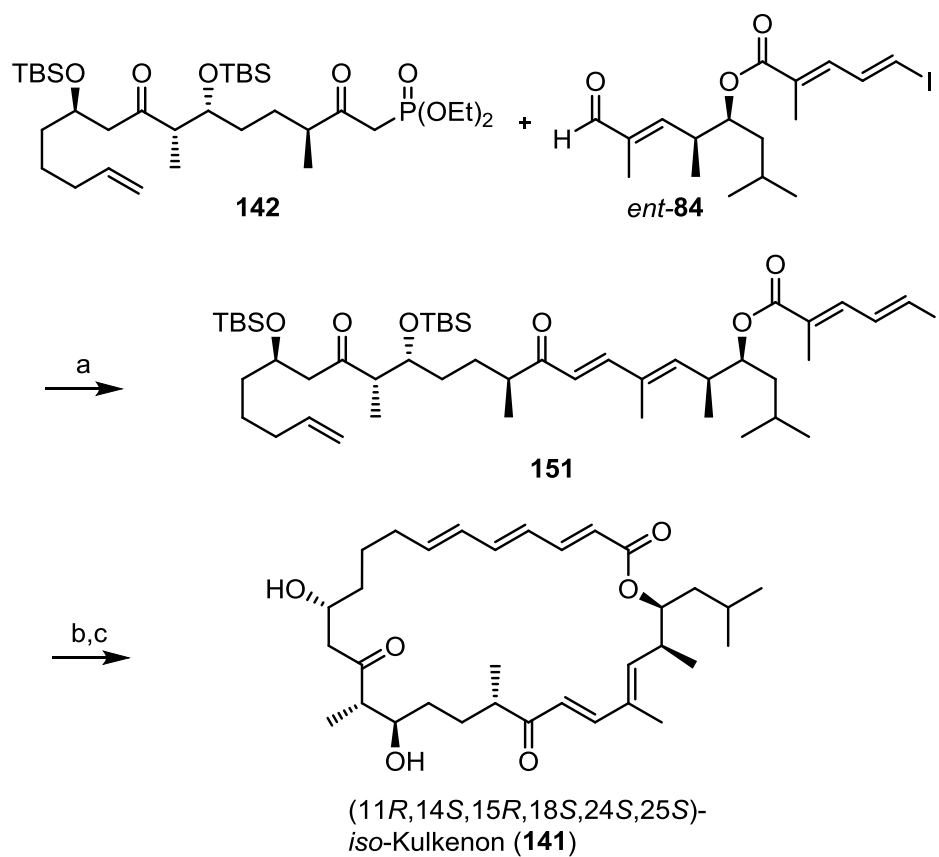


Abbildung 34: MOSHER-Ester Analyse von **150**.

4.2.8 Abschluss der Synthese von (11*R*,14*S*,15*R*,18*S*,24*S*,25*S*)-*iso*-Kulkenon

Der Abschluss der Synthese von (11*R*,14*S*,15*R*,18*S*,24*S*,25*S*)-*iso*-Kulkenon (**141**) begann mit einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung, mit Bariumhydroxid als Base, durch welche das Ostfragment *ent*-**84** und das Westfragment **142** mit einer Ausbeute von 70% miteinander verknüpft wurden.^[86] Der Makrozyklus wurde in einer anschließenden, intramolekularen HECK-Reaktion^[87] geschlossen und die beiden TBS-Schutzgruppen wie in der vorherigen Synthese mit TAS-F abgespalten (Schema 55).^[88]



Schema 55: Abschluss der Synthese von **141**; a) $Ba(OH)_2$, THF, H_2O , RT, 70%, (E):(Z) >20:1; b) $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3 , Bu_4NCl , DMF, 60 °C; c) TAS-F, DMF, RT, 18% über zwei Stufen.

4.2.9 Vergleich von synthetischer und authentischer Probe

Nach erfolgreicher Entschützung und Aufreinigung der Substanz mittels normalphasen HPLC (siehe experimenteller Teil) wurden das ^1H NMR-Spektrum des synthetisierten Kulkenons mit dem Spektrum einer authentischen Probe verglichen. Dabei fällt auf, dass die beiden Spektren noch unterschiedlicher sind, als die in Abbildung 32 verglichenen Spektren aus der ersten Totalsynthese (Abbildung 35).

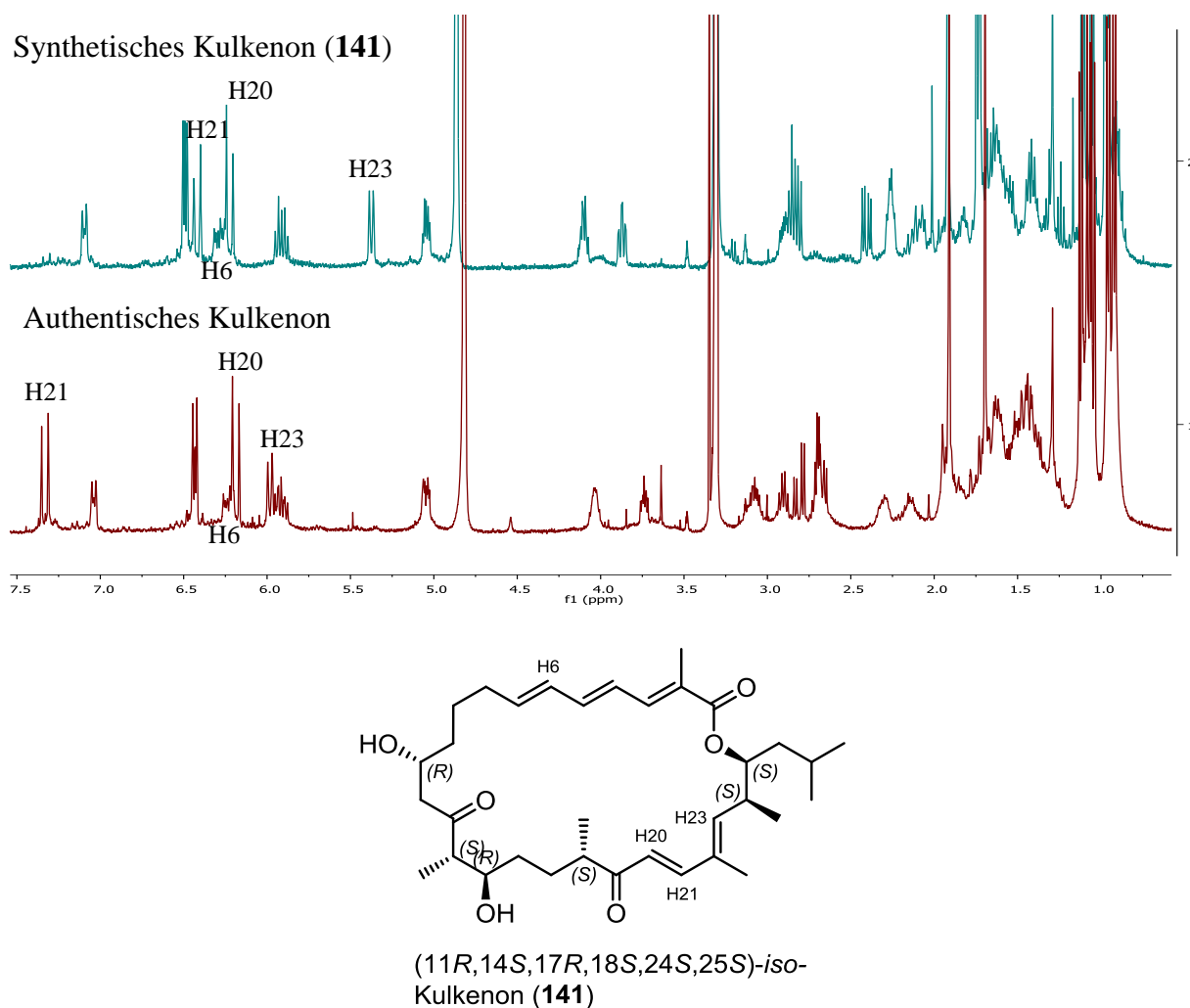


Abbildung 35: Vergleich der ^1H NMR-Spektren von synthetischem Kulkenon (**141**) (blau) und authentischem Kulkenon (rot).

Das ^1H NMR-Spektrum von (11*R*,14*S*,15*R*,18*S*,24*S*,25*S*)-Kulkenon (**141**) besitzt alle erwarteten Signale. Jedoch ist zum Beispiel das Signal von H21 im Gegensatz zum Signal im authentischen Spektrum um ca. $\delta = 0.9$ ppm ins Tieffeld verschoben. Dafür ist die Anordnung der Signale von H6 und H20 wie sie sein soll, was im Spektrum der ersten Totalsynthese anders war. Das Dublett von H23 ist in diesem Spektrum um ca. $\delta = 0.6$ ppm ins Tieffeld verschoben. Auch die Signale im Bereich von $\delta = 3.3$ -2.0 ppm unterscheiden sich sehr stark

voneinander. Aus diesen Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass auch diese Konfiguration nicht die von Kulkenon darstellt.

4.3 Strukturaufklärung von Kulkenon

Die beiden Totalsynthesen von Kulkenon, welche auf den beiden, publizierten Konfigurationen von Sulfangolid C (**14**) basieren,^[37] zeigen, dass Kulkenon entweder eine andere Konfiguration der Stereozentren besitzt oder die publizierten Konfigurationen von Sulfangolid C nicht korrekt sind. Um die korrekte Konfiguration von Kulkenon zu finden, soll nun eine Strukturaufklärung durchgeführt werden und diese durch eine anschließende Totalsynthese bestätigt werden.

4.3.1 MURATA-Methode

Zur Strukturaufklärung mit Hilfe der MURATA-Methode^[62] wurde am HZI in Braunschweig ein HSQC-HECADE-Experiment gemessen und wie in Kapitel 1.5.2 beschrieben die $^{2,3}J_{C,H}$ -Kopplungskonstanten bestimmt. Die $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten wurde aus dem Isolationspaper übernommen. Mit der MURATA-Methode wurden die beiden vicinalen Stereozentren an C14 und C15 sowie an C24 und C25 analysiert. Eine eher kleine $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstante von H14 und H15 mit 5.3 Hz ergibt eine *gauche*-Konformation der beiden Protonen. Weiterhin deuten auch eine große $^2J_{C,H}$ -Kopplungskonstante zwischen H14 und C15 mit 5.0 Hz und eine kleine $^3J_{C,H}$ -Kopplungskonstante zwischen H15 und C31 mit 3.4 Hz auf eine *gauche*-Konformation hin. Daraus lässt sich nach Abbildung 21 aus Kapitel 1.5 die Struktur **152** (**A-2**) herleiten, welche eine *syn*-Konfiguration der beiden Stereozentren an C14 und C15 ergibt. Für die vicinalen Stereozentren an C24 und C25 deuten ebenfalls eine kleine $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstante zwischen H24 und H25 mit 3.8 Hz, eine große $^2J_{C,H}$ -Kopplungskonstante zwischen H24 und C25 mit 7.5 Hz und eine kleine $^3J_{C,H}$ -Kopplungskonstante zwischen H25 und C34 mit 1.0 Hz auf eine *gauche*-Konformation hin, welche in der Struktur **153** (**A-2**) resultiert. Somit sind auch die beiden Stereozentren an C24 und C25 *syn*-konfiguriert (Abbildung 36).

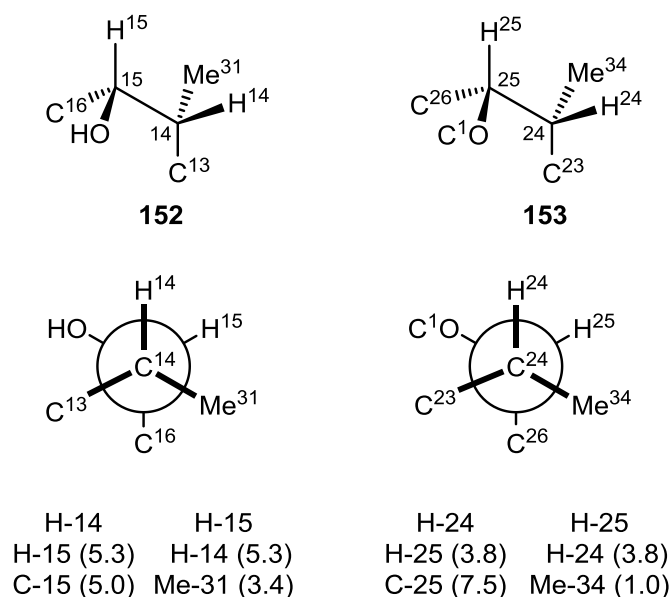


Abbildung 36: Ergebnisse der MURATA-Analyse. Die gemessenen Kopplungskonstanten sind in Klammern in Hertz angegeben.

Die relativen *syn*-Konfigurationen stimmen mit den für Sulfangolid C (**14**) bestimmten, relativen Konfigurationen überein. Jedoch lassen sich mit Hilfe der MURATA-Analyse nicht alle Stereozentren in Relation zueinander bringen.

Ein Vergleich der gemessenen NOESY-Spektren des synthetischen Kulkenons (**109**) und der authentischen Probe zeigen deutlich unterschiedliche NOESY-Korrelationen. Bei beiden Verbindungen ist ein transannularer NOESY-Kontakt zwischen H3 und H33 zu beobachten, jedoch zeigen sich deutliche Unterschiede in der Region von C18 bis C25. In der authentischen Probe von Kulkenon sind deutliche Kontakte zwischen H18 und H21, H20 und H32 sowie H23 und H24 zu beobachten, wohingegen diese in der synthetischen Probe nicht zu messen sind. Dafür zeigen sich für **109** NOESY-Kontakte zwischen H18 und H20 sowie zwischen H23 und H34 (Abbildung 37).

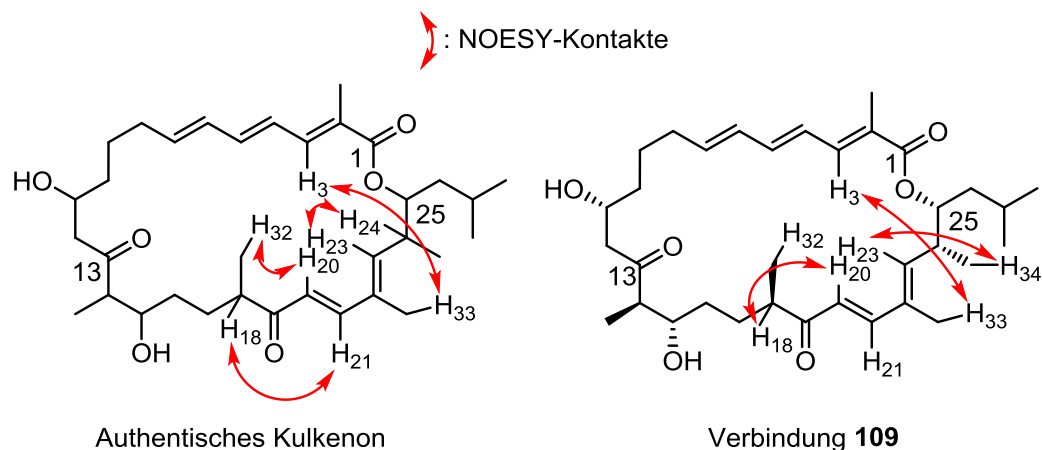


Abbildung 37: Signifikante NOESY-Kontakte für authentisches Kulkenon und Verbindung **109**.

Mit dem Wissen, dass die vicinalen Stereozentren an C14 und C15 bzw. C24 und C25 eine *syn*-Konfiguration besitzen, verringert sich jedoch die Zahl der voneinander unabhängigen Stereozentren in Kulkenon auf den Wert vier. Daraus ergeben sich mit $4^2 = 16$ mögliche Konfigurationen für Kulkenon. Solange nur jeweils eines von zwei Enantiomeren betrachtet wird, bleiben acht mögliche Diastereomere (**109**, **141** und **154-159**), von denen bereits zwei synthetisiert wurden (**109** und **141**) (Abbildung 38).

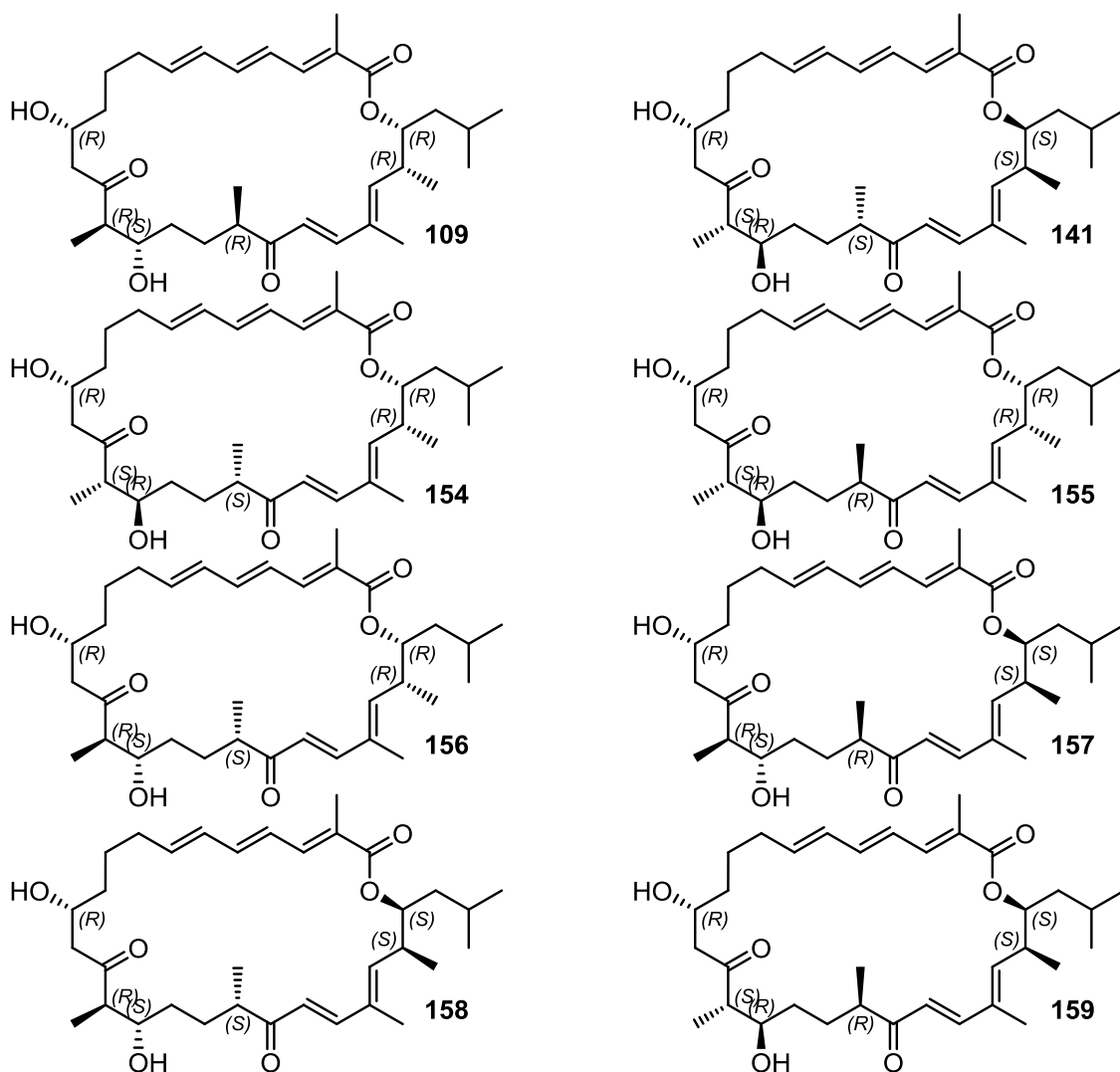


Abbildung 38: Die acht möglichen Diastereomere von Kulkenon bei angenommener *syn*-Konfiguration zwischen C14 und C15 sowie zwischen C24 und C25.

Für alle 8 Diastereomere wurde eine Monte-Carlo-Suche mit dem Programm MacroModel (Version 9.9) durchgeführt und die dabei erhaltenen Konformationen mit der jeweils minimalsten Energie, wurden auf Übereinstimmungen mit gemessenen NOESY-Kontakten der authentischen Probe von Kulkenon untersucht. Einzig Struktur **157** stimmt mit den beobachteten NOESY-Kontakten im Bereich von C18 bis C25 überein. Die kompletten Strukturen sind in Kapitel 9.7 zu finden.

Ein Vergleich der C17 bis C24 Region von Struktur **109** und Struktur **157** zeigt eine unterschiedliche Konformation der beiden Strukturen in diesem Bereich. Dabei ist vor allem die Nähe der Protonen H18 und H21 in Struktur **157** sehr interessant, da diese beiden Protonen einen NOESY-Kontakt in der authentischen Probe zeigen. Bei Struktur **109** kommen sich eher die Protonen H18 und H20 nahe, welches mit dem gemessenen NOESY-Kontakt von Verbindung **109** übereinstimmt. (Abbildung 39).

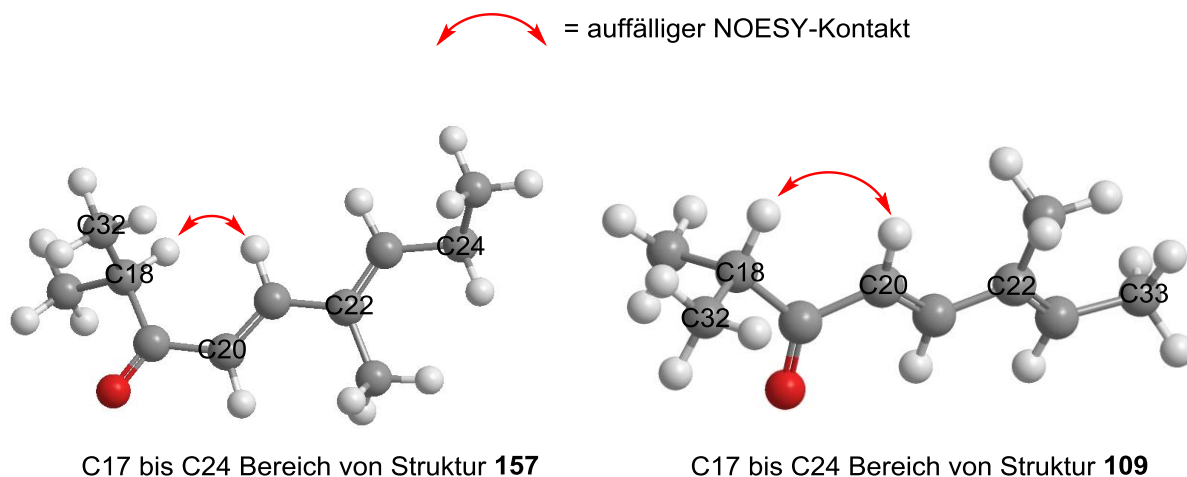


Abbildung 39: Vergleich der C17-C24 Bereiche von Struktur **157** und Struktur **109**.

Diese Unterschiede in der Konformation im Bereich des ungesättigten Ketons an C19 können auch die unterschiedliche Verschiebung der olefinischen Protonen von H20 und H21 in den gemessenen ^1H NMRs erklären (Kapitel 4.1.11, Abbildung 32).

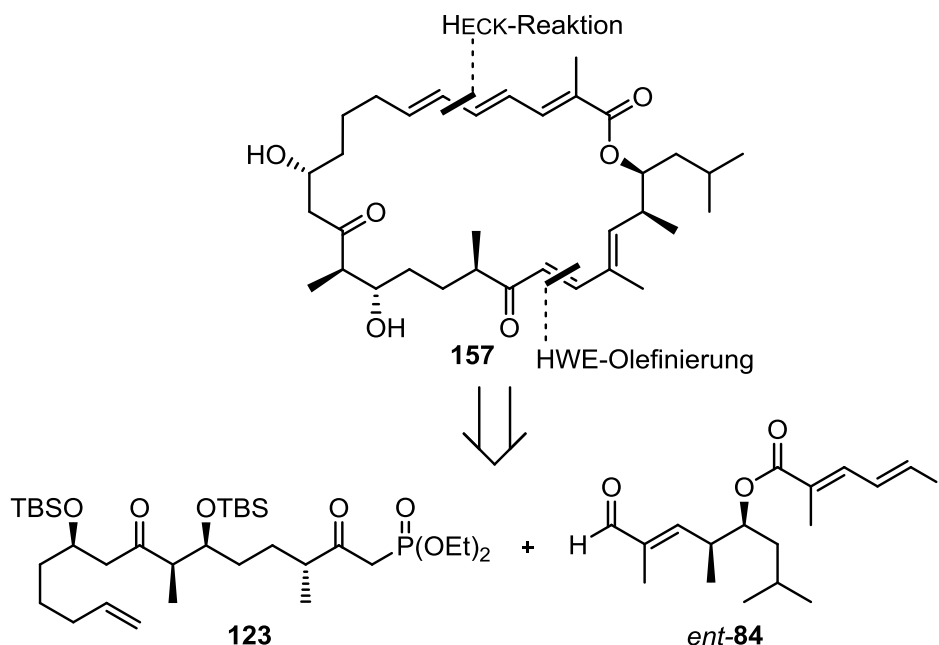
Damit ist Struktur **157** die nächste Zielstruktur für die eine Totalsynthese realisiert werden soll. Vergleicht man nun Struktur **109**, welche von Sulfangolid C abgeleitet wurde, mit Struktur **157**, zeigt sich, dass nur die Stereozentren an C24 und C25 eine andere Konfiguration besitzen. Wahrscheinlich sind die beiden Stereozentren in Sulfangolid C zu weit von den anderen Stereozentren entfernt, um miteinander in Korrelation gebracht werden zu können.

4.4 Totalsynthese von Kulkenon

Nachdem die Strukturaufklärung durch die MURATA-Methode im Zusammenspiel mit NOESY-Messungen und „molecular modelling“ eine vielversprechende Konfiguration für eine weitere Totalsynthese von Kulkenon ergeben hat, soll diese Zielstruktur totalsynthetisch dargestellt werden.

4.4.1 Retrosynthetische Analyse von Kulkenon

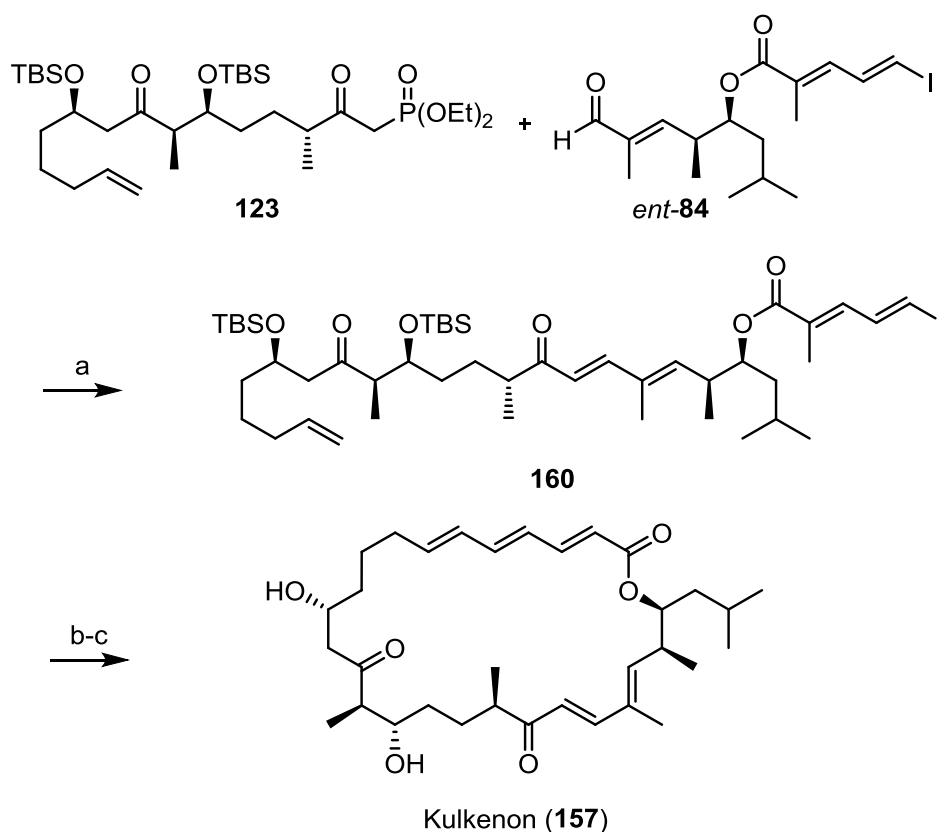
Die neue Zielstruktur **157** für Kulkenon unterscheidet sich zum zuerst dargestellten (11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-*iso*-Kulkenon (**109**) dadurch, dass die Stereozentren an C24 und C25 (*S*)-konfiguriert sind. Für die Totalsynthese von (11*R*,14*S*,15*R*,18*S*,24*S*,25*S*)-*iso*-Kulkenon (**141**) wurde bereits das Ostfragment *ent*-**84** dargestellt, welches die benötigte Konfiguration besitzt. Somit kann die neue Zielstruktur **157** aus dem Westfragment **123** von **109** und dem Ostfragment *ent*-**84** von **141** aufgebaut werden. Dazu soll wie in den beiden vorhergehenden Synthesen eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion zur Verknüpfung der beiden Fragmente genutzt werden und der Makrozyklus anschließend durch eine intramolekulare HECK-Reaktion geschlossen werden (Schema 56).



Schema 56: Retrosynthetische Analyse von Kulkenon (**157**).

4.4.2 Abschluss der Synthese von Kulkenon

Wie in den vorherigen Totalsynthesen begann auch dieser Abschluss der Synthese mit einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung, mit Bariumhydroxid als Base, durch welche das Ostfragment *ent*-**84** und das Westfragment **123** mit einer Ausbeute von 76% miteinander verknüpft wurden.^[86] Der Makrozyklus wurde in einer anschließenden intramolekularen HECK-Reaktion geschlossen.^[87] Die bei den beiden vorhergehenden Totalsynthesen etablierte Entschützung mittels TAS-F ergab jedoch diesmal kein isolierbares Produkt, sondern führte lediglich zu einer Zersetzung des Eduktes. Erfolgreich wurde Kulkenon (**157**) diesmal durch die Umsetzung mit $3\text{HF}\cdot\text{NEt}_3$ und Et_3N in Acetonitril bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ mit einer Ausbeute von 25% über zwei Stufen entschützt (Schema 57).^[48]



Schema 57: Abschluss der Synthese von Kulkenon (**157**); a) $\text{Ba}(\text{OH})_2$, THF, H_2O , RT, 76%, (E):(Z) >20:1; b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 , Bu_4NCl , DMF, $60\text{ }^\circ\text{C}$; c) $3\text{HF}\cdot\text{NEt}_3$, Et_3N , MeCN, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 25% über zwei Stufen.

4.4.3 Vergleich von synthetischer und authentischer Probe

Nach erfolgreicher Entschützung und Aufreinigung der Substanz mittels normalphasen HPLC (siehe experimenteller Teil) wurden das ^1H NMR-Spektrum des synthetisierten Kulkenons mit dem Spektrum einer authentischen Probe verglichen (Abbildung 40). Dabei sind die Signale im ^1H NMR-Spektrum beider Verbindungen identisch. Auch die Drehwerte der beiden Verbindungen sind mit $+74.4$ für **157** und $+82.7$ für das authentische Kulkenon sehr ähnlich.^[37]

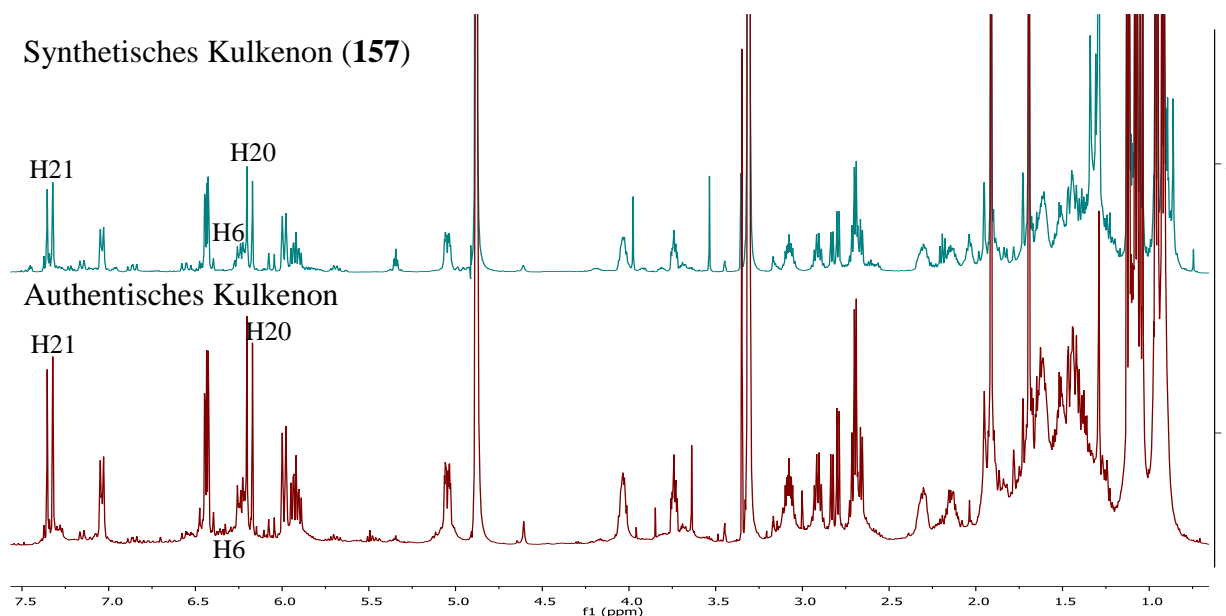


Abbildung 40: Vergleich der ^1H NMR-Spektren von authentischem (rot) und synthetischem Kulkenon (**157**) (blau).

Aufgrund der sehr guten Übereinstimmung der spektroskopischen Daten, der synthetischen und der authentischen Probe, kann eine erfolgreiche Totalsynthese von Kulkenon angenommen werden.

Somit wurde mit Hilfe des Zusammenspiels von verschiedenen Methoden, wie NMR-Analytik und „molecular modelling“, eine Strukturaufklärung durchgeführt und die Korrektheit dieser so entwickelten Zielkonfiguration für Kulkenon durch eine anschließende Totalsynthese bewiesen.

5 Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C

5.1 Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C

Nach der erfolgreichen Totalsynthese von Kulkenon soll, als weiteres Ziel dieser Doktorarbeit, eine Totalsynthese von Sulfangolid C (**14**) entwickelt werden. Auf Grund der Ähnlichkeit von Kulkenon und Sulfangolid C wurde wie in Kapitel 4 beschrieben, die Konfiguration der Stereozentren von Kulkenon von der publizierten Sulfangolid C Struktur **14** abgeleitet.^[37]

Da diese Konfiguration jedoch für Kulkenon als nicht richtig bestimmt wurde, stellt sich nun die Vermutung, dass die Konfiguration von Sulfangolid C ebenfalls falsch sein könnte. Da die Konfiguration von Sulfangolid C durch NMR-Analytik und computergestützte Berechnungen erfolgte, könnte es sein, dass die Stereozentren, welche sich in unmittelbarer Nähe zum Halbacetal befinden, auf Grund der Entfernung in eine falsche Relation zu den Stereozentren an C26 und C27 gebracht wurden.

Begründet auf diesen Überlegungen und den Erkenntnissen aus der Totalsynthese von Kulkenon, soll Struktur **161**, in welcher die Stereozentren an C26 und C27 (*S*)-konfiguriert sind, totalsynthetisch dargestellt werden (Abbildung 41).

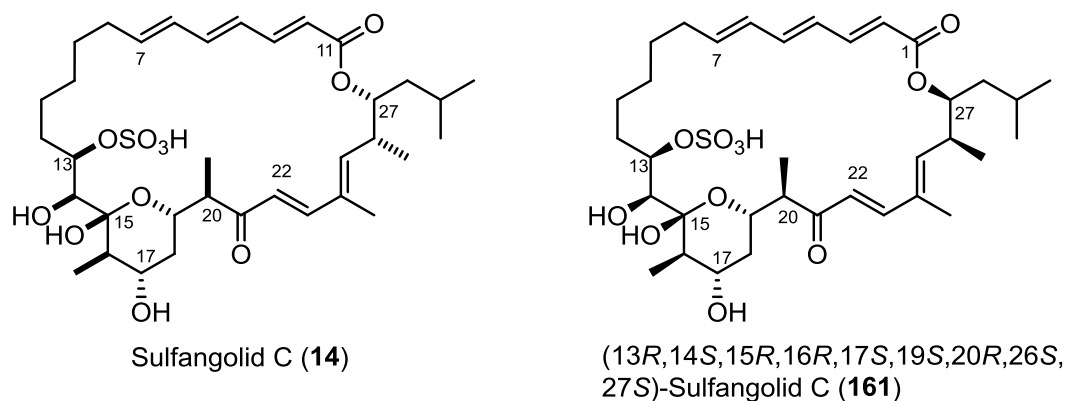
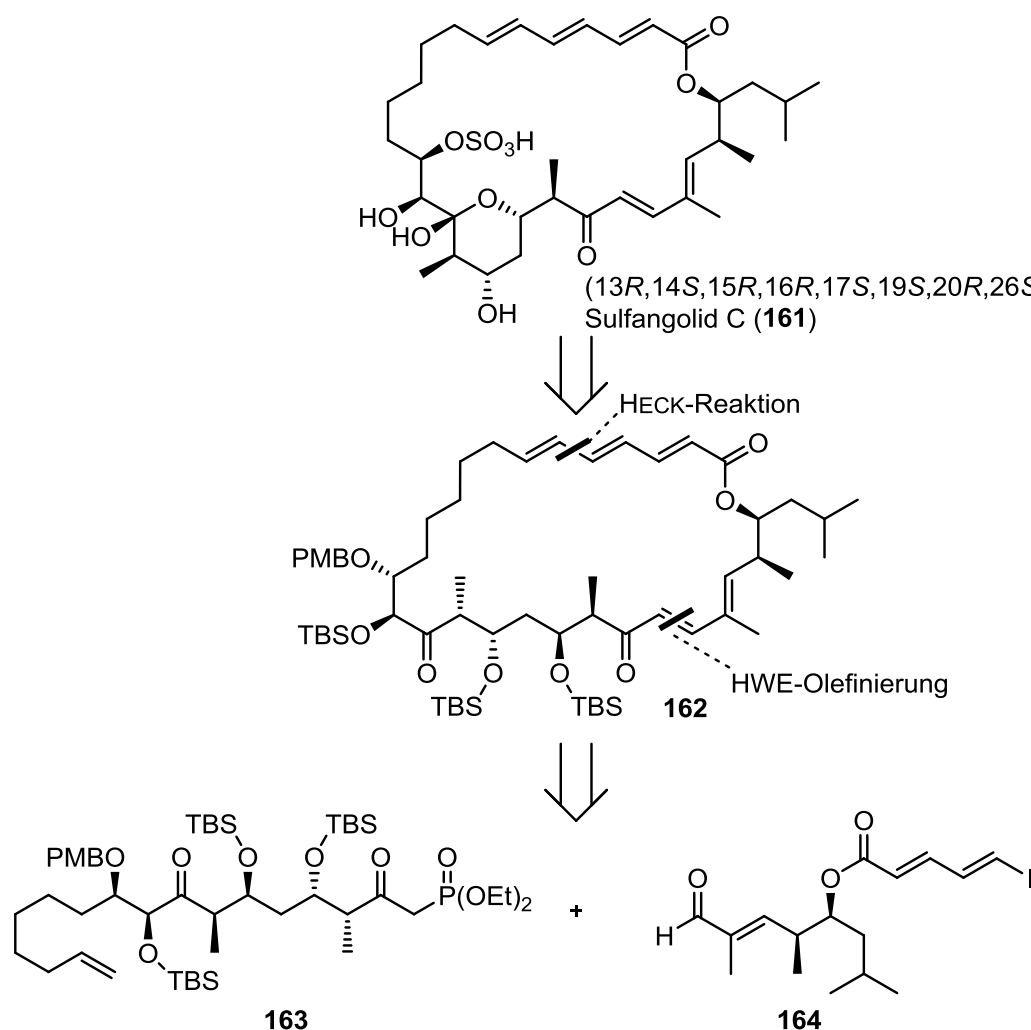


Abbildung 41: Publizierte Struktur von Sulfangolid C (**14**) und die aus der Totalsynthese von Kulkenon (**157**) abgeleitete Struktur von Sulfangolid C (**161**) für eine Totalsynthese.

5.1.1 Retrosynthetische Analyse von (13*R*,14*S*,15*R*,16*R*,17*S*,19*S*,20*R*,26*S*,27*S*)-Sulfangolid C

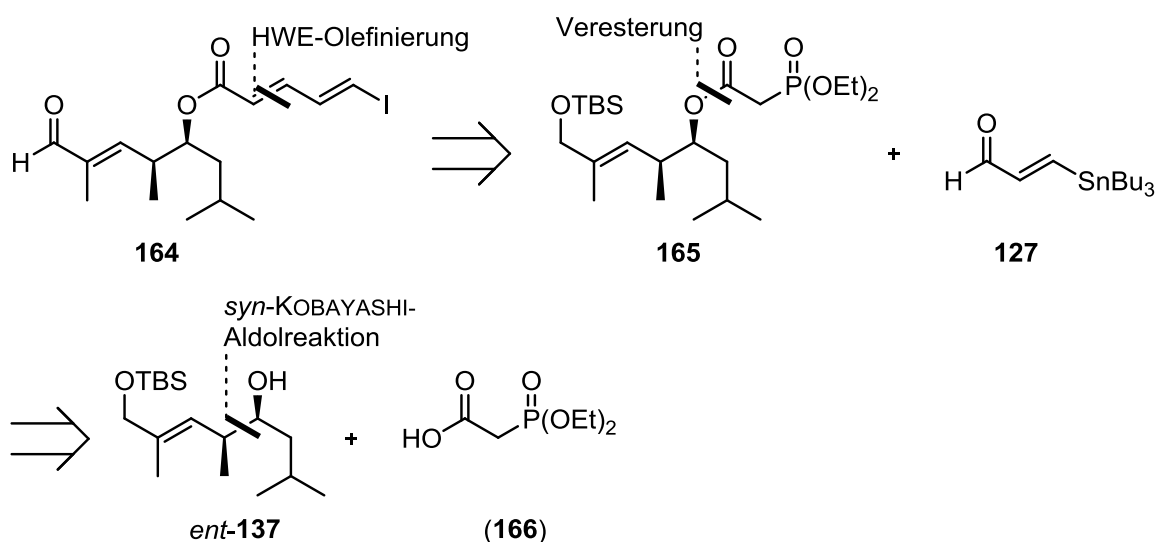
Die Totalsynthese von Sulfangolid C soll stark an die Totalsynthese von Kulkenon angelehnt werden. In retrosynthetischer Richtung soll (13*R*, 14*S*, 15*R*, 16*R*, 17*S*, 19*S*, 20*R*, 26*S*, 27*S*)-Sulfangolid C (**161**) aus dem Westfragment **163** und dem Ostfragment **164** aufgebaut werden. Die beiden Fragmente sollen in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung miteinander verknüpft und der Makrozyklus anschließend in einer intramolekularen HECK-Reaktion geschlossen werden. Da das Triensystem von Sulfangolid C potenziell labil ist, sollen nach dem Aufbau des Systems möglichst wenige weitere Syntheseschritte folgen. Der PMB-Ether soll selektiv gespalten werden, damit der Sulfatester eingeführt werden kann. Eine darauf folgende globale Entschützung der drei TBS-Schutzgruppen, in welcher sich gleichzeitig das Halbacetal bilden soll, soll einen totalsynthetischen Zugang zur Zielverbindung **161** liefern (Schema 58).



Schema 58: Retrosynthetische Analyse von (13*R*,14*S*,15*R*,16*R*,17*S*,19*S*,20*R*,26*S*,27*S*)-Sulfangolid C (**161**).

5.1.2 Retrosynthetische Analyse von Ostfragment 164

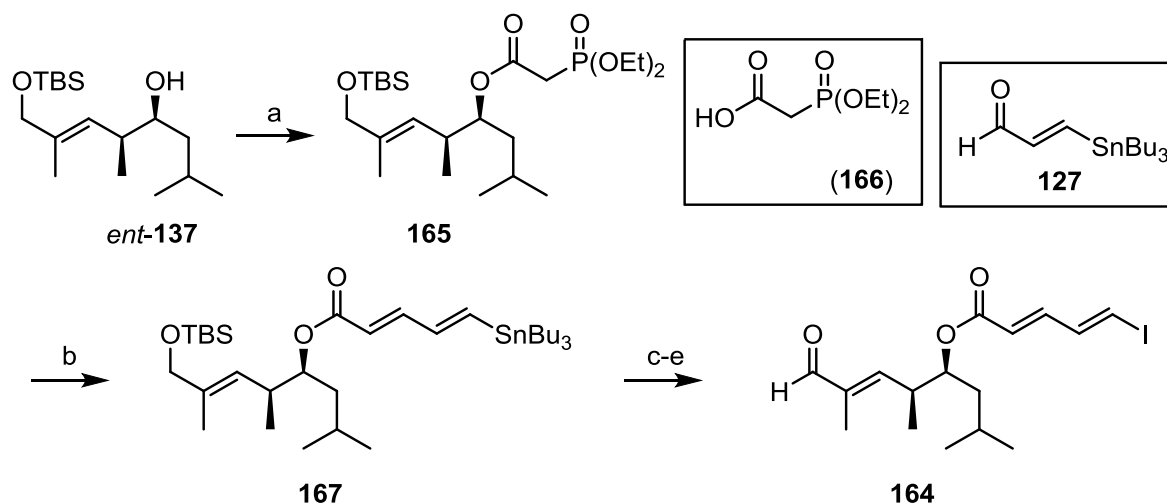
Das Ostfragment **164** von Sulfangolid C (**161**) soll auf der gleichen Route wie das Ostfragment *ent*-**84** von Kulkenon synthetisiert werden. Die beiden Ostfragmente unterscheiden sich lediglich darin, dass in dem von Sulfangolid C die Methylgruppe an C2 fehlt. Die Methylgruppe wurde in der Synthese von Kulkenon durch die Verbindung (**88**) eingeführt. Für Sulfangolid C soll Phosphonat (**166**) verwendet werden, welches keine Methylgruppe an dieser Position trägt. Die Synthese soll mit der bekannten Verbindung *ent*-**137** beginnen, welche mit der Säure (**166**) unter STEGLICH-Bedingungen verestert werden soll.^[83] Nach der HWE-Olefinierung soll die TBS-Schutzgruppe entfernt und anschließend der so erhaltene, primäre Alkohol zum Aldehyd oxidiert werden. Ein anschließender Zinn-Iod-Austausch soll Ostfragment **164** liefern (Schema 59).



Schema 59: Retrosynthetische Analyse von Ostfragment **164**.

5.1.3 Synthese von Ostfragment 164

Die Veresterung zwischen Alkohol *ent*-**137** und Säure (**166**) verlief mit einer Aubeute von 87%.^[83] Die anschließende HWE-Olefinierung^[84] unter Standardbedingungen lieferte ausschließlich das (*E,E*)-Olefin **167**, welches in einer anschließenden Sequenz aus Entschützung mit TBAF, Oxidation mit Braunstein und Zinn-Iod-Austausch zu Ostfragment **164** umgesetzt wurde (Schema 60).



Schema 60: Synthese von Ostfragment **164**. a) (166), DCC, 4-DMAP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 87%; b) 127, NaH, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 93%; c) TBAF, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 90%; d) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT, 85%; e) I_2 , CH_2Cl_2 , RT, 91%.

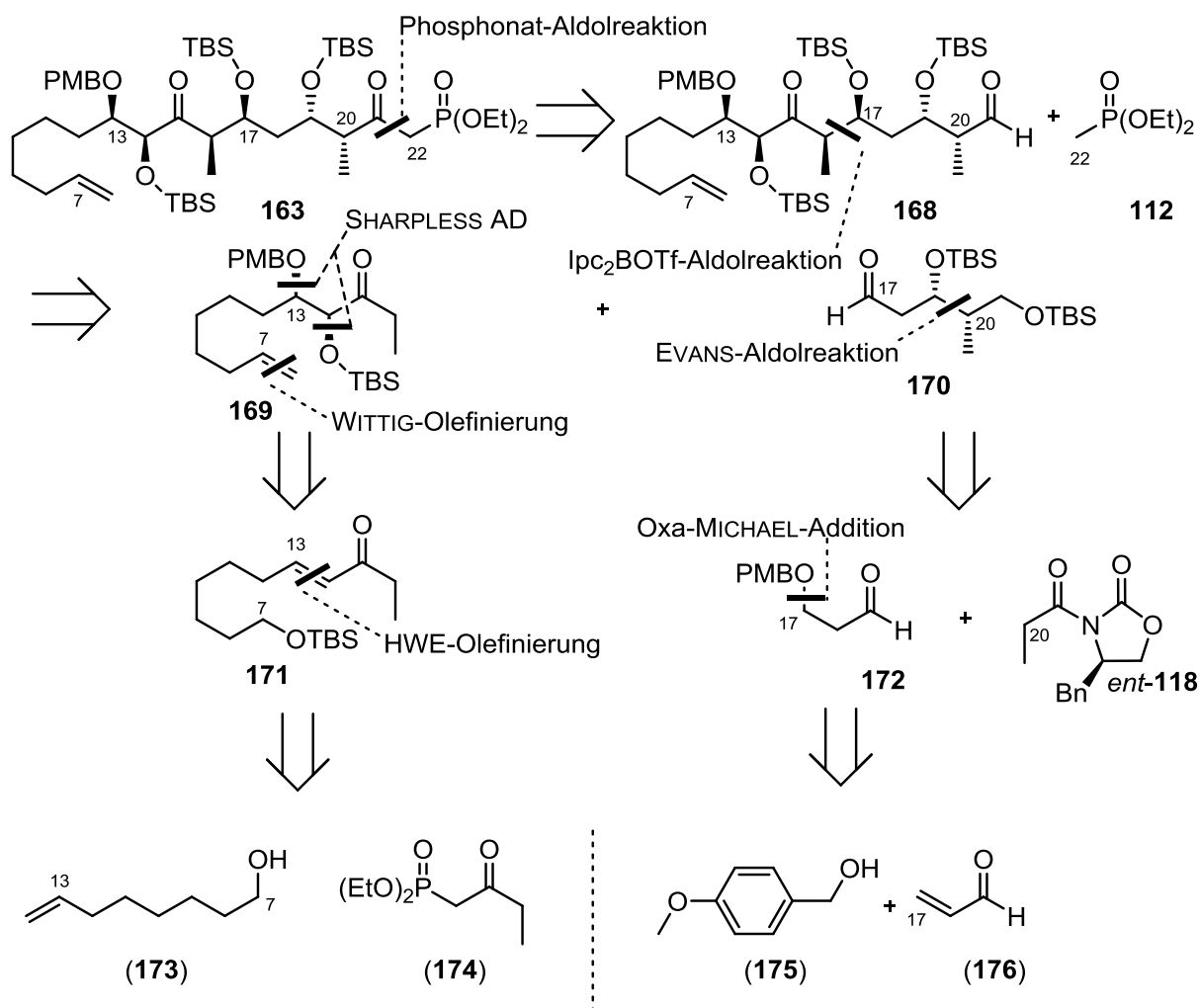
5.1.4 Retrosynthetische Analyse von Westfragment 163

Das Westfragment **163** von Sulfangolid C (**161**) soll, angelehnt an die Totalsynthese von Kulkenon, aus zwei unabhängigen Molekülen **169** und **170** dargestellt werden, welche in einer Aldolreaktion mit Ipc_2BOTf als chirale LEWIS-Säure miteinander verknüpft werden sollen, wobei gleichzeitig die Stereozentren an C16 und C17 installiert werden sollen.

In retrosynthetischer Richtung soll das Keton **169** ausgehend von 7-Octenol (**173**) dargestellt werden. (**173**) soll als TBS-Ether geschützt und das terminale Alken anschließend mittels Ozonolyse in einen Aldehyd transformiert werden. Die folgende HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung soll das α,β -ungesättigte Keton **171** liefern, welches in einer SHARPLESS asymmetrischen Dihydroxylierung zum Diol umgesetzt werden soll. An dieser Stelle sollen die α - und die β -Hydroxygruppe durch zwei verschiedene Schutzgruppen differenziert werden, da im Abschluss der Synthese die β -Hydroxygruppe selektiv entschützt werden muss, um den Sulfatester zu installieren. Anschließend soll der primäre TBS-Ether gespalten und durch Oxidation und WITTIG-Olefinierung das Keton **169** erhalten werden.

Die Synthese von Aldehyd **170** beginnt mit einer Oxa-MICHAEL-Addition von (4-Methoxyphenyl)methanol (**175**) an Acrolein (**176**), wodurch der PMB-Ether als Schutzgruppe eingeführt wird. Durch die anschließende EVANS-Aldolreaktion werden die Stereozentren an C19 und C20 installiert. Reduktive Abspaltung des Auxiliars, Schützung der beiden Hydroxygruppen als TBS-Ether, oxidative Abspaltung der PMB-Gruppe und Oxidation der Hydroxygruppe, sollen Aldehyd **170** liefern. Die beiden Fragmente sollen

darauf in einer Aldolreaktion mit Ipc_2BOTf als chirale LEWIS-Säure zusammengefügt werden. Eine anschließende Sequenz aus TBS-Schätzung, Abspaltung der primären TBS-Gruppe, Oxidation zum Aldehyd, Aldolreaktion mit Phosphonat **112** und Oxidation zum β -Ketophosphonat soll Zugang zu Westfragment **163** liefern (Schema 61).



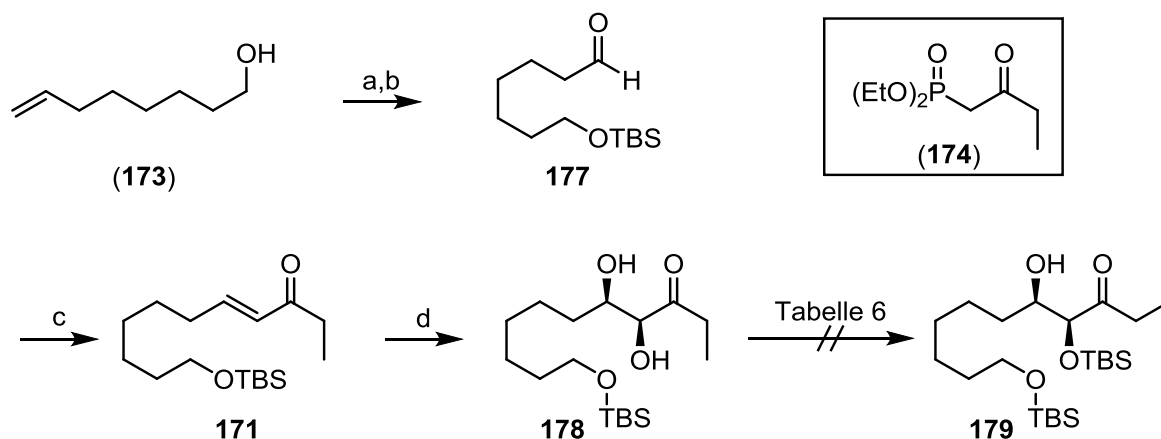
Schema 61: Retrosynthetische Analyse von Westfragment **163**.

5.1.5 Synthese von Westfragment **163**

7-Octenol (**173**) wurde als TBS-Ether geschützt und das terminale Alken mittels Ozonolyse in den Aldehyd **177** transformiert. Ein erster Versuch einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung zwischen Phosphonat (**174**) und Aldehyd **177** mit Natriumhydrid als Base lieferte nicht das gewünschte Produkt **171**.^[84] Wahrscheinlich wurde zwar **171** gebildet, reagierte dann aber nach Deprotonierung in einer Aldolreaktion mit dem eingesetzten Aldehyd **177**. Durch eine Veränderung der Reaktionsbedingungen zu Lithiumchlorid und Diisopropylethylamin in Acetonitril wurde das gewünschte Produkt **171** in 76% Ausbeute

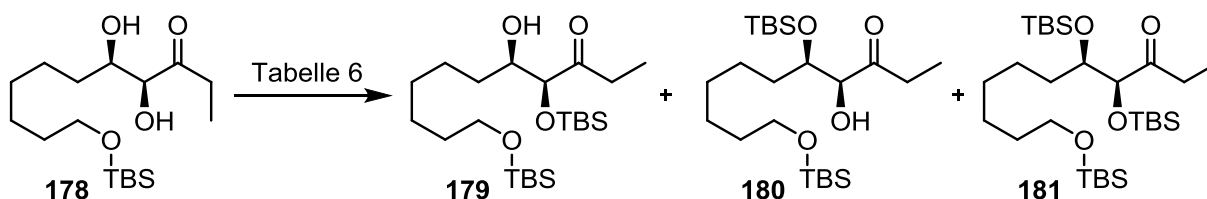
5 Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C

erhalten.^[85] Mit den schwach basischen Bedingungen nach MASAMUNE und ROUSH kann das β -Ketophosphonat, aber nicht das Keton, deprotoniert werden, wodurch die Aldolreaktion nicht stattfinden kann. Die Dihydroxylierung nach SHARPLESS verlief mit 85% Ausbeute.^[89] Im nächsten Schritt sollte die α -Hydroxygruppe selektiv als TBS-Ether geschützt werden, was jedoch nicht gelang (Schema 62).



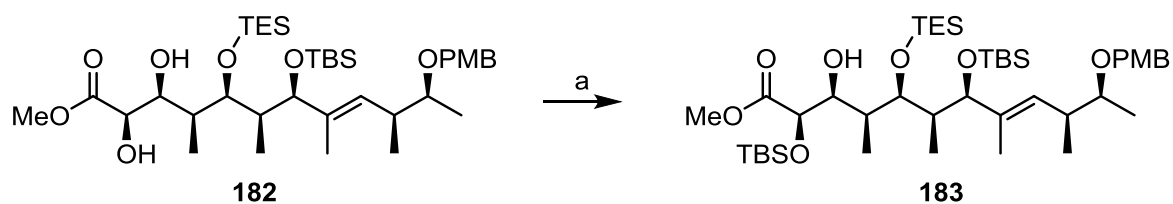
Schema 62: Synthese von **178**; a) *TBSCl*, *Imidazol*, *CH₂Cl₂*, 0 °C bis RT, 93%; b) *O₃*, *PPh₃*, *CH₂Cl₂*, *MeOH*, -78 °C bis RT, 98%; c) (**174**), *LiCl*, *iPr₂NEt*, *MeCN*, RT, 80%; d) *AD-Mix β* , *MeSO₂NH₂*, *tBuOH*, *H₂O*, RT, 79%.

Für die selektive Schützung wurden verschiedene Bedingungen getestet, doch keine davon erwies sich als selektiv für die α -Hydroxygruppe (Tabelle 6).

Tabelle 6: Studien zur selektiven TBS-Schätzung der α -Hydroxygruppe.

Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Verhältnis 179:180:181
1	TBSOTf, 2,6-Lutidin	CH ₂ Cl ₂	0 °C bis RT	1:6:8
2	TBSOTf, 2,6-Lutidin	CH ₂ Cl ₂	0 °C	1:6:6
3	TBSOTf, 2,6-Lutidin	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	1:6:6
4	TBSCl, Imidazol	DMF	RT	1:5:3
5	TBSCl, Imidazol	DMF	0 °C	1:5:2
6	TBSCl, Imidazol	CH ₂ Cl ₂	0 °C	0:5:2

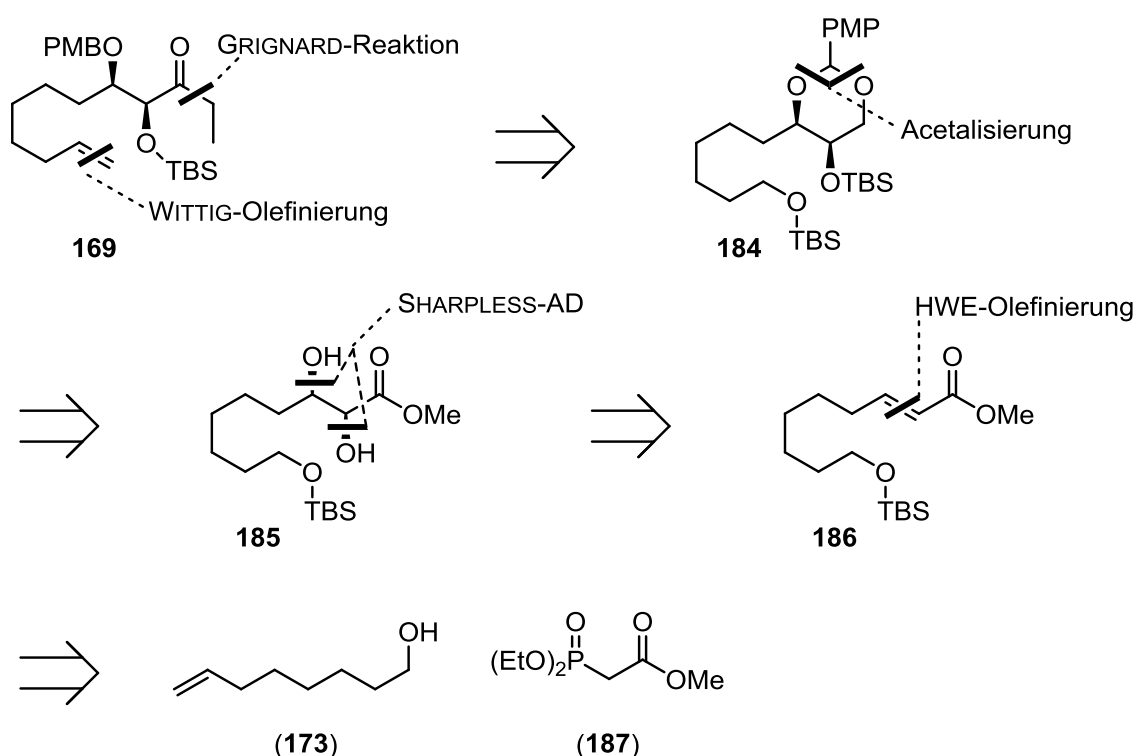
In der Synthese von Tedanolid von KALESSE *et al.* wurde eine α -Hydroxygruppe selektiv als TBS-Ether geschützt. Diese Bedingungen brachten für **178** jedoch nicht den gewünschten Erfolg. Vermutlich ist die β -Hydroxygruppe in dem Fragment **182** von Tedanolid durch die Methylgruppe in α - und die TES-Gruppe in β -Position sterisch abgeschirmt, weshalb die Schätzung selektiv verläuft (Schema 63).^[90]

**Schema 63:** Selektive TBS-Schätzung der α -Hydroxygruppe in Tedanolid; a) TBSCl, Imidazol, DMF, 91%.

Da eine Differenzierung der beiden Hydroxygruppen durch eine selektive Schätzung nicht möglich war, wurde die Synthese wie im nächsten Kapitel beschrieben, modifiziert.

5.1.6 Modifizierte retrosynthetische Analyse von Westfragment 164

Da eine Synthese des Ketons **169** über den zuvor geplanten Weg nicht möglich war, wurde eine veränderte Syntheseroute erarbeitet. Dabei soll die Synthese von Keton **169** wie in der vorherigen retrosynthetischen Analyse, mit einer TBS-Schätzung und anschließender Ozonolyse von 7-Octenol (**173**) beginnen. Nach einer HWE-Olefinierung mit Phosphonat (**187**), soll das erhaltene Alken nach dem SHARPLESS-Protokoll dihydroxyliert werden.^[89] Um eine Differenzierung der beiden Hydroxygruppen zu bewerkstelligen, soll der Methyl ester zum Alkohol reduziert und darauf folgend ein sechsgliedriges PMB-Acetal gebildet werden. Die freie Hydroxygruppe soll als TBS-Ether geschützt werden und nach reduktiver Öffnung des Acetals die Differenzierung der Hydroxygruppen erfolgt sein. Der primäre Alkohol soll dann oxidiert werden und eine anschließende GRIGNARD-Reaktion gefolgt von einer weiteren Oxidation die gewünschte Ketonfunktion ergeben. Den Abschluss der Synthese sollen eine selektive Entschätzung der primären Hydroxygruppe, eine Oxidation und eine WITTIG-Olefinierung^[91] machen (Schema 64).



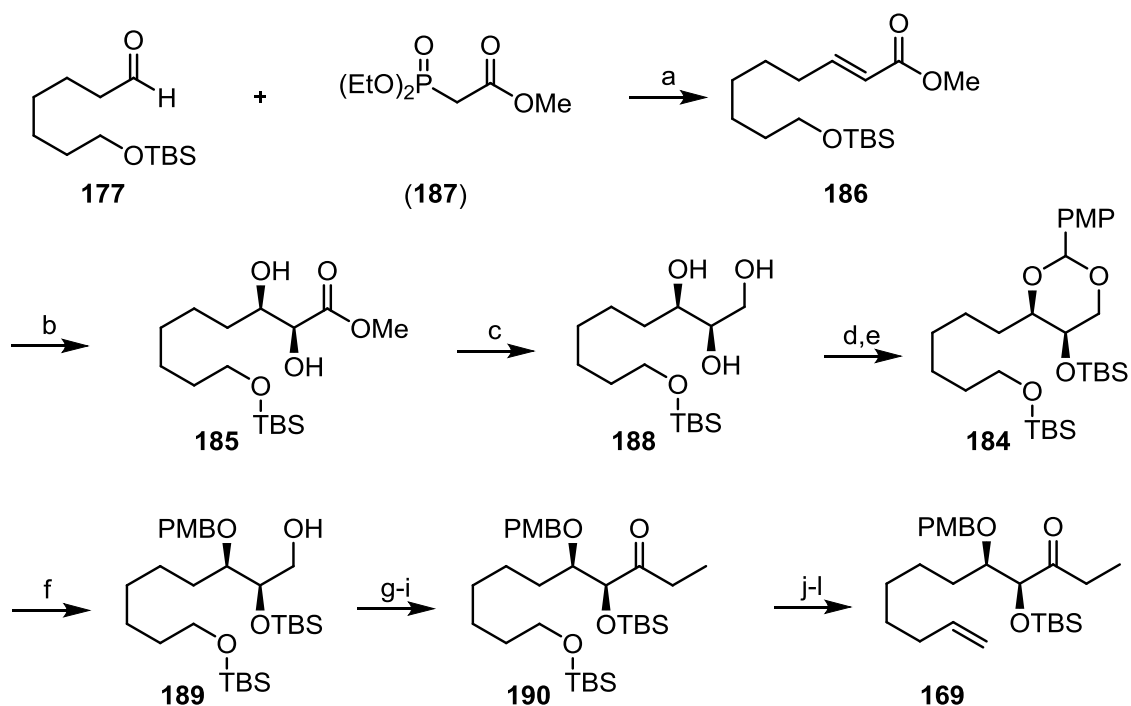
Schema 64: Modifizierte retrosynthetische Analyse von Keton **169**.

5.1.7 Modifizierte Synthese von Westfragment 163

Die Synthese von Keton **169** begann mit einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung zwischen Aldehyd **177** und Phosphonat (**187**) unter Standardbedingungen mit einer Ausbeute

5 Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C

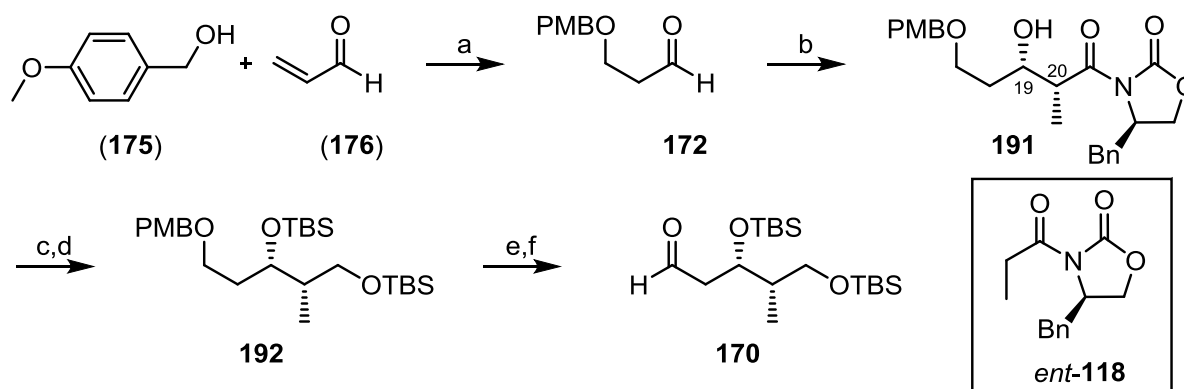
von 88%.^[84] Der erhaltene α,β -ungesättigte Ester (**186**) wurde mit AD-Mix β asymmetrisch dihydroxyliert^[89] und die Esterfunktion anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Das so erhaltene Triol **188** wurde unter sauren Bedingungen mit Anisaldehyddimethylacetal zum sechsgliedrigen Acetal umgesetzt und die freie Hydroxygruppe anschließend als TBS-Ether geschützt. Durch die anschließende reduktive Öffnung des Acetals mit Diisobutylaluminiumhydrid war es möglich, eine Differenzierung der Hydroxygruppen zu erreichen. Die Ketonfunktion wurde durch eine Sequenz aus Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan, GRIGNARD-Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid und erneuter Oxidation mit DMP installiert. Abschließend wurde die terminale Doppelbindung durch eine Spaltung des primären TBS-Ethers, Oxidation zum Aldehyd und WITTIG-Olefinierung^[91] eingeführt und **169** über 14 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9.7% ausgehend von 7-Octenol (**173**) erhalten (Schema 65).



Schema 65: Synthese von Keton **169**; a) NaH , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 88%; b) AD-Mix β , MeSO_2NH_2 , $t\text{BuOH}$, H_2O , RT, 88%; c) LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 72%; d) $\text{PMB}(\text{OMe})_2$, CSA, CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$; e) TBSOTf , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; f) DiBAL-H , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 42% über drei Stufen; g) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 85%; h) EtMgBr , Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 89%; i) DMP, NaHCO_3 , RT, 92%; j) CSA, CH_2Cl_2 , MeOH , $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 95%; k) DMP, NaHCO_3 , RT, 92%; l) MePPh_3Br , NaHMDS , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 75%.

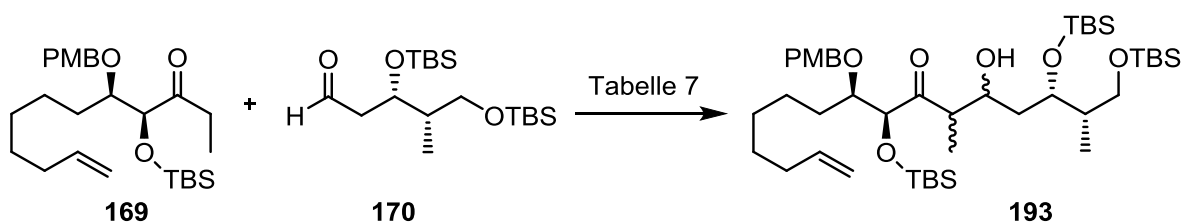
Die Synthese von Aldehyd **170** begann mit einer Oxa-MICHAEL-Reaktion zwischen (4-Methoxyphenyl)methanol (**175**) und Acrolein (**176**).^[92] Der erhaltene Aldehyd **172** wurde in einer *syn*-EVANS-Aldolreaktion mit Auxiliar *ent*-**118** umgesetzt,^[50] wodurch die beiden

Stereozentren an C19 und C20 installiert wurden. Eine anschließende reduktive Abspaltung des Auxiliars mit Natriumborhydrid, gefolgt von einer Schützung der beiden Hydroxygruppen, ergab TBS-Ether **192**. Nach oxidativer Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) und Oxidation mit DMP wurde der Aldehyd **170** über sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 23.3% ausgehend von Acrolein (**176**) erhalten (Schema 66).



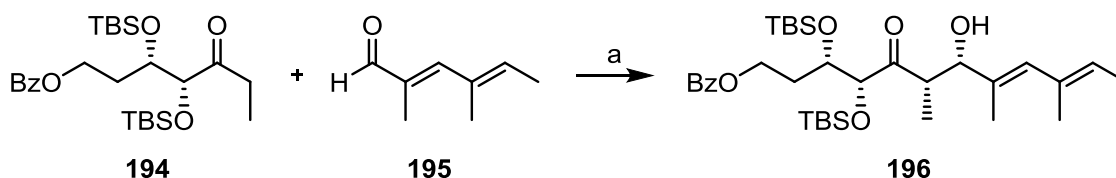
Schema 66: Synthese von Aldehyd **170**; a) Chloressigsäure, NaOH, AcOH, H₂O, 40 °C, 68%; b) *ent*-**118**, Bu₂BOTf, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂, -78 °C bis RT, 83%; c) NaBH₄, THF, H₂O, RT, 81%; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 0 °C bis RT, 79%; e) DDQ, CH₂Cl₂, pH 7-Puffer, RT, 75%; f) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 86%.

Der nächste Schritt in der Synthese von Westfragment **163** sollte eine Aldolreaktion mit Ipc₂BOTf als LEWIS-Säure sein,^[76] welche Keton **169** und Aldehyd **170** miteinander verbinden und gleichzeitig die Stereozentren an C16 und C17 installieren sollte. Jedoch war es nicht möglich das Aldolprodukt aus dieser Reaktion zu isolieren. Keton **169** wie auch Aldehyd **170** konnten jedoch fast vollständig reisoliert werden. Vermutlich sind die beiden Fragmente sterisch zu anspruchsvoll, um mit der großen LEWIS-Säure Ipc₂BOTf einen Übergangszustand auszubilden. Infolgedessen wurden andere LEWIS-Säuren wie Titantrichlorid, LiHMDS und Dibutylbortriflat getestet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Studien zur Aldolreaktion zwischen Keton **169** und Aldehyd **170**.

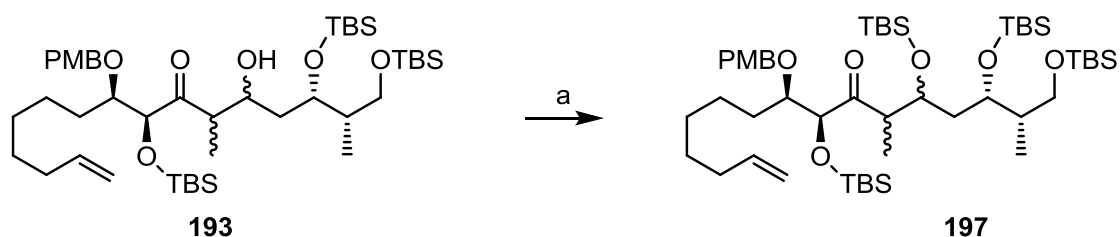
Eintrag	LEWIS-Säure	Base	Enolisierungszeit und Temperatur	Reaktionszeit und Temperatur	Ausbeute nach TBS-Schätzung
1	(+)-Ipc ₂ BOTf	<i>i</i> Pr ₂ NEt	2 h bei 0 °C	16 h -78 bis -20 °C	-
2	(+)-Ipc ₂ BOTf	<i>i</i> Pr ₂ NEt	6 h bei 0 °C	16 h -78 bis -20 °C	-
3	(+)-Ipc ₂ BOTf	<i>i</i> Pr ₂ NEt	2 h bei 0 °C	48 h -78 °C bis RT	-
4	Bu ₂ BOTf	<i>i</i> Pr ₂ NEt	2 h bei 0 °C	16 h -78 bis -20 °C	-
5	Bu ₂ BOTf	<i>i</i> Pr ₂ NEt	6 h bei 0 °C	16 h -78 bis -20 °C	8%
6	TiCl ₄	<i>i</i> Pr ₂ NEt	2 h bei 0 °C	16 h -78 bis 0 °C	-
7	LiHMDS	-	6 h bei 0 °C	16 h -78 °C bis RT	10%
8	LiHMDS	-	2 h bei 0 °C	16 h -78 °C bis RT	10%

Ein ähnliches Beispiel einer Aldolreaktion zwischen einem α,β -Dihydroxyketon **194** und Aldehyd **195** wurde von KIRSCHNING *et al.* in der Totalsynthese von Thuggacin B angewandt.^[93] Dabei wurde Titan-tetrachlorid als LEWIS-Säure genutzt und Aldolprodukt **196** mit einer Ausbeute von 88% als einziges Isomer erhalten. Jedoch ergaben diese Bedingungen in der Aldolreaktion zwischen **169** und **170** keinen Umsatz (Schema 67).



Schema 67: Aldolreaktion mit α,β -Dihydroxyketon **194** aus der Totalsynthese von Thuggacin B; a) $TiCl_4$, iPr_2NEt , CH_2Cl_2 , -78 bis -40 °C, 88%, $dr > 20:1$.

Mit LiHMDS und Dibutylbortriflat konnten geringe Mengen des Aldolproduktes isoliert werden. Das isolierte Produkt war jedoch mit dem Keton **169** verunreinigt und konnte erst durch eine folgende Schützung des Aldolproduktes **193** als TBS-Ether **197** abgetrennt werden. Da aus diesem Grund kein MOSHER-Ester zur Analyse der neu gebildeten Sterozentren gebildet werden konnte, können keine Angaben zur Konfiguration des Aldolproduktes gemacht werden. Auch eine längere Enolisierungs- oder Reaktionsdauer bei verschiedenen Temperaturen brachte keine Erhöhung der Ausbeute (Schema 68).



Schema 68: TBS-Schützung von Aldolprodukt **193**; a) $TBSOTf$, $2,6$ -Lutidin, 0 °C bis RT, 10% über zwei Stufen.

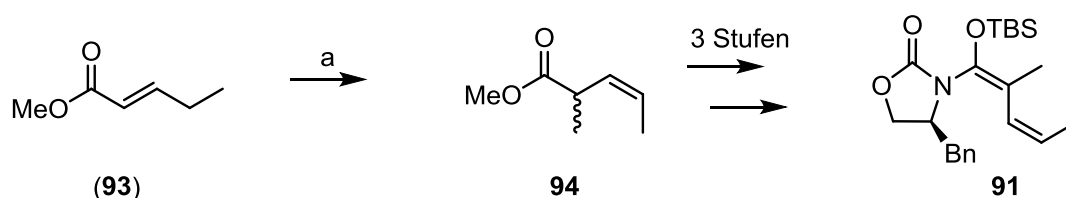
An dieser Stelle wurden die Studien zur Synthese von Sulfangolid C beendet.

6 Zusammenfassung und Ausblick

6.1 Studien zur *syn*-selektiven vinylogenen KOBAYASHI-Aldolreaktion

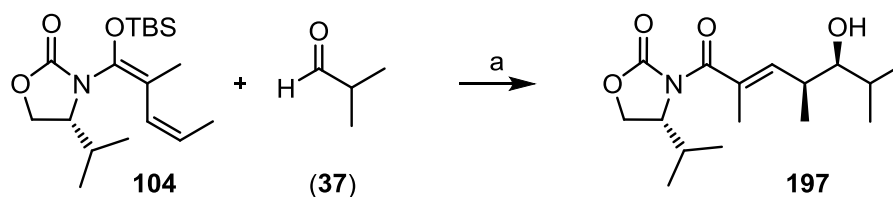
Im ersten Teil dieser Arbeit konnte eine Erweiterung der vinylogenen KOBAYASHI-Aldolreaktion erarbeitet werden, welche es ermöglicht, *syn*-konfigurierte Aldolprodukte mit nicht chelatisierenden Aldehyden zu erhalten.

Ermöglicht wurde dies durch die Synthese eines (3*Z*)-Ketenacetals, welches durch die von KOBAYASHI *et al.* entwickelten Bedingungen auf Grund von *syn*-Pentanwechselwirkungen nicht zugänglich war. Die erfolgreiche Einführung der (3*Z*)-Doppelbindung gelang durch die Deprotonierung von *trans*-2-Methylpentenoat (**93**) und Alkylierung des gebildeten Dienolats mit Methyljodid.^[68] Weitere Transformationen ergaben das gewünschte (3*Z*)-Ketenacetal **91** (Schema 69).



Schema 69: Methylierung zur Synthese von (3*Z*)-Ketenacetal **91**; a) *LDA*, *DMPU*, *MeI*, *THF*, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 78%.

Zusätzlich wurden Studien zur *syn*-selektiven VMAR mit α -verzweigten Aldehyden durchgeführt. Dabei war es möglich durch die Variation des Auxiliars am Ketenacetal, das *syn*-konfigurierte Aldolprodukt aus der VMAR mit *Isobutanal* (**37**) zu erhalten (Schema 70).



Schema 70: *Syn*-selektive VMAR mit *Isobutanal*; a) *TiCl₄*, *CH₂Cl₂*, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 23%, *dr* >20:1.

Studien zur Selektivität von α -chiralen Aldehyden in Bezug auf matched- und mismatched-Fälle ergaben keine isolierbaren Produkte. Dies liegt vermutlich an einer Zersetzung der TBDPS-geschützten Aldehyde durch die Reaktionsbedingungen (Abbildung 42).



Abbildung 42: α -chirale Aldehyde als Testsystem für matched- und mismatched-Fälle.

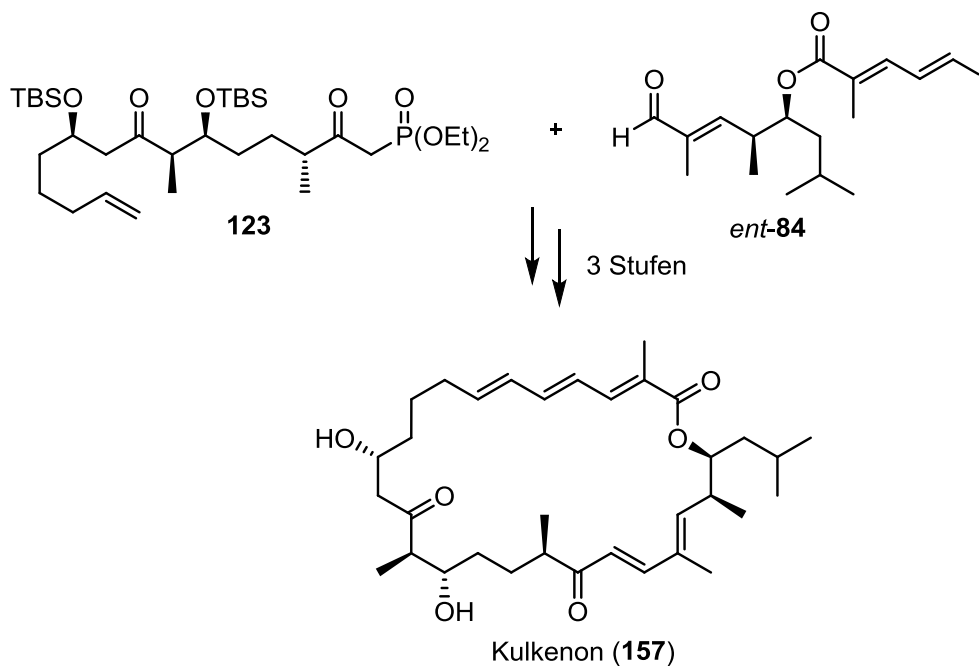
Hier könnten weitere Studien mit anderen α -chiralen Aldehyden, welche keine weiteren funktionellen Gruppen besitzen, vermutlich bessere Ergebnisse liefern.

Die synthetische Anwendbarkeit der *syn*-selektiven vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion konnte wie in Kapitel 3 beschrieben, erstmals von Dudley *et al.* in der formalen Totalsynthese von Palmerolid A(**57**) gezeigt werden.^[72] Somit stellt die Erweiterung der VMAR nach KOBAYASHI^[53] ein wichtiges Werkzeug in der Synthese von Naturstoffen dar.

6.2 Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon

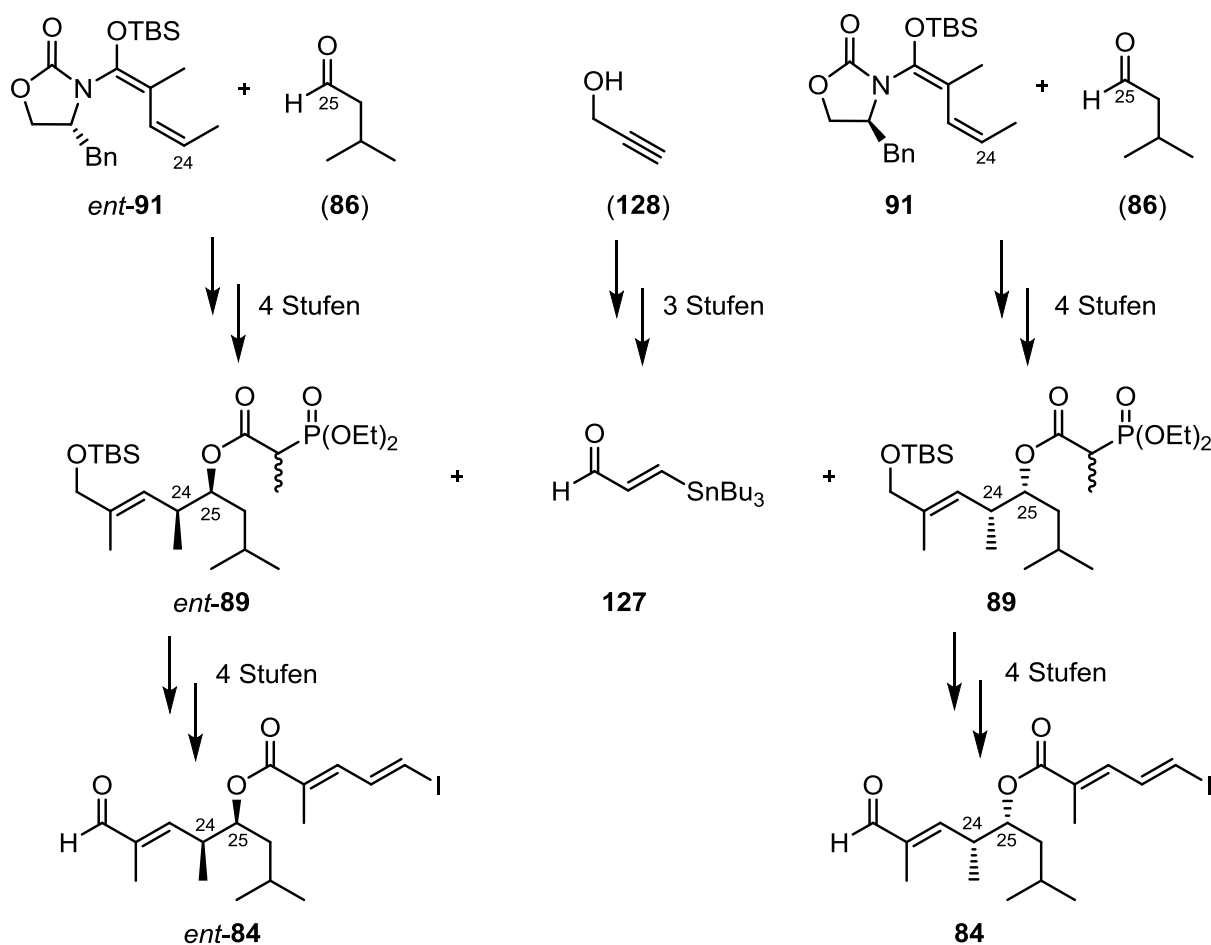
Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde ein totalsynthetischer Zugang zu zwei von Sulfangolid C (**14**) abgeleiteten Stereoisomeren von Kulkenon erarbeitet. Da jedoch die spektroskopischen Daten beider synthetisierter Isomere nicht mit denen des authentischen Kulkenons übereinstimmten, wurde, unter Zuhilfenahme der MURATA-Methode^[62] und „molecular modelling“, eine Strukturaufklärung von Kulkenon durchgeführt. Die Korrektheit der erarbeiteten Struktur konnte durch eine anschließende Totalsynthese bestätigt werden. Weiterhin konnte die zuvor entwickelte *syn*-selektive KOBAYASHI-Aldolreaktion in der Synthese des Ostfragments (**84**) angewandt werden.

Die Synthese von Kulkenon und den beiden Isomeren basierte auf derselben Strategie, welche die jeweilige Zielverbindung in ein Ost- und ein Westfragment teilt. Die beiden Fragmente wurden dann, zum Abschluss der Synthesen, in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung^[86], mit Bariumhydroxid als Base, miteinander verknüpft und die Makrozyklen in einer intramolekularen HECK-Reaktion geschlossen.^[87] Eine Spaltung der beiden TBS-Ether bildete den Abschluss der Synthesen (Schema 71).



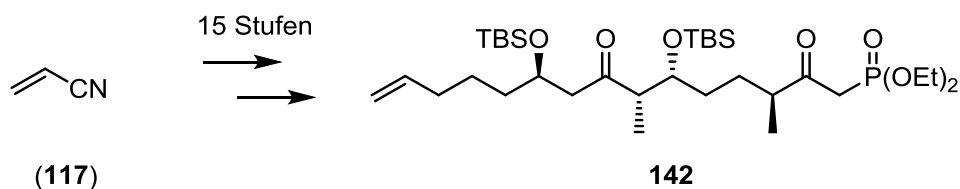
Schema 71: Abschluss der drei Synthesen ausgehend von Westfragment **123** und Ostfragment **ent-84** am Beispiel von Kulkenon.

Da sich die beiden Ostfragmente **84** und **ent-84** nur durch die Konfiguration der Stereozentren an C24 und C25 unterscheiden, konnten beide Ostfragmente über die gleiche elfstufige Syntheseroute aus Phosphonat **89** bzw. Phosphonat **ent-89** und Aldehyd **127** in einer HWE-Olefinierung^[84] dargestellt werden. Die jeweiligen Phosphonate wurden dabei in vier Stufen, beginnend mit einer *syn*-selektiven VMAR zwischen **91**, bzw. **ent-91** und Isovaleraldehyd (**86**) als Schlüsselschritt, synthetisiert. Der Aldehyd **127** wurde über drei Stufen, ausgehend von Propargylalkohol (**128**), hergestellt (Schema 72).



Schema 72: Synthese der Ostfragmente **84** und *ent*-**84**.

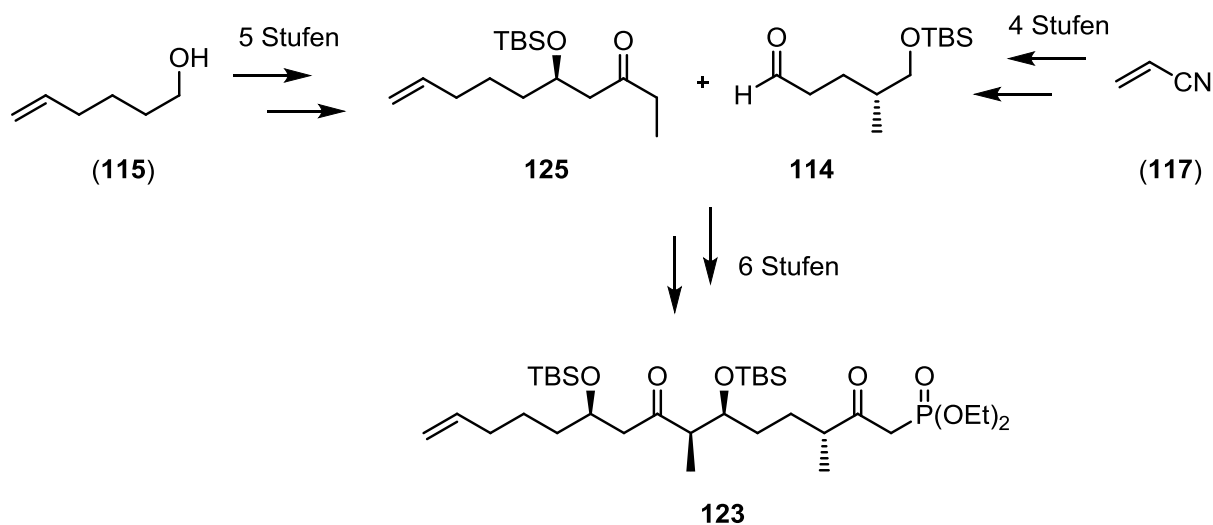
Das Westfragment **142** für (11*R*,14*S*,17*R*,18*S*,24*S*,25*S*)-*iso*-Kulkenon (**141**) wurde über insgesamt 15 Stufen, ausgehend von Acrylnitril (**117**), synthetisiert. Dabei waren eine EVANS-MICHAEL-Reaktion,^{[73],[74]} eine EVANS-Aldolreaktion^[59] und eine Aldolreaktion mit DIPC1 als LEWIS-Säure die Schlüsselschritte (Schema 73).^[76]



Schema 73: Synthese von Westfragment **142** ausgehend von Acrylnitril.

Der Aufbau des Westfragments **123** für die Totalsynthesen von (11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-*iso*-Kulkenon (**109**) und Kulkenon (**157**) gelang über die Aldolreaktion zwischen Keton **125** und Aldehyd **114** mit Ipc_2BOTf , als LEWIS-Säure in insgesamt 15 Stufen.^[76] Der Aldehyd **114** wurde, ausgehend von Acrylnitril (**117**), mit einer EVANS-MICHAEL-Reaktion,^{[73],[74]} als

Schlüsselschritt über vier Stufen dargestellt. Keton **125** wurde über fünf Stufen, ausgehend von 5-Hexenol (**115**), über eine NAGAO-Aldolreaktion hergestellt (Schema 74).^[75]



Schema 74: Synthese von Westfragment **123**.

Kulkenon (**157**) konnte somit über insgesamt 27 Stufen und einer längsten linearen Sequenz von 18 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 2.6% synthetisiert werden.

6.3 Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C

Die Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon hat gezeigt, dass dessen Stereozentren an C24 und C25 eine andere Konfiguration besitzen, als die für Sulfangolid C postulierte Konfiguration. Für eine Totalsynthese von Sulfangolid C sollte somit die Struktur **161** die Zielverbindung für eine Totalsynthese sein, welche die gleiche Konfiguration wie Kulkenon an C26 und C27 trägt (Schema 43).

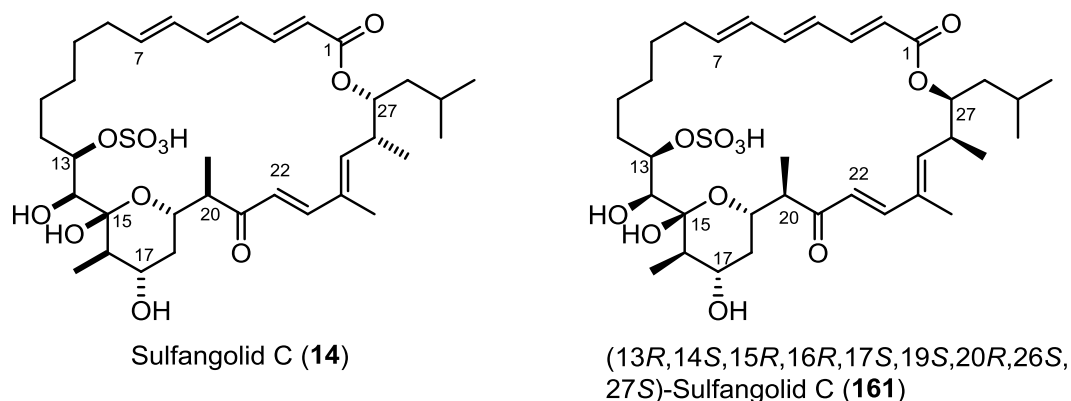
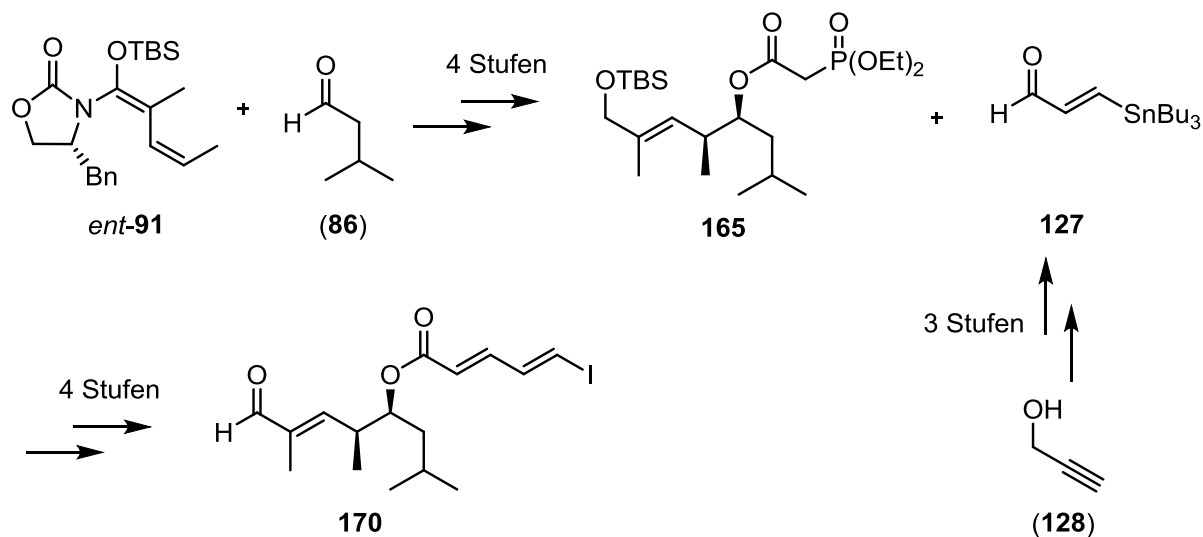


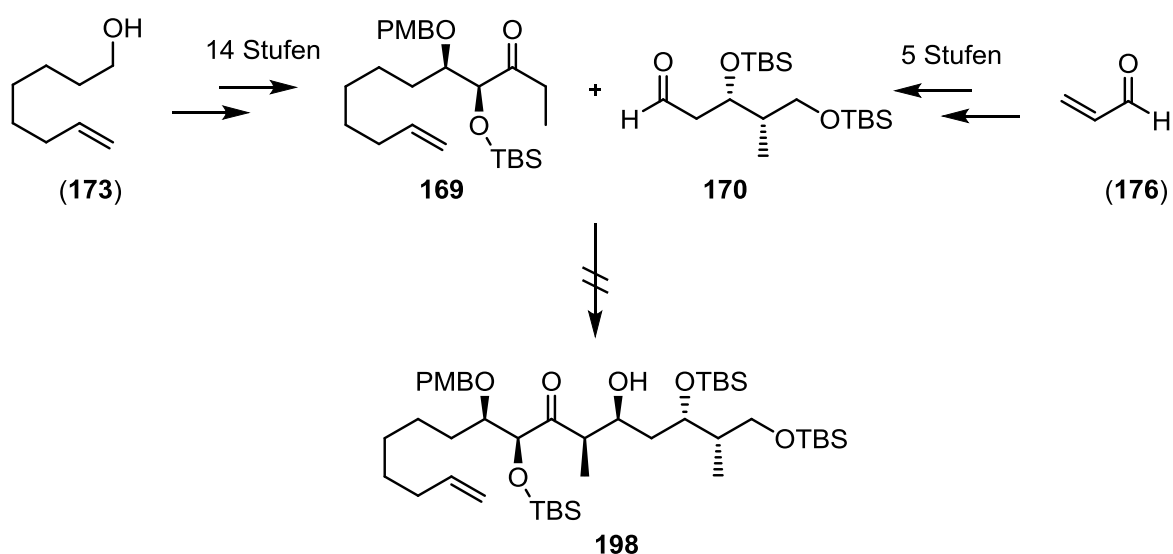
Abbildung 43: Postulierte relative Konfiguration von Sulfangolid C (**14**) und Struktur für eine Totalsynthese von Sulfangolid C (**161**).

Die Synthese wurde, wie in Kapitel 5 beschrieben, an die Synthesestrategie von Kulkenon angelehnt. Die Synthese des Ostfragments mit der *syn*-selektiven VMAR und einer HWE-Olefinierung als Schlüsselschritte^[84], wurde über neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von 39.5% abgeschlossen (Schema 75).



Schema 75: Synthese von Ostfragment **170**.

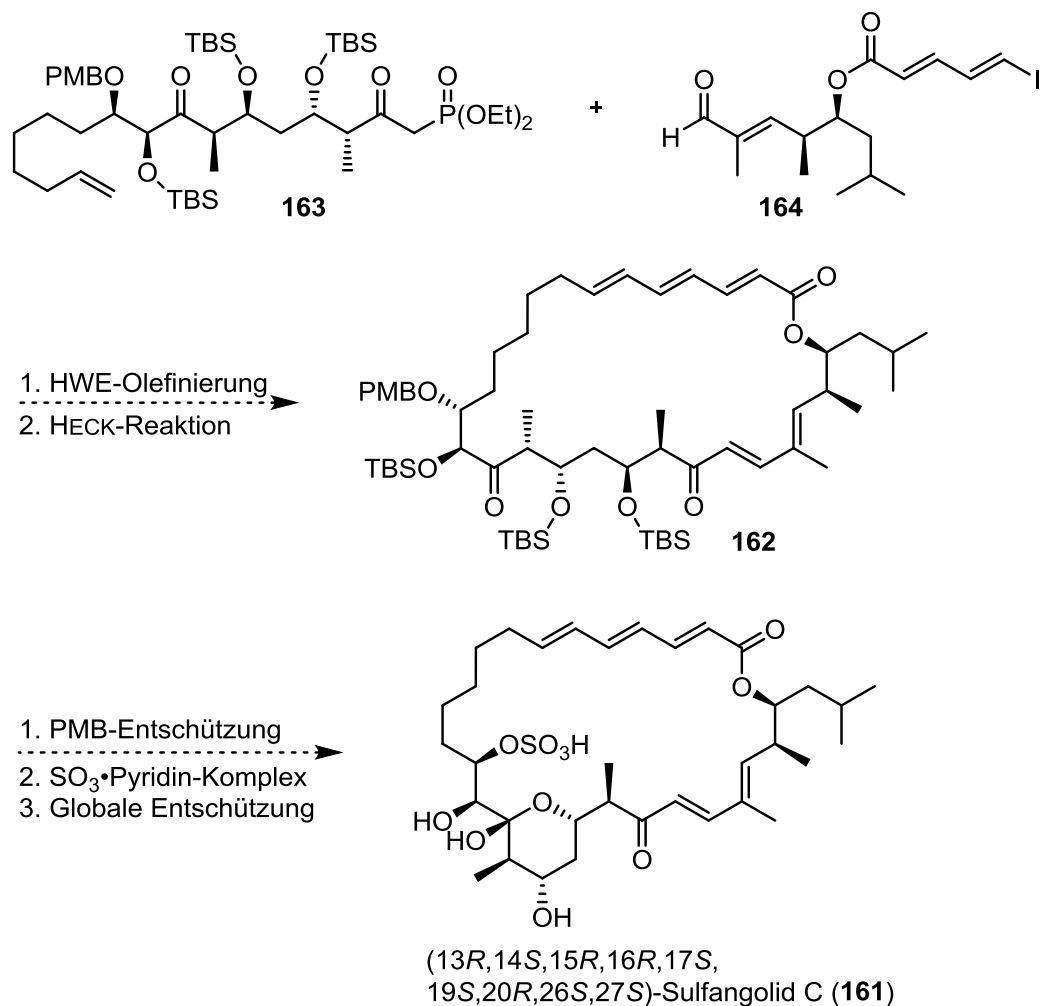
Das Westfragment **163** sollte über eine Aldolreaktion zwischen Keton **169** und Aldehyd **170** dargestellt werden. Das Keton **169** wurde, ausgehend von 7-Octenol (**173**), mit einer HWE-Olefinierung^[84] und einer SHARPLESS-AD^[89] über 14 Stufen dargestellt. Der Aldehyd **170** wurde ausgehend von Acrolein (**176**) mit einer EVANS-Aldolreaktion^[50] über fünf Stufen synthetisiert. Leider konnten für die Aldolreaktion zwischen Keton **169** und Aldehyd **170** keine Bedingungen gefunden werden, welche das gewünschte Aldolprodukt **198** in zufriedenstellender Ausbeute liefern. Weiterhin konnte wie in Kapitel 5.1.7 beschrieben, keine Konfigurationsanalyse für die neu gebildeten Stereozentren durchgeführt werden. (Schema 76).



Schema 76: Synthese von Keton **169** und Aldehyd **170** für die geplante Aldolreaktion zu Westfragment **163**.

Im Laufe dieser Studien konnten keine zufriedenstellenden Bedingungen für die Aldolreaktion zwischen Keton **169** und Aldehyd **170** gefunden werden. Daher wäre es sinnvoll, weitere Studien zur Verbesserung dieser Reaktion durchzuführen, um einen Zugang zu Westfragment **163** zu bekommen.

Sollte ein Zugang zu **163** möglich sein, können Ostfragment **164** und Westfragment **163** wie in der Synthese von Kulkenon, in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung^[86] miteinander verknüpft und der Makrozyklus in einer intramolekularen HECK-Reaktion^[87] geschlossen werden. Eine selektive Spaltung des PMB-Ethers, die anschließende Einführung des Sulfatesters mit $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$ -Komplex^[94] und eine anschließende globale Entschützung der TBS-Schutzgruppen, könnte einen totalsynthetischen Zugang zu Sulfangolid C (**161**) geben (Schema 77).



Schema 77: Möglicher Syntheseabschluss für Sulfangolid C (**161**).

Eine Totalsynthese von Sulfangolid C (**161**) würde es erlauben, die Stereochemie des Naturstoffs zweifelsfrei nachzuweisen. Besonders interessant wäre hierbei, ob die von Kulkenon abgeleitete Stereochemie oder die von HÖFLE *et al.* publizierte Konfiguration die Korrekte ist.^[37]

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeines

Bei allen aufgeführten Reaktionen wurde unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet (Stickstoff oder Argon). Bei luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden die Glasgeräte zusätzlich evakuiert und mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. Spritzen wurden vor dem Gebrauch mit Inertgas gespült. Bei allen Reaktionen wurden Magnetrüher verwendet. Alle Reaktionstemperaturen, Raumtemperatur ausgenommen, wurden durch Badtemperaturen eingestellt.

Lösungsmittel wurden wie folgt verwendet:

Diethylether, *Hexan* und *Toluol* wurden aus einem Solvent Purification System (MB SPS) der Firma M. Braun entnommen.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert.

Tetrahydrofuran wurde über Natrium refluxiert (zur Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikation diente Benzophenon) und abdestilliert.

N,N-Dimethylformamid, *Methanol*, *Acetonitril* und *Ethanol* wurden von Acros oder Aldrich kommerziell erworben und wie erhalten eingesetzt.

Triethylamin und *Diisopropylamin* wurden über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert.

Säulenchromatische Reinigungen wurden mit Kieselgel der Firma Merck (Korngröße: 40-63 μm Durchmesser) unter leichtem Überdruck durchgeführt (Flash-Chromatographie). Säulendurchmesser und Füllhöhe der verwendeten Säulen wurden dem jeweiligen Trennproblem sowie der Menge an Substanz angepasst. Die verwendeten Lösungsmittel sowie deren Mischungsverhältnis sind jeweils angegeben.

Dünnschichtchromatographien wurden mit DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck (Schichtdicke: 0.2 mm) durchgeführt. Die Chromatogramme wurden durch Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) sichtbar gemacht. Zum Anfärben wurden Anisaldehyd-, Cersulfat- oder Kaliumpermanganat-Tauchreagenzien verwendet und anschließend mit einem Heißluftgebläse entwickelt.

^1H NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200, DPX-400, *AVANCE*-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das jeweils verwendete deuterierte Lösungsmittel ist angegeben. Als interner Standard wurden die jeweilige durch den Restprotonengehalt des verwendeten Lösungsmittels verursachten Signale verwendet.^[95] Chemische Verschiebungen sind in ppm, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br = breit.

^{13}C NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-400, *AVANCE*-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das jeweils verwendete deuterierte Lösungsmittel ist angegeben. Als interner Standard wurden die durch das jeweilige verwendete Lösungsmittel verursachten Signale verwendet.^[95] Chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben.

Alle Spektren wurden computergestützt mit den Programmen MestReNova der Firma Mestrelab Research S.L. ausgewertet.

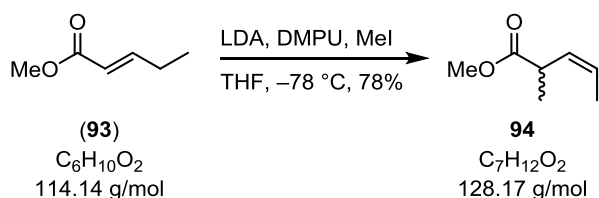
Hochaufgelöste **Massenspektren (ESI-HRMS)** wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312, MAT 711 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen.

Die **Drehwerte** $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Es wurde bei 23 °C mit absolutem Chloroform oder Methanol der Firma Acros bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm (Natrium D-Linie) in einer 1 mL Quarzglasküvette gemessen. Die Drehwerte $[\alpha]$ sind in Grad $[\text{°}\cdot\text{mL} / (\text{g}\cdot\text{dm})]$ und die Konzentration c in $[\text{g} / 100 \text{ mL}]$ angegeben.

7.2 Synthesevorschriften

7.2.1 Studien zur *syn*-selektiven vinylogen KOBAYASHI-Aldolreaktion

(*Z*)-Ester **94**:



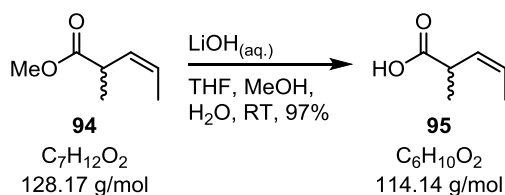
n-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 19.3 mL, 48.19 mmol, 1.1 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Diisopropylamin (5.32 g, 7.4 mL, 52.57 mmol, 1.2 Äq.) in THF (110 mL) gegeben und 20 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf –78 °C gekühlt, DMPU (6.18 g, 5.8 mL, 48.19 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Im Anschluss wird eine Lösung von (*E*)-Methylpent-2-enoat (**93**) (5.00 g, 43.81 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) mit einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 30 min. zugetropft und die Reaktionslösung für weitere 30 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Methyljodid (31.09 g, 13.7 mL, 219.05 mmol, 5.0 Äq.) wird zur Reaktionslösung gegeben, weitere 20 min. bei –78 °C gerührt und die Reaktion dann durch Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (100 mL) beendet. Die Lösung wird auf RT erwärmt, die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (3 x 100 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation des Rückstandes (Sdp.: 95-100 °C bei 250 mbar) wird (*Z*)-Ester **94** (4.38 g, 34.17 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.62 – 5.38 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 1.66 (dd, *J* = 6.8, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 175.7, 129.6, 126.1, 52.0, 37.8, 18.0, 13.1 ppm;

ESI-HRMS: nicht gefunden.

(Z)-Säure **95**:

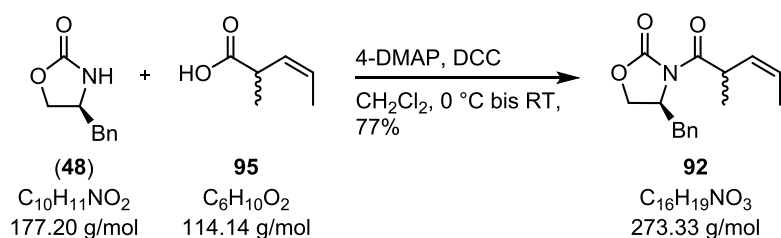


Lithiumhydroxidlösung (0.5 M in H_2O , 42.9 mL, 21.44 mmol, 1.2 Äq.) wird zu einer Lösung von (Z)-Ester **94** (2.29 g, 17.87 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O / Methanol / H_2O (60 mL / 15 mL / 30 mL) gegeben und 6 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von HCl (2.0 M in H_2O , 15 mL) beendet, die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (5 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch (Z)-Säure **95** (1.98 g, 17.33 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten wird.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.61 (dq, J = 10.7, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 5.42 (ddq, J = 11.0, 9.4, 1.8 Hz, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 1.68 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 181.4, 129.0, 126.8, 37.7, 17.8, 13.2 ppm;

ESI-HRMS: nicht gefunden.

(S)-(Z)-Imid 92:

(S)-4-Benzyloxazolidin-2-on (**48**) (2.34 g, 13.21 mmol, 1.0 Äq.), 4-DMAP (242 mg, 1.98 mmol, 0.15 Äq.) und DCC (2.73 g, 13.21 mmol, 1.0 Äq.) werden zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von (Z)-Säure **95** (1.96 g, 17.2 mmol, 1.3 Äq.) in CH₂Cl₂ (25 mL) gegeben, die Lösung für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt, auf RT erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, das Filtrat mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 4:1) wird (S)-(Z)-Imid **92** (2.78 g, 10.17 mmol, 77%) als farbloses Öl, welches zwei Diastereomere enthält, erhalten.

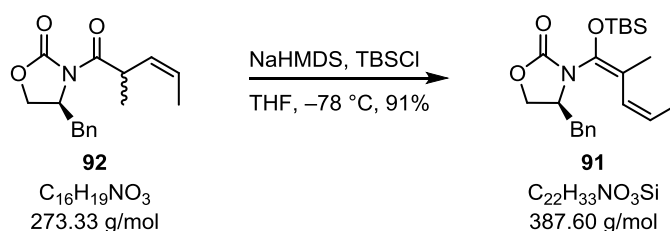
Beide Diastereomere sind in den spektroskopischen Daten beschrieben.

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc = 4:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.37 - 7.26$ (m, 6H), $7.25 - 7.17$ (m, 4H), $5.72 - 5.47$ (m, 4H), $4.89 - 4.60$ (m, 4H), $4.24 - 4.13$ (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.73 (dd, $J = 6.7$, 1.7 Hz, 3H), 1.68 (dd, $J = 6.3$, 1.2 Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 176.0$, 175.9 , 153.2 , 153.1 , 135.4 , 135.4 , 129.6 , 129.4 , 129.2 , 129.1 , 129.1 , 127.5 , 127.5 , 127.0 , 126.7 , 66.2 , 66.0 , 55.7 , 55.4 , 38.1 , 37.9 , 36.4 , 36.3 , 18.6 , 18.3 , 13.5 , 13.4 ppm;

ESI-HRMS: C₁₆H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ berechnet: 296.1263, gefunden: 296.1261.

(S)-(Z)-Ketenacetal 91:

NaHMDS (2.0 M in THF, 2.6 mL, 5.25 mmol, 1.5 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von (S)-(Z)-Imid **92** (957 mg, 3.50 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 90 min. bei gleicher Temperatur gerührt und dann eine Lösung von TBSCl (1.06 g, 7.00 mmol, 2.0 Äq.) in THF (5 mL) über einen Zeitraum von 15 min. zugegeben. Die Reaktionslösung wird für weitere 60 min. bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (15 mL) beendet und die Lösung mit Et_2O (20 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (25 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird (S)-(Z)-Ketenacetal **91** (1.24 g, 3.20 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

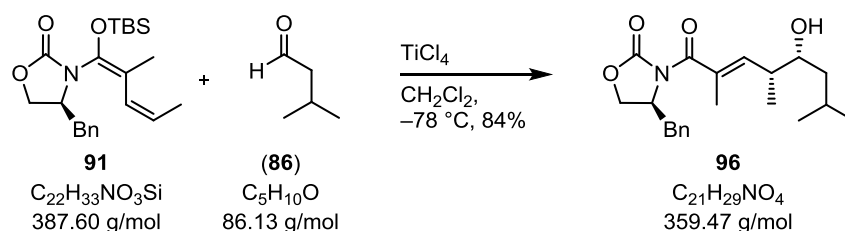
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.5 \text{ (} c = 1.01, \text{CHCl}_3\text{)};$$

$$R_f = 0.37 \text{ (PE:EtOAc = 4:1)};$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 5.97 (dd, J = 11.6, 0.9 Hz, 1H), 5.50 (dq, J = 11.7, 7.2 Hz, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 13.4, 9.6 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.78 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.18 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 154.9, 135.9, 129.0, 127.2, 126.9, 126.3, 115.7, 68.0, 56.8, 39.1, 25.8, 18.2, 16.4, 15.2, -4.3 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 388.2308, gefunden: 388.2303.

Aldolprodukt **96**:

TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 774 μL , 774 μmol , 1.0 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Isovaleraldehyd (**86**) (134 mg, 1.55 mmol, 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) zugetropft und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (*S*)-(*Z*)-Ketenacetal **91** (300 mg, 774 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 16 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (10 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Aldolprodukt **96** (233 mg, 648 μmol , 84%) als farbloses Öl erhalten.

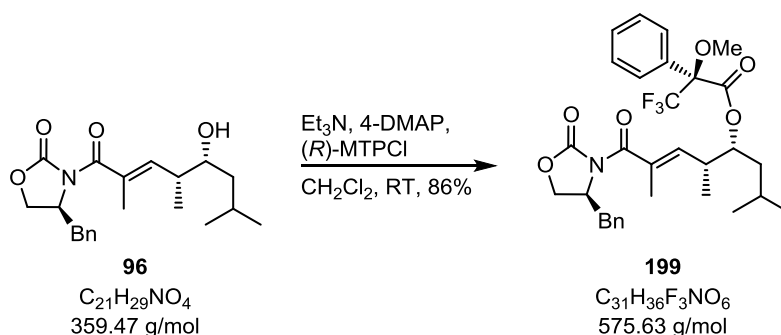
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48.0$ ($c = 0.97$, CHCl_3);

$R_f = 0.30$ (PE:EtOAc = 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.38 - 7.27$ (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 5.78 (dq, $J = 10.1$, 1.3 Hz, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.0$, 4.4 Hz, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 13.4$, 3.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.4$, 9.3 Hz, 1H), 2.69 (dq, $J = 13.6$, 6.8, 5.1 Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 4H), 1.88 – 1.74 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm;

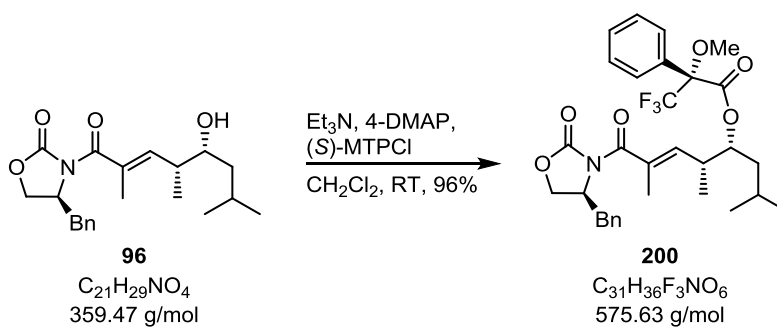
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.9$, 153.4, 139.6, 135.2, 131.4, 129.6, 129.1, 127.5, 73.6, 66.5, 55.8, 42.6, 39.1, 37.6, 24.8, 23.9, 21.8, 14.8, 14.4 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 382.1988, gefunden: 382.1994.

(S)-MOSHER-Ester 199:

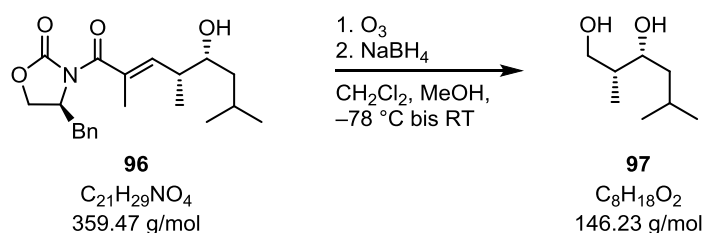
Et₃N (23 mg, 32 μL, 224 μmol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (5 mg, 39 μmol, 1.4 Äq.) und (*R*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid (28 mg, 21 μL, 112 μmol, 4.0 Äq.) werden zu einer Lösung von Aldolprodukt **96** (10 mg, 28 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 mL) verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfatlösung (1.0 M in H₂O, 3 x 2 mL), NaOH (1.0 M in H₂O, 2 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird (*S*)-MOSHER-Ester **199** (14 mg, 24 μmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 5.77 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 5.12 (ddd, *J* = 9.6, 6.5, 3.5 Hz, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32 (dd, *J* = 13.5, 3.4 Hz, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.62 (ddd, *J* = 13.6, 9.2, 4.3 Hz, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 1H), 1.49 – 1.41 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

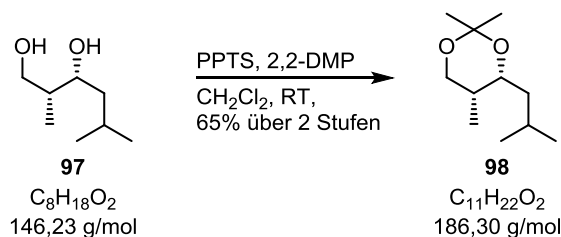
(R)-MOSHER-Ester 200:

Et_3N (23 mg, 32 μ L, 224 μ mol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (5 mg, 39 μ mol, 1.4 Äq.) und (S)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid (28 mg, 21 μ L, 112 μ mol, 4.0 Äq.) werden zu einer Lösung von Aldolprodukt **96** (10 mg, 28 μ mol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 mL) verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfatlösung (1.0 M in H_2O , 3 x 2 mL), NaOH (1.0 M in H_2O , 2 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird (R)-MOSHER-Ester **200** (15 mg, 27 μ mol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 5.86 (dd, J = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 5.13 (ddd, J = 9.3, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 4.71 (tdd, J = 9.0, 5.6, 3.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 13.5, 3.4 Hz, 1H), 2.88 (dp, J = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm.

Diol **97**:

Aldolprodukt **96** (320 mg, 890 μ mol, 1.0 Äq.) wird in einer 9:1 Mischung (35 mL) von CH_2Cl_2 und Methanol gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Ozon wird solange durch die Lösung geleitet, bis die Lösung leicht blau wird. Anschließend wird so lange Sauerstoff durch die Lösung geleitet, bis die Lösung wieder farblos ist und dann $NaBH_4$ (236 mg, 6.23 mmol, 7.0 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt und 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in einem 1:1 Gemisch (40 mL) aus Et_2O und H_2O aufgenommen. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Analytik in die folgende Reaktion eingesetzt.

Acetonid **98**:

Eine katalytische Menge PPTS (10 mg) wird zu einer Lösung von Diol **97** (130 mg, 890 μmol , 1.0 Äq.) in 2,2-Dimethoxypropan (2.73 mL, 22.25 mmol, 25.0 Äq.) und CH_2Cl_2 (10 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei RT gerührt und dann mit Et_2O (10 mL) und H_2O (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan: Et_2O = 20:1) wird Acetonid **98** (108 mg, 580 mmol, 65% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

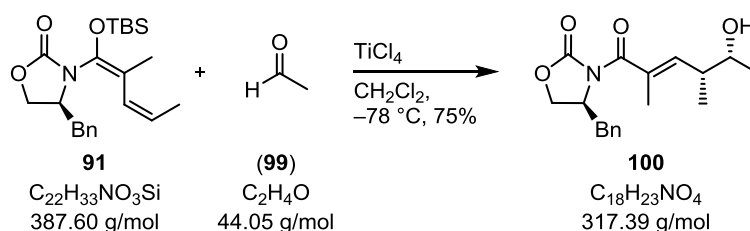
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.0 \quad (c = 1.36, \text{CHCl}_3)$$

$$R_f = 0.31 \quad (\text{PE}:\text{EtOAc} = 20:1);$$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 4.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.99 (ddd, J = 8.8, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.38 – 1.35 (m, 1H), 1.29 (ddd, J = 13.7, 8.8, 6.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.03 (ddd, J = 13.6, 7.9, 4.5 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 3.4 Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 97.8, 68.6, 66.1, 41.4, 31.3, 29.8, 23.7, 23.1, 22.2, 19.0, 10.7.

ESI-HRMS: nicht gefunden.

Aldolprodukt **100**:

TiCl₄ (1.0 M in CH₂Cl₂, 774 μL, 774 μmol, 1.0 Äq.) wird zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von Acetaldehyd (**99**) (68 mg, 1.55 mmol, 2.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) zugetropft und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (*S*)-(*Z*)-Ketenacetal **91** (300 mg, 774 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 16 h bei –78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (10 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Aldolprodukt **100** (184 mg, 580 μmol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

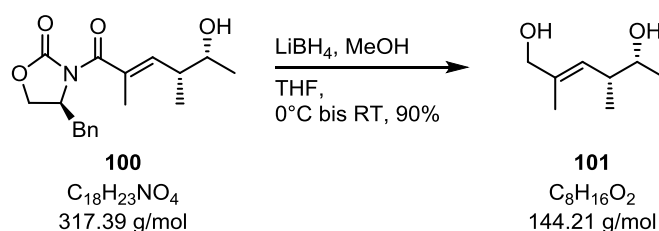
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40.5$ ($c = 1.05$, CHCl₃);

$R_f = 0.10$ (PE:EtOAc = 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 5.74 (dq, $J = 10.2$, 1.4 Hz, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.0$, 4.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.38 (dd, $J = 13.5$, 3.3 Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.5$, 9.3 Hz, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 1H), 2.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.9, 153.4, 138.5, 135.2, 132.0, 129.6, 129.1, 127.6, 71.88, 66.6, 55.7, 39.8, 37.6, 19.6, 15.5, 14.5 ppm;

ESI-HRMS: C₁₈H₂₃NO₄Na [M+Na]⁺ berechnet: 340.1525, gefunden: 340.1532.

Diol **101**:

LiBH_4 (4.0 M in THF, 493 μL , 1.97 mmol, 5.0 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Aldolprodukt **100** (125 mg, 394 μmol , 1.0 Äq.) und Methanol (62 mg, 77 μL , 1.97 mmol, 5.0 Äq.) in THF (2.0 mL) gegeben. Die Lösung wird für 10 min. bei gleicher Temperatur und anschließend für 16 h bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und HCl (2.0 M in H_2O , 1.0 mL) zugegeben. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wird Diol **101** (51 mg, 354 μmol , 90%) als farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[71]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.6$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2);

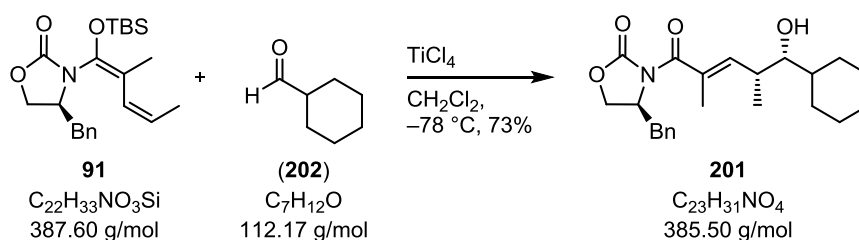
Lit.^[71]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.0$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2);

$R_f = 0.11$ (PE:EtOAc = 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.34 - 5.20$ (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.73 – 3.57 (m, 1H), 2.58 – 2.36 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 135.8, 127.8, 72.0, 68.8, 39.3, 20.3, 16.4, 14.3$ ppm;

ESI-HRMS: nicht gefunden.

Aldolprodukt **201**:

TiCl₄ (1.0 M in CH₂Cl₂, 258 μL, 258 μmol, 1.0 Äq.) wird zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von Cyclohexylcarbaldehyd (**202**) (58 mg, 516 μmol 2.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) zuge tropft und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (*S*)-(*Z*)-Ketenacetal **91** (100 mg, 258 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 16 h bei –78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (5 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Aldolprodukt **201** (73 mg, 189 μmol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

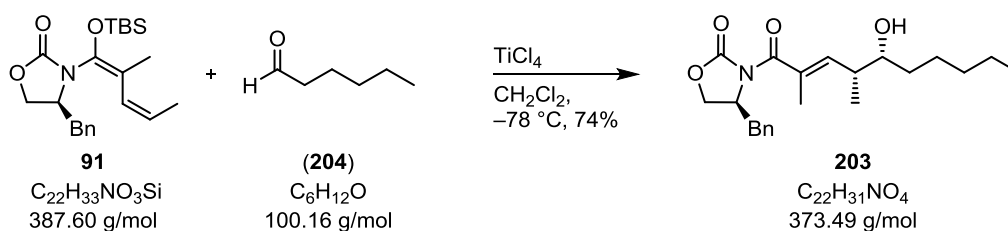
$[\alpha]_D^{20} = +38.2$ ($c = 1.19$, CHCl₃);

$R_f = 0.22$ (PE:EtOAc = 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.36 - 7.25$ (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 5.93 – 5.88 (m, 1H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 4.16 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 13.4, 9.4$ Hz, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.92 – 1.57 (m, 6H), 1.49 – 1.37 (m, 1H), 1.33 – 1.07 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 1H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 172.0, 153.4, 142.1, 135.3, 129.6, 129.6, 129.1, 127.5, 79.0, 66.5, 56.0, 40.6, 37.6, 35.5, 30.0, 28.1, 26.6, 26.4, 26.1, 13.9, 13.7$ ppm;

ESI-HRMS: C₂₃H₃₁NO₄Na [M+Na]⁺ berechnet: 408.2151, gefunden: 408.2149.

Aldolprodukt **203**:

TiCl₄ (1.0 M in CH₂Cl₂, 258 μL, 258 μmol, 1.0 Äq.) wird zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von Hexanal (**204**) (52 mg, 516 μmol, 2.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) zugetropft und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (S)-(Z)-Ketenacetal **91** (100 mg, 258 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 16 h bei –78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (5 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Aldolprodukt **203** (71 mg, 190 μmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

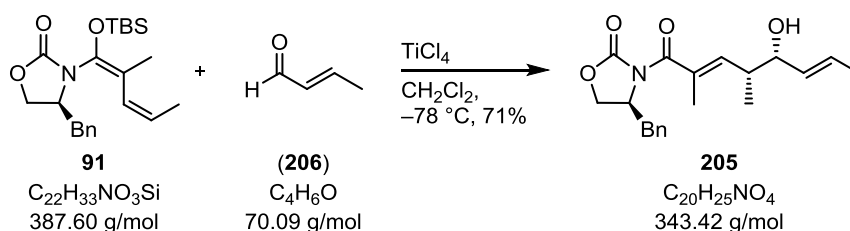
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.7$ ($c = 1.14$, CHCl₃);

$R_f = 0.22$ (PE:EtOAc = 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 5.83 – 5.74 (m, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.37 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.4, 9.3$ Hz, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 6H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.9, 153.4, 139.9, 135.2, 131.1, 129.6, 129.1, 127.5, 75.6, 66.5, 55.8, 38.9, 37.6, 33.7, 32.0, 26.0, 22.8, 14.8, 14.3, 14.2 ppm;

ESI-HRMS: C₂₂H₃₁NO₄Na [M+Na]⁺ berechnet: 396.2151, gefunden: 396.2154.

Aldolprodukt **205**:

TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 258 μL , 258 μmol , 1.0 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Crotonaldehyd (**206**) (36 mg, 516 μmol , 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) zugetropft und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (*S*)-(*Z*)-Ketenacetal **91** (100 mg, 258 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 16 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (5 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Aldolprodukt **205** (63 mg, 183 μmol , 71%) als farbloses Öl erhalten.

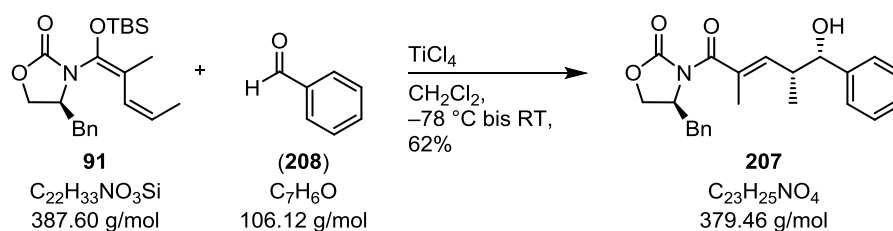
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.3$ ($c = 1.07$, CHCl_3);

$R_f = 0.24$ (PE:EtOAc = 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37 - 7.27$ (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 5.74 – 5.69 (m, 1H), 5.71 – 5.61 (m, 1H), 5.50 – 5.40 (m, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.4, 9.3$ Hz, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.8, 153.4, 138.2, 135.2, 132.3, 130.5, 129.6, 129.1, 127.97, 127.5, 76.7, 66.5, 55.6, 39.1, 37.6, 17.9, 15.5, 14.4$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 366.1681, gefunden: 366.1680.

Aldolprodukt **207**:

TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 774 mL, 774 μmol , 1.0 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Benzaldehyd (**208**) (165 mg, 1.55 mmol, 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) zugetropft und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (*S*)-(*Z*)-Ketenacetal **91** (300 mg, 774 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) zur Reaktionslösung gegeben, 60 min. bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und dann 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (10 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Aldolprodukt **207** (182 mg, 480 μmol , 62%) als farbloses Öl erhalten.

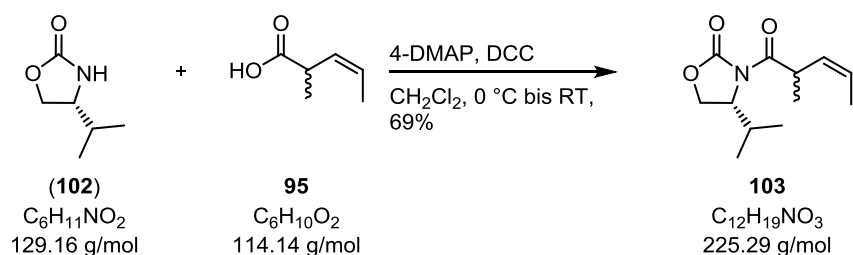
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.3 \text{ (} c = 1.02, \text{CHCl}_3\text{)};$$

$$R_f = 0.24 \text{ (PE:EtOAc = 2:1)};$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 – 7.25 (m, 8H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 5.84 – 5.77 (m, 1H), 4.77 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 13.4, 9.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 1.94 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.7, 153.5, 142.0, 139.4, 135.2, 131.5, 129.5, 129.1, 128.2, 127.5, 127.4, 126.4, 77.1, 66.6, 55.7, 40.1, 37.6, 14.5, 14.1 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 402.1681, gefunden: 402.1683.

(R)-(Z)-Imid 103:

(R)-4-Benzyloxazolidin-2-on (**102**) (1.55 g, 12.00 mmol, 1.0 Äq.), 4-DMAP (220 mg, 1.80 mmol, 0.15 Äq.) und DCC (2.48 g, 12.00 mmol, 1.0 Äq.) werden zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von (Z)-Säure **95** (1.78 g, 15.6 mmol, 1.3 Äq.) in CH₂Cl₂ (15 mL) gegeben, die Lösung für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt, auf RT erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, das Filtrat mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 5:1) wird (R)-(Z)-Imid **103** (1.87 g, 8.30 mmol, 69%) als farbloses Öl, welches zwei Diastereomere enthält, erhalten.

Beide Diastereomere sind in den spektroskopischen Daten beschrieben.

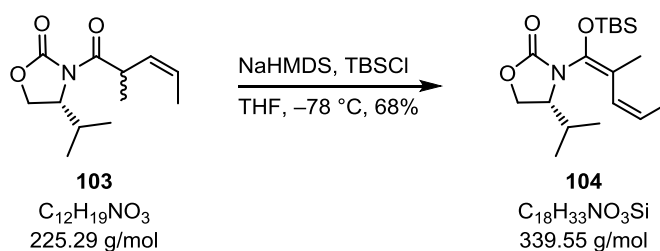
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.5$ ($c = 1.06$, CHCl₃);

$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.63 - 5.39$ (m, 2H), 4.92 – 4.69 (m, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 2.45 – 2.25 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 3H), 1.35 – 1.16 (m, 3H), 0.95 – 0.80 (m, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 176.0, 129.6, 129.2, 127.0, 126.4, 63.4, 63.2, 58.7, 58.5, 36.5, 36.22, 28.7, 28.4, 19.0, 18.1, 18.0, 17.9, 14.9, 14.7, 13.5$ ppm;

ESI-HRMS C₁₂H₁₉NO₃SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 248.1263, gefunden: 248.1269.

(R)-(Z)-Ketenacetal 104:

NaHMDS (2.0 M in THF, 3.9 mL, 7.73 mmol, 1.5 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von (R)-(Z)-Imid **103** (1.16 g, 5.15 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 90 min. bei gleicher Temperatur gerührt bis eine Lösung von TBSCl (1.55 g, 10.3 mmol, 2.0 Äq.) in THF (10 mL) über einen Zeitraum von 15 min. zugegeben wird. Die Reaktionslösung wird für weitere 60 min. bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, die Reaktion dann durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (15 mL) beendet und die Lösung mit Et_2O (20 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (25 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird (R)-(Z)-Ketenacetal **104** (1.18 g, 3.48 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

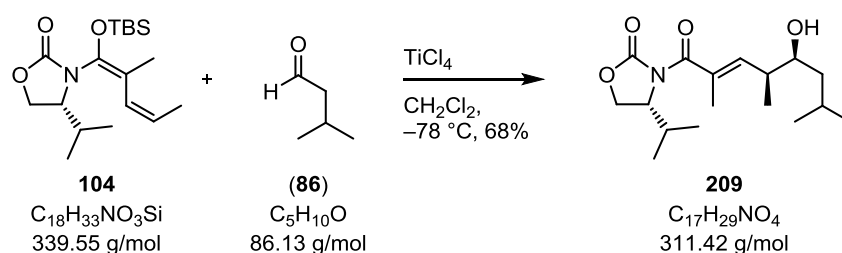
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.9$ ($c = 1.12$, CHCl_3);

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc = 3:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.99$ (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.46 (dq, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 1H), 3.92 (dt, $J = 12.7, 6.5$ Hz, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.79 – 1.73 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.94 – 0.89 (m, 6H), 0.21 (s, 3H), 0.17 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 186.7, 155.9, 127.2, 114.8, 93.0, 64.5, 29.7, 25.8, 25.8, 18.56, 18.2, 16.6, 16.3, 15.2, -3.4, -4.2$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 340.2308, gefunden: 340.2312.

Aldolprodukt **209**:

$TiCl_4$ (1.0 M in CH_2Cl_2 , 295 μL , 295 μmol , 1.0 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ C$ gekühlten Lösung von Isovaleraldehyd (**86**) (59 mg, 590 μmol , 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) zugetropft und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (*R*)-(*Z*)-Ketenacetal **104** (100 mg, 295 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 16 h bei $-78\text{ }^\circ C$ gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (5 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Aldolprodukt **209** (62 mg, 199 μmol , 68%) als farbloses Öl erhalten.

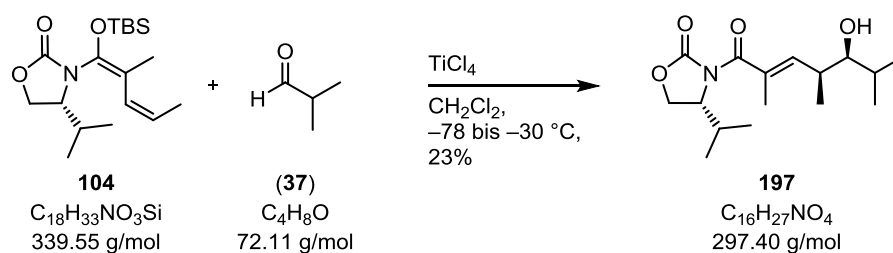
$$[\alpha]_D^{20} = -7.2 \quad (c = 1.00, CHCl_3);$$

$$R_f = 0.16 \quad (PE:EtOAc = 2:1);$$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.77 – 5.70 (m, 1H), 4.48 (dt, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 2.51 – 2.30 (m, 1H), 2.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.86 – 1.71 (m, 1H), 1.25 – 1.19 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 – 0.84 (m, 12H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 171.9, 153.8, 138.9, 132.0, 73.8, 63.6, 58.5, 42.7, 39.2, 28.3, 24.7, 24.0, 21.7, 18.0, 15.1, 15.0, 14.5 ppm;

ESI-HRMS: $C_{17}H_{29}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 334.1994, gefunden: 334.1992.

Aldolprodukt **197**:

TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 589 μL , 589 μmol , 1.0 Äq.) wird zu einer auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Isobutyraldehyd (**37**) (16 mg, 1.18 mmol, 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) zugetropft und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (*R*)-(*Z*)-Ketenacetal **104** (200 mg, 589 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) zur Reaktionslösung gegeben, für 3 h bei gleicher Temperatur gerührt, auf $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (5 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Aldolprodukt **197** (41 mg, 138 μmol , 23%) als farbloses Öl erhalten.

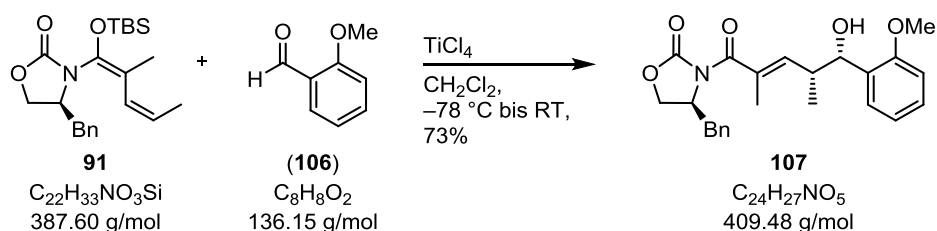
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.5$ ($c = 1.13$, CHCl_3);

$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc = 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.88 - 5.79$ (m, 1H), 4.48 (dt, $J = 8.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.33 – 3.22 (m, 1H), 2.76 – 2.60 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 1.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.81 – 1.64 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 0.93 – 0.89 (m, 9H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.0, 153.9, 140.9, 130.2, 79.8, 63.6, 58.7, 36.4, 31.1, 28.4, 20.0, 18.1, 17.1, 15.1, 14.4, 14.1$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 320.1838, gefunden: 320.1836.

Aldolprodukt **107**:

TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , (813 μL , 813 μmol , 1.05 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von 2-Methoxybenzaldehyd (**106**) (211 mg, 1.55 mmol, 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) zugetropft und für 30 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (*S*)-(*Z*)-Ketenacetal **91** (300 mg, 774 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) zur Reaktionslösung gegeben und dann 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (10 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 2:1) wird Aldolprodukt **107** (230 mg, 561 μmol , 73%) als farbloses Öl erhalten.

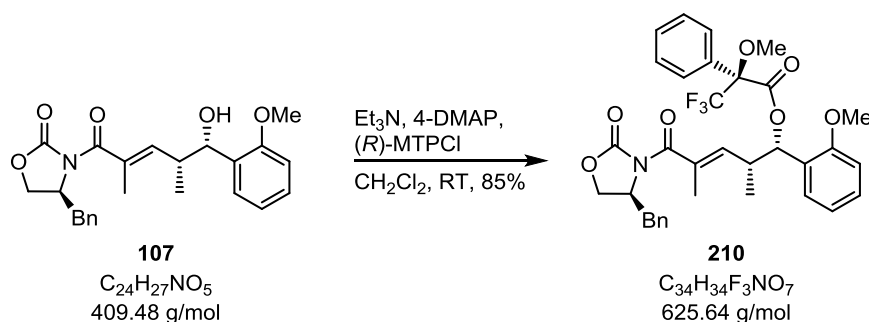
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.9$ ($c = 1.18$, CHCl_3);

$R_f = 0.12$ (PE:EtOAc = 3:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.36 - 7.16$ (m, 7H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 1H), 6.01 – 5.94 (m, 1H), 5.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.70 – 4.56 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.78 (dd, $J = 13.4, 9.4$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

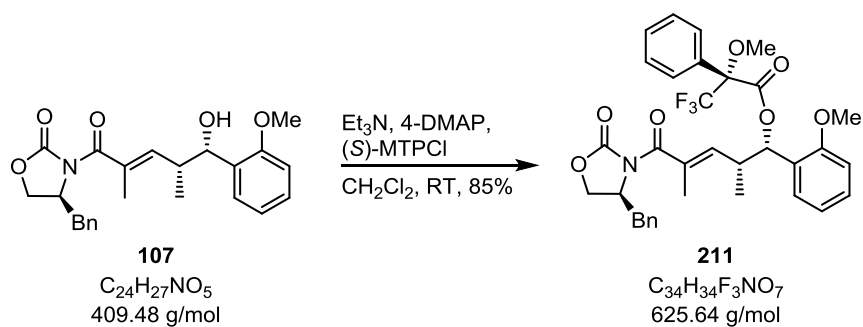
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.8, 156.0, 153.3, 142.0, 135.2, 130.6, 130.1, 129.4, 128.91, 128.1, 127.6, 127.3, 120.4, 110.2, 72.6, 66.4, 55.7, 55.2, 38.3, 37.5, 13.8, 13.6$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 432.1787, gefunden: 432.1786.

(S)-MOSHER-Ester **210**:

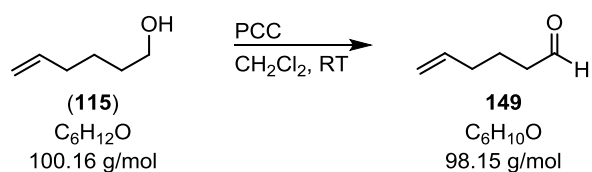
Et_3N (19 mg, 26 μL , 192 μmol , 8.0 Äq.), 4-DMAP (42 mg, 34 μmol , 1.4 Äq.) und (*R*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid (24 mg, 18 μL , 96 μmol , 4.0 Äq.) werden zu einer Lösung von Aldolprodukt **107** (10 mg, 24 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 mL) verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfatlösung (1.0 M in H_2O , 3 x 2 mL), NaOH (1.0 M in H_2O , 2 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird (*S*)-MOSHER-Ester **210** (13 mg, 21 μmol , 85%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.24 (m, 7H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 6.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.89 – 5.81 (m, 1H), 4.71 – 4.58 (m, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 3.34 (dd, J = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 3.18 – 3.06 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 13.3, 9.7 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.

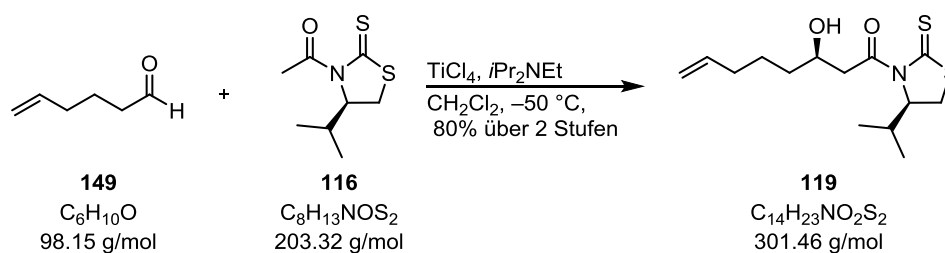
(R)-MOSHER-Ester 211:

Et₃N (19 mg, 16 μ L, 192 μ mol, 8.0 \ddot{A} q.), 4-DMAP (42 mg, 34 μ mol, 1.4 \ddot{A} q.) und (*S*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid (24 mg, 18 μ L, 96 μ mol, 4.0 \ddot{A} q.) werden zu einer Lösung von Aldolprodukt **107** (10 mg, 28 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) in CH₂Cl₂ (1 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 mL) verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfatlösung (1.0 M in H₂O, 3 x 2 mL), NaOH (1.0 M in H₂O, 2 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird (*R*)-MOSHER-Ester **211** (13 mg, 21 μ mol, 85%) als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.48 – 7.22 (m, 9H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.96 – 5.84 (m, 1H), 4.73 – 4.58 (m, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 3.33 (dd, *J* = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 13.3, 9.7 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

7.2.2 Totalsynthese von (11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-*iso*-KulkenonAldehyd **149**:

PCC (17.8 g, 82.74 mmol, 1.5 Äq.) wird zu einer Lösung von 5-Hexenol (**115**) (5.5 g, 6.6 mL 55.16 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (200 mL) gegeben und für 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **149** wird ohne weitere Aufreinigung direkt in der folgenden Reaktion eingesetzt.

Alkohol **119**:

TiCl₄ (6.94 g, 4.0 mL, 36.6 mmol, 1.6 Äq.) wird zu einer auf -50 °C gekühlten Lösung von Auxiliar **116** (7.00 g, 34.4 mmol, 1.5 Äq.) in CH₂Cl₂ (170 mL) gegeben und 20 min. bei gleicher Temperatur gerührt. *i*Pr₂NEt (4.73 g, 6.2 mL, 36.6 mmol, 1.6 Äq.) wird zur Reaktionslösung gegeben und weitere 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt, eine Lösung von Aldehyd **212** (2.25 g, 22.9 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (30 mL) zugetropft und 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von pH 7-Puffer (50 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (120 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1 bis 1:1) wird Alkohol **119** (5.52 g, 18.31 mmol, 80% über zwei Stufen) als gelbes Öl erhalten.

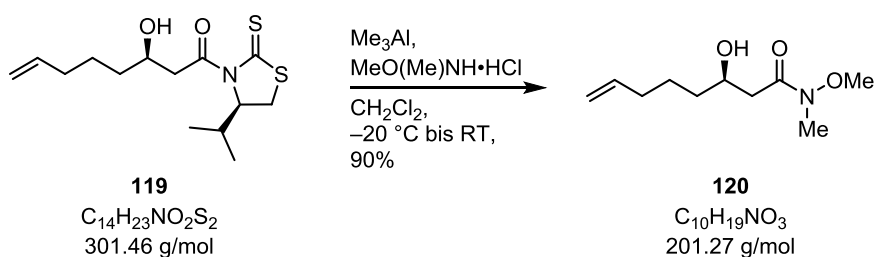
$[\alpha]_D^{20} = -409.3$ ($c = 1.14$, CHCl₃);

$R_f = 0.10$ (PE:EtOAc = 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.81$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.16 (ddd, $J = 7.7, 6.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.02 (ddd, $J = 17.1, 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.96 (ddt, $J = 10.2, 2.2, 1.2$ Hz, 1H), $4.18 - 4.08$ (m, 1H), 3.64 (dd, $J = 17.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 11.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 17.8, 9.4$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 11.5, 1.0$ Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), $2.43 - 2.29$ (m, 1H), $2.13 - 2.05$ (m, 2H), $1.65 - 1.38$ (m, 4H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.2, 173.4, 138.7, 114.9, 71.5, 68.0, 45.7, 35.8, 33.7, 31.0, 30.7, 25.0, 19.2, 18.0$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₄H₂₃NO₂S₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 324.1068, gefunden: 324.1064.

Amid **120**:

Me_3Al (2.0 M in CH_2Cl_2 , 14.9 mL, 29.85 mmol, 3.0 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von $MeO(Me)NH \cdot HCl$ (2.91 g, 29.85 mmol, 3.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (80 mL) gegeben, anschließend auf RT erwärmt und 30 min. gerührt. Die Reaktionslösung wird auf –20 °C gekühlt, eine Lösung von Alkohol **119** (3.00 g, 9.95 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) zuge tropft, auf RT erwärmt und 5 h gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird wässrige gesättigte Rochellesalzlösung (80 mL) zur Reaktionslösung gegeben. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wird Amid **120** (1.80 g, 8.94 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

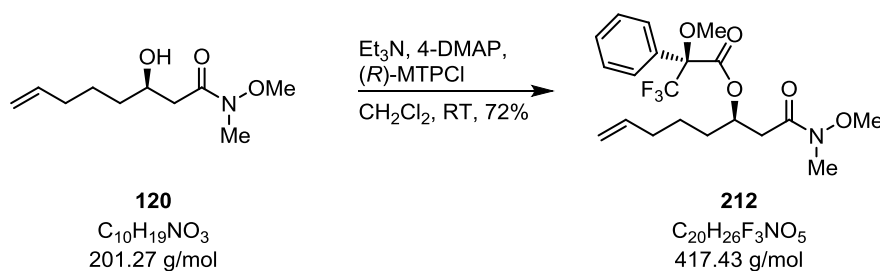
$[\alpha]_D^{20} = -39.0$ ($c = 1.15$, $CHCl_3$);

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

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.81$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.01 (ddd, $J = 17.1, 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.97 – 4.91 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 16.8, 9.6$ Hz, 1H), 2.08 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.66 – 1.39 (m, 4H) ppm;

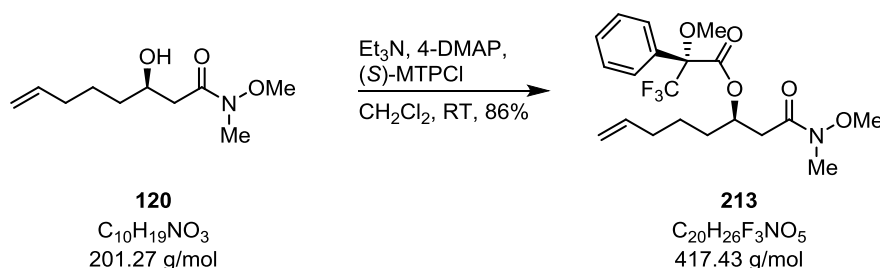
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 174.0, 138.8, 114.7, 67.9, 61.4, 38.3, 36.1, 33.8, 32.0, 24.9$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{10}H_{19}NO_3Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 224.1263, gefunden: 224.1264.

(S)-MOSHER-Ester **212**:

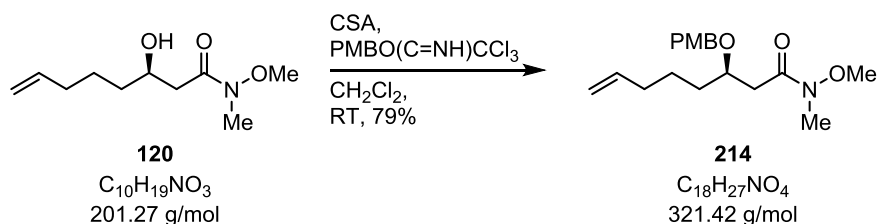
Et_3N (41 mg, 56 μL , 400 μmol , 8.0 Äq.), 4-DMAP (9 mg, 70 μmol , 1.4 Äq.) und (*R*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid (51 mg, 38 μL , 200 μmol , 4.0 Äq.) werden zu einer Lösung von Aldolprodukt **120** (10 mg, 50 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 mL) verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfatlösung (1.0 M in H_2O , 3 x 2 mL), NaOH (1.0 M in H_2O , 2 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird (*S*)-MOSHER-Ester **212** (15 mg, 36 μmol , 72%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 5.76 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.60 (dq, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.54 – 3.54 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.88 (dd, J = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 15.9, 5.0 Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H) ppm.

(R)-MOSHER-Ester 213:

Et_3N (41 mg, 56 μL , 400 μmol , 8.0 Äq.), 4-DMAP (9 mg, 70 μmol , 1.4 Äq.) und (S)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid (51 mg, 38 μL , 200 μmol , 4.0 Äq.) werden zu einer Lösung von Aldolprodukt **120** (10 mg, 50 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 mL) verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfatlösung (1.0 M in H_2O , 3 x 2 mL), NaOH (1.0 M in H_2O , 2 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird **(R)-MOSHER-Ester 213** (18 mg, 43 μmol , 86%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 5.71 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.59 (td, J = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 5.02 – 4.90 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 16.0, 8.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 16.0, 4.6 Hz, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 2H) ppm.

PMB-Ether **214**:

Camphersulfonsäure (9 mg, 40 μmol , 0.01 Äq.) wird zu einer Lösung von Amid **120** (850 mg, 4.22 mmol, 1.00 Äq.) und PMB-Trichloracetimidat (2.39 g, 8.44 mmol, 2.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 2:1) wird PMB-Ether **214** (1.08 g, 3.35 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

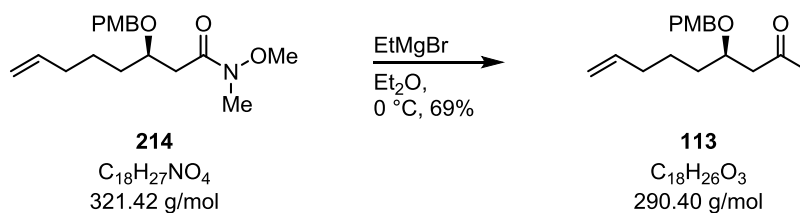
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.0 (c = 1.00, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.32 (\text{PE:EtOAc} = 1:1);$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.28 - 7.22$ (m, 2H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 5.85 – 5.72 (m, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 1H), 4.96 – 4.92 (m, 1H), 4.57 – 4.41 (m, 2H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.85 (dd, $J = 15.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 15.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.69 – 1.38 (m, 4H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 159.2, 138.9, 129.7, 129.6, 114.7, 113.9, 113.8, 76.0, 71.7, 55.4, 34.5, 33.9, 24.8$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 344.1838, gefunden: 224.1836.

Keton **113**:

Ethylmagnesiumbromid (3.0 M in Et_2O , 5.05 mL, 15.15 mmol, 5.0 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von PMB-Ether **214** (973 mg, 3.03 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (10 mL) gegeben und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 5:1) wird Keton **113** (603 mg, 2.08 mmol, 69%) als farbloses Öl erhalten.

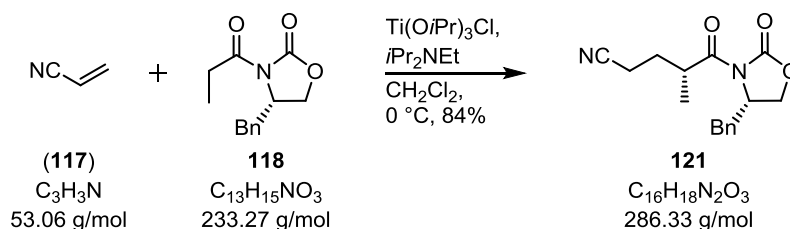
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.3$ ($c = 1.06$, CHCl_3);

$R_f = 0.68$ (PE:EtOAc = 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.24 - 7.20$ (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.79 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.04 – 4.97 (m, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.61 – 4.27 (m, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.73 (dd, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 1H), 2.54 – 2.39 (m, 3H), 2.05 (td, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 2H), 1.61 – 1.37 (m, 4H), 1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.5, 159.3, 138.7, 130.8, 129.5, 114.8, 114.1, 114.0, 113.9, 75.4, 71.5, 55.4, 47.6, 37.4, 34.1, 33.8, 24.6, 7.8$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 313.1780, gefunden: 313.1779.

Nitril **121**:

Ti(O*i*Pr)₃Cl (1.0 M in CH₂Cl₂, 24.8 mL, 24.76 mmol, 1.05 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Auxiliar **118** (5.5 g, 23.58 mmol, 1.00 Äq.) und *i*Pr₂NEt (3.20 g, 4.3 mL, 24.76 mmol, 1.05 Äq.) in CH₂Cl₂ (200 mL) getropft und 30 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Acrylnitril (**117**) (1.88 g, 2.4 mL, 35.37 mmol, 1.50 Äq.) wird zur Reaktionslösung zugetropft und weitere 4 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (100 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 5:1 bis 1:1) wird Nitril **121** (5.54 g, 19.35 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

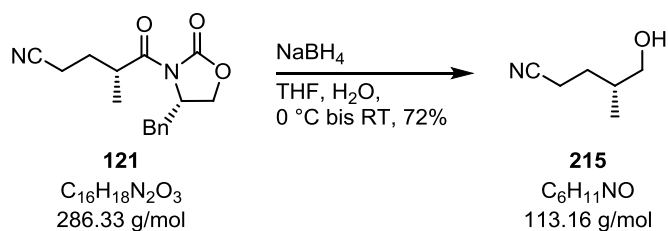
$R_f = 0.36$ (PE:EtOAc = 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.38 - 7.26$ (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 4.68 (ddd, $J = 13.1, 6.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 2H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 13.4, 9.7$ Hz, 1H), 2.51 – 2.32 (m, 2H), 2.18 (dq, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 175.4, 153.1, 135.2, 129.5, 129.2, 127.6, 119.3, 66.5, 55.6, 38.2, 37.2, 29.1, 17.1, 15.2$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₆H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ berechnet: 287.1396, gefunden: 287.1400.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[73]

Alkohol **215**:

Eine Lösung von NaBH_4 (2.91 g, 76.84 mmol, 4.0 Äq.) in H_2O (25 mL) wird zu einer Lösung von Nitril **121** (5.50 g, 19.21 mmol, 1.0 Äq.) in THF (130 mL) getropft und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 2 M HCl (30 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ beendet, die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 2:1) wird Alkohol **215** (1.56 g, 13.79 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.0$ ($c = 0.97$, CHCl_3);

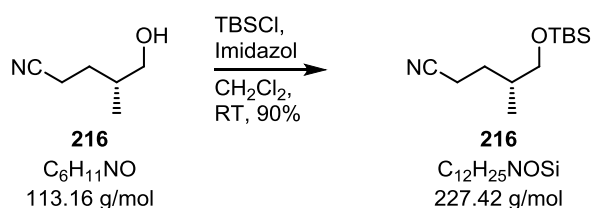
$R_f = 0.30$ (PE:EtOAc = 1:2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.57$ (dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 10.6, 6.2$ Hz, 1H), $2.55 - 2.32$ (m, 2H), $1.92 - 1.76$ (m, 2H), $1.60 - 1.49$ (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 120.0, 67.4, 34.9, 29.1, 16.1, 15.2$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 136.0738, gefunden: 136.0735.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[73]

TBS-Ether **216**:

Imidazol (1.35 g, 19.89 mmol, 1.5 Äq.) und TBSCl (2.60 g, 17.24 mmol, 1.3 Äq.) werden nacheinander zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol **215** (1.50 g, 13.26 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (130 mL) gegeben und 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (60 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird TBS-Ether **216** (2.71 g, 11.92 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.8$ ($c = 1.01$, CHCl_3);

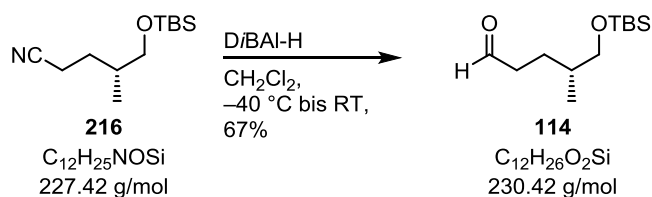
$R_f = 0.53$ (PE:EtOAc = 3:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.52$ (dd, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz, 1H), $2.50 - 2.31$ (m, 2H), $1.89 - 1.70$ (m, 2H), $1.55 - 1.45$ (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 120.2, 67.5, 34.9, 29.4, 26.0, 18.4, 16.3, 15.3, -5.3, -5.4$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NOSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 250.1603, gefunden: 250.1605.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[73]

Aldehyd **114**:

DiBAL-H (1.0 M in CH_2Cl_2 , 33.6 mL, 33.63 mmol, 3.0 Äq.) wird zu einer auf -40°C gekühlten Lösung von TBS-Ether **216** (2.55 g, 11.21 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (110 mL) getropft und bei gleicher Temperatur 2 h gerührt. Gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (100 mL) wird hinzugegeben, auf RT erwärmt und 2 h gerührt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird Aldehyd **114** (1.73 g, 7.51 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.6$ ($c = 1.03$, CHCl_3);

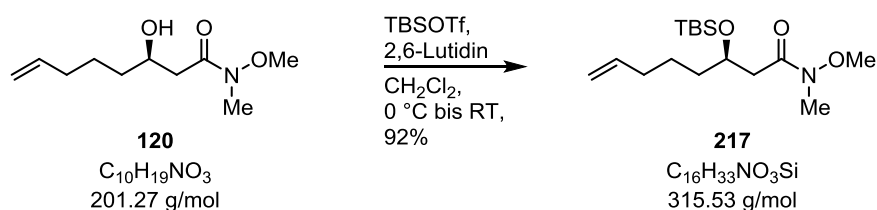
$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc = 6:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.77$ (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 2.53 – 2.38 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 1H), 1.51 – 1.37 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 – 0.87 (m, 3H), 0.04 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ nicht gemessen;

ESI-HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 253.1600, gefunden: 253.1598.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[73]

TBS-Amid **217**:

2,6-Lutidin (2.00 g, 2.2 mL, 18.70 mmol, 2.2 Äq.) und TBSOTf (2.92 g, 2.5 mL, 11.05 mmol, 1.3 Äq.) werden nacheinander zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Amid **120** (1.71 g, 8.50 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (50 mL) gegeben. Die Lösung wird für 10 min. bei gleicher Temperatur und dann 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 5:1) wird TBS-Amid **217** (2.41 g, 7.64 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

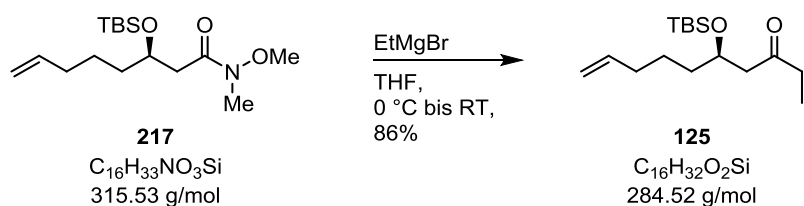
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.0$ ($c = 1.15$, CHCl₃);

$R_f = 0.33$ (PE:EtOAc = 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.80$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.00 (ddd, $J = 17.1, 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.94 (ddt, $J = 10.2, 2.2$ Hz, 1.2, 1H), 4.23 (dq, $J = 7.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.72 (dd, $J = 14.7, 7.0$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 14.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.05 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), $1.59 - 1.37$ (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 138.9, 114.6, 69.5, 61.5, 37.4, 33.9, 26.0, 24.5, 18.2, -4.5, -4.5$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₆H₃₄NO₃Si [M+H]⁺ berechnet: 316.2308, gefunden: 316.2306.

Keton **125**:

Ethylmagnesiumbromid (3.0 M in THF, 7.8 mL, 23.40 mmol, 3.0 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von TBS-Amid **217** (2.46 g, 7.80 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (80 mL) getropft und 30 min. bei gleicher Temperatur und dann bei RT gerührt. Nach 20 min. wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (30 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (25 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird Keton **125** (1.90 g, 6.68 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

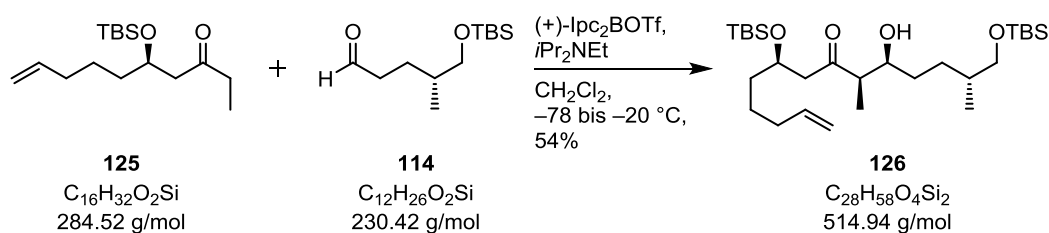
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.1$ ($c = 1.00$, CHCl₃);

$R_f = 0.56$ (PE:EtOAc = 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.79$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.00 (ddd, $J = 17.2, 3.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.17 (dq, $J = 7.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 15.0, 7.3$ Hz, 1H), 2.45 (q, $J = 7.3$, 2H), 2.42 (dd, $J = 15.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.04 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 4H), 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.7, 138.8, 114.7, 69.2, 49.9, 38.0, 37.3, 33.9, 26.0, 24.5, 18.1, 7.6, -4.4, -4.6$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₆H₃₂O₂SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 307.2069, gefunden: 307.2074.

Alkohol **126**:

Trifluormethansulfonsäure (345 mg, 203 μL , 2.30 mmol, 2.7 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von (+)-Ipc₂BH (610 mg, 2.13 mmol, 2.5 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 40 min. bei gleicher Temperatur und 20 min. bei RT gerührt. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt, iPr₂NEt (330 mg, 446 μL , 2.55 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und 20 min. gerührt. Im Anschluss wird eine Lösung von Keton **125** (242 mg, 851 μmol , 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) langsam zugegeben, auf 0 °C erwärmt und 2 h gerührt, bis die Lösung wieder auf -78 °C gekühlt wird und eine Lösung von Aldehyd **114** (480 mg, 2.08 mmol, 2.5 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) zugegeben wird. Die Reaktionslösung wird 4 h bei gleicher Temperatur und dann 16 h bei -20 °C gerührt. Die Reaktion wird auf 0 °C erwärmt und durch die Zugabe von pH 7-Puffer (2.5 mL), Methanol (2.5 mL) und H₂O₂ (10 mL) beendet. Die Lösung wird 1 h gerührt und dabei auf RT erwärmt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Alkohol **126** (236 mg, 458 μmol , 54%) als farbloses Öl erhalten.

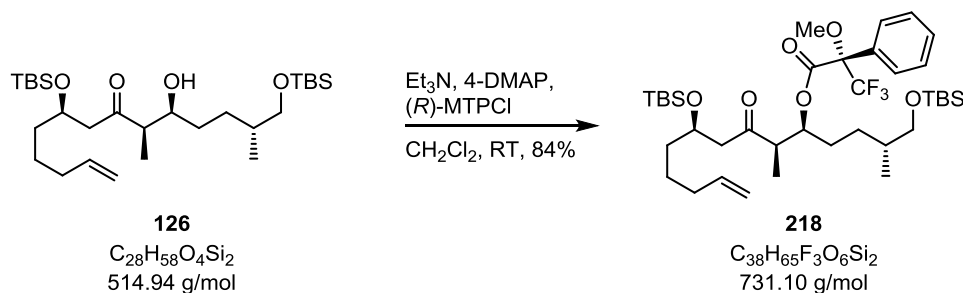
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.7$ ($c = 1.50$, CHCl₃);

$R_f = 0.30$ (PE:EtOAc = 10:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.78$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.03 – 4.97 (m, 1H), 4.97 – 4.93 (m, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 3.91 (ddt, $J = 8.1, 5.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 16.1, 7.2$ Hz, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.49 (dd, $J = 16.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.63 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.34 (m, 6H), 1.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 12H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 6H), 0.01 (s, 3H) ppm;

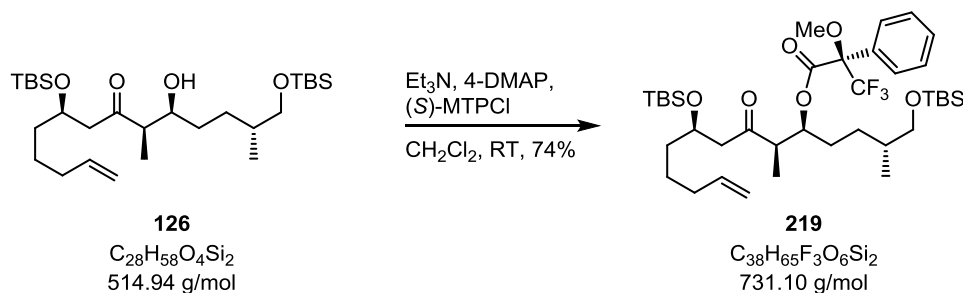
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 214.8, 138.7, 114.8, 71.3, 68.6, 68.4, 50.9, 49.0, 37.2, 35.9, 33.8, 31.4, 29.7, 26.1, 26.0, 24.5, 18.5, 18.1, 16.9, 8.9, -4.5, -5.2, -5.2$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 537.3771, gefunden: 537.3769.

(S)-MOSHER-Ester **218**:

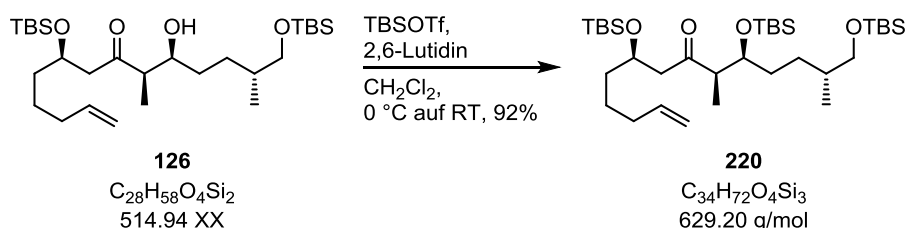
Et₃N (16 mg, 17 μL, 152 μmol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (3 mg, 27 μmol, 1.4 Äq.) und (*R*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid (19 mg, 14 μL 76 μmol, 4.0 Äq.) werden zu einer Lösung von Aldolprodukt **126** (10 mg, 19 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 mL) verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfatlösung (1.0 M in H₂O, 3 x 2 mL), NaOH (1.0 M in H₂O, 2 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird (*S*)-MOSHER-Ester **218** (12 mg, 16 μmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 5.78 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.49 – 5.41 (m, 1H), 5.04 – 4.97 (m, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 3.30 (qd, *J* = 9.8, 6.1 Hz, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 15.8, 4.3 Hz, 1H), 2.03 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.66 – 1.20 (m, 9H), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), –0.03 (s, 3H) ppm.

(R)-MOSHER-Ester 219:

Et₃N (16 mg, 17 μL, 152 μmol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (3 mg, 27 μmol, 1.4 Äq.) und (*S*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid (19 mg, 14 μL 76 μmol, 4.0 Äq.) werden zu einer Lösung von Aldolprodukt **126** (10 mg, 19 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 mL) verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfatlösung (1.0 M in H₂O, 3 x 2 mL), NaOH (1.0 M in H₂O, 2 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird (*R*)-MOSHER-Ester **219** (10 mg, 14 μmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 5.78 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.49 – 5.41 (m, 1H), 5.04 – 4.97 (m, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 3.30 (qd, *J* = 9.8, 6.1 Hz, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 15.8, 4.3 Hz, 1H), 2.03 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.66 – 1.20 (m, 9H), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), –0.03 (s, 3H) ppm.

TBS-Ether **220**:

2,6-Lutidin (330 mg, 355 μL , 3.08 mmol, 2.2 Äq.) und TBSOTf (481 mg, 418 μL , 1.82 mmol, 1.3 Äq.) werden nacheinander zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol **126** (720 mg, 1.40 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) gegeben. Die Lösung wird für 10 min. bei gleicher Temperatur und dann 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird TBS-Ether **220** (812 mg, 1.29 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

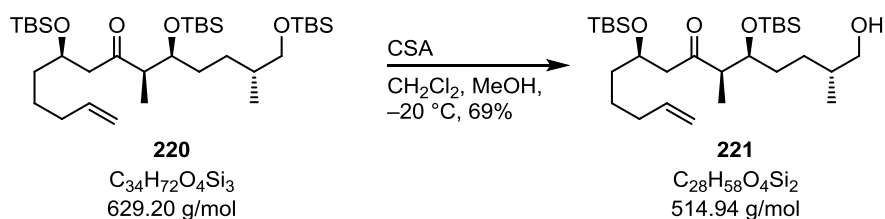
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.3$ ($c = 1.05$, CHCl_3);

$R_f = 0.72$ (PE:EtOAc = 10:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.79$ (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.99 (ddd, $J = 17.1, 3.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.96 – 4.92 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.38 (qd, $J = 9.8, 6.0$ Hz, 2H), 2.74 (dd, $J = 16.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.65 (qd, $J = 6.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 16.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.03 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.53 – 1.22 (m, 9H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (s, 12H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.03 (s, 6H), 0.01 (s, 3H), –0.01 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.9, 138.8, 114.7, 73.8, 68.8, 68.3, 52.7, 50.2, 37.44, 36.1, 33.9, 32.2, 29.2, 26.1, 26.1, 26.0, 25.9, 24.4, 18.5, 18.2, 18.1, 16.8, 11.5, -2.8, -4.0, -4.3, -4.4, -4.5, -5.20$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{34}\text{H}_{72}\text{O}_4\text{Si}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 651.4636, gefunden: 651.4636.

Alkohol **221**:

Camphersulfonsäure (295 mg, 1.27 mmol, 1.0 Äq.) wird zu einer auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von TBS-Ether **220** (800 mg, 1.27 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) und Methanol (15 mL) gegeben und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird Alkohol **221** (452 mg, 878 μmol , 69%) als farbloses Öl erhalten.

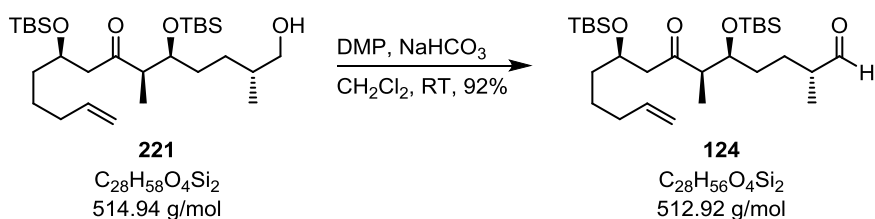
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.8 \quad (c = 1.00, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.15 \quad (\text{PE:EtOAc} = 10:1);$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.79 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.00 (ddd, J = 17.1, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.19 (dq, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 16.3, 7.3 Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 16.3, 4.8 Hz, 1H), 2.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.53 – 1.23 (m, 9H), 1.11 – 1.03 (m, 1H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.07 – 0.05 (m, 9H), -0.01 (s, 3H) ppm;

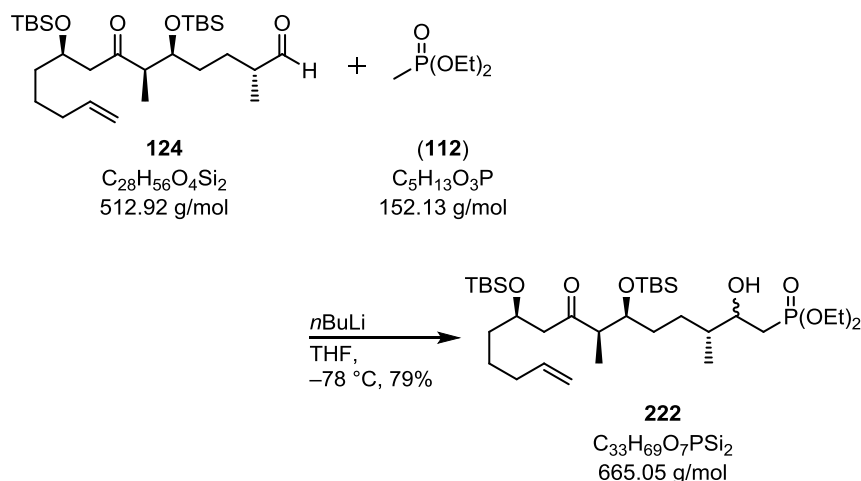
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 212.0, 138.9, 114.7, 73.7, 68.7, 68.2, 52.7, 50.3, 37.4, 36.0, 33.9, 32.1, 29.0, 26.0, 26.0, 24.4, 18.2, 18.1, 16.8, 11.7, -4.1 , -4.3 , -4.4 , -4.5 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 537.3771, gefunden: 537.3769.

Aldehyd **124**:

Natriumhydrogencarbonat (362 mg, 4.32 mmol, 5.0 Äq.) und DMP (1.10 g, 2.59 mmol, 3.0 Äq.) werden bei RT zu einer Lösung von Alkohol **221** (445 mg, 864 µmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) gegeben und 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H₂O, 5 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Aldehyd **124** (410 mg, 799 µmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

Auf Grund der zur Racemisierung neigenden α-chiralen Methylgruppe wird Aldehyd **124** ohne weitere Analytik in die folgende Reaktion eingesetzt.

Alkohol **222**:

n-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 346 μ L, 865 μ mol, 1.2 Äq.) wird zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von Phosphonat (**112**) (164 mg, 1.08 mmol, 1.5 Äq.) in THF (8 mL) gegeben und 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Hilfe einer Transferkanüle langsam zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von Aldehyd **124** (370 mg, 721 μ mol, 1.0 Äq.) in THF (8 mL) getropft und 30 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (15 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wird Alkohol **222** (378 mg, 568 μ mol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

Beide Diastereomere sind in den spektroskopischen Daten beschrieben.

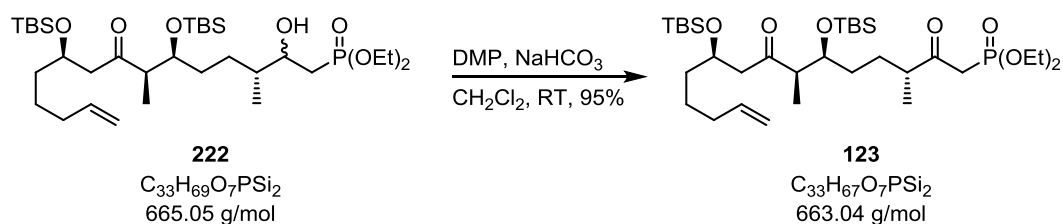
$[\alpha]_D^{20} = -23.6$ ($c = 1.30$, CHCl₃);

$R_f = 0.36$ (PE:EtOAc = 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.79$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 1H), 4.23 – 4.07 (m, 5H), 3.94 – 3.77 (m, 2H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 16.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.48 (dd, $J = 16.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 2H), 1.58 – 1.38 (m, 8H), 1.38 – 1.31 (m, 6H), 1.10 – 1.03 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), -0.02 (s, 3H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.9, 138.8, 114.7, 73.6, 70.2, 69.5, 68.8, 62.1, 52.6, 50.1, 39.5, 39.4, 37.4, 33.9, 32.5, 28.4, 26.0, 26.0, 24.4, 18.2, 18.1, 16.7, 16.6, 16.6, 14.9, 14.2, 11.4, -4.0, -4.3, -4.4, -4.5$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{33}\text{H}_{70}\text{O}_7\text{PSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 665.4398, gefunden: 665.4396.

Westfragment **123**:

Natriumhydrogencarbonat (221 mg, 2.63 mmol, 5.0 Äq.) und DMP (670 mg, 1.58 mmol, 3.0 Äq.) werden bei RT zu einer Lösung von Alkohol **222** (350 mg, 526 μ mol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) gegeben und 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 mL) und Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H_2O , 5 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 2:1) wird Westfragment **123** (332 mg, 501 μ mol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

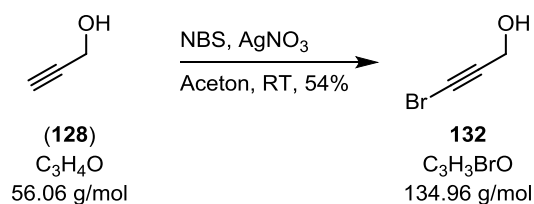
$$[\alpha]_D^{20} = -31.6 (c = 1.00, CHCl_3);$$

$$R_f = 0.47 (PE:EtOAc = 1:1);$$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.79 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.00 (ddd, J = 17.1, 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.95 (ddt, J = 10.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 5H), 3.87 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.19 – 2.98 (m, 2H), 2.75 (dd, J = 16.4, 7.6 Hz, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 16.4, 4.5 Hz, 1H), 2.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.52 – 1.36 (m, 5H), 1.36 – 1.30 (m, 6H), 1.30 – 1.22 (m, 2H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 9H), –0.02 (s, 3H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 211.7, 205.5, 138.8, 114.7, 73.3, 68.6, 62.7, 62.6, 62.6, 52.5, 50.4, 47.1, 41.6, 40.4, 37.4, 33.9, 32.2, 28.3, 26.0, 26.0, 24.4, 18.2, 18.1, 16.5, 16.5, 16.4, 11.9, –4.1, –4.3, –4.4, –4.5 ppm;

ESI-HRMS: $C_{33}H_{68}O_7PSi_2$ $[M+H]^+$ berechnet: 663.4241, gefunden: 663.4241.

Bromid **132**:

Zu einer Lösung von Propargylalkohol (**128**) (3.00 g, 53.51 mmol, 1.0 Äq.) und NBS (10.48 g, 58.86 mmol, 1.1 Äq.) in Aceton (200 mL) wird eine katalytische Menge an $AgNO_3$ (150 mg) gegeben und die Reaktionslösung 4 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Petrolether (200 mL) verdünnt, mit H_2O (2 x 200 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 5:1) wird Bromid **132** (3.90 g, 28.90 mmol, 54%) als farbloses Öl erhalten.

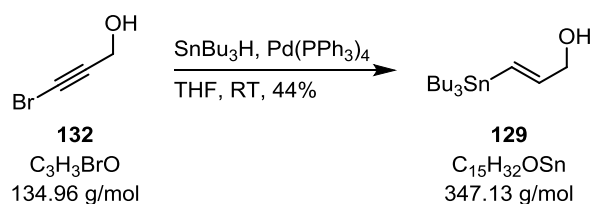
$R_f = 0.20$ (PE:EtOAc = 5:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.30$ (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 1.73 (s, 1H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 78.4, 52.1, 46.1$ ppm;

ESI-HRMS: nicht gefunden.

(*E*)-Stannan **129**:



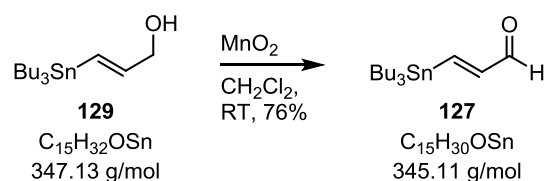
SnBu_3H (13.66 g, 46.95 mmol, 2.2 Äq.) wird mit einer Spritzenpumpe über eine Zeit von 30 min. zu einer Lösung von Bromid **132** (2.88 g, 21.34 mmol, 1.0 Äq.) und einer katalytischen Menge $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300 mg) in THF (180 mL) zugetropft und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Kaliumfluoridlösung (50 mL) beendet und die Lösung anschließend mit Et_2O (100 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird (*E*)-Stannan **129** (3.26 g, 9.40 mmol, 44%) als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.20$ (PE:EtOAc = 10:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.30 - 6.05$ (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 6H), 1.37 – 1.27 (m, 6H), 0.95 – 0.87 (m, 15H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 147.2, 128.5, 66.6, 29.2, 27.4, 13.9, 9.6$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{ONaSn}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 371.1373, gefunden: 371.1378.

Aldehyd **127**:

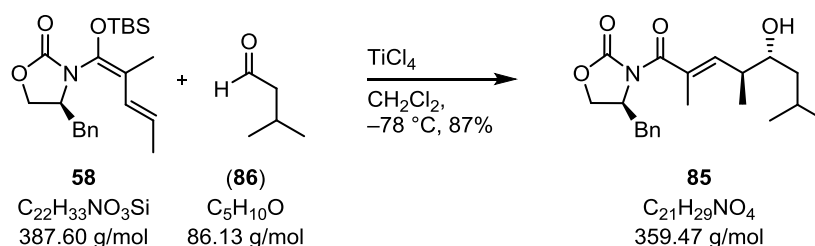
MnO_2 (11.93 g, 137.2 mmol, 20.0 Äq.) wird zu einer Lösung von (*E*)-Stannan **129** (2.38 g, 6.86 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 30:1) wird Aldehyd **127** (1.80 g, 5.21 mmol, 76%) als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.14$ (PE:EtOAc = 30:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 9.41$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 19.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.61 – 1.23 (m, 18H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 193.9, 163.6, 147.8, 29.1, 27.4, 13.8, 10.0$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{15}H_{30}ONaSn$ $[M+Na]^+$ berechnet: 369.1216, gefunden: 369.1216.

Aldolprodukt **85**:

TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 774 μL , 774 μmol , 1.0 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Isovaleraldehyd (**86**) (134 mg, 1.55 mmol, 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) zugetropft und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von (*S*)-(*E*)-Ketenacetal **58** (300 mg, 774 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 16 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (10 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Aldolprodukt **85** (242 mg, 673 μmol , 87%) als farbloses Öl erhalten.

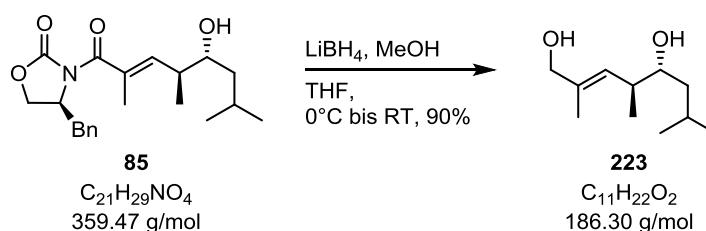
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.1$ ($c = 1.04$, CHCl_3);

$R_f = 0.34$ (PE:EtOAc = 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35 - 7.27$ (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 5.83 - 5.77 (m, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.16 (dd, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.5, 9.0$ Hz, 1H), 2.58 - 2.45 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.7, 154.3, 142.9, 134.9, 131.1, 129.6, 129.1, 127.5, 73.5, 66.4, 55.2, 43.5, 40.9, 37.6, 24.6, 24.1, 21.7, 16.3, 14.0$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 382.1994, gefunden: 382.1994.

Diol **223**:

LiBH₄ (4.0 M in THF, 398 μL, 1.59 mmol, 5.0 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Aldolprodukt **85** (114 mg, 317 μmol, 1.0 Äq.) und Methanol (50 mg, 63 μL, 1.59 mmol, 5.0 Äq.) in THF (2.0 mL) gegeben. Die Lösung wird für 70 min. bei gleicher Temperatur und anschließend für 16 h bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und HCl (2.0 M in H₂O, 1.0 mL) zugetropft. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wird Diol **223** (53 mg, 285 μmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

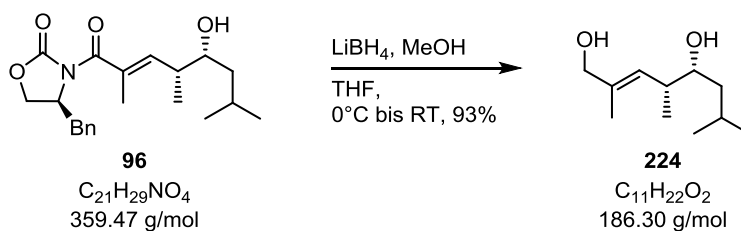
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.4$ ($c = 1.05$, CHCl₃);

$R_f = 0.20$ (PE:EtOAc = 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.33 - 5.28$ (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 2.48 – 2.32 (m, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 3H), 1.68 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.39 – 1.29 (m, 1H), 1.28 – 1.18 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 136.7, 127.6, 73.8, 68.7, 43.8, 39.0, 24.7, 24.0, 21.8, 17.4, 14.3$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₁H₂₂O₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 209.1517, gefunden: 209.1516.

Diol **224**:

LiBH₄ (4.0 M in THF, 4.4 mL, 17.55 mmol, 5.0 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Aldolprodukt **96** (1.26 g, 3.51 mmol, 1.0 Äq.) und Methanol (548 mg, 694 µL, 17.55 mmol, 5.0 Äq.) in THF (15 mL) gegeben. Die Lösung wird für 70 min. bei gleicher Temperatur und anschließend für 16 h bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und HCl (2.0 M in H₂O, 8.0 mL) zugetropft. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wird Diol **224** (607 mg, 3.26 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

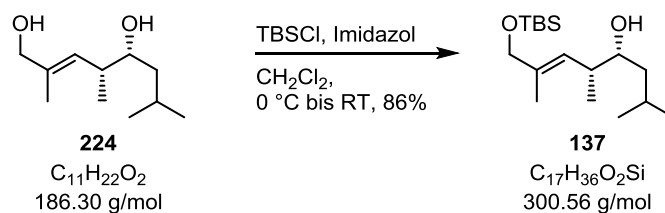
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.4$ ($c = 1.00$, CHCl₃);

$R_f = 0.24$ (PE:EtOAc = 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.36 - 5.21$ (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.59 – 3.45 (m, 1H), 2.55 – 2.39 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.88 – 1.70 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.41 – 1.11 (m, 2H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 135.4, 128.4, 73.8, 68.8, 43.3, 38.5, 24.8, 23.9, 21.8, 15.9, 14.2$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₁H₂₂O₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 209.1517, gefunden: 209.1517.

TBS-Ether **137**:

Eine Lösung von TBSCl (534 mg, 3.54 mmol, 1.1 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Diol **224** (600 mg, 3.22 mmol, 1.0 Äq.) und Imidazol (438 mg, 6.44 mmol, 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) gegeben und 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird TBS-Ether **137** (830 mg, 2.76 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

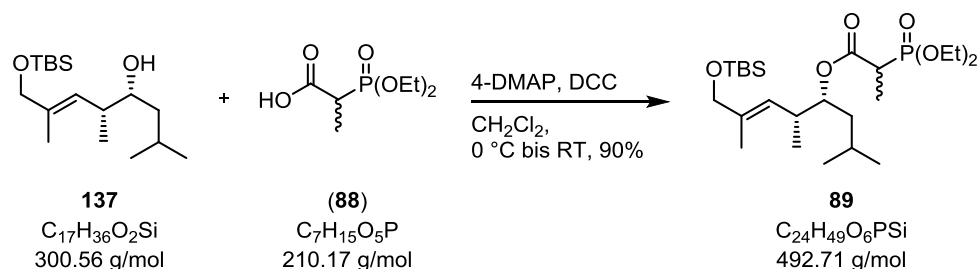
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.5$ ($c = 1.15$, CHCl_3);

$R_f = 0.39$ (PE:EtOAc = 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.28 - 5.22$ (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 2.56 – 2.39 (m, 1H), 1.88 – 1.70 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.40 (s, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 – 0.92 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.06 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 135.4, 126.7, 74.1, 68.6, 43.7, 38.7, 26.1, 24.8, 24.1, 21.8, 16.4, 14.0, -5.0$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 323.2382, gefunden: 323.2385.

Phosphonoester **89**:

DCC (687 mg, 3.33 mmol, 1.5 Äq.) wird zu einer Lösung von TBS-Ether **137** (733 mg, 2.44 mmol, 1.1 Äq.), Säure (**88**) (467 mg, 2.22 mmol, 1.0 Äq.) und 4-DMAP (54 mg, 440 μmol, 0.2 Äq.) in CH₂Cl₂ (40 mL) gegeben und 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und das Filtrat mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 50 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wird Phosphonoester **89** (985 mg, 2.00 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

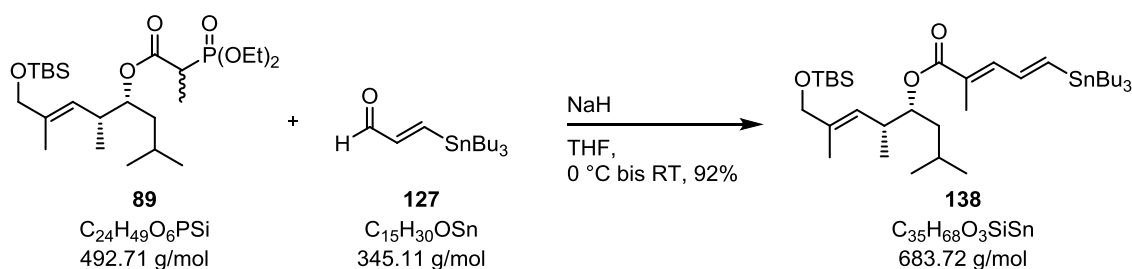
$[\alpha]_D^{20} = +16.3$ ($c = 0.97$, CHCl₃);

$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.25 - 5.19$ (m, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 5H), 4.00 (s, 2H), 3.10 – 2.91 (m, 1H), 2.69 – 2.54 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.52 – 1.39 (m, 4H), 1.37 – 1.28 (m, 7H), 1.01 – 0.92 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 – 0.85 (m, 6H), 0.05 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 169.7, 169.6, 135.3, 135.2, 126.0, 125.7, 68.5, 68.4, 62.7, 62.6, 41.7, 41.3, 40.6, 40.2, 39.2, 38.9, 36.9, 36.6, 26.1, 24.5, 24.3, 23.9, 23.8, 21.8, 21.7, 18.6, 16.9, 16.9, 16.6, 16.5, 14.0, 12.3, 12.2, 12.2, 12.1, -5.1, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: C₂₄H₄₉O₆PSiNa [M+Na]⁺ berechnet: 515.2934, gefunden: 515.2934.

Stannan **138**:

Ein Lösung von Phosphonoester **89** (1.00 g, 2.03 mmol, 1.25 Äq.) in THF (5 mL) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von NaH (60% in Mineralöl, 97 mg, 2.43 mmol, 1.5 Äq.) in THF (10 mL) getropft und 15 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **127** (559 mg, 1.62 mmol, 1.0 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktionslösung gegeben und auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und dann zum Beenden der Reaktion gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (15 mL) zugegeben. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Stannan **138** (1.02 g, 1.49 mmol, 92%) als leicht gelbes Öl erhalten.

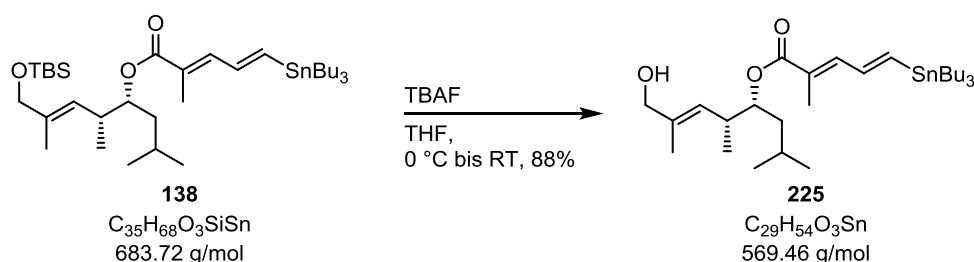
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.4$ ($c = 1.03$, CHCl₃);

$R_f = 0.70$ (PE:EtOAc = 10:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.09$ (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.93 – 6.63 (m, 2H), 5.29 – 5.21 (m, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.74 – 2.60 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.57 – 1.45 (m, 8H), 1.39 – 1.23 (m, 7H), 0.99 – 0.86 (m, 33H), 0.05 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 168.8, 145.2, 142.1, 140.1, 135.1, 126.1, 126.0, 76.4, 68.4, 41.1, 36.6, 29.2, 27.4, 26.1, 24.8, 23.8, 22.0, 18.6, 16.9, 13.9, 13.9, 13.0, 9.81, -5.1, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: C₃₅H₆₈O₃NaSiSn [M+Na]⁺ berechnet: 707.3857, gefunden: 707.3859.

Alkohol **225**:

TBAF (1.0 M in THF, 440 μ L, 440 μ mol, 1.5 \ddot{A} q.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Stannan **138** (200 mg, 293 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) in THF (2 mL) gegeben und 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (2 mL) zugegeben und mit Et₂O (2 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 5:1) wird Alkohol **225** (147 mg, 258 μ mol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

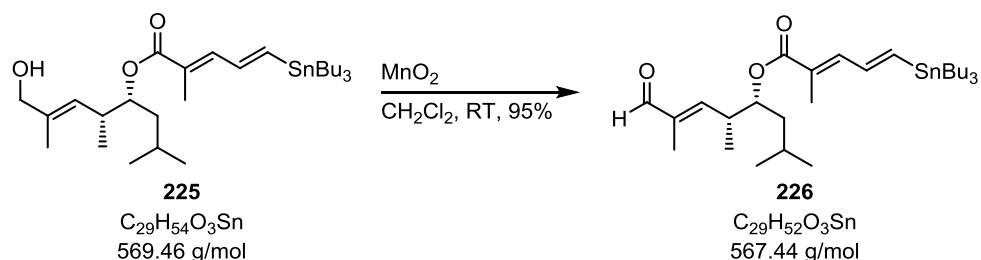
$[\alpha]_D^{20} = -0.6$ ($c = 1.08$, CHCl₃);

$R_f = 0.24$ (PE:EtOAc = 10:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.09$ (dd, $J = 10.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.94 – 6.65 (m, 2H), 5.29 – 5.23 (m, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.74 – 2.59 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 7H), 1.39 – 1.26 (m, 8H), 1.00 – 0.86 (m, 24H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 168.8, 145.5, 142.0, 140.2, 135.5, 127.9, 126.0, 76.1, 69.0, 41.0, 36.7, 29.2, 27.4, 24.8, 23.8, 22.1, 16.6, 14.2, 13.9, 13.0, 9.8$ ppm;

ESI-HRMS: C₂₉H₅₄O₃NaSn [M+Na]⁺ berechnet: 593.2993, gefunden: 593.2996.

Aldehyd **226**:

MnO₂ (348 mg, 4.0 mmol, 20.0 Äq.) wird zu einer Lösung von Alkohol **225** (114 mg, 200 µmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Aldehyd **226** (108 mg, 190 µmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

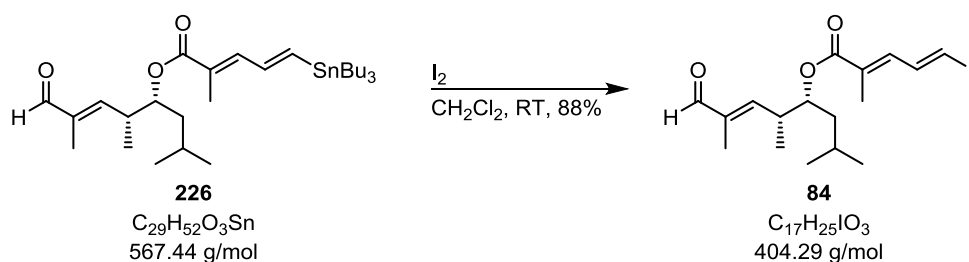
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.4$ ($c = 1.25$, CHCl₃);

$R_f = 0.29$ (PE:EtOAc = 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.42$ (s, 1H), 7.09 (dd, $J = 9.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.95 – 6.70 (m, 2H), 6.39 – 6.29 (m, 1H), 5.15 – 5.01 (m, 1H), 3.07 – 2.90 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.75 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.66 – 1.42 (m, 9H), 1.40 – 1.23 (m, 7H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.99 – 0.86 (m, 20H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 195.4, 168.6, 155.0, 146.4, 141.8, 140.6, 139.6, 125.5, 74.82, 41.0, 38.1, 29.2, 27.4, 24.8, 23.7, 22.0, 15.7, 13.8, 13.0, 9.8, 9.7$ ppm;

ESI-HRMS: C₂₉H₅₂O₃NaSn [M+Na]⁺ berechnet: 591.2836, gefunden: 591.2837.

Ostfragment **84**:

Zu einer Lösung von Aldehyd **226** (100 mg, 176 μ mol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) wird eine Lösung von Iod (67 mg, 264 μ mol, 1.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) gegeben und für 1 h unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H_2O , 5 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1 + 1% Et_3N) wird Ostfragment **84** (63 mg, 156 μ mol, 88%) als leicht gelbes Öl erhalten.

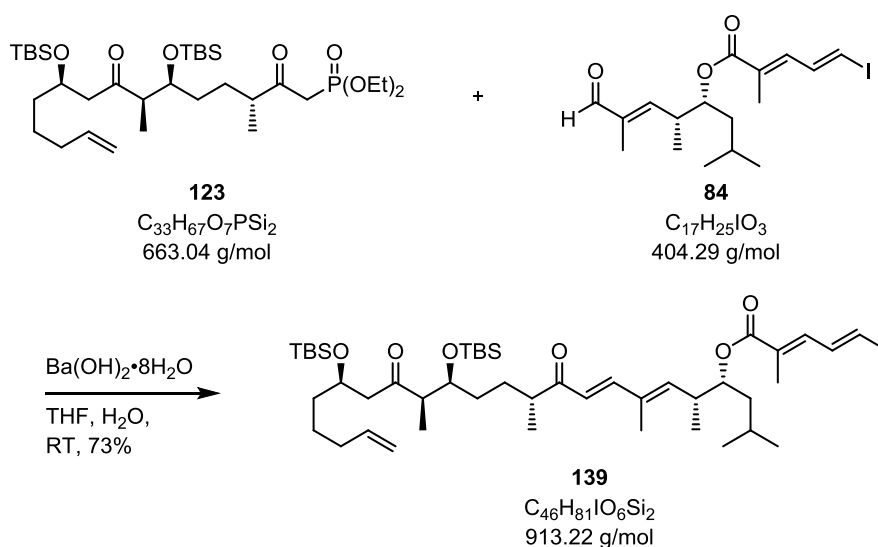
$$[\alpha]_D^{20} = -6.4 \quad (c = 1.25, CHCl_3);$$

$$R_f = 0.48 \quad (PE:EtOAc = 5:1);$$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.41 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 14.3, 11.6 Hz, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.87 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 6.34 – 6.26 (m, 1H), 5.15 – 5.03 (m, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 1H), 1.91 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.67 – 1.48 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 195.2, 167.6, 154.4, 140.9, 139.6, 137.2, 127.4, 88.5, 75.2, 40.7, 37.8, 24.7, 23.5, 21.8, 15.6, 13.1, 9.6 ppm;

ESI-HRMS: $C_{17}H_{25}O_3INa$ $[M+Na]^+$ berechnet: 427.0746, gefunden: 427.0745.

Iodid **139**:

$Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (28 mg, 90 μ mol, 1.2 Äq.) wird im Hochvakuum für 4 h bei 140 °C getrocknet. Nach dem Abkühlen auf RT wird ein 40:1 Gemisch THF:H₂O (200 μ L) hinzugegeben. Eine Lösung von Westfragment **123** (50 mg, 75 μ mol, 1.0 Äq.) in THF:H₂O = 40:1 (300 μ L) wird zu der Suspension gegeben und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Ostfragment **84** (46 mg, 113 μ mol, 1.5 Äq.) in THF:H₂O = 40:1 (300 μ L) zu der Reaktionslösung gegeben und 16 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (3 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1 + 1% Et₃N) wird Iodid **139** (50 mg, 55 μ mol, 73%) als gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -23.8$ ($c = 1.00$, CHCl₃);

$R_f = 0.43$ (PE:EtOAc = 10:1);

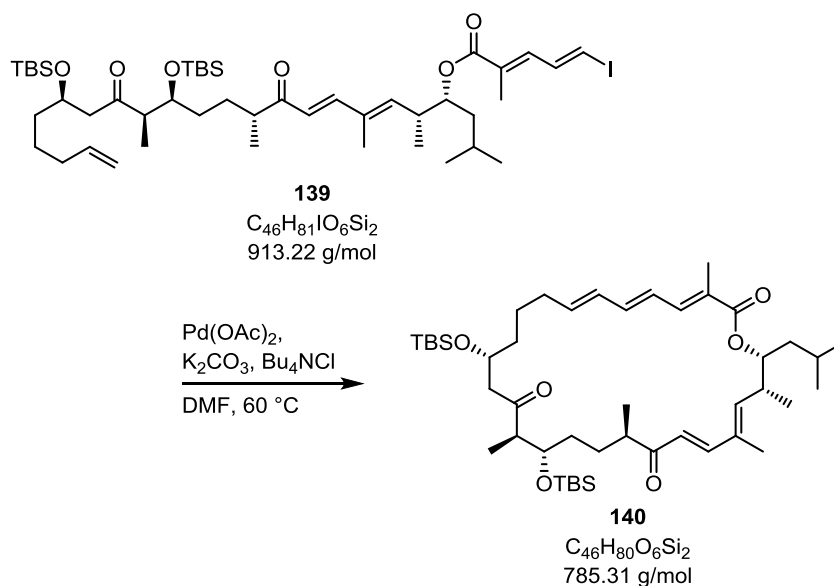
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.37$ (dd, $J = 14.3, 11.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.87 – 5.75 (m, 1H), 5.77 – 5.67 (m, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 2H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 1H), 3.87 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.50 (dd, $J = 16.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.04 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.91 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.77

7 Experimenteller Teil

(s, 3H), 1.54 – 1.22 (m, 11H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 – 0.87 (m, 3H), 0.87 (s, 12H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), –0.02 (s, 3H) ppm;

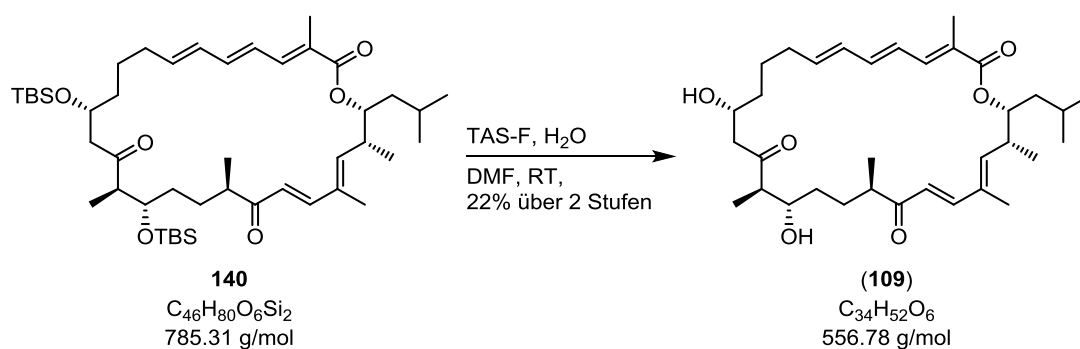
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.99, 203.86, 167.90, 147.60, 143.85, 141.25, 138.96, 137.22, 133.72, 127.87, 123.67, 114.79, 88.41, 76.16, 73.49, 68.69, 52.63, 50.48, 44.75, 40.97, 37.91, 37.50, 34.03, 32.61, 29.12, 26.14, 26.10, 24.93, 24.47, 23.81, 22.03, 18.32, 18.22, 17.15, 16.54, 13.36, 12.88, 12.01, -4.01, -4.15, -4.31, -4.42$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{46}\text{H}_{81}\text{IO}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 935.4514, gefunden: 935.4514.

Makrolakton **140**:

Das DMF für diese Reaktion wird vor der Nutzung nach der Freeze-Pump-Thaw Methode entgast. $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 44 μ mol, 1.0 Äq.), K_2CO_3 (61 mg, 440 μ mol, 10.0 Äq.) und Bu_4NCl (37 mg, 132 μ mol, 3.0 Äq.) werden im Reaktionskolben abgewogen. Der Kolben wird evakuiert und mit N_2 gespült (dreimal). DMF (5 mL) wird zu den abgewogenen Salzen gegeben und anschließend eine Lösung von Iodid **139** (40 mg, 44 μ mol, 1.0 Äq.) in DMF (2 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Lichtausschluss 90 min. bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit Et_2O (10 mL) und H_2O (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die organische Phase mit H_2O gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird ein nicht trennbares Gemisch von Isomeren (23 mg), welches Makrolakton **140** enthält, als farbloses Öl erhalten.

Das Isomerengemisch wird direkt in die folgende Reaktion eingesetzt.

(11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-*iso*-Kulkenon (**109**):

H₂O (5 mg, 5 μ L, 290 μ mol, 10.0 \ddot{A} q.) und TAS-F (1.5 M in DMF, 97 μ L, 145 μ mol, 5.0 \ddot{A} q.) werden nacheinander zu einer Lösung vom Isomerengemisch aus der Heckreaktion (23 mg, 29 μ mol (basierend auf der Molmasse von **140**), 1.0 \ddot{A} q) in DMF (400 μ L) gegeben und die Reaktionslösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (1 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) und anschließender Reinigung mittels Normalphasen HPLC [Säule 250 x 21.2 mm, 10 μ m, Agilent Prep-SIL (Agilent), Eluent A: Hexan, Eluent B: EtOAc, Gradient: 50% B für 15 min., bis 100% B in 30 min., dann gleichbleibend für 5 min., FR = 20 mL/min⁻¹, UV Detektion 254 nm]. Der Peak bei R_t = 26.9 min. enthielt (11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-*iso*-Kulkenon (**109**) (5.3 mg, 9.6 μ mol, 22% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

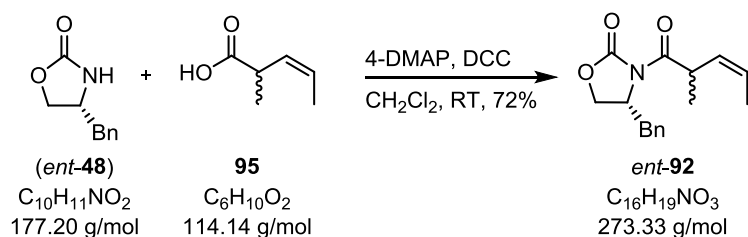
$[\alpha]_D^{20} = -88.5$ ($c = 0.53$, MeOH);

$R_f = 0.10$ (PE:EtOAc = 1:1);

¹H NMR (500 MHz, MeOD) $\delta = 7.27$ (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 10.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.50 – 6.42 (m, 2H), 6.33 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 15.1, 9.5$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.92 – 5.84 (m, 1H), 5.05 – 4.99 (m, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.09 (ddd, $J = 10.6, 7.0, 3.8$ Hz, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.92 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.69 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.67 – 1.25 (m, 10H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ = 214.52, 205.94, 169.49, 148.65, 144.61, 142.13, 141.00, 140.31, 135.82, 132.46, 126.89, 126.48, 124.48, 111.40, 77.36, 73.25, 68.08, 53.82, 51.07, 46.57, 37.89, 37.11, 36.61, 33.39, 33.00, 30.41, 26.03, 25.45, 23.95, 21.80, 16.95, 16.61, 12.83, 12.71, 11.61 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 579.3662, gefunden: 579.3658.

7.2.3 Totalsynthese von (11*R*,14*S*,15*R*,18*S*,24*S*,25*S*)-*iso*-Kulkenon(R)-(Z)-Imid *ent*-**92**:

(*R*)-4-Benzyloxazolidin-2-on (*ent*-**48**) (6.13 g, 34.60 mmol, 1.0 Äq.), 4-DMAP (635 mg, 5.2 mmol, 0.15 Äq.) und DCC (7.14 g, 34.60 mmol, 1.0 Äq.) werden zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von (*Z*)-Säure **95** (5.13 g, 44.98 mmol, 1.3 Äq.) in CH₂Cl₂ (40 mL) gegeben, die Lösung wird für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt, auf RT erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, das Filtrat mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 4:1) wird (*R*)-(*Z*)-Imid *ent*-**92** (6.81 g, 24.92 mmol, 72%) als farbloses Öl, welches zwei Diastereomere enthält, erhalten.

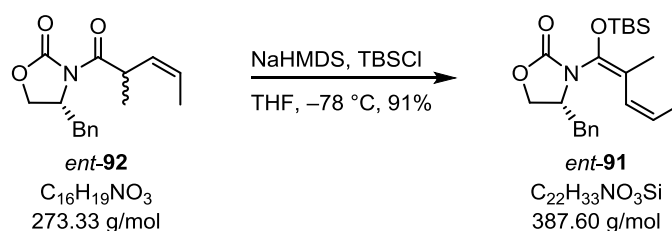
Beide Diastereomere sind in den spektroskopischen Daten beschrieben.

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc = 4:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.37 - 7.26$ (m, 6H), $7.25 - 7.17$ (m, 4H), $5.72 - 5.47$ (m, 4H), $4.89 - 4.60$ (m, 4H), $4.24 - 4.13$ (m, 4H), 3.26 (ddd, $J = 17.0, 13.4, 3.3$ Hz, 2H), 2.77 (dt, $J = 13.4, 9.9$ Hz, 2H), 1.73 (dd, $J = 6.7, 1.7$ Hz, 3H), 1.68 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 176.0, 175.9, 153.2, 153.1, 135.4, 135.4, 129.6, 129.4, 129.2, 129.1, 129.1, 127.5, 127.5, 127.0, 126.7, 66.2, 66.0, 55.7, 55.4, 38.1, 37.9, 36.4, 36.3, 18.6, 18.3, 13.5, 13.4$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₆H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ berechnet: 296.1263, gefunden: 296.1261.

(R)-(Z)-Ketenacetal ent-91:

NaHMDS (2.0 M in THF, 36.77 mmol, 18.4 mL, 1.5 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von (R)-(Z)-Imid *ent-92* (6.70 g, 24.51 mmol, 1.0 Äq.) in THF (100 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 90 min. bei gleicher Temperatur gerührt bis eine Lösung von TBSCl (7.39 g, 49.02 mmol, 2.0 Äq.) in THF (20 mL) über einen Zeitraum von 15 min. zugegeben wird. Die Reaktionslösung wird für weitere 60 min. bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (50 mL) beendet und die Lösung mit Et_2O (50 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird (R)-(Z)-Ketenacetal *ent-91* (8.64 g, 22.29 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

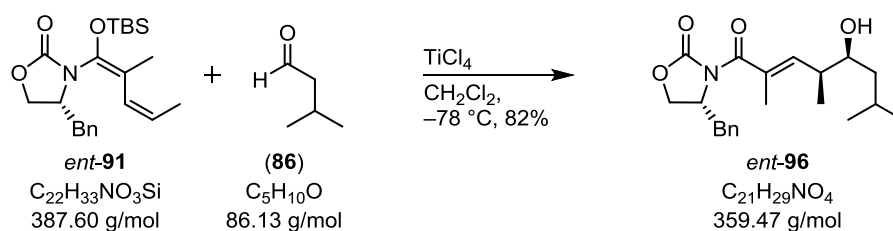
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +60.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3);

$R_f = 0.37$ (PE:EtOAc = 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.34 - 7.22$ (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 6.02 – 5.93 (m, 1H), 5.50 (dq, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 13.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.78 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.18 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 154.9, 135.9, 129.0, 127.2, 126.9, 126.3, 115.7, 68.0, 56.8, 39.1, 25.8, 18.2, 16.4, 15.2, -4.3, -4.5$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 388.2308, gefunden: 388.2306.

Alkohol *ent*-**96**:

TiCl₄ (1.0 M in TiCl₄, 8.4 mL, 8.39 mmol, 1.0 Äq.) wird zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von Isovaleraldehyd (**96**) (1.45 g, 1.8 mL, 16.78 mmol, 2.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (60 mL) zugetropft und für 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung (*R*)-(*Z*)-Ketenacetal *ent*-**91** (3.25 g, 8.39 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (20 mL) zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 16 h bei –78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (50 mL) beendet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 2:1) wird Aldolprodukt *ent*-**96** (2.47 g, 6.87 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

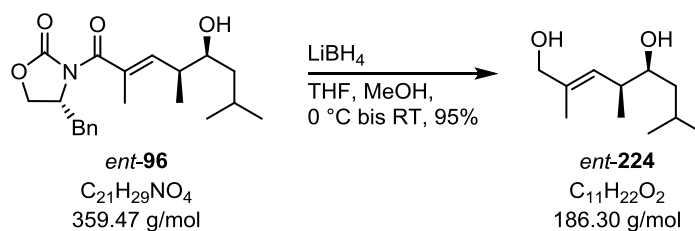
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.5 \quad (c = 1.00, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.29 \quad (\text{PE:EtOAc} = 2:1);$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 5.81 – 5.74 (m, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.18 (dd, *J* = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 13.4, 3.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 13.4, 9.4 Hz, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.9, 153.4, 139.6, 135.2, 131.4, 129.6, 129.1, 127.5, 73.6, 66.5, 55.8, 42.6, 39.1, 37.6, 24.8, 23.9, 21.8, 14.8, 14.4 ppm;

ESI-HRMS: C₂₁H₂₉NO₄Na [M+Na]⁺ berechnet: 382.1988, gefunden: 382.1994.

Diol *ent*-**224**:

LiBH₄ (2.0 M in THF, 8.55 mL, 17.10 mmol, 5.0 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol *ent*-**96** (1.23 g, 3.42 mmol, 1.0 Äq.) und Methanol (370 mg, 470 mL, 17.10 mmol 5.0 Äq.) in THF (35 mL) gegeben. Die Lösung wird für 10 min. bei gleicher Temperatur und anschließend für 4 h bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und HCl (2.0 M in H₂O, 20.0 mL) zugetropft. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 2:1 bis 1:1) wird Diol *ent*-**224** (615 mg, 3.25 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

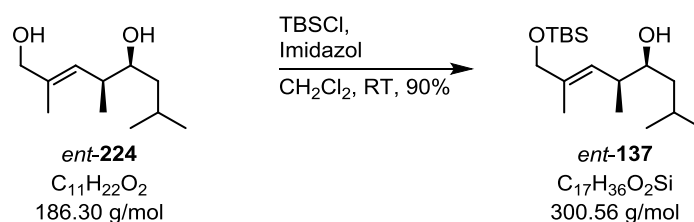
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.6$ ($c = 1.00$, CHCl₃);

$R_f = 0.24$ (PE:EtOAc = 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.37 - 5.22$ (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.51 (ddd, $J = 9.3, 5.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.54 – 2.40 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.88 – 1.70 (m, 2H), 1.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.39 – 1.15 (m, 2H), 0.96 (dd, $J = 6.8, 0.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 135.4, 128.4, 73.8, 68.8, 43.3, 38.5, 24.8, 23.9, 21.8, 15.9, 14.2$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₁H₂₂O₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 209.1517, gefunden: 209.1517.

TBS-Ether *ent*-**137**:

Eine Lösung von TBSCl (508 mg, 3.37 mmol, 1.3 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) wird zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von Diol *ent*-**224** (483 mg, 2.59 mmol, 1.0 Äq.) und Imidazol (388 mg, 5.70 mmol, 2.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (25 mL) gegeben und 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird TBS-Ether *ent*-**137** (697 mg, 2.32 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

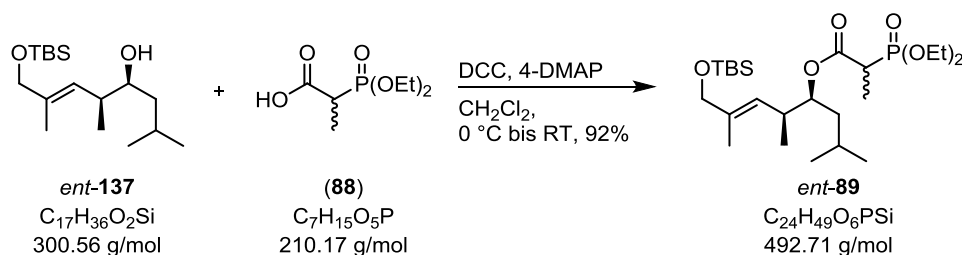
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3);

$R_f = 0.39$ (PE:EtOAc = 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.25$ (dq, $J = 9.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 2.54 – 2.40 (m, 1H), 1.87 – 1.72 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.40 (s, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.06 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 135.4, 126.7, 74.1, 68.6, 43.7, 38.7, 26.1, 24.8, 24.1, 21.8, 16.4, 14.0, -5.0$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 323.2382, gefunden: 323.2383.

Phosphonoester *ent*-**89**:

DCC (629 mg, 3.05 mmol, 1.5 Äq.) wird zu einer Lösung von TBS-Ether *ent*-**137** (610 mg, 2.03 mmol, 1.0 Äq.), Säure (**88**) (469 mg, 2.23 mmol, 1.1 Äq.) und 4-DMAP (50 mg, 406 mmol, 0.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und das Filtrat mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 30 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wird Phosphonoester *ent*-**89** (922 mg, 1.87 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

Beide Diastereomere sind in den spektroskopischen Daten beschrieben.

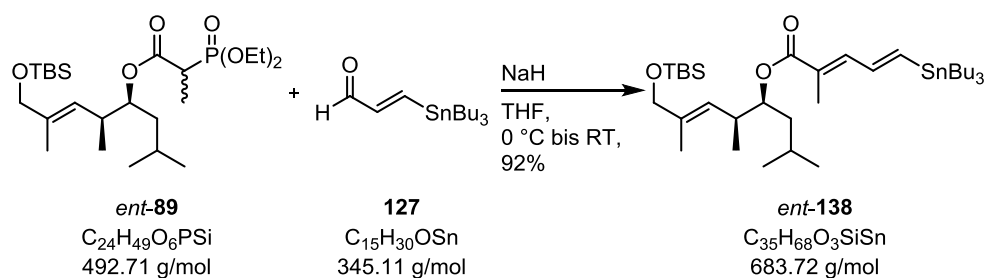
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.5$ ($c = 1.08$, CHCl_3);

$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.25 - 5.17$ (m, 1H), 4.96 – 4.86 (m, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 1.61 – 1.57 (m, 4H), 1.53 – 1.41 (m, 4H), 1.37 – 1.29 (m, 7H), 0.99 – 0.92 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 – 0.84 (m, 6H), 0.05 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.7, 169.6, 135.3, 135.2, 126.0, 125.7, 68.5, 68.4, 62.7, 62.6, 41.7, 41.3, 40.6, 40.2, 39.2, 38.9, 36.9, 36.6, 26.1, 24.5, 24.3, 23.9, 23.8, 21.8, 21.7, 18.6, 16.9, 16.9, 16.6, 16.5, 14.0, 12.3, 12.2, 12.2, 12.1, -5.1, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{49}\text{O}_6\text{PSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 515.2934, gefunden: 515.2934.

Stannan *ent*-**138**:

Ein Lösung von Phosphonoester *ent*-**89** (900 mg, 1.83 mmol, 1.25 Äq.) in THF (5 mL) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von NaH (60% in Mineralöl, 88 mg, 2.19 mmol, 1.5 Äq.) in THF (10 mL) getropft und 15 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **127** (504 mg, 1.46 mmol, 1.0 Äq.) in THF (5 mL) zur Reaktionslösung gegeben und auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird 16 h bei RT gerührt und dann zum Beenden der Reaktion gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (20 mL) zugegeben. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 25:1) wird Stannan *ent*-**138** (916 mg, 1.34 mmol, 92%) als gelbliches Öl erhalten.

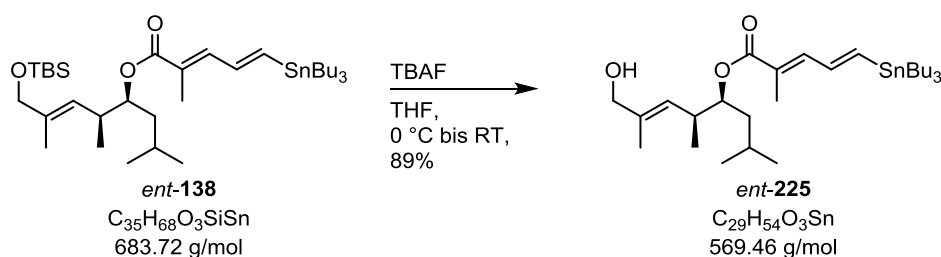
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.8 \quad (c = 1.00, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.70 \quad (\text{PE:EtOAc} = 10:1);$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.09 (dq, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.70 (m, 2H), 5.25 (dq, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.57 – 1.47 (m, 8H), 1.39 – 1.22 (m, 7H), 0.98 – 0.85 (m, 33H), 0.06 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 168.8, 145.2, 142.1, 140.1, 135.1, 126.1, 126.0, 76.4, 68.4, 41.1, 36.6, 29.2, 27.4, 26.1, 24.8, 23.8, 22.0, 18.6, 16.9, 13.9, 13.9, 13.0, 9.81, –5.1, –5.1 ppm;

ESI-HRMS: C₃₅H₆₈O₃NaSiSn [M+Na]⁺ berechnet: 707.3857, gefunden: 707.3859.

Alkohol *ent*-**225**:

TBAF (1.0 M in THF, 2.0 mL, 1.98 mmol, 1.5 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Stannan *ent*-**138** (900 mg, 1.32 mmol, 1.0 Äq.) in THF (15 mL) gegeben und 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (15 mL) zugegeben und mit Et₂O (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 5:1) wird Alkohol *ent*-**225** (672 mg, 1.18 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

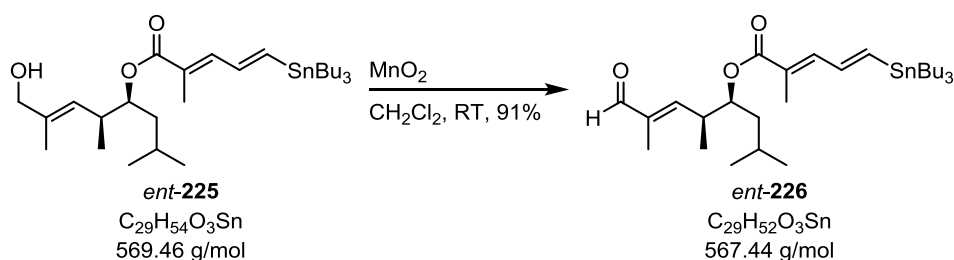
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.9$ ($c = 1.00$, CHCl₃);

$R_f = 0.24$ (PE:EtOAc = 10:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.09$ (dq, $J = 10.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.92 – 6.72 (m, 2H), 5.26 (dq, $J = 9.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.74 – 2.59 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.62 – 1.46 (m, 7H), 1.38 – 1.25 (m, 8H), 1.00 – 0.84 (m, 24H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 168.8, 145.5, 142.0, 140.2, 135.5, 127.9, 126.0, 76.1, 69.0, 41.0, 36.7, 29.2, 27.4, 24.8, 23.8, 22.1, 16.6, 14.2, 13.9, 13.0, 9.8$ ppm;

ESI-HRMS: C₂₉H₅₄O₃NaSn [M+Na]⁺ berechnet: 593.2993, gefunden: 593.2994.

Aldehyd *ent*-**226**:

MnO_2 (1.91 g, 22.2 mmol, 20.0 Äq.) wird zu einer Lösung von Alkohol *ent*-**225** (630 mg, 1.11 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Aldehyd *ent*-**226** (573 mg, 1.01 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

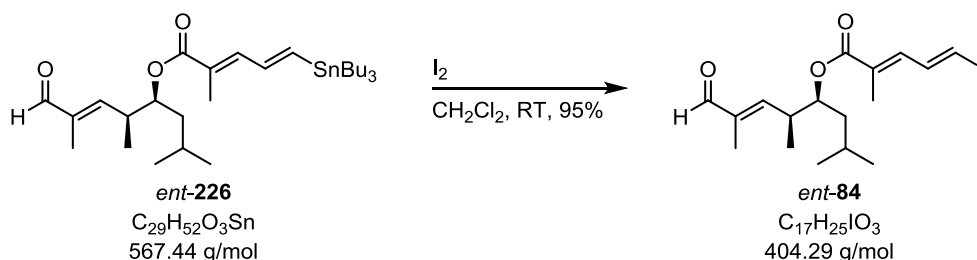
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3);

$R_f = 0.29$ (PE:EtOAc = 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.42$ (s, 1H), 7.09 (dq, $J = 9.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.93 – 6.72 (m, 2H), 6.36 – 6.28 (m, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.75 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.65 – 1.43 (m, 9H), 1.38 – 1.27 (m, 7H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 0.94 – 0.87 (m, 17H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 195.4, 168.6, 155.0, 146.4, 141.8, 140.6, 139.6, 125.5, 74.82, 41.0, 38.1, 29.2, 27.4, 24.8, 23.7, 22.0, 15.7, 13.8, 13.0, 9.8, 9.7$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{NaSn}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 591.2836, gefunden: 591.2838.

Ostfragment *ent-84*:

Zu einer Lösung von Aldehyd *ent-226* (475 mg, 837 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wird eine Lösung von Iod (320 mg, 1.26 mmol, 1.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) gegeben und für 1 h unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H_2O , 10 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1 + 1% Et_3N) wird Ostfragment *ent-84* (322 mg, 797 μmol , 95%) als leicht gelbes Öl erhalten.

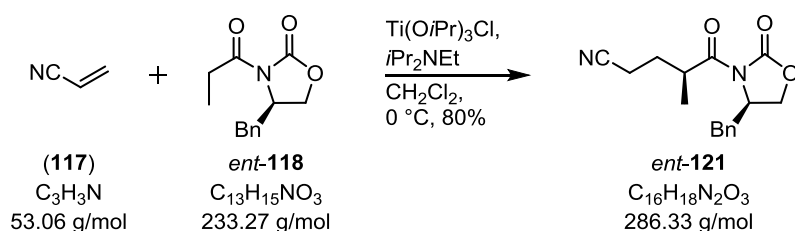
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.8$ ($c = 1.12$, CHCl_3);

$R_f = 0.48$ (PE:EtOAc = 5:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.41$ (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 14.3, 11.6$ Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 6.33 – 6.27 (m, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.66 – 1.52 (m, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 195.2, 167.6, 154.4, 140.9, 139.6, 137.2, 127.4, 88.5, 75.2, 40.7, 37.8, 24.7, 23.5, 21.8, 15.6, 13.1, 9.6$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{INa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 427.0746, gefunden: 427.0745.

Nitril *ent*-121:

$Ti(OiPr)_3Cl$ (1.0 M in CH_2Cl_2 , 47.26 mL, 47.26 mmol, 1.05 Äq.) wird zu einer auf $0\text{ }^\circ C$ gekühlten Lösung von Auxiliar *ent*-118 (10.5 g, 45.01 mmol, 1.00 Äq.) und iPr_2NEt (6.11 g, 8.3 mL, 47.26 mmol, 1.05 Äq.) in CH_2Cl_2 (350 mL) getropft und 30 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Acrylnitril (117) (3.58 g, 4.48 mL, 67.5 mmol, 1.50 Äq.) wird zur Reaktionslösung zugetropft und weitere 4 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (200 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 5:1 bis 1:1) wird Nitril *ent*-121 (10.31 g, 36.01 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

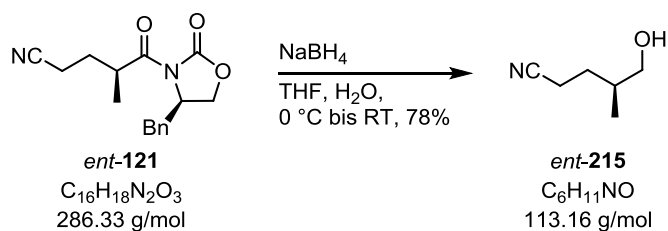
$[\alpha]_D^{20} = -24.3$ ($c = 1.13$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.36$ (PE:EtOAc = 1:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.38 - 7.26$ (m, 3H), $7.23 - 7.19$ (m, 2H), 4.68 (ddd, $J = 13.1, 6.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 2H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 13.4, 9.7$ Hz, 1H), 2.51 – 2.32 (m, 2H), 2.18 (dq, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 175.4, 153.1, 135.2, 129.5, 129.2, 127.6, 119.3, 66.5, 55.6, 38.2, 37.2, 29.1, 17.1, 15.2$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{16}H_{19}N_2O_3$ $[M+H]^+$ berechnet: 287.1396, gefunden: 287.1397.

Alkohol *ent*-**215**:

Eine Lösung von $NaBH_4$ (3.97 g, 104.76 mmol, 4.0 Äq.) in H_2O (25 mL) wird zu einer Lösung von Nitril *ent*-**121** (7.50 g, 26.19 mmol, 1.0 Äq.) in THF (150 mL) getropft und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 2 M HCl (50 mL) bei $0\text{ }^\circ C$ beendet, die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 2:1) wird Alkohol *ent*-**215** (2.31 g, 20.41 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.

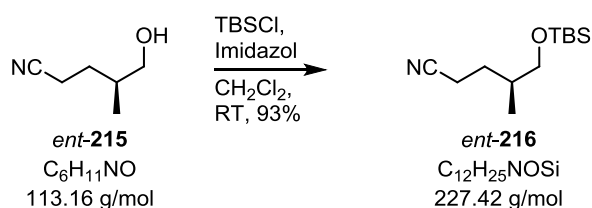
$$[\alpha]_D^{20} = -11.4 (c = 1.05, CHCl_3);$$

$$R_f = 0.30 (PE:EtOAc = 1:2);$$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.57 (dd, J = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 10.6, 6.2 Hz, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 120.0, 67.4, 34.9, 29.1, 16.1, 15.2 ppm;

ESI-HRMS: $C_6H_{11}NONa$ $[M+Na]^+$ berechnet: 136.0738, gefunden: 136.0738.

TBS-Ether *ent*-**216**:

Imidazol (2.08 g, 30.50 mmol, 1.5 Äq.) und TBSCl (3.98 g, 26.43 mmol, 1.3 Äq.) werden nacheinander zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol *ent*-**215** (2.30 g, 20.33 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (150 mL) gegeben und 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (100 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird TBS-Ether *ent*-**216** (4.29 g, 18.86 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

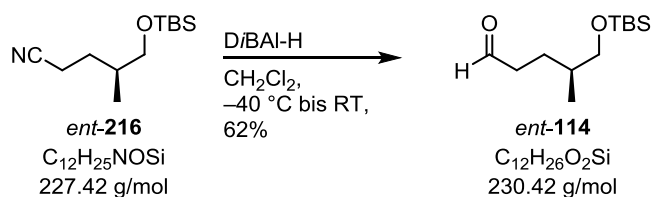
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.2$ ($c = 1.09$, CHCl_3);

$R_f = 0.53$ (PE:EtOAc = 3:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.52$ (dd, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.50 – 2.31 (m, 2H), 1.89 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 120.2, 67.5, 34.9, 29.4, 26.0, 18.4, 16.3, 15.3, -5.3, -5.4$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NOSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 250.1603, gefunden: 250.1608.

Aldehyd *ent*-114:

DiBAL-H (1.0 M in CH_2Cl_2 , 52.77 mL, 52.77 mmol, 3.0 Äq.) wird zu einer auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von TBS-Ether *ent*-216 (4.00 g, 17.59 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (200 mL) getropft und bei gleicher Temperatur 2 h gerührt. Gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (200 mL) wird hinzugegeben, auf RT erwärmt und 2 h gerührt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (200 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird Aldehyd *ent*-114 (2.51 g, 10.89 mmol, 62%) als farbloses Öl erhalten.

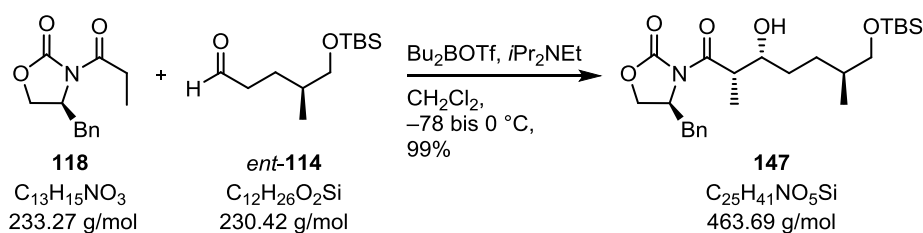
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.0$ ($c = 1.12$, CHCl_3);

$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc = 6:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.77$ (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 2.53 – 2.38 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 1H), 1.51 – 1.37 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 – 0.87 (m, 3H), 0.04 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ nicht gemessen;

ESI-HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 253.1600, gefunden: 253.1600.

Alkohol **147**:

Bu₂BOTf (1.0 M in CH₂Cl₂, 7.07 mL, 7.07 mmol, 1.1 Äq.) wird zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von Auxiliar **118** (1.5 g, 6.43 mmol, 1.0 Äq.) und *i*Pr₂NEt (998 mg, 1.4 mL, 7.72 mmol, 1.2 Äq.) in CH₂Cl₂ (25 mL) getropft, und 15 min. bei gleicher Temperatur und 45 min. bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf –78 °C gekühlt und eine Lösung von Aldehyd *ent*-**114** (2.0 g, 8.68 mmol, 1.35 Äq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) zugegeben. Die Lösung wird 1 h bei gleicher Temperatur und 4 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von pH 7-Puffer (10 mL), Methanol (10 mL) und H₂O₂ (20 mL) beendet. Die Lösung wird 1 h gerührt und dabei auf RT erwärmt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 5:1 bis 2:1) wird Alkohol **147** (2.95 g, 6.36 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

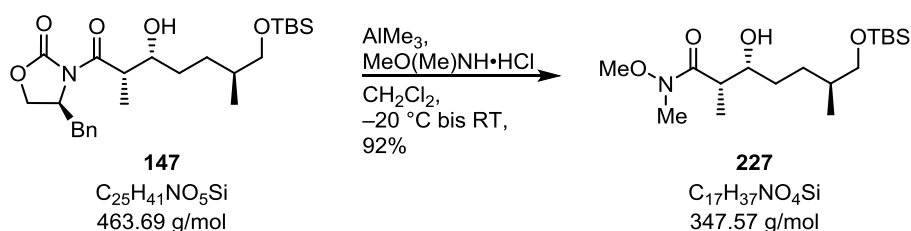
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.0$ ($c = 1.00$, CHCl₃);

$R_f = 0.29$ (PE:EtOAc = 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.37 - 7.27$ (m, 3H), $7.23 - 7.18$ (m, 2H), $4.75 - 4.65$ (m, 1H), $4.27 - 4.16$ (m, 2H), $3.97 - 3.87$ (m, 1H), 3.77 (qd, $J = 7.0, 2.6$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H), $1.67 - 1.46$ (m, 4H), 1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), $1.16 - 1.02$ (m, 1H), $0.92 - 0.86$ (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 177.8, 135.2, 129.6, 129.1, 127.6, 72.0, 68.4, 66.3, 55.3, 42.1, 38.0, 35.9, 31.4, 29.7, 26.1, 18.5, 16.9, 10.4, -5.2$ ppm;

ESI-HRMS: C₂₅H₄₂NO₅Si [M+H]⁺ berechnet: 464.2832, gefunden: 464.2838.

Amid **227**:

Me_3Al (2.0 M in CH_2Cl_2 , 9.4 mL, 18.75 mmol, 3.0 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von $MeO(Me)NH \cdot HCl$ (1.52 g, 18.75 mmol, 3.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (35 mL) gegeben, anschließend auf RT erwärmt und 30 min. gerührt. Die Reaktionslösung wird auf -20 °C gekühlt, eine Lösung von Alkohol **147** (2.90 g, 6.25 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) zutropft, auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird wässrige gesättigte Rochellesalz-lösung (20 mL) zur Reaktionslösung gegeben. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wird Amid **227** (2.01 g, 5.78 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

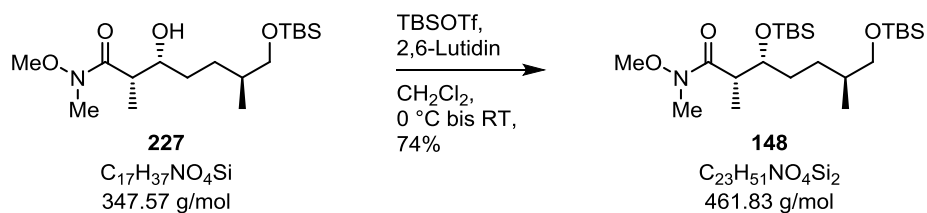
$[\alpha]_D^{20} = -8.3$ ($c = 1.50$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.14$ (PE:EtOAc = 1:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.88 - 3.77$ (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.46 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 1.68 - 1.36 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 1H), 0.90 - 0.87 (m, 6H), 0.89 (s, 4H), 0.03 (s, 3H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 72.0, 68.4, 35.9, 31.2, 29.5, 26.1, 18.5, 16.8, 10.0, -5.2$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{17}H_{38}NO_4Si$ $[M+H]^+$ berechnet: 348.2570, gefunden: 348.2567.

TBS-Ether **148**:

2,6-Lutidin (1.36 g, 1.5 mL, 12.65 mmol, 2.2 Äq.) und TBSOTf (1.98 g, 1.7 mL, 7.48 mmol, 1.3 Äq.) werden nacheinander zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Amid **227** (2.00 g, 5.75 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (120 mL) gegeben. Die Lösung wird für 10 min. bei gleicher Temperatur und dann 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird TBS-Ether **148** (1.96 g, 4.24 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

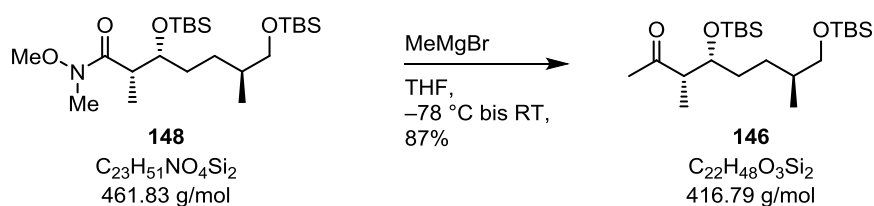
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.8$ ($c = 1.10$, CHCl₃);

$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 10:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.98 - 3.90$ (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.42 (dd, $J = 9.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 9.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 1.63 – 1.32 (m, 4H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 – 1.08 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.02 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 73.6, 68.6, 61.5, 36.3, 33.2, 27.7, 26.1, 25.8, 18.5, 18.3, 16.91, 14.5, -4.0, -4.3, -5.2$ ppm;

ESI-HRMS: C₂₃H₅₂NO₄Si₂ [M+H]⁺ berechnet: 462.3435, gefunden: 462.3438.

Keton **146**:

Methylmagnesiumbromid (3.0 M in THF, 3.5 mL, 10.60 mmol, 2.5 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von TBS-Ether **148** (1.96 g, 4.24 mmol, 1.0 Äq.) in THF (30 mL) getropft und 10 min. bei gleicher Temperatur und dann bei RT gerührt. Nach 20 min. wird die Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (15 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Keton **146** (1.53 g, 3.67 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

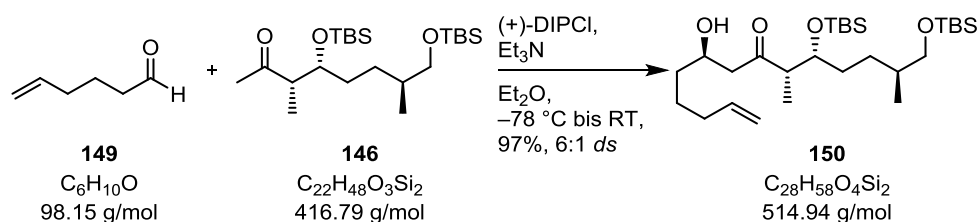
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.5$ ($c = 1.01$, CHCl_3);

$R_f = 0.32$ (PE:EtOAc = 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.97 - 3.86$ (m, 1H), $3.46 - 3.31$ (m, 2H), $2.71 - 2.56$ (m, 1H), 2.18 (s, 3H), $1.59 - 1.40$ (m, 3H), $1.39 - 1.27$ (m, 1H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), $1.05 - 0.93$ (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.7, 73.9, 68.2, 51.8, 36.0, 32.2, 30.1, 29.0, 26.1, 26.0, 18.5, 18.2, 16.8, 11.4, -4.1, -4.4, -5.2$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 439.3040, gefunden: 439.3034.

Alkohol **150**:

Triethylamin (431 mg, 590 μL , 4.26 mmol, 3.0 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von (+)-DIPCl (1.18 g, 3.69 mmol, 2.6 Äq.) in Et_2O (4 mL) gegeben. Anschließend wird eine Lösung von Keton **146** (590 mg, 1.42 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (3 mL) hinzugegeben und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt, eine Lösung von Aldehyd **149** (182 mg, 1.85 mmol, 1.3 Äq.) in Et_2O (3 mL) zugegeben, 4 h bei gleicher Temperatur und 16 h bei -20 °C gerührt. Die Reaktion wird auf 0 °C erwärmt und durch die Zugabe von pH 7-Puffer (2 mL), Methanol (2 mL) und H_2O_2 (5 mL) beendet. Die Lösung wird 1 h gerührt und dabei auf RT erwärmt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 30:1) wird Alkohol **150** (609 mg, 1.18 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten. Das andere Diastereomer (102 mg, 0.2 mmol, 14%) kann durch die säulenchromatographische Reinigung abgetrennt werden.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.8 \quad (c = 1.12, \text{CHCl}_3);$$

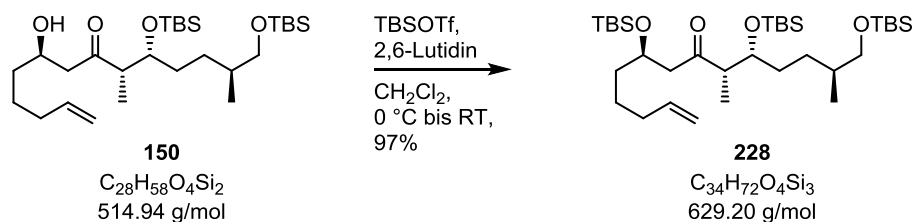
$$R_f = 0.33 \quad (\text{PE:EtOAc} = 10:1);$$

$$\text{Nebenprodukt: } R_f = 0.23 \quad (\text{PE:EtOAc} = 10:1);$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.80 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.01 (ddd, J = 17.1, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 3.21 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.55 – 1.15 (m, 8H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 – 0.93 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 215.3, 138.8, 114.8, 74.0, 68.3, 67.5, 51.8, 49.2, 36.0, 35.9, 33.8, 32.0, 29.1, 26.1, 26.0, 24.9, 18.5, 18.2, 16.7, 11.2, -4.1, -4.3, -5.2 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 537.3771, gefunden: 537.3771.

TBS-Ether **228**:

2,6-Lutidin (259 mg, 279 μL , 2.42 mmol, 2.2 Äq.) und TBSOTf (378 mg, 329 μL , 1.43 mmol, 1.3 Äq.) werden nacheinander zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol **150** (565 mg, 1.10 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) gegeben. Die Lösung wird für 10 min. bei gleicher Temperatur und dann 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird TBS-Ether **228** (671 mg, 1.07 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

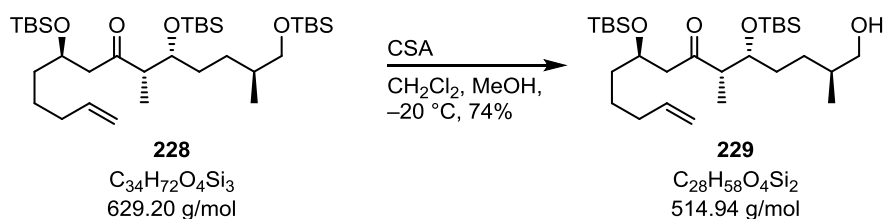
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.3 \quad (c = 1.09, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.63 \quad (\text{PE:EtOAc} = 10:1);$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.79 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 4.99 (ddd, J = 17.1, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 16.8, 5.7 Hz, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.55 – 1.37 (m, 7H), 1.35 – 1.23 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01 – 0.97 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.86 – 0.84 (m, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 211.7, 138.9, 114.6, 73.9, 68.4, 52.1, 50.4, 37.2, 36.1, 33.9, 32.1, 29.1, 26.1, 26.1, 26.0, 24.6, 18.5, 18.2, 18.2, 16.8, 11.7, -4.1, -4.3, -4.4, -4.5, -5.2 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{34}\text{H}_{72}\text{O}_4\text{Si}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 651.4636, gefunden: 651.4638.

Alkohol **229**:

Camphersulfonsäure (225 mg, 968 μmol , 1.0 Äq.) wird zu einer auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von TBS-Ether **228** (609 mg, 968 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) und Methanol (15 mL) gegeben und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird Alkohol **229** (370 mg, 719 μmol , 74%) als farbloses Öl erhalten.

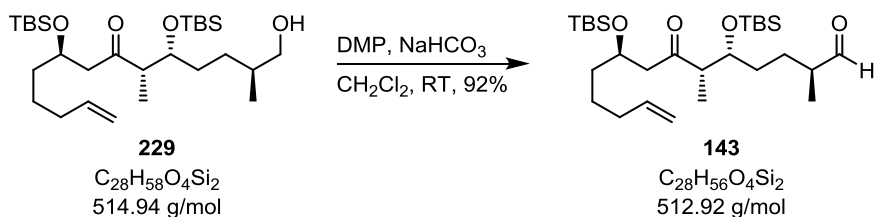
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.9$ ($c = 1.10$, CHCl_3);

$R_f = 0.17$ (PE:EtOAc = 10:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.78$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 4.99 (ddd, $J = 17.1, 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 2.73 (dd, $J = 17.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 17.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.63 – 1.27 (m, 10H), 1.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

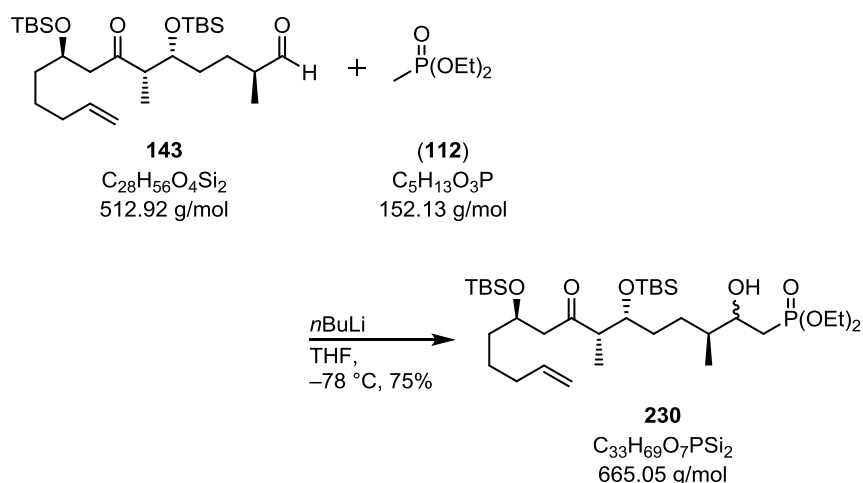
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.9, 138.9, 114.6, 73.7, 68.3, 68.1, 52.0, 50.4, 37.2, 36.0, 33.9, 32.1, 28.7, 26.1, 26.0, 24.5, 18.2, 18.2, 16.8, 12.2, -4.1, -4.3, -4.4, -4.5$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 537.3771, gefunden: 537.3771.

Aldehyd **143**:

Natriumhydrogencarbonat (271 mg, 3.23 mmol, 5.0 Äq.) und DMP (821 mg, 1.94 mmol, 3.0 Äq.) werden bei RT zu einer Lösung von Alkohol **229** (332 mg, 645 μ mol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) gegeben und 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H_2O , 5 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Aldehyd **143** (303 mg, 591 μ mol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

Auf Grund der zur Racemisierung neigenden α -chiralen Methylgruppe wird Aldehyd **143** ohne weitere Analytik in die folgende Reaktion eingesetzt.

Alkohol **230**:

n-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 281 μ L, 702 μ mol, 1.2 Äq.) wird zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von Phosphonat (**112**) (134 mg, 878 μ mol, 1.5 Äq.) in THF (8 mL) gegeben und 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Hilfe einer Transferkanüle langsam zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von Aldehyd **143** (300 mg, 585 μ mol, 1.0 Äq.) in THF (8 mL) getropft und 30 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (15 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wird Alkohol **230** (292 mg, 439 μ mol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

Beide Diastereomere sind in den spektroskopischen Daten beschrieben.

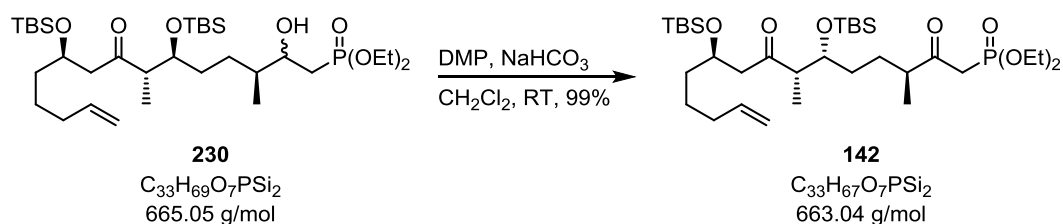
$[\alpha]_D^{20} = +15.8$ ($c = 0.60$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.23$ (PE:EtOAc = 1:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.79$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 1H), 4.96 – 4.89 (m, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 5H), 3.95 – 3.76 (m, 2H), 3.55 – 3.28 (m, 1H), 2.71 (dd, $J = 16.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.91 – 1.72 (m, 2H), 1.56 – 1.13 (m, 15H), 1.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 – 0.88 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 211.7, 211.7, 138.9, 114.6, 73.8, 73.7, 70.2, 70.1, 69.6, 69.58, 68.4, 68.4, 62.1, 62.0, 52.1, 52.0, 50.4, 50.3, 39.6, 39.5, 39.4, 39.3, 37.2, 37.1, 33.9, 32.6, 32.2, 31.4, 30.6, 30.1, 28.4, 28.1, 26.1, 26.0, 24.5, 18.2, 18.2, 16.7, 16.6, 16.6, 16.6, 14.9, 14.1, 11.7, 11.7, -4.0, -4.0, -4.2, -4.3, -4.4, -4.5 ppm;

ESI-HRMS: C₃₃H₇₀O₇PSi₂ [M+H]⁺ berechnet: 665.4398, gefunden: 665.4395.

Westfragment **142**:

Natriumhydrogencarbonat (82 mg, 980 μ mol, 5.0 Äq.) und DMP (249 mg, 588 μ mol, 3.0 Äq.) werden bei RT zu einer Lösung von Alkohol **230** (130 mg, 196 μ mol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) gegeben und 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H_2O , 5 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 2:1) wird Westfragment **142** (129 mg, 195 μ mol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

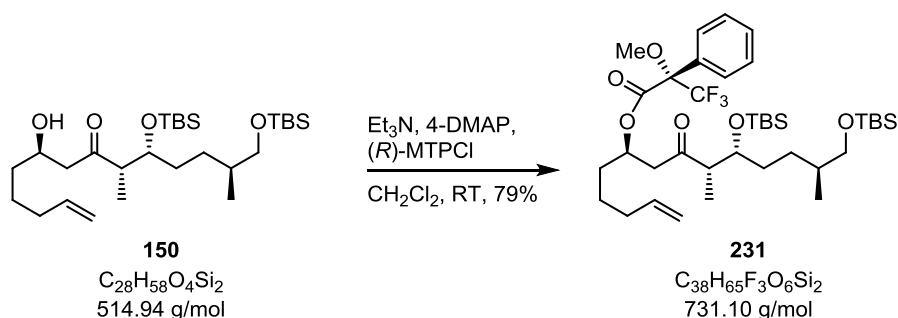
$[\alpha]_D^{20} = +23.9$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.29$ (PE:EtOAc = 1:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.76$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.03 – 4.87 (m, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 5H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 5H), 1.31 (td, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 6H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm;

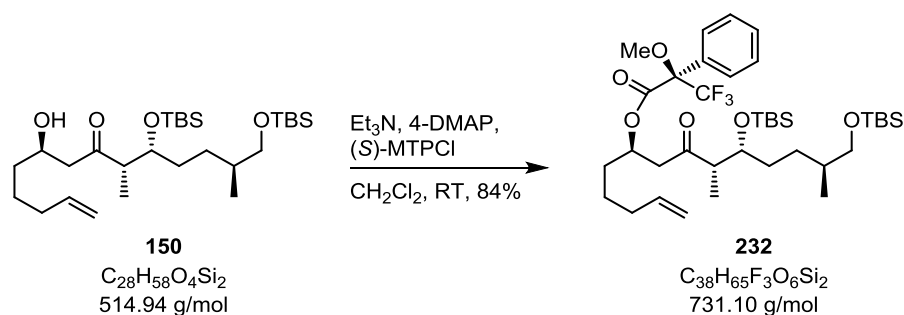
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 211.5, 205.3, 205.3, 138.8, 114.6, 73.3, 68.3, 62.6, 62.6, 62.5, 52.0, 50.3, 47.0, 47.0, 41.5, 40.2, 37.1, 33.8, 32.1, 28.3, 26.0, 26.0, 24.5, 18.2, 18.1, 16.5, 16.4, 16.1, 11.9, -4.2, -4.3, -4.4, -4.5$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{33}H_{68}O_7PSi_2$ $[M+H]^+$ berechnet: 663.4241, gefunden: 663.4245.

(S)-MOSHER-Ester **231**:

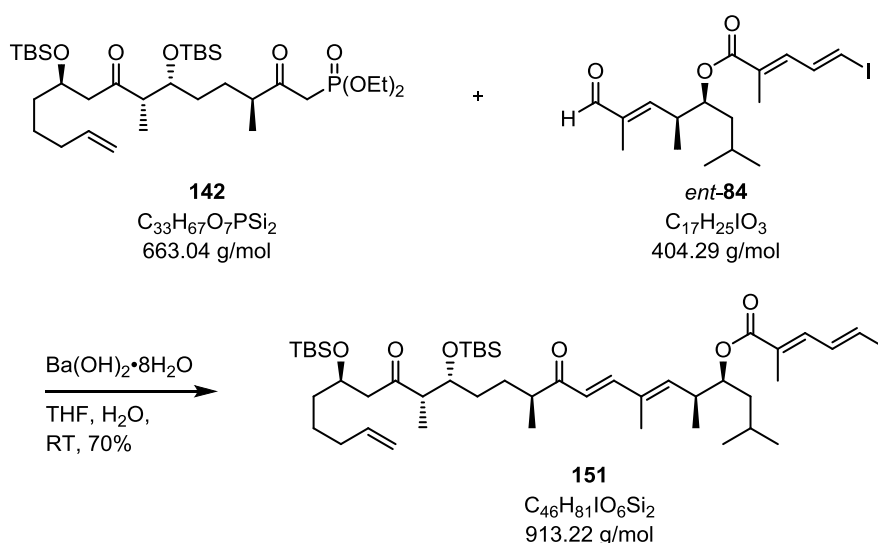
Et_3N (15 mg, 21 μL , 152 μmol , 8.0 Äq.), 4-DMAP (3 mg, 27 μmol , 1.4 Äq.) und (*R*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid (19 mg, 14 μL , 76 μmol , 4.0 Äq.) werden zu einer Lösung von Aldolprodukt **150** (10 mg, 19 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 mL) verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfatlösung (1.0 M in H_2O , 3 x 2 mL), NaOH (1.0 M in H_2O , 2 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird (*S*)-MOSHER-Ester **231** (11 mg, 15 μmol , 79%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 5.75 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.58 – 5.49 (m, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.52 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.41 – 3.30 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 17.7, 7.3 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 17.7, 5.2 Hz, 1H), 2.57 (qd, J = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 5H), 1.22 – 1.07 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 – 0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm.

(R)-MOSHER-Ester 232:

Et₃N (15 mg, 21 μL, 152 μmol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (3 mg, 27 μmol, 1.4 Äq.) und (*S*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid (19 mg, 14 μL, 76 μmol, 4.0 Äq.) werden zu einer Lösung von Aldolprodukt **150** (10 mg, 19 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (2 mL) verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfatlösung (1.0 M in H₂O, 3 x 2 mL), NaOH (1.0 M in H₂O, 2 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird (*R*)-MOSHER-Ester **232** (12 mg, 16 μmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 5.75 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.58 – 5.49 (m, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 3.41 – 3.30 (m, 2H), 2.95 (dd, *J* = 17.7, 7.3 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 17.7, 5.2 Hz, 1H), 2.57 (qd, *J* = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 5H), 1.22 – 1.07 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 – 0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm.

Iodid **151**:

Ba(OH)₂·8H₂O (226 mg, 716 μmol, 1.3 Äq.) wird im Hochvakuum für 4 h bei 140 °C getrocknet. Nach dem Abkühlen auf RT wird ein 40:1 Gemisch THF:H₂O (2 mL) hinzugegeben. Eine Lösung von Westfragment **142** (365 mg, 551 μmol, 1.0 Äq.) in THF:H₂O = 40:1 (3 mL) wird zu der Suspension gegeben und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Ostfragment *ent-84* (334 mg, 827 μmol, 1.5 Äq.) in THF:H₂O = 40:1 (3 mL) zu der Reaktionslösung gegeben und 16 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (5 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1 + 1% Et₃N) wird Iodid **151** (353 mg, 387 μmol, 70%) als gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -3.2$ ($c = 1.54$, CHCl₃);

$R_f = 0.47$ (PE:EtOAc = 10:1);

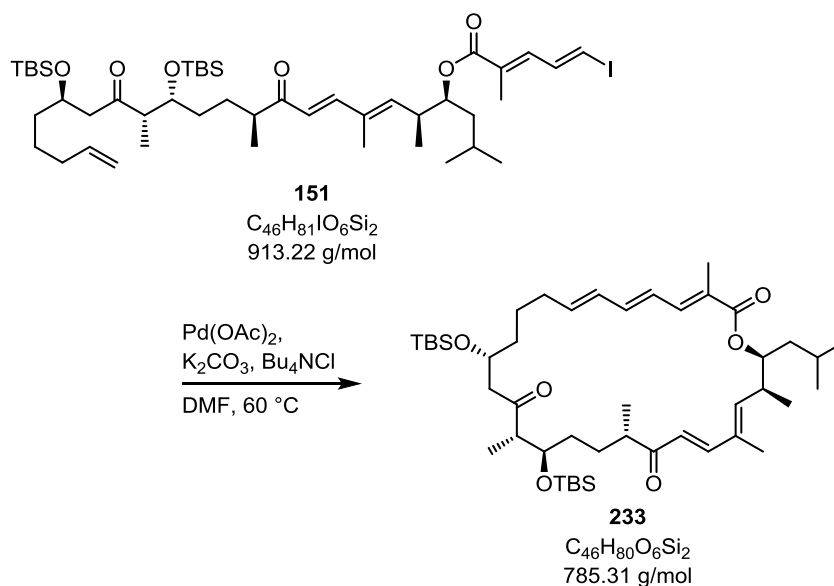
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 (dd, $J = 14.3, 11.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.86 – 5.70 (m, 2H), 5.08 – 4.89 (m, 3H), 4.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.90 – 3.81 (m, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 1H), 2.77 – 2.53 (m, 4H), 2.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.91 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 3H), 1.49 – 1.36 (m, 5H), 1.36 – 1.21 (m, 4H), 1.10 (d,

7 Experimenteller Teil

$J = 6.9$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 – 0.87 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.7, 203.7, 167.8, 147.5, 143.7, 141.2, 138.9, 137.1, 133.6, 127.8, 123.5, 114.6, 88.3, 76.1, 73.5, 68.3, 52.1, 50.5, 44.6, 40.9, 37.8, 37.1, 33.9, 32.5, 29.0, 26.1, 26.0, 24.8, 24.5, 23.7, 21.9, 18.2, 18.2, 16.8, 16.5, 13.3, 12.8, 12.1, -4.1, -4.2, -4.4, -4.5$ ppm;

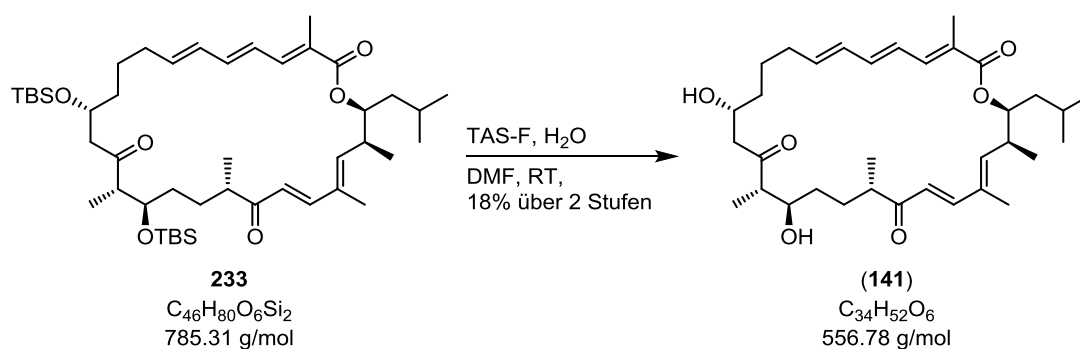
ESI-HRMS: $\text{C}_{46}\text{H}_{81}\text{IO}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 935.4514, gefunden: 935.4514.

Makrolakton **233**:

Das DMF für diese Reaktion wird vor der Nutzung nach der Freeze-Pump-Thaw Methode entgast. Pd(OAc)₂ (7 mg, 33 µmol, 1.0 Äq.), K₂CO₃ (46 mg, 330 µmol, 10.0 Äq.) und Bu₄NCl (27 mg, 99 µmol, 3.0 Äq.) werden im Reaktionskolben abgewogen. Der Kolben wird evakuiert und mit N₂ gespült (dreimal). DMF (5 mL) wird zu den abgewogenen Salzen gegeben und anschließend eine Lösung von Iodid **151** (30 mg, 33 µmol, 1.0 Äq.) in DMF (2 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Lichtausschluss 90 min. bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit Et₂O (10 mL) und H₂O (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die organische Phase mit H₂O gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird ein nicht trennbares Gemisch von Isomeren (15 mg), welches Makrolakton **233** enthält, als farbloses Öl erhalten.

Das Isomerengemisch wird direkt in die folgende Reaktion eingesetzt.

(11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-*iso*-Kulkenon (**141**):



H₂O (3 mg, 3 μL, 190 μmol, 10.0 Äq.) und TAS-F (1.5 M in DMF, 63 μL, 95 μmol, 5.0 Äq.) werden nacheinander zu einer Lösung vom Isomerengemisch aus der Heckreaktion (15 mg, 19 μmol (basierend auf der Molmasse von **233**), 1.0 Äq) in DMF (400 μL) gegeben und die Reaktionslösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (1 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wurde (11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-*iso*-Kulkenon (**141**) (3.3 mg, 5.9 μmol, 18% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +96.7$ ($c = 0.33$, MeOH);

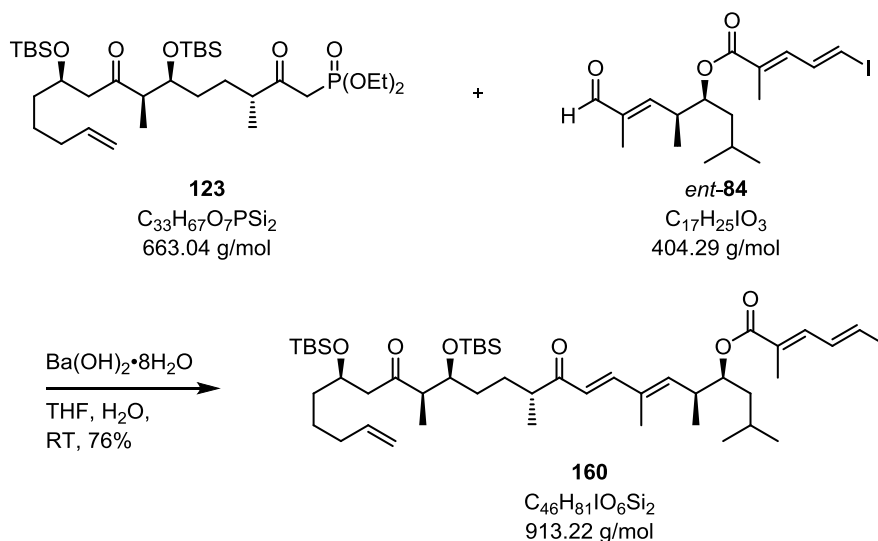
$R_f = 0.11$ (PE:EtOAc = 1:1);

¹H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 7.14 - 7.06$ (m, 1H), 6.52 – 6.46 (m, 2H), 6.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.34 – 6.25 (m, 1H), 6.22 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.98 – 5.85 (m, 1H), 5.37 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.12 – 5.00 (m, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 2.95 – 2.79 (m, 4H), 2.41 (dd, $J = 14.6, 5.8$ Hz, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 2.19 – 2.03 (m, 3H), 1.92 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.84 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.70 – 1.52 (m, 7H), 1.46 – 1.37 (m, 3H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR wurde nicht gemessen;

ESI-HRMS: C₃₄H₅₂O₆Na [M+Na]⁺ berechnet: 579.3662, gefunden: 579.3662.

7.2.4 Totalsynthese von Kulkenon

Iodid **160**:

$Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (31 mg, 97 μ mol, 1.2 Äq.) wird im Hochvakuum für 4 h bei 140 °C getrocknet. Nach dem Abkühlen auf RT wird ein 40:1 Gemisch THF:H₂O (200 μ L) hinzugegeben. Eine Lösung von Westfragment **123** (54 mg, 81 μ mol 1.0 Äq.) in THF:H₂O = 40:1 (300 μ L) wird zu der Suspension gegeben und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Ostfragment *ent-84* (49 mg, 122 μ mol, 1.5 Äq.) in THF:H₂O = 40:1 (300 μ L) zu der Reaktionslösung gegeben und 16 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung (3 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1 + 1% Et₃N) wird Iodid **160** (57 mg, 62 μ mol, 76%) als gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -30.7$ ($c = 1.52$, CHCl₃);

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc = 20:1);

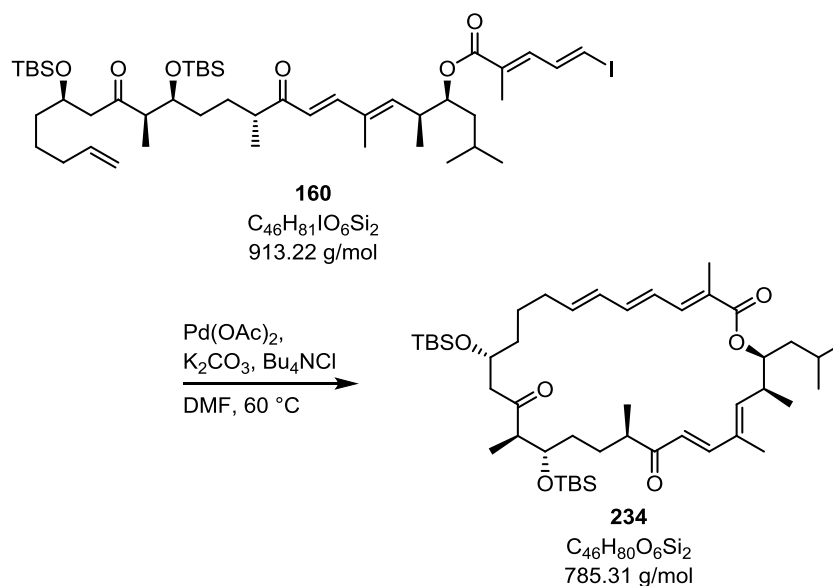
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.37$ (dd, $J = 14.3, 11.6$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 15.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.88 – 5.71 (m, 2H), 5.07 – 4.84 (m, 3H), 4.27 – 4.09 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 16.4, 7.4$ Hz, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.51 (dd, $J = 16.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.08 –

7 Experimenteller Teil

2.00 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.50 – 1.21 (m, 11H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 – 0.98 (m, 6H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88 – 0.86 (m, 12H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), –0.02 (s, 3H) ppm;

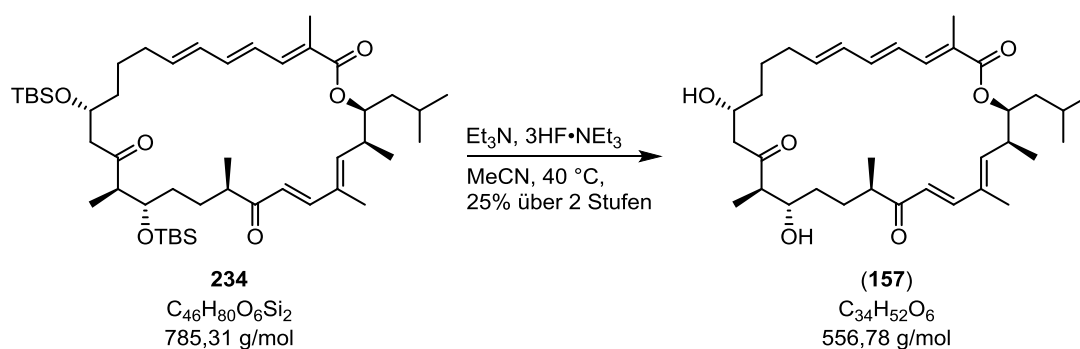
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.9, 203.7, 167.8, 147.5, 143.8, 141.2, 138.9, 137.1, 133.6, 127.8, 123.63, 114.7, 88.3, 76.1, 73.4, 68.6, 52.5, 50.4, 44.8, 40.9, 37.8, 37.4, 33.9, 32.5, 28.9, 26.0, 26.0, 24.9, 24.4, 23.7, 21.9, 18.2, 18.1, 17.1, 16.5, 13.3, 12.8, 11.9, -4.1, -4.3, -4.4, -4.5$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{46}\text{H}_{81}\text{IO}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 935.4514, gefunden: 935.4512.

Makrolakton **234**:

Das DMF für diese Reaktion wird vor der Nutzung nach der Freeze-Pump-Thaw Methode entgast. $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 33 μ mol, 1.0 Äq.), K_2CO_3 (46 mg, 330 μ mol, 10.0 Äq.) und Bu_4NCl (27 mg, 99 μ mol, 3.0 Äq.) werden im Reaktionskolben abgewogen. Der Kolben wird evakuiert und mit N_2 gespült (dreimal). DMF (5 mL) wird zu den abgewogenen Salzen gegeben und anschließend eine Lösung von Iodid **160** (30 mg, 33 μ mol, 1.0 Äq.) in DMF (2 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Lichtausschluss 90 min. bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit Et_2O (10 mL) und H_2O (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die organische Phase mit H_2O gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird ein nicht trennbares Gemisch von Isomeren (19 mg), welches Makrolakton **234** enthält, als farbloses Öl erhalten.

Das Isomerengemisch wird direkt in die folgende Reaktion eingesetzt.

Kulkenon (**157**):

Bei RT werden nacheinander Et_3N (3 mL) und $3HF \cdot NEt_3$ (3 mL) zu einer Lösung vom Isomerenmisch aus der Heckreaktion (19 mg, 24 μ mol (basierend auf der Molmasse von **234**), 1.0 $\text{\AA}q$) in Acetonitril (3 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 h bei 40 $^\circ C$ gerührt und die Reaktion anschließend durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) beendet. Die Lösung wird mit Et_2O (5 mL) verdünnt und die Phasen werden voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) und anschließender Reinigung mittels Normalphasen HPLC [Säule 250 x 21.2 mm, 10 μ m, Agilent Prep-SIL (Agilent), Eluent A: Hexan, Eluent B: EtOAc, Gradient: 50% B für 15 min., bis 100% B in 30 min., dann gleichbleibend für 5 min., FR = 20 mL/min⁻¹, UV Detektion 254 nm]. Der Peak bei $R_t = 27.5$ min. enthielt Kulkenon (**157**) (4.5 mg, 8.1 μ mol, 25% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +74.4$ ($c = 0.45$, MeOH);

Lit.^[37]: $[\alpha]_D^{21} = +82.7$ ($c = 1.41$, MeOH);

$R_f = 0.11$ (PE:EtOAc = 1:1);

¹H NMR (500 MHz, MeOD) $\delta = 7.34$ (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 10.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.47 – 6.41 (m, 2H), 6.28 – 6.21 (m, 1H), 6.19 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.92 (ddd, $J = 14.9, 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 5.05 (ddd, $J = 6.6, 3.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 3.74 (ddd, $J = 9.1, 5.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.91 (dd, $J = 13.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 17.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.74 – 2.66 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 17.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.69

7 Experimenteller Teil

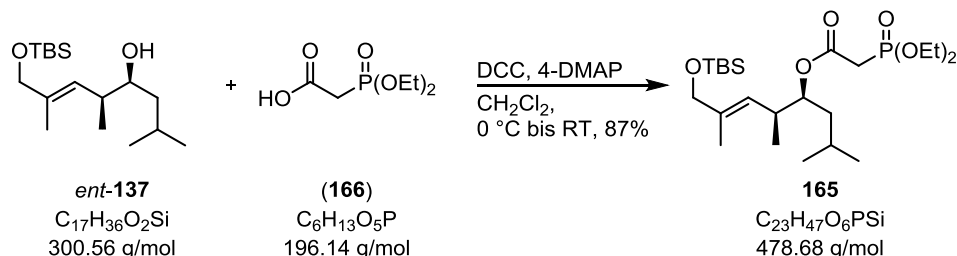
(d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.67 – 1.22 (m, 10H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) $\delta = 214.3, 207.0, 169.4, 149.6, 144.4, 142.3, 141.2, 140.6, 135.9, 132.3, 126.8, 126.4, 124.3, 77.1, 73.5, 67.8, 53.5, 51.5, 44.7, 37.9, 37.2, 36.4, 32.9, 32.8, 30.7, 26.0, 25.8, 24.0, 21.8, 17.9, 16.5, 12.9, 12.7, 12.0$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 579.3662, gefunden: 579.3660.

7.2.5 Studien zur Totalsynthese von (13*R*,14*S*,15*R*,16*R*,17*S*,19*S*,20*R*,26*R*,27*R*)-Sulfangolid C

Phosphonoester **165**:



DCC (1.91 g, 9.24 mmol, 1.5 Äq.) wird zu einer Lösung von TBS-Ether *ent*-**137** (1.85 g, 6.16 mmol, 1.0 Äq.), Säure (**166**) (1.33 g, 6.78 mmol, 1.1 Äq.) und 4-DMAP (150 mg, 1.23 mmol, 0.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (70 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und das Filtrat mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 50 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1) wird Phosphonoester **165** (2.57 g, 5.37 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

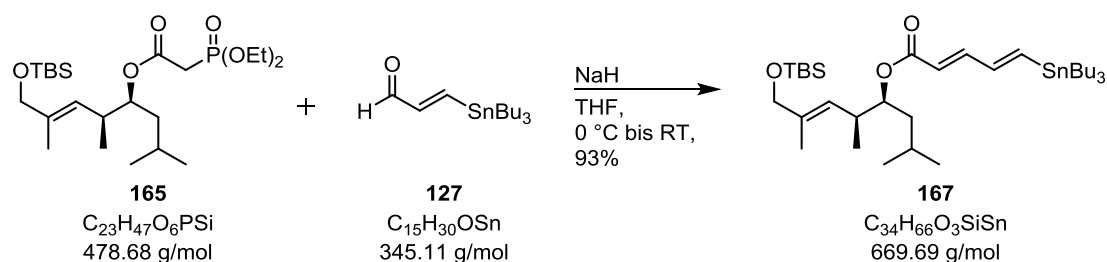
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.5$ ($c = 1.35$, CHCl_3);

$R_f = 0.16$ (PE:EtOAc = 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.24 - 5.18$ (m, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 0.06 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 165.7, 135.4, 125.7, 77.8, 68.4, 62.7, 41.4, 36.8, 35.2, 33.9, 26.1, 24.4, 23.8, 21.7, 18.6, 16.9, 16.5, 16.4, 14.0, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{O}_6\text{PSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 501.2777, gefunden: 501.2779.

Stannan **167**:

Ein Lösung von Phosphonoester **165** (1.58 g, 3.29 mmol, 1.25 Äq.) in THF (10 mL) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von NaH (60% in Mineralöl, 158 mg, 3.95 mmol, 1.5 Äq.) in THF (40 mL) getropft und 15 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **127** (906 mg, 2.63 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) zur Reaktionslösung gegeben und auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann zum Beenden der Reaktion gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (20 mL) zugegeben. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 30:1) wird Stannan **167** (1.64 g, 2.45 mmol, 93%) als leicht gelbes Öl erhalten.

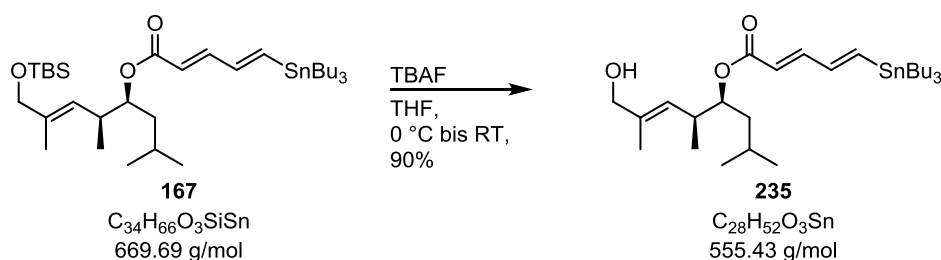
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.7 \quad (c = 1.53, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.62 \quad (\text{PE:EtOAc} = 15:1);$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.18 (dd, *J* = 15.3, 10.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 18.7, 10.2 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.27 – 5.19 (m, 1H), 4.98 – 4.89 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 8H), 1.38 – 1.25 (m, 7H), 1.00 – 0.84 (m, 33H), 0.06 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 167.4, 147.1, 146.4, 144.5, 135.3, 125.9, 120.4, 76.2, 68.5, 41.1, 36.7, 29.2, 27.4, 26.1, 24.8, 23.8, 21.9, 18.6, 17.0, 14.0, 13.8, 9.8, –5.0, –5.1 ppm;

ESI-HRMS: C₃₄H₆₆O₃NaSiSn [M+Na]⁺ berechnet: 693.3701, gefunden: 693.3701.

Alkohol **235**:

TBAF (1.0 M in THF, 1.12 ml, 1.12 mmol, 1.5 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Stannan **167** (500 mg, 747 μmol , 1.0 Äq.) in THF (10 mL) gegeben und 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (5 mL) zugegeben und mit Et₂O (10 mL) verdünnt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 5:1) wird Alkohol **235** (374 mg, 673 μmol , 90%) als leicht gelbes Öl erhalten.

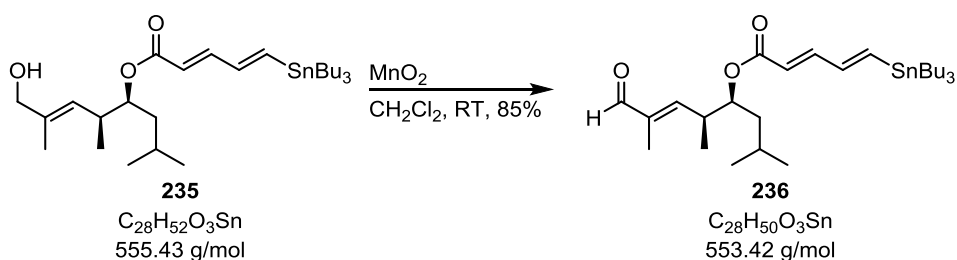
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.6 \quad (c = 1.2, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.08 \quad (\text{PE:EtOAc} = 10:1);$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.18 (dd, J = 15.4, 10.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 18.7, 10.2 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 1H), 4.01 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 1.66 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.60 – 1.45 (m, 8H), 1.39 – 1.25 (m, 8H), 1.00 – 0.85 (m, 24H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 167.5, 147.4, 146.5, 144.4, 135.6, 127.7, 120.3, 75.8, 69.0, 41.0, 36.7, 29.2, 27.4, 24.8, 23.8, 22.0, 16.7, 14.2, 13.8, 9.8 ppm;

ESI-HRMS: C₂₈H₅₂O₃NaSn [M+Na]⁺ berechnet: 579.2836, gefunden: 579.2833.

Aldehyd **236**:

MnO₂ (1.04 g, 11.96 mmol, 20.0 Äq.) wird zu einer Lösung von Alkohol **235** (332 mg, 598 µmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (15 mL) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 15:1) wird Aldehyd **236** (282 mg, 510 µmol, 85%) als leicht gelbes Öl erhalten.

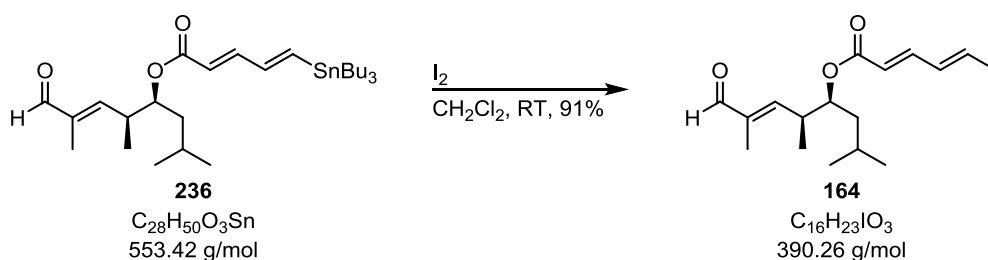
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.7$ ($c = 0.94$, CHCl₃);

$R_f = 0.42$ (PE:EtOAc = 10:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.41$ (s, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 6.71 – 6.62 (m, 1H), 6.35 – 6.29 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 1.75 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.63 – 1.43 (m, 8H), 1.38 – 1.22 (m, 7H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 – 0.85 (m, 21H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 195.4, 167.2, 154.8, 148.2, 147.0, 144.2, 139.7, 119.7, 74.6, 40.9, 38.0, 29.2, 27.4, 24.8, 23.7, 21.9, 15.7, 13.8, 9.8, 9.7$ ppm;

ESI-HRMS: C₂₈H₅₀O₃NaSn [M+Na]⁺ berechnet: 577.2680, gefunden: 577.2679.

Ostfragment **164**:

Zu einer Lösung von Aldehyd **236** (253 mg, 457 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wird eine Lösung von Iod (174 mg, 686 μmol , 1.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) gegeben und für 1 h unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H_2O , 10 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1 + 1% Et_3N) wird Ostfragment **164** (163 mg, 418 μmol , 91%) als leicht gelbes Öl erhalten.

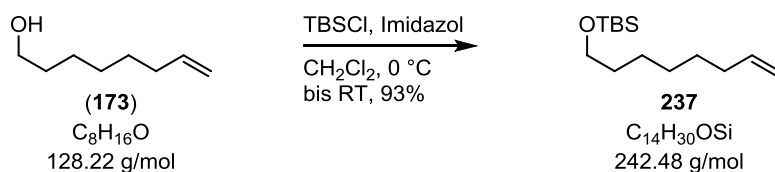
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.4$ ($c = 1.20$, CHCl_3);

$R_f = 0.18$ (PE:EtOAc = 10:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.41$ (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 14.3, 11.6$ Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 6.33 – 6.27 (m, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.66 – 1.52 (m, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 195.3, 166.4, 154.5, 143.7, 143.1, 139.8, 121.4, 90.3, 75.1, 40.8, 38.0, 24.8, 23.6, 21.8, 15.8, 9.8$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{INa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 413.0590, gefunden: 413.0593.

TBS-Ether **237**:

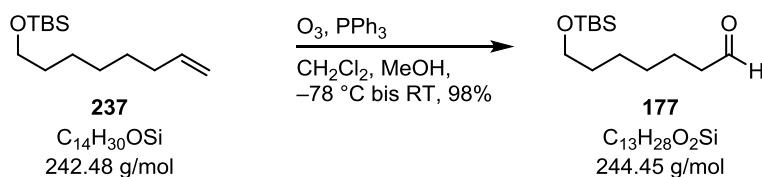
Imidazol (2.90 g, 42.55 mmol, 2.2 Äq.) und TBSCl (4.37 g, 29.01 mmol, 1.5 Äq.) werden nacheinander zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 7-Octenol (**173**) (2.48 g, 19.34 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) gegeben und 10 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (60 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird TBS-Ether **237** (4.34 g, 17.90 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.70$ (PE:EtOAc = 3:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.81$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 4.99 (ddd, $J = 17.1, 3.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 139.3, 114.3, 63.4, 33.9, 33.0, 29.1, 29.1, 26.1, 25.8, 18.5, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: nicht gefunden.

Aldehyd **177**:

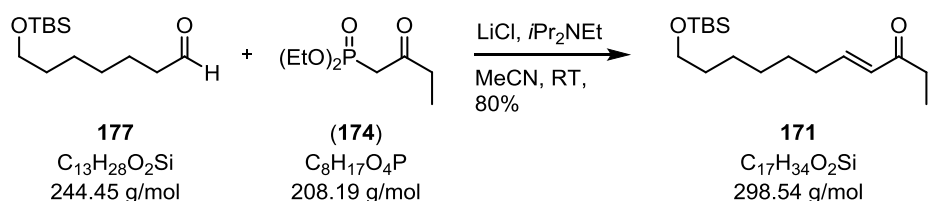
TBS-Ether **237** (4.50 g, 18.56 mmol, 1.0 Äq.) wird in einer 9:1 Mischung von CH₂Cl₂ (110 mL) und Methanol gelöst und auf -78 °C gekühlt. Ozon wird solange durch die Lösung geleitet, bis die Lösung leicht blau wird. Anschließend wird so lange Sauerstoff durch die Lösung geleitet, bis die Lösung wieder farblos ist und darauf Triphenylphosphin (12.17 g, 46.40 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt und 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 60:1 dann 10:1) wird Aldehyd **177** (4.45 g, 18.20 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.21$ (PE:EtOAc = 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.77$ (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.42 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.39 – 1.31 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.0, 63.2, 44.0, 32.8, 29.1, 26.1, 25.8, 22.2, 18.5, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₃H₂₈O₂NaSi [M+Na]⁺ berechnet: 267.1756, gefunden: 267.1759.

Keton **171**:

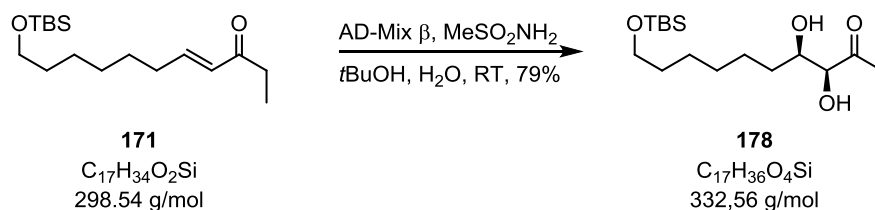
Eine Lösung von Phosphonoketon (**174**) (768 mg, 3.69 mmol, 1.8 Äq.) in Acetonitril (3 mL) wird zu einer Lösung von LiCl (156 mg, 3.69 mmol, 1.8 Äq.) und *i*Pr₂NEt (4.77 mg, 645 μL, 3.69 mmol, 1.8 Äq.) in Acetonitril (12 mL) gegeben. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **177** (500 mg, 2.05 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (3 mL) zur Reaktionslösung gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann zum Beenden der Reaktion gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Keton **171** (486 mg, 1.63 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.46$ (PE:EtOAc = 10:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.82 (dt, *J* = 15.9, 6.9 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J* = 15.9, 1.5 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 4H), 1.38 – 1.29 (m, 4H), 1.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 201.4, 147.2, 130.2, 63.3, 33.3, 32.9, 32.5, 29.1, 28.3, 26.1, 25.8, 18.5, 8.3, –5.1 ppm;

ESI-HRMS: C₁₇H₃₄O₂NaSi [M+Na]⁺ berechnet: 321.2226, gefunden: 321.2230.

Diol **178**:

Methansulfonamid (299 mg, 3.14 mmol, 2.0 Äq.) und AD-Mix β (2.36 g, 1.5 g/mmol an **171**) werden nacheinander zu einer Lösung von Keton **171** (469 mg, 1.57 mmol, 1.0 Äq.) in *tert*-Butanol (8 mL) und H₂O (8 mL) bei RT gegeben und 16 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Natriumthiosulfat (5 g) beendet und für 1 h gerührt. Die Lösung wird mit Et₂O (10 mL) verdünnt, die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 2:1) wird Diol **178** (412 mg, 1.24 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

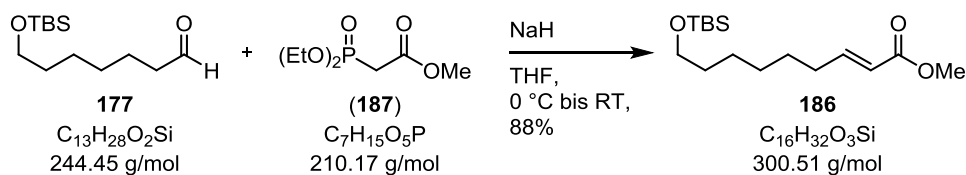
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.2$ ($c = 1.05$, CHCl₃);

$R_f = 0.16$ (PE:EtOAc = 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.10 - 4.06$ (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.73 – 2.44 (m, 2H), 1.66 (ddd, $J = 19.8, 15.1, 8.8$ Hz, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 3H), 1.44 – 1.31 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 211.1, 78.8, 72.2, 63.4, 34.5, 32.9, 31.3, 29.5, 26.14, 26.0, 25.9, 18.5, 7.6, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₇H₃₆O₄NaSi [M+Na]⁺ berechnet: 355.2281, gefunden: 355.2281.

Ester **186**:

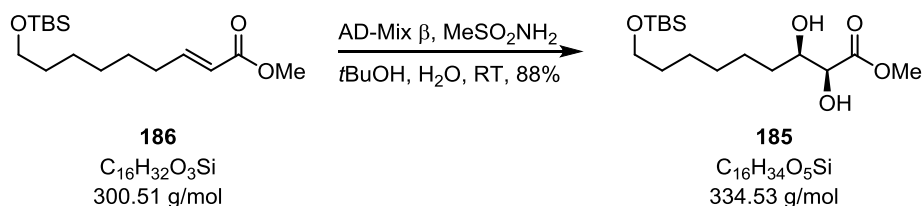
Eine Lösung von Phosphonoester (**187**) (4.49 g, 21.38 mmol, 1.25 Äq.) in THF (20 mL) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von NaH (60% in Mineralöl, 1.03 g, 25.65 mmol, 1.5 Äq.) in THF (80 mL) getropft und 15 min. bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **177** (4.18 g, 17.10 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) zur Reaktionslösung gegeben und auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann zum Beenden der Reaktion gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (30 mL) zugegeben. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird Ester **186** (4.52 g, 15.04 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.37$ (PE:EtOAc = 10:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.97$ (dt, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H), 5.81 (dt, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.26 – 2.11 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 4H), 1.38 – 1.26 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 167.3, 149.9, 121.0, 63.3, 51.5, 32.9, 32.3, 29.1, 28.1, 26.1, 25.7, 18.5, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₆H₃₂O₃NaSi [M+Na]⁺ berechnet: 323.2018, gefunden: 323.2020.

Diol **185**:

Methansulfonamid (2.74 g, 28.82 mmol, 2.0 Äq.) und AD-Mix β (21.62 g, 1.5 g/mmol an **186**) werden nacheinander zu einer Lösung von Ester **186** (4.33 g, 14.41 mmol, 1.0 Äq.) in *tert*-Butanol (70 mL) und H₂O (70 mL) bei RT gegeben und 16 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Natriumthiosulfat (42 g) beendet und für 1 h gerührt. Die Lösung wird mit Et₂O (50 mL) verdünnt, die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (60 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird Diol **185** (4.24 g, 12.67 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

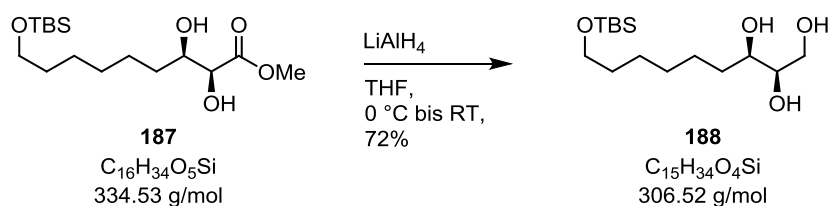
$[\alpha]_D^{20} = +10.1$ ($c = 1.09$, CHCl₃);

$R_f = 0.14$ (PE:EtOAc = 3:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.41$ (s, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 6.33 – 6.26 (m, 1H), 5.90 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.12 – 5.04 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 1.36 – 1.22 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 195.3, 166.4, 154.5, 143.7, 143.1, 139.8, 121.4, 90.3, 75.1, 40.8, 38.0, 24.8, 23.6, 21.8, 15.8, 9.8$ ppm;

ESI-HRMS: C₁₆H₃₄O₅NaSi [M+Na]⁺ berechnet: 357.2073, gefunden: 357.2074.

Triol **188**:

Lithiumaluminiumhydrid (578 mg, 15.24 mmol, 1.5 Äq.) wird portionsweise zu einer Lösung von Diol **187** (3.40 g, 10.16 mmol, 1.0 Äq.) in THF (100 mL) bei 0 °C gegeben und 30 min. bei gleicher Temperatur und anschließend 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird wieder auf 0 °C gekühlt und durch die Zugabe von Natronlauge (15% in H₂O; ca. 5 mL) beendet. Die Lösung wird über Celite filtriert, mit CH₂Cl₂:MeOH = 3:1 nachgespült, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) wird Triol **188** (2.24 g, 7.31 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

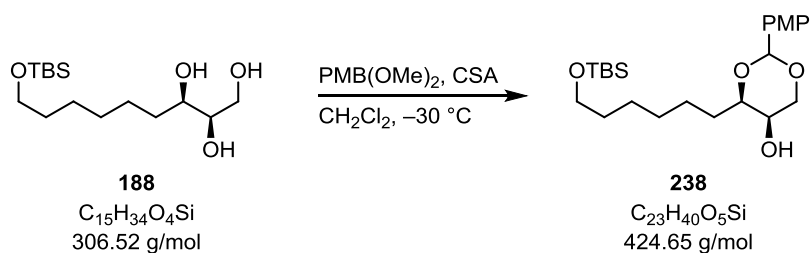
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.3$ ($c = 1.60$, CHCl₃);

$R_f = 0.29$ (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1);

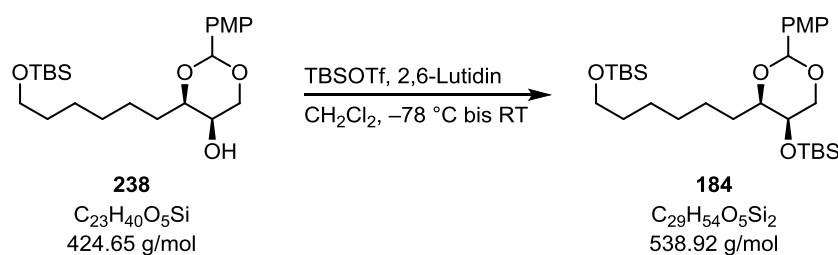
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.80 - 3.62$ (m, 3H), 3.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.59 – 1.43 (m, 5H), 1.41 – 1.24 (m, 5H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 73.8, 72.8, 65.1, 63.4, 33.7, 32.9, 29.5, 26.1, 25.9, 25.7, 18.5, -5.1$ ppm;

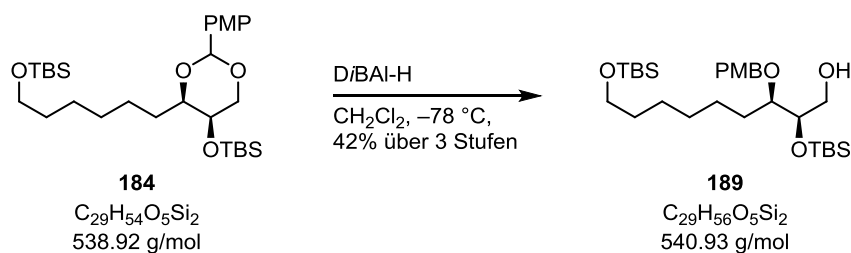
ESI-HRMS: C₁₅H₃₄O₄NaSi [M+Na]⁺ berechnet: 329.2124, gefunden: 329.2124.

PMP-Acetal **238**:

Camphersulfonsäure (132 mg, 571 μmol , 0.1 Äq.) wird zu einer auf $-30\text{ }^\circ C$ gekühlten Lösung von Triol **188** (1.75 g, 5.71 mmol, 1.0 Äq.) und $PMB(OMe)_2$ (2.08 g, 1.94 mL, 11.42 mmol, 2.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) gegeben und 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:1 bis EtOAc) wird PMP-Acetal **238** verunreinigt mit Anisaldehyd als leicht gelbes Öl erhalten und direkt weiter umgesetzt.

TBS-Ether **184**:

2,6-Lutidin (1.34 g, 1.46 mL, 12.54 mmol, 2.2 Äq.) und TBSOTf (1.96 g, 1.70 mL, 7.41 mmol, 1.3 Äq.) werden nacheinander zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von PMP-Acetal **238** (5.70 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) gegeben. Die Lösung wird für 10 min. bei gleicher Temperatur und dann 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird TBS-Ether **184**, verunreinigt mit einer nicht abtrennbaren Substanz, als farbloses Öl erhalten und direkt weiter umgesetzt.

Alkohol **189**:

DiBAI-H (1.0 M in CH_2Cl_2 , 17.1 mL, 17.10 mmol, 3.0 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von TBS-Ether **184** (5.70 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) getropft und bei gleicher Temperatur 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochellesalzlösung (20 mL) beendet, auf RT erwärmen gelassen und solange gerührt bis die Lösung klar wird. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Alkohol **189** (1.29 g, 2.39 mmol, 44% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

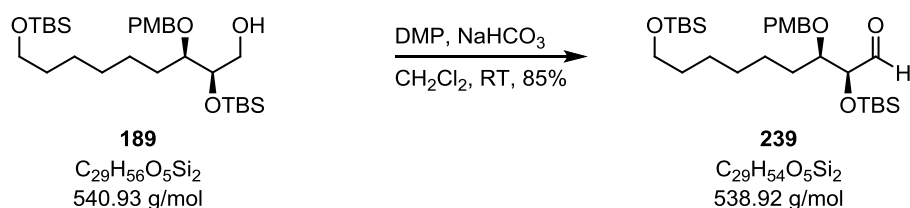
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.0$ ($c = 1.49$, CHCl_3);

$R_f = 0.13$ (PE:EtOAc = 10:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.30 - 7.22$ (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.51 (dd, $J = 31.8$, 11.2 Hz, 2H), 3.90 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (dt, $J = 10.9$, 5.4 Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.63 – 3.50 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 2.21 (dd, $J = 7.0$, 5.4 Hz, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.54 – 1.38 (m, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 5H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 159.4$, 130.6, 129.7, 113.9, 81.2, 72.4, 71.9, 63.8, 63.4, 55.4, 33.0, 29.7, 29.1, 26.4, 26.1, 26.0, 26.0, 25.9, 18.5, 18.2, -4.5 , -4.6 , -5.1 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 563.3564, gefunden: 563.3566.

Aldehyd **239**:

Natriumhydrogencarbonat (412 mg, 4.90 mmol, 5.0 Äq.) und DMP (1.24 g, 2.94 mmol, 3.0 Äq.) werden bei RT zu einer Lösung von Alkohol **189** (530 mg, 980 μ mol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) gegeben und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H_2O , 10 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird Aldehyd **239** (449 mg, 833 μ mol, 85%) als farbloses Öl erhalten.

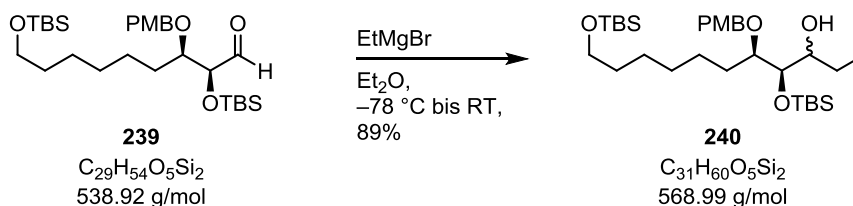
$[\alpha]_D^{20} = +13.8$ ($c = 1.24$, $CHCl_3$);

$R_f = 0.30$ (PE:EtOAc = 10:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 9.70$ (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (dd, $J = 4.4, 1.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 3H), 1.33 – 1.21 (m, 5H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.03 (s, 3H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 203.7, 159.4, 130.4, 129.7, 113.9, 80.2, 78.9, 72.2, 63.4, 55.4, 33.0, 30.3, 29.5, 26.1, 26.0, 25.9, 25.9, 18.5, 18.4, -4.4, -5.0, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{29}H_{54}O_5Si_2Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 561.3408, gefunden: 561.3413.

Alkohol **240**:

Ethylmagnesiumbromid (3.0 M in THF, 413 μL , 1.24 mmol, 2.5 Äq.) wird zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Aldehyd **239** (266 mg, 494 μmol , 1.0 Äq.) in Et_2O (10 mL) getropft und 30 min. bei gleicher Temperatur und dann bei RT gerührt. Nach 1 h wird die Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird Alkohol **240** (250 mg, 439 μmol , 89%) als farbloses Öl erhalten.

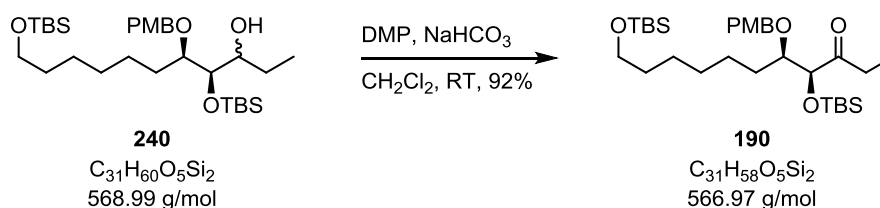
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.0$ ($c = 1.18$, CHCl_3);

$R_f = 0.25$ (PE:EtOAc = 10:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.28 - 7.20$ (m, 2H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 4.66 – 4.43 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 – 3.55 (m, 4H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 4H), 1.33 – 1.19 (m, 6H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.02 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 159.6, 129.9, 129.9, 129.6, 114.0, 113.9, 82.9, 77.4, 73.7, 72.4, 71.6, 63.4, 55.4, 33.0, 29.6, 28.7, 26.9, 26.7, 26.2, 26.0, 25.9, 25.9, 18.6, 18.1, 9.8, -4.1, -4.5, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 591.3877, gefunden: 591.3870.

Keton **190**:

Natriumhydrogencarbonat (184 mg, 2.19 mmol, 5.0 Äq.) und DMP (555 mg, 1.31 mmol, 3.0 Äq.) werden bei RT zu einer Lösung von Alkohol **240** (249 mg, 438 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) gegeben und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 mL) und Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H_2O , 3 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Keton **190** (229 mg, 404 μmol , 92%) als farbloses Öl erhalten.

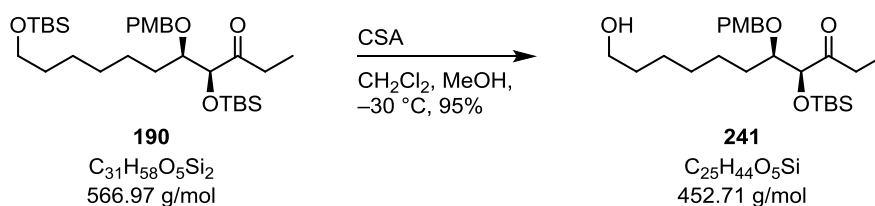
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.8 \quad (c = 1.05, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.25 \quad (\text{PE:EtOAc} = 10:1);$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 4.56 – 4.43 (m, 2H), 4.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 2.71 – 2.40 (m, 2H), 1.55 – 1.36 (m, 5H), 1.29 (dd, J = 14.2, 9.8 Hz, 5H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 213.3, 159.3, 130.7, 129.6, 113.8, 81.0, 80.2, 72.2, 63.4, 55.4, 33.0, 32.7, 30.4, 29.6, 26.1, 26.0, 26.0, 25.9, 18.5, 18.3, 7.4, –4.7, –4.9, –5.1 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 589.3721, gefunden: 589.3711.

Alkohol **241**:

Camphersulfonsäure (92 mg, 397 μmol , 1.0 Äq.) wird zu einer auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Keton **190** (225 mg, 397 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) und Methanol (5 mL) gegeben und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Alkohol **241** (171 mg, 378 μmol , 95%) als farbloses Öl erhalten.

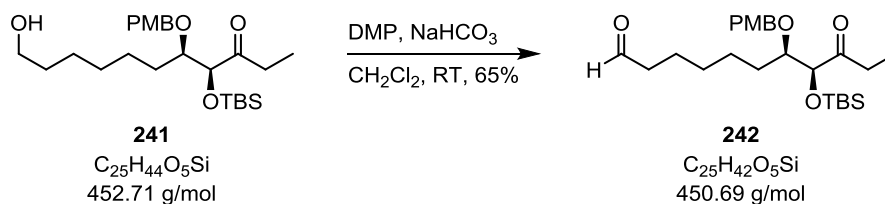
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.9 \quad (c = 1.28, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.17 \quad (\text{PE:EtOAc} = 3:1);$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 4.57 – 4.42 (m, 2H), 4.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53 (dt, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 2.71 – 2.44 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 3H), 1.41 (ddd, J = 14.1, 9.2, 5.0 Hz, 2H), 1.36 – 1.19 (m, 6H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 213.2, 159.3, 130.7, 129.7, 113.9, 80.9, 80.2, 77.4, 72.2, 63.2, 55.43, 32.8, 32.7, 30.4, 29.5, 26.0, 25.9, 25.8, 18.3, 7.4, -4.7 , -4.9 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 475.2856, gefunden: 475.2852.

Aldehyd **242**:

Natriumhydrogencarbonat (158 mg, 1.88 mmol, 5.0 Äq.) und DMP (479 mg, 1.13 mmol, 3.0 Äq.) werden bei RT zu einer Lösung von Alkohol **241** (170 mg, 376 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) gegeben und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 mL) und Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H_2O , 3 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird Aldehyd **242** (110 mg, 244 μmol , 65%) als farbloses Öl erhalten.

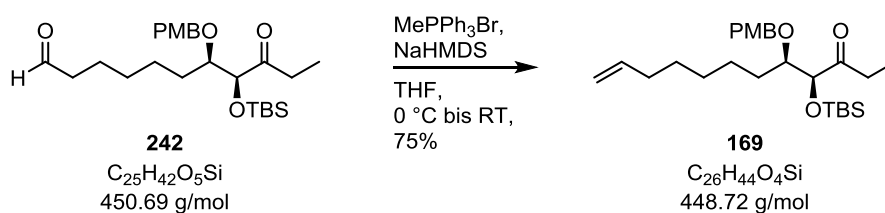
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.2$ ($c = 1.03$, CHCl_3);

$R_f = 0.47$ (PE:EtOAc = 3:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.74$ (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 4.57 – 4.43 (m, 2H), 4.15 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 2.72 – 2.44 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 1.76 – 1.46 (m, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 4H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.1, 202.8, 159.4, 130.6, 129.7, 113.9, 80.8, 80.1, 77.4, 72.3, 55.4, 43.9, 32.7, 30.3, 29.2, 26.0, 25.7, 22.1, 18.3, 7.4, -4.7, -4.9$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 473.2699, gefunden: 473.2701.

Keton **169**:

NaHMDS (2.0 M in THF, 244 μL , 488 μmol , 2.0 Äq.) wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Methyltriphenylphosphoniumbromid (174 mg, 488 μmol , 1.0 Äq.) in THF (8 mL) gegeben und bei gleicher Temperatur 20 min. gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **242** (110 mg, 244 μmol , 1.0 Äq.) THF (2 mL) zugegeben, auf RT erwärmen gelassen und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (5 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 40:1) wird Keton **169** (82 mg, 183 μmol , 75%) als farbloses Öl erhalten.

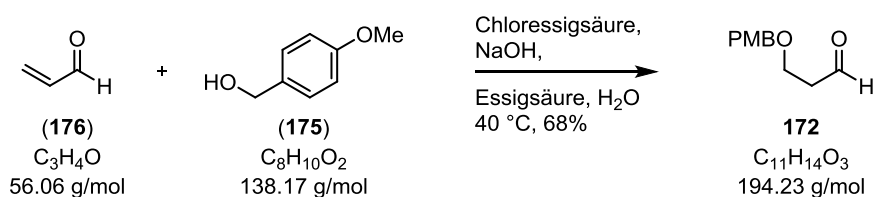
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.6$ ($c = 1.01$, CHCl_3);

$R_f = 0.34$ (PE:EtOAc = 10:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.25 - 7.20$ (m, 2H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 4.56 – 4.43 (m, 2H), 4.14 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 2.71 – 2.40 (m, 2H), 1.55 – 1.36 (m, 5H), 1.29 (dd, $J = 14.2, 9.8$ Hz, 5H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.3, 159.3, 130.7, 129.6, 113.8, 81.0, 80.2, 72.2, 63.4, 55.4, 33.0, 32.7, 30.4, 29.6, 26.1, 26.0, 26.0, 25.9, 18.5, 18.3, 7.4, -4.7, -4.9, -5.1$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 471.2907, gefunden: 471.2911.

PMB-Aldehyd **172**:

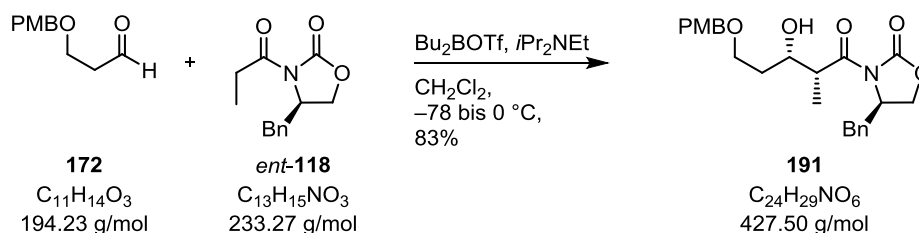
Acrolein (**176**) (5.28 g, 6.3 mL, 94.10 mmol, 1.3 Äq.) wird zu einer Lösung von *para*-Methoxybenzylalkohol (**175**) (10.00 g, 9.1 mL, 72.38 mmol, 1.0 Äq.), Chloroessigsäure (412 mg, 4.34 mmol, 0.06 Äq.) und NaOH (174 mg, 4.34 mmol, 0.06 Äq.) in H_2O (0.9 mL) gegeben. Anschließend wird Essigsäure (1.87 g, 1.8 mL, 31.19 mmol, 0.5 Äq.) hinzugegeben, auf 40 °C erwärmt und 6 d gerührt. Die Reaktion wird mit CH_2Cl_2 (100 mL) verdünnt und mit H_2O (3 x 50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und alle flüchtigen Substanzen unter vermindertem Druck (1 mbar) bei 120 °C abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird PMB-Aldehyd **172** (9.56 g, 49.22 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.36$ (PE:EtOAc = 2:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 9.79$ (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.68 (td, $J = 6.1, 1.9$ Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 201.4, 159.5, 130.1, 129.5, 114.0, 73.1, 63.7, 55.4, 44.0$ ppm;

ESI-HRMS: $C_{11}H_{14}O_3Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 217.0841, gefunden: 217.0842.

Alkohol **191**:

Bu_2BOTf (1.0 M in CH_2Cl_2 , 13.1 mL, 13.07 mmol, 1.1 Äq.) wird zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von Auxiliar **ent-118** (2.77 g, 11.88 mmol, 1.0 Äq.) und $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.84 g, 2.4 mL, 14.26 mmol, 1.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (70 mL) getropft, und 15 min. bei gleicher Temperatur und 45 min. bei 0°C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf -78°C gekühlt und eine Lösung von PMB-Aldehyd **172** (3.00 g, 15.44 mmol, 1.3 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) zugegeben. Die Lösung wird 1 h bei gleicher Temperatur und 4 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von pH 7-Puffer (20 mL), Methanol (20 mL) und H_2O_2 (30 mL) beendet. Die Lösung wird 1 h gerührt und dabei auf RT erwärmt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 2:1) wird Alkohol **191** (4.22 g, 9.87 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

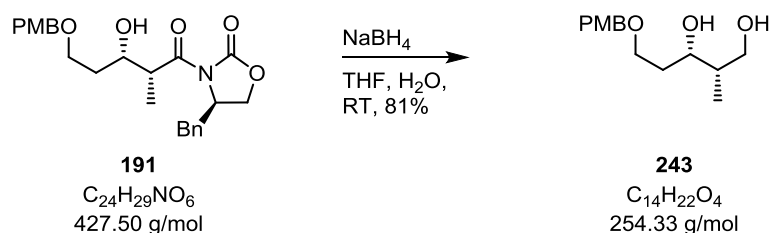
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.4$ ($c = 1.1$, CHCl_3);

$R_f = 0.16$ (PE:EtOAc = 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37 - 7.27$ (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 4H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 4H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 3.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.8, 159.3, 153.2, 135.3, 130.3, 129.6, 129.5, 129.5, 129.1, 127.5, 114.0, 114.0, 113.9, 73.0, 70.7, 68.2, 66.3, 55.4, 55.4, 42.7, 37.9, 33.8, 11.3$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 450.1893, gefunden: 450.1898.

Diol **243**:

Eine Lösung von NaBH_4 (1.84 g, 48.64 mmol, 4.0 Äq.) in H_2O (20 mL) wird zu einer Lösung von Alkohol **191** (5.20 g, 12.16 mmol, 1.0 Äq.) in THF (80 mL) getropft und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von HCl (2.0 M in H_2O ; 20 mL) bei 0 °C beendet, die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 1:2) wird Diol **243** (2.50 g, 9.83 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.

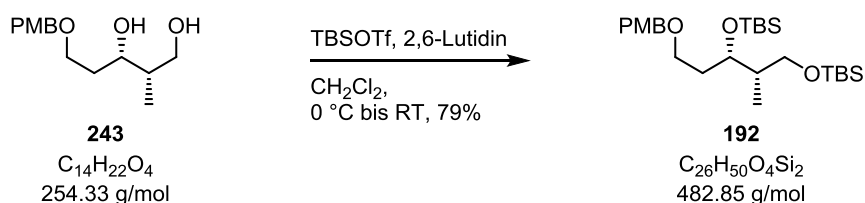
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.9 \text{ (} c = 1.05, \text{CHCl}_3\text{)};$$

$$R_f = 0.32 \text{ (EtOAc)};$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.26 - 7.22$ (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 3H), 3.47 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 1.98 – 1.79 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 159.5, 130.0, 129.5, 114.0, 75.4, 73.3, 69.9, 67.0, 55.4, 39.6, 32.8, 11.1$ ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 277.1416, gefunden: 277.1418.

TBS-Ether **192**:

2,6-Lutidin (2.98 g, 3.24 mL, 27.77 mmol, 4.5 Äq.) und TBSOTf (4.24 g, 3.69 mL, 16.04 mmol, 2.6 Äq.) werden nacheinander zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von Diol **243** (1.57 g, 6.17 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (60 mL) gegeben. Die Lösung wird für 10 min. bei gleicher Temperatur und dann 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 20:1) wird TBS-Ether **192** (2.35 g, 4.87 mmol, 79%) farbloses Öl erhalten.

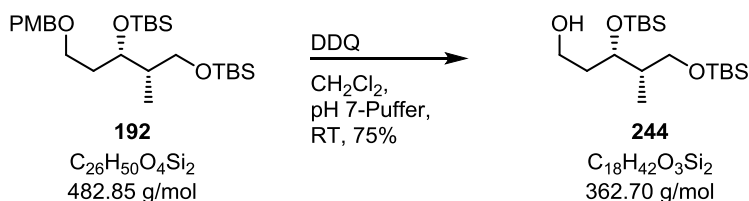
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.1 \quad (c = 1.01, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.50 \quad (\text{PE:EtOAc} = 10:1);$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 9.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.48 – 3.43 (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.66 (ddd, $J = 10.0, 7.1, 3.4$ Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 9H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 159.2, 130.9, 129.3, 113.9, 77.4, 72.8, 69.8, 67.4, 65.3, 55.4, 41.1, 34.6, 26.1, 26.1, 18.4, 18.3, 11.2, $-4.2, -4.4, -5.2, -5.2$ ppm;

ESI-HRMS: C₂₆H₅₀O₄Si₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 505.3145, gefunden: 505.3148.

Alkohol **244**:

DDQ (1.76 g, 7.74 mmol, 2.0 Äq.) wird zu einer Lösung von TBS-Ether **192** (1.87 g, 3.87 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (45 mL) und pH 7-Puffer (5 mL) gegeben und die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 3:1) wird Alkohol **244** (1.05 g, 2.90 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

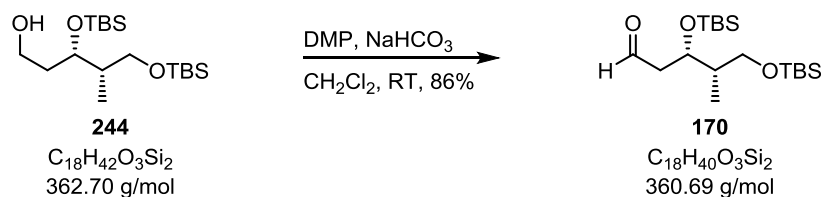
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.2 \quad (c = 1.09, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.15 \quad (\text{PE:EtOAc} = 10:1);$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 1.84 – 1.64 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.89 – 0.87 (m, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 71.9, 65.1, 60.7, 41.0, 36.5, 26.2, 26.2, 18.5, 18.3, 12.5, -4.2, -4.3, -5.1, -5.1 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 385.2570, gefunden: 385.2571.

Aldehyd **170**:

Natriumhydrogencarbonat (116 mg, 1.38 mmol, 5.0 Äq.) und DMP (350 mg, 828 μmol , 3.0 Äq.) werden bei RT zu einer Lösung von Alkohol **244** (100 mg, 276 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) gegeben und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 mL) und Natriumthiosulfatlösung (1.0 M in H_2O , 3 mL) beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc = 10:1) wird Aldehyd **170** (85 mg, 236 μmol , 65%) als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.2 \quad (c = 1.12, \text{CHCl}_3);$$

$$R_f = 0.45 \quad (\text{PE:EtOAc} = 10:1);$$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.79 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.0, 5.9 Hz, 1H), 2.65 – 2.48 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.89 – 0.86 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.04 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 202.4, 68.4, 64.5, 49.2, 41.9, 26.1, 26.0, 18.4, 18.2, 11.7, –4.3, –4.5, –5.2, –5.3 ppm;

ESI-HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 383.2414, gefunden: 383.2417.

8 Literaturverzeichnis

- [1] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215.
- [2] A. D. Buss, B. Cox, R. D. Waigh, In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 6. Ed.; *Volume 1: Drug Discovery*; D. J. Abraham, Ed.; Wiley: Hoboken, NJ, **2003**; Kapitel 20, S. 847-900.
- [3] S. Grabley, R. Thiericke, In *Drug Discovery from Nature*; S. Grabley, R. Thiericke, Ed.; Springer: Berlin, **2000**; Kapitel 1, S. 3-37.
- [4] W. Sneader, *Drug Prototypes and their Exploitation*; Wiley: Chichester, UK, **1996**.
- [5] J. Mann, *Murder, Magic and Medicine*, 2. Ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, **2000**.
- [6] M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141.
- [7] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.
- [8] J. Heilmann, *Chem. Unserer Zeit* **2007**, *41*, 376.
- [9] O. Lafont: *From the willow to aspirin*. In: *Rev Hist Pharm.* (Paris). **2007** Jul, *55* (354), S. 209–216.
- [10] A. L. Alder, Ed. *The History of Penicillin Production*; American Institute of Chemical Engineers: New York, **1970**.
- [11] E. Lax, *The Mold in Dr. Florey's Coat*; Henry Holt Publishers: New York, **2004**.
- [12] M. Wainwright, *Miracle Cure: The Story of Penicillin and the Golden Age of Antibiotics*; Blackwell: Oxford, UK, **1990**.
- [13] J. Mann, *The Elusive Magic Bullet: The Search for the Perfect Drug*; Oxford University Press: Oxford, UK, **1999**; S. 39-78.
- [14] Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, **2013**.
- [15] E. J. Corey, B. Czako, L. Kürti, *Molecules and Medicine* **2007**, Wiley, New Jersey.
- [16] B. Stauch, B. Simon, T. Basile, G. Schneider, N. P. Malek, M. Kalesse, T. Carlomagno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *23*, 3934.

- [17] A. Rentsch, D. Landsberg, T. Brodmann, Tobias; L. Bülow, A.-K. Girbig, M. Kalesse *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5450-5488.
- [18] K.C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.
- [19] a) E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin, K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4618; b) E. J. Corey, S. Kim, S.-E. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620.
- [20] K. J. Weissman, R. Müller, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2121.
- [21] M. Q. Zhang, B. Wilkinson, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2007**, *18*, 478.
- [22] H. J. Reichenbach, *Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149.
- [23] K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. J. Müller, *Biotechnol.* **2003**, *106*, 233.
- [24] R. Thaxter, *Botanical Gazette* **1892**, *17*, 389.
- [25] C. Kegler, K. Gerth, R. J. Müller, *Biotechnol.* **2006**, *121*, 201.
- [26] J. S. Dickschat, H. Bode, T. Mahmud, R. J. Müller, S. Schulz, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5174.
- [27] T. Iizuka, Y. Jojima, R. Fudou, S. Yamanaka, *FEMS Microbiol. Lett.* **1998**, *169*, 317.
- [28] Bild: HZI / Gerth.
- [29] Bild: DOI: 10.1371/journal.pbio.0030398.g001.
- [30] Bild: *Kidney International* **2006**, *69*, 1921.
- [31] G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach, Patent DE 42 11 056 C1, **1995**.
- [32] A. Beckers, S. Organe, L. Tinunermans, K. Scheys, A. Peeters, K. Brusselmans, G. Verhoeven, J. V. Swinnen, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 8180.
- [33] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325.
- [34] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567.

- [35] a) S. V. Ley, A. Priour, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *23*, 3995; b) I. Nickleit, S. Zender, F. Sasse, R. Geffers, G. Brandes, I. Sørensen, H. Steinmetz, S. Kubicka, T. Carlomagno, D. Menche, I. Gütgemann, J. Buer, A. Gossler, M. P. Manns, M. Kalesse, R. Frank, N. P. Malek, *Cancer cell* **2008**, *14*, 23; c) L. Bülow, I. Nickleit, A.-K. Gierbig, T. Brodmann, A. Rentsch, U. Eggert, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Frank, T. Carlomagno, N. P. Malek, M. Kalesse, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 832; d) A. Rentsch, D. Landsberg, T. Brodmann, Tobias; L. Bülow, A.-K. Gierbig, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5450.
- [36] a) G. Höfle in Ergebnisbericht der GBF: Chemie mikrobieller Wirkstoffe (Hrsg.: H.-J. Walsdorff), Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig **1996**, S. 109-113; b) G. Höfle in Ergebnisbericht der GBF: Chemie mikrobieller Wirkstoffe (Hrsg.: H.-J. Walsdorff), Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig **2001**, S. 102-105; siehe: http://www.helmholtz-hzi.de/fileadmin/user_upload/Infothek/Ueber_das_HZI/Jahresberichte/Ergebnisbericht_e/Ergebnisbericht_2001.pdf.
- [37] W. Zander, H. Irschick, H. Augustiniak, M. Herrmann, R. Jansen, H. Steinmetz, K. Gerth, W. Kessler, M. Kalesse, G. Höfle, R. Müller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6264.
- [38] S. E. Denmark, J. R. Heemstra Jr., G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682.
- [39] M. Kalesse, M. Cordes, G. Symkenberg, H. Lu, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 563.
- [40] T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, 319.
- [41] a) M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4364; b) U. Bhatt, M. Christmann, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885; (c) M. Christmann, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1269.
- [42] a) S. Eissler, M. Nahrwold, B. Neumann, H.-G. Stammer, N. Sewald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 817; b) S. Eissler, T. Bogner, M. Nahrwold, N. Sewald, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11273; c) C. Weiss, B. Sammet, N. Sewald, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 924.
- [43] a) I. Paterson, J. D. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5351; b) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9413.
- [44] J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

- [45] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.
- [46] D. A. Evans, J. D. Burch, E. Hu, G. Jaeschke, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4671.
- [47] S. Simsek, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3485.
- [48] M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 548.
- [49] a) M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2430; b) S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637.
- [50] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- [51] T. Inoue, J.-F. Liu, D. C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250; b) A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586; c) A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 116; d) A. Abiko, *J. Synth. Org. Chem. Jap.* **2003**, *61*, 24.
- [52] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- [53] S.-i. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604.
- [54] a) K. C. Nicolaou, R. Guduru, Y.-P. Sun, B. Banerji, D. K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5896; b) K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, R. Guduru, B. Banerji, D. K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3633.
- [55] X. Jiang, B. Liu, S. Lebreton, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6386.
- [56] S. Hosokawa, Y. Mukaeda, R. Kawahara, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6701.
- [57] M. Shinoyama, S.-i. Shirokawa, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1277.
- [58] L. Wang, J. Gong, L. Deng, Z. Xiang, Z. Chen, Y. Wang, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1809.
- [59] L. Wang, Y. Xi, S. Yang, R. Zhu, Y. Liang, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 74.
- [60] D. Menche, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 905.
- [61] R. Jansen, P. Washausen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1085.
- [62] N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866.

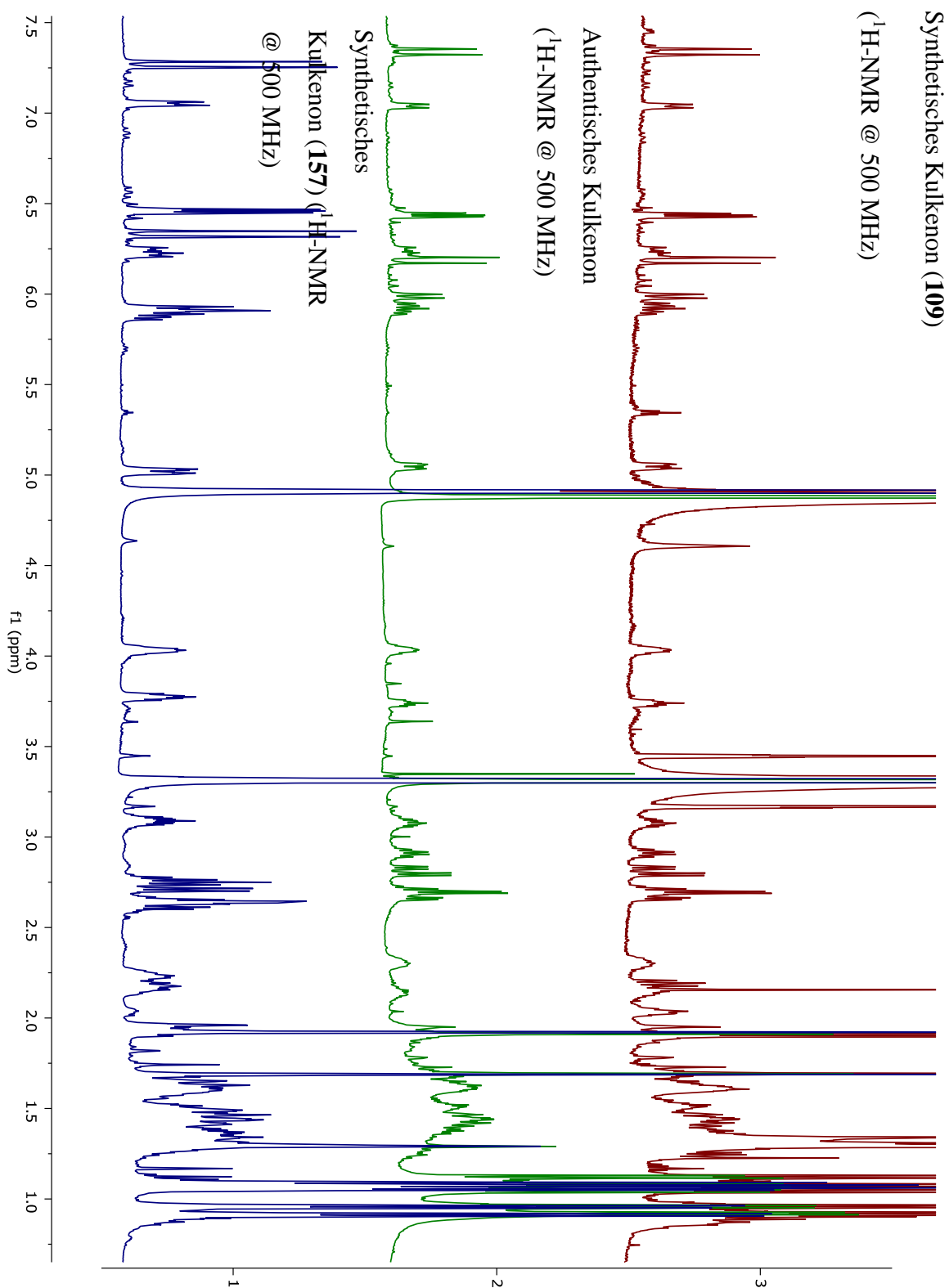
- [63] W. Kozminski, D. Nanz, *J. Magn. Reson.* **2000**, *142*, 294.
- [64] Für ein Review zur Bestimmung von C-H-Kopplungskonstanten siehe: B. L. Marquez, W. H. Gerwick, R. T. Williamson, *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 499.
- [65] J. Hassfeld, C. Fare`s, H. Steinmetz, T. Carlomagno, D. Menche, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4751.
- [66] O. Mitsunobu, Y. Yamada: In *Bull. Chem. Soc. Japan* **1967**, *40*, 2380.
- [67] J. M. Lee, P. Helquist, O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14973.
- [68] a) A. S. Kende, B. H. Toder, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 163; b) W. Adam, C. R. Saha-Möller, O. Weichold, *Monatshefte für Chemie* **2000**, *131*, 697.
- [69] C. Kleber, Z. Andrade, R. O. Rocha, O. E. Vercillo, W. A. Silva, R. A. F. Matos, *Synlett* **2003**, *15*, 2351.
- [70] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- [71] A. Schmauder, S. Müller, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6263.
- [72] M. P. Lisboa, D. M. Jones, G. B. Dudley, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 886.
- [73] I. Paterson, F. A. Mühlthau, C. J. Cordier, M. P. Housden, P. M. Burton, O. Loiseleur, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 353.
- [74] a) D. A. Evans, M. T. Bilodeau, T. C. Somers, J. Clardy, D. Cherry, Y. Kato, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5750; b) S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2137.
- [75] a) Y. Nagao, S. Yamada, T. Kumagai, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 1418; b) Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391.
- [76] I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663.
- [77] G. K. Packard, Y. Hu, A. Vescovi, S. D. Rychnovsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2822.
- [78] a) M.-t. Lai, D. Li, E. Oh, H.-w. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1619; b) P. A. Wender, S. McN. Sieburth, J. J. Petraitis, S. K. Singh, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3967; c)

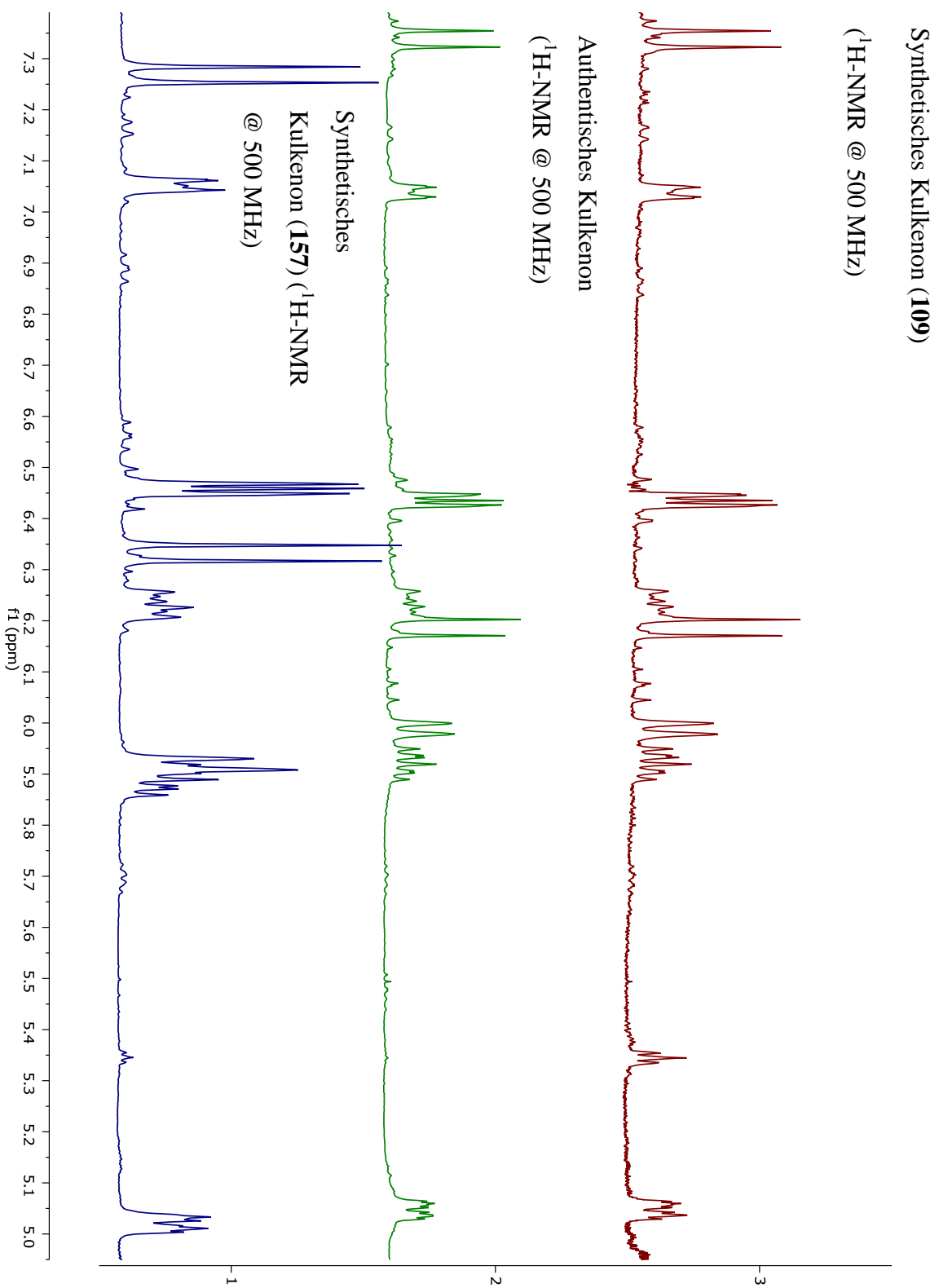
- J.-F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768.
- [79] H. X. Zhang, F. Guibé, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857.
- [80] C. D. J. Boden, G. Pattenden, T. Ye, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, 2417.
- [81] N. Kato, M. Inada, H. Sato, R. Miyatake, T. Kumagai, M. Ueda, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7307.
- [82] S. Mutak, N. Marsic, M. D. Kramaric, D. Pavlovic, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 411.
- [83] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* 1978, *90*, 556.
- [84] a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61; b) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499; c) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733; d) W. S. Wadsworth, *Org. React.* **1977**, *25*, 73.
- [85] a) M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183. b) M. W. Rathke, M. Nowak, M. J. *Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624.
- [86] J. I. Aird, A. N. Hulme, J. W. White, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 631.
- [87] a) P. Li, J. Li, F. Arikan, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429; b) T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113; c) R. F. Heck, J. P. Nolley jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- [88] K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436.
- [89] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.
- [90] J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *Synthesis* **2005**, 1183.
- [91] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 44.
- [92] Y. Wang, D. Farquhar, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 197.
- [93] M. Bock, R. Dehn, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9134.
- [94] C. P. Burke, M. R. Swingle, R. E. Honkanen, D. L. Boger, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7505.

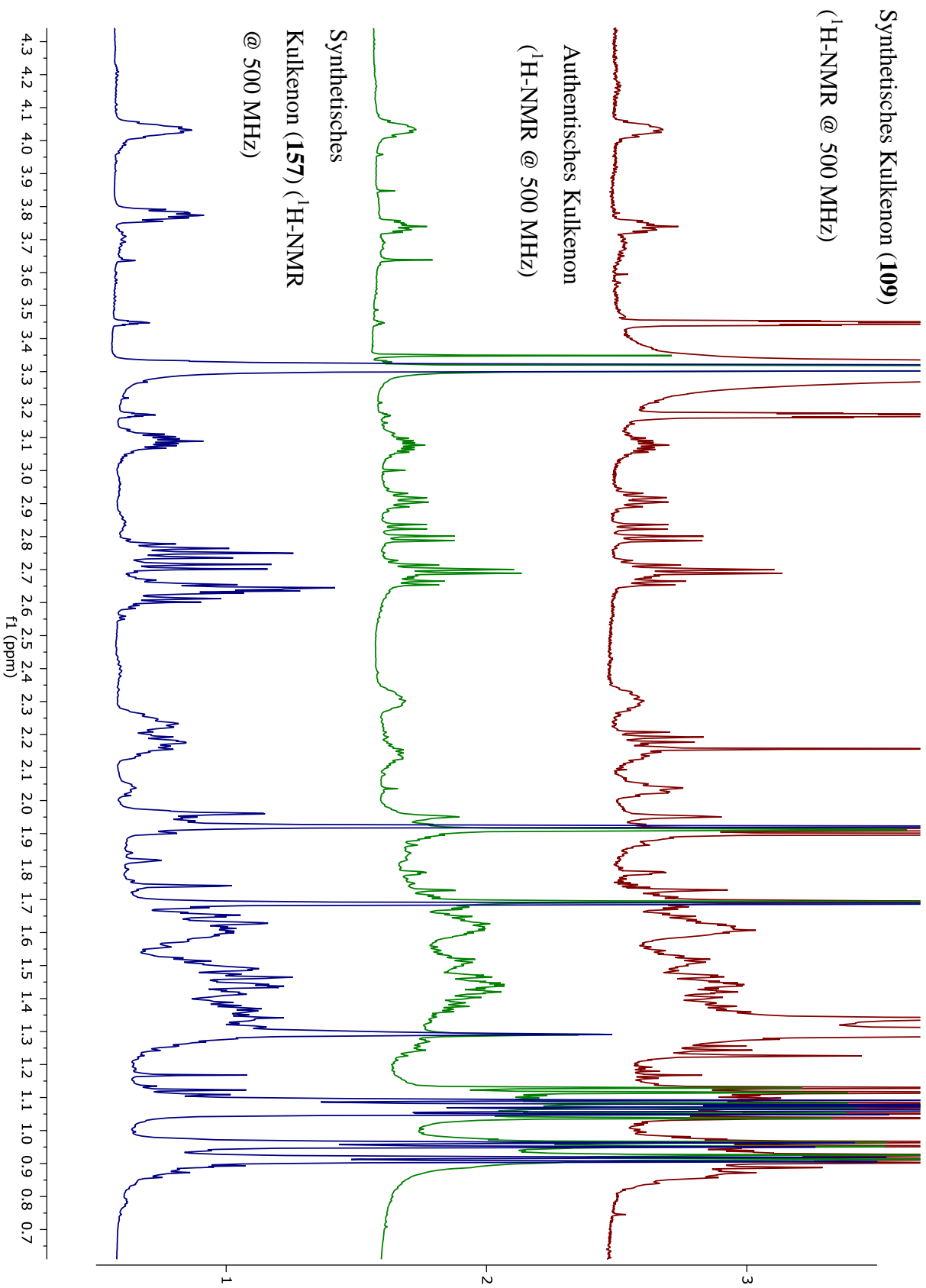
[95] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.

9 Anhang

9.1 Vergleich der Spektren von authentischem Kulkenon, synthetischem Kulkenon 157 und Verbindung 109





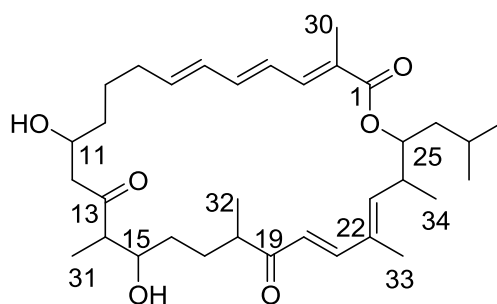


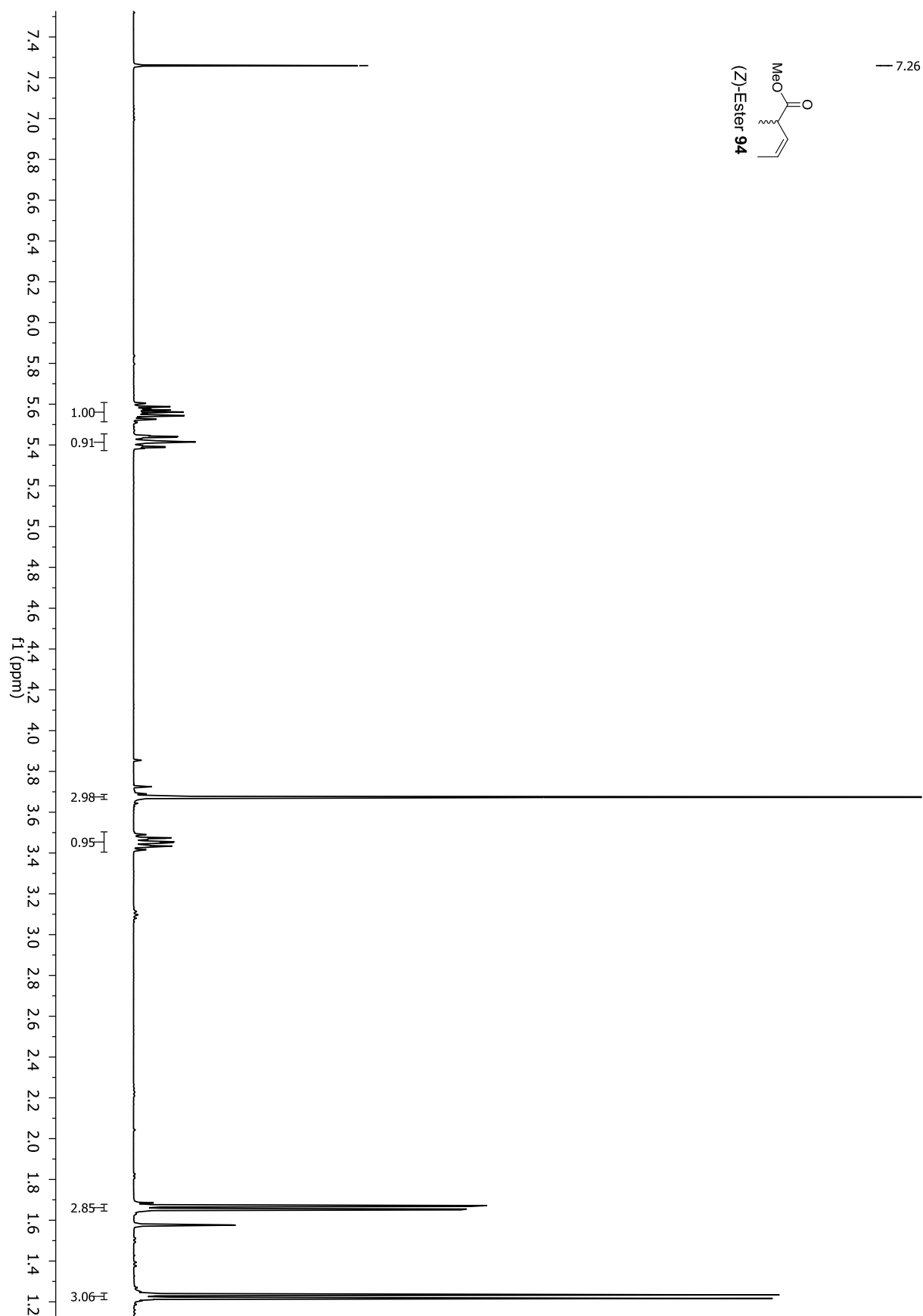
9. Anhang

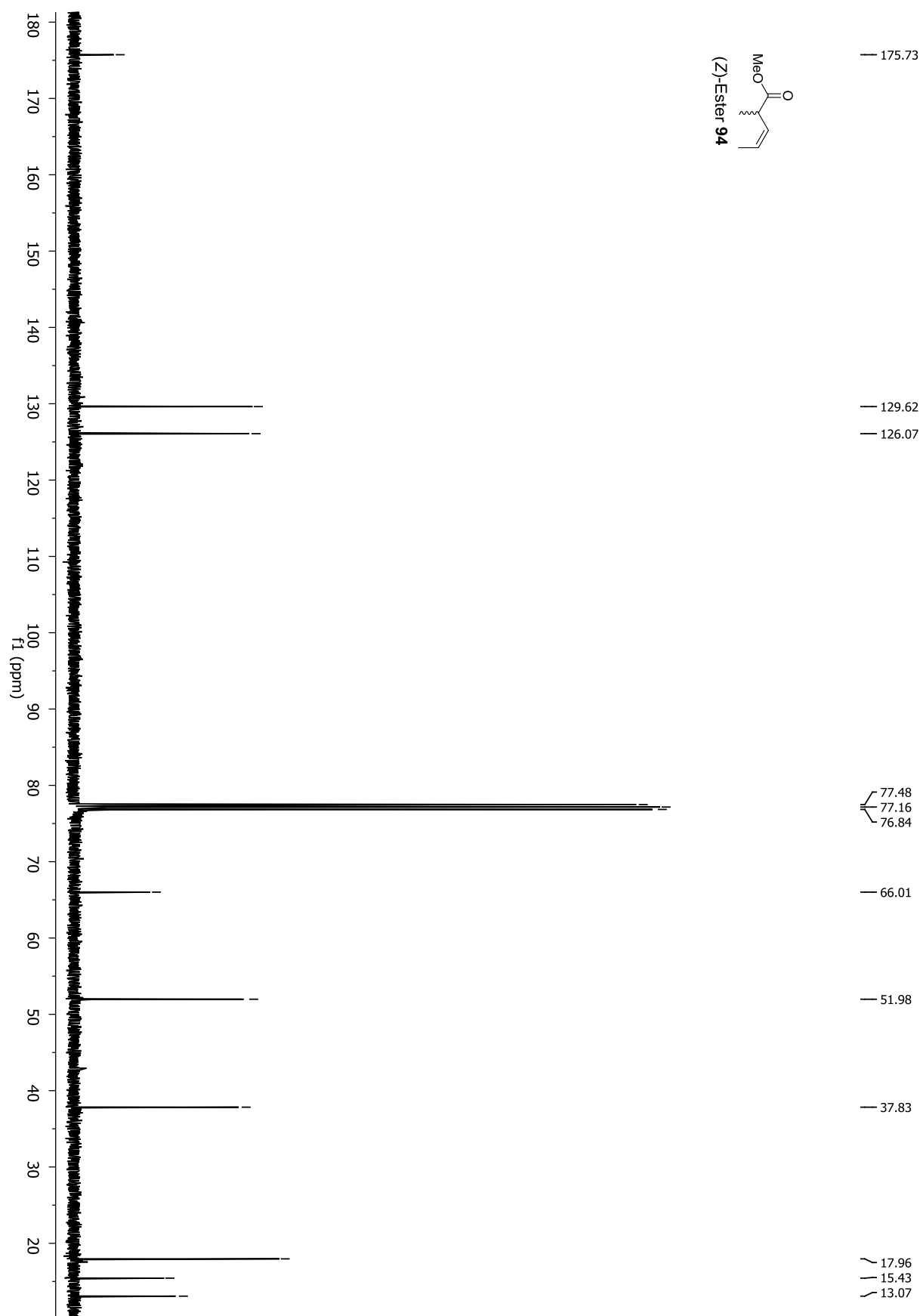
Atom	Authentisches Kulkenon				Synthetisches Kulkenon (157)				Synthetisches Kulkenon (109)			
	¹ H- and ¹³ C-NMR data				¹ H- and ¹³ C-NMR data				¹ H- and ¹³ C-NMR data			
	500 MHz		150 MHz		500 MHz		125 MHz		500 MHz		125 MHz	
	δ_H	m	<i>J</i> [Hz]	δ_C	δ_H	m	<i>J</i> [Hz]	δ_C	δ_H	m	<i>J</i> [Hz]	δ_C
1	–	–	–	169.6	–	–	–	169.4	–	–	–	169.5
2	–	–	–	127.0	–	–	–	126.8	–	–	–	126.9
30	1.91	d	1.1	12.8	1.91	d	1.0	12.7	1.92	d	0.9	12.7
3	7.04	dd	10.6, 1.2	140.7	7.04	dd	10.7, 1.4	140.6	7.05	dd	10.6, 1.2	140.3
4	6.43	m	–	126.5	6.43	m	–	126.4	6.46	m	–	126.5
5	6.43	m	–	142.4	6.43	m	–	142.3	6.46	m	–	142.1
6	6.24	dd	15.1, 9.7	132.4	6.24	m	–	132.3	6.23	dd	15.1, 9.5	132.5
7	5.92	ddd	15.0, 8.5, 6.4	141.3	5.92	ddd	14.9, 8.5, 6.3	141.2	5.89	m	–	141.0
8a	2.30	m	–	33.0	2.30	m	–	32.9	2.19	m	–	33.4
8b	2.13	m	–		2.13	m	–		2.19	m	–	
9a	1.41	m	–	25.9	1.41	m	–	25.8	1.46	m	–	25.5
9b	1.41	m	–		1.41	m	–		1.46	m	–	
10a	1.41	m	–	36.5	1.41	m	–	36.4	1.46	m	–	36.6
10b	1.41	m	–		1.41	m	–		1.46	m	–	
11	4.04	dt	11.0, 7.0	68.0	4.04	m	–	67.8	4.03	m	–	68.1
12a	2.81	dd	17.6, 6.7	51.7	2.81	dd	17.6, 6.8	51.5	2.69	m	–	51.1
12b	2.68	dd	17.5, 5.5		2.68	dd	17.5, 5.5		2.69	m	–	
13	–	–	–	214.5	–	–	–	214.3	–	–	–	214.3
14	2.70	m	–	53.6	2.70	m	–	53.5	2.69	m	–	53.8
31	1.05	d	6.9	12.0	1.05	d	7.0	12.0	1.05	d	5.5	11.6
15	3.74	ddd	8.9, 5.4, 3.4	73.6	3.74	ddd	9.1, 5.4, 3.5	73.5	3.77	m	–	73.4
16a	1.41	m	–	33.1	1.41	m	–	32.8	1.46	m	–	33.0
16b	1.41	m	–		1.41	m	–		1.46	m	–	

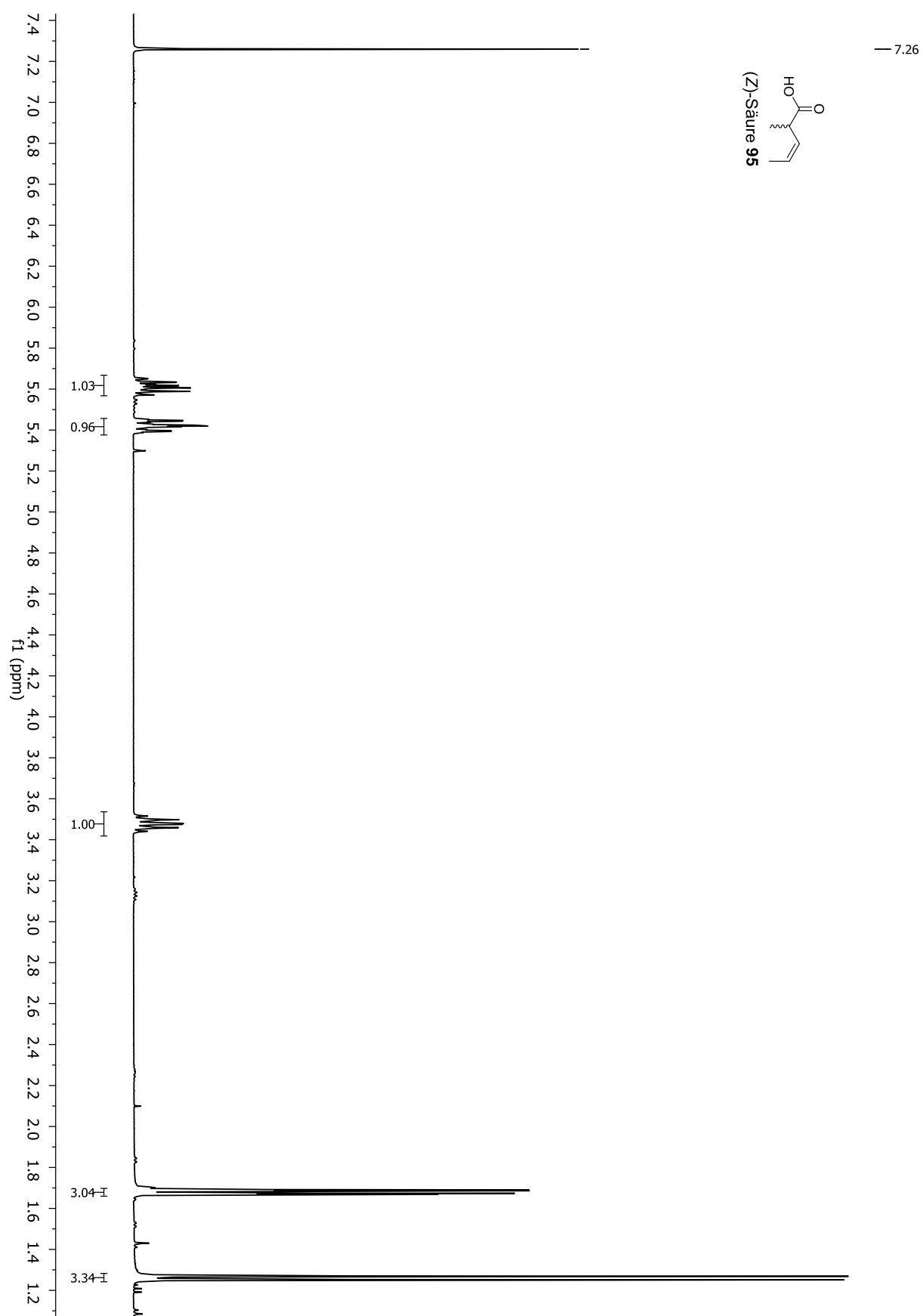
9. Anhang

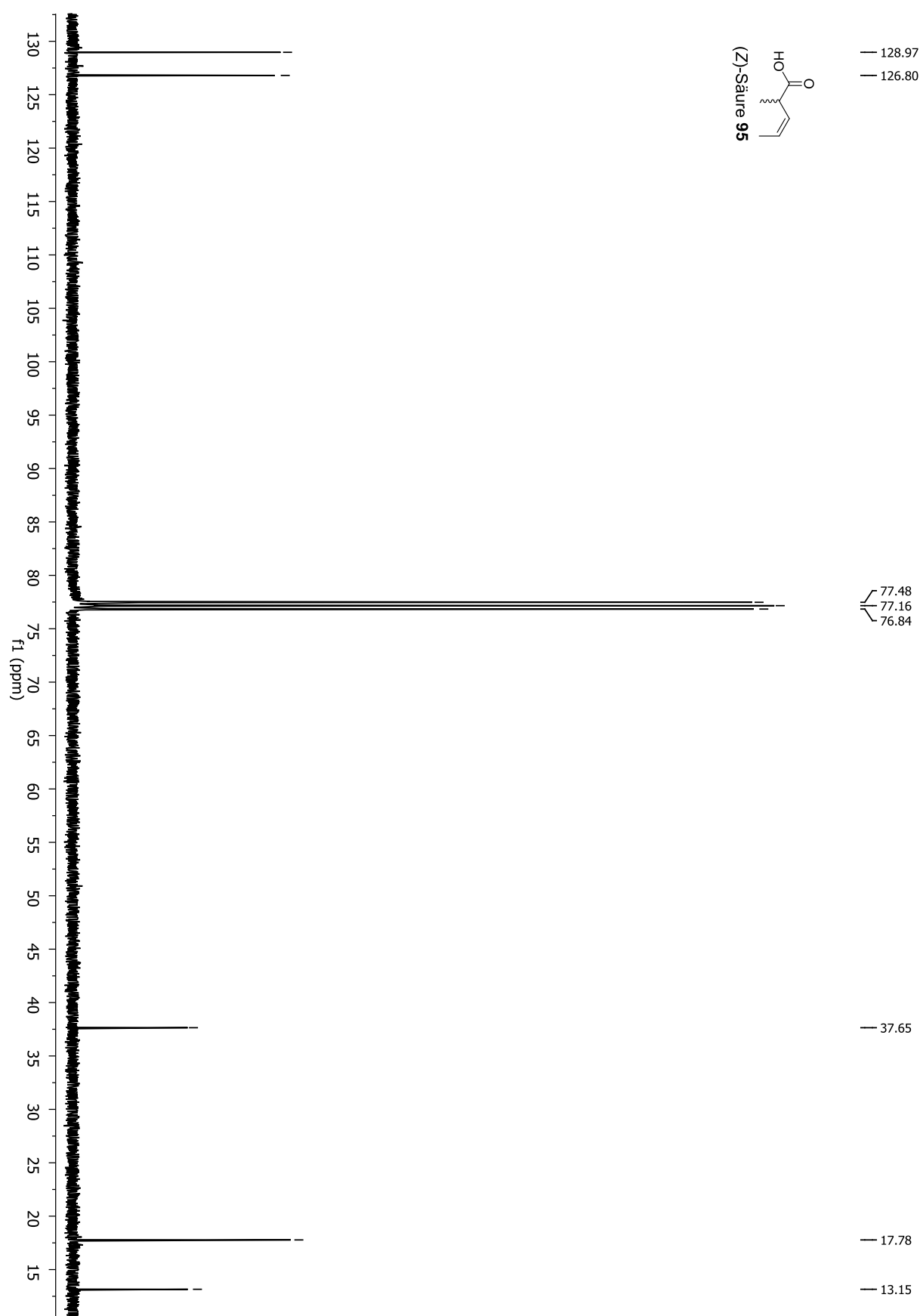
17a	1.90 m -	30.8	1.90 m -	30.7	1.96 m -	30.4
17b	1.41 m -		1.41 m -		1.46 m -	
18	2.91 dd 13.5, 6.9	44.9	2.91 dd 13.4, 7.0	44.7	2.69 m -	46.6
32	1.12 d 7.0	17.0	1.12 d 7.0	17.9	1.08 d 7.0	17.0
19	- - -	207.1	- - -	207.0	- - -	205.9
20	6.19 d 15.9	124.5	6.19 d 15.8	124.3	6.33 d 15.5	124.5
21	7.34 d 15.9	149.7	7.34 d 16.0	149.6	7.27 d 15.5	148.7
22	- - -	136.1	- - -	135.9	- - -	135.8
33	1.69 d 1.1	13.0	1.69 d 1.1	12.9	1.69 d 0.9	12.8
23	5.99 d 10.4	144.5	5.99 d 10.6	144.4	5.89 m -	144.6
24	3.08 m -	37.4	3.08 m -	37.2	3.09 m -	37.1
34	1.08 d 6.9	16.6	1.08 d 7.0	16.5	1.07 d 5.4	16.6
25	5.05 ddd 11.1, 4.0, 2.4	77.3	5.05 ddd 6.6, 3.4, 2.8	77.1	5.02 dd 11.3, 3.5	77.4
26a	1.41 m -	38.1	1.41 m -	37.9	1.46 m -	37.9
26b	1.41 m -		1.41 m -		1.46 m -	
27	1.41 m -	26.1	1.41 m -	26.0	1.46 m -	26.0
28	0.96 d 6.6	24.1	0.96 d 6.5	24.0	0.96 d 6.5	24.0
29	0.92 d 6.5	22.0	0.92 d 6.5	21.8	0.91 d 6.5	21.8

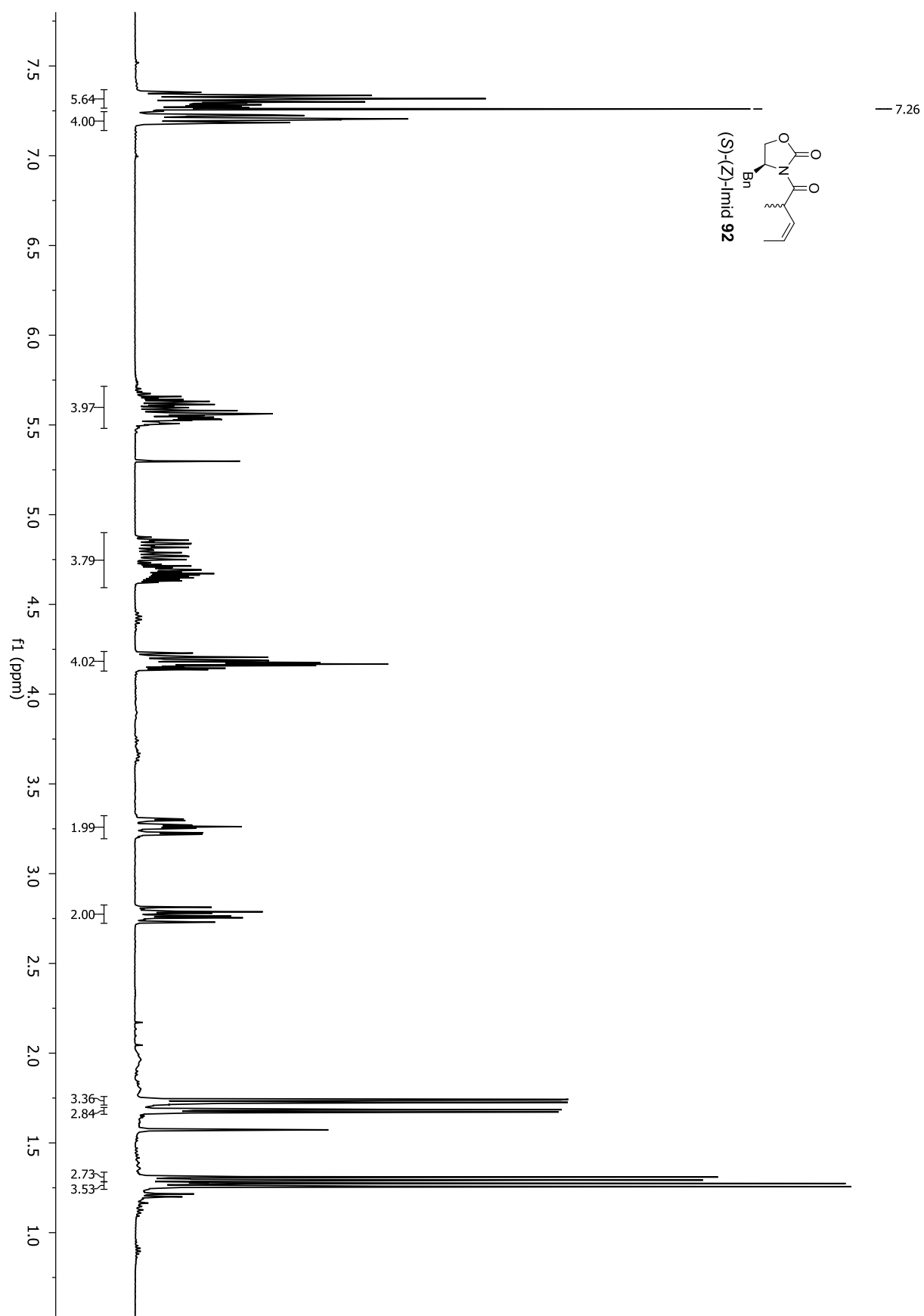


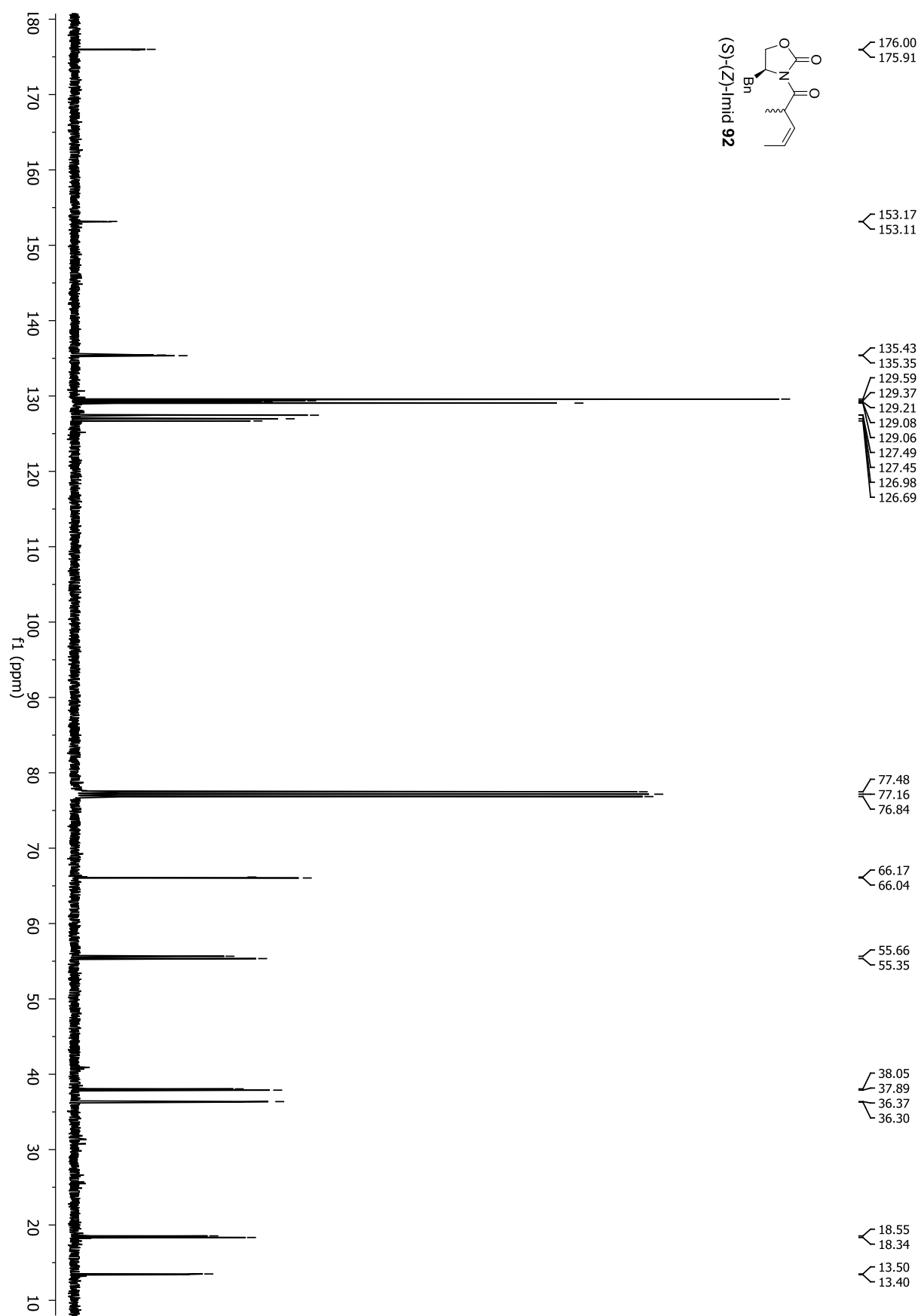
9.2 Studien zur *syn*-selektive vinylogen KOBAYASHI-Aldolreaktion

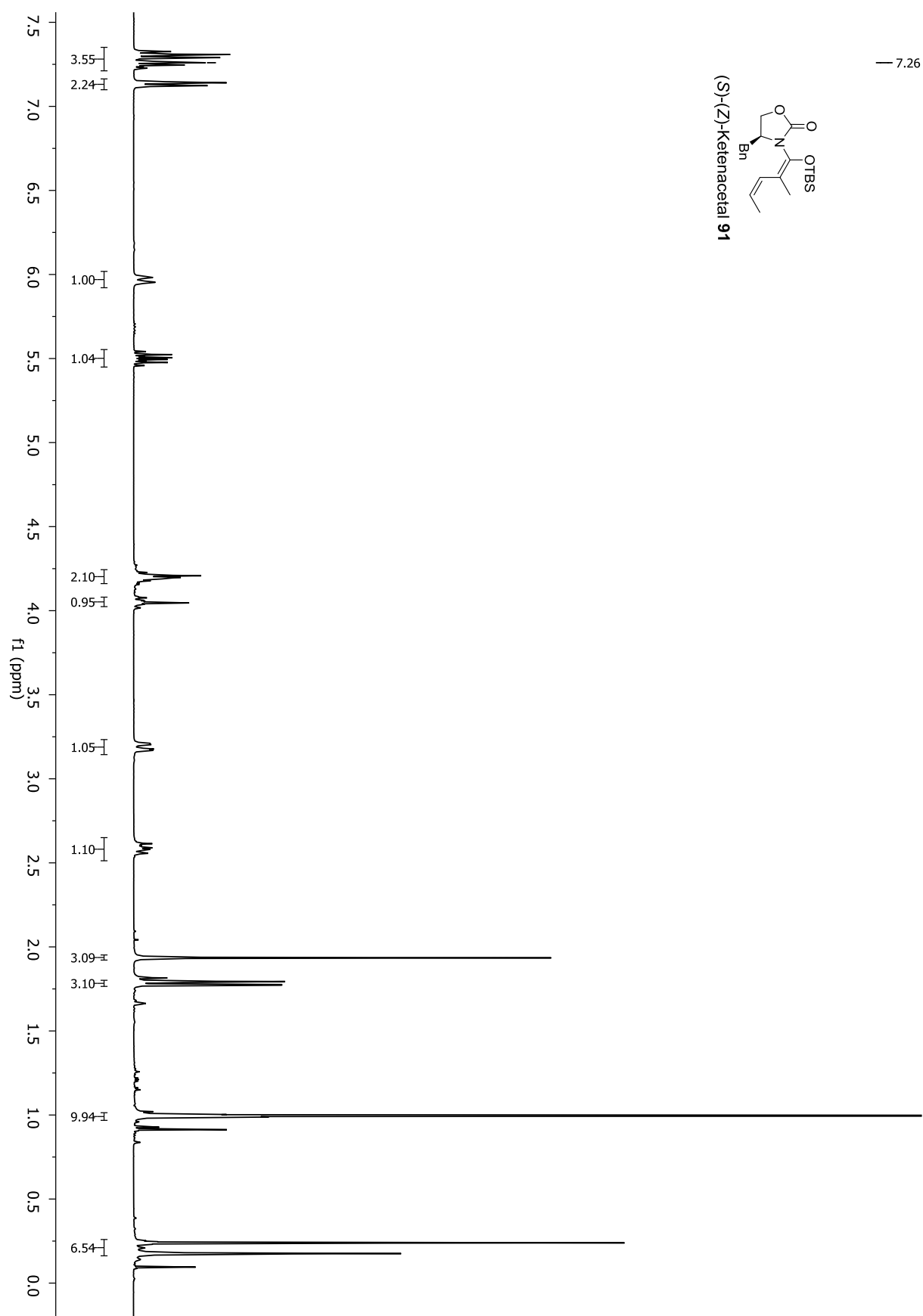




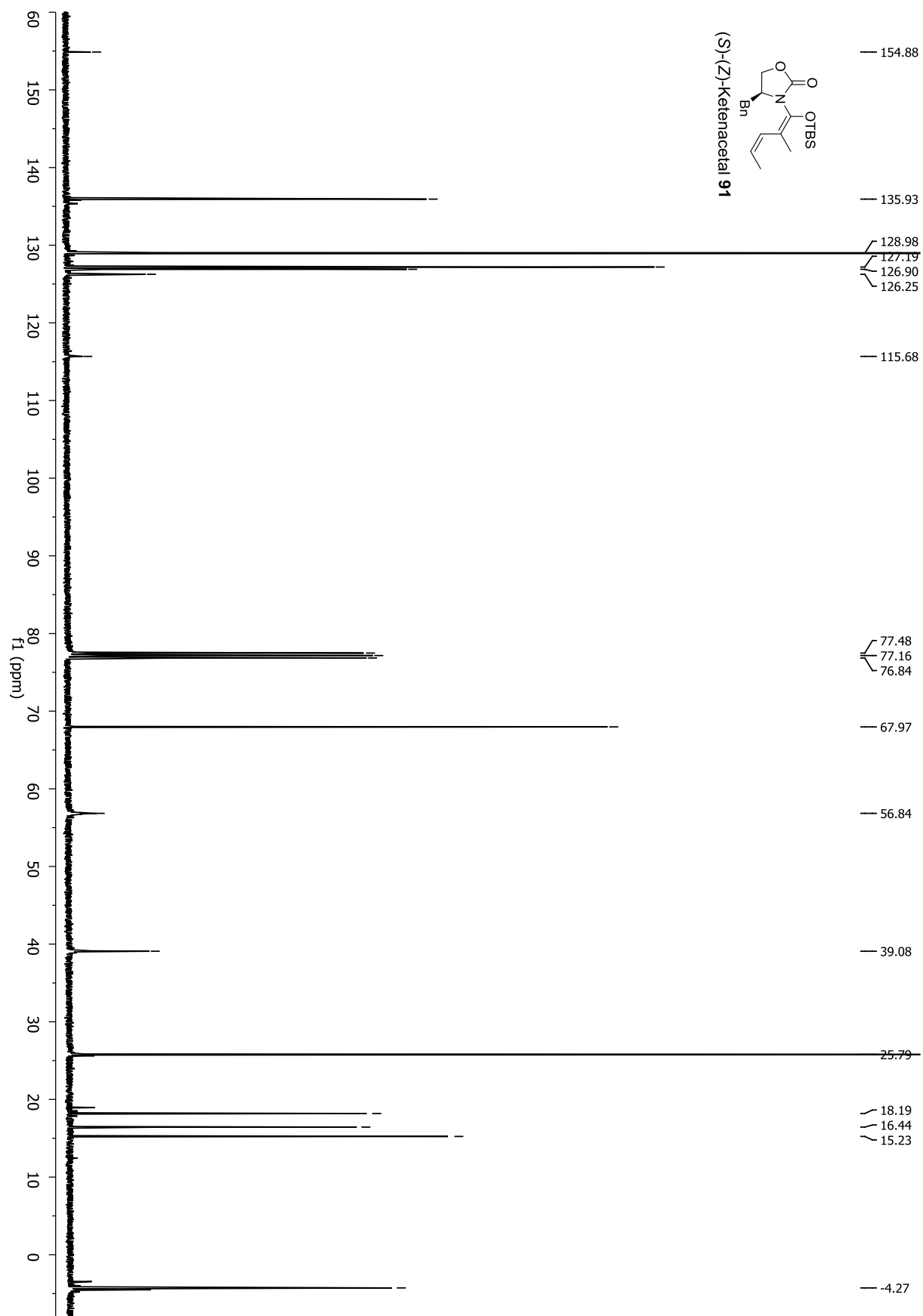


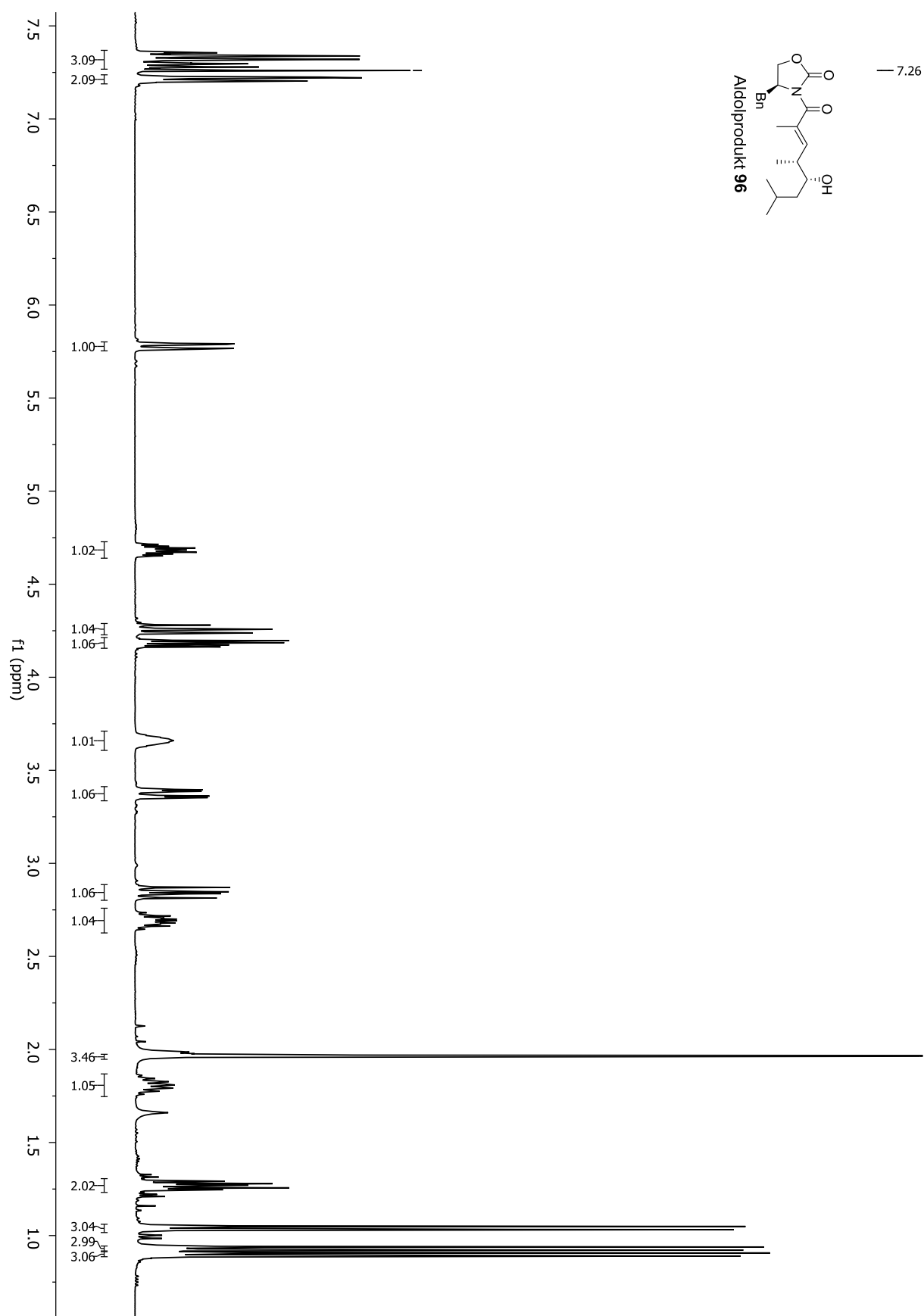


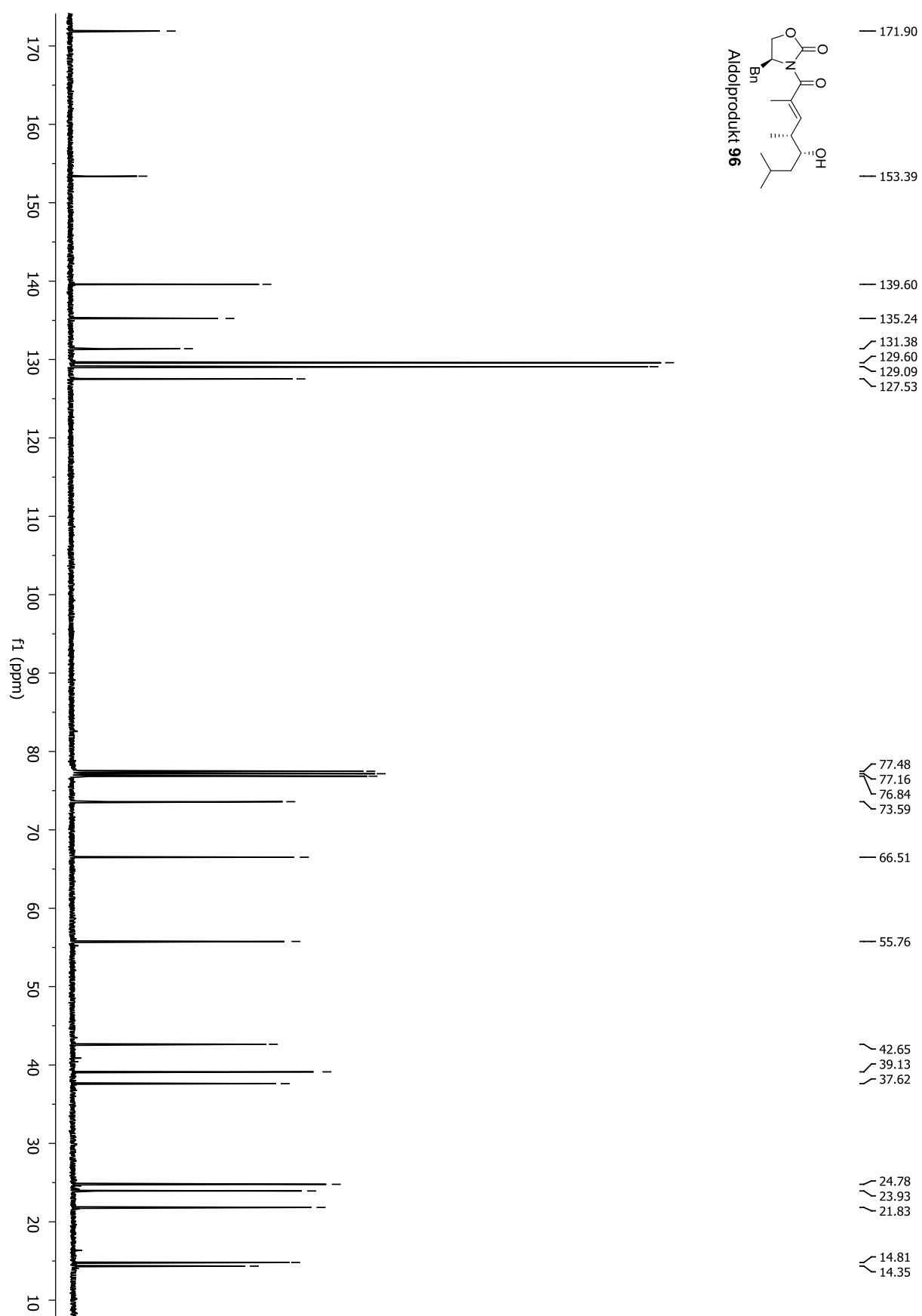


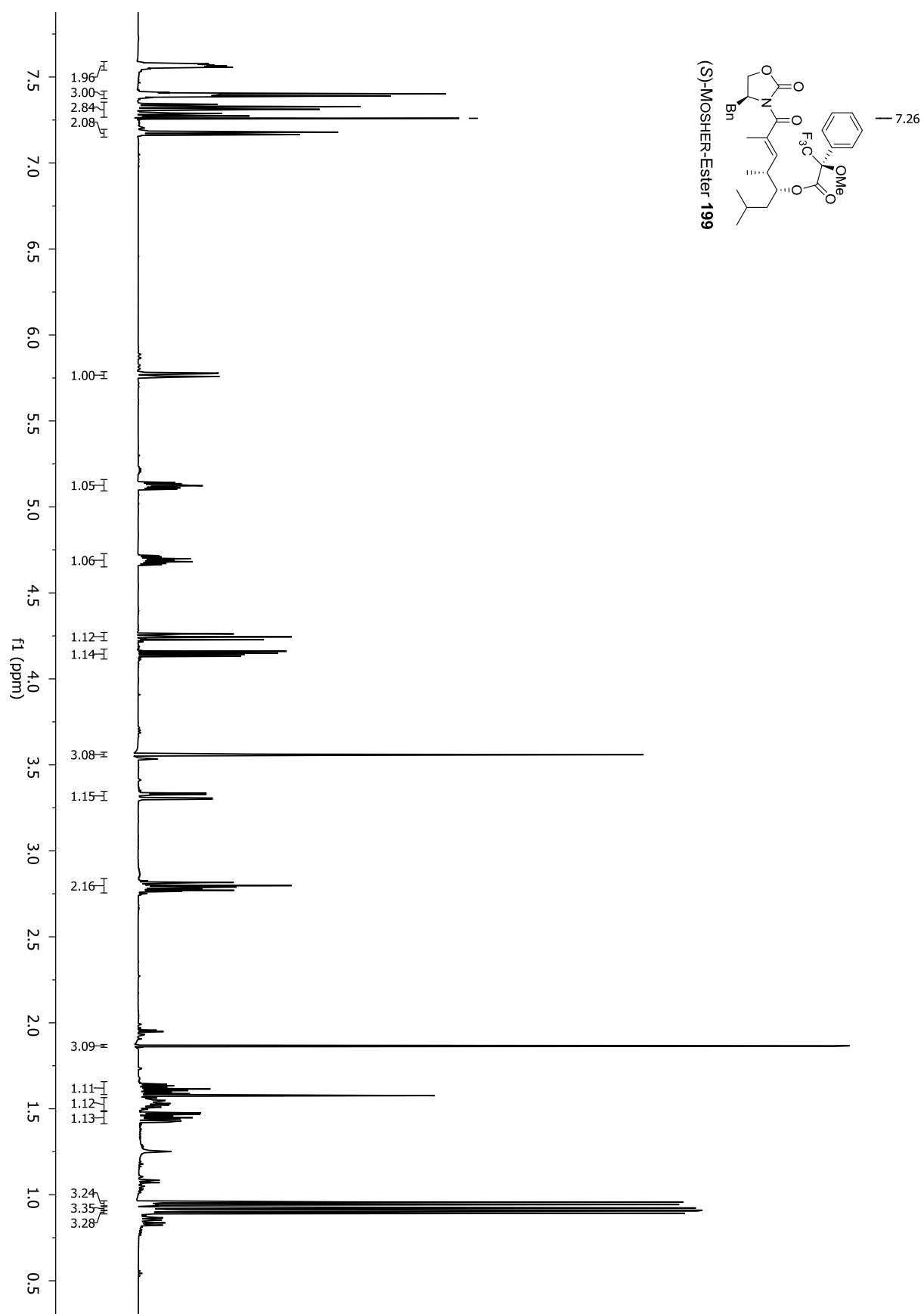


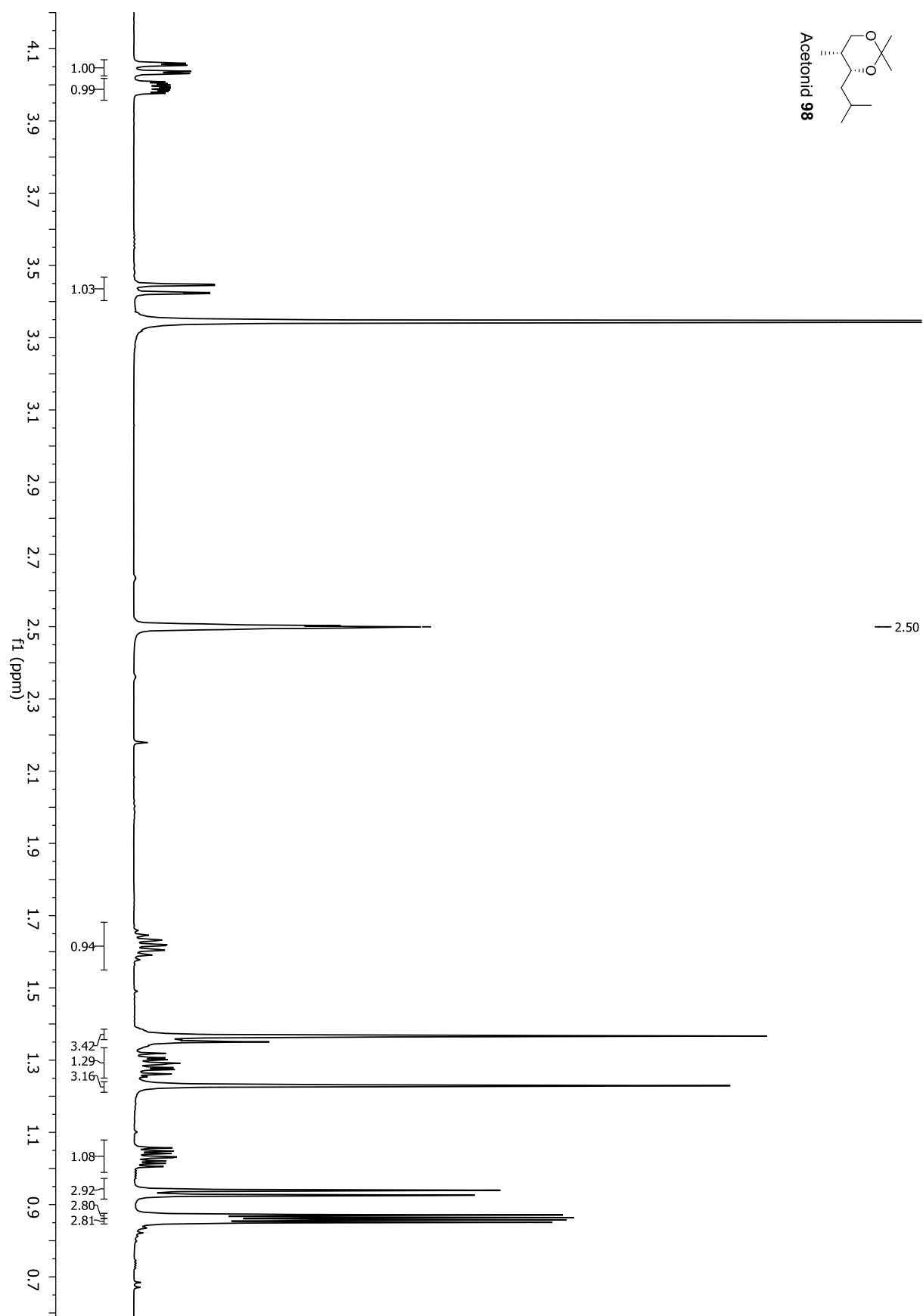
9. Anhang

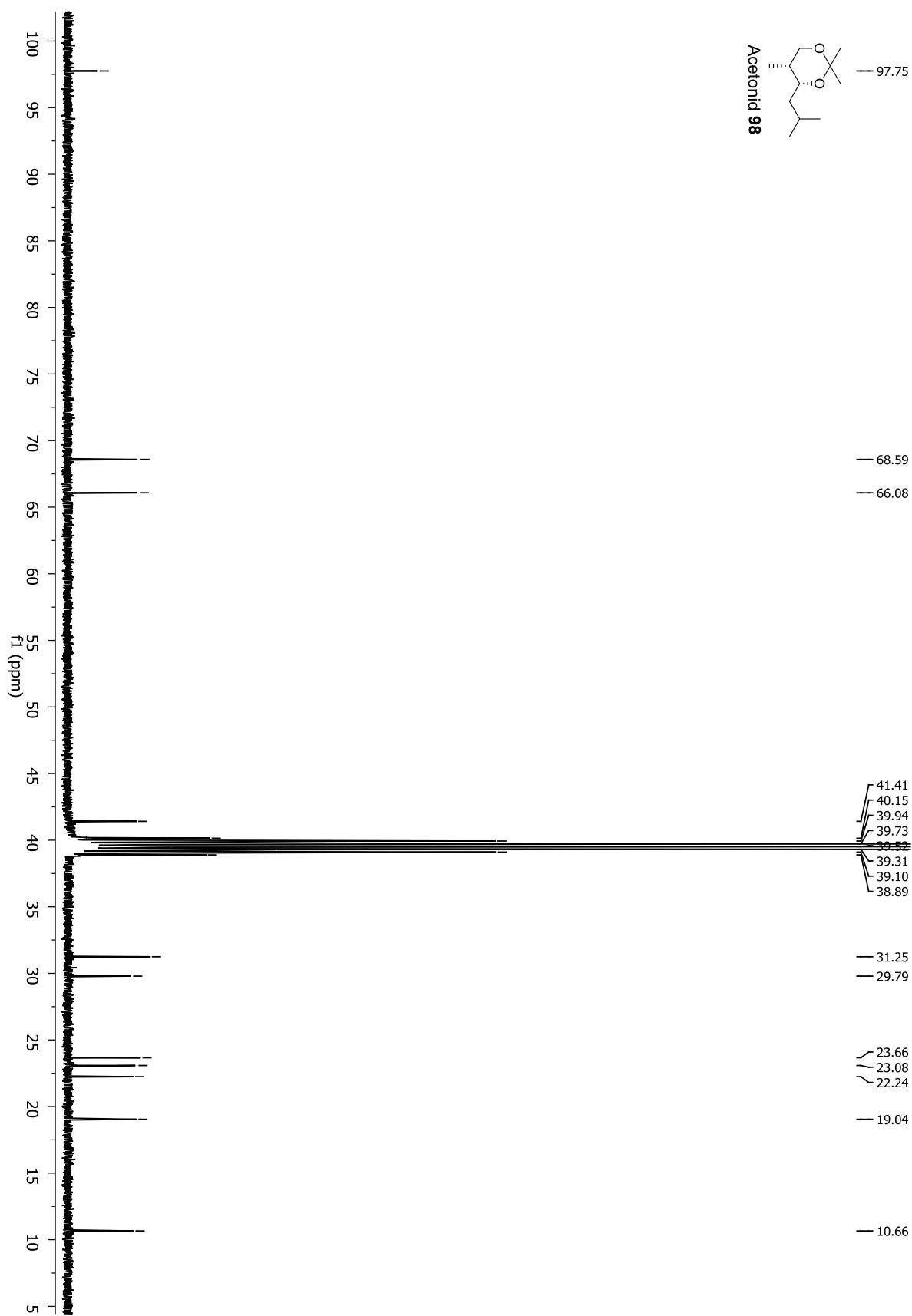


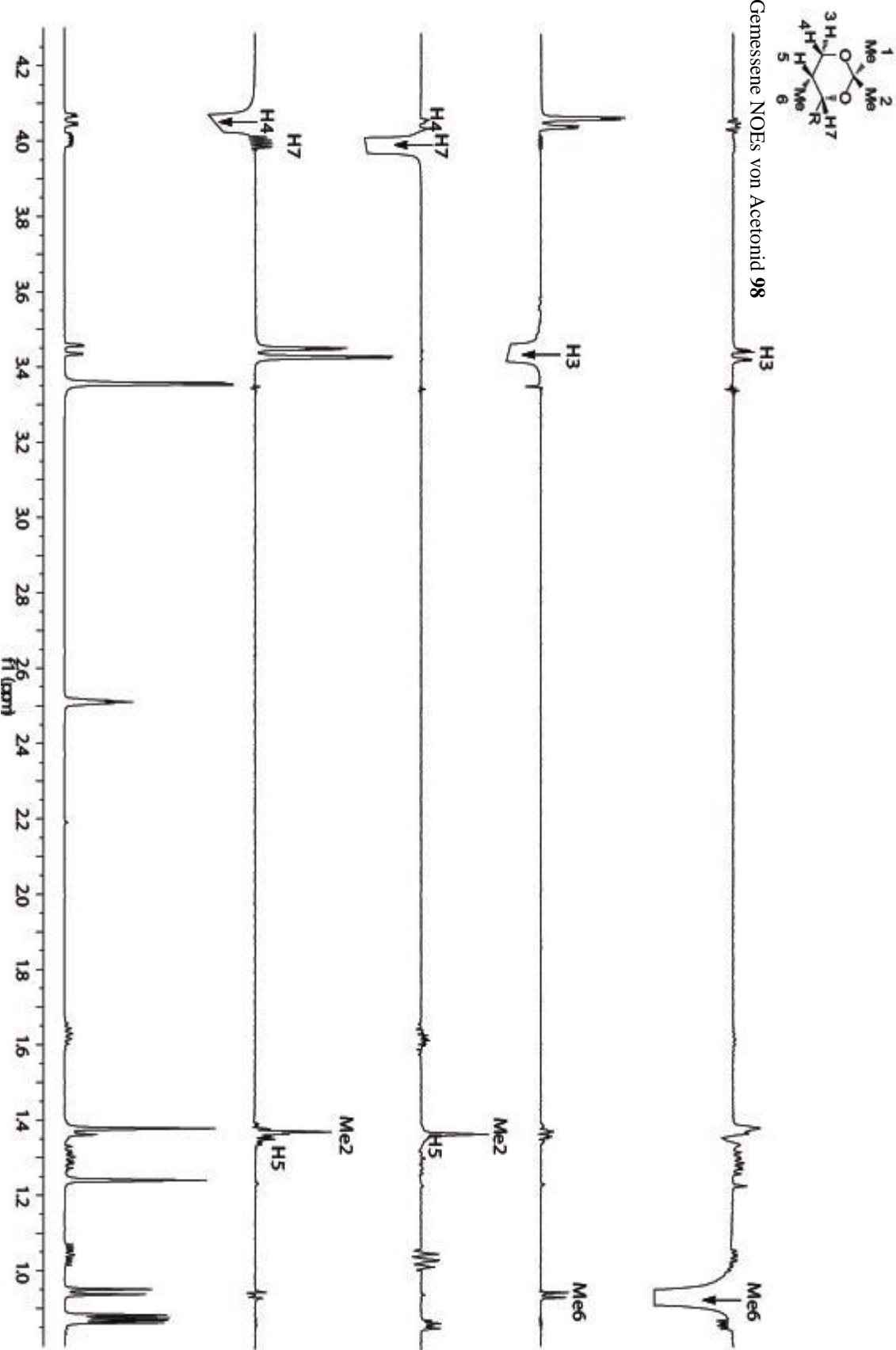


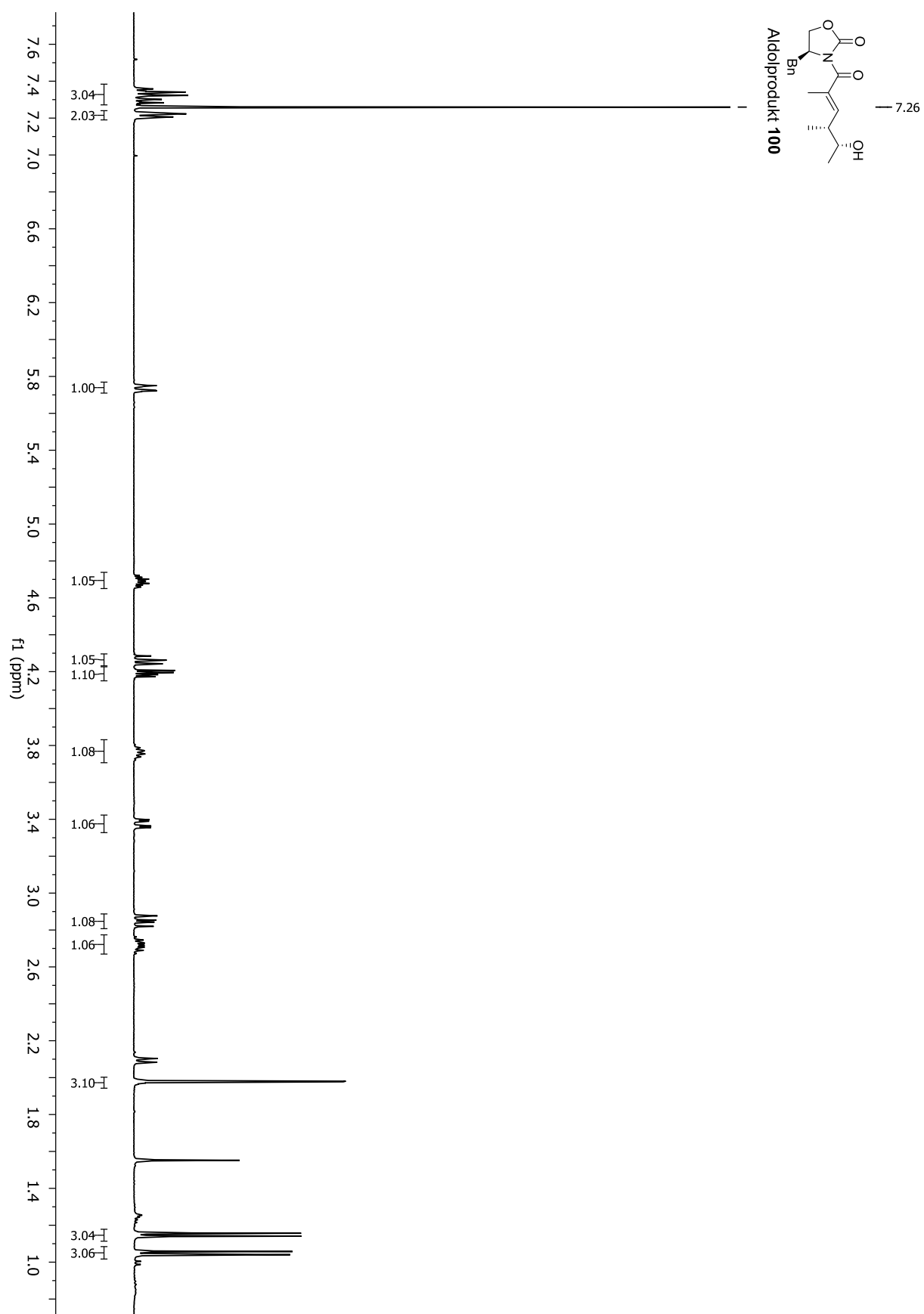


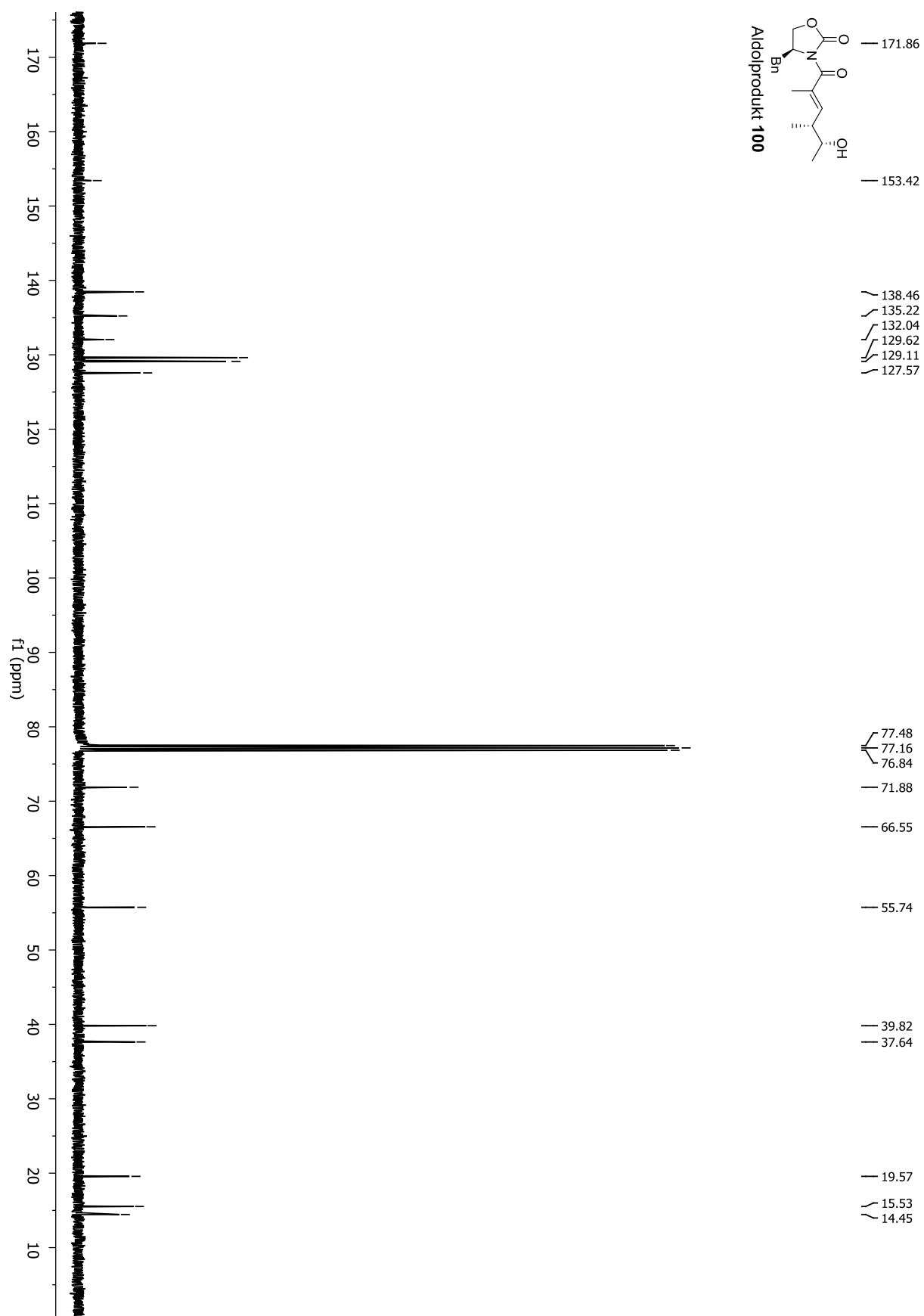


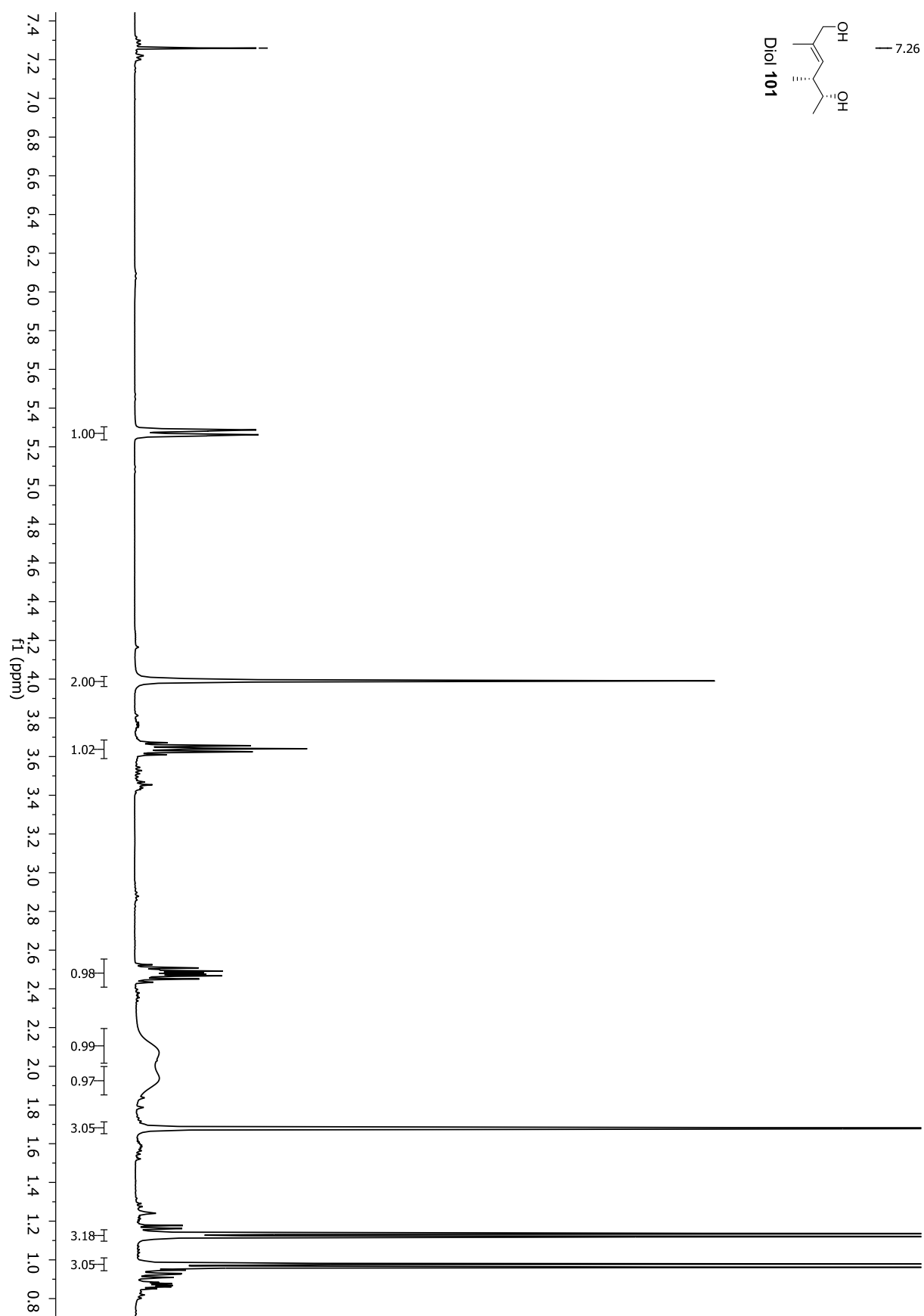


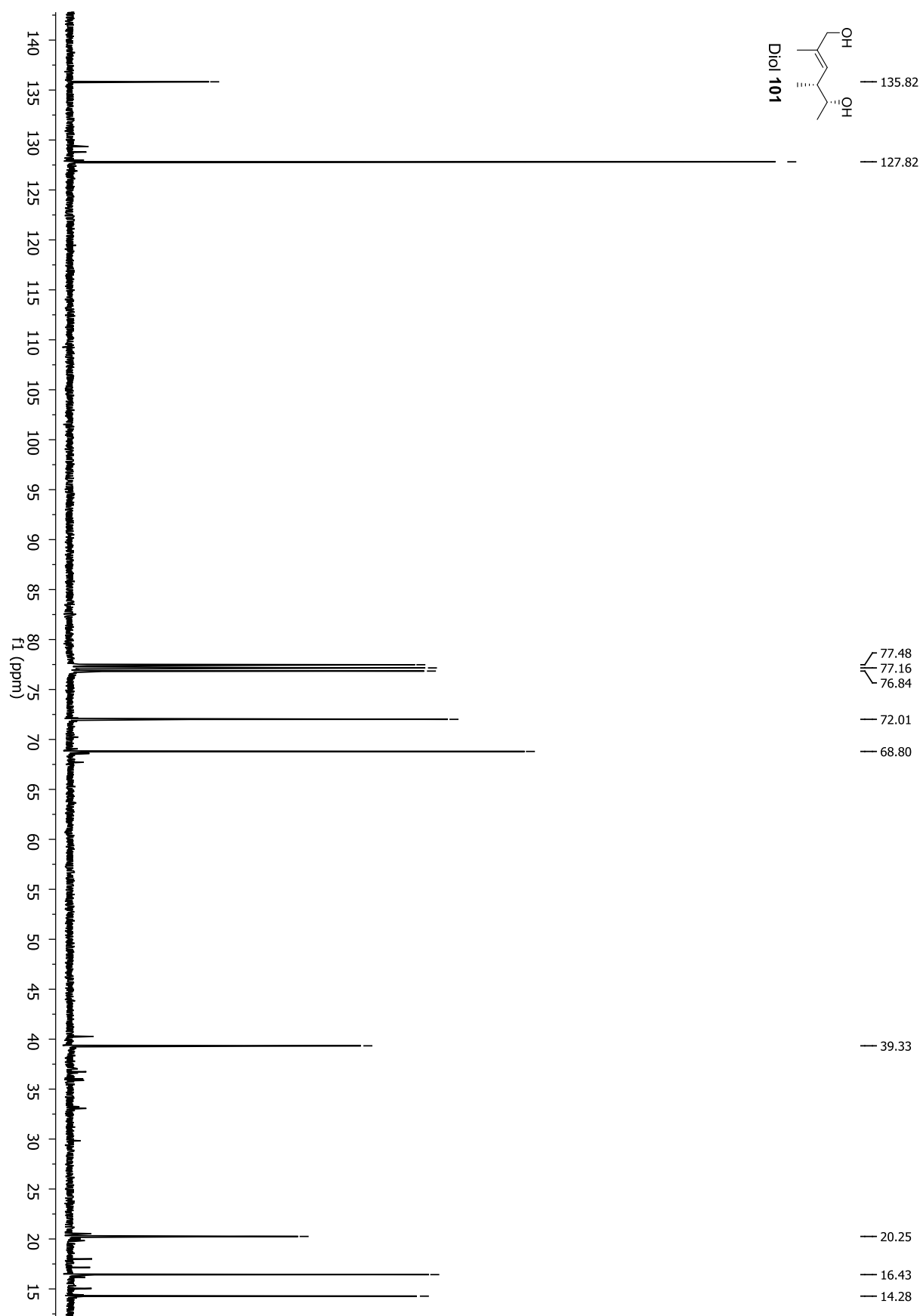


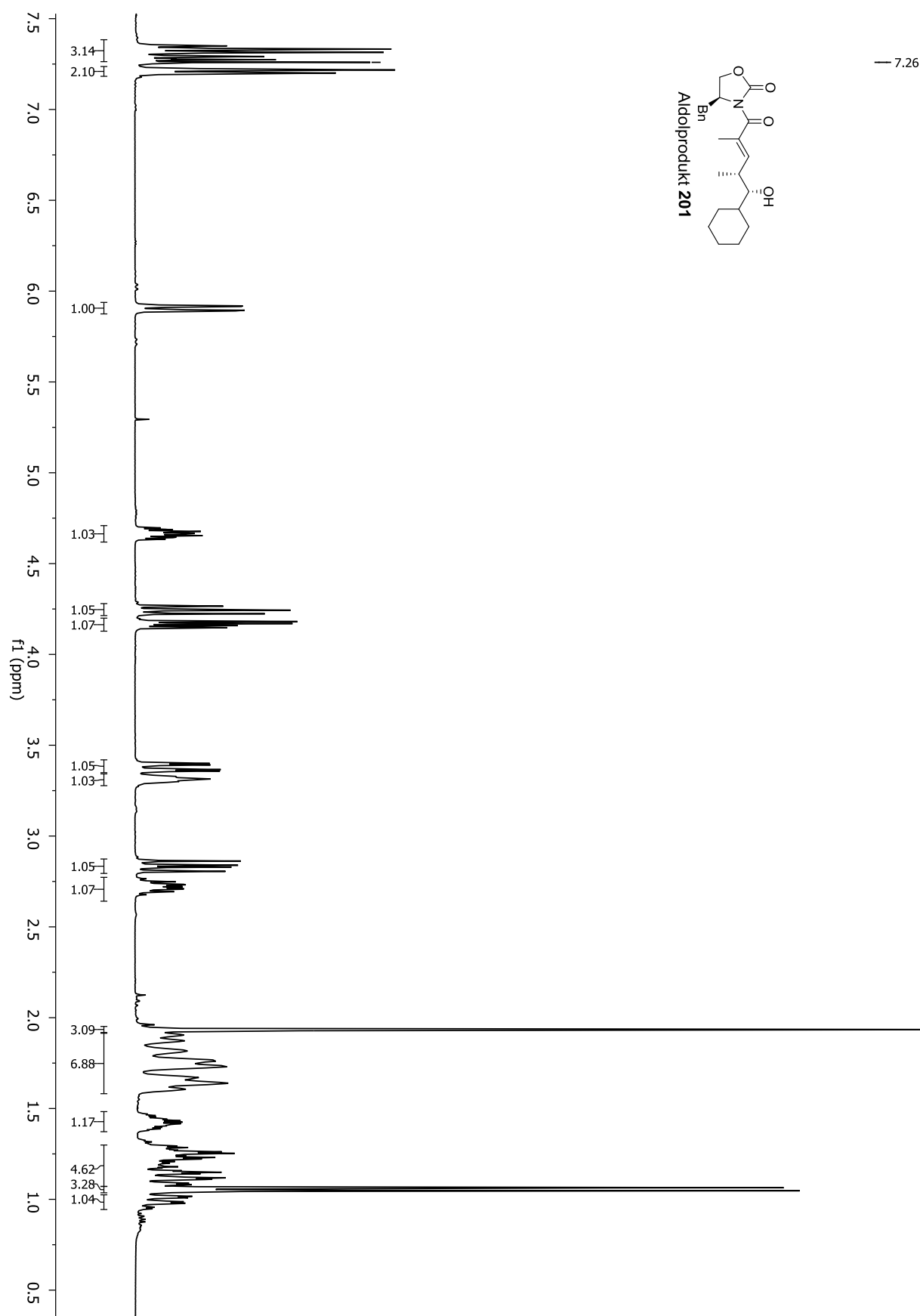


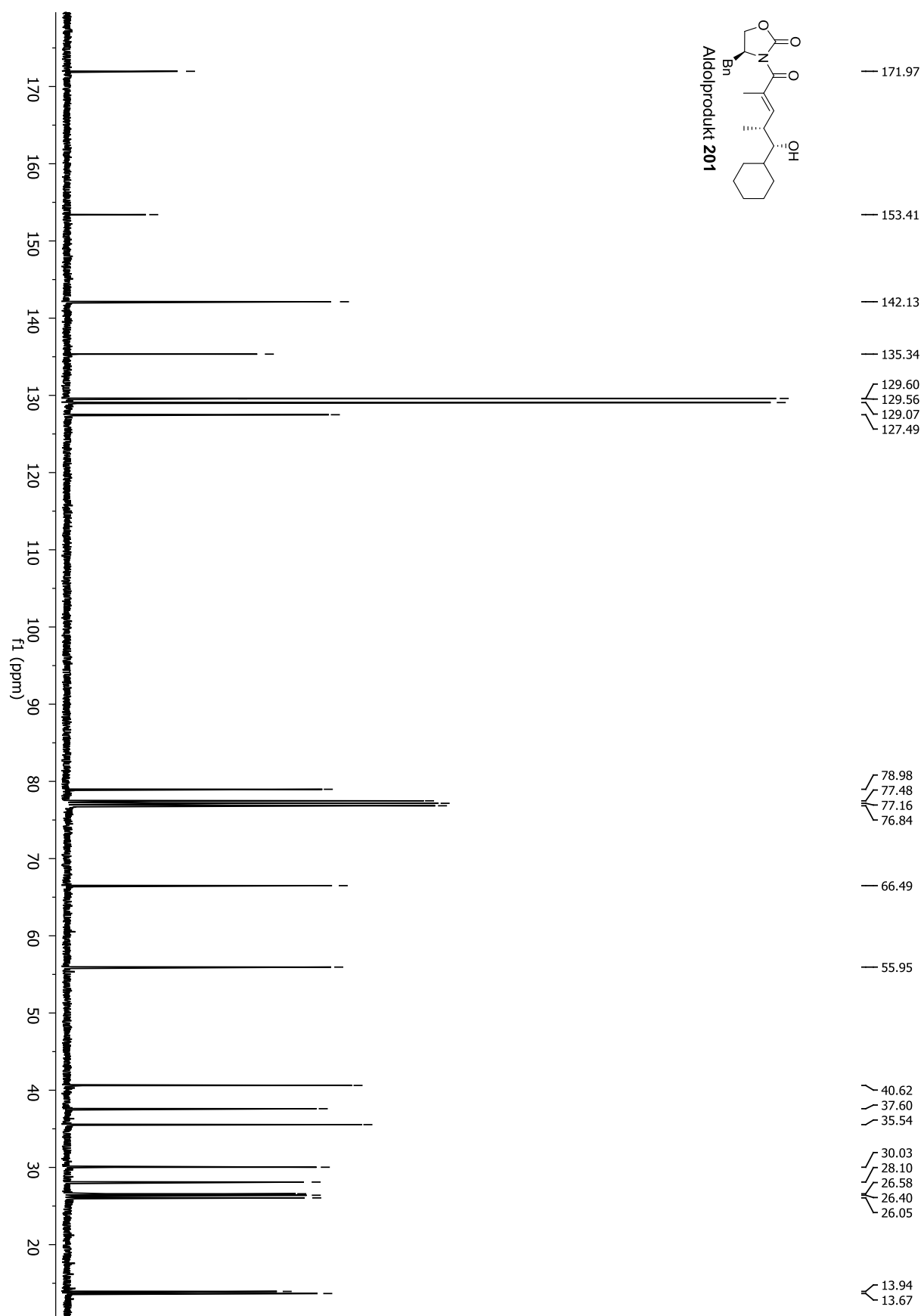


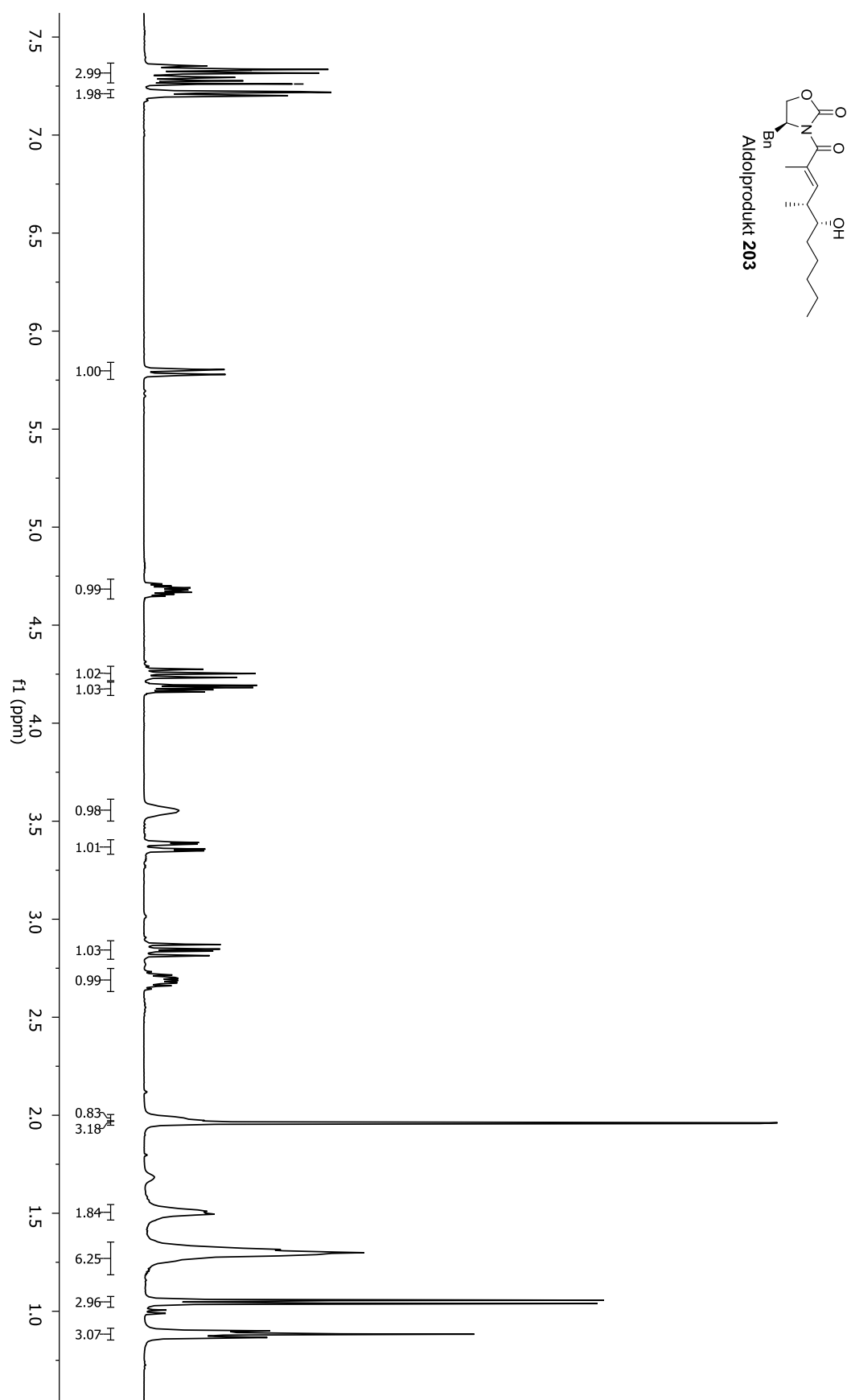




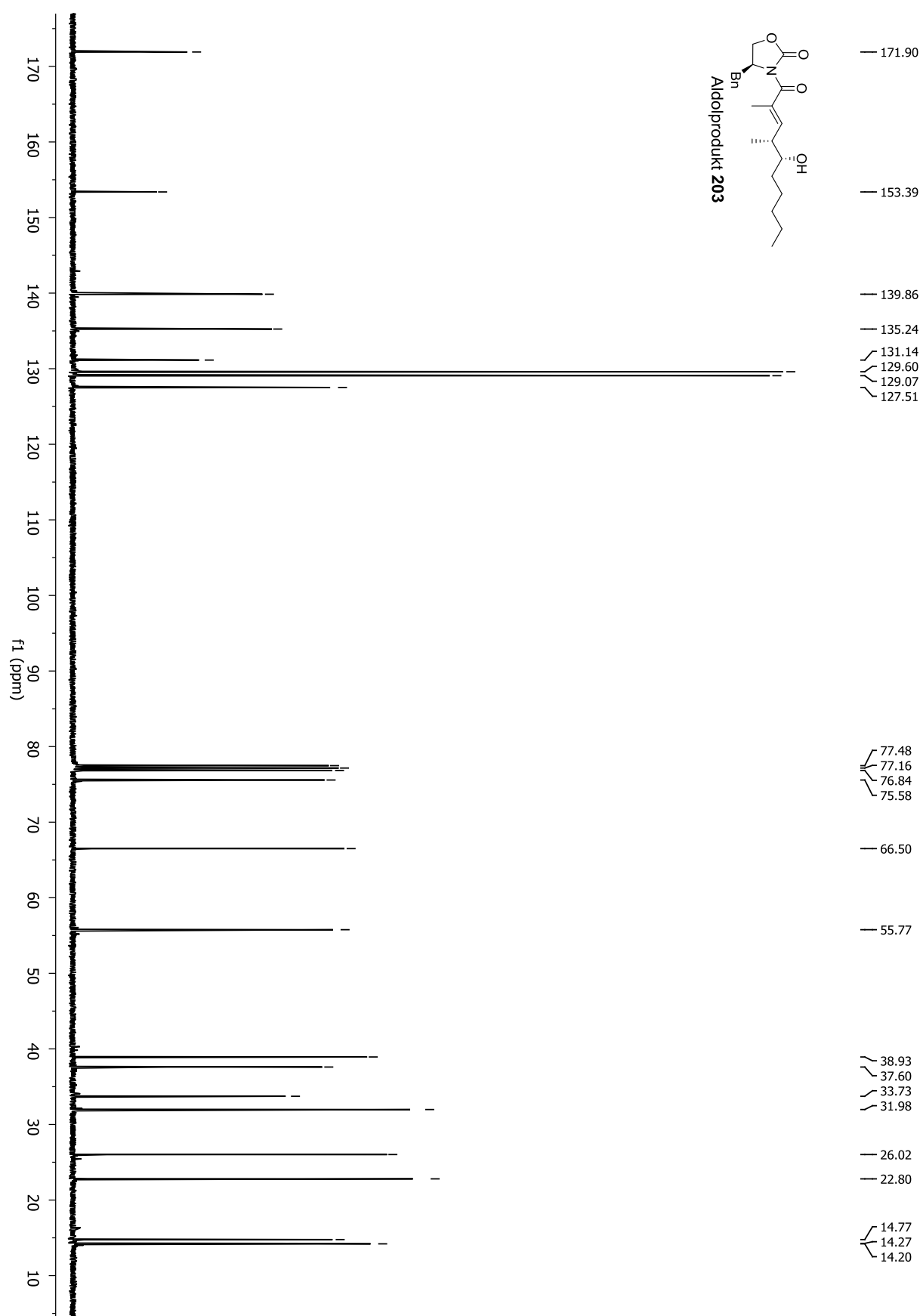


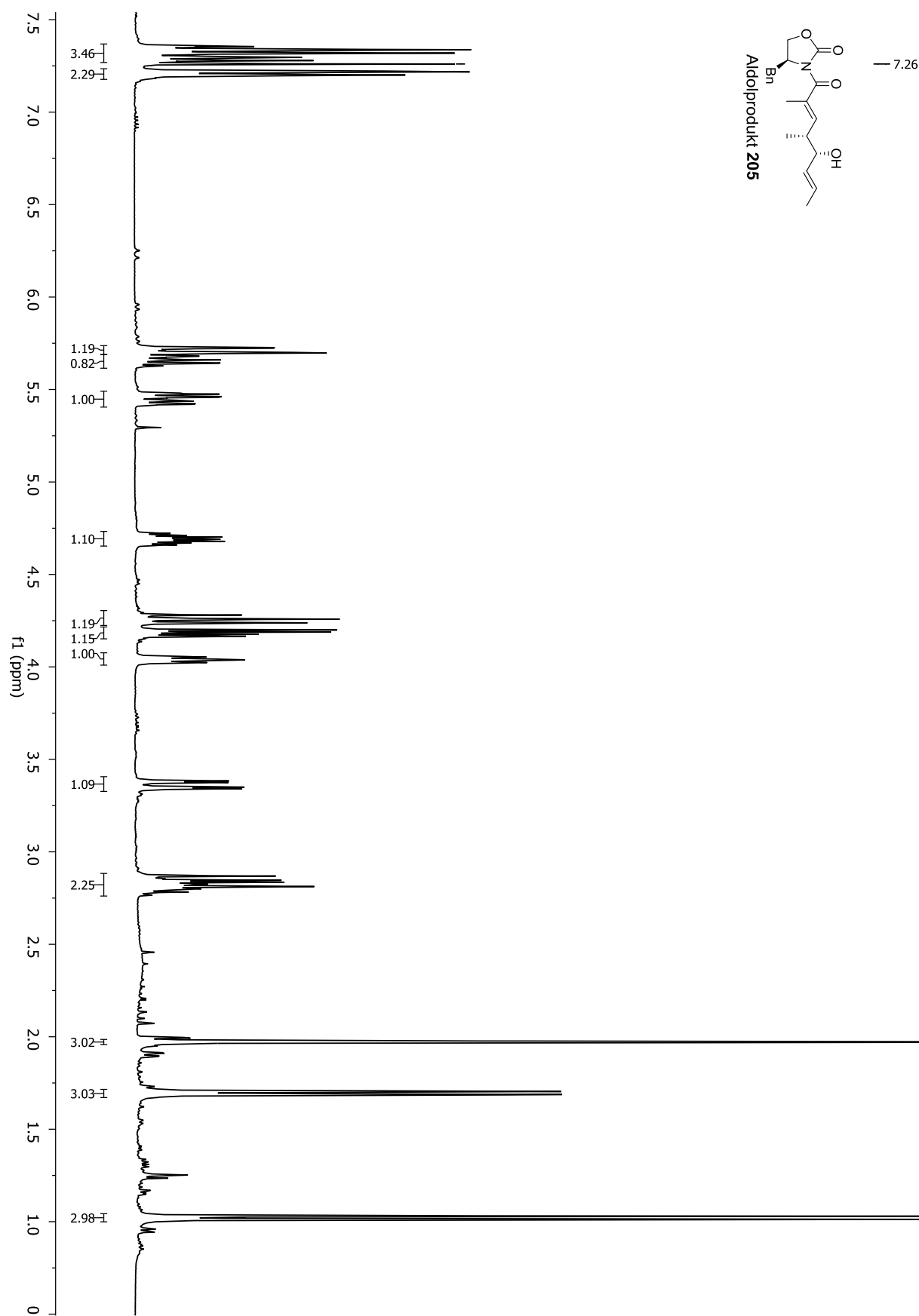


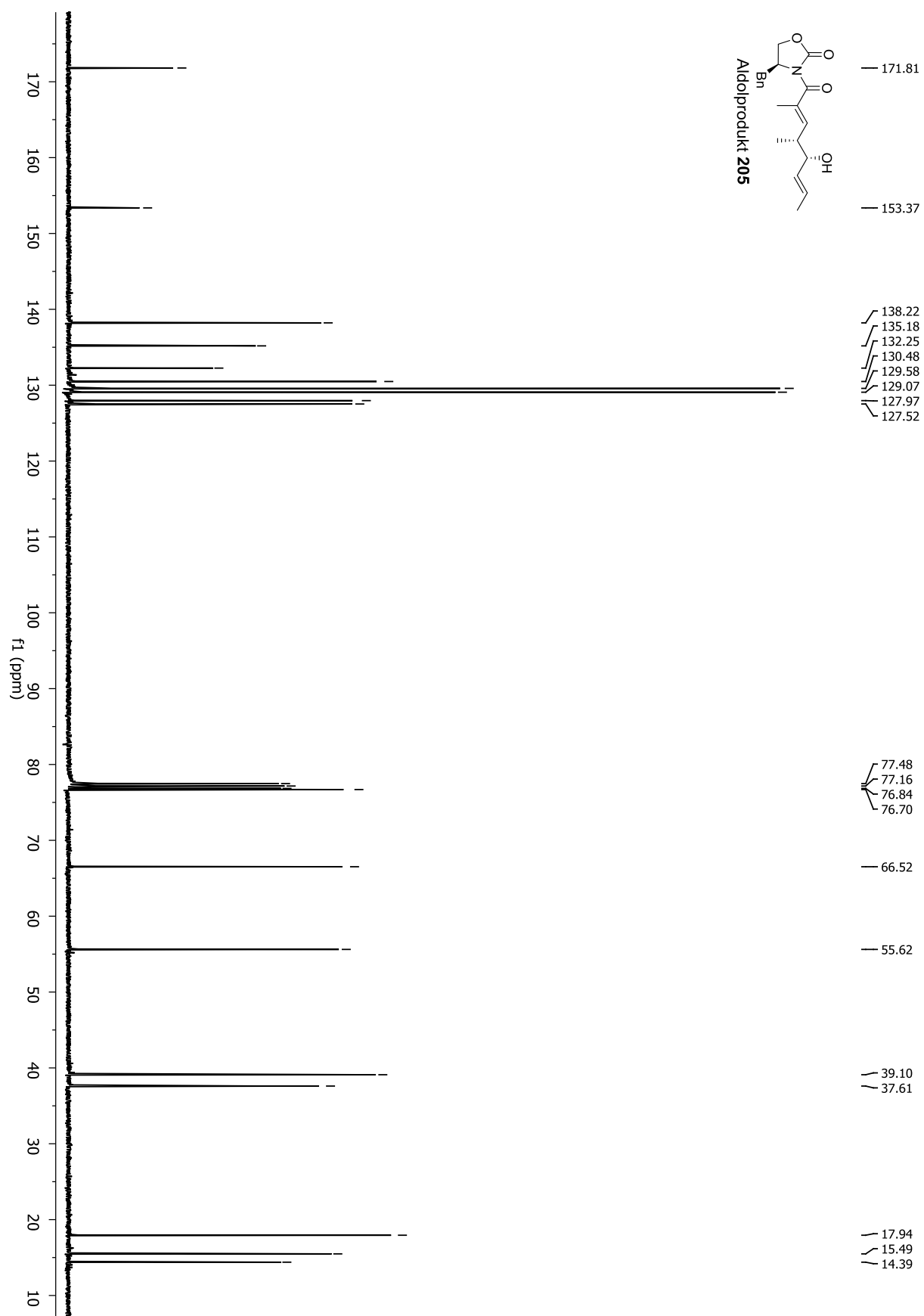


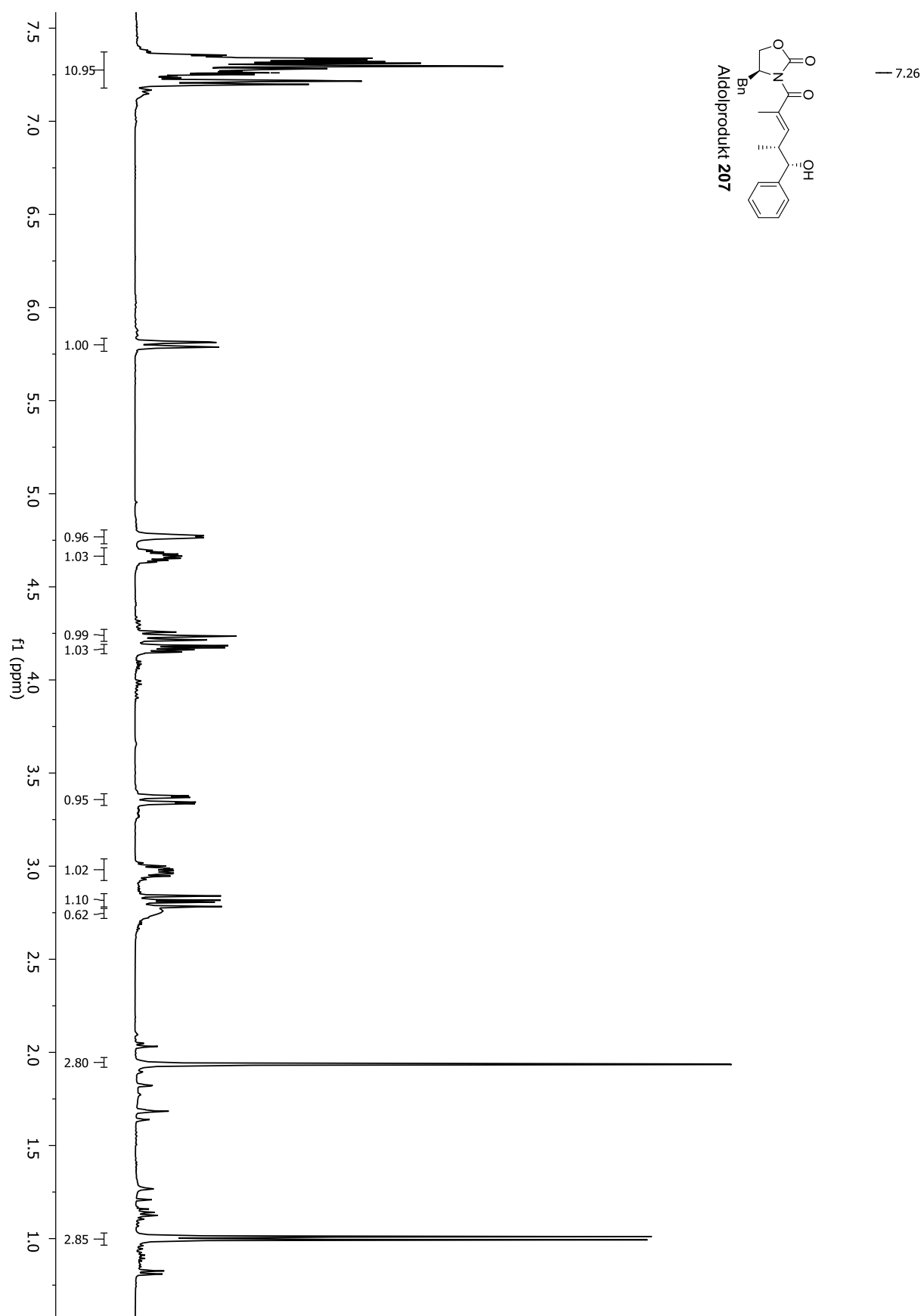


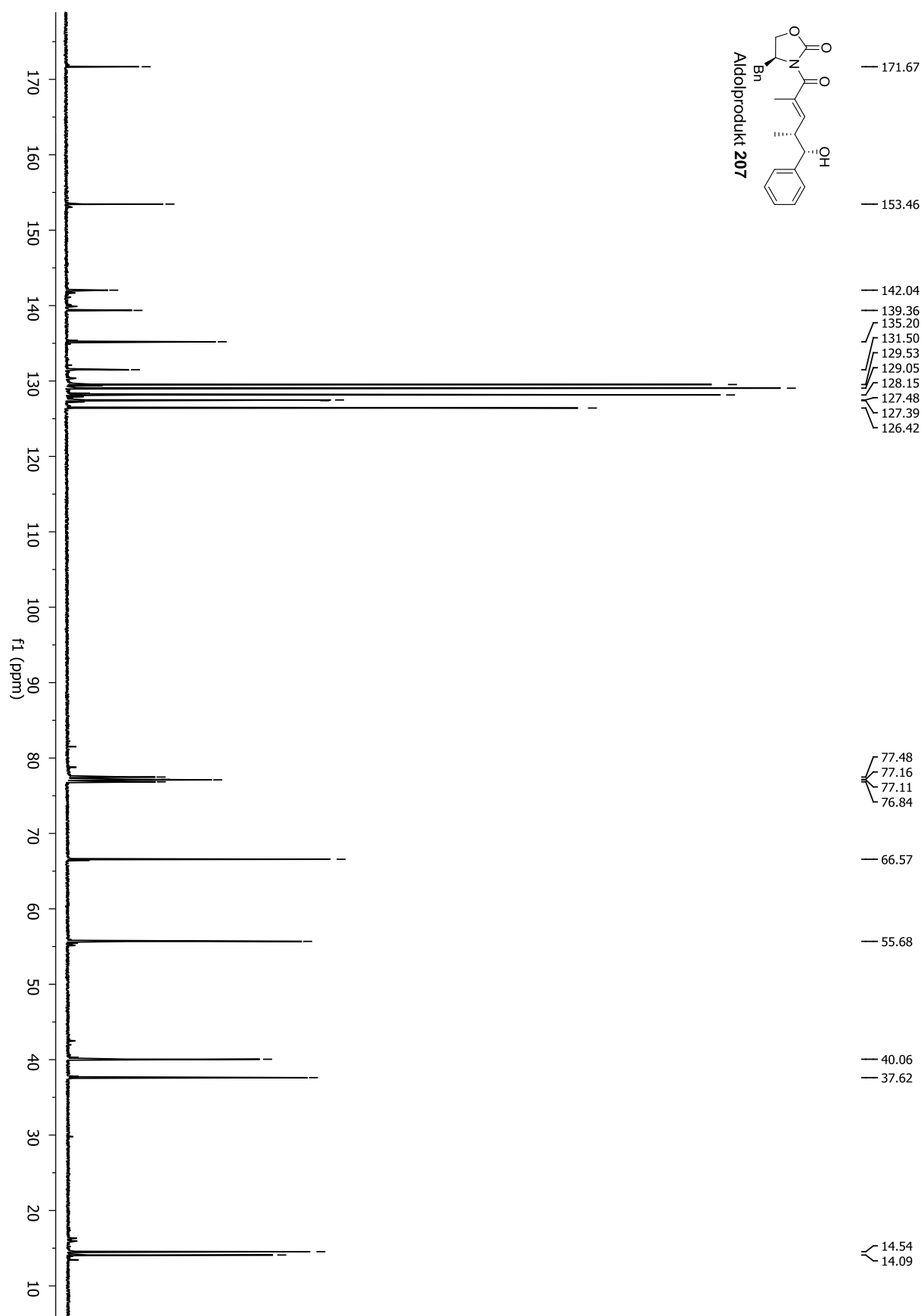
— 7.26

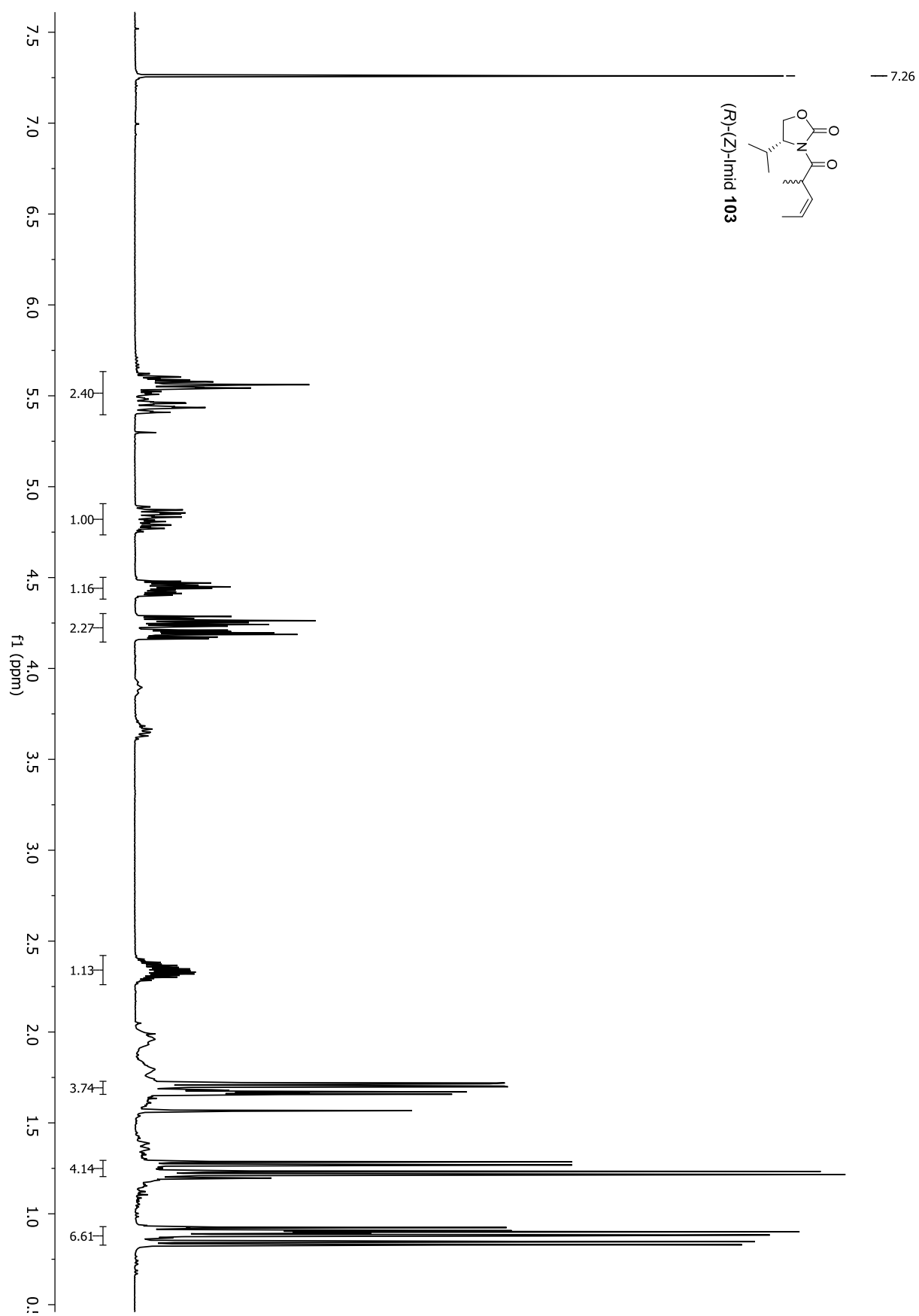


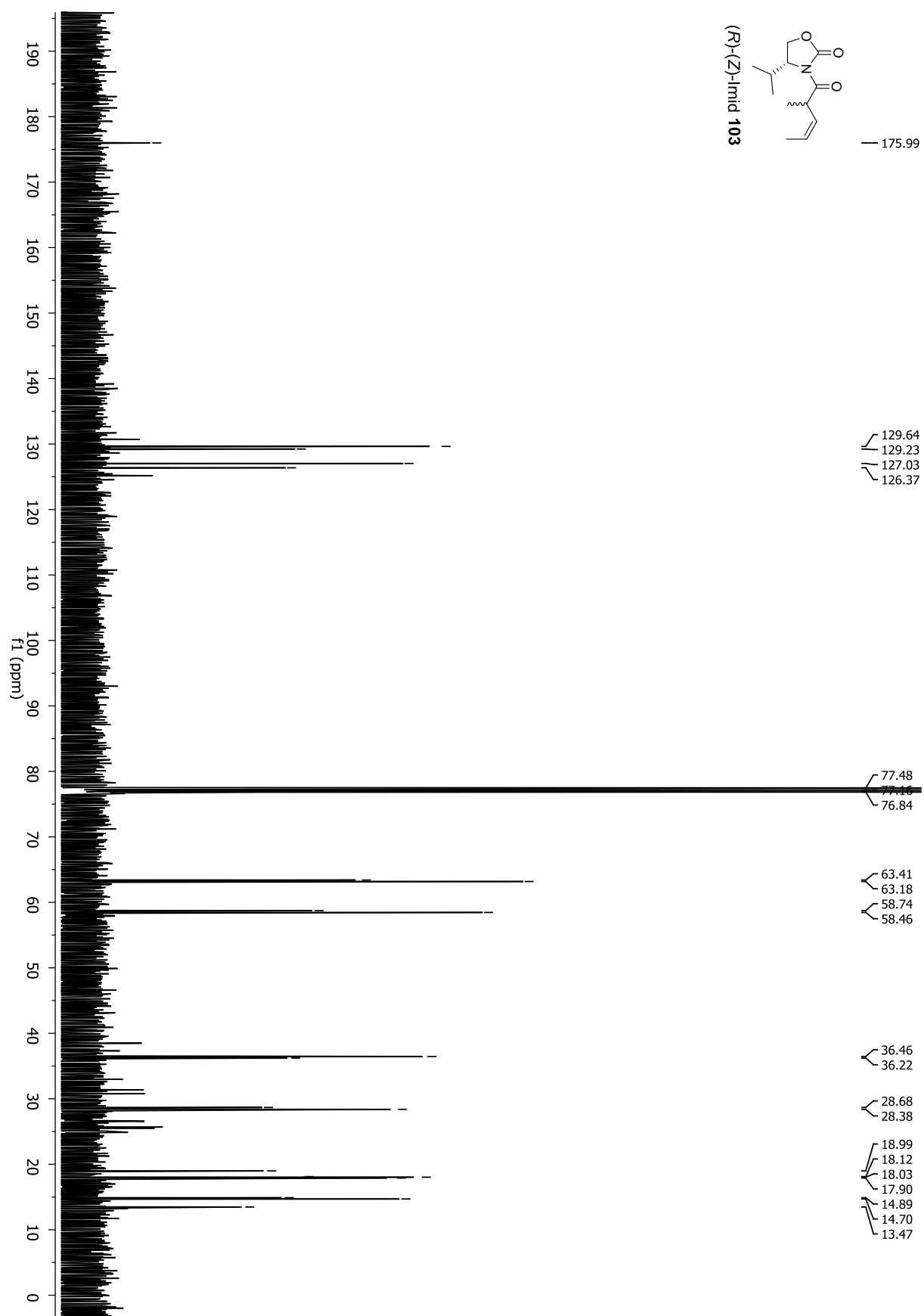


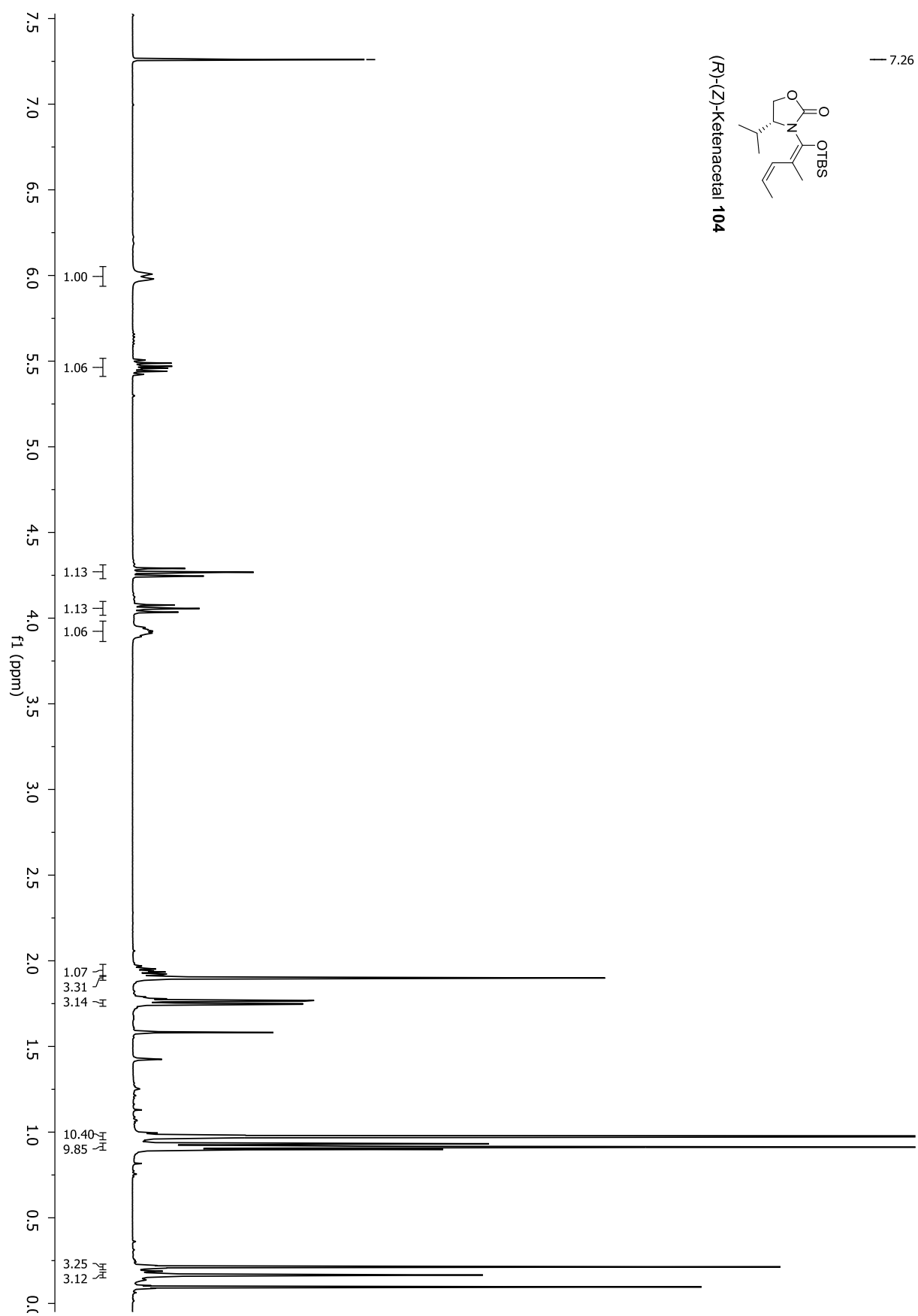


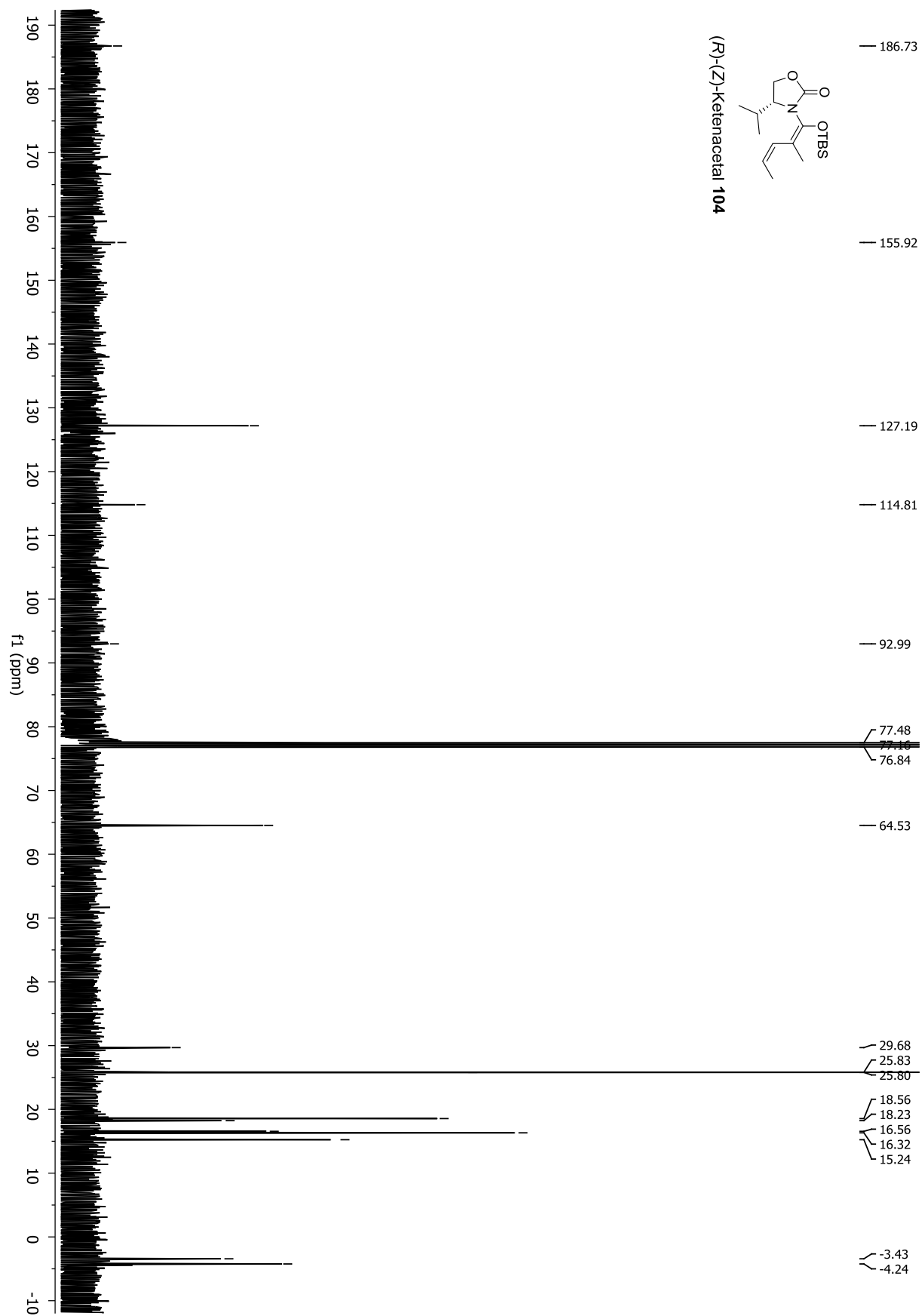


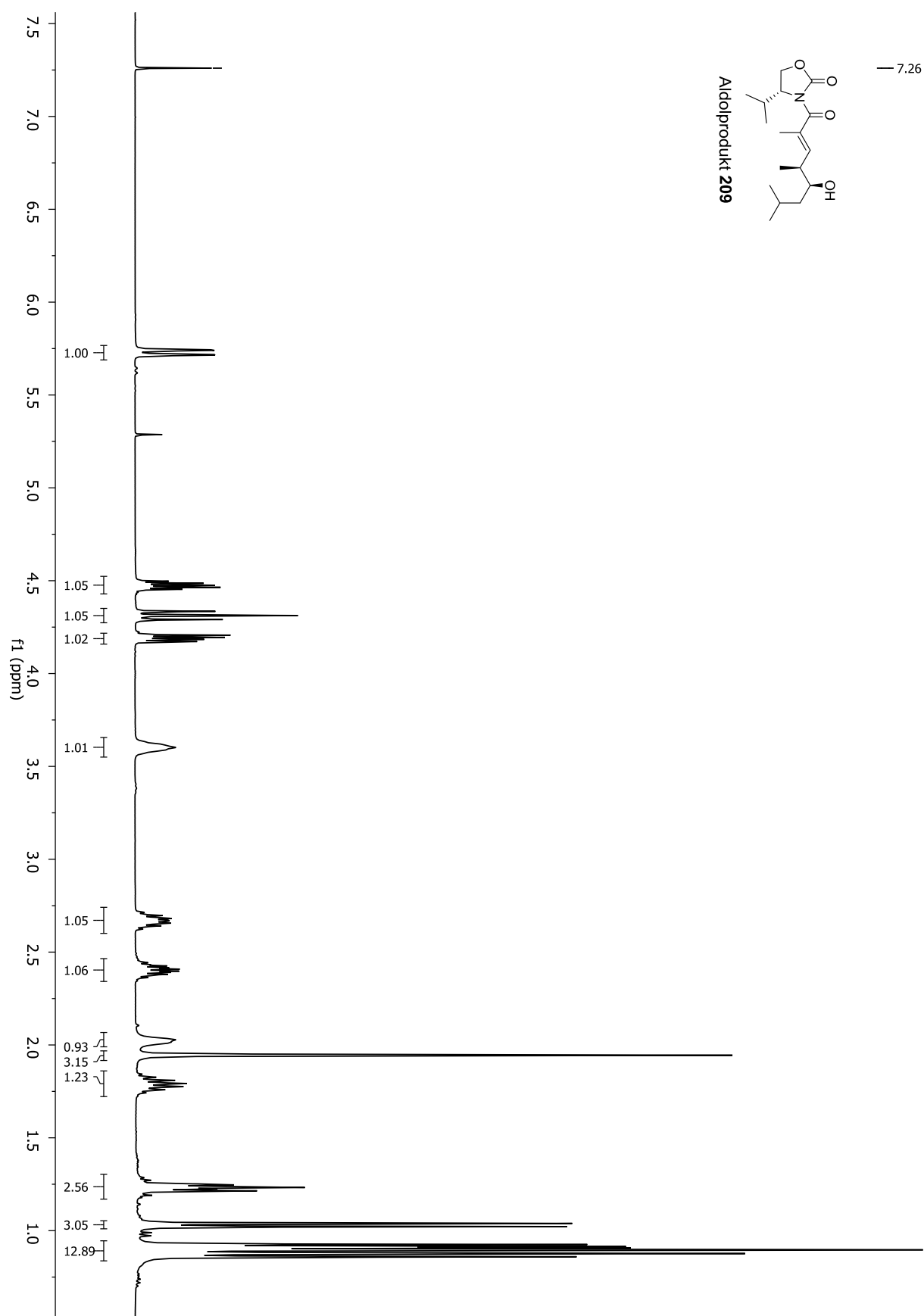


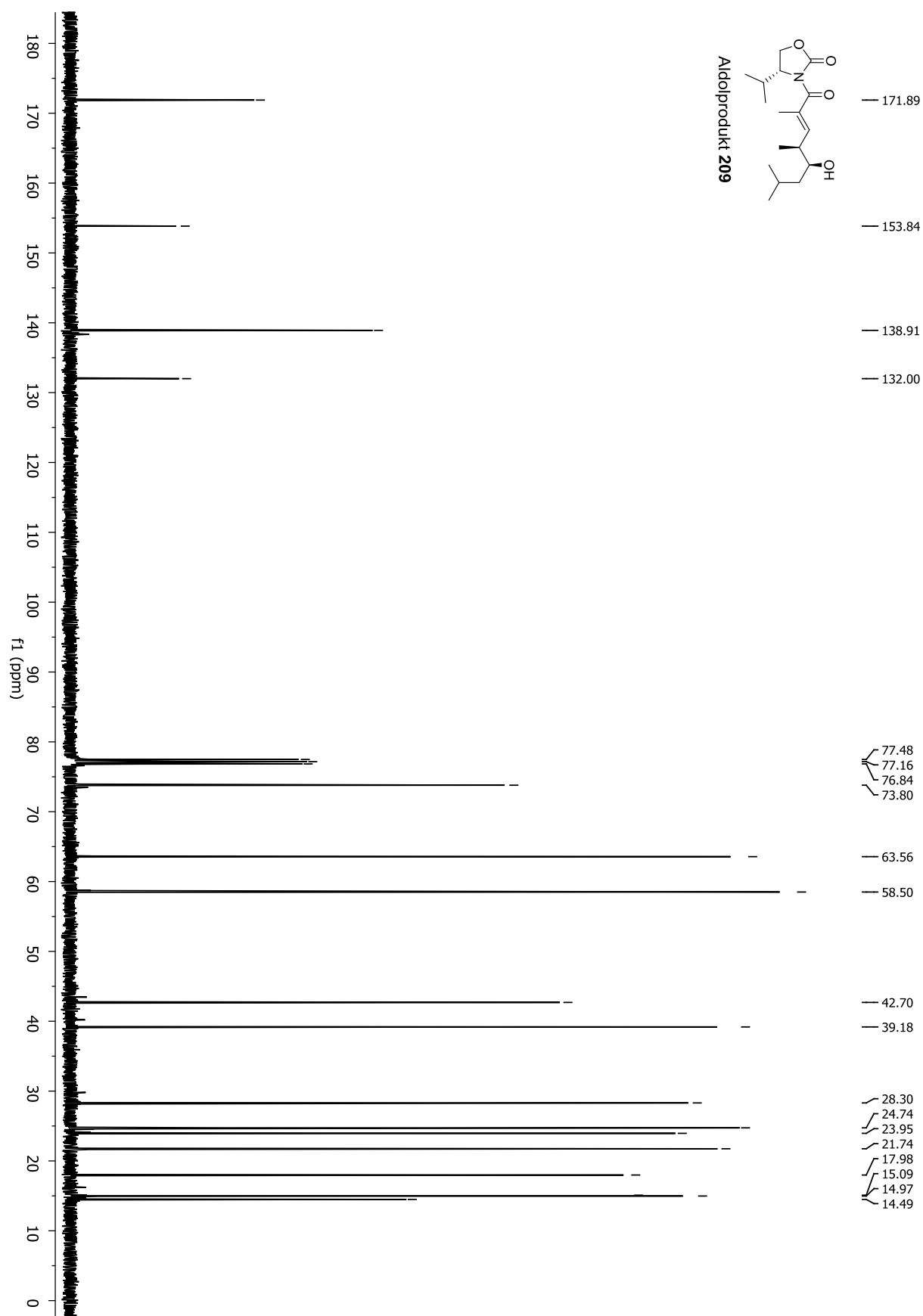


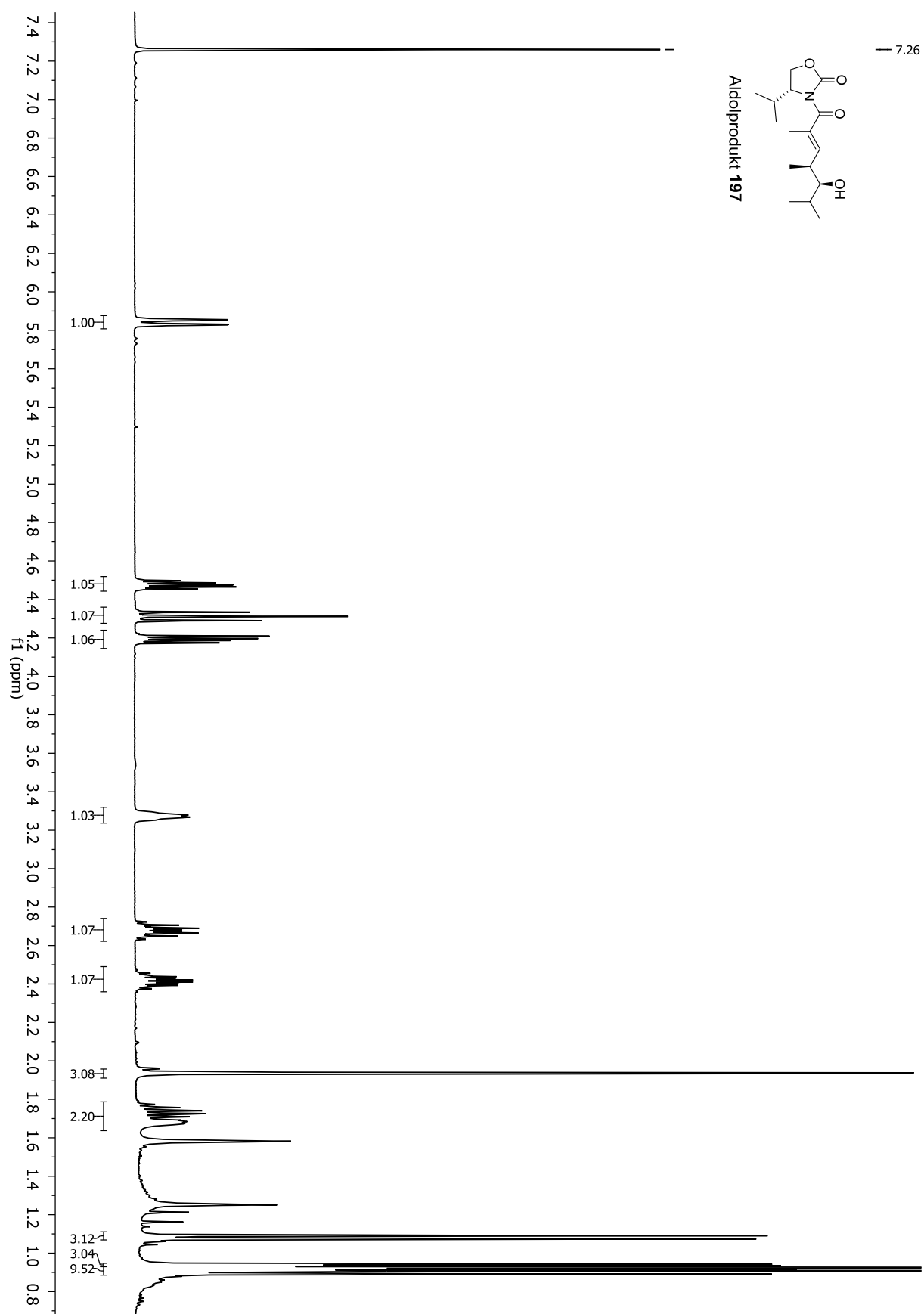


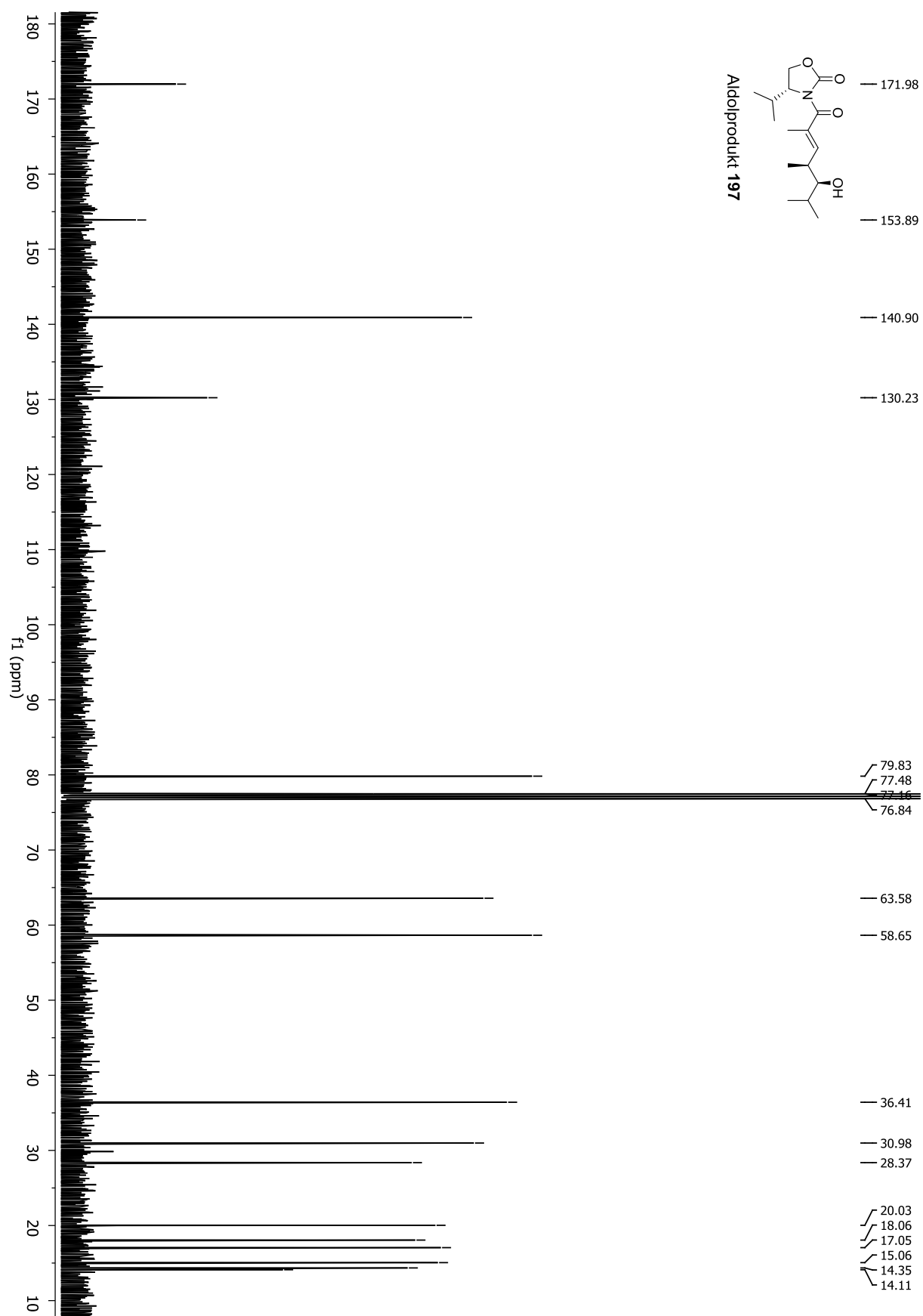


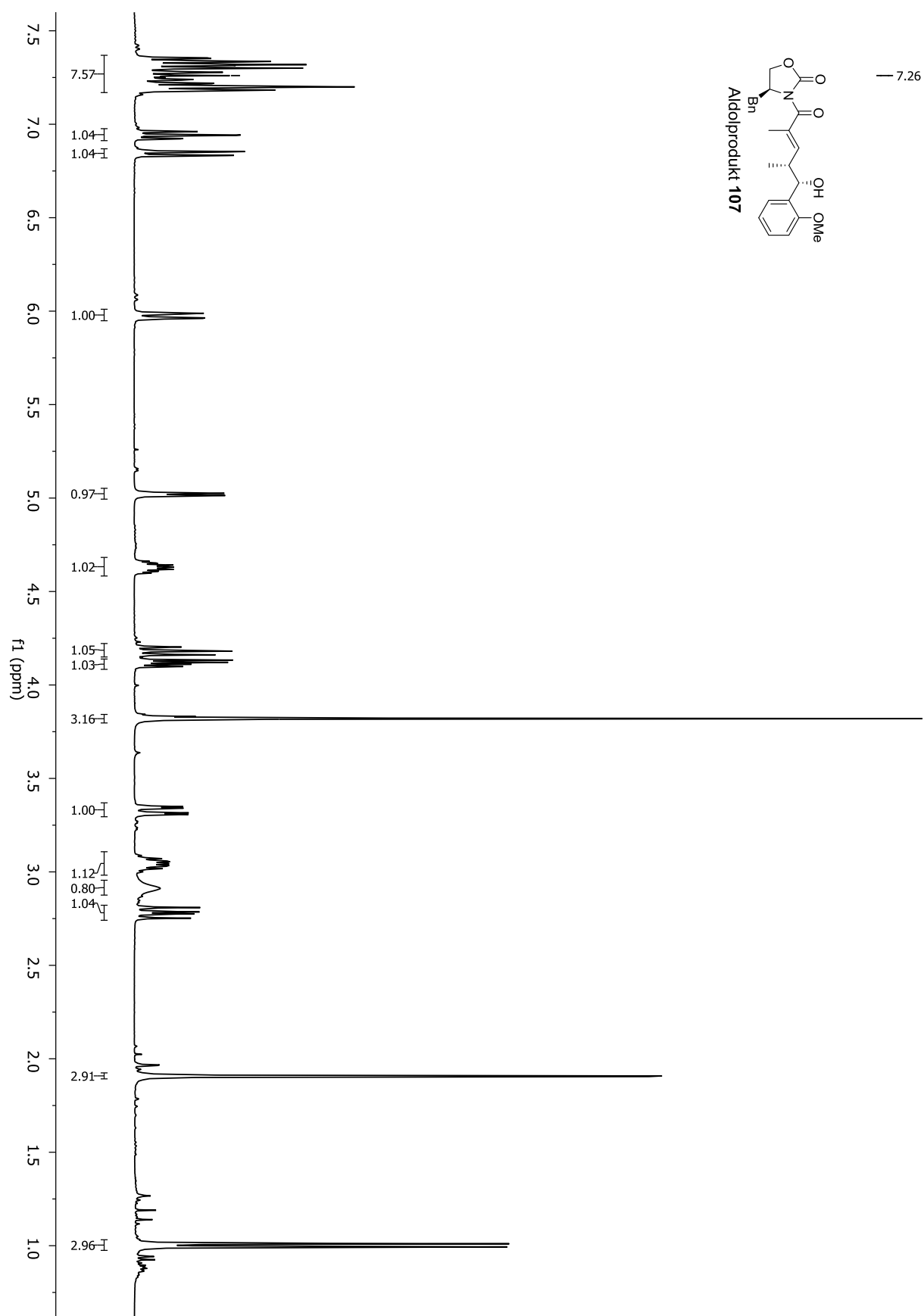


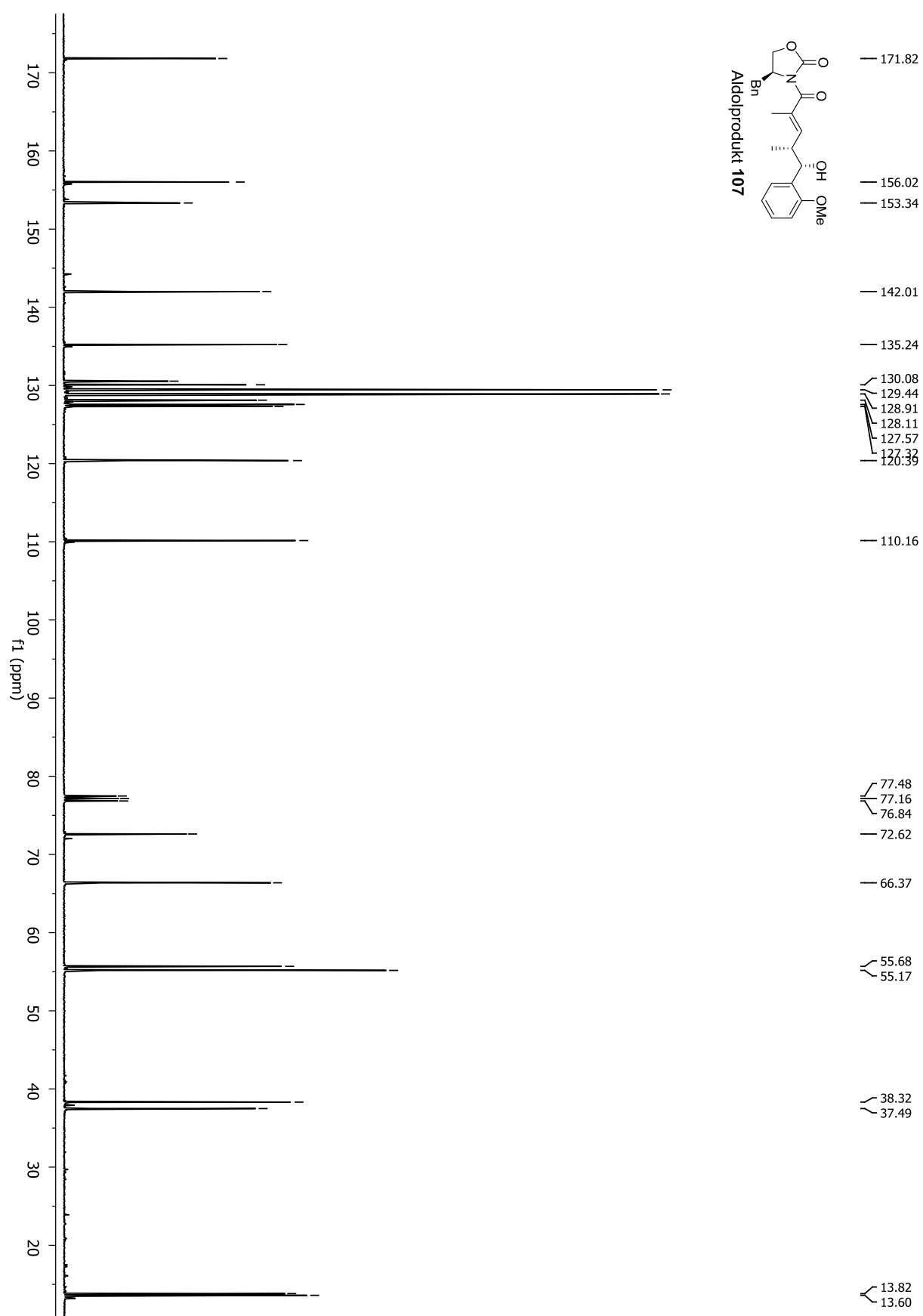


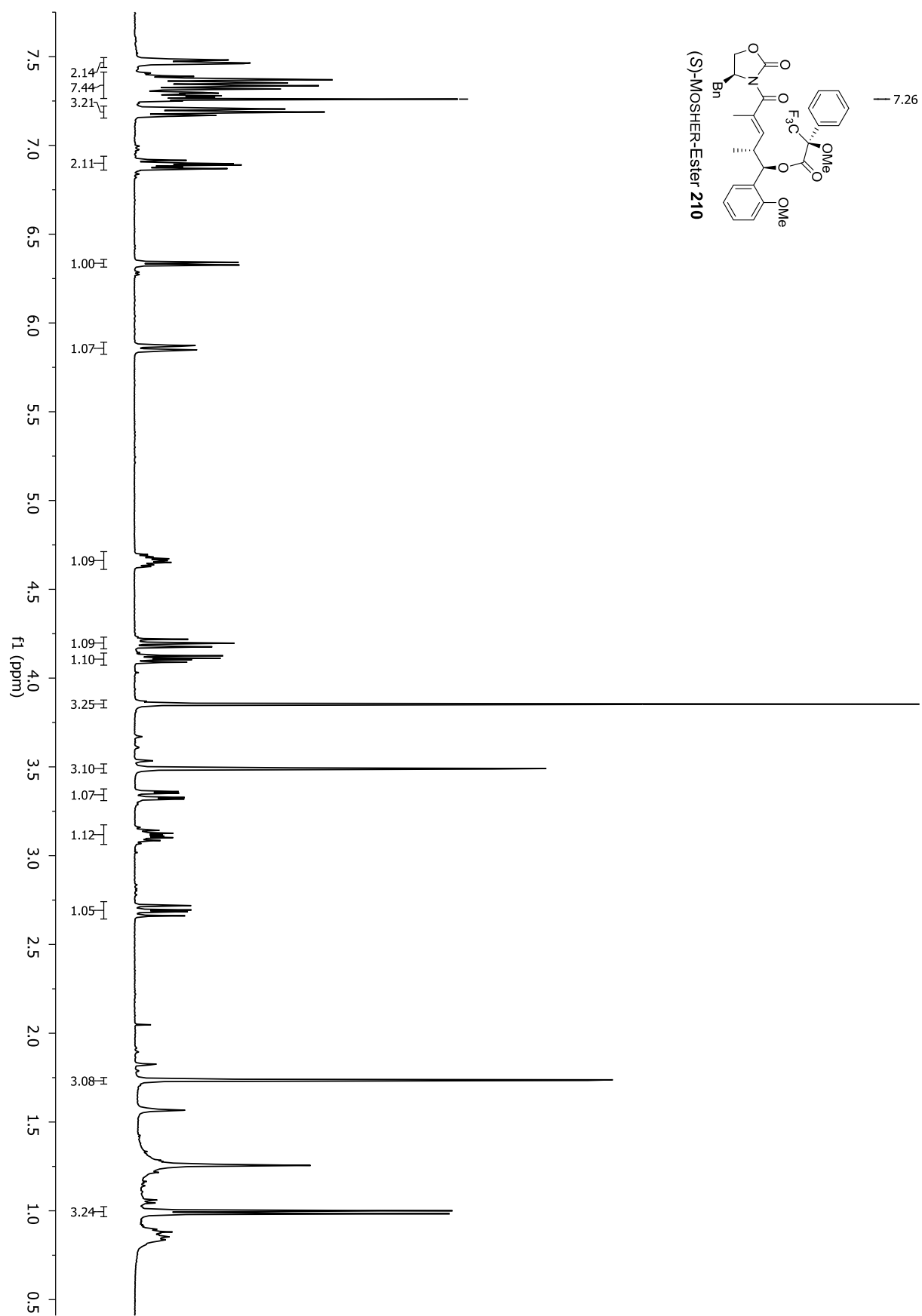


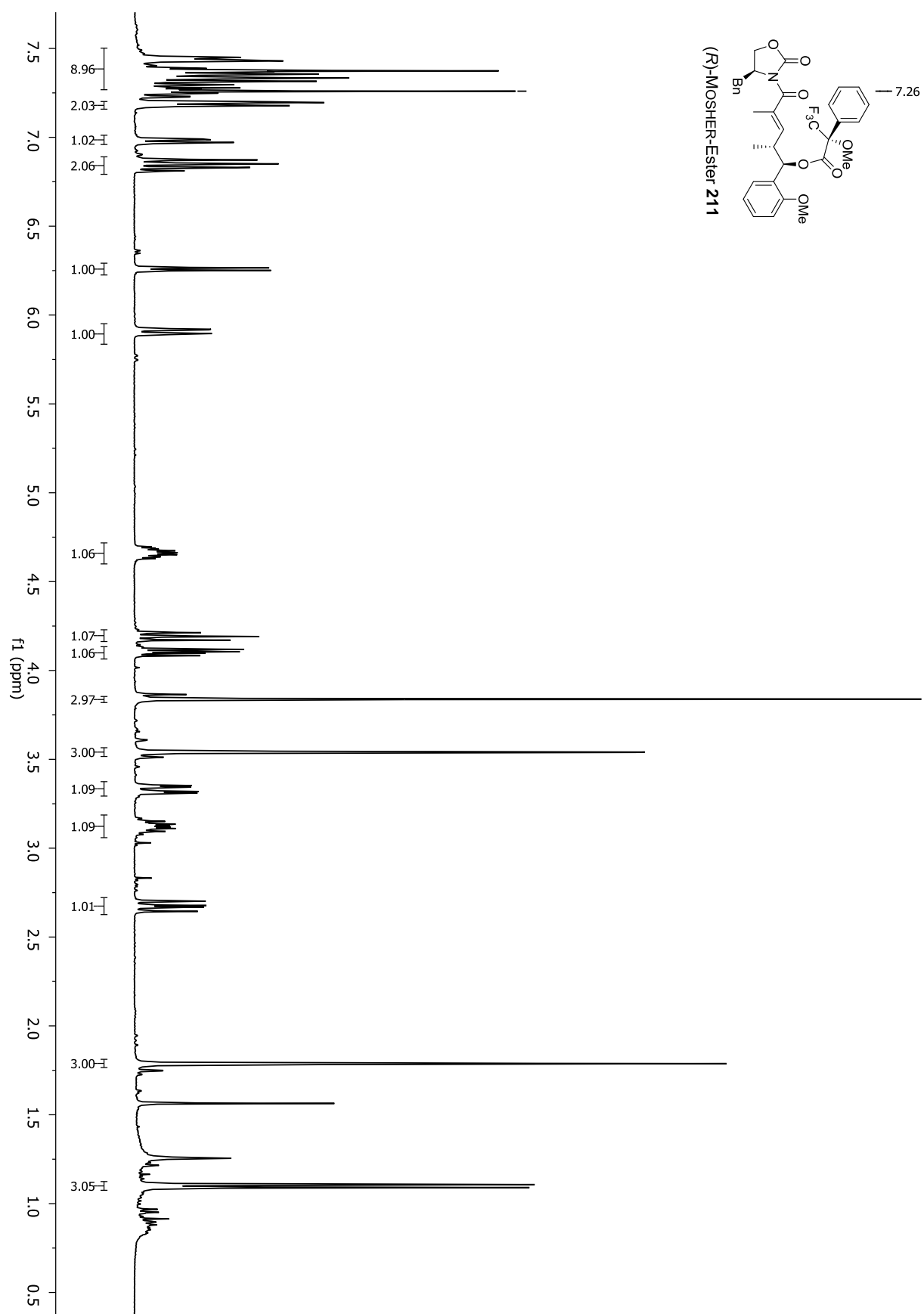


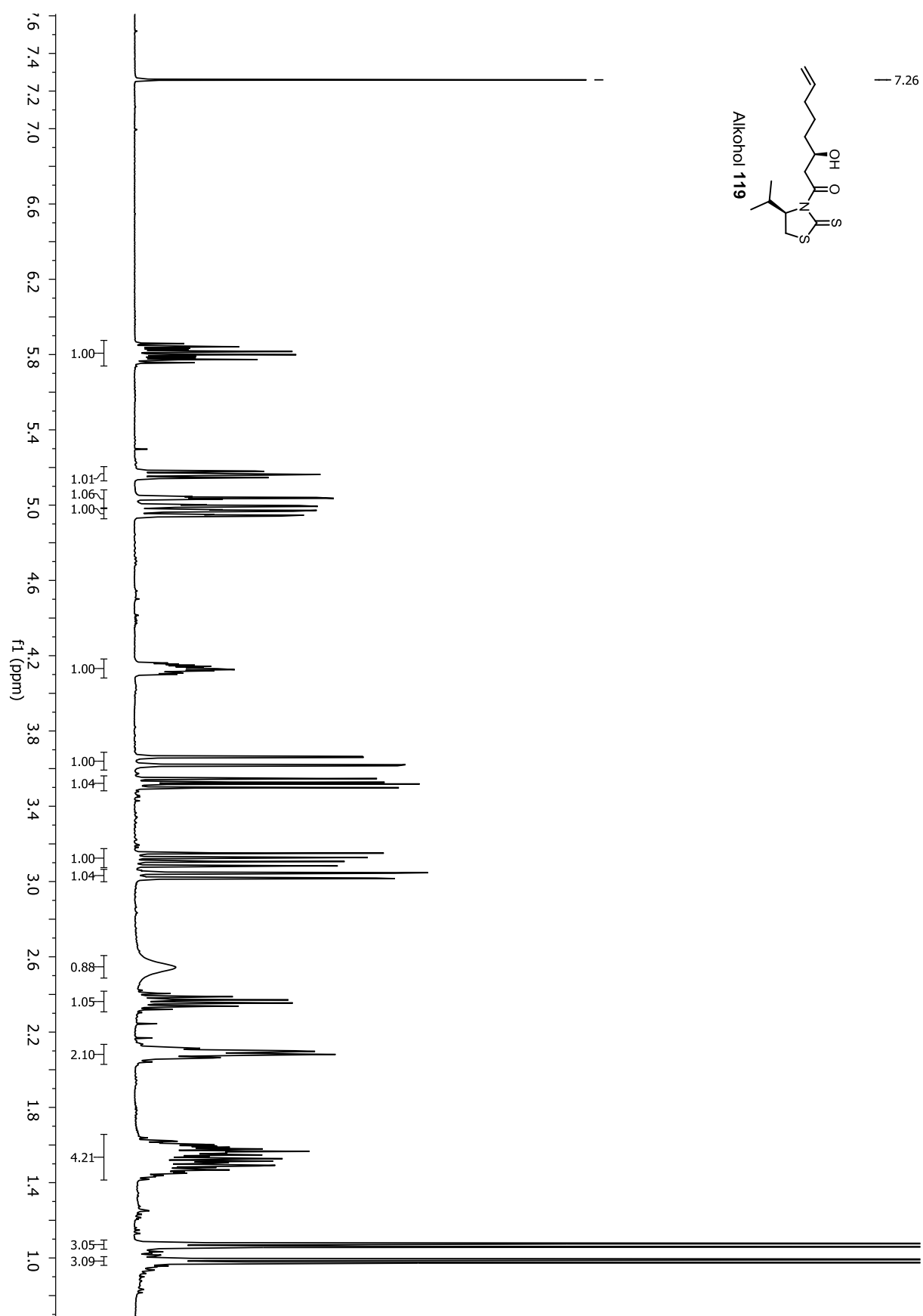


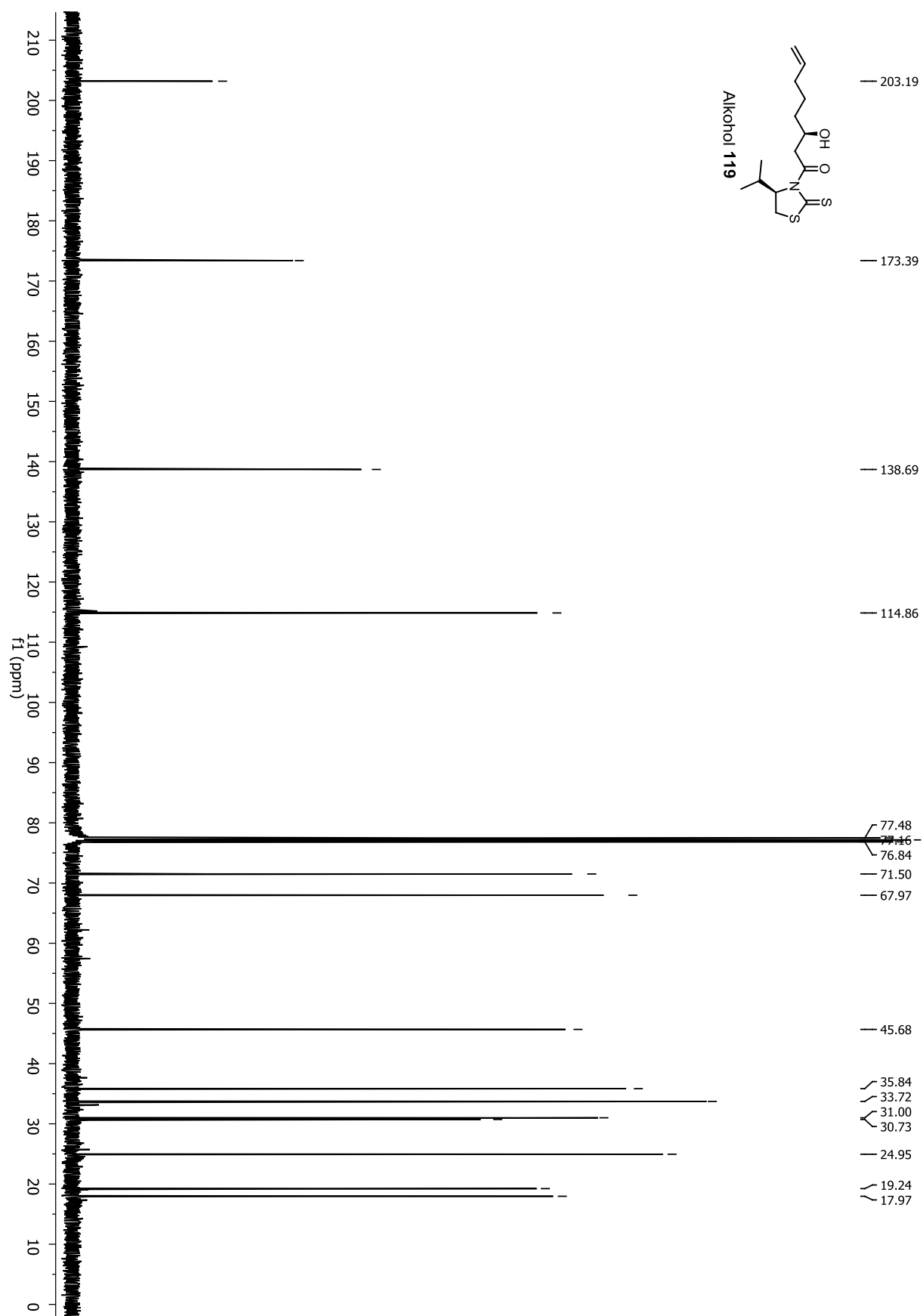


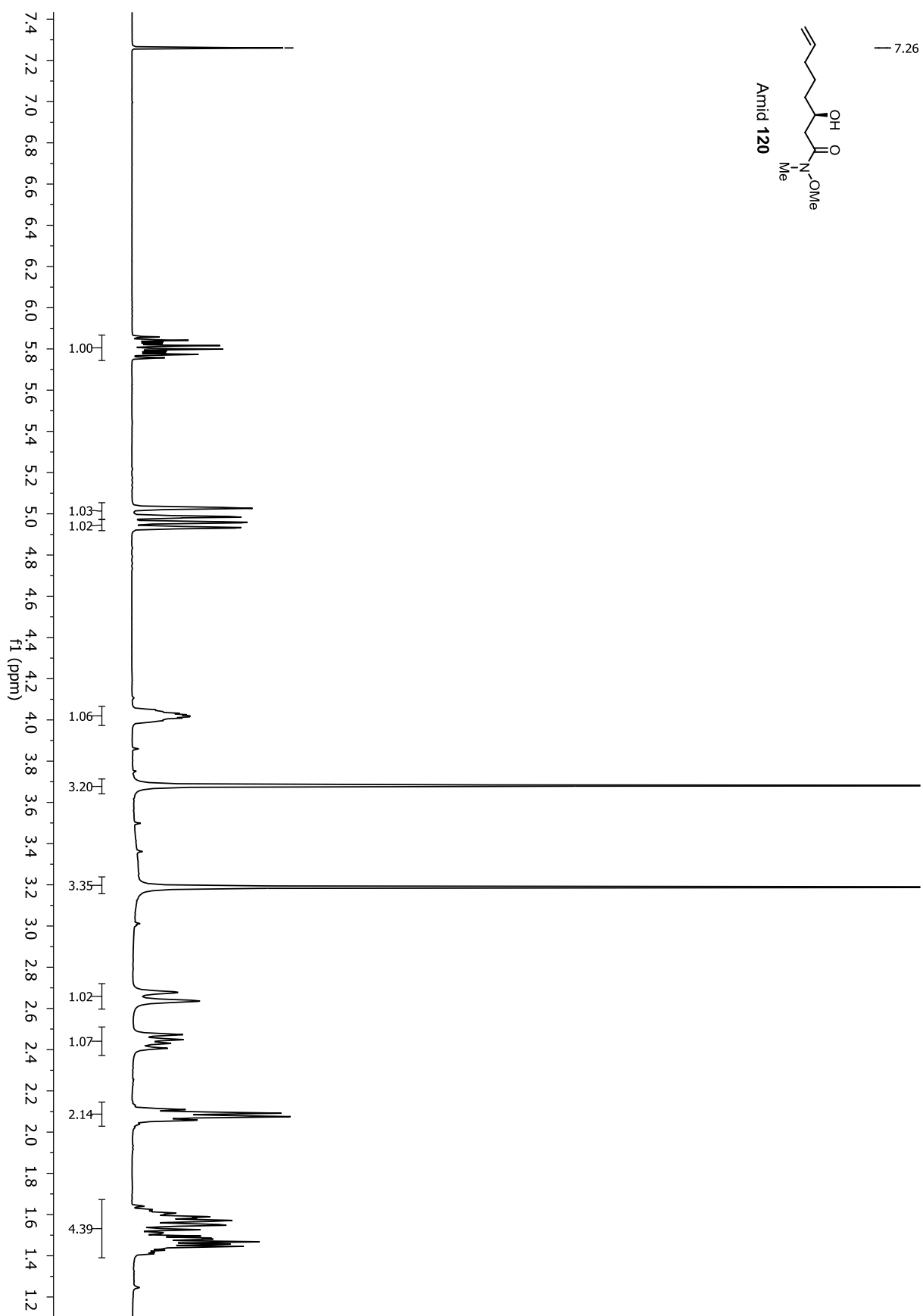


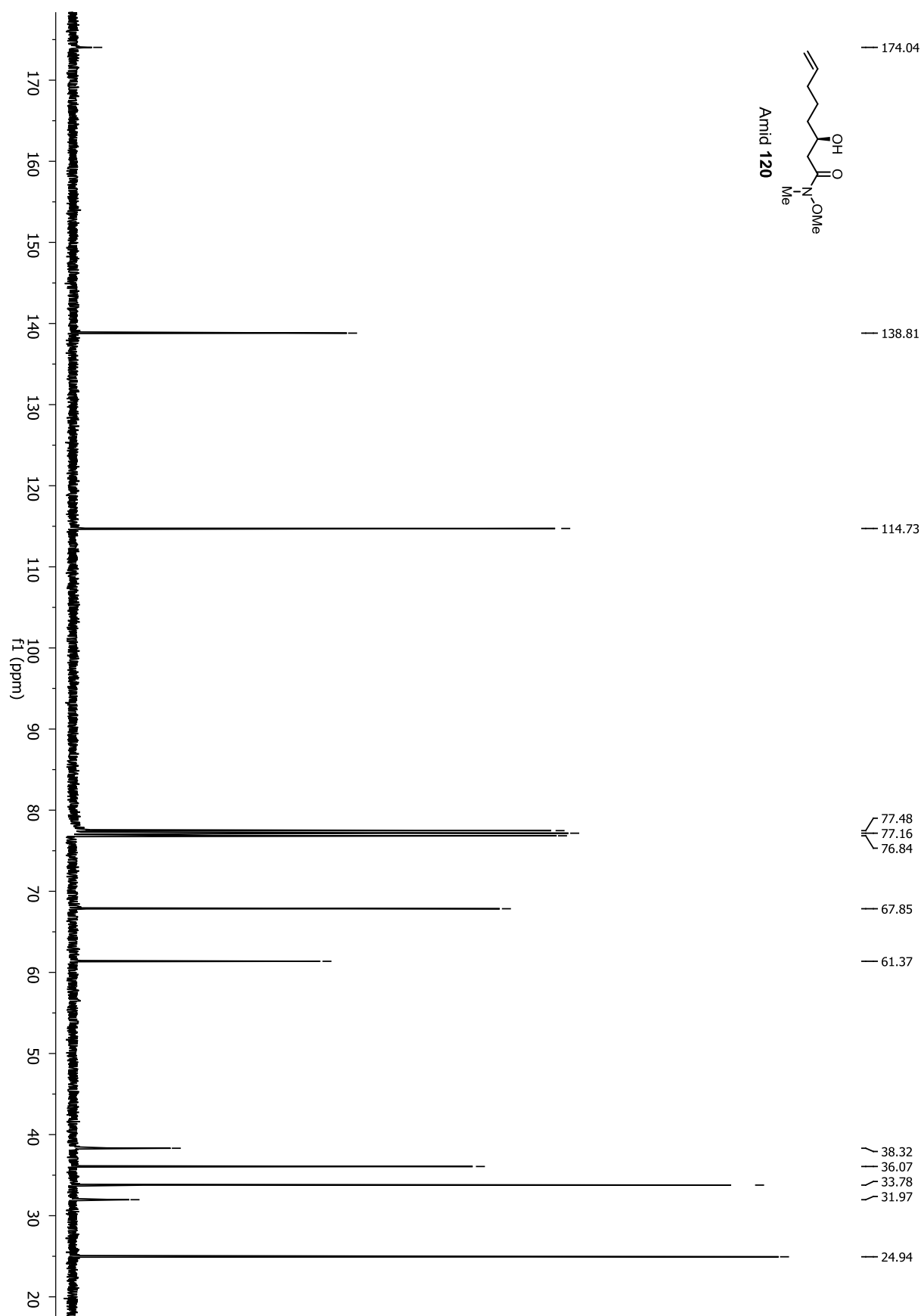


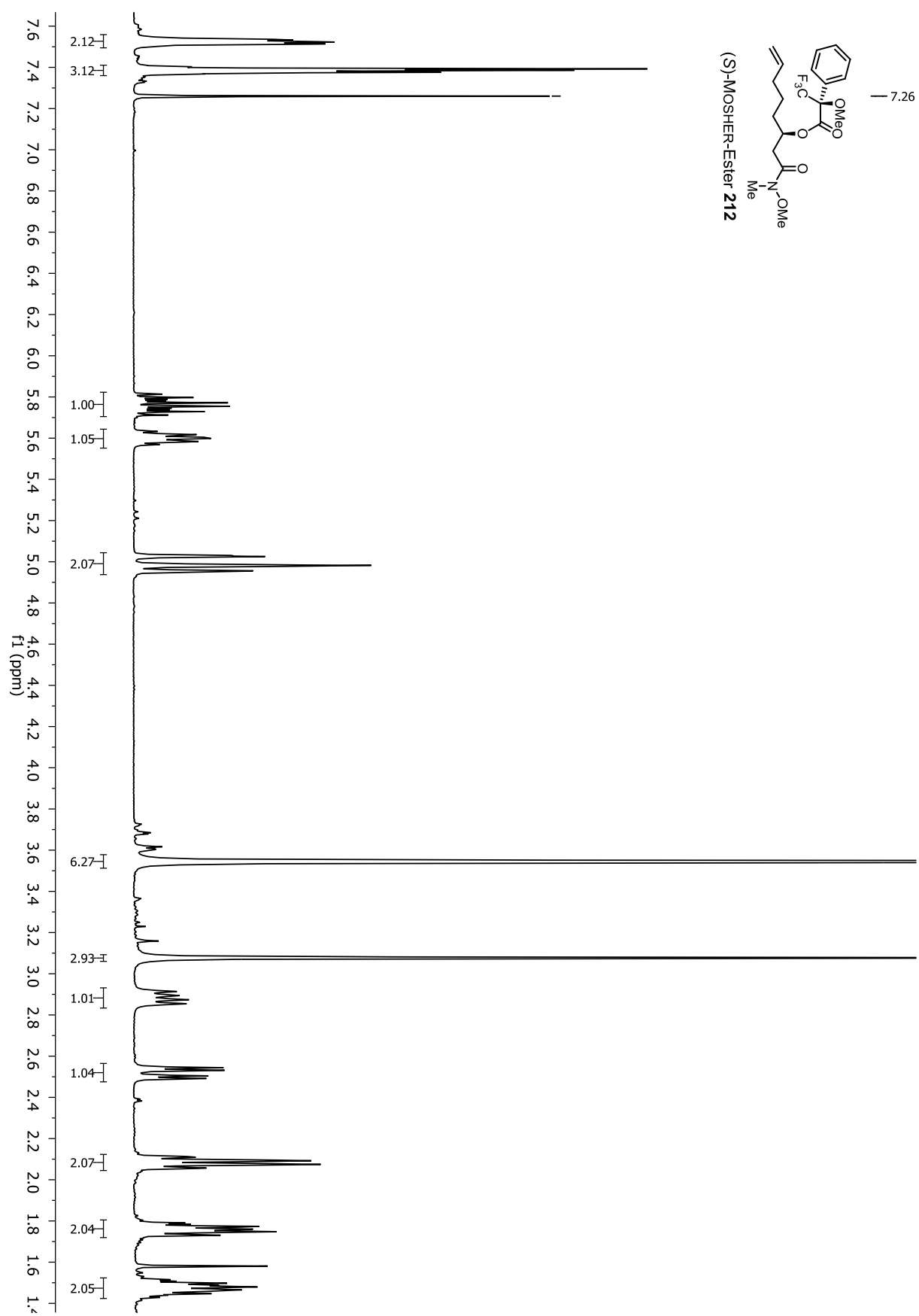


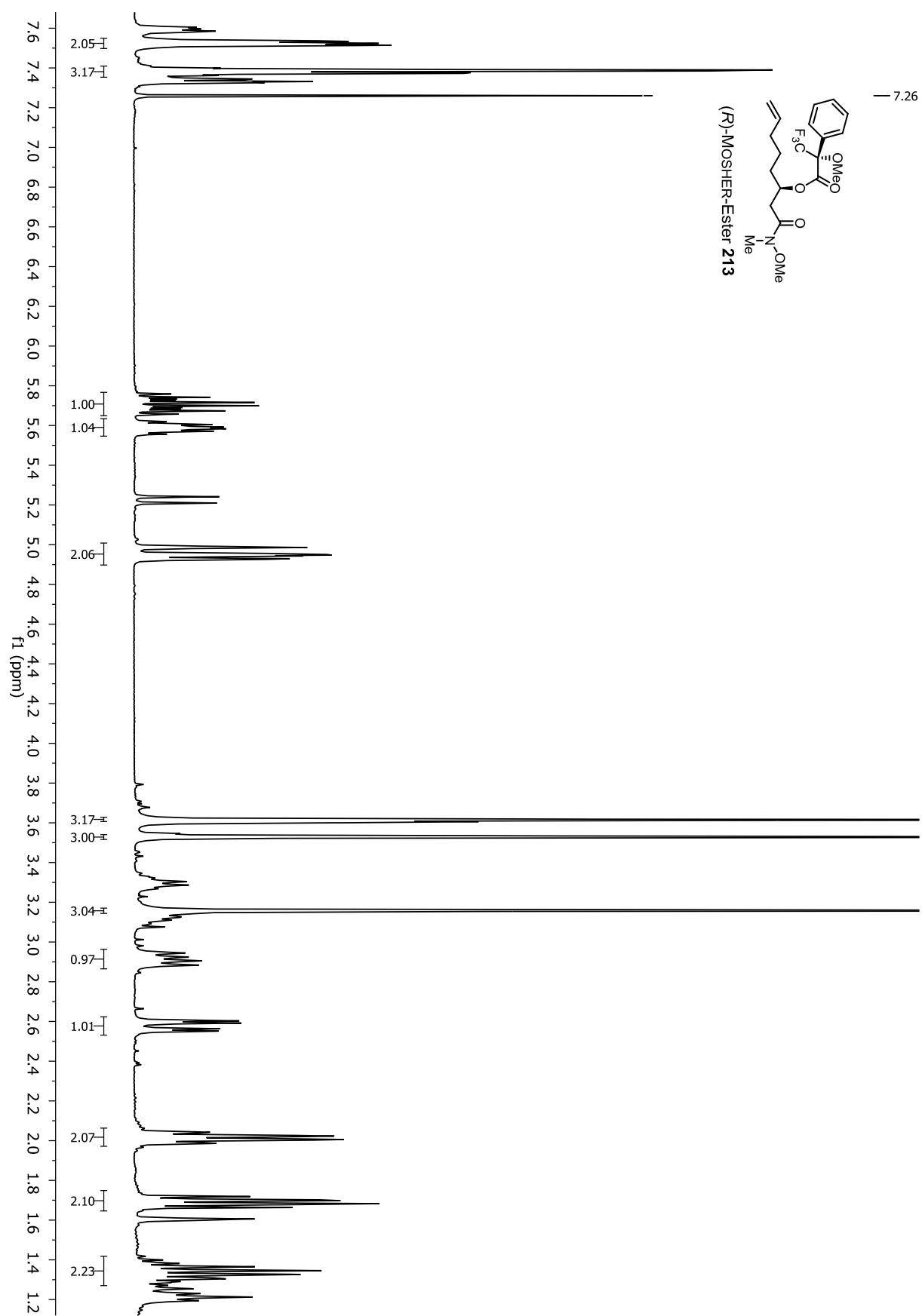
9.3 Totalsynthese von (11*R*,14*R*,15*S*,18*R*,24*R*,25*R*)-*iso*-Kulkenon

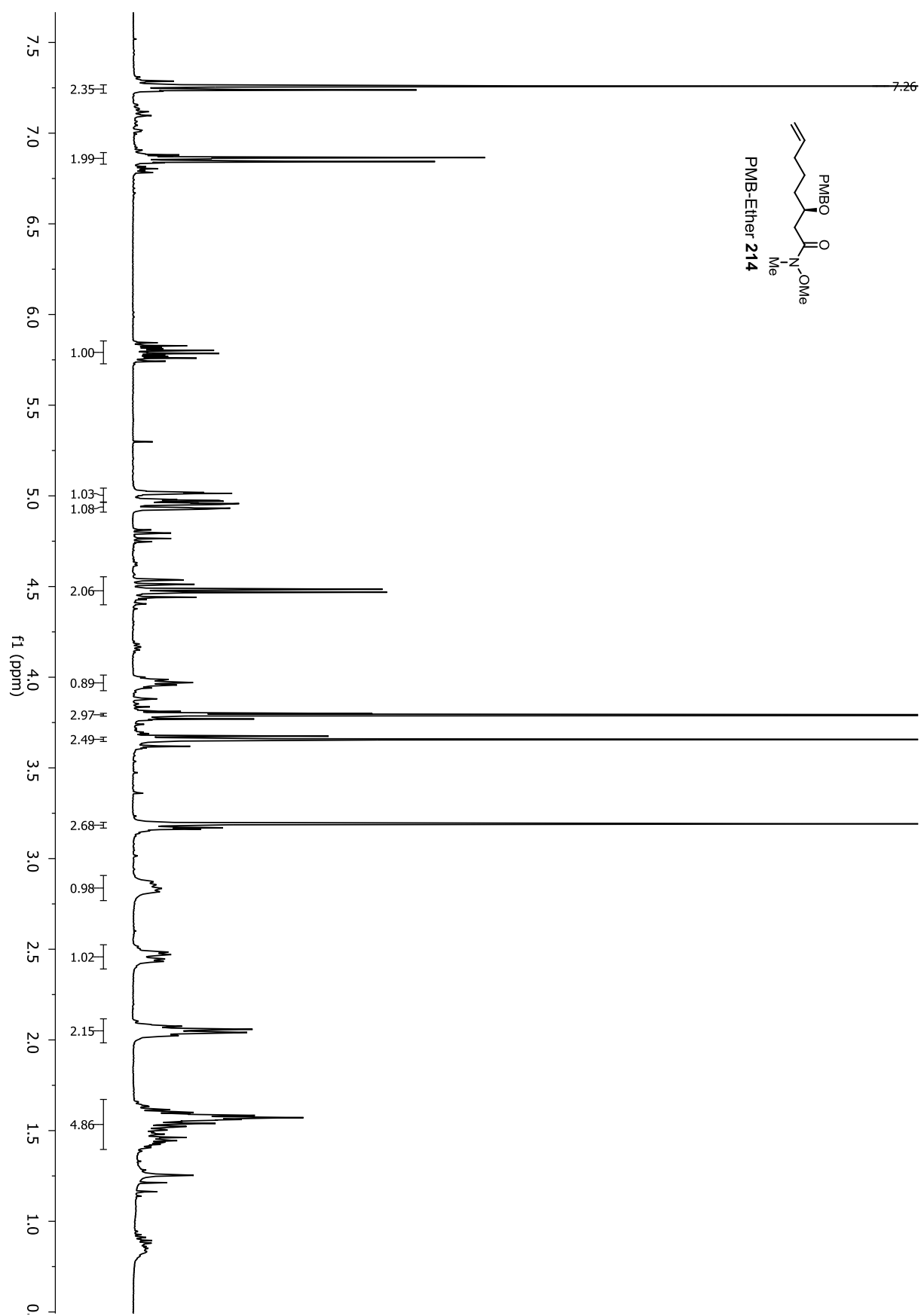


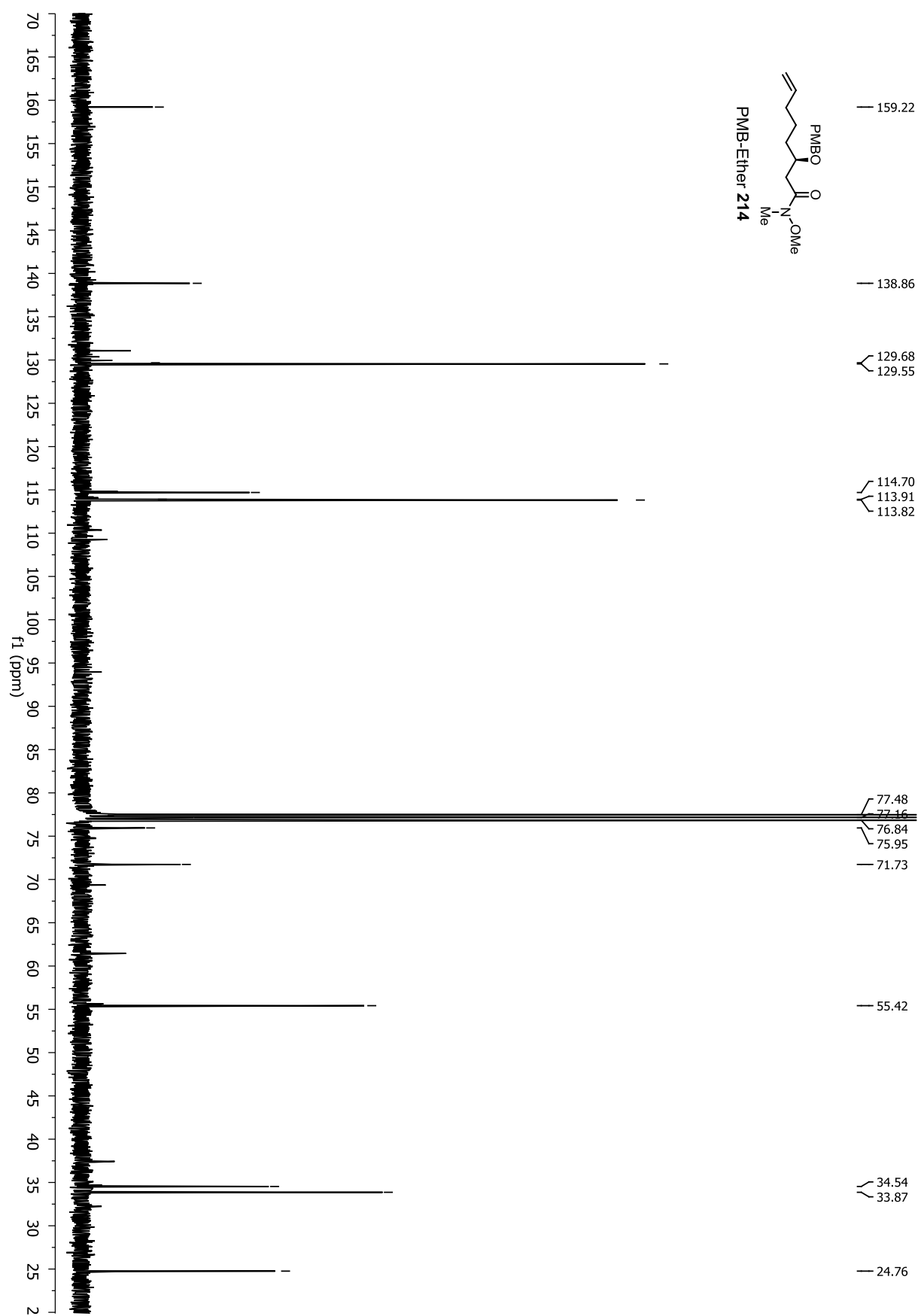


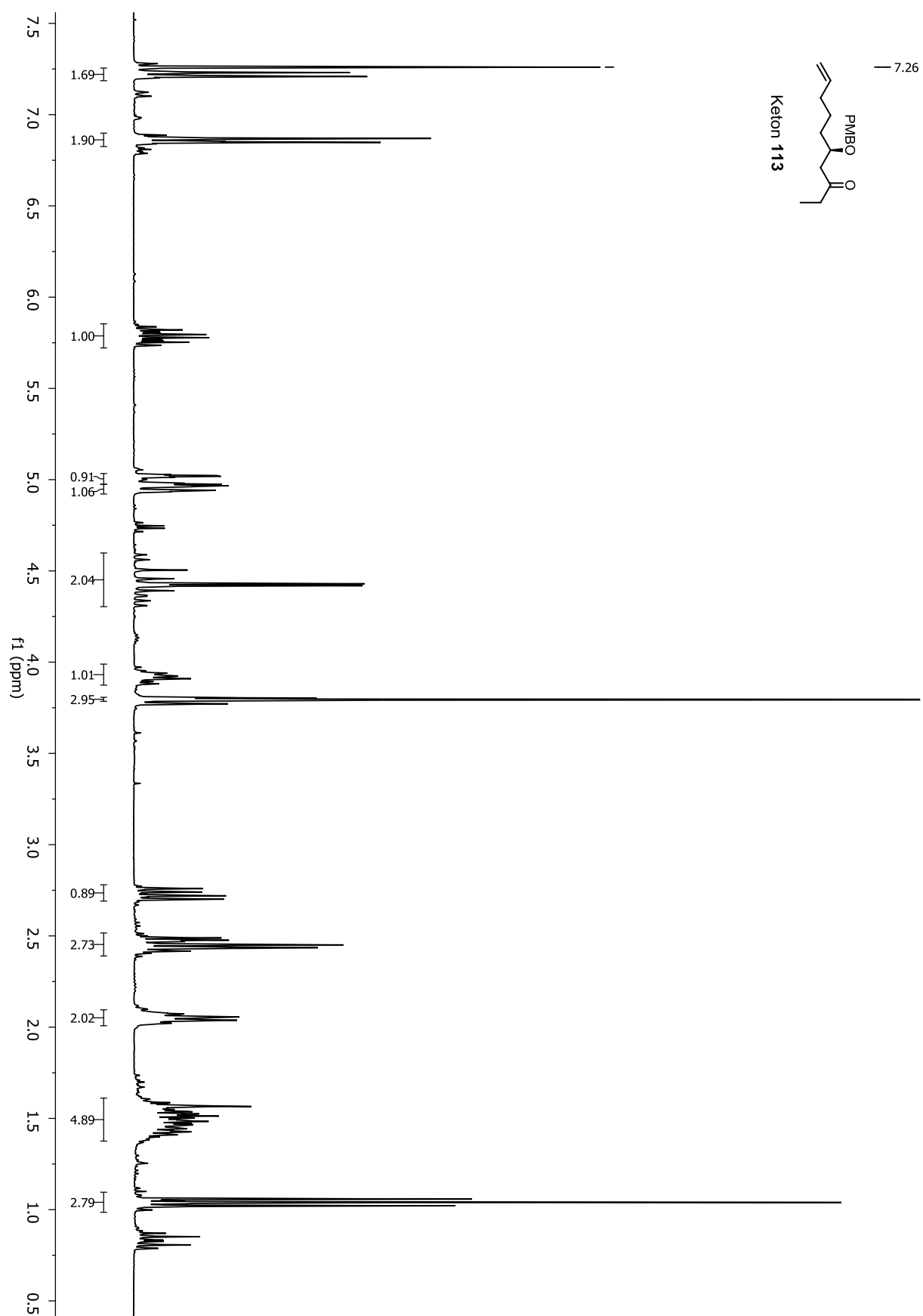


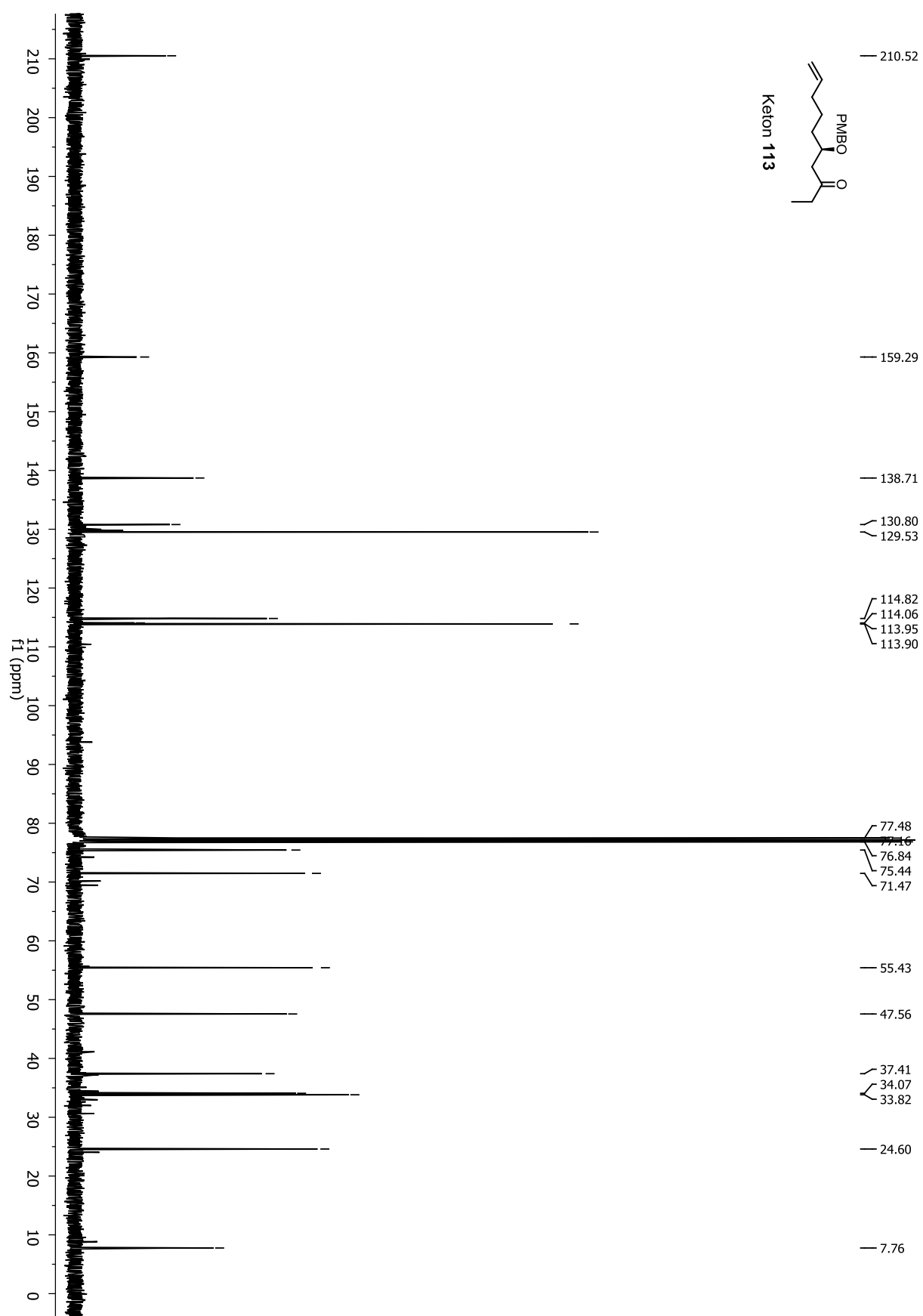


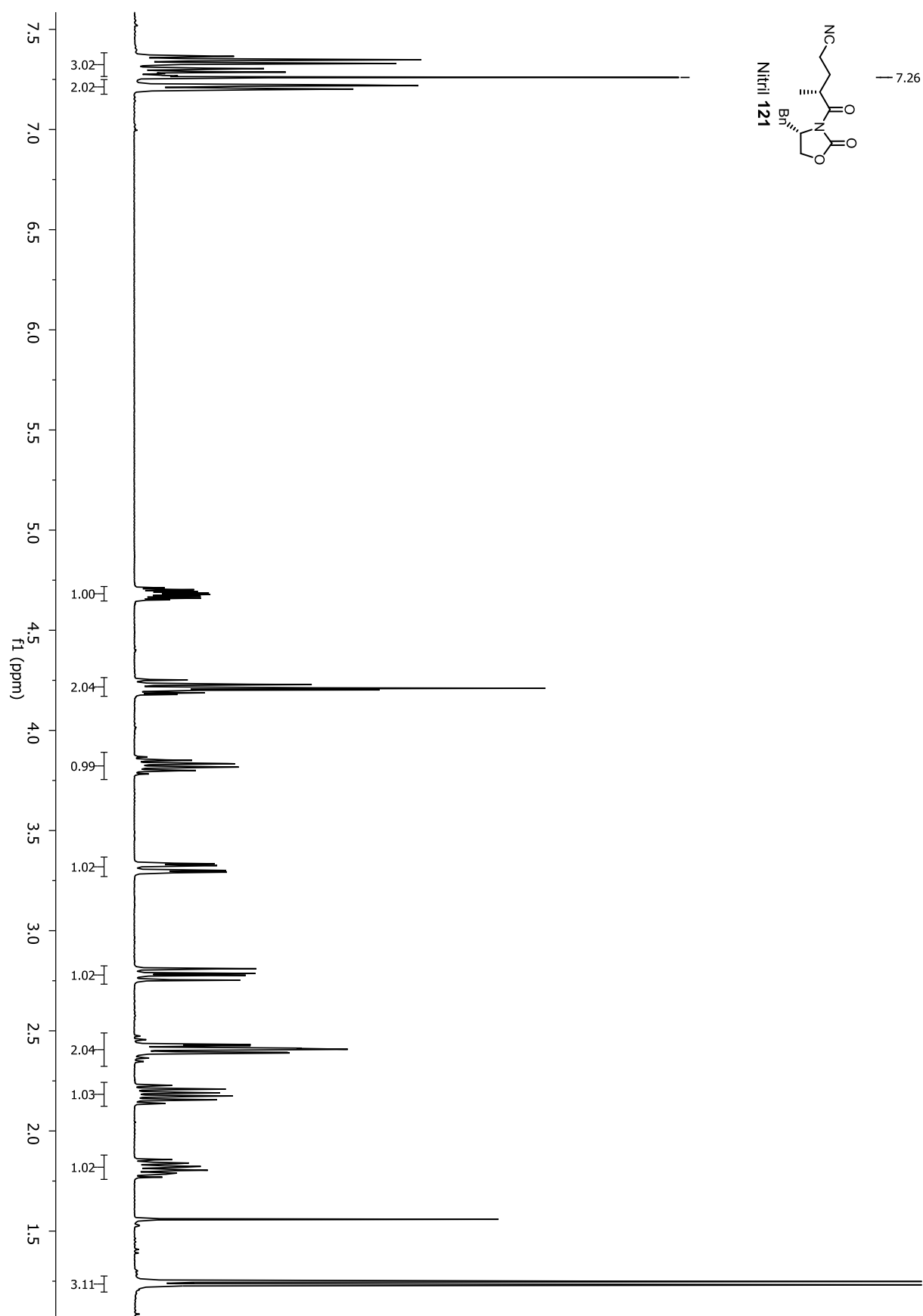


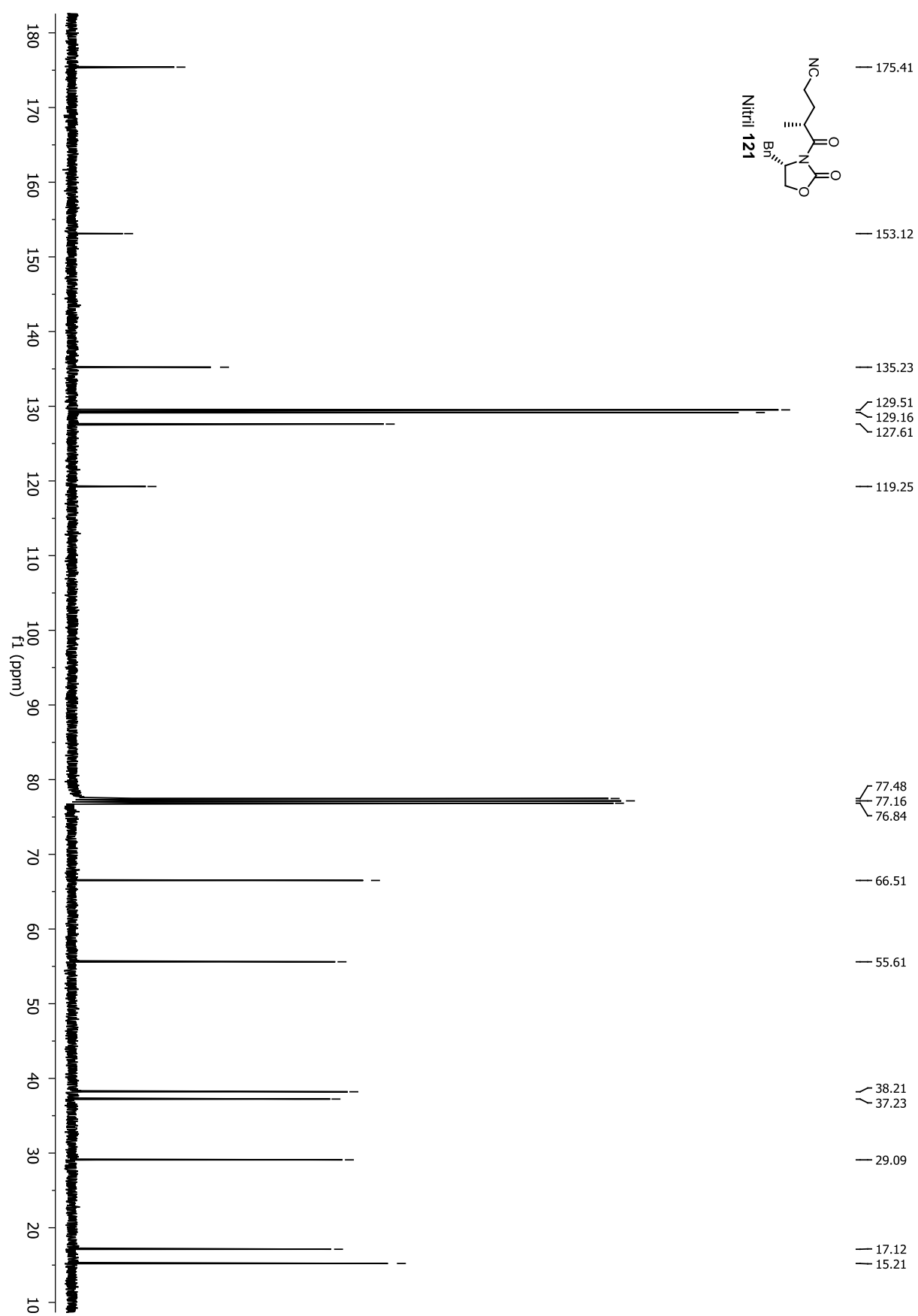


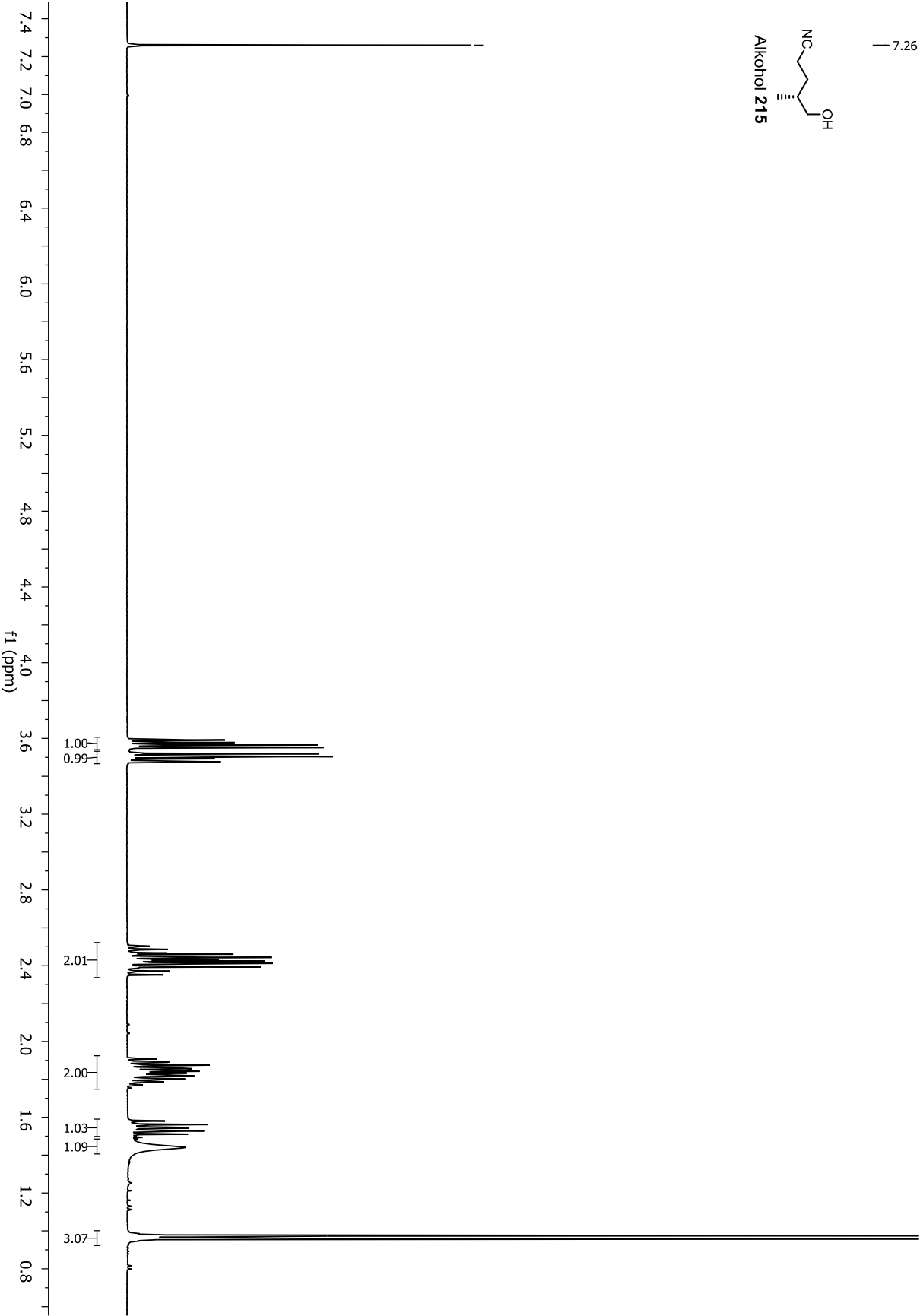


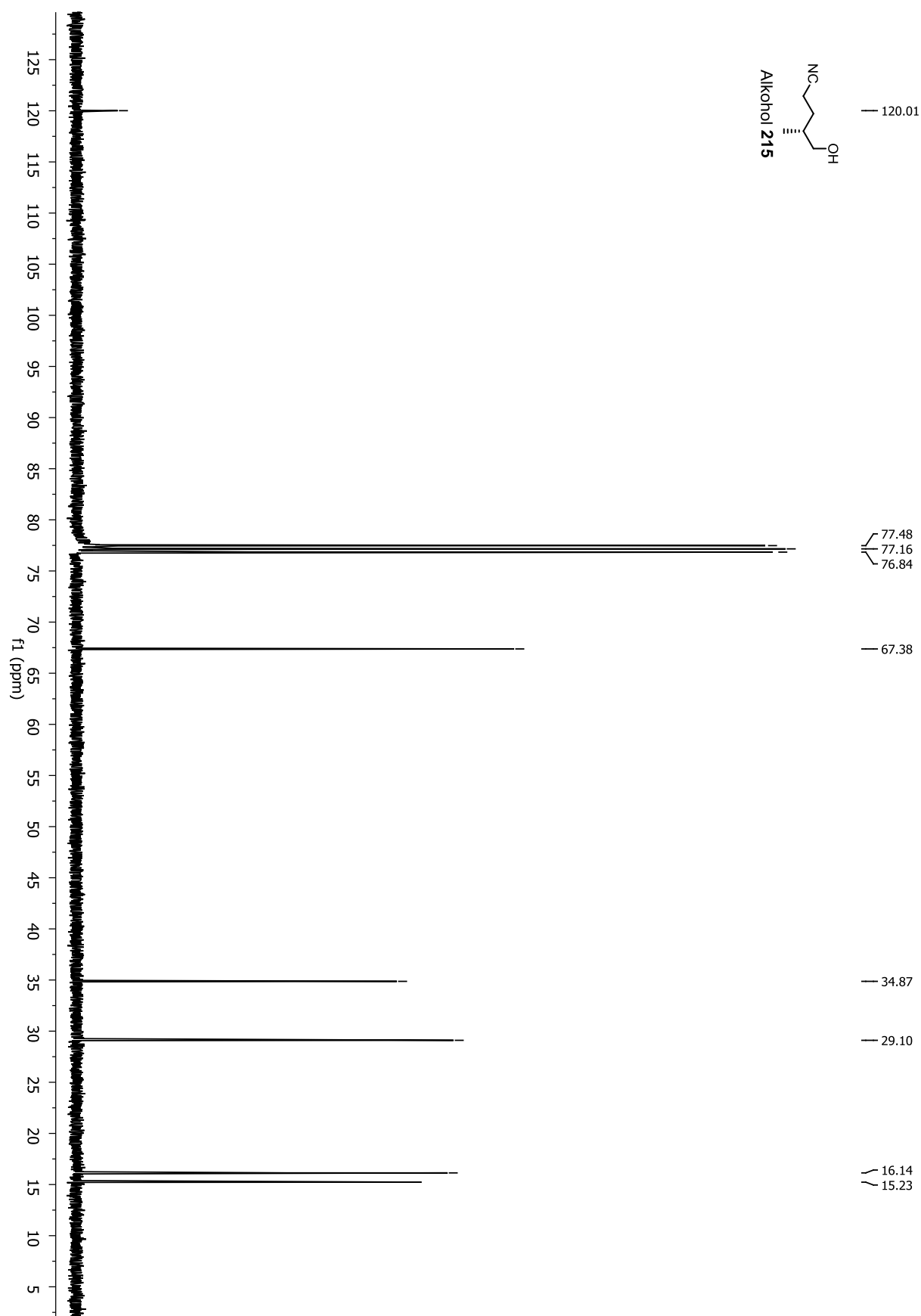


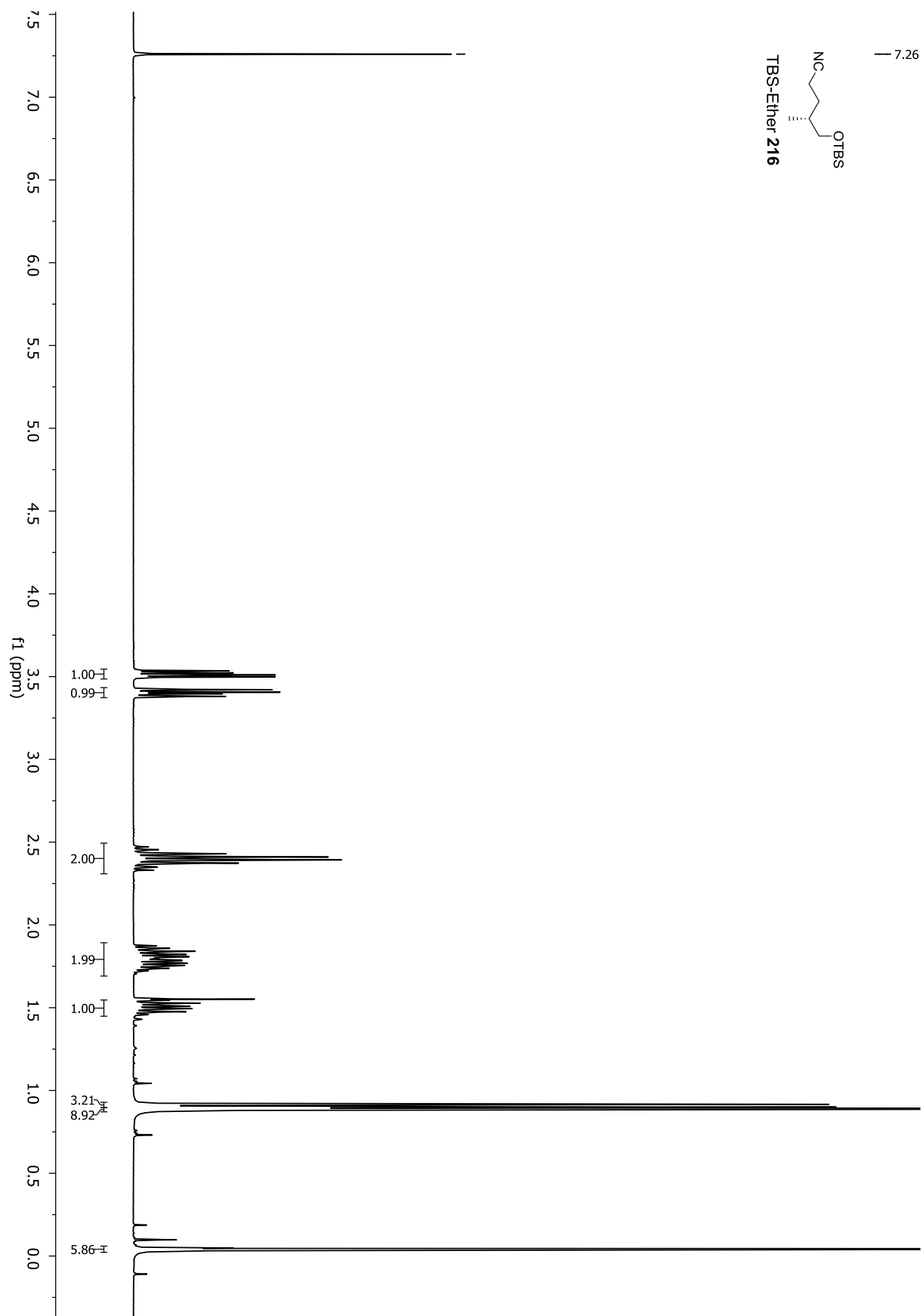


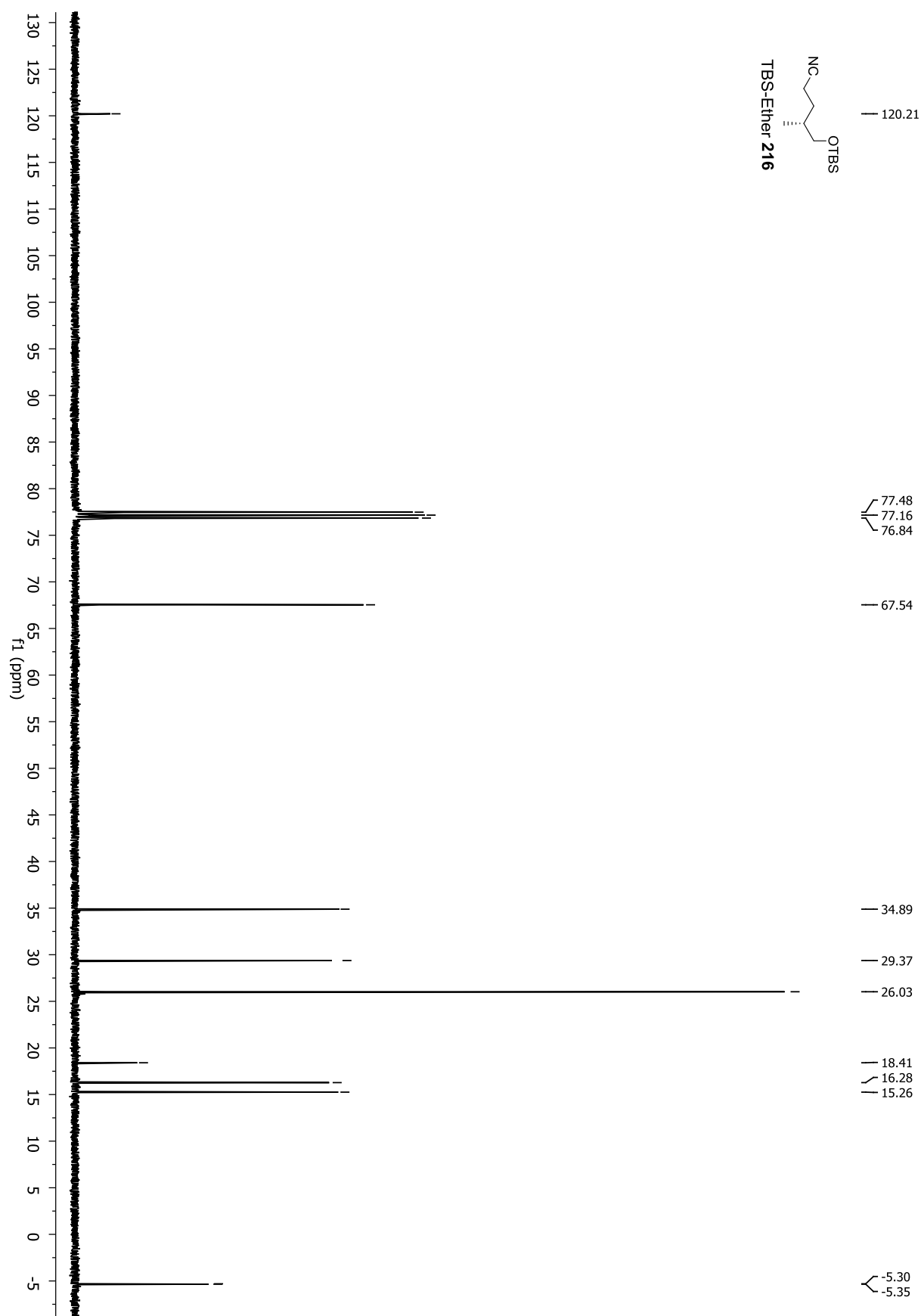


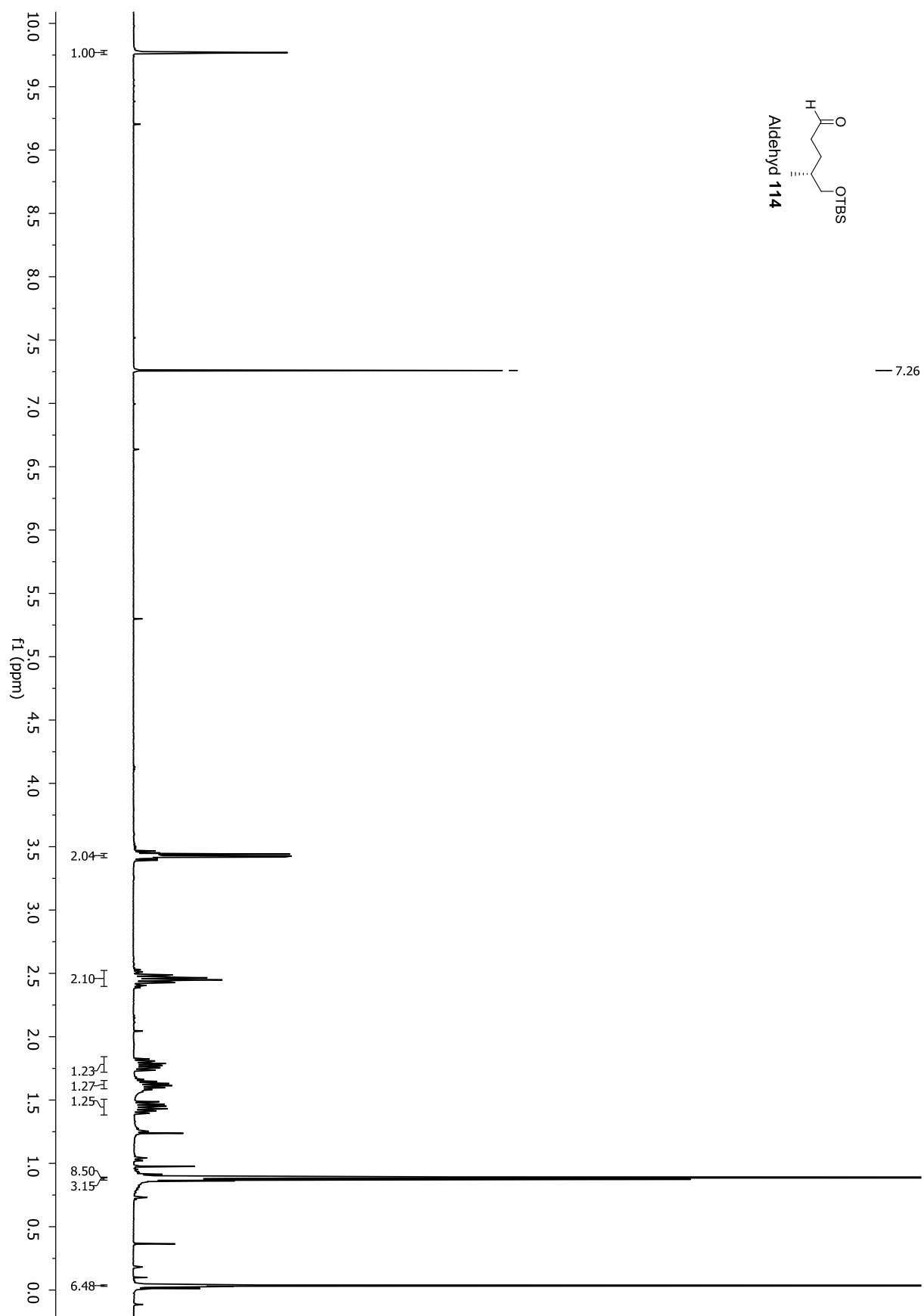


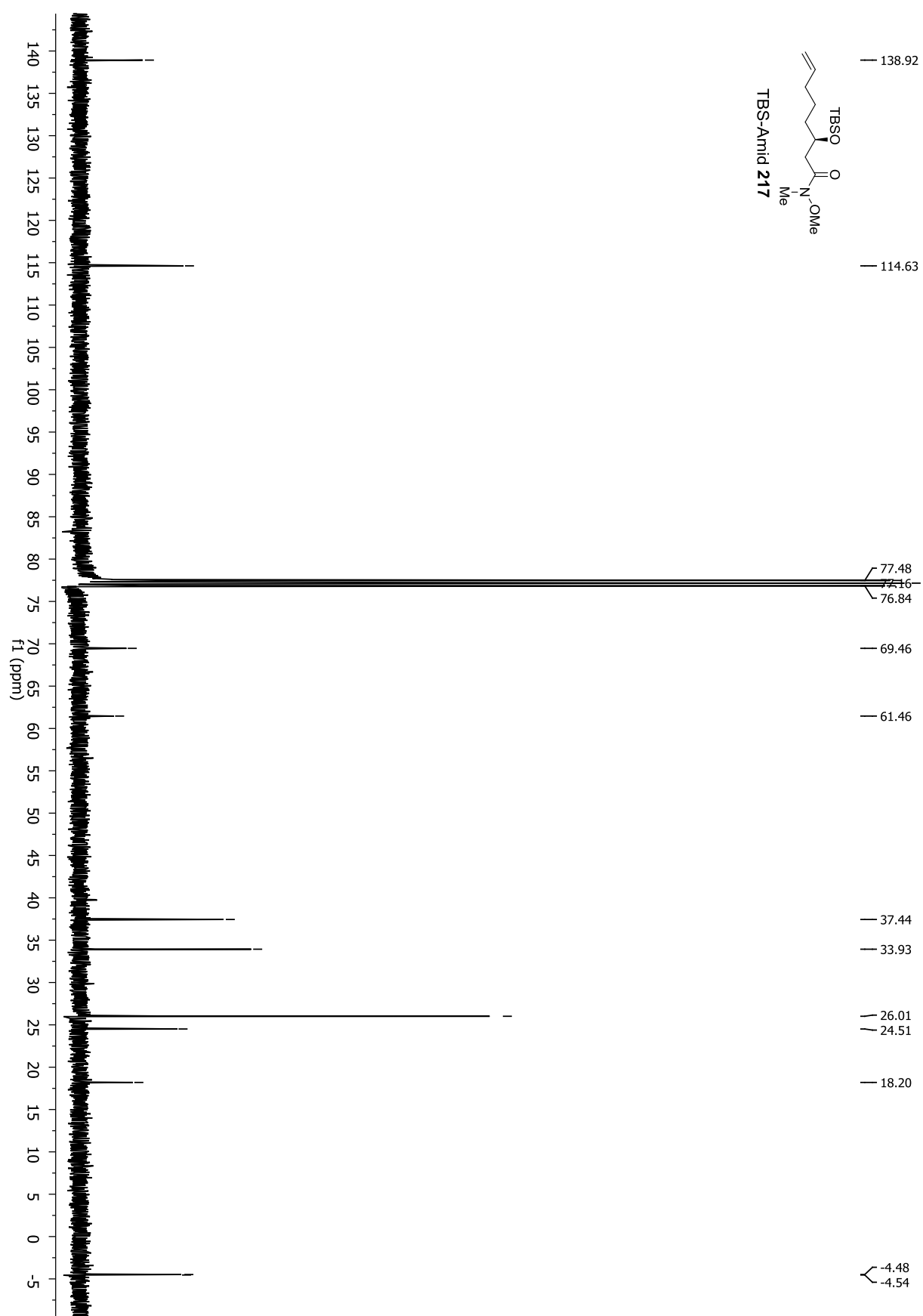


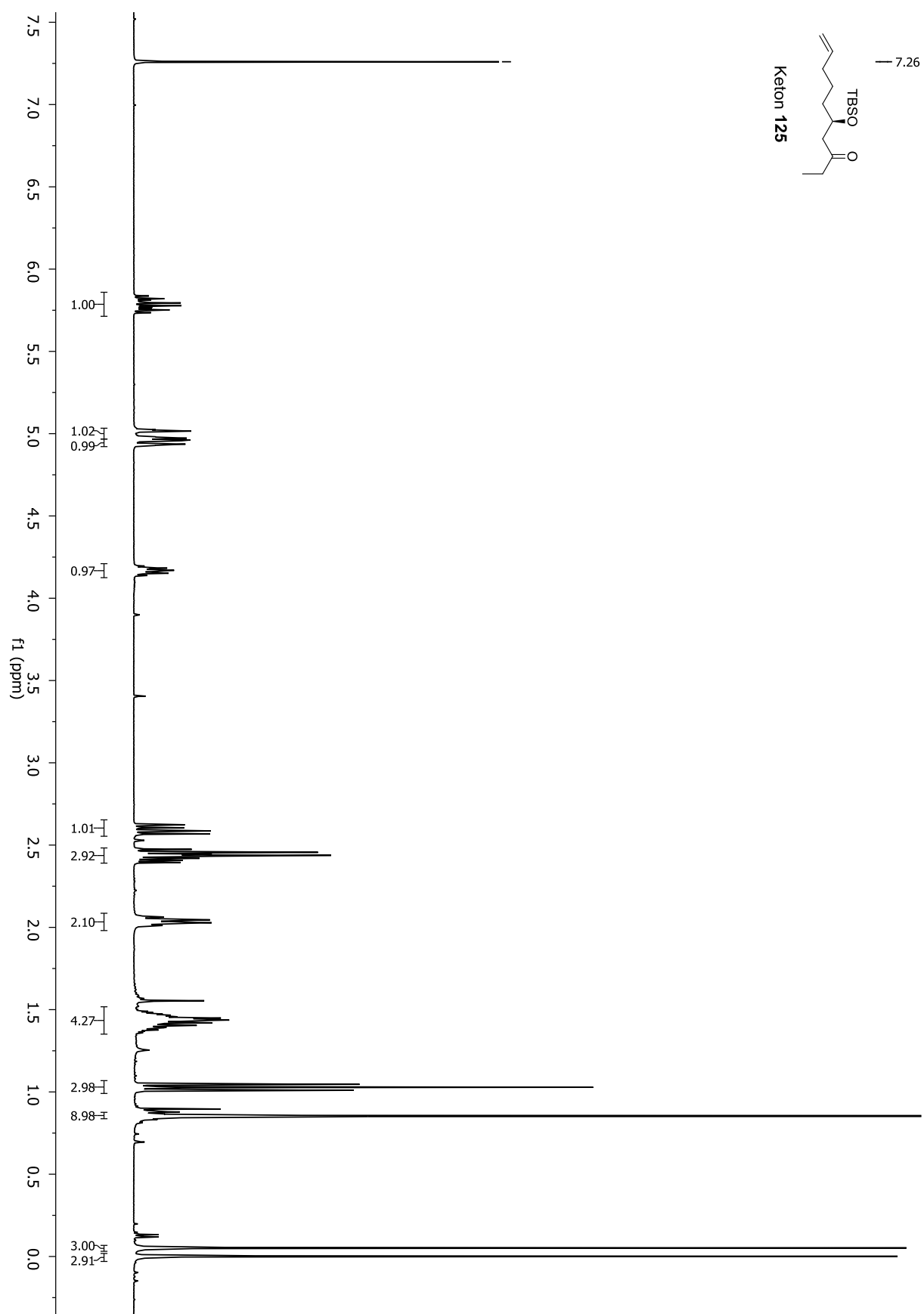


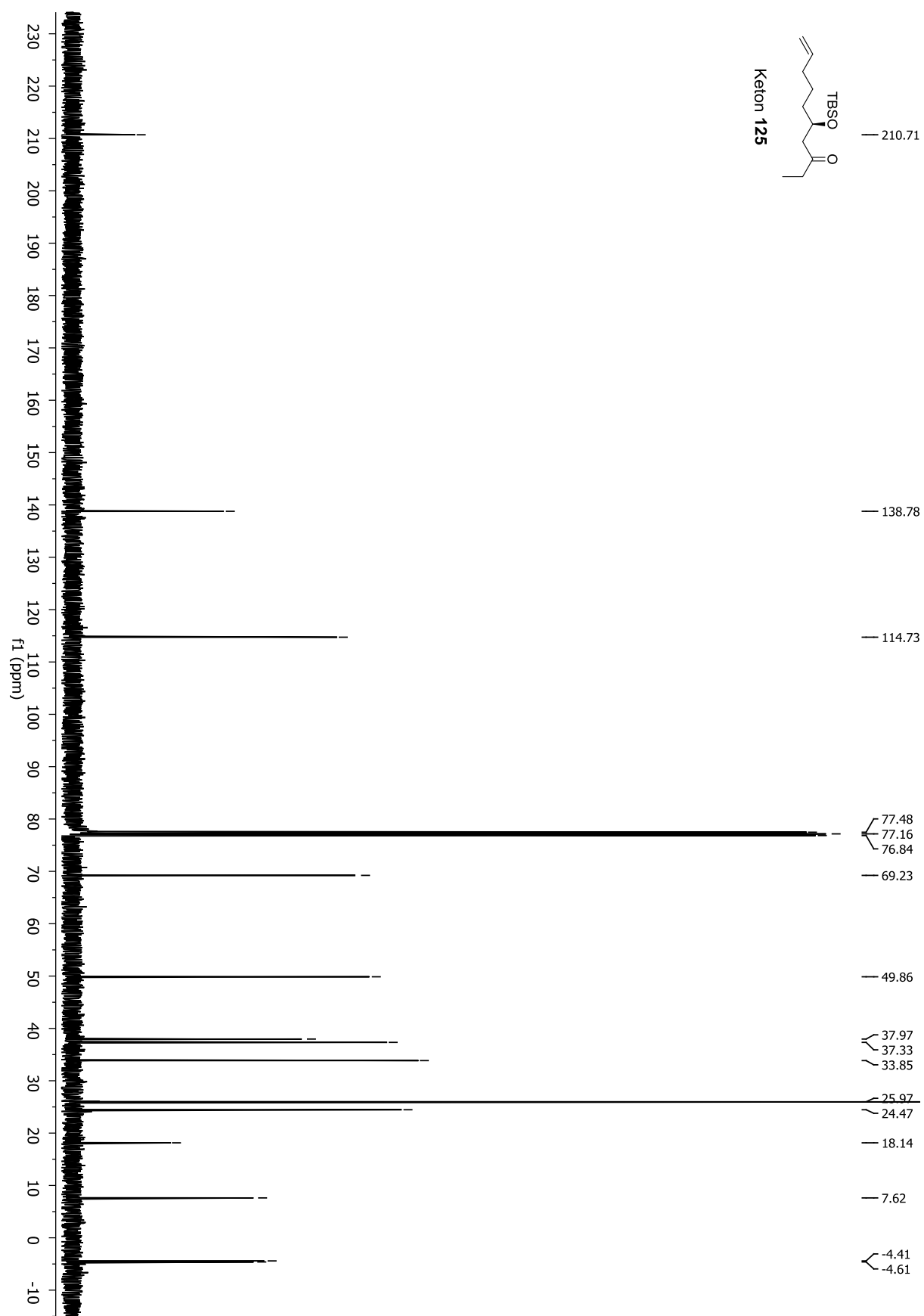


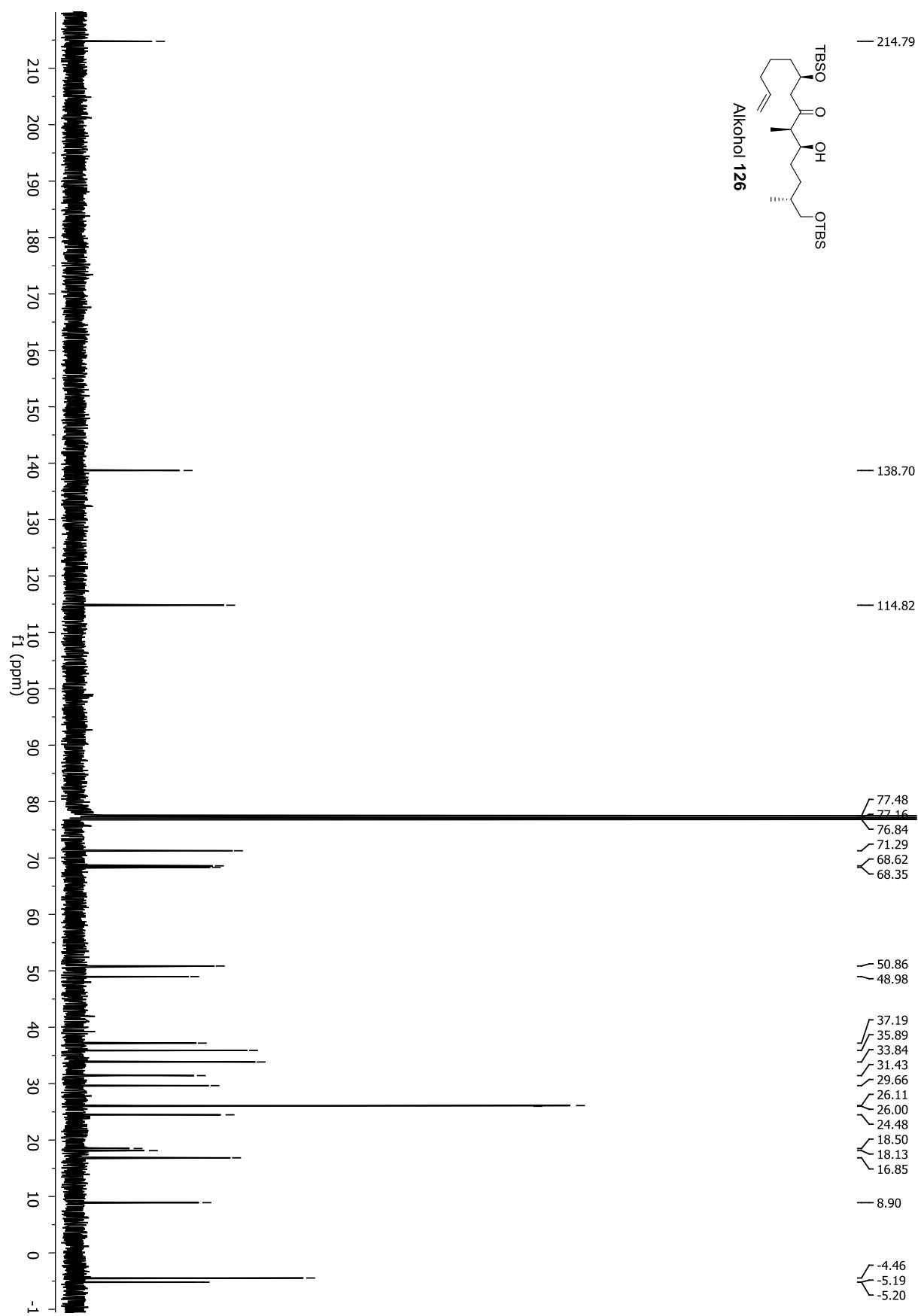


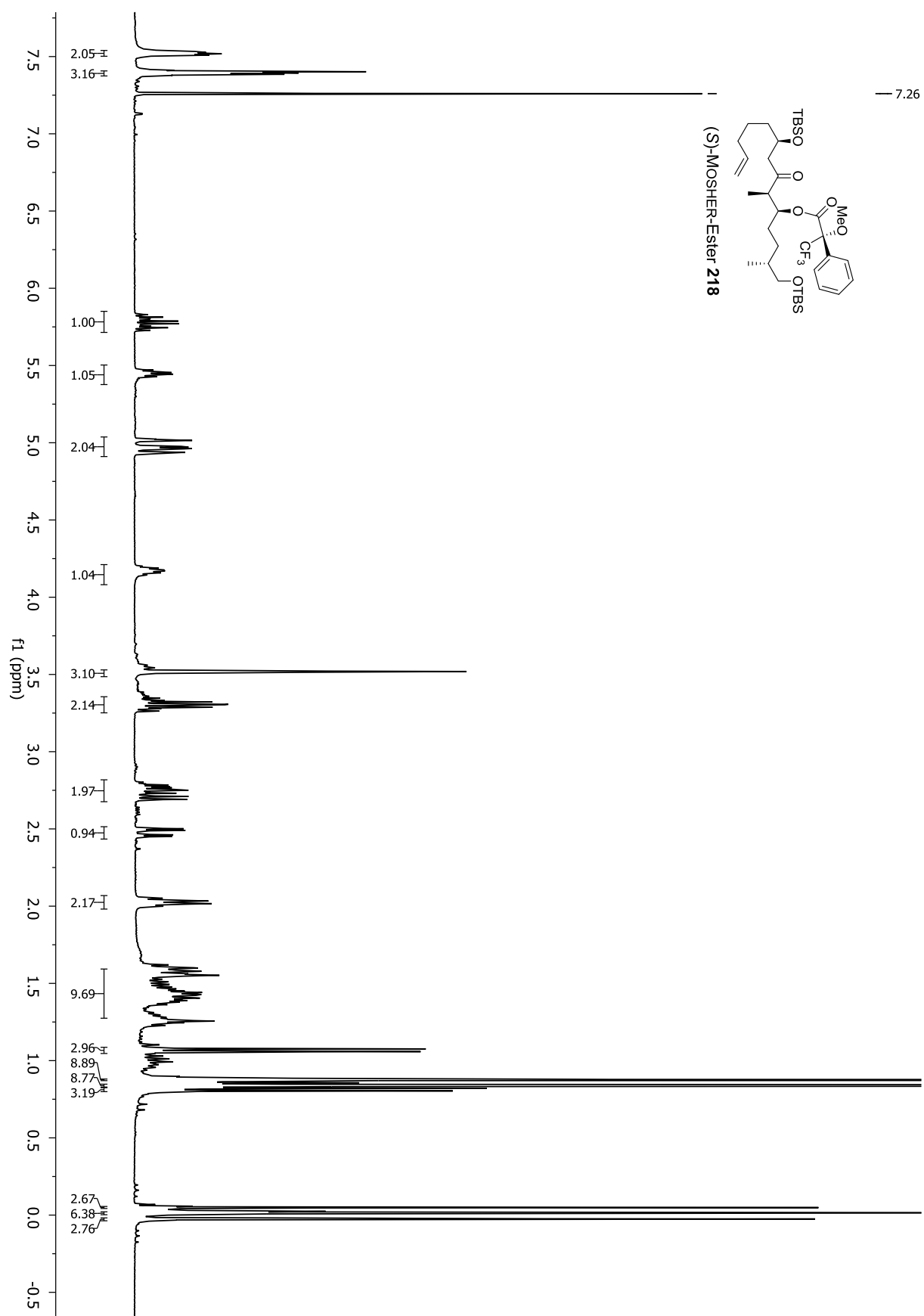


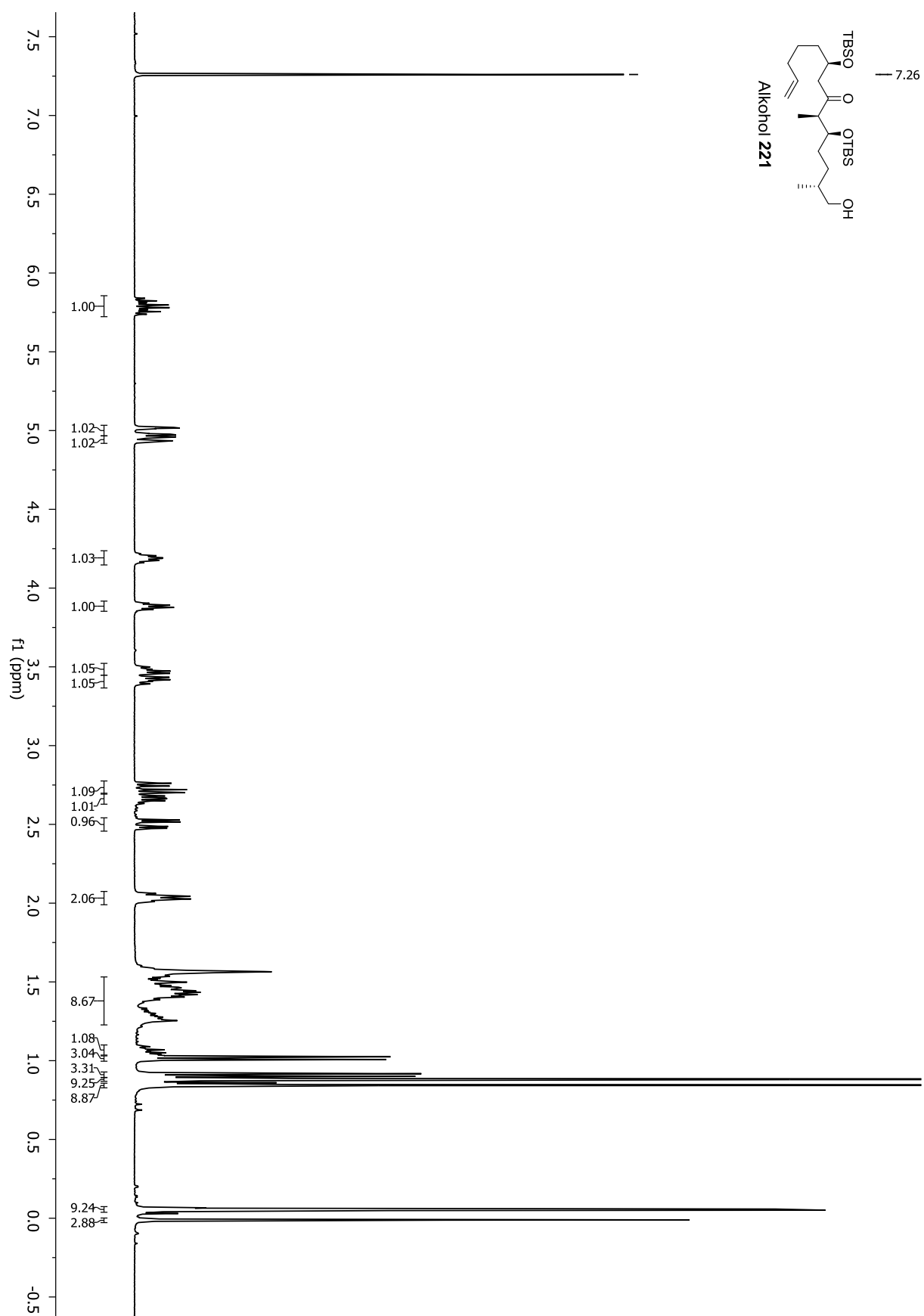


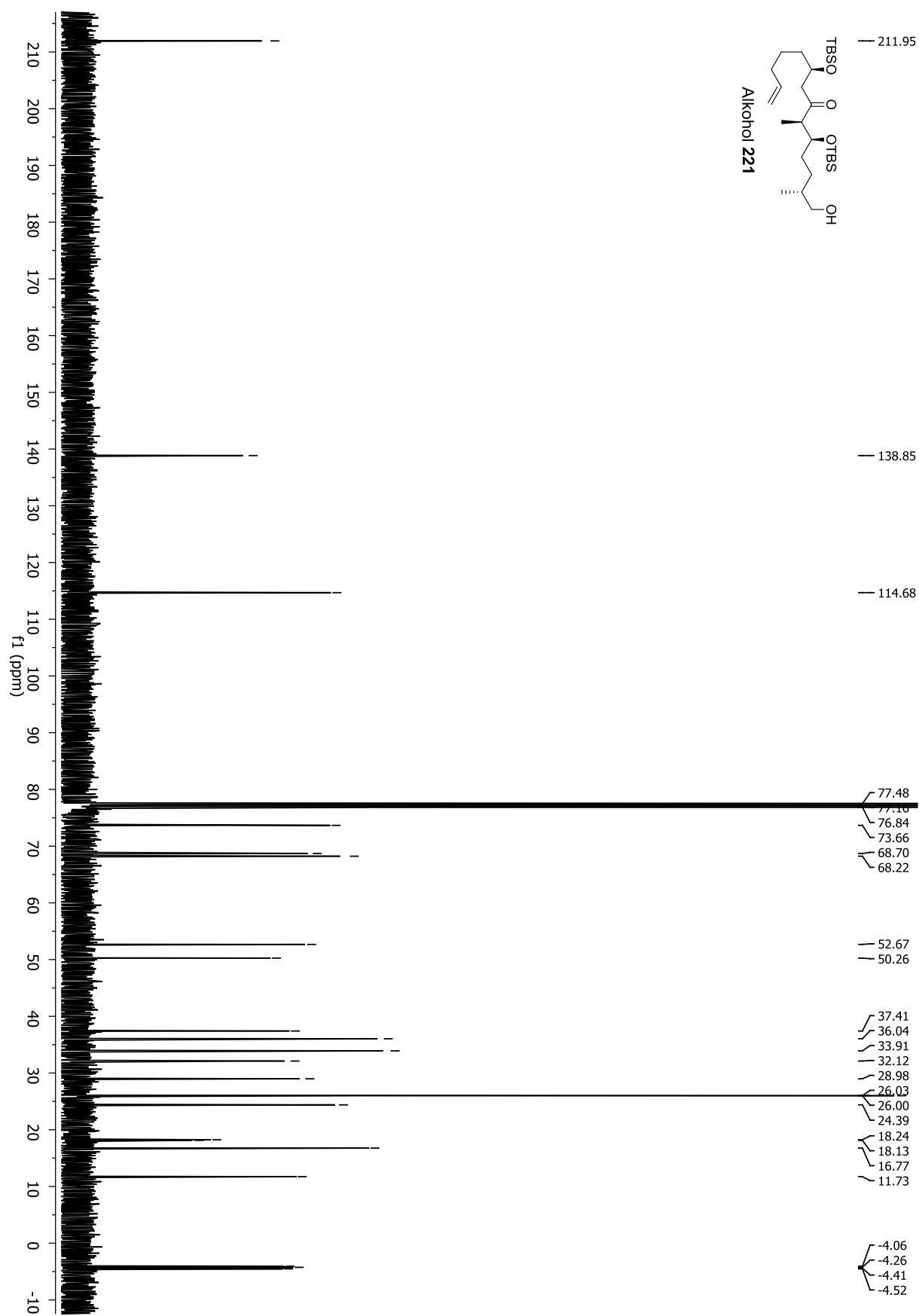


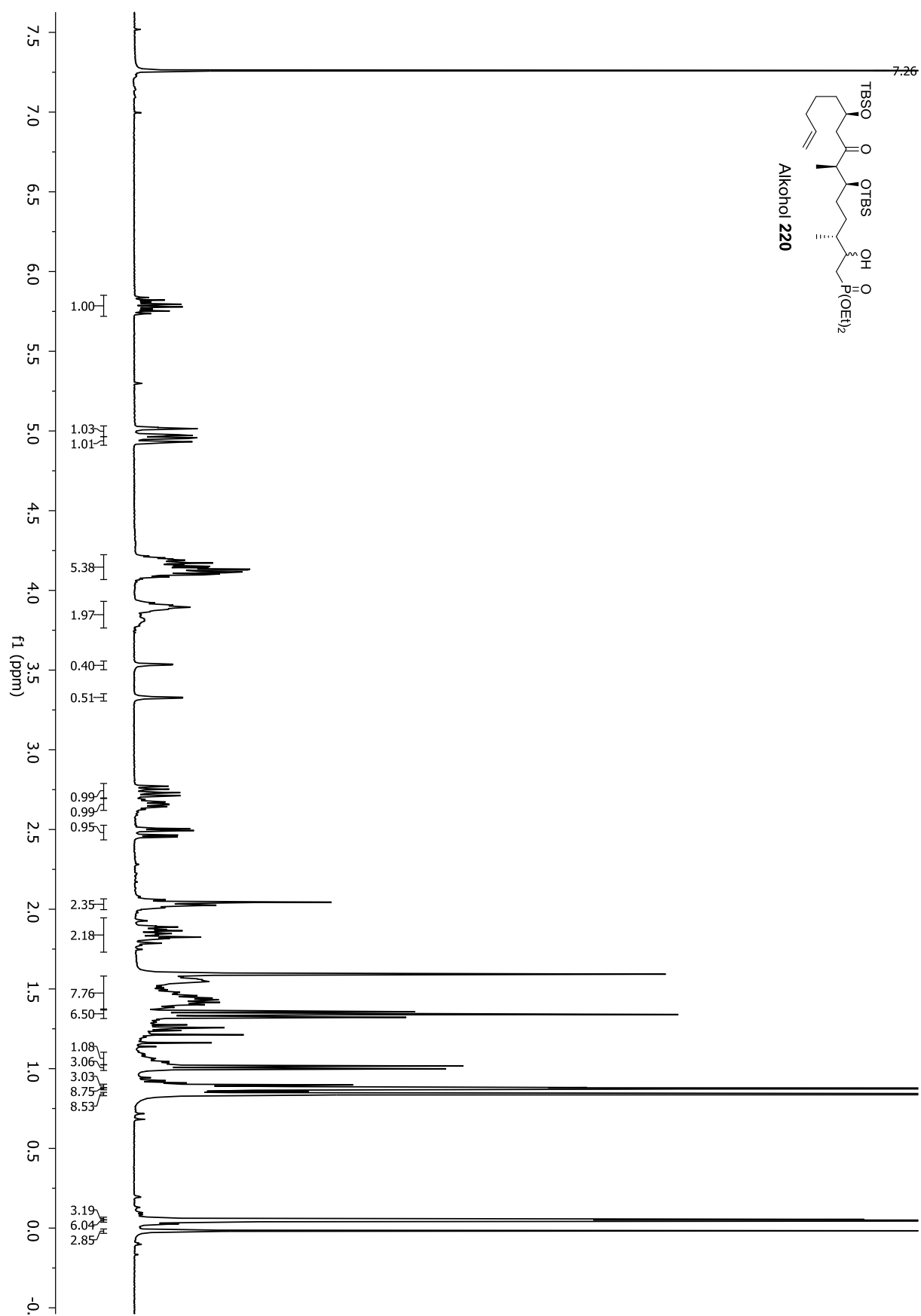


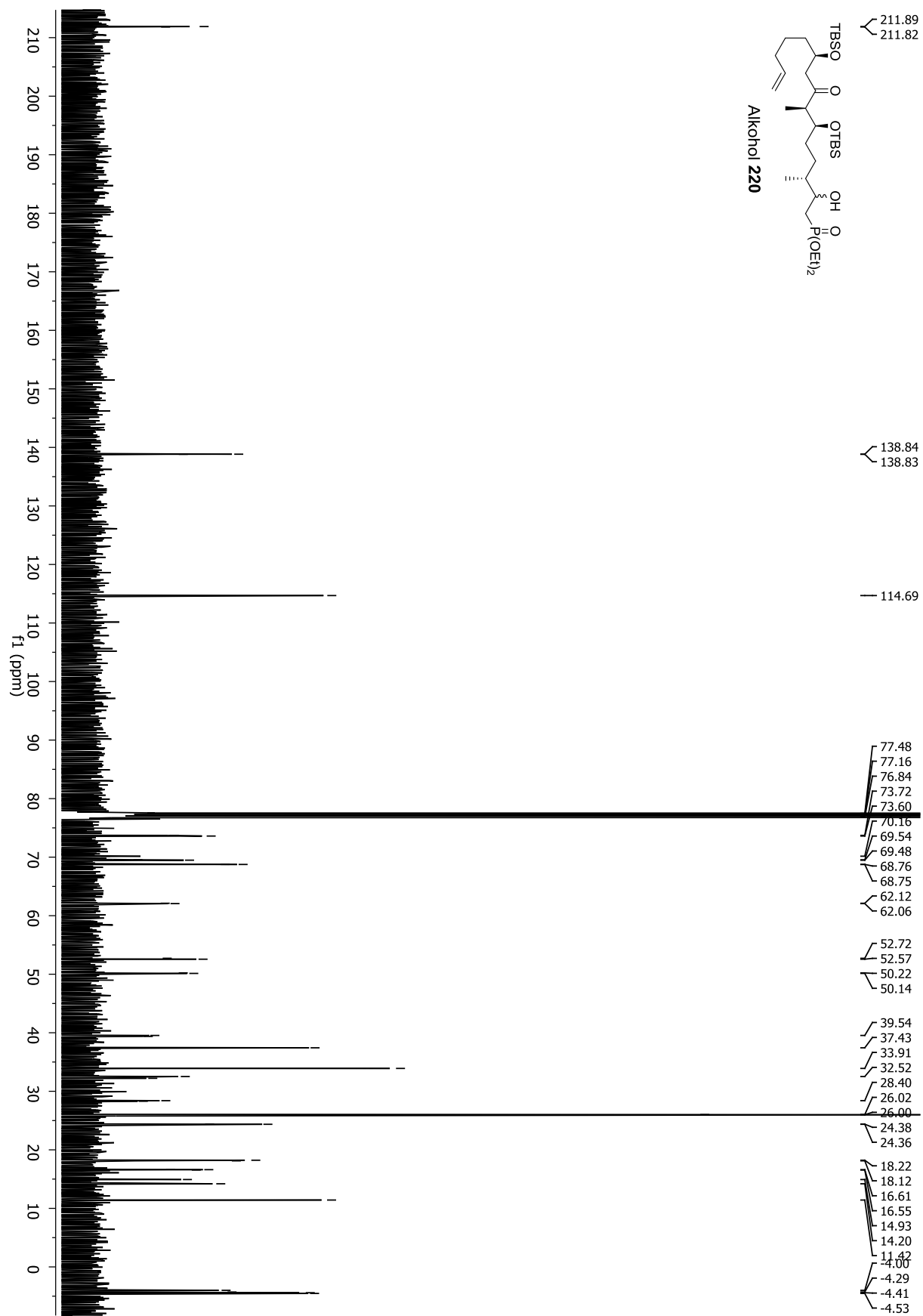


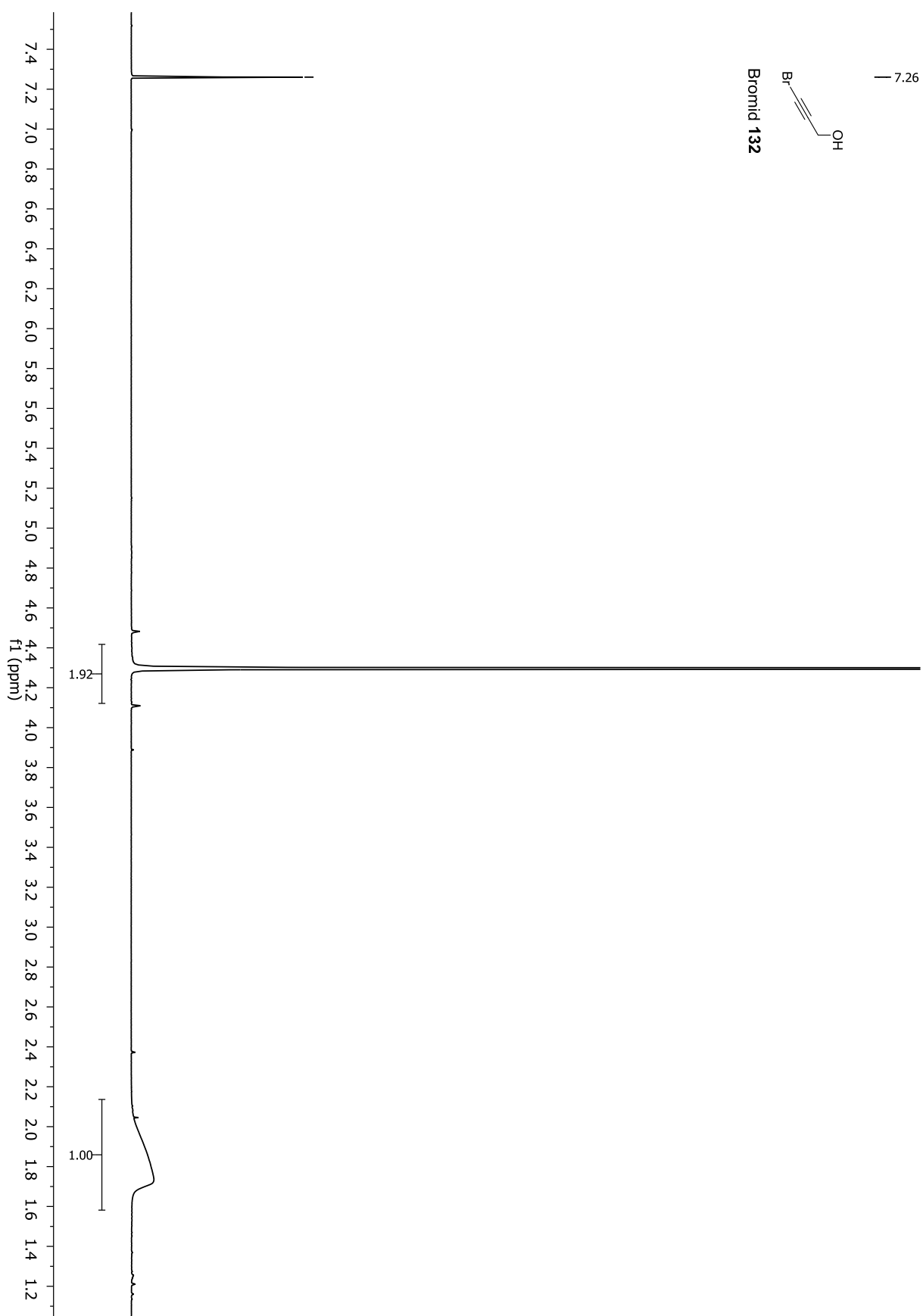


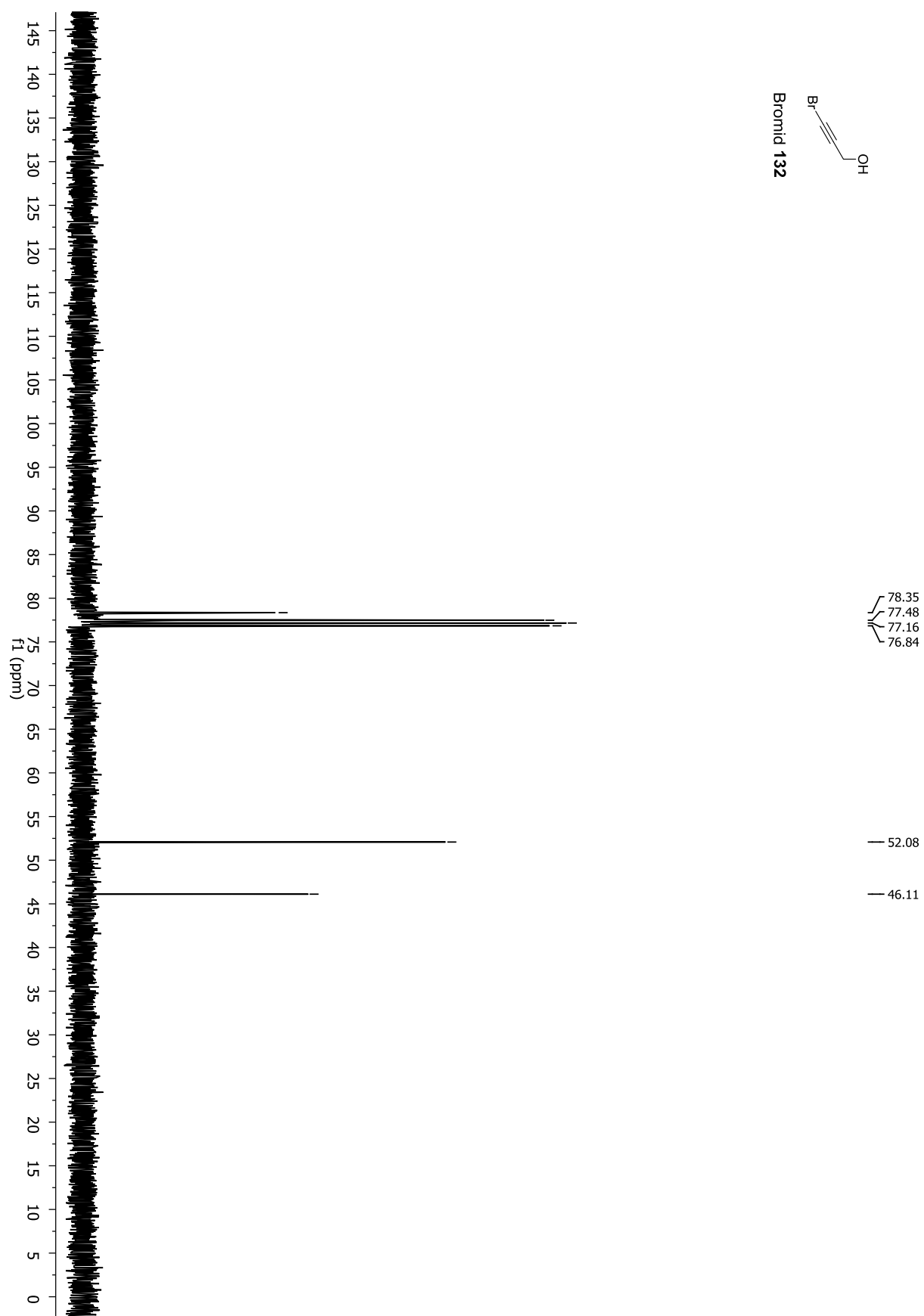


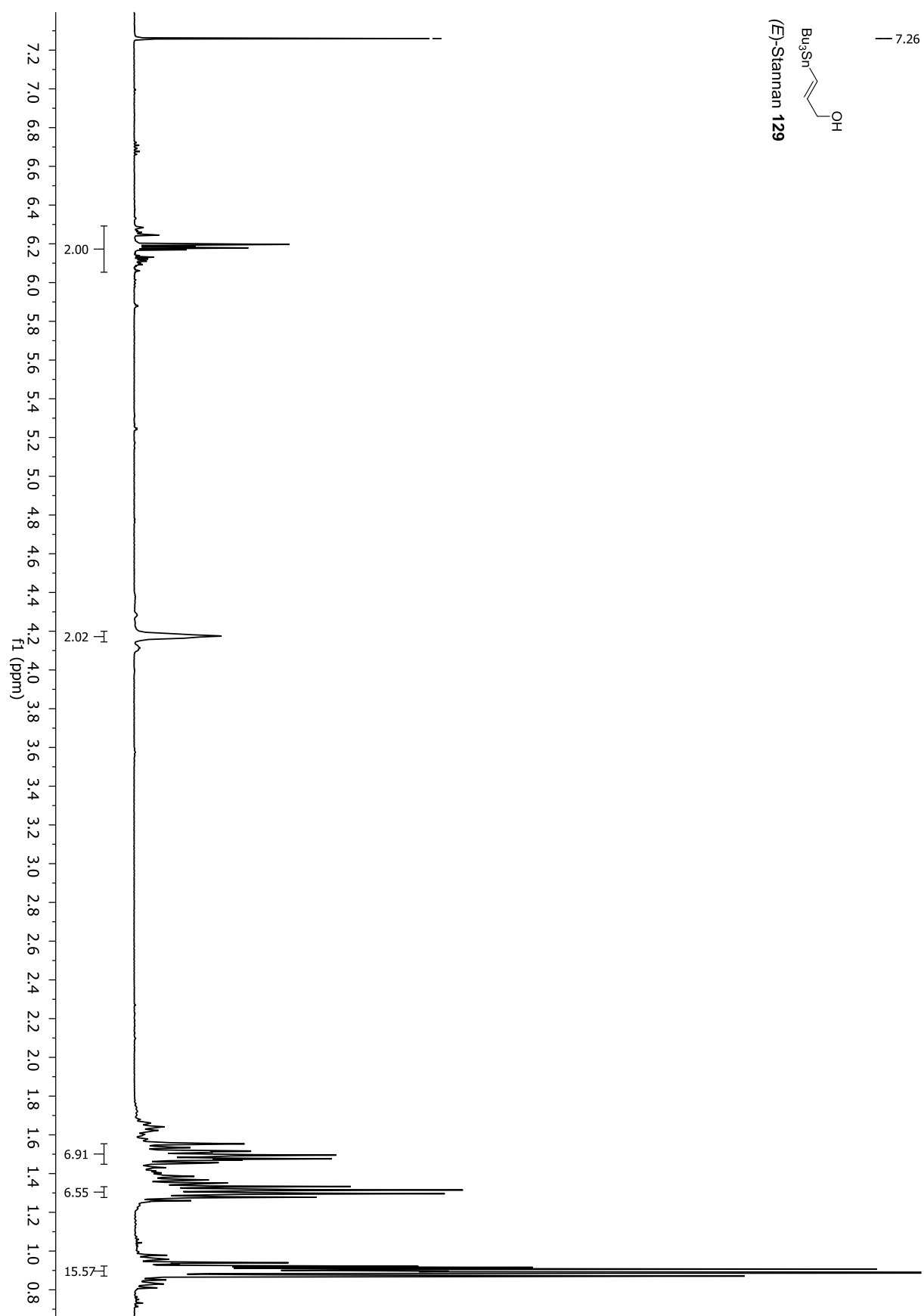


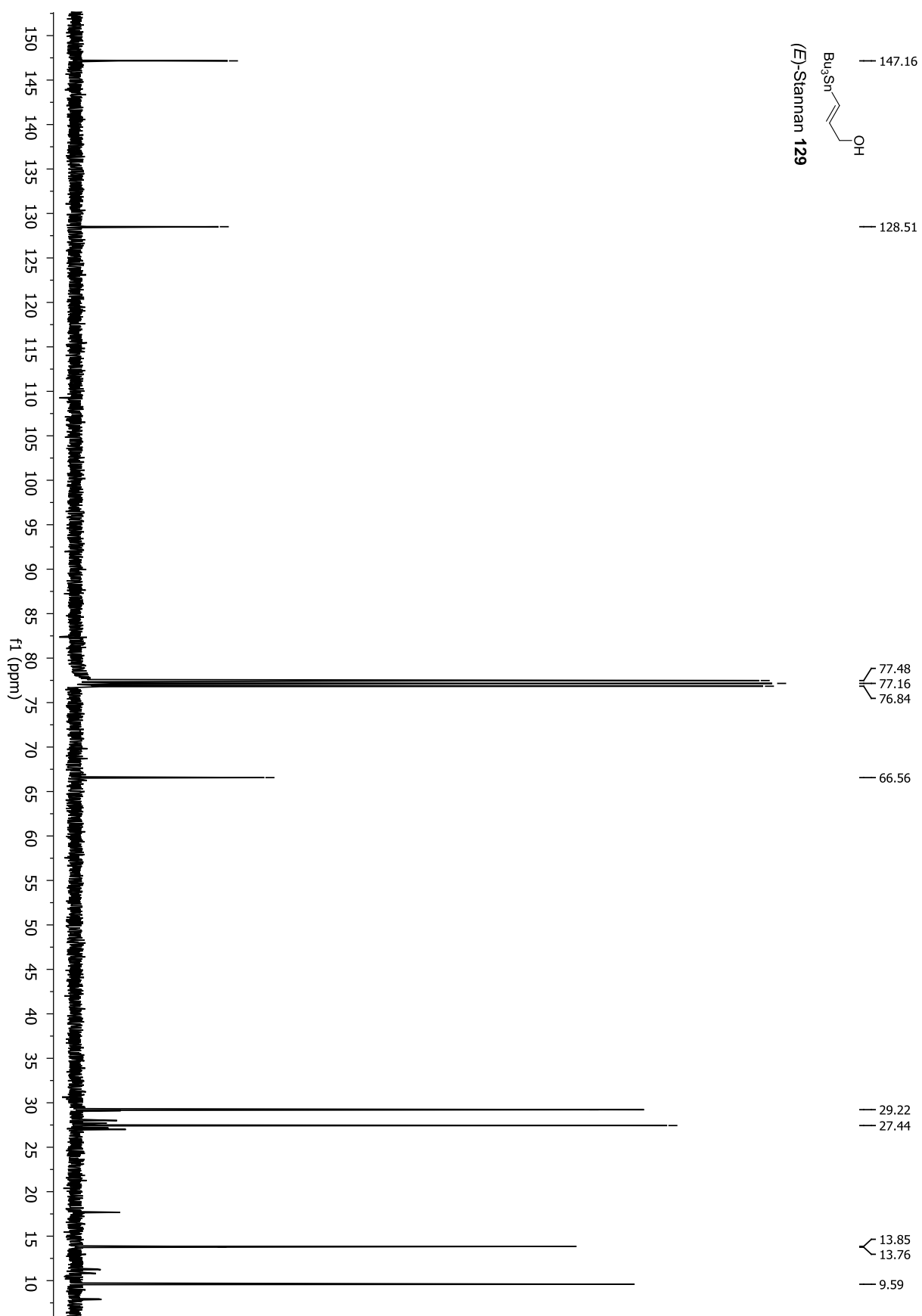


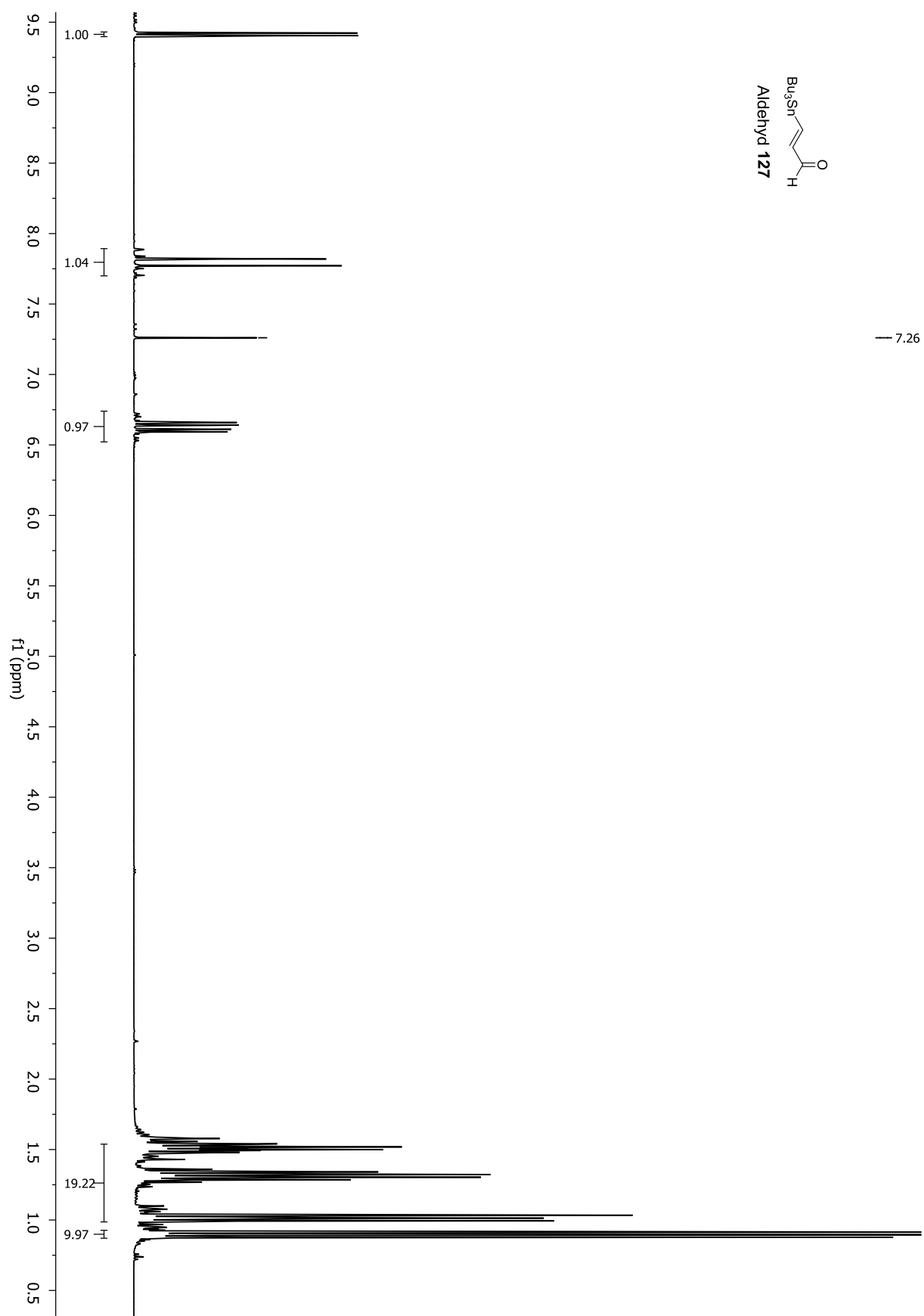


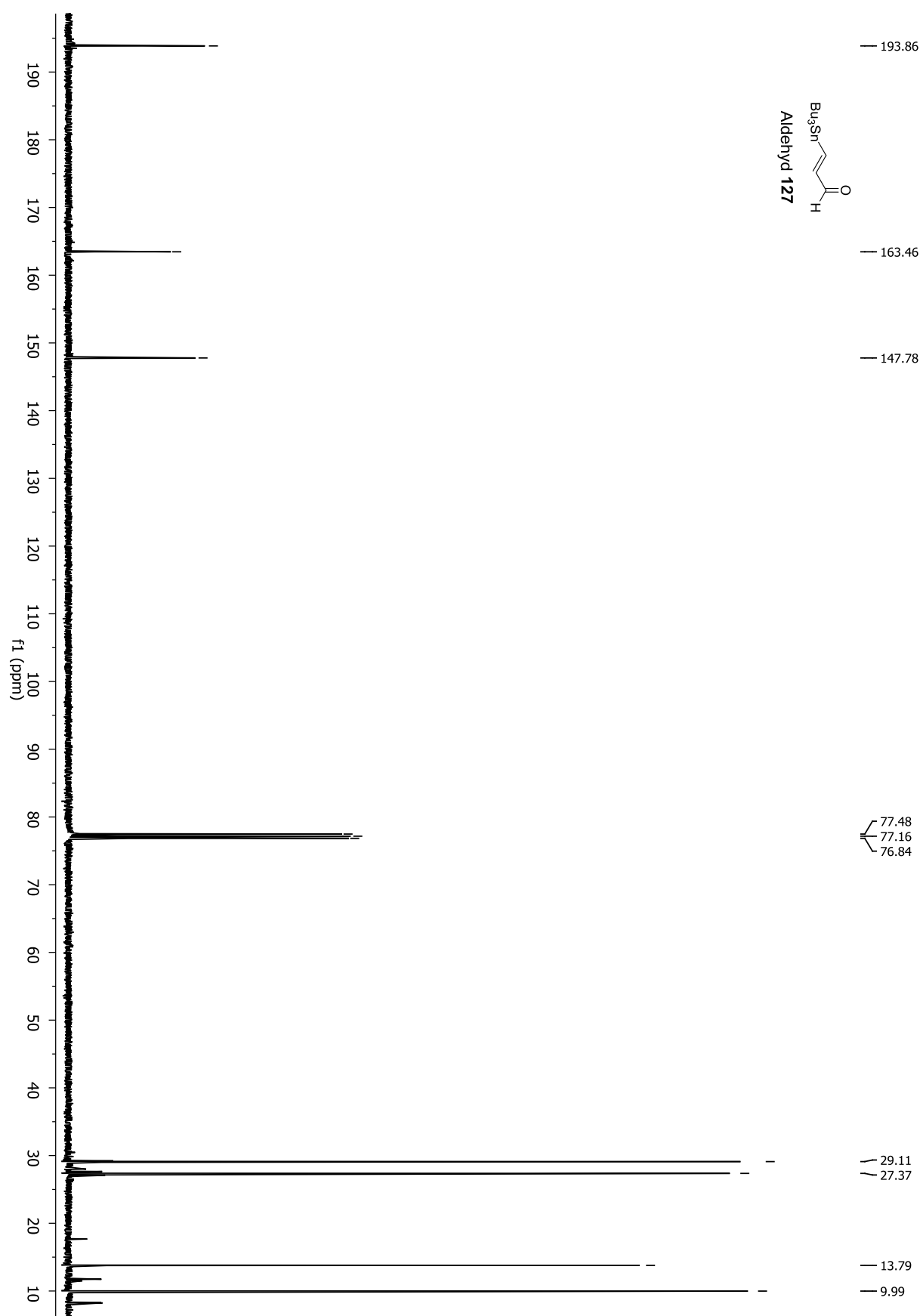


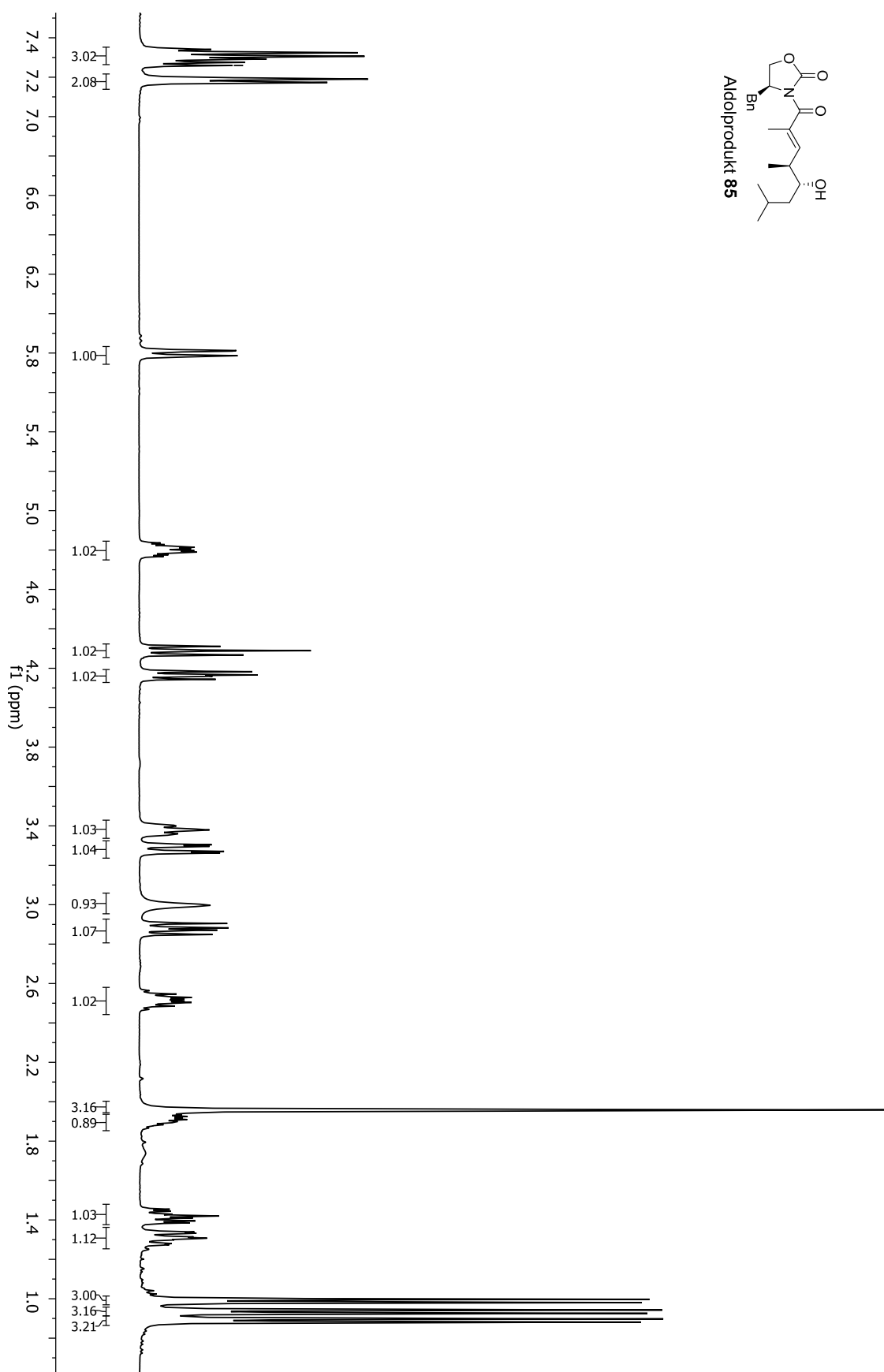




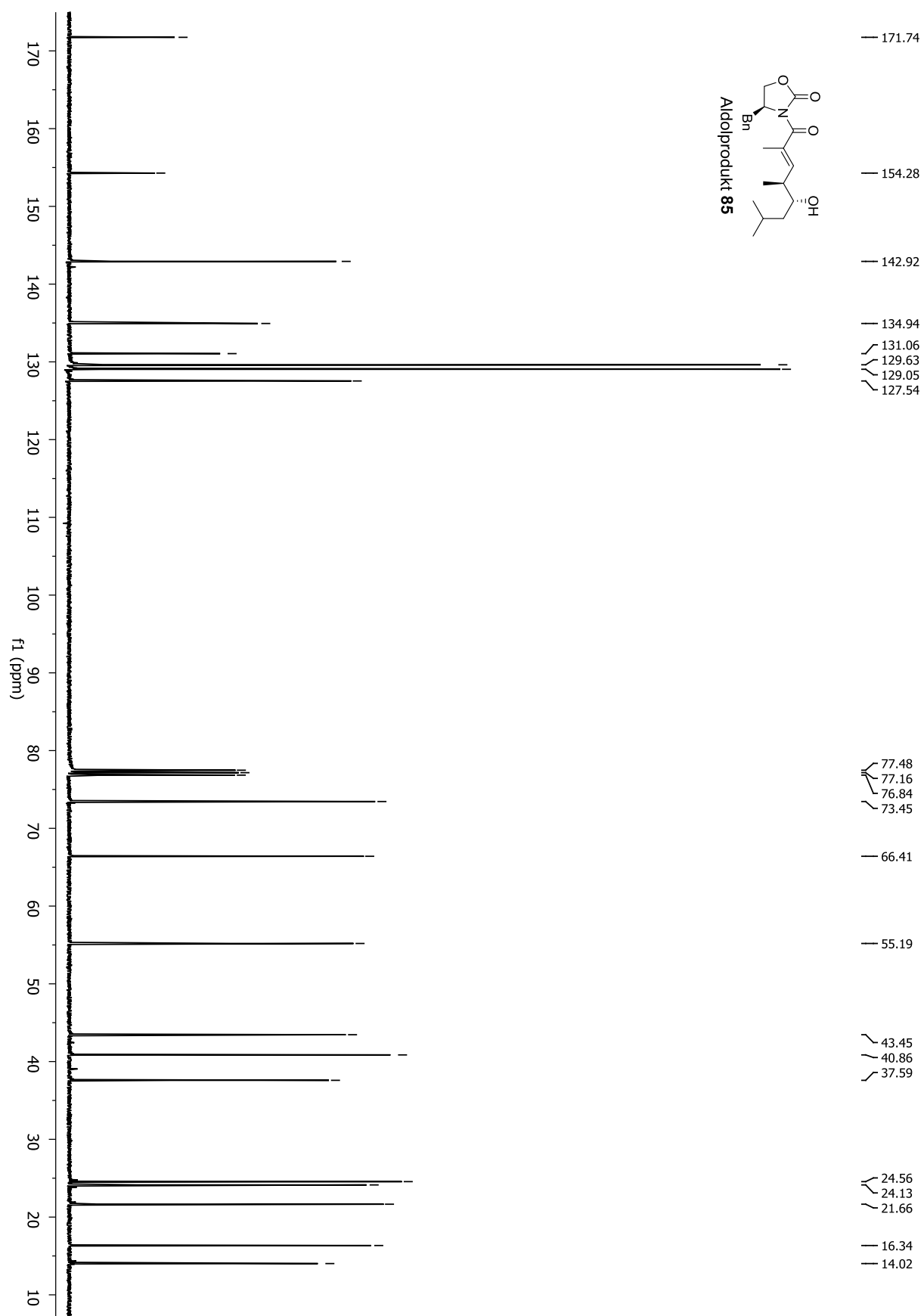


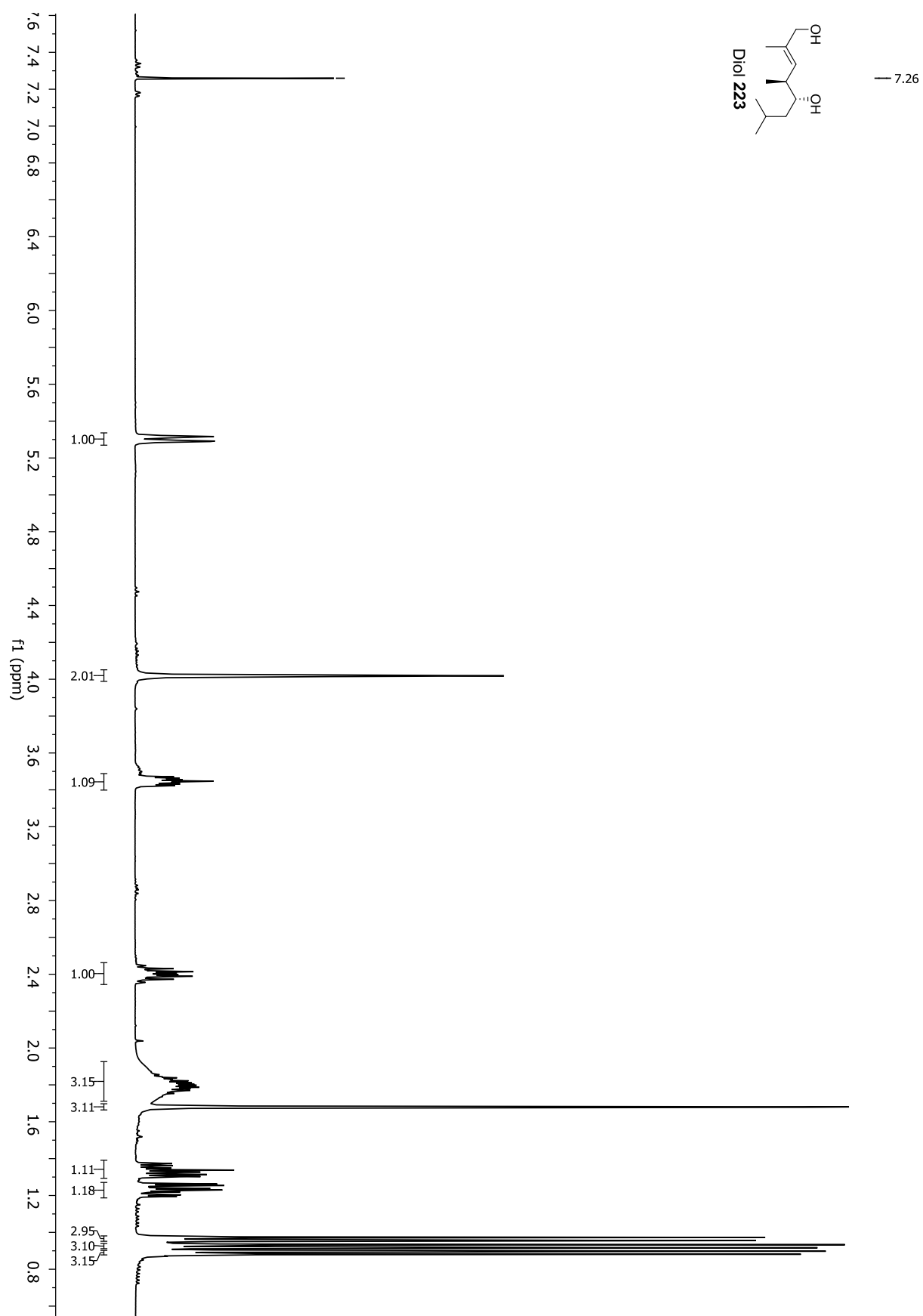


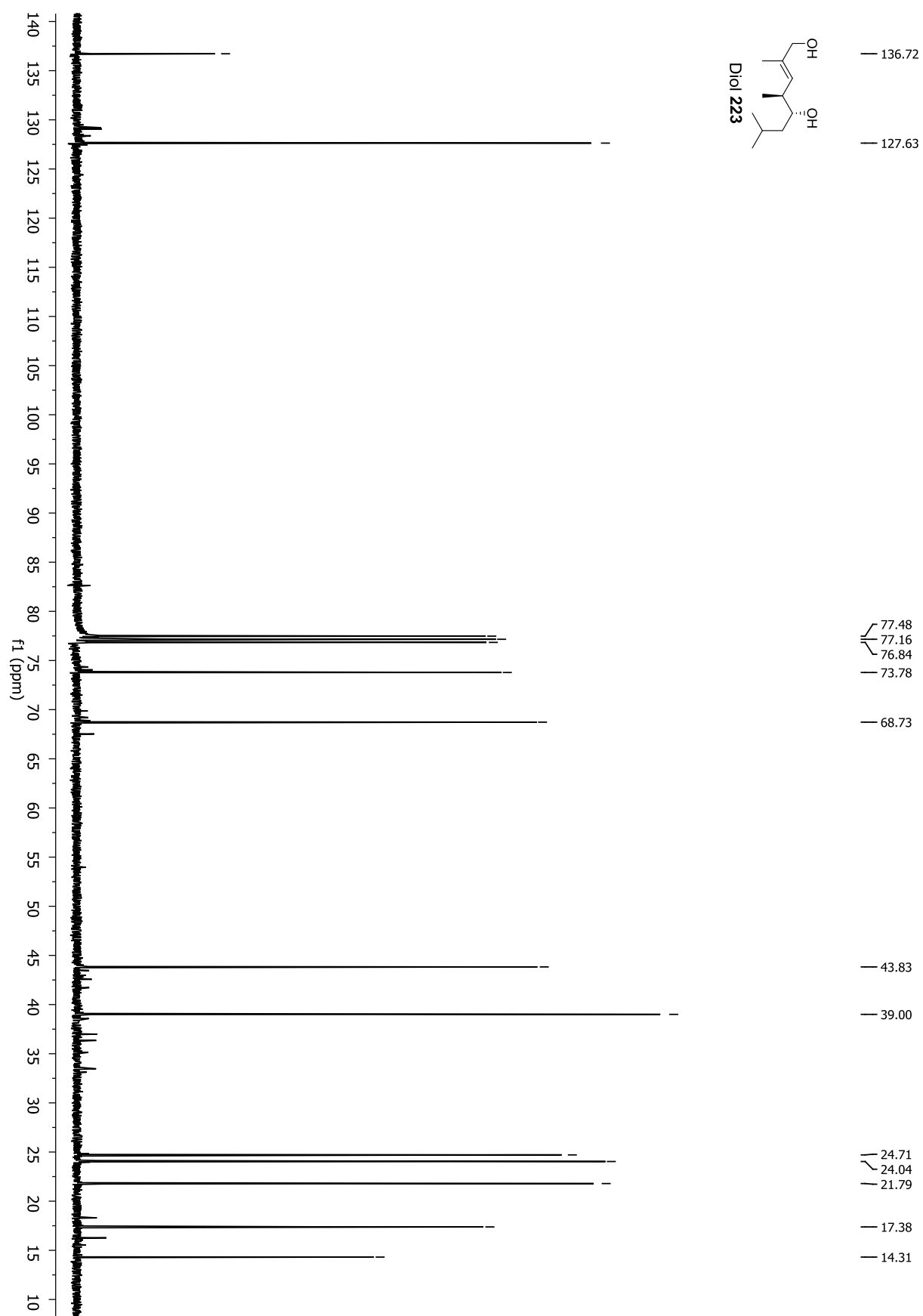


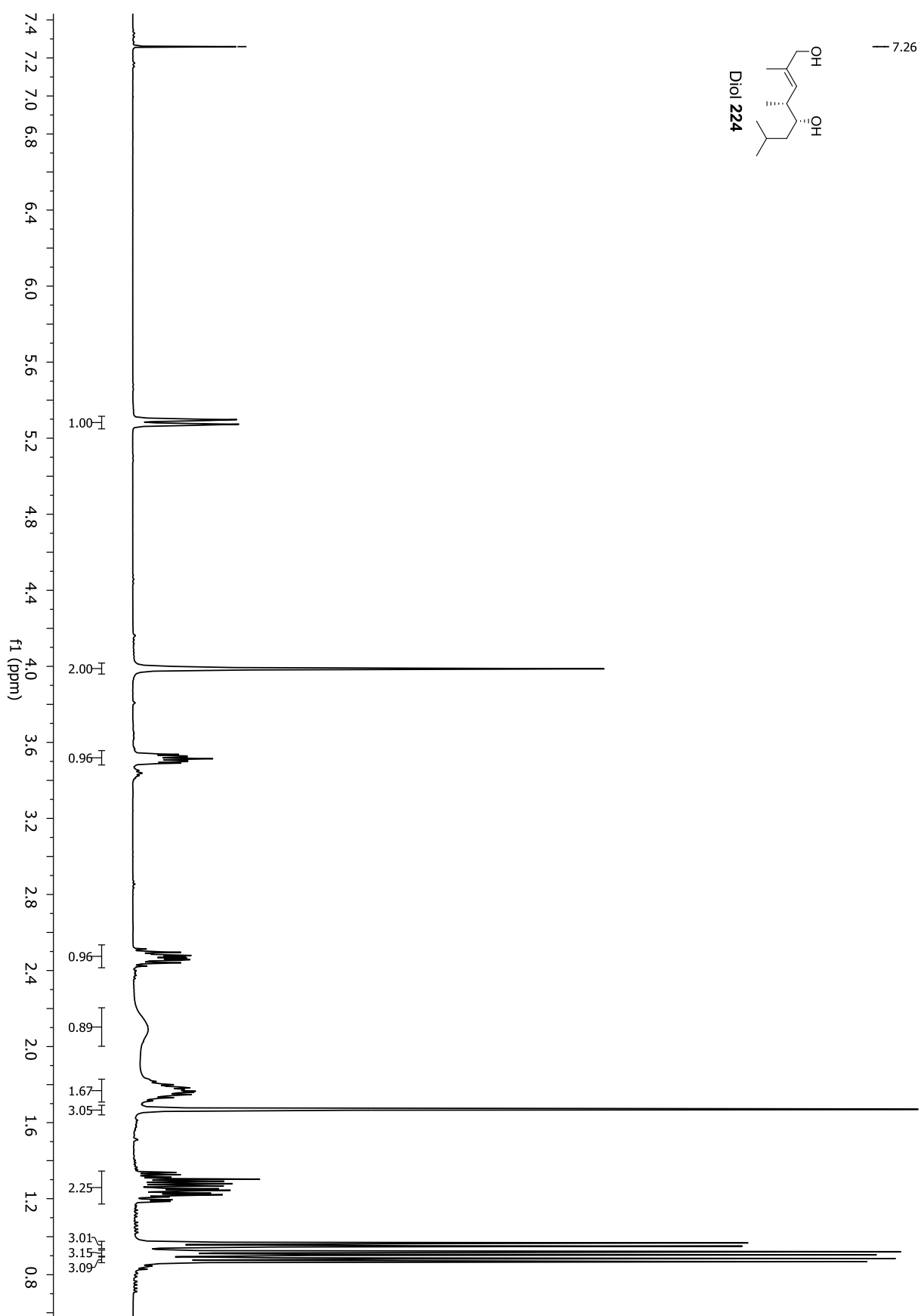


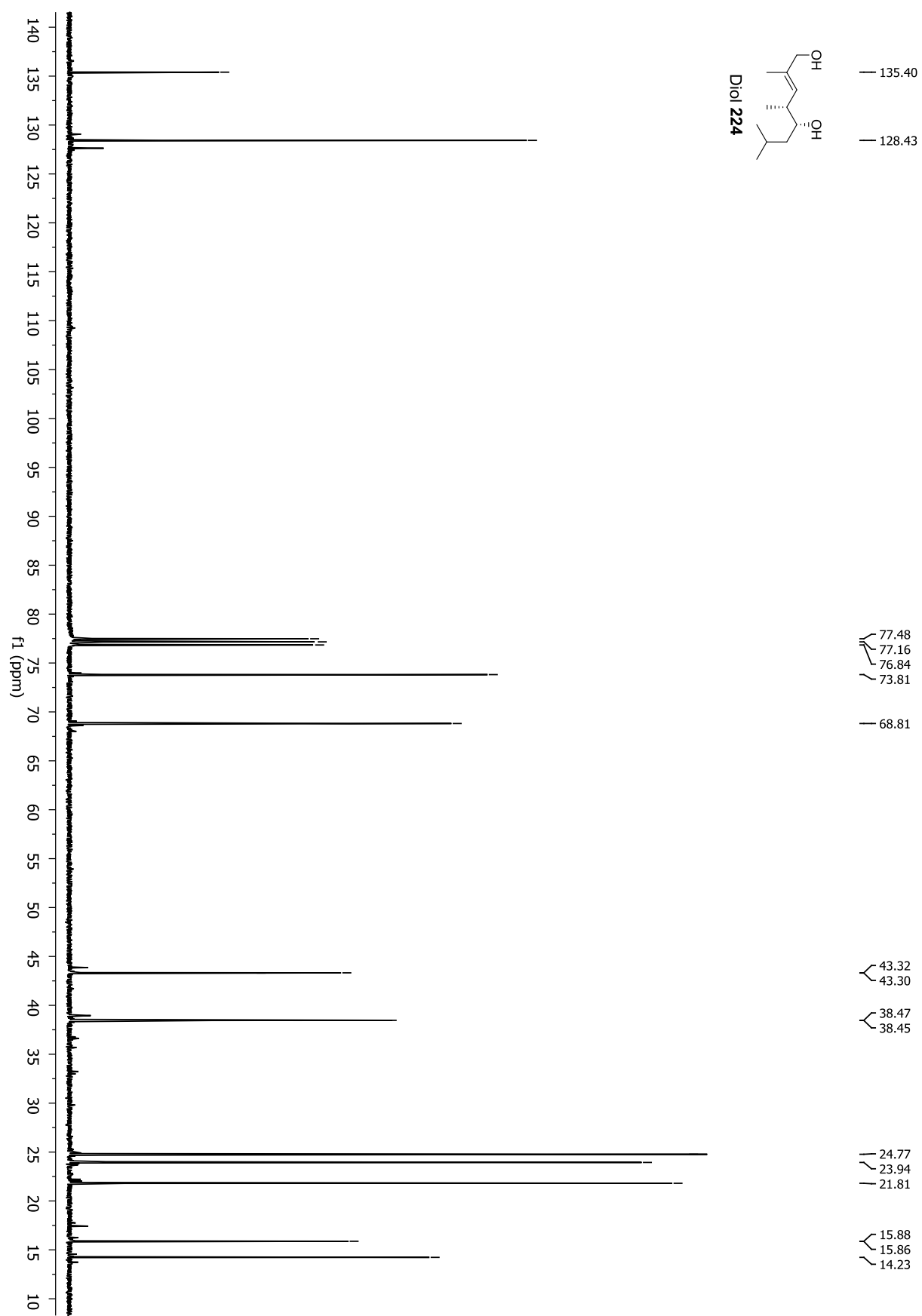
— 7.26

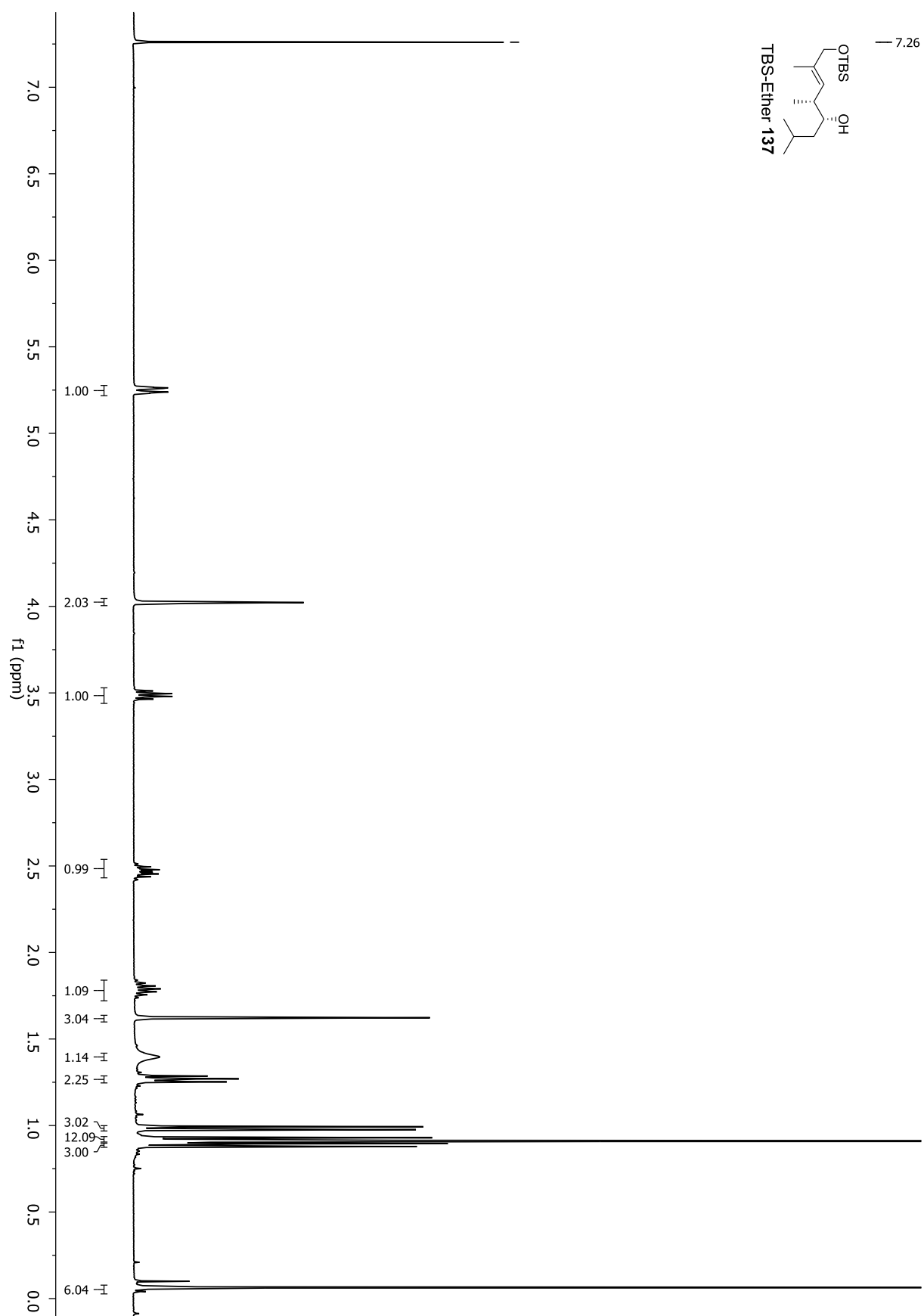


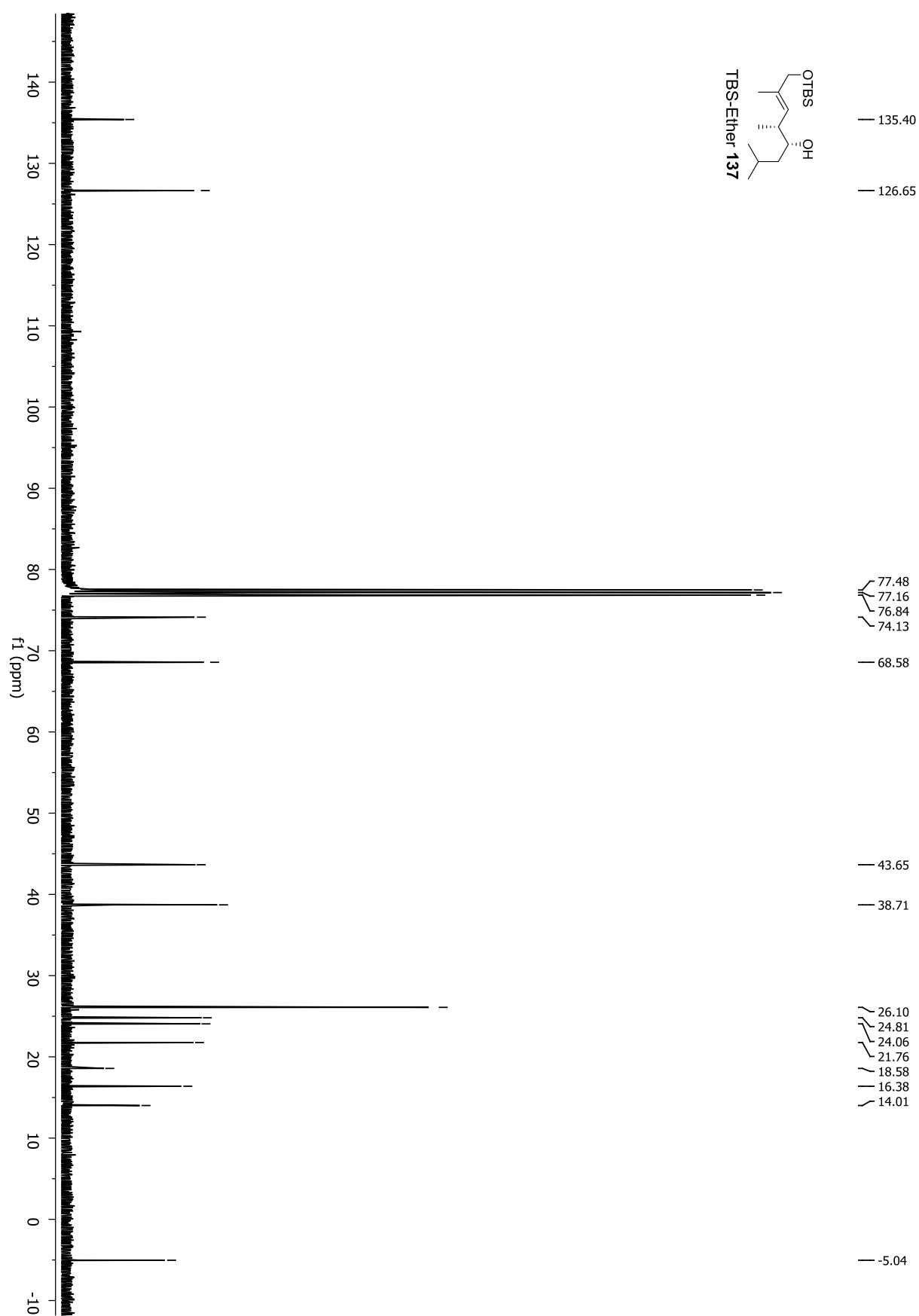


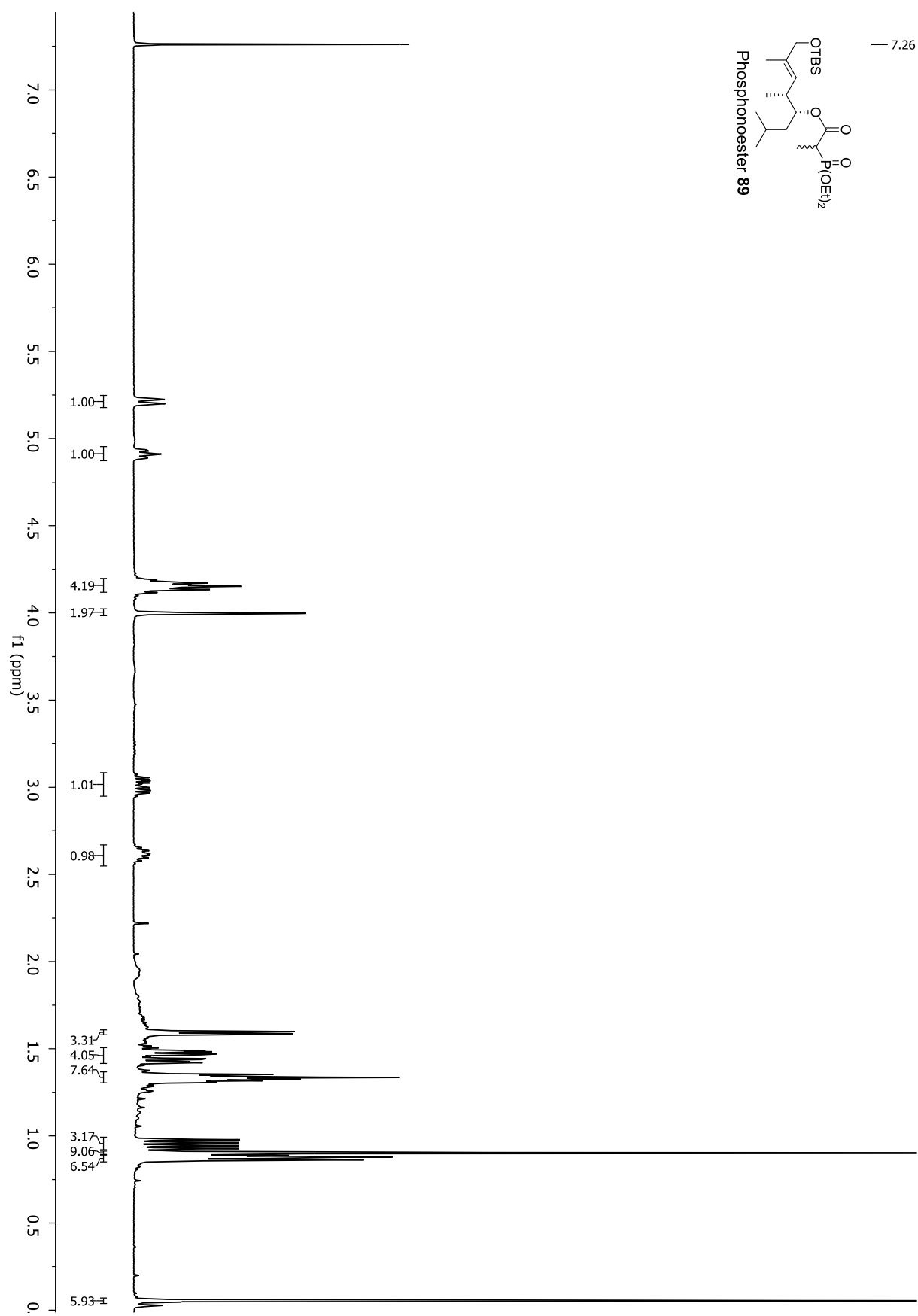


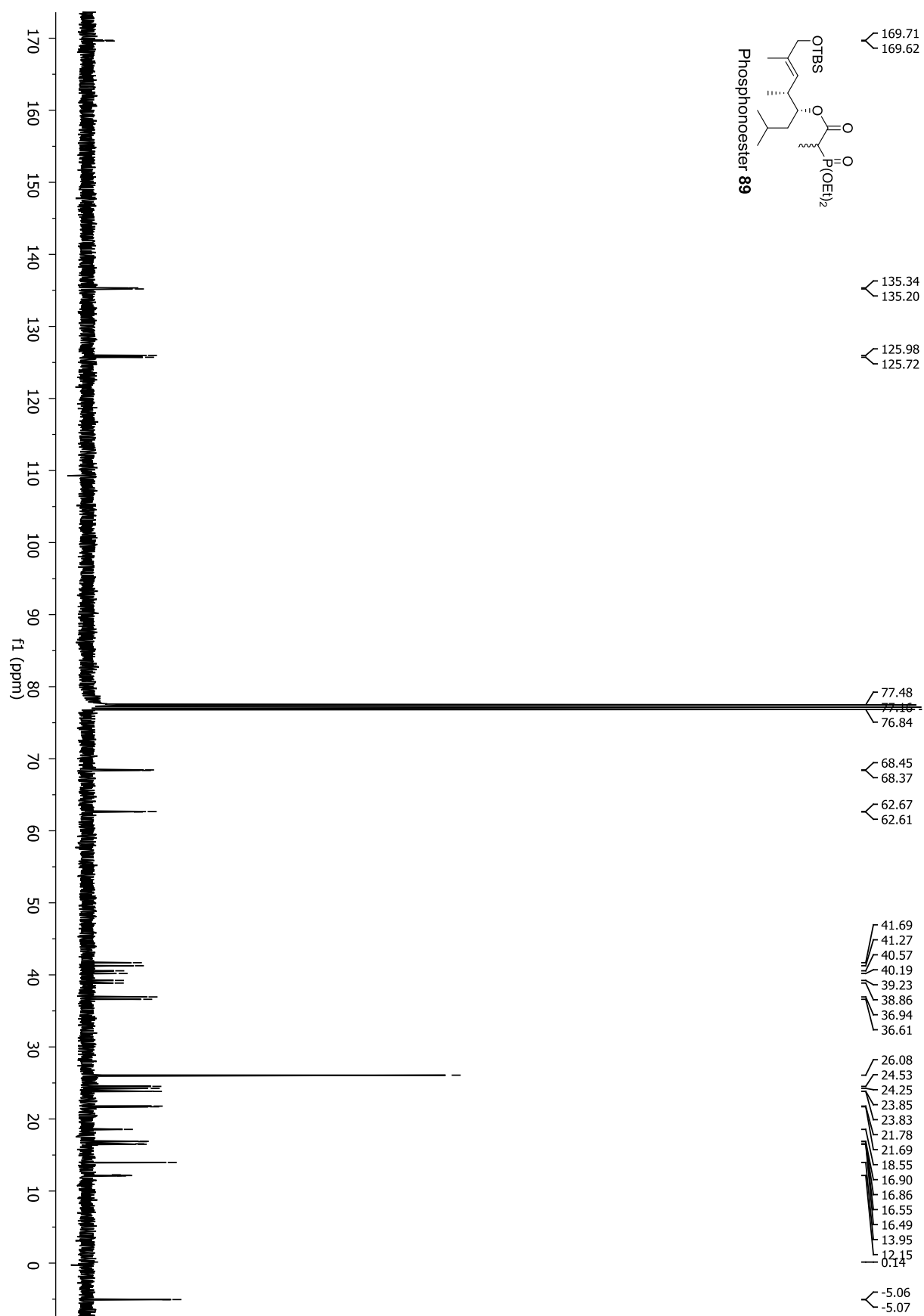


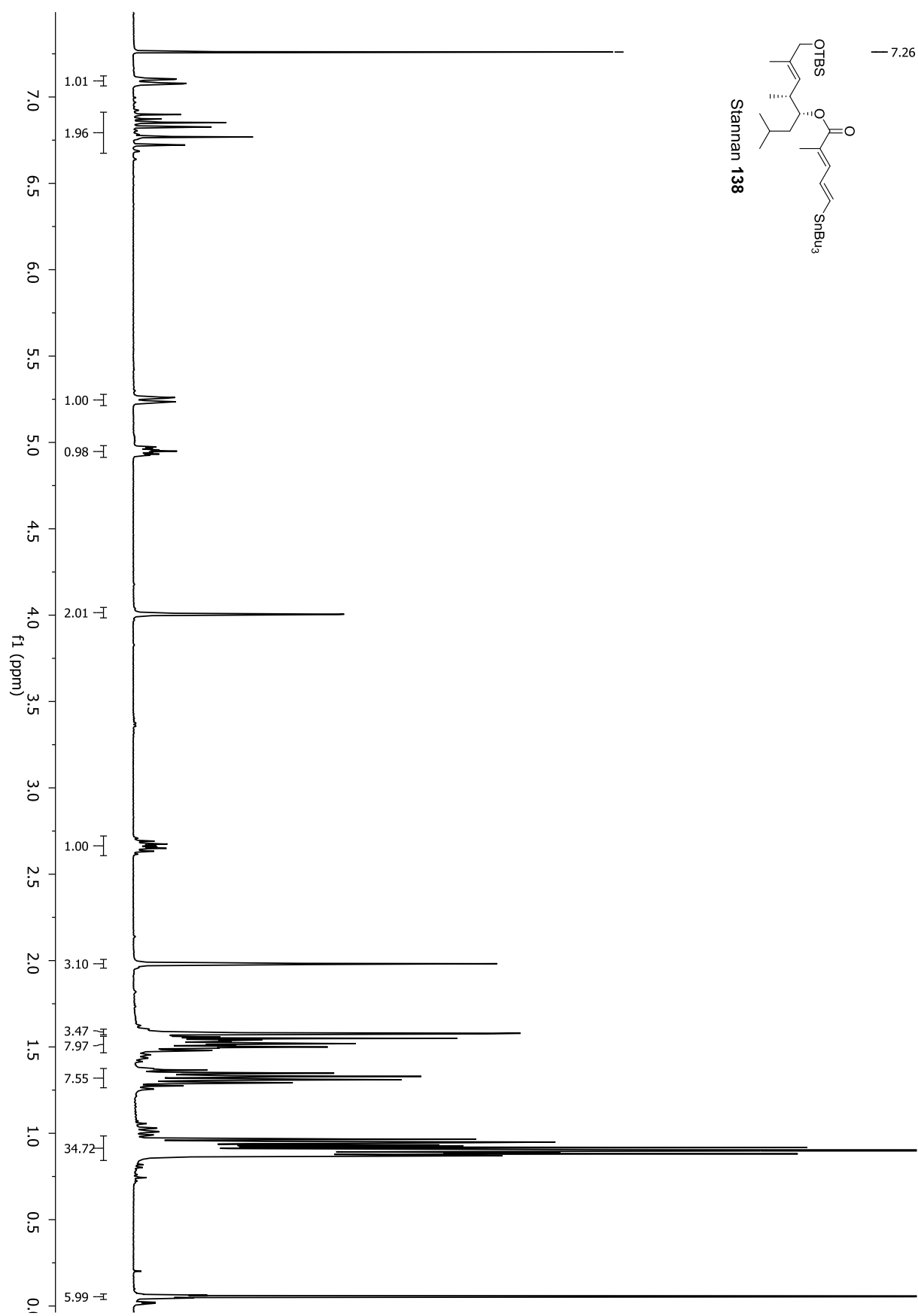


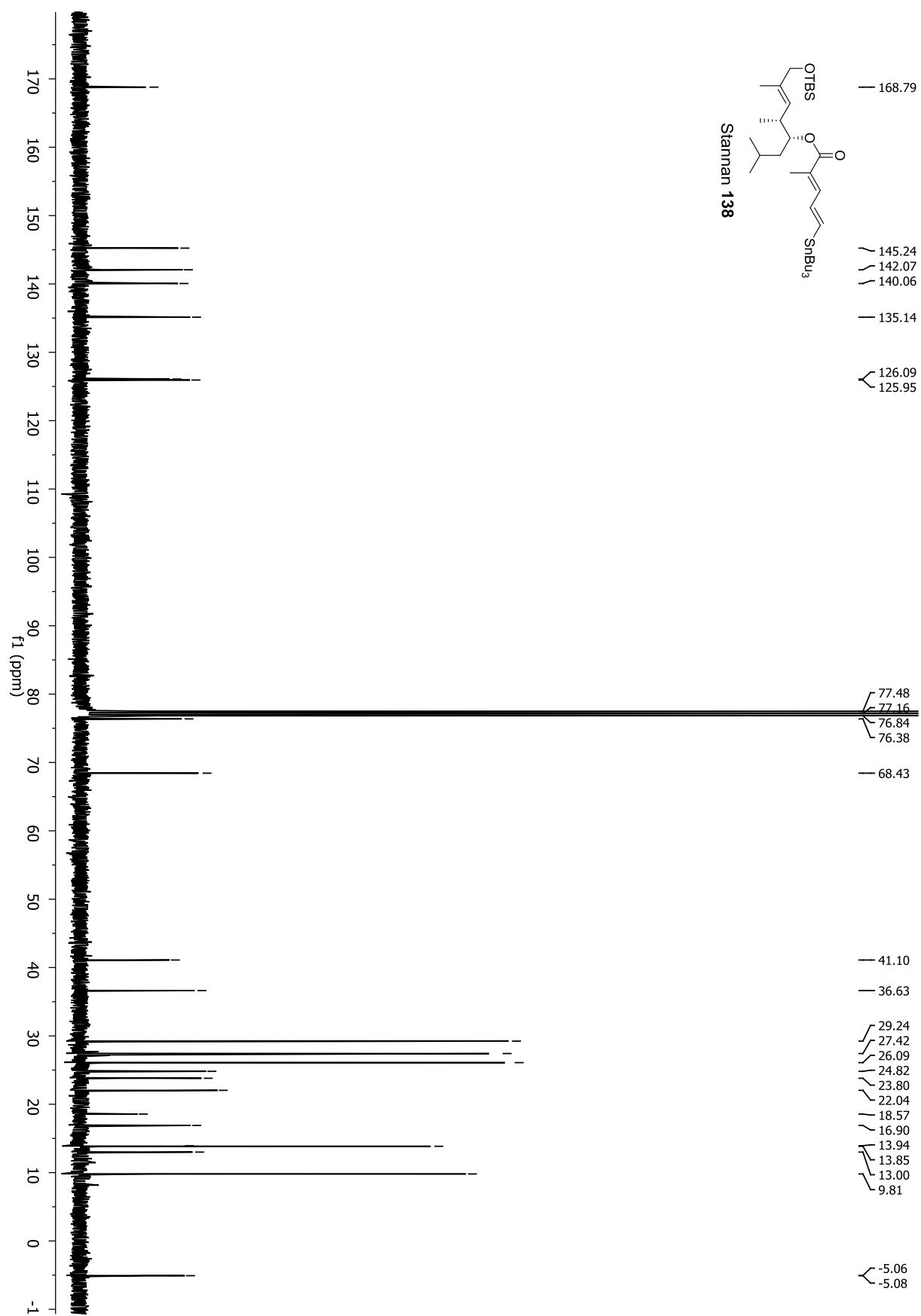


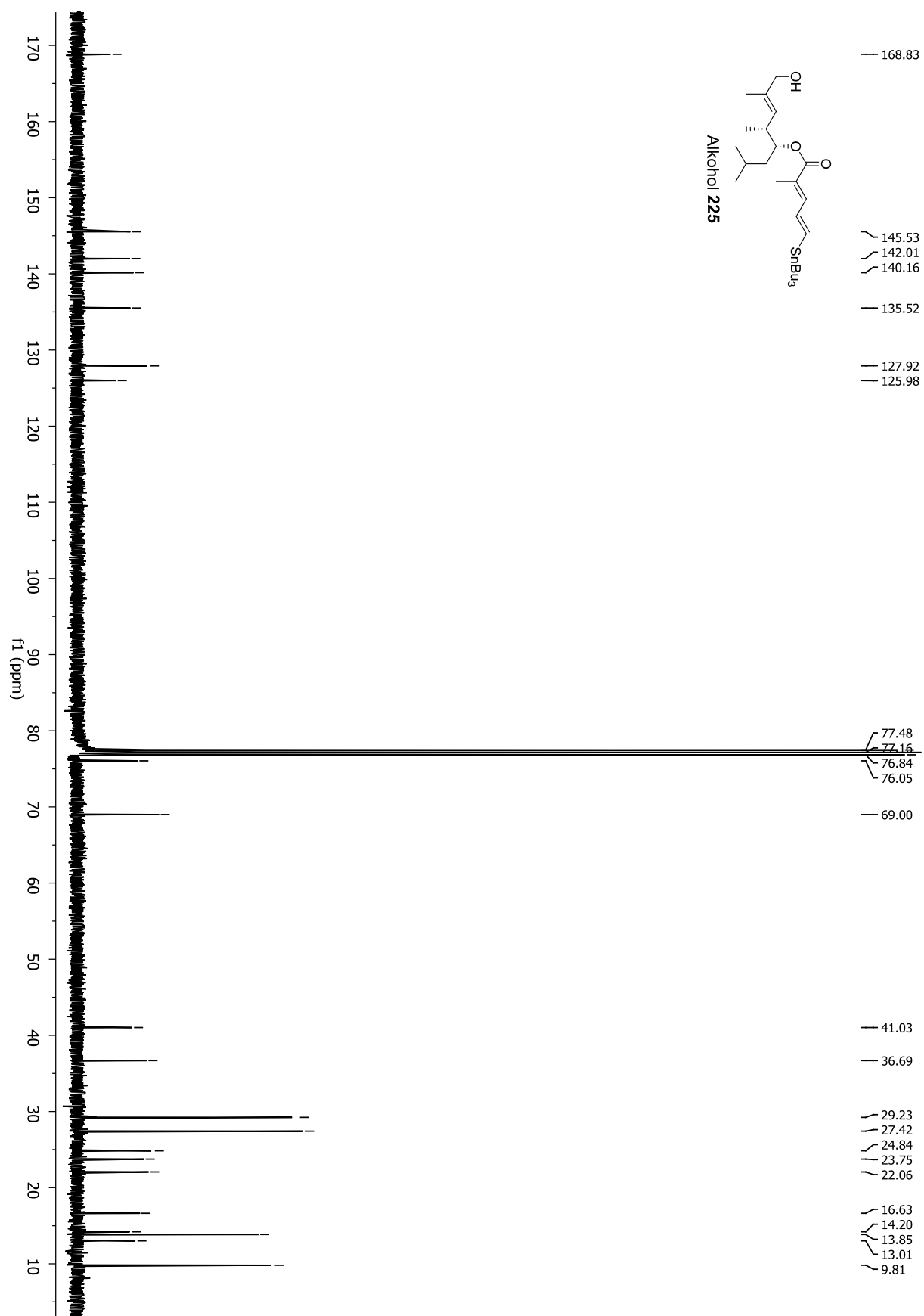


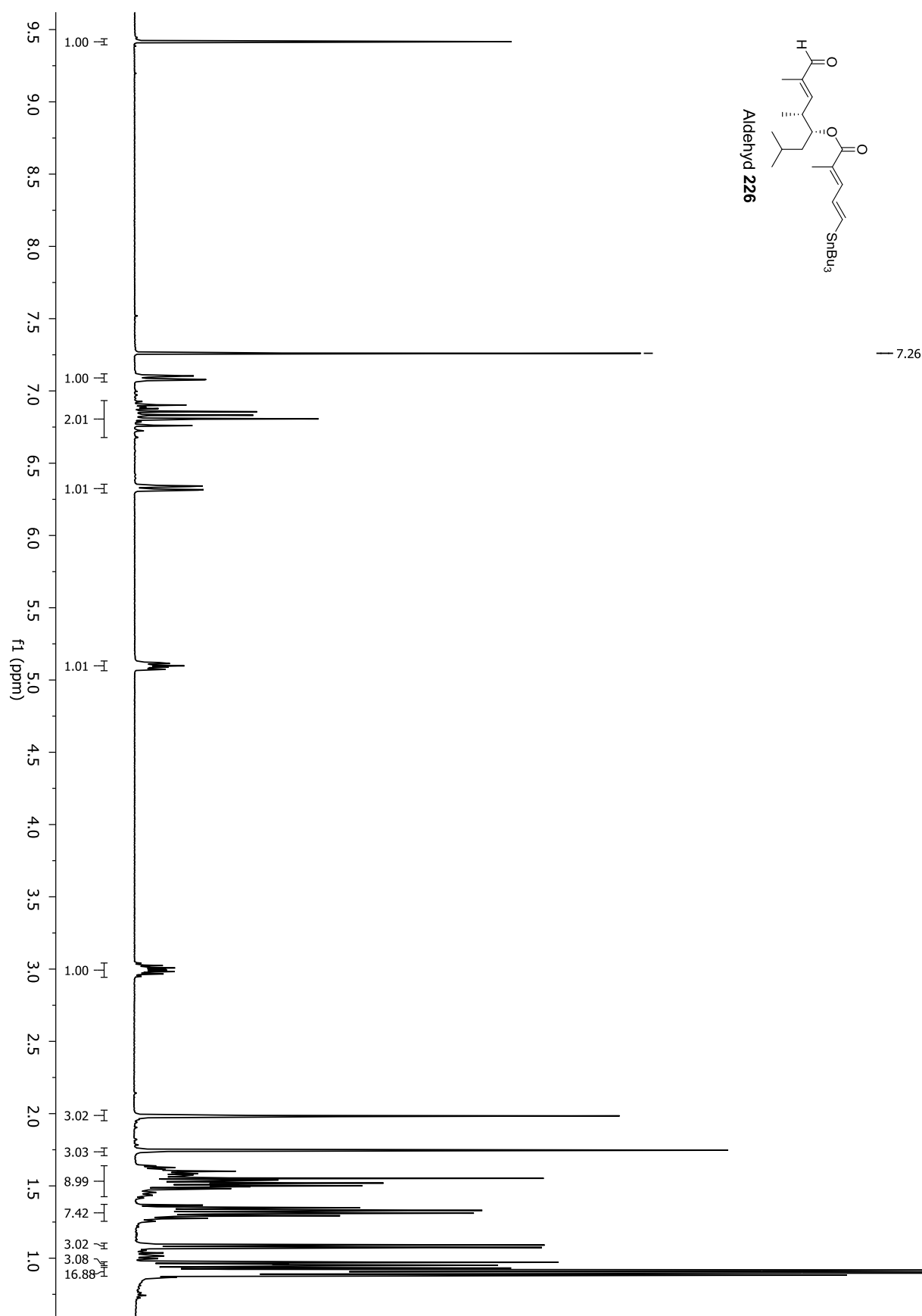


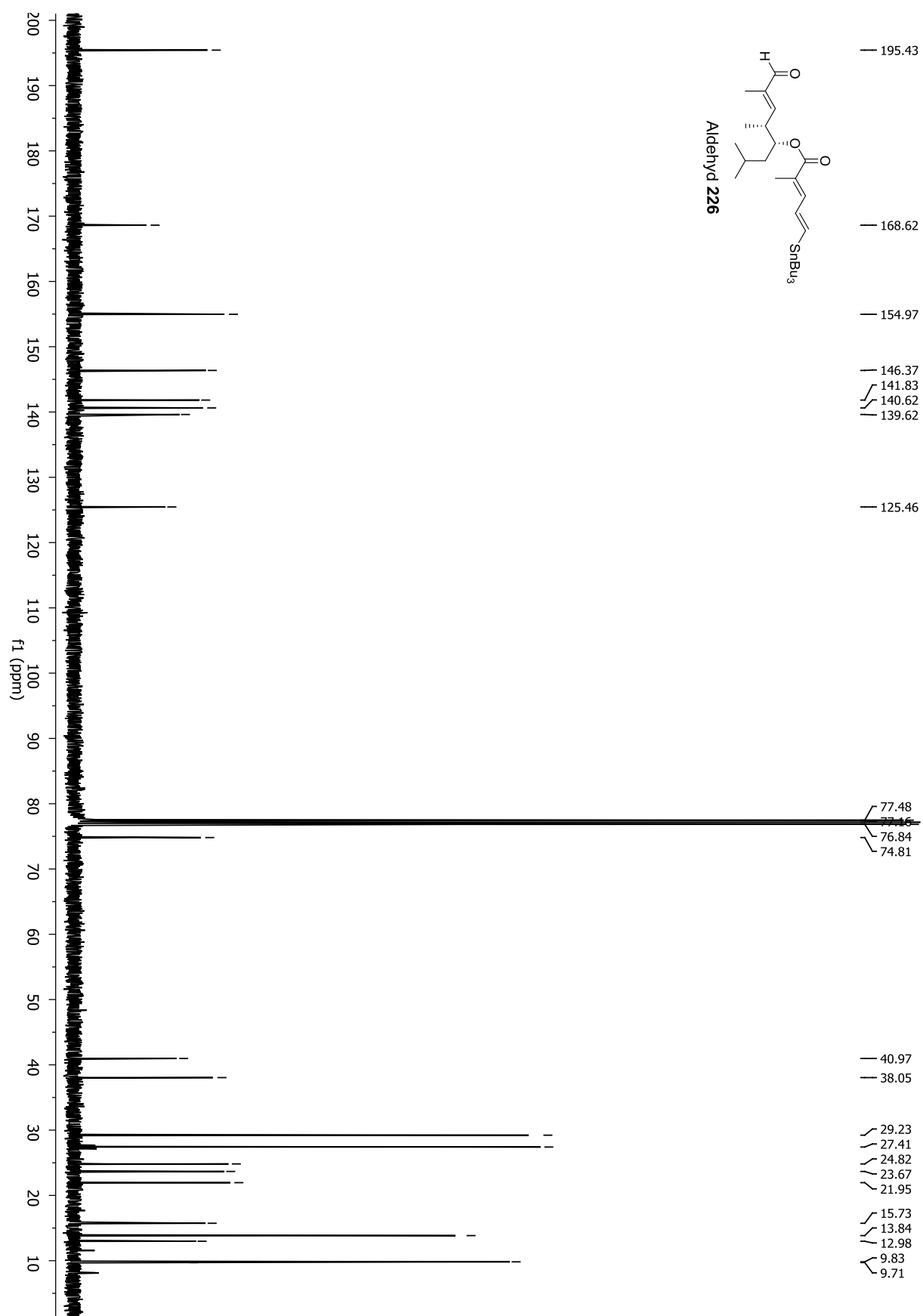


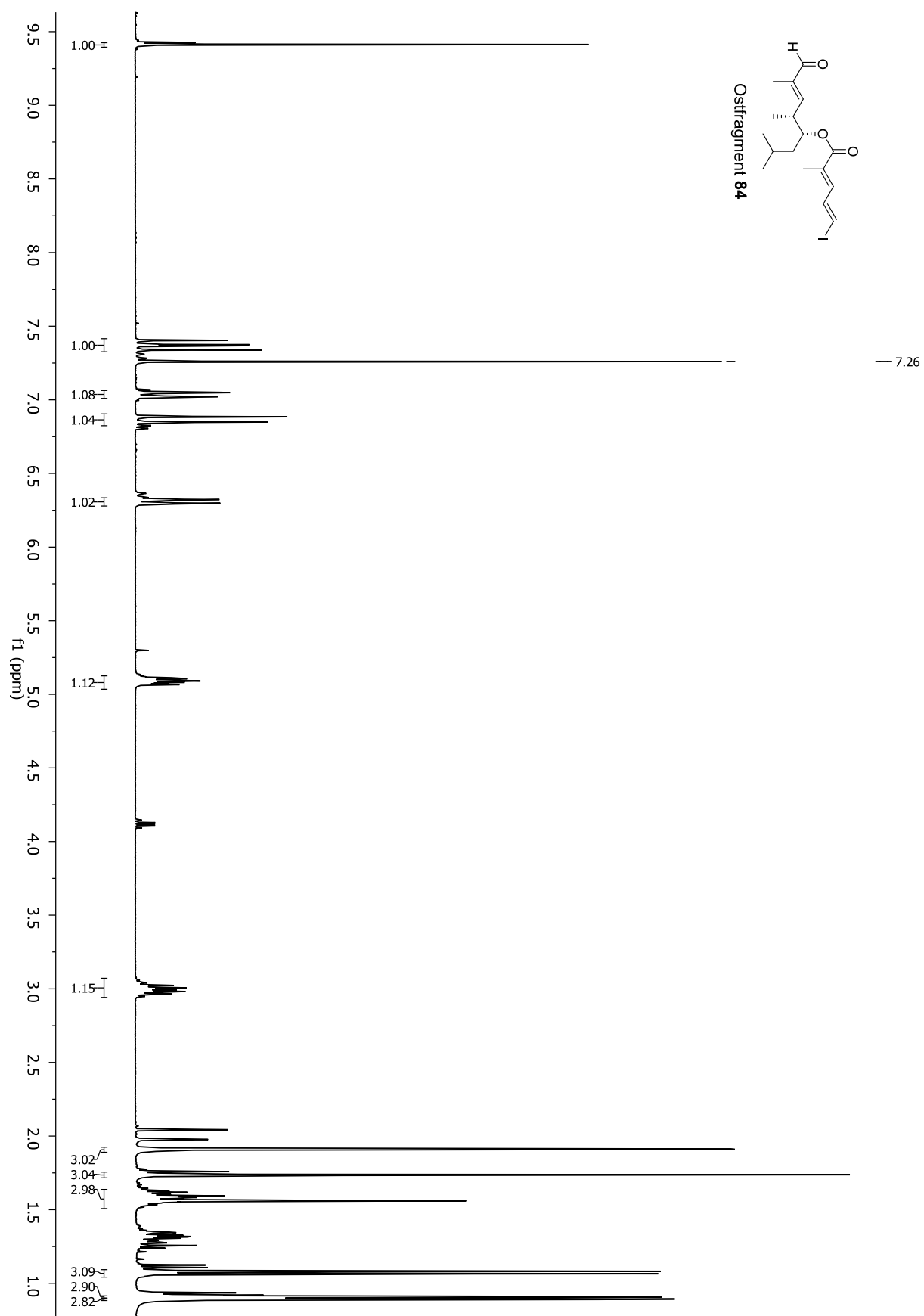


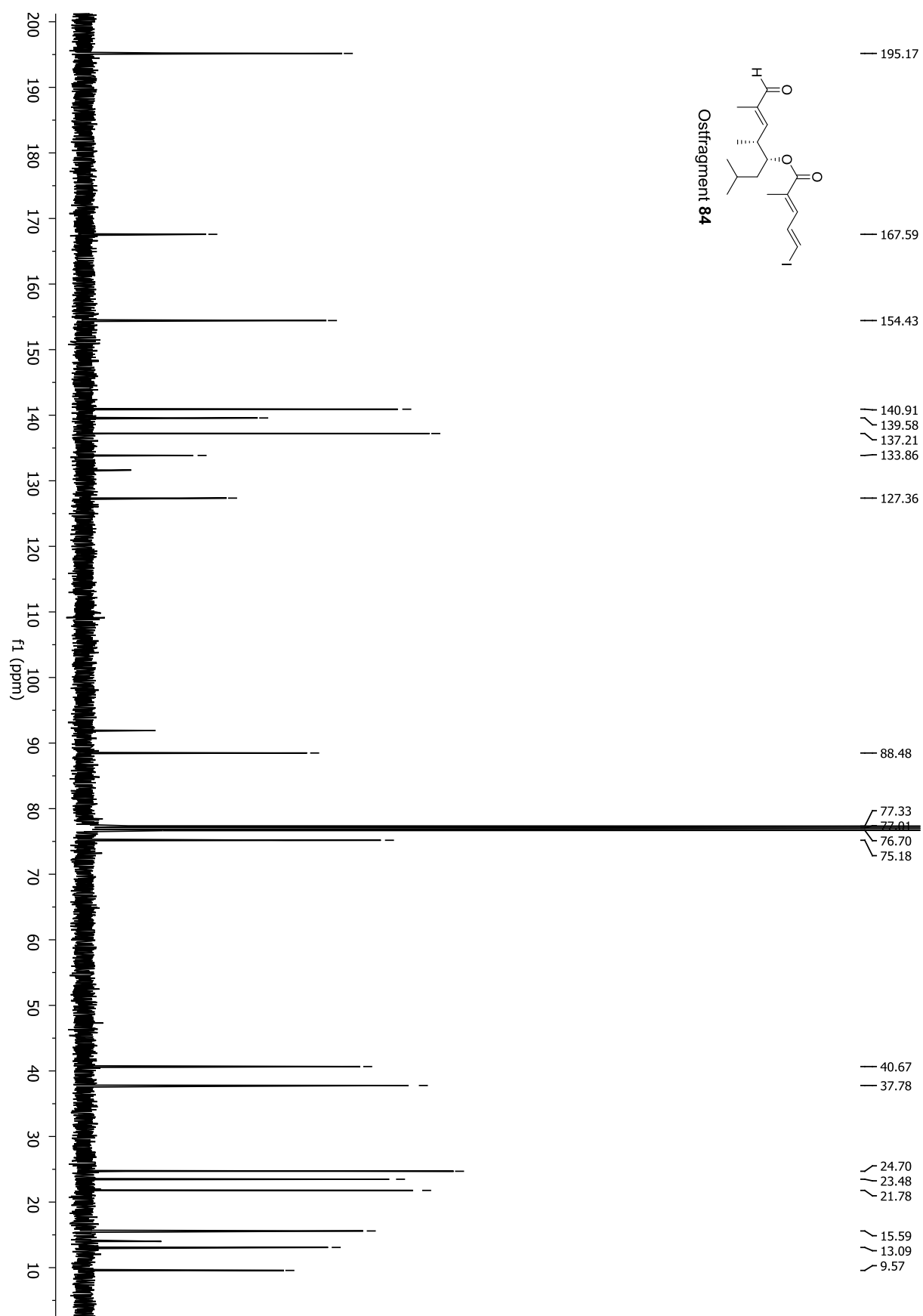


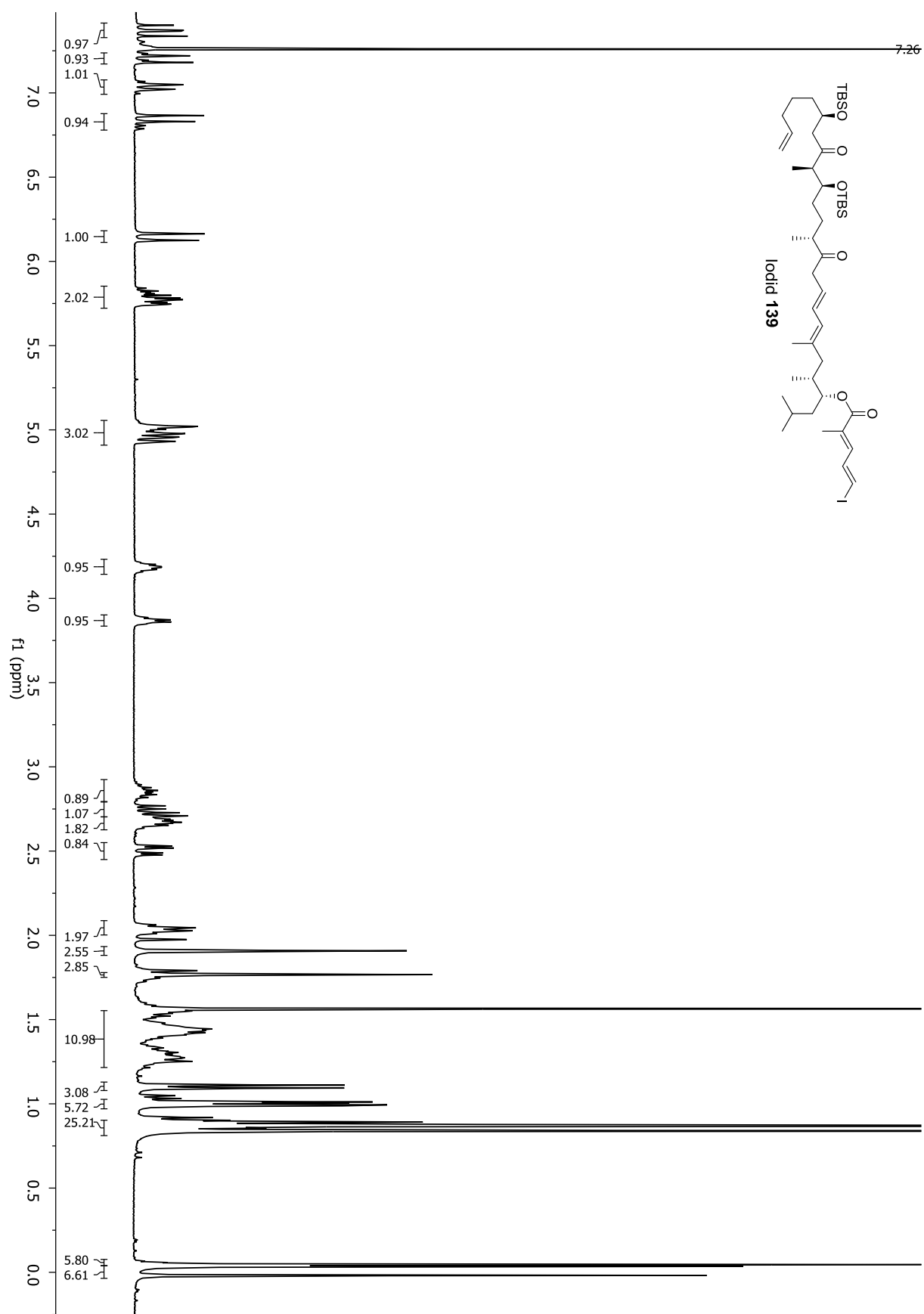


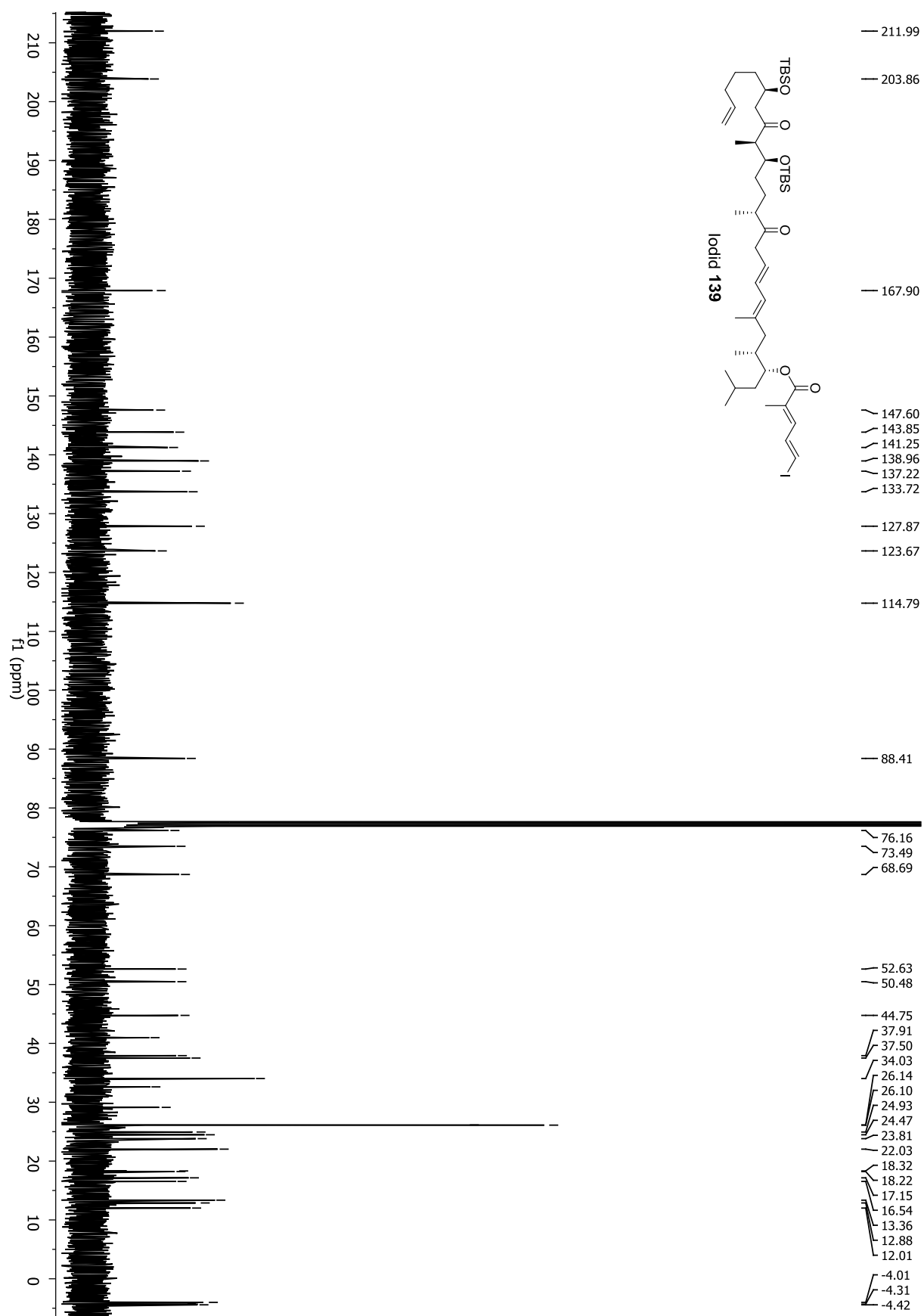


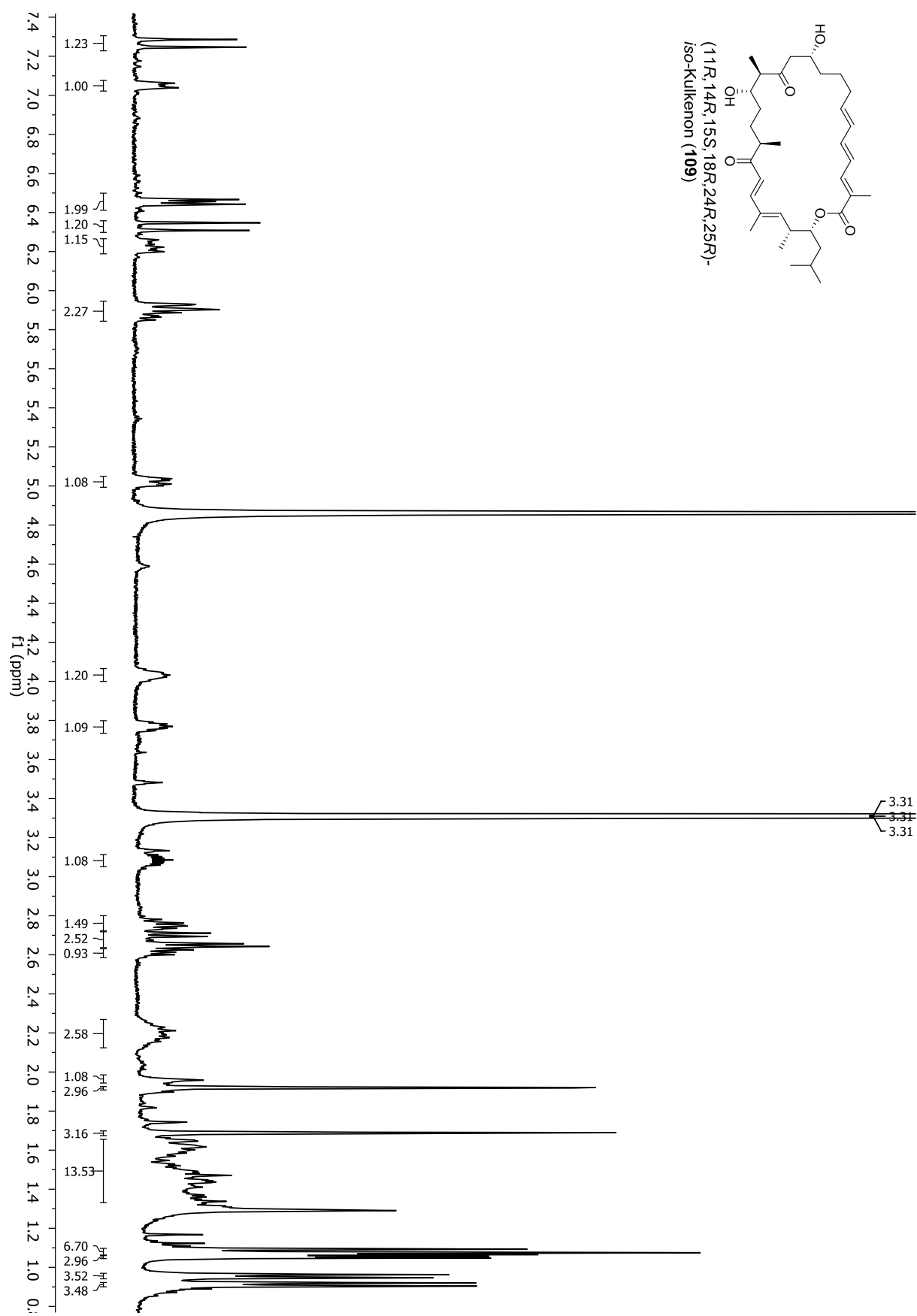


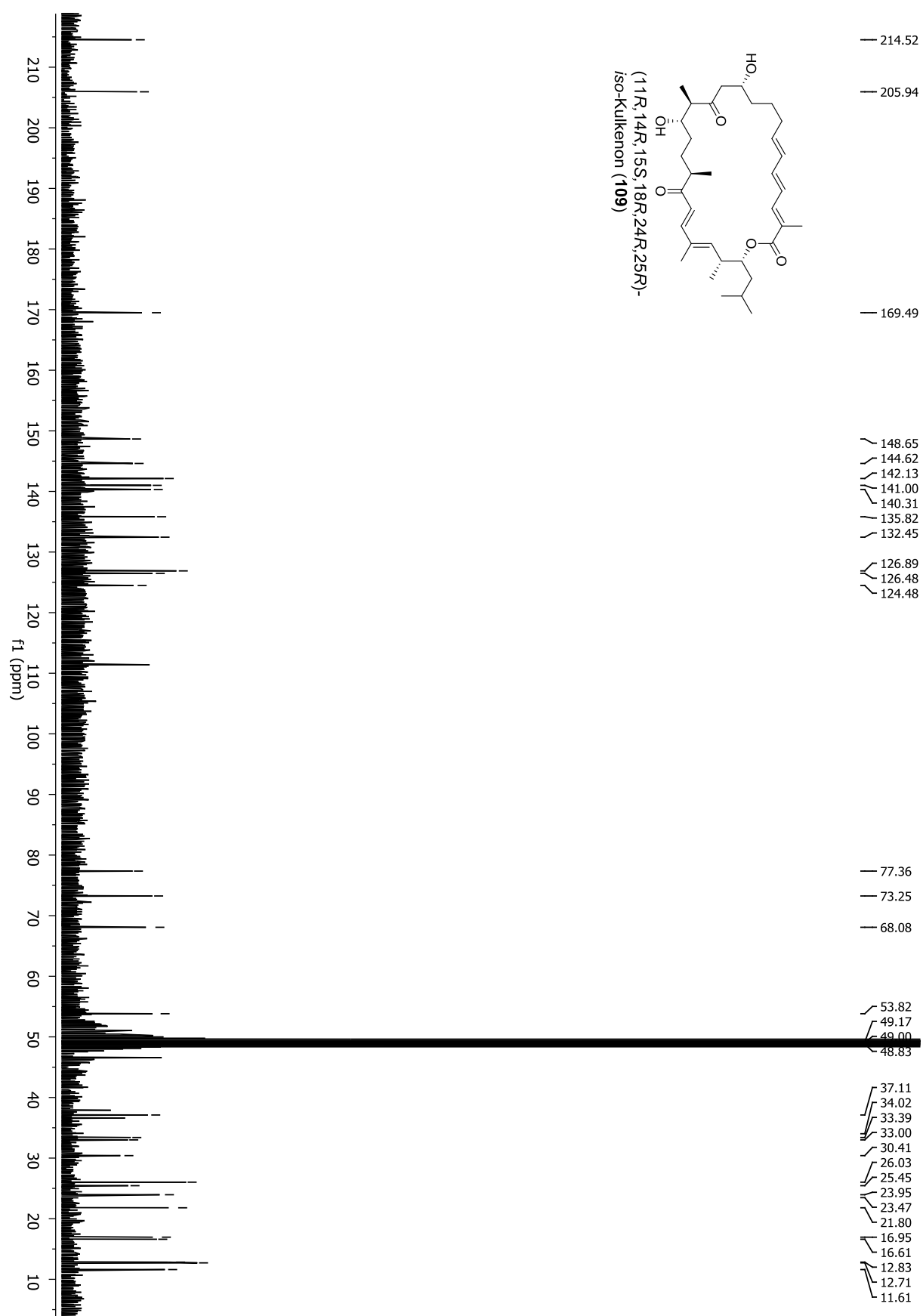


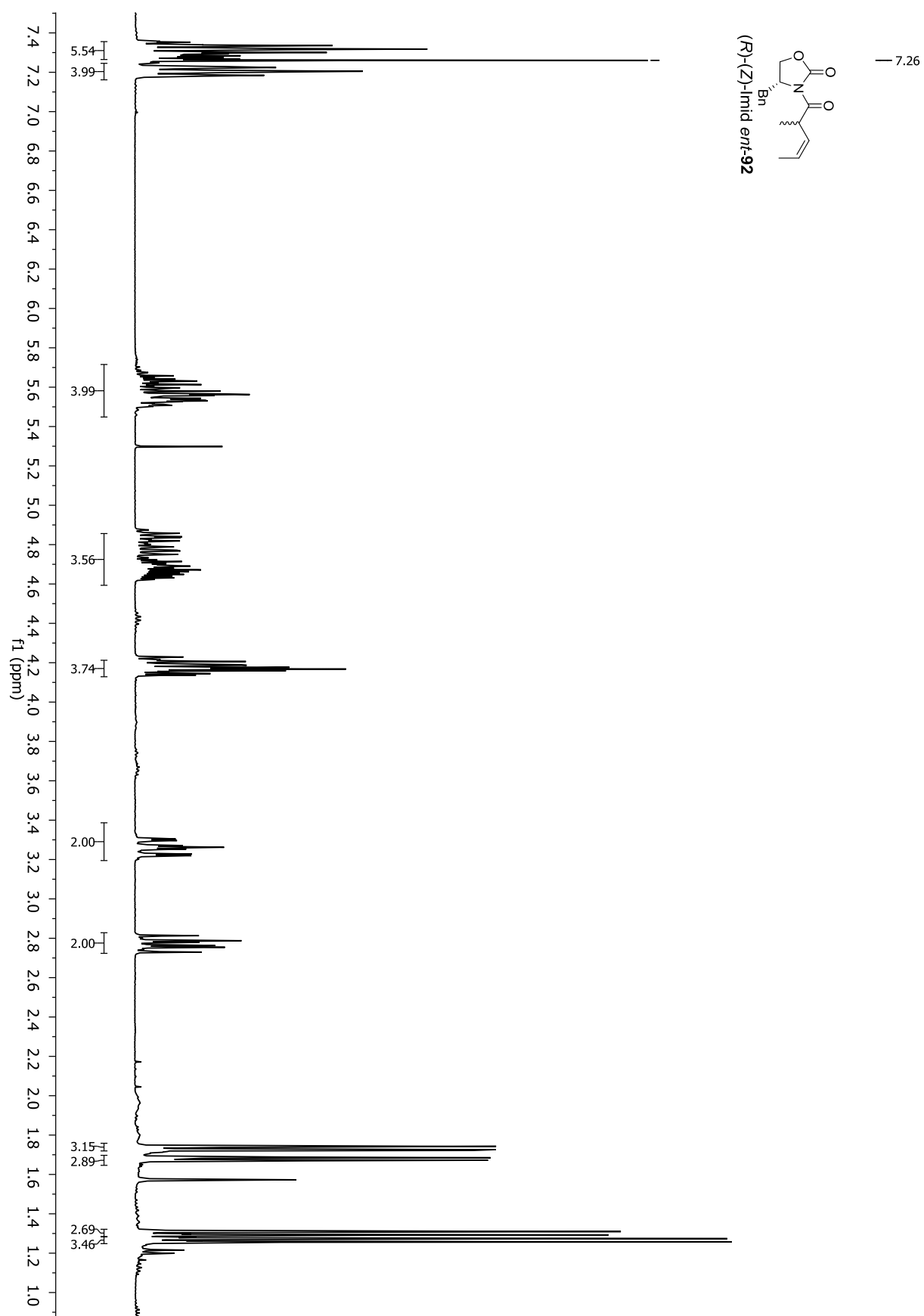


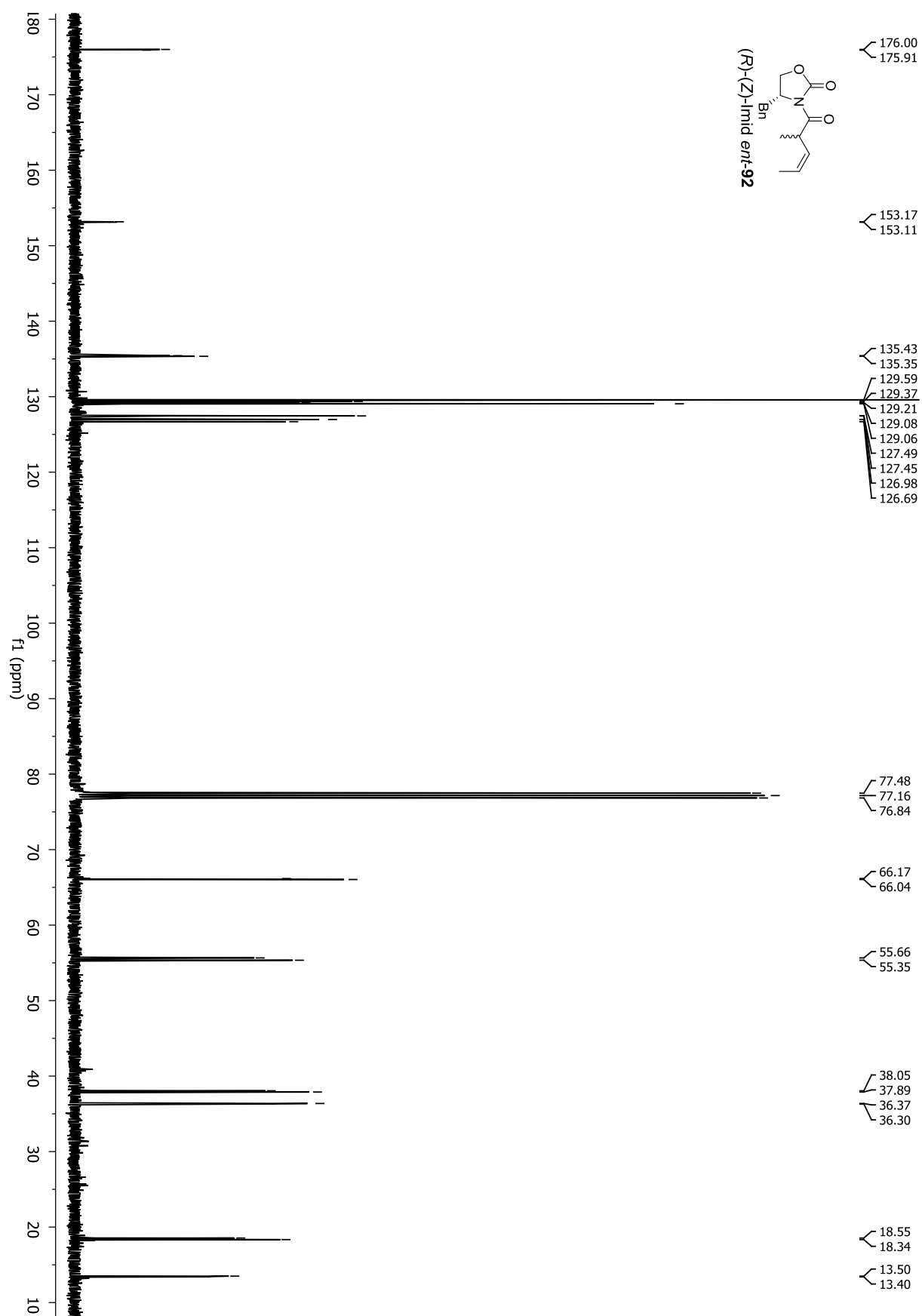


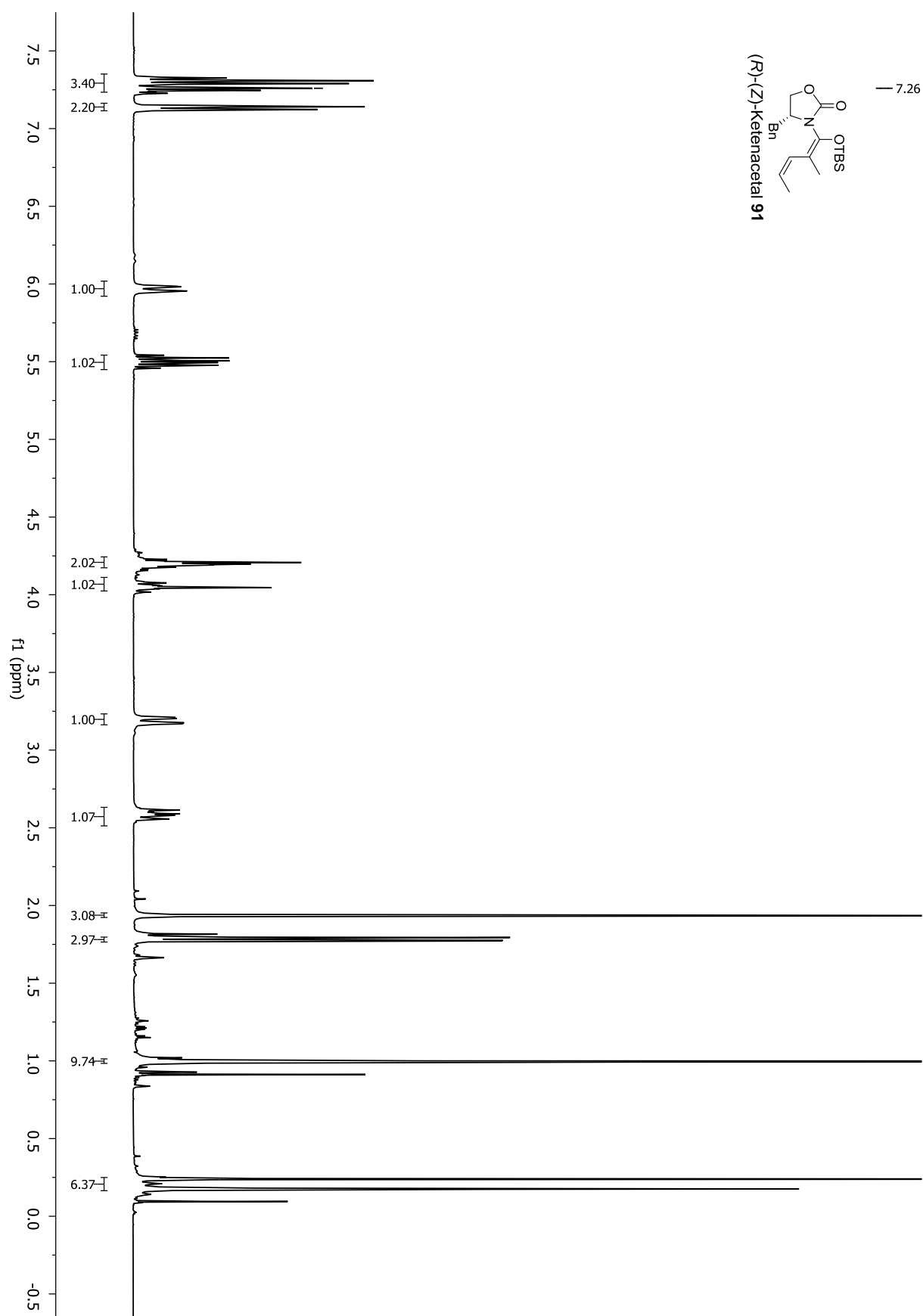


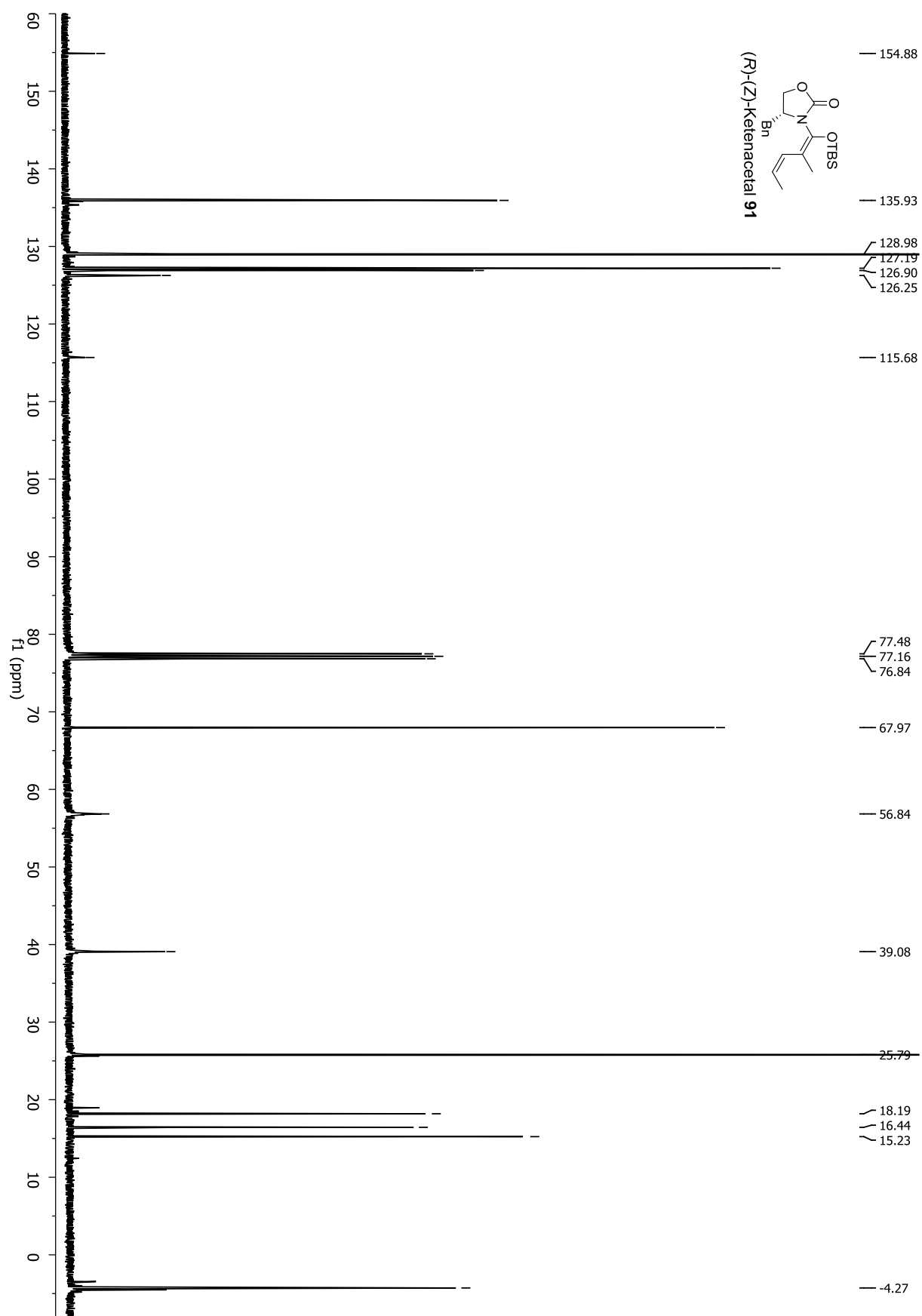


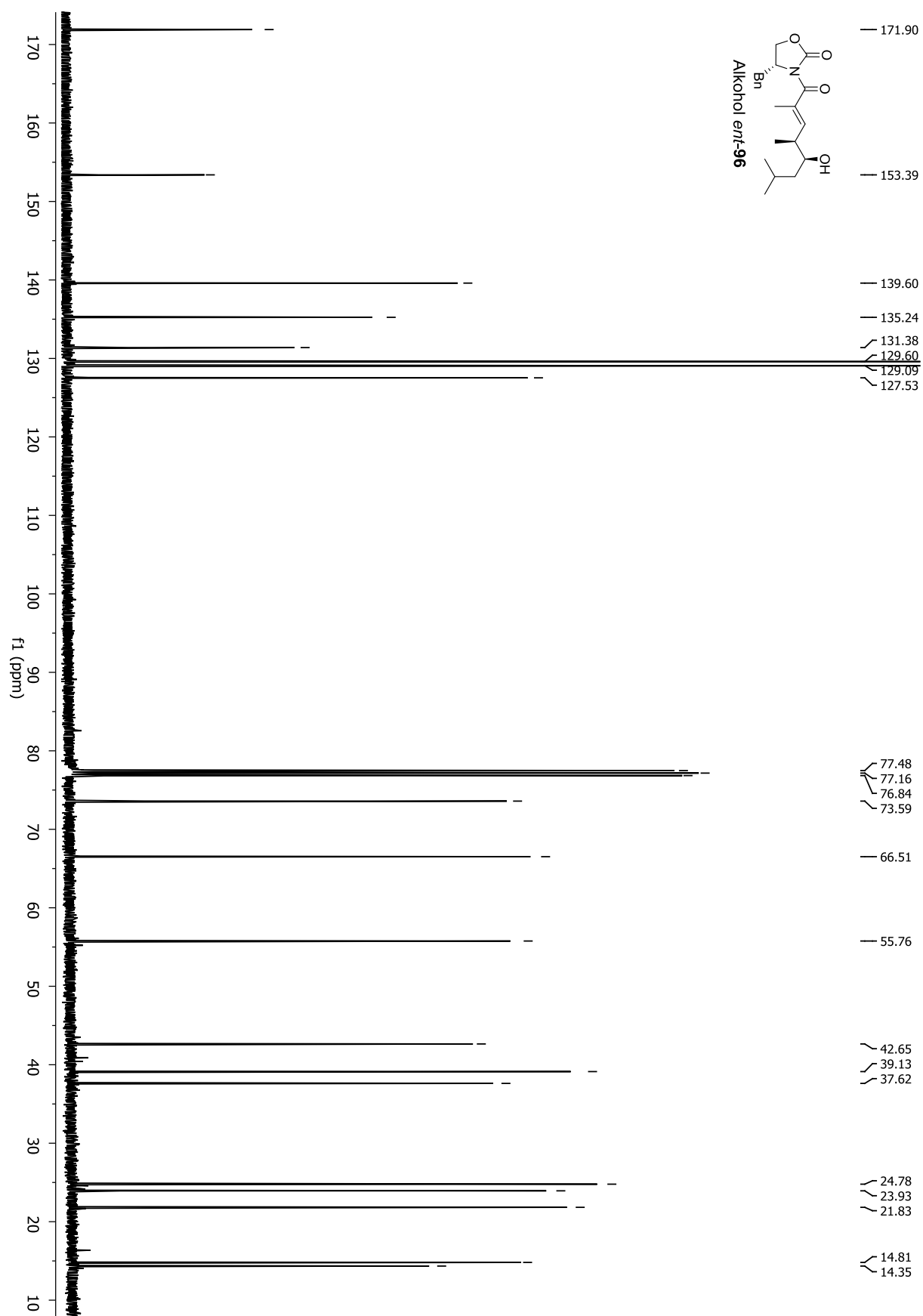


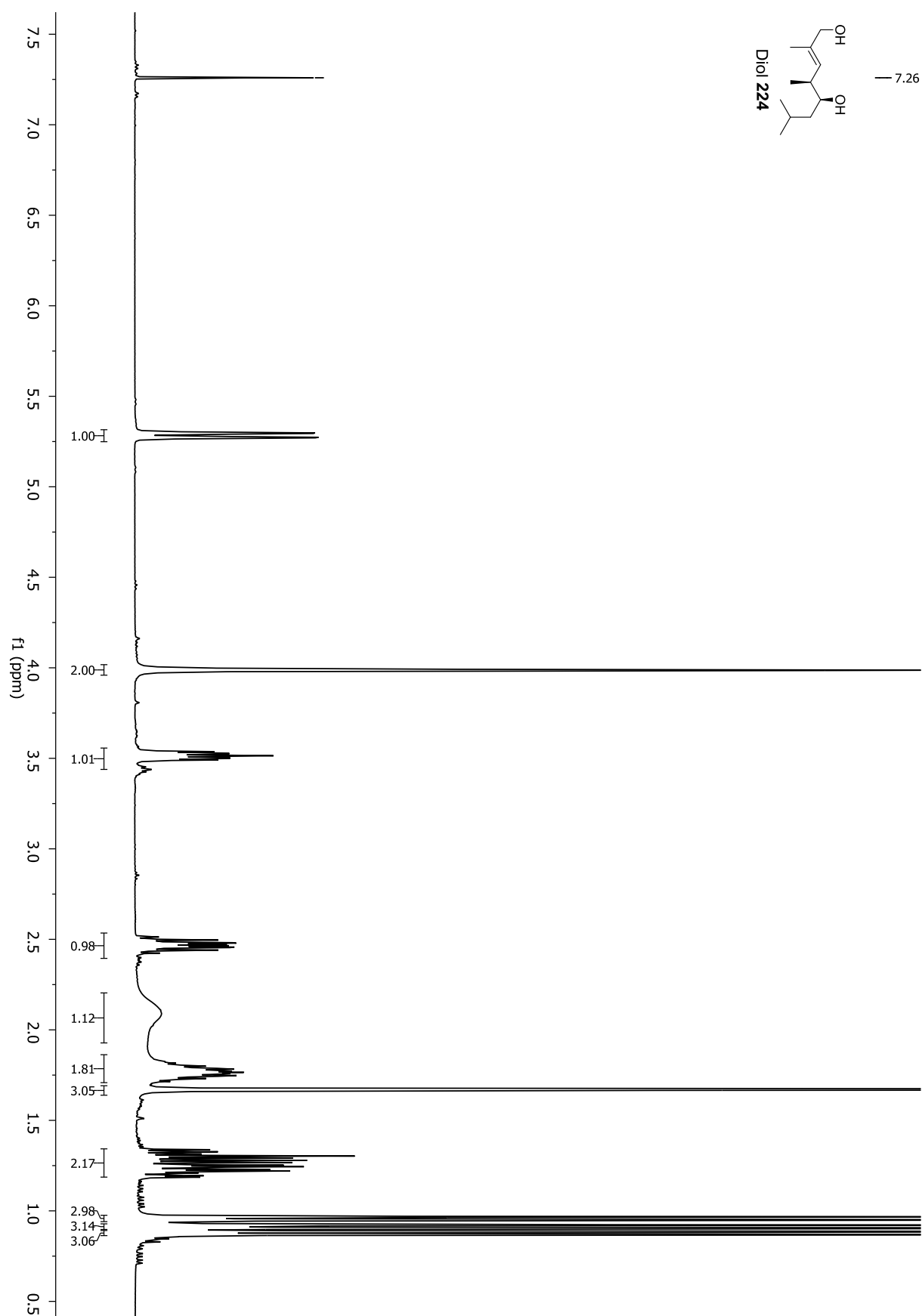
9.4 Totalsynthese von (11*R*,14*S*,15*R*,18*S*,24*S*,25*S*)-*iso*-Kulkenon

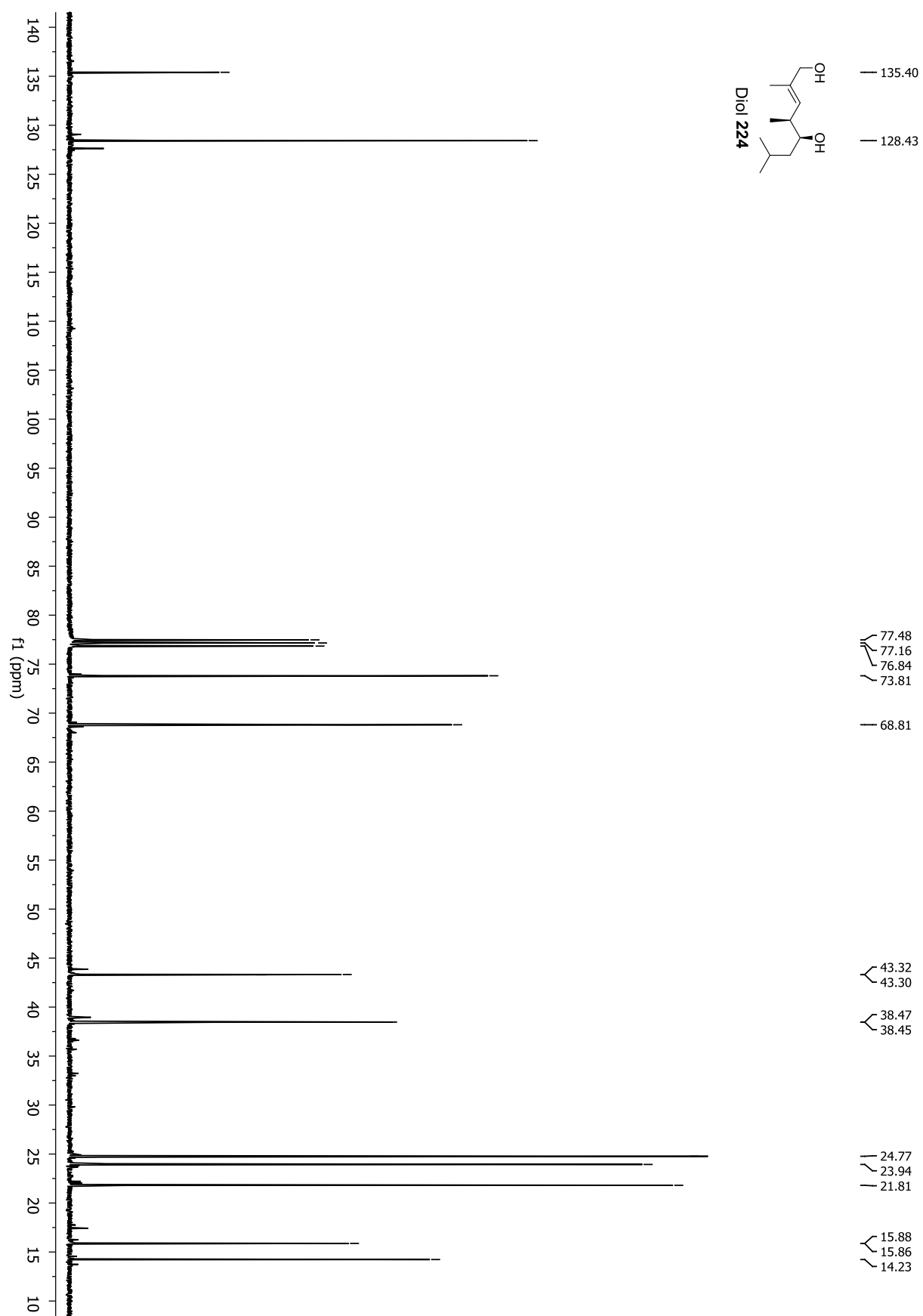


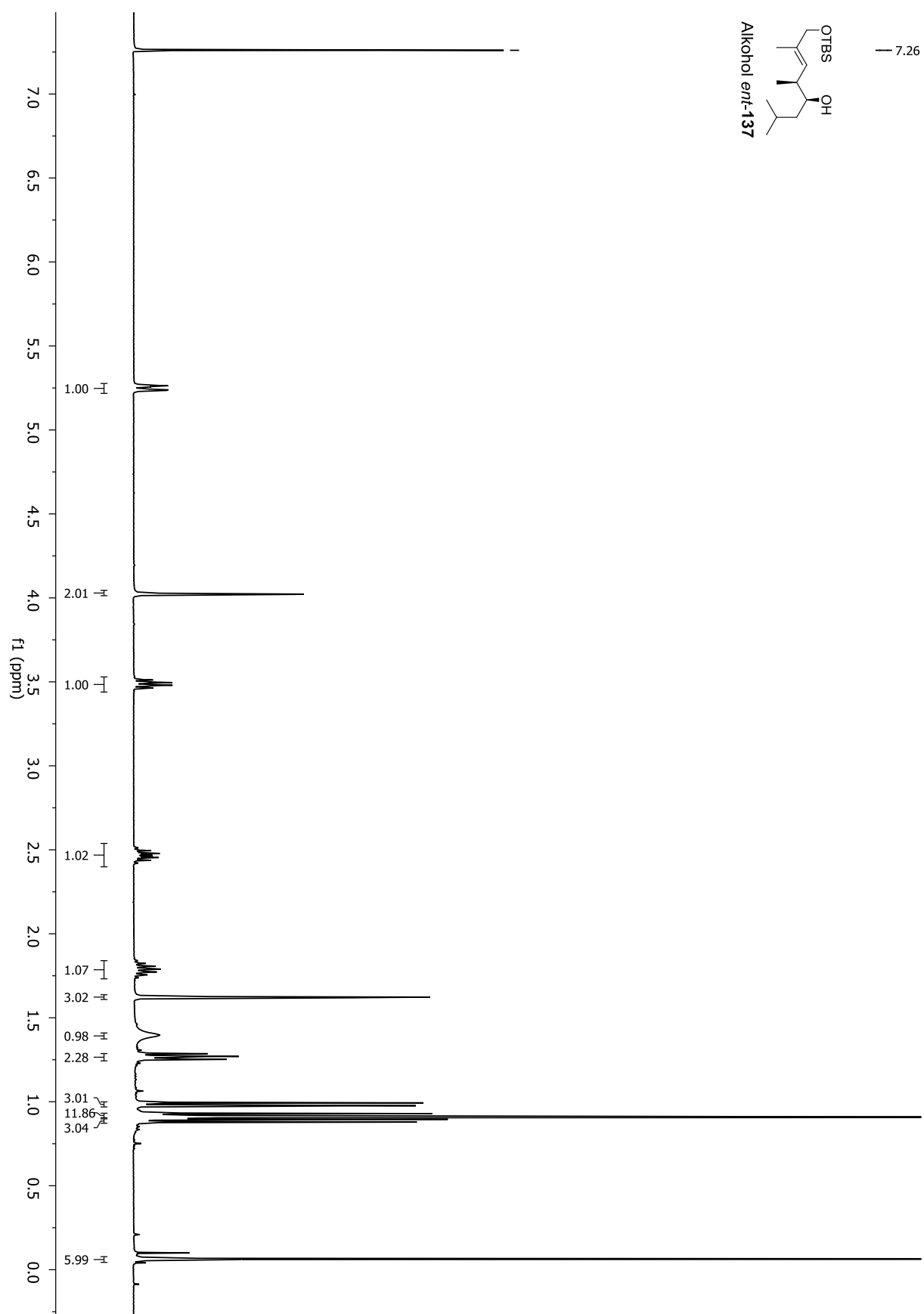


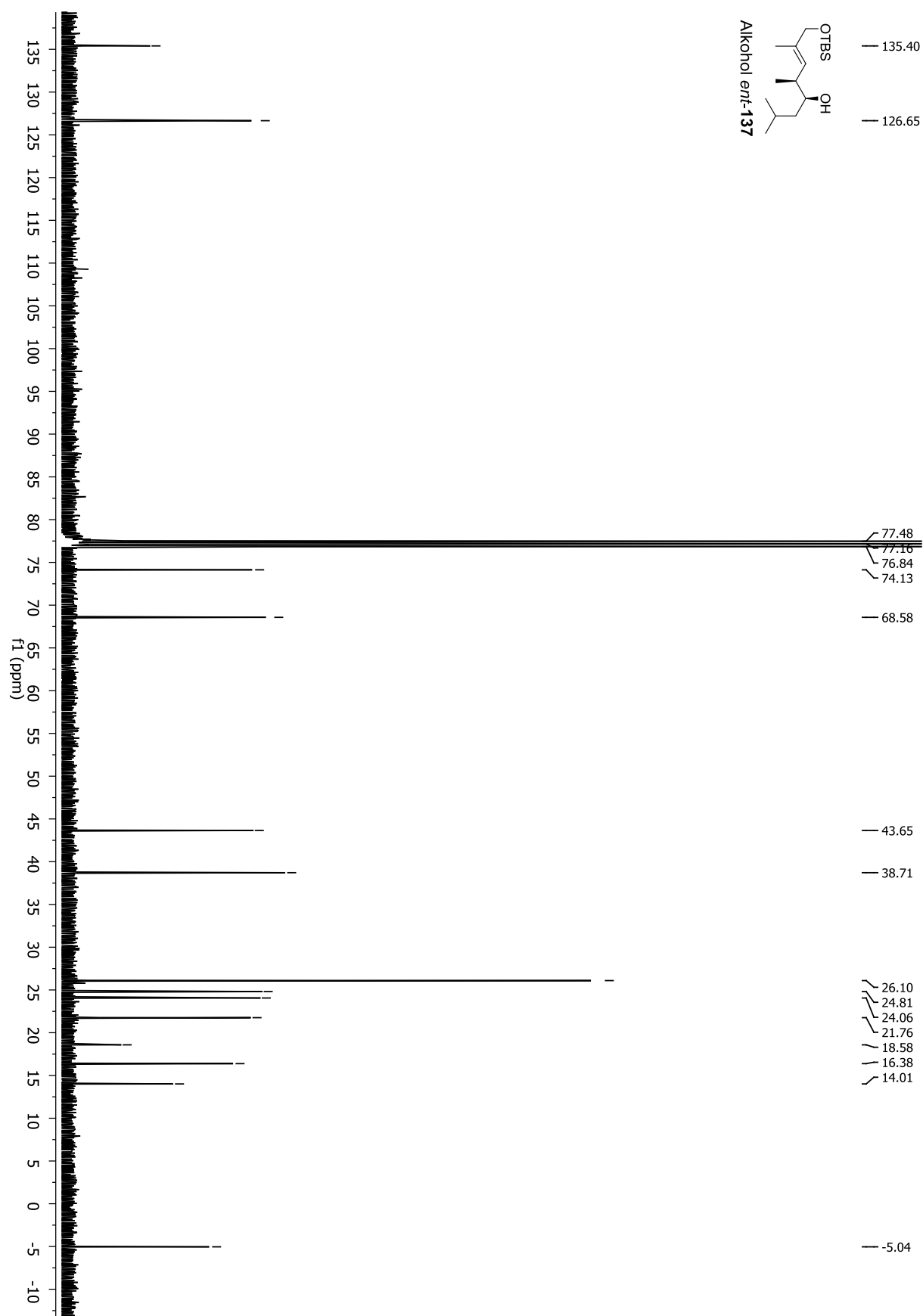


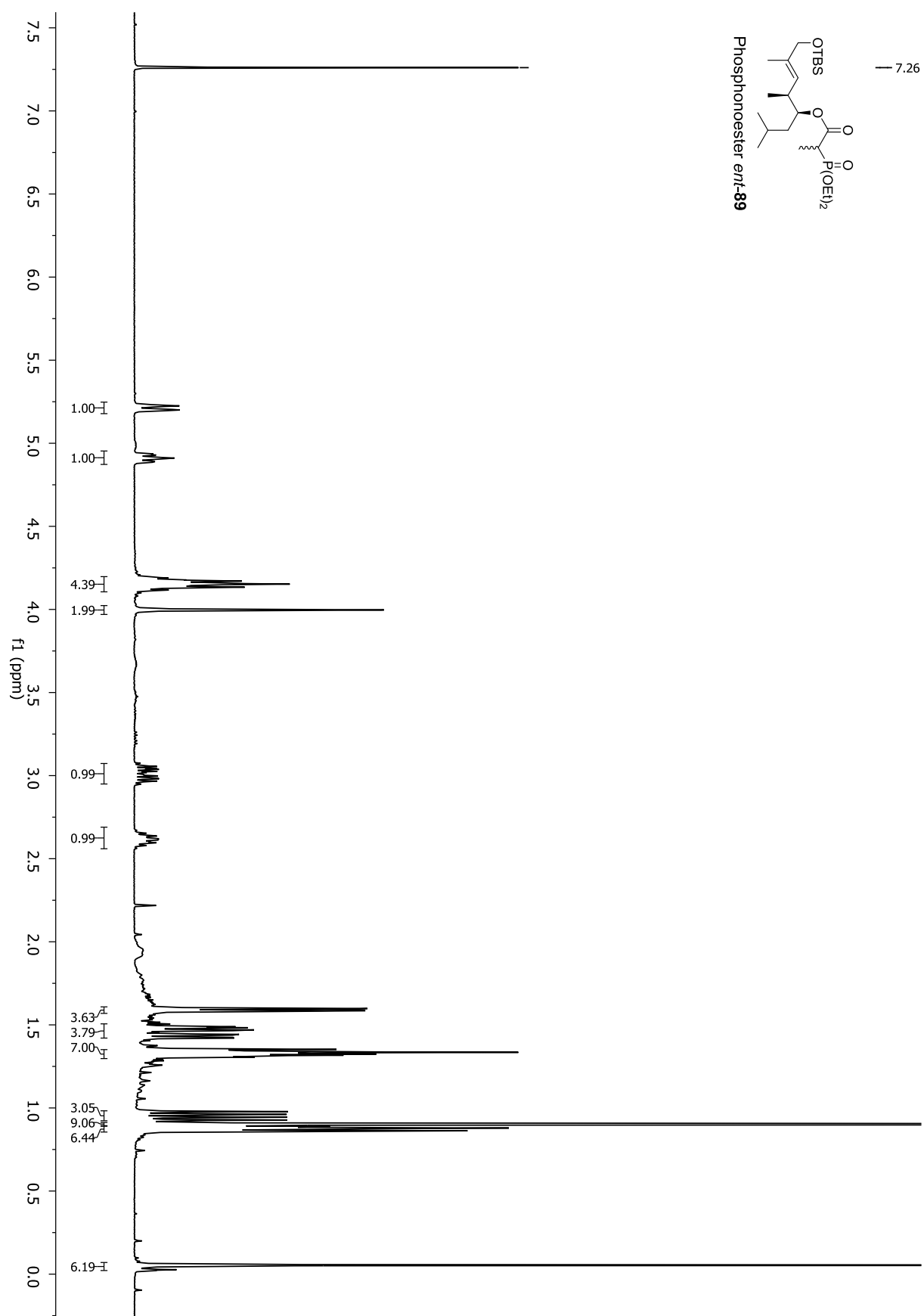


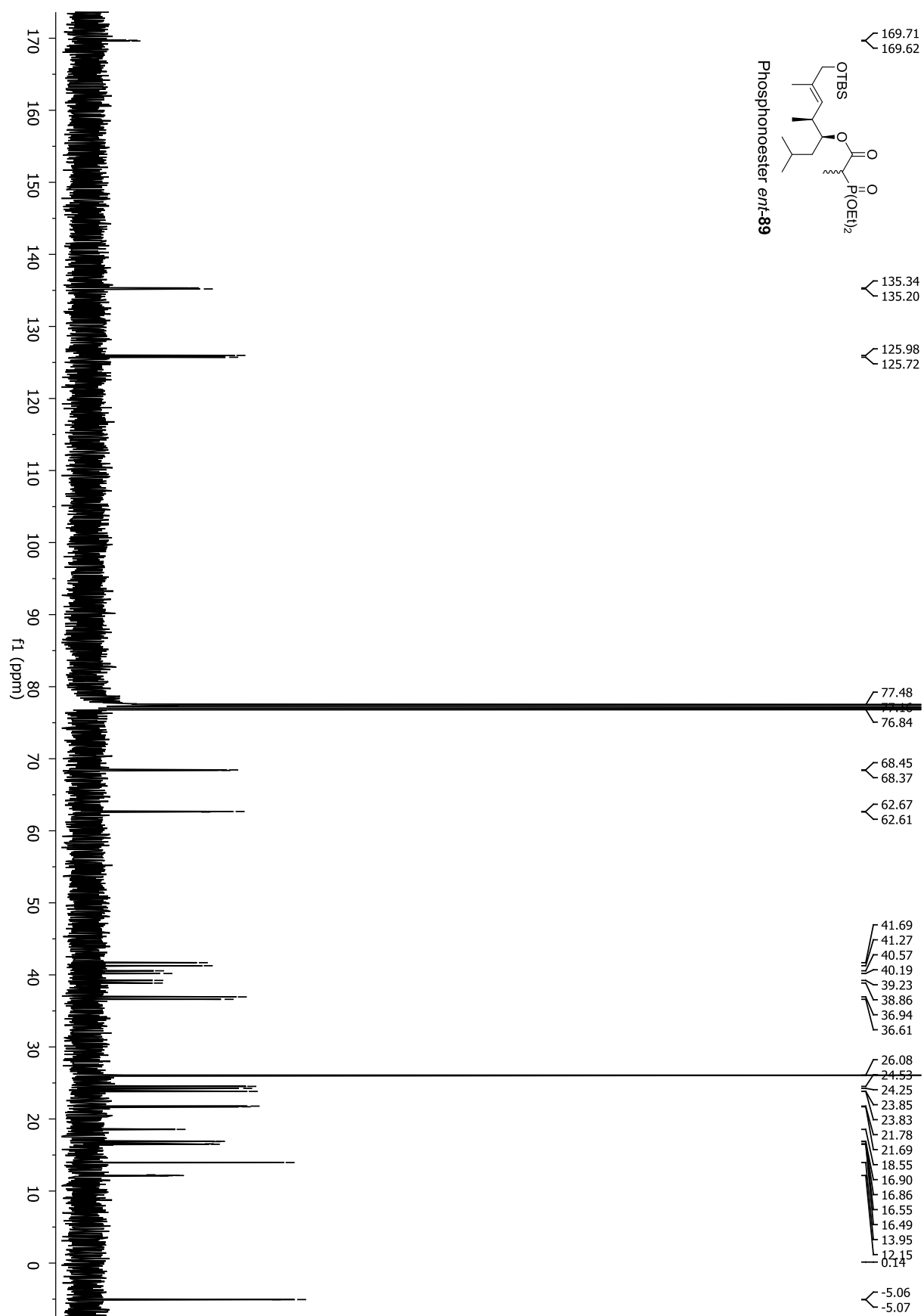


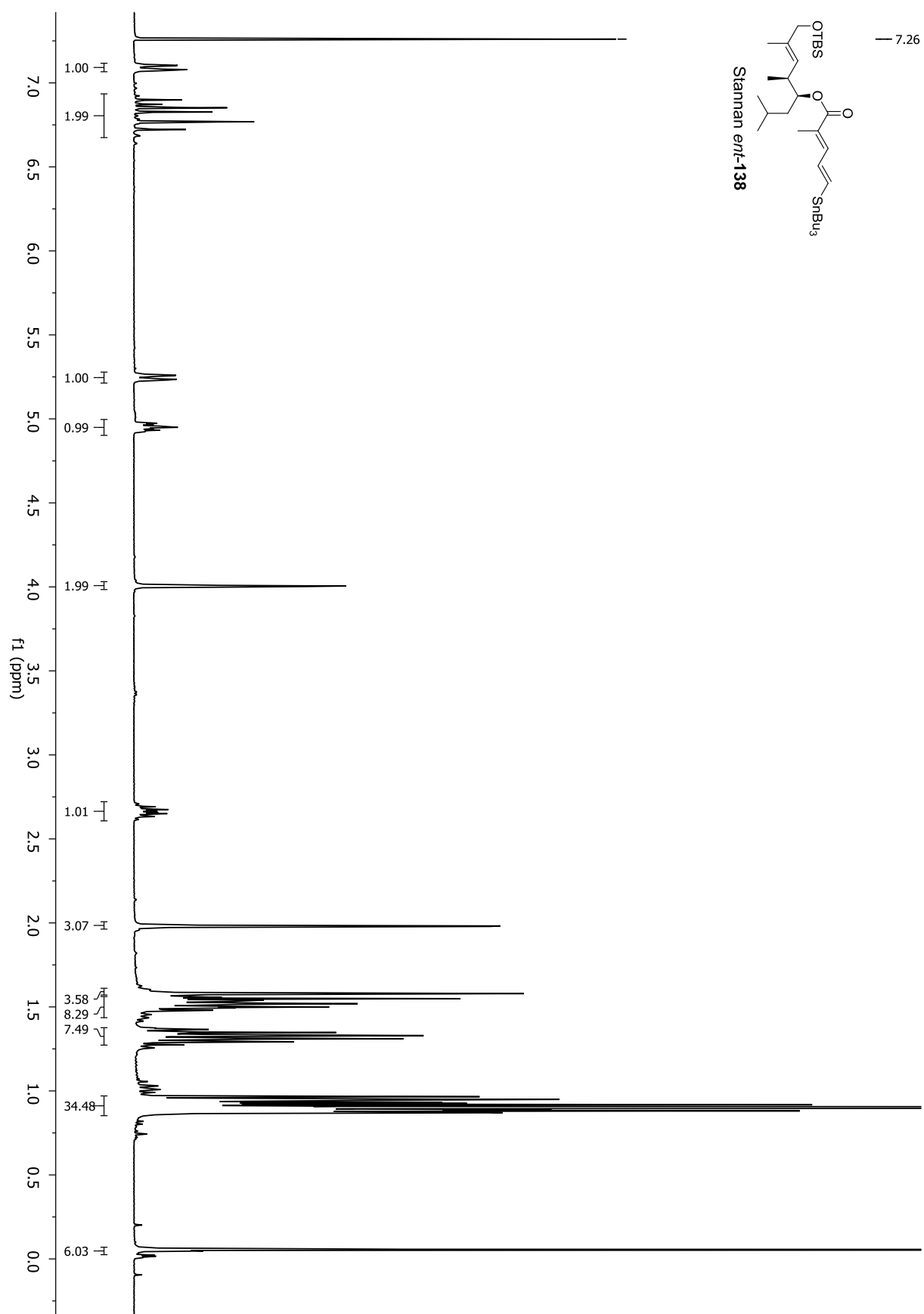


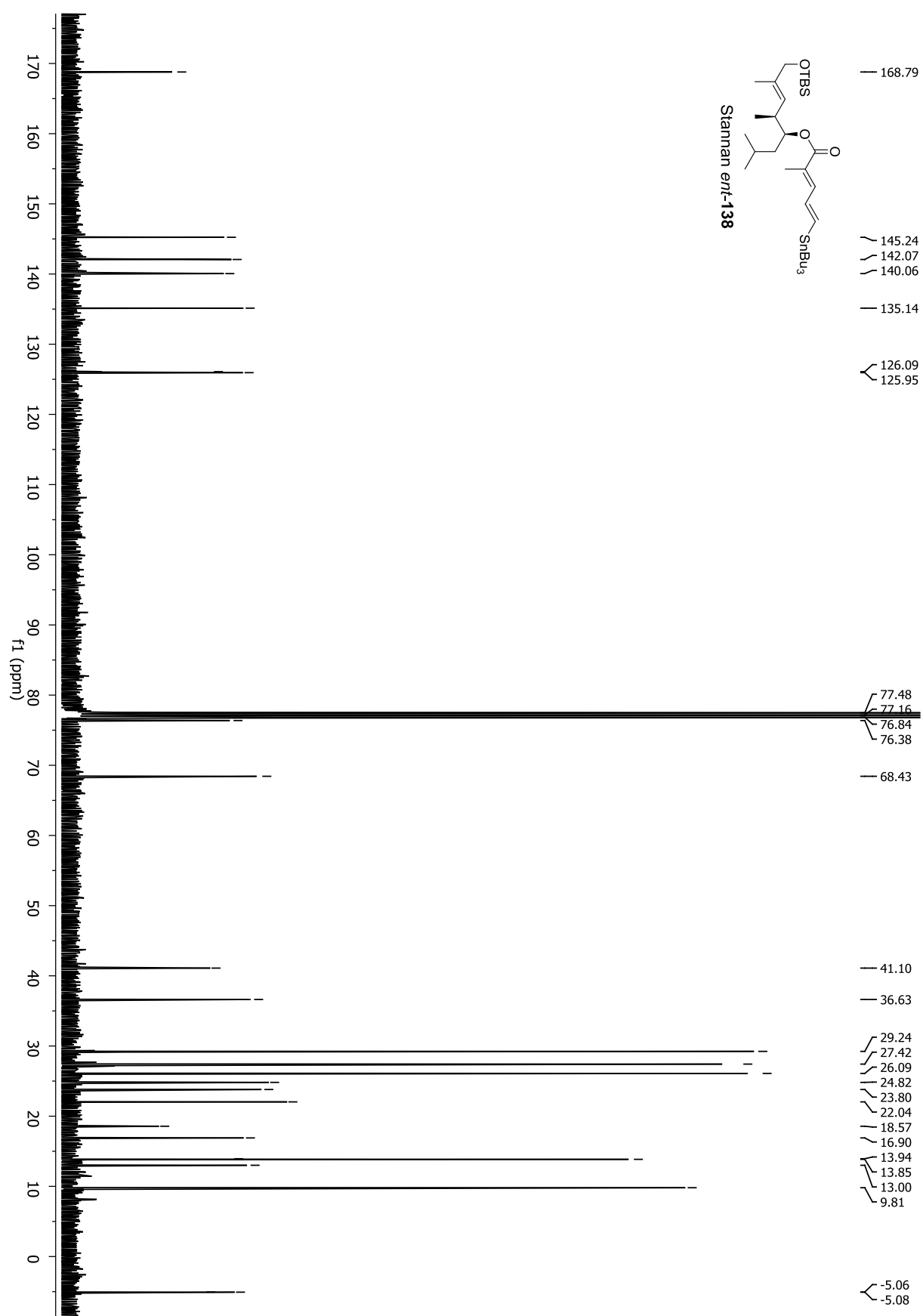


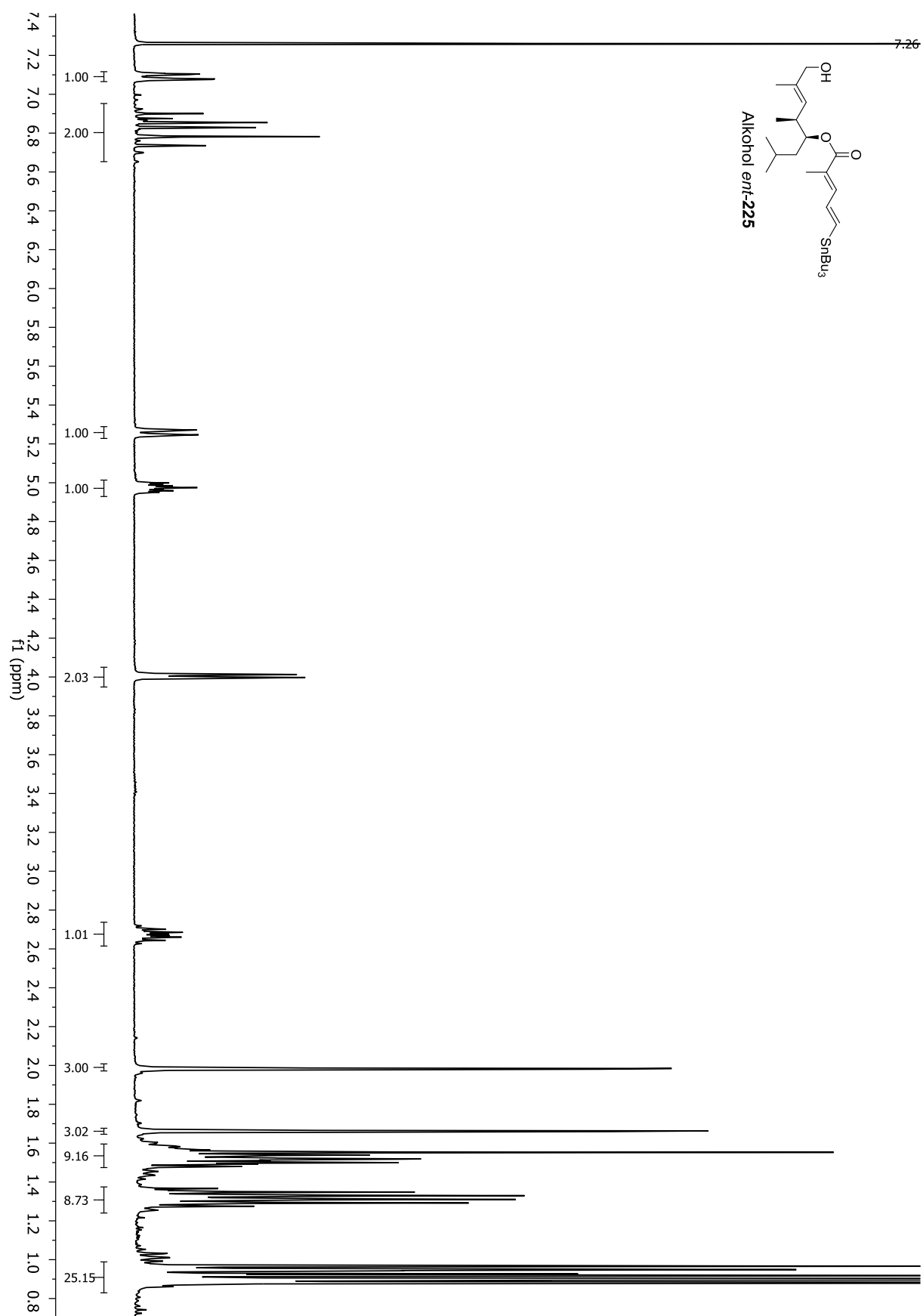


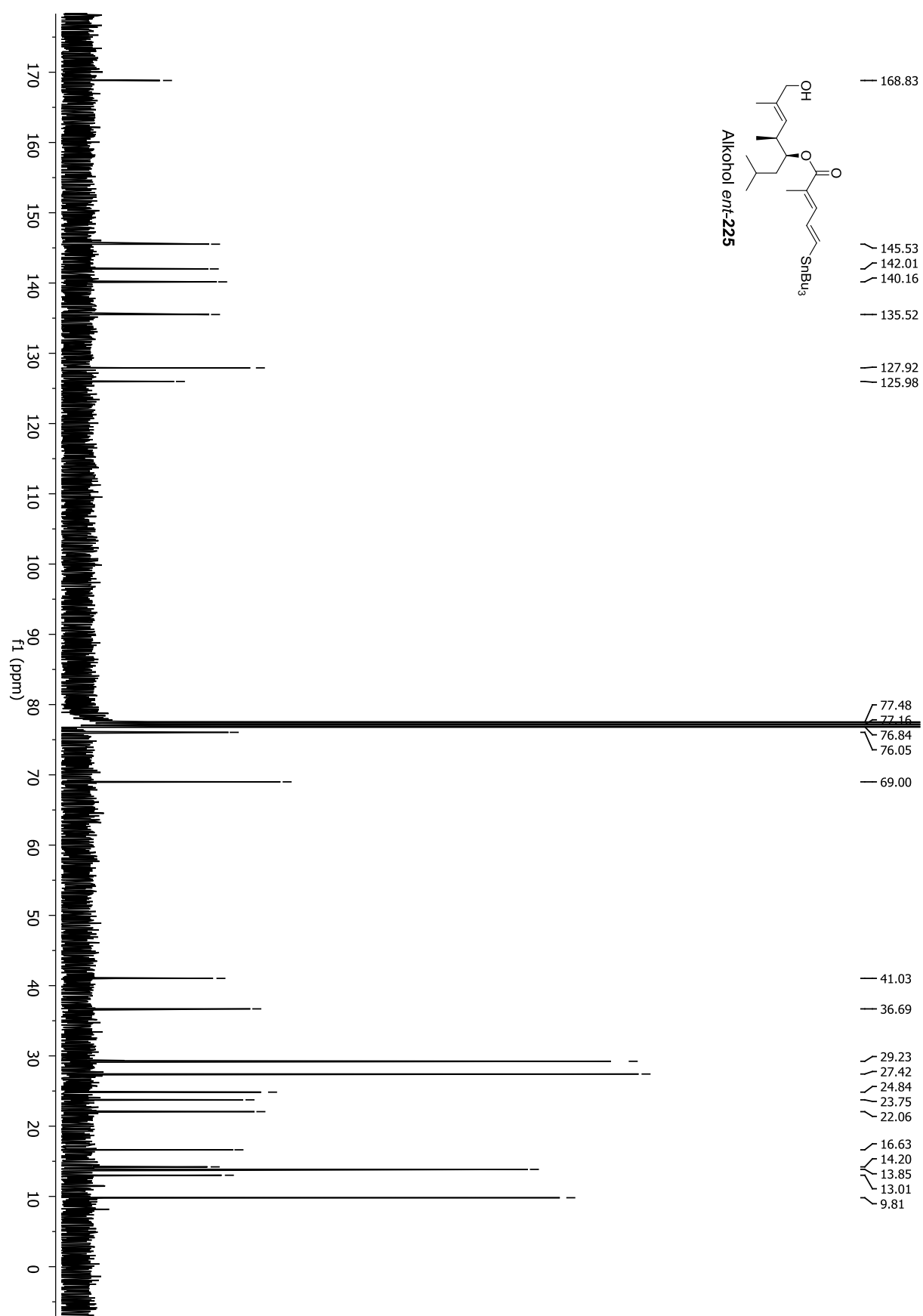


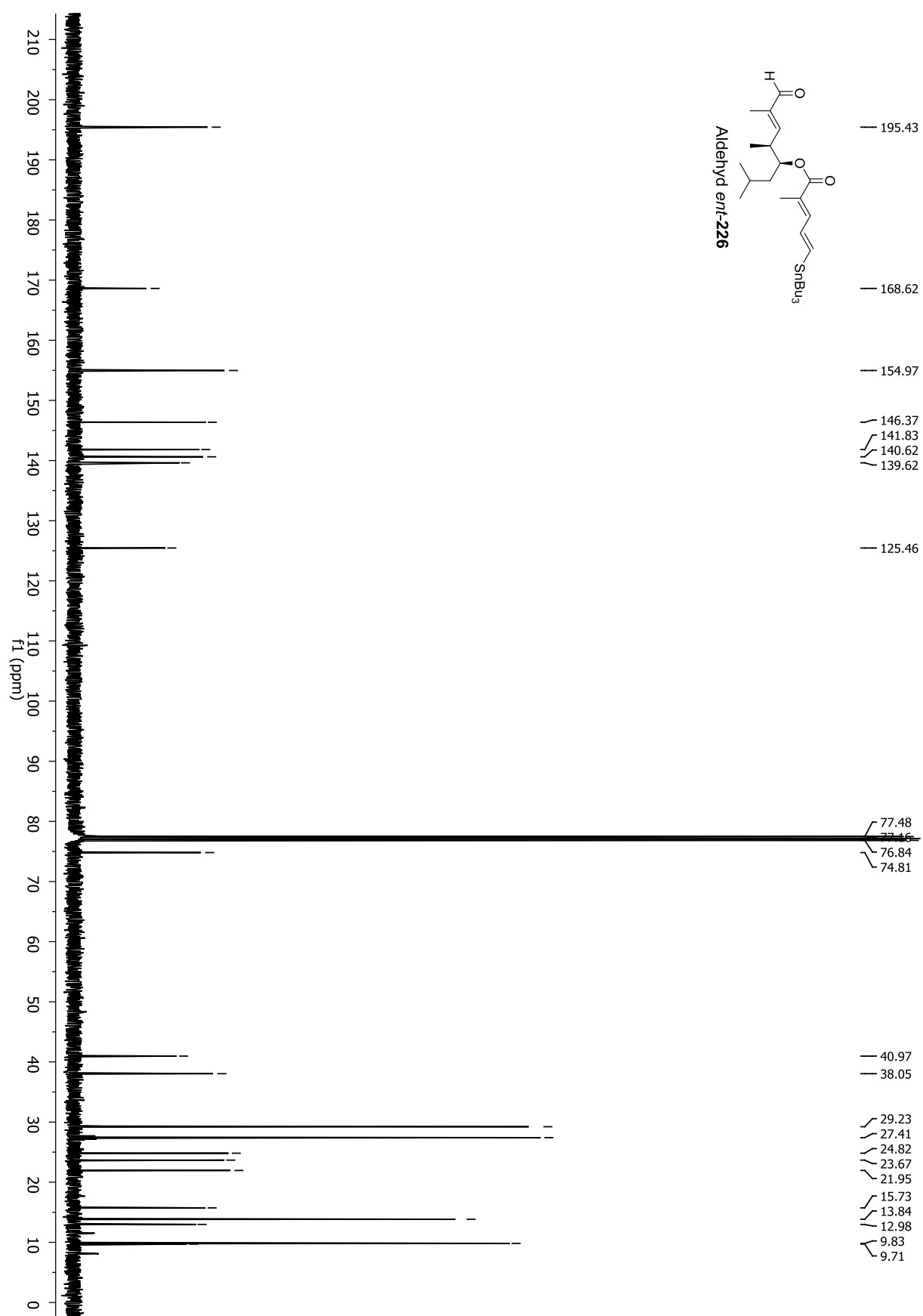


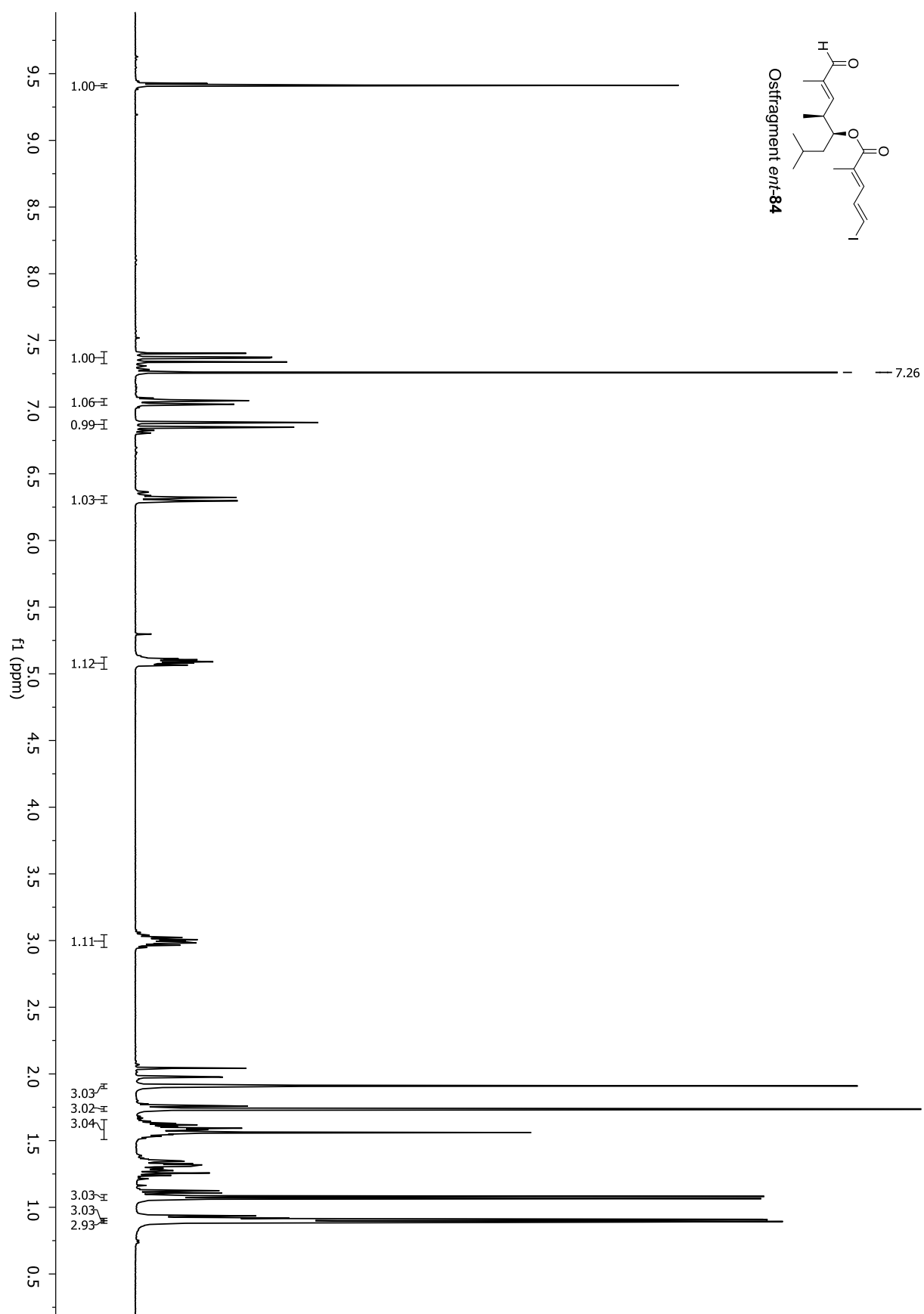


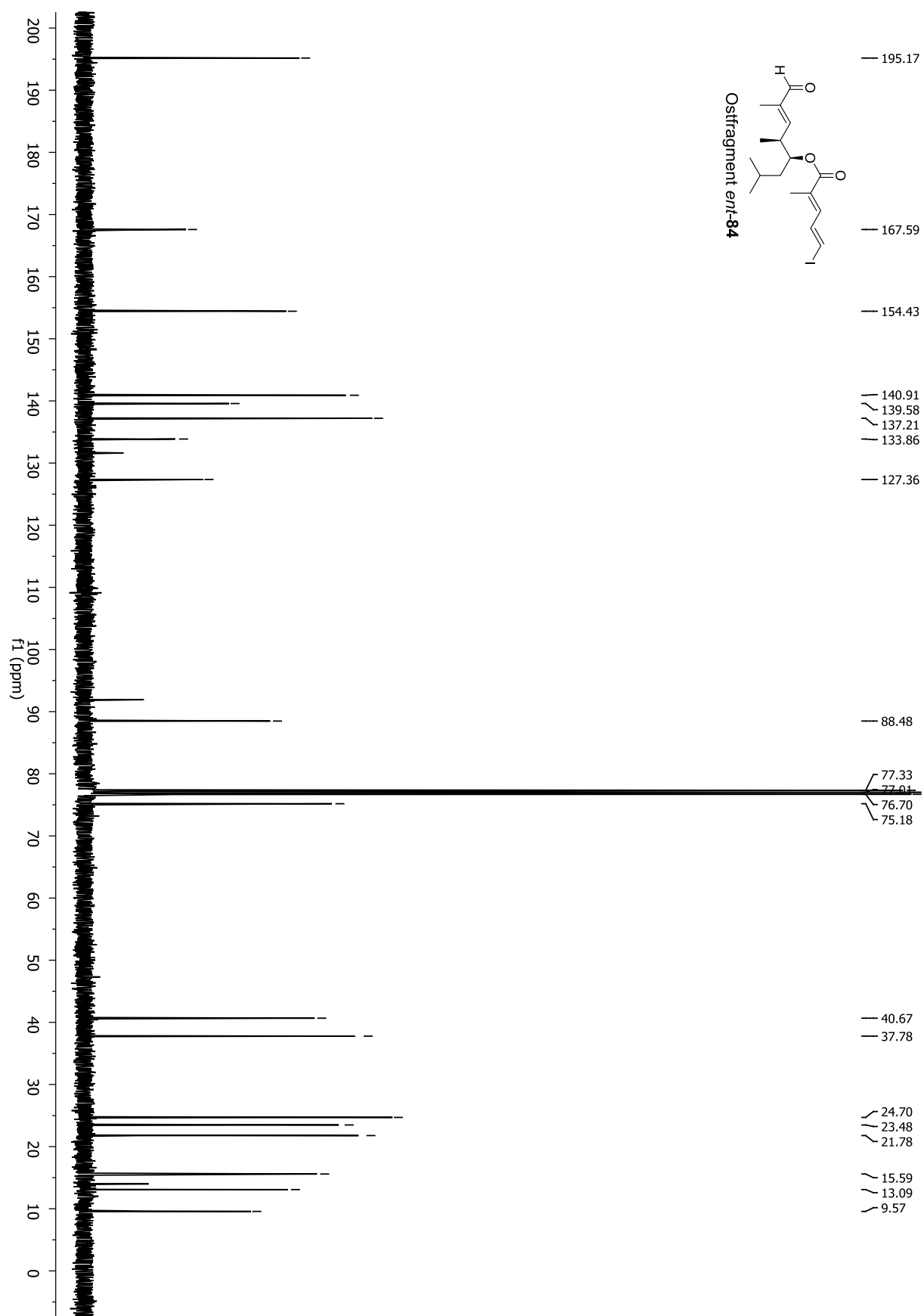


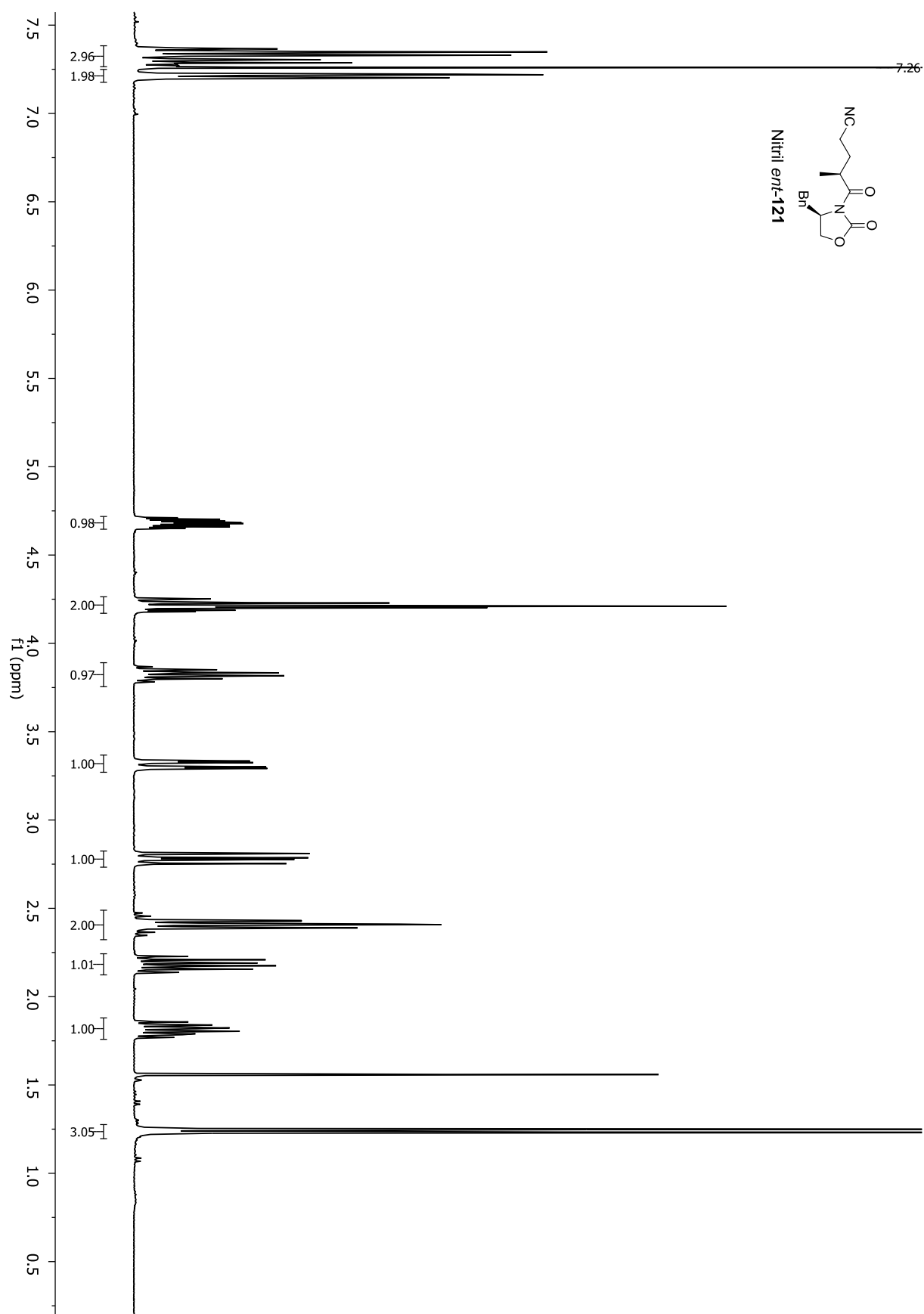


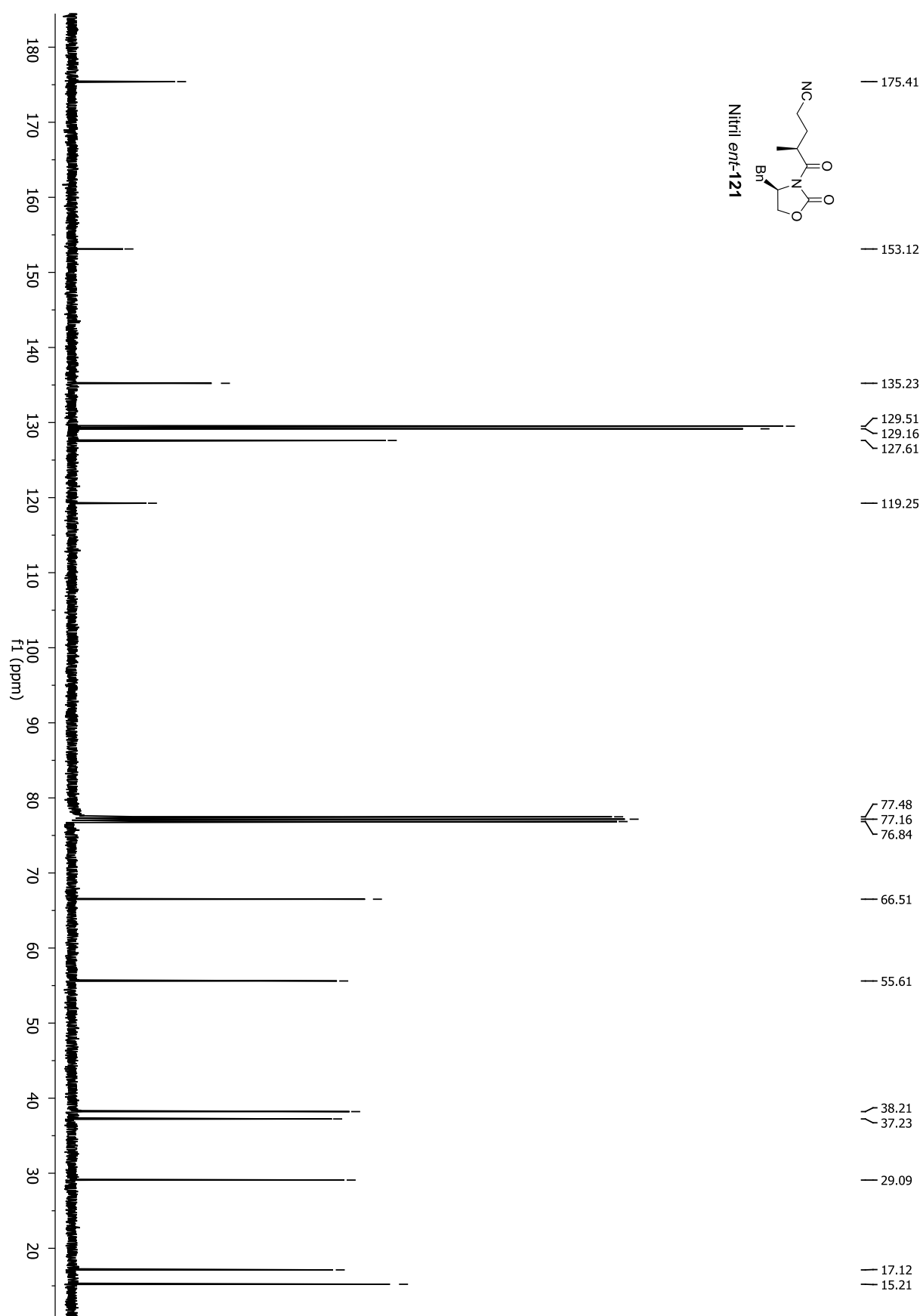


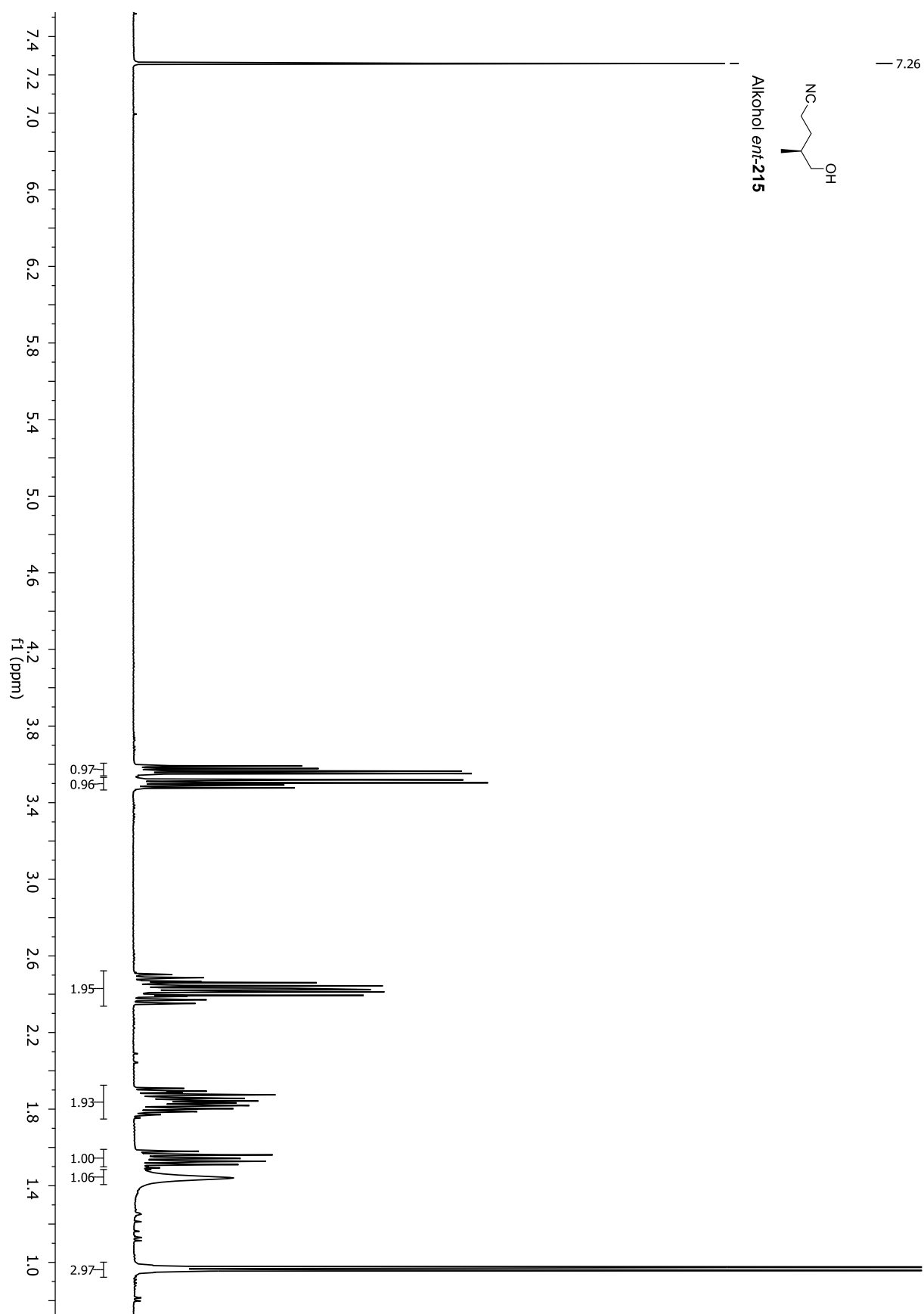


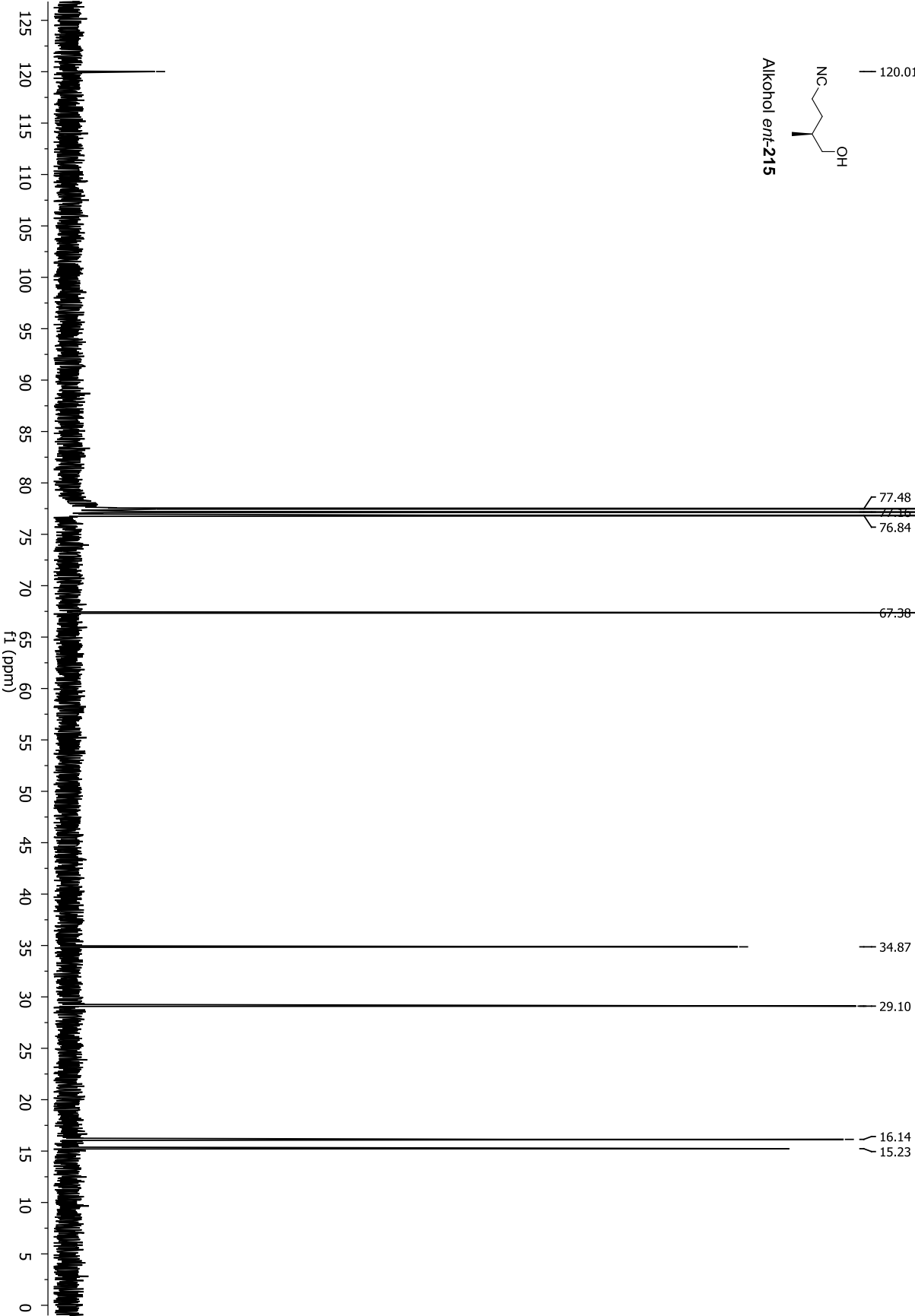


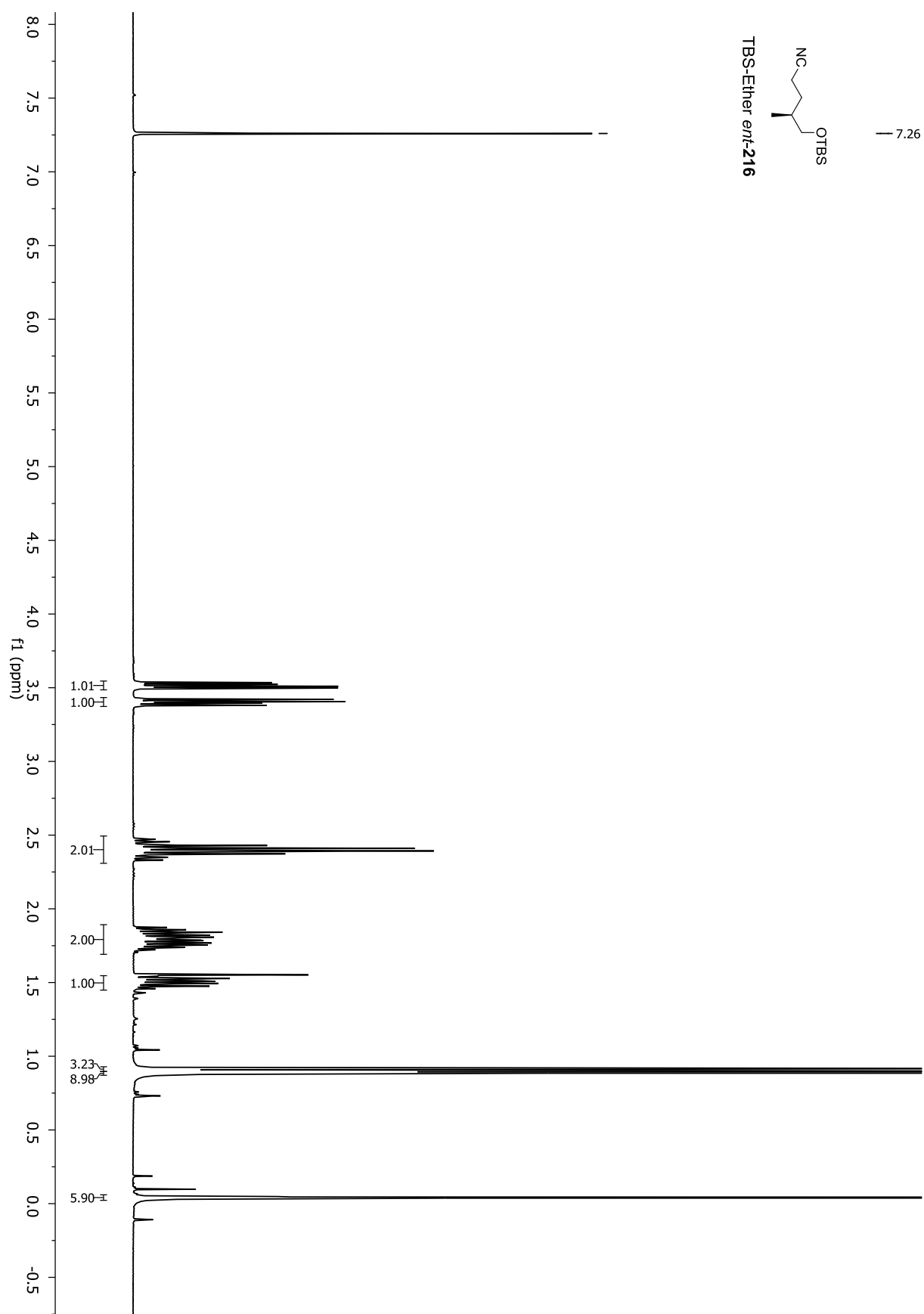


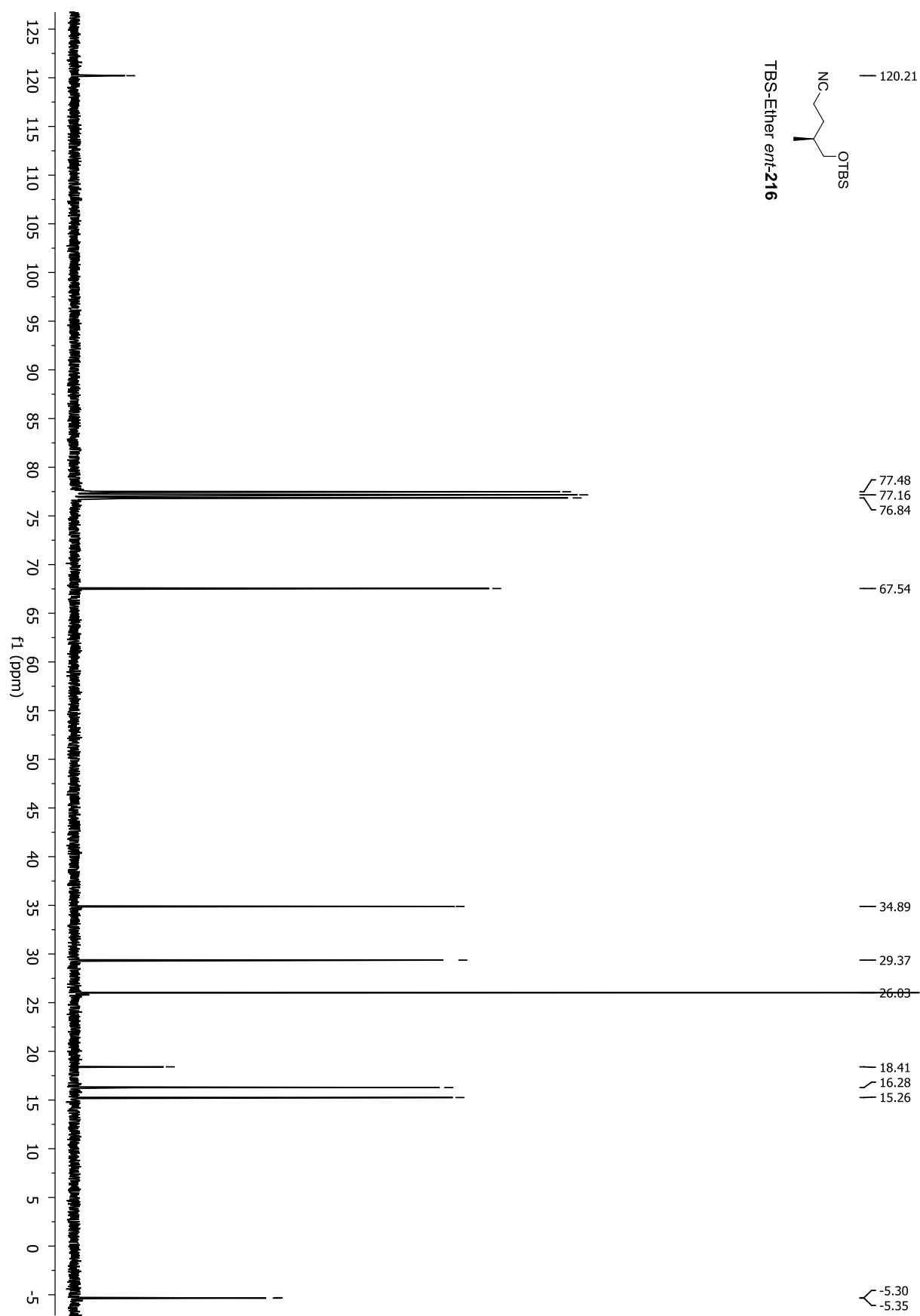


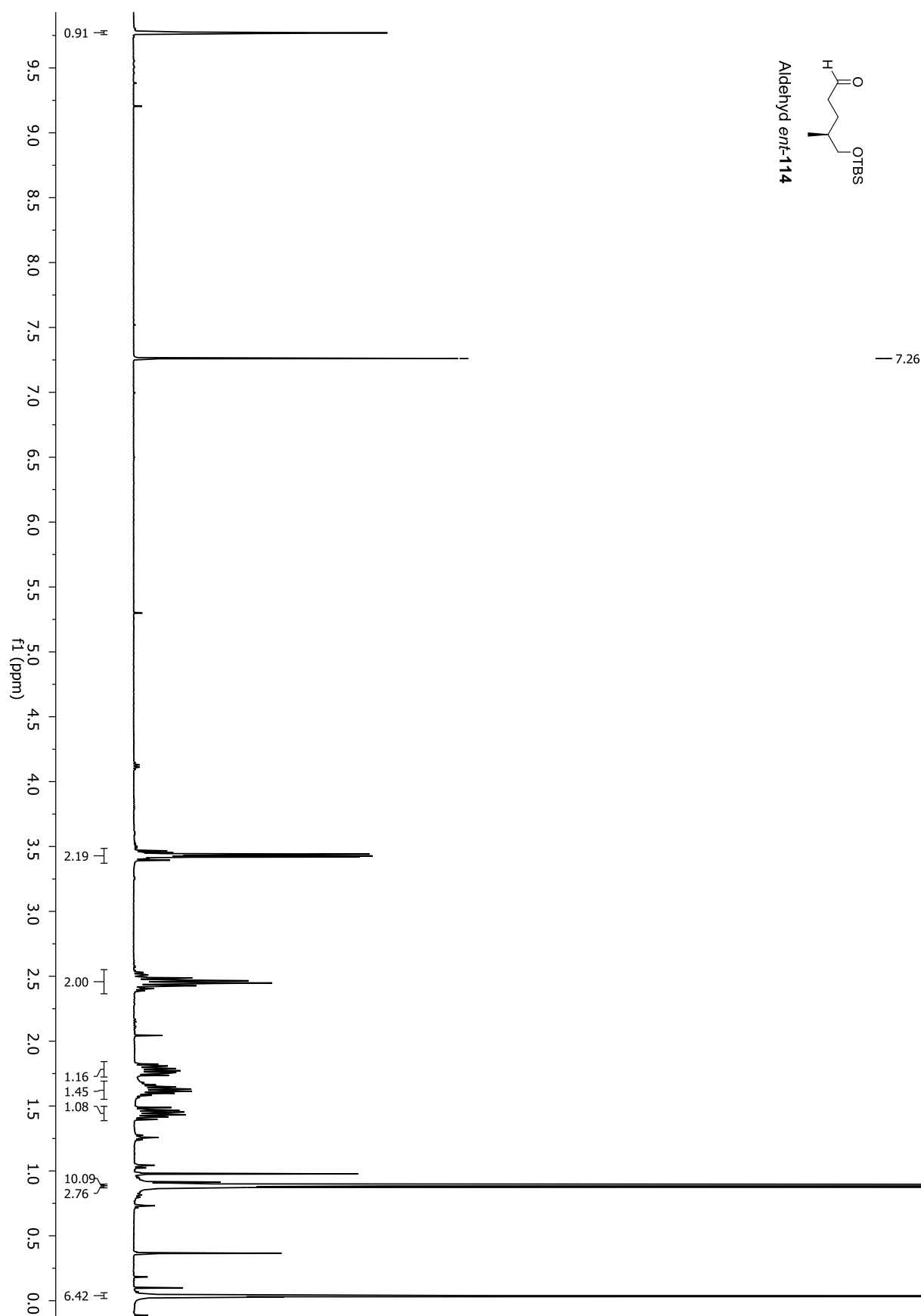


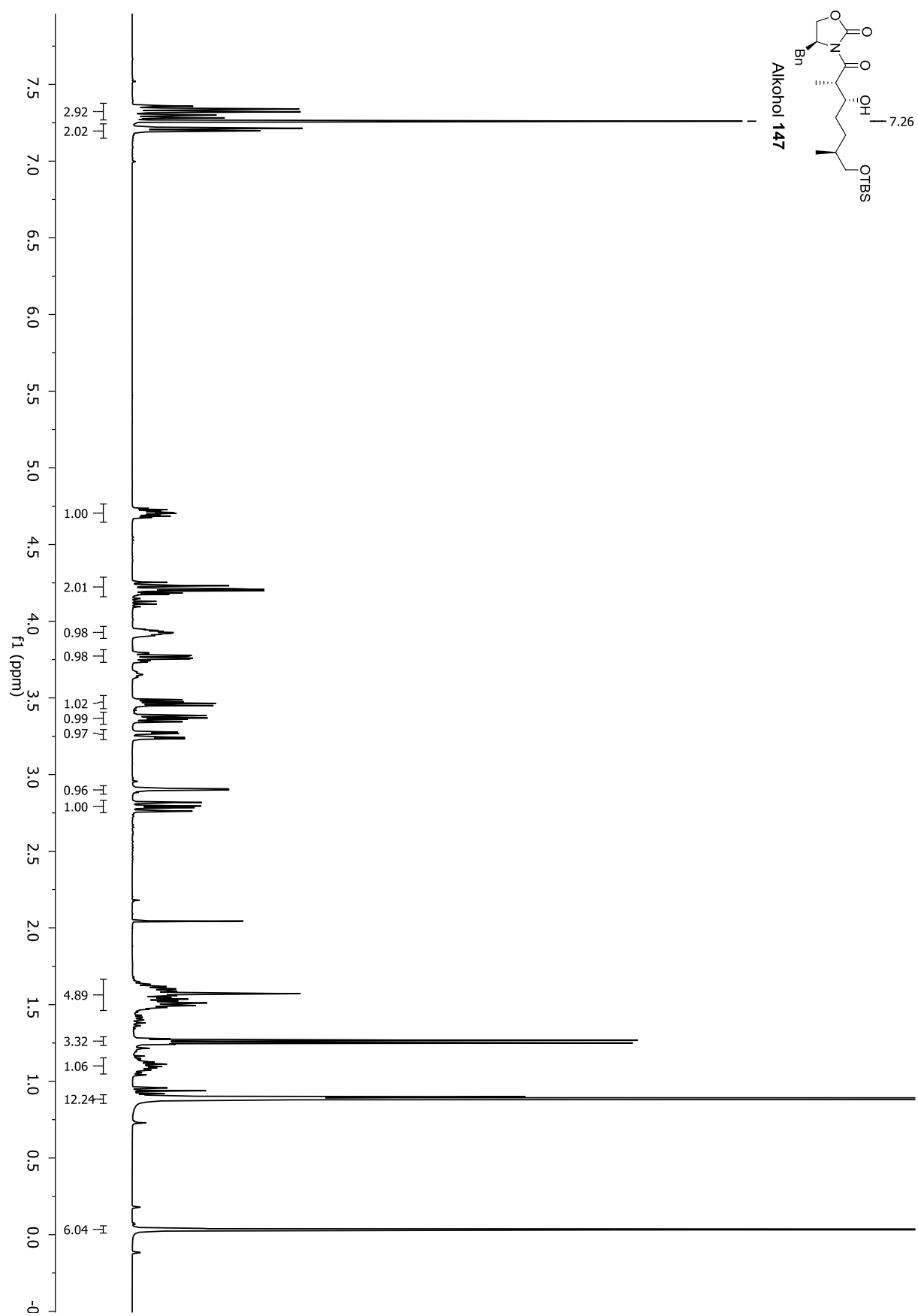


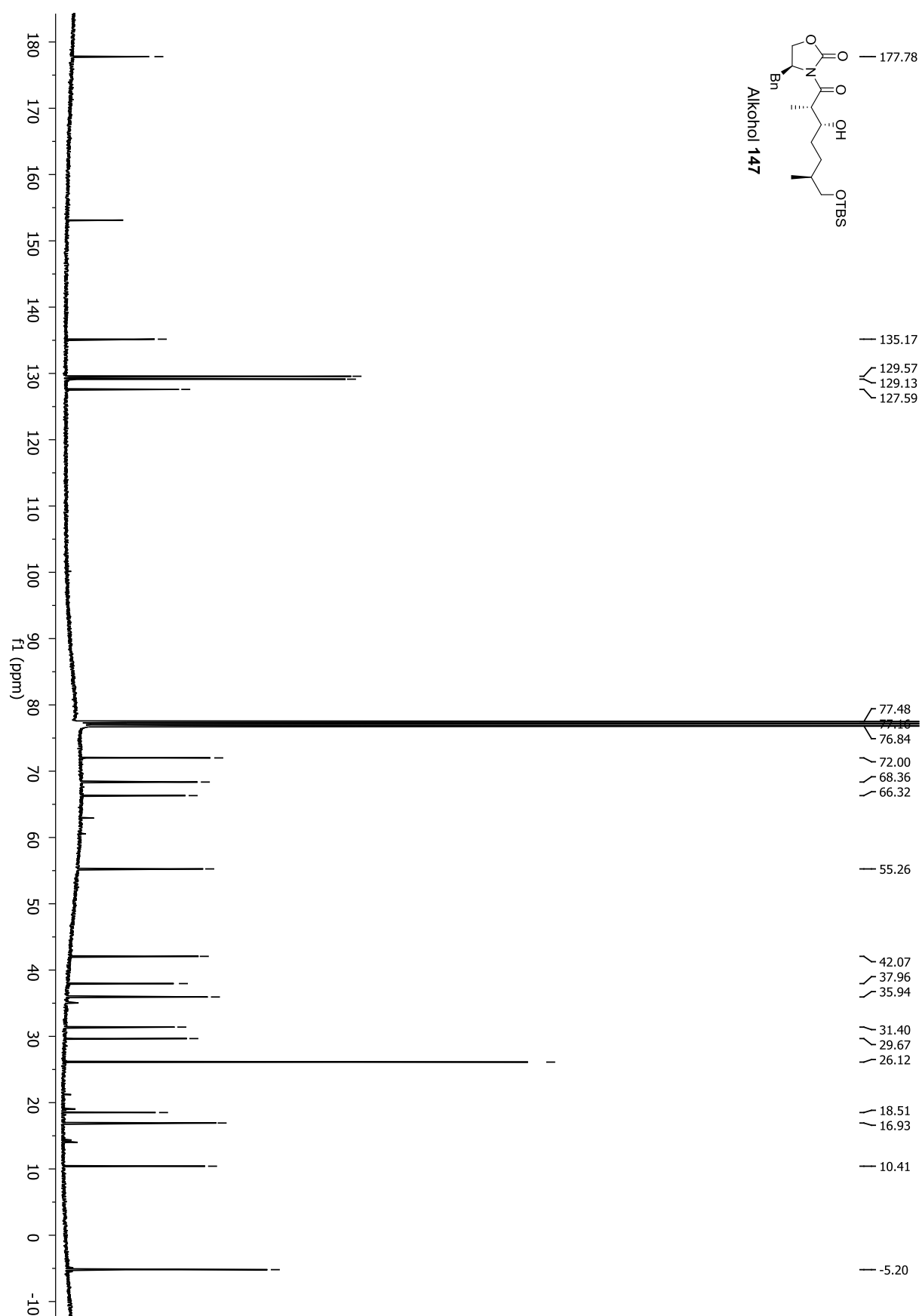


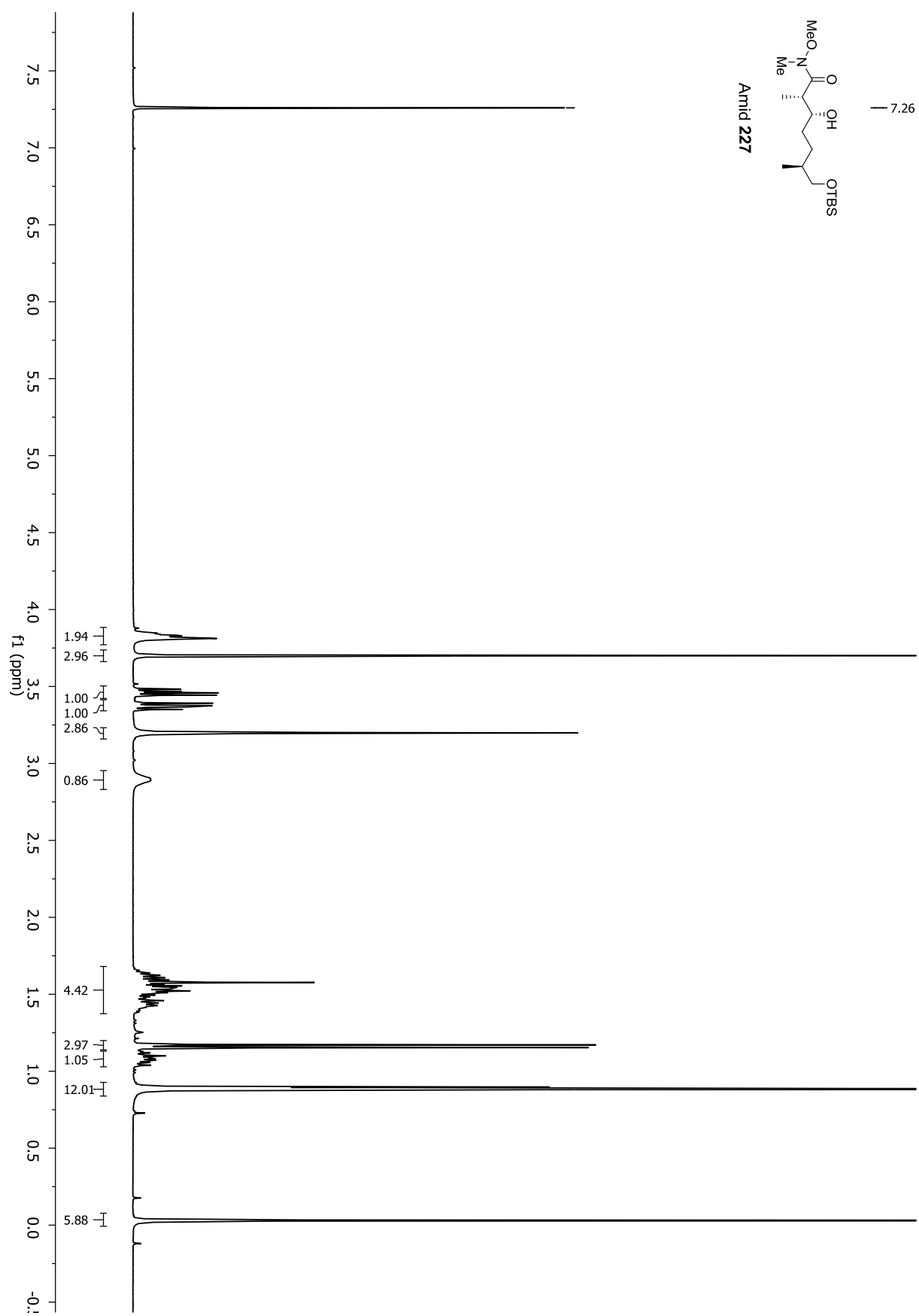


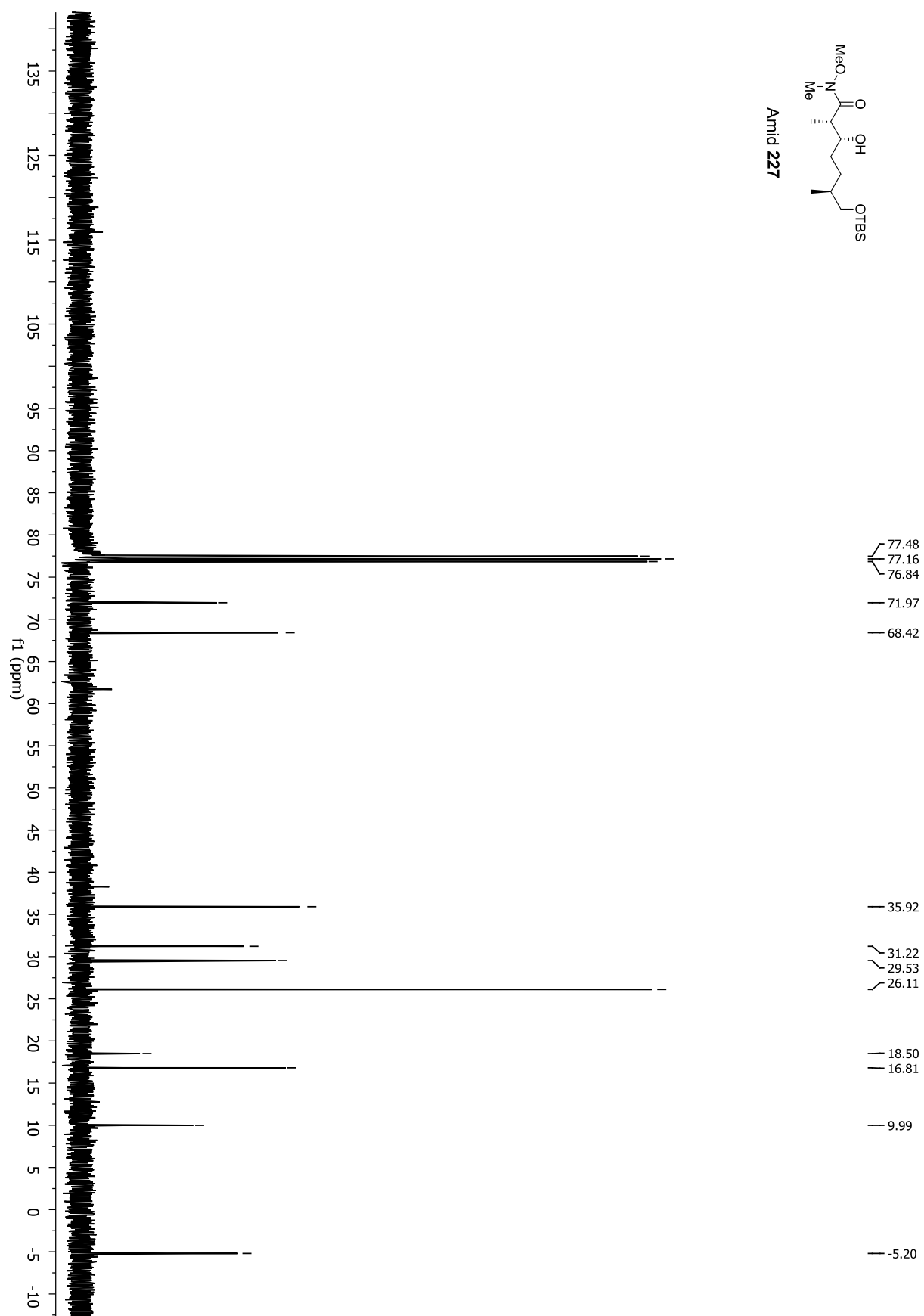


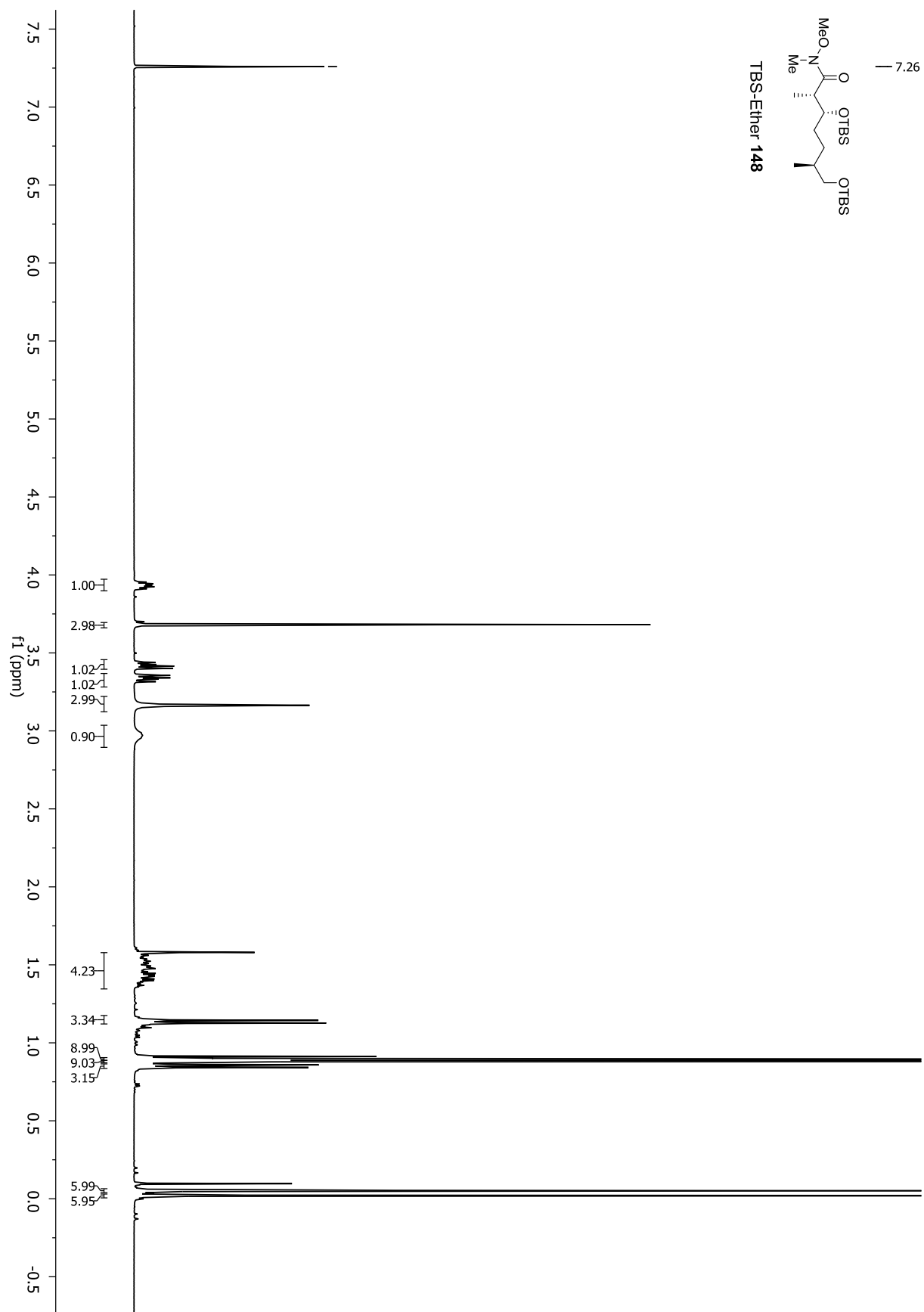


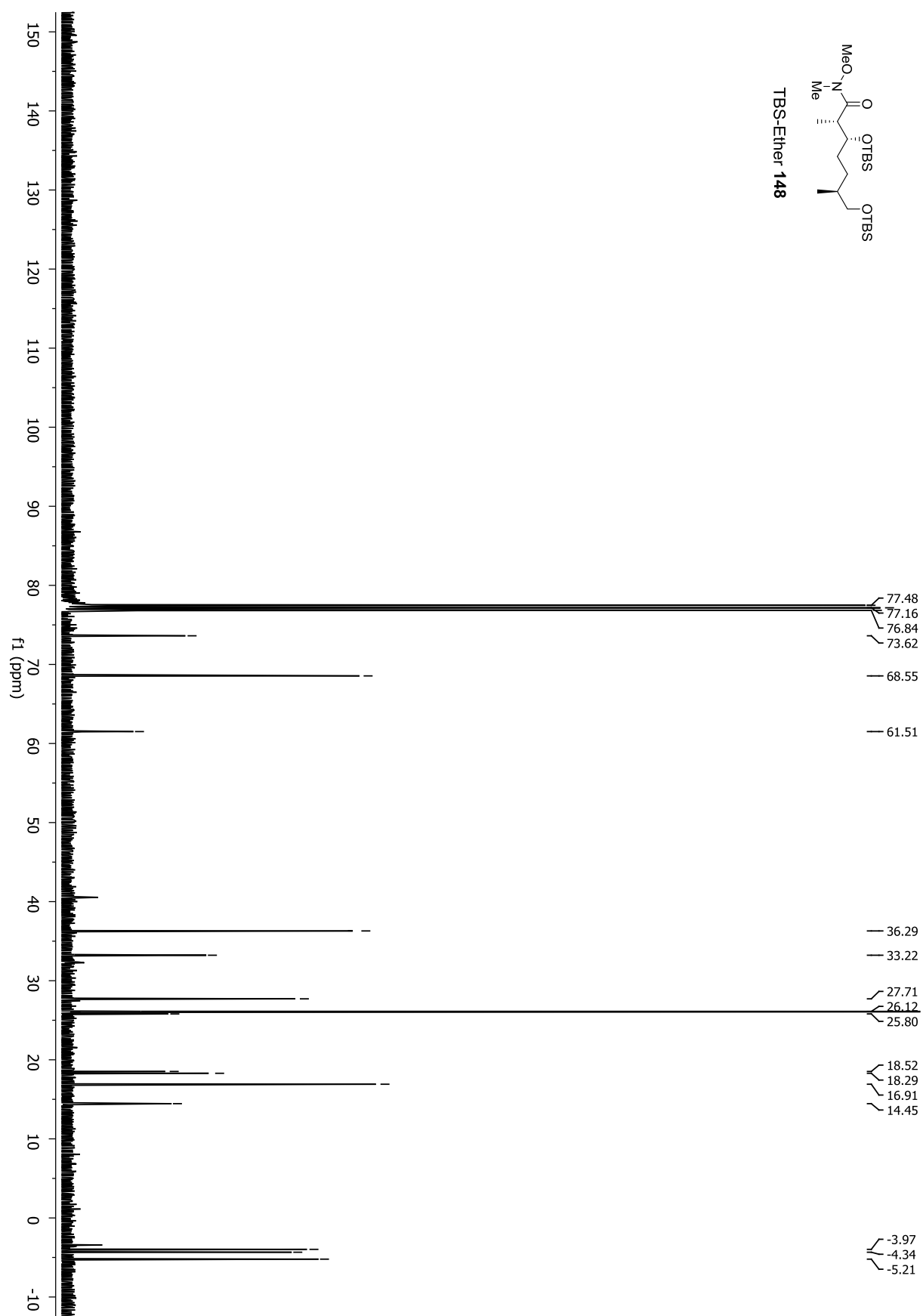


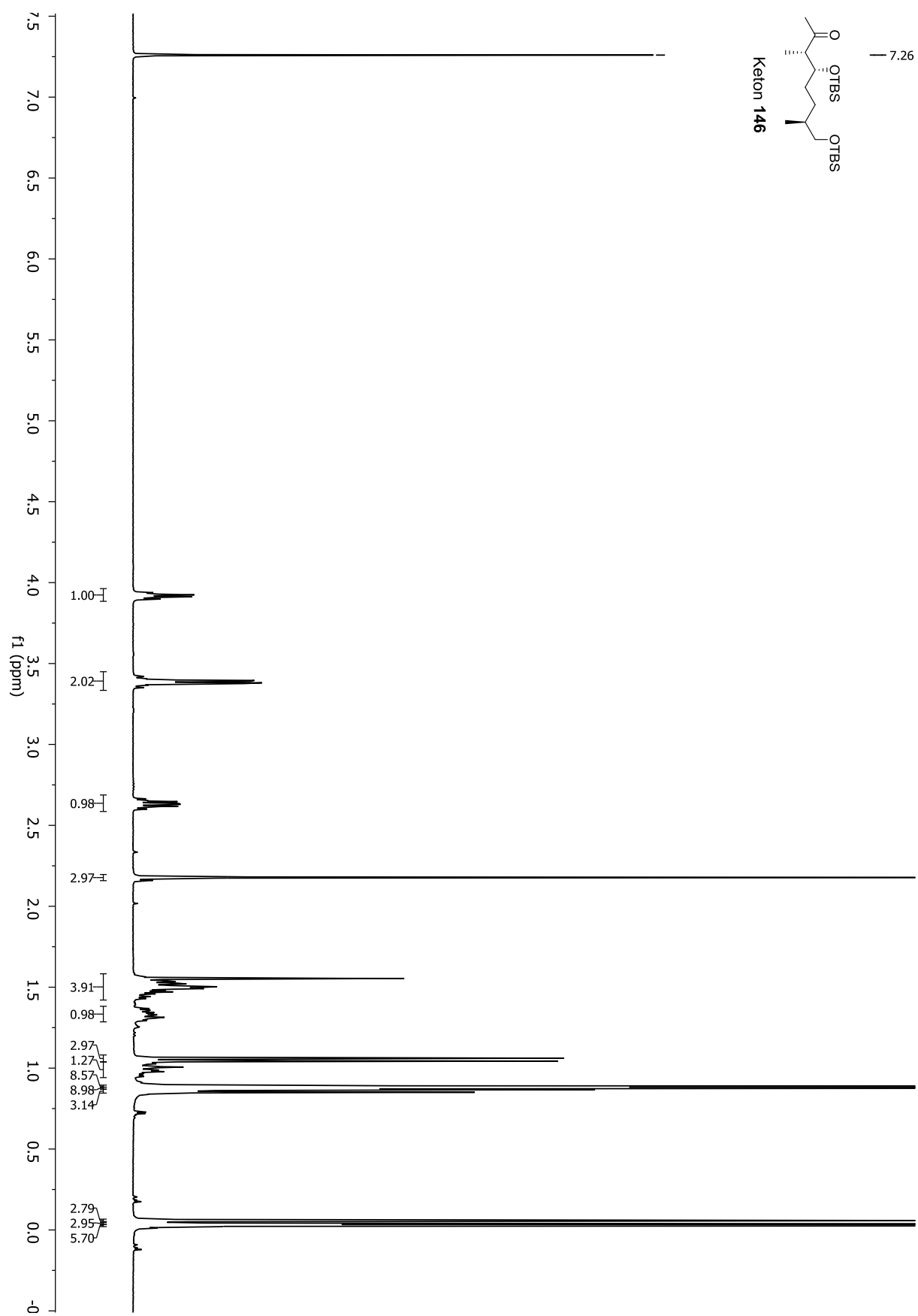


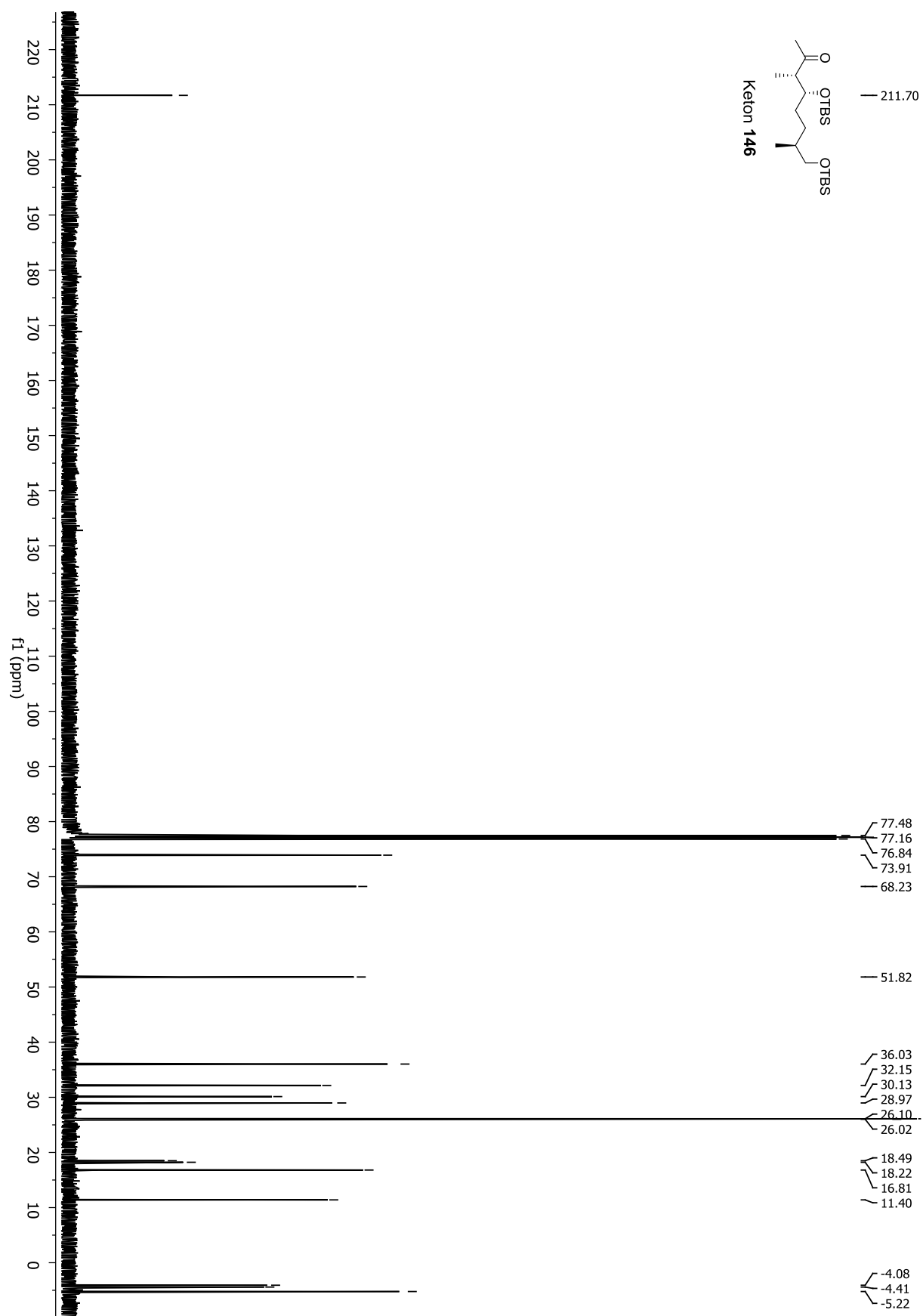


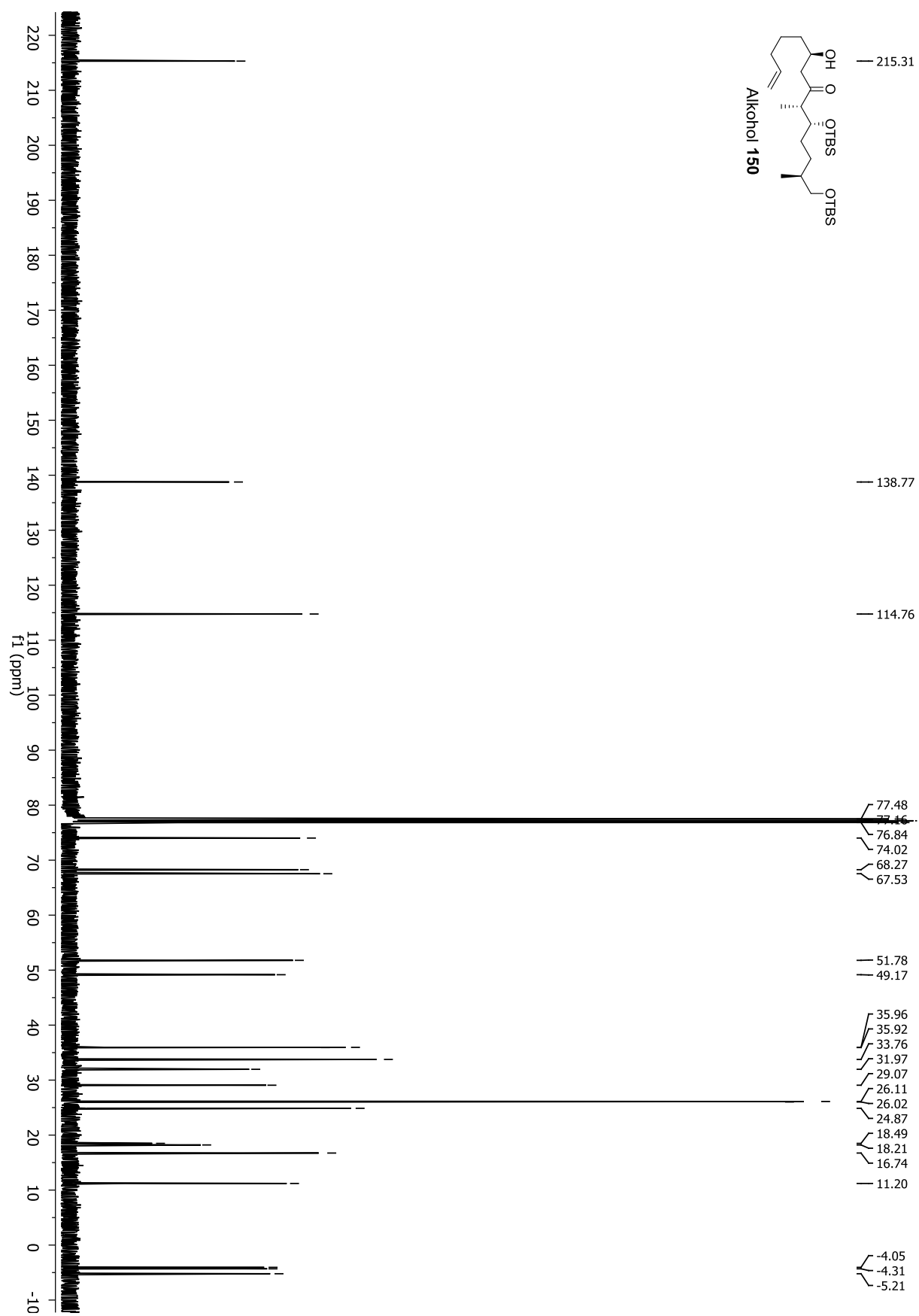


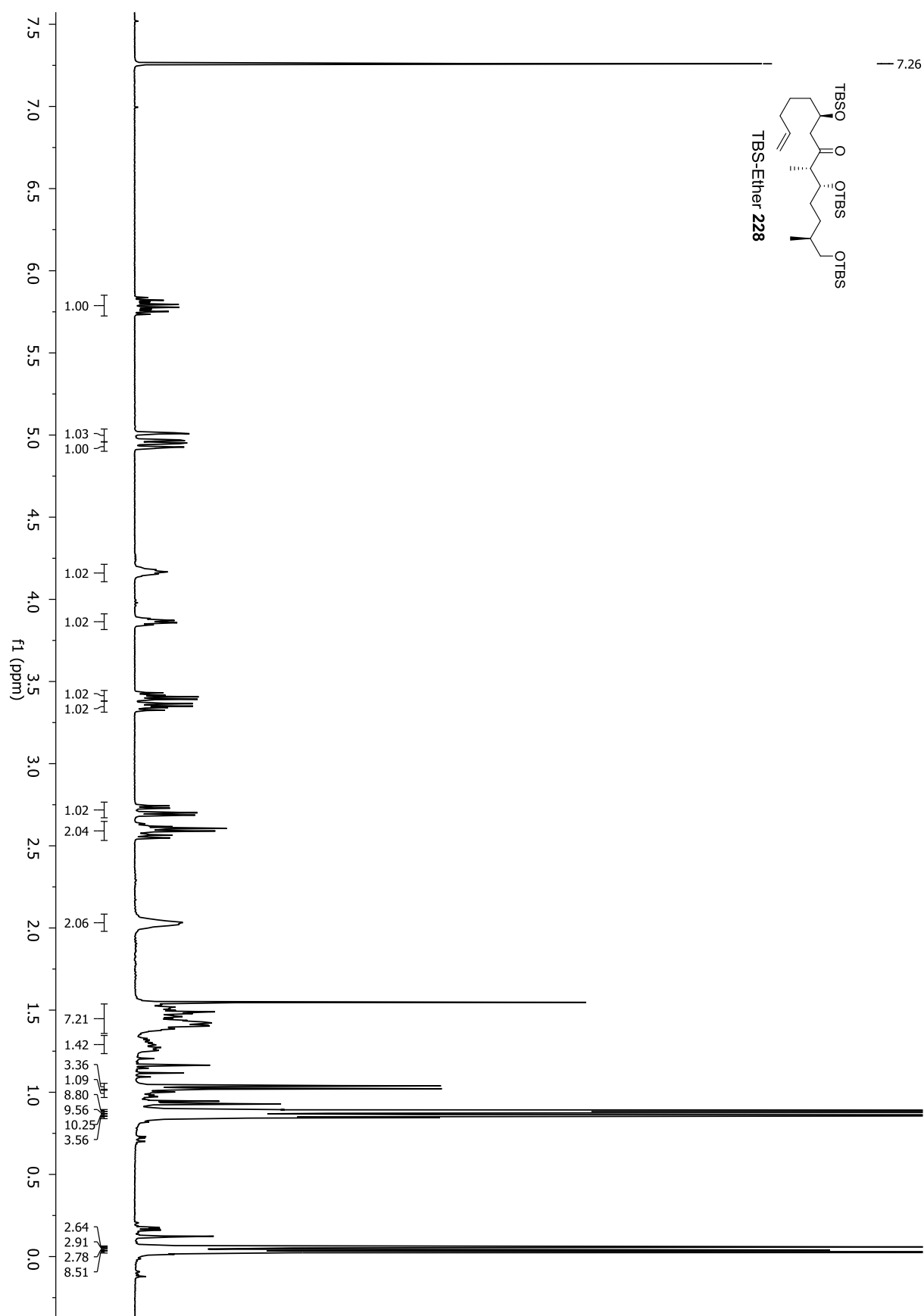


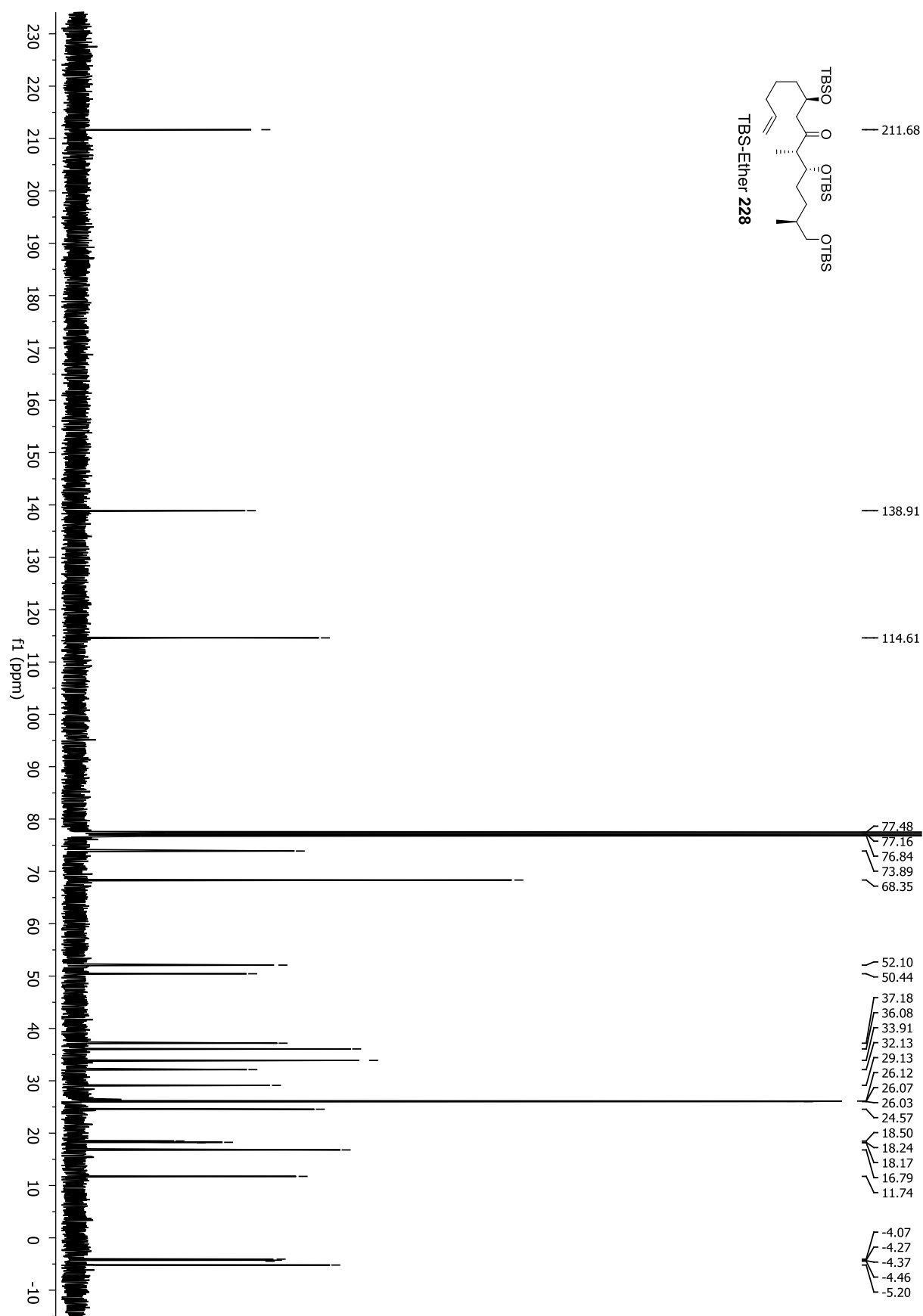


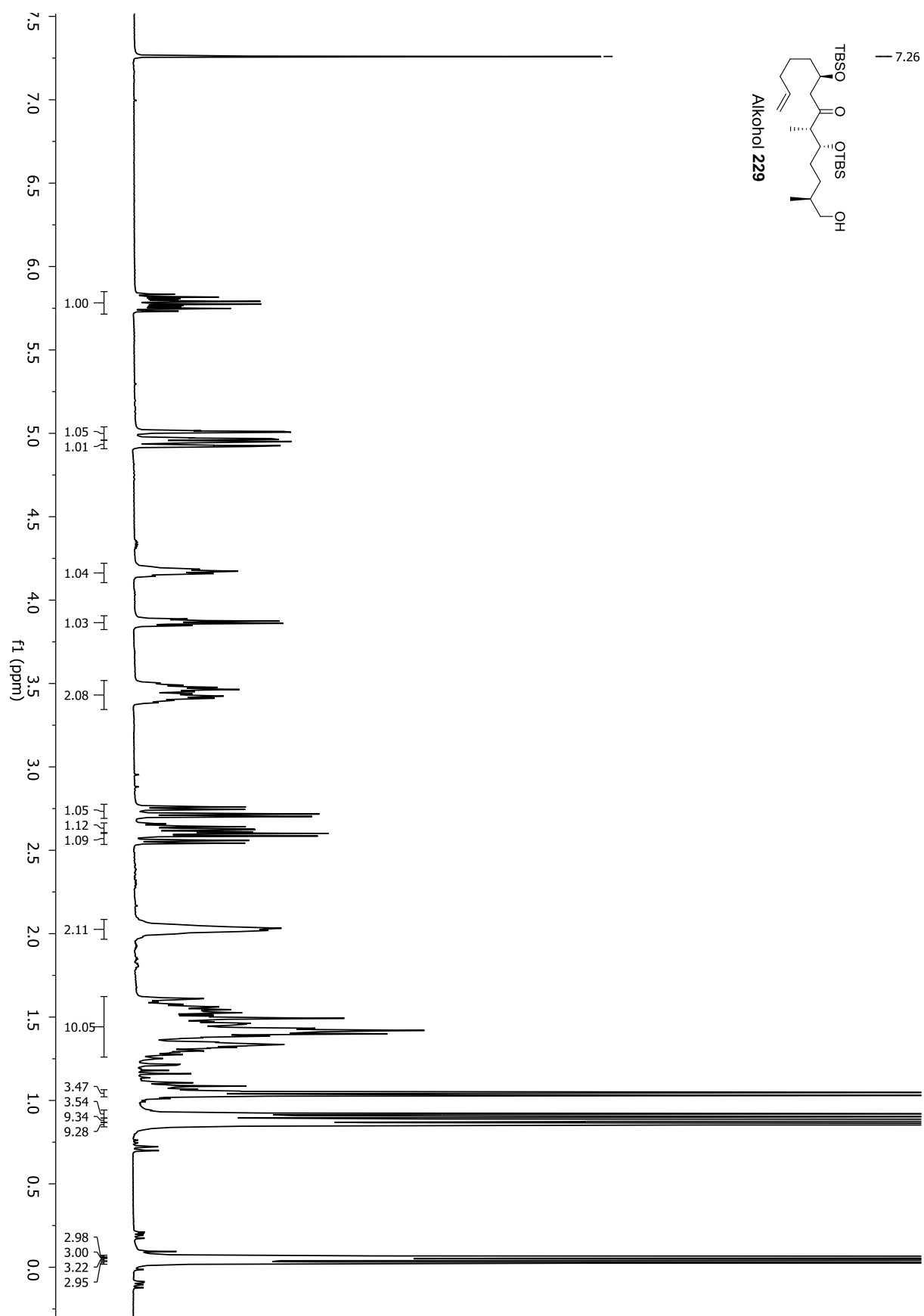


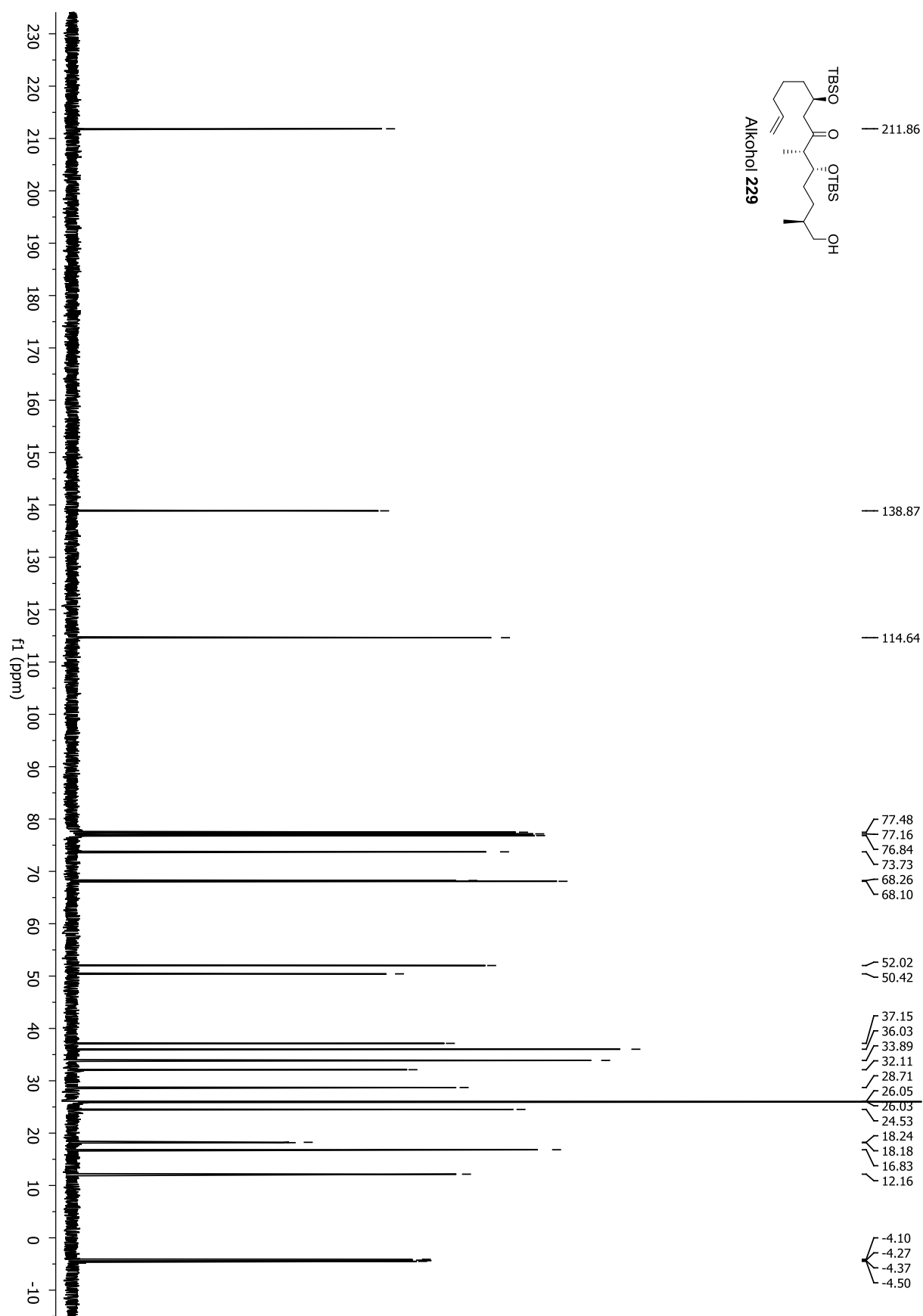


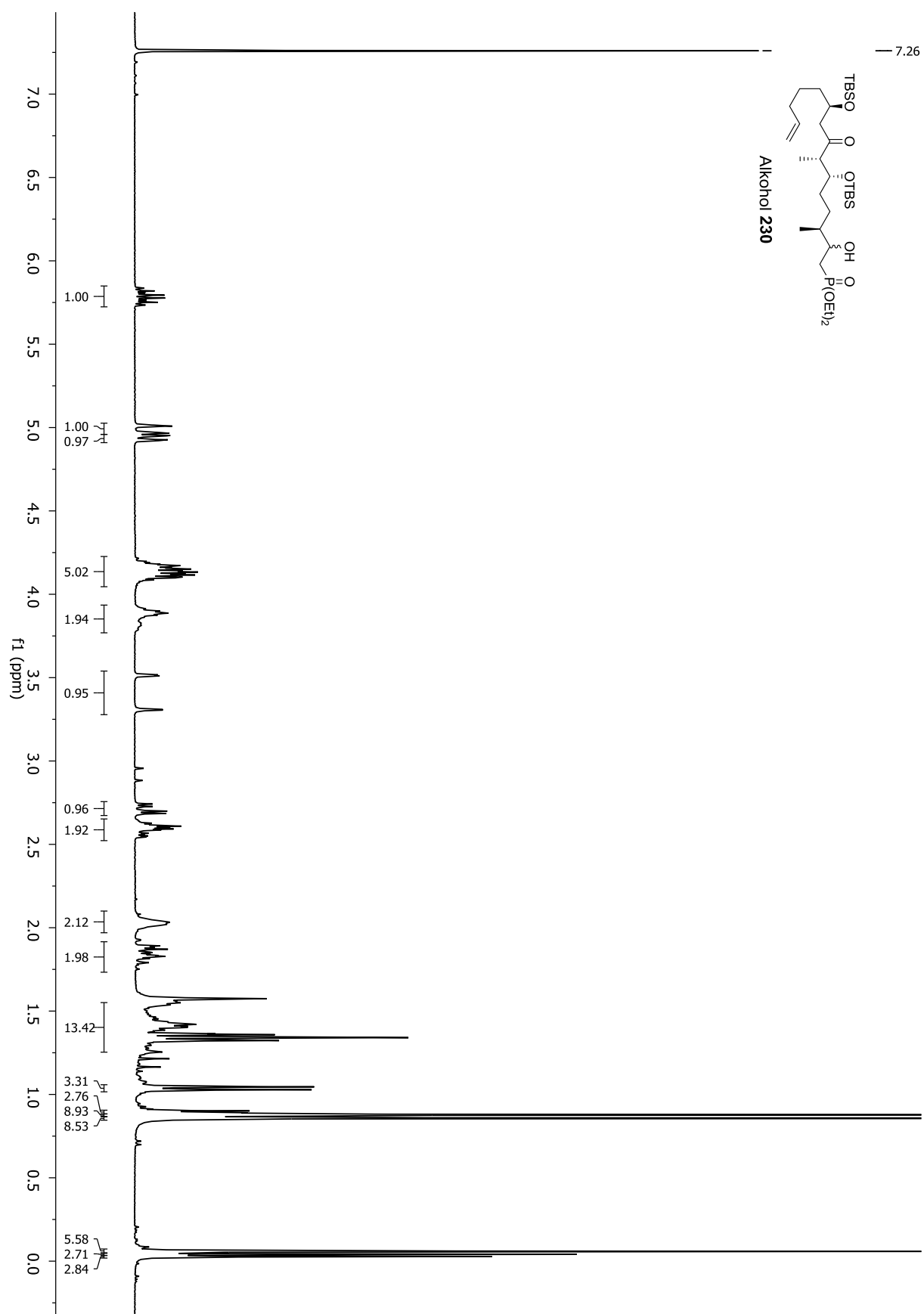


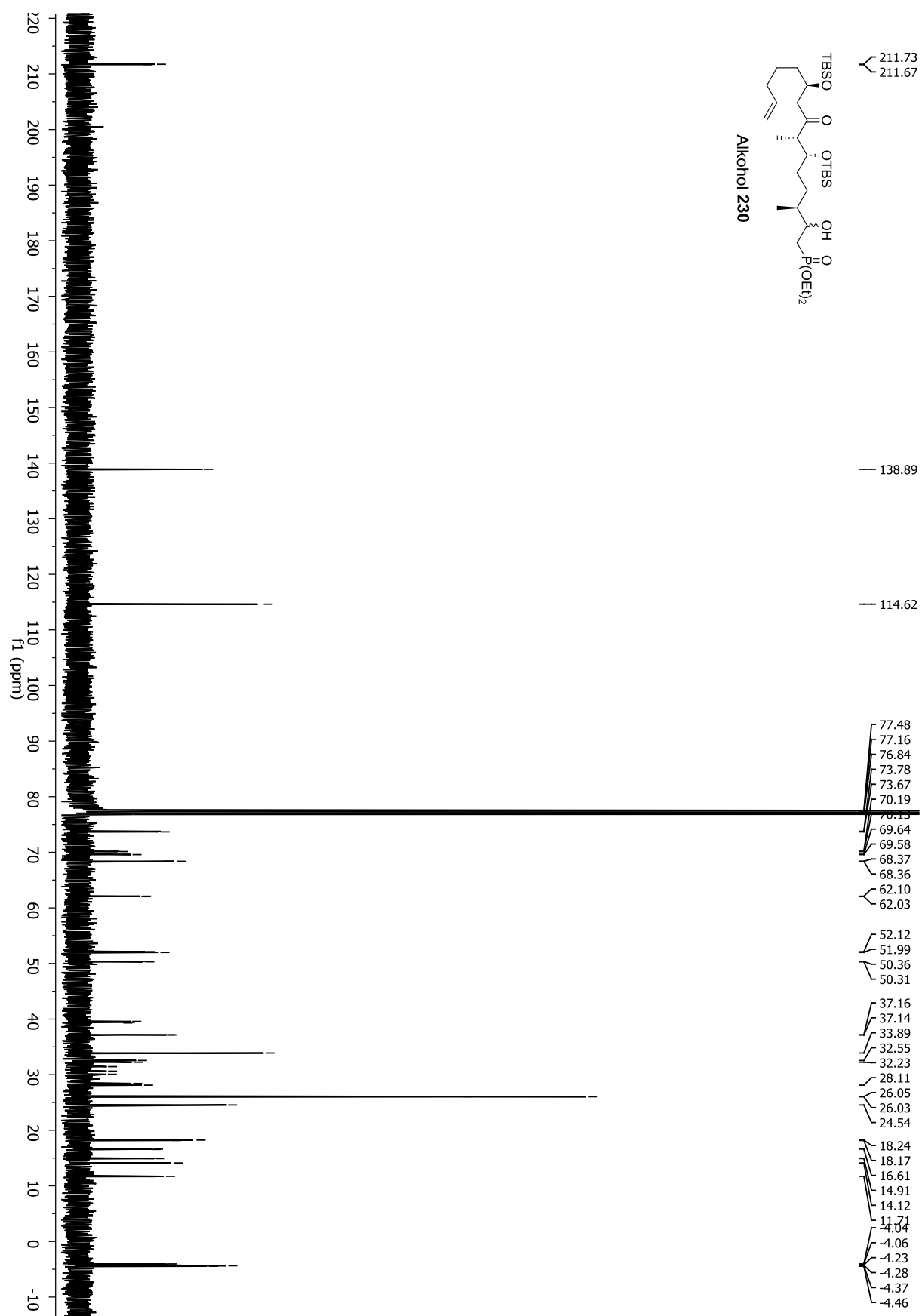


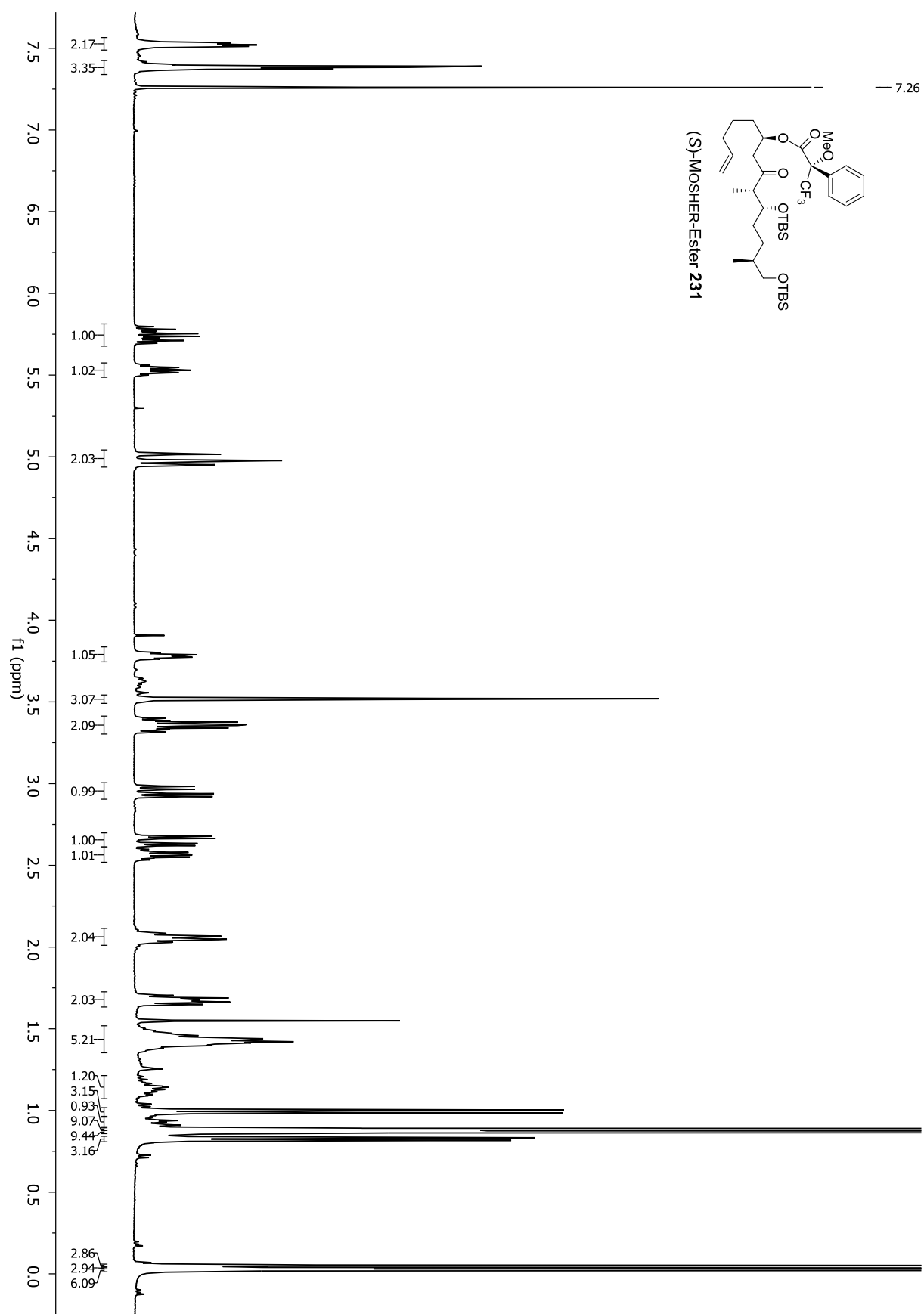


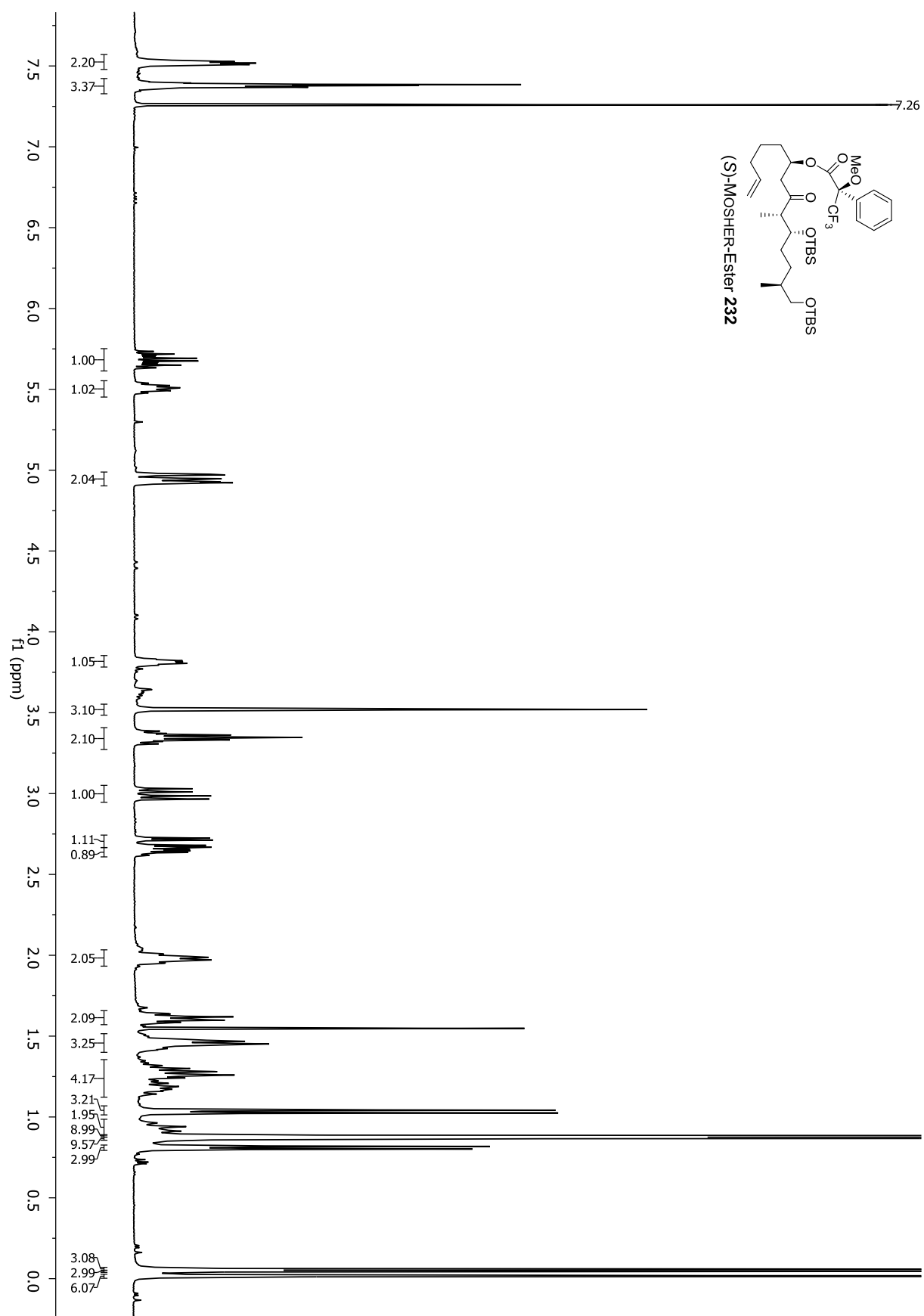


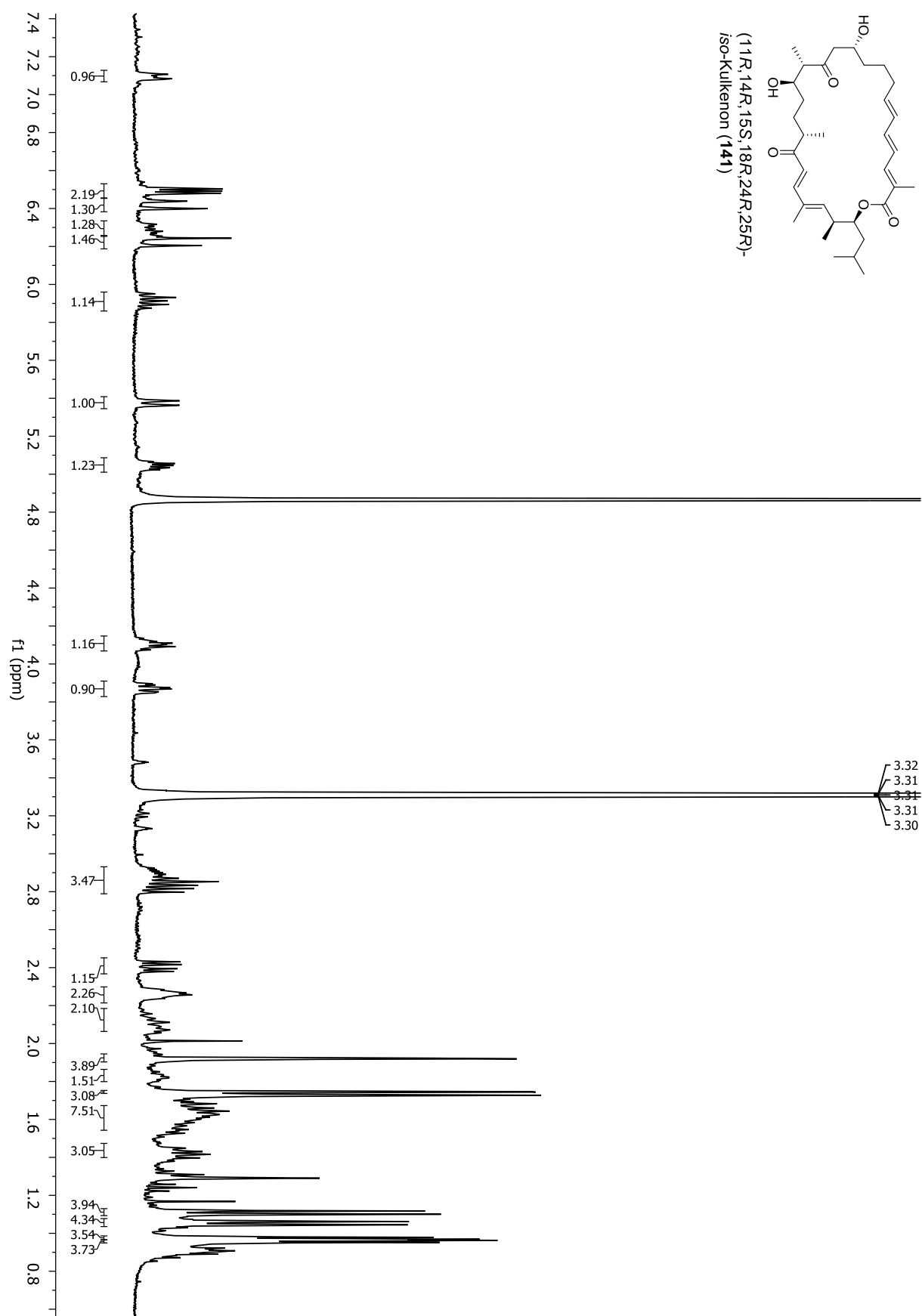


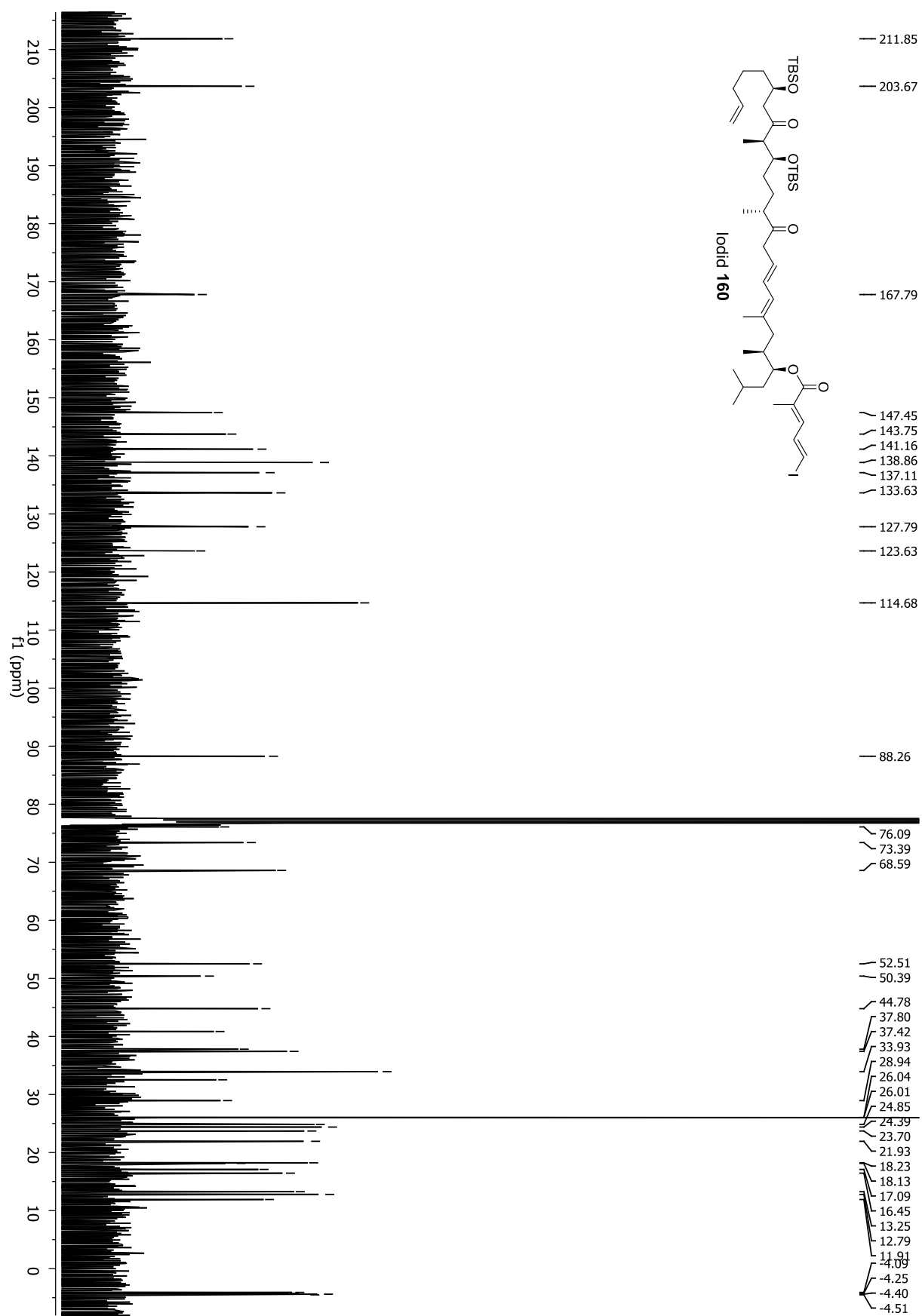


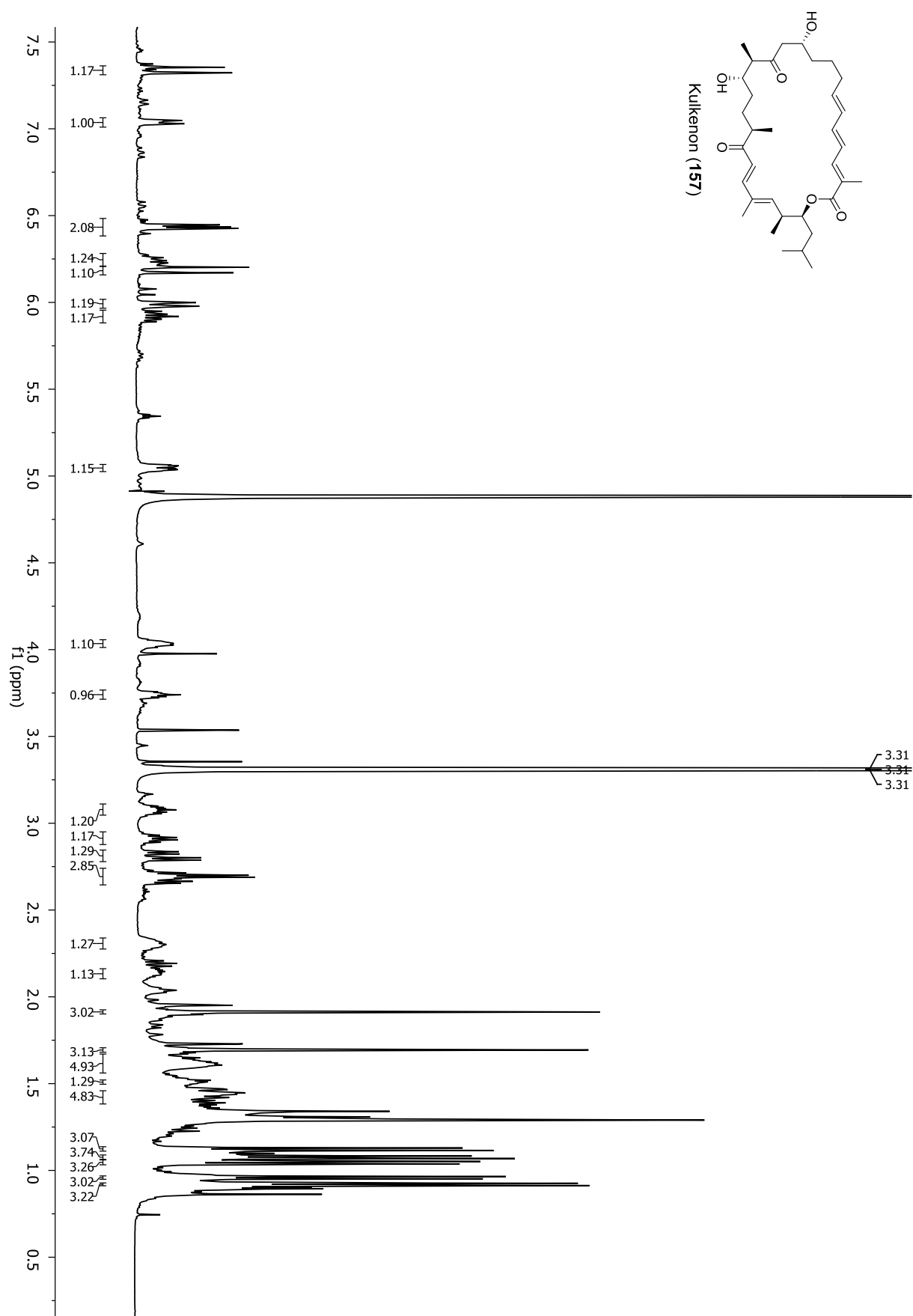


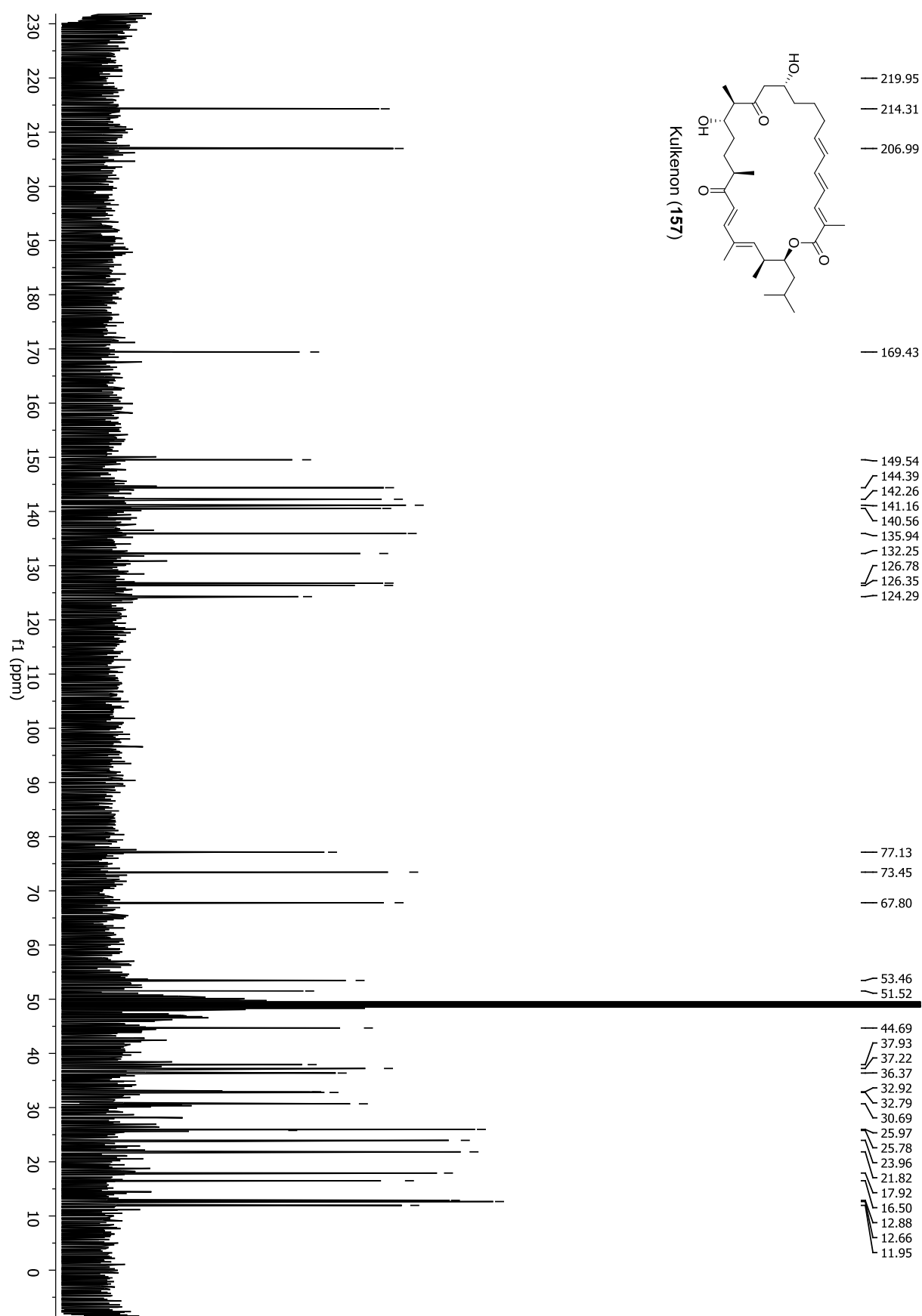




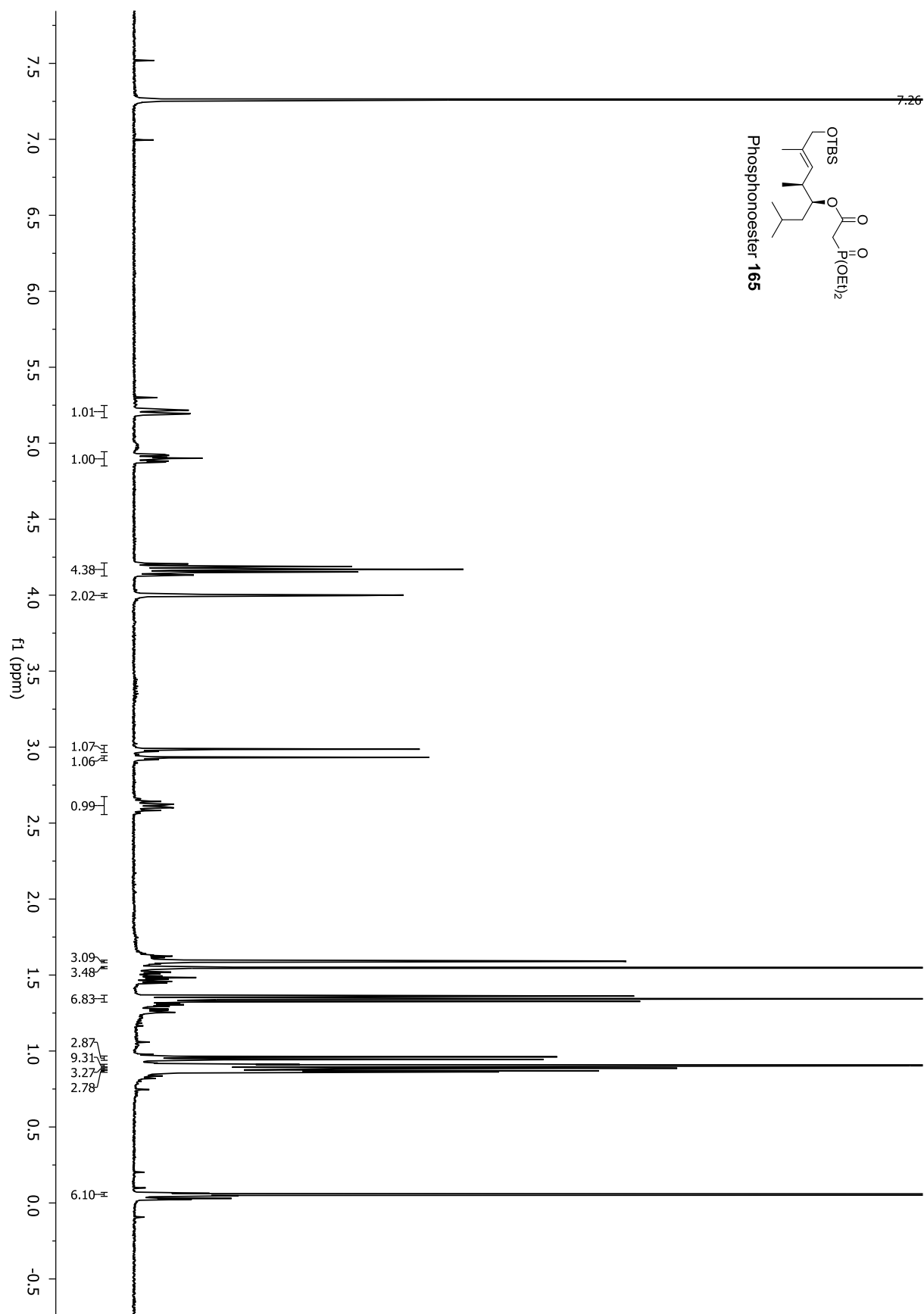


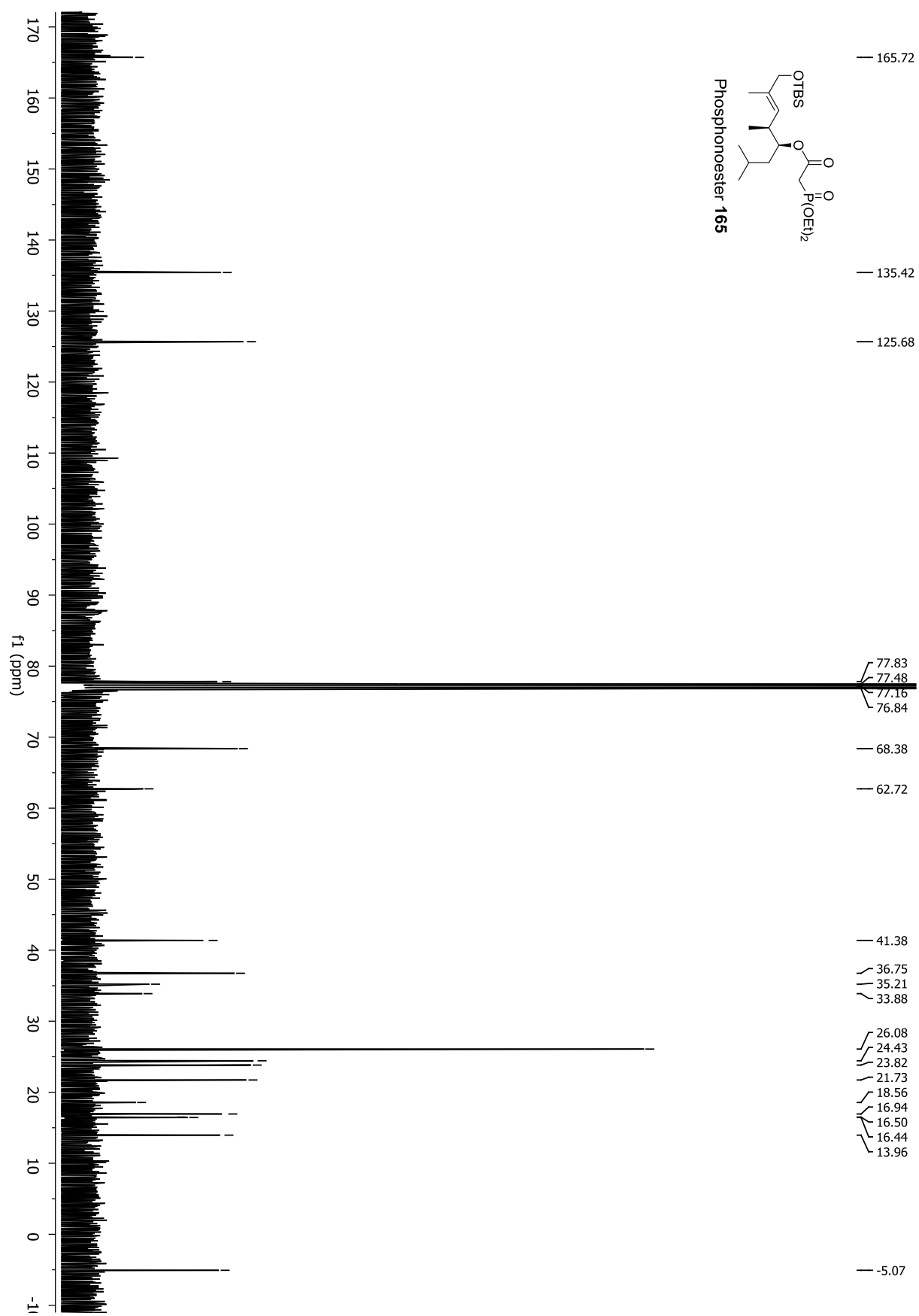


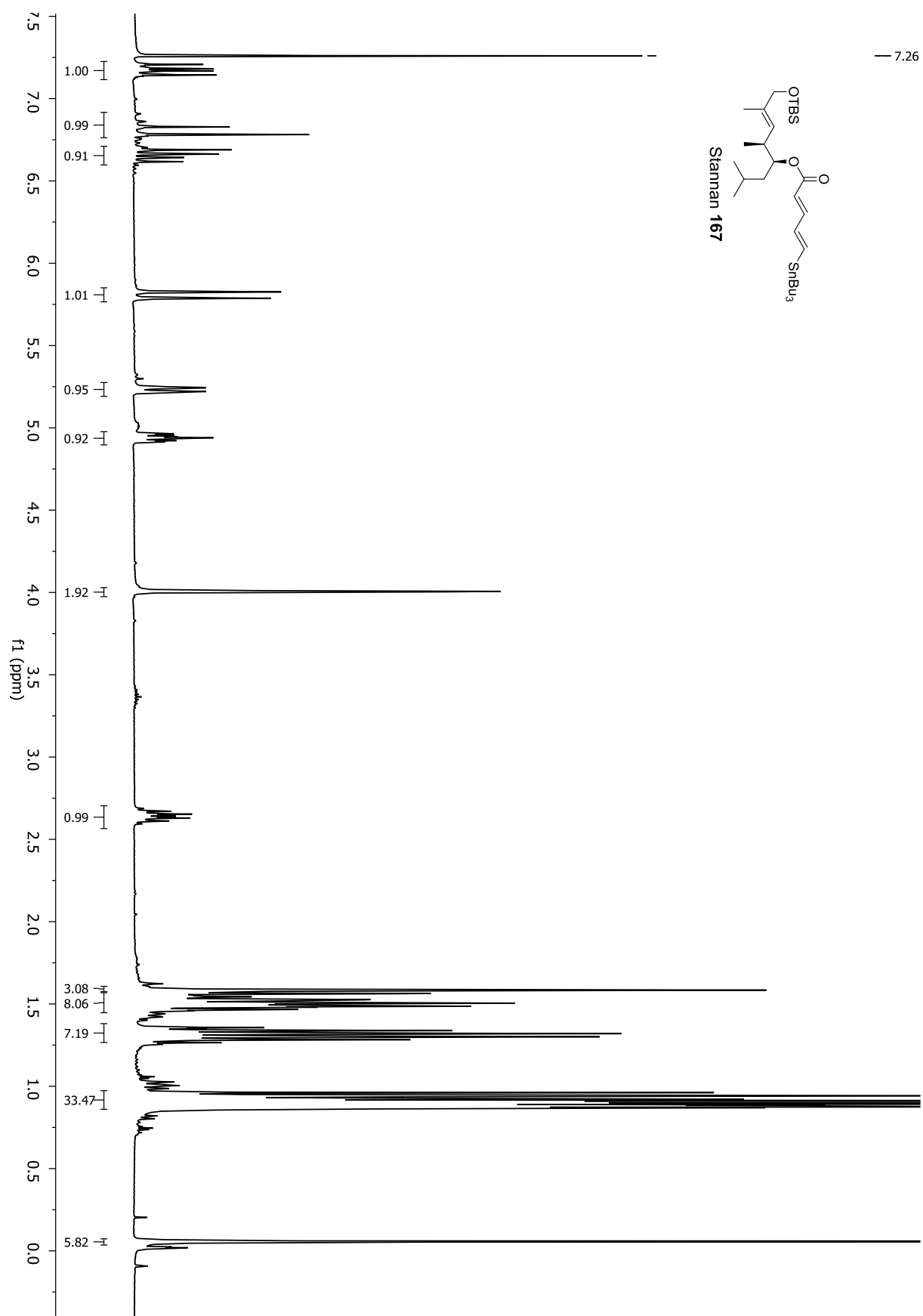


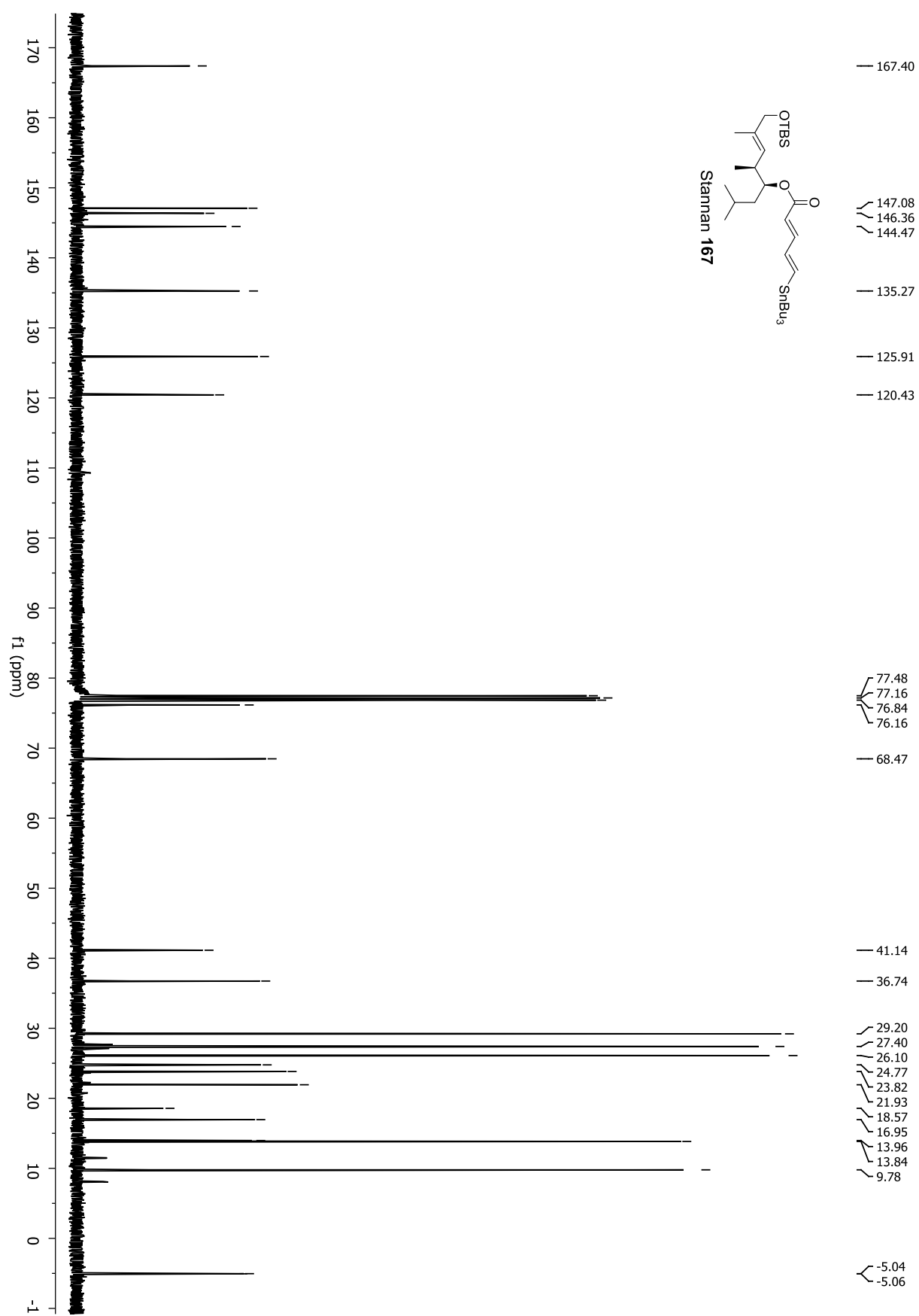


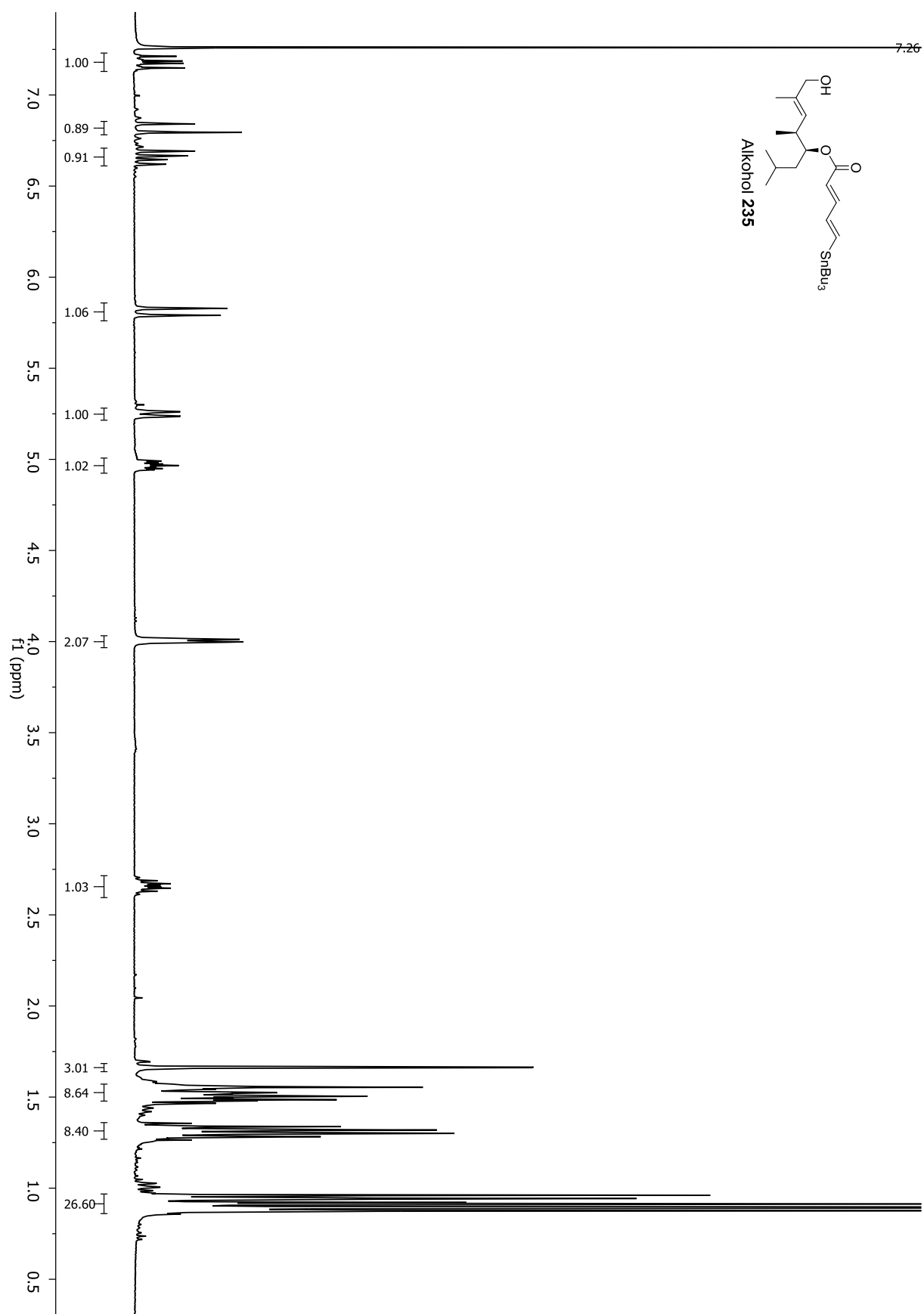
9.6 Studien zur Totalsynthese von (13*R*,14*S*,15*R*,16*R*,17*S*,19*S*,20*R*,26*R*,27*R*)-Sulfangolid C

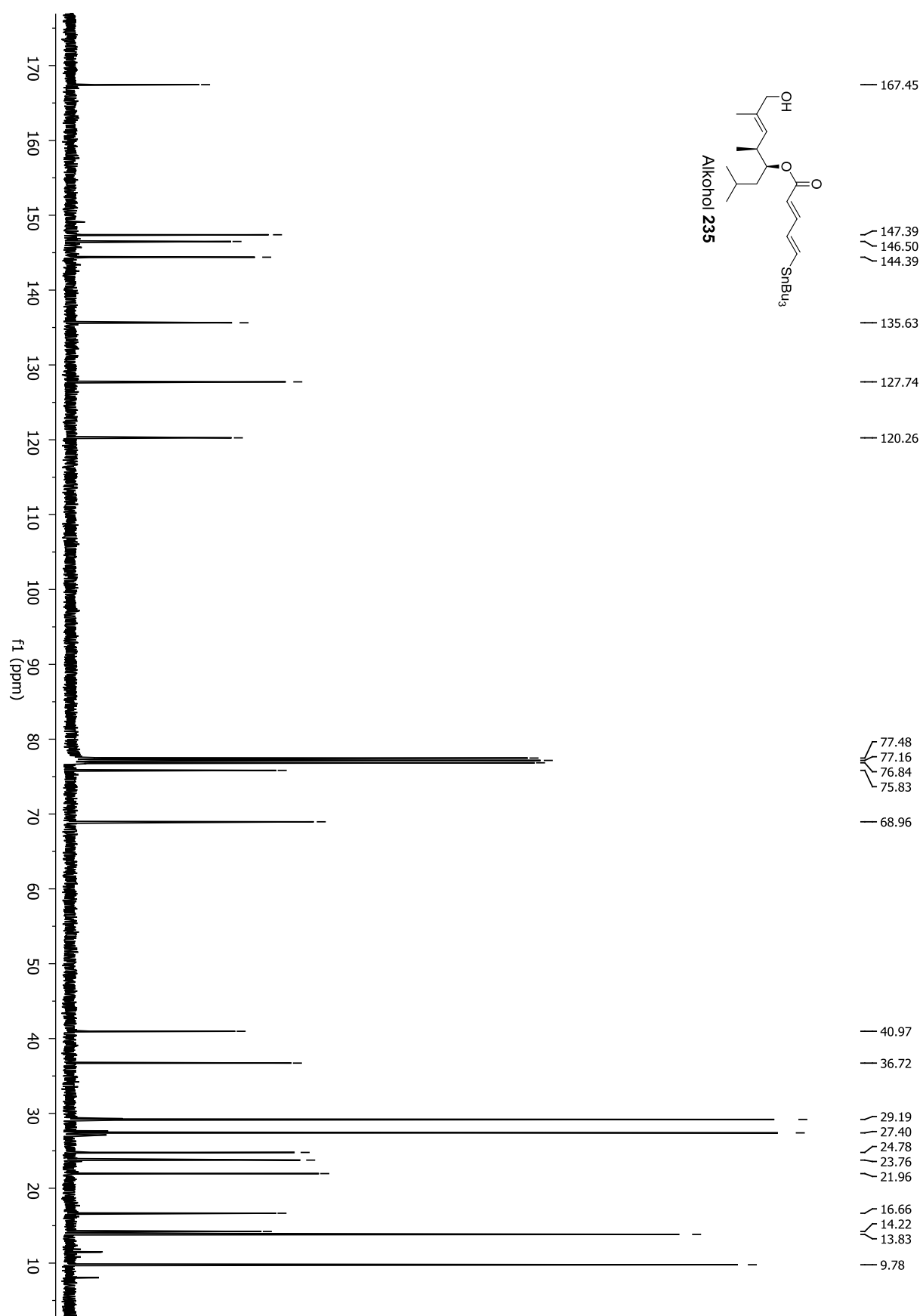


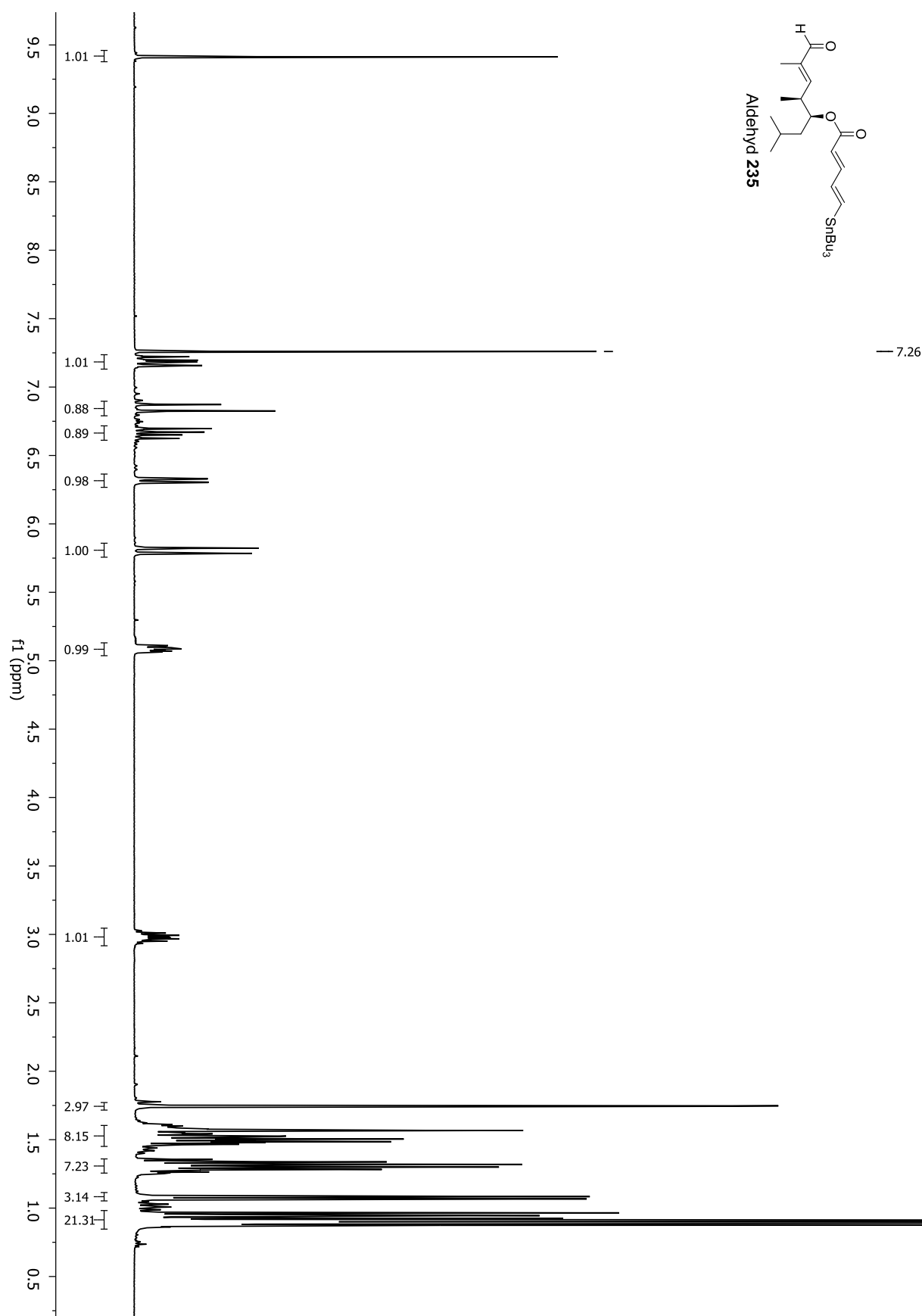


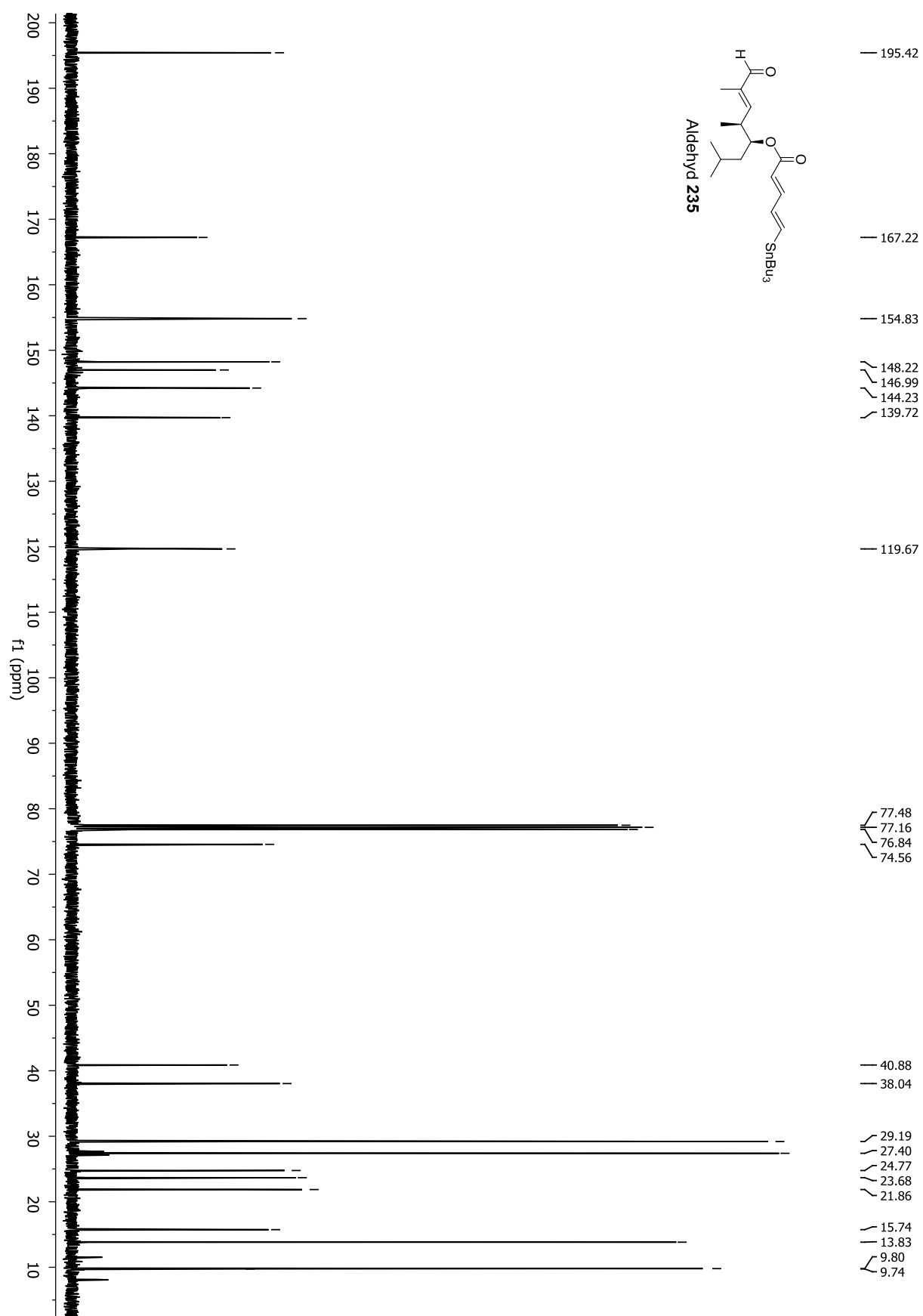


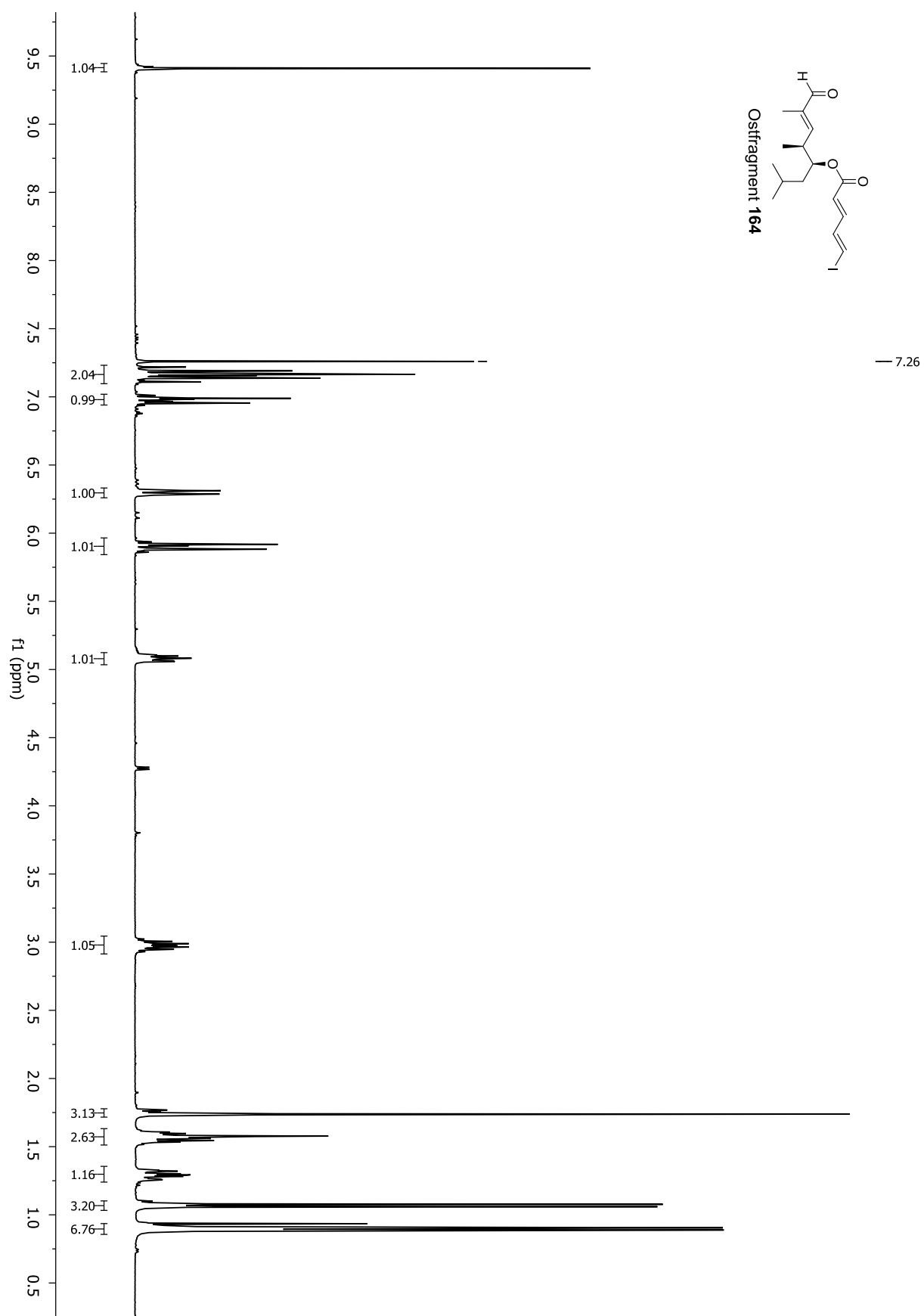


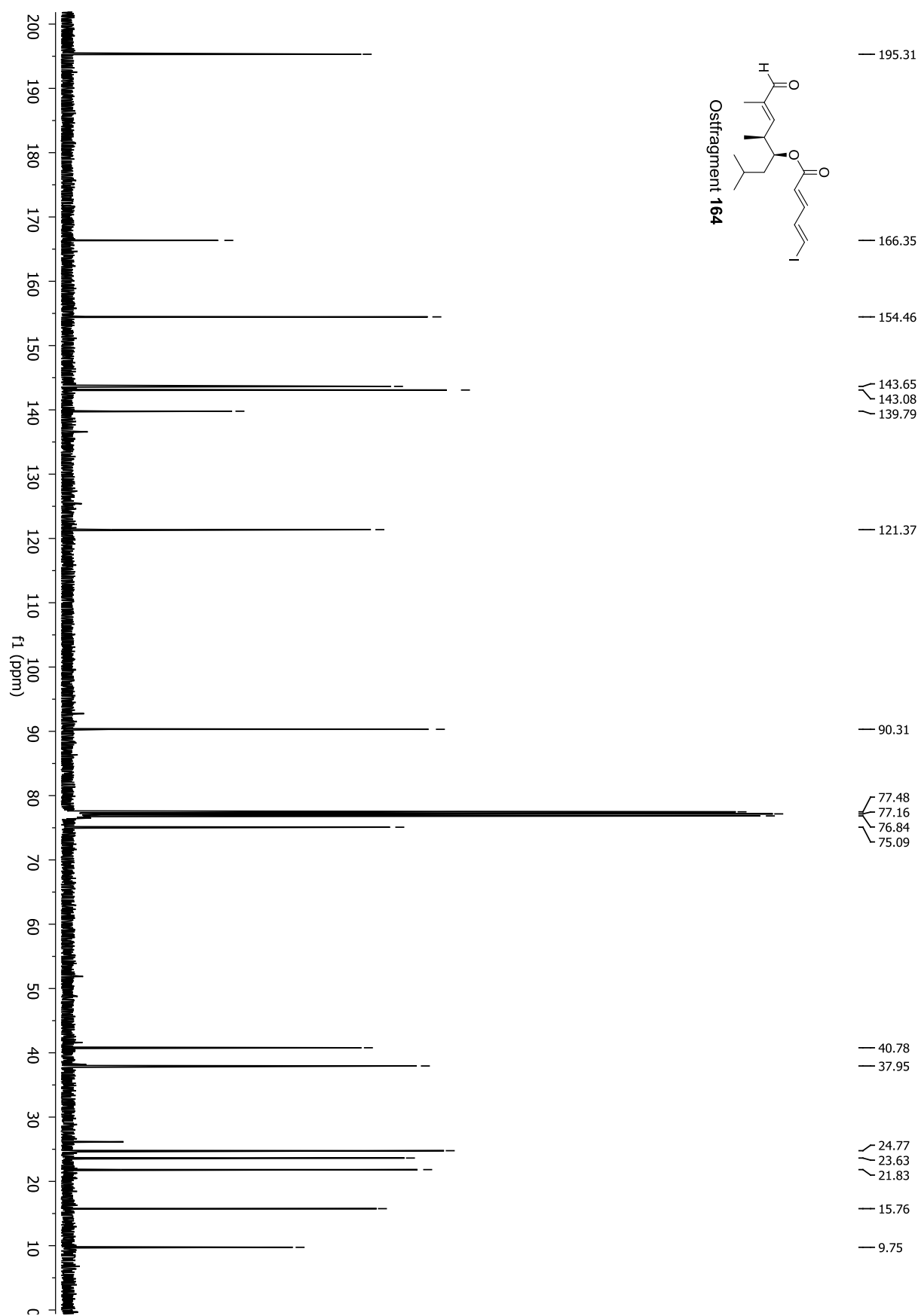


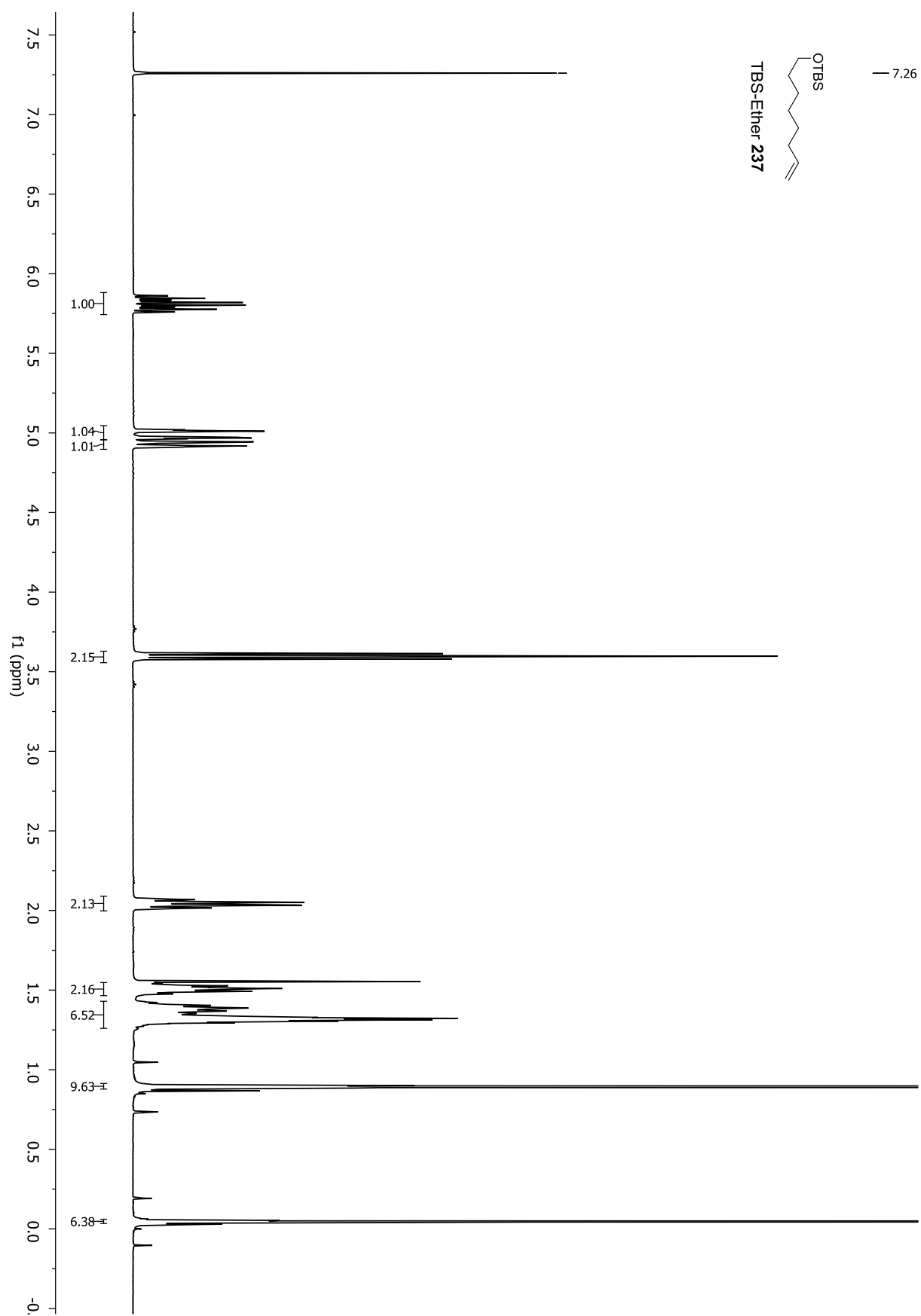


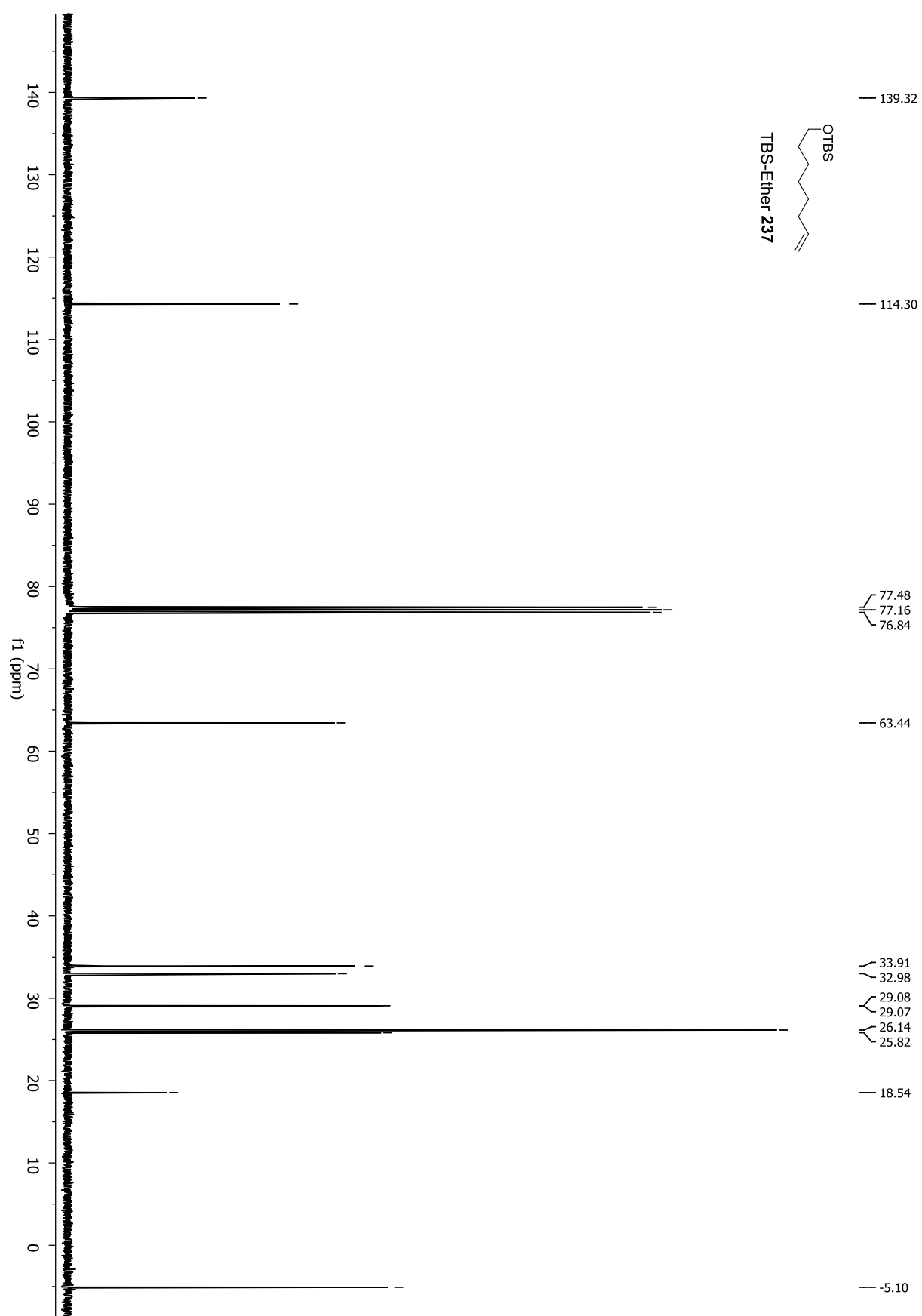


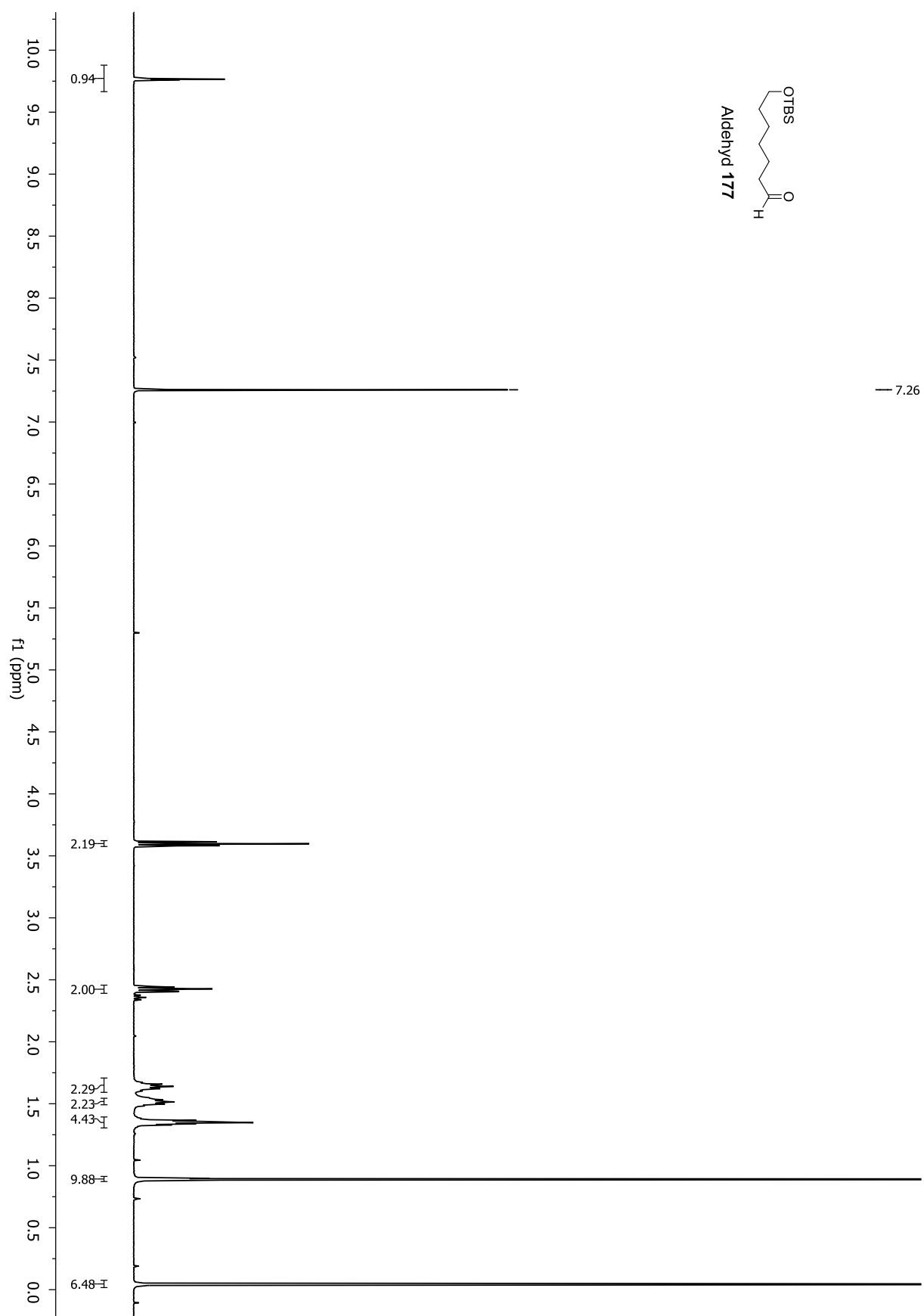


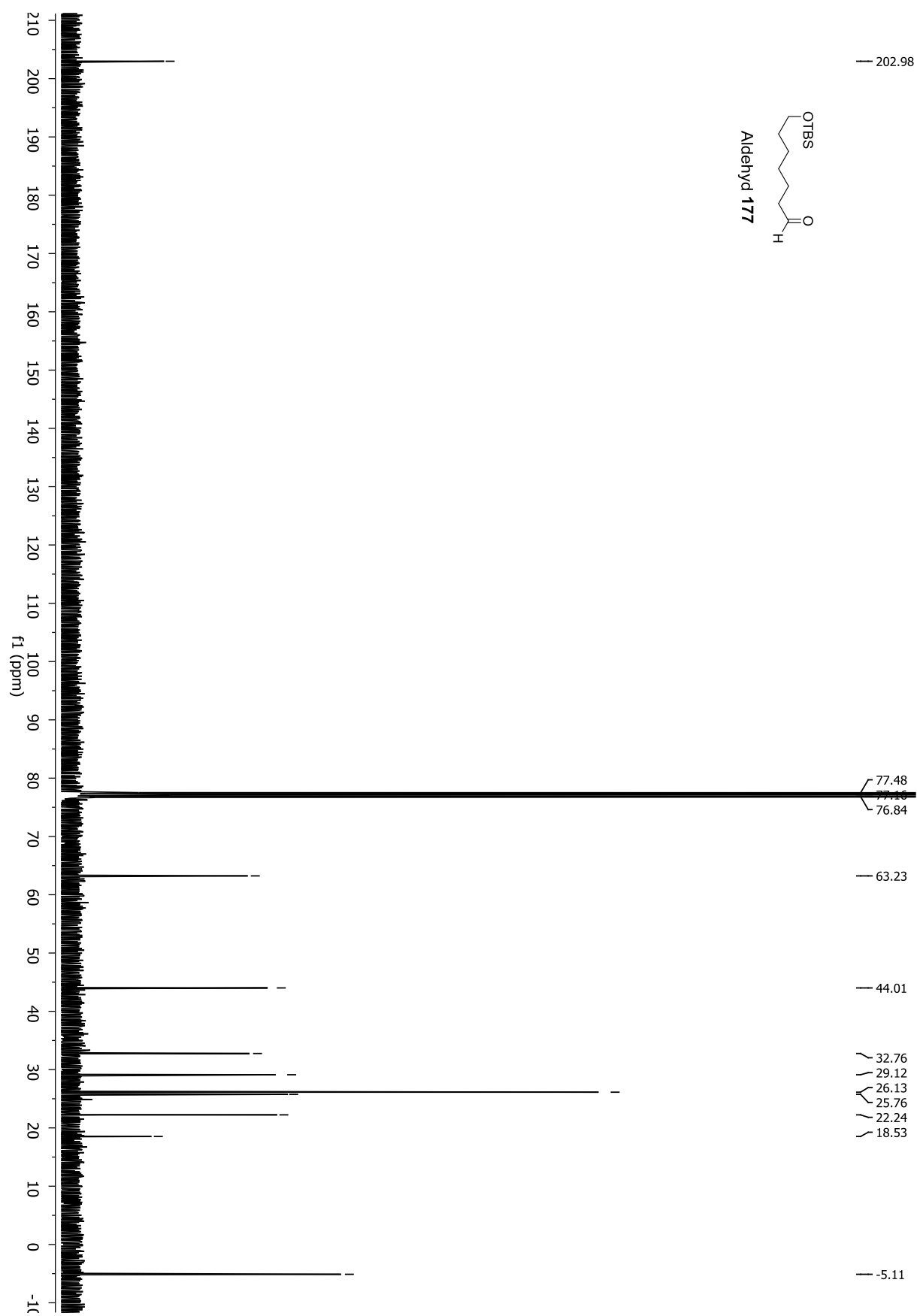


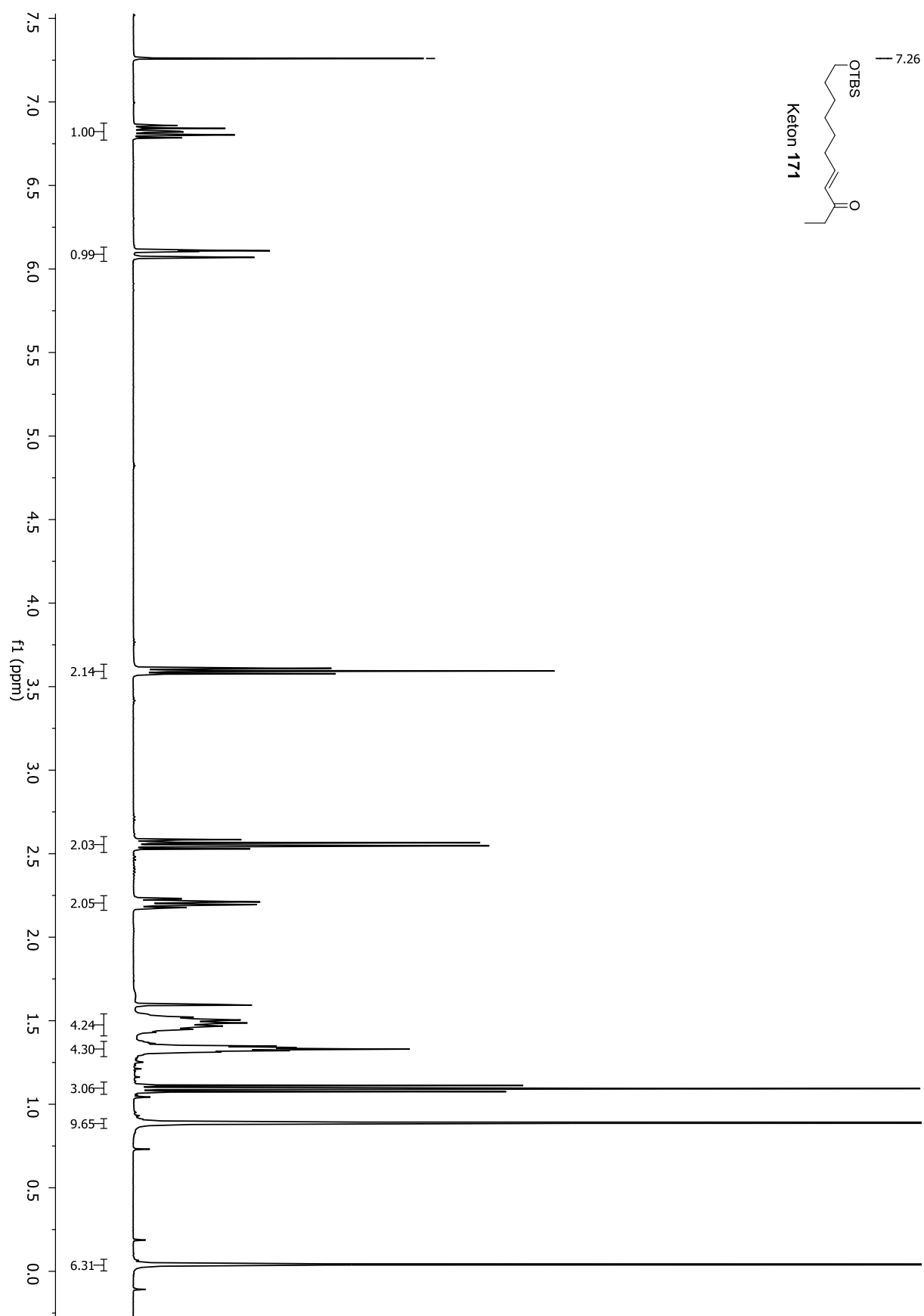


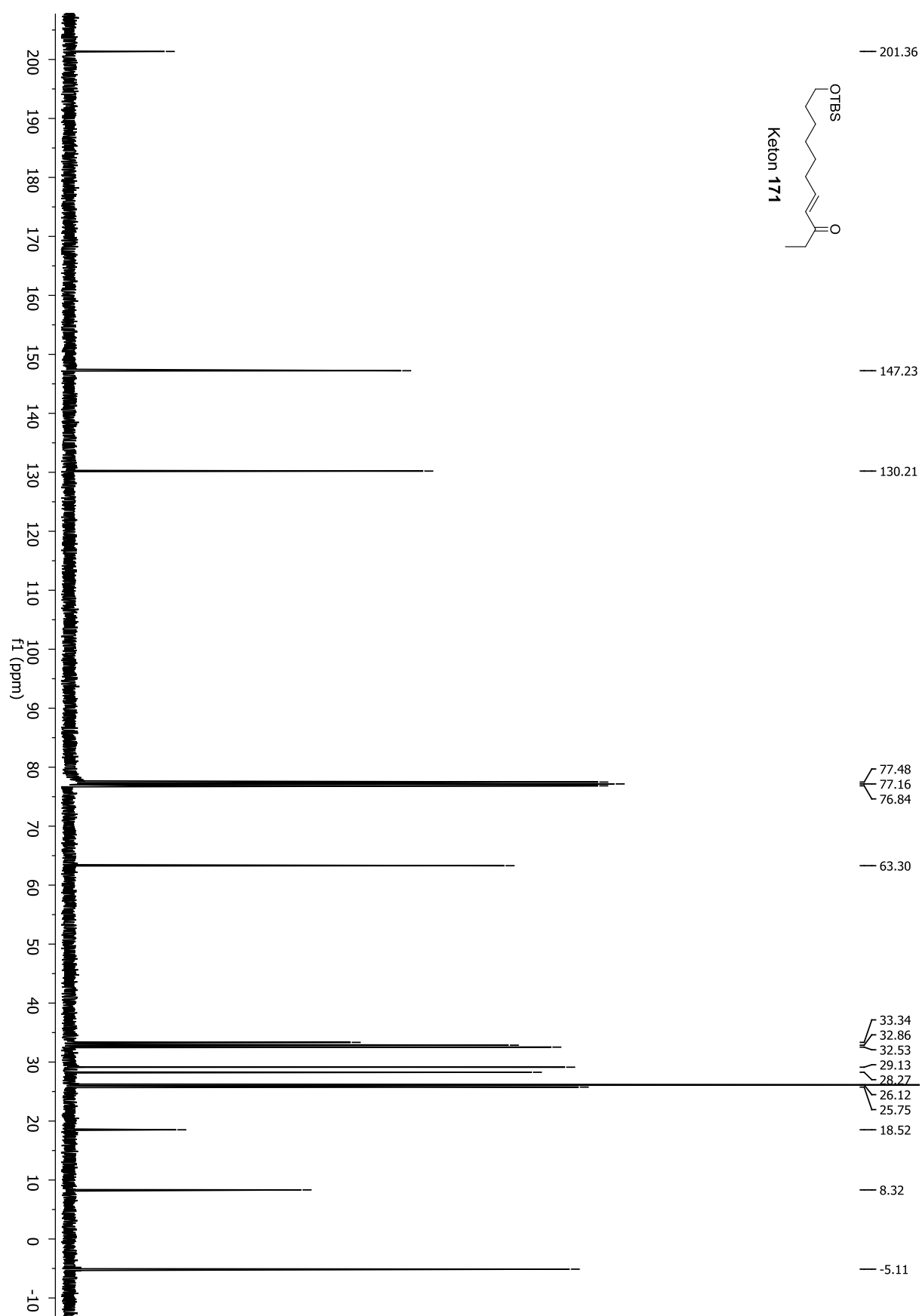


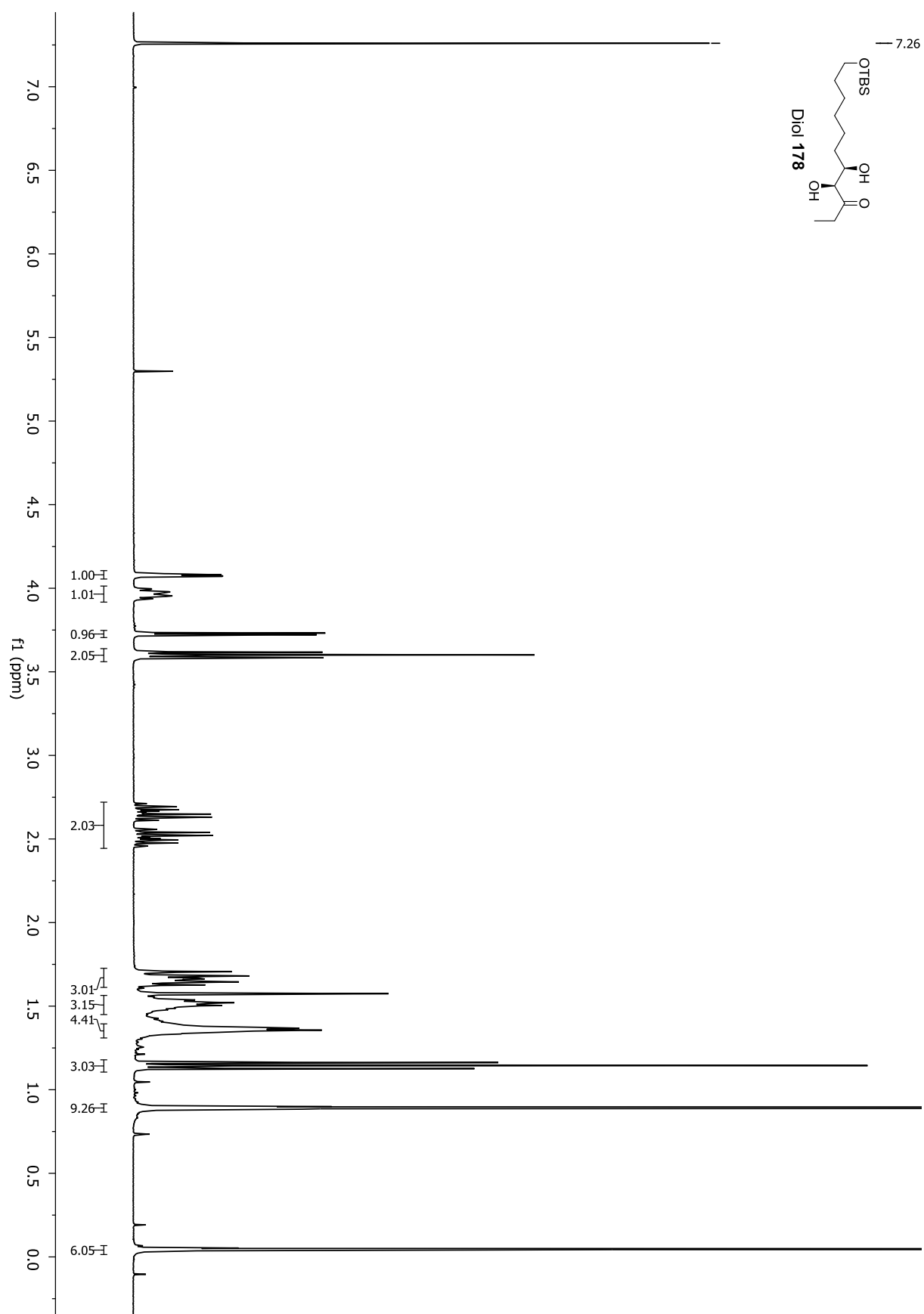


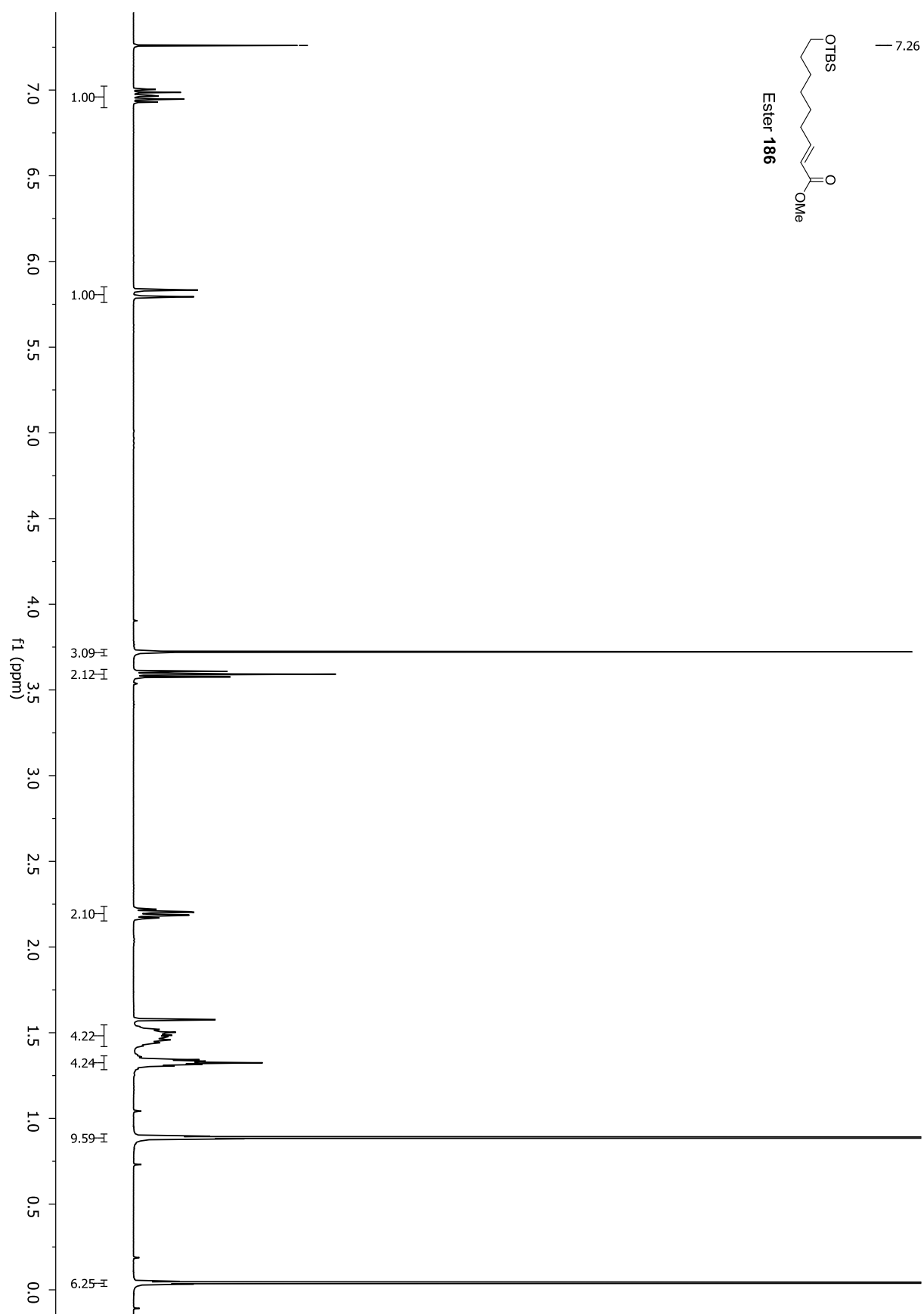


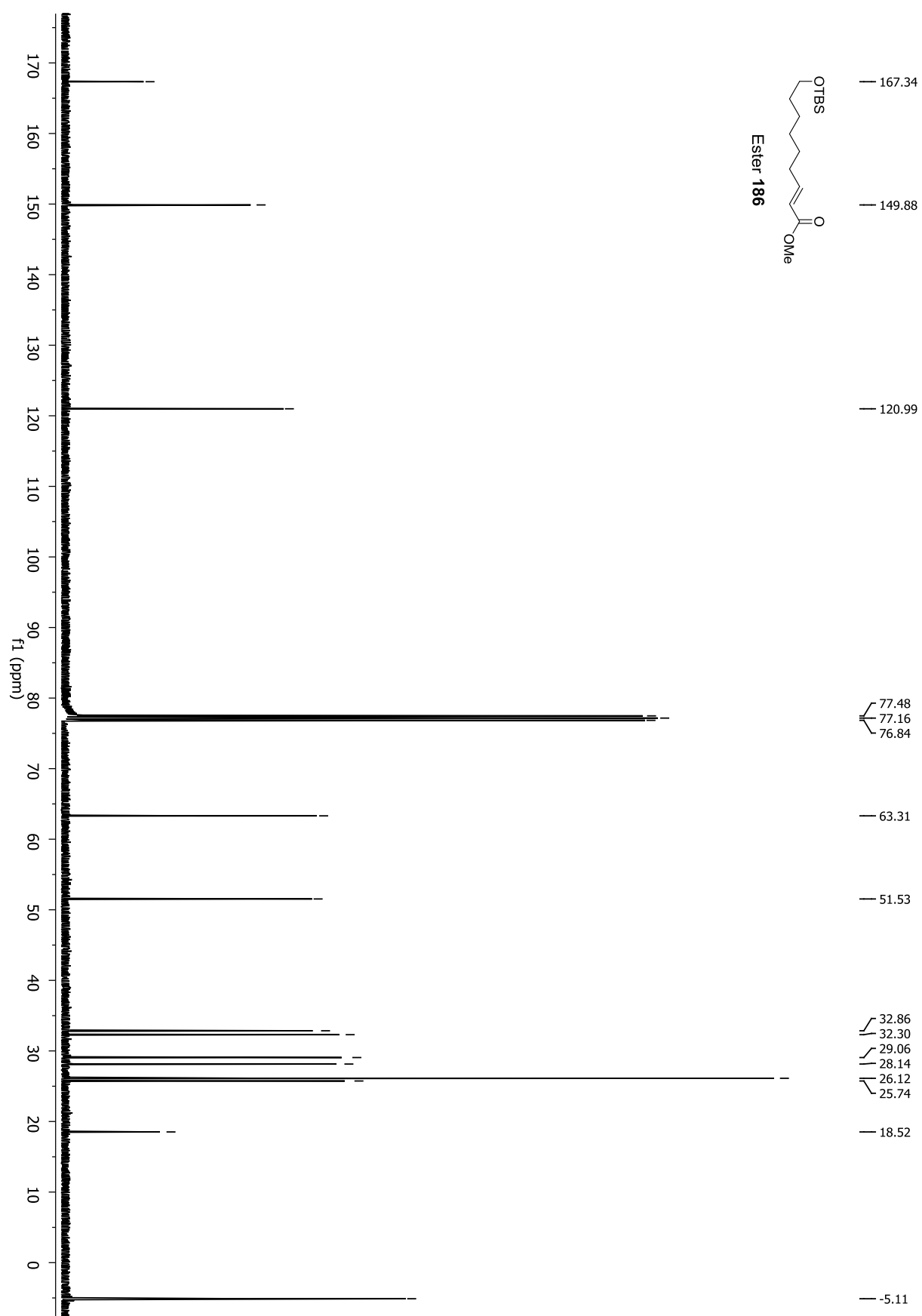


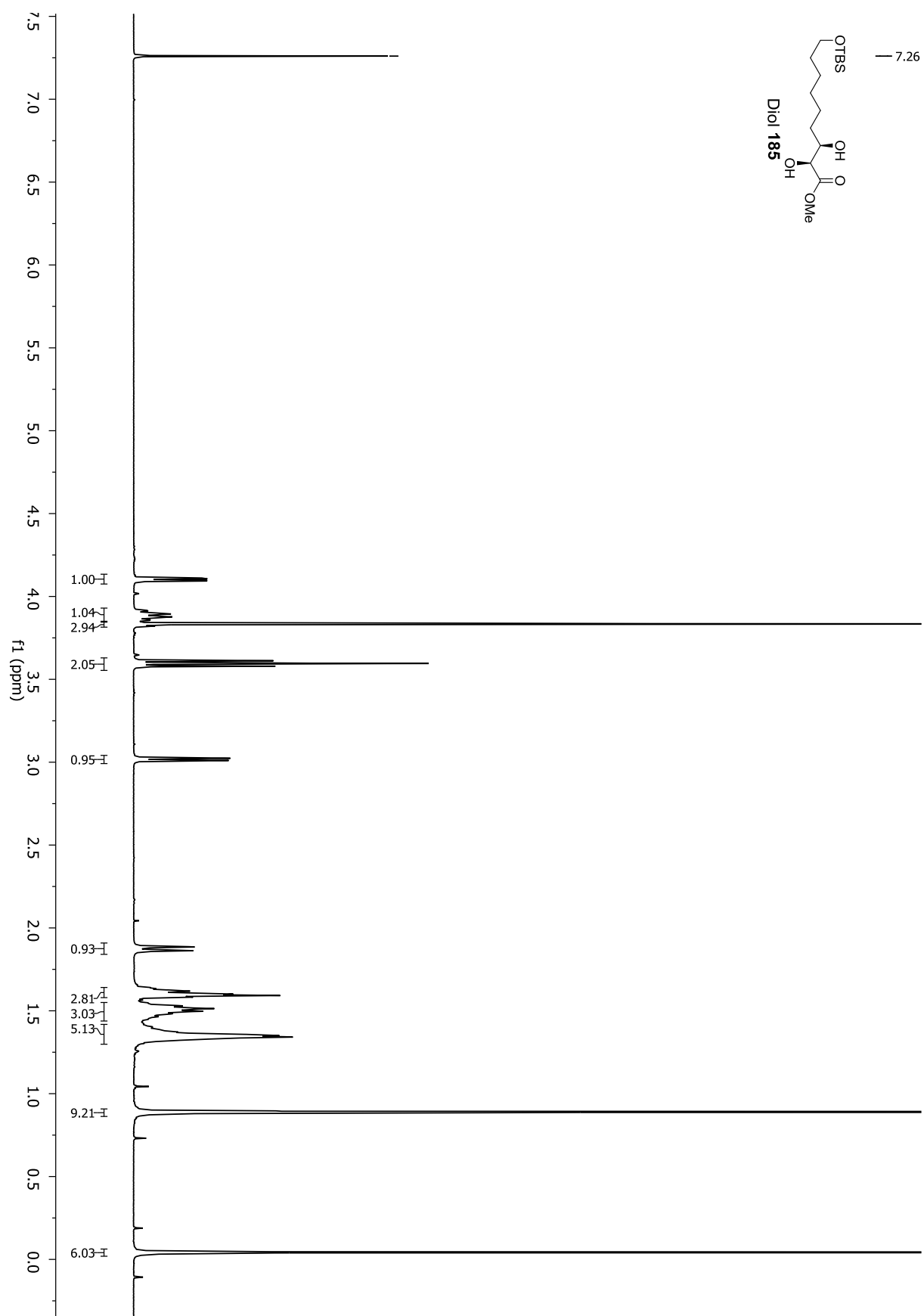


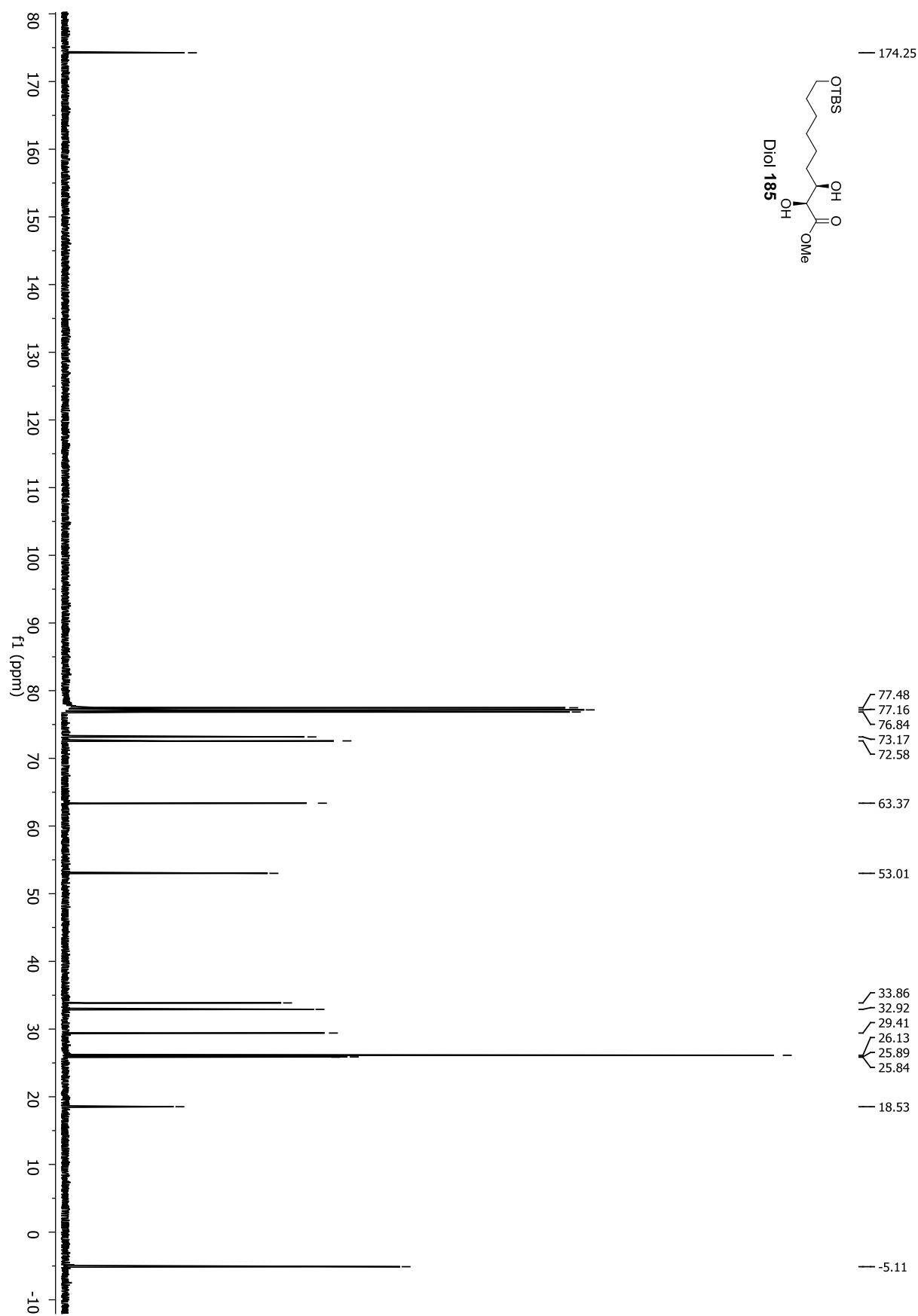


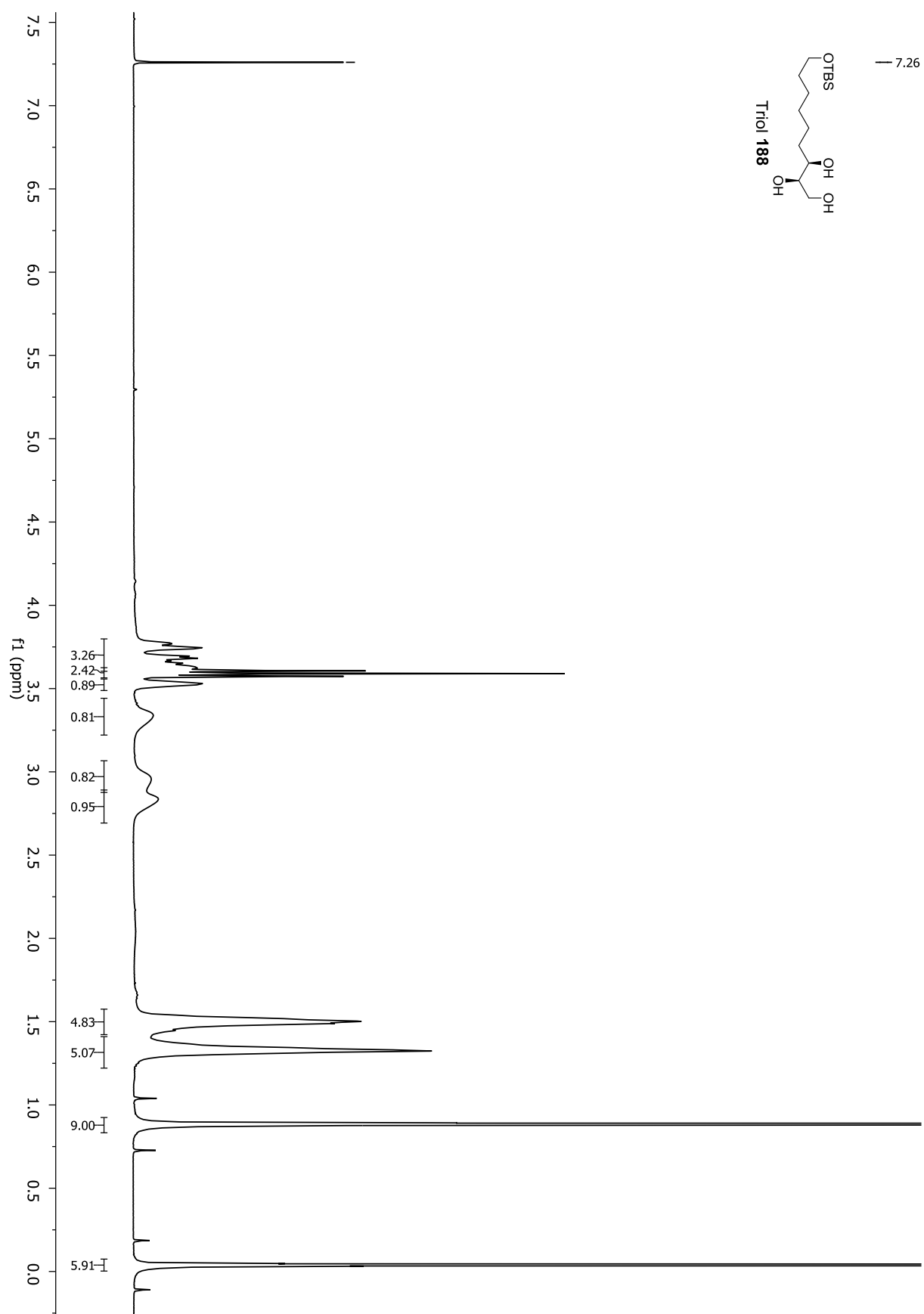


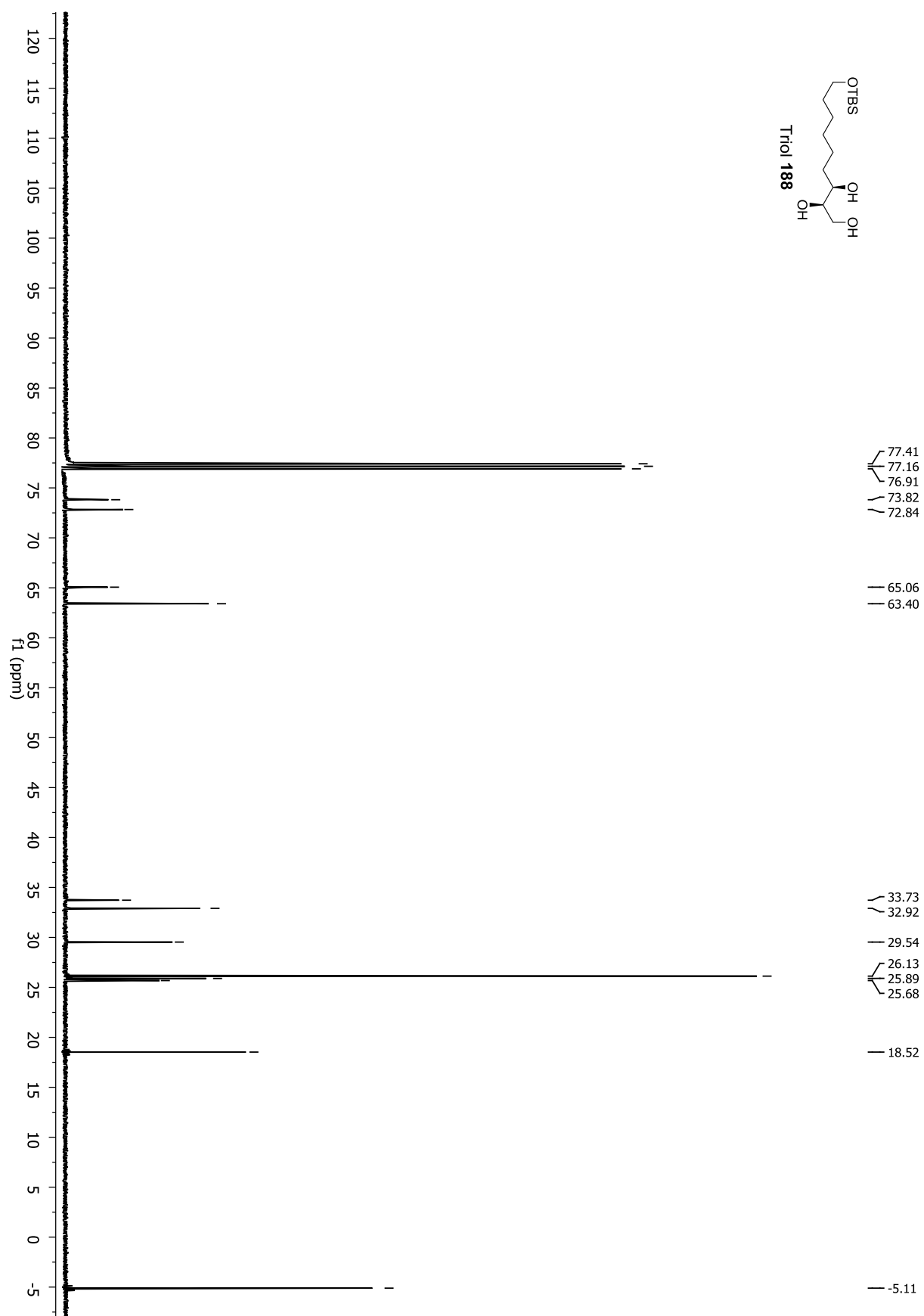


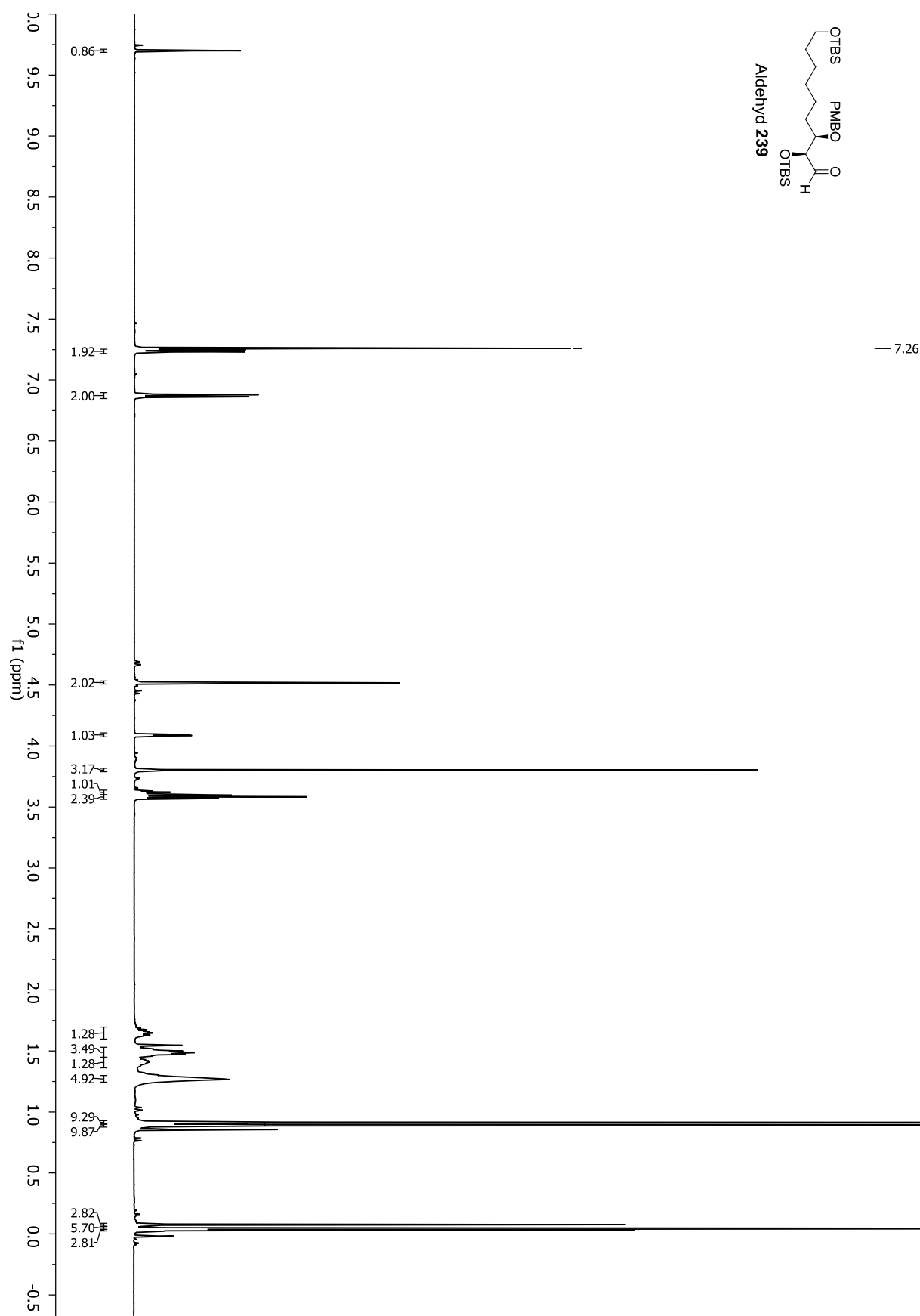




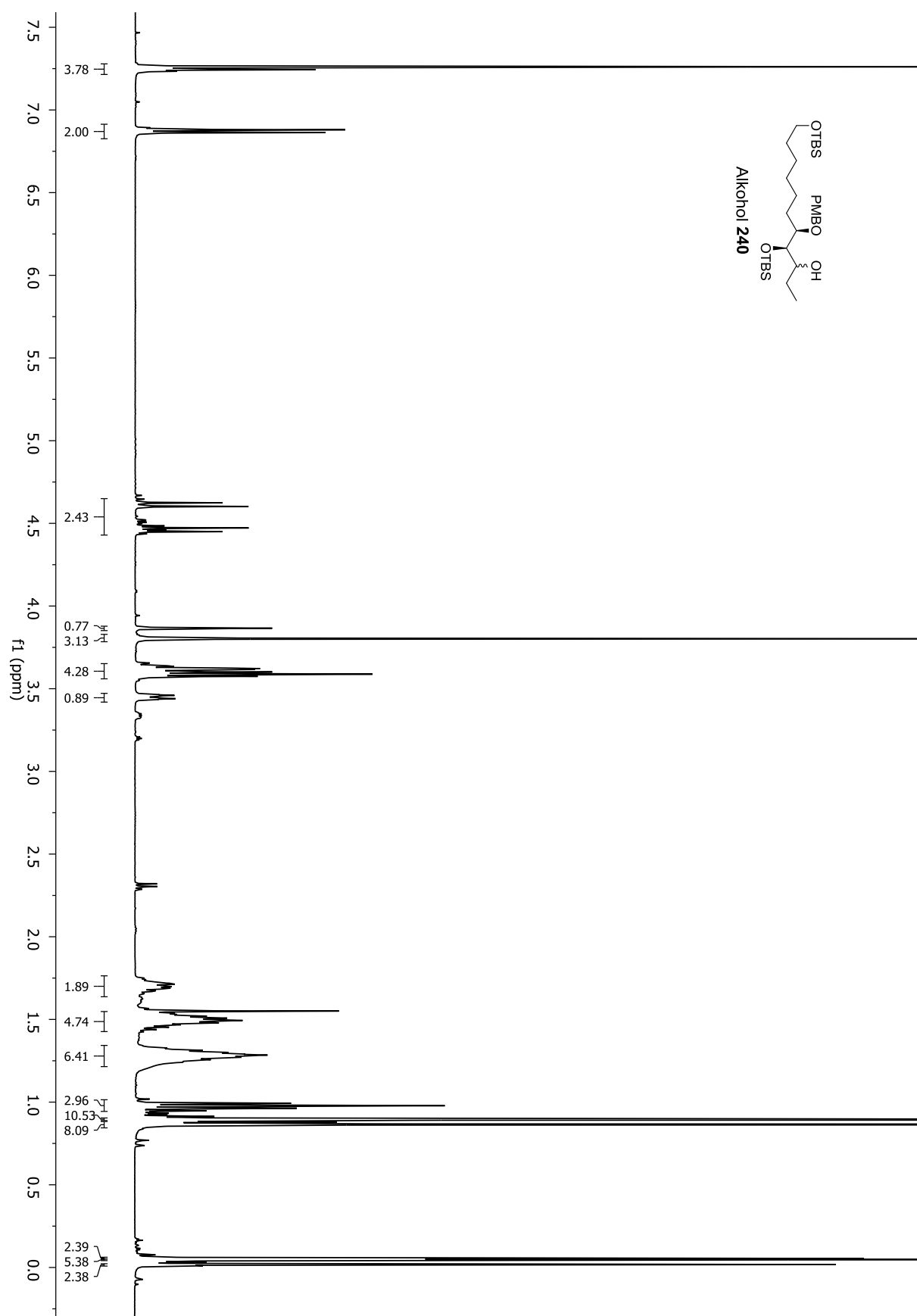


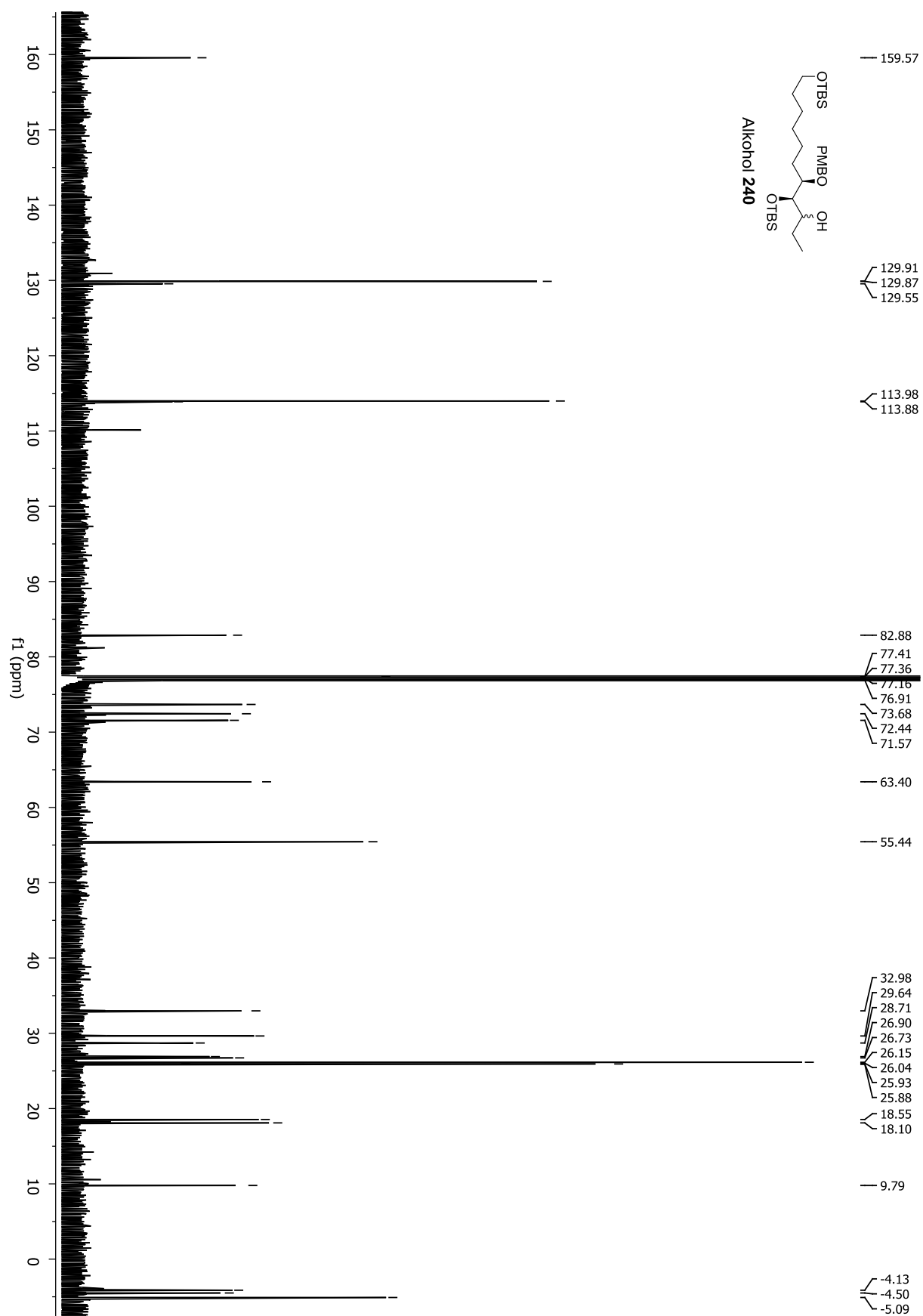


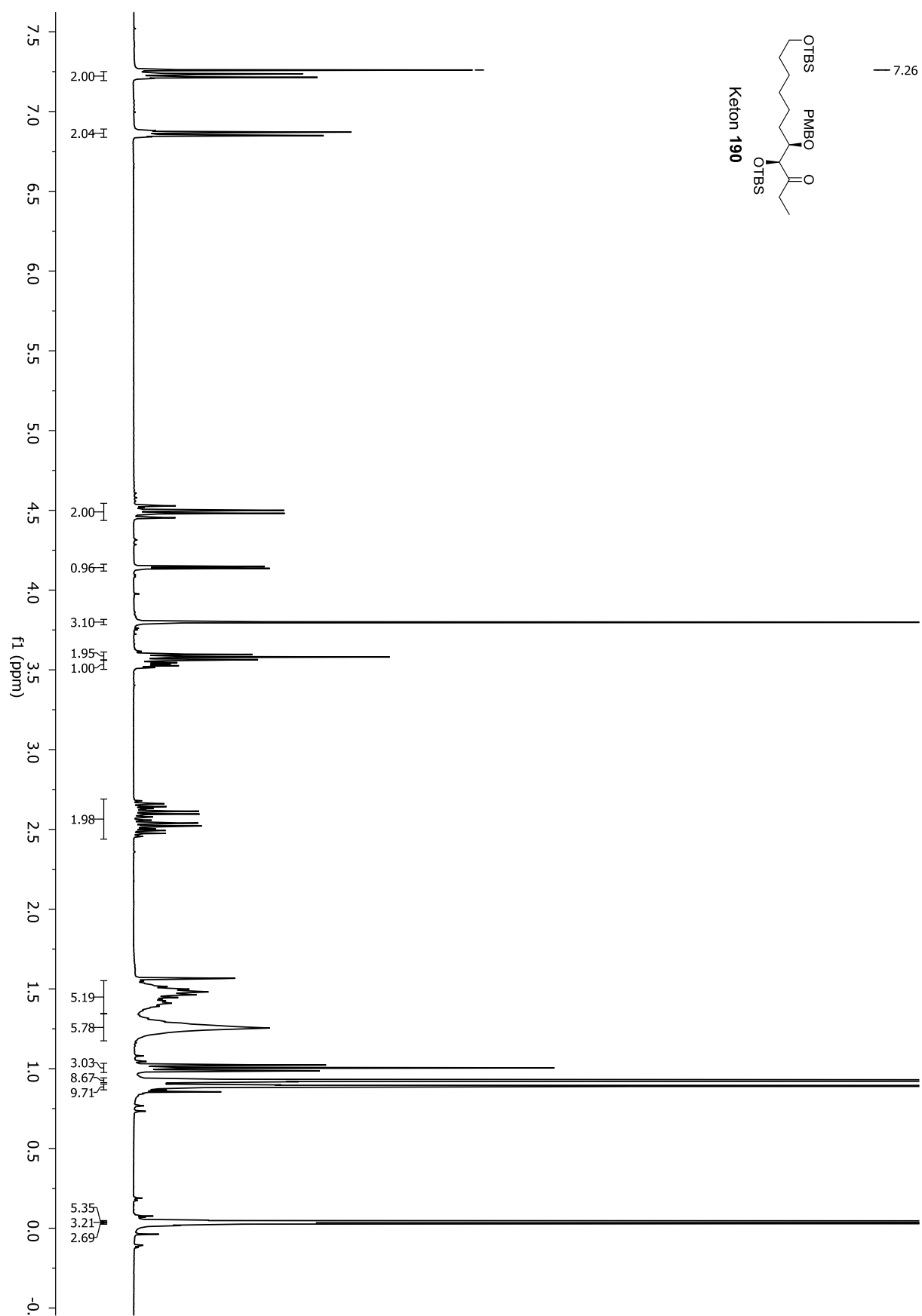


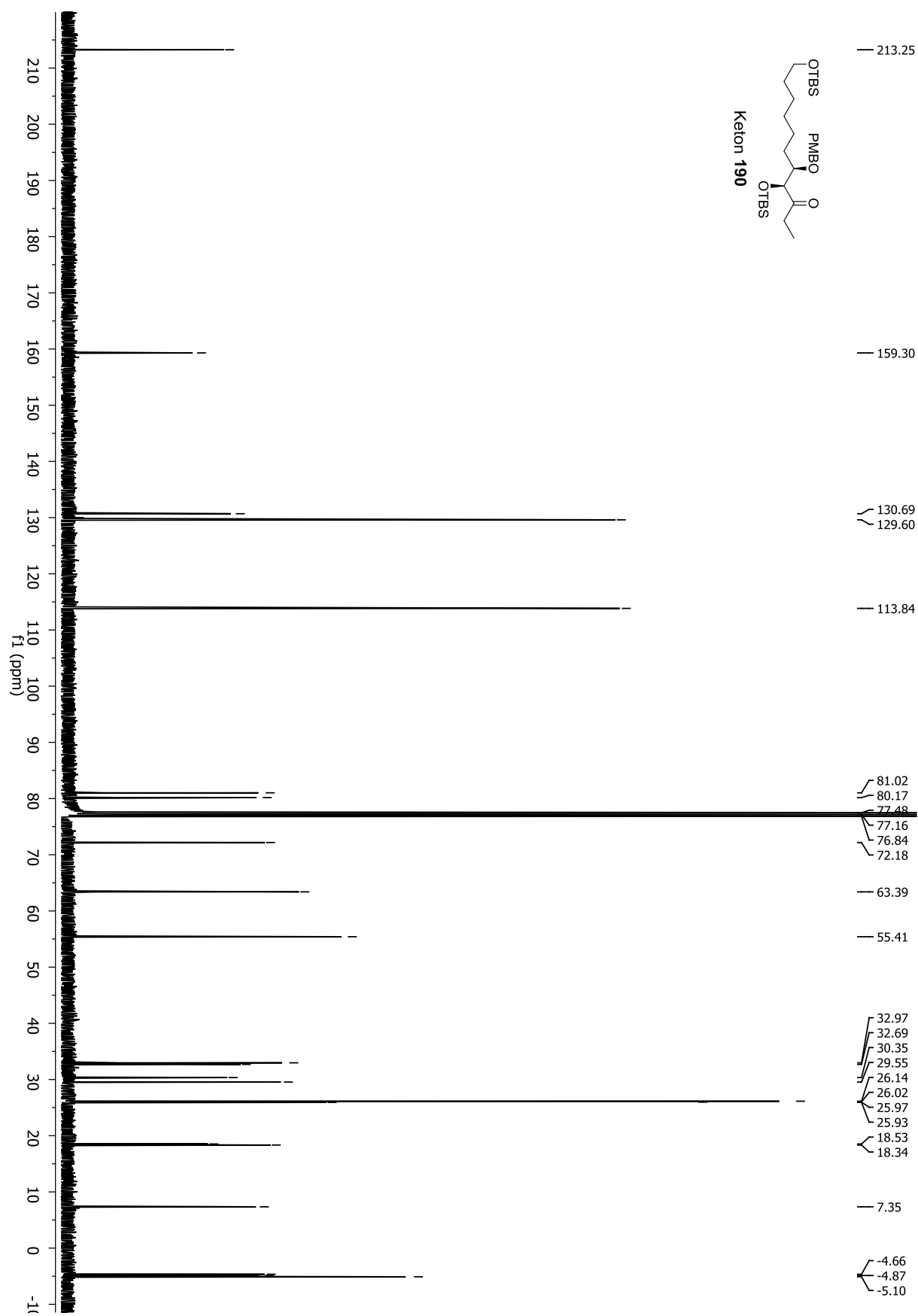


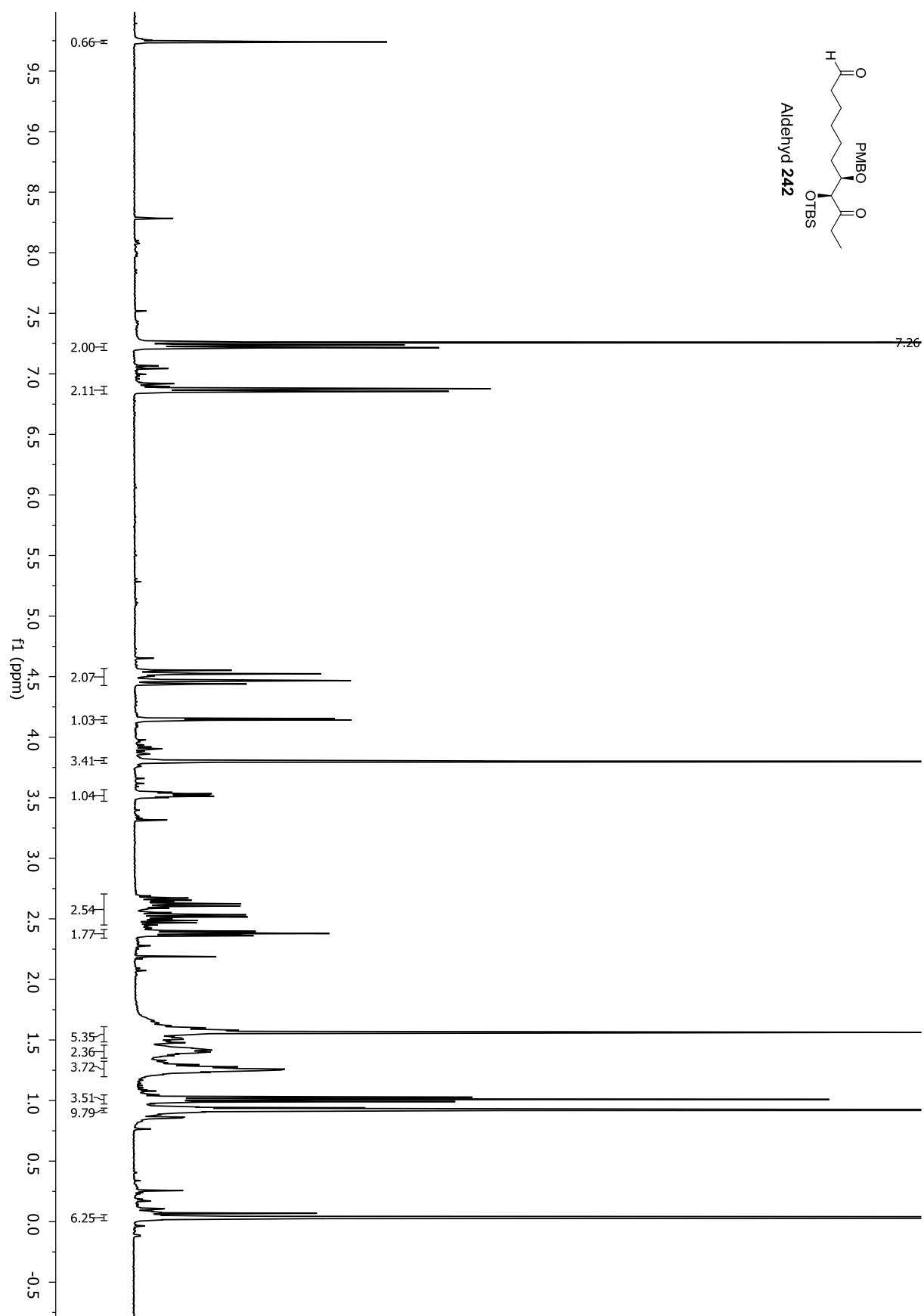
— 7.26

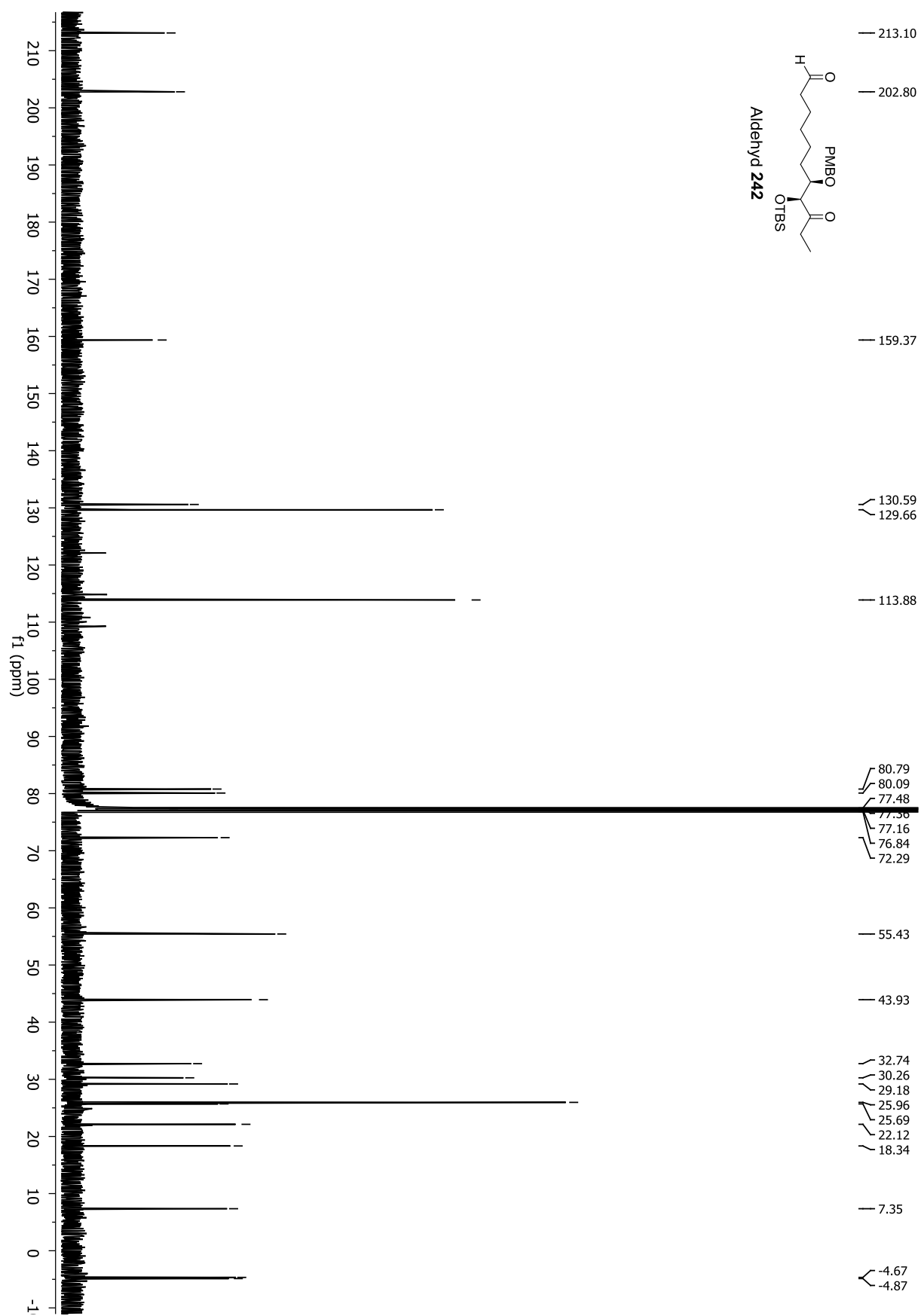


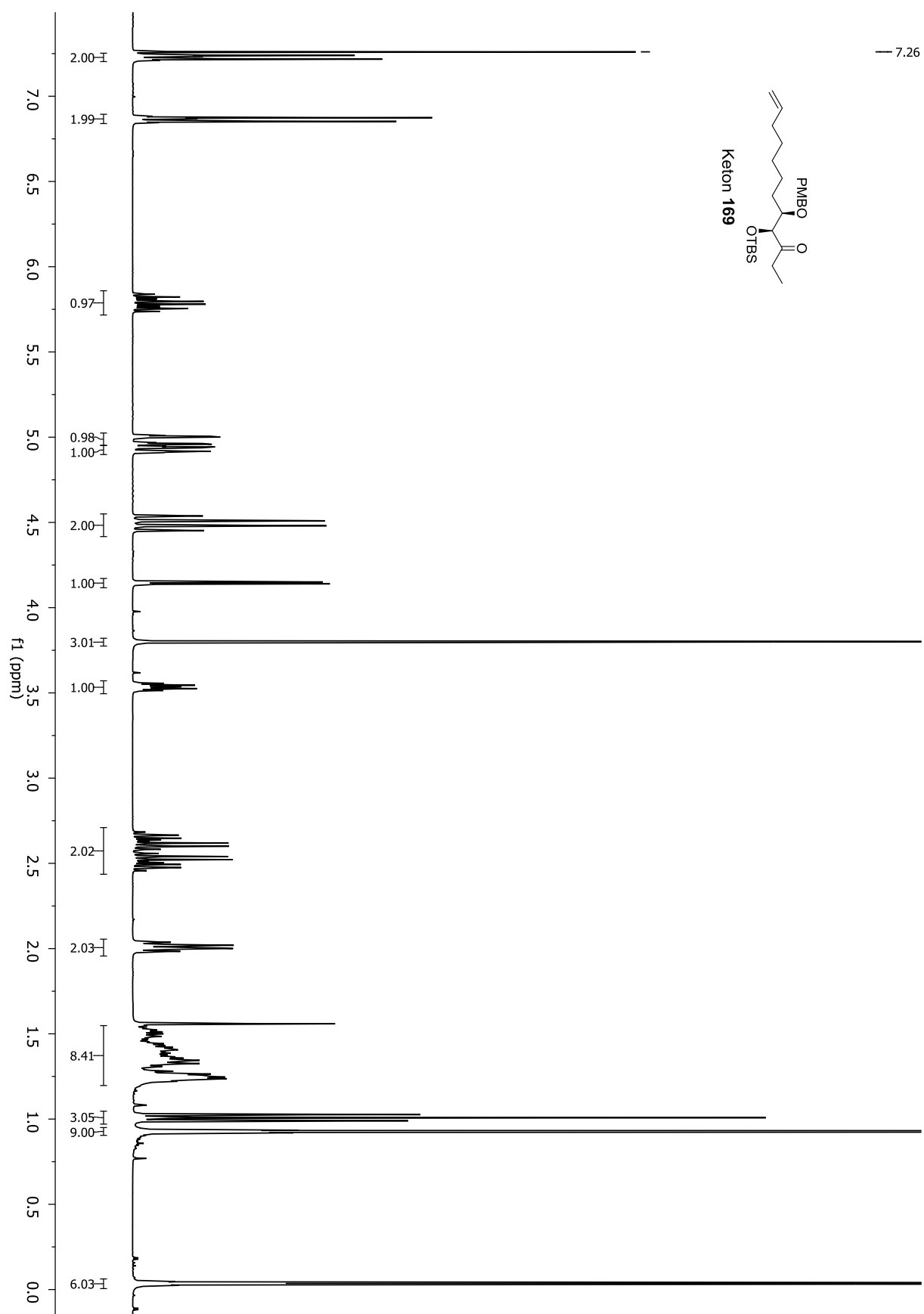


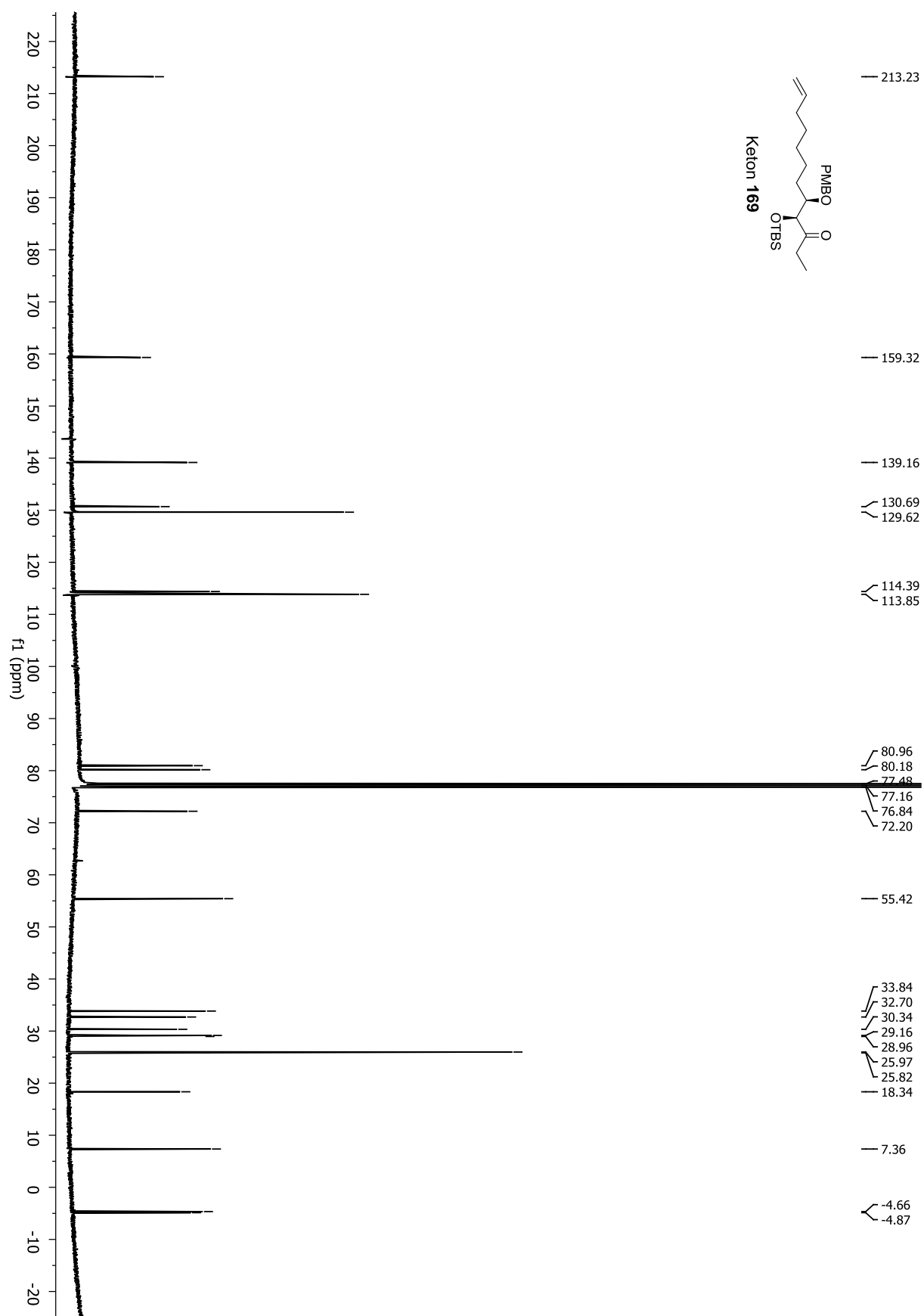


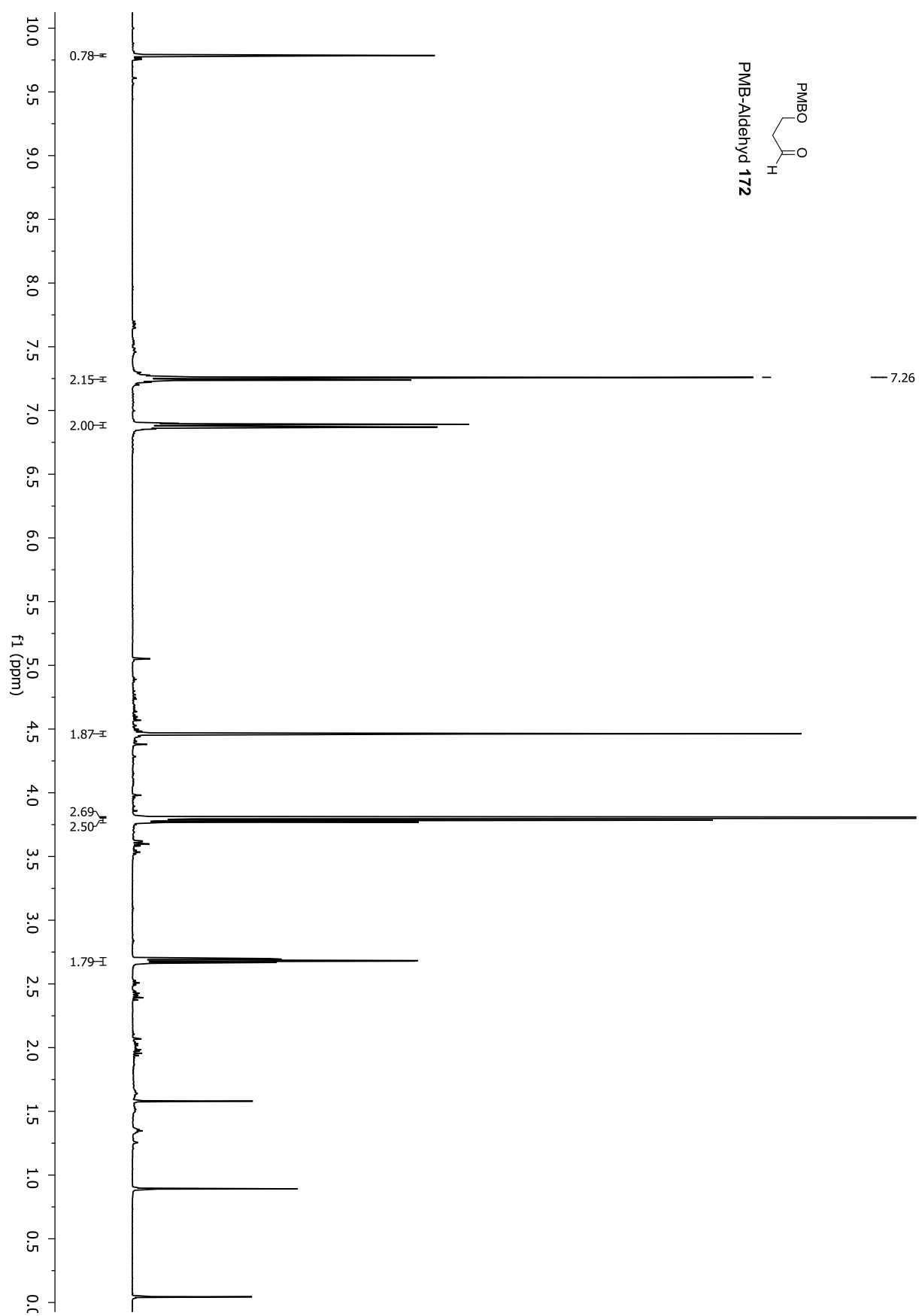


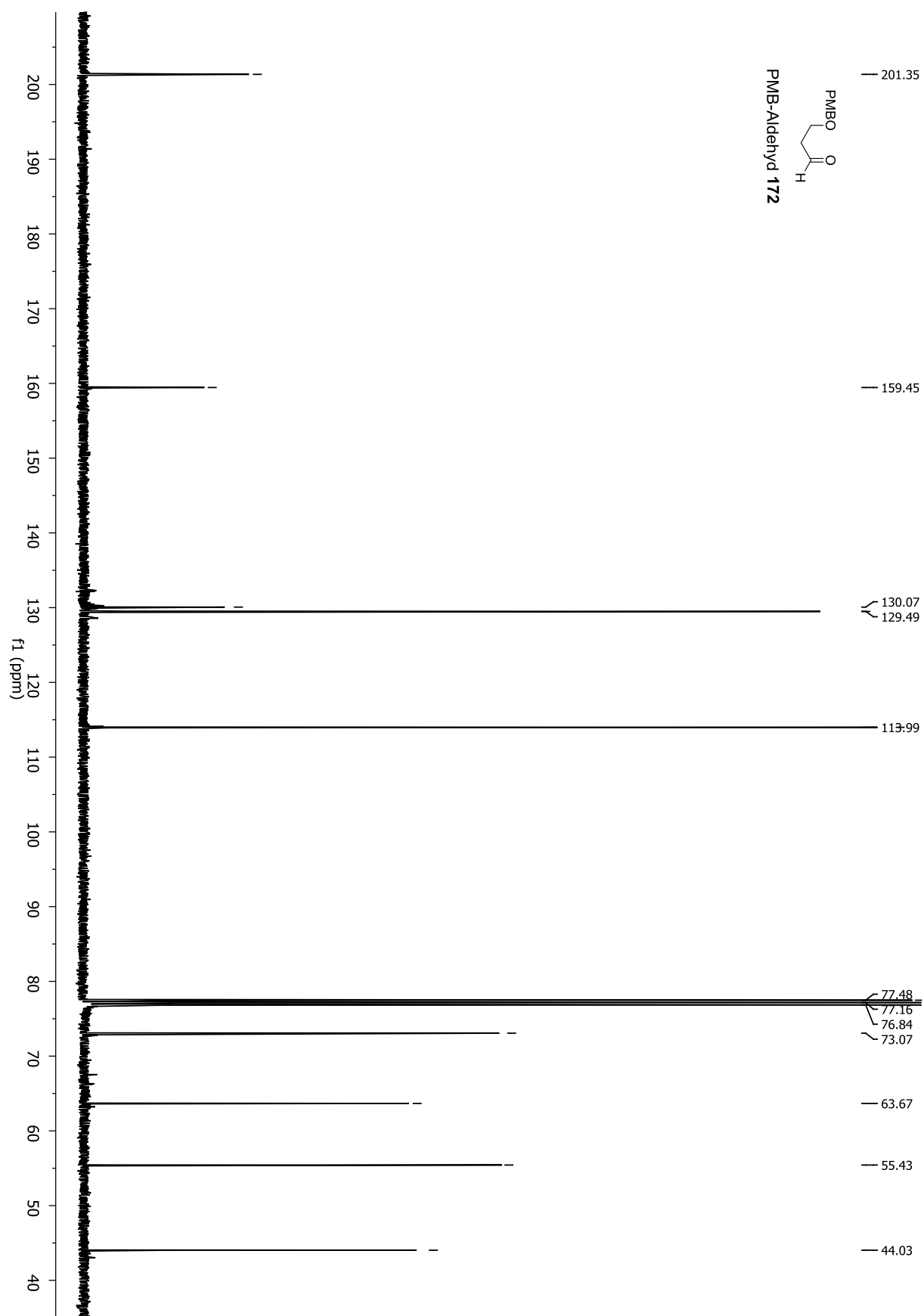


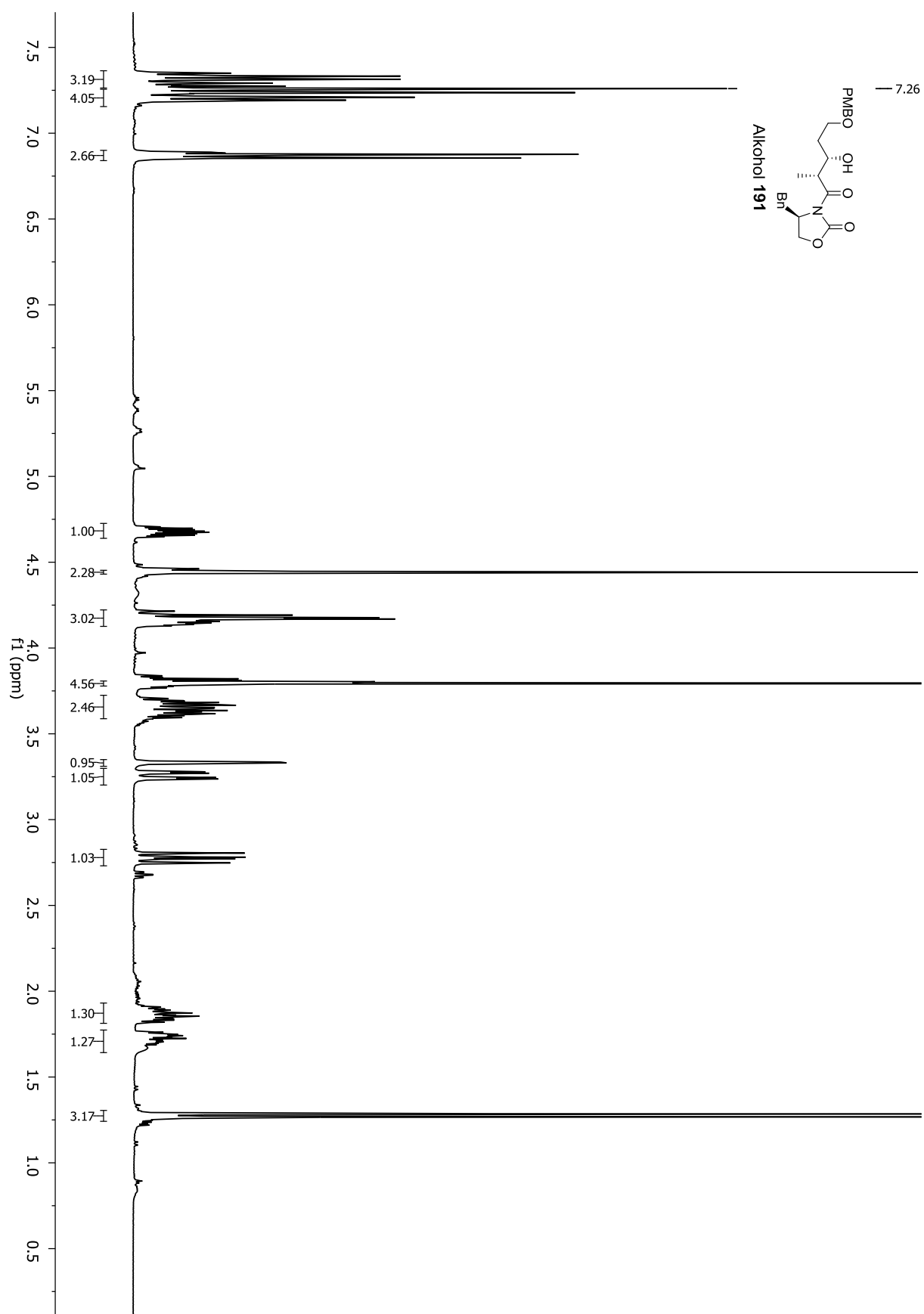


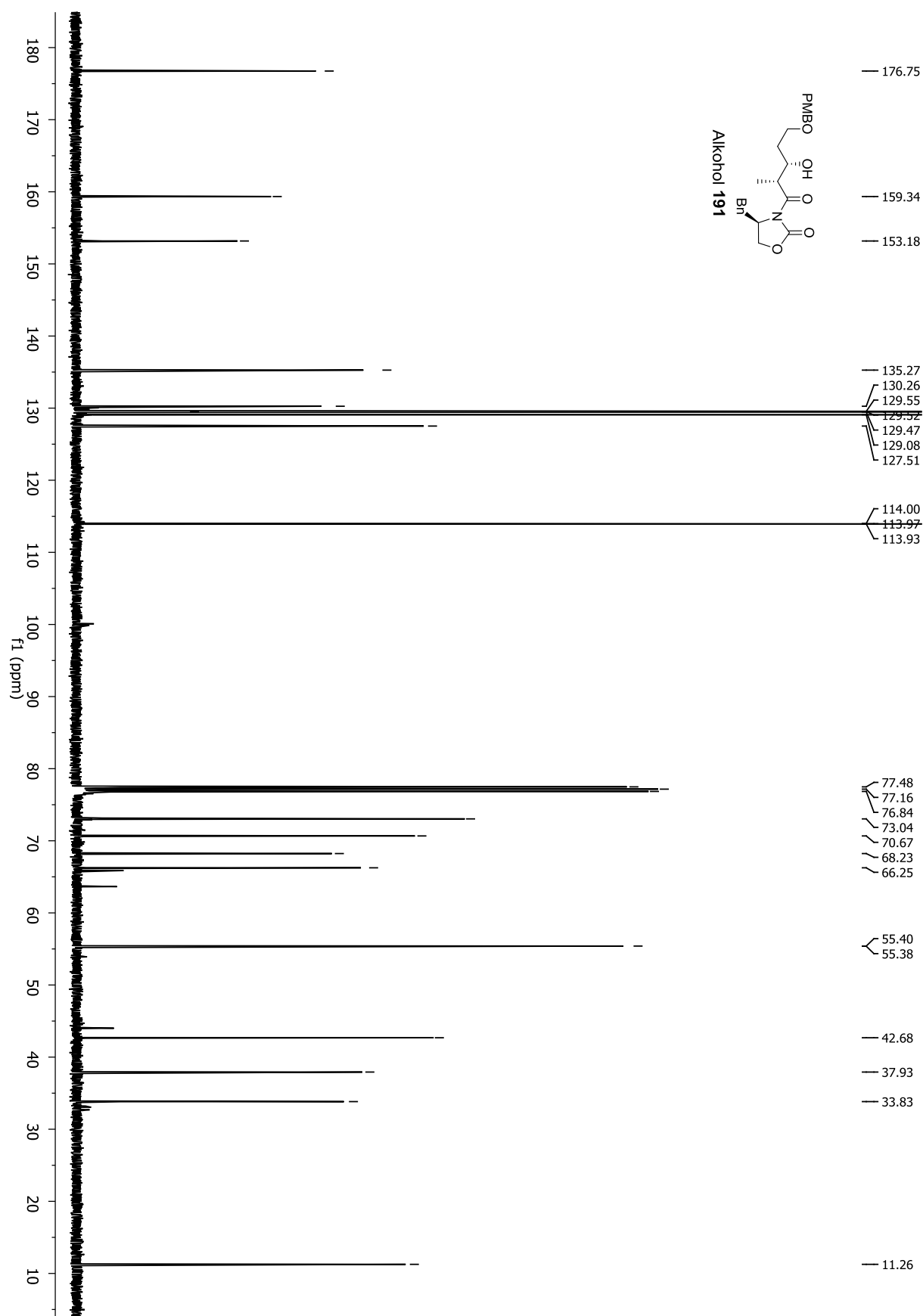


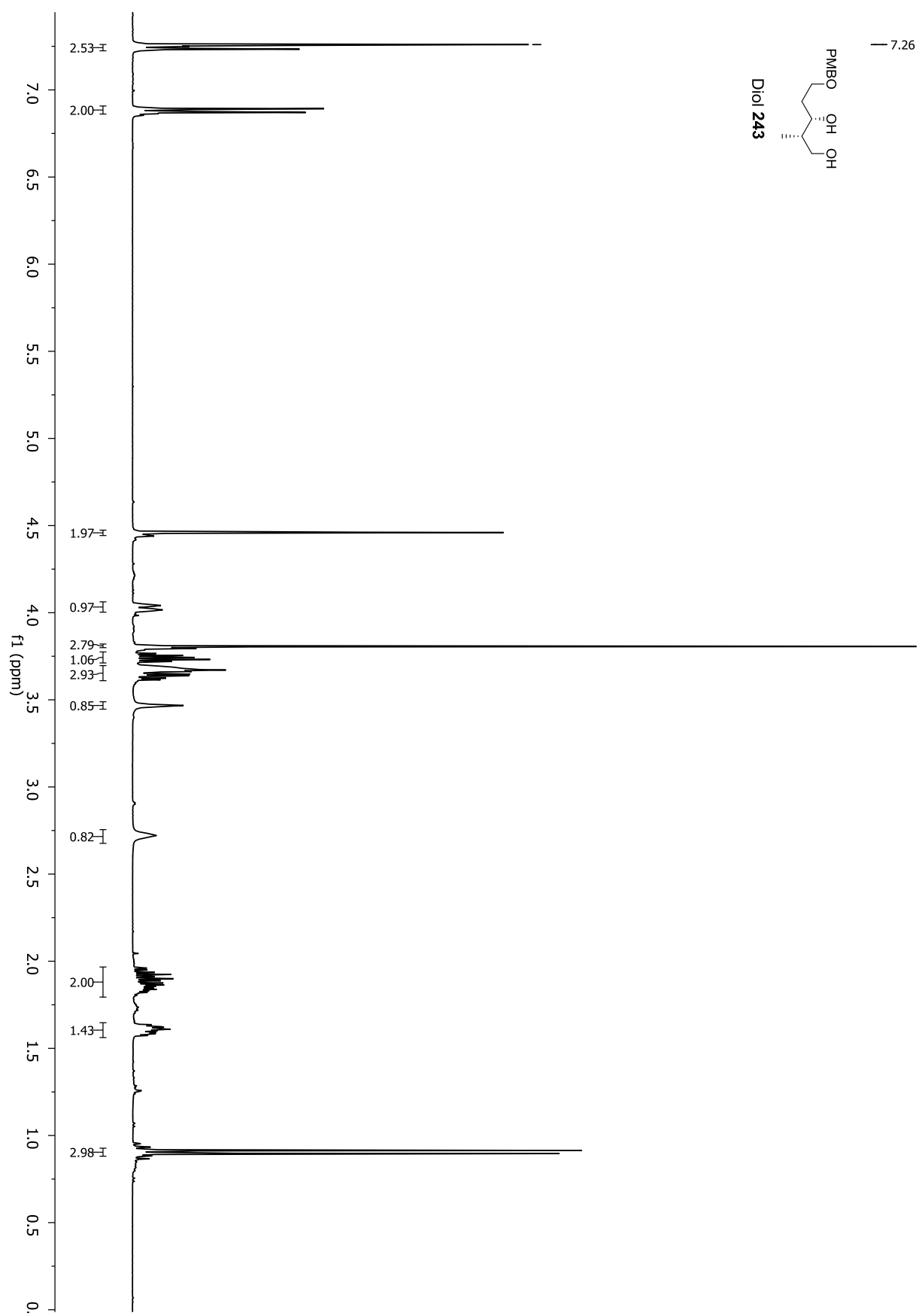


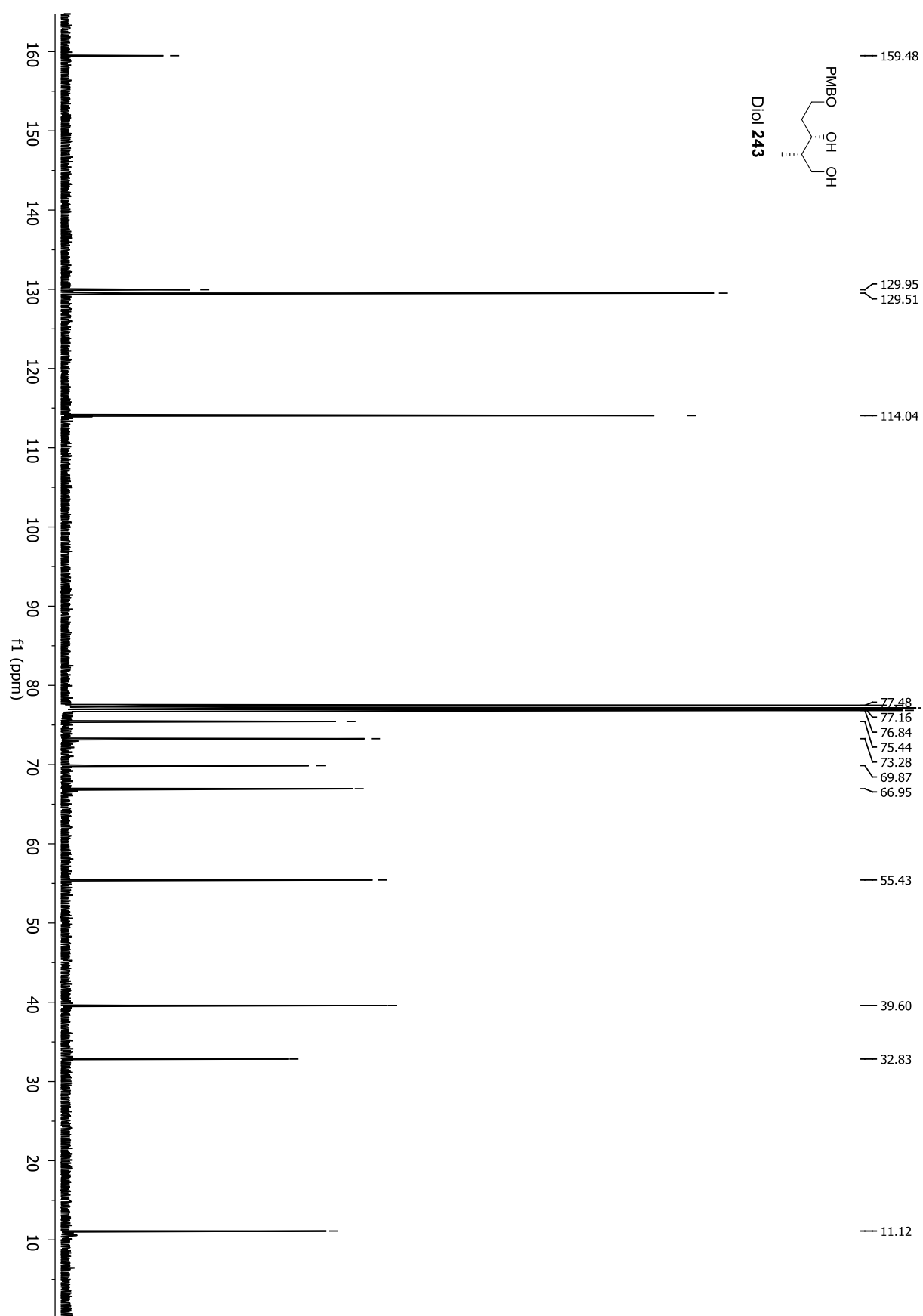


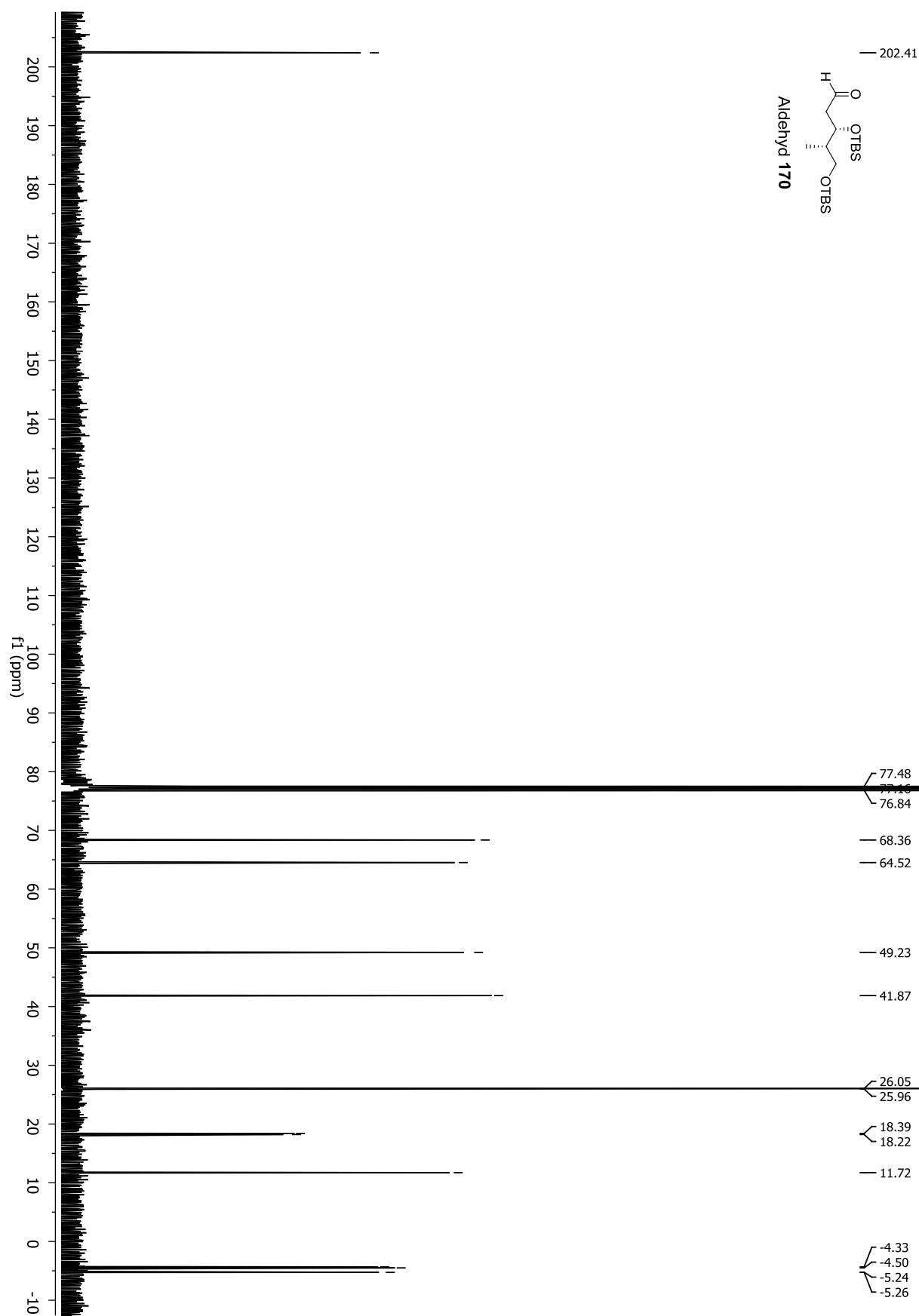




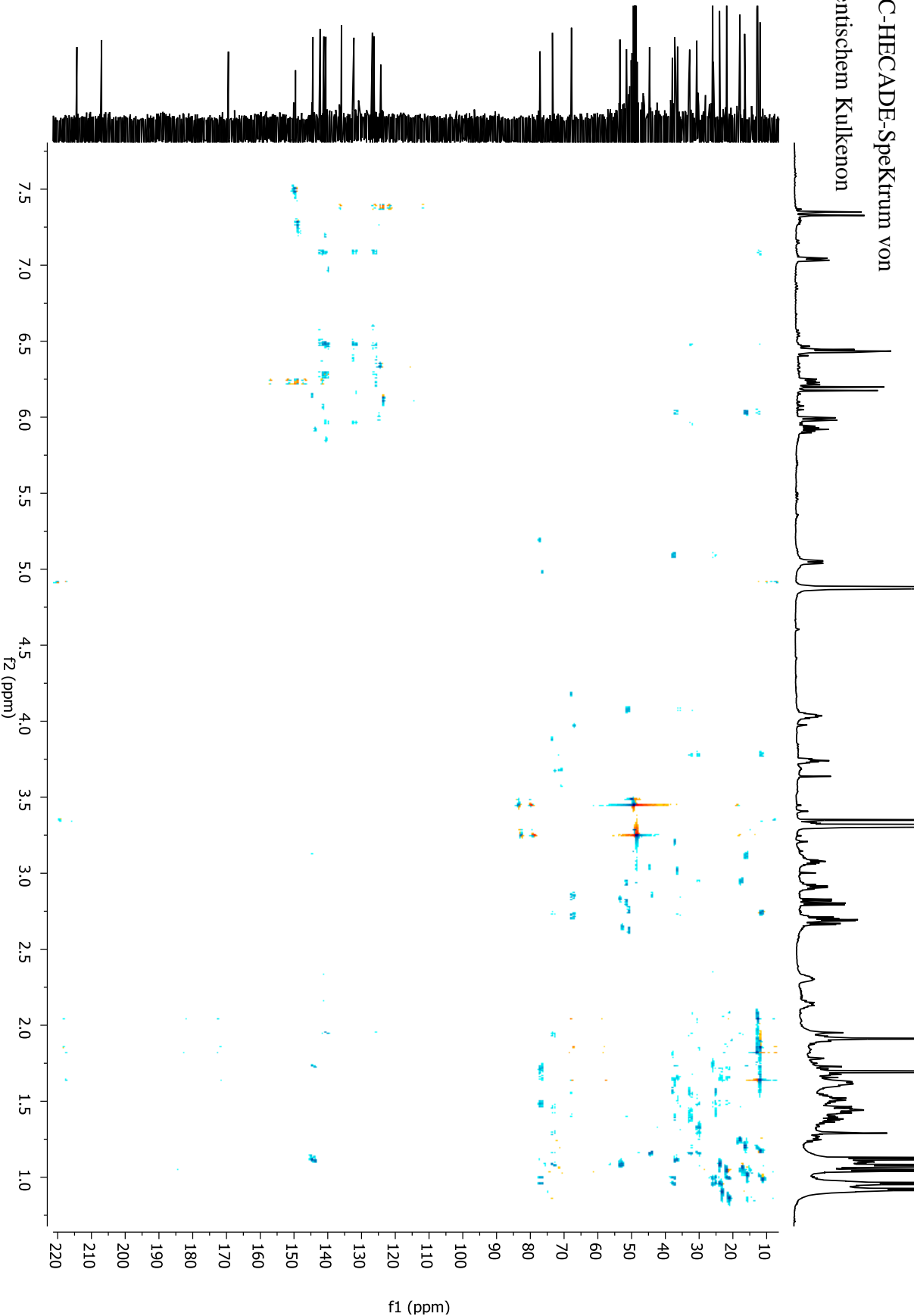




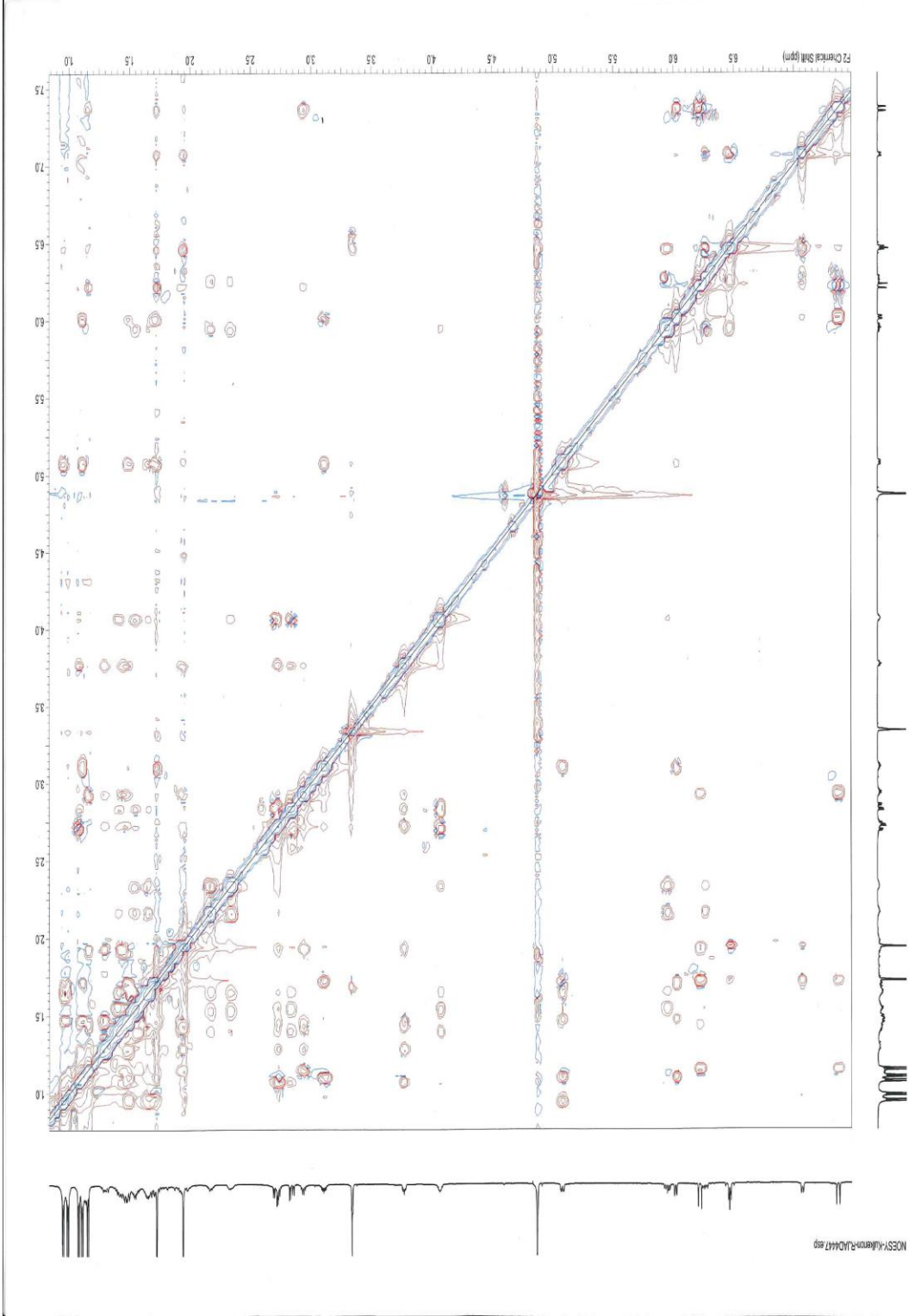




9.7 Strukturaufklärung von Kulkenon



NOESY-Spektrum von authentischem Kulkennon



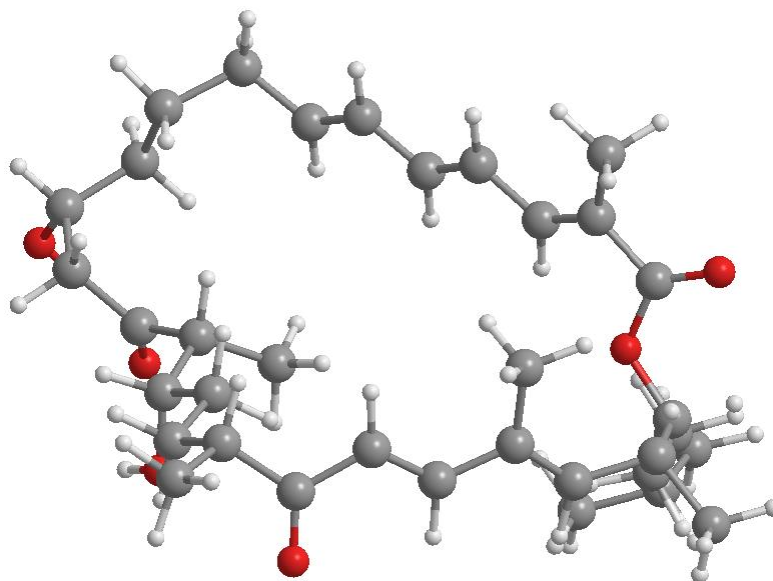


Abbildung 44: Modelling von Struktur **109**.

REMARK 4 COMPLIES WITH FORMAT V. 3.0, 1-DEC-2006

REMARK 888

REMARK 888 WRITTEN BY MAESTRO (A PRODUCT OF SCHRODINGER, LLC)

TITLE Struktur **109**

MODEL 1

HETATM	1	H1	UNK	1	55.372	55.887	-5.626	1.00	0.00	H
HETATM	2	H2	UNK	1	55.882	58.308	-5.501	1.00	0.00	H
HETATM	3	O1	UNK	900	57.801	57.094	-6.442	1.00	0.00	O
HETATM	4	C1	UNK	900	58.016	56.954	-5.246	1.00	0.00	C
HETATM	5	O2	UNK	900	57.151	57.236	-4.238	1.00	0.00	O
HETATM	6	C2	UNK	900	55.824	57.712	-4.580	1.00	0.00	C
HETATM	7	C3	UNK	900	54.911	56.483	-4.832	1.00	0.00	C
HETATM	8	C4	UNK	900	54.744	55.627	-3.591	1.00	0.00	C
HETATM	9	C5	UNK	900	55.357	54.463	-3.286	1.00	0.00	C
HETATM	10	C6	UNK	900	56.360	53.773	-4.174	1.00	0.00	C
HETATM	11	C7	UNK	900	55.051	53.830	-2.000	1.00	0.00	C
HETATM	12	C8	UNK	900	55.636	52.732	-1.496	1.00	0.00	C
HETATM	13	C9	UNK	900	55.246	52.230	-0.146	1.00	0.00	C
HETATM	14	C10	UNK	900	56.221	51.271	0.532	1.00	0.00	C
HETATM	15	C11	UNK	900	56.772	51.896	1.824	1.00	0.00	C
HETATM	16	C12	UNK	900	57.698	53.092	1.547	1.00	0.00	C
HETATM	17	C13	UNK	900	58.234	53.717	2.843	1.00	0.00	C

9. Anhang

HETATM	18	C14	UNK	900	59.296	54.801	2.569	1.00	0.00	C
HETATM	19	C15	UNK	900	59.974	55.198	3.882	1.00	0.00	C
HETATM	20	O3	UNK	900	54.201	52.586	0.397	1.00	0.00	O
HETATM	21	C16	UNK	900	63.845	55.741	1.142	1.00	0.00	C
HETATM	22	C17	UNK	900	63.397	54.924	2.360	1.00	0.00	C
HETATM	23	C18	UNK	900	62.942	55.799	3.531	1.00	0.00	C
HETATM	24	C19	UNK	900	62.379	54.987	4.705	1.00	0.00	C
HETATM	25	C20	UNK	900	61.055	54.269	4.419	1.00	0.00	C
HETATM	26	O4	UNK	900	59.643	56.208	4.505	1.00	0.00	O
HETATM	27	C21	UNK	900	59.272	56.341	-4.711	1.00	0.00	C
HETATM	28	C22	UNK	900	59.964	55.422	-5.678	1.00	0.00	C
HETATM	29	C23	UNK	900	59.673	56.649	-3.463	1.00	0.00	C
HETATM	30	C24	UNK	900	60.839	56.129	-2.777	1.00	0.00	C
HETATM	31	C25	UNK	900	61.182	56.505	-1.535	1.00	0.00	C
HETATM	32	C26	UNK	900	62.324	55.959	-0.837	1.00	0.00	C
HETATM	33	C27	UNK	900	62.680	56.336	0.400	1.00	0.00	C
HETATM	34	C28	UNK	900	55.363	58.639	-3.440	1.00	0.00	C
HETATM	35	C29	UNK	900	56.267	59.875	-3.311	1.00	0.00	C
HETATM	36	C30	UNK	900	55.760	60.898	-2.277	1.00	0.00	C
HETATM	37	C31	UNK	900	56.630	62.157	-2.323	1.00	0.00	C
HETATM	38	C32	UNK	900	55.746	60.334	-0.855	1.00	0.00	C
HETATM	39	C33	UNK	900	53.535	56.895	-5.365	1.00	0.00	C
HETATM	40	C34	UNK	900	55.496	49.960	0.827	1.00	0.00	C
HETATM	41	C35	UNK	900	58.745	56.045	1.867	1.00	0.00	C
HETATM	42	O5	UNK	900	57.130	54.274	3.557	1.00	0.00	O
HETATM	43	O6	UNK	900	62.216	55.849	5.832	1.00	0.00	O
HETATM	44	H1	UNK	900	54.047	56.043	-2.863	1.00	0.00	H
HETATM	45	H2	UNK	900	56.025	52.757	-4.414	1.00	0.00	H
HETATM	46	H3	UNK	900	56.524	54.278	-5.128	1.00	0.00	H
HETATM	47	H4	UNK	900	57.335	53.714	-3.679	1.00	0.00	H
HETATM	48	H5	UNK	900	54.285	54.328	-1.406	1.00	0.00	H
HETATM	49	H6	UNK	900	56.426	52.200	-2.011	1.00	0.00	H
HETATM	50	H7	UNK	900	57.055	51.051	-0.145	1.00	0.00	H
HETATM	51	H8	UNK	900	55.943	52.211	2.469	1.00	0.00	H

9. Anhang

HETATM	52	H9	UNK	900	57.337	51.137	2.380	1.00	0.00	H
HETATM	53	H10	UNK	900	58.535	52.761	0.921	1.00	0.00	H
HETATM	54	H11	UNK	900	57.136	53.846	0.986	1.00	0.00	H
HETATM	55	H12	UNK	900	58.662	52.926	3.471	1.00	0.00	H
HETATM	56	H13	UNK	900	60.081	54.387	1.924	1.00	0.00	H
HETATM	57	H14	UNK	900	64.525	56.543	1.450	1.00	0.00	H
HETATM	58	H15	UNK	900	64.418	55.084	0.476	1.00	0.00	H
HETATM	59	H16	UNK	900	62.604	54.231	2.058	1.00	0.00	H
HETATM	60	H17	UNK	900	64.241	54.309	2.696	1.00	0.00	H
HETATM	61	H18	UNK	900	63.796	56.390	3.888	1.00	0.00	H
HETATM	62	H19	UNK	900	62.203	56.540	3.206	1.00	0.00	H
HETATM	63	H20	UNK	900	63.118	54.236	5.006	1.00	0.00	H
HETATM	64	H21	UNK	900	60.656	53.821	5.336	1.00	0.00	H
HETATM	65	H22	UNK	900	61.216	53.453	3.706	1.00	0.00	H
HETATM	66	H23	UNK	900	60.331	55.988	-6.541	1.00	0.00	H
HETATM	67	H24	UNK	900	60.816	54.893	-5.247	1.00	0.00	H
HETATM	68	H25	UNK	900	59.265	54.660	-6.038	1.00	0.00	H
HETATM	69	H26	UNK	900	59.091	57.357	-2.873	1.00	0.00	H
HETATM	70	H27	UNK	900	61.450	55.394	-3.292	1.00	0.00	H
HETATM	71	H28	UNK	900	60.582	57.241	-1.003	1.00	0.00	H
HETATM	72	H29	UNK	900	62.900	55.192	-1.349	1.00	0.00	H
HETATM	73	H30	UNK	900	62.110	57.106	0.914	1.00	0.00	H
HETATM	74	H31	UNK	900	54.333	58.968	-3.613	1.00	0.00	H
HETATM	75	H32	UNK	900	55.388	58.091	-2.492	1.00	0.00	H
HETATM	76	H33	UNK	900	57.286	59.564	-3.048	1.00	0.00	H
HETATM	77	H34	UNK	900	56.330	60.366	-4.291	1.00	0.00	H
HETATM	78	H35	UNK	900	54.735	61.189	-2.541	1.00	0.00	H
HETATM	79	H36	UNK	900	57.670	61.931	-2.063	1.00	0.00	H
HETATM	80	H37	UNK	900	56.619	62.601	-3.324	1.00	0.00	H
HETATM	81	H38	UNK	900	56.261	62.912	-1.621	1.00	0.00	H
HETATM	82	H39	UNK	900	56.735	59.960	-0.567	1.00	0.00	H
HETATM	83	H40	UNK	900	55.453	61.104	-0.134	1.00	0.00	H
HETATM	84	H41	UNK	900	55.029	59.513	-0.759	1.00	0.00	H
HETATM	85	H42	UNK	900	53.637	57.523	-6.257	1.00	0.00	H

9. Anhang

HETATM	86	H43	UNK	900	52.950	56.012	-5.647	1.00	0.00	H
HETATM	87	H44	UNK	900	52.952	57.451	-4.624	1.00	0.00	H
HETATM	88	H45	UNK	900	55.076	49.533	-0.090	1.00	0.00	H
HETATM	89	H46	UNK	900	56.182	49.225	1.261	1.00	0.00	H
HETATM	90	H47	UNK	900	54.668	50.108	1.530	1.00	0.00	H
HETATM	91	H48	UNK	900	58.381	55.805	0.864	1.00	0.00	H
HETATM	92	H49	UNK	900	57.924	56.502	2.429	1.00	0.00	H
HETATM	93	H50	UNK	900	59.528	56.805	1.760	1.00	0.00	H
HETATM	94	H51	UNK	900	57.465	54.617	4.403	1.00	0.00	H
HETATM	95	H52	UNK	900	61.593	56.553	5.582	1.00	0.00	H
CONNECT	3	4								
CONNECT	3	4								
CONNECT	4	3	5	27						
CONNECT	4	3								
CONNECT	5	4	6							
CONNECT	6	5	7	2	34					
CONNECT	7	6	8	1	39					
CONNECT	8	7	9	44						
CONNECT	8	9								
CONNECT	9	8	10	11						
CONNECT	9	8								
CONNECT	10	9	45	46	47					
CONNECT	11	9	12	48						
CONNECT	11	12								
CONNECT	12	11	13	49						
CONNECT	12	11								
CONNECT	13	12	14	20						
CONNECT	13	20								
CONNECT	14	13	15	50	40					
CONNECT	15	14	16	51	52					
CONNECT	16	15	17	53	54					
CONNECT	17	16	18	55	42					
CONNECT	18	17	19	56	41					
CONNECT	19	18	26	25						

9. Anhang

CONNECT 19 26
CONNECT 20 13
CONNECT 20 13
CONNECT 21 22 33 57 58
CONNECT 22 21 23 59 60
CONNECT 23 22 24 61 62
CONNECT 24 23 25 63 43
CONNECT 25 19 24 64 65
CONNECT 26 19
CONNECT 26 19
CONNECT 27 4 28 29
CONNECT 27 29
CONNECT 28 27 66 67 68
CONNECT 29 27 30 69
CONNECT 29 27
CONNECT 30 29 31 70
CONNECT 30 31
CONNECT 31 30 32 71
CONNECT 31 30
CONNECT 32 31 33 72
CONNECT 32 33
CONNECT 33 21 32 73
CONNECT 33 32
CONNECT 44 8
CONNECT 45 10
CONNECT 46 10
CONNECT 47 10
CONNECT 48 11
CONNECT 49 12
CONNECT 50 14
CONNECT 51 15
CONNECT 52 15
CONNECT 53 16
CONNECT 54 16

CONNECT	55	17		
CONNECT	56	18		
CONNECT	57	21		
CONNECT	58	21		
CONNECT	59	22		
CONNECT	60	22		
CONNECT	61	23		
CONNECT	62	23		
CONNECT	63	24		
CONNECT	64	25		
CONNECT	65	25		
CONNECT	66	28		
CONNECT	67	28		
CONNECT	68	28		
CONNECT	69	29		
CONNECT	70	30		
CONNECT	71	31		
CONNECT	72	32		
CONNECT	73	33		
CONNECT	1	7		
CONNECT	2	6		
CONNECT	34	6	74	75 35
CONNECT	74	34		
CONNECT	75	34		
CONNECT	35	34	76	77 36
CONNECT	76	35		
CONNECT	77	35		
CONNECT	36	35	78	37 38
CONNECT	78	36		
CONNECT	37	36	79	80 81
CONNECT	79	37		
CONNECT	80	37		
CONNECT	81	37		
CONNECT	38	36	82	83 84

9. Anhang

CONNECT 82 38
CONNECT 83 38
CONNECT 84 38
CONNECT 39 7 85 86 87
CONNECT 85 39
CONNECT 86 39
CONNECT 87 39
CONNECT 40 14 88 89 90
CONNECT 88 40
CONNECT 89 40
CONNECT 90 40
CONNECT 41 18 91 92 93
CONNECT 91 41
CONNECT 92 41
CONNECT 93 41
CONNECT 42 17 94
CONNECT 94 42
CONNECT 43 24 95
CONNECT 95 43
ENDMDL
END

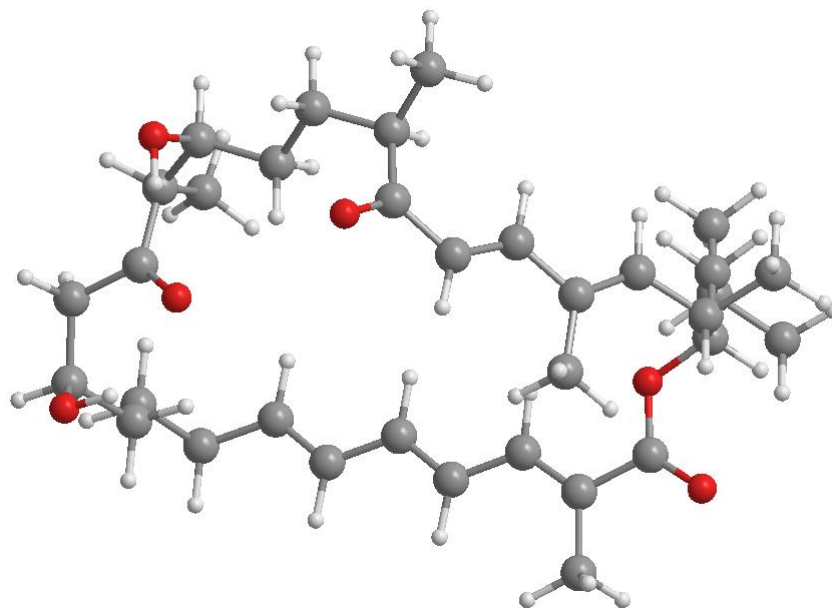


Abbildung 45: Modelling von Struktur **157**.

REMARK 4 COMPLIES WITH FORMAT V. 3.0, 1-DEC-2006

REMARK 888

REMARK 888 WRITTEN BY MAESTRO (A PRODUCT OF SCHRODINGER, LLC)

TITLE Struktur **157**

MODEL 1

HETATM	1	O1	UNK	900	-11.460	-42.589	10.605	1.00	0.00	O
HETATM	2	C1	UNK	900	-11.909	-41.451	10.619	1.00	0.00	C
HETATM	3	O2	UNK	900	-11.701	-40.507	9.665	1.00	0.00	O
HETATM	4	C2	UNK	900	-10.853	-40.835	8.536	1.00	0.00	C
HETATM	5	C3	UNK	900	-11.352	-40.015	7.330	1.00	0.00	C
HETATM	6	C4	UNK	900	-12.839	-40.242	6.978	1.00	0.00	C
HETATM	7	C5	UNK	900	-13.136	-41.692	6.596	1.00	0.00	C
HETATM	8	C6	UNK	900	-13.244	-39.313	5.829	1.00	0.00	C
HETATM	9	C7	UNK	900	-9.374	-40.577	8.934	1.00	0.00	C
HETATM	10	C8	UNK	900	-8.402	-40.987	7.822	1.00	0.00	C
HETATM	11	C9	UNK	900	-9.121	-39.134	9.327	1.00	0.00	C
HETATM	12	C10	UNK	900	-8.934	-38.622	10.563	1.00	0.00	C
HETATM	13	C11	UNK	900	-8.962	-39.437	11.830	1.00	0.00	C
HETATM	14	C12	UNK	900	-8.711	-37.178	10.695	1.00	0.00	C
HETATM	15	C13	UNK	900	-8.464	-36.516	11.835	1.00	0.00	C
HETATM	16	C14	UNK	900	-8.248	-35.042	11.934	1.00	0.00	C
HETATM	17	C15	UNK	900	-8.598	-34.123	10.763	1.00	0.00	C

9. Anhang

HETATM	18	C16	UNK	900	-7.341	-33.905	9.923	1.00	0.00	C
HETATM	19	C17	UNK	900	-9.148	-32.772	11.260	1.00	0.00	C
HETATM	20	C18	UNK	900	-10.521	-32.917	11.940	1.00	0.00	C
HETATM	21	C19	UNK	900	-11.075	-31.561	12.407	1.00	0.00	C
HETATM	22	O3	UNK	900	-10.185	-30.965	13.353	1.00	0.00	O
HETATM	23	C20	UNK	900	-12.504	-31.570	12.994	1.00	0.00	C
HETATM	24	C21	UNK	900	-12.625	-32.281	14.347	1.00	0.00	C
HETATM	25	C22	UNK	900	-13.531	-32.150	12.026	1.00	0.00	C
HETATM	26	O4	UNK	900	-7.779	-34.598	12.985	1.00	0.00	O
HETATM	27	C23	UNK	900	-12.762	-40.928	11.739	1.00	0.00	C
HETATM	28	C24	UNK	900	-13.006	-41.932	12.832	1.00	0.00	C
HETATM	29	C25	UNK	900	-13.230	-39.664	11.705	1.00	0.00	C
HETATM	30	C26	UNK	900	-14.773	-34.051	15.783	1.00	0.00	C
HETATM	31	C27	UNK	900	-14.190	-32.746	16.344	1.00	0.00	C
HETATM	32	O5	UNK	900	-13.134	-33.057	17.255	1.00	0.00	O
HETATM	33	C28	UNK	900	-13.689	-31.742	15.300	1.00	0.00	C
HETATM	34	O6	UNK	900	-11.886	-33.211	14.667	1.00	0.00	O
HETATM	35	C29	UNK	900	-14.053	-39.013	12.706	1.00	0.00	C
HETATM	36	C30	UNK	900	-14.492	-37.751	12.573	1.00	0.00	C
HETATM	37	C31	UNK	900	-16.026	-33.835	14.930	1.00	0.00	C
HETATM	38	C32	UNK	900	-16.641	-35.146	14.430	1.00	0.00	C
HETATM	39	C33	UNK	900	-15.315	-37.092	13.563	1.00	0.00	C
HETATM	40	C34	UNK	900	-15.777	-35.842	13.416	1.00	0.00	C
HETATM	41	H1	UNK	900	-10.962	-41.900	8.299	1.00	0.00	H
HETATM	42	H2	UNK	900	-11.231	-38.946	7.547	1.00	0.00	H
HETATM	43	H3	UNK	900	-10.737	-40.237	6.450	1.00	0.00	H
HETATM	44	H4	UNK	900	-13.458	-39.981	7.846	1.00	0.00	H
HETATM	45	H5	UNK	900	-14.176	-41.803	6.270	1.00	0.00	H
HETATM	46	H6	UNK	900	-12.488	-42.029	5.780	1.00	0.00	H
HETATM	47	H7	UNK	900	-12.993	-42.365	7.447	1.00	0.00	H
HETATM	48	H8	UNK	900	-13.078	-38.265	6.099	1.00	0.00	H
HETATM	49	H9	UNK	900	-12.668	-39.527	4.923	1.00	0.00	H
HETATM	50	H10	UNK	900	-14.307	-39.430	5.590	1.00	0.00	H
HETATM	51	H11	UNK	900	-9.149	-41.230	9.782	1.00	0.00	H

9. Anhang

HETATM	52	H12	UNK	900	-8.583	-42.022	7.512	1.00	0.00	H
HETATM	53	H13	UNK	900	-8.490	-40.347	6.938	1.00	0.00	H
HETATM	54	H14	UNK	900	-7.366	-40.922	8.173	1.00	0.00	H
HETATM	55	H15	UNK	900	-9.092	-38.448	8.480	1.00	0.00	H
HETATM	56	H16	UNK	900	-7.988	-39.403	12.330	1.00	0.00	H
HETATM	57	H17	UNK	900	-9.724	-39.053	12.517	1.00	0.00	H
HETATM	58	H18	UNK	900	-9.199	-40.491	11.672	1.00	0.00	H
HETATM	59	H19	UNK	900	-8.746	-36.624	9.760	1.00	0.00	H
HETATM	60	H20	UNK	900	-8.389	-37.037	12.785	1.00	0.00	H
HETATM	61	H21	UNK	900	-9.374	-34.585	10.144	1.00	0.00	H
HETATM	62	H22	UNK	900	-7.557	-33.278	9.052	1.00	0.00	H
HETATM	63	H23	UNK	900	-6.553	-33.416	10.507	1.00	0.00	H
HETATM	64	H24	UNK	900	-6.935	-34.855	9.560	1.00	0.00	H
HETATM	65	H25	UNK	900	-8.436	-32.307	11.953	1.00	0.00	H
HETATM	66	H26	UNK	900	-9.251	-32.090	10.407	1.00	0.00	H
HETATM	67	H27	UNK	900	-11.215	-33.385	11.233	1.00	0.00	H
HETATM	68	H28	UNK	900	-10.412	-33.593	12.793	1.00	0.00	H
HETATM	69	H29	UNK	900	-11.085	-30.888	11.540	1.00	0.00	H
HETATM	70	H30	UNK	900	-10.065	-31.594	14.085	1.00	0.00	H
HETATM	71	H31	UNK	900	-12.759	-30.519	13.189	1.00	0.00	H
HETATM	72	H32	UNK	900	-13.421	-31.716	11.027	1.00	0.00	H
HETATM	73	H33	UNK	900	-13.441	-33.239	11.945	1.00	0.00	H
HETATM	74	H34	UNK	900	-14.550	-31.939	12.367	1.00	0.00	H
HETATM	75	H35	UNK	900	-13.635	-41.559	13.643	1.00	0.00	H
HETATM	76	H36	UNK	900	-13.502	-42.820	12.425	1.00	0.00	H
HETATM	77	H37	UNK	900	-12.055	-42.243	13.278	1.00	0.00	H
HETATM	78	H38	UNK	900	-12.991	-39.023	10.858	1.00	0.00	H
HETATM	79	H39	UNK	900	-14.007	-34.591	15.215	1.00	0.00	H
HETATM	80	H40	UNK	900	-15.019	-34.711	16.626	1.00	0.00	H
HETATM	81	H41	UNK	900	-14.963	-32.250	16.943	1.00	0.00	H
HETATM	82	H42	UNK	900	-12.449	-33.541	16.762	1.00	0.00	H
HETATM	83	H43	UNK	900	-13.237	-30.881	15.806	1.00	0.00	H
HETATM	84	H44	UNK	900	-14.536	-31.376	14.711	1.00	0.00	H
HETATM	85	H45	UNK	900	-14.323	-39.573	13.595	1.00	0.00	H

9. Anhang

HETATM	86	H46	UNK	900	-14.233	-37.175	11.687	1.00	0.00	H
HETATM	87	H47	UNK	900	-16.777	-33.307	15.530	1.00	0.00	H
HETATM	88	H48	UNK	900	-15.798	-33.194	14.072	1.00	0.00	H
HETATM	89	H49	UNK	900	-16.858	-35.801	15.283	1.00	0.00	H
HETATM	90	H50	UNK	900	-17.603	-34.922	13.954	1.00	0.00	H
HETATM	91	H51	UNK	900	-15.563	-37.653	14.461	1.00	0.00	H
HETATM	92	H52	UNK	900	-15.539	-35.278	12.516	1.00	0.00	H
CONNECT	1	2								
CONNECT	1	2								
CONNECT	2	1	3	27						
CONNECT	2	1								
CONNECT	3	2	4							
CONNECT	4	3	5	9	41					
CONNECT	5	4	6	42	43					
CONNECT	6	5	7	8	44					
CONNECT	7	6	45	46	47					
CONNECT	8	6	48	49	50					
CONNECT	9	4	10	11	51					
CONNECT	10	9	52	53	54					
CONNECT	11	9	12	55						
CONNECT	11	12								
CONNECT	12	11	13	14						
CONNECT	12	11								
CONNECT	13	12	56	57	58					
CONNECT	14	12	15	59						
CONNECT	14	15								
CONNECT	15	14	16	60						
CONNECT	15	14								
CONNECT	16	15	17	26						
CONNECT	16	26								
CONNECT	17	16	18	19	61					
CONNECT	18	17	62	63	64					
CONNECT	19	17	20	65	66					
CONNECT	20	19	21	67	68					

9. Anhang

CONNECT 21 20 22 23 69
CONNECT 22 21 70
CONNECT 23 21 24 25 71
CONNECT 24 23 34 33
CONNECT 24 34
CONNECT 25 23 72 73 74
CONNECT 26 16
CONNECT 26 16
CONNECT 27 2 28 29
CONNECT 27 29
CONNECT 28 27 75 76 77
CONNECT 29 27 35 78
CONNECT 29 27
CONNECT 30 31 37 79 80
CONNECT 31 30 32 33 81
CONNECT 32 31 82
CONNECT 33 24 31 83 84
CONNECT 34 24
CONNECT 34 24
CONNECT 35 29 36 85
CONNECT 35 36
CONNECT 36 35 39 86
CONNECT 36 35
CONNECT 37 30 38 87 88
CONNECT 38 37 40 89 90
CONNECT 39 36 40 91
CONNECT 39 40
CONNECT 40 38 39 92
CONNECT 40 39
CONNECT 41 4
CONNECT 42 5
CONNECT 43 5
CONNECT 44 6
CONNECT 45 7

CONNECT	46	7
CONNECT	47	7
CONNECT	48	8
CONNECT	49	8
CONNECT	50	8
CONNECT	51	9
CONNECT	52	10
CONNECT	53	10
CONNECT	54	10
CONNECT	55	11
CONNECT	56	13
CONNECT	57	13
CONNECT	58	13
CONNECT	59	14
CONNECT	60	15
CONNECT	61	17
CONNECT	62	18
CONNECT	63	18
CONNECT	64	18
CONNECT	65	19
CONNECT	66	19
CONNECT	67	20
CONNECT	68	20
CONNECT	69	21
CONNECT	70	22
CONNECT	71	23
CONNECT	72	25
CONNECT	73	25
CONNECT	74	25
CONNECT	75	28
CONNECT	76	28
CONNECT	77	28
CONNECT	78	29
CONNECT	79	30

9. Anhang

CONNECT 80 30
CONNECT 81 31
CONNECT 82 32
CONNECT 83 33
CONNECT 84 33
CONNECT 85 35
CONNECT 86 36
CONNECT 87 37
CONNECT 88 37
CONNECT 89 38
CONNECT 90 38
CONNECT 91 39
CONNECT 92 40
ENDMDL
END

Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse, für die interessante Aufgabenstellung, die sehr gute Betreuung, die stetige Diskussionsbereitschaft und die vielen Freiheiten bei der Bearbeitung der Projekte.

Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Mein Dank gebührt den jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises Kalesse für das großartige Arbeitsklima und die vielen Dinge die wir auch außerhalb der Universität zusammen erlebt haben.

Bedanken möchte ich mich bei meinen vielen ehemaligen Laborkollegen, Nadine, Olaf, Marc, Andi, Dirk, Fabian, Holger, Christine, Magalié und Haihua für die gute Atmosphäre im Labor. Besonderer Dank gilt Thomas für viel Spaß und stets „gute Musik“ im Labor.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich bei Lisa, Andi, Thomas, Bettina, Daniel und Janina.

Weiterhin darf ich mich bei allen Mitgliedern der spektroskopischen Abteilung bedanken, vor allem aber bei Dagmar Körtje und Monika Rettstadt, die stets ein offenes Ohr für mich hatten und viele Sondermessungen für mich durchgeführt haben.

Vielen Dank auch an Dr. Evgeny Prusov für die Hilfe bei der MURATA-Analyse von Kulkenon.

Dr. Gerald Dräger und Roswitha Reichel danke ich für die Messung der Massenspektren.

Mein größter Dank gebührt jedoch meinen Eltern Margrit und Fritz Symkenberg sowie meiner Freundin Janina ohne deren Hilfe und Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Gerrit Symkenberg

Diplom-Chemiker (Dipl.-Chem.)

geboren am 25. Januar 1985 in Oldenburg

Ausbildung

07/2011 – 09/2014 **Leibniz Universität Hannover**

- Promotionsstudium am Institut für Organische Chemie in der Gruppe von Prof. Dr. Markus Kalesse
- Thema „Strukturaufklärung und Totalsynthese von Kulkenon sowie Studien zur Totalsynthese von Sulfangolid C und Studien zur *syn*-selektiven vinylogenen KOBAYASHI-Aldolreaktion“
- Gesamtprädikat: Auszeichnung

10/2005 – 04/2011 **Leibniz Universität Hannover**

- Chemiestudium zum Diplom-Chemiker
- Diplomarbeit: „Studien zur Synthese von Misakinolid A“ (Prof. Dr. Markus Kalesse)
- Diplomarbeit: sehr gut
- Gesamtnote: sehr gut
- Vordiplom in Chemie
- Gesamtnote: gut
- Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Werkstoffkunde (Korrosionsforschung)

1997 - 2005

Albert-Schweitzer-Schule Nienburg/Weser

- Abitur (Leistungskurse: Biologie und Chemie)

Wissenschaftliche Vorträge und Präsentationen

- 02/2014 Poster Präsentation und wissenschaftlicher Vortrag im Rahmen der 26. Irseer Naturstoff Tage der DECHEMA im Bereich „Niedermolekulare Naturstoffe mit biologischer Aktivität“, Irsee, Deutschland
- 05/2013 Poster Präsentation und wissenschaftlicher Vortrag im Rahmen der ESF-COST Konferenz “Chemical Biology with Natural Products”, Izmir, Türkei
- 10/2011 Vortrag im Rahmen der NTH Konferenz; Warberg, Deutschland
-

Publikationen

- 2014 M. Kalesse, M. Cordes, G. Symkenberg, H.-H. Lu, “The Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction in Natural Products Syntheses”, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 563-594.
- 2014 G. Symkenberg, M. Kalesse, „Structure Elucidation and Total Synthesis of Kulkenon” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 1795-1798; *Angew. Chem.*, **2014**, *126*, 1825-1828.
- 2012 G. Symkenberg, M. Kalesse, „Syn-Selective Vinylogous Kobayashi Aldol Reaction“, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1608-1611.
-