

# **Totalsynthese des antitumoralen Naturstoffs Pladienolid B und des C7-Epimers**

**Dissertation**

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität Tübingen  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von  
Sarah Müller  
aus Reutlingen

Tübingen  
2013

Tag der mündlichen Qualifikation:

25.02.2014

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

**Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht:**

„Synthesis of a Pladienolide B Analogue with the Fully Functionalized Core Structure“, S. Müller, T. Mayer, F. Sasse, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3940–3943.

„Synthesis of Pladienolide B, its 7-Epimer and Insights into the Role of the Allylic Acetate“, S. Müller, F. Sasse, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1025–1036.

**Posterpräsentation:**

„Synthesis of the Pladienolide B core“ auf dem 12. Tetrahedron Symposium, 21.06-24.06.2011, Sitges, Spanien

**Vortrag:**

„Studien zur Totalsynthese von Pladienolid B“ am 16. Tag der Organischen Chemie (TOCUS) an der Universität Stuttgart, 12.10.2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2009 bis Juli 2013 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier für die Überlassung dieses spannenden und herausfordernden Themas sowie den konstruktiven und motivierenden Hilfestellungen bei auftretenden Problemen und Fragen.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Frau Maria Munari danke ich für die Aufarbeitung der Lösungsmittel, die Bereitstellung sämtlicher Chemikalien sowie die stets freundliche Beantwortung sämtlicher Fragen bezüglich der Laborarbeiten. Frau Dorothee Wistuba danke ich für die vielen MS-Messungen. Frau Claudia Braun danke ich für die exzellente Synthese und Aufreinigung von wichtigen Zwischenstufen.

Ich bedanke mich beim gesamten Arbeitskreis für das freundliche, hilfsbereite und kollegiale Auftreten. Insbesondere meinen Arbeitskollegen Claudia Braun, Petra Brozik, Dominik Gaugele, Anita Reiss, Alex Riefert und Lena Kämmeler möchte ich für das gute Arbeitsklima, die konstruktiven und interessanten Gespräche sowie die unterhaltsamen Mittagspausen danken. Petra Brozik und Dominik Gaugele danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, das geduldige Beantworten von Fragen und für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Frau Bettina Hinkelmann (HZI Braunschweig) und Tatjana Hirsch (HZI Braunschweig) für die Durchführung der Zytotoxizitätstests.

Meinem Lebensgefährten Max Wohland danke ich von ganzem Herzen für seine Unterstützung, seine Ausdauer und die Motivation, die er mir während der gesamten Zeit der Doktorarbeit entgegengebracht hat. Meiner Familie danke ich herzlichst für den uneingeschränkten Rückhalt, ihre mentale Unterstützung und ihr Vertrauen. Meinem Bruder Manuel danke ich ganz besonders für das Korrekturlesen der biologischen Hintergrundinformationen.

*Für meine Familie*



---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1    Krebserkrankungen und Naturstoffe .....	1
<b>2. Theoretischer Hintergrund.....</b>	<b>5</b>
2.1    Pathogene Angiogenese.....	5
2.2    Die Pladienolide .....	6
2.3    Spleißfaktor 3b (SF3b) als Target.....	10
2.4    Bisherige Synthesen von Pladienolid B .....	12
2.4.1    Totalsynthese von Pladienolid B nach Kotake.....	12
2.4.2    Synthesestudien zu (-)-Pladienolid B nach Skaanderup.....	16
2.4.3    Synthesestudien zu Pladienolid B nach Burkart .....	19
2.4.4    Totalsynthese nach Ghosh .....	21
2.4.5    Totalsynthese von Pladienolid B nach Chandrasekhar .....	25
2.5    Schlüsselreaktion.....	30
2.5.1    Mitsunobu-Reaktion.....	30
<b>3. Aufgabenstellung.....</b>	<b>37</b>
<b>4. Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>39</b>
4.1    Synthese der Makrolactoneinheit (C1-C13).....	39
4.1.1    Retrosynthese I.....	39
4.1.2    Retrosynthese II.....	49
4.2    Synthese der Seitenkette (C14-C23).....	61
4.2.1    Retrosynthese I.....	61
4.2.2    Retrosynthese II.....	64
4.3    Fertigstellung der Makrolactoneinheit (C1-C13).....	73
4.4    Kupplung der (C1-C13)- und der (C14-C23)-Einheit .....	73
4.4.1    Mitsunobu-Reaktion-Versuch II .....	76
4.4.2    S <sub>N</sub> 2-Strategie .....	77
4.4.3    Stereoselektive Reduktion .....	78
4.5    Kupplung der (C1-C13)- und der (C14-C23)-Einheit .....	82

---

4.6	Biologische Aktivität .....	83
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>85</b>
<b>6.</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>89</b>
6.1	Arbeitsvorschriften .....	89
6.1.1	Arbeitstechniken .....	89
6.1.2	Chemikalien und Lösungsmittel .....	89
6.1.3	Dünnschichtchromatographie und Säulenchromatographie .....	89
6.1.4	High Performance Liquid Chromatography .....	90
6.1.5	NMR-Analytik .....	90
6.1.6	Massenspektrometrie .....	91
6.1.7	Polarimetrie .....	91
6.1.8	Ozonolyse .....	91
6.2	Synthesevorschriften .....	92
<b>7.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>151</b>
7.1	NMR-Spektren wichtiger Verbindungen .....	151
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>203</b>

## Abkürzungsverzeichnis

18-Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
Ac	Acetyl
ADDM	Azodicarbonyldimorpholid
ADDP	1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin
AIBN	Azobisisobutyronitril
Ar	Aryl
arom.	aromatisch
BAIB	[Bis(acetoxy)iod]benzol
benzyl.	benzylisch
ber.	berechnet
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
BOM	Benzyloxymethyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
ca.	circa
CBS-Katalysator	Corey-Bakshi-Shibata-Katalysator
cHex	Cyclohexyl
COSY	Correlation Spectroscopy
CSA	Camphersulfonsäure
CuTc	Cu(I)thiophen-2-carboxylat
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett (NMR)
dba	Dibenzylidenaceton
DBAD	Di- <i>tert</i> -butylazodicarboxylat
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
<i>de</i>	diastereomeric excess (Diastereomerenüberschuss)
DEAD	Diethylazodicarboxylat

---

DEIPS	Diethylisopropylsilyl
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DET	Diethyltartrat
DHTD	4,7-Dimethyl-3,7,5-hexahydro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-dion
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonucleinsäure)
<i>dr</i>	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
DTBB	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-biphenyl
EDC	Ethylendichlorid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuß)
<i>eq.</i>	molare Äquivalente
ESI	Elektronspray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
eV	Elektronenvolt
<i>exp.</i>	experimentell
FT-ICR	Fourier transform ion cyclotron resonance
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
<i>ges.</i>	gesättigt
GGW	Gleichgewicht
Grubbs-II	Benzylden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphin)ruthenium
<i>h</i>	Stunde
HG-II	[1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor[O-isopropoxyphenylmethylen]ruthenium
HIF-1 $\alpha$	Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High performance liquid chromatography

---

HRMS	High resolution mass spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HV	Hochvakuum
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IBD	Iodbenzoldiacetat
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC <sub>50</sub>	die Konzentration einer Substanz, die für eine 50%ige Inhibierung <i>in vitro</i> notwendig ist
ImH	Imidazol
Isopr.	Isopropyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamin
Lsg.	Lösung
m	Multipllett
M	molar
m/z	Masse zu Ladungs-Verhältnis (MS)
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxmethyl
Mes	Mesityl
min	Minuten
mmol	millimol
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
MOMCl	Methoxymethylchlorid
mRNA	messenger RNA
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> Butyllithium
nM	nanomolar
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nuclear magnetic resonance
Oxon	Kaliumperoxymonosulfat
<i>p</i>	<i>para</i>

---

PCC	Pyridiniumchlorochromat
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Protonenaktivität
Ph	Phenyl
pK <sub>s</sub>	negativ dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R	Rest
Red-Al	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor (DC)
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RT	Raumtemperatur (ca. 23 °C)
s	Singulett (NMR)
SAD	Sharpless asymmetrische Dihydroxylierung
SAE	Sharpless asymmetrische Epoxidierung
SAP	spliceosome-associated protein
SF3b	splicing factor 3b
snRNP	small nuclear ribonucleoprotein
Sudan(III)	1-[4-(Phenylazo)phenylazo]-2-naphthol
t	Triplett (NMR)
<i>t/tert.</i>	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TfO	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
TIPA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetraisopropylazodicarboxamid
TIPS	Triisopropylsilyl
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylazodicarboxamid

---

TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TOF	Time-of-flight Massenspektrometer
TPP	Triphenylphosphin
Tr	Triphenylmethyl
Triflat	Trifluormethansulfonat
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl (Tosyl)
UV	Ultraviolett
ÜZ	Übergangszustand
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von Hippel-Lindau



# 1. Einleitung

## 1.1 Krebserkrankungen und Naturstoffe

Nach wie vor gehört Krebs nach den Herz-Kreislaufkrankungen zur zweithäufigsten Todesursache in der westlichen Welt.<sup>1</sup> Allein in Deutschland erkrankten im Jahr 2008 rund 470.000 Menschen neu an malignen (bösartigen) Tumoren, in etwa die Hälfte der Betroffenen starb an der Erkrankung.<sup>1</sup> Sowohl bei Männern als auch Frauen gelten die geschlechtsspezifischen Krebserkrankungen, Prostatakrebs und Brustkrebs, als die am häufigsten auftretenden Formen. Darmkrebs befindet sich bei beiden Geschlechtern an zweiter Stelle.<sup>2</sup> Insgesamt sind bis dato rund 300 verschiedene Krebsarten bekannt. Laut der Deutschen Krebshilfe werden nach Expertenmeinungen die erschreckend hohen Zahlen an Neuerkrankungen bis zum Jahre 2050 um circa 30% zunehmen. Somit ist offensichtlich, dass Krebs nach wie vor eine große Herausforderung für die pharmakologische und medizinische Forschung darstellt. Die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze sowohl im frühen als auch im späteren Stadium der Erkrankung ist unumgänglich. Neue Methoden und Verbesserungen bei der Früherkennung sind entscheidend, denn nach wie vor gilt, je früher der Krebs entdeckt wird, umso höher sind die Heilungschancen.

Zu den wichtigsten Behandlungsmethoden der Krebspatienten gehören, der chirurgische Eingriff zur Entfernung des malignen Gewebes, die Strahlentherapie und das Verabreichen von Zytostatika (Chemotherapie). In allen drei Bereichen wurden innerhalb der letzten Jahre Fortschritte und Verbesserungen erreicht.<sup>3</sup> Die Chemotherapeutika wirken zielgerichteter und verursachen weniger Nebenwirkungen, die operativen Methoden mittels der Verwendung von bildgebenden Methoden sind deutlich genauer und die Strahlentherapie ist durch die Verwendung hochpräziser Strahlen wesentlich effizienter.<sup>3</sup>

Im Bereich der Zytostatika liegt das größte Entwicklungspotenzial. Zytostatika greifen in die Stoffwechselfvorgänge der Zellen ein und inhibieren damit das Zellwachstum oder die Zellteilung. Krebszellen sind aufgrund ihrer hohen Zellteilungsrate das primäre Target der Chemotherapeutika. Allerdings ist die Unterscheidung zwischen entarteten Tumorzellen und gesunden Epithelzellen oft nicht möglich. Die Nebenwirkungen der chemotherapeutischen Behandlung sind daher in den meisten Fällen Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen, um nur die häufigsten Symptome zu erwähnen. Um Nebenwirkungen unterbinden zu können muss zielgerichteter therapiert werden. Auch die immer häufiger auftretenden Resistenzen mancher Patienten gegenüber einzelner Chemotherapeutika machen den Entwicklungsbedarf neuer Medikamente deutlich. Dafür müssen die tumorspezifischen

Mechanismen und Signalwege der verschiedenen Erkrankungen allerdings aufgeklärt und verstanden werden.

Bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe bedienen sich Pharmazie und Medizin nach wie vor im Bereich der Naturstoffe, ungefähr die Hälfte aller Arzneistoffe besitzt einen natürlichen Ursprung.<sup>4</sup> Auch in der Krebstherapie werden seit Jahren Naturstoffe als Zytostatika eingesetzt, welche auf unterschiedliche Weise in den Zellzyklus eingreifen. Einige wichtige Vertreter sind beispielsweise Camptothecin<sup>5</sup>, Taxol<sup>6</sup>, Epothilon<sup>7</sup> oder die Vincaalkaloide<sup>8</sup>. Camptothecin ist ein sehr toxisches Chinolinalkaloid welches ursprünglich aus dem Holz, der Rinde und den Samen des chinesischen Glücksbaumes *Camptotheca acuminata* (*Nyssaceae*) isoliert wurde. Es gehört zur Gruppe der Topoisomerasehemmer, die Bindung an dieses Enzym unterbindet die Religation des DNA-Stranges und führt damit zur Apoptose (programmierter Zelltod).<sup>9</sup> Aufgrund der schlechten pharmakologischen und physikochemischen Eigenschaften des Camptothecin werden in der Therapie zwei verträglichere Derivate eingesetzt. Zum einen Topotecan, Handelsname: Hycamtin<sup>®</sup> und zum anderen Irinotecan.

Das Terpen-Alkaloid Taxol (Paclitaxel), wurde 1971 aus dem Rindenextrakt der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert.<sup>6</sup> Paclitaxel weist ebenfalls eine zytostatische Wirkung auf, welche auf der Stabilisierung der Mikrotubuli beruht und damit zur Inhibierung des Mikrotubuliabbaus während der Mitose führt.<sup>10</sup>

Die Epothilone wurden 1987 aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* einer afrikanischen Bodenprobe isoliert, sie weisen denselben Wirkmechanismus wie Paclitaxel auf.

Die Vinca-Alkaloide stammen aus dem Madagaskar-Immergrün *Catharanthus roseus*.<sup>11</sup> Aus dieser Gruppe finden vor allem Vinblastin (Handelsname Velbe<sup>®</sup>) und Vincristin Verwendung in der Krebstherapie. Die Wirkung der Vincaalkaloide ist ebenfalls mitosehemmend, allerdings aufgrund der Destabilisierung der Mikrotubuli.<sup>12</sup>

Problematisch bei der Isolierung von Naturstoffen ist, dass die Gewinnung der biologisch aktiven Substanz oft nur in kleinem Maßstab möglich ist. Beispielsweise können aus einem Kilogramm Baumrinde nur etwa 100-170 mg Paclitaxel isoliert werden. Die Behandlung eines Krebspatienten verlangt jedoch mindestens 3 g.<sup>6</sup> Daher ist es wichtig, derartige Wirkstoffe auf synthetischem Weg zugänglich zu machen, denn nur so kann auf komplizierte Züchtungsvorgänge oder aufwendige Extraktionsverfahren verzichtet werden. Zudem bietet der Weg der Synthese im Labor die Möglichkeit nicht nur den Wirkstoff selbst, sondern auch Analoga oder Derivate zu synthetisieren. Diese weisen oftmals nicht nur eine geringere Toxizität sondern auch ein verbessertes Wirkungsprofil auf.

Um Medikamente mit neuem Wirkungsprofil zu entwickeln oder zu entdecken, sind tumorspezifische Stoffwechsel- und Wachstumsprozesse ein entscheidender Angriffspunkt.

---

Neue Wirkstoffe sollen dabei ganz gezielt in tumoreigene molekulare Prozesse eingreifen. Ein Beispiel dafür, ist der monoklonale Antikörper Bevacizumab (Handelsname Avastin®). Als Angiogenesehemmer inhibiert er die Signalkaskade zur Ausbildung tumoreigener Blutgefäße indem er an den entsprechenden Wachstumsfaktor, den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), bindet.<sup>13</sup> Als Folge „verhungert“ der Tumor. Der Ansatz der Inhibierung derartiger Signalkaskaden, welche durch tumorspezifische Prozesse ausgelöst werden, werden in Screenings zur Entdeckung neuer Leitstrukturen genutzt.

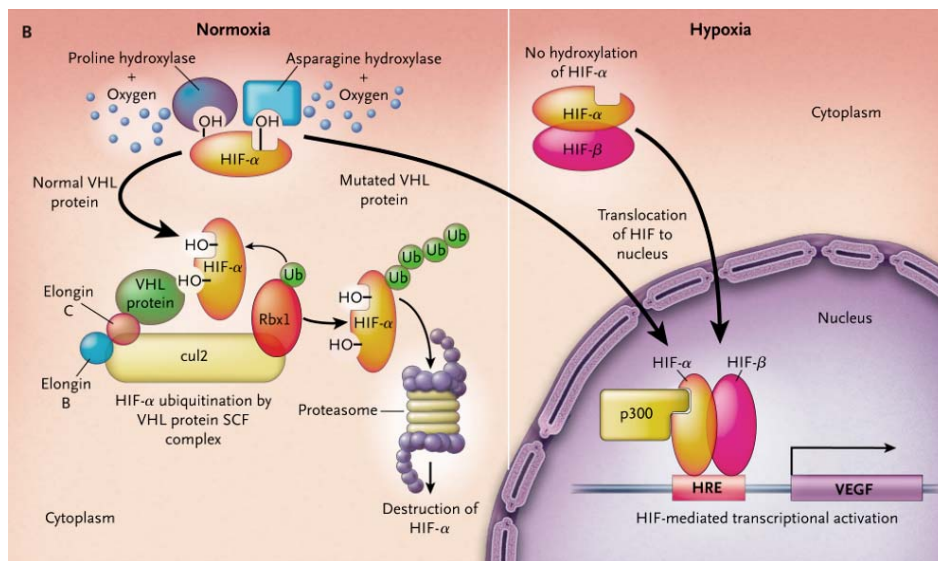
Auf diese Weise wurden auch die sieben 12-gliedrigen Makrolactone die Pladienolide (A-G) entdeckt, die potentesten waren dabei Pladienolid B und D.<sup>14</sup> Sie verfügen ebenfalls über eine angiogeneseinhibierende Wirkung, allerdings mit neuem molekularem Target. Auf Grund der biologischen Aktivität der Pladienolide sind sie zu interessanten Synthesezielen für die Synthesechemie geworden. Im Folgenden werden sowohl die Wirkweise der Pladienolide und ihr molekulares Target näher erläutert, als auch die Ausarbeitung einer Totalsynthese von Pladienolid B und des C7-Epimers vorgestellt.



## 2. Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Pathogene Angiogenese

Mit zunehmender Größe muss ein Tumor eigene Blutgefäße ausbilden, um sich mit ausreichend Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen. Bereits ab einer Größe von  $2 \text{ mm}^3$  ist der Vorgang der Diffusion unzureichend und der Tumor stößt als Antwort auf den auftretenden Sauerstoffmangel (Hypoxie) eine Signalkaskade an, welche für den Ausbau der neuen eigenen Blutgefäße verantwortlich ist.<sup>15</sup> Dieser Vorgang wird als pathogene Angiogenese<sup>16</sup> (von griechisch: angeion - Gefäß; genesis - Entstehung) bezeichnet. Im gesunden Körper wird die Angiogenese, also die Ausbildung neuer Blutgefäße, beispielsweise zur Wundheilung oder im weiblichen Menstruationszyklus durchlaufen.<sup>17</sup> Eine entscheidende Rolle spielt dabei der Transkriptionsfaktor Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (Transkriptionsfaktor HIF-1 $\alpha$ ) ein Protein, welches die Expression von Genen aktiviert, die wiederum den Sauerstoffhaushalt der Zelle regulieren.<sup>18</sup>



**Abbildung 1:** Ausgelöste Signalkaskaden bei Normoxie und Hypoxie.<sup>19</sup>

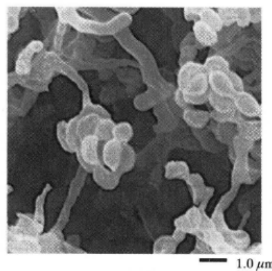
Bei ausreichender Sauerstoffversorgung der Zelle (Normoxie) wird HIF1- $\alpha$  von Prolinhydroxylasen hydroxyliert und vom von Hippel-Lindau (VHL) -Protein durch Ubiquitinierung dem proteolytischen Abbau zugeführt<sup>20</sup> (**Abbildung 1**, linke Hälfte). Tritt hingegen Sauerstoffmangel (Hypoxie) auf, wird HIF-1 $\alpha$  nicht abgebaut sondern wird in den Zellkern verlagert und induziert dort, unter anderem die Expression eines Wachstumsfaktors für Endothelzellen, den Vascular Endothelial Growth Factor<sup>21</sup> (VEGF) (**Abbildung 1**, rechte Seite). Der VEGF induziert die Ausbildung neuer Blutgefäße, welche den Tumor mit

Sauerstoff versorgen und auftretendem Sauerstoffmangel entgegenwirken. Die Entwicklung eigener Blutgefäße, ist für das Wachstum und die Entwicklung von Tumoren essentiell. Die Hemmung dieser Prozesse stellt folglich einen geeigneten Therapieansatz für die Behandlung von Krebserkrankungen dar.

Vielversprechende Wirkstoffkandidaten mit antiangiogenetischer Wirkung sind beispielsweise die Pladienolide, eine Gruppe von strukturell neuartigen Makrolactonen, welche im Jahre 2004 entdeckt wurden.<sup>14</sup>

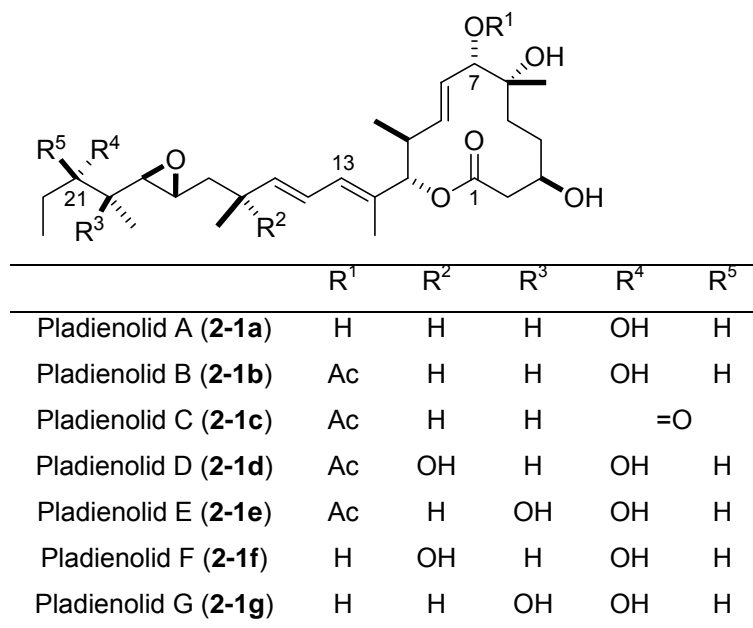
## 2.2 Die Pladienolide

Sakai *et al.* beschrieben 2004 sieben Vertreter (Pladienolide A-G) einer neuen Klasse von 12-gliedrigen Makrolactonen mit Seitenkette, welche aus *Streptomyces platensis* Mer-11107 isoliert wurden (**Abbildung 2**).<sup>14</sup>



**Abbildung 2:** REM-Aufnahme einer Sporenkette von *Streptomyces platensis* Mer-11107.<sup>14</sup>

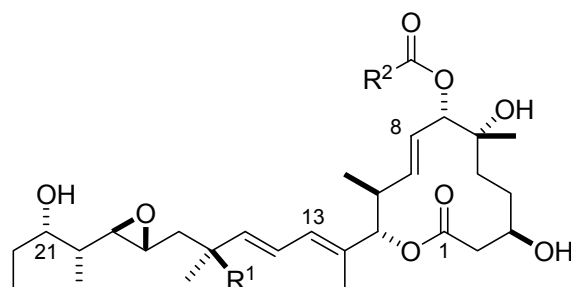
Die Aufklärung der Stereochemie erfolgte im Jahre 2007 mittels NMR-Spektroskopie.<sup>22</sup> Sowohl die Makrolactoneinheit als auch der Seitenkettenteil (**Abbildung 3**) verfügt über jeweils 5 Stereozentren. In vier der sieben Pladienolide weist der Makrolactonteil eine allylische Acetatfunktion sowie eine tertiäre und sekundäre Alkoholfunktion und zwei Methylgruppen auf. Der Seitenkettenteil verfügt über ein konjugiertes Dien, ein Epoxid sowie ein für Polyketide typisches vicinales OH/Me Paar.



**Abbildung 3:** Strukturen der sieben Pladienolide.

Sowohl *in vitro* und *in vivo* Studien zeigten, dass sechs der gefundenen Verbindungen (Pladienolide A-F) eine tumorstatische Wirkung aufweisen, welche auf der Inhibierung der durch Hypoxie induzierten VEGF-Expression beruht.<sup>14c</sup>

Als besonders potent erwiesen sich Pladienolid B (**2-1b**) und D (**2-1d**), beide inhibierten sowohl die VEGF-Expression in *in vitro* Versuchen mit der humanen Krebszelllinie U251, als auch die Zellproliferation in xenotransplantierten Mäusen (WiDr Zelllinien) mit IC<sub>50</sub> Werten im nM Bereich (**Abbildung 4**).<sup>14c</sup> E7107 (**2-2**) ist ein synthetisches Urethanderivat von Pladienolid D (**2-1d**), welches sich aufgrund der besseren physiochemischen Eigenschaften bereits in klinischen Studien befindet.<sup>23,24</sup>



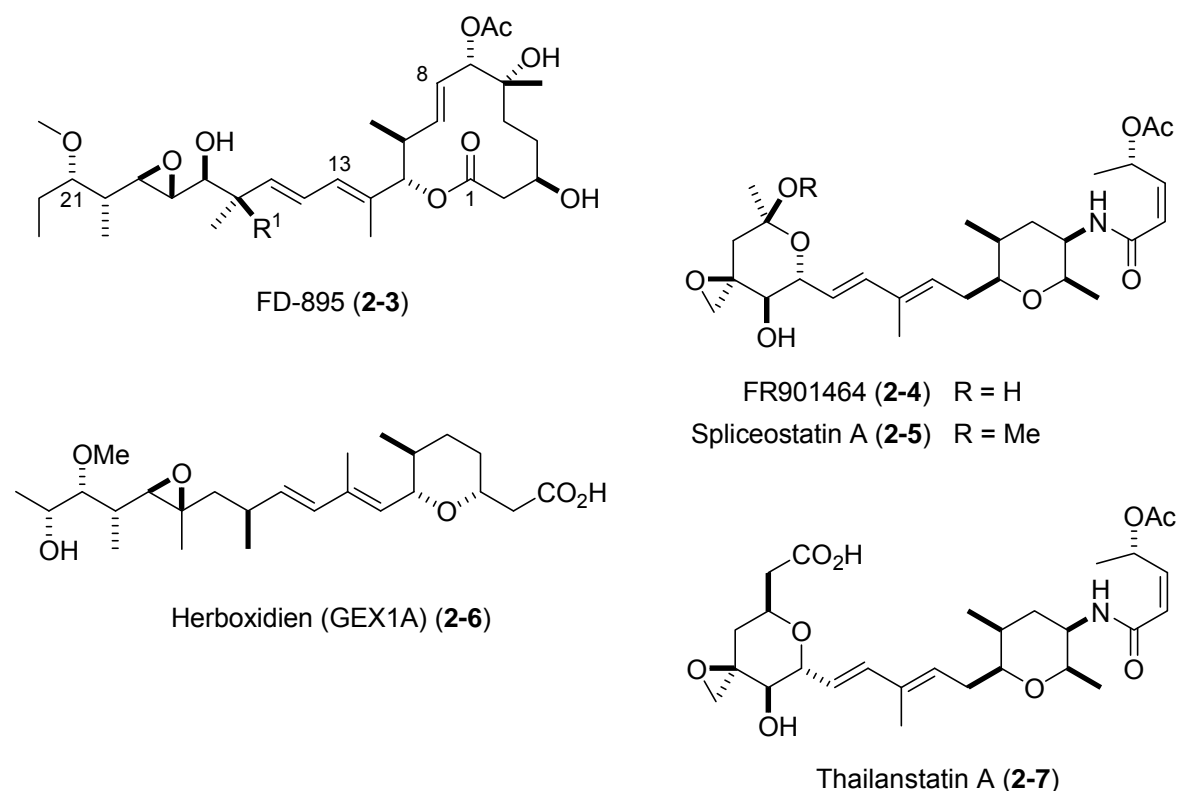
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (nM) VEGF- Inhibierung	IC <sub>50</sub> (nM) Proliferationsinhibierung
Pladienolid B ( <b>2-1b</b> )	H	CH <sub>3</sub>	1.0	0.86
Pladienolid D ( <b>2-1d</b> )	OH	CH <sub>3</sub>	4.3	6.0
E7107 ( <b>2-2</b> )	OH	4-Cycloheptyl- piperazin-1yl	3.6	3.2

**Abbildung 4:** Inhibierungskonzentrationen von Pladienolid B, D und E7107.

COMPARE Analysen eines Screenings von 39 menschlichen Krebszelllinien, brachten zutage, dass die Pladienolide im Vergleich zu bisherigen Zytostatika ein neuartiges Wirkungsspektrum besitzen.<sup>14c</sup> Das molekulare Target, SF3b, konnte mit Hilfe von Photoaffinitätsstudien identifiziert werden.<sup>25a</sup>

Neben den Pladienoliden sind zwei weitere antitumorale Naturstoffe bakteriellen Ursprungs mit diesem Target bekannt.<sup>26</sup> Bereits 1994 wurde FD-895 (**2-3**) aus *Streptomyces hygroscopicus* isoliert.<sup>27</sup> Der Naturstoff ist strukturell eng mit den Pladienoliden verwandt und wies ebenfalls eine hohe cytostatische Aktivität auf. Im Jahre 1996 wurde FR901464 (**2-4**) aus dem Bakterium *Pseudomonas* sp. No. 2663 isoliert, der Naturstoff verursacht unter anderem, wie die Pladienolide,<sup>14c</sup> den Zellzyklusarrest in der G1 und G2/M Phase.<sup>28</sup> Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung war über den Wirkmechanismus nur wenig bekannt, mittlerweile konnte ebenfalls SF3b als Target identifiziert werden. Das ebenfalls biologisch aktive methylierte Derivat Spliceostatin A (**2-5**) ist wesentlich stabiler und wies bessere therapeutische Eigenschaften auf.<sup>29</sup>

Das erst kürzlich aus *B. thailandensis* MSMB43 isolierte Thailanstatin A (**2-7**) ist eines von insgesamt drei Pyranderivaten<sup>30</sup> mit nachweislich inhibierender Aktivität sowohl des Spleißprozess als auch der Zellproliferation. Im Unterschied zu FR901464 (**2-4**) verfügt **2-7** über eine Carboxyleinheit am Ring und keine weiteren Hydroxygruppe und erwies sich dadurch weitaus stabiler als FR901464.



**Abbildung 5:** Strukturen der Spleißprozess-Inhibitoren FR901464, Spliceostatin und Herboxidien sowie Thailanstatin.

Herboxidien/GEX1A (2-6) wurde bereits 1992 aus *Streptomyces chromofuscus* isoliert, damals allerdings aufgrund seiner herbiziden Eigenschaften.<sup>31</sup> Erst 2002 wurde es von Yoshida *et al.* auf der Suche nach antitumoralen Wirkstoffen reisoliert.<sup>32</sup> Die Struktur von Herboxidien/GEX1A (2-6) weist im Gegensatz zu FR901464 (2-4) deutliche Gemeinsamkeiten zu der des Seitenkettenfragments (C13-C23) der Pladienolide auf. Die strukturellen Gemeinsamkeiten lassen auch Ähnlichkeiten im Wirkmechanismus vermuten und tatsächlich wurde auch für Herboxidien/GEX1A (2-6) der SF3b als molekulares Target identifiziert.<sup>33</sup> Das Interagieren mit dem SF3b führt zur Inhibierung des Spleißprozesses, in welchem die prä-mRNA zu reifer mRNA prozessiert wird. Als Folge kommt es zur Inhibierung der Proteinbiosynthese und damit zum Zellzyklusarrest.

Dieser neuartige Wirkmechanismus macht diese Gruppe von Naturstoffen zu wertvollen neuen Leitstrukturen für die Entwicklung innovativer Krebsmedikamente. Insbesondere die Pladienolide weisen exzellente *in vivo* Wirksamkeiten in Tiermodellen und geringe Toxizitäten auf und sind somit vielversprechende Kandidaten für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente.<sup>14</sup> Im Folgenden soll das Targetprotein der Pladienolide sowie dessen Funktion in fundamentalen biologischen Prozessen der Eukaryoten näher beleuchtet werden.

## 2.3 Spleißfaktor 3b (SF3b) als Target

Wie bereits erwähnt, muss ein Tumor mit zunehmender Größe über eigene Blutgefäße mit Sauerstoff versorgt werden. Die Expression der Gene, welche die Ausbildung von Blutgefäßen steuern, wird durch den Transkriptionsfaktor HIF-1 $\alpha$  reguliert. Dafür bindet HIF-1 $\alpha$  an regulatorische Sequenzen auf der DNA, so genannte Promotoren und induziert die Transkription von Genen, welche im Verlauf der Proteinbiosynthese in Proteine translatiert werden. Als erster Schritt entsteht dabei prä-mRNA. Diese unreife mRNA wird durch den Prozess des Spleißens in reife mRNA umgewandelt. Dabei werden die Exons, die Träger der biologischen Information, durch das exakte „Herausschneiden“ der Introns, den nicht kodierenden Abschnitten, verknüpft. Dieser Prozess, der rein chemisch betrachtet aus zwei Umesterungsreaktionen besteht, wird durch das sogenannte Spleißosom katalysiert, ein Multiproteinkomplex der aus den sogenannten snRNPs (small nuclear ribonucleoproteins) U1, U2, U3, U4, U5 und U6 besteht, welche sich wiederum aus je einer snRNA und einer Reihe von Proteinen zusammensetzen.<sup>34</sup> Diese snRNPs setzen sich in jedem Spleißprozess neu als Spleißosom an die Spleißstellen am 5' und 3' Ende der Exons und katalysieren so die beiden Umesterungsreaktionen unter Freisetzung der Intronsequenz als Lariat. Anschließend wird die reife mRNA freigesetzt (**Abbildung 6**) und an den Ribosomen in die entsprechenden Proteine translatiert. Die snRNPs werden recycelt und erneut dem Spleißprozess zugeführt. Das molekulare Target der Pladienolide der SF3b ist ein 450 kDa Multiproteinkomplex und stellt eine der beiden Untereinheit der snRNP U2 dar (**Abbildung 6**).<sup>35</sup> Diese Untereinheiten (3a und 3b) werden für die exakte Bindung der snRNP U2 an die Zweigstelle des Introns benötigt. SF3b<sup>25,36</sup> setzt sich aus sieben Proteinen zusammen, den SAPs (spliceosome-associated protein). Das eigentliche Bindungstarget der Pladienolide (**2-1 a-g**) sowie dem Urethanderivat E7107 (**2-2**) ist SAP130, ein 140 kDa Protein.<sup>23,25</sup> Durch die Bindung an SAP130 kann U2 nicht mehr korrekt an die Zweigstelle des Introns binden, was zur Inhibierung des Spleißprozesses führt. Durch die Bildung fehlerhafter mRNA kommt es zur Inhibierung der Proteinbiosynthese und damit zu einem Wachstumsstopp des Tumors. Eine zusätzliche Interaktion mit SAP145 und SAP155 konnte bei Pladienolid B (**2-1b**) nicht ausgeschlossen werden, ist jedoch bislang nicht nachgewiesen.

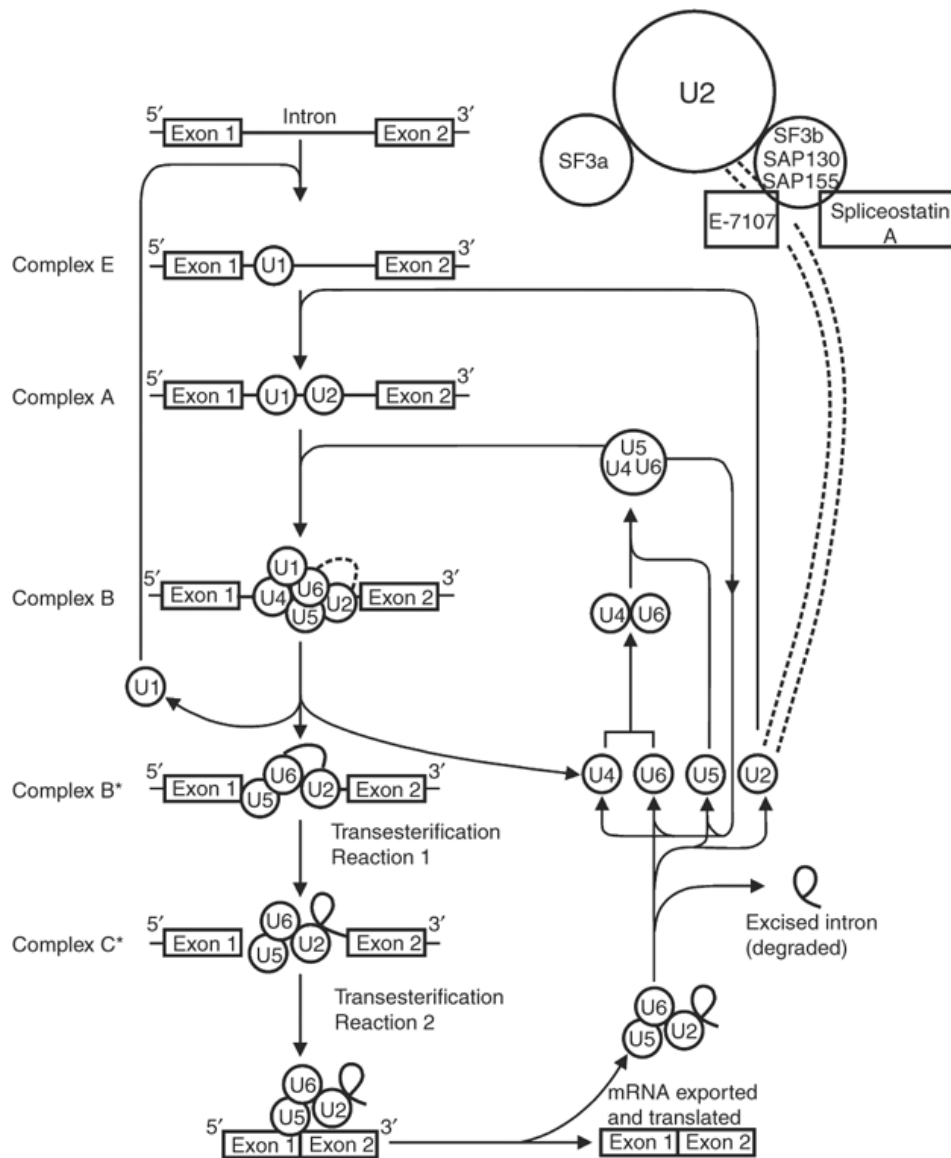


Abbildung 6: Spleißprozess der prä-mRNA.<sup>35</sup>

Dieses neue und tumorspezifische Target macht die Pladienolide zu wertvollen Leitstrukturen und interessanten Syntheszielen für Chemiker.

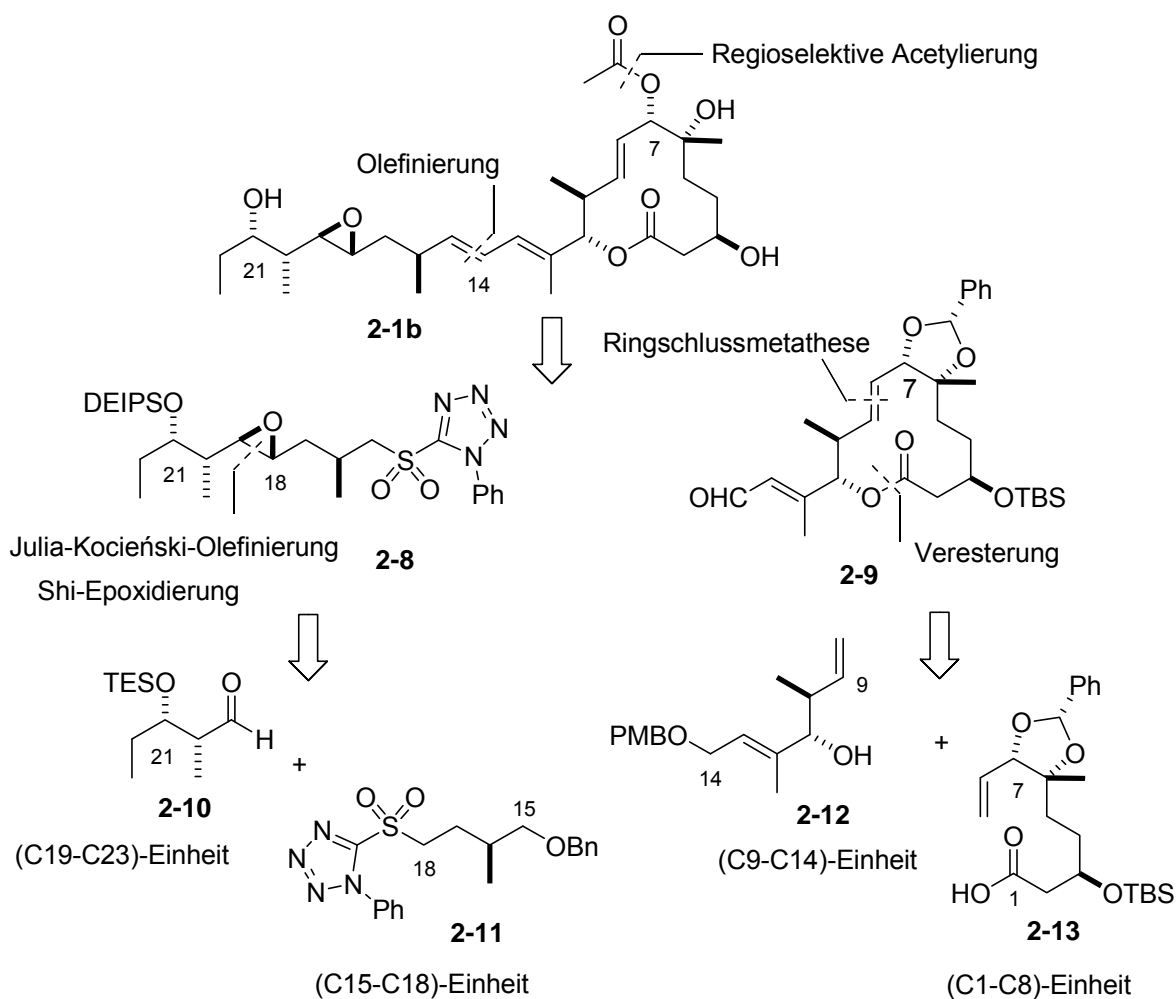
Mit der Synthese von Analoga soll nicht nur die Aufklärung der Struktur-Wirkungs-Beziehung vorangetrieben werden, sondern auch eine Optimierung des Wirkungsbereiches sowie eine Reduzierung der oft zahlreichen Nebenwirkungen erreicht werden. Mit der Veröffentlichung der ersten Totalsynthese der Pladienolide B (**2-1b**) und D (**2-1d**) von Chemikern von Eisai konnte die zuvor publizierte absolute Struktur bestätigt werden.<sup>37</sup>

## 2.4 Bisherige Synthesen von Pladienolid B

Bislang sind insgesamt drei Totalsynthesen und zwei Synthesestudien zu Fragmenten, wie der Seitenkette, von Pladienolid B (**2-1b**) veröffentlicht worden. Im Folgenden soll auf die publizierten Arbeiten eingegangen werden.

### 2.4.1 Totalsynthese von Pladienolid B nach Kotake

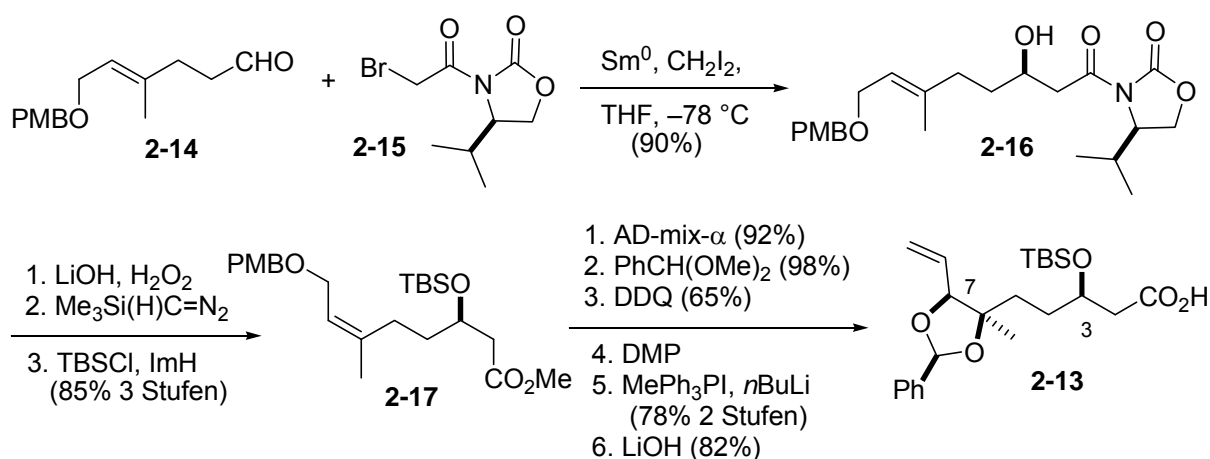
Die im Jahre 2007 von Kotake *et al.*<sup>37</sup> veröffentlichte Arbeit beinhaltet die ersten Totalsynthesen der beiden potentesten Pladienolide B und D. Im Rahmen dieser Arbeit soll jedoch nur die Totalsynthese von Pladienolid B beleuchtet werden. Die Synthesestrategie von Kotake *et al.* basiert auf der Reagenzien-kontrollierten Einführung der Stereozentren um die Synthese entsprechender Analoga zu vereinfachen.



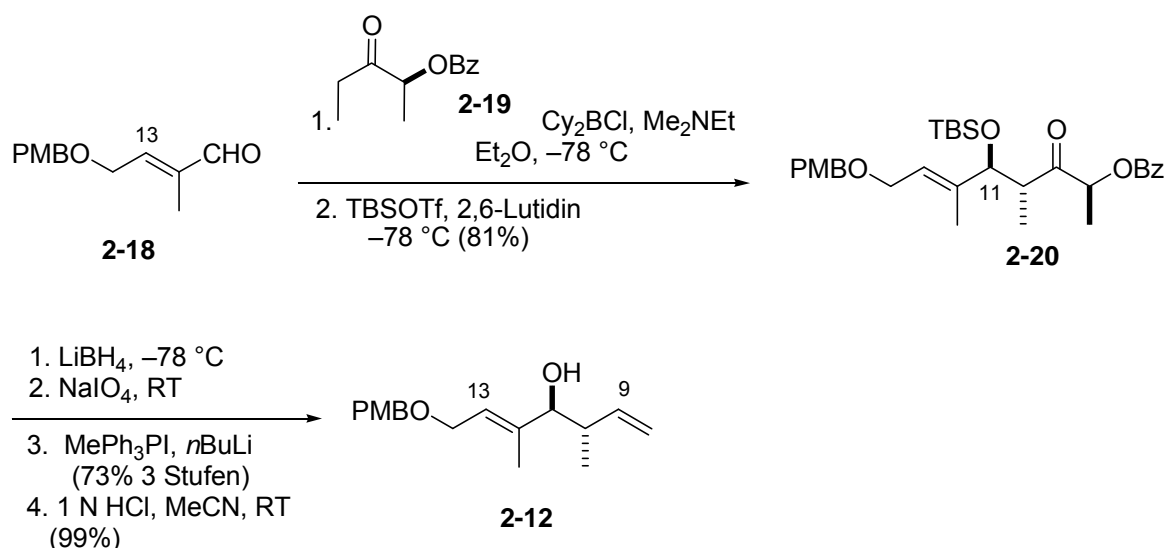
**Schema 1:** Retrosynthese von Pladienolid B nach Kotake *et al.*

Das Molekül wird durch einen Schnitt zwischen C14 und C15 in zwei Fragmente unterteilt, das Seitenkettenfragment **2-8** und die Makrolactoneinheit **2-9**. Beide Einheiten verfügen über je fünf Stereozentren. Für beide Fragmente wurde eine konvergente Synthesestrategie gewählt, wodurch insgesamt vier Grundbausteine erhalten werden (**Schema 1**). Der Makrolactonring **2-9** soll auf der Stufe des Esters über eine Ringschlussmetathese<sup>38</sup> zwischen C8 und C9 geschlossen werden. Der Ester **2-9** selbst soll über eine Yamaguchi Veresterung<sup>39</sup> aus Alkohol **2-12** und Säure **2-13** erhalten werden. Welche ihrerseits jeweils von einem Aldehyd **2-14** und **2-18** ausgehend, dargestellt werden. Die Schlüsselschritte der Synthesen zur (C1-C8)- und (C9-C14)-Einheit sind in **Schema 2** dargestellt.

### C1-C8 Einheit



### C9-C14 Einheit

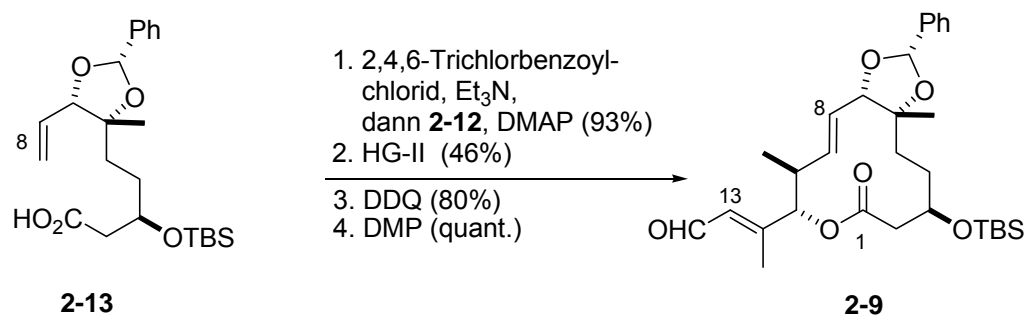


**Schema 2:** Synthese der (C1-C8)- und (C9-C14)-Einheit.

Der Ausgangspunkt der zehnstufigen Synthese von Säure **2-13** war die Samarium(II) vermittelte asymmetrische Reformatsky-Reaktion<sup>40</sup> zwischen Aldehyd **2-14** und

Bromacetyloxazolidinon **2-15**, als Träger der chiralen Information. Die anschließende Umwandlung des Hydroxyamids **2-16** zum Methylester **2-17** erfolgte über die Abspaltung des Auxiliars, die anschließende Umsetzung der entstandenen Säure mit Trimethylsilyldiazomethan zum Methylester sowie die TBS-Schätzung der freien Hydroxygruppe an C3. Der so erhaltene Ester **2-17** wurde anschließend asymmetrisch dihydroxyliert. Aufgrund der schlechten Trenneigenschaften wurde das Diastereomergemisch der *syn* Diole mittels Benzaldehyddimethylacetal geschützt und die terminale PMB-Schutzgruppe entfernt. Nach der Umkristallisation konnte der Alkohol als alleiniges Diastereomer erhalten werden. Für die Fertigstellung der (C1-C8)-Einheit waren noch eine Dess-Martin-Oxidation<sup>41</sup> zum Aldehyd und eine anschließende Wittig-Reaktion erforderlich. Nach abschließender Hydrolyse mit LiOH in einem Gemisch aus THF/MeOH/H<sub>2</sub>O wurde Säure **2-13** erhalten.

Die Synthese des (C9-C14)-Bausteins **2-12** wurde ausgehend von Aldehyd **2-18** durch die Umsetzung mit Keton **2-19** über eine Paterson *anti*-Aldol-Reaktion<sup>42</sup> eingeleitet. Das Aldolprodukt wurde TBS geschützt, das  $\alpha$ -Benzoyloxyketon oxidativ gespalten und über eine Wittig-Reaktion wurde die terminale Doppelbindung eingeführt. Beide Fragmente **2-12** und **2-13** wurden schließlich über eine Yamaguchi-Veresterung<sup>39</sup> zum Ester umgesetzt und der Ringschluss zum Makrolacton mittels Ringschlussmetathese unter Verwendung des Hoveyda-Grubbs-II-Katalysators vollzogen.



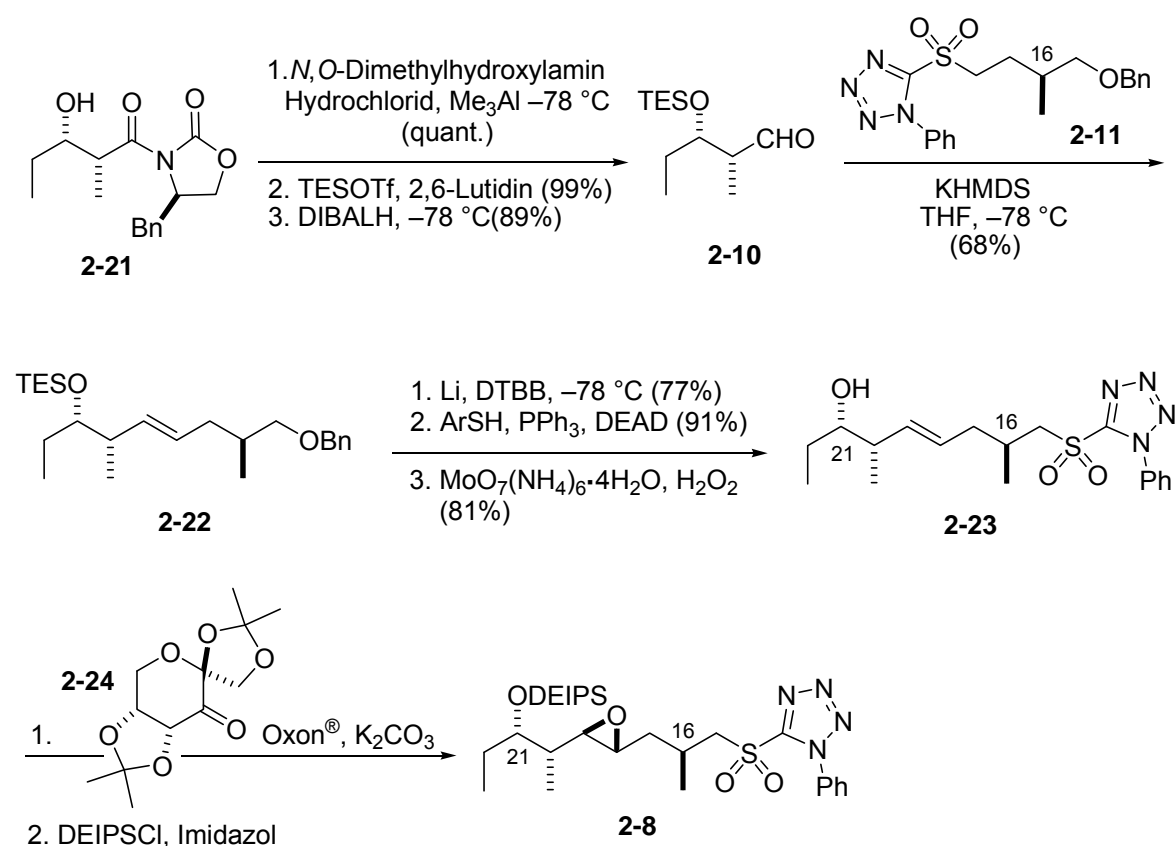
**Schema 3:** Kupplung der Fragmente **2-12** und **2-13** zur Makrolactoneinheit **2-9**.

In den zwei letzten Schritten der Lactonsynthese wurde der PMB-Ether gespalten und der primäre Alkohol, für die bevorstehende Olefinierungsreaktion, zum Aldehyd oxidiert (**Schema 3**).

Die Seitenkette wurde über eine Julia-Kocięński-Olefinierung<sup>43</sup> aus den Fragmenten **2-10** und **2-11** erhalten. Aldehyd **2-10** war über eine Evans-Aldol-Reaktion<sup>44</sup> ausgehend von Propionaldehyd zugänglich. Das über die Aldolreaktion erhaltenen Hydroxyamid **2-21** wurde anschließend zum Weinrebamid umgesetzt und die freie Alkoholfunktion zum TES-Ether silyliert. Mit DIBALH wurde das Amid anschließend zum Aldehyd **2-10** umgesetzt. Der für die

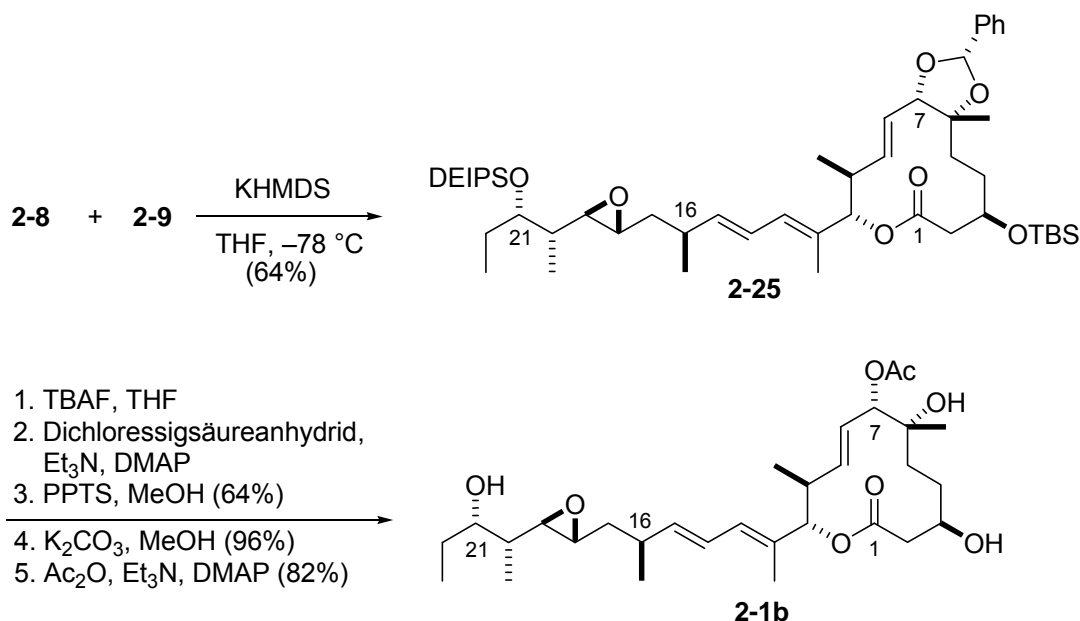
anschließende Olefinierungsreaktion benötigte Baustein, Sulfon **2-11**, wurde ausgehend vom Roche-Ester (Methyl-(*R*)-3-hydroxy-2-methylpropionat) über sechs Stufen synthetisiert.<sup>37</sup>

Das mit einer Ausbeute von 68% erhaltene Olefin **2-22** wurde anschließend in drei weiteren Schritten, der Entfernung der Benzylschutzgruppe, einer Mitsunobu-Reaktion<sup>45</sup> mit 5-Mercapto-1-phenyltetrazol und der Oxidation mit Ammoniummolybdat und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>46</sup> zum Sulfon **2-23** umgesetzt. Die Epoxidfunktion der Seitenkette wurde mittels asymmetrischer Shi-Epoxidierung<sup>47</sup> eingeführt und die anschließende Schützung der freien OH-Gruppe als Diethylisopropylsilylether (DEIPS-Ether), bildete den Abschluss der Synthese der (C15-C23)-Einheit.



**Schema 4:** Darstellung des Seitenkettenfragments **2-8**.

Die Kupplung der beiden Fragmente **2-8** und **2-9** erfolgte erneut über eine Julia-Kocieński-Reaktion<sup>43</sup> und ergab das Dien **2-25** mit einer Ausbeute von 64%.

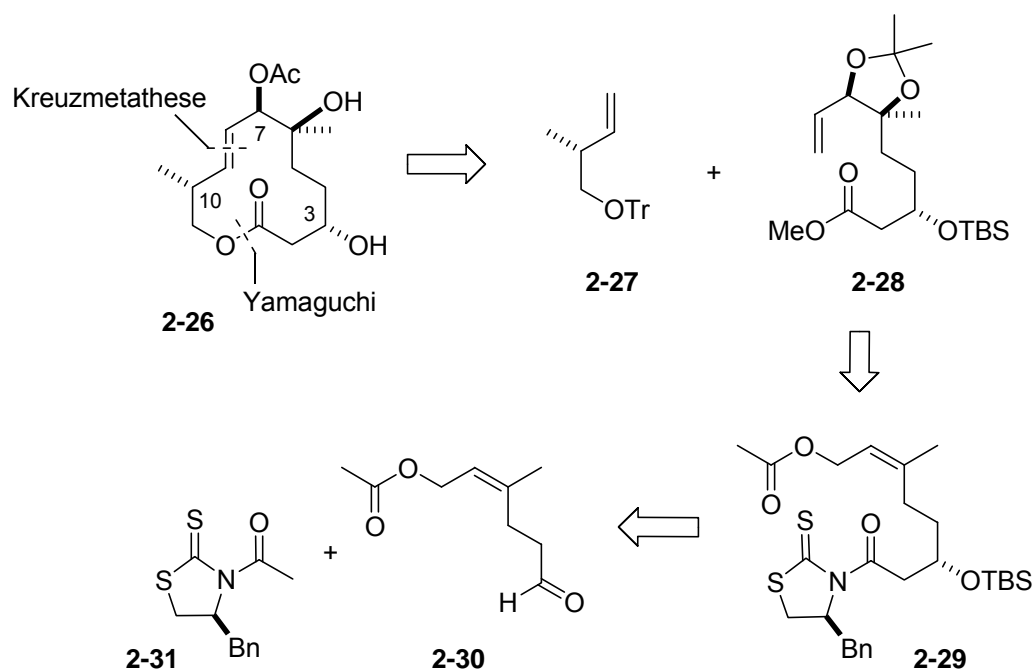


**Schema 5:** Kupplung der Fragmente **2-8** und **2-9** und abschließende Syntheseschritte zur Darstellung von Pladienolid B.

Die Entschützung von Verbindung **2-25** erfolgte aufgrund von Nachbargruppeneffekten über einen Umweg. Während der säurekatalysierten Entschützung der Silylschutzgruppen kam es zur Epoxidöffnung durch die freie Hydroxyfunktion an C21. Außerdem erwies sich die Benzylidenschutzgruppe als säureresistent. Daher wurden beide Silylschutzgruppen in Dichloracetylschutzgruppen umgewandelt, die Benzylidenschutzgruppe mit PPTS in MeOH entfernt und nach Methanolyse wurde Pladienolid A (**2-1a**) erhalten. Nach anschließender regioselektiver Acetylierung wurde Pladienolid B (**2-1b**) in guter Ausbeute erhalten.

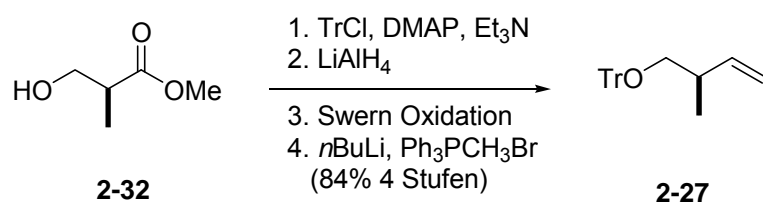
#### 2.4.2 Synthesestudien zu (–)-Pladienolid B nach Skaanderup

Das Synthesziel von Skaanderup *et al.*<sup>48</sup> stellt der Makrolactonring **2-26** von (–)-Pladienolide B dar. Im Vergleich zu (+)-Pladienolid B weist diese Verbindung an C10, C7, C6 und C3 die gegensätzlichen Konfigurationen auf, also  $10R$ ,  $7R$ ,  $6S$  und  $3S$ . Der retrosynthetische Ansatz teilt den Makrolactonring in zwei Teile, zum einen das (S)-Roche Esterderivat **2-27**, zur Etablierung der Stereochemie an C10 und zum anderen dem Ester **2-28**. Beide Olefine sollen über eine Kreuzmetathese und anschließende Makrolactonisierung zum Ring geschlossen werden. Der Ester **2-28** sollte ausgehend von Hydroxyamid **2-29** dargestellt werden, welches seinerseits über eine asymmetrische Aldol-Reaktion aus dem Aldehyd **2-30** und dem acetylierten Oxazolidinon **2-31** zugänglich ist.



**Schema 6:** Retrosynthese der (-)-Makrolactoneinheit nach Skaanderup *et al.*

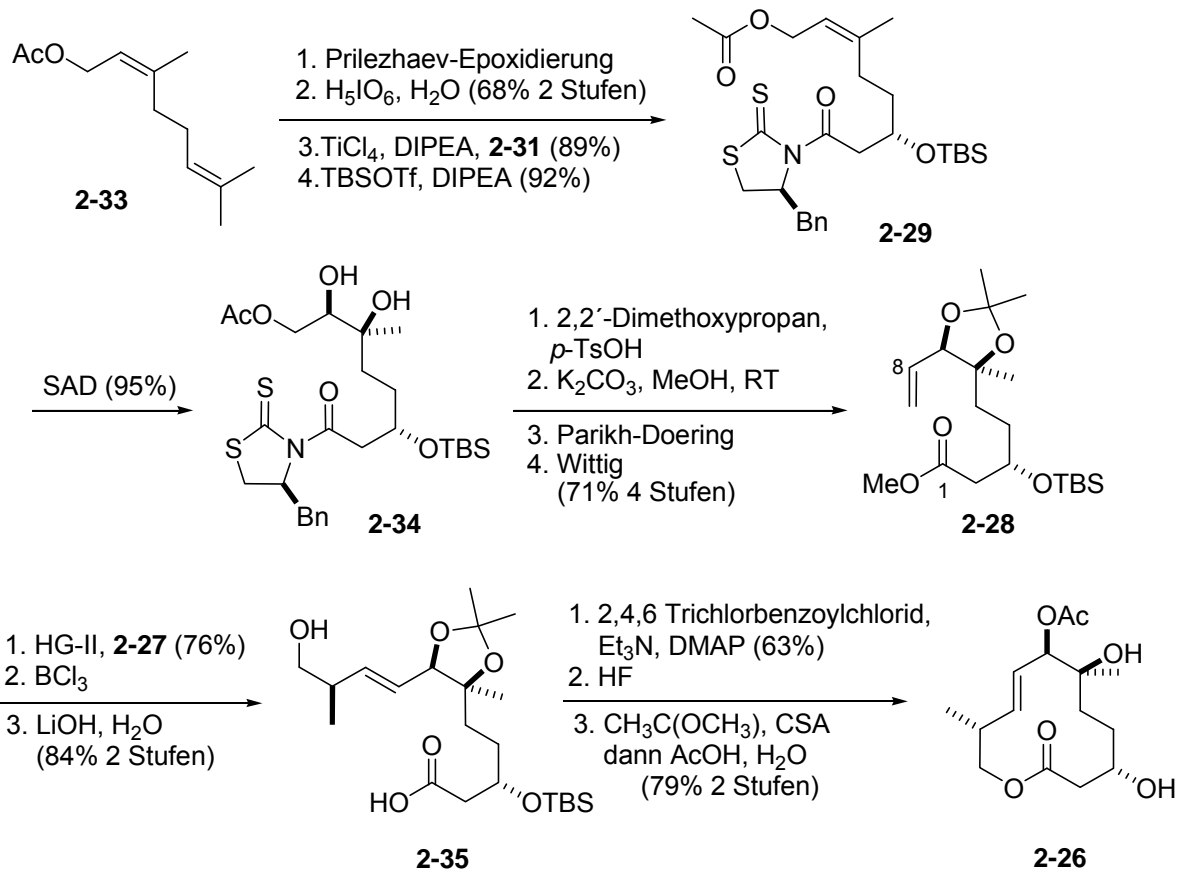
Die Synthese des (C9-C11)-Fragments **2-27** beginnt mit der Schützung der Alkoholfunktion am Roche-Ester **2-32**, gefolgt von der Reduktion des Methylesters und der anschließenden Oxidation zum Aldehyd. Im letzten Schritt wird über eine Wittig-Reaktion die terminale Doppelbindung eingeführt und so Olefin **2-27** erhalten.



**Schema 7:** Darstellung des (C9-C11)-Fragments nach Skaanderup *et al.*

Das Edukt für die Synthese des (C1-C8)-Fragments **2-28** stellt Nerylacetat (**2-33**) dar (**Schema 8**). Nach der Epoxidierung nach Prilezhaev<sup>49</sup> und der anschließenden Epoxidspaltung mittels Periodsäure,<sup>50</sup> wird der so erhaltene Aldehyd in einer Acetat-Aldol-Reaktion nach Vilarrasa<sup>51</sup> umgesetzt. Der sekundäre Alkohol an C3 wurde anschließend als TBS-Ether **2-29** geschützt.

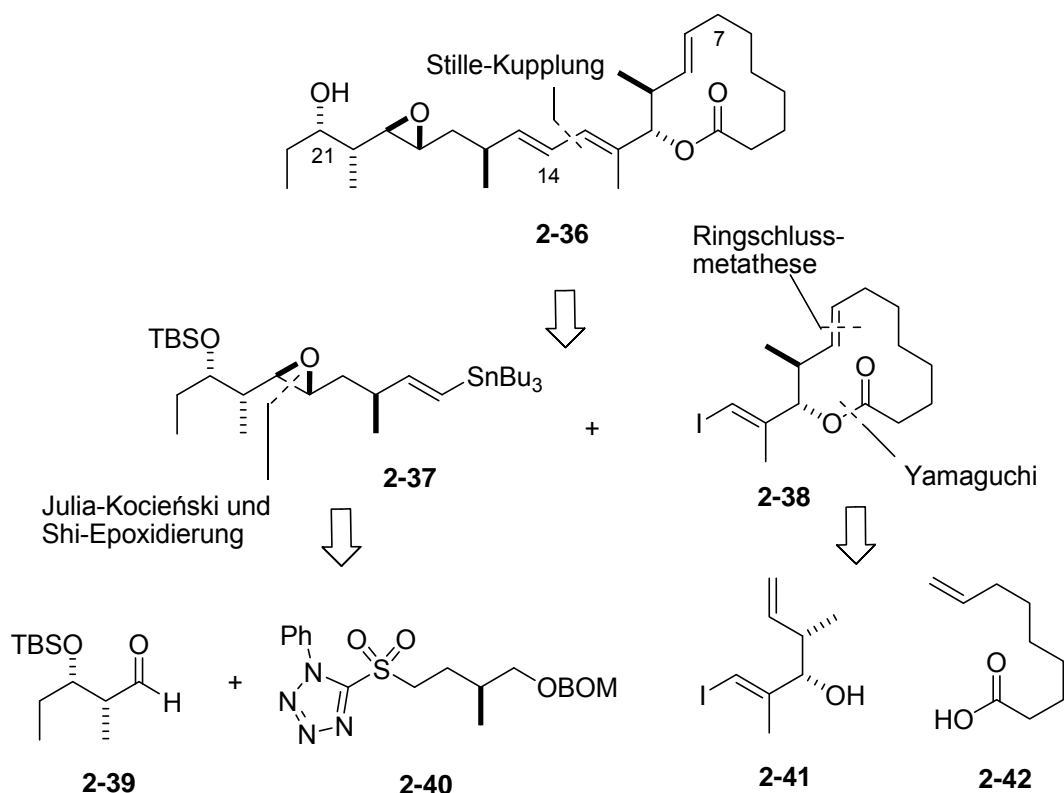
Die Stereozentren an C6 und C7 wurden über eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung<sup>52</sup> erhalten. Allerdings kam es dabei zur Acetylwanderung, weshalb das Diol in Form eines Acetals temporär geschützt wurde. Die Acetatfunktion an C8 und das Auxiliar wurden mittels K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und MeOH gespalten und der so erhaltene Alkohol nach Parikh-Doering<sup>53</sup> zum Aldehyd oxidiert. Die terminale Doppelbindung für die anstehende Kupplungsreaktion wurde mittels Wittig-Methylenierung eingeführt.



**Schema 8:** Modellstudie zur Makrolactoneinheit.

Über eine Kreuzmetathese (siehe Kotake *et al.*<sup>37</sup>) konnten schlussendlich die Olefine **2-27** und **2-28** zum Ester gekuppelt werden. Der Tritylether und der Methyl ester wurden zur *seco* Säure **2-35** gespalten und anschließend unter Yamaguchi-Bedingungen zum Ring geschlossen. Im vorletzten Schritt wurden der Silylether und das Acetal mit wässriger HF gespalten. Die selektive Acetylierung am sekundären Allylalkohol erfolgte durch Umsetzung des Diols mit Trimethylorthoacetat und CSA und der anschließenden Spaltung des Orthoesters mit wässriger Essigsäure. Die Makrolactoneinheit **2-26** von (–)-Pladienolid B wurde mit einer Gesamtausbeute von 8 % über 19 Stufen synthetisiert.

## 2.4.3 Synthesestudien zu Pladienolid B nach Burkart

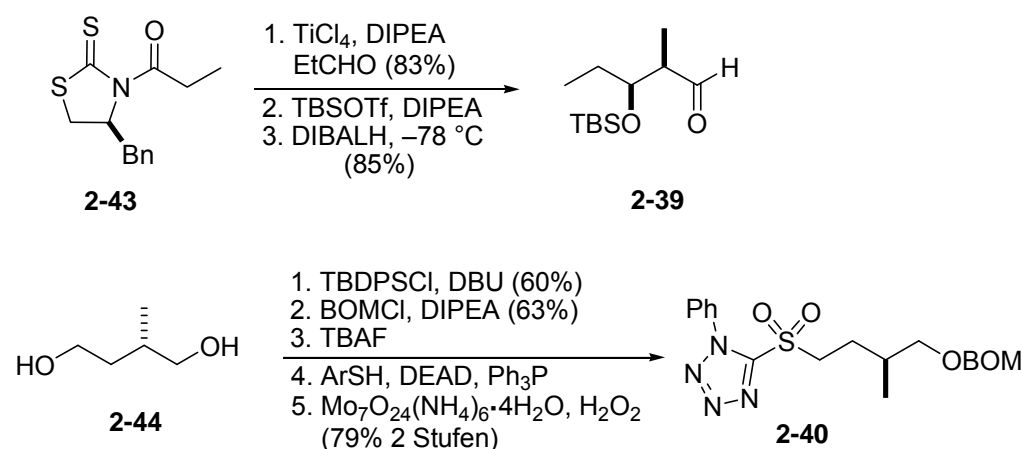
Schema 9: Retrosynthese nach Burkart *et al.*

Die Arbeiten von Burkart *et al.*<sup>54</sup> beinhalten die Synthese der Seitenkette von Pladienolid B sowie Modellstudien zur Synthese der Makrolactoneinheit und der Anknüpfung der Seitenkette. Im Vergleich zu vorherigen Synthesen sollen Seitenkette und Makrolactoneinheit über eine Kreuzkupplung, genauer eine Stille-Reaktion, verknüpft werden. Aus diesem Grund wird das Molekül zwischen C13 und C14 geschnitten, um so die Fragmente **2-37** und **2-38** zu erhalten. Zu Beginn ihrer Arbeiten war nur die zweidimensionale Struktur von Pladienolid B bekannt aus diesem Grund wurden alle vier Isomere der Seitenkette dargestellt. Im Rahmen dieser Arbeit soll nur die Synthese des richtigen Stereoisomers beleuchtet werden.

Der Schlüsselschritt der Seitenkettensynthese ist dabei eine Julia-Kociencki-Olefinierung zwischen Aldehyd **2-39** und Sulfon **2-40**. Die Synthese des (C19-C23)-Fragments **2-39** bedient sich, wie bereits bei Kotake *et al.*<sup>37</sup> vorgestellt, einer Aldol-Reaktion allerdings nach Crimmins<sup>55</sup> zur Einführung der Stereozentren an C20 und C21. Nach Schützung der freien Hydroxyfunktion an C21 mit TBS-Triflat wurde das Hydroxyamid mit DIBALH zum Aldehyd **2-39** gespalten.

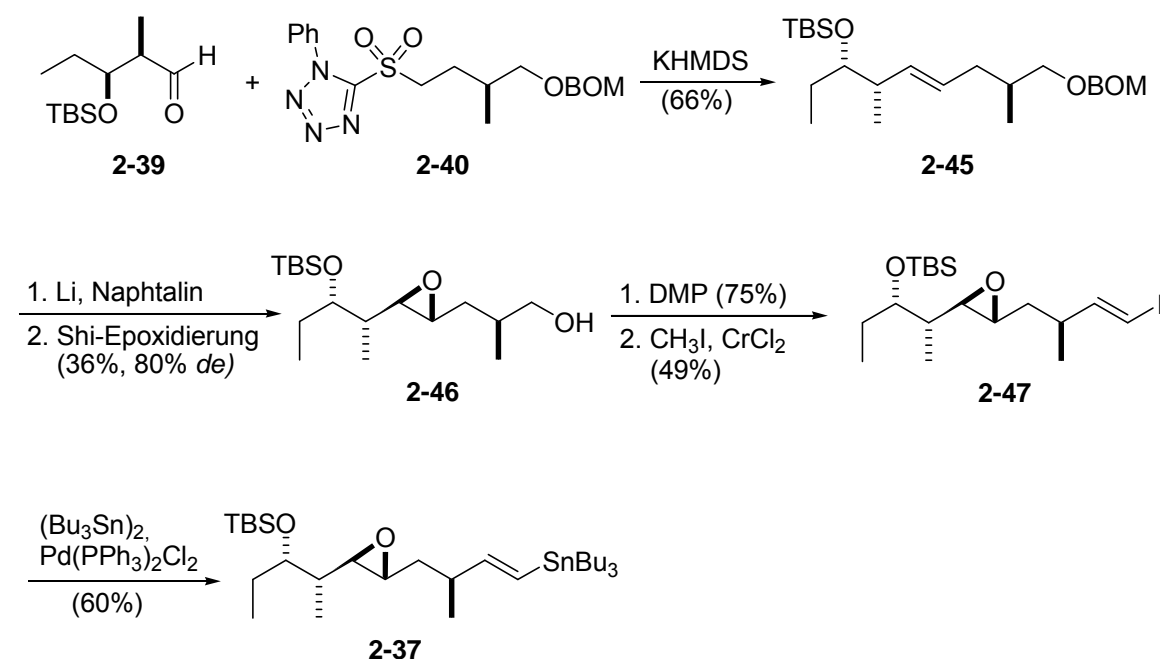
Die Synthese des Sulfons **2-40** geht von (*R*)-2-Methyl-1,4-butandiol (**2-44**) aus, welches mit TBDPSCI monogeschützt wurde. Anschließend wurde der noch freie Alkohol zum BOM-Ether umgesetzt und mit TBAF der TBDPS-Ether gespalten. Nach der Umsetzung des

primären Alkohols mit 1*H*-Phenyltetrazol-ethiol und der Oxidation mit Ammoniummolybdat und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konnte Sulfon **2-40** erhalten werden.



**Schema 10:** Darstellung der Seitenkettenfragmente **2-39** und **2-40**.

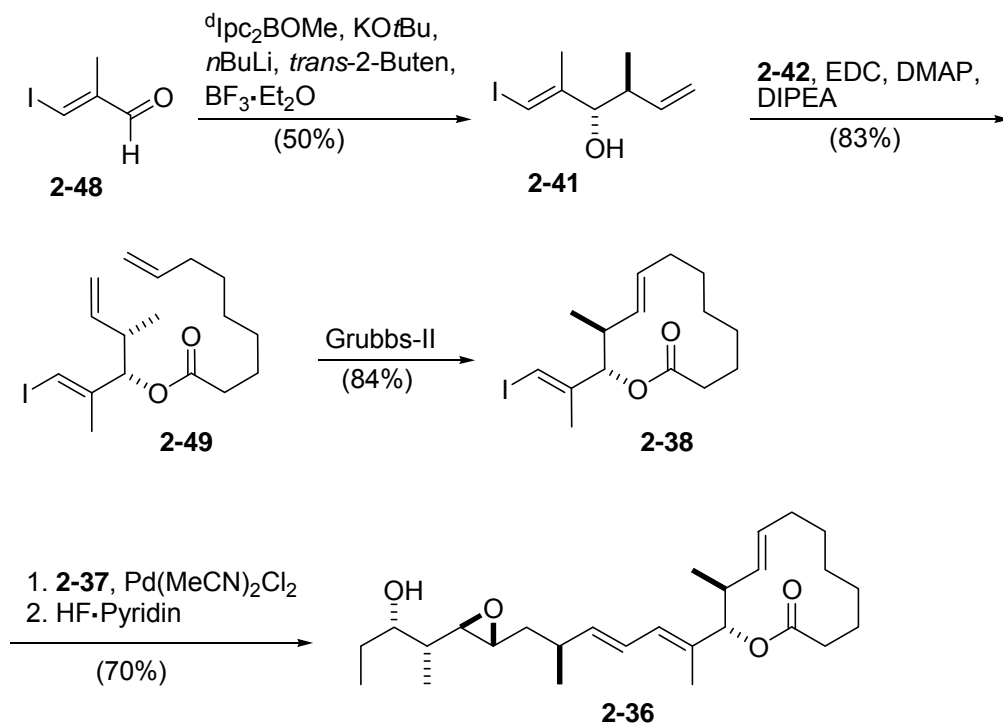
Die anschließende Verknüpfung der beiden Fragmente **2-39** und **2-40** erfolgte durch die Umsetzung mit KHMDS. Nach der Spaltung des BOM-Ethers wurde die Doppelbindung nach Shi epoxidiert und der primäre Alkohol oxidiert. Die Homologisierung zum Vinyljodid **2-47** erfolgte nach Takai<sup>56</sup> und über einen Zinn/Iod Austausch<sup>57</sup> wurde schließlich das Stannan **2-37** erhalten.



**Schema 11:** Fertigstellung der Seitenkette **2-37**.

Für die geplante Stille-Kupplung sollte die Makrolactoneinheit mit einer Vinyljodid-Funktion an C13 dargestellt werden. In dieser Modellstudie wurde das Lacton ausgehend von Aldehyd

**2-48** aufgebaut. Über drei Stufen, eine Crotylborierung nach Brown<sup>58</sup>, eine Veresterung und eine Ringschlussmetathese an Dien **2-49** konnte das Lacton **2-38** mit einer Gesamtausbeute von 35% erhalten werden. In den letzten zwei Schritten wurde die Seitenkette unter Verwendung von  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$  mit einer Ausbeute von 21% an die Makrolactoneinheit geknüpft und der TBS-Ether unter Verwendung von HF·Pyridin gespalten.

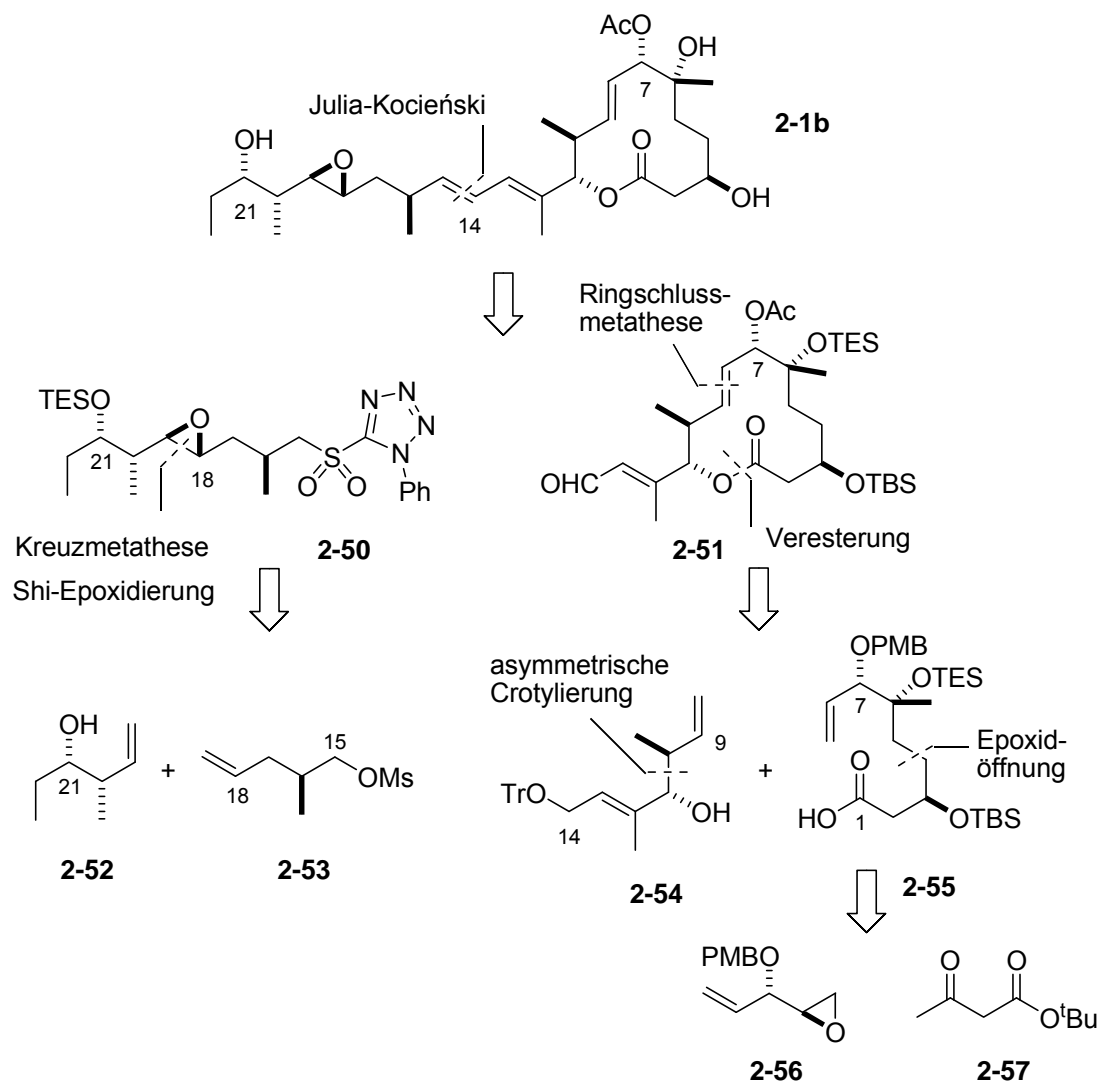


**Schema 12:** Modellstudie zur Makrolactonsynthese und Kupplung mit der Seitenkette.

#### 2.4.4 Totalsynthese nach Ghosh

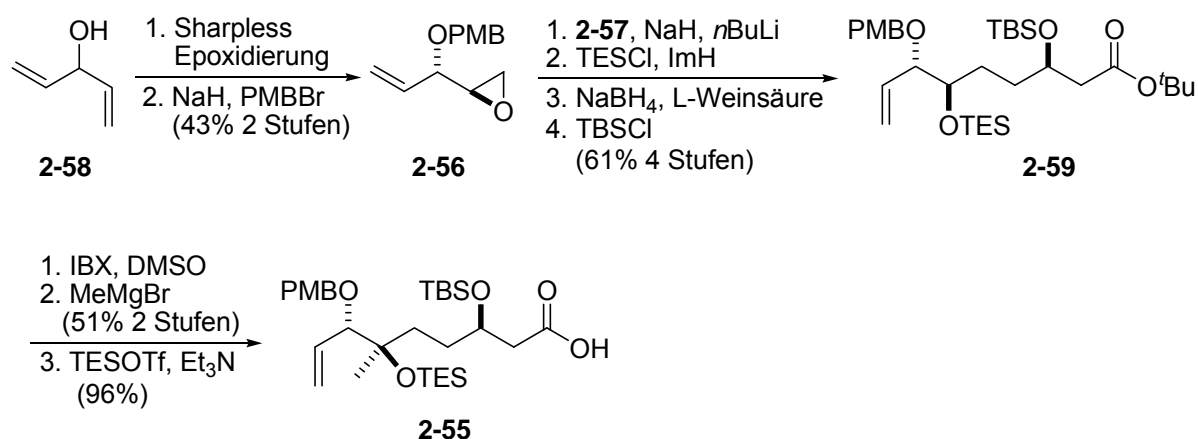
Die im Jahre 2012 veröffentlichte Totalsynthese von Ghosh *et al.*<sup>59</sup> überschneidet sich in großen Teilen mit der Totalsynthese von Kotake. Der retrosynthetische Plan (**Schema 13**) sieht es ebenfalls vor, das Molekül in zwei Fragmente zu teilen, das Seitenkettenfragment **2-50** und den Makrolactonteil **2-51**. Die spätere Verknüpfung soll über eine Julia-Kocieński-Olefinierung erfolgen. Das Lacton soll aus den Fragmenten Alkohol **2-54** und Säure **2-55** über eine Veresterung und anschließende Ringschlussmetathese erhalten werden. Alkohol **2-54** ist über eine asymmetrische Crotylierung nach Brown<sup>60</sup> zugänglich und Säure **2-55** über eine Epoxidöffnung aus Epoxid **2-56** und dem *tert*-Butylester **2-57**.

Die Seitenkette soll aus dem Mesylat **2-53** und Alkohol **2-52** über eine Kreuzmetathese zugänglich sein. Nach Shi-Epoxidierung und der Umwandlung zum Sulfon kann die Seitenkette erneut mittels Julia-Kocieński-Reaktion an den Makrolactonring geknüpft werden.



**Schema 13:** Retrosynthese nach Ghosh *et al.*

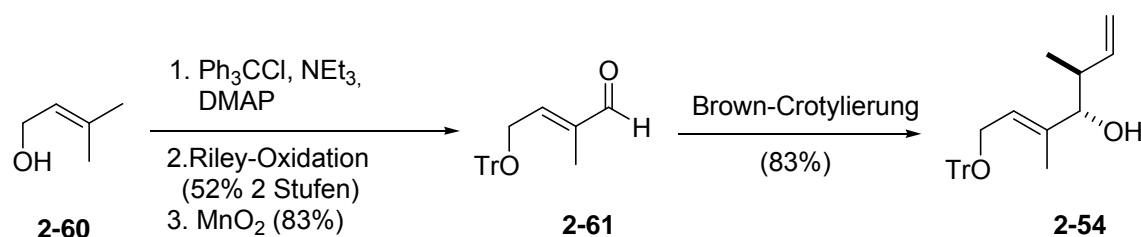
Die Synthese des (C1-C8)-Fragments **2-55** startet mit der asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung an Divinylcarbinol **2-58**. Nach der anschließenden PMB-Schützung der freien Hydroxyfunktion und der Epoxidöffnung mit *tert*-Butyl Acetoacetat, wurde die freie OH-Funktion mit TESCO umgesetzt. Die asymmetrische Reduktion verlief unter Verwendung des NaBH<sub>4</sub>-L-Weinsäure Komplex<sup>61</sup> nach Yotagai und Ohnuki<sup>61</sup> mit hoher Stereoselektivität (> 95% *dr*) und der so erhaltene  $\beta$ -Hydroxyester wurde mit TBSCl zum Silylether **2-59** umgesetzt.



**Schema 14:** Darstellung von Säure **2-55** (C1-C8).

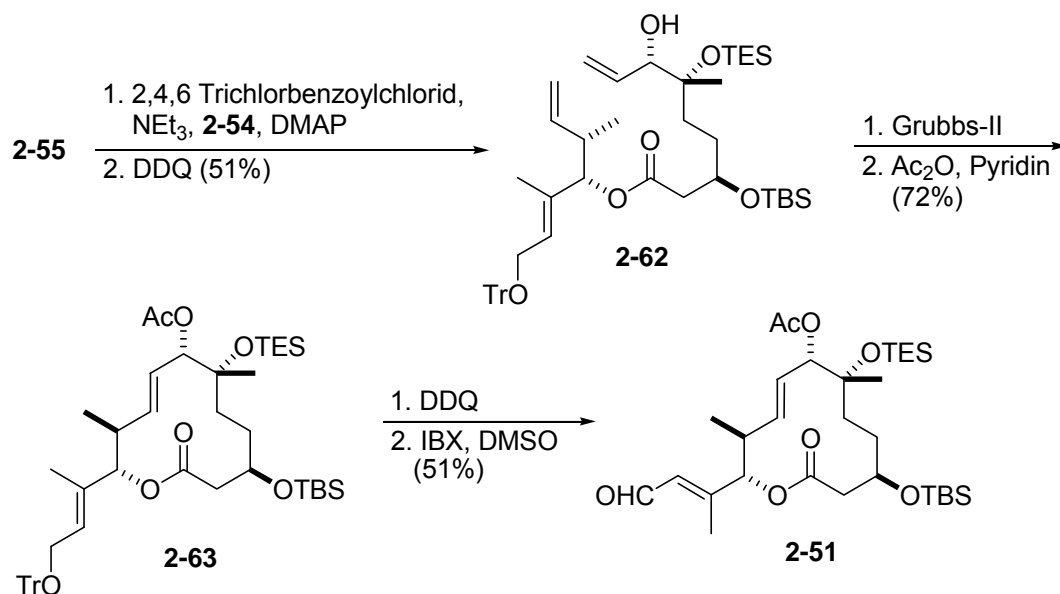
Anschließend wurde mit IBX der TES-Ether gespalten und der freie Alkohol oxidiert. Nach der chelat kontrollierten Addition von MeMgBr an das Keton, führte schlussendlich die Umsetzung mit TESOTf zur Schützung des tertiären Alkohols und gleichzeitig zur Silylierung des ursprünglichen *t*Bu-Esters. Durch die anschließende Hydrolyse konnte die Säure **2-55** erhalten werden (**Schema 14**).

Die Synthese des C9-C13 Fragments geht von Alkohol **2-60** aus (**Schema 15**). Dieser wird in einer dreistufigen Sequenz zuerst zum Tritylether umgesetzt, dann nach den Bedingungen von Riley zum Allylalkohol umgesetzt und anschließend mittels MnO<sub>2</sub> zum Aldehyd **2-61** oxidiert. Nach der abschließenden asymmetrischen Crotylierung nach Brown wurde Homoallylalkohol **2-54** erhalten.



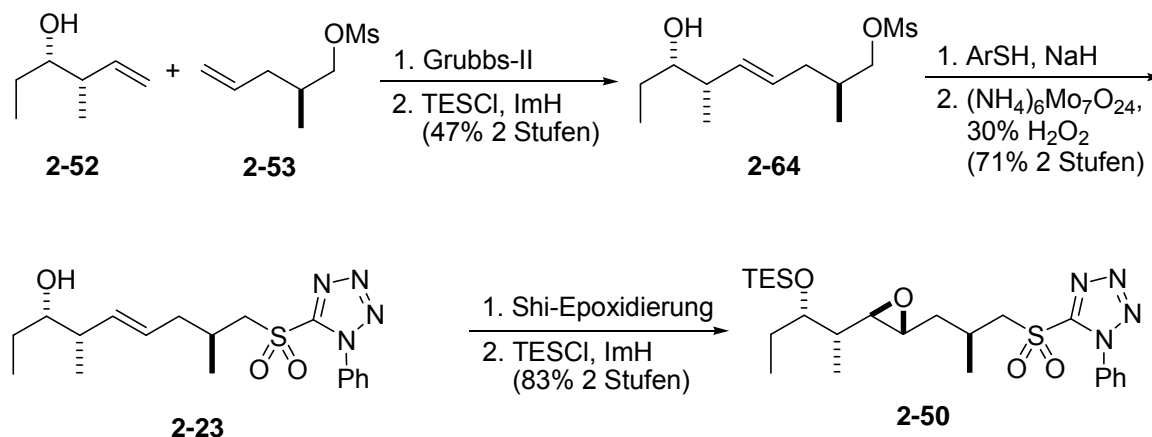
**Schema 15:** Synthese von Homoallylalkohol **2-54** (C9-C13).

Über eine Yamaguchi-Veresterung wurden der Alkohol **2-54** und Säure **2-55** schließlich gekoppelt. Vor der Ringschlussmetathese wurde der PMB-Ether gespalten und so der Allylalkohol **2-62** erhalten. Die Ringschlussmetathese erfolgte auch bei Ghosh *et al.* unter der Verwendung des Grubbs-II-Katalysators. Unter Verwendung von Essigsäureanhydrid und Pyridin wurde anschließend acetyliert. Die zwei letzten Schritte der Makrolactonsynthese umfassten die Umsetzung mit DDQ zur Spaltung des Tritylethers sowie die anschließende Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd **2-51** (**Schema 16**).



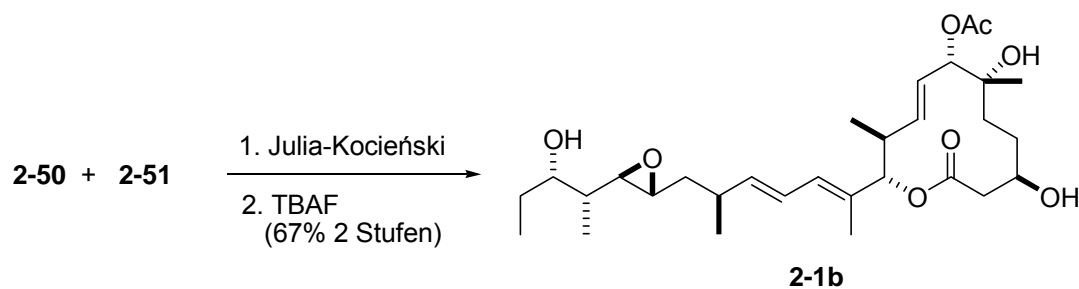
**Schema 16:** Syntheschema zur Darstellung der Makrolactoneinheit **2-51**.

Den Auftakt der Seitenkettensynthese bildete eine Kreuzmetathese zwischen Homoallylalkohol **2-52** und Mesylat **2-53**.



**Schema 17:** Syntheschema der Seitenkette **2-50** nach Ghosh *et al.*

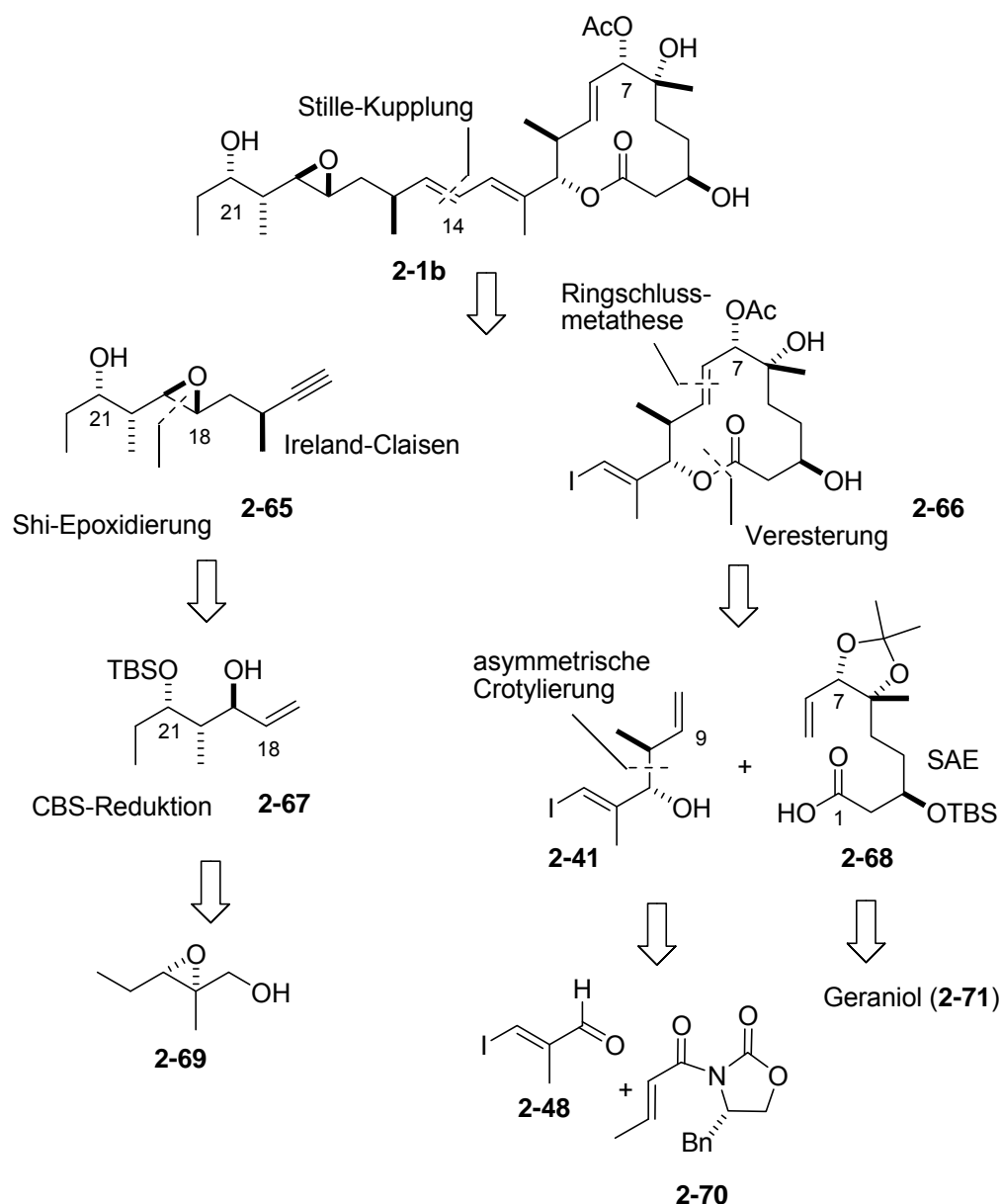
Im nächsten Schritt wurde die freie OH-Funktion silyliert. Das Mesylat wurde durch Umsetzung mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und einer Ammoniummolybdat katalysierten  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Oxidation in das Sulfon **2-23** überführt. Die Etablierung der Epoxidfunktion erfolgte wie in allen anderen publizierten Totalsynthesen nach der Methode von Shi, unter Verwendung des Fructose-Derivats **2-24** als Träger der chiralen Information. Im letzten Schritt der Synthese von Fragment **2-50** wurde die freie Hydroxyfunktion an C21 silyliert. Abschließend wurden Aldehyd **2-51** und Sulfon **2-50** nach Julia-Kocieński-Bedingungen zum *E,E*-Dien verknüpft und mittels globaler Entschützung zum Pladienolid B umgesetzt (**Schema 18**).



**Schema 18:** Kupplung des Seitenkettenfragments mit der Makrolactoneinheit und anschließende Entschützung zum Pladienolid B.

#### 2.4.5 Totalsynthese von Pladienolid B nach Chandrasekhar

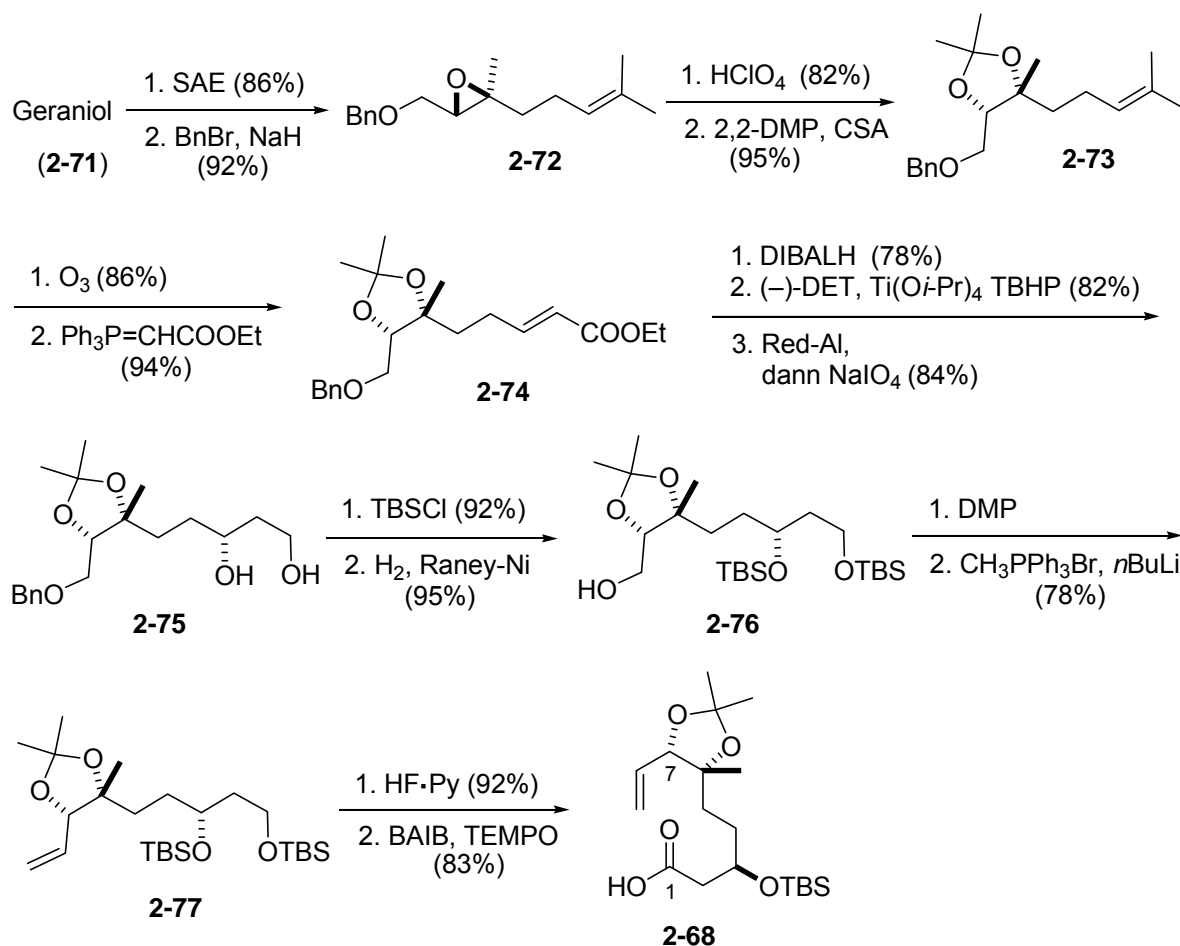
Die erst kürzlich publizierte Totalsynthese von Chandrasekhar *et al.*<sup>62</sup> orientiert sich an den Synthesestudien von Burkart *et al.*<sup>54</sup> das Molekül zwischen C13 und C14 zu schneiden (**Schema 19**). Der Makrolactonteil **2-66** (C1-C13) soll so ebenfalls über eine Stille-Kupplung mit der Seitenkette **2-65** (C14-C23) verknüpft werden. Der Makrolactonteil wird über einen konvergenten Syntheseweg ausgehend von den Bausteinen **2-41** und **2-68** aufgebaut. Dabei soll Säure **2-68** ausgehend von Geraniol (**2-71**) erhalten werden und das Vinyljodid **2-41** über eine Aldol-Reaktion aus Aldehyd **2-48** und Amid **2-70** zugänglich sein. Wohingegen das Seitenkettenfragment über eine lineare Synthese aus Epoxyalkohol **2-69** aufgebaut wird. Schlüsselschritte der Makrolactonsynthese sind die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung und die Ringschlussmetathese. Die Synthese der Seitenkette beinhaltet eine CBS-Reduktion<sup>63</sup>, eine Ireland-Claisen-Umlagerung<sup>64</sup> und eine Shi-Epoxidierung.



**Schema 19:** Retrosynthese zu Pladienolid B nach Chandrasekhar *et al.*

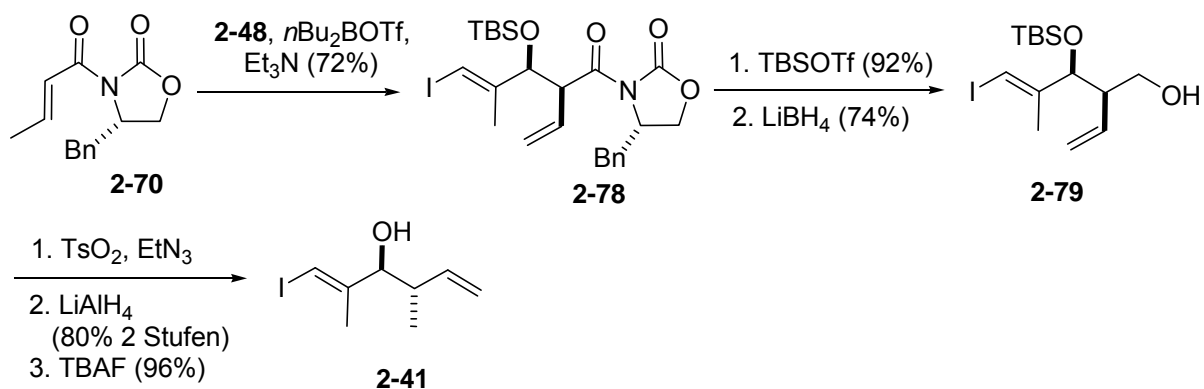
Die Säure **2-68** wird über 18 Stufen ausgehend vom Monoterpenalkohol Geraniol erhalten (**Schema 20**). Im ersten Schritt der Synthese wurde die Doppelbindung nach Sharpless epoxidiert und die freie Hydroxyfunktion Benzyl-geschützt. In zwei weiteren Schritten wurde der Epoxybenzylether **2-72** mit Perchlorsäure zum Diol hydrolysiert<sup>65</sup> und anschließend zum Acetal **2-73** umgesetzt. Nach Ozonolyse der dreifachsubstituierten Doppelbindung wurde der Aldehyd erhalten, welcher anschließend über eine Homologisierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **2-74** umgesetzt wurde. Die anschließende Reduktion zum Allylalkohol mit DIBALH und die erneute asymmetrische Sharpless-Epoxidierung sowie die anschließende reduktive Öffnung des Epoxids mit Red-Al<sup>66</sup>, führte zum 1,3-Diol **2-75**. Die freien OH-Funktionen wurden TBS geschützt, der Benzylether mit Raney-Ni zum primären Alkohol gespalten und nach Dess-Martin-Oxidation<sup>41</sup> und Wittig-Reaktion wurde das terminale Olefin **2-77** erhalten.

In den zwei letzten Schritten der Säuresynthese wurde die primäre Schutzgruppe mit HF·Pyridin abgespalten und der so erhaltene Alkohol in einem Schritt mit [Bis(acetoxy)iod]benzol und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (BAIB und TEMPO) zur Säure **2-68** oxidiert.



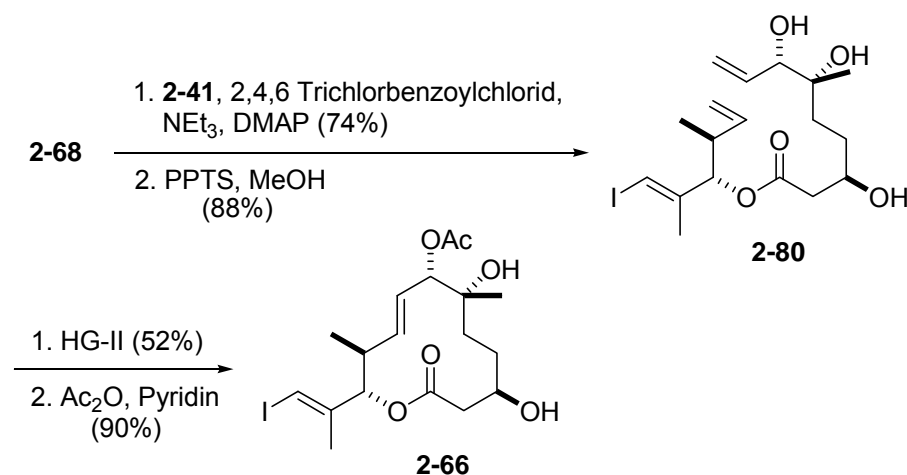
**Schema 20:** Syntheschema zur Darstellung des ersten Makrolactonringfragments **2-68**.

Der zweite Baustein der Makrolactoneinheit, das Vinyljodid **2-41**, wurde über eine *syn* Aldol-Addition<sup>67</sup> zwischen Aldehyd **2-48** und Evans-Amid **2-70** vollzogen. Nach der anschließenden Schützung der Hydroxyfunktion und der reduktiven Spaltung des Auxiliars wurde Alkohol **2-79** erhalten. Die Desoxygenierung wurde über zwei Stufen, eine Tosylierung und eine anschließende Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub>, erzielt. Zum Schluss erfolgte die Entschützung unter Verwendung von TBAF.



**Schema 21:** Syntheschema zur Darstellung von Vinyliodid **2-41**.

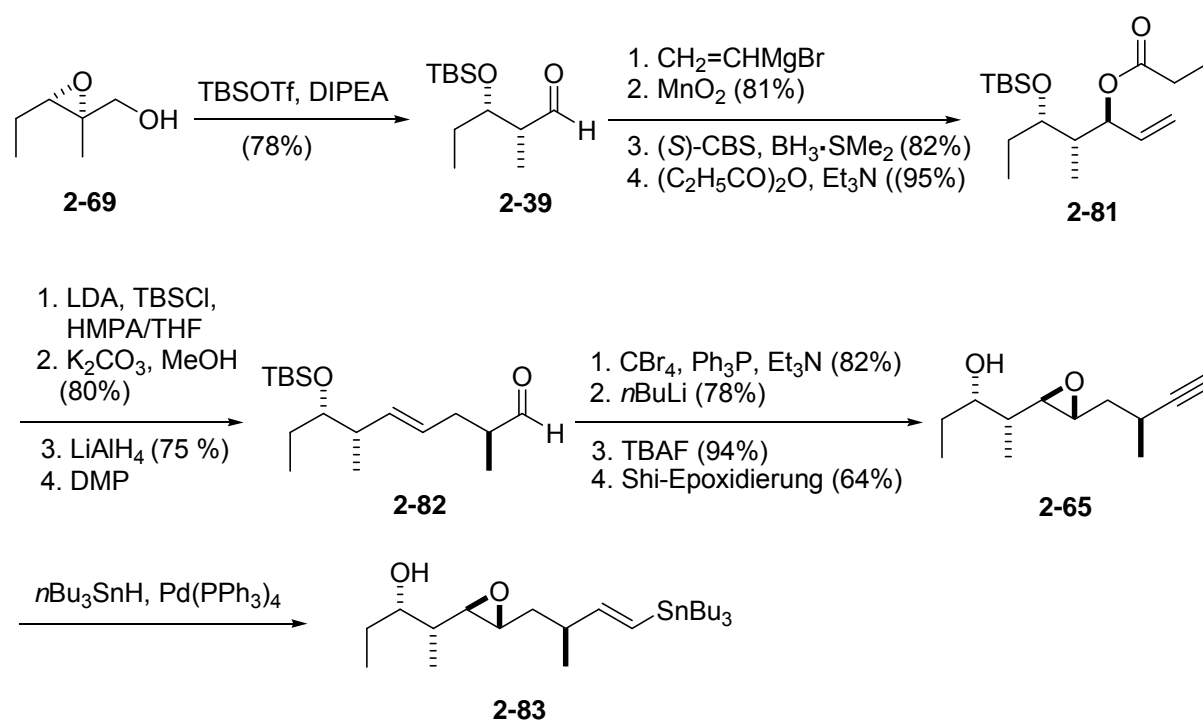
Zur Fertigstellung der Lactoneinheit **2-66** wurden Vinyliodid **2-41** und Säure **2-68** nach Yamaguchi verestert und der Ring über eine Ringschlussmetathese geschlossen. Im letzten Schritt der Makrolactonsynthese wurde das Triol wie bei Kotake *et al.*<sup>37</sup> allerdings mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  und Pyridin regioselektiv acetyliert.



**Schema 22:** Fertigstellung der Makrolactoneinheit **2-66**.

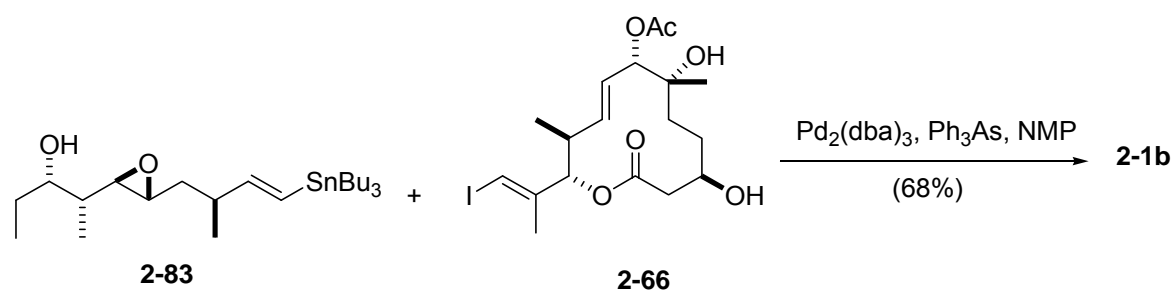
Die Seitenkette wurde ausgehend von Epoxyalkohol **2-69** in vierzehn Stufen aufgebaut. Die regioselektive Öffnung des Epoxids mittels intramolekularem Hydrid-Transfer führte zu Silyloxyaldehyd **2-39**. Nach der Grignard-Addition von Vinylmagnesiumbromid und anschließender Oxidation zum Enon, wurde mittels CBS-Reduktion enantioselektiv reduziert. Anschließend wurde der Allylalkohol zum Propionat **2-81** umgesetzt. Die Schlüsselreaktion, die Ireland-Claisen-Umlagerung wurde zur Etablierung des dritten Stereozentrums eingesetzt. Die Reduktion der Säurefunktion mit  $\text{LiAlH}_4$  und die anschließende Oxidation unter Verwendung von DMP ergab Aldehyd **2-82**. Ausgehend von Aldehyd **2-82** wurde Epoxid **2-65** über eine Corey-Fuchs-Reaktion<sup>68</sup>, zur Einführung der terminalen Dreifachbindung, eine Entschützung der OH-Funktion und eine Shi-Epoxidierung erhalten.

Die Fertigstellung des Fragments erfolgte über die Hydrostannylierung des terminalen Alkins **2-65**.



**Schema 23:** Syntheschema zur Darstellung der Seitenkette **2-83**.

Der Makrolactonteil **2-66** und der Seitenkettenteil **2-83** wurden im Anschluss über eine Stille-Kupplung nach den Bedingungen von Burkart *et al.*<sup>69</sup> miteinander verknüpft.



**Schema 24:** Kupplung der Fragmente **2-83** und **2-66** nach Stille.

## 2.5 Schlüsselreaktion

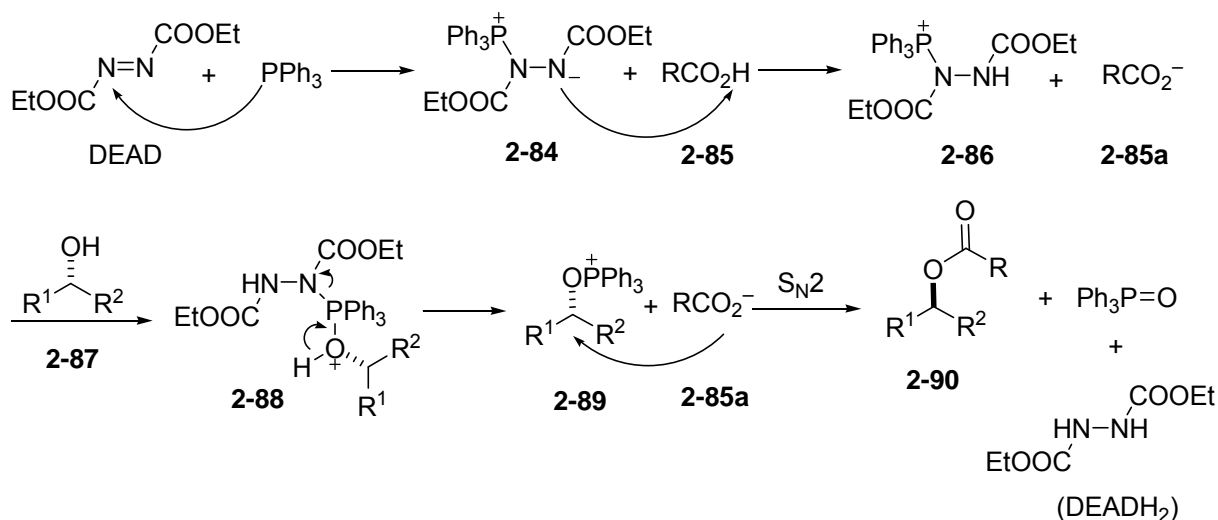
### 2.5.1 Mitsunobu-Reaktion

Im Rahmen dieser Arbeit kommt der Mitsunobu-Reaktion ein besonderer Stellenwert zu, daher soll diese im Folgenden etwas genauer besprochen werden.

Im Jahre 1967 publizierte Oyo Mitsunobu erstmalig die Synthese von Estern aus Alkoholen und Säuren unter Verwendung äquimolarer Mengen an Triphenylphosphin (TPP) und Diethylazodicarboxylat (DEAD).<sup>70</sup> Beim Einsatz sekundärer Alkohole verläuft diese Kondensationsreaktion unter Inversion der Konfiguration am Alkoholkohlenstoff. Die Reaktion verläuft unter milden neutralen Bedingungen bei Temperaturen zwischen 0 °C und Raumtemperatur und toleriert eine Vielzahl an funktionellen Gruppen. Gängige Lösungsmittel sind dabei vor allem THF, Toluol, Et<sub>2</sub>O oder CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nicht zuletzt aufgrund ihrer Bandbreite an Anwendungsmöglichkeiten, sondern auch aufgrund der milden Reaktionsbedingungen und der hohen Stereoselektivitäten hat sich diese Reaktion zu einer fundamentalen Methode entwickelt. Seit jeher findet sie deshalb Anwendung im Bereich der organischen Synthese.<sup>71</sup>

#### 2.5.1.1 Mechanismus

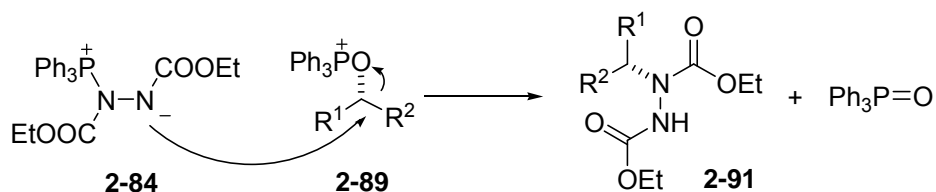
Bis heute sind die genauen Verlaufsdetails in den Zwischenstufen der Reaktion nicht ganz aufgeklärt, lediglich der Reaktionsbeginn und das Ende scheinen gesichert zu sein. Im ersten Schritt der Reaktion erfolgt der nucleophile Angriff des Phosphors am Stickstoff des DEADs, dabei kommt es zur Ausbildung eines sogenannten Betains **2-84**. Im Folgeschritt findet die Deprotonierung des Pronucleophils durch das Betain statt. Entscheidend dabei ist, dass der pKs der Säure **2-85**, unter 11 liegt,<sup>72</sup> andernfalls ist die Protonierung unvollständig und Nebenreaktionen treten auf. Anschließend bindet das Edukt der Reaktion, der chirale Alkohol **2-87**, an das Phosphonium-Ion unter Ausbildung eines Alkoxyphosphoniumsalzes **2-89**. So wird der Alkohol in eine optimale Abgangsgruppe überführt. Durch den anschließenden nucleophilen Rückseitenangriff (S<sub>N</sub>2) des Nucleophils bildet sich das entsprechende Produkt, in diesem Fall Ester **2-90**, mit invertierter Stereochemie. Die Triebkraft der Reaktion ist die Ausbildung der starken Phosphor-Sauerstoff-Bindung (**Schema 25**).<sup>70</sup>



**Schema 25:** Reaktionsmechanismus der Mitsunobu-Reaktion.

### 2.5.1.2 Einschränkungen der Reaktion

Die Substrate der Reaktion sind primäre oder sekundäre Alkohole. Im Fall der sekundären Alkohole verläuft die Reaktion unter vollständiger Inversion, vorausgesetzt es liegt keine sterische Hinderung im Molekül vor. Das Nucleophil der Reaktion ist in der Regel eine relativ acide Verbindung, welche entweder O-H, S-H oder N-H enthält. Für gewöhnlich also Carbonsäuren, Phenole, Imide, Thiocarbonsäuren oder Thiole etc. Wie bereits erwähnt spielt der pK<sub>s</sub> des Nucleophils eine maßgebliche Rolle. Ist das Betain **2-84** unvollständig protoniert, erfolgt der direkte Angriff am Alkoxyphosphoniumion **2-89**. Unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid kommt es dabei zur Ausbildung des alkylierten Hydrazinderivats **2-91** (**Schema 26**).<sup>73</sup> Liegt der pK<sub>s</sub> des Pronucleophils über 11 kommt es zu großen Ausbeuteverlusten und im Fall von pK<sub>s</sub> Werten größer als 13 findet überhaupt keine Reaktion mehr statt.<sup>72</sup>

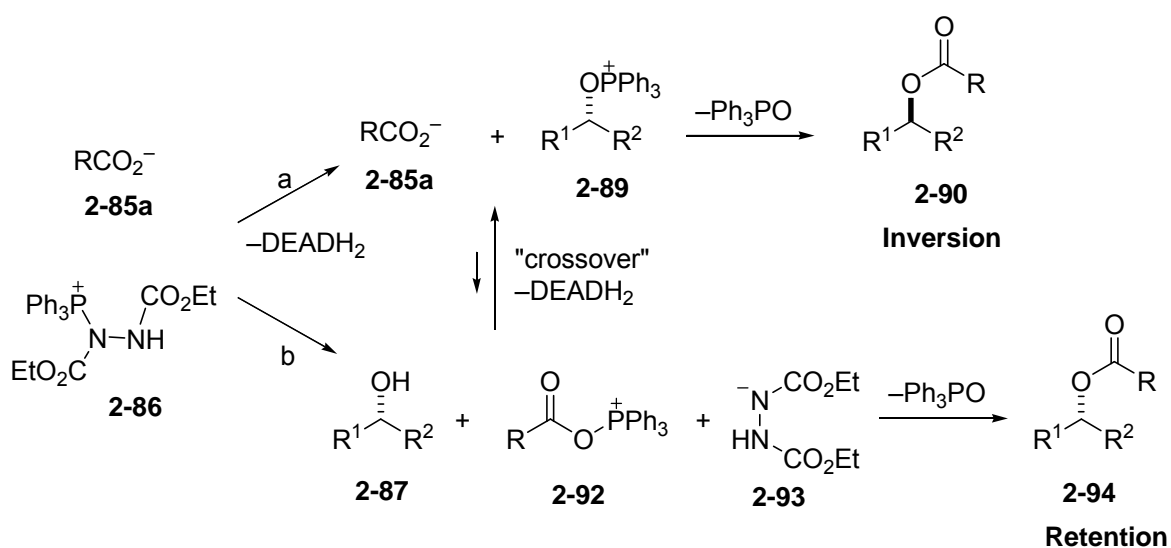


**Schema 26:** Nebenreaktion der Mitsunobu-Reaktion.

Eine weitere Einschränkung in der Anwendung der Mitsunobu-Reaktion ist eine vorliegende sterische Hinderung am zu invertierenden Zentrum. In diesen Fällen ist mit einem deutlichen Rückgang der Ausbeuten, in manchen Fällen sogar mit Retention statt Inversion zu

rechnen.<sup>74</sup> Damit ist die Methode in ihrer Anwendung für sterisch anspruchsvolle Alkohole oftmals unbrauchbar.

Die beobachtete Retention kann offensichtlich mit einer neuen mechanistischen Hypothese erklärt werden. Demnach ist die Entstehung eines Acyloxyphosphoniumionsalzes **2-92** sehr wahrscheinlich, welches laut Jenkins,<sup>75</sup> in einem Gleichgewicht mit dem von Mitsunobu postulierten Alkoxyphosphoniumsalz **2-89** steht. DeShong *et al.*<sup>76</sup> zeigten in ihren mechanistischen Studien, dass die Triphenylphosphinspezies unter Ausbildung eines Acyloxyphosphoniumions **2-92** mit dem Carboxylat **2-85a** abreagiert (**Abbildung 7**, Pfad b). Im Fall von sterisch ungehinderten Alkoholen wird die Triphenylphosphinspezies in einer Art „crossover“-Reaktion (zu Pfad a), welche durch die basische Spezies (beispielsweise das Hydrazinanion **2-93**) vermittelt wird, auf den Alkohol **2-87** übertragen. Der anschließende Angriff des Carboxylats **2-85a** am Alkoxyphosphoniumion **2-89** erfolgt unter Inversion (Produkt **2-90**). Im Falle der sterischen Hinderung findet diese Übertragung offenbar nicht statt und somit erfolgt der Angriff der Alkoxyspezies **2-87** an der Acyloxyphosphoniumgruppe **2-92**, mit dem Retentionsprodukt **2-94** als Folge (**Abbildung 7**).<sup>77</sup>



**Abbildung 7:** Erweiterter Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion.<sup>77</sup>

Nicht nur bei sterisch gehinderten Alkoholen sondern auch bei Allylalkoholen tritt gehäuft Inversion auf.<sup>78,74</sup> Allgemein sind für die Entstehung von Retentionsprodukten auch Reaktionsverläufe nach  $\text{S}_{\text{N}}2$ <sup>79</sup>,  $\text{S}_{\text{N}}1$  (Allylalkohole)<sup>80</sup> sowie Nachbargruppeneffekte<sup>74a</sup> denkbar.

Aus der Literatur sind allerdings Beispiele bekannt, in welchen sterisch gehinderte sekundäre Alkohole durch den Einsatz von Benzol als Lösungsmittel invertiert werden konnten.<sup>81</sup>

Ein weiterer Optimierungsansatz zur Inversion sterisch gehindertete Alkohole, ist die Verwendung von stärkeren Säuren. So konnten Dodge *et al.* aufzeigen, wie beispielsweise

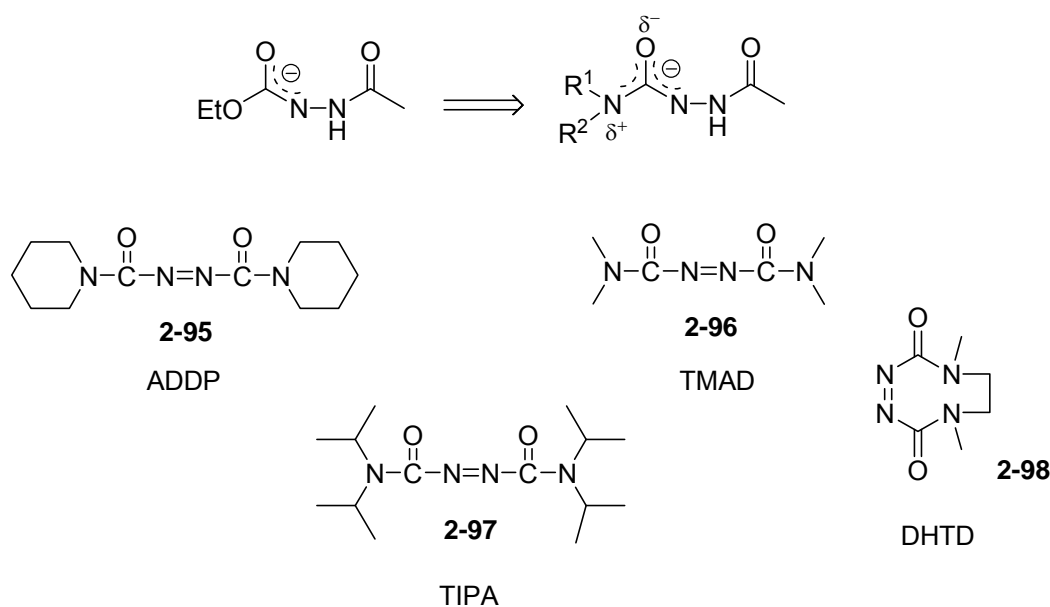
4-Nitrobenzoesäure ( $pK_s$  3.41) oder Chloressigsäure ( $pK_s$  2.86) im Vergleich zur sonst so oft verwendeten Benzoesäure ( $pK_s$  4.2) wesentlich effektiver sind.<sup>82,83</sup>

Ein weiterer großer Nachteil der Reaktion besteht im Aufreinigen des Reaktionsgemisches. Das Abtrennen der stöchiometrischen Mengen an entstandenem wasserunlöslichen Triphenylphosphinoxid sowie der giftigen Hydrazinderivate erfordert in den meisten Fällen eine säulenchromatographische Reinigung.

### 2.5.1.3 Neue Azoverbindungen

Die Entwicklung neuer Azoverbindungen soll zum einen Lösungen für die  $pK_s$  Problematik bieten und zum anderen die Aufreinigung des Reaktionsgemisches erleichtern.

Als Ansatz dient die Überlegung die Basizität der Azoverbindungen zu erhöhen, um so den Einsatz von weniger aciden Nucleophilen zu ermöglichen. Die Alkoxygruppen OEt im DEAD oder O*Pr* im DIAD Molekül wurden durch stark elektronenschiebende Gruppen, beispielsweise  $NR_2$  ersetzt.<sup>84</sup> Die vor diesem Hintergrund neuentwickelten Azoverbindungen 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin<sup>85</sup> (ADDP), 4,7-Dimethyl-3,7,5-hexahydro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-dion<sup>86</sup> (DHTD), *N,N,N',N'*-tetraisopropylazodicarboxamide (TIPA) und *N,N,N',N'*-Tetramethylazodicarboxamid<sup>87</sup> (TMAD) sind in **Abbildung 8** dargestellt.



**Abbildung 8:** Neue Reagenzien für die Mitsunobu-Reaktion.

In Kombination mit dem nucleophileren  $Bu_3P$  lösen sie das gängige DEAD/DIAD-TPP-System ab und machen die Mitsunobu-Reaktion für weniger acide Nucleophile zugänglich.<sup>88</sup>

Bei den neuen Azoverbindungen handelt es sich um kristalline Feststoffe, dadurch sind gewisse Vorteile sowohl bei der Handhabung als auch der Aufreinigung gegeben. Die

entsprechenden Hydrazinderivate von **2-95** und **2-97** sind in den meisten Lösungsmitteln unlöslich und lassen sich durch anschließendes Ausfällen abfiltrieren. Die Hydrazinderivate TMAD-H<sub>2</sub> und DHTP-H<sub>2</sub> sind sogar wasserlöslich, was die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erleichtert. Weitere Beispiele für derartige Azoverbindungen sind Di-*tert*-butylazodicarboxylat<sup>89</sup> (DBAD), welches bei sauer-wässriger Aufarbeitung ebenso wie das Hydrazinnebenprodukt zerfällt, oder das erst kürzlich von Fletcher und Lanning<sup>90</sup> in seiner Tauglichkeit getestete Azodicarbonyldimorpholid (ADDM). Dieses kann genauso wie ADDM-H<sub>2</sub> durch das Ausfällen mit Ether oder durch wässrige Extraktion vom Reaktionsgemisch entfernt werden. Die Idee die Phosphin- und Azokomponente polymergebunden zu verwenden, ermöglicht die Abtrennung vom Reaktionsgemisch durch Filtration, von Toy<sup>91</sup> und Harned<sup>92</sup> sind dazu Arbeiten erschienen.

Vor allem im Bereich der publizierten Neuentwicklungen der Azoverbindungen als Alternative zu DEAD hat sich in den letzten Jahren viel getan, um eine elegantere Aufreinigung zu ermöglichen. Die Entwicklungen reichen von den leichter zu entfernenden erwähnten Azoverbindungen, bis hin zu fluorierten Reagenzien,<sup>93</sup> welche mittels fluoriertem Kieselgel, oder der Extraktion mit fluorierten Lösungsmitteln entfernt werden können. Auch Cyclodextrin-gebundene Reagenzien<sup>94</sup> oder Phosphoniumion funktionalisiertes Triphenylphosphin und DEAD<sup>95</sup> (für ein löslichkeitskontrolliertes Entfernen) wurden entwickelt, um nur einige Beispiele zu nennen.<sup>71</sup>

#### 2.5.1.4 Neue Strategie

Ein komplett neuer Ansatz zur Optimierung der Abfallentstehung beschäftigt sich mit der Idee, die Mengen an riskanten Reagenzien so gering wie möglich zu halten und statt stöchiometrischer, nur katalytische Mengen zu verwenden. Toy *et al.* publizierten 2006 die Verwendung von katalytischen Mengen an DEAD und regenerierten das entstehende Hydrazin *in situ* durch den Einsatz einer hypervalenten Iodspezies, von Iodosobenzol-Diacetat (IBD).<sup>96</sup> Allerdings kann die dabei entstehende Essigsäure, für den Fall, dass das eigentliche Nucleophil nicht ausreichend acide ist, ihrerseits als unerwünschtes Pronucleophil agieren. In einem sehr aktuellen Literaturbeispiel entwickelten Ishibashi *et al.* ein katalytisches System unter der Verwendung von 2-Arylhydrazincarboxylaten, Eisen-Phtalocyanin und molekularem Sauerstoff also unter aeroben Bedingungen.<sup>97</sup> Von allen getesteten Hydrazin-Katalysatoren erwies sich 2-(3,4-Dichlorphenyl)hydrazincarboxylat als am effektivsten. Für den Einsatz sterisch gehinderter Substrate, beispielsweise Menthol, ist diese neue Methode allerdings genauso wenig geeignet. Die Ausbeuten und Inversionsraten waren vergleichbar gering. Innerhalb der letzten drei Jahrzehnte wurde eine Vielzahl an Optimierungsmöglichkeiten entwickelt, oftmals aber mit schmalen Anwendungsbereichen

---

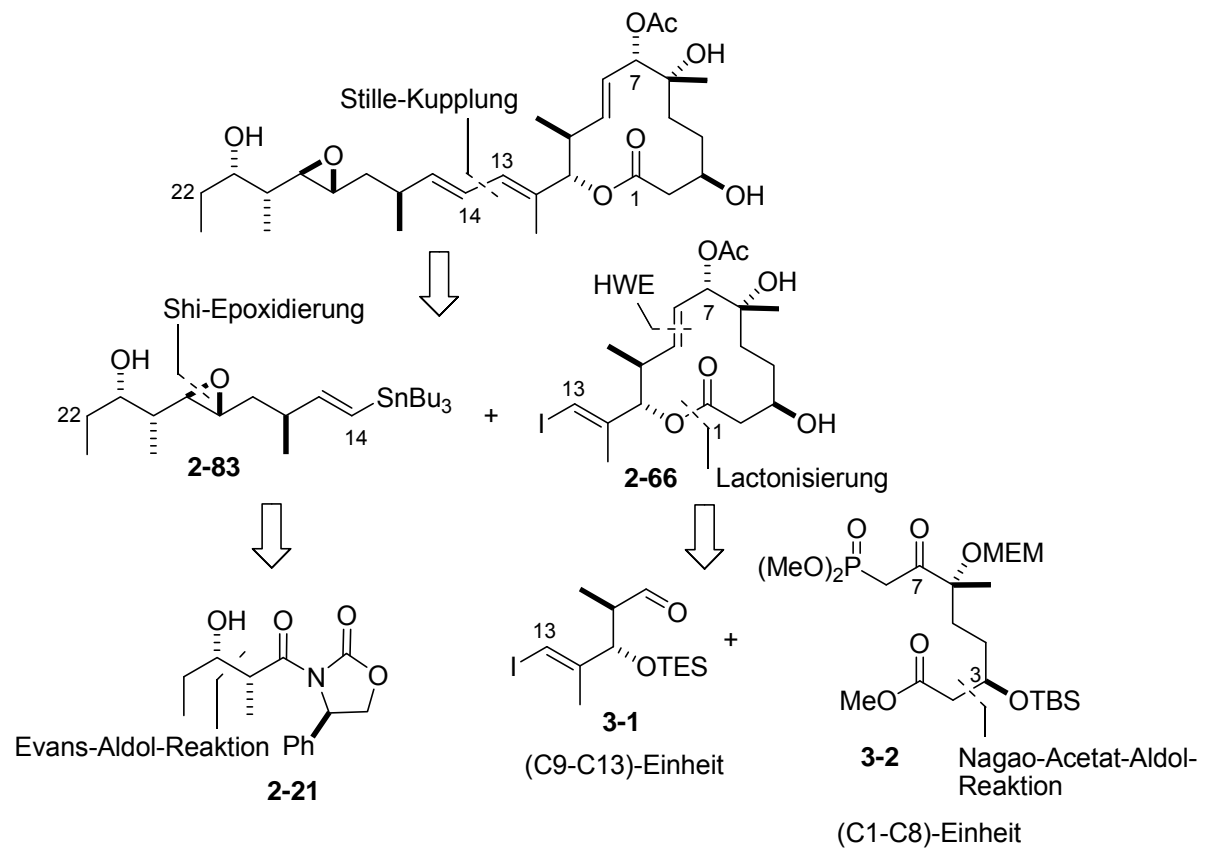
oder neuen Einschränkungen und Problemen. Vor allem für sterisch gehinderte Substrate ist die Mitsunobu-Reaktion nach wie vor nur sehr eingeschränkt anwendbar und daher immer noch optimierungswürdig.



### 3. Aufgabenstellung

Als Naturstoffe mit antitumorale Wirkung sind die Pladienolide wertvolle Leitstrukturen für die Entwicklung innovativer Krebsmedikamente. Um die Eignung dieser Verbindungen als neuartige Wirkstoffe in der Krebstherapie eingehend untersuchen zu können, ist die Entwicklung von effektiven Syntheserouten von großer Bedeutung. Dadurch wird nicht nur die Verfügbarkeit der Verbindung in größeren Mengen ermöglicht, sondern auch die Darstellung von Analoga mit verbessertem Wirkprofil.

Das Ziel der Arbeit war die Ausarbeitung einer Totalsynthese von Pladienolid B, dessen antitumorale Wirkung bereits sowohl *in vitro* als auch *in vivo* demonstriert wurde.<sup>14</sup> Als vielversprechender Kandidat für die Entwicklung eines Krebsmedikamentes mit neuartiger Wirkstruktur sollte Pladienolid B über eine konvergente Synthesestrategie aus einfachen und kommerziell erhältlichen Verbindungen aufgebaut werden. In Anlehnung an bereits publizierte Synthesen wurde das Molekül in zwei Hauptfragmente unterteilt. Der Makrolactonteil **2-66** und das Seitenkettenfragment **2-83 (Schema 27)** resultieren aus dem Schnitt zwischen C13 und C14. Um die Darstellung von Analoga zu vereinfachen sollte die Einführung der insgesamt zehn Stereozentren über den Einsatz von Reagenzienkontrollierten Synthesen bewerkstelligt werden. Geplante Schlüsselreaktionen für die Darstellung der Makrolactoneinheit waren eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion<sup>98</sup> zur Etablierung der Enonfunktion, eine Nagao-Acetat-Aldol-Reaktion<sup>99</sup> zur Generierung des Stereozentrums an C3 sowie eine Lactonisierungsreaktion zur Fertigstellung der Makrolactoneinheit. Die Seitenkette sollte über einen linearen Aufbau, ausgehend vom Evans-Aldol-Produkt **2-21** zur Etablierung der vicinalen OH/Me-Funktion an C20 und C21 aufgebaut werden und die Epoxidfunktion wäre mittels Shi-Epoxidierung zugänglich. Nach Verknüpfung der Einheiten über eine Kreuzkupplung sollte Pladienolid B (**2-1b**) erhalten werden.



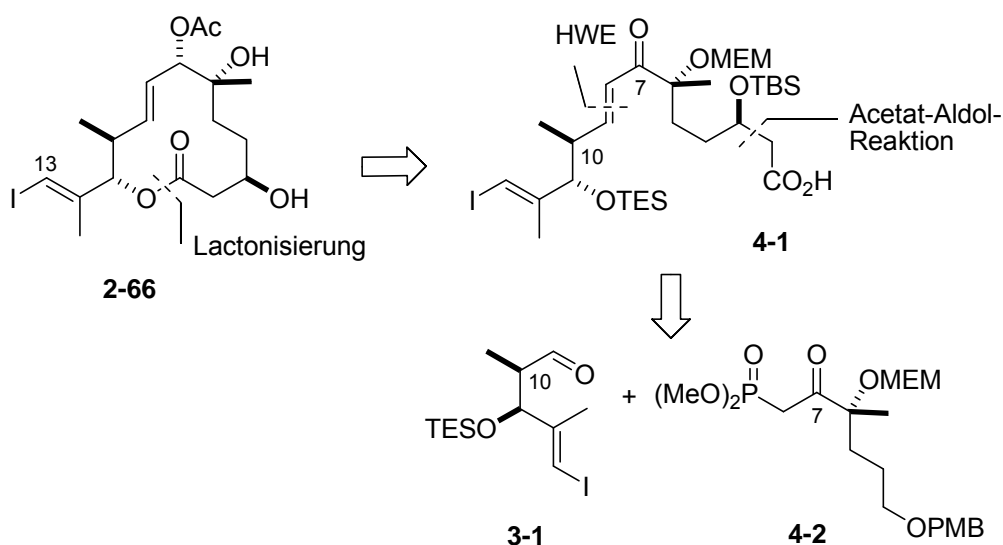
**Schema 27:** Retrosynthetische Analyse von Pladienolid B.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Synthese der Makrolactoneinheit (C1-C13)

#### 4.1.1 Retrosynthese I

Das Projekt wurde von Herrn Dr. Timo Mayer in unserem Arbeitskreis begonnen und sollte von mir fortgesetzt werden. Seine Arbeit beinhaltete Ansätze zur Synthese des Makrolactonteils (C1-C13) von Pladienolid B. Er hatte bereits drei Studien zur Synthese der Makrolactoneinheit betrieben. Am vielversprechendsten schien der Zugang über die in **Schema 28** abgebildete Route. Die konvergente Synthese zur Darstellung der Makrolactoneinheit **2-66** beinhaltete eine zentrale Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion<sup>98</sup>, über welche die beiden Fragmente Aldehyd **3-1** und Ketophosphonat **4-2** zum (C3-C13)-Fragment gekuppelt werden sollten. Über eine anschließende Nagao-Acetat-Aldol-Reaktion<sup>99</sup> sollte Säure **4-1** zugänglich sein, die über eine Lactonisierungs-Reaktion zum Makrolacton **2-66** umgesetzt werden sollte.

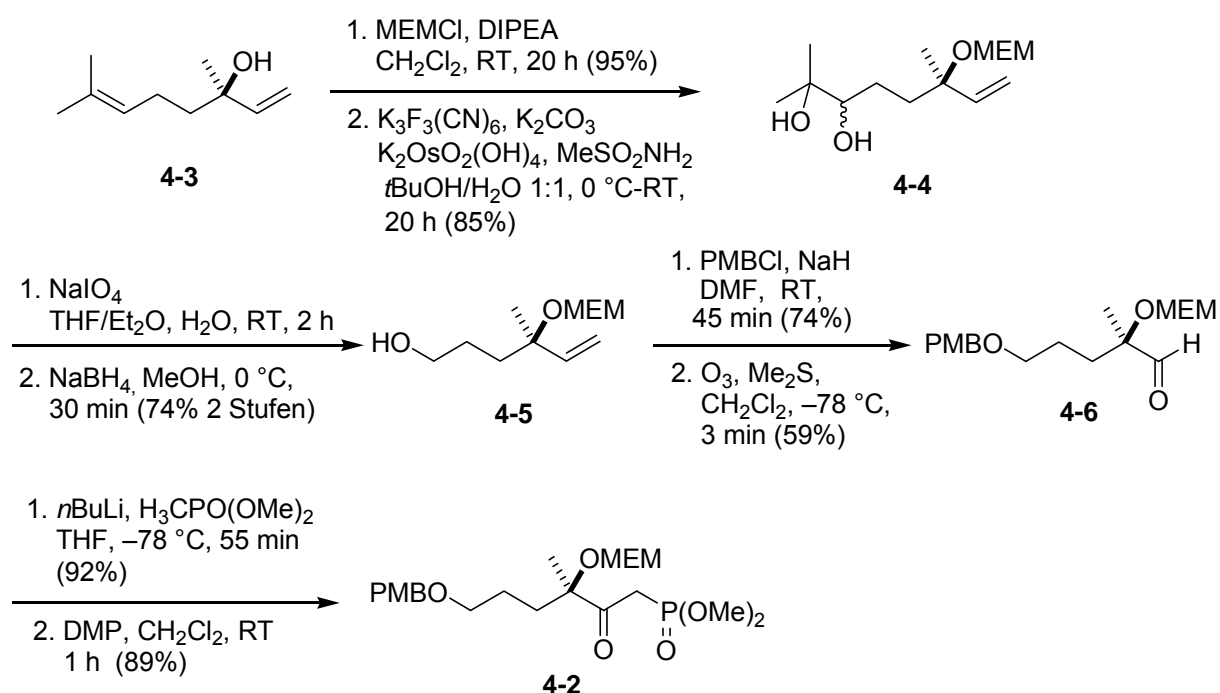


**Schema 28:** Retrosynthetischer Plan der Makrolactoneinheit **2-66**.

#### 4.1.1.1 Darstellung des β-Ketophosphonats **4-2**

Ausgangspunkt der Synthese stellte (*R*)-(-)-Linalool dar, welches in einer acht Stufensequenz zum Ketophosphonat **4-2** ((C1-C8)-Baustein) umgesetzt wurde. Im ersten Schritt wurde die freie OH-Funktion im Terpen mit MEMCl zum MEM-Ether umgesetzt und die Doppelbindung anschließend nach Sharpless<sup>100</sup> dihydroxyliert. Allerdings nicht

stereoselektiv, da bereits im nächsten Schritt das Diol **4-4** mittels Natriumperiodat oxidativ zum Aldehyd gespalten und im Anschluss mit NaBH<sub>4</sub> zum Alkohol **4-5** reduziert wurde. Die freie Hydroxyfunktion wurde mit PMBCl zum PMB-Ether umgesetzt. Die terminale Doppelbindung wurde mittels Ozonolyse<sup>101</sup> in Gegenwart von wenigen Tropfen Sudan III-Lsg. zum Sekundärozonid umgesetzt. Das Sudan III übernahm dabei die Rolle eines Indikators. Sobald die rötliche Färbung ins farblose bis bläuliche umschlug, wurde der Ozonstrom unterbrochen und das Reaktionsgemisch mit N<sub>2</sub> geflutet. Das entstandene Sekundärozonid wurde anschließend mit Me<sub>2</sub>S über Nacht zum Aldehyd **4-6** umgesetzt.



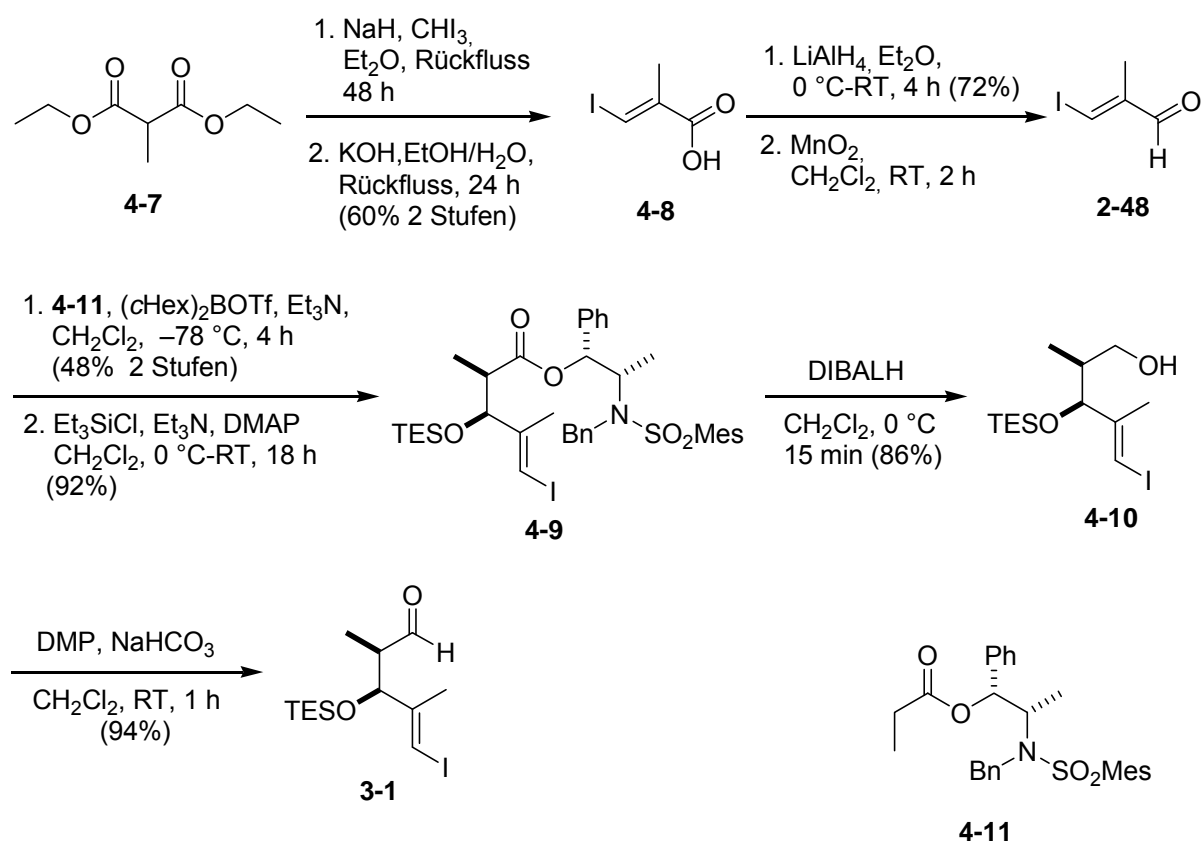
**Schema 29:** Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **4-2**.

Zur Fertigstellung des  $\beta$ -Ketophosphonats wurde Dimethylmethylphosphonat an Aldehyd **4-6** addiert und das so entstandene Hydroxyphosphonat mittels Dess-Martin-Periodinan<sup>102</sup> zum Ketophosphonat **4-2** oxidiert (**Schema 29**).

#### 4.1.1.2 Darstellung von Aldehyd **3-1**

Der zweite Synthesebaustein Aldehyd **3-1** ((C9-C13)-Baustein), wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem Diethylmethylmalonat ebenfalls in einer acht stufigen literaturbekannten Sequenz dargestellt.<sup>103</sup> Mit NaH und Iodoform erfolgte im ersten Schritt die Umsetzung zum Diethyldiodomethylmethylmalonat, welches daraufhin mit Kaliumhydroxid zum Acrylsäurederivat **4-8** umgesetzt wurde.<sup>104</sup> Die Reduktion zum

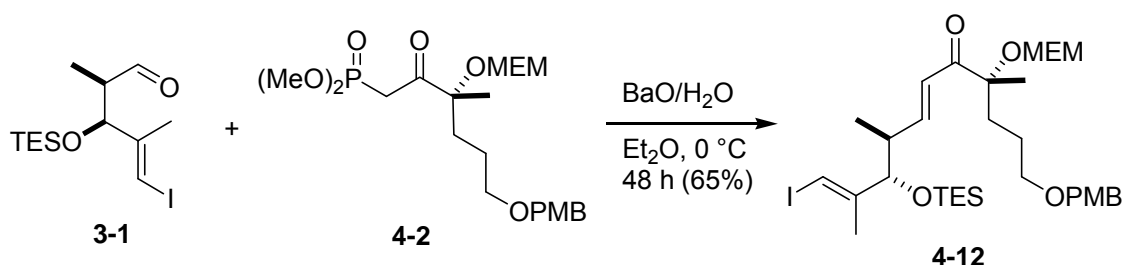
entsprechenden Alkohol erfolgte durch Umsetzung mit  $\text{LiAlH}_4$  und die anschließende Oxidation zu Aldehyd **2-48** mit  $\text{MnO}_2$ . Die Stereozentren an C10 und C11 (Zählweise bezieht sich auf Pladienolid B) konnten über eine anschließende Masamune-Abiko-Aldolreaktion<sup>105</sup> zwischen Aldehyd **2-48** und dem Ester **4-11** etabliert werden. Der erhaltene Alkohol wurde mit TESCI geschützt, das Auxiliar abgespalten und der primäre Alkohol **4-10** zum Aldehyd **3-1** oxidiert (**Schema 30**)



**Schema 30:** Synthese von Aldehyd **3-1**.

#### 4.1.1.3 Verknüpfung von Aldehyd **3-1** und $\beta$ -Ketophosphonat **4-2**

Nach der Fertigstellung der beiden Einheiten **3-1** und **4-2**, sollte anschließend die Verknüpfung mittels Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion erfolgen. Hierfür wurden von Herrn Mayer zahlreiche Bedingungen getestet, allerdings nur mit mäßigem Erfolg. Der Einsatz von NaH als Base hatte die Zersetzung des Aldehyds **3-1** zur Folge. Unter Verwendung der von Masamune und Roush<sup>106</sup> entwickelten Bedingungen kamen LiCl und DIPEA erfolglos zum Einsatz, allerdings konnten beide Reaktanden wieder isoliert werden. Die Verwendung von *n*BuLi oder *t*BuOK führte ebenfalls zur Zersetzung von Aldehyd **3-1**. An dieser Stelle wurde von Herrn Mayer eine Modellstudie durchgeführt um zu prüfen, ob das  $\beta$ -Ketophosphonat **4-2** prinzipiell zur Ausbildung des *trans*-Olefins einsetzbar war. Die anschließende Umsetzung mit Isobutyraldehyd unter Verwendung von Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O, eine Methode nach Paterson<sup>107</sup>, resultierte mit einer Ausbeute von 55% im entsprechenden *trans* Olefin. Allerdings war die anschließende Umsetzung von Aldehyd **3-1** mit dem  $\beta$ -Ketophosphonat **4-2** mit Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O wenig erfolgreich, Olefin **4-12** konnte nur mit 26% Ausbeute isoliert werden. Unternommene Optimierungsversuche konnten dieses Ergebnis nicht verbessern. Schlussendlich brachte eine von Toste<sup>108c</sup> publizierte modifizierte Variante der Paterson-Methode<sup>108</sup> den gewünschten Erfolg und das *trans*-Olefin **4-12** konnte mit einer annehmbaren Ausbeute von 65% isoliert werden (**Schema 31**).



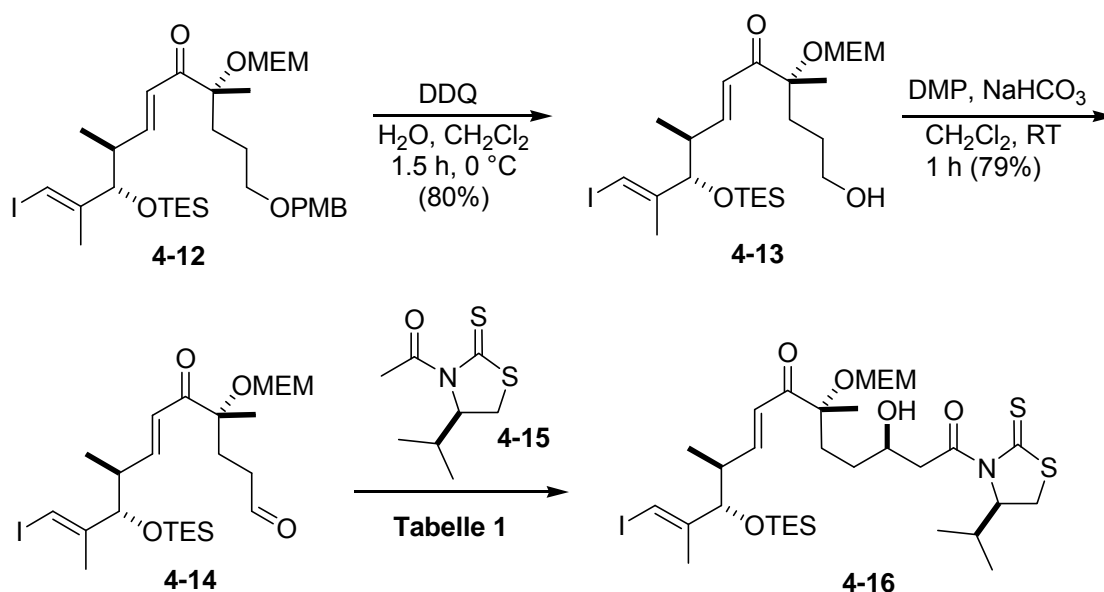
**Schema 31:** Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zwischen Aldehyd **3-1** und  $\beta$ -Ketophosphonat **4-2**.

Zu diesem Zeitpunkt beendete Timo Mayer seine Studien zur Totalsynthese von Pladienolid B und die Arbeit wurde von mir weitergeführt.

#### 4.1.1.4 Nagao-Acetat-Aldol-Strategie

Nach der Einführung der Enon-Funktion sah es der retrosynthetische Plan vor, das letzte Stereozentrum an C3 über eine Nagao-Acetat-Aldol-Reaktion<sup>99</sup> zu etablieren, um so Produkt **4-16** zu erhalten (**Schema 32**). Anschließend sollte die hydrolytische Spaltung zur *seco*

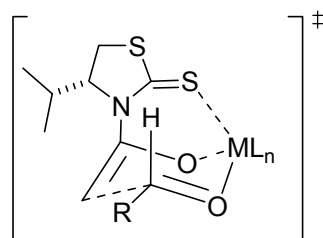
Säure **4-1** erfolgen, welche dann über eine intramolekulare Veresterung zum Makrolacton geschlossen werden kann (**Schema 28**).



**Schema 32:** Syntheseroute von Fragment **4-16**.

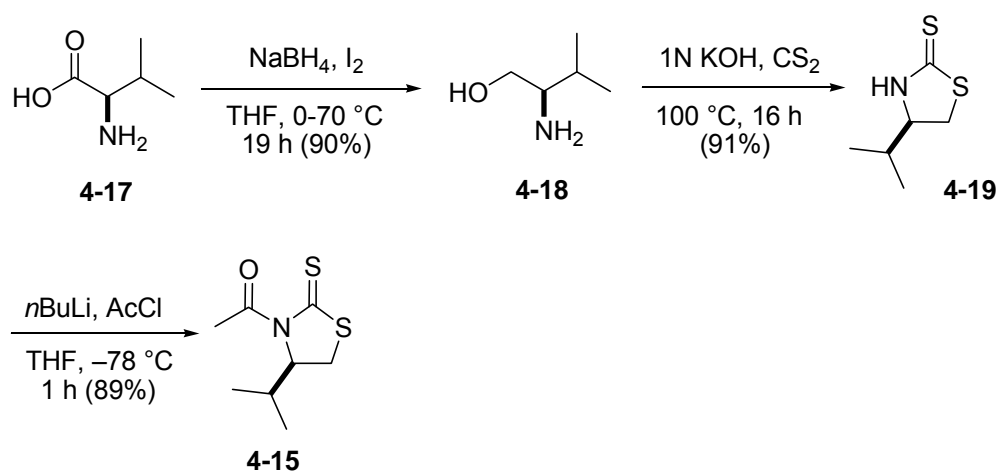
Zur Darstellung des dafür notwendigen Aldehyds **4-14** wurde der PMB-Ether **4-12** bei RT mit DDQ gespalten und der so erhaltene primäre Alkohol **4-13** mit Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd **4-14** oxidiert (**Schema 32**).

Für die anschließende Acetat-Adol-Reaktion war es vorgesehen, das Nagao-Acetat **4-15** durch die Umsetzung mit einer Lewisäure ( $\text{TiCl}_4$  oder  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ )<sup>99,109</sup> und einer Stickstoffbase (DIPEA, *N*-Ethylpiperidin) zu enolisieren und anschließend mit Aldehyd **4-14** zum Hydroxyamid **4-16** umzusetzen. Die Reaktion ist im Allgemeinen für ihre hohen Diastereoselektivitäten bekannt, welche vermutlich durch den sesselartigen Übergangszustand zustande kommen (**Abbildung 9**).<sup>99,110</sup> Sowohl das Enolat als auch der Carbonylsauerstoff koordinieren dabei an die Lewisäure und der Alkylrest des Aldehyds nimmt eine energetisch günstige pseudo-äquatoriale Position ein.



**Abbildung 9:** Angenommener Übergangszustand während der Nagao-Acetat-Aldol-Reaktion.<sup>99,110</sup>

Die dreistufige Synthese des Nagao-Reagens **4-15** (**Schema 33**) geht von D-Valin aus.<sup>111</sup> Im ersten Schritt wurde D-Valin in THF gelöst und mit NaBH<sub>4</sub> und I<sub>2</sub> zum D-Valinol (**4-18**) reduziert. Der Ringschluss zum Thiazolidinthion **4-19** erfolgte unter Zugabe von Kohlenstoffdisulfid zu einer Lösung von D-Valinol in 1 N KOH. Das Reaktionsgemisch wurde am Rückfluss erhitzt und nach Aufarbeitung und Aufreinigung mittels Säulenchromatographie konnte (4*R*)-4-Isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**4-19**) erhalten werden. Nach anschließender Acetylierung mit Acetylchlorid und *n*BuLi wurde (*R*)-4-Isopropyl-*N*-propanoyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**4-15**) mit einer Ausbeute von 73% über drei Stufen als neongelbe Flüssigkeit erhalten.<sup>112</sup> Das Acetatderivat wurde anschließend mit Aldehyd **4-14** umgesetzt (**Schema 32**).



**Schema 33:** Darstellung des Nagao-Acetats **4-15**.

Die gewählten Reaktionsbedingungen sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Das Acetatderivat **4-15** wurde jeweils in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und die Lösung entsprechend gekühlt. Durch Zugabe der Lewisäure und der Base konnte die Bildung des Enolats durch einen intensiven Farbumschlag der Lösung beobachtet werden. Im Fall des Titanenolats trat eine intensive Rotfärbung ein und unter Verwendung des Zinntriflats färbte sich die Lösung intensiv gelb. Da Zinntriflat sehr luftempfindlich und zudem teuer ist (1 g-45 €), wurde der Großteil der Reaktionen mit dem weitaus günstigeren und einfacher zu handhabbaren Titan(IV)chlorid durchgeführt. Die Reaktionsverläufe wurden mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt, dabei konnte bei den meisten Ansätzen (Eintrag **1-4**) das Verschwinden des Edukts und das Entstehen eines vermeintlichen Produkts beobachtet werden. Allerdings waren die Ausbeuten der isolierten Produkte in allen Fällen unbefriedigend. Die Maximalausbeute von 20% unter Verwendung von TiCl<sub>4</sub> als Lewisäure und (-)-Sparteïn als Base (Eintrag **4**) konnte nicht optimiert werden. Eine Erhöhung der Basenäquivalente hätte die Bildung des *anti* Aldolprodukts begünstigt, nicht aber die Bildung des *syn* Aldolprodukts.<sup>113</sup> Dabei wird ein „offener“ Übergangszustand angenommen in dem die Thiocarbonyleinheit nicht an das

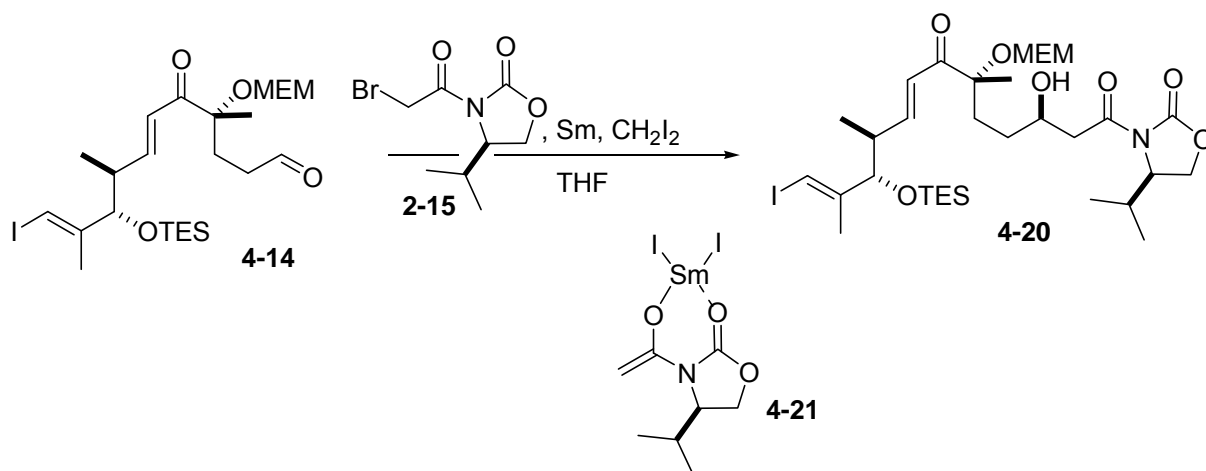
Metall koordiniert. Unter Verwendung von kommerziell erhältlichem  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  als Lewisäure (Eintrag **6**) konnte Hydroxyamid **4-16** nicht erhalten werden. Weitere Versuche zur Optimierung der Acetat-Aldol-Reaktion wurden an dieser Stelle nicht unternommen.

**Tabelle 1:** Gewählte Reaktionsbedingungen für die Acetat-Aldol-Reaktion.

	Reagenzien	Temperatur	Ausbeute <b>4-16</b>
<b>1</b>	<b>4-15</b> (1.7 eq.), $\text{TiCl}_4$ (1.9 eq.), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.9 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$0^\circ\text{C} - -78^\circ\text{C}$	16%
<b>2</b>	<b>4-15</b> (1.7 eq.), $\text{TiCl}_4$ (1.9 eq.), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.9 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$0^\circ\text{C} - -40^\circ\text{C}$	17%
<b>3</b>	<b>4-15</b> (5.1 eq.), $\text{TiCl}_4$ (5.7 eq.), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5.7 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$0^\circ\text{C} - -20^\circ\text{C}$	17%
<b>4</b>	<b>4-15</b> (1.0 eq.), $\text{TiCl}_4$ (2.0 eq.), (-)-Sparteïn (1.0 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$0^\circ\text{C} - -78^\circ\text{C}$	20%
<b>5</b>	<b>4-15</b> (1.7 eq.), $\text{TiCl}_4$ (1.8 eq.), $\text{NEt}_3$ (1.8 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$0^\circ\text{C} - -78^\circ\text{C}$	-
<b>6</b>	<b>4-15</b> (1.7 eq.), $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (2.2 eq.), <i>N</i> -Ethylpiperidin (2.3 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-50^\circ\text{C}$	-

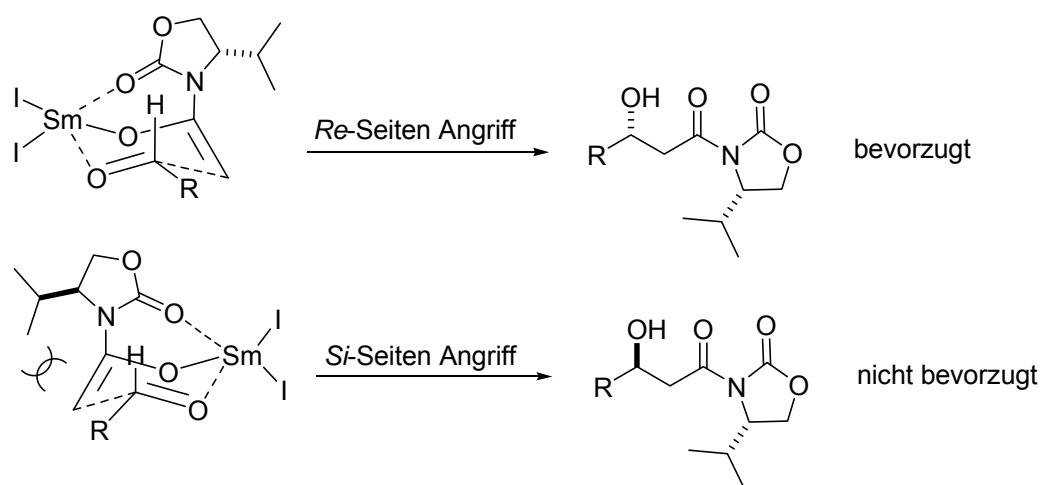
#### 4.1.1.5 Samarium(II) vermittelte Reformatsky-Reaktion

Eine weitere Möglichkeit zur Etablierung der (*R*)-Konfiguration an C3 unter Verwendung eines chiralen Liganden stellte die Samarium(II) vermittelte Reformatsky-Reaktion dar (**Schema 34**).<sup>40</sup> Diese Methode war von Kotake *et al.*<sup>37</sup> erfolgreich bei der Etablierung dieses Stereozentrums angewendet worden.



**Schema 34** Darstellung von Hydroxyamid **4-20** über eine Reformatsky-Reaktion.

Dabei wurde zunächst  $\alpha$ -Bromacetyl-(*R*)-oxazolidinon **2-15** mit *in situ* dargestelltem Sm(II)iodid<sup>40</sup> zum Samarium-Imidenolat **4-21** umgesetzt, welches anschließend nucleophil am Aldehyd **4-14** angreift. Die nach Fukuzawa *et al.*<sup>40b</sup> denkbaren Übergangszustände sind in **Schema 35** dargestellt. Demzufolge könnte von einem chelatkontrollierten Übergangszustand ausgegangen werden, wie er von Nerz-Stormes und Thornton<sup>114</sup> für Aldolreaktionen mit Titanenolaten angenommen wird. Im Falle des von Fukuzawa eingesetzten  $\alpha$ -Bromacetyl-(*S*)-oxazolidinon, favorisiert das Samarium-Imidenolat den Angriff von der sterisch weniger gehinderten *Re*-Seite.



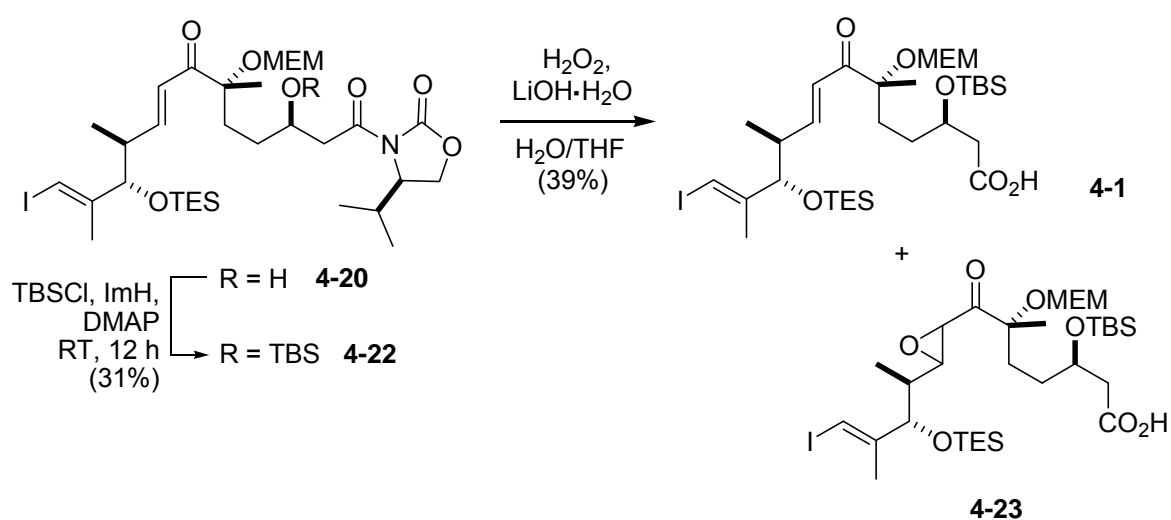
**Schema 35:** Übergangszustände der Samarium(II) vermittelten Reformatsky-Reaktion.

Für die Darstellung des Samariumiodids wurde zunächst Samariumpulver im Schlenkcolben vorgelegt und anschließend eine Lösung von Diiodmethan in THF zugetropft. Diese tiefblaugrüne Lösung wurde für zwei Stunden bei RT gerührt und im Anschluss auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, bevor eine Lösung von Aldehyd **4-14** sowie frisch dargestelltes  $\alpha$ -Bromacetyl-(*R*)-oxazolidinon<sup>40</sup> **2-15** in THF langsam zugetropft wurde. Dabei wurden sowohl die Äquivalente an Samarium als auch an Diiodmethan variiert (**Tabelle 2**). Anschließend wurde das Reaktionsgemisch jeweils mit wässriger HCl-Lösung hydrolysiert und aufgearbeitet. Die Ausbeuten an isoliertem Produkt **4-20** waren mit maximal erreichten 37% (Eintrag **3**) unzureichend. Als mögliche Optimierung hätte die Reaktion bei höheren Temperaturen durchgeführt werden können, aber vermutlich auf Kosten der Diastereoselektivität. Zudem gestaltete sich die Handhabung des Samariumpulvers aufgrund seiner hohen Neigung zur Oxidation zu  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  ohne Glovebox sehr aufwendig und kompliziert. Auch die Existenz von radioaktiven Samarium-Isotopen veranlasste uns schlussendlich dazu, nach alternativen Reaktionen zu suchen.

**Tabelle 2:** Gewählte Reaktionsbedingungen für die Reformatsky-Reaktion.

	Reagenzien	Temperatur	Ausbeute <b>4-20</b>
<b>1</b>	<b>2-15</b> (1.2 eq.), Sm (2.5 eq.), CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> (2.3 eq.), THF	RT / -78 °C	27%
<b>2</b>	<b>2-15</b> (1.2 eq.), Sm (3.4 eq.), CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> (3.2 eq.), THF	RT / -78 °C	33%
<b>3</b>	<b>2-15</b> (1.2 eq.), Sm (8.3 eq.), CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> (8.1 eq.), THF	RT / -40 °C	37%

Zuvor sollte am entstandenen Produkt **4-20** allerdings getestet werden, ob eine hydrolytische Spaltung des Auxiliars zu Säure **4-1** prinzipiell möglich ist.

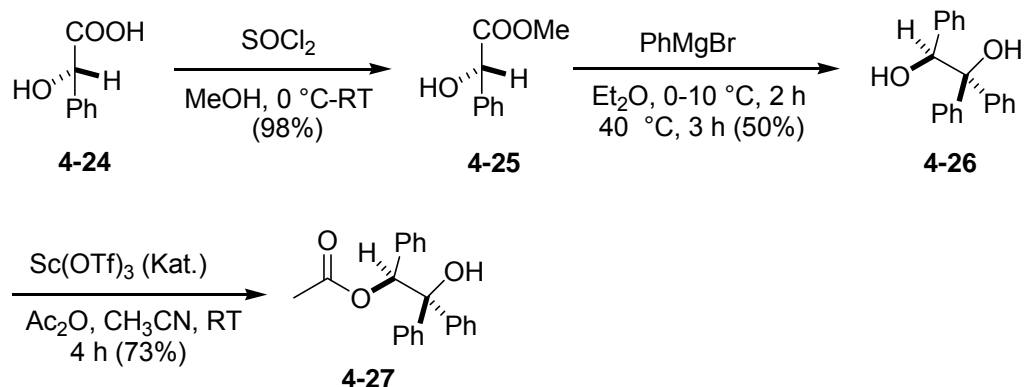
**Schema 36:** Darstellung von Säure **4-1**.

Daher wurde die freie Hydroxygruppe im Reformatsky-Produkt **4-20** unter Verwendung von TBSCl zum TBS-Ether umgesetzt **4-22**. Die Verwendung von TBS-Triflat und 2,6-Lutidin führte nur zu geringen Spuren des gewünschten Produkts. Die Umsetzung zur Säure erfolgte in Gegenwart von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und LiOH·H<sub>2</sub>O. Seco Säure **4-1** konnte dabei mit einer Ausbeute von 39% erhalten werden, allerdings wurde zusätzlich Epoxid **4-23** als Nebenprodukt isoliert (**Schema 36**).

#### 4.1.1.6 Braun-Aldol-Reaktion

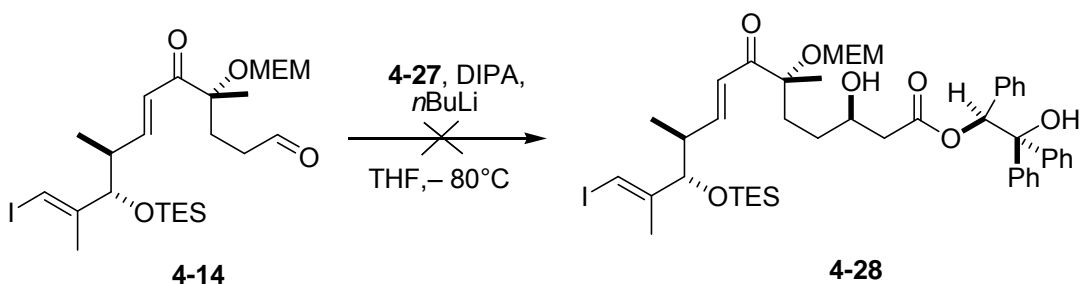
Die Braun-Aldol-Reaktion<sup>115</sup> stellt eine weitere Methode der stereoselektiven Aldoladdition von  $\alpha$ -unsubstituierten Enolaten an Aldehyde dar. Dabei kommt (*S*)-HYTRA (**4-27**) als Träger der chiralen Information zum Einsatz, welches zuvor über drei Stufen aus (*S*)-Mandelsäure dargestellt wurde (**Schema 37**).<sup>116</sup> (*S*)-Mandelsäure wird in MeOH gelöst und mit Thionylchlorid versetzt. Der so erhaltene Mandelsäuremethylester **4-25** wird anschließend

mit Phenylmagnesiumbromid zum tertiären Alkohol **4-26** reduziert. Durch die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von  $\text{Sc}(\text{TfO})_3$  erhält man (*S*)-HYTRA als weißen Feststoff.



**Schema 37:** Darstellung von (*S*)-HYTRA nach Braun *et al.*

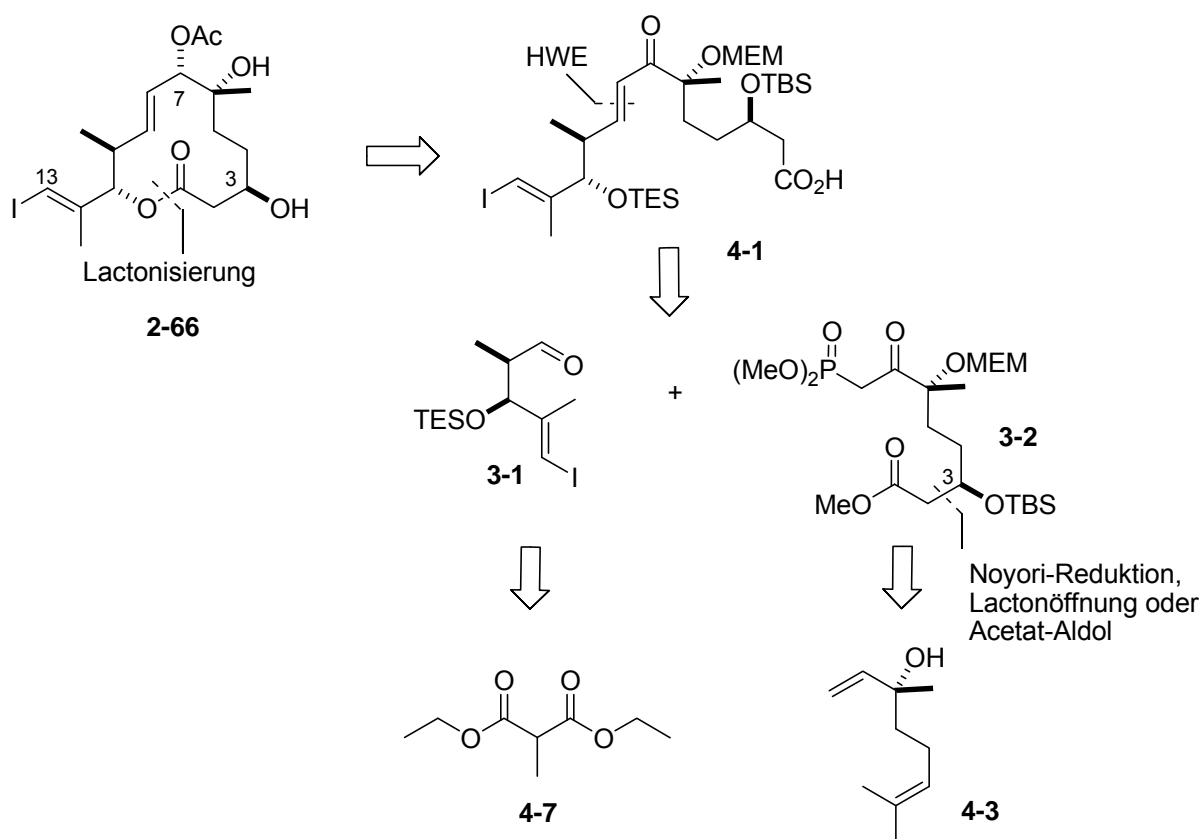
Die anschließende doppelte Deprotonierung erfolgte durch die Umsetzung mit frisch dargestellter LDA-Lösung bei  $-78$  °C. Daraufhin erfolgte die langsame Zugabe des gelösten Aldehyds **4-14** (**Schema 38**). Der Reaktionsverlauf wurde anschließend mittels LC/MS verfolgt. Zwar konnte über einen Zeitraum von ca 30 min ein Verschwinden der Aldehydmasse beobachtet werden, jedoch wurde keine Produktmasse detektiert. Die Reaktion wurde nach 12 h abgebrochen und aufgearbeitet, es konnte lediglich (*S*)-HYTRA (**4-27**) reisoliert werden, der Hydroxyester **4-28** war nicht entstanden.



**Schema 38:** Braun-Aldol-Reaktion.

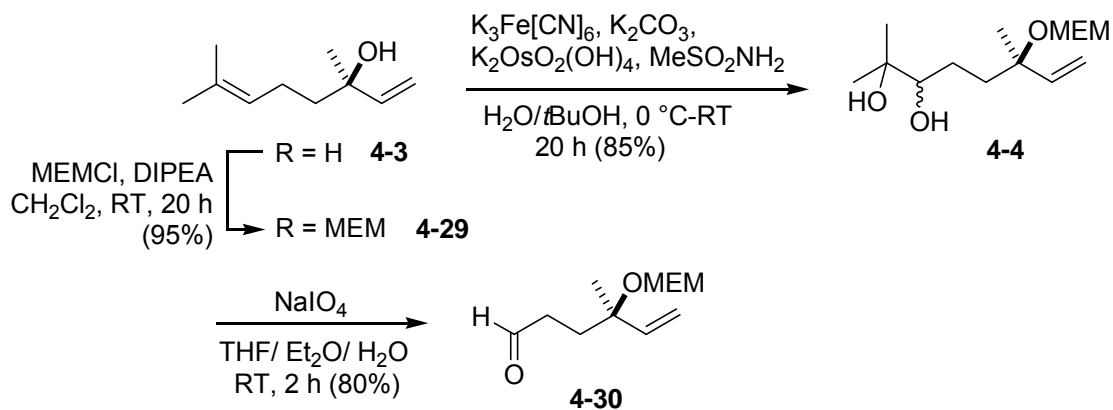
## 4.1.2 Retrosynthese II

Aufgrund der geringen Aussichten auf Erfolg und der schwindenden Mengen an Ausgangsmaterial **4-14** wurde entschieden, das Stereozentrum an C3 bereits in einem früheren Stadium der Synthese zu etablieren. Daher war es notwendig die Reihenfolge der Schlüsselschritte aus Retrosynthese I zu ändern. Die Ausgangsverbindungen waren nach wie vor das Dimethylmethylmalonat **4-7** und das Monoterpen (*R*)-Linalool (**4-3**). Allerdings sollte im Vergleich zur früheren Retrosynthese (**Schema 28**), das Stereozentrum an C3 noch vor der Olefinierungsreaktion eingeführt werden (**Schema 39**).



**Schema 39:** Neue Retrosynthese der Makrolactoneinheit von Pladienolid B.

Die ersten drei Syntheseschritte zur Darstellung des neuen Phosphonatbausteins (C1-C8) wurden aus der ersten Syntheseroute übernommen (**Schema 29**). Die freie OH-Funktion im (*R*)-(-)-Linalool (**4-3**) wurde als MEM-Ether geschützt und die Doppelbindung dihydroxyliert. Das so erhaltene Diol **4-4** wurde anschließend mittels Periodatspaltung zum Aldehyd **4-30** umgesetzt (**Schema 40**).

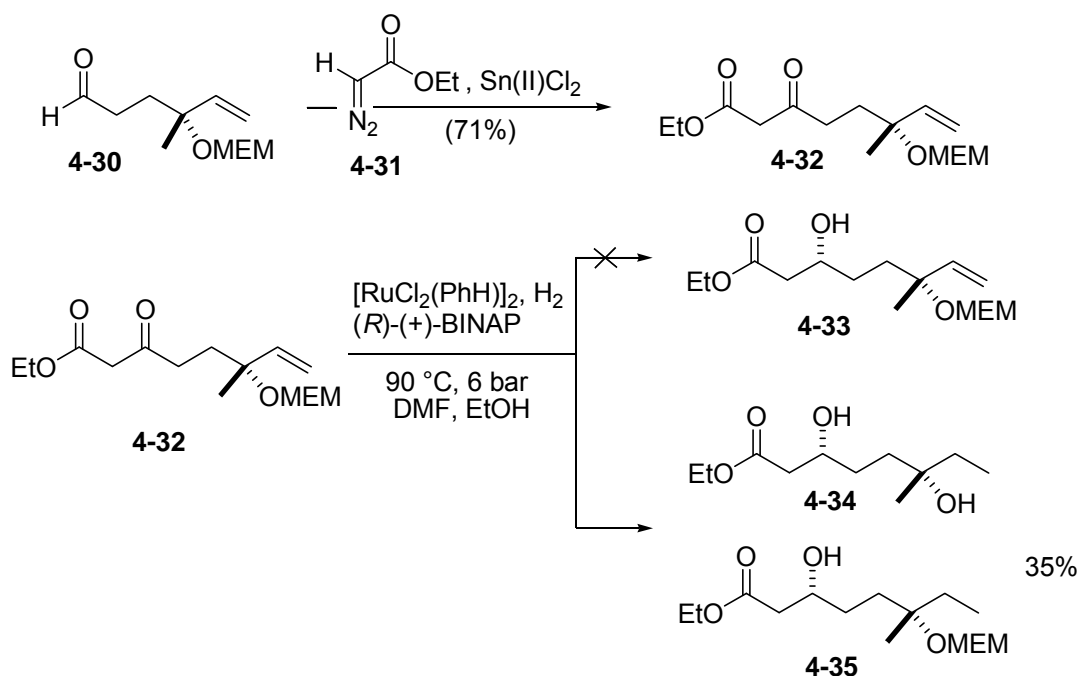


**Schema 40:** Syntheseroute von Aldehyd **4-30**.

Ausgehend von Aldehyd **4-30** sollte nun das zweite Stereozentrum eingeführt werden, dabei kamen mehrere Möglichkeiten in Betracht. Unter anderem sollte eine Reduktion nach Noyori an einem  $\beta$ -Ketoester, die Öffnung eines 4-Ring-Lactons und eine Acetat-Aldol-Reaktion erprobt werden.

#### 4.1.2.1 Noyori-Reduktion

Die Darstellung des  $\beta$ -Ketoesters **4-32** erfolgte nach Roskamp *et al.*<sup>117</sup> durch die Umsetzung von Aldehyd **4-30** mit Ethyldiazoacetat in Gegenwart katalytischer Mengen  $\text{Sn(II)Cl}_2$ .



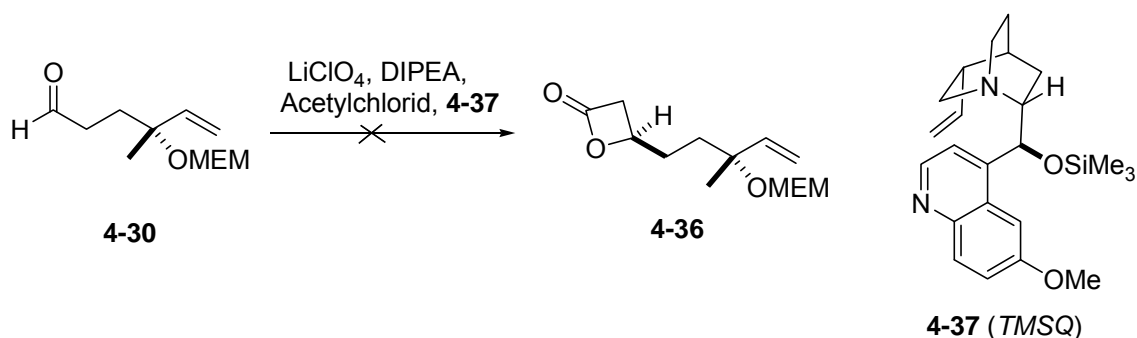
**Schema 41:** Versuch zur Darstellung des  $\beta$ -Hydroxyesters **4-33**.

Für die anschließende stereoselektive Hydrierung zum  $\beta$ -Hydroxyester **4-33** wurde der  $\beta$ -Ketoester **4-32** in Gegenwart von  $[\text{RuCl}_2(\text{PhH})_2]$  und (R)-(+)-BINAP als chiraalem Ligand, mit  $\text{H}_2$  umgesetzt (**Schema 41**).<sup>118</sup>

Anfänglich wurde die Reaktion bei 50-70 °C durchgeführt, um auf diese Weise eine Hydrierung der Doppelbindung zu unterbinden. Allerdings war erst ab einer Reaktionstemperatur von 90 °C eine Umsetzung des Edukts zu beobachten. Bei den anschließend isolierten Reaktionsprodukten handelte es sich jedoch nicht um  $\beta$ -Hydroxyester **4-33**. Wie bereits anfänglich befürchtet, wurde während der Reaktion auch die Doppelbindung hydriert und zudem der MEM-Ether gespalten. Als Produkte wurde ein Gemisch aus den Verbindungen **4-34** und **4-35** erhalten. Da diese Bedingungen offensichtlich zu drastisch gegenüber unserem Substrat waren, wurde versucht die Hydroxyfunktion über eine Alkaloid-katalysierte Keten-Aldehyd-Cycloaddition (**Schema 42**) zu etablieren.

#### 4.1.2.2 Darstellung eines 4-Ring-Lactons

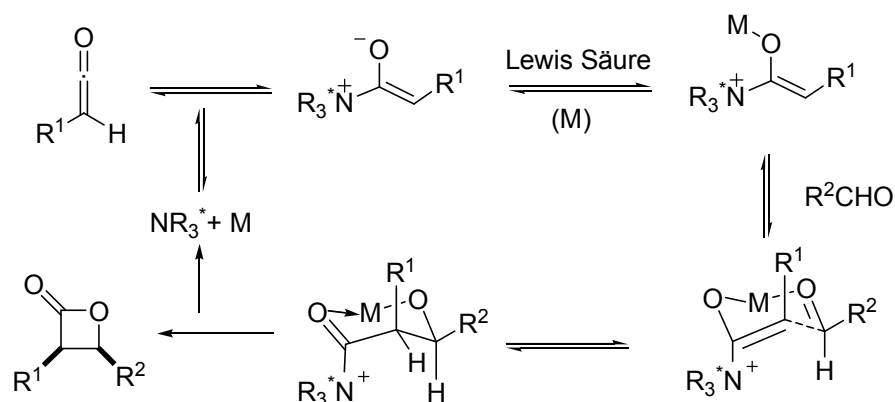
Die Chinin bzw. Chinidin katalysierte Keten-Aldehyd-Cyclokondensation zum entsprechenden 4-Ring-Lacton von Nelson *et al.*<sup>119</sup> stellt eine Erweiterung der Methode von Wynbergs Keten-Aldehyd-Cycloaddition<sup>120</sup> dar. Nelson kombiniert *TMSq* (TMS geschütztes Chinin) bzw. *TMSQ* (TMS geschütztes Chinidin) **4-37** mit einer milden Lewissäure, um die Bildung des *cis*  $\beta$ -Lactons zwischen einem Säurehalogenid und einem Aldehyd zu generieren. Nach der Darstellung des 4-Ring-Lactons sollte dieses mittels nucleophilem Angriff zur entsprechenden Säure geöffnet werden.



**Schema 42:** Darstellung von 4-Ring-Lacton **4-36**.

Aldehyd **4-30** wurde mit  $\text{LiClO}_4$ , DIPEA, Acetylchlorid und dem Alkaloid **4-37** bei  $-78$  °C umgesetzt. Der postulierte Mechanismus der Reaktion ist in **Schema 43** abgebildet. Das aus dem Säurechlorid *in situ* generierte Keten reagiert zunächst mit dem Chinidinderivat unter Bildung eines Acylammoniumenolats, welches anschließend mit dem Cokatalysator,

der Lewissäure, zum Metall-stabilisierten Ammoniumenolat reagiert. Bei der anschließenden Addition mit dem Aldehyd zum entsprechenden  $\beta$ -Lacton wird ein 6-gliedriger sesselartiger Übergangszustand durchlaufen.

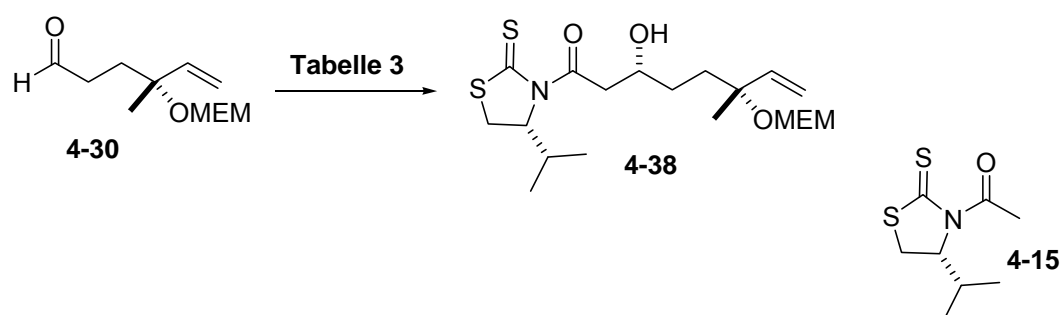


**Schema 43:** Mechanismus der 4-Ring Lactonbildung.

Die Reaktion verlief mit unserem Substrat erfolglos, das  $\beta$ -Lacton **4-36** wurde nicht isoliert. Optimierungsversuche wurden keine unternommen, stattdessen sollte die Nagao-Acetat-Aldol-Reaktion den gewünschten Erfolg liefern.

#### 4.1.2.3 Acetat-Aldol-Strategie Versuch II

Die Acetat-Aldol-Reaktion verlief an Aldehyd **4-14** nur mit mäßigen Ausbeuten. Ein möglicher Grund dafür, könnte die sterische Hinderung des langen Alkylrests gewesen sein. Daher wurde die Reaktion erneut an dem um fünf C-Atome kürzeren Fragment **4-30** durchgeführt.



**Schema 44:** Acetat-Aldol-Reaktion zwischen Aldehyd **4-30** und Nagao-Acetat **4-15**.

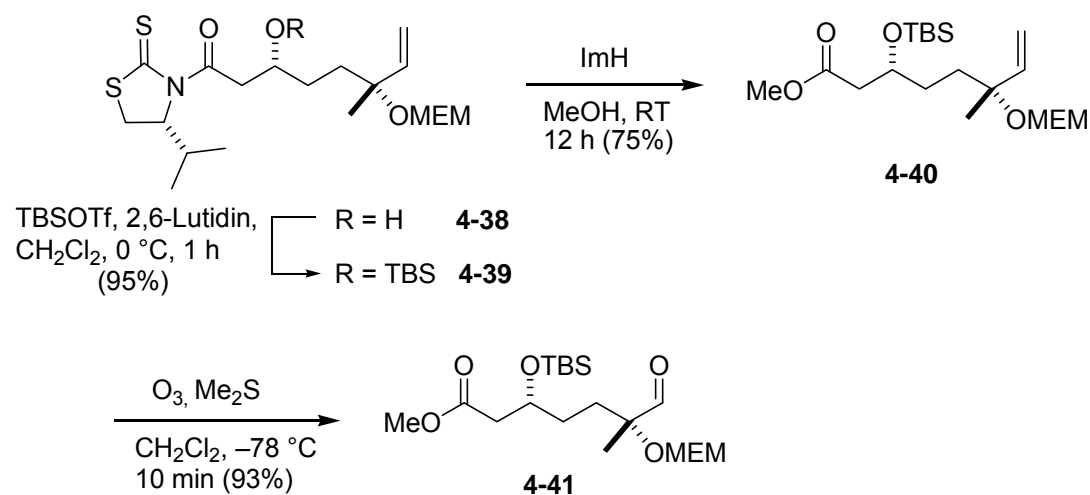
Aldehyd **4-30** wurde mit dem Acetatderivat **4-15** in Gegenwart von Base und Lewissäure bei den entsprechenden Temperaturen umgesetzt (**Tabelle 3**). Die Enolatbildung war wie in Abschnitt 4.1.1.4 bereits erwähnt, an intensiven Farbumschlägen erkennbar.

**Tabelle 3:** Gewählte Reaktionsbedingungen der Nagao-Acetat-Aldol-Reaktion.

	Reagenzien	Temperatur	Ausbeute <b>4-38</b>
<b>1</b>	<b>4-15</b> (1.7 eq.), TiCl <sub>4</sub> (1.9 eq.), DIPEA (1.9 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	20%
<b>2</b>	<b>4-15</b> (1.7 eq.), Sn(OTf) <sub>2</sub> (2.3 eq.), <i>N</i> -Ethylpiperidin (2.5 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-50 °C- -78 °C	75%

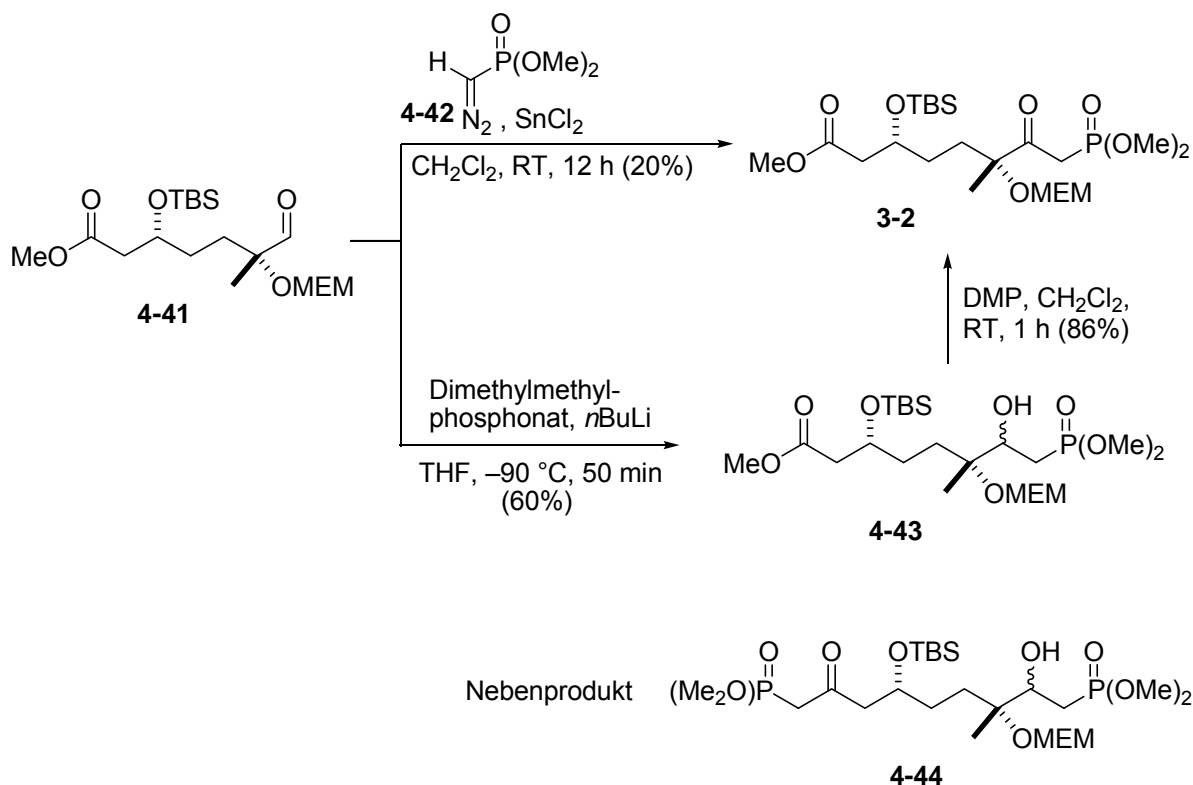
Im ersten Versuch wurde Aldehyd **4-30** mit dem Nagao-Acetat **4-15**, TiCl<sub>4</sub> und DIPEA bei -78 °C umgesetzt. Unter diesen Bedingungen waren allerdings keine Ausbeuten über 20% zu beobachten.

Im zweiten Versuch, unter Verwendung von Sn(OTf)<sub>2</sub> als Lewisäure und *N*-Ethylpiperidin als Base, konnte das Hydroxyamid **4-38** in guter Ausbeute und mit hoher Diastereoselektivität (75%, *dr* 96:4, mittels GC-MS bestimmt) erhalten werden. Dabei wurde frisch dargestelltes Zinntriflat<sup>121</sup> mit Nagao-Acetat **4-15** und *N*-Ethylpiperidin bei -50 °C für 4 h enolisiert, bevor bei -78 °C der Aldehyd **4-30** zugegeben wurde. Im nächsten Schritt wurde die Hydroxyfunktion im erhaltenen Aldolprodukt **4-38** durch die Umsetzung mit TBS-Triflat geschützt und das Auxiliar unter Solvolyse gespalten. Der Methylester **4-40** konnte mittels Ozonolyse mit einer Ausbeute von 93% zu Aldehyd **4-41** umgesetzt werden (**Schema 45**).

**Schema 45:** Syntheschema zur Darstellung von Aldehyd **4-41**.

Im letzten Schritt der Phosphonatsynthese ((C1-C8)-Baustein) sollte die Sn(II)Cl<sub>2</sub> vermittelte Addition von  $\alpha$ -Diazophosphonat<sup>122</sup>, welches zuvor in einer zweistufigen Synthese aus Dimethylmethylphosphonat dargestellt wurde,<sup>123</sup> an Aldehyd **4-41** erfolgen. Diese Reaktion stellt eine Erweiterung der ursprünglichen Roskamp-Reaktion<sup>117</sup> dar, dabei werden Aldehyde

zu  $\beta$ -Ketoestern umgesetzt. Mit einer Maximalausbeute von 20% stellte sich diese Methode in unserem Fall jedoch als ungeeignet heraus.

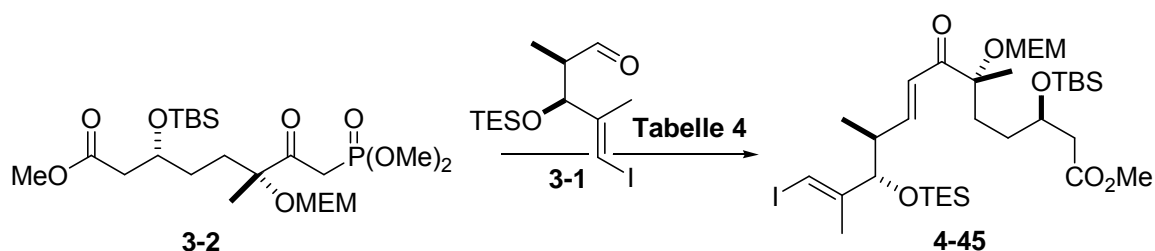


**Schema 46:** Syntheschema von  $\beta$ -Ketophosphonat **3-2**.

Durch die Addition von Dimethylmethylphosphonat an Aldehyd **4-41** und die anschließende Dess-Martin-Oxidation konnte  $\beta$ -Ketophosphonat **3-2** letztendlich erhalten werden. Die mäßigen Ausbeuten der Phosphonataddition sind auf den Doppelangriff am Molekül zurückzuführen, es wurde stets Verbindung **4-44** als Nebenprodukt erhalten. Selbst unter Verwendung von nur 1.0 eq. an Dimethylmethylphosphonat konnte die Bildung des Nebenprodukts **4-44** nicht unterdrückt werden. Allerdings konnten die Ausbeuten durch das Absenken der Temperatur von anfänglichen 20% auf 60 % gesteigert werden. Bei  $-90^\circ\text{C}$  wurde der Aldehyd **4-41** sehr langsam zu einer Lösung von Dimethylmethylphosphonat und  $n\text{BuLi}$  in THF zugetropft.

#### 4.1.2.4 Kupplung der Fragmente **3-1** und **3-2**

Mit dem neuen Phosphonatbaustein **3-2** und Aldehyd **3-1** wurden erneut verschiedene Reaktionsbedingungen für die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Darstellung von Olefin **4-45** erprobt.



**Schema 47:** Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.

Unter Verwendung von BaO in Gegenwart von H<sub>2</sub>O (**Schema 31**) konnte Olefin **4-45** nur mit einer Aubeute von 50% erhalten werden. Daher wurden die in **Tabelle 4** aufgeführten Basen und Reaktionsbedingungen auf ihre Tauglichkeit getestet.

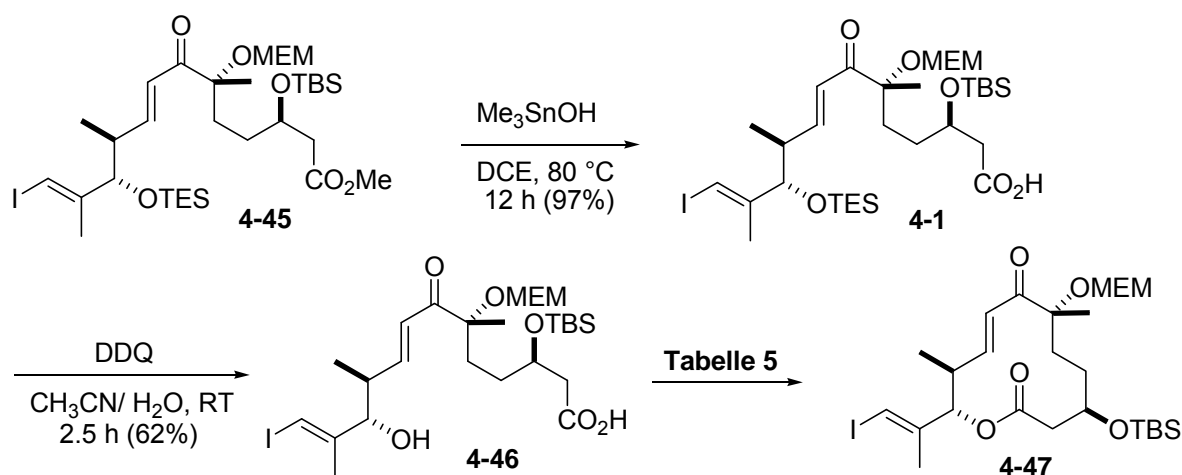
**Tabelle 4:** Reaktionsbedingungen der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.

	Reagenzien	Temperatur / Dauer	Ausbeute <b>4-45</b>
<b>1</b>	BaO (0.6 eq.) / H <sub>2</sub> O (1.2 eq.), Et <sub>2</sub> O	0 °C / 48 h	50%
<b>2</b>	BaO(0.6 eq.) / H <sub>2</sub> O (1.2 eq.), THF	0 °C / 48 h	-
<b>3</b>	Ba(OH) <sub>2</sub> (1.8 eq.), THF/H <sub>2</sub> O	RT	-
<b>4</b>	LiCl (1.4 eq.), DIPEA (1.1 eq.), CH <sub>3</sub> CN	RT	-
<b>5</b>	LiCl (1 eq.), DBU (0.9 eq.), CH <sub>3</sub> CN	0 °C	-
<b>6</b>	NaH (1.4 eq.), THF	0 °C-RT	-
<b>7</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.1 eq.), <i>i</i> -PrOH	RT	-
<b>8</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (20 eq.), 18-Krone-6 (13 eq.), Toluol	60 °C	20%
<b>9</b>	KOtBu (1.1 eq.), THF	-78 °C-0 °C	10%
<b>10</b>	BaO (akt.) (0.6 eq.) / H <sub>2</sub> O (1.2-10 eq.), Et <sub>2</sub> O	0 °C / 72 h	82%

Unter Verwendung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Eintrag **8**) oder KOtBu (Eintrag **9**) wurden nur Maximalausbeuten von 20% erzielt. Der Großteil der Reaktionen ging mit der Zersetzung von Aldehyd **3-1** einher, welcher nach kürzester Zeit nicht mehr mittels DC detektierbar war. Wie sich im Laufe der Versuche herausstellte, war es lediglich notwendig gewesen das BaO vor Gebrauch zu aktivieren. Es wurde vor seiner Zugabe für 2 h bei 200 °C im Vakuum erhitzt und anschließend zu einer Lösung von  $\beta$ -Ketophosphonat **3-2** in Et<sub>2</sub>O und H<sub>2</sub>O gegeben. Dabei konnte die Wassermenge von 1.2-10 eq. ohne Ausbeuteverluste variiert werden. Zu dieser Suspension wurde anschließend Aldehyd **3-1** getropft und das Reaktionsgemisch anschließend für 72 h bei 0 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und Reinigung wurde das *trans* Olefin **4-45** mit einer Ausbeute von 82% isoliert.

#### 4.1.2.5 Ringschluss

Das so erhaltene HWE-Produkt **4-45** wurde anschließend mit  $\text{Me}_3\text{SnOH}$ <sup>124</sup> zur *seco* Säure **4-1** verseift und durch die anschließende Umsetzung mit DDQ<sup>125</sup> wurde der TES-Ether selektiv zu Alkohol **4-46** gespalten.



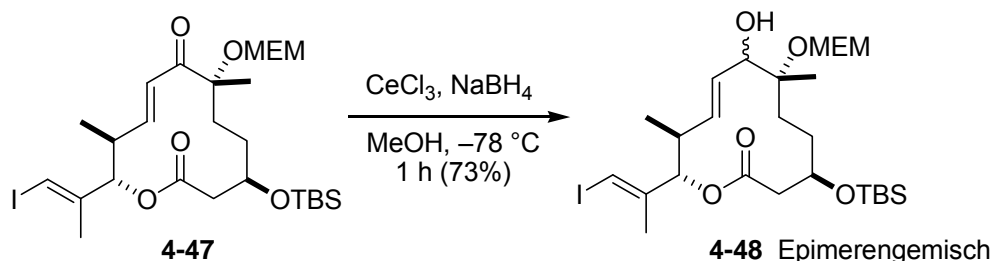
**Schema 48:** Syntheschema zur Fertigstellung der Makrolactoneinheit **4-47**.

Die gewählten Bedingungen für die Makrolactonisierung sind in **Tabelle 5** aufgeführt. Die klassische Yamaguchi-Methode<sup>39</sup> (Eintrag **1**), unter Verwendung von Trichlorbenzoylchlorid und Base zur Bildung des gemischten Anhydrids ergab kein Produkt. Ebenso wenig erfolgreich war die Trost-Kita-Variante<sup>126</sup> (Eintrag **2**). Dabei wird unter Ru-Katalyse im ersten Schritt der Ethoxyvinylester aus Ethoxyacetylen und der Säure gebildet, welcher anschließend durch die Umsetzung mit katalytischen Mengen Säure, zum Lacton geschlossen wird. In unserem Fall allerdings nur mit einer Ausbeute von 21%. Mittels Shiina-Lactonisierung<sup>127</sup> unter Einsatz von 2-Methyl-6-Nitrobenzoesäureanhydrid und DMAP wird ähnlich der Yamaguchi-Lactonisierung zuerst ein gemischtes Anhydrid ausgebildet, welches anschließend intramolekular mit der Alkoholfunktion zum Makrolacton abreagiert. Mittels dieser Methode konnte Makrolacton **4-47** mit einer nahezu quantitativen Ausbeute von 93% erhalten werden.

**Tabelle 5:** Gewählte Reaktionsbedingungen für den Ringschluss.

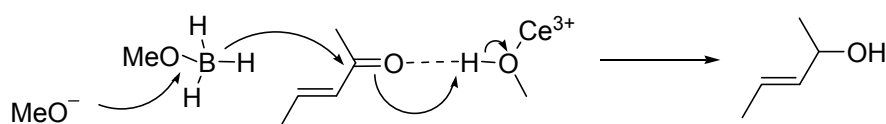
	Reagenzien	Temperatur	Ausbeute <b>4-47</b>
<b>1</b>	Trichlorbenzoylchlorid (1 eq.), $\text{NEt}_3$ (2 eq.), DMAP (0.25 eq.), THF/Toluol	0 °C-RT	-
<b>2</b>	$[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymen})]_2$ (0.02 eq.), Ethoxyacetylen (1.5 eq.), $\pm$ CSA (0.2 eq.), Toluol	0 °C-RT	21%
<b>3</b>	MNBA (1.5 eq.), DMAP (2.4 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	RT	93%

Die Einführung des letzten Stereozentrums an C7 sollte über eine 1,2-Reduktion des Enons mit Natriumborhydrid nach Luche<sup>128</sup> erfolgen. Enon **4-47** wurde mit  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  in MeOH 15 min bei RT gerührt und anschließend bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Alkohol **4-48** wurde mit einer Ausbeute von 73% erhalten (Diastereomerengemisch 7:1, über Masse bestimmt).



**Schema 49:** Luche-Reduktion.

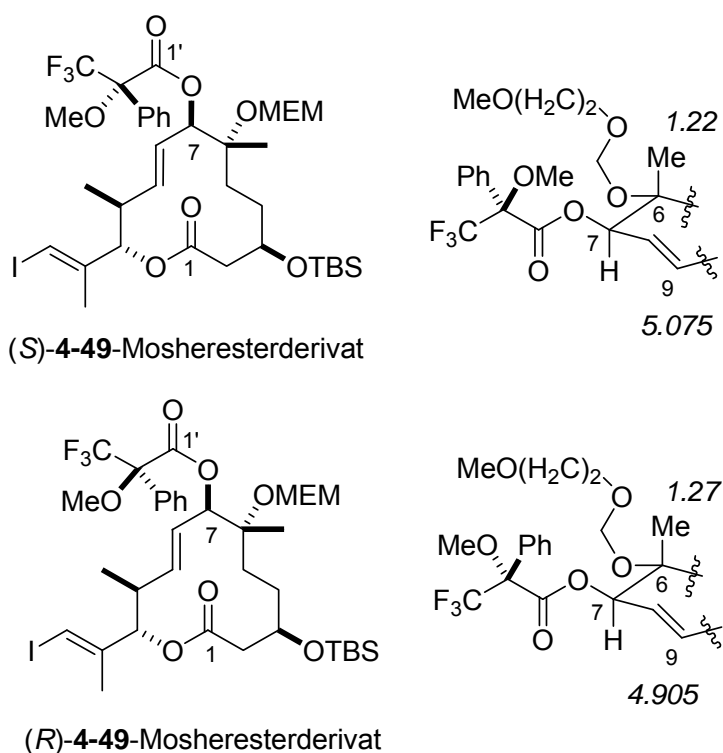
Während der Reaktion wird der in **Schema 50** dargestellte Mechanismus durchlaufen.



**Schema 50:** Mechanismus der Luche-Reduktion.

Da die Stereoselektivität der Reaktion schwer vorhersehbar ist, wurde nach Erhalt des Allylalkohols **4-48** die generierte Konfiguration über eine Mosher-Analyse<sup>129</sup> bestimmt. Allylalkohol **4-48** wurde in die entsprechenden Ester überführt und anschließend in Benzol- $\text{d}_6$  die Protonenspektren aufgenommen. Anfangs wurden die Verbindungen in Chloroform- $\text{d}$  vermessen, allerdings waren die Werte der chemischen Verschiebungen wenig aussagekräftig.

Nach der Auswertung der erhaltenen chemischen Verschiebungen der Protonen in näherer Umgebung zu C7 (**Tabelle 6, Abbildung 10**), konnte der Alkohol (*7R*)-**4-48** als Hauptprodukt der Luche-Reduktion identifiziert werden. Im übernächsten Schritt der Synthese (**Schema 51**) sollte daher das Acetat unter Konfigurationsumkehr eingeführt werden, um das gewünschte (*S*)-Acetat **4-51** zu erhalten.

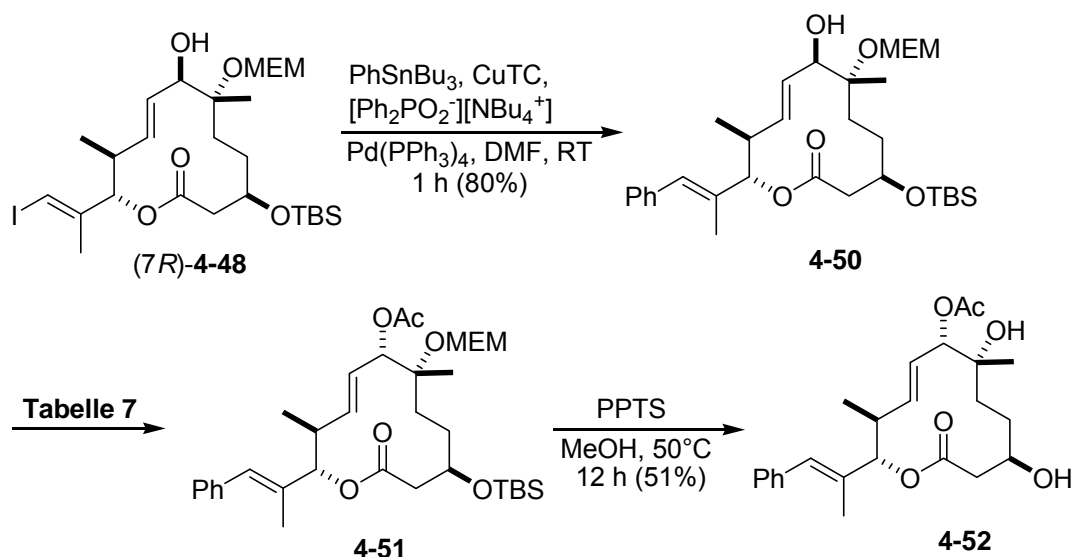


**Abbildung 10:** Struktur des (S)- und (R)-Mosheresterderivats und die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen.

**Tabelle 6:** Chemische Verschiebung der (S)- und (R)-4-49-Mosherester in Benzol-d<sub>6</sub>.

Proton	$\delta$ [ppm] (S)-Mosherester	$\delta$ [ppm] (R)-Mosherester	$\Delta\delta^{SR}$ (= $\delta_S - \delta_R$ )
7-H	5.89	5.84	+0.05
8-H	5.935	5.885	+0.05
9-H	5.075	4.905	+0.17
10-H	2.24–2.30	2.23–2.28	-
10-CH <sub>3</sub>	0.54	0.52	+0.02
6-CH <sub>3</sub>	1.22	1.27	-0.05
6-OCH <sub>2</sub> OR	4.74	4.75	-0.01
3-H	3.63–3.69	3.65–3.70	-

Die fertiggestellte Makrolactoneinheit sollte als Teilerfolg publiziert werden, daher wurde auf der Stufe des Alkohols (7R)-4-48 eine Machbarkeitsstudie zur geplanten Stille-Kupplung durchgeführt. Diese sollte im späteren Verlauf der Synthese von Pladienolid B zur Kupplung von Makrolactoneinheit (C1-C13) und Seitenkettenfragment (C14-C23) zum Einsatz kommen. Die gewählten Reaktionsbedingungen zur Stille-Kreuzkupplung wurden zuvor im Arbeitskreis erfolgreich angewendet. Alkohol (7R)-4-48 wurde in DMF mit CuTC, [Ph<sub>2</sub>PO<sub>2</sub><sup>-</sup>][NBu<sub>4</sub><sup>+</sup>], Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und frisch dargestelltem PhSnBu<sub>3</sub> bei Raumtemperatur umgesetzt.<sup>130</sup> Das Styrolerivat 4-50 wurde mit einer Ausbeute von 80% dargestellt.



**Schema 51:** Syntheschema zur Fertigstellung der Makrolactoneinheit **4-52**.

Wie bereits erwähnt, sollte anschließend die Alkoholfunktion an C7 unter Inversion nach Mitsunobu acetyliert werden. Für die Mitsunobu-Reaktion wurden verschiedene Bedingungen (**Tabelle 7**) gewählt, dabei stellte sich nur eine Methode (Eintrag **7**) als geeignet heraus.

**Tabelle 7:** Gewählte Bedingungen für die Mitsunobu-Reaktion.

	Reagenzien	Temperatur	Ausbeute Ester
<b>1</b>	AcOH (1.2 eq.), PPh <sub>3</sub> (1.9 eq.), DEAD (1.9 eq.), Toluol	RT-70 °C	-
<b>2</b>	AcOH (1.2 eq.), PPh <sub>3</sub> (1.9 eq.), DEAD (1.9 eq.), THF	RT-70 °C	-
<b>3</b>	CHOOH (1.2 eq.), PPh <sub>3</sub> (1.2 eq.), DEAD (1.9 eq.), THF	RT-70 °C	-
<b>4</b>	<i>p</i> -Nitrobenzoesäure, PPh <sub>3</sub> , DEAD, THF	RT	-
<b>5</b>	AcOH (1.2 eq.), PPh <sub>3</sub> (1.9 eq.), DIAD (1.9 eq.), Toluol	0 °C-80 °C	-
<b>6</b>	AcOH (1.5 eq.), ADDP (2 eq.), PPh <sub>3</sub> (2 eq.), Toluol	RT	-
<b>7</b>	AcOH (10 eq.), ADDP (10 eq.), Bu <sub>3</sub> P (10 eq.), Benzol	RT-80 °C (24 h)	65%

Es wurden sowohl die Azokomponenten, als auch die Phosphorkomponenten mit den entsprechenden Lösungsmitteln und Temperaturen variiert. Doch selbst der Einsatz von stärkeren Säuren wie *p*-Nitrobenzoesäure (pK<sub>s</sub> 3.42) oder Ameisensäure (pK<sub>s</sub> 3.77) statt Essigsäure, führte nicht zum entsprechenden invertierten Mitsunobu-Produkt. Wie bereits in Abschnitt 2.5.1 erwähnt ist aus der Literatur bekannt, dass die Säurestärke einen erheblichen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion hat.<sup>72,82,83</sup> Ist die Säure zu schwach,

kommt die Reaktion auf der Stufe des gebildeten Betains zum Erliegen, da dieses nicht ausreichend protoniert werden kann. Acetat **4-51** konnte nur unter Verwendung von AcOH, ADDP und Bu<sub>3</sub>P in Benzol bei 80 °C in 12 h mit einer Ausbeute von 65% erhalten werden. Dabei konnte durch die Erhöhung der Äquivalente von jeweils 1.5 eq. auf 10 eq. die Ausbeute von anfänglichen 41% auf 65% gesteigert werden. Im letzten Schritt der Makrolactonsynthese (**Schema 51**) musste die Kernstruktur global zum Styrolderivat **4-52** entschützt werden. Hierfür wurde Acetat **4-51** in MeOH gelöst, PPTS zugegeben und über Nacht bei 50 °C gerührt. Das Diol **4-52** konnte so mit einer Ausbeute von 51% erhalten werden. Im Vorfeld wurde versucht das Makrolacton **4-51** mittels CBr<sub>4</sub> in *i*-PrOH zu entschützen, allerdings verlief dieser Versuch erfolglos.

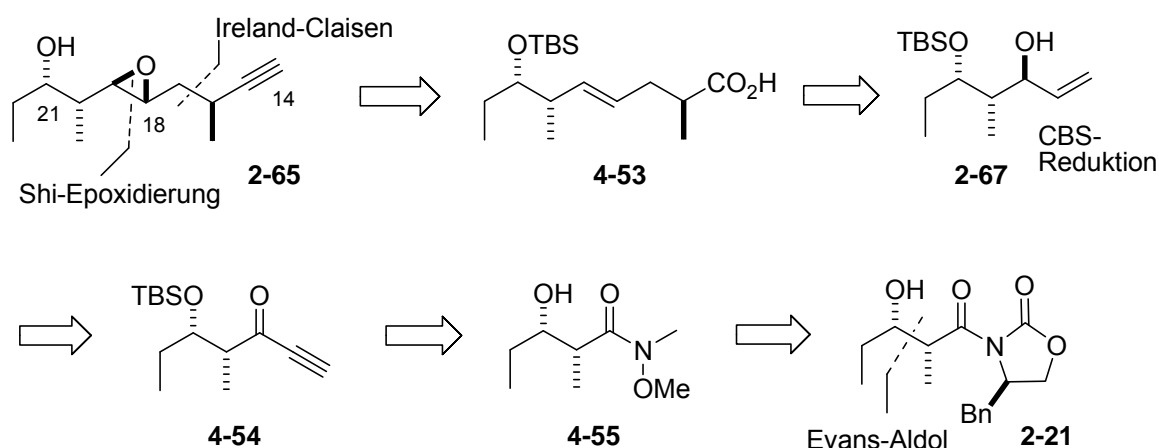
#### 4.1.2.6 Biologische Aktivität

Das Styrolderivat **4-52** wurde auf seine Zytotoxizität gegenüber der L929 Zelllinie getestet. Allerdings war bis zu einer Konzentration von 4 µg·mL<sup>-1</sup> keine Aktivität zu beobachten.

## 4.2 Synthese der Seitenkette (C14-C23)

### 4.2.1 Retrosynthese I

Nach der Fertigstellung der Makrolactoneinheit wurde mit den Arbeiten zur Synthese der Seitenkette begonnen. Im Vergleich zur Retrosynthese der Makrolactoneinheit, sollte hier ein linearer Aufbau den gewünschten Erfolg erbringen.



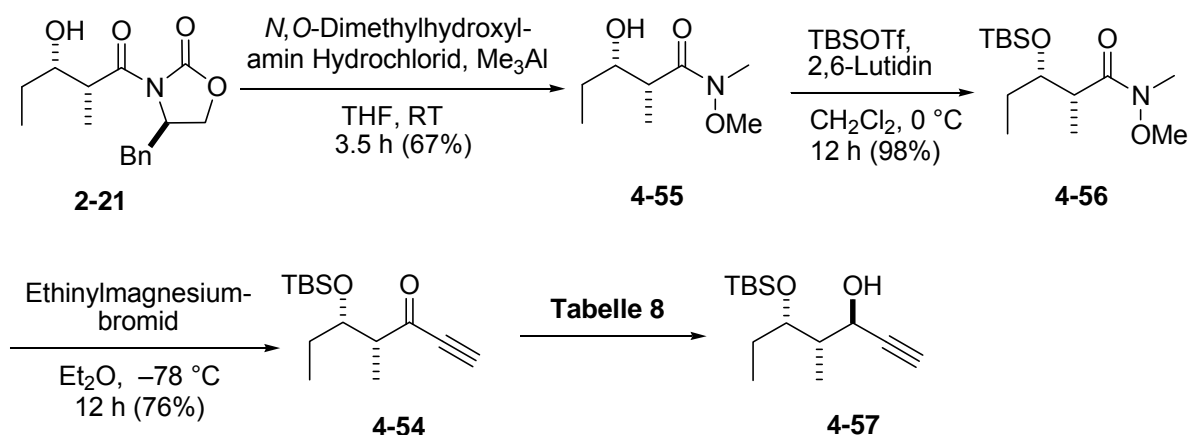
**Schema 52:** Retrosynthetische Analyse der Seitenkette Versuch I.

In **Schema 52** sind die entsprechenden Schlüsselschritte der Retrosynthese aufgezeigt. Die Epoxidfunktion sollte wie in der ersten Totalsynthese nach Kotake *et al.*<sup>37</sup> über eine Shi-Epoxidierung<sup>47</sup> eingeführt werden. Für das Stereozentrum an C16 wurde eine Ireland-Claisen-Reaktion<sup>64</sup> als geeignet angesehen. Der dafür notwendige Allylalkohol **2-67** wäre über eine CBS-Reduktion<sup>63</sup> aus Alkinon **4-54** zugänglich und die Stereozentren an C20 und C21 sollten über eine Evans-Aldol-Reaktion etabliert werden.

#### 4.2.1.1 Darstellung der Seitenkette über eine zentrale Ireland-Claisen-Umlagerung

Den Grundbaustein der Synthese stellte das Hydroxyamid **2-21** dar, welches über eine Evans-Aldol-Reaktion durch Umsetzung von Propionaldehyd mit frisch dargestelltem (4*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-1,3-oxazolidin-2-on<sup>131</sup> unter Zugabe von Bu<sub>2</sub>BOTf und NEt<sub>3</sub> mit einer Ausbeute von 86% erhalten wurde. Die anschließende Umwandlung zum Weinrebamid **4-55** verlief mit 67% Ausbeute und erfolgte durch die Umsetzung von Hydroxyamid **2-21** mit Me<sub>3</sub>Al und *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid.<sup>132</sup> Anschließend sollte die freie OH-Funktion als PMB-Ether geschützt werden. Allerdings war die Umsetzung mit PMB-Imidat nur in mäßigen Ausbeuten möglich und der Einsatz von PMBCl erbrachte überhaupt keinen Erfolg.

An dieser Stelle wurde die Schutzgruppenstrategie neu überdacht und der freie Alkohol mit TBS-Triflat zum TBS-Ether **4-56** umgesetzt.



**Schema 53:** Syntheschema für das Seitenkettenfragment **4-57**.

Die Einführung der Dreifachbindung wurde über die Addition von Ethynylmagnesiumbromid (0.5 M in THF) an Weinrebamid **4-56** bewerkstelligt. Hierfür wurde Weinrebamid **4-56** in  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst und bei  $-78^\circ\text{C}$  mit Ethynylmagnesiumbromid umgesetzt.

Für die anschließende Reduktion des prochiralen Alkinons **4-54** ist aus der Literatur vor allem die Verwendung von verschiedenen Boranspezies bekannt. Wir erprobten unter anderem die Reduktionsbedingungen nach Corey, Bakshi und Shibata<sup>63a,133</sup> (Eintrag **1-3**) sowie die Verwendung von frisch dargestelltem Alpine-Boran<sup>134</sup>, aber auch den Ru-Katalysator nach Noyori<sup>135</sup> sowie das Terashima-Reagenz<sup>136</sup> (**Tabelle 8**).

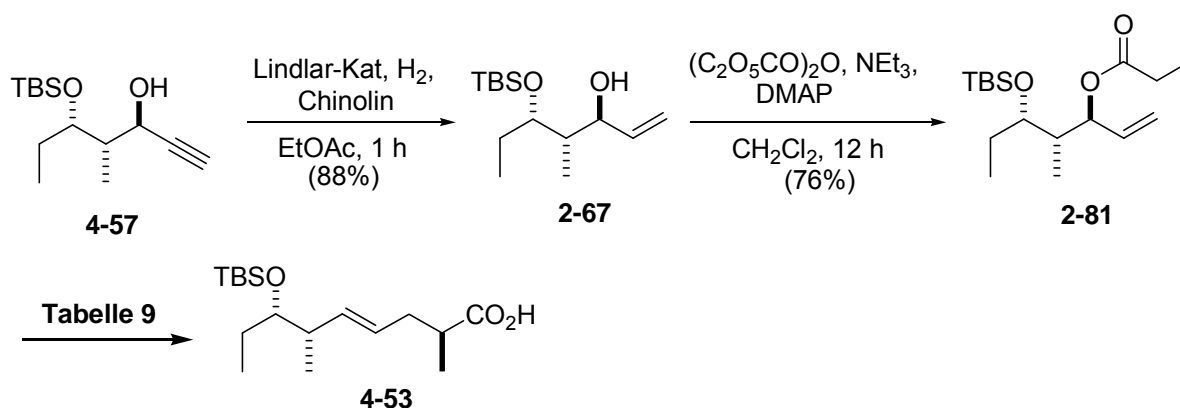
Alkinol **4-57** wurde nur unter Verwendung des CBS-Katalysators in Gegenwart von  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  mit einer Ausbeute von 69% erhalten. Durch den Austausch der Boranspezies durch  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  oder Catecholboran (Eintrag **2, 3**) konnte keine Optimierung der Ausbeuten erreicht werden. Mit  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  wurde ein 1:1 Gemisch der beiden Alkinole isoliert, während unter der Verwendung von Catecholboran Alkinol **4-57** nur mit einer Ausbeute von 24% erhalten wurde. Der Einsatz von frisch dargestelltem (*R*)-Alpine-Boran führte vermutlich aufgrund sterischer Hinderungen im Molekül nicht zu Alkinol **4-57**.

Die bereits erwähnten Reduktionsmittel wurden alle in stöchiometrischen Mengen eingesetzt, daher wurde aus atomökonomischen Gründen versucht den Alkohol unter Verwendung katalytischer Mengen (1 mol%) des Noyori-Hydrid-Transfer-Katalysators<sup>135</sup> zu synthetisieren. Unter diesen Bedingungen wurde aber kein Alkinol isoliert.

**Tabelle 8:** Gewählte Reaktionsbedingungen zur stereoselektiven Reduktion von Alkinon **4-54**.

	Reagenzien	Temperatur	Ausbeute <b>4-57</b>
<b>1</b>	BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> (5 eq.), Me-( <i>R</i> )-CBS (2 eq.), THF	-78 °C	69%
<b>2</b>	BH <sub>3</sub> ·THF (5 eq.), Me-( <i>R</i> )-CBS (2 eq.), THF	-78 °C	38%
<b>3</b>	Catecholboran (1.2 eq.), Me-( <i>R</i> )-CBS (0.05 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40 °C	24%
<b>4</b>	( <i>R</i> )-Alpine-Boran (3 eq.)	-40 °C	-
<b>5</b>	(+)-Methylephedrin (3.4 eq.), <i>N</i> -Ethylanilin (6.8 eq.), LiAlH <sub>4</sub> (3.3 eq.), Et <sub>2</sub> O	-78 °C	-
<b>6</b>	( <i>R,R</i> )-Ru-Noyori-Katalysator (1 mol%), <i>i</i> -PrOH	RT	-

Für weitere Optimierungsversuche sollte über eine TMS Schützung des terminalen Alkins nachgedacht werden. Allerdings lag der Fokus in erster Linie auf dem Gelingen der Ireland-Claisen-Umlagerung<sup>64</sup>. Deshalb wurde das mittels CBS-Reduktion erhaltene Alkinol unter Verwendung des Protokolls nach Lindlar<sup>137</sup> zum Allylalkohol **2-67** reduziert. Dieser wurde anschließend mit Propionsäureanhydrid, NEt<sub>3</sub> und katalytischen Mengen DMAP mit einer Ausbeute von 76% direkt zum Propionat **2-81** umgesetzt. Dieses sollte anschließend nach der Ireland-Claisen-Methode zur Säure **4-53** umgelagert werden. (**Schema 54**).

**Schema 54:** Geplante Syntheseroute zur Darstellung von Säure **4-53**.

Mit den gewählten Bedingungen (**Tabelle 9**) konnte das Umlagerungsprodukt jedoch nicht isoliert werden, nur unter Einsatz von LiHMDS als Base und Trimethylsilylchlorid konnten Spuren der Säure **4-53** erhalten werden. Durch das Erhöhen der Reaktionstemperatur auf bis zu 70 °C konnte dieses Ergebnis nicht optimiert werden.

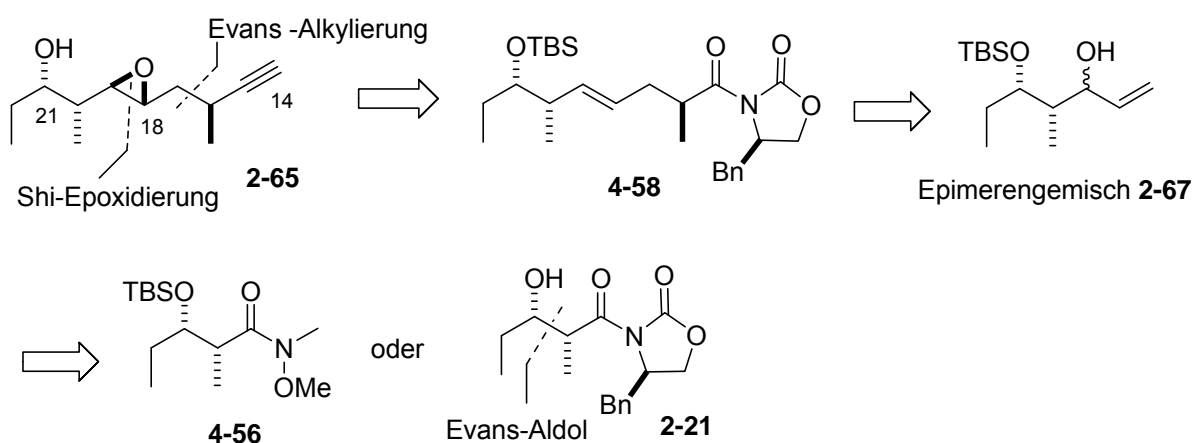
**Tabelle 9:** Reaktionsbedingungen der Ireland-Claisen-Umlagerung

	Reagenzien	Temperatur	Ausbeute <b>4-53</b>
<b>1</b>	Me <sub>3</sub> SiCl (1-10 eq.), LiHMDS (1-5 eq.), Et <sub>3</sub> N (1-5 eq.), Toluol	-78 °C-70 °C	12%
<b>2</b>	TBSCl (0.9 eq.), DIPA (1 eq.), <i>n</i> BuLi (1 eq.), THF	-78 °C-RT	-
<b>3</b>	TBSCl (6 eq.), LiHMDS (4 eq.), THF	-78 °C-RT	-
<b>4</b>	Me <sub>3</sub> SiCl (2.5 eq.), KHMDS (1.5 eq.), Toluol	-78 °C-RT	-

In der kürzlich publizierte Totalsynthese von Chandrasekhar *et al.*<sup>62</sup> wurde die Ireland-Claisen-Umlagerung dagegen erfolgreich unter Einsatz von LDA und HMPT durchgeführt. Wir stellten damals an dieser Stelle weitere Versuche ein und erarbeiteten eine alternative Route.

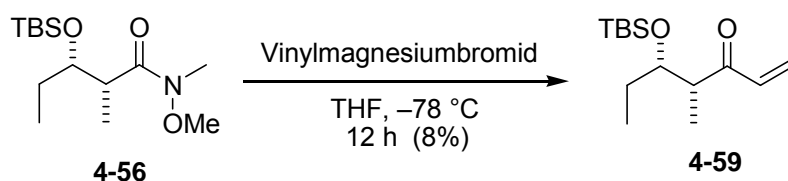
#### 4.2.2 Retrosynthese II

Die neue Strategie sah es vor, im Vergleich zur Retrosynthese I das Stereozentrum an C16 über eine Evans-Alkylierung<sup>138</sup> zu etablieren. Ausgehend von Weinrebamid **4-56** oder dem Aldolprodukt **2-21**, sollte Allylalkohol **2-67** zugänglich sein, welcher nach Umwandlung in eine Allylhalogenspezies und durch Umsetzung mit dem Evans-Propionat das entsprechende Amid **4-58** liefern sollte. Nach der Etablierung der Dreifachbindung und Shi-Epoxidierung sollte das Seitenkettenfragment **2-65** erhalten werden.

**Schema 55:** Retrosynthese II zur Darstellung der Seitenkette.

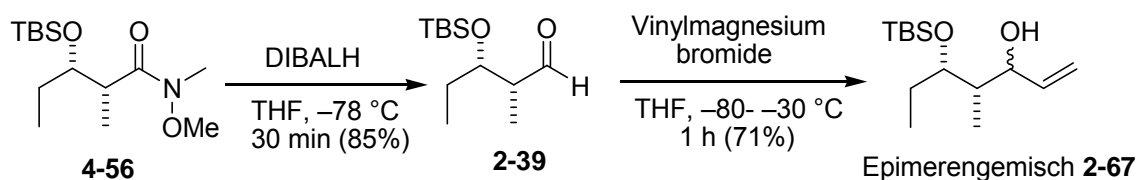
#### 4.2.2.1 Darstellung der Seitenkette über eine Evans-Alkylierung

Ein Vorteil dieser Synthese bestand in der Möglichkeit, das Evans-Auxiliars aus der Darstellung von Weinrebamid **4-55** zu recyceln (**Schema 53**). Für die Darstellung des Allylkohols wurde ausgehend von Weinrebamid **4-56** (aus dem Ireland-Claisen-Ansatz, **Schema 53**) versucht, das Vinylketon **4-59** zu generieren, auf diesem Weg hätte man eine Stufe einsparen können. Das Weinrebamid **4-56** wurde in THF gelöst und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF) umgesetzt. Die Reaktion verlief unvollständig und die Maximalausbeute an Vinylketon **4-59** betrug 8%.



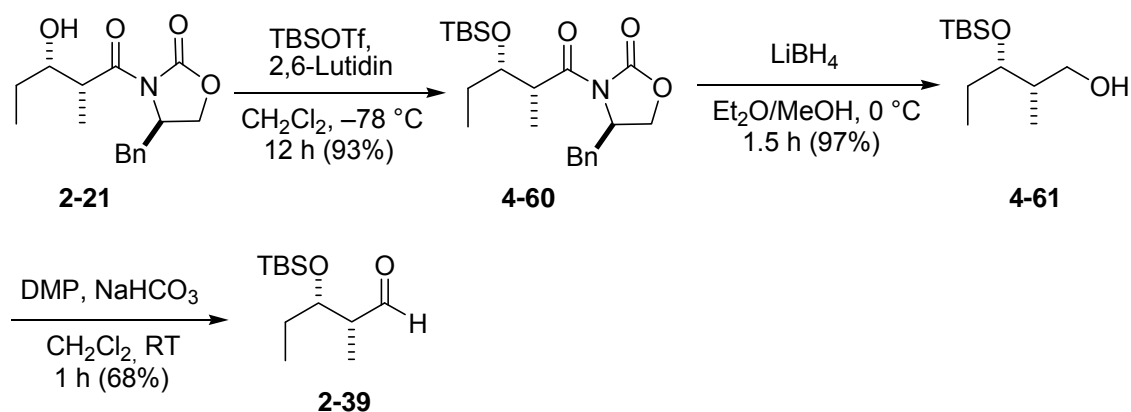
**Schema 56:** Darstellung von Vinylketon **4-59**.

Alternativ dazu konnten zur Darstellung von Allylkohol **2-67** die noch vorhandenen Mengen des Amids **4-56** mit DIBALH in THF zum Aldehyd **2-39** umgesetzt werden (**Schema 57**). Dieser wurde anschließend in THF gelöst und mit Vinylmagnesiumbromid zum Epimerengemisch von Allylkohol **2-67** umgesetzt.



**Schema 57:** Darstellung des Epimerengemisches von Allylkohol **2-67**.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde der Aldehyd **2-39** in drei Stufen ausgehend von Aldolprodukt **2-21** dargestellt. Die Hydroxyfunktion wurde dazu mit TBS geschützt, das Auxiliär mittels  $\text{LiBH}_4$  gespalten und der Alkohol mit DMP zum Aldehyd **2-39** oxidiert (**Schema 58**).



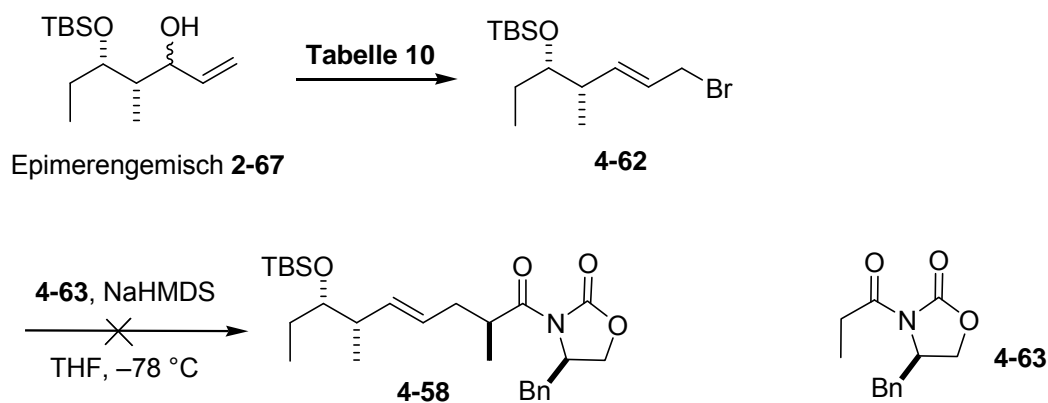
**Schema 58:** Alternative Route zur Darstellung von Aldehyd **2-39**.

Für die geplante Evans-Alkylierung sollte anschließend das Epimerengemisch von Allylalkohol **2-67** zum entsprechenden Allylbromid **4-62** umgesetzt werden. Hierfür kamen drei Methoden in Betracht (**Tabelle 10**).

**Tabelle 10:** Reaktionsbedingungen zur Darstellung von Allylbromid **4-62**.

	Reagenzien	Temperatur	Ausbeute <b>4-62</b>
<b>1</b>	PBr <sub>3</sub> (1.1 eq.), Pyridin	0 °C	-
<b>2</b>	AcBr (2 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C-RT	-
<b>3</b>	MeMgBr (1.2 eq.), TiBr <sub>4</sub> (1.1 eq.), THF	-78 - 60 °C	82%

Im ersten Versuch (Eintrag **1**), der Umsetzung des Allylalkoholgemisches **2-67** mit PBr<sub>3</sub> in Pyridin,<sup>139</sup> konnte kein Produkt isoliert werden. Im Laufe der Reaktion war nur die Zersetzung des Edukts mittels DC beobachtbar. Im zweiten Versuch wurde der Alkohol mit frisch destilliertem Acetylbromid<sup>140</sup> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Auch bei diesem Ansatz konnte lediglich die Zersetzung des Edukts **2-67** beobachtet werden. Die Umsetzung mit TiBr<sub>4</sub><sup>141</sup> in Gegenwart von MeMgBr in THF stellte sich zwar als effizient heraus, allerdings waren mehrere Anläufe notwendig, um ausreichend hohe Ausbeuten zu erzielen. Die Reaktion kam offensichtlich bereits in Gegenwart geringster Spuren an Wasser zum Erliegen. Es war daher notwendig, das THF unmittelbar vor Gebrauch zu absolutieren und die Apparatur im Vakuum gründlich auszuheizen.



**Schema 59:** Versuch der Evans-Alkylierung mit dem Allylbromid **4-62**.

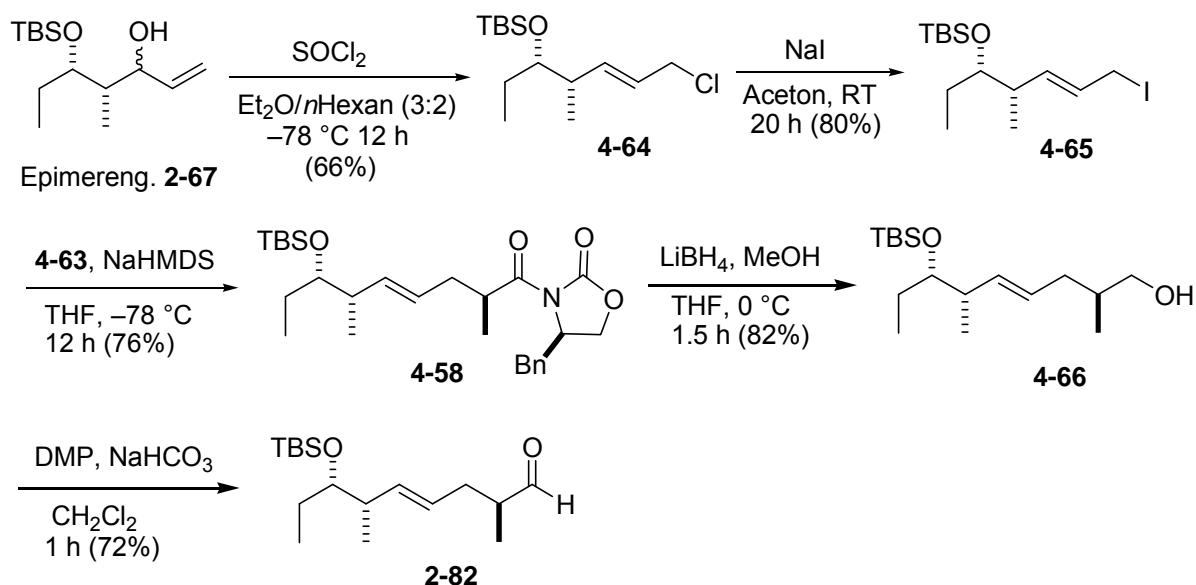
Für die anschließende Evans-Alkylierung wurde das Allylbromid in Gegenwart von NaHMDS (1 M in THF) und dem Evans-Reagenz **4-63** in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  umgesetzt. Die Reaktion verlief unsauber und mittels DC war kein eindeutiges Produkt detektierbar, daher wurde der Ansatz verworfen. Alternativ dazu sollte die Reaktion unter Verwendung des Allyliodids statt des Bromids erneut durchgeführt werden. Aus der Literatur sind mehrere Darstellungsmethoden für Allyliodide aus den entsprechenden Allylalkoholen bekannt.<sup>142</sup> Die von uns erprobten Varianten sind in **Tabelle 11** aufgeführt.

**Tabelle 11:** Reaktionsbedingungen zur Darstellung von Allyliodid **4-65**.

	Reagenzien	Temperatur	Ausbeute <b>4-65</b>
<b>1</b>	$\text{PPh}_3$ (3 eq.), $\text{I}_2$ (3 eq.), ImH (3.3 eq.), $\text{Et}_2\text{O}$ , $\text{CH}_3\text{CN}$	RT	42%
<b>2</b>	$\text{PPh}_3$ (1.1 eq.), $\text{I}_2$ (1.1 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	RT	30%
<b>3</b>	$\text{NaI}$ (1.1 eq.), $\text{Me}_3\text{SiCl}$ (1.0 eq.), $\text{H}_2\text{O}$ , $\text{CH}_3\text{CN}$	RT	-
<b>4</b>	$\text{ZrCl}_4$ (0.5 eq.), $\text{NaI}$ (1.5 eq.), $\text{CH}_3\text{CN}$	RT	-

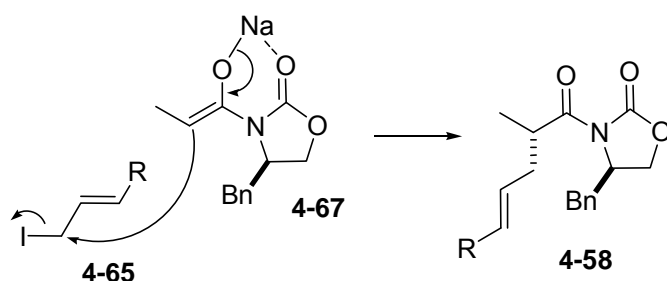
Die Umsetzung des Epimerengemisches von Allylalkohol **2-67** mit Triphenylphosphin, Iod (beide Reagenzien wurden vor ihrem Einsatz umkristallisiert bzw. resublimiert) und katalytischen Mengen Imidazol (Eintrag **1**) verlief unvollständig, das Allyliodid **4-65** wurde lediglich mit einer Ausbeute von 42% erhalten. Ähnlich verhielt es sich auch mit dem Einsatz von Triphenylphosphin und Iod. Das Produkt konnte nur mit einer Maximalausbeute von 30% erhalten werden. Ebenso wenig erfolgreich war der Versuch das Allyliodid unter Verwendung von  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaI}$ , zur *in situ* Darstellung von HI (Eintrag **3**) zu erhalten. Es fand keine Umsetzung zum Allyliodid statt. Die Verwendung von  $\text{ZrCl}_4$  (Eintrag **4**) führte zur kompletten Zersetzung des Edukts.

Daher wurde entschieden zuerst das Allylchlorid **4-64** zu synthetisieren und dieses im Anschluss über eine Finkelstein-Reaktion<sup>143</sup> in das entsprechende Iodid zu überführen. Hierfür wurde das Allylalkoholgemisch **2-67** in einem Gemisch aus Et<sub>2</sub>O und Hexan (3:2) gelöst und bei -90 °C mit frisch destilliertem Thionylchlorid mit einer Ausbeute von 66% in das Allylchlorid **4-64** überführt (**Schema 60**).<sup>144</sup>



**Schema 60:** Syntheseroute zur Darstellung von Aldehyd **2-82**.

Das Chlorid **4-64** wurde anschließend in Aceton gelöst und mit NaI zum Allyliodid umgesetzt. Aufgrund der Instabilität der Iodide wurde dieses direkt im Anschluss mit NaHMDS und dem Evans-Reagenz **4-63** mit hoher Diastereoselektivität (98% *de*) und einer Ausbeute von 76% unter Etablierung der (*S*)-Konfiguration an C16 (Zählweise auf Pladienolid B (**2-1b**) bezogen) zum Produkt **4-58** umgesetzt. Während der Reaktion wird das *Z*-Enolat gebildet, welches anschließend mit dem Allyliodid zur sterisch weniger gehinderten Seite (hier also nach hinten) abreagiert (**Schema 61**).



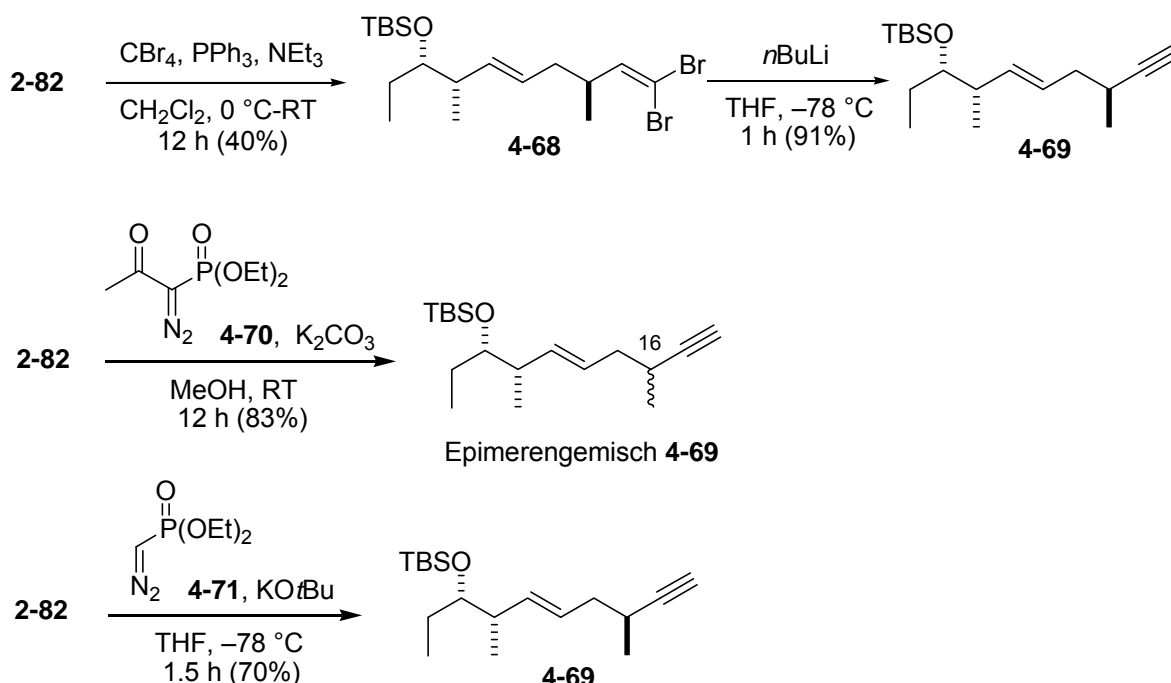
**Schema 61:** Bildung des *Z*-Enolats **4-67** und anschließende Reaktion mit dem Allyliodid **4-65**.

Der nächste Schlüsselschritt der Synthese stellte die Etablierung der Dreifachbindung dar. Nach reduktiver Auxiliarabspaltung und anschließender Oxidation (**Schema 60**), sollte die

Dreifachbindung über eine Corey-Fuchs<sup>68</sup>, oder Bestmann-Ohira-Reaktion<sup>145</sup> eingeführt werden (**Schema 62**).

Das Evans-Alkylierungsprodukt **4-58** wurde in THF gelöst und mit MeOH und LiBH<sub>4</sub> umgesetzt. Der so erhaltene primäre Alkohol **4-66** wurde direkt im Anschluss mittels DMP mit einer Ausbeute von 72% zum Aldehyd **2-82** oxidiert (**Schema 60**).

Der erste Versuch zur Homologisierung von Aldehyd **2-82** in das entsprechende Alkin wurde nach dem Protokoll von Corey und Fuchs durchgeführt. Aldehyd **2-82** wurde im ersten Schritt mit dem Ylid aus CBr<sub>4</sub> und PPh<sub>3</sub> zum Dibromolefin **4-68** umgesetzt. Die Reaktion verlief allerdings nur mit einer Maximalausbeute von 40%. Die anschließende  $\alpha$ -Eliminierung und 1,2-Verschiebung zum terminalen Alkin **4-69** unter Zugabe von *n*BuLi zu einer Lösung von Dibromolefin **4-68** in THF verlief mit einer Ausbeute von 91% (**Schema 62**).



**Schema 62:** Versuche zur Etablierung der Dreifachbindung.

Die Versuche zur Optimierung der Darstellung des Dibromolefins schlugen fehl. Im nächsten Anlauf wurde versucht, das terminale Alkin über eine Bestmann-Ohira-Reaktion<sup>145</sup> darzustellen.

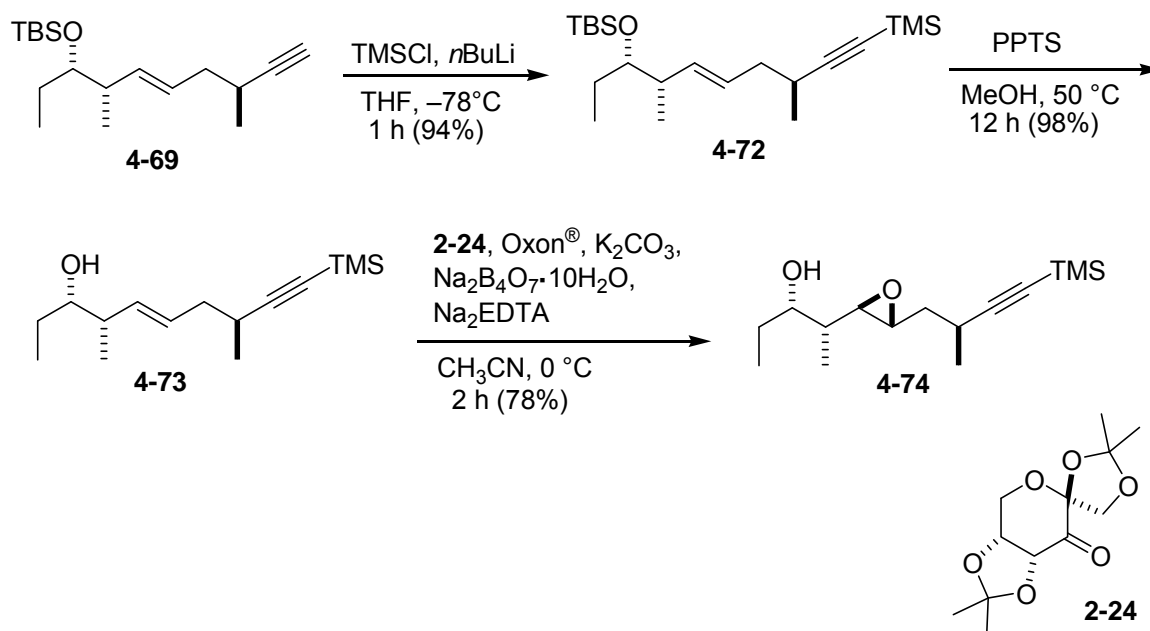
Aldehyd **2-82** wurde in MeOH gelöst und mit frisch dargestelltem Bestmann-Ohira-Reagenz<sup>146</sup> **4-70** und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> umgesetzt. Die Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 83%. Das isolierte Produkt bestand allerdings aus einem (1:1)-Gemisch des (16S)- und (16R)-Diastereomer, offensichtlich verlief die Reaktion unter Epimerisierung am  $\alpha$ -C-Atom.

In einer Arbeit von Smith *et al.*<sup>147</sup> zur Totalsynthese von (–)-Kendomycin wird von der gleichen Problematik berichtet, welche durch die Verwendung des Seyferth-Gilbert<sup>148</sup> Reagenz behoben werden konnte. Die dafür erforderliche Deacetylierung von

Diazophosphonat **4-70** konnte durch dessen Umsetzung mit  $\text{NEt}_3$  in MeOH mit einer Ausbeute von 88% bewerkstelligt werden.<sup>149</sup> Zuvor wurde versucht das Diethyl-(diazomethyl)phosphonat **4-71** durch die Umsetzung des in MeOH gelösten Acetats **4-70** mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  oder mit  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  zu erhalten. In beiden Fällen wurde das Produkt nur mit niedrigen Ausbeuten isoliert.

Das deacetylierte Diazophosphonat **4-71** wurde anschließend bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit  $\text{KO}t\text{Bu}$  deprotoniert und mit Aldehyd **2-82** erfolgreich, mit einer Ausbeute von 70%, zum terminalen Alkin **4-69** umgesetzt (**Schema 62**).

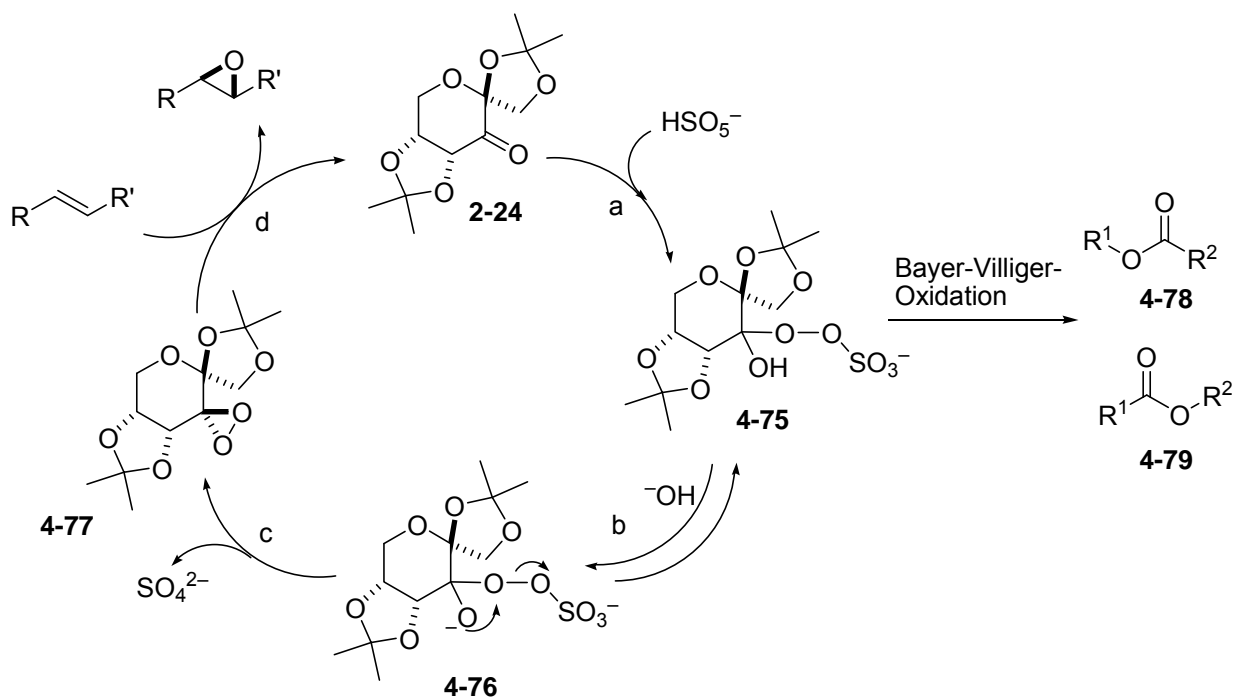
In zwei darauffolgenden Schritten wurde das Alkin TMS geschützt und der TBS-Ether mit PPTS gespalten (**Schema 63**). Kotake *et al.*<sup>37</sup> hatten in ihrer Arbeit zu Pladienolid B gezeigt, dass der Verlauf der Shi-Epoxidierung durch die freie OH-Funktion begünstigt werden kann.



**Schema 63:** Erfolgreiche Syntheseroute von Seitenkettenfragment **4-74** (C14-C23).

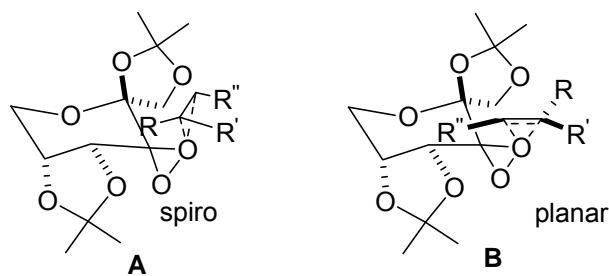
Die Shi-Epoxidierung ist eine effiziente Methode zur Darstellung von Epoxiden aus *trans*- und trisubstituierten Alkenen unter Verwendung von Oxon<sup>®</sup> (2:1:1,  $\text{KHSO}_5$ : $\text{KHSO}_4$ : $\text{K}_2\text{SO}_4$ ) als primärem Oxidationsmittel und einem von Fructose abgeleiteten Organokatalysator **2-24**.<sup>150</sup> Während der Reaktion wird *in situ* unter Sulfat-Abspaltung das Dioxiran **4-77** als Epoxidierungsreagenz gebildet. Der Mechanismus der Reaktion ist in **Schema 64** dargestellt. Die Reaktion wird für gewöhnlich in gepufferten biphasischen Lösungsmitteln durchgeführt, oft unter Verwendung eines Phasentransferkatalysators. Der optimale Bereich für Dioxiran-Epoxidierungen liegt im Bereich zwischen pH 7-8, bei höheren Werten ist eine Zersetzung des Oxons zu beobachten. Allerdings wird in diesem pH-Bereich die Bayer-Villiger-Oxidation als auftretende Nebenreaktion beobachtet, wobei die Ester **4-78** und **4-79** gebildet werden. Durch die Erhöhung des pH-Wertes auf 10.5 (durch die Zugabe von  $\text{K}_2\text{CO}_3$

zum Reaktionsgemisch) wird das GGW auf die Seite der deprotonierten Hydroxygruppe verschoben und dadurch die Bildungsrate des Dioxirans **4-77** erhöht (siehe Schritt b in **Schema 64**). Die Zersetzung des Oxons muss also durch den Einsatz eines ausreichend reaktiven Ketons kompensiert werden.<sup>47,151</sup>



**Schema 64:** Katalysezyklus der Dioxiranbildung (Shi-Epoxidierung).

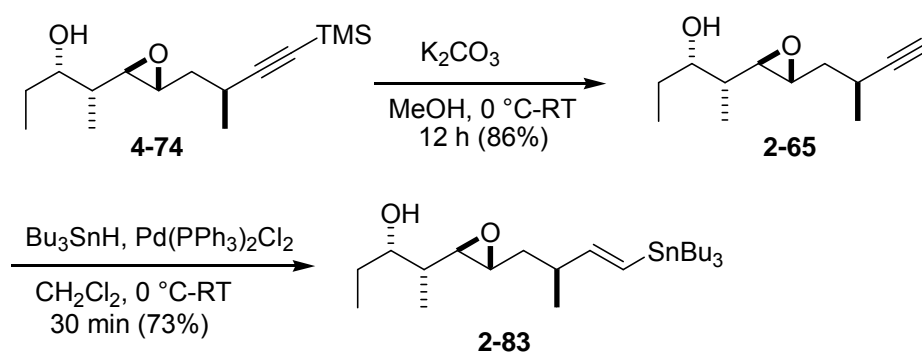
Für die Reaktion des Dioxirans **4-77** mit dem Alken **4-73** wird im Übergangszustand eine spiro-Annäherung (ÜZ **A**) angenommen. Aufgrund der stabilisierenden Wechselwirkung zwischen einem freien Elektronenpaar eines Dioxiran-Sauerstoffs und dem  $\pi^*$ -Orbital der Doppelbindung ist dieser Übergangszustand bevorzugt. Allerdings kann der planare ÜZ **B** beispielsweise bei trisubstituierten Alkenen mit großen R<sup>1</sup> durchlaufen werden. Durch einen größeren R<sup>3</sup> Substituent ist jedoch wieder der spiro ÜZ bevorzugt.



**Abbildung 11:** Übergangszustände der Shi-Epoxidierung.

Von Shi wurde eine Vielzahl an detaillierten Synthesevorschriften veröffentlicht. Dabei wird stets auf die starke pH-Abhängigkeit der Reaktion bezüglich der Ausbeuten und der Selektivität hingewiesen.<sup>152</sup> Entscheidend bei der Reaktion, sei die exakte Zutropfrate des gelösten Oxons und des gelösten Kaliumcarbonats zum Reaktionsgemisch. Allerdings erwiesen sich in unserem Fall, nach zahllosen erfolglosen Durchgängen, die von Shi *et al.*<sup>152</sup> beschriebenen Methoden als ungeeignet. Die Ausbeuten des Epoxids beliefen sich auf lediglich 30-48%. Schlussendlich brachte die Vorschrift aus der Arbeit von Kotake *et al.*<sup>37</sup> den gewünschten Erfolg. Diese Methode sah vor, das Olefin in einem Gemisch aus CH<sub>3</sub>CN und Pufferlösung zu lösen und sowohl das K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als auch das Oxon<sup>®</sup>, nicht als Lösung dazu zutropfen, sondern portionsweise über einen Zeitraum von einer Stunde als Feststoff zuzugeben (**Schema 63**). Die Verwendung eines Phasentransferkatalysators wie beispielweise Tetrabutylammoniumhydrogensulfat erwies sich als nicht notwendig. Mit dieser Methode konnte das Epoxid **4-74** mit einer Ausbeute von 78% als einziges Diastereomer isoliert werden.

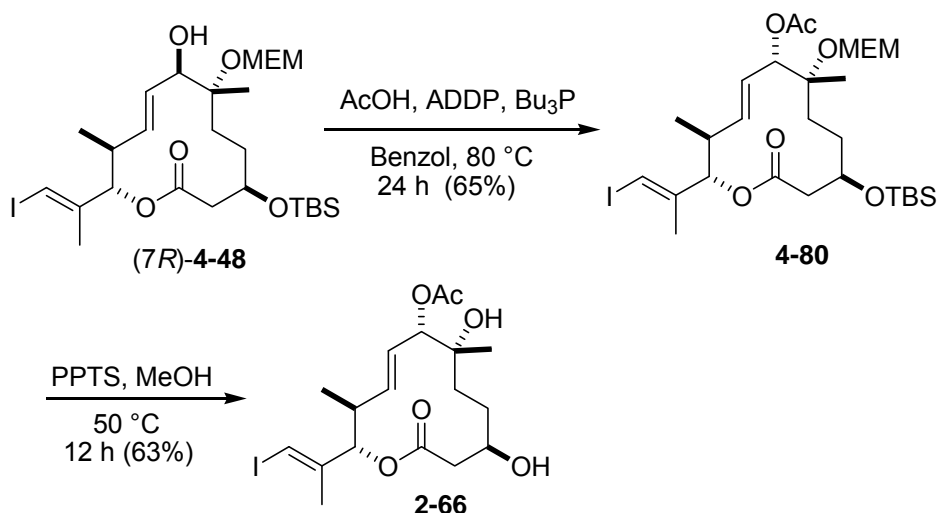
In den letzten zwei Schritten der Seitenkettensynthese wurde die TMS-Schutzgruppe mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gespalten und die terminale Dreifachbindung anschließend mit Bu<sub>3</sub>SnH in Gegenwart von Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> hydrostannyliert (**Schema 65**).



**Schema 65:** Synthese der Seitenkette **2-83**.

### 4.3 Fertigstellung der Makrolactoneinheit (C1-C13)

Das Makrolacton **2-66** wurde ausgehend von Allylalkohol (*7R*)-**4-48** über die erstmals in **Schema 51** dargestellten Stufen dargestellt. Unter Verwendung von Essigsäure, ADDP und  $\text{Bu}_3\text{P}$  wurde die Mitsunobu-Reaktion zur Synthese des Acetats **4-80** durchgeführt. Das dabei mit einer Ausbeute von 65% erhaltene Produkt wurde im Anschluss mit PPTS global zum Diol **2-66** entschützt.

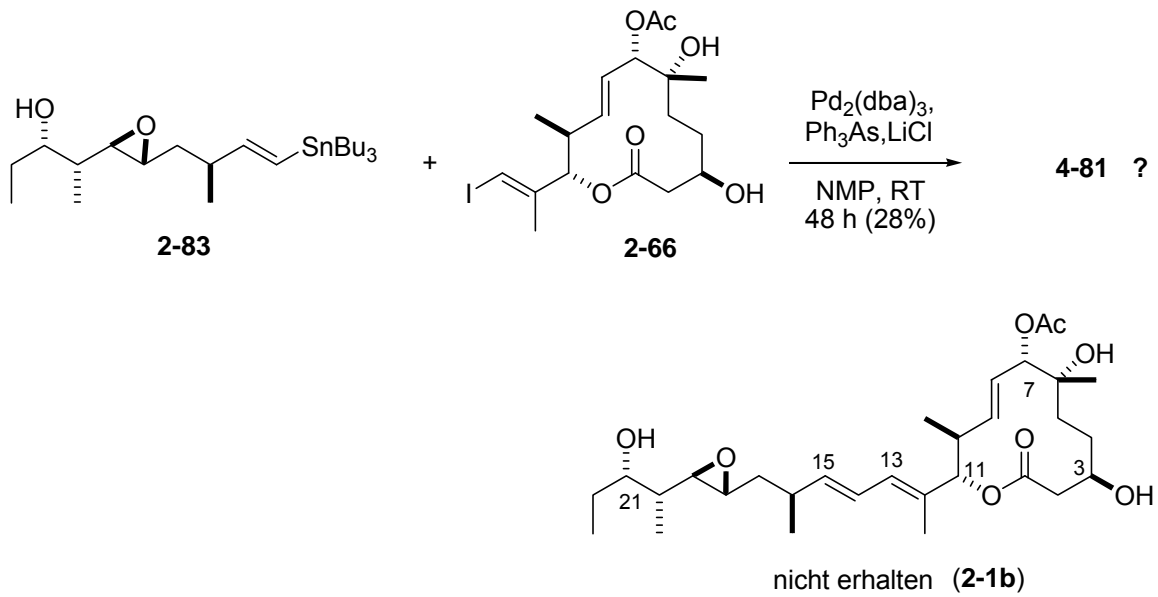


**Schema 66:** Synthese von Makrolacton **2-66**.

### 4.4 Kupplung der (C1-C13)- und der (C14-C23)-Einheit

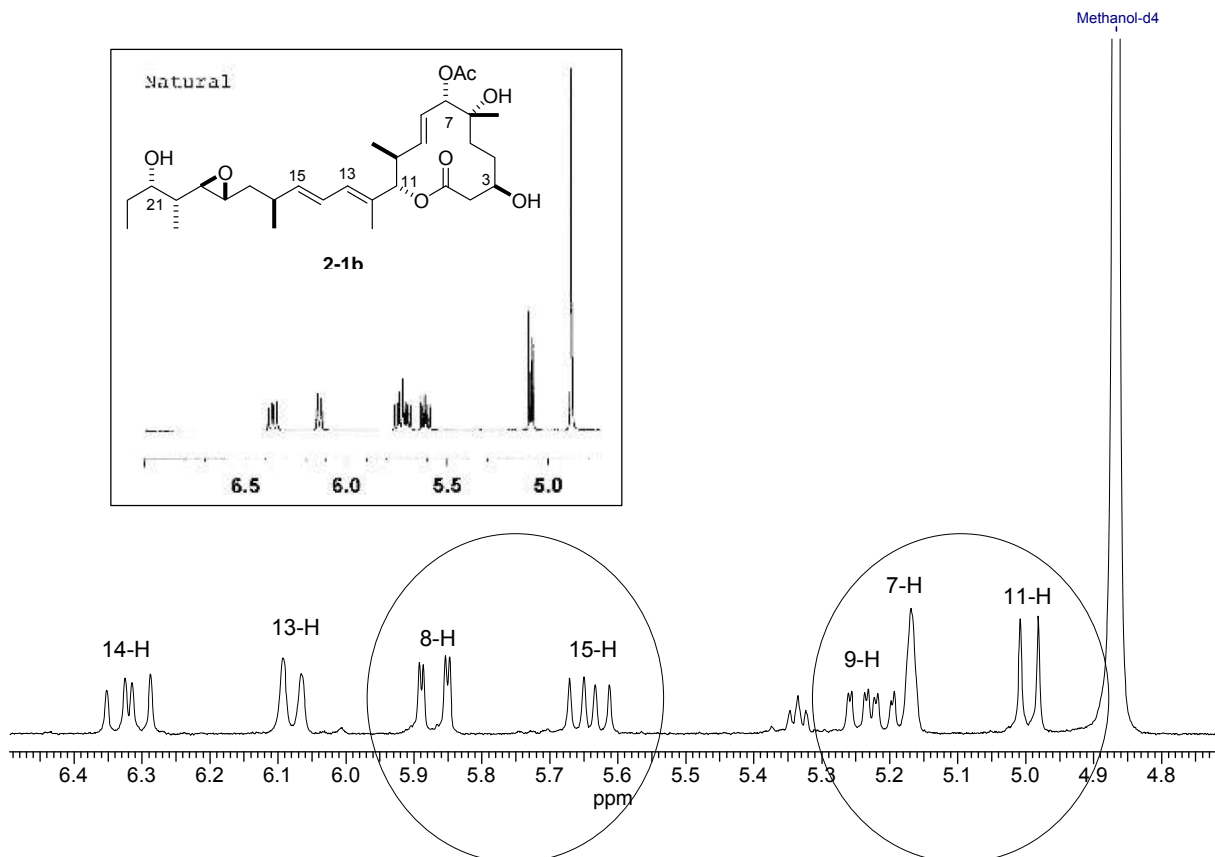
Die Vielzahl an möglichen Reaktionsbedingungen der Stille-Kupplung veranlasste uns dazu, nach Arbeiten mit strukturähnlichen Kupplungspartnern zu suchen, um auf diesem Weg die geeignetste Methode zu finden. In der Veröffentlichung von Burkart *et al.*<sup>69</sup> zur Totalsynthese des strukturell verwandten FD-895 wurden  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Ph}_3\text{As}$  und LiCl erfolgreich als Reagenzien angewendet.

Für die Kupplung der Seitenketteneinheit (C14-C23) **2-83** und der Makrolactoneinheit (C1-C13) **2-66** wurden diese in zuvor entgastem NMP mit  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Ph}_3\text{As}$  und LiCl für 24 h bei RT gerührt. Daraufhin erfolgte die erneute Zugabe von  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Ph}_3\text{As}$  und LiCl, anschließend wurde das Gemisch für weitere 24 h gerührt. Nach der Isolierung und Reinigung des Rohprodukts konnte das Dien **4-81** mit einer Ausbeute von 28% erhalten werden. Im anschließenden Vergleich der NMR-Spektren von Verbindung **4-81** und dem Naturstoff Pladienolid B waren deutliche Unterschiede zu verzeichnen. Wir mussten also davon ausgehen, dass das erhaltene Produkt **4-81** nicht Pladienolid B war.



**Schema 67:** Kupplung der Fragmente **2-83** und **2-66**.

Im Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Spektren sind deutliche Unterschiede im Bereich der Doppelbindungsprotonen 8-H, 9-H, 15-H (5.00–5.25 ppm) sowie im Verschiebungsbereich der Signale von 7-H und 11-H (5.60–5.95 ppm) zu erkennen (eingekreiste Bereiche in **Abbildung 12**).



**Abbildung 12:** Vergleich  $^1\text{H}$  NMR-Spektren von Pladienolid B (**2-1b**) und dem synthetischen Produkt **4-81**.

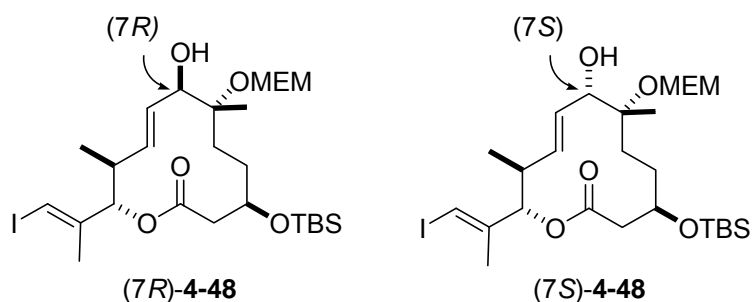
Der direkte Vergleich der chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen (**Tabelle 12**) bewies, was aus den Spektren bereits ersichtlich war. Das erhaltene Produkt der Stille-Kupplung **4-81** konnte nicht Pladienolid B (**2-1b**) sein.

**Tabelle 12:** Chemische Verschiebungen im Vergleich.

Protonen	Pladienolid B ( <b>2-1b</b> ) [ppm]	<b>4-81</b> [ppm]
7-H	5.04	5.17
8-H	5.69	5.87
9-H	5.55	5.23
11-H	5.04	4.99
15-H	5.65	5.64

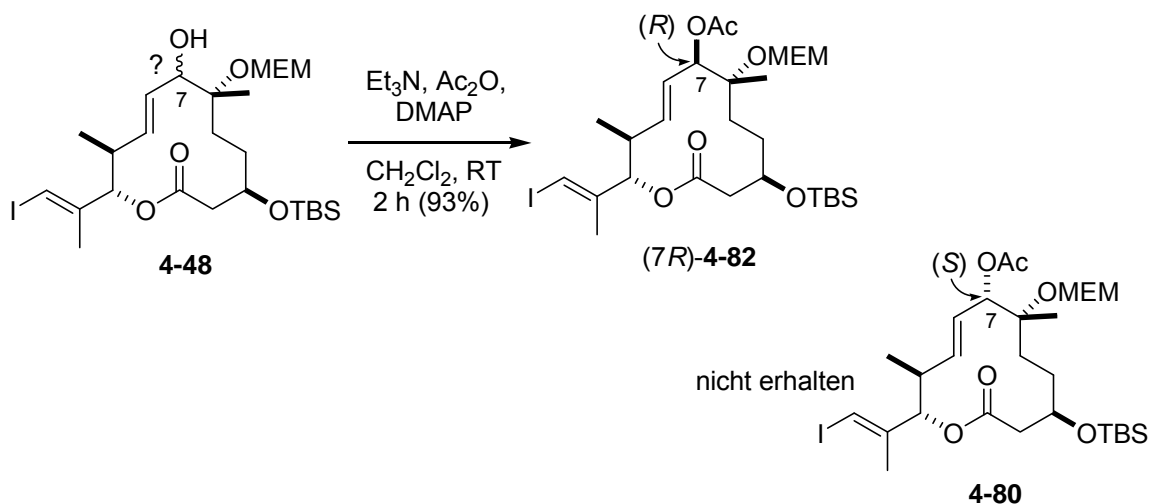
Die mittels FT-ICR bestimmte Masse der Verbindung war mit  $536.697 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  identisch zu der von Pladienolid B (**2-1b**), die Abweichung im Spektrum war daher definitiv auf eine abweichende Stereochemie zurückzuführen.

Anfangs vermuteten wir einen Fehler in der Auswertung und Interpretation der Mosher-Analyse (**Tabelle 6**). In diesem Fall hätten wir statt wie anfangs vermutet, nicht Alkohol (*7R*)-**4-48**, sondern (*7S*)-**4-48** als Hauptprodukt der Luche-Reduktion erhalten (**Abbildung 13**). Die Acetatsynthese hätte somit nicht unter Inversion des Stereozentrums an C7 vollzogen werden müssen.



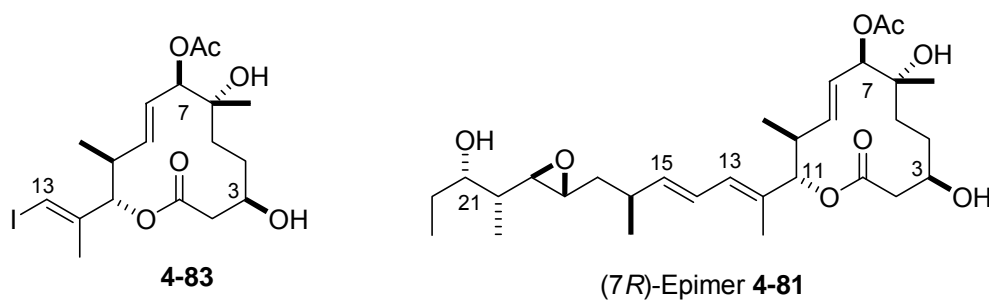
**Abbildung 13:** Strukturen der Alkohole (*7R*)-**4-48** und (*7S*)-**4-48**.

Aufgrund dieser Überlegung wurde der nach der Luche-Reduktion als Hauptprodukt erhaltene Alkohol **4-48** (**Schema 51**) ohne Inversion, also direkt mit Essigsäureanhydrid,  $\text{NEt}_3$  und DMAP zum entsprechenden Acetat umgesetzt (**Schema 68**).



**Schema 68:** Versuch zur Darstellung von Acetat **4-80**.

Die anschließende Auswertung der NMR-Spektren brachte zum Vorschein, dass das Spektrum von Acetat **4-82** mit dem Spektrum des Acetats aus der Mitsunobu-Reaktion (**Schema 66**) identisch war. Folglich war die Mitsunobu-Reaktion (**Schema 66**) gar nicht unter Inversion sondern unter Retention verlaufen, Acetat **4-80** war dabei nicht entstanden. Demzufolge wurde das Seitenkettenfragment **2-83** in der Stille-Kupplung (**Schema 67**) nicht wie angenommen mit Acetat **2-66**, sondern fälschlicherweise mit Acetat **4-83** umgesetzt. Wir erhielten folglich nicht Pladienolid B, sondern das (7R)-Epimer **4-81** (**Abbildung 14**). Die Mosher-Analyse war demzufolge korrekt gewesen, das Produkt der Luche Reduktion war (7R)-**4-48**.



**Abbildung 14:** Acetat **4-83** und das C7-Epimer **4-81** von Pladienolid B.

Im Anschluss wurden einige Versuche unternommen, um die Acetatbildung unter Inversion zu ermöglichen.

#### 4.4.1 Mitsunobu-Reaktion-Versuch II

Wie eingangs erwähnt, hängt der Erfolg der Mitsunobu-Reaktion maßgeblich von der Säurestärke ab. Ist diese zu schwach, kommt die Reaktion auf der Stufe des Betains zum

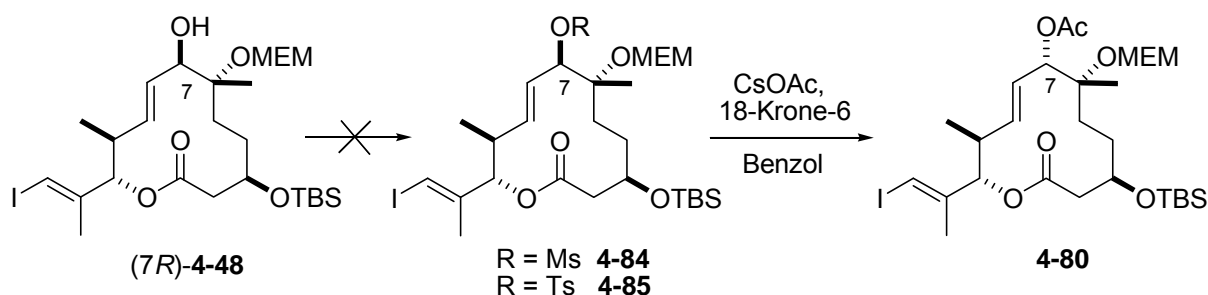
Erliegen bzw. treten Nebenreaktionen auf. In unserem Fall sollten aufgrund der sterischen Hinderung an C7 sowohl die Säuren als auch die Diazospezies variiert werden (**Tabelle 13**). Insgesamt wurden vier weitere Methoden erprobt um das Stereozentrum des Alkohols **4-48** an C7 zu invertieren. Im ersten Versuch kamen die stärkere Säure 4-Nitrobenzoesäure ( $pK_s$  3.42)  $PPh_3$  und DEAD (Eintrag **1**) zum Einsatz, es fand jedoch keine Umsetzung zum entsprechenden Benzoat statt. Im zweiten Versuch wurde Alkohol **(7R)-4-48** mit 4-Nitrobenzoesäure,  $PBu_3$  und ADDP umgesetzt. Hierbei bot sich das gleiche Bild, nach 12 h Rühren bei 80 °C war mittels DC keine Umsetzung zum entsprechenden Produkt zu beobachten. Die Umsetzung von Alkohol **(7R)-4-48** mit *p*-Anissäure, TMAD und  $Bu_3P$  in Benzol erbrachte ebenfalls keinen Erfolg. Mit Essigsäure, TMAD und  $Bu_3P$  (Eintrag **4**) reagierte der Alkohol **(7R)-4-48** unvollständig zum Retentionsprodukt **(7R)-4-82** ab. An dieser Stelle stellen wir die Versuche zur Mitsunobu-Reaktion ein.

**Tabelle 13:** Gewählte Bedingungen für die Mitsunobu-Reaktion.

	Reagenzien	Temperatur	Ausbeute Ester
1	4-Nitrobenzoesäure (4 eq.), DEAD (4.0 eq.), $PPh_3$ (4.0 eq.), THF	50°C–80 °C	-
2	4-Nitrobenzoesäure (4 eq.), ADDP (4 eq.), $Bu_3P$ (4 eq.), Benzol	80 °C	-
3	<i>p</i> -Anissäure (1.5 eq.), TMAD (1.5 eq.), $Bu_3P$ (1.5 eq.), Benzol	60 °C	-
4	AcOH (2 eq.), TMAD (2 eq.), $Bu_3P$ (2 eq.), Benzol	80 °C	Retentionsprodukt <b>(7R)-4-82</b>

#### 4.4.2 $S_N2$ -Strategie

Eine weitere Überlegung bestand darin, die Alkoholfunktion zunächst in eine Abgangsgruppe zu überführen (Mesylat, Tosylat), um anschließend über einen „Rückseitenangriff“ mittels Cäsiumacetat die richtige Konfiguration an C7 zu erhalten (**Schema 69**).



**Schema 69:**  $S_N2$ -Strategie zur Darstellung von Acetat **4-80**.

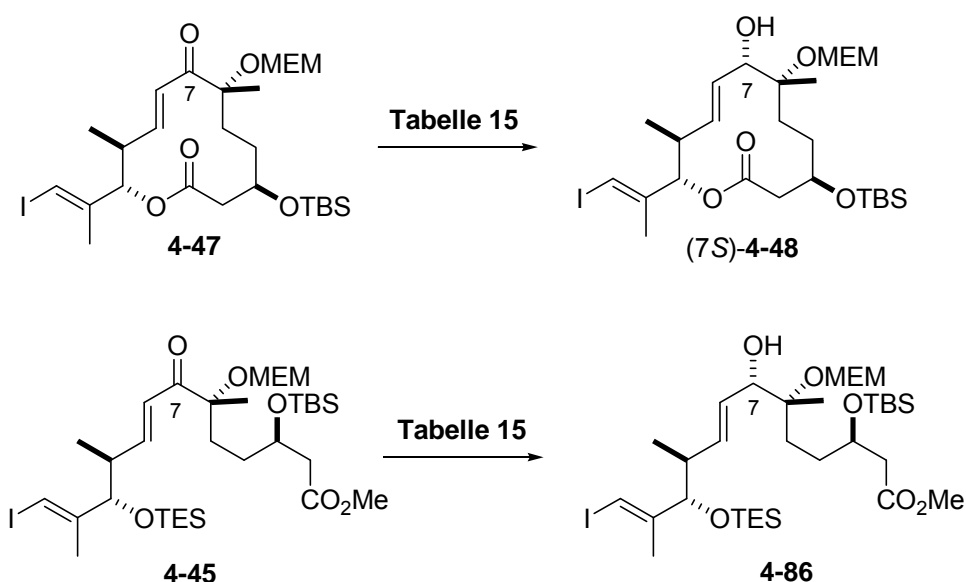
Alkohol (7*R*)-**4-48** wurde zum einen mit Mesylchlorid und Triethylamin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und zum anderen mit Tosylanhydrid und Triethylamin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt (**Tabelle 14**). In beiden Fällen war eine Produktisolierung, vermutlich aufgrund der sterischen Hinderung, nicht möglich. Unter Verwendung von MsCl konnte beim Erhöhen der Äquivalente die Zersetzung des Edukts beobachtet werden und beim Einsatz von Tosylanhydrid trat keine Reaktion ein.

**Tabelle 14:** Gewählte Reaktionsbedingungen für die S<sub>N</sub>2-Reaktion an C7.

	Reagenzien	Ausbeute <b>4-84</b>	Ausbeute <b>4-85</b>
1	MsCl (1.5 eq.), NEt <sub>3</sub> (2 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	
2	Ts <sub>2</sub> O (2 eq.), NEt <sub>3</sub> (2.5 eq.), DMAP (kat.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		-

#### 4.4.3 Stereoselektive Reduktion

Da die Darstellung des Acetats **4-80** unter Inversion nicht erreicht wurde, sollte abschließend versucht werden, unter Verwendung verschiedener Reduktionsmittel die gewünschte (*S*)-Konfiguration an C7 zu erhalten. Der erhaltene Alkohol sollte anschließend mit Essigsäureanhydrid in das Acetat überführt werden.



**Schema 70:** Reduktion der Ketone **4-47** und **4-45**.

In **Tabelle 15** sind die gewählten Reaktionsbedingungen aufgeführt. Die mäßigen Ausbeuten legten die Vermutung nahe, dass aufgrund der sterischen Hinderung in der Makrolactonstruktur kein Vorderseitenangriff möglich sein würde. Die Reaktionsbedingungen wurden deshalb auch am offenkettigen System **4-45** erprobt (**Schema 70**).

**Tabelle 15:** Gewählte Reaktionsbedingungen für die Reduktion von **4-45** und **4-47**.

Reagenzien	Ausbeute (7S)- <b>4-48</b>	Ausbeute <b>4-86</b>
1 NaBH <sub>4</sub> (1 eq.), MeOH, 0 °C - RT	-	10%
2 NaBH <sub>4</sub> (1.2 eq.), CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (1.2 eq.), RT	10%	18%
3 LiEt <sub>3</sub> BH (1.1 eq.), THF, -78 °C	-	10%
4 TiCl <sub>4</sub> (1.2 eq.), Et <sub>3</sub> SiH (4 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C	Zersetzung Edukt	Zersetzung Edukt
5 LiAlH <sub>4</sub> (1 eq.), THF, -78 °C	Zersetzung	Zersetzung
6 (R)/(S)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin (0.4 eq.), Catecholboran (3 eq.), Toluol, -78 °C	-	-
7 ZnCl <sub>2</sub> (4 eq.), NaBH <sub>4</sub> (8 eq.), Et <sub>2</sub> O, -15 °C	-	68%

Zum Einsatz kamen Hydrid-übertragende Spezies wie NaBH<sub>4</sub> (Eintrag **1**) und Superhydrid (Eintrag **3**). Mit beiden Reagenzien konnte das richtige Isomer in geringer Menge erhalten werden, das Hauptprodukt war jedoch der (7R)-Alkohol **4-48**. Unter Luche-Bedingungen mit der Verwendung von CeCl<sub>3</sub> (Eintrag **2**) konnte die Ausbeute von **4-86** auf 18% gesteigert werden. Die Verwendung von LiAlH<sub>4</sub> (Eintrag **5**) führte, wie zu erwarten war, neben der Reduktion der Ketofunktion auch zur Spaltung des Methylesters. Bei der Umsetzung von Keton **4-45** und **4-47** mit TiCl<sub>4</sub> und Et<sub>3</sub>SiH nach Doyle<sup>153</sup> setzte anfangs keine Reaktion ein und nach erneuter Zugabe der Reagenzien zersetzte sich das Edukt (bei -78 °C). Die Reduktion mit (S)-Corey-Bakshi-Shibata-Reagenz` in Toluol wurde nur am cyclischen System durchgeführt. Sie verlief zum einen unvollständig und zum anderen wurde ausschließlich das falsche Diastereomer erhalten. Zum Vergleich wurden beide CBS-Reagenzien (mit (R)- und (S)-Konfiguration) eingesetzt.

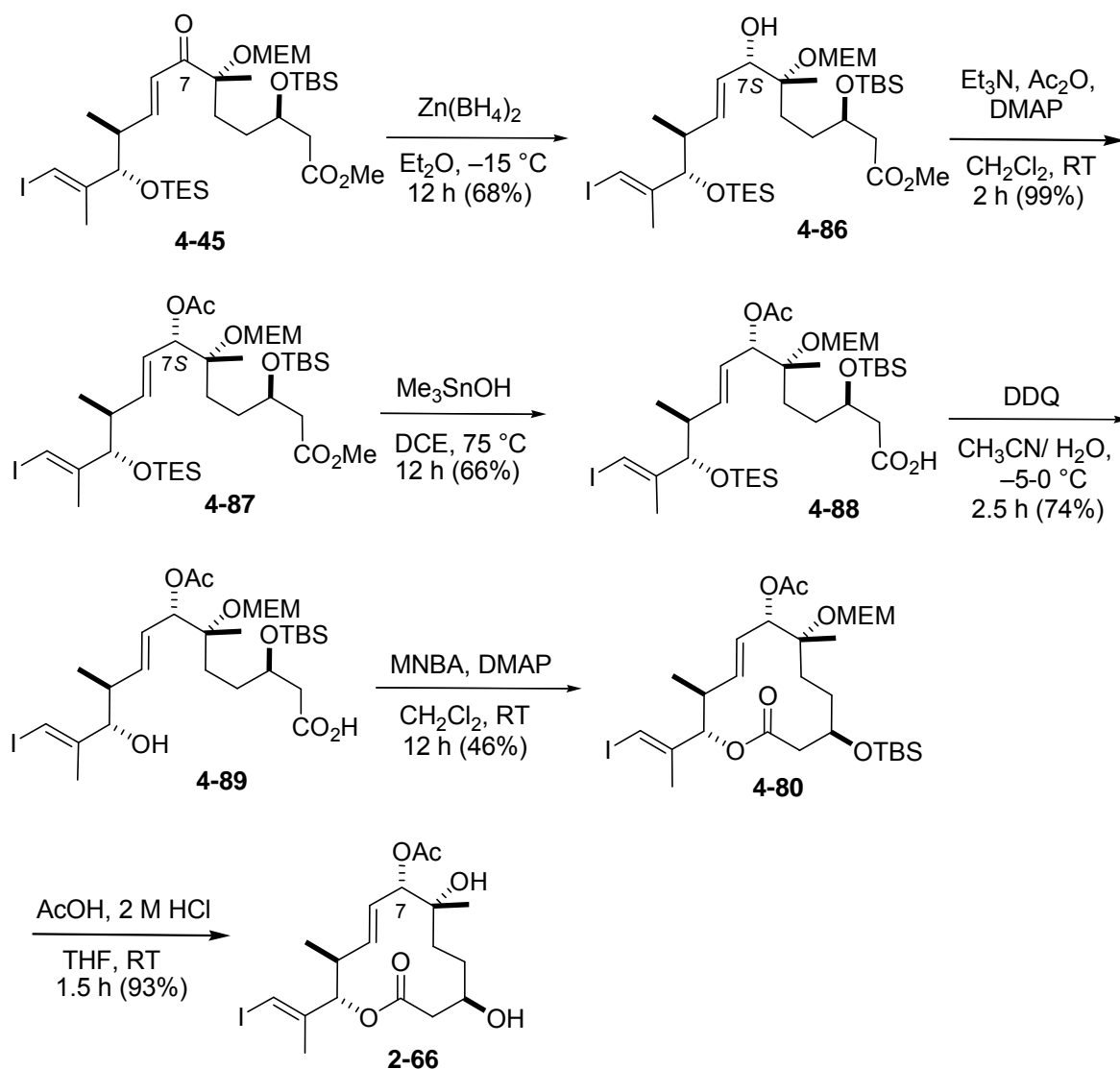
Bei den bis dato eingesetzten Reagenzien war offensichtlich aus sterischen Gründen kein Rückseitenangriff am Keton möglich gewesen, bzw. beschränkten sich die Mengen an erhaltenem (7S)-Alkohol auf wenige Prozent.

Die chelatkontrollierte Reduktion des cyclischen Ketons **4-47** mit dem *in situ* dargestellten Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (Eintrag **7**), führte ebenfalls zum falschen Isomer. Allerdings konnte bei der Umsetzung des acyclischen Enons **4-45** mit Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> der (7S)-Alkohol **4-86** mit einer Ausbeute von 68% (Diastereomerneverhältnis 4:1) erhalten werden.

An dieser Stelle wurden die Versuche zur stereoselektiven Reduktion eingestellt und auch keine weiteren Optimierungsversuche unternommen. Die Gründe waren zum einen die Erschöpfung der Ressourcen und zum anderen war nun vielmehr von Interesse, ob nach der

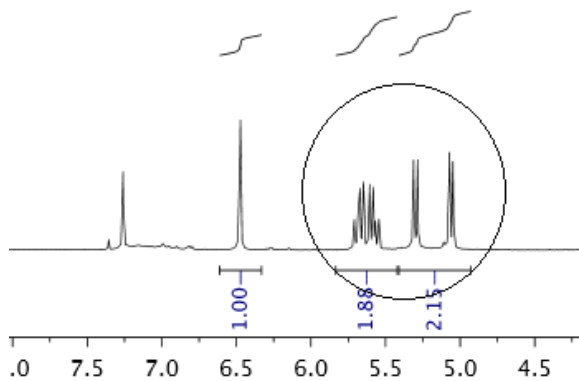
Kupplung der acetylierten Makrolactoneinheit **2-66** mit dem Seitenkettenfragment **2-83** Pladienolid B (**2-1b**) erhalten werden kann.

Insofern hatte die Fertigstellung der Makrolactoneinheit oberste Priorität. Die Schritte waren bereits am vorherigen Ringsystem erprobt worden und sollten daher problemlos anwendbar sein (**Schema 48**). Nach der Reduktion von Keton **4-45** zum Alkohol **4-86** wurde dieser mit  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$  und DMAP zum Acetat **4-87** umgesetzt. Es folgte die Methylesterspaltung mit  $\text{Me}_3\text{SnOH}$  zur *seco* Säure **4-88** und die Silyletherspaltung an C11 mit DDQ. Der Ringschluss an *seco* Säure **4-89** wurde erneut mit MNBA und DMAP durchgeführt, allerdings nicht mit nahezu quantitativer Ausbeute wie im ersten Versuch (**Schema 48**). Diese Tatsache war auf die zu hohe Geschwindigkeit beim Zutropfen der Säure zum Gemisch aus Base und Anhydrid zurückzuführen. Nach globaler Entschützung an Verbindung **4-80** mit AcOH und HCl, welche nahezu quantitativ verlief, wurde Makrolacton **2-66** erhalten.

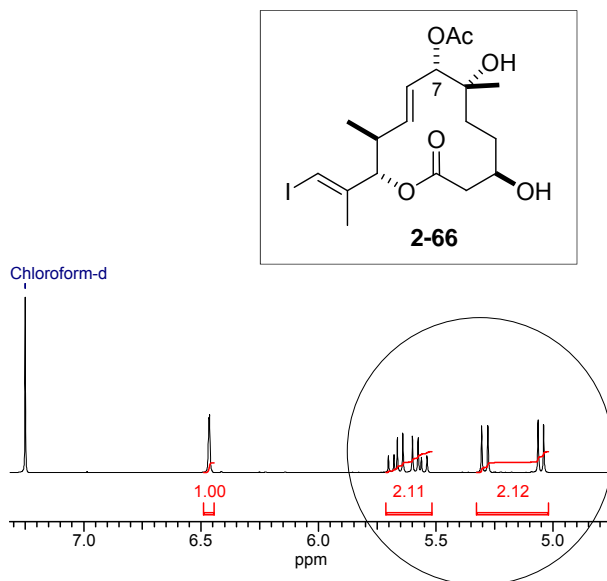


**Schema 71:** Synthese von Makrolacton **2-66** mit korrekter Stereochemie an C7.

Mit Hilfe der bereits erwähnten Totalsynthese von FD-895 von Burkart<sup>69</sup> konnte das  $^1\text{H}$ -Spektrum ihrer Makrolactoneinheit mit dem Protonenspektrum unserer Makrolactoneinheit **2-66** in den entscheidenden Verschiebungsbereichen verglichen werden (**Abbildung 15**). Die Abbildungen zeigen nur den Ausschnitt des Spektrums, welcher im Vergleich zwischen Verbindung **4-81** und Pladienolid B deutliche Unterschiede aufwies (**Abbildung 12**).



**Abbildung 15:**  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum der Makrolactoneinheit aus der Totalsynthese von FD-895 nach Burkart *et al.*

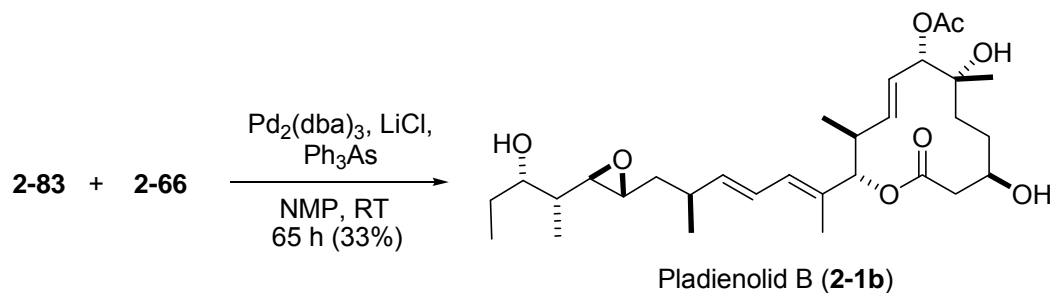


**Abbildung 16:**  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum unserer Makrolactoneinheit **2-66**.

Im Vergleich der beiden Spektren ist eine deutliche Übereinstimmung, sowohl bei den chemischen Verschiebungen der Protonensignale (5.0–5.55 ppm) als auch bei den Integralen zu beobachten. Folglich lag unsere Makrolactoneinheit **2-66** in der richtigen Stereochemie vor.

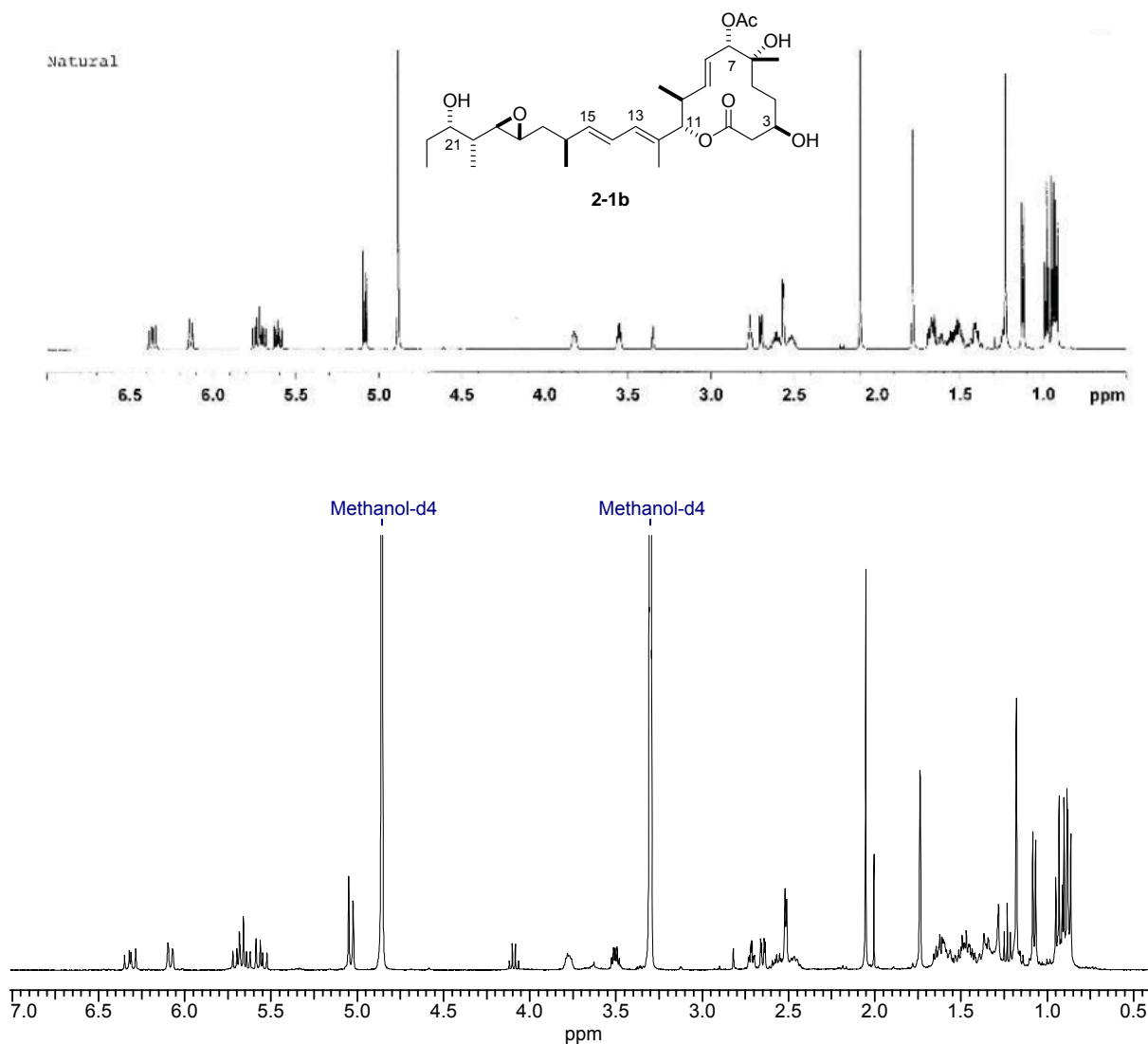
#### 4.5 Kupplung der (C1-C13)- und der (C14-C23)-Einheit

Mit der erfolgreichen Darstellung von Makrolactoneinheit **2-66**, konnte nun die Stille-Kupplung zum Pladienolid B in Angriff genommen werden. Erneut wurde das Protokoll nach Burkart verwendet.



**Schema 72:** Stille-Kupplung der Seitenkette und des Makrolactons zu Pladienolid B.

Der Makrolactonteil **2-66** und das kurz zuvor hydrostannylierte Seitenkettenfragment **2-83** wurden abschließend mit  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , LiCl, und  $\text{Ph}_3\text{As}$  in entgastem NMP gelöst und für 24 h bei RT gerührt. Im Anschluss wurden erneut  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  und  $\text{Ph}_3\text{As}$  zugegeben und für weitere 41 h gerührt. Nach der Aufarbeitung und Reinigung mittels präparativer DC konnte Pladienolid B mit einer Ausbeute von 2.5 mg (33%) als weißes zähes Öl erhalten werden. Der erneute Vergleich der NMR-Spektren bestätigte den Erhalt von Pladienolid B. Im Folgenden sind die  $^1\text{H}$  NMR-Spektren (beide in  $\text{MeOH-d}_4$  gemessen) unseres synthetischen sowie des Naturstoffs Pladienolid B abgebildet (**Abbildung 17**).



**Abbildung 17:** Vergleich der Spektren von Pladienolid B (**2-1b**) (Spektrum vom isolierten Naturstoff oben, Spektrum des von uns synthetisierten **2-1b** unten).

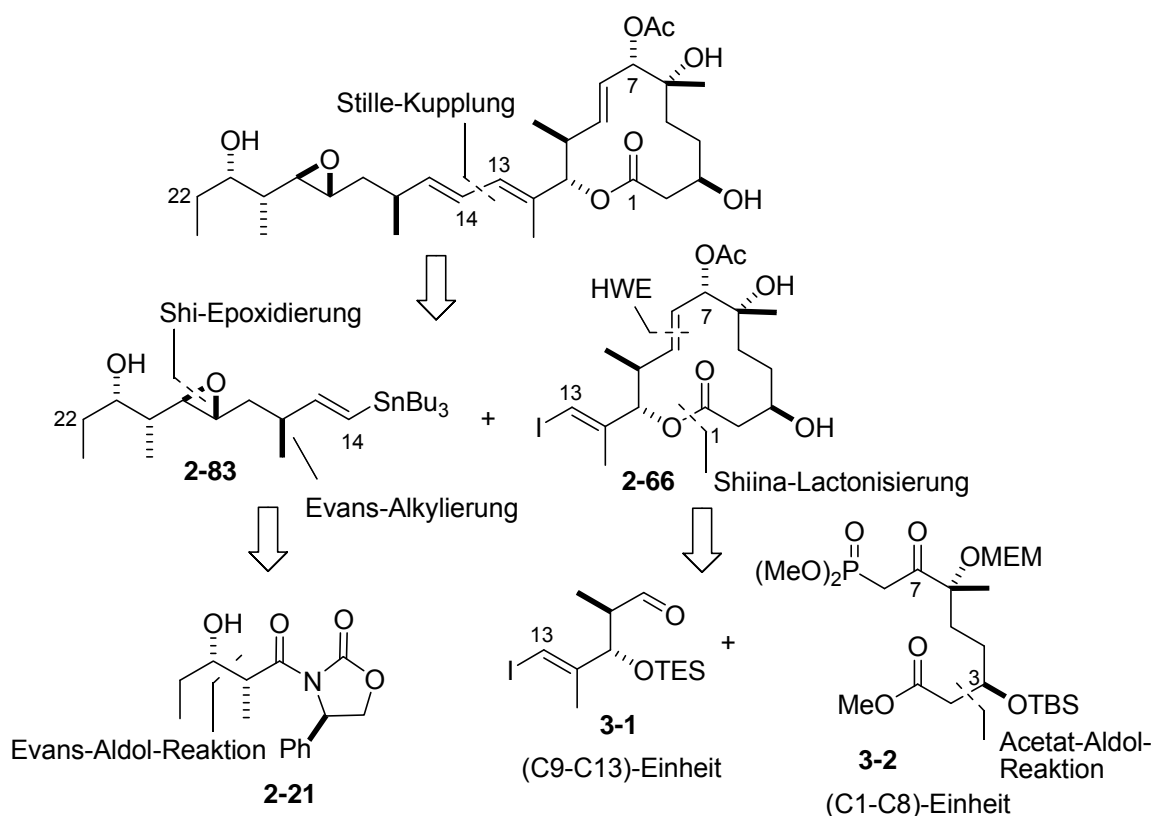
## 4.6 Biologische Aktivität

Sowohl das synthetisierte Pladienolid B (**2-1b**) als auch sein C7-Epimer **4-81** wurden gegen L929 Zelllinien getestet. Im Fall von Pladienolid B konnte die erwartete hohe Zytotoxizität mit einem  $IC_{50}$  von  $4 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $7.5 \text{ nM}$ ) beobachtet werden. Das C7-Epimer hingegen erwies sich als inaktiv. Diese Ergebnisse deuten an, wie wichtig die richtige Konfiguration der Acetatfunktion an C7 für die biologische Aktivität des Moleküls ist.



## 5. Zusammenfassung

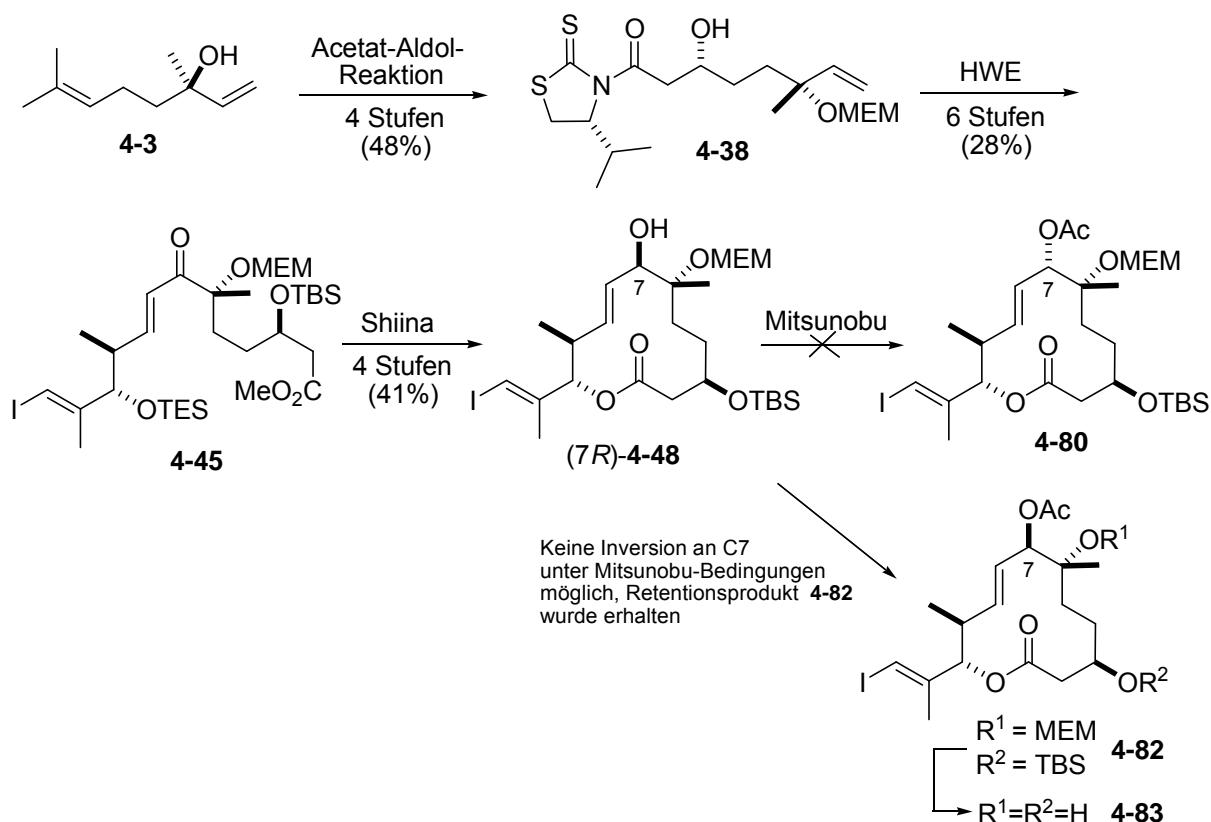
Diese Arbeit beinhaltet die Ausarbeitung einer stereoselektiven Totalsynthese des antitumoralen Naturstoffs Pladienolid B und seines C7-Epimers. Der Naturstoff wurde 2004 als eines von insgesamt sieben 12-gliedrigen Makrolactonen aus dem Bakterium *Streptomyces platensis* Mer-11107 isoliert. Die antitumorale Wirkung der Pladienolide beruht auf der Interaktion mit dem Spleißfaktor 3b (SF3b), welche eine Inhibierung der pathogenen Angiogenese zur Folge hat. Die von uns gewählte konvergente Synthesestrategie sah es vor, das Molekül in die beiden Hauptfragmente den Makrolactonteil **2-66** (C1-C13) und den Seitenkettenteil **2-83** (C14-C23) zu teilen. Beide Fragmente verfügen über je fünf Stereozentren, welche Reagenzien-kontrolliert eingeführt wurden.



**Schema 73:** Retrosyntheseschema von Pladienolid B.

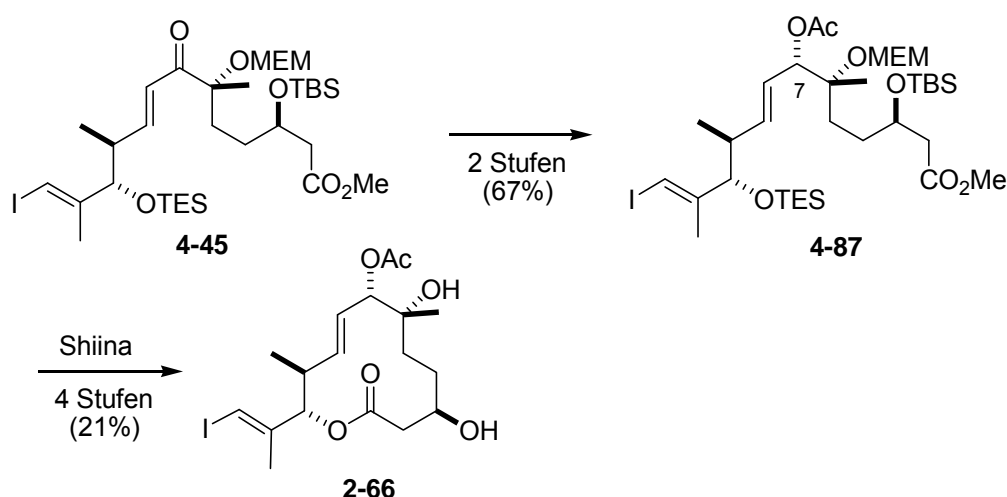
Für die Darstellung der Makrolactoneinheit **2-66** wurde eine konvergente Synthesestrategie gewählt. Die Grundbausteine stellen Aldehyd **3-1** und Phosphonat **3-2** dar, welche jeweils aus einfachen kommerziell erhältlichen Verbindungen dargestellt werden konnten. Das Seitenkettenfragment **2-83** (C14-C23) wurde ausgehend von Aldolprodukt **2-21** linear aufgebaut. Die Verknüpfung der Bausteine **2-66** und **2-83** erfolgte über eine Stille-Kreuzkupplung zu Pladienolid B.

Die Synthese des Makrolactons **2-66** geht von kommerziell erhältlichem (*R*)-(-)-Linalool (**4-3**) aus. Über vier Stufen unter anderem einer Nagao-Acetat-Aldol-Reaktion als Schlüsselschritt, zur Generierung des Stereozentrums an C3, wurde das Hydroxyamid **4-38** erhalten. Über fünf weitere Stufen gelangte man zum  $\beta$ -Ketophosphonat **3-2**, welches mit dem literaturbekannten Aldehyd **3-1** im nächsten Schlüsselschritt der Synthese, der HWE-Reaktion, unter Etablierung der *trans* Doppelbindung zum Enon **4-45** umgesetzt wurde. Enon **4-45** wurde in vier weiteren Schritten zum Makrolacton geschlossen und zum Allylkohol reduziert. Der ursprüngliche Plan, den Allylkohol (*7R*)-**4-48** mittels Mitsunobu-Reaktion zu invertieren, um Acetat **4-80** zu erhalten, schlug fehl. Da die Reaktion überraschenderweise unter Retention statt Inversion verlief, wurde das Retentionsprodukt **4-82** erhalten. Weitere Versuche zur Inversion des Stereozentrums an C7 waren ebenso wenig erfolgreich, wie die Versuche der stereoselektiven Reduktion am cyclischen System.



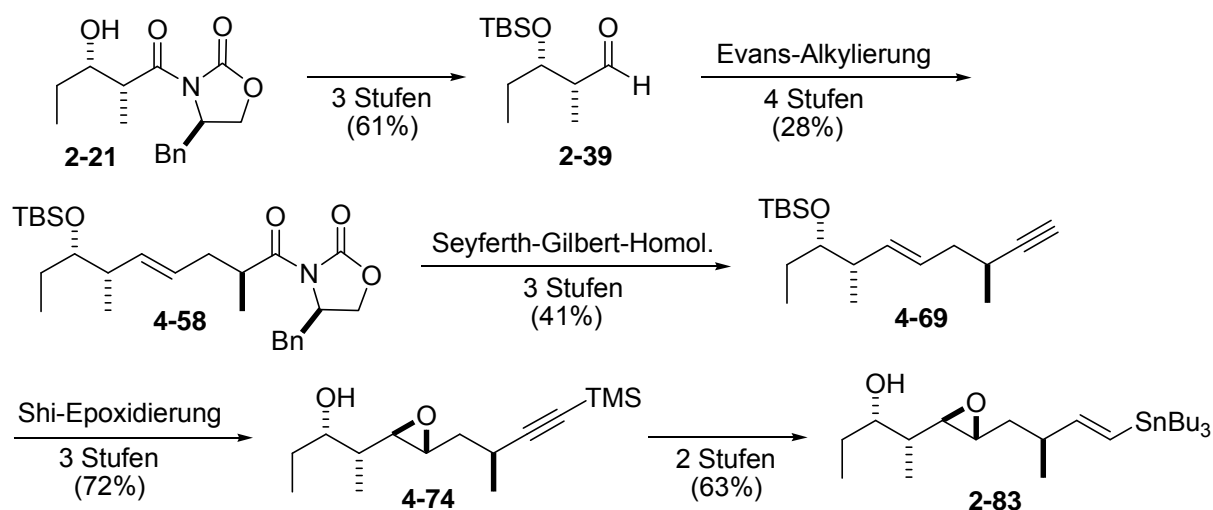
**Schema 74:** Ursprüngliche Syntheseroute von Makrolacton **4-80**.

Aus diesem Grund wurde bereits auf der Stufe des acyclischen Enons **4-45** die Reduktion mittels  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  zum Allylkohol, unter Etablierung der gewünschten (*S*)-Konfiguration, durchgeführt. Anschließend wurde der (*7S*)-Alkohol in das entsprechende Acetat **4-87** umgewandelt und das Fragment in vier weiteren Stufen (**Schema 75**) zum Makrolacton geschlossen und global entschützt.



**Schema 75:** Geänderte Syntheseroute von Makrolacton **2-66**.

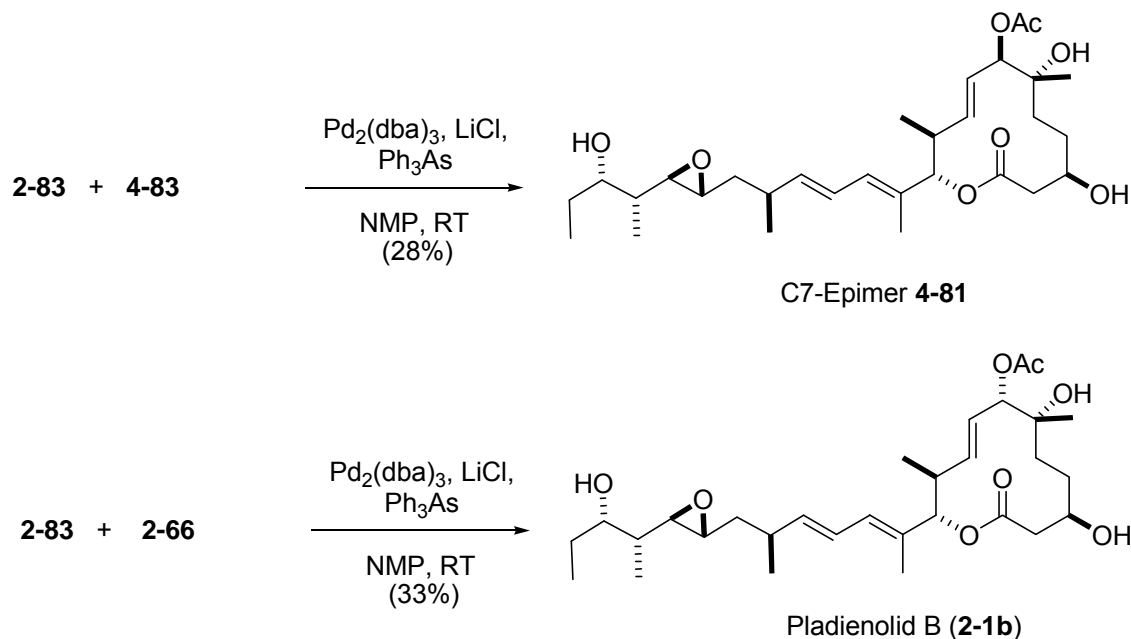
Die (C14-C23)-Einheit **2-83** wurde ausgehend vom Evans-Aldol-Produkt Hydroxyamid **2-21** über 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 3.3% dargestellt (**Schema 76**). In drei Stufen wurde das Hydroxyamid **2-21** zum Aldehyd **2-39** umgesetzt, welcher anschließend in einer vierstufigen Sequenz über eine zentrale Evans-Alkylierung, zur Etablierung des Stereozentrums an C16, in Verbindung **4-58** überführt wurde. Nach Auxiliärsabspaltung und Oxidation wurde die Homologisierung nach Seyferth-Gilbert zum Alkin **4-69** durchgeführt. Die weiteren Schlüsselschritte waren die Shi-Epoxidierung der Doppelbindung sowie die Pd-katalysierte Hydrostannylierung der terminalen Dreifachbindung zum Stannan **2-83**.



**Schema 76:** Synthese der Seitenkette (C14-C23) **2-83**.

Anfänglich war nicht bekannt, dass die Mitsunobu-Reaktion nicht unter Inversion vollzogen wurde. Daher wurde das Retentionsprodukt **4-83** (**Schema 74**) mit der Seitenkette **2-83** unter Stille-Bedingungen verknüpft und dabei das C7-Epimer von Pladienolid B **4-81**

erhalten. Mittels NMR-Spektroskopie konnte dieser Sachverhalt aufgeklärt werden. Nach der Darstellung von Makrolacton **2-66** (**Schema 75**), konnte dieses erfolgreich mit dem Seitenkettenfragment **2-83** zu Pladienolid B verknüpft werden. Sowohl Pladienolid B als auch das C7-Epimer wurden ausgehend von (*R*)-(-)-Linalool über insgesamt 17 Stufen dargestellt, Pladienolid B mit einer Gesamtausbeute von 0.63% und Epimer **4-81** mit 0.91%.



**Schema 77:** Fertigstellung von Pladienolid B und seinem C7-Epimer.

Beide Moleküle wurden gegen L929 Zelllinien getestet. Für Pladienolid B ergab sich die erwartete hohe Zytotoxizität mit einem  $\text{IC}_{50}$  von  $4 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  (7.5 nM), das Epimer war gegen die genannte Zelllinie biologisch inaktiv. Diese Ergebnisse deuten an, wie wichtig die richtige Konfiguration der Acetatfunktion an C7 für die biologische Aktivität des Moleküls ist.

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1 Arbeitsvorschriften

#### 6.1.1 Arbeitstechniken

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Glasgeräte wurden im Trockenschrank bei 70 °C getrocknet und anschließend am Ölpumpenvakuum ( $10^{-1}$ - $10^{-2}$  mbar) evakuiert und mit Stickstoff geflutet, dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mittels Spritzen durch Gummisepten und Feststoffe wurden im Stickstoffgegenstrom zugegeben.

#### 6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Feinchemikalien wurden von den Firmen AppliChem, Abcr, Acros, Alfa Aesar, Fluka, Sigma Aldrich, Strem, TCI Europe und Merck bezogen und soweit nicht anders erwähnt ohne vorherige Aufreinigung eingesetzt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und für die Verwendung während feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen entsprechend absolutiert. Der verwendete Petrolether weist einen Siedebereich von 40–60 °C auf.

#### 6.1.3 Dünnschichtchromatographie und Säulenchromatographie

Zur Reaktionskontrolle und Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie wurden Fertigfolien der Firma Macherey & Nagel (Sil G/UV<sub>254</sub>) verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Lampe (Wellenlänge 254 nm) oder Entwicklerlösung (Molybdat-, Permanganat-Lsg. oder Anisaldehydlsg.) und anschließendem Erhitzen.

Darstellung Molybdat-Lsg.:

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

Darstellung Kaliumpermanganat-Lsg.:

2.5 g  $\text{KMnO}_4$  und 12.5 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in 250 mL  $\text{H}_2\text{O}$ .

Anisaldehyd-Lsg.:

10 mL *p*-Anisaldehyd und 10 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> konz. in 200 mL Ethanol.

Die säulenchromatographische Reinigung der Verbindungen wurde mit Kieselgel (Korngröße: 40-63 µm) der Firma Merck und Machery & Nagel unter 0.1 bis 0.5 bar Überdruck (Druckluft) durchgeführt (Flash-Chromatographie).

#### 6.1.4 High Performance Liquid Chromatography

Die analytischen HPLC-MS Messungen wurden an einem Hewlett Packard HP 1100 durchgeführt, welcher mit einem ESI-Massenspektrometer G1946C der Firma AGILENT gekoppelt war. Reaktionskontrollen wurden über eine reversed-phase Kieselgelsäule (Nucleosil 100-5 C-18 HD, 5 µm, 70.3 mm ID) der Firma Macherey & Nagel unter Verwendung von wässriger NaCl-Lsg (5 mM) und Acetonitril durchgeführt. Dabei wurde ein Gradient von 0-10-15-17-20 min mit 20-80-80-99-99% (Acetonitril/H<sub>2</sub>O) gefahren. Die Flussrate betrug konstant 0.5 mL/min bei einer Säulentemperatur von 25 °C. Die Detektion mit dem ESI-Spektrometer erfolgte im Positiv-Modus mit einer Fragmentorspannung von 40 eV. Die Zerstäuberkammer wurde mit einem Stickstoffstrom von 13 L/min betrieben. Unter diesen Bedingungen wurde im Massenspektrometer jeweils das [M+Na]<sup>+</sup>-Signal der Substanz detektiert.

#### 6.1.5 NMR-Analytik

Alle Spektren wurden mit einem Bruker Avance 400 Spektrometer aufgenommen. Die Aufnahmefrequenzen betragen 400 MHz für <sup>1</sup>H- und 100 MHz für <sup>13</sup>C-Kerne. Alle <sup>13</sup>C NMR-Spektren sind <sup>1</sup>H breitbandenkoppelt. Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm] und Kopplungskonstanten in [Hz] angegeben. Als Lösungsmittel wurde CDCl<sub>3</sub> (δ<sub>H</sub>: 7.25 ppm, δ<sub>C</sub> 77.0 ppm, Benzol-d<sub>6</sub> (δ<sub>H</sub>: 7.16 ppm, δ<sub>C</sub> 128.0 ppm) und CD<sub>3</sub>OD (δ<sub>H</sub>: 3.30, 4.78 ppm, δ<sub>C</sub> 49.0 ppm) referenziert. Die Signalmultiplizität in <sup>1</sup>H-Spektren wurde wie folgt beschrieben; s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett) und Kombinationen davon. Die Zuordnung der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Signale wurden durch <sup>13</sup>C-DEPT, H,H-COSY- und HSQC-Aufnahmen verifiziert.

### 6.1.6 Massenspektrometrie

Die Substanzen wurden zum einen per hochaufgelöster FT-ICR-Spektrometrie mit Elektronenspray-Ionisierung an einem Daltonic APEX2-Gerät der Firma BRUKER untersucht. Und zum anderen per hochaufgelöster TOF-Spektrometrie an einem Bruker Daltonic maXis 4G ebenfalls mit Elektronenspray-Ionisierung. Alle Signale werden als Masse zu Ladungsverhältnis ( $m/z$ ) angegeben und spiegeln die Intensität relativ zum Basispeak (100%) wieder.

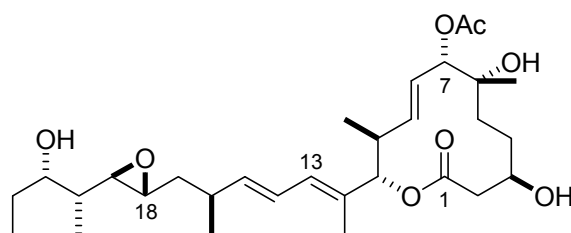
### 6.1.7 Polarimetrie

Der Drehwert chiraler Substanzen wurde mit einem Polarimeter der Firma Jasco Modell P-1020 bei einer Wellenlänge von 589 nm einer Natriumdampf Lampe ermittelt. Die Länge der Messküvette betrug 10 cm. Die angegebenen Werte sind spezifische Drehwerte  $[\alpha]_D^T$  in  $^\circ$  und die Konzentration  $c$  in g/100 mL im jeweiligen Lösungsmittel.

### 6.1.8 Ozonolyse

Das Ozon für die Ozonolysereaktionen wurde an einem Ozongenerator der Firma Fischer OZ 502, aus getrocknetem Sauerstoff ( $\text{CuSO}_4$ -Säule) generiert. Der angelegte Vordruck betrug 1.2 bar, der Betriebsdruck 0.5 bar und der Durchfluss 50 l/h. Die Umwandlung wurde auf 100% gesetzt, dabei sind 1.6 mol Ozon pro Stunde zu erwarten.

## 6.2 Synthesevorschriften



### Pladienolid B (2-1b)

Das in NMP (wurde zuvor entgast, 1 mL) gelöste Makrolacton **2-66** (6.5 mg, 0.014 mmol) wird zu einer Lösung von Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 mg, 0.001 mmol), Ph<sub>3</sub>As (5 mg, 0.015 mmol) und LiCl (0.8 mg, 0.019 mmol) in NMP (0.7 mL) bei RT gegeben. Anschließend wird das ebenfalls in NMP (0.5 mL) gelöste Stannan **2-83** (10 mg, 0.021 mmol) zugetropft. Das resultierende hellgrüne Reaktionsgemisch wird daraufhin für 24 h bei RT gerührt, bevor erneut Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 mg, 0.001 mmol) und Ph<sub>3</sub>As (5 mg, 0.015 mmol) zugefügt werden und für weitere 41 h gerührt wird. Durch die Zugabe von H<sub>2</sub>O (1 mL) wird gequencht, anschließend werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert (3 × 0.5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer DC gereinigt (*n*Hexan/EtOAc, 3:7) und Pladienolid B (**2-1b**) mit einer Ausbeute von 2.5 mg (33%) als weißes Öl erhalten.

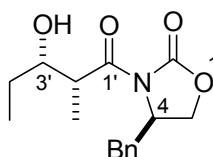
R<sub>f</sub> (*n*Hexan/EtOAc, 3:7) 0.25;

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +20.4 (c 0.12, CH<sub>3</sub>OH); {Ref.<sup>37</sup> [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +7.90 (c 1.10, CH<sub>3</sub>OH)}; {Ref.<sup>59</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +7.30 (c 0.26, CH<sub>3</sub>OH)}; {Ref.<sup>62</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +7.18 (c 0.68, CH<sub>3</sub>OH)};

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10-CH<sub>3</sub>), 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 23-H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 16-H), 1.14–1.20 (m, 1H, 20-H), 1.18 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.30–1.39 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.41–1.53 (m, 3H, 17-H, 22-H), 1.55–1.66 (m, 3H, 4-H, 5-H, 17-H), 1.74 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.43–2.59 (m, 1H, 16-H), 2.51 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, 2-H), 2.54–2.59 (m, 1H, 10-H), 2.65 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H, 19-H), 2.71 (ddd, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 1H, 18-H), 3.50 (ddd, *J* = 8.5, 4.6, 4.4 Hz, 1H, 21-H), 3.79–3.79 (m, 1H, 3-H), 5.04 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H, 7-H, 11-H), 5.55 (dd, *J* = 15.3, 9.9 Hz, 1H, 9-H), 5.65 (dd, *J* = 15.9, 9.1 Hz, 1H, 15-H), 5.69 (dd, *J* = 15.4, 9.7 Hz, 1H, 8-H), 6.08 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, 13-H), 6.32 (dd, *J* = 15.0, 10.7 Hz, 1H, 14-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 10.8 (20- $\text{CH}_3$ ), 10.9 (12- $\text{CH}_3$ ), 11.9 (C-23), 16.9 (10- $\text{CH}_3$ ), 21.1 (OAc), 21.7 (16- $\text{CH}_3$ ), 24.2 (6- $\text{CH}_3$ ), 28.6 (C-22), 30.4 (C-4), 36.7 (C-16), 37.5 (C-5), 40.1 (C-2), 40.7 (C-17), 41.8 (C-10), 42.8 (C-20), 58.5 (C-18), 63.0 (C-19), 70.4 (C-3), 74.1 (C-6), 75.3 (C-21), 80.3 (C-7/11), 84.3 (C-7/11), 125.9 (C-14), 127.1 (C-8), 132.2 (C-13), 132.4 (C-12), 141.7 (C-9), 142.4 (C-15), 171.7 (C=O), 172.2 (C-1);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_8$  559.32414, gemessen 559.32401.



#### (4*R*)-4-Benzyl-3-[(2'*R*,3'*S*)-3'-hydroxy-2'-methylpentanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (2-21)

Oxazolidinon **4-63** (10 g, 42.8 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (107 mL) gelöst und auf  $-5^\circ\text{C}$  abgekühlt. Im Anschluss wird  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (2 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) langsam zugetropft, dabei färbt sich das Reaktionsgemisch intensiv rot. Während der anschließenden Zugabe von  $\text{NEt}_3$  (7.72 mL, 55.71 mmol) ist ein Farbumschlag nach gelb zu beobachten. Das Reaktionsgemisch wird auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt, der frisch destillierte Propionaldehyd (4.00 mL, 55.71 mmol) wird innerhalb von 5 min zugetropft, dann wird 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  und anschließend 1 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wird mit Phosphatpuffer (40 mL) und MeOH (120 mL) gequenchet. Zum Reaktionsgemisch wird eine Mischung aus MeOH (80 mL) und 30%iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung langsam unter Eiskühlung zugetropft und anschließend für 45 min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (60 mL), dann über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Produkt **2-21** wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt und mit einer Ausbeute von 10.67 g (86%) in Form weißer Nadeln erhalten.

$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 2:1) 0.40;

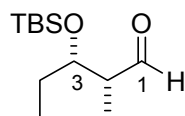
$[\alpha]_D^{22} -52.7$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); {Ref.  $^{154} [\alpha]_D^{25} -38.9$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ )};

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.97 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 5'-H), 1.24 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 2'- $\text{CH}_3$ ), 1.41–1.63 (m, 2H, 4'-H), 2.78 (dd,  $J$  = 13.4, 9.6 Hz, 1H, benzyl. H), 3.25 (dd,  $J$  = 13.4, 3.3 Hz, 1H, benzyl. H), 3.78 (dq,  $J$  = 7.1, 2.7 Hz, 1H, 2'-H), 3.84–3.88 (m, 1H, 3'-H), 4.17–4.25

(m, 2H, 5-H), 4.67–4.73 (m, 1H, 4-H), 7.19–7.21 (m, 2H, arom. H), 7.27–7.35 (m, 3H, arom. H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.2 (C-5), 10.4 (C-2- $\text{CH}_3$ ), 26.7 (C-4), 37.8 (benzyl. H), 41.7 (C-2), 55.1 (C-5), 66.2 (C-4), 73.0 (C-3), 127.4 (arom. C), 129.0 (arom. C), 129.4 (arom. C), 135.0 (arom. C), 153.0 (C-2), 177.6 (C-2);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$  314.136279, gemessen 314.136223.



### (2R,3S)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-methylpentanal (**2-39**)

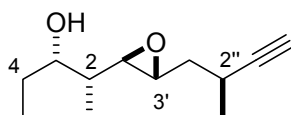
Zu einer Lösung von Alkohol **4-61** (14.81 g, 63.7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) wird  $\text{NaHCO}_3$  (15.99 g, 191.15 mmol) zugegeben und anschließend DMP (29.10 g, 68.64 mmol). Die Suspension wird für 1 h bei RT gerührt und anschließend mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (100 mL) versetzt. Die Phasen werden anschließend getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1) gereinigt und der Aldehyd **2-39** mit einer Ausbeute von 9.93 g (68%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (Petrolether/ $\text{EtOAc}$ , 10:1) 0.30;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$   $-20.5$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); {Ref.  $^{155}$   $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-52.2$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ )};

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.05 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.85 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 5-H), 1.04 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.43–1.60 (m, 2H, 4-H), 2.42–2.48 (m, 1H, 2-H), 4.00–4.04 (m, 1H, 3-H), 9.75 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =  $-4.7$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-4.2$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.5 (2- $\text{CH}_3$ ), 10.1 (C-5), 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.4 (C-4), 50.8 (C-2), 73.4 (C-3), 205.5 (C-1).



**(2*R*,3*S*)-2-((2'*R*,3'*R*)-3'-((2''*S*)-2''-Methylbut-3''-ynyl)oxiran-2'-yl)pentan-3-ol (2-65)**

Alkohol **4-74** (0.068 g, 0.253 mmol) wird in MeOH (1.3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach der Zugabe von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.017 g, 0.127 mmol) lässt man auf RT erwärmen und rührt das Reaktionsgemisch über Nacht bei selbiger Temperatur. Dann werden Et<sub>2</sub>O (0.5 mL) und ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (0.5 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 × 1 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/Et<sub>2</sub>O, 2:1) und Epoxid **2-65** wird mit einer Ausbeute von 0.043 g (86%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

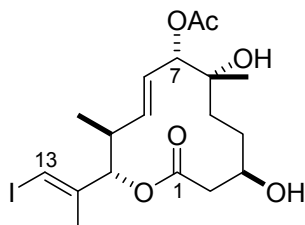
R<sub>f</sub> (Petrolether/Et<sub>2</sub>O 2:1) 0.26;

[α]<sub>D</sub><sup>19</sup> +38.9 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>); {Ref.<sup>62</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +5.72 (c 1.31, CHCl<sub>3</sub>)};

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.93–0.99 (m, 6H, 1-H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.47–1.55 (m, 3H, 4-H, 2-H), 1.62–1.64 (m, 2H, 1''-H), 1.88 (br. s, 1H, OH), 2.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 4''-H), 2.61–2.70 (m, 1H, 2''-H), 2.77 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 1H, 2'-H), 2.95 (ddd, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 1H, 3'-H), 3.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 3-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.3 (2-CH<sub>3</sub>), 10.5 (C-5), 21.3 (2''-CH<sub>3</sub>), 23.5 (C-2''), 27.2 (C-4), 39.4 (C-1''), 40.2 (C-2), 56.1 (C-3'), 61.7 (C-2'), 69.3 (C-4''), 74.5 (C-3), 87.8 (C-3'');

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> 219.135551 gemessen 219.135647.



**(3*R*,6*R*,7*S*,8*E*,10*S*,11*S*,12*E*)-Makrolacton 2-66**

Zum in THF (0.2 ml) gelösten Makrolacton **4-80** (10.0 mg, 0.015 mmol) wird AcOH (0.3 mL) zugegeben und anschließend langsam HCl zugetropft (2 M, 0.2 mL). Das Reaktionsgemisch wird für 1.5 h bei RT gerührt. Dann wird ges. NaCl-Lösung zugegeben, die Phasen werden

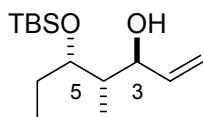
getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 0.2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc 1:2). Das entschützte Lacton **2-66** wird als farbloses Öl erhalten (6.5 mg, 93%).

R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc, 1:2) 0.28;

[α]<sub>D</sub><sup>19</sup> -43.7 (c 0.54, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10-CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.27–1.41 (m, 2H, 4-H), 1.47–1.54 (m, 1H, 5-H), 1.65–1.73 (m, 1H, 5-H), 1.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.45–2.55 (m, 2H, 2-H, 10-H), 2.61–2.66 (m, 1H, 2-H), 3.40 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, OH), 3.72–3.78 (m, 1H, 3-H), 5.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 7-H), 5.29 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, 11-H), 5.57 (dd, *J* = 15.3, 9.6 Hz, 1H, 9-H), 5.67 (dd, *J* = 15.3, 9.6 Hz, 1H, 8-H), 6.47 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, 13-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.3 (10-CH<sub>3</sub>), 19.0 (12-CH<sub>3</sub>), 21.3 (OAc), 24.6 (6-CH<sub>3</sub>), 29.7 (C-4), 35.1 (C-5), 38.2 (C-10), 40.9 (C-2), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 69.1 (C-3), 73.3 (C-13), 78.7 (C-6), 80.2 (C-11), 84.2 (C-7), 126.1 (C-8), 139.6 (C-9), 143.3 (C-12), 169.6 (C=O), 170.2 (C-1); HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub> 489.07445, gemessen 489.07394.



### (3S,4S,5S)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methylhept-1-en-3-ol (**2-67**)

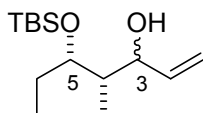
Alkinol **4-57** (0.285 g, 1.11 mmol) wird in EtOAc (3 mL) gelöst und anschließend werden Chinolin (0.014 g, 0.11 mmol) und Lindlar-Katalysator (0.022 g, 0.01 mmol) zugefügt. Anschließend wird unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre bei RT für 1 h stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und anschließend das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 15:1) gereinigt und Allylkohol **2-67** mit einer Ausbeute von 0.253 g (88%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc, 8:1) 0.51;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.08 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.10 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 7-H), 1.53–1.61 (m, 2H, 6-H),

1.69–1.74 (m, 1H, 4-H), 3.74–3.78 (m, 1H, 5-H), 3.95 (br. s, 1H, OH), 4.00–4.02 (m, 1H, 3-H), 5.10–5.13 (m, 1H, 1-H), 5.20–5.25 (m, 1H, 1-H), 5.74–5.83 (m, 1H, 2-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.4$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 11.1 (C-7), 12.8 (4- $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.8 (C-6), 25.8 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 42.3 (C-4), 76.1 (C-3), 78.0 (C-5), 115.8 (C-1), 140.5 (C-2); HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$  281.19073, gemessen 281.19119.



#### (4S,5S)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy]-4-methylhept-1-en-3-ol (3-*epi*-2-67)

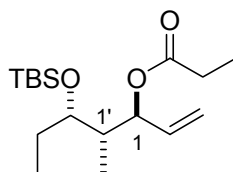
Eine Lösung von Aldehyd **2-39** (0.737 g, 3.20 mmol) in THF (11 mL) wird auf  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Im Anschluss wird langsam Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF, 11.20 mL, 11.20 mmol) zugegeben und für 10 min gerührt. Dann wird auf  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (5 mL) wird anschließend gequenchet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3  $\times$  5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc, 15:1) und Allylalkohol **2-67** (Diastereomergemisch) als farblose Flüssigkeit erhalten (0.59 g, 71%).

$R_f$  (Petrolether/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1) 0.34;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.08$ – $0.10$  (m, 12H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.76– $0.87$  (m, 12H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.90 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.51– $1.74$  (m, 6H, 4-H, 2-H), 2.85 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, OH), 3.74– $3.82$  (m, 2H, 5-H), 4.02 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 3-H), 4.28– $4.31$  (m, 1H, 3-H), 5.10– $5.11$  (m, 1H, 1-H), 5.13– $5.14$  (m, 1H, 1-H), 5.24– $5.25$  (m, 1H, 1-H), 5.29– $5.30$  (m, 1H, 1-H), 5.74– $5.88$  (m, 2H, 2-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.6$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-4.4$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-3.7$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.7 (C-7), 9.9 (4- $\text{CH}_3$ ), 11.1 (4- $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.5 (C-6), 39.9 (C-4), 42.3 (C-4), 75.7 (C-3), 76.1 (C-3), 78.0 (C-5), 78.4 (C-5), 114.4 (C-1), 115.8 (C-1), 140.1 (C-2), 140.5 (C-2);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$  281.19073, gemessen 281.19119.



**1-((1'S,2'S)-2'-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy]-1'-methylbutyl)prop-2-enylpropionat (2-81)**

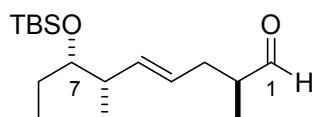
Alkohol **2-67** (0.233 g, 0.901 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden  $\text{NEt}_3$  (0.44 mL, 3.15 mmol), DMAP (0.011 g, 0.09 mmol) und Propionsäureanhydrid (0.23 mL, 1.80 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Im Anschluss wird gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) wird das Rohprodukt gereinigt und Propionat **2-81** mit einer Ausbeute von 0.22 g (76%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (Petrolether) 0.26;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.00 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.79 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, 4'-H), 0.84–0.88 (m, 12H, 1'- $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.08–1.13 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.38–1.50 (m, 2H, 3'- $\text{CH}_3$ ), 1.72–1.79 (m, 1H, 1'-H), 2.30 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.51–3.55 (m, 1H, 2'-H), 5.13–5.21 (m, 2H, 3-H), 5.28–5.31 (m, 1H, 1-H), 5.69–5.78 (m, 1H, 2-H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –4.5 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), –3.9 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.7 (C-4'), 9.8 (1'- $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.9 (C-3'), 27.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 41.0 (C-1'), 74.0 (C-1), 75.3 (C-2'), 117.0 (C-3), 136.2 (C-2), 173.5 (C=O);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$  337.21694, gemessen 337.21720.



**(2S,4E,6S,7S)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy]-2,6-dimethylnon-4-enal (2-82)**

Zu einer Lösung von Alkohol **4-66** (2.50 g, 8.33 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (42 mL) wird  $\text{NaHCO}_3$  (2.09 g, 24.99 mmol) zugegeben und anschließend DMP (5.30 g, 12.50 mmol). Die Suspension

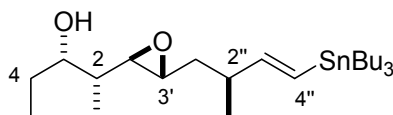
wird für 1 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) gereinigt und der Aldehyd **2-82** mit einer Ausbeute von 1.79 g (72%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc, 10:1) 0.75;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.01 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.02 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 9-H), 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.33–1.47 (m, 2H, 8-H), 2.04–2.13 (m, 1H, 3-H), 2.21–2.29 (m, 1H, 6-H), 2.36–2.43 (m, 2H, 2-H, 3-H), 3.40 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H, 7-H), 5.28–5.36 (m, 1H, 4-H), 5.44–5.50 (m, 1H, 5-H), 9.64 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 1-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), –4.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.4 (C-9), 13.0 (2-CH<sub>3</sub>), 15.8 (6-CH<sub>3</sub>), 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (C-8), 33.8 (C-3), 41.4 (C-6), 46.3 (C-2), 77.1 (C-7), 125.5 (C-4), 136.4 (C-5), 205.0 (C-1);

HRMS (ESI): [M+CH<sub>3</sub>OH+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si 353.24824, gemessen 353.24818.

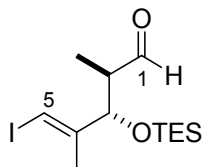


**(2*R*,3*S*)-2-((2'*R*,3'*R*)-3'-[(2''*S*,3''*E*)-2''-Methyl-4''-(tributylstannyl)but-3''-enyl]oxiran-2'-yl)pentan-3-ol (2-83)**

Alkin **2-65** (0.015 g, 0.076 mmol) wird in THF (1.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.003 g, 0.004 mmol) und Bu<sub>3</sub>SnH (0.022 mL, 0.083 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch danach auf RT erwärmt. Nach 30 min Rühren bei RT wird ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (1 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige mit EtOAc (3 × 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (nur ca. 7 cm Kieselgel) gereinigt (Petrolether/EtOAc/5 Tr. Et<sub>3</sub>N, 1:1). Stannan **2-83** wird mit einer Ausbeute von 0.027 g (73%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc 1:1) 0.52;

HRMS (ESI):  $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{24}H_{48}O_2Sn$  511.257293, gemessen 511.257155.



**(2R,3S,4E)-5-Iodo-2,4-dimethyl-3-[(triethylsilyloxy)]pent-4-enal (3-1)**

Alkohol **4-10** (0.220 g, 0.594 mmol) wird in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) gelöst und anschließend  $NaHCO_3$  (0.149 g, 1.782 mmol) und DMP (0.352 g, 0.831 mmol) zugegeben. Die resultierende Suspension wird 1 h bei RT gerührt. Dann wird gesättigte  $NaHCO_3$ -Lösung (2 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 10 min gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  ( $3 \times 5$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach der Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 20:1) wird Aldehyd **3-1** (0.206 g, 94%) als farbloses Öl erhalten.

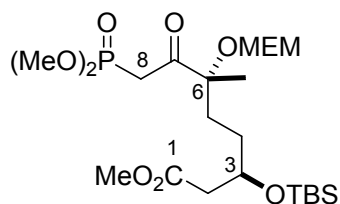
$R_f$  (Petrolether/EtOAc 20:1) 0.26;

$[\alpha]_D^{22} -34.6$  (c 0.1,  $CHCl_3$ );

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.55 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 6H,  $Si(CH_2CH_3)_3$ ), 0.86–0.92 (m, 12H,  $Si(CH_2CH_3)_3$ , 2- $CH_3$ ), 1.79 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H, 4- $CH_3$ ), 2.53–2.61 (m, 1H, 2-H), 4.27 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, 3-H), 6.28 (s, 1H, 5-H), 9.73 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, 1-H);

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.6 ( $Si(CH_2CH_3)_3$ ), 6.7 ( $Si(CH_2CH_3)_3$ ), 10.8 (2- $CH_3$ ), 19.0 (4- $CH_3$ ), 50.1 (C-2), 78.9 (C-3), 80.2 (C-5), 147.8 (C-4), 203.9 (C-1);

HRMS (ESI):  $[M+Na+CH_3OH]^+$  berechnet für  $C_{13}H_{25}IO_2Si$  423.08229, gemessen 423.081966.



**Methyl (3R,6R)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-8-(dimethoxyphosphoryl)-6-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6-methyl-7-oxooctanoat (3-2)**

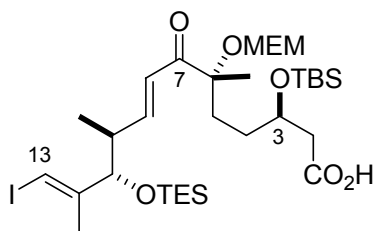
Alkohol **4-43** (0.144 g, 0.271 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) gelöst und im Anschluss DMP (0.173 g, 0.407 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2 mL) wird das Reaktionsgemisch für weitere 10 min bei RT gerührt, bevor die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Anschluss über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der Aufreinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 10:1) wird Ketophosphonat **3-2** (0.124 g, 86%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (EtOAc) 0.17;

$[\alpha]_D^{22} +3.6$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.00 (s, 3H,  $(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)$ ), 0.02 (s, 3H,  $(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)$ ), 0.83 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.30–1.39 (m, 1H, 4-H), 1.35 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.46–1.64 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.83 (ddd,  $J$  = 13.1, 13.1, 4.3 Hz, 1H, 5-H), 2.37 (dd,  $J$  = 14.9, 5.6 Hz, 1H, 2-H), 2.42 (dd,  $J$  = 14.7, 7.1 Hz, 1H, 2-H), 3.21 (dd,  $J$  = 21.2, 15.4 Hz, 1H, 8-H), 3.35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.41–3.46 (m, 1H, 8-H), 3.50–3.52 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.63 (s, 3H, 1- $\text{OCH}_3$ ), 3.70–3.72 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.75 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 3H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ ), 3.78 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 3H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ ), 4.05–4.11 (m, 1H, 3-H), 4.77 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.97 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –4.9 ( $(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)$ ), –4.6 ( $(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)$ ), 17.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.0 (C-4), 32.1 (C-5), 35.0 (d,  $J$  = 136.9 Hz, C-8), 42.1 (C-2), 51.5 (1- $\text{OCH}_3$ ), 52.8 (d,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ ), 52.9 (d,  $J$  = 5.9 Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ ), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 69.0 (C-3), 71.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 84.7 (C-6), 90.9 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 171.9 (C-1), 205.3 (C-7), 205.4 (C-7);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{O}_{10}\text{PSi}$  551.24118, gemessen 551.241713.



**(3*R*,6*R*,8*E*,10*S*,11*S*,12*E*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-13-iodo-6-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6,10,12-trimethyl-7-oxo-11-[(triethylsilyl)oxy]trideca-8,12-dienoic acid (4-1)**

Ester **4-45** (0.029 g, 0.038 mmol) wird in 1,2-Dichloroethan (0.6 mL) gelöst, Me<sub>3</sub>SnOH (0.034 g, 0.188 mmol) zugegeben und anschließend wird das Gemisch über Nacht bei 80 °C gerührt. Dann wird KHSO<sub>4</sub>-Lösung (5% in Wasser, 0.5 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach der Reinigung des Rückstandes mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:1) wird Säure **4-1** (0.028 g, 97%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

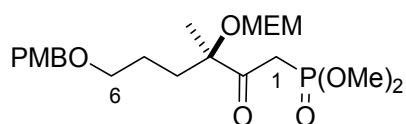
R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc 4:1) 0.17;

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +1.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.06 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.52 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86–0.91 (m, 12H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 10-CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.50–1.63 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.75 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 1.79–1.83 (m, 1H, 5-H), 2.45–2.50 (m, 3H, 2-H, 10-H), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.65–3.76 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, 11-H), 4.08–4.13 (m, 1H, 3-H), 4.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6.16 (s, 1H, 13-H), 6.61 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 8-H), 6.99 (dd, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1H, 9-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –4.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), –4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.6 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.8 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.0 (10-CH<sub>3</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.5 (12-CH<sub>3</sub>), 20.5 (6-CH<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.8 (C-4), 32.8 (C-5), 41.5 (C-10), 41.7 (C-2), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 67.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 69.1 (C-3), 71.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 79.3 (C-13), 81.2 (C-11), 83.7 (C-6), 91.5 (OCH<sub>2</sub>O), 123.6 (C-8), 148.8 (C-12), 150.8 (C-9), 175.9 (COOH), 200.7 (C=O);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>61</sub>IO<sub>8</sub>Si<sub>2</sub> 779.28419, gemessen 779.284318.



### Dimethyl (3*R*)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-3-methyl-2-oxohexylphosphonat (4-2)

Zu einer Lösung von Dimethylmethylphosphonat (0.27 mL, 2.50 mmol) in THF (5 mL) wird bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*BuLi (1.0 mL, 2.50 mmol) zugetropft. Die weiße Suspension wird 1 h bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\text{N}_2/\text{Et}_2\text{O}$ ) abgekühlt. Dann wird der in THF (3 mL) gelöste Aldehyd **4-6** (0.10 g, 0.28 mmol), langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 50 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach der Zugabe von gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2 mL) wird das Gemisch auf RT erwärmt und dann EtOAc (2 mL) und Wasser (2 mL) zugefügt. Im Anschluss werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird mit EtOAc ( $3 \times 1\text{ mL}$ ) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$ , getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 10:1) wird das Hydroxyphosphonat als Diastereomerenmischung (0.12 g, 92%) als blassgelbes Öl erhalten. ( $R_f$  (EtOAc/MeOH, 10:1) 0.45).

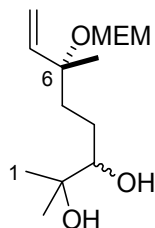
Im Anschluss wird das Diastereomerenmischung (0.120 g, 0.258 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) gelöst und DMP (0.142 g, 0.338 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei RT gerührt. Nach der anschließenden Zugabe von gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1 mL) wird das Reaktionsgemisch für weitere 10 min bei RT gerührt, dann werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 1\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Anschluss über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung des Rückstandes mittels Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 10:1) wird Ketophosphonat **4-2** (0.107 g, 89%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (EtOAc/MeOH, 10:1) 0.57;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.36$  (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.44–1.62 (m, 2H, 4-H), 1.67–1.74 (m, 1H, 5-H), 1.78–1.86 (m, 1H, 5-H), 3.23–3.71 (m, 6H, 6-H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , 1-H), 3.34 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69–3.72 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.75 (d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{POCH}_3$ ), 3.77 (d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{POCH}_3$ ), 3.78 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 4.38 (s, 2H, benzyl. H), 4.80 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.85 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H, arom. H), 7.22 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H, arom. H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.7$  (C-5), 23.8 (3- $\text{CH}_3$ ), 33.7 (C-4), 34.4 (C-1), 35.7 (C-1), 52.8 ( $\text{POCH}_3$ ), 52.8 ( $\text{POCH}_3$ ), 52.8 ( $\text{POCH}_3$ ), 52.9 ( $\text{POCH}_3$ ), 55.2 (arom.  $\text{OCH}_3$ ), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 69.7 (C-6), 71.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 72.5 (benzyl.  $\text{CH}_2$ ), 84.8 (C-3),

84.8 (C-3), 90.9 (OCH<sub>2</sub>O), 113.7 (arom. C), 129.2 (arom. C), 130.5 (arom. C), 159.1 (arom. C), 205.6 (C-2), 205.6 (C-2).



**(6*R*)-6-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-2,6-dimethyloct-7-en-2,3-diol (4-4)**

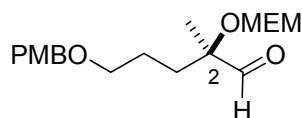
K<sub>3</sub>Fe[CN]<sub>6</sub> (76.06 g, 231 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32.0 g, 231 mmol), K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (0.113 g, 0.310 mmol) und MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (7.32 g, 77.0 mmol) werden in einem H<sub>2</sub>O/*t*BuOH- Gemisch (1:1; 800 mL) gelöst und für 10 min bei RT gerührt. Im Anschluss wird auf 0 °C abgekühlt und Dien **4-29** zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 30 min bei 0 °C und anschließend 48 h bei RT gerührt. Im Anschluss wird Natriumsulfit (20 g) zugegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden anschließend getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 N wässriger KOH-Lösung (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 1:3) wird Diol **4-4** (Diastereomerengemisch) (18.08 g, 85%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc, 1:4) 0.13;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.13 (s, 3H, 1-H), 1.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.30 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.35–1.47 (m, 1H, 4-H), 1.55–1.64 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.84–1.96 (m, 1H, 5-H), 2.51 (s, 2H, OH), 3.30 (ddd, *J* = 10.4, 8.2, 1.9 Hz, 1H, 3-H), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (ddd, *J* = 4.6, 4.6, 1.6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.61–3.67 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.73–3.79 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.69–4.81 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.13–5.18 (m, 2H, 8-H), 5.80 (dd, *J* = 17.1, 10.5 Hz, 1H, 7-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.5 (C-1), 23.7 (2-CH<sub>3</sub>), 25.5 (C-4), 25.7 (C-4), 26.4 (6-CH<sub>3</sub>), 36.7 (C-5), 37.8 (C-5), 58.9 (OCH<sub>3</sub>), 67.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 67.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 71.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 71.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 72.9 (C-2), 78.6 (C-3), 78.7 (C-3), 78.9 (C-6), 90.7 (OCH<sub>2</sub>O), 91.0 (OCH<sub>2</sub>O), 114.6 (C-8), 114.9 (C-8), 142.5 (C-7), 142.7 (C-7);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> 299.18290, gemessen 299.182654.



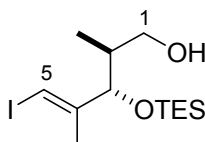
**(2R)-5-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-2-methylpentanal (4-6)**

Eine Lösung des PMB geschützten Alkohols **4-5** (0.17 g, 0.49 mmol) und ein paar Tropfen Sudan III-Lösung (1% in MeOH) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL) werden auf –80 °C abgekühlt. Im Anschluss wird solange Ozon durchgeleitet, bis sich die hellrote Lösung hellblau färbt (ungefähr 10 bis 30 min). Der Ozonüberschuss wird mittels N<sub>2</sub> Strom 10 min lang entfernt. Dann wird bei –80 °C Me<sub>2</sub>S (0.8 mL, 10.7 mmol) zugetropft, die Lösung anschließend auf RT erwärmt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Danach wird am Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (*n*Hexan/EtOAc, 2:1). Aldehyd **4-6** wird als blassgelbe Flüssigkeit erhalten (0.10 g, 59%).

R<sub>f</sub> (*n*Hexan/EtOAc, 1:1) 0.48;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.28 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.58–1.70 (m, 3H, 3-H, 4-H), 1.73–1.78 (m, 1H, 4-H), 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.41 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 5-H), 3.50 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.68–3.77 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.79 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 4.40 (s, 2H, benzyl. CH<sub>2</sub>), 4.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 9.53 (s, 1H, 1-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.8 (C-4), 23.2 (2-CH<sub>3</sub>), 31.9 (C-3), 55.2 (arom. OCH<sub>3</sub>), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 67.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 69.8 (benzyl.-CH<sub>2</sub>), 71.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 72.5 (C-5), 82.1 (C-2), 91.0 (OCH<sub>2</sub>O), 113.8 (arom.C), 129.2 (arom. C), 130.5 (arom. C), 159.1 (arom. C), 203.4 (C-1).



**(2S,3S,4E)-5-Iodo-2,4-dimethyl-3-[(triethylsilyl)oxy]pent-4-en-1-ol (4-10)**

Ester **4-9**<sup>103</sup> (6.55 g, 8.29 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (280 mL) gelöst und auf 0 °C gelöst. Über einen Zeitraum von 15 min wird DIBALH (1 M in Hexan, 20.73 mL, 20.73 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei 0 °C gerührt, bevor gesättigte K-Na-Tartrat-

Lösung (100 mL) zugefügt wird und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt wird. Nach 1 h werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 80$  mL) extrahiert die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung des Rückstandes (Petrolether/EtOAc, 20:1) wird Alkohol **4-10** (2.64 g, 86%) als farbloses Öl erhalten.

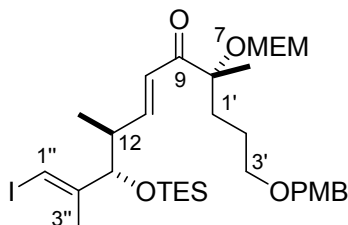
$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 10:1) 0.31;

$[\alpha]_D^{22} -36.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.57 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.74 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 0.92 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 1.76 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.81–1.87 (m, 1H, 2-H), 2.82 (s, 1H, OH), 3.59 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H, 1-H), 4.00 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, 3-H), 6.19 (s, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.5 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 6.7 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 13.8 (2- $\text{CH}_3$ ), 19.3 (4- $\text{CH}_3$ ), 38.6 (C-2), 66.6 (C-1), 79.4 (C-3), 83.1 (C-5), 148.9 (C-4);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{IO}_2\text{Si}$  393.07172, gemessen 393.072008.



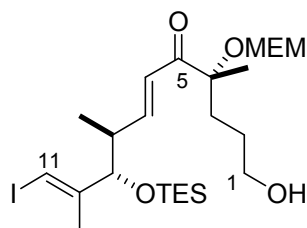
### (8R,10E,12S,13S)-Enon 4-12

Ketophosphonat **4-2** (0.07 g, 0.151 mmol) wird in  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden BaO (0.013 g, 0.083 mmol) und  $\text{H}_2\text{O}$  (0.003 mL, 0.17 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 20 min bei 0 °C gerührt, bevor eine Lösung von Aldehyd **3-1** (0.050 g, 0.136 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.2 mL) zugetropft wird. Nachdem das Reaktionsgemisch für 45 h bei 0 °C gerührt wurde, wird gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc ( $3 \times 0.5$  mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt ( $n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ , 3:1) und Enon **4-12** (0.062 g, 65%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (*n*Hexan/EtOAc, 3:1) 0.43;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.51 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.85–0.90 (m, 12H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ , 12- $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 1.55–1.82 (m, 4H, 1'-H, 2'-H), 1.74 (s, 3H, 3''-H), 2.44–2.49 (m, 1H, 12-H), 3.35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3/1\text{-H}$ ), 3.37–3.40 (m, 2H, 3'-H), 3.49 (t,  $J$  = 4.29 Hz, 2H, 4-H), 3.65–3.74 (m, 2H, 3-H), 3.78 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, 13-H), 4.39 (s, 2H, benzyl. H), 4.70–4.77 (m, 2H, 6-H), 6.15 (s, 1H, 1''-H), 6.63 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, 10-H), 6.85 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, arom. H), 6.95 (dd,  $J$  = 15.5, 8.0 Hz, 1H, 11-H), 7.22 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, arom. H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.6 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 6.7 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 16.1 (C-12), 19.5 (C-3''), 20.4 (8- $\text{CH}_3$ ), 23.8 (C-2'), 34.3 (C-1'), 41.5 (C-12), 55.2 (arom.  $\text{OCH}_3$ ), 59.0 ( $\text{OCH}_3/\text{C-1}$ ), 67.5 (C-4), 70.0 (C-3'), 71.7 (C-3), 72.4 (benzyl. C), 79.2 (C-13), 81.2 (C-1''), 83.9 (C-8), 91.5 (C-6), 113.7 (arom. C), 123.9 (C-10), 129.2 (arom. C), 130.6 (arom. C), 148.8 (C-2''), 150.4 (C-11), 159.1 (arom. C), 201.0 (C-9).



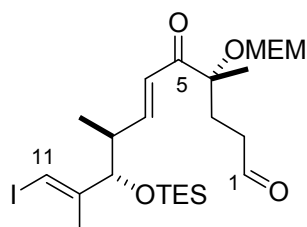
**(4R,6E,8S,9S,10E)-11-Iodo-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-4,8,10-trimethyl-5-oxo-9-[(triethylsilyloxy)undeca-6,10-dien-5-on (4-13)**

Der PMB-geschützte Alkohol **4-12** (0.06 g, 0.09 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL) gelöst. Im Anschluss wird bei 0 °C DDQ (0.03 g, 0.11 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 10 min bei 0 °C und danach 1.5 h bei RT gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (0.5 mL) wird die Reaktion gequencht und die Phasen anschließend getrennt. Die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3 × 0.5 mL), die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc, 3:1) wird der primäre Alkohol **4-13** (0.04 g, 80%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (*n*Hexan/EtOAc, 3:1) 0.13;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.51 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.86–0.92 (m, 12H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.52–1.59 (m, 2H, 3-H), 1.75 (s, 3H, 10- $\text{CH}_3$ ), 1.81–1.88 (m, 2H, 2-H), 2.45–2.50 (m, 1H, 8-H), 3.36 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.59 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.69–3.75 (m, 2H, 1-H), 3.95 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, 9-H), 4.76 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.16 (s, 1H, 11-H), 6.63 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, 6-H), 6.96 (dd,  $J$  = 15.5, 8.2 Hz, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.6 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 6.7 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 16.2 (8- $\text{CH}_3$ ), 19.6 (10- $\text{CH}_3$ ), 20.8 (4- $\text{CH}_3$ ), 26.7 (C-2), 33.5 (C-3), 41.6 (C-8), 59.0 (O- $\text{CH}_3$ ), 62.7 (C-1), 67.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 79.2 (C-11), 81.2 (C-9), 84.2 (C-4), 91.6 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 123.8 (C-6), 148.8 (C-10), 150.7 (C-7), 201.0 (C=O).



**(4R,6E,8S,9S,10E)-11-Iodo-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-4,8,10-trimethyl-5-oxo-9-[(triethylsilyl)oxy]undeca-6,10-dienal (4-14)**

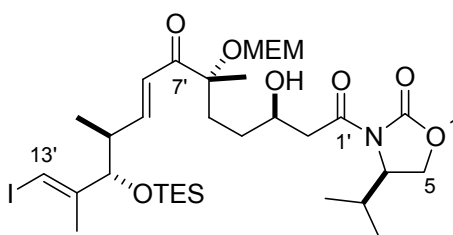
Alkohol **4-13** (0.04 g, 0.07 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) gelöst und anschließend  $\text{NaHCO}_3$  (0.02 g, 0.21 mmol) und DMP (0.04 g, 0.1 mmol) zugegeben. Die resultierende Suspension wird 1 h bei RT gerührt. Dann wird gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 10 min gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 1$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc, 4:1) wird Aldehyd **4-14** (0.03 g, 79%) als blassgelbes Öl erhalten.

$R_f$  (*n*Hexan/EtOAc, 2:1) 0.29;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.51 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.85–0.92 (m, 12H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.74 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H, 10- $\text{CH}_3$ ), 1.89–1.96 (m, 1H, 3-H), 2.06–2.14 (m, 1H, 3-H), 2.42–2.50 (m, 3H, 2-H, 8-H), 3.35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.50 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.65–3.74 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.94 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, 9-H),

4.74 (dd,  $J = 7.3, 7.1$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.16 (s, 1H, 11-H), 6.61 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, 6-H), 6.97 (dd,  $J = 15.5, 8.2$  Hz, 1H, 7-H), 9.72 (s, 1H, 1-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.6$  (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.7 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.1 (8-CH<sub>3</sub>), 19.6 (10-CH<sub>3</sub>), 20.6 (4-CH<sub>3</sub>), 29.8 (3-H), 38.4 (2-H), 41.6 (8-H), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 67.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 71.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 79.2 (C-11), 81.1 (C-9), 83.3 (C-4), 91.5 (OCH<sub>2</sub>O), 123.6 (C-6), 148.7 (C-10), 151.3 (C-7), 200.4 (C=O), 201.4 (CHO).



**(4R)-3-((3'R,6'R,8'E,10'S,11'S,12'E)-3'-Hydroxy-13'-iod-6'-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6',10',12'-trimethyl-7'-oxo-11'-[(triethylsilyl)oxy]trideca-8',12'-dienoyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (4-20)**

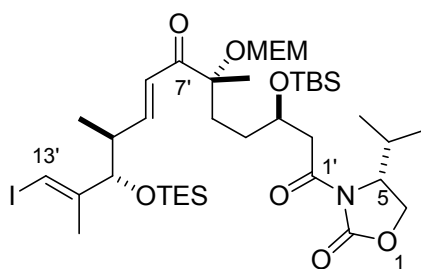
In einem Schlenkkolben wird Samariumpulver (0.04 g, 0.24 mmol) vorgelegt und anschließend eine Lösung von Diiodmethan (0.02 mL, 0.22 mmol) in THF (0.6 mL) über einen Zeitraum von 10 min zugetropft. Im Anschluss wird die Suspension für 2 h bei RT gerührt. Nach 2 h wird die tiefgrüne Lösung auf  $-78$  °C abgekühlt und langsam eine Lösung von Aldehyd **4-14** (0.05 g, 0.09 mmol) und Oxazolidinon **2-15** (0.03 g, 0.11 mmol) in THF (0.5 mL) zugetropft. Die Lösung wird für 1.5 h bei  $-78$  °C gerührt und anschließend mit 0.1 M HCl-Lösung (0.6 mL) hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 0.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. (1 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc, 2:1) gereinigt und Hydroxyamid **4-20** mit einer Ausbeute von (0.02 g, 33%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (*n*Hexan/EtOAc, 2:1) 0.31;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.52$  (q,  $J = 8.0$  Hz, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86–0.92 (m, 18H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 10'-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> Isopr.), 1.35 (s, 3H, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.50–1.62 (m, 2H, 4'-H), 1.66–1.72 (m, 1H, 5'-H), 1.75 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 1.98–2.02 (m, 1H, 5'-H), 2.29–2.39 (m, 1H, 6-H), 2.44–2.53 (m, 1H, 10'-H), 2.95 (dd,  $J = 17.2, 9.4$  Hz, 1H, 2'-H), 3.12–3.17 (m, 1H, 2'-H), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.51–3.54 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.71–3.73 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.95 (d,  $J = 7.1$

Hz, 1H, 11'-H), 4.01–4.06 (m, 1H, 3'-H), 4.21 (dd,  $J = 9.1, 3.0$  Hz, 1H, 5-H), 4.27 (dd,  $J = 8.6, 8.6$  Hz, 1H, 5-H), 4.41–4.45 (m, 1H, 4-H), 4.74 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.16 (s, 1H, 13'-H), 6.62 (dd,  $J = 15.7, 0.8$  Hz, 1H, 8'-H), 6.97 (dd,  $J = 15.5, 8.0$  Hz, 1H, 9'-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.6$  (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.8 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub> Isopr.), 16.1 (10-CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub> Isopr.), 19.6 (12-CH<sub>3</sub>), 20.7 (6-CH<sub>3</sub>), 28.5 (C-4'), 29.7 (C-6), 30.3 (C-4'), 33.0 (C-5'), 41.6 (C-10'), 42.8 (C-2'), 58.4 (C-4), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 63.5 (C-5), 67.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 68.0 (C-3'), 71.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 79.2 (C-13'), 81.2 (C-11'), 84.0 (C-6'), 91.7 (OCH<sub>2</sub>O), 123.8 (C-8'), 148.9 (C-12'), 150.7 (C-9'), 154.0 (C-2), 172.4 (C-1'), 200.9 (C-7').



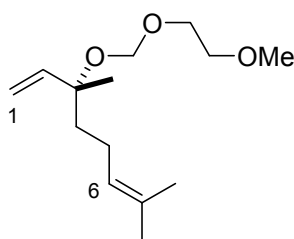
**(4R)-3-((3'R,6'R,8'E,10'S,11'S,12'E)-3'-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-13'-iodo-6'-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6',10',12'-trimethyl-7'-oxo-11'-[(triethylsilyl)oxy]trideca-8',12'-dienoyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (4-22)**

Zu einer Lösung von Alkohol **4-20** (0.03 g, 0.03 mmol), Imidazol (4.0 mg, 0.05 mmol) und DMAP (1 mg, 0.01 mmol) in DMF (1 mL) wird bei RT TBSCl (0.01 g, 0.07 mmol) zugefügt. Im Anschluss wird über Nacht bei RT gerührt, bevor gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1 mL) zugefügt wird. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (*n*Hexan/EtOAc, 3:1) und der Silylether **4-22** als farblose Flüssigkeit erhalten (9 mg, 31%).

$R_f$  (*n*Hexan/EtOAc, 2:1) 0.59;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.00$  (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.52 (q,  $J = 8.0$  Hz, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.83 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85–0.91 (m, 18H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 10'-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> Isopr.), 1.36 (s, 3H, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.43–1.66 (m, 3H, 4'-H, 5'-H), 1.75 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 1.80–1.87 (m, 1H, 5'-H), 2.31–2.37 (m, 1H, 6-H), 2.45–2.50 (m, 1H, 10'-H), 2.83 (dd,  $J = 15.8, 4.6$  Hz, 1H, 2'-H), 3.29–3.34 (m, 1H, 2'-H), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44–3.53 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.65–3.77 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.94 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 11'-H), 4.16–4.26 (m, 3H, 5-H, 3'-H),

4.36–4.40 (m, 1H, 4-H), 4.70 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.77 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6.16 (s, 1H, 13'-H), 6.61 (dd,  $J = 15.6, 0.9$  Hz, 1H, 8'-H), 7.01 (dd,  $J = 15.6, 7.5$  Hz, 1H, 9'-H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.8$  (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $-4.5$  (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.6 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.8 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub> Isopr.), 15.8 (10-CH<sub>3</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub> Isopr.), 19.5 (12-CH<sub>3</sub>), 20.5 (6-CH<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C-4'), 29.7 (C-6), 31.1 (C-4'), 32.9 (C-5'), 41.4 (C-10'), 42.1 (C-2'), 58.5 (C-4), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 63.2 (C-5), 67.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 68.9 (C-3'), 71.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 79.2 (C-13'), 81.2 (C-11'), 83.8 (C-6'), 91.5 (OCH<sub>2</sub>O), 123.7 (C-8'), 148.9 (C-12'), 150.6 (C-9'), 153.9 (C-2), 171.2 (C-1'), 200.8 (C-7').



### (3R)-3-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-3,7-dimethylocta-1,6-dien (4-29)

Zu einer Lösung von (*R*)-(-)-Linalool (**4-3**) (5.80 g, 37.70 mmol) und *i*Pr<sub>2</sub>NEt (12.80 mL, 75.12 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (175 mL) wird MEMCl (8.60 mL, 75.12 mmol) bei Raumtemperatur zugetropft, im Anschluss wird für 24 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von Et<sub>2</sub>O (150 mL) und Wasser (200 mL) werden die Phasen anschließend getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (100 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung (*n*Hexan/EtOAc, 10:1) wird das geschützte Linalool **4-30** (17.29 g, 95%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

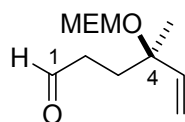
$R_f$  (*n*Hexan/EtOAc, 10:1) 0.23;

$[\alpha]_D^{20} +31.4$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.30$  (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 1.54 (ddd,  $J = 5.4, 5.4, 1.9$  Hz, 2H, 4-H), 1.57 (s, 3H, 7-CH<sub>3</sub>), 1.65 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H, 8-H), 1.95–2.01 (m, 2H, 5-H), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.63–3.68 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.72–3.77 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.70 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.77 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.05–5.09 (m, 1H, 6-H), 5.12 (dd,  $J = 4.4, 1.1$  Hz, 1H, 1-H), 5.15 (dd,  $J = 1.3, 2.8$  Hz, 1H, 1-H), 5.80 (dd,  $J = 17.9, 10.6$  Hz, 1H, 2-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.6 (7- $\text{CH}_3$ ), 22.4 (C-5), 22.9 (3- $\text{CH}_3$ ), 25.6 (C-8), 40.9 (C-4), 58.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 66.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 71.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 78.6 (C-3), 90.6 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 114.6 (C-1), 124.4 (C-6), 131.4 (C-7), 142.8 (C-2);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3$  265.17742, gemessen 265.177174.



#### (4R)-4-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-4-methylhex-5-enal (4-30)

Zu einer Lösung von Diol **4-4** (2.80 g, 10.0 mmol) in THF/ $\text{Et}_2\text{O}$ / $\text{H}_2\text{O}$  (jeweils 70 mL) wird  $\text{NaIO}_4$  (4.32 g, 20.02 mmol) zugegeben. Die so entstandene Suspension wird bei RT über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von gesättigter  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung (20 mL), werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert ( $3 \times 50$  mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der anschließenden Aufreinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:3) wird Aldehyd **4-30** (1.73 g, 80%) als farbloses Öl erhalten.

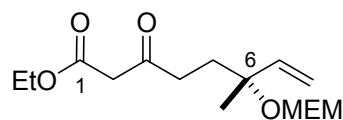
$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 2:3) 0.48;

$[\alpha]_D^{21} +21.4$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.88 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 2.49 (ddd,  $J$  = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 2H, 3-H), 3.35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.51 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.59–3.64 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.68–3.73 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.66 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.74 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.15 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H, 6-H), 5.18 (s, 1H, 6-H), 5.73–5.80 (m, 1H, 5-H), 9.73 (s, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 33.3 (C-3), 38.8 (C-2), 58.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 71.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 77.8 (C-4), 90.6 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 115.3 (C-6), 141.9 (C-5), 202.4 (C-1);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{OH}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$  271.15159, gemessen 271.151717.

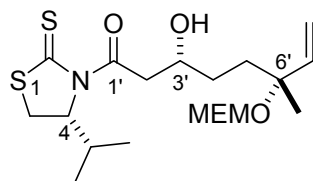
**Ethyl (6R)-6-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6-methyl-3-oxooct-7-enoat (4-32)**

Sn(II)Cl<sub>2</sub> (zuvor bei 200 °C im Vakuum ausgeheizt, 0.28 g, 1.47 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst (28 mL) und anschließend wird Ethyldiazoacetat (0.84 g, 7.3 mmol) bei RT zugegeben. Dann wird langsam eine Lösung von Aldehyd **4-30** (1.06 g, 4.9 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) zugetropft (H<sub>2</sub>-Entwicklung). Die Reaktion ist beendet sobald keine H<sub>2</sub>-Entwicklung mehr zu beobachten ist. Anschließend wird gesättigte NaCl-Lösung (15 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc, 5:1) gereinigt und Ketoester **4-32** mit einer Ausbeute von 1.5 g (71%) als blassgelbe Flüssigkeit erhalten.

R<sub>f</sub> (*n*Hexan/EtOAc, 5:1) 0.19;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.79–1.92 (m, 2H, 5-H), 2.57–2.61 (m, 2H, 4-H), 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 2H, 2-H), 3.50–3.52 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.56–3.69 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.09–5.13 (m, 2H, 8-H), 5.74 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H, 7-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.4 (6-CH<sub>3</sub>), 34.2 (C-5), 37.7 (C-4), 49.3 (C-2), 58.9 (OCH<sub>3</sub>), 61.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 67.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 71.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 77.8 (C-6), 90.6 (OCH<sub>2</sub>O), 115.0 (C-8), 142.0 (C-7), 167.2 (C-1), 202.7 (C-3).



**(4R)-3-((3'R,6'R)-3'-Hydroxy-6'-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6'-methyloct-7'-enoyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (4-38)**

Frisch synthetisiertes  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ <sup>121</sup> (0.441 g, 1.05 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) gelöst und auf  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. *N*-Ethylpiperidin (frisch destilliert) (0.156 mL, 1.14 mmol) und *N*-Acetylthiazolidinthion **4-15** (0.160 g, 0.786 mmol) werden zugetropft. Die resultierende gelbe Suspension wird für 4 h bei  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wird der in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) gelöste Aldehyd **4-30** (0.100 g, 0.462 mmol) langsam bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt dann wird Phosphatpuffer (pH 7, 2 mL) zugefügt und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc, 2:3). Das Aldolprodukt **4-38** wird als gelbes Öl erhalten (0.146 g, 75%) (*dr* 96:4, mittels HPLC aus Rohprodukt bestimmt).

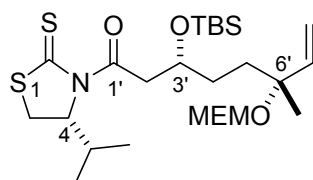
$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 1:2) 0.43;

$[\alpha]_D^{21} -243.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.96 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Isopr.), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Isopr.), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.53–1.64 (m, 3H, 4'-H, 5'-H), 1.77–1.84 (m, 1H, 5'-H), 2.34 (dq,  $J$  = 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 1H, CH Isopr.), 2.57 (s, 1H, OH), 3.01 (dd,  $J$  = 11.5, 0.9 Hz, 1H, 5-H), 3.15 (dd,  $J$  = 17.6, 9.2 Hz, 1H, 2'-H), 3.37 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.48–3.54 (m, 3H, 5-H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.59 (dd,  $J$  = 17.6, 2.7 Hz, 1H, 2'-H), 3.65–3.76 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.06–4.12 (m, 1H, 3'-H), 4.71 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.75 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.13–5.17 (m, 3H, 4-H, 8'-H), 5.79 (dd,  $J$  = 17.8, 10.7 Hz, 1H, 7'-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.8 ( $\text{CH}_3$  Isopr.), 19.1 ( $\text{CH}_3$  Isopr.), 23.4 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 (C-5), 30.6 (C-4'), 30.8 (CH Isopr.), 36.6 (C-5'), 45.7 (C-2'), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 68.3 (C-3'), 71.4 (C-4), 71.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 78.5 (C-6'), 90.7 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 114.9 (C-8'), 142.5 (C-7'), 173.0 (C=O), 203.0 (C=S);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}_2$  442.16924, gemessen 442.169517.



**(4*R*)-3-((3'*R*,6'*R*)-3'-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6'-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6'-methyloct-7'-enyl)-4-isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (4-39)**

Zu einer Lösung von Alkohol **4-38** (2.10 g, 5.10 mmol) und 2,6-Lutidin (1.17 mL, 10.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL) wird bei 0 °C TBSOTf (1.38 mL, 6.10 mmol) zugetropft. Im Anschluss wird für 1 h bei RT gerührt, bevor gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5 mL) zugefügt wird. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc, 4:1) und der Silylether **4-39** als gelbes Öl erhalten (2.59 g, 95%).

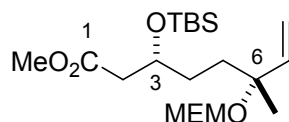
R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc, 4:1) 0.38;

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> −200.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.01 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.05 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Isopr.), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Isopr.), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50–1.62 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 2.33 (dq, *J* = 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 1H, CH Isopr.), 3.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 5-H), 3.11 (dd, *J* = 16.9, 4.0 Hz, 1H, 2'-H), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (dd, *J* = 11.5, 7.7 Hz, 1H, 5-H), 3.52–3.58 (m, 3H, 2'-H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.61–3.66 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.72–3.77 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.27–4.32 (m, 1H, 3'-H), 4.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, 4-H), 5.12 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 8'-H), 5.15 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H, 8'-H), 5.77 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H, 7'-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = −4.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), −4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub> Isopr.), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub> Isopr.), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.7 (CH Isopr.), 30.9 (C-5), 31.6 (C-5'), 36.1 (C-4'), 45.2 (C-2'), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 66.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 69.2 (C-3'), 71.6 (C-4), 71.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 78.4 (C-6'), 90.5 (OCH<sub>2</sub>O), 114.8 (C-8'), 142.6 (C-7'), 171.9 (C=O), 202.8 (C=S);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Si 556.25571, gemessen 556.255322.



**Methyl (3*R*,6*R*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6-methyloct-7-enoat (4-40)**

Imidazol (17.49 g, 257.0 mmol) wird zu einer Lösung des TBS geschützten Alkohols **4-39** (10.55 g, 19.77 mmol) in MeOH (200 mL) gegeben. Anschließend wird über Nacht bei RT gerührt, wobei sich die gelbe Lösung entfärbt. Nach der Zugabe von EtOAc (100 mL) und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (70 mL) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 15:1) wird Methylester **4-40** (5.73 g, 75%) als farbloses Öl erhalten.

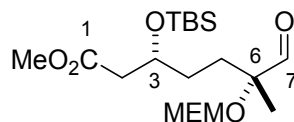
R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc 5:1) 0.49;

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +4.9 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.00 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47–1.62 (m, 4H, 4-H, 5-H), 2.38 (dd, *J* = 14.7, 5.3 Hz, 1H, 2-H), 2.44 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H, 2-H), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.61–3.66 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.71–3.76 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.10–4.15 (m, 1H, 3-H), 4.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.11 (dd, *J* = 10.9, 1.1 Hz, 1H, 8-H), 5.15 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 8-H), 5.76 (dd, *J* = 17.4, 11.1 Hz, 1H, 7-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.5 (C-5), 35.9 (C-4), 42.3 (C-2), 51.4 (1-OCH<sub>3</sub>), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 66.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 69.4 (C-3), 71.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 78.4 (C-6), 90.5 (OCH<sub>2</sub>O), 114.9 (C-8), 142.6 (C-7), 172.2 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>Si 427.24864, gemessen 427.24887.



**Methyl (3*R*,6*R*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6-methyl-7-oxoheptanoat (4-41)**

Eine Lösung aus Octenoat **4-40** (0.345 g, 0.852 mmol) und ein paar Tropfen Sudan III-Lösung (1% in MeOH) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (29 mL) wird auf –80 °C abgekühlt. Im Anschluss wird solange Ozon durchgeleitet (Durchfluss 50 l/h) bis sich die hellrote Lösung hellblau färbt (ungefähr 10 bis 30 min). Der Ozonüberschuss wird mittels N<sub>2</sub> Strom 10 min lang entfernt. Dann wird bei –80 °C Me<sub>2</sub>S (1.5 mL, 28.5 mmol) zugetropft, die Lösung anschließend auf RT erwärmt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Danach wird am Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc, 3:1). Aldehyd **4-41** wird als farblose Flüssigkeit erhalten (0.323 g, 93%).

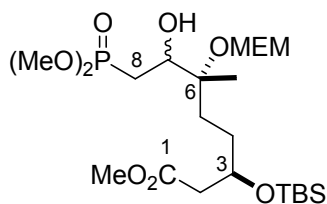
R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc, 3:1) 0.43;

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +2.3 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.01 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41–1.62 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.72–1.79 (m, 1H, 5-H), 2.38 (dd, *J* = 14.7, 5.6 Hz, 1H, 2-H), 2.45 (dd, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 1H, 2-H), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.69–3.79 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.10–4.16 (m, 1H, 3-H), 4.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 9.51 (s, 1H, CHO);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –4.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), –4.6 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.2 (C-4), 30.3 (C-5), 42.1 (C-2), 51.5 (1-OCH<sub>3</sub>), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 67.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 68.9 (C-3), 71.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 82.0 (C-6), 90.9 (OCH<sub>2</sub>O), 171.9 (C-1), 203.3 (C-7);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>Si 429.22790, gemessen 429.228125.



**Methyl (3*R*,6*R*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-8-(dimethoxyphosphoryl)-7-hydroxy-6-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6-methyloctanoat (4-43)**

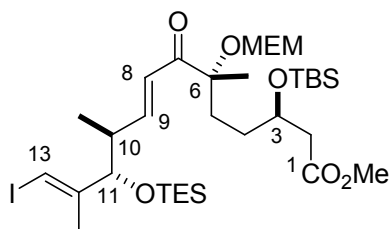
Zu einer Lösung von Dimethylmethylphosphonat (0.104 g, 0.836 mmol) in THF (2.5 mL) wird bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*BuLi (0.33 mL, 0.836 mmol) zugetropft. Die weiße Suspension wird 1 h bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann auf  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\text{N}_2/\text{Et}_2\text{O}$ ) abgekühlt. Dann wird der in THF (3 mL) gelöste Aldehyd **4-41** (0.20 g, 0.49 mmol), langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 50 min bei  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach der Zugabe von gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5 mL) wird das Gemisch auf RT erwärmt und dann EtOAc (3 mL) und Wasser (3 mL) zugefügt. Im Anschluss werden die Phasen getrennt, die wässrige mit EtOAc ( $3 \times 5\text{ mL}$ ) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie (EtOAc) wird das Hydroxyphosphonat **4-43** (1:1 Diastereomerengemisch) (0.157 g, 60%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (EtOAc/MeOH 10:1) 0.26;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.02$  (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.84 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.15, 1.18 (2s, 3H jeweils, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.36–1.61 (m, 6H, 4-H, 5-H), 1.73–1.80 (m, 2H, 5-H), 1.83–2.08 (m, 4H, 8-H), 2.37–2.48 (m, 4H, 2-H), 3.37 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (t,  $J = 4.6\text{ Hz}$ , 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.65 (d,  $J = 1.01\text{ Hz}$ , 6H, 1- $\text{OCH}_3$ ), 3.68–3.72 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.73, 3.75 (2d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , je 3H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ ), 3.76, 3.78 (2d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , je 3H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ ), 3.90–3.96 (m, 2H, 7-H), 4.07–4.15 (m, 2H, 3-H), 4.71–4.82 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.9$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-4.5$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.6 (d,  $J = 141.6\text{ Hz}$ , C-8), 27.9 (d,  $J = 142.4\text{ Hz}$ , C-8), 30.2 (C-5), 30.4 (C-5), 30.6 (C-4), 30.9 (C-4), 42.1 (C-2), 42.3 (C-2), 51.5 (1- $\text{OCH}_3$ ), 52.2 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ ), 52.3 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ ), 52.6 (d,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ,  $\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ ), 52.7 (d,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ,  $\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ ), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 67.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 69.3 (C-3), 69.4 (C-3), 70.3 (C-7), 70.4 (C-7), 70.8 (C-7), 70.9 (C-7), 71.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 71.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 80.1 (C-6), 80.3 (C-6), 89.9 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 172.1 (C=O);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{47}\text{O}_{10}\text{PSi}$  553.25683, gemessen 553.256692.



**Methyl (3*R*,6*R*,8*E*,10*S*,11*S*,12*E*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-13-iodo-6-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6,10,12-trimethyl-7-oxo-11-[(triethylsilyl)oxy]trideca-8,12-dienoat (4-45)**

Ketophosphonat **3-2** (0.131 g, 0.247 mmol) wird in Et<sub>2</sub>O (1.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden BaO (0.21 g, 0.135 mmol, 2 h am HV auf 250 °C erhitzt) und H<sub>2</sub>O (0.024 mL, 1.3 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 20 min bei 0 °C gerührt, bevor eine Lösung von Aldehyd **3-1** (0.082 g, 0.223 mmol) in Et<sub>2</sub>O (0.6 mL) zugetropft wird. Nachdem das Reaktionsgemisch für 72 h bei 0 °C gerührt wurde, wird gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1 mL) zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 1 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc, 7:1) und Enon **4-45** (0.141 g, 82%) als farbloses Öl erhalten.

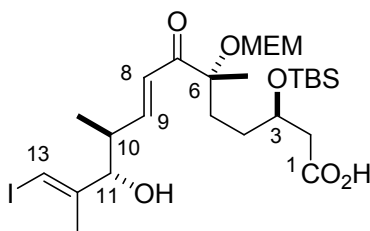
R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc 3:1) 0.41;

[α]<sup>22</sup><sub>D</sub> -4.4 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.00 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.03 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.52 (q, *J* = 8.2 Hz, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.83 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86–0.91 (m, 12H, 10-CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.42–1.62 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.75 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 1.71–1.83 (m, 1H, 5-H), 2.34–2.50 (m, 3H, 2-H, 10-H), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.66–3.76 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, 11-H), 4.09–4.15 (m, 1H, 3-H), 4.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6.16 (s, 1H, 13-H), 6.60 (dd, *J* = 15.5, 0.9 Hz, 1H, 8-H), 6.99 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H, 9-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.6 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.7 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.9 (10-CH<sub>3</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.5 (12-CH<sub>3</sub>), 20.5 (6-CH<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.0 (C-4), 32.7 (C-5), 41.5 (C-10), 42.1 (C-2), 51.4 (1-OCH<sub>3</sub>), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 67.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 69.1 (C-3), 71.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 79.2 (C-13), 81.2 (C-11), 83.8 (C-6), 91.5 (OCH<sub>2</sub>O), 123.7 (C-8), 148.8 (C-12), 150.6 (C-9), 172.0 (C-1), 200.8 (C-7);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>63</sub>IO<sub>8</sub>Si<sub>2</sub> 793.29984, gemessen 793.299121.



**(3*R*,6*R*,8*E*,10*S*,11*S*,12*E*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-11-hydroxy-13-iod-6-[[2-methoxyethoxy]methoxy]-6,10,12-trimethyl-7-oxotrideca-8,12-diensäure (4-46)**

Carbonsäure **4-1** (1.16 g, 1.53 mmol) wird in einem CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O-Gemisch (10:1, 110 mL) gelöst, auf –5 °C abgekühlt und anschließend DDQ (0.35 g, 1.53 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 5 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor auf 0 °C erwärmt wird. Nachdem für 2.5 h bei 0 °C gerührt wurde, wird gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird anschließend mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung (Petrolether/EtOAc, 2:1) wird Säure **4-46** (0.61 g, 62%) als orangenes Öl erhalten.

$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 2:1) 0.20;

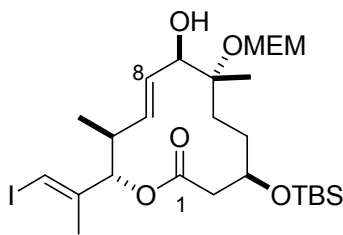
$[\alpha]_D^{20} +20.6$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.06 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.07 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 10-CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.43–1.52 (m, 2H, 4-H), 1.61–1.69 (m, 1H, 5-H), 1.76–1.80 (m, 1H, 5-H), 1.81 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 2.48 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, 2-H), 2.51–2.59 (m, 1H, 10-H), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.64–3.75 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.01 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, 11-H), 4.03–4.08 (m, 1H, 3-H), 4.71 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.77 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6.28 (s, 1H, 13-H), 6.73 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, 8-H), 6.89 (dd,  $J$  = 15.7, 8.3 Hz, 1H, 9-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = –4.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), –4.6 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.3 (10-CH<sub>3</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.2 (12-CH<sub>3</sub>), 20.0 (6-CH<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.8 (C-4), 33.1 (C-5), 40.8 (C-10), 41.5 (C-2), 59.0 (CH<sub>3</sub>O), 67.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 69.2 (C-3), 71.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 80.1 (C-11), 80.2 (C-13), 83.4 (C-6), 91.5 (OCH<sub>2</sub>O), 125.2 (C-8), 147.9 (C-12), 149.3 (C-9), 175.0 (C-1), 200.7 (C-7);

HRMS (ESI):  $[M-H]^-$  berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>47</sub>IO<sub>8</sub>Si 641.20011, gemessen 641.199736.





### (3*R*,6*R*,7*R*,10*S*)-Makrolacton (7*R*)-4-48

Makrolacton **4-47** (0.100 g, 0.160 mmol) wird in MeOH (0.6 mL) gelöst und anschließend  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0.071 g, 0.192 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 15 min bei RT gerührt und anschließend auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt, bevor  $\text{NaBH}_4$  (0.007 g, 0.192 mmol) zugefügt wird. Nach 1 h wird gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (0.3 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $3 \times 0.5\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Mittels Säulenchromatographie wird das Rohprodukt gereinigt (Petrolether/EtOAc, 3:1) und der Alkohol **7*R*-(4-48)** (0.073 g, 73%) als farbloses Öl erhalten.

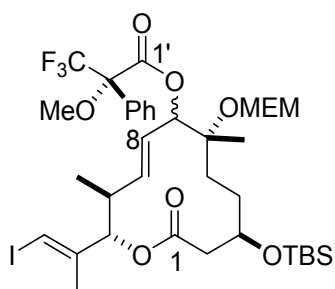
$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 4:1) 0.42;

$[\alpha]_D^{20} -18.6$  ( $c\ 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.06$  (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 10- $\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.49–1.63 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.81 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H, 12- $\text{CH}_3$ ), 2.38 (dd,  $J = 14.1, 6.8$  Hz, 1H, 2-H), 2.47 (dd,  $J = 14.4, 3.5$  Hz, 1H, 2-H), 2.54–2.63 (m, 1H, 10-H), 3.38 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53–3.56 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.72–3.74 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.80–3.83 (m, 1H, 3-H), 4.10 (dd,  $J = 4.3, 1.3$  Hz, 1H, 7-H), 4.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, 11-H), 5.60 (ddd,  $J = 15.7, 8.1, 1.5$  Hz, 1H, 9-H), 5.79 (dd,  $J = 15.7, 4.3$  Hz, 1H, 8-H), 6.39 (s, 1H, 13-H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.7$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 16.7 (10- $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.5 (6- $\text{CH}_3$ ), 19.9 (12- $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.1 (C-4), 34.2 (C-5), 39.2 (C-10), 41.9 (C-2), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 70.6 (C-3), 71.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 77.2 (C-7), 80.9 (C-6), 81.1 (C-11), 82.1 (C-13), 89.7 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 130.8 (C-8), 131.0 (C-9), 144.2 (C-12), 169.0 (C-1);

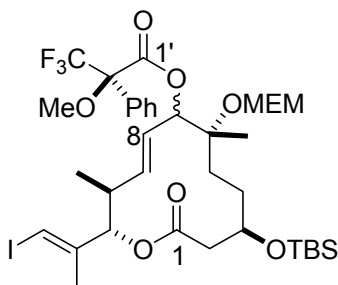
HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{IO}_7\text{Si}$  649.20279, gemessen 649.202804.

**(S)-Mosherester 4-49**

Alkohol **4-48** (5 mg, 0.008 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) gelöst und anschließend werden (S)-Moshersäure (3 mg, 0.011 mmol), DCC (3 mg, 0.014 mmol) und DMAP (kleiner Kristall) bei RT zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für 15 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wird. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (20%  $\text{Et}_2\text{O}/n\text{Hexan}$ ) und der (S)-Mosherester **4-49** wird mit 3.1 mg (45%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (20%  $\text{Et}_2\text{O}/n\text{Hexan}$ ) 0.11;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.06 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.08 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.54 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 10- $\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.22 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.39–1.52 (m, 2H, 5-H), 1.68 (s, 3H, 12- $\text{CH}_3$ ), 1.71–1.87 (m, 2H, 4-H), 2.15–2.30 (m, 3H, 2-H, 10-H), 3.11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.27–3.37 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.51 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H, 2'- $\text{OCH}_3$ ), 3.60 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.63–3.69 (m, 1H, 3-H), 4.72 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.76 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.84 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H, 11-H), 5.07 (ddd,  $J$  = 15.5, 9.7, 1.8 Hz, 1H, 9-H), 5.89 (s (br dd), 1H, 7-H), 5.94 (dd,  $J$  = 15.7, 2.5 Hz, 1H, 8-H), 6.26 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H, 13-H), 7.06 (tt,  $J$  = 6.9, 1.1 Hz, 1H, arom. H), 7.18–7.20 (m, 2H, arom. H), 7.74 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, arom. H).

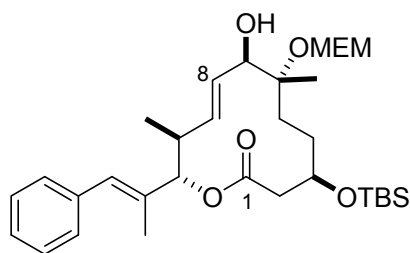


### (*R*)-Mosherester 4-49

Alkohol **4-48** (5 mg, 0.008 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) gelöst und anschließend werden (*R*)-Moshersäure (3 mg, 0.011 mmol), DCC (3 mg, 0.014 mmol) und DMAP (kleiner Kristall) bei RT zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für 15 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wird. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (20%  $\text{Et}_2\text{O}/n\text{Hexan}$ ) und der (*R*)-Mosherester **4-49** wird mit 1.8 mg (27%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (20%  $\text{Et}_2\text{O}/n\text{Hexan}$ ) 0.11;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.06 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.08 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.52 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 10- $\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.28 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.43–1.53 (m, 2H, 5-H), 1.67 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H, 12- $\text{CH}_3$ ), 1.69–1.87 (m, 2H, 4-H), 2.15–2.28 (m, 3H, 2-H, 10-H), 3.12 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.26–3.38 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.49 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H, 2'- $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.65–3.70 (m, 1H, 3-H), 4.73 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.77 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.78 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H, 11-H), 4.91 (ddd,  $J$  = 15.4, 9.7, 1.9 Hz, 1H, 9-H), 5.84 (s (br dd), 1H, 7-H), 5.88 (dd,  $J$  = 15.7, 2.9 Hz, 1H, 8-H), 6.24 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H, 13-H), 7.05 (tt,  $J$  = 6.7, 1.3 Hz, 1H, arom. H), 7.07–7.08 (m, 2H, arom. H), 7.74 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, arom. H).



### (3R,6R,7R,10S,11S)-Makrolacton 4-50

Allylkohol 7R-(4-48) (0.080 g, 0.112 mmol) wird in DMF (1 mL) gelöst. Anschließend werden Tributyl(phenyl)stannan (0.045 g, 0.123 mmol), CuTC (0.032 g, 0.191 mmol),  $[\text{Ph}_2\text{PO}][\text{NBu}_4^+]$  (0.056 g, 0.123 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.013 g, 0.011 mmol) zugefügt. Die tiefbraune Suspension wird für 1.5 h bei RT gerührt. Im Anschluss wird gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (0.5 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3  $\times$  0.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kieselgur (Celite) filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Nach der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 5:1) wird Styrolderivat 4-50 (0.059 g, 80%) als orangenes Öl erhalten.

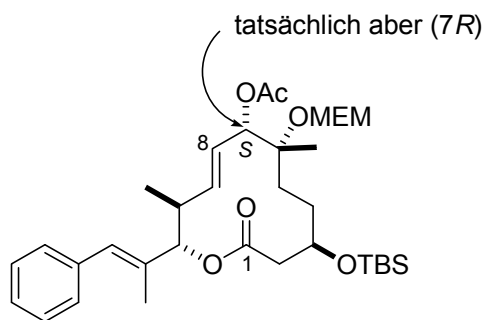
$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 5:1) 0.39;

$[\alpha]_D^{22} +9.8$  (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.06 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.06 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.06 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 10- $\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.49–1.69 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.87 (s, 3H, 12- $\text{CH}_3$ ), 2.42 (dd,  $J$  = 14.7, 7.8 Hz, 1H, 2-H), 2.53 (dd,  $J$  = 14.9, 3.8 Hz, 1H, 2-H), 2.58 (s, 1H, OH), 2.65–2.71 (m, 1H, 10-H), 3.38 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53–3.56 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.73–3.75 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.85–3.89 (m, 1H, 3-H), 4.08–4.13 (m, 1H, 7-H), 4.85 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.15 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, 11-H), 5.74–5.76 (m, 2H, 8-H, 9-H), 6.54 (s, 1H, 13-H), 7.22 (m, 1H, arom. H), 7.31 (m, 4H, arom. H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.7 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 14.1 (12- $\text{CH}_3$ ), 17.0 (10- $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.1 (6- $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.4 (C-4), 34.4 (C-5), 39.1 (C-10), 42.3 (C-2), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 70.7 (C-3), 71.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 77.6 (C-7), 81.2 (C-6), 82.8 (C-11), 89.7 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 126.7 (arom. C), 128.1 (arom. C), 129.0 (C-13), 129.0 (arom. C), 130.0 (C-9), 132.0 (C-8), 134.4 (C-12), 137.0 (arom. C), 169.2 (C-1);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Si}$  599.33745, gemessen 599.336869.



### (3*R*,6*R*,7*S*,10*S*,11*S*)-Makrolacton 4-51

Allylkohol **4-50** (0.020 g, 0.035 mmol) wird in Benzol (0.4 mL) gelöst und anschließend werden  $\text{Bu}_3\text{P}$  (0.028 g, 0.138 mmol) und AcOH (19  $\mu\text{L}$ , 0.35 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C abgekühlt, bevor Azodicarboxyldipiperidid (0.087 g, 0.35 mmol) zugefügt wird. Es wird für weitere 10 min bei 0 °C gerührt und anschließend für 24 h bei 70 °C. Im Anschluss wird gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (0.2 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3  $\times$  0.4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:1) wird das Retentionsprodukt Acetat **4-51** (0.014 g, 65%) als farbloses Öl erhalten.

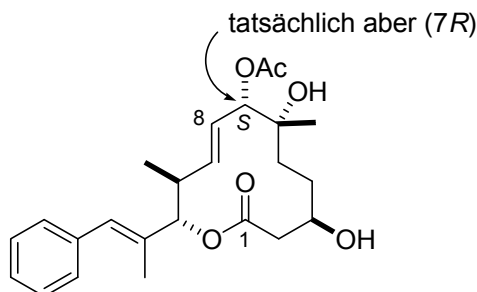
$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 6:1) 0.23;

$[\alpha]_D^{20}$   $-6.4$  ( $c$  0.3,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.06 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.07 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.90 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 10- $\text{CH}_3$ ), 1.26 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.39–1.52 (m, 2H, 5-H), 1.65–1.75 (m, 2H, 4-H), 1.85 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H, 12- $\text{CH}_3$ ), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ), 2.41 (dd,  $J$  = 13.8, 5.7 Hz, 1H, 2-H), 2.49 (dd,  $J$  = 13.9, 3.5 Hz, 1H, 2-H), 2.59–2.66 (m, 1H, 10-H), 3.38 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.56 (dd,  $J$  = 5.8, 3.5 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.73 (dd,  $J$  = 5.7, 3.7 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.81–3.85 (m, 1H, 3-H), 4.86 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.89 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.10 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, 11-H), 5.29 (ddd,  $J$  = 15.4, 9.6, 2.0 Hz, 1H, 9-H), 5.36 (s, 1H, 7-H), 5.82 (dd,  $J$  = 15.7, 2.5 Hz, 1H, 8-H), 6.58 (s, 1H, 13-H), 7.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, arom. H), 7.27–7.33 (m, 4H, arom. H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =  $-4.8$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-4.6$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 13.2 (12- $\text{CH}_3$ ), 17.0 (10- $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.0 (6- $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{-OAc}$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.4 (C-4, C-5), 34.8 (C-4, C-5), 40.6 (C-10), 41.3 (C-2), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 70.9 (C-3), 71.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 76.0 (C-7), 79.8 (C-6), 83.0 (C-11), 89.8 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 126.7 (arom. C), 126.8 (C-8), 128.1 (arom. C), 129.0 (arom. C), 130.7 (C-13), 131.1 (C-9), 134.1 (C-12), 137.0 (arom. C), 169.1 (C-1), 169.8 (OAc);

HRMS (ESI):  $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{34}H_{54}O_8Si$  641.34802, gemessen 641.347447.



### (3*R*,6*R*,7*S*,10*S*,11*S*)-Makrolacton 4-52

Zum in MeOH (0.2 ml) gelösten Makrolacton **4-51** (Retentionsprodukt der Mitsunobu-Reaktion) (9 mg, 0.0145 mmol) wird PPTS (11 mg, 0.0435 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 50 °C erhitzt und über Nacht gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 20:1). Das entschützte Lacton **4-52** wird als farbloses Öl erhalten (3 mg, 51%).

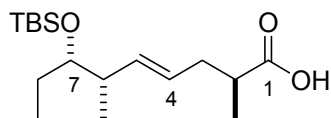
$R_f$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 20:1) 0.35;

$[\alpha]_D^{21} -7.9$  ( $c$  0.25,  $CHCl_3$ ),

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.96 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 10- $CH_3$ ), 1.26 (s, 3H, 6- $CH_3$ ), 1.57–1.74 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.88 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H, 12- $CH_3$ ), 2.15 (s, 3H,  $CH_3$ -OAc), 2.61 (dd,  $J$  = 8.5, 3.4 Hz, 2H, 2-H), 2.64–2.70 (m, 1H, 10-H), 3.70–3.75 (m, 1H, 3-H), 5.22–5.30 (m, 3H, 7-H, 9-H, 11-H), 5.89 (dd,  $J$  = 15.7, 2.5 Hz, 1H, 8-H), 6.58 (s, 1H, 13-H), 7.21–7.23 (m, 1H, arom. H), 7.27–7.35 (m, 4H, arom. H);

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 13.0 (12- $CH_3$ ), 17.0 (10- $CH_3$ ), 20.3 ( $CH_3$ -OAc), 24.7 (6- $CH_3$ ), 30.5 (C-4, C-5), 36.5 (C-4, C-5), 38.9 (C-2), 41.2 (C-10), 69.5 (C-3), 73.7 (C-6), 77.9 (C-7), 83.1 (C-11), 127.2 (arom. C), 128.1 (C-8), 128.4 (arom. C), 129.4 (arom. C), 130.7 (C-9), 131.7 (C-13), 134.0 (C-12), 137.1 (arom. C), 169.1 (C-1), 172.3 (OAc);

HRMS (ESI):  $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{24}H_{32}O_6$  439.20911, gemessen 439.209141.



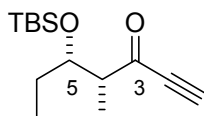
**(2S,4E,6S,7S)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,6-dimethylnon-4-ensäure (4-53)**

Zu einer Lösung von LiHMDS (1 M in Toluol, 0.2 mL) in Et<sub>3</sub>N (0.27 mL, 1.9 mmol) und Toluol (1 mL) wird bei –78 °C langsam das ebenfalls in Toluol gelöste Propionat **2-81** (0.020 g, 0.06 mmol) zugetropft. Nach 20 min Rühren bei –78 °C wird eine Lösung von Me<sub>3</sub>SiCl/Et<sub>3</sub>N (1.3 mL, 4:1) durch einen Spritzenfilter zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und für 10 min gerührt, bevor das Reaktionsgemisch in eine Lösung von NaOH (5%ig in H<sub>2</sub>O; 0.5 mL) gegeben wird. Im Anschluss werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird auf 0 °C abgekühlt und mit HCl konz. (0.2 mL) angesäuert. Im Anschluss wird die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 1 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt und Säure **4-53** mit einer Ausbeute von 2 mg (12%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc, 10:1) 0.31;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.01 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.02 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 9-CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.36–1.45 (m, 2H, 8-H), 2.10–2.17 (m, 1H, 3-H), 2.22–2.27 (m, 1H, 6-H), 2.34–2.41 (m, 1H, 3-H), 2.48–2.53 (m, 1H, 2-H), 3.38–3.42 (m, 1H, 7-H), 5.30–5.37 (m, 1H, 4-H), 5.44–5.49 (m, 1H, 5-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), –4.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.3 (C-9), 15.9 (6-CH<sub>3</sub>), 16.2 (2-CH<sub>3</sub>), 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (C-8), 36.6 (C-3), 39.3 (C-2), 41.4 (C-6), 77.2 (C-7), 125.7 (C-4), 136.3 (C-5), 180.6 (C-1).



**(4R,5S)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methylhept-1-in-3-on (4-54)**

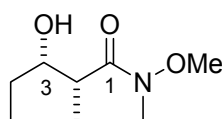
Weinrebamid **4-56** (1.01 g, 3.49 mmol) wird in Et<sub>2</sub>O (18 mL) gelöst und auf –78 °C abgekühlt. Im Anschluss wird Ethynylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 21 mL) bei –78 °C zugetropft, für

30 min gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, dann wird gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) zugegeben und die Phasen anschließend getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O (3 × 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Petrolether/Et<sub>2</sub>O, 60:1) und Alkinon **4-54** mit einer Ausbeute von 0.68 g (76%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.01 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 7-H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.48–1.60 (m, 2H, 6-H), 2.62–2.69 (m, 1H, 4-H), 3.22 (s, 1H, 1-H), 4.20–4.24 (m, 1H, 5-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.2 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 8.7 (C-7), 9.6 (4-CH<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C-6), 52.3 (C-4), 73.5 (C-5), 79.0 (C-1), 81.3 (C-2), 190.0 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si 277.159428, gemessen 277.159445.



### (2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpentanamid (**4-55**)

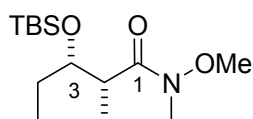
Zu einer Suspension von *N*,*O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (3.61 g, 37.01 mmol) in THF (36 mL) wird bei 0 °C langsam Me<sub>3</sub>Al-Lösung (2 M in Toluol, 17.76 mL, 35.50 mmol) zugetropft. Im Anschluss wird 30 min bei 0 °C gerührt, bevor auf -10 °C abgekühlt wird und Säurederivat **2-21** (4.14 g, 14.23 mmol) zugetropft wird. Nach 2 h Rühren bei 0 °C wird ein Gemisch aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-0.5 N HCl (1:1, 20 mL) sehr langsam zugetropft und anschließend für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend über Kieselgur (Celite) filtriert, das Filtrat über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt und Weinrebamid **4-55** mit einer Ausbeute von 1.67 g (67%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>(Petrolether/EtOAc, 2:1) 0.28;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.95 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 5-H), 1.14 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.33–1.44 (m, 1H, 2-H), 1.51–1.62 (m, 1H, 2-H), 2.89 (br. s, 1H, 2-H), 3.18 (s, 3H,  $N$ - $\text{CH}_3$ ), 3.69 (s, 3H,  $N$ - $\text{OCH}_3$ ), 3.73–3.77 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.0 (C-5), 10.3 (2- $\text{CH}_3$ ), 26.7 (C-4), 31.9 ( $N$ - $\text{CH}_3$ ), 38.1 (C-2), 61.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 73.0 (C-3);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3$  198.11006, gemessen 198.11036.



### (2*R*,3*S*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpentanamid (4-56)

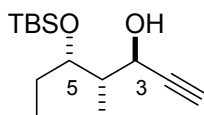
Zu einer Lösung von Weinrebamid **4-55** (1.38 g, 7.87 mmol) in DMF (37 mL) werden bei RT Imidazol (1.07 g, 15.75 mmol), DMAP (0.481 g, 3.93 mmol) und TBSCl (2.96 g, 19.69 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, bevor gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL) zugegeben wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3  $\times$  10 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 4:1) gereinigt und Silylether **4-56** mit einer Ausbeute von 2.26 g (98%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (Petrolether/EtOAc 2:1) 0.74

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.04 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.05 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.86 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, 5-H), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.13 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.40–1.58 (m, 2H, 4-H), 2.98 (br. s, 1H, 2-H), 3.16 (s, 3H,  $N$ - $\text{CH}_3$ ), 3.68 (s, 3H,  $N$ - $\text{OCH}_3$ ), 3.86–3.90 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.5 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), -4.2 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 8.5 (C-5), 14.6 (2- $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 (C-4), 32.1 ( $N$ - $\text{CH}_3$ ), 40.0 (C-2), 61.4 ( $N$ - $\text{OCH}_3$ ), 74.2 (C-3);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$  290.214597, gemessen 290.214358.



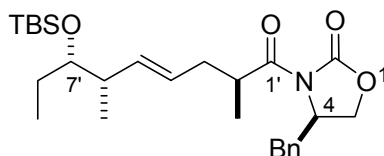
**(3*R*,4*S*,5*S*)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methylhept-1-yn-3-ol (4-57)**

Zu einer Lösung von (*R*)-CBS-Katalysator (0.712 g, 2.56 mmol) und  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (0.83 mL, 8.19 mmol) in THF (7 mL) wird das in THF (6 mL) gelöste Alkinon **4-54** (0.438 g, 1.72 mmol) bei  $-78^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 1 h zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend über Nacht bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt, bevor mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (3 mL) gequencht wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $3 \times 5$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc, 20:1) und Alkinol **4-57** mit einer Ausbeute von 0.305 g (69%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$ (Petrolether/EtOAc, 8:1) 0.45;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.08$  (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.11 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, 7-H), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.96 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.50–1.57 (m, 2H, 6-H), 1.88–1.96 (m, 1H, 4-H), 2.45 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, 1-H), 3.91 (td,  $J = 6.7, 2.8$  Hz, 1H, 5-H), 4.35 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.5$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-4.3$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 10.5 (C-7), 11.6 (4- $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.5 (C-6), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 42.5 (C-4), 73.1 (C-1), 76.0 (C-5), 84.8 (C-2). HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$  279.17508, gemessen 279.17550.



**(4*R*)-4-Benzyl-3-((2'*S*,4'*E*,6'*S*,7'*S*)-7'-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2',6'-dimethylnon-4'-enyl)-1,3-oxazolidin-2-on (4-58)**

Oxazolidinon **4-63** (6.3 g, 27.03 mmol) wird in THF (55 mL) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Im Anschluss wird langsam NaHMDS (1 M in THF, 34 mL, 33.80 mmol) zugetropft. Die resultierende gelbe Lösung wird für 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Das in THF (20 mL) gelöste

Allyliodid (4.97 g, 13.52 mmol) wird anschließend bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (20 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $3 \times 30\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 10:1) gereinigt. Oxazolidinon **4-58** wird mit einer Ausbeute von 4.85 g (76%, 98% *de*, bestimmt mit GC/MS) als farblose Flüssigkeit erhalten.

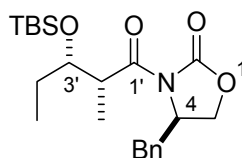
$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 10:1) 0.26;

$[\alpha]_D^{20} -36.8$  ( $c\ 0.45$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.01$  (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.83 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 3H, 9'-H), 0.87 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.92 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 3H, 6'- $\text{CH}_3$ ), 1.15 (d,  $J = 5.8\text{ Hz}$ , 3H, 2'- $\text{CH}_3$ ), 1.39–1.45 (m, 2H, 8'-H), 2.10–2.17 (m, 1H, 3'-H), 2.23–2.30 (m, 1H, 6'-H), 2.43–2.51 (m, 1H, 3'-H), 2.68 (dd,  $J = 13.3, 9.9\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.28 (dd,  $J = 13.3, 3.2\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.38–3.42 (m, 1H, 7'-H), 3.73–3.82 (m, 1H, 2'-H), 4.12–4.20 (m, 2H, 5-H), 4.64–4.70 (m, 1H, 4-H), 5.34–5.41 (m, 1H, 4'-H), 5.45–5.51 (m, 1H, 5'-H), 7.20 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 2H, arom. H), 7.26–7.34 (m, 3H, arom. H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.5$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-4.3$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.2 (C-9'), 15.9 (6'- $\text{CH}_3$ ), 16.3 (2'- $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.6 (C-8'), 37.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 37.7 (C-3'), 38.1 (C-2'), 41.3 (C-6'), 55.4 (C-4), 66.0 (C-5), 77.1 (C-7'), 126.0 (C-4'), 127.3 (arom. C), 128.9 (arom. C), 129.4 (arom. C), 135.4 (C-5'), 136.3 (arom. C), 153.1 (C=O), 176.8 (C=O);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$  496.28536, gemessen 496.28550.



**(4R)-4-Benzyl-3-((2'R,3'S)-3'-[tert-butyl(dimethyl)silyloxy]-2'-methylpentanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (4-60)**

Aldolprodukt **2-21** (3.83 g, 13.14 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (44 mL) gelöst und auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Im Anschluss wird langsam 2,6-Lutidin (3.83 mL, 32.86 mmol) zugetropft und danach für weitere 5 min bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor langsam TBSOTf (4.53 mL, 19.71 mmol) zugetropft wird. Das resultierende Reaktionsgemisch wird über Nacht bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase

wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 6:1) gereinigt und das TBS geschützte Produkt **4-60** mit einer Ausbeute von 5.09 g (93%) in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

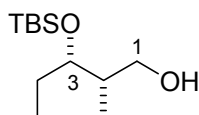
$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 10:1) 0.49;

$[\alpha]_D^{22} -43.8$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.02$  (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.03 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.88 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H, 5'-H), 1.20 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H, 2'- $\text{CH}_3$ ), 1.51–1.59 (m, 3H, 4'-H), 2.76 (dd,  $J = 13.3, 9.7 \text{ Hz}$ , 1H, benzyl. H), 3.29 (dd,  $J = 13.0, 3.2 \text{ Hz}$ , 1H, benzyl. H), 3.84–3.90 (m, 1H, 2'-H), 3.94 (q,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, 3'-H), 4.12–4.18 (m, 2H, 5-H), 4.56–4.62 (m, 1H, 4-H), 7.21 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H, arom. H), 7.27–7.34 (m, 2H, arom. H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.9$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.2 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.4 (C-5), 11.5 (C-4), 13.7, 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 (C-4), 37.6 (benzyl. C), 42.4 (C-2), 55.8 (C-5), 66.0 (C-4), 73.8 (C-3), 127.3 (arom. C), 128.9 (arom. C), 129.5 (arom. C), 135.4 (arom. C), 153.1 (arom. C), 175.4 (C-2);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{NSi}$  406.240812, gemessen 406.240998.



### (2S,3S)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy]-2-methylpentan-1-ol (**4-61**)

Das TBS geschützte Aldolprodukt **4-60** (25.84 g, 63.70 mmol) wird in  $\text{Et}_2\text{O}$  (600 mL) gelöst und auf  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Im Anschluss werden MeOH (3 mL) und  $\text{LiBH}_4$  (1.67 g, 76.44 mmol) zugegeben und für 1.5 h bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nach der Zugabe von NaOH-Lösung (3 M, 3 mL) wird für weitere 10 min bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die organische Phase wird anschließend abgetrennt und die wässrige Phase wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 300 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 6:1) und Alkohol **4-61** mit einer Ausbeute von 14.5 g (97%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

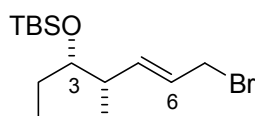
$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 7:1) 0.49;

$[\alpha]_D^{22} -3.3$  (c 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ); {Ref.<sup>156</sup>  $[\alpha]_D^{25} -4.8$  (c 0.9,  $\text{CHCl}_3$ )}

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.06 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.08 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.80 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 0.89 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 5-H), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.46–1.53 (m, 2H, 4-H), 1.91–2.00 (m, 1H, 2-H), 2.46 (br.s, 1H, OH), 3.50 (dd,  $J$  = 10.5, 5.2 Hz, 1H, 1-H), 3.65–3.70 (m, 2H, 1-H, 3-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –4.5 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), –4.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 10.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 11.8 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.1 (C-4), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 39.2 (C-2), 66.1 (C-1), 77.2 (C-3);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$  233.193133, gemessen 233.193147.



#### **(5E,3S,4S)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-7-brom-4-methylhept-5-en-3-ol (4-62)**

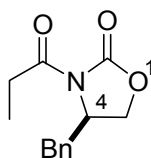
Das Diastereomeregemisch von Alkohol **2-67** (0.2 g, 0.774 mmol) wird in THF (8.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Im Anschluss wird  $\text{MeMgBr}$  (3 M in THF, 0.52 mL, 1.55 mmol) zugegeben und das Gemisch für 15 min bei 0 °C gerührt, bevor das Reaktionsgemisch auf –78 °C abgekühlt wird. Dann wird eine Lösung von  $\text{TiBr}_4$  (0.57 g, 1.55 mmol) in THF (22 mL) langsam zugetropft. Nach vollendeter Zugabe lässt man das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen und erhitzt anschließend auf 60 °C. Nach 20 h Rühren bei 60 °C wird die Reaktion durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5 mL) beendet. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (3 × 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether) gereinigt und Allylbromid **4-62** mit einer Ausbeute von 0.2 g (82%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (Petrolether) 0.7;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.03 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.84 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 1-H), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.35–1.49 (m, 2H, 2-H), 2.29–2.37 (m, 1H, 4-H), 3.43–3.49 (m, 1H, 3-H), 3.95 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, 7-H), 5.62–5.69 (m, 1H, 5-H), 5.75–5.80 (m, 1H, 6-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –4.5 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), –4.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.6 (C-1), 14.7 (4- $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.5 (C-2), 33.8 (C-7), 40.8 (C-4), 76.9 (C-3), 125.6 (C-6), 139.3 (C-5);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{BrOSi}$  344.106326, gemessen 344.106326.



#### (4R)-4-Benzyl-3-propionyl-1,3-oxazolidin-2-on (4-63)

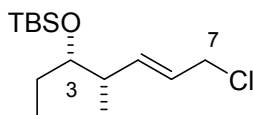
(4R)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on<sup>131</sup> (6.72 g, 37.9 mmol) wird in THF (127 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Im Anschluss wird langsam *n*BuLi (2.5 M in *n*Hexan, 16.7 mL, 41.72 mmol) zugetropft und für 10 min gerührt. Danach wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam Propionylchlorid (3.64 mL, 41.72 mmol) zugetropft und für weitere 30 min gerührt, bevor auf RT aufgewärmt wird. Zum Reaktionsgemisch wird ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (50 mL) zugegeben, die Phasen werden anschließend getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3  $\times$  50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Mittels Säulenchromatographie wird das Rohprodukt gereinigt (Petrolether/EtOAc, 10:1). Das Propionsäurederivat **4-63** (7.1 g, 80%) wird als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 2:1) 0.52;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -60.4$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); {Ref.<sup>157</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -65.0$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )};

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.12$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.69 (dd,  $J = 13.4, 9.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.79–2.96 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.22 (dd,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.06–4.14 (m, 2H, 5-H), 4.59 (dddd,  $J = 10.5, 7.02, 3.4, 3.4$  Hz, 1H, 4-H), 7.12–7.27 (m, 5H, arom. H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.2$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 55.1 (C-4), 66.1 (C-5), 127.3 (arom. C), 128.9 (arom. C), 129.4 (arom. C), 135.3 (arom. C), 153.5 (C-2), 174.0 (COEt).

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$  256.094414, gemessen 256.094436.



#### (5E,3S,4S)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-7-chlor-4-methylhept-5-en-3-ol (4-64)

Das Diastereomerengemisch von Alkohol **2-67** (6.66 g, 25.77 mmol) wird in einem Gemisch aus Diethylether und Hexan (233 mL, 3:2) gelöst und anschließend auf  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt.

Danach wird langsam  $\text{SOCl}_2$  (12 mL, 165.4 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf 5 °C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mittels Spritze zu einer gekühlten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (350 mL) bei 0 °C zugetropft. Die Phasen werden getrennt und die wässrige mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan) gereinigt. Das Allylchlorid **4-64** wird mit einer Ausbeute von 4.70 g (66%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

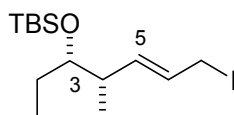
$R_f$  (*n*Hexan) 0.36;

$[\alpha]_D^{20} -31.1$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.02$  (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.03 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, 1-H), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.32–1.50 (m, 2H, 2-H), 2.27–2.37 (m, 1H, 4-H), 3.43–3.48 (m, 1H, 3H), 4.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, 7-H) 5.54–5.61 (m, 1H, 5-H), 5.78 (dd,  $J = 15.3, 7.2$  Hz, 1H, 6-H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.4$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-4.3$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.6 (C-1), 14.7 (4- $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.5 (C-2), 40.8 (C-4), 45.6 (C-7), 76.9 (C-3), 125.2 (C-6), 138.9 (C-5);

HRMS (ESI):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{ClOSi}$  299.15684, gemessen 299.15698.



#### **(5E,3S,4S)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy]-7-iodo-4-methylhept-5-en-3-ol (4-65)**

Allylchlorid **4-64** (4.68 g, 16.89 mmol) wird in Aceton (60 mL) gelöst und bei RT  $\text{NaI}$  (15.19 g, 101.36 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird *n*Hexan (20 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige mit *n*Hexan extrahiert (3 × 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan) gereinigt und Allyliodid **4-65** mit einer Ausbeute von 4.99 g (80%) als orangene Flüssigkeit erhalten.

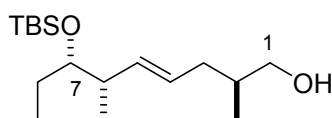
$R_f$  (*n*Hexan) 0.51;

$[\alpha]_D^{25} -11.8$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.84 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 1-H), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.93 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.33–1.47 (m, 2H, 2-H), 2.25–2.33 (m, 1H, 4-H), 3.42–3.46 (m, 1H, 3-H), 3.87–3.88 (m, 2H, 7-H), 5.68–5.71 (m, 2H, 5-H, 6-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), -4.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.1 (C-7), 9.5 (C-1), 14.8 (4- $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.5 (C-2), 40.8 (C-4), 77.0 (C-3), 127.1 (C-6), 137.9 (C-5);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{OSi}$  391.09246, gemessen 391.09205.



#### (2S,4E,6S,7S)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy]-2,6-dimethylnon-4-en-1-ol (4-66)

Oxazolidinon **4-62** (4.82 g, 10.19 mmol) wird in  $\text{Et}_2\text{O}$  (34 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Im Anschluss werden MeOH (0.5 mL) und  $\text{LiBH}_4$  (0.26 g, 11.72 mmol) zugegeben und für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Nach der Zugabe von NaOH-Lösung (3 M, 15 mL) wird für weitere 10 min bei 0 °C gerührt. Die organische Phase wird anschließend abgetrennt und die wässrige Phase wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1) und Alkohol **4-66** mit einer Ausbeute von 2.50 g (82%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

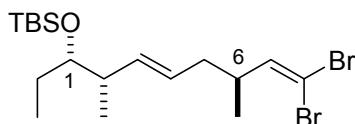
$R_f$  (Petrolether/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1) 0.17;

$[\alpha]_D^{21}$  -22.6 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); {Ref.<sup>62</sup>  $[\alpha]_D^{25}$  -2.2 ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ )};

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.84 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 9-H), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89–0.94 (m, 6H, 2- $\text{CH}_3$ , 6- $\text{CH}_3$ ), 1.36–1.48 (m, 2H, 8-H), 1.65–1.73 (m, 1H, 2-H), 1.85–1.91 (m, 1H, 3-H), 2.03–2.12 (m, 1H, 3-H), 2.21–2.29 (m, 1H, 6-H), 3.39–3.45 (m, 2H, 7-H, 1-H), 3.48–3.52 (m, 1H, 1-H), 5.37–5.41 (m, 2H, 4-H, 5-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), -4.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.3 (C-9), 16.0 (6- $\text{CH}_3$ ), 16.4 (2- $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.6 (C-8), 36.0 (C-2), 36.8 (C-3), 41.4 (C-6), 68.1 (C-1), 77.3 (C-7), 127.5 (C-4), 135.1 (C-5);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$  323.23768, gemessen 323.23771.



**(1S,2S,3E,6S)-1-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-8,8-dibrom-1-ethyl-2,6-dimethylocta-3,7-dien (4-68)**

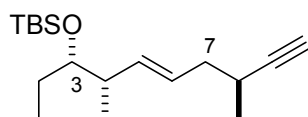
Tetrabrommethan (1.09 g, 3.27 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) auf 0 °C abgekühlt und im Anschluss das in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) gelöste  $\text{PPh}_3$  (1.62 g, 6.16 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 20 min bei 0 °C gerührt, bevor sie zu der Lösung von Aldehyd **2-82** (0.230 g, 0.770 mmol) und  $\text{NEt}_3$  (2.24 mL, 16.12 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) bei 0 °C getropft wird. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2 mL) gequencht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 × 4 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt und Dibromolefin **4-68** mit einer Ausbeute von 0.14 g (40%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (Petrolether) 0.44;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.03 (s, 6H,  $(\text{SiCH}_3)_2$ ), 0.85 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.94 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 0.99 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.36–1.47 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.03 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, 5-H), 2.21–2.29 (m, 1H, 2-H), 2.44–2.55 (m, 1H, 6-H), 3.41 (q,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, 1-H), 5.28–5.44 (m, 2H, 3-H, 4-H), 6.17 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –4.3 ( $(\text{SiCH}_3)_2$ ), –4.4 ( $(\text{SiCH}_3)_2$ ), 9.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 16.0 (2- $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.7 (6- $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 38.5 (C-6), 39.1 (C-5), 41.4 (C-2), 77.2 (C-1), 87.3 (C-8), 126.1 (C-4), 135.8 (C-3), 143.8 (C-7);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{Br}_2\text{OSi}$  475.06379, gemessen 475.06296.



**(3S,4S,5E,8S)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4,8-dimethyldec-5-en-9-in-3-ol (4-69).**

KOtBu (0.14 g, 1.12 mmol) wird in THF (3 mL) gelöst und auf –78 °C abgekühlt. Anschließend wird das in THF (3 mL) gelöste Diethyl(diazomethyl)phosphonat (**4-71**)<sup>149</sup> (0.20

g, 1.12 mmol) langsam zugetropft. Dieses Reaktionsgemisch wird für 20 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor der ebenfalls in THF (2.5 mL) gelöste Aldehyd **2-82** (0.25 g, 0.83 mmol) über einen Zeitraum von 15 min zugetropft wird. Nach 1 h Rühren bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (3 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert ( $3 \times 2\text{ mL}$ ). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc, 10:1) und Alkin **4-69** als farblose Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 0.17 g (70%) erhalten.

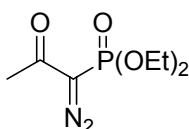
$R_f$  (Petrolether) 0.27;

$[\alpha]_D^{21} -8.5$  ( $c$  0.45,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.02$  (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.84 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 3H, 1-H), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.94 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.15 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 1.39–1.47 (m, 2H, 2-H), 2.03 (d,  $J = 2.3\text{ Hz}$ , 1H, 10-H), 2.08–2.30 (m, 3H, 7-H, 4-H), 2.40–2.49 (m, 1H, 8-H), 3.42 (q,  $J = 5.6\text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 5.35–5.49 (m, 2H, 5-H, 6-H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.4$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-4.3$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 9.3 (C-1), 15.9 (4- $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.3 (8- $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.0 (C-8), 26.6 (C-2), 39.8 (C-4), 41.4 (C-7), 68.3 (C-10), 77.3 (C-3), 88.9 (C-9), 126.2 (C-6), 135.9 (C-5);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{OSi}$  317.22711, gemessen 317.22663.



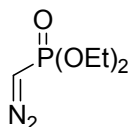
### Diethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (**4-70**)

Zu einer auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlten Lösung aus *p*-Acetamidobenzolsulfonylazid (2.6 g, 10.8 mmol) und Diethyl-2-oxopropylphosphonat (2 g, 10.3 mmol) in Acetonitril (42 mL) wird langsam  $\text{NEt}_3$  (4.3 mL, 30.9 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe lässt man das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen und rührt über Nacht. Anschließend werden die flüssigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc, 1:1). Das Bestmann-Ohira-Reagenz **4-70** wird mit einer Ausbeute von 2.15 g (95%) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 1:4) 0.49;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.09–4.16 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.0 (d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 189.8 (d,  $J$  = 13.6 Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ).



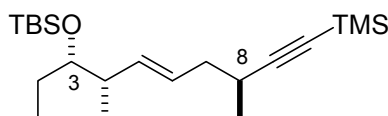
### Diethyl(diazomethyl)phosphonat (4-71)

Diethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (**4-70**) (0.5 g, 2.27 mmol) wird in MeOH (5 mL) gelöst. Anschließend wird langsam bei RT  $\text{NEt}_3$  (0.42 mL, 2.95 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird daraufhin über Nacht bei RT gerührt. Danach wird das MeOH am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc, 1:1). Die Diazoverbindung **4-71** wird mit einer Ausbeute von 0.36 g (88%) als neongelbe Flüssigkeit erhalten.

$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 1:1) 0.42;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.32 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.75 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H, CH), 4.06–4.16 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.2 (d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 62.6 (d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).



### (3S,4S,5E,8S)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4,8-dimethyl-10-(trimethylsilyl)dec-5-en-9-in-3-ol (4-72)

Alkin **4-69** (0.14 g, 0.47 mmol) wird in THF (2.5 mL) gelöst und das Gemisch auf  $-78$  °C abgekühlt. Danach wird tropfenweise  $n\text{BuLi}$  (2.5 M in THF, 0.47 mL, 1.17 mmol) zugegeben und anschließend für 30 min gerührt. Dann wird langsam frisch destilliertes  $\text{TMSCl}$  (0.15 mL, 1.17 mmol) zugetropft und erneut 30 min bei  $-78$  °C gerührt. Im Anschluss wird mit ges.

NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2 mL) gequench, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (*n*Pentan) gereinigt und das TMS-geschützte Alkin **4-72** mit einer Ausbeute von 0.16 g (94%) als farbloses Öl erhalten.

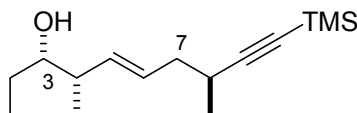
R<sub>f</sub> (*n*Pentan) 0.24;

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +4.7 (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.02 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.13 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 1-H), 0.89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, 9-CH<sub>3</sub>), 1.40–1.47 (m, 2H, 2-H), 2.05–2.19 (m, 2H, 8-H), 2.22–2.30 (m, 1H, 4-H), 2.43–2.49 (m, 1H, 8-H), 3.41 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 5.41–5.44 (m, 2H, 5-H, 6-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.2 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 9.3 (C-1), 16.0 (4-CH<sub>3</sub>), 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.4 (8-CH<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (C-2), 27.2 (C-8), 40.0 (C-4), 41.4 (C-7), 77.2 (C-3), 84.1 (C-10), 111.8 (C-9), 126.6 (C-6), 135.5 (C-5);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>OSi<sub>2</sub> 389.26664, gemessen 389.26621.



### (3*S*,4*S*,5*E*,8*S*)-4,8-Dimethyl-10-(trimethylsilyl)dec-5-en-9-yn-3-ol (**4-73**)

Das TMS-geschützte Alkin **4-72** (0.16 g, 0.44 mmol) wird in MeOH (4.5 mL) gelöst und mit PPTS (0.22 g, 0.88 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf 50 °C erhitzt und für 12 h gerührt. Im Anschluss wird ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben (2 mL) die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Et<sub>2</sub>O, 10:2) gereinigt und das Alkin **4-73** mit einer Ausbeute von 0.11 g (98%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (Petrolether/Et<sub>2</sub>O 10:2) 0.26;

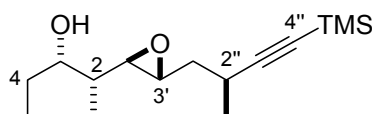
[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +17.5 (c 0.17, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.13 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 1-H), 1.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.34–1.42 (m, 1H, 2-H), 1.50–1.57 (m,

2H, OH, 2-H), 2.11–2.15 (m, 2H, 7-H), 2.22–2.30 (m, 1H, 4-H), 2.45–2.54 (m, 1H, 8-H), 3.35–3.39 (m, 1H, 3-H), 5.41–5.55 (m, 2H, 5-H, 6-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.2 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 10.5 (C-1), 14.3 (4-CH<sub>3</sub>), 20.6 (8-CH<sub>3</sub>), 26.7 (C-2), 27.3 (C-8), 39.8 (C-7), 42.0 (C-4), 76.1 (C-3), 84.6 (C-10), 111.4 (C-9), 128.3 (C-5), 135.0 (C-6);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>OSi 275.18016, gemessen 275.17996.



**(2R,3S)-2-((2'R,3'R)-3'-[(2''S)-2''-Methyl-4''-(trimethylsilyl)but-3''-inyl]oxiran-2'-yl)pentan-3-ol (4-74)**

Olefin **4-73** (0.09 g, 0.36 mmol) wird in MeCN (5 mL) gelöst, dann werden 0.05 M Natriumtetraborat-Decahydrat-0.4 mM Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung (5 mL) und Shi-Keton **2-24** (0.28 g, 1.08 mmol) bei 0 °C zugegeben. Im Anschluss wird ein Gemisch aus K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.60 g, 4.31 mmol) und Oxon<sup>®</sup> (0.44 g, 1.44 mmol) portionsweise über einen Zeitraum von 1 h zugegeben. Danach wird 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend durch die Zugabe von Et<sub>2</sub>O (2 mL) und H<sub>2</sub>O (2 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 × 2 mL) und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/Et<sub>2</sub>O, 10:2) und Epoxid **4-74** (alleiniges Diastereomer) mit einer Ausbeute von 0.076 g (78%) als farbloses Öl erhalten.

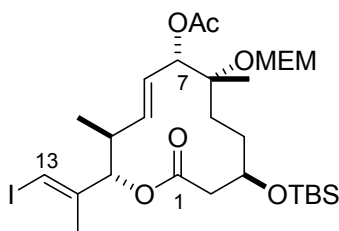
R<sub>f</sub> (Petrolether/Et<sub>2</sub>O 10:2) 0.17;

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +38.4$  (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.14 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94–0.99 (m, 6H, 5-H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.21 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 2''-H), 1.45–1.70 (m, 5H, 4-H, 2-H, 1''-H), 1.95 (s, 1H, OH), 2.61–2.71 (m, 1H, 2''-H), 2.78 (dd,  $J$  = 6.8, 2.3 Hz, 1H, 2'-H), 2.94 (ddd,  $J$  = 5.9, 2.3 Hz, 1H, 3'-H), 3.61–3.63 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.1 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 10.2 (C-5), 10.6 (2-CH<sub>3</sub>), 21.6 (2''-CH<sub>3</sub>), 24.6 (C-2''), 27.2 (C-4), 39.5 (C-1''), 40.0 (C-2), 56.1 (C-3'), 61.8 (C-2'), 74.4 (C-3), 85.2 (C-4''), 110.6 (C-3'').

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si 291.17508, gemessen 291.17552.



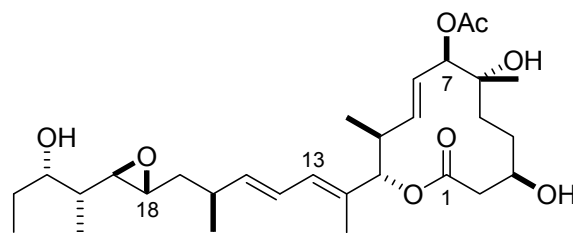
### (3*R*,6*R*,7*S*,8*E*,10*S*,11*S*,12*E*)-Makrolacton 4-80

Zu einer Lösung von 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (MNBA, 0.023 g, 0.068 mmol) und DMAP (0.013 g, 0.108 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL) wird eine Lösung der Hydroxysäure **4-89** (0.031 g, 0.045 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) über einen Zeitraum von 12 h bei RT mittels Spritzenpumpe zugetropft. Im Anschluss wird gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5 mL) zugefügt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird anschließend mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Mittels Säulenchromatographie wurde das Rohprodukt gereinigt (Petrolether/EtOAc, 2:1) und das Makrolacton **4-80** als farbloses Öl erhalten (0.014 g, 46%).

R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc, 2:1) 0.26;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.06 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87–0.89 (m, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 10-CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.35–1.70 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.36–2.52 (m, 3H, 2-H, 10-H), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.68–3.73 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.77–3.84 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 3-H), 4.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.02–5.10 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 7-H, 11-H), 5.55–5.64 (m, 1H, 9-H), 5.66–5.74 (m, 1H, 8-H), 6.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, 13-H);  
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –4.8 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.3 (10-CH<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.1 (12-CH<sub>3</sub>), 19.8 (OAc), 21.3 (6-CH<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.4 (C-4), 35.4 (C-5), 40.2 (C-2), 40.5 (C-10), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 66.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 70.2 (C-3), 71.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 78.8 (C-7), 79.1 (C-6), 80.3 (C-11), 83.8 (C-13), 90.4 (OCH<sub>2</sub>O), 125.8 (C-8), 140.0 (C-9), 143.7 (C-12), 168.4 (OAc), 170.2 (C=O);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>IO<sub>8</sub>Si 691.213360, gemessen 691.213516.



### C7-Epimer 4-81

Das in NMP (wurde zuvor entgast, 1.0 mL) gelöste Lacton **4-83** (7 mg, 0.015 mmol) wird zu einer Lösung von Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 mg, 0.001 mmol), Ph<sub>3</sub>As (5 mg, 0.017 mmol), LiCl (0.9 mg, 0.021 mmol) und Stannan **2-83** (11 mg, 0.023 mmol) in NMP (0.5 mL) bei RT zugegeben. Das resultierende hellgrüne Reaktionsgemisch wird daraufhin für 24 h bei RT gerührt, bevor erneut Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 mg, 0.001 mmol) und Ph<sub>3</sub>As (5 mg, 0.017 mmol) zugefügt werden und für weitere 24 h gerührt wird. Durch die Zugabe von H<sub>2</sub>O (1 mL) wird gequencht, anschließend werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert (3 × 0.5 mL) und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer DC gereinigt (*n*Hexan/EtOAc, 3:7) und das C7-Epimer **4-81** mit einer Ausbeute von 2.2 mg (28%) als weißes Öl erhalten.

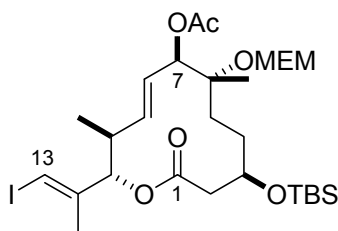
R<sub>f</sub> (*n*Hexan/EtOAc, 3:7) 0.20;

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +2.3 (c 0.05, CH<sub>3</sub>OH),

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10-CH<sub>3</sub>), 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 20-H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 23-H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 16-CH<sub>3</sub>), 1.16–1.21 (m, 1H, 20-H), 1.19 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.42–1.53 (m, 6H, 4-H, 5-H, 17-H, 22-H), 1.60–1.68 (m, 2H, 4-H, 17-H), 1.74 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.44–2.57 (m, 3H, 2-H, 16-H), 2.56–2.66 (m, 1H, 10-H), 2.62–2.66 (m, 1H, 19-H), 2.70–2.73 (m, 1H, 18-H), 3.43–3.53 (m, 1H, 21-H), 3.73–3.79 (m, 1H, 3-H), 4.99 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, 11-H), 5.17 (s, 1H, 7-H), 5.23 (ddd, *J* = 15.5, 9.7, 2.0 Hz, 1H, 9-H), 5.64 (dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz, 1H, 15-H), 5.87 (dd, *J* = 15.4, 2.5 Hz, 1H, 8-H), 6.08 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, 13-H), 6.32 (dd, *J* = 14.6, 10.9 Hz, 1H, 14-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 10.8 (20-CH<sub>3</sub>), 10.9 (12-CH<sub>3</sub>), 11.9 (C-23), 17.2 (10-CH<sub>3</sub>), 20.9 (OAc), 21.7 (16-CH<sub>3</sub>), 24.6 (6-CH<sub>3</sub>), 28.6 (C-22), 30.8 (C-4), 36.7 (C-16), 37.2 (C-5), 40.7 (C-2), 40.7 (C-17), 41.7 (C-10), 42.8 (C-20), 58.5 (C-18), 63.0 (C-19), 70.8 (C-3), 74.6 (C-6), 75.3 (C-21), 79.3 (C-7), 84.3 (C-11), 125.9 (C-14), 128.1 (C-8), 132.0 (C-13), 132.2 (C-9), 132.8 (C-12), 142.2 (C-15), 171.6 (C=O), 171.9 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>8</sub> 559.32414, gemessen 559.32383.

**(3R,6R,7R,8E,10S,11S,12E)-Makrolacton 4-82**

Alkohol (7R)-**4-48** (0.03 g, 0.048 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL) gelöst und anschließend DMAP (0.001 g, 0.008 mmol), Et<sub>3</sub>N (8  $\mu$ L, 0.019 mmol) und Ac<sub>2</sub>O (7  $\mu$ L, 0.024 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei RT gerührt, bevor gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (0.5 mL) zugegeben wird, die Phasen getrennt werden und die wässrige Phase mit EtOAc (3  $\times$  0.5 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Mittels Säulenchromatographie wird das Rohprodukt gereinigt (Petrolether/Et<sub>2</sub>O, 3:1) und Acetat **4-82** (0.03 g, 93%) als farbloses Öl erhalten.

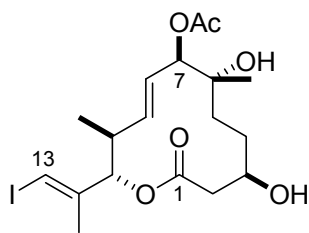
R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc, 5:1) 0.40;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup> -40.3 (c 2.7, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.05 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.06 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3-H, 10-CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.40–1.48 (m, 2H, 5-H), 1.57–1.71 (m, 2H, 4-H), 1.79 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.36–2.56 (m, 3H, 2-H, 10-H), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53–3.56 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.71–3.73 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.78–3.83 (m, 1H, 3-H), 4.86 (s, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.08 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, 11-H), 5.15–5.22 (m, 1H, 9-H), 5.35 (s, 1H, 7-H), 5.81 (dd, *J* = 15.41, 2.53 Hz, 1H, 8-H), 6.43 (s, 1H, 13-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.8 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.6 (10-CH<sub>3</sub>), 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.2 (12-CH<sub>3</sub>), 19.9 (OAc), 21.0 (6-CH<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.4 (C-4), 34.7 (C-5), 40.4 (C-2), 41.0 (C-10), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 67.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 70.7 (C-3), 71.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 75.9 (C-7), 79.8 (C-6), 80.5 (C-11), 83.5 (C-13), 89.8 (OCH<sub>2</sub>O), 127.3 (C-8), 130.2 (C-9), 144.0 (C-12), 168.9 (OAc), 169.8 (C=O);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>IO<sub>8</sub>Si 691.213360, gemessen 691.213535.



### (3*R*,6*R*,7*R*,8*E*,10*S*,11*S*,12*E*)-Makrolacton 4-83

Zum in MeOH (0.3 ml) gelösten Makrolacton **4-82** (16 mg, 0.024 mmol) wird PPTS (18 mg, 0.072 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 50 °C erhitzt und über Nacht gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (Petrolether/EtOAc 1:2). Das entschützte Lacton **4-83** wird als farbloses Öl erhalten (7 mg, 63%).

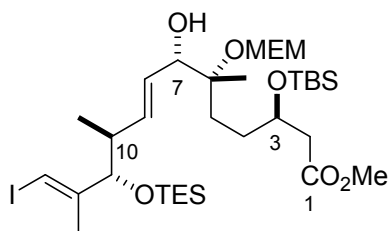
$R_f$  (Petrolether/EtOAc, 1:2) 0.26;

$[\alpha]_D^{21} -69.1$  (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>),

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 10-CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.55–1.66 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.82 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.52–2.63 (m, 3H, 2-H, 10-H), 3.72 (br.s, 1H, 3-H), 5.13–5.21 (m, 2H, 7-H, 9-H), 5.27 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H, 11-H), 5.87 (dd,  $J$  = 15.4, 2.3 Hz, 1H, 8-H), 6.46 (s, 1H, 13-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16.6 (10-CH<sub>3</sub>), 19.0 (12-CH<sub>3</sub>), 21.0 (OAc), 24.8 (6-CH<sub>3</sub>), 29.9 (C-4), 36.1 (C-5), 38.7 (C-10), 40.7 (C-2), 69.4 (C-3), 74.1 (C-13), 77.7 (C-6), 80.4 (C-7), 83.9 (C-11), 127.4 (C-8), 130.0 (C-9), 143.6 (C-12), 169.7 (C=O), 171.8 (C-1);

HRMS (ESI):  $[M+Na]^+$  berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>IO<sub>6</sub> 489.074453, gemessen 489.074137.



**Methyl (3*R*,6*R*,7*S*,8*E*,10*S*,11*S*,12*E*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-7-hydroxy-13-iodo-6-[[2-methoxyethoxy]methoxy]-6,10,12-trimethyl-11-[(triethylsilyl)oxy]trideca-8,12-dienoat (4-86)**

Zu einer Lösung von  $\text{ZnCl}_2$  (1 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.15 mL, 0.15 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 mL) wird bei 0 °C  $\text{NaBH}_4$  (0.01 g, 0.31 mmol) zugefügt. Die Suspension wird anschließend auf RT erwärmt und für 12 h gerührt. Anschließend wird die Suspension auf –15 °C abgekühlt und eine Lösung von Enon **4-45** (0.03 g, 0.03 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.8 mL) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei –15 °C und für weitere 5 h bei –10 °C gerührt. Nach der Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (0.5 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 0.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Mittels Säulenchromatographie wird das Rohprodukt gereinigt (Petrolether/ $\text{EtOAc}$ , 5:1) und Alkohol **4-86** (0.023 g, 68%) (*dr* 4:1, über Masse bestimmt) als farbloses Öl erhalten.

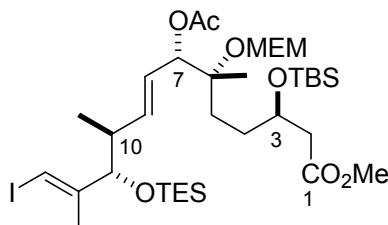
$R_f$  (Petrolether/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1) 0.18;

$[\alpha]_D^{25} -16.0$  (*c* 0.8,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.01 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.05 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.54 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.85 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89–0.93 (m, 12H, 10- $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 1.11 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.48–1.63 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.73 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H, 12- $\text{CH}_3$ ), 1.76–1.86 (m, 1H, 5-H), 2.26–2.35 (m, 1H, 10-H), 2.42–2.44 (m, 2H, 2-H), 3.37 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.64 (s, 3H, 1- $\text{OCH}_3$ ), 3.66–3.73 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.75–3.82 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.90 (d,  $J$  = 6.32 Hz, 1H, 11-H), 4.01 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, 7-H), 4.11–4.16 (m, 1H, 3-H), 4.72 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.86 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.38 (dd,  $J$  = 15.4, 6.8 Hz, 1H, 8-H), 5.72 (dd,  $J$  = 15.4, 7.5 Hz, 1H, 9-H), 6.10 (s, 1H, 13-H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –4.9 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), –4.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.7 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 6.8 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 15.3 (10- $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.2 (12- $\text{CH}_3$ ), 20.5 (6- $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.1 (C-4), 30.9 (C-5), 41.0 (C-2), 42.3 (C-10), 51.4 (1- $\text{OCH}_3$ ), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.9 (C-3), 67.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 69.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 71.7 (C-7), 77.8 (C-11), 78.4 (C-13), 81.4 (C-6), 89.9 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 128.2 (C-8), 135.5 (C-12), 149.3 (C-9), 172.3 (C-1);

HRMS (ESI):  $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{33}H_{65}IO_8Si_2$  795.315487, gemessen 795.315977.



**Methyl (3R,6R,7S,8E,10S,11S,12E)-7-(acetyloxy)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-13-iodo-6-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6,10,12-trimethyl-11-[(triethylsilyl)oxy]trideca-8,12-dienoat (4-87)**

Ester **4-86** (0.075 g, 0.097 mmol) wird in  $CH_2Cl_2$  (0.5 mL) gelöst und anschließend DMAP (0.174 g, 0.467 mmol),  $Et_3N$  (0.016 mL, 0.116 mmol) und  $Ac_2O$  (0.014 mL, 0.145 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei RT gerührt, bevor gesättigte  $NaHCO_3$ -Lösung (1 mL) zugegeben wird, die Phasen getrennt werden und die wässrige Phase mit  $EtOAc$  ( $3 \times 1$  mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Mittels Säulenchromatographie wird das Rohprodukt gereinigt (Petrolether/ $Et_2O$ , 3:1) und Acetat **4-87** (0.078 g, 99%) als farbloses Öl erhalten.

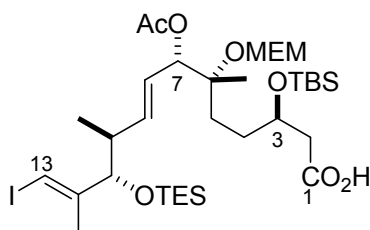
$R_f$  (Petrolether/ $Et_2O$ , 2:1) 0.26;

$[\alpha]_D^{26} +6.7$  ( $c$  0.2,  $CHCl_3$ );

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.01 (s, 3H,  $Si(CH_3)_2$ ), 0.05 (s, 3H,  $Si(CH_3)_2$ ), 0.53 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 6H,  $Si(CH_2CH_3)_3$ ), 0.85 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.88–0.92 (m, 12H, 10- $CH_3$ ,  $Si(CH_2CH_3)_3$ ), 1.17 (s, 3H, 6- $CH_3$ ), 1.34–1.41 (m, 1H, 5-H), 1.56–1.66 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.72 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 3H, 12- $CH_3$ ), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.28–2.32 (m, 1H, 10-H), 2.36–2.48 (m, 2H, 2-H), 3.37 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.51 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 2H,  $OCH_2CH_2OCH_3$ ), 3.60–3.74 (m, 2H,  $OCH_2CH_2OCH_3$ ), 3.65 (s, 3H, 1- $OCH_3$ ), 3.89 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H, 11-H), 4.08–4.15 (m, 1H, 3-H), 4.69 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $OCH_2O$ ), 4.86 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $OCH_2O$ ), 5.27 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, 7-H), 5.38–5.44 (m, 1H, 8-H), 5.71–5.76 (m, 1H, 9-H), 6.09 (s, 1H, 13-H);

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = –4.9 ( $Si(CH_3)_2$ ), –4.5 ( $Si(CH_3)_2$ ), 4.7 ( $Si(CH_2CH_3)_3$ ), 6.8 ( $Si(CH_2CH_3)_3$ ), 16.3 (10- $CH_3$ ), 17.9 ( $C(CH_3)_3$ ), 20.1 (OAc), 20.2 (12- $CH_3$ ), 21.2 (6- $CH_3$ ), 25.7 ( $C(CH_3)_3$ ), 30.8 (C-4), 31.1 (C-5), 40.9 (C-2), 42.4 (C-10), 51.5 (1- $OCH_3$ ), 59.0 ( $OCH_3$ ), 67.0 ( $OCH_2CH_2OCH_3$ ), 69.5 (C-3), 71.8 ( $OCH_2CH_2OCH_3$ ), 77.6 (C-7), 78.6 (C-11), 78.7 (C-13),

81.3 (C-6), 90.1 (OCH<sub>2</sub>O), 124.5 (C-8), 136.7 (C-9), 149.2 (C-12), 169.7 (OAc), 172.1 (C-1); HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>67</sub>IO<sub>9</sub>Si<sub>2</sub> 837.326051, gemessen 837.326287.



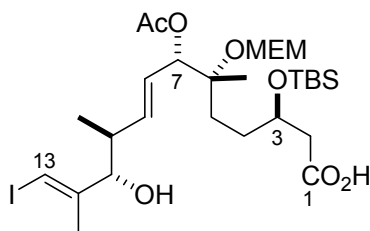
**(3*R*,6*R*,7*S*,8*E*,10*S*,11*S*,12*E*)-7-(Acetyloxy)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-13-iodo-6-[[2-methoxyethoxy)methoxy]-6,10,12-trimethyl-11-[[triethylsilyl]oxy]trideca-8,12-diensäure (4-88)**

Ester **4-87** (0.078 g, 0.038 mmol) wird in 1,2-Dichlorethan (1 mL) gelöst und Me<sub>3</sub>SnOH (0.129 g, 0.715 mmol) zugegeben. Anschließend wird über Nacht bei 80 °C gerührt, dann wird KHSO<sub>4</sub>-Lösung (5% in Wasser, 0.5 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach der Reinigung des Rückstandes mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 3:1) wird Säure **4-88** (0.050 g, 66%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc 4:1) 0.17;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.07 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.53 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88–0.92 (m, 12H, 10-CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.18 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.34–1.42 (m, 1H, 5-H), 1.52–1.57 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.72 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.26–2.35 (m, 1H, 10-H), 2.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, 2-H), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.59–3.64 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.71–3.76 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, 11-H), 4.07–4.13 (m, 1H, 3-H), 4.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 7-H), 5.37–5.44 (m, 1H, 8-H), 5.71–5.77 (m, 1H, 9-H), 6.09 (s, 1H, 13-H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –4.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), –4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.7 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.8 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.4 (10-CH<sub>3</sub>), 17.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (OAc), 20.1 (12-CH<sub>3</sub>), 21.2 (6-CH<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.5 (C-4), 31.3 (C-5), 40.9 (C-2), 41.7 (C-10), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 67.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 69.6 (C-3), 71.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 77.6 (C-7), 78.6 (C-11), 78.7 (C-13), 81.3 (C-6), 90.1 (OCH<sub>2</sub>O), 124.4 (C-8), 137.0 (C-9), 145.1 (C-12), 169.7 (OAc), 170.5 (C-1).



**(3R,6R,7S,8E,10S,11S,12E)-7-(Acetyloxy)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-11-hydroxy-13-iodo-6-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-6,10,12-trimethyltrideca-8,12-diensäure (4-89)**

Carbonsäure **4-88** (0.05 g, 0.062 mmol) wird in einem CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O-Gemisch (10:1, 0.7 mL) gelöst, auf –5 °C abgekühlt und anschließend DDQ (0.016 g, 0.069 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 5 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor auf 0 °C erwärmt wird. Nachdem für 2.5 h bei 0 °C gerührt wurde, wird gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (0.5 mL) zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird anschließend mit EtOAc (3 × 0.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 2:1) wird Säure **4-89** (0.03 g, 74%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (Petrolether/EtOAc, 2:1) 0.26;

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +33.6 (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>);

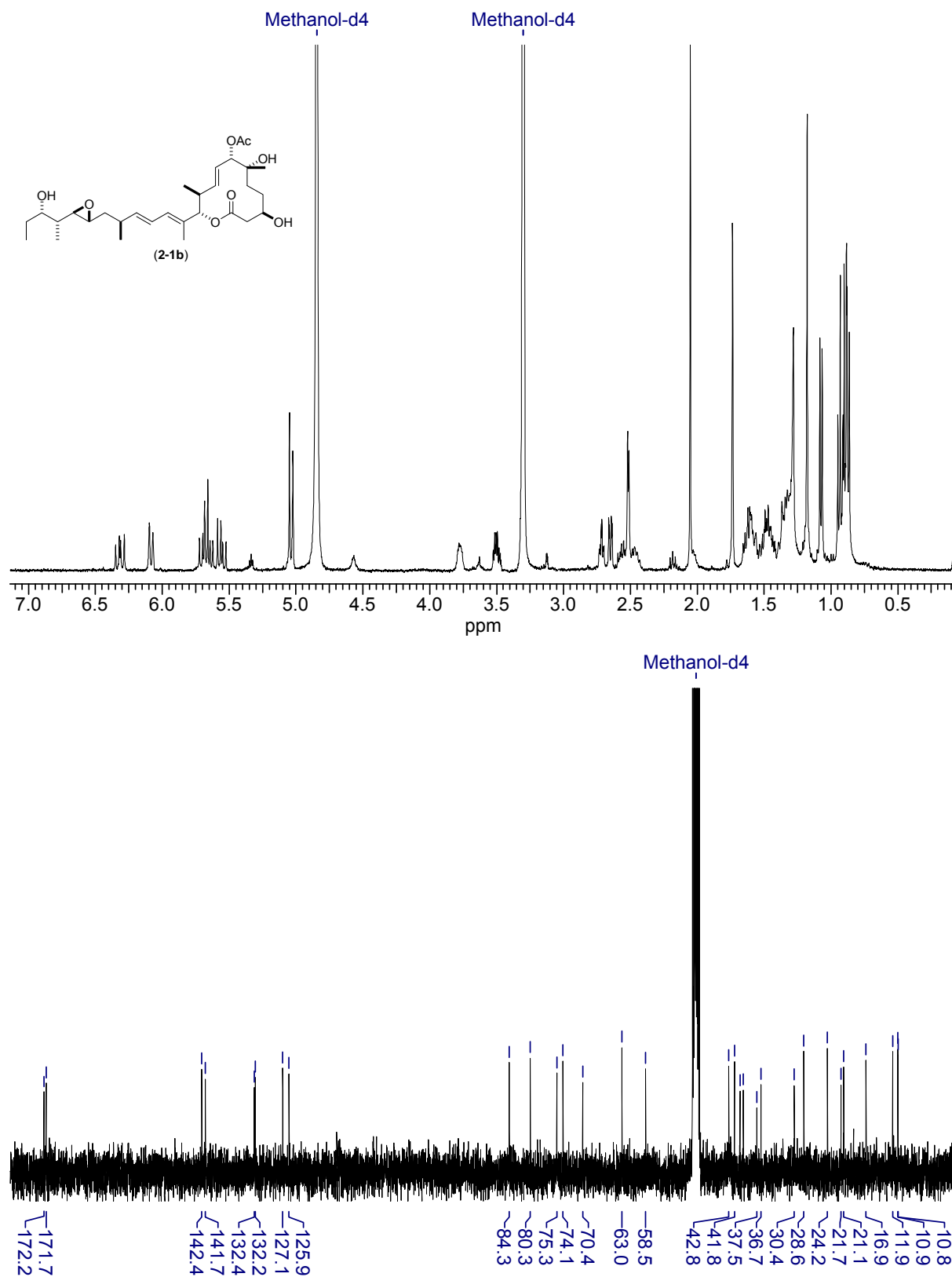
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.07 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88–0.90 (m, 3H, 10-CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.54–1.64 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.67–1.75 (m, 1H, 5-H), 1.79 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.30–2.39 (m, 1H, 10-H), 2.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, 2-H), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.61–3.66 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.70–3.75 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 11-H), 4.03–4.08 (m, 1H, 3-H), 4.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, 7-H), 5.53–5.64 (m, 1H, 8-H, 9-H), 6.22 (s, 1H, 13-H);

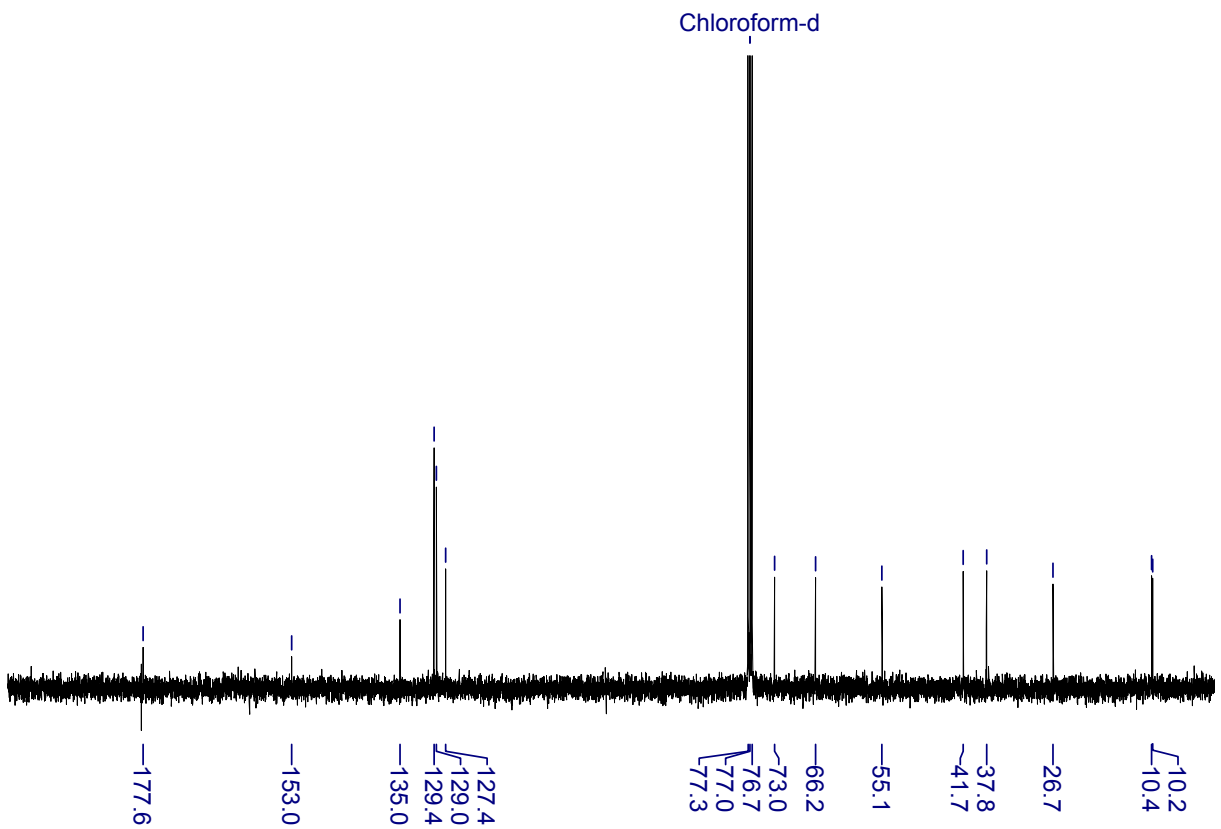
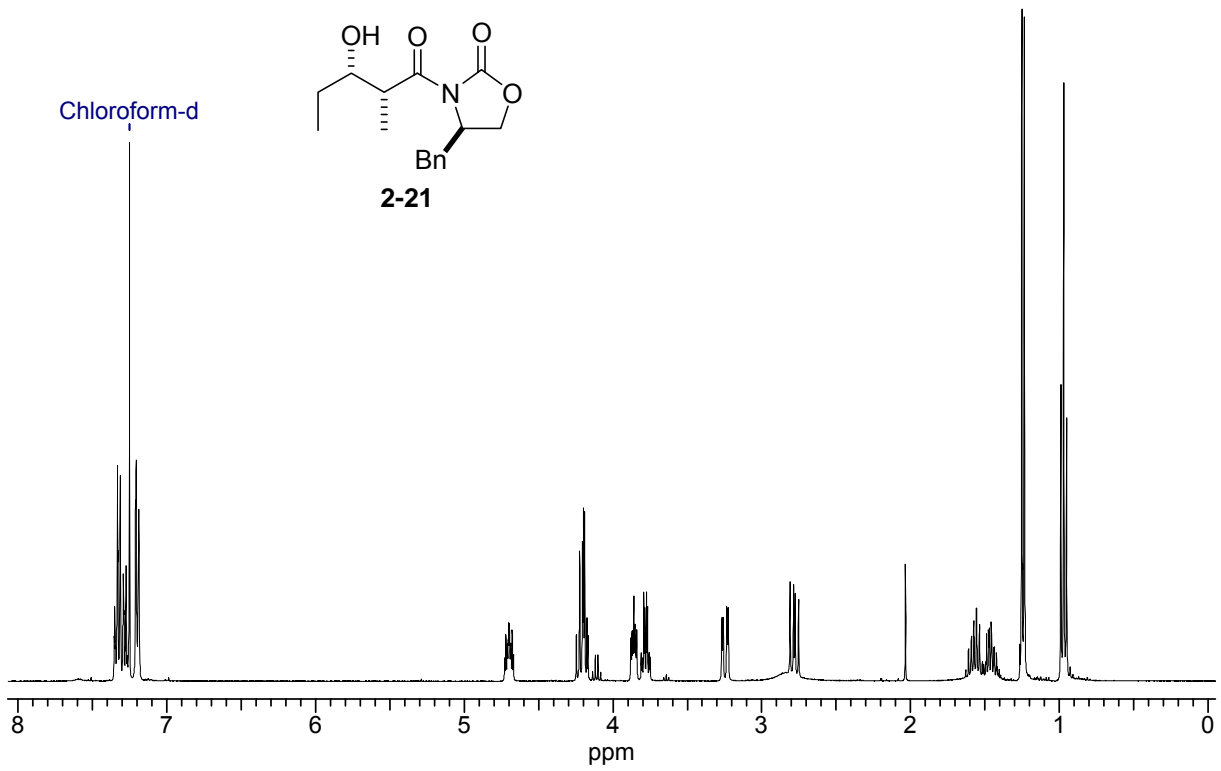
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –4.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), –4.6 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.6 (10-CH<sub>3</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.3 (OAc), 19.9 (12-CH<sub>3</sub>), 21.3 (6-CH<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (C-4), 31.9 (C-5), 40.8 (C-2), 41.7 (C-10), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 67.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 69.5 (C-3), 71.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 77.2 (C-7), 78.7 (C-13), 80.2 (C-11), 83.3 (C-6), 90.2 (OCH<sub>2</sub>O), 126.6 (C-8), 137.2 (C-9), 148.1 (C-12), 170.0 (OAc), 178.0 (C-1);

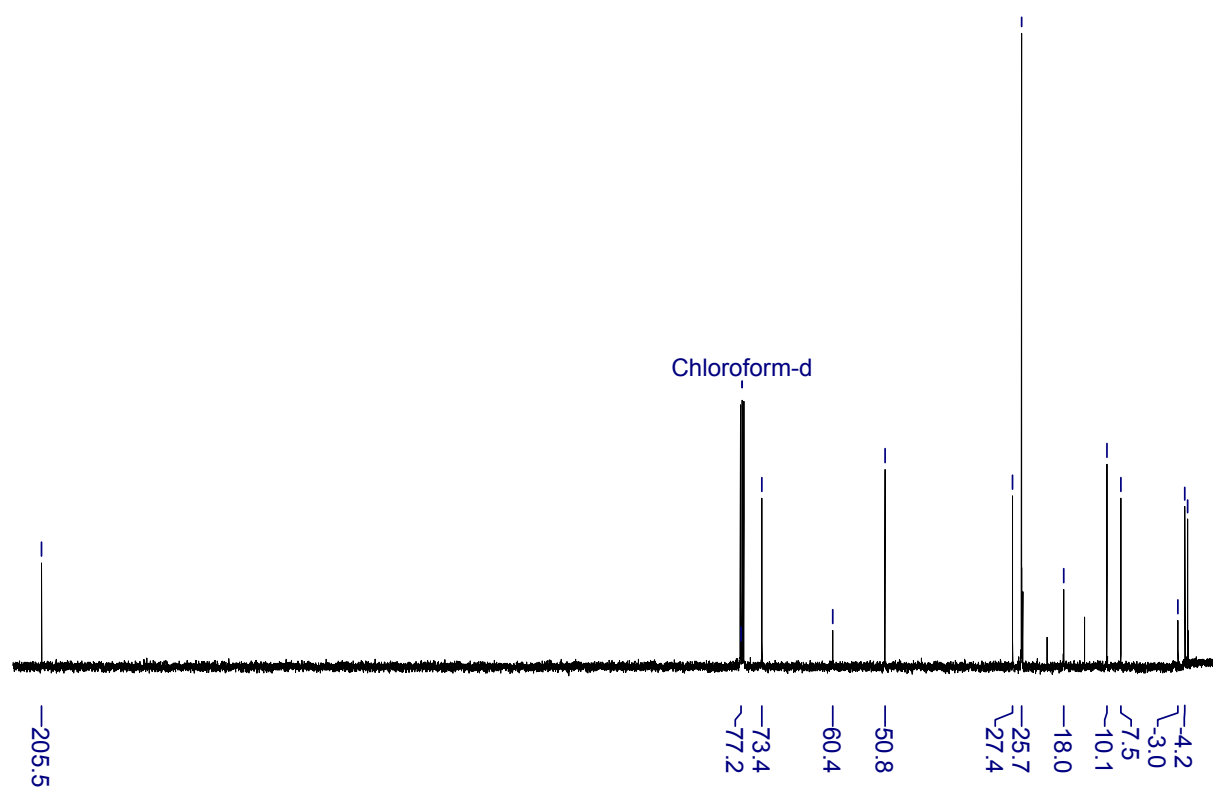
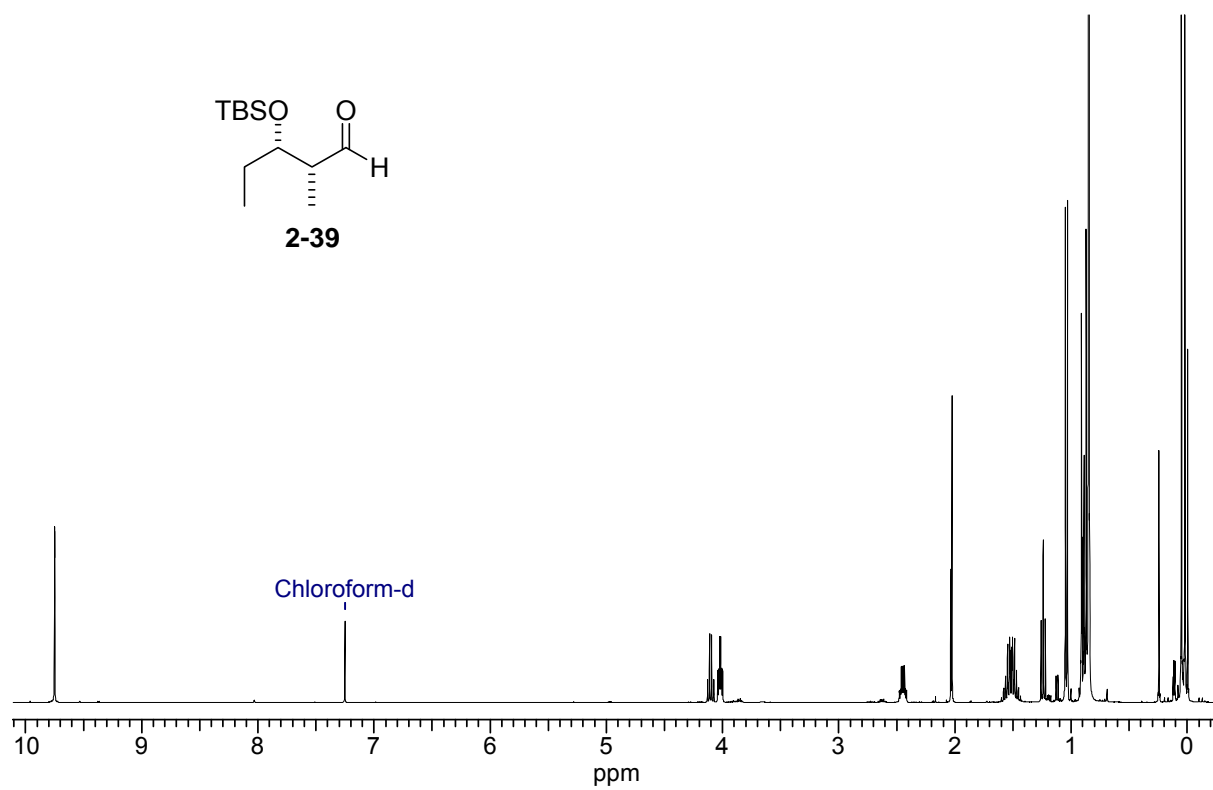
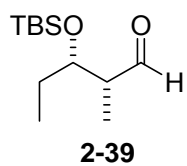
HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>51</sub>IO<sub>9</sub>Si 709.223924, gemessen 709.223603.

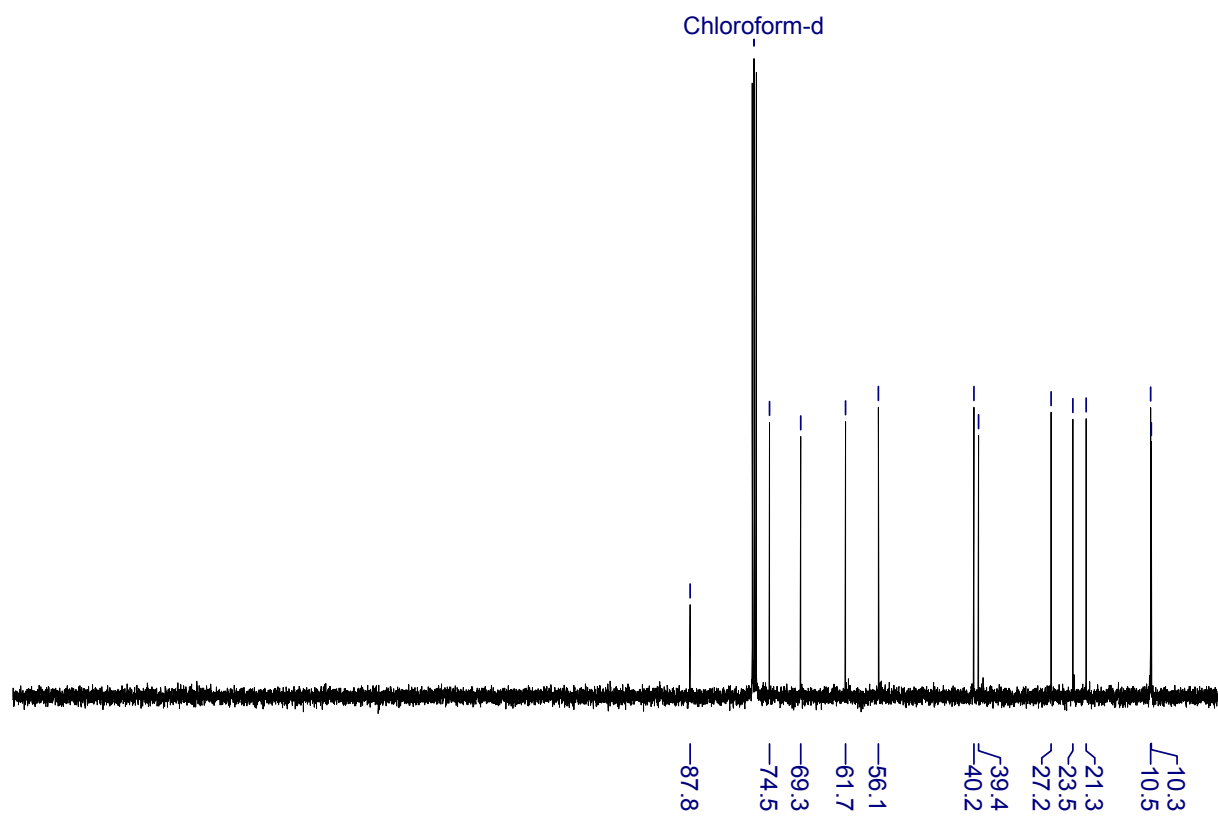
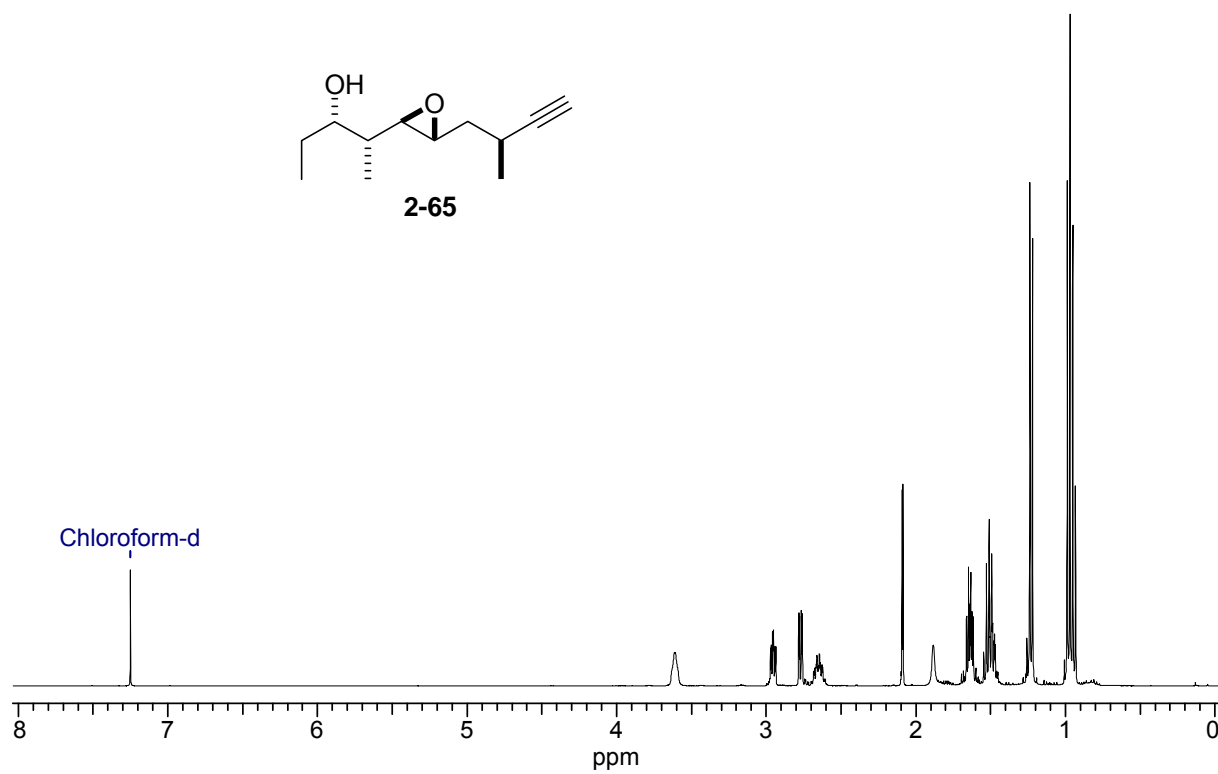
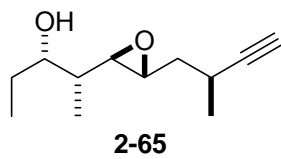
## 7. Anhang

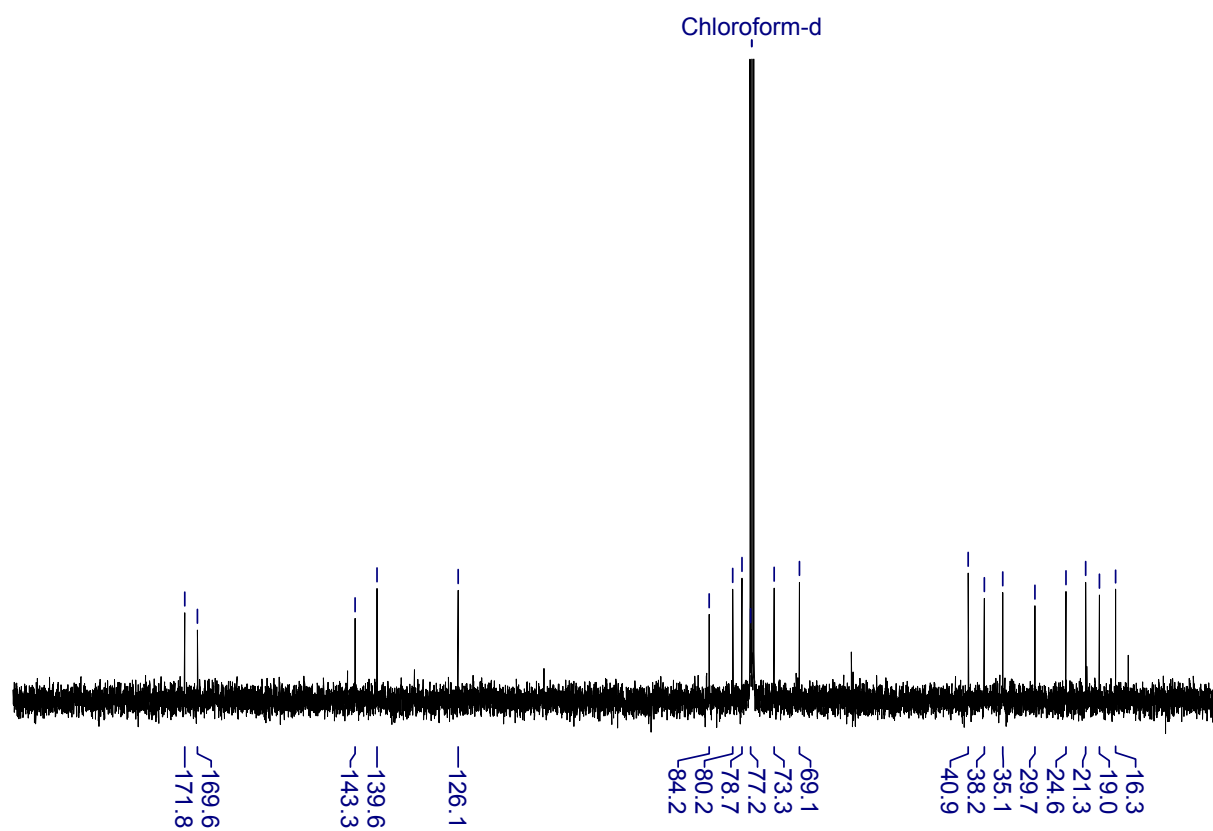
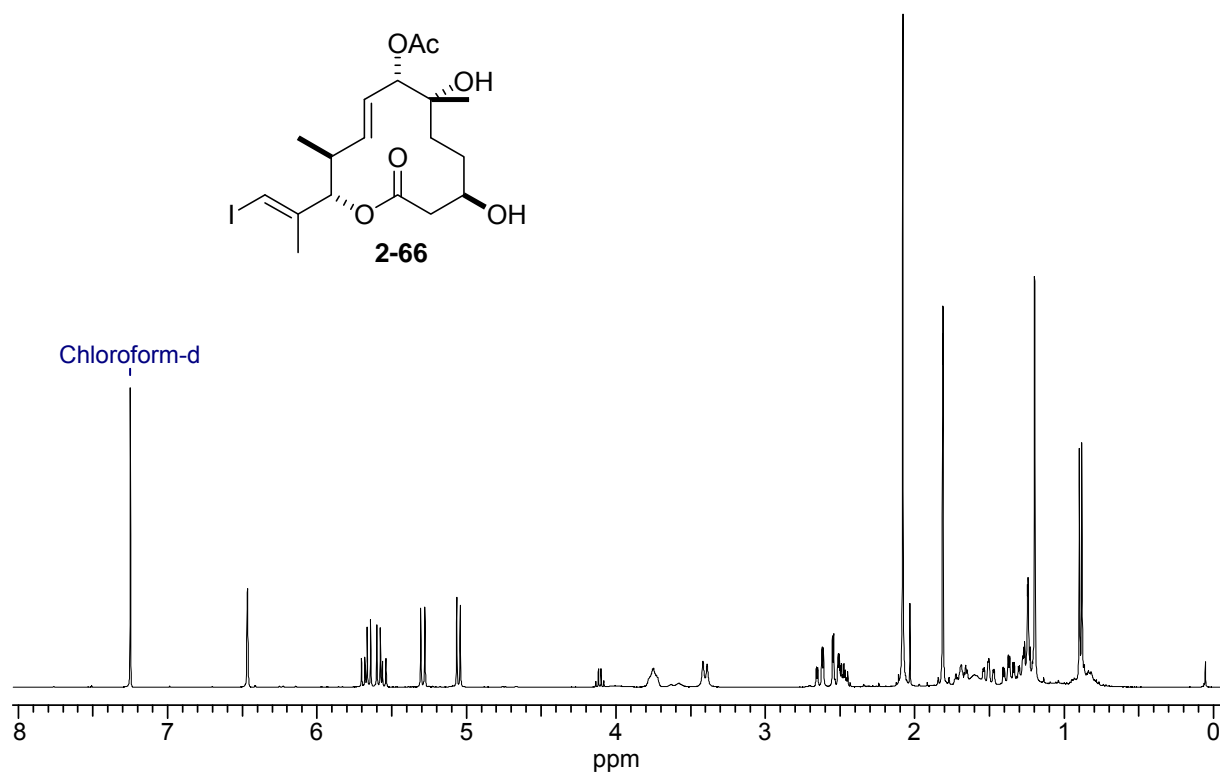
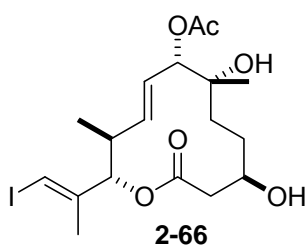
### 7.1 NMR-Spektren wichtiger Verbindungen

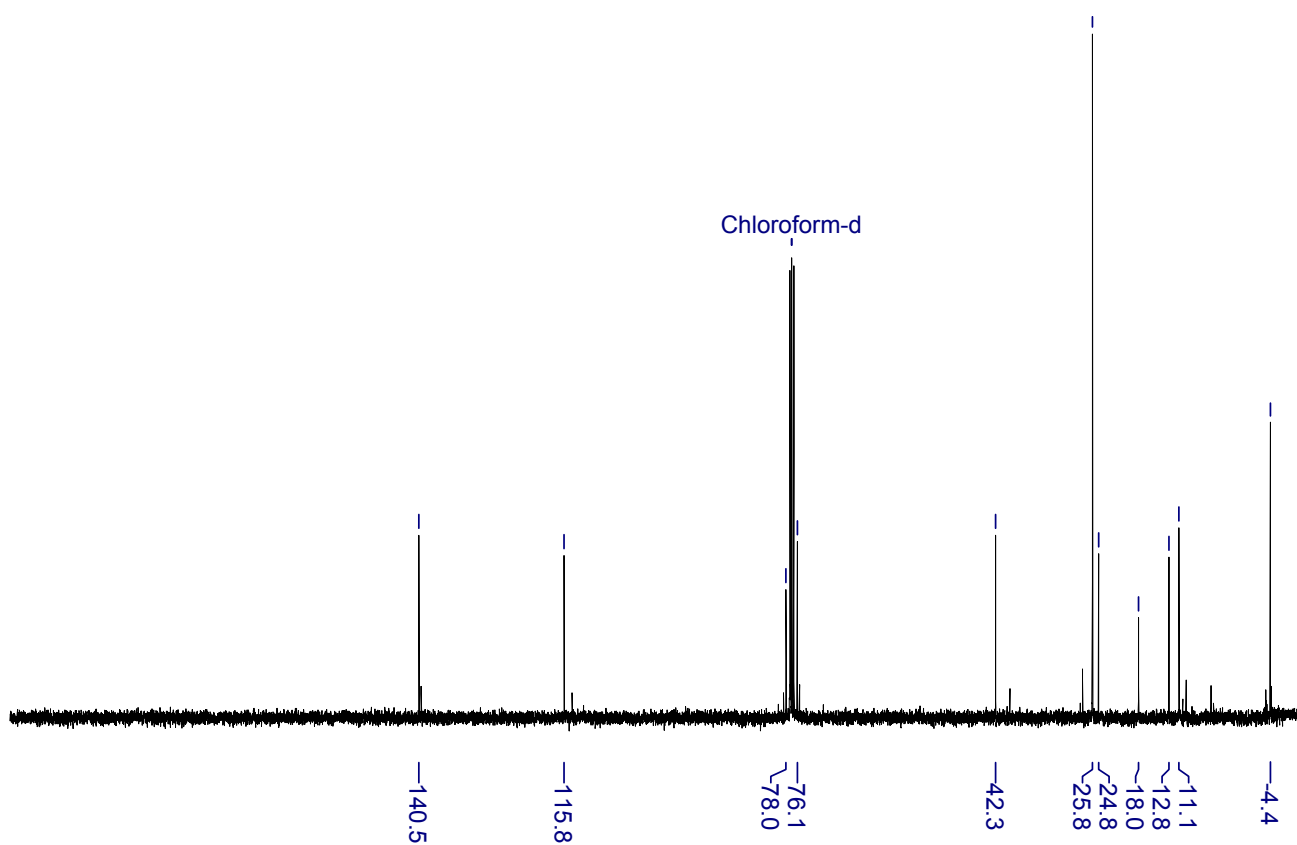
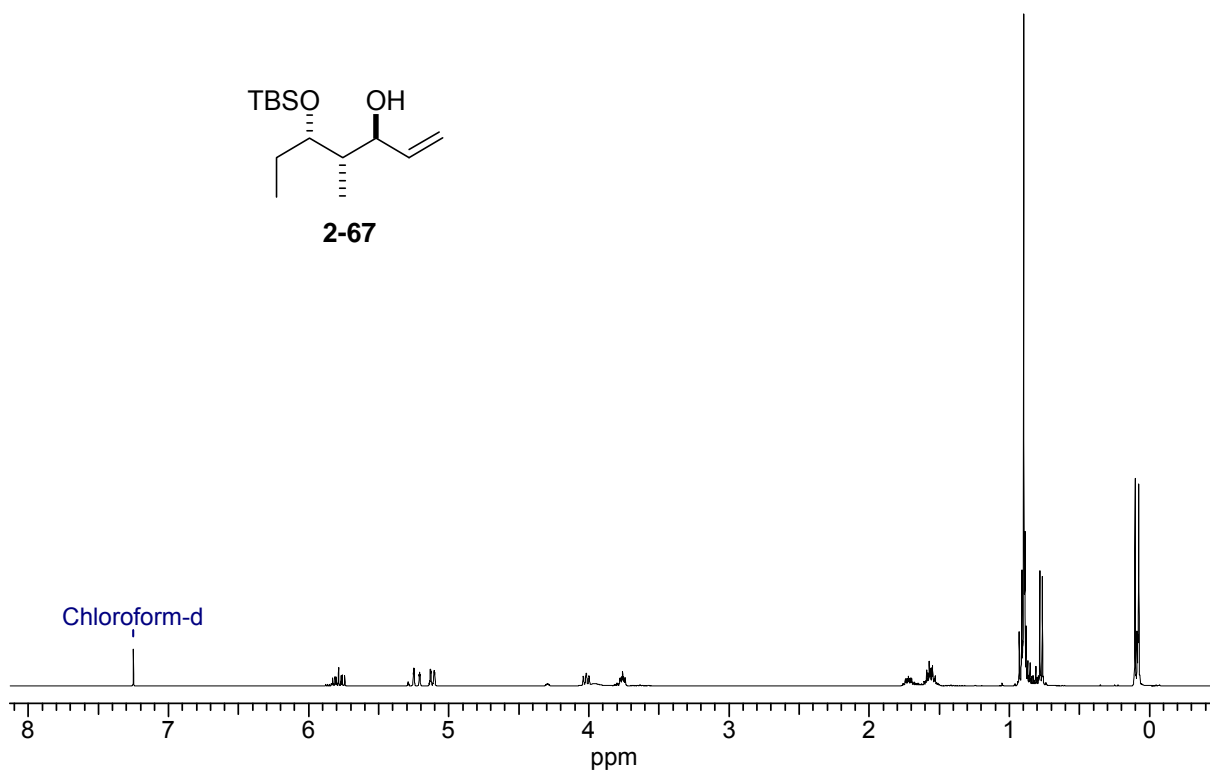
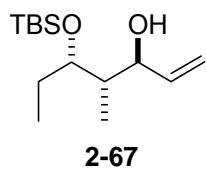


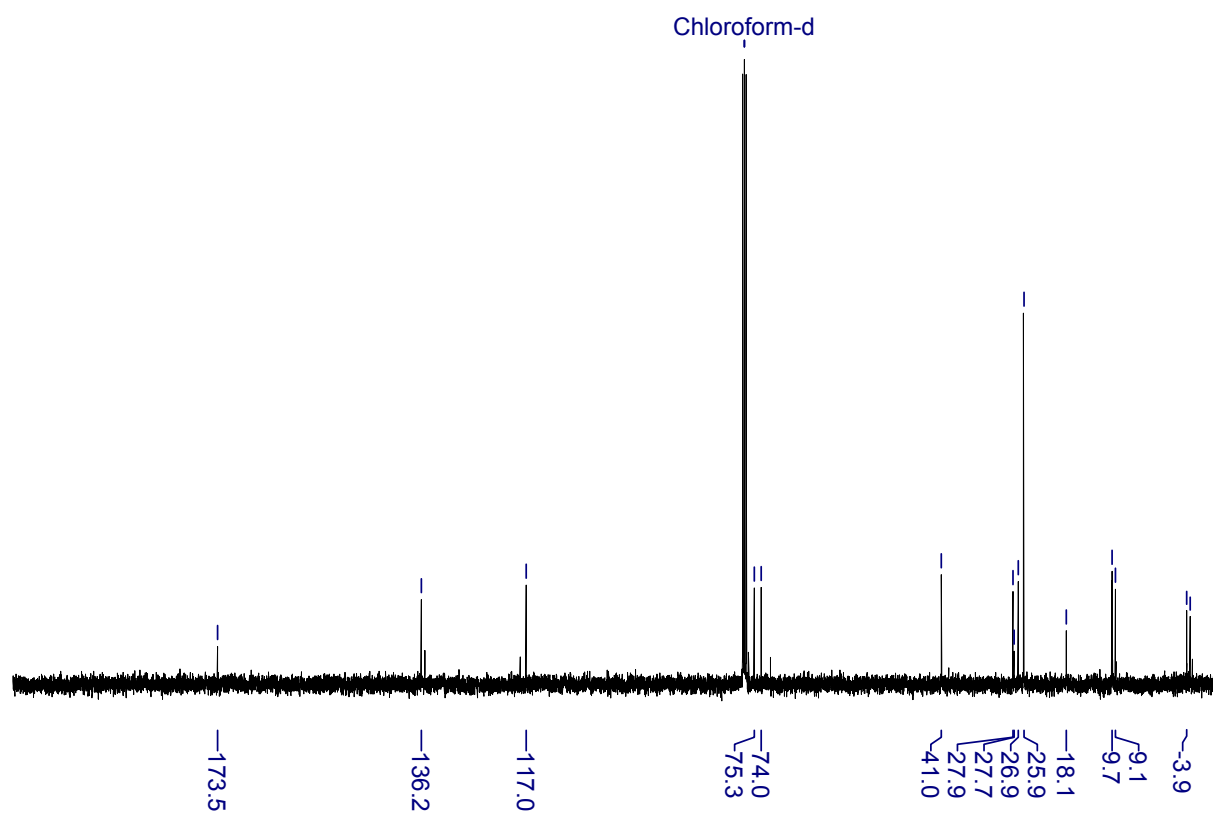
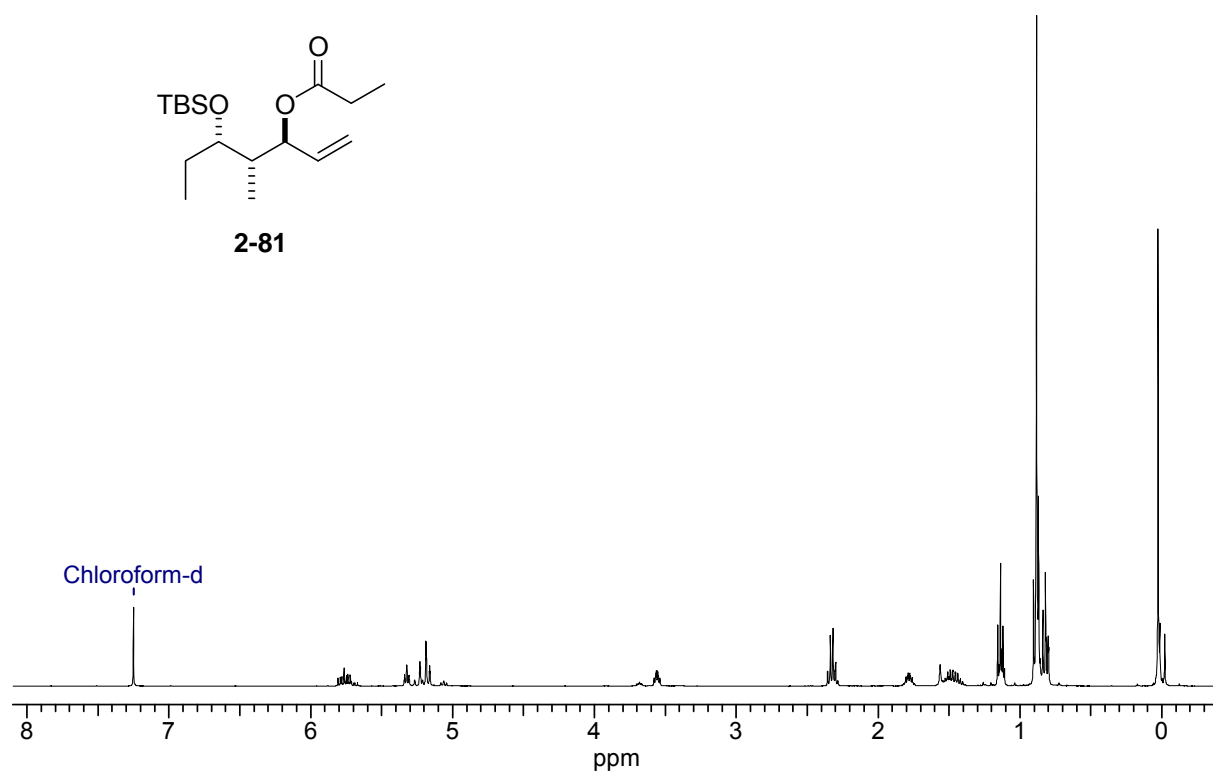
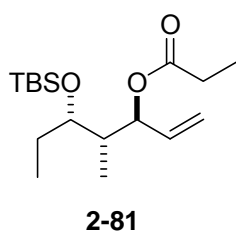


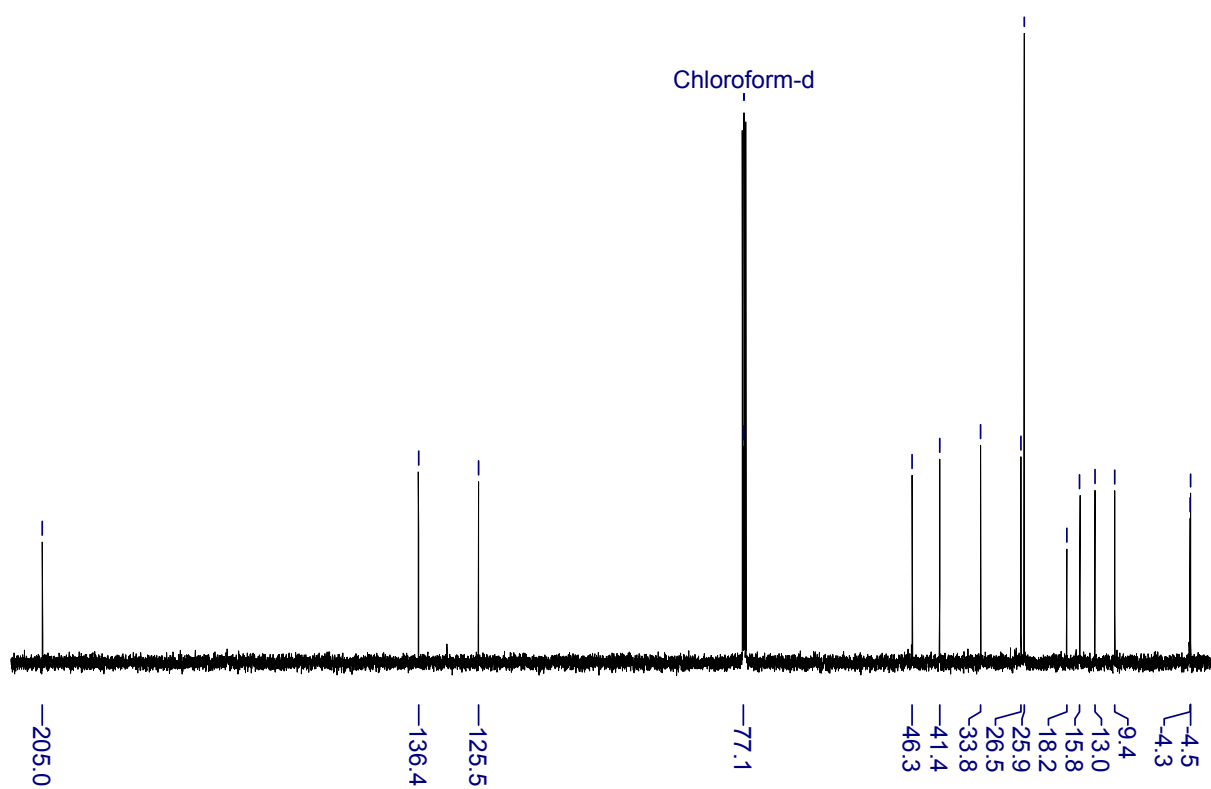
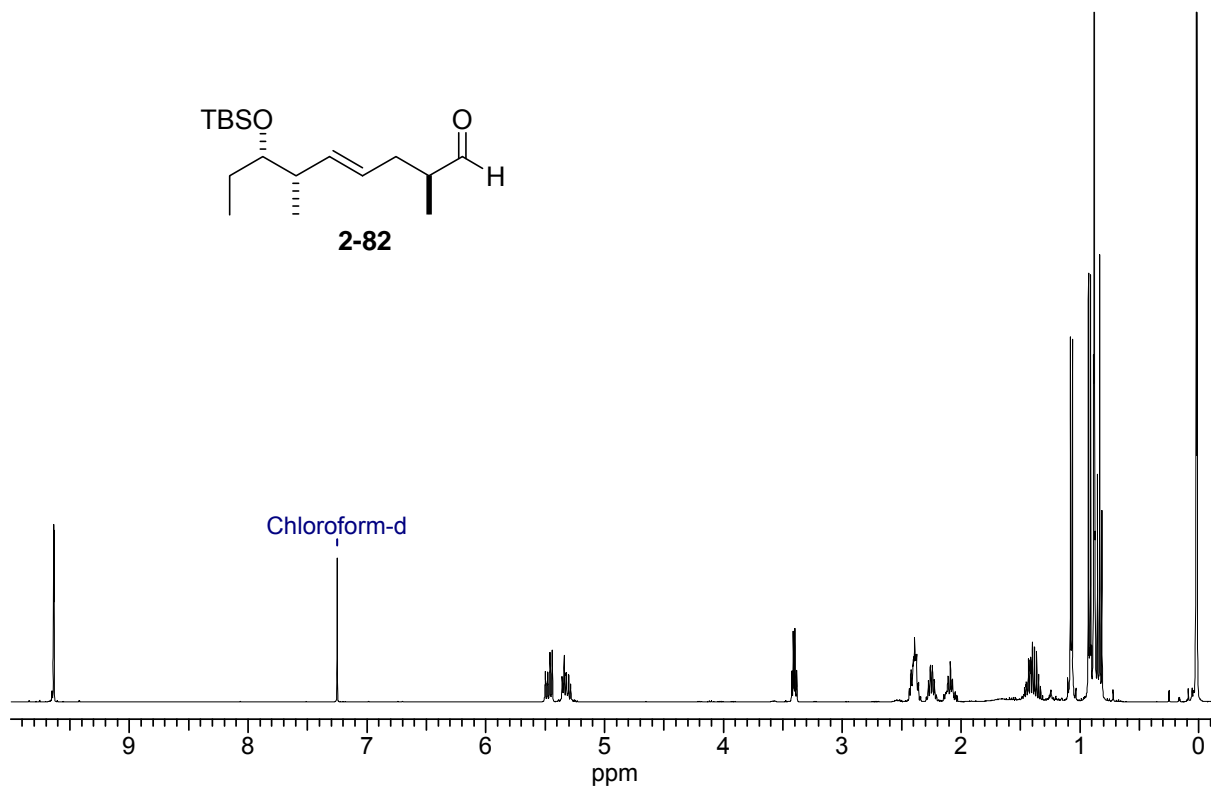
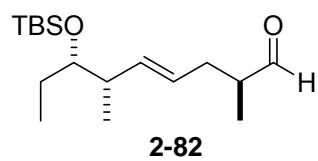




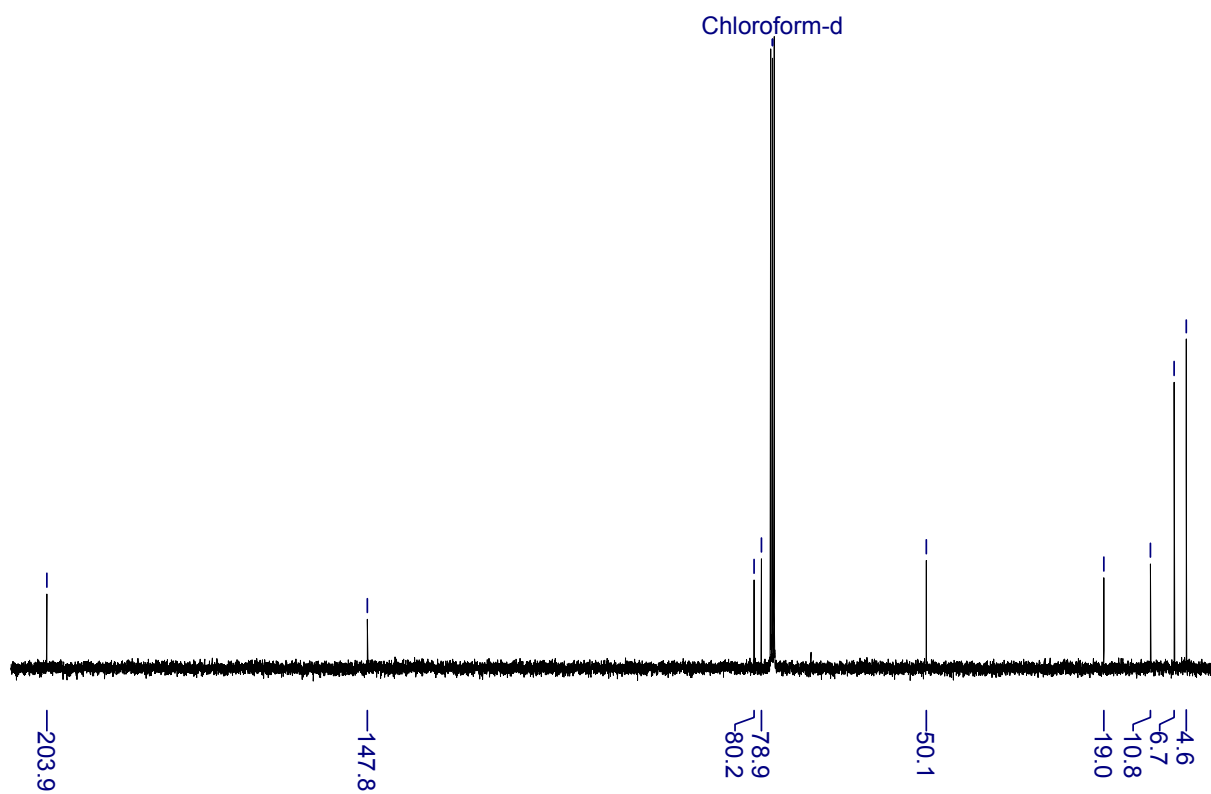
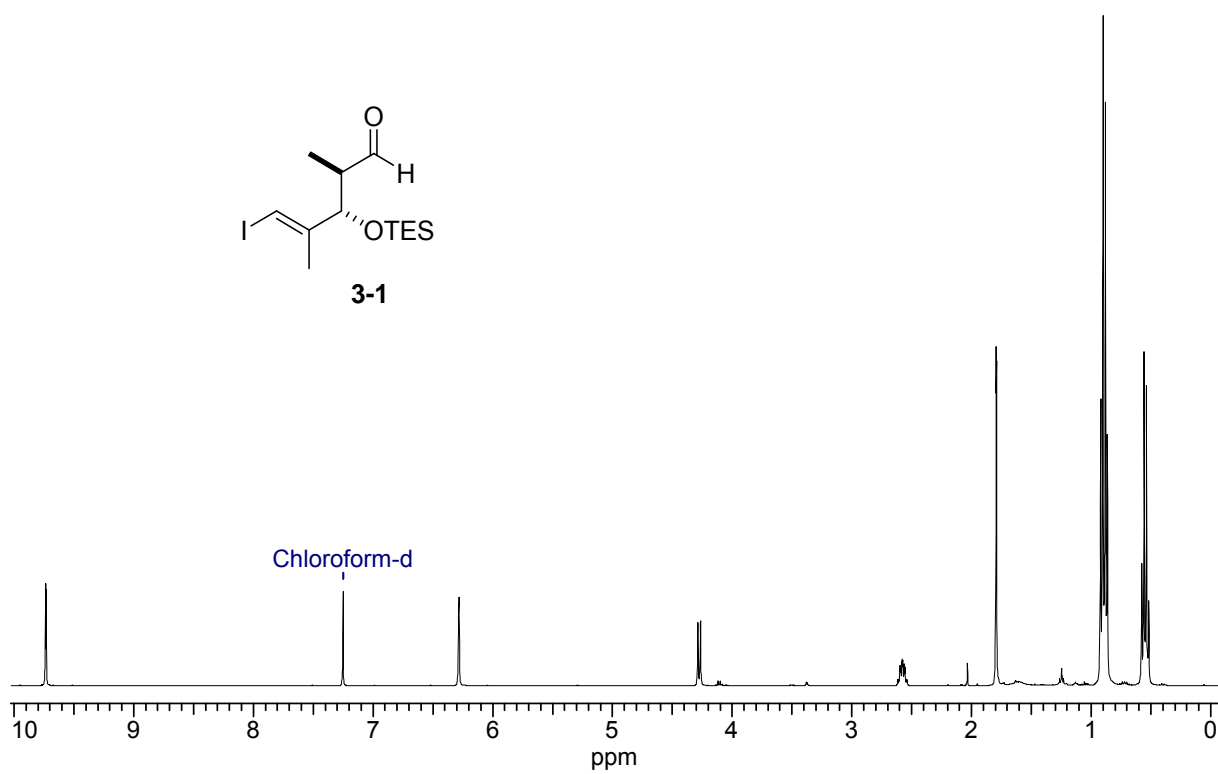
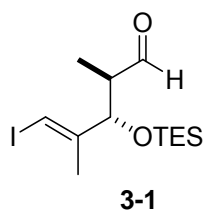


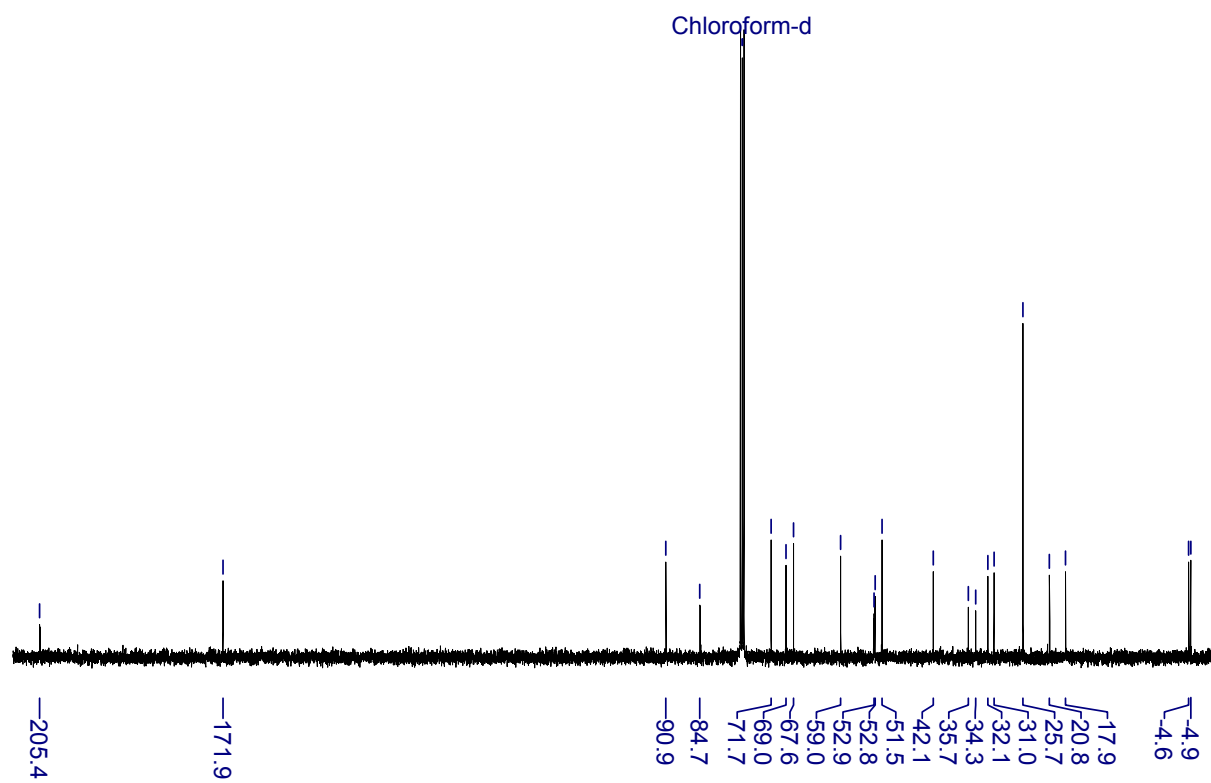
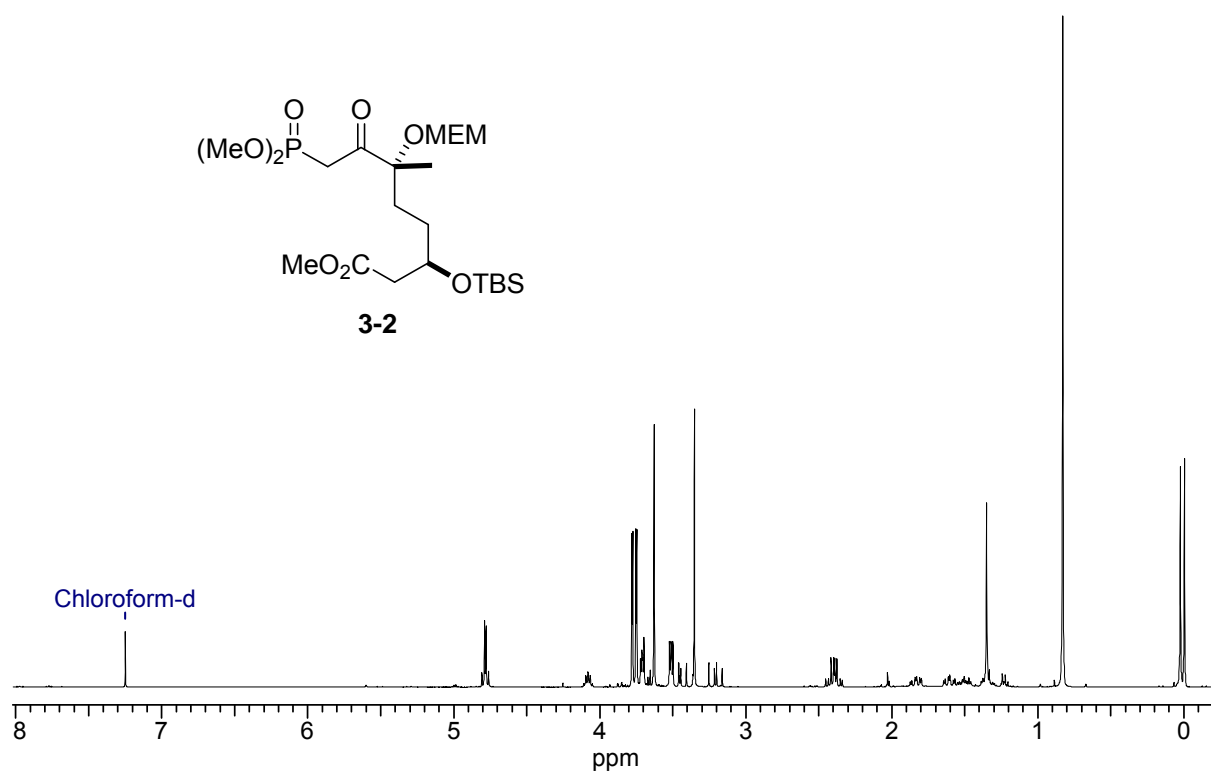
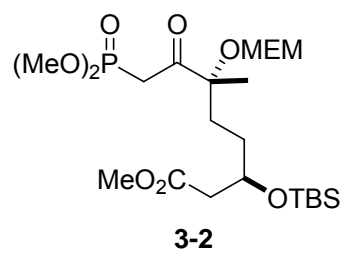


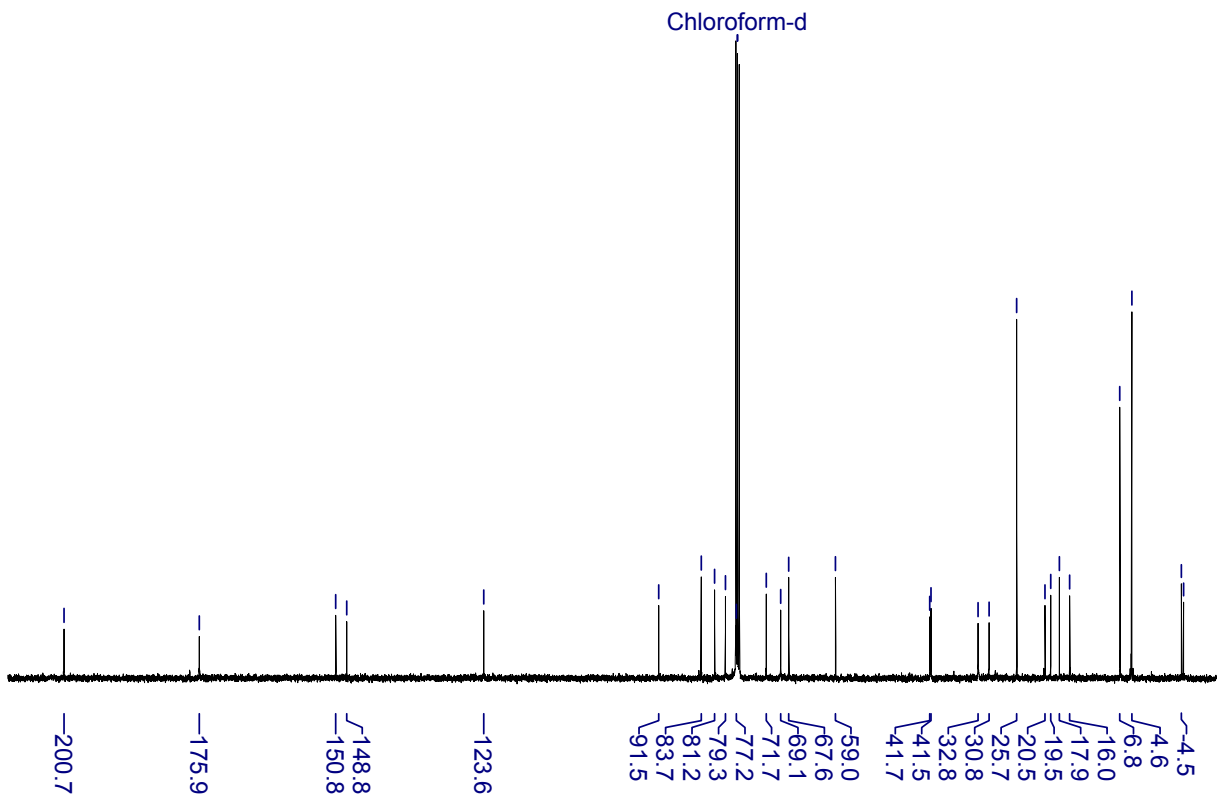
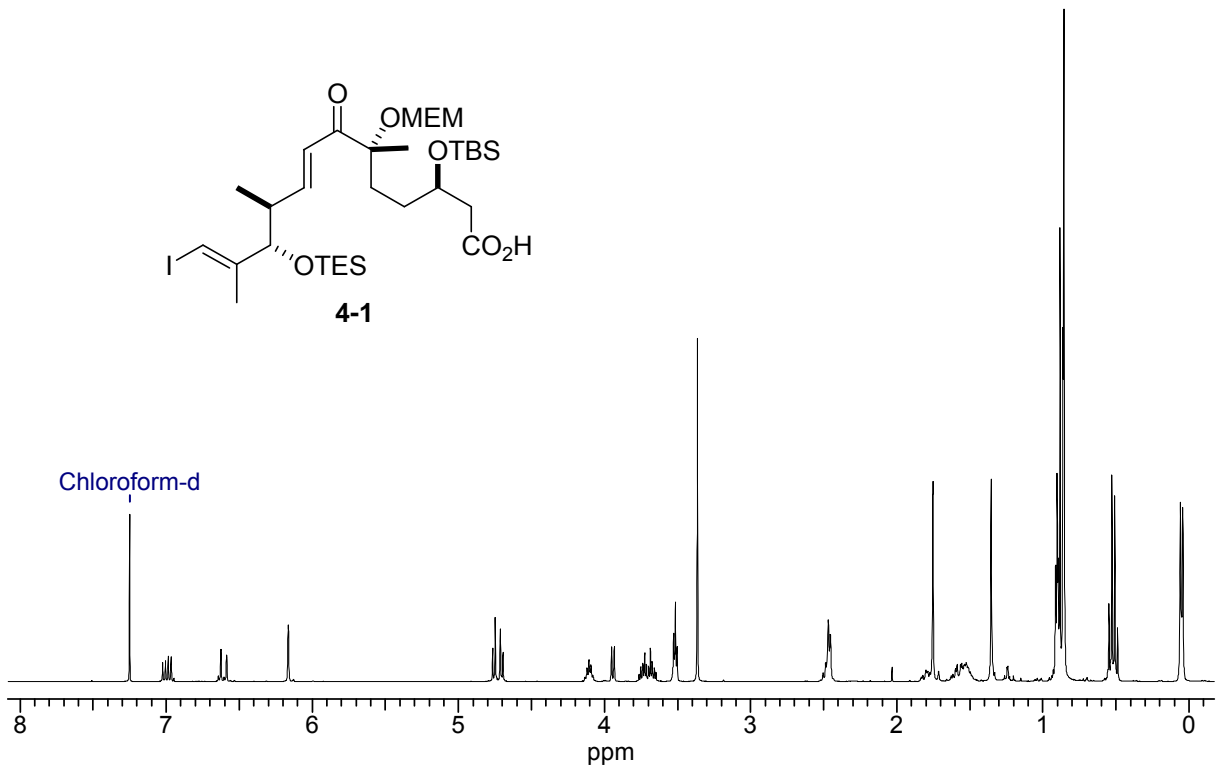
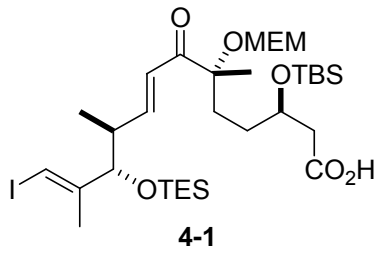


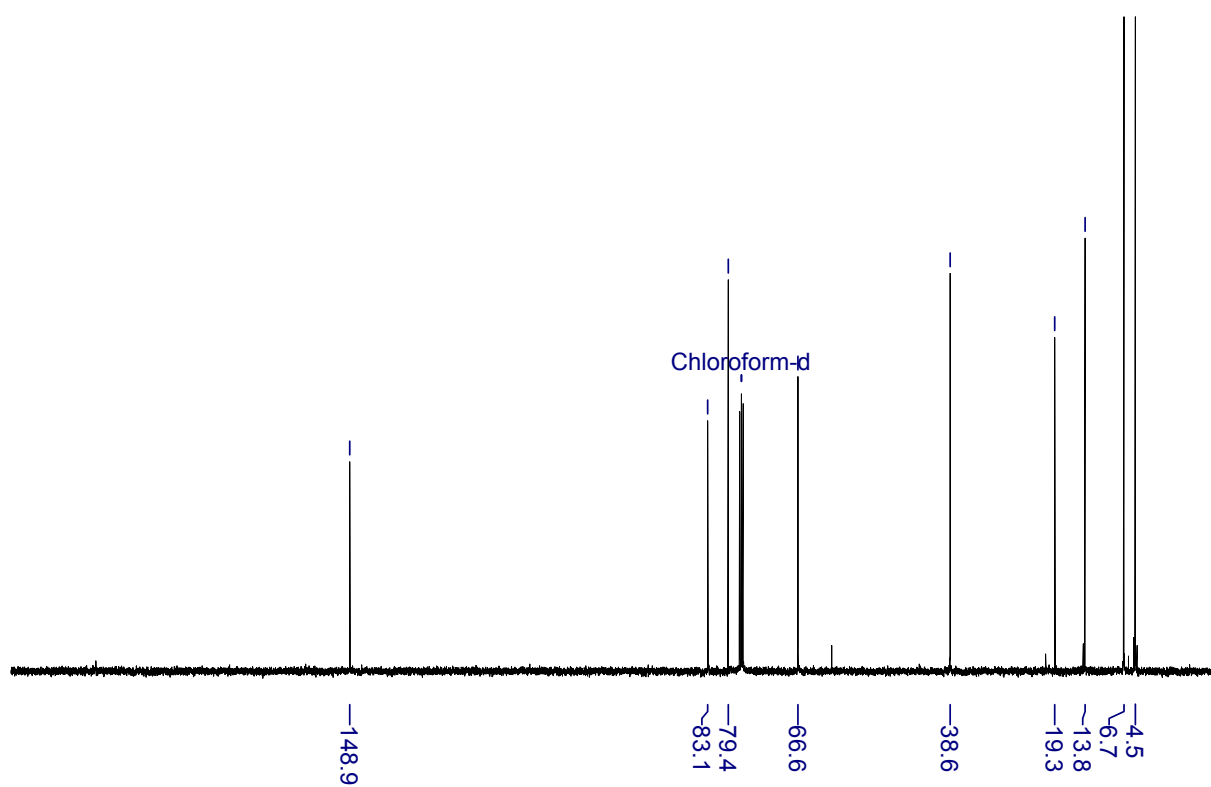
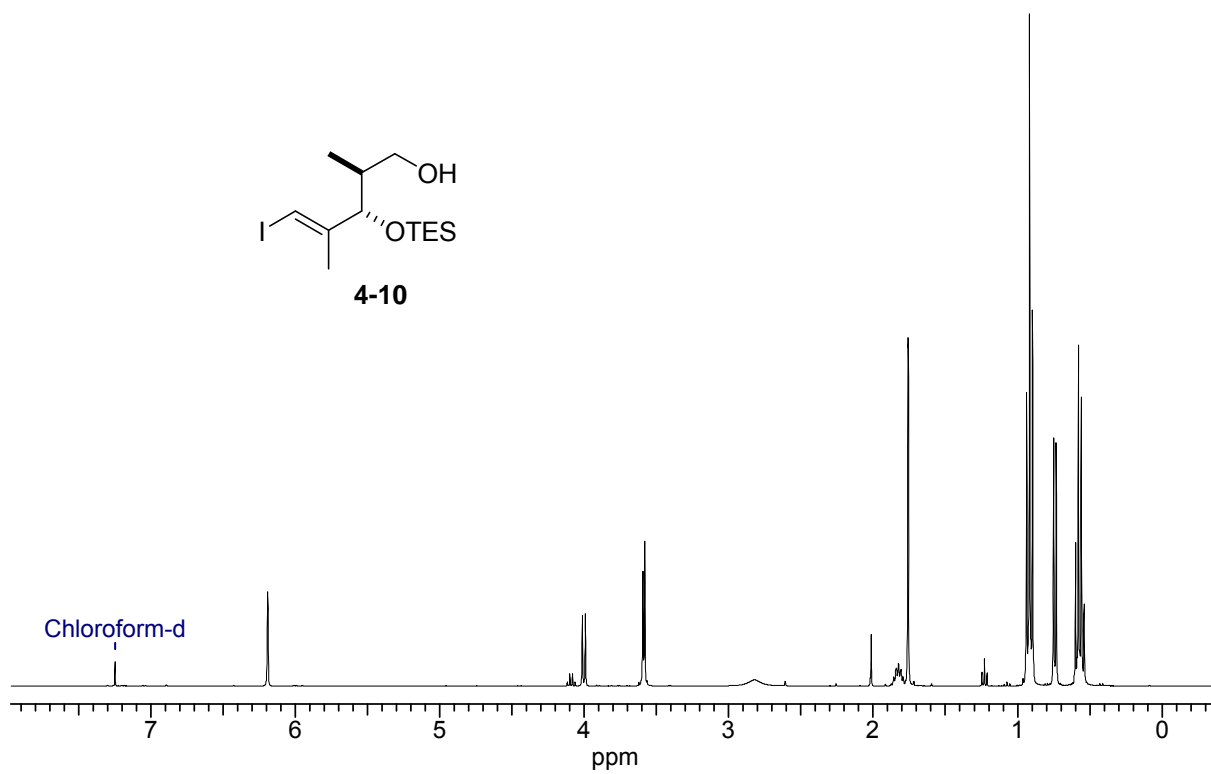
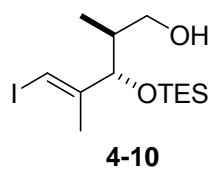


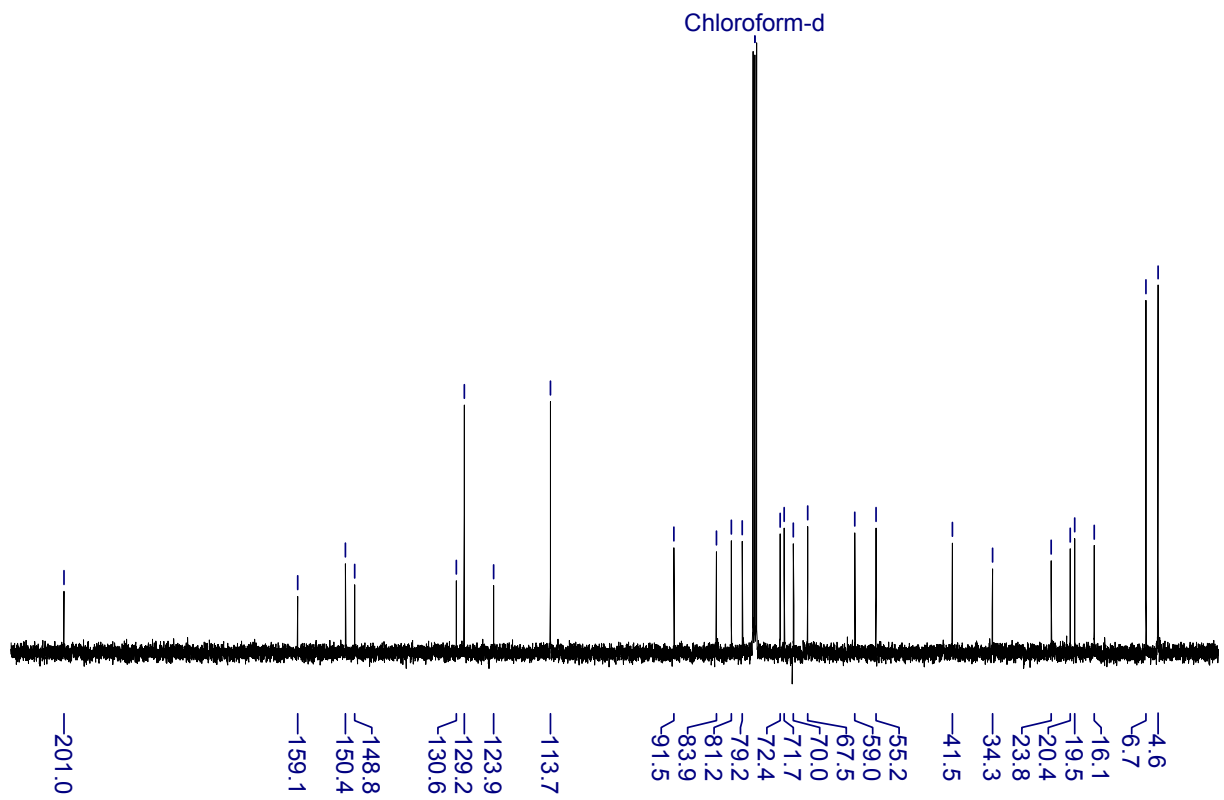
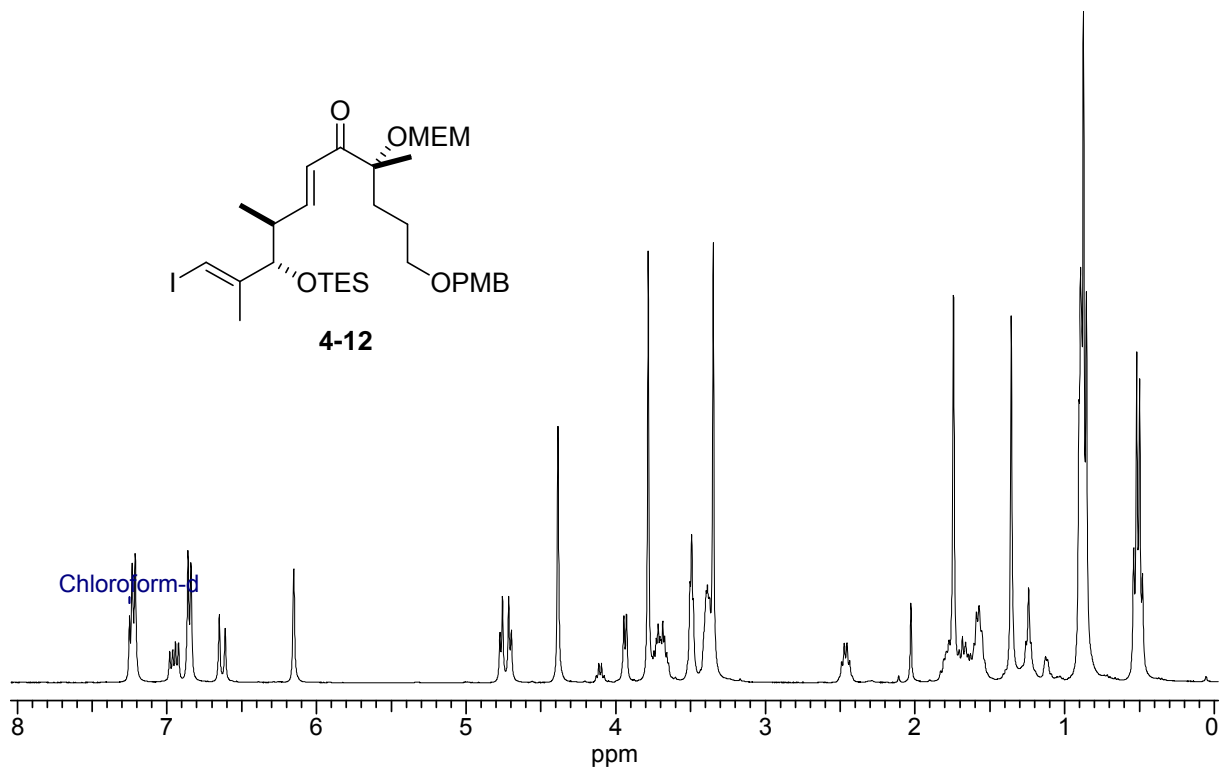


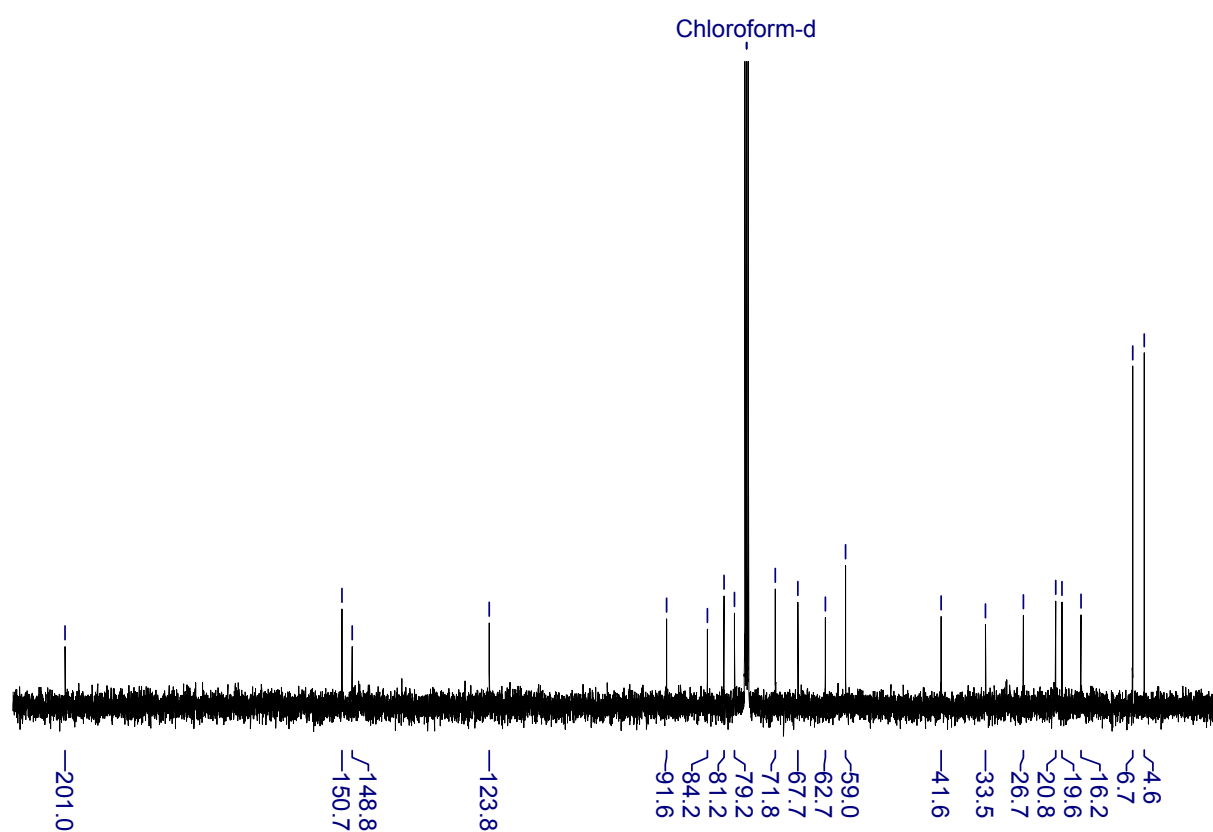
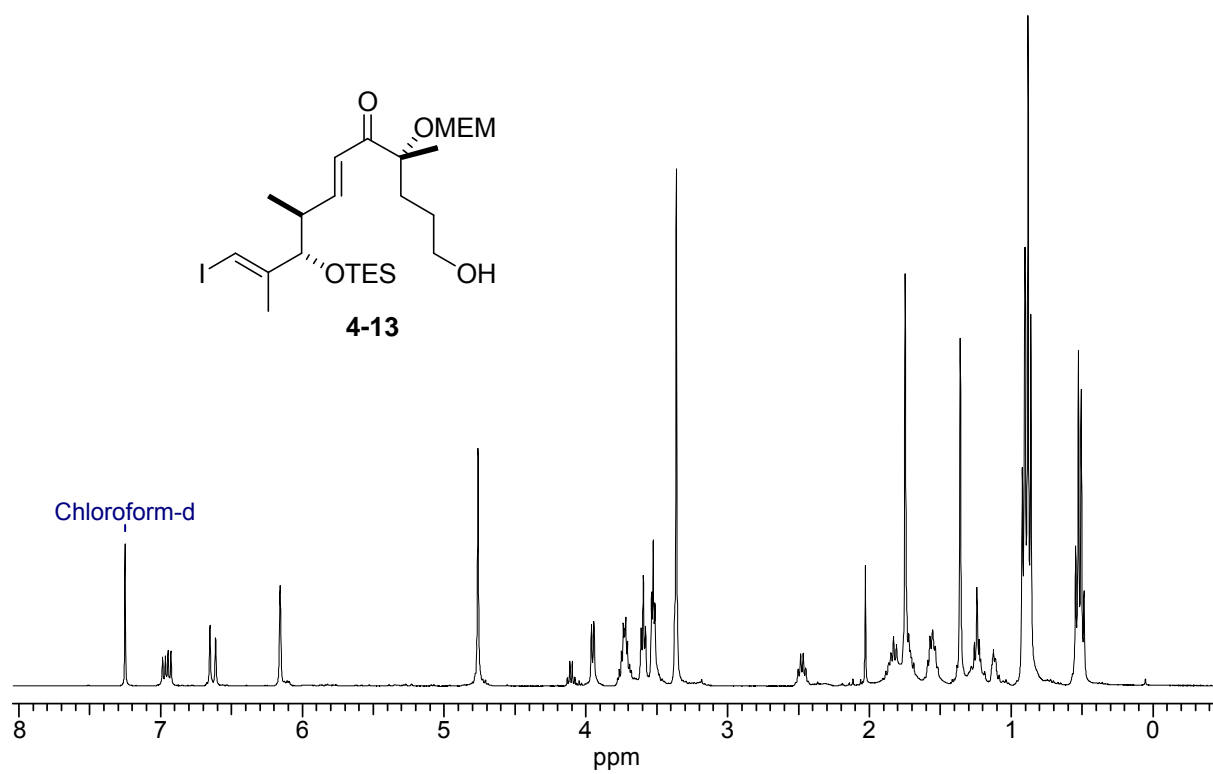


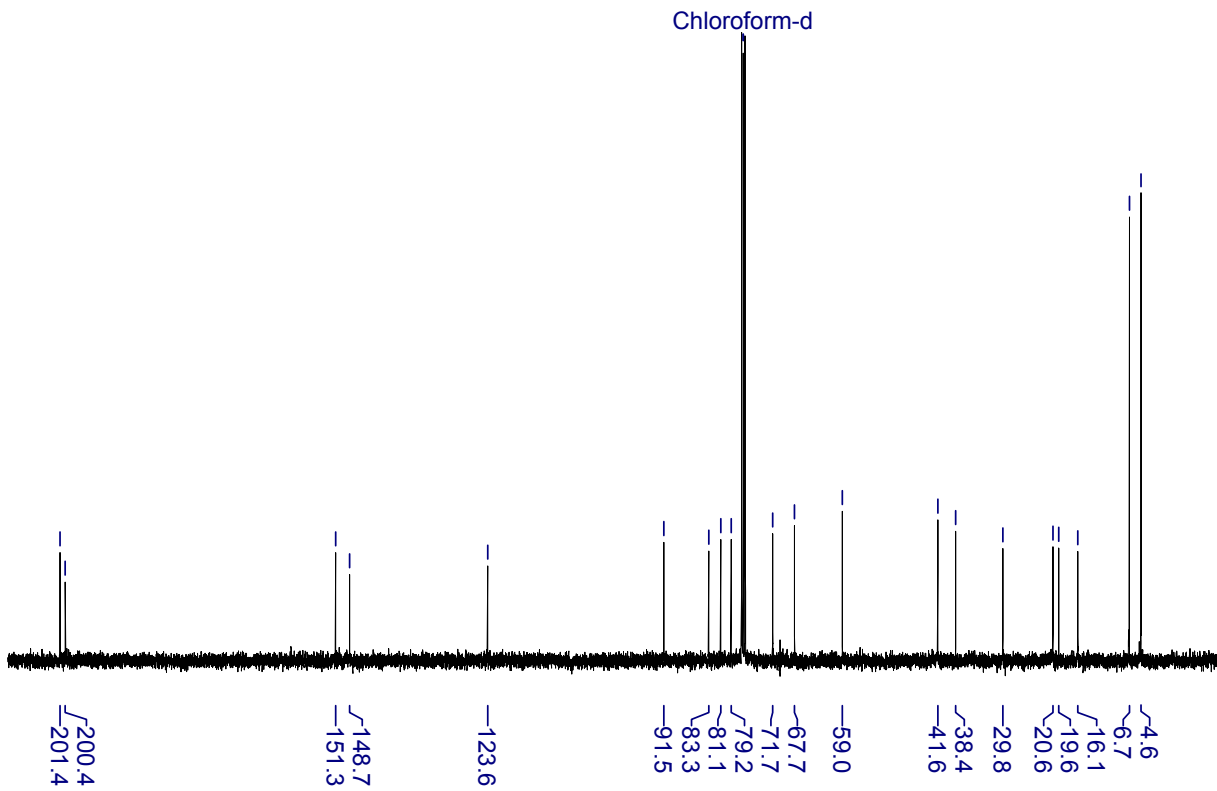
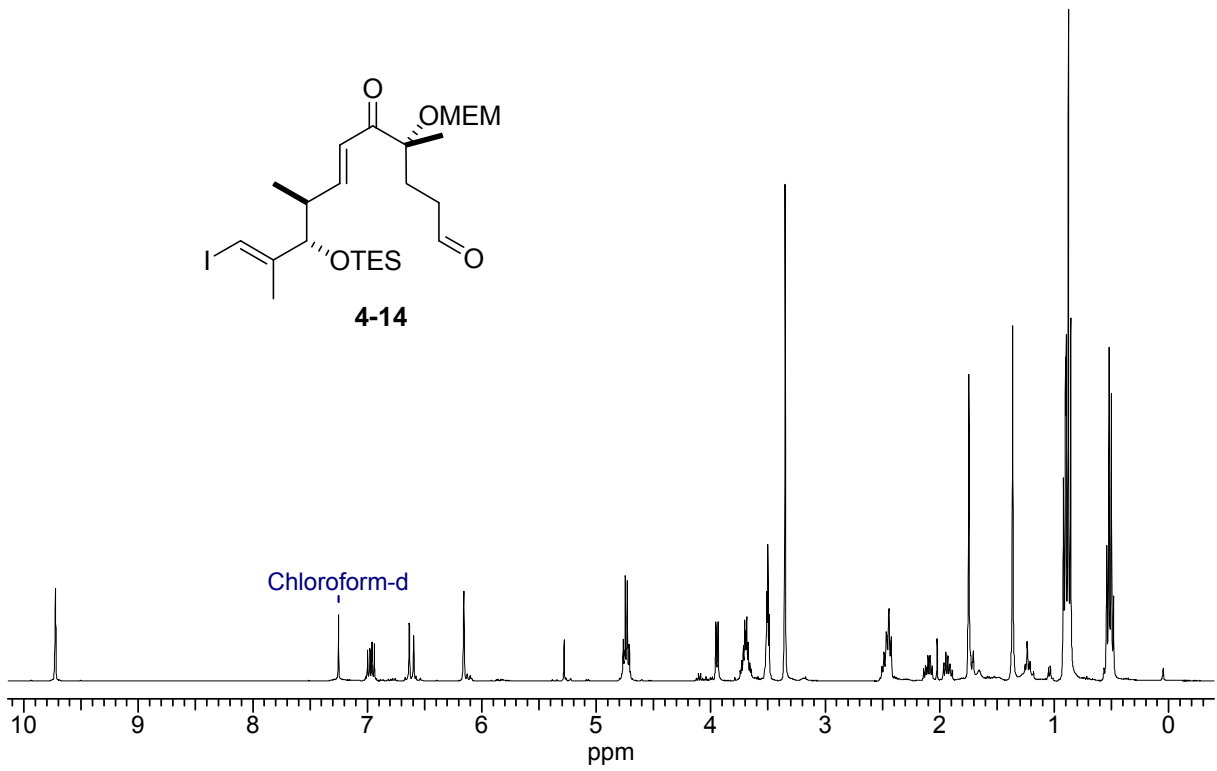
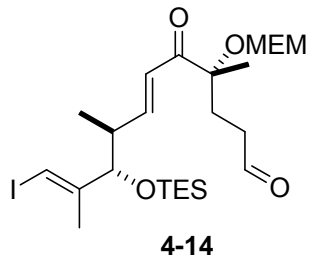


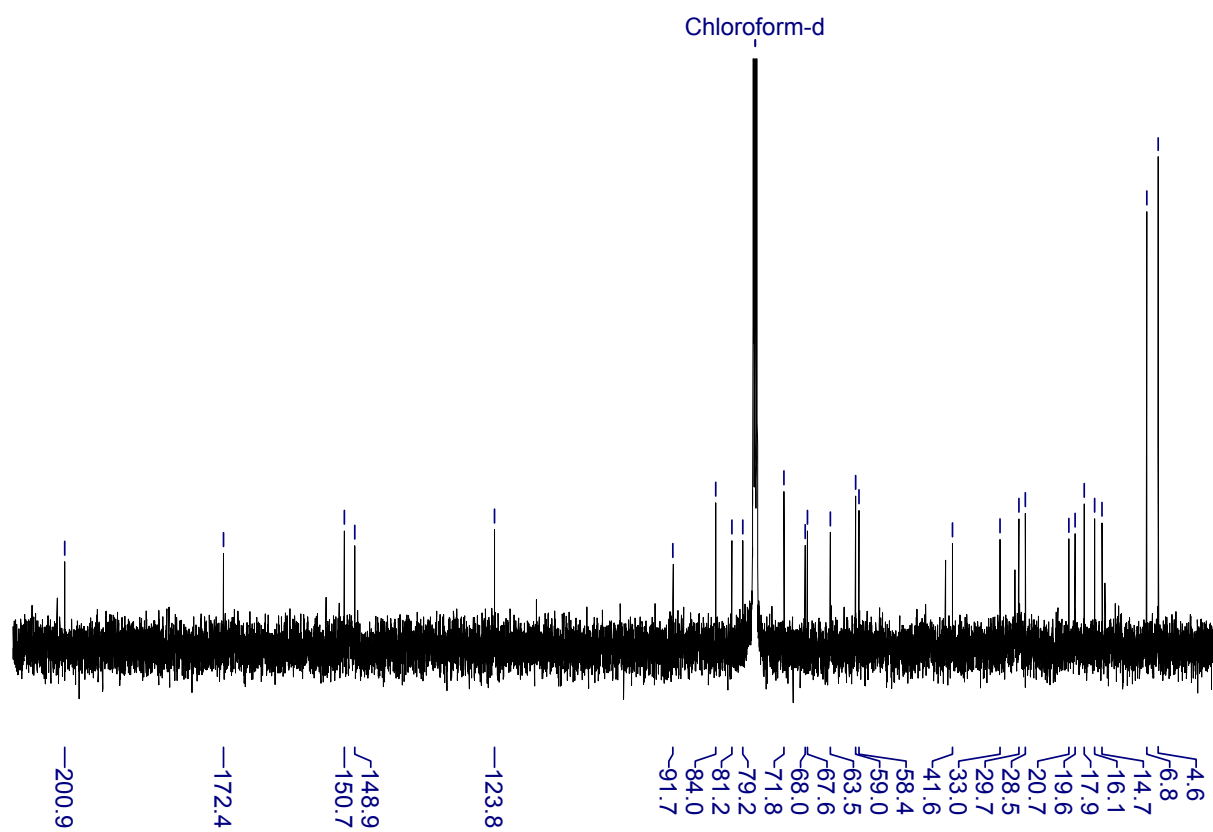
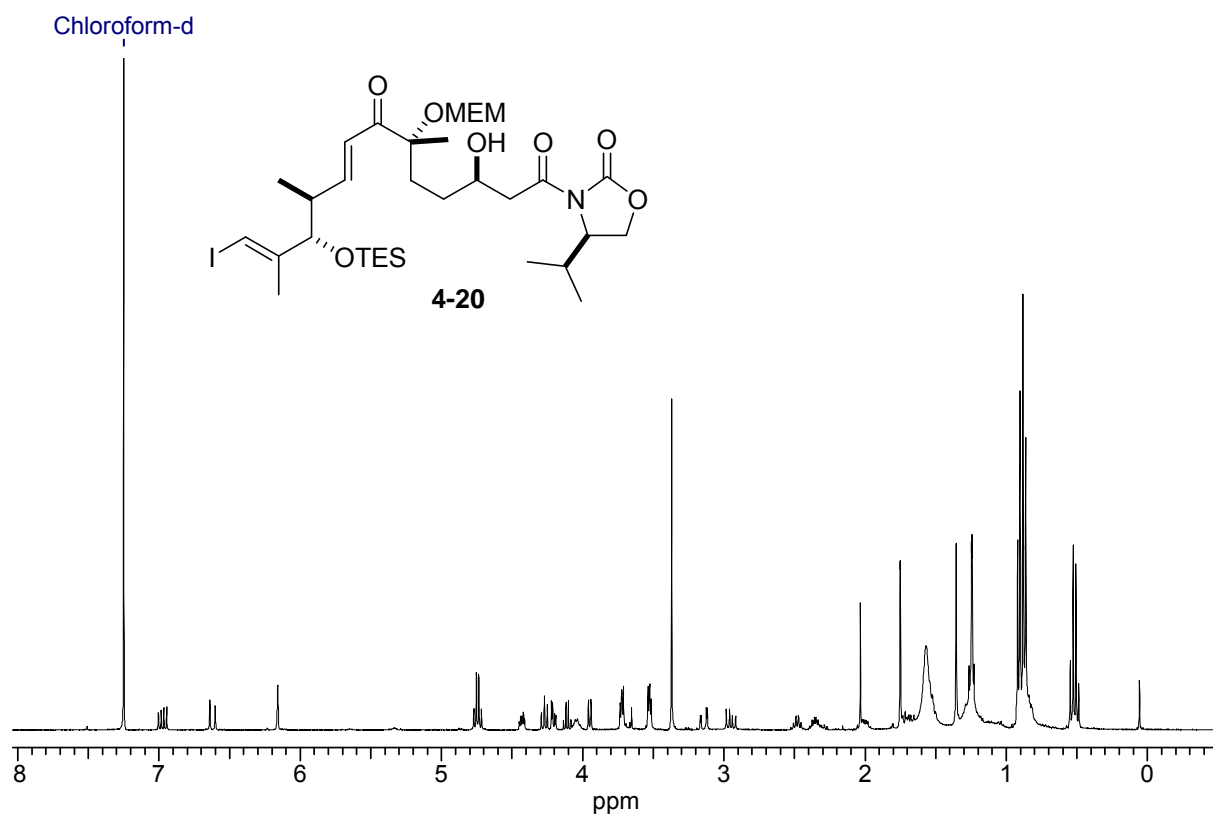


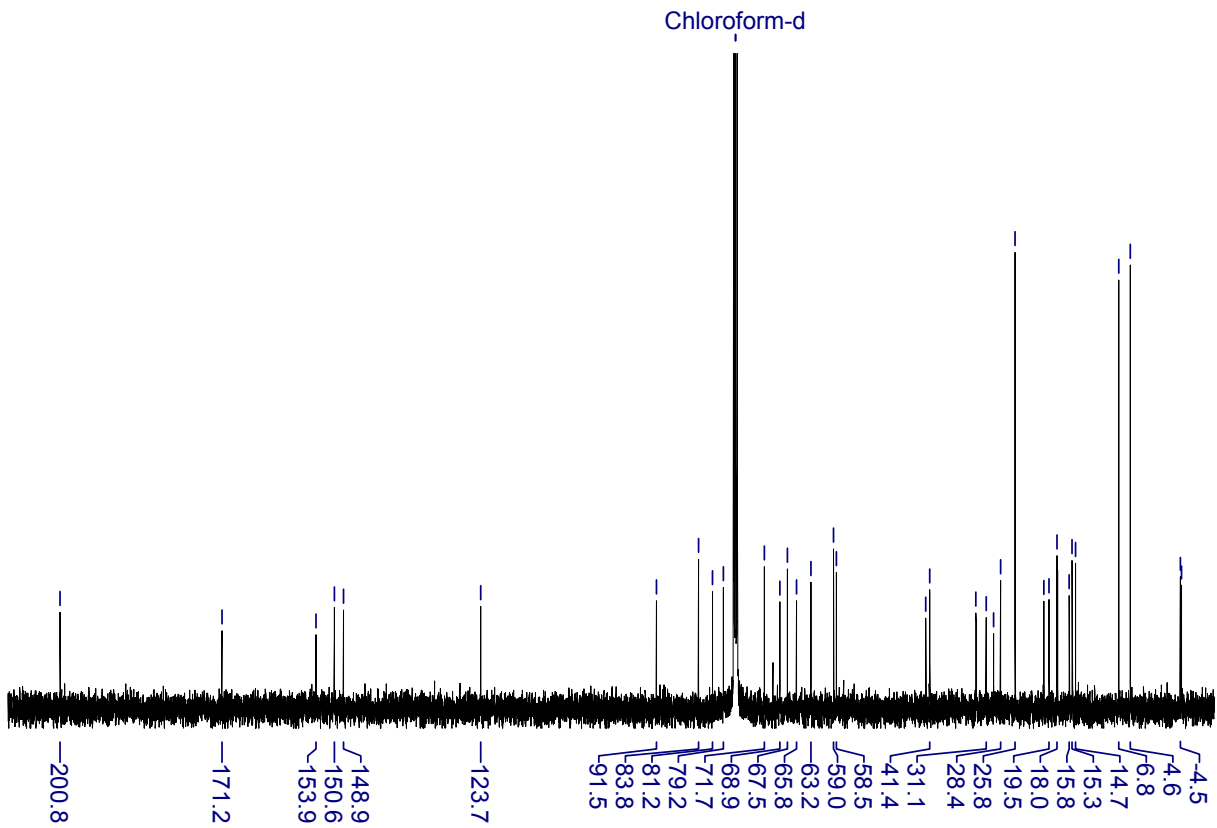
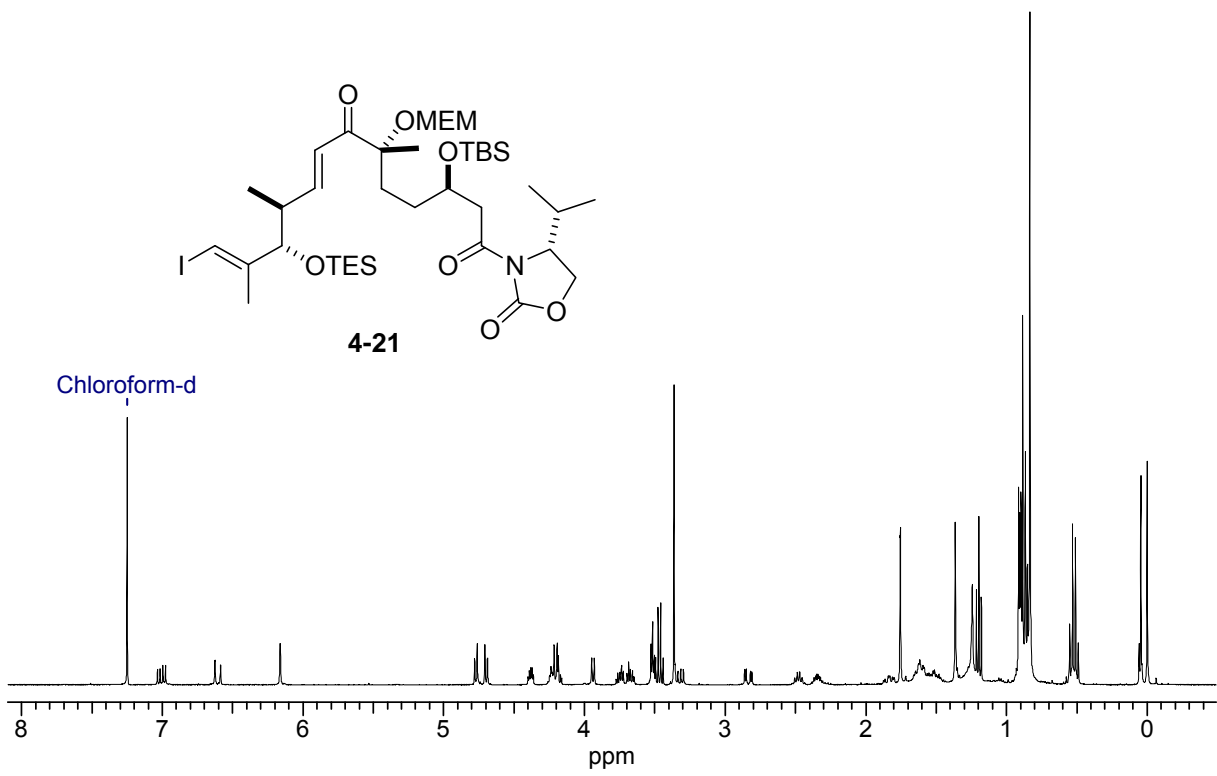


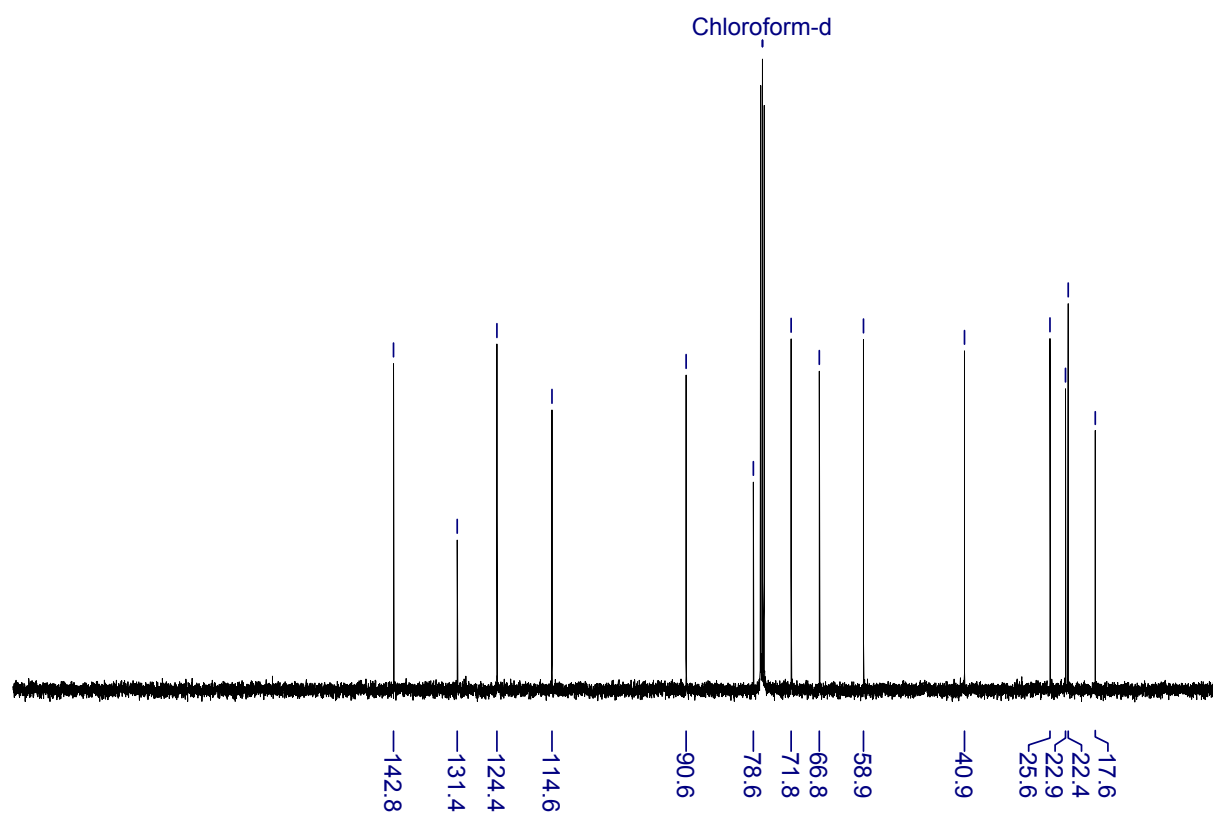
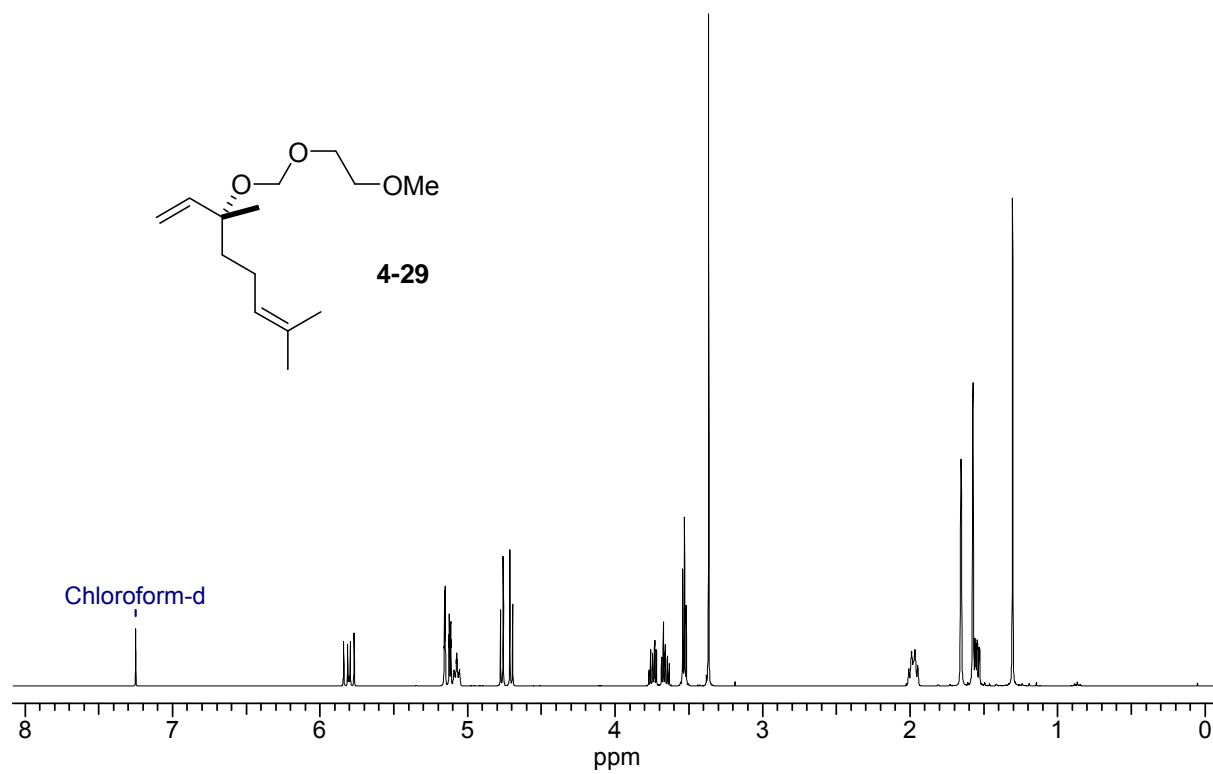
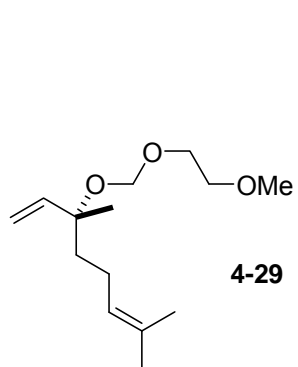


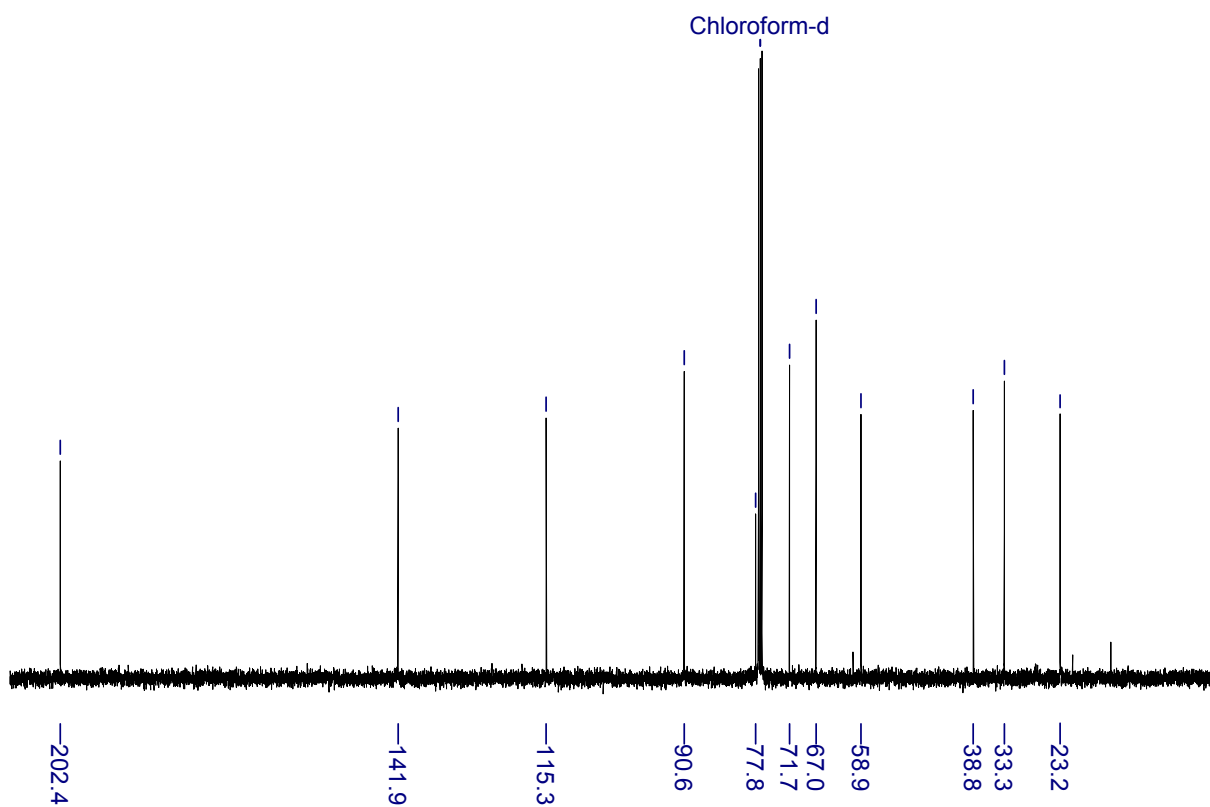
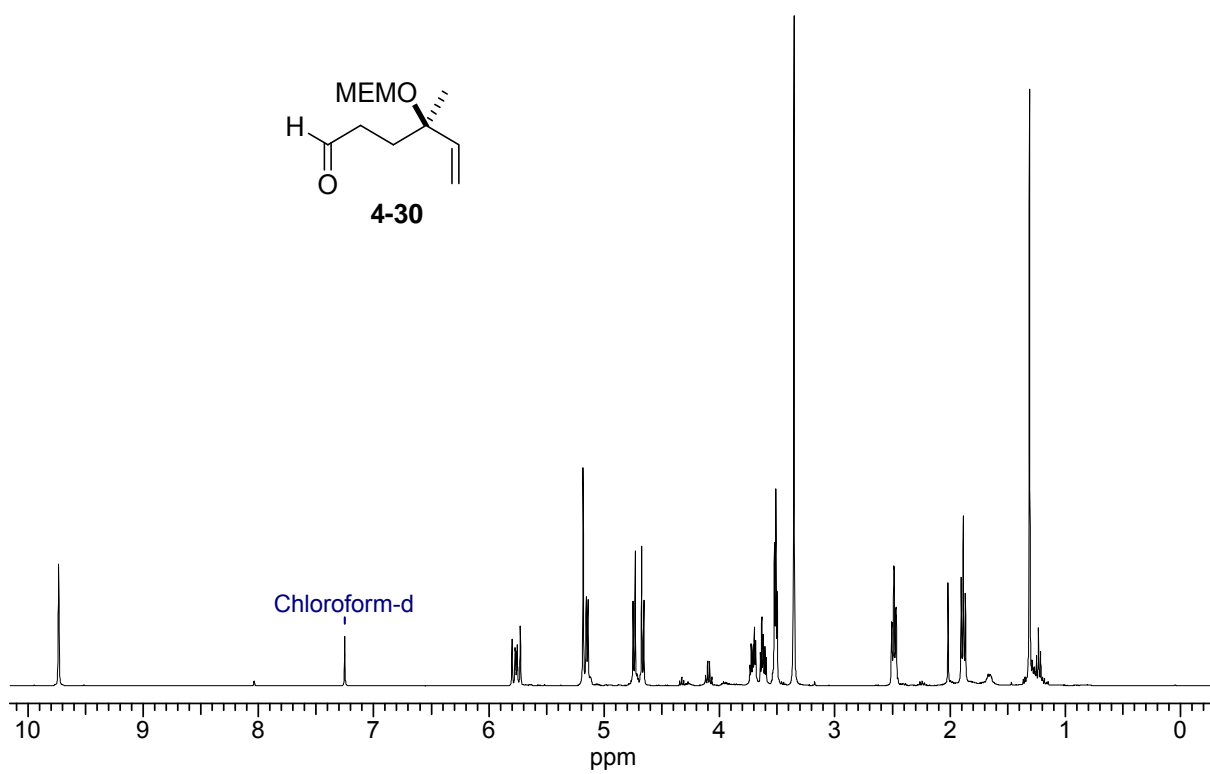


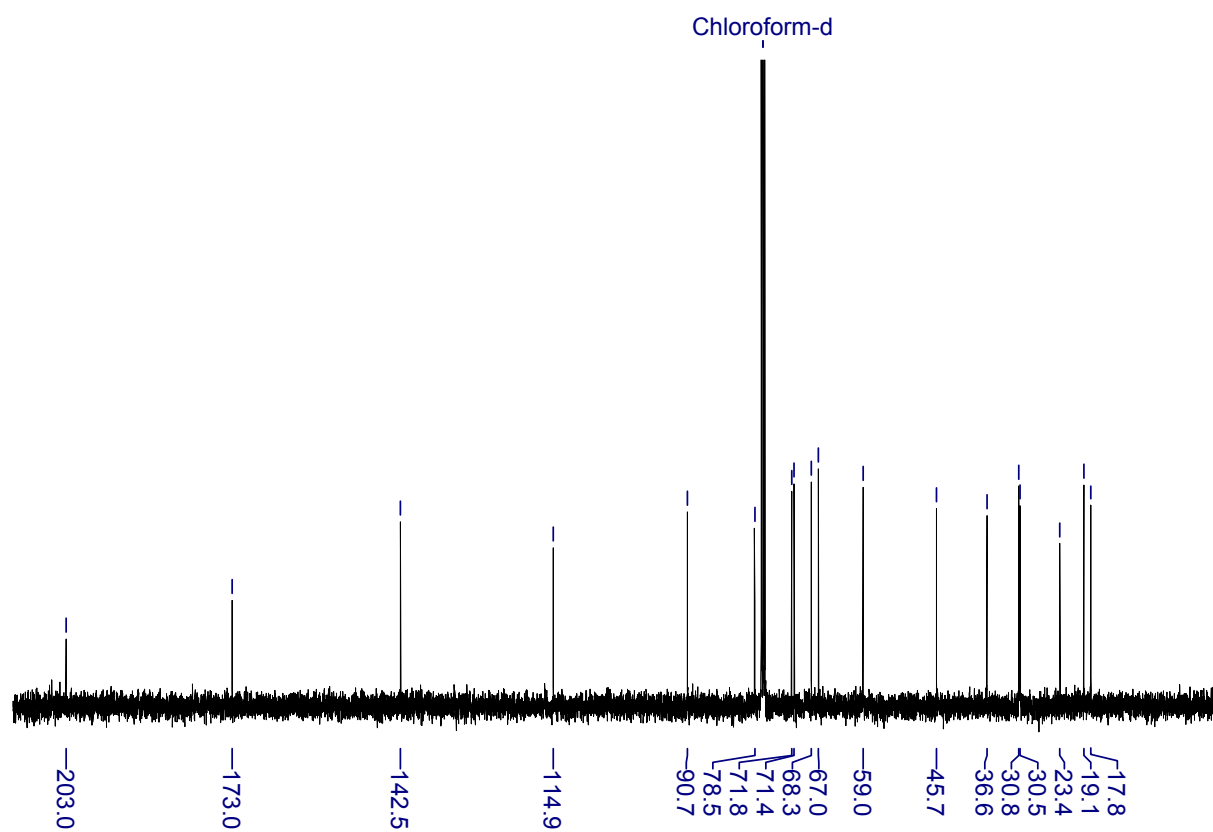
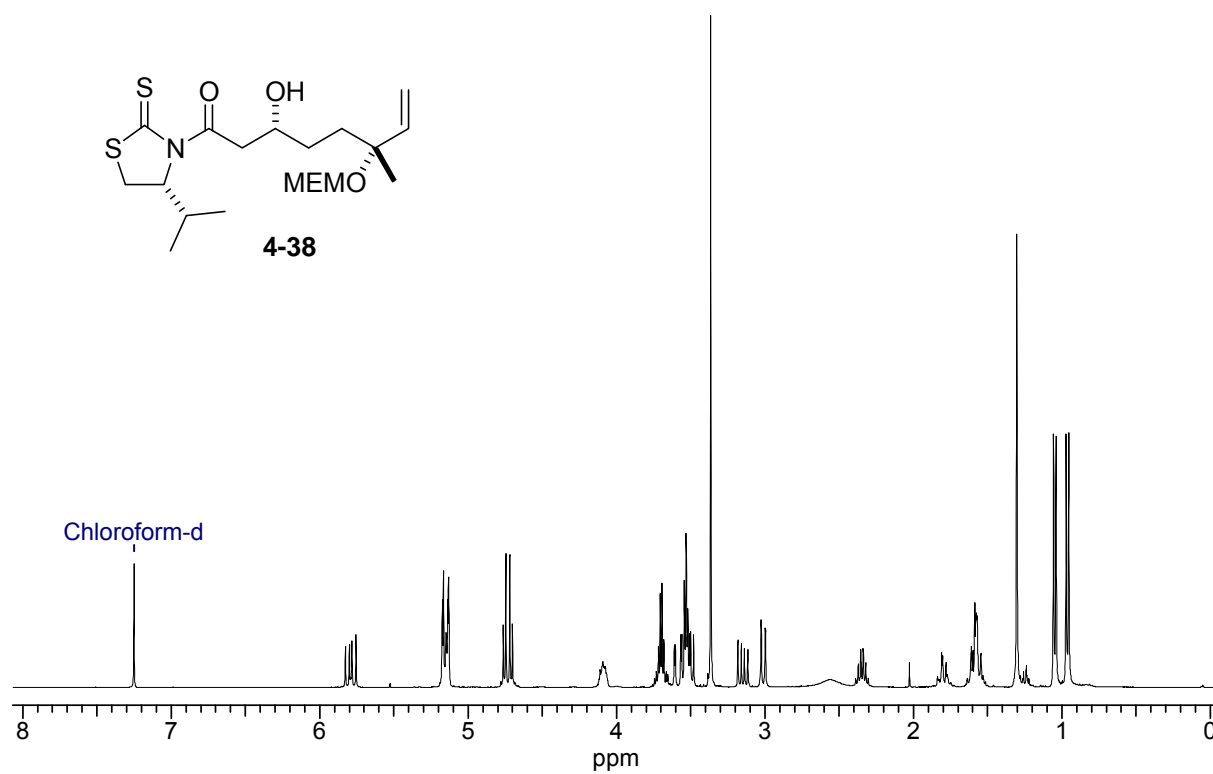


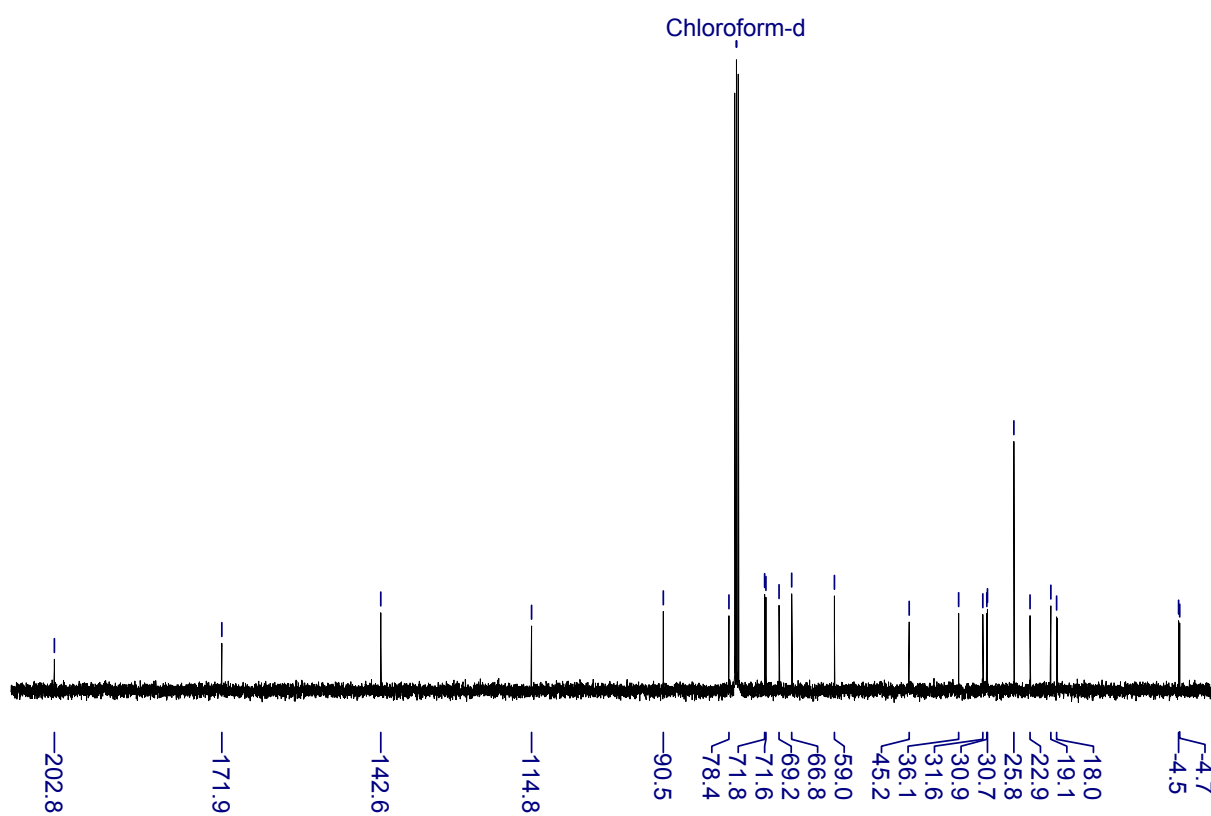
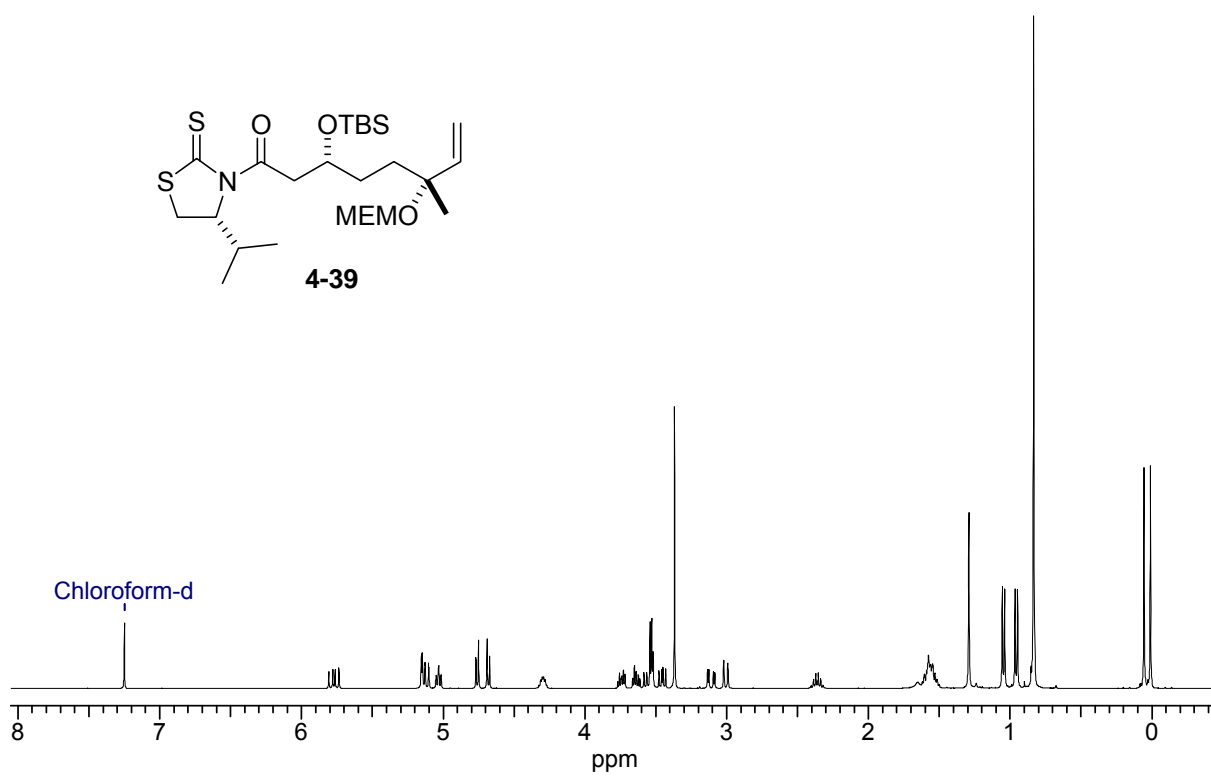
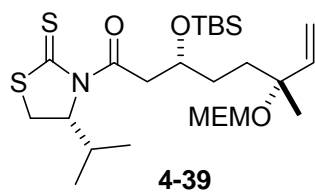


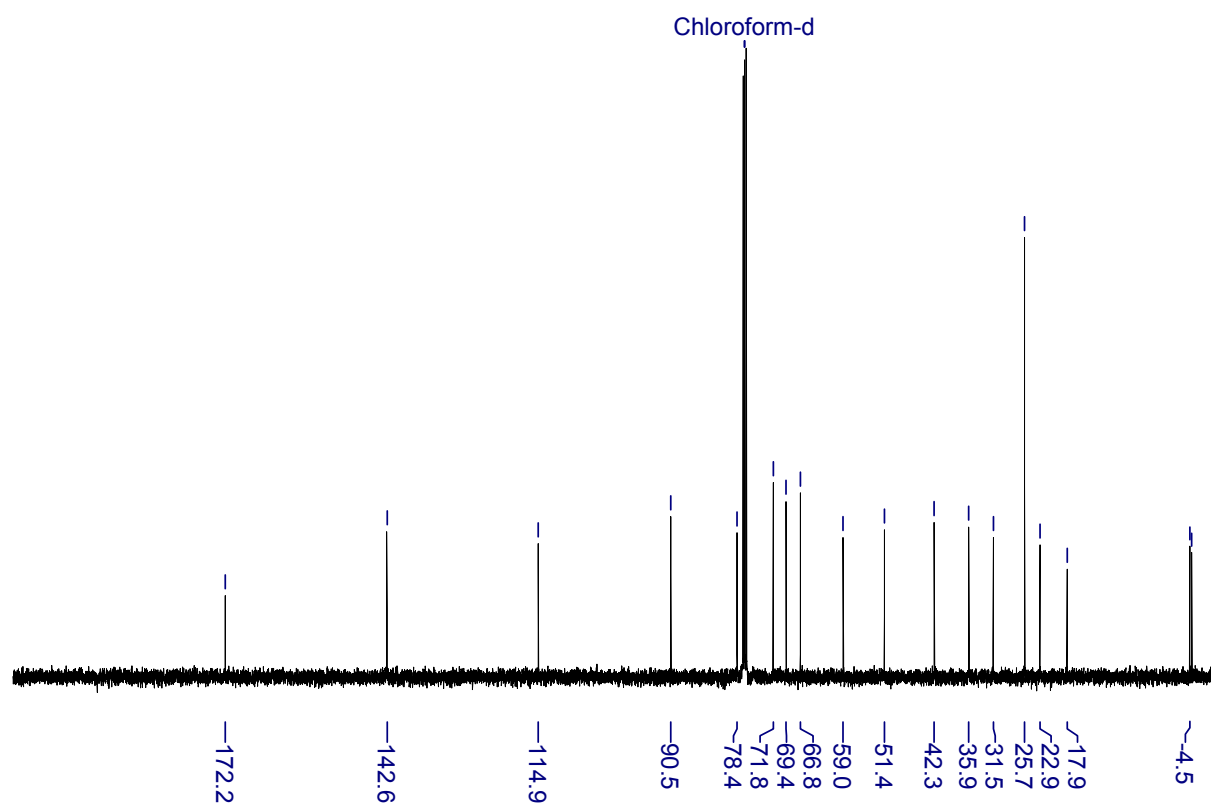
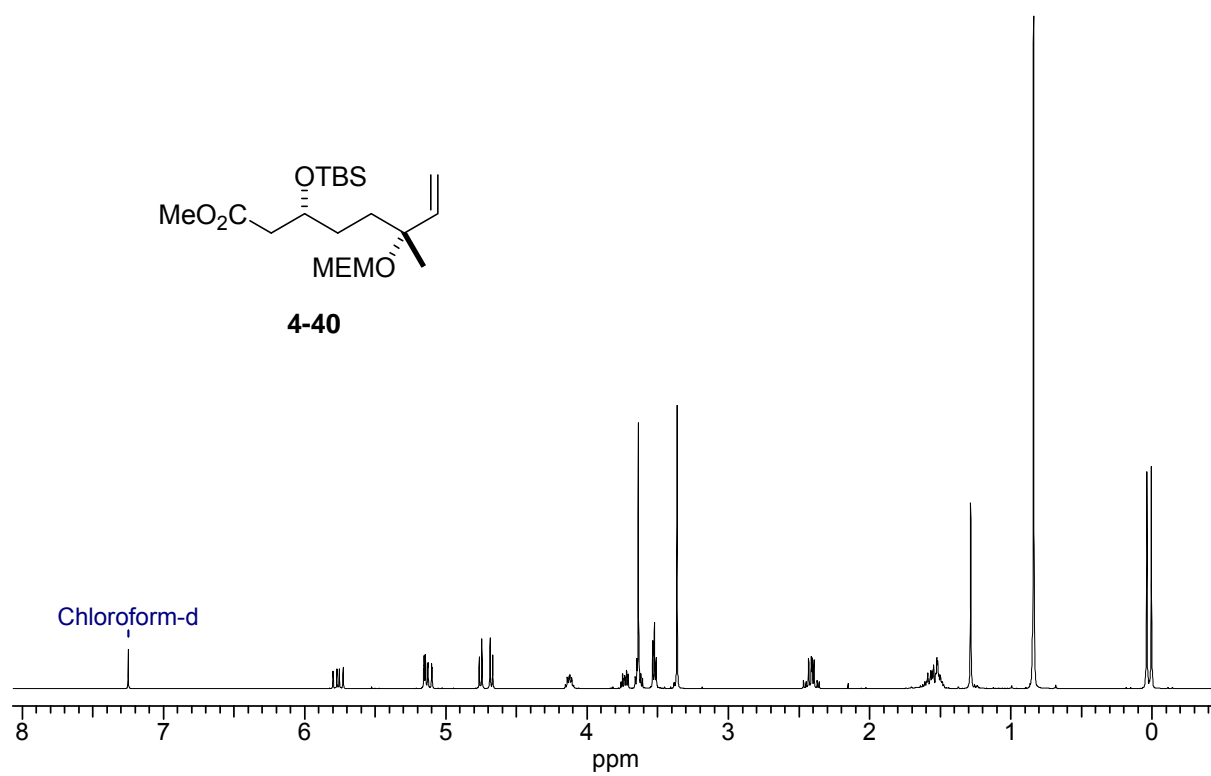


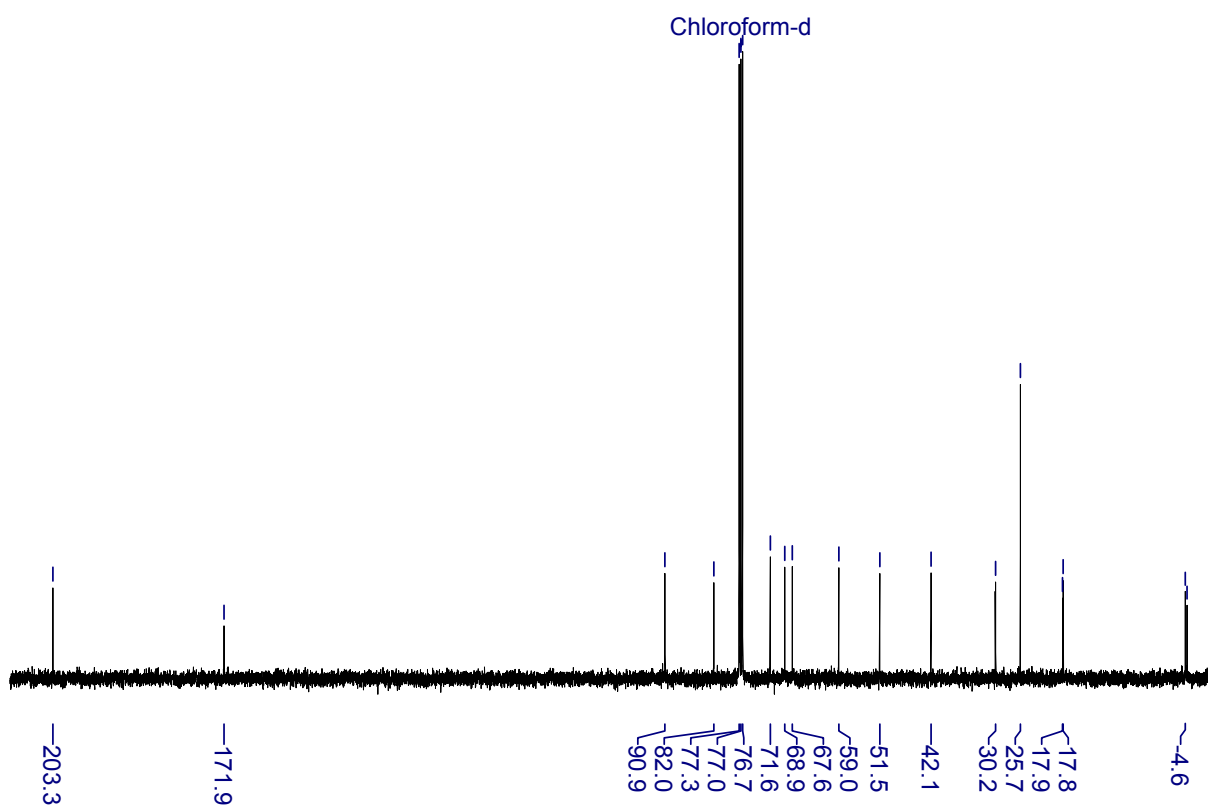
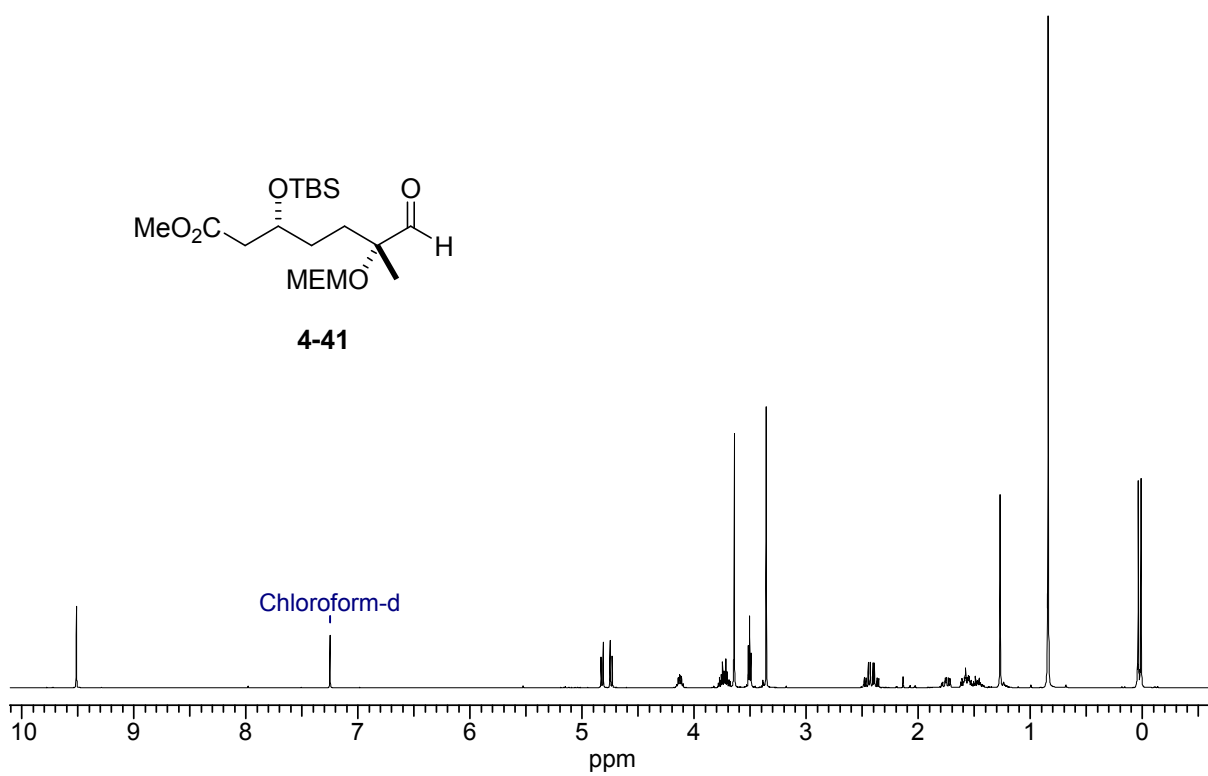


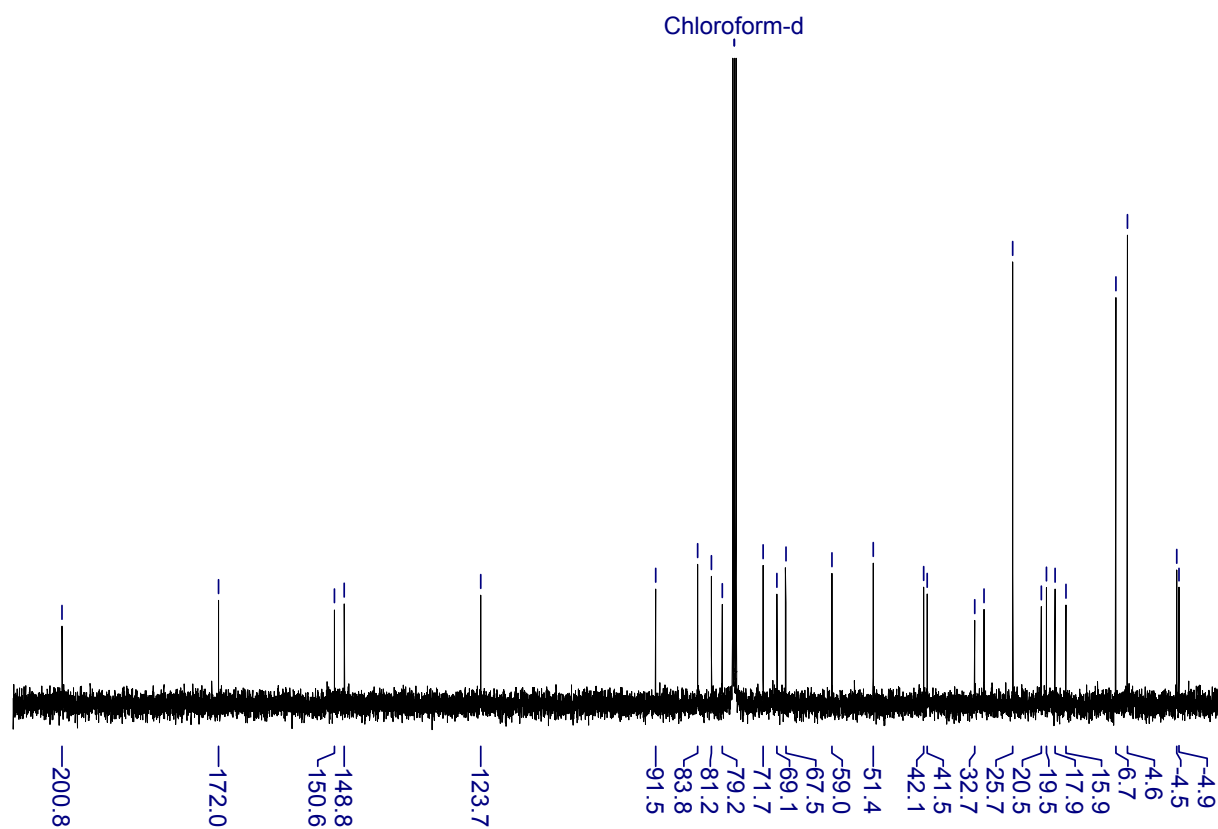
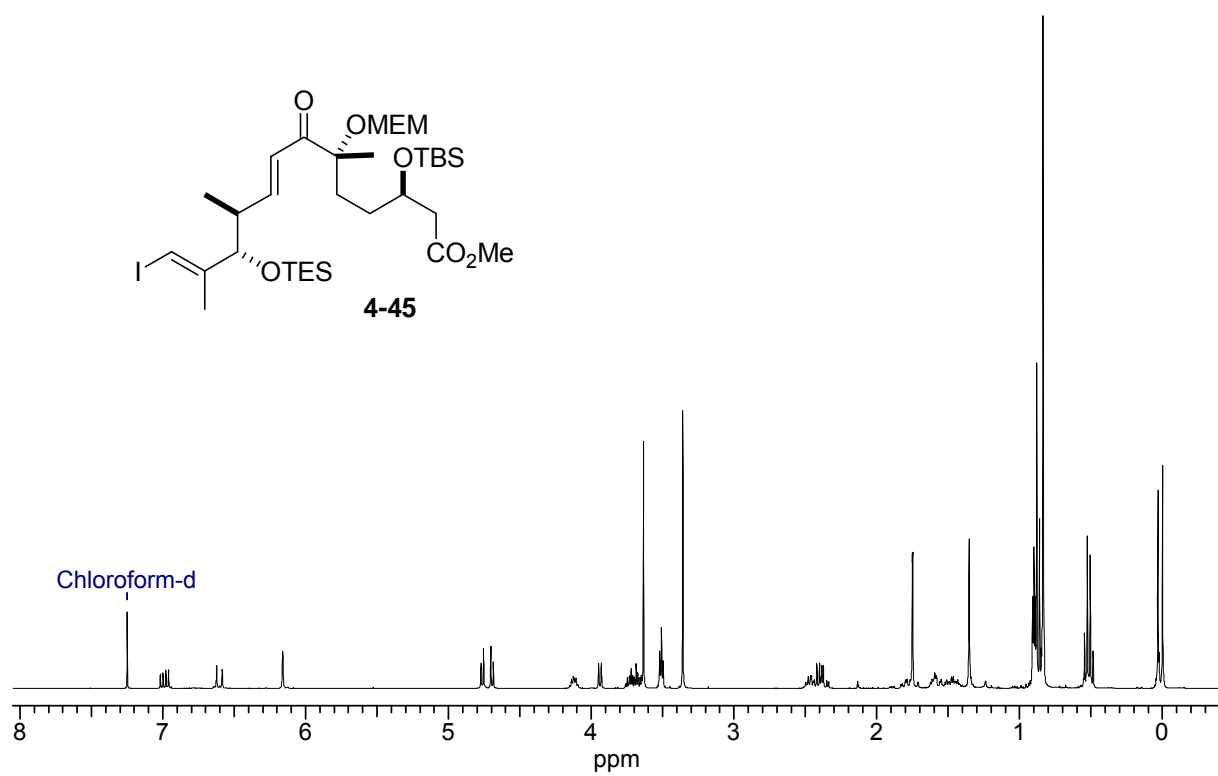


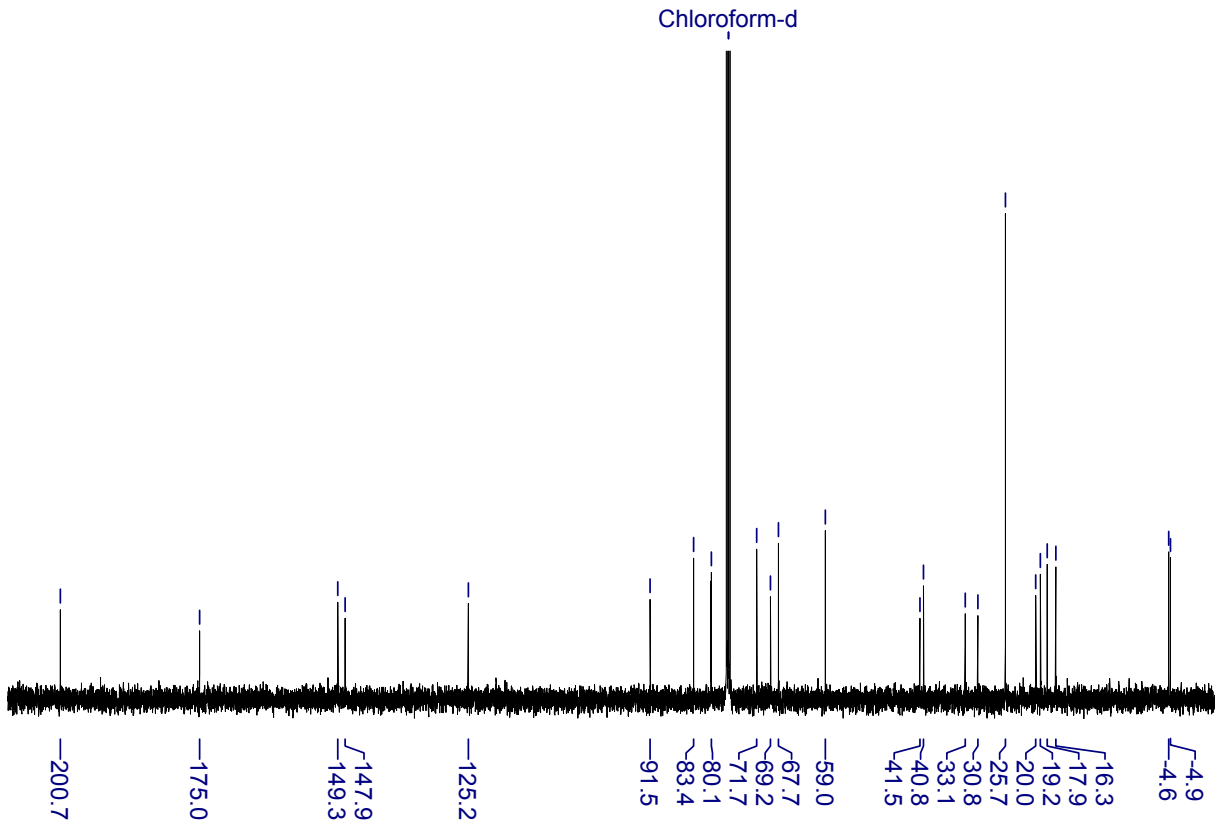
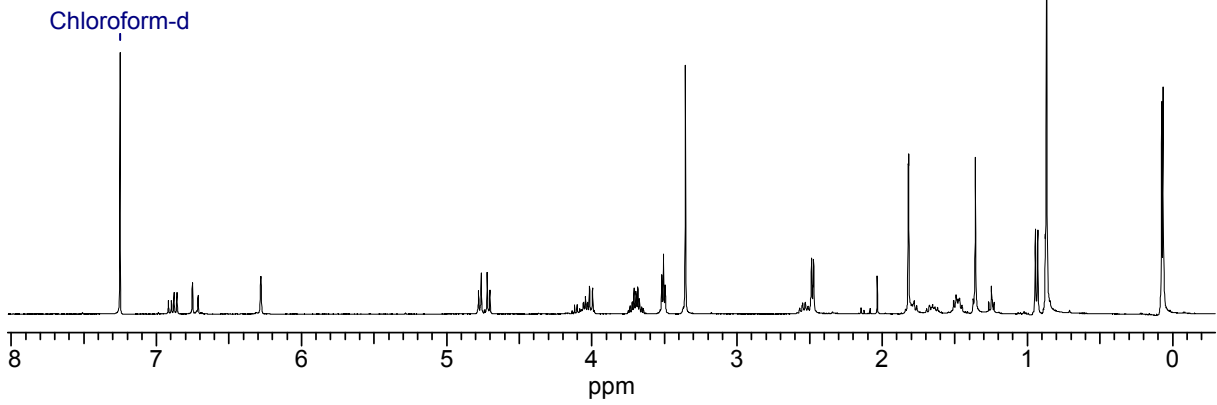
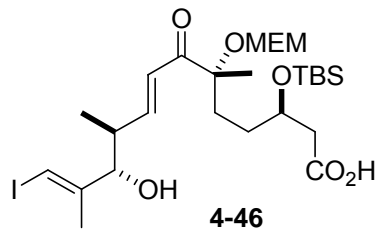


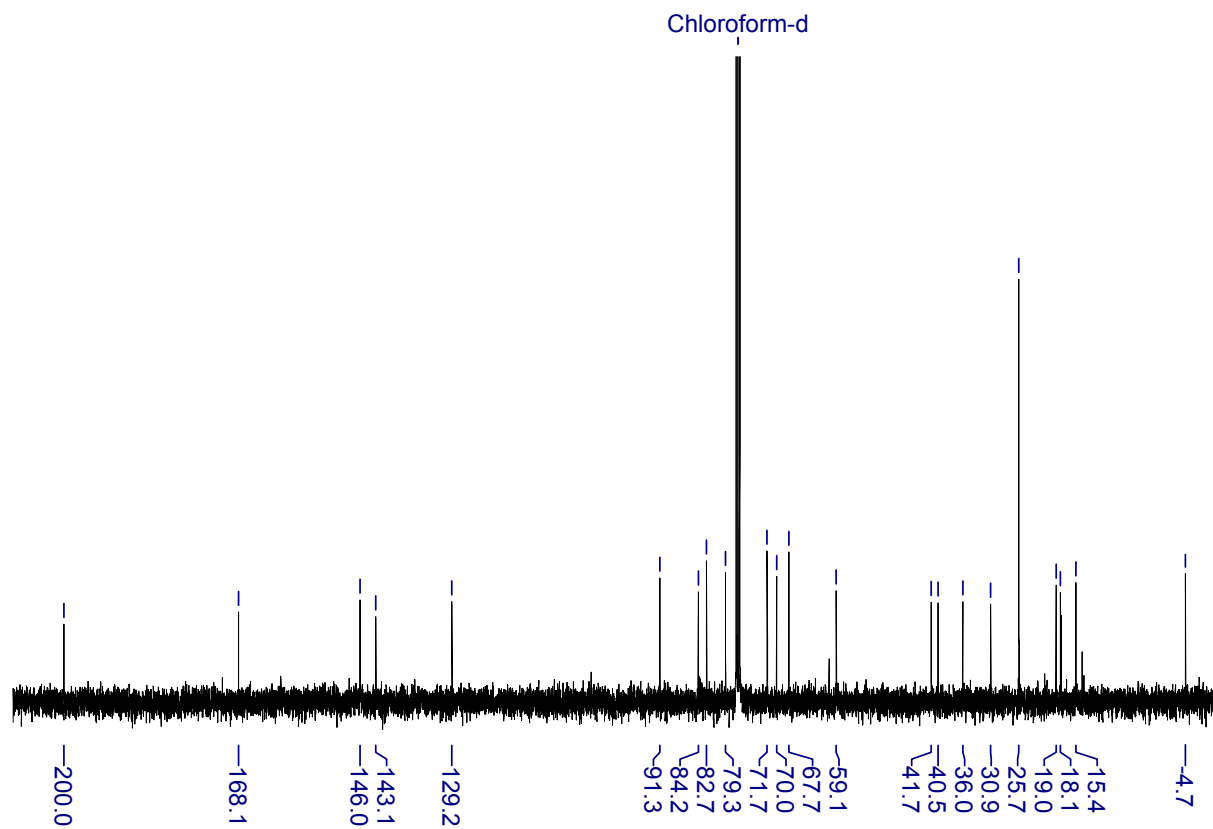
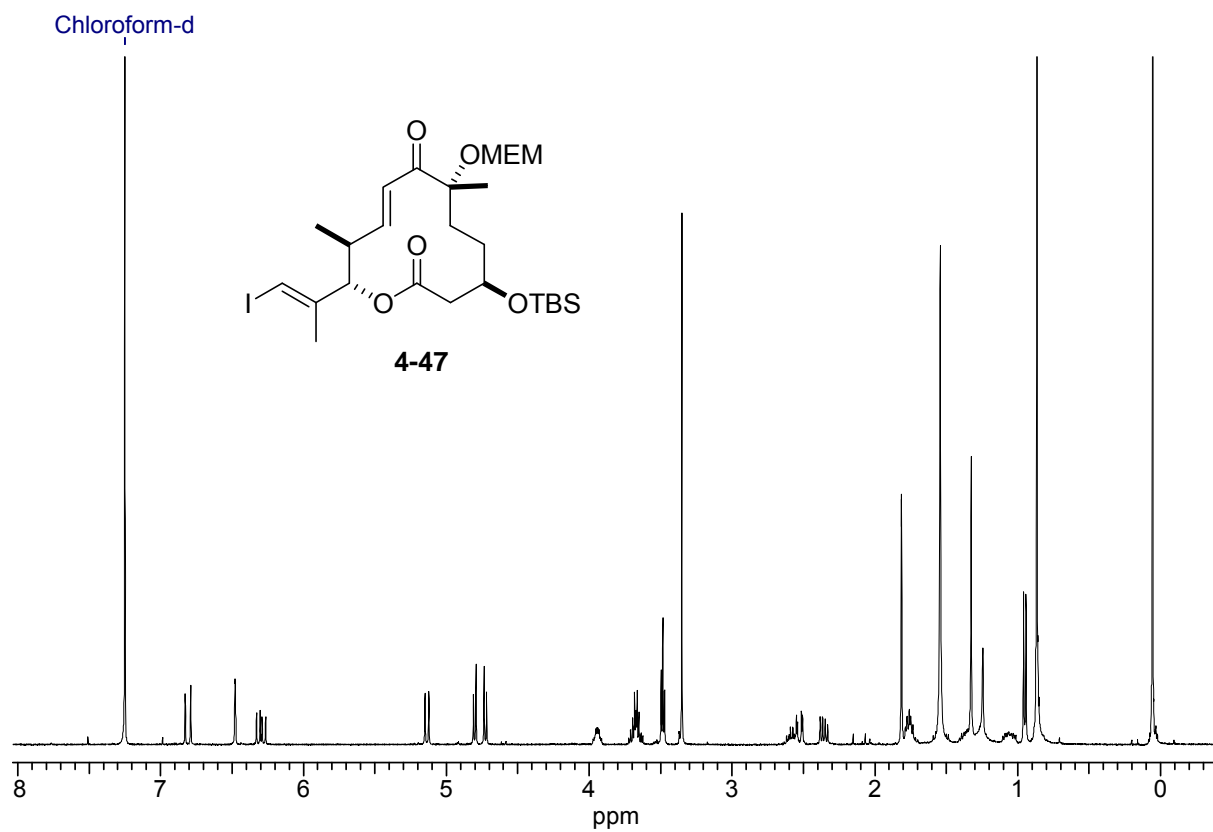


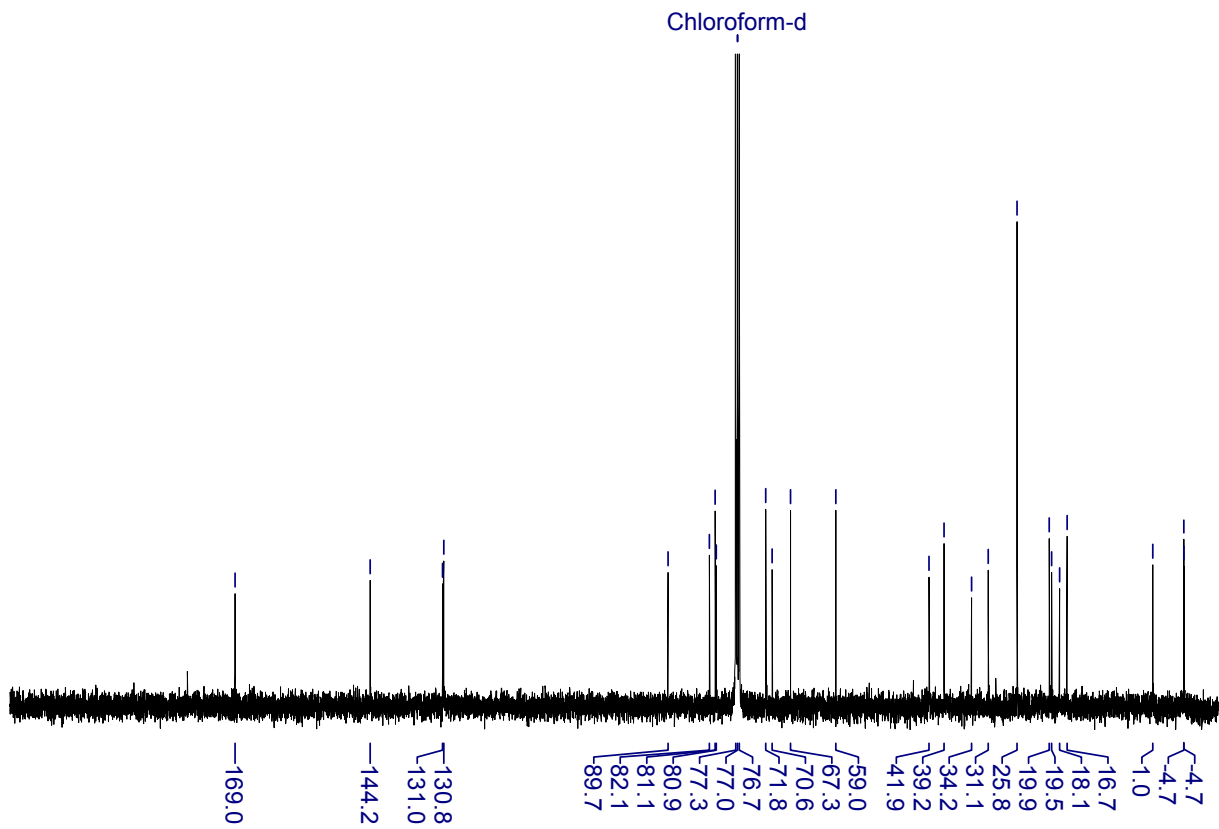
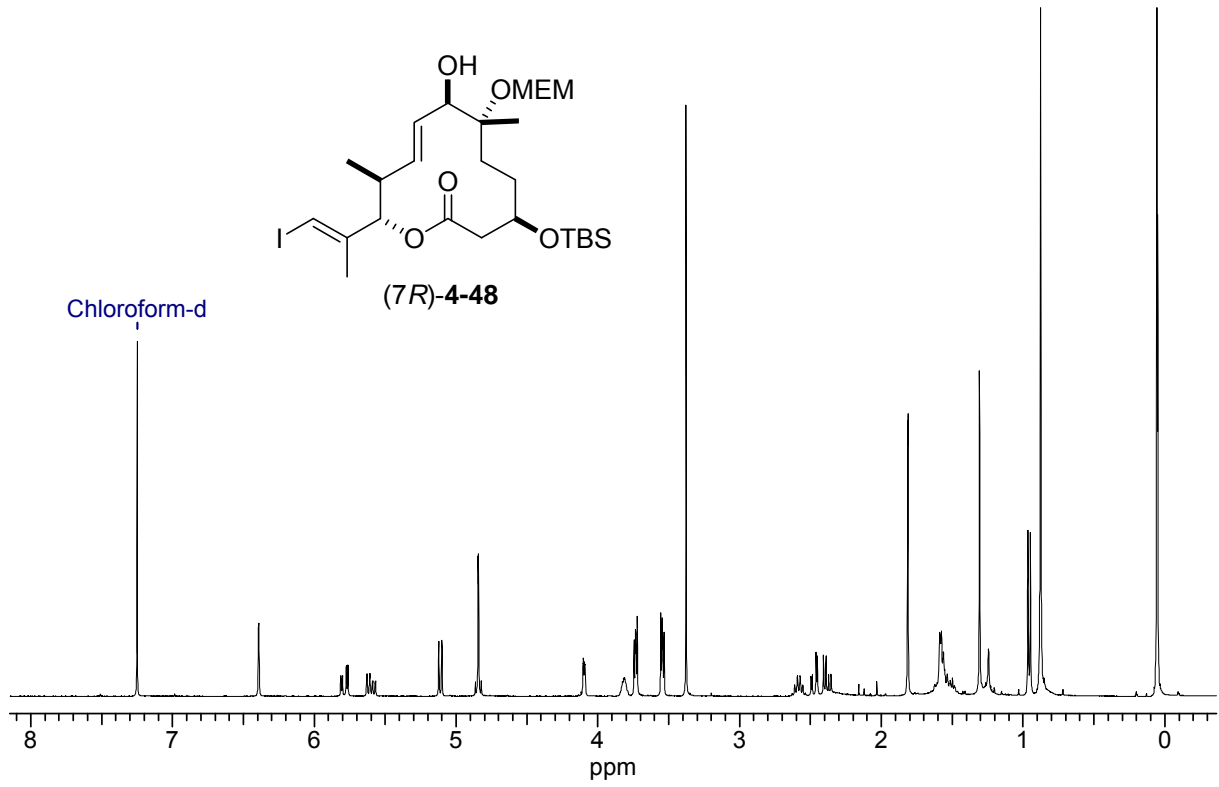


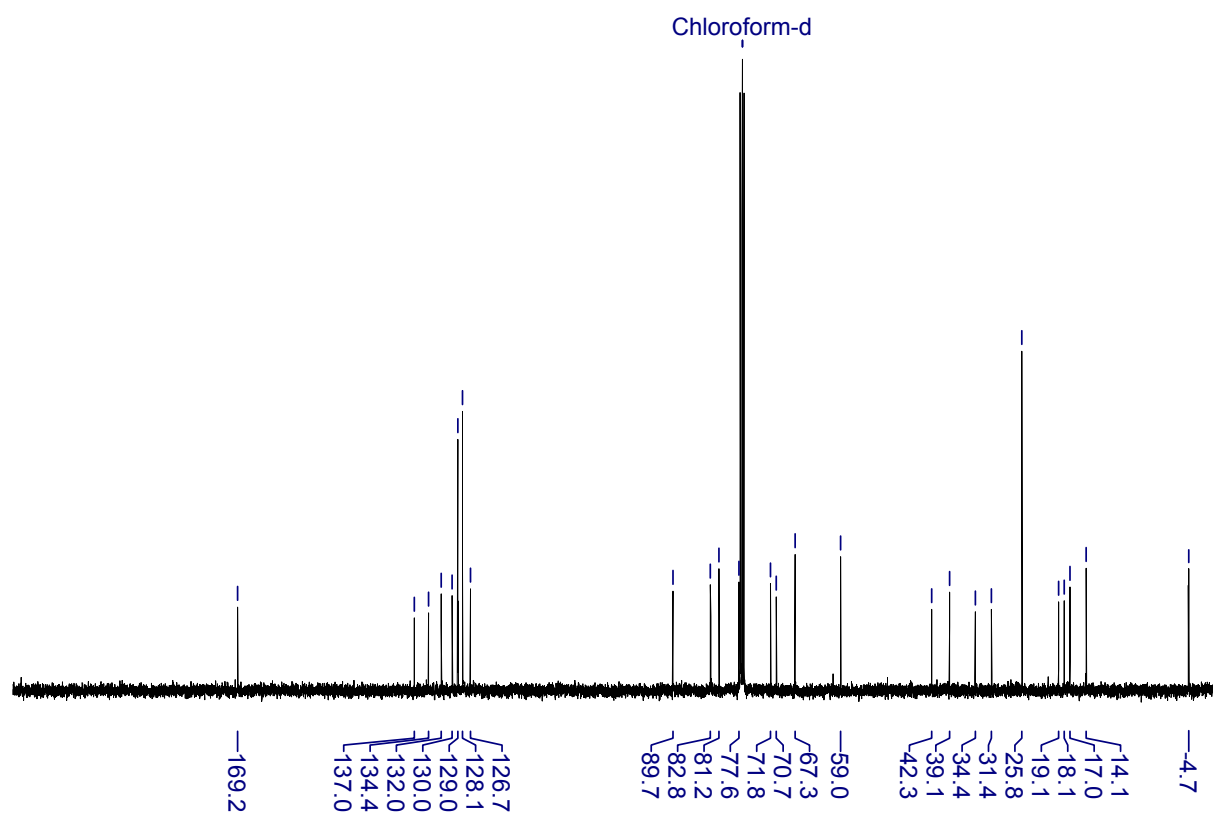
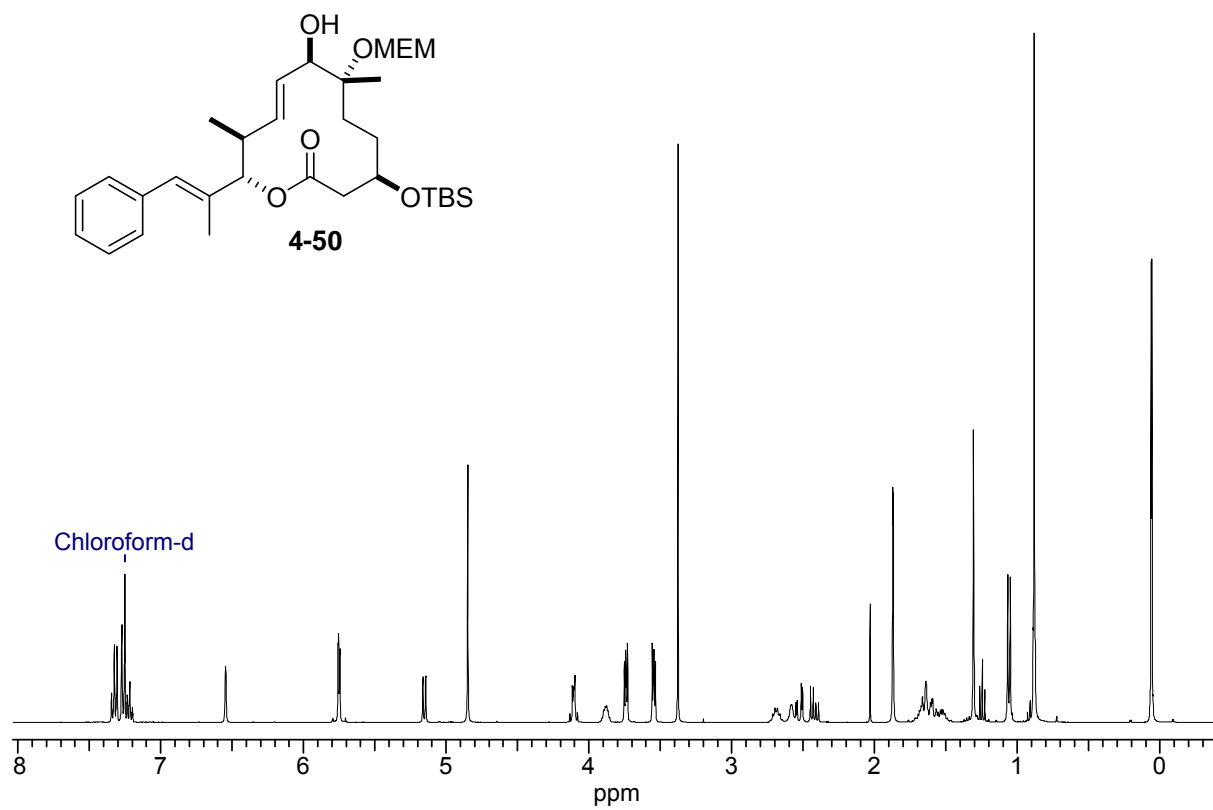


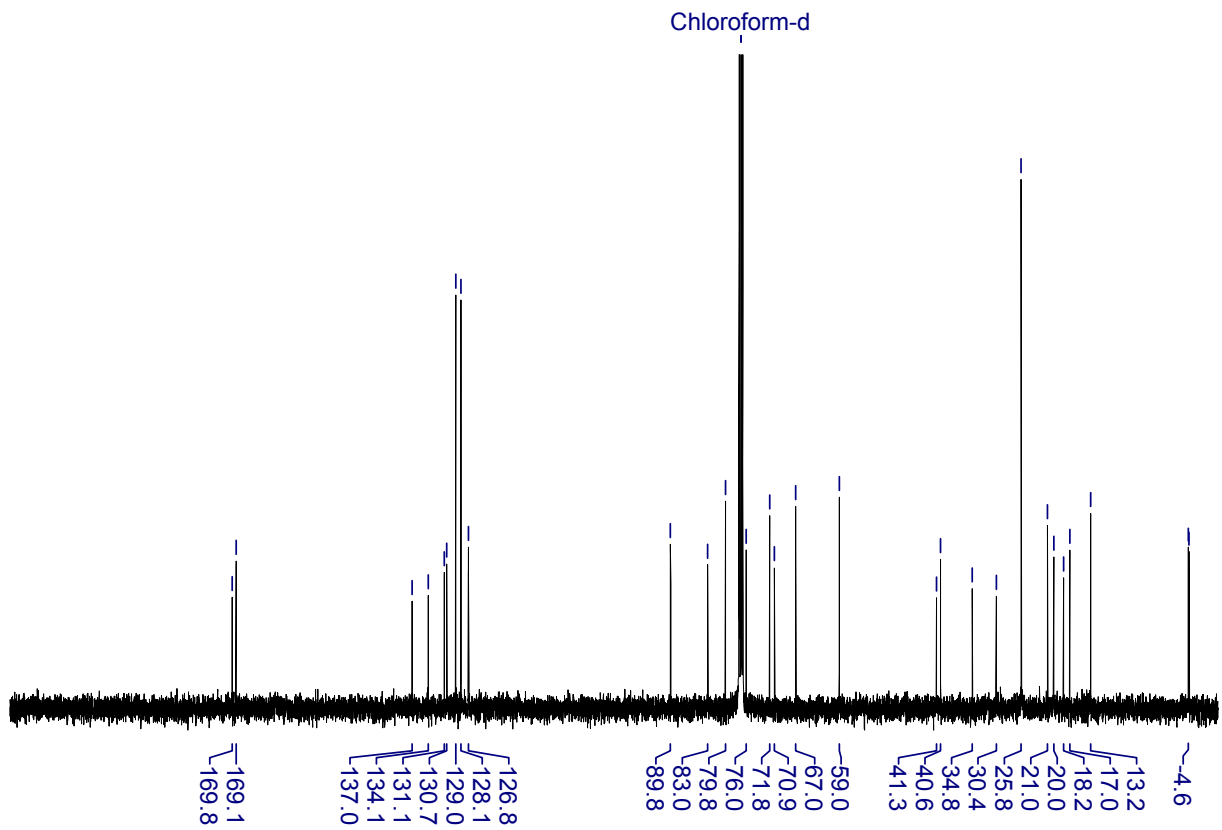
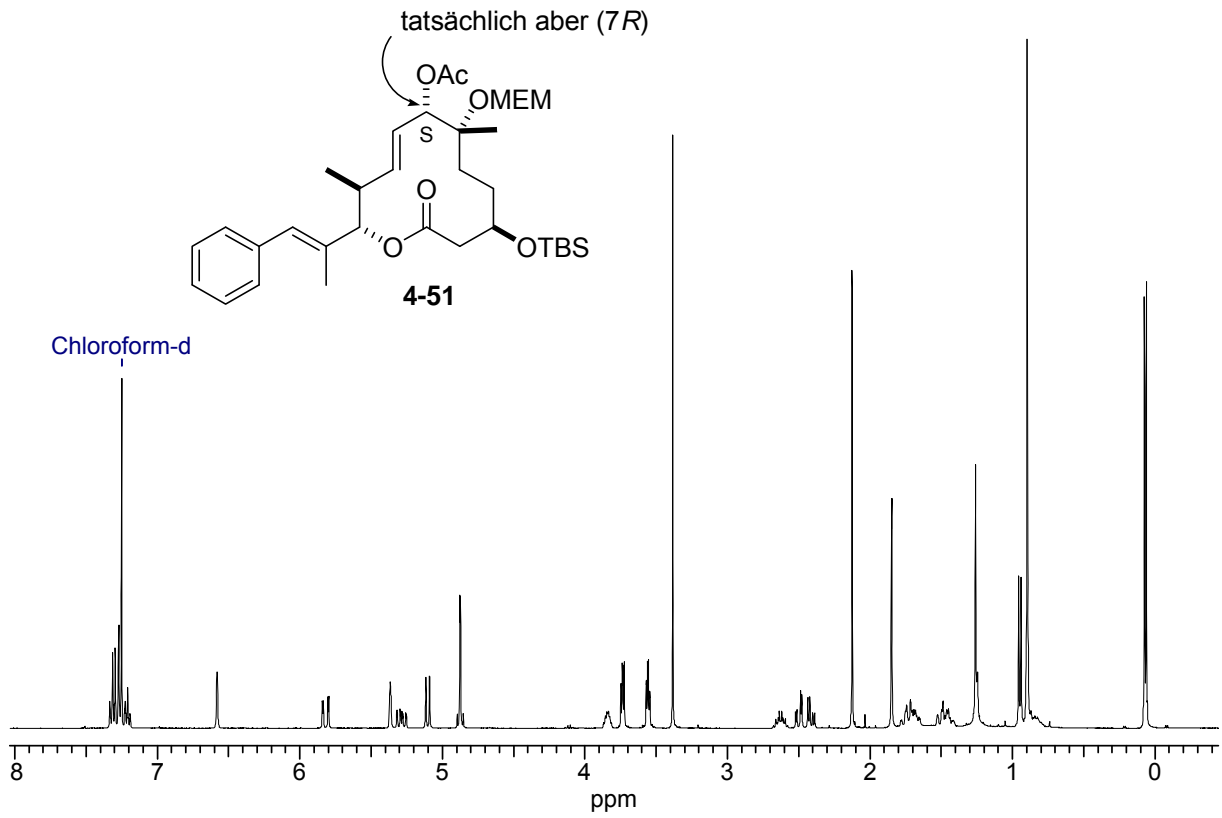


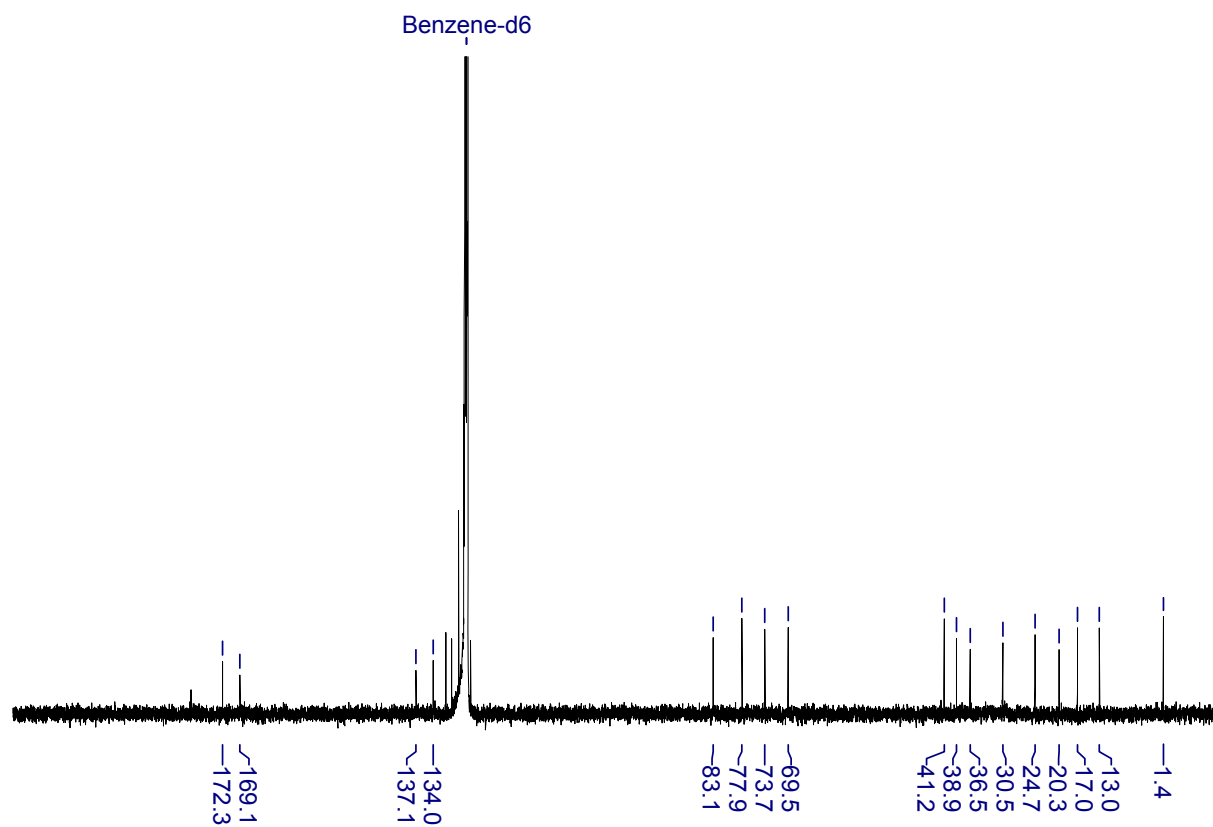
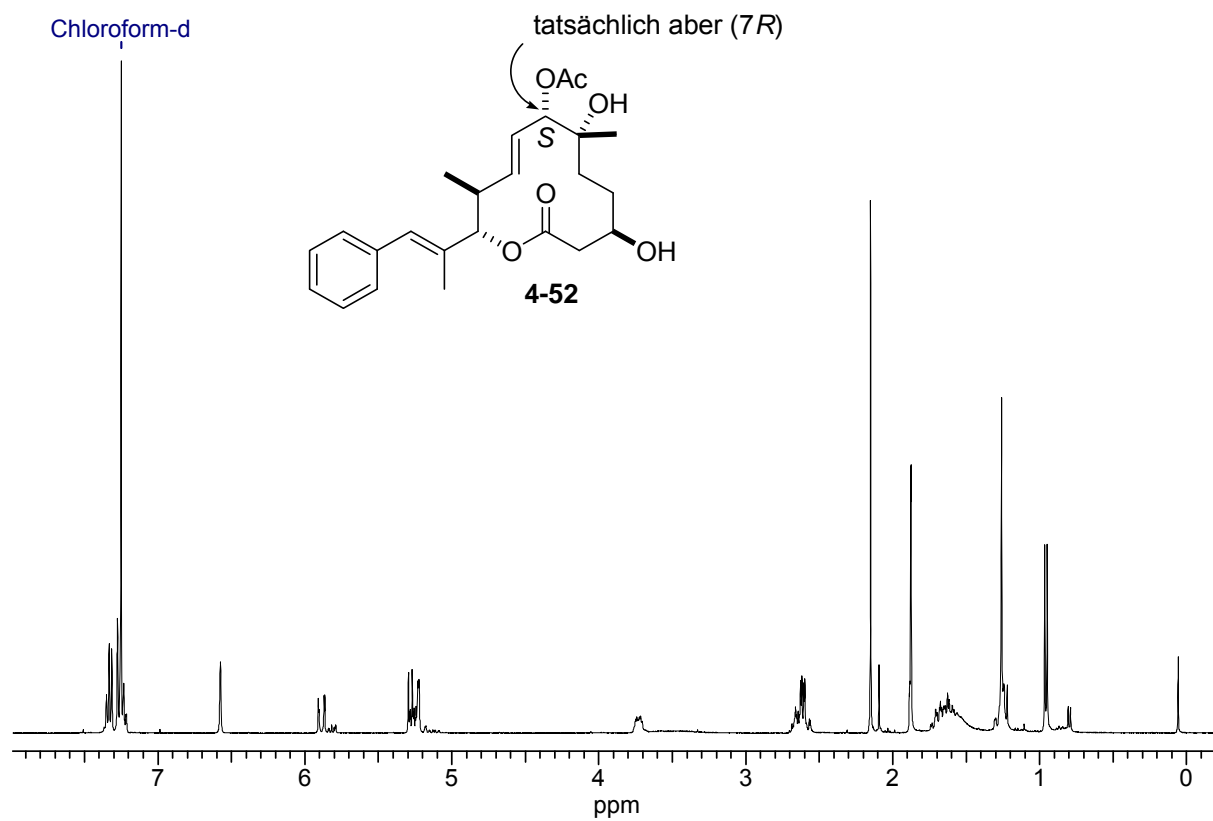


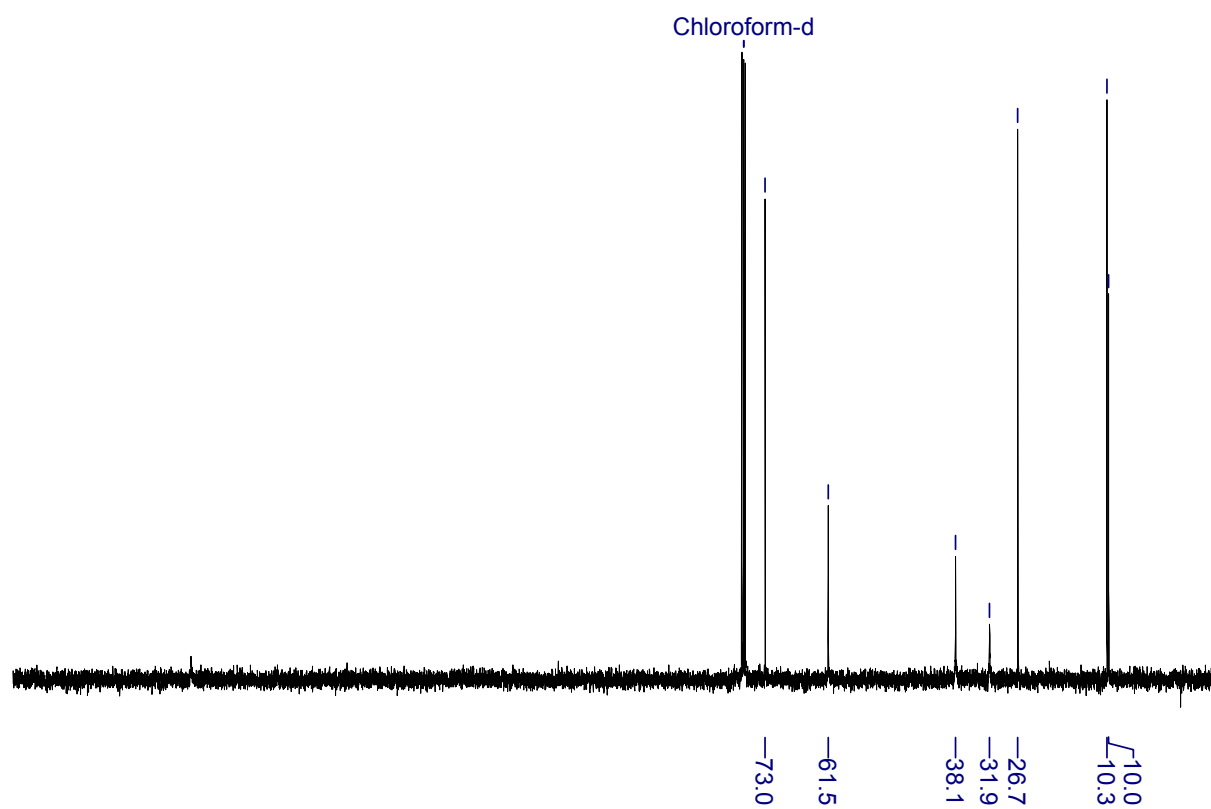
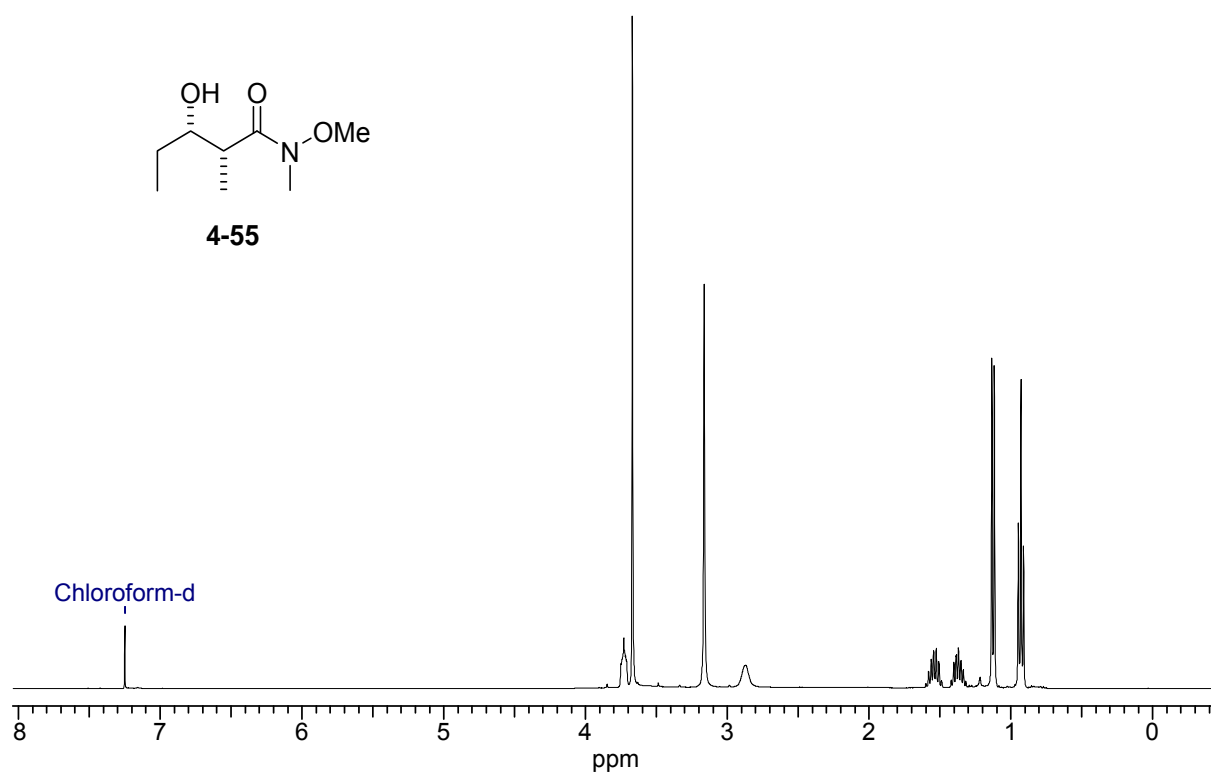


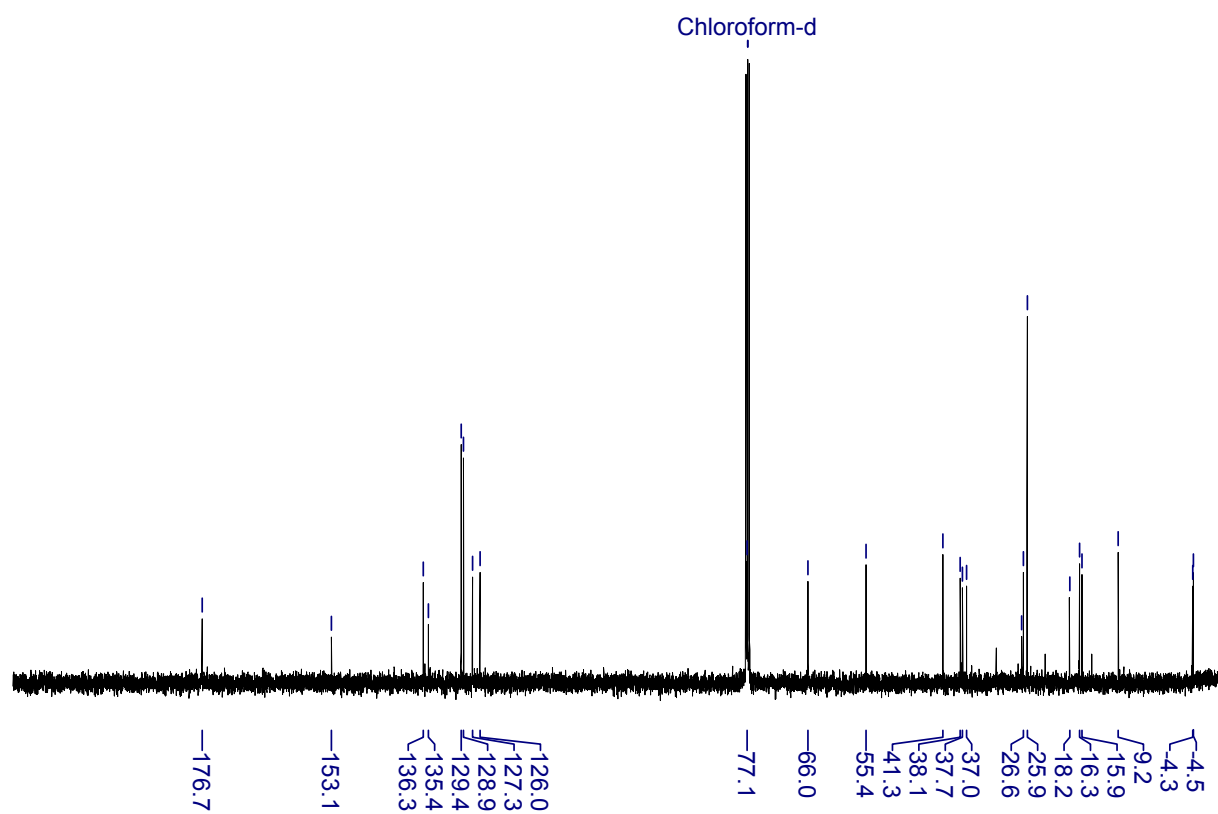
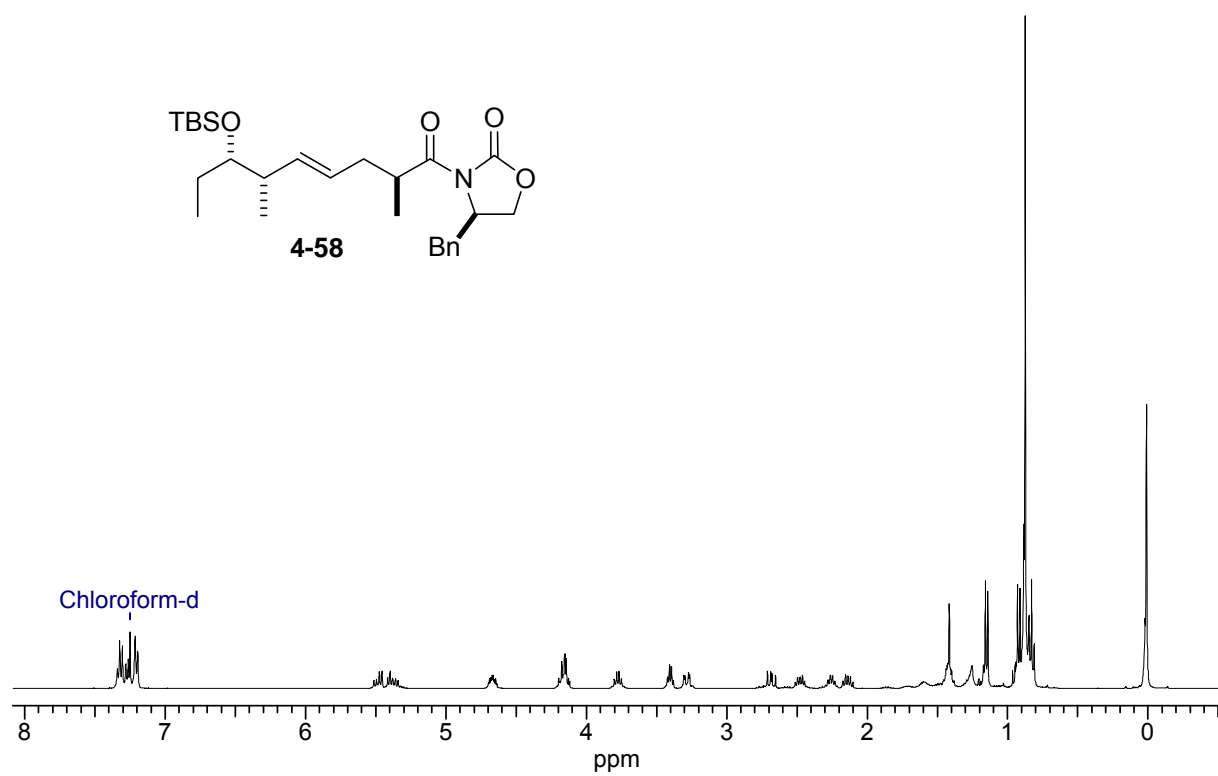
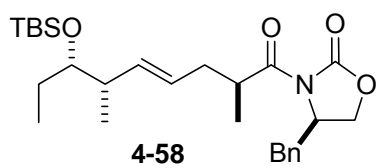


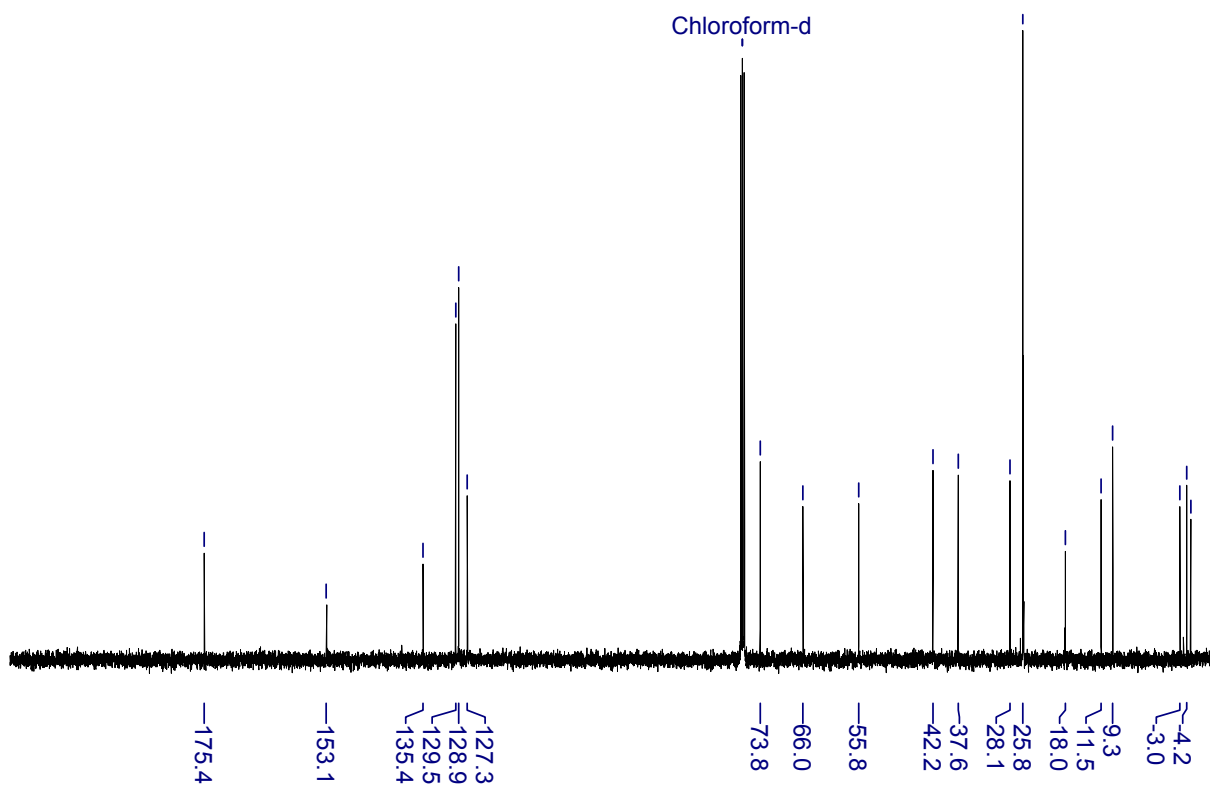
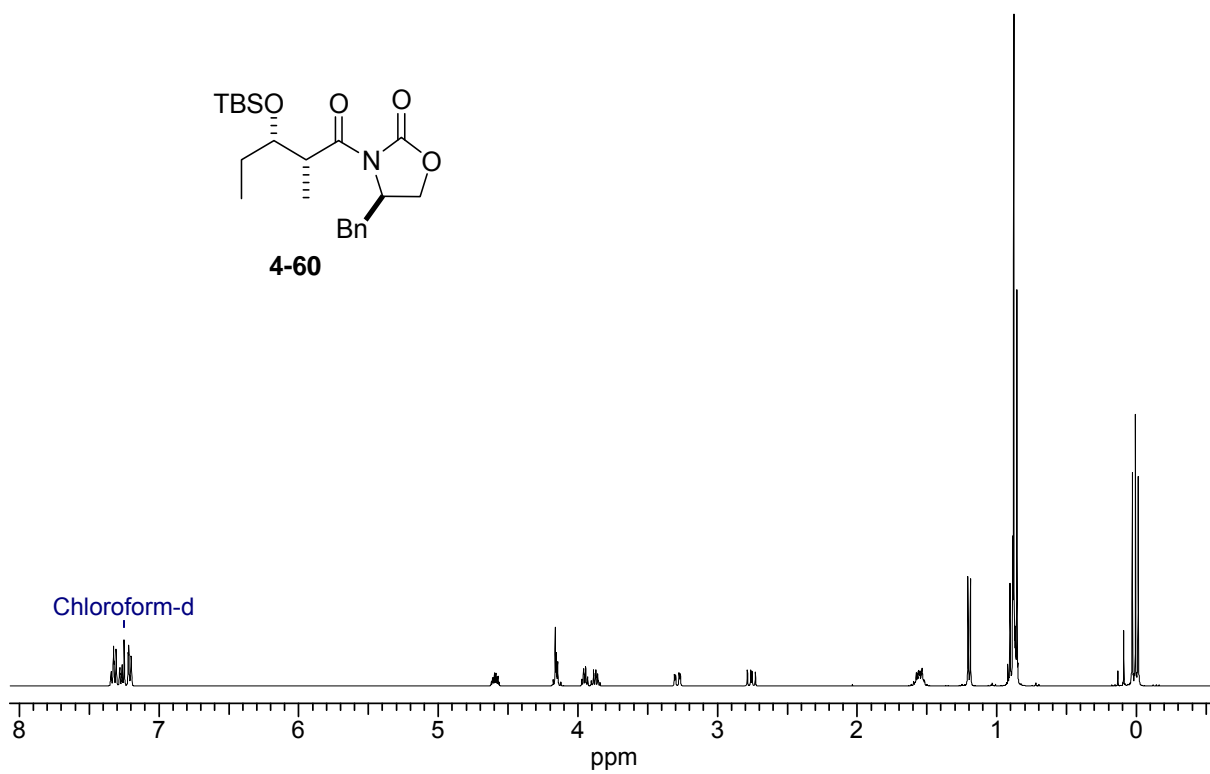
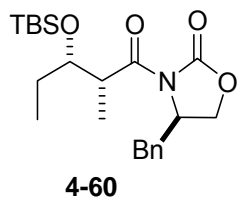




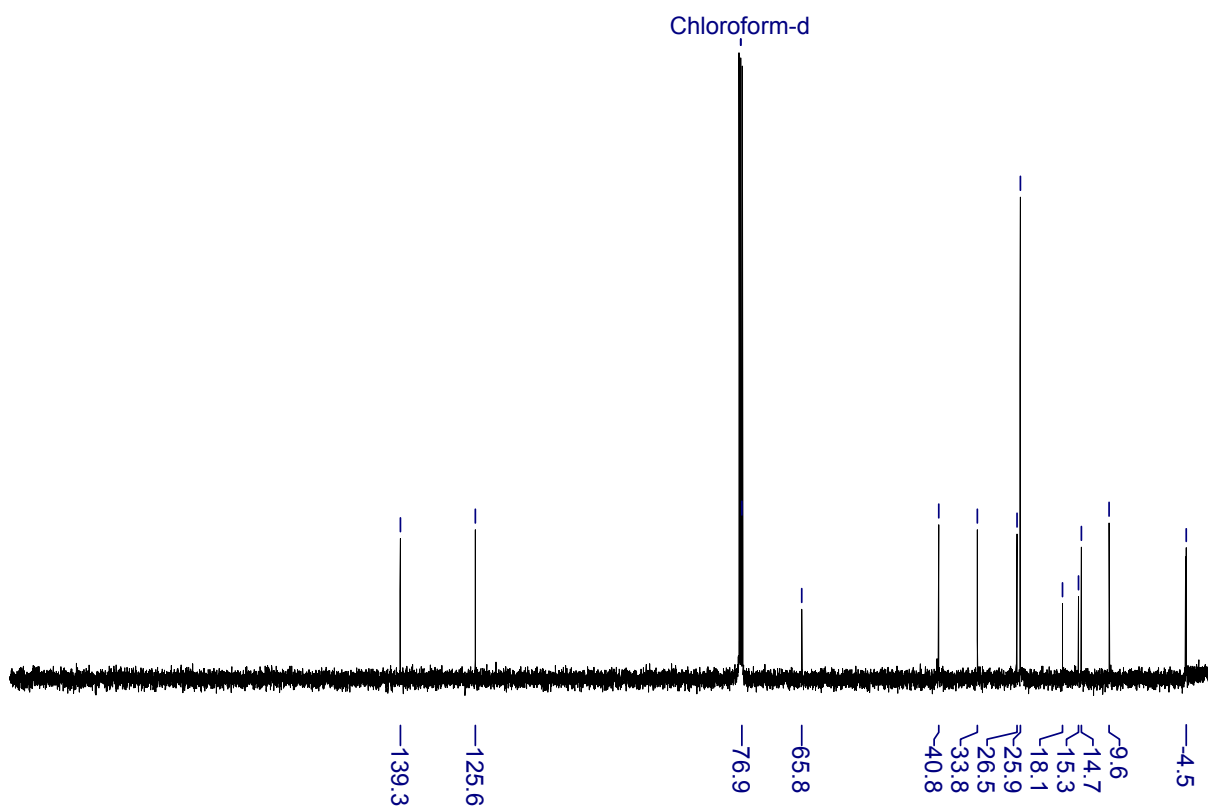
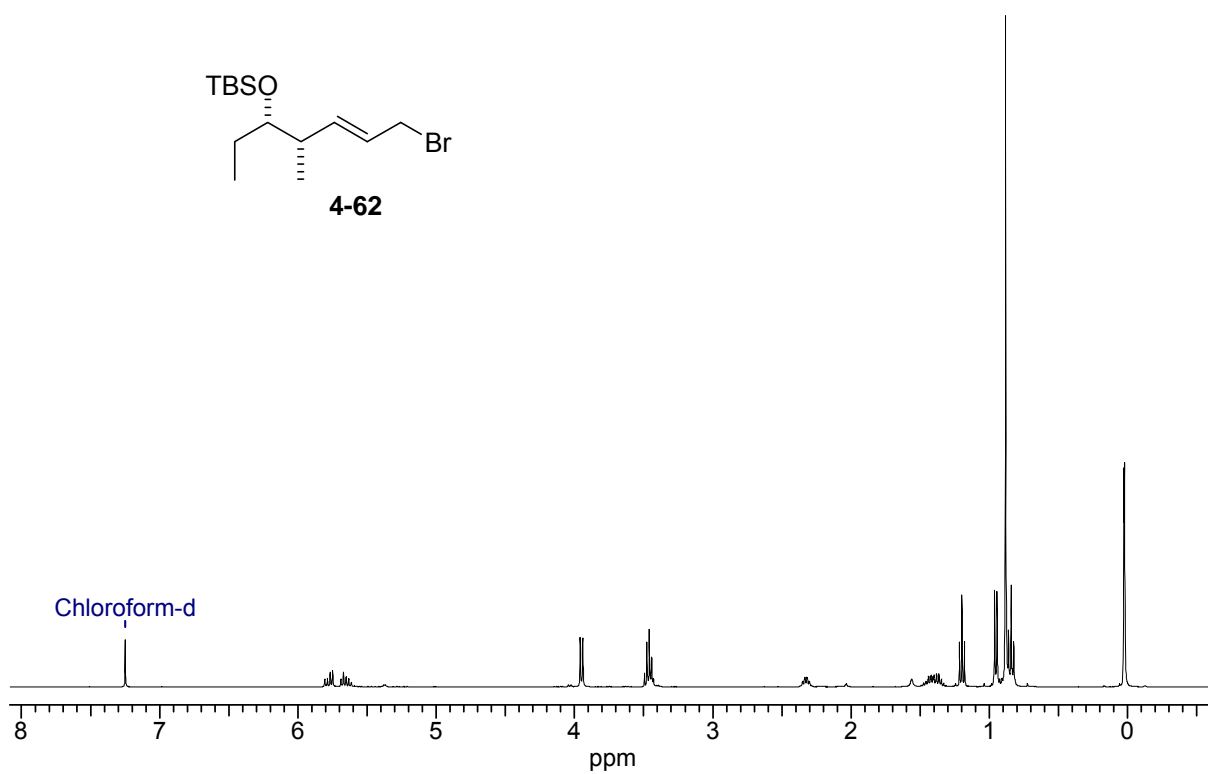


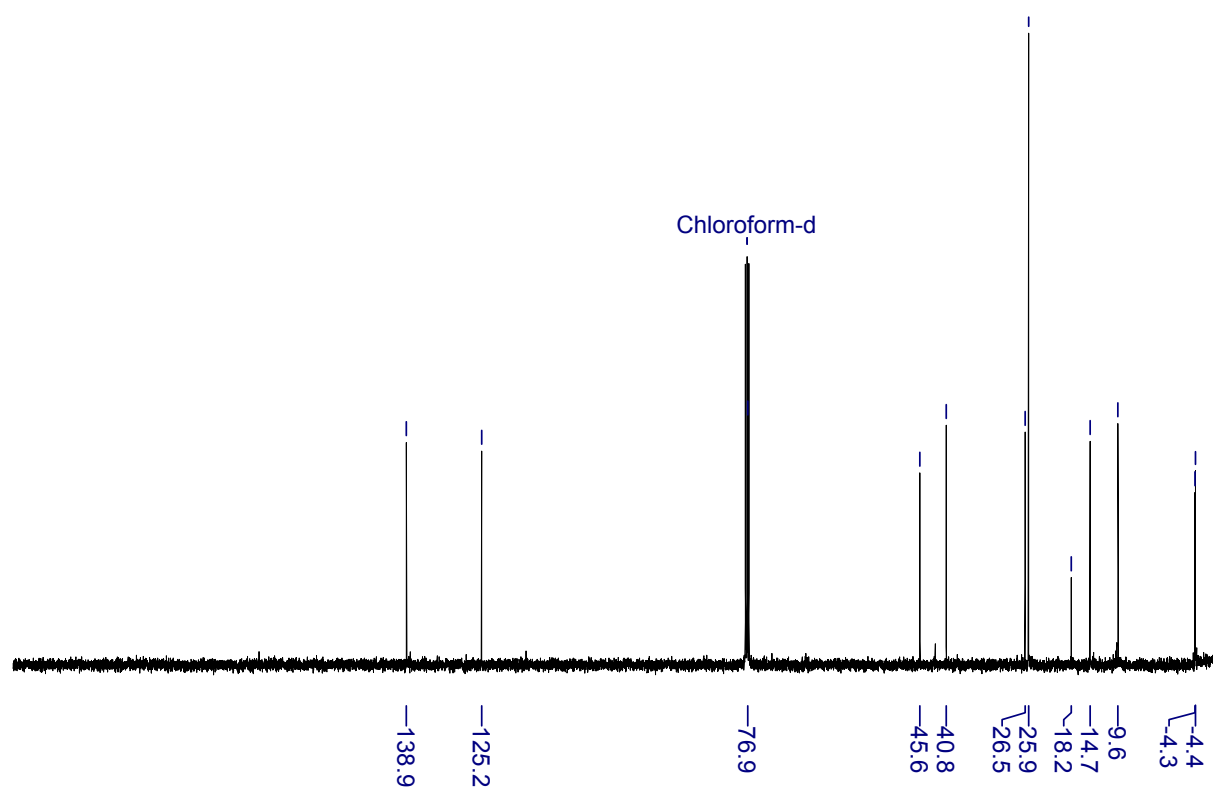
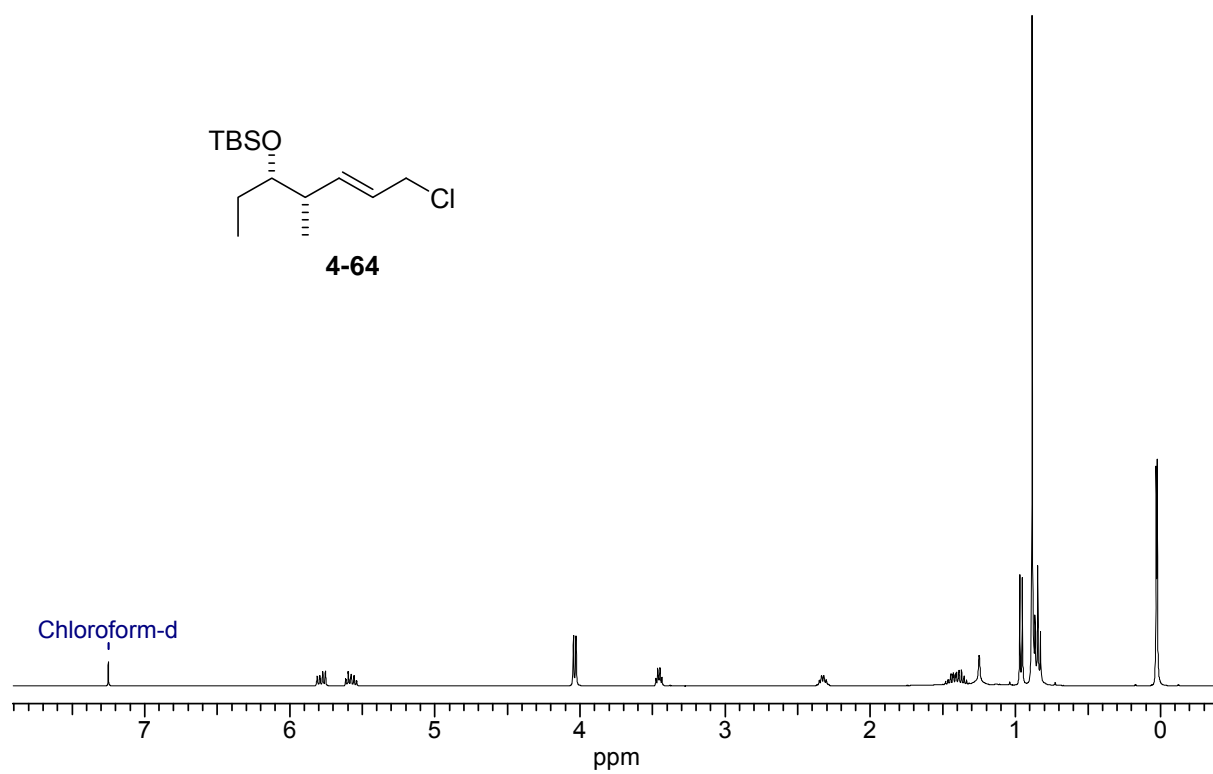


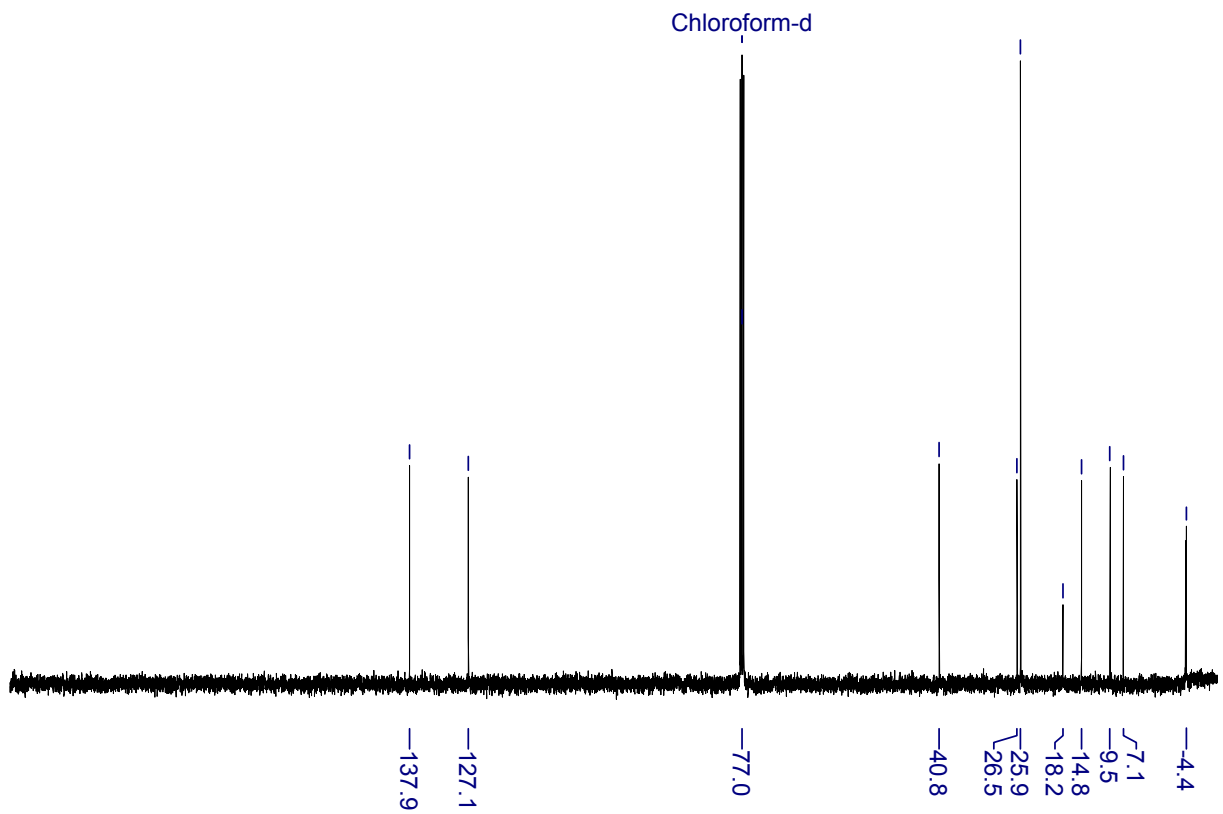
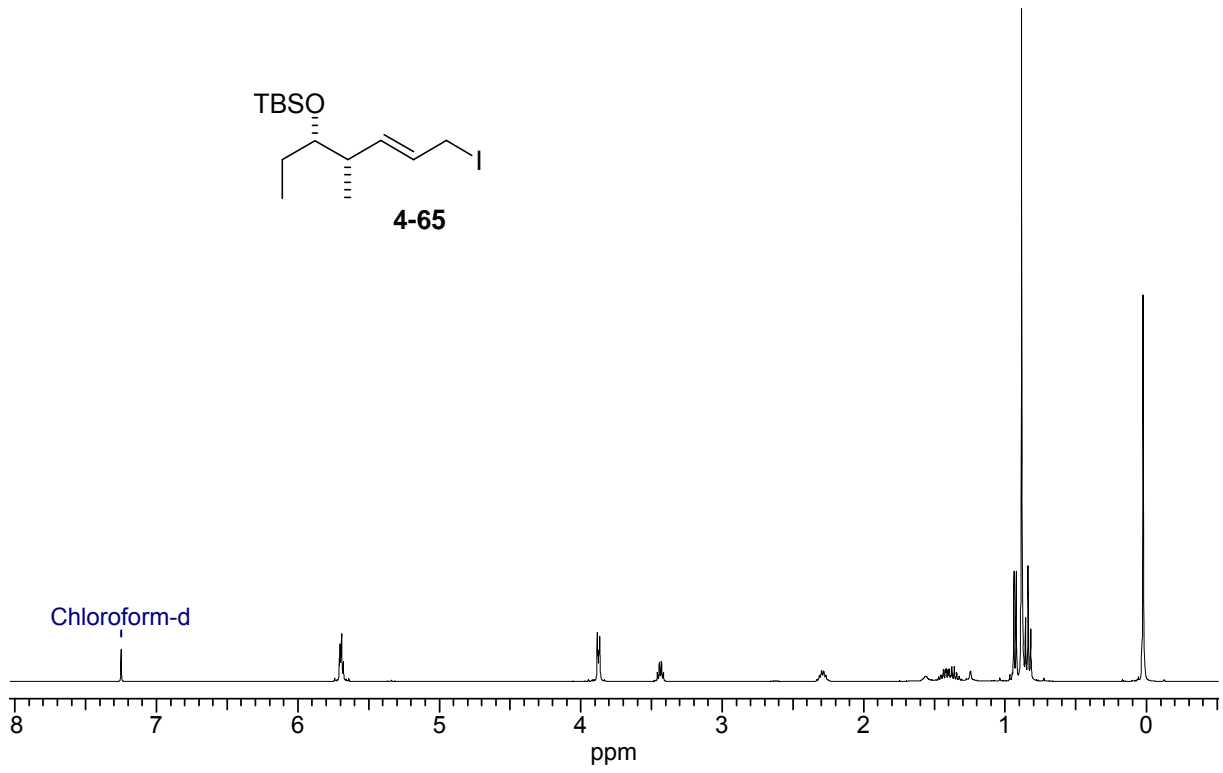




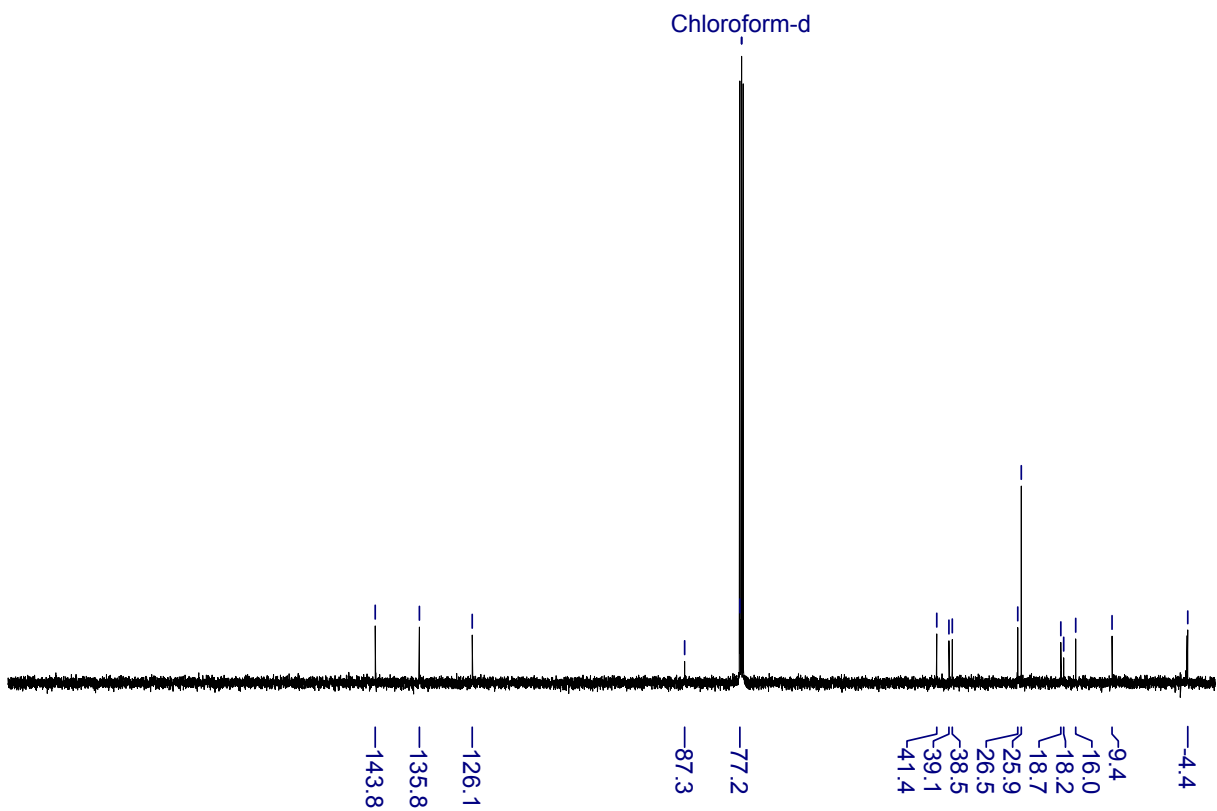
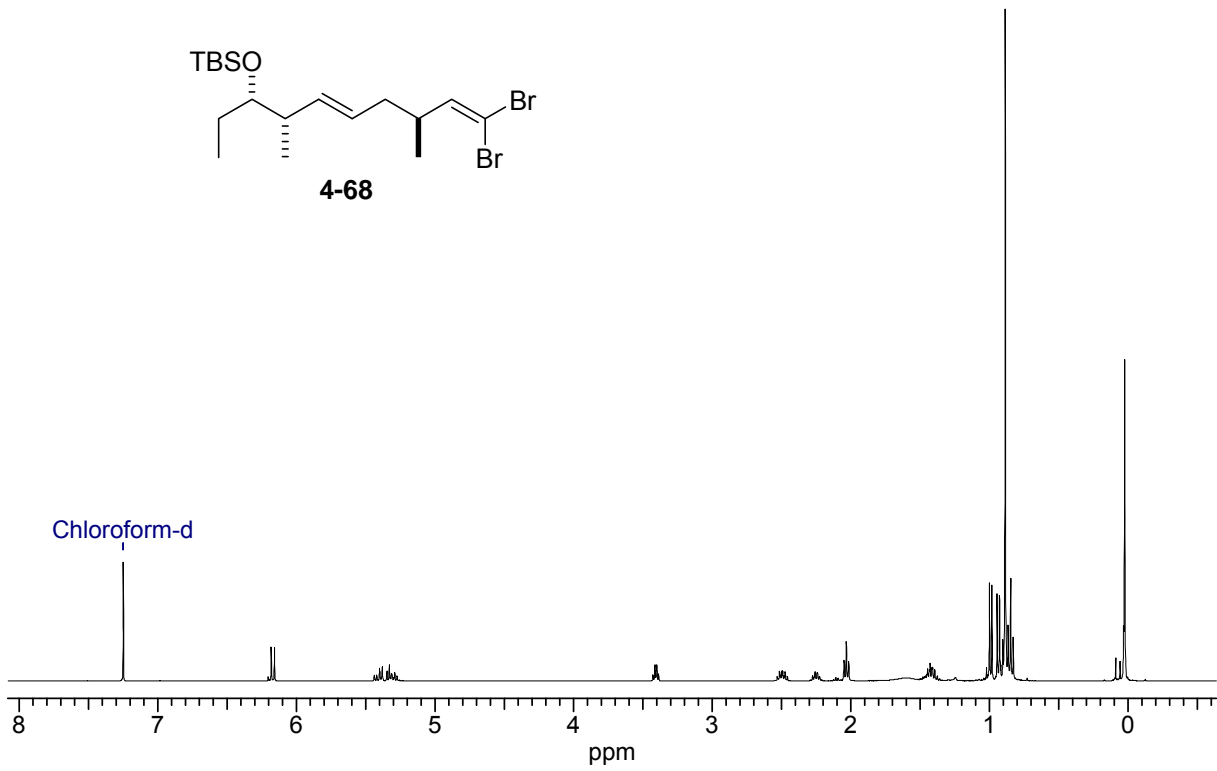
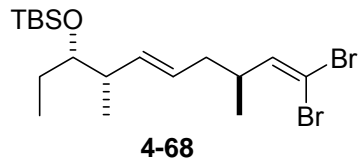


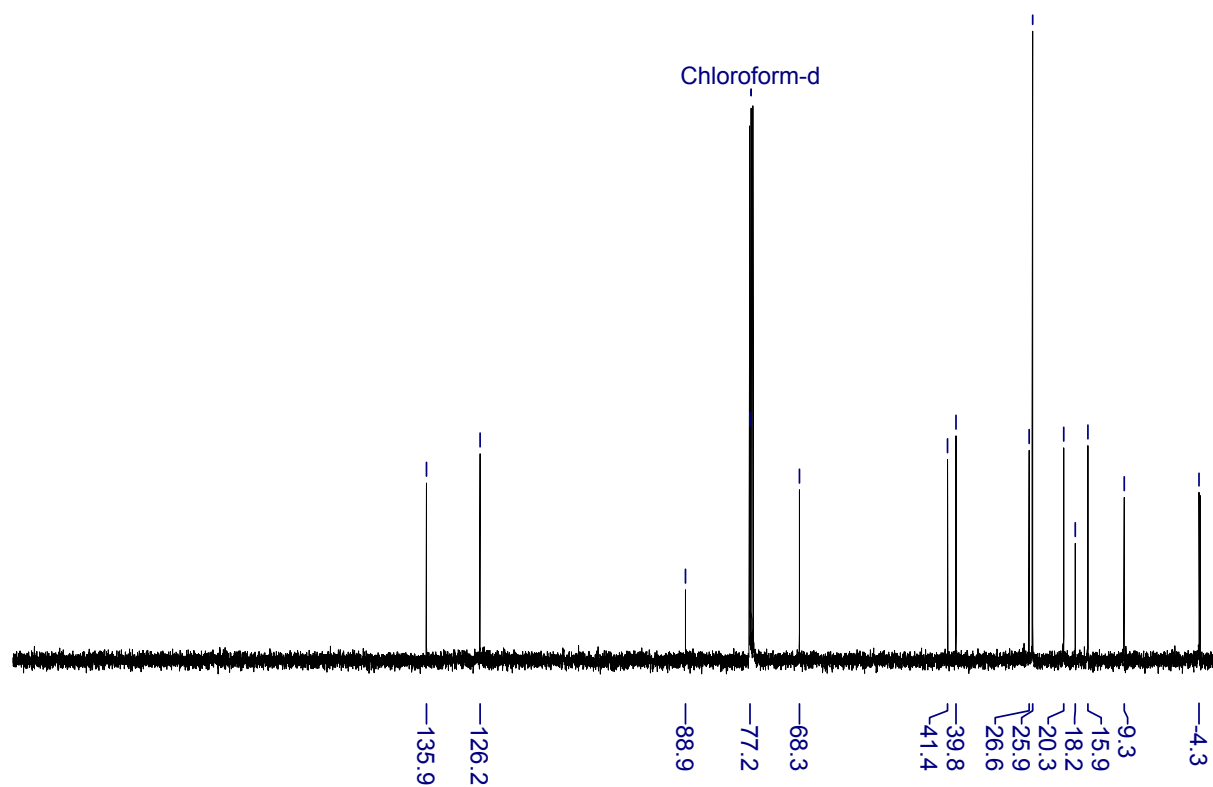
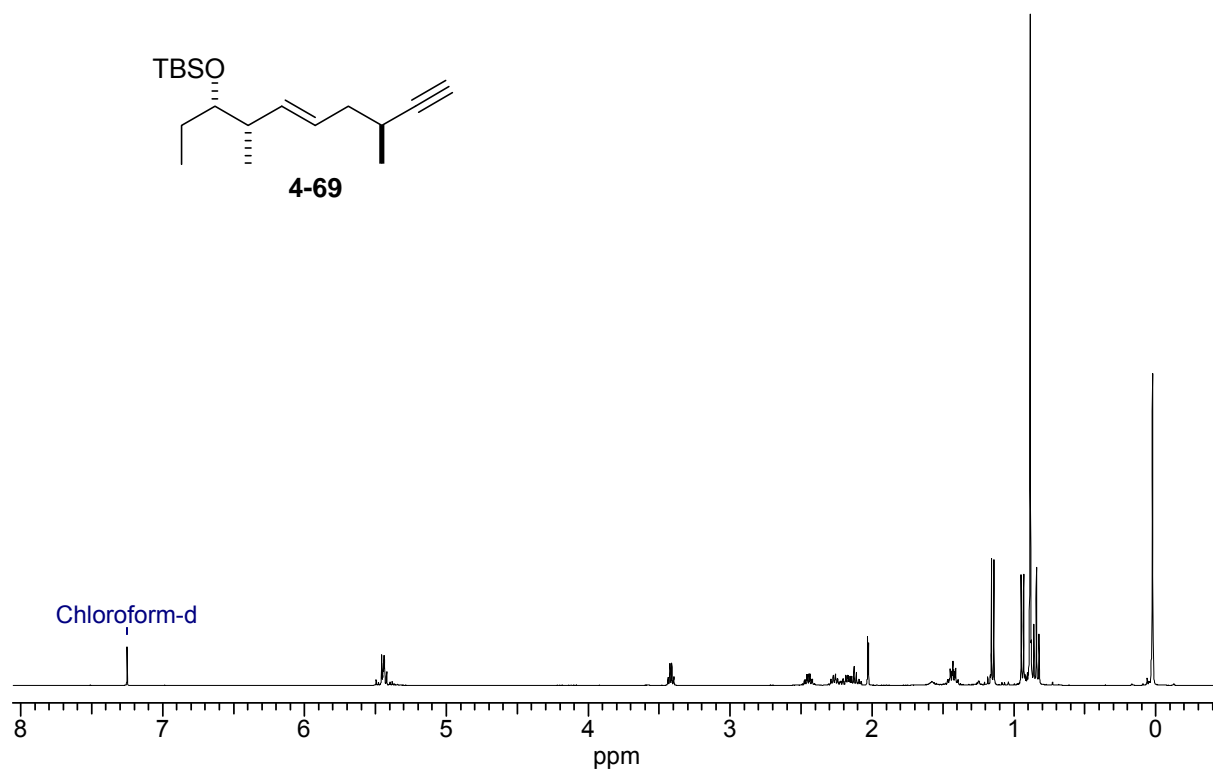
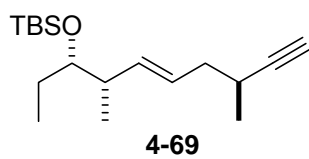


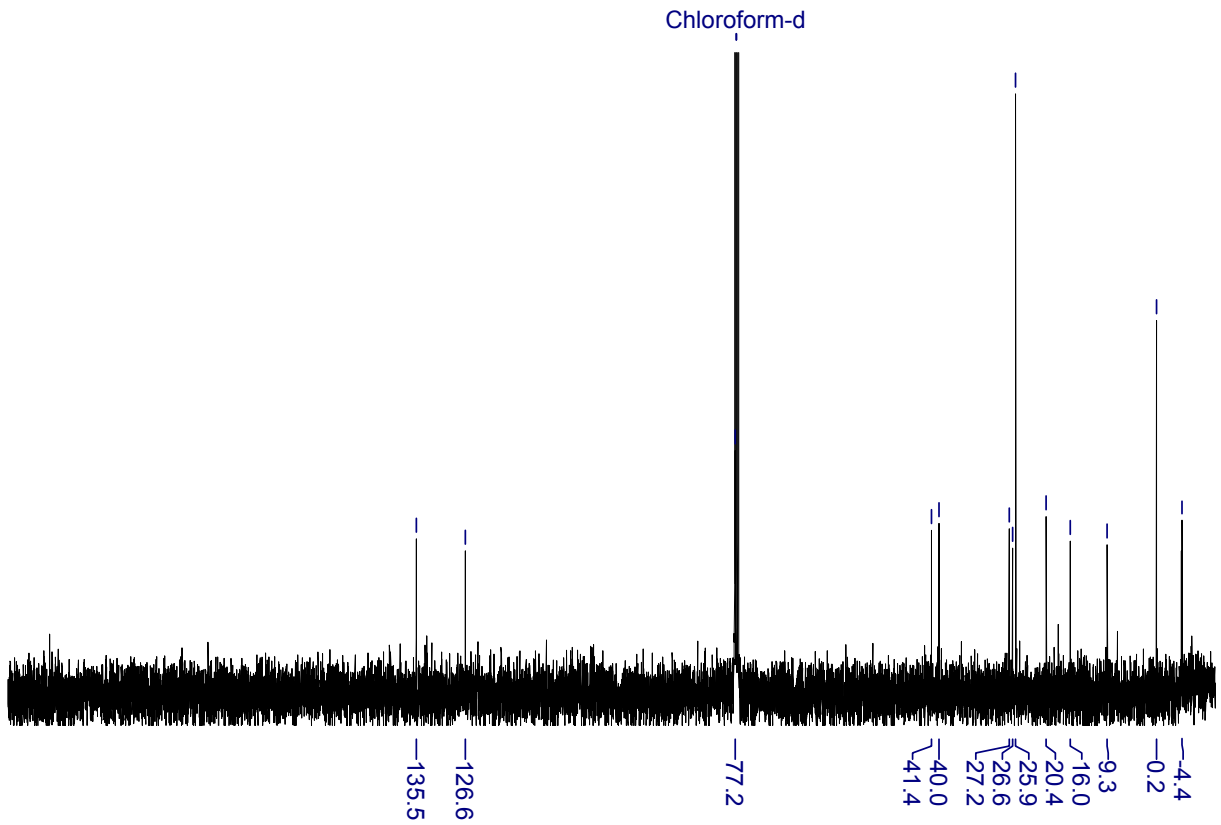
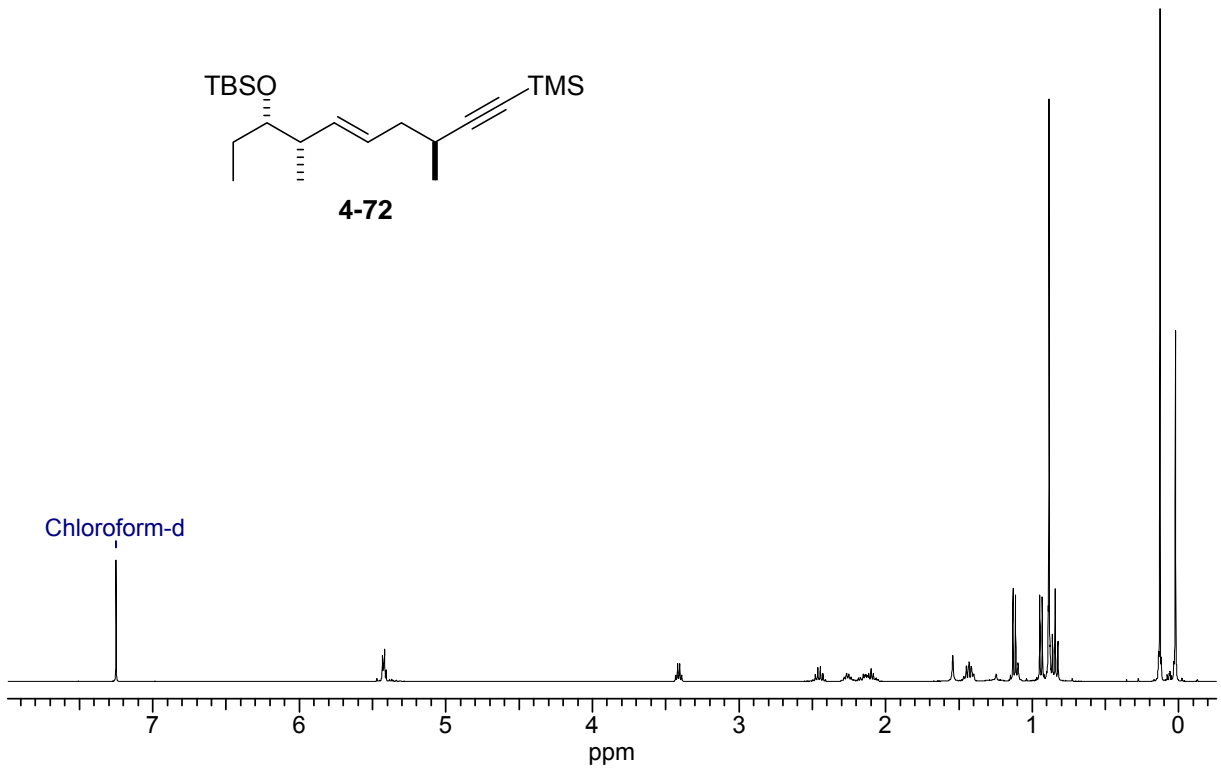


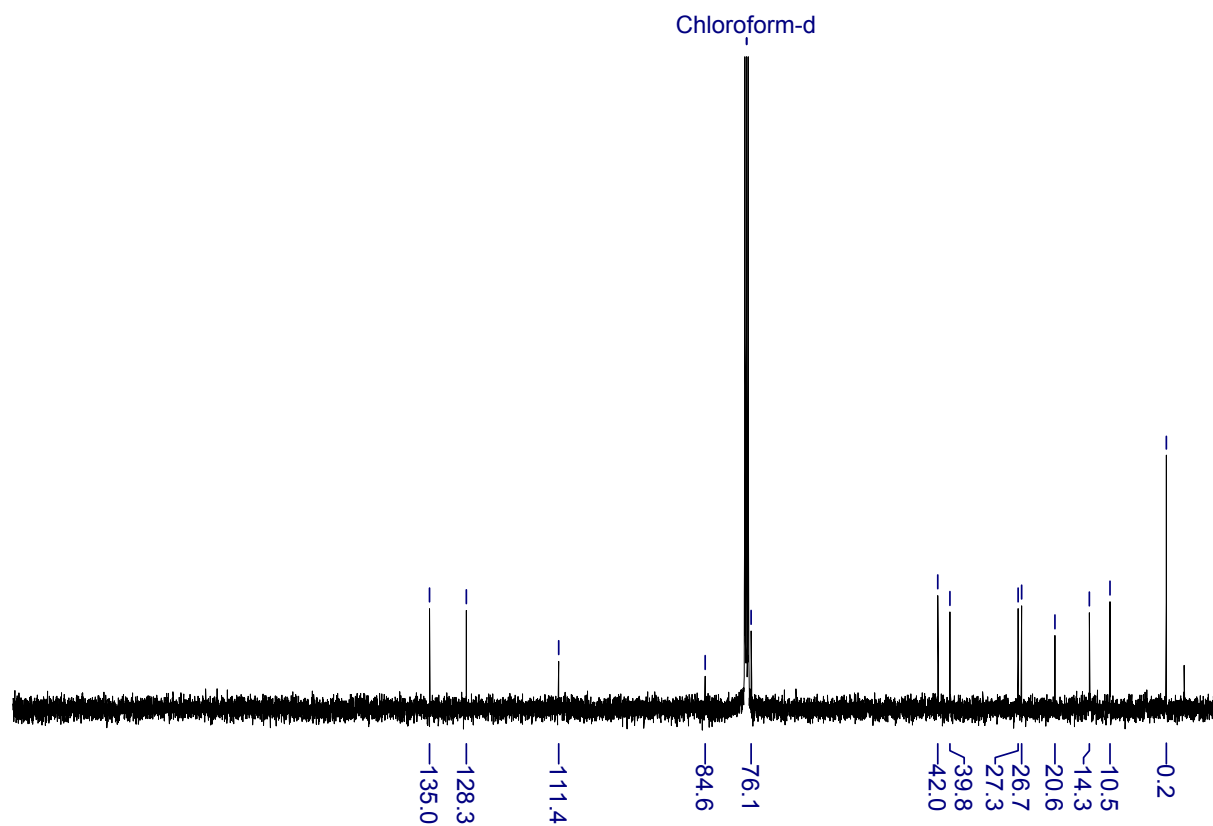
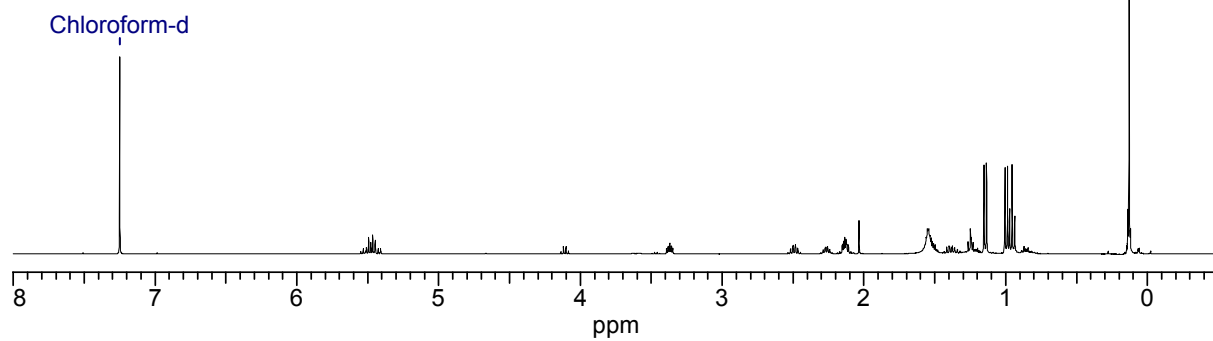
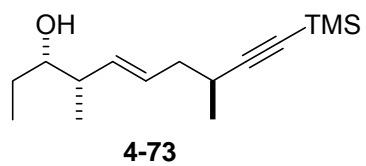


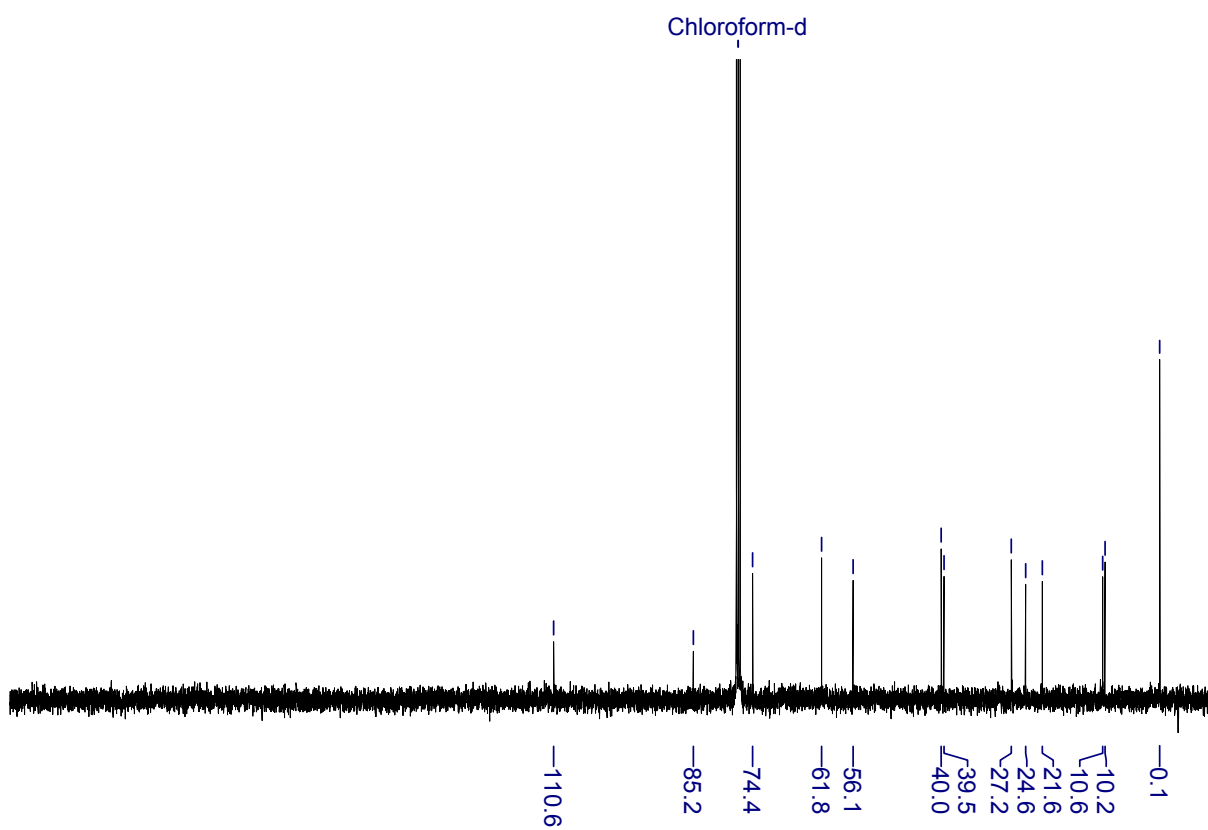
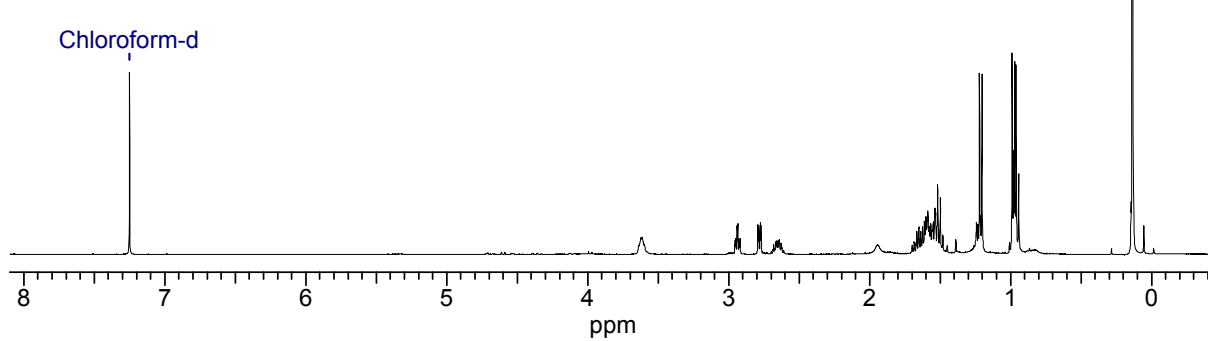
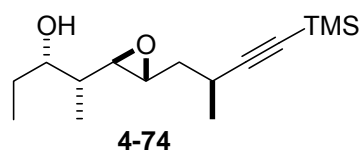


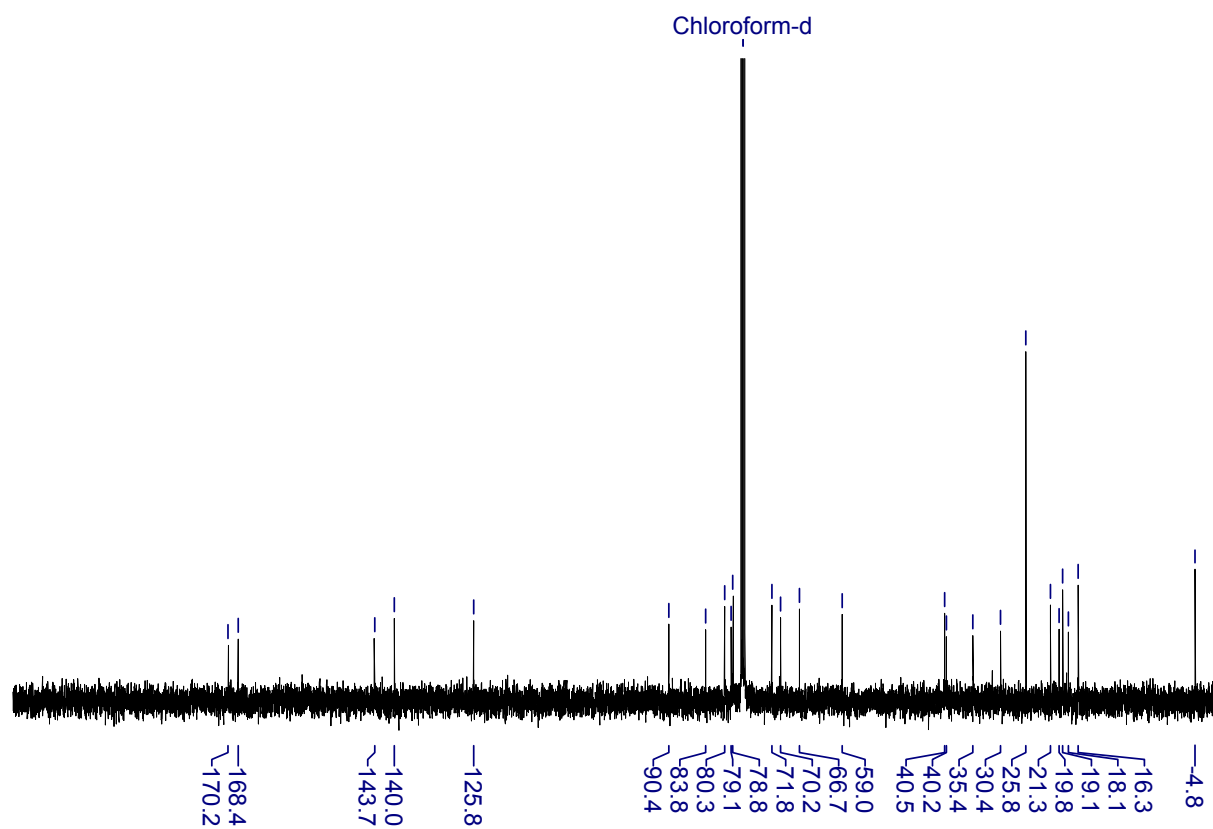
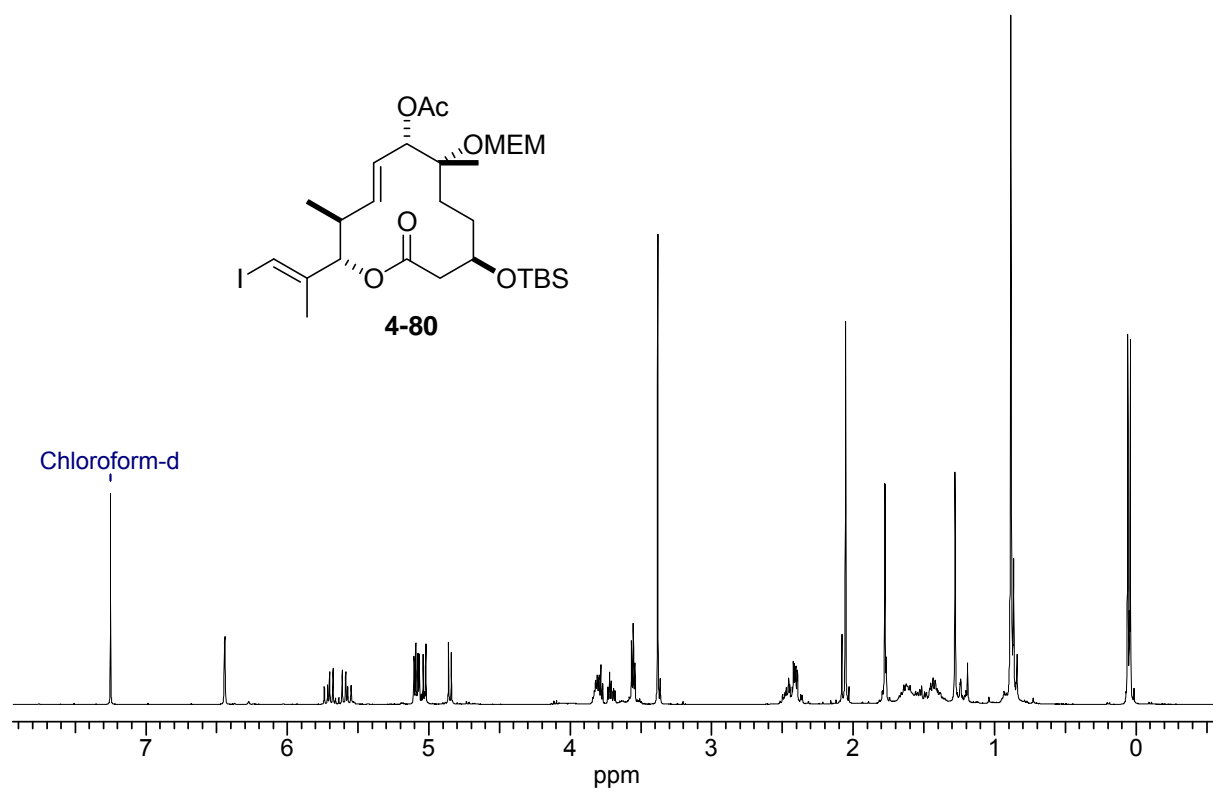


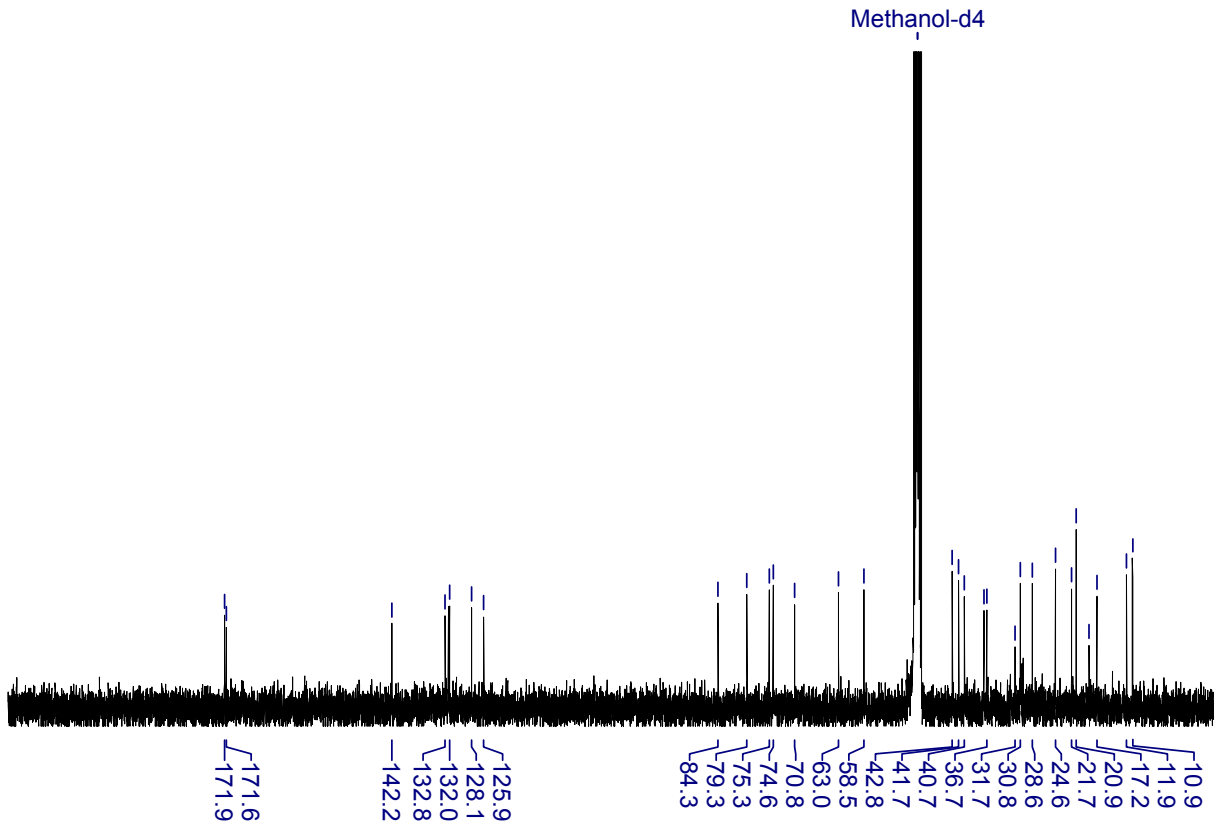
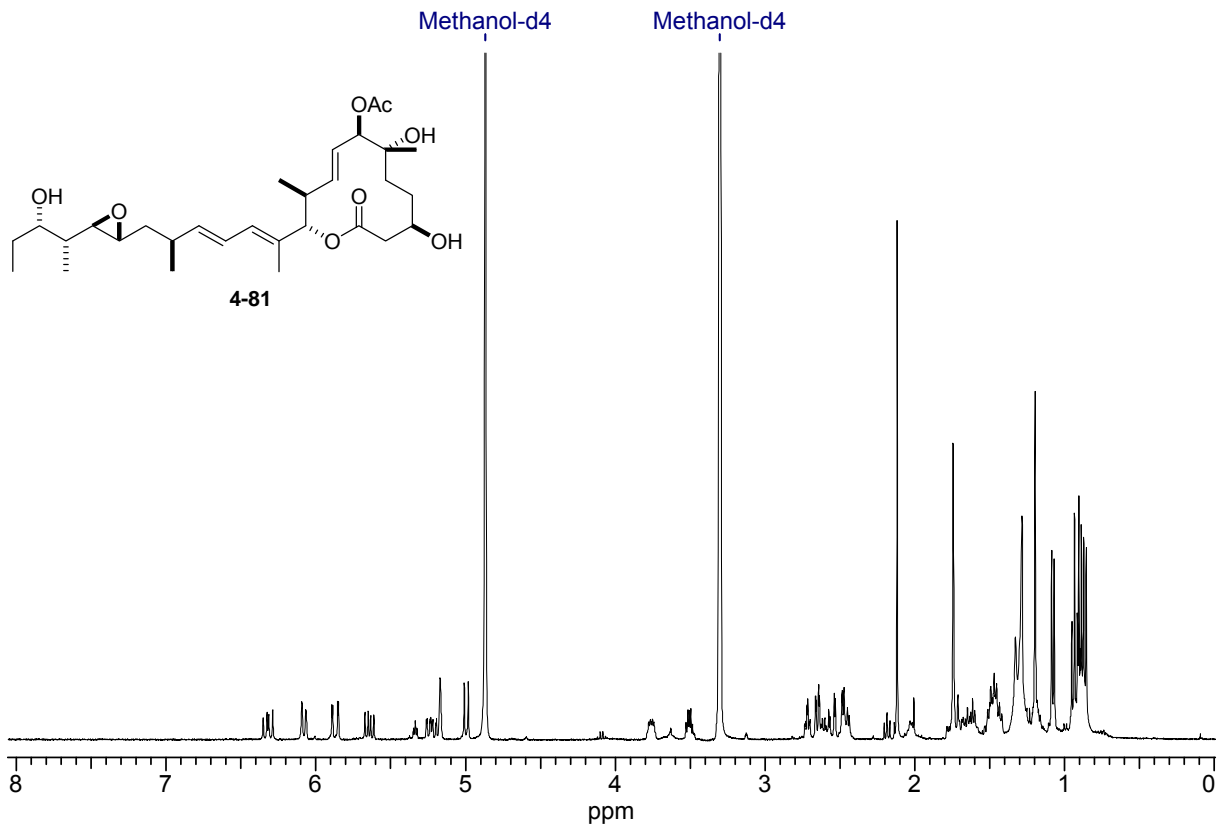


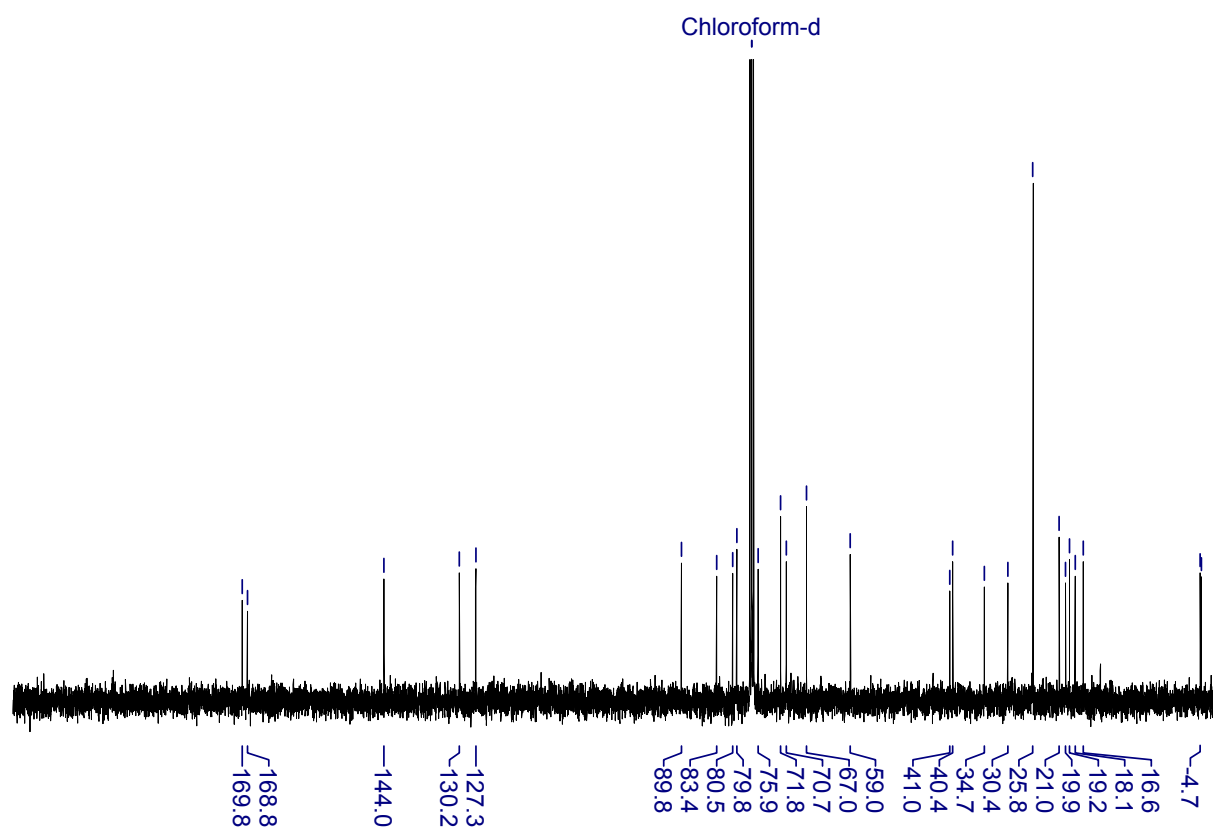
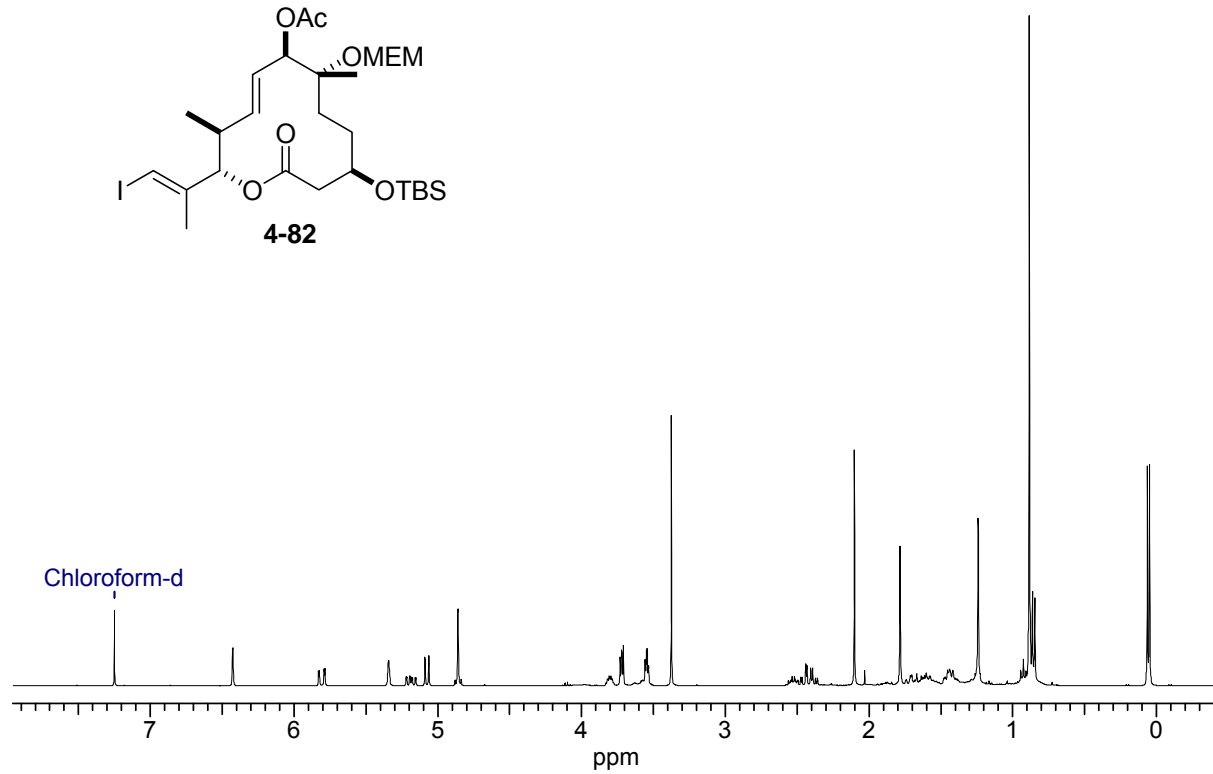
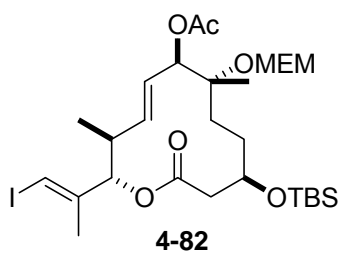


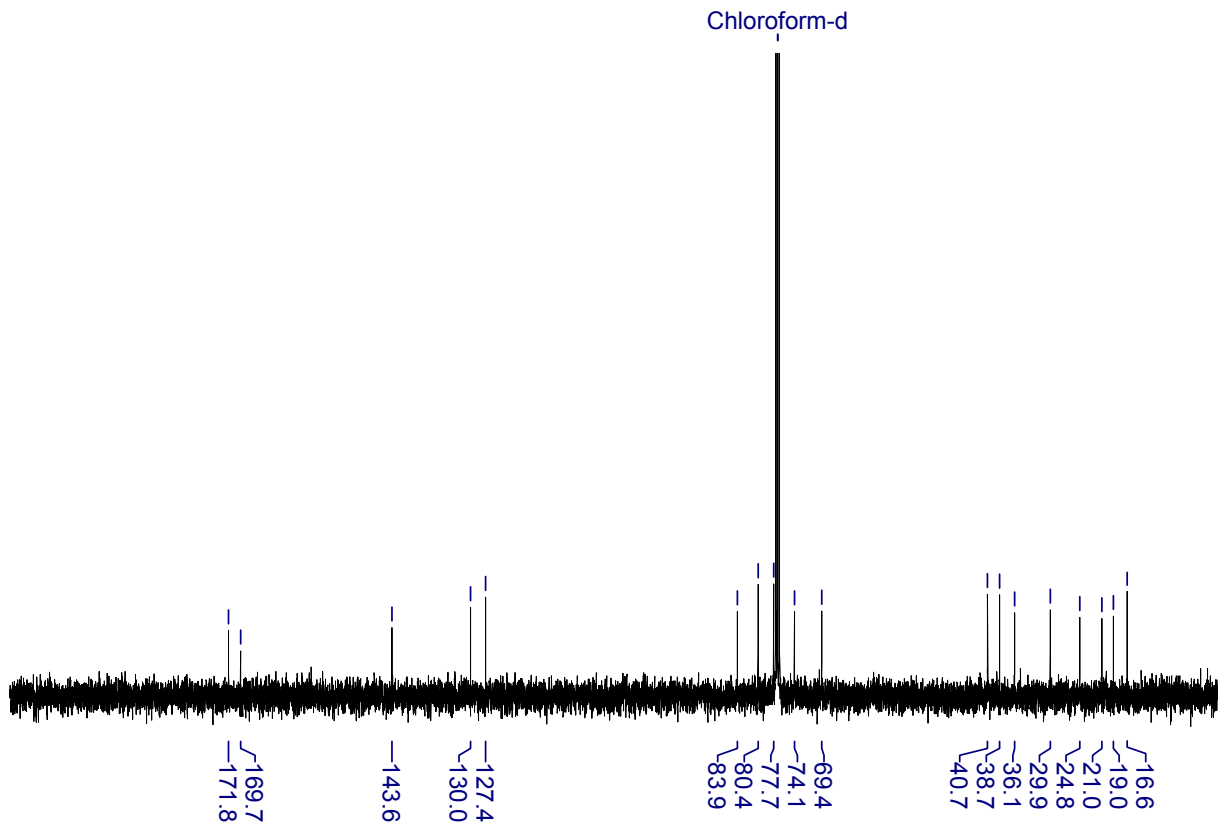
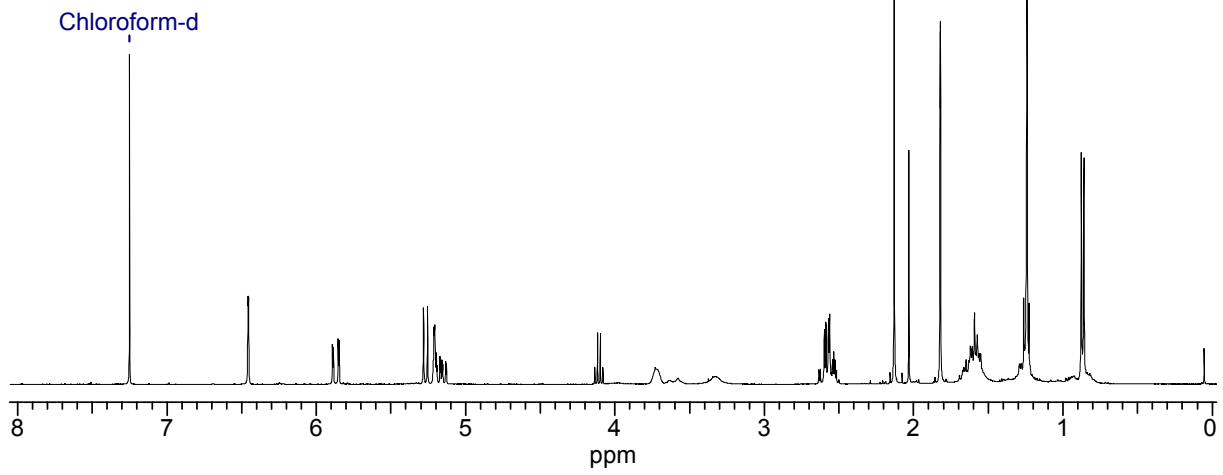
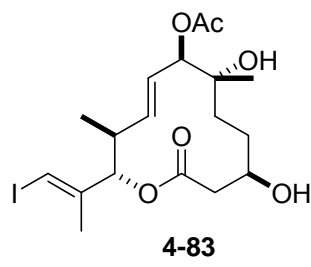


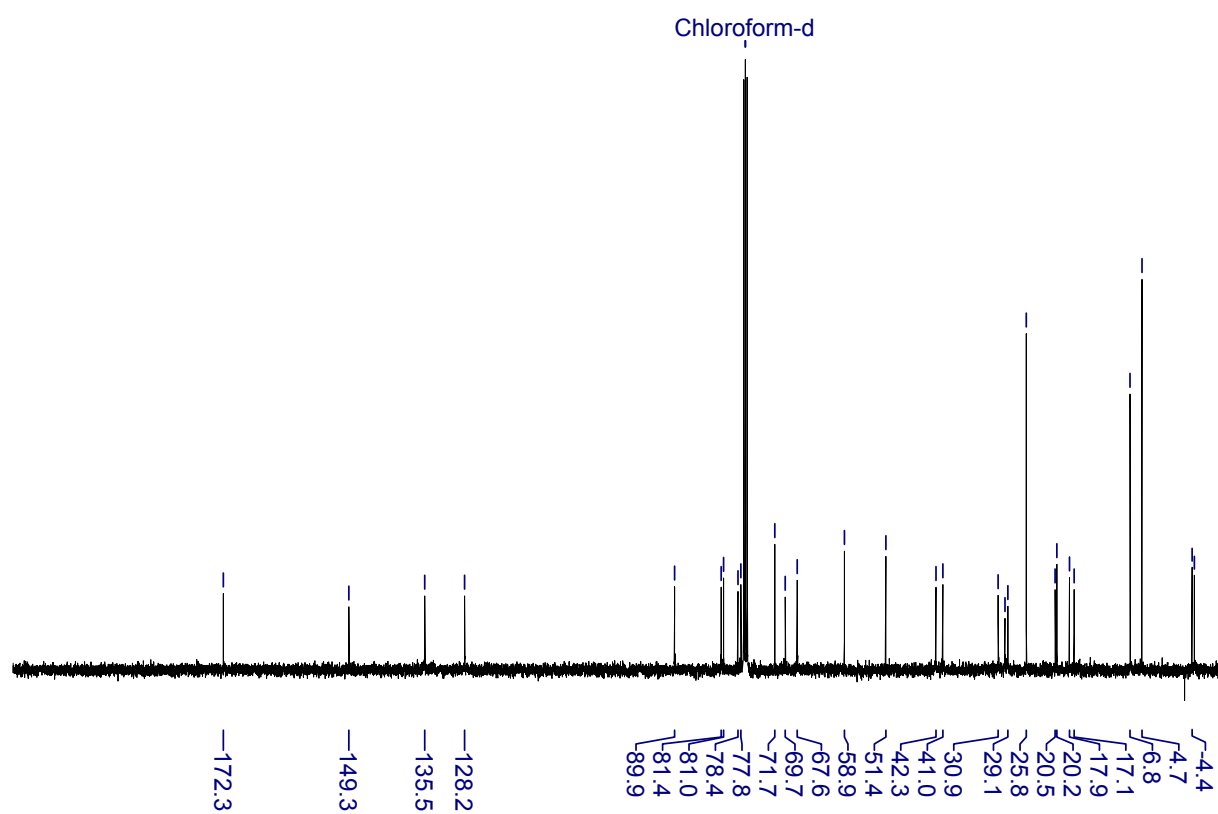
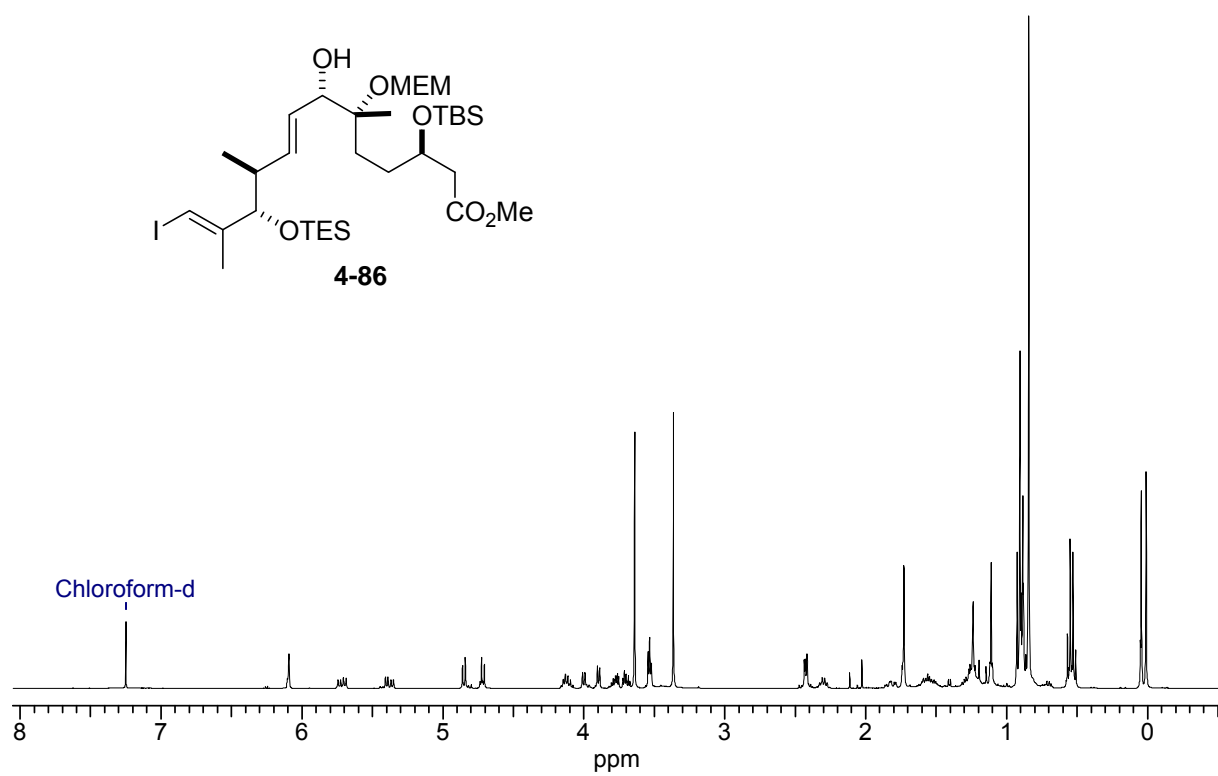
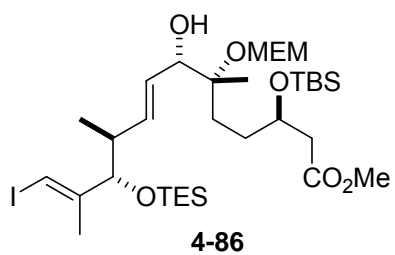


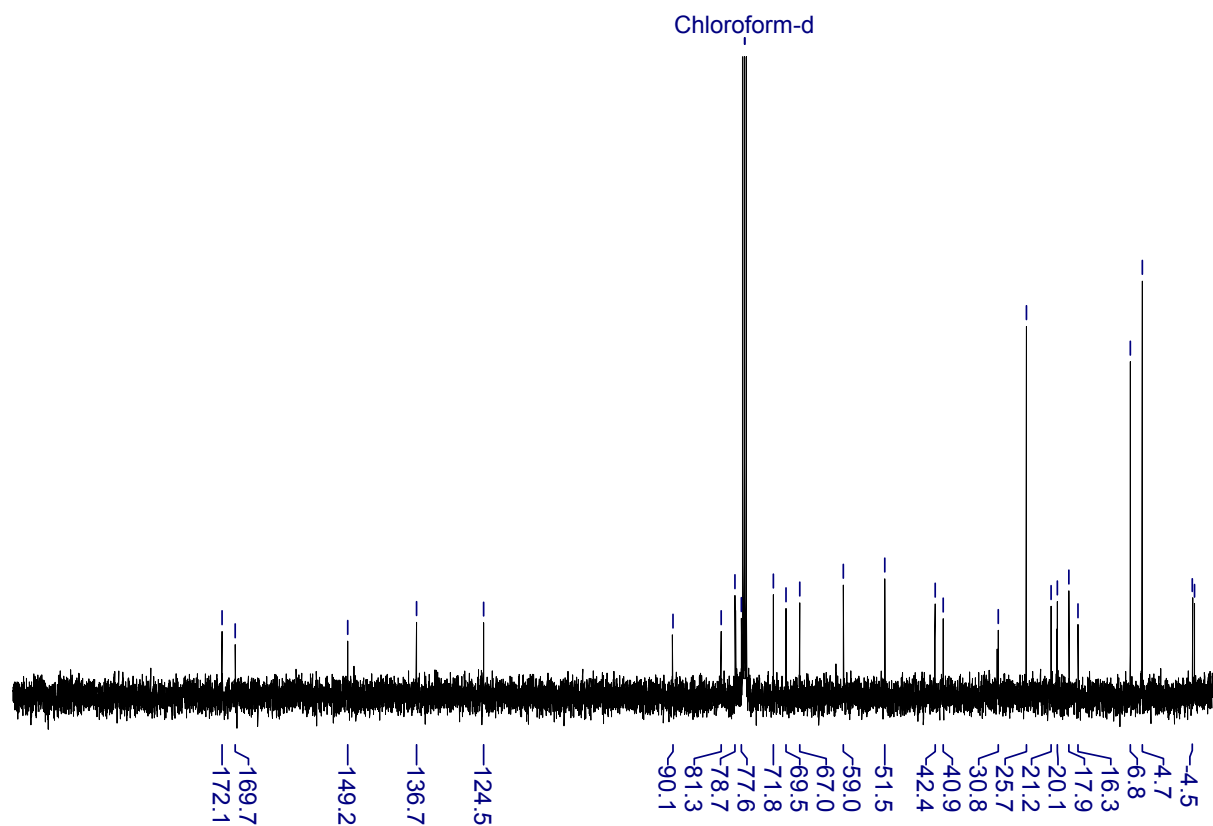
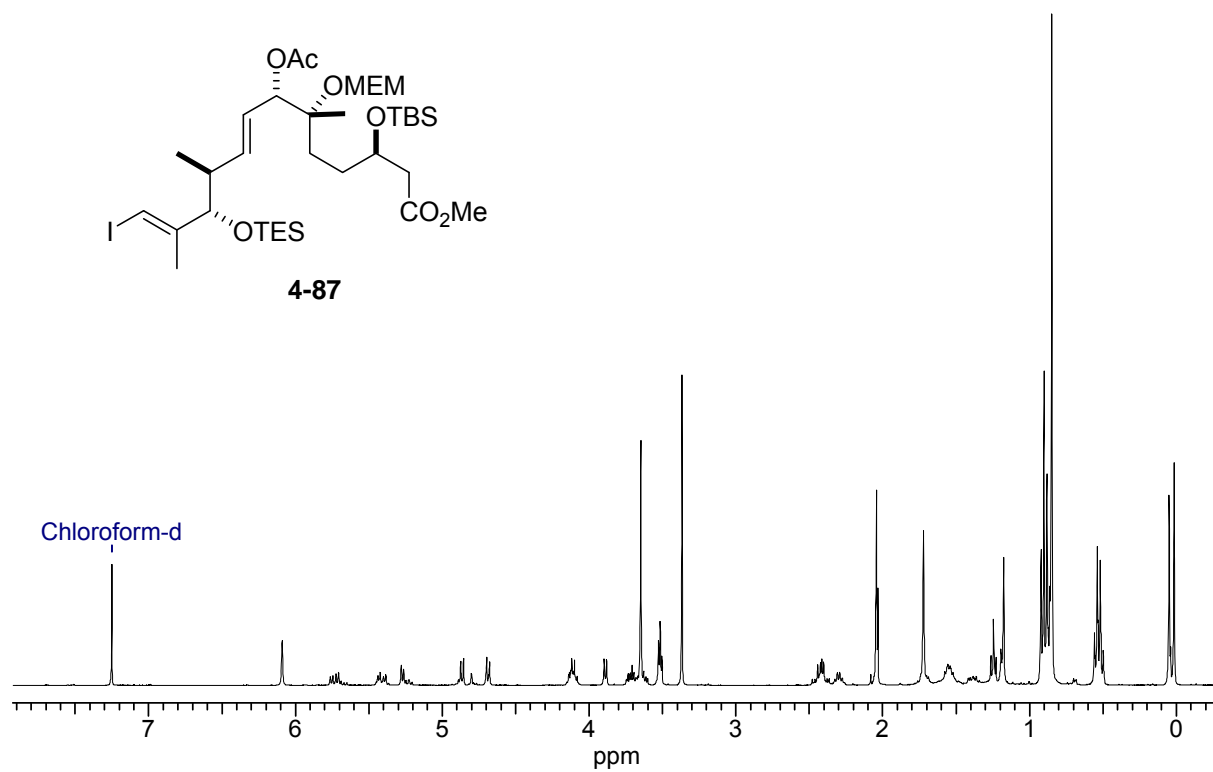
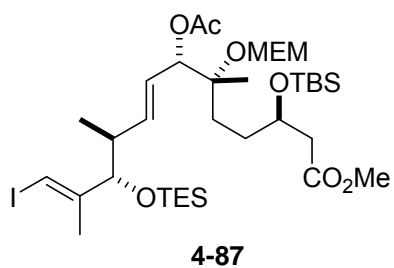


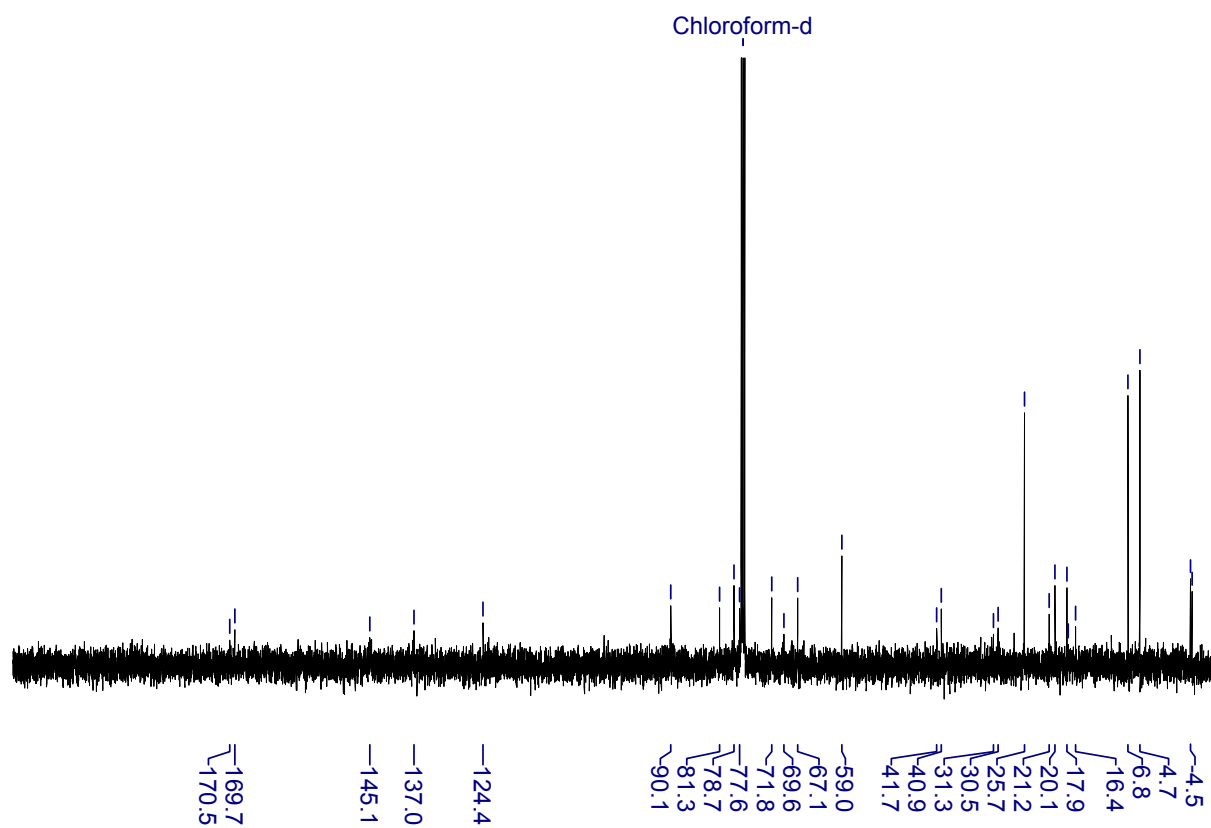
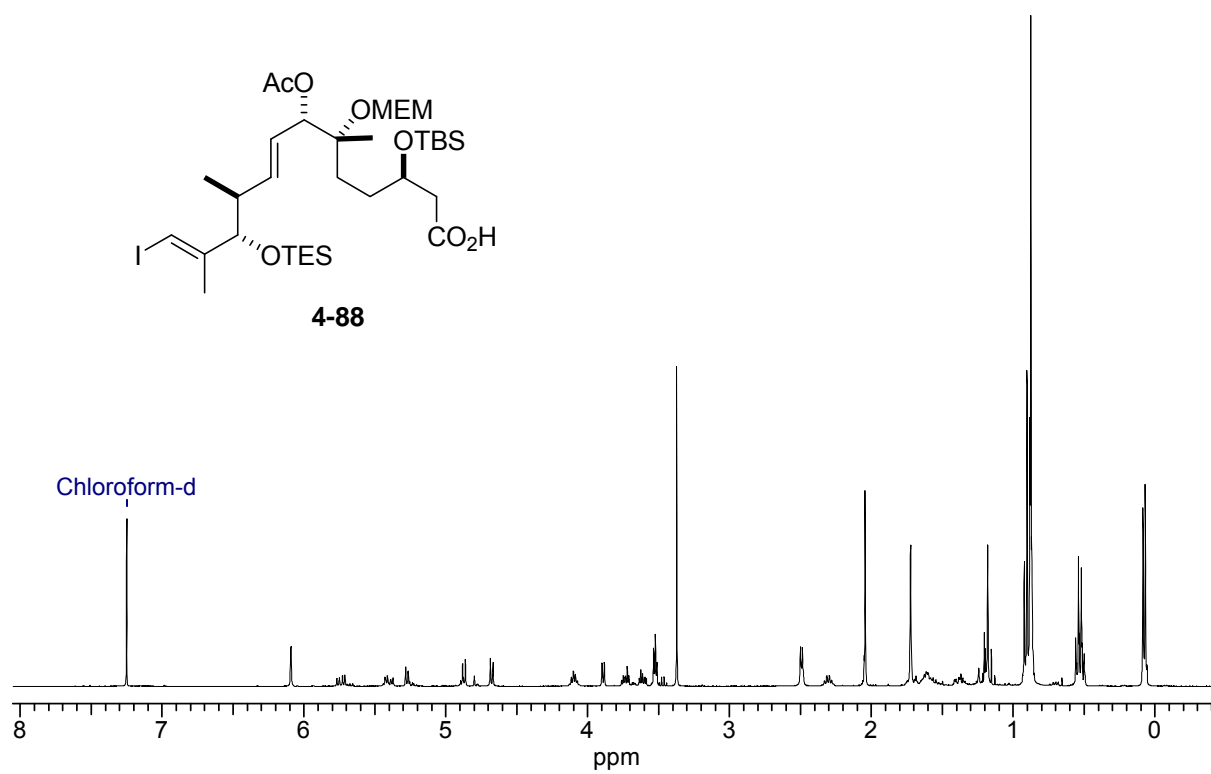


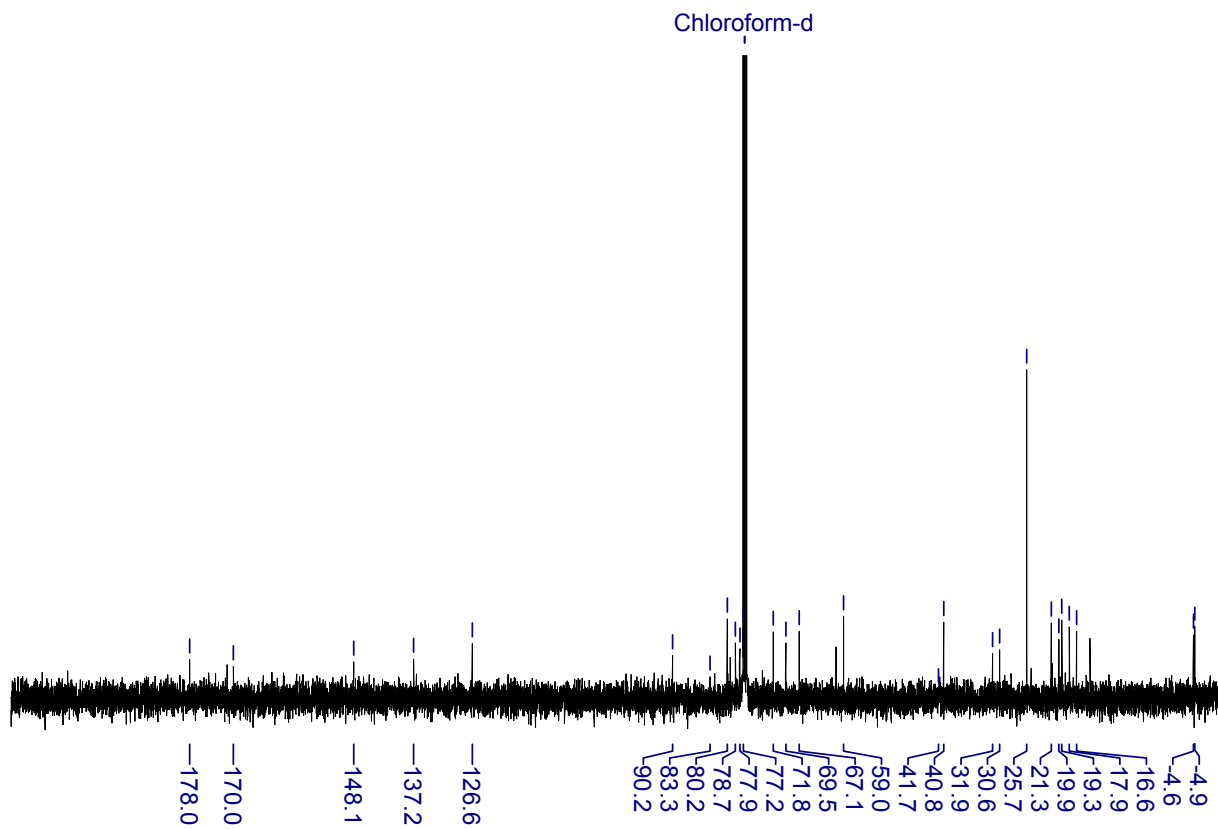
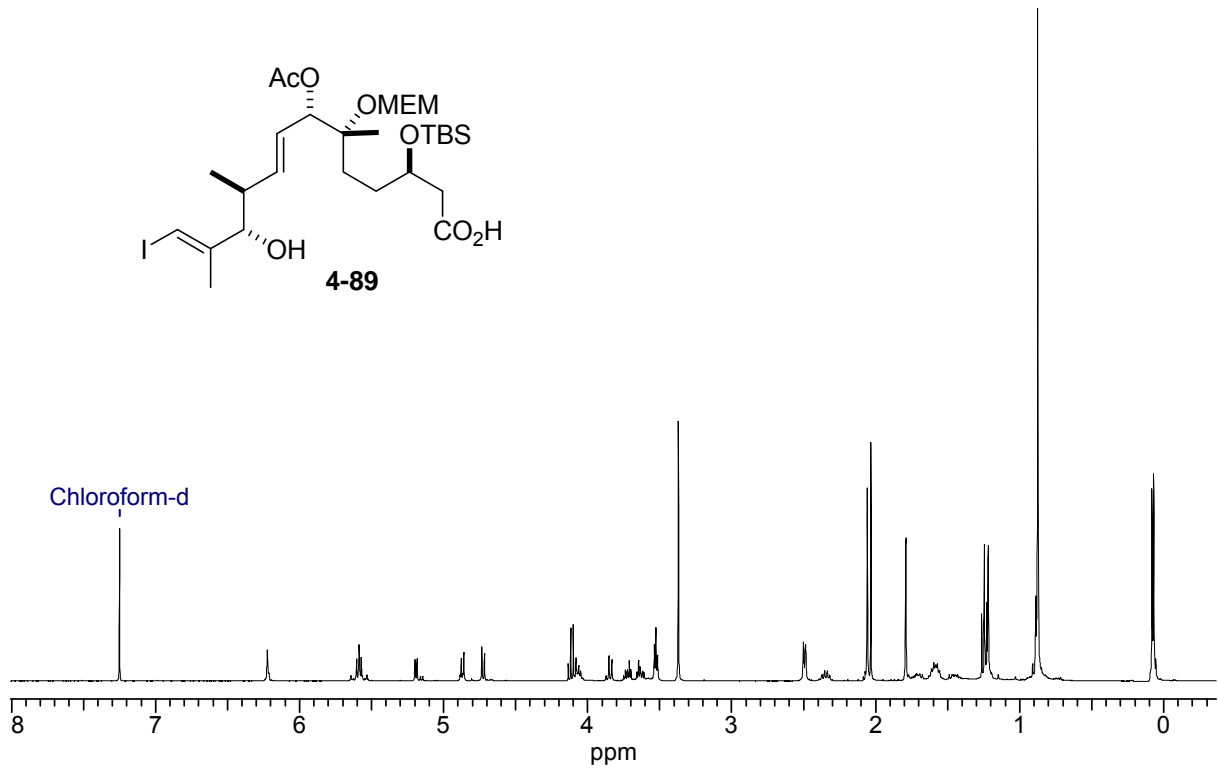
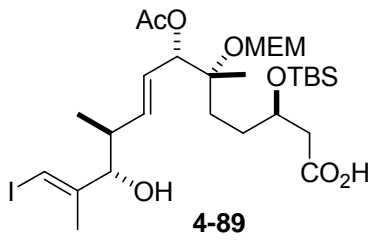












## 8. Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> (a) [www.gekid.de](http://www.gekid.de) (b) [www.rki.de](http://www.rki.de)

<sup>2</sup> [www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de)

<sup>3</sup> [www.bmbf.de](http://www.bmbf.de)

<sup>4</sup> [www.evotec.com](http://www.evotec.com)

<sup>5</sup> M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. McPhail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888–3890.

<sup>6</sup> (a) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327. (b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 15–44. (c) J. Rohr, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2284–2289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2190–2195.

<sup>7</sup> (a) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671–1673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567–1569. (b) A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 523–524.

<sup>8</sup> P. Warnecke, S. Seeber, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1968**, *71*, 361–367.

<sup>9</sup> Review: Y. Pommier, P. Pourquier, Y. Fan, D. Strumberg, *Biochim. Biophys. Acta, Gene Struct. Expression* **1998**, *1400*, 83–106.

<sup>10</sup> (a) P. B. Schiff, S. B. Horwitz *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1980**, *77*, 1561–1565. (b) I. Arnal, R. H. Wade, *Curr. Biol.* **1995**, *5*, 900–908.

<sup>11</sup> I. S. Johnson, J. G. Armstrong, M. Gorman, J. P. Burnett, *Cancer Res.* **1963**, *23*, 1390–1427.

<sup>12</sup> M. A. Jordan, D. Thrower, L. Wilson, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 2212–2222.

<sup>13</sup> N. Ferrara, K. J. Hillan, H.-P. Gerber, W. Novotny, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 391–400.

<sup>14</sup> (a) T. Sakai, T. Sameshima, M. Matsufuji, N. Kawamura, K. Dobashi, Y. Mizui, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 173–179. (b) T. Sakai, N. Asai, A. Okuda, N. Kawamura, Y. Mizui, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 180–187. (c) Y. Mizui, T. Sakai, M. Iwata, T. Uenaka, K. Okamoto, H. Shimizu, T. Yamori, K. Yoshimatsu, M. Asada, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 188–196.

<sup>15</sup> R. S. Kerbel, *Carcinogenesis* **2000**, *21*, 505–515.

<sup>16</sup> (a) J. Folkman, M. Klagsbrun, *Science* **1987**, *235*, 442–447. (b) Review: G. Bergers, L. E. Benjamin, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 401–410. (c) A. Saaristo, T. Karpanen, K. Alitalo, *Oncogene* **2000**, *19*, 6122–6129.

<sup>17</sup> (a) M. Papetti, I. M. Herman, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2002**, *282*, C947–C970. (b) V. Brower, *Nat. Biotechnol.* **1999**, *17*, 963–968.

- <sup>18</sup> (a) G. L. Semenza, *J. Lab. Clin. Med.* **1998**, *131*, 207–214. (b) J. Marx, *Science* **2004**, *303*, 1454–1456.
- <sup>19</sup> Mit Erlaubnis abgebildet aus H. T. Cohen, F. J. McGovern, *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 2477–2490, Copyright Massachusetts Medical Society.
- <sup>20</sup> (a) K. Tanimoto, Y. Makino, T. Pereira, L. Poellinger, *EMBO J* **2000**, *19*, 4298–4309. (b) T. Kamura, S. Sato, K. Iwai, M. Czyzyk-Krzeska, R. C. Conaway, J. W. Conaway, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 10430–10435.
- <sup>21</sup> A. M. Byrne, D. J. Bouchier-Hayes, J. H. Harmey, *J. Cell. Mol. Med.* **2005**, *9*, 777–794.
- <sup>22</sup> N. Asai, Y. Kotake, J. Niiijima, Y. Fukuda, T. Uehara, T. Sakai, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 364–369.
- <sup>23</sup> E. G. Folco, K. E. Coil, R. Reed, *Gene. Dev.* **2011**, *25*, 440–444.
- <sup>24</sup> F. A. L. M. Eskens, F. J. Ramos, H. Burger, J. P. O'Brien, A. Piera, M. J. A. de Jonge, Y. Mizui, E. A. C. Wiemer, M. J. Carreras, J. Baselga, J. Tabernero, *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 6296–6304.
- <sup>25</sup> (a) Y. Kotake, K. Sagane, T. Owa, Y. Mimori-Kiyosue, H. Shimizu, M. Uesugi, Y. Ishihama, M. Iwata, Y. Mizui, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 570–575. (b) A. Yokoi, Y. Kotake, K. Takahashi, T. Kadowaki, Y. Matsumoto, Y. Minoshima, N. H. Sugi, K. Sagane, M. Hamaguchi, M. Iwata, Y. Mizui, *FEBS Journal* **2011**, *278*, 4870–4880.
- <sup>26</sup> T. R. Webb, A. S. Joyner, P. M. Potter, *Drug Discov. Today* **2013**, *18*, 43–49.
- <sup>27</sup> M. Seki-Asano, T. Okazaki, M. Yamagishi, N. Sakai, Y. Takayama, K. Hanada, S. Morimoto, A. Takatsuki, K. Mizoue, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1994**, *47*, 1395–1401.
- <sup>28</sup> (a) H. Nakajima, B. Sato, T. Fujita, S. Takase, H. Terano, M. Okuhara, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1196–1203. (b) H. Nakajima, Y. Hori, H. Terano, M. Okuhara, T. Manda, S. Matsumoto, K. Shimomura, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1204–1211.
- <sup>29</sup> D. Kaida, H. Motoyoshi, E. Tashiro, T. Nojima, M. Hagiwara, K. Ishigami, H. Watanabe, T. Kitahara, T. Yoshida, H. Nakajima, T. Tani, S. Horinouchi, M. Yoshida, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 576–583.
- <sup>30</sup> X. Liu, S. Biswas, M. G. Berg, C. M. Antapli, F. Xie, Q. Wang, M.-C. Tang, G.-L. Tang, L. Zhang, G. Dreyfuss, Y.-Q. Cheng, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 685–693.
- <sup>31</sup> (a) B. G. Isaac, S. W. Ayer, R. C. Elliott, R. J. Stonard, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7220–7226. (b) M. Miller-Wideman, N. Makkar, M. Tran, B. Isaac, N. Biest, R. Stonard, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 914–921.
- <sup>32</sup> (a) Y. Sakai, T. Yoshida, K. Ochiai, Y. Uosaki, Y. Saitoh, F. Tanaka, T. Akiyama, S. Akinaga, T. Mizukami, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 855–862. (b) T. Sakai, T. Tsujita, T. Akiyama, T. Yoshida, T. Mizukami, S. Akinaga, S. Horinouchi, M. Yoshida, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 863–872.

- <sup>33</sup> M. Hasegawa, T. Miura, K. Kuzuya, A. Inoue, S. Won Ki, S. Horinouchi, T. Yoshida, T. Kunoh, K. Koseki, K. Mino, R. Sasaki, M. Yoshida, T. Mizukami, *ACS Chem. Biol.* **2010**, *6*, 229–233.
- <sup>34</sup> J. Sperling, M. Azubel, R. Sperling, *Structure* **2008**, *16*, 1605–1615.
- <sup>35</sup> R. J. van Alphen, E. A. C. Wiemer, H. Burger, F. A. L. M. Eskens, *Br. J. Cancer* **2008**, *100*, 228–232.
- <sup>36</sup> M. M. Golas, B. Sander, C. L. Will, R. Lührmann, H. Stark, *Science* **2003**, *300*, 980–984.
- <sup>37</sup> R. M. Kanada, D. Itoh, M. Nagai, J. Niijima, N. Asai, Y. Mizui, S. Abe, Y. Kotake, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4428–4433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4350–4355.
- <sup>38</sup> S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- <sup>39</sup> J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- <sup>40</sup> (a) S.-i. Fukuzawa, M. Tatsuzawa, K. Hirano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6899–6900. (b) S.-i. Fukuzawa, H. Matsuzawa, S.-i. Yoshimitsu, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1702–1706.
- <sup>41</sup> D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- <sup>42</sup> I. Paterson, *Synthesis* **1998**, 639–652.
- <sup>43</sup> P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocięński, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26–28.
- <sup>44</sup> (a) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83–91. (b) P. C. M. Chan, J. M. Chong, K. Kousha, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2703–2714. (c) D. E. Cane, W. Tan, W. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 527–535.
- <sup>45</sup> O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1–28.
- <sup>46</sup> H. S. Schultz, H. B. Freyermuth, S. R. Buc, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1140–1140.
- <sup>47</sup> (a) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235. (b) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2328–2329.
- <sup>48</sup> P. R. Skaanderup, T. Jensen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2821–2824.
- <sup>49</sup> N. Prilezhaev, *Ber.* **1909**, *42*, 4811–4815.
- <sup>50</sup> J. Germain, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5269–5278.
- <sup>51</sup> Á. González, J. Aiguadé, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8949–8952.
- <sup>52</sup> E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- <sup>53</sup> J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- <sup>54</sup> A. L. Mandel, B. D. Jones, J. J. La Clair, M. D. Burkart, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5159–5164.
- <sup>55</sup> M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894–902.
- <sup>56</sup> (a) K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410. (b) T. Okazoe, K. Takai, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951–953.

- <sup>57</sup> J. D. White, P. R. Blakemore, N. J. Green, E. B. Hauser, M. A. Holoboski, L. E. Keown, C. S. Nylund Kolz, B. W. Phillips, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7750–7760.
- <sup>58</sup> H. C. Brown, U. S. Racherla, Y. Liao, V. V. Khanna, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6608–6614.
- <sup>59</sup> A. K. Ghosh, D. D. Anderson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4730–4733.
- <sup>60</sup> (a) H. Brown, K. Bhat *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919–5923. (b) H. Brown, K. Bhat, *J. Org. Chem.* **1986**, *108*, 293–294.
- <sup>61</sup> M. Yotagai, T., Ohnuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, *6*, 1826–1828.
- <sup>62</sup> V. P. Kumar, S. Chandrasekhar, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3610–3613.
- <sup>63</sup> (a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553. (b) A. Gille, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.
- <sup>64</sup> R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868–2877. (b) R. Noyori, I. Kurimoto, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4322–4323.
- <sup>65</sup> I. C. González, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9099–9108.
- <sup>66</sup> S. M. Viti, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4541–4544.
- <sup>67</sup> (a) K. N. Fleming, R. E. Taylor, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1760–1762; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1728–1730. (b) A. B. Smith, C. M. Adams, S. A. Lodise Barbosa, A. P. Degnan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 350–351.
- <sup>68</sup> E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.
- <sup>69</sup> R. Villa, A. L. Mandel, B. D. Jones, J. J. La Clair, M. D. Burkart, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5396–5399.
- <sup>70</sup> (a) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382. (b) O. Mitsunobu, O. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3427–3430.
- <sup>71</sup> Review: K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651.
- <sup>72</sup> M. Wada, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1279–1282.
- <sup>73</sup> M. L. Edwards, D. M. Stemerick, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3417–3420.
- <sup>74</sup> (a) A. B. Smith, III, I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102–11113. (b) X. Liao, Y. Wu, J. K. De Brabander, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1686–1690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1648–1652. (c) A. B. Hughes, M. M. Sleebs, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3079–3088. (d) P. Walleser, R. Brückner, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1294–1297.
- <sup>75</sup> P. J. Harvey, M. von Itzstein, I. D. Jenkins, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3933–3942.
- <sup>76</sup> (a) C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1751–1753. (b) C. Ahn, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1754–1759.
- <sup>77</sup> (a) J. McNulty, A. Capretta, V. Laritchev, J. Dyck, A. J. Robertson, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1597–1600. (b) J. McNulty, A. Capretta, V. Laritchev, J. Dyck, A. J. Robertson, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4185–4188; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4051–4054.
- <sup>78</sup> B. K. Shull, T. Sakai, J. B. Nichols, M. Koreeda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8294–8303.

- <sup>79</sup> A. B. Charette, B. Cote, S. Monroc, S. Prescott, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6888–6894.
- <sup>80</sup> V. Farina, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6645–6648.
- <sup>81</sup> H. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 417–425.
- <sup>82</sup> S. F. Martin, J. A. Dodge, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017–3020.
- <sup>83</sup> J. A. Dodge, J. I. Trujillo, M. Presnell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 234–236.
- <sup>84</sup> S. Itô, T. Tsunoda, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1053–1057.
- <sup>85</sup> T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639–1642.
- <sup>86</sup> T. Tsunoda, M. Nagaku, C. Nagino, Y. Kawamura, F. Ozaki, H. Hioki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2531–2534.
- <sup>87</sup> T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamamiya, *Chem. Lett.* **1994**, 539–542.
- <sup>88</sup> T. Tsunoda, Y. Yamamiya, Y. Kawamura, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2529–2530.
- <sup>89</sup> M. Kiankarimi, R. Lowe, J. R. McCarthy, J. P. Whitten, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4497–4500.
- <sup>90</sup> M. E. Lanning, S. Fletcher, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4624–4628.
- <sup>91</sup> M. K. W. Choi, H. S. He, P. H. Toy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9831–9834.
- <sup>92</sup> A. M. Harned, H. S. He, P. H. Toy, D. L. Flynn, P. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 52–53.
- <sup>93</sup> (a) S. Dandapani, D. P. Curran, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3855–3864; (b) A. P. Dobbs, C. McGregor-Johnson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2807–2810. (c) S. Dandapani, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8751–8757.
- <sup>94</sup> S. Dandapani, J. J. Newsome, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6653–6656.
- <sup>95</sup> J.-C. Poupon, A. A. Boezio, A. B. Charette, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1443–1448; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1415–1420.
- <sup>96</sup> T. Y. S. But, P. H. Toy, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9636–9637.
- <sup>97</sup> D. Hirose, T. Taniguchi, H. Ishibashi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4711–4715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4613–4617.
- <sup>98</sup> (a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63. (b) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505. (c) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- <sup>99</sup> (a) Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391–2393. (b) Y. Nagao, W. M. Dai, M. Ochiai, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211–5217. (c) D. Delaunay, L. Toupet, M. L. Corre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604–6607.
- <sup>100</sup> E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- <sup>101</sup> P. Grieco, Y. Masaki, D. Boxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1597–1599.

- <sup>102</sup> D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156. (b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- <sup>103</sup> (a) D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100–6101. (b) D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220–7229.
- <sup>104</sup> R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 47–65.
- <sup>105</sup> A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586–2587.
- <sup>106</sup> M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- <sup>107</sup> (a) I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 1993, 774–776. (b) I. Paterson, K.-S. Yeung, C. Watson, R. A. Ward, P. A. Wallace, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11935–11954.
- <sup>108</sup> (a) C. A. Ibarra, S. Arias, M. J. Fernandez, J. V. Sinisterra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 503–508. (b) I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 1993, 774–776. (c) A. T. Radosevich, V. S. Chan, H. W. Shih, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3815–3818; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3755–3758.
- <sup>109</sup> Y. Nagao, S. Yamada, T. Kumagai, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 1418–1419.
- <sup>110</sup> M. T. Crimmins, A.-M. R. Dechert, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1635–1638.
- <sup>111</sup> D. Delaunay, L. Toupet, M. L. Corre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604–6607.
- <sup>112</sup> E. Gálvez, P. Romea, F. Urpí, *Org. Synth.* **2009**, *86*, 70–77.
- <sup>113</sup> M. B. Hodge, H. F. Olivo, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9397–9403.
- <sup>114</sup> M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489–2498.
- <sup>115</sup> M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5031–5034.
- <sup>116</sup> (a) M. Braun, S. Gräf, S. Herzog, *Org. Synth.* **1995**, *72*, 32–35; *Coll. Vol. 9*, 507–510. (b) J. Macor, A. J. Sampognaro, P. R. Verhoest, R. A. Mack, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 45–47; *Coll. Vol. 10*, 464–466.
- <sup>117</sup> C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258–3260.
- <sup>118</sup> (a) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 1–13. (b) C. Herb, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129–8135.
- <sup>119</sup> C. Zhu, X. Shen, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5352–5353.
- <sup>120</sup> (a) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166–168. (b) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1977–1979.
- <sup>121</sup> T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R. W. Stevens, T. Haga, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1381–1390.
- <sup>122</sup> C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1131–1134.
- <sup>123</sup> D. G. Brown, E. J. Velthuisen, J. R. Commerford, R. G. Brisbois, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540–2541.
- <sup>124</sup> K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1402–1406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382.

- <sup>125</sup> (a) A. Oku, M. Kinugasa, T. Kamada, *Chem. Lett.* **1993**, 165–168. (b) S. Imuta, H. Tanimoto, M. K. Momose, N. Chida, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6926–6944.
- <sup>126</sup> (a) B. M. Trost, J. D. Chisholm, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3743–3745. (b) Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *Synlett* **1993**, 1993, 273–274.
- <sup>127</sup> (a) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822–1830. (b) I. Shiina, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1587–1599. (c) I. Shiina, M. Hashizume, Y.-s. Yamai, H. Oshiumi, T. Shimazaki, Y.-j. Takasuna, R. Ibuka, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6601–6608 (d) I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535–7539.
- <sup>128</sup> A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.
- <sup>129</sup> T. Kusumi, T. Ooi, Y. Ohkubo, T. Yabuuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 965–980.
- <sup>130</sup> (a) J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376–12377. (b) A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873–2875.
- <sup>131</sup> (a) M. J. McKennon, A. I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571. (b) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77–81; *Org. Synth.* **1993**, *Coll. Vol. 8*, 528–531. (c) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83–87; *Org. Synth.* **1993**, *Coll. Vol. 8*, 339–343.
- <sup>132</sup> J.-A. Funel, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4555–4558.
- <sup>133</sup> Review: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
- <sup>134</sup> (a) M. M. Midland, D. C. McDowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867–869. (b) M. M. Midland, A. Tramontano, A. Kazubski, R. S. Graham, D. J. S. Tsai, D. B. Cardin, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371–1380. (c) M. M. Midland, R. S. Graham, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 57–61.
- <sup>135</sup> K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739.
- <sup>136</sup> (a) S. Terashima, N. Tanno, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 1026–1027. (b) S. Terashima, N. Tanno, K. Koga, *Chem. Lett.* **1980**, 981–984. (c) N. Tanno, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 837–851.
- <sup>137</sup> (a) H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450. (b) H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth.* **1966**, *46*, 89–91; *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 880–882.
- <sup>138</sup> D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- <sup>139</sup> (a) M. Lorenz, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2905–2907. (b) A. Lauchenauer, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1514–1523.
- <sup>140</sup> N. Kishali, M. F. Polat, R. Altundas, Y. Kara, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 67–72.
- <sup>141</sup> (a) M. J. Fuchter, J.-N. I. Levy, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4919–4922. (b) I. Paterson, T. Paquet, S. M. Dalby, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4398–4401.

- <sup>142</sup> (a) R. G. Carter, D. J. Weldon, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3913–3916. (b) P. Radha Krishna, K. Anitha, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4546–4549. (c) E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera Torres, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, A. Haidour, J. M. Ramos López, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3755–3759. (d) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7451–7454. (e) S. Irifune, T. Kibayashi, Y. Ishii, M. Ogawa, *Synthesis* **1988**, *5*, 366–369. (f) T. Kanai, S. Irifune, Y. Ishii, M. Ogawa, *Synthesis* **1989**, *1989*, 283–286.
- <sup>143</sup> H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528–1532.
- <sup>144</sup> (a) W. D. Paquette, R. E. Taylor, *Org. Lett.* **2003**, *6*, 103–106. (b) W. G. Young, F. F. Caserio, D. D. Brandon, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6163–6168.
- <sup>145</sup> (a) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, *1996*, 521–522. (b) S. Ohira, *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 561–564.
- <sup>146</sup> J. S. Baum, D. A. Shook, H. M. L. Davies, H. D. Smith, *Synth. Comm.* **1987**, *17*, 1709–1716.
- <sup>147</sup> A. B. Smith, E. F. Mesaros, E. A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5292–5299.
- <sup>148</sup> (a) D. Seyferth, R. S. Marmor, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2493–2496. (b) D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379–1386. (c) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997–4998. (d) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837–1845.
- <sup>149</sup> C. Schnaars, T. Hansen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2794–2797.
- <sup>150</sup> Y. Tu, M. Frohn, Z-X. Wang, Y. Shi, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 1–8; *Org. Synth.* **2009**, *Coll. Vol. 11*, 177–182.
- <sup>151</sup> Reviews (a) O. A. Wong, Y. Shi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958–3987. (b) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488–496.
- <sup>152</sup> <http://franklin.chm.colostate.edu/shi/>
- <sup>153</sup> (a) M. P. Doyle, C. C. McOsker, N. Ball, C. T. West, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1922–1928. (b) D. J. Parks, J. M. Blackwell, W. E. Piers, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3090–3098.
- <sup>154</sup> Y. Huang, Y. Wu, *Chinese Journal of Chemistry* **2011**, *29*, 1185–1191.
- <sup>155</sup> J. S. Crossman, M. V. Perkins, *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 117–124.
- <sup>156</sup> W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2167–2772.
- <sup>157</sup> A. D. Fotiadou, A. L. Zografos, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4592–4595.